

および摂餌量減少が認められ、その結果、試験期間中ラットの体重は統計学的有意に低値となった。4%本色素混餌投与群の甲状腺／副甲状腺の絶対重量および相対重量(臓器重量／体重の相対比)は、21、30、60日目に高値となった。4%本色素混餌投与群ラットの脳下垂体の絶対重量および相対重量(臓器／脳重量比)は、7日目において対照値に比して低値となった。0.03%群では、甲状腺／副甲状腺の絶対重量および相対重量は21日目および30日目に対照値に比して高値となったが、7日目および60日目では対照値と同様であった。このように、低用量では一貫して用量に依存する絶対的および相対的な臓器重量変化は認められなかった。肉眼による甲状腺、脳下垂体および脳の剖検では、投与に関連する変化は認められなかった¹⁾ (Kelly & Daly, 1989)。

7.1.4 ラット 60日間反復投与毒性試験(甲状腺毒性)

0.03%および0.06%群では、60日間の投与期間において血清TSH、 T_4 、 T_3 、 rT_3 濃度に有意な変化は認められなかった。4.0%群のTSH濃度は、21、30、60日目に対照値に比して有意に高くなった。7日後に認められた41%の増加は対照値と比較して統計学的に有意ではなかった。血清TSH濃度は21、30、60日目に0.03%群の値よりも高く、30日目に0.06%群よりも高かった。4.0%群では、血清 T_4 濃度は投与期間中において対照値よりもわずかに高かった。しかし、この増加は30日目のみ統計学的に有意であった。4.0%群ラットの血清 T_3 濃度は、全測定点において対照群値に比して有意に低かった。全測定点において、対照群または0.03%群および0.06%群のラットと比較して、4.0%群ラットの血清 rT_3 濃度は顕著に高かった¹⁾ (Braverman & DeVito, 1989)。

7.1.5 ラット 27週間反復投与毒性試験(甲状腺毒性)

Primate Research Instituteの27週間毒性試験(「長期試験」の Couch *et al.*, 1983の試験を参照)で得られた甲状腺を電子顕微鏡による超微形態的検査に供した。報告によると、本色素を投与したラットでは、合成および分泌小器官(粗い小胞体、ゴルジ体、および長い微小絨毛)の発達に伴う濾胞細胞肥大が認められた。これらの変化は、血清 T_4 濃度上昇に伴い、濾胞細胞が軽度～中等度の刺激を受けていることを示すと解釈された。本色素を投与したラットのリソゾーム構造は、対照群と比較して大型、不規則な形状で、電子密度が高く、コロイド小滴の境界膜と密着あるいは癒着しているようであり、その過程は甲状腺ホルモン分泌と関連があるとされた。甲状腺刺激、および濾胞細胞におけるコロイド小滴とリソゾームの蓄積の程度は、市販本色素を投与した雌ラットよりも雄ラットの方が大きいと報告された。長期甲状腺刺激の超微形態的所見は、ヨウ素を添加した精製本色素を投与したラットと比較して、市販本色素を投与したラットの方が大きいと考えられた²⁾ (Capen, *sine data a*)。

7.1.6 ラット 7ヶ月間反復投与毒性試験(甲状腺毒性)

甲状腺機能に関する7ヶ月間試験において本色素を0、0.25、0.5または4.0%で混餌投与したラットの甲状腺を、電子顕微鏡検査に供した。報告によると、本色素を混餌投与したラットの甲状腺濾胞細胞には、合成・分泌作用による用量依存的な刺激があることを示す超

微形態的特徴がみられた。その特徴は、4%本色素混餌投与群のラットで最も顕著であり、分泌小器官の発達に伴う濾胞細胞の肥大として認められた。このような特徴は、長期のTSH刺激に対する反応と概ね一致すると考えられた。超微形態的变化は、最終月の T_3 投与によって逆転した。投与ラットの濾胞細胞で認められた多数のリソゾーム様構造物の用量依存的な蓄積は、TSH刺激のみへの予想された反応ではないと考えられた。報告では、本色素0.25および0.5%混餌投与群のラットにも、濾胞細胞刺激およびリソゾーム様構造物蓄積に、顕著さは劣るが同様の変化が認められた²⁾ (Capen, *sine data* b)。

8 ヒトにおける知見

8.1 ヒト 3週間摂取試験

ヒト被験者5人(21~35歳の男性4人および女性1人)は、本色素含有の食事を3週間摂取した。含有量を5、10、25 mg/日と毎週増量させた。本色素用量を毎週増量するに従って、総血清中ヨウ素およびタンパク結合ヨウ素(PBI)は緩慢かつわずかに増加した。試験の3週間において、血清 T_4 、 T_3 、TSH、エリスロシン、尿中ヨウ素、エリスロシン排泄量、および T_3 レジン摂取量に関するその他の試験結果に、変化はみられなかった。投与期間中にみられた血清中PBIおよび総血清中ヨウ素の増加は、エリスロシンとして摂取されたヨウ素の一部が消化管から吸収されることを示している。血清TSH、 T_4 、 T_3 濃度に変化がなかったことから、5、10、25 mg/日と毎週増量する3週間の本色素投与期間中、甲状腺機能および甲状腺制御機序は本色素による影響を受けなかったと考えられた²⁾ (Ingbar *et al.*, 1983)。

8.2 ヒト 体内動態試験

ヒト被験者に ^{131}I 標識本色素75~80 mgをミルクセイキまたはレモネードに混合して1回投与した。甲状腺による ^{131}I 取り込みを防ぐために被験者は毎日ヨウ化カリウムの飽和水溶液5滴を摂取した。全身の放射能を計測し、すべての便および尿の放射活性を調べた。毎日採血した血液試料についても総血清 ^{131}I および T_4 と T_3 を測定した。

