

成分名	食用赤色3号
英 名	Food Red No. 3
CAS No.	16423-68-0
収載公定書	食添
A TOXNET DATABASE への リンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/16423-68-0

投与経路	用途
経口投与	着色剤

JECFA の評価 (FAS 28, (1991))

本色素による腫瘍形成作用のために、ラットに対する無作用量は判定できなかったが、委員会は、ラットにおける甲状腺腫瘍発生は主としてホルモン作用に起因する可能性が高いと判断し、甲状腺機能への影響に関する無作用量に基づいてADIを設定できると結論付けた。ヒトとラットの甲状腺の生理学的差を考慮し、委員会は過去に報告されたヒトデータの無作用量に基づいて評価した。したがって、委員会は、60 mg/ヒト/日 (1 mg/kg 体重/日に相当) という無作用量に安全係数 10 を適用して、本色素の ADI を 0～0.1 mg/kg 体重と設定した¹⁾(FDA, 1991)

毒性作用を示さない用量

ラット: 0.25% 混餌 (125 mg/kg 体重/日に相当)²⁾ (FDA, 1986)

(甲状腺ホルモン代謝および甲状腺制御に対する生化学的影響についての試験に基づく)。

ヒトの 1 日摂取許容量 (ADI) の推定値

0～0.6 mg/kg 体重²⁾ (FDA, 1986)

1. 単回投与毒性^{2,3)}

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	経口	6,800 mg/kg	Butterworth et al., 1976a
マウス	腹腔内	360 mg/kg	Butterworth et al., 1976a
マウス	静脈内	370 mg/kg	Waliszewski, 1952
ラット	経口	1895 mg/kg	Lu & Lavalley, 1964
ラット	経口	1840 mg/kg	Hansen et al., 1973a
ラット	経口	7100 mg/kg	Butterworth et al., 1976a
ラット	腹腔内	300 mg/kg	Emerson & Anderson, 1934
ラット	腹腔内	350 mg/kg	Butterworth et al., 1976a
スナネズミ	経口	1930 mg/kg	FDA, 1969
ウサギ	静脈内	200 mg/kg	Emerson & Anderson, 1934

2. 反復投与毒性

2-1 マウス

マウス 24 ヶ月間反復投与毒性試験

Charles River CD-1 マウス 5 群(雌雄各 60 匹/群)に、0(対照群 2 群を使用)、0.3、1.0、3.0%本色素を 24 ヶ月間混餌投与した。本色素平均摂取量は、雄で 0、424、1474、4759 mg/kg 体重/日、雌で 0、507、1834、5779 mg/kg 体重/日であった。3.0%投与群の雌雄で統計学的に有意な体重減少(試験期間中全体で)が認められたことを除き、全投与群において、その他の調査パラメータ(死亡率、摂餌量、血液学的検査、肉眼による病理学的検査、および病理組織学的検査)には、本色素投与による有害な影響はみられなかった²⁾(Richter et al., 1981)。

2-2 ラット

① ラット 3 日間反復投与毒性試験

若齢ラット 5 匹から成る群に、3 日間にわたって本色素水溶液 250 mg/kg 体重を 1 日 2 回皮下(s.c.)注射し、4 日目にラットを屠殺した。エストロゲン作用性の活性は認められなかった(子宮重量は正常であるという結果に基づく)^{2,3)}(Graham & Allmark, 1959)。

② ラット 90 日間反復投与毒性試験

ラット雌雄各 15 匹から成る 5 群に、0、0.25、0.5、1、2%本色素を 90 日間混餌投与した。体重、摂餌量、血液学的検査、血液および尿検査に関して、試験物質投与に関連すると考えられる有害な作用は認められず、全投与群において盲腸の絶対および相対重量が高値になったことを除き、臓器重量は正常であった。盲腸腫脹は用量に関連していたが、組織学的検査結果は正常であった。甲状腺の絶対および相対重量は 2%投与群で高値となった。2%投与群の雌および全投与群の雄において用量依存的に尿細管で色素沈着物が認められたことを除き、病理組織学的検査では異常は認められなかった。本色素は蛋白結合本色素であると同定された。さらに、血清中における総蛋白結合ヨウ素(PHI)および蛋白結合エリスロシン量は、全群において用量依存的に高くなった。蛋白非結合ヨウ素量も用量と関連して上昇した。しかし、T4ヨウ素に変化はなく、¹³¹I 取り込みは低下した^{2,3)}(Hansen et al., 1973b)。

③ ラット 90 日間反復投与毒性試験

BIBRA 研究所の報告によれば、ラットに本品の 0.25、0.5、1.0 及び 2.0%添加飼料を 90 日間投与したが、体重、摂餌量、血液学的所見、血液及び尿分析で、本品の投与に関連したと考えられる影響はなかった。器官重量では甲状腺の実重量と体重比重量が 2.0 %で増加した。また各投与群で盲腸の膨大が用量に関連して認められたが、病理学的所見は正常であった^{3,4)}(FDA, 1974)。

④ ラット 90 日間反復投与毒性試験

Carworth farm E SPF 系ラット(雌雄各 15 匹/群)5 群に対して、0、0.25、0.5、1.0、2.0%本色素を 90 日間混餌投与した。体重増加率または摂餌量に、あるいは血液学的検査、血清検査、または腎機能検査の結果に、投与によると考えられる影響はみられなかった。体重に対する甲状腺の重量は、1.0 および 2.0%本色素投与群でわずかに高値となった。いずれのエリスロシン混餌投与群においても、甲状腺活性に影響はみられなかった。このことは、投与ラットにおいて、甲状腺は病

