

(案)

# 添加物評価書

## カルミン

2011年8月

食品安全委員会添加物専門調査会

## 目次

	頁
○審議の経緯 .....	3
○食品安全委員会委員名簿 .....	3
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿 .....	3
○要約 .....	4
I. 評価対象品目の概要 .....	5
1. 用途 .....	5
2. 主たる染色素 .....	5
3. 分子式 .....	5
4. 分子量 .....	5
5. 性状等 .....	5
6. 評価要請の経緯 .....	7
7. 添加物指定の概要 .....	8
II. 安全性に係る知見の概要 .....	8
1. 体内動態 .....	8
(1) カルミン等 .....	8
(2) コチニール色素 .....	9
2. 毒性 .....	9
(1) 遺伝毒性 .....	9
① カルミン等 .....	9
② コチニール色素 .....	10
③ カルミン酸 .....	11
(2) 急性毒性 .....	13
(3) 反復投与毒性 .....	13
① カルミン等についての短期毒性試験 .....	13
② カルミン等についての多世代毒性試験 .....	14
③ コチニール色素についての短期毒性試験 .....	16
(4) 発がん性 .....	17
① カルミン .....	17
② コチニール色素 .....	17
(5) 生殖発生毒性 .....	19
① カルミン等 .....	19
② コチニール色素 .....	22
(6) アレルゲン性 .....	23

① コチニール色素及びカルミン酸 .....	23
(7) ヒトにおける知見 .....	24
① 疫学研究等 .....	24
② 個別症例報告 .....	25
III. 一日摂取量の推計等 .....	37
1. 米国における摂取量 .....	37
2. 欧州における摂取量 .....	37
3. オーストラリアにおける摂取量 .....	37
4. 我が国における摂取量 .....	38
IV. 国際機関等における評価 .....	38
1. JECFA における評価 .....	38
2. 米国における評価 .....	40
3. EU における評価 .....	42
V. 食品健康影響評価 .....	42
別紙 1 : 略称 .....	43
別紙 2 : 各種毒性試験成績 .....	44
参照 .....	45

1 <審議の経緯>

- 2 2011年 4月19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  
3 ついて要請（厚生労働省発食安0419第2号）  
4 2011年 4月21日 第379回食品安全委員会（要請事項説明）  
5 2011年 7月 4日 関係書類の接受  
6 2011年 7月26日 第97回添加物専門調査会  
7 2011年 8月23日 第98回添加物専門調査会

8

9 <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月13日から)

小泉 直子 (委員長)  
熊谷 進 (委員長代理)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

10

11 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2010年12月21日から)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
井上 和秀  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
林 眞  
三森 国敏  
森田 明美  
山添 康  
山田 雅巳

<参考人>

小林 健一  
手島 玲子

12

13

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12

## 要 約

着色料として使用される添加物「カルミン」(CAS 登録番号：1260-17-9 (主たる色素カルミン酸として)) 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、カルミン、コチニール抽出物又はコチニール色素等を被験物質とした遺伝毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等に関するものである。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 着色料（参照 1、2）

4

5 2. 主たる染色素

6 和名：カルミン酸

7 英名：Carminic acid

8 CAS 登録番号：1260-17-9（カルミン酸として）（参照 1、2）

9

10 3. 分子式

11  $C_{22}H_{20}O_{13}$ （参照 1、2）

12

13 4. 分子量

14 492.39（参照 1、2）

15

16 5. 性状等

17 評価要請者による添加物「カルミン」の成分規格案では、定義として「エン  
18 ジムシ (*Dactylopius coccus* Costa (*Coccus cacti* Linnaeus)) の雌乾燥虫体か  
19 ら得られたカルミン酸のアルミニウムレーキ化合物又はアルミニウム・カルシ  
20 ウムレーキ化合物を主成分とするものである。」、含量として「本品を乾燥した  
21 ものは、カルミン酸 ( $C_{22}H_{20}O_{13}=492.39$ ) として 50%以上を含む。」、性状とし  
22 て「赤～暗赤色のもろい固体又は粉末である。」とされている。また、「たん白  
23 質 25.0%以下」とされている。（参照 1、2）

24

25 国際機関等においては、添加物「カルミン」又は「カルミン類」について表  
26 1 のような成分規格が設定されている。（参照 1、2）

27

1  
2

表1 国際機関等における添加物「カルミン」又は「カルミン類」の成分規格  
(一部のみに)

国際機関等	定義	含量	たん白質	参照
JECFA	<b>カルミン類</b> ： <i>Dactylopius coccus</i> Costa 雌の虫体を乾燥したものから構成されるコチニールを水で抽出して得られたもの。染色素はカルミン酸アルミニウムキレート水和物であり、アルミニウム及びカルミン酸の比は 1:2 と考えられている。市販製品においては、染色素はアンモニウムイオン、カルシウムイオン、カリウムイオン又はナトリウムイオンのうち一又は二以上の組み合わせと共存しており、これらの陽イオンは過剰に存在することがある。市販製品は、原料虫由来のたん白性物質、フリーのカルミン酸塩又はわずかに余剰のアルミニウムイオンを含むことがある。	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>13</sub> 50% 以上 (乾燥重量ベース)	25%以下	3
米国	<b>カルミン</b> ：コチニール ( <i>Dactylopius coccus costa</i> ( <i>Coccus cacti</i> L.)) の水抽出により得られた染色素 (主としてカルミン酸) の水酸化アルミニウムを基質としたアルミニウムレーキ又はカルシウムアルミニウムレーキ。	カルミン酸 50.0% 以上	規格なし	4
EU	<b>カルミン類</b> ： <i>Dactylopius coccus</i> Costa 雌の虫体を乾燥したものから構成されるコチニールの水抽出物、水アルコール抽出物又はアルコール抽出物から得られたもの。染色素はカルミン酸。カルミン酸のアルミニウムレーキ (カルミン類) 中のアルミニウム及びカルミン酸の存在比は 1:2 と考えられている。市販製品においては、染色素はアンモニウムイオン、カルシウムイオン、カリウムイオン又はナトリウムイオンのうち一又は二以上の組み合わせと共存しており、これらの陽イオンは過剰に存在することがある。市販製品は、原料虫由来のたん白性物質、フリーのカルミン酸塩又は余剰の非結合アルミニウムイオンを含むことがある。カルミンはカルミン酸の水酸化アルミニウムキレートである。	キレート類中カルミン酸 50%以上	規格なし	5

3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12

FAS17<sup>(1)</sup>によれば、アンモニウムカルミンは広範な pH にわたって水に溶けるが、カルシウムカルミンは pH7 未満でやや溶けるとい違いがみられるとされている (参照 6)。なお、カルミン酸をアンモニア水溶液中で加熱すると、4-アミノカルミン酸が生成したとする報告がある (参照 7)。

また、類似の添加物として「コチニール抽出物」又は「コチニール色素」があり、国際機関等及び我が国においては、これらについて表 2 のような成分規格が設定されている。(参照 1、2)

<sup>1</sup> 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

1 表2 国際機関等及び我が国における添加物「コチニール抽出物」又は「コチ  
2 ニール色素」の成分規格（一部のみ）

国際機関等	定義	含量等	たん白質	参照
JECFA	<b>コチニール抽出物</b> ： <i>Dactylopius coccus</i> Costa 雌の虫体を乾燥したものから構成されるコチニールを水、水・アルコール（エタノール又はメタノール）又はアルコールで抽出したものからアルコールを除去して得られた濃縮液。染色素は主としてカルミン酸。市販製品は、原料虫由来のたん白性物質を含むことがある。	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>13</sub> 2.0%以上	2.2%以下	8
米国	<b>コチニール抽出物</b> ：コチニール（ <i>Dactylopius coccus costa</i> ( <i>Coccus cacti</i> L.)) の水・アルコール抽出物からアルコールを除去して得られた濃縮液。染色素は主としてカルミン酸。	カルミン酸 1.8%以上	2.2%以下	4
我が国	<b>コチニール色素</b> ：エンジムシ（ <i>Dactylopius coccus</i> Costa ( <i>Coccus cacti</i> Linnaeus)) から得られた、カルミン酸を主成分とするものである。	色価 (E <sub>1cm</sub> <sup>10%</sup> ) は 80*以上で、表示量の95～115%を含む。	2.2%以下	9

\* カルミン酸含量として 6.8%（参照2）、約 5.7%相当（参照10、11）とされている。

3  
4 評価要請者によれば、カルミンの色調は熱や光に対して安定であり、カルミンは直接光にあたる包装形態の食品、酸性の食品からアルカリ性の食品まで使用できるとされている。評価要請者は、カルミンと食品中の栄養成分との特段の反応性は知られていないとしている。（参照2）

## 6. 評価要請の経緯

5  
6  
7  
8  
9 評価要請者によれば、添加物「カルミン」は様々な食品の着色料として広く欧米諸国等で使用されている添加物であるとされている。（参照2）

10  
11  
12  
13 米国では、添加物「カルミン」及び「コチニール抽出物」は、連邦食品医薬品化粧品法の規定に基づく基準で使用が禁止されない範囲において、GMPに見合った量を食品の着色に一般的に使用することが認められている。（参照2、4）

14  
15  
16  
17  
18 EUでは、添加物「コチニール、カルミン酸及びカルミン類」（E120）は、単独又は他の特定の着色料と組み合わせ、ソース・調味料・薬味等、さけ代替品、「すりみ」等（500 mg/kg 以下）、菓子類、マスタード、魚卵、固形サプリメント類等（300 mg/kg 以下）、調理済み甲殻類（250 mg/kg 以下）、果実及び野菜の砂糖漬け等、ビスケット類等、成型スナック類等、スピリッツ、果実ワイン類等（200 mg/kg(L)以下）、食用氷及びフレーバー入り乳製品等デザート類（150 mg/kg 以下）、フレーバー入り清涼飲料類、フレーバー入りプロセスチーズ、魚介類・甲殻類ペースト、くんせい魚介類、液状サプリメント類、植物たん白ベースの肉・魚介類似品等（100 mg/kg(L)以下）、体重管理用フォーミュラ、スープ類等（50 mg/kg 以下）、チーズ外皮・ケーシング可食部（必要量<sup>2)</sup>）等といった食品に添加することが認められている。また、単独で、

<sup>2)</sup> 添加目的を達成するために必要な量を GMP に従って使用することが認められている。

1 チョリソ・ソーセージ等 (200 mg/kg 以下)、レッドマーブルチーズ (125 mg/kg  
2 以下)、ソーセージ、パテ及びテリーヌ並びに野菜又はシリアルを 4%以上含  
3 有するバーガー用肉類 (100 mg/kg 以下)、パストゥルマ類 (外皮可食部に必  
4 要量<sup>2)</sup>、単独又は他の特定の着色料と組み合わせ、果実フレーバー入り朝  
5 食用シリアル類 (200 mg/kg 以下)、アメリカノ<sup>3)</sup>、苦味ソーダ等、ジャム・  
6 ゼリー類等 (100 mg/kg(L)以下) 等といった食品に添加することが認められて  
7 いる。(参照 2、1 2)

8  
9 我が国では、添加物「カルミン」は未指定である。上述のとおり、類似の添  
10 加物として添加物「コチニール色素」がある。(参照 1、2)

11  
12 厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了  
13 承事項に従い、①JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安  
14 全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められて  
15 いて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの  
16 指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示して  
17 いる。今般、厚生労働省において添加物「カルミン」についての評価資料が取  
18 りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づ  
19 き、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

## 20 21 7. 添加物指定の概要

22 厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、  
23 添加物「カルミン」について、添加物としての指定の可否及び規格基準<sup>4)</sup>の設  
24 定について検討するとしている。(参照 1、2)

## 25 26 27 II. 安全性に係る知見の概要

### 28 1. 体内動態

29 添加物「カルミン」を被験物質とした体内動態に関する試験成績を入手する  
30 ことはできなかった。カルミン等及びコチニール色素の体内動態に関連した所  
31 見が得られた試験成績として以下のような報告がある。

#### 32 (1) カルミン等

33  
34 FAS17 における引用によれば、Battelle (1962) は、アンモニアを含むコ  
35 チニールカルミンについてのラットを用いた 13 週間試験 (後述) を実施し  
36 ており、被験物質の投与期間中に投与群の尿及び糞便の着色がみられたとし  
37 ている。また、剖検及び病理組織学的検査においては、5,000 mg/kg 体重/  
38 日以上投与群の組織・器官に色素沈着が認められたとしている。(参照 6)

39  
40 Dimson (1970) の報告にもあるように、カルミンは、長年にわたって単  
41 純性便秘の小児の便通過時間の測定に用いられている。(参照 1 3)

3 評価要請者によれば、アルコール飲料の一種であるとされている。

4 評価要請者は、本品目の使用基準案を、添加物「コチニール色素」と同様に「こんぶ類、食肉、鮮魚介類 (鯨肉を含む。)、茶、のり類、豆類、野菜及びわかめ類に使用してはならない。」としている。

1 (2) コチニール色素

2 野田ら(1984)の報告によれば、添加物「コチニール色素」についてのラ  
3 ットを用いた単回強制経口投与試験(後述)が実施されており、いずれの投  
4 与群の尿及び糞便ともに着色が認められたとされている。尿については、投  
5 与20分後頃から着色(赤紫色)がみられ、投与2日後には着色はほとんど  
6 みられなくなり、3日後には着色はみられなくなったとされている。糞便に  
7 ついては、投与10分~2時間後から着色がみられ、投与2日後には着色はみ  
8 られなくなったとされている。(参照14)

9  
10 2. 毒性

11 カルミンを被験物質とした毒性試験成績として以下のような報告がある。な  
12 お、カルミンと同じ原料を用いて製造されるコチニール抽出物又はコチニール  
13 色素及びカルミンの主たる染色素であるカルミン酸を被験物質とした試験成績  
14 についても参照することとした。

15  
16 (1) 遺伝毒性

17 カルミン等、コチニール色素又はカルミン酸を被験物質とした遺伝毒性に  
18 関する試験成績として以下のような報告がある。

19  
20 ① カルミン等

21 a. DNA損傷を指標とする試験

22 (a) 微生物を用いるDNA修復試験

23 FAS17においても引用されている Kadaら(1972)の報告によれば、  
24 カルミンについての細菌(*Bacillus subtilis* 17A (*rec*<sup>+</sup>)及び45T (*rec*<sup>-</sup>))  
25 を用いたDNA修復試験(濃度約1 mg/mL)が実施されており、  
26 いずれの細菌株においても増殖阻止帯は認められなかったとされてい  
27 る。(参照6、15)

28  
29 藤田ら(1976)の報告によれば、カルミンについての細菌(*B.subtilis*  
30 H17A (*rec*<sup>+</sup>)及びM45T (*rec*<sup>-</sup>))を用いたDNA修復試験(ストリ  
31 ーク法)(用量0.02 mL(色素溶液として))が実施されており、いず  
32 れの細菌株においても増殖阻止帯は認められなかったとされている。  
33 (参照16)

34  
35 (b) UDS試験

36 Kornbrust & Barfknecht(1985)の報告によれば、「Natural Red 4」  
37 (カルミン酸90%含有)についての雄SDラット肝初代培養細胞株を  
38 用いたUDS試験(観察対象とした最高濃度0.1 mM)が実施されてお  
39 り、陰性であったとされている。また、別途雄SDラットに同じ被験  
40 物質(0、500 mg/kg体重)を単回強制経口投与(胃内挿管)し、投  
41 与2時間後又は15時間後に摘出した肝の初代培養細胞株を用いて  
42 UDS試験を実施しても陰性であったとされている。(参照17)

43  
44 b. 遺伝子突然変異を指標とする試験

45 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

1 Yamaguchi (1988) の報告によれば、カルミンについての細菌  
2 (*Salmonella typhimurium* TA100) を用いた復帰突然変異試験 (用  
3 量 0.12 mg/plate) では、代謝活性化系存在下で対照群の 2 倍を超える  
4 復帰突然変異コロニーの増加が認められたとされている。(参照 18)

## 6 ② コチニール色素

### 7 a. DNA 損傷を指標とする試験

#### 8 (a) UDS 試験

9 Mori ら (1988) の報告によれば、添加物「コチニール色素」につ  
10 いてのラット肝初代培養細胞株を用いた UDS 試験 (最高濃度 0.1  
11 mg/mL) が実施されており、不定期 DNA 合成の誘発は認められな  
12 かったとされている。(参照 19)

### 14 b. 遺伝子突然変異を指標とする試験

#### 15 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

16 Ishidate ら (1984) の報告によれば、添加物「コチニール色素」に  
17 ついての細菌 (*S.typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535  
18 及び TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 20.0 mg/plate)  
19 では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。  
20 (参照 20)

21  
22 Arimoto-Kobayashi ら (2005) の報告によれば、添加物「コチニール  
23 色素」についての細菌 (*S.typhimurium* TA98、TA100 及び TA102)  
24 を用いた復帰突然変異試験 (濃度 10 mg/mL) では、代謝活性化系の  
25 有無にかかわらず、対照群の 2 倍を超える復帰突然変異コロニーの増  
26 加は認められていない。また、添加物「コチニール色素」について  
27 UVA を 4 時間照射 ( $10 \pm 1.7 \text{ J/cm}^2$ ) した上で細菌 (*S.typhimurium*  
28 TA98、TA100 及び TA102) を用いた復帰突然変異試験 (最高濃度 10  
29 mg/mL) を実施したところ、代謝活性化系非存在下の TA98 の復帰突  
30 然変異コロニーが非照射時よりも増加したが、UVA 照射量との相関性  
31 は認められないことから、当該増加について Arimoto-Kobayashi らは  
32 アーチファクトであると考察している。(参照 21)

### 34 c. 染色体異常を指標とする試験

#### 35 (a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

36 Ishidate ら (1984) 並びに林及び松岡 (1998) の報告によれば、  
37 添加物「コチニール色素」についての CHL/IU を用いた染色体異常試  
38 験 (代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理) (最高  
39 濃度 12.0 mg/mL) が実施されており、数的異常誘発性については陰  
40 性であったが、構造異常誘発性については 24 時間及び 48 時間連続処  
41 理ともに最高濃度 (12.0 mg/mL) でのみ陽性、24 時間連続処理の 6.0  
42 mg/mL 群で擬陽性であったとされている。(参照 20、22)

#### 44 (b) げっ歯類を用いる小核試験

45 石館ら (1987) の報告によれば、ICR マウス (各群雄 6 匹) に添加

1 物「コチニール色素」(0、2,000 mg/kg 体重)を単回腹腔内投与又は  
2 添加物「コチニール色素」(0、500 mg/kg 体重)を24時間ごとに4  
3 回腹腔内投与する *in vivo* 骨髄小核試験が実施されており、陰性であ  
4 ったとされている。(参照23)

