

分科会 審議品目（食品添加物関係）

- ・ 2, 3-ジエチルピラジン 1-1 ~ 1-30
- ・ カンタキサンチン 2-1 ~ 2-112

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。



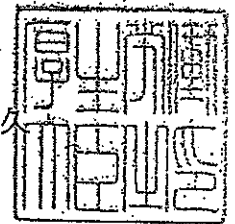


厚生労働省発食安0618第2号

平成26年6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. 2, 3-ジエチルピラジンの添加物としての指定の可否について
2. 2, 3-ジエチルピラジ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26年9月2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26年6月18日付け厚生労働省発食安0618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. 2, 3-ジェチルピラジンの添加物としての指定の可否について
2. 2, 3-ジェチルピラジ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

2. 3-ジエチルピラジ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、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 品目名

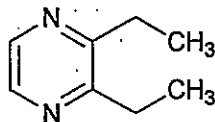
和名：2, 3-ジエチルピラジン

英名：2,3-Diethylpyrazine

CAS 番号：15707-24-1

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C₈H₁₂N₂ 136.19

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

2, 3-ジエチルピラジンは、ジャガイモ、ココア、ひき割りオート麦、おきあみ、しょう油等の食品中に加熱調理や発酵・殺菌処理等により生成する成分である。

欧米では、チューインガム、焼菓子、キャンデー類、冷凍乳製品類、肉製品、清涼飲料等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上の目的で添加されている。

5. 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26年2月12日付け厚生労働省発食安0212第3号により食品安全委員会宛て意見を求めた2, 3-ジエチルピラジ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26年8月26日付け府食第655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（香料）「2,3-ジエチルピラジン」には、少なくとも香料として用いられる量では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えた。また、本委員会として、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」（参照8）に基づき、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」は構造クラスⅡに分類され、その安全マージン（11,000～22,000）は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000以上であり、かつ、想定される推定摂取量（1～2 µg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回ることを確認した。

以上より、本委員会としては、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えた。

6. 摂取量の推定

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。

【摂取量の推定（添加物評価書抜粋）】

添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定するJECFAのPer Capita intake Times Ten (PCTT)法による1995年の米国^⑥及び欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、それぞれ1 µg及び2 µgである。（参照5）

正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから（参照29）、我が国での添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」の推定摂取量は、およそ1 µgから2 µgまでの範囲になると推定される。

7. 新規指定について

2,3-ジエチルピラジンについては、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。

8. 規格基準の設定について

食品衛生法第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

使用基準（案）

2, 3-ジエチルピラジンは、着香の目的以外に使用してはならない。

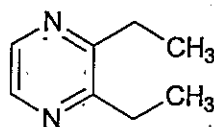
(2) 成分規格について

成分規格（案）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規格との対比表は別紙3のとおり。）。

成分規格(案)

2, 3-ジエチルピラジン

2,3-Diethylpyrazine



C₈H₁₂N₂

分子量 136.19

2,3-Diethylpyrazine [15707-24-1]

含 量 本品は、2, 3-ジエチルピラジン (C₈H₁₂N₂) 97.0%以上を含む。

性 状 本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。

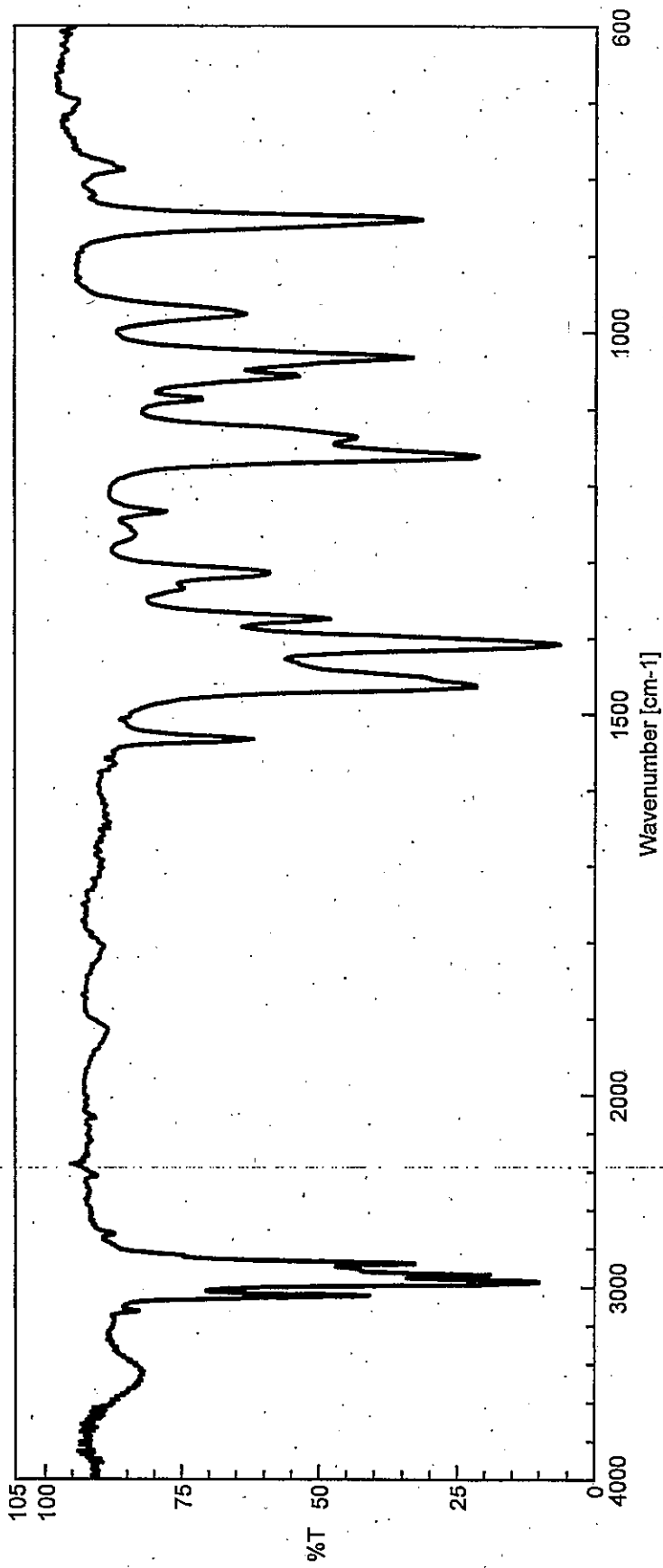
確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.492 \sim 1.509$

(2) 比重 $d_4^{25} = 0.956 \sim 0.976$

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

2,3-ジエチルピラジン



2, 3-ジエチルピラジンに係る成分規格等の設定根拠

含量

JECFA は「97%以上」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格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「97.0%以上」とした。

性状

JECFA は「土のような、ナッツ、ベーカドポテト様臭気の無～淡黄色の液体」を規格としている。

本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないこともあり、本規格案では「無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA は確認試験に赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法を採用している。本規格案でも赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法を採用した。

純度試験

- (1) 屈折率 本規格案においても JECFA が規格値としている「 $n_D^{20} = 1.492 \sim 1.509$ 」を採用した。
- (2) 比重 本規格案においても JECFA が規格値としている「 $d_{25}^{25} = 0.956 \sim 0.976$ 」を採用した。

定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題も無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。

本品は、沸点が 150℃以上(180℃)のため、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

溶解性

JECFA は、「溶解性：水に溶け、油、有機溶剤に溶ける」、「エタノールへの溶解性：室温で混和する」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として屈折率・比重、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

沸点

JECFAは、沸点の規格を「180℃」としている。一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理はGC法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「2,3-ジエチルピラジン」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		97.0%以上	97%以上
性状		無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。	土のような、ナッツ、ベーグドポテト様臭気の無～淡黄色の液体
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	IR法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.492～1.509(20℃)	1.492～1.509(20℃)
	比重	0.956～0.976(25/25℃)	0.956～0.976(25/25℃)
溶解性		(設定せず)	水に溶け、油、有機溶剤に溶ける。 エタノールに室温で混和する。
沸点		(設定せず)	180℃
定量法		GC法(1)	GC法

(注) GC法の(1)は、香料のガスクロマトグラフィーにおける操作条件の(1)であることを示す。

これまでの経緯

平成26年	2月12日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛てに 食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
平成26年	2月17日	第503回食品安全委員会(要請事項説明)
平成26年	3月13日	第128回食品安全委員会添加物専門調査会
平成26年	5月22日	第130回食品安全委員会添加物専門調査会
平成26年	6月17日	第518回食品安全委員会(報告)
平成26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26年7月17日)
平成26年	6月18日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年	6月20日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成26年	8月26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	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
若林 敬二※	静岡県立大学特任教授

※部会長



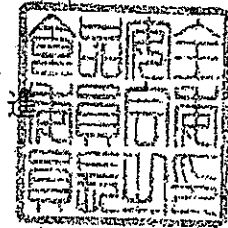
府食第655号
平成26年8月26日

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26年2月12日付け厚生労働省発食安0212第3号をもって貴省から当委員会に意見を求められた2,3-ジエチルピラジ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

2,3-ジエチルピラジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

添加物評価書

2,3-ジエチルピラジン

2014年8月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	3
○要約.....	4
I. 評価対象品目の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 主成分の名称.....	5
3. 分子式.....	5
4. 分子量.....	5
5. 構造式.....	5
6. 国際機関等における評価.....	5
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における評価.....	5
(2) 欧州食品安全機関 (EFSA) における評価.....	6
7. 評価要請の経緯.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	6
1. 遺伝毒性.....	6
2. 反復投与毒性.....	9
3. 発がん性.....	10
4. その他.....	10
5. 摂取量の推定.....	10
6. 安全マージンの算出.....	11
7. 構造クラスに基づく評価.....	11
III. 食品健康影響評価.....	11
別紙1：香料構造クラス分類 (2,3-ジエチルピラジン).....	13
別紙2：略称.....	14
参照.....	15

<審議の経緯>

- 2014年2月12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0212第3号）、関係書類の
接受
- 2014年2月17日 第503回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年3月13日 第128回添加物専門調査会
- 2014年5月22日 第130回添加物専門調査会
- 2014年6月17日 第518回食品安全委員会（報告）
- 2014年6月18日から7月17日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年8月22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
- 2014年8月26日、 第527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>

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)

頭金 正博 (座長代理)

穂山 浩

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 清美

今井田 克己

宇佐見 誠

久保田 紀久枝

祖父江 友孝

高橋 智

塚本 徹哉

戸塚 ゆ加里

中江 大

北條 仁

森田 明美

山田 雅巳

<参考人>

高須 伸二

森田 健

要 約

添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」（CAS 登録番号：15707-24-1（2,3-ジエチルピラジンとして））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、遺伝毒性及び反復投与毒性に関するものである。

本委員会としては、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」には、少なくとも香料として用いられる量では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えた。また、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について（平成 15 年 11 月 4 日）」に基づき、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」は構造クラスⅡに分類され、その安全マージン（11,000～22,000）は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 以上であり、かつ、想定される推定摂取量（1～2 µg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回ることを確認した。

以上より、本委員会としては、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えた。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料 (参照 1)

2. 主成分の名称

和名 : 2,3-ジエチルピラジン

英名 : 2,3-Diethylpyrazine

CAS 登録番号 : 15707-24-1 (参照 2、3)

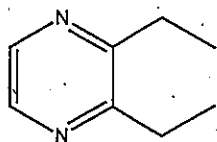
3. 分子式

$C_8H_{12}N_2$ (参照 2、3)

4. 分子量

136.19 (参照 1、4)

5. 構造式



(参照 2、3)

6. 国際機関等における評価

(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA⁽¹⁾) における評価

① 添加物 (香料) 「2,3-ジエチルピラジン」の評価

2001年、JECFAは、添加物 (香料) 「2,3-ジエチルピラジン」をピラジン誘導体のグループとして評価し、推定摂取量は、構造クラスIIの摂取許容値 (540 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を下回るため、添加物 (香料) 「2,3-ジエチルピラジン」は、現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではないとしている。(参照 5)

② その他のピラジン誘導体の評価

2012年、JECFAは、ピラジン誘導体8品目をピラジン誘導体のグループとして評価し、後述の(p8)の添加物 (香料) 「2,3-ジエチルピラジン」の遺伝毒性試験 (*in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* 小核試験) の結果も踏まえ、現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではないとしている。(参照 6)

¹本文中で用いられた略称については、別紙2に名称等を示す。

(2) 欧州食品安全機関 (EFSA) における評価

2008年、EFSAは、JECFAで評価されたピラジン誘導体のグループの再評価を行い、添加物(香料)「2,3-ジエチルピラジン」については、得られている毒性に関する資料及びその推定摂取量を評価した結果、JECFAの結論に同意し、安全上の懸念はないとしている。(参照7)

7. 評価要請の経緯

2,3-ジエチルピラジンは、ジャガイモ、ココア、ひき割りオート麦、おきあみ、しょう油等の食品中に加熱調理や発酵・殺菌処理等により生成される成分である。(参照2、4) 添加物(香料)「2,3-ジエチルピラジン」は、欧米において、チューインガム、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品類、肉製品、清涼飲料等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上の目的で添加されている。(参照3、4)

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、①JECFA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米国及び欧州連合(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(香料)「2,3-ジエチルピラジン」について評価資料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。

なお、香料については、厚生労働省においては、「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)にはよらず「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について(最終報告・再訂正版)(平成15年11月4日)」に基づき、資料の整理が行われている。(参照8)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 遺伝毒性

① 各種試験成績

添加物(香料)「2,3-ジエチルピラジン」に関する遺伝毒性の試験成績は、表1のとおりである。

表1 添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> , GLP 不明)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100 及び TA102)	最高用量 109,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無は不明)	EFSA (2008) における引用 (Aeschbacher ら (1989)) (参照 7)
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> , GLP)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 及び TA1537 並びに <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA)	最高用量 5,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	厚生労働省委託試験報告 (2004a) (参照 9, 10, 11)
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i> , GLP)	哺乳類培養細胞株 (CHL/U)	0, 0.35, 0.70, 1.4 mg/mL (短時間処理)	・染色体の構造異常の増加; 1.4 mg/mL (代謝活性化系の有無にかかわらず) ・倍数性細胞の増加 (用量依存性は認められていない); 0.70 mg/mL (代謝活性化系非存在下)、0.70 mg/mL 以上 (代謝活性化系存在下)	厚生労働省委託試験報告 (2004b) (参照 11, 12)
			最高用量 0.70 mg/mL (長時間連続処理)	陰性	
	小核試験 (<i>in vivo</i> , GLP)	9週齢 ICR 系マウス (各群雄 5 匹 ⁽²⁾)	0, 62.5, 125, 250 mg/kg 体重/日 (胃内挿管、24 時間間隔で計 2 回投与) ⁽³⁾	陽性 小核多染性赤血球 (MNPCE) 出現頻度の用量依存性の増加 ⁽⁴⁾	厚生労働省委託試験報告 (2005) (参照 11, 13, 14)

In vivo 小核試験 (厚生労働省委託試験報告 (2005)) で認められた陽性の結果について、評価要請者は、小核試験とほぼ同様の条件でマウスに 2,3-ジエチルピラジンを投与すると体温低下が認められたとされる試験 (Boulet (2012)) 報告⁽⁴⁾ 及び *in vivo*, *in vitro* のいずれの小核試験においても低温環境あるいは

² 250 mg/kg 体重/日投与群は雄 7 匹で実施されているが、MNPCE の観察を行ったのは 5 匹である。

³ 体温 (直腸温) 測定は行われていない。

⁴ Boulet (2012) によれば、本小核試験とほぼ同様の条件で 7 週齢の ICR 系マウスに 2,3-ジエチルピラジン (0, 125, 250 mg/kg 体重/日) を投与し、直腸内体温測定を含む一般状態観察を行なう試験が別途実施されており、投与群で体温低下 (125 mg/kg 体重/日投与群: 最大 4℃ 低下、250 mg/kg 体重/日投与群: 最大 8℃ 低下) 等が認められたとされている。ただし、この試験では小核の観察は実施されていない。

低体温が小核を誘発する原因となる⁵⁾ことを示すいくつかの報告を考慮すると、偽陽性である可能性が示唆されるとしている。(参照4、15、16、17、18、19、20、21)

② JECFAによる考察

2012年、JECFAは、添加物(香料)「2,3-ジエチルピラジン」の遺伝毒性試験も踏まえてピラジン誘導体の評価を実施している。

考察において、JECFAは、*in vitro*染色体異常試験で認められた最高用量の陽性結果については、細胞毒性に基づくものである可能性を指摘している。また、*in vivo*小核試験で認められた陽性結果については、Boulet (2011)⁶⁾の報告も踏まえ、2,3-ジエチルピラジンの投与により体温低下を起こした結果、陽性となったものとしている。

以上より、JECFAは、これらの試験結果も踏まえ、ピラジン誘導体について、変異原性がなく、直接的な遺伝毒性はないと結論づけている。

③ 遺伝毒性のまとめ

小核試験の中用量(125 mg/kg 体重/日)群及び高用量(250 mg/kg 体重/日)群で認められたMNPCE発現について、本委員会は、当該小核試験において体温の測定が実施されていないが、Boulet (2012)の試験結果を勘案すれば、本物質の投与に伴う低体温による二次的な影響によるものであった可能性が示唆されるとする評価要請者の考えには一定程度の蓋然性があるものと判断した。

また、小核試験の低用量群(62.5 mg/kg 体重/日)で認められたMNPCE発現について、本委員会は、当該小核試験で体温測定が実施されておらず、さらにBoulet (2012)の報告でも同じ用量による試験は実施されていないため、体温低下の影響とは判断できなかった。しかしながら、当該MNPCE頻度(0.24%)が、中用量群における頻度(0.70%)及び高用量群における頻度(0.62%)よりかなり低く、さらに、試験実施機関の陰性対照背景データの範囲内(0.05~0.24%)に留まるレベルであったことから、その生物学的意義は低いものと判断した。

一方、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で構造異常について陽性の結果が認められているが、上述の理由から、生体内で直接的な染色体損傷作用が発現するとは考えにくく、また、倍数性細胞の用量依存性のない軽微な増加に

⁵⁾ 特にマウスでは体温による影響の度合いはラットより鋭敏であるとされている。

⁶⁾ 参照14と同じ文献を指している。

についても閾値の設定が可能であると考えられる。加えて、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」のヒトへの暴露（推定摂取量）は極めて小さく、染色体の数的異常あるいは体温低下を誘発するほどの暴露量には至らないため、当該条件下で添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」がヒトに遺伝毒性の懸念を生じさせるものではないと考えた。

さらに、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」についての微生物を用いた復帰突然変異試験の結果は陰性であり、これまで食品安全委員会において添加物（香料）として食品健康影響評価を行った他のピラジン類には哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験が陽性結果を示すものがあったが、そのいずれもマウスを用いた *in vivo* 小核試験で陰性結果が認められている。（参照 22、23、24、25）

以上を総合的に判断し、本委員会としては、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」には、少なくとも香料として用いられる量では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性がないものと考えた。

2. 反復投与毒性

(1) ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（Posternak ら（1969）、GLP 不明）

CD ラット（雌雄各 10～16 匹⁷⁾）に 2,3-ジエチルピラジン（雌雄ともに 1.75 mg/kg 体重/日）を 90 日間混餌投与する試験が実施されている。その結果、被験物質投与に関連した毒性影響は認められなかったとされている。（参照 26）

本委員会としては、本試験が一用量の試験であるため、NOAEL を得ることはできないと判断した。

(2) ラットを用いた 90 日間強制経口投与毒性試験（厚生労働省委託試験報告（2007）、GLP）

SD ラット（各群雌雄各 10 匹）に添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」を、表 2-1 のような投与群を設定して、90 日間強制経口投与する試験が実施されている。

表 2-1 用量設定

用量設定	0、0.04、0.4、4 mg/kg 体重/日
------	-------------------------

⁷⁾ 42 種類の香料の毒性試験についてまとめている報告であり、個々の物質における詳細な群設定は記載されていない。

各投与群で認められた毒性所見は表 2-2 のとおりである。

表 2-2 毒性所見

投与群	雄	雌
4 mg/kg 体重/日	体重、体重増加量及び摂餌量の低下 鼻腔粘膜の炎症性細胞浸潤、固有層の浮腫、固有層の神経線維の減少 呼吸上皮の過形成 嗅上皮の萎縮及び呼吸上皮化生 気管粘膜上皮の球状白血球 (globule leukocyte) の減少 好中球比の高値	血清中グルコースの高値

なお、血液学的、血液生化学的及び尿化学的データ並びに臓器重量の一部に変化を認めたが、いずれも極めて軽度であり、用量相関性がないか、あつたとしても相応する組織学的変化がない等の理由により、毒性とは判断しなかった。

以上の結果から、試験担当者は、本試験条件下における NOAEL を、雌雄ともに 0.4 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 11、27、28)

本委員会としては、本試験の NOAEL を 0.4 mg/kg 体重/日と考えた。

3. 発がん性

評価要請者は、2,3-ジエチルピラジンについて、発がん性試験は行われておらず、国際機関等 (国際癌研究機関 (IARC)、欧州化学品局 (ECB)、米国環境保護庁 (EPA) 及び米国国家毒性プログラム (NTP)) による発がん性評価も行われていないとしている。(参照 4)

4. その他

評価要請者は、2,3-ジエチルピラジンについて、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する報告は見つからなかったとしている。(参照 4)

5. 摂取量の推定

添加物 (香料) 「2,3-ジエチルピラジン」の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の Per Capita intake Times

Ten (PCTT) 法による 1995 年の米国⁸⁾及び欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、それぞれ 1 µg 及び 2 µg である。(参照 5)

正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから(参照 29)、我が国での添加物(香料)「2,3-ジエチルピラジン」の推定摂取量は、およそ 1 µg から 2 µg までの範囲になると推定される。

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験における雌雄の NOAEL 0.4 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (1~2 µg/人/日) を体重 55.1kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.000018~0.000036 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 11,000~22,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき、2,3-ジエチルピラジンは構造クラス II に分類される。(参照 5、30)

本物質の生体内での代謝についての直接の知見はないが、類似化合物の報告をもとに、エチル基が 2 級アルコール又はケトンに代謝されることが推測される。(参照 4、5、31、32) 一方、ピラジン環の 2 及び 3 位のエチル基による立体障害により、ピラジン環が水酸化される可能性もある。(参照 4、33) これらの代謝生成物はそのままたはグリシン抱合、グルクロン酸抱合、硫酸抱合等を受けた後に排泄されると考えられる。(参照 4、5、32)

III. 食品健康影響評価

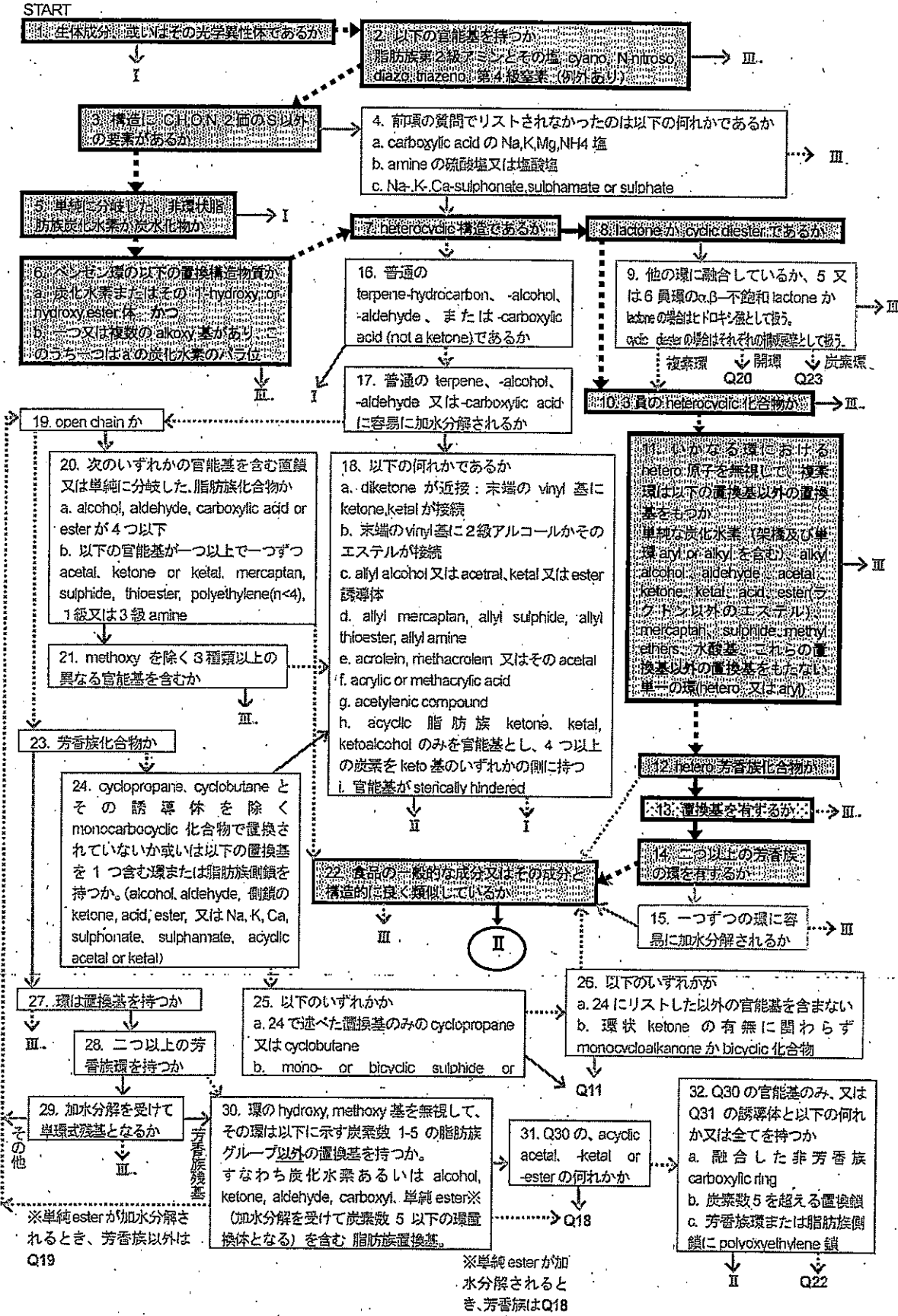
本委員会としては、添加物(香料)「2,3-ジエチルピラジン」には、少なくとも香料として用いられる量では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えた。また、本委員会として、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」(参照 8)に基づき、添加物(香料)「2,3-ジエチルピラジン」は構造クラス II に分類され、その安全マージン (11,000~22,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 以上であり、かつ、想定される推定摂取量 (1~2 µg/人/日) が構造クラス II の摂取許容値 (540 µg/人/日) を下回ることを確認した。

⁸⁾ 1995 年及び 2005 年の米国における年間消費量は、それぞれ 5 kg 及び 0.908 kg であるとされており、本評価では、消費量の多い 1995 年の値を元にした、一人一日当たりの推定摂取量を参照することとした。

以上より、本委員会としては、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えた。

→ : Yes
 ---> : No

<別紙 1: 香料構造クラス分類 (2,3-ジエチルピラジン)>



<別紙2：略称>

略称	名称等
CHL/IU	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
ECB	European Chemicals Bureau：欧州化学品局
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
EU	European Union：欧州連合
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際がん研究機関
MNPCE	Micronucleated polychromatic erythrocyte：小核多染性赤血球
NTP	National Toxicology Program：米国国家毒性プログラム
PCTT	Per Capita intake Times Ten

<参照>

- 1 厚生労働省, 「2,3-ジエチルピラジン」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 (平成26年2月12日付けで食品健康影響評価を依頼した事項), 第503回食品安全委員会 (平成26年2月17日)
- 2 VCF Volatile Compounds in Food: database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 13.1. - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Dec. 2013) (未公表)
- 3 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 2,3-Diethylpyrazine (website accessed in Dec. 2013) (未公表)
- 4 2,3-ジエチルピラジンの概要 (要請者作成資料)
- 5 Pyrazine Derivatives. In WHO(ed.), WHO Food Additives Series: 48, Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, prepared by the fifty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, Italy, 5-14 June 2001, WHO, Geneva, 2002
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm>
- 6 Pyrazine Derivatives (addendum). In WHO(ed.), WHO Food Additives Series: 67, Safety Evaluation of Certain Food Additives, prepared by the seventy-sixth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, Switzerland, 5-14 June 2012, WHO, Geneva, 2012
- 7 EFSA: Flavouring Group Evaluation 50 (FGE.50): Consideration of pyrazine derivatives evaluated by JECFA (57th meeting) structurally related to pyrazine derivatives evaluated by EFSA in FGE.17 (2005) (Commission Regulation (EC) No 1565/2000 of 18 July 2000). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC) on a request from the Commission. The EFSA Journal 2008; 636: 1-35
- 8 香料安全性評価法検討会. 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版) 平成15年11月4日
- 9 (株)化合物安全性研究所, 2,3-ジエチルピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (厚生労働省委託試験) 2004a
- 10 (株)東京化成工業株式会社, 試験成績書 品名 2,3-ジエチルピラジン コード番号 : D1581 ロット番号 : GA01

