令和７年度

既存添加物の安全性評価に関する調査研究

調査研究報告書



国立医薬品食品衛生研究所

調査研究報告書

既存添加物の安全性評価に関する調査研究

令和８年３月

主任研究者

平林容子

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

山田隆志　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　部長

諫田泰成　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薬理部　部長

豊田武士　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　部長

杉山圭一　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ゲノム安全科学部　部長

増村健一　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安全性予測評価部　部長

杉本直樹　国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部　部長

稲見圭子　山陽小野田市立東京理科大学薬学部　教授

今井俊夫　公益財団法人実験動物中央研究所　所員

目次

A. 研究要旨 3
B. 研究目的 3
C. 研究方法 3
D. 研究結果 4
E. 考察 5
F. 結論 5
G. 各論 6
酸素 7
酵素処理イソクエルシトリン 9

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、「基原、製法、本質からみて、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」に分類された酸素及びクロロフィリン、「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もの」に分類されたグレープフルーツ種子抽出物について、その安全性の評価を目的として調査研究を行った。

その結果、酸素については、食品添加物としての使用用途及び使用量から判断して、食品添加物としての現状の使用においては安全性に懸念はないと結論された。クロロフィリンについては安全性評価を行う上での情報不足、グレープフルーツ種子抽出物については安全性評価の前提となる規格の検討が必要であり、それぞれあらためて安全性評価が必要と判断された。

また、酵素処理イソクエルシトリンについては、平成 11 年度に安全性確認が実施されているが、近年、がん原性に関する新たな知見が報告されたことに伴い、あらためて安全性について評価を実施した。その結果、食品添加物としての現状の使用においては安全性上の懸念は低いと結論された。

B. 研究目的

平成 7 年の食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）の改正において、既存添加物名簿（平成 8 年厚生省告示第 120 号）に収載された既存添加物は、引き続き使用等が認められることとされ、それに伴い、安全性の見直しを行うこととされた。これらの既存添加物について、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、国際的な評価結果、欧米での許認可状況、並びに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、①「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もの」、②「基原、製法、本質からみて、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」、③「入手した試験成績の評価により、安全性の検討を早急に行う必要はないもの」、④「既に国際的な評価がなされており基本的な安全性は確認されているもの」と分類された。本調査研究は、②に分類された酸素、クロロフィリン、①に分類されたグレープフルーツ種子抽出物の計 3 品目について、安全性を評価することを目的とした。

また、酵素処理イソクエルシトリンについては、平成 11 年度に安全性確認が実施されているが、令和 5 年に報告されたがん原性試験に関する安全性情報を踏まえ、あらためて評価を行った。

C. 研究方法

評価対象品目について、急性毒性試験、反

復投与毒性試験、遺伝毒性試験等の結果について取りまとめるとともに、日本における流通実態及び用途から推定される摂取量、さらに海外評価機関における評価も考慮した安全性評価書案を、食品添加物安全性評価検討会ワーキンググループを中心に作成した。この安全性評価書案を基に、複数の専門家から構成された食品添加物安全性評価検討会において、以下に示す対象品目の安全性に関する評価を行った。

酸素
クロロフィリン
グレープフルーツ種子抽出物
酵素処理イソクエルシトリン

D. 研究結果

各評価対象品目についての評価の概要は以下の通りである。

酸素

日本における流通量は、製造量 10,603,763 kg、輸入量 0 kg であり、製造量から算出した推定一日摂取量は 185.93 mg/人/日である（令和 5 年度実績より推定）。反復投与毒性試験に関する情報はない。遺伝毒性に関しては、高濃度（20~95%）の酸素を哺乳類細胞へ曝露した場合、活性酸素種の生成により染色体異常、突然変異、姉妹染色分体交換を誘発することが知られている。しかしながら、食品添加物としての使用用途及び使用量において生体内で遺伝毒性が問題となるとは考えにくい。また、2025 年、EFSA（European Food Safety Authority）は、食品添加物としての使用において安全性上の懸念はないと評価している。以上から、酸素は食品添加物としての現状の使用においてヒトの健康影響に対する懸念はないと考えらえた。

クロロフィリン

日本における流通は、令和 5 年度の実績は確認されていないが、令和 2 年度は製造量 4,800 kg、輸入量 0 kg であり、製造量から算出した推定一日摂取量は 0.083 mg/人/日である。クロロフィリンの主成分とされるマグネシウムクロロフィリンを用いた反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験等の安全性情報が確認できず、クロロフィリンの安全性を評価するためには、適切な剤を用いた安全性試験の実施が必要と判断された。

