

(案)

添加物評価書

ウッドロジングリセリンエステル

2008年1月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	1
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	2
○要 約	3
I. 評価対象品目の概要	4
1. 用途	4
2. 化学名	4
3. 分子式、分子量、構造式	4
4. 製造方法	4
5. 性状	5
6. 開発の経緯	5
7. 添加物指定の概要	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 体内動態（吸収、分布、排泄、代謝）	6
(1) 非標識 GEWR を用いたラット体内動態試験	6
(2) [1,3- ¹⁴ C]GEWR 及び非標識 GEWR 併用によるラット体内動態試験	6
(3) [1,3- ¹⁴ C] GEWR を用いたヒト in vitro 代謝試験	9
(4) [³ H]ウッドロジン由来樹脂酸を用いたラット体内動態試験	11
2. 毒性	12
(1) 急性毒性	12
(2) 反復投与毒性及び発がん性	13
(3) 生殖発生毒性	15
(4) 遺伝毒性	16
(5) 抗原性	18
(6) 細胞毒性	21
3. 一日摂取量の推計等	23
III. 国際機関等における評価	23
1. JECFA における評価	23
2. FDA における評価	24
3. 欧州食品科学委員会（SCF）における評価	24
＜別紙 1：ウッドロジン樹脂酸の主な異性体の構造式＞	26
＜別紙 2：ロジンの種類とそれぞれのロジンにおける樹脂酸の組成＞	27
＜別紙 3：ウッドロジングリセリンエステル 安全性試験結果＞	28
＜参照＞	33

1 <審議の経緯>

2 2006 年 8 月 29 日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価につ
3 いて要請（厚生労働省発食安第 0829001 号）、関係書類の接
4 受
5 2006 年 8 月 31 日 第 157 回食品安全委員会（要請事項説明）
6 2008 年 1 月 15 日 第 53 回添加物専門調査会
7
8

9 <食品安全委員会委員名簿>

(2006 年 12 月 20 日まで)	(2006 年 12 月 21 日から)
寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理※）
小泉 直子	長尾 拓
長尾 拓	野村 一正
野村 一正	畑江 敬子
畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
本間 清一	本間 清一

※2007 年 2 月 1 日から

**2007 年 4 月 1 日から

10

11 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2007 年 9 月 30 日まで)	(2007 年 10 月 1 日から)
福島 昭治（座 長）	福島 昭治（座 長）
山添 康（座長代理）	山添 康（座長代理）
石塚 真由美	石塚 真由美
井上 和秀	井上 和秀
今井田 克己	今井田 克己
江馬 眞	梅村 隆志
大野 泰雄	江馬 眞
久保田 紀久枝	久保田 紀久枝
中島 恵美	頭金 正博
西川 秋佳	中江 大
林 眞	中島 恵美
三森 国敏	林 眞
吉池 信男	三森 国敏
〈参考人〉	吉池 信男
梅村 隆志	

12

13

14

15

要 約

着香した清涼飲料水並びに着香した合成清酒、果実酒及び雑酒の乳化剤に使用される「ウッドロジングリセリンエステル」(CAS 番号 : 8050-30-4) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、ウッドロジングリセリンエステル、ウッドロジン由来樹脂酸等を披験物質としたものも含め、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性等である。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

乳化剤

2. 化学名（参照 3-2）

和名：ウッドロジングリセリンエステル

英名：Glycerol ester of wood rosin

CAS 番号：8050-30-4（エステルガム¹として）

3. 分子式、分子量、構造式（参照 2-3、2-7、3-2）

ウッドロジングリセリンエステル（以下 GEWR と略す）は、松の切り株から得られたウッドロジン樹脂酸とグリセリンのジ及びトリエステルで（図 1）²、樹脂酸分画の主成分はアビエチン酸であるが、その他、様々な異性体等が混在するとされている。（別紙 1、2）

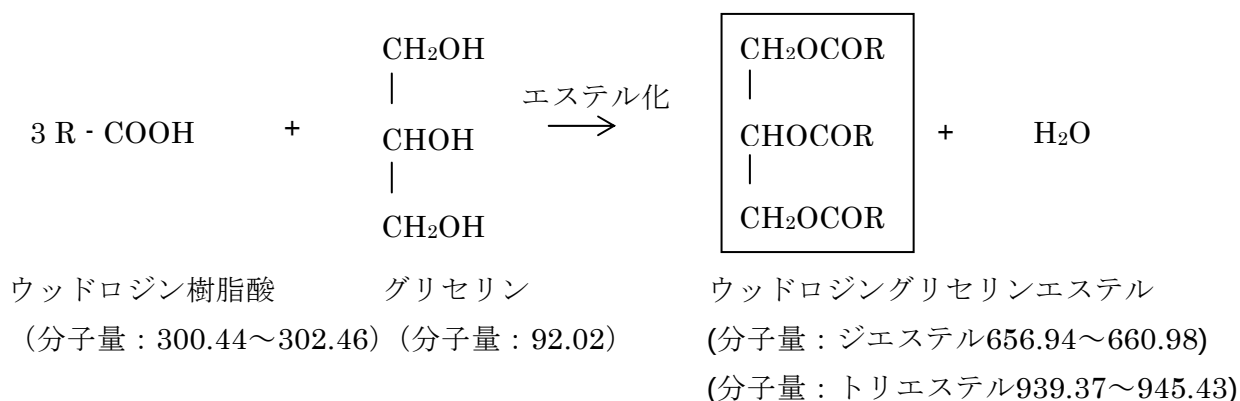


図 1. ウッドロジングリセリンエステルの合成

なお、ロジンには、ウッドロジンのほかガムロジン、トール油ロジンがあり、それぞれが含有するアビエチン酸等の樹脂酸の比率が異なる。（別紙 2）

4. 製造方法

GEWR は、高樹齢の松の切り株を粉砕後、溶媒で抽出して精製されたウッドロジン樹脂酸とグリセリン（非動物由来、食品グレード）をエステル化反応させて、ウッドロジン樹脂酸のジ及びトリグリセリンエステルを生成する。得られたエス

¹ エステルガムはウッドロジン等のロジン又はその重合体の誘導体（R・COOH）とアルコールとのエステル化合物であり、使用するアルコールによってグリセリン系、ペンタエリスリトール系、メタノール系に分類される。GEWR はグリセリン系エステルガムの一つである。（参照 2-1、2-2）

²GEWR（グレード 8BG、Hercules 社）には製造工程の副生成物として約 4%のモノエステル体が含まれるとされている。（参照 5-37、38）

テルを向流水蒸気蒸留により飲料用に精製する。

5. 性状

淡黄～黄色の硬い固体で、においがいいか又はわずかに特異なにおいがある。
アセトンにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

6. 開発の経緯

わが国の飲料用香料は、生活水準の向上、人口構成の変化などによる食生活の変遷により、食品加工技術の進歩と共に発達し、飲料の市場ニーズは今後ますます複雑化する傾向にある。とりわけ、果汁飲料の開発において、乳化香料（クラウディ）は飲料水に安定な混濁と香味を付与する上で重要な役割を占めている。多様な果汁飲料製品の市場ニーズに対応するため、新規乳化香料の利用が望まれている。

GEWR は、現在、米国、EU を含む国と地域において広くガムベース、飲料等への添加が認められている。今般、事業者により GEWR は、現在乳化香料に用いられている指定添加物・ショ糖脂肪酸エステルのショ糖酢酸イソ酪酸エステル（sucrose diacetate hexaisobutyrate、以下 SAIB と略す）に比べ、清涼飲料及びアルコール飲料の混濁付与効果及び沈殿抑制効果の点で、SAIB より優れていることが示された。

GEWR は、わが国において 1958 年にガムベースの用途で指定されているエステルガムの定義に含まれるが、今回、GEWR として、着香した清涼飲料水並びに着香した合成清酒、果実酒及び雑酒の乳化剤に使用するための添加物指定等について、事業者から厚生労働省に指定要請がなされたことから、厚生労働省が指定等の検討を開始するに当たり、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に対し、GEWR に係る食品健康影響評価が依頼されたものである。

7. 添加物指定の概要

着香した清涼飲料水並びに着香した合成清酒、果実酒及び雑酒の乳化剤に使用されるウッドロジングリセリンエステルについて、使用基準及び成分規格を定めた上で、新たに添加物として指定しようとするものである。使用基準案は次のとおり。

ウッドロジングリセリンエステルの使用量は、着香した清涼飲料水並びに着香した合成清酒、果実酒及び雑酒にあっては、1 kg につき 100 mg 以下とする。ただし、特別用途表示の許可又は承認を受けた場合は、この限りではない。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態（吸収、分布、排泄、代謝）

（１）非標識GEWRを用いたラット体内動態試験（参照5-36）

F344ラットに非標識GEWRを混餌投与し、糞中排泄物についてHPLCを用いて分析した。なお、摂餌量は投与期間中測定し、GEWRの摂取量を各投与群について算出した。剖検は実施されなかった。

①試験1-1

F344ラット（各群雌雄各6匹）にGEWR（グレード8BG³）を0、0.7または2.8%（0、616、2,464 mg/kg体重/日）の用量で1日間混餌投与した。投与開始から24時間ごとに糞を回収し、GEWRが検出されなくなるまで5日間採取を続けた。

雌雄ともに、摂取されたGEWRのほぼ全量が投与終了から48時間以内に糞中に排泄され、72時間以降では検出されなかった。GEWRの摂餌量に対する糞中排泄量の割合は、0.7%投与群では平均73%、2.8%投与群では平均96%であった。0.7%投与群からの回収率が低かったのは、糞中GEWR濃度が検出限界に近いことによる測定誤差が原因であると考えられたため、0.7%投与群を1.4%投与群に変更して試験1-2を行った。

②試験1-2

F344ラット（各群雄6匹）にGEWR（グレード8BG）を0、1.4または2.8%（0、1,232、2,464 mg/kg体重/日）の用量で10日間混餌投与した。投与開始から24時間ごとに糞を回収し、GEWRが検出されなくなるまで14日間採取を続けた。

試験1と同様に、摂取されたほぼ全量のGEWRが投与終了から48時間以内に糞中に排泄され、72時間以降では検出されなかった。GEWRの摂餌量に対する糞中排泄量の割合は、1.4%投与群では平均92%、2.8%投与群では平均89%であった。

以上より、ラットにおいて投与されたGEWRは、72時間以内にほとんどが糞中に排泄されると結論された。

（２）[1,3-¹⁴C]GEWR 及び非標識 GEWR 併用によるラット体内動態試験

（参照 5-37）

前項の非標識 GEWR を用いた検討において、GEWR は 72 時間以内にほとんどが糞中に排泄されることが示唆されたが、糞中濃度が検出限界に近く、分析方法の感度が低いと考えられたことから（参照 2-7）、詳細な解析のため、

³ グレード 8D はチューインガムグレード、グレード 8BG はより精製された、飲料グレードのことをいう（以下同じ）。

GEWR の消化管における吸収、加水分解及び排泄について更なる検討が行われた。

①試験 2-1

F344 ラット（各群雌雄各 5 匹）に非標識 GEWR（グレード 8BG）を 1.4%（700mg/kg 体重/日⁴）の用量で 1 日間混餌投与した後、[1,3-¹⁴C] GEWR⁵（約 200 mg/kg 体重）を単回強制経口投与した。投与後、0-12 時間後、12-24 時間後、続いて 24 時間ごとに 120 時間後までに呼気、尿、糞に排泄された放射活性及び投与 120 時間後の屠体における残留放射活性を測定し、GEWR の排泄について検討した。GEWR の加水分解の程度は、糞中排泄物を用い HPLC で分析した。