### 6 ③ カルミン酸

#### 7 a. DNA 損傷を指標とする試験

##### 8 (a) 微生物を用いる DNA 修復試験

9 Haveland-Smith & Combes (1980) の報告によれば、カルミン酸  
10 (規格不詳) についての細菌 (*Escherichia coli* WP2 *trp uvrA*, WP67  
11 *trp uvrA polA* 及び WP100 *trp uvrA recA*) を用いた DNA 修復試験  
12 (濃度 10%(v/v)) が実施されており、DNA 修復の誘発はみられな  
13 かったとされている。(参照24)

##### 14 (b) UDS 試験

15 Mori ら (1988) の報告によれば、添加物「コチニール色素」から  
16 実験室で抽出・精製されたカルミン酸についてのラット肝初代培養細  
17 胞株を用いた UDS 試験 (最高濃度 0.1 mM) が実施されており、陰性  
18 であったとされている。(参照19)

##### 19 (c) SCE 試験

20 Loprieno ら (1992) の報告によれば、カルミン酸 (Davide Campari  
21 社提供品 (純度 87.50%)、Aldrich 社製品 (純度 53.13%)) について  
22 の CHO を用いた SCE 試験 (最高濃度 0.2000 mg/mL) が実施されて  
23 おり、代謝活性化系の有無にかかわらず Davide Campari 社提供品及  
24 び Aldrich 社製品のいずれも陰性であったとされている。(参照25)

##### 25 (d) 酵母を用いた交叉誘発性試験

26 FAS17 においても引用されている Barale ら (1978) の報告によれ  
27 ば、カルミン酸 (規格不詳) についての酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*  
28 D4) を用いた交叉誘発性試験 (最高濃度 100 mM) が実施されており、  
29 pH が 4.4、5.4、6.4 及び 7.4 のいずれにおいても、代謝活性化系 (SD  
30 ラット又は CD-1 マウス由来) の有無にかかわらず陰性であったとさ  
31 れている。(参照6、26)

#### 32 b. 遺伝子突然変異を指標とする試験

##### 33 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

34 Brown & Brown (1976) の報告によれば、カルミン酸 (規格不詳)  
35 についての細菌 (*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537  
36 及び TA1538) を用いた復帰突然変異試験 (0.1~0.2 mg を含有する  
37 直径 6 mm のディスクを 1 プレートあたり 1~4 枚) が実施されてお  
38 り、代謝活性化系存在下で陰性であったとされている (参照27)。ま  
39 た、FAS17 における引用によれば、Brown ら (1977) は、カルミン  
40 酸についての細菌を用いた復帰突然変異試験を実施しており、ラット  
41 盲腸内細菌叢抽出物の存在下で陰性であったとしている (参照6)。  
42  
43  
44  
45

1  
2 FAS17においても引用されている Barale ら (1978) の報告によれば、カルミン酸 (規格不詳) についての細菌 (*S.typhimurium* TA98、  
3 TA100、TA1535 及び TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用  
4 量 0.5 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず  
5 陰性であったとされている。(参照 6、26)  
6  
7

8 FAS17 においても引用されている Haveland-Smith & Combes  
9 (1980) の報告によれば、カルミン酸 (規格不詳) についての細菌 (*S.*  
10 *typhimurium* TA1538 及び *E.coli* WP2 *uvrA*) を用いたフラクチュエ  
11 ーション法による復帰突然変異試験 (濃度 10%(v/v)) が実施されてお  
12 り、代謝活性化系の有無にかかわらず突然変異の誘発は検出されな  
13 かったとされている。(参照 6、24)  
14

15 Loprieno ら (1992) の報告によれば、カルミン酸 (Davide Campari  
16 社提供品 (純度 87.50%)、Aldrich 社製品 (純度 53.13%)) につい  
17 ての細菌 (*S.typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 (Aldrich  
18 社製品については TA100 のみ)) を用いた復帰突然変異試験 (最高用  
19 量 2 mg/plate) が実施されており、Davide Campari 社提供品及び  
20 Aldrich 社製品のいずれも、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性で  
21 あったとされている。(参照 25)  
22

#### 23 (b) その他の遺伝子突然変異試験

24 FAS17 においても引用されている Barale ら (1978) の報告によれば、カルミン酸 (規格不詳) についての酵母 (*Schizosaccharomyces*  
25 *pombe* P<sub>1</sub>) を用いた前進突然変異試験 (最高濃度 100 mM) が実施さ  
26 れており、pH が 4.4、5.4、6.4 及び 7.4 のいずれにおいても、代謝活  
27 性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。また、同じ被  
28 験物質 (1,000 mg/kg 体重) を交雑マウス (C57/BL×C3H) に単回強  
29 制経口投与し、その腹腔内を経由したものについての酵母 (*S.pombe*  
30 P<sub>1</sub>) を用いた宿主経路前進突然変異試験<sup>5)</sup>が実施されており、陰性で  
31 あったとされている。(参照 6、26)  
32  
33

#### 34 c. 染色体異常を指標とする試験

##### 35 (a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

36 Loprieno ら (1992) の報告によれば、カルミン酸 (Davide Campari  
37 社提供品 (純度 87.50%)、Aldrich 社製品 (純度 53.13%)) につい  
38 ての CHO を用いた染色体異常試験 (最高濃度 0.2000 mg/mL) (代謝活  
39 性化系存在下での 12 時間及び 24 時間連続処理並びに代謝活性化系非  
40 存在下での 24 時間連続処理) が実施されている。その結果、Davide  
41 Campari 社提供品については、いずれの濃度群でも染色体異常の誘発  
42 は認められず陰性であったとされている。Aldrich 社製品については、  
43 代謝活性化系存在下 24 時間連続処理した最低濃度群 (0.0200 mg/mL)

<sup>5</sup> 当該試験条件下において、既知の変異原物質 DMNA 及び MMS は陽性であったとされている。

1 で染色体異常の増加がみられたが、再現性が得られなかったことから  
2 陰性と判定されている。(参照 2 5)

3  
4 Loprieno ら (1992) の報告によれば、CD-1 マウス (各群雌雄各 5  
5 匹) にカルミン酸 (Davide Campari 社提供品 (純度 87.50%)、Aldrich  
6 社製品 (純度 53.13%)) (0、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重/日) を  
7 単回経口投与し、投与 24 時間後又は 48 時間後に採取した骨髄細胞を  
8 観察する *in vivo* 骨髄小核試験が実施されている。その結果、いずれ  
9 の投与群でも小核多染性赤血球の増加は認められなかったとされてい  
10 る。なお、用量に関連した正染性赤血球/多染性赤血球比の増加傾向が  
11 みられたことについて、Loprieno らは、カルミン酸の骨髄赤血球産生  
12 細胞に対する毒性が示唆されたと考察している。(参照 2 5)

## 13 14 (2) 急性毒性

15 カルミンを被験物質とした急性毒性に関する試験成績を確認することは出  
16 来なかった。コチニール色素及びカルミン酸塩を被験物質とした急性毒性に  
17 関する試験成績として以下のような報告がある。

18  
19 中川ら (1968) の報告によれば、体重 18~22 g の dd マウス (各群雄 12  
20 匹) にカルミン酸アルミニウム (50,000、75,000 mg/kg 体重) を単回強制経  
21 口投与 (胃内挿管) し、1 週間観察する試験が実施されている。その結果、  
22 斃死は 75,000 mg/kg 体重投与群で 2 匹にみられたのみであったとされてい  
23 る。中川らは、本試験における経口 LD<sub>50</sub> について、75,000 mg/kg 体重を超  
24 えており算出することができないとしている。(参照 2 8)

25  
26 吉積 (1979) の引用によれば、試験条件等は不詳であるが、大阪市立衛生  
27 研究所による試験結果として「コチニール及びカルミン酸」についてのマウ  
28 ス経口 LD<sub>50</sub> は 8,890 mg/kg 体重とされている。(参照 2 9)

29  
30 野田ら (1984) の報告によれば、5 週齢の Wistar ラット (各群雄 10 匹)  
31 に 2 種類の添加物「コチニール色素」(一方はコチニール抽出粉末 10%、プ  
32 ロピレングリコール 15%、無水クエン酸 3%及び水 72%含有。他方はプロピ  
33 レングリコール 15%含有以外詳細不詳。)(0、5.0、7.5、11.25 mL/kg 体重)  
34 を単回強制経口投与 (胃内挿管) し、7 日間観察する試験が実施されている。  
35 その結果、いずれの被験物質についても、一般状態については特記すべき異  
36 常は認められず、体重については対照群と投与群との間に差は認められな  
37 かったとされている。死亡例もなかったことから、野田らは、本試験における  
38 LD<sub>50</sub> を 11.25 mL/kg 体重以上としている。(参照 1 4)

## 39 40 (3) 反復投与毒性

41 カルミン等及びコチニール色素を被験物質とした反復投与毒性に関する試  
42 験成績として以下のような報告がある。

### 43 44 ① カルミン等についての短期毒性試験

#### 45 a. Battelle (1962) のラット 13 週間試験

1 FAS17における引用によれば、Battelle (1962) は、ラット (各群雌  
2 雄各 20 匹) にアンモニアを含むコチニールカルミン (カルミン酸含量  
3 不詳) (0、2,500、5,000、10,000 mg/kg 体重/日) を 0.4%寒天水溶液と  
4 して週 5 日、13 週間反復強制経口投与 (胃内挿管) する試験を実施して  
5 いる。その結果、被験物質の投与期間中に投与群の尿及び糞便の着色が  
6 みられたとしている。体重については、5,000 mg/kg 体重/日以上  
7 の投与群で明らかな増加抑制が認められたとしている。剖検及び病理組織学的  
8 検査においては、5,000 mg/kg 体重/日以上  
9 の投与群の組織・器官に色素沈着が認められたほか、特段の所見は認められ  
10 なかったとしている。そのほか、血液学的検査においては、被験物質の投与  
11 に関連した影響は認められなかったとしている (参照 6)。本専門調査会  
12 としては、5,000 mg/kg 体重/日以上  
13 の投与群での体重増加抑制を投与に関連した変化と  
14 考え、本試験における NOAEL を 2,500 mg/kg 体重/日と評価した。

#### 15 b. FDRL (1962) のラット 90 日試験

16 FAS17における引用によれば、FDRL (1962) は、離乳ラット (各群  
17 雌雄各 25 匹) にカルシウムカルミン (カルミン酸含量不詳) (0、50、  
18 250、500 mg/kg 体重/日) を 90 日間混餌投与する試験を実施している。  
19 その結果、一般状態、体重、血液学的検査 (血球数)、血液生化学的検査  
20 (ブドウ糖及び尿素窒素) 及び尿検査において被験物質の投与に関連  
21 した影響は認められず、剖検及び病理組織学的検査において注目すべき  
22 所見はなかったとしている (参照 6)。本専門調査会としては、FDRL  
23 の評価を妥当と考え、本試験における NOAEL を、本試験の最高用量で  
24 ある 500 mg/kg 体重/日と評価した。

#### 25 c. Fulton ら (1984) のウサギ面皰形成性試験 (参考)

26 経口投与による試験ではないので参考データであるが、Fulton ら  
27 (1984) の報告によれば、ニュージーランドホワイトウサギ (2 匹、性  
28 別不詳) の片耳内側表面にカルミンを 2 週間塗布し、刺激性、角質増殖  
29 等をみる試験が実施されている。その結果、カルミンの面皰形成性はな  
30 いと結論されている。(参照 30)

### 31 ② カルミン等についての多世代毒性試験

#### 32 a. Ford ら (1987) のラットを用いた二世世代にわたる試験

33 FAS17においても引用されている Ford ら (1987) の報告によれば、  
34 Wistar ラット (F<sub>0</sub>) (対照群雌雄各 114 匹、各投与群雌雄各 66 匹) に  
35 カルミン (Davide Campari 社提供品 (カルミン酸 46.1~57%含有)) (0、  
36 50、150、500 mg/kg 体重/日) を混餌投与し、投与開始 60 日後に各群  
37 内で雌雄を 1:1 で 12 日間交配し、得られた児動物 (F<sub>1</sub>) (対照群雌雄各  
38 90 匹、各投与群雌雄各 54 匹) について F<sub>0</sub> と同様の投与を死亡率が 80%  
39 に達する時点 (雄投与 107 週、雌投与 108 週) まで継続する試験が実施  
40 されている。その結果、死亡率、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、血  
41 液学的検査 (血色素、ヘマトクリット、赤血球数、網状赤血球数、白血  
42 球数及び血液像)、血液生化学的検査 (総たん白、アルブミン、ブドウ  
43 糖並びに AST、ALT 及び LDH 活性)、尿検査及び器官重量において、  
44  
45

1 被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。病理  
2 組織学的検査においては、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で軽度の  
3 胃炎、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝類洞拡張、雌で膣炎、リンパ節  
4 水腫及び尿路結石症が認められたとされている。これらについて Ford  
5 らは、いずれも一般的な加齢性の変化であり、被験物質の投与によるも  
6 のである可能性を完全に排除することはできないものの、偶発的な変化  
7 で生物学的意義は疑わしいと考察している。また、すべての投与群の雌  
8 で乳腺の腺房過形成及び導管拡張の有意な増加がみられたが、投与群間  
9 で用量依存性はみられず、自然発生病変と考えられないような病変でも  
10 ないことから、Ford らは、対照群の発生率が偶然に低かったことによる  
11 ものであり、毒性学的意義に乏しいと考察している。更に、被験物質の  
12 投与による腫瘍発生の増加は認められなかったとされている。以上より  
13 Ford らは、生涯のほとんどの期間にカルミンを最高 500 mg/kg 体重/日  
14 反復経口投与した本試験において有害影響は認められなかったと結論  
15 している（参照 6、31）。本専門調査会としては、50 mg/kg 体重/日  
16 以上の投与群の雌でみられた乳腺の腺房過形成及び導管拡張、150 mg/kg  
17 体重/日以上投与群の雌でみられた軽度の胃炎並びに 500 mg/kg 体重/  
18 日投与群の雄でみられた肝類洞拡張及び雌でみられたリンパ節水腫に  
19 ついて、対照群との間で発生率に大差がなく、関連する器官重量や血液  
20 学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の結果に変化がないことから、  
21 Ford らの考察を妥当と考えた。しかしながら、膣炎及び尿路結石症につ  
22 いては、関連する器官重量や血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検  
23 査の結果に変化がないものの、対照群に比べて発生率が 6 倍に増加して  
24 いることから、Ford らも認めているように、被験物質の投与に関連した  
25 変化である可能性が否定できないと判断した。以上より本専門調査会と  
26 しては、本試験における NOAEL を 150 mg/kg 体重/日と評価した。

#### 27 28 b. Grant & Gaunt (1987) のラットを用いた四世代にわたる試験

29 Grant & Gaunt (1987) の報告によれば、(i) 離乳 Wistar ラット (F<sub>0</sub>)  
30 (対照群雌雄各 60 匹、各投与群雌雄各 36 匹) にカルミン (Davide  
31 Campari 社提供品)<sup>6</sup> (0、50、150、500 mg/kg 体重/日) を 60 日間混  
32 餌投与した後に各群内雌雄 1:1 で交配して児動物 (F<sub>1a</sub>) を得て、再度、  
33 各群の一部 (対照群雌雄各 36 匹、各投与群雌雄各 24 匹) を各群内雌雄  
34 1:1 で 12 日間交配して児動物 (F<sub>1b</sub>) を得て、各群残り (対照群雌雄各  
35 24 匹、各投与群雌雄各 12 匹) について発情前期の雌を選び雌雄 1:1 で  
36 一夜交配する催奇形性試験、F<sub>0</sub> 成獣及び F<sub>1b</sub> の各腹雌雄各 1 匹について  
37 一通りの組織・器官の剖検、残りの F<sub>1b</sub> について一部組織・器官の剖検  
38 が実施されている。(ii) 離乳後の F<sub>1a</sub> の一部 (対照群雌雄各 60 匹、各投  
39 与群雌雄各 36 匹) に 60 日間混餌投与した後、各群の一部 (対照群雌雄  
40 各 36 匹、各投与群雌雄各 24 匹) を各群雌雄 1:1 で 12 日間交配して児  
41 動物 (F<sub>2</sub>) を得て、各群残り (対照群雌雄各 24 匹、各投与群雌雄各 12

<sup>6</sup> Davide Campari 社からカルミンを 3 バッチに分割して提供されたところ、うち 1 バッチについては、そのカルミン酸含量が 47.8%、更に 58 週間保管後には 46.1%と 50.0%を下回っていることが判明したため、20 日間のみ使用にとどめたとされている。それ以外の試験期間に投与された他の 2 バッチについては、カルミン酸含量が 50.0%以上であったことが確認されている。

1 匹)について発情前期の雌を選び雌雄 1:1 で一夜交配する催奇形性試験、  
 2 F<sub>1</sub> 成獣及び残りの離乳後の F<sub>1a</sub> の各腹雌雄各 1 匹について一通りの組  
 3 織・器官の剖検、その他の F<sub>1a</sub> について一部の組織・器官の剖検が実施  
 4 されている。(iii) 離乳後の F<sub>2</sub> の一部(対照群雌雄各 60 匹、各投与群雌  
 5 雄各 36 匹)に 60 日間混餌投与した後、各群の一部(対照群雌雄各 36  
 6 匹、各投与群雌雄各 24 匹)を各群内雌雄 1:1 で 12 日間交配して児動物  
 7 (F<sub>3</sub>)を得て、各群残り(対照群雌雄各 24 匹、各投与群雌雄各 12 匹)  
 8 について発情前期の雌を選び雌雄 1:1 で一夜交配する催奇形性試験(骨  
 9 格異常検査を含む。)、F<sub>2</sub> 成獣及び残りの離乳後の F<sub>2</sub> の各腹雌雄各 1 匹  
 10 について一通りの組織・器官の剖検、その他の F<sub>2</sub> について一部組織・器  
 11 官の剖検が実施されている。また、(iv) 離乳後の F<sub>3</sub> の一部に 49 日間混  
 12 餌投与した後、各群雌雄各 2 匹について一通りの組織・器官の剖検、残  
 13 りの F<sub>3</sub> について一部組織・器官の剖検が実施されている。その結果、一  
 14 般状態については、各群少数の雌に膻無開口がみられたほかは良好であ  
 15 ったとされている。器官重量については、一部世代の様々な組織・器官  
 16 で有意差が散見されたが、全般的に対照群と投与群との間で差は認めら  
 17 れなかったとされている。剖検においては、各投与群で常に盲腸内容物  
 18 及び胃の赤色化がみられたほか、被験物質の投与に関連した所見は認め  
 19 られなかったとされている。F<sub>3</sub> の鏡検においても、被験物質の投与に関  
 20 連した影響は認められなかったとされている。以上より、Grant &  
 21 Gaunt は、本試験における反復投与毒性に係る NOAEL を、本試験の最  
 22 高用量である 500 mg/kg 体重/日と結論している(参照 3 2)。本専門調  
 23 査会としては、Grant & Gaunt の結論を妥当と考え、本試験における反  
 24 復投与毒性に係る NOAEL を、本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重  
 25 /日と評価した。