被験者4人において便排泄された ^{131}I はほぼ100%になった。被験者2人で達成された回収率は低かった(80%および90%)が、全身放射能計測値、尿中 ^{131}I 、または血清中 ^{131}I に未回収の放射活性が認められなかったことから、これはおそらく回収が不完全であったためであると考えられた。いずれの被験者でも、48時間における標識含有尿排泄は投与量の0.38%を超えず、48時間後の尿の放射能計測値は背景値と同様であった。全身放射能計測値から、 ^{131}I 標識本色素は急速かつほぼ完全に消失し、7日後の残留量は投与量の1%未満であることが示された。わずかな残留活性は投与7~14日後に急激に低下し、その半減期は平均 8.4 ± 2.1 日であった。この緩慢な減少相をゼロ時間に挿入したところ、初期の身体残留量は投与量の $1.2 \pm 0.4\%$ と算出された。わずかな量の ^{131}I が血清中に認められたが、血清1L中で用量の0.013%を超えない量であった。いずれの試験でも、本色素摂取後に血清 T_4 および T_3 濃度は有意に変化しなかった。

以上の試験から、摂取した本色素のうちほんの一部がヒト消化管から吸収され、試験した

単回経口投与の用量において、本色素は甲状腺ホルモン濃度に影響を与えないことが示された²⁾ (Ingbar *et al.*, 1984b)。

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.28 Erythrosine 1991 (accessed ; Sep. 2004,
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v28je12.htm>)
- 2) WHO Food Additive Series No.21 Erythrosine 1986 (accessed ; Sep. 2004,
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je07.htm>)
- 3) WHO Food Additive Series No.6 Erythrosine 1974 (accessed ; Sep. 2004,
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v06je19.htm>)
- 4) 第7版食品添加物公定書解説書

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Erythrosine)

和名: 食用赤色 102 号

英名: Food Red No.102

No.: 485

コード: 102388

CAS 登録番号: 2611-82-7

別名: ニューコクシン、2-ヒドロキシアゾナフタレン-4',6,8-トリスルホン酸三ナトリウム

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添(7) 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP

最大使用量:

経口投与 微量

JECFA の評価 : (FAS 18, (1983))

毒性作用を示さない用量

マウス: 0.25% (2500 ppm) 混餌 (375 mg/kg 体重に相当)¹⁾

ヒトの 1 日摂取許容量 (ADI) 暫定値の推定値

0~0.4 mg/kg 体重¹⁾

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	>8,000 mg/kg ^{1,2)} (Gaunt <i>et al.</i> , 1967)
	腹腔内	1,750 mg/kg ¹⁾ (Gaunt <i>et al.</i> , 1967)
ラット	経口	>8,000 mg/kg ^{1,2)} (Gaunt <i>et al.</i> , 1967)
	腹腔内	約 2,000 mg/kg(雄) ¹⁾ (DFG, 1957)
	腹腔内	600 mg/kg(雄) ^{1,2)} (Gaunt <i>et al.</i> , 1967)
	腹腔内	2,600 mg/kg(雌) ^{1,2)} (Gaunt <i>et al.</i> , 1967)
	静脈内	約 1,000 mg/kg ¹⁾ (DFG, 1957)

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 マウス 82 週間反復投与毒性試験

マウス (Ash-CS1 系) 雌雄各 30 匹の群に対して、本色素を 0.01、0.05、0.25、1.25% で 82 週間混餌投与し、マウス雌雄各 60 匹の群を対照群とした。本色素は消化管内で黄色代謝物に変換された。本色素を混餌投与しても、死亡率、体重増加、臓器重量、あるいは腫瘍発

生率に有害な影響は認められなかった。試験の最初の 6 ヶ月間に、本色素 0.25%、1.25% 投与群に軽度貧血が認められた。1.25% 投与群の肝臓で泡状の細網内皮細胞発現率が上昇し、1.25% および 0.25% 投与群で糸球体腎症の発生率が上昇した。本試験は、マウスにおける最高 1.25% までの混餌投与において、本色素に発がん性は認められないことを示している。無作用量 (no-untoward-effect level) は 0.05% であった¹⁾ (Mason *et al.*, 1974)。

2.2 ラット

2.2.1 ラット 9 週間反復投与毒性試験／生殖試験／癌原性試験

Wistar ラット各雌雄 66 匹から成る群に、本色素を 50、500、1250 mg/kg/日となるように 9 週間混餌投与した。雌雄 114 匹には基礎飼料を投与し、対照群とした。各雌は同投与群の雄 1 匹と 13 日間つがいにし、投与は妊娠期間中および児の哺育中にも継続した。1 群の同腹児につき雌雄各 1 匹の児を選択し、雌雄各 54 匹の投与群、雌雄各 96 匹の対照群を構成した。児への投与量を親動物と同じにするため、このような選択を行い、投与は生存動物が約 20% になるまで継続した。この結果、雄の最長投与期間は 114 週間、雌の最長投与期間は 118 週間となった。本色素のため、全投与動物の毛はピンク色に着色したが、この所見を除くと、受精率および哺育などの親動物の観察所見に、投与と関連するものは認められなかった。

生涯にわたって 50、500、1250 mg/kg/日の本色素を投与した児の生存率に、差は認められなかった。1250 mg/kg 群の雌雄にわずかな体重増加抑制が認められたが、それは摂餌量の減少によるものではなかった。500 または 1250 mg/kg/日群では、軟便および形状を成さない糞便がみられたが、これは盲腸壁重量とその内容物の増加および糞便の水分消失と関連すると考えられる。このような水分消失は同群動物の摂水量を増加させていると判断された。3、6、12、18、24 ヶ月後および試験終了時の血液学的検査において、投与と関連すると考えられる変化は認められず、3、6、12、18、24 ヶ月後に行われた腎濃度検査または細胞排泄量と尿 pH 測定においても、投与による有害な影響を示すと考えられる変化はみられなかった。18 および 24 ヶ月後に 1250 mg/kg/日群の雌で、尿中蛋白濃度の高い個体が対照群に比して多くなった。