120 時間以内に投与量の 95%以上が糞中⁶に排泄され、約 1%が呼気あるいは尿中に排泄された。屠体からはごく微量（総投与量の 0.2%以下）の放射活性が検出されたが、これは放射活性測定前に消化管が摘出されていなかったために、腸管内に残存する未吸収の[1,3-¹⁴C] GEWR が検出されたからであると考えられた。なお、48 時間以内に投与量の大部分が排泄された、とされている。

[1,3-¹⁴C] GEWR の投与 48 時間後に採取した雄ラットの糞からは、主にジエステル体及びトリエステル体が検出され、標準液において検出されたモノエステル体（図 2）は検出されなかった（図 3）。また、ボイドボリューム（保持されない物質のフラクション）付近で溶出する放射活性（グリセリンと予想される）は、糞中における 0～12、12～24、24～48 時間について、全投与量のそれぞれ 0.8%、2.2%、0.8%にすぎないが、標準液よりも多く検出されたとされている。これらのことから、投与した[1,3-¹⁴C] GEWR はほとんど吸収されないが、ごくわずかにグリセリンとウッドロジン由来樹脂酸に加水分解され、ウッドロジン由来樹脂酸として吸収される可能性が示唆された。

⁴ JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定 a)

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット	0.4	20	50
イヌ	10	250	25

⁵ ¹⁴C 標識 GEWR : 1,3 - [¹⁴C]glycerol とウッドロジンとをエステル化反応により合成。

⁶ 糞中排泄物はケージの洗浄液中（投与量の 1%未満）にも含まれると考えられる。

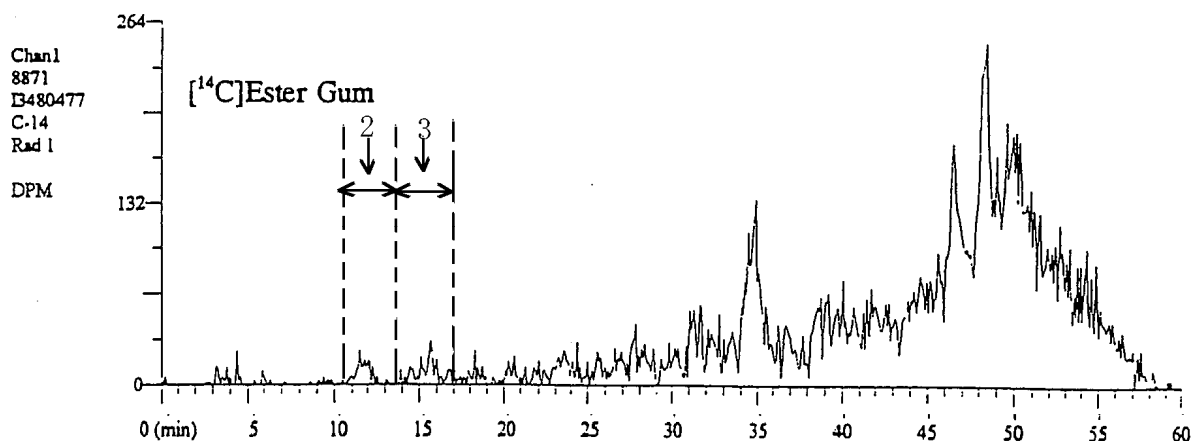


図 2: $[^{14}\text{C}]$ GEWR 標準液の HPLC 分析ラジオクロマトグラフィー⁷

2; デヒドロアビエチン酸モノエステル体

3; アビエチン酸モノエステル体

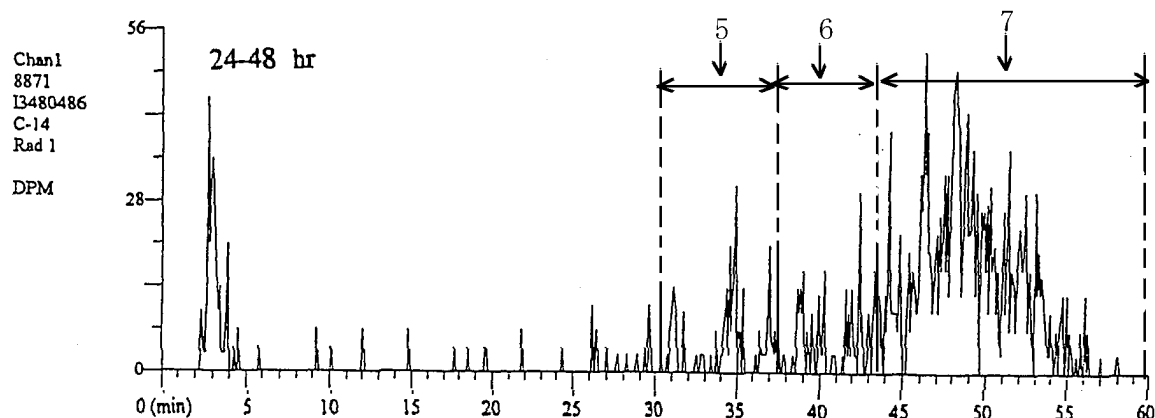


図 3: 投与 48 時間後のラット糞中における HPLC 分析ラジオクロマトグラフィー⁷

5; ジエステル体

6; トリデヒドロアビエチン酸

7; トリエステル体

②試験 2-2

F344 ラット (雄 5 匹) に非標識 GEWR (グレード 8BG) を 1.4% (700 mg/kg 体重/日) の用量で 10 日間混餌投与した後、 $[1,3-^{14}\text{C}]$ GEWR⁵ (約 200 mg/kg 体重) を単回強制経口投与し、試験 2-1 と同様に GEWR の排泄について HPLC を用いて検討した。

120 時間以内に投与量の 98% 以上は糞中⁶に排泄され、約 1% が呼気ある

⁷ 事業者は、検出されたピークと物質の同定を、Hercules 社によるエステルガム関連物質における HPLC (UV 検出法) の結果 (参照 5-38) を基に行っている。なお、ラットとヒトでは、ピークは同位置に検出されると仮定している。

1 いは尿中に排泄された。投与 120 時間後の屠体からはごく微量（総投与量の
2 0.2%以下）の放射性物質が検出された。

3 加水分解物と推定されるピークの放射活性(ウッドロジン由来樹脂酸)は、
4 12～24、24～48 時間について、全投与量のそれぞれ 2.2%、1.3%であり、1
5 日間の混餌投与の結果とほぼ同程度であった。

6
7 次にラットにおける GEWR の吸収、胆汁排泄及び肝臓への分布を調べた。

8 9 ③試験 2-3

10 F344ラット（雄5匹）に頸静脈及び胆管にカニューレを挿管し、[1,3-¹⁴C]
11 GEWR（約200 mg/kg体重）を強制単回経口投与し、投与後0～4、4～8、8
12 ～12、12～24時間における胆汁中、血液中の放射能及び、投与24時間後の肝
13 臓中に含まれる放射活性を測定した。

14 投与後0～4時間でラットの胆汁中に排泄された放射活性は、全投与量の1.6
15 ～2.9%であった。投与後0～4時間に得られた胆汁試料（2検体）をHPLCで
16 分析したところ、ボイドボリューム付近で試料中の全ての放射活性が溶出し
17 た。これは、試験 1 で糞中に認められたボイドボリューム付近で溶出した放
18 射活性物質とほぼ同位置に溶出していることから、同じく加水分解物（グリ
19 セリン）であると考えられた。[1,3-¹⁴C] GEWR投与後の4、8、12、24時間
20 後の血中に認められた放射活性は、いずれも投与量の0.1%以下であった。同
21 じラットから投与24時間後に採取した肝臓では、投与量の0.1～0.2%が検出
22 された。

23
24 これら3試験の結果から、ラットへの[1,3-¹⁴C] GEWR（約200 mg/kg 体重）
25 の単回経口投与では、GEWRはほとんど吸収されないが、GEWRの加水分解物
26 と考えられるウッドロジン由来樹脂酸がごく微量ではあるが吸収されることが
27 示唆された。

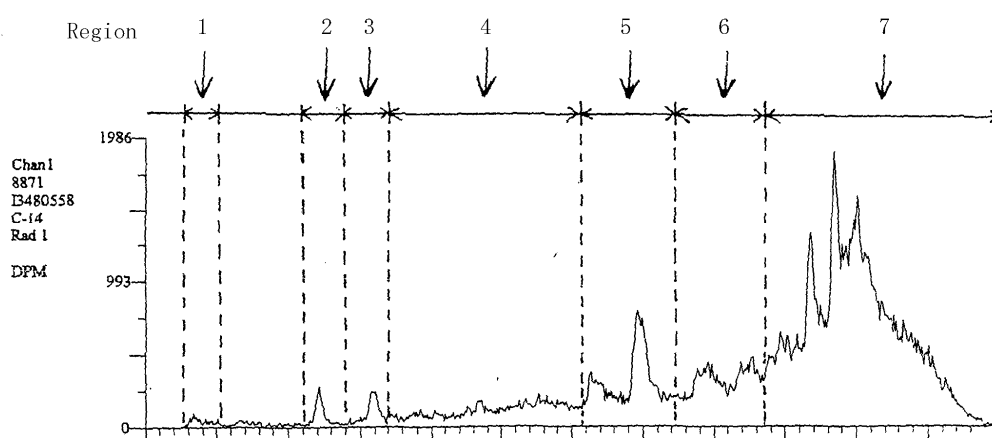
28 29 （3）[1,3-¹⁴C] GEWRを用いたヒト *in vitro* 代謝試験（参照5-38）

30 GEWR（グレード8BG）の代謝過程を、ヒト糞便抽出物および人工胃液を用
31 いて *in vitro* で検討した。

32 [1,3-¹⁴C] GEWR（0.5 mg/ml（低用量）、4.4 mg/ml（高用量））をヒト糞便
33 抽出物、人工胃液、滅菌水（陰性対照）のいずれかに添加し、24時間インキュ
34 ベーションした。インキュベーション0、6、24時間後の試料をHPLCによって
35 分析した（図4）。

36 全試料において、クロマトグラムの溶出パターンはいずれも同じであった。
37 陰性対照については、いずれの濃度でも有意な変化は認められなかった。ヒト
38 糞中抽出物と共にインキュベーションしたGEWRでは、24時間後において、い

1 ずれの濃度でも有意な変化は認められなかった。人工胃液中でインキュベーシ
 2 ョンした低用量のGEWRでは、インキュベーション24時間後において全ピーク
 3 領域に著しい変化は認められなかった。しかし、高用量のGEWRの場合、GEWR
 4 中のトリエステル体（ピーク領域7）の量に投与前と比較して6時間後の試料で
 5 は差は認められなかったが、24時間後の試料ではわずかな低下（67.37→
 6 65.46%）が認められた。一方、ジエステル体（ピーク領域5）、トリデヒドロア
 7 ビエチン酸（ピーク領域6）の量はそれぞれ10.99→12.44%、13.07→12.62%と
 8 わずかに変化した。しかしながら、胃の通過時間は通常約4時間であるため、24
 9 時間後に認められたわずかな変化は問題となるものではないとされた。以上よ
 10 り、飲料用グレードのGEWRはヒト消化管において分解されず安定であるとさ
 11 れた。



12
 13 図4 ^{14}C 標識 GEWR 標準液の HPLC 分析ラジオクロマトグラフィー⁷

- 14 1; 不明（おそらくグリセリン）
 15 2; デヒドロアビエチン酸モノエステル体
 16 3; アビエチン酸モノエステル体
 17 4; 不明（中性の物質が考えられる）
 18 5; ジエステル体
 19 6; トリデヒドロアビエチン酸
 20 7; トリエステル体