### ③ コチニール色素についての短期毒性試験

#### a. 川崎ら(1994)のラット 4/13 週間試験

29 川崎ら(1994)の報告によれば、5 週齢の Wistar ラット(各群雌雄  
 30 各 15 匹)に添加物「コチニール色素」(カルミン酸含量不詳)(0、3.0% ;  
 31 0、1,500 mg/kg 体重/日<sup>7)</sup>を混餌投与し、投与 4 週に各群雌雄各 7 匹  
 32 を、投与 13 週に各群雌雄各 8 匹をと殺する試験が実施されている。そ  
 33 の結果、血液学的検査においては、3.0%投与群の雄で投与 4 週に MCH  
 34 及び MCHC の減少が認められ、3.0%投与群の雌で投与 4 週及び 13 週  
 35 に血色素及び MCV の減少、投与 4 週のみヘマトクリットの減少、投  
 36 与 13 週のみ MCH の減少が認められたとされている。これらについ  
 37 て川崎らは、いずれも変化は小さく、毒性学的意義は小さいとしている。  
 38 血液生化学的検査においては、3.0%投与群の雄で投与 4 週及び 13 週に

<sup>7</sup> JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC70) を用いて摂取量を推定。

動物種	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(若)	0.10	10	100
ラット(老)	0.40	20	50
イヌ	10.0	250	25

1 カルシウム濃度の増加、投与 13 週のみリン脂質及びトリグリセリド  
2 濃度の低下が認められ、3.0%投与群の雌で投与 4 週及び 13 週にトリグ  
3 リセリド濃度の低下及び  $\gamma$ -GTP 活性の増加が認められたとされている。  
4 川崎らは、トリグリセリド濃度の低下について、代謝に係る何らかの変  
5 化の可能性も考えられるとしているが、 $\gamma$ -GTP 活性の増加の原因につい  
6 て何も言及していない。器官重量については、3.0%投与群の雌で投与  
7 13 週においてのみ脾臓及び副腎の絶対重量及び相対重量の減少がみら  
8 れたとされている。これらについて川崎らは、結果の項でそのように報  
9 告しながら、考察の項で器官重量の変化はなかったと述べている。その  
10 ほか、一般状態、体重、摂餌量及び病理組織学的検査において、添加物  
11 「コチニール色素」の投与に関連した変化は認められなかったとされて  
12 いる（参照 3 3）。本専門調査会としては、3.0%投与群の雌雄にみられ  
13 た諸変化のうち、少なくとも血清トリグリセリド濃度の低下及び  $\gamma$ -GTP  
14 活性の増加について、川崎らも一部認めているように、被験物質の投与  
15 に関連した変化である可能性を否定することができないと考え、本試験  
16 における NOAEL を評価することはできないと判断した。

#### 17 18 b. 林ら（2008）のラット 90 日間試験

19 林ら（2008）の報告によれば、F344 ラット（各群雌雄各 10 匹）にた  
20 ん白含量を低減した添加物「コチニール色素」（0、0.15、0.5、1.5、5.0%）  
21 を 90 日間混餌投与する試験が実施されている。その結果、投与期間中  
22 に死亡は認められなかったとされている。一般状態については、被毛及  
23 び糞便の着色がみられたとされている。病理組織学的検査においては、  
24 5.0%投与群の雌雄で腎臓髄質外帯の鉍質沈着の増加が認められたとさ  
25 れている。そのほか、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、  
26 尿検査、眼科学的検査、器官重量及び剖検においては、被験物質の投与  
27 に関連した影響は認められなかったとされている。林らは、本試験にお  
28 ける NOAEL を 1.5%（雄 913 mg/kg 体重/日、雌 1,062 mg/kg 体重/日）  
29 としている（参照 3 4）。本専門調査会としては、林らの見解を妥当と  
30 考え、本試験における NOAEL を雄で 913 mg/kg 体重/日、雌で 1,062  
31 mg/kg 体重/日と評価した。

#### 32 33 (4) 発がん性

34 カルミン及びコチニール色素を被験物質とした発がん性に関する試験成績  
35 として以下のような報告がある。

##### 36 37 ① カルミン

##### 38 a. Ford ら（1987）のラットを用いた二世代にわたる試験（再掲）

39 上述の Ford ら（1987）のラットを用いた二世代にわたる試験におい  
40 て、カルミンの投与による腫瘍発生の増加は認められなかったとされて  
41 いる（参照 6、3 1）。本専門調査会としては、本試験条件下において  
42 カルミンの投与に起因した発がん性は認められなかったと判断した。

##### 43 44 ② コチニール色素

##### 45 a. Mori ら（1991）のマウスを用いた発がん性試験

1           Mori ら (1991) の報告によれば、B6C3F<sub>1</sub> マウス (各群雌雄各 50～  
2 55 匹) に添加物「コチニール色素」(カルミン酸 29.8%含有<sup>(8)</sup>) (0、3、  
3 6%<sup>(9)</sup>; 雄 0、3,897、7,000、雌 0、3,904、7,151 mg/kg 体重/日<sup>(10)</sup>) を  
4 104 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、全動物が試験  
5 開始後 1 年以上生存したとされている。体重については、3%以上の投与  
6 群の雌雄、特に雌において被験物質の投与に関連した増加抑制が認めら  
7 れたとされている。摂餌量についても投与群の雌雄で減少傾向がみられ  
8 ている。腫瘍性病変については、いずれも対照群と投与群との間で発生  
9 率に差は認められなかったとされている (表 3)。なお、非腫瘍性病変  
10 についての報告はなされていない。そのほか、血液学的検査、血液生化学  
11 的検査及び器官重量については、被験物質の投与に関連した変化は認め  
12 られなかったとされている。Mori らは、「コチニール色素」に発がん  
13 性及び発がんプロモーション作用はないと結論している (参照 3 5)。  
14 本専門調査会としては、3%以上の投与群の雌雄にみられた体重増加抑制  
15 を被験物質の投与に関連した変化と考えるが、本試験条件下において添  
16 加物「コチニール色素」の投与に起因した発がん性は認められなかった  
17 と判断した。ただし、Mori らが言及している発がんプロモーション作用  
18 については、本試験成績からは評価することができないと判断した。  
19

---

<sup>8</sup> ほかに乳糖 16%、灰分 8.2%、たん白質 1.15%、脂肪 0.02%、カルシウム 117.6 ppm、鉄 40.8 ppm、マグネシウム 30.4 ppm、アルミニウム 22.4 ppm、ヒ素 4 ppm 未満、重金属 16 ppm 未満を含有していたとされている。

<sup>9</sup> 予備試験 (被験物質 (0、0.75、1.5、3、6%) を 8 週間混餌投与) においていずれの器官においても明らかな毒性は認められなかったことから、高用量の 2 群を選定したとされている。

<sup>10</sup> 2 年間の平均被験物質摂取量が雄 0、56.9、102.2g/マウス、雌 0、57.0、104.4 g/マウスと報告されていることから、2 年間で 730 日間、マウス体重を 20 g と仮定して算出した。

1  
2

表3 Mori ら (1991) のマウス 104 週間試験での腫瘍発生率 (参照 3 5)

組織器官	腫瘍の種類	雄			雌		
		対照群	3%投与群	6%投与群	対照群	3%投与群	6%投与群
肝臓	肝細胞腺腫	15/43 (34.8%)	9/35 (25.7%)	9/43 (20.9%)	2/35 (0.1%)	4/41 (0.1%)	3/46 (0.1%)
	肝細胞癌	4/43 (0.1%)	4/35 (0.1%)	5/43 (0.1%)		3/41 (0.1%)	
	血管腫	2/43 (0.05%)			1/35 (0.03%)		
	血管内皮肉腫	1/43 (0.02%)					
	造血系	リンパ腫	1/43 (0.02%)	1/35 (0.02%)		4/35 (0.1%)	1/41 (0.02%)
	リンパ性白血病	2/43 (0.05%)		1/43 (0.02%)	3/35 (0.1%)	4/41 (0.1%)	1/46 (0.02%)
	脾血管腫				2/35 (0.1%)	1/41 (0.02%)	
肺	腺腫	5/43 (0.1%)	4/35 (0.1%)	5/43 (0.1%)	1/35 (0.02%)		2/46 (0.04%)
	腺癌		2/35 (0.1%)	3/43 (0.1%)	3/35 (0.1%)		
子宮	平滑筋肉腫						1/46 (0.02%)
	血管腫						1/46 (0.02%)
卵巣						1/41 (0.02%)	
精巣	ライディッヒ細胞腫	1/43 (0.02%)		1/43 (0.02%)			
下垂体	腺腫				1/35 (0.03%)		1/46 (0.02%)
包皮腺	腺腫						1/46 (0.02%)
腹膜	中皮腫		1/35 (0.02%)				

注：投与期間終了時の生存動物数をそれぞれの分母として発生率が算出されている。

3

4 (5) 生殖発生毒性

5 カルミン等及びコチニール色素を被験物質とした生殖発生毒性に関する試  
6 験成績として以下のような報告がある。

7

8

9 ① カルミン等

10 a. Schlüter (1970) のマウス単回皮下投与発生毒性試験 (参考)

11 経口投与による試験ではないので参考データであるが、FAS17 におい  
12 ても引用されている Schlüter (1970) の報告によれば、妊娠 8 日の  
13 NMRI/Han マウス (各群 9~11 匹) の背部にリチウムカルミン<sup>(11)</sup>又は  
14 ナトリウムカルミン (それぞれカルミンとして 0、150 mg/kg 体重) を  
15 単回皮下投与し、妊娠 19 日に帝王切開し、着床数、胚吸収数及び胎児  
16 数並びに胎児の奇形及び発育遅延をみる試験が実施されている。その結  
17 果、胚吸収率は、対照群 (1.9%) と比較してリチウムカルミン投与群  
(18.7%) 及びナトリウムカルミン投与群 (19.8%) で増加したとされ

<sup>11</sup> 炭酸リチウム 1%水溶液 0.1 L にカルミン 2.5 g を加え、短時間煮沸した後にろ過したものを投与したとされている。

1 ている。胎児の奇形発現率は、対照群（0%）と比較してリチウムカルミ  
2 ン投与群で 15.7%、ナトリウムカルミン投与群で 2.4%とリチウムカルミ  
3 ン投与群で明らかな増加がみられ、外脳並びに肋骨及び椎骨の奇形が多  
4 くみられたとされている。胎児の発育遅延発現率は、対照群（6.3%）と  
5 比較してリチウムカルミン投与群で 3.7%、ナトリウムカルミン投与群で  
6 21.2%であり、発育遅延部位は胸骨及び頭蓋冠に局在していたとされて  
7 いる。また、臓側卵黄囊上皮に赤色素の沈着が認められたとされてい  
8 る。Schlüter は、リチウムカルミンの投与による奇形については、カル  
9 ミンそのものよりも金属リチウムが関与したのではないかと考察して  
10 いる。（参照 6、36）

#### 11 12 b. Schlüter (1970) のマウス経時注射投与発生毒性試験（参考）

13 経口投与による試験ではないので参考データであるが、Schlüter  
14 (1970) の報告によれば、妊娠 NMRI/Han マウス（各群 7～10 匹）に  
15 リチウムカルミン<sup>(11)</sup>（カルミンとして 0、150 mg/kg 体重）を妊娠 6 日、  
16 8 日、10 日、12 日又は 14 日に単回注射投与（投与経路不詳）し、妊娠  
17 19 日に帝王切開し、胚吸収数並びに胎児の奇形及び発育遅延をみる試験  
18 が実施されている。その結果、妊娠 6 日、8 日、10 日、12 日及び 14 日  
19 投与群での奇形率はそれぞれ 6.2%、15.7%、4.6%、1.1%及び 1.2%であ  
20 ったとされている。これについて Schlüter は、みられた奇形の種類（肋  
21 骨及び椎骨）から妊娠早期に発生していたと推察し、妊娠 6～10 日にお  
22 ける投与にのみ催奇形性が認められたと結論している。Schlüter は、投  
23 与時期が漿尿膜胎盤の形成時期を過ぎると被験物質の催奇形性が減弱  
24 することから、本知見は、リチウムカルミンがトリパンプルーと同様に  
25 臓側卵黄囊上皮に蓄積することにより卵黄囊胎盤におけるリソゾーム  
26 機能を抑制して催奇形性を発現するという仮説を支持するものである  
27 としている。他方、胚吸収及び胎児発育遅延については、妊娠 10 日以  
28 前の投与群及びそれ以降の投与群のいずれにおいても同様にみられた  
29 とされている。これについて Schlüter は、作用機序は不明であるとして  
30 いる。（参照 37）

#### 31 32 c. Schlüter (1971) のマウス単回腹腔内投与発生毒性試験（参考）

33 経口投与による試験ではないので参考データであるが、Schlüter  
34 (1971) の報告によれば、妊娠 8 日の NMRI/Han マウス（各群 8～10  
35 匹）について、対照群のほか、リチウムカルミン（炭酸リチウム 1%を  
36 含むカルミン 2.5%又は 4.0%水溶液）（いずれもカルミンとして 100  
37 mg/kg 体重）投与群又は炭酸リチウム（1%水溶液）（炭酸リチウムとし  
38 て 40 mg/kg 体重<sup>(12)</sup>）投与群を設定し、それぞれ単回腹腔内投与し、妊  
39 娠 19 日に帝王切開する試験が実施されている。その結果、リチウムカ  
40 ルミン投与群における胚吸収数並びに胎児の奇形及び発育遅延は、2.5%  
41 水溶液で投与した場合及び 4.0%水溶液で投与した場合のいずれにおい  
42 ても、すなわち炭酸リチウムの投与量が変わってもほぼ同様であったと  
43 されている。一方、炭酸リチウム投与群においては、胚吸収数は増加し

<sup>12</sup> リチウムカルミン 2.5%水溶液を投与したときの炭酸リチウム用量に相当するとされている。

1 たものの、奇形が認められた胎児は 1/79 匹にとどまり、発育遅延の発生  
2 率は対照群のそれを超過しなかったとされている。リチウムカルミン投  
3 与群でみられた奇形については、外脳に限局した外表奇形並びに肋骨及  
4 び椎骨に局在した骨格奇形であったとされている。以上より Schlüter  
5 は、炭酸リチウムの濃度にかかわらずカルミン投与群に奇形がみられた  
6 ことから、リチウムカルミンの投与による奇形はカルミンによるもので  
7 あることが示唆されたとしている。(参照 3 8)

#### 8 9 d. Grant ら (1987) のラット発生毒性試験

10 Grant ら (1987) の報告によれば、発情前期又は発情期の雌 Wistar  
11 ラットを雌雄 1:1 で一夜交配し、妊娠が確認されたもの (各群 30 匹)  
12 にカルミン (カルミン酸 50%超含有) (0、200、500、1,000 mg/kg 体重  
13 /日) 又は塩化ナトリウム (5.6 g/L) + 塩化カリウム (28.2 g/L) + 塩化  
14 アンモニウム (27.4 g/L) (5 mL/kg 体重/日<sup>13</sup>) ; 以下この項において「塩  
15 投与群」という。) を妊娠 0~19 日に反復強制経口投与 (胃内挿管) し、  
16 妊娠 20 日に帝王切開する試験が実施されている。その結果、試験期間  
17 を通じて母動物に毒性兆候は認められず、妊娠率及び妊娠期間中の母動  
18 物の体重増加については対照群と投与群との間で差は認められなかつ  
19 たとされている。黄体数については、1,000 mg/kg 体重/日投与群及び塩  
20 投与群で増加が認められたとされている。着床数については、全投与群  
21 で増加傾向、塩投与群で増加が認められたとされている。着床前胚死亡  
22 数については対照群と投与群との間で差が認められなかったが、着床後  
23 胚死亡数については 1,000 mg/kg 体重/日投与群及び塩投与群で増加が  
24 認められ、着床後の胚死亡のほとんどは吸収によるものであったとされ  
25 ている。平均同腹生存児数については全投与群で増加傾向がみられたと  
26 されている。平均一腹重量については全投与群で増加傾向、平均胎児体  
27 重については全投与群でわずかな減少傾向がみられたが、いずれについ  
28 ても有意差が認められたのは塩投与群のみであったとされている。骨格  
29 異常検査において投与群に奇形は認められず、内部器官に異常は認めら  
30 れなかったとされている。Grant らは、黄体数の増加については被験物  
31 質の投与以前に生じていたと考えられること、吸収及び着床後胚死亡数  
32 の増加については着床数の増加を維持できなかった結果であると考え  
33 られること、平均同腹生存胎児数に悪影響は認められていないこと及び  
34 平均胎児体重の減少は児数の増加によるものであると考えられること  
35 を指摘している。以上より Grant らは、ラットに妊娠期間を通じてカル  
36 ミンを最高 1,000 mg/kg 体重/日反復経口投与しても胚の発生に問題と  
37 なるような影響はなかったと結論している (参照 3 9)。本専門調査会  
38 としては、1,000 mg/kg 体重/日投与群でみられた着床後胚死亡数はわず  
39 かであり、被験物質の投与の影響ではないと判断した。

#### 40 41 e. Grant & Gaunt (1987) のラットを用いた四世代にわたる試験 (再掲)

42 上述の Grant & Gaunt (1987) の報告によれば、生殖への影響に関

---

<sup>13</sup> カルミンを 1,000 mg/kg 体重/日投与した際の、カルミンに含有される各種陽イオン投与量に相当する用量であるとされている。

1 しては、各世代の対照群と投与群との間で妊娠率に差は認められなかつ  
2 たとされている。生後 21 日間の児動物の体重については、F<sub>1b</sub> の生後 14  
3 日に 150 mg/kg 体重/日投与群で、生後 21 日に 500 mg/kg 体重/日以上  
4 の投与群で低値が認められたほかは、各世代の対照群と投与群との間で  
5 差は認められなかつたとされている。児動物の生存率については、F<sub>3</sub> の  
6 500 mg/kg 体重/日投与群で高値が認められたほかは、各世代の対照群と  
7 投与群との間で差は認められなかつたとされている。児動物の発達につ  
8 いては、F<sub>1b</sub> 及び F<sub>2</sub> の 150 mg/kg 体重/日以上投与群で切歯萌出のわ  
9 ずかな遅延が認められたほかは、各世代の対照群と投与群との間で差は  
10 認められなかつたとされている。発生への影響に関しては、着床率、着  
11 床数及び生存胎児数について、対照群と投与群との間で差は認められな  
12 かつたとされている。なお、F<sub>1a</sub> の 150 mg/kg 体重/日投与群においての  
13 み着床後胚死亡率及び黄体数の増加が認められたとされている。F<sub>3</sub> の骨  
14 格異常検査においては、投与群の頭蓋骨骨化並びに第 4 仙椎突起、神経  
15 弓を伴う尾椎骨、第 14 肋骨及び胸骨の骨化に影響はみられなかつたと  
16 されている。以上より、Grant & Gaunt は、本試験における生殖発生毒  
17 性に係る NOAEL を、本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日と結  
18 論している(参照 3 2)。本専門調査会としては、F<sub>1b</sub> 児動物の 150 mg/kg  
19 体重/日以上投与群にみられた体重の低値に基づいて、本試験における  
20 NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と評価した。