最低用量および最高用量群の雄において、用量とは無関係に腎臓重量の増加(各々、+123% および +128%) がみられたが、同様の結果は雌では認められず、また、このような重量増加と関連する組織学的所見も認められなかった。精巣重量は高用量の 2 群で高値となった(各々、+114% および +133%)。盲腸重量と腎臓重量が増加したことを除き、残りの臓器重量は本色素の影響を受けなかった。病理組織学的試験、および試験終了時に屠殺した動物の血清および血漿の分析のいずれにおいても、対照群と投与群に投与と関連すると考えられる差は認められなかった。腫瘍の種類および発生率は、本系統ラットにおいて予想される範囲の値であり、各所見を認める動物の数、および良性および悪性腫瘍を認める動物の総数に、用量と関連する増加はみられなかった。ラットにおいては、生存期間の大

半で 1250 mg/kg/日の本色素を混餌投与しても、発がん性を示さないと結論付けられた。無作用量(no-untoward-effect level)は 500 mg/kg/日であった¹⁾ (Stevenson *et al.*, 1981)。

2.2.2 ラット 90 日間反復投与毒性試験

ラット雌雄各 16 匹から成る群に本色素を 0、0.5、1、2%で 90 日間混餌投与した。2%投与群雌でトランスアミナーゼ値、赤血球数、ヘモグロビン濃度がわずかに上昇したことを除き、外観、行動、発育、摂餌量、血液学的指標、血清 GPT および GOT 値に有害な影響は認められなかった。腎機能試験結果および臓器重量は正常であった。肉眼的な病理学的検査および病理組織学的検査では、試験群間に差は認められなかった^{1,2)} (Gaunt *et al.*, 1967)。

2.2.3 ラット 417 日間反復投与毒性試験

ラット 10 匹に本色素を 0.2%で 417 日間混餌投与した。総摂取量は 11 g/匹となった。観察は 1011 日間行った。ラット 1 匹が死亡した。腫瘍は認められなかった(DFG, 1957)。同様の試験において、1%の本色素水溶液として、ラット 11 匹に飲水投与した。216 日間の投与期間で 1 日の摂取量は 1 g/kg となった。総摂取量は 52 g/匹となった。791 日間動物を観察した。ラット 1 匹は肝臓に肉腫を発現し、他の 2 匹は死亡した¹⁾ (DFG, 1957)。

2.2.4 ラット 64 週間反復投与毒性試験

ラット雌雄各 10 匹から成る 4 群に本色素を 0、0.03、0.3、3%で 64 週間混餌投与した。死亡率に影響は認められなかった。試験期間中を通して、最高用量群の雌の摂餌量が対照群に比して低値となり、16 週目と 64 週目の体重は有意に低くなった。雌では、心臓、肝臓、腎臓の相対重量が増加した。組織学的検査、およびヘモグロビン値に対する影響は認められなかった^{1,2)} (Allmark *et al.*, 1957)。

2.3 ブタ

2.3.1 ブタ 3ヶ月間反復投与毒性試験

大型の白ブタ雌雄各 3 匹から成る 4 群に対して、0(対照群)、100、300、900 mg/kg 体重の本色素を 3ヶ月間混餌投与した。最高用量群の雌 1 匹が 23 日目に死亡したが、死亡の原因は腸感染症であった。発育、尿および血清成分、臓器重量、あるいは病理組織学的検査所見について、投与群と対照群に差は認められなかった。6 週目に、900 mg/kg/日投与群雄の赤血球数がわずかに減少した^{1,2)} (Gaunt *et al.*, 1969)。

3 遺伝毒性

3.1 復帰突然変異試験

3.1.1 復帰突然変異試験

本色素を E.coli の培地に 0.5 g/100ml の濃度に添加し培養を行ったが、突然変異を発現する影響を現さなかった²⁾ (Lueck *et al.*, 1960)。

3.1.2 Rec assay

*Escherichia coli*の培地において、本色素 0.5 g/100 mL の変異原性について試験したところ、変異原性は認められなかった¹⁾ (Lück & Rickerl, 1960)。組換え機序によって DNA 修復能を有する(rec+)および有さない(rec-)状態にした *Bacillus subtilis* 突然変異株を用いて、*in vitro*にて本色素の変異原性を試験した。細菌致死率の増加はみられなかった。これは、本色素が DNA と反応しないことを示す¹⁾ (Kada *et al.*, 1972)。ラット胎児の肝細胞を用いて、異なる 11 種の食品着色料の細胞毒性を試験した。本色素は中等度の毒性を示すと評価された¹⁾ (Sako *et al.*, 1980)。

4 癌原性

4.1 マウス

4.1.1 マウス 82 週間反復投与毒性試験

マウス(Ash-CS1 系)雌雄各 30 匹の群に対して、本色素を 0.01、0.05、0.25、1.25%で 82 週間混餌投与し、マウス雌雄各 60 匹の群を対照群とした。本色素は消化管内で黄色代謝物に変換された。本色素を混餌投与しても、死亡率、体重増加、臓器重量、あるいは腫瘍発生率に有害な影響は認められなかった。試験の最初の 6ヶ月間に、本色素 0.25%、1.25%投与群に軽度貧血が認められた。1.25%投与群の肝臓で泡状の細網内皮細胞発現率が上昇し、1.25%および 0.25%投与群で糸球体腎症の発生率が上昇した。本試験は、マウスにおける最高 1.25%までの混餌投与において、本色素に発がん性は認められないことを示している。無作用量(no-untoward-effect level)は 0.05%であった¹⁾ (Mason *et al.*, 1974)。

4.2 ラット

4.2.1 ラット 癌原性試験

ラット 75 匹に本色素を 0.1%で混餌投与した。腫瘍は認められなかった。ラット 10 匹に 0.2%で混餌投与したところ、同様の結果が得られた。混餌投与はラットの生存期間中継続した¹⁾ (DFG, 1957)。

