

分科会 審議品目（食品添加物関係）

・ポリビニルピロリドン	・・・・・・・・1-1 ~ 1-86
・アドバンテーム	・・・・・・・・2-1 ~ 2-72
・β-アポ-8'-カロテナール	・・・・・・・・3-1 ~ 3-65
・ヒマワリレシチン	・・・・・・・・4-1 ~ 4-34

各品目について

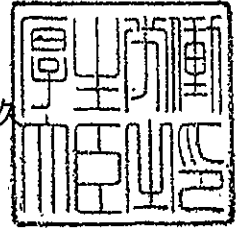
- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
 - ・ 評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）
- と2文書がございます。



厚生労働省発食安0619第2号
平成25年6月19日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. ポリビニルピロリドンの添加物としての指定の可否について
2. ポリビニルピロリドンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成25年8月29日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成25年6月19日付け厚生労働省発食安0619第2号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. ポリビニルピロリドンの添加物としての指定の可否について
2. ポリビニルピロリドンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

ポリビニルピロリドンの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたこと及び添加物部会における審議を踏まえ、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 品目名

ポリビニルピロリドン (別名 ポビドン)

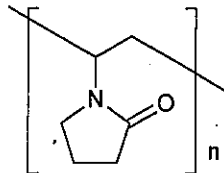
Polyvinylpyrrolidone

Poly[1-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethylene]

[CAS 番号 : 9003-39-8]

2. 構造式及び分子式

構造式 :



分子式

$(C_6H_9NO)_n$

3. 用途

安定剤、結合剤、分散剤等

4. 概要及び諸外国での使用状況

ポリビニルピロリドンは、欧米諸国等でビールや食酢の清澄剤、ビタミンやミネラル製品の安定剤、結合剤、分散剤等として使用されている食品添加物である。また、医薬品、化粧品等に使用されている。

CODEX 基準では、食品サプリメント (Food supplements) には GMP (Good Manufacturing Practice) の下での使用 (使用量の最大限度の記載はない。) が規定されているが、チューインガムに 10000mg/kg、食卓上用の甘味料に 3000mg/kg のほか、食酢等に使用量の最大限度が規定されている。

JECFAでは、1966年の第10回会合において評価が行われ、0～1mg/kg体重/日の条件

付きADIが設定されたが、1973年の第17回会合で取り下げられ、1981年の第25回会合で0～1mg/kg体重/日とされた。その後、1983年の第27回会合で0～25mg/kg体重/日の暫定ADIに改められた。さらに、1986年の第30回会合において、ADIは0～50mg/kg体重/日と設定された。

米国では、ビール、食酢、ワイン等の清澄剤、ビタミンやミネラル製品の安定剤、結合剤、分散剤等として使用されており、ビール等での使用では残存限量が規定されているが、それ以外はGMPの下で、必要量を食品に使用することが認められている。

欧州連合（EU）では、食品サプリメント（Food supplements）、食卓上用の甘味料（錠剤型）の被膜剤等として必要量を使用することが認められている。

我が国では、類似の食品添加物としては、ポリビニルポリピロリドンが平成7年に指定され、ろ過助剤の用途での使用が認められており、最終食品の完成前にこれ除去しなければならないとされている。また、ポリビニルポリピロリドンは日本薬局方に記載されており、錠剤の安定剤や結合剤等として使用されている。

5. 食品添加物としての有効性

ポリビニルポリピロリドンは1-ビニル-2-ピロリドンの直鎖高分子物質（ポリビニル化合物）であって、分子量、粘度が異なる複数の製品がある。一般の高分子化合物と異なり水、アルコール類、クロロホルムなどに溶けるが、アセトンに溶けにくく、エステル、エーテル、炭化水素にはほとんど溶けない。水に溶けると粘稠な液になるが、加工セルロース類と比べ粘性は極めて低い。種々の化学物質に対して結合性、錯体形成、懸濁安定性、皮膜形成性があり、共存する無機塩類、酸の影響を受けにくい。

このような特性から本品は、国内において医薬用錠剤の結合剤、被膜形成剤、分散剤、懸濁化剤として、化粧品分野でクリーム、スプレー等の剤型における結合剤、被膜剤等として使用されている。

なお、食品分野では欧米において、ビタミン・ミネラル錠剤の結合剤、合成甘味料錠剤の結合剤、ビタミン・ミネラル液体濃縮物の安定剤、液状甘味料製剤の結晶化防止剤、生鮮かんきつ果実の被膜剤としての使用が認められている。また、本品はビール、ワインなどのポリフェノール類と不溶性沈殿を形成することから、米国においてはビールの清澄剤、白ワイン、果実ジュース、食酢の色調安定剤としての使用も認められている。（ただし、この分野は現在、より効果的なポリビニルポリピロリドンで置き換えられているようである。）

食品等への使用試験

錠剤用結合剤

錠剤の成形法として湿式造粒-圧縮打錠法は広範に用いられているが、この方法では必要に応じて造粒工程で結合剤、賦形剤など、また打錠の工程では滑沢剤

などが原体成分に加えられる。このうち、結合剤としては、ポリビニルピロリドンのほか加工セルロース類、コーンスターチ、マルトデキストリン、ゼラチンなどが用いられる。

湿式造粒—圧縮打錠法では、造粒用混合液を打錠機に均一に流し込むため流動性が良いこと、硬い顆粒ができて摩損性が小さいこと、錠剤からの有効成分の溶出性が良く、溶出速度が早いことが重要であるが、ポリビニルピロリドンはこれらの要件を満たす結合剤である。

図1はリン酸カルシウムを有効成分に見立てた湿式造粒法錠剤において、ポリビニルピロリドン[Kollidon 30]と3種類の加工セルロース（濃度はいずれも3%）を結合剤として用いた錠剤の顆粒強度、摩損度を比べたものでポリビニルピロリドンが有用であることが示されている。

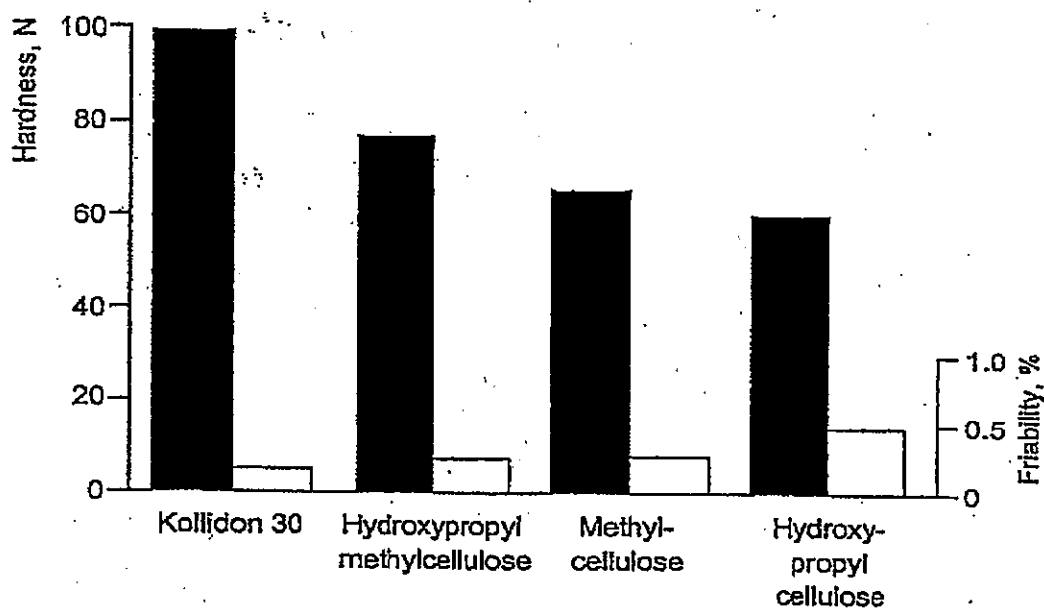


図1 リン酸カルシウムプラセボ錠の硬度と摩損度 3%結合剤添加（湿式造粒法）
Kollidon 30: 平均分子量 44,000 - 54,000（重量平均分子量、近年の光散乱法による測定、1975年以前の測定で40,000）、粘度 5.5 mPa·s

図2はアセトアミノフェン錠を、結合剤（濃度はいずれも4%）としてポリビニルピロリドン [Kollidon 90F]、ヒドロキシプロピルセルロース、若しくはゼラチンを用いて調製し、アセトアミノフェンの溶解性を調べたもので、ポリビニルピロリドンを用いて調製した錠剤では有効成分が早く溶出されることが示されている。

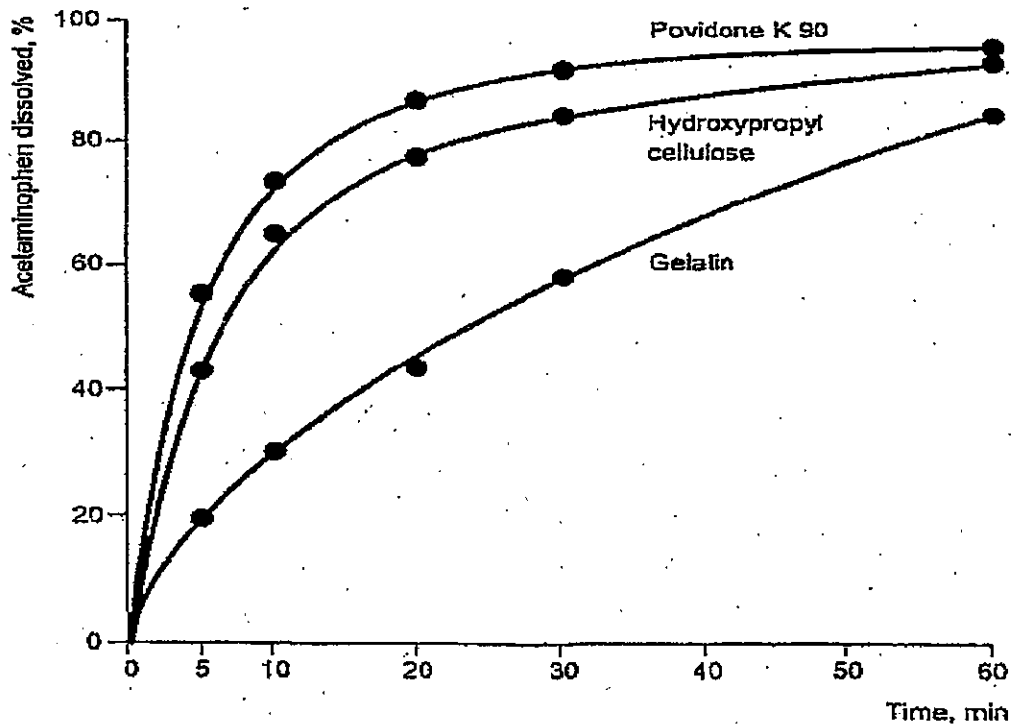


図2. アセトアミノフェン錠の溶出特性 4%結合剤添加

Kollidon 90F: 平均分子量 1,000,000 - 1,500,000 (重量平均分子量、近年の光散乱法による測定、1975年以前の測定で700,000)、粘度 300-700 mPa·s

ビタミンサプリメントへの利用

食品としてのビタミンC製剤の結合剤として重合度の異なる2種類のポリビニルピロリドン (PVP)、Kollidon 30 (製剤中濃度3%) 及び Kollidon90F (同左1%) の適用 (造粒工程における結合剤として。) が湿式造粒-圧縮打錠法により検討された。対照の結合剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC 3%) が用いられた。結合剤自身の吸湿性は、いずれの PVP 製品も HPMC より劣っていたが、打錠用製剤では、Kollidon90F は HPMC と同等であった。打錠後の錠剤 (滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを添加) について色調安定性、錠剤圧縮性、錠剤崩壊性、乾燥減量が加速試験 (40°C、相対湿度 75%、4週間) により検討された。その結果、Kollidon90F を用いた錠剤は、上記いずれの評価項目においても HPMC 錠剤と同等の成績が得られた。すなわち、Kollidon90F 使用の錠剤は結合剤濃度が1%と HPMC 錠剤 (3%) に比べて低い濃度で有効であることが示された。試験結果のうち、圧縮性のデータを図3に示す。

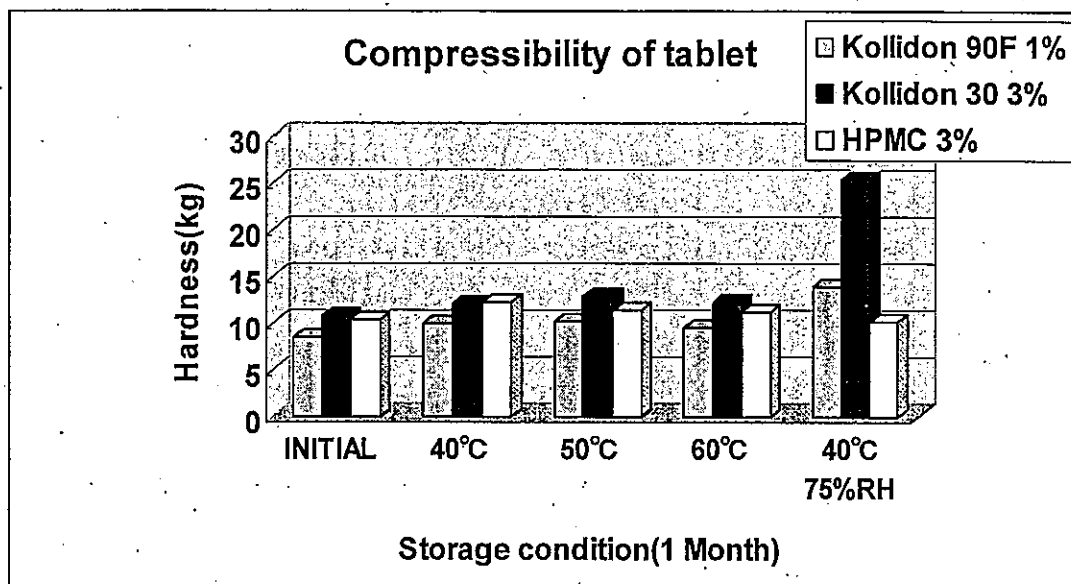


図3 単味錠の圧縮性

Kollidon 30、Kollidon90F：分子量は図1、図2を参照。

加速試験条件：40°C，4週間（気密容器）；50°C，4週間（気密容器）；60°C，4週間（気密容器）；40°C，75%RH，4週間

6. 食品安全委員会における評価状況

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成17年6月20日付け厚生労働省発食安第0620005号により食品安全委員会あて意見を求めたポリビニルピロリドンに係る食品健康影響評価については、平成18年10月13日、11月28日、12月19日、平成19年1月26日、平成24年10月25日、12月18日、平成25年1月22日、2月22日、3月27日及び4月25日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価の結果が平成25年7月30日付け府食第39号により通知された。

【食品健康影響評価（添加物評価書抜粋）】

V. 食品健康影響評価

1. 体内動態

PVP（ポリビニルピロリドン）の体内動態に係る知見を検討した結果、PVPを経口的に摂取した場合、消化管からはほとんど吸収されずに、そのまま糞便中に排泄されると考えた。なお、混在する1-ビニル-2-ピロリドンの低分子量ポリマー及びモノマーは一部消化管から吸収され、その一部が尿中に排泄されると考えた。安全性に懸念を生じさせるようなものはなかった。

2. 毒性

(1) PVP (ポリビニルピロリドン)

入手したヒトにおける知見から、PVP を含む医薬品等の経口摂取によるアレルギー発症事例が、まれではあるが認められることから、PVP のアレルギー誘発性を否定することはできず、また、認められた症例報告にはいずれも用量に関する記載がなく、アレルギー誘発性を示す用量を特定することは困難と考えた。また、PVP が感作性物質ではないという知見が認められたが、一部の症例報告においては PVP に特異的な IgE 抗体の産生が確認されており、メカニズムは不明ながら、特定のヒトに対しては感作性物質となり得るものと考えた。しかしながら、体内動態に係る知見において、経口摂取された PVP がほとんど吸収されないと考えられたこと、経口摂取による感作の成立を示唆する知見が認められないことから、PVP の経口摂取によるアレルギーの多くは、局所投与等で摂取されたポビドンヨード等による感作の獲得によるものと考えられる。また、PVP の経口摂取のみによる感作が成立する可能性は極めて低いと考えた。

また、本委員会としては、PVP の毒性に係る知見を検討した結果、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はないと判断した。

(2) NVP (1-ビニル-2-ピロリドン)

本委員会としては、NVP の安全性に係る知見を検討した結果、遺伝毒性及び急性毒性の懸念はないと判断した。また、反復投与毒性については、NOAEL をラット 3 か月間飲水投与試験成績における最高用量である 7.5mg/kg 体重/日、LOAEL をラット 3 か月間強制経口投与試験における肝ホモジネートの γ -GTP 増加、肝重量の増加に基づき 40 mg/kg 体重/日と判断した。添加物「ポリビニルピロリドン」の規格基準案において、NVP は 0.001%以下とされていることを考慮すると、添加物「ポリビニルピロリドン」としての NOAEL は 750 g/kg 体重/日、LOAEL は 4 kg/kg 体重/日となり、我が国において使用が認められた場合の添加物「ポリビニルピロリドン」の推定摂取量 (480 mg/人/日) と比較した結果、添加物「ポリビニルピロリドン」の摂取による NVP の暴露について、反復投与毒性の懸念はないものと判断した。

NVP の発がん性については、経口投与による試験は行われておらず、吸入暴露試験により上気道と肝臓に発がん性が認められたとの知見があるが、遺伝毒性が認められないことから、遺伝毒性メカニズムに基づくものではないと考えた。経口投与の場合でも同様に発がん性を示す可能性は否定できない

と考えられたが、発がん用量を特定することは困難であることから、添加物「ポリビニルピロリドン」に含まれる NVP の摂取量を考慮した発がん性を評価することは困難と判断した。

(3) ヒドラジン

本委員会としては、ヒドラジンの安全性に係る知見を検討した結果、ヒドラジンには発がん性及び遺伝毒性が認められることから、その発がん機序への遺伝毒性メカニズムの関与の可能性を否定できないと考え、NOAEL を評価することはできないと判断した。

本委員会において、米国及び欧州におけるヒドラジンの発がんリスクの定量評価結果(p 31～32)及びヒドラジンの含有量(過剰に見積もっても 500ppb)に基づき、添加物「ポリビニルピロリドン」を我が国の推定摂取量(480 mg/人/日)まで摂取した場合を想定してヒドラジンの経口暴露による過剰発がんリスクを検討した。米国による評価結果であるユニットリスク(経口傾斜係数) $3.0 \text{ (mg/kg 体重/日)}^{-1}$ に基づく計算では、発がんリスクは 1.5×10^{-5} (約 7 万分の 1) となった。欧州での評価の際に算出された BMDL_{10} (2.3 mg/kg 体重/日(ヒドラジンとして 0.57 mg/kg 体重/日))を出発点として直線外挿を行うことにより算出したユニットリスク(経口傾斜係数)は $0.18 \text{ (mg/kg 体重/日)}^{-1}$ となり、この値に基づく発がんリスクは 9.0×10^{-7} (約 110 万分の 1) となった。本委員会としては、米国及び欧州の評価手法について検討を行い、米国により算出されたユニットリスク(経口傾斜係数)は、その計算過程の検証が困難であること、欧州の BMD 法を用いた手法が最近の国際的な評価動向に沿っていると思われること等の理由から、欧州における評価手法を基にした計算結果を我が国における生涯リスクとして適切と判断した。この発がんリスクの値 (9.0×10^{-7} (約 110 万分の 1)) は、一般に遺伝毒性発がん物質の無視しうるレベルとされる 100 万分の 1 レベルを下回っており、そのリスクは極めて低いと考えられることから、添加物「ポリビニルピロリドン」に含まれるヒドラジンの摂取については、安全性に懸念がないと判断した。

3. 結論

以上より、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念が無いと考えられ、添加物「ポリビニルピロリドン」の ADI を特定する必要はないと判断した。ただし、まれではあるが、ポビドンヨード等の局所投与等により PVP に対する感作が成立することがあり、その感作を受けたヒトにおいては、アナフィラキシー症状の発生の危険性を否定できず、また、現在の知見ではその

閾値を特定することが困難である。添加物「ポリビニルピロリドン」の食品への使用にあたっては、リスク管理機関において適切な管理措置を行い、アレルギー発生の予防に努める必要がある。また、ヒドラジンについて、リスク管理機関としては、引き続き、技術的に可能なレベルで低減化を図るよう留意すべきである。

7. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

【一日摂取量の推計等（我が国における摂取量）（添加物評価書抜粋）】

3. 我が国における摂取量

評価要請者によれば、錠剤、カプセルであるサプリメントの常用者の一日の摂取状況が次のように想定され、PVP（ポリビニルピロリドン）の推定摂取量の算出が行われている。

一般的なサプリメント常用者の1日の摂取量を1日3種類の錠剤又はカプセル（各2錠）をそれぞれ朝夕2回摂取すると仮定する。錠剤成形に添加するPVPの割合を約4%とし、全てのサプリメントにPVPを結着剤として使用すると仮定して単純に換算すると、PVPの推定摂取量が最大となるのは素材が異なるサプリメント3種類をすべてカプセルで摂取した場合であり、その場合のPVPの一日摂取量は240 mg/人/日（ $500 \times 2 \times 3 \times 2 \times 0.04$ ）と推定される。

また、仮に素材が異なるサプリメント3種類を全てチュアブル錠で摂取した場合のPVPの一日摂取量は480 mg/人/日（ $1,000 \times 2 \times 3 \times 2 \times 0.04$ ）と推定される。（参照1、65）

本委員会としては、推計値が過小にならないよう留意し、添加物「ポリビニルピロリドン」の推計一日摂取量を480 mg/人/日（9.6 mg/kg 体重/日）と考えた。

8. 新規指定について

ポリビニルピロリドンを食品衛生法第10条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第11条第1項の規定に基づき、以下のとおり使用基準及び成分規格を定めることが適当である。

(1) 使用基準について

諸外国での使用状況等について：

CODEX 基準では、食品サプリメントにおいてGMPでの使用が規定されているが、複数の食品で使用量の最大限度を規定している。

米国では、ビール、食酢、ワイン等の清澄剤、ビタミンやミネラル製品の安定剤、

結合剤、分散剤等として使用が認められているが、被膜剤、清澄剤としての使用に比して、ビタミンやミネラル製品での使用が相当に多い。なお、清澄剤での使用に関しては、類似のポリビニルポリピロリドンがより効果的とされ、ポリビニルピロリドンはほとんど使用されていない。

欧州連合（EU）では、食品サプリメント（Food supplements）、食卓上用の甘味料（錠剤型）の被膜剤等として必要量を使用することが認められているが、健康食品での使用の方が相当に多い。また、使用量の最大限度は設定されていない。

食品安全委員会の食品健康影響評価について：

食品安全委員会において、我が国での使用基準として錠剤、カプセル等に限定した場合の推定摂取量まで摂取した場合の想定ではポリビニルピロリドンに含まれるヒドラジンの摂取については安全性に懸念がないと判断されている。

上記の事項を踏まえ、次のとおり使用基準を設定することが適当であると考えられる。

使用基準（案）

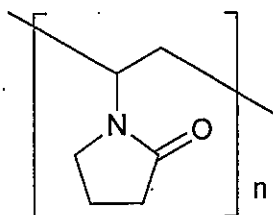
ポリビニルピロリドンは、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品以外の食品に使用してはならない。

(2) 成分規格について

成分規格を別紙1のとおり設定することが適当である。（設定根拠は別紙2、JECFA規格等との対比表は別紙3のとおり。）

1. 成分規格 (案)

ポリビニルピロリドン
Polyvinylpyrrolidone
ポビドン



$(C_6H_9NO)_n$

Poly[1-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethylene] [9003-39-8]

含 量 本品を無水物換算したものは、窒素 (N=14.01) 11.5~12.8%を含む。

性 状 本品は、白~微黄色の粉末である。

確認試験 本品を 105℃で6時間乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 液性 pH3.0~7.0 (1.0g, 水 20ml)

(2) 粘性 無水物換算して 1.00g に対応する量の本品を精密に量り、水を加えて溶かし、正確に 100ml とし、60 分間放置し、検液とする。検液及び水につき、25℃で粘度測定法第 1 法により試験を行い、次式により K 値を求めるとき、表示 K 値の 90~108% である。

$$K = \frac{1.5 \log v_{rel} - 1}{0.15 + 0.003c} + \frac{\sqrt{300c \log v_{rel} + (c + 1.5 \log v_{rel})^2}}{0.15c + 0.003c^2}$$

c : 検液 100ml 中の無水物換算した試料の量 (g)

v_{rel} : 水の動粘度に対する検液の動粘度比

(3) 鉛 Pb として 2.0 μ g/g 以下

本品 2.0g を量り、白金製、石英製若しくは磁製のるつぼ又は石英製のビーガーに入れる。硫酸を加えて試料全体を潤した後、ホットプレート上で、徐々に温度を上げながら、試料が炭化し、硫酸の白煙が発生しなくなるまで加熱する。これを電気炉に入れ、徐々に温度を上げて 500~600℃で灰化するまで強熱する。残留物に塩酸 (1→4) 10ml を入れ、水浴上で加熱して蒸発乾固する。その残留物に少量の硝酸 (1→100) を加え、加温して溶かし、冷後、更に硝酸 (1→100) を加えて正確に 10ml とし、検液とする。別に、鉛標準原液 1ml を正確に量り、水を加えて正確に 100ml とする。この液 4ml を正確に量り、硝酸 (1→100) を加えて正確に 10ml とし、比較液とする。検液及び比較液につき、鉛試験法第 1 法により試験を行う。

(4) アルデヒド アセトアルデヒドとして 500 μ g/g 以下

本品約 1g を精密に量り、ピロリン酸カリウム・塩酸緩衝液 (0.05mol

／L, pH9.0) に溶かし, 正確に 100ml とし, 密栓して, 60℃で 60 分間加温した後, 室温になるまで放冷し, 検液とする。別に, 新たに蒸留したアセトアルデヒド 0.100 g を量り, 4℃の水に溶かして正確に 100ml とする。この液を 4℃で約 20 時間放置し, その 1ml を正確に量り, ピロリン酸カリウム・塩酸緩衝液 (0.05mol/L, pH9.0) を加えて正確に 100ml とし, 標準液とする。検液, 標準液及び水 0.5ml ずつを別々のセルに入れ, ピロリン酸カリウム・塩酸緩衝液 (0.05mol/L, pH9.0) 2.5ml 及びβ-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド試液 0.2ml をそれぞれに正確に加えてかき混ぜた後, 密栓し, 22±2℃で 2~3 分間放置する。これらの液につき, 水を対照として波長 340nm におけるそれぞれの吸光度 A_{T1} , A_{S1} 及び A_{B1} を測定する。更に, それぞれの液にアルデヒドデヒドロゲナーゼ試液 0.05ml を加え, かき混ぜた後, 密栓して 22±2℃で 5 分間放置し, 同様に操作し, それぞれの吸光度 A_{T2} , A_{S2} 及び A_{B2} を測定し, 次式によりアルデヒドの量を求める。

アルデヒドの量 (µg/g)

$$= \frac{1000}{\text{無水物換算した試料の採取量 (g)}} \times \frac{(A_{T2} - A_{T1}) - (A_{B2} - A_{B1})}{(A_{S2} - A_{S1}) - (A_{B2} - A_{B1})}$$

- (5) 1-ビニル-2-ピロリドン 1-ビニル-2-ピロリドンとして 10µg/g 以下

本品約 0.25 g を精密に量り, メタノール (1→5) に溶かして正確に 10ml とし, 検液とする。別に, 1-ビニル-2-ピロリドン 0.050 g を正確に量り, メタノールを加えて溶かして正確に 100ml とする。この液 1ml を正確に量り, メタノールを加えて正確に 100ml とする。更に, この液 5ml を正確に量り, メタノール (1→5) を加えて正確に 100ml とし, 標準液とする。検液及び標準液をそれぞれ 50µl ずつ量り, 次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。検液及び標準液の 1-ビニル-2-ピロリドンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定し, 次式により 1-ビニル-2-ピロリドンの量を求める。

1-ビニル-2-ピロリドンの量 (µg/g)

$$= \frac{2.5}{\text{無水物換算した試料の採取量 (g)}} \times \frac{A_T}{A_S}$$

操作条件

検出器 紫外吸光光度計 (測定波長 254nm)

カラム充てん剤 5µm の液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シリカゲル

カラム管 内径約 4mm, 長さ約 25cm のステンレス管

ガードカラム カラム管と同一の内径で同一の充てん剤を充てんしたもの。

カラム温度 40℃付近の一定温度

移動相 水/メタノール混液 (4:1)

流量 1-ビニル-2-ピロリドンの保持時間が約 10 分になるように調整する。

カラムの選定 本品 0.010 g 及び酢酸ビニル 0.5 g をメタノール 100ml に溶かす。この液 1ml をとり、メタノール (1→5) を加えて 100ml とする。この液 50 μ l につき、上記の条件で操作するとき、1-ビニル-2-ピロリドン、酢酸ビニルの順に溶出し、その分離度が 2.0 以上のものを用いる。なお、上記の条件で標準液につき、試験を 6 回繰り返すとき、1-ビニル-2-ピロリドンのピーク面積の相対標準偏差は 2% 以下である。

ガードカラムの洗浄 試験後、移動相をガードカラムに上記の流量で約 30 分間、試験操作と逆の方向に流して洗浄する。

(6) ヒドラジン ヒドラジンとして 1 μ g/g 以下

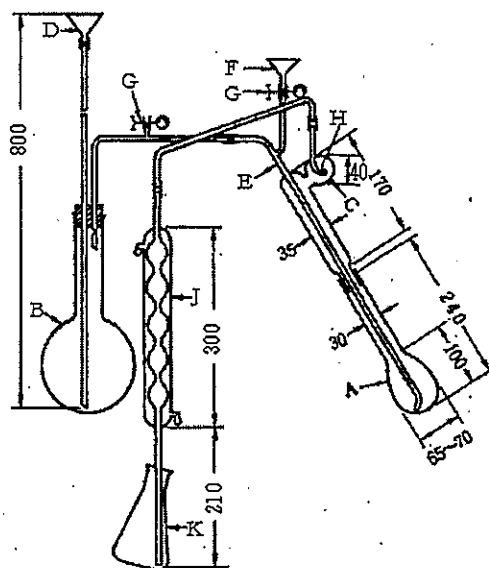
本品約 2.5 g を精密に量り、50ml の遠心管に入れ、水 25ml を加え、かき混ぜて溶かす。これにサリチルアルデヒドのメタノール溶液 (1→20) 500 μ l を加えてかき混ぜ、60 $^{\circ}$ C の水浴中で 15 分間加温する。冷後、トルエン 2.0ml を加え、密栓して 2 分間激しく振り混ぜ、遠心分離し、その上層を検液とする。別に、サリチルアルダジン 0.090 g を量り、トルエンに溶かし、正確に 100ml とし、この液 1ml を正確に量り、トルエンを加えて正確に 100ml とし、標準液とする。検液及び標準液 10 μ l を量り、メタノール溶液 (2→3) を展開溶媒として薄層クロマトグラフィーを行い、展開溶媒の先端が原線より約 15cm の高さに上昇したとき展開をやめ、風乾した後、暗所で紫外線 (波長 365nm) 下で観察するとき、標準液から得たスポットに対応する位置の検液から得たスポットの蛍光は標準液のそれよりも濃くない。ただし、薄層板には、担体として薄層クロマトグラフィー用ジメチルシリル化シリカゲル (蛍光剤入り) を 110 $^{\circ}$ C で 1 時間乾燥したものを使用する。

水分 5.0% 以下 (0.5 g, 直接滴定)

強熱残分 0.1% 以下 (1 g, 600 \pm 50 $^{\circ}$ C)

定量法 (1) 装置 総硬質ガラス製でその概略は次の図による。ただし、接続部は、すり合わせにしてもよい。装置に用いるゴムは、すべて水酸化ナトリウム溶液 (1→25) 中で 10~30 分間煮沸し、次に水中で 30~60 分間煮沸し、最後に水でよく洗ってから用いる。

- A : ケルダールフラスコ
- B : 水蒸気発生器 (硫酸 2~3 滴を加えた水を入れ、突沸を避けるために沸騰石を入れる。)
- C : しぶき止め
- D : 給水用漏斗
- E : 蒸気管
- F : アルカリ溶液注入用漏斗
- G : ピンチコック付きゴム管
- H : 小孔 (径は、管の内径にほぼ等しい。)
- J : 冷却器 (下端は、斜めに切っている。)
- K : 吸収用フラスコ



(単位:mm)

(2) 操作法 本品約 0.1 g を精密に量り、ケルダールフラスコ A に入れ、これに硫酸カリウム 33 g、硫酸銅 (II) 五水和物 1 g 及び酸化チタン (IV) 1 g の混合物の粉末 5 g を加え、A の首に付着した試料を少量の水で洗い込み、更に A の内壁に沿って硫酸 7 ml を加える。A を徐々に加熱し、液が黄緑色澄明となり、A の内壁に炭化物を認めなくなった後、更に 45 分間加熱を続ける。冷後、水 20 ml を注意しながら加えて冷却する。A を、あらかじめ水蒸気を通じて洗った蒸留装置に連結する。吸収用フラスコ K にはホウ酸溶液 (1→25) 30 ml 及びプロモクレゾールグリーン・メチルレッド混合試液 3 滴を入れ、適量の水を加え、冷却器 J の下端をこの液に浸す。漏斗 F から水酸化ナトリウム溶液 (2→5) 30 ml を加え、注意して水 10 ml で洗い込み、直ちにピンチコック付きゴム管 G のピンチコックを閉じ、水蒸気を通じて留液 80~100 ml を得るまで蒸留する。J の下端を液面から離し、少量の水で J の下端を洗い込み、0.025 mol/L 硫酸で滴定する。終点の判定は、液の緑色が微灰青色を経て微灰赤紫色に変わるときとする。別に空試験を行い補正する。

$$0.025 \text{ mol/L 硫酸 } 1 \text{ ml} = 0.7003 \text{ mg N}$$

2. 試薬・試液

アルデヒドデヒドロゲナーゼ 本品は、白色の粉末である。

酵素活性 本品は、1 mg 当たり 2 単位以上の酵素活性を有する。

酵素活性測定法

(i) 試料溶液

本品約 20 mg を精密に量り、水 1 ml に溶かし、氷冷したウシ血清アルブミン溶液 (1→100) を加えて正確に 200 ml とする。

(ii) 操作法

β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド 20.0 mg を量り、水に溶かして正確に 1 ml とする。この液 0.20 ml、ピラゾール溶液 (17→2500) 0.10 ml 及び試料溶液 0.10 ml をピロリン酸塩緩衝液 (pH 9.0) 2.50 ml に入れ、かき混ぜた後、密栓して $25 \pm 1^\circ \text{C}$ で 2 分間放置する。この液にアセトアルデヒド溶液 (3→1000) 0.01 ml を加えてかき混ぜた後、密栓し、紫外可視吸光度測定法により波長 340 nm における吸光度を 30 秒毎に測定し、時間と吸光度の関係が直線を示す部分より 1 分間当たりの吸光度の変化 (ΔA) を求め、次式により酵素活性を求める。その酵素活性の単位は、操作法の条件で試験するとき、1 分間にアセトアルデヒド 1 μmol を酸化させる酵素量を 1 単位とする。

$$2.91 \times \Delta A \times 200$$

$$\text{本品中の酵素活性の単位 (単位/mg)} = \frac{2.91 \times \Delta A \times 200}{6.3 \times \text{試料の採取量 (g)} \times 0.10 \times 1000}$$

アルデヒドデヒドロゲナーゼ試液 アルデヒドデヒドロゲナーゼ 70 単位に相

当する量を取り、水 10ml に溶かす。用時調製する。

ウシ血清アルブミン ウシ血清から得られたもので、アルブミン 95%以上を含む。

サリチルアルダジン $C_{14}H_{12}N_2O_2$

融点 213~219°C

純度試験 本品 0.09 g を量り、トルエンに溶かし、正確に 100ml とし、この液 1 ml を正確に量り、トルエンを加えて正確に 100ml とする。この液 10 μ l を量り、「ポリビニルピロリドン」の純度試験(6)を準用し、試験を行うとき、一つのスポット以外にスポットを認めない。

酸化チタン (IV) TiO_2 [K8703]

ジチオスレイトール $C_4H_{10}O_2S_2$ 本品は、結晶である。

融点 42~43°C

ジメチルシリル化シリカゲル、薄層クロマトグラフィー用 (蛍光剤入り) 薄層クロマトグラフィー用に製造したジメチルシリル化シリカゲルに蛍光剤を添加したものをを用いる。

β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド $C_{21}H_{27}N_7O_{14}P_2$ [β -NAD⁺, K9802]

β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド試液 β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド 0.04 g を水 10ml に溶かす。用時調製する。

薄層クロマトグラフィー用ジメチルシリル化シリカゲル (蛍光剤入り) ジメチルシリル化シリカゲル、薄層クロマトグラフィー用 (蛍光剤入り) を見よ。

1-ビニル-2-ピロリドン C_6H_9NO 本品は、澄明の液体である。

純度試験 本品 0.5 μ l につき、次の操作条件でガスクロマトグラフィーを行う。各々のピーク面積を測定し、面積百分率法により 1-ビニル-2-ピロリドンの量を求めるとき、99.0%以上である。ただし、検出感度は本品 0.5 μ l から得た 1-ビニル-2-ピロリドンのピーク高さがフルスケールの約 70%になるように調整する。

操作条件

検出器 水素炎イオン化検出器

カラム 内径 0.53mm、長さ 30m のケイ酸ガラス製の細管にガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコールを 1.0 μ m の厚さで被覆したもの。

カラム温度 80°C で 1 分間保持し、その後毎分 10°C で昇温し、190°C に到達後 20 分間保持する。

注入口温度 190°C

キャリアーガス ヘリウム

流量 1-ビニル-2-ピロリドンのピークが約 15 分後に現れるように調整する。

ピラゾール $C_3H_4N_2$ 本品は、白~微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

融点 67~71°C

ピロリン酸塩緩衝液 (pH9.0) ピロリン酸カリウム 3.3 g、ジチオスレイトール 15mg 及びエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム 2 水和物 40mg を量り、水を加えて溶かし、70ml とした後、クエン酸 1 水和物溶液 (21 \rightarrow 100) を加えて、pH9.0 に調整し、更に水を加えて、正確に 100ml とする。用時調製する。

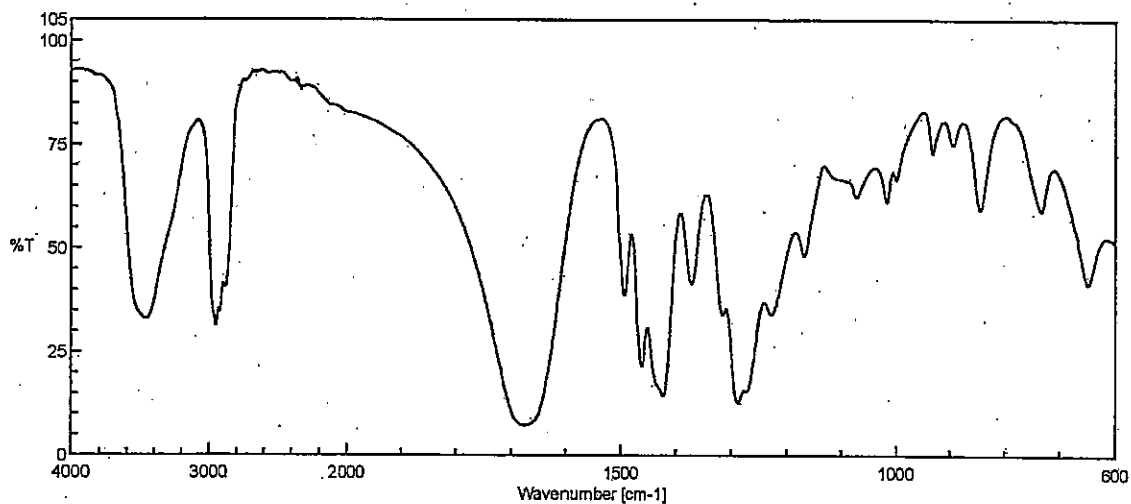
ピロリン酸カリウム $K_4O_7P_2$ 本品は、白色の結晶性の粉末で、水に極めて溶けやすい。

融点 $1109^{\circ}C$

ピロリン酸カリウム・塩酸緩衝液 (0.05mol/L, pH9.0) ピロリン酸カリウム 0.83g を水 40ml に溶かす。これに塩酸試液 (1mol/L) を加えて pH9.0 に調整し、水を加えて 50ml とする。使用前に温度を $22 \pm 2^{\circ}C$ にする。

3. 参照赤外吸収スペクトル

ポリビニルピロリドン



ポリビニルピロリドンの設定の根拠

ポリビニルピロリドンは、医薬品添加物（名称：ポビドン）であり、医薬品、化粧品等の分野で使用されている。医薬品添加物の規格との整合性も考慮すべきと思われることから、主に、第16改正日本薬局方（以下「JP」という）、JECFA規格（以下「JECFA」という。）、FCC規格（以下「FCC」という。）及びEUの食品添加物規格（以下「EU」という。）を参考に成分規格案を設定した。なお、米国薬局方（以下「USP」という）及び欧州薬局方（以下「EP」という）にも規格が定められており、現在、日米欧三薬局方（JP、USP及びEP）国際調和案（以下「調和案」という）が検討されていることから、これらも参考とした。

含量

JECFAでは12.2～13.0%（無水物換算）としているが、FCC、EU、JP、USP、EP及び調和案では11.5～12.8%（無水物（脱水物）換算）としていることから、本規格案では、FCC等に倣い、「無水物換算したものは、窒素(N=14.01)11.5～12.8%を含む」とした。

性状

JECFAでは「白～黄褐色の粉末」、FCCでは「白～黄褐色の粉末で水、エタノール及びクロロホルムに溶け、エーテルに溶けない。水溶液(1:20)はpH3～7」、EUでは「白又はほとんど白色の粉末」、JPでは「白色又はわずかに黄味を帯びた細かい粉末で、においがいいか、又はわずかに特異なにおいがある」、EPでは「白～微黄色で吸湿性の粉末又は片」としている。USP及び調和案には記載がない。色については、入手した流通品が白色であったことから、JP及びEUの規格に倣い、「白～微黄色の粉末」とした。一方、においについてはJECFA、FCC及びEUに記載のないことから、本規格案では設定しないこととした。

確認試験

JECFA、FCC、USP及びEPでは沈殿物の形成試験を設定しているが、沈殿物の形成試験には、有害試薬の二クロム酸カリウムが使用されている。一方、EU及び調和案は、溶解性及びpHのみを、JPでは赤外吸収スペクトル測定法及びpHを設定している。本規格案では、有害試薬を使用せず、特異性が高いと考えられることから、JPで採用している赤外吸収スペクトル測定法臭化カリウム錠剤法を設定した。また、食品添加物公定書の他の品目に倣い、pH（液性）は純度試験に規定することとした。

純度試験

(1) 液性

JECFA及びEUは確認試験に「pH3.0～7.0(5%水溶液)」を設定し、FCCは性状に「pH3.0～7.0(水溶液(1:20))」を設定している。JP、USP、EP及び調和案（確認試験）では同様の水溶液に対してK値が30以下のものはpH3.0～5.0、K値が30を超えるものについてはpH4.3～7.0としており、K値30以下のものと30を超えるものの規格値はオーバーラ

ップしている。そこで、本規格案では JECFA 等に倣い、「pH 3.0~7.0 (1g, 水 20ml)」とした。

(2) 粘性 (K 値)

JECFA は比粘度 (低分子量品 1.188~1.325, 高分子量品 3.225~5.662 (K 値として表した場合, 低分子量品は 26~35, 高分子量品は 80~100 に相当)) を規定し, FCC, JP, USP, EP 及び調和案では比粘度をもとにした K 値を規定しているが, EU はいずれも規定していない。本規格案では, 粘性は品質を確保するうえで必要な項目と考え, 設定することとした。規格値は, JP: 25~90 (表示 K 値の 90~108%), FCC: 低分子量品 27~32 及び高分子量品 81~97, USP 及び調和案: 10~120 (表示 K 値 15 以下の場合, 表示 K 値の 85.0~115.0%, 15 より大きい場合は表示 K 値の 90.0~108.0%) としているが, EP は表示 K 値が 15 以下の場合には表示 K 値の 85.0~115.0%, 15 より大きい場合は表示 K 値の 90.0~108.0% を許容している。

現在の JP は 25~90 であるが, いずれは調和案の規格値 (10~120) に改正されることから, 本規格案では, K 値を規定しないこととした。一方, JECFA の比粘度や FCC の K 値から, 食品添加物としては, K 値 25 以上のものが使用されると考えられることから, 表示 K 値が 15 以下の場合には設定不要と考え, 「表示 K 値の 90~108%」を設定することとした。

(3) 鉛

JECFA, FCC 及び EU では「2mg/kg 以下」, USP では「10ppm 以下」としている。JP 及び EP では鉛は設定せず, 重金属を設定し, 調和案では, いずれも規定していない。本規格案では食品添加物の国際整合性から JECFA, FCC 及び EU に倣い, 同水準の規格値を設定することとしたが, 他の添加物の規格値との整合性を考慮して, 小数第 1 位までを有効数字とし, 「Pb として 2.0µg/g 以下」とした。

(4) アルデヒド (アセトアルデヒドとして)

JECFA は「0.2% 以下」としているが, 他のすべての規格で「500ppm 以下 (0.05% 以下)」としている。すでに国内に流通している製品を考慮して, 本規格案では「500µg/g 以下」とし, 試験法は JP の方法を採用した。

(5) 1-ビニル-2-ピロリドン

JECFA では 1% 以下としているが, 他のすべての規格では 10ppm (0.001%) 以下としている。試験法について, JECFA では滴定法としているが, 他の規格は HPLC 法としている。また, FCC, USP 及び EP ではオクタデシルシリル化シリカゲルを充てんした分析カラムを用い, 移動相はアセトニトリル/水混液 (1:9), 測定波長は 235nm としている。JP では, いずれ調和案の条件を採用することになるが, 現在はオクチルシリル化シリカゲルを充てんした分析カラムを用い, 移動相はメタノール/水混液 (1:4), 測定波長は 254nm としていることから, 国内流通品を考慮して, 本規格案では「10µg/g 以下」とし, 試験法は JP の方法を採用した。

(6) ヒドラジン

すべての規格において 1mg/kg 以下とされていることから, 本規格案でもこれに倣った。

水分

すべての規格において 5%以下 (5.0%以下) とされていることから、本規格案でもこれに倣った。

強熱残分

JECFA 及び EU は灰分を規定し、強熱残分を規定していないが、FCC, JP, USP 及び EP では強熱残分として 0.1%以下としている。強熱条件として、JP では強熱温度を $600 \pm 50^{\circ}\text{C}$ と規定していることから、本規格案は「強熱残分 0.1%以下 (1g, $600 \pm 50^{\circ}\text{C}$)」とした。

JECFA, FCC 及び EU に設定され、本規格案では採用しなかった試験項目

分子量：JECFA, FCC 及び EU で設定されているが、規格値は異なり (JECFA では、低分子量品 約 40,000, 高分子量品 約 360,000, FCC では、低分子量品 $\sim 40,000$, 高分子量品 $\sim 360,000$, EU では 25,000 以上), 一方、局方では分子量を規定していないことから、本規格案では設定しないこととした。

ポリビニルピロリドン 対比表

	規格案	JECFA (2006)	FCC 8 (2012)	EU (2008)
定義				
CAS	9003-39-8	9003-39-8	9003-39-8	
分子量	設定しない	低分子量品 約 40000 高分子量品 約380000	低分子量品 ~40000 高分子量品 ~380000	25000以上
含量	窒素 11.5~12.8% 無水物換算	窒素 12.2~13.0% 無水物換算	窒素 11.5~12.8% 無水物換算	窒素 11.5~12.8% 無水物換算
性状	白~微黄色の粉末	白~黄褐色の粉末	白~黄褐色の粉末 1-ビニル-2-ピロリドンの鎖状ポリマー 水, エタノール, クロロホルムに溶け, エーテルには溶けない。	白又はほとんど白色の粉末
確認試験				
赤外吸収スペクトル	臭化カリウム錠剤法 試料(105°C, 6時間乾燥)のスペクトル と参照スペクトルとの比較	-	-	-
溶解性	設定しない	水, エタノール, クロロホルムに溶解 ジエチルエーテルに不溶	-	水, エタノールに溶解 ジエチルエーテルに不溶
二クロム酸カリウムによる沈殿反応	設定しない	黄色の沈殿を生ずる	橙~黄色の沈殿を生ずる	-
チオシアン酸アンモニウムと 硝酸コバルトによる反応	設定しない	淡青色の沈殿を生ずる	淡青色の沈殿を生ずる	-
塩化バリウムと リンモリブドタンクステン酸による反応	設定しない	白色の沈殿を生じ, 光に当てると 徐々に青色に変化する	-	-
ヨードによる呈色反応	設定しない	-	深い赤色を呈する	-
ジメチルアミノベンズアルデヒドと 硫酸の反応	設定しない	-	-	-
純度試験				
(1)液性	pH 3.0~7.0 (1g, 水20ml)	pH 3.0~7.0 (5%水溶液) (確認試験に記載)	pH 3~7 水溶液 (1:20) (性状に記載)	pH 3.0~7.0 (5%水溶液) (確認試験に記載)
(2)粘性(K値)	表示K値の90~108%である。 又は 表示のK値が15又はそれ以下のもの については表示K値の85.0~115.0%で あり, 15を超えるものについては表示K 値の90.0~108.0%ある。	-	低分子量品: 27~32 高分子量品: 81~97	-
(比粘度)	設定しない	規格値: 低分子量品1.188~1.325, 高分子量品3.225~5.662	-	-
(3)鉛	2µg/g 以下	2mg/kg 以下	2mg/kg 以下	2mg/kg 以下
(4)アルデヒド (アセトアルデヒドとして)	500µg/g以下 酵素-吸光度法	0.2%以下 滴定法(水酸化ナトリウム)	0.05%以下 酵素-吸光度法	500mg/kg以下 酵素-吸光度法
(5)1-ビニル-2-ピロリドン	1-ビニル-2-ピロリドン 10µg/g以下 HPLC(254nm) カラム:オクチルシリル化シリカゲル (4×250mm; 粒子径5µm) ガードカラム:カラムと同担体(4×25mm) カラム温度: 40°C付近一定 移動相:メタノール/水混液(1:4) 流速:1-ビニル-2-ピロリドンの保持時間が 10分になるように調整	Monomer Content 1%以下 滴定法(チオ硫酸ナトリウム)	Unsaturation (as Vinylpyrrolidone) 0.001%以下 HPLC(235nm) カラム: ODS(4×250mm; 5µm) ガードカラム: ODS(4×25mm) 移動相: CH ₃ CN/H ₂ O=1/9 流速: 1-ビニル-2-ピロリドンの保持時間が 10分になるように調整	Free-N-vinylpyrrolidone 10mg/kg以下
(6)ヒドラジン	1µg/g以下 TLC	1mg/kg以下 TLC	1mg/kg以下 TLC	1mg/kg以下 TLC
過酸化物	設定しない	-	-	-
2-ピロリドン	設定しない	-	-	-
ギ酸	設定しない	-	-	-
水分	5.0%以下 (0.5g, 直接滴定)	5%以下	5.0%以下	5.0%以下
強熱残分	0.1%以下 (1g, 600°C)	-	0.1%以下(2g)	-
灰分	設定しない	0.02%以下 (試料10g)	-	0.1%以下
定量法	0.1g (セミマイクロケルダール法)	1g 窒素定量法(ケルダール法)	100mg 窒素定量法 Method II (セミマイクロケルダール法)	-
保存法	設定しない	-	気密容器	-

ポリビニルピロリドン 医薬品添加物(参考情報)

	JP 16	USP 36	EP 7,2	国際調和案(薬局方)
定義	本品は1-ビニル-2-ピロリドンの直鎖重合体である。	ポビドンとは1-ビニル-2-ピロリドンの直鎖の重合ポリマー	-	ポビドンとは1-ビニル-2-ピロリドンの鎖状ポリマー
CAS	9003-39-8	9003-39-8	9003-39-8	9003-39-8
分子量	-	-	-	-
含量	窒素 11.5~12.8% 脱水物換算	窒素 11.5~12.8% 無水物換算	窒素 11.5~12.8% 無水物換算	窒素 11.5~12.8% 無水物換算
性状	白色又はわずかに黄味を帯びた細かい粉末で、においがいいか、又はわずかに特異なにおいがある 水、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、アセトンに溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない	-	白~微黄色で吸湿性の粉末又は片水、エタノール(95)及びメタノールによく溶け、アセトンにはわずかに溶ける	-
確認試験				
赤外吸収スペクトル	臭化カリウム錠剤法 試料(105℃, 6時間乾燥)のスペクトルと参照スペクトル又は標準品(乾燥)のスペクトルとの比較	-	臭化カリウム錠剤法 試料(105℃, 6時間乾燥)と標準品のスペクトルとの比較	-
溶解性	-	50mg/ml, 溶解する	本品0.5gに水10mlを加えて振とうするとき、溶解する	本品0.5gに水10mlを加えて振とうするとき、溶解する
二クロム酸カリウムによる沈殿反応	-	沈殿を生じる	沈殿を生じる	-
チオシアン酸アンモニウムと硝酸コバルトによる反応	-	淡青色の沈殿を生ずる	-	-
塩化バリウムとリンモリブドタンクステン酸による反応	-	-	-	-
ヨードによる呈色反応	-	赤色を呈する	赤色を呈する	-
ジメチルアミノベンズアルデヒドと硫酸の反応	-	-	ピンク色を呈する	-
純度試験				
(1)液性	K値が30以下のものは3.0~5.0 K値が30を超えるものは4.0~7.0 (1g, 水20ml)	K値が30以下のものは3.0~5.0 K値が30を超えるものは4.0~7.0 (50mg/ml)	K値が30以下のものは3.0~5.0 K値が30を超えるものは4.0~7.0 (1g, 水20.0ml)	K値(≤30): pH 3.0~5.0 K値(30<): pH 4.0~7.0 (1g, 水20ml) (確認試験に記載)
(2)粘性(K値)	25~90 表示K値の90~108%	10~120 表示K値15以下の場合、表示K値の85.0~115.0%、15より大きい場合は表示K値の90.0~108.0% (定義に記載)	表示K値15以下の場合、表示K値の85.0~115.0%、表示K値が15より大きい場合は表示K値の90.0~108.0%	10~120 表示K値15以下の場合、表示K値の85.0~115.0%、15より大きい場合は表示K値の90.0~108.0%
(3)鉛	-	Pb 10ppm 以下	-	-
(重金属)	鉛として10ppm以下	-	鉛として10ppm以下	-
(4)アルデヒド (アセトアルデヒドとして)	500ppm以下 酵素-吸光度法	0.05%以下 酵素-吸光度法	500ppm以下 酵素-吸光度法	500ppm以下 酵素-吸光度法
(5)1-ビニル-2-ピロリドン	1-ビニル-2-ピロリドン 10ppm以下 HPLC(254nm) カラム:オクタジリル化シリカゲル(4×250mm; 粒子径5µm) プレカラム:カラムと同担体(4×25mm) カラム温度:40℃付近一定 移動相:メタノール/水混液(1:4) 流速:1-ビニル-2-ピロリドンの保持時間が10分になるように調整	ビニルピロリドン 0.001%以下 HPLC(235nm) 1-ビニル-2-ピロリドン; HPLC法(235nm) カラム:ODS(4×250mm) カラム温度:40℃, 一定 プレカラム:ODS(4×25mm) 移動相:CH ₃ CN/H ₂ O=1/9	1-ビニルピロリジン-2-オン 10ppm以下 HPLC(235nm) Impurity A(1-ビニル-2-ピロリドン) HPLC法(235nm) カラム:ODS(4×250mm; 5µm) プレカラム:ODS(4×25mm) 移動相:CH ₃ CN/H ₂ O=1/9 流速:1-ビニル-2-ピロリドンの保持時間が10分になるように調整	1-ビニル-2-ピロリドン 10ppm以下 HPLC(235nm)
(6)ヒドラジン	1ppm以下 TLC	1ppm以下 TLC	1ppm以下 TLC	1ppm以下 TLC
過酸化水素	過酸化水素として400ppm以下 紫外可視吸光度測定法	過酸化水素として400ppm以下 紫外可視吸光度測定法	過酸化水素として400ppm以下 紫外可視吸光度測定法	過酸化水素として400ppm以下 紫外可視吸光度測定法
2-ピロリドン	-	3.0%以下 HPLC	3.0%以下 HPLC	3.0%以下 HPLC
ギ酸	-	0.5%以下 HPLC	0.5%以下 HPLC	0.5%以下 HPLC
水分	5.0%以下 (0.5g, 容量測定法, 直接滴定)	5.0%以下	5.0%以下 (0.500g)	5.0%以下 (0.5g)
強熱残分	0.1%以下 (1g)	0.1%以下	0.1%以下 (1g)	0.1%以下 (1g)
灰分	-	-	-	-
定量法	0.1g (セミマイクロゲル法)	0.1g (セミマイクロゲル法)	0.100g (セミマイクロゲル法)	0.1g (セミマイクロゲル法)
保存法	気密容器	気密容器	気密容器	-

(参考)

これまでの経緯

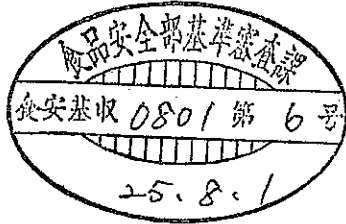
平成17年 6月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに 食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
平成17年 6月23日	第100回食品安全委員会 (依頼事項説明)
平成18年10月13日	第37回食品安全委員会添加物専門調査会
平成18年11月28日	第38回食品安全委員会添加物専門調査会
平成18年12月19日	第39回食品安全委員会添加物専門調査会
平成19年 1月26日	第40回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年10月25日	第111回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年12月18日	第113回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年 1月22日	第114回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年 2月22日	第115回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年 3月27日	第116回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年 4月25日	第117回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年 5月28日	食品安全委員会における国民からの意見募集 (~平成25年6月26日)
平成25年 6月19日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成25年 6月21日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成25年 7月30日	食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学名誉教授
井部 明広	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 病理部長
鎌田 洋一	岩手大学農学部共同獣医学科教授
北田 善三	畿央大学健康科学部健康栄養学科長・教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所教授

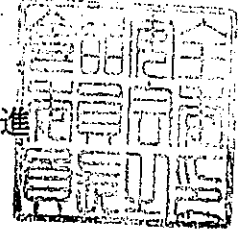
※部会長



府食第630号
平成25年7月30日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年6月20日付け厚生労働省発食安第0620005号をもって貴省から当委員会に意見を求められたポリビニルピロリドンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関する意見・情報が別添のとおり寄せられましたのでお伝えします。

記

ポリビニルピロリドンが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取許容量を特定する必要はない。

添加物評価書

ポリビニルピロリドン

2013年7月

食品安全委員会

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.....	4
○要約.....	6
I. 評価対象品目の概要.....	6
1. 用途.....	8
2. 主成分の名称.....	8
3. 分子式及び構造式.....	8
4. 分子量.....	8
5. 性状等.....	8
6. 評価要請の経緯.....	9
II. 安全性に係る知見の概要.....	10
1. 体内動態.....	10
(1) 吸収及び排泄.....	10
(2) 分布.....	11
(3) 代謝.....	12
(4) 排泄.....	12
2. 毒性.....	13
(1) ポリビニルピロリドン (PVP).....	13
① 遺伝毒性.....	13
② 急性毒性.....	14
③ 反復投与毒性.....	14
④ 発がん性.....	16
⑤ 生殖発生毒性.....	17
⑥ 一般薬理.....	18
⑦ アレルゲン性、ヒトにおける知見.....	18
(2) 1-ビニル-2-ピロリドン (NVP).....	21
① 遺伝毒性.....	21
② 急性毒性.....	22
③ 反復投与毒性.....	22
④ 発がん性.....	23
⑤ 生殖発生毒性.....	24
(3) ヒドラジン.....	24

① 遺伝毒性.....	24
② 急性毒性.....	25
③ 反復投与毒性／発がん性.....	25
④ 遺伝毒性・発がん性メカニズムの検討.....	27
⑤ 生殖発生毒性.....	29
⑥ ヒトにおける知見.....	30
⑦ ヒドラジンの毒性まとめ.....	31
III. 一日摂取量の推計等.....	31
1. 米国における摂取量.....	31
2. 欧州における摂取量.....	31
3. 我が国における摂取量.....	31
IV. 国際機関等における評価.....	32
1. JECFA における評価.....	32
2. 米国における評価.....	33
3. 欧州における評価.....	33
4. IARC における評価.....	34
5. IPCS における評価.....	34
6. 我が国における評価.....	34
V. 食品健康影響評価.....	35
別紙1：略称.....	38
別紙2：各種毒性試験成績.....	39
参照.....	48

<審議の経緯>

2005年 6月21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いて要請（厚生労働省発食安第0620005号）、関係書類の接受
2005年 6月23日	第100回食品安全委員会（要請事項説明）
2006年10月13日	第37回添加物専門調査会
2006年10月17日	補足資料の提出依頼
2006年11月28日	第38回添加物専門調査会
2006年12月 5日	補足資料の提出依頼
2006年12月19日	第39回添加物専門調査会
2007年 1月26日	第40回添加物専門調査会
2012年 5月31日	補足資料の接受
2012年10月25日	第111回添加物専門調査会
2012年12月18日	第113回添加物専門調査会
2013年 1月 7日	補足資料の提出依頼
2013年 1月21日	補足資料の接受
2013年 1月22日	第114回添加物専門調査会
2013年 2月22日	第115回添加物専門調査会
2013年 3月18日	補足資料の差し替え
2013年 3月27日	第116回添加物専門調査会
2013年 4月25日	第117回添加物専門調査会
2013年 5月27日	第475回食品安全委員会（報告）
2013年 5月28日から6月26日まで	国民からの御意見・情報の募集
2013年 7月23日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 7月29日	第483回食品安全委員会（報告）
2013年 7月30日	厚生労働大臣に通知

