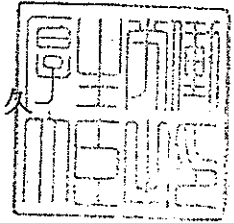




厚生労働省発食安 0702 第1号
平成 27 年 7 月 2 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）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

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について。

農薬及び動物用医薬品スピノサド

農薬フルピラジフロン

農薬フルメツラム

動物用医薬品豚サーコウイルス（2 型・組換え型）感染症・豚繁殖・呼吸障害症候群・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）混合ワクチン

平成 27 年 8 月 5 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 7 月 2 日付け厚生労働省発食安 0702 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づく豚サーコウイルス（2 型・組換え型）感染症・豚繁殖・呼吸障害症候群・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）混合ワクチンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で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。

豚サーコウイルス（2型・組換え型）感染症・豚繁殖・呼吸障害症候群・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）混合ワクチン

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく動物用医薬品の製造販売の承認申請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：豚サーコウイルス（2型・組換え型）感染症・豚繁殖・呼吸障害症候群・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）混合ワクチン

(2) 用途：豚サーコウイルス2型感染に起因する死亡率の改善、発育不良豚の発生率の低減、増体量の低下の改善、臨床症状の改善及びウイルス血症発生率の低減。豚マイコプラズマ性肺炎による肺病変形成抑制及び増体量低下の低減。豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス感染による子豚の生産阻害の軽減。

① 豚サーコウイルス2型不活化抗原（10用量（10 mL）当たり）

主剤：*Spodoptera frugiperda*細胞培養豚サーコウイルス2型

オープンリーディングフレーム2遺伝子組換えバキュロウイルスN120-058W株不活化液

オープンリーディングフレーム2 抗原相対力価 10～37.5

アジュバント：カルボキシビニルポリマー 10 mg

溶剤：生理食塩液 残量

② マイコプラズマ・ハイオニューモニエ不活化抗原（10用量（10 mL）当たり）

主剤：マイコプラズマ・ハイオニューモニエJ株B-3745不活化菌液

抗原相対力価 10～46

アジュバント：カルボキシビニルポリマー 10 mg

溶剤：生理食塩液 残量

③ 豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス乾燥抗原（10用量当たり）

主剤：豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルスMA-104培養細胞順化株（JJ1882株）（シード）

$10^{5.9} \sim 10^{7.7}$ TCID₅₀

安定剤：塩化ナトリウム 1.417 mg、ショ糖 75 mg、ゼラチン 20 mg

保存剤：ネオマイシン 0.015 mg

(3) 適用方法及び用量

豚サーコウイルス2型不活化抗原、マイコプラズマ・ハイオニューモニエ不活化抗原及び豚・繁殖呼吸障害症候群ウイルス乾燥抗原を混合したもの（2 mL）を、3～5週齢の子豚の頸部筋肉内に1回注射する。

(4) 諸外国における使用状況

海外では、米国及びカナダで承認が取得されている。

2. 食品健康影響評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めた豚サーコウイルス（2型・組換え型）感染症・豚繁殖・呼吸障害症候群・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）混合ワクチンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

豚サーコウイルス（2型・組換え型）感染症・豚繁殖・呼吸障害症候群・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）混合ワクチンについては、主剤である病原体「豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス」が、既に食品安全委員会の食品健康影響評価において、「ヒトに対する病原性はないと考えられる」と評価されており、かつ、この評価に影響を与える新たな知見は得られていない。なお、主剤のうち豚サーコウイルス2型オープンリーディングフレーム2遺伝子組換えバキュロウイルス及びマイコプラズマ・ハイオニューモニエは不活化されている。

また、保存剤等の添加剤は既に食品健康影響評価を受けた動物用医薬品の添加剤と同一であり、含有量も同量以下であることから、添加剤の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

したがって、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

3. 基準値の取扱い

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

(参考)

これまでの経緯

- 平成27年 6月 9日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取
厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成27年 6月16日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成27年 7月 2日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成27年 7月16日 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

● 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

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
- 大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
- 佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
- 永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
- 根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

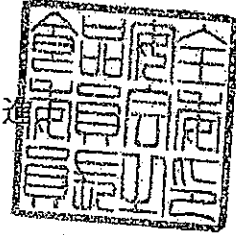
豚サーコウイルス（2型・組換え型）感染症・豚繁殖・呼吸障害症候群・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）混合ワクチンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第521号
平成27年6月16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