理組織学的に正常であり、血清 T4 濃度に対する作用は認められず、酸素消費率は正常であったことから、明らかになった²⁾ (Butterworth et al., 1976a)。

⑤ ラット 6 ヶ月間反復投与毒性試験

ラット 1 匹 (体重 200～250 g) につきエリスロシン 5、10、15、または 50 mg を週 2 回 6 ヶ月間投与したところ、3 ヶ月後にヘモグロビンおよび赤血球数が低下し、雄のコレステロール濃度が低下した^{2,3)} (Bowie et al., 1966)。

⑥ ラット 27 週間反復投与毒性試験

雄ラットに 4.0% 本色素を長期間混餌投与したときに認められる甲状腺腫瘍は、過剰なヨウ素 (本色素の不純物あるいは本色素からのヨウ素代謝物質のいずれか) によって発生したのか、あるいは本色素が有する非ヨウ素関連の別の性質により発生したのかについて調べるため、試験を実施した。試験は後述の Charles River CD ラット 70 匹 (雌雄各 35 匹) の 6 投与群で行い、投与は 27 週間続けた。

群 1—混合物なしの飼料を投与した

群 2—1 g あたり NaI (ヨウ化ナトリウム) 80 μ g を含有する飼料を投与した

群 3—精製本色素を 4.0% で混餌投与した

群 4—1 g あたり NaI (ヨウ化ナトリウム) 80 μ g 含有の、精製本色素 4.0% 混餌飼料を投与した

群 5—1 g あたり NaI (ヨウ化ナトリウム) 160 μ g 含有の、精製本色素 4.0% 混餌飼料を投与した

群 6—市販本色素を 4.0% で混餌投与した

市販本色素の 4% 混餌投与は甲状腺機能亢進を引き起こした。TSH および T4 は上昇したが、T3 濃度は低下した。臨床化学検査パラメータ、体重、摂餌量の変化も甲状腺機能亢進を示した。市販本色素製剤をさらに精製して遊離ヨウ素を除いても、このような作用に変化はなかった。NaI のみを含有する飼料を投与した場合には、このような反応は認められなかった。本試験では、本試験および過去の試験で認められた甲状腺の変化は TSH 濃度の増加によるものであることが裏付けられた。しかし、このような本色素作用の機序は本試験の結果からは解明できなかった²⁾

(Couch et al., 1983)。

⑦ ラット 6 または 12 ヶ月間反復投与毒性試験

Sprague-Dawley 雌ラット (12～20 匹/群) に対し、本色素 0% (対照群) または 0.2% (投与群) の混餌投与を 6 または 12 ヶ月間行なった。試験期間の最後の 12 週間において、12 ヶ月間投与群にわずかな体重増加抑制が認められた。摂餌量、血液学的検査、臨床化学検査、尿検査、および臓器重量のようなその他のパラメータは、6 ヶ月および 12 ヶ月投与のいずれにおいても、投与群および対照群で同様であった。投与群および対照群において散発的な病理学的変化が認められた²⁾ (Sekigawa et al., 1978)。

⑧ ラット 18 ヶ月間反復投与毒性試験

ラット雌雄各 5 匹に対し、本色素を 4% で 18 ヶ月間混餌投与した。腺胃および小腸に肉眼で着色が認められ、粒状の沈着物が胃、小腸、結腸に認められた。肝硬変が 12 ヶ月間生存していたラット 4 例のうち 1 例で認められた。20 ヶ月以上観察した対照ラット 50 匹には腫瘍または肝硬変の発

現は認められなかった^{2,3)} (Willheim & Ivy, 1953)。

⑨ ラット 18 ヶ月間反復投与毒性試験

6 週齢の無菌 F344 ラットの群(雌雄各 50 匹)に対して、本色素を 1.25%または 2.5%で 18 ヶ月間混餌投与した。雌雄各 30 匹から成る対照群には本色素非含有飼料を投与した。投与の最初の 20 週間には本色素をペレット状飼料に混餌させ、残りの投与期間には粉末飼料に混餌させた。本色素に曝露したラットは試験開始から 18 ヶ月後、対照群ラットは 24 ヶ月後に屠殺した。病理組織学的検査以外のパラメータは報告されなかった。病理組織学的検査において、自然発生の腫瘍(生殖系、内分泌系、造血系、および消化管系の腫瘍)が散発的に認められたが、その発現頻度は本色素投与群間では同等であり、対照群とも同様であった。甲状腺において病理学的変化は認められなかった²⁾ (Fukunishi et al., 1984)。

⑩ ラット 86 週間反復投与毒性試験

100 日齢のラット(試験群:雌雄各 25 匹、対照群:雌雄各 50 匹)に、本色素を 0、0.5、1.0、2.0、4.0%で 86 週間混餌投与した。また、他の 100 日齢のラット群(雌雄各 25 匹)には、85 週間にわたってゾンデにより本色素 0、100、235、750、1500 mg/kg 体重を週 2 回強制経口投与した。この投与後、2 年にわたる試験の残りの期間は、基礎飼料で動物を飼育した。2%群および 4%群に体重減少が認められた。タンパク結合ヨウ素(PBI)の上昇が認められたが、これは甲状腺機能障害が原因ではなく、PBI 測定時の本色素による妨害が原因であった。T4 ヨウ素濃度に影響はなかった。その他に血液学的差はみられず、貧血は認められなかった。肉眼において有害な病理学的所見はみられなかった。病理組織学的検査では、本色素に関連する異常は認められなかった^{2,3)} (Hansen et al., 1973b)。