4.2.2 ラット 9 週間反復投与毒性試験／生殖試験／癌原性試験

Wistar ラット各雌雄 66 匹から成る群に、本色素を 50、500、1250 mg/kg/日となるように 9 週間混餌投与した。雌雄 114 匹には基礎飼料を投与し、対照群とした。各雌は同投与群の雄 1 匹と 13 日間つがいにし、投与は妊娠期間中および児の哺育中にも継続した。1 群の同腹児につき雌雄各 1 匹の児を選択し、雌雄各 54 匹の投与群、雌雄各 96 匹の対照群を構成した。児への投与量を親動物と同じにするため、このような選択を行い、投与は生存動物が約 20%になるまで継続した。この結果、雄の最長投与期間は 114 週間、雌の最長投与期間は 118 週間となった。本色素のため、全投与動物の毛はピンク色に着色したが、この所見を除くと、受精率および哺育などの親動物の観察所見に、投与と関連するものは認められなかった。

生涯にわたって 50、500、1250 mg/kg/日の本色素を投与した児の生存率に、差は認めら

れなかった。1250 mg/kg 群の雌雄にわずかな体重増加抑制が認められたが、それは摂餌量の減少によるものではなかった。500 または 1250 mg/kg/日群では、軟便および形状を成さない糞便がみられたが、これは盲腸壁重量とその内容物の増加および糞便の水分消失と関連すると考えられる。このような水分消失は同群動物の摂水量を増加させていると判断された。3、6、12、18、24 ヶ月後および試験終了時の血液学的検査において、投与と関連すると考えられる変化は認められず、3、6、12、18、24 ヶ月後に行われた尿中成分濃度または沈渣と尿 pH 測定においても、投与による有害な影響を示すと考えられる変化はみられなかった。18 および 24 ヶ月後に 1250 mg/kg/日群の雌で、尿中蛋白濃度の高い個体が対照群に比して多くなった。

最低用量(+123%)および最高用量群(+128%)の雄において、用量とは無関係に腎臓重量の増加がみられたが、同様の結果は雌では認められず、また、このような重量増加と関連する組織学的所見も認められなかった。精巣重量は高用量の 2 群で高値となった(+114%および+133%)。盲腸重量と腎臓重量が増加したことを除き、残りの臓器重量は本色素の影響を受けなかった。病理組織学的試験、および試験終了時に屠殺した動物の血清および血漿の分析のいずれにおいても、対照群と投与群に投与と関連すると考えられる差は認められなかった。腫瘍の種類および発生率は、本系統ラットにおいて予想される範囲の値であり、各所見を認める動物の数、および良性および悪性腫瘍を認める動物の総数に、用量と関連する増加はみられなかった。ラットにおいては、生存期間の大半で 1250 mg/kg/日の本色素を混餌投与しても、発がん性を示さないと結論付けられた。無作用量 (no-untoward-effect level) は 500 mg/kg/日であった¹⁾ (Stevenson *et al.*, 1981)。

4.2.3 ラット 216 日間癌原性試験

本色素 1%含有の飲水をラット 11 匹に 216 日間投与し、791 日間観察した。ラット 2 匹が試験期間中に死亡した。そのうち 1 匹の肝臓には肉腫が認められた¹⁾ (DFG, 1957)。

4.2.4 ラット 365 日間癌原性試験

ラット 13 匹に対して、1%の本色素 0.5 mL を週 2 回 365 日にわたって皮下 (s.c.) 投与した。観察を 857 日間続けた。試験中にラット 5 匹が死亡した。腫瘍は認められなかった¹⁾ (DFG, 1957)。

4.2.5 ラット 417 日間癌原性試験

ラット 10 匹に本色素を 0.2%で 417 日間混餌投与した。総摂取量は 11 g/匹となった。観察は 1011 日間行った。ラット 1 匹が死亡した。腫瘍は認められなかった (DFG, 1957)。同様の試験において、1%の本色素水溶液として、ラット 11 匹に飲水投与した。216 日間の投与期間で 1 日の摂取量は 1 g/kg となった。総摂取量は 52 g/匹となった。791 日間動物を観察した。ラット 1 匹は肝臓に肉腫を発現し、他の 2 匹は死亡した¹⁾ (DFG, 1957)。

4.2.6 ラット 20 ヶ月間癌原性試験

Wistar 系ラットの雌雄それぞれ 20 匹からなる群に本色素の 0.04、0.2、1%含有飼料を 20 ヶ月投与したが、成長、飼料並びに水の摂取量、死亡率において検体投与による影響は

なかあった。6ヶ月及び13ヶ月に各群のそれぞれ4及び5匹解剖して諸検査を行ったが、6ヶ月における血液学的検査いずれの群においても異常はなく、血液の生化学的検査では6ヶ月において雌の1%群においてグルコースの有意の減少が見られたが、13ヶ月では雄の1%群に血清たん白のA/G比の有意の増加が認められた以外変化はなかった。器官重量では、6ヶ月で雌雄共1%群で甲状腺重量増加の傾向を示したが、13ヶ月ではいずれの群においても異常を示す器官は認められなかった。腫瘍については、特に検体投与に起因すると考えられる腫瘍発生の増加は認められなかった²⁾ (池田良雄, 1967)。

5 生殖発生毒性

5.1 マウス

5.1.1 マウス 催奇形性試験

NMRI マウス(使用動物数不明)に、妊娠0~7日あるいは妊娠6~18日の期間、本色素7.5、30、100 mg/kg 体重を連日強制経口投与した。妊娠18日に胎児を取り出し、詳細に検査した。着床数、胎児死亡数および胚吸収率、肉眼的奇形、骨格奇形あるいは内部奇形、ならびに胎児の体重から判断される発育遅延に、本色素投与による影響は認められなかった¹⁾ (Larsson, 1975)。