21
 22 以上（1）～（3）の結果から、GEWR はラットにおいてごく微量のウッドロ
 23 ジン由来樹脂酸として吸収される可能性があるものの、腸からの吸収はほとんど
 24 認められず、また、ヒト *in vitro* 代謝試験の成績から消化管内で安定であること
 25 が示唆された（参照 5-36、37、38）。

26
 27 以上から、ウッドロジングリセリンエステルの体内動態については、ウッドロ
 28 ジン由来樹脂酸のデータも用いて、評価することが可能であると判断した。ウッ

ドロジン由来樹脂酸の体内動態試験を以下に示す。

(4) $[^3\text{H}]$ ウッドロジン由来樹脂酸のラット体内動態試験 (参照 5-39)

ウッドロジン由来樹脂酸 (別紙 2) の吸収・分布・代謝・排泄について、 $[^3\text{H}]$ 標識体を用いたラット体内動態試験が行われた。

(デヒドロアビエチン酸)

①ラット (各群雄4匹) に ^3H で標識したデヒドロアビエチン酸100 mg (300 mg/kg体重、11 μCi (高用量))、0.66 mg (2 mg/kg体重、3.96 μCi (低用量)) を5%コーン油溶液として単回経口投与した。投与後、定期的 (0~12、12~24、24~36、36~48時間、3~6、7~9、14~15日間) に糞便および尿を回収し、放射活性を測定した。さらに低用量試験では、投与後28~51時間の範囲の様々な時間に試料採取が行われた。

高用量試験では投与量の平均して 80%が糞中に排泄され、7.2%が尿中に排泄された。15 日間の回収期間終了時での総回収率は 71~99%であった。低用量試験では投与量の平均して 87.8%が糞中に、5.3%が尿中に排泄され、総回収率は 93.1%であった。

②ラット (雌雄各 4 匹) に $[^3\text{H}]$ デヒドロアビエチン酸 50 mg (5.5 μCi) を単回経口投与し、組織分布試験を行った。投与後 1、2、4 または 8 時間後に放射活性分布を測定した。心臓、肝臓、脾臓、腎臓、脳、肺、精巣、脂肪、筋肉に放射活性が検出され、いずれの組織においても投与 2~4 時間後に最高濃度となった。また 8 時間後には検出値の低下が認められた。

③ラット (4 匹) に $[^3\text{H}]$ デヒドロアビエチン酸 105 mg (30 μCi) を単回経口投与し、2 日間にわたって採取した糞と尿についてガスクロマトグラフィーを用いて分析した。その結果、3 種類の主要代謝物が検出されたが、同定されなかったため、便宜上それらを A、B、C とした。代謝物 A はデヒドロアビエチン酸よりも低い極性を有する非極性物質であった。還元物と考えられ、糞中にのみ検出された。代謝物 B 及び C は極性物質であり、脱水物と考えられた。代謝物 B は主に尿と胆汁中に、動物によっては糞中に認められた。代謝物 C は糞と尿中に認められ、胆汁中には少量の代謝物が検出された。

糞からの回収率は、投与した放射活性の 89%を占め、そのうち 33%は代謝物 A、14%はデヒドロアビエチン酸及び代謝物 C、8%は代謝物 B であった。尿からの回収率は投与した放射活性の 8%を占め、そのうち 7%は代謝物 B、0.55%は代謝物 C、0.13%はデヒドロアビエチン酸であった。

(テトラヒドロアビエチン酸)

ラット（2匹）に ^3H テトラヒドロアビエチン酸 0.07 mg (45.7 μCi) を単回経口投与し、定期的（0～12、12～24、24～36、36～48 時間、3、4、5、6 日間）に放射活性を測定した。 ^3H テトラヒドロアビエチン酸の平均回収率は糞中に 92%、尿中に 5%、呼気中に 3%であり、総回収率全体は平均して 100%であった。

（イソピマル酸）

ラット（2匹）に ^3H イソピマル酸 0.33 mg (9.19 μCi) を単回経口投与し、定期的（0～12、12～24、24～36、36～48 時間、3、4、5、6 日間）に放射活性を測定した。 ^3H イソピマル酸の平均回収率は糞中に 84%、尿中に 15%、呼気中に 1.9%であり、総回収率全体は平均して 100%であった。

（テトラヒドロアビエチン酸、イソピマル酸）

ラットに ^3H テトラヒドロアビエチン酸あるいは ^3H -イソピマル酸を単回経口投与し（投与量、期間不明）、糞便および尿を回収し、薄層クロマトグラフィーによる分析を行った結果、糞中および尿中排泄物はほとんどが未変化体であった。

2. 毒性

上述の通り、GEWR はラット体内動態試験の成績から腸からの吸収がほとんど認められないこと、また、ヒト *in vitro* 代謝試験の成績から消化管内で安定であることが示唆されている（参照 5-36、37、39）。GEWR の毒性試験については、エステルガムとして、反復投与毒性試験（ラット）、遺伝毒性試験（マウス）、抗原性試験（ヒト、モルモット）の報告しかないが、ごく一部ではあるが、加水分解されたごく微量のウッドロジン由来樹脂酸が吸収される可能性が示唆されていることから、ウッドロジン酸グリセリンエステルの毒性については、ウッドロジン由来樹脂酸のデータも用いて評価の参考にすることが適当とした。

（1）急性毒性

（ウッドロジン由来樹脂酸）

マウス、ラット、モルモットにウッドロジン（pale wood rosin）を単回経口投与した。 LD_{50} 値は、マウスとモルモットでは 4,100 mg/kg 体重、ラットでは 8,400 mg/kg 体重であった。（参照 5-1）

SD ラット（各群雌雄各 5 匹）にデヒドロアビエチン酸（純度 78.3%、0、50、500、5,000ppm；0、2.5、25、250 mg/kg 体重/日⁴）の用量で、強制単回経口投与を行い、14 日間観察を行った。その結果 LD_{50} は、実験 I では雄で 4,000 mg/kg 体重、雌で 1,710 mg/kg 体重、実験 II では雌雄で 3,690 mg/kg 体重であ

った。(参照 5-2)

(2) 反復投与毒性及び発がん性

グレード 8BG、8D の GEWR について概略以下の報告がある。

①ラット 13 週間反復投与毒性試験 (GEWR (グレード 8BG))

F344 ラット (各群雌雄各 20 匹) に、GEWR (グレード 8BG) を 0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日で 13 週間混餌投与し、一般状態、眼科学的検査、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、肉眼的及び病理組織学的検査を行った。

投与群及び対照群に死亡例はなく、外観、行動、眼科学的検査では投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

投与期間終了数週間前に 1,250、2,500 mg/kg 体重/日投与群の雌、および 8 週目の 2,500 mg/kg 体重/日投与群の雄において、軽微な体重増加の抑制が認められた。この体重への影響は無視できるもので、GEWR を混合したことによって飼料が希釈されたことに起因すると考えられた。全投与群の雌雄において、投与量と関連した摂餌量の軽微な増加が認められ、一部では統計学的な有意差が認められたが、GEWR の混合による飼料の希釈がこの変化にも関与している可能性があると考えられた。

血液学的及び血液生化学的検査結果の平均値には、投与量に関連した統計学的に有意な変化は認められなかった。2,500 mg/kg 体重/日投与群の雄で盲腸 (内容物含む) の比重量の有意な増加が認められた。2,500 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝、胸腺の比重量の有意な増加が認められたが、胸腺については脳比重量に有意な減少が認められた。しかし、いずれの器官においても組織学的な変化は認められなかったことから、投与との関連はないものと考えられる。その他、いずれの器官にも肉眼的あるいは病理組織学的変化は認められなかった。以上より、本試験での NOEL は 2,500 mg/kg 体重/日であると考えられた⁸。(参照 2-6、5-3)

②ラット 90 日間反復投与毒性試験 (GEWR (グレード 8D))

SD ラット (各群雌雄各 10 匹) に GEWR (グレード 8D³) を 0、0.01、0.05、0.2、1.0、5.0% (0、6、31、120、630、2,660 mg/kg 体重/日) の用量で 90 日間混餌投与した。対照群及びすべてのグレード 8D 投与群の食餌にはコーン油が 2.3%含まれていたが、5%投与群の食餌のみ、コーン油は 11.7%含有していた。一般状態、行動、動物の死亡、体重及び体重増加、摂餌量、食餌効率、血液検査、尿検査、臓器重量、肉眼的及び病理組織学的検査について検討した。投与群及び対照群に死亡例は認められなかった。1.0%以下の投与

⁸ JECFA、SCF における評価の根拠となった試験成績である。

群において、体重、摂餌量、血液検査、尿検査、肉眼的及び病理組織学的検査の結果に投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。なお、5.0%投与群では、対照群及び他の投与群に比べて摂餌効率は幾分高くなったが摂餌量についてはわずかな低値を示したが、この差は5.0%投与群のコーン油の混合量が高かった(11.7%)ことに起因すると考えられた。以上から、本試験における無影響量(NOEL)は、630 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2-6、5-4)

(ウッドロジン)

①ラット 13 週間反復投与毒性試験

SD ラット(各群雌雄各 10 匹)に、ウッドロジン(0、0.01、0.05、0.2、1.0、5.0% ; 0、5、25、100、500、2,500 mg/kg 体重/日¹⁾)を 90 日間混餌投与した。対照群として基礎飼料のみを与えた 2 群を設けた。5.0%投与群は、投与 8 日目までに全例が死亡した。最終的に、コーン油は全投与群及び対照群の飼料中に 2.3%含まれていた。ただし、5.0%投与群では 11.7%であった。一般状態、摂餌量、体重、血液検査、尿検査、器官重量、肉眼的及び病理組織学的検査を実施した。

1.0%投与群では、投与開始 2 週間において体重増加は抑制されたが、その後は対照群と同等であった。対照群及び低用量投与群(0.01、0.05、0.2%投与群)に死亡例は認められず、ヘモグロビン、ヘマトクリット、総白血球数、白血球分画、尿検査値についても、投与群と対照群の間に有意差は認められなかった。剖検日の体重については 1.0%投与群において、有意な減少が認められた。ただし、雄においては第 2 対照群との間に有意差は認められなかった。1.0%投与群において、統計学的に有意な肝臓及び脳の比重量の増加が認められた。ただし、脳については雌雄ともに第 1 対照群との間に有意差は認められなかった。ウッドロジンに起因すると考えられる肉眼的及び病理組織学的変化は、いずれの器官にも認められなかった。(参照 5-5)

②ラット 2 年間反復投与毒性試験／発がん性併合試験

離乳 SD ラット(各群雌雄各 30 匹)に、ウッドロジン 0、0.05、0.2、1% (0、24、88、434 mg/kg 体重/日に相当)を 24 ヶ月間混餌投与した。基礎飼料のみを与えた対照群として 2 群を設け、最終的に、コーン油は全投与群及び対照群の飼料に 2.3%含まれていた。投与 12 ヶ月後に各群雌雄各 5 匹のラットを屠殺し、肉眼的及び病理組織学的検査を行った。24 ヶ月後には全生存動物を屠殺し、器官重量測定及び病理学的検査を実施した。

投与 12 ヶ月後及び 24 ヶ月後において、1%投与群では体重の有意な減少がみられたが、これは摂餌量の減少に伴うものであり、摂餌量の低下は高濃度の飼料を与えたことによるラットの嗜好性の低下に起因すると考えられた。

生存率、行動、腫瘍発生率、血液学的検査、尿検査、肉眼的及び病理組織学的検査について、ウッドロジン投与群及び対照群間に有意差は認められなかった。1.0%投与群の雌で肝臓比重量の増加が認められたが、その他の投与群では、臓器重量及びその比重量に影響はなかった。(参照5-8)