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭（委員長）
見上 彪（委員長代理）
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

(2009年6月30日まで)
見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

(2011年1月6日まで)
小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

(2012年6月30日まで)
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

(2012年7月1日から)
熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

<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)
福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
久保田 紀久枝
中島 恵美
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

(2009年9月30日まで)
福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
頭金 正博
中江 大
中島 恵美
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

<参考人>

広瀬 明彦

(2010年12月20日まで)
今井田 克己 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
梅村 隆志

(2011年9月30日まで)
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

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
山田 雅巳

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

(2012年6月30日まで)

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

(2012年9月30日まで)

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

(2012年10月1日から)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
高橋 智
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
森田 明美
山田 雅巳

(参考人)

手島 玲子
広瀬 明彦

要 約

カプセル、錠剤食品の製造用途として使用される添加物「ポリビニルピロリドン」(CAS 登録番号：9003-39-8) 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。

添加物「ポリビニルピロリドン」(以下「本添加物」という。)には、ポリビニルピロリドン(以下「PVP」という。)のほか、不純物としてPVPの残存モノマー(1-ビニル-2-ピロリドン(以下、「NVP」という。))及びヒドラジンが含まれている。

評価に用いた試験成績は、PVP、NVP及びヒドラジン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。

本委員会としては、PVPの体内動態に係る知見を検討した結果、PVPを経口的に摂取した場合、消化管からはほとんど吸収されずに、そのまま糞便中に排泄されると考えた。

入手したヒトにおける知見からは、PVPを含む医薬品等の経口摂取によるアレルギー発症事例がまれではあるが認められることから、PVPのアレルギー誘発性を否定することはできず、また、認められた症例報告にはいずれも用量に関する記載がなく、アレルギー誘発性を示す用量を特定することは困難と考えた。また、PVPが感作性物質ではないという知見が認められたが、一部の症例報告においてはPVPに特異的なIgE抗体の産生が確認されており、メカニズムは不明ながら、特定のヒトに対しては感作性物質となり得るものと考えた。しかしながら、体内動態に係る知見において、経口摂取されたPVPがほとんど吸収されないと考えられたこと、経口摂取による感作の成立を示唆する知見が認められないことから、PVPの経口摂取によるアレルギーの多くは、局所投与等で摂取されたポビドンヨード等による感作の獲得によるものと考えられる。また、PVPの経口摂取のみによる感作が成立する可能性は極めて低いと考えた。

また、本委員会としては、PVPの毒性に係る知見を検討した結果、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はないと判断した。

本委員会としては、NVPの安全性に係る知見、本添加物の規格基準案(NVPは0.001%以下)及び我が国において使用が認められた場合の本添加物の推定摂取量(480 mg/人/日)を検討した結果、遺伝毒性、急性毒性及び反復投与毒性の懸念はないと判断した。

NVPの発がん性については、経口投与による試験は行われておらず、吸入暴露試験から上気道と肝臓に発がん性が認められたとの知見があるが、遺伝毒性が認めら

れないことから、遺伝毒性メカニズムに基づくものではないと考えた。経口投与の場合でも同様に発がん性を示す可能性は否定できないと考えられたが、発がん用量を特定することは困難であることから、本添加物に含まれる NVP の摂取量を考慮した発がん性を評価することは困難であると判断した。

本委員会としては、ヒドラジンの安全性に係る知見を検討した結果、ヒドラジンには発がん性及び遺伝毒性が認められることから、その発がん機序への遺伝毒性メカニズムの関与の可能性を否定できないと考え、NOAEL を評価することはできないと判断した。

米国及び欧州におけるヒドラジンの発がんリスクの定量評価結果及びヒドラジンの含有量（過剰に見積もっても 500 ppb）に基づき、本添加物を我が国の推定摂取量（480 mg/人/日）摂取した場合の発がんリスクの値（ 9.0×10^{-7} （約 110 万分の 1））は、一般に遺伝毒性発がん物質の無視しうるレベルとされる 100 万分の 1 レベルを下回っており、そのリスクは極めて低いと考えられることから、本添加物に含まれるヒドラジンの摂取については、安全性に懸念がないと判断した。

以上より、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、本添加物の ADI を特定する必要はないと判断した。ただし、まれではあるが、ポビドンヨード等の局所投与等により PVP に対する感作が成立することがあり、その感作を受けたヒトにおいては、アナフィラキシー症状の発生の危険性を否定できず、また、現在の知見ではその閾値を特定することが困難であるため、本添加物の使用にあたっては、リスク管理機関において適切な管理措置を行い、アレルギー発生の予防に努める必要がある。また、ヒドラジンについては、リスク管理機関としては、引き続き、技術的に可能なレベルで低減化を図るよう留意すべきである。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

カプセル、錠剤食品の製造用途（参照1）

2. 主成分の名称

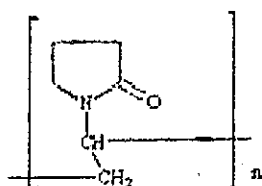
和名：ポリビニルピロリドン（別名 ポビドン）

英名：Polyvinylpyrrolidone (Povidone)

CAS 登録番号：9003-39-8（参照1）

3. 分子式及び構造式

$(C_6H_9NO)_n$



（参照1）

4. 分子量

約 40,000（低分子量品）、約 360,000（高分子量品）（参照1）

5. 性状等

評価要請者による添加物「ポリビニルピロリドン」の成分規格案では、定義として「本品は、1-ビニル-2-ピロリドンの重合体であり、平均分子量約 40,000 の低分子量品と、平均分子量約 360,000 の高分子量品がある。」、性状として、「本品は、白～淡褐色の粉末で、においがいいか又はわずかににおいがある。」とされている。また、純度試験の項目として、「残存モノマー 0.001%以下（1-ビニル-2-ピロリドンとして）」及び「ヒドラジン 1 mg/kg 以下」との規定がある。（参照1）

評価要請者によれば、ポリビニルピロリドン（以下「PVP⁽¹⁾」という。）は、白色の粉末で吸湿性が高く、水、アルコール類、酢酸エチル、クロロホルム及びピリジンに溶解するとされている。アセトンには溶けにくく、ベンゼン、四塩化炭素、炭化水素類にはほとんど溶けないとされている。（参照1）

評価要請者によれば、PVP の製造時に発生するヒドラジン濃度の実測値は平

¹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。

均で 100～200 ppb、95 パーセントイル値は 270～400 ppb 程度とされている。
(参照 2) 本委員会としては、添加物「ポリビニルピロリドン」に実際に含まれるヒドラジン濃度は、過剰に見積もっても 500 ppb と考えた。

6. 評価要請の経緯

評価要請者によれば、PVP は 1930 年代に開発され、我が国においては医薬品²、化粧品等の分野で使用されているとされている。(参照 1、3、4)

米国では、添加物「ポリビニルピロリドン」は、生鮮かんきつ果実の被膜剤としての使用、ビール、食酢等の清澄剤、ビタミン、ミネラル製品の安定剤、増粘剤、分散剤及び着色料製剤の希釈剤としての使用等が認められている。(参照 5、6、7)

欧州連合 (European Union : EU) では、添加物「ポリビニルピロリドン」は、錠剤等の形態をとる食品の被膜剤や甘味料の担体として必要量の使用が認められている。(参照 8)

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承事項に従い、①FAO/WHO : 合同食品添加物専門家会議 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : JECFA) で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安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いる。今般、厚生労働省において添加物「ポリビニルピロリドン」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、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。

7. 添加物指定の概要

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、添加物「ポリビニルピロリドン」について、「カプセル、錠剤食品の製造用途に限る」旨の使用基準を設定し、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としている。(参照 1、2)

² 医薬品としては、日本薬局方「ポビドン」として使用されている。日本薬局方「ポビドン」の規格には「1-ビニル-2-ピロリドン 0.001%以下」「ヒドラジン 1 mg/kg 以下」との規定がある。評価要請者によれば、本規定の設定は、日米欧による薬局方の国際調和によるものとされている。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収及び排泄

JECFA (1980) の報告においても引用されている Loehry ら (1970) の報告によれば、ウサギの小腸を用いて PVP (分子量 8,000~80,000) の透過性を測定する試験が実施されている。その結果、消化管腔から血漿への吸収方向及び血漿から消化管腔への排泄方向のいずれについても透過性は分子量に大きく依存したとされている。(参照 9、10)

JECFA (1980) の報告においても引用されている Haranaka (1971) の報告によれば、20 mL の 7%PVP (平均分子量 40,000) 溶液 (PVP 総量: 1,400 mg) をウサギの小腸に灌流して、門脈血中の PVP を測定する試験が実施されている。その結果、PVP は、10 分後をピークに投与量の 0.026% (370 µg) が小腸の粘膜を通して門脈血中に吸収されたとされている。Haranaka は、吸収された PVP は肝臓に蓄積されると推測している。(参照 9、11、12)

Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Shelanski (1953) は、ラット (5 匹) に 3.5% [¹⁴C]PVP (K-30) 溶液 (6~10 g/kg 体重) を経口投与する試験を実施している。その結果、投与後 5 日間で PVP の 99% が糞中に排泄されたが、そのほとんどは第 1 日目に認められたとされている。尿中には約 1%、呼気中には CO₂ として 0.25% が認められ、残屍中には 0.5% が存在したとされている。しかしながら、Robinson らは、多量の PVP 投与により下痢を生じ、その結果、糞の回収に信頼性を欠き、尿への汚染も考えられたこと、また、残屍中に存在した 0.5% についても、主要臓器 (肝、腎、肺、脾) には 0.001% 以下であり他は不明なこと、その他皮膚の汚染、消化管内残留など、放射能の収支研究としては多くの問題があると指摘している。(参照 1.2)

Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Digenis ら (1987) は、ラット (各群 5 匹) に [¹⁴C]PVP (0.9 mg/匹: 約 3~5 mg/kg 体重) を強制経口投与する試験を実施している。その結果、PVP は痕跡量程度しか吸収されず、糞中には投与後 12 時間までに投与量の 90.8% が、48 時間までに 98.4% が回収されたとされている。PVP 投与後 6 時間及び 48 時間後における主要臓器 (腎、胃、肝、肺、胸腺、脾) 中の放射活性はいずれもバックグラウンドのレベルであり、無処置対照群との間に有意差は認められなかったとされている。一方、尿中には 0.04% が排泄されたにすぎなかったとされている。さらに、1 匹のラットに [¹⁴C]PVP を強制経口投与し、麻酔下に頸動脈

にカニューレを挿入して、1時間毎に投与後6時間まで放射活性を測定する試験を実施している。その結果、投与後2時間で放射活性は最高値に達し、減衰の半減期は1.5時間であったとされている。体内に吸収されたPVPは低分子量であると考えられたので、透析膜を使用して $[^{14}\text{C}]$ PVPの分子量を推定したところ、4.0%が分子量3,500未満であったとされている。この低分子量物質の比率は、市販のPVP(K-30)よりはるかに少ないが、前述の動物実験で認められた血液及び尿中の ^{14}C 活性を説明するには十分であったとされている。また、種々の分子量物質を分別可能な透析膜を用いて調べた結果、 $[^{14}\text{C}]$ PVPの7.9%は分子量が12,000~14,000以下であることが明らかとなったとされている。なお、消化管から吸収され、尿中に排泄された物質は極微量であったため、吸収されたPVPの分子量分布を示すことはできなかったとされている。一方、McClanahanら(1984)は、ラットに $[^{14}\text{C}]$ 1-ビニル-2-ピロリドンを経脈内投与する試験を実施しており、その結果、その半減期はPVPと同様に1.5時間であったとされている。さらにDigenisら(1987)は、PVPには約1%の未反応モノマーが含まれており、これが吸収された放射活性に一部寄与していると推定している。(参照12)

Robinsonら(1990)のレビューにおける引用によれば、Siberら(1980)は、転移性大腸癌患者10例に $[^{14}\text{C}]$ PVP(分子量20,000~50,000)を空腹時に経口投与する試験を実施している。その結果、投与後4~5日で大便中に実質上100%が排泄されたとされている。投与された $[^{14}\text{C}]$ PVPのうちのいくらかは吸収され、胆汁を介して大便中に排泄された可能性が考えられるが、これを明らかにすることはできなかったとされている。尿中への $[^{14}\text{C}]$ PVP排泄量は投与量の0.013~0.04%(平均0.03%)であり、これは実際にPVPが吸収され、尿中に排泄された結果生じたと考えられるとされている。(参照12)

以上より、本委員会としては、PVPを経口摂取した場合、消化管からはほとんど吸収されずに、そのまま糞便中に排泄されると考えた。なお、混在する1-ビニル-2-ピロリドン(NVP)の低分子量ポリマー及びモノマーは一部消化管から吸収され、その一部が尿中に排泄されると考えた。

(2) 分布

経口投与によるPVPの吸収は極めて低いことから、PVPの体内分布に関する研究は静脈内又は腹腔内投与によって行われている。

JECFA(1980)の報告においても引用されているRavin(1952)らの報告によれば、分子量の異なるPVPをウサギ、ラット、イヌ及びヒトに静脈

内投与する試験が実施されており、その結果、PVP は細網内皮系に蓄積し、高分子量の分子はより長期間にわたって滞留し、平均分子量 40,000 以下の PVP は数日間で体内より消失したとされている。また、JECFA (1990) の報告では、同様に平均分子量 38,000 及び 40,000 の PVP が細網内皮系に蓄積されるという報告も認められたとされている。JECFA (1980) の報告においても引用されている Pratten & Lloyd (1979) の報告によれば、この PVP の細網内皮系への貯留は、PVP がマクロファージに取り込まれた結果であると考えられるとされている。また、Ravin ら (1952) によれば、種々の分子量の PVP は血液・脳及び胎盤関門を通過しないとされている。(参照 9、13、14)

国際癌研究機関 (International Agency for Research on Cancer : IARC) (1999) の報告によれば、末期がんの患者に PVP (平均分子量 40,000) を静脈内投与し剖検する試験が実施されており、その結果、腎臓、肺、肝臓、脾臓及びリンパ節に蓄積がみられたとされている。(参照 15)

Robinson ら (1990) のレビューによれば、PVP は血漿増量剤として使用され、大量の静脈内投与により、脾臓、リンパ節、骨髄、腎臓及び肝臓に蓄積されることが知られているとされている。その程度は全投与量及び分子量により異なり、同レビューにおける引用によれば、Kojima (1967) らは、分子量が 24,800 のものでは総用量が 70 g/人まではほとんど蓄積がみられず、分子量が 12,600 のものでは総用量が 500 g/人でごく微量の蓄積がみられたと報告している。(参照 16)

(3) 代謝

IARC (1999) の報告によれば、PVP を静脈内投与する試験が実施されており、その結果、ラット、ウサギ、イヌとも特筆すべき代謝物は認められなかったとされている。なお、分子量に比例した組織内への残留が認められたとされている。(参照 15)

(4) 排泄

IARC (1999) の報告によれば、末期がんの患者に PVP (平均分子量 40,000) を静脈内投与する試験が紹介されており、その結果、投与量の約 1/3 が投与後 6 時間で、他の 1/3 がそれに続く 18 時間で尿中に排泄されたとされている。なお、分子量 25,000 以下の PVP は腎臓を介して排泄されるとされている。(参照 15)

JECFA (1980) の報告における引用によれば、Wessel ら (1974) は、平

均分子量 40,000 の PVP の半減期は 12~72 時間と報告している。また、Gartner ら (1968) は、少なくとも分子量 25,000~40,000 位までの PVP は糸球体で除去されるが、尿細管周囲毛細血管ではより分子量の大きな PVP も通過すると報告している。(参照 9)

2. 毒性

PVP を被験物質とした試験成績は以下のとおりである。また、評価要請者による添加物「ポリビニルピロリドン」の規格基準案において、PVP の残存モノマー (1-ビニル-2-ピロリドン) やヒドラジンの濃度が規定されていることから、これらの試験成績についても以下のとおり整理した。

(1) ポリビニルピロリドン (PVP)

① 遺伝毒性

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

Zeiger ら (1987) の報告によれば、PVP についての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10,000 µg/plate) が実施されており、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。(参照 17)

(b) マウスリンフォーマ TK 試験、培養細胞を用いるトランスフォーメーション試験

Kessler ら (1980) の報告によれば、PVP についての L5178Y マウスリンパ腫細胞株を用いたマウスリンフォーマ TK 試験が実施されており、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。併せて Balb/c 3T3 細胞を用いてトランスフォーメーション試験が行われており陰性であったとされている。(参照 18)

b. 染色体異常を指標とする試験

(a) げっ歯類を用いる優性致死試験

JECFA (1980) の報告における引用によれば、BASF (1977) は、PVP (平均分子量 40,000 : 3,160 mg/kg 体重) を雄マウスに単回腹腔内投与する優性致死試験を実施しており、陰性であったとされている。(参照 9)

以上より、PVP は微生物を用いる復帰突然変異試験、培養細胞を用いるトランスフォーメーション試験のほか、げっ歯類を用いる優性致死試験においても陰性の結果であった。したがって、本委員会としては、生体にと

って特段問題となる遺伝毒性は認められないと判断した。

② 急性毒性

JECFA (1980) の報告における引用によれば、PVP を被験物質とした急性毒性に関する試験成績として表 1 のようなものがある。

表 1 急性毒性に関する試験成績概要

投与経路	被験物質	動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
経口	ポリビニ	ラット	40,000	9
	ルピロリ	ラット	100,000	9
	ドン	マウス	40,000	9
		ブタ	100,000	9

③ 反復投与毒性

JECFA (1980) の報告及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、BASF (1973) は、SD ラット (各群雌雄各 10 匹) に PVP (平均分子量 360,000 : 0、2.5、5% ; 0、1.25、2.5 g/kg 体重/日³⁾) を 28 日間混餌投与する試験を実施している。その結果、投与に起因した毒性や組織学的変化は認められなかったとされている。(参照 9、19、20)

JECFA (1980) の報告及び Robinson ら (1990) のレビューによれば、BASF (1977) は、ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に PVP (平均分子量 360,000 : 0、2.5、5、10% ; 0、0.625、1.25、2.5 g/kg 体重/日³⁾)、セルロース 10%) を 28 日間混餌投与する試験を実施している。その結果、10% 投与群の雌で脾比重量のわずかな増加が認められたが、その他投与に起因した毒性や組織学的変化は観察されなかったとされている。(参照 9、19、20)

Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Shelanski (1959) は、Wistar ラット (各群雌雄各 25 匹) に PVP (平均分子量 360,000 : 0、2、5、10% ; 0、1、2.5、5 g/kg 体重/日³⁾) を 90 日間混餌投与する試験を実施している。その結果、投与に起因した毒性や組織学的変化は認められなかったとされている。(参照 19、20)

³ JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定した。

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

Robinsonら(1990)のレビューにおける引用によれば、Shelanski(1956)は、ビーグル犬(各群雌雄各2匹)にPVP(平均分子量360,000:0、2、5、10%;0、0.5、1.25、2.5 g/kg体重/日⁽³⁾)を90日間混餌投与する試験を実施している。その結果、10%投与群で体重の有意な減少が認められたが、その他投与に起因した毒性や組織学的変化は観察されなかったとされている。(参照19、20)

Angervall & Berntsson (1961)の報告によれば、ラット(各群雄9匹)にPVP(平均分子量11,500:0、3%;0、1.5 g/kg体重/日⁽³⁾)を24週間飲水投与した試験では、体重は対照群と同様の推移を示し、肝臓の病理組織学的検査においてもPVPの蓄積は認められなかったとされている。(参照21)

Robinsonら(1990)のレビューにおける引用によれば、Shelanski(1958)及びWolven & Levenstein (1957)は、ビーグル犬(計32匹)にPVP(平均分子量37,900:5、5%以上;1.25、1.25 g/kg体重/日以上⁽³⁾)を1年間混餌投与する試験を実施している。その結果、毒性学的影響は認められなかったとされている。(参照19、20)

Robinsonら(1990)のレビューにおける引用によれば、Shelanski(1957)は、Wistarラット(各群雌雄各50匹)にPVP(平均分子量37,900:0、1、10%;0、0.5、5 g/kg体重/日⁽³⁾)を2年間混餌投与する試験を実施している。その結果、10%投与群で水様便が観察されたが、体重については、実験期間を通して、対照群と比較して90~110%の範囲内であったとされている。血液学的検査においても正常の範囲内で、同時期に実施した尿検査では15か月までは明らかな差は認められなかったが、18か月目では10%投与群でアルブミンが検出され、21か月目には対照群を含む全ての群でアルブミンが検出されたとされている。投与に起因したと考えられる肉眼的観察による異常及び病理組織学的変化は観察されなかったとされている。(参照19、20)

JECFA (1980)の報告及びRobinsonら(1990)のレビューにおける引用によれば、BASF (1978)は、SDラット(各群雌雄各50匹)にPVP(平均分子量30,000:0、5、10%;0、2.5、5 g/kg体重/日⁽³⁾、セルロース5%)を2年間混餌投与する試験を実施している。その結果、体重、摂餌量、臨床検査成績、臓器重量、肉眼的観察及び病理組織学的検査において投与に起因する影響は認められなかったとされている。(参照9、19、20)

Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、BASF (1980) は、SD ラット (対照群：雌雄各 125 匹、投与群：各群雌雄各 75 匹) に PVP (対照群：セルロース 5% ; 2.5 g/kg 体重/日⁽³⁾、投与群：1、2.5、5% ; 0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日⁽³⁾) を 104 週間混餌投与し、その後各群雌雄各 5 匹について 13 週間回復期間を設ける試験を実施している。その結果、生存動物では投与に起因した影響は一般状態、摂餌量、飲水量、糞便、体重増加、血液学的検査、眼科学的検査、聴覚検査、臓器重量及び病理組織学的検査において認められず、心臓、肝臓、腎臓及びリンパ節に PVP の蓄積は認められなかったとされている。(参照 19、20)

JECFA (1980) の報告及び Burnette (1962) のレビューにおける引用によれば、Princiotta ら (1954) は、ビーグル犬 (各群雌雄各 2 匹) に PVP (平均分子量 37,900) とセルロースの混合物 (0、10%PVP (2.5 g/kg 体重/日⁽³⁾)、5%PVP (1.25 g/kg 体重/日⁽³⁾) +5%セルロース、2%PVP (0.5 g/kg 体重/日⁽³⁾) +8%セルロース、10%セルロース) を 2 年間混餌投与する試験を実施している。その結果、リンパ節における細網内皮系細胞の腫大が PVP の用量相関的に観察されたとされている。Burnette は、本所見について、PVP の排泄に伴う一過性の変化であるとしている。体重、摂餌量、血液学的検査、肉眼的観察及び病理組織学的検査において異常は観察されず、毒性は認められなかったとされている。(参照 9、22)

PVP の反復投与毒性に係る試験成績は、いずれも原著による確認ができず、NOAEL を得ることができない。しかし、JECFA (1980) の報告及び Robinson ら (1990) のレビューによれば、引用しているいずれの試験成績においても安全性の懸念をもたらす記載は認められない。以上より、本委員会としては、PVP に反復投与毒性の懸念はないと判断した。

④ 発がん性

Robinson ら (1990) のレビューにおける上述の引用によれば、Shelanski (1957) は、Wistar ラット (各群雌雄各 50 匹) に PVP (平均分子量 37,900 : 0、1、10% ; 0、0.5、5 g/kg 体重/日⁽³⁾) を 2 年間混餌投与する試験を実施し、また、BASF (1980) は、SD ラット (対照群：雌雄各 125 匹、投与群：各群雌雄各 75 匹) に PVP (対照群：セルロース 5%、投与群：1、2.5、5% ; 0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日⁽³⁾) を 104 週間混餌投与する試験を実施している。その結果、いずれの試験においても発がん性を示す知見は得られなかったとされている。(参照 19、20)

JECFA (1980) の報告及び Robinson ら (1990) のレビューにおける

上述の引用によれば、BASF (1978) は、SD ラット (各群雌雄 50 匹) に PVP (平均分子量 30,000 : 0、5、10% ; 0、2.5、5 g/kg 体重/日⁽³⁾、セルロース 5%) を 2 年間混餌投与する試験を実施している。その結果、毒性所見は認められず、良性及び悪性腫瘍の発生率は対照群、投与群とも通常認められる範囲内であったとされている。(参照 9、19、20)

以上より、本委員会としては、PVP には発がん性の懸念は認められないと判断した。

⑤ 生殖発生毒性

JECFA (1980) の報告及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Zeller & Peh (1976a) は、SD ラット (各群雌 25 匹) に PVP (平均分子量 25,000 : 0、10% ; 0、5 g/kg 体重/日⁽³⁾) を妊娠 0~20 日に混餌投与し、妊娠 20 日に母動物を帝王切開する試験を実施している。その結果、PVP 投与群の妊娠ラットの体重増加がわずかに低下したが、胎児に投与に起因した影響は認められなかったとされている。(参照 9、19、20)

JECFA (1980) の報告及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Zeller & Peh (1976b) は、SD ラット (各群雌 30 匹) に PVP (平均分子量 360,000 : 0、10% : 0、5 g/kg 体重/日⁽³⁾) を妊娠 0~20 日の間混餌投与する試験を実施している。その結果、母動物では軽度な体重増加量の減少がみられたが、その他に投与に起因した影響は認められなかったとされている。(参照 9、19、20)

経口摂取による試験ではないので参考データであるが、Robinson ら (1990) のレビューにおける引用によれば、Hofman & Peh (1977) は、Chbb:HM ウサギ (各群雌 11~12 匹) に生理食塩水に溶解した PVP (平均分子量 10,000 : 0、50、250、1,250 mg/kg 体重) を妊娠 6~18 日の間、1 日 1 回静脈内投与し、妊娠 28 日に母動物を帝王切開する試験を実施している。その結果、50 及び 250 mg/kg 体重投与群では投与に起因した明らかな影響は認められなかったとされている。1,250 mg/kg 体重投与群では摂餌量の軽度な減少、12 匹中 8 匹で 2 回目の投与後にのみほぼ 3 分間の振せん、呼吸促進や痙攣が認められたとされている。吸収胚数には投与による影響は認められなかったとされている。また、胎児の体重、胎児長、胎盤重量、変異及び発育遅延の頻度にも投与の影響は認められなかったとされている。(参照 19、20)

なお、JECFA (1980) の報告及び Robinson ら (1990) のレビューにおいては、認められた反復投与毒性試験成績において、雌雄とも生殖器系には異常は観察されていないとされている。(参照 9、19)

PVP の生殖発生毒性に係る試験成績は、いずれも原著による確認ができなかったため、NOAEL を設定しなかった。JECFA (1980) の報告及び Robinson ら (1990) のレビューによれば、引用しているいずれの試験成績においても安全性の懸念をもたらす記載は認められない。以上より、本委員会としては、PVP に生殖発生毒性の懸念はないと判断した。

⑥ 一般薬理

PVP の一般薬理作用について、経口投与による報告は認められなかった。ラットへの腹腔内投与について以下の報告がある。

Allen ら (1961) の報告によれば、雌ネフローゼラットにその血漿容積が十分に増加する用量の PVP を腹腔内投与する試験が実施されている。その結果、血漿中脂質濃度の有意な低下が認められたとされている。投与期間中の血漿トリグリセリド濃度の低下は、総コレステロール及びリン脂質濃度の低下よりも大きかったとされている。正常ラットに PVP を投与したところ、総コレステロールとリン脂質の低下が認められたが、その程度はネフローゼラットよりも小さかったとされている。血漿中脂質濃度の低下は、PVP の血漿濃度に比例していたとされている。ラットにおけるネフローゼ状態の判定は、血漿アルブミン濃度や蛋白尿では有意な変化が認められず、脂質の変化によって適切に説明されたとされている。なお、PVP がリポタンパクリパーゼを遊離するか又は遊離脂肪酸の受容体を活性化することによって、血漿脂質の低下を促進する事実は示されていないとされている。以上から、Allen らは、この脂質低下作用は PVP の浸透圧が関係している可能性を考察している。(参照 23)

⑦ アレルゲン性、ヒトにおける知見

PVP を含有する医薬品等の使用によるアナフィラキシーの発症について、表 2、3 のとおり症例報告があり、プリックテストなどによって PVP が原因物質であると示唆されている。いずれの症例報告においても PVP の摂取量に関する情報は認められなかった。

表2 PVPのアレルゲン性に関する症例報告（経口摂取によるもの）

症例	摂取経路	使用した医薬品	所見	参照
32歳男性	経口	アセトアミノフェン配合錠剤	アナフィラキシー	Ronnau ら (2000) (参照24)
6歳男性	経口	市販鎮痛薬等	アナフィラキシー	板澤ら(2005)(参照25)
9歳男性	経口	フルベンダゾール剤	アナフィラキシー	Pedrosa ら (2005) (参照26)
62歳女性	経口	アルファカルシドール錠	アナフィラキシー	山本ら(2006)(参照27)
9歳男性	経口	アセトアミノフェン製剤	アナフィラキシー	Bergendorff ら (2007) (参照28)

表3 PVPのアレルゲン性に関する症例報告（経口摂取以外によるもの）

症例	摂取経路	使用した医薬品	所見	参照
37歳男性	関節内	塩酸メピバカイン、酢酸パラメタゾン	アナフィラキシー	Garijo ら(1996) (参照29)
19歳女性	局所投与 (抜歯処置部塗布)	ポピドンヨード	アナフィラキシー	鄭ら(2003)(参照30)
4歳男児	局所投与 (病変部塗布)	ポピドンヨード	アナフィラキシー	奥窪ら(2004)(参照31)
6歳男性	手指外傷の消毒	ポピドンヨード	アナフィラキシー	板澤ら(2005)(再掲)(参照25)
9歳男性	塗布	ポピドンヨード	アナフィラキシー	Pedrosa ら (2005) (再掲)(参照26)
58歳男性	局所投与 (病変部塗布)	ポピドンヨード	接触性小水疱性皮膚炎	Sowa ら(2006) (参照32)
9歳男性	局所投与 (病変部塗布)	ポピドンヨード	アナフィラキシー	Yoshida ら (2008) (参照33)
53歳女性	局所投与 (病変部塗布)	ポピドンヨード	接触性小水疱性皮膚炎	Velázquez ら (2009) (参照34)
57歳女性	局所投与 (外科手術の術野消毒)	ポピドンヨード	暴露24時間後の急性尿閉、外陰部浮腫	Rahimi & Lazarou (2010) (参照35)
77歳男性	透析	透析膜	アナフィラキシー	Marques ら (2011) (参照36)

Ronnau ら (2000) の報告によれば、アセトアミノフェン配合錠剤を経口摂取し、10 分後にアナフィラキシー症状を呈した症例 1 例 (32 歳男性) が報告されている。Ronnau らは、スクラッチテストの結果に基づき、PVP が原因物質であることを示唆するとともに、発症時の男性の体内に PVP に特異的な IgE 抗体が産生されており、IgE 抗体に誘導された免疫反応がアナフィラキシーの原因であった可能性を示唆している。(参照 2 4)

Pedrosa ら (2005) の報告によれば、フルベンダゾール剤を経口摂取し、5 分後にアナフィラキシー症状を呈した症例 1 例 (9 歳男性) が報告されている。Pedrosa らは、プリックテストの結果に基づき、PVP が原因物質であることを示唆するとともに、以前塗布したポビドンヨードによる PVP への感作が原因である可能性を示唆している。(参照 2 6)

Garijo ら (1996) の報告によれば、塩酸メピバカイン、酢酸パラメタゾンを関節内投与し、20 分後にアナフィラキシー症状を呈した 1 例 (37 歳女性) が報告されている。その後、PVP を経口摂取した際はアレルギー症状は認められなかったとされている。Garijo らは、誘発試験の結果に基づき、PVP が原因物質であることを示唆するとともに、経口摂取によるアレルギー症状が認められなかったのは、PVP の消化管吸収が少ないことによるものと考察している。(参照 2 9)

Yoshida ら (2008) の報告によれば、伝染性膿痂疹の病変部にポビドンヨードを塗布された後、間もなくアナフィラキシー症状を呈した 1 例 (9 歳男性) が報告されている。本症例については、初めてアナフィラキシー症状を発症するまでは、PVP を含む製品の経皮及び経口摂取によりアナフィラキシー症状を呈したことはなかったとされている。Yoshida らは、自家血清の存在下でのヒスタミン遊離試験の結果に基づき、PVP が原因物質であることを示唆するとともに、自家血清の非存在下のヒスタミン遊離試験及びプリックテストの結果が陰性であったことに基づき、本症例においてアナフィラキシー症状を呈する条件は、皮膚や血管に損傷がある部位への PVP の接触であったと考察している。(参照 3 3)

Robinson ら (1990) のレビューによれば、PVP は、膝窩リンパ節の増殖試験 (popliteal lymph node assay) では陽性反応を示さないことから感作性物質ではなく、また、T 細胞非依存性の B 細胞活性化反応を起こすことが認められているとされている。(参照 3 7)

以上より、本委員会としては、PVPを含む医薬品等の経口摂取によるアレルギー発症事例が、まれではあるが認められることから、PVPのアレルギー誘発性を否定することはできないと判断した。認められた症例報告にはいずれも用量に関する記載がなく、アレルギー誘発性を示す用量を特定することは困難と考えた。また、PVPが感作性物質ではないという知見が認められたが、一部の症例報告においてはPVPに特異的なIgE抗体の産生が確認されていることに鑑みると、メカニズムは不明ながら、特定のヒトに対しては感作性物質となり得るものと考えた。体内動態に係る知見において、経口摂取されたPVPがほとんど吸収されないと考えられたこと、PVPの単独経口投与において感作の成立を示唆する知見が認められないことを鑑みると、PVPの経口摂取によるアレルギーの多くは、局所投与等で摂取されたポビドンヨード等による感作の獲得によるものと考えられる。また、PVPの経口摂取のみによる感作が成立する可能性は極めて低いと考えた。

(2) 1-ビニル-2-ピロリドン (NVP)

① 遺伝毒性

EU Risk Assessment Report (2003) でも引用されている Knaapら (1985)、Simmon & Baden (1980) の報告によれば、NVPについてのサルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験が3件実施されており、いずれも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。(参照38、39、40)

欧州食品科学委員会 (Scientific Committee on Food:SCF) (2001、2002)、EU Risk Assessment Report (2003) によれば、NVPについてのヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、L5178Yを用いたマウスリンフォーマTK試験及びラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験が実施されており、いずれも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。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験は不十分な試験報告ではあるが、ヒトリンパ球で姉妹染色分体交換頻度のわずかな増加が認められたとされている。(参照40、41、42)

SCF (2001、2002)、EU Risk Assessment Report (2003) によれば、NVPについて、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験及びマウスを用いた小核試験が実施されており、ともに陰性であったとされている。(参照40、41、42)

本委員会としては、以上のことから総合的に判断し、NVPには生体にと

って特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

② 急性毒性

EU Risk Assessment Report (2003) における引用によれば、Schwach; Hofer (1978) は、マウス (各群雌雄各 10 匹) に NVP 溶液 (420、630、940、1,400 mg/kg 体重) を単回強制経口投与する試験を実施しており、その結果、LD₅₀ 値は 940 mg/kg 体重であり、Huntingdon Research Centre (1978) は、ラット (各群雌雄各 2 匹) に NVP 溶液 (0、834、1,314、2,085 mg/kg 体重) を単回強制経口投与する試験を実施しており、その結果、LD₅₀ 値は 834~1,314 mg/kg 体重であったとされている。(参照 40)

③ 反復投与毒性

EU Risk Assessment Report (2003) でも引用されている Klimisch ら (1997a) の報告によれば、Wistar ラット (各群雌雄各 10 匹) に NVP (0、5、12、30、75 ppm ; 0、0.5、1.2、3.0、7.5 mg/kg 体重/日) を 3 か月間飲水投与する試験が実施されている。その結果、体重、一般状態、尿検査及び血液学的検査において明らかな変化は認められなかったが、血液生化学的検査では 75 ppm 投与群で総タンパク及びグロブリン、さらに雌ではアルブミンの減少が認められたとされている。しかし、臓器重量及び病理組織学的検査において明らかな変化は観察されなかったとされている。また、同報告において、Wistar ラット (各群雌雄各 5 匹) に NVP 水溶液 (0、40、60、100 mg/kg 体重/日) を週に 5 日、3 か月間強制経口投与する試験が実施されている。その結果、100 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量のわずかな減少が認められたが、飲水量は用量相関的に増加が認められたとされている。体重、一般状態及び尿検査において投与による明らかな変化は認められなかったとされている。血液学的検査において 60 mg/kg 体重/日以上投与群で血小板数の増加、肝ホモジネートでは 40 mg/kg 体重/日以上投与群で γ -GTP 増加が認められたとされている。剖検及び病理組織学的検査において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 60 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝重量の増加、100 mg/kg 体重/日投与群で肝臓に変異細胞巣が認められたとされている (参照 40、43)。本委員会としては、3 か月間飲水投与試験における NOAEL を本試験の最高用量である 7.5 mg/kg 体重/日と判断した。また、3 か月間強制経口投与試験における肝ホモジネートの γ -GTP 増加、肝重量の増加に係る LOAEL を 40 mg/kg 体重/日と判断した。

本委員会としては、NVP の NOAEL を Klimisch ら (1997a) の報告によるラット 3 か月間飲水投与試験成績における最高用量である 7.5 mg/kg

体重/日、LOAELを同報告によるラット3か月間強制経口投与試験における肝ホモジネートの γ -GTP増加、肝重量の増加に基づき40 mg/kg 体重/日と判断した。

④ 発がん性

NVPの発がん性について、経口投与による試験成績は認められなかった。なお、参考データとして、経口投与以外の試験について以下のような報告がある。

SCF (2001、2002)、IARC (1999)、EU Risk Assessment Report (2003)の報告でも引用されている、Klimischら(1997b)の報告によれば、SDラット(各群雌雄各100匹)にNVP(0、22、45、90 mg/m³: 0、5、10、20 ppm)を24か月間(1日6時間、週に5日)吸入暴露させる試験が実施されている。その結果、上気道で鼻腔に腺腫が用量に相関して認められ、10 ppm以上投与群の雄及び20 ppm投与群の雌で腺癌が認められたとされている。20 ppm投与群で喉頭に扁平上皮癌がわずかに認められたとされている。これらの腫瘍は炎症に伴う壊死と再生が繰り返される結果として増加した細胞増殖状態が持続したことによる非遺伝毒性メカニズムによることが指摘されている。また、各群(0、5、10及び20 ppm)の雄で1.4、10.0、8.3及び28.3%、雌で1.4、5.0、10.0及び43.3%の肝細胞癌が認められたとされている。NVP暴露群での発がんメカニズムに関してはNVPの肝毒性による肝細胞再生の持続した刺激による可能性が考えられるとしているが、基本的なメカニズムに関しては未解明であると指摘されている。SCFは、本試験におけるNOELの判断はできないものとしている(参照15、40、41、42、44)。本委員会としては、NVPには吸入暴露において上気道と肝臓に発がん性が認められており、経口投与においても発がん性を示す可能性は否定できないと考えた。その機序については、上気道においては強い炎症が生じており、Klimischらが主張する非遺伝毒性メカニズムによる発がん機序を是認した。一方、肝臓における発がんメカニズムについては、肝臓における障害が非常に軽微であったことから、上気道における発がんメカニズムと異なる可能性が考えられたが、本物質が生体にとって問題となる遺伝毒性はないことから、その詳細は不明ながら遺伝毒性メカニズムの関与の可能性はないものと考えた。本委員会としては、本試験は吸入暴露によるものであるため、本試験成績によって添加物「ポリビニルピロリドン」に含まれるNVPの発がん用量を特定することはできず、NVPの摂取量を考慮した発がん性を評価することは困難と判断した。

⑤ 生殖発生毒性

NVP の生殖発生毒性について、経口投与による試験成績は見当たらない。参考データとして、経口投与以外の試験について以下のような報告がある。

SCF (2001)、EU Risk Assessment Report (2003) によれば、Wistar ラット (各群雌 25 匹) に NVP (0、1、5、20 ppm) を妊娠 6~19 日の間 1 日 6 時間吸入暴露させた後、妊娠 20 日に母動物を帝王切開する試験が実施されている。その結果、母動物では死亡は認められなかったが、5 及び 20 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたとされている。妊娠子宮重量、着床前及び着床後胚死亡率及び生存胎児数においても群間に差は認められなかったとされている。しかし、20 ppm 投与群で胎児体重の減少、上後頭骨及び舌骨骨化遅延、波状肋骨に発現頻度の上昇が認められたが、各群で胎児奇形の発現率の上昇は認められなかったとされている。以上より、本試験における NOAEL は母動物で 1 ppm、胎児で 5 ppm とされている (参照 40、42)。本委員会としては、本試験は吸入暴露によるものであるため、本試験成績に基づく NVP の添加物としての摂取に係る発生毒性の評価は困難と判断した。また、吸入暴露においても、胎児に対して選択的に重篤な影響を及ぼす結果は得られていない。

その他、反復経口投与試験において、雌雄とも生殖器系の病理組織学的検査では異常は観察されておらず、NVP による生殖毒性を示唆する知見は認められていない。

(3) ヒドラジン

① 遺伝毒性

Wright & Tikkanen (1980) の報告によれば、硫酸ヒドラジンについての細菌 (*Escherichia coli* WP2、WP2 *uvrA*、CM871 *uvrA*、*recA*、*lexA*) を用いた 2 件の復帰突然変異試験 (spot tests : 最高用量 2.0 μmol 、liquid-incubation tests : 最高用量 1.0 $\mu\text{mol/mL}$) が実施されており、2 件とも陽性であったとされている。復帰変異体の数について、spot test においては *E. coli* WP2 は、WP2 *uvrA* 及び CM871 *uvrA*、*recA*、*lexA* より少なかったが、liquid-incubation tests においては *E. coli* WP2 と WP2 *uvrA* で違いは認められず、CM871 *uvrA*、*recA*、*LexA* が若干少なかったとされている。Wright & Tikkanen は、ヒドラジンの遺伝毒性は誤りがち修復に非依存的であり、ヒドラジン又はヒドラジンの代謝物に起因する塩基修飾による誤対合が生じていることは間違いないとしている。(参照 45)

Noda ら (1986) の報告によれば、ヒドラジン (最高用量 11.4 $\mu\text{mol/mL}$)

及びメチラポン（最高用量 14.0 $\mu\text{mol/mL}$ ）についての細菌（*E. coli* WP2 *uvrA*）を用いた復帰突然変異試験が実施されている。その結果、代謝活性化系の有無にかかわらずヒドラジン単独添加群で陽性であったが、ヒドラジンとメチラポンの同時添加群でメチラポンの用量依存的に復帰変異体が減少したとされている。Noda らは、本試験で認められた遺伝毒性の促進及び細胞毒性は、ヒドラジンの酸化中間体であるジイミド体とフリーラジカル体の生成と関連が深いとしている。（参照 4 6）

EHC（1987）によれば、国際化学物質安全性計画（International Programme on Chemical Safety : IPCS）は、ヒドラジンについて種々の細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いた *in vitro* 試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果が得られていることから、ヒドラジンの遺伝毒性は陽性と判断している。（参照 4 7）

Parodi ら（1981）の報告によれば、2～3 箇月齢の Swiss albino マウスにヒドラジンの LD₅₀ 値（156 mg/kg）の 1/2 量を 2 回又は 1/3 量を連続した 5 日間投与する試験が実施されている。その結果、肝臓と肺の DNA 損傷について陽性の結果が得られたとされている。（参照 4 8）

以上より、本委員会としては、ヒドラジンについては複数の *in vitro* 及び *in vivo* の試験成績で陽性の結果が認められており、遺伝毒性を否定できないものと判断した。

② 急性毒性

EHC（1987）における引用によれば、ヒドラジンの単回投与による LD₅₀ 値は、マウス（経口、静脈内、腹腔内投与）で 57～82 mg/kg 体重、ラット（経口、静脈内、腹腔内投与）で 55～64 mg/kg 体重、モルモット（経口）で 26 mg/kg 体重、ウサギ（経口）で 35 mg/kg 体重であったと報告されている。（参照 4 7）

③ 反復投与毒性／発がん性

米国環境保護庁（US Environmental Protection Agency : EPA）（1986）、欧州食品安全機関（European Food Safety Authority : EFSA）（2010）の報告でも引用されている Biancifiori（1970）の報告によれば、8 週齢の CBA/Cb/Aw マウス（各群雌雄各 24～30 匹）に硫酸ヒドラジン（0、0.14、0.28、0.56、1.13 mg/動物/日）を週に 6 日間、25 週間強制経口投与する試験が行われている。その結果、肝細胞癌の発生率（表 4）の増加が認められたとされている（参照 4 9）。EPA は、硫酸ヒドラジンの投与量につ

いて、ヒトに換算するとそれぞれ0、0.044、0.103、0.222、0.403 mg/kg 体重/日であるとしている。一方、EFSAは、マウスのkg体重ごとの投与量に換算するとそれぞれ0、4.8、9.4、18.9、38.6 mg/kg 体重/日であるとしている。(参照50、51)

表4 Bianciferi (1970) によるマウス発がん性試験での腫瘍発生率

腫瘍 性別 の種類	投与量				
	0 (対 照群)	0.14 mg/ 動 物/日	0.28 mg/ 動 物/日	0.56 mg/ 動 物/日	1.13 mg/ 動 物/日
肝細胞癌 雄	3/30	1/26	7/25	12/25	15/25
肝細胞癌 雌	1/29	0/25	2/25	16/24	15/24

IARC (1999) の報告でも引用されている Steinhoff ら (1990) の報告によれば、NMRI マウス (各群雌雄各 50 匹) にヒドラジン水和物 (0、2、10、50 ppm) を 2 年間飲水投与する試験が実施されている。その結果、50 ppm 投与群で著しい体重増加抑制や生存率の低下等、明らかな毒性影響が認められたとされている。10 ppm 投与群では中等度に体重増加抑制がみられたとされている。飲水量の用量相関的な低下が認められたが、この度合いは雄より雌の方が大きかったとされている。腫瘍発生率の増加は認められなかったとされている。(参照52、53)

IARC (1999) の報告でも引用されている Bosan ら (1987) の報告によれば、シリアンハムスター (各群 31~34 匹) に硫酸ヒドラジン (0、170、340、510 ppm ; ヒドラジン 0、4.6、8.3、10.3 mg/kg 体重/日) を 2 年間飲水投与する試験が実施されている。その結果、肝細胞癌が 340 ppm 投与群で 34 匹中 4 例 (12%)、510 ppm 投与群で 34 匹中 11 例 (32%) 認められたとされている。(参照52、54)

IARC (1999) の報告でも引用されている Steinhoff & Mohr (1988) の報告によれば、Wistar ラット (各群雌雄各 50 匹) にヒドラジン水和物 (0、2、10、50 ppm) を一生涯 (24 か月間) 飲水投与し、自然死するまで観察する試験が実施されている。その結果、50 ppm 投与群において生存期間に明らかな影響は認められていないが、著しい体重増加抑制が認められ、雌雄あわせて 11.5% に肝細胞性腫瘍が観察され、投与による発生増加が認められたとされている。(参照52、55)

IARC (1999) の報告によれば、Latendresse ら (1995) は、F344 ラット (各群雌雄各 100 匹) にヒドラジン (0、75、750 ppm) を 1 日 1 時間、週 1 日、10 週間吸入暴露させる試験を実施しており、その結果、暴露終了

24～30 か月後、750 ppm 投与群で腺腫性ポリープ（雄 99 匹中 4 匹に、雌で 95 匹中 6 匹）、鼻腔の扁平上皮癌（雄 1 匹）及び扁平上皮過形成（雄 4 匹、雌 1 匹）が認められたとされている。（参照 5 2）

EHC (1987) によれば、IPCS は、様々な系統を用いたマウス発がん性試験において肺腺腫あるいは肺癌、肝腫瘍、肝癌の発生が増加したこと、ラットについても肺腫瘍及び肺癌の発生が増加したことから、ヒドラジンは実験動物において発がん性が認められると判断している。（参照 4 7）

④ 遺伝毒性・発がん性メカニズムの検討

Becker ら (1981) の報告によれば、F344 ラット（各群雄 2 匹）にヒドラジン（0、30、42.4、60、84.9 mg/kg 体重）と [methyl-³H]-methionine を強制経口投与し、5 時間後にと殺する試験が実施されている。その結果、各投与群の肝臓 DNA 中に 7-メチルグアニンが用量依存的に認められ、*O*⁶-メチルグアニンは最高用量投与群のみで認められたとされている。（参照 5 6）

上述の Becker ら (1981) の報告によれば、SD ラット（各群雄 2 匹）にヒドラジン（0、45、60、75、90 mg/kg 体重）を強制経口投与し、24 時間後にと殺する試験が実施されている。その結果、各投与群の肝臓 DNA 中に 7-メチルグアニンと *O*⁶-メチルグアニンが用量依存的に認められたとされている。（参照 5 6）

上述の Becker ら (1981) の報告によれば、F344 ラット（各群雄 2 匹）にヒドラジン（90 mg/kg 体重）を強制経口投与し 0、0.25、0.5、1、6、12、24、48、72、96 時間後にと殺する試験が実施されている。その結果、肝臓 DNA 中の 7-メチルグアニンはいずれの時点においても認められ、*O*⁶-メチルグアニンは投与初期から認められたが 72 時間以降消失したとされている。（参照 5 6）

IARC (1999) でも引用されている上述の Bosan ら (1987) の報告によれば、シリアンハムスターに 170、340、510 mg/L の濃度の硫酸ヒドラジンを 2 年間飲水投与した試験において、試験開始後 6、12、18、24 か月後の肝臓、腎臓、肺における DNA グアニンのメチル化の程度が検索されている。その結果、全ての投与群で投与開始 6 か月後に 7-メチルグアニンと *O*⁶-メチルグアニンが認められたとされている。その後、投与開始 12 か月後を除いた全投与期間に全ての投与群で二つのメチル化グアニンが認められたとされている。（参照 5 2、5 4）

Leakakos & Shank (1994) の報告によれば、新生児 SD ラット (各群 3 匹) にヒドラジン (0, 1.5, 3, 6, 12, 25, 50 mg/kg 体重) を皮下投与、[methyl-³H]-methionine を静脈内投与する試験が実施されている。その結果、7-メチルグアニンは、25 mg/kg 体重投与以上の群の肝臓 DNA 中で認められたが、O⁶-メチルグアニンはいずれの投与群でも認められなかったとされている。肝臓 DNA のサザンブロット解析から 4, 25 mg/kg 体重以上の投与群で MspI 制限酵素認識部位の消失あるいは認識阻害が認められたとされている。Leakakos & Shank は、ヒドラジンによる遺伝子障害はランダムな部位に起きるものではない可能性が示唆されたとしている。(参照 57)

FitzGerald & Shank (1996) の報告によれば、シリアンハムスター (各群雄 25~43 匹) に硫酸ヒドラジン (0, 170, 340, 510 mg/L : ヒドラジンとして 0, 4.2, 6.7, 9.8 mg/kg 体重/日) を 6~21 か月間飲水投与し、投与開始 6, 12, 14, 16, 18, 20, 21 か月後にと殺する試験が実施されている。また、と殺前に [methyl-¹⁴C]thymidine と [Methyl-³H]-methionine が腹腔内投与されている。その結果、肝臓の DNA 中に、投与開始 6 か月後に 7-メチルグアニン及び O⁶-メチルグアニンが全ての投与群で認められたとされている。その後、6.7 mg/kg 体重以上の群では、全投与期間で二つのメチル化グアニンが観察されたとされている。また、投与開始 21 か月後における 540 mg/kg 体重投与群の肝臓 DNA における [methyl-¹⁴C]thymidine の取込量に対する [Methyl-³H]methionine の取込量の減少が認められたとされている。FitzGerald & Shank らは、この影響について、シトシンのメチル化阻害が生じている結果であるとしている。FitzGerald & Shank は、本結果はヒドラジン肝発がん過程における DNA メチル化付加体の形成を示す継続的な研究成果の一部であると述べている。(参照 58)

本委員会としては、ヒドラジンの肝発がん過程に DNA メチル化付加体の関与の可能性を示す種々の実験結果を是認し、ヒドラジンの発がん機序に遺伝毒性メカニズムが関与している可能性が高いと判断した。

遺伝毒性のメカニズムに関しては、上述の Noda ら (1986) の報告によれば、*in vitro* の試験成績ではヒドラジンから生成するラジカル等の作用に依存することが示唆され、IARC (1999) の報告における引用 (Lambert & Shank (1988)) によれば、*in vivo* の試験成績では、メチル化付加体の形成が多く観察されることから、内在性のホルムアルデヒドとヒドラジンが反応してホルムアルデヒドヒドラゾンができ、それがすみやかに代謝さ

れてできるジアゾメタンが関与するメカニズムが示唆されている。しかしながら現時点では、特にホルムアルデヒドとヒドラジンとの結合が生体内でどの程度生じるのかという情報が不足しており、本委員会としては、遺伝毒性メカニズムの詳細を特定することは出来ないと判断した。(参照 4 6、5 2)

⑤ 生殖発生毒性

化学物質毒性試験報告 (2003) によれば、SD ラット (各群雌雄各 12 匹) にヒドラジン-水和物 (0、2、6、18 mg/kg 体重/日) を雄に交配前 14 日から計 48 日間、雌に交配前 14 日から交配、妊娠中を通じて分娩後 3 日までの計 40~52 日間強制経口投与する簡易生殖毒性試験が実施されている。その結果、18 mg/kg 体重/日投与群の雄で死亡 (2 例)、体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められたとされている。6 mg/kg 体重/日以上投与群で流産、18 mg/kg 体重/日投与群の雌で流産が認められたとされている。18 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓及び腎臓、6 mg/kg 体重/日の雌で腎臓及び脾臓重量の高値が認められたとされている。6 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 18 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の淡色及び脂肪化並びに脾臓の色素沈着 (中程度) がみられたとされている。また、18 mg/kg 体重/日投与群の雄では 1 例に心臓の肥大 (細胞浸潤及び心筋肥大) が認められ、死亡動物に観察された心臓の変化を考慮すると、被験物質の心臓に対する影響が示唆されたとされている。生殖発生毒性については、交尾能及び受胎能に投与の影響は認められなかったが、18 mg/kg 体重/日投与群では児の喰殺等により分娩生児は得られなかったとされている。6 mg/kg 体重/日投与群では生後 4 日の児生存率の低下が認められたとされている (参照 5 9)。以上のことから、本委員会としては、本試験における NOAEL を、親動物の一般毒性で 2 mg/kg 体重/日、生殖発生毒性で 2 mg/kg 体重/日と判断した。

EHC (1987) によれば、ラット (対照群 : 雌雄各 20 匹、投与群 : 各群雌雄各 10 匹) にヒドラジン (0、0.002、0.018、0.82 ppm : 0、0.00016、0.0014、0.016 mg/kg 体重/日) を 6 か月間飲水投与し、この間に交配を行う試験が実施されている。その結果、0.82 ppm 投与群で対照群に比べ生存胎児数が少なく、着床前及び着床後胚死亡が多く観察されたが、0.002 ppm 投与群では投与の影響は認められなかったとされている。また、各濃度の被験物質を投与した動物から得られた 293 匹の胎児において発生異常は認められなかったとされている。0.018、0.82 ppm 投与群で精上皮の変性が観察されたとされている。(参照 4 7)

EHC (1987) によれば、ハムスター (各群雌 24 匹) にヒドラジン水和物 (0、170 mg/kg 体重) を妊娠 12 日に経口投与する試験が実施されており、その結果、口蓋裂の発現は観察されなかったとされている。(参照 47)

⑥ ヒトにおける知見

前述の Biancifiori (1970) の報告によれば、ヒドラジンは、結核治療薬イソニアジドの代謝物であるとされている。(参照 49)

Iguchi ら (1977) の報告によれば、健常人男性 (1 例) にイソニアジド (100 mg) 水溶液を経口投与する試験が実施されている。その結果、投与 8 時間後までの尿中にイソニアジドのアセチル体が 46.053 mg (投与したイソニアジドの 35%) ヒドラジンが 0.147 mg (投与したイソニアジドの 0.6%)、モノアセチルヒドラジンが 0.300 mg (投与したイソニアジドの 0.6%)、ジアセチルヒドラジンが 1.433 mg (投与したイソニアジドの 3.4%) 認められたとされている。(参照 60)

Stott ら (1976) の報告によれば、イソニアジドを投与された結核患者 (3,842 例) について平均 19 年間の追跡調査が実施されている。その結果、77 例が癌により死亡したとされている。癌による死亡の相対危険度は、一般人口集団と比較した場合、イソニアジド投与群で 0.8 (1950~1952 年投与開始群) 及び 1.4 (1953~1957 年投与開始群)、イソニアジド非投与群で 0.5 (1950~1952 年投与開始群) 及び 1.8 (1953~1957 年投与開始群) だったとされている。結核化学療法開始からの時間経過による死亡の相対危険度の推移は、一般人口集団と比較した場合、イソニアジド投与群で 2.1 (4 年後)、1.3 (8 年後)、0.9 (12 年後)、1.2 (16 年後)、1.4 (20 年後)、イソニアジド非投与群で 1.9 (4 年後)、0.7 (8 年後)、0.7 (12 年後)、0.5 (16 年後)、0.5 (20 年後) となったとされている。投与量毎の癌による死亡の相対危険度は、一般人口集団と比較した場合、イソニアジドの総投与量が 50 g 以下の群で 1.5、50~99 g の群で 1.5、100~199 g の群で 1.0、200 g 以上の群で 1.3、一日摂取量が 250 mg 以下の群で 1.3、250 mg 以上の群で 1.2 であったとされている。Stott らは、約 20 年の調査によれば、イソニアジドの投与によってがんの発生率に変化は認められなかったとしている。(参照 61)

Wald ら (1984) の報告によれば、ヒドラジンを製造する工場で 1971 年以降に勤務していた男性 406 例について、1982 年までの追跡調査を実施している。その結果、6 か月以上従事していた 49 例が死亡し、そのうち 5 例が肺がんによる死亡であったとされている。Wald らは、ヒドラジンの

暴露による影響は認められないが、被験者が少なく、交絡因子による調整が十分でないとしている。(参照 6 2)

IARC (1999) によれば、ヒドラジン製造に従事しているヒトを対象としたヒドラジン暴露に関する 2 種類の発がん性コホート研究では、いずれにおいても、発がん性は認められなかったとされている。(参照 5 2)

⑦ ヒドラジンの毒性まとめ

本委員会としては、提出された資料を検討した結果、ヒドラジンには発がん性及び遺伝毒性が認められることから、その発がん機序への遺伝毒性メカニズムの関与の可能性を否定できないと考え、NOAEL を評価することはできないと判断した。

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. 米国における摂取量

米国における PVP の食品向け使用量の合計 (企業報告に基づく) は、1987 年で 413 kg と報告されている (参照 6 3)。これは、人口を 2 億 4,000 万人として平均 4.715 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (体重 60 kg として 0.0786 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) に相当する。

2. 欧州における摂取量

SCF (2002) によれば、PVP とポリビニルポリピロリドンの製造量は、2000 年で約 3,500 トンであり、そのうち 2,000 トンが医薬品工業に、1,000 トンがビール及びワインの製造に、200 トンが食品添加物に使用されているとされている。(参照 6 4)

3. 我が国における摂取量

評価要請者によれば、錠剤、カプセルであるサプリメントの常用者の一日の摂取状況が次のように想定され、PVP の推定摂取量の算出が行われている。

一般的なサプリメント常用者の 1 日の摂取量を 1 日 3 種類の錠剤又はカプセル (各 2 錠) をそれぞれ朝夕 2 回摂取すると仮定する。錠剤成形に添加する PVP の割合を約 4% とし、全てのサプリメントに PVP を結着剤として使用すると仮定して単純に換算すると、PVP の推定摂取量が最大となるのは素材が異なるサプリメント 3 種類をすべてカプセルで摂取した場合であり、その場合の PVP の一日摂取量は 240 $\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ ($500^{(4)} \times 2 \times 3 \times 2 \times 0.04$) と推定される。

4 錠剤一粒当たり約 250 mg、カプセル一粒当たり約 500 mg、チュアブル錠一粒当たり約 1,000 mg (評価要

また、仮に素材が異なるサプリメント3種類を全てチュアブル錠で摂取した場合のPVPの一日摂取量は480 mg/人/日 ($1,000^{(4)} \times 2 \times 3 \times 2 \times 0.04$) と推定される。(参照1、65)

本委員会としては、推計値が過小にならないよう留意し、添加物「ポリビニルピロリドン」の推計一日摂取量を480 mg/人/日 (9.6 mg/kg 体重/日) と考えた。

IV. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

1966年の第10回会合において、JECFAは、添加物「ポリビニルピロリドン」について0~1 mg/kg 体重/日の conditional ADI (条件付 ADI) を設定したが、1973年の第17回会合において、この物質が腸間膜リンパ節などの細網内皮系細胞に取り込まれて体内に貯留する可能性についての懸念からこれを撤回した。その後、1981年の第25回会合において、それまでの研究データを審査して暫定 ADI (0~1 mg/kg 体重/日) を復活させた。(参照66、67)

1983年の第27回会合において、JECFAは、添加物「ポリビニルピロリドン」に関する毒性データを再調査したところ、長期毒性試験において明らかな有害影響がみられないことから、暫定 ADI を0~25 mg/kg 体重/日に変更した。(参照68)

1985年の第29回会合において、PVPを反復投与したイヌを用いた免疫機能に関する研究が審査され、細網内皮系細胞に蓄積しても有害影響は惹起されないと判断された。またこの会合では、PVPに極めて微量に混在するヒドラジンの発がん性が問題になったが、PVPを100 g/kg 飼料の濃度で添加した飼料によるラットの2年間投与試験で腫瘍の誘発がなかったことから、食品添加物としての通常の使用条件においてヒトに対する発がんの懸念はないとされ、暫定 ADI 0~25 mg/kg 体重/日を維持するとされた。(参照69)

さらに1986年の第30回会合において、現状での添加物「ポリビニルピロリドン」中のヒドラジンの混入濃度が1 mg/kg 以下であるとの情報に基づき、添加物「ポリビニルピロリドン」について0~50 mg/kg 体重/日の ADI が設定された。(参照70)