5.2 ラット

5.2.1 ラット 生殖試験

Brantonらは、雌、雄ラット(F0)に本色素を含む飼料を食餌として投与し、0(対照群)、50、500及び1,250 mg/kg/日で60日間投与後、交配させて得たラット雌、雄各群96匹(対照群)及び56匹(投与群)を用いて、離乳後F0と同様、本色素経口投与を行い、慢性毒性を調べた。本色素投与は、118週まで継続した。高濃度投与群で体重増加率の低下が見られたが、摂餌量の減少はみられなかった。また、高濃度投与群の雌において18ヶ月以後、高頻度のたん白尿が観察された。一方、腫瘍発生率は、対照群との間に有意差はなかった。本試験結果により、本色素の無影響量は500 mg/kg/日と判明した²⁾ (Branton, 1987)。

5.2.2 ラット 生殖試験／催奇形性試験

3世代のWistarラットに本色素を0、50、500、1250 mg/kg/日となるように混餌投与した。雌雄の動物を使用し、36匹の投与群、60匹の対照群という群構成にした。親世代(F₀)には離乳時から本色素を投与した。妊娠中および授乳中にも投与を継続し、次世代は、子宮内投与も含め、生涯にわたって同色素を投与した。親世代には2回出産させ、F₁およびF_{1b}世代をもうけた。F₁世代はその後の世代と長期試験用の動物を確保するために使用した。F_{1b}世代からは出生前および出生後の発育に関するデータを得た。F_{1b}、F₂、F₃世代胎児については骨格の発達を調べ、出生させた同腹児については、生存および発育の指標を出生後最初の21日間観察した。すべての動物は、屠殺して剖検に供した。剖検時、各世代から選択した動物について臓器重量を調べ、F₃世代については組織学的検査を実施した。試験中、3世代(F₀、F_{1a}、F₂)すべての成熟ラットのうち、雌8匹および雄2匹が死亡、あるいは

は病気のために屠殺された。これらの動物の大半は妊娠後期の雌であったが、このような動物の剖検で、投与に関連した所見は認められなかった。試験を通して認められた全般的な所見としては、本色素投与による動物毛のピンク色着色および本色素 500 mg/kg/日および 1250 mg/kg/日投与群でより黄色に着色した軟便の排泄が認められた。黄色の着色は、投与動物の盲腸内容物にも認められ、その着色は、黄色代謝物が含まれていることが原因であった。

交配前3世代の混餌投与期間中における体重、摂餌量および摂水量についての臨床的観察結果および記録に、投与と関連すると考えられる変化は認められなかった。様々な剖検において、全用量群で消化管へのピンク色着色が認められた。2 高用量群の動物で、長期投与後に盲腸腫脹が認められたが、離乳ラットでは認められなかった。また同用量群の F₂ および F₃ 出生児の肝臓重量は低値になった。このような所見は有害な影響を示しているとは判断されなかった。F₀、F₁、F₂ 世代の妊娠雌ラットの子宮内容物を検査したところ、着床前および着床後胚損失率あるいは胎児の体重および外観に、投与と関連する差は認められなかった。このような胎児の着色した骨格の検査から得られた唯一の所見は、投与群の骨格の方がわずかに発達が進んでいたことであった。生存、体重、および発育指標から判断して、同腹児を出産させた雌から得られた出生児の出生後の発育は、投与による影響を受けていなかった。F₃ 世代の動物から得られた組織の組織学的検査において、本色素 1250 mg/kg/日投与群と非投与群に差は認められなかった。本試験では、3 世代にわたる 1250 mg/kg/日までの本色素投与には有害な影響は認められなかったと結論付けられた。成熟動物の生殖行動、児の *in utero* 発育および出生後の発育は正常であった¹⁾ (Stevenson *et al.*, 1980)。

5.2.3 ラット 催奇形性試験

SPF Wistar ラット(使用動物数不明)を用いて本色素に関する胚毒性試験を実施した。本色素 0、1000、2000、4000 mg/kg 体重/日を蒸留水に溶解して、妊娠 1~20 日に強制経口投与した。妊娠 21 日に胎児を取り出した。黄体(CL)数、着床数、死亡または生存胎児数、あるいは肉眼的奇形、骨格および内部奇形、胎児体重に、本色素投与に起因する影響は認められなかった¹⁾ (Meyer & Hansen, 1975)。

5.2.4 ラット 催奇形性試験

妊娠 Wistar ラットに対して、妊娠期間中、本色素を 0、0.01、0.1、1%で混餌投与した。満期の胎児を観察したところ、胚死亡あるいは子宮内胎児発育に関して本色素投与に起因する有害な影響は認められなかった。0.01%投与群で後肢の指節骨の骨化数に減少が認められたことを除き、骨格および内臓の肉眼的異常は概ね認められなかった。出生後の試験では、生存率、体重増加、骨格の発達、外部分化は、本色素投与群と対照群で同様であった。しかし、1%投与群の出生児には出生 8 週後に、腎盂腫脹の発生増加が認められた。この問題を再検討するため、同系統の妊娠ラットに対して、妊娠期間中、本色素を 0、0.01、1%で混餌投与し、児を出産させた。出生児の腎臓を出生後 4 日、3 週、10 週、22 週に肉眼

的に検査した。対照群を含め、各群で腎盂腫脹が観察されたが、本色素投与群と対照群で発生率に有意な差は認められなかった。腎盂腫脹がみられた腎の組織学的検査では、顕著な病理学的変化は認められなかった。本色素投与群では、その他の腎異常は認められなかった。結論として、本色素はラットの出生前および出生後発育に有害な影響を及ぼさないと判断された¹⁾ (Kihara *et al.*, 1977)。