食品健康影響評価について（回答）

平成27年6月9日付け厚生労働省発食安0609第1号により厚生労働省から食品安全委員会に対し意見を求められた豚サーコウイルス（2型・組換え型）感染症・豚繁殖・呼吸障害症候群・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）混合ワクチンに係る食品健康影響評価について、下記のとおり回答いたします。

記

豚サーコウイルス（2型・組換え型）感染症・豚繁殖・呼吸障害症候群・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）混合ワクチンについては、その主剤である病原体「豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス」が、既に食品安全委員会の食品健康影響評価において、「ヒトに対する病原性はないと考えられる」と評価されており、かつ、この評価に影響を与える新たな知見は得られていない。なお、主剤のうち豚サーコウイルス2型オープンリーディングフレーム2遺伝子組換えバキュロウイルス及びマイコプラズマ・ハイオニューモニエは不活化されている。

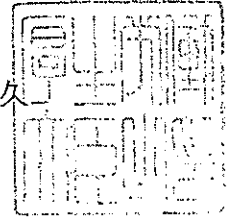
また、保存剤等の添加剤は既に食品健康影響評価を受けた動物用医薬品の添加剤と同一であり、含有量も同量以下であることから、添加剤の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

したがって、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられることから、本件については、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第11条第1項第2号の人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当すると認められる。

厚生労働省発食安 0702 第2号
平成 27 年 7 月 2 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 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

次に掲げる物質を、人の健康を損なうおそれのないことが
明らかであるものとして定めることについて

イタコン酸

L-カルニチン

カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロール

グリセリン酢酸脂肪酸エステル

ポリグリセリン脂肪酸エステル

ラクトフェリン

平成 27 年 8 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 7 月 2 日付け厚生労働省発食安 0702 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づく人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとしてイタコン酸を定めることについて、当部会で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。

イタコン酸

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、食品衛生法に基づく人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）を設定する事について、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：イタコン酸 [Itaconic acid]

(2) 用途：植物成長調整剤

リンゴ用摘花剤として開発された植物成長調整剤である。頂芽中心花の受粉完了後に散布することで、効果的に側花芽及び腋花芽の開花を阻害し、品質の良い中心果を得ることができる。花粉管伸長阻害又は有機酸による柱頭の焼けにより受精阻害を引き起こし、摘花効果を示すものと考えられている。

また、でんぷん、粗糖等を発酵し精製される天然物である。

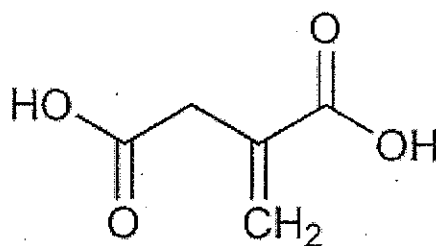
国内では、既存食品添加物（酸味料・pH調整剤）として使用されているが、使用基準は設定されていない。

(3) 化学名

2-methylidenebutanedioic acid (IUPAC)

Methylenesuccinic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_5H_6O_4$
分子量	130.10
水溶解度	83 g/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = -0.4$ (25°C)

2. 適用方法及び用量
国内での使用方法

作物名	使用目的	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イタコン酸を含む農薬の総使用回数
りんご	摘花	200～300倍	頂芽中心花満開 2～3日後及び その2～3日後	2回	立木 全面散布	2回以内

3. 食品健康影響評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あてに意見を求めたイタコン酸に係る食品健康影響評価について、以下の通り評価されている。

イタコン酸は、既存添加物として認められており、厚生労働省が実施した平成11年度の「既存添加物の安全性に関する調査研究」において、現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないものとされた物質である。平成24年9月に劇物に指定されており、眼に対する刺激性試験において眼粘膜に対し強い刺激性が認められている。しかしながら、各種毒性試験の結果からは、2560 mg/kg体重以上の投与量で実施された急性経口毒性試験において、運動失調、立毛、体重増加抑制等が認められたが、その他の試験ではイタコン酸投与によると考えられる生体にとって問題となる影響は認められていない。

また、食品添加物として使用されるイタコン酸が農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活から摂取しているイタコン酸の量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、イタコン酸は、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられる。

4. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価は行われておらず、国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