JECFA は、添加物「ポリビニルピロリドン」におけるヒドラジンの規格を 1 mg/kg 以下、NVP の濃度規格を 1%以下としている（参照 7 1）。評価要請者によれば、ヒドラジンの規格の設定根拠については、上述のラット 2 年間投与試験の結果及び添加物「ポリビニルピロリドン」におけるヒドラジンの製造管理濃度が 1 mg/kg 以下であることを総合的に評価したものと考えられ、NVP の濃度規格の設定根拠については、当時の GMP から可能なレベルとして 1% 以下と設定されたものと思われるとされている。（参照 4）

2. 米国における評価

FDA は、企業側が提案した最大残留量（ワイン 60 ppm 以下、酢 40 ppm 以下、ビール 10 ppm 以下）について毒性及び消費量の情報に基づいて評価し、いずれの値も許容しうると判断している。（参照 5）

1986 年、EPA は、ヒドラジンの評価において、前述の Biancifiore (1970) の報告に基づき、硫酸ヒドラジンの肝細胞がん発生リスクの定量評価を行っている。その結果、線形マルチステージモデルを用いて算出すると、ヒドラジンに体重 1 kg 当たり 1 mg の用量で生涯にわたり経口暴露した時に、この暴露に関連してがんが生じるユニットリスク（経口傾斜係数）は 3.0 (mg/kg 体重/日)⁻¹、剰余腫瘍発生リスク 10⁻⁴、10⁻⁵、10⁻⁶ に相当する飲料水中の濃度は、それぞれ 1.0、0.1、0.01 µg/L であったとされている。（参照 5 0）

3. 欧州における評価

2002 年、SCF は、添加物「ポリビニルピロリドン」には NVP 単量体が残留し、それが食品に移行して消費者が摂取する可能性があることから、NVP についての安全性の評価を行っている。その結果、PVP が食品添加物として使用される場合には、それから食品に移行する程度の NVP をヒトが摂取しても安全上の懸念はないとしている。しかしながら、添加物「ポリビニルピロリドン」を栄養補助食品に使用する場合は安全性を保証するためには添加物「ポリビニルピロリドン」中に残留する NVP の限界濃度についての規格を現状のものから 10 mg/kg (10 ppm) と改訂する必要があると結論している。（参照 4 1、4 2）

2010 年、EFSA は、添加物「Polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate」（ヒドラジンを 1 mg/kg 含有する添加物）の評価において、前述の Biancifiore (1970) によるマウス 25 週間試験を基に、硫酸ヒドラジンの肝細胞がん発生リスクの定量評価を行っている。その結果、硫酸ヒドラジンの BMDL₁₀（剰余腫瘍発生リスク 10%に相当する用量の 95%信頼区間下限値）は表 5 のとおりとされている。このうち最も適切と評価された Weibull による BMDL₁₀ (2.3 mg/kg 体

重/日（ヒドラジンとして 0.57 mg/kg 体重/日）と成人及び小児の暴露量（それぞれ 0.024、0.016 µg/kg 体重/日）を比較すると、MOE（暴露マージン）が硫酸ヒドラジンでは 96,000（成人）、140,000（小児）、ヒドラジンでは 23,000（成人）、36,000（小児）といずれも 10,000 を超えていることから、ヒドラジンの残留限度：1 mg/kg 以下という規格はヒトの健康への懸念は低いが、可能な限りの低減を検討するべきと考えられると評価している。（参照 5 1）

表 5 EFSA (2010) によるヒドラジンの腫瘍発生率 (Biancifiori (1970)) の BMD 解析結果 (参照 5 1)

Model	No of Parameters	Log Likelihood	p value	accepted	BMD ₁₀ (mg/kg 体重/日)	BMDL ₁₀ (mg/kg 体重/日)
null	1	-78.8908				
full	5	-62.9489				
gamma	3	-65.3820	0.088	yes	6.5	2.4
logistic	2	-66.6562	0.060	yes	9.4	7.4
multistage	3	-65.6498	0.067	yes	5.0	3.3
probit	2	-66.4634	0.071	yes	8.8	7.1
Weibull	2	-65.4689	0.080	yes	6.0	2.3

4. IARC における評価

1999 年、IARC は、PVP の発がん試験がいくつかの投与経路で種々の動物によって行われており、局所的な腫瘍の発生がみられたが、遺伝毒性試験は陰性であることから、ヒトに対する発がん性を Group 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）としている。NVP については、吸入により腫瘍は誘発されるが、遺伝毒性試験が陰性であることから、1999 年に NVP のヒトに対する発がん性を評価して Group 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）としている。（参照 1 5）

1999 年、IARC は、ヒドラジンについて、ヒトへの発がん性については十分な証拠はないが、実験動物に関しては十分な証拠があることから、Group 2B（ヒトに対して発がん性の可能性がある）に位置づけている。（参照 5 2）

5. IPCS における評価

1987 年、IPCS は、ヒトにおけるヒドラジンの発がん性を評価するにはデータが不十分であるが、動物における変異原性データと発がん性データを考慮に入れば、ヒドラジンが発がん性物質である可能性があるとして評価している。（参照 4 7）

6. 我が国における評価

2003年、食品安全委員会において動物用医薬品「カルバドックス」を評価した際の調査審議において、その代謝物であるヒドラジンについても併せて審議が行われており、その結果、「カルバドックスについて薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会において行われた「カルバドックス及びその代謝物であるヒドラジン、デスオキシカルバドックスは、閾値が設定できない遺伝毒性発がん物質である。」との評価の結果は、当委員会として妥当と考える。従って、カルバドックスについてADIを設定することはできない。」としている。なお、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会においては、ヒドラジンの発がん性について前述のBiancifiori(1970)を基に評価を行っている。(参照72、73)

V. 食品健康影響評価

1. 体内動態

PVPの体内動態に係る知見を検討した結果、PVPを経口的に摂取した場合、消化管からはほとんど吸収されずに、そのまま糞便中に排泄されたと考えた。なお、混在する1-ビニル-2-ピロリドンの低分子量ポリマー及びモノマーは一部消化管から吸収され、その一部が尿中に排泄されたと考えた。安全性に懸念を生じさせるようなものはなかった。

2. 毒性

(1) PVP

入手したヒトにおける知見から、PVPを含む医薬品等の経口摂取によるアレルギー発症事例が、まれではあるが認められることから、PVPのアレルギー誘発性を否定することはできず、また、認められた症例報告にはいずれも用量に関する記載がなく、アレルギー誘発性を示す用量を特定することは困難と考えた。また、PVPが感作性物質ではないという知見が認められたが、一部の症例報告においてはPVPに特異的なIgE抗体の産生が確認されており、メカニズムは不明ながら、特定のヒトに対しては感作性物質となり得るものと考えた。しかしながら、体内動態に係る知見において、経口摂取されたPVPがほとんど吸収されないと考えられたこと、経口摂取による感作の成立を示唆する知見が認められないことから、PVPの経口摂取によるアレルギーの多くは、局所投与等で摂取されたポビドンヨード等による感作の獲得によるものと考えられる。また、PVPの経口摂取のみによる感作が成立する可能性は極めて低いと考えた。

また、本委員会としては、PVPの毒性に係る知見を検討した結果、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はないと判断した。

(2) NVP

本委員会としては、NVPの安全性に係る知見を検討した結果、遺伝毒性及び急性毒性の懸念はないと判断した。また、反復投与毒性については、NOAELをラット3か月間飲水投与試験成績における最高用量である7.5 mg/kg体重/日、LOAELをラット3か月間強制経口投与試験における肝ホモジネートの γ -GTP増加、肝重量の増加に基づき40 mg/kg体重/日と判断した。添加物「ポリビニルピロリドン」の規格基準案において、NVPは0.001%以下とされていることを考慮すると、添加物「ポリビニルピロリドン」としてのNOAELは750 g/kg体重/日、LOAELは4 kg/kg体重/日となり、我が国において使用が認められた場合の添加物「ポリビニルピロリドン」の推定摂取量(480 mg/人/日)と比較した結果、添加物「ポリビニルピロリドン」の摂取によるNVPの暴露について、反復投与毒性の懸念はないものと判断した。

NVPの発がん性については、経口投与による試験は行われておらず、吸入暴露試験により上気道と肝臓に発がん性が認められたとの知見があるが、遺伝毒性が認められないことから、遺伝毒性メカニズムに基づくものではないと考えた。経口投与の場合でも同様に発がん性を示す可能性は否定できないと考えられたが、発がん用量を特定することは困難であることから、添加物「ポリビニルピロリドン」に含まれるNVPの摂取量を考慮した発がん性を評価することは困難と判断した。

(3) ヒドラジン

本委員会としては、ヒドラジンの安全性に係る知見を検討した結果、ヒドラジンには発がん性及び遺伝毒性が認められることから、その発がん機序への遺伝毒性メカニズムの関与の可能性を否定できないと考え、NOAELを評価することはできないと判断した。

本委員会において、米国及び欧州におけるヒドラジンの発がんリスクの定量評価結果(p31~32)及びヒドラジンの含有量(過剰に見積もっても500 ppb)に基づき、添加物「ポリビニルピロリドン」を我が国の推定摂取量(480 mg/人/日)まで摂取した場合を想定してヒドラジンの経口暴露による過剰発がんリスクを検討した。米国による評価結果であるユニットリスク(経口傾斜係数)3.0 (mg/kg体重/日)⁻¹に基づく計算では、発がんリスクは 1.5×10^{-5} (約7万分の1)となった。欧州での評価の際に算出されたBMDL₁₀(2.3 mg/kg体重/日(ヒドラジンとして0.57 mg/kg体重/日))を出発点として直線外挿を行うことにより算出したユニットリスク(経口傾斜係

数)は 0.18 (mg/kg 体重/日) となり、この値に基づくと発がんリスクは 9.0×10^{-7} (約 110 万分の 1) となった。本委員会としては、米国及び欧州の評価手法について検討を行い、米国により算出されたユニットリスク (経口傾斜係数) は、その計算過程の検証が困難であること、欧州の BMD 法を用いた手法が最近の国際的な評価動向に沿っていると思われること等の理由から、欧州における評価手法を基にした計算結果を我が国における生涯リスクとして適切と判断した。この発がんリスクの値 (9.0×10^{-7} (約 110 万分の 1)) は、一般に遺伝毒性発がん物質の無視しうるレベルとされる 100 万分の 1 レベルを下回っており、そのリスクは極めて低いと考えられることから、添加物「ポリビニルピロリドン」に含まれるヒドラジンの摂取については、安全性に懸念がないと判断した。

3. 結論

以上より、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念が無いと考えられ、添加物「ポリビニルピロリドン」の ADI を特定する必要はないと判断した。ただし、まれではあるが、ポビドンヨード等の局所投与等により PVP に対する感作が成立することがあり、その感作を受けたヒトにおいては、アナフィラキシー症状の発生の危険性を否定できず、また、現在の知見ではその閾値を特定することが困難である。添加物「ポリビニルピロリドン」の食品への使用にあたっては、リスク管理機関において適切な管理措置を行い、アレルギー発生の予防に努める必要がある。また、ヒドラジンについて、リスク管理機関としては、引き続き、技術的に可能なレベルで低減化を図るよう留意すべきである。

<別紙 1 : 略称>

略称	名称等
BMDL	Benchmark Dose Lower Confidence Level : ベンチマーク用量信頼下限値
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EHC	Environmental Health Criteria : 環境保健クライテリア
EPA	US Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
EU	European Union : 欧州連合
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際癌研究機関
IPCS	International Programme on Chemical Safety : 国際化学物質安全性計画
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MOE	Margin of Exposure
NVP	N-vinyl-2-pyrrolidone 又は 1-vinyl-2-pyrrolidone : N-ビニル-2-ピロリドン又は1-ビニル-2-ピロリドン
PVP	Polyvinylpyrrolidone : ポリビニルピロリドン
SCF	Scientific Committee on Food : 欧州食品科学委員会

＜別紙2：各種毒性試験成績＞

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537	-	<i>in vitro</i>	-	PVP	最高用量 10,000 µg/plate	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。	Zeigerら (1987) 参照 1 7
遺伝毒性	マウスリンフォーマTK試験、トランスフォメーション試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞、Balb/c 3T3 細胞	-	<i>in vitro</i>	-	PVP	-	(マウスリンフォーマTK試験) 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。 (トランスフォメーション試験) 陰性であったとされている。	Kesslerら (1980) 参照 1 8
遺伝毒性	優性致死試験	マウス	単回	腹腔内投与	-	PVP	3,160 mg/kg 体重	陰性の結果であったとされている	JECFA (1980) の報告における引用 (BASF (1977)) 参照 9
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	-	-	PVP	-	LD ₅₀ = 40,000 mg/kg 体重	JECFA (1980) の報告における引用 参照 9
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	-	-	PVP	-	LD ₅₀ = 100,000 mg/kg 体重	JECFA (1980) の報告における引用 参照 9
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	-	-	PVP	-	LD ₅₀ = 40,000 mg/kg 体重	JECFA (1980) の報告における引用 参照 9
急性毒性	急性毒性試験	ブタ	単回	-	-	PVP	-	LD ₅₀ = 100,000 mg/kg 体重	JECFA (1980) の報告における引用 参照 9
反復投与毒性	28日間試験	ラット	28日間	混餌投与	各群雄雌各 10匹	PVP	0、2.5、5% ; 0、 1.25、2.5 g/kg 体重/日	投与に起因した毒性や組織学的変化は認められなかったとされている。	JECFA (1980) の報告における引用 (BASF (1973)) 参照 9

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	28日間試験	ビーグル犬	28日間	混餌投与	各群雌雄 各4匹	PVP	0、2.5、5、10% ; 0、0.625、1.25、 2.5 g/kg 体重/日	10%投与群の確で脾比重量のわずかな増加が認められたが、その他投与に起因した毒性や組織学的変化は観察されなかったとされている。	JECFA (1980) の報告及びRobinsonら (1990) のレビューにおける引用 (BASF (1977)) 参照 9、19、20
反復投与 毒性	90日間試験	ラット	90日間	混餌投与	各群雌雄 各25匹	PVP	0、2.5、10% ; 0、 1、2.5、5 g/kg 体 重/日	投与に起因した毒性や組織学的変化は認められなかったとされている。	JECFA (1980) の報告及びRobinsonら (1990) のレビューにおける引用 (Shelanski(1959)) 参照 9、19、20
反復投与 毒性	90日間試験	ビーグル犬	90日間	混餌投与	各群雌雄 各2匹	PVP	0、2.5、10% ; 0、 0.5、1.25、2.5 g/kg 体重/日	10%投与群で体重の有意な減少が認められたが、その他投与に起因した毒性や組織学的変化は観察されなかった。	Robinsonら (1990) のレビューにおける引用 (Shelanski (1956)) 参照 19、20
反復投与 毒性	24週間試験	ラット	24週間	飲水投与	各群雌雄 各9匹	PVP	0、3% ; 0、1.5 g/kg 体重/日	体重は対照群と同様の推移を示し、肝臓の病理組織学的検査においてもPVPの蓄積は認められなかったとされている。	Angervall & Bernisson (1961) の報告 参照 21
反復投与 毒性	1年間試験	ビーグル犬	1年間	混餌投与	計32匹	PVP	5、5%以上 ; 1.25、 1.25 g/kg 体重/日 以上	毒性学的影響は認められなかったとされている。	Robinsonら (1990) のレビューにおける引用 (Shelanski (1958)、Wolven & Levenstein (1957)) 参照 19、20
反復投与 毒性、発がん性	2年間試験	ラット	2年間	混餌投与	各群雌雄 各50匹	PVP	0、1、10% ; 0、 0.5、5 g/kg 体重/ 日	投与に起因したと考えられる肉眼的観察による異常及び病理組織学的変化は観察されなかったとされている。発がん性を示す知見は得られなかったとされている。	Robinsonら (1990) のレビューにおける引用 (Shelanski (1957)) 参照 19、20

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性、発 がん性	2年間試験	ラット	2年間	混餌投与	各群雄雄 各50匹	PVP	0、5、10%；0、 2.5、5 g/kg 体重/ 日	体重、摂餌量、臨床検査成績、臓器 重量、肉眼的観察及び病理組織学的 検査において投与に起因する影響は 認められなかったとされている。 良性及び悪性腫瘍の発生率は対照 群、投与群とも通常認められる範囲 内であったとされている。	JECFA (1980) の報 告及び Robinson ら (1990) のレビュー における引用 (BASF (1978)) 参照 9、19、20
反復投与 毒性、発 がん性	104週間試験	ラット	104週間	混餌投与	対照群：雄 雌各125 匹、投与 群：各群雄 雌各75匹	PVP	対照群：セルロー ス5%；2.5 g/kg 体重/日、投与群： 1、2.5、5%；0.5、 1.25、2.5 g/kg 体 重/日	生存動物では投与に起因した影響は 一般状態、摂餌量、飲水量、糞便、 体重増加、血液学的検査、眼科学的 検査及び感覚検査、臓器重量や病理 組織学的検査において認められず、 心臓、肝臓、腎臓及びリンパ節に PVP の蓄積は認められなかったとされて いる。 発がん性を示す知見は得られなかつ たとされている。	Robinson ら (1990) のレビューにおける 引用 (BASF (1980)) 参照 19、20
反復投与 毒性	2年間試験	ビーグル犬	2年間	混餌投与	各群雄雄 各2匹	PVP	0、10%PVP (2.5 g/kg 体重/日)、 5%PVP (1.25 g/kg 体重/日)+5% セルロース、 2%PVP (0.5 g/kg 体重/日)+8%セル ロース、10%セル ロース	リンパ節における細網内皮系細胞の 腫大がPVPの用量相関的に観察され たとされている。体重、摂餌量、血 液学的検査、肉眼的観察及び病理組 織学的検査において異常は観察され ず、毒性は認められなかったとされ ている。	JECFA (1980) の報 告及び Burnette (1962) のレビュー における引用 (Princiotto ら (1954)) 参照 9、22
生殖発生 毒性	出生前発生毒 性試験	ラット	妊娠6~ 20日	混餌投与	各群雄 25 匹	PVP	0、10%；0、5 g/kg 体重/日	PVP 投与群の妊娠ラットの体重増加 がわずかに低下したが、胎児に投与 に起因した影響は認められなかった とされている。	JECFA (1980) の報 告及び Robinson ら (1990) のレビュー における引用 (Zeller & Peh (1976a)) 参照 19、20

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
生殖発生毒性	出生前発生毒性試験	ラット	妊娠0～20日	腹腔内投与	各群雄30匹	PVP	0、10%、0.5 g/kg 体重/日	母動物では軽度な体重増加量の減少がみられたが、その他に投与に起因した影響は認められなかったとされている。	JECFA (1980) の報告及び Robinson ら (1990) のレビューにおける引用 (Zeller & Peh (1976b)) 参照 9、19、20
生殖発生毒性	出生前発生毒性試験	ウサギ	妊娠6～18日	静脈内投与	各群雄11～12匹	PVP	0、50、250、1,250 mg/kg 体重	1,250 mg/kg 体重投与群では摂餌量の軽度な減少、12匹中8匹で2回目の投与後にのみほぼ3分間の振せん、呼吸促進や痙攣が認められたとされている。また、胎児の体重、胎児長、胎盤重量、変異及び発育遅延の頻度にも投与の影響は認められなかったとされている。	Robinson ら (1990) のレビューにおける引用 (Hofman & Peh (1977)) 参照 19、20
一般薬理	一般薬理試験	雌ネフローゼラット		腹腔内投与		PVP	血漿容積が十分に増加する用量		Allen ら (1961) 参照 23
遺伝毒性	復帰突然変異試験	サルモネラ菌		<i>in vitro</i>		NVP		いずれも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。	EU Risk Assessment Report (2003) においても引用 参照 40 Knaap (1985)、Simmon & Baden (1980) 参照 38、39
遺伝毒性	染色体異常試験、マウスリンフ細胞 TK 試験、不定期 DNA 合成試験	ヒトリンパ球、L5178Y マウスリンパ腫細胞、ラット肝細胞		<i>in vitro</i>		NVP		いずれも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	SCF (2001,2002)、EU Risk Assessment Report (2003) 参照 40、41、42

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、マウスを用いた小核試験	ショウジョウバエ、マウス	単回			NVP		陰性であったとされている	SCFら(2001,2002)、EU Risk Assessment Report (2003) 参照40、41、42
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	強制経口投与	各群雄雌各10匹	NVP	420、630、940、1,400 mg/kg 体重	LD ₅₀ = 940 mg/kg 体重	EU Risk Assessment Report (2003) における引用 (Schwach; Hofer (1978)) 参照40
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	強制経口投与	各群雄雌各2匹	NVP	0、884、1,314、2,085 mg/kg 体重	LD ₅₀ = 884~1,314 mg/kg 体重	EU Risk Assessment Report (2003) における引用 (Huntingdon Research Centre (1978)) 参照40
反復投与毒性	3か月間試験	ラット	3か月間	飲水投与	各群雄雌各10匹	NVP	0、5、12、30、75 ppm; 0.5、1.2、3.0、7.5 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験におけるNOAELを本試験の最高用量である7.5 mg/kg 体重/日と判断した。	EU Risk Assessment Report (2003) においても引用 参照40
反復投与毒性	3か月間試験	ラット	3か月間	強制経口投与	各群雄雌各5匹	NVP	0、40、60、100 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験における肝赤モジネートのγ-GTP増加、肝重量の増加に係るLOAELを40 mg/kg 体重/日と判断した。	EU Risk Assessment Report (2003) における引用 参照40 Klimischら(1997a)の報告 参照43

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
発がん性	24か月間試験	ラット	24か月間	吸入暴露	各群雌雄、 各100匹	NVP	0、22、45、90 mg/m ³ : 0、5、10、 20 ppm	本委員会としては、NVPには吸入暴露において上気道と肝臓に発がん性が認められており、経口投与においても発がん性を示す可能性は否定できないと考えた。その機序については、上気道においては強い炎症が生じており、Klimischらが主張する非遺伝毒性メカニズムによる発がん機序を是認した。一方、肝臓における発がんメカニズムについては、肝臓における障害が非常に軽微であったことから、上気道における発がんメカニズムと異なる可能性が考えられたが、本物質が生体にとつて問題となる遺伝毒性はないことから、その詳細は不明ながら遺伝毒性メカニズムの関与の可能性はないものと考えた。本委員会としては、本試験は吸入暴露によるものであるため、本試験成績によって添加物「ポリビニルピロリドン」に含まれるNVPの発がん用量を特定することはできず、NVPの摂取量を考慮した発がん性を評価することは困難と判断した。	SCF (2001、2002)、 IARC (1999)、EU Risk Assessment Report (2003) にお いても引用 参照15、40、4 1、42 Klimischら (1997b) 参照44
生殖発生 毒性	出生前発生毒 性試験	ラット	妊娠6～ 19日	吸入暴露	各群雌雄25 匹	NVP	0、1、5、20 ppm	本委員会としては、本試験は吸入暴露によるものであるため、本試験成績に基づくNVPの添加物としての摂取に係る発生毒性の評価は困難と判断した。また、吸入暴露において胎児に対して選択的に重篤な影響を及ぼす結果は得られていない。	SCF (2001)、EU Risk Assessment Report (2003) 参照40、42
遺伝毒性	復帰突然変異 試験	<i>E. coli</i> WP2、WP2 <i>uvrA</i> 、 <i>CM871 uvrA</i> 、 <i>recA</i> 、 <i>lexA</i>	-	<i>in vitro</i>	-	ヒドロラジン	spot tests: 最高用 量 2.0 μmol、 liquid incubation tests: 最高用量 1.0 μmol/mL	陽性であったとされている。	Wright & Tikkanen (1980) 参照45

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>E. coli</i> WP2 uvrA	-	<i>in vitro</i>	-	ヒドラジン、メチラボン	ヒドラジン: 最高用量 11.4 μmol/mL メチラボン: 最高用量 14.0 μmol/mL	代謝活性化系の有無にかかわらずヒドラジン単独添加群で陽性であったが、ヒドラジンとメチラボンの同時添加群でメチラボンの用量依存的に復帰変異体が減少したとされている。	Noda ら (1986) 参照 4.6
遺伝毒性	DNA 損傷試験	マウス	5 日間	-	-	ヒドラジン	LD ₅₀ 値 (156 mg/kg) の 1/2 量を 2 回又は 1/3 量	肝臓と肺の DNA 損傷について陽性の結果が得られたとされている。	Parodi ら (1981) 参照 4.8
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	経口、静脈内、腹腔内投与	-	ヒドラジン	-	LD ₅₀ = 57~82 mg/kg 体重	EHC (1987) における引用 参照 4.7
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口、静脈内、腹腔内投与	-	ヒドラジン	-	LD ₅₀ = 55~64 mg/kg 体重	EHC (1987) における引用 参照 4.7
急性毒性	急性毒性試験	モルモット	単回	経口投与	-	ヒドラジン	-	LD ₅₀ = 26 mg/kg 体重	EHC (1987) における引用 参照 4.7
急性毒性	急性毒性試験	ウサギ	単回	経口投与	-	ヒドラジン	-	LD ₅₀ = 35 mg/kg 体重	EHC (1987) における引用 参照 4.7
発がん性	25 週間試験	マウス	25 週間	強制経口投与	各群雄雌各 24~30 匹	硫酸ヒドラジン	0、0.14、0.28、0.56、1.13 mg/動物/日	肝細胞癌の発生率の増加が認められたとされている。	EPA (1986)、EFSA (2010) においても引用 参照 5.0、5.1 Biancifiiori (1970) の報告 参照 4.9

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
発がん性	2年間試験	マウス	2年間	飲水投与	各群雌雄 各50匹	ヒドラジン水和物	0、2、10、50 ppm	50 ppm 投与群で著しい体重増加抑制や生存率の低下等、明らかな毒性影響が認められたとされている。10 ppm 投与群では中等度に体重増加抑制がみられたとされている。飲水量の用量相関的な低下が認められたが、この度合いは雄より雌の方が大きかったとされている。腫瘍発生率の増加は認められなかったとされている。	IARC (1999) においても引用 参照5 2 Steinhoffら (1990) 参照5 3
発がん性	2年間試験	シリアンハムスター	2年間	飲水投与	各群31~ 34匹	硫酸ヒドラジン	0、170、340、510 ppm ; ヒドラジン 0、4.6、8.3、10.3 mg/kg 体重/日	肝細胞癌が340 ppm 投与群で34匹中4例(12%)、510 ppm 投与群で34匹中11例(32%)認められたとされている。	IARC (1999) においても引用 参照5 2 Bosanら (1987) 参照5 4
発がん性	24か月間試験	ラット	24か月間	飲水投与	各群雌雄 各50匹	ヒドラジン水和物	0、2、10、50 ppm	50 ppm 投与群において生存期間に明らかな影響は認められていないが、著しい体重増加抑制が認められ、雌雄あわせて11.5%に肝細胞性腫瘍が観察され、投与による発生増加が認められたとされている。	IARC (1999) においても引用 参照5 2 Steinhoff & Mohr (1988) 参照5 3
発がん性	10週間試験	ラット	10週間	吸入暴露	各群雌雄 各100匹	ヒドラジン	0、75、750 ppm	暴露終了24~30か月後、750 ppm 投与群で肺腫瘍性ポリープ(雄99匹中4匹に、雌で95匹中6匹)、鼻腔の扁平上皮癌(雄1匹)及び扁平上皮過形成(雄4匹、雌1匹)が認められたとされている。	IARC (1999) における引用 (Latendresseら (1996)) 参照5 2
生殖発生毒性	出生前発生毒性試験	ラット	雄:交配前14日から 雌:交配前14日から 交配、妊娠中を通じて分娩後3日まで	強制経口投与	各群雌雄 各12匹	ヒドラジン水和物	0、2、6、18 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験におけるNOAELを、親動物の一般毒性で2 mg/kg 体重/日、生殖発生毒性で2 mg/kg 体重/日と判断した。	化学物質毒性試験報告 (2003) 参照5 9

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
生殖発生 毒性	出生前発生毒 性試験	ラット	6 か月間	飲水投与	対照群: 雌 雄各 20 匹、投与 群: 各群雌 雄各 10 匹	ヒドラジン	0、0.002、0.018、 0.82 ppm: 0、 0.00016、0.0014、 0.016 mg/kg 体重 /日		EHC (1987) 参照 4 7
生殖発生 毒性	出生前発生毒 性試験	ハムスター	単回	経口投与	0、170 mg/kg 体 重	ヒドラジン水和 物	0、170 mg/kg 体 重	口蓋裂の発現は観察されなかつたと されている。	EHC (1987) 参照 4 7

<参照>

- 1 厚生労働省, ポリビニルピロリドンの指定に向けた検討のための報告書, 平成18年9月
- 2 厚生労働省, ポリビニルピロリドンの食品健康影響評価に係る補足資料, 平成25年1月 (平成25年3月差し替え)
- 3 厚生労働省, 「ポリビニルピロリドン」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100回食品安全委員会 (平成17年6月23日)
- 4 厚生労働省, ポリビニルピロリドンの食品健康影響評価に係る補足資料, 平成24年5月
- 5 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-04 edition), Chapter 1, Part 173, Subpart A, §173.55 Polyvinylpyrrolidone; p.124.
- 6 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-04 edition), Chapter 1, Part 73, Subpart A, §73.1 Diluents in color additive mixtures for food use exempt from certification; pp.365-68.
- 7 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-04 edition), Chapter 1, Part 172, Subpart C, §172.210 Coatings on fresh citrus fruit; pp.39-40.
- 8 European Parliament and Council of the European Union: European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners, amended by Directive 96/85/EC of the European Parliament and of the Council of 19 December 1996, Directive 98/72/EC of the European Parliament and of the Council of 15 October 1998, Directive 2001/5/EC of the European Parliament and of the Council of 12 February 2001 and Directive 2003/52/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2003. In Office for Official Publications of the European Communities (ed.), Consolidated TEXT (CONSLEG: 1995L0002-17/07/2003): pp.1-7, 30-44.
- 9 Polyvinylpyrrolidone (PVP). In WHO (ed.), Food Additives Series 15, Toxicological evaluation of certain food additives, prepared by the twenty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Roma, 24 March – 2 April 1980, WHO, Geneva, 1980.
- 10 Loehry CA, Axon ATR, Hilton PJ, Hider RC and Creamer B: Permeability of the small intestine to substances of different molecular weight. Gut. 1970; 11(6): 466-70.
- 11 Haranaka R: Intestinal absorption of polyvinylpyrrolidone. Nihon Univ J

Med. 1971; 13: 129-46.

- 1 2 Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF and Schwartz SL: Absorption of PVP by various routes of administration. A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers. 1990; pp.29-54, 151-77.
- 1 3 Ravin HA, Seligman AM and Fine J: Polyvinyl pyrrolidone as a plasma expander; studies on its excretion, distribution and metabolism. N Engl J Med. 1952; 247(24): 921-9.
- 1 4 Pratten MK and Lloyd JB: Effects of temperature, metabolic inhibitors and some other factors on fluid-phase and adsorptive pinocytosis by rat peritoneal macrophages. Biochem J. 1979; 180(3): 567-71.
- 1 5 N-vinyl-2-pyrrolidone and polyvinyl pyrrolidone. In IARC (ed.), IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 71, Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide, 1999; pp.1181-7.
- 1 6 Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF and Schwartz SL: Storage of PVP in humans. A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers. 1990; pp.85-103.
- 1 7 Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K and Speck W: *Salmonella* mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. Environmental Mutagenesis 1987; 9 (Suppl 9): 1-19, 92,93.
- 1 8 Kessler FK, Laskin DL, Borzelleca JF and Carchman RA: Assessment of somatogenotoxicity of povidone-iodine using two in vitro assays. J Environ Pathol Toxicol. 1980; 4(2-3): 327-35.
- 1 9 Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF and Schwartz SL: Toxicological studies on PVP. A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers. 1990; pp.121-45, 151-77.
- 2 0 Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF and Schwartz SL: Appendix. A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Lewis Publishers. 1990; pp.180-202, 151-77.
- 2 1 Angervall L and Berntsson S: Oral toxicity of polyvinyl pyrrolidone products of low average molecular weight. J Inst Brew. 1961; 67: 335-6.
- 2 2 BurnetteLW: A review of the physiological properties of polyvinylpyrrolidone. Proceedings of the Scientific Section of the Toilet Goods Association. 1962; 38: 1-4.

-
- ²³ Allen JC, Baxter JH and Goodman HC: Effects of dextran, polyvinylpyrrolidone and gamma globulin on the hyperlipidemia of experimental nephrosis. *J Clin Invest.* 1961; 40: 499-508.
- ²⁴ Ronnau AC, Wulferink MW, Gleichmann E, Unver E, Ruzicka T, Krutmann J et al.: Anaphylaxis to Polyvinylpyrrolidone in an Analgesic Preparation. *Br J Dermatol.* 2000; 143: 1055-8.
- ²⁵ 板澤寿子, 中林玄一, 樋口収, 岡部美恵, 山元純子, 尾上洋一ら: ポリビニルピロリドン(PVP)によるアナフィラキシーの一例. *日本小児アレルギー学会誌.* 2005; 19(4): 685.
- ²⁶ Pedrosa C, Costa H, Oliveira G, Romariz J and Praca F: Anaphylaxis to Povidone in a Child. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16: 361-2.
- ²⁷ 山本吉章, 舟木弘, 堀部千治, 竹川茂: アルファカルシドール製剤の切り替えによりアナフィラキシーを呈した一例. *日病薬誌.* 2006; 42(9): 1235-7.
- ²⁸ Bergendorff O and Hansson C: Urticaria and Anaphylaxis to Povidone in a Paracetamol Preparation. *J Eur Acad Dermatol.* 2007; 21: 573-4.
- ²⁹ Garijo MAG, Quintana JAD, Gonzalez PB and Asuero PM: Anaphylactic Shock Following Povidone. *Annals of Pharmacother.* 1996; 30: 37-40.
- ³⁰ 鄭柄貴, 松尾正文, 芦田雅士, 大橋明子, 市橋正光: イソジン液中のポリビニルピロリドンによるI型アレルギーの1例. *臨床皮膚科.* 2003; 57(9): 773-5.
- ³¹ 奥窪美佳, 住田菜穂子, 中村敬, 玉置昭治, 琴谷寿美: ポビドンヨード中のPVPによるアナフィラキシー症状が出現した一例. *アレルギーの臨床.* 2004; 24(9): 82-5.
- ³² Sowa J, Tsuruta D, Nakanishi T, Kobayashi H and Ishii M: Generalized dermatitis with eosinophilia resulting from allergic contact dermatitis due to povidone iodine. *Contact Dermatitis.* 2006; 54(3): 174-6.
- ³³ Yoshida K, Sakurai Y, Kawahara S, Takeda T, Ishikawa T, Murakami T et al.: Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone in povidone-iodine for impetigo contagiosum in a boy with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008; 146(2): 169-73.

-
- ³⁴ Velázquez D, Zamberk P, Suárez R and Lázaro P: Allergic contact dermatitis to povidone-iodine. *Contact Dermatitis*. 2009; 60(6): 348-9.
- ³⁵ Rahimi S and Lazarou G: Late-onset allergic reaction to povidone-iodine resulting in vulvar edema and urinary retention. *Obstet Gynecol*. 2010; 116, Suppl 2: 562-4.
- ³⁶ Marques IDB, Pinheiro KF, Carmo LPF and Costa MC: Abensur H Anaphylactic reaction induced by a polysulfone/ polyvinylpyrrolidone membrane in the 10th session of hemodialysis with the same dialyzer. *Hemodial Int*. 2011; V15: 399-403.
- ³⁷ Robinson BV, Sullivan FM, Borzelleca JF and Schwartz SL: Functional Consequences of PVP Uptake by Body Tissues, with Particular Reference to the Reticuloendothelial System (RES) and the Immune System. A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone), Lewis Publishers, 1990; pp.105-19.
- ³⁸ Knaap AGA, Voogd CE and Kramers PGN: Mutagenicity of vinyl compounds. *Mutation Research* 1985; 147: 303.
- ³⁹ Simmon VF, Baden JM: Mutagenic activity of vinyl compounds and derived epoxides. *Mutat Res*. 1980; 78: 227-31.
- ⁴⁰ European Chemicals Bureau: European Union Risk Assessment Report. 1-vinyl-2-pyrrolidone. 2nd Priority List vol. 39, Final Report 2003.
- ⁴¹ Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Safety of N-vinyl-2-pyrrolidone residues in polyvinylpyrrolidone and polyvinylpolypyrrolidone (insoluble polyvinyl pyrrolidone) when used as food additives 2002.
- ⁴² European Commission. Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE): Opinion on the Results of the Risk Assessment of: 1-vinyl-2-Pyrrolidone. CAS No.:88-12-0, EINECS No.:201-800-4 Report Version (Human Health) Sep.2001.
- ⁴³ Klimisch HJ, Deckardt K, Gembardt C, Hildebrand B, Kuttler K and Roe FJC: Subchronic inhalation and oral toxicity of N-vinylpyrrolidone-2. Studies in rodents. *Food Chem Toxicol*. 1997a; 35: 1061-74.
- ⁴⁴ Klimisch HJ, Deckardt K, Gembardt C, Hildebrand B, Kuttler K and Roe FJC: Long-term inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone-2 vapours.

-
- Studies in rats. Food and Chem Toxicol. 1997b; 35: 1041-60.
- 45 Wright AV and Tikkanen L: Hydrazine and methylhydrazine as *recA*⁺ - independent mutagens in *Escherichia coli*. Mutat Res. 1980; 71: 269-71.
- 46 Noda A, Ishizawa M, Ohno K, Senda T and Noda H: Relationship between oxidative metabolites of hydrazine-induced mutagenicity. Toxicol Lett. 1986; 31: 131-7.
- 47 UNEP/ILO/WHO. Hydrazine. IPCS Environmental Health Criteria 68. 1987.
- 48 Parodi S, Flora SD, Cavanna M, Pino A, Robbiano L, Bennicelli C et al.:DNA- damaging Activity *in Vivo* and Bacterial Mutagenicity of Sixteen Hydrazine Derivatives as Related Quantitatively to their Carcinogenicity. Cancer Res. 1981;41: 1469-82.
- 49 Biancifiori C: Hepatomas in CBA/Cb/Se Mice and Liver Lesions in Golden Hamsters Induced by Hydrazine Sulfate. J Natl Cancer Inst. 1970; 4: 943-9.
- 50 US EPA. (Environmental Protection Agency), Integrated Risk Information System (IRIS). Hydrazine/Hydrazine Sulfate (CASRN 302-01-2), Reference Dose for chronic Oral Exposure (RfD), Last revised 04/01/1991
- 51 European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion On the safety of polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer for the proposed uses as a food additive. EFSA Journal 2010; 8(12): 1948
- 52 HYDRAZINE. In IARC(ed.), IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 71, Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide, 1999; pp.991-1013.
- 53 Steinhoff D, Mohr U and Schmidt WM: On the question of the carcinogenic action of hydrazine-evaluation on the basis of new experimental results. Exp pathol. 1990; 39: 1-9.
- 54 Bosan WS, Shank RC, MacEwen JD, Gaworski CL and Newberne PM: Methylation of DNA guanine during the course of induction of liver cancer in hamsters by hydrazine or dimethylnitrosamine. Carcinogenesis. 1987; 8(3): 439-44.
- 55 Steinhoff D and Mohr U: The question of carcinogenic effects of hydrazine. Exp pathol. 1988; 33: 133-143.
- 56 Becker RC, Barrows LR and Shank RC: Methylation of liver DNA guanine in hydrazine hepatotoxicity: dose-response and kinetic characteristics of 7-methylguanine and O⁶-methylguanine formation and persistence in rats.

-
- Calcinogenesis. 1981; 2-11: 1181-8.
- 57 Leakakos T and Shank R: Hydrazine Genotoxicity in the neonatal rat. Toxicol Appl Pharmacol. 1994; 126: 295-300.
- 58 FizGerald BE and Shank RC: Methylation status of DNA cytosine during the course of induction of liver cancer in hamsters by hydrazine sulfate. Carcinogenesis. 1996; 17-12: 2703-9.
- 59 化学物質毒性試験報告. ヒドラジン一水和物のラットを用いる経口投与簡易生殖毒性試験. Hydrazine monohydrate ヒドラジン一水和物. Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals. 2003; 10: 446-458.
- 60 Iguchi S, Goromaru T, Noda A, Matsuyama K, Sogabe K: Quantitative Determination of Hydrazines derived from Isoniazid in Man. Chem Pharm Bull. 1977; 25: 2796-800.
- 61 Stott H, Peto J, Stephens R and Fox W: An Assessment of The Carcinogenicity of Isoniazid in Patients with Pulmonary Tuberculosis. Tubercle. 1976; 57: 1-15.
- 62 Wald N, Boreham J, Doll R and Bonsall J: Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. Br J Industrial Medicine. 1984; 41: 31-4.
- 63 Food and Drug Administration: Poundage and technical effects update of substances Added to food. NTIS, PB91-127266 1987; 484.
- 64 The Scientific Committee for Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on the safety of the safety of N-vinyl-2-pyrrolidone residue in polyvinylpyrrolidone and polyvinylpyrrolidone (insoluble polyvinylpyrrolidone) when used as food additives (expressed 30 May 2001, corrected 17 April 2002)
- 65 Badische Anilin & Soda Fabrik (BASF): コリドン (医薬用ポリビニルピロリドン) . BASF 武田ビタミン株式会社 Technical Information. 2004; 1-8.
- 66 Twenty-fifth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series 669 1981, pp33.
- 67 Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications. WHO Technical Report Series 539, FAO Nutrition Meeting Report Series 53. 1973.
- 68 Twenty-seventh Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 696 1983.

-
- 69 Twenty-ninth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 733 1986.
- 70 Thirtieth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 751 1987.
- 71 Compendium of polyvinylpyrrolidone. Prepared at the 30th JECFA 1986, published in FNP37 1986 and in FNP52 1992.
- 72 厚生労働省, 畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する乳肉水産食品・毒性合同部会報告について (平成 15 年 6 月 27 日薬食審第 0627014 号)
- 73 食品安全委員会, 厚生労働省発食安第 0701013 号におけるカルバドックスに係る食品健康影響評価の結果の通知について (平成 15 年 8 月 28 日府食第 68 号)、第 8 回食品安全委員会配布資料 3

**ポリビニルピロリドンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
についての意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成25年5月28日～平成25年6月26日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2通
4. 意見・情報の概要及び食品安全委員会の回答

	意見・情報の概要*	食品安全委員会の回答
1	<p>1. 8ページ：I 評価対象品目の概要</p> <p>5. 性状等関連して</p> <p>評価対象品目の概要の中で本品目が精製工程を経ているか否かが記述されるべきであろう。</p> <p>理由：本評価書において評価対象となっている物質は、ポリビニルピロリドン、1-ビニル-2-ピロリドンおよびヒドラジンである。</p> <p>ポリビニルピロリドンは、おそらく1-ビニル-2-ピロリドンのラジカル重合によって得られたと思われるが、一般にラジカル重合においては、Conversion（単量体が重合体に変換する割合）は高々90%前後であり、この場合少なくとも数%の1-ビニル-2-ピロリドンは未反応のまま存在したはずである。「残留モノマー0.001%以下（1-ビニル-2-ピロリドンとして）」との記述では、少なくとも数%の未反応の1-ビニル-2-ピロリドンが、何らかの精製工程（例えば、クロマトグラフィによる方法）を用いて0.001%以下に低減されたのか、それとも1-ビニル-2-ピロリドンとして検出されない別の物質に変換されたのかが不明である。未反応の1-ビニル-2-ピロリドンが別の物質に変換した場合には、ポリビニルピロリドン、1-ビニル-2-ピロリドンおよびヒドラジンに加えて、この変換した物質も評価対象になるであろう。</p> <p>2. 9ページ：I 評価対象品目の概要</p>	<p>1について</p> <p>添加物「ポリビニルピロリドン」の製造過程において、精製工程を経ているかどうかについて、現在得られている知見からは判断できませんでした。</p> <p>また、精製工程の有無にかかわらず、現在得られている知見に基づき判断する限りにおいて、1-ビニル-2-ピロリドンが別の物質に変換されるという知見は認められず、仮に「変換した物質」が生成されていたとしても、添加物「ポリビニルピロリドン」を被験物質とした毒性試験によりその安全性はあわせて評価されていると考えられるため、「変換した物質」の評価は不要と考えています。</p> <p>特にNVP及びヒドラジンについては、発がん性が指摘されているため、個別の評価を行いました。なお、他の国際機関における評価においても、添加物「ポリビニルピロリドン」の評価に当たって、NVP及びヒドラジン以外の不純物を評価した例は認められませんでした。</p> <p>2について</p>

<p>6. 評価要請の経緯の中の記述に関連して</p> <p>“欧州連合 (European Union : EU) では、添加物「ポリビニルピロリドン」は健康食品の錠剤の被膜剤や甘味料の担体として必要量の使用が認められている。(参照 8)”との記述は修正されるべきである。</p> <p>理由：EU では、食品に関係する行政 (例えば、DG SANCO、EFSA 等) においても、また食品関連の法律においても、“健康食品”という言葉は用いられていない。勿論、引用されている参照 8 の法律においても、“健康食品”という言葉は用いられていない。</p> <p>なお、日本においては、“健康食品”という言葉を通達文書等で用いている省庁は存在するが、科学をベースとして食品健康影響評価業務等を行っている食品安全委員会においては、“健康食品”という言葉は主体的に用いることは避けるべきであろう。</p> <p>また、WHO における食品を分類する Nutrient Profiling という科学において、食品の摂取の健康に及ぼす影響に言及する説明として、'healthy'や'unhealthy'という言葉を用いることが検討されているが、health food という言葉は用いられていない。</p>	<p>御指摘を踏まえ、評価書案 9 ページの記載を以下のとおり修正します。(下線部を修正)</p> <p>「欧州連合 (European Union : EU) では、添加物「ポリビニルピロリドン」は錠剤等の形態をとる食品の皮膜剤や甘味料の担体として必要量の使用が認められている。(参照 8)」</p>
<p>2</p> <p>今回、貴委員会が公表された「添加物評価書 ポリビニルピロリドン(案)」(以下評価書案) に関して、以下のコメントを提出いたします。</p> <p>(1) ポリビニルピロリドンの分子量の違いを考察した上での毒性評価の必要性について</p> <p>評価書案および本品目の指定に向けた検討のための報告書¹によれば、ポリビニルピロリドン (PVP) には分子量が約 40,000 の低分子量品と、分子量が約 360,000 の高分子量品があるとされています。</p> <p>評価書案 14~17 ページの「反復投与</p>	<p>(1) について</p> <p>御指摘のとおり、必ずしも高分子量品と低分子量品のそれぞれで指針に定める必要な資料が全て得られているものではありません。</p> <p>しかしながら、経口摂取された PVP が消化管からほとんど吸収されないと考えられること及び高分子量になるほど膜透過性が減少すると考えられることを考慮すると、現在得られている資料によって、</p>

毒性」および「発がん性」の項に記載されている試験のうち、投与期間が1年以上のものは、反復投与毒性試験ではラットで3例、イヌで2例、発がん性試験ではラットで3例（反復投与毒性試験と共通の試験だと思われませんが）あります。しかし、これらのうちBASF（1980）の試験はPVPの平均分子量が記載されておらず、他はすべて低分子量品についての試験です。したがってPVPの高分子量品については、毒性評価において重要と考えられる長期の反復投与毒性試験と発がん性試験のデータが得られていないこととなります。

また、評価書案13ページの遺伝毒性試験3例のうち、げっ歯類を用いる優性致死試験では低分子量品を使用した旨記載されていますが、それ以外の2例には使用したPVPの平均分子量が記載されていません。したがって高分子量品についての遺伝毒性試験が実施されたかについては不明です。

評価書案35ページでは、これらの毒性について「懸念はないと判断した」と結論されていますが、低分子量品についてのデータしか記載されていないことを考慮すると、反復投与毒性、発がん性および遺伝毒性については、低分子量品と高分子量品の毒性を同程度と判断することが可能かどうかの考察がまず必要ではないかと考えます。

(2) イヌの反復投与毒性試験で観察された細網内皮系細胞の腫大について

評価書案16ページの「反復投与毒性」の項に記載されているビーグル犬を用いた2年間混餌投与試験について、「リンパ節における細網内皮系細胞の腫大がPVPの用量相関的に観察されたとされている。」との記述がありますが、この試験結果を有害影響と判断しなかった理由、あるいはPVP投与に起因するものではないと判断した理由等を説明する必要

各種毒性の懸念が認められないと判断しました。

(2) について

御指摘を踏まえ、評価書案16ページの記載を以下のとおり修正します（下線部を修正）。なお、食品安全委員会としては、JECFAの判断を妥当と考えました。

「JECFA（1980）の報告及び Burnette（1962）のレビューにおける引用によれば、Princiottaら（1954）は、ビーグル犬（各群雌雄各2匹）にPVP（平均分子量37,900）とセルロースの混合物（0、10%PVP（2.5 g/kg 体重/日（3））、5%PVP

があると考えます。また、この試験は PVP の毒性評価にとって重要である可能性があり、その詳細な内容を原著で確認できないのであれば、結論に不安が残るものと考えます。

(3) ADI 設定の検討の必要性について
PVP については JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) が 0-50 mg/kg 体重/日との ADI を設定していますが、貴委員会は評価書案で「ADI を特定する必要はない」としており、結論が異なっています。

評価書案では、例えば 16 ページの「反復投与毒性」に関するまとめに「原著による確認ができず、NOAEL を得ることができない。」と記述されています。通常、反復投与毒性の NOAEL が不明の場合には許容量等の検討はできないと思われませんが、貴委員会として、JECFA の評価を尊重して最終判断されたように思われます。

NOAEL の情報が不足している毒性があるにもかかわらず、「ADI を特定する必要はない」との結論に至るのは奇異に思われますし、もし NOAEL 等について JECFA の判断を尊重したのであれば、少なくとも JECFA と同程度の ADI を設定すべきと考えます。

(4) ヒドラジンの発がん性試験と発がんリスクの推計方法について

添加物自体は遺伝毒性発がん物質ではないが、不純物として遺伝毒性発がん物質が含まれている可能性がある添加物

(1.25 g/kg 体重/日(3)) +5%セルロース、2%PVP (0.5 g/kg 体重/日(3)) +8%セルロース、10%セルロース) を 2 年間混餌投与する試験を実施している。その結果、リンパ節における細網内皮系細胞の腫大が PVP の用量相関的に観察されたとされている。Burnette は、本所見について、PVP の排泄に伴う一過性の変化であるとしている。体重、摂餌量、血液学的検査、肉眼的観察及び病理組織学的検査においてその他の異常は観察されず、毒性は認められなかったとされている。(参照 9、22)」

(3) について

食品安全委員会において JECFA における ADI 設定の根拠を検討いたしましたが、その詳細は明らかでなく、食品安全委員会として ADI を JECFA の ADI と同様に設定することは困難と考えました。

一方で、JECFA の評価で引用されている各種動物試験の結果では、添加物「ポリビニルピロリドン」について安全性の懸念をもたらす毒性所見は認められないため、食品安全委員会としては、ADI を特定する必要はないと判断いたしました。

(4) について

EFSA によれば、Biancifiori (1970) により報告されたヒドラジンのマウス発がん性試験成績から計算された BMDL₁₀ は、より長期で行われた発がん性試験成

を、貴委員会が過去に評価した例としては、「ポリソルベート類」と「加工デンプン」の2例があります³。この2例では、貴委員会は、不純物に起因する生涯発がんリスクの許容レベルとして「100万分の1以下」を採用しています。

今回、生涯発がんリスクの推計値として米国 EPA（環境保護庁）の手法と、EFSA（欧州食品安全機関）の手法に基づく数値が示され、貴委員会は EFSA の手法を採用しました。どちらの機関の推計も、根拠にした試験は Biancifiori（1970）の報告⁴だと思いますが、この試験は硫酸ヒドラジンの投与期間が25週間と短く、投与中止後に長期間観察するというイレギュラーな条件で行われています。現在実施されている一般的な発がん性試験のプロトコールで実施したと仮定した場合と比べて、過小な推計となっていないか、考察が必要と考えます。

（5）発がんリスクの推計に用いられたヒドラジンの含量について

また、発がんリスクの推計にあたり、添加物中のヒドラジン含有量を実測値の500 ppb としたことについては、疑問があります。この値は現在 PVP を製造している企業（1社）のデータに基づいていると思われませんが、予定されている PVP の成分規格ではヒドラジンの含有量は1 ppm 以下であることから、これが正式に採用された場合には、1 ppm 以下であることから、これが正式に採用された場合には、1 ppm のヒドラジンを含む PVP 製品の流通も認められることとなります。したがって、ヒドラジンの含有量を1 ppm として生涯発がんリスクの推計を行うべきと考えます。

その結果として、推計値が貴委員会の採用する許容レベル（100万分の1以下）を超えるのであれば、その旨をリスク管理機関に伝え、成分規格を厳しくすることや、食品からの PVP 摂取量を減らすこ

績に基づく BMDL₁₀ と比較して最も低い値であり、さらに試験で投与されたヒドラジンの量は十分に高用量と認められることから、投与期間が短いことによる補正は必要ないとされており、そのため、食品安全委員会としては、EFSA の判断を妥当としました。

（5）について

評価要請者より提出された資料に基づき、成分規格におけるヒドラジンの含有量は1 ppm 以下とされていますが、実際に含まれるヒドラジンの濃度は過剰に見積もっても500 ppb と判断し、この値を用いて生涯発がんリスクの推計を行いました。

リスク管理機関に対して、ヒドラジンを技術的に可能なレベルで低減化を図るよう留意すべきである旨をお伝えします。

<p>と等を勧告すべきであると考えます。</p> <p>(6) アナフィラキシー症状発生の可能性に対する貴委員会の対応について</p> <p>評価書案では、PVP がヒトにおいてアナフィラキシー症状を起こす危険性を否定できないとし、「リスク管理機関において適切な管理措置を行い、アレルギー発生の予防に努める必要がある。」としています。PVP によるアナフィラキシー症状の発生頻度は低いとしても、被害者にとっては深刻な問題です。ポビドンヨード剤など、PVP が食品以外にも広く利用されていることなども考慮して、PVP のリスク管理機関に対しては、貴委員会が考える「適切な管理措置」を例示するなどして対策をより強く求めるべきであると考えます。</p> <p>参考文献</p> <p>1)厚生労働省, ポリビニルピロリドンの指定に向けた検討のための報告書(食品安全委員会第 36 回添加物専門調査会(2006 年 9 月 13 日開催)資料 3-1), http://www.fsc.go.jp/fsciis/meeting/Material/show/kai20060913te1</p> <p>2)JECFA (1987) 30th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Technical Report Series, No.751</p> <p>3)食品安全委員会, 遺伝毒性発がん物質であることを否定できない不純物を含有する添加物の評価について(改)(食品安全委員会第 114 回添加物専門調査会(2013 年 1 月 22 日開催)資料 1-7),</p> <p>4)Biancifiore C (1970) Hepatomas in CBA/Cb/Se mice and liver lesions in golden hamsters induced by hydrazine sulfate, J Natl Cancer Inst, 44(4), 943-953</p>	<p>(6) について</p> <p>アレルギー発生の予防に係る適切な管理措置については、「リスク管理機関において適切な管理措置を行い、アレルギー発生の予防に努める必要がある。」としたところでは。</p>
--	--

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。



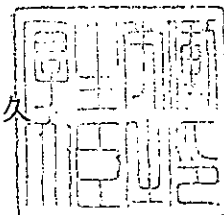
厚生労働省発食安1018第1号

平成25年10月18日

薬事・食品衛生審議会

会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. アドバンテームの添加物としての指定の可否について
2. アドバンテームの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成25年12月25日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成25年10月18日付け厚生労働省発食安1018第1号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. アドバンテームの添加物としての指定の可否について
2. アドバンテームの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

アドバンテームの食品添加物の指定に関する部会報告書（案）

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、事業者より指定等の要請がなされた当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 品目名

和名：アドバンテーム

英名：Advantame

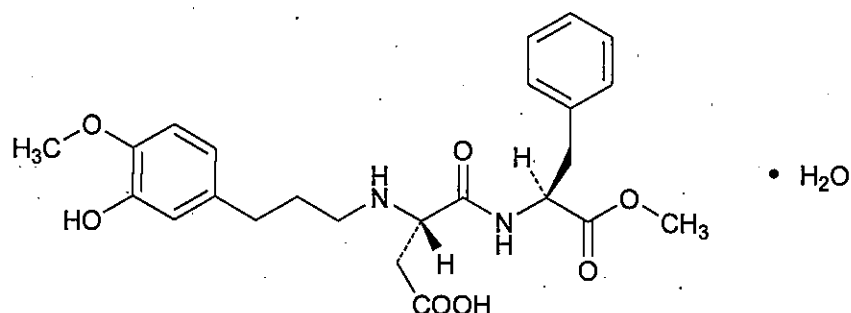
化学名：Methyl *N*[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L- α -aspartyl
-L-phenylalaninate monohydrate

CAS 番号：714229-20-6

INS 番号：969

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$C_{24}H_{30}N_2O_7 \cdot H_2O$ 476.52

3. 用途

甘味料

4. 概要及び諸外国での使用状況

(1) 概要

アドバンテームは、既存の甘味料であるアスパルテームと3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニルプロピオンアルデヒドとの還元アルキル化反応により合成されるジペプチドメチルエステル誘導体であり、使用する食品の種類や配合組成によって異なるが、砂糖の14000~48000倍、アスパルテームの90~120倍の甘味度を持つ成分である。

JECFAでは、第77回会合（2013年）に評価が行われており、一日摂取許容量（ADI）

を0-5 mg/kg 体重/日と設定されている。

(2) 諸外国での使用状況等

コーデックス委員会では、CCFA（コーデックス食品添加物部会）が作成する添加物の使用基準（GSFA¹（食品添加物に関するコーデックス一般規格））に規格は設定されていない。

米国では、フレーバーエンハンサーの用途では、FEMA-GRASとして、飲料、チューインガム及び乳製品への使用が認められている。甘味料としては、2009年に米国医薬品食品局（FDA）に申請されている。

欧州連合（EU）では、2010年に申請され、EFSAの安全性評価は終了しているが、2013年8月末時点において、使用は認められていない。なお、着香発酵乳製品（flavoured fermented milk products）、朝食シリアル、高級ベーカリー製品（fine bakery wares）、ココア及びチョコレート、チューインガム、着香飲料（flavoured drink）等、様々な食品への使用が提案されている。

オーストラリア・ニュージーランドでは、乳や生鮮品等の一部の食品を除き、幅広い食品にGMP（適正製造規範）での使用が認められている。

5. 食品添加物としての有効性

(1) 甘味度

アドバンテームの甘味度をショ糖等価甘味度（ある濃度の甘味料と同等の甘味の強さを与えるショ糖水溶液濃度）により評価した。

アドバンテームの各濃度（1、2、5、10、16 ppm）の水溶液を調製し、官能検査により、各濃度におけるショ糖等価甘味度を算出した。その結果及びショ糖等価甘味度算出式を用い、アドバンテームの濃度に対するショ糖等価甘味度の近似曲線を作成した（図1参照）。

次に、当該近似曲線を用い、ショ糖溶液3~12%の各濃度に相当するアドバンテームの濃度を求め、これを用いてアドバンテームのショ糖に対する甘味倍率²を算出した。また、併せて、アドバンテームのショ糖に対する甘味倍率とアスパルテームのショ糖に対する甘味倍率の比較も行った。

その結果、アドバンテームの甘味倍率は、ショ糖に対して14000~48000倍、類似構

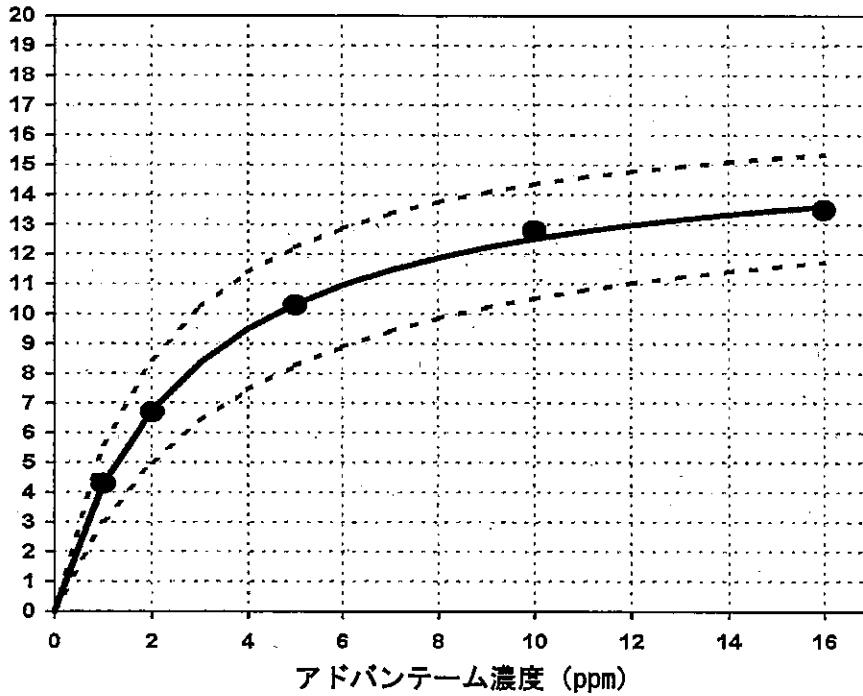
¹ コーデックスにおける食品添加物の最も基本的な規格。食品添加物の使用に関する一般原則（食品添加物の安全性、使用の妥当性及び適正製造規範（GMP）の考え方等）、食品へのキャリーオーバー（食品の原材料の製造等に使用された食品添加物が食品中に存在すること）の考え方等の他、生鮮食品及び加工食品を階層的に分類した「食品分類システム」や、個別の食品添加物について、使用が認められている食品分類ごとに食品中の最大濃度を規定した「食品添加物条項」等から構成されている。

² 同等の甘さを与えるショ糖の濃度及び甘味料の濃度の比（アドバンテームのショ糖に対する甘味倍率＝ショ糖の濃度／アドバンテームの濃度）。甘味倍率が大きいほど、ショ糖と同等の甘さを与えるために必要な甘味料の濃度は小さくなる。