⑪ ラット 2 年間反復投与毒性試験

Osborne-Mendel 離乳ラット雌雄各 12 匹から成る群に、2 年間にわたって本色素を 0、0.5、1.0、2.0、または 5.0%で混餌投与した。5%本色素投与群に成長抑制が認められた。脾臓の相対重量は、雄の全試験群および雌の 5%投与群で低値であった。軽度盲腸腫脹が 1%投与群で認められ、用量とともに顕著になったが、腫脹した盲腸の組織学的検査所見は正常であった。また、統計学的検査では、5%投与群で数例の下痢が認められたが、最高用量において臓器重量に有意な変化は認められず、本色素投与と関連する、その他の肉眼的所見または病理組織学的所見は認められなかった^{2,3)} (Hansen et al., 1973b)。

⑫ ラット 29 ヶ月間反復投与毒性試験

Charles River CD 離乳ラット 2 群(70 匹/性/群)に対して、本色素を 0 または 4%で in utero 曝露後約 29 ヶ月間混餌投与した。本色素の平均摂取量は、雄で 2465 mg/kg 体重/日であり、雌で 3029 mg/kg 体重/日であった。一般状態、行動、死亡率、摂餌量、血液学的検査、臨床化学的検査、尿検査、眼科的所見について、本色素に関連する一貫した有意な影響は認められなかった。投与群の平均体重(雌雄)は試験期間を通して対照群に比してわずかに低値になった。この差は、雄で 3~5 週および 122 週、雌で 0~4 週、6 週、114 週を除いて統計学的に有意であった。甲状腺の絶対および相対重量平均は、対照群の 2 倍以上であった。病理組織学的検査では、甲状腺過

形成(濾胞細胞およびC細胞)の発生率は投与群雄で有意に高かった。投与群雄の甲状腺の濾胞腺腫発生率(16/68)は、対照群(0/69)に比して統計学的有意に高くなった。甲状腺C細胞がんおよび濾胞がんなどの悪性腫瘍の発生率は、投与群と対照群で同様であった²⁾ (Brewer et al., 1982)。

⑬ ラット 30ヶ月間反復投与毒性試験

Charles River CD 離乳ラット雌雄各 70 匹から成る群に、本色素を 0.1、0.5、1.0%で子宮内投与後 30ヶ月間混餌投与した。同時対照群 2 群(70 匹/性/群)には本色素を含まない飼料を投与した。本色素の平均摂取量は、雄で 49、251、507 mg/kg 体重/日、雌で 61、307、642 mg/kg 体重/日であった。子宮内投与試験相において、本色素に関連する一貫した有意な影響は認められなかった。本試験でも、一般状態、行動、死亡率、摂餌量、血液学的検査、臨床化学的検査、尿検査、眼科的所見について、本色素関連の一貫した有意な影響は認められなかった。投与期間中、対照群および投与群の平均体重に有意差はみられなかった。肉眼で認められた病理学的変化は、本色素投与に起因しないと判断された。非腫瘍病変の発生率は、投与群と対照群において同様であった。良性甲状腺腫瘍(濾胞腺腫)の発生率は対照群では 0/140 であったのに対し、雌の 1.0%投与群では 6/68 であり、統計学的に有意な上昇が認められた。投与群の悪性腫瘍発生率は対照群と同様であった $p > 0.05$ (Brewer et al., 1981)。

2-2 イヌ

イヌ 2 年間反復投与毒性試験

雌雄各 3 匹のビーグル犬に本色素を 0、0.5、1.0、2.01%で 2 年間混餌投与した。すべてのイヌは試験期間中生存した。肉眼および病理組織学的検査では、本色素投与に関連する病理学的変化は認められなかった^{2,3)} (Hansen et al., 1973b)。

2-3 スナネズミ

① スナネズミ 19ヶ月反復投与毒性試験

スナネズミ 3 群(雌雄各 15 匹/群)に対して、本色素を 200、750、900 mg/kg で 19ヶ月間混餌投与した(900 mg/kg 群の動物には、最初の 3ヶ月間、1200 mg/kg 投与した)。対照群の構成は、雌雄各 30 匹であった。全投与群の雄のスナネズミに、体重減少が認められたが、雌では 900 mg/kg 群でのみに認められた。また、タンパク結合ヨウ素(PBI)上昇が認められたが、これは PBI 測定時にみられる本色素による妨害が原因であった。その他の血液学的検査結果に差はみられなかった。肉眼的病理学的検査では異常は認められなかった。病理組織学的検査は実施されなかった^{2,3)} (FDA, 1969)。

② スナネズミ 97 週間反復投与毒性試験

約 6ヶ月齢の雄スナネズミ(Mongolian gerbil) 20~24 匹の群に、ゾンデによって 200、750、900 mg/kg の本色素(水に溶解)を 97 週間にわたって週 2 回強制経口投与し、対照群(雌雄各 32 匹)にはゾンデによって蒸留水のみを投与した。投与量を 10 mL/kg 体重とした。臨床毒性、死亡率、体重増加、血液学的検査、臓器重量、肉眼による病理学的検査、病理組織学的検査のような臨床検査パラメータについて、本色素に関連する有害な影響は認められなかった²⁾ (Collins & Long,