- 11 被験物質 2,3-ジエチルピラジンの確認結果 (要請者作成資料)
- 12 (財) 食品薬品安全センター秦野研究所, 2,3-ジエチルピラジンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (厚生労働省委託試験) 2004b
- 13 (財) 食品薬品安全センター秦野研究所, 2,3-ジエチルピラジンのマウスを用いる小核試験 (厚生労働省委託試験) 2005
- 14 Boulet J, 2,3-Diethylpyrazine: A 2-day oral toxicity study in mice, Study Number 32679, Product Safety Labs, U.S., 2012. (未公表)
- 15 International Organization of the Flavor Industry, RE: 2,3-Diethylpyrazine, January 19, 2014 (未公表)
- 16 O'Brien H, Amess AL and Mollin DL: Recurrent thrombocytopenia, erythroid hypoplasia and sideroblastic anaemia associated with hypothermia. Br J Haematol 1982; 51(3): 451-56
- 17 Tweats DJ, Blakey D, Heflich RH, Jacobs A, Jacobsen SD, Morita T et al.: Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory *in vivo* tests. I. Increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards. Mutat Res 2007; 627(1): 78-91
- 18 Asanami S and Shimono K: Hypothermia induces micronuclei in mouse bone marrow cells. Mutat Res 1997; 393(1-2): 91-8
- 19 Asanami S and Shimono K: Species-level differences between mice and rats in regards to micronucleus induction with the hypothermia-inducing drug haloperidol. Mutat Res 2009; 676(1-2): 102-5
- 20 Asanami S, Shimono K and Kaneda S: Transient hypothermia induces micronuclei in mice. Mutat Res 1998; 413(1): 7-14
- 21 Asanami S, Shimono K and Kaneda S: Effect of temperature on the frequency of chromosome aberrations and micronuclei in cultured Chinese hamster cells. J Toxicol Sci 2001; 26(5): 323-6
- 22 食品安全委員会: 添加物評価書 ピラジン, 2011年1月
- 23 食品安全委員会: 添加物評価書 2,3-ジエチル-5-メチルピラジン, 2010年10月
- 24 食品安全委員会: 添加物評価書 2,6-ジメチルピラジン, 2010年7月
- 25 食品安全委員会: 添加物評価書 2,5-ジメチルピラジン, 2008年7月

-
- 26 Posternak JM, Linder A, and Vodoz CA: Summaries of toxicological data. Food Cosmet Toxicol 1969; 7(4): 405-7
- 27 (株) 三菱化学安全科学研究所, 2,3-ジエチルピラジンのラットによる90日間反復経口投与毒性試験 (厚生労働省委託試験), 2007.
- 28 SIGMA-ALDRICH, Certificate of Analysis (PRODUCT NUMBER W313602-SPEC, LOT NUMBER 02129PE, PRODUCT NAME 2,3-DIETHYLPYRAZINE, 98+%)
- 29 新村嘉也 (日本香料工業会), 平成14年度厚生労働科学研究報告書「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (日本における食品香料化合物の使用量実態調査)」報告書
- 30 2,3-ジエチルピラジンの構造クラス (要請者作成資料)
- 31 Caputo O, Grosa G, Balliano G, Rocco F and Biglino G: In vitro metabolism of 2-(5-ethylpyridin-2-yl) benzimidazole. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1988; 13(1): 47-51
- 32 Parkinson A: Biotransformation of Xenobiotics. In Casarret and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons 1996; 5th ed.: pp.113-118, 133, 168.
- 33 Hawksworth G and Scheline R: Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. Xenobiotica 1975; 5(7): 389-99

天

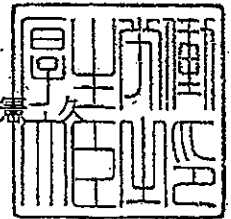
厚生労働省発食安0821第1号

平成26年8月21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



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. カンタキサンチンの添加物としての指定の可否について
2. カンタキサン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26年10月15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26年8月21日付け厚生労働省発食安0821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. カンタキサンチンの添加物としての指定の可否について
2. カンタキサン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

カンタキサン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基準及び規格の設定に係る報告の取りまとめに当たっては、食品安全委員会における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った。また、当該添加物については国際汎用添加物として、指定等の検討を行った。

1. 品目名

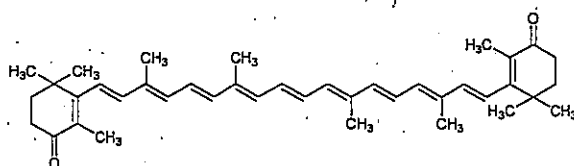
和名：カンタキサンチン

英名：Canthaxanthin

CAS 番号：514-78-3

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$C_{40}H_{52}O_2$ 564.84

3. 用途

着色料

4. 概要及び諸外国での使用状況

(1) 概要

カンタキサンチンはカロテノイドの一種で、魚類、甲殻類、食用きのこ及び緑藻類に天然に微量含まれている。

我が国においては、平成14年に飼料添加物として指定されている。現在、鶏、さけ科魚類及び甲殻類を対象とする飼料への添加が認められている。

JECFAでは、1966年（第10回会合）、1974年（第18回会合）、1987年（第31回会合）、1989年（第35回会合）、1995年（第44回会合）及び1999年（第53回会合）に評価を行っている。1995年の第44回会合においては、ヒトにおけるNOEL 0.25 mg/kg体重/日を基に、安全係数を10として、ADIが0～0.03 mg/kg 体重/日と特定されている。1999年の第53回会合においては、生産・流通・使用量データによった場合、1995～1997年における世界各国での推定一日摂取量は、ポルトガル及びノルウェーで最大となり、ADIの約7～8%と推定された。また、JECFAは、カンタキサンチンの長期摂取がADIを超過するおそれはないとしている。

(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（GSFA（食品添加物に関するコーデックス一般規格））において、着色料に分類されており、最大使用量としてジャム、ゼリー及びマーマレードに200 mg/kgが設定されているほか、多数の食品に最大使用量が設定されている。

欧州連合（EU）では、2011年11月に規則が改正されるまで、食品の着色料としてストラスブル風ソーセージにのみ使用が認められていたが、当該使用の実態が認められないことから、規則が改正され、現在、食品の着色料としての使用は認められていない。なお、医薬品の着色料としての使用は認められている。

米国では、固形と半固形食品には1ポンド(0.45 kg)当たり、液状食品には1パイント(0.47 L)当たり30 mgを超えない範囲で使用が認められており、魚肉ねり製品（すり身製品）、ドレッシング、ソース等に使用されている。

現在、EUで食品への使用は認められていないものの、GSFAに規定されていること及び米国での使用がなされていることを踏まえ、国際汎用添加物として検討するものである。

5. 食品添加物としての有効性

(1) 基礎的知見

カンタキサンチンは、カロテノイドの一種であり、他のカロテノイドと同様に熱に対して安定であるが、空気中では酸化され変色する性質を有している。

本品は、深紫色の結晶又は粉末であり、油性溶液はほとんどの濃度で赤色を、水分散性溶液はだいたい色から赤色を呈する。

なお、酸素及び光に不安定であることから、遮光容器中において、不活性化ガスの下に保存することが必要である。

(2) 食品への利用

カンタキサンチンは5～60 ppmの濃度でトマトの赤色となり、海外では、トマトスープ、スパゲティソース、ドレッシング、果実飲料、魚肉ねり製品（すり身製品）等に使用されている。

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、平成23年4月19日付け厚生労働省発食安0419第3号により食品安全委員会の意見を求めたカンタキサンチンに係る食品健康影響評価については、以下の評価の結果が平成26年10月14日付け府食第789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）】

カンタキサンチンの体内動態に係る知見を検討した結果、特にヒトにおいて網

膜への高度の蓄積が認められた。ヒト網膜中カンタキサンチン濃度がサルの100～500倍であったとする知見及びラット眼球中[6,7,6',7'-¹⁴C]カンタキサンチン濃度がサルの1/100であったとする知見からも明らかなように、カンタキサンチンの網膜又は眼球への分布には大きな種差が認められ、ヒト、サル及びげっ歯類の間でその濃度を比較すると、ヒトが最も高く、次いでサル、げっ歯類の順に高いことが示された。これらのことより、添加物「カンタキサンチン」の網膜又は眼球に対する安全性を評価するにあたっては、種差に留意することが必要と考えられた。

カンタキサンチンのアレルゲン性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、カンタキサンチン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、カンタキサンチンについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及びヒトにおける知見の試験成績を検討した結果、ヒト介入研究において60 mg/人/日投与群で認められた暗順応b波振幅の減少を摂取に起因する変化と考え、15 mg/人/日(0.25 mg/kg 体重/日)をカンタキサンチンの毒性に係る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「カンタキサンチン」の推定一日摂取量(国民平均0.52 mg/人/日(0.0094 mg/kg 体重/日)、小児0.33 mg/人/日(0.02 mg/kg 体重/日)、妊婦0.39 mg/人/日(0.0067 mg/kg 体重/日))を勘案すると、添加物「カンタキサンチン」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、ヒト介入研究のNOAEL 0.25 mg/kg 体重/日をADIの根拠とし、安全係数については、個体差に基づき10とすることが適当と判断した。以上より、本委員会は、0.25 mg/kg 体重/日を安全係数10で除した0.025 mg/kg 体重/日を添加物「カンタキサンチン」のADIとした。

ADI	0.025 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠)	ヒト介入研究
(投与経路)	経口投与
(NOAEL 設定根拠所見)	暗順応b波振幅の減少
(NOAEL)	0.25 mg/kg 体重/日
(安全係数)	10

7. 摂取量の推定

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)】

添加物「カンタキサンチン」は我が国では未指定であるため、我が国における摂取量データはない。

評価要請者は、添加物「カンタキサンチン」の使用基準（案）「カンタキサンチンは、魚肉ねり製品（かまぼこに限る。）以外の食品に使用してはならない。カンタキサンチンの使用量は、魚肉ねり製品にあつてはその1 kgにつき0.035 g以下でなければならない。」に基づき、添加物「カンタキサンチン」が最大添加率35 mg/kg食品で使用され、全量がそのまま最終食品に移行して消費されるとした場合を想定し、「平成17年度食品添加物一日摂取量調査」（参照79）から得られる食品（群）の一日摂取量から、添加物「カンタキサンチン」の一日摂取量を国民平均で0.08 mg/人/日、小児で0.05 mg/人/日、妊婦で0.08 mg/人/日と推定している。

一方、評価要請者は、カンタキサンチンの残留基準値設定に係る厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会部会長報告（参照80）を引用し、飼料添加物由来のカンタキサンチンの一日摂取量を国民平均で0.44 mg/人/日、小児で0.28 mg/人/日、妊婦0.31 mg/人/日と推定している。

以上より評価要請者は、添加物「カンタキサンチン」新規指定後のカンタキサンチンの推定一日摂取量は国民平均で0.52 mg/人/日、小児で0.33 mg/人/日、妊婦で0.39 mg/人/日と算出している。（参照2、8）

本委員会としては、添加物「カンタキサンチン」の推定一日摂取量を、国民平均で0.52 mg/人/日（0.0094 mg/kg 体重/日）、小児で0.33 mg/人/日（0.02 mg/kg 体重/日）、妊婦で0.39 mg/人/日（0.0067 mg/kg 体重/日）と判断した。

8. 新規指定について

カンタキサンチンについては、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

カンタキサンチンについては、次の事項を踏まえ、以下のとおり使用基準を設定することが適当である。

- ・ コーデックス基準において、すり身及び魚卵に35 mg/kgの最大使用量が設定されており、最も高値の最大使用量としてジャム等に200 mg/kgが設定されている。その他、多数の食品に最大使用量が設定されている。
- ・ 米国では固形又は半固形食品に30 mg/ポンド、液状食品に30 mg/ポイントを

超えない量での使用が認められており、魚肉ねり製品（すり身製品）への使用が確認されている。

- ・ 食品安全委員会において特定されたADI及び推定一日摂取量を勧案すると、現時点においては、魚肉ねり製品（かまぼこに限る。）以外の食品への使用は認め難い。

使用基準（案）

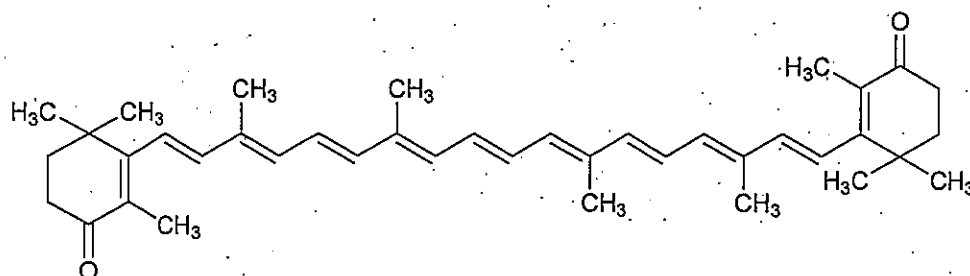
・ カンタキサンチンは、魚肉ねり製品（かまぼこに限る。以下この目において同じ。）以外の食品に使用してはならない。

・ カンタキサンチンの使用量は、魚肉ねり製品の1kgにつき0.035g以下でなければならない。

（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)

カンタキサンチン
Canthaxanthin $C_{40}H_{52}O_2$

分子量 564.84

 β, β -Carotene-4,4'-dione [514-78-3]含 量 本品は、カンタキサンチン ($C_{40}H_{52}O_2$) 96.0%以上を含む。

性 状 本品は、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→25,000) 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) 本品のシクロヘキサン溶液 (1→400,000) は、波長 470nm 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炭化物を砕き、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) 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) 副成色素 5% 以下

本品 0.020 g を量り、ジクロロメタン 25 ml に溶かし、検液とする。検液 400 μ l を量り、薄層板の原線上に幅約 3 mm の帯状になるように付け、対照液を用いず、ジク

ロロメタン／ジエチルエーテル混液（95：5）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、風乾する。その後、主成分である一番色の濃い部分を削り取り、栓付遠心管に入れ、ジクロロメタン 40ml を正確に加え、10 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液 10ml を正確に量り、ジクロロメタンを加えて正確に 50ml とし、A 液とする。次に、薄層板上の残りの着色部分の担体を削り取り、別の栓付遠心管に入れ、ジクロロメタン 20ml を正確に加え、10 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を B 液とする。A 液及び B 液につき、ジクロロメタンを対照として波長 485nm における吸光度（ A_A 及び A_B ）を測定し、次式により副成色素の量を求める。ただし、操作は、光を避け、薄層板には、担体として薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを 110℃ で 1 時間乾燥したものを使用する。

$$\text{副成色素の量 (\%)} = \frac{A_B}{A_A \times 10 + A_B} \times 100$$

強熱残分 0.10% 以下

定量法 本品約 0.05 g 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。この液 5 ml 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 5 ml 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 470nm 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。

$$\begin{aligned} & \text{カンタキサンチン (C}_{40}\text{H}_{52}\text{O}_2\text{) の含量 (\%)} \\ & = \frac{200}{\text{試料の採取量 (g)}} \times \frac{A}{2,200} \times 100 \end{aligned}$$

保存基準（案）

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

ジクロロメタン CH_2Cl_2 [K8161]

カンタキサンチンに係る成分規格等の設定根拠

主に、JECFA 規格 (以下 JECFA)、FCC 9th 規格 (以下 FCC)、EU の食品添加物規格 (以下 EU)、第 8 版食品添加物公定書「β-カロテン」及び「β-アポ-8'-カロテナール」の規格を参考にして成分規格案を設定した。

含量

JECFA 及び EU では総色素中にカンタキサンチンとして 96%以上、FCC では $C_{40}H_{52}O_2$ 96.0~101.0%と設定している。本規格案では、規格値は JECFA に倣ったが、他の食品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た。

性状

JECFA は“濃紫色の結晶又は結晶性の粉末”とし、FCC は“暗色の結晶性の粉末。”としている。本規格案は「β-アポ-8'-カロテナール」の色の表現に合わせ、「暗紫色の結晶又は結晶性の粉末である。」とした。

確認試験

JECFA では溶解性、カロテノイドの定性反応である酸化による脱色及びシクロヘキサン溶液における極大吸収部が設定されており、FCC ではシクロヘキサン/クロロホルム混液における極大吸収部、EU ではクロロホルム溶液、シクロヘキサン溶液及び石油エーテル溶液における極大吸収部が設定されている。FCC 及び EU の確認試験には、クロロホルムが使用されているため、本規格案では JECFA に倣ったが、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、酸化による脱色及び極大吸収部を設定した。

純度試験

(1) 鉛

JECFA 及び EU では 2mg/kg、FCC では 10mg/kg と規定されている。本規格案では JECFA に倣ったが、他の食品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、「鉛 Pb として 2.0µg/g 以下」とした。

(2) ヒ素

JECFA には規格値は設定されていないが、FCC 及び EU では As として 3mg/kg 以下と設定されている。本規格案では FCC 及び EU と同水準の規格値を設定するが、他の食品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、「ヒ素 As_2O_3 として 4.0µg/g 以下」とした。

(3) 副成色素

FCC には規定されていないが、JECFA 及び EU では総色素の 5%以下と規定されている。本規格案では JECFA 及び EU に倣い、(総色素に対して)「5%以下」と設定することとした。ただし、試料の溶解及び担体からの抽出には、クロロホルムの代替溶媒としてジクロロメタンを用い、検液を調製する際の試料量を 0.020g に、また溶媒量を 25ml

とした。

強熱残分

JECFA 及び EU では 0.1%以下、FCC では 0.2%以下と規定されている。本規格案では、JECFA 及び EU に倣ったが、他の食品添加物の規格値との整合性を考慮して、「0.10%以下」とした。

定量法

JECFA 及び FCC でのいずれも、試料を溶解させるためにクロロホルムを用いている。クロロホルムの代替溶媒として、ジクロロメタンを用いて検討を行ったところ、クロロホルムを使用した場合は平均 98.3%であったのに対し、ジクロロメタンを使用した場合の方が平均 96.1%と低くなった。溶媒としてジクロロメタンを採用した場合、JECFA 及び FCC に適合する製品が不適となる可能性があるため、今回は JECFA 及び FCC に倣い、クロロホルムを用いることとした。

	本規格	JECFA	FCC	EU
含量	カンタキサンチン(C ₄₀ H ₅₂ O ₂) 96.0%以上	総色素(カンタキサンチンとして) 96%以上	C ₄₀ H ₅₂ O ₂ 96.0~101.0%	総色素(カンタキサンチンとして) 96%以上
性状	暗紫色の結晶 又は結晶性の粉末	濃紫色の結晶又は結晶性の粉末。酸素及び光の影響を受けやすいため、遮光できる容器に不活性ガスを封入して保管すること。	暗色、結晶性の粉末。クロロホルムに可溶、アセトンにわずかに可溶、水に不溶。約207~212℃で分解して溶ける。	濃紫色の結晶 又は結晶性の粉末
確認試験				
カロテノイドの定性反応	アセトン溶液(1→25,000)は、だいたい色を呈する。この液5mlに亜硝酸ナトリウム溶液(1→20)1ml, 続けて0.5mol/L硫酸1mlを加えるとき、直ちに脱色される。	アセトン溶液の色は5%亜硝酸ナトリウムと1N硫酸を加えると消失する。	-	-
吸収極大部	シクロヘキサン溶液(1→400,000)は、波長470nm付近に極大吸収部がある。	シクロヘキサン溶液は468~472nmに極大吸収部を持つ。	定量法中の検液を用いて測定したとき、470nm付近に極大吸収部を持つ。	吸収極大部 クロロホルム中 485nm付近 シクロヘキサン中 468-472nm 石油エーテル中 464-467nm
溶解性	設定しない	水及びエタノールに不溶、植物油にほとんど不溶、アセトンに可溶	クロロホルムに溶け、アセトンにわずかに溶けるが、水に溶けない。(Descriptionに記載)	-
純度試験				
鉛	Pbとして 2.0µg/g以下	2mg/kg 以下(原子吸光)	10mg/kg以下	2mg/kg以下
ヒ素	As ₂ O ₃ として 4.0µg/g以下	-	3mg/kg以下(As)	3mg/kg以下(As)
副成色素	5%以下(TLC) 検液: 0.8mg/mlジクロロメタン溶液 抽出溶媒: シクロロメタン	カンタキサンチン以外のカロテノイド類: 総色素の5%以下(TLC) 検液: 0.8mg/mlクロロホルム溶液 抽出溶媒: クロロホルム	-	カンタキサンチン以外のカロテノイド類: 総色素の5%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	1mg/kg以下
強熱残分	0.10%以下	0.1%以下	0.2%以下	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

これまでの経緯

平成23年	4月19日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛てに 食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
平成23年	4月28日	第380回食品安全委員会(要請事項説明)
平成24年	3月27日	第104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	8月20日	第121回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	9月24日	第122回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	10月17日	第123回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	11月20日	第124回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	12月25日	第125回食品安全委員会添加物専門調査会
平成26年	6月17日	第518回食品安全委員会(要請事項説明の修正)
平成26年	6月30日	第131回食品安全委員会添加物専門調査会
平成26年	8月5日	第525回食品安全委員会(報告)
平成26年	8月6日	食品安全委員会における国民からの意見募集 (~平成26年9月4日)
平成26年	8月21日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年	9月5日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成26年	10月14日	食品安全委員会から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	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
若林 敬二※	静岡県立大学特任教授

※部会長



府食第789号

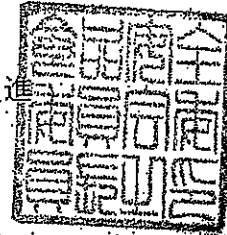
平成26年10月14日

厚生労働大臣

塩崎 恭久 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23年4月19日付け厚生労働省発食安0419第3号をもって貴省から当委員会に意見を求められたカンタキサン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。

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

カンタキサンチンの一日摂取許容量を0.025 mg/kg 体重/日と設定する。

添加物評価書

カンタキサンチン

2014年10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.....	8
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. 起源又は発見の経緯.....	8
7. 我が国及び諸外国における使用状況.....	9
8. 国際機関等における評価.....	10
(1) JECFA における評価.....	10
(2) 米国における評価.....	12
(3) 欧州における評価.....	13
(4) 我が国における評価（飼料添加物としての評価）.....	14
9. 評価要請の経緯、指定の概要.....	14
II. 安全性に係る知見の概要.....	15
1. 食品中での安定性.....	15
2. 栄養成分に及ぼす影響.....	15
3. 体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）.....	15
(1) 吸収及び排泄.....	16
(2) 分布.....	19
(3) 代謝.....	26
(4) 参考資料.....	28
(5) 体内動態のまとめ.....	29
4. 毒性.....	29
(1) 遺伝毒性.....	29
(2) 急性毒性.....	30
(3) 短期反復投与毒性.....	31
(4) 長期反復投与毒性（眼毒性を除く）.....	34
(5) 長期反復投与毒性（眼毒性）.....	44

(6) 発がん性	51
(7) 生殖発生毒性	53
(8) アレルゲン性	56
(9) 一般薬理	56
(10) その他	57
5. ヒトにおける知見	58
(1) 網膜への影響	58
(2) 肝臓への影響	66
(3) アレルゲン性	66
(4) その他	67
III. 一日摂取量の推計等	67
1. 米国における摂取量	67
2. 欧州における摂取量	67
3. 我が国における摂取量	68
IV. 食品健康影響評価	69
別紙 1 : 略称	71
別紙 2 : 毒性試験成績	72
参照	90

<審議の経緯>

- 2011年 4月 26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3号）
- 2011年 4月 28日 第380回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 2月 24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 8月 20日 第121回添加物専門調査会
- 2013年 9月 24日 第122回添加物専門調査会
- 2013年 10月 17日 第123回添加物専門調査会
- 2013年 11月 20日 第124回添加物専門調査会
- 2013年 12月 25日 第125回添加物専門調査会
- 2014年 6月 11日 補足資料の接受
- 2014年 6月 17日 第518回食品安全委員会（要請事項説明の修正）
- 2014年 6月 23日 補足資料の差し替え
- 2014年 6月 30日 第131回添加物専門調査会
- 2014年 8月 5日 第525回食品安全委員会
- 2014年8月6日から9月4日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 10月 3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
- 2014年 10月 14日 第533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)

(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>

(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
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

(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

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)

頭金 正博 (座長代理)

穂山 浩

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 清美

今井田 克己

宇佐見 誠

久保田 紀久枝

祖父江 友孝

高橋 智

塚本 徹哉

戸塚 ゆ加里

中江 大

北條 仁

森田 明美

山田 雅巳

<参考人>

印牧 信行

米谷 新

高須 伸二

要 約

着色料として使用される添加物「カンタキサンチン」(CAS 登録番号: 514-78-3 (カンタキサンチンとして)) 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、カンタキサンチ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、ヒトにおける知見等に関するものである。

カンタキサンチンの体内動態に係る知見を検討した結果、特にヒトにおいて網膜への高度の蓄積が認められた。ヒト網膜中カンタキサンチン濃度がサルの100~500倍であったとする知見及びラット眼球中[6,7,6',7'-¹⁴C]カンタキサンチン濃度がサルの1/100であったとする知見からも明らかなように、カンタキサンチンの網膜又は眼球への分布には大きな種差が認められ、ヒト、サル及びげっ歯類の間でその濃度を比較すると、ヒトが最も高く、次いでサル、げっ歯類の順に高いことが示された。これらのことより、添加物「カンタキサンチン」の網膜又は眼球に対する安全性を評価するにあたっては、種差に留意することが必要と考えられた。

カンタキサンチンのアレルギー性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、カンタキサンチン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、カンタキサンチンについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及びヒトにおける知見の試験成績を検討した結果、ヒト介入研究において60 mg/人/日投与群で認められた暗順応b波振幅の減少を摂取に起因する変化と考え、15 mg/人/日(0.25 mg/kg 体重/日)をカンタキサンチンの毒性に係る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「カンタキサンチン」の推定一日摂取量(国民平均0.52 mg/人/日(0.0094 mg/kg 体重/日)、小児0.33 mg/人/日(0.02 mg/kg 体重/日)、妊婦0.39 mg/人/日(0.0067 mg/kg 体重/日))を勘案すると、添加物「カンタキサンチン」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、ヒト介入研究のNOAEL 0.25 mg/kg 体重/日をADIの根拠とし、安全係数については、個体差に基づき10とすることが適当と判断した。以上より、本委員会は、0.25 mg/kg 体重/日を安全係数

10 で除した 0.025 mg/kg 体重/日を添加物「カンタキサンチン」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

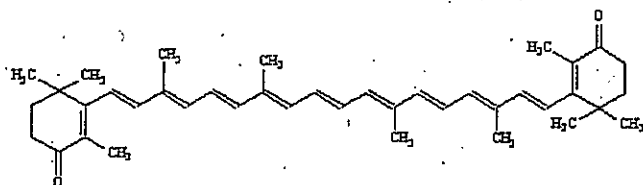
和名：カンタキサンチン

英名：Canthaxanthin

CAS 登録番号：514-78-3 (カンタキサンチンとして) (参照 1、2)

3. 分子式及び構造式

$C_{40}H_{52}O_2$



主成分は、構造式のとおり、炭素-炭素二重結合が全て *trans* 構造のカロテノイドであるとされている。(参照 1、2)

4. 分子量

564.86 (参照 2)

5. 性状等

評価要請者による添加物「カンタキサンチン」の成分規格案では、含量として「カンタキサンチン ($C_{40}H_{52}O_2$) 96.0%以上を含む。」、性状として「深紫色の結晶又は結晶性粉末である。」とされている。また、純度試験の項目として、「他のカロテノイド色素 5%以下」との規定がある。(参照 2)

米国 FDA の成分規格では *trans*カンタキサンチン以外のカロテノイド類の含量が 5%を超えないことと定められており (参照 2、3)、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) ⁽¹⁾⁽²⁾ではカンタキサンチン以外のカロテノイド類の含量が着色物質類 (colouring matters) 合計の 5.0%を超えないことと定められている。(参照 4)

6. 起源又は発見の経緯

カンタキサンチンは自然界に存在するカロテノイドの一種で、甲殻類、食用き

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 JECFA の成分規格には、それが合成品のみを対象とするものであることについて明記されている。

のこ類等に天然に微量含まれているとされている。(参照 2、5)