造を有する既存甘味料アスパルテームに対して 90~120 倍であった(表 1 参照)。なお、アドバンテームは、他の高甘度甘味料と同様に、シヨ糖の濃度が高くなるにつれ、甘味倍率は低下する傾向を示した(図 1 及び表 1 参照)。

図 1 アドバンテームのシヨ糖等価甘味度曲線

シヨ糖等価甘味度 (%SE)



● : 実測値、— (実線) : 近似曲線、--- (点線) : 95%信頼限界

シヨ糖等価甘味度算出式 :

$$\text{シヨ糖等価甘味度 (\%SE)} = \frac{R_{\max}}{1/K \times 1/C + 1} = \frac{15.9}{2.70 \times 1/C + 1}$$

R_{\max} : 最大甘味度 (%SE)、 $1/K$: 最大甘味の 1/2 を与える濃度 (ppm)、 C : アドバンテーム濃度 (ppm)

表1 アドバンテームのショ糖及びアスパルテームに対する甘味倍率

ショ糖等価甘味度 (% Sucrose Equivalency)	アドバンテームのショ糖に 対する甘味倍率	アスパルテームの甘味倍率 に対するアドバンテームの 甘味倍率※
3	47,778	120
4	44,074	119
5	40,370	118
6	36,667	116
7	32,963	114
8	29,259	112
9	25,556	109
10	21,852	105
11	18,148	100
12	14,444	94

※アドバンテームのショ糖に対する甘味倍率をアスパルテームのショ糖に対する甘味倍率で除した値。

アドバンテームの味質特性に関して、味や香りなど官能的な特性を定量的に評価する定量的記述分析法(QDA法)³により、アスパルテームと比較したところ、各味質及びあと味のバランスは、アドバンテーム(5ppm)とアスパルテーム(500ppm)で類似している(図2及び図3参照)。

³ 評価溶液15mlを口に10秒間含んでから吐き出す。はき出した直後の味及び30秒間待った時に感じられる味(あと味)を評価する。評価には左端を評価の最下限(0点:弱い等)、右端を最上限(60点:強い等)とした6インチのスケールを使用し、評価者は自身が感じた味の強さに該当すると考えられるスケール上の位置に印を付ける。印が付けられた位置を60点満点中の点数で数値化することにより評点とする。10点未満を非常に弱い、10点以上20点未満を弱い、20点以上40点未満を中程度の強さ、40点以上を強いと判断する。

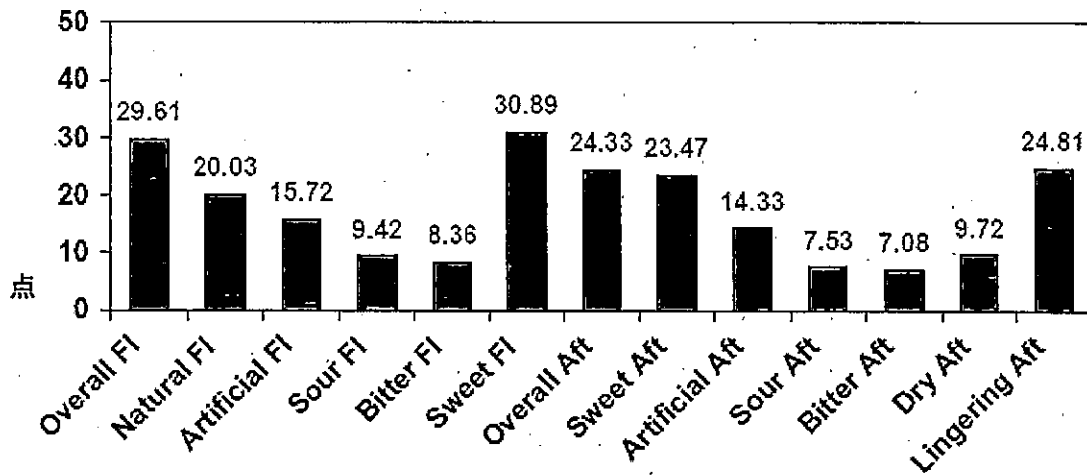


図2 アドバンテーム(5ppm)の味質特性*

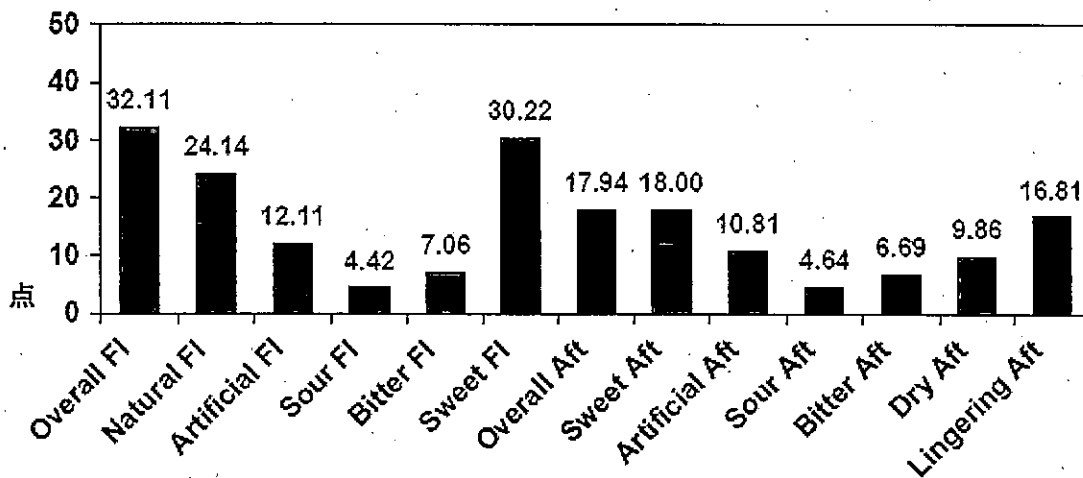


図3 アスパルテーム(500ppm)の味質特性*

※

Overall FI : 風味及び味全般、Natural FI : 砂糖のような自然な甘味

Artificial FI : 化学物質や薬品のような人工的な味、Sour FI : 酸味

Bitter FI : 苦味、Sweet FI : 甘味、Overall Aft : 後に残る味・風味全般

Sweet Aft : 後に残る甘味、Artificial Aft : 後に残る人工的な味

Sour Aft : 後に残る酸味、Bitter Aft : 後に残る苦味

Dry Aft : 後に感じられる乾いたような感覚、Lingering Aft : あと味が残るような感覚

(2) 安定性

乾燥粉末は室温で60ヶ月間安定(残存率98.7~99.4%)、加速条件下(温度40°C、湿度75%)でも6ヶ月間安定(残存率99.6~100%)であった¹⁾。熱安定性に関しては従来の

甘味料であるアスパルテームより改善されており、ケーキ中での含量は、焼成前15.2ppmに対し、焼成後(180°C、35分)で11.32ppmであり、焼成後残存率は74.5%であった。

(3) 食品中での安定性

①卓上甘味料の安定性と甘味の経時変化

卓上甘味料を25°C±2°C、相対湿度60%±5%で36ヶ月間保存し、保存期間中のアドバンテーム含量の変化を測定すると共に、官能検査により甘味の経時変化を評価した。

保存開始時のアドバンテーム含量は446.1ppm、アドバンテームの主要分解物である*N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニン(ANS9801-acid)は検知されなかった。12ヶ月後及び36ヶ月後保存検体中のアドバンテーム及びANS9801-acid含量は、それぞれ434.2ppm、19.84ppm、及び377.6ppm、53.04ppmであり、アドバンテーム残存率は、97.3%及び84.6%であった。

一方、保存期間中の甘味に関しては、卓上甘味料用途として一般的であるアイスコーヒーに卓上甘味料3.1ppmを添加・溶解した飲料で5段階評価⁴を行った。下位2段階と評価した評価員は保存開始時に0%、36ヶ月保存後に23.5%と75%未満であったことから、全保存期間を通じて甘味が維持されたと判断された。

②炭酸飲料中の安定性と甘味の経時変化

アドバンテームを添加したコーラタイプの炭酸飲料を調製し(pH3.2)、これを25°C±2°C、相対湿度60%±5%で26週間保存し、保存期間中のアドバンテーム含量の変化を測定すると共に、官能検査により甘味の経時変化を評価した。

保存開始時のアドバンテーム濃度は8.70 μ g/ml、26週間後の濃度は4.16 μ g/mlで、残存率は47.8%であった。保存期間中に生じた分解物は、ANS9801-acid、*N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- β -アスパルチル-*L*-フェニルアラニンメチルエステル(β -ANS9801)、*N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- β -アスパルチル-*L*-フェニルアラニン(β -ANS9801-acid)であった。

一方、保存期間中の甘味に関して5段階評価を行ったところ、下位2段階と判定した評価員の割合は保存開始時には12.5%、26週間後には35.3%と75%未満であったことから全保存期間を通じて甘味が維持されたと判断された。

③ホットパック充填したオレンジジュース中での安定性と甘味の経時変化

約4 μ g/mlのアドバンテームを含有するオレンジジュース(pH3.2)を、96°C±2°Cに昇温したプレート型熱交換器を通過させ、100mLボトルに充填した。25°C±2°C、相対湿度60%±5%で26週間保存し、保存期間中のアドバンテーム含量の変化を測定すると

⁴ 甘さが強すぎる、甘さがやや強い、甘さがちょうど良い、甘さがやや弱い、甘さが弱すぎるの5段階。このうち、下位2段階は、甘さがやや弱い、甘さが弱すぎるの2つを指す。

共に、官能検査により甘味の経時変化を評価した。

ホットパック充填前のアドバンテーム濃度は3.79 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、充填後は3.73 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、残存率は98.4%であった。26週間保存後のアドバンテーム濃度は1.81 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、保存開始時(ホットパック充填後)からの残存率は48.4%であった。

一方、保存期間中の甘味に関して5段階評価を行ったところ、下位2段階と判定した評価員の割合は保存開始時には40.0%、26週後には56.3%と75%未満であったことから、全保存期間を通じて甘味が維持されたと判断された。

④イエローケーキ焼成工程及び保存期間中の安定性と甘味の経時変化

イエローケーキの焼成工程中におけるアドバンテームの安定性について検討した。焼成前のイエローケーキ生地(pH6.0)中アドバンテーム含量は15.20ppm、類縁化合物であるANS9801-acid含量は2.29ppmであったが、180 $^{\circ}\text{C}$ 、35分間焼成後のアドバンテーム含量は11.32ppm、ANS9801-acid含量は5.57ppmで、アドバンテーム残存率は74.5%であった。

次に焼成後5日間の保存安定性試験を実施した。180 $^{\circ}\text{C}$ 、35分間焼成したイエローケーキを室温になるまで約30分間放置し、ポリエチレン製の袋に密封した。密封されたイエローケーキを小売用ケーキボックスにいれ、25 $^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度60% $\pm 5\%$ で保存した。保存開始時のイエローケーキ中アドバンテーム含量は12.17ppm、ANS9801-acid含量は6.29ppm、5日間保存後のアドバンテーム含量は12.38ppm、ANS9801-acid含量は6.03ppmで、変化は認められなかった。

また、保存期間中の甘味に関して5段階評価を行ったところ、下位2段階と判定した評価員の割合は保存開始時には46.7%、5日後には25.0%と75%未満であったことから、全保存期間を通じて甘味が維持されたと判断された。

⑤チューインガム中での安定性と甘味の経時変化

約400ppmのアドバンテームを含有するチューインガムを調製し、25 $^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度60% $\pm 5\%$ で27週間保存し、経時的にアドバンテーム含量測定、及び甘味に関する5段階評価を行った。保存開始時のアドバンテーム含量は377.03ppm、保存27週後の同含量は350.35ppmで、残存率は92.9%であった。

また、保存期間中の甘味に関して5段階評価を行ったところ、下位2段階と判定した評価員の割合は保存開始時には31.3%、23週後には31.3%と75%未満であったことから、全保存期間を通じて甘味が維持されたと判断された。

⑥粉末飲料中での安定性と甘味の経時変化

調製後の飲料中においてアドバンテームが約4ppm含有されるように配合したレモンフレーバーの粉末飲料を調製し、10gずつアルミパウチに入れて熱シールし、室温条件

(25°C±2°C/相対湿度 60%±5%)で12ヶ月間、中間条件(30°C±2°C/相対湿度 65%±5%)で6ヶ月間、加速条件(40°C±2°C/相対湿度 75%±5%)で6ヶ月間の3通りの条件で保存した。保存開始時のアドバンテーム含量は、乾燥粉末中 768.4ppm、室温条件保存12ヶ月で740.5ppm(残存率96.4%)、中間条件保存6ヶ月で739.8ppm(残存率96.3%)、加速条件保存6ヶ月で716.5ppm(残存率93.2%)であった。主要類縁物質であるANS9801-acidは、保存開始時の含量が3.29ppm、室温条件保存12ヶ月で6.90ppm、中間条件保存6ヶ月で8.66ppm、加速条件保存6ヶ月で31.99ppmと、保存開始時より増加した。

一方、保存期間中の甘味に関して5段階評価を行ったところ、下位2段階と判定した評価員の割合は保存開始時に13.3%、室温条件保存12ヶ月で20.0%、中間条件保存6ヶ月で6.7%、加速条件保存6ヶ月で6.7%といずれも75%未満であったことから、全保存期間を通じて甘味が維持されたと判断した。

6. 食品安全委員会における評価結果

食品添加物としての指定及び規格基準設定並びに食品中の残留基準設定のため、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成24年3月30日付け厚生労働省発食安0330第2号により食品安全委員会あて意見を求めたアドバンテームに係る食品健康影響評価については、以下の評価結果が平成25年7月30日付け府食第628号で通知されている。

【食品健康影響評価(添加物評価書抜粋)】

アドバンテームの体内動態及び一般薬理に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本委員会としては、アドバンテーム及びその分解物について遺伝毒性の懸念はないと判断した。

本委員会としては、アドバンテームについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及びアレルギー性の試験成績を検討した結果、ウサギを用いた出生前発生毒性試験においてアドバンテーム1,000 mg/kg体重/日以上投与群で母動物に認められた消化器障害及びそれに伴う一般状態の悪化を投与に起因する変化と考え、その下の用量である500 mg/kg体重/日をアドバンテームの毒性に係る最小のNOAELと考えた。また、発がん性は認められないと判断した。

本委員会としては、入手したヒトにおける知見から、アドバンテームについて、安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

アドバンテームは L-フェニルアラニン化合物であるが、吸収率が最大で 20%である上に、主な血中、尿中及び糞中代謝物は ANS9801-acid であることから、体内においてフェニルアラニンが生じる量は非常に低く、アドバンテームの摂取によってフェニルアラニン摂取量が増加することによるリスクは無視できると判断した。

本委員会としては、認められた毒性所見及び我が国において使用が認められた場合の添加物「アドバンテーム」の推定摂取量 (3.57 mg/人/日 (0.0714 mg/kg 体重/日)) を勘案すると、添加物「アドバンテーム」の ADI を特定することが必要と判断した。本委員会としては、ウサギを用いた出生前発生毒性試験の NOAEL 500 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 100 で除した 5.0 mg/kg 体重/日を添加物「アドバンテーム」の ADI とした。

ADI	5.0 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	出生前発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量設定根拠所見)	消化器障害及びそれに伴う一般状態の悪化
(無毒性量)	500 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

7. 摂取量の推計

食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

【一日摂取量の推計等 (添加物評価書抜粋)】

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

指定等要請者によれば、添加物「アドバンテーム」は、甘味料として様々な食品に使用されることが想定されるとされており、平成 20 年国民健康・栄養調査の食品群別摂取量 (総数) 及び各食品の推定糖類含量に基づき、現在の食品からの糖類推定摂取量が全てアドバンテームに置き換わると仮定した場合、本品目の推定一日摂取量は 2.42 mg/人/日 (0.0484 mg/kg 体重/日) になるとされている。ただし、高甘味度甘味料が使用された製品が多く流通している現在においても、糖類全てを高甘味度甘味料で置き換えた製品は少なく、複数の高甘味度甘味料を併用することが一般的であることから、食品中の糖類を全てアドバンテームに置き換えることは、甘味料の大量摂取を行う消費者を考慮しても、過剰な見積もりと考えられるとされている。

一方、指定等要請者によれば、国内における砂糖、異性化糖、加糖調製品（砂糖の量に換算）の年間需要量を基に、これら全てがアドバンテームに置き換わり、アドバンテームの甘味度をショ糖の 20,000 倍と仮定した場合、添加物「アドバンテーム」の推定一日摂取量は 3.57 mg/人/日（0.0714 mg/kg 体重/日）になるとされている。

本委員会としては、推計値が過小にならないよう留意し、本品目の推計一日摂取量を 3.57 mg/人/日（0.0714 mg/kg 体重/日）と考えた。

IV. フェニルアラニン摂取量に関する考察

指定等要請者によれば、アドバンテームを摂取した場合、体内で速やかに ANS9801-acid に変換され、主な代謝物として尿や糞便中に排泄されることから、アドバンテーム摂取によってフェニルアラニン摂取量が増加することによるリスクは無視できるとされている。仮に、アドバンテームが全てフェニルアラニンに変換されると想定した場合、上述のアドバンテームの推定一日摂取量から我が国におけるフェニルアラニンの摂取量を算出すると、フェニルアラニンの推定摂取量は 839 µg/人/日（16.8 µg/kg 体重/日）となり、フェニルケトン尿症患者の摂取目安量（2 歳児で 200～220 mg/人/日、5 歳児で 300～600 mg/人/日）の 0.14～0.42%に相当する。

8. フェニルアラニンの摂取について

食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

【一日摂取量の推計等（添加物評価書抜粋）】（再掲）

IV. フェニルアラニン摂取量に関する考察

指定等要請者によれば、アドバンテームを摂取した場合、体内で速やかに ANS9801-acid に変換され、主な代謝物として尿や糞便中に排泄されることから、アドバンテーム摂取によってフェニルアラニン摂取量が増加することによるリスクは無視できるとされている。仮に、アドバンテームが全てフェニルアラニンに変換されると想定した場合、上述のアドバンテームの推定一日摂取量から我が国におけるフェニルアラニンの摂取量を算出すると、フェニルアラニンの推定摂取量は 839 µg/人/日（16.8 µg/kg 体重/日）となり、フェニルケトン尿症患者の摂取目安量（2 歳児で 200～220 mg/人/日、5 歳児で 300～600 mg/人/日）の 0.14～0.42%に相当する。

【食品健康影響評価（添加物評価書抜粋）】（再掲）

アドバンテームは L-フェニルアラニン化合物であるが、吸収率が最大で 20%である上に、主な血中、尿中及び糞中代謝物は ANS9801-acid であることから、体内においてフェニルアラニンが生じる量は非常に低く、アドバンテームの摂取によってフェ

ニルアラニン摂取量が増加することによるリスクは無視できると判断した。

9. 新規指定について

アドバンテームを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは、食品安全委員会による摂取量推計が同委員会の設定した ADI を下回っていることから、差し支えない。

10. 規格基準の設定について

同法第 11 条第 1 項の規定に基づく規格基準については、次のとおりとすることが適当である。

(1) 使用基準について

食品安全委員会による評価結果及び摂取量推計において、過剰な見積もりで行った摂取量推計が ADI に比べて小さいことから、使用基準は設定しないことすることが適当である。

なお、オーストラリア及びニュージーランドにおいては、GMP のもとでの使用が認められている。

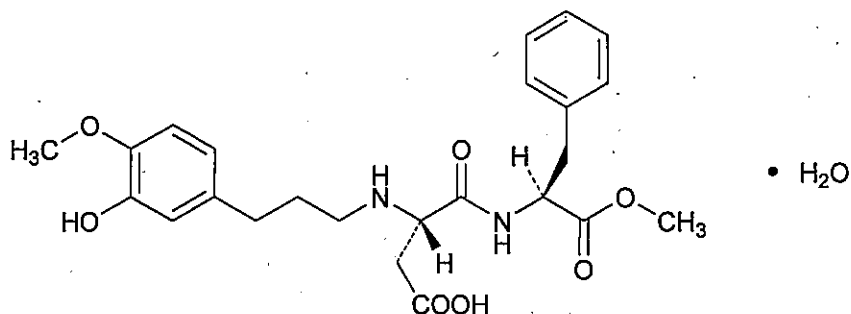
(2) 成分規格について

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である（設定根拠は別紙 2 のとおり）。

成分規格案

アドバンテーム

Advantame

C₂₄H₃₀N₂O₇ · H₂O

分子量 476.52

Methyl *N*[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L- α -aspartyl-L-phenylalaninate monohydrate [714229-20-6]

含量 本品を無水物換算したものは、アドバンテーム (C₂₄H₃₀N₂O₇=458.50) 97.0~102.0%を含む。

性状 本品は、白~帯黄白色の粉末である。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -39 \sim -46^\circ$ (0.2 g, エタノール (99.5), 100ml, 無水物換算)

(2) 鉛 Pbとして1.0 μ g/g以下

本品 4.0 g を量り、白金製、石英製若しくは磁製のるつぼ又は石英製のビーカーに入れる。硫酸 (1→4) を加えて試料全体を潤した後、徐々に温度を上げ、試料が炭化し、硫酸の白煙が発生しなくなるまで加熱する。必要があれば硫酸 (1→4) を更に加え、試料がほとんど炭化するまで加熱する。試料が炭化した後、必要があれば容器に緩くふたをして電気炉に入れ、徐々に温度を上げて 450~600°C で強熱して灰化する。炭化物が残る場合は、必要があればガラス棒で砕き、硫酸 (1→4) 1 ml 及び硝酸 1 ml で潤し、白煙が発生しなくなるまで加熱した後、電気炉で強熱して完全に灰化する。残留物に塩酸 (1→4) 10ml を入れ、水浴上で加熱して蒸発乾固する。残留物に少量の硝酸 (1→100) を加え、加温して溶かし、冷後、更に硝酸 (1→100) を加えて正確に 10ml とし、検液とする。なお、500°C 以下で灰化操作を行う場合には、耐熱ガラス製ビーカーを使用することができる。別に、鉛標準原液 1 ml を正確に量り、水を加えて正確に 100ml とする。この液 4 ml を正確に量り、硝酸 (1→100) を加えて正確に 10ml としたものを比較液とする。検液及び比較液につき、鉛試験法第 1 法により試

験を行う。

- (3) *N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニン 1.0%以下

本品約0.1gを精密に量り、水/アセトニトリル混液(7:3)を加えて溶かし、正確に100mlとし、検液とする。別に*N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニン約0.1gを精密に量り、水/アセトニトリル混液(7:3)を加えて溶かし、正確に100mlとする。この液2mlを正確に量り、水/アセトニトリル混液(7:3)を加えて正確に20mlとする。この液2mlを正確に量り、水/アセトニトリル混液(7:3)を加えて正確に20mlとし、標準液とする。検液及び標準液をそれぞれ20 μ lずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。検液及び標準液の*N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定し、次式により*N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニンの量を求める。

N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニンの量 (%)

$$= \frac{W}{\text{試料の採取量 (g)}} \times \frac{A_T}{A_S}$$

ただし、 W : *N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニンの採取量 (g)

操作条件

検出器 紫外吸光光度計 (測定波長 210nm)

カラム充てん剤 5 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル
カラム管 内径4.6mm, 長さ25cmのステンレス管

カラム温度 50 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相A リン酸二水素カリウム13.6gを水1,000mlに溶かし、リン酸でpH2.8に調整する。この液900mlにアセトニトリル100mlを加える。

移動相B リン酸二水素カリウム13.6gを水1,000mlに溶かし、リン酸でpH2.8に調整する。この液400mlにアセトニトリル600mlを加える。

濃度勾配 A : B (85 : 15) で30分間保持し、A : B (85 : 15) から(75 : 25)までの直線濃度勾配を25分間行う。更に、A : B (75 : 25) から(0 : 100)までの直線濃度勾配を20分間行い、A : B (0 : 100) で15分間保持する。

流量 1.0ml/分

(4) 他の類縁物質 1.5%以下

純度試験(3)の検液及び標準液を検液及び標準液とし、それぞれ 20 μ l ずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。検液のアドバンテーム及び *N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニンのピーク以外のピークの合計面積 A_{sum} 及び標準液の *N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニンのピーク面積 A_s を測定し、次式により他の類縁物質の量を求める。ただし、面積測定範囲は *N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニンの保持時間の3倍までとする。

他の類縁物質の量 (%)

$$= \frac{W}{\text{試料の採取量 (g)}} \times \frac{A_{sum}}{A_s}$$

ただし、 W : *N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニンの採取量 (g)

操作条件 純度試験(3)の操作条件を準用する。

水分 5.0%以下 (0.1 g, 直接滴定)

強熱残分 0.2%以下 (550 $^{\circ}$ C, 3時間)

定量法 本品約 0.04 g を精密に量り、水/アセトニトリル混液 (7 : 3) を加えて溶かし、正確に 50 ml とする。この液 10 ml を正確に量り、内標準溶液 5 ml を正確に加え、更に水/アセトニトリル混液 (7 : 3) を加えて正確に 50 ml とし、検液とする。別に定量用アドバンテーム約 0.04 g を精密に量り、検液の調製と同様に操作して、標準液とする。ただし、内標準溶液は、安息香酸 0.04 g を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (7 : 3) を加えて 50 ml としたものをを用いる。検液及び標準液をそれぞれ 20 μ l ずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。検液及び標準液の安息香酸のピーク面積に対するアドバンテームのピーク面積比 Q_T 及び Q_S を求め、次式により含量を求める。

アドバンテーム ($C_{24}H_{30}N_2O_7$) の含量 (%)

$$= \frac{\text{無水物換算した定量用アドバンテームの採取量 (g)}}{\text{無水物換算した試料の採取量 (g)}} \times \frac{Q_T}{Q_S} \times 100$$

操作条件

検出器 紫外吸光光度計 (測定波長 280 nm)

カラム充てん剤 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル
カラム管 内径 4.6 mm, 長さ 25 cm のステンレス管

カラム温度 40℃付近の一定温度

移動相A リン酸二水素カリウム 13.6 g を水 1,000ml に溶かし、リン酸で pH2.8 に調整する。この液 750ml にアセトニトリル 250ml を加える。

移動相B リン酸二水素カリウム 13.6 g を水 1,000ml に溶かし、リン酸で pH2.8 に調整する。この液 500ml にアセトニトリル 500ml を加える。

濃度勾配 A : B (100 : 0) で 20 分間保持し、A : B (100 : 0) から (0 : 100) までの直線濃度勾配を 5 分間行い、A : B (0 : 100) で 5 分間保持する。

流量 1.0ml/分

試薬・試液

アドバンテーム、定量用 $C_{24}H_{30}N_2O_7 \cdot H_2O$ 本品は白～帯黄白色の粉末である。

含量 本品を無水物換算したものは、アドバンテーム ($C_{24}H_{30}N_2O_7$) 99.0%以上を含む。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 $3,405cm^{-1}$, $3,320cm^{-1}$, $2,945cm^{-1}$, $1,717cm^{-1}$, $1,661cm^{-1}$, $1,582cm^{-1}$, $1,376cm^{-1}$, $1,242cm^{-1}$, $1,131cm^{-1}$ 及び $703cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

純度試験 (1) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -39 \sim -46^\circ$ (0.2 g, エタノール (99.5), 100ml, 無水物換算)

(2) 類縁物質 *N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニンとして 1.0%以下

本品約 0.1 g を精密に量り、水/アセトニトリル混液 (7 : 3) を加えて溶かし、正確に 100ml とし、検液とする。別に *N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニン約 0.1 g を精密に量り、水/アセトニトリル混液 (7 : 3) を加えて溶かし、正確に 100ml とする。この液 2 ml を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (7 : 3) を加えて正確に 20ml とする。この液 2 ml を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (7 : 3) を加えて正確に 20ml とし、標準液とする。検液及び標準液をそれぞれ 20 μ l ずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。検液のアドバンテーム以外のピークの合計面積及び標準液の *N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定し、次式により類縁物質の量を求める。ただし、面積測定範囲は *N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニンの保持時間の 3 倍までとする。

$$\text{類縁物質の量 (\%)} = \frac{W}{\text{試料の採取量 (g)}} \times \frac{A_T}{A_S}$$

ただし、W: *N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニンの採取量 (g)

操作条件 「アドバンテーム」の純度試験(3)の操作条件を準用する。

水分 5.0%以下 (0.1g, 直接滴定)

強熱残分 0.2%以下 (550°C, 3時間)

定量法 本品約 0.5g を精密に量り、エタノール 100ml を加えて溶かし、0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液で滴定する。終点の確認は、通例、電位差計を用いる。別に空試験を行い補正する。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液 1 ml = 45.85mg $C_{24}H_{30}N_2O_7$

液体クロマトグラフィー用 4級アンモニウム化親水性ポリマーゲル 4級アンモニウム化親水性ポリマーゲル、液体クロマトグラフィー用を見よ。

液体クロマトグラフィー用 4級カルボキシル化スチレン系ゲル 4級カルボキシル化スチレン系ゲル、液体クロマトグラフィー用を見よ。

定量用アドバンテーム アドバンテーム、定量用を見よ。

L-ヒスチジン $C_6H_9N_3O_2$ 本品は白色の結晶又は粉末である。

含量 本品は、*L*-ヒスチジン 98.0%以上を含む。

純度試験 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +12.0 \sim +13.0^\circ$ (1g, 塩酸, 10ml)

定量法 本品約 0.15g を精密に量り、ギ酸 2ml に溶かし、酢酸 50ml を加え、0.1mol/L 過塩素酸液で滴定する。終点の確認は、通例、電位差計を用いる。別に空試験を行い補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1 ml = 15.52mg $C_6H_9N_3O_2$

N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニン $C_{28}H_{28}N_2O_7$ 本品は、白色～黄色の粉末である。

含量 本品を無水物換算したものは、*N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル-*L*-フェニルアラニン 94%以上を含む。

純度試験 (1) 塩化物 Cl として 1.0%以下

本品約 0.01g を精密に量り、水/アセトニトリル混液 (7:3) を加えて溶かし、正確に 100ml とし、検液とする。別に塩化ナトリウム約 0.016g を精密に量り、水を加えて溶かし、正確に 100ml とし、標準液(1)とする。この液 2ml を正確に量り、水を加えて正確に 20ml とし、標準液(2)とする。検液並びに標準液(1)及び(2)をそれぞれ 30 μ l

ずつ量り、次の操作条件でイオンクロマトグラフィーを行う。標準液(1)及び(2)の塩化物イオンのピーク面積を測定し、検量線を作成する。次に検液の塩化物イオンのピーク面積を測定し、検量線から検液中の塩化物の濃度を求め、次式により塩化物の量を求める。

$$\text{塩化物の量 (\%)} = \frac{\text{検液中の塩化物の濃度 (g/ml)}}{\text{試料の採取量 (g)}} \times 10,000$$

操作条件

検出器 電気伝導度検出器

カラム充てん剤 6 μ m の液体クロマトグラフィー用4級アンモニウム化親水性ポリマーゲル

カラム管 内径 4.6mm, 長さ 15cm のポリエーテルケトン管

カラム温度 40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相 炭酸水素ナトリウム 201.62mg 及び無水炭酸ナトリウム 264.98mg を水 1000ml に溶かす。

流量 塩化物イオンの保持時間が約7分になるように調整する。

(2) ナトリウム Naとして5.0%以下

本品約 0.01 gを精密に量り、水/アセトニトリル混液(7:3)を加えて溶かし、正確に 100ml とし、検液とする。別に塩化ナトリウム約 0.006 gを精密に量り、水を加えて溶かし、正確に 100ml とし、標準液(1)とする。この液 2 ml を正確に量り、水を加えて正確に 20ml とし、標準液(2)とする。検液並びに標準液(1)及び(2)をそれぞれ 30 μ l ずつ量り、次の操作条件でイオンクロマトグラフィーを行う。標準液(1)及び(2)のナトリウムイオンのピーク面積を測定し、検量線を作成する。次に検液のナトリウムイオンのピーク面積を測定し、検量線から検液中のナトリウムの濃度を求め、次式によりナトリウムの量を求める。

$$\text{ナトリウムの量 (\%)} = \frac{\text{検液中のナトリウムの濃度 (g/ml)}}{\text{試料の採取量 (g)}} \times 10,000$$

操作条件

検出器 電気伝導度検出器

カラム充てん剤 5 μ m の液体クロマトグラフィー用4級カルボキシル化スチレン系ゲル

カラム管 内径 4.6mm, 長さ 15cm のポリエーテルケトン管

カラム温度 40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相 L-ヒスチジン 77.58mg に 2 mol/Lメタンスルホン酸溶液 1.25ml を加え、

更に水 1000ml を加える。

流量 ナトリウムイオンの保持時間が約4分になるように調整する。

水分 1.0%以下 (0.1 g, 直接滴定)

定量法 本品 0.01 g を量り、水/アセトニトリル混液 (7 : 3) を加えて溶かし、正確に 50ml とし、検液とする。検液 20 μ l を量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行い、ピーク面積を測定する。すべての成分のピーク面積の総和を 100 とし、それに対する主ピークの面積百分率を求め、C (%) とする。ただし、面積測定範囲は N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンの保持時間の6倍までとする。次式により含量を求める。

N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンの含量 (%)

$$= (100 - \text{ナトリウムの量} - \text{塩化物の量} - \text{水分}) \times \frac{C (\%)}{100}$$

操作条件 「アドバンテーム」の定量法の操作条件を準用する。

メタンスルホン酸 CH₄O₃S 本品は、無〜うすい黄褐色の澄明な液体である。

含量 本品は、メタンスルホン酸 98.0%以上を含む。

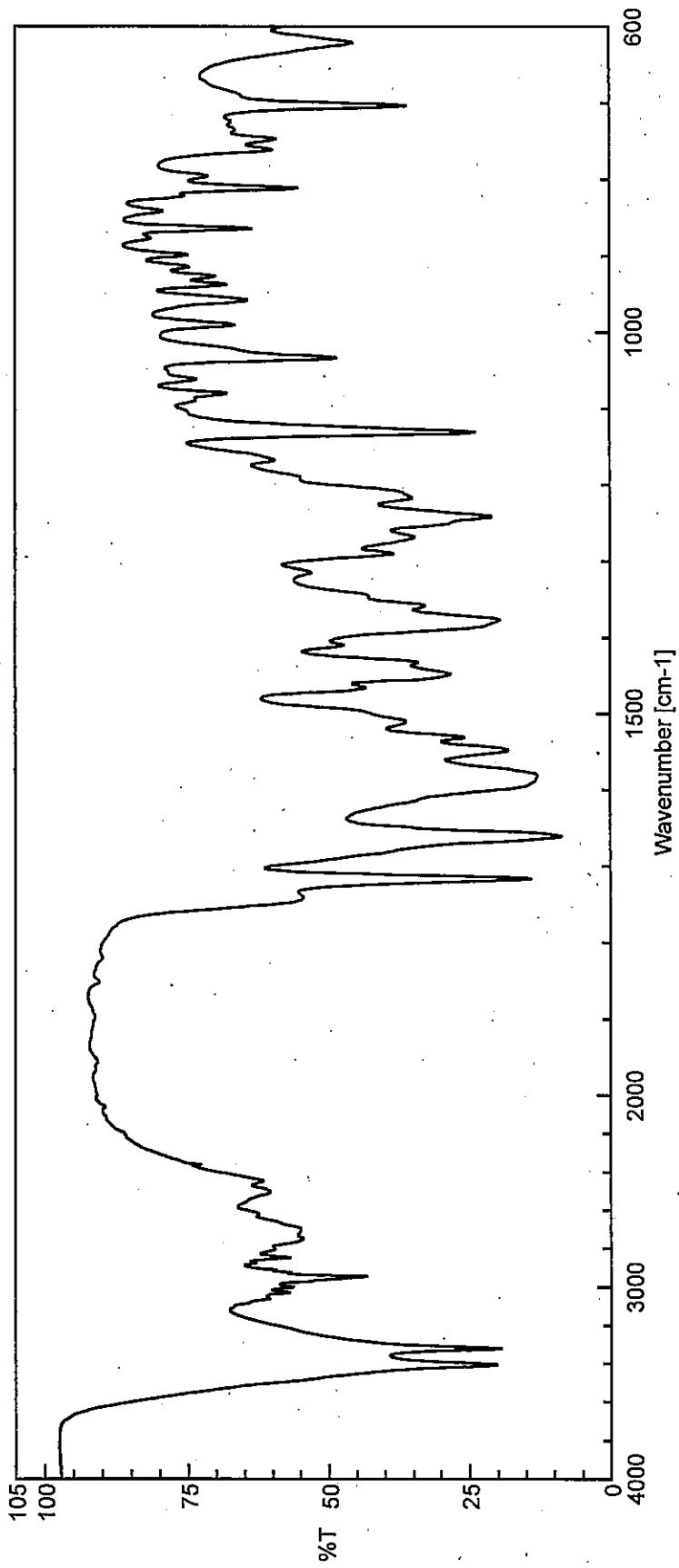
定量法 本品約 2 g を精密に量り、水 40ml に溶かし、1 mol/L 水酸化ナトリウムで滴定する (指示薬 ブロモチモールブルー試液 2 滴)。別に空試験を行い補正する。

1 mol/L 水酸化ナトリウム液 1 ml = 96.11mg CH₄O₃S

4級アンモニウム化親水性ポリマーゲル、液体クロマトグラフィー用 液体クロマトグラフィー用に製造したもの。

4級カルボキシル化スチレン系ゲル、液体クロマトグラフィー用 液体クロマトグラフィー用に製造したもの。

アドバンテーム



アドバンテーム規格設定の根拠

アドバンテームは第77回JECFA会議において、毒性学的評価、暴露評価及び規格設定の対象となったが、規格については、残留溶媒の試験法の適性、アッセイのアドバンテームとアドバンテーム酸の試験法、触媒のパラジウムと白金の測定値と分析法、アッセイで使用するアドバンテームとアドバンテーム酸の市販参照標準品の純度と利用可能性に関する情報が不十分とされ、暫定(tentative: 要求された情報が期限までに提出されなければ破棄される)となった。JECFA規格が設定されなかったことから、指定要請者により提出された成分規格案(指定要請規格案)を参考に成分規格案を設定した。

含量

指定要請の資料によれば、実生産プロセスで製造した12ロットの含量(無水物換算)が98.4~100.5%であり、ロット間の標準偏差とロット内の標準偏差を合わせた標準偏差より求めた平均値 $\pm 3\sigma$ が98.0~101.7%であったことから、含量97.0~102.0%(無水物換算)と規定しており、本規格案ではこれを採用した。

性状

指定要請の資料によれば、実生産プロセスで製造した12ロットの色調及び形状は帯黄白色又は白色の粉末であり、提供を受けた試料は白色であったことから、本規格案では「本品は白色~帯黄白色の粉末である。」とした。

確認試験

指定要請規格案では、確認試験として赤外吸収スペクトル法の臭化カリウム錠剤法が採用されていたことから、同法を採用することとした。なお、水分が設定されていることから、試料の乾燥について検討したところ、乾燥することにより、臭化カリウム錠剤の調製中の吸湿によりスペクトルの再現性が悪くなることから、乾燥は行わないこととした。

純度試験

(1) 比旋光度

指定要請の資料によれば、アドバンテームはアスパルテームをN-アルキル化することにより製造するため、原料のアスパルテーム及びその立体異性体の立体配置が、そのままアドバンテームにも引き継がれると考えられるが、実生産プロセスで製造した12ロット中に類縁物質試験で確認可能なLD(L- α -アスパルチル-D-フェニルアラニン)-アドバンテームは検出されなかった(0.02%未満)。申請法で製造したアドバンテームへの立体異性体の混入量は極めて少ないことから、立体異性体を別に管理する必要はないと判断し、立体配置を確認する方法として比旋光度を検討した。実生産プロセスで製造した12ロットの比旋光

度（無水物換算）は $-41.1 \sim -44.1^\circ$ であり、ロット間の標準偏差とロット内の標準偏差を合わせた標準偏差を求め、平均値 $\pm 3\sigma$ を計算すると、 $-39.9 \sim -45.9^\circ$ （平均値 -42.9° ）であったことから、「 $[\alpha]_D^{20}$: $-39 \sim -46^\circ$ (0.2 g, エタノール (99.5), 100 ml, 無水物換算)」としており、本規格案ではこれを採用した。

(2) 鉛

指定要請規格案では、規格値 Pb として $1.0\mu\text{g/g}$ が設定され、試験法として湿式灰化—原子吸光光度法（電気加熱方式）が採用されていたが、本規格案では、新規指定の甘味料の規格に準じ、試験法として乾式灰化—原子吸光光度法（フレイム方式）を採用し、「Pb として $1.0\mu\text{g/g}$ 」を採用した。添加回収試験を行ったところ、回収率は、 $102 \pm 0.6\%$ と良好であった。

(3) *N*[*N*-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニン

指定要請の資料によれば、*N*[*N*-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニン (ANS9801-acid) はアドバンテームの加水分解物であり、 $25^\circ\text{C}/60\%\text{RH}$ の安定性試験では 60 ヶ月で $0.09 \sim 0.10\%$ 、 $40^\circ\text{C}/75\%\text{RH}$ では 6 ヶ月で $0.10 \sim 0.12\%$ の増加が認められている。一方、ANS9801-acid はアドバンテームの主な代謝物の 1 つであり、アドバンテームを動物（マウス、ラット、イヌ、ウサギ）に投与した場合に大部分が速やかに ANS9801-acid に変換され体内に暴露されることが確認されているため、その毒性はアドバンテームの安全性試験において同時に評価されている。アドバンテームの無毒性量はウサギ出生前発生毒性試験の結果より 500mg/kg/day で、アドバンテームの推定一日摂取量 0.0714 mg/kg/day に比べて大きく、十分な安全域が確保されていると考えられたことから、「*N*[*N*-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンとして 1.0%以下」を設定することとされた。同じアスパルテーム誘導体であるネオテームでも、遊離酸の規格値を設定していることから、本規格案でもこれを採用した。

(4) 他の類縁物質

指定要請の資料によれば、安全性試験に使用したロットの他の類縁物質総量は $0.47 \sim 1.27\%$ (ANS9801-acid 換算) であり、ウサギの出生前発生毒性試験から得られた無毒性量 (500mg/kg/day) における他の類縁物質総量 ($500\text{mg/kg/day} \times 0.47\% = 2.35\text{mg/kg/day}$) は、アドバンテームの推定一日摂取量 (0.0714 mg/kg/day) から算出した類縁物質の推定一日摂取量 ($0.0714\text{ mg/kg/day} \times 1.27\% = 0.000907\text{mg/kg/day}$) に比べて大きく、十分な安全域が確保されていると考えられ、この点と含量の規格値を考慮し、他の類縁物質は総量で管理し、「他の類縁物質 1.5%以下」を設定することとされた。同じアスパルテーム誘導体であるネオ

チームでも、同様の規格値を設定していることから、本規格案でもこれを採用した。

水分

アドバンチームは1水和物であり、理論水分量は3.8%である。指定要請の資料によれば、実生産プロセスで製造した12ロットの水分量は3.8~4.2%であり、ロット間の標準偏差と分析法バリデーションで得られたロット内の標準偏差を合わせた標準偏差を求め、平均値 $\pm 3\sigma$ を計算すると3.5~4.3%であったことから、「5.0%以下」を設定することとされ、本規格案でもこれを採用した。

強熱残分

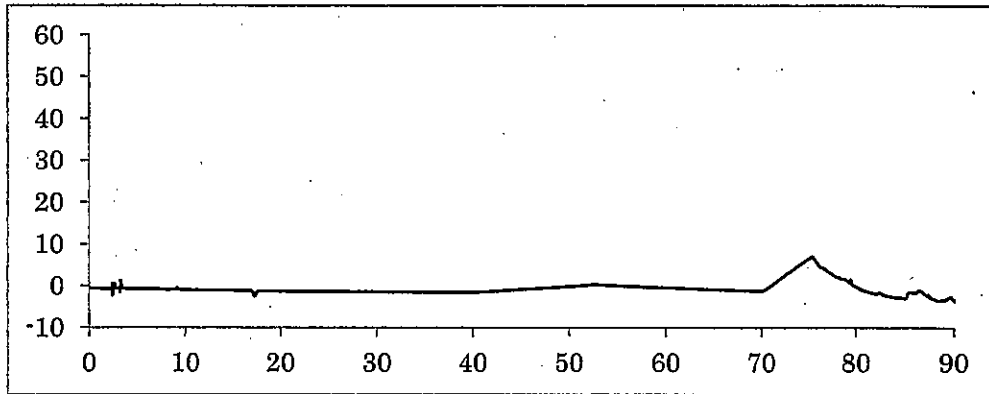
指定要請の資料によれば、実生産プロセスで製造した12ロットの強熱残分0.0~0.1%であったことから、「0.2%以下」を設定することとされ、本規格案でもこれを採用した。

定量法

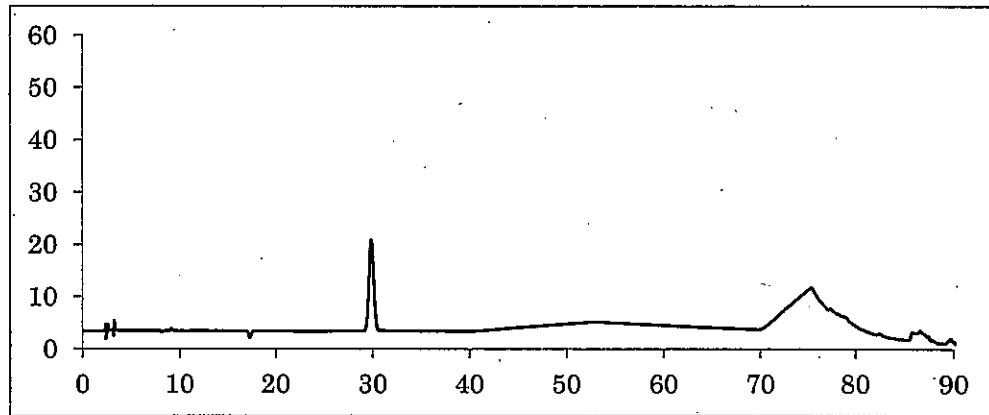
指定要請規格案では、定量法として、純度99.0%以上の定量用アドバンチームを標準物質とし、安息香酸を内標準物質とする、内標準法が設定されていたことから、本規格案でもこれを採用した。なお、分析時間短縮のため、濃度勾配条件を変更した。

純度試験 (3)及び(4)

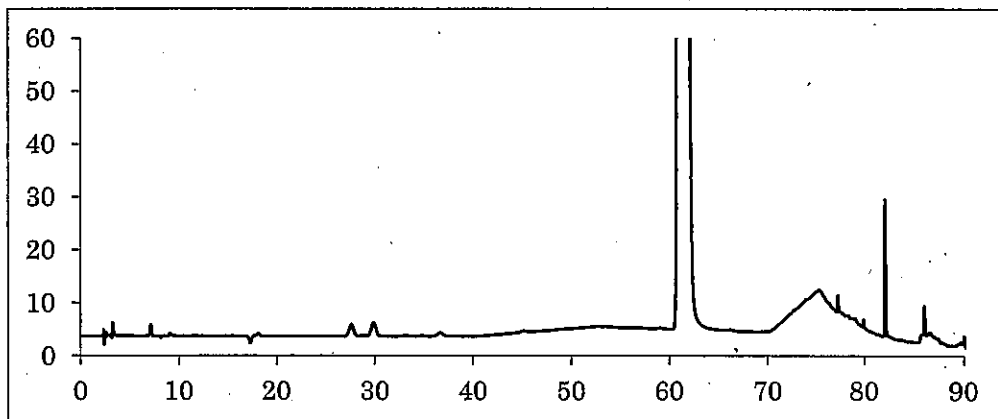
ブランク (水/アセトニトリル混液 (7:3))



N-[3-(3 ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニン

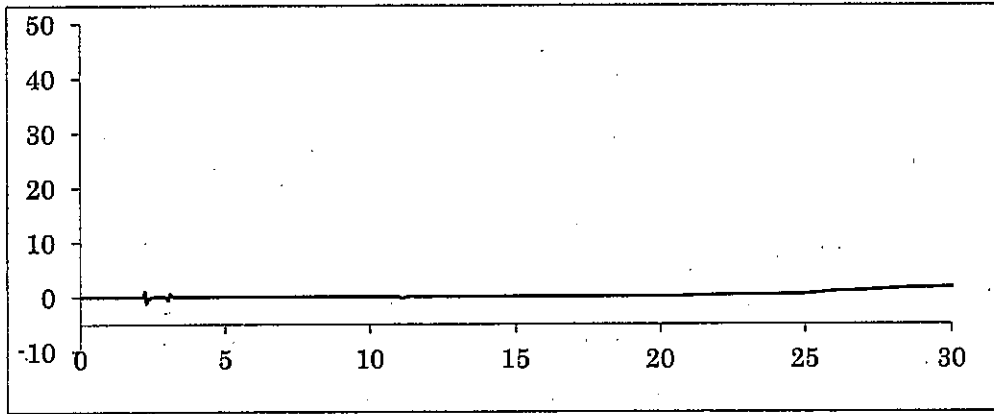


アドバンテーム (食品添加物グレード) 検液

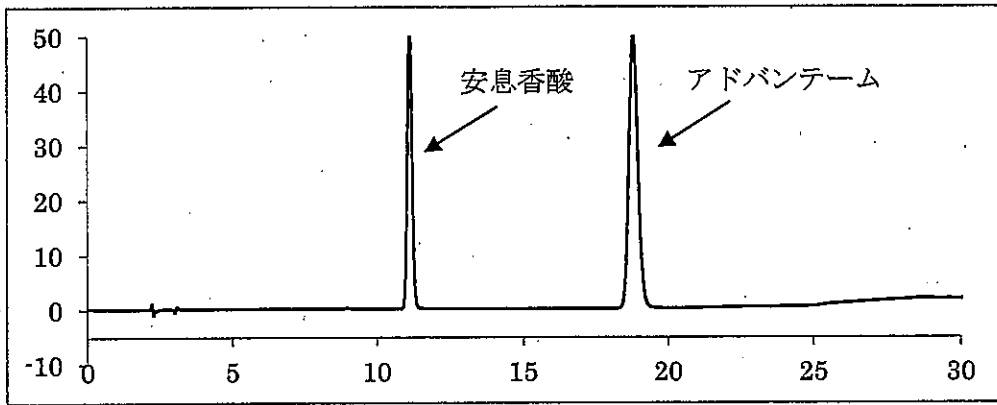


定量法

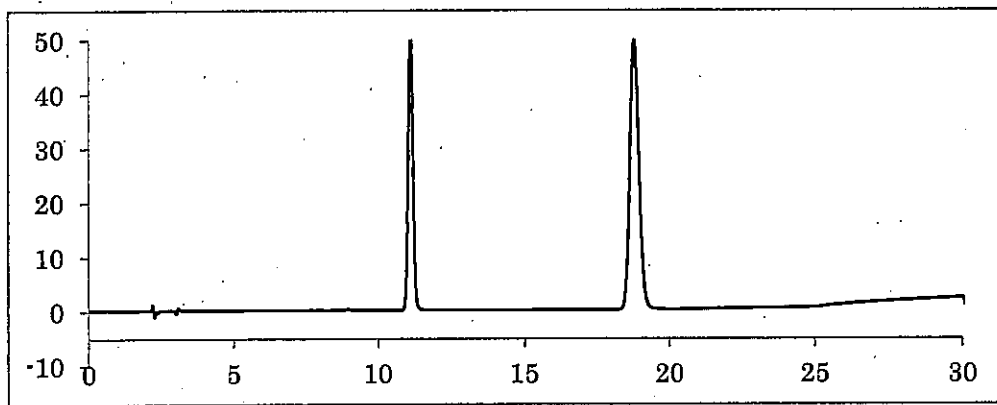
ブランク (水/アセトニトリル混液 (7:3))



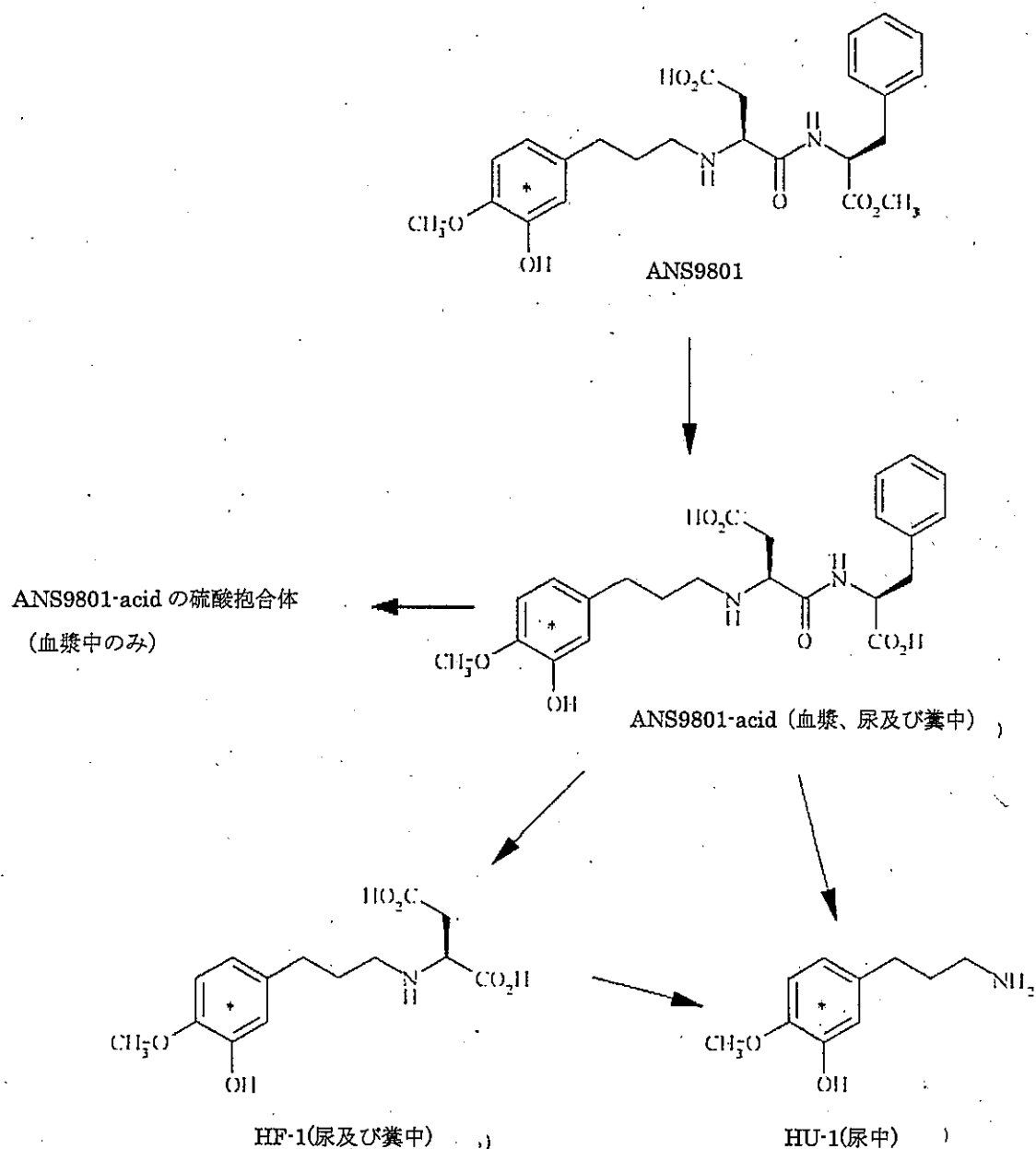
定量用アドバンテーム



アドバンテーム (食品添加物グレード) 検液



動物（ラット、イヌ）及びヒトでの検討結果に基づくアドバンテームの代謝経路



略称	名称等
ANS9801	アドバンテーム
ANS9801-acid	<i>N</i> [3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン
HF-1	<i>N</i> [3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L-アスパラギン酸
HU-1	3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1-プロピルアミン

これまでの経緯

平成24年	3月30日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに 食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
平成24年	4月5日	第426回食品安全委員会(要請事項説明)
平成24年	6月26日	第107回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年	7月27日	第108回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	3月27日	第116回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	5月27日	第425回食品安全委員会(報告)
平成25年	5月28日	食品安全委員会における国民からの意見募集 (~平成25年6月26日)
平成25年	7月30日	第483回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の 通知
平成25年	10月18日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成25年	10月30日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成25年	11月27日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学名誉教授
井部 明広	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	岩手大学農学部共同獣医学科教授
北田 善三	畿央大学健康科学部健康栄養学科長・教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所教授

※部会長



府食第628号

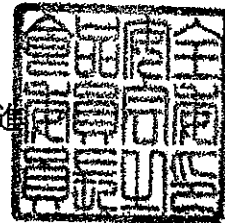
平成25年7月30日

厚生労働大臣

田村 憲久 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年3月30日付け厚生労働省発食安0330第2号をもって貴省から当委員会に意見を求められたアドバンテームに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関する意見・情報が別添のとおり寄せられましたのでお伝えします。

記

アドバンテームの一日摂取許容量を5.0 mg/kg 体重/日と設定する。

添加物評価書
アドバンテーム

2013年7月

食品安全委員会

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.....	4
○要約.....	5
I. 評価対象品目の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 主成分の名称.....	6
3. 化学式及び構造式.....	6
4. 分子量.....	6
5. 性状等.....	6
6. 安定性.....	7
7. 評価要請の経緯.....	8
8. 添加物指定の概要.....	9
II. 安全性に係る知見の概要.....	9
1. 体内動態.....	9
(1) 吸収.....	9
(2) 分布.....	11
(3) 代謝.....	12
(4) 排泄.....	15
2. 毒性.....	16
(1) 遺伝毒性.....	16
(2) 急性毒性.....	18
(3) 反復投与毒性.....	19
(4) 発がん性.....	21
(5) 生殖発生毒性.....	22
(6) アレルゲン性.....	24
(7) 一般薬理試験.....	24
(8) ヒトにおける知見.....	25
III. 一日摂取量の推計等.....	25
IV. フェニルアラニン摂取量に関する考察.....	26
V. 国際機関等における評価.....	26

VI. 食品健康影響評估.....	27
別紙 1 : 略称.....	29
別紙 2 : 各種毒性試驗成績.....	30
参照.....	35

<審議の経緯>

2012年 4月 2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いて要請（厚生労働省発食安 0330 第2号）、関係書類の接受
2012年 4月 5日	第426回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 6月26日	第107回添加物専門調査会
2012年 7月17日	補足資料の提出依頼
2012年 7月25日	補足資料の接受
2012年 7月27日	第108回添加物専門調査会
2012年 8月10日	補足資料の提出依頼
2012年12月20日	補足資料の接受
2013年 3月27日	第116回添加物専門調査会
2013年 5月27日	第475回食品安全委員会（報告）
2013年 5月28日から6月26日まで	国民からの意見・情報の募集
2013年 7月23日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 7月29日	第483回食品安全委員会（報告）
2013年 7月30日	厚生労働大臣に通知

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2012年6月30日まで)

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

(2012年9月30日まで)

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

(2012年10月1日から)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
高橋 智
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
森田 明美
山田 雅巳

<参考人>

手島 玲子

要 約

甘味料として使用される添加物「アドバンテーム」(CAS登録番号:714229-20-6)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。

評価に用いた試験成績は、アドバンテームを被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、アレルギー性、一般薬理、ヒトにおける知見等に関するものである。

本委員会としては、アドバンテームの体内動態、一般薬理及びヒトにおける知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本委員会としては、アドバンテーム及びその分解物について遺伝毒性の懸念はないと判断した。

本委員会としては、アドバンテームについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及びアレルギー性の試験成績を検討した結果、ウサギを用いた出生前発生毒性試験においてアドバンテーム 1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に認められた消化器障害及びそれに伴う一般状態の悪化を投与に起因する変化と考え、その下の用量である 500 mg/kg 体重/日をアドバンテームの毒性に係る最小の NOAEL と考えた。また、発がん性は認められないと判断した。

本委員会としては、認められた毒性所見及び我が国において使用が認められた場合の添加物「アドバンテーム」の推定摂取量 (3.57 mg/人/日 (0.0714 mg/kg 体重/日)) を勘案すると、添加物「アドバンテーム」の ADI を特定することが必要と判断した。本委員会としては、ウサギを用いた出生前発生毒性試験の NOAEL 500 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 100 で除した 5.0 mg/kg 体重/日を添加物「アドバンテーム」の ADI とした。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

甘味料 (参照 1、2)

2. 主成分の名称

和名：アドバンテーム

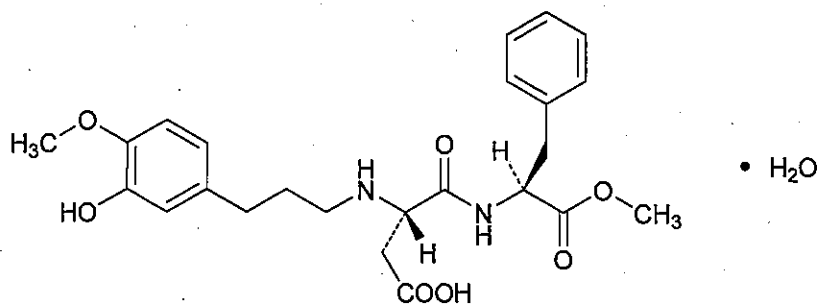
英名：Advantame

CAS 登録番号： 714229-20-6

IUPAC 名：Methyl *N*[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L- α -aspartyl-L-phenylalaninate monohydrate (参照 1、2)

3. 化学式及び構造式

$C_{24}H_{30}N_2O_7 \cdot H_2O$



4. 分子量

476.52 (参照 2)

5. 性状等

今般、厚生労働省に本品目の添加物としての指定及びそれに関連した規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）による添加物「アドバンテーム」の成分規格案では、含量として「本品を無水物換算したものは、アドバンテーム 97.0～102.0%を含む。」、性状として「本品は、白色～帯黄白色の粉末である。」とされている。また、純度試験の項目として「比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-39^\circ \sim -46^\circ$ (0.2 g, エタノール (99.5, 100 ml, 無水物換算) ⁽¹⁾」、「鉛 Pb として 1 μ g/g 以下」、「*N*-[*N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン (ANS9801-acid⁽²⁾) 1.0%以下」、「他の類縁物質 1.5%以下」との規定がある。(参照 2)