③イヌ2年間反復投与毒性試験

ビーグル犬（各群雌雄各3匹）に、ウッドロジンを0.05、1.0%（14、260 mg/kg 体重/日）で24ヶ月間混餌投与した。対照群（各群雌雄各6匹）として基礎飼料のみを与えた群を設けた。体重、摂餌量、生存率、行動、血液検査、尿検査、肝及び腎機能検査、肉眼的及び病理組織学的検査を実施した。

対照群、0.05%投与群では、体重を除きいずれのパラメータにも有意差は認められなかった。1.0%投与群では、肝重量の高値がみられたが病変は認められなかった。1.0%投与群の雄の平均体重及び平均摂餌量は、0.05%投与群の雄に比べおよそ30%低値であった。この変化は、ビーグル犬の嗜好性低下に伴うものと考えられた。以上より、本試験のNOELは1.0%（260 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照2-6、5-6）

（ウッドロジン由来樹脂酸）

①ラット14日及び28日間反復投与毒性試験（デヒドロアビエチン酸）

SDラット（各群雄10匹）にデヒドロアビエチン酸（純度78.3%）0、50、500、5,000 ppm（0、2.5、25、250 mg/kg 体重/日⁴）を混餌投与し、投与14及び28日後に屠殺した。それぞれの時点で、体重増加、摂餌量、摂水量、血液学的検査、尿検査に投与の影響はみられなかった。投与28日には、病理学的検査も行ったが投与の影響は認められなかった。

投与14日後に、500及び5,000 ppm投与群で肝臓及び脾臓の重量の低下がみられた。また、血液生化学的検査では、14日間投与した全投与群で血清タンパク質含量が低値を示した。いずれも28日間投与では影響はみられなかった。肝臓、脾臓の重量及び血清タンパク質含量への影響が投与14日のみで認められ、より長い投与では消失しており、これは適応反応と推察される。

一方、肝臓タンパク質含量には投与期間及び投与量の影響はなかったが、アニリンヒドロキシラーゼ活性は投与28日の5,000 ppm群で有意な上昇を示した。アルカリフォスファターゼ活性は、投与28日の5,000 ppm群でのみ有意な高値を示した。（参照5-2）

（3）生殖発生毒性

①生殖毒性試験

GEWR 及びウッドロジン関連物質の生殖毒性試験に関する報告はなかった（参照 5-7）。

GEWR およびウッドロジンの一連の安全性試験においては現行のガイドラインに準拠した生殖毒性試験ではないが、ラットに 1%混合飼料を 13 週間投与した試験（参照 5-5）や 2 年間発がん性試験（参照 5-8）が前述の通り実施されており、雌雄の生殖器（精巣・卵巣）及びその附属器（前立腺・子宮）に被験物質の投与による病変は認められなかった。

②発生毒性試験

GEWR 及びウッドロジン関連物質の発生毒性に関する報告はなかった。

（４）遺伝毒性

①復帰突然変異試験

GEWR（グレード 8BG）について、細菌（*S.typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538）を用いた復帰突然変異試験（2.5、5、9.99、25、50、99.9、250、500 µg/plate）の結果、S9mix の有無に関わらず陰性であった。（参照 5-10）

（エステルガム）

細菌（*Salmonella typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537）を用いた復帰突然変異試験（10,000 µg/plate）の結果、S9mix の有無に関わらず陰性であった。（参照 5-9）

②染色体異常試験

GEWR（グレード 8BG）について、チャイニーズハムスター培養細胞（CHO）を用いた染色体異常試験（127, 253, 380, 507 µg/ml）の結果、染色体異常の誘発は認められなかった。（参照 5-11）

（エステルガム）

チャイニーズハムスター培養細胞（CHL）を用いた染色体異常試験（最高用量 8,000 µg/ml）の結果、染色体異常の誘発は認められなかった。（参照 5-9）

③in vitro 不定期 DNA 合成（UDS）試験

GEWR（グレード 8BG）について、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験（5.01、12.7、25.4、50.8、76.2、102 µg/ml）の結果、DNA 合成への影響は認められなかった。（参照 5-12）

④姉妹染色分体交換（SCE）/染色体異常試験

雄の Swiss albino マウスに GEWR (グレード 8BG) (50、100、150 mg/kg 体重) を経口投与し、染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験 (SCE) を行った結果、SCE は陰性であったが、染色体異常が統計学的に有意に誘発されたとの報告がある (参照 5-13)。ただし、出現頻度は低く、投与後 6 時間後の反応である点、12 時間後、24 時間後の標本においては再現されていない点を考慮すると、生体にとって問題となるものではないと考えられた。

(ウッドロジン由来樹脂酸)

①復帰突然変異試験

細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) を用いて、パルプ粉砕物由来の樹脂酸 10 種類 (アビエチン酸、ネオアビエチン酸、デヒドロアビエチン酸、レボピマル酸、7-過酸化デヒドロアビエチン酸、モノクロロデヒドロアビエチン酸、ジクロロデヒドロアビエチン酸、ピマル酸、イソピマル酸、サンドラコピマル酸) に対して復帰突然変異試験 (最高用量 4,000 µg/plate、ネオアビエチン酸については 0、400、1,000 µg/plate) を行った結果、ネオアビエチン酸 (純度 95%) のみが S9 非存在下で、TA98、TA100、TA1535、TA1538 において陽性で、TA98、TA100 株においては用量相関性が認められた。なお、ウッドロジン樹脂酸 (別紙 2) のうちアビエチン酸、デヒドロアビエチン酸、ピマル酸、イソピマル酸、サンドラコピマル酸に対しては陰性であった (参照 5-14)。

酵母 (酵母菌 D7、XV185-14C) を用いて、パルプ粉砕物由来の化合物 42 種類に対して、復帰突然変異試験 (最高用量 2,000 µg(µl)/ml) を行った結果、S9 非存在下で、XV185-14C においてネオアビエチン酸で陽性の結果が得られた。なお、ウッドロジン樹脂酸 (別紙 2) のうちデヒドロアビエチン酸、ピマル酸、イソピマル酸、サンドラコピマル酸に対しては陰性であった。(参照 5-15)

②Rec-assay

Bacillus subtilis M45 及び H17 株を用いた Rec-assay が実施されている。再生紙 (recycled paperboard) の遺伝子毒性物質を同定するため、液-液抽出した画分で、Rec-assay により遺伝子毒性を示した物質は、GC/MS 及び LC/MS を用いた分析から、デヒドロアビエチン酸及びアビエチン酸と同定された。再生紙ではない製品からは 5 製品のうち 2 製品から、デヒドロアビエチン酸とアビエチン酸の合計量で 240、990 µg/g、再生紙では食品用途の 7 製品全てで 200-900 µg/g 検出された。検出されたデヒドロアビエチン酸及びアビエチン酸の合計量と抽出画分の DNA 傷害活性は正の相関を示した。

デヒドロアビエチン酸及びアビエチン酸と、それぞれ等量混合物の 3 物質について、0、10、100、1,000 µg/disk の用量で Rec-assay で評価した結果、

いずれも DNA 傷害を示し、その活性はアビエチン酸がわずかにデヒドロアビエチン酸より低く、また混合物は単独に対して有意な差は示さなかった。
(参照 5-16)

③DNA 修復試験

DNA ポリメラーゼ欠損 (*Pol A*⁻) 株及び野生株 (*Pol A*⁺) の *Escherichia Coli* を用いて、アビエチン酸、トリクロログアニアコール、テトラクロログアニアコール、ジクロロステアリン酸、エポキシステアリン酸について、米国環境保護庁 (EPA) ガイドラインに準拠して DNA 修復試験を実施した結果、アビエチン酸 50、100、200 µg/disk の用量のプレートアッセイ、及び 100 µg/ml のサスペンションアッセイのいずれにおいても、両菌株間で発育阻害作用の違いは認めず、遺伝毒性を示さなかった。(参照 5-17)

(5) 抗原性

①モルモット

(ロジンまたはエステルガム)

Hartley SPF モルモット (各群雄 3~5 匹) を用いて、ロジン、エステルガムに対するパッチテストを行った。ロジンについては 1、5、12.5、25% の濃度で、エステルガムについては 2.5、10、25、50% の濃度で、24 時間後及び 48 時間後に比較した。その結果、24 時間後、48 時間後共に、エステルガムは 2.5% 以上で、ロジンは 5.0% 以上で紅斑を示したが、浮腫は見られなかった。(参照 5-18)

Dunkin-Hartley モルモット (雌) の感作性試験をアビエチン酸トリグリセリンエステル、ガムロジングリセリンエステル及びガムロジンメチルエステルを用いて行い、エステル化によるアレルギー性の変化を検討した。

CCET (Cumulative Contact Enhancement Test) による感作性試験では、アビエチン酸トリグリセリンエステルは感作性を示さず、またガムロジンとの交差反応性も示さなかった。この所見は、感作 48 時間及び 72 時間とも同様であった。(参照 5-32)

(ウッドロジン由来樹脂酸)

albino モルモットを用いてアビエチン酸がロジンのアレルゲン成分であるかどうかを評価した。精製したアビエチン酸の抗原性について皮膚感作性試験 (GPMT 法: Guinea pig maximization test method) を行った。その結果、精製したアビエチン酸に対しては抗原性を示さなかった (参照 5-19)。このことから、アビエチン酸自身はアレルゲンではないとされた。(参照 5-19, 20)

②ヒト

a 日本におけるヒト抗原性試験報告

(ロジンまたはエステルガム)

22歳女性が1日に数回口紅を使用したところ、唇に丘疹、乾燥、色素沈着を認めた。口紅の全成分によるパッチテストではエステルガムにのみ陽性反応を示した。また、エステルガム(0.1、1、4、10、50%)に対するパッチテストでは48、72時間後ともに、すべて陽性反応を示したが、エステルガムの関連物質であるロジン(10、20%)、アビエチン酸(2、5%)、テルペン油(10%)、ペルーバルサム(25%)のいずれに対しても陰性であった。パッチテストで陽性となった口紅の使用中止により症状は消失した。(参照 5-21)

248例(男性20例、女性228例)を対象としてエステルガム(2% pet.⁹)のパッチテストを行った結果、女性6例(2.4%)が陽性を示した。(参照 5-22)

エステルガムのパッチテスト至適濃度とその関連物質のアビエチン酸、ペルーバルサム、ロジンとの交差反応が検討された。エステルガムは492例を対象として0.5、1、2% pet.の3濃度で試験され、至適濃度2% pet.濃度と考えられた。2% pet.濃度のエステルガムで陽性を示した7例のうち、ロジン陽性例は3例、アビエチン酸陽性例は1例であったが、ペルーバルサムとの同時陽性例はなかった。(参照 5-23)

(その他)

アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎などと診断された患者60例(女性)に香粧品成分24種類に対するパッチテストが行われた結果、9種類に陽性反応例が認められた。エステルガムの陽性頻度が最も高く5%(3/60)であった。(参照 5-24)

b 海外におけるヒト抗原性試験報告

(ロジンまたはエステルガム)

ロジンアレルギー感受性患者10例にパッチテストをおこない、市販ロジン、市販アビエチン酸、精製アビエチン酸の接触過敏症の惹起能を比較した。市販ロジンでは全例、市販アビエチン酸では8~9例が陽性であった。精製直後のアビエチン酸では全例陰性であったが、精製後1ヶ月を経過したアビエチン酸では1例が陽性であった。保存により発現した抗原性は過

⁹ % pet.は基剤のワセリン(petrolatum)中の被験物質の濃度を示している。

酸化アビエチン酸に起因するとされている。（参照 5-20）

接触アレルギーを疑う患者 1785 例（男性 613 例、女性 1172 例）にパッチテストを行い、ロジンを含む数種類のアレルゲンに対する接触過敏症を調査した。試験したロジンの種類は報告されていない。塗布 48 時間または 72 時間後、合計 50 例の患者（2.8%：男性 11 例、女性 39 例）がロジンに陽性反応を示した。性差は認められなかった。ロジンに対する過敏症は 50 歳以上の患者で有意に高頻度（384 例中 17 例）に発生した。（参照 5-29）