また、ウニ (1 ppm)、*Cyphostemma digitatum* (ブドウ科の果実 0.02 ppm) 等にも含まれているとされている。(参照 6、7)

7. 我が国及び諸外国における使用状況

(1) 添加物としての使用状況

我が国では、添加物「カンタキサンチン」は未指定である。

評価要請者によれば、添加物「カンタキサンチン」は着色料としてコーデックス食品添加物一般基準 (GSFA) が設定されているとともに、米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、8)

コーデックス委員会の策定した GSFA では、生鮮卵 (fresh eggs) の殻への商標印字等について適正使用規範 (GMP) に基づく使用のほか、ジャム・ゼリー・マーマレード類、塩漬け等保存処理した非加熱加工裁断食肉・食鳥肉・猟獣肉、すり身等への使用が 5~200 mg/kg を上限として認められている。(参照 2、8、9)

米国では、添加物「カンタキサンチン」は着色料として、固形食品若しくは半固形食品に 30 mg/pound³⁾又は液状食品に 30 mg/pint⁴⁾を超えない範囲で使用することが認められている。また、評価要請者によれば、米国において、かまぼこ等に使用されているとされている。(参照 2、3、8、10)

EU では、以前は、添加物「カンタキサンチン」(E161g) について、着色料としてストラスブル風ソーセージ (saucisses de Strasbourg) に 15 mg/kg を上限として使用することが認められていたが、2011年11月、食品への使用実態がないことにより EU 規則が改正され、現在、EU において食品への使用は認められていない⁵⁾。(参照 2、8、11、12)

(2) 我が国における飼料添加物としての使用状況

2002年4月、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律 (昭和 28 年法律第 35 号) (以下「飼料安全法」という。) の規定に基づき飼料添加物「カンタキサンチン」が指定され、鶏、ぎんざけ及びにじますを対象とする飼料への添加が認められている。(参照 2、13)

³ 1 pound = 0.45 kg

⁴ 1 pint = 0.47 L

⁵ カンタキサンチンは、着色料として、食品への使用は認められていないものの、医療用品 (medicinal products) への使用は認められていることから、引き続きリストに掲載されている。

また、2004年11月、食品衛生法（昭和22年法律第233号）の規定に基づき鶏の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、食用部分及び卵、魚介類（さけ科魚類に限る。）、いくら並びにすじこに10～25 ppmを上限とする残留基準値が設定されている。（参照2、14）

8. 国際機関等における評価

(1) JECFAにおける評価

① 1966年の評価

1966年の第10回会合において、JECFAは、添加物「カンタキサンチン」について、カロテノイド類の一つではあるがプロビタミンA作用がないため、添加物「β-カロテン」等とは別に評価が行われ、入手可能であった毒性データを基に、(i) 専門家の関与なく使用しても安全性が確保できるレベルを0～12.5 mg/kg 体重/日、(ii) 安全性が確保できるが、専門家による一定の管理及び助言の下に置かれることが望ましいレベルを12.5～25 mg/kg 体重/日と特定している。（参照15）

② 1974年の評価

1974年の第18回会合において、JECFAは、カンタキサンチンのADIを0～25 mg/kg 体重/日と特定している。（参照16）

③ 1987年の評価

1987年の第31回会合において、JECFAは、美容目的でのカンタキサンチン服用中の網膜結晶性沈着物の生成について報告があり、当該沈着物を生じた用量が、第18回会合で特定したADIの範囲内であったことから、要請を受けて添加物「カンタキサンチン」の安全性について再評価を行っている。その結果、ラット及びイヌの経口投与試験成績（利用可能であったのは概要のみ）から眼に色素が蓄積することが明らかにされているが、JECFAは、眼科学的検査が行われていないこと、及びヒトにデータを外挿するための実験動物モデルがないことを指摘しつつ、ヒトで網膜に色素沈着物を生じる最低用量を30 mg/人/日（0.5 mg/kg 体重/日）と推定している。以上よりJECFAは、第18回会合で特定したADIを暫定ADIとし、上記最低用量に安全係数10を乗じた0～0.05 mg/kg 体重/日にその値を引き下げている。なおJECFAは、カンタキサンチンの医療目的使用は臨床上の判断に係る事項であること、及び美容目的使用は第18回会合での旧ADI特定時に想定していなかったことから、上記暫定ADIは医療・美容目的使用を対象としておらず、添加物及び飼料添加物にのみ適用されるとしている。以上の評価結果についてモノグラフが作成され、成分規格が改

訂されている。(参照 17、18)

④ 1989年の評価

1989年の第35回会合において、JECFAは、マウス及びラットを用いた長期発がん性試験成績において発がん性の証拠は認められないが、ラット高用量群で肝障害(雌ラットでは用量相関性のない良性腫瘍発生率の増加を伴う。マウスはラットよりも感受性が低いと考えられている。)が見られ、ラットを用いた試験におけるNOELを判断することができなかつたとしている。JECFAは、眼のほか肝臓もカンタキサンチンの標的器官であると結論している。標識カンタキサンチンを用いた体内動態試験において試験に供された全てのほ乳類で眼に高濃度の蓄積が見られたが、結晶性の沈着物の生成はヒトでのみ認められていることから、ウサギで網膜電図の変化を再現できたことを除き、ヒト以外のほ乳類は網膜結晶性沈着物の病理や可逆性を見るための実験動物モデルにはならないことが指摘されている。以上よりJECFAは、カンタキサンチンの肝毒性の可能性が示唆されたと結論するとともに、網膜結晶性沈着物が非可逆性又は回復の遅い変化であってその意義は不明であることを勘案し、カンタキサンチンの添加物又は飼料添加物としての使用に係るADIを特定することはできないとし、暫定ADIを延長しなかつた。以上の評価結果についてモノグラフが作成されている。(参照 1.9、2.0)

⑤ 1995年の評価

1995年の第44回会合において、JECFAは、網膜結晶性沈着物について、新たな実験動物モデルを用いた試験成績を評価している。カニクイザルの2.5年間混餌投与試験においてカンタキサンチンの用量依存性の蓄積が網膜で認められ、網膜内層中に偏光下複屈折を呈する内包物がヒトカンタキサンチン網膜症におけるものと同様の分布で認められたとし、本試験におけるNOELを0.2 mg/kg 体重/日と評価している。カンタキサンチン摂取による網膜結晶性沈着物の生成については、Köpckeらによる包括的な後ろ向き生物統計学的研究において強い用量相関関係が認められたとし、ヒト網膜でのカンタキサンチン網膜結晶性沈着物に関するNOEL 30 mg/人/日が示唆されたとしている。また、Ardenら(1989)による臨床試験においてカンタキサンチン(15 mg/人/日; 0.25 mg/kg 体重/日)を5週間超摂取した者に視覚障害(網膜電図検査において暗順応b波振幅の減少を測定)は認められず、60 mg/人/日を1か月間摂取した者に暗順応b波振幅の減少が認められ、90 mg/人/日を1か月間摂取した者で当該減少がより明確になったことを指摘している。追加実施されたラット長期毒性/発がん性試験においては、従前と同様に肝毒性が認められたが発がん性は認められ

なかったとし、可逆性の肝細胞空胞化を根拠に本試験における NOEL を雄で 25 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日としている。他方、サルを用いた試験においては、カンタキサンチン 49 mg/kg 体重/日を最長 2.5 年間投与してもラットに見られたような肝細胞の変化は認められなかったとしている。ヒトにおいてカンタキサンチン摂取による肝毒性は報告されておらず、症例数は限られているものの 1~12 年間に合計 3~150 g のカンタキサンチンを摂取した骨髄性プロトポルフィリン症症例に肝毒性の兆候は認められなかったとしている。JECFA は、ヒトにおける NOEL 0.25 mg/kg 体重/日 (Arden ら (1989)) を基に、安全係数を 10 とし、ADI を 0~0.03 mg/kg 体重/日と特定している。以上の評価結果についてモノグラフの補遺が作成され、成分規格が改訂されている。(参照 2 1、2 2)

⑥ 1999 年の評価

1999 年の第 53 回会合において、JECFA は、第 44 回会合において特定した ADI (0~0.03 mg/kg 体重/日) を踏まえ、カンタキサンチンの摂取実態について、米国、英国並びに豪州及びニュージーランドから提供されたデータを基に、生産・流通・使用量データに基づく評価、食事モデルに基づく評価及び個別食事記録に基づく評価を行っている。その結果、カンタキサンチンは、主として飼料添加物として鶏肉、さけ及びます並びに卵黄の間接着色に用いられており、添加物として食品に直接使用する例はまれであり、カンタキサンチン製造業者から提供されたデータを見ても主用途は飼料添加物であったとしている。飼料添加物由来の摂取量推計を行っている国はなく、食事モデル又は個別食事記録に基づく食品別摂取量と、実際の添加実態を超えて広範囲の食品を対象としている GSFA 案の添加上限量を用いて保守的な推計を行うと、推定一日摂取量は ADI を大きく超過したとしている。JECFA は、飼料添加物由来の摂取が添加物由来の摂取を大きく上回るカンタキサンチンの一日摂取量について、添加物として該当食品に最大限添加されたものとして保守的な推計を行うよりも、添加物と飼料添加物とを区別せずトータルの生産・流通・使用量データから推計を行うべきであると結論している。生産・流通・使用量データによった場合、1995~1997 年における世界各国での推定一日摂取量は、ポルトガル及びノルウェーで最大となり、ADI の約 7~8% と推定された。以上より JECFA は、カンタキサンチンの長期摂取が ADI を超過するおそれはないと結論している。(参照 2 3、2 4)

(2) 米国における評価

FDA (1985) の説明によれば、当該規制はラットを用いた 2 年間混餌投与試験成績及び 6 か月間混餌投与試験成績、イヌを用いた 3 か月間混餌投与試

験成績等の安全性データを根拠としたものであり、ラットを用いた2年間混餌投与試験におけるNOELを基にADI 150 mg/人/日を特定したとされている。(参照2、25) FDAは、1998年4月にさけ科魚類の飼料添加物としての使用を認める際に上記ADIについて改めて言及している。(参照2、26)

(3) 欧州における評価

① 1983年の評価

1983年、欧州食品科学委員会(SCF)は、初めて添加物「カンタキサンチン」について包括的な評価を行い、ADI 0~25 mg/kg 体重/日を特定している。

② 1989年の評価

1989年、SCFは、医療目的又は美容目的でカンタキサンチンを最低30 mg/人/日(0.5 mg/kg 体重/日)服用した者にカンタキサンチン網膜結晶性沈着物が見られるといった新たな知見を得て、左記の最低用量を基に、ヒトのデータであることから安全係数10を用いて上記ADIを暫定ADI 0~0.05 mg/kg 体重/日に変更し、その有効期間を5年間としている。

③ 1992年の評価

1992年、SCFは、製造業者により提供された新たな情報等について評価を行い、暫定ADI 0~0.05 mg/kg 体重/日を変更しないことを決定している。

④ 1997年の評価

1997年、SCFは、1995年のJECFA評価に用いられた新たなデータを基に添加物「カンタキサンチン」の安全性について再評価を行っている。ヒトにおいて網膜電図b波の変化が見られた最低用量は0.25 mg/kg 体重/日であるが、この変化については、病理学的な意義はなく、網膜の機能障害を示唆するものでもないことから、安全係数は10が適切であるとした。このことは、サルのNOAEL 0.2 mg/kg 体重/日に対応する血漿中濃度156 µg/Lと、ニワトリ胚由来の網膜神経培養細胞による*in vitro*試験系で結晶の生成が認められたカンタキサンチンの最低培地濃度1,200 µg/Lとの差が約1桁あることから支持されるものであるとしている。以上より、0.25 mg/kg 体重/日に安全係数10を適用して求められる0.025 mg/kg 体重/日の端数を切り上げた0.03 mg/kg 体重/日をADIとしている。(参照27)

⑤ 2010年の評価

2010年、欧州食品安全機関(EFSA)の食品添加物及び食品に添加され

る栄養源に関する科学パネル (ANS パネル) は、欧州委員会からの依頼に基づき、添加物「カンタキサンチン」について再評価を行い、意見書を取りまとめている。EFSA パネルは、JECFA 及び SCF が ADI 特定の根拠としたヒトの視覚障害を伴わない暗順応 b 波の変化に係る NOAEL 15 mg/人/日 (0.25 mg/kg 体重/日) のほか、独自にベンチマーク用量信頼下限値 (BMDL) 05 12~20 mg/人/日 (0.20~0.33 mg/kg 体重/日) を算出し、point of departure を 0.30 mg/kg 体重/日と判断して、不確実係数を 10 として ADI 0.03 mg/kg 体重/日を特定している。(参照 5)

⑥ 2014 年の評価 (飼料添加物としての評価)

2014年、EFSAの動物用飼料に使用する添加物及び製品又は物質に関する科学パネル (FEEDAP) は、飼料添加物「カンタキサンチン」について鶏等への使用について評価を行い、ADI 0.03 mg/kg体重/日に同意している。(参照 2 8)

(4) 我が国における評価 (飼料添加物としての評価)

我が国においては、飼料添加物「カンタキサンチン」は、2002年4月、飼料安全法の規定に基づき初めて指定され、鶏、ぎんざけ及びにじますを対象とする飼料への添加が認められている。その後2003年8月、農林水産大臣から対象魚種を「さけ科魚類及び甲殻類」に拡大すること等のため飼料安全法の基準・規格を改正することについて、及び厚生労働大臣から食品衛生法の残留基準を設定することについて、食品安全基本法の規定に基づき、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ている。2004年3月、食品安全委員会は、カンタキサンチンは自然界に存在し、諸外国では添加物及び飼料添加物として、国内では飼料添加物としての使用実績を有しているが、JECFAにおいてADI (0~0.03 mg/kg 体重/日) が特定されたことも考慮して、「カンタキサンチンの一日許容摂取量を 0.025 mg/kg 体重/日と設定する。」旨の食品健康影響評価結果を両大臣あて通知している。(参照 2 9)

9. 評価要請の経緯、指定の概要

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) 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「カンタキサンチン」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。(参照 1、2)

なお、厚生労働省によれば、2011 年 11 月以降、欧州連合での使用実態はないものの、CODEX 基準があり、また、米国で使用されていることを踏まえ、引き続き、国際汎用添加物として取り扱うこととされている。(参照 3.0)

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「カンタキサンチン」について、「カンタキサンチンは、魚肉ねり製品(かまぼこに限る。)以外の食品に使用してはならない。カンタキサンチンの使用量は、魚肉ねり製品にあつてはその 1 kg につき 0.035 g 以下でなければならない。」旨の使用基準を設定し、JECFA 等を参考に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 3.0)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 食品中での安定性

評価要請者によれば、カンタキサンチンは分子中に共役二重結合を有し、そのままでは空气中酸素及び光によって酸化され、分解物又は重合物に変化し、変色することがあるため、添加物「カンタキサンチン」及びその添加食品については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ことが好ましいとされている。(参照 2)

(1) 保存試験 (Choubert & Luquet (1979))

カンタキサンチンを含む飼料中の保存試験が実施されている。

その結果、カンタキサンチンの含有量は、飼料をペレット化すると 15~20% 減少、2 か月間室温保管すると更に 16~18% 減少したとされている。Choubert & Luquet は、ペレット化によってより多くの空気にさらされたカンタキサンチンが分解したことによるものと考察している。(参照 2、3.1)

2. 栄養成分に及ぼす影響

評価要請者は、カンタキサンチンの化学的反応性は少なく、食品中のたん白質、油脂、糖類、ビタミン類及びミネラル類への影響はないとしている。(参照 2)

3. 体内動態 (吸収、分布、代謝及び排泄)

カンタキサンチンはカロテノイド類であり、一般にカロテノイド類は、小腸(主に十二指腸)粘膜において、脂肪とともに吸収されるといわれている。(参照 3.2)

(1) 吸収及び排泄

① ヒトでの吸収及び排泄

- a. ヒト経口摂取試験 (JECFA (1988、1990) 及び EFSA (2010) で引用 (Kubler (1986) (未公表))、GCP 不明)

ヒト 10 例 (男女各 5 例) 及び 16 例 (男性 6 例及び女性 10 例) にそれぞれカンタキサンチン (75、150 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、消失半減期はいずれの群でも 4.5 日間、吸収率は 75 mg/人摂取群で 12%、150 mg/人摂取群で 9%であったとされている。

また、ヒト (各群男女各 5 例) にカンタキサンチン (30 (1 mg×6 回/人/日を 5 日間)、96 (8 mg×6 回/人/日を 2 日間) mg) を摂取させ、摂取開始から 8 日間、12 時間ごとに採血を行う試験が実施されている。

その結果、定常状態での血漿中カンタキサンチン濃度は、30 mg 摂取群で 1,800 µg/L (3.3 µM)、96 mg 摂取群で 10,300 µg/L (18.3 µM) と算出されている。(参照 5、17、19)

- b. ヒト経口摂取試験 (a. に対する考察) (EFSA (2010) で引用 (Kubler (1986) (未公表)))

a. ヒト経口摂取試験の結果について、(i) 最高血漿中濃度到達時間は 48 時間であること、(ii) 血清中からの消失半減期は 5.3 日間であること、(iii) 吸収率は 1 mg/人/日と低用量の摂取でも摂取量の 34%を超えないとの考察がなされている。(参照 5)

- c. ヒト経口摂取試験 (EFSA (2010) で引用 (Cohn & Schalch (1990) (未公表))、GCP 不明)

ヒト (各群 10 例) にカンタキサンチン (75、150 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、カンタキサンチンの吸収率は 8~15%であり、また、微量を摂取した場合における吸収率は最大約 20%になるとされている。(参照 5)

- d. ヒト経口摂取試験 (Whiteら (1994)、Paetauら (1997)、GCP不明)
米国において、6か月間ビタミン・ミネラル類サプリメントを摂取していない 33 歳及び 50 歳の非喫煙女性に前夜絶食させた上で、プラセボ、カン

タキサンチン(25 mg)又はβ-カロテン(25 mg)+カンタキサンチン(25 mg)を一定の間隔で高脂肪の朝食とともに単回経口摂取させ、3日間血清中濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、カンタキサンチン単独(25 mg)の摂取において、血清中カンタキサンチン濃度は摂取6~11時間後にピーク(ベースライン値からの増分 $2.37 \pm 0.39 \mu\text{M}$)に達し、摂取72時間後までに緩やかに減少したとされている。また、血清中カンタキサンチン最高濃度はβ-カロテンの併用によって $38.8 \pm 6.5\%$ 減少し、血清中カンタキサンチン濃度に係る $\text{AUC}_{24\text{hr}}$ 及び $\text{AUC}_{72\text{hr}}$ はβ-カロテンの併用によって $38.1 \pm 6.4\%$ 及び $34.4 \pm 7.4\%$ 減少したとされている。一方、カンタキサンチンの摂取による血清中β-カロテン濃度への影響は認められなかったとされている。(参照33)

また、類似の試験で同様の結果が得られたとの報告がある。(参照34)

② サルでの吸収及び排泄

a. サル経口投与試験(JECFA(1996)、EFSA(2010)、食品安全委員会(2004)で引用(Bausch(1992a)(未公表))、GLP不明)

カニクイザル(各群雌雄各2匹)に $[6,7,6',7'-^{14}\text{C}]$ カンタキサンチン(0.2、0.6 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、投与後96時間の血漿中放射能は血中放射能の約2倍であったとされている。最高血中濃度は雄(投与4時間後)よりも雌(同6時間後)で高値傾向であったとされている。糞便中排泄率は投与放射能の85~89%であり、投与後48時間以内にほぼ回収されたとされている。尿中排泄率は投与放射能の1.6~3.6%であり、投与放射能の1.6~4.6%が組織(胃腸管を除く。)中に保持されたことから、吸収率は3~8%と推定されている。

$[6,7,6',7'-^{14}\text{C}]$ カンタキサンチンの血中濃度半減期は、性別及び用量にかかわらず36~92時間の範囲にあったとされている。(参照5、21、29)

b. サル経口投与試験(JECFA(1996)、SCF(1999)、EFSA(2010)、食品安全委員会(2004)で引用(Bausch(1992b)(未公表))、GLP不明)

サル(及びラット)に $[6,7,6',7'-^{14}\text{C}]$ カンタキサンチン(0.2、0.6 mg/kg 体重)を単回経口投与する試験が実施されている。その結果、投与後96時間尿中排泄率は投与放射能の2.1%(ラットで同4.6%)、同糞中排泄率は同87.2%(ラットで同91.4%)であったとされている。(参照5、21、27、29)

- c. サル経口投与試験 (JECFA (1996)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Buserら (1993、1994) (未公表))、GLP 不明)
1~3 歳のカニクイザル (各群雌雄各 4~11 匹) にカンタキサンチン (0 (無処置)、0 (プラセボ)、0.2、0.6、1.8、5.4、16、49 mg/kg 体重/日) を 3 年間強制経口投与 (胃内挿管) する試験が実施されている。また、試験開始 2 年目から別途カニクイザル (各群雌雄各 2~4 匹) にカンタキサンチン (0、200、500、1,000 mg/kg 体重/日) の投与群を追加する試験⁶が実施されている。

その結果、血漿中 *trans*-カンタキサンチン濃度について、0.2~49 mg/kg 体重/日投与群で用量に応じた増加が見られ、各群ともに投与開始 3 か月後に最高値に達したが、投与開始 1 年後以降試験終了まで徐々に低下し、200 mg/kg 体重/日以上投与群ではより高値であったが用量相関性は認められなかったとされている。(参照 5、21、29)

③ ラットでの吸収及び排泄

- a. ラット経口投与試験 (JECFA (1990)、EFSA (2010) で引用 (Glatzle & Bausch (1988a) (未公表))、GLP 不明)

雄ラットに[6,7,6',7'-¹⁴C]カンタキサンチン (0.18~0.21 mg/ラット) を単回経口投与し、投与4、24、48、96及び168時間後にそれぞれ2匹ずつをと殺する試験が実施されている。

その結果、カンタキサンチンの吸収率は8% (4~11%) であったと推定されている。消化管内容物を含む体内残存放射能は投与24時間後で投与量の約16%、投与7日後で0.3%まで低下したとされている。腸肝循環がないと仮定した場合、体内に吸収された放射能の尿中排泄率は投与後24時間で約50%、投与後7日間で96% (EFSA (2010) の報告においては98~99.7%) とされている。(参照 5、19)

- b. ラット経口投与試験 (JECFA (1996)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Glatzle & Bausch (1989) (未公表))、GLP 不明)
雄ラットにカンタキサンチン (0、0.001、0.01%; 0、0.5、5 mg/kg 体

⁶ 投与 3 年目からは上記 49、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 匹の片眼にレーザー処理を施している。

重/日⁽⁷⁾) を5週間混餌投与し、その後、[6,7,6',7'-¹⁴C]カンタキサンチンを単回強制経口投与又は単回混餌投与 (3.3%) する試験が実施されている。

その結果、組織・器官中の分布パターン並びに糞便及び尿への排泄パターンについて、両投与方法で類似性が認められたとされている。投与後24時間排泄率は投与放射能の46~89%、投与後7日間排泄率は同98%以上であったとされている。(参照5、21、29)

- c. ラット経口投与試験 (JECFA (1996)、SCF (1999)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Bausch (1992b) (未公表))、GLP不明 (再掲))

上述 (p17) の試験において、投与後96時間におけるラットにおける尿中排泄率は投与放射能の4.6% (サルで同2.1%)、糞中排泄率は同91.4% (サルで同87.2%) であったとされている。(参照5、21、29)

- d. ラット十二指腸灌流試験 (Clarkら (1998) (EFSA (2010) で引用)、GLP不明)

ラットの十二指腸においてカンタキサンチンを含有する脂質エマルジョンを灌流する試験が実施されている。

その結果、回収されたリンパ液中のカンタキサンチン濃度は灌流開始6時間後までに定常状態に達したとされている。また、カンタキサンチン (5、10、15、20 μ M) を含有する脂質エマルジョンを灌流する試験が実施されている。その結果、リンパ液中のカンタキサンチン濃度は用量依存的に増加したとされている。カンタキサンチンの吸収率は、全灌流濃度で、平均16%であったとされている。(参照5、35)

(2). 分布

① 網膜への分布について

- a. 類縁物質について (Handelman ら (1988、1991) (JECFA (1996) で引用))

ヒト及び霊長類では網膜全体にルテイン、網膜のうち黄斑には主にゼアキサンチンが存在するとされている。(参照5、36、37)

⁷ JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC240) を用いて摂取量を推定

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット (老)	0.4	20	50
モルモット	0.75	30	40

b. 網膜内への輸送について (Köpckeら (1995))

非極性カロテノイド類 (例: β -カロテン) は網膜内への侵入を排除されているものの、極性カロテノイドであるカンタキサンチンについては、血漿中に過剰な状態になったときに、通常は認められない網膜内への運搬が起こるのではないかと推定されている。そのメカニズムについては、カンタキサンチンは高用量投与で網膜内に蓄積することから、網膜内に受動輸送されず、おそらくレチノールにとっての光受容体間レチノール結合たん白 (IRBP) のような特殊な担体たん白質によって血液網膜関門の通過を調節されているのではないかと考察がなされている。(参照 38)

c. 網膜内への分布、沈着について (食品安全委員会 (2004))

飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書 (2004) では、「ヒトあるいは霊長類において、血漿中のカンタキサンチンは、低密度リポタンパク質 (LDL) によって運搬されるため、LDL 受容体を介したエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれることが想定された。細胞膜内に取り込まれて過剰に蓄積することにより、脂肪親和性の状態ではカンタキサンチンの溶解性が低下し、結晶化すると考えられた。慢性的に高用量を摂取し、血漿中に高濃度を維持することにより、網膜への沈着を引き起こすことが考えられた。」とされている。(参照 29)

なお、網膜への分布に関連すると考えられる眼毒性については、「(5) 長期反復投与毒性 (眼毒性)」で、また、ヒトにおける網膜への分布及びそれに伴う影響については、「5. ヒトにおける知見 (1) 網膜への影響」にそれぞれまとめている。

② ヒトでの分布

a. ヒト経口摂取試験 (JECFA (1988, 1990) 及び EFSA (2010) で引用 (Kubler (1986) (未公表))、GCP 不明) (再掲)

上述 (p16) の試験において、吸収されたカンタキサンチンの脂肪組織移行率は推定で約 60% であるとされている。(参照 5、17、19)

b. ヒト血清分析試験 (JECFA (1988, 1990) で引用 (Höffmann-La Roche (1986) (未公表))、GCP 不明)

カンタキサンチンを医療又は美容目的で服用したことがないとされる 22~96 歳の 38 剖検例の各組織及び血清中のカンタキサンチン濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、カンタキサンチン濃度は皮下脂肪組織及び大網で 0.3 及び 0.2 µg/g と最も高く、肝臓で 0.08 µg/g、皮膚及び脾臓で 0.04 µg/g、血清で 0.024 µg/mL であったとされている。

また、カンタキサンチン (約 45 mg/人/日、服用量合計約 65 g) を 4 年間美容目的で服用し、気管支癌で死亡した 71 歳女性剖検例について同様にカンタキサンチン濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、大網及び腸間膜の脂肪組織で 270 及び 158 µg/g、肝臓で 5 µg/g であったとされている。また、カンタキサンチン (服用量合計約 6 g) を 2 年間美容目的で服用し、服用を中止して 1 年後の女性症例 1 例について、血清中カンタキサンチン濃度は 69 µg/L であり、その大網生検試料は橙黄色に着色しカンタキサンチンを 49 µg/g 含有していたとされている。(参照 17、19)

- c. ヒト経口摂取試験 (EFSA (2010) で引用 (Cohn & Schalch (1990) (未公表))、GCP不明) (再掲)

上述 (p16) の試験において、カンタキサンチンは、肝臓に取り込まれ、血流に放出された後、その約48%が血漿中で超低比重リポたん白 (VLDL)、低比重リポたん白 (LDL) 及び高比重リポたん白 (HDL) 画分のリポたん白とともに存在し、約52%がカイロミクロン画分を通じて脂肪組織に移行し、脂肪組織に移行したカンタキサンチンはゆっくりと血流に再移行 (半減期約5日間) すると推定されている。(参照 5)

③ サルでの分布

- a. サル経口投与試験 (JECFA (1996)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Bausch (1992a) (未公表))、GLP不明) (再掲)

上述 (p17) の試験において、組織・器官中濃度は、副腎において最も高く (0.6 mg/kg体重投与群で [6,7,6',7'-¹⁴C]カンタキサンチンとして 3.2~8.6 µg/g)、次いで脾臓、肝臓、骨髄、皮膚及び脂肪組織 (同0.1~0.9 µg/g) で高かったが、眼及び脳においては比較的低かった (同0.01~0.05 µg/g) とされている。(参照 5、21、29)