¹ 指定等要請者によれば、実生産プロセスで製造した 12 ロット中におけるアドバンテームの立体異性体は検出されなかった (0.02%未満) とされている。

² 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。

6. 安定性

指定等要請者委託試験報告（2007a）によれば、アドバンテームの室温での長期保存試験（25℃/相対湿度 60%、60 か月）が実施されている。その結果、アドバンテームの含量は、試験開始時で 99.6～100.6%、36 か月後で 98.5～99.7%、60 か月後で 98.7～99.4%であったとされている。不純物として微量含まれる関連化合物の総量は、試験開始時で 0.44～0.51%、60 か月後で 0.55～0.61%であったとされている。試験実施者は、以上の結果から、60 か月の保存期間中、アドバンテームの明らかな分解は認められず、安定であったとしている。（参照 3）

指定等要請者委託試験報告（2002a、2004a）によれば、アドバンテームの加速条件下での保存試験（40℃/相対湿度 75%、6 か月、暗所）が実施されている。その結果、アドバンテームの含量は、試験開始時で 99.6～100.6%、6 か月後で 99.6～100.3%であり、変化は認められなかったとされている。不純物として微量含まれるアドバンテーム関連化合物の総量は、試験開始時で 0.44～0.51%、60 か月後で 0.60～0.67%で、わずかな増加が認められたとされている。（参照 4、5）

指定等要請者委託試験報告（2009a、2010a）によれば、アドバンテームは酸性溶液中で徐々に分解し、ANS9801-acid に加水分解されるとされている。（参照 6、7）

上述の指定等要請者委託試験報告（2009a）によれば、酸性飲料を想定した酸性溶液中（pH2.8、3.2、3.8、4.5）での添加物「アドバンテーム」の 26 週間保存安定性試験（5、20、30、35℃）が実施されている。その結果、pH3.2、20℃、8 週間の保存条件下において、ANS9801-acid がアドバンテーム含有量の初期値に対して 1%以上認められたとされている。その他の微量分解物としては、*N*[*N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*-β-アスパルチル]-*L*-フェニルアラニンメチルエステル（β-ANS9801）、*N*[*N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*-β-アスパルチル]-*L*-フェニルアラニン（β-ANS9801-acid）、*N*-(3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル)-*L*-アスパルチミド-*L*-フェニルアラニンメチルエステル（ANS9801-imide）、*N*-(3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-プロピル)-*L*-アスパラギン酸（HF-1）及び *L*-フェニルアラニンメチルエステルがアドバンテーム含有量の初期値に対して 1%未満検出されたとされている。（参照 7）

指定等要請者委託試験報告（2006a）によれば、添加物「アドバンテーム」を添加したコーラタイプの炭酸飲料を pH3.2、25℃±2℃、相対湿度 60%±5%

の条件下で 26 週間保存する試験が実施されている。その結果、アドバンテーム残存率は 47.8%であり、保存期間中に生じた分解物は、ANS9801-acid、 β -ANS9801 及び β -ANS9801-acid であったとされている。(参照 8)

指定等要請者報告 (2007b) によれば、卓上甘味料の 36 か月保存試験 (25°C \pm 2°C、相対湿度 60% \pm 5%) が実施されている。その結果、12 か月後及び 36 か月後のアドバンテーム残存率は、97.3%及び 84.6%であり、主要分解物は ANS9801-acid であったとされている。(参照 9)

指定等要請者によれば、添加物「アドバンテーム」は、2 級アミノ基を有することから、卓上甘味料等に含まれるデキストロースやマルトデキストリン等とメイラード反応を起こす可能性が考えられるが、上述の卓上甘味料による保存試験を含む複数の試験結果において、メイラード反応生成物と考えられる化合物は検出されておらず、残存するアドバンテーム量と上述のアドバンテーム分解物量によって物質収支の説明が可能であったことから、通常、アドバンテームが用いられる条件では、メイラード反応等、他の食品成分との相互作用は検出可能な濃度範囲では生じないことが予想されたとされている。(参照 2、7、9、10、11、12、13)

7. 評価要請の経緯

指定等要請者の研究所における甘味料アスパルテームの構造活性相関研究の結果、天然甘味物質のフィロズルチン等と共通構造を持つアドバンテームがアスパルテームの 100 倍以上の甘味度を有することが見出され、安定性の点でも優れていることが判明したとされている。(参照 2、14、15、16、17)

評価要請者によれば、アドバンテームの甘味度は、使用する食品の種類や配合組成によって異なるが、砂糖の約 14,000~48,000 倍であったとされている。(参照 1)

2011 年、豪州・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) は、添加物「アドバンテーム」の使用は問題ないと評価している。(参照 18、19)

今般、添加物「アドバンテーム」について、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取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。(参照 1)

8. 添加物指定の概要

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、添加物「アドバンテーム」の添加物としての指定及びそれに関連して規格基準の設定の可否等について検討するとしている。なお、使用基準は設けないこととしている。（参照 1）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収

指定等要請者委託試験報告（2002d）によれば、¹⁴C-アドバンテーム、¹⁴C-ANS9801-acid の人工胃液及び腸液中（37℃、120 分）での安定性試験が実施されている。その結果、アドバンテームは人工胃液中では安定であったが、パンクレアチンを含む人工腸液中では急速に ANS9801-acid に変換されたとされている。また、ANS9801-acid は人工胃液及び腸液中で安定であったとされている。指定等要請者は、アドバンテームは主に ANS9801-acid の状態で体内に吸収されるが、一部は未変化体の状態で吸収され、血漿中で ANS9801-acid に変換されると考えられたとしている。（参照 2、20）

指定等要請者委託試験報告（2004b、2005c）によれば、Wistar ラット（2004b は各群雌雄各 3 匹、2005c は各群雌雄各 4 匹）に ¹⁴C で標識したアドバンテームを単回強制経口投与（5、150 mg/kg 体重）又は単回静脈内投与（5 mg/kg 体重）する試験が実施されている。その結果、単回強制経口投与においては、総血漿中放射能濃度は、投与後 0.25～0.75 時間以内に最大となり、総血漿中放射能の C_{max} 及び AUC については、投与量にほぼ対応した増加が認められ、総血漿中放射能の T_{1/2} は、6.0～8.1 時間であったとされている。アドバンテームの血漿中濃度は、5 mg/kg 体重群で定量下限未満であり、150 mg/kg 体重群では検出されたもののサルファターゼ処理後総 ANS9801-acid 濃度の 1/24～1/53 であったとされている。サルファターゼ処理後総 ANS9801-acid の血漿中濃度は、投与 0.25～1.0 時間後に最大となり、C_{max} 及び AUC については、投与量にほぼ対応した増加が認められたとされている。T_{1/2} は、1.9～3.6 時間であったとされている。また、吸収率を ¹⁴C 標識体の尿中放射能排泄率の比から見積もると、4～8%であったとされている。単回静脈内投与においては、総血漿中放射能濃度は、投与後 0.1 時間以内に最大となったとされている。サルファターゼ処理後総 ANS9801-acid の血漿中濃度は、投与後 0.1 時間以内に最大となったとされている。T_{1/2} は、0.6 時間であったとされている。（参照 21、22、23）

指定等要請者委託試験報告(2005d)によれば、ビーグル犬(各群雌雄各3匹)に ^{14}C で標識したアドバンテームを単回強制経口投与(5、150 mg/kg体重)又は単回静脈内投与(5 mg/kg体重)する試験が実施されている。その結果、単回強制経口投与においては、総血漿中放射能濃度は、投与6~8時間後に最大となり、総血漿中放射能の C_{max} 及びAUCについては、投与量にほぼ対応した増加が認められ、その割合は投与量増加の割合と比較するとやや低値であり、総血漿中放射能の $\text{T}_{1/2}$ は、80.6~85.6時間であったとされている。アドバンテームの血漿中濃度は、5 mg/kg体重投与群で定量下限未満であり、150 mg/kg体重群では検出されたもののANS9801-acid濃度の $1/32\sim 1/578$ であったとされている。ANS9801-acidの血漿中濃度は、投与0.5~1.0時間後に最大となり、 C_{max} 及びAUCについては、投与量にほぼ対応した増加が認められ、その割合は投与量増加の割合と比較するとやや低値であったとされている。 $\text{T}_{1/2}$ は、4.2~7.1時間であったとされている。また吸収率を ^{14}C 標識体の尿中放射能排泄率の比から見積もると、10~20%であったとされている。単回静脈内投与においては、総血漿中放射能濃度は、投与直後に最大となったとされている。ANS9801-acidの血漿中濃度は、投与直後に最大となったとされている。 $\text{T}_{1/2}$ は、0.5~0.6時間であったとされている。(参照24)

指定等要請者委託試験報告(2004c、2005e)によれば、健常人(男性6例)に ^{14}C -アドバンテームを単回経口摂取(0.25 mg/kg体重)させる試験及び健常人(各群男性8例)に非標識アドバンテームを単回経口摂取(0.10、0.25、0.50 mg/kg体重)させる試験が実施されている。 ^{14}C -アドバンテームを用いた試験の結果、総血漿中放射能濃度は投与1.25時間後に最大となり、 C_{max} は 30.1 ± 3.2 ng equivalents/gであったとされている。ANS9801-acidの血漿中濃度は、投与1.75時間後に最大となり C_{max} は、 22.7 ± 5.1 ng/mLであったとされている。総血漿中放射能及びANS9801-acidの $\text{T}_{1/2}$ は、それぞれ3.9時間及び5.7時間であったとされている。血漿中のアドバンテームは、3例の被験者の各2時点で認められたのみであり、血漿中放射能の大部分はANS9801-acidで占められていたとされている。総血漿中放射能のAUCに対するANS9801-acidのAUCの割合は82.1~89.2%であったとされている。非標識アドバンテームを用いた試験の結果、アドバンテームは、0.25、0.50 mg/kg体重を投与した場合に一時的に検出されたのみであり(被験者毎に1~4時点)、0.1 mg/kg体重の用量では全ての時点において定量下限未満であったとされている。ANS9801-acidの C_{max} 及びAUCについては、投与量にほぼ比例した増加が認められたとされている。(参照23、25、26)

(2) 分布

指定等要請者委託試験報告(2002e、2004d)によれば、有色 Lister Hooded ラット(雄3匹)に¹⁴Cで標識したアドバンテーム(5 mg/kg 体重)を単回強制経口投与し、投与48時間後までの組織中濃度を測定する試験及びWistar ラット(各時点群雌雄各1匹、雌は妊娠動物及び非妊娠動物)に¹⁴Cで標識したアドバンテーム(5 mg/kg 体重)を単回経口投与し、全身オートラジオグラフィを用いて分布の検討を行う試験が実施されている。有色 Lister Hooded ラットを用いた試験の結果、大部分の組織において投与15分後に放射能濃度が最大となったとされている。血漿中の放射能濃度は、投与15分後に最大となり、投与6時間後までには最大値の10%程度に減少したとされている。消化管以外の組織の放射能濃度について、血漿中濃度と比べた場合、膀胱、肝臓及び腎臓のみで投与15分後に高値を示し、また、組織中の放射能濃度は急速に減少し、特定の組織への蓄積・滞留は認められなかったとされている。消化管での放射能濃度は、回収された放射能の大部分を占めるものであり、さらにそのうちの大部分は24時間以内に排泄されたとされている。放射能濃度について、投与15分後に最も高濃度を示したのは胃内容物で、投与1、2時間後では小腸内容物、投与6、12時間後では盲腸及び大腸内容物であったとされている。Wistar ラットを用いた試験の結果、組織分布及び消失パターンについて、性差及び妊娠又は非妊娠による差は認められず、放射能の胎盤又は胎児への移行は認められなかったとされている。放射能レベルについて、投与後短時間で最大となり以降急速な減少が認められたとされている。投与0.25~2時間後では胃、消化管、肝臓、腎臓及び膀胱の放射能レベルが高く、その他の組織では低レベルであり、投与6、12時間後では放射能は排泄器官に限定して認められたとされている。特定の組織への放射能の蓄積は認められなかったとされている。(参照27、28)

指定等要請者委託試験報告(2002f)によれば、ビーグル犬(各時点群雄1匹)に¹⁴Cで標識したアドバンテーム(5 mg/kg 体重)を単回強制経口投与し、投与6、72、144、288時間後の組織中濃度を測定する試験が実施されている。その結果、各組織中の放射能濃度は、概ね投与後6時間以内に最大となり、大腸及び胆汁中で最も高い濃度を示していたとされている。投与6時間後の大腸及び胆汁中の濃度は、血漿中の放射能濃度よりも高かったが、同時点の他の組織中又は72時間以降の全組織中の濃度は、血漿中の濃度よりも低かったとされている。指定等要請者は、大部分の組織において組織中及び血漿中の放射能濃度の比率が試験期間中ほぼ一定に推移していることから、組織中の放射能濃度は組織中に灌流している循環血漿に起因するものとしている。脊髄、脳及び眼において、放射能濃度は血漿中の濃度より大幅に低か

ったとされている。(参照29)

指定等要請者委託試験報告(2004e)によれば、イヌ及びヒトの血漿に¹⁴C-アドバンテーム(イヌ:20~20,000 ng/mL、ヒト:10~1,000 ng/mL)を添加し、また、ラット、イヌ及びヒトの血漿に¹⁴C-ANS9801-acid(ラット:10~10,000 ng/mL、イヌ:100~25,000 ng/mL、ヒト:10~5,000 ng/mL)を添加し、限外ろ過法を用いてそれぞれの血漿たん白結合率を測定する試験が実施されている。その結果、ラット血漿中においてANS9801-acidのたん白結合率は10~10,000 ng/mLの濃度範囲で91~92%であったとされている。イヌ血漿中においてアドバンテームのたん白結合率は20~20,000 ng/mLの濃度範囲で63~65%、ANS9801-acidのたん白結合率は100~25,000 ng/mLの濃度範囲で62~71%であったとされている。ヒト血漿中においてアドバンテームのたん白結合率は10~1,000 ng/mLの濃度範囲で81~92%、ANS9801-acidのたん白結合率は10~5,000 ng/mLの濃度範囲で96~97%であり、検討した濃度範囲において飽和現象は認められなかったとされている。(参照23、30)

(3) 代謝

上述の指定等要請者委託試験報告(2005c)によれば、Wistarラットにおける血漿中での主要代謝物はANS9801-acidであり、経口投与群ではアドバンテームの未変化体はほとんど認められなかったとされている。尿中において、経口投与群でアドバンテームの未変化体は検出されず、主要代謝物はANS9801-acidであったとされている。投与量と比較した検出物の割合について、経口投与群でANS9801-acidは0.3~0.6%、静脈内投与群でANS9801-acidは19.8~22.6%であったとされている。両群でHF-1及び3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1-プロピルアミン(HU-1)を含め7種の代謝物が尿中に検出されたが、経口投与群でいずれも投与量の0.3%以下であったとされている。糞中において、両群でアドバンテームの未変化体は検出されず、主要代謝物はANS9801-acid及びその脱メチル体であるRF-1であったとされている。投与量と比較した検出物の割合について、5 mg/kg 体重経口投与群でANS9801-acidは28.8~29.1%、RF-1(脱メチルANS9801-acid)は40.9~41.1%、RF-2(未同定代謝物)は11.5~11.9%、5 mg/kg 体重静脈内投与群でANS9801-acidは20.7~26.2%、RF-1は26.9~27.6%、RF-2は8.1~8.3%、150 mg/kg 体重経口投与群でANS9801-acidは86.2~88.1%であり、RF-1は検出されなかったとされている。(参照22、23)

上述の指定等要請者委託試験報告(2005d)によれば、ビーグル犬における血漿中の主要代謝物はANS9801-acidであり、5 mg/kg 体重経口投与群で

アドバンテームの未変化体は検出されず、150 mg/kg 体重経口投与群で投与後の数時点において少量検出されるのみであったとされている。また全群の血漿中においてANS9801-acidの硫酸抱合体が存在することも確認されたとされている。尿中において、経口投与群でアドバンテームの未変化体は投与量の0.1%未満であったとされている。主要代謝物はANS9801-acidであったとされている。投与量と比較した検出物の割合について、経口投与群でANS9801-acidは1.6~3.1%、HF-1は0.3~1.5%、HU-1は0.2~0.3%、D3（未同定代謝物）は0.5~1.0%、静脈内投与群でANS9801-acidは22.9~25.1%、HF-1は0.9~1.4%、HU-1は0.2~0.3%、D3は4.5~5.1%であったとされている。尿中に硫酸抱合体は検出されなかったとされている。糞中において、両群でアドバンテームの未変化体は検出されず、主要代謝物はANS9801-acidであったとされている。投与量と比較した検出物の割合について、経口投与群でANS9801-acidは70.3~78.2%、HF-1は1.0~4.1%、静脈内投与群でANS9801-acidは23.3~23.7%、HF-1は2.7~3.6%であったとされている。糞中において硫酸抱合体は検出されなかったとされている。（参照23、24）

上述の指定等要請者委託試験報告（2005e）によれば、健常人（男性）における血漿中の主要代謝物はANS9801-acidであり、アドバンテームはわずかに検出されるのみであったとされている。尿中において、アドバンテームの未変化体は検出されず、主要代謝物はANS9801-acidであったとされている。投与量と比較した検出物の割合について、ANS9801-acidは $2.3 \pm 0.6\%$ 、HF-1は $1.0 \pm 0.6\%$ 、HU-1は $1.9 \pm 1.9\%$ であったとされている。糞中において、アドバンテームの未変化体は検出されず、主要代謝物はANS9801-acid及びHF-1であったとされている。投与量と比較した検出物の割合について、ANS9801-acidは $52.0 \pm 13.0\%$ 、HF-1は $30.0 \pm 12.0\%$ であったとされている。（参照23、26）

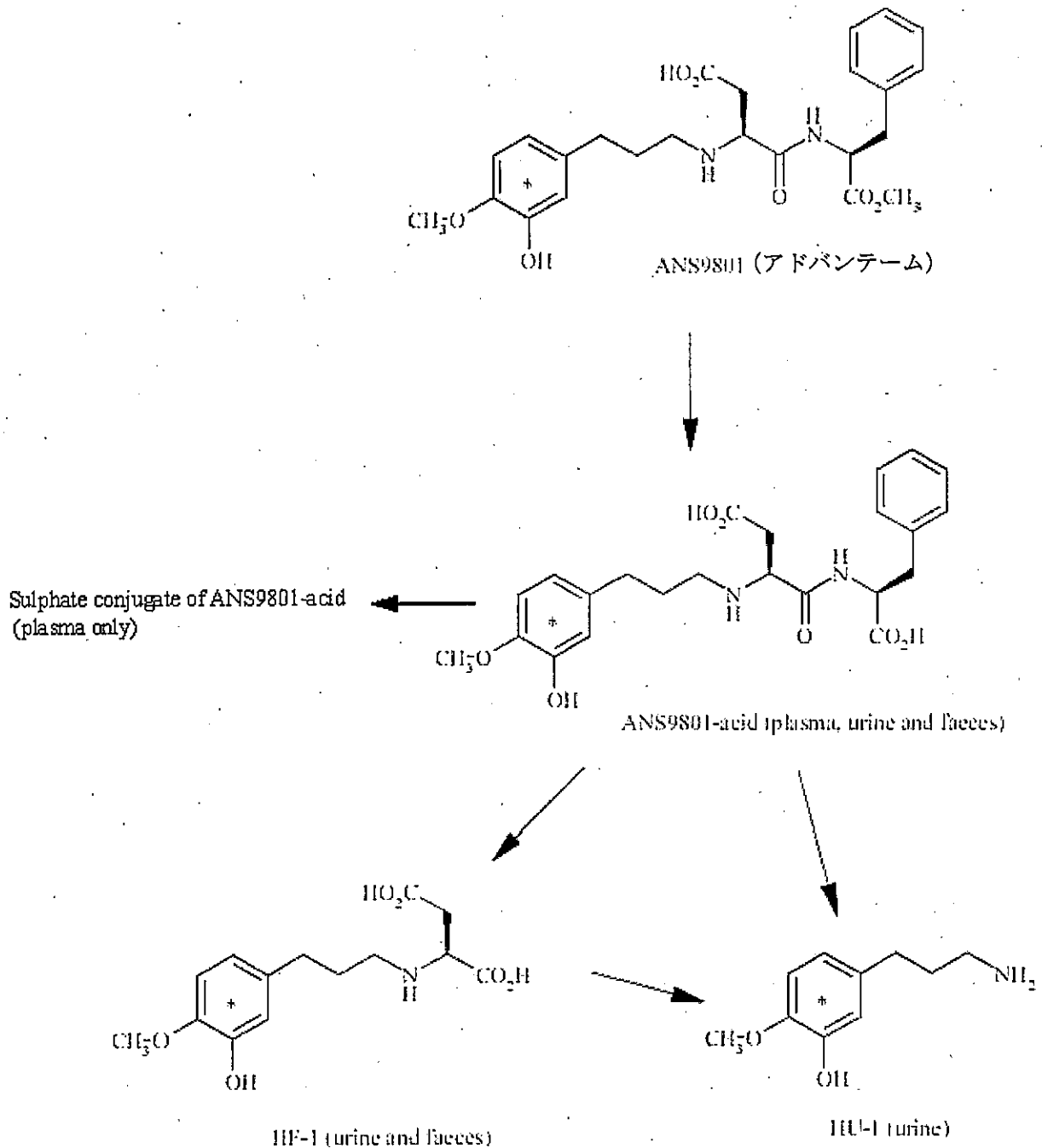
以上より、指定等要請者は、アドバンテームは主として脱エステル化により、メタノールとANS9801-acidに代謝され、またANS9801-acidはその一部がペプチドの加水分解又はC-N結合の切断によりHF-1又はHU-1に代謝されると推定されたとしている。またイヌでは血漿中において代謝物としてANS9801-acidの硫酸抱合体が存在することも確認されたとしている。動物（ラット及びイヌ）及びヒトでの検討結果から推察されるアドバンテームの主要代謝経路は図1、各動物及びヒトにおける経口投与時の主要及び微量代謝物は表1のとおりとされている。よって、ヒトにおいて検出された代謝物はいずれも毒性試験に用いられたラット及びイヌにも存在することが示されたことから、動物における安全性試験結果によりヒトでの安全性が適切に予

測されることが確認されたとされている。(参照2)

表1 各動物及びヒトにおける経口投与時の主要及び微量代謝物

動物種	血漿中	尿中	糞中
ラット	ANS9801-acid	ANS9801-acid HF-1 HU-1	ANS9801-acid RF-1 RF-2
イヌ	ANS9801-acid ANS9801-acidの 硫酸抱合体	ANS9801-acid HF-1 HU-1 D3	ANS9801-acid HF-1
ヒト	ANS9801-acid	ANS9801-acid HF-1 HU-1	ANS9801-acid HF-1

図1 動物（ラット、イヌ）及びヒトでの検討結果に基づくアドバンテームの主要代謝経路（参照2）



(4) 排泄

上述の指定等要請者委託試験報告（2005c）によれば、Wistar ラットにおける投与後 96 時間までの尿中排泄率は、経口投与群で 0.97～1.94%、静脈内投与群で 23.90～25.84%であり、糞中排泄率は、経口投与群で 95.92～99.52%、静脈内投与群で 72.27～72.70%であったとされている。投与量の

90%以上が投与後 48 時間以内に排泄され、性差は認められなかったとされている。(参照 2 2、2 3)

上述の指定等要請者委託試験報告(2005d)によれば、ビーグル犬における投与後 120 時間までの尿中排泄率は、経口投与群で 3.74~7.37%、静脈内投与群で 37.11~39.10%であり、糞中排泄率は、経口投与群で 82.35~88.94%、静脈内投与群で 41.90~47.43%であったとされている。投与量の概ね 90%以上が投与後 48 時間以内に排泄され、性差は認められなかったとされている。(参照 2 3、2 4)

上述の指定等要請者委託試験報告(2005e)によれば、健常人(男性)における投与後 168 時間までの尿中排泄率は総放射能として $6.22 \pm 3.11\%$ 、糞中排泄率は $89.48 \pm 2.03\%$ であったとされている。投与後 120 時間までに全ての被験者において投与したほぼ全量が排泄されたとされている。(参照 2 3、2 6)

(5) その他

指定等要請者によれば、アドバンテームは L-フェニルアラニン化合物であるが、アドバンテームを摂取した場合、ANS9801-acid が主な代謝物として尿や糞便中に排泄されることから、体内においてフェニルアラニンが脱離する率は非常に低く、アドバンテーム摂取によってフェニルアラニン摂取量が増加することによるリスクは無視できるとされている。(参照 2)

2. 毒性

(1) 遺伝毒性

① アドバンテーム

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

指定等要請者委託試験報告(2001a)によれば、アドバンテームについての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101) を用いたプレートインキュベーション法による復帰突然変異試験(予備試験、本試験共に最高用量 5,000 µg/plate) が実施されており、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。(参照 3 1、3 2)

(b) マウスリンフォーマ TK 試験

指定等要請者委託試験報告(2002g)によれば、アドバンテームについての L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ

TK 試験（最高濃度：短期間処理法 5,000 µg/mL、24 時間連続処理法 1,500 µg/mL）が実施されており、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。（参照 3 2、3 3）

b. 染色体異常を指標とする試験

(a) げっ歯類を用いる小核試験

指定等要請者委託試験報告（2001c）によれば、ICR マウス（陰性対照群 5 匹及びアドバンテーム投与群雄各 7 匹）にアドバンテーム（500、1,000、2,000 mg/kg 体重）を単回強制経口投与する試験が実施されている。その結果、アドバンテーム投与群で投与 24 時間後又は 48 時間後に大腿骨骨髄の幼若赤血球の出現頻度の増加は認められず、陰性の結果であったとされている。（参照 3 4）

② アドバンテーム分解物

アドバンテーム分解物のうち、ラット、イヌ及びヒトの主代謝物である ANS9801-acid 及び微量代謝物である HU-1 の遺伝毒性については、血漿中に検出されていること並びにアドバンテームの未変化体が排泄物中にほとんど認められないことから、アドバンテームのげっ歯類を用いる小核試験で同時に評価されていると考えられる。したがって、その他の分解物（β-ANS9801、β-ANS9801-acid、HF-1 及び ANS9801-imide）の遺伝毒性について、以下の試験成績を用いて評価した。

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

指定等要請者委託試験報告（2009d、2009e、2009f、2009g）によれば、β-ANS9801、β-ANS9801-acid、HF-1 及び ANS9801-imide についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに *E. coli* WP2 *uvrA*）を用いたプレインキュベーション法による復帰突然変異試験（予備試験、本試験共に最高用量 5,000 µg/plate）が実施されており、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。（参照 3 5、3 6、3 7、3 8）

(b) マウスリンフォーマ TK 試験

指定等要請者委託試験報告（2009h）によれば、β-ANS9801 についての L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ TK 試験（最高濃度：短期間処理法、24 時間連続処理法ともに 4,600 µg/mL）が実施されており、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。（参照 3 9）

指定等要請者委託試験報告(2009i)によれば、 β -ANS9801-acid についての L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ TK 試験(最高濃度: 短期間処理法、24 時間連続処理法ともに 4,500 $\mu\text{g}/\text{mL}$) が実施されており、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。(参照 4 0)

指定等要請者委託試験報告(2009j)によれば、HF-1 についての L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ TK 試験(最高濃度: 短期間処理法、24 時間連続処理法ともに 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) が実施されており、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。(参照 4 1)

指定等要請者委託試験報告(2009k)によれば、ANS9801-imide についての L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ TK 試験(最高濃度: 短期間処理法(代謝活性化系非存在下)で 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、短期間処理法(代謝活性化系存在下)で 178 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、24 時間連続処理法で 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$) が実施されており、陽性の結果であったとされている。(参照 4 2)

b. 染色体異常を指標とする試験

(a) げっ歯類を用いる小核試験

指定等要請者委託試験報告(2009l)によれば、ICR マウス(陰性対照群、陽性対照群及びアドバンテーム投与群雄各 5 匹)に ANS9801-imide (500、1,000、2,000 mg/kg 体重)を単回強制経口投与する試験が実施されている。その結果、ANS9801-imide 投与群で投与 24 時間後に大腿骨骨髄の幼若赤血球の出現頻度の増加は認められず、陰性の結果であったとされている。(参照 4 3)

以上より、本委員会としては、アドバンテーム並びにその分解物である β -ANS9801、 β -ANS9801-acid、HF-1 及び HU-1 について生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められないと判断した。また、アドバンテームの分解物である ANS9801-imide についてマウスリンフォーマ TK 試験の結果は陽性だが、げっ歯類を用いた小核試験の結果が陰性であることから、これについても生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められないと判断した。

(2) 急性毒性

指定等要請者委託試験報告(2001c)によれば、ラットにアドバンテーム

(5,000 mg/kg 体重) を単回強制経口投与する試験が実施されている。その結果、試験期間中に動物の死亡は認められず、重篤な一般状態の変化も観察されなかったとされている。試験実施者は、アドバンテームの概略の致死量は 5,000 mg/kg 体重を超えるものとしている。(参照 4 4)

(3) 反復投与毒性

① ラット 13 週間試験

指定等要請者委託試験報告 (2004b) によれば、6 週齢の Wistar ラット (各群雌雄各 20 又は 25 匹) にアドバンテーム (0、1,500、5,000、15,000、50,000 ppm : 雄 0、118、415、1,231、4,227 mg/kg 体重/日、雌 0、146、481、1,487、5,109 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与し、0、15,000、50,000 ppm 投与群の各群 5 匹について 4 週間の回復性試験を行う試験が実施されている。その結果、いずれの投与群にも被験物質の投与に関連した死亡並びに一般状態、体重及び摂餌量の変化は認められなかったとされている。飲水量について、15,000 及び 50,000 ppm 投与群で増加が認められたが、試験実施者は被験物質の味質に関連する変化としている。血液学的検査において、15,000 及び 50,000 ppm 投与群でヘマトクリット、ヘモグロビン濃度及び赤血球数の低値等が認められたが、試験実施者は、変化の程度が軽微であること、試験実施施設における背景データの範囲内の変化であること、さらにその他の検査項目において関連する変動が認められないことから毒性を示唆するものではないとしている。眼科学的検査、神経毒性評価、血液生化学的検査、尿検査、免疫毒性評価、器官重量、剖検及び病理組織学的検査において被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。以上より、試験実施者は本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 50,000 ppm (雄で 4,227 mg/kg 体重/日、雌で 5,109 mg/kg 体重/日) と評価している (参照 4 5、4 6)。本委員会としては、試験実施者の評価は妥当と考えた。

② イヌ 13 週間試験

指定等要請者委託試験報告 (2005f) によれば、23~26 週齢のビーグル犬 (各群雌雄各 4 又は 6 匹) にアドバンテーム (0、5,000、15,000、50,000 ppm : 平均投与量雄 0、205、667、2,230 mg/kg 体重/日、雌 0、229、703、2,416 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与し、0 及び 50,000 ppm 投与群の各群 2 匹について 4 週間の回復性試験を行う試験が実施されている。その結果、いずれの投与群にも被験物質の投与に関連した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、対照群を含む全群で軟便が認められ、その頻度は投与群で高かったが、試験実施者は毒性を示唆するものではないとしている。体重について、50,000 ppm 投与群の雄で増加抑制が

認められたとされている。血液学的検査において、15,000 又は 50,000 ppm 投与群の雄でヘマトクリット、ヘモグロビン濃度あるいは赤血球数の低値等が認められたが、試験実施者は、試験実施施設における背景データの範囲内の変化であることから毒性を示唆するものではないとしている。剖検において、50,000 ppm 投与群の雄で胸腺重量の減少及び中程度の胸腺萎縮の発生頻度増加が認められたが、試験実施者は、自然発生的に起こりえる頻度・程度を超えた変化ではないことから毒性を示唆するものではないとしている。摂餌量、眼科学的検査、心電図測定及び血液生化学的検査において被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。試験実施者は 50,000 ppm 投与群で認められた体重増加抑制を基に、本試験における NOAEL を 15,000 ppm と評価している。一方、指定等要請者は、50,000 ppm において他の毒性所見が認められなかったことから、体重増加抑制は非栄養成分を比較的高濃度で添加したことに起因する変化と考え、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 50,000 ppm (雄で 2,230 mg/kg 体重/日、雌で 2,416 mg/kg 体重/日) と評価している (参照 2、46、47)。本委員会としては、指定等要請者の評価は妥当とみなすことはできず、試験実施者の評価を支持して、NOAEL を 15,000 ppm (雄で 667 mg/kg 体重/日、雌で 703 mg/kg 体重/日) と考えた。

③ イヌ 52 週間試験

指定等要請者委託試験報告 (2005g) によれば、22~26 週齢のビーグル犬 (各群雌雄各 4 又は 6 匹) にアドバンテーム (0, 2,000, 10,000, 50,000 ppm : 雄 0, 83, 421, 2,058 mg/kg 体重/日、雌 0, 82, 406, 2,139 mg/kg 体重/日) を 52 週間混餌投与し、0 及び 50,000 ppm 投与群の各群 2 匹について 6 週間の回復性試験を行う試験が実施されている。その結果、いずれの投与群にも被験物質の投与に関連した死亡並びに一般状態、体重及び摂餌量の変化は認められなかったとされている。心拍数について、50,000 ppm 投与群の雄で増加傾向が認められたが、試験実施者は、有意な変化でなく変化の程度が軽微であり、かつその他の心電図評価項目において被験物質の投与に関連した所見が観察されなかったことから、毒性を示唆するものではないとしている。眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査において被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。以上より、試験実施者は、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 50,000 ppm (雄で 2,058 mg/kg 体重/日、雌で 2,139 mg/kg 体重/日) と評価している (参照 48、49)。本委員会としては、試験実施者の評価は妥当と考えた。

(4) 発がん性

① マウス 104 週間試験

指定等要請者委託試験報告 (2006c, 2011a) によれば、6 週齢の ICR マウス (各群雌雄各 64 匹) にアドバンテーム (2,000、10,000、50,000 ppm : 雄 0、223、1,057、5,693 mg/kg 体重/日、雌 0、272、481、1,343、7,351 mg/kg 体重/日) を 104 週間混餌投与する発がん性試験を実施している。その結果、生存率、一般状態について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。体重について、50,000 ppm 投与群の雌雄で増加抑制傾向が認められたが、試験実施者は、統計学的に有意な変化ではなく、関連する他の毒性所見も認められないことから、毒性を示唆する所見ではないとしている。被験物質の投与に関連すると考えられる腫瘍の発現、発生頻度の増加及び非腫瘍性病変の発現は認められなかったとされている。以上より、試験実施者はアドバンテームの発がん性は認められなかったとしている (参照 46、50、51)。本委員会としては、試験実施者の評価は妥当と考えた。

② ラット *in utero* 曝露/52 週間反復投与試験、104 週間発がん性併合試験

指定等要請者委託試験報告 (2005h, 2006d) によれば、母動物の交配 4 週間前からアドバンテームに曝露 (2,000、10,000、50,000 ppm) させた 4 週齢の Wistar ラット (各群雌雄各 20 又は 30 匹) にアドバンテーム (2,000、10,000、50,000 ppm : 雄 0、117、592、3,199 mg/kg 体重/日、雌 0、146、740、4,009 mg/kg 体重/日) を 52 週間混餌投与し、0、10,000、50,000 ppm 投与群の各群 10 匹について 6 週間の回復性試験を行う試験が実施されている。その結果、いずれの投与群にも投与に関連した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、50,000 ppm 投与群の雌雄で肛門の蒼白化及び腫脹が投与 4~32 週の間観察されたが、試験実施者は、投与終了時まで持続される所見ではなく、最終と殺時の同部位での病理組織学的検査の結果、被験物質投与に関連する変化は認められなかったことから、毒性を示唆するものではないとしている。体重について、50,000 ppm 投与群の雌雄で増加抑制傾向が認められ、雄では有意な変化であったとされている。摂餌量について、50,000 ppm 投与群の雌雄で増加が認められたが、試験実施者は、変化の程度が軽微であったことから毒性を示唆する所見ではないとしている。飲水量について、全投与群で増加が認められたが、試験実施者は、アドバンテームの味質に関連した変化としている。血液学的検査において、血中尿素値について 50,000 ppm 投与群の雌雄で低下が認められたが、試験実施者は、関連する病理組織学検査上の変化が認められなかったことから、毒性を示唆する変化ではないとしている。その他眼科学的検査、血液学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検及び病理

組織学的検査において、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。以上より、試験実施者は本試験における NOAEL を最高用量である 50,000 ppm (雄 3,199 mg/kg 体重/日、雌 4,009 mg/kg 体重/日) と評価している (参照 5 2、5 3、5 4)。また、同報告において、4 週齢の Wistar ラット (各群雌雄各 55 匹) にアドバンテーム (2,000、10,000、50,000 ppm : 雄で 0、97、488、2,621 mg/kg 体重/日、雌で 0、125、630、3,454 mg/kg 体重/日) を 104 週間混餌投与する発がん性試験が実施されている。その結果、生存率について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。一般状態、体重、摂餌量及び血液化学的検査において *in utero* 曝露/52 週間反復投与試験において認められた所見と同様の所見が観察されたが、血液化学的検査、尿検査、器官重量及び剖検において投与に関連すると考えられる変化は認められなかったとされている。投与に関連すると考えられる腫瘍の発現、発生頻度の増加及び非腫瘍性病変の発現は認められなかったとされている。以上より、試験実施者はアドバンテームの発がん性は認められなかったとしている (参照 5 3、5 5)。本委員会としては、*in utero* 曝露/52 週間反復投与毒性試験の 50,000 ppm 投与群の雌雄で認められた肛門の蒼白化及び腫脹については、試験実施者の評価を妥当と考えた。一方、50,000 ppm 群の雄で認められた体重増加抑制及び雌で認められた体重増加抑制傾向については、試験実施者の評価は妥当とみなすことはできず、NOAEL を雌雄ともに 10,000 ppm (雄で 592 mg/kg 体重/日、雌で 740 mg/kg 体重/日) と考えた。また、発がん性試験については、試験実施者の評価は妥当と考えた。

(5) 生殖発生毒性

① 生殖毒性試験

指定等要請者委託試験報告 (2004g) によれば、6 週齢の SD ラット (F₀ : 各群雌雄各 30 匹) にアドバンテーム (2,000、10,000、50,000 ppm : 雄 0、164、833、4,410 mg/kg 体重/日、雌 0、204、1,036、5,439 mg/kg 体重/日) を交配前 10 週間混餌投与し、得られた児動物 (F₁ : 各群雌雄各 25 匹) にも F₀ と同様の投与 (雄で 0、184、907、4,776 mg/kg 体重/日、雌で 0、229、1,140、5,920 mg/kg 体重/日) を交配前 10 週間行い、児動物 (F₂) を得る二世代繁殖試験が実施されている。その結果、親動物 (F₀、F₁) のいずれの群においても被験物質の投与に関連した死亡、一般状態、体重の変化は認められなかったとされている。摂餌量について、投与群で増加が認められたが、試験実施者は毒性を示唆する所見ではないとしている。親動物 (F₀、F₁) において、性周期、交尾能、受胎能、妊娠期間、出産率、剖検所見、器官重量、精子検査及び病理組織学的検査の結果、被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。児動物 (F₁、F₂) にお

いて、出生児数、生存率、性比、身体的・機能的発育、剖検所見、器官重量に被験物質の投与に関連する変化は認められなかったとされている。以上より、試験実施者は本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 50,000 ppm (F₀の雄で 4,410 mg/kg 体重/日、雌で 5,439 mg/kg 体重/日、F₁の雄で 4,776 mg/kg 体重/日、雌で 5,920 mg/kg 体重/日) と評価している (参照 5 6、5 7)。本委員会としては、試験実施者の評価は妥当と考えた。

② 出生前発生毒性試験

指定等要請者委託試験報告 (2002h) によれば、10~11 週齢の SD ラット (各群雌 22 匹) にアドバンテーム (0、5,000、15,000、50,000 ppm : 0、465、1,418、4,828 mg/kg 体重/日) を妊娠 0~20 日まで混餌投与し、妊娠 20 日に帝王切開を行う試験が実施されている。いずれの投与群にも被験物質の投与に関連した死亡、一般状態の変化は認められなかったとされている。体重について、50,000 ppm 投与群で増加抑制が認められ、摂餌量について、50,000 ppm 投与群で投与初期の減少、妊娠 3 日以降の増加が認められたとされている。妊娠子宮重量、器官重量、剖検、着床数、吸収胚数、生存胎児数、着床前後死亡率、性比、胎児体重、胎盤重量、胎児の外表・内臓・骨格検査について、被験物質の投与に関連する影響は認められなかったとされている。試験報告者は、50,000 ppm で認められた母動物の体重増加抑制を基に、本試験における NOAEL を 15,000 ppm (1,418 mg/kg 体重/日) と評価している (参照 2、5 8、5 9)。本委員会としては、試験実施者の評価は妥当と考えた。

指定等要請者委託試験報告 (2003) によれば、19~25 週齢のニュージーランド白色ウサギ (各群雌 24 匹) にアドバンテーム (0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日) を妊娠 6~28 日まで強制経口投与し、妊娠 29 日に帝王切開を行う試験が実施されている。その結果、一般状態について、1,000 mg/kg 体重/日投与群の 1 例、2,000 mg/kg 体重/日投与群の 5 例で悪化 (食欲不振、体重減少、衰弱、自発運動減少) が認められ、投与期間中 (妊娠 17~27 日) に殺処分されたとされている。試験実施者は、剖検の結果、これらの動物に共通して消化管障害を示唆する所見 (腸官内容物の滞留等) が観察されており、被験物質は高濃度の粘性の高い懸濁液であったことから、発現した消化管障害は投与物質の物理的性質に起因するウサギ特有の変化としている。なお、消化管障害による死亡例の発現は、既存の高甘味度甘味料であるスクラロースの試験においても認められており、被験物質の浸透圧活性に起因する非特異的変化であると考察されている。また、2,000 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で流産が認められたが、試験実施者は、

一般状態の悪化等による二次的変化である可能性が高いとしている。体重について、2,000 mg/kg 体重/日投与群で投与初期に増加抑制が認められたが、投与期間全体を通じての差は認められなかったとされている。摂餌量及び剖検で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。発生毒性指標については、2,000 mg/kg 体重/日投与群で後期吸収胚数の軽微な増加が認められたとされている。着床数、生存胎児数、着床前後死亡率、性比、胎児体重、胎盤重量、胎児の外表・内臓・骨格検査について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。以上より、試験実施者は、本試験における NOAEL を、母動物について、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた一般状態の変化を基に 500 mg/kg 体重/日、胎児について、2,000 mg/kg 体重/日投与群で認められた後期吸収胚数の軽微増加を基に 1,000 mg/kg 体重/日と評価している（参照 59、60）。本委員会としては、試験実施者の評価は妥当と考えた。

(6) アレルゲン性

指定等要請者委託試験報告（2011b）によれば、CBA/Ca マウス（各群雌 5 匹）にアドバンテーム DMSO（ジメチルスルフォキシド）溶液（10、25、50%w/v）を 3 日間耳介に連日塗布し、初回処置の 5 日後に耳介リンパ節を採取し測定する試験が実施されている。その結果、50%w/v 処置群で陽性の閾値をわずかに超える反応が認められ、その他の処置群ではいずれも陰性であったとされている。計算の結果、陽性となる閾値は 46.4%w/v とされている。指定等要請者は、本試験で観察された陽性反応は、添加物「アドバンテーム」が甘味料として使用される際に用いられる処置濃度をはるかに超えた濃度域で認められた弱い反応であるとしている（参照 2、61）。本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、添加物「アドバンテーム」のアレルゲン性の懸念は極めて低いと考えた。

(7) 一般薬理試験

指定等要請者委託試験報告（2001d、2001e、2001f）によれば、Wistar ラット（雄）にアドバンテーム（10、100、1,000 mg/kg 体重）を無麻酔で単回強制経口投与する試験及びビーグル犬（雄）にアドバンテーム（10、100、1,000 mg/kg 体重）を麻酔下で単回強制十二指腸内投与し、中枢神経系及び呼吸・循環器系にアドバンテームが与える影響を確認する試験が実施されている。その結果、いずれの試験においても被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。（参照 62、63、64）

指定等要請者委託試験報告（2001g）によれば、Wistar ラット（各群雄 10 匹）にアドバンテーム（10、100、1,000 mg/kg 体重）を無麻酔で単回強制経

口投与し、その30分後に炭末を経口投与し、幽門括約筋と盲腸管における炭末の移動距離を測り、消化器系にアドバンテームが与える影響を確認する試験が実施されている。その結果、1,000 mg/kg 体重投与群で炭末移動距離の減少が認められたとされているが、指定等要請者は、この減少は被験物質の粘性の高さに起因するものであり、アドバンテームの薬理作用によるものではないと考察している（参照65）。本委員会としては、本試験で認められた炭末移動距離の減少がアドバンテームの薬理作用によることを否定できないが、安全性に関して特段懸念を抱かせるものではないと考えた。

(8) ヒトにおける知見

指定等要請者委託試験報告（2004c）によれば、健常人（各群男性8例）にアドバンテーム（0.1、0.25、0.5 mg/kg 体重/日）を単回摂取させる試験が実施されている。その結果、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。（参照25）

指定等要請者委託試験報告（2006e）によれば、健常人（各群男女各6例）にプラセボ又はアドバンテーム10 mg 含有カプセルを1日3回（30 mg/日、0.375～0.5 mg/kg 体重/日）4週間摂取させる試験が実施されている。その結果、投与群の2例で軽度な掻痒が認められ、このうち1例について被験物質の投与との関連が否定できないと判断されたとされている。その他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。（参照66）

指定等要請者委託試験報告（2006f）によれば、インスリン非依存性糖尿病患者（各群男女各18例）にプラセボ又はアドバンテーム10 mg 含有カプセルを1日3回（30 mg/日、0.375～0.5 mg/kg 体重/日）12週間摂取させる試験が実施されている。その結果、14例の患者で合計19の有害事象が観察され、このうち1例に認められた消化不良、鼓脹症、吐き気について被験物質の投与との関連が否定できないと判断されたが、投与終了時点までに回復したとされている。その他投与に関連した変化は認められなかったとされている。（参照67）

III. 一日摂取量の推計等

指定等要請者によれば、添加物「アドバンテーム」は、甘味料として様々な食品に使用されることが想定されるとされており、平成20年国民健康・栄養調査の食品群別摂取量（総数）及び各食品の推定糖類含量に基づき、現在の食品からの糖類推定摂取量が全てアドバンテームに置き換わると仮定した場合、本品目の推定一日摂取量は2.42 mg/人/日（0.0484 mg/kg 体重/日）になるとされている。

ただし、高甘味度甘味料が使用された製品が多く流通している現在においても、糖類全てを高甘味度甘味料で置き換えた製品は少なく、複数の高甘味度甘味料を併用することが一般的であることから、食品中の糖類を全てアドバンテームに置き換えることは、甘味料の大量摂取を行う消費者を考慮しても、過剰な見積もりと考えられるとされている。(参照 2、68)

一方、指定等要請者によれば、国内における砂糖、異性化糖、加糖調製品(砂糖の量に換算)の年間需要量を基に、これら全てがアドバンテームに置き換わり、アドバンテームの甘味度をショ糖の 20,000 倍と仮定した場合、添加物「アドバンテーム」の推定一日摂取量は 3.57 mg/人/日 (0.0714 mg/kg 体重/日) になるとされている。(参照 2、69)

本委員会としては、推計値が過小にならないよう留意し、本品目の推計一日摂取量を 3.57 mg/人/日 (0.0714 mg/kg 体重/日) と考えた。

IV. フェニルアラニン摂取量に関する考察

指定等要請者によれば、アドバンテームを摂取した場合、体内で速やかに ANS9801-acid に変換され、主な代謝物として尿や糞便中に排泄されることから、アドバンテーム摂取によってフェニルアラニン摂取量が増加することによるリスクは無視できるとされている。仮に、アドバンテームが全てフェニルアラニンに変換されると想定した場合、上述のアドバンテームの推定一日摂取量から我が国におけるフェニルアラニンの摂取量を算出すると、フェニルアラニンの推定摂取量は 839 μ g/人/日 (16.8 μ g/kg 体重/日) となり、フェニルケトン尿症患者の摂取目安量 (2 歳児で 200~220 mg/人/日、5 歳児で 300~600 mg/人/日) の 0.14~0.42% に相当する。(参照 2)

V. 国際機関等における評価

指定等要請者によれば、本品目は、新規甘味料として各国で申請、評価中であり、現時点で使用実績がないため、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) 等の国際機関における評価実績はないとされている。(参照 2)

2011 年、FSANZ は、添加物「アドバンテーム」について、ウサギ生殖発生毒性の試験成績に基づき、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と評価し、安全係数 100 で除して ADI を 5 mg/kg 体重/日と特定し、オーストラリア国内における推定摂取量の 90 パーセンタイル値がこの ADI の 3% 以下と低いことから、本品目の使用は問題ないと結論づけている。(参照 18、19)

VI. 食品健康影響評価

アドバンテームの体内動態及び一般薬理に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本委員会としては、アドバンテーム及びその分解物について遺伝毒性の懸念はないと判断した。

本委員会としては、アドバンテームについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及びアレルギー性の試験成績を検討した結果、ウサギを用いた出生前発生毒性試験においてアドバンテーム 1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に認められた消化器障害及びそれに伴う一般状態の悪化を投与に起因する変化と考え、その下の用量である 500 mg/kg 体重/日をアドバンテームの毒性に係る最小の NOAEL と考えた。また、発がん性は認められないと判断した。

本委員会としては、入手したヒトにおける知見から、アドバンテームについて、安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

アドバンテームは L-フェニルアラニン化合物であるが、吸収率が最大で 20% である上に、主な血中、尿中及び糞中代謝物は ANS9801-acid であることから、体内においてフェニルアラニンが生じる量は非常に低く、アドバンテームの摂取によってフェニルアラニン摂取量が増加することによるリスクは無視できると判断した。

本委員会としては、認められた毒性所見及び我が国において使用が認められた場合の添加物「アドバンテーム」の推定摂取量 (3.57 mg/人/日 (0.0714 mg/kg 体重/日)) を勘案すると、添加物「アドバンテーム」の ADI を特定することが必要と判断した。本委員会としては、ウサギを用いた出生前発生毒性試験の NOAEL 500 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 100 で除した 5.0 mg/kg 体重/日を添加物「アドバンテーム」の ADI とした。

ADI	5.0 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	出生前発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量設定根拠所見)	消化器障害及びそれに伴う一般状態の悪化

(無毒性量)

500 mg/kg 体重/日

(安全係数)

100

<別紙1：略称>

略称	名称等
ANS9801	アドバンテーム
ANS9801-acid	<i>N</i> [<i>N</i> [3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]- <i>L</i> - α -アスパルチル]- <i>L</i> -フェニルアラニン
ANS9801-imide	<i>N</i> (3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル)- <i>L</i> -アスパルチミド- <i>L</i> -フェニルアラニンメチルエステル
β -ANS9801	<i>N</i> [<i>N</i> [3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]- <i>L</i> - β -アスパルチル]- <i>L</i> -フェニルアラニンメチルエステル
β -ANS9801-acid	<i>N</i> [<i>N</i> [3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]- <i>L</i> - β -アスパルチル]- <i>L</i> -フェニルアラニン
FSANZ	Food Standard Australia New Zealand : 豪州・ニュージーランド食品基準機関
HF-1	<i>N</i> (3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル)- <i>L</i> -アスパラギン酸
HU-1	3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1-プロピルアミン
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

＜別紙 2：各種毒性試験成績＞

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 <i>E. coli</i> WP2uvrA/pKM101		<i>in vitro</i>		アドバンテーム	最高用量 5,000 µg/plate	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。	指定等要請者委託試験報告 (2001a) 参照 3 1、3 2
遺伝毒性	マウスリンフオーマTK試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞		<i>in vitro</i>		アドバンテーム	最高濃度 短期間処理法： 5,000 µg/ml、 24時間連続処理 法：1,500 µg/ml	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。	指定等要請者委託試験報告 (2002g) 参照 3 2、3 3
遺伝毒性	げっ歯類を用いる小核試験	ICR マウス	単回	強相経口投与	陰性対照 群雄 5 匹 及びアド バンテーム投与群 各群雄 7 匹	アドバンテーム	500、1,000、 2,000 mg/kg 体 重	陰性の結果であったとされている	指定等要請者委託試験報告 (2001c) 参照 3 4
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 <i>E. coli</i> WP2uvrA		<i>in vitro</i>		β-ANS9801、β-ANS9801-acid、 HF-1 及び ANS9801-imide	最高用量 5,000 µg/plate	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。	指定等要請者委託試験報告 (2009d、 2009e、2009f、 2009g) 参照 3 5、3 6、3 7、3 8
遺伝毒性	マウスリンフオーマTK試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞		<i>in vitro</i>		β-ANS9801	最高濃度 短期間処理法、 24時間連続処理 法ともに 4,600 µg/ml	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。	指定等要請者委託試験報告 (2009h) 参照 3 9

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	マウスリンフ オーマーTK試験	L5178Y マウスリン パ腫細胞	-	<i>in vitro</i>	-	β -ANS9801-acid	最高濃度 短期間処理法、 24時間連続処理 法ともに4,500 µg/ml	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。	指定等要請者委託試 験報告 (2009f) 参照 4 0
遺伝毒性	マウスリンフ オーマーTK試験	L5178Y マウスリン パ腫細胞	-	<i>in vitro</i>	-	HF-1	最高濃度 短期間処理法、 24時間連続処理 法ともに1,000 µg/ml	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。	指定等要請者委託試 験報告 (2009g) 参照 4 1
遺伝毒性	マウスリンフ オーマーTK試験	L5178Y マウスリン パ腫細胞	-	<i>in vitro</i>	-	ANS9801-imide	最高濃度 短期間処理法： (代謝活性化系 非存在下) 400 µg/ml、(代謝活 性化系存在下) 178 µg/ml、 24時間連続処理 法：500 µg/ml	陽性の結果であったとされている。	指定等要請者委託試 験報告 (2009k) 参照 4 2
遺伝毒性	げっ歯類を用 いる小様試験	ICR マウス	単回	強制経口 投与	陰性対照 群、陽性対 照群及び アドバン テーム投 与群各群 雄5匹	ANS9801-imide	500、1,000、 2,000 mg/kg 体 重	陰性の結果であったとされている。	指定等要請者委託試 験報告 (2009l) 参照 4 3
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	強制経口 投与	-	アドバンテーム	5,000 mg/kg 体 重	アドバンテームの概略の致死量は 5,000 mg/kg 体重を超えるものとさ れている。	指定等要請者委託試 験報告 (2001c) 参照 4 4

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	13週間試験	ラット	13週間、 回復試験 4週間	混餌投与	各群雌雄 各20又は 25匹	アドバンテーム	0, 1,500, 5,000, 15,000, 50,000 ppm: 雄0, 118, 415, 1,231, 4,227 mg/kg 体 重/日、雌0, 146, 481, 1,487, 5,109 mg/kg 体 重/日	本委員会としては、本試験における NOAELを最高用量である50,000 ppm (雄で4,227 mg/kg 体重/日、雌 で5,109 mg/kg 体重/日) とする試験 実施者の評価は妥当と考えた。	指定等要請者委託試 験報告 (2004b) 参照 4 5、4 6
反復投与 毒性	13週間試験	ビーグル犬	13週間、 回復性試 験4週間	混餌投与	各群雌雄 各4又は6 匹	アドバンテーム	0, 5,000, 15,000, 50,000 ppm: 平均投与 量雄0, 205, 667, 2,230 mg/kg 体重/日、 雌0, 229, 703, 2,416 mg/kg 体 重/日	本委員会としては、50,000 ppm 投与 群で認められた体重増加抑制をもと に、本試験におけるNOAELを 15,000 ppm とする試験実施者の評価 を支持して、NOAELを15,000 ppm (雄で667 mg/kg 体重/日、雌で703 mg/kg 体重/日) と考えた。	指定等要請者委託試 験報告 (2005f) 参照 2、4 6、4 7
反復投与 毒性	52週間試験	ビーグル犬	52週間、 回復性試 験6週間	混餌投与	各群雌雄 各4又は6 匹	アドバンテーム	0, 2,000, 10,000, 50,000 ppm: 雄0, 83, 421, 2,058 mg/kg 体重/日、 雌0, 82, 406, 2,139 mg/kg 体 重/日	本委員会としては、本試験における NOAELを最高用量である50,000 ppm (雄で2,058 mg/kg 体重/日、雌 で2,139 mg/kg 体重/日) とする試験 実施者の評価は妥当と考えた。	指定等要請者委託試 験報告 (2005g) 参照 4 8、4 9
発がん性	104週間試験	ICR マウス	104週間	混餌投与	各群雌雄 各64匹	アドバンテーム	2,000, 10,000, 50,000 ppm: 雄 0, 223, 1,057, 5,693 mg/kg 体 重/日、雌0, 272, 481, 1,343, 7,351 mg/kg 体 重/日	本委員会としては、アドバンテームの 発がん性は認められなかったとする 試験実施者の評価は妥当と考えた。	指定等要請者委託試 験報告 (2006c, 2011a) 参照 4 6、5 0、5 1

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与/ 発がん性 併合試験	<i>in utero</i> 曝露 /52週間試験、 104週間試験	Wistar ラット	52週間、 回復性試 験6週間	混餌投与	各群雌雄 各20又は 30匹	アドバンテーム	2,000、10,000、 50,000 ppm；雄 0、117、592、 3,199 mg/kg 体 重/日、雌0、146、 740、4,009 mg/kg 体重/日	本委員会としては、50,000 ppm 投与 群の雌雄で認められた肝門の蒼白化 及び腫脹については、毒性を示唆する ものではないとする試験実施者の評 価を妥当と考えた。一方、50000ppm 群の雄で認められた体重増加抑制及 び雌で認められた体重増加抑制傾向 については、毒性を示唆するものでは ないとする試験実施者の評価は妥当 とみなすことはできず、NOAELを雌 雄ともに10,000ppm (雄で592 mg/kg 体重/日、雌で740 mg/kg 体重 /日) と考えた。 本委員会としては、アドバンテームの 発がん性は認められなかったとする 試験実施者の評価は妥当と考えた。	指定等要請者委託試 験報告 (2005h、 2006d) 参照52、53、5 4、55
生殖発生 毒性	生殖毒性試験	SD ラット	交配前10 週間混餌 投与し、得 られた児 動物にも 同様の投 与交配前 10週間混 餌投与	混餌投与	F ₀ 各群雌 雄各30 匹、 F ₁ 各群雌 雄各25匹	アドバンテーム	2,000、10,000、 50,000 ppm；F ₀ 雄0、164、833、 4,410 mg/kg 体 重/日、F ₀ 雌0、 204、1036、 5,439 mg/kg 体 重/日、F ₁ 雄0、 184、907、4,776 mg/kg 体重/日、 F ₁ 雌0、229、 1,140、5,920 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験における NOAELを最高用量である 50,000ppm (F ₀ の雄で4,410mg/kg 体重/日、雌で5,439mg/kg 体重/日、 F ₁ の雄で4,776mg/kg 体重/日、雌で 5,920mg/kg 体重/日) と試験実施者の 評価は妥当と考えた。	指定等要請者委託試 験報告 (2004g) 参照56、57

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
生殖発生毒性	出生前発生毒性試験	SDラット	妊娠0～20日まで	経口投与	各群雌22匹	アドバンテーム	0, 5,000, 15,000, 50,000 ppm : 0, 465, 1,418, 4,828 mg/kg 体重/日	本委員会としては、50,000 ppmで認められた母動物の体重増加抑制をもとに、本試験におけるNOAELを15,000 ppm (1,418 mg/kg 体重/日)とする試験実施者の評価を妥当と考えた。	指定等要請者委託試験報告 (2002h) 参照2, 58, 59
生殖発生毒性	出生前発生毒性試験	ニュージージーラウンド白色ウサギ	妊娠6～28日まで	強制経口投与	各群雌24匹	アドバンテーム	0, 500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験におけるNOAELを、母動物について、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた一般状態の変化をもとに500 mg/kg 体重/日、胎児について、2,000 mg/kg 体重/日投与群で認められた後期吸収回数数の軽微増加をもとに1,000 mg/kg 体重/日試験とする試験実施者の評価は妥当と考えた。	指定等要請者委託試験報告 (2003) 参照59, 60
アレルギー性	アレルギー性試験	CBA/Ca マウス	3日間	耳介塗布	各群雌5匹	アドバンテーム	10, 25, 50%w/v	本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、添加物「アドバンテーム」のアレルゲン性の懸念は極めて低いと考えた。	指定等要請者委託試験報告 (2011b) 参照2, 61
一般薬理	一般薬理試験	Wistarラット	単回	強制経口投与	雄	アドバンテーム	10, 100, 1,000 mg/kg 体重	いずれの試験においてもアドバンテームの影響は認められなかったとされている。	指定等要請者委託試験報告 (2001d, 2001e, 2001f) 参照62, 63, 64
一般薬理	一般薬理試験	ビーグル犬	単回	強制経口投与	雄	アドバンテーム	10, 100, 1,000 mg/kg 体重		
一般薬理	一般薬理試験	Wistarラット	単回	強制経口投与	各群雌10匹	アドバンテーム	10, 100, 1,000 mg/kg 体重	本委員会としては、本試験で認められた炭末移動距離の減少がアドバンテームの薬理作用によることを否定できないうが、安全性に関して特段懸念を抱かせるものではないと考えた。	指定等要請者委託試験報告 (2001g) 参照65