1976)。

③ スナネズミ 105 週間反復投与毒性試験

約 6 ヶ月齢のスナネズミ (Mongolian gerbil) 3 群 (雌雄各 15~16 匹/群) に対して、本色素を 1.0、2.0、4.0% で 105 週間混餌投与し、対照群 (雌雄各 31 匹) には本色素非含有飼料を投与した。全投与群の動物は、対照群と比較して、統計学的有意な用量に依存した体重増加抑制を示した。全般的に、投与群ラットのヘマトクリットおよびヘモグロビン、白血球数および網状赤血球数にわずかな低下が認められ、有意な低下も散発的に認められた。心臓、肝臓、脾臓の相対重量は雌雄いずれにおいても 2 高用量群で有意に低値になった。投与群ラットの甲状腺には、用量と関連する濾胞肥大のような変化がみられ、中には局所的な過形成が認められた。病理組織学的検査では本色素に関連する影響は認められなかった²⁾ (Collins & Long, 1976)。

2-4 ブタ

ブタ 14 週間反復投与毒性試験

大型の白系ブタ 4 群 (各体重約 20 kg の雌雄各 3 匹/群) に対して、本色素を 0、167、500、1500 mg/kg 体重/日で 14 週間混餌投与した。投与群のブタでは、対照群に比して血清 T4 濃度の低下が認められた。全投与群のブタで、血清タンパク結合ヨウ素 (PBI) 濃度、タンパク非結合ヨウ素濃度、タンパク結合本色素濃度について、用量依存的な増加が認められた。甲状腺重量に用量依存的な増加が認められたが、対照群と比較した場合、その差は高用量群 (500 および 1500 mg/kg 体重/日) の雌ブタにおいてのみ統計学的に有意であった。投与群のブタにはいずれも甲状腺の病理学的変化は認められなかった²⁾ (Butterworth et al., 1976b)。

3. 遺伝毒性

3-1 微生物突然変異 (一)

染色体異常誘発試験 (一)

修復試験 (+)

3-2 復帰突然変異試験

① 復帰突然変異試験

本色素の変異原性について試験したところ、0.5 g/100 mL で、*Escherichia coli* に対して非常にわずかではあるが統計学的に有意な変異原性を示した。キサンチン分子そのものに原因があり、置換基は単にその作用を変えるのみであることが明らかになった²⁾ (Luck et al., 1963, Luck & Rickerl, 1960)。

② 復帰突然変異試験

代謝活性有りおよび無しの状況下において 1~10,000 ?g/プレート の濃度でエームス試験を実施したところ、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 および TA1538 において本色素の変異原性は認められなかった²⁾ (Auletta et al., 1977, Bonin & Baker, 1980, Brown et al., 1975)。

③ 復帰突然変異試験

最近実施されたその他いくつかの試験でも、同様に、エームス試験で陰性の結果が得られた²⁾

(Tarjan & Kurti, 1982, Ishidate et al., 1984, Jaganath & Myth, 1984a, Muzzall & Cook, 1979)。

④ 復帰突然変異試験

指標菌として *E. coli* WP2 UVrA を用いたところ変異原性は認められなかった²⁾ (Haveland-Smith & Combes, 1980)。

⑤ 復帰突然変異試験

Salmonella typhimurium (TA1535, TA1537, TA1538, TA98、および TA100) によるプレート法により、点変異誘発の有無について本色素を試験した。変異原性は認められなかった。フラビンモノヌクレオチドを活性混合物に添加する改良法でも、陰性の結果が得られた¹⁾ (Cameron et al., 1987)。

⑥ 復帰突然変異試験

B. subtilis 17A/45T 株^{2,4)} (Kada et al., 1978) 及び *S. typhimurium* TA 1535 (250 μ g/plate)^{2,4)} (Brown et al., 1978) で変異原性陽性を示した。また、チャイニーズハムスターに対する小核形成試験 (300 μ g/ml) で陽性を示した^{1,4)} (Rogers et al., 1988)。

⑦ 復帰突然変異試験

TA97a、TA98、TA100、TA102、および TA104 によるエームス試験では、ラット肝臓 S9 または盲腸の内容物 (caecal-cell free extract) による代謝活性の有無にかかわらず、2 mg/プレートまでの濃度において、本色素は変異原性を示さなかった。comutagen であるハルマンおよびノルハルマンを加えても、S9 の有無にかかわらず、変異原性はみられなかった。自然復帰頻度に用量に依存した抑制が認められた。修復欠損株 (TA97a、TA98、および TA100) に毒性 (光毒性) が認められたが、修復能を有する株 (TA102 および TA104) には認められなかった。本色素は、ベンゾ (a) ピレン および マイトマイシン C に抗変異原性を示したが、4-nitroquinoline-N-oxide および methylmethanesulfonate には示さなかった¹⁾ (Lakdawalla & Netrawali, 1988a)。

3-3 Rec assay

宿主経路 rec assay²⁾ (Kada et al., 1972)、および *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1537 を用いたマウスによる宿主経路試験において、本色素は不活性であった²⁾ (Tarjan & Kurti, 1982)。

3-4 その他

マウス リンパ腫試験

マウスリンパ腫 L5178Y TK+/- 前進変異試験において、本色素は変異原性を示さず²⁾ (Cifone & Myhr, 1984)、in vitro あるいは in vivo でラット胚細胞に細胞形質転換を誘発しない²⁾ (Price et al., 1978) ことが確認された。

3-5 マウス リンパ腫試験

L5178Y TK+/- 細胞によるマウスリンパ腫試験では、S9 添加および無添加いずれの場合も、本色素は陽性であると報告された。高度毒性を示す濃度で認められる反応は、陽性対照である ethylmethanesulfonate の反応と同様であった¹⁾ (Cameron et al., 1987)。このような結果は Lin & Brusick による結果と対照的である¹⁾ (Lin & Brusick, 1986)。