- b. サル経口投与試験 (JECFA (1996)、SCF (1999)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Bausch (1992b) (未公表))、GLP不明) (再掲)

上述 (p17) の試験において、サルにおけるカンタキサンチンの投与96時間後の組織・器官中放射能濃度は合計で投与放射能の7.4%であり、副腎

においてその他の組織・器官の20~50倍と最高(ラットで同1%未満(脾臓及び肝臓で最高))であったとされている。(参照5、21、27)

c. サルとヒトの比較 (JECFA (1996)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Schiedt (1992) (未公表)), GLP、GCP 不明)

カンタキサンチン含有製剤を美容目的で服用(服用量合計16g)していたヒトの網膜において認められたカンタキサンチン結晶性沈着物(網膜中カンタキサンチン濃度20~30 µg/g)と、体重約3kgのサル(雄4匹、雌3匹)(種についての記載なし)にカンタキサンチン(48.6 mg/kg 体重/日)を最長2.5年間反復投与(投与量合計最高約54g)した結果生成した沈着物の比較が実施されている。

その結果、サルの網膜神経部中カンタキサンチン濃度は平均0.05~0.4 µg/gであったとされている。ヒト網膜中カンタキサンチン濃度はサルの100~500倍であったことから、ヒトはサルに比べて網膜にカンタキサンチン沈着物を生じやすいと推定されている。(参照5、21、29)

d. サル経口投与試験 (JECFA (1996)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Buserら (1993、1994) (未公表)), GLP不明) (再掲)

上述(p18)の試験において、網膜中カンタキサンチン濃度は、プラセボ対照群で1.4 ng/g、0.2 mg/kg体重/日投与群で6.7 ng/g、1,000 mg/kg体重/日投与群で650 ng/gであり、個体差が大きかったが、0.2~49 mg/kg体重/日投与群では用量に有意に関連して非直線的に増加したことから、高用量では飽和に達することが示唆された。血漿中カンタキサンチン濃度は、プラセボ対照群で4 µg/L、0.2 mg/kg体重/日投与群で153 µg/L、1,000 mg/kg体重/日投与群で7,800 µg/Lであり、網膜中カンタキサンチン濃度に相関していたとされている。(参照5、21、29)

④ ラットでの分布

a. ラット経口投与試験 (JECFA (1988、1990) で引用 (Hoffmann-La Roche (1986) (未公表)), GLP 不明)

ラットにカンタキサンチン(0.6、6、60 mg/kg 体重/日)を5週間反復経口投与する試験が実施されている。

その結果、各組織・器官中カンタキサンチン濃度は、肝臓(各群0.9、12、125 µg/g)及び脾臓(各群2.6、50、67 µg/g)において最も高く、その他の組織・器官においては最高0.2~1.5 µg/gのレベルであったとされている。投与終了後に組織・器官中カンタキサンチン濃度が1/4~1/3に減少

するのに要した時間は、副腎で2週間、小腸で1か月間であったとされている。(参照17、19)

b. ラット経口投与試験(JECFA(1988,1990)で引用(Hoffmann-La Roche(1986)(未公表))、GLP不明)

ラットにカンタキサンチン(用量不詳)を13週間又は20週間経口投与する試験が実施されている。

その結果、カンタキサンチンの蓄積が、脂肪組織及び一部の組織・器官、特に肝臓及び脾臓で認められたとされている。投与終了1か月後を過ぎても脂肪組織中カンタキサンチン濃度の低下はごく僅かであったことから、脂肪組織からのカンタキサンチンの消失は緩慢であることが示唆されたとされている。(参照17、19)

c. ラット経口投与試験(JECFA(1990)で引用(Hoffmann-La Roche(1986)(未公表))、GLP不明)

ラット(各群雄40匹)にカンタキサンチン(1.2、3.4、5.8、9.8、16.7、28.4 ppm)を96日間又は137日間混餌投与し、96日間投与群には、投与終了後0、7、15又は29日間カンタキサンチンを含まない飼料を与える試験が実施されている。

その結果、組織・器官中カンタキサンチン濃度は、投与期間より用量に依存していたとされている。28.4ppm投与群での組織・器官中カンタキサンチン濃度は、脾臓(3.2 µg/g)、小腸(2.63 µg/g)、肝臓(1.56 µg/g)及び脂肪組織(0.79~0.91 µg/g)において高かった一方、大脳、甲状腺及び眼においては低く、検出下限値に近いレベルであったとされている。96日間投与群の投与終了後のカンタキサンチン濃度はほとんどの組織・器官において低下したが、脂肪組織においては緩やかに下降したとされている。脾臓中カンタキサンチン濃度は投与終了後7日間に約20%まで急速に低下し、その後非常に緩徐に低下したが、肝臓中濃度は投与終了に伴い極めて急速に低下したとされている。(参照19)

d. ラット経口投与試験(JECFA(1988,1990)で引用(Hoffmann-La Roche(1986)(未公表))、GLP不明)

ラットにカンタキサンチン(50~60 mg/kg 体重/日)を9週間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、眼球内カンタキサンチン濃度は約0.1 µg/gで定常状態となり、

それ以上の蓄積は見られなかったとされている。

また、ラットにカンタキサンチン (1.2、2.0、3.4、5.6、9.8、16.7、28.4 ppm；最高用量は1.4 mg/kg 体重/日相当) を20週間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、眼球内カンタキサンチン濃度は最高で約0.01 µg/gであり、投与終了後にカンタキサンチンを含まない飼料の投与を開始して4週間には0.002 µg/gに低下していたとしている。(参照17、19)

- e. ラット経口投与試験 (JECFA (1990) で引用 (Glatzle & Bausch (1988a) (未公表))、GLP不明) (再掲)

上述 (p18) の試験において、胃腸及びその内容物を除く組織・器官中放射能濃度は肝臓において最高であり、眼において投与量の0.05%以下、その他の組織・器官において投与量の1%未満であったとされている。(参照19)

- f. ラット経口投与試験 (JECFA (1990)、EFSA (2010) で引用 (Glatzle & Bausch (1988b) (未公表))、GLP不明)

ラットにカンタキサンチン (10ppm；0.5 mg/kg 体重/日) を13~14週間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、腎臓の脂肪中のカンタキサンチン濃度は0.43 µg/gとなり、投与終了後の休薬開始4週間後で0.29 µg/gに低下したとされている。

また、ラットにカンタキサンチン (100ppm；5 mg/kg 体重/日) を31週間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、腎臓の脂肪中カンタキサンチン濃度は4.3 µg/gとなり、投与終了後14週間で35%、31週間で49%低下したとされている。(参照5、19)

JECFA (1990) の報告では、脂肪組織中カンタキサンチン濃度の半減期は非常に長いと推定されている。(参照19)

- g. ラット経口投与試験 (JECFA (1996)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Bauschら (1991) (未公表))、GLP不明)

雄有色系 (PGV/LacIbm) ラット及び雄アルビノラットにカンタキサン

チン (100 mg/kg 体重/日) を5週間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、有色系ラットの組織・器官中カンタキサンチン蓄積量は、アルビノラットのそれと比較して、脾臓、肝臓及び皮膚で1/10 以下、小腸及び腎臓の脂肪で約1/2、眼では0.13 µg/gに対し0.02 µg/gと約1/6であったとされている。

以上より、有色系ラットはアルビノラットに比べてカンタキサンチンの蓄積性を見る上で適切な実験動物モデルであるとはいえないと結論されている。(参照 21、29)

- h. ラット経口投与試験 (JECFA (1996)、SCF (1999)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Bauschら (1992b) (未公表))、GLP不明)

上述 (p17) の試験において、ラットにおけるカンタキサンチンの投与96時間後の組織・器官中放射能量は合計で投与放射能の1%未満 (脾臓及び肝臓で高値) (サルでは同7.4% (副腎において最高)) であったとされている。ラットの眼球中放射能濃度はサルの約1/100であったとされている。(参照 5、21、27、29)

以上より、ラットにおいてはサルのように副腎が標的器官とはなっていないことが示唆されている。

⑤ モルモットでの分布

- a. モルモットによる試験 (JECFA (1996) で引用 (Schiedtら (1992) (未公表))、GLP不明)

モルモットにカンタキサンチン (370 mg/kg 体重/日、投与経路不明) を10か月間反復投与する試験が実施されている。

その結果、網膜中カンタキサンチン濃度は0.032 µg/gであったとされている。(参照 21)

⑥ イヌでの分布

- a. イヌによる試験 (JECFA (1988、1990)、EFSA (2010) で引用 (Hoffmann-La Roche (1986) (未公表))、GLP不明)

イヌ (各群7匹) にカンタキサンチン (0、50、100、250 mg/kg 体重/日、投与経路不明; 投与量合計0、200、400、1,100 g/イヌ) を52週間反復投与する試験が実施されている。

その結果、JECFAは、組織・器官中カンタキサンチン濃度は、250 mg/kg 体重/日投与群の脂肪組織で24 µg/gと最も高く、低用量群の副腎 (15.1 µg/g)、皮膚 (9.6 µg/g) 及び肝臓 (8.1 µg/g) で比較的高かったとしている。一方、EFSAは、250 mg/kg 体重/日投与群で脂肪組織24 µg/g、副腎 15.1 µg/g、皮膚9.6 µg/g及び肝臓5.2 µg/gであったとしている。JECFA、EFSAとも、対照群の組織・器官中カンタキサンチン濃度は0.1 µg/g以下であったとしている。また、投与群の眼球8個中のカンタキサンチン量は 0.1~0.4 µgであったが、眼科学的検査結果の報告はないとされている。(参照 5、17、19)

⑦ フェレットでの分布

- a. フェレット経口投与試験 (JECFA (1996) で引用 (Foxら (1992) (未公表))、GLP不明)

フェレット (各群 18 匹) にカンタキサンチン (0、50 mg/kg 体重/日) を週 5 日、12 か月間反復強制経口投与 (胃内挿管) し、各組織・器官中カンタキサンチン濃度を HPLC で測定する試験が実施されている。

その結果、12 か月間投与終了時点において、血清中カンタキサンチン濃度は 70.2 µg/mL と脂肪組織中濃度の 12 倍、肝臓中濃度の 20 倍高かったにもかかわらず、網膜からカンタキサンチンは検出されなかったとされている。(参照 21)

(3) 代謝

① ヒトでの代謝

- a. 症例報告 (Daickerら (1987) (JECFA (1988、1990) で引用))

白斑の治療のために、数年間にわたってカンタキサンチンを合計16.8 g 服用していた72歳女性剖検例の網膜沈着物についての鏡検並びに当該網膜から抽出した色素についての分析が実施されている。

その結果、網膜中にカンタキサンチン及びカンタキサンチンの約1/10量 (ピーク面積比) の4'-ヒドロキシエチネノン⁽⁸⁾濃度が認められたとされている。また、脈絡膜及び色素上皮中にはカンタキサンチンのほか4'-ヒドロキシエチネノン及びイソゼアキサンチン⁽⁹⁾が存在していたとされている。(参照 17、19、39)

⁸ カンタキサンチンの片方のケトン基が水酸基となったもの。

⁹ カンタキサンチンの両方のケトン基が水酸基となったもの。

② サルでの代謝

a. サル経口投与試験 (JECFA (1996)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Bausch (1992b) (未公表))、GLP 不明) (再掲)
上述 (p17) の試験において、網膜からは4-ヒドロキシエチネノン^⑧及びイソゼアキサンチン^⑨が代謝物として検出されたとされている。尿中からは、ラットには見られなかった極性の低い化合物が見出された一方、ラットに見られた非常に極性の高い化合物は痕跡量見出されたのみであったとされている。(参照5、21、29)

b. サル経口投与試験 (JECFA (1996)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Buserら (1993、1994) (未公表))、GLP不明) (再掲)
上述 (p18) の試験において、代謝物である4'-ヒドロキシエチネノン^⑧及びイソゼアキサンチン^⑨の網膜中濃度 (数値の報告はないとされている。) は、カンタキサンチンの用量に相関しており、これら代謝物濃度と網膜中カンタキサンチン濃度の比は一定であったとされている。(参照5、21、29)

c. サル経口投与試験 (Goralczykら (1997、2000) (EFSA (2010) で引用))、GLP対応)

カニクイザル (対照群14匹、各投与群雌雄各4匹) にカンタキサンチン (0 (対照群)、0.2、0.6、1.8、5.4、16.2、48.6 mg/kg 体重/日) を2.5年間反復混餌投与する試験が実施されている。

その結果、0.6 mg/kg 体重/日以上投与群の全網膜中に結晶性沈着物が見られたとされている。

また、この試験に使用した対照群6匹及び新たに0.2~1.8 mg/kg 体重/日投与群にさらに3年間反復経口投与する試験及びカンタキサンチン (0 (対照群)、200、500 mg/kg 体重/日) を4.5年間反復経口投与した後、カンタキサンチン (0 (対照群)、48.6 mg/kg 体重/日) を6か月間反復経口投与する試験が実施されている。

その結果、網膜辺縁部においては被験物質がほとんどそのまま存在していたが、黄斑においては4'-ヒドロキシエチネノン^⑧が主たる代謝物として存在していたとされている。(参照5、40)

③ ラットでの代謝

a. ラット経口投与試験 (JECFA (1996)、SCF (1999)、EFSA (2010)、

食品安全委員会 (2004) で引用 (Bausch (1992b) (未公表)) (再掲)、Bausch (1999)、GLP不明)

上述 (p17) の試験において、ラット尿中から、サルには痕跡量のみ見られた非常に極性の高い化合物が見出された一方、サルに見られた極性の低い化合物は見出されなかったとされている。(参照 5、21、27、29)

また、カンタキサンチンを投与したラットの尿中から3-ヒドロキシ-4-オキソ-7,8-ジヒドロ- β -イオノンが検出されたとされている。(参照 41)

(4) 参考資料

以降の知見については、ニワトリによるものであることから、添加物「カンタキサンチン」の体内動態を検討する資料にはならないものであるが、参考資料として記載する。

① 分布

a. ニワトリによる試験 (JECFA (1996)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Goralczyk & Weiser (1992) 及び Schiedt ら (1991) 原著論文未確認)、GLP 不明)

ブロイラーのヒナにカンタキサンチン (14.2 g/kg : 28 g/kg 体重/日) を 12 週間連続経口投与する試験が実施されている。

その結果、眼科学的検査において、網膜及びその周辺部の末梢部分に複屈折を示す赤茶色を帯びた結晶状構造が存在したとされている。走査顕微鏡画像解析による網膜上の結晶状構造のスペクトルは、カンタキサンチン結晶のスペクトルと類似していたとされている。(参照 21、29)

b. ニワトリによる試験 (JECFA (1996)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Goralczyk (1993) 原著論文未確認)、GLP 不明)

雌のブロイラーのヒナ (各群 4 羽) にカンタキサンチン (0.2、0.5、1.3、8、20、50 mg/kg) を 42 日間連続投与する試験が実施されている。

その結果、網膜中、血漿中及び肝臓中のカンタキサンチンの濃度について、用量依存的な増加が認められたとされている。眼科学的検査において、8 mg/kg 投与群 (0.5 mg/kg 体重/日に相当) の網膜でカンタキサンチン粒子が認められたとされている。粒子数は、血漿中のカンタキサンチン濃度が高い相関を示したが、網膜中の濃度との相関は低かったとされている。粒子数は、20 又は 50 mg/kg 投与群において増加し、対照群及び 0.2、0.5

又は1.3 mg/kg 投与群では、網膜中粒子は認められなかったとされている。
(参照 21、29)

② 代謝

a. ニワトリ経口投与試験 (JECFA (1990) で引用 (Hoffmann-La Roche (1986) (未公表))、GLP 不明)

37 日齢のブロイラー (各群 15 羽) にカンタキサンチン (8.9、18、35ppm) 及びビタミン A (0、300、600 IU/kg) を混餌投与する試験が実施されている。

その結果、血漿及び肝臓中ビタミン A 濃度は、ビタミン A600IU/kg のみ投与群に比べて、カンタキサンチン 8.9ppm のみ投与群で高かったとされている。以上より、少なくともニワトリにおいてはカンタキサンチンはプロビタミン A であるとされている。(参照 19)

(5) 体内動態のまとめ

カンタキサンチンの体内動態に係る知見を検討した結果、特にヒトにおいて網膜への高度の蓄積が認められた。ヒト網膜中カンタキサンチン濃度がサル の 100~500 倍であったとする知見及びラット眼球中 [6,7,6',7'-¹⁴C]カンタキサンチン濃度がサルの 1/100 であったとする知見からも明らかなように、カンタキサンチンの網膜又は眼球への分布には大きな種差が認められ、ヒト、サル及びげっ歯類の間でその濃度を比較すると、ヒトが最も高く、次いでサル、げっ歯類の順に高いことが示された。

これらのことより、添加物「カンタキサンチン」の網膜又は眼球に対する安全性を評価するにあたっては、種差に留意することが必要と考えられた。

4. 毒性

(1) 遺伝毒性

カンタキサンチンに関する遺伝毒性の試験成績は、表 1 のとおりである。

表 1 カンタキサンチンに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	DNA 修復試験 (<i>in vitro</i> GLP 対応不明)	細菌 (<i>Bacillus subtilis</i> H17 及び M45、 <i>Escherichia coli</i> WP2B/r <i>hcr</i> ⁺ 及び WP2B/r <i>hcr</i> ⁻ 、W3110 及び P3478	検体濃度 2,000 µg/disc より 2 倍希釈 10 段階	陰性	食品安全委員会 (2004) (参照 29)

	UDS 試験 (<i>in vitro</i> GLP 対応不明)	ラット肝初代培養細胞	記載が認められなかった。	陰性	JECFA (1990)、EFSA (2010) の引用 (Strobel (1986) (未公表)) (参照 5、19)
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> GLP 対応不明)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)、酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7)	記載が認められなかった。	陰性	JECFA (1990)、EFSA (2010) の引用 (Chételat (1981、1986) (未公表)) (参照 5、19)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100)	最高用量 4,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	食品安全委員会 (2004) (参照 29)
	6-チオグアニン耐性を指標とする試験 (<i>in vitro</i> GLP 対応不明)	ほ乳類培養細胞 (V79)	記載が認められなかった。	陰性 (代謝活性化系存在下)	JECFA (1990)、EFSA (2010) の引用 (Strobel (1986) (未公表)) (参照 5、19)
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i> GLP 非対応)	ほ乳類培養細胞 (CHL/TU)	最高濃度 1.0 mg/mL (1.8 mM)、代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理	陰性	林及び松岡 (1998) (参照 42)
	小核試験 (<i>in vivo</i> GLP 対応不明)	マウス (各群雌雄 3 匹)	最高用量 222 mg/kg 体重 24 時間間隔で 2 回胃内挿管	陰性 EFSA は、PCE/NCE 比が確認されていないこと、動物数が少ないこと等を指摘	JECFA (1990)、EFSA (2010) の引用 (Gallandre (1980) (未公表)) (参照 5、19)

以上より本委員会としては、カンタキサンチンには生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと判断した。

(2) 急性毒性

カンタキサンチンを被験物質とした急性毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。

表 2 カンタキサンチン単回経口投与試験における LD₅₀

動物種・性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス	>10,000	5、17、19 (JECFA (1988、1990)、EFSA (2010) の引用)
マウス	>2,500	29 (食品安全委員会 (2004) の引用)
ラット	>5,000	29 (食品安全委員会 (2004) の引用)

(3) 短期反復投与毒性

① ラット

a. ラット 13 週間経口投与試験 (JECFA (1990)、EFSA (2010) で引用 (Steiger & Buser (1982) (未公表))、GLP 不明)

非近交系ラット (各群雌雄各 10 匹) にカンタキサンチンを、表 3 のような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 3 用量設定

第 1 試験	0 (無処置)、0 (プラセボ)、125、250、500、1,000 mg/kg 体重/日
第 2 試験	0 (無処置)、0 (プラセボ)、2,000 mg/kg 体重/日

その結果、以下の所見が認められたとされている。血液学的検査、尿検査、眼科学的検査、器官機能検査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。

- ・ 一般状態について、全投与群で赤色便が認められた。
- ・ 体重について、2,000 mg/kg 体重/日群の雌ではほぼ試験期間を通じた増加抑制が認められた。
- ・ 血液生化学的検査において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌以外の全投与群で血漿コレステロールの増加が見られたが、正常値の範囲内であった。
- ・ 器官重量について、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で副腎絶対重量の用量相関的な減少、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で副腎重量の減少、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎絶対重量の減少、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対重量の減少が認められた。
- ・ 剖検において、被験物質の投与に関連した異常は認められなかったが、肝臓、脂肪組織、膵臓、小腸及び糞便に赤～橙色への変色が認められた。

EFSA は、全投与群で見られた臓器及び糞便の赤色化並びに血漿コレ

ステロール値の変化について、いずれも被験物質の投与に関連したものであるが有害影響ではないとしている。また、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において肝障害を示唆する変化は認められなかったと評価している。(参照5、19)

本委員会としては、試験の詳細が不明であり、特に臓器相対重量の変化に関する情報がないため臓器重量の変化の毒性学的意義の有無を判断できないことから、本試験成績を評価に用いないこととした。

② マウス

a. マウス 13 週間経口投与試験 (EFSA (2010) で引用 (Steiger & Hummler (1981) (未公表)) GLP 不明)

非近交系マウス (各群雌雄各 10 匹) にカンタキサンチンを、表 4 のような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 4 用量設定

第 1 試験	0 (無処置)、0 (プラセボ)、125、250、500、1,000 mg/kg 体重/日
第 2 試験	0 (無処置)、0 (プラセボ)、2,000 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 一般状態について、全投与群で赤色便が認められた。
- ・ 体重について、125 mg/kg 体重/日投与群の雄、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌でほぼ投与期間を通じた増加抑制が認められた。Steiger & Hummler は一部の動物について、体重増加抑制は摂餌量低下と関連するものとしている。
- ・ 器官重量について、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群でいくつかの臓器の絶対重量の減少が認められた。Steiger & Hummler は、臓器の絶対重量の減少は体重の増加抑制と関連するものとしている。EFSA は、臓器重量の減少について統計学的分析結果及び相対重量データが報告されていないと指摘している。
- ・ 剖検において、全投与群で肝臓、脂肪組織及び脾臓に橙～黄色への変色が見られた。1,000 mg/kg 体重/日以上投与群についての病理組織学的検査においては、被験物質の投与に関連した病変は認められなかった。EFSA は、全投与群で見られた臓器及び脂肪組織の橙～黄色への変色について被験物質の投与に関連したものであるが有害影響ではなく、また、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で見ら

れた臓器絶対重量の低値について低体重に関連したものと評価している。(参照5)

本委員会としては、試験の詳細が不明であり、特に臓器相対重量の変化に関する情報がないため臓器重量の変化の毒性学的意義の有無を判断できないことから、本試験成績を評価に用いないこととした。

③ イヌ

- a. イヌ 4 週間経口投与試験 (EFSA (2010) で引用 (Hoffmann-La Roche (1966) (未公表)) GLP 不明)

イヌ 2 匹にカンタキサンチンを、表 5 のような投与群を設定して、4 週間反復経口投与する試験が実施されている。

表 5 用量設定

用量設定	4,000 mg/イヌ/日
(mg/kg 体重/日として換算)	370 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められたとされている。一般状態について問題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、精子形成の減少が認められた。(参照5)。

本委員会としては、対照群が設定されていないため、本試験成績を評価に用いないこととした。

- b. イヌ 15 週間経口投与試験 (JECFA (1988)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Hoffmann-La Roche (1966) (未公表)) GLP 不明)

イヌ (各群雌雄各 3 匹) にカンタキサンチンを、表 6 のような投与群を設定して、15 週間反復経口投与する試験が実施されている。

表 6 用量設定

用量設定	0、1,000、4,000 mg/動物/日
(mg/kg 体重/日として換算)	0、94、377 mg/kg 体重/日

その結果、一般状態、体重、血液学的検査、肝・腎機能検査及び病理組織学的検査の結果は正常値の範囲内又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5、17)

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書(2004)において本試験におけるNOAELを最高用量である4,000 mg/動物/日と判断している。(参照29)

本委員会としても、2004年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

- c. イヌ 13 週間経口投与試験 (JECFA (1990)、EFSA (2010) で引用 (Chesterman ら (1979)、Buser & Hummler (1980) (未公表)) GLP 不明)

ビーグル犬 (各群雌雄各3匹) にカンタキサンチンを、表7のような投与群を設定して、13週間混餌投与する試験が実施されている。

表7 用量設定

用量設定	0、250、500 mg/kg 体重/日
------	----------------------

その結果、以下のような所見が認められたとされている。体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、器官重量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。

- ・ 一般状態について、脚、鼻口部、腹部脂肪及び糞便の赤～橙色への変色が認められた。(参照5、19)

EFSAは、本試験におけるNOAELを500 mg/kg 体重/日と判断している。(参照5)

本委員会としても、本試験におけるNOAELを本試験の最高用量である500 mg/kg 体重/日と判断した。

(4) 長期反復投与毒性 (眼毒性を除く)

カンタキサンチンを被験物質とした長期反復投与毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。なお、重要なエンドポイントと考えられる眼毒性を確認している試験については、別途「(5) 長期反復投与毒性 (眼毒性)」にまとめている。

① サル

- a. サル 3 年間経口投与試験 (JECFA (1996)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Buser ら (1993、1994) (未公表)) GLP 不明 (再掲)

上述 (p18) の試験の結果、各投与群で認められた毒性所見は表 8 のとおりである。体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、心機能検査及び器官重量につ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。

表 8 毒性所見

投与群	毒性所見
1.8 mg/kg 体重/日以上	凍結肝臓切片中に偏光顕微鏡下で複屈折を呈する濃橙～赤色色素の内包物が見られたが、肝脂質含量との相関性は認められなかったとされている。

なお、以下の所見については毒性と判断しなかった。

- 0.2、0.6 及び 1.8 mg/kg 体重/日投与群の各 1 匹が途中切迫殺され、200 mg/kg 体重/日投与群の 2 匹が肺炎のため途中死亡したが、当該死亡は被験物質の投与に関連したものではなかった。
- 一般状態について、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が、5.4 mg/kg 体重/日以上投与群で投与 1～2 週から皮膚の赤色化及び赤色便が認められた。皮膚の赤色化は 1.8 mg/kg 体重/日投与群の一部にも投与開始 1 年後より認められた。
- 剖検において全投与群で消化管粘膜並びに脂肪組織及び結合組織の橙～赤色への変色が認められた。
- 病理組織学的検査において、唾液腺、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓及び脳に白血球及びリンパ球の小増殖巣、リンパ球の凝集又は軽微な炎症性病変が見られ、腸管内で肉芽腫が認められたが、背景データの範囲内であった。

Buser らは、高用量群で認められた肝臓中の結晶性内包物について、化学分析の結果カンタキサンチンに関連したものであると判明した¹⁰⁾としているが、肝臓生理学的機能及び形態に悪影響を及ぼすような兆候は認められなかったことを指摘している。(参照 5、21、29)

¹⁰⁾ 化学分析の方法等の詳細については不明である。

本委員会としては、1.8 mg/kg 体重/日以上 の投与群で凍結肝臓切片中に偏光顕微鏡下で認められた色素の内包物について、詳細が不明ながら、毒性と考えることが適切であることから、本試験における眼毒性以外の毒性に係る NOAEL を 0.6 mg/kg 体重/日と判断した。本試験で認められた眼毒性については、後述の「(5) 長期反復投与毒性 (眼毒性)」にて詳細を記載することとする。

② ラット

a. ラット 93~98 週間反復投与毒性/発がん性/出生前発生毒性併合試験 (JECFA (1988, 1990)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Hoffmann-La Roche (1966) (未公表)) GLP 不明)

Wistar ラット (各群雌雄各 25 匹) にカンタキサンチンを、表 9 のような投与群を設定して、93~98 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 9 用量設定

用量設定	0、0.5、2、5%
(mg/kg 体重/日として換算)	0、325、1,250、3,200 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められたとされている。血液学的検査、血液生化学的検査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。

- ・ 体脂肪の黄~橙色化及び肝臓の暗色化が認められた。(参照 5、17、19)

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書 (2004) において、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 5% (3,200 mg/kg 体重/日) と判断している。(参照 29)

本委員会としては、2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適切と考えた。

b. ラット 52、72、78、104 週間経口投与試験 (JECFA (1990)、EFSA (2010) の引用 (Rose ら (1988) 及び Buser & Banken (1988)) (未公表)) GLP 不明)

