

食用赤色 2 号（別名：アマランス）について

1. 経緯

- ①昭和 23(1948)年、我が国において食品添加物として指定
- ②昭和 51 (1976) 年、米国において発がん性を疑う試験結果が得られたため使用禁止措置
- ③同年、米国のデータに関し、我が国においても食品衛生調査会の委員等による検討を行った結果、当該データは発がん性を疑う根拠とはならず、食用赤色 2 号は人の健康を損なうおそれがないとの結論を得る
- ④昭和 53(1978) 年、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) はそれまでに得られた知見からは食用赤色 2 号には発がん性は認められないと評価
- ⑤昭和 59(1984) 年、JECFA は欧州において追加実施された長期投与による動物試験成績を基に最終評価し、発がん性は認められないと結論

2. 我が国における使用状況

- (1) 用途：菓子、清涼飲料水、冷菓などの着色（着色料）
- (2) 使用基準：以下のものに使用してはならない。
カステラ、きなこ、魚肉漬物、鯨肉漬物、こんぶ類、しょう油、食肉、食肉漬物、スポンジケーキ、鮮魚介類（鯨肉を含む）、茶、のり類、マーマレード、豆類、みそ、めん類（ワンタンを含む）、野菜及びわかめ類
- (3) 摂取量調査結果：

平成 11 年マーケットバスケット調査	— 0mg/日/人
平成 7～8 年マーケットバスケット調査	— 0.007mg/日/人

3. 欧米の状況

(1) 米国：使用禁止

米国において発がん性を疑う試験結果が得られたことから、FD & C Red No.2 及び当色素添加物を含有するすべての混合物について、発行済の認可証は、昭和 51 (1976) 年 1 月 28 日以降は取り消され失効し

ている。また、当期日以降に当色素添加物を食品、医薬品、化粧品の製造に使用すれば、不純物混和品とみなされる。

(2) EU：使用可能

ただし、以下の通り使用基準が設定されている。

アルコール 15%以下のアペリチフワイン類、スピリット類：30mg/l
魚卵：30mg/l
アメリカーノ：100mg/l
ビターソーダ、ビタービーノ：100mg/l

なお、ADIは0-0.8mg/kg体重と評価されている。

4. 安全性に関する知見

(1) FDAによる食用赤色2号に関する実験結果とその問題点

ア) 実験結果概略 (WHO Food Additives series No.13, 1978より) (資料2-1)

各群、雄50匹、雌50匹の離乳したラットに0, 0.003, 0.03, 0.3あるいは3% (0, 1.5, 15, 150あるいは1500mg/kg)のアマランスを約2年半混餌投与した。この実験に使用したラットはアマランス処置した親ラットから生まれたF2a同腹子の中からランダムに選んだ。何匹かのラットが間違ったケージに不注意に入れられたため、コントロール群と投与群との間で多くのラットが移動した。いろいろな良性及び悪性の腫瘍が観察されたがコントロール群と投与群で明らかな差はみられなかった。病理学的データを統計解析した場合、一日量1500mg/kgの投与を続けた雌ラットで悪性腫瘍数の有意な増加が認められた。良性腫瘍と悪性腫瘍の全腫瘍数には高投与群とコントロール群との間で有意差はみられなかった。全身状態、生存率、体重増加、血液学、臨床化学あるいは関連組織重量に影響はみとめられなかった。

イ) 問題点 (Science, vol.191, 450-451, 1976等より) (資料2-2)

- ① 実験は、500匹のラットを用い、赤色2号の投与レベルを変えた4群と赤色2号を投与しない対照群との計5群に分けて開始されたが、十分な管理が実施されず、不特定数のラットが誤ったケージに入ってしまったこと。
- ② 実験途中で死亡したラットに対して速やかな剖検が実施されなかったため、途中死亡ラットに関する評価可能なデータが収集できなかったこと。
- ③ 途中死亡したラットが非常に多く、実験終了まで生存し正当に剖検が

実施されたラット数は 500 匹中 96 匹に過ぎなかったこと。

- ④ FDA の生物学統計学者は、高用量群と低用量群において観察された良性腫瘍及び悪性腫瘍の総数に有意な差は認められないが、高用量群の雌では低用量群雌との比較において悪性腫瘍数に有意な増加が認められると報告している。しかしながら、良性腫瘍と悪性腫瘍をどのように算定したのか不明であること及び個々のラットと各腫瘍との関係が不明であるため、統計処理についての正否を判断することができないこと。

(2) JECFA における安全性評価の概略

ア) 1975 年評価 (第 19 回会合) (資料 2-3, 2-4)

アマランスの発がん性と催奇形性について、新規データにより評価が行われた。いくつかの試験において委員会で設定した規格とは異なる規格のアマランスが用いられていたため評価が困難であったが、規格に適合するものの場合、毒性学的根拠に基づき暫定 ADI は 0-0.75mg/kg 体重とすることが適正とされた。委員会は、標準的なサンプルを用いた国際的な共同研究を実施するよう要求。

イ) 1978 年評価 (第 22 回会合) (資料 2-1, 2-5)