3-6 マウス小核試験

① 本色素はマウス小核試験²⁾ (Tarjan & Kurti, 1982, Ivett & Myhr, 1984) で不活性であった。

ハムスター細胞を用いた in vitro 染色体異常試験では作用が認められたが、これは、そのような結果が認められたときの高濃度の本色素 (5 mg/L) の浸透作用が原因であった可能性がある²⁾ (Ishidate et al., 1984)。

② マウス小核試験

早期に発表されたマウスにおける小核試験を再評価した¹⁾ (Lin & Brusick, 1986) ところ、陽性反応は、低用量で認められているが (本色素 24 mg/kg 体重の腹腔内投与)、高用量では認められなかった (80 および 240 mg/kg 体重)¹⁾ (Brusick, 1989)。

③ マウス小核試験

B6C3F1 マウスに、本色素 0、50、100、200 mg/kg を 24 時間ごとに繰り返し腹腔内投与して、末梢リンパ球の姉妹染色分体交換、及び骨髓多染性赤血球と末梢血網状球の小核を測定したところ、対照との差異を認めなかった。この結果は、本色素による発がんの機序が非遺伝毒性であるとの仮説が支持された⁴⁾ (Zijno et al., 1994)。

3-7 DNA 修復試験、ほうこう試験、プレート試験等

① DNA 修復試験、ほうこう試験 (fluctuation)、およびプレート試験²⁾ (Haveland-Smith et al., 1981) および酵母 B234 株²⁾ (Sankaranarayanan & Murthy, 1979) および D5 株²⁾ (Jaganath & Myhr, 1984b, Matula & Downie, 1984) を用いた有糸分裂遺伝子転換試験において、本色素は活性を示さなかった。酵母 D7 株を用いた有糸分裂遺伝子転換試験²⁾ (Matula & Downie, 1984) および酵母 XV185-14C を用いた復帰変異原性試験で報告された陽性結果については疑問がある²⁾ (Brusick, 1984)。

② ラット DNA 修復試験

in vitro において、最高 1 mM の本色素を添加してもラット肝細胞の DNA 修復は誘発されず、in vivo でも、本色素 200 mg/kg 体重を経口投与したが、DNA 修復は誘発されなかった¹⁾ (Kronbrust & Barfknecht, 1985)。

③ 修復試験

報告によると、蛍光灯下でインキュベートしたところ、本色素は除去修復能を有する *Bacillus subtilis* 168 株の孢子形成多重遺伝子マイナス変異の発生を増加させた。この作用は除去修復欠損株 her-9 (exc) 株には認められなかった。本色素は両株に高度毒性を示した¹⁾ (Lakdawalla & Netrawali, 1988b)。

④ チャイニーズハムスター小核試験

V79 チャイニーズハムスターの肺細胞を用いて本色素の遺伝毒性を試験した。200 μ g/mL でコロニーの縮小が認められ、400 μ g/mL では 90% 以上の細胞致死が認められた。本色素は V79 細胞の HGPRT および Na⁺、K⁺、ATP アーゼ遺伝子座に対して変異原性を示さず、ラット肝細胞による活性の有無にかかわらず、姉妹染色分体交換の発生頻度を上昇させなかった。300 μ g/mL において本色素は肝細胞無添加の状態の小核発生頻度を上昇させた。前期有糸分裂数の増加に起因する有糸分裂頻度の用量依存的な増加が認められた。このように、細胞毒性が十分認められる濃度においてのみ、遺伝毒性の増加が認められた^{1,4)} (Rogers et al., 1988)。

4. 癌原性

4-1 マウス

① マウス 癌原性試験

マウスについて長期混餌投与試験が行われた。マウス 70 匹に本色素を 1%または 2%で混餌投与した。試験期間に生き残ったマウスの数はわずかであり、確認された腫瘍数もわずかであったため、腫瘍形成への作用は、本色素に起因しないと考えられた^{2,3)} (U.S. FDA, 1969)。

② マウス 78 週間癌原性試験

雌雄 ICR マウスに 2.5、1.25%検体添加飼料を 78 週間投与した実験で、有意の腫瘍発生を認めず、がん原性はないと判定された⁴⁾ (井坂, 1979)。

③ マウス 18 ヶ月間癌原性試験

体重 27~38 g の 7 週齢の ICR マウス 2 群(雌雄各 50 匹/群)に対して、本色素を 1.25 あるいは 2.5%で 18 ヶ月間混餌投与した。最初の 20 週間には、マウスに本色素含有固形飼料(cube diet)を投与し、その後は本色素を基礎粉末飼料に混合した。さらに 6 ヶ月間、試験群のすべての動物に本色素を含まない基礎飼料を投与した。その後、動物を屠殺し、剖検した。対照群の構成は雌雄各 45 匹であった。死亡率は、対照群よりも本色素投与群で高かった(2.5%投与群で約 61%、1.25%投与群で 59%、対照群で 36%が死亡した)。体重増加には本色素摂取による有害な影響はみられなかった。両試験群の動物では、リンパ性白血病の発生率が高く、肺腺腫の散発的な発現が認められた。両病変の発現頻度は、本系統マウスでみられる自然発生率の範囲内であった。こうした結果から、本試験条件下において本色素は ICR マウスに対して発がん性を示さないことが示唆された²⁾ (Yoshii & Isaka, 1984)。