離乳 SD ラット (各群雌雄各 70 匹) にカンタキサンチンを、表 10-1 のような投与群を設定して、52、72、78 又は 104 週間混餌投与し、78

週目投与群については、投与終了後に各群雌雄各 10 匹を最長 16 週間（雄）又は 20 週間（雌）休薬する試験が実施されている。

表 10-1 用量設定

用量設定	0（無処置）、0（プラセボ）、250、500、1,000 mg/kg 体重/日
------	---

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 10-2 のとおりである。血液学的検査、尿検査及び眼科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。

表 10-2 毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日 以上	-	アルカリホスファターゼ、AST、ALT、コレステロール、 γ -GTP 及びビリルビンの用量相関性のある増加
	-	好酸性肝細胞巣及び肝細胞空胞化並びに胆管過形成及び嚢胞状胆管 胆管線維症及び泡沫細胞化したマクロファージ 肝細胞の肥大及び褐色色素沈着

なお、以下の所見については毒性と判断しなかった。

- ・ 死亡率について、全投与群で低下が認められた。EFSA は、健康状態の良好化によるものとしている。
- ・ 一般状態については、被毛及び皮膚並びに糞便の赤色への変色以外に変化は認められなかった。
- ・ 体重について、投与群の雌で増加抑制が見られたが、用量依存性が認められず、休薬期間中に回復した。
- ・ 摂餌量及び摂水量については、プラセボ対照群及び全投与群で減少が認められ、雄では目標量の約 90 %、雌では 100～101 %であった。JECFA は、この摂餌量低下を伴う体重増加抑制について、被験物質の投与による影響ではなく、餌の素材による影響としている。
- ・ 器官重量について、全投与群の雌で肝重量の増加が認められた。
- ・ 剖検において、全投与群で肝臓、腸管内容物、皮膚、被毛、皮下組織、脂肪組織及び四肢の橙色への変色が認められた。

以上より Buser & Banken は、投与群の雌のみで認められた胆管線維症の用量相関性のある増加を根拠として、本試験における LOAEL を 250 mg/kg 体重/日と評価している。（参照 5、19）

JECFA は、本試験成績からカンタキサンチンの標的器官は眼及び肝臓であり、肝臓で認められた生化学的及び形態学的な変化を踏まえると本試験における雌動物に係るNOAELを判断することはできないとしている。(参照19)

本委員会としては、本試験におけるLOAELを250 mg/kg 体重/日と判断した。ただし、本試験は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を勘案し、本試験成績を評価に用いないこととした。

- c. ラット 52、78、104 週間経口投与試験 (JECFA (1996)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Buser (1992a) (未公表)) GLP 不明) SD ラット (各群雄 50 匹) にカンタキサンチンを、表 11-1 のような投与群を設定して、52、78 又は 104 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 11-1 用量設定

用量設定	0 (無処置) 、0 (プラセボ) 、5、25、75、250 mg/kg 体重/日
------	---

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 11-2 のとおりである。生存率、摂餌量、血液学的検査、眼科学的検査、尿検査及び器官重量につ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。

表 11-2 毒性所見

投与群	毒性所見
75 mg/kg 体重/日	肝細胞の肥大、すり硝子変性及び空胞化
以上	びまん性の脂肪化沈着の発生率の増加又は程度の増強 (いずれも休薬期間中に概ね回復)

なお、以下の所見については毒性と判断しなかった。

- ・ 一般状態について、25 mg/kg 体重/日以上投与群で被毛及び尾部の進行性の赤色化が認められた。
- ・ 体重について、25 mg/kg 体重/日以上投与群で投与初期 (投与開始後 17 週間) に僅かな増加抑制が認められた。
- ・ 血液生化学的検査において、75 mg/kg 体重/日以上投与群でアルカリホスファターゼ活性の軽度の上昇、250 mg/kg 体重/日投与群

で血漿コレステロール値の僅かな高値が見られた。

- ・ 剖検において、全投与群で消化管の橙～赤色化並びに皮下組織及び脂肪組織の橙色化、25 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓の変色が認められた。
- ・ 病理組織学的検査において、25 mg/kg 体重/日以上投与群で偏光顕微鏡下で複屈折を呈する肝細胞内の橙～褐色色素の出現が認められた。

以上より Buser は、25 mg/kg 体重/日以下のカンタキサンチンが雄の耐容量であるとしている。(参照 5、21、29)

JECFA は、75 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた肝細胞への影響を根拠に本試験における NOEL を 25 mg/kg 体重/日と評価している。(参照 21)

本委員会としては、本試験における NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と判断した。

- d. ラット 52、78、104 週間経口投与試験 (JECFA (1996)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Buser (1992b) (未公表)) GLP 不明) SD ラット (各群雌 80～105 匹) にカンタキサンチンを、表 12-1 のような投与群を設定して、52、78 又は 104 週間混餌投与し、52 及び 78 週目の投与群については投与後に 25 及び 75 mg/kg 体重/日投与群の雌 10 及び 15 匹を 26 週間の休薬期間を設けた後にと殺する試験が実施されている。

表 12-1 用量設定

用量設定	0 (無処置)、0 (プラセボ)、5、25、75、250 mg/kg 体重/日
------	---

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 12-2 のとおりである。生存率、摂餌量、血液学的検査及び眼科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。

表 12-2 毒性所見

投与群	毒性所見
75 mg/kg 体重/日 以上	肝細胞の肥大、すり硝子変性及び空胞化 びまん性の脂肪化沈着の発生率の増加又は程度の増強 (休薬期間中に概ね回復)
25 mg/kg 体重/日 以上	肝細胞空胞化 (対照群でも確認、休薬期間中に概ね回復)

なお、以下の所見については毒性と判断しなかった。

- ・ 一般状態について、25 mg/kg 体重/日以上投与群で被毛及び尾部の赤色化が見られたが、当該変色は休薬期間中に減少した。
- ・ 体重について、250 mg/kg 体重/日投与群で増加抑制が認められたが、休薬期間中に回復した。
- ・ 血液生化学的検査において、25 mg/kg 体重/日以上の投与群で血漿コレステロール値の増加が認められたが、休薬期間中に概ね回復した。
- ・ 器官重量について、75 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝相対重量の増加が認められたが、休薬期間を設けた投与群では対照群との間に差が認められなかった。
- ・ 剖検において、皮膚、皮下組織及び脂肪組織の橙色化が、休薬期間を設けたものも含め全投与群で見られた。
- ・ 病理組織学的検査において、25 mg/kg 体重/日以上投与群で偏光顕微鏡下で複屈折を呈する肝細胞内の橙～褐色色素が認められた。

Buser は、75 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた肝臓の変化の可逆性及び 25 mg/kg 体重/日投与群で見られた一貫性のない限定的かつ軽微な肝臓所見を基に、本試験における NOEL を 5 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 5、21)

JECFA は、25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた肝細胞への影響を根拠に本試験における NOEL を 5 mg/kg 体重/日と評価している。(参照 21)

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書(2004)において本試験における NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 29)

本委員会としても、JECFA 及び 2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

e. ラット 52、78、104 週間経口投与試験のレビュー (JECFA (1996) で引用 (Buser (1994) (未公表)) GLP 不明)

上記の雄ラットを用いた長期試験 (Buser ら (1992a)) 及び雌ラットを用いた長期試験 (Buser ら (1992b)) で 1.5 及び 1.75 年間の高用量反復経口投与後に観察された変化のほとんどは 0.25 年間の休薬期間で回復しており、非可逆性の変化はないことから、雌雄ラットの肝臓への影響は適応によるものであると結論されている。(参照 2 1)

本委員会としては、可逆性の変化であることのみをもって直ちに毒性的意義がないと判断できないことから、上記の雄ラットを用いた長期試験 (Buser ら (1992a)) 及び雌ラットを用いた長期試験 (Buser ら (1992b)) に対する NOAEL (雄で 25 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日) を変更すべきでないと判断した。

③ マウス

a. マウス 80 週間経口投与試験 (JECFA (1988、1990) で引用 (Hoffmann-La Roche (1966) (未公表)) GLP 不明)

マウスにカンタキサンチンを、表 13 のような投与群を設定して、80 週間投与する試験が実施されている。

表 13 用量設定

用量設定	0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日
------	----------------------------

その結果、被験物質の投与に関連した全身性の毒性の兆候は認められなかったとされている。(参照 1 7、1 9)

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 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

b. マウス 52、90、98 週間経口投与試験 (JECFA (1990)、EFSA (2010) で引用 (Rose ら (1987)、Buser (1987a)) (未公表)) GLP 不明)

約 4 週齢の CD-1 マウス (各群雌雄各 60 匹) にカンタキサンチンを、表 14-1 のような投与群を設定して、52、90 (雄のみ) 又は 98 (雌のみ) 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 14-1 用量設定

用量設定	0 (無処置)、0 (プラセボ)、250、500、1,000 mg/kg 体重/日
------	---

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 14-2 のとおりである。生存率、摂餌量、血液学的検査、眼科学的検査及び器官絶対重量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。

表 14-2 毒性所見

投与群	毒性所見
250 mg/kg 体重/日 以上	肝類洞細胞の脂肪顆粒が用量依存的に認められたほか、マクロファージ、肝細胞の一部及び類洞細胞に橙～褐色色素

なお、以下の所見については毒性と判断しなかった。

- ・ 一般状態については、糞便、被毛及び皮膚に赤色化が見られたほか、異常は認められなかった。
- ・ 体重について、全投与群で用量相関性のある増加抑制傾向が見られ、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で 52～91 週に、雌で 1～52 週に有意な増加抑制が認められた。
- ・ 血液生化学的検査において、52 週にのみ全投与群で血中コレステロールの増加が認められたが、用量依存性は認められなかった。
- ・ 剖検において、被毛、皮膚、皮下組織、脂肪組織及び消化管内容物の橙色への変色のほか、被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

Buser は、1,000 mg/kg 体重/日までのカンタキサンチンはマウスに毒性学的な影響を及ぼさないとしている。

EFSA は、1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重が低下し、250 mg/kg 体重/日以上投与群で肝の組織学的変化を伴って血中コレステロール値が増加したことを指摘している。(参照 5、19)

本委員会としては、本試験における LOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。ただし、本試験は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を勘案し、本試験成績を評価に用いないこととした。

④ イヌ

- a. イヌ 52 週間経口投与試験 (JECFA (1988、1990) で引用 (Hoffmann-La Roche (1986) (未公表))) GLP 不明)

イヌにカンタキサンチンを、表 15 のような投与群を設定して、52 週間反復経口投与する試験が実施されている。

表 15 用量設定

用量設定	0、50、100、250 mg/kg 体重/日
------	-------------------------

その結果、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。(参照 17、19)

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 250 mg/kg 体重/日と判断した。

- b. イヌ 52 週間経口投与試験 (JECFA (1990)、EFSA (2010) で引用 (Harling ら (1987) (未公表)) GLP 不明)

ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) にカンタキサンチンを、表 16 のような投与群を設定して、52 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 16 用量設定

用量設定	0 (無処置)、0 (プラセボ)、50、100、250 mg/kg 体重/日
------	--

その結果、以下のような所見が認められたとされている。試験期間中に死亡した動物はなく、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、尿検査、眼科学的検査及び器官重量について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。

- 血液生化学的検査において、いくつかのパラメータについて被験物質の投与による影響が認められたが、用量依存性は認められず、おおむね生理学的変動の範囲内の変化であった。
- 剖検において、被毛、脂肪組織等の赤色化が認められた。
- 病理組織学的検査において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹で小葉中間帯の肝細胞及び一部の Kupffer 細胞に暗色色素の沈着が中等度に認められたが、対照群及び全投与群のその他の動物にそのような色素沈着は認められなかった。(参照 5、19)

EFSA は、本試験における NOAEL は本試験の最高用量である 250 mg/kg 体重/日と評価している。(参照 5)

本委員会としても、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 250 mg/kg 体重/日と判断した。

(5) 長期反復投与毒性 (眼毒性)

① サル

- a. サル 40 か月間経口投与試験 (JECFA (1996)、EFSA (2010) で引用 (Harnois ら (1990)、Schalch (1990) (未公表) GLP 不明) カニクイザル (対照群 1 匹、投与群各疾患 1 匹) に緑内障、静脈血栓症、汎網膜光凝固を誘発させ、カンタキサンチンを、表 17-1 のような投与群を設定して、40 か月間混餌投与する試験が実施されている。

表 17-1 用量設定

用量設定	0、11 mg/kg 体重/日
投与合計量	0、34.5 g

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 眼科学的検査において、緑内障を誘発させた動物の眼において少数の網膜結晶性沈着物が観察されたほかは、沈着物は認められなかった。
- ・ 病理組織学的検査において、投与群の全動物で網膜に直径 0.1~1 μm 程度の沈着物が認められたが、細胞内の局在については明らかでなく、沈着物による細胞毒性は特に認められなかった。Harnois らは、沈着物の直径がヒトと比べて小さかったことが、眼科学的検査において網膜内結晶性沈着物を観察することができなかった原因と考察している。(参照 5、21)

本委員会としては、本試験は通常のプロトコールによる毒性試験ではなく、NOAEL の判断をすることが適切でないと考えた。

- b. サルの最長 3 年間経口投与試験 (JECFA (1996)、EFSA (2010))、食品安全委員会 (2004) で引用 (Buser ら (1993、1994) (未公表) GLP 不明) (再掲)
1~3 歳のカニクイザルにカンタキサンチンを、表 18-1 のような投与

群を設定して強制経口投与（胃内挿管）する試験が実施されている。

表 18-1 用量設定

第1試験 (各群雌雄各4~11匹、 3年間)	0 (無処置)、0 (プラセボ)、0.2、0.6、1.8、 5.4、16、49* mg/kg 体重/日
第2試験 (各群雌雄各2~4匹、 2年間)	0 (植物油)、200、500、1,000* mg/kg 体重/日

*投与最終年1年間に、49、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各1匹の片眼にレーザー処理

その結果、各投与群で認められた眼毒性の所見は、表 18-2 のとおりである。

表 18-2 毒性所見

投与群	毒性所見
200 mg/kg 体重/ 日以上	18匹のうち8匹で網膜の中心から辺縁部にわたって灯光を反射する単一又は複数のスポット (網膜電図検査における障害なし)
49 mg/kg 体重/日	レーザー処理個体2匹のうちの1匹で網膜の中心から辺縁部にわたって灯光を反射する単一又は複数のスポット (網膜電図検査*における障害なし)
0.6 mg/kg 体重/ 日以上	網膜全体標本及び凍結切片の鏡検において、偏光顕微鏡下で複屈折を呈する様々な形態の内包物

* 通常の網膜電図検査では、沈着物の部位及びその周囲等、局所での網膜機能障害の判定はできないことに留意が必要である。

なお、0.6 mg/kg 体重/日以上での投与群で認められた内包物については、網膜辺縁部で認められ、さらに 49 mg/kg 体重/日以上での投与群では網膜中心部でも認められたとされている。

この内包物は偏光を強く反射し、その大きさは 6 μ m 未満であり、用量に応じて大きな内包物の割合が増加したとされている。内包物の密度は鋸状縁から 1~8 mm 遠位の部位で減少したとされている。16 mg/kg 体重/日以上での投与群では、内包物は網膜辺縁部でより高密度となり、より遠位まで見られるようになったとされている。

内包物は網膜の内側（例：神経細胞層（おそらくアマクリン細胞にも）及び神経線維層、内網状層並びに内顆粒層）で多く、外網状層では少なく、外顆粒層、杆状体／錐状体層及び色素上皮部では認められなかったとされている。

JECFA は、化学分析の結果、内包物はカンタキサンチンに関連したものであると判明した⁽¹⁰⁾が、眼の生理学的機能及び形態に悪影響を及ぼすような兆候は認められなかったとされている。

また、黄斑中のルテイン及びゼアキサンチン⁽¹¹⁾濃度について、網膜中カンタキサンチン濃度との相関は認められず、カンタキサンチンの投与は黄斑中のルテイン及びゼアキサンチン濃度に影響を及ぼさないと推定されている。

JECFA は、本試験における NOEL を 0.2 mg/kg 体重/日と判断している。EFSA は、本試験について、JECFA が NOEL を判断したのに対し NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日と評価している。食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において、本試験における NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日と判断している。（参照 5、21、29）

JECFA は、0.6 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた内包物が眼の生理学的機能及び形態に悪影響を及ぼすような兆候は認められなかったとしているが、本委員会としては、0.6 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた内包物について、網膜機能への影響は不明であるが機能への影響を及ぼす懸念が否定できないものとして毒性と判断し、NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日とする 2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

c. サル 2.5、3、4.5 年間経口投与試験（Goralczyk ら（2000）（EFSA（2010）で引用）GLP 対応）

カニクイザルにカンタキサンチンを、表 19-1 のような投与群を設定して、それぞれ反復経口投与する試験が実施されている。

表 19-1 群設定

試験	匹数	投与期間	用量設定
①	対照群 8 匹、 各投与群雌雄各 4 匹	2.5 年間	0（プラセボ）、5.4、16.2、48.6 mg/kg 体重/日

¹¹ ルテイン及びゼアキサンチンは、ヒト網膜黄斑部に存在する生理的物質である。

②	対照群 6 匹、 各投与群雌雄各 4 匹	3 年間	0 (プラセボ)、0.2、0.6、1.8 mg/kg 体重/日
③	対照群 6 匹、 各投与群雌雄各 4 匹	4.5 年間	0、200、500 mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた眼毒性の所見は表 19-2 のとおりである。

表 19-2 毒性所見

投与群	毒性所見
200 mg/kg 体重/日以上	網膜辺縁部に結晶性沈着物 (網膜電図検査において視覚機能に異常は認められなかった。)
0.6 mg/kg 体重/日以上	鏡検において網膜辺縁部又は黄斑に網膜結晶性沈着物 用量依存的 (0.6~16.2 mg/kg 体重/日) な発生率の増加

網膜、肝臓及び血漿中カンタキサンチン濃度は投与 3 か月後に最高に達し、用量依存的に増加したとされている。

網膜辺縁部においては被験物質がほとんどそのまま存在していたが、黄斑においては 4'-ヒドロキシエチネノン⁽⁸⁾が主たる代謝物として存在していたとされている。なお、カンタキサンチンの投与により網膜中ルテイン及びゼアキサンチン濃度に変化は認められなかったとされている。

以上より Goralczyk らは、網膜結晶性沈着物の生成に係る閾値を 0.6 mg/kg 体重/日以上としている。(参照 5、40)

本委員会としては、網膜結晶性沈着物の生成を被験物質に関係した変化と考え、本試験における NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日と判断した。

② ウサギ

- a. ウサギ 10 か月間経口投与試験 (JECFA (1990)、EFSA (2010) で引用 (Weber ら (1987a、1987b) 原著論文未確認) GLP 不明)

チンチラウサギ交雑種にカンタキサンチンを、表 20 のような投与群を設定して、10 か月間混餌投与する試験が実施されている。

表 20 群設定

群	用量設定
①	カンタキサンチン

	(約 200 ppm ; 約 6 mg/kg 体重/日 : 投与量約 8 g)
②	カンタキサンチン+β-カロテン (約 200 ppm ; 約 6 mg/kg 体重/日 : β-カロテンを含め投与量合計約 11 g)

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ カンタキサンチン単独投与群で1匹に網膜脈絡膜欠損が認められ、当該欠損は投与の継続により増加した。
- ・ 網膜電図検査においては、カンタキサンチン単独投与群及びβ-カロテン併用群で暗順応 a 波及び b 波の振幅が、投与開始後しばらく(投与量合計が 1 g となった時点まで)は正常値であったが、投与量合計が 5 g となった時点から減少し、さらに最高反応時間が著しく延長した。
- ・ 組織学的検査においては、全投与群で網膜の厚さの減少が見られ、カンタキサンチン単独投与群で視細胞内節内にスポット状の変性及び内包物の存在が認められたが、結晶生成は認められなかった。

JECFA は、霊長類に特異的に認められるカンタキサンチン網膜変性症について、本試験によって網膜電図による機能的変化も含めて霊長類以外の動物種(ウサギ)で再現できた点を指摘している。

EFSA は、カンタキサンチン投与による網膜結晶性沈着物生成に係る試験においてウサギはそれに適した動物種ではないことを指摘している。(参照 5、19)

本委員会としては、本試験の結果、ウサギの網膜に結晶性沈着物の生成が認められなかったものの、網膜電図変化等の眼毒性が認められたものと判断したが、ウサギでは、一般的に網膜電図検査の意義が確立しておらず、さらに本試験は一用量によるものであることから、本試験に係る NOAEL の判断を行うことが適切でないと判断した。

③ ネコ

- a. ネコ 6 か月間経口投与試験 (Scallon ら (1988) (JECFA (1990)、EFSA (2010) で引用) GLP 不明)

推定 8 か月齢~1 歳のネコ (対照群 3 匹、各投与群 1 匹) にカンタキサンチンを、表 21-1 のような投与群を設定し、混餌投与する試験が実施されている。

表 21-1 群設定

群	用量設定、投与期間
①	2 mg/kg 体重/日、14 週間
②	4 mg/kg 体重/日、10 週間
③	8 mg/kg 体重/日、14 週間
④	16 mg/kg 体重/日、20 週間
⑤	16 mg/kg 体重/日、27 週間

その結果、各投与群で認められた眼毒性の所見は表 21-2 のとおりである。なお、網膜電図検査においては変化が認められなかったとされている。

表 21-2 毒性所見

投与群	毒性所見
8 mg/kg 体重/日以上	病理組織学的検査において、ファゴリソームの肥大及び破裂等を原因とする網膜色素上皮部の細胞の背高の増大及び空胞化の増加（退行性変性）
4 mg/kg 体重/日以上	間接検眼鏡検査において、輝板（tapetum lucidum）上を覆うように網膜中に進行性の橙色光輝点 ¹² （結晶生成は認められていない。）

EFSA（2010）の報告では、ネコはカンタキサンチン投与による網膜結晶性沈着物の生成を見る試験に適した動物モデルではないことを指摘している。（参照 5、19、43）

本委員会としては、本試験の結果、ネコに眼毒性が認められたものと判断したが、ネコはカンタキサンチン投与による網膜結晶性沈着物の生成を見る試験に適した動物モデルではないとの EFSA の指摘に同意するとともに、本試験の詳細が不明であり、NOAEL の判断を行うことが適切でないと考えた。

④ フェレット

- a. フェレット 12 か月間経口投与試験（JECFA（1996）で引用（Schiedt ら（1992））（未公表））GLP 不明）

フェレットにカンタキサンチン（50 mg/kg 体重/日）を 12 か月間投与

¹² 輝板は、光の反射機能を持ち、網膜外層の脈絡膜に分布している。光輝点が認められた（明るさが上がった）場合、網膜に器質的変化があったものと考えられる。

する試験を実施しており、網膜中にカンタキサンチンの蓄積は認められなかったとされている。(参照 2 1)

本委員会としては、本試験の結果、眼毒性が認められなかったものと判断した。

- b. フェレット 12 か月間経口投与試験 (JECFA (1996)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Barker & Fox (1992) (未公表)) GLP 不明)

上述 (p26) の Fox ら (1992) (未公表) の試験と同様の群設定でフェレットにカンタキサンチンを 12 か月間投与する試験が実施されている。

その結果、網膜電図検査において、群内個体差が大きかったが、対照群と投与群との間に差は認められなかったとされている。(参照 2 1)

本委員会としては、本試験の結果、眼毒性が認められなかったものと判断した。

- c. フェレット 24 か月間経口投与試験 (JECFA (1996) で引用 (Goralczyk (1993) (未公表)) GLP 不明)

フェレットにカンタキサンチン (50 mg/kg 体重/日) を 24 か月間投与する試験が実施されている。

その結果、網膜 (色素上皮部を含む)、脈絡膜及び虹彩のいずれにおいても結晶性沈着物は認められなかったとされている。以上より Goralczyk は、フェレットはカンタキサンチン投与による網膜結晶性沈着物の生成を見る試験にはあまり適していない動物モデルであるとしている。(参照 2 1)

本委員会としては、本試験の結果、眼毒性が認められなかったものと判断した。

⑤ ラット、マウス

ラット、マウスによる長期反復投与毒性試験において、眼毒性は認められていない。

⑥ まとめ

長期反復投与毒性試験において、サル、ウサギ、ネコ等による試験成績

を検討した。

このうち、サルでは、網膜に被験物質の投与に関連して結晶性沈着物の生成が確認されたとされている。ウサギでは、網膜電図の変化が認められたとされているが、一般的にウサギにおける網膜電図検査の意義が確立していないことに留意が必要である。ネコでは、網膜の変性等の眼毒性が確認されたが、NOAELの判断を行うことは適切でないと考えた。フェレット、ラット及びマウスでは、眼毒性が認められなかった。

本委員会としては、以上を検討し、眼毒性に係るNOAELをBuser(1993、1994)によるサルの最長3年間試験成績及びGoralczykら(2000)によるサルの3.5~4.5年間試験成績に基づき、0.2 mg/kg 体重/日と判断した。

(6) 発がん性

① ラット

- a. ラット 93~98 週間反復投与毒性/発がん性/出生前発生毒性併合試験 (JECFA (1988)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Hoffmann-La Roche (1966) (未公表)) GLP 不明) (再掲)
上述 (p36) の試験の結果、腫瘍発生率の増加は認められなかったとされている。

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書 (2004) において、本試験で発がん性は認められないと判断している。(参照5、17、29)

本委員会としても、2004年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

- b. ラット 52、72、78、104 週間経口投与試験 (JECFA (1990)、EFSA (2010) (Rose ら (1988) 及び Buser & Banken (1988) (未公表)) GLP 不明) (再掲)

上述 (p36) の試験の結果、全投与群の雌で肝細胞腺腫の発生率の増加が認められたが、用量相関性は認められなかったとされている。その後、肝臓についての病理組織学的検査の結果の再評価がなされ、投与群の雌で肝細胞腺腫の発生率増加が確認されたが、雌雄とも肝臓で悪性腫瘍の発生増加は認められなかったとの結論に変更されている。(参照5、19)

本委員会としては、本試験において全投与群の雌で認められた肝細胞腺腫の発生率増加について、用量相関性が認められなかったとされているが、詳細が不明であり発がん性について判断できないと考えた。

- c. ラット DMH 併用大腸発がん試験 (Colacchio ら (1989) GLP 不明) Holtzman ラット (各群雄 27 匹) にカンタキサンチンを、表 22 のような投与群を設定して、24 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 22 用量設定

用量設定*	0 (プラセボ)、1%
(mg/kg 体重/日として換算)	0、500 mg/kg 体重/日

*5 週目から大腸癌のイニシエーターである 1,2-ジメチルヒドラジン (DMH) (30 mg/kg 体重/週) を週 1 回、16 週間皮下投与している。

その結果、大腸腫瘍及び大腸癌の個体当たり発生個数が 1,2-ジメチルヒドラジン処置プラセボ対照群 (3.2 及び 3.0 個) に比べて 1,2-ジメチルヒドラジン処置投与群 (4.7 及び 4.4 個) で増加した ($p=0.018$ 及び 0.015) とされている。(参照 4 4)

本委員会としては、本試験で認められた大腸腫瘍及び大腸癌の発生率増加に鑑みると、カンタキサンチンには 1,2-ジメチルヒドラジンにより誘発された大腸癌を促進させる作用がある可能性はあるが、本試験が通常の二段階発がん試験のプロトコールにより実施された試験でなく、大腸癌の発生個数についても平均値のみで標準偏差の記載が無く、詳細が不明であることを踏まえると、本試験に基づくカンタキサンチンの発がんプロモーション作用について評価することが困難と考えた。

- d. ラット 52、78、104 週間経口投与試験 (JECFA (1996)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Buser (1992a) (未公表)) GLP 不明 (再掲)

上述 (p38) の試験の結果、良性肝細胞腫瘍が 250 mg/kg 体重/日投与群で 2 個、悪性肝細胞腫瘍が無処置対照群及び 250 mg/kg 体重/日投与群で各 1 個見られたが、肝細胞腫瘍の発生率の増加は認められなかったとされている。(参照 5、2 1)

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書 (2004) において、本試験で発がん性は認められないと判断している。(参照 2 9)

本委員会としても、本被験物質に発がん性はないと判断した。

- e. ラット 52、78、104 週間経口投与試験 (JECFA (1996)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Buser (1992b) (未公表)) GLP 不明) (再掲)

上述 (p39) の試験の結果、良性肝細胞腫瘍が 5 mg/kg 体重/日投与群で 1 個、25 mg/kg 体重/日投与群で 3 個及び 75 mg/kg 体重/日投与群で 3 個、悪性肝細胞腫瘍がプラセボ対照群、5 mg/kg 体重/日投与群及び 75 mg/kg 体重/日投与群で各 1 個認められたが、肝細胞腫瘍の発生率の増加は認められなかったとされている。(参照 5、21、29)