下腿部潰瘍の患者 1270 例に対し、ロジン及びガムロジンをそれぞれ 20% pet.及び 25% pet.含む物質についてパッチテストを行った結果、106 例（8.3%）の患者が陽性を示した。そのうち 75 人（71%）がエステルガムに、64 人（60%）がロジンに、33 人（31%）が両方に陽性反応を示した。またガムロジンのみに陽性反応を示したのは 42 例（40%）、ロジンのみに陽性反応を示したのは 31 例（29%）であった。（参照 5-31）

モルモットの上述の試験（①モルモットの項を参考）をヒトでも同様にを行った。アビエチン酸トリグリセリンエステル、ガムロジングリセリンエステル及びガムロジンメチルエステルを用いて行い、エステル化によるアレルギー性の変化をパッチテストにて検討した。8 名の被験者全員においてアビエチン酸トリグリセリンエステル及び対照群は陰性であった。その他のガムロジンやガムロジンエステルではいくらか陽性反応が認められた。（参照 5-32）

また、以下のとおり、歯科用充填剤由来のロジンに対して接触アレルギーを示す症例が報告されている。

歯周炎患者（33 歳男性）に外科的処置（歯肉切除）が行われたが、術後に合併症はみられなかった。初回手術 1 週間後、新たな外科的処置が行われた。4 日後、患者は口腔内症状及び皮膚症状を発現したが、歯科用充填剤をワックス詰めに変更したところ、24 時間後に症状は完全に消退した。本患者にパッチテストを行ったところ、ロジンに対して接触アレルギーを示したが、歯科用充填剤に含まれているオイゲノールや酸化亜鉛に対しては接触アレルギー反応を示さなかった。（参照 5-25）

歯科用充填剤を繰り返し適用した後に口内炎を発現した歯科患者にパッチテストを行ったところ、患者 16 例中（33～71 歳、男性 4 例、女性 12

例) 12 例 (男性 2 例、女性 10 例) がロジンに対して陽性反応を示した。
(参照 5-26)

歯科治療前にオイゲノールとロジンに対して陰性であった患者 133 例
(男性 68 例、女性 65 例) に歯周病治療を行い、約 14 日間オイゲノール
(7%) /ロジン (43%) を含む歯科用充填剤で覆った。術後約 1 ヶ月後に
再度パッチテストを行ったところ、2 例がロジンに対して陽性反応を示し
た。(参照 5-27)

(その他)

女性 150 例を対象としたパッチテストで、化粧品及びロジン含有トイレ
タリー用品による接触アレルギーを調べた。試験したロジンの種類は報告
されていないが、女性 150 例のうち、1 例 (0.7%) のみがロジンに対して
陽性反応を示した。(参照 5-28)

8 歳男児が 18 ヶ月間にわたって口囲皮膚炎を繰り返し発症する症例が
報告された。患者は皮膚炎症状の各発現前に頻繁にガムをかんでいた。パ
ッチテストを行ったところ、チューインガム及び風船ガムの他、コバルト、
ロジン、香料、オークモス、及びイソオイゲノールに陽性反応が認められ
た。患者がガムをかむのをやめた後口囲皮膚炎は改善したが、症状は消え
なかった。ロジン以外のアレルゲンに対する過敏症の可能性も否定できな
い。(参照 5-30)

以上のように、ヒトにおいて市販ロジン及びエステルガムによる接触性皮膚
炎の報告は多数あり、またGEWRを用いた抗原性の報告はないが、以下の理由
から、事業者は、GEWRが抗原性を有する可能性は低いとしている。

- ①ヒトにおいて、市販ロジン及びエステルガムの経口摂取時のアレルギー症
状は報告されていないこと。
- ②モルモット及びヒトにおいてロジンのアレルギー成分が研究され、ウッド
ロジン由来樹脂酸の主成分であるアビエチン酸それ自体には抗原性がなく、
過酸化によって抗原性を発現することが知られていること。(参照2-19、
20)
- ③GEWRにはアビエチン酸等の樹脂酸が一部含まれる可能性があるものの、
食品用に精製されていること。
- ④GEWRは体内において安定で、吸収、分解をほとんど受けないことが示さ
れていること。(「1. 体内動態」の項を参考)

(6) 細胞毒性

1 ヒト赤血球を用いて、デヒドロアビエチン酸の細胞膜への影響を検討した結
2 果、37℃1時間のインキュベーションにより、252 μM のデヒドロアビエチン
3 酸は赤血球に対して 50%の溶血作用を示し、デヒドロアビエチン酸の CMC
4 (critical micelle concentration、臨界ミセル濃度)は 275 μM であった。また、
5 デヒドロアビエチン酸は 125 μM で低張溶血に対して最大の保護効果を示した。
6 血球の形態への影響では、デヒドロアビエチン酸 75、125、200 μM の全ての
7 濃度で赤血球の棘状化作用を示した。膜小胞の放出の指標となるアセチルコリ
8 ンエステラーゼ (AChE) 活性への影響では、175 μM 以上の濃度で AChE 放
9 出作用を示した。低張溶血への保護作用の指標としてカリウム流出を検討した
10 結果、125 μM でわずかだが有意な、また 200 μM で著しい増加がみられた。
11 逆に、 K^+-Na^+ ポンプによるカリウム流入に対しては、用量依存的な低下がみ
12 られた。これらは、デヒドロアビエチン酸が両親媒性の物質で、脂質二重層に
13 挿入する可能性を示唆している。(参照 5-33)

14
15 ヒト多形核白血球を用いて、デヒドロアビエチン酸による細胞膜損傷を ^{51}Cr
16 の放出及びトリパンプルーの取込みで評価し、形態学的評価を TEM
17 (transmission electron microscope、透過型電子顕微鏡)で行った。デヒドロ
18 アビエチン酸濃度 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から強い濃度相関のある ^{51}Cr の放出がみられ、125
19 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で最大の作用を示した。アルブミンはデヒドロアビエチン酸の毒性影響
20 に対して、0.5~2.0%で濃度依存的な低減作用を示した。なお、0~0.5%アルブ
21 ミンでは ^{51}Cr の放出に影響を与えなかった。また、酸化亜鉛は、アルブミン非
22 存在下で平均濃度 350 $\mu\text{mol}/\text{L}$ デヒドロアビエチン酸による ^{51}Cr 放出を完全に
23 阻害した。細胞膜損傷をトリパンプルーの取込みで評価した時、 ^{51}Cr 放出と同
24 様の結果となった。形態学的評価では、デヒドロアビエチン酸 (125 $\mu\text{g}/\text{mL}$)
25 により生じる細胞死が、酸化亜鉛 (460 $\mu\text{g}/\text{mL}$) によって最小限に抑制された。
26 (参照 5-34)

27
28 松の木の粉塵やロジンに暴露された労働者で喘息症状がみられることが知ら
29 れており、含有する主要な樹脂酸であるアビエチン酸がその原因として示唆され
30 たことから、アビエチン酸の肺細胞への直接影響を検討した。ラット及びヒトの
31 肺胞上皮細胞、ラット肺及び気管組織片を用いた。アビエチン酸は濃度 (0.001、
32 0.01、0.1、1.0、5.0 mg/ml) 及び時間 (2、4、24 時間) 依存的に肺胞上皮細胞
33 に対して溶解性を示した。またラット肺への滴下により気管上皮細胞で剥離 (落
34 屑、desquamation) 及び肺胞上皮の破壊を生じ、ラット気管組織片へ添加した
35 時、濃度及び時間依存的に剥離を生じた。(参照 5-35)

36
37 これらの結果は *in vitro* での実験結果であり、ヒトにおいて食品を介して直接
38 傷害性が誘発されることは考えにくい。

3. 一日摂取量の推計等

わが国においてエステルガムは、ガムベースとしてのみ、食品に使用されている。2001 年の純食品向け出荷量は 610 トン、純食品向け査定量¹⁰が 760 トンとなっている。ガムベースは、通常最終的には摂取されず捨てられるため、推定一日摂取量は 0 mg/ヒト/日と考えられる。(参照 5-40)

平成 16 年度国民栄養調査 (参照 5-41) をもとに使用基準案 100 mg/kg を用いて、対象とする着香飲料と着香アルコール飲料類等の食品群中の全ての食品に最大使用濃度で GEWR が使用されていると仮定して、ヒトの一日摂取量を推定したところ、0.626 mg/kg 体重/日 (体重 50kg として算出) であった。これは JECFA の ADI (25 mg/kg 体重/日) の 2.5%、SCF の ADI (12.5 mg/kg 体重/日) の 5.01%に相当する。

米国では、一日推定摂取量が年間使用量に基づき 0.04mg/kg 体重/日とされており、ラット 13 週間反復投与毒性試験の NOEL 2,500mg/kg 体重/日 (参照 2-6、5-3) の約 1/60,000 に相当するとされている。(参照 追 1)

EU においては、加盟 10 ヶ国とノルウェーにより合同で推定一日摂取量を調査した結果、ADI (12.5 mg/kg 体重/日) を超えなかったとの報告がある。(参照 追 2)

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

第 18 回 (1974 年)、第 20 回 (1976 年)、第 33 回 (1988 年)、第 44 回 (1995 年) 及び第 46 回 (1996 年) の JECFA 会議にて評価された。最終的には、食品・飲料グレードの GEWR として、ADI 25 mg/kg 体重と設定された。(参照 2-7)

(1) 第 18 回 JECFA 会議 (1974 年) での評価

3 種類のロジン (ウッドロジン、ガムロジン、トール油ロジン) のエステル化されたものの暫定規格が設定された。しかし、その特性について不明確であることから、毒性学的評価は延期された。(参照 2-3)

(2) 第 20 回 JECFA 会議 (1976 年) での評価

委員会では、どの素材からグリセリンエステルとしたか、また最終製品の製造方法も含めて、特性評価が必要とした。また、不純物に関する情報も不足しているとした。安全性評価では、非常に苛酷な条件下でエステル化されるため、

¹⁰ エステルガムの純食品向け出荷量と、チューインガムの生産量統計から推定したエステルガムの純食品向け使用量との平均値。

その結合が非常に安定であることから、長期試験と生殖試験が必要であるとして、モノグラフは作成されなかった。(参照 2-4)

(3) 第 33 回 JECFA 会議 (1988 年) での評価

暫定規格が改正され、ウッドロジングリセリンエステルを、ガムロジンのグリセリンエステル及びトール油ロジンのグリセリンエステルと区別した。これらの規格を考慮して入手されていた毒性データを再考し、ロジンやそのエステル誘導体などの関連物質に関するデータも入れて、評価を行うことが必要であるとされた。(参照 2-5)

(4) 第 44 回 JECFA 会議 (1995 年) での評価

規格が改正された。委員会は、新たに提出された試験成績から、本物質の強いエステル結合による体内での安定性が予想された(参照 5-37)ことから、今後十分な長期毒性/発がん性試験、生殖毒性試験、少なくともヒトの胃腸管内と似た環境において代謝されず体内利用 (bioavailability) がないことを示す試験が必要であるとし、評価時点での情報では「ADI を設定せず (No ADI allocated)」と結論した。(参照 2-6)