## 21 22 ② コチニール色素

### 23 a. Tanaka (1995) のマウス生殖発生毒性試験

24 Tanaka (1995) の報告によれば、5 週齢の CD-1 マウス (F<sub>0</sub>) (各群  
25 雌雄各 10 匹) にコチニール色素 (カルミン酸約 10%含有) (0, 0.5, 1.0,  
26 2.0%; 雄 0, 827, 1,612 及び 3,196 mg/kg 体重/日、雌 0, 718, 1,321,  
27 2,818<sup>14)</sup> を混餌投与し、9 週齢時に同群内の雌雄を 1:1 で 5 日間交配  
28 し、雌動物については妊娠、出産及び哺育を経て、児動物の離乳まで投  
29 与を継続するとともに、得られた児動物 (F<sub>1</sub>) (各群各腹雌雄各 1 匹)  
30 についても離乳 (4 週齢時) 後から 9 週齢になるまで親動物と同様の投  
31 与を行う試験が実施されている。その結果、F<sub>0</sub> では、体重及び摂餌量に  
32 有害影響は認められなかつたとされている。探索行動 (8 週齢時) の観  
33 察においては、雄では有害影響は認められなかつたが、1.0%以上の投与  
34 群の雌で移動距離及び平均移動速度の低値が認められたとされている。  
35 これについて Tanaka は、被験物質は投与時期によって投与動物の行動  
36 に作用し、当該作用には性差があると推定している。妊娠率は全群で  
37 100%であり、平均同腹生存児動物数、平均一腹重量、出生時児動物の性  
38 比に有害影響は認められなかつたとされている。F<sub>1</sub> 児動物の雌の生存率  
39 は、生後 21 日において、対照群で 100%であったのに対し、0.5%投与  
40 群で 89.8%、1.0%投与群で 87.1%、2.0%投与群で 93.0%であり、い  
41 ずれの投与群においても統計学的に有意な低値が認められたとされてい  
42 る。これについて Tanaka は、被験物質の投与に関連したものであると

<sup>14</sup> 雌の平均摂餌量は 0, 0.5, 1.0 及び 2.0%投与群でそれぞれ交配前 0, 985, 1,820 及び 4,043、交配中 0, 731, 1,321 及び 2,818、妊娠中 718, 1,439 及び 3,014 並びに哺育中 3,075, 5,884 及び 11,361 mg/kg 体重/日とされており、これらのうち最も低い用量を記載した。

1 推定している。摂餌量については有害影響が認められなかったとされて  
2 いる。体重については、哺育期間中の 1.0%以上の投与群の雌雄で増加抑  
3 制が認められたが、離乳後の雌雄では有害影響は認められなかったとさ  
4 されている。この体重増加抑制について Tanaka は、被験物質の投与に関  
5 連したものであると推定している。神経行動学的検査においては、平面  
6 立ち直り運動について、生後 4 日の 0.5%及び 2.0%投与群の雄でスコア  
7 の低値（運動所要時間が長い。）がみられ、有意な用量相関性が認めら  
8 れたが、その他のパラメータについては雌雄ともに有害影響は認められ  
9 なかったとされている。Tanaka は、生後 4 日の雄に認められた平面立  
10 ち直り運動スコアについて、生後 7 日には対照群と投与群との間で差は  
11 認められないことから、当該低値については成長に応じて回復すること  
12 が示唆されるとしている。探索行動の観察においては、3 週齢時の 0.5%  
13 以上の投与群の雌で排便回数の低値等、1.0%以上の投与群の雌で方向転  
14 換回数の高値、2.0%投与群の雌で平均移動速度の高値が認められたが、  
15 雄では有害影響は認められず、8 週齢時の雌雄では有害影響は認められ  
16 なかったとされている。マルチプル T 型水迷路試験（3 回実施）におい  
17 ては、2 回目の試験においてのみ 0.5%以上の投与群の雌でエラー回数の  
18 増加及び 1.0%以上の投与群の雌でゴール到達時間の遅延がみられたが、  
19 3 回目の試験においては差が認められず、雄では対照群と投与群との間  
20 に差は認められなかったとされている。これについて Tanaka は、被験  
21 物質によって投与動物は迷路学習が阻害されたが、その後回復したと推  
22 定している（参照 40）。本専門調査会としては、探索行動検査におい  
23 て 1.0%以上の投与群の雌でみられた移動距離及び平均移動速度の変化  
24 に用量反応関係はみられないことを確認した。0.5%以上の投与群でみら  
25 れた生存率の低値については、その程度は小さく、用量反応関係はみられ  
26 ず、更に少児動物数の対照群において良好な飼育環境にあったために差  
27 が有意になったと推察した。また、平面立ち直り反応における 0.5%以上  
28 の投与群の雄でみられたスコアの低値に用量反応関係はみられないこ  
29 と、探索行動検査において 0.5%以上の投与群の雌でみられた指標の変化  
30 には用量反応関係がみられず、検査日を通じた一貫した傾向は認められ  
31 ないことから、本専門調査会としては、これらの変化は被験物質の投与  
32 による影響ではないと考えた。本専門調査会としては、哺育期間中の F<sub>1</sub>  
33 児動物の 1.0%以上投与群の雌雄で観察された体重増加抑制に基づいて、  
34 本試験における NOAEL を 0.5%と評価した。  
35

## 36 (6) アレルゲン性

37 コチニール色素及びカルミン酸を被験物質としたアレルゲン性に関する試  
38 験成績として以下のような報告がある。  
39

### 40 ① コチニール色素及びカルミン酸

#### 41 a. Hamano-Nagaoka ら（2007）のマウスを用いた膝窩リンパ節試験 42 (PLNA)

43 Hamano-Nagaoka ら（2007）の報告によれば、7 週齢の BALB/c マ  
44 ウス（各群雌 5 匹）の右後脚足蹠にコチニール色素（色価 465）、高度精  
45 製コチニール色素（色価 472）又はカルミン酸（色価 474）（いずれも

0.5 mg/マウス) を 50  $\mu$ L 水溶液として、左後脚足蹠に同量の生理食塩水 (対照) を 12 日間おきに 2 回皮下注投与し、2 回目の投与 2 日後にと 殺して膝窩リンパ節のリンパ球をみる膝窩リンパ節試験 (PLNA) が実 施されている。その結果、高度精製コチニール色素投与群及びカルミン 酸投与群では PLN cellularity index が  $1.1 \pm 0.2$  及び  $1.3 \pm 0.2$  と上昇が 認められなかったが、コチニール色素投与群では PLN cellularity index が  $2.2 \pm 0.6$  と上昇が認められ、他の 2 群との間に有意差が認められたと されている (参照 4 1)。本専門調査会としては、本試験の結果から、 コチニール色素については、PLN cellularity index が 2.2 であり、「高 度精製コチニール色素」及びカルミン酸の PLN cellularity index (1.1 及び 1.3) と比較して有意に高い結果が得られていることから、アレ ルゲン性の懸念が否定できないと判断した。

## (7) ヒトにおける知見

カルミン、コチニール色素及びカルミン酸に関するヒトにおける知見とし て以下のような報告がある。

### ① 疫学研究等

FAS46 における引用によれば、Fernandes ら (1977) は、原因不明の 蕁麻疹又は慢性クインケ浮腫の症例 36 例並びに臨床的にアレルギー症状 のない病院対照 48 例から採取したリンパ球に、着色料 6 種類、安息香酸 ナトリウム、アスピリン及びペニシリンを抗原として投与する *in vitro* リンパ球刺激性試験を実施したところ、症例 7/34 例及び病院対照 1/21 例が 陽性であったとしている。また、SPT を実施したところ、症例 10/34 例が 「カルミン酸」に対して陽性であり、そのうち 5 例は上記リンパ球刺激性 試験においても陽性であり、さらにそのうち 4 例は「カルミン酸」舌下負 荷試験で搔痒症を発症したとしている。(参照 4 2)

FAS46 における引用によれば、Petitpierre ら (1985) は、過敏性腸症 候群と診断されて以降 8 か月間～13 年間その症状が継続している、アトピー のある症例 12 例及びアトピーのない対照 12 例の計 24 例 (男性 4 例及 び女性 20 例) に、「カルミン酸」等を除去した食品を摂取させ、摂取開始 3 週間後に別の食品を摂取させ、過敏性腸症候群の症状が悪化した場合には いったんその摂取を控えさせた 1～2 週間後に再びそれを摂取させる試 験を実施している。再摂取で症状の悪化がみられた者については誘発試験 を実施している。また、血清 IgE 濃度を測定し、一般的な吸入アレルギー、 添加物 6 種類及び食物アレルギー 18 種類について SPT を実施しているが、 添加物についての RAST を実施してはいない。その結果、アトピーのない 対照 1 例は、食品中の「カルミン酸」の有無に反応したが、SPT 及び負荷 試験では「カルミン酸」に対して陰性であったとしている。そのほか、ア トピーのある症例 1 例が SPT でカルミン酸に対して陽性であったとして いる。(参照 4 2)

FAS46 における引用によれば、Pumphrey (2000) は、英国において致 死的なアナフィラキシーを発症したとして登録された 200 を超える症例の

1 中で、食物アレルギーが原因であるとされたものは 50 例以上あったが、  
2 カルミンに対するアレルギーが原因であるとされたものはなかったとし  
3 ている。(参照 4 2)

4  
5 FAS46 における引用によれば、Moneret-Vautrin (2000) は、フランス  
6 における食物アレルギー又は食物不耐のある症例 903 例に係るデータベ  
7 ス中、5.5%の症例が食物不耐を有し、うち 8 例が着色料に対する不耐を有  
8 し、さらにそのうちの 1 例のみがカルミンに対する不耐を有していたと報  
9 告している。JECFA は、本報告について、カルミンに対するアレルギー  
10 の発生率が低値であることを示唆するものであるが、当該アレルギーの有  
11 病率の推定に用いることはできないとしている。(参照 4 2)

12  
13 Liippo & Lammintausta (2009) の報告によれば、食品又は添加物に関  
14 連したものと推測される皮膚又は腸管症状を発症したことのあるフィン  
15 ランド人症例 3,164 例について SPT を実施したところ、うち 94 例(3.0%)  
16 がカルミンに対して陽性であったとされている。94 例のうち 19 例はダニ  
17 及びエビのいずれに対しても陰性であったとされている。以上より Liippo  
18 & Lammintausta は、カルミンに対するアレルギー反応はダニに対するそ  
19 れとは別のものであると結論している。(参照 4 3)

## 20 21 ② 個別症例報告

### 22 a. 食品摂取によるアレルギー症例

23 FAS46 においても引用されている Kägi ら (1994) 及び Kägi &  
24 Wüthrich (1996) の報告によれば、パーティーでカンパリオレンジを  
25 飲用した 15 分後に重篤なアナフィラキシー反応を発症したアトピーの  
26 ある症例 1 例(女性 34 歳)が紹介されている。症状としては、くしゃ  
27 み、鼻炎及び結膜炎の後、掻痒、蕁麻疹、クインケ浮腫、呼吸困難、気  
28 管支痙攣、悪寒、嘔吐及び下痢がみられ、救急処置を要したとされてい  
29 る。当該症例は、SPT で、一般的な食物アレルゲン(当該症例が発症直  
30 前に摂取していた食物に係るものを含む。)に対しては陰性であったが、  
31 カンパリ(一滴)、その製造に使用されている添加物「カルミン」(E120)  
32 (Davide Campari 社提供品)(0.1%水溶液)及び市販カルミン製剤  
33 (0.5%)に対して強い陽性であったとされている。一方、アトピーのあ  
34 る健康な対照 10 例はこれらに対して陰性であったとされている。当該  
35 症例は、従前より様々なカルミン含有化粧品に対して眼の掻痒やほてり  
36 といった反応を示していたことが判明し、SPT 及びスクラッチテストで  
37 は当該化粧品に対して陽性であったことから、著者らは、当該症例は当  
38 該化粧品により感作されていたものと推定している。RAST では、上記  
39 アナフィラキシー反応発症直後には陰性であったが、その 1 年後、赤く  
40 着色された食品(アイスクリーム等)(着色料非表示)に対して軽微な  
41 アレルギー反応を発症した際には、当該症例の血清中からカルミンに特  
42 異的な IgE が検出されている。著者らは、ハチ等に刺された際の全身性  
43 のアナフィラキシー反応の後では RAST で一時的に陰性の結果となるこ  
44 とがあることを指摘している(参照 4 2、4 4、4 5)。FAS46 及び  
45 FDA06 においても引用されている Wüthrich ら(1997)の報告によれ

1 ば、カンパリを飲んだ後に救急処置を要した重篤なアナフィラキシー反  
2 応を発症した症例 3 例（上記 1 症例を含む。）並びに蕁麻疹及び血管浮  
3 腫がみられた症例 2 例の計 5 例（女性 25～43 歳）について 2 年間の観  
4 察が実施されている。飲用からアレルギー反応の惹起までの時間は 15  
5 ～30 分間の範囲でバラツキがみられたとされている。当該症例 5 例はす  
6 べてカルミンへの職業暴露及び吸入暴露の経験はなく、うち 3 例にはア  
7 レルギー性呼吸器疾患の既往歴、他の 1 例にはヨモギ過敏症の既往歴が  
8 あり、残りの 1 例にはアレルギーの既往歴はなかったとされている。SPT  
9 では、当該症例 5 例全てがカルミン（Davide Campari 社提供品）（50%  
10 生理食塩水溶液）に対して陽性であったが、市販カルミン製剤（0.5%）  
11 に対してはうち 2 例のみが陽性であり、対照 10 例は全ていずれに対  
12 しても陰性であったとされている。（参照 4 2、4 6、4 7）。

13  
14 FAS46 及び FDA06 における引用によれば、Beaudouin ら（1995）  
15 は、ヨーグルト（カルミン 1.3 mg 添加（推定））を経口摂取した 2 時間  
16 後に全身性の蕁麻疹、血管浮腫及び喘息を発症した症例 1 例（女性 35  
17 歳）について報告している。当該症例は、赤く着色された様々な食品に  
18 対して類似の症状の発症を経験していたとしている。SPT で、当該症例  
19 は、同じブランドのヨーグルト及びカルミン粉末に対して陽性であった  
20 としている。白血球からのヒスタミンの放出をみる試験では、カルミン  
21 0.1 mg/mL で放出が最大になったとしている。（参照 4 2、4 6）

22  
23 FAS46 においても引用されている Baldwin ら（1997）の報告によれ  
24 ば、1995 年 6 月にカルミン添加 popsicle（アイスキャンデー）の摂取後  
25 数分以内に悪心、3 時間以内に掻痒、蕁麻疹及び頻脈を伴う血圧低下と  
26 いったアナフィラキシー反応を発症して救急処置を要した、アレルギー  
27 性鼻炎の既往歴がある症例 1 例（女性 27 歳）が紹介されている。FDA06  
28 の報告によれば、当該症例については別途 FDA にも直接報告されてい  
29 る。当該症例は、カルミン含有フェイスブラシを直接顔に使用したとき  
30 に痒みのある紅斑性の発疹を経験したが、ファンデーションを塗った上  
31 でそれを使用したときにはそのような発疹は無かったことを記憶して  
32 いたとされている。SPT では、当該症例は様々な吸入アレルゲン、  
33 popsicle 及び「カルミン液」（カルミン酸 3.5%以上含有）に対して強い  
34 陽性、カルミンを除去した popsicle に対しては陰性であったとされてい  
35 る。当該症例の夫及び対照 20 例は「カルミン液」に対して陰性であっ  
36 たとされている。当該症例の夫をレスピエントとして受動感作させる  
37 Prausnitz-Küstner test を実施したところ、当該症例の血清中にカル  
38 ミンに特異的な IgE の存在が明らかにされ、当該レスピエントは、加熱  
39 処理した当該血清を注射されたときには反応しなかったが、加熱処理し  
40 ていない当該血清を注射されたときには反応がみられたとされている  
41 （参照 4 2、4 6、4 8）。

42 FAS46 及び FDA06 においても引用されている Chung ら（2000、2001）  
43 の報告によれば、赤く着色されたグレープフルーツジュース、カルミン  
44 添加アイスキャンデー又はカルミン添加人工蟹肉の摂取 3～5 時間後に  
45 アナフィラキシー反応、蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難又は頻脈を伴う血

1 圧低下を発症した症例 3 例（女性 27～32 歳。うち 1 例は Baldwin ら  
2 （1997）が報告した 1 例と同一。）が紹介されている。SPT では、当該  
3 症例 3 例ともに市販カルミン液（カルミン酸 3.5(w/v)%以上含有）に対  
4 して反応した一方、アレルギーの既往歴のない対照 50 例は陰性であっ  
5 たとされている。当該症例 3 例のうち 1 例について、プラセボを用いた  
6 単盲検法による市販カルミンレーキ（カルミン酸 50%以上含有）（1、5、  
7 10 mg/人/回）についての単回経口負荷試験が実施されており、その結果、  
8 1 mg 単回経口負荷により、掻痒感、胸部圧迫感がみられ、負荷後 1 時  
9 間に 1 秒量が 19.2%減少したが、蕁麻疹、血管浮腫及び血圧低下はみら  
10 れなかったとされている。4 時間後に 5 mg を単回経口負荷したところ、  
11 負荷 1 時間後に 1 秒量が 27.9%減少し、負荷 3 時間後に重篤な掻痒及び  
12 蕁麻疹が発症したとされている。10 mg の負荷は中止されている。別の  
13 1 例について、プラセボを用いた二重盲検法による市販カルミンレーキ  
14 （同上）（25、50、100、200 mg/人/回）についての単回経口負荷試験が  
15 実施されており、その結果、25 mg 単回経口負荷後 1 時間以内に血管浮  
16 腫及び全身性の蕁麻疹がみられ、当該症状は断続的に 36 時間継続した  
17 が、プラセボの摂取ではそのような症状はみられなかったとされている。  
18 一方 SPT で陰性であった健常人対照 1 例は 25 mg 単回経口負荷で症状  
19 はなかったとされている。コチニール（虫）又は市販カルミンレーキ（同  
20 上）について、メタノール及び飽和硫酸アンモニア水溶液で洗浄して煮  
21 沸後に遠心分離したものの上清を SDS-PAGE にかけてところ、コチニ  
22 ール（虫）上清中には 80 kDa 及び 46 kDa のバンドが主に認められた  
23 が、市販カルミンレーキ上清中にバンドは認められなかったとされてい  
24 る。症例 3 例の血清を用いて、SDS-PAGE ゲル上のたん白についてウェ  
25 スタンブロッティングを実施したところ、うち 2 例の血清は、コチニ  
26 ール（虫）上清中 38 kDa 及び 50 kDa、市販カルミンレーキ中 23 kDa の  
27 抗原性たん白質を検出したが、これらの検出は市販カルミンの添加によ  
28 って阻害されている（参照 4 2、4 6、4 9）。