本委員会としても、本被験物質に発がん性はないと判断した。

② マウス

- a. マウス 80 週間経口投与試験 (JECFA (1988、1990) で引用 (Hoffmann-La Roche (1966) (未公表)) GLP 不明) (再掲)

上述 (p36) の試験の結果、被験物質の投与に関連した腫瘍発生は認められなかったとされている。(参照 17、19)

本委員会としても、本被験物質に発がん性はないと判断した。

- b. マウス 52、90、98 週間試験 (JECFA (1990)、EFSA (2010) で引用 (Rose ら (1987)、Buser (1987a)) (未公表)) GLP 不明) (再掲)

上述 (p41) の試験の結果、腫瘍発生率及び各群の腫瘍発生個数合計に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 5、19)

本委員会としても、本被験物質に発がん性はないと判断した。

(7) 生殖発生毒性

① ラット

- a. ラット二世代生殖毒性試験 (EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Hoffmann-La Roche (1966) (未公表)) GLP 不明)

Wistar ラット (各群雌雄各 20 匹) にカンタキサンチンを、表 23 のような投与群を設定して、2 年間混餌投与する二世代生殖毒性試験が実施されている。

表 23 用量設定

用量設定	0、0.1%
(mg/kg 体重/日として換算)	0、30~74 mg/kg 体重/日

その結果、生殖能力につ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。(参照 5)

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書(2004)において、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 0.1% (50 mg/kg 体重/日相当) と判断し、生殖毒性は認められないものとしている。(参照 29)

本委員会としても、2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

- b. ラット 93~98 週間反復投与毒性/発がん性/出生前発生毒性併合試験 (JECFA (1988、1990)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Hoffmann-La Roche (1966) (未公表)) GLP 不明) (再掲)
 上述 (p36) の試験において、投与開始 6 か月後に各群雌雄の交配が実施されている。

その結果、同腹児数、離乳動物数並びに出生及び離乳時児動物体重に被験物質の投与に関連した影響は認められず、骨格検査において異常は認められなかったとされている。(参照 5、17、19)

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書(2004)において、本試験では、催奇形性は認められないと判断している。(参照 29)。

本委員会としても、2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

- c. ラット出生前発生毒性試験 (JECFA (1990)、EFSA (2010) で引用 (Kistler ら (1982) (未公表)) GLP 不明)))
 妊娠 FU アルビノラット (各群雌 40 匹) にカンタキサンチンを、表 24 のような投与群を設定して、妊娠 7~16 日に混餌投与し、妊娠 21 日に各群を剖検群及び哺育群に分け、(i) 剖検群については妊娠 21 日に帝王

切開し、(ii) 哺育群については自然分娩させ分娩後 23 日に児動物を剖検する試験が実施されている。

表 24 用量設定

用量設定	0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日
------	----------------------------

その結果、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 5、19)

EFSA は、生殖行動、胚毒性及び催奇形性に係る NOAEL は本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と評価している。(参照 5)

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。

d. ラット三世代生殖毒性試験 (JECFA (1990)、EFSA (2010) で引用 (Bottomley ら (1987)、Buser (1987b) (未公表)) GLP 不明)

雌雄ラットにカンタキサンチンを、表 25 のような投与群を設定して混餌投与し、各世代二産の児動物を得て、一産目の動物に投与を継続する試験が実施されている。

表 25 用量設定

用量設定	0 (無処置)、0 (プラセボ)、 250、500、1,000 mg/kg 体重/日
------	---

その結果、以下の所見が認められたとされている。交尾行動、妊娠期間、分娩及び哺育能力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。

- 糞便、被毛、内臓諸器官及び脂肪組織の橙色又は赤色への変色、体重増加抑制傾向、摂餌量の減少、血中アルカリホスファターゼ、AST、ALT 及びコレステロールの増加、肝相対重量の増加、脾臓絶対重量の増加肝類洞の泡沫細胞増殖巣並びに肝細胞の空胞化が認められた。認められた変化の一部は、8 週間の休薬期間中に回復した。(参照 5、19)

本委員会としては、試験結果の詳細が不明であるため、本試験に係る NOAEL の判断はできないと考えた。

② ウサギ

- a. ウサギ出生前発生毒性試験 (JECFA (1990)、EFSA (2010) で引用 (Eckhardt (1982) (未公表)) GLP 不明)

交配済の Swiss 野ウサギ (各群雌 20 匹) にカンタキサンチンを、表 26 のような投与群を設定して、妊娠 7~19 日にかけて強制経口投与 (胃内挿管) し、全母動物を妊娠 30 日に帝王切開する試験が実施されている。

表 26 用量設定

用量設定	0、100、200、400 mg/kg 体重/日
------	--------------------------

その結果、以下のように被験物質の投与に関連した変化は認められず、本試験においてカンタキサンチンに胚毒性及び催奇形性は認められなかったと結論されている。

- ・ 母動物の体重について、被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。
- ・ 100 mg/kg 体重/日投与群で吸収胚数の軽度の増加が認められた。用量依存性が認められなかったことから、被験物質の投与に関連したものはされていない。
- ・ 対照群を含む各群で少数の自然発生奇形が認められ、骨格異常は全投与群で対照群と同様の頻度であった。

(参照 5、19)

EFSA (2010) は、母体毒性及び発生毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 400 mg/kg 体重/日としている。(参照 5)

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。

(8) アレルゲン性

- ① モルモット皮膚感作性試験 (JECFA (1996) で引用 (Geleick & Klecak (1983) (未公表)) GLP 不明)

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されている。

その結果、カンタキサンチンに感作性は認められなかったとされている。(参照 21)

(9) 一般薬理

- ① ラット15日間経口投与試験 (Astorgら (1994) (JECFA (1996)、SCF (1999)、EFSA (2010) で引用) GLP 不明)

Wistarラット(各群雄5匹)にカンタキサンチン(0, 300 ppm; 0, 15 mg/kg 体重/日相当)を15日間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、肝臓中CYP濃度が増加し、CYPの中でも特にCYP1A1活性の誘導(対照群の約98倍)、第二相酵素群の中でも特にUGT1活性の誘導(対照群の約3.4倍)が認められたとされている。(参照5、21、27、45)

(10) その他

- ① ラット20週間経口投与試験(Bendich & Shapiro(1986)(JECFA(1990)、EFSA(2010)で引用)GLP不明)

Wistar Kyotoラット(各群雄8匹)にカンタキサンチン(0, 0.2%; 0, 100 mg/kg 体重/日⁽⁷⁾)を20週間混餌投与した後にと殺し、摘出した脾臓についてTリンパ球刺激物質(Con A若しくはPHA)又はBリンパ球刺激物質(LPS)に対する応答を確認する試験が実施されている。

その結果、LPSに対する応答が対照群に比べて投与群で40%以上増加した($p < 0.05$)とされている。Bendich & Shapiroは、本試験においてカンタキサンチン投与は免疫応答を促進したとしている。(参照5、17、46)

- ② ヒト単核球刺激試験(Prabhalaら(1989)(EFSA(2010)で引用)GLP不明)

健康なヒト男性11例の末梢血由来単核球にカンタキサンチン(0, 0.01 μ M)を加えて72時間インキュベートする*in vitro*試験が実施されている。

その結果、対照群に比べてカンタキサンチン群で単核球比率及び活性化関連マーカー(TFR、HLA-DR及びIL-2R)陽性比率の上昇が認められたとされている。(参照5、47)

EFSAは、本試験成績に生物学的意義はないと判断している。(参照5)

- ③ マウス経口投与/UV照射試験(Rybskiら(1991)(JECFA(1996)で引用)GLP不明)

5週齢のC3H/HeN雌マウス(UVB照射対照群50匹、同投与群55匹)にカンタキサンチン(0, 1%; 0, 1,500 mg/kg 体重/日⁽⁷⁾)を混餌投与し、投与後18週目から剃毛した背部にUVBを1日30分間、週5日、24週間照射することにより発生した皮膚腫瘍中への浸潤リンパ球を計測する試験が実施されている。

その結果、対照群に比べて、カンタキサンチン投与群でL3T4陽性T細

胞及び Lyt-2 陽性 T 細胞の数が減少した ($p < 0.0001$) とされている。(参照 21、48)

5. ヒトにおける知見

カンタキサンチンについてのヒトにおける知見として以下のような報告がある。なお評価要請者によれば、PubMed、TOXLINE 及び J-Dream II を用いて文献検索を行ったが、日本人のデータを入手することはできなかったとされている。(参照 2)

(1) 網膜への影響

① 網膜結晶性沈着物の生成に関する症例報告

a. 症例報告 (JECFA (1990) で引用)

Saroux & Laroche (1983)、Franco ら (1985)、Hennekens ら (1985)、McGuinness & Beaumont (1985) von Meyer ら (1985)、Philipp (1985)、Weber ら (1985a) 及び Weber & Goerz (1986) の各種症例報告を総合すると、カンタキサンチンの摂取量合計が 75~178 g/人の者の 50%に網膜結晶性沈着物が認められていたとされている。一方、カンタキサンチン摂取による網膜結晶性沈着物の生成について、7年間に合計 132 g/人を摂取した 1例で認められなかったとする報告があるのに対し、6年間に合計 67.5 g/人を摂取した 1例や 4か月間に合計 12~14 g/人を摂取した者で見られたとする報告があるなど大きな個人差が認められ、用量又は投与期間との間に明確な関係を見出すことはできなかったとされている。(参照 19、49、50、51、52、53、54、55、56)

JECFA は、網膜結晶性沈着物の生成について、それに要したカンタキサンチン用量に大きな個人差が見られることから、その他のカロテノイド類との併用、年齢、高眼内圧、特に既存の網膜色素上皮部の障害等その他の要因があるのではないかと推定している。(参照 19)

b. 症例報告 (Cortin ら (1982) (JECFA (1990) で引用)

カンタキサンチン (60 mg/人/日) を 24 か月間服用していた症例で結晶性沈着物が黄斑部の陥凹の辺縁のみならず、中心小窩にも認められたとされている。(参照 19、57)

c. 症例報告 (Boudreault ら (1983)、Cortin ら (1984)、Ros ら (1985) (JECFA (1990) で引用)

カンタキサンチン (約 0.4~1.7 mg/kg 体重/日) を医療又は美容目的で 3 か月~数年間服用した症例において網膜変性症が認められ、一部の

症例において網膜内層に金色に輝く結晶（最大径 10~14 μm ）が見られたとされている。（参照 19、58、59、60）

d. 症例報告 (Raab ら (1985) (JECFA (1990) で引用))

カンタキサンチン (35 mg/人/日) 及び β -カロテン (25 mg/人/日) を最長 2 年間 (平均 2~6 か月間) 併用した症例 23 例の網膜に着色沈着物は認められなかったとされている。（参照 19、61）

e. 症例報告 (JECFA (1988、1990) で引用 (Hoffmann-La Roche (1986) (未公表)))

カンタキサンチンを服用した症例 253 例のうち 33 例 (15%) に網膜結晶性沈着物が認められ、網膜結晶性沈着物が認められなかった症例の年間カンタキサンチン服用量は中央値 5.3 g/人/年であったとされている。一方、色素沈着が認められた症例の年間カンタキサンチン服用量は中央値 14.4 g/人/年であり、最小値は 1 日 30 mg 未満を服用していた症例の 7 g/人/年であったとされている。（参照 17、19）

f. 症例報告 (Daicker ら (1987) (JECFA (1988、1990) で引用) (再掲))

上述 (p17) の症例において、網膜内層全体に偏光顕微鏡下で複屈折を呈する赤色結晶が見られ、特に網膜中心窩辺縁に多数の大きな結晶が肉眼観察されている。当該結晶はカンタキサンチンであり、リポたんぱく質との複合体として存在しているとされている。網膜中濃度は最高 42 $\mu\text{g/g}$ (黄斑) であったとされている。当該結晶が存在する箇所のもニューラー支持細胞の内部には萎縮が見られたとされている。網膜以外の眼組織としては、毛様体においてカンタキサンチンが検出されたとされている。（参照 17、19、39）

g. 症例報告 (Barker (1988) (JECFA (1990) で引用))

3 か月~14 年間にカンタキサンチンを合計 3.6~336 g 服用した 259 例のうち 92 例に、用量及び服用期間に明確な相関性のない網膜結晶性沈着物が見られたとされている。（参照 19、62）

h. 症例報告 (Maille ら (1988) (JECFA (1990) で引用))

網膜結晶性沈着物が見られた者が服用したカンタキサンチンは合計 7.92~240 g であったとされている。一方、研究対象の大部分は服用量合計が 3.8~7.7 g であり、それらでは網膜変性症は認められなかったとされている。（参照 19、63）

以上のとおり、カンタキサンチンを摂取したヒトにおける網膜結晶性沈着物の生成に係る報告が複数認められた。本委員会としては、Daickerら(1987)の報告に基づき、当該症例で認められた結晶性沈着物はカンタキサンチンであると判断したが、これらの症例報告からはNOAELの判断はできないと判断した。

② 網膜結晶性沈着物生成の可逆性に関する報告

a. 症例報告 (JECFA (1990) で引用)

Boudreaultら(1983)、Weberら(1985a)、Goerz & Weber(1988)、Weber & Goerz(1986)及びLonn(1987)の報告においてカンタキサンチンの服用によって網膜結晶性沈着物を生じた症例を服用終了後最長3年間観察しても当該沈着物の減少は認められなかったとされている。その一方、Malenfantら(1988)の報告において平均47か月間のフォローアップの結果9例中7例の網膜結晶性沈着物が平均67%減少したとされていることから、網膜結晶性沈着物の可逆性について判断できなかったとされている。(参照19、6.4、65)

b. 症例報告 (JECFA (1990) で引用 (Harnoisら(1988)(未公表))

カンタキサンチンの服用を中止した症例9例を55か月間観察したところ、網膜結晶性沈着物の個数は、服用中止9か月後の時点では有意な変化が認められなかったが、服用中止26か月後の時点では有意な減少が認められたとされている。他方、服用中止7年後の時点でも当該沈着物は残っていたとされている。(参照19)

c. コホート研究 (Leyonら(1990)(JECFA(1996)、食品安全委員会(2004)で引用)

カンタキサンチン及びβ-カロテン配合製剤を最長12年間服用し、カンタキサンチンを最大で合計178g服用した症例53例中、22例の網膜内層に黄色沈着物が見られたとされている。当該22例のうち14例について服用中止5年後の時点で観察を行ったところ、両眼にそれぞれ500個を超える沈着物が見られた1例を除く13例の沈着物数の合計は、服用中止の時点よりも70%減少していたとされている。(参照21、29、66)

以上のとおり、カンタキサンチンを摂取したヒトにおける網膜結晶性沈着物生成の可逆性に係る報告が複数認められた。本委員会としては、各症例における所見は一致しておらず、可逆性に関する判断はできないと考え

た。

③ 網膜機能への影響に関する報告

a. 症例報告 (JECFA (1990) で引用)

色素沈着物を伴う症例の多くは機能変化を伴うものではないが、Cortinら (1984)、Hennekesら (1985) 及び Philipp (1985) は眼の眩みやかすみを訴えた症例を報告しており、Rosら (1985) は視野障害が認められた症例を報告している。(参照 19)

b. 症例報告 (JECFA (1988、1990) で引用)

Boudreaultら (1983)、Metgeら (1984)、McGuinness & Beaumont (1985)、Weberら (1985b)、Hennekesら (1985) 及び Philipp (1985) の報告を総合すると、カンタキサンチン服用症例については、眼電図検査において正常又はそれに準じ、暗順応の僅かな遅延が見られ、眼電図は正常であるが眩しい光にさらされた後の暗所視の視野が狭くなることがあるとされている。(参照 17、19、6.7、68)

c. 症例報告 (Nijmanら (1986) 及び Oosterhuis (1988) (JECFA (1990) で引用)

2~13年間 (平均 5.8年間) カンタキサンチンを服用した症例 32例のうち 8例に網膜結晶性沈着物が認められたが、視野、暗順応及び眼電図検査結果に当該沈着物による影響は認められず、網膜の色素上皮部にカンタキサンチンの投与に関連した変性は認められなかったとされている。(参照 19、69、70)

d. 症例報告 (JECFA (1990) で引用 (Norrisら (1987) 原著論文未確認)

カンタキサンチンを数年間服用した骨髄性プロトポルフィリン症症例について、網膜電図検査においてb波振幅の僅かな減少が認められたが、網膜結晶性沈着物の生成の有無にかかわらず特段の臨床症状は認められなかったとしている。Norrisらは、このb波振幅減少について、カンタキサンチンが光受容器に吸収される光子数を減少させるフィルターの役割を果たすことによるものであると仮定すると反応時間の延長やa波振幅の減少も伴うはずであるがそれらが認められないため、カンタキサンチンの投与によるものではないと結論している。(参照 19)

e. 症例報告 (JECFA (1990) で引用 (Norris & Hawk (1987) 原著論文未確認)

カンタキサンチンを最高9年間（平均4.9年間）、合計11～170g（平均75.5g）服用した15例に視力機能への有害影響は認められず、そのうち6例に網膜結晶性沈着物が見られたが、暗順応は正常の範囲内であり、眼電図検査及びパターン刺激網膜電図検査（PERG）での反応に正常値との有意な差は認められなかったとしている。（参照19）

f. 症例報告（JECFA（1990）で引用（Schalch（1988b）（未公表）））
カンタキサンチン（30～150 mg/人/日）を最長10年間服用（服用量合計は最高170g）した骨髄性プロトポルフィリン症症例29例の暗順応及びPERG検査結果に変化は見られなかったとされている。夏季に暗順応b波振幅の僅かな減少が認められたが、冬季には回復したとしている。以上よりSchalchは、本報告におけるNOELを60 mg/人/日と推定している。（参照19）

g. 症例報告（Harnoisら（1988）（JECFA（1996）、食品安全委員会（2004）で引用））

カンタキサンチンを服用した（服用量についての記載なし）症例19例（黄斑症症例11例を含む。）の視覚機能を静的視野測定により評価したところ、視力は全ての者で「6/9」¹³以上であったとされている。カンタキサンチンの服用中止2～3年後に静的視野測定を行ったところ、網膜沈着物が認められた症例で網膜感度の低値が認められたが、網膜沈着物のない症例ではそのような低値は認められなかったとされている。以上よりHarnoisらは、カンタキサンチン網膜変性症は網膜の感覚神経に悪影響を及ぼす懸念があるとしている。（参照21、29、71）

h. 症例報告（Hueberら（2011））

カンタキサンチンを2か月～3年間¹⁴摂取していた35例のうち13例に黄斑に黄金色の結晶が認められ、そのうち5例について初回検査の16～24年後に再検査を行ったところ、初回検査の約20年後には結晶は認められなくなり、網膜への傷害も認められなかったとされている。Hueberらは、カンタキサンチンの摂取による長期毒性は認められないとしている。（参照72）

以上のとおり、カンタキサンチンを摂取したヒトにおける網膜機能障害の報告が複数認められたが、本委員会としては、これらの報告においてカンタキサンチンの摂取との因果関係は特定されていないと判断した。

¹³ 小数視力で約0.7に相当。

¹⁴ 数例については、摂取期間が不明である。

④ メタアナリシス、介入研究

ヒトにおける知見のうち、メタアナリシスや介入研究など、添加物「カンタキサンチン」を評価するに当たって、他の試験と比べてエビデンスレベルが高いと考えられたのは以下の2報である。

a. メタアナリシス (Köpcke ら (1995) (JECFA (1996)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用)

カンタキサンチンを医療又は美容目的で服用したヒトの網膜結晶性沈着物の生成に関する公表文献 25 報及び未公表文献 7 報において報告された症例合計 691 例に関するメタアナリシスが実施されている。

その結果、詳細な評価が可能な 411 例について、カンタキサンチン (平均 15~240 mg/人/日) を 1~14 年間、合計 0.6~201 g 服用していたことが明らかにされている。

そのうち網膜結晶性沈着物の生成が認められた者は 95 例であり、服用量ごとの網膜結晶性沈着物の生成が認められた者の割合は、表 27-1、表 27-2 のとおりであったとされている。いずれも有意 (p -trend<0.0001) な用量相関性が認められている。

表 27-1 網膜結晶性沈着物の平均 1 日服用量ごとの発生率

平均 1 日服用量	症例数	発生率
105 mg/人/日超	37 人	48.6%
75~105 mg/人/日	58 人	43.1%
60~74 mg/人/日	95 人	24.2%
45~59 mg/人/日	79 人	20.3%
30~44 mg/人/日	135 人	9.6%
30 mg/人/日未満	7 人	0%

表 27-2 網膜結晶性沈着物の服用量合計ごとの発生率

服用量合計	症例数	発生率
100 g 以上	30 人	73.3%
40～100 g	67 人	52.2%
20～40 g	73 人	23.3%
10～20 g	63 人	17.5%
6～10 g	75 人	9.3%
3～6 g	58 人	5.2%
3g 未満	45 人	0%

以上より Köpcke らは、本メタアナリシスにおける NOEL を 30 mg/人/日未満、服用量合計 3,000 mg/人と評価している。

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書(2004)において、本レビューから求められる NOAEL を 30 mg/人/日(体重 60 kg 換算で 0.5 mg/kg 体重/日)と判断している。

また、EFSA は、本知見に係る BMDL₀₅⁽¹⁵⁾ 12～20 mg/人/日(0.20～0.33 mg/kg 体重/日)を算出し、point of departure を 0.30 mg/kg 体重/日と判断し、後述の Arden (1989) の介入試験(p64)における NOAEL (0.25 mg/kg 体重/日)も踏まえ、不確実係数を 10 として ADI (0.03 mg/kg 体重/日)を設定している。(参照 5、21、29、38)

本委員会としては、本試験については、症例数が少ないこと、各症例の背景情報が得られていないことを考慮して、NOAEL の判断を行うことはできないと判断した。

b. 介入研究(Arden ら(1989)、Arden & Barker(1991)(JECFA(1996)、EFSA(2010)、食品安全委員会(2004)で引用)GCP 不明)

カンタキサンチンを 0～10 年間、合計 0～170 g 服用した症例を含むポルフィリン症症例 27 例のうち 13 例にカンタキサンチンを表 28-1 の①、②、③の摂取方法で連続して用量を漸増させ、摂取させる臨床試験が実施されている。

表 28-1 摂取方法

¹⁵ Köpcke ら(1995)が取りまとめた用量反応データがヒトにおける知見に基づくものであること、及び実際の発生率が 5%をカバーしていることから、ベンチマーク・レスポンスを 10%ではなく 5%にしたと説明されている。

① (13 例、5 週間)	15 mg/人/日 ; 0.25 mg/kg 体重/日 (カンタキサンチン 15 mg+β-カロテン 10 mg の製剤として)
② (13 例、5 週間)	60 mg/人/日 (①と同じ製剤として)
③ (12 例、数か月間)	90~120 mg/人/日 (①と同じ製剤として)

その結果、認められた毒性所見は表 28-2 のとおりである。

表 28-2 毒性所見

投与群	毒性所見
60 mg/人/日以上	暗順応 b 波振幅の減少 (90~120 mg/人/日で増強) 網膜内結晶の用量依存的な発生率増加

60 mg/人/日以上で認められた暗順応 b 波振幅の減少について、網膜内に結晶が認められた例では、特に程度が大きかったとされている。

カンタキサンチンの摂取を中止したところ、暗順応 b 波振幅は回復したとされている。

暗順応 b 波振幅の減少については、カンタキサンチン用量との相関性が認められたが、カンタキサンチンの摂取量合計又は血中濃度との間に相関性は認められなかったとされている。

Arden らは、暗順応 b 波振幅減少はミュラー支持細胞 (暗順応 b 波を発生することが知られている。) 中カンタキサンチン濃度に相関しているのではないかと推定している。

以上より、本試験における NOEL は 15 mg/人/日 (0.25 mg/kg 体重/日) と評価されているが、短期間 (5 週間) の摂取に基づくものであることに留意すべきであるとされている。

JECFA は、1995 年の第 44 回会合において、本試験における NOEL 0.25 mg/kg 体重/日を基に ADI (0.03 mg/kg 体重/日) を設定している。

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書 (2004) において、本試験における NOAEL を 0.25 mg/kg 体重/日と判断し、これを基に ADI (0.025 mg/kg 体重/日) を設定している。

EFSAは、本試験におけるNOAELを0.25 mg/kg 体重/日とし、前述のKöpckeら(1995)のメタアナリシス(p63)におけるPoint of Departure(0.30 mg/kg 体重/日)も踏まえ、ADI(0.03 mg/kg 体重/日)を設定している。ただし、(i) Arden & Barkerがカンタキサンチン投与による網膜電図変化について再測定で再現できず、症状は軽度で臨床上の意義はないとしていること、及び(ii) 被験物質の製剤中に含まれるβ-カロテンの寄与について不明であることを指摘している。(参照5、21、29、73、74)

本委員会としては、網膜内結晶の生成や暗順応b波振幅の減少のみでは、必ずしも視力等の網膜機能に対する障害が認められたとは言えないが、電気生理学的には神経細胞全体の反応として障害が認められていることから、本所見を毒性と判断し、JECFA、EFSA及び2004年の食品安全委員会の判断を是認し、本試験におけるNOAELを0.25 mg/kg 体重/日と判断した。

⑤ ヒトにおける知見のまとめ

カンタキサンチンを摂取したヒトについて、網膜にカンタキサンチンの結晶性沈着物が生成したとする症例報告及び網膜機能に影響が認められた症例が報告複数認められた。

本委員会としては、当該結晶性沈着物の生成の可逆性及びカンタキサンチンの摂取と網膜機能に与える影響の因果関係については必ずしも明らかではないが、電気生理学的に神経細胞全体の反応として障害が認められたArdenら(1989)による介入研究に基づき、ヒトにおける知見に係るNOAELを0.25 mg/kg 体重/日と判断した。

(2) 肝臓への影響

① 症例報告(JECFA(1996)、EFSA(2010)、食品安全委員会(2004)で引用(Norris及びHawk(1990)(未公表))

骨髄性プロトポルフィリン症の治療のため、カンタキサンチン(15 mg/人/日)を1~12年間、合計3~150 g服用した10~61歳の症例11例に肝毒性の兆候は認められなかったとされている。(参照5、21、29)

(3) アレルゲン性

① 症例報告(Juhlin(1981)(JECFA(1988、1990)、EFSA(2010)で引用)

蕁麻疹の既往歴のある者42例にカンタキサンチン410 mgを3時間以

内に3回に分けて経口投与する負荷試験を実施したところ、投与後23時間以内に6例が蕁麻疹を再発したとされている。

蕁麻疹を発症した陽性患者のうち、カンタキサンチンで反応することを知らなかった患者3人において、再度経口負荷試験を1年以内に行ったところ、3人中3人で蕁麻疹が発症したとされている。

EFSAは、カンタキサンチンは比較的高用量では蕁麻疹の再発を誘発するかもしれないが、アレルギー反応を引き起こす可能性は示されていないとしている。(参照5、17、19、75)

本委員会としてはEFSAの判断は妥当と考えた。

(4) その他

- ① 症例報告 (EFSA (2010) で引用 (Bluhm ら (1990)) 原著論文未確認)
カンタキサンチン (用量についての記載なし) を美容目的で服用していた健康な若年女性1例が再生不良性貧血を発症したとされている。(参照5)

III. 一日摂取量の推計等

1. 米国における摂取量

米国学術研究会議 (NRC) (1989) の報告によれば、米国におけるカンタキサンチンの生産量は1982年で3,040ポンド (1,379 kg)、1987年で1,050ポンド (476 kg) とされており、1987年の着色料用の生産量は910ポンド (413 kg) とされている。(参照2、76) 1987年の着色料用生産量について、同年(中間)の米国居住者人口242百万人(参照77)及び365日/年で除し、廃棄率を20%と仮定すると、カンタキサンチンの推定一日摂取量は0.0037 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「カンタキサンチン」(E161g) の推定一日摂取量は0 mg/人/日とされている。(参照78)

EFSA (2010) の報告¹⁶⁾では、添加物「カンタキサンチン」(E161g) について

¹⁶⁾ 2011年11月、添加物「カンタキサンチン」について、食品への使用実態がないことによりEU規則が改正され、現在、EUにおいて食品への使用は認められていない。