5. 対象外物質としての設定

イタコン酸は、農薬として適切に使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられている。

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、イタコン酸を食品衛生法第11条第3項の規定に基づく対象外物質として設定することは妥当である。

(参考)

これまでの経緯

- 平成21年 1月26日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録に係る連絡及び基準値設定依頼
- 平成26年 6月13日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに人の健康を損うおそれのないことが明らかであるものとして定めることに係る食品影響評価について要請
- 平成27年 4月21日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成27年 7月 2日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成27年 7月16日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品会

● 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

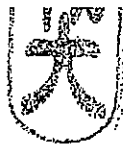
[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
- 大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
- 佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
- 永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
- 根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
- 鰐渕 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

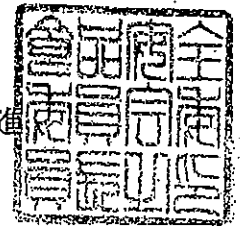
イタコン酸については、食品衛生法第11条第3項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして定めることは妥当である。



府食第 356 号
平成 27 年 4 月 21 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 26 年 6 月 13 日付け厚生労働省発食安 0613 第 2 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたイタコン酸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

イタコン酸は、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

別添

対象外物質※評価書

イタコン酸

2015年4月

食品安全委員会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質

目次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	2
○ 要約	4
I. 評価対象農薬の概要	5
1. 主な用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯等	5
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄	7
2. 毒性に関する知見	7
(1) 急性毒性試験	7
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	8
(3) 28日間亜急性毒性試験(ラット)	8
(4) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	8
(5) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	8
(6) 発生毒性試験(ラット)	9
(7) 遺伝毒性試験	9
3. 残留性について	10
(1) 作物残留試験	10
(2) 土壌残留試験	10
4. 国際機関における評価の概要	11
III. 食品健康影響評価	12
・参照	13

<審議の経緯>

- 2014年 6月 13日 厚生労働大臣から食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0613第2号）
- 2014年 6月 18日 関係書類の接受（参照1～23）
- 2014年 6月 24日 第519回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 2月 16日 第119回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 3月 3日 第551回食品安全委員会（報告）
- 2015年 3月 4日 から4月2日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 4月 7日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2015年 4月 21日 第558回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2014年4月1日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史

浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

要 約

植物成長調整剤「イタコン酸」(CAS No. 97-65-4)について、食品衛生法(昭和22年法律第233号)第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質(対象外物質)として定めることについて、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

イタコン酸は既存添加物として認められており、厚生労働省が実施した平成11年度の「既存添加物の安全性に関する調査研究」において、現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないものとされた物質である。平成24年9月に劇物に指定されており、眼に対する刺激性試験において眼粘膜に対し強い刺激性が認められている。しかしながら、各種毒性試験の結果からは、2,560 mg/kg 体重以上の投与量で実施された急性経口毒性試験において、運動失調、立毛、体重増加抑制等が認められたが、その他の試験ではイタコン酸投与によると考えられる生体にとって問題となる影響は認められていない。

また、食品添加物として使用されるイタコン酸が農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているイタコン酸の量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、イタコン酸は、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

I. 評価対象農薬の概要

1. 主な用途

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：イタコン酸

英名：itaconic acid

3. 化学名

CAS (No.97-65-4)

和名：メチレンコハク酸

英名：methylenesuccinic acid

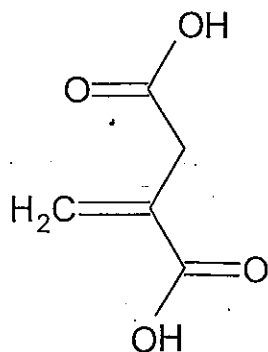
4. 分子式

$C_5H_6O_4$

5. 分子量

130.10

6. 構造式



7. 開発の経緯等

イタコン酸は、でんぷん、粗糖等を発酵し精製される天然物である。既存食品添加物（酸味料及び pH 調整剤）として厚生労働省から認められており、その使用量についての基準は設定されていない。厚生労働省が実施した平成 11 年度の「既存添加物の安全性に関する調査研究」において、現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないものとされた物質であるが、平成 24 年 9 月には毒物及び劇物取締法に基づく劇物に指定されている。