④ マウス 700 日間癌原性試験

50~100 日齢の合計 122 匹の雌雄マウス(5 系統の混合雑種)に、動物 1 匹につき本色素 1 mg/日を混餌投与した。マウス 168 匹から成る陰性対照群、および β -アミノトルエンおよびジメチルアミノアゾベンゼンを投与した陽性対照群 2 群も試験に含めた。500 日間の観察期間後に多数のマウスを屠殺し、残りのマウスを 700 日後に屠殺した。陽性対照群の動物には約 200 日後に肝腫瘍形成が認められた。本色素投与群における腫瘍発生率は、陰性対照と比較して有意に高くはなかった²⁻⁴⁾ (Waterman & Lignac, 1958)。

⑤ マウス 24 ヶ月間癌原性試験

CD1 マウスに本色素 0、0.3、1.0 及び 3.0%含有飼料を長期間摂取させる慢性毒性/発がん性試験を実施した。各群雌、雄、60 匹を用い、最大 24 ヶ月まで投与した。生存率、血液学的所見及び一般外見所見に対する、本色素投与の影響は観察されなかった。また、発がん率に対する対照群との有意差も認められなかった。本試験における無影響量は、雄で 3.0%(4,759mg/kg/日)、雌で 1.0%(1,834mg/kg/日)であった^{1,4)} (Borzelleca et al., 1987)。

4-2 ラット

① ラット 癌原性試験

ラットに本色素 0.8%水溶液を 1ml ずつ1週間に 2 回の割合で皮下注射したが局所に肉腫を形成

する傾向は認められなかった²⁻⁴⁾ (Grasso et al., 1966)。

② ラット 300 日間癌原性試験

20 匹のラットに 5% 液の 1 ml を週 1 回注射したところ、300 日以上生存したのは 7 匹であったが、腫瘍発生は認められなかった²⁻⁴⁾ (Umeda, 1956)。

③ ラット 78 週間癌原性試験

雌雄 F344 ラットに、2.5、1.25%検体添加飼料を 78 週間投与した実験で、有意の腫瘍発生を認めず、がん原性はないと判定された⁴⁾ (福西, 1979)。

④ ラット 18 ヶ月間癌原性試験

ラット雌雄各 5 匹に対して、本色素を 4%で 18 ヶ月まで混餌投与した。腺胃および小腸に肉眼で着色が認められ、粒状の沈着物が胃、小腸、結腸に認められた。肝硬変が 12 ヶ月間生存していたラット 4 例のうち 1 例で認められた。20 ヶ月以上観察した対照ラット 50 匹には腫瘍または肝硬変の発現は認められなかった^{2,3)} (Willheim & Ivy, 1953)。

⑤ ラット 82 週間癌原性試験

ラットに本品を 82 週間、週 2 回 100、235、750 及び 1,500mg/kg を経口投与し、また一方 84 週間、0.5、1.0、2.0 及び 4.0%含む飼料で投与した。更にこれらの動物は普通飼料で 2 年目まで飼育した。成長の抑制が 2.0 及び 4.0%群で見られ、4.0%群では下痢も認められた。赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球数などの血液学的検査では変化が見られなかった。タンパク結合ヨウ素 (PBI) 値の増加が見られたが、本色素の投与を中断すれば 16 週後には正常に帰する。これは甲状腺の機能障害とするよりも、むしろ PBI の測定時の本色素による干渉と思われる。剖検並びに病理組織学的検査で本色素によると思われる異常は認められなかった²⁻⁴⁾ (Hansen et al., 1973)。

⑥ ラット 85 週間癌原性試験

ラット 20 匹に 5%本色素水溶液を 596 日間(85 週間)にわたり毎週 1 mL 皮下(s.c.)注射した。投与した本色素の総量は動物 1 匹当たり 2.65 g であった。ラット 7 匹が 300 日以上生存した。腫瘍は認められなかった²⁻⁴⁾ (Umeda, 1956)。

⑦ ラット 97~99 週間癌原性試験

18 匹のラットに本色素の 2% 又は 3% 液の 1 ml を週 1 回、94~99 週皮下注射したが、注射局所及び他の部位に腫瘍発生を認められなかった^{3,4)} (Nelson, 1953)。

⑧ ラット 2 年間癌原性試験

離乳ラット 24 匹(雌雄各 12 匹)から成る群に、本色素を 0、0.5、1.0、2.0、5.0%で 2 年間混餌投与した。5%投与群でわずかな成長抑制が認められた。0.5%以上の本色素を投与した動物では、盲腸腫脹が認められたが、病理組織学的検査では腫脹した盲腸は組織学的に正常であった。ラットにおける試験の統計学的評価では、最高用量において臓器重量に有意な変化は認められなかった。5%投与群で数例の下痢が認められた。試験群の生存に差は認められなかった^{2,3)} (FDA, 1969)。

⑨ ラット 2 年間癌原性試験

ラット 18 匹に対して、2 年間にわたり 1 匹当たり本色素 12 mg 含有の水溶液を週 1 回皮下注射した。注射部位あるいは身体の他の部位で腫瘍は認められなかった²⁻⁴⁾ (Hansen et al., 1973b)。

4-3 イヌ

イヌ 2 年間癌原性試験

ビーグル犬に本色素の 0.5、1.0、2.0% 添加飼料を 2 年間投与したが、剖検並びに病理組織学的検査で本色素による影響は認められなかった²⁻⁴⁾ (Hansen et al., 1973)。