て、着色料としてストラスブール風ソーセージ (saucisses de Strasbourg) に 15 mg/kg を上限として使用することが認められていることを踏まえ、当該上限とフランスにおける同ソーセージの摂取量データを用い、推定一日摂取量が成人で平均 3.2 µg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 6.9 µg/kg 体重/日、小児で平均 7.1 µg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 12.4 µg/kg 体重/日と算出されている。また、飼料添加物カンタキサンチンについて、産卵鶏以外の家禽のレバー及び皮膚/脂肪、産卵鶏の卵黄、さけ及びますについて MRL が設定されていることを踏まえ、当該 MRL とアイルランドにおける関連食品の摂取量データを用い、推定一日摂取量が成人で平均 2.9 µg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 9.2 µg/kg 体重/日、小児で平均 2.5 µg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 11.2 µg/kg 体重/日と算出されている。添加物分と飼料添加物分とを合計したカンタキサンチンの推定一日摂取量は成人で平均 6.1 µg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 16.1 µg/kg 体重/日、小児で平均 9.6 µg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 23.6 µg/kg 体重/日と算出されている。(参照 2、5)

3. 我が国における摂取量

添加物「カンタキサンチン」は我が国では未指定であるため、我が国における摂取量データはない。

評価要請者は、添加物「カンタキサンチン」の使用基準(案)「カンタキサンチンは、魚肉ねり製品(かまぼこに限る。)以外の食品に使用してはならない。カンタキサンチンの使用量は、魚肉ねり製品にあってはその 1 kg につき 0.035 g 以下でなければならない。」に基づき、添加物「カンタキサンチン」が最大添加率 35mg/kg 食品で使用され、全量がそのまま最終食品に移行して消費されるとした場合を想定し、「平成 17 年度食品添加物一日摂取量調査」(参照 79) から得られる食品(群)の一日摂取量から、添加物「カンタキサンチン」の一日摂取量を国民平均で 0.08 mg/人/日、小児で 0.05 mg/人/日、妊婦で 0.08 mg/人/日と推定している。

一方、評価要請者は、カンタキサンチンの残留基準値設定に係る厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会部会長報告(参照 80)を引用し、飼料添加物由来のカンタキサンチンの一日摂取量を国民平均で 0.44 mg/人/日、小児で 0.28 mg/人/日、妊婦 0.31 mg/人/日と推定している。

以上より評価要請者は、添加物「カンタキサンチン」新規指定後のカンタキサンチンの推定一日摂取量は国民平均で 0.52 mg/人/日、小児で 0.33 mg/人/日、妊婦で 0.39 mg/人/日と算出している。(参照 2、8)

本委員会としては、添加物「カンタキサンチン」の推定一日摂取量を、国民平均で 0.52 mg/人/日 (0.0094 mg/kg 体重/日)、小児で 0.33 mg/人/日 (0.02

mg/kg 体重/日)、妊婦で 0.39 mg/人/日 (0.0067 mg/kg 体重/日) と判断した。

IV. 食品健康影響評価

カンタキサンチンの体内動態に係る知見を検討した結果、特にヒトにおいて網膜への高度の蓄積が認められた。ヒト網膜中カンタキサンチン濃度がサルの 100～500 倍であったとする知見及びラット眼球中[6,7,6',7'-¹⁴C]カンタキサンチン濃度がサルの 1/100 であったとする知見からも明らかのように、カンタキサンチンの網膜又は眼球への分布には大きな種差が認められ、ヒト、サル及びげっ歯類の間でその濃度を比較すると、ヒトが最も高く、次いでサル、げっ歯類の順に高いことが示された。これらのことより、添加物「カンタキサンチン」の網膜又は眼球に対する安全性を評価するにあたっては、種差に留意することが必要と考えられた。

カンタキサンチンのアレルギー性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、カンタキサンチン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、カンタキサンチンについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及びヒトにおける知見の試験成績を検討した結果、ヒト介入研究において 60 mg/人/日投与群で認められた暗順応 b 波振幅の減少を摂取に起因する変化と考え、15 mg/人/日(0.25 mg/kg 体重/日)をカンタキサンチンの毒性に係る 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「カンタキサンチン」の推定一日摂取量(国民平均 0.52 mg/人/日 (0.0094 mg/kg 体重/日)、小児 0.33 mg/人/日 (0.02 mg/kg 体重/日)、妊婦 0.39 mg/人/日 (0.0067 mg/kg 体重/日))を勘案すると、添加物「カンタキサンチン」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、ヒト介入研究の NOAEL 0.25 mg/kg 体重/日を ADI の根拠とし、安全係数については、個体差に基づき 10 とすることが適当と判断した。以上より、本委員会は、0.25 mg/kg 体重/日を安全係数 10 で除した 0.025 mg/kg 体重/日を添加物「カンタキサンチン」の ADI とした。

ADI	0.025 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠)	ヒト介入研究
(投与経路)	経口投与

(NOAEL 設定根拠所見) 暗順応 b 波振幅の減少
(NOAEL) 0.25 mg/kg 体重/日
(安全係数) 10

<別紙1：略称>

略称	名称等
ANS パネル	Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food：食品添加物及び食品に添加される栄養源に関する科学パネル
BMDL	Benchmark Dose Lower Confidence Level：ベンチマーク用量信頼下限値
CAC	Codex Alimentarius Commission：コーデックス委員会
CHL/IU	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
Con A	コンカナバリン A
DMH	1,2-ジメチルヒドラジン
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
FEEDAP パネル	Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed：動物用飼料に使用する添加物及び製品又は物質に関する科学パネル
GMP	good manufacturing practice：（食品製造加工における添加物の）適正使用規範
GSFA	Codex General Standard for Food Additives：コーデックス食品添加物一般基準
HDL	高比重リポたん白
HLA-DR	HLA (human leukocyte antigen：ヒト白血球抗原) の一種
IL-2R	インターロイキン-2 受容体
IRBP	interphotoreceptor retinol binding proteins：光受容体間レチノール結合たん白
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LDL	低比重リポたん白
LPS	リポポリサッカライド
NRC	National Research Council：米国学術研究会議
PBS	phosphate buffered saline：リン酸緩衝生理食塩水
PERG	パターン刺激網膜電図検査
PHA	フィトヘマグルチニン P
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
TFR	トランスフェリン受容体
UGT1	ウリジンジホスホグルクロノシルトランスフェラーゼ 1
UVB	B 波紫外線
V79	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
VLDL	超低比重リポたん白

＜別紙2：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	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
遺伝毒性	DNA修復試験	細菌 (<i>Bacillus subtilis</i> H17 及び M45、 <i>Escherichia coli</i> WP2B/r <i>hcr</i> ⁺ 及び WP2B/r <i>hcr</i> ⁻ 、W3110 及び P3478)		<i>in vitro</i>		カンタキサンチン	検体濃度 2,000 μ g/disc より 2 倍希釈 10 段階	陰性	「食品安全委員会 (2004)」参照 2.9
遺伝毒性	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞		<i>in vitro</i>		カンタキサンチン		陰性	JECFA (1990)、EFSA (2010) の引用 (Strobel (1986) (未公表)) 参照 5、1.9
遺伝毒性	復帰突然変異試験	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)、酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7)		<i>in vitro</i>		カンタキサンチン		陰性	JECFA (1990)、EFSA (2010) の引用 (Chételet (1981、1986) (未公表)) 参照 5、1.9
遺伝毒性	復帰突然変異試験	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100)		<i>in vitro</i>		カンタキサンチン	最高用量 4,000 μ g/plate	代謝活性化系の有無に関わらず陰性	「食品安全委員会 (2004)」参照 2.9
遺伝毒性	6-チオグアニン耐性を指標とする試験	胚乳類培養細胞 (V79)		<i>in vitro</i>		カンタキサンチン	用量不明	代謝活性化系存在下で陰性	JECFA (1990)、EFSA (2010) の引用 (Strobel (1986) (未公表)) 参照 5、1.9
遺伝毒性	染色体異常試験	ほ乳類培養細胞 (CHL/TU)		<i>in vitro</i>		カンタキサンチン	最高濃度 1.0 mg/mL (1.8 mM)	陰性	林及び松岡 (1998) 参照 4.2

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	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
遺伝毒性	小核試験	マウス	24時間 間隔で2 回	頸部経口	各群雄雄 3匹	カンタキサ ンチン	最高用量 222 mg/kg 体重	陰性	JECFA (1990)、 EFSA (2010) の引 用 (Gallandre (1980) (未公表)) 参照 5、19
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	経口		カンタキサ ンチン		LD ₅₀ => 10,000 mg/kg 体重	JECFA (1988、 1990)、EFSA (2010) の引用 参照 5、17、19
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	経口		カンタキサ ンチン		LD ₅₀ => 2,500 mg/kg 体重	「食品安全委員会 (2004)」の引用 参照 29
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口		カンタキサ ンチン		LD ₅₀ => 5,000 mg/kg 体重	「食品安全委員会 (2004)」の引用 参照 29
短期反復 投与毒性	13 週間試験	ラット	13 週間	混餌	各群雄各 10 匹	カンタキサ ンチン	0 (無処置)、0 (プラセボ)、 125、250、500、1,000 mg/kg 体重/日 0 (無処置)、0 (プラセボ)、 2,000 mg/kg 体重/日	試験の詳細が不明であり、特に臓器相対 重量の変化に関する情報がないため臓 器重量の変化の毒性的意義の有無を 判断できないことから、本試験成績を評 価に用いないこととした。	JECFA (1990)、 EFSA (2010) で引 用 (Steiger & Buser (1982) (未 公表)) 参照 5、19
短期反復 投与毒性	13 週間試験	マウス	13 週間	混餌	各群雄雄 各 10 匹	カンタキサ ンチン	0 (無処置)、0 (プラセボ)、 125、250、 500、1,000 mg/kg 体重/日 0 (無処置)、0 (プラセボ)、 2,000 mg/kg 体重/日	試験の詳細が不明であり、特に臓器相対 重量の変化に関する情報がないため臓 器重量の変化の毒性的意義の有無を 判断できないことから、本試験成績を評 価に用いないこととした。	EFSA (2010) で引 用 (Steiger & Hummler (1981) (未公表)) 参照 5
短期反復 投与毒性	4 週間試験	イス	4 週間	経口	2 匹	カンタキサ ンチン	4,000 mg/イヌ/日 ; 370 mg/kg 体重/日	対照群が設定されていないため、本試験 成績を評価に用いないこととした。	EFSA (2010) で引 用 (Hoffmann-La Roche (1966)) 参照 5

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	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
短期反復投与毒性	15週間試験	イス	15週間	経口	各群雌雄各3匹	カンタキサンチン	0, 1,000, 4,000 mg/動物/日; 0, 94, 377 mg/kg 体重/日	NOAEL 4,000 mg/動物/日 (最高用量)	JECFA (1988)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Hoffmann-La Roche (1966) (未公表)) 参照 5、17、29
短期反復投与毒性	13週間試験	イス	13週間	経口	各群雌雄各3匹	カンタキサンチン	0, 250, 500 mg/kg 体重/日	NOAEL 500 mg/kg 体重/日 (最高用量)	JECFA (1990)、EFSA (2010) で引用 (Chesterman & (1979)、Buser & Hummler (1980) (未公表)) 参照 5、19
長期反復投与毒性 (眼毒性を除く)	3年間試験	サル	3年間	強制経口	各群雌雄各4~11匹	カンタキサンチン	0 (無処置)、0 (プラセボ)、0.2、0.6、1.8、5.4、16、49 mg/kg 体重/日	1.8 mg/kg 体重/日以上投与群で、凍結肝臓切片中に偏光顕微鏡下で複屈折を呈する濃橙~赤色素の内包物が見られたが、肝脂質含量との相関性は認められなかった。	JECFA (1996)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Buser & (1993、1994) (未公表)) 参照 5、21、29
			2年間		各群雌雄各2~4匹		0, 200, 500, 1,000 mg/kg 体重/日		
反復投与毒性 (眼毒性を除く)	93~98週間反復投与毒性/発がん性/出生前発生毒性併合試験	ラット	93~98週間	混餌	各群雌雄各25匹	カンタキサンチン	0, 0.5, 2, 5%; 0, 325, 1,250, 3,200 mg/kg 体重/日	NOAEL 5% (3,200 mg/kg 体重/日) (最高用量)	JECFA (1988、1990)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Hoffmann-La Roche (1966) (未公表)) 参照 5、17、19、29

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	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
長期反復投与毒性(眼毒性を除く)	52、72、78、104週間試験	ラット	52、72、78、104週間	混餌	各群雌雄各70匹	カンタキサンチン	0(無処置)、0(プラセボ)、250、500、1,000 mg/kg 体重/日	250 mg/kg 体重/日以上投与群で、肝細胞の肥大及び褐色色素沈着。上記群の雌のみで、アルカリホスファターゼ、AST、ALT、コレステロール、γ-GTP 及びビリルビンの用量相関性のある増加、好酸性肝細胞巣及び肝細胞空胞化並びに胆管過形成及び嚢胞状胆管、胆管絨毛症及び泡沫細胞化したマクロファージ。 NOAEL 250 mg/kg 体重/日 ただし、本試験は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を勘案し、本試験成績を評価に用いないこととした。	JECFA (1990)、EFSA (2010) の引用 (Rose ら (1988) 及び Buser & Banken (1988) (未公表)) 参照 5、19
長期反復投与毒性(眼毒性を除く)	52、78、104週間試験	ラット	52、78、104週間	混餌	各群雌50匹	カンタキサンチン	0(無処置)、0(プラセボ)、5、25、75、250 mg/kg 体重/日	75 mg/kg 体重/日以上投与群で、肝細胞の肥大、すり硝子変性及び空胞化、びまん性の脂肪化沈着の発生率の増加又は程度の増強。(いずれも休薬期間中に概ね回復) NOAEL 25 mg/kg 体重/日	JECFA (1996)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Buser (1992a) (未公表)) 参照 5、21、29
長期反復投与毒性(眼毒性を除く)	52、78、104週間試験	ラット	52、78、104週間	混餌	各群雌80～105匹	カンタキサンチン	0(無処置)、0(プラセボ)、5、25、75、250 mg/kg 体重/日	75 mg/kg 体重/日以上投与群で、肝細胞の肥大、すり硝子変性及び空胞化。びまん性の脂肪化沈着の発生率の増加又は程度の増強。(休薬期間中に概ね回復) 25 mg/kg 体重/日以上投与群で、肝細胞空胞化。(対照群でも確認、休薬期間中に概ね回復) NOAEL 5 mg/kg 体重/日	JECFA (1996)、EFSA (2010)、食品安全委員会 (2004) で引用 (Buser (1992b) (未公表)) 参照 5、2-1、29

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	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
長期反復投与毒性(眼毒性を除く)	80週間試験	マウス	80週間	経口		カンタキサンチン	0, 250, 500, 1,000 mg/kg 体重/日	NOAEL 1,000 mg/kg 体重/日 (最高用量)	JECFA (1988, 1990) で引用 (Hoffmann-La Roche (1966) (未公表)) 参照 17, 19
長期反復投与毒性(眼毒性を除く)	52, 90, 98週間試験	マウス	52, 90 (雄のみ), 98 (雌のみ) 週間	混餌	各群雌雄各 60 匹	カンタキサンチン	0 (無処置), 0 (プラセボ), 250, 500, 1,000 mg/kg 体重/日	250 mg/kg 体重/日以上投与群で用量依存性な肝類洞細胞の脂肪類粒。マクロファージ、肝細胞の一部及び類洞細胞に橙～褐色色素。 LOAEL 250 mg/kg 体重/日 (最高用量) ただし、本試験は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を勘案し、本試験成績を評価に用いないこととした。	JECFA (1990)、EFSA (2010) で引用 (Rose ら (1987)、Buser (1987a) (未公表)) 参照 5, 19
長期反復投与毒性(眼毒性を除く)	52週間試験	イヌ	52週間	経口		カンタキサンチン	0, 50, 100, 250 mg/kg 体重/日	NOAEL 250 mg/kg 体重/日 (最高用量)	JECFA (1988, 1990) で引用 (Hoffmann-La Roche (1986) (未公表)) 参照 17, 19
長期反復投与毒性(眼毒性を除く)	52週間試験	イヌ	52週間	混餌	各群雌雄各 4 匹	カンタキサンチン	0 (無処置), 0 (プラセボ), 50, 100, 250 mg/kg 体重/日	NOAEL 250 mg/kg 体重/日 (最高用量)	JECFA (1990)、EFSA (2010) で引用 (Harling ら (1987) (未公表)) 参照 5, 19
長期反復投与毒性(眼毒性)	40か月間試験	サル (緑内障、静脈血栓症、视网膜光凝固を誘発)	40か月間	混餌	対照群 1 匹、投与群各疾患 1 匹	カンタキサンチン	0, 11 mg/kg 体重/日; 0, 34.5 g (投与量合計)	本試験は通常のプロトコルによる毒性試験ではなく、NOAELの判断をすることが適切でないと考えた。	JECFA (1996)、EFSA (2010) で引用 (Harnois ら (1990)、Schalch (1990) (未公表)) 参照 5, 21

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	試験結果概要及び本委員会の判断	参照	
長期回復 投与毒性 (眼毒 性)	3年間試験	サル	3年間	強制経口 *投与最 終年1年 間に、49、 1,000 mg/kg体 重/日投与 群の雌雄 各1匹の 片眼にレ ーザー処 理	各群雌雄 各4~11 匹、	カンタキサ ンチン	0 (無処置)、0 (プラセボ)、 0.2、0.6、1.8、5.4、16、49* mg/kg体重/日	試験結果概要及び本委員会の判断 200 mg/kg体重/日以上投与群で18匹の うち8匹で網膜の中心から辺縁部にわた って灯光を反射する単一又は複数のス ポット。 49 mg/kg体重/日投与群でレーザー処理 個体2匹のうち1匹で網膜の中心から 辺縁部にわたって灯光を反射する単一 又は複数のスポット。 0.6 mg/kg体重/日以上投与群で網膜全体 標本及び凍結切片の鏡検において、偏光 顕微鏡下で複屈折を呈する様々な形態 の内の包物。	JECFA (1996)、 EFSA (2010)、食 品安全委員会 (2004)で引用 (Buserら (1998、 1994) (未公表)) 参照5、21、29	
					各群雌雄 各2~4 匹、					0 (植物油)、200、500、 1,000* mg/kg体重/日
長期回復 投与毒性 (眼毒 性)	2.5、3、4.5 年間試験	サル	2.5年間	経口	対照群8 匹、	カンタキサ ンチン	0 (プラセボ)、5.4、16.2、 48.6 mg/kg体重/日	試験結果概要及び本委員会の判断 200 mg/kg体重/日以上投与群で、網膜辺 縁部に結晶性沈着物。 0.6 mg/kg体重/日以上投与群で、鏡検に おいて網膜辺縁部又は黄斑に網膜結晶 性沈着物、用量依存的(0.6~16.2 mg/kg 体重/日)な発生率の増加。 NOAEL 0.2 mg/kg体重/日	Goralczykら (2000) (EFSA (2010)で引用) 参照5、40	
					各投与群 雌雄各4 匹					0 (プラセボ)、0.2、0.6、 1.8 mg/kg体重/日
					対照群6 匹、					0、200、500 mg/kg体重/ 日
長期回復 投与毒性 (眼毒 性)	10か月間試 験	ウサギ	10か月 間	経口	対照群6 匹、	カンタキサ ンチン	約200 ppm; 約6 mg/kg 体重/日; 投与量約8 g	本試験の結果、ウサギの網膜に結晶性沈 着物の生成が認められなかったものの、 網膜電図変化等の眼毒性が認められた ものと判断したが、ウサギでは、一般的 に網膜電図検査の意義が確立しておら	JECFA (1990)、 EFSA (2010)で引 用 (Weberら (1987a、1987b) 原著論文未確認)	
					各投与群 雌雄各4 匹					

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	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
						カンタキサ ンチン+β- カロテン	約 200 ppm ; 約 6 mg/kg 体重/日 ; β-カロテンを含め 投与量合計約 11 g	ず、さらに本試験は一用量によるもので あることから、本試験に係る NOAEL の 判断を行うことが適切でないとは判断し た。	参照 参照 5、19
長期回復 投与毒性 (眼毒 性)	6 か月間試験	ネコ	14 週間	経口	対照群 3 匹、各投 与群 1 匹	カンタキサ ンチン	2 mg/kg 体重/日	本試験の結果、ネコに眼毒性が認められ たものと判断したが、ネコはカンタキサ ンチン投与による網膜結晶性沈着物の 生成を見る試験に適した動物モデルで はないとの EFSA の指摘に同意すると ともに、本試験の詳細が不明であり、 NOAEL の判断を行うことが適切でない と考えた。	Scallon ら (1988) (JECFA (1990))、 EFSA (2010) で引 用) 参照 5、19、43
			10 週間				4 mg/kg 体重/日		
			14 週間				8 mg/kg 体重/日		
			20 週間				16 mg/kg 体重/日		
			27 週間				16 mg/kg 体重/日		
長期回復 投与毒性 (眼毒 性)	12 か月間試 験	フェレット	12 か月 間	経口		カンタキサ ンチン	50 mg/kg 体重/日	眼毒性なし。	JECFA (1996) で 引用 (Schiedt ら (1992) (未公表)) 参照 2 1
長期回復 投与毒性 (眼毒 性)	12 か月間試 験	フェレット	12 か月 間	強制経口	各群 18 匹	カンタキサ ンチン	0、50 mg/kg 体重/日	眼毒性なし。	JECFA (1996)、食 品安全委員会 (2004) で引用 (Barker & Fox (1992) (未公表)) 参照 2 1
長期回復 投与毒性 (眼毒 性)	24 か月間試 験	フェレット	24 か月 間	経口		カンタキサ ンチン	50 mg/kg 体重/日	眼毒性なし。	JECFA (1996) で 引用 (Goralczyk (1993) (未公表)) 参照 2 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	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
発がん性	93～98週間 反復投与毒性/ 発がん性/出 生前発生毒性 併合試験	ラット	93～98 週間	混餌	各群雌雄 各25匹	カンタキサ ンチン	0、0.5、2、5% ; 0、325、 1,250、3,200 mg/kg 体重/ 日相当	発がん性なし。	JECFA (1988)、 EFSA (2010)、食 品安全委員会 (2004) で引用 (Hoffmann-La Roche (1966) (未 公表)) 参照5、17、29
発がん性	52、72、78、 104 週間試験	ラット	52、72、 78、104 週間	混餌	各群雌雄 各70匹	カンタキサ ンチン	0 (無処置)、0 (プラセボ)、 250、500、1,000 mg/kg 体 重/日	本試験において全投与群の雄で認めら れた肝細胞癌腫の発生率増加について、 用量相関性が認められなかったとされ ているが、詳細が不明であり発がん性に ついて判断できないと考えた。	JECFA (1990)、 EFSA (2010) (Rose ら (1988) 及び Buser & Banken (1988) (未公表)) 参照5、19
発がん性	DMH 併用大 腸発がん試験	大腸がん誘発ラット	24週間 (5週目 から大腸 癌のイニ シエータ ーである 1,2-ジメ チルヒド ラジン (DMH) : (30 mg/kg 体 重/週) を 週1回、 16週間皮 下投与。)	混餌	各群雄27 匹	カンタキサ ンチン	0 (プラセボ)、1% ; 0、500 mg/kg 体重/日	本試験で認められた大腸腫瘍及び大腸 癌の発生率増加に鑑みると、カンタキサ ンチンには1,2-ジメチルヒドロラジンによ り誘発された大腸癌を促進させる作用 がある可能性はあるが、本試験が通常の 二段階発がん試験のプロトコールによ り実施された試験でなく、大腸癌の発生 個数についても平均値のみで標準偏差 の記載が無く、詳細が不明であることを 踏まえ、本試験に基づくカンタキサ ンチンの発がんプロモーション作用に ついて評価することが困難と考えた。	Colacchio ら (1989) 参照44

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	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
発がん性	52、78、104 週間試験	ラット	52、78、 104週間	経口	各群雄50 匹	カンタキサ ンチン	0 (無処置)、0 (プラセボ)、 5、25、75、250 mg/kg 体 重/日	発がん性なし。	JECFA (1996)、 EFSA (2010)、食 品安全委員会 (2004) で引用 (Buser (1992a) (未公表)) 参照 5、21、29
発がん性	52、78、104 週間試験	ラット	52、78、 104週間	混餌	各群雌80 ~105匹	カンタキサ ンチン	0 (無処置)、0 (プラセボ)、 5、25、75、250 mg/kg 体 重/日	発がん性なし。	JECFA (1996)、 EFSA (2010)、食 品安全委員会 (2004) で引用 (Buser (1992b) (未公表)) 参照 5、21、29
発がん性	80 週間試験	マウス	80 週間	経口		カンタキサ ンチン	0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日	発がん性なし。	JECFA (1988、 1990) で引用 (Hoffmann-La Roche (1966) (未 公表)) 参照 17、19
発がん性	52、90、98 週間試験	マウス	52、90 (雄の み)、98 (雌の み) 週間	混餌	各群雌雄 各60匹	カンタキサ ンチン	0 (無処置)、0 (プラセボ)、 250、500、1,000 mg/kg 体 重/日	発がん性なし。	JECFA (1990)、 EFSA (2010) で引 用 (Rose B (1987)、 Buser (1987a) (未 公表)) 参照 5、19
生殖発生 毒性	二世代生殖毒 性試験	ラット	2年間	混餌	各群雌雄 各20匹	カンタキサ ンチン	0、0.1%; 0、30~74 mg/kg 体重/日	NOAEL 0.1% (50 mg/kg 体重/日相当) (最高用量)	EFSA (2010)、食 品安全委員会 (2004) で引用 (Hoffmann-La Roche (1966) (未 公表)) 参照 5、29

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	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
生殖発生 毒性	93~98週間 反復投与毒性 発がん性/出 生前発生毒性 併合試験	ラット	93~98 週間	混餌	各群雌雄 各25匹	カンタキサ ンチン	0、0.5、2、5%；0、325、 1,250、3,200 mg/kg 体重/ 日	試験結果概要なし。 催奇形性なし。	JECFA (1988、 1990)、EFSA (2010)、食品安全 委員会(2004)で引 用(Hoffmann-La Roche (1966)(未 公表)) 参照5、17、19、 29
生殖発生 毒性	出生前発生毒 性試験	ラット	妊娠7~ 16日	混餌	各群雌40 匹	カンタキサ ンチン	0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日	生殖行動、胚毒性及び催奇形性に係る NOAEL 1,000 mg/kg 体重/日 (最高用 量)	JECFA (1990)、 EFSA (2010)で引 用(Kistlerら (1982)(未公表)) 参照5、19
生殖発生 毒性	三世代生殖毒 性試験	ラット	三世代	混餌		カンタキサ ンチン	0(無処置)、0(プラセボ)、 250、500、1,000 mg/kg 体 重/日	試験結果の詳細が不明であるため、本試 験に係るNOAELの判断はできないと 考えた。	JECFA (1990)、 EFSA (2010)で引 用(Bottomleyら (1987)、Buser (1987b)(未公表)) 参照5、19
生殖発生 毒性	出生前発生毒 性試験	ウサギ	妊娠7~ 19日	強制経口	各群雌20 匹	カンタキサ ンチン	0、100、200、400 mg/kg 体重/日	母体毒性及び発生毒性に係るNOAEL 400 mg/kg 体重/日 (最高用量)	JECFA (1990)、 EFSA (2010)で引 用(Eckhardt (1982)(未公表)) 参照5、19
アレルギー 性	皮膚感作性試 験	モルモット				カンタキサ ンチン		感作性なし。	JECFA (1996)で 引用(Geileck & Klecak (1988)(未 公表)) 参照21
一般薬理	15日間試験	ラット	15日間	混餌	各群雌5 匹	カンタキサ ンチン	0、300ppm；0、15 mg/kg 体重/日相当	肝臓中CYP濃度が増加し、CYPの中で も特にCYP1A1活性の誘導、第二相酵 素群の中でも特にUGT1活性の誘導が 認められた。	Astorgら(1994) (JECFA(1996)、 SCF(1999)、EFSA (2010)で引用) 参照5、21、27、 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	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
その他	20週間試験	ラット	20週間	混餌	各群雄8匹	カンタキサンチン	0, 0.2%; 0, 100 mg/kg 体重/日	LPSに対する応答が対照群に比べて投与群で40%以上増加。	Bendich & Shapiro (1986) (JECFA (1990)、EFSA (2010) で引用) 参照5, 17, 46
その他	ヒト単核球刺激試験	ヒト末梢血由来単核球	72時間	<i>in vitro</i>	男性11例	カンタキサンチン	0, 0.01 μM	対照群に比べてカンタキサンチン群で単核球比率及び活性化関連マーカー (TFR, HLA-DR 及び IL-2R) 陽性比率の上昇。	Prabhala & (1989), (EFSA (2010) で引用) 参照5, 47
その他	マウス経口投与/UV照射試験	マウス	18週目から剃毛した背部にUVBを1日30分間、週5日、24週間照射	混餌	各群雌、UVB照射対照群50匹、同投与群55匹	カンタキサンチン	0, 1%; 0, 1,500 mg/kg 体重/日	L3T4 陽性 T 細胞及び Lyt-2 陽性 T 細胞の数が減少。	Rybski & (1991) (JECFA (1996) で引用) 参照21, 48
ヒトにおける知見 (網膜への影響: 網膜結晶性沈着物の生成)	症例報告	ヒト				カンタキサンチン		大きな個人差が認められ、用量又は投与期間との間に明確な関係を見出すことはできなかった。 NOAELの判断はできない。	JECFA (1990) で引用 (Saraux & Laroche (1983)、Franco & (1985)、Hennekes & (1986)、McGuinness & Beaumont (1986) von Meyer & (1985)、Philipp (1985)、Weber & (1985a) 及び Weber & Goertz (1986)) 参照参照19, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56