グレープフルーツ種子抽出物

日本における流通量は、製造量 8,800 kg、輸入量 0 kg であり、製造量から算出した推定一日摂取量は 0.15 mg/人/日である（令和 5 年度実績より推定）。近年、グレープフルーツ種子抽出物の成分として塩化ベンザルコニウム等の合成抗菌剤が含まれていることが報告されており、本剤の安全性評価を完了する上では、塩化ベンザルコニウムの含有の有無も含めグレープフルーツ種子抽出物の規格について十分な検討が行われた上で、安全性についてあらためて評価する必要があると判断された。

酵素処理イソクエルシトリン

酵素処理イソクエルシトリンは、平成 11 年度林班報告書で報告された剤である。令和 5 年に酵素処理イソクエルシトリンを用いラットに 12 及び 24 ヶ月間混餌投与したとき、5%の投与群の雌で脳及び脊椎に神経膠細胞腫の発生が報告されたことから、安

全性についてあらためて検討を行った。ラットでみられた神経膠細胞腫発生の機序は明らかではないものの、酵素処理イソクエルシトリンの遺伝毒性は陰性と判断されていること、非発がん量 3.0%（雄 1,500 mg/kg 体重/日、雌 2,100 mg/kg 体重/日相当と推定）は、日本における製造量 110,000 kg から算出した推定一日摂取量 1.93 mg/人/日（令和 5 年度実績より推定）の 40,000 倍以上に相当する。以上から、酵素処理イソクエルシトリンについて現状の使用においてはヒトの安全性上の懸念は低いと結論された。

E. 考察

クロロフィリンについては安全性評価を行う上での情報が不足していること、グレープフルーツ種子抽出物については安全性評価を行う上で規格の検討が必要と判断され、それぞれあらためて安全性評価を行う必要があると判断された。また、酵素処理イソクエルシトリンについては、非発がん量と推定摂取量の比較から、現状の使用においては安全性上の懸念は低いと結論されたが、流通量の継続的なモニタリングが必要と考えられた。

F. 結論

今年度安全性評価を行った既存添加物 4 品目に関し、酸素及び酵素処理イソクエルシトリンについては、食品添加物としての現状の使用においては安全性に懸念はないと結論された。クロロフィリン及びグレープフルーツ種子抽出物についてはそれぞれ引き続き検討が必要と判断された。

G. 各論

酸素

英名：　Oxygen
CAS No.：　7782-44-7
JECFA No.：　－
別名：　－
構造式：　O_2

１．基原・製法

O_2

２．主な用途

製造用剤

３．流通実態

１）消除対象

平成 29 年～平成 30 年に実施の流通実態調査（第 4 次消除）[1]において、「食品添加物として販売の用に供されていない既存添加物（案）（196 品目）」（消除対象）に含まれていたが、販売等の実態について申出があり、消除対象から除外された。

２）流通実態

令和 6 年度における日本食品添加物協会会員企業等を対象とした生産量調査では、製造量は 10,603,763 kg、輸入量は 0 kg であった（令和 5 年度実績）[1)]。令和 5 年度の製造量から算出した推定一日摂取量は 185.93 mg/人/日である [2]。

３）食品添加物公定書の規格

規格なし

４．安全性試験の概要

１）急性毒性試験

急性毒性（経口）に関する情報なし

---

[1] 「消除予定添加物名簿の作成に係る既存添加物の販売等調査について（周知依頼）」（平成 29 年 12 月 22 日付け薬生食基発 1222 第 1 号）

[2] 出荷量 ×（1－廃棄量(0.2)）÷（人口（12,500 万人）× 1 年の日数（365 日））

２）反復投与毒性試験

反復投与に関する情報なし

３）遺伝毒性試験

哺乳類細胞を用いる様々な試験で高濃度の条件（20~95%）で酸素を曝露した場合、染色体異常、突然変異、姉妹染色分体交換を誘発することが知られている [2)]。

４）海外評価書における扱い

EFSA では、酸素が食品添加物として使用された場合の毒性学的懸念は低く、食事からの曝露量は非常に低いと判断し、食品添加物としての使用において安全性上の懸念はないと結論している [3)]。

