

## 没食子酸

### 1. 食品添加物名

没食子酸

### 2. 基原、製法、本質

ウルシ科ヌルデ(Rhus javanica LINNE)に発生する五倍子、ブナ科(Quercus infectoria OLIV.)に発生する没食子より、水、エタノール又は有機溶剤で抽出したタンニン、又はマメ科タラ(Caesalpinia spinosa (MOLINA) KUNTZE)の実の夾より、温時水で抽出したタンニンを、アルカリ又は酵素(タンナーゼ)により加水分解して得られたものである。成分は没食子酸である。

### 3. 主な用途

酸化防止剤

### 4. 安全性試験成績の概要

#### (1) 急性毒性試験

マウス経口投与における50 %致死量(LD50)は、雌雄とも5 g/kg以上であった。1)

#### (2) 90日間反復投与毒性試験

F344系ラットに検体0.2、0.6、1.7、5.0 %の濃度で飼料に混入し、90日間反復投与試験を行った。その結果、動物の死亡は認められず、一般状態及び摂餌量に変化は認められなかった。体重では、雌雄とも5 %群で試験開始1週目より、有意な体重増加抑制が認められた。

血液学的検査では、雄では0.6 %群からHb量、Ht値の用量依存的な減少が認められ、RBC数は0.6、5.0 %群で減少を示し、5 %群のみにMCV及びMCHの減少が認められた。雌では1.7 %群以上でMCVの用量依存的な減少、RBC数、Hb量及びHt値に関しては5 %群で有意な減少を示し、5 %群でMCHの減少が認められた。雌雄とも5 %群で有核赤血球が増加していた。

臓器重量では、雄の1.7 %群以上で肝、腎及び精巣の相対重量の増加を認めたが、肝以外は軽度なものであった。5 %群で脾及び肝の絶対重量の増加を認めた。雌の1.7 %群以上で肝の相対重量の増加、5 %群で腎及び脾の相対重量の増加を認めた。

病理組織学的検査では、雌雄とも5 %群で脾臓にヘモジデリン沈着、髓外造血の亢進及びうつ血が認められた。肝臓に関しては雌雄とも1.7 %群以上で小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。雄ではAlb及びALPの増加が認められたが、A/G比、AST、ALTのいずれも変化は認められなかった。雌ではA/G比の減少傾向、繭-GPTに増加傾向が認められた以外は変化は認められなかった。腎臓では、雌雄とも5 %群においてBUNが軽度に高値を示し、その他、CRN及びいくつかの電解質の軽度の増減が認められた。腎臓の相対重量は対照群に比較して最大で16 %の増加が認められ、病理的にも最高用量群の近位尿細管上皮に褐色色素沈着が認められており、これらの一連の変化は被験物質の影響であることが示唆される。

以上の結果より本剤の無毒性量は0.2 %(119 mg/kg)と考えられる。2)

#### (3) 遺伝毒性試験

細菌(TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)を用いた復帰突然変異試験は、10 mg/plateまで試験されており、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。3)

哺乳類培養細胞(CHL/IU)を用いて、最高用量5mg/mLまでの染色体異常試験を行った結果、代謝活性化系の非存在下で染色体分体交換型の異常誘発性を示した。ただし、処理液のpHが非生理的条件下で

あることを考慮する必要がある。4)

マウスの骨髄を用いた小核試験(8週齢ddyマウス雄、水溶液、2000 mg/kg/day ヲ2)は、限界用量である2000 mg/kgまで試験されており、いずれの用量においても小核の誘発は認められなかった。5)

また、Rec-assayでは、DNA損傷性は認められないとされている。6)

以上の結果から、生体にとって遺伝毒性は示さないものと結論した。

#### (4) 90日間反復投与毒性試験

F344系ラットを用いた混餌(0.2、1、5 %)投与による90日間反復投与試験では、動物の死亡及び一般状態の異常は認められなかった。5 %群の雌雄で体重の増加抑制が認められ、全ての被験物質投与群の雌では摂餌量の減少が認められた。血液学的検査では、5 %群の雌雄で軽度な貧血が、血液生化学的検査では、5 %群の雌雄でビリルビンの増加及びクレアチニンの減少が認められた。臓器重量では、5 %群の雌雄で肝臓及び脾臓の絶対・相対重量の増加、5 %群の雌で下垂体、卵巢及び子宮の絶対重量の増加が認められた。また、5 %群の雄で腹側前立腺の絶対・相対重量の減少及び下垂体、精巣及び精巣上体の相対重量増加が認められたが、精子検査及びホルモン検査で異常は認められず、病理組織学的検査においても前立腺の変化に差は認められなかった。病理学的検査では、5 %群の雌雄で脾臓のうっ血、褐色色素沈着、髓外造血亢進、腎臓近位尿細管上皮細胞の褐色色素沈着及び軽度のびまん性甲状腺濾胞上皮肥大が、5 %群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、雌で小葉周辺性肝細胞肥大が認められた。7)

#### (5) 1年間反復投与毒性試験

F344系ラットを用いた混餌(0.2、0.6、1.8 %)投与による1年間反復投与試験では、動物の死亡及び一般状態の異常は認められなかった。1.8 %群の雌で体重の増加抑制が認められたが、摂餌量に差は認められなかった。血液学的検査では、1.8 %群の雌雄で軽度な貧血が認められた。血液生化学的検査では、1.8 %群の雄で直接ビリルビン、総コレステロール、AST、ALT、 $\gamma$ -GTPの増加及びクレアチニンの低値、同群の雌でクレアチニンの低値が認められた。臓器重量では、1.8 %群の雄で肝臓の絶対・相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、1.8 %群の雄で軽度な小葉中心性肝細胞肥大、同群の雌で軽度な小葉周辺性肝細胞肥大が認められた。有意な増加を示す腫瘍の発生は認められなかった。

以上の結果より、無毒性量は0.6 %(雄:107.4 mg/kg/day、雌:117.8 mg/kg/day)であると考えられた。7)

#### (引用文献)

1. 滝澤行雄:平成3年度食品添加物安全性試験、秋田大学医学部
2. 広瀬雅雄:食品添加物安全性再評価試験、国立医薬品食品衛生研究所病理部
3. 宮部正樹:名古屋市衛研報(1998)、名古屋市衛生研究所
4. 祖父尼俊雄:平成5年度食品添加物安全性再評価等の試験、国立衛生試験所変異遺伝部
5. 宮澤真紀:厚生科学研究費補助金、神奈川県衛生研究所
6. 栗田年代:平成5年度食品添加物安全性再評価等の試験検査、(財)残留農薬研究所
7. 西川秋佳:平成17年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査、国立医薬品食品衛生研究所病理部