農薬としては、りんご用摘花剤として開発された植物成長調整剤であり、頂芽中心花の受粉完了後に散布することで、花粉管伸長阻害又は有機酸による柱頭の焼けによ

り受精阻害を引き起こし、摘花効果を示すものと考えられている。

食品衛生法（平成 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、イタコン酸を人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）として定めることについて、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、厚生労働大臣から食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

提出された試験成績等を基に、イタコン酸に関する科学的知見を整理した。(参照 2~23)

1. 吸収・分布・代謝・排泄

イタコン酸の代謝については、ラットに比較的大量に投与すると生体内のコハク酸の利用が妨げられる。また、ウサギに大量に経口投与すると尿中へのコハク酸の排泄が増大するとされている。(参照 2、15)

2. 毒性に関する知見

(1) 急性毒性試験

イタコン酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。(参照 2、9)

表 1 急性毒性試験概要

投与経路	純度	動物種	半数致死量 (LD ₅₀) (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	イタコン酸 (純度不明)	ラット (系統不明) 雌雄各 5 匹	2,969	2,969	2,560 mg/kg 体重以上で運動失調、立毛、チアノーゼを伴う眼瞼下垂及び体重増加抑制 死亡動物で胃のうっ血 (congested stomach)、肺色調変化 (coloured lungs)
	95%水和剤 <参考資料 1>	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄：嗜眠、背弯姿勢、立毛及び不自然な動き 雌：脱毛症及び瘡蓋 死亡例なし
経皮	イタコン酸 (純度不明)	ラット (系統不明) 雌雄各 5 匹	最小致死量 (LD ₀) (mg/kg 体重)		症状及び死亡例なし
			>2,000	>2,000	
	95%水和剤 <参考資料 2>	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	半数致死量 (LD ₅₀) (mg/kg 体重)		雌雄：血涙症、背弯姿勢、紅斑、痂皮及び鱗屑 雌：壊死及び癒痕 死亡例なし
			>2,000	>2,000	

1 製剤を用いた試験のため参考資料とした。

2 製剤を用いた試験のため参考資料とした。

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験<一部参考資料³⁾>

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験（イタコン酸及び製剤：95%水和剤）が実施された結果、眼粘膜に対して強い刺激性及び腐食性が認められた。

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験（イタコン酸及び製剤：95%水和剤）が実施された結果、皮膚に対して軽微な刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）（イタコン酸及び製剤：95%水和剤）が実施された結果、軽度の皮膚感作性が認められた。（参照 2、9）

(3) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統不明：雌雄各 6 匹）を用いた反復経口（0、80、200 及び 500 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 9）

(4) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（2,500、5,000、10,000 及び 20,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm（雄：1,750 mg/kg 体重/日、雌：2,160 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8、21）

(5) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（0、1,500、4,700 及び 14,000 ppm：平均検体摂取量は表 2 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 2 90 日間亜急性毒性試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,500	4,700	14,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	106	341	1,000
	雌	119	358	1,090

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 14,000 ppm（雄：1,000 mg/kg 体重/日、雌：1,090 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 9）

³⁾ 製剤を用いた試験は参考資料とした。

(6) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児とも、いずれの投与群でも検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 9)

(7) 遺伝毒性試験

イタコン酸の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU)、卵巣由来細胞 (CHO) 及び肺由来細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 3 に示されているとおり、復帰突然変異試験において、代謝活性化系存在下で一部陽性であったが、より高濃度で実施された復帰突然変異試験を含むほかの試験の結果が全て陰性であったことから、イタコン酸に生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、9、22)

表 3 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	7.5、12.5 mg/7 ^h イク(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/7 ^h V-ト(+/-S9)	+S9 で陽性 ¹⁾
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	100~2,000 µg/7 ^h V-ト(-S9) 100~5,000 µg/7 ^h V-ト(+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	100~20,000 µg/7 ^h V-ト(+/-S9)	陰性

	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター由来細胞 (V79)	62.5~1,500 µg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU)	325~1,300 µg/7 ^h (-S9) 435~1,300 µg/7 ^h (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	250~1,500 µg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL)	0.25~1.0 mg/mL(-S9) (24 及び 48 時間処理) 0.25~1.0 mg/mL(+/-S9) (6~18 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 4~5 匹)	250、500、1,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回、強制経口投与)	陰性
	小核試験	マウス (系統不明、骨髓細胞)	1,500 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 24、48 及び 72 時間後に採取)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