５．結論

食品添加物としての使用用途及び使用量から、呼吸による酸素の吸入量に比して過剰に酸素が吸入されることは想定できず、食品添加物としての使用において生体内で活性酸素種が生成するとは考えにくい。以上から、酸素は食品添加物としての現状の使用においてヒトの健康影響に対する懸念はないと考えらえた。

６．参考資料

1. 多田敦子：生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究，その 2，既存添加物品目，令和 6 年度食品衛生基準科学研究費補助金（食品安全科学研究事業）「食品添加物の試験法の検討及び摂取量に基づく安全性確保に向けた研究」分担研究「食品添加物生産量調査・香料使用量及び SPET 法による調査に基づく摂取量推計に関する研究」，2025
2. RTECS: Oxygen. (RTECS Number RS2060000)
3. EFSA: Re-evaluation of oxygen (E 948) and hydrogen (E 949) as food additives. EFSA Journal. 2025; 23(8): e9595.

酵素処理イソクエルシトリン

英名：　Enzymatically modified isoquercitrin
CAS No.：　977187-64-6
JECFA No.：　－
別名：　Isoquercitrin, enzymatically modified
構造式：　－

１．基原・製法

「ルチン酵素分解物」とでん粉又はデキストリンの混合物に、シクロデキストリングルコシルトランスフェラーゼを用いてグルコースを付加して得られたものである。主成分はα－グルコシルイソクエルシトリンである。

２．主な用途

酸化防止剤

３．流通実態

１）消除対象

対象外

２）流通実態

令和 6 年度における日本食品添加物協会会員企業等を対象とした生産量調査では、製造量は 110,000 kg、輸入量は 0 kg であった（令和 5 年度実績）[1)]。令和 5 年度の製造量から算出した推定一日摂取量は、1.93 mg/人/日である [1]。

３）食品添加物公定書の規格

規格あり

４．安全性試験の概要

１）急性毒性試験

ラット経口　　LD_{50}　>25 g/kg [2)]

２）反復投与毒性試験

F344/DuCrj 系ラットを用い、酵素処理イソクエルシトリンを 0.3、0.625、1.25、2.5%の濃度での混餌投与による 90 日間反復投与及び 28 日間回復試験を行ったところ、体重変化について反復投与群では有意差が認められなかったが、回復試験群

[1] 出荷量×（1-廃棄量（0.2））÷（人口（12,500 万人）×1 年の日数（365 日））

の雌雄 2.5%投与群では投与期間と回復期間の両方でわずかな低値傾向を示した。尿検査では雄の 2.5%投与群でケトン体が高値を示した。また、病理組織学的変化は伴わないが、剖検所見では 1.25%以上投与群の雌雄で大腿骨の黄色化が認められた。この黄色変化は投与検体の沈着によるものと考えられるが、28 日間の回復期間後にも残存していた[3]。これらの結果より無毒性量は 0.625%（雄で 394 mg/kg 体重/日、雌で 397 mg/kg 体重/日に相当）と考えられる。

3）遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は、高用量域で陽性との報告[5]もあるが、陰性との報告[4]もあり、陽性結果の再現性が認められない。哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験[6]では、最高用量（5 mg/ml）の 48 時間連続処理のみにおいて、わずかな異常細胞の増加が観察されたが、用量反応関係も認められず、生物学的に意味のあるものとは考えがたい。さらに、マウスを用いた小核試験[7]の結果が陰性であることを考え合わせると、生体にとって問題となるようなものではないと考えられる。

4）その他

酵素処理イソクエルシトリンの発がん性を評価する目的で F344/DuCrj 系ラットに酵素処理イソクエルシトリンを 0、0.5、1.5%の濃度で 104 週間混餌投与した。全ての本剤投与群で脾臓相対重量の軽微な低下が認められたが、酵素処理イソクエルシトリン投与に関連する腫瘍発生は認められなかったとの報告がある[8]。