(5) 第 46 回 JECFA 会議 (1996 年) での評価

[1,3-¹⁴C] GEWR (飲料グレード) を用いた体内動態試験が新たに報告された(参照 5-38)。委員会は、これまで実施されたラット 13 週間反復投与毒性試験(参照 5-3)、及び新たな体内動態試験で体内利用がないこと (non-bioavailability) が示された事を考慮し、ADI を設定するのに十分と結論した。そこで、ラットの GEWR を用いた 13 週間反復投与毒性試験で得られた NOEL 2500 mg/kg 体重/日より、安全係数を 100 として「ADI 0-25 mg/kg 体重/日」と設定した。(参照 2-7)

2. FDA における評価

米国においては、GEWR を含むグリセリン系エステルガム、ペンタエリストール系エステルガム、メタノール系エステルガムについて 10 種類の成分規格が定められ(参照 追 3)、ガムベース、清涼飲料水、アルコール飲料等への使用が認められている。21 Code of Federal Regulations (米国連邦規則集、CFR) においてはガムベース(参照 2-10)、飲料用柑橘油の比重調整(参照 2-11)、食品用色素添加物(混合物)の希釈剤(参照 2-12)に使用が許可されており、飲料用柑橘油の比重調整では、最終製品中濃度が 100 ppm 以下の範囲内と定められている。

3. 欧州食品科学委員会 (SCF) における評価

EU では、エステルガム類で認可されているのは GEWR のみであり、GEWR

1 について 2 回評価され 1992 年に ADI は 12.5 mg/kg 体重/日と設定されている。
2 最大使用量は柑橘類表面処理に用いる場合は 50 mg/kg、混濁スピリッツ飲料
3 (cloudy spirit drinks : スピリッツ飲料の定義、説明及び提示の一般規則を規定
4 している EEC No.1576/89 に準拠したもの)、着香混濁ノンアルコール飲料類、
5 混濁スピリッツ飲料 (アルコール 15%未満) に用いる場合は 100 mg/L と定めら
6 れている。(参照 2-15、2-16、2-17)

7 8 1990 年の評価 :

9 ウッドロジン、ガムロジン及びトール油ロジンの、ラット及びイヌにおける急
10 性毒性試験、13 週間及び 2 年間反復投与毒性試験 (長期試験) が実施されている。
11 エステルガム (グレード 8D) のラット 13 週間混餌投与試験 (参照 5-4) では、
12 このエステルガムが質的にエステル化に用いたロジン (ウッドロジン) に似てい
13 ることが示されている。エステルガム (グレード 8BG) の遺伝毒性試験では、遺
14 伝毒性は示さなかった。また、ロジンの構成物質の代謝経路が検討された。その
15 結果、エステルガム (グレード 8BG) がエステルガム (グレード 8D) と同一の
16 生成物であり、ウッドロジンが本物質中の唯一のロジンであると確認できるとの
17 仮定の下で、委員会はラットの長期試験 (詳細不明) における NOEL 0.2% (100
18 mg/kg 体重相当) に基づき、安全係数は 200 として、GEWR の暫定 ADI (temporary
19 ADI) を 0.5 mg/kg 体重とした。

20 十分に規格が確認された市販の製品を、評価当時の規定の使用基準の下で用い
21 た新規のラット 13 週間反復投与毒性試験の結果が提出されるまで、ADI は暫定
22 のままとされた。(参照 2-16)

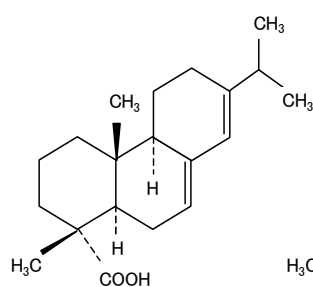
23 24 1992 年の再評価 :

25 新たに実施された GEWR のラット 13 週間反復投与毒性試験の結果 (参照 5-3)
26 が委員会に提出され、これにより NOEL は 2,500 mg/kg 体重と示された。また試
27 験に用いた物質は過去の試験で使用されたものと同一であることが確認された。
28 試験は長期投与のものではなかったが、過去の試験結果を考慮に入れ、full ADI¹¹
29 を設定するのに十分であるとされた。試験期間が 13 週間であることを考慮し、委
30 員会は安全係数 200 を適用し、GEWR の full ADI を 12.5 mg/kg 体重/日とした。
31 (参照 2-17)

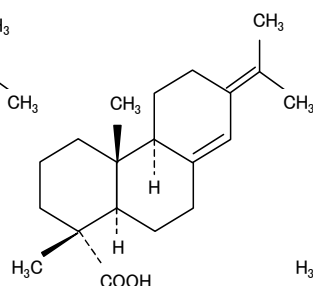
¹¹ 事業者注 : JECFA では “full ADI” という表現は用いられていない。欧州医薬品庁 (EMA) に
おける動物用医薬品の評価でも使用されていた。前回の評価で暫定 (temporary) ADI とされたこと
に対しての、“通常” の ADI を指した表現と考えられる。

<別紙 1 : ウッドロジン樹脂酸の主な異性体の構造式>

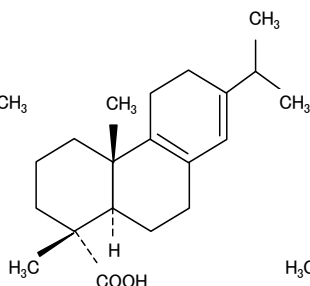
Abietic Acid
MW: 302.46



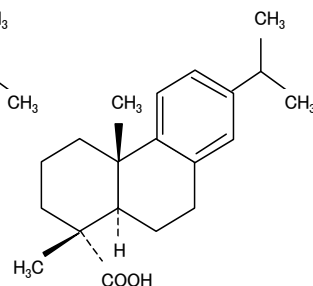
Neoabietic Acid
MW: 302.46



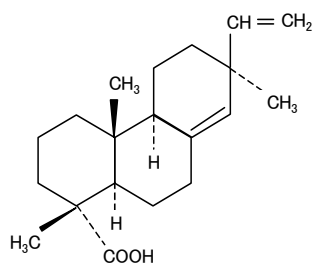
Palustric Acid
MW: 302.46



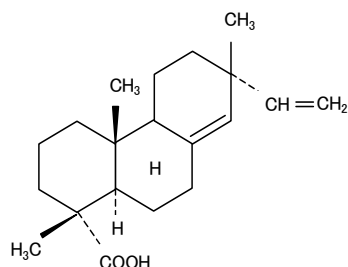
Dehydroabietic Acid
MW: 300.44



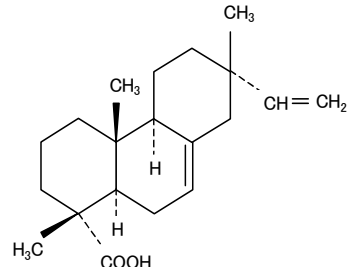
Pimaric Acid
MW: 302.46



Isopimaric Acid
MW: 302.46



Sandaracopimaric Acid
MW: 302.46



＜別紙２：ロジンの種類とそれぞれのロジンにおける樹脂酸の組成＞
(Hercules社 社内資料)

	<u>ウッドロジン</u> (92%)	ガムロジン ¹ (91%)	トール油ロジン ² (92%)
アビエチン酸	44	52	33
イソピマル酸	12	1	11
パルストリン酸	11	12	10
デヒドロアビエチン酸	11	4	29
ピマル酸	7	8	1
ネオアビエチン酸	5	10	4
サンドラコピマル酸	1	2	1
その他	1	2	1

¹ ガムロジン：生木の生松ヤニ抽出物

² トール油ロジン：クラフトパルプ化の工程で木材をアルカリ抽出して石けんの形で副生するトール油を蒸留して得られる。

<別紙3：ウッドロジングリセリンエステル 安全性試験結果>

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
急性毒性	マウス ラット モルモット	単回投与	経口	不明	ウッドロジン	不明	マウス LD ₅₀ : 4,100 mg/kg 体重/ ラット LD ₅₀ : 8,400 mg/kg 体重/ モルモット LD ₅₀ : 4,100 mg/kg 体重/<	5-1
	ラット	単回投与	経口	雌雄各 5	デヒドロアビエチン酸（純度 78.3%）	0、50、500、5,000 ppm (0、2.5、25、250 mg/kg 体重/日)	実験Ⅰ：雄 LD ₅₀ : 4,000 mg/kg 体重/< 雌 LD ₅₀ : 1,710 mg/kg 体重/< 実験Ⅱ：雌雄 LD ₅₀ : 3,690 mg/kg 体重/<	5-2
反復投与毒性及び発がん性	ラット	13 週間	混餌	雌雄各 20	GEWR グレード 8BG	0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日	一般状態、眼科学的検査、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、肉眼的及び病理組織学検査において影響なし。 <NOAEL : 2,500 mg/kg 体重/日>	2-6 5-3
	ラット	90 日間	混餌	雌雄各 10	GEWR グレード 8D	0、0.01、0.05、0.2、1.0、5.0% (0、6、31、120、630、2,660 mg/kg 体重/日)	1%投与群：一般状態、行動、死亡率、体重及び体重増加、摂餌量、食餌効率、血液検査、尿検査、臓器重量、肉眼的及び病理組織学的検査において影響なし。 5%投与群：摂餌量について低値を示し、食餌効率について若干高い値が認められた。この差はコーン油含有量が高かったことに起因すると考えられた。 <NOEL : 630 mg/kg 体重/日>	2-6 5-4
	ラット	90 日間	混餌	雌雄各 10	ウッドロジン	0、0.01、0.05、0.2、1.0、5.0% (0、5、25、100、500、2,500 mg/kg 体重/日)	対照群及び低用量投与群 (0.01、0.05、0.2%投与群)に死亡例は認められず、ヘモグロビン、ヘマトクリット、総白血球数、白血球分画、尿検査値についても、投与群と対照群の間に有意差は認められなかった。1%投与群：投与開始二週間において体重増加が抑制されたが、その後は対照群と同等であった。また剖検日の体重について有意な減少が認められた。ただし、雄においては第二対照群との間に有意差は認められていない。肝臓及び脳の比重量の有意な増加が認められた。ただし、脳については雌雄共に第一対照群との間に有意差は認められなかった。5%投与群：投与 8 日目までに全例が死亡。ウッドロジンに起因すると考えられる肉眼的及び病理組織学的変化は認められなかった。	5-5
	ラット	2 年間	混餌	雌雄各 30	ウッドロジン	0、0.05、0.2、1% (0、24、88、434mg/kg 体重/日に相当)	投与 12 ヶ月及び 24 ヶ月後において、1%投与群では摂餌量の減少に伴う体重の有意な減少が認められた。生存率、行動、腫瘍発生率、血液学的検査、尿検査、肉眼的及び病理組織学的検査について、ウッドロジン投与の影響は認められなかった。1.0%投与群の雌で肝臓比重量の増加が認められたが、その他の投与群では、臓器重量及びその比重量に影響はなかった。	5-8
	イヌ	2 年間	混餌	雌雄各 3 対照群：雌雄各 6	ウッドロジン	0、0.05、1% (0、14、260 mg/kg 体重/日)	0.05%投与群：摂餌量、生存率、行動、血液検査、尿検査、肝及び腎機能検査、肉眼的及び病理組織学的検査において影響なし。 1%投与群：肝重量の高値がみられたが、病変は認められなかった。雄の平均体重及び平均摂餌量は、0.05%投与群の雄に比べておよそ 30%低値であった。この変化はビーグル犬の嗜好性低下に伴うものと考えられた。 <NOEL : 260mg/kg 体重/日>	2-6 5-6