6 局所刺激性

該当文献なし

7 その他の毒性

7.1 モルモット

7.1.1 モルモット 感作性試験

モルモットによる試験では、本色素は感作性を示さないことが確認された¹⁾ (Bär & Griepentrog, 1960)。

8 ヒトにおける知見

8.1 ヒト アレルギー試験

アレルギー徴候を示す患者 51 人に対する一連の試験で、経口摂取した本色素に 16% の患者が反応したことを明らかにされた。この反応率は、他の合成色素の場合と同等であり、アスピリンや天然色素(アナトー抽出物)よりも低かった。本色素が感作物質であるかどうか、あるいはその反応が他の物質との交差反応であるかどうかを明らかにする証拠は得られなかった¹⁾ (Mikkelsen *et al.*, 1978)。色素に対してアレルギー性接触皮膚炎発現する可能性があるとして診断された患者 50 人に対して、本色素を含む 17 種類の色素物質についてパッチテストを実施した。試験したいずれの患者も本色素に対して感作性を示さなかった¹⁾ (Rapaport, 1980)。

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series No.18 Ponceau 4R 1983 (accessed ; Sep. 2004, (<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je12.htm>))
- 2) 第 7 版食品添加物公定書解説書

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004 年 11 月 19 日	新規作成

和名:親油性モノオレイン酸グリセリン

英名:Glyceryl Monooleate, Lipophilic

No.: 496

コード: 108943

CAS 登録番号:111-03-5

別名:親油性モノオレイン酸グリセロール(103857)

収載公定書:

■JP(14)(モノオレイン酸グリセリン) □薬添規 □局外規 □食添 ■粧原基・粧配規(1999)

□外原規

■USP/NF(28/23)(Glyceryl monooleate) ■EP(5)(Glycerol mono-oleate) □FDA

最大使用量:

一般外用剤 5mg/g

■GRAS(184.1323) (Glyceryl monooleate)

<文献では親油性モノオレイン酸グリセリンが明確でないため、CAS No. 111-03-5 で表示された成績を以下、記載する>

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット 経口 >13 mL/kg CTFA, 1981¹⁾
5%含有日焼け止め製剤

2 反復投与毒性

該当文献なし。

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原性

4.1 マウスを用いてオレイン酸グリセリンの脳腫瘍誘発能について調べた。オレイン酸グリセリンを50-100 mg/day 群、コレステロール(4-5 mg/day)群、コレステロール群と併用群、コーンオイル群、無処置対照群を設けた。被験物質は飼料に混入して、4 週齢のマウスに与え、その後、同じ群を交配して出生児が得られるまで調べた。その結果、オレイン酸グリセリン群に特有の腫瘍は認められなかった。脳腫瘍の認められた例はオレイ

ン酸グリセリン群は 63 例中 3 例、併用群は 64 例中 7 例、コレステロール群は 80 例中 20 例、コーンオイル群は 11 例中 1 例、無処置対照群は 188 例中 0 例であった。Szepsenwol, 1969¹⁾

- 4.2 上記と同様な試験を T.M.マウスを用いて実施した。オレイン酸グリセリン 200 mg/day 群(G5)、オレイン酸とリノレイン酸群(G4)、コーンオイルと 1.5%遊離脂肪酸、コーンオイル群(G3)、精製コーンオイル群(G2)、無処置対照群(G1)とした。混餌飼料は 4-7 世代に渡り与えた。その結果、無処置対照群 195 例中 3 例に胃粘膜に乳頭腫および扁平上皮癌、幽門部および小腸の腫瘍がみられた。胃粘膜の乳頭腫は G5 群 166 例中 31 例、G4 群 328 例中 87 例、G3 群 196 例中 49 例、G2 群 209 例中 6 例であった。扁平上皮癌は G5 群 166 例中 6 例、G4 群 328 例中 10 例、G3 群 196 例中 6 例、G2 群 209 例中 1 例であった。幽門部の腫瘍は G5 群 166 例中 31 例、G4 群 328 例中 41 例、G3 群 196 例中 9 例、G2 群 209 例中 2 例であった。この結果から遊離脂肪酸の混餌により胃粘膜の腫瘍が誘発されたものと考えられた。オレイン酸グリセリンには純度については明らかでなかった。Szepsenwol, 1978¹⁾

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性

- 6.1 オレイン酸グリセリン原液の損傷皮膚一次刺激性(single insult patch test:SIPT)をウサギ 9 羽で調べた。その結果、閉塞パッチによる皮膚一次刺激性インデックスは 0.72 で minimal skin irritation とみなされた。CTFA, 1978¹⁾
- 6.2 オレイン酸グリセリン原液の損傷皮膚一次刺激性(single insult patch test:SIPT)をウサギ 9 羽で調べた。その結果、閉塞パッチによる皮膚一次刺激性インデックスは 0.67 で minimal skin irritation とみなされた。CTFA, 1978¹⁾
- 6.3 オレイン酸グリセリン原液の損傷皮膚一次刺激性(single insult patch test:SIPT)をウサギ 9 羽で調べた。その結果、閉塞パッチによる皮膚一次刺激性インデックスは 0.67 で minimal skin irritation とみなされた。CTFA, 1979¹⁾
- 6.4 50%オレイン酸グリセリン液(コーンオイルに溶解)の損傷皮膚一次刺激性(single insult patch test:SIPT)をウサギ 9 羽で調べた。その結果、閉塞パッチによる皮膚一次刺激性インデックスは 1.00 で minimal skin irritation とみなされた。CTFA, 1976¹⁾
- 6.5 50%オレイン酸グリセリン液(コーンオイルに溶解)の損傷皮膚一次刺激性(single insult patch test:SIPT)をウサギ 9 羽で調べた。その結果、閉塞パッチによる皮膚一次刺激性インデックスは 0.33 で practically nonexistent skin irritation とみなされた。CTFA, 1977¹⁾
- 6.6 5%オレイン酸グリセリン製剤(日焼け止め)の反復投与損傷皮膚刺激性をウサギ 3 羽

で調べた。その結果、1日1回4日間の閉塞パッチによる皮膚刺激性インデックスは3.0で mild dermal irritation とみなされた。CTFA, 1981¹⁾