30 FDA06 の報告によれば、1997 年 4 月にカルミン添加グレープフルー  
31 ツジュースを飲用した後に蕁麻疹、血管浮腫及び呼吸困難を発症した症  
32 例 1 例（女性 30 歳）について、FDA に直接報告があったとされている。  
33 当該症例は、過去に、紫色に着色されたカルミン添加キャンデーの摂食  
34 後に類似の症状を、また、カルミン含有アイシャドウを使用した後に発  
35 疹を経験していたとされている。SPT では、当該症例は当該カルミン添  
36 加グレープフルーツジュース、当該カルミン添加キャンデー、当該カル  
37 ミン含有アイシャドウ及びカルミンに対して陽性であったとされてい  
38 る。（参照 4 6）

40 FAS46 においても引用されている久米ら（1997）の報告によれば、3  
41 年前より「コチニール色素」添加いちご牛乳を飲用後に 1 回、赤色のカ  
42 クテルを飲用後に 2 回の計 3 回、全身性の蕁麻疹とそれに引き続く咽喉  
43 の不快感、腹痛、発熱及び下痢を発症していたところ、1997 年 5 月に  
44 カンパリソーダを飲用した 1 時間後に同様の症状を発症し、救急処置を  
45 受けた症例 1 例（女性 28 歳）が紹介されている。カンパリソーダを少

1 量摂取させたところ、摂取 1 時間後より喉頭違和感、2 時間後より眼瞼  
2 の搔痒感及び浮腫、更に全身性の蕁麻疹とそれに引き続く激しい腹痛及  
3 び下痢が認められたとされている。SPT では、当該症例は「コチニール  
4 色素」添加いちご牛乳、カンパリ及び添加物「コチニール色素」に対  
5 して陽性であったとされている。一方、健康な対照群（人数等不詳）はい  
6 ずれに対しても陰性であったとされている。（参照 4 2、5 0）  
7

8 FDA06 の報告によれば、1997 年 7 月にカルミン添加カスタード状  
9 いちごバナナヨーグルトを摂食した後に全身性の搔痒、蕁麻疹及び血管浮  
10 腫を発症した症例 1 例（女性 26 歳）について、FDA に直接報告があっ  
11 たとされている。症状がみられた際の血清トリプターゼレベルは 18（正  
12 常値上限は 13.5）に上昇しており、肥満細胞の活性化又は遊離が示唆さ  
13 れている。SPT では、当該症例は当該カスタード状いちごバナナヨーグ  
14 ルト及びカルミンに対して陽性であったとされている。（参照 4 6）  
15

16 FDA06 の報告によれば、1998 年 5 月に「コチニール抽出物添加」と  
17 表示のあったフルーツドリンク 1 本（16 オンス）を飲用した 15 分後に  
18 重篤なアレルギー反応（眼の周囲の腫脹、咽喉絞扼感）を発症し、入院  
19 加療を要した症例 1 例（女性 50 歳）について、FDA に直接報告があっ  
20 たとされている。（参照 4 6）  
21

22 FAS46 及び FDA06 においても引用されている DiCello ら（1999）の  
23 報告によれば、以前よりカルミン添加食品やカルミン含有化粧品の使用  
24 後 30 分～2 時間に血管浮腫、悪心等の反応を経験していた、アトピーの  
25 ない症例 2 例（女性 27 歳及び 42 歳）が、それぞれカルミン添加ヨーグ  
26 ルト及びカンパリを摂取した後にアナフィラキシー反応を発症し、救急  
27 処置がなされている。SPT では、2 例のいずれもカルミン水溶液及びカ  
28 ルミンろ過物（3 kDa 未満の物質を含有していた。）に対して陽性であ  
29 ったが、一般的な吸入アレルゲンに対しては陰性であったとされている。  
30 一方、対照 42 例（うち 29 例にアトピーあり。）は SPT でカルミンに対  
31 して陰性であり、うち 10 例はカルミンろ過物に対しても陰性であった  
32 とされている。（参照 4 2、4 6、5 1）  
33

34 FDA06 の報告によれば、カルミン添加ヨーグルトを摂食した後にア  
35 ナフィラキシー反応を発症し、SPT でカルミン蒸留物に対し陽性の症例  
36 について治療中である旨、1999 年 3 月に主治医から FDA に直接報告が  
37 あったとされている。（参照 4 6）  
38

39 FDA06 の報告によれば、2000 年 8 月に、カルミンが添加された食物  
40 （蟹スープ、ヨーグルト、キャンデー、グレープフルーツジュース及び  
41 人工蟹肉入りパスタサラダ）を少量摂取した後に重篤なアナフィラキシ  
42 ー反応を発症した、他にアレルギーの既往歴のない症例 1 例（女性 49  
43 歳）について、FDA に直接報告があったとされている。SPT では、当  
44 該症例はカルミンに対して陽性であったとされている。（参照 4 6）  
45

1 FDA06 の報告によれば、カルミンが添加されたゼリー又はゼラチン  
2 デザートを摂取した後に眼瞼浮腫が再発した症例 1 例（女性 50 歳）に  
3 ついて、FDA に直接電話連絡があったとされている。その後当該症例は  
4 アレルギーに関する精密検査を受けていないとされている。（参照 4 6）  
5

6 FDA06 の報告によれば、カルミン添加カスタード状ヨーグルトを摂  
7 取した直後にアナフィラキシー反応を発症し、嚥下困難、発疹、掻痒及  
8 び眼瞼浮腫がみられた症例 1 例（女性、年齢不詳）について、FDA に直  
9 接報告があったとされている。当該症例はカルミンを含有していたと推  
10 定されるアイシャドウ及びその他の化粧品に対する過敏症の既往歴が  
11 あったとされている。（参照 4 6）  
12

13 山川（2004）、山川ら（2004）及び Yamakawa ら（2009）の報告に  
14 よれば、カンパリ入りカクテル又は「コチニール色素」添加いちごジュ  
15 ースを飲用した直後～30 分後に心窩部痛、呼吸困難、顔面腫脹、全身性  
16 の紅斑、下痢、悪心、手掌の掻痒、咽頭の不快感等を発症した症例 3 例  
17 （女性 35～52 歳）が紹介されている。その結果、SPT では、当該症例  
18 3 例はいずれもカンパリ、カンパリと同一色価とした添加物「コチニール  
19 色素」溶液、「コチニール色素」添加いちごジュース及び添加物「コ  
20 チニール色素」（三栄源エフ・エフ・アイ(株)より提供）に対して陽性で  
21 あったとされている。添加物「コチニール色素」から不純物を除去して  
22 精製されたカルミン酸（以下この項において「精製カルミン酸」という。）  
23 溶液（カンパリと同一色価とされている。）に対しては弱陽性～陰性で  
24 あったとされている。一方、カルミンを一旦煮沸させたものに対しては  
25 更に強い陽性反応が認められたことから、Yamakawa らは、原因となっ  
26 たアレルゲンは、耐熱性があり、煮沸により濃度が増加するものである  
27 と推定している。なお、健康な対照 12 例はいずれも陰性であったとさ  
28 れている。当該症例 3 例のうち 2 例の血清について ELISA を実施した  
29 ところ、カンパリ及び添加物「コチニール色素」に特異的な IgE の存在  
30 が認められたが、精製カルミン酸に特異的な IgE の存在は認められな  
31 かったとされている。一方、健常者対照 12 例の血清中にはいずれの IgE  
32 も認められなかったとされている。また、当該症例 3 例の血清を用いて、  
33 添加物「コチニール色素」についてウェスタンブロッティングを実施し  
34 たところ、それぞれ 39～44 kDa、40～45 kDa 及び 39～44 kDa のたん  
35 白質を検出したことから、山川は、「コチニール色素」によるアナフィ  
36 ラキシー反応においては、それに含まれる 39～45 kDa のたん白質に特  
37 異的な IgE が関与している可能性が高いとしている。一方、健常者対照  
38 12 例の血清中では抗原たん白質は不検出であったとされている（参照  
39 5 2、5 3、5 4）。また、扇谷ら（2008）及び Ohgiya ら（2009）の  
40 報告によれば、上記と同一と思われる症例 3 例（女性、35～52 歳）の  
41 血清を用いてコチニール抽出物についてウェスタンブロッティングを  
42 実施したところ、約 40～50 kDa の抗原たん白質が検出されている。別  
43 途、コチニール抽出物中の約 40～50 kDa のたん白質を含む画分から 4  
44 種類のたん白質を単離し、これらの N 末端アミノ酸配列等を基に作成し  
45 たプライマーを用いて、335 アミノ酸（理論分子量 38 kDa）から構成さ

1 れるたん白質をコードする cDNA が特定されている。当該アミノ酸一次  
2 配列については、BLAST-P で相同性検索を行ったところ、ハチのアレ  
3 ルゲンであるホスホリパーゼ類のそれとの相同性がみられたとされて  
4 いる。当該 cDNA を導入した酵母から産生された 38 kDa たん白質は、  
5 上記血清を用いたウェスタンブロッティングで検出されたことから、  
6 Ohgiya らは当該 38 kDa のたん白質をコチニール抽出物中の主たるアレ  
7 ルゲンの一つであるとしている（参照 5 5、5 6）。

8  
9 壽ら（2005）及び寿ら（2007）の報告によれば、2000 年頃より全身  
10 に掻痒を伴う膨疹が出現するようになり、薬物治療を受けていたところ、  
11 2004 年 7 月、食事の 2 時間後に顔面を中心とした膨疹、嘔吐、下痢及  
12 び呼吸困難を発症して皮膚科を受診した、花粉症の既往歴のある症例 1  
13 例（女性 33 歳）が紹介されている。当該症例は、問診にて「赤色の食  
14 品を多く摂取した後に膨疹がみられるような気がする。」と訴えたこと  
15 から、当該症例について、「コチニール色素」添加アセロラ飲料（200 mL）  
16 の経口負荷試験を実施したところ、負荷 24 時間後においてもアレルギー  
17 一症状は誘発されず、陰性であったとされている。他方、紅白かまぼこ  
18 （1 本 100 g、「コチニール色素」43 mg 含有）の経口負荷試験では、負  
19 荷 30 分後に両眼瞼及び口唇の腫脹並びに鼻腔内違和感が認められ、陽  
20 性と判定されている。SPT、オープンテスト及びスクラッチテストでは、  
21 当該症例は、「コチニール色素」添加アセロラ飲料に対していずれにお  
22 いても陰性、「コチニール色素」0.1%水溶液に対して SPT でのみ陽性、  
23 カルミン酸に対して SPT 及びスクラッチテストで陽性であったとされ  
24 ている。また、当該症例は 0.01%カルミン酸水溶液に対して SPT 及びス  
25 クラッチテストで陽性であったが、0.001%以下のカルミン酸水溶液に対  
26 しては陰性であったとされている。その後、当該症例は「コチニール色  
27 素」添加食品の摂取を回避することで症状は消失しているとされている。  
28 （参照 5 7、5 8）

29  
30 片田ら（2006）の報告によれば、カステラを摂食後 5 分以内に流涙、  
31 鼻汁、鼻閉、蕁麻疹及び血管浮腫を発症した症例 1 例（女性 26 歳）並  
32 びにイタリア料理レストランに行った後にアナフィラキシーを発症し  
33 て救急処置を受けたことが 5 回（うち 4 回はカンパリソーダを飲用した  
34 後に発症）ある症例 1 例（女性 30 歳）が紹介されている。RAST で前  
35 者は擬陽性、後者は陰性であったが、いずれの症例もカルミン含有化粧  
36 品によるかぶれの既往歴があったとされている。（参照 5 9）

37  
38 竹尾ら（2008）の報告によれば、1 年前より赤く着色された化粧品の  
39 使用や、いちご牛乳、魚肉ソーセージ等の摂取の後に膨疹や顔面腫脹を  
40 繰り返し発症していたところ、カンパリ入りカクテル等を飲用した後に、  
41 全身に膨疹が多発し、眼瞼及び口唇は顕著に腫脹し、呼吸困難を伴って  
42 救急処置がなされた症例 1 例（女性 23 歳）が紹介されている。ストレ  
43 ス（睡眠時間短縮）及びアスピリン（500 mg）を与えた後に経口負荷試  
44 験を実施したところ、原因と推定された食品のうち、(i) 魚肉ソーセージ  
45 （1 本 90 g、添加物「コチニール色素」2.43 mg 含有）の負荷では 5 時

1 間後に上眼瞼腫脹及び両眼球結膜充血、(ii) いちご牛乳 (1 缶 190 g、添  
2 加物「コチニール色素」140 mg 含有) の負荷では翌日から咳嗽、(iii) カ  
3 ンパリ (約 10 mL) の負荷では 1 時間後に左眼球結膜充血、眼瞼軽度腫  
4 脹及び咳嗽が認められたとされている。一方、原因と推定された食品の  
5 一つである魚肉ソーセージの製造企業から提供された添加物「コチニ  
6 ール色素」を用いて同試験を実施したところ、(i) 当該魚肉ソーセージ 1  
7 本分に相当する 2.43 mg の負荷では陰性であったが、(ii) その 3 日後の  
8 10+25 mg の負荷で 4 時間後にくしゃみ、鼻汁及び眼瞼搔痒、(iii) その  
9 翌日の 25+25 mg の負荷で翌日より咳嗽、(iv) その 7 日後の 50+100 mg  
10 の負荷で 3 時間後に眼瞼腫脹、眼瞼結膜搔痒、咳嗽及び咽頭違和感並び  
11 に増量により眼瞼腫脹及び咳嗽の増強が認められたとされている。SPT  
12 では、当該症例は、(i) いちご牛乳製造企業から提供された添加物「コチ  
13 ニール色素」に対して陰性、(ii) 魚肉ソーセージ製造企業から提供され  
14 た添加物「コチニール色素」に対して陽性、(iii) カンパリ原液に対して  
15 陽性であったが、当該症例の母親及び対照 1 例はいずれに対しても陰性  
16 であったとされている。当該症例血清を用いて、コチニール粗抽出色素  
17 液をゲルろ過して得られたたん白画分について SDS-PAGE～ウェスタ  
18 ンブロットングを実施したところ、推定分子量 43.8 kDa、42.6 kDa、  
19 41.4 kDa 及び 39.6 kDa のバンドが検出されている。(参照 6 0)

20  
21 豊永ら (2010) の報告によれば、フランスでサラミを摂食後に膨疹の  
22 出現を経験し、その半年後にフランス製の赤色のマカロンを摂食した後  
23 に全身性の膨疹、嘔吐、下痢、咽頭違和感及び血圧低下といったアナフ  
24 ィラキシー症状を呈したため医療機関を受診した症例 1 例 (女性 31 歳)  
25 が紹介されている。スクラッチテストで、当該症例はカルミン及びカル  
26 ミン酸に対して陽性であったとされている。(参照 6 1)

#### 27 28 b. 経皮暴露によるアレルギー症例 (参考)

29 FAS46 及び FDA06 における引用によれば、Sarkany ら (1961) は、  
30 口唇の割れ及び出血を伴う痛みを訴えた症例 3 例 (女性 32~59 歳) に  
31 ついてパッチテストを実施したところ、3 例ともに着色リップ軟膏に対  
32 して陽性であり、うち 2 例はカルミン製剤に対しても陽性であったとし  
33 ている。(参照 4 2、4 6)

34  
35 FAS46 及び FDA06 における引用によれば、Park (1981) は、軍事  
36 訓練中に死傷病兵に扮装するため体幹にカルミン含有メイクアップを  
37 塗布した際にアナフィラキシー反応を発症し、ショック及び錯乱状態と  
38 なり、頻脈等がみられたことから救急医療施設に搬送され、その後回復  
39 した症例 1 例 (男性 19 歳) について報告している。(参照 4 2、4 6)

40  
41 Yamamoto ら (1999) の報告によれば、口紅中のカルミンによる接触  
42 性皮膚炎症候群 (口唇及び口囲の紅斑及び腫脹が著明となり、顔面より  
43 体幹四肢に及ぶ搔痒性皮疹が出現した。) を発症した症例 1 例 (女性 26  
44 歳) が紹介されている。使用口紅 (2 製品) 中のカルミン濃度は 4.3% 及  
45 び 1.7% であったとされている。なお、スクラッチテストで、当該症例は

1 カルミンに対して陰性であり、カルミン含有食品を摂取させても特段の  
2 反応は認められなかったとされている。(参照 6 2)

3  
4 Endo ら (2003) の報告によれば、カルミン含有リップスティックを  
5 使用した後に唇のあれや搔痒を自覚した症例 10 例 (女性 18~46 歳) を  
6 対象として、当該リップスティックの各成分 (1%含有ワセリンとして)  
7 についてのパッチテスト (48 時間閉塞貼付し、貼付 48 及び 72 時間後  
8 に判定。) が実施されている。その結果、2 例 (32 歳及び 44 歳) がカル  
9 ミンに対して陽性であったとされている。(参照 6 3)

10  
11 Shaw (2009) の報告によれば、10 代から様々な種類のアイシャドウ  
12 及びリップスティックを使用していたところ、20 代半ばから、それらの  
13 使用 6~24 時間後に皮膚炎を繰り返し発症するようになった、貴金属ア  
14 レルギー及びアレルギー性鼻炎の既往歴のある症例 1 例 (女性 28 歳)  
15 が紹介されている。上記アイシャドウ及びリップスティックの全成分に  
16 ついて精査したところ、ほぼすべての製品に共通して含まれていたのは  
17 カルミン、酸化鉄類及び雲母であったことから、カルミン (2.5%)、酸  
18 化鉄類 (1%) 又は雲母 (5%) を含有するワセリンを用いて、パッチテ  
19 スト (閉塞 48 時間、貼付 48 及び 120 時間後に観察) が実施されている。  
20 その結果、当該症例へのカルミン貼付箇所において発赤及び硬結が認め  
21 られたとされている。当該症例の肘前窩に 1 日 2 回カルミン 2.5%含有  
22 ワセリンを開放系で反復塗布したところ、塗布開始 12 日後に丘疹が認  
23 められたとされている。カルミン含有化粧品類を使用していて眼瞼、口  
24 唇又は顔面の接触性皮膚炎を発症し、上記症例が受診した医療機関を過  
25 去 3 年間に受診した症例 30 例は、パッチテストでいずれもカルミンに  
26 対して陰性であったとされている。(参照 6 4)