<参照>

- 1 厚生労働省, 「アドバンテーム」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426回食品安全委員会(平成24年4月5日).
- 2 味の素株式会社, 食品添加物指定の要請資料 アドバンテーム
- 3 (株)応用医学研究所, 最終報告書 ANS9801原体の安定性試験(長期保存試験)(試験番号AM-M9-822), 2007年9月21日(指定等要請者委託試験報告2007a)
- 4 (株)応用医学研究所, 最終報告書 ANS9801原体の安定性試験(加速試験)(試験番号AM-M9-821), 2002年10月31日(指定等要請者委託試験報告2002a)
- 5 (株)応用医学研究所, 最終報告書変更書 ANS9801原体の安定性試験(加速試験)(試験番号AM-M9-821), 2004年9月15日(指定等要請者委託試験報告2004a)
- 6 (株)住化分析センター, 分析・試験報告書 模擬飲料保管検体のHPLC(PDA)及びCo-Sense LC-MS測定, 2010年3月29日(指定等要請者委託試験報告2010a)
- 7 (株)応用医学研究所, 最終報告書 模擬飲料中のANS9801の保存安定性試験(試験番号AM-M9-2178), 2009年9月24日(指定等要請者委託試験報告2009a)
- 8 (株)住化分析センター, 分析・試験報告書 炭酸飲料中のANS9801の安定性試験(25°C/60%RH)(試験番号1455926), 2006年9月25日(指定等要請者委託試験報告2006a)
- 9 (株)住化分析センター, 分析・試験報告書 Tabletop中のANS9801の安定性試験・長期保存試験(試験番号:1437009), 2007年3月26日(指定等要請者委託試験報告2007b)
- 10 (株)住化分析センター, 分析・試験報告書 粉末飲料中のANS9801の安定性試験 加速試験(40°C/75%RH)(試験番号1445534), 2005年9月26日(指定等要請者委託試験報告2005a)
- 11 (株)住化分析センター, 分析・試験報告書 粉末飲料中のANS9801の安定性試験 中間的試験(30°C/65%RH)(試験番号1445535), 2005年9月26日(指定等要請者委託試験報告2005b)
- 12 (株)住化分析センター, 分析・試験報告書 粉末飲料中のANS9801の安定性試験 長期保存試験(25°C/60%RH)(試験番号1445536), 2006年3月28

日 (指定等要請者委託試験報告 2006b)

- 13 (株)住化分析センター, ケーキ中 ANS9801 保存安定性試験(試験番号 8157072), 2010年3月18日 (指定等要請者委託試験報告 2010b)
- 14 特許庁, 特許公報 特許第 3959964 号 アスパルチルジペプチドエステル誘導体及び甘味料, 2007年8月15日 (2007c)
- 15 網野裕右: アスパルテームの構造活性相関研究から生まれた超高甘味度甘味料. 化学と工業 2002; 第 55 巻 第 10 号: 1128-30 (2002b)
- 16 Goodman M, Valle JRD, Amino Y and Benedetti E: Molecular basis of sweet taste in dipeptide taste ligands. Pure Appl. Chem 2002; 74(7): 1109-16 (2002c)
- 17 Amino Y, Mori K, Tomiyama Y, Sakata H and Fujieda T: Development of New, Low Calorie Sweetener: New Aspartame Derivative. ACS Symposium Series 979, American Chemical Society, Washington, DC, 2008; 463-480 (2008)
- 18 Food Standards Australia New Zealand, Application A1034, Advantame as a high intensity sweetener approval report, 6 Jul.2011.
- 19 Gazette No. FSC 67, 8 Sep. 2011, Commonwealth of Australia.
- 20 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ¹⁴C-ANS9801 and ¹⁴C-ANS9801-acid: Stability in Simulated Gastric and Intestinal Fluid. (Study No.: AJO173/013290), 2002 (指定等要請者委託試験報告 2002d)
- 21 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Pharmacokinetics of Single Dose in the Rat after Oral and Intravenous Administration. (Study No.: AJO184/034042), 2004 (指定等要請者委託試験報告 2004b)
- 22 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Metabolism in the Rat. (Study No.: AJO194/0429444), 2005 (指定等要請者委託試験報告 2005c)
- 23 Ubukata K, Nakayama A and Mihara R: Pharmacokinetics and metabolism of *N*[*N*[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]- α -aspartyl]-*L*-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame) in the rat, dog, and man. Food Chem Toxicol 49, S8 – 29, 2011.
- 24 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Metabolism and Pharmacokinetics in the Dog. (Study No.:

-
- AJO193/042943), 2005 (指定等要請者委託試験報告 2005d)
- 25 Unpublished report from Ajinomoto Pharmaceuticals Europe Ltd., Pharmacokinetic Report Pharmacokinetics of ANS 9801 and ANS 9801-ACID Following a single Dose By Oral Administration To Health Male Volunteers. (Study No.: ANSE-101), 2003 (指定等要請者委託試験報告 2004c)
- 26 Unpublished report from Ajinomoto Pharmaceuticals Europe Ltd., An Open Label Study to Investigate the Absorption, Pharmacokinetics, Metabolism and Excretion of a Single Oral Dose of ¹⁴C-ANS9801 in Healthy Male Volunteers. (Study No.: ANSE-102), 2005 (指定等要請者委託試験報告 2005e)
- 27 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Tissue Distribution in the Male Rat. (Study No.: AJO181/013583), 2002 (指定等要請者委託試験報告 2002e)
- 28 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Determination of the Distribution in Rats by Whole-body Autoradiography. (Study No.: AJO217/042246), 2002 (指定等要請者委託試験報告 2004d)
- 29 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Tissue Distribution in the Male Dog. (Study No.: AJO191/022818), 2002 (指定等要請者委託試験報告 2002f)
- 30 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ¹⁴C-ANS9801 and ¹⁴C-ANS9801-acid: Studies of Plasma Protein Binding *in vitro* (Rat, Dog and Human). (Study No.: AJO213/033887), 2004 (指定等要請者委託試験報告 2004e)
- 31 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Bacterial Mutation Assay. (Study No.: AJO154/012404), 2001 (指定等要請者委託試験報告 2001a)
- 32 Otabe A, Fujieda T and Masuyama T: *In vitro* and *in vivo* assessment of the mutagenic activity of *N,N*-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]- α -aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame). Food Chem Toxicol 49, S30 – 34, 2011.
- 33 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Mammalian Cell Mutation Assay. (Study No.: AJO159/013035), 2002 (指定等要請者委託試験報告 2002g)
- 34 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801:

-
- Mouse Micronucleus Test. (Study No.: AJO160/013188), 2001 (指定等要請者委託試験報告 2001c)
- 35 (株) 新日本科学, 最終報告書 β -ANS9801 のマウスリンフォーマ TK 試験. (試験番号: SBL043-022), 2009年3月9日 (指定等要請者委託試験報告 2009d)
- 36 (株) 新日本科学, 最終報告書 ANS9801-imide 塩酸塩の細菌を用いる復帰突然変異試験. (試験番号: SBL043-023), 2009年3月11日 (指定等要請者委託試験報告 2009e)
- 37 (株) 新日本科学, 最終報告書 β -ANS9801-acid の細菌を用いる復帰突然変異試験. (試験番号: SBL043-025), 2009年3月23日 (指定等要請者委託試験報告 2009f)
- 38 (株) 新日本科学, 最終報告書 HF-1 の細菌を用いる復帰突然変異試験. (試験番号: SBL043-027), 2009年3月25日 (指定等要請者委託試験報告 2009g)
- 39 (株) 新日本科学, 最終報告書 β -ANS9801 のマウスリンフォーマ TK 試験. (試験番号: SBL043-022), 2009年3月9日 (指定等要請者委託試験報告 2009h)
- 40 (株) 新日本科学, 最終報告書 β -ANS9801-acid のマウスリンフォーマ TK 試験. (試験番号: SBL043-026), 2009年3月23日 (指定等要請者委託試験報告 2009i)
- 41 (株) 新日本科学, 最終報告書 HF-1 のマウスリンフォーマ TK 試験. (試験番号: SBL043-028), 2009年3月25日 (指定等要請者委託試験報告 2009j)
- 42 (株) 新日本科学, 最終報告書 ANS9801-imide 塩酸塩のマウスリンフォーマ TK 試験. (試験番号: SBL043-024), 2009年3月11日 (指定等要請者委託試験報告 2009k)
- 43 (株) 新日本科学, 最終報告書 ANS9801-imide 塩酸塩のマウスを用いる小核試験. (試験番号: SBL043-033), 2009年9月30日 (指定等要請者委託試験報告 2009l)
- 44 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Acute Oral Toxicity to the Rat (Acute Toxic Class Method). (Study No.: AJO155/012600/AC), 2001 (指定等要請者委託試験報告 2001c)
- 45 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period. (Study No.: AJO176/014075), 2004 (指定等要請者委託試験報告 2004b)

-
- 46 Otabe A, Fujieda T, Masuyama T, Ubukata K and Lee C: Advantame – An overview of the toxicity data. Food Chem Toxicol 49, S2 – 7, 2011.
- 47 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Toxicity Study by Dietary Administration to Beagle Dogs for 13 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period. (Study No.: AJO179/014664), 2005 (指定等要請者委託試験報告 2005f)
- 48 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Toxicity study by Oral Dietary Administration to Beagle Dogs for 52 Weeks Followed by a 6 Week Recovery Period. (Study No.: AJO196/034055), 2005 (指定等要請者委託試験報告 2005g)
- 49 A. Otabe A, T. Fujieda T and T. Masuyama T: Chronic oral toxicity of *N*[*N*[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]- α - aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame) in the dog. Food Chem Toxicol 49, S49 – 59, 2011.
- 50 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks. (Study No.: AJO198/033050), 2006 (指定等要請者委託試験報告 2006c)
- 51 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 104 weeks - Additional Histopathology. (Study No.: BKB0020), (指定等要請者委託試験報告 2011a)
- 52 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Combined Carcinogenicity and Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 104 Weeks with an *in utero* Exposure Phase. INTERIM REPORT. (Study No.: AJO195/033047), 2005 (指定等要請者委託試験報告 2005h)
- 53 Otabe A, Fujieda T and Masuyama T: Chronic toxicity and carcinogenicity of *N*[*N*[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]- α -aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame) in the rat. Food Chem Toxicol 49, S35-48, 2011.
- 54 味の素株式会社, アドバンテームの食品健康影響評価に係る補足資料, 平成24年12月10日
- 55 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Combined Carcinogenicity and Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 104 Weeks with an *in utero* Exposure Phase.

(Study No.: AJO195/033048), 2006 (指定等要請者委託試験報告 2006d)

- 5 6 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Study of Reproductive Performance in CD Rats Treated Continuously Through Two Successive Generations by Dietary Administration. (Study No.: AJO203/033888), 2004 (指定等要請者委託試験報告 2004g)
- 5 7 Otabe A, Fujieda T and Masuyama T: A two-generation reproductive toxicity study of the high-intensity sweetener Advantame in CD rats. *Food Chem Toxicol* 49, S70–76, 2011.
- 5 8 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Study of Effects on Embryo-fetal Development in CD Rats Treated by Dietary Administration. (Study No.: AJO182/014156), 2002 (指定等要請者委託試験報告 2002h)
- 5 9 Otabe A, Fujieda T and Masuyama T: Evaluation of the teratogenic potential of *N*[*N*-(3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl)- α -aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame) in the rat and rabbit. *Food Chem Toxicol* 49, S60–69, 2011.
- 6 0 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Study of Effects on Embryo-fetal Toxicity in the Rabbit by Oral Gavage Administration. (Study No.: AJO190/022479), 2003 (指定等要請者委託試験報告 2003)
- 6 1 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Assessment of Skin Sensitization Potential using the Local Lymph Node Assay in the Mouse (Individual Animal Approach). (Study No. BKB0011), 2011 (指定等要請者委託試験報告 2011b)
- 6 2 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Irwin Dose-range in Rats Followed Oral Administration. (Study No.: AJO161/012397), 2001 (指定等要請者委託試験報告 2001d)
- 6 3 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Assessment of Locomotor Activity in Rats Following Oral Administration. (Study No.: AJO162/012597), 2001 (指定等要請者委託試験報告 2001e)
- 6 4 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Cardiovascular and Respiratory Evaluation in the Anaesthetised Dog Following Intraduodenal Administration. (Study No.: AJO163/012426), 2001 (指定等要請者委託試験報告 2001f)
- 6 5 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Charcoal Propulsion Test in Rats Following Oral Administration. (Study

No.: AJO164/012575), 2001 (指定等要請者委託試験報告 2001g)

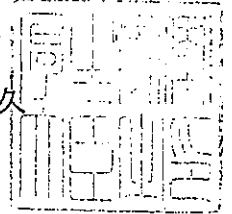
- 66 Unpublished report from Ajinomoto Pharmaceuticals Europe Ltd., Safety and Tolerability Assessment of Multiple Daily Doses of ANS9801: Part 1 4-Week Administration to Normal Healthy Human Subjects. (Study No.: ANSE-103a), 2006 (指定等要請者委託試験報告 2006e)
- 67 Unpublished report from Ajinomoto Pharmaceuticals Europe Ltd., Safety and Tolerability Assessment of Multiple Daily Doses of ANS9801: Part 2 12-Week Safety Study of ANS9801 Administered to Subjects with Type 2 Diabetes. (Study No.: ANSE-103b), 2006 (指定等要請者委託試験報告 2006f)
- 68 厚生労働省, 平成 20 年国民健康・栄養調査結果の概要
(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/11/h1109-1.html>)
- 69 (独) 農畜産振興機構 平成 20 年度甘味料の需要実態調査の概要



厚生労働省発食安1018第3号
平成25年10月18日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. β -アポ-8'-カロテナールの添加物としての指定の可否について
2. β -アポ-8'-カロテナールの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成26年1月8日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成25年10月18日付け厚生労働省発食安1018第3号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. β -アポ-8'-カロテナールの添加物としての指定の可否について
2. β -アポ-8'-カロテナールの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

β-アポ-8'-カロテナールの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたこと及び添加物部会における審議を踏まえ、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 品目名

和名：β-アポ-8'-カロテナール

英名：β-apo-8'-carotenal

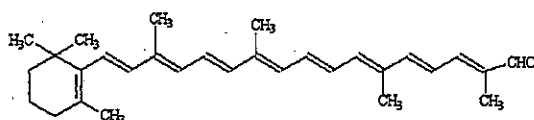
化学名：8'-Apo-β,β-caroten-8'-al

CAS 番号：1107-26-2

INS 番号：160e

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$C_{30}H_{40}O$ 416.64

3. 用途

着色料

4. 概要及び諸外国での使用状況

(1) 概要

β-アポ-8'-カロテナールは、カロテノイドの一つ（アルデヒド型）であり、様々な野菜・果実類中に痕跡量存在している。また、ビタミンAの生体内変換経路において、ビタミンAの主要な前駆物質であるβ-カロテンの中間代謝物のひとつと考えられている。なお、β-カロテンは、天然には野菜、果物などに含有されており、我が国において食品添加物として指定され、「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」との使用基準が設定されている。

JECFAでは、第8回会合（1964年）、第10回会合（1966年）、第18回会合（1974年）において、β-アポ-8'-カロテナール、β-カロテン、β-アポ-8'-カロテン酸メチルエステ

ル、β-アポ-8'-カロテン酸エチルエステルについて評価が行われ、一日摂取許容量（ADI）についてグループADIが0-5 mg/kg 体重/日（4品目の合計値として）を設定されている。

（2）諸外国での使用状況等

コーデックス委員会では、CCFA（コーデックス食品添加物部会）が設定する添加物の使用基準（GSFA¹（食品添加物に関するコーデックス一般規格））において、カロテノイド類の1つとして着色料に分類されおり、調理済みパスタ及び麺類等など、幅広く食品への最高用量（20～1200mg/kg）が設定されている。

米国では、検定の必要がない着色料の一つとして、固形食品と半固形食品には1ポンド（0.45kg）、液状食品には1パイント（0.47L）当たり15mgを超えない範囲で使用が認められている。

欧州連合（EU）では、2012年に欧州委員会からの依頼に基づき、EFSAの安全性評価が行われ、ADIを0.05mg/kg体重/日と特定している。食品への使用については、香料入りプロセスチーズに100mg/kg、軟体動物及び甲殻類を含む魚類・水産製品の加工品に100mg/kg、調理済みの甲殻類に250mg/kgの最高用量が規定されている。

5. 食品添加物としての有効性

（1）基礎的知見

β-アポ-8'-カロテナールを希釈したときの色調は、β-カロテンの黄橙色よりやや赤味がかっている。

カロテン系着色料は、一般に熱に対して安定であるが、空気中では容易に酸化され変色する性質を有しており、特に、本品はアルデヒド構造であるため、容易に酸化される。このため、市販されているカロテン系着色料は、油脂に溶解、懸濁、酸化防止剤の添加等により色調の安定を図っている。また、酸素及び光に不安定であることから、遮光容器中に不活性ガスの下に保存することが必要である。

（2）食品への利用

β-アポ-8'-カロテナールは、欧米では、チーズ（スライス、短冊状、スプレッドなど）、トッピング、フロスティング、砂糖菓子、パイの詰め物、アイスクリーム、ケーキミックス、スープ、サラダドレッシングなどの色づけに使用されている。

¹ コーデックスにおける食品添加物の最も基本的な規格。食品添加物の使用に関する一般原則（食品添加物の安全性、使用の妥当性及び適正製造規範（GMP）の考え方等）、食品へのキャリーオーバー（食品の原材料の製造等に使用された食品添加物が食品中に存在すること）の考え方等の他、生鮮食品及び加工食品を階層的に分類した「食品分類システム」や、個別の食品添加物について、使用が認められている食品分類ごとに食品中の最大濃度を規定した「食品添加物条項」等から構成されている。

6. 食品安全委員会における評価状況

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めた β -アポ-8'-カロテナールに係る食品健康影響評価については、以下の評価結果が平成 25 年 11 月 25 日付け府食第 949 号で通知されている。

【食品健康影響評価（添加物評価書抜粋）】

β -アポ-8'-カロテナールの体内動態及び一般薬理に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本委員会としては、 β -アポ-8'-カロテナールについて生体にとって特段の問題となる遺伝毒性の懸念はないと判断した。

本委員会としては、 β -アポ-8'-カロテナールについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験において 10 mg/kg 体重/日投与群で認められた腎臓における好酸性顆粒の出現を投与に起因する変化と考え、10 mg/kg 体重/日を β -アポ-8'-カロテナールの毒性に係る LOAEL と考えた。また、発がん性は認められないと判断した。

本委員会としては、入手したヒトに係る知見から、 β -アポ-8'-カロテナールについて、安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

本委員会としては、認められた毒性所見及び我が国において使用が認められた場合の添加物「 β -apo-8'-カロテナール」の推定一日摂取量（0.36 mg/人/日（0.0072 mg/kg 体重/日））を勘案すると、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」の ADI を特定することが必要と判断した。本委員会としては、ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験の LOAEL 10 mg/kg 体重/日を ADI の根拠とし、安全係数については、種差に基づく係数 10 及び個体差に基づく係数 10 を考慮した 100 に、さらに LOAEL を根拠にしたものであること及び認められた毒性所見（雌の腎臓の尿細管上皮細胞における好酸性顆粒の出現）が軽微なものであったことを考慮した係数 2 を追加した 200 とすることが適当と判断した。以上より、本委員会は、10 mg/kg 体重/日を安全係数 200 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を添加物「 β -apo-8'-カロテナール」の ADI とした。

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	90 日間反復投与毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	混餌
(最小毒性量設定根拠所見)	雌の腎臓の尿細管上皮細胞における好酸性 顆粒出現
(最小毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200

7. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

【一日摂取量の推計等（添加物評価書抜粋）】

添加物「β-apo-8'-カロテナール」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。

評価要請者は、添加物「β-カロテン」が添加物「β-apo-8'-カロテナール」により置き換えられると仮定して、マーケットバスケット調査方式による加工食品由来の β-カロテンの摂取量及び食品添加物の生産流通調査方式に基づく β-カロテンの摂取量から、添加物「β-apo-8'-カロテナール」の摂取量を推定している。

マーケットバスケット方式によるトータルダイエットスタディーの結果、食品からの β-カロテン⁽⁷⁾の推定一日摂取量は、1982～1986 年で 1.01 mg/人/日（加工食品 0.53 mg/人/日、未加工食品 0.49 mg/人/日）、1987～1988 年で 1.41 mg/人/日（加工食品 0.65 mg/人/日、未加工食品 0.75 mg/人/日）、1995～1996 年で 2.51 mg/人/日（加工食品 0.55 mg/人/日、未加工食品 1.95 mg/人/日）、1998～1999 年で 2.38 mg/人/日（加工食品 0.50 mg/人/日、未加工食品 1.88 mg/人/日）と報告されている（参照 2、3 6）。また、2000 年の国民栄養調査結果及び 2005 年度に採取した検体（加工食品のみ）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ルダイエットスタディーの結果、食品からの β-カロテンの推定一日摂取量は、0.36 mg/人/日と報告されている。このことから、評価要請者は、加工食品由来の添加物「β-apo-8'-カロテナール」の摂取量を 0.36 mg/人/日（0.0072 mg/kg 体重/日）と推定している。また、β-カロテンが分子

等量の β-アポ-8'-カロテナールに置き替えられると仮定した場合は、添加物「β-apo-8'-カロテナール」の摂取量は $0.36 \times 416.6/536.9 = 0.28$ mg/人/日 (0.0056 mg/kg 体重/日) と推定している。(参照 37)

一方、生産量ベースの摂取量調査結果によれば、添加物「β-カロテン」の推定一日摂取量は 2007 年度で 0.10 mg/人/日と報告されている(参照 38)。また、既存添加物「デュナリエラカロテン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」^⑨の生産量(参照 39)を β-カロテン換算すると、2008 年度で 10,047.4 kg^⑩となる。これらについて、我が国の総人口(12,000 万人)及び年間日数で除すると、推定一日摂取量は 0.217 mg/人/日と算出される。以上より、生産量ベースの摂取量調査結果に基づき β-カロテンの摂取量を推定すると、 $0.10 + 0.217 = 0.32$ mg/人/日となる。このことから、評価要請者は、食品添加物由来の添加物「β-apo-8'-カロテナール」の摂取量を 0.32 mg/人/日 (0.0064 mg/kg 体重/日) と推定している。また、β-カロテンが分子等量の β-アポ-8'-カロテナールに置き替えられると仮定した場合は、添加物「β-apo-8'-カロテナール」の摂取量は $0.32 \times 416.6/536.9 = 0.25$ mg/人/日 (0.005 mg/kg 体重/日) と推定している。(参照 40)

本委員会としては、添加物「β-apo-8'-カロテナール」の推定一日摂取量を、0.36 mg/人/日 (0.0072 mg/kg 体重/日) と判断した。

8. 新規指定について

β-アポ-8'-カロテナールについて、食品安全委員会における食品健康影響評価を踏まえ、食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。

9. 規格基準の設定について

同法第 11 条第 1 項の規定に基づく規格基準については、次のとおりとすることが適当である。

(1) 使用基準について

EU では一部の食品に限定がなされているものの、コーデックス委員会や米国では幅広く食品に対して着色料として使用が認められている。

一方、食品安全委員会による食品健康影響評価によると、今回食品安全委員会が設定した ADI と比較して、β-アポ-8'-カロテナールを着色料として使用した場合に推定される一日摂取量は低いことが確認されており、β-アポ-8'-カロテナールについて特段使用基準を設定しなくとも、差し支えないものと考えられる。

しかしながら、既に使用が認められている類似の β -カロテンをはじめとする着色料については、食品の品質、鮮度等について消費者の判断を誤らせるおそれがある食品に対して、その使用を制限しており、 β -アポ-8'-カロテナールについても、同様に使用の制限を行うことが適当と考えられる。

以上を踏まえると、 β -アポ-8'-カロテナールについて、次のとおり使用基準を設定することが適当であると考えられる。

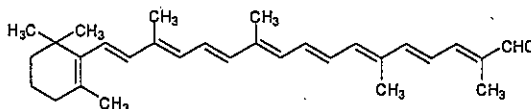
使用基準（案）

β -アポ-8'-カロテナールは、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。

（2）成分規格及び保存基準について

成分規格及び保存基準を別紙1のとおり設定することが適当である（設定根拠は別紙2、JECFA規格等との対比表は別紙3のとおり）。

成分規格(案)

 β -アポ-8'-カロテナール β -Apo-8'-carotenal $C_{30}H_{40}O$

分子量 416.64

(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*E*,12*E*,14*E*,16*E*)-2,6,11,15-tetramethyl-17-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)heptadeca-2,4,6,8,10,12,14,16-octaenal [1107-26-2]

含量 本品は、 β -アポ-8'-カロテナール ($C_{30}H_{40}O$) 96.0%以上を含む。

性状 本品は、金属光沢があり、暗紫色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 (1) 本品のアセトン溶液 (1→20000) は、だいたい色を呈する。この液 5 ml に亜硝酸ナトリウム溶液 (1→20) 1 ml, 続けて 0.5 mol/L 硫酸 1 ml を加えるとき、直ちに脱色される。

(2) 定量法の検液は、波長 461 nm 付近及び 488 nm 付近に極大吸収部がある。

純度試験 (1) 鉛 Pb として 2.0 μ g/g 以下

本品 2.0 g を量り、白金製、石英製若しくは磁製のるつぼ又は石英製のビーカーに入れる。徐々に加熱し、炭化し始める前に加熱をやめ、硫酸 1 ml を加え、徐々に温度を上げ、試料が炭化し、硫酸の白煙が発生しなくなるまで加熱する。必要があれば硫酸を更に加え、試料がほとんど炭化するまで加熱する。必要があれば容器に緩くふたをして電気炉に入れ、徐々に温度を上げて 450~600°C で強熱して灰化する。炭化物が残る場合は、必要があればガラス棒で碎き、硫酸 (1→4) 1 ml 及び硝酸 1 ml で潤し、白煙が発生しなくなるまで加熱した後、電気炉で強熱して完全に灰化する。残留物に塩酸 (1→4) 10 ml を入れ、水浴上で加熱して蒸発乾固する。残留物に少量の硝酸 (1→100) を加え、加温して溶かし、冷後、更に硝酸 (1→100) を加えて正確に 10 ml とし、検液とする。なお、500°C 以下で灰化操作を行う場合には、耐熱ガラス製のビーカーを使用することができる。別に、鉛標準原液 1 ml を正確に量り、水を加えて正確に 100 ml とする。この液 4 ml を正確に量り、硝酸 (1→100) を加えて正確に 10 ml としたものを比較液とする。検液及び比較液につき、鉛試験法第 1 法により試験を行う。

(2) ヒ素 As_2O_3 として 4.0 μ g/g 以下 (0.50 g, 第 3 法, 装置 B)

(3) 吸光度比 定量法の検液の波長 461 nm 及び 488 nm における吸光度 A_1 及び A_2 を測定するとき、 A_2/A_1 は 0.80~0.84 である。

(4) 副成色素 3% 以下

本品 0.010 g を量り、テトラヒドロフラン (BHT 含有) を加えて溶かして 100 ml とする。この液 1 ml を量り、エタノールを加えて 10 ml とし、検液とする。検液 10 μ l を量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。検液中の、すべての成分のピーク面積の総和を 100 とし、主ピーク以外のピークを副成色素のピークとしてその面積百分率を求める。ただし、面積測定範囲は、主ピークの保持時間の 6 倍までとする。

操作条件

検出器 可視吸光度計 (測定波長 463 nm)

カラム充てん剤 5 μ m の液体クロマトグラフィー用ヘキサデシルアミドプロピルシリル化シリカ

ゲル

カラム管 内径 4.6mm, 長さ 25cm のステンレス管

カラム温度 30°C

移動相 ジブチルヒドロキシトルエン・2-プロパノール溶液 (1→400) 20ml に *N*-エチル-*N*-(1-メチルエチル)プロパン-2-アミン 0.2ml, 酢酸アンモニウム溶液 (1→500) 25ml, アセトニトリル 455ml 及びメタノール 450ml を加えて混合し, 更にメタノールを加えて 1,000ml とする。用時調製する。

流量 主ピークの保持時間が 7~9 分になるように調整する。

強熱残分 0.10%以下

定量法 本品約 0.04g を精密に量り, クロロホルム 10ml を加えて溶かし, シクロヘキサンを加えて正確に 50ml とする。この溶液 5ml を正確に量り, シクロヘキサンを加えて正確に 100ml とする。この液 5ml を正確に量り, シクロヘキサンを加えて正確に 100ml とし, 検液とする。検液につき, シクロヘキサンを対照として波長 461nm 付近の極大吸収部における吸光度 *A* を測定し, 次式により含量を求める。

$$\beta\text{-アポ-8'-カロテナール (C}_{80}\text{H}_{40}\text{O) の含量 (\%)} = \frac{200}{\text{試料の採取量 (g)}} \times \frac{A}{2,640} \times 100$$

保存基準 遮光した密封容器に入れ, 空気を不活性ガスで置換して保存する。

試薬・試液

N-エチル-*N*-(1-メチルエチル)プロパン-2-アミン C₈H₁₉N 本品は, 無色又はわずかにうすい黄色の澄明な液体である。

含量 95.0%以上

密度 0.750~0.760

定量法 本品 1 μl につき, 次の操作条件でガスクロマトグラフィーを行う。各々のピーク面積を測定し, 面積百分率法により主ピークの量を求める。

操作条件

検出器 熱伝導度検出器

カラム 内径 0.53mm, 長さ 15m のフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサンを 1.5 μm の厚さで被覆したもの。

カラム温度 50°C で注入し, 毎分 10°C で 150°C まで昇温する。

注入口温度 200°C

検出器温度 250°C

キャリアーガス ヘリウム

流量 5 ml/分

注入方式 スプリット

スプリット比 1 : 120

測定時間 15 分

ジブチルヒドロキシトルエン C₁₅H₂₄O 本品は, 白~微黄色の結晶, 粉末又は粒状である。

含量 98.0%以上

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 $2,960\text{cm}^{-1}$, $1,430\text{cm}^{-1}$, $1,360\text{cm}^{-1}$, $1,230\text{cm}^{-1}$, $1,150\text{cm}^{-1}$, $1,120\text{cm}^{-1}$, $1,030\text{cm}^{-1}$, 880cm^{-1} , 870cm^{-1} , 770cm^{-1} 及び 580cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 $69\sim 72^{\circ}\text{C}$

溶状 ほとんど澄明 (1g, エタノール (99.5) 20ml)

定量法 本品1gを量り、アセトンを加えて10mlとし、検液とする。検液1 μl を量り、次の操作条件でガスクロマトグラフィーを行う。各々のピーク面積を測定し、面積百分率法により主ピークの量を求める。ただし、面積測定範囲は、主ピークの保持時間の3倍までとする。別に空試験を行い補正する。

操作条件

検出器 水素炎イオン化検出器

カラム 内径0.25mm,長さ約30mのフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサンを0.25 μm の厚さで被覆したもの。

カラム温度 190°C

注入口温度 240°C

検出器温度 250°C

キャリアーガス ヘリウム

流量 1.33ml/分

注入方式 スプリット

スプリット比 1 : 100

テトラヒドロフラン (BHT 含有) [K 9705] ジブチルヒドロキシトルエン (BHT) を0.025%含有するものを用いる。

β-アポ-8'-カロテナールの規格設定の根拠

主に、JECFA 規格 (以下 JECFA)、FCC 8th 規格 (以下 FCC)、EU の食品添加物規格 (以下 EU) 及び第 8 版食品添加物公定書 (以下公定書)「β-カロテン」の規格も参考に設定した。

含量 JECFA 及び EU ではいずれも総色素 96%以上とし、FCC では $C_{30}H_{40}O$ 96.0~101.0% としている。本規格案では、β-カロテンの規格に合わせ、含量に成分名を記載することとした。また、3 規格を参考に同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第 1 位までを有効数字とし、「β-アポ-8'-カロテナール ($C_{30}H_{40}O$) として 96.0%以上を含む。」とした。

性状 JECFA では「金属光沢のある暗紫色の結晶又は結晶性の粉末で、酸素と光に敏感なため、不活性ガス下で遮光容器に保存する」としている。FCC では、「結晶状の粉末、暗く金属様の輝きを持つ」としている。EU では、「暗紫色で金属光沢を持つ結晶又は結晶状の粉末」としている。本規格案では、3 規格を参考に、「本品は、金属光沢があり、暗紫色の結晶又は結晶性の粉末である。」とした。なお、酸素と光に敏感であることから、「保存基準 遮光した密封容器に入れ、空気を不活性ガスで置換して保存する。」を設定した。

確認試験 JECFA ではカロテノイドの呈色反応である酸化による脱色及び極大吸収波長における吸光度比による確認試験が、FCC では 2 種類の吸光度比による確認試験が、EU では極大吸収部による確認試験が設定されている。JECFA の確認試験のうち、吸光度比は純度試験に設定することとし、本規格案では、酸化による脱色及び極大吸収部による確認試験を設定した。

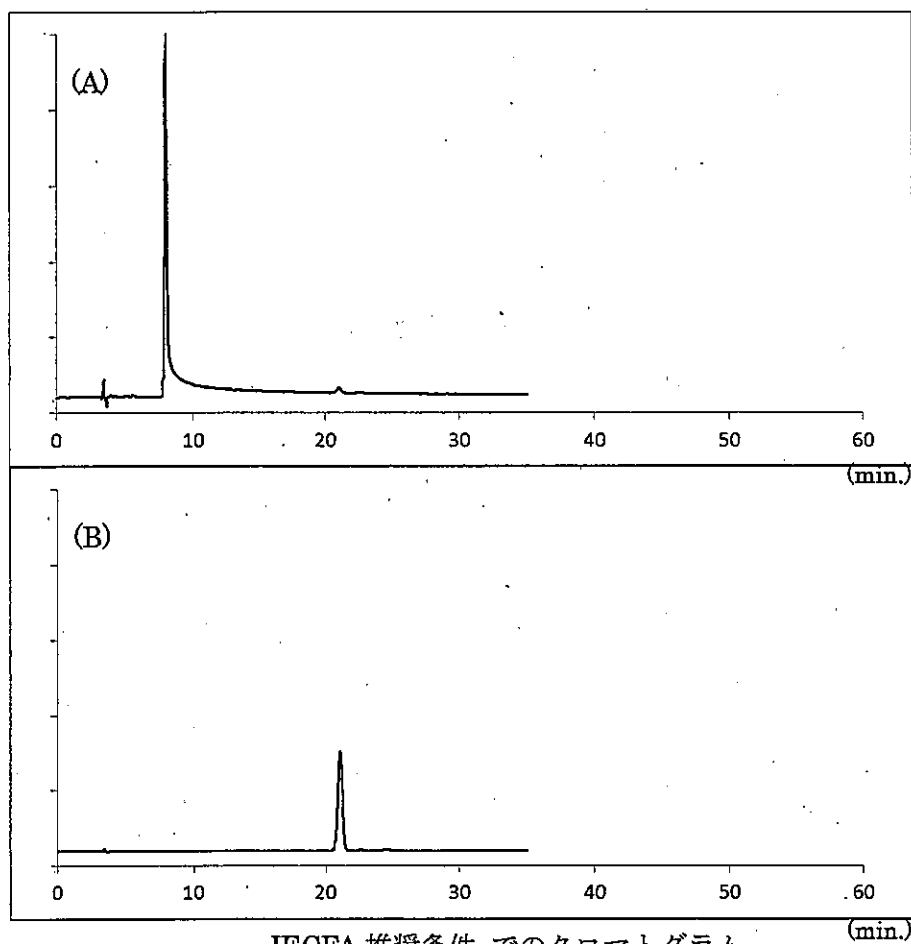
純度試験

- (1) 鉛 JECFA 及び EU では、2 mg/kg 以下とし、FCC では、10 mg/kg 以下としている。本規格案では、JECFA 及び EU と同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第 1 位までを有効数字とし、「Pb として 2.0 µg/g 以下」とした。
- (2) ヒ素 JECFA には規格がないが、FCC では As として 1 mg/kg 以下とし、EU では As として 3 mg/kg 以下としている。本規格案では、既存の β-カロテンの規格を踏まえ、「As₂O₃ として 4.0 µg/g 以下」とした。試験法は、β-カロテンの純度試験(4)ヒ素を準用した。

(3) 吸光度比 JECFA 及び FCC では、定量法と共通の検液を用い、波長 461nm (FCC は 460nm) の吸光度に対する 488nm の吸光度の比を規定している。本規格案では、461nm に極大吸収部があることから、JECFA の試験法を準用し、「定量法の検液の波長 461nm 及び 488nm における吸光度 A_1 及び A_2 を測定するとき、 A_2/A_1 は 0.80~0.84 である。」とした。

(4) 副成色素 JECFA では、HPLC の面積百分率法により、副成色素 (β -アポ-8'-カロテナル以外のカロテノイド) を総色素の 3% 以下と規定している。また、規格には、 β -アポ-8'-カロテナル以外のカロテノイドとして 3 種類の化合物が保持時間と共に示されている。4 種類の化合物の中で、 β -カロテンの保持時間が最も長いことから、 β -アポ-8'-カロテナルと β -カロテンについて、JECFA の分析条件に規定されたカラム (SUPELCOSIL Suplex pkb-100 (250×4.6mm, 5 μ m, スペルコ) で分析を行った。その結果、 β -カロテンの相対保持時間は規格に示された 2.55 より大きく (2.64)、 β -アポ-8'-カロテナルのピークのテーリングが顕著に認められた。また、この条件では、 β -アポ-8'-カロテナルに含まれる β -カロテンの面積百分率は 2.1% であった。次に、同様な性質を持つとされるヘキサデシルアミドプロピルシリル化シリカゲルを充てん剤とするカラム (Ascentis RP-Amide, 250×4.6mm, 5 μ m, スペルコ) を用い、同様の条件で分析を行った結果、 β -アポ-8'-カロテナルの保持時間が 7.55 分の場合、 β -カロテンの相対保持時間は 4.12 (保持時間 31.12 分)、面積百分率は 0.5% となり、 β -アポ-8'-カロテナルのテーリングはほとんど認められなかった。 β -カロテンの面積百分率の違いは、JECFA 規定のカラムでは、テーリングの影響で、 β -アポ-8'-カロテナルの面積が正しく測定されず、相対的に β -カロテンが大きく見積もられたためと考えられた。そこで、後者のカラムを規定することとした。

JECFA で規定された分析時間 (35 分) は β -アポ-8'-カロテナルの保持時間を 9 分としたとき、そのおよそ 4 倍であり、 β -カロテンの保持時間のおよそ 1.5 倍に相当する。新しいカラムで、 β -カロテンの保持時間の 1.5 倍は、 β -アポ-8'-カロテナルの保持時間のおよそ 6 倍となることから、本規格案では、面積測定範囲を β -アポ-8'-カロテナルの保持時間の 6 倍までとすることとした。

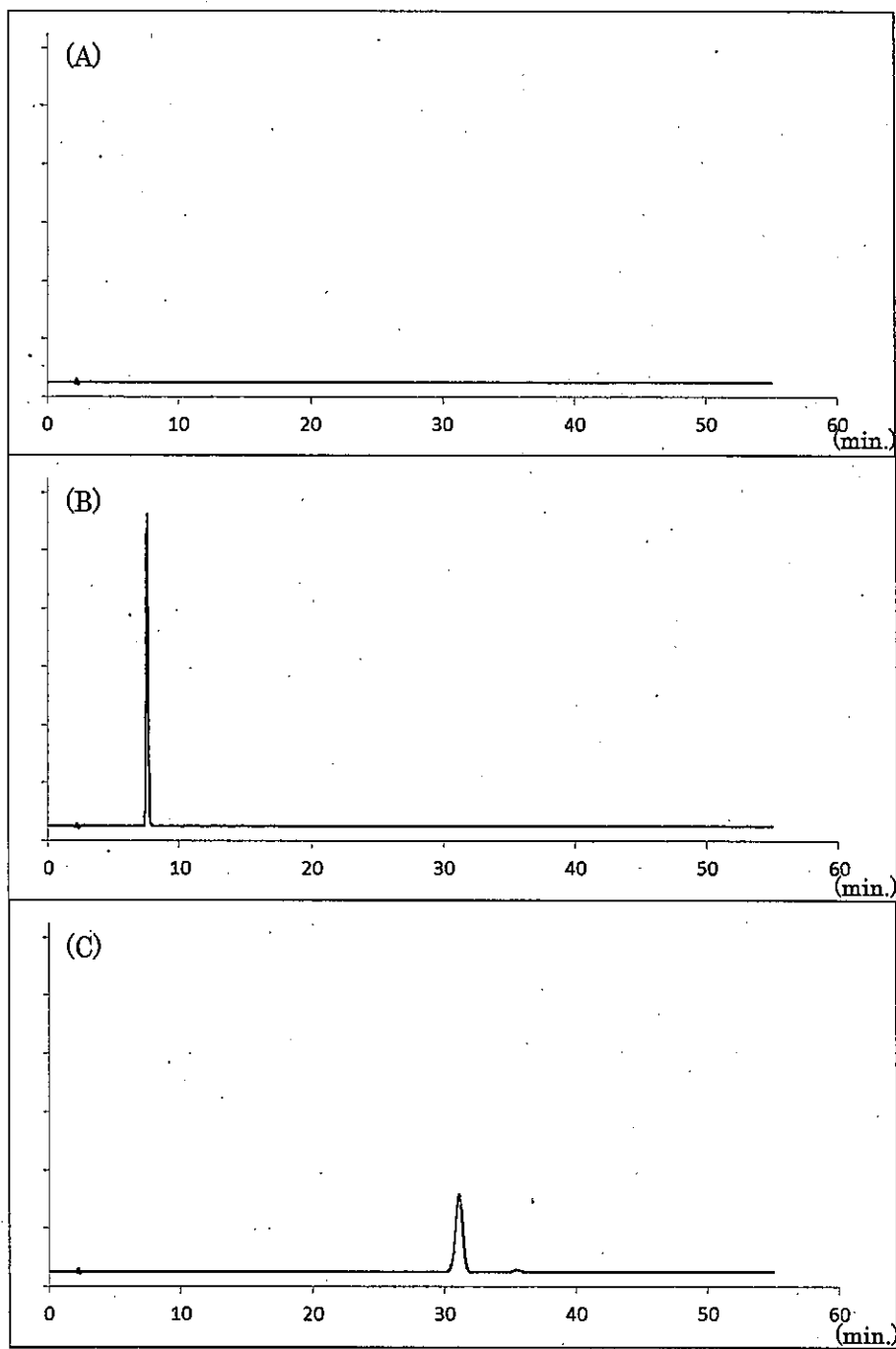


JECFA 推奨条件 でのクロマトグラム

(SUPELCOSIL Suplex pkb-100 (250×4.6m, 5 μm, スペルコ))

(A) β-アポ-8'-カロテナール

(B) β-カロテン



ヘキサデシルアミドプロピルシリル化シリカゲルを充てん剤とするカラムでの
クロマトグラム

(Ascentis RP-Amide, 250×4.6mm, 5 μm, スペルコ)

- (A) ブランク
- (B) β-アポ-8'-カロテナール
- (C) β-カロテン

強熱残分 JECFA 及び EU では試料量 2g に対し 0.1%以下, FCC では試料量 2g に対し 0.2%以下と規定している。本規格案では, JECFA, EU 及び既存の β -カロテンの規格を踏まえ, 「0.1%以下」とした。

定量法 JECFA 及び FCC では, 吸光光度測定法による定量法を採用している。本規格案でも, 同定量法を採用することとし, JECFA の試験法を準用するが, クロロホルムの使用量を少なくするため, 試料の採取量を JECFA で規定された量の半分とし, クロロホルムの量 20ml を 10ml とした。

JECFA 又は FCC 等に設定され, 本規格では採用しなかった項目

JECFA では, 確認試験に溶解性を設定しているが, 確認試験として溶解性の項目を設定する必要はないと考えられるため, 本規格案では溶解性に係る規格は採用しないこととした。

EU では, 純度試験に水銀及びカドミウムの規格が設定されているが JECFA 及び FCC で設定されておらず, 本規格案でも採用しなかった。

β-アポ-8'-カロテナル 他の規格との対比表

	本規格案	JECFA	FCC	EU
化学名	β-Apo-8'-carotenal	β-Apo-8'-carotenal 8'-apo-β-carotene-al	Apocarotenal	β-Apo-8'-carotenal β-Apo-8'-carotene: aldehyde
含量	β-アポ-8'-カロテナルとして96.0%以上	総色素96%以上	C ₃₀ H ₄₀ O 96.0~101.0%	総色素96%以上
性状	金属光沢のある暗紫色の結晶又は結晶性の粉末である。	金属光沢のある暗紫色の結晶又は結晶性の粉末で酸素と光に敏感なため、不活性ガス下で遮光容器に保存する	結晶状の粉末、暗く金属様の輝きを持つ	暗紫色で金属光沢を持つ結晶又は結晶状の粉末
確認試験				
カロテノイド	試料のアセトン溶液に亜硝酸ナトリウム溶液(1→20)に続けて硫酸試液(0.5mol/L)を加えると、液の色は直ちに脱色される。	試料のアセトン溶液に5%亜硝酸ナトリウム溶液に続けて1N硫酸を加えた後、色は消失する。	—	—
極大吸収部	定量法の検液(2μg/ml) 極大吸収部:461nm及び488nm付近	定量法の検液(2μg/ml) 461nmと488nmの吸光度比(A ₄₈₈ /A ₄₆₁):0.80~0.84	A. 1.6μg/mlの溶液の460nmと488nmの吸光度比(A ₄₈₈ /A ₄₆₀):0.77~0.85	シクロヘキサン溶液 極大吸収部:460~462nm
	設定しない	—	B. 16μg/mlの溶液の332nmと1.6μg/mlの溶液の460nmの吸光度比(A ₃₃₂ /A ₄₆₀):0.63~0.75	—
溶解性	設定しない	水に不溶、エタノールにわずかに可溶、植物油にやや溶けにくい。	クロロホルムに可溶、アセトンにやや溶けにくい、水に不溶 (Description)	—
純度試験				
鉛	Pbとして2.0μg/g以下	2mg/kg以下	10mg/kg以下	2mg/kg以下
ヒ素	As ₂ O ₃ として4.0μg/g以下	—	Asとして1mg/kg以下	Asとして3mg/kg以下
吸光度比	定量法の検液(2μg/ml) 461nmの吸光度:A ₁ 488nmの吸光度:A ₂ A ₂ /A ₁ :0.80~0.84	定量法の検液(2μg/ml) 488nmの吸光度/461nmの吸光度の比:0.80~0.84 (Identification)	1.6μg/mlの溶液(定量法に使用) 488nmの吸光度/460nmの吸光度の比:0.77~0.85 (Identification)	—
副成色素	β-Apo-8'-carotenal以外のカロテノイド: 総色素の3%以下 (HPLC Method)	β-Apo-8'-carotenal以外のカロテノイド: 総色素の3%以下 (HPLC Method)	—	β-Apo-8'-carotenal以外のカロテノイド: 総色素の3.0%以下
カドミウム	設定しない	—	—	1mg/kg以下
水銀	設定しない	—	—	1mg/kg以下
強熱残分	0.1%以下	0.1%以下 (2g; Method I)	0.2%以下 (2g; Appendix II C)	0.1%以下
定量法	吸光光度測定法	吸光光度測定法	吸光光度測定法	吸光光度測定法



府食第949号

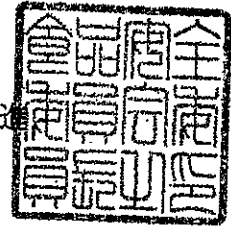
平成25年11月25日

厚生労働大臣

田村 憲久 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 通



食品健康影響評価の結果の通知について

平成23年4月19日付け厚生労働省発食安0419第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められた β -apo-8'-カロテナールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

β -apo-8'-カロテナールの一日摂取許容量を0.05 mg/kg 体重/日と設定する。

添加物評価書

β -apo-8'-カロテナール

2013年11月

食品安全委員会

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.....	4
○要約.....	5
I. 評価対象品目の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 主成分の名称.....	6
3. 分子式及び構造式.....	6
4. 分子量.....	6
5. 性状等.....	6
6. 評価要請の経緯.....	7
7. 添加物指定及び規格基準設定の概要.....	8
II. 安全性に係る知見の概要.....	8
1. 体内動態.....	8
(1) Zeng ら (1992) のヒト体内動態試験.....	8
(2) Rumbeli ら (2007) のラット体内動態試験.....	8
(3) その他の体内動態に関する知見.....	9
2. 毒性.....	13
(1) 遺伝毒性.....	13
(2) 急性毒性.....	16
(3) 反復投与毒性.....	17
(4) 発がん性.....	21
(5) 生殖発生毒性.....	21
(6) 一般薬理.....	23
(7) ヒトにおける知見.....	23
III. 一日摂取量の推計等.....	24
1. 米国における摂取量.....	24
2. 欧州における摂取量.....	24
3. 我が国における摂取量.....	25
IV. 国際機関等における評価.....	26
1. JECFA における評価.....	26
2. 米国における評価.....	27

3. 欧州における評価.....	28
4. 我が国における評価.....	30
V. 食品健康影響評価.....	31
別紙1：略称.....	33
別紙2：各種毒性試験成績.....	34
参照.....	41

<審議の経緯>

2011年 4月19日	厚生労働大臣から添加物の指定及び規格基準の設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0419 第1号）
2011年 4月21日	第379回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 2月 8日	関係書類の接受
2012年 3月27日	第104回添加物専門調査会
2012年 7月27日	第108回添加物専門調査会
2012年 8月 7日	補足資料の提出依頼
2013年 5月16日	第118回添加物専門調査会
2013年 6月28日	第119回添加物専門調査会
2013年 7月30日	第120回添加物専門調査会
2013年 8月 7日	補足資料の接受
2013年 8月20日	第121回添加物専門調査会
2013年 9月30日	第489回食品安全委員会（報告）
2013年 10月1日から10月30日まで	国民からの意見・情報の募集
2013年 11月21日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 11月25日	第495回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2012年6月30日まで）

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

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2012年6月30日まで)

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

(2012年9月30日まで)

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

(2013年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
高橋 智
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
森田 明美
山田 雅巳

要 約

着色料として使用される添加物「 β -apo-8'-カロテナール」(CAS 登録番号：1107-26-2 (β -アポ-8'-カロテナールとして))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。

評価に用いた試験成績は、 β -アポ-8'-カロテナール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。

β -アポ-8'-カロテナールの体内動態及び一般薬理に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本委員会としては、 β -アポ-8'-カロテナールについて、生体にとって特段の問題となる遺伝毒性の懸念はないと判断した。

本委員会としては、 β -アポ-8'-カロテナールについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、ラットを用いた90日間反復投与毒性試験において10 mg/kg 体重/日投与群で認められた腎臓における好酸性顆粒の出現を投与に起因する変化と考え、10 mg/kg 体重/日を β -アポ-8'-カロテナールの毒性に係るLOAELと考えた。また、発がん性は認められないと判断した。

本委員会としては、入手したヒトに係る知見から、 β -アポ-8'-カロテナールについて、安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

本委員会としては、認められた毒性所見及び我が国において使用が認められた場合の添加物「 β -apo-8'-カロテナール」の推定摂取量(0.36 mg/人/日(0.0072 mg/kg 体重/日))を勘案すると、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」のADIを特定することが必要と判断した。本委員会としては、ラットを用いた90日間反復投与毒性試験のLOAEL10 mg/kg 体重/日をADIの根拠とし、安全係数については、種差に基づく係数10及び個体差に基づく係数10を考慮した100に、さらにLOAELを根拠にしたものであること及び認められた毒性所見(雌の腎臓の好酸性顆粒の出現)が軽微なものであったことを考慮した係数2を追加した200とすることが適当と判断した。以上より、本委員会は、10 mg/kg 体重/日を安全係数200で除した0.05 mg/kg 体重/日を添加物「 β -apo-8'-カロテナール」のADIとした。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

着色料 (参照 1、2)

2. 主成分の名称

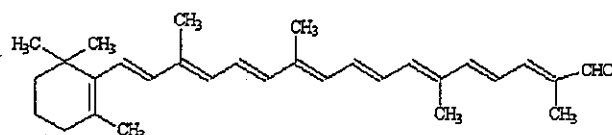
和名：β-アポ-8'-カロテナール

英名：β-apo-8'-carotenal

CAS 登録番号：1107-26-2 (参照 1、2)

3. 分子式及び構造式

$C_{30}H_{40}O$



(参照 1、2)

4. 分子量

416.64 (参照 2)

5. 性状等

評価要請者による添加物「β-apo-8'-カロテナール」の成分規格案では、含量として「β-apo-8'-カロテナール ($C_{30}H_{40}O=416.64$) 96%以上を含む。」、性状として「金属光沢のある深紫色の結晶又は結晶性粉末である。」とされている。(参照 2)

評価要請者によれば、β-アポ-8'-カロテナールは、アルデヒド基を有するので、そのままでは酸化されやすく、変色することがあるとされている。添加物「β-apo-8'-カロテナール」の市販製品については、油脂に溶解・懸濁させ、酸化防止剤の添加等により色調の安定が図られているとされている。(参照 2)

評価要請者によれば、β-アポ-8'-カロテナールは、酸化を受けやすい物質であるため、添加食品中での変質を防止するためには真空包装、不活性ガス置換、遮光等が必要であるとされている。(参照 2、3)

評価要請者によれば、β-アポ-8'-カロテナールは、食品中のたんぱく質、油脂、糖類、ビタミン類及びミネラル類との化学的反応性は少なく、栄養成分への影響はないとしている。(参照 2)

6. 評価要請の経緯

欧州食品安全機関（European Food Safety Authority : EFSA¹⁾（2009）の飼料添加物「β-apo-8'-カロテナール」に関する報告における引用によれば、Schweigert（2007）は、様々な野菜・果実類中に β-アポ-8'-カロテナールが天然に痕跡量存在し、ヒトは主にかんきつ類からそれを摂取しているとしている。（参照 4）

評価要請者によれば、添加物「β-apo-8'-カロテナール」は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）

米国では、添加物「β-apo-8'-カロテナール」は、製造バッチごとの検定証明書を取得が不要な着色料（食品用）として指定されており、それを固形食品若しくは半固形食品に 1 ポンド(0.45 kg) 当たり又は液状食品に 1 パイント(0.47 L) 当たり 15 mg を超えない範囲で使用することが認められている。（参照 2、5）

欧州連合（European Union : EU）では、添加物「β-apo-8'-カロテナール」（E160e）は、着色料としてチーズ外皮の可食部及びケーシング類の可食部に添加目的を達成するために必要な量を適正使用規範（Good Manufacturing Practice : GMP）に従って使用すること及び特定の食品に 50～500 mg/kg 又は 100～200 mg/L を上限として使用することが認められている。（参照 2、6）

我が国では、添加物「β-apo-8'-カロテナール」は未指定である。類似の添加物としては、1960 年に添加物（着色料及び強化剤）「β-カロテン」が指定されている。また、既存添加物名簿に名称が収載されている添加物のうち、「デュナリエラカロテン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」が β-カロテンを成分として含有するものであるとされている。（参照 2）

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承事項に従い、(i) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : JECFA）で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、(ii) 米国及び EU 諸国等で使用が広く認められて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いる。今般、厚生労働省において添加物「β-apo-8'-カロテナール」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本

¹ 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。

法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、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。(参照 1、2)

7. 添加物指定及び規格基準設定の概要

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、添加物「β-apo-8'-カロテナール」について、既に我が国で使用が認められている添加物「β-カロテン」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。」旨の使用基準及び「遮光した密封容器に入れ、空気を不活性ガスで置換して保存する。」旨の保存基準を設定し、添加物としての指定の可否及び規格基準の設定について検討するとしている（参照 1、2）

II. 安全性に係る知見の概要

JECFA (1975) の報告及び EFSA (2012) の報告並びにこれらの参照文献等を基に、添加物「β-apo-8'-カロテナール」の安全性の評価を行った。(参照 8、10)

1. 体内動態

(1) Zeng ら (1992) のヒト体内動態試験

EFSA (2012) の報告でも引用されている Zeng ら (1992) の報告によれば、男性 11 例 (平均年齢 25 歳) のうち 6 例に、β-アポ-8'-カロテナール (100 μmol/人 ; 41.6 mg/人) を単回経口摂取させる試験が実施されている。その結果、β-アポ-8'-カロテナールは血清中には検出されず、全例で代謝物の β-アポ-8'-カロテン酸、β-アポ-8'-カロテノール及び β-アポ-8'-カロテノールパルミチン酸エステルが検出されたとされている。β-アポ-8'-カロテノールパルミチン酸エステルは摂取 6 時間後に最高濃度 0.23 μM に到達し、β-アポ-8'-カロテノールは摂取 11 時間後に最高濃度 0.29 μM に到達したとされている。そのほか、パルミチン酸レチニル、β-アポ-10'-カロテノール及び β-アポ-12'-カロテナールが低濃度ながら検出されたとされている。なお、β-カロテン、リコピン等生体内にもともと見られるその他のカロテノイド類の濃度に変化は認められなかったとされている。Zeng らは、経口摂取された β-アポ-8'-カロテナールは類縁の酸、アルコール及び脂肪酸エステルに速やかに変換されると考察している。(参照 7、8)

(2) Rumbeli ら (2007) のラット体内動態試験

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Rumbeli ら (2007) は、ラット (雄 5 匹) に [6,7-¹⁴C]-β-アポ-8'-カロテナール (1.3 mg/kg 体重) を強制

経口投与する試験を実施している。その結果、血漿中の総放射能濃度は投与 10 時間後に最大となり、半減期は 21 時間であったとされている。放射能の大部分が 48 時間以内に排泄され、糞中排泄率は 49%、尿中排泄率は 15%で、消化管残留率は 10%であったとされている。残留放射能は肝臓 (4.4%)、腎臓、脂肪及び血液中に認められたとされている。尿からは、少なくとも 13 種類の放射性極性代謝物が検出されたが、それぞれ総放射能の 2%以下であったとしている。糞中からは、 β -アポ-8'-カロテナール (総放射能の 18%)、 β -アポ-8'-カロテン酸 (総放射能の 8%) 及び β -アポ-8'-カロテノール (総放射能の 1%) が検出されたとされている。肝臓からは、レチノール (肝臓中残留放射能の 16%)、パルミチン酸レチニル (肝臓中残留放射能の 16%) 及び 2 種類の脂肪酸レチニル抱合体 (肝臓中残留放射能の 17%と 10%) が検出されたが、 β -アポ-8'-カロテナール、 β -アポ-8'-カロテノール及び β -アポ-8'-カロテン酸は検出されなかったとしている。投与 3 時間後の血漿からは、主に β -アポ-8'-カロテノール、 β -アポ-8'-カロテン酸が検出され、 β -アポ-8'-カロテナールは少量のみ検出されたとしている。Rumbeli らは、これらの代謝に関する知見に基づき、 β -アポ-8'-カロテナールの代謝経路は、酸化により β -アポ-8'-カロテン酸となるか、還元されて β -アポ-8'-カロテノールとなり、15、16 部位が開裂し、還元を受けてレチノールとなり、脂肪酸抱合され、極性化して尿から排泄されると考えられるとしている。EFSA は、経口投与した β -アポ-8'-カロテナールとその代謝物の少なくとも 15%が吸収されるとしている。(参照 8)

(3) その他の体内動態に関する知見

① 吸収

Sharma ら (1976) の報告によれば、貯蔵ビタミン A を涸渇させ、24 時間絶食させた雄自家繁殖ラットに β -アポ-8'-カロテナール (10 μ mol/ラット ; 11 mg/kg 体重⁽²⁾) を単回強制経口投与したところ、血中の総カロテノイド類⁽³⁾濃度は投与 2~3 時間後に最高に達し、投与 24 時間後にはほぼ消失したとされている。(参照 9)

JECFA (1975) 及び EFSA (2012) の報告でも引用されている Bagdon

² JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC240) を用いて摂取量を推定。

動物種	最終体重 (kg)	摂取量 (g/動物/日)	摂取量 (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

³ 濃度が低値であったことを理由として総カロテノイド類として報告されているが、そのほとんどがエステル体であり、遊離酸として存在したものはわずかであったとされている。

ら (1962) の報告によれば、イヌ (各群雌雄各 2~4 匹) に β -アポ-8'-カロテナール (0、100、1,000 mg/日) を毎日 1 回、14 週間経口投与する試験が実施されている。その結果、 β -アポ-8'-カロテナールは消化管からわずかに吸収されたとされている。(参照 8、10、11)

② 分布

JECFA (1975) の報告における引用によれば、Thommen (1962) 及び Brubacher ら (1960) は、ラットに食餌由来のカロテノイド類を経口投与する試験を実施しており、その結果、 β -アポ-8'-カロテナールの一部はビタミン A 及び β -アポ-8'-カロテン酸とともに肝臓に分布したとされている。(参照 10)

JECFA (1975) の報告における引用によれば、Tiewws (1963) 及び Thommen (1962) は、サルに β -アポ-8'-カロテナールを経口投与する試験を実施しており、その結果、脂肪組織及び肝臓に橙色の色素沈着が認められ、肝臓に β -アポ-8'-カロテナール及びカロテン酸類の蓄積が認められたとされている。(参照 10)

JECFA (1975) の報告における引用によれば、Tiewws (1963) 及び Thommen (1962) は、採卵鶏に β -アポ-8'-カロテナールを経口投与する試験を実施しており、その結果、卵黄中に β -アポ-8'-カロテン酸エステル及び遊離 β -アポ-8'-カロテン酸が認められたとされている。(参照 10)

EFSA (2012) の報告でも引用されている上述 (p9) の Bagdon ら (1962) の試験において、イヌ血漿中 β -アポ-8'-カロテナール濃度について、1,000 mg/日投与群で明らかな増加が認められ、100 mg/日投与群では痕跡量が検出されたとされている。また腎臓のビタミン A 含有量について、100 mg/日投与群で対照群と比較して 3~5 倍の増加が認められたが、1,000 mg/日投与群では 100 mg/日投与群より少なく、用量相関性は認められなかったとされている。他の組織における β -アポ-8'-カロテナール濃度については、ばらつきが大きかったとされている。顕微鏡検査において、脂肪組織、腎臓及び副腎皮質に色素の沈着が認められたとされている。Bagdon らは、腎臓のビタミン A 含有量について、 β -アポ-8'-カロテナール投与群では 3~5 倍に増加したとしているが、EFSA は、用量相関性が認められないことから、この結果を支持しないとしている。(参照 8、11)