1): 5,000 µg/7^h においてのみ陽性

3. 残留性について

(1) 作物残留試験

イタコン酸製剤 (95%水和剤) のりんごの花への 2 回散布による付着量から、果実への薬剤付着量は最大で 1.51 mg と推定された。

食品添加物としてのイタコン酸の使用基準はないが、独特の酸味を呈することから、一般的に清涼飲料水に 0.01~0.2% 添加されており、清涼飲料水の規格を 250 mL/本、イタコン酸の添加量を 0.01% とした場合には、清涼飲料水 1 本当たり 25 mg のイタコン酸が使用されていることとなる。そのほか、醤油、ソース、タレ等の調味料にも 0.2~1.0% 添加されており、これらの食品からイタコン酸を摂取していることを考えれば、イタコン酸の使用に起因する作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているイタコン酸の量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。(参照 19、20)

(2) 土壌残留試験

イタコン酸の生分解性は、13 日間で 96% であった。(参照 9)

4. 国際機関における評価の概要

OECD/HPVプログラムにおける、スクリーニング情報データセット (SIDS) の初期アセスメントレポートが公開されており、一日摂取許容量 (ADI) 又は耐容一日摂取量 (TDI) は、10 mg/kg 体重/日 (安全係数 100) と設定された。(参照 9)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、植物成長調整剤「イタコン酸」の食品健康影響評価を実施した。

イタコン酸は既存添加物として認められており、厚生労働省が実施した平成 11 年度の「既存添加物の安全性に関する調査研究」において、現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないものとされた物質である。平成 24 年 9 月に劇物に指定されており、眼に対する刺激性試験において眼粘膜に対し強い刺激性が認められている。しかしながら、各種毒性試験の結果からは、2,560 mg/kg 体重以上の投与量で実施された急性経口毒性試験において、運動失調、立毛、体重増加抑制等が認められたが、その他の試験ではイタコン酸投与によると考えられる生体にとって問題となる影響は認められていない。

また、食品添加物として使用されるイタコン酸が農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているイタコン酸の量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、イタコン酸は、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

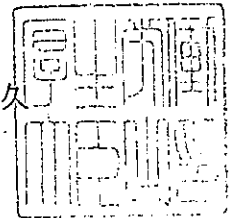
<参照>

- 1 食品健康影響評価について（平成26年6月13日付け厚生労働省発食安0613第2号）
- 2 農薬抄録 イタコン酸：白石カルシウム株式会社、2008年、一部公表
- 3 イタコン酸製造に関する調査：磐田化学工業株式会社
- 4 天然物便覧（第13版）：株式会社食品と科学社
- 5 細貝祐太郎、中澤裕之、西島基弘編：食品衛生化学物質辞典：中央法規出版株式会社
- 6 日高徹、湯川宗昭：食品添加物事典（改訂増補版）：株式会社食品化学新聞社
- 7 林裕造：既存天然添加物の安全性評価に関する調査研究（厚生労働省）
- 8 黒川雄二ら：調査研究報告書「既存添加物の安全性評価に関する調査研究」（厚生労働省）
- 9 OECD:SIDS Initial Assessment Report For SIAM3(1995)
- 10 IUCLID Dataset:European Commission (2000) European Chemicals Bureau
- 11 第三版 既存添加物 自主規格：日本食品添加物協会
- 12 イタコン酸試験成績表：磐田化学工業株式会社
- 13 既存化学物質安全性点検データ：独立行政法人製品評価技術基盤機構
- 14 日本生化学学会編 細胞機能と代謝マップ I.細胞の代謝・物質の動態：東京化学同人
- 15 後藤桐、池田正之、原一郎：産業中毒便覧（増補版）：医歯薬出版株式会社
- 16 内藤裕史、横手規子：化学物質ハンドブックV：丸善株式会社
- 17 Albert N.Booth, Joan Taylor, Robert H. Wilson, Floyd Deeds. The Inhibitory Effects of Itaconic Acid in vitro and in vivo. The Journal of Biological Chemistry. (2008): 697-702
- 18 食品添加物イタコン酸に関するご報告：磐田化学工業株式会社、2010年
- 19 イタコン酸残留推定試験結果（2012）
- 20 家計調査年報からみたりんご消費の動向（2001）：青森県企画振興部統計課
- 21 平成9年度 食品添加物安全性再評価等の試験検査：広島大学
- 22 平成4年度 食品添加物安全性評価試験 変異原性（第一次試験）Ames法：名古屋市衛生研究所
- 23 平成4年度 食品添加物安全性再評価等の試験：茨城県衛生研究所