### 27 28 c. 職業暴露によるアレルギー症例 (参考)

29 FAS46 及び FDA06 においても引用されている Burge ら (1979) の  
30 報告によれば、着色料製造工場でカルミン抽出作業に従事してから 4 か  
31 月後に喘息発作を発症した症例 1 例 (男性 36 歳) 及び化粧品配合作業  
32 に 15 年間従事しており当該作業にカルミンが導入されてから 5 年後に  
33 呼吸困難を発症した症例 1 例 (男性 54 歳) が紹介されている。SPT で  
34 は、いずれの症例もカルミン (10 mg/mL) 及び一般的なアレルゲン 23  
35 種類に対して陰性であったとしている。一方の症例にコチニールの水溶  
36 液 (1%(v/v)) を経口摂取させる負荷試験を実施したところ、摂取 4 時間  
37 後に激しい腹部疝痛、摂取 11 時間後に 1 秒量の減少 (16%) がみられ  
38 たとされている。もう一方の症例にカンパリ 100 mL を経口摂取させる  
39 負荷試験を実施したところ、直ちに喘息反応がみられ、1 秒量は摂取 45  
40 分後に 15%、摂取 4.5 時間後に 18%減少したとされている。これらの症  
41 状はカルミンの摂取を回避することにより改善したが、試験により誘発  
42 された喘息はその後にも継続したとされている。(参照 4 2、4 6、6 5)

43  
44 FDA06 においても引用されている Christiansen ら (1981) の報告に  
45 よれば、デンマークの食品工場において、1977 年初頭からカルミンの使

1 用を開始したところ、その 2～3 か月後には多くの作業従事者にアレルギー性肺炎、発熱、不定愁訴、呼吸困難及び咳嗽が認められ、当該症  
2 状は、カルミン粉末に暴露された 2～6 時間後に現れ、12～36 時間後  
3 におさまったとされている。1980 年 8 月にデンマーク労働当局の立入検  
4 査を受け、カルミンを粉末として食品に添加していたのを、温水にい  
5 ったん溶解してから食品に添加する方法に変更したところ、上記の症状の  
6 発症は大幅に減少したとされている。1980 年 8 月までに顕著な症状の  
7 みられた作業従事者 6 例は、1981 年 2～4 月までには X 線検査及び肺機  
8 能検査の結果が正常になったとされている。その他、カルミン粉末に直  
9 接暴露されたことがない元作業従事者 2 例にも肺機能低下が認められた  
10 とされている。(参照 4 6、6 6)

11  
12  
13 FAS46 における引用によれば、Lenz ら (1983) は、チョリソの加工  
14 においてカルミンを取り扱う作業に 3 か月間従事していたところ、喘息  
15 を発症し、入院加療を要した症例 1 例 (男性 30 歳) について報告して  
16 いる。当該症例は、SPT では吸入アレルゲンに対して陰性であったが、  
17 その際、好酸球数及び血清中 IgE 濃度の増加がみられたとしている。チ  
18 ャンバー内での負荷試験を実施した結果、負荷 4 時間後に、重篤な気管  
19 支痙攣及びピーク呼気流速の低下 (38%) が認められたとしている。  
20 作業に再び従事したところ喘息が再発し、作業に従事することをやめ  
21 ると当該症状はなくなったとしている。(参照 4 2)

22  
23 FAS46 における引用によれば、Tenabene ら (1987) は、食品企業で  
24 カルミンに係る作業に 2 か月～10 年間従事していたところ喘息等を発  
25 症した、アトピー及び呼吸器疾患の既往歴のない症例 3 例 (男性 2 例及  
26 び女性 1 例、36～54 歳) について報告している。(i) 女性症例は、喘息、  
27 鼻炎、咳嗽及び労作性呼吸困難を発症し、これらの症状はカルミンを取  
28 り扱っているときに増悪し、入院すると軽快したとしている。SPT では、  
29 当該症例は一般的な吸入アレルゲン及びカルミン水溶液に対して陰性  
30 であり、RAST では、当該症例の血清中においてカルミンに特異的な IgE  
31 は検出されなかったが、カルミンの用量に関連したヒスタミンの遊離が  
32 認められたとしている。(ii) 男性症例のうち 1 例はカルミンを取り扱っ  
33 ているときに咳嗽及び喘息クリーゼを発症し、作業場を離れると当該症  
34 状は軽快したとしている。SPT では、当該症例はカルミン粉末に対して  
35 陽性であり、チャンバー内でのカルミンに係る負荷試験では、負荷 2 分  
36 間以内に当該症例のピーク呼気流速が 65%減少し、救急処置を要した  
37 としている。(iii) 他方の男性症例は、カルミンを取り扱う作業に 2 か月  
38 間従事したのみであったが、過去に気管支痙攣で入院した既往歴があり、  
39 SPT で、カルミン粉末に対して陽性であったとしている。チャンバー内  
40 での負荷試験では、負荷 10 分間以内にピーク呼気流速が 43%に減少  
41 したとしている。(参照 4 2)

42  
43 FAS46 及び FDA06 においても引用されている Durham ら (1987)  
44 及び Graneek ら (1988) らの報告によれば、カルミン製造バッチの秤  
45 量作業に 1 年間従事し、カルミンに感作された疑いのある症例 1 例 (男

1 性 18 歳) について、プラセボ (アマランスで着色した乳糖 250 g) を用  
2 いた単盲検法による、カルミン (0.1、0.3%) 含有乳糖 250 g について  
3 の BPT (負荷時間 1 分間) が実施されている。その結果、0.1%負荷及  
4 び 0.3%負荷の 1 秒量の最大減少率は、負荷 60 分後まででそれぞれ 16%  
5 及び 39%、負荷 3~11 時間後でそれぞれ 12%及び 30%であったとされ  
6 ている。(参照 4 2、4 6、6 7、6 8)

7  
8 Rodriguez ら (1990) の報告によれば、カルミン酸製造工場で作業に  
9 従事しており、粉末混合部門での作業を開始した 6 か月後からくしゃみ、  
10 咳嗽及び喘鳴といった呼吸器症状を発症した症例 1 例 (男性 21 歳) が  
11 紹介されている。当該症例は、週末や休日になると症状が緩解したとさ  
12 れている。血中 IgE の上昇 (290 UI/mL) がみられたとされている。SPT  
13 では、当該症例は、一般的な食物及び吸入アレルゲンに対して陰性であ  
14 ったが、「カルミン酸抽出物」(10 mg/mL) に対して陽性であったとされ  
15 ている。ヒスタミン遊離試験を実施したところ陽性 (対照 8%に対し  
16 20%) であったとされている。ピーク呼気流速速度を測定したところ、作  
17 業従事 48 時間以内にベースライン値の 540 L/分から 250 L/分に低下し  
18 たとされている。BPT を実施したところ、喘息反応が 2 回あり、1 秒量  
19 が 26%低下し、それが 12 時間継続したとされている。(参照 6 9)

20  
21 FAS46 及び FDA06 においても引用されている Dietemann-Molard ら  
22 (1991) の報告によれば、カルミンを取り扱う食品企業 (上述の  
23 Tenabene ら (1987) の報告による企業と同一) の販売マネージャーで、  
24 痙咳及びその 2~4 時間後にインフルエンザ様の症状を繰り返し発症し  
25 た症例 1 例 (男性 33 歳) が紹介されている。当該症状の発症は、2 年間に  
26 わたって、カルミン含有添加物が調製された日に限ってみられたとさ  
27 れている。SPT では、当該症例は一般的な吸入アレルゲン及びカルミン  
28 粉末に対して陰性であり、カルミン暴露のない状態における当該症例の  
29 肺機能検査及び胸部 X 線撮影の結果は正常であったとされている。カル  
30 ミン 25%含有乳糖粉末についての BPT を実施したところ、即時にみら  
31 れた症状はなかったが、負荷開始 2 時間後には咳嗽、肺活量の 15%低下  
32 及び一秒量の 19%低下が認められたとされている。負荷開始 3 時間後  
33 には悪心及び嘔吐がみられ、負荷開始 4 時間後にはこれらの症状の程度は  
34 最高に達し、体温上昇 (39°C)、聴診でのラ音、X 線検査での軽微な肺  
35 底部間質浸潤影が認められたとされている。免疫拡散法による検査で当  
36 該症例の血清中にカルミンに対して反応したバンドが 2 つ認められたと  
37 されている。以上より Dietemann-Molard らは、カルミンが当該症例の  
38 呼吸器症状の原因として強く疑われるとしている。(参照 4 2、4 6、  
39 7 0)

40  
41 FAS46 及び FDA06 においても引用されている Quirce ら (1993、1994)  
42 の報告によれば、主としてカルミン、その他アナトー、クルクミン等の  
43 着色料製造工場における現役作業従事者 9 例 (男性 4 例 17~36 歳及び  
44 女性 5 例 24~40 歳) 並びにカルミンを原因とする喘息と診断され 2 年

1 前に退職した元作業従事者 1 例（男性 23 歳）の合計 10 例<sup>15</sup>を対象に、  
2 当該工場で製造されたカルミン（カルミン酸 52%含有）、コチニールに  
3 ついて実験室で抽出・精製したもの（以下この項において「コチニール  
4 実験室抽出物」という。）及び市販カルミン酸に対するアレルギーにつ  
5 いて検査が実施されている。問診票による調査では、作業に関連した呼  
6 吸器系の症状の有無についての間に、現役作業従事者 1 例（以下この項  
7 において「症例 1」という。）は気管支喘息及び鼻結膜炎、別の現役作業  
8 従事者 1 例は鼻炎と回答し、元作業従事者は作業に従事していたときに  
9 発症した喘息症状は退職後速やかにみられなくなったと回答したとさ  
10 されている。ピーク呼気流速度については、10 例ともにベースライン値は  
11 正常値の範囲内であったとされている。気管支喘息のある現役作業従事  
12 者 1 例について 4 週間にわたり作業中及び帰宅時に 2 時間間隔でピーク  
13 呼気流速度を測定したところ、カルミンに係る作業中にベースライン値  
14 よりも有意な低下（25%超）がみられ、カルミンに係る作業に従事した  
15 日の測定値の変動は 20%を超過したとされている。SPT では、問診票で  
16 症状ありと回答した現役作業従事者 2 例及び元作業従事者 1 例のみがカ  
17 ルミン（10 mg/mL）及びコチニール実験室抽出物（10%(w/v)）に対し  
18 て陽性であり、他の 7 例は陰性であったとされている。また、作業従事  
19 者全員ともにアナトー及びクルクミンに対して陰性であったとされて  
20 いる。カルミンに職業暴露したことの無い病院対照 30 例（アトピーあ  
21 り 15 例及びなし 15 例）は、カルミン及びコチニール実験室抽出物並び  
22 にアナトー及びクルクミンに対して反応しなかったとされている。BPT  
23 では、症例 1 は、カルミン及びコチニール実験室抽出物に対して直ちに  
24 反応し、1 秒量がベースライン値の 20%超減少したが、市販カルミン酸  
25 及びアナトーに対しては反応しなかったとされている。病院対照 30 例  
26 はカルミン及びコチニール実験室抽出物に対して反応しなかったとさ  
27 れている。症例 1 にプラセボ（コチニールレッド）（最高 10 mg/回まで  
28 漸増）又はカルミン（最高 100 mg まで漸増）を二重盲検法により単回  
29 経口摂取させる負荷試験を実施したところ、アレルギーその他有害反応  
30 と思われるような兆候は認められなかったとされている。10 例及びアト  
31 ピーのある病院対照 10 例の血清について、カルミン、コチニール実験  
32 室抽出物又はカルミン酸-HSA 複合体を加え、RAST を実施したところ、  
33 これらに特異的に反応する IgE の存在が認められたのは症例 1 の血清の  
34 みであり、当該血清はカルミン及びコチニール実験室抽出物に反応した  
35 が、カルミン酸-HSA には反応しなかったとされている。症例 1 の血清  
36 について、10 kDa 超又は 30 kDa 未満のカルミン画分をあらかじめ処理  
37 した後にカルミンを加える競合的 RAST を実施したところ、いずれにお  
38 いても放射能が減少したことから、Quirce らは、症例 1 は分子量 10~  
39 30 kDa の抗原に感作されていたものと結論している。一方、対象とし  
40 た従業者全例の血清中にカルミン及びコチニール実験室抽出物に特異  
41 的な IgG 抗体が認められたとしている（参照 4 2、4 6、7 1、7 2）。  
42 Tabar-Purroy ら（2003）は、Quirce ら（1994）が報告した着色料製造  
43 工場において、当時の 9 例から 24 例（男性 17 例及び女性 7 例、平均年

<sup>15</sup> いずれもアトピーのない者であり、うち 1 例にのみ家族にアトピー歴があったとしている。

1 齢 24.9 歳) に増加した現役作業従事者を対象に調査を実施している。そ  
2 のうち SPT 陽性又は気道過敏性若しくは職業性の呼吸器症状のいずれ  
3 か 2 つ以上に当てはまった 14 例 (男性 18~40 歳、女性 26~44 歳) に  
4 ついては、SPT で、6 例 (26%) がカルミンに、7 例 (29%) がコチニ  
5 ール抽出物に、1 例 (4%) がカルミン酸に対して陽性であったとされて  
6 いる。なお、作業従事者全員ともにアナトー、クルクミン及びクロロフ  
7 ィルに対して陰性であったとされている。SPT でカルミン又はコチニ  
8 ール抽出物に対して陽性であった 10 例の血清を用いてドットブロットを  
9 実施したところ、4 例の血清が反応したとされている (参照 7 3)。

10  
11 FAS46 においても引用されている Acero ら (1998) の報告によれば、  
12 スパイス倉庫での作業に 4 年間従事し、カルミンを取り扱う度に鼻結膜  
13 炎及び息切れ (当該症状は 1 日以上継続したこともあった。) を繰り返  
14 し発症しており、当該症状がみられてから約 5 か月後に家庭で着色料  
15 E120 が添加されたいちご風味の菓子を摂食した数分後に鼻結膜炎及び  
16 息切れを伴う全身症状を発症して医療機関を受診した、アトピーのない  
17 症例 1 例 (男性 35 歳) が紹介されている。1 日 3 回、1.5 か月間ピーク  
18 フロー値を測定したところ、カルミンを取り扱う作業に従事した日には  
19 当該値は通常時よりも 25%超減少したとされている。SPT で、当該症例  
20 はコチニール及びカルミンに対して陽性であったが、一般的なアレルゲ  
21 ン (吸入アレルゲン、一部のダニ、食物及び香辛料) に対しては陰性で  
22 あったとされている。作業に従事していないときのコチニール抽出物に  
23 ついての BPT では、負荷直後の一秒量は 20%減少し、負荷 6 時間後の  
24 ピークフロー値は 24%減少したとされている。プラセボを用いた二重盲  
25 検法による経口負荷試験 (5~150 mg を 1 時間おきに増量しながら摂取  
26 させ、陽性反応が出るまで、又は累計摂取量が 5 mg/kg 体重/日に達する  
27 まで継続。) を実施したところ、息切れ、咽頭の搔痒感及び鼻結膜炎と  
28 いった症状がみられ、最終摂取 45 分後にピークフロー値は 50%減少し、  
29 気管支の症状は最終摂取 30 分後に自然回復したが、鼻結膜炎は最終摂  
30 取後 5 時間継続したとされている。当該症例の血清を用いて、コチニ  
31 ール抽出物についてウェスタンブロッティングを実施したところ、コチニ  
32 ール抽出物中の様々な高分子抗原たん白質が検出されている。(参照 4  
33 2、7 4)

34  
35 Lizaso ら (2000) の報告によれば、カルミンによる職業性喘息と診断  
36 された、上述の Quirce ら (1994) により報告された症例 1 例 (男性 32  
37 歳) 及び新たな症例 2 例 (女性 27、29 歳) が紹介されている。また、  
38 乾燥雌エンジムシを実験室で粉碎し抽出したもの (以下この項において  
39 「エンジムシ粗抽出物」という。) の 10(w/v)%生理食塩水溶液 (pH7.3)  
40 及びコチニール抽出物の 10(w/v)%生理食塩水溶液について SDS-PAGE  
41 に供したところ、エンジムシ粗抽出物からは 17 kDa、28 kDa 及び 30  
42 kDa のたん白質、エンジムシ粗抽出物をいったん煮沸したものからは 50  
43 kDa のたん白質、コチニール抽出物からは 28 kDa 及び 50 kDa のたん  
44 白質に係るバンドが検出されている。上記症例 3 例個々の血清又はそれ  
45 らのプール血清を用いて、エンジムシ粗抽出物、それをいったん煮沸し

1 たもの又はコチニール抽出物についてウェスタンブロッティングを実  
2 施したところ、いずれの血清も、エンジムシ粗抽出物中の 17 kDa たん  
3 白質、煮沸物中の 50 kDa たん白質及びコチニール抽出物中の 28 kDa  
4 たん白質を検出したとされている。アトピーがなく、カルミンに暴露さ  
5 れたことのない病院対照 7 例のプール血清はこれらのたん白質を検出し  
6 なかったとされている。(参照 7 5)

7  
8 Ferrer ら (2005) の報告によれば、ソーセージ類工場で添加物粉じん  
9 に 20 年間超職業暴露し、直近 5 年間で鼻結膜炎及び喘息を発症し、SPT  
10 でカルミン及びカルミン含有添加物に対して陽性であった、アトピーの  
11 ない症例 1 例 (男性 42 歳) が紹介されている。当該症例の血清を用い  
12 てウェスタンブロッティングを実施したところ、コチニール抽出物中の 30  
13 kDa、カルミン中の 40~97 kDa の抗原たん白質が検出され、これらは  
14 コチニール抽出物又はカルミンについてのゲルろ過クロマトグラフィ  
15 ー〜ドットブロットでも確認されている。また、カルミンは、コチニ  
16 ール抽出物の IgE との結合を完全に阻害したとされている。(参照 7 6)

### 17 18 19 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

#### 20 1. 米国における摂取量

21 NRC (1989) の報告によれば、米国における着色料用の「コチニール抽出物、  
22 カルミン」の生産量は、1976 年で 1,600 ポンド (730 kg)、1987 年で 1,900  
23 ポンド (860 kg) と報告されている。なお、「コチニール」の生産量は、1982  
24 年で 700 ポンド (320 kg) と報告されている。(参照 7 7)

#### 25 26 2. 欧州における摂取量

27 英国農林水産食料省 (1993) による英国における生産量ベースでの添加物摂  
28 取量 (1984~1986 年) 調査報告によれば、添加物 E120 の推定一日摂取量は  
29 0.1 mg/人/日とされている。(参照 7 8)

30  
31 欧州委員会 (2001) の添加物摂取量調査報告によれば、欧州における成人の  
32 添加物「コチニール、カルミン酸、カルミン類」(E120) の理論最大一日摂取  
33 量(「対象食品の理論摂取量」×「対象食品添加基準濃度上限値」)は、ADI (5  
34 mg/kg 体重/日)を超過すると推定されている。このため、「対象食品の実摂取  
35 量」×「対象食品添加基準濃度上限値」で算出した推定摂取量との比較が行わ  
36 れており、その結果、i) 成人及び全人口の当該推定摂取量はデンマーク、スペ  
37 イン、イタリア、英国及びノルウェーにおける摂取量調査結果から ADI の 3~  
38 22%、ii) 小児の当該推定摂取量は英国における摂取量調査結果から ADI の  
39 80%であるとされている。(参照 7 9)