試験 種類	動物種	試験期間	投与 方法	動物数 /群	被験物質	投 与 量	試 験 結 果	参照 No
反復投与毒性及び発がん性(つづき)	ラット	14 日間	混餌	雌雄各 10	デヒドロアビエチン酸 (純度 78.3%)	0、50、500、5,000 ppm (0、2.5、25、250 mg/kg 体重/日)	体重増加、摂餌量、節水量、血液学的検査、尿検査において影響なし。 500 及び 5,000 ppm 投与群：肝臓及び脾臓の重量の低下。 全投与群：血清タンパク質含量の低値が認められた。	5-2
		28 日間					体重増加、摂餌量、節水量、血液学的検査、尿検査、病理学的検査において影響なし。 5,000 ppm 投与群：アニリンヒドロキシラーゼ活性において有意な上昇が認められた。またアルカリフォスファターゼ活性では有意な高値を示した。	
生殖発生毒性	ラット	90 日間	混餌	雌雄各 10	ウッドロジン	1.0% (500 mg/kg 体重/日)	雌雄の生殖器(精巣・卵巣)及びその附属器(前立腺・子宮)に被験物質の投与による病変は認められなかった。	5-5
	ラット	2 年間	混餌	雌雄各 30	ウッドロジン	0、0.05、0.2、1% (0、24、88、434mg/kg 体重/日に相当)	雌雄の生殖器(精巣・卵巣)及びその附属器(前立腺・子宮)に被験物質の投与による病変は認められなかった。	5-8
遺伝毒性	<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538		GEWR グレード 8BG	プレート法：2.5、5、9.99、25、50、99.9、250、500 µg/プレート	S9mix の有無にかかわらず、陰性。	5-10
		復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA92 TA94 TA98 TA100 TA1535 TA1537		エステルガム	プレート法：10,000 µg/プレート	S9mix の有無にかかわらず、陰性。	5-9
		染色体異常試験	哺乳類培養細胞 CHO		GEWR グレード 8BG	127、253、380、507 µg/ml	有意な染色体異常の誘発は認められなかった。	5-11
		染色体異常試験	哺乳類培養細胞 CHL		エステルガム	最高用量 8,000 µg/ml まで	有意な染色体異常の誘発は認められなかった。	5-9
		不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	ラット肝初代培養細胞		GEWR グレード 8BG	5.01、12.7、25.4、50.8、76.2、102 µg/ml	DNA 合成への影響は認められなかった。	5-12
	マウス	姉妹染色分体交換 (SCE) / 染色体異常試験	経口		GEWR グレード 8BG	50、100、150 mg/kg	SCE は陰性であったが、染色体異常が統計的に有意に誘発された。	5-13
	<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538		ウッドロジン由来樹脂酸 (パルプ粉砕物由来樹脂酸 10 種類)	最高用量 4,000 µg/plate、ネオアビエチン酸については 0、400、1,000 µg/plate	ネオアビエチン酸のみで、S9 非存在下で TA98、TA100、TA1535、TA1538 において陽性。TA98、TA100 において用量相関性が認められた。 アビエチン酸、デヒドロアビエチン酸、ピマル酸、イソピマル酸、サンドラコピマル酸に対しては陰性。	5-14
		復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	酵母菌 (D7、XV185-14C)		パルプ粉砕物由来化合物 42 種類	最高用量 2,000 µg(µl)/ml	ネオアビエチン酸で、S9 非存在下で XV185-14C において陽性。 デヒドロアビエチン酸、ピマル酸、イソピマル酸、サンドラコピマル酸に対しては陰性。	5-15

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
遺伝毒性(つづき)	<i>n vitro</i>	Rec-assay	<i>Bacillus subtilis</i> M45、H17		再生紙 再生紙でない製品	0、10、100、1,000 µg/disk	遺伝子毒性を示した物質は、デヒドロアビエチン酸及びアビエチン酸と同定。再生紙ではない製品からは5製品のうち2製品から、再生紙では食品用途の7製品全てでデヒドロアビエチン酸及びアビエチン酸が検出された。デヒドロアビエチン酸及びアビエチン酸合計量と抽出画分のDNA傷害活性は正の相関を示した。デヒドロアビエチン酸及びアビエチン酸と、それぞれ等量混合物の3物質について、Rec-assayで評価した結果、いずれもDNA傷害を示し、その活性はアビエチン酸がわずかにデヒドロアビエチン酸より低く、また混合物は単独に対して有意な差は示さなかった。	5-16
		DNA修復試験	<i>E. Coli</i> (DNAポリメラーゼ欠損株 (Pol A-) 及び野生株 (Pol A+))		アビエチン酸	プレート法 : 50、100、200 µg/disk サスペンション法 : 100 µg/ml	いずれの方法でも両菌株間で発育阻害作用の違いは認めず、遺伝毒性を示さなかった。	5-17
抗原性	モルモット	24時間及び48時間	パッチテスト	雄3~5	ロジン	1、5、12.5、25%	5%以上で24時間後及び48時間後に紅斑を示したが、浮腫はみられなかった。	5-18
					エステルガム	2.5、10、25、50%	2.5%以上で24時間後及び48時間後に紅斑を示したが、浮腫はみられなかった。	
	モルモット(雄)				アビエチン酸トリグリセリンエステル、ガムロジングリセリンエステル、ガムロジンメチルエステル		アビエチン酸トリグリセリンエステルは感作性を示さず、またガムロジンとの交差反応性も示さなかった。この所見は、感作48時間及び72時間とも同様であった。	5-32
	モルモット			雄3~5	アビエチン酸		精製したアビエチン酸に対しては抗原性を示さなかった。	5-19 5-20
	ヒト(日本)	48時間及び72時間	パッチテスト	22歳女性	エステルガム	0.1、1、4、10、50%	48時間及び72時間後ともに全て陽性。	5-21
					ロジン	10、20%	全て陰性。	
		48時間及び72時間	パッチテスト	22歳女性	アビエチン酸 テルペン油 ペルーバルサム	アビエチン酸 2、5%、テルペン油 10%、ペルーバルサム 25%	全て陰性。	5-21
				248例(男性20例、女性228例)	エステルガム	2% pet.	女性6例(2.4%)が陽性。	5-22

試験 種類	動物種	試験期間	投与 方法	動物数 /群	被験物質	投 与 量	試 験 結 果	参照 No
抗原性 (つぎ)	ヒト (日本) (つづき)			492 例	エステルガムとその関連物質 (アビエチン酸、ロジン、ペルーバルサム)との交差反応	0.5、1、2% pet.	エステルガムの至適濃度は 2% pet. 濃度と考えられ、7 例が陽性。そのうち、ロジン陽性例は 3 例、アビエチン酸陽性例は 1 例であったが、ペルーバルサムとの同時陽性例はなかった。	5-23
				アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎などと診断された女性患者 60 例	化粧品成分 24 種類		9 種類に陽性反応が認められた。エステルガムの陽性頻度が最も高く 5% (3/60) であった。	5-24
	ヒト (海外)		パッチテスト	ロジンアレルギー感受性患者 10 例	市販ロジン 市販アビエチン酸 精製アビエチン酸		市販ロジンでは全例、市販アビエチン酸では 8~9 例が陽性。精製直後のアビエチン酸では全例陰性であったが、精製後 1 ヶ月を経過したアビエチン酸では 1 例が陽性であった。保存により発現した抗原性は過酸化アビエチン酸に起因する。	5-20
		48 時間 及び 72 時間		接触アレルギーを疑う患者 1785 例 (男性 613 例、女性 1172 例)	ロジン		塗布 48 時間後及び 72 時間後に合計 50 例の患者 (2.8% : 男性 11 例、女性 39 例) がロジンに陽性。性差は認められなかった。50 歳以上の患者で有意に高頻度 (384 例中 17 例) に発生した。	5-29
				下肢部潰瘍の患者 1270 例	ロジン及びガム ロジンをそれぞれ 20% pet. 及び 25% pet. 含む物質		106 例 (8.3%) の患者が陽性。そのうち 75 人 (71%) がエステルガムに、64 人 (60%) がロジンに、33 人 (31%) が両方に陽性。またロジンにのみ陽性反応を示したのは 42 例 (40%)、ロジンにのみ陽性反応を示したのは 31 例 (29%) であった。	5-31
		48 時間 及び 72 時間		8 名	アビエチン酸トリグリセリンエステル、ガムロジングリセリンエステル、ガムロジンメチルエステル		全員、アビエチン酸トリグリセリンエステル及び対照群は陰性。そのほかのガムロジンやガムロジンエステルではいくらか陽性。	5-32
				歯科用充填剤由来のロジンに対する接触アレルギーを示す歯周炎患者 (33 歳男性)	ロジン		初回手術一週間後、新たな外科的処置が行われ、4 日後に口腔内症状及び皮膚症状を発現。歯科用充填剤をワックス詰めに変更したところ、24 時間後に症状は完全に消失した。パッチテストの結果、ロジンに対して接触アレルギーを示した。歯科用充填剤に含まれるオイゲノールや酸化亜鉛に対しては接触アレルギーを示さなかった。	5-25

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
抗原性 (つづき)	ヒト (海外) (つづき)			歯科用充填剤を適用後に口内炎を発現した歯科患者 16 例 (33 ~ 71 歳、男性 4 例、女性 12 例)	ロジン		12 例が陽性 (男性 2 例、女性 10 例)。	5-26
				歯科治療前にオイゲノール (7%) /ロジン (43%) を含む歯科用充填剤に対して陰性であった患者 133 例 (男性 68 例、女性 65 例)	オイゲノール (7%) /ロジン (43%) を含む歯科用充填剤		外科的治療後、約 14 日間オイゲノール (7%) /ロジン (43%) を含む歯科用充填剤で覆った。術後約一ヶ月後に再度パッチテストを行ったところ、2 例がロジンに対して陽性。	5-27
				女性 150 例	化粧品及びロジン含有トイレタリー用品		1 例 (1/150、0.7%) のみがロジンに対して陽性。	5-28
				18 ヶ月間にわたって口囲皮膚炎を繰り返す 8 歳男児			皮膚炎発症前に頻繁にガムをかんでいた。パッチテストの結果、チューンガム及び風船ガムの他、コバルト、ロジン、香料、オークモス及びイソオイゲノールに陽性。患者がガムをかむのをやめた後口囲皮膚炎は改善したが、症状は消えなかった。	5-30
細胞毒性	In vitro		ヒト赤血球		デヒドロアピエチン酸 (DHAA)		125 μ M で、ヒト赤血球の低張溶血に対して最大の保護効果を示した。わずかな形態変形 (echnocyctosis) を起こした CMC は 275 μ M であった。カリウムイオンの流出と受動流入を増加させた。	5-33
			ヒト多形核白血球 (PMN)			10-500 μ g/ml	DHAA は用量依存的に細胞膜毒性を示し (51Cr の遊離で評価)、細胞死も観察された。酸化亜鉛を添加した結果、アルブミン存在下で DHAA の細胞毒性を強く阻害した。	5-34
			ラット、ヒト肺胞上皮細胞		アピエチン酸		濃度及び時間依存的に、肺胞上皮細胞に対して溶解性を示した。ラット肺への滴下により気管上皮細胞で剥離及び細胞破壊。ラット気管組織片へ添加した時、濃度及び時間依存的に剥離。	5-35