厚生労働省発食安 0702 第 2 号
平成 27 年 7 月 2 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 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

次に掲げる物質を、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして定めることについて

イタコン酸

L-カルニチン

カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロール

グリセリン酢酸脂肪酸エステル

ポリグリセリン脂肪酸エステル

ラクトフェリン

平成 27 年 8 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 7 月 2 日付け厚生労働省発食安 0702 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づく人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとしてカルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロールを定めることについて、当部会で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。

カルシフェロール及び

25-ヒドロキシコレカルシフェロール

今般の残留基準の検討については、25-ヒドロキシコレカルシフェロールについて飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律に基づく飼料添加物の指定並びに基準及び規格の設定について農林水産大臣から意見聴取がなされたことに伴い、すでに対象外物質として設定しているカルシフェロール及び25-ヒドロキシコレカルシフェロールについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、食品衛生法に基づく人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として設定する事について農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：カルシフェロール [Calciferol]

25-ヒドロキシコレカルシフェロール [25-hydroxycholecalciferol]

(2) 用途：代謝性用薬、ビタミン製剤、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給等

カルシフェロールは、抗くる病作用を持つ脂溶性ビタミンであるビタミンDの総称である。ビタミンDには17位の側鎖構造の違いによりD₂~D₇が存在し、このうち自然界に広く分布し、生理学的に重要なものは、エルゴカルシフェロール（ビタミンD₂）及びコレカルシフェロール（ビタミンD₃）の2種類のみである。両者の分子量はほぼ等しく、体内で同様に代謝され、ほぼ同等の生理効力を現す。

ビタミンD₃は、家畜や家きんのカルシウムやリンの代謝、骨格の形成などに必要な栄養素である。ビタミンD₃は、肝臓で25位の位置に水酸基が付与されて25-ヒドロキシコレカルシフェロールに代謝され、さらに腎臓にて1位が水酸化され、1 α , 25-ジヒドロキシコレカルシフェロールに代謝され生理活性を示す。

(3) 化学名

エルゴカルシフェロール

(1*S*, 3*Z*)-3-[(2*E*)-2-[(1*R*, 3*aS*, 7*aR*)-1-[(*E*, 2*R*, 5*R*)-5, 6-dimethylhept-3-en-2-yl]-7*a*-methyl-2, 3, 3*a*, 5, 6, 7-hexahydro-1*H*-inden-4-ylidene]ethylidene]-4-methylidenecyclohexan-1-ol (IUPAC)

(3 β , 5*Z*, 7*E*, 22*E*)-9, 10-secoergosta-5, 7, 10(19), 22-tetraen-3-ol (CAS)

コレカルシフェロール

(1*S*, 3*Z*)-3-[(2*E*)-2-[(1*R*, 3*aS*, 7*aR*)-7*a*-methyl-1-[(2*R*)-6-methylheptan-2-yl]-2, 3, 3*a*, 5, 6, 7-hexahydro-1*H*-inden-4-ylidene]ethylidene]-4-methylidenecyclohexan-1-ol (IUPAC)

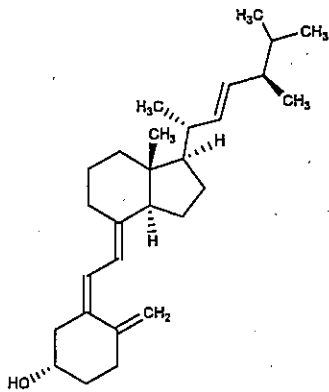
(3 β , 5*Z*, 7*E*)-9, 10-seccholesta-5, 7, 10(19)-trien-3-ol (CAS)

25-ヒドロキシコレカルシフェロール

(1*S*, 3*Z*)-3-[(2*E*)-2-[(1*R*, 3*aS*, 7*aR*)-1-[(2*R*)-6-hydroxy-6-methylheptan-2-yl]-7*a*-methyl-2, 3, 3*a*, 5, 6, 7-hexahydro-1*H*-inden-4-ylidene]ethylidene]-4-methylidenecyclohexan-1-ol (IUPAC)