#### 40 41 3. オーストラリアにおける摂取量

42 FSANZ (2008) によるオーストラリアにおける、1995 年の NNS (National  
43 Nutrition Survey : 国民栄養調査) の結果及び 2006 年 6~8 月の 3 か月間に採  
44 取した検体の分析結果を基に行われたマーケットバスケット方式によるトータ  
45 ルダイエットスタディーの結果、食品からの添加物「コチニール/カルミン」(カ

ルミン酸として)の推定一日摂取量は、調査対象者全員の平均的な食品摂取量・平均的な添加濃度を想定した場合、2歳以上の全人口で0.10 mg/人/日、2～5歳で0.08 mg/人/日、6～12歳で0.07 mg/人/日、13～18歳で0.13 mg/人/日、19～24歳で0.13 mg/人/日、25歳以上で0.10 mg/人/日と報告されている。また、調査日に添加物「コチニール/カルミン」含有食品を摂取していた調査対象者の食品摂取量90パーセンタイル値・最大添加濃度を想定した場合、2歳以上の全人口で1.20 mg/人/日、2～5歳で0.97 mg/人/日、6～12歳で0.98 mg/人/日、13～18歳で1.25 mg/人/日、19～24歳で1.49 mg/人/日、25歳以上で1.21 mg/人/日と報告されている。添加物「コチニール/カルミン」の摂取に大きく寄与した食品は、調味ソース類及びヨーグルトであったとされている。(参照80)

#### 4. 我が国における摂取量

添加物「カルミン」は我が国では未指定であるため、我が国における摂取量データはない。既に使用されている類似の添加物「コチニール色素」の摂取量等については以下のとおりである。

生産量ベースでの摂取量調査結果によれば、添加物「コチニール色素」の生産量(製造量+輸入量)は2002年度及び2005年度でそれぞれ109,932 kg、71,363 kgと報告されている(参照81、82)。これらについて、126百万人及び年間日数で除し、廃棄率を20%と仮定すると、2002年度及び2005年度でそれぞれ1.9 mg/人/日及び1.2 mg/人/日と算出される。

### IV. 国際機関等における評価

#### 1. JECFAにおける評価

1974年の第18回会合において、JECFAは、「コチニール及びカルミン酸」について、生殖毒性試験や催奇形性を含む胚毒性試験が実施されておらず、代謝や長期摂取による影響についての情報がないことから、既存のデータでは毒性学的評価は不可能であると結論している。(参照83、84)

1978年の第21回会合において、JECFAは、「コチニール、カルミン及びカルミン酸」について、既存の毒性試験成績のうち適切なものはラットを用いた短期毒性試験、ラットを用いたカルミンについての催奇形性試験、マウスを用いたリチウムカルミン及びナトリウムカルミンについての催奇形性試験に限られていることから、評価は不可能であると判断している。(参照85)

1981年の第25回会合において、JECFAは、第21回会合で審議した「コチニール、カルミン及びカルミン酸」を「カルミン類」(carmines)として評価している。JECFAは、アルコール飲料には主にアンモニウムカルミン(広範なpHでよく溶ける。)が使用されている一方、食品一般には主にカルシウムカルミン(pH7未満でやや溶ける。)が使用されているとし、コチニールの生産量が少ないことからそれらの使用量は限定的であるとした。直近に得られたアンモニウムカルミンについての生殖毒性試験成績からは毒性学的に有意な影響は認められないとされた。JECFAは、他に長期試験が実施されていることも踏まえ、アンモニウムカルミンについての多世代試験におけるNOEL 500 mg/kg

1 体重/日を基に、暫定 ADI 0～2.5 mg/kg 体重/日（アンモニウムカルミン又はそ  
2 れと等量のカルシウムカルミン、カリウムカルミン若しくはナトリウムカルミ  
3 ンとして）を設定した。なお、リチウム塩については添加物としての使用は認  
4 められないとしている。モノグラフ（FAS16）が作成されている。（参照 8 6、  
5 8 7）  
6

7 1982 年の第 26 回会合において、JECFA は、「カルミン類」について、第 25  
8 回会合で課題とされた作業の結果を取りまとめ、(i) 細菌を用いた *in vitro* 試験  
9 及び宿主経路試験の結果からはカルミン酸について遺伝毒性の証拠は得られて  
10 いないこと、(ii) アンモニウムカルミンを用いた催奇形性試験においては、従  
11 前のナトリウムカルミン又はリチウムカルミンを用いた腹腔内投与による催奇  
12 形性試験でみられた作用は認められていないこと、(iii) 三世代にわたってラッ  
13 トにアンモニウムカルミンを投与した試験では生殖発生毒性は認められていな  
14 いこと、(iv) アンモニウムカルミンについての子宮内暴露相を伴う長期試験で  
15 発がん性は認められていないこと、(v) アンモニウムカルミンについてのラッ  
16 ト 90 日間試験では最高用量 10,000 mg/kg 体重/日で毒性影響はみられていな  
17 いことから、アンモニウムカルミン又はそれと等量のカルシウムカルミン、カ  
18 リウムカルミン若しくはナトリウムカルミンについて ADI 0～5.0 mg/kg 体重/  
19 日を設定した。モノグラフ（FAS17）が作成されている。（参照 6、8 8）  
20

21 1999 年の第 53 回会合において、JECFA は、WHO 主催の「食品アレルギー  
22 に関するアドホックパネル」（Ad hoc Panel on Food Allergens）が同年 2 月に  
23 報告した次の 3 つの判断基準が、食品のアレルギー性に取り組む上での適切な  
24 基盤となるものであると結論した。（参照 8 9）

- 25 (i) プラセボを用いた二重盲検負荷試験での陽性反応又は重篤なアレルギー  
26 若しくは不耐に典型的な特徴を有する反応についての明確な報告を根拠  
27 とした信頼できる因果関係が存在すること。  
28 (ii) 食品暴露後の全身反応に関する報告があること。  
29 (iii) 複数の国々の一般人口における、適切な臨床研究を根拠とする小児及び  
30 成人の食品アレルギー罹患率に関するデータ（複数の国々の患者集団に  
31 おける特定の食品アレルギーに係る相対罹患率に関するデータをもって  
32 代えることができる。）があること。  
33

34 2000 年の第 55 回会合において、JECFA は、CCFAC の要請を受けて、「コ  
35 チニール着色料」（コチニール抽出物、カルミン及びカルミン酸）のアレルギー  
36 性について検討を行った（ADI の再検討は行っていない。）。JECFA は、職業  
37 暴露、皮膚接触又は添加食品摂取の後のコチニール着色料に対する有害反応に  
38 ついては、症例報告による知見にとどまっているが、免疫系が関与したメカニ  
39 ズムによるアレルギー反応の結果であると判断した。また、蕁麻疹、鼻炎、下  
40 痢及びアナフィラキシーといった有害反応については、重篤で救急処置を必要  
41 としたものもあり、それらの内容を踏まえると、感作された者がコチニール着  
42 色料に暴露することによって全身反応が起こりうることは明らかであるとして  
43 いる。なお、証拠の重みを踏まえると当該アレルギー反応の原因はコチニール  
44 着色料中のたん白質であると推定されるが、当該たん白質の構造及びアレルギー  
45 ー反応におけるたん白結合カルミン酸の役割については不明であるとされた。

1 以上より、JECFA は、コチニール着色料に係る既存データは第 53 回会合で審  
2 議した判断基準の(i)及び(ii)を満たしていると判断している。一方、既存の知見  
3 については症例報告によるものがほとんどであり、一部にみられた対照群を置  
4 いた試験成績は一般人口集団におけるコチニール着色料に対するアレルギー反  
5 応の発生率及び罹患率を推定することができるようなデザインによるものでは  
6 なく、コチニール着色料への感作はまれで各国間の相対罹患率を推定できるよ  
7 うなデータは得られていないと結論した。JECFA は、コチニール着色料に係  
8 る既存データは上記判断基準の(iii)を満たしていないと判断している。なお、  
9 JECFA は、有害反応を引き起こすコチニール着色料の用量を推定したのは一  
10 報告に限られているが、アレルギー反応の発生及び程度は、個人の感受性によ  
11 り左右されることから、一般人口集団におけるコチニール着色料の摂取量につ  
12 いて審議を行う必要はないと判断している。

13 以上より、JECFA は、食品中のコチニール抽出物、カルミン類及びおそらく  
14 カルミン酸は一部の者にアレルギー反応を誘発する可能性がある」と結論し、  
15 有害反応には重篤例もあることから、食品中にコチニール着色料が添加されて  
16 いることを記載する等、コチニール着色料に対してアレルギーをもつ者に警告  
17 するような適切な情報が提供されるべきであるとした。なお、当該審議結果を  
18 踏まえてモノグラフの補遺 (FAS46) が作成されている。(参照 4 2、9 0)

## 2. 米国における評価

21 1960 年、米国では、1960 年色素添加物改正法によって連邦食品医薬品化粧  
22 品法に「色素添加物」の定義が新たに追加されるとともに、FDA は、同年 7  
23 月以前から使用されていたコチニール抽出物その他の色素添加物を「暫定リス  
24 ト」<sup>(16)</sup>に掲載した。1961 年 8 月、FDA は、カルミンを暫定リストに追加した。

26 1964 年 11 月、FDA は、カルミンについて、CAP (color additive petition :  
27 色素添加物申請)<sup>(17)</sup>がなされたことを受け、ラットを用いた 90 日間反復投与  
28 毒性に係る 2 つの試験等を基に評価を行い、安全係数を 100 として ADI を 25  
29 mg/kg 体重/日と設定し、食品への使用上限を 1,000 ppm とした。当該 CAP の  
30 中で、米国内外の企業数社は、約 50 年間の使用歴の中で、アレルギー反応そ  
31 の他毒性に係る通報を受けたことは無いとしていたとされている。1967 年 4  
32 月、FDA は、連邦規則 (21CFR) § 73.100 において、連邦食品医薬品化粧品  
33 法の規定に基づく基準で使用が禁止されない範囲において、GMP に見合った  
34 量を食品の着色に一般的に使用することができ、製造バッチごとの検定証明書  
35 の取得が不要な食品用色素添加物としてカルミンを指定した。

37 1968 年 2 月、FDA は、コチニール抽出物についての CAP を受けた。コチ  
38 ニール抽出物は、たん白質を含有することを含め定性的にはカルミンと実質的  
39 に類似していることから、FDA は、カルミンに係る CAP における毒性データ  
40 をコチニール抽出物の安全性評価にも外挿しうるものであると結論し、1968  
41 年 12 月、連邦規則 (21CFR) § 73.100 において、連邦食品医薬品化粧品法の

<sup>16</sup> 「暫定リスト」に掲載された色素添加物は、要請者が提出したデータが安全性等を担保しうる限定的な期間に限り、引き続き使用することができるものとされた。

<sup>17</sup> 食品等での使用に当たり製造バッチごとの検定証明書の取得を不要とし恒久的に法令で安全なものとして指定することを求めるもの。

1 規定に基づく基準で使用が禁止されない範囲において、GMPに見合った量を  
2 食品の着色に一般的に使用することができ、製造バッチごとの検定証明書の取  
3 得が不要な食品用色素添加物としてコチニール抽出物を指定した。なお、FDA  
4 は、コチニール抽出物の使用量は自己制限的であるとし、その使用上限を設定  
5 していない。(参照 4 6)

6  
7 評価要請者によれば、製造バッチごとの検定証明書の取得が不要な食品用色  
8 素添加物については、それらを表示するに当たり、個々の添加物の名称の記載  
9 に代えて、単に着色料である旨の記載とすることが認められているとされてい  
10 る。(参照 2)

11  
12 1961 年以降、FDA は、グレープフルーツジュース、アルコール飲料、アイ  
13 スキャンデー、ヨーグルト、人工蟹肉及び化粧品類中のカルミン、コチニール  
14 抽出物又はカルミン酸に対し高い感受性を示した症例合計 35 例<sup>(18)</sup> (接触性皮  
15 膚炎 4 例、蕁麻疹/血管浮腫 9 例、職業性喘息 10 例及び全身性アナフィラキシー  
16 12 例)を学術論文又は FDA への直接の報告により把握したとしている。FDA  
17 は、いずれも母集団のサイズが不詳の症例報告であることから、全体の発生頻  
18 度を把握することはできないが、学術論文による報告から、観察されたアレル  
19 ギー反応は IgE が関与する抗体反応によるものであって、各症例は、化粧品の  
20 使用によりそれらに感作され、カルミン又はコチニール抽出物を含有する食品  
21 の摂取の後に、アナフィラキシー反応等の重篤なアレルギー反応を発症した可  
22 能性があるとしている。FDA は、対応策としていくつかのオプションを示した  
23 上で、(i) カルミン及びコチニール抽出物がそれらに感作された個人にアレルギ  
24 ー反応を引き起こすことはあるが、21CFR§73 の規定に従って使用される限り、  
25 当該添加物が一般人口集団にとっての有意なハザードとなる証拠はなく、当該  
26 添加物の使用を禁止する必要はない、(ii) 感作された個人にアレルギー反応が  
27 誘発されないように当該添加物中のアレルゲン成分を特定し低減することにつ  
28 いては、報告された各症例は当該添加物中の様々な成分に反応している証拠が  
29 あることから技術的・経済的に実行不可能と考えられ、かつ、感作されている  
30 個人にとって問題解決が遅延すると考えられるとしている。FDA は、カルミン  
31 又はコチニール抽出物を含有するすべての食品に、その旨を表示させるように  
32 すれば、感作されている者はその摂取を回避することができ、一般消費者及び  
33 医療専門職が新たな感作の発生をより迅速に特定することができるとし、2006  
34 年 1 月、当該表示規制のための関係法令改正法令案を公示している。(参照 4  
35 6)

36  
37 2009 年 1 月、FDA は、当初の案のとおり関係法令改正法令を公布し、2011  
38 年 1 月から施行するとした。当該公示の中で、改正案に対するパブリックコメ  
39 ントへの FDA の回答も公表されている。その中で、FDA は、診断がなされて  
40 おらず、自らが当該色素添加物成分に対してアレルギーをもつと認識していな  
41 い消費者に対して、改正案(表示義務づけ)はアレルギー発生予防策とはなら  
42 ないが、それはその他のアレルゲンの場合も同様であるとともに、そのような  
43 消費者が何例いるか推定できないが、当該改正案により、現に生じている有害

<sup>18</sup> うち FDA への直接報告例は、電話、書簡等による 11 件であるとされている。

1 反応の 10～90%を削減することができる<sup>19)</sup>と見込まれているところ、当該改正  
2 案を見直すにたる十分な情報は得られていないとしている。(参照 9 1)

### 3. EU における評価

5 1983 年に、SCF は、3 つの動物種を用いた短期試験、マウス及びラットを  
6 用いた多世代試験及び催奇形性試験、*in vitro* 遺伝毒性試験並びにラットを用  
7 いた長期試験の成績を入手し、「カルミン類」について安全性評価を実施してい  
8 る。その結果、短期試験から明らかな毒性影響は認められないこと、生殖機能  
9 に影響はなく催奇形性もないこと、原核生物及び真核生物を用いた多くの *in*  
10 *vitro* 試験からは遺伝毒性は認められないこと、子宮内暴露相を伴う長期試験に  
11 おいて発がん性は認められないことから、SCF は、長期試験における NOAEL  
12 500 mg/kg 体重/日を基に ADI 0～5 mg/kg 体重/日を設定している。(参照 9 2)

## V. 食品健康影響評価

---

<sup>19</sup> FDA は、1994 年 5 月から 2004 年 2 月まで (9 年 9 か月) に公表文献及び直接報告により把握した食品又は化粧品中のカルミン又はコチニール抽出物に係る有害事象 14 例のうち、それら成分の表示がなされていなかったと考えられたのは人工蟹肉の摂取に係る 3 例であると判断し、そうした成分表示が無いために発生したと考えられる有害事象の発生率を、報告率を 1%と仮定して年間 31 例と推定している。

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等
BPT	bronchial provocation test : 気管支誘発試験
CCFAC	Codex Committee on Food Additives and Contaminants : コーデックス委員会食品添加物・汚染物質部会
CHL/IU	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
CHO	チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株
DMNA	N-ニトロソジメチルアミン
EU	European Union : 欧州連合
FAS17	JECFA モノグラフ Food Additives Series 第 17 巻 (1982)
FAS46	JECFA モノグラフ Food Additives Series 第 46 巻 (2001)
FDA06	2006 年 1 月 30 日付け FDA 表示規制関係法令改正案告示
FSANZ	オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GMP	good manufacturing practice : 適正使用規範
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase
HAS	ヒト血清アルブミン
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MCH	mean corpuscular haemoglobin : 平均赤血球血色素量
MCHC	mean corpuscular haemoglobin concentration : 平均赤血球血色素濃度
MCV	mean corpuscular volume : 平均赤血球容積
MMS	メタンスルホン酸メチル
RAST	radioallergosorbent test : 放射性アレルゲン吸着試験
SCE	姉妹染色分体交換
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会
SPT	skin prick test : 皮膚プリックテスト
UDS	不定期 DNA 合成

2

1  
2 <別紙 2 : 各種毒性試験成績>  
3  
4 (略)  
5

## 1 <参照>

- 1 厚生労働省, 「カルミン」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第 379 回食品安全委員会 (平成 23 年 4 月 21 日).
- 2 厚生労働省, カルミン 指定のための検討報告書, 2011 年 7 月 1 日. 【本体】
- 3 Carmines, prepared at the 55th JECFA (2000). In FAO (ed.), Food and Nutrition Paper 52 add.8, superseding specifications prepared at the 44th JECFA (1995); 2000. 【11】
- 4 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Part 1, Subpart C, §73.100 Cochineal extract; carmine. 【12】
- 5 Commission of the European Communities: Commission Directive 94/45/EC of 26 July 1995 laying down specific purity criteria concerning colours for use in foodstuffs, amended by Commission Directive 1999/75/EC of 22 July 1999. Official Journal of the European Communities, 25.08.1999: L226/9-10 【15】
- 6 Carmines. In WHO (ed.), Food Additives Series 17, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, prepared by the 26th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 19-28 April 1982, WHO, Geneva, 1982. 【9】  
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je01.htm>
- 7 Sugimoto N, Kawasaki Y, Sato K, Aoki H, Ichi T, Koda T et al.: Structure of acid-stable carmine. J Food Hyg Soc Japan 2002; 43(1): 18-23 【追加文献 I 1】
- 8 Cochineal extract, prepared at the 55th JECFA (2000). In FAO (ed.), Food and Nutrition Paper 52 add.8, superseding specifications prepared at the 51st JECFA (1998), published in Food and Nutrition Paper 52 add.6 (1998); 2000. 【81】
- 9 コチニール色素. 厚生労働省編, 第 8 版食品添加物公定書, 2007 ; 351-2 【追加文献 I 2】
- 10 西山浩司 : コチニール色素. 月刊フードケミカル 2000 ; 2 : 36-8 【追加文献 I 3】
- 11 西山浩司 : コチニール色素. 石川透編, 別冊フードケミカル-10, (株)食品化学新聞社, 東京, 2008 ; pp.131-3 【19】
- 12 European Parliament and Council of the European Union: European Parliament and Council Directive 94/36/EC of 30 June 1994 on colours for use in foodstuffs, amended by Regulation (EC) No 1882/2003 of the