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	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
ヒトにおける知見 (網膜への影響： 網膜結晶性沈着物の 生成)	症例報告	ヒト	24か月 間	経口		カンタキサンチン	60mg/人/日	結晶性沈着物が黄斑部の陥凹の辺縁のみならず、中心小窩にも認められた。 NOAELの判断はできない。	Cortinら (1982) (JECFA (1990) で引用) 参照19、57
ヒトにおける知見 (網膜への影響： 網膜結晶性沈着物の 生成)	症例報告	ヒト	3か月～ 数年間	経口		カンタキサンチン	約0.4～1.7 mg/kg 体重/日	網膜変性症が認められ、一部の症例において網膜内層に金色に輝く結晶(最大径10～14 μm)が見られた。 NOAELの判断はできない。	Boudreaultら (1988)、Cortinら (1984)、Rosら (1985) (JECFA (1990)で引用) 参照19、58、59、60
ヒトにおける知見 (網膜への影響： 網膜結晶性沈着物の 生成)	症例報告	ヒト	最長2年間(平均2 ～6か月 間)		23例	カンタキサンチン+β -カロテン	カンタキサンチン (35 mg/ 人/日)、β-カロテン(25 mg/ 人/日)	網膜に着色沈着物は認められなかった。 NOAELの判断はできない。	Raabら (1986) (JECFA (1990) で引用) 参照19、61
ヒトにおける知見 (網膜への影響： 網膜結晶性沈着物の 生成)	症例報告	ヒト		経口	253例	カンタキサンチン		33例(15%)に網膜結晶性沈着物が認められ、網膜結晶性沈着物が認められなかった症例の年間カンタキサンチン服用量は中央値5.3 g/人/年であった。一方、色素沈着が認められた症例の年間カンタキサンチン服用量は中央値14.4 g/人/年であり、最小値は1日30 mg未満を服用していた症例の7 g/人/年であった。 NOAELの判断はできない。	JECFA (1988、 1990)で引用 (Hoffmann-La Roche (1986) (未 公表)) 参照17、19

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	試験結果概要及び本委員会への判断	参照
ヒトにおける知見 (網膜への影響： 網膜結晶 性沈着物 の生成)	症例報告	ヒト(白斑治療目的)	数年間	経口	女性1例 (72歳)	カンタキサンチン	合計16.8g	網膜内層全体に偏光顕微鏡下で複屈折を呈する赤色結晶が見られ、特に網膜中心窩辺縁に多数の大きな結晶が肉眼観察されている。当該結晶はカンタキサンチンであり、リボたんぱく質との複合体として存在している。網膜中濃度は最高42 µg/g (黄斑)であった。当該結晶が存在する箇所のミュラーラ支持細胞の内層には萎縮が見られた。網膜以外の眼組織としては、毛様体においてカンタキサンチンが検出された。 当該症例で認められた結晶性沈着物は、カンタキサンチンであると判断したが、NOAELの判断はできない。	Daickerら (1987) (JECFA (1988、1990)で引用) 参照17、19、39
ヒトにおける知見 (網膜への影響： 網膜結晶 性沈着物 の生成)	症例報告	ヒト	3か月～ 14年間	経口	259例	カンタキサンチン	合計3.6～336g	92例に、用量及び服用期間に明確な相関性のない網膜結晶性沈着物が見られた。 NOAELの判断はできない。	Barkerら (1988) (JECFA (1990)で引用) 参照19、62
ヒトにおける知見 (網膜への影響： 網膜結晶 性沈着物 の生成)	症例報告	ヒト		経口		カンタキサンチン	合計3.8～240g	網膜結晶性沈着物が見られた者が服用したカンタキサンチンは合計7.92～240gであった。一方、研究対象の大部分は服用量が3.8～7.7gであり、それらでは網膜変性症は認められなかった。 NOAELの判断はできない。	Mailleら (1988) (JECFA (1990)で引用) 参照19、63

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	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
ヒトにおける知見 (網膜への影響： 網膜結晶性沈着物 生成の可 逆性)	症例報告	ヒト				カンタキサンチン		網膜結晶性沈着物の可逆性について判断できなかった。 可逆性に関する判断はできない。	JECFA (1990) で引用 (Boudreault ら (1983)、Weber ら (1985a)、Goerz & Weber (1988)、Weber & Goerz (1986)、Lonn (1987)、Malenfant ら (1988)) 参照 1 9、6 4、6 5
ヒトにおける知見 (網膜への影響： 網膜結晶性沈着物 生成の可 逆性)	症例報告	ヒト	155 か月 間		9 例	カンタキサンチン		網膜結晶性沈着物の個数は、服用中止 9 か月後の時点では有意な変化が認められなかったが、服用中止 26 か月後の時点では有意な減少が認められた。他方、服用中止 7 年後の時点でも当該沈着物は残っていた。	JECFA (1990) で引用 (Harnois ら (1988) (未公表)) 参考 1 9
ヒトにおける知見 (網膜への影響： 網膜結晶性沈着物 生成の可 逆性)	コホート研究	ヒト	最長 12 年間		53 例	カンタキサンチン+β-カロテン	最大合計 178g	可逆性に関する判断はできない。 22 例の網膜内層に黄色沈着物が見られた。当該 22 例のうち 14 例について服用中止 5 年後の時点で観察を行ったところ、両眼にそれぞれ 500 個を超える沈着物が見られた 1 例を除く 13 例の沈着物数の合計は、服用中止の時点よりも 70% 減少していた。	Leyon ら (1990) (JECFA (1996)、食品安全委員会 (2004) で引用) 参照 2 1、2 9、6 6

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	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
ヒトにおける知覚(網膜への影響: 網膜機能への影響)	症例報告	ヒト				カンタキサンチン		眼の眩みやかすみ、視野障害が認められた。 カンタキサンチンの摂取との因果関係は特定されていない。	JECFA (1990) で引用 (Cortin ら (1984)、Hennekens ら (1985)、Philipp (1985)、Ros ら (1985)) 参照 19
ヒトにおける知覚(網膜への影響: 網膜機能への影響)	症例報告	ヒト		経口		カンタキサンチン		眼電図検査において正常又はそれに準じ、暗順応の僅かな遅延が見られ、眼電図は正常であるが眩しい光にさらされた後の暗所視の視野が狭くなることがある。 カンタキサンチンの摂取との因果関係は特定されていない。	JECFA (1988、1990) で引用 (Boudreault ら (1983)、Metge ら (1984)、McGuinness & Beaumont (1986)、Weber ら (1985b)、Hennekens ら (1985) 及び Philipp (1985)) 参照 17、19、67、68
ヒトにおける知覚(網膜への影響: 網膜機能への影響)	症例報告	ヒト	12~18年 間(平均 5.8年間)	経口	32例	カンタキサンチン		8例に網膜結晶性沈着物が認められたが、視野、暗順応及び眼電図検査結果に当該沈着物による影響は認められず、網膜の色素上皮部にカンタキサンチンの投与に関連した変性は認められなかった。 カンタキサンチンの摂取との因果関係は特定されていない。	Nijman ら (1986) 及び Oosterhuis (1988) (JECFA (1990) で引用) 参照 19、69、70

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	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
ヒトにおける知見 (網膜への影響： 網膜機能 への影響)	症例報告	ヒト(骨髄性プロト ポルフイリン症)	数年間	経口		カンタキサ ンチン		試験結果概要においてb波振幅の僅かな減少が認められたが、網膜結晶性沈着物の生成の有無にかかわらず特段の臨床症状は認められなかった。 カンタキサンチンの摂取との因果関係は特定されていない。	JECFA (1990) で引用 (Norris & Hawk (1987) 原著論文未確認) 参照 19
ヒトにおける知見 (網膜への影響： 網膜機能 への影響)	症例報告	ヒト	最高9年 間(平均 4.9年間)	経口	15例	カンタキサ ンチン	合計 11~170 g (平均 75.5 g)	15例に視力機能への有害影響は認められず、そのうち6例に網膜結晶性沈着物が見られたが、暗順応は正常の範囲内であり、眼電図検査及びPERGでの反応に正常値との有意な差は認められなかった。 カンタキサンチンの摂取との因果関係は特定されていない。	JECFA (1990) で引用 (Norris & Hawk (1987) 原著論文未確認) 参照 19
ヒトにおける知見 (網膜への影響： 網膜機能 への影響)	症例報告	ヒト(骨髄性プロト ポルフイリン症)	最長10 年間	経口	29例	カンタキサ ンチン	30~150 mg/人/日； 合計最高 170 g	骨髄性プロトポルフイリン症症例 29例の暗順応及びPERG検査結果に変化は見られなかったとされている。夏季に暗順応b波振幅のわずかな減少が認められたが、冬季には回復した。 カンタキサンチンの摂取との因果関係は特定されていない。	JECFA (1990) で引用 (Schatch (1988b) (未公表)) 参照 19
ヒトにおける知見 (網膜への影響： 網膜機能 への影響)	症例報告	ヒト		経口	19例(黄 斑症例 11例を含 む。)	カンタキサ ンチン		視力は全ての者で「6/9」(以上)であったとされている。カンタキサンチンの服用中止2~3年後に静的視野測定を行ったところ、網膜沈着物が認められた症例で網膜感度の低値が認められたが、網膜沈着物のない症例ではそのような低値は認められなかった。 カンタキサンチンの摂取との因果関係は特定されていない。	Harnois ら (1988) (JECFA (1996)、食品安全委員会 (2004) で引用) 参照 21、29、71

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	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
ヒトにおける知見 (網膜への影響： 網膜機能への影響)	症例報告	ヒト	2か月～ 3年間 (5例に ついて初 回検査の 16～24年 後に再検 査)		35例	カンタキサ ンチン		13例に黄斑に黄色に黄金色の結晶が認められ、 そのうち5例について初回検査の16～ 24年後に再検査を行ったところ、初回検 査の約20年後には結晶は認められなくな り、網膜への傷害も認められなかった。 カンタキサントンの摂取との因果関係 は特定されていない。	Hueberら (2011) 参照7.2
ヒトにおける知見	メタアナリシ ス	ヒト	1～14年 間	経口	411例	カンタキサ ンチン	平均15～240 mg/人/日；合 計0.6～201 g	本試験については、症例数が少ないこ と、各症例の背景情報が得られていない ことを考慮して、NOAELの判断を行う ことはできないと判断した。	Köpckeら (1995) (JECFA (1996)、 EFSA (2010)、食 品安全委員会 (2004)で引用) 参照5、21、29、 38
ヒトにおける知見	介入研究 (①、②、③ の投与方法で 連続して用量 を漸増させ、 摂取させる臨 床試験)	ヒト (0～10年間、 合計0～170 g服用 した症例を含むボル フィリン症)	① 5週間 ② 5週間	経口 経口	13例 13例	カンタキサ ンチン カンタキサ ンチン	15 mg/人/日；0.25 mg/kg 体重/日 (カンタキサントニン15 mg +β-カロテン10 mgの製 剤として) 60 mg/人/日 (①と同じ製剤として)	60 mg/人/日以上投与群で、暗順応b波 振幅の減少 (90～120 mg/人/日で増強)、 網膜内結晶の用量依存的な発生率増加。 NOAEL 0.25 mg/kg 体重/日	Ardenら (1989)、 Arden & Barker (1991) (JECFA (1996)、EFSA (2010)、食品安全 委員会 (2004)で引 用) 参照5、21、29、 73、74
			③ 数か月間	経口	12例	カンタキサ ンチン	90～120 mg/人/日 (①と同じ製剤と して)		

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	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
ヒトにおける知見 (肝臓への影響)	症例報告	ヒト (青龍性プロト ポルフィリン症)	1~12年 間	経口	11例	カンタキサ ンチン	15 mg/人/日 ; 合計 3~150 g	肝毒性の兆候なし。	JECFA (1996)、 EFSA (2010)、食 品安全委員会 (2004) で引用 (Norris 及び Hawk (1990) (未 公表)) 参照 5、21、29
ヒトにおける知見 (アレルギー 性)	症例報告	ヒト (蕁麻疹の既往 歴のある者)		経口 (3 時間以内に 3回に分けて)	42例	カンタキサ ンチン	410 mg	比較的高用量では蕁麻疹の再発を誘発 するかもしれないが、アレルギー反応を 引き起こす可能性は示されていない。	Juhlin (1981) (JECFA (1988、 1990)、EFSA (2010) で引用) 参照 5、17、19、 75
ヒトにおける知見 (その他)	症例報告	ヒト		経口	女性1例	カンタキサ ンチン		再生不良性貧血を発症。	EFSA (2010) で引 用 (Bluhmら (1990)) 原著論文 未確認 参照 5

<参照>

- 1 厚生労働省,「カンタキサンチン」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380回食品安全委員会(平成23年4月28日).
- 2 厚生労働省,カンタキサンチン指定のための検討報告書,2012年2月.
- 3 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-11 edition), Chapter 1, Part 1, Subpart C, §73.75 Canthaxanthin; pp.349-50.
- 4 Canthaxanthin, prepared at the 51st JECFA (1998). In FAO (ed.), FAO JECFA Monographs 1, Combined Compendium of Food Additive Specifications, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, All specifications monographs from the 1st to the 65th meeting (1956-2005), Volume 1: Food additives A-D, FAO, Rome, 2005, corrected by FAO JECFA Monographs 5, Compendium of Food Additive Specifications, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 69th meeting 2008, FAO, Rome, 2008.
- 5 EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS): Scientific Opinion on the re-evaluation of canthaxanthin (E161g) as a food additive. EFSA Journal 2010; 8(10): 1852
- 6 Al-Duais M, Hohbein J, Werner S, Bohm V and Jetschke G: Contents of Vitamin C, Carotenoids, Tocopherols, and Tocotrienols in the Subtropical Plant Species *Cyphostemma digitatum* as Affected by Processing. J Agric Food Chem 2009; 57:5420-7
- 7 Garama D, Bremer P and Carne A: Extraction and analysis of carotenoids from the New Zealand sea urchin *Evechinus chloroticus* gonads. Acta biochim pol 2012; 59(1): 83-5
- 8 厚生労働省,カンタキサンチンの食品健康影響評価に係る補足資料,2014年6月.
- 9 Canthaxanthin (161g). In FAO and WHO (ed.), GSFA online, updated up to the 36th Session of the Codex Alimentarius Commission (2013).
参考: <http://www.codexalimentarius.net/gsfaonline/additives/details.html?id=95>
- 10 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Part 73, Subpart A, §73.75 Canthaxanthin(2013)
- 11 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
- 12 Commission Regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives. Official Journal of the European Union, 12.11.2011; L295/1-8
- 13 農林水産省生産局長・水産庁長官，飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令の一部を改正する省令等の施行について，14 生畜第 194 号，平成 14 年 4 月 25 日
- 14 厚生労働省医薬食品局食品安全部長，乳及び乳製品の成分規格等に関する省令の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について，食安発第 1126001 号，平成 16 年 11 月 26 日
- 15 Canthaxanthin. In FAO and WHO (ed.), Technical Report Series No.373, 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, 27 and 44.
- 16 Canthaxanthin. In FAO and WHO (ed.), Technical Report Series No.557, FAO Nutrition Meetings Report Series No.54, Evaluation of certain food additives, Eighteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 4-13 June 1974, WHO, Geneva, 1974; pp.15 and 33.
- 17 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Food Additives Series 22, Toxicological evaluation of certain food additives, prepared by the 31st meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 16-25 February 1987, WHO, Geneva, 1988.
- 18 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Technical Report Series 759, Evaluation of certain food additives and contaminants, Thirty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 16-25 February 1987, WHO, Geneva, 1987; pp. 23-4 and 49.
- 19 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Food Additives Series 26, Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the 35th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 29 May – 7 June 1989, WHO, Geneva, 1990.
- 20 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Technical Report Series 789, Evaluation of certain food additives and contaminants, Thirty-fifth report of the Joint

FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 29 May - 7 June 1989, WHO, Geneva, 1990; pp.19-21 and 44-45.

- 2 1 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Food Additives Series 35, Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the 44th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 14-23 February 1995, WHO, Geneva, 1996.
- 2 2 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Technical Report Series 859, Evaluation of certain food additives and contaminants, Forty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 14-23 February 1995, WHO, Geneva, 1995; pp.15-7 and 50.
- 2 3 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Food Additives Series 44, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the fifty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 1-10 June 1999, WHO, Geneva, 2000.
- 2 4 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Technical Report Series 896, Evaluation of certain food additives and contaminants, Fifty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 1-10 June 1999, WHO, Geneva, 2000; pp.97-8 and 122.
- 2 5 Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services: Listing of color additives exempt from certification: canthaxanthin [docket No.85C-0415]. Federal Register November 19, 1985; 50(223): 47532-4.
- 2 6 Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services: Listing of color additives exempt from certification: canthaxanthin [docket No.93C-0248]. Federal Register March 27, 1998; 63(59): 14814-7
- 2 7 Opinion on canthaxanthin (expressed on 13 June 1997). In European Commission, Directorate-General Consumer Policy and Consumer Health Protection (ed.), Food science and techniques, Reports of the Scientific Committee for Food (43rd series), opinions of the Scientific Committee for Food on: arsenic, barium, fluoride, boron and manganese in natural waters; starch aluminum octenyl succinate (SAOS); the additional information from the Austrian authorities concerning the marketing of Ciba-Geigy maize; Actilight – a fructo-oligosaccharide (FOS); diacetyltartaric acid esters of mono – and diglycerides (DATEM E-472e); canthaxanthin; a request for the use of algal beta-carotene as a food colour; certain additives for use in foods for infants and young children in good health and in foods for special medical purposes for infants and young children, an additional list of monomers and additives used in the

- manufacture of plastic materials intended to come into contact with foodstuffs; clarification and explanation of the SCF's opinion of 7 June 1996 on BADGE, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1999; pp.28-33.
- 28 Scientific opinion on the safety and efficacy of canthaxanthin as a feed additive for poultry and for ornamental birds and ornamental fish; EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. EFSA Journal 2014;12(1):3527
- 29 食品安全委員会委員長 寺田雅昭, 厚生労働省発食安第 0825002 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について, 府食第 281 号の 2, 平成 16 年 3 月 11 日
- 30 厚生労働省, カンタキサンチンの食品健康影響評価について, 第 518 回食品安全委員会 (平成 26 年 6 月 17 日).
- 31 Choubert G and Luquet P: Influence de l'agglomération et du stockage des aliments composés sur leur teneur en Canthaxanthine: conséquences sur la digestibilité et la fixation de ce pigment chez la Truite Arc-en-ciel. Ann Zootech 1979; 28(2): 145-57
- 32 van den Berg H: Carotenoid interactions. Nutr Rev 1999; 57(1): 1-10
- 33 White WS, Stacewicz-Sapuntzakis M, Erdman JW Jr and Bowen PE: Pharmacokinetics of β -carotene and canthaxanthin after ingestion of individual and combined doses by human subjects. J Am Coll Nutr 1994; 13(6): 665-71
- 34 Paetau I, Chen H, Goh NMY and White WS: Interactions in the postprandial appearance of β -carotene and canthaxanthin in plasma triacylglycerol-rich lipoproteins in humans. Am J Clin Nutr 1997; 66(5): 1133-43
- 35 Clark RM, Yao L, She L and Furr HC: A comparison of lycopene and canthaxanthin absorption: using the rat to study the absorption of non-provitamin A carotenoids. Lipids 1998; 33(2): 159-63
- 36 Handelman GJ, Dratz EA, Reay CC and van Kuijk JG: Carotenoids in the human macula and whole retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 1988; 29(6): 850-5
- 37 Handelman GJ, Snodderly DM, Krinsky NI, Russett MD and Adler AJ: Biological control of primate macular pigment. Biochemical and densitometric studies. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991; 32(2): 257-67

-
- 38 Köpcke W, Barker FM and Schalch W: Canthaxanthin deposition in the retina: a biostatistical evaluation of 411 patients. *Cut Ocular Toxicol* 1995; 14(2): 89-104
- 39 Daicker B, Schiedt K, Adnet JJ and Bermond P: Canthaxanthin retinopathy. An investigation by light and electron microscopy and physicochemical analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987; 225(3): 189-97
- 40 Goralczyk R, Barker FM, Buser S, Liechti H and Bausch J: Dose dependency of canthaxanthin crystals in monkey retina and spatial distribution of its metabolites. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(6): 1513-22
- 41 Bausch J, Liechti H, Oesterhelt G and Kistler A: Isolation and identification of a major urinary canthaxanthin metabolite in rats. *Int J Vitam Nutr Res* 1999; 69(4): 268-72
- 42 Dry canthaxanthin. 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; 206
- 43 Scallon LJ, Burke JM, Mieler WF, Kies JC and Aaberg TM: Canthaxanthine-induced retinal pigment epithelial changes in the cat. *Curr Eye Res* 1988; 7(7): 687-93
- 44 Colacchio TA, Memoli VA and Hildebrandt L: Antioxidants vs carotenoids. Inhibitors or promoters of experimental colorectal cancers. *Arch Surg* 1989; 124(2): 217-21
- 45 Astorg P, Gradelet S, Leclerc J, Canivenc MC and Siess MH: Effects of β -carotene and canthaxanthin on liver xenobiotic-metabolizing enzymes in the rat. *Food Chem Toxicol* 1994; 32(8): 735-42
- 46 Bendich A and Shapiro SS: Effect of β -carotene and canthaxanthin on the immune responses of the rat. *J Nutr* 1986; 116(11): 2254-62
- 47 Prabhala RH, Maxey V, Hicks MJ and Watson RR: Enhancement of the expression of activation markers on human peripheral blood mononuclear cells by in vitro culture with retinoids and carotenoids. *J Leukoc Biol* 1989; 45(3): 249-54
- 48 Rybski JA, Grogan TM, Aickin M and Gensler HL: Reduction of murine cutaneous UVB-induced tumor-infiltrating T lymphocytes by dietary canthaxanthin. *J Invest Dermatol* 1991; 97(5): 892-7

-
- 49 Saraux H and Laroche L: Maculopathie à papillottes d'or après absorption de canthaxanthine [Gold-dust maculopathy after absorption of canthaxanthine (in French)]. Bull Soc Ophtalmol Fr 1983; 83(11): 1273-5
- 50 Franco JL, Adenis JP, Mathon C and Lebraud P: Un nouveau cas de maculopathie en papillottes d'or [A new case of gold-dust maculopathy (in French)]. Bull Soc Ophtalmol Fr 1985; 85(10): 1035-7
- 51 Hennekes R, Weber U and Küchle HJ: Über canthaxanthinschäden der Netzhaut. Z prakt Augenheilk 1985; 6: 7-9
- 52 McGuinness R and Beaumont P: Gold dust retinopathy after the ingestion of canthaxanthine to produce skin-bronzing. Med J Aust 1985; 143(12-13): 622-3
- 53 von Meyer JJ, Bermond P, Pournaras C and Zoganas L: Canthaxanthin, Langzeiteinnahme und Sehfunktionen beim Menschen. Dtsch Apoth Zeitung 1985; 125(21): 1053-7
- 54 Philipp W: Carotinoid-Einlagerungen in der Netzhaut. Klin Mbl Augenheilk 1985; 187: 439-40
- 55 Weber U, Goerz G and Hennekes R: Carotinoid-Retinopathie: I. Morphologische und funktionelle Befunde [Carotenoid retinopathy. I. Morphologic and functional findings (in German)]. Klin Monbl Augenheilkd 1985a; 186(5): 351-4
- 56 Weber U and Goerz G: Carotinoid-Retinopathie: III. Reversibilität [Carotenoid retinopathy. III. Reversibility (in German)]. Klin Monbl Augenheilkd 1986; 188(1): 20-2
- 57 Cortin P, Corriveau LA, Rousseau AP, Tardif Y, Malenfant M and Boudreault G: Maculopathie en papillottes d'or [Maculopathy with golden particles (in French)]. Can J Ophthalmol 1982; 17(3): 103-6
- 58 Boudreault G, Cortin P, Corriveau LA, Rousseau AP, Tardif Y and Malenfant M: La rétinopathie à la canthaxantine: 1. Étude clinique de 51 consommateurs. Can J Ophtalmol 1983; 18(7): 325-8
- 59 Cortin P, Boudreault G, Rousseau AP, Tardif Y and Malenfant M: La rétinoépathie à la canthaxanthine: 2. Facteurs prédisposants. Can J Ophtalmol 1984; 19(5): 215-9
- 60 Ros AM, Leyon H and Wennersten G: Crystalline retinopathy in patients taking an oral drug containing canthaxanthin. Photodermatol 1985; 2: 183-5

-
- 61 Raab WP, Tronnier H and Wiskemann A: Photoprotection and skin coloring by oral carotenoids. *Dermatologica* 1985; 171(5): 371-3
- 62 Barker FM: Canthaxanthin retinopathy. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 1988; 7(3): 223-36
- 63 Maille M, Corbe C, Crepy P, Despreaux C, Montefiore G and Hamard M: La pseudo rétinopathie à la canthaxantine. *J Toxicol Clin Exp* 1988; 8(2): 107-11
- 64 Lonn LI: Canthaxanthin retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987; 105(11): 1590-1
- 65 Malenfant M, Harnois C, Samson J, Boudreault G and Rousseau A: Reversibility of canthaxanthin maculopathy. ARVO abstract issue. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 335
- 66 Leyon H, Ros AM, Nyberg S and Algvere P: Reversibility of canthaxanthin deposits within the retina. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990; 68(5): 607-11
- 67 Metge P, Mandirac-Bonnefoy C and Bellaube P: Thésaurismose rétinienne à la canthaxanthine [Retinal thesaurismosis caused by canthaxanthin (in French)]. *Bull Mem Soc Fr Ophthalmol* 1983; 95: 547-9
- 68 Weber U, Hennekes R and Goerz G: Carotinoid-Retinopathie. II. Elektrophysiologische Befunde bei 23 Carotinoid-behandelten Patienten [Carotinoid retinopathy. II. Electrophysiologic findings in 23 carotenoid-treated patients (in German)]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1985b; 187(6): 507-11
- 69 Nijman NM, Oosterhuis JA, Suurmond D, van Bijsterveld OP and Baart de la Faille H: Ophthalmological side effects of canthaxanthin therapy in light dermatoses. *Ophthalmol* 1986; 193: 171
- 70 Oosterhuis JA, Nijman NM, de Wolff FA and Remky H: Canthaxanthine retinopathy with and without intake of canthaxanthin as a drug. *Human Toxicol Abstr* 1988; 7: 45-7
- 71 Harnois C, Cortin P, Samson J, Boudreault G, Malenfant M and Rousseau A: Static perimetry in canthaxanthin maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1988; 106(1): 58-60
- 72 Hueber A, Rosentreter A, Severin M: Canthaxanthin Retinopathy: Long-term Observations. *Ophthalmic Res* 2011; 46: 103-6

-
- 73 Arden GB, Oluwole JOA, Polkinghorne P, Bird AC, Barker FM, Norris PG et al.: Monitoring of patients taking canthaxanthin and carotene: an electroretinographic and ophthalmological survey. *Hum Toxicol* 1989; 8(6): 439-50
- 74 Arden GB and Barker FM: Canthaxanthin and the eye: a critical ocular toxicologic assessment. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 1991; 10(1&2): 115-55
- 75 Juhlin L: Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981; 104(4): 369-81
- 76 National Research Council (ed.), 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, prepared for Food and Drug Administration, 1989; p.98.
- 77 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>
- 78 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.
- 79 吉池信男, 村嶋恵 (独立行政法人国立健康・栄養研究所), 平成 17 年度食品添加物一日摂取量調査, 日常的な食事からの食品添加物の摂取量推計の基盤となる食品摂取量データの検討.
- 80 農薬・動物用医薬品部会部会長 豊田正武, 飼料添加物カンタキサンチンに係る食品中の残留基準の設定について, 厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会資料 4-3, 平成 16 年 6 月 9 日.