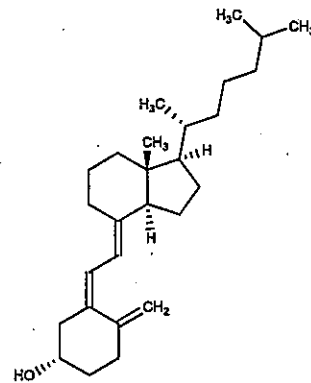
(3 β , 5*Z*, 7*E*)-9, 10-seccholesta-5, 7, 10(19)-trien-3, 25-diol (CAS)

(4) 構造式



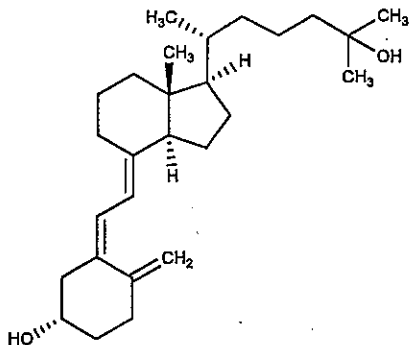
エルゴカルシフェロール

分子式 $C_{28}H_{44}O$
分子量 396.65



コレカルシフェロール

分子式 $C_{27}H_{44}O$
分子量 384.64



25-ヒドロキシコレカルシフェロール

分子式 $C_{27}H_{44}O_2$
分子量 400.64

2. 適用方法及び用量

(1) 国内での使用方法

動物用医薬品：コレカルシフェロールがビタミン製剤や代謝性用薬として、牛、豚、鶏、めん羊、山羊、馬等を使用対象として承認されているが、使用基準は定められていない。

飼料添加物：

エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール

飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的として、飼料に添加されているが、対象飼料や添加量は定められていない。

25-ヒドロキシコレカルシフェロール

今回、農林水産省より意見聴取がなされており、飼料添加物として指定された場合には、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的として、鶏等の飼料に添加される見込み。

ブロイラー：80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料、採卵鶏（うずらを含む）：80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料、豚：
50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料

(2) 海外での使用方法

飼料添加物（米国）：25-ヒドロキシコレカルシフェロールとして、ブロイラーの飼料に添加する。

ブロイラー：上限 69 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料

飼料添加物（EU）：25-ヒドロキシコレカルシフェロールとして、ブロイラー等の飼料に添加する。

ブロイラー：上限 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料、採卵鶏：上限 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料、豚（子豚、育成豚、肥育豚及び母豚の全てを含む）：上限 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料

3. 食品健康影響評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたカルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

カルシフェロールは、抗くる病作用を持つ脂溶性ビタミンであり、紫外線の照射を受けてヒトの体内でも生合成される。また、魚肉、バター、卵黄等に含まれており、通常食品を通じて摂取されている。

カルシフェロールはしばしば、過剰投与が問題になる。しかし、通常の食事では過剰量のカルシフェロールを摂取することはなく、補助的なサプリメントなどによる過剰摂取によりカルシフェロール過剰症が起こる可能性が高いとされている。

EFSAでは、家畜及び家きんの飼料中のコレカルシフェロールの含有量について評価されており、現在認められている最大量のコレカルシフェロールを飼料に添加してもULを超えないと結論付けている。また、EFSAでは、各年齢層におけるUL^{*}は、高Ca血症をカルシフェロールの毒性の指標として設定されているが、欧州14か国の調査におけるカルシフェロールの摂取のデータから、多量に摂取するヒトにおいても、その摂取量はどの年齢層でもUL未満であることが示されている。

EMAでは、動物用医薬品としては短期的な治療のためだけに使用され、投与された動物が治療中又は治療直後に食用に供されることは考えにくく、MRLを設定する必要はないとされている。

さらに、カルシフェロールは我が国における飼料添加物、食品添加物等、様々な分野で使用されており、その使用実績においてもこれまでに安全性に関する特段の問題は認められていない。

これらのことから、食品を介してヒトがカルシフェロールを過剰に摂取することはないと考えられる。また、カルシフェロールを含む食品について、長年の食習慣における弊害も認められていない。

25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、コレカルシフェロールの代謝物であり、その毒性についてはカルシフェロールより強いとは考えられない。また、食品を介してヒトが25-ヒドロキシコレカルシフェロールを過剰に摂取することはないと考えられる。