- 
- European Parliament and of the Council of 29 September 2003. In Office for Official Publications of the European Communities (ed.), Official Journal No L237, 10.9.94; p.13-29. 【14】
- 1 3 Dimson SB: Carmine as an index of transit time in children with simple constipation. Arch Dis Child 1970; 45: 232-5 【61】
- 1 4 野田勉, 清水充, 山田明男, 森田茂, 大垣寿美子, 石橋武二: 天然食品添加物のラット経口投与による急性毒性試験. 生活衛生 1984 ; 28-2 : 80-4 【36】
- 1 5 Kada T, Tutikawa K and Sadaie Y: *In vitro* and host-mediated “rec-assay” procedures for screening chemical mutagens; and phloxine, a mutagenic red dye detected. Mutat Res 1972; 16: 165-74 【45】
- 1 6 藤田博, 水尾昭江, 平賀興吾: 色素の微生物系における変異原性について. 東京衛研年報 1976 ; 27-2 : 153-8 【56】
- 1 7 Kornbrust D and Barfknecht T: Testing of 24 food, drug, cosmetic, and fabric dyes in the *in vitro* and the *in vivo/in vitro* rat hepatocyte primary culture/DNA repair assays. Environmental Mutagenesis 1985; 7: 101-20 【50】
- 1 8 Yamaguchi T: Adsorption of carcinogenic and/or mutagenic pigments on DNA-binding sepharose. Agric Biol Chem 1988; 52(3): 845-7 【82】
- 1 9 Mori H, Yoshimi N, Iwata H, Tanaka T, Kawai K and Sankawa U: Additional survey on genotoxicity of natural anthraquinones in the hepatocyte primary culture/DNA repair assay. J Toxicol Sci 1988; 13: 161-6 【49】
- 2 0 Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M et al.: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food Chem Toxicol 1984; 22(8): 623-36 【42】
- 2 1 Arimoto-Kobayashi S, Machida M, Okamoto K and Yamaguchi A: Evaluation of photo-mutagenicity and photo-cytotoxicity of food coloring agents. Mutagenesis 2005; 20(3): 229-33 【追加文献 I 4】
- 2 2 Cochineal. 林真, 松岡厚子編(祖父尼俊雄監修), 染色体異常試験データ集 改訂 1998 年版, 株式会社エル・アイ・シー, 東京, 1999 ; 144 【41】
- 2 3 石館基, 瀧澤行雄, 坂部美雄, 石崎睦雄, 伊藤和敏, 館正知: I. 食品添加物の変異原性試験成績 (その 8), 昭和 61 年度厚生省試験研究費による. トキシコロジーフォーラム 1987 ; 10(6) : 649-54 【43】
- 2 4 Haveland-Smith RB and Combes RD: Screening of food dyes for genotoxic

- 
- activity. *Food Cosmet Toxicol* 1980; 18: 215-21 【48】
- 2 5 Loprieno G, Boncristiani G and Loprieno N: Genotoxicity studies *in vitro* and *in vivo* on carminic acid (natural red 4). *Food Chem Toxicol* 1992; 30(9): 759-64 【44】
- 2 6 Barale R, Loprieno N, Fumero S, Meriggi J, Mondino A and Silvestri S: Evaluation of potential mutagenic activity of carminic acid. In Galli CL, Paoletti R and Vettorazzi G (ed.), *Chemical Toxicology of Food*, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1978; pp.349-57. 【46】
- 2 7 Brown JP and Brown RJ: Mutagenesis by 9, 10-anthraquinone derivatives and related compounds in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 1976; 40: 203-24 【47】
- 2 8 中川寿々子, 小林主一, 入江大祐: カルミン酸アルミニウムの急性毒性. 東邦医学会誌 1968 ; 15(3) : 419-20 【追加文献 I 5】
- 2 9 吉積智司, 天然食品添加物の実際知識, 東洋経済新報社, 東京, 1979 ; p.62 【55】
- 3 0 Fulton JE Jr, Pay SR and Fulton JE III: Comedogenicity of current therapeutic products, cosmetics, and ingredients in the rabbit ear. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10(1): 96-105 【追加文献 I 6】
- 3 1 Ford GP, Gopal T, Grant D, Gaunt IF, Evans JG and Butler WH: Chronic toxicity/carcinogenicity study of carmine of cochineal in the rat. *Food Chem Toxicol* 1987; 25(12): 897-902 【35】
- 3 2 Grant D and Gaunt IF: Three-generation reproduction study on carmine of cochineal in the rat. *Food Chem Toxicol* 1987; 25(12): 903-12 【26】
- 3 3 川崎靖, 梅村隆志, 佐井君江, 長谷川隆一, 門馬純子, 斉藤実, 他: コチニール (Cochineal) およびミョウバン (Aluminum potassium sulfate) のラットにおける 13 週間同時反復投与毒性試験. 衛生試験所報告 1994; 112: 48-56 【28】
- 3 4 林新茂, 河部真弓, 土井悠子, 難波江恭子, 今井則夫, 萩原昭裕, 他: コチニール色素のラットにおける 90 日間混餌投与毒性試験. 日本毒性病理学会講演要旨集 2008 ; 24 : 61 【追加文献 I 7】
- 3 5 Mori H, Iwata H, Tanaka T, Morishita Y, Mori Y, Kojima T et al.: Carcinogenicity study of cochineal in B6C3F<sub>1</sub> mice. *Food Chem Toxicol* 1991; 29(9): 585-8 【34】
- 3 6 Schlüter G: Über die embryotoxische Wirkung von Carmin bei der Maus.

---

Z Anat Entwickl.-Gesch 1970; 131: 228-35 **【23】**

- 3 7 Schlüter G: Time-response-relationship of embryotoxic effects of lithium carmine in mice. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmak 1971; 270: 316-8 **【25】**
- 3 8 Schlüter G: Zur Wirkung von Lithiumcarmin und Lithiumcarbonat auf die Embryonalentwicklung der Maus. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmak 1971; 270: 56-64 **【24】**
- 3 9 Grant D, Gaunt IF and Carpanini FMB: Teratogenicity and embryotoxicity study of carmine of cochineal in the rat. Food Chem Toxicol 1987; 25(12): 913-7 **【27】**
- 4 0 Tanaka T: Reproductive and neurobehavioral effects of cochineal administered to mice in the diet. Toxicol Ind Health 1995; 11(1): 1-12 **【53】**
- 4 1 Hamano-Nagaoka M, Yamazaki T, Nishimura T and Maitani T: Antigenic evaluation of natural food colors (cochineal extract, lac color, and their coloring compounds) using popliteal lymph node assay. Japanese Journal of Food Chemistry 2007; 14(2): 51-5 **【追加文献 I 8】**
- 4 2 Cochineal extract, carmine, and carminic acid. In WHO (ed.), Food Additives Series 46, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the fifty-fifth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, 6-15 June 2000, WHO, Geneva, 2001. **【10】**
- 4 3 Liippo J and Lammintausta K: Allergy to carmine red (E120) is not dependent on concurrent mite allergy. Int Arch Allergy Immunol 2009; 150: 179-83 **【77】**
- 4 4 Kägi MK, Wüthrich B and Johansson SGO: Campari-orange anaphylaxis due to carmine allergy. Lancet 1994; 344: 60-1 **【69】**
- 4 5 Kägi MK and Wüthrich B: Anaphylaxis following ingestion of carmine. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 76(3): 296 **【70】**
- 4 6 Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services: Listing of color additives exempt from certification, food, drug, and cosmetic labeling, cochineal extract and carmine declaration [docket No.1998P-0724, formerly 98P-0724]. Federal Register January 30, 2006; 71(19): 4839-51 **【16】**
- 4 7 Wüthrich B, Kägi MK and Stücker W: Anaphylactic reactions to ingested carmine (E120). Allergy 1997; 52: 1133-7 **【71】**

- 
- 4 8 Baldwin JL, Chou AH and Solomon WR: Popsicle-induced anaphylaxis due to carmine dye allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 415-9 【72】
- 4 9 Chung K, Baker JR Jr, Baldwin JL and Chou A: Identification of carmine allergens among three carmine allergy patients. *Allergy* 2001; 56: 73-7 【76】
- 5 0 久米昭廣，藤本美穂，日野奈保子，上田清隆，東禹彦：コチニール色素による即時型アレルギーの1例. *Environ Dermatol* 1997; 4(suppl 1): 126 【追加文献 I 9】
- 5 1 DiCello MC, Myc A, Baker JR Jr and Baldwin JL: Anaphylaxis after ingestion of carmine colored foods: Two case reports and a review of the literature. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20(6): 377-82 【30】
- 5 2 山川有子：コチニール色素による即時型アレルギー患者における、アレルギー検査の分析およびアレルギー蛋白質の解析. 財団法人日本食品化学研究振興財団編，日本食品化学研究振興財団第10回研究成果報告書（非売品），大阪，2004；pp.40-4. 【20】
- 5 3 山川有子，西村百合香，掛水夏恵，相原道子，山川正，大砂博之，他：コチニールによる即時型アレルギー. *アレルギー* 2004；53(8)：903 【追加文献 I 10】
- 5 4 Yamakawa Y, Oosuna H, Tamakawa T, Aihara M and Ikezawa Z: Cochineal extract-induced immediate allergy. *Journal of Dermatology* 2009; 36: 72-4 【62】
- 5 5 Ohgiya Y, Arakawa F, Akiyama H, Yoshioka Y, Hayashi Y, Sakai S et al.: Molecular cloning, expression, and characterization of a major 38-kd cochineal allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(5): 1157-62 【78】
- 5 6 扇谷陽子，穂山浩，荒川史博，酒井信夫，吉岡靖雄，山川有子，他：コチニール色素中の主要アレルギータンパク質の解析. *アレルギー* 2008；57(9)：1405 【追加文献 I 13】
- 5 7 壽順久，小豆澤宏明，西田陽子，室田浩之，大畑千佳，板見智，他：コチニール色素による慢性蕁麻疹の1例. *アレルギー* 2005；54(8)：1096 【追加文献 I 11】
- 5 8 壽順久，小豆澤宏明，西田陽子，室田浩之，片山一朗，吉川邦彦：食品中のコチニール色素による蕁麻疹の1例. *アレルギー* 2007；56(12)：1510-4【74】

- 
- 5 9 片田圭宣, 東直人, 原田芳徳, 石井優, 田中敏郎, 佐伯行彦: カルミン色素が原因と考えられた食物アレルギーの 2 例. アレルギー 2006; 55(3): 398  
【追加文献 I 12】
- 6 0 竹尾直子, 仙波京子, 片桐一元, 藤原作平, 廣重滋夫, 大西邦義, 他: コチニール色素によるアナフィラキシーの 1 例. 日皮会誌 2008; 118(6): 1085-93  
【73】
- 6 1 豊永三恵子, 加藤典子, 上野麻衣, 水野可魚, 是枝哲, 岡本祐之: コチニール色素によるアナフィラキシーの 1 例. J Environ Dermatol Cutan Allergol 2010; 4(5): 432 【追加文献 I 14】
- 6 2 Yamamoto A, Kono T, Kato A, Hayashi M and Ishii M: Contact dermatitis due to cochineal carmine. Environ Dermatol 1999; 6: 185-9 【追加文献 I 15】
- 6 3 Endo Y, Onozawa N, Tamura A and Ishikawa O: Positive patch test reaction to carmine in lipstick. Environ Dermatol 2003; 10: 75-8 【追加文献 I 16】
- 6 4 Shaw DW: Allergic contact dermatitis from carmine. Dermatitis 2009; 20(5): 292-5 【75】
- 6 5 Burge PS, O'brien IM, Harries MG and Pepys J: Occupational asthma due to inhaled carmine. Clinical Allergy 1979; 9: 185-9 【63】
- 6 6 Christiansen ML, Ahlbom G, Frank W, Jersild C, Sølvsteen P and Schwartz B: Extrinsic allergic alveolitis caused by occupational inhalation of carmine. Eur J Respir Dis 1981; 62(suppl.113): 82-3 【追加文献 I 17】
- 6 7 Durham SR, Graneek BJ, Hawkins R and Newman Taylor AJ: The temporal relationship between increases in airway responsiveness to histamine and late asthmatic responses induced by occupational agents. J Allergy Clin Immunol 1987; 79(2): 398-406 【67】
- 6 8 Graneek BJ, Durham SR and Newman Taylor AJ: Late asthmatic reactions and changes in histamine responsiveness provoked by occupational agents. Bull Eur Physiopathol Respir 1988; 23: 577-81 【68】
- 6 9 Rodriguez A, de la Cuesta CG, Olaguibel JM, Tabar A and Santos F: Occupational asthma due to inhaled carminic acid dye: case report. Clin Exp Allergy 1990; 20 (suppl.1): 43 【追加文献 I 18】
- 7 0 Dietemann-Molard A, Braun JJ, Sohler B and Pauli G: Extrinsic allergic

- 
- alveolitis secondary to carmine. *Lancet* 1991; 338: 460 【64】
- 7 1 Quirce S, Cuevas M, Olaguibel JM and Tabar AI: Clinical and immunologic studies of carmine-exposed workers. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91(1-2): 219 【65】
- 7 2 Quirce S, Cuevas M, Olaguibel JM and Tabar AI: Occupational asthma and immunologic responses induced by inhaled carmine among employees at a factory making natural dyes. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93(1-1): 44-52 【66】
- 7 3 Tabar-Purroy AI, Alvarez-Puebla MJ, Acero-Sainz S, García-Figueroa BE, Echechipía-Madoz S, Olaguibel-Rivera JM et al.: Carmine (E-120)-induced occupational asthma revisited. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2): 415-9 【追加文献 I 19】
- 7 4 Acero S, Tabar AI, Alvarez MJ, Garcia BE, Olaguibel JM and Moneo I: Occupational asthma and food allergy due to carmine. *Allergy* 1998; 53: 897-901 【29】
- 7 5 Lizaso MT, Moneo I, García BE, Acero S, Quirce S and Tabar AI: Identification of allergens involved in occupational asthma due to carmine dye. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 549-52 【追加文献 I 20】
- 7 6 Ferrer Á, Marco FM, Andreu C and Sempere JM: Occupational asthma to carmine in a butcher, Analysis of the literature on allergy to carmine. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 243-50 【31】
- 7 7 National Research Council (ed.), 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, prepared for Food and Drug Administration, 1989, p.140. 【33】
- 7 8 Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (ed.), Dietary intake of food additives in the UK: Initial surveillance, Food Surveillance Paper No.35, HMSO, London, 1993: pp.40-7. 【38】
- 7 9 Commission of the European Communities (ed.), Report from the Commission on dietary food additive intake in the European Union, 2001; pp.1-26. 【39】
- 8 0 Food Standards Australia New Zealand (ed.), Survey of added colours in foods available in Australia, Study of concentrations in foods including dietary exposure assessment and risk characterisation, 2008: pp.1-43 and appendices pp.22-6, 116, 130 and 143. 【32】

- 
- 8 1 日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ（グループリーダー 藤井正美（元神戸学院大学薬学部））：生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定，その2 既存添加物品目の生産量統計：最終報告．四方田千佳子（分担研究者），厚生労働科学研究費補助金（食品の安全性高度化推進研究事業「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格の向上に関する調査研究（主任研究者 四方田千佳子）」）平成16年度分担研究報告書「わが国における食品添加物生産量統計とその国際比較」，2005年3月【追加文献 I 21】
- 8 2 日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ（グループリーダー 藤井正美（前神戸学院大学薬学部））：生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定，その2 既存添加物品目の生産量統計：最終報告．佐藤恭子（分担研究者），厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格、基準の向上に関する調査研究（主任研究者 佐藤恭子）」）平成19年度分担研究報告書「食品添加物の規格基準の向上と摂取量に関する調査研究」，2008年3月【追加文献 I 22】
- 8 3 Cochineal and carminic acid. In WHO (ed.), Food Additives Series 6, Toxicological evaluation of some food colours, enzymes, flavor enhancers, thickening agents, and certain food additives, prepared by the eighteenth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 4-13 June 1974, WHO, Geneva, 1975. 【7】
- 8 4 Cochineal and carminic acid. In WHO and FAO (ed.), Technical Report Series No.557, FAO Nutrition Meetings Report Series No.54, Evaluation of certain food additives, Eighteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 4-13 June 1974, WHO, Geneva, 1974; pp.17 and 33-4. 【3】
- 8 5 Cochineal, carmine, and carminic acid. In WHO (ed.), Technical Report Series 617, Evaluation of certain food additives, Twenty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 18-27 April 1977, WHO, Geneva, 1978; pp.18-9 and 37. 【4】
- 8 6 Carmines (formerly cochineal, carmine, and carminic acid). In WHO (ed.), Food Additives Series 16, Toxicological evaluation of certain food additives, prepared by the twenty-fifth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, 23 March – 1 April 1981, WHO, Geneva, 1981. 【8】  
参照：<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v16je01.htm>
- 8 7 Carmines (formerly cochineal, carmine, and carminic acid). In WHO (ed.), Technical Report Series 669, Evaluation of certain food additives, Twenty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food

- 
- Additives, Geneva, 23 March – 1 April 1981, WHO, Geneva, 1981; pp.19 and 41. 【5】
- <sup>8 8</sup> Carmines. In WHO (ed.), Technical Report Series 683, Evaluation of certain food additives and contaminants, Twenty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 19-28 April 1982, WHO, Geneva, 1982; pp.22 and 42-3. 【6】
- <sup>8 9</sup> Food allergies. In WHO (ed.), Technical Report Series 896, Evaluation of certain food additives and contaminants, Fifty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 1-10 June 1999, WHO, Geneva, 2000; pp.8-9 and 124-8. 【追加文献 I 23】
- <sup>9 0</sup> Cochineal extract and carmines. In WHO (ed.), Technical Report Series 901, Evaluation of certain food additives and contaminants, Fifty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 6-15 June 2000, WHO, Geneva, 2001; pp.10-2 and 92. 【2】
- <sup>9 1</sup> Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services: Listing of color additives exempt from certification, food, drug, and cosmetic labeling, cochineal extract and carmine declaration [docket No.1998P-0032, formerly docket No.1998P-0724]. Federal Register January 5, 2009; 74(2): 207-17 【54】
- <sup>9 2</sup> The Scientific Committee for Food: Report of the Scientific Committee for Food on colouring matters authorized for use in foodstuffs intended for human consumption (opinion expressed 7 July 1983). In Commission of the European Communities (ed.), Reports of the Scientific Committee for Food (fourteenth series), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1983; pp.47-52 and 58. 【37】