<参照>

- 2-1 日高徹, 湯川宗昭. 食品添加物事典. (2001 年版) : 43
- 2-2 第 7 版食品添加物公定書. (1999) : D-168-172
- 2-3 1974, NMRS 54/TRS 557-JECFA 18/24, FAS 7/NMRS 54B-JECFA 18/176, FAS 6/NMRS 54A-JECFA 18/186.
- 2-4 1976, FNS 1/TRS 599-JECFA 20/14
- 2-5 1988, TRS 776-JECFA 33/23, FNP 38-JECFA 33/90
- 2-6 1995, TRS 859-JECFA 44/11, FAS 35-JECFA 44/119.
- 2-7 1996, FAS 37-JECFA 46/3
- 2-8 37th CCFAC GSFA draft、2005 年
- 2-9 29th CAC REPORT、2005 年
- 2-10 21CFR § 172.615、2005 年、p.67-68
- 2-11 21CFR § 172.735、2005 年、p.75
- 2-12 21CFR § 73.1、2005 年、p.335
- 2-13 Federal Register、1973 年 1 月 10 日
- 2-14 Food Technology (2005) No.8, p.24-62 (58)
- 2-15 EUROPEAN PARLIAMENT AND COUNCIL DIRECTIVE No 95/2/EC, p.35
- 2-16 SCF report、第 26 シリーズ、1992 年発刊
- 2-17 SCF report、第 32 シリーズ、1994 年発刊
- 2-18 Hercules 社、社内資料
- 3-1 第 7 版食品添加物公定書、D-168-172 (=2-2)
- 3-2 1996, COMPENDIUM ADDENDUM 4/FNP 52 Add.4/59. 2000, COMPENDIUM ADDENDUM 8/FNP 52 Add.8/203 (METALS LIMITS).
- 3-3 FOOD CHEMICALS CODEX FIFTH EDITION, p.199
- 3-4 COMMISSION DIRECTIVE 96/77/EC of 2 December 1996 (CONSLEG : 1996L0077-20/11/2003) , p.80
- 3-5 三栄源エフ・エフ・アイ株式会社、社内報告書、2005 年
- 3-6 Hercules Ester Gum 8BG Stability Testing. Hercules Incorporated. December 20, 2005

- 4-1 (社) 日本果汁協会果汁技術研究部会 編、果実飲料技術発展史、1990 年、p.123-127
- 4-2 沢田正徳、フードケミカル、1986 年、9 ; 32-35
- 4-3 三栄源エフ・エフ・アイ株式会社、社内報告書、2005 年

- 5-1 WHO Food Additives Series. Toxicological evaluation of certain food additives. (1974) 6: 186-189.
- 5-2 Villeneuve D. C., Yagminas A. P., Marino I A; Becking G. C., Toxicity studies on dehydroabietic acid. Bulletin of environmental contamination and toxicology. (1977) 18(1): 42-7.
- 5-3 Blair, M. Ester Gum 8BG. 13-week dietary toxicity study in rats. Unpublished report No. 548-007 from International Research and Development Corporation, Mattawan, MI, USA. Submitted to WHO by Hercules Inc., DE, USA. (1991)
- 5-4 Kay, J.H. Ninety-day subacute oral toxicity of Ester Gum 8D. Unpublished Report (no study no. given) from Industrial Bio-Test Laboratories Inc., Northbrook, IL, USA. Submitted to WHO by Hercules Inc., DE, USA. (1960a)
- 5-5 Kay, J.H. Ninety-day subacute oral toxicity of N-wood rosin. Unpublished report (no study no. given) from Industrial Bio-Test laboratories, Inc., Northbrook, IL, USA. Submitted to WHO by Hercules Inc., DE, USA. (1960b).
- 5-6 Kohn, F.E. Two-year chronic oral toxicity of N-wood rosin -dogs. Unpublished report (no study no. given) from Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., Northbrook, IL, USA. Submitted to WHO by Hercules Inc., DE, USA. (1962b)
- 5-7 三栄源エフ・エフ・アイ株式会社 社内資料 ウッドロジングリセリンエステル (GEWR) . ロジン関連物質の安全性試験に関する文献検索. 2006年8月
- 5-8 Kohn, F.E. Two-year chronic oral toxicity of N-wood rosin - albino rats. Unpublished report (no study no. given) from Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., Northbrook, IL, USA. Submitted to WHO by Hercules Inc., DE, USA. (1962a)
- 5-9 Ishidate, M., Jr., Sofuni, T., Yoshikawa, K., Hayashi, M., Nohmi, T., Sawada, M. & Matsuoka, A. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Fd. Chem. Toxic. (1984) 22: 623-636.
- 5-10 Jagannath,D.R. Mutagenicity test on Ester Gum 8BG in the Ames salmonella/microsome reverse mutation assay. Unpublished report No.10349-0-401 from Hazleton Laboratories America, Inc., Kensington, MD, USA. Submitted to WHO by Hercules Inc., DE,

- USA. (1988)
- 5-11 Murli, H. Mutagenicity test on Ester Gum 8BG OSR in an in vitro cytogenetic assay measuring chromosomal aberration frequencies in Chinese hamster ovary (CHO) cells. Unpublished report No. 10349-0-437 from Hazleton Laboratories America, Inc., Kensington, MD, USA. Submitted to WHO by Hercules Inc., DE, USA. (1988)
- 5-12 Cifone, M.A. Mutagenicity test on Ester Gum 8BG in the rat primary hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay. Unpublished Report No. 10349-0-447 from Hazleton Laboratories America, Inc., Kensington, MD, USA. Submitted to WHO by Hercules Inc., DE, USA. (1988)
- 5-13 Mukherjee A., Agarwal K., Chakrabarti J. Genotoxicity studies of the food additive ester gum, *Food Chem. Toxicol.* (1992) 30(7): 627-630.
- 5-14 Nestmann, E.R., Lee, E.G., Mueller, J.C. and Douglas, G.R. Mutagenicity of resin acids identified in pulp and paper mill effluents using the *Salmonella/mammalian-microsome* assay. *Environ. Mutagen.* (1979)1: 361-369.
- 5-15 Nestmann, E.R. & LEE, E.G. Mutagenicity of constituents of pulp and paper mill effluent in growing cells of *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.* (1983)119: 273-280.
- 5-16 Ozaki A, Yamaguchi Y, Fujita T, Kuroda K, Endo G. Safety assessment of paper and board food packaging: chemical analysis and genotoxicity of possible contaminants in packaging. *Food Addit Contam.* (2005) 22(10): 1053-60.
- 5-17 Boyle V.J., Simpson C.A. Bacterial DNA repair assay of selected compounds in pulp and paper mill effluents. *TAPPI.* (1980) 63(10): 127-130.
- 5-18 Kuroki K., Ohsumi T., Higashi S., Koga Y., Katuta T. Sensitization potency of some chemicals incorporated into Endodontic preparations, *Dent. Jpn.* (2003) 39: 145-148 .
- 5-19 Karlberg, A.T., et al. Is abietic acid the allergenic component of colophony? *Contact Dermatitis.* (1985) 4: 209-215.
- 5-20 Karlberg, A.T. Contact allergy to colophony Chemical identification of allergen, sensitization experiments and clinical experiences. *Acta]Dermato Venereol.* (1988) 68(139): 1-43.

- 5-21 Ogino, Y., Hosokawa, K., Suzuki, M., Matsunaga, K., Hirose, O., Arima, Y. & Hayakawa, R. Allergic contact dermatitis due to ester gum in a lipstick. *Skin Research*. (1989) 1(Suppl. 6): 180-184.
- 5-22 Mita T,et al. nduce of positive reaction to ester gum in patch tests and its reaction with clinical symptrtoms. *Skin Research*. (1992) 4(Suppl.14): 214-218.
- 5-23 Kawabata Y. Ester gum, its optimum patch test concentration and cross reactions with related agents, and the trend of pigmented contact dermatitis (facial melanosis). *Skin Research*. (1991) 3(Suppl.11): 177-182.
- 5-24 Sugiyama M, et al. The results of patch test to cosmetic ingredients. *Skin Research*. (1992) 4(Suppl.14): 170-174.
- 5-25 Lysell, L. Contact allergy to rosin in a periodontal dressing. *J. Oral Medicine*. (1976) 1: 24-25.
- 5-26 Koch, G., Magnusson, B. and Nyquist, G. (1971). Contact allergy to medicaments and materials used in dentistry (II). *Odont. Revy*, 22: 275-289.
- 5-27 Koch, G., Magnusson, B., Nobreus, N., Nyquist, G. & Soderholm, G. (1973). Contact allergy to medicaments and materials used in dentistry (IV). *Odent. Revy*, 24:109-114.
- 5-28 De Groot, A.C., Beverdam, E.G.A., Ayong, C.T., Coenraads, P.J. & Nater, J.P. (1988). The role of contact allergy in die spectrum of adverse effects caused by cosmetics and toiletries. *Contact Dermatitis*, 19: 195-201.
- 5-29 Young, E., Van Weelden. H. & Van Osch, L. (1988). Age and sex distribution of the incidence of contact sensitivity to standard allergens. *Contact Dermatitis*, 19: 307-308.
- 5-30 Satyawar, I., Oranje, A.P. & Van Joost, T. (1990). Perioral dermatitis in a child due to rosin in chewing gum. *Contact Dermatitis*, 22: 182-183.
- 5-31 Salim A., Shaw S. (2001) Recommendation to include ester gum resin when patch testing patients with leg ulcers, *Contact Derm.*, 44, 34-60.
- 5-32 Shao L.P., Gafvert E., Karlberg A.-T.; Nilsson U., Nilsson J.L.G. The allergenicity of glycerol esters and other esters of rosin (colophony). (1993) *Contact Dermatitis*, 28(4), 229-234.

- 5-33 Toivola DM, Isomaa B. (1991) Effects of dehydroabietic acid on the erythrocyte membrane. *Chem Biol Interact.*, 79(1), 65-78.
- 5-34 Sunzel B, Soderberg TA, Reuterving CO, Hallmans G, Holm SE, Hanstrom L. (1991) Neutralizing effect of zinc oxide on dehydroabietic acid-induced toxicity on human polymorphonuclear leukocytes. *Biol Trace Elem Res.*, 31(1), 33-42.
- 5-35 Ayars GH, Altman LC, Frazier CE, Chi EY. (1989) The toxicity of constituents of cedar and pine woods to pulmonary epithelium. *J Allergy Clin Immunol.*, 83(3), 610-8.
- 5-36 Blair, M. (1994) A dietary excretion study with Ester Gum 8BG in Fischer 344 rats. Report No. 3352.1 from Springborn Laboratories, Inc., Spencerville, OH, USA. Submitted to WHO by Hercules Inc., Wilmington, DE, USA.
- 5-37 Noker, P.E. (1996) Pharmacokinetic study of Ester Gum 8BG in rats. Report project No. 8801 from Southern Research Institute, Birmingham, AL 35205, USA. Submitted to WHO by ILSI North America, Washington DC, USA.
- 5-38 Tsu-Han Lin (1996) Metabolism study of Ester Gum 8BG in human faecal extracts and simulated human gastric juice. Report Project No. 8871 from Southern Research Institute, Birmingham, AL 35205, USA. Submitted to WHO by ILSI North America, Washington DC, USA.
- 5-39 Radomski, J.L. (1965). The absorption, fate and excretion of dehydroabietic acid, isopimaric acid and tetrahydroabietic acid in rats. Unpublished report (no Study No. given) from University of Miami School of Medicine, Coral Gables, FL, USA. Submitted to WHO by Hercules Inc., Wilmington, DE, USA.
- 5-40 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金による「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 その 1 指定添加物品目 (第 7 回最終報告)」、平成 17 年 3 月 31 日、日本食品添加物協会
- 5-41 国民栄養の現状 (平成 16 年厚生労働省国民・健康栄養調査結果)、2006 年、健康・栄養情報研究会編
- a) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. World Health Organization, International Program on Chemical Safety in Cooperation with the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Environmental Health Criteria 70 (1987).

- 追 1 Scientific Literature Review of Wood Rosin Derivatives in Flavor Usage.
Volume I . Introduction and Summary, Tables of Data Bibliography.,
Flavor and Extract Manufactures' Association of the United States,
Washington, DC, March 1979
- 追 2 Report from the Commission on Dietary Food Additive Intake in the
European Union, 01 October 2001
- 追 3 Food Chemicals CODEX., Fifth Edition.,Effective January 1, 2004