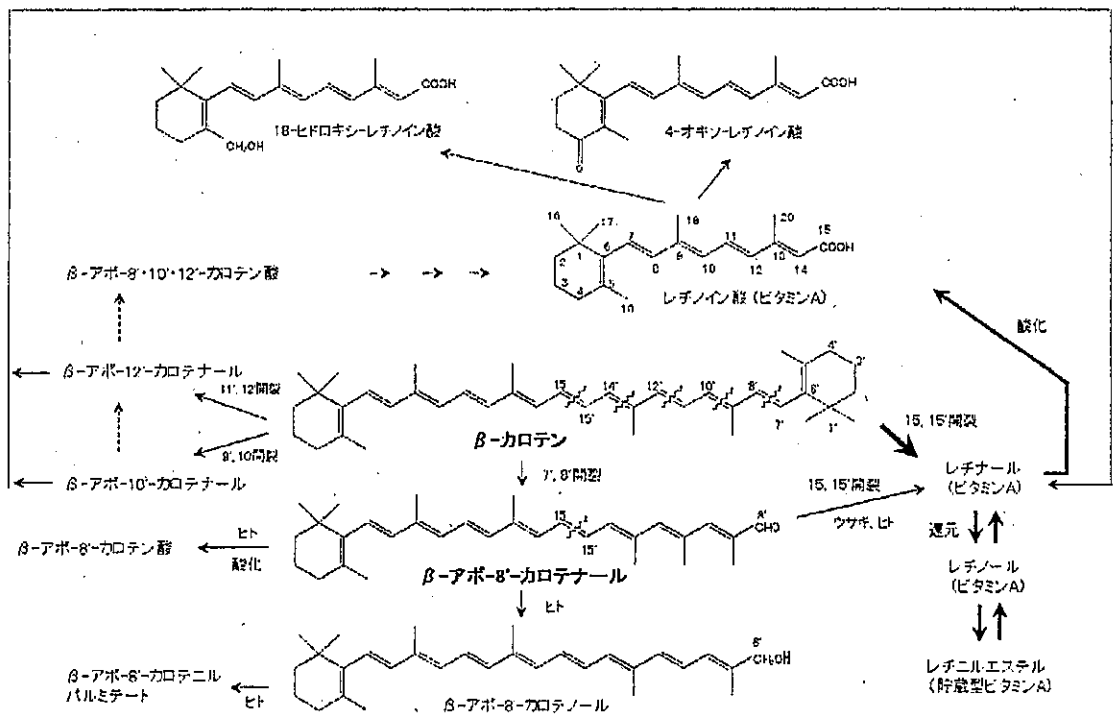
上述 (p9) の Sharma ら (1976) の試験において、腸管内容物、腸管粘膜及び肝臓で少量の β -アポ-8'-カロテノール及び β -アポ-8'-カロテン酸が検

出されたとされている。また、投与4時間後に腸管組織中でビタミンAが検出されたとされている。以上より、Sharmaらは、他に報告されている知見も踏まえ、 β -アポ-8'-カロテナルの一部は還元されて β -アポ-8'-カロテノールとなるが、大部分は速やかに酸化されて β -アポ-8'-カロテン酸となり、生じた β -アポ-8'-カロテン酸はより低級の酸に酸化されると推定している。(参照9)

③ 代謝

評価要請者によれば、 β -アポ-8'-カロテナルは、ビタミンAに変換されるプロビタミンAであり、 β -カロテンのマイナーな代謝物であるカロテノイド化合物の一つであるとされている。また、評価要請者は、ヒトや各種実験動物での試験成績等を総合し、ほ乳類における β -アポ-8'-カロテナル及び β -カロテンの代謝経路を図1のように推定している。ただし、 β -アポ-8'-カロテナルを含むアポカロテノイド類の代謝に係る知見は、*in vitro*試験の成績によるものが多いことに留意する必要がある。(参照2)

図1 ほ乳類における β -アポ-8'-カロテナルの生体内変換経路(推定)(参照2)



Glover & Redfearn (1954)によれば、ビタミンA欠乏ラットに β -アポ-8'-カロテナルを投与する試験が実施されており、その結果、 β -アポ-8'-カロテナルはビタミンAに変換されたとされている。(参照12)

JECFA (1975) の報告における引用によれば、Wiss & Thommen (1963) 及び Glover (1960) は、ビタミン A 欠乏ラットの消化管内において、食餌中のカロテナール類の 4%のみがビタミン A に変換されたとしている。(参照 10)

Lakshmanan ら (1968) の報告によれば、48 時間絶食したウサギの十二指腸粘膜ホモジネートより精製した β -カロテン開裂酵素に β -アポ-8'-カロテナール (50 μ mol) を加え、暗所において 37°C で 1 時間インキュベートする試験が実施されている。その結果、レチナールの生成が認められたとされている。(参照 13)

JECFA (1975) の報告における引用によれば、Wiss & Thommen (1963) 及び Glover (1960) は、カロテナール類は生体内で容易に酸化されてカロテン酸となるが、アルコール類に還元されることはほとんどないことから、 β 酸化以外にカロテナール類の代謝経路が存在すると考えられるとしている。(参照 10)

EFSA (2012) の報告における引用によれば、TemaNord (2002) は、ヒトに β -アポ-8'-カロテナールを単回経口摂取させる試験を実施しており、その結果、主として対応する酸、アルコール及びパルミチン酸エステルに広く代謝されたとしている。(参照 8)

JECFA (1975) 及び EFSA (2012) の報告でも引用されている上述 (p9) の Bagdon ら (1962) の試験において、1,000 mg/イヌ/日投与群の数匹から試験期間中に断続して集められた尿のプール試料について分析したところ、 β -アポ-8'-カロテナールのほか、レチノール、レチニルエステル及び β -アポ-8'-カロテン酸と思われる物質が検出されたとされている。以上より、Bagdon らは、イヌにおいてビタミン A は尿中に排泄されるが、本試験条件下においては、 β -アポ-8'-カロテナールはビタミン A へあまり変換されないことから、 β -アポ-8'-カロテナールの摂取によってビタミン A 過剰症を発症することはないと結論している。(参照 8、10、11)

④ 排泄

JECFA (1975) 及び EFSA (2012) の報告でも引用されている上述 (p9) の Bagdon ら (1962) の試験において、イヌに経口投与された β -アポ-8'-カロテナールは、 β -アポ-8'-カロテン酸及びビタミン A とともに尿中に排泄されたとしている。(参照 8、10、11、14)

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Kubler (1963) は、 β -アポ-8'-カロテン酸のエステル⁴⁾は、ヒト幼児において、血中濃度に比例して血中から速やかに消失するとしている。(参照 8)

(4) 体内動態のまとめ

EFSA (2012) は、上述 (p8, 9) の Zeng ら (1992) 及び Rumbeli ら (2007) の報告をもとに、 β -アポ-8'-カロテナールのヒトとげっ歯類における体内動態は類似しており、また、ヒトと同様にラットにおいても β -アポ-8'-カロテナールからのビタミン A の生成が認められることから、ラットはヒトにおける β -アポ-8'-カロテナールの安全性評価における適切なモデルになりうるとしている (参照 8)。本委員会としては、定量的な検討結果を欠くものの、ヒトにおいても投与された β -アポ-8'-カロテナールの一部 (ラットの場合は 4%程度) はビタミン A に変換されることから、ヒトとげっ歯類における β -アポ-8'-カロテナールの体内動態は類似していると考えた。

2. 毒性

(1) 遺伝毒性

① DNA 損傷を指標とする試験

a. コメット試験

EFSA (2009, 2012) の報告でも引用されている Yeh & Wu (2006) の報告によれば、 β -アポ-8'-カロテナールについてのヒト肺胞基底上皮腺癌細胞 (A549) を用いたコメット試験 (最高濃度 20 μ M) が実施されている。その結果、2 μ M 以上の濃度で、tail DNA の相対的な長さ (%) の用量依存的な増加が認められたとされている。また、本試験条件下でシトクロム P450 (CYP) 1A2 の高発現が認められており、CYP 阻害薬存在下では DNA 障害の減少が認められたとされている。このことから、EFSA は、DNA 障害は CYP の発現に関連したものであるとしている。(参照 4、8、15)

EFSA (2012) の報告でも引用されている Kalariya ら (2009) の報告によれば、 β -アポ-8'-カロテナールについてのヒト網膜色素上皮細胞 (ARPE-19) を用いたコメット試験 (最高濃度 40 μ M) が実施されており、その結果、一定の毒性を示す用量の β -アポ-8'-カロテナールは、DNA 鎖切断の遺伝毒性を有するとされている。EFSA は、本成績について、細胞毒性又はアポトーシスの影響の結果である可能性があるとしている。(参照 8、16)

⁴ エチルエステルかメチルエステルか不明

b. DNA 損傷を指標とするその他の試験

EFSA (2012) の報告でも引用されている Marques ら (2004) の報告によれば、子牛胸腺由来 DNA に β -アポ-8'-カロテナールを加えて 37°C で 72 時間反応させたところ、2'-デオキシグアノシンにエテンが付加した 1,N²-エテノ-2'-デオキシグアノシン又は 8'-オキソ-7,8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシンの生成の増加が認められたとされている。1,N²-エテノ-2'-デオキシグアノシンは微生物を用いる復帰突然変異試験で陽性の結果であったとされている。(参照 8、17)

② 遺伝子突然変異を指標とする試験

a. 微生物を用いる復帰突然変異試験

EFSA (2012) の報告でも引用されている Azuine ら (1992) の報告によれば、 β -アポ-8'-カロテナールについての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98 及び TA100) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 0.8 $\mu\text{mol}/\text{plate}$) が実施されており、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。(参照 8、18)

EFSA (2012) の報告でも引用されている Rauscher ら (1998) の報告によれば、 β -アポ-8'-カロテナールについての細菌 (*S. typhimurium* TA98 及び TA100) を用いた復帰突然変異試験 (用量不詳) が実施されており、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。(参照 8、19)

EFSA (2012) の報告における引用によれば、BASF (1998) は、 β -アポ-8'-カロテナールについての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100 及び TA1537 並びに *Escherichia coli* WP2 *uvrA*) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 、TA100 のみ 6,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$) を実施しており、その結果、100 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上投与群で試験物質の沈殿、2,500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上投与群で細菌毒性が認められたとされている。TA100 において、代謝活性化系非存在下の 500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上投与群で陽性であり、TA100 以外では陰性であったとされている。BASF は、 β -アポ-8'-カロテナールについて、当該試験において、実験条件によっては弱い変異原性が認められるとしている。(参照 8)

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Lodget & Johnson (2006) は、 β -アポ-8'-カロテナールについての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA102、TA1535 及び TA1537) を用いた復帰突然変異

試験（最高用量 277.9 µg/plate）を実施しており、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。（参照 8）

③ 染色体異常を指標とする試験

a. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

EFSA（2012）の報告においても引用されている林及び松岡（1998）の報告によれば、β-アポ-8'-カロテナル 10%水溶液についてのチャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株（CHL/IU）を用いた染色体異常試験（代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理）（最高濃度 1.0 mg/mL）が実施されており、陰性であったとされている。また、β-アポ-8'-カロテナル 20%DMSO（Dimethyl sulfoxide）懸濁液についての CHL/IU を用いた染色体異常試験（代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理）（最高濃度 0.25 mg/mL）が実施されており、陰性であったとされている。（参照 8、20）

EFSA（2012）の報告でも引用されている Alija ら（2004、2005）の報告によれば、β-アポ-8'-カロテナル、β-カロテン及び β-カロテン開裂混合物（CP）についてラットの初代肝細胞を用いた染色体異常試験（最高用量 10 µM）が実施されている。その結果、CP 及び β-アポ-8'-カロテナルの 0.1 µM 以上投与群で小核細胞や染色体異常の増加が認められ、10 µM 投与群で姉妹染色分体の増加が用量相関的に認められたとされている。同試験において、β-カロテンについては、細胞毒性及び遺伝毒性のいずれも認められなかったとされている。（参照 8、21、22）

EFSA（2012）の報告でも引用されている Alija ら（2006）の報告によれば、上述（p15）の Alija ら（2004、2005）の報告における CP（0.01 ~ 10 µM）について、酸化ストレス誘発物質である DMNQ（2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinone）又は Hy/re（hypoxia/reoxygenation）の存在/非存在下で、ラットの初代肝細胞を用いた染色体異常試験が実施されている。その結果、DMNQ 存在下の 0.01 及び 1 µM 投与群で小核、1 µM 投与群で染色体異常の増加及び姉妹染色分体交換（SCE）の誘発、10 µM 投与群で細胞毒性が認められたとされている。Hy/re 存在下の 0.01 µM 以上投与群で小核及び染色体異常の増加、1 µM 以上投与群で SCE の誘発が認められ、細胞毒性は認められなかったとされている。EFSA は、本試験は、CP によるフリーラジカルを生成する DMNQ 又は Hy/re による CP の遺伝毒性増強に関連するものであり、CP 自体の遺伝毒性を評価する妥当性については限界があるとしている。（参照 8、23）

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Loget & Whitwell (2006) は、 β -アポ-8'-カロテナール (95.5%) + クロセチンジアル (0.47%) 混合物についてのチャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株 (CHO) を用いた染色体異常試験 (最高用量 5,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を実施している。その結果、細胞毒性が認められる用量で染色体の構造異常が認められたとされている。Loget & Whitwell は、生物学的妥当性に疑問が残るとしている。(参照 8)

b. げっ歯類を用いる小核試験

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Lodget & Beevers (2006) は、ラット (雄各群 6 匹) に β -アポ-8'-カロテナール (200, 400, 800 mg/kg 体重/日) を 2 日間投与する染色体異常試験を実施している。その結果、小核誘発性は認められなかったとされている。(参照 8)

④ 遺伝毒性のまとめ

本委員会としては、 β -アポ-8'-カロテナールについて、DNA 損傷が増加したとする試験結果はいずれも遺伝毒性に結びつくとは考えにくいものであると考えた。遺伝子突然変異について軽微なものが認められており、また、*in vitro* の染色体異常試験において小核細胞や染色体異常の増加が認められたとの報告があるが、これらは、初代培養肝細胞を用いた条件での CYP の発現が高いという特異な条件に依存した陽性の結果と考えられ、*in vivo* での小核誘発が認められないことを勘案すれば、染色体異常誘発性は生体内では問題にならないと考えた。37°C で DNA と 72 時間反応させた際の DNA 損傷や、酸化ストレス誘発物質と共存という特殊な条件下で認められた染色体異常の報告もあるが、いずれも軽微であると考えた。以上より、本委員会としては、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」に生体にとって特段の問題となる遺伝毒性の懸念はないものと判断した。

(2) 急性毒性

β -アポ-8'-カロテナールを被験物質とした急性毒性に関する試験成績としては表 1 のような報告がある。

表 1 急性毒性に関する試験成績 (β-アポ-8'-カロテナール)

動物種・性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス (系統不詳)	>10,000	2、8、10
ラット (系統不詳)	>20,000	8
ラット (系統不詳)	>10,000	8
ラット (HanRoc: WIS)	232	8
不明	2,000 (結晶性 β-アポ-8'-カロテナール)	8

(3) 反復投与毒性

① ラット

JECFA (1975) の報告及び BIBRA (1994) における引用によれば、Hoffmann-La Roche (1962、1966) (未公表) は、ラット (各群雄 16 匹) に β-アポ-8'-カロテナール (0、100、500 mg/kg 体重/日) を週 5 日、34 週間反復強制経口投与 (胃内挿管) する試験を実施している。その結果、器官重量について、500 mg/kg 体重/日投与群で精巣重量の低値が認められたとされている。剖検において、100 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓及び腎臓に顆粒状色素沈着が認められたとされている。生存率、一般状態、体重並びに肝臓及び腎臓の機能に被験物質の投与に関連した有害影響は認められなかったとされている。また、毎月雌雄 4:1 で雌と交配したところ、妊娠率に被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている (参照 10、24)。本委員会としては、本試験は詳細が不明なこと、最低用量を含めた用量設定が高く、他に適切な用量設定が行われている試験成績があることから、本試験成績に基づく添加物「β-apo-8'-カロテナール」の反復投与毒性の評価は不要と判断した。

BIBRA (1994) における引用によれば、Jenkins ら (1993) は、コリン欠乏飼料を与えて肝障害を誘発させたラットに、β-アポ-8'-カロテナール (0、0.1、0.2% ; 0、50、100 mg/kg 体重/日相当) を 12 週間混餌投与する試験を実施しており、その結果、肝障害の悪化が認められたとされている (参照 24)。本委員会としては、本試験は詳細が不明なこと、通常の動物を用いた試験ではないこと、最低用量を含めた用量設定が高く、他に適切な用量設定が行われている試験成績があることから、本試験の NOAEL を得ることはできないと判断した。

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Bagdon (1964) は、ラット (各群雌雄各 10 匹 : 1% (純物質) β-アポ-8'-カロテナール投与群は雄 11 匹雌 9 匹) に β-アポ-8'-カロテナール (0、0.5、1% (分解物)、1% (純

物質)) を 13 週間経口投与する試験を実施している。その結果、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。EFSA は、本試験における NOAEL を 1% (500 mg/kg 体重/日) としている。(参照 8) 本委員会としては、本試験は詳細が不明なこと、最低用量を含めた用量設定が高く、他に適切な用量設定が行われている試験成績があることから、本試験成績に基づく添加物「β-apo-8'-カロテナール」の反復投与毒性の評価は不要と判断した。

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Schärer ら (1961) は、若年ラット (対照群雄 12 匹、投与群雄 24 匹) に β-アポ-8'-カロテナール+β-アポ-8'-カロテン酸メチルエステル (1 g/kg) を混合して週 5 日、4 週間強制経口投与する試験を実施している。その結果、体重及び肝機能について、被験物質投与に関連した影響は認められず、投与群で、腎臓の色素沈着及び肝重量の増加が認められたとされている。病理組織学的検査において、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、心臓、肺、小腸・大腸及び副腎に投与に関連した影響は認められなかったとしている (参照 8)。本委員会としては、本試験は詳細が不明なこと、一用量のみの試験であること、被験物質が β-アポ-8'-カロテナール以外の成分を含む混合物であることから、本試験の NOAEL を得ることはできないと判断した。

EFSA (2012) の報告においても引用されている Loget & Morgan (2006) の報告によれば、SD ラット (各群雌雄各 5 匹) に β-アポ-8'-カロテナール (0、20、100、500 mg/kg 体重/日) を最低 4 週間連続混餌投与する試験が実施されている。その結果、死亡は認められず、500 mg/kg 体重/日投与群の雌で、わずかな体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたとされている。また、100 mg/kg 体重/日以上投与群で糞及び皮膚の色素沈着が認められたとしている。血液生化学的検査において、全投与群でクレアチニン上昇が認められ、雄の 20、500mg/kg 体重/日以上投与群及び雌の 100 mg/kg 体重/日以上投与群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の増加が認められ、雄の全投与群及び雌の 100 mg/kg 体重/日以上投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加が認められたとしている。また、全投与群の雌で総ビリルビン量の増加及び肝重量の増加が認められたとされている。Loget & Morgan は、これらの変化の毒性学的意義は不明であるとしている。剖検において、投与群の多くで皮膚や器官に色素沈着が認められ、500 mg/kg 体重/日投与群の雄一匹と雌全てで、クレアチニン上昇に相関して腎皮質の尿細管上皮細胞における好酸性顆粒の出現が認められたとされている。EFSA は、投与群で認められた AST や ALT 活性への影響については一過性のものとみなし、病理組織学的検査において

500 mg/kg 体重/日投与群に認められた所見をもとに、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日としている（参照 8、25）。本委員会としては、本試験で認められた血液生化学的検査における肝臓に関連する数値の変化について、病理組織学的検査において肝臓の変化が認められなかったことから、毒性学的意義が認められないものと判断した。よって本試験における雄の NOAEL を本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日、雌の尿細管上皮細胞における好酸性顆粒の出現に係る NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。

EFSA (2012) の報告においても引用されている Edwards ら (2007) 及び Perry (2008) の報告によれば、SD ラット (各群雌雄各 10 匹) に β -アポ-8'-カロテナール (0、0 (プラセボ)、10、30、100 mg/kg 体重/日) を 13 週間投与する試験及び SD ラット (各群雌雄各 5 匹) に β -アポ-8'-カロテナール (0、0 (プラセボ)、100 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与した後、4 週間の回復期間を設ける試験が実施されている。その結果、体重、摂餌量及び一般状態に被験物質投与に関連した変化は認められなかったとされている。全投与群の糞に色素沈着が認められ、30 mg/kg 体重/日以上投与群で皮膚の色素沈着が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与終了後、皮膚の色素沈着が 2 週間にわたって認められたとされている。血液生化学的検査において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で白血球数等の増加が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群の雌で AST と ALT の増加傾向が認められたが、これらの変化は回復期間終了時には認められなかったとされている。剖検において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で器官の色素沈着が認められ、回復期間終了まで認められたとされている。100 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝重量の増加が認められたが、回復期間終了時には認められなかったとされている。病理組織学的検査において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎臓において好酸性顆粒の出現が認められた⁵⁾とされているが、Edwards らは、本所見について、程度が極めて小さく、腎臓の他の変化は認められない事から、被験物質投与による影響ではないとしている。なお、Edwards は、この腎臓における好酸性顆粒の出現と $\alpha_2\mu$ -グロブリン⁶⁾の蓄積に起因する腎障害の関連について考察しており、 $\alpha_2\mu$ -グロブリンが雄ラット特異的に発現するたん白質であり、雌ラットでは認められないものであることから、腎臓における好酸性顆粒の出現と $\alpha_2\mu$ -グロブリンの蓄積に起因する腎障害との関連は認められないと考察している。30

⁵ 雌では全投与群の全動物で認められている一方で、雄では各投与群で 10 匹中 2~3 匹にのみ認められ、統計上有意な差とは認められていない。

⁶ アポカロテナール類は、 $\alpha_2\mu$ -グロブリンの蓄積に基づく好酸性顆粒の発現及び腎障害の原因となることが知られているとされている。

mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝臓の多核肝細胞の出現が認められたとされているが、Perry らは、病理学者によるピアレビューの結果、適応によるものであり毒性とは認められないとしている。100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝臓の炎症細胞集簇の増加が認められたとされている。以上より、Edwards ら及び Perry らは、本試験における NOAEL を雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日としている。しかし、EFSA は、10 mg/kg 体重/日以上雌雄で認められた腎臓の好酸性顆粒出現をもとに、本試験の LOAEL を 10 mg/kg 体重/日としている。なお、腎臓の好酸性顆粒出現について、ベンチマークドーズ分析に資する知見ではなかったとしている（参照 8、26、27）。本委員会としては、本試験で認められた腎臓の好酸性顆粒出現について、雄では発生率に有意な差が認められず、雌のみに認められる所見であると判断した。よって本試験における雄の NOAEL を本試験の最高用量である 100 mg/kg 体重/日、雌の腎臓の好酸性顆粒出現に係る LOAEL を 10 mg/kg 体重/日と判断した。

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Schärer & Studer (1961) は、Wistar ラット（一世代目：雌雄各 20 匹、二世代目：雄雌各 15 匹、三世代目：雌 11 匹雄 12 匹）に β -アポ-8'-カロテナール (0.1%：平均 40 mg/kg 体重/日) を一世代目及び二世代目に 104 週間、三世代目に 52 週間混餌投与した試験を実施している。その結果、死亡率の増加は認められず、体重の軽度な減少傾向が認められたが許容範囲内であったとされている。血液学的検査において、被験物質投与による影響は認められなかったとしている。剖検において、投与群で体脂肪及び肝臓に色素沈着が認められたとされている。病理組織学的検査において、投与群で体脂肪、肝臓及び腎臓の色素沈着が認められたとしている。被験物質投与による腫瘍発生、生殖能力及び胎児数への影響は認められなかったとされている。以上より、EFSA は、本試験における NOAEL を 40 mg/kg 体重/日としている（参照 8）。本委員会としては、本試験は詳細が不明なこと、一用量のみの試験であることから、本試験の NOAEL を得ることはできないと判断した。

② マウス

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Astorg ら (1994、1997) は、マウスに β -アポ-8'-カロテナール (37.5 mg/kg 体重/日相当) を 15 日間経口投与する試験を実施している。その結果、肝臓においてフェーズ I、フェーズ II 異物代謝酵素にいかなる影響も認められなかったとしている（参照 8）。本委員会としては、本試験は詳細が不明なこと、一用量のみの試験であることから、本試験の NOAEL を得ることはできないと判断した。

③ イヌ

JECFA (1975) 及び EFSA (2012) の報告においても引用されている上述 (p9) の Bagdon ら (1962) の報告によれば、イヌ (系統不詳) (各群雄 3~4 匹、雌 2~3 匹) に β -アポ-8'-カロテナール (0、100、1,000 mg/イヌ/日 ; 0、10、100 mg/kg 体重/日相当) をゼラチンカプセルに封入して 14 週間反復強制経口投与する試験が実施されている。その結果、対照群の 1 匹が呼吸器疾患により、1,000 mg/イヌ/日投与群の 1 匹がカプセルの誤嚥により死亡したとされている。1,000 mg/イヌ/日投与群の投与 2 週から 2 匹に尿の橙黄色への着色が認められたが、投与 3 週末までにはわずかに識別できる程度にまで退色したとされている。剖検において、100 mg/イヌ/日以上投与群の腸間膜及び腎臓周囲の脂肪組織並びに腎臓及び副腎の皮質、1,000 mg/イヌ/日投与群の 1 匹の肝臓に色素 (黄色) 沈着が認められたとされている。病理組織学的検査において、腎曲尿細管、髓放線及び遠位尿細管への脂肪沈着並びに腸管粘膜における炎症細胞浸潤が認められたが、それらの発生率に対照群と投与群との間で差は認められていないことから、Bagdon らは被験物質の投与に関連した変化ではないとしている。そのほか、一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量において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 (参照 8、10、11)。本委員会としては、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 100 mg/kg 体重/日と判断した。

(4) 発がん性

BIBRA (1994) における引用によれば、Hoffmann-La Roche (1966) (未公表) は、ラット (各群雌雄各 15~50 匹) に β -アポ-8'-カロテナール (0、約 250 mg/kg 体重/日) を 2 年間混餌投与する試験 (詳細不詳) を実施しており、腫瘍発生は認められなかったとされている (参照 24)。本委員会としては、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」に発がん性は認められないと判断した。

(5) 生殖発生毒性

JECFA (1975) の報告における引用 (著者不明 (1962、1966)) によれば、ラット (各群雄 16 匹) にカロテナール (0、100、500 mg/kg 体重/日) を週 5 日、34 週間反復強制経口投与 (胃内挿管) する試験が実施されている。その結果、500 mg/kg 体重/日投与群で精巣重量の低下が認められたとされている。受精能には被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている (参照 10)。本委員会としては、本試験は詳細が不明なことから、本試験の NOAEL を得ることはできないと判断した。

JECFA (1975) の報告における引用によれば、ラットにβ-アポ-8'-カロテナール (0, 0.1, 0.2, 0.5%) を2年間混餌投与する三世代試験が実施されており、いずれの世代においても有害影響は認められなかったとされている(参照10)。本委員会としては、本試験は詳細が不明なことから、本試験のNOAELを得ることはできないと判断した。

EFSA (2012) の報告における引用(筆者不明(1966))によれば、ラットにβ-アポ-8'-カロテナール (0, 50, 100, 250 mg/kg 体重/日) を2年間混餌投与する三世代生殖毒性試験が実施されている。その結果、いずれの世代においても被験物質投与による影響は認められなかったとされている(参照8)。本委員会としては、本試験におけるNOAELを250 mg/kg 体重/日と判断した。

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Loget & Marsden (2006) は、SDラット(各群雌各6匹)にβ-アポ-8'-カロテナール (0, 0(プラセボ)、20, 100, 500 mg/kg 体重/日) を妊娠6~20日に混餌投与する予備試験を実施している。その結果、全投与群で皮膚、器官及び糞に色素沈着が認められたとされている。Loget & Marsden は、本試験における母動物と胎児のNOAELを500 mg/kg 体重/日としている(参照8)。本委員会としても、EFSAの評価結果を是認することが適当であると考えた。

EFSA (2012) の報告においても引用されているLogetら(2006)の報告によれば、SDラット(各群交配した雌25匹)にβ-アポ-8'-カロテナール (0, 0(プラセボ)、20, 100, 500 mg/kg 体重/日) を妊娠6~20日まで混餌投与する試験が実施されている。その結果、500 mg/kg 体重/日投与群で2匹の死亡が認められたが、被験物質投与との関連は不明とされている。全投与群で、毛皮、糞及び外皮の変色が認められたとされている。100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたとされている。病理組織学的検査において、全投与群で器官の色素沈着が認められたとされている。プラセボ、20, 100 mg/kg 体重/日投与群で、胎児平均体重及び妊娠子宮重量の減少が認められ、500 mg/kg 体重/日投与群で妊娠子宮重量のわずかな増加が認められたとされている。Logetらは、これらの所見について、投与物質の添加による栄養分の減少と関連している可能性があるとし、500 mg/kg 体重/日投与群で妊娠子宮重量の減少が認められなかったことについて、偶発的な胎児数の増加によるものとしている。対照群、投与群で胎児は全て生存し、被験物質投与による胚、胎児の生存への影響は認められなかったとしている。各投与群で1~2匹の奇形胎児が散見されたが、被験物質投

与に関連する影響とは考えられないとしている。Logetらは、100、500 mg/kg 体重/日投与群で認められたわずかな体重増加抑制と摂餌量低下に基づいて、母動物に対する NOAEL を 20 mg/kg 体重/日としている。EFSA は、体重増加抑制及び摂餌量低下はそれぞれ妊娠 6～11 日及び妊娠 11～15 日に限られていることからこれらの知見を毒性とみなさず、母動物、児動物に対する NOAEL を最高用量の 500 mg/kg 体重/日としている（参照 8、28）。本委員会としては、EFSA による評価を支持し、母動物及び児動物に対する NOAEL を最高用量の 500 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性は認められないと判断した。

(6) 一般薬理

EFSA (2012) の報告においても引用されている Gradelet ら (1996) の報告によれば、ラット (各群 5 匹) に β -アポ-8'-カロテナール (300 mg/kg 相当) を 15 日間混餌投与する試験が実施されている。その結果、肝臓で CYP を含む各種酵素の増加が認められたとされている。(参照 29)

Bachmann ら (2002) の報告によれば、ビタミン A 欠乏食を 3 週間投与したラット (各群 8 匹) に β -アポ-8'-カロテナール (投与量全体で 4.2、8.4、16.8 μmol /動物) を 3～4 日間経口投与する試験が実施されている。その結果、小腸で β , β -カロテン-モノオキシダーゼ (β -カロテンの代謝酵素) 活性の減少が認められたとされている。以上の結果から、Bachmann らは、レチノイドやカロテノイド類が β , β -カロテン-モノオキシダーゼの発現に対しての負のフィードバック機構を有するとしている。(参照 30)

(7) ヒトにおける知見

Hannuksela & Lahti (1986) の報告によれば、フィンランドにおいて、1981 年 12 月～1984 年 11 月の 3 年間に、12～63 歳 (平均 37.4 歳) の慢性じんま疹症例 44 例、5～58 歳 (平均 24.7 歳) のアトピー性皮膚炎症例 91 例及び 15～81 歳 (平均 44.5 歳) の対照 (接触性皮膚炎症例) 123 例に、プラセボ (小麦粉でんぷん 300 mg/人/回)、 β -アポ-8'-カロテナール+ β -カロテン (各 300 mg/人/回)、ピロ亜硫酸ナトリウム (27 mg/人/回)、安息香酸 (600 mg/人/回) 及び BHT (Butylated hydroxytoluene) +BHA (Butylated hydroxyanisole) (各 150 mg/人/回) をそれぞれ単回経口摂取させる負荷試験が実施されている。その結果、慢性じんま疹症例の 1 例がプラセボ、1 例が安息香酸に、アトピー性皮膚炎症例の 1 例が β -アポ-8'-カロテナール+ β -カロテンに、対照の 1 例がプラセボに陽性反応を示したとされている。 β -アポ-8'-カロテナール+ β -カロテンに反応した 1 例では摂取 4 時間後に発症し、症状は 5～6 時間継続したとされている (参照 31)。

EFSA (2012) の引用によれば、BIBRA (1996) は、じんま疹やアトピー性皮膚炎のヒト (135 名) に β -アポ-8'-カロテナール+ β -カロテン (各 100 mg) を経口投与する試験を実施している。その結果、被験物質投与により 1 例が陽性、1 例が擬陽性、プラセボ投与により 1 例が陽性を示したとしている。接触性皮膚炎の 123 名については、被験物質投与による反応は観察されなかったとしている (参照 8)。

本委員会としては、これらのヒトにおける知見から、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」に安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. 米国における摂取量

National Research Council (1989) の報告によれば、米国における 1987 年の着色料用の β -アポ-8'-カロテナールの生産量は 1,940 ポンド (880 kg) とされている (参照 2、3 2)。これらについて、1987 年 (中間) の米国居住者人口 242 百万人 (参照 3 3) 及び 365 日/年で除し、廃棄率を 20% と仮定すると、 β -アポ-8'-カロテナールの推定一日摂取量は 0.0079 mg/人/日と算出される。

2. 欧州における摂取量

英国農林水産食糧省 (1993) による英国における生産量ベースの添加物摂取量 (1984~1986 年) 調査報告によれば、添加物「混合カロテン類、 β -カロテン」(E160a) 及び添加物「 β -apo-8'-カロテナール」(E160e) の推定一日摂取量はいずれも 0 mg/人/日とされている。(参照 3 4)

欧州食品科学委員会 (SCF : Scientific Committee on Food) (2000) の報告によれば、オーストリアでの調査結果 (1996) (未公表) 等を基に、 β -カロテン及びその関連カロテノイド類の添加物としての平均一日摂取量は約 1~2 mg/人/日と推定されている。また、EU では、栄養強化目的の使用として、(i) 乳児用のミルク及びフォローオンミルク並びに乳幼児用加工食品への添加量を 180 μ g (レチノールとして) /100 kcal 以下、(ii) 体重減量用エネルギー制限食品からの摂取量を 700 μ g (レチノール等量として) /日以上、(iii) マーガリンへの添加量を 800~1,000 μ g (レチノール等量として) /100 g 以上とする規制があるとされている。(参照 3 5)

EFSA (2012) の報告によれば、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」の成人に

おける一日最大摂取量は、欧州における最大添加率（飲料中 200 mg/L、固形食品中 500 mg/kg）で加工食品の 25%に添加され、それらを体重 60 kg の成人が飲料で 1.5 L/日、固形食糧で 375 g/日摂取するとした場合を想定し、8.1 mg/kg 体重/日とされている。小児については、アルコール類を除いた最大添加率（飲料中 100 mg/L、固形食品中 500 mg/kg）で飲料の 100%、固形食品の 25%に添加され、それらを体重 15 kg の小児が飲料で 1.5 L/日、固形食品で 94 g/日摂取した場合を想定し、小児が 13.1 mg/kg 体重/日とされている。（参照 8）

また、英国における各食品群の摂取量調査と添加物「β-apo-8'-カロテナール」の最大添加率及び推定使用率をもとにした成人の一日推定摂取量の 97.5 パーセンタイル値は、それぞれ 3.3、0.19 mg/kg 体重/日、小児の一日摂取量の 95 パーセンタイル値はそれぞれ 1.2~7.2、0.09~0.71 mg/kg 体重/日とされている。（参照 8）

3. 我が国における摂取量

添加物「β-apo-8'-カロテナール」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。

評価要請者は、添加物「β-カロテン」が添加物「β-apo-8'-カロテナール」により置き換えられると仮定して、マーケットバスケット調査方式による加工食品由来の β-カロテンの摂取量及び食品添加物の生産流通調査方式に基づく β-カロテンの摂取量から、添加物「β-apo-8'-カロテナール」の摂取量を推定している。

マーケットバスケット方式によるトータルダイエットスタディーの結果、食品からの β-カロテン⁷⁾の推定一日摂取量は、1982~1986 年で 1.01 mg/人/日（加工食品 0.53 mg/人/日、未加工食品 0.49 mg/人/日）、1987~1988 年で 1.41 mg/人/日（加工食品 0.65 mg/人/日、未加工食品 0.75 mg/人/日）、1995~1996 年で 2.51 mg/人/日（加工食品 0.55 mg/人/日、未加工食品 1.95 mg/人/日）、1998~1999 年で 2.38 mg/人/日（加工食品 0.50 mg/人/日、未加工食品 1.88 mg/人/日）と報告されている（参照 2、3 6）。また、2000 年の国民栄養調査結果及び 2005 年度に採取した検体（加工食品のみ）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ルダイエットスタディーの結果、食品からの β-カロテンの推定一日摂取量は、0.36 mg/人/日と報告されている。このことから、評価要請者は、加工食品由来の添加物「β-apo-8'-カロテナール」の摂取量を 0.36

⁷⁾ β-カロテンを含む添加物として「β-カロテン」、「イモカロテン」、「デュナリエラカロテン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」が参照されている。

mg/人/日 (0.0072 mg/kg 体重/日) と推定している。また、β-カロテンが分子等量の β-アポ-8'-カロテナールに置き替えられると仮定した場合は、添加物「β-apo-8'-カロテナール」の摂取量は $0.36 \times 416.6/536.9 = 0.28$ mg/人/日 (0.0056 mg/kg 体重/日) と推定している。(参照 3 7)

一方、生産量ベースの摂取量調査結果によれば、添加物「β-カロテン」の推定一日摂取量は 2007 年度で 0.10 mg/人/日と報告されている (参照 3 8)。また、既存添加物「デュナリエラカロテン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」⁸⁾の生産量 (参照 3 9) を β-カロテン換算すると、2008 年度で 10,047.4 kg ⁹⁾となる。これらについて、我が国の総人口 (12,000 万人) 及び年間日数で除すると、推定一日摂取量は 0.217 mg/人/日と算出される。以上より、生産量ベースの摂取量調査結果に基づき β-カロテンの摂取量を推定すると、 $0.10 + 0.217 = 0.32$ mg/人/日となる。このことから、評価要請者は、食品添加物由来の添加物「β-apo-8'-カロテナール」の摂取量を 0.32 mg/人/日 (0.0064 mg/kg 体重/日) と推定している。また、β-カロテンが分子等量の β-アポ-8'-カロテナールに置き替えられると仮定した場合は、添加物「β-apo-8'-カロテナール」の摂取量は $0.32 \times 416.6/536.9 = 0.25$ mg/人/日 (0.005 mg/kg 体重/日) と推定している。(参照 4 0)

本委員会としては、添加物「β-apo-8'-カロテナール」の推定一日摂取量を、0.36 mg/人/日 (0.0072 mg/kg 体重/日) と判断した。

IV. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

1964 年の第 8 回会合において、JECFA は、添加物「β-apo-8'-カロテナール」について、成分規格の設定のための情報が不足していること、毒性評価のための試験成績についても、長期毒性試験に係る試験成績が一部存在するものの、全体として不十分であることを指摘している。(参照 4 1)

1966 年の第 10 回会合において、JECFA は、ヒト及び動物における生化学的及び毒性学的知見並びにプロビタミン A としての作用が類似していることを勘案し、添加物「β-apo-8'-カロテナール」、「β-カロテン」、「β-アポ-8'-カロテン酸メチルエステル」及び「β-アポ-8'-カロテン酸エチルエステル」の 4 品目につい

⁸⁾ 既存添加物「イモカロテン」については出荷数量の報告又は回答がなかったとされている。

⁹⁾ 「デュナリエラカロテン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」の β-カロテン含有量を 10%、0.8% 及び 30% とし、生産量が 2,418.1 kg、101.7 kg 及び 7,527.6 kg と報告されていることから、β-カロテン換算で合計 10,047.4 kg となる。

て、グループとして、Unconditional ADI⁽¹⁰⁾を 0~2.5 mg/kg 体重/日 (4 品目の合計値として)、Conditional ADI⁽¹¹⁾を 2.5~5.0 mg/kg 体重/日 (4 品目の合計値として)を設定している。JECFA は、これら β -アポ-8'-カロテナールを含むカロテノイド類の腸管吸収は低いことから、それらの摂取によるヒトでのビタミン A 過剰症発症の危険性は考えにくいとしている。(参照 4 2)

1974 年の第 18 回会合において、JECFA は、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」及び「 β -カロテン」について評価を実施している。その中で、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」についてはラットを用いた適切な試験が実施されており、その結果からは、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」を摂取したとき、 β -アポ-8'-カロテナールが代謝されて生成したビタミン A のレベルが上昇することはないであろうと評価している。また、 β -アポ-8'-カロテナールについては、消化管において大量に存在するときは β -カロテンと同様にほとんど吸収されないことから、 β -カロテンと同様に評価を行うことが可能であると評価している。その結果、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」について、添加物「 β -カロテン」、「 β -アポ-8'-カロテン酸メチルエステル」及び「 β -アポ-8'-カロテン酸エチルエステル」とのグループ ADI 0~5 mg/kg 体重/日を設定している。この評価結果についてモノグラフ (Food Additive Series 6) が作成されている。また、 β -カロテンについては、ヒトの食品中に天然に含まれる成分であり、ヒトの生涯にわたって摂取される成分であることを指摘している。 β -カロテン摂取によるビタミン A 過剰症の発生については、きわめて例外的な過剰摂取をした症例について数件の報告があるが、これらは着色料として添加物「 β -カロテン」を使用する限りにおいて関連性のないものであるとしている。JECFA は、(i) ヒトが生涯にわたり摂る通常の食事成分であること、(ii) プロビタミン A 機能を有し生物学的に重要なものであること、(iii) 食事からの過剰摂取が起こるのは極めてまれであり、当該添加物の使用に関連したビタミン A 過剰症の症例報告はないこと、(iv) 着色料としての使用量は少量であること、(v) ラット及びイヌを用いた短期毒性試験においては広範な用量において毒性は見られておらず、ラットを用いた四世代にわたる試験でも 0.1%混餌で有害影響が認められていないことから、長期試験における NOAEL についてはより小さな安全係数の適用が正当化されるとし、同 NOAEL 0.1%混餌 (50 mg/kg 体重/日相当) に安全係数 10 を用いて ADI 0~5 mg/kg 体重/日を特定している。(参照 2、10、43)

2. 米国における評価

評価要請者より、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」の米国における評価に関

¹⁰ JECFA によれば、専門家による管理を必要とせず、安全に摂取することが可能な ADI を指す。

¹¹ JECFA によれば、安全に摂取することが可能であるが、専門家による監督及び助言の下で摂取することが望ましい ADI を指す。

する資料は提出されていない。

3. 欧州における評価

1975年6月、SCFは、1974年のJECFAにおける評価にならい、添加物「β-apo-8'-カロテナール」(E160e)について、添加物「β-アポ-8'-カロテン酸」、添加物「β-アポ-8'-カロテン酸エチル」及び添加物「β-カロテン」との合計値として、ADIを0~5 mg/kg 体重/日⁽¹²⁾としている。1983年の報告書でもこの評価が踏襲されている。(参照35、44、45)

1992年12月、SCFは、β-カロテン及びその他のカロテノイド類について、無作為割付臨床試験が実施中であることも勘案し、ビタミンAの所要摂取量を超える摂取量を具体的に勧告するにはまだ証拠不十分であるとの見解を取りまとめている。(参照46)

1997年の第107回会合において、SCFは、β-カロテンのサプリメントとしての摂取による予防及び治療効果に関する臨床試験成績を評価した結果、喫煙者では被験物質の投与によりがん発生率が増加したこと、β-カロテンについての現行ADI 5 mg/kg 体重/日は高過ぎでありその科学的根拠等について見直しを行うべきであること、既存の欧州数か国における摂取量データを考慮すると、現状の摂取量レベル(10 mg/人/日⁽¹³⁾)は安全であるとみなされること等を結論として取りまとめ、引き続きβ-カロテンの摂取上限量の設定について検討することとしている。(参照35、47)

1998年3月、SCFは、最新の高用量β-カロテン、レチノール、α-トコフェロール及びアスコルビン酸塩の介入研究結果についての検討結果を取りまとめている。その中で、栄養状態に問題のない者を対象としたβ-カロテン単独摂取又はそれとトコフェロール、レチノール若しくはアスコルビン酸塩との複合摂取による介入研究結果のほとんどにおいて悪性腫瘍、心血管疾患等の予防効果が認められなかったほか、β-カロテン20 mg/人/日を長期間(4~8年間)摂取した喫煙者で肺癌発生率の増加(18~28%)及び死亡率の増加(8~17%)が認められていることを指摘している。SCFは、これらの予想されなかった知見について特段の説明を見いだすことは困難であるとして、1997年の第107回会合において表明したβ-カロテンのサプリメントとしての使用についての懸念を再確認するとしている。SCFは、本懸案事項を解決してβ-カロテン単独摂取

¹² SCF2000aでは、ラットを用いた四世代にわたる試験で1,000 ppm 混餌投与(50 mg/kg 体重/日相当)群に有害影響が認められなかったことから、カロテノイド類については、天然の食品中に存在すること及び実験動物に対する毒性がきわめて低いことから安全係数10が用いられたものであると説明されている。

¹³ 食品に天然に含まれるβ-カロテン摂取量は約2~5 mg/人/日、添加物としてのβ-カロテンの摂取量は1~2 mg/人/日と推定されている。

量及びその他の抗酸化物質との複合摂取量の安全な上限値を設定できるようにするため、調査研究を早急に開始するよう勧告している。(参照48)

2000年9月及び10月、SCFは、全食品からのβ-カロテン摂取の安全性及びβ-カロテンの耐容上限量(Tolerable Upper Intake Level)について意見を取りまとめている。ヒトにおける介入研究が実施されているが、いずれも一用量のみの設定であり、それぞれ研究条件が異なることから、それらから用量反応関係を導き出すことはできないとしている。また、β-カロテンの作用は摂取源、食品マトリックス、抗酸化物質及びその他の成分の存在、異性体構成比等によって異なると考えられ、これらの要因全ての役割についての情報が未だ不足していることを指摘している。また、欧州におけるβ-カロテン摂取量は、(i)食品に天然に含まれているものから、平均的な者で約2 mg/人/日、カロテノイドが豊富な食品を多く摂取する者で最大5 mg/人/日、(ii)添加物から1~2 mg/人/日であり、両者で3~7 mg/人/日、季節や地域によっては最大10 mg/人/日と推定され、これまでの研究において喫煙者に有害影響が認められた用量20 mg/人/日とあまり差がなく、こうした状況下ではβ-カロテンの合成品をサプリメントとして摂取することについては慎重であるべきとしている。その上で、以下のような結論を取りまとめている。

- (i) カロテノイド類の豊富な野菜・果実類の摂取又は血中β-カロテン濃度の高値と肺癌発生率低下との関連性について、前向き・後向きのデザインにかかわらず多くの観察研究ではほぼ一貫して指摘されているが、これらの研究においては、その他のカロテノイド類や野菜・果実類に含まれるその他の成分、関連する食事習慣やライフスタイルの役割について十分に明らかにされてはおらず、当該知見をβ-カロテンのサプリメント摂取にそのまま適用することはできない。
- (ii) 臨床試験において得られた知見から、ヘビースモーカーにはβ-カロテン(20 mg/人/日以上)のサプリメント摂取は禁忌であることが示唆されている。
- (iii) 臨床試験において認められたβ-カロテンのサプリメント摂取による肺癌発生率増加について、レチノイン酸シグナルの変化、特定のCYPの誘導による喫煙由来発がん物質の代謝活性化及びβ-カロテンの酸化促進作用といった仮説の検証のため、いくつかの動物実験が実施されている。
- (iv) 添加物「β-カロテン」、添加物「混合カロテン類」並びに添加物「β-アポ-8'-カロテナル」及びそのエチルエステルのグループADI 0~5 mg/kg 体重/日を撤回する。ヒト臨床試験において喫煙者に有害影響が認められた20 mg/人/日は当該ADIをはるかに下回っており、当該ADI 特定の根拠とされたげっ歯類を用いた試験成績とヒトにおけるリスク評価における関連性が十分でないことがその理由である。しかしながら、β-カロテンを食品

から摂取している中で、添加物としてβ-カロテンを1~2 mg/人/日摂取することが有害であるとの指摘は認められない。したがって、SCFとしては、健康保護の観点から、β-カロテン及び関連カロテノイド類の現在認められている添加物としての使用について、暫定的に受容可能であると考え。現時点においては、β-カロテン及び関連カロテノイド類について新たなADIを特定するための科学的根拠はヒトにおける知見及び動物試験成績のいずれにおいても十分ではない。

(v) SCFは、以上の意見について今後3年以内に見直すことを希望する。

(参照35)

2012年、EFSAは、欧州委員会からの依頼に基づき、2000年にβ-カロテン等とのグループADIが撤回されたことを踏まえ、添加物「β-apo-8'-カロテナール」(E160e)について再評価を行っている。EFSAは、げっ歯類におけるβ-アポ-8'-カロテナールの生体内取込及び血中動態並びに血中代謝物パターンはヒトにおけるそれらと定性的・定量的に類似していることから、β-カロテンの場合とは異なり、β-アポ-8'-カロテナールの安全性評価においてラットは適切な実験モデル動物であると結論している。EFSAは、同時に実施した添加物「混合カロテン類」(E160a(i))及び「β-カロテン」(E160a(ii))の安全性評価においてβ-カロテンのADI設定は不可能と判断したことから、β-アポ-8'-カロテナールとβ-カロテンとのグループADIの設定も不可能であると結論している。EFSAは、β-アポ-8'-カロテナール及びβ-カロテン開裂産物についての肝初代培養細胞を用いた試験で小核及び染色体異常の誘発が有意に増加したとする新たなデータも含め、得られた遺伝毒性試験成績の中にβ-アポ-8'-カロテナールの遺伝毒性の懸念の根拠となるようなものは認められなかったとしている。EFSAは、新たに入手した13週間反復投与毒性試験成績において両性に見られた腎臓における好酸性顆粒出現に係るLOAEL 10 mg/kg 体重/日を根拠に、好酸性顆粒の当該用量における程度が軽微であったことから安全係数200を適用し、添加物「β-apo-8'-カロテナール」についてのADIを0.05 mg/kg 体重/日と特定している。(参照8)

4. 我が国における評価

我が国では、添加物「β-apo-8'-カロテナール」は未指定である。類似の添加物としては、1960年に添加物(着色料及び強化剤)「β-カロテン」が指定されている。また、既存添加物名簿に名称が記載されている添加物のうち、「デュナリエラカロテン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」がβ-カロテンを成分として含有するものであるとされている。(参照2)

日本人の食事摂取基準(2010年版)においては、β-カロテン等のプロビタミン

ンAカロテノイドからのビタミンAへの変換は厳密に調節されており、β-カロテンの過剰摂取によるプロビタミンAとしての過剰障害は胎児奇形や骨折も含めて知られていないとして、耐容上限量を考慮したビタミンA摂取量の算出にカロテノイドは含まれていない。また、カロテノイドの欠乏症は確認されていないことから、現時点ではカロテノイドについて食事摂取基準を定めることは適当とは考えられないとしている。(参照49)

V. 食品健康影響評価

β-アポ-8'-カロテナールの体内動態及び一般薬理に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本委員会としては、β-アポ-8'-カロテナールについて生体にとって特段の問題となる遺伝毒性の懸念はないと判断した。

本委員会としては、β-アポ-8'-カロテナールについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、ラットを用いた90日間反復投与毒性試験において10 mg/kg 体重/日投与群で認められた腎臓における好酸性顆粒の出現を投与に起因する変化と考え、10 mg/kg 体重/日をβ-アポ-8'-カロテナールの毒性に係るLOAELと考えた。また、発がん性は認められないと判断した。

本委員会としては、入手したヒトに係る知見から、β-アポ-8'-カロテナールについて、安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

本委員会としては、認められた毒性所見及び我が国において使用が認められた場合の添加物「β-apo-8'-カロテナール」の推定一日摂取量(0.36 mg/人/日(0.0072 mg/kg 体重/日))を勘案すると、添加物「β-apo-8'-カロテナール」のADIを特定することが必要と判断した。本委員会としては、ラットを用いた90日間反復投与毒性試験のLOAEL 10 mg/kg 体重/日をADIの根拠とし、安全係数については、種差に基づく係数10及び個体差に基づく係数10を考慮した100に、さらにLOAELを根拠にしたものであること及び認められた毒性所見(雌の腎臓の尿細管上皮細胞における好酸性顆粒の出現)が軽微なものであったことを考慮した係数2を追加した200とすることが適当と判断した。以上より、本委員会は、10 mg/kg 体重/日を安全係数200で除した0.05 mg/kg 体重/日を添加物「β-apo-8'-カロテナール」のADIとした。

ADI

0.05 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料)	90 日間反復投与毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	混餌
(最小毒性量設定根拠所見)	雌の腎臓の尿細管上皮細胞における好酸性顆粒出現
(最小毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200

<別紙 1 : 略称>

略称	名称等
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
CP	β -アポ-8'-カロテナル、 β -カロテン、 β -カロテン開裂混合物
CYP	シトクロム P450
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EU	European Union : 欧州連合
GMP	Good Manufacturing Practice : 適正使用規範
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
SCE	姉妹染色分体交換
SCF	Scientific Committee on Food : 欧州食品科学委員会

＜別紙2：各種毒性試験成績＞

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	コメット試験	A649		<i>in vitro</i>		β-アポ-8'-カロテナール	最高濃度 20 μM	2 μM以上の濃度で、tail DNA (%)の用量依存的な増加 EFSAは、DNA障害はCYPの発現に関連したものであるとしている。	EFSA (2009, 2012)の報告においても引用 参照4、8 Yeh & Wu (2006) 参照15
遺伝毒性	コメット試験	APRE-19		<i>in vitro</i>		β-アポ-8'-カロテナール	最高濃度 40 μM	一定の毒性を示す用量のβ-アポ-8'-カロテナールで、DNA鎖切断の遺伝毒性 EFSAは、本成績について、細胞毒性又はアポトーシスの影響の結果である可能性があるとしている。	EFSA (2012)の報告においても引用 参照8 Kalariyaら (2009) 参照16
遺伝毒性	DNA損傷を指標とする試験	子牛胸腺由来DNA		<i>in vitro</i>		β-アポ-8'-カロテナール		復帰突然変異試験で陽性を示す1, N-エチノ-2'-デオキシグアノシンや、8-オキソノ-7,8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシンの生成の増加	EFSA (2012)の報告においても引用 参照8 Marquesら (2004) 参照17
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100		<i>in vitro</i>		β-アポ-8'-カロテナール	最高用量 0.8 μmol/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	EFSA (2012)の報告においても引用 参照8 Azaineら (1992) 参照18
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100		<i>in vitro</i>		β-アポ-8'-カロテナール	用量不明	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	EFSA (2012)の報告においても引用 参照8 Rauscherら (1998) 参照19
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1537、 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>		β-アポ-8'-カロテナール	最高用量 5,000 μg/plate、TA100のみ 6,000 μg/plate	100 μg/plate以上投与群で試験物質の沈殿 2,500 μg/plate以上投与群で細菌毒性。TA100において、代謝活性化非存在下の500 μg/plate以上投与群で陽性	EFSA (2012)の報告における引用 (BASF (1998)) 参照8

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA102、 TA1535、 TA1537	-	<i>in vitro</i>	-	β-アポ-8'-カロテンール	最高用量 277.9 µg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	EFSA (2012) の報告における引用 (Lodget & Johnson (2006)) 参照 8
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/TU	-	<i>in vitro</i>	-	β-アポ-8'-カロテンール 10%水溶液 β-アポ-8'-カロテンール 20%DMSO懸濁液	最高濃度 1.0 mg/mL、 最高濃度 0.25 mg/mL	共に陰性	EFSA (2012) の報告においても引用 参照 8 林及び松岡 (1998) 参照 2 0
遺伝毒性	染色体異常試験	ラットの初代肝細胞	-	<i>in vitro</i>	-	β-アポ-8'-カロテンール、β-カロテン、β-カロテン開裂混合物 (CP)	最高用量 10 µM	CP及びβ-アポ-8'-カロテンールの0.1 µM以上投与群で、小核細胞や染色体異常の増加 10 µM投与群で姉妹染色分体の増加、用量相関性あり	EFSA (2012) の報告においても引用 参照 8 Alijaら (2004, 2005) 参照 2 1、2 2
遺伝毒性	染色体異常試験	ラットの初代肝細胞	-	<i>in vitro</i>	-	CP (DMNQ、Hy/teの存在/非存在下)	0.01~10 µM	DMNQ存在下の0.01及び1 µM投与群で小核、1 µM投与群で染色体異常の増加、SCEの誘発 DMNQ存在下の10 µM投与群で、細胞毒性 Hy/te存在下の0.01 µM以上投与群で小核、染色体異常の増加、1 µM以上投与群でSCEの誘発	EFSA (2012) の報告においても引用 参照 8 Alijaら (2006) 参照 2 3
遺伝毒性	染色体異常試験	CHO	-	<i>in vitro</i>	-	β-アポ-8'-カロテンール (95.5%) + クロセチンジール (0.47%) 混合物	最高用量 5,000 µg/mL	細胞毒性が認められる用量で染色体体の構造異常	EFSA (2012) の報告における引用 (Loget & Whitwell (2006)) 参照 8

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	げっ歯類を用いる小核試験	ラット	2日間	<i>in vivo</i>		β -アポ8'-カロテナール	200、400、800 mg/kg 体重/日	小核誘発性は認められなかった	EFSA (2012) の報告における引用 (Lodget & Beevers (2006)) 参照 8
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回			β -アポ8'-カロテナール	-	LD ₅₀ => 10,000 mg/kg 体重	JECFA (1976)、EFSA (2012) の報告における引用 参照 8、10
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回			β -アポ8'-カロテナール	-	LD ₅₀ => 20,000 mg/kg 体重	EFSA (2012) の報告における引用 参照 8
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回			β -アポ8'-カロテナール	-	LD ₅₀ => 10,000 mg/kg 体重	EFSA (2012) の報告における引用 参照 8
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回			β -アポ8'-カロテナール	-	LD ₅₀ = 232 mg/kg 体重	EFSA (2012) の報告における引用 参照 8
急性毒性	急性毒性試験	不明	単回			結晶性 β -アポ8'-カロテナール	-	LD ₅₀ = 2,000 mg/kg 体重	EFSA (2012) の報告における引用 参照 8
反復投与毒性	34週間試験	ラット	34週間	強制経口投与	各群雄16匹	β -アポ8'-カロテナール	0、100、500 mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日投与群で精巣重量の低値 100 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓及び腎臓に顆粒状色素沈着	JECFA (1976)、BIBRA (1994) の報告における引用 (Hoffmann-La Roche (1962, 1966) (未公表)) 参照 10、24
反復投与毒性	12週間試験	肝障害誘発ラット	12週間	混餌投与		β -アポ8'-カロテナール	0、0.1、0.2% ; 0、50、100 mg/kg 体重/日相当	肝障害の悪化	BIBRA (1994) の報告における引用 (Jenkins & (1993)) 参照 24

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	13週間試験	ラット	13週間	経口投与	各群雌雄 各10匹	β -アポ8-カロテ ナール	0、0.5、1% (分解 物)、1% (純物質)	被験物質投与に関連した影響は認め られなかった EFSAは、本試験におけるNOAEL を1% (500 mg/kg体重/日) として いる。	EFSA (2012) の報 告における引用 (Bagdon (1964)) 参照8
反復投与 毒性	4週間試験	ラット	4週間	強制経口 投与	対照群雌 12匹、投 与群雌24 匹	β -アポ8-カロテ ナール+ β -アポ8- カロテン酸メチ ルエステル	1 g/kg	被験物質投与に関連した影響は認め られなかった	EFSA (2012) の報 告における引用 (Schärerら (1961)) 参照8
反復投与 毒性	4週間試験	ラット	4週間	経口投与	各群雌雄 各5匹	β -アポ8-カロテ ナール	0、20、100、500 mg/kg体重/日	500 mg/kg体重/日投与群の雌で、わ ずかな体重増加抑制と投与量減少 100 mg/kg体重/日以上投与群で糞と 皮膚の色素沈着 全投与群でクレアチニン上昇 雄の20、500mg/kg体重/日以上投与 群及び雌の100 mg/kg体重/日以上投 与群でASTの増加 雄の全投与群及び雌の100 mg/kg体 重/日以上投与群でALTの増加 全投与群の雌で総ビリルビン量の増 加、肝重量の増加 投与群の多くで皮膚や器官に色素沈 着 500 mg/kg体重/日投与群の雄一匹と 雌全てで、クレアチニン上昇に相関 して腎皮質の尿細管上皮細胞におけ る好酸性顆粒の出現 本委員会としては、本試験における 雄のNOAELを本試験の最高用量で ある500 mg/kg体重/日、雌の尿細管 上皮細胞における好酸性顆粒の出現 に係るNOAELを100 mg/kg体重/ 日と判断した。	EFSA (2012) の報 告においても引用 参照8 Loget & Morgan (2006) 参照25

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	13 週間試験	ラット	13 週間	経口投与	各群雌雄 各 10 匹	β-アポ8-カロテ ナール	0、0 (プラセボ)、 10、30、100 mg/kg 体重/日	全投与群の糞に色素沈着 30 mg/kg 体重/日以上投与群で、皮膚 の色素沈着 30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で 白血球数等の増加 100 mg/kg 体重/日投与群の雌で、 AST と ALT の増加傾向 100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で器 官の色素沈着 100 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝重 量の増加 10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄 で腎臓において好酸性顆粒の出現 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で 肝臓の炎症細胞集積量の増加 本委員会としては、本試験における 雄の NOAEL を本試験の最高用量で ある 100 mg/kg 体重/日、雌の腎臓の 好酸性顆粒出現に係る LOAEL を 10 mg/kg 体重/日と判断した。	EFSA (2012) の報 告においても引用 参照 8 Edwards ら (2007) 及び Perry (2008) 参照 2、6、27
反復投与 毒性	三世代にわた る試験	ラット	1 世代、二 世代 104 週間 三世代 52 週間	混餌投与	一世代 目：雌雄各 20 匹 二世代 目：雌雄各 15 匹 三世代 目：雌 11 匹 雄 12 匹	β-アポ8-カロテ ナール	0.1%：平均 40 mg/kg 体重/日	体重の軽度な減少傾向 体脂肪、肝臓、腎臓に色素沈着 EFSA は、本試験における NOAEL を 40 mg/kg 体重/日としている。	EFSA (2012) の報 告における引用 (Scharer & Stauder (1961)) 参照 8
反復投与 毒性	16 日間試験	マウス	16 日間	経口投与		β-アポ8-カロテ ナール	37.5 mg/kg 体重/ 日相当	肝臓においてフェーズ I、フェーズ II 異物代謝酵素にいかかなる影響も認 められなかった	EFSA (2012) の報 告における引用 (Astorg ら (1994、 1997)) 参照 8

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	14週間試験	イス	14週間	強制経口 投与	各群雄3 ~4匹、雌 2~3匹	β-アポ-8'-カロテ ナール	0、100、1,000 mg/ イス/日；0、10、 100 mg/kg体重/ 日相当	対照群の1匹が呼吸器疾患により、 1,000 mg/イス/日投与群の1匹がカ プセルの詰まりにより死亡 1,000 mg/イス/日投与群の投与2週 から2匹に尿の橙黄色への着色 100 mg/イス/日以上投与群の腸胃 膜及び腎臓周囲の脂肪組織並びに腎 臓及び副腎の皮質 1,000 mg/イス/日投与群の1匹の肝 臓に色素(黄色)沈着	JECFA (1975)、 EFSA (2012) の報 告においても引用 参照8、10 Bagdonら (1962) 参照11
発がん性	2年間試験	ラット	2年間	経口投与	各群雄雌 各15~50 匹	β-アポ-8'-カロテ ナール	0、約250 mg/kg 体重/日	腫瘍発生は認められなかった	BIBRA (1994) の報 告における引用 (Hoffmann-La Roche (1966) (未公 表)) 参照24
生殖発生 毒性	34週間試験	ラット	34週間	強制経口 投与	各群雄16 匹	カロテナール	0、100、500 mg/kg体重/日	500 mg/kg体重/日投与群で精巣重量 の低下	JECFA (1975) の報 告における引用 参照10
生殖発生 毒性	三世代にわた る試験	ラット	三世代 2年間	経口投与		β-アポ-8'-カロテ ナール	0、0.1、0.2、0.5%	いずれの世代においても有害影響は 認められなかった	JECFA (1975) の報 告における引用 参照10
生殖発生 毒性	三世代にわた る試験	ラット	三世代 2年間	経口投与		β-アポ-8'-カロテ ナール	0、50、100、250 mg/kg体重/日	いずれの世代においても被験物質投 与による影響は認められなかった	EFSA (2012) の報 告における引用(著 者不明 (1966)) 参照8
生殖発生 毒性	出生前発生毒 性試験	ラット	妊娠6~ 20日	経口投与	各群雌6 匹	β-アポ-8'-カロテ ナール	0、0 (プラセボ)、 20、100、500 mg/kg体重/日	皮膚、器官、糞に色素沈着 Loget & Marsden は、本試験におけ る母動物と胎児の NOAEL を 500 mg/kg体重/日としている	EFSA (2012) の報 告における引用 (Loget & Marsden (2006)) 参照8

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
生殖発生毒性	出生前発生毒性試験	ラット	妊娠6～20日	経口投与	各群交配した雌25匹	β-アポ-8'-カロテナル	0, 0 (プラセボ)、20, 100, 500 mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日投与群で2匹の死亡 全投与群で、毛皮や糞、外皮の変色 100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、採餌量の減少 全投与群で器官の色素沈着 プラセボ、20, 100 mg/kg 体重/日投与群で、胎児平均体重及び妊娠子宮重量の減少 500 mg/kg 体重/日投与群で妊娠子宮重量のわずかな増加 各投与群で1～2匹の奇形胎児 本委員会としては、母動物及び胎動物に対するNOAELを最高用量の500 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性は認められないと判断した。	EFSA (2012) の報告においても引用 参照8 Logetら (2006) 参照28
一般薬理	15日間試験	ラット	15日間	経口投与	各群5匹	β-アポ-8'-カロテナル	300 mg/kg 相当	肝臓でCYPを含む各種酵素の増加	EFSA (2012) の報告においても引用 参照8 Gradeletら (19996) 参照29
一般薬理	投3～4日間試験	ラット	3～4日間	経口投与	各群8匹	β-アポ-8'-カロテナル	投与量全体で4.2, 8.4, 16.8 μmol/動物	小腸でβ-カロテン-モノオキシシダーゼ (β-カロテンの代謝酵素) 活性の減少 Bachmannらは、レチノイドやカロテノイド類がβ-カロテン-モノオキシシダーゼの発現に対しての負のフィードバック機構を有するとしている。	Bachmannら (2002) 参照30

<参照>

- 1 厚生労働省, 「 β -apo-8'-カロテナール」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 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課, β -apo-8'-カロテナール 指定のための検討報告書, 2012年2月
- 3 β -apo-8'-carotenal, prepared at the 28th JECFA (1984). In FAO (ed.), Combined compendium of food additive specifications, FAO JECFA Monographs 1 (2006) and 11 (2011).
- 4 European Food Safety Authority (EFSA): Scientific opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on a request from the European Commission on the safety of use of colouring agents in animal nutrition (question No EFSA-Q-2003-060), Part III: β -apo-8'-carotenal, ethyl ester of β -apo-8'-carotenoic acid, lutein, zeaxanthin and concluding remarks, adopted on 12 May 2009. The EFSA Journal 2009; 1098: 1-48
- 5 The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs) (4-1-04 edition), Chapter 1, Part 73, Subpart A, §73.90 β -apo-8'-carotenal; p.372.
- 6 European Parliament and the Council of the European Union: European Parliament and Council Directive 94/36/EC of 30 June 1994 on colours for use in foodstuffs. Official Journal of the European Communities, 10.9.94; L237: 13-29
- 7 Zeng,S., Furr,H.C., Oison,J.A.: Metabolism of Carotenoid Analogs in Humans. The American Journal of Clinical Nutrition 1992; 56: 433-9
- 8 EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS): Scientific Opinion on the re-evaluation of β -apo-8'-carotenal (E 160e) as a food additive. EFSA Journal 2012; 10(3): 2499
- 9 Sharma RV, Mathur SN and Ganguly J: Studies on the relative biopotencies and intestinal absorption of different apo- β -carotenoids in rats and chickens. Biochem J 1976; 158: 377-83
- 10 Beta-apo-8'-carotenal. 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 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 4-13 4 June 1974, WHO, Geneva, 1975.