- 6.7 オレイン酸グリセリン原液の眼粘膜刺激性について Draize 法に従って 0.1 mL をウサギ 6 羽に点眼して調べた。その結果、眼粘膜刺激性平均評点は点眼当日1で minimal eye irritation とみなされた。CTFA, 1977¹⁾
- 6.8 オレイン酸グリセリン原液の眼粘膜刺激性について Draize 法に従って 0.1 mL をウサギ 6 羽に点眼して調べた。その結果、眼粘膜刺激性平均評点は点眼当日1で minimal eye irritation とみなされた。CTFA, 1978¹⁾
- 6.9 オレイン酸グリセリンをコーンオイルに 50%濃度に溶解した液の眼粘膜刺激性について Draize 法に従って 0.1 mL をウサギ 6 羽に点眼して調べた。その結果、眼粘膜刺激性平均評点は点眼当日1で minimal eye irritation とみなされた。CTFA, 1976¹⁾
- 6.10 19.0%オレイン酸グリセリン製剤(香水)の眼粘膜刺激性について Draize 法に従って 0.1 mL をウサギ 6 羽に点眼して調べた。その結果、眼粘膜刺激性平均評点は点眼当日 12、2日目 8、4日目 6、7日目 2で moderate eye irritation とみなされた。CTFA, 1984¹⁾
- 6.11 5%オレイン酸グリセリン製剤(日焼け止め)の眼粘膜刺激性について Draize 法に従って 0.1 mL をウサギ 6 羽に点眼して調べた。その結果、眼粘膜刺激性平均評点は点眼 1 時間目に軽度な結膜炎がみられたが、24 時間以内には消失した。CTFA, 1981¹⁾

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

- 8.1 オレイン酸グリセリンを 1.5%含有するハンドクリームを 15%、30%に水性希釈して、Draize-Shelanski 法に従い被検者 20 名における損傷皮膚一次刺激性を調べた。その結果、15%濃度では、18 名が陰性で、残り 2 名の評点は 0.5 および 1 であった。30%濃度では、17 名が陰性で、3 名の評点は 1 であった。CTFA, 1977¹⁾
- 8.2 オレイン酸グリセリンを 19.0%含有する香水について、Draize-Shelanski 法に従い被検者 20 名における損傷皮膚一次刺激性を調べた。その結果、20 名中 17 名は陰性、残り 3 名の反応は偽陽性であった。このことから、製品の刺激性は practically nonexistent とみなされた。CTFA, 1983¹⁾
- 8.3 オレイン酸グリセリンを 5%含有する日焼け止め製剤について、被検者 10 名における累積皮膚刺激性を Lanman-Mailbach 法に従って調べた。背部皮膚に 23 時間閉塞パッチ(50 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$)を 21 回連日実施した。貼付部位の評点は、パッチ除去後清浄し、貼付 24 時間目に実施した。その結果、評点は 2 製剤それぞれ、(最高評点 630 中)23、38 であった。このことから、刺激性は mild な刺激物とみなされたが、刺激性の変化は 12 回までは殆ど認められなかった。また、1 名で 23 点中 22 点、38 点中 26 点を示したものであ

った。Hill Top Res., 1981¹⁾

- 8.4 オレイン酸グリセリンを 15%水性液について、被検者 200 名における損傷皮膚反復パッチ試験を実施した。なお、この濃度では一次刺激性と感作性が報告されている。24 時間の閉塞パッチを上腕に月曜日、水曜日、金曜日に 16 回実施した。閉塞パッチの処置のない日は無処置とした。その結果、皮膚刺激性は認められなかった。FDRL, 1973¹⁾
- 8.5 オレイン酸グリセリンを 5%含有する日焼け止め製剤について、被検者 52 名における損傷皮膚反復パッチ試験を実施した。これら 24 時間感作パッチは火曜日、木曜日、土曜日に実施した。その後、12-16 日間の無処置の後、近接部位に誘発パッチを行った。誘発パッチを除去直後と 24 時間目に局所を観察した。15 名はいずれの時期も陽性反応は認められなかった。37 名は光毒性、光アレルギー性の既往症ある方であった。また、2 名は感作時に軽度な発赤 (slight erythema) がみられた。しかし、誘発反応後はいずれの例も陽性反応は認められなかった。FDRL, 1981¹⁾
- 8.6 オレイン酸グリセリンを 5%含有する日焼け止め製剤の損傷皮膚反復パッチ試験で被検者における光毒性、光感作性について調べた。約 200 mg の製剤を前腕内側に閉塞パッチして 29 名は光感作性を、10 名は光毒性について検査した。24 時間パッチ後、直ちに評価し、UVA を照射 ($4400 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ を 15 分間) した。光毒性の場合は照射直後、24 時間、46 時間目に評価した。光感作性の場合には、24 時間パッチと光照射は、月曜日、水曜日、金曜日に実施し、合計 10 回行った。評価は誘発パッチ後 48 時間、72 時間目を実施した。その結果、光毒性を調べた 10 名では皮膚反応は認められなかった。光感作性を調べた 29 名中 1 名で、UV 光照射を行っていない 6 回目の感作部位でグレード 1 の反応がみられた。また、光照射を行った部位、感作部位では陽性反応は認められなかった。FDRL, 1981¹⁾

引用文献

- 1) Okamoto MY. Final report on the safety assessment of glyceryl oleate. J. Am. Col. I. Toxicol. 1986; 5: 391-413

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004 年 04 月 05 日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Aliphatic acyclic diols, triols, and related substances) 新規作成(検索式; TOXNET: 111-03-5) 新規作成(検索式; RTECS: 111-03-5)

和名：親油型モノステアリン酸グリセリン

英名：Glyceryl Monostearate, Lipophilic

No.： 497

コード： 102544

CAS 登録番号：31566-31-1, 123-94-4, 11099-07-3

別名：グリセリンモノステアラート

収載公定書：

■JP(14)(ステアリン酸グリセリン) □薬添規 □局外規 □食添 ■粧原基・粧配規(1999)