2 種のラットを用いた催奇形性試験では、アマランスを 200mg/kg の用量で強制経口投与あるいは飲料水と混ぜて投与した場合、副作用は観察されなかった。同様に、猫に 1 日 264mg/kg の用量まで投与した場合、催奇形性は認められなかった。ラットの長期投与試験結果も入手可能であったが (米国における試験)、この実験には技術的な不備があったために適切な評価ができなかった。委員会はこの化合物の構造から判断して、経口的に摂取される場合は発がん性は有さないだろうとの見解を示した。しかしながら、アマランスは広く使用される可能性があることから、委員会は長期投与による追加試験を要求した。以前に設定された暫定 ADI : 0-0.75mg/kg 体重は 1982 年まで延長された。

ウ) 1984 年評価 (第 28 回会合) (資料 2-6, 2-7, 2-8)

ラットにおける子宮内暴露期間を含んだ長期混餌投与試験の結果を考察した。その試験では、用量依存性の腎盂石灰沈着症は認められたものの、発がん性は認められなかった。最も高用量である二つの群 (250 及び 1250mg/kg) においては盲腸肥大が見られており、これによりミネラルの吸収率が変化し、腎盂石灰沈着の生成に影響を及ぼした可能性がある。二つの動物種における長期試験が要請されていたものの、当委員会において

は既存のいくつかの混餌試験の結果が入手可能であった。これらのすべての試験のデータ及びラットにおける長期試験から得られたデータにより、アマランスの評価を完了させることが可能であると考えられた。ラットにおける長期試験の無作用量である 50mg/kg から、ADI : 0-0.5mg/kg 体重が設定された。

(3) 最近の知見

ア) Toxicological Sciences 61, 92-99, 2001 (資料 2 - 9)

DNA Damage Induced by Red Food Dyes Orally Administered to Pregnant and Male Mice

日本を含めた多くの国で食用色素添加物として使用されている合成赤色タール色素の遺伝毒性について調査した。予備試験として、4 グループの妊娠期 (懐胎 11 日) マウスにアマランス (赤色 2 号)、アルーラレッド (赤色 40 号) あるいはアシッドレッド (赤色 106 号) を 2000mg/kg の用量で投与し、投与後 3, 6, 及び 24 時間後の脳、肺、肝、腎、腺胃、結腸、膀胱及び胎児をサンプルとした。アマランス及びアルーラレッドの投与 3 時間後の結腸において陽性反応が、また、アマランス投与 6 時間後の肺において弱い陽性反応が認められた。アシッドレッドはどのサンプルにおいても DNA 損傷を誘導しなかった。その他の組織及び胎児においては DNA 損傷は認められなかった。次いで、雄性マウスによりアマランス、アルーラレッド及び関連する色素添加物であるニューコクシン (赤色 102 号) について試験した。3 色素では結腸において 10mg/kg の用量から DNA 損傷を誘導した。ニューコクシン 6.5mg/10ml を含有する市販の紅ショウガ漬けの浸出液 20 ml を用いて試験した結果、結腸、腺胃及び膀胱において DNA 損傷が認められた。その強度について齧歯類におけるその他の発がん性物質と比較した。齧歯類における肝発がん物質である p-ジメチルアミノアゾベンゼンは 1mg/kg で結腸 DNA の損傷を誘発したが、肝においては 500mg/kg の用量のみで DNA 損傷を惹起した。1mg/kg の N-ニトロソジメチルアミンは肝及び膀胱で DNA 損傷を誘導したが、結腸においては DNA 損傷は認められなかった。N-ニトロソジエチルアミンは 14mg/kg の用量においては試験したどの組織においても DNA 損傷を誘導しなかった。試験した 3 つの azo 型色素においては非常に低い用量で結腸の DNA 損傷が認められていることから、azo 型色素に関するより広範囲な評価を行う必要がある。

イ) 第 28 回日本トキシコロジー学会学術年会講演要旨 (平成 13 年 6 月)

タール系合成色素の in vivo 遺伝毒性評価

川口恵未¹、佐々木有¹、津田修治²

¹八戸工業高等専門学校 物質工学科、²岩手大学 農学部 獣医学科

わが国で一般に用いられている合成食用色素の中には染色体異常試験で陽性となるものの、*in vivo* の遺伝毒性が検討されていないものが少なからず存在する。Azo 化合物である赤色 2 号については、結腸で強い遺伝毒性を示すことを既に報告した。ここでは、赤色 2 号も含め、我が国で使用されている指定食品添加物の中から、azo 型、xanthene 型、triphenylmethane 型の食用色素 12 種の *in vivo* 遺伝毒性をマウス多臓器で詳細に検討した。各食用色素を 2000mg/kg を最高用量として経口投与し、3, 8, 24 時間後に屠殺し、8 臓器の DNA 損傷を Comet assay で検出した。陽性となったものについては、低用量域で投与し、遺伝毒性が認められなくなる最高用量を求めた。Azo 型色素の赤色 2 号、102 号、黄色 4 号には結腸で強い遺伝毒性が認められた。これらの遺伝毒性の NOAEL は 1mg/kg という低い用量であり、癌原性 azo 化合物である Butter Yellow のそれにほぼ匹敵するものであった。また、赤色 102 号、黄色 4 号で着色されている市販の漬け物が浸かっていた液を 20ml/kg で投与したところ、結腸に DNA 損傷が認められた。なお、triphenylmethane 型の食用色素は検討した 8 臓器で陰性であった。このような結果から、合成食用色素の毒性について再検討の必要性が考えられる。