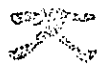
-
- 11 Bagdon RE, Impellizzeri C and Osadca M: Studies on the toxicity and metabolism of β -apo-8'-carotenal in dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1962; 4: 444-56
- 12 Glover J and Redfearn ER: The mechanism of the transformation of β -carotene into vitamin A *in vivo*. *Biochem J* 1954; 58: XV-XVI
- 13 Lakshmanan MR, Pope JL and Olson JA: The specificity of a partially purified carotenoid cleavage enzyme of rabbit intestine. *Biochem Biophys Res Commun* 1968; 33(2): 347-52
- 14 Beta-apo-8'-carotenal. 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 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 4-13 4 June 1974, WHO, Geneva, 1975.
- 15 Yeh S and Wu S: Effects on quercetin on β -apo-8'-carotenal-induced DNA damage and cytochrome P1A2 expression in A549 cells. *Chem Biol Interact* 2006; 163: 199-206
- 16 Kalariya NM, Ramana KV, Srivastava SK, van Kuijk FJ: Genotoxic effects of carotenoid breakdown products in human retinal pigment epithelial cells. *Experimental Eye Research. CurrEye Res.* 2009; 34(9): 737-747
- 17 Marques SA, Paula A, Loureiro M, Gomes OF, Garcia CCM, di Mascio et al.: Induction of 1, *N*²-etheno-2'-deoxyguanosine in DNA exposed to β -carotene oxidation products. *FEBS Lett* 2004; 560: 125-30
- 18 Azuine MA, Goswami UC, Kayal JJ and Bhide SV: Antimutagenic and anticarcinogenic effects of carotenoids and dietary palm oil. *Nutr Cancer* 1992; 17: 287-95
- 19 Rauscher R, Edenharder R and Platt KL: In vitro antimutagenic and in vivo anticlastogenic effects of carotenoids and solvent extracts from fruits and vegetables rich in carotenoids. *Mutat Res* 1998; 413: 129-42
- 20 Apocarotenal (10% aqueous solution), apocarotenal (20% suspension in DMSO), β -carotene. 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 ; 61, 117
- 21 Alija AJ, Bresgen N, Sommerburg O, Siems W and Eckl PM: Cytotoxic and genotoxic effects of β -carotene breakdown products on primary rat hepatocytes. *Carcinogenesis*, 2004; 25(5): 827- 831

-
- 22 Alija AJ, Bresgen N, Sommerburg O, Langhans CD, Siems W and Eckl PM: Cyto- and genotoxic potential of β -carotene and cleavage products under oxidative stress. *Biofactors*, 2005; 24(1-4): 159-163
- 23 Alija AJ, Bresgen N, Sommerburg O, Langhans CD, Siems W and Eckl PM: β -Carotene breakdown products enhance genotoxic effects of oxidative stress in primary rat hepatocytes. *Carcinogenesis*, 2006; 27: 1128-1133
- 24 BIBRA Information Services Ltd (ed.), Toxicity profile, β -apo-8'-carotenal, ethyl β -apo-8'-carotenoate and methyl β -apo-8'-carotenoate, BIBRA Information Services Ltd, Surrey, 1994; pp.1-4.
- 25 Loget O, Morgan G: Apocarotenal 10% WS/N 4 week toxicity study in rats administration by diet. Charles River Laboratories Study No: 457693, DSM Nutritional Products, 05-April-2006. (未公表)
- 26 Edwards J, Evers R, Perry C, Shearer J, Schierle J and Decker-Ramanzina N: Apocarotenal 10% WS/N 13 week toxicity study incorporating neurotoxicity screen in rats with administration by the diet with a 4 week recovery period. Charles River Laboratories Study No: 457761, DSM Nutritional Products, 09-May-2007. (未公表)
- 27 Perry C, Shearer J: Apocarotenal 10% WS/N 13 week toxicity study incorporating neurotoxicity screen in rats with administration by the diet with a 4 week recovery period report amendment 1, Charles River Laboratories Study No:457761, Report Number 26909 DSM Report Number 2500412, DSN Nutritional Products, 2008 (未公表)
- 28 Loget O, Schierle J, Goessl R, Marsden E: Apocarotenal 10% WS/N Developmental toxicity study by the oral route (dietary admixture) in the rat (Segment II). MDS Pharma Service Study Number AA31429, DSM Nutritional Products, 23-Aug-2007. (未公表)
- 29 Gradelet S, Leclerc J, Siess M-H and Astorg PO: β -apo-8'-carotenal, but not β -carotene, is a strong inducer of liver cytochromes P4501A1 and 1A2 in rat. *Xenobiotica*, 1996; 26(9): 909-19.
- 30 Bachmann H, Desbarats A, Pattison P, Sedgewick M, Riss G, Wyss A et al.: Feedback regulation of β , β -carotene 15,15'-monooxygenase by retinoic acid in rats and chickens. *J Nutr* 2002; 132: 1616-22.
- 31 Hannuksela M and Lahti A: Peroral challenge tests with food additives in urticaria and atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1986; 25(3): 178-80

-
- 3² National Research Council (ed.), 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, prepared for Food and Drug Administration, 1989; p.104.
- 3³ Population profile of the United States: 1995. In U.S. Bureau of the Census (ed.), Current Population Reports, Special Studies Series P23-189, U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1995; pp.A-56-7.
参考 : <http://www.census.gov/population/www/pop-profile/files/p23-189.pdf>
- 3⁴ 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.
- 3⁵ The Scientific Committee on Food (ed.), Opinion of the Scientific Committee on Food on the safety of use of beta carotene from all dietary sources (opinion adopted by the SCF on 7 September 2000), SCF/CS/ADD/COL/159 Final, European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Directorate C – Scientific Opinions, C3 – Management of scientific committees II; scientific cooperation and networks, Brussels, 14 September 2000; pp.2-28.
- 3⁶ 食品添加物研究会編, あなたが食べている食品添加物—食品添加物一日摂取量の実態と傾向— (本編版), 日本食品添加物協会, 東京, 2001; 16-20
- 3⁷ 厚生労働省, 平成 17 年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳化剤の摂取量調査の結果について, 2007 年 3 月 20 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会資料.
- 3⁸ 日本食品添加物協会「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」グループ (グループリーダー 西島基弘 (実践女子大学生生活科学部)): 食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究, その 1 指定添加物品目 (第 9 回最終報告), 平成 22 年度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「食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する調査研究」)
- 3⁹ 日本食品添加物協会「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」グループ (グループリーダー 西島基弘 (実践女子大学生生活科学部)): 食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究, その 2 既存添加物品目 (最終報告), 平成 22 年度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「食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する調査研究」)
- 4⁰ 厚生労働省, β -apo-8'-カロテナールの食品健康影響評価に必要な補足資料 (案)

-
- 4 1 General considerations on food colours. In WHO (ed.), Technical Report Series No.309, Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: Food colours and some antimicrobials and antioxidants, Eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 8-17 December 1964, WHO, Geneva, 1965; pp.9-15 and 21-4.
- 4 2 Re-evaluation. In WHO (ed.), Technical Report Series No.373 and in FAO (ed.), FAO Nutrition Meetings Report Series No.43, Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: Some emulsifiers and stabilizers and certain other substances, Tenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 11-18 October 1966, WHO, Geneva, 1967; pp.22 and 27.
- 4 3 β -apo-8'-carotenal, β -carotene and β -apo-8'-carotenoic acid, methyl and ethyl esters. In WHO (ed.), Technical Report Series No.557 and in FAO (ed.), 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.16 and 33-4.
- 4 4 The Scientific Committee for Food: Report of the Scientific Committee for Food on the revision of the Directive on colouring matters authorized for use in foodstuffs intended for human consumption, Opinion expressed 27 June 1975. In Commission of the European Communities (ed.), Reports of the Scientific Committee for Food (first series), 31 December 1975; pp.17-29.
- 4 5 The Scientific Committee for Food: Report of the Scientific Committee for Food on colouring matters authorized for use in foodstuffs intended for human consumption. In Commission of the European Communities (ed.), Food Science and Techniques, Reports of the Scientific Committee for Food (fourteenth series), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1983; pp.47-50.
- 4 6 The Scientific Committee for Food: Reports of the Scientific Committee for Food, Nutrient and energy intakes for the European Community (opinion expressed on 11 December 1992). In Commission of the European Communities (ed.), Food Science and Techniques, Reports of the Scientific Committee for Food (thirty-first series), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1993; pp.71-3.
- 4 7 The Scientific Committee for Food, Minutes of the 107th meeting of the Scientific Committee for Food held on 12-13 June 1997 in Brussels.

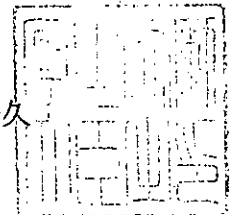
-
48. The Scientific Committee for Food: Report on effects of β -carotene supplementation in combination with tocopherol and ascorbate in clinical and chemopreventive trials, adopted on 19 March 1998.
- 49 厚生労働省, ビタミン A: 日本人の食事摂取基準 (2010 年版), 平成 21 年 5 月 ; 118-23



厚生労働省発食安1018第2号
平成25年10月18日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. ヒマワリレシチンの添加物としての指定の可否について
2. ヒマワリレシチンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成25年12月25日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成25年10月18日付け厚生労働省発食安1018第2号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. ヒマワリレシチンの添加物としての指定の可否について
2. ヒマワリレシチンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

ヒマワリレシチンの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、事業者より指定等の要請がなされた当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 品目名

和名：ヒマワリレシチン

英名：Sunflower lecithin

CAS 番号：8002-43-5

INS 番号：322

2. 用途

乳化剤

3. 概要及び諸外国での使用状況

(1) 概要

レシチンは、グリセロリン脂質の一つで、動植物界に広く分布し、生体膜の構成に参与している。食品添加物としてのレシチンは、リン脂質を主成分としてその他に脂肪酸等を含む混合物の総称であり、市販品の多くはホスファチジルコリン (PC)、ホスファチジルエタノールアミン (PE)、ホスファチジルイノシトール (PI) などから構成されるものである。

日本では、その基原の違いにより、「植物レシチン（アブラナ又はダイズの種子由来に限る。）」及び「卵黄レシチン」が既存添加物名簿に掲載されている。ヒマワリの種子から抽出されたレシチンについては、既存添加物「植物レシチン」及び「卵黄レシチン」と主成分が同じであるものの、「植物レシチン」には該当しないため、現在、日本国内での使用は認められていない。

JECFAでは、基原動植物を限定せずにレシチンとして1973年に評価を行っており、「ADI（一日摂取許容量）を特定しない」と評価された。

(2) 諸外国での使用状況等

コーデックス基準では、基原動植物を限定せずにレシチンとして規格を設定してお

り、乳化剤又は抗酸化剤として、一部の例外¹を除き食品全般に対してGMP（適正製造規範）の下で必要量を使用することが認められている。

米国では、ヒマワリレシチンをGRAS（Generally Recognized as Safe Substances：一般に安全と認められる物質）として自己認証の下、使用されている。また、大豆、アブラナ又はコーン油由来のレシチンについては、FDA（米国医薬食品局）によりGRAS物質として使用が認められている。

欧州連合（EU）では、基原動植物を限定せずにレシチンとして規格を設定している。レシチンは様々な食品に対して使用されており、一例として、チョコレート製品等に対してはGMPの下で必要量を、一方、油脂に対しては30g/kg、乳児用調製粉乳及びフォローアップミルクに対しては1g/kg、乳幼児用食品に対しては10g/kgまで使用が認められている。

我が国では、レシチンなどのリン脂質を主成分とする添加物として「植物レシチン」、「卵黄レシチン」、「分別レシチン」、「酵素処理レシチン」、「酵素分解レシチン」が既存添加物名簿に記載されており、使用制限は特段設けていない。これらの添加物は、チョコレート製品などの乳化剤として広く使用されている。

4. 食品添加物としての有効性

我が国ではレシチンを主成分とする添加物として「植物レシチン」等が既存添加物名簿に記載されているが、レシチンは、乳化、分散、湿潤などの界面活性を有し、乳化剤としてマーガリン、チョコレート、アイスクリーム類、パン・ビスケットなど多くの食品に対して使用されている。

ヒマワリ由来のレシチンについては、既に使用されている大豆由来及びアブラナ由来のレシチンとリン脂質の構成に大きな差が無いことから、ヒマワリレシチンについては、既に乳化剤として使用されている大豆レシチンと同様の効果を発揮すると考えられる。

表 1. 基原植物の違いによるレシチン中のリン脂質含有量

基原	既存添加物（「植物レシチン」）		今回指定要請のあったもの
	大豆	アブラナ	ヒマワリ
リン脂質含量	47%	46%	47%
その他の成分 （脂肪酸等）	53%	54%	53%

¹ JECFA における評価の結果、「ADI を特定しない」と評価された食品添加物が GSFA（食品添加物に関する一般規格）の表 3 にリスト化されている。これらの添加物については、GMP の原則に従って使用する場合には、食品全般での使用が許容されており、具体的な規格（対象食品分類及び食品中の最大濃度）を設定する必要はない。ただし、表 3 の付表に掲載された特定の食品分類に、表 3 にある食品添加物を使用する場合は、表 1 及び表 2 に個別に食品中の最大濃度を規定する必要がある。

5. 食品安全委員会における評価結果

食品添加物としての指定及び規格基準設定並びに食品中の残留基準設定のため、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 24 年 3 月 30 日付け厚生労働省発食安 0330 第 3 号により食品安全委員会あて意見を求めたヒマワリレシチンに係る食品健康影響評価については、以下の評価結果が平成 25 年 7 月 30 日付け府食第 629 号で通知されている。

【食品健康影響評価（添加物評価書抜粋）】

本委員会としては、添加物「ひまわりレシチン」が指針における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかな場合」に該当すると判断したことから、添加物「ひまわりレシチン」の安全性について、指針に基づき、試験の一部を省略し、遺伝毒性及び 28 日間反復投与毒性に係る試験成績並びにヒトにおける知見を用いて評価を行うこととした。

本委員会としては、ひまわりレシチンについての毒性に係る知見を検討した結果、添加物「ひまわりレシチン」については、遺伝毒性及び反復投与毒性の懸念はないと判断した。

また、本委員会としては、入手したヒトにおける知見から、添加物「ひまわりレシチン」について、安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

以上のことから、本委員会としては、添加物「ひまわりレシチン」について、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと評価した。

6. 摂取量の推計

食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

【一日摂取量の推計等（添加物評価書一部抜粋）】

添加物「ひまわりレシチン」は我が国で未指定であるため、我が国における摂取量データはない。

「レシチン その基礎と応用」（1991）における引用によれば、Fujita & Suzuki（1989）は、我が国において、成人で 1~4 g/人/日のリン脂質を摂取しているとしている。（参照 5）

指定等要請者による生産量統計を元にした計算結果によれば、添加物「植物レ

シチン」の合計量（製造量+輸入量）は 3,922 トン/年であり、平成 21 年の日本の人口 128 百万人及び 365 日/年で除すると、0.08 g/人/日となるとされている。しかし、添加物「植物レシチン」は輸入される食品にも使用されており、生産量統計を基にした計算値では不十分とされている。（参照 2）

また、Ishinaga ら（2005）の報告によれば、我が国における全食品由来のレシチンの一日摂取量は、 1.6 ± 0.9 g/人/日であったとされている。指定等要請者によれば、添加物「レシチン」の摂取量はこれより低くなると考えられ、また、添加物「ひまわりレシチン」の摂取量は添加物「レシチン」の摂取量と同様となることが推測されることから、添加物「ひまわりレシチン」の一日摂取量は 1.6 ± 0.9 g/人/日より少ない量と推計されている。（参照 2 1）

本委員会としては、添加物「ひまわりレシチン」の摂取量が添加物「レシチン」と同様になるとの推測のもと、推計値が過小にならないよう留意し、添加物「ひまわりレシチン」の一日摂取量は 1.6 ± 0.9 g/人/日と考えた。

7. 新規指定について

要請された使用方法に基づき、添加物として適切に使用する範囲において安全性に懸念がないことを食品安全委員会が確認していることから、ヒマワリレシチンを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは、差し支えない。

8. 規格基準の設定について

同法第 11 条第 1 項の規定に基づく規格基準については、次のとおりとすることが適当である。

（1）使用基準について

ヒマワリレシチンについては、①欧米を中心に広く使用されているが、CODEX 及び欧米において使用基準が設定されていないこと、②我が国で使用が認められている類似の既存添加物「植物レシチン」について使用基準が設定されていないこと、③食品安全委員会の評価結果及び当該使用基準案に基づく摂取量の推計等、を踏まえ、使用基準を設定しないこととするのが適当である。

（2）成分規格について

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である（JECFA 規格等との対比表は別紙 2 のとおり）。

成分規格案

※既存添加物の「植物レシチン」、「卵黄レシチン」、「分別レシチン」について、「レシチン」として成分規格が設定されている。新規指定添加物「ヒマワリレシチン」についても、成分規格を「レシチン」としてひとまとめにする。

レシチン

Lecithin

定 義 本品は、油糧種子又は動物原料から得られたもので、その主成分は、リン脂質である。

性 状 本品は、白～褐色の粉末若しくは粒、淡黄～暗褐色の塊又は淡黄～暗褐色の粘稠な液状の物質で、わずかに特異なおいがある。

確認試験 (1) 「酵素分解レシチン」の確認試験(1)を準用する。

- (2) 本品 0.5g に塩酸 (1→2) 5ml を加え、水浴中で 2 時間加熱した後、ろ過し、検液とする。検液 10 μ l につき、塩化コリン溶液 (1→200) を対照液とし、1-ブタノール/水/酢酸混液 (4:2:1) を展開溶媒としてろ紙クロマトグラフィーを行う。展開溶媒が約 25cm 上昇したとき展開をやめ、風乾した後、ドラージェンドルフ試液を噴霧して呈色させ、自然光下で観察するとき、対照液から得たスポットに対応する赤だいたい色のスポットを認める。ただし、ろ紙は、クロマトグラフィー用 2 号を使用する。

純度試験 (1) 酸価 40 以下

本品約 2g を精密に量り、石油エーテル 50ml を加えて溶かし、次にエタノール 50ml を加えて検液とする。油脂類試験法中の酸価の試験を行う。

(2) トルエン不溶物 0.30% 以下

本品約 10g を精密に量り、トルエン 100ml を加えて溶かす。不溶物をろつぼ型ガラスろ過器 (1G4) でろ過し、トルエン 25ml を用いて数回洗い、ガラスろ過器と共に 105 $^{\circ}$ C で 1 時間乾燥した後、デシケーター中で放冷し、その質量を精密に量る。

(3) アセトン可溶物 40% 以下

本品約 2g を精密に量り、50ml 目盛付共栓遠心管に入れ、石油エーテル 3ml を加えて溶かし、アセトン 15ml を加え、以下「酵素分解レシチン」の純度試験(2)を準用する。

(4) 過酸化物価 10 以下

本品約 5g を精密に量り、250ml 共栓三角フラスコに入れ、クロロホルム/酢酸混液 (2:1) 35ml を加え、静かに振り混ぜて溶かす。以下「酵素分解レシチン」の純度試験(3)を準用する。

(5) 重金属 Pb として 20 μ g/g 以下 (1.0g, 第 2 法, 比較液 鉛標準液 2.0ml)

(6) ヒ素 As₂O₃ として 4.0 μ g/g 以下 (0.50g, 第 3 法, 装置 B)

乾燥減量 2.0% 以下 「酵素分解レシチン」の乾燥減量を準用する。

ひまわりレシチン 他の規格との対比表

	本規格案(案)	第8版公定書 レシチン	JECFA	EU	FCC
品目名	ヒマワリレシチン	植物レシチン, 卵黄レシチン			
成分規格	レシチン	レシチン	Lecithin	Lecithin	Lecithin
定義	本品は、油糧種子又は動物原料から得られたもので、その主成分は、リン脂質である。	本品は、油糧種子又は動物原料から得られたもので、その主成分は、リン脂質である。	油糧種子(主に大豆)及び動物原料から得られるもので、様々な量のトリグリセリド、脂肪酸及び炭水化物のような他の物質と結合した、主にホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン及びホスファチジルイノシトールから成るアセトン不溶性のリン脂質の複雑な混合物である。精製品は、使用した画分のタイプにより、これらの成分を異なる割合、組成で含む。トリグリセリドと脂肪酸の多くが取り除かれた、オイルフリー型及びその製品は、総リン脂質混合物のすべてのあるいはある画分のリン脂質の90%以上を含む。	レシチンは、物理的処置によって動物又は野菜から得られたリン脂質の混合あるいは画分である。それらは、無害で適切な酵素の使用を通じて得られた、加水分解された製品を含む。最終生産物は、残余の酵素活性のサインを示してはならない。レシチンは、過酸化水素により、わずかに漂白されることがあるが、この酸化は化学的にレシチンリン脂質を修飾してはならない。	JECFAと同様の記載がDESCRIPTIONにあり
含量	設定しない	—	アセトン不溶物60%以上 (リン脂質)	アセトン不溶物60.0%以上	アセトン不溶物50.0%以上 (リン脂質) (Specific tests)
性状	白～褐色の粉末若しくは粒、淡黄～暗褐色の塊又は淡黄～暗褐色の粘稠な液状の物質で、わずかに特異なおいがある。	白～褐色の粉末若しくは粒、淡黄～暗褐色の塊又は淡黄～暗褐色の粘稠な液状の物質で、わずかに特異なおいがある。	天然品も、精製品も、遊離酸と油分、他の希釈剤の有無により、可塑性物質から液体までさまざまである。また、起源、農作物の多様性、漂白したか否かにより、淡黄色から茶色、無臭からわずかにナッツ様の特異なおいがある。機能特性や風味特性を改善するために、カカオバターや植物油のような食用の希釈剤が大豆油の代わりに用いられる。	茶色の液体又は粘性のある半流動体又は粉末	JECFAと同様
確認試験					
リンの確認	ケルダール分解後、モリブデン酸アンモニウムによる黄色の沈殿	ケルダール分解後、モリブデン酸アンモニウムによる黄色の沈殿	無水炭酸ナトリウムとの強熱後、モリブデン酸アンモニウムによる黄色の沈殿	陽性	—
コリンの確認	ろ紙クロマトグラフィー	ろ紙クロマトグラフィー	ろ紙クロマトグラフィー	陽性	—
脂肪酸の確認	設定しない	—	水酸化カリウム・エタノール溶液と還流し、カリウム石鹸を生じる。	陽性	—
加水分解レシチンとの区別	設定しない	—	加水分解レシチンはエマルジョンを、非加水分解レシチンは塊を形成する。	加水分解レシチンはエマルジョンを、非加水分解レシチンは塊を形成する。	—
溶解性	設定しない	—	水に部分的に可溶。容易に水和し、エマルジョンを形成する。オイルフリーのリン脂質は、脂肪酸に可溶であるが、実際には揮発性油に溶けない。	—	DESCRIPTIONに記載あり
純度試験					
酸価	40以下	40以下	36以下	35以下	36以下
トルエン不溶物	0.30%以下	0.30%以下	0.3%以下	0.3%以下	0.3%以下
アセトン可溶物	40%以下	40%以下	—	—	—
過酸化物質	10以下	10以下	10以下	10以下	100以下
重金属	Pbとして20µg/g以下	Pbとして20µg/g以下	—	—	—
ヒ素	As ₂ O ₃ として4.0µg/g以下	As ₂ O ₃ として4.0µg/g以下	—	Asとして3mg/kg以下	—
ヘキサン不溶物	設定しない	—	—	—	0.3%以下
鉛	設定しない	—	2mg/kg以下	2mg/kg以下	1mg/kg以下
水銀	設定しない	—	—	1mg/kg以下	—
乾燥減量	2.0%以下 (105°C, 1時間)	2.0%以下 (105°C, 1時間)	2%以下 (105°C, 1時間)	2.0%以下 (105°C, 1時間)	—
水分	設定しない	—	—	—	1.5%以下
定量法	設定しない	—	アセトン不溶物60%以上 (phosphatides)	アセトン不溶物60.0%以上	—

これまでの経緯

平成24年	3月30日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに 食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
平成24年	4月5日	第426回食品安全委員会(要請事項説明)
平成24年	6月26日	第107回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	4月25日	第117回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	6月17日	第478回食品安全委員会(報告)
平成25年	6月18日	食品安全委員会における国民からの意見募集 (~平成25年7月17日)
平成25年	7月29日	第483回食品安全委員会(報告)
平成25年	7月30日	食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の 通知
平成25年	10月18日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成25年	10月30日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
穉山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学名誉教授
井部 明広	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	岩手大学農学部共同獣医学科教授
北田 善三	畿央大学健康科学部健康栄養学科長・教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所教授

※部会長



府食第629号

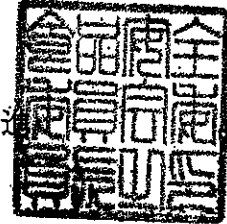
平成25年7月30日

厚生労働大臣

田村 憲久 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年3月30日付け厚生労働省発食安0330第3号をもって貴省から当委員会に意見を求められたひまわりレシチンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ひまわりレシチンが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取許容量を特定する必要はない。

添加物評価書
ひまわりレシチン

2013年7月

食品安全委員会

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.....	4
○要約.....	5
I. 評価対象品目の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 名称.....	6
3. 主成分及び成分組成.....	6
4. 分子式、分子量.....	8
5. 性状等.....	8
6. 同種の添加物について.....	9
7. 評価要請の経緯.....	9
8. 添加物指定の概要.....	11
II. 一日摂取量の推計等.....	11
1. 我が国における摂取量.....	11
2. 海外における使用量.....	11
III. 安全性に係る知見の概要.....	12
1. 体内動態.....	12
2. 毒性.....	14
(1) 遺伝毒性.....	14
(2) 反復投与毒性.....	15
(3) ヒトにおける知見.....	15
IV. 国際機関等における評価.....	16
1. JECFA における評価.....	16
2. 米国における評価.....	16
V. 食品健康影響評価.....	16
別紙1：略称.....	19
別紙2：各種毒性試験成績.....	20

<審議の経緯>

2012年 4月 2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いて要請（厚生労働省発食安 0330 第3号）、関係書類の接受
2012年 4月 5日	第426回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 6月26日	第107回添加物専門調査会
2012年 7月17日	補足資料の提出依頼
2012年12月25日	補足資料の接受
2013年 4月25日	第117回添加物専門調査会
2013年 6月17日	第478回食品安全委員会（報告）
2013年 6月18日から7月17日まで	国民からの御意見・情報の募集
2013年 7月23日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 7月29日	第483回食品安全委員会（報告）
2013年 7月30日	厚生労働大臣に通知

<食品安全委員会委員名簿>

（2012年6月30日まで）

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

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞

(2012年6月30日まで)

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

(2012年9月30日まで)

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

(2012年10月1日から)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
高橋 智
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
森田 明美
山田 雅巳

要 約

乳化剤として使用される添加物「ひまわりレシチン」(CAS登録番号:8002-43-5)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。

評価に用いた試験成績は、ひまわりレシチンを被験物質とした遺伝毒性、反復投与毒性及びヒトにおける知見に関するものである。

本委員会としては、添加物「ひまわりレシチン」が「添加物に関する食品健康影響評価指針」(平成22年5月27日食品安全委員会決定)における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかな場合」に該当すると判断したことから、添加物「ひまわりレシチン」の安全性について、同指針に基づき、試験の一部を省略し、遺伝毒性及び28日間反復投与毒性に係る試験成績並びにヒトにおける知見を用いて評価を行うこととした。

本委員会としては、ひまわりレシチンについての毒性に係る知見を検討した結果、添加物「ひまわりレシチン」については、遺伝毒性及び反復投与毒性の懸念はないと判断した。

また、本委員会としては、入手したヒトにおける知見から、添加物「ひまわりレシチン」について、安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

以上のことから、本委員会としては、添加物「ひまわりレシチン」について、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと評価した。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

乳化剤（参照 1、2）

2. 名称

和名：ひまわりレシチン

英名：Sunflower lecithin

CAS 登録番号：8002-43-5（参照 1、2）

3. 主成分及び成分組成

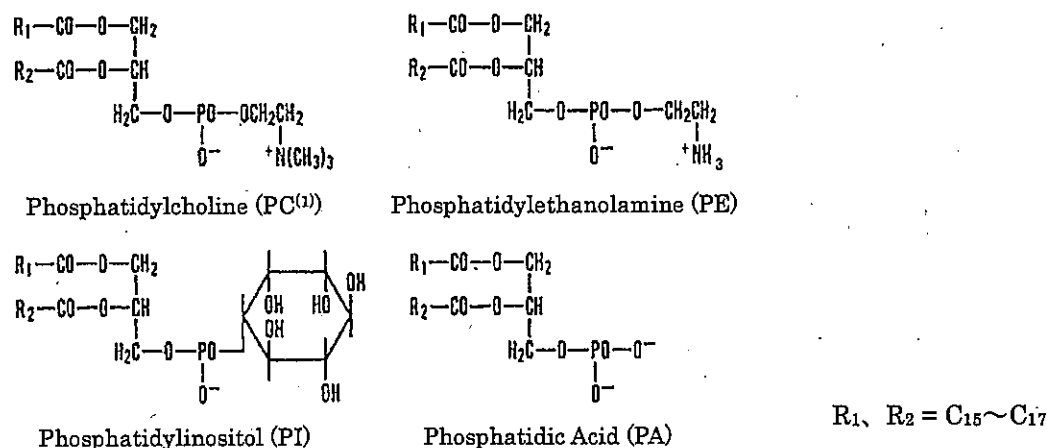
(1) 主成分

今般、厚生労働省に添加物「ひまわりレシチン」の添加物としての指定及びそれに関連した規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）によれば、添加物「ひまわりレシチン」は、油糧種子（ひまわり種子）から得られたレシチンであるとされている。（参照 2）

Scholfield（1981）及び Cabezas ら（2009）の報告によれば、レシチンの主成分は図 1 に示す 4 種類のリン脂質で、その他の成分としてトリグリセリド、遊離脂肪酸、多糖類等により構成されるとされている。（参照 3、4）

「レシチン その基礎と応用」（1991）によれば、レシチンの主成分の一つであるリン脂質の非極性部（脂肪酸など）の分子構造は均一ではなく、炭素数が 12～24 の偶数の脂肪酸が多く、二重結合の数は 0～4 までと様々であるとされている。（参照 5）

図1 レシチンに含まれる主なリン脂質(参照3)



(2) 主成分以外の成分

指定等要請者によれば、ひまわりレシチンの栄養成分分析が行われており、その結果、ひまわりレシチンには、脂質が94%、炭水化物が5.5%、水分が0.5%含まれていたとされている。(参照6)

Nieuwenhuyzen & Tomás (2008) の報告によれば、ひまわりレシチンにはリン脂質が47%、その他の成分(脂肪酸等)が53%含まれるとされている。(参照7)

指定等要請者委託試験報告(2010)によれば、ひまわりレシチンには37%のアセトン可溶物⁽²⁾を含むとされている。また、指定等要請者によれば、これらのうち1%が遊離脂肪酸、36%が中性脂肪であることが認められたとされている。(参照6、8)

これらの知見を踏まえ、指定等要請者は、ひまわりレシチンの組成を表1のとおりとしている(参照6)。このうち、リン脂質が主成分、リン脂質以外が主成分以外の成分と考えられる。

¹ 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。

² アセトン可溶物は、中性脂肪(トリグリセリド)及び遊離脂肪酸より構成されるとされている。

表1 ひまわりレシチンの組成

脂質	リン脂質	47%
	糖脂質	10%
	中性脂肪	36%
	遊離脂肪酸	1%
炭水化物		5.5%
水分		0.5%
合計		100%

Salas ら (2006) 及び Selmair & Koehler ら (2009) の報告によれば、ひまわりレシチンを含むレシチンに含まれる糖脂質には、グリセロ糖脂質であるモノガラクトシルグリセリド、ジガラクトシルジグリセリド及びスルホキノボシルジグリセリドがあるとされている。(参照9、10)

Nieuwenhuyzen & Tomás (2008) の報告によれば、ひまわりレシチンに含まれる遊離脂肪酸には、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸及びリノレン酸があるとされている。(参照7)

指定等要請者によれば、ひまわりレシチンに含まれる炭水化物は、スタキオース、ラフィノース、スクロースであるとされている。(参照6)

4. 分子式、分子量

指定等要請者によれば、ひまわりレシチンは化学的純物質ではなく、複数の成分から構成される物質であるため、分子式、分子量を特定することはできないとされている。(参照2)

5. 性状等

指定等要請者によれば、添加物「ひまわりレシチン」の成分規格案は、我が国で使用が認められている既存添加物「植物レシチン」等の食品衛生法に基づく成分規格と同様に、含量を設定せず、性状として「本品は、白～褐色の粉末若しくは粒、淡黄～暗褐色の塊又は淡黄～暗褐色な粘稠な液状の物質で、わずかに特異なおいがある。」とされている。(参照2、11)

指定等要請者によれば、本品の製造方法案について、上述の Nieuwenhuyzen & Tomás (2008) の報告をもとに、「溶剤(ヘキサン等)で抽出したひまわり油に水(1~3%程度)を50~70℃程度で添加し攪拌すると、レシチンを含むガム質がスラッジ状となって沈降する。このガム質からレシチンを分離し、製品とする」とされている。また、この製造方法案は「食品、添加物等の規格基準 E 製造基準」に合致するものとされている。(参照2、7)

6. 同種の添加物について

添加物「ひまわりレシチン」は我が国での使用は認められていない。現在、我が国で既存添加物として使用が認められているレシチンは表2の5種類であり、食品添加物公定書解説書第8版(1999)によれば、乳化剤としてマーガリン、チョコレート、アイスクリーム類、パン・ビスケットなどに使用されているとされている。(参照2、12、13)

上述のNieuwenhuyzen & Tomás (2008)の報告によれば、ひまわりレシチン、ダイズレシチン及びアブラナレシチンの組成の比較は表3のとおりとされている。(参照2、7)

Holloら(1993)の報告によれば、ひまわりレシチンとダイズレシチンには界面活性、リン脂質の構成に大きな違いはないとされている。(参照14)

表2 我が国で使用が認められているレシチン類の一覧

添加物	定義
植物レシチン	アブラナ又はダイズの種子から得られた、レシチンを主成分とするものをいう。
卵黄レシチン	卵黄から得られた、レシチンを主成分とするものをいう。
分別レシチン	植物レシチン又は卵黄レシチンから得られた、スフィンゴミエリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルエタノールアミン及びホスファチジルコリンを主成分とするものをいう。
酵素処理レシチン	植物レシチン又は卵黄レシチンから得られた、ホスファチジルグリセロールを主成分とするものをいう。
酵素分解レシチン	植物レシチン又は卵黄レシチンから得られた、ホスファチジン酸及びリゾレシチンを主成分とするものをいう。

表3 ひまわりレシチン、ダイズレシチン及びアブラナレシチンの組成の比較(参照7)

	ひまわりレシチン	ダイズレシチン	アブラナレシチン
リン脂質含有量	47%	47%	46%
PC	16%	15%	17%
PE	8%	11%	9%
PI	14%	10%	10%
PA	3%	4%	4%
その他	6%	7%	6%
その他の成分 (脂肪酸等)	53%	53%	54%

7. 評価要請の経緯

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)(1973)の報告によれば、レシチンは、ヒトの全ての細胞に必要な成分であるとされている。(参照15)

「レシチン その基礎と応用」(1991)によれば、特にレシチンの含量の多

い天然由来の食品として、卵、肝臓、大豆、小麦胚芽、肉類、チーズ、魚、小麦、落花生及び米があげられるとされている。(参照5)

上述の Nieuwenhuyzen & Tomás (2008) の報告によれば、ハンガリー、ウクライナ、フランス等のいくつかの欧州諸国及びアルゼンチンにおいて、製油用として、ひまわりレシチンの製造を含むひまわり油の加工が増加しているとされている。(参照7)

Food Chemical Codex (7th edition) においては、添加物「レシチン」は、「大豆及び他の植物から得られる」と定義されている。(参照16)

1983年、FDA は、添加物「レシチン」について、「大豆油、とうもろこし油、サフラワー油の精製によって得られる複雑な混合物」として一般食品への添加を認めている(参照17)。2008年に指定等要請者は、添加物「ひまわりレシチン」について、添加物「レシチン」との組成比較や、ひまわり種及びひまわり油の毒性等に基づいて一般に安全と認められる(GRAS)物質であることを自己認証したとしている。(参照2、18)

欧州連合(EU)では、添加物「レシチン」が、「動植物を物理的加工により得られたリン脂質画分を含む混合物」と定義され、基原が特定されておらず、ひまわりレシチンを含めて使用が認められている。(参照19)

今般、添加物「ひまわりレシチン」について、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされたことから、厚生労働省は、添加物の指定及び規格基準の設定の検討を開始するに当たり、食品安全基本法第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会に食品健康影響評価を依頼したものである。(参照1)

なお、添加物「ひまわりレシチン」については、「添加物に関する食品健康影響評価指針」(2010年5月食品安全委員会決定)(以下「指針」という。)及び「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」(平成8年3月22日衛化第29号厚生省生活衛生局長通知)(以下「平成8年厚生省ガイドライン」という。)に基づき、「当該食品添加物が食品常在成分であるか又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかな場合」として、毒性に関する資料の添付が一部省略されて資料の整理が行われている。(参照20)

8. 添加物指定の概要

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、添加物「ひまわりレシチン」について、添加物としての指定の可否及び規格基準の設定について検討するとしている。なお、使用基準は設けないこととしている。（参照1）

II. 一日摂取量の推計等

1. 我が国における摂取量

添加物「ひまわりレシチン」は我が国で未指定であるため、我が国における摂取量データはない。

「レシチン その基礎と応用」（1991）における引用によれば、Fujita & Suzuki (1989) は、我が国において、成人で 1~4 g/人/日のリン脂質を摂取しているとしている。（参照5）

指定等要請者による生産量統計を元にした計算結果によれば、添加物「植物レシチン」の合計量（製造量+輸入量）は 3,922 トン/年であり、平成 21 年の日本の人口 128 百万人及び 365 日/年で除すると、0.08 g/人/日となるとされている。しかし、添加物「植物レシチン」は輸入される食品にも使用されており、生産量統計を基にした計算値では不十分とされている。（参照2）

また、Ishinaga ら（2005）の報告によれば、我が国における全食品由来のレシチンの一日摂取量は、 1.6 ± 0.9 g/人/日であったとされている。指定等要請者によれば、添加物「レシチン」の摂取量はこれより低くなると考えられ、また、添加物「ひまわりレシチン」の摂取量は添加物「レシチン」の摂取量と同様となることから、添加物「ひまわりレシチン」の一日摂取量は 1.6 ± 0.9 g/人/日より少ない量と推計されている。（参照21）

本委員会としては、添加物「ひまわりレシチン」の摂取量が添加物「レシチン」と同様になるとの推測のもと、推計値が過小にならないよう留意し、添加物「ひまわりレシチン」の一日摂取量は 1.6 ± 0.9 g/人/日と考えた。

2. 海外における使用量

JECFA (1973) の報告によれば、食品中に含まれるレシチンの一日摂取量は 1~5 g/人/日とされている。（参照15）

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

「レシチン その基礎と応用」(1991)によれば、種々の動物の腸管内において、リン脂質は膵臓から分泌される酵素(ホスホリパーゼ等)により加水分解され、摂取されたリン脂質(ホスファチジルコリン)の3%程度が糞中へ排泄されるとされている。(参照5)

分子細胞生物学辞典 第2版によれば、膵臓から腸管内に分泌されて食餌中のリン脂質の消化に関わる酵素は、ホスホリパーゼA₂のアイソザイムのうち、IBであるとされている。(参照22)

「からだの構造と機能」(1998)によれば、トリグリセリドはリパーゼによってモノグリセリドになり、脂肪酸が切り離されるが、リン脂質も膵臓から分泌される酵素によって分解されるとされている。モノグリセリド、脂肪酸、リン脂質等は胆汁酸の作用によって小粒子状のミセルを形成することで小腸粘膜との接触が可能となり、微絨毛の間に入り込みやすくなって、吸収が促進されるとされている。(参照23)

以上の知見も踏まえ、添加物「ひまわりレシチン」について、指針における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかな場合」に該当するかどうかについて、以下のとおり整理した。

① 食品添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること。

本委員会としては、ひまわりレシチンの構成成分であるリン脂質、糖脂質、中性脂肪(トリグリセリド)、脂肪酸及び炭水化物は天然のひまわり種子中に常在する成分であり、また、それらのうちのリン脂質、糖脂質及び中性脂肪が消化管内で分解されて生じる遊離脂肪酸、リゾリン脂質及びガラクトシルグリセロールも食品中の常在成分であることから、①の事項が満たされると考えた。(参照6)

② 食品内又は消化管内での分解に関わる主要な因子(pH、酵素等)が明らかであること。

上述の「からだの構造と機能」(1998)、「レシチン その基礎と応用」(1991)、「食物繊維 基礎と応用」(1982)、及び分子細胞生物学辞典 第2版によれば、ひまわりレシチンの主成分であるリン脂質は、小腸において、

胆汁酸存在下に膵臓から分泌される酵素(ホスホリパーゼ A₂-IB)によって加水分解され、生体内に取り込まれるとされている。また、その他の成分である中性脂肪及びスクロースは体内で、それぞれリパーゼ、サッカラーゼ(インベルターゼ)によって分解された後に吸収されるが、脂肪酸は代謝を受けずに吸収されるとされている。消化管内において、グリセロ糖脂質がリパーゼによってアシル基が加水分解されて生じた遊離脂肪酸は速やかに吸収されるが、同時に生成する脱アシル化物(ガラクトシルグリセロール)は、下部消化管において腸内細菌により分解されるとされている。オリゴ糖(スタキオース、ラフィノース)は、小腸においてほとんど消化されず、腸内細菌によって短鎖脂肪酸やガスに代謝されるとされている。

以上より、本委員会としては、添加物「ひまわりレシチン」について、②の事項が満たされると考えた。(参照2、5、6、23、24、25)

- ③ 食品添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該食品添加物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと。

上述の「レシチン その基礎と応用」(1991)によれば、摂取された脂質が消化される過程において、肝臓で生合成され、胆汁酸と共に胆汁中に分泌されるホスファチジルコリンの量は1日当たり7~22gであり、これと比べると、食品として摂取されるレシチン由来のリン脂質の量ははるかに少ないとされている。また、本委員会による添加物「ひまわりレシチン」の一日摂取量の推計値は1.6±0.9g/人/日であることから、中性脂肪はその4割程度の0.2~0.6g、糖脂質はその1割程度の0.06~0.26g、炭水化物はその5%程度の0.04~0.14gであり、食品より摂取される量より少ないと考えられる。

以上より、本委員会としては、したがって、ひまわりレシチンを食品添加物として摂取しても他の栄養成分の吸収を阻害することはないと考えられ、③の事項が満たされると考えた。(参照2、5、6)

- ④ 摂取された食品添加物の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排泄されないこと。更に、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織中に蓄積しないこと。

上述の「レシチン その基礎と応用」(1991)によれば、種々の動物では、レシチンの主成分であるリン脂質(ホスファチジルコリン)は、摂取された量の3%程度しか糞中に排泄されないとされている。

本委員会としては、リン脂質は消化管で大部分が分解され、その結果生成する脂肪酸やリゾリン脂質は、体内に吸収された後に生体内に備わる代謝経路で処理されることから、未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排泄されたり、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織中に蓄積する

ことはなく、④の事項が満たされると考えた。(参照 2、5、6)

⑤ 食品添加物を使用した食品を摂取したとき、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと。

指定等要請者は、添加物「ひまわりレシチン」は、成分が食品常在成分であること、推定一日摂取量が 1.6 ± 0.9 g/人/日より少ない量であると考えられるとしている。以上より、本委員会としては、⑤の事項が満たされると考えた。(参照 2、6、26、27)

以上より、本委員会としては、添加物「ひまわりレシチン」が指針における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかな場合」に該当すると判断した。

2. 毒性

上述のとおり、添加物「ひまわりレシチン」が指針における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかな場合」に該当すると考えられた。したがって、本委員会としては、添加物「ひまわりレシチン」の毒性について、指針に基づき試験の一部について省略し、遺伝毒性及び 28 日間反復投与毒性に係る試験成績並びにヒトにおける知見を用いて検討を行うこととした。

(1) 遺伝毒性

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

指定等要請者委託試験報告 (2010) によれば、添加物「ひまわりレシチン」の細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *Escherichia coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (最高濃度 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、復帰突然変異コロニー数の用量依存性のある 2 倍以上の増加は認められず、遺伝子突然変異誘発作用は認められなかったとされている。(参照 28)

b. 染色体異常を指標とする試験

指定等要請者委託試験報告 (2011a) によれば、添加物「ひまわりレシチン」についてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験 (最高濃度 5 mg/mL) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず、構造異常及び倍数性異常出現率の増加は認められず、陰性であったとされている。(参照 29)

以上のとおり、添加物「ひまわりレシチン」については、ガイドラインに

規定された最高用量まで実施された試験において、遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性のいずれも認められていない。したがって、本委員会としては、添加物「ひまわりレシチン」には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えた。

(2) 反復投与毒性

指定等要請者委託試験報告(2011b)の報告によれば、SD ラット(各群雌雄各6匹)に、添加物「ひまわりレシチン」(オリーブ油を溶媒として、0、250、500及び1,000 mg/kg 体重/日)を28日間連日強制経口投与した試験が実施されている。その結果、投与期間中のいずれの投与群においても、死亡は認められず、一般状態、体重及び摂餌量にも異常は認められなかったとされている。血液学的検査においては、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で網状赤血球の比率及び数の高値が認められたとされている。指定等要請者は、関連する赤血球系パラメーターに変動はなく、病理組織学的検査においても骨髄に変化がないことから、毒性学的意義がないとしている。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄では、血液生化学的検査においてクレアチニン量の高値、尿検査においてナトリウム排泄量の高値とカリウム及びクロール排泄量の高値傾向、器官重量において腎相対重量の低値が、それぞれ認められたとされている。指定等要請者は、これらの変化について、軽微な変動であり、尿量増加傾向や体重増加傾向の影響を受けた可能性もあることから、いずれも偶発的なものとしている。その他の群についての血液生化学的検査、尿検査及び病理学的検査、また、全群についての眼科学的検査においては、いずれも、軽微な変化が散見されたが、被験物質投与による異常と認められなかったとされている。以上より、指定等要請者は、添加物「ひまわりレシチン」のNOAELを雌雄共に最高用量の1,000 mg/kg 体重/日を超える量としている(参照30)。本委員会としては、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄における網状赤血球増加について、指定等要請者の見解を是とし、毒性学的意義に乏しいものと判断した。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄における各種変化については、指定等要請者の見解に加えて、腎の絶対重量に変化がなく、関連する病理組織学的変化もないことから、同様に毒性学的意義に乏しいものと判断した。さらに、その他に散見された諸変化についても、指定等要請者の見解を是とし、毒性学的意義に乏しいものと判断した。以上より、本委員会としては、本試験のNOAELを、雌雄共に本試験の最高用量である1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

(3) ヒトにおける知見

JECFA(1973)の報告における引用によれば、Atzler & Lehmann(1937)は、ヒトに22~83 g/人/日のレシチンを投与したところ、有害事象は認めら

れなかったとされている。(参照15)

JECFA (1973) の報告における引用によれば、Merrill (1959) は、ヒトに数か月にわたり 25~40 g/人/日のレシチンを投与したところ、血清コレステロールの低下が頻繁に認められたとされている。(参照15)

IV. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

1973 年、JECFA は、添加物「レシチン」の評価を行っている。評価の結果、レシチンは通常食品添加物として使用される物質に求められるほどの毒性試験が行われていないが、レシチンの栄養学的、臨床学的経験は試験データの不完全性を補完するのに十分であると考えられ、ヒトを被験者とした観察が多く行われているため、動物実験から安全な摂取量を計算する必要はないと考えられ、ひまわりレシチンを含めてレシチンについて、「ADI を特定しない」としている。また、JECFA の規格では、レシチンは「通常、食品用途向けとして、油糧種子、特に大豆から調製される」と定義されている。(参照15、31)

2. 米国における評価

1979 年に FDA は、添加物「レシチン」について、「大豆油、とうもろこし油、サフラワー油の精製によって得られる複雑な混合物」として GRAS 物質と評価している(参照32)。上述のとおり、2008 年に指定等要請者は、添加物「ひまわりレシチン」について、添加物「レシチン」との組成比較や、ひまわり種及びひまわり油の毒性等に基づいて GRAS 物質であることを自己認証したとしている。(参照1、18)

V. 食品健康影響評価

本委員会としては、添加物「ひまわりレシチン」が指針における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかな場合」に該当すると判断したことから、添加物「ひまわりレシチン」の安全性について、指針に基づき、試験の一部を省略し、遺伝毒性及び28日間反復投与毒性に係る試験成績並びにヒトにおける知見を用いて評価を行うこととした。

本委員会としては、ひまわりレシチンについての毒性に係る知見を検討した結果、添加物「ひまわりレシチン」については、遺伝毒性及び反復投与毒性の懸念

はないと判断した。

また、本委員会としては、入手したヒトにおける知見から、添加物「ひまわりレシチン」について、安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

以上のことから、本委員会としては、添加物「ひまわりレシチン」について、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと評価した。

別添 食品添加物が食品内又は消化管内で分解して食品常在成分となることを確認する場合の検討事項（平成8年厚生省ガイドライン 表2より）

1. 食品添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること。
2. 食品内又は消化管内での分解に関わる主要な因子（pH、酵素等）が明らかであること。
3. 食品添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該食品添加物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと。
4. 摂取された食品添加物の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排泄されないこと。更に、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織中に蓄積しないこと。
5. 食品添加物を使用した食品を摂取したとき、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと。

<別紙1：略称>

略称	名称等
CHL/IU	チャイニーズ・ハムスター培養細胞
EU	European Union：欧州連合
GRAS	Generally Recognized As Safe：一般的に安全とみなされる
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives： FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
PA	Phosphatidic Acid：ホスファチジン酸
PC	Phosphatidylcholine：ホスファチジルコリン
PE	Phosphatidylethanolamine：ホスファチジルエタノールアミン
PI	Phosphatidylinositol：ホスファチジルイノシトール

＜別紙2：各種毒性試験成績＞

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>		ひまわりレシチン	最高用量 5 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず、復帰突然変異コロニー数の用量依存性のある2倍以上の増加は認められず、遺伝子突然変異誘発作用は認められなかったとされている。	指定等要請者委託試験報告 (2010) 参照 28
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/TU		<i>in vitro</i>		ひまわりレシチン	最高濃度 5 mg/mL	代謝活性化系の有無にかかわらず、構造異常及び倍數性異常出現率の増加は認められず、陰性であったとされている。	指定等要請者委託試験報告 (2011a) 参照 29
反復投与毒性	28日間試験	ラット	28日間	強制経口投与	雌雄各6匹	ひまわりレシチン	0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験のNOAELを、雌雄共に本試験の最高用量である1,000 mg/kg 体重/日と判断した。	指定等要請者委託試験報告 (2001b) 参照 30

<参照>

- 1 厚生労働省, 「ひまわりレシチン」の添加物指定及び規格基準設定に関する食品健康影響評価について, 第 426 回食品安全委員会 (平成 24 年 4 月 5 日)
- 2 (株) カーギルジャパン, 食品添加物の指定要請添付資料 ひまわりレシチン, 2012 年 2 月 22 日
- 3 Scholfield CR: Composition of Soybean Lecithin. J Am Oil Chem Soc. 1981; 58(10): 889-92
- 4 Cabezas DM, Diehl EK and Tomás MC: Sunflower Lecithin: application of a Fractionation Process with Absolute Ethanol. J Am Oil Chem Soc. 2009; 86:189-96
- 5 菰田 衛: レシチン その基礎と応用. 幸書房, 東京, 1991; pp.4-5, 102-3, 108
- 6 (株) カーギルジャパン, ひまわりレシチンの補足資料提出依頼に関する調査結果, 2012 年 11 月 29 日
- 7 Nieuwenhuyzen WV and Tomás MC: Update on vegetable lecithin and phospholipid technologies. Eur.J.lipid Sci.Technol.2008; 110: 472-86
- 8 食品環境検査協会, 試験成績証明書 (ひまわりレシチンの第 8 版食品添加物公定書「レシチン」の規格基準値測定法に基づく分析結果), 平成 22 年 10 月 18 日
- 9 Salas JJ, Martinez-Force E and Garces R: Accumulation of Phospholipids and Glycolipids in Seed Kernels of Different Sunflower Mutants (Helianthus annuus). JACOS, 2006; 83(6): 539-45
- 10 Selmair PL and Koehler P: Molecular structure and baking performance of individual glycolipid classes from lecithins. J Agric Food Chem 2009; 57(12): 5597-602
- 11 レシチン, 厚生労働省編, 第 8 版食品添加物公定書, 2007
- 12 既存添加物名簿 (平成八年四月十六日厚生省告示第百二十号)
- 13 鈴木郁生, 野島庄七, 谷村顕雄 監修: 第 7 版食品添加物公定書解説書 レシチン. 廣川書店, 東京 1999; D-1487-8
- 14 Hollo J, Peredi J, Ruzics A, Jeranek M and Erdelyi A: Sunflower Lecithin and Possibilities for Utilization. The American Oil Chemists' Society 1993; 70(10): 997-1001

-
- 15 Lecithin. In WHO(ed.), Food Additives Series 5, Safety evaluation of certain food additives, prepared by the seventeenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, 25 June-4 July 1973, WHO, Geneva, 1974
- 16 Lecithin. In Institute of Medicine of the National Academies (ed.), Food Chemicals Codex 3rd edition, National Academies Press, 1981; 166-7, Food Chemicals Codex 7th edition, National Academies Press, 2010-2011; 571-2
- 17 The Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drug), Chapter 1, FDA 21CFR§ 184.1400Lecithin
- 18 Expert panel report concerning the generally recognized as safe(GRAS) status of sunflower lecithin for use in foods. November 14; 2008
- 19 European Parliament and Council of the European Union: Commission Directive 2008/84/EC, E 322 LECITHINS. Official Journal of the European Union, 20.9.2008
- 20 厚生省, 食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について (平成8年3月22日衛化第29号)
- 21 Ishinaga M, Ueda A, Mochizuki T, Sugiyama S and Kobayashi T: Cholesterol Intakes Is Associated with Lecithin Intake in Japanese People. The American Society for Nutritional Sciences J Nutr, 2005; 135: 1451-5
- 22 東京科学同人: 分子細胞生物学辞典 第2版 2008; 841
- 23 A. シェフラー、S. シュミット編: からだの構造と機能. 西村書店, 新潟, 1998; p. 266
- 24 菅原達也: 糖脂質の消化管吸収と栄養生理機能に関する研究. 日本栄養・食糧学会誌 2007: 60(1); 11-7
- 25 日本食物繊維学会: 食物繊維/基礎と応用. 第一出版 1982; 80-89
- 26 海外における最終製品へのひまわりレシチンの使用状況: 米国 (指定等要請者作成資料)
- 27 海外における最終製品へのひまわりレシチンの使用状況: フランス、ドイツ、イギリス (指定等要請者作成資料)
- 28 (株) イナリサーチ, 最終報告書 ひまわりレシチンの細菌を用いる復帰突然変異試験 FJ10374(2010年12月29日)(指定等要請者委託試験報告2010)

-
- 29 (株)イナリサーチ: 最終報告書 ひまわりレシチンの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 FJ10375 (2011年1月19日) (指定等要請者委託試験報告 2011a)
- 30 (株)イナリサーチ: 最終報告書 ひまわりレシチンのラットにおける28日反復経口投与毒性試験 FJ10376 (2011年3月30日) (指定等要請者委託試験報告 2011b)
- 31 Lecithin, prepared at the 41st JECFA (1993). In FAO (ed.), Food and Nutrition Paper 52 add 2; 1993.
- 32 Database of Select Committ on GRAS Substances (SCOGA) Reviews: Lecithin. Report No.106, 1979