5. 生殖発生毒性

5-1 ラット

① ラット 生殖試験

バイオテスト研究所の報告によれば、1 群雌 20 匹、雄 10 匹のラットに 1.25、12.5、37.5 及び 125.0 mg/kg を摂餌させ 3 世代にわたる生殖試験を行った。受精率、同腹産仔数、生育力及び出生後の発達には異常を認めなかった。また 1 群 15 ないし 19 匹の妊娠ラットに 25、85 及び 120 mg/kg を妊娠 6 日目より 15 日目まで傾向投与し 20 日目に屠殺した。母獣の体重、死亡率及び一般症状に変化は見られず、胎仔の死亡率、体重、外形及び内臓、骨格にも影響は見られなかった^{3,4)} (FDA, 1974)。

② ラット 生殖試験

Charles River CD ラット(雌雄 23~25 匹/群)から成る 4 群に、本色素を 0、0.25、1.0、または 4.0% で連続 3 世代にわたって混餌投与した。F0 親ラットには各群の食餌を交配前に 69 日間投与した。試験では、妊娠期間中、全世代の 1.0% 投与群および 4.0% 投与群の母動物で、体重増加量平均の軽度(slight)~中等度(moderate)の減少が認められた。授乳 0、4、14、21 日目に、全世代の 4.0% 投与群で、出生児平均体重の軽度~中等度の減少が記録された。これらの減少は授乳 21 日目のみ統計学的に有意であった。いずれの世代においても、雌雄の生殖行動および各用量群の出生児の生存に対して、本色素に関連する一貫した影響は認められなかった²⁾ (Albridge et al., 1981)。

③ ラット 生殖試験

成熟 Sprague-Dawley ラットの雌雄 18~22 組(体重 200~220 g)から成る群に対して、交配前 2 週間および交配期間中に本色素を 0、0.25、0.5、または 1.0% で混餌投与した。雌については混餌を妊娠および授乳期間中も続け、出生児には生後 90~100 日に達するまで混餌を続けた。陽性対照群のラットには本色素を混餌投与せず、出生児に対して生後 2~10 日にヒドロキシウレア 50 mg/kg を連日注射した。2 年後、1 回目の試験と同じ用量群および各群同じ動物数で 2 回目の試験を行った。両試験において、体重および摂餌量、生殖に成功した雌について親動物を評価した。また、行動毒性と体重、摂餌量、身体的発育、および脳重量について、出生児を評価した。本色素投与によって、親動物および出生児の体重および摂餌量に減少はみられなかった。1 回目の試験において、本色素投与によって、0.5% 投与群と 1.0% 投与群の離乳前出生児の死亡率が有意に増加したが、2 回目の試験でそのような増加はみられなかった。いずれの試験においても、平均同腹児数に、本色素による悪影響はみられなかった。挙動的に、本色素は用量依存的な影

響を示さず、それは2試験を通して同様であった。本試験から、本色素の最高1.0%の混餌投与は発育ラットに対して精神毒性を示すという証拠は得られなかったと結論された。²⁾ (Vorhees et al., 1983)。

④ ラット 生殖試験

ラットを用い本色素を餌に混ぜ、F0 への交配前投与及び F1 への長期投与による慢性毒性/発がん性試験を実施した¹⁾。即ち、交配前の2ヶ月間、雌、雄各60匹のラット(F0)に本色素を、それぞれ0、0.1、0.5、1.0及び4.0%含有する餌を摂取させた。上記処理後F0ラットの交配により得た雌、雄のF1ラット各群70匹を用いてF0同様に本色素の投与を、最大30ヶ月間実施した。F0ラットにおける受精率、妊娠率、出産率、授乳及び仔の生存率に対する本色素投与による影響は観察されなかった。F1では、本色素4.0%投与群(3,029mg/kg)の雌で、平均体重が対照群に比して有意($p<0.01$)に低かった以外、血液学的所見、尿検査及び生存日数に対し、本色素投与による影響は見られなかった。一方、4.0%投与群(2,464mg/kg/日)の雄では、甲状腺平均重量が、対照群44mgに比して、92mgと増加がみられ、甲状腺小胞肥大、過形成並びに甲状腺小胞腺腫の頻度の有意な増加がみられた。本研究における無影響量は、雄で0.5%(251mg/kg/日)、雌で1.0%(641mg/kg/日)であった^{1,4)} (Borzelleca et al., 1987)。

6. 局所刺激性

該当文献なし

7. その他の毒性

7-1 ラット

① ラット 60日間反復投与毒性試験(甲状腺毒性)

雄のSprague-Dawleyラット160匹から成る3群に本色素を0.0、0.25、4.0%で混餌投与(0.0、147.1、2514.3 mg/kg 体重/日に相当)した。試験前、および試験中には毎週、全試験動物の一般状態観察および体重・摂餌量測定を実施した。投与0、3、7、10、14、21、30、60日目に、1群につき20匹までの動物を剖検した。各屠殺時に、腹部大動脈から採血して得られた血清を調製し、ラジオイムノアッセイによってサイトロロピン(TSH)、チロキシン(T4)、3,5,3'-トリヨードサイロニン(T3)、3,3',5'-トリヨードサイロニン(rT3)を測定した。各屠殺時に甲状腺および脳下垂体の重量を測定し、臓器重量/体重比を算出した。甲状腺および脳下垂体についてのみ、肉眼による剖検を実施した。