酵素処理イソクエルシトリン（α－グルコシルイソクエルシトリン）の慢性毒性及び発がん性を評価する目的で Hsd:Sprague Dawley 系ラットに酵素処理イソクエルシトリンを 0、1.5、3.0、5.0%の濃度で 12 ヵ月又は 24 ヵ月間混餌投与した。その結果、12 ヵ月間投与した動物において、ALT、AST、GGT、GLDH 等の増加（雌のみ）、大腿骨と頭蓋骨の黄色化等が用量依存的に認められたが、被験物質に関連する病理組織所見は認められなかった。24 ヵ月間投与した動物においては、大腿骨の黄色化が用量依存的に認められたが、関連する病理組織所見は認められなかった。腫瘍性病変として、5%投与群の雌で脳及び脊髄における神経膠細胞腫の発生頻度の有意な増加が認められた（脳／脊髄の神経膠細胞腫の発生頻度は、0、1.5、3.0、5.0%投与群の雄でそれぞれ 1/50 例、2/50 例、0/50 例、0/50 例、雌で 0/50 例、0/50 例、0/50 例、5/49 例）。また、5.0%投与群の雌 1/49 例において悪性髄膜顆粒細胞腫が認められている。発生頻度の有意な増加がみられた神経膠細胞腫については、免疫組織化学的染色に基づき悪性小膠細胞腫と診断されている。当該報告において、悪性小膠細胞腫は同系統の雌ラットに一定割合で自然発生すること（施設背景値 0.0~3.3%）、ヒトではミクログリオーマ（小膠細胞腫）の発生は極めて稀であることから、ヒトでの本所見の発生リスクは低いと考察されている[9]。

５）海外評価書における扱い

米国では、GRAS（generally recognized as safe）、または、FEMA GRAS として流通している。

５．結論

本剤を用いたラット発がん性試験の雌動物で神経膠細胞腫の発生頻度の増加が認められている。当該報告において、ヒトではミクログリオーマ（小膠細胞腫）の発生は極めて稀であることを理由にヒトでの当該所見の発生リスクは低いと考察されているが、本剤の神経系に対する影響や、ラット及びヒトでの小膠細胞腫の発生機序に関する知見は十分明らかになっておらず、ラットと同様の機序でヒトで小膠細胞腫が発生する可能性を完全に否定することはできないと考えられる。一方で、本剤の遺伝毒性の総合評価は陰性であり、また、当該所見の発生については 5.0%の高用量群でのみ発生頻度が増加したものであり、当該所見発生に対して閾値の設定は可能と考えられる。5.0%投与群の雌における神経膠細胞腫の発生率の増加を根拠として非発がん量を 3.0%（雄 1,500 mg/kg 体重/日、雌 2,100 mg/kg 体重/日と推定）とみなした場合、令和 5 年度製造量から算出した本剤の推定一日摂取量 1.93 mg/人/日に対し、40,000 倍以上の十分な安全マージンが確保されていると考えられる。したがって、本剤の流通量について今後も継続的なモニタリングは必要ではあるが、本剤の添加物としての使用においては、神経膠細胞腫が発生する可能性は低く、ヒトでの安全性上の懸念は低いと判断された。

６．参考資料

1. 多田敦子：生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究，その 2，既存添加物品目，令和 6 年度食品衛生基準科学研究費補助金（食品安全科学研究事業）「食品添加物の試験法の検討及び摂取量に基づく安全性確保に向けた研究」分担研究「食品添加物生産量調査・香料使用量及び SPET 法による調査に基づく摂取量推計に関する研究」．2025
2. サンメリン 11130 のラットにおける急性経口毒性試験．1987，社内データ（未公表）
3. 酵素処理イソクエルシトリンのラットにおける 90 日間反復投与毒性試験ならびに 28 日間回復試験．1998，社内データ（未公表）
4. 微生物を用いる突然変異試験報告書．1986，社内データ（未公表）
5. 宮部正樹：厚生省平成 10 年度食品添加物安全性評価試験．Ames 法．名古屋市衛生研究所
6. 祖父尼俊雄：厚生省平成 10 年度食品添加物安全性再評価等の試験検査，染色体異常試験．国立衛生試験所
7. 谷孝之：厚生省平成 10 年度食品添加物安全性再評価等の試験検査，変異原性試

験，マウス小核試験．神奈川県衛生研究所

8. Salim EI, Kaneko M, Wanibuchi H, Morimura K, Fukushima S: Lack of carcinogenicity of enzymatically modified isoquercitrin in F344/DuCrj rats. Food and Chemical Toxicology, 2004; 42: 1949-1969.
9. Maronpot R, Ramot Y, Nyska A, Sproul C, Moore R, Bolon B, Hayashi S: Oral chronic toxicity and carcinogenicity study of alpha-glycosyl isoquercitrin (AGIQ) in Sprague Dawley rats. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2023; 140:105343.