□外原規

■USP/NF(28/23)(Glyceryl monostearate) ■EP(5)(Glycerol monostearate 40-55)

□FDA

最大使用量：

一般外用剤 141mg/g、直腸腔尿道適用 972mg

■GRAS(184.1324) (Glyceryl monostearate)

<主成分モノステアリン酸グリセリンについての成績を以下、記載する>

1 単回投与毒性

該当文献なし。

2 反復投与毒性

該当文献なし。

3 遺伝毒性

3.1

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	50 µg/plate	陰性	Blevins, 1982 ¹⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA97, TA98, TA100	0-400 µg/plate	陽性	Kuroda, 1985 ¹⁾

以下、4-8については該当文献なし。

4 癌原性

- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

引用文献

- 1) WHO Food Additive Series 48: Evaluation of certain food additives and contaminants, aliphatic acyclic diols, triols, and related substance. (accessed; Nov. 2004, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je16.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年02月28日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : 31566-31-1, 123-94-4, 11099-07-3) 新規作成(検索式; 31566-31-1, 123-94-4, 11099-07-3) 新規作成(検索式; 31566-31-1, 123-94-4, 11099-07-3)

和名:水酸化アルミニウム

英名: Aluminum Hydroxide

No.:499

コード:100446

CAS 番号登録:21645-51-2

別名:

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規(1999) 外原規
USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 15mg/g、皮下注射 1mg、筋肉内注射 1mg

1 単回投与毒性

該当文献なし。

2 反復投与毒性

該当文献なし。

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原生

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1 ラット

5.1.1 妊娠中のラットに、アスコルビン酸(85mg/kg)と水酸化アルミニウム(300mg/kg)、アスコルビン酸(85mg/kg)のみ、水酸化アルミニウム(300mg/kg)のみの3グループに投与した。いずれのグループの胎児に、異常はなかった。¹⁾ (Colomina et al.,1994)

5.1.2 6日目から15日目の妊娠中のラットのグループに、水酸化アルミニウムを192、384、768mg/kg/日を投与した。どの用量においても、母体に異常はなかった。³⁾ (Gomez et al.,1994)

5.1.3 6日目から15日目の妊娠中のラットのグループに、水酸化アルミニウムを0、66.5、133、266mg/kgを投与した。どの用量においても、母体および胎児に異常はなかった。⁴⁾

(Domingo et al.,1994)

6 局所刺激性
該当文献なし。

7 その他の毒性
該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 定期的に人工透析を受けている患者の過量リン酸のコントロールについて。17人の子供と定期的に腹膜透析を受ける若い大人達(14.1歳、標準偏差±3.7歳)に、水酸化アルミニウム(n=7; 1日あたりの最大投与量を30mg/kg)か炭酸カルシウム(n=10; 1日あたりの投与量範囲を血清リンレベルに従い2.5~12g)を投与した。水酸化アルミニウムは、炭酸カルシウムほど、過量リン酸のコントロールのためのリン酸塩吸着剤として有効ではない。²⁾ (Salusky et al.,1991)

引用文献

- 1) Lack of maternal and developmental toxicity in mice given high doses of aluminium hydroxide and ascorbic acid during gestation. *Pharmacol Toxicol.* 1994 Apr-May ; 74 (4-5) : 236-9. PMID: 8090692 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 2) Aluminum accumulation during treatment with aluminum hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease. *N Engl J Med.* 1991 Feb 21; 324 (8) : 527-31. PMID: 1992306 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 3) Evaluation of the maternal and developmental toxicity of aluminum from high doses of aluminum hydroxide in rats. *Vet Hum Toxicol.* 1990 Dec;32(6):545-8. PMID: 2264261 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 4) Lack of teratogenicity of aluminum hydroxide in mice. *Life Sci.* 1989;45(3):243-7. PMID: 2761341 [PubMed - indexed for MEDLINE]

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年01月25日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : aluminum hydroxide、MEDLINE/PubMed : aluminum hydroxide /to)

和名:水素添加ラノリンアルコール

英名:Lanolin Alcohol, Hydrogenated

No.: 508

コード: 110019

CAS 登録番号:

別名:

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規(1999) 外原規

USP/NF(28/23) EP FDA

(USP はラノリンアルコールとして掲載)

最大使用量:

一般外用剤 60 mg/g

<水素添加ラノリンアルコールはラノリンアルコールに水素を添加して得られるものである。本物質の毒性試験成績は公表されていないため、ラノリンアルコールの毒性を記載する。>

1 単回投与毒性(ラノリンアルコール)

1.1 LD₅₀

ラット	経口	>16 g/kg	CTFA: Anonymous, 1980 ¹⁾ ラッカセイ油に 40%濃度に溶解
ラット	経口	27 g/kg	CTFA: Anonymous, 1980 ¹⁾ Propylene glycol に溶解
ラット	経口	>20.0 g/kg	CTFA: Anonymous, 1980 ¹⁾ Propylene glycol を 5%加えた鉱物油に 50%濃度に溶解
ラット	経口	12.1 mg/kg	CTFA: Anonymous, 1980 ¹⁾ Propylene glycol を 5%加えたコーンオイルに 2mg/mL 濃度に溶解
ラット	経口	23.3 mg/kg	CTFA: Anonymous, 1980 ¹⁾ コーンオイルに 2 mg/mL 濃度に溶解
ラット	経口	>42.7 g/kg	CTFA: Anonymous, 1980 ¹⁾ コーンオイルに 66 %濃度に溶解
ラット	経口	>32 g/kg	CTFA: Anonymous, 1980 ¹⁾ コーンオイルに 50 %濃度に溶解
ラット	経口	21.1 g/kg	CTFA: Anonymous, 1980 ¹⁾ Propylene glycol に溶解