4.0%の本色素を混餌投与したラット3匹が試験第2週に自然死した。4.0%本色素混餌投与群のラットの体重は、試験第1週に減少した。試験中、その平均体重は対照値に比して有意に低値になった(1週目に13%、8週目に17%)。4.0%本色素を混餌投与したラットの摂餌量は1週目において対照値に比して有意に少なかったが、2週目以降は同様になった。この結果はおそらく、最初の2週間に起こった味の好みの問題に起因していた。4.0%本色素混餌投与群の雄の脳下垂体絶対重量は、投与7、10、14、21、60日目に於いて対照値に比して統計学的有意に低値になった。その差は、高用量群と対照群の体重差に起因すると判断された。4.0%本色素混餌投与群ラットの甲状腺/副甲状腺の絶対重量は、対照値に比して総じて低値であったが、その差はわずかで

あり、群間の体重差に起因すると考えられた。これら臓器の相対重量は 21 日目に(対照値に比して)有意に高値になった。それ以外において、相対重量はわずかに高値であったが、有意ではなかった。0.25%本色素混餌投与群ラットの甲状腺／副甲状腺の絶対重量および相対重量は、60 日目に対照群に比して有意に低値であったが、それ以外では対照群と同様であった。甲状腺および脳下垂体の肉眼による剖検では、投与に関連する変化は認められなかった¹⁾ (Kelly & Daly, 1988)。

② ラット 60 日間反復投与毒性試験(甲状腺毒性)

ラットの血清ホルモン濃度測定から、次のことが示された。60 日間の試験期間中に、対照ラットの血清 TSH 濃度に変化(わずかな上昇)が認められた。TSH 濃度のベースライン値(0 日目)は 21、30、60 日目の濃度に比して有意に低かった。0.25%群では、14、21、30 および 60 日目の血清 TSH 濃度がベースライン値(0 日目)に比して有意に高かった。対照群の TSH 濃度と比較すると、21、30、60 日目に有意な上昇が認められた。4.0%群の TSH 濃度は、ベースライン値(0 日目)および対応する全測定点の対照濃度よりも有意に高かった。

0.25%群と比較すると、4.0%群の血清 TSH 濃度は 3、7、10、14 日目に有意に高かった。0.25%群の血清 T4 濃度は 10 および 14 日目にベースライン値および対照値よりも高かったが、4.0%群の T4 濃度は全測定点で高かった。さらに、4.0%群の T4 濃度は、7、10、21、30、60 日目に 0.25%群よりも有意に高かった。0.25%群ラットの血清 T3 濃度は 30 日目に低かったことを除き、対照値と同様であった。4.0%群ラットの血清 T3 濃度はベースライン値(0 日目)および対応する全測定点で対照値よりも有意に低かった。

さらに、血清 T3 濃度は 3、10、14、21、30 および 60 日目において 0.25%群ラットの濃度に比して低かった。0.25%群では、血清 rT3 濃度は 7、10、14、21、30、60 日目にベースライン値(0 日目)よりも高く、10、14、21 日目に対照値よりも高かった。全測定点において、4.0%群の血清 rT3 濃度は、対照群および 0.25%群よりも顕著に高かった。

以上の結果は、4%本色素混餌投与は、急速かつ持続的な血清 TSH、T4、rT3 濃度の上昇および同程度の血清 T3 濃度の低下をきたし、またこのような変化は 0.25%の混餌投与でも発生するが、変化量は少ないことを示している。このような結果は、T4 および rT3 の 5' 位脱ヨウ素化を本色素が阻害した結果であり、これにより、T4 からの T3 生成および rT3 の脱ヨウ素化が低下する¹⁾ (Braverman & DeVito, 1988)。

③ ラット 60 日間反復投与毒性試験(甲状腺毒性)

雄の Sprague-Dawley ラット 80 匹から成る 3 群に本色素を 0.0、0.03、0.06、4.0%(0.0、17.5、35.8、2671.7 mg/kg 体重/日に相当)で最高 60 日間混餌投与した。対照群(雄 100 匹)には標準的な試験動物用飼料を投与した。試験前、および試験中には毎週、全試験動物の一般状態観察および体重・摂餌量測定を実施した。ベースラインデータを測定するにあたり、対照ラット 20 匹を TSH、T4、T3、rT3 のラジオイムノアッセイ用に放血させ、試験 0 日目の投与開始前に屠殺した。追加の剖検実施は不定期であったため、7、21、30、60 日目の各時期に各群 20 匹のラットを放血死させ、ラジオイムノアッセイ試料を得た。脳、脳下垂体、甲状腺の重量を測定し、全動物の臓器

／体重比および臓器／脳重量比を算出した。全動物の甲状腺、脳下垂体、および脳について、肉眼による剖検を実施した。4%本色素混餌投与群では、試験 1 週間目に、おそらく食餌の嗜好に起因すると考えられる大幅な体重減少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 日目に対応する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)。

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、T₄、T₃、rT₃ 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 日目に対応する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 T₄ 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 T₃ 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 rT₃ 濃度は顕著に高かった¹⁾ (Braverman & DeVito, 1989)。

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 T₄ 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)。

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。

超微形態の変化は、最終月の T3 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)。

7. ヒトにおける知見

7-1 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 T4、T3、TSH、エリスロシン、尿中ヨウ素、エリスロシン排泄量、および T3 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、T4、T3 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)。

7-2 ヒト 体内動態試験

ヒト被験者に ¹³¹I 標識本色素 75~80 mg をミルクセー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 ¹³¹I 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 ¹³¹I および T4 と T3 を測定した。

被験者 4 人において便排泄された ¹³¹I 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 ¹³¹I、または血清中 ¹³¹I 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、¹³¹I 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。この緩やか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±0.4% と算出された。わずかな量の ¹³¹I が血清中に認められたが、血清 1 L 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 T4 および T3 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

IPEC JAPAN SAFETY DATA