以上のことから、カルシフェロール及び25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられる。

※UL：許容上限摂取量

4. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価は行われておらず、国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、EFSAにおいては、現在承認されている最大用量でコレカルシフェロールを飼料に添加してもULを越えず、多量にカルシフェロールを摂取するヒトにおいても、その摂取量はどの年齢層でもUL未満であると評価されている。EMAにおいては、動物用医薬品としてMRLの設定は不要と評価されている。

5. 対象外物質としての設定

カルシフェロール及び25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、動物用医薬品及び飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられている。

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、カルシフェロール及び25-ヒドロキシコレカルシフェロールを食品衛生法第11条第3項の規定に基づく対象外物質として設定することは妥当である。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 対象外物質告示
- 平成22年 2月16日 カルシフェロールについて厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして定めることに係る食品健康影響評価について要請
- 平成25年12月24日 25-ヒドロキシコレカルシフェロールについて厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして定めることに係る食品健康影響評価について要請
- 平成26年 7月 8日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成27年 7月 2日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成27年 7月16日 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

● 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

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 二村 睦子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

答申

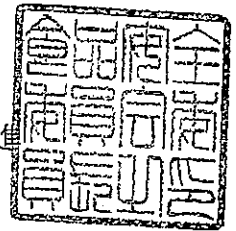
カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロールについては、食品衛生法第 11 条第 3 項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして定めることは妥当である。



府食第519号
平成26年7月8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22年2月15日付け厚生労働省発食安0215第55号をもって貴省から当委員会に意見を求められたカルシフェロールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

カルシフェロールは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものであると考えられる。

別添

動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質※
評価書

カルシフェロール及び
25-ヒドロキシコレカルシフェロール

2014年7月

食品安全委員会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、
人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が
定める物質

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	2
○ 食品安全委員会委員名簿.....	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	2
○ 要約.....	4
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 有効成分の一般名.....	5
3. 化学名.....	5
4. 分子式.....	5
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 使用目的及び使用状況等.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄.....	7
(1) 薬物動態試験.....	8
(2) 残留試験.....	10
2. 毒性に関する知見.....	13
(1) 遺伝毒性試験.....	13
(2) 急性毒性試験.....	13
(3) 亜急性毒性試験.....	14
(4) 慢性毒性及び発がん性試験.....	15
(5) 生殖発生毒性試験.....	16
(6) ヒトにおける知見.....	18
(7) 対象動物を用いた安全性試験.....	22
3. 国際機関等における評価について.....	23
(1) EFSA における評価.....	23
(2) EMEA における評価.....	23
(3) その他.....	24
(4) 日本における評価.....	24
III. 食品健康影響評価.....	24
・ 別紙1：ビタミンD 関連物質略称.....	26
・ 別紙2：検査値等略称.....	26
・ 参照.....	27

〈審議の経緯〉

2005年	11月	29日	対象外物質告示（参照1）
2010年	2月	16日	カルシフェロールについて厚生労働大臣から食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めること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0215第55号）、関係資料の接受
2010年	2月	18日	第320回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年	12月	20日	25-ヒドロキシコレカルシフェロールについて農林水産大臣から飼料添加物としての指定に係る食品健康影響評価について要請（25消安第4445号）、関係資料の接受
2013年	12月	24日	25-ヒドロキシコレカルシフェロールについて厚生労働大臣から食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めること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1220第20号）、関係資料の接受
2014年	1月	7日	第499回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年	2月	5日	第83回肥料・飼料等専門調査会
2014年	5月	13日	第513回食品安全委員会（報告）
2014年	5月	14日	から6月12日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年	7月	2日	肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2014年	7月	8日	第521回食品安全委員会（報告） 同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長*)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理*)
野村 一正	野村 一正	三森 国敏 (委員長代理*)
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常
* : 2009年7月9日から	* : 2011年1月13日から	* : 2012年7月2日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)	(2013年9月30日まで)	(2013年10月1日から)
唐木 英明 (座長)	唐木 英明 (座長)	津田 修治 (座長*)
酒井 健夫 (座長代理)	津田 修治 (座長代理)	今井 俊夫 (座長代理*)

青木 宙	高橋 和彦	青木 宙	高橋 和彦	荒川 宜親	戸塚 恭一
秋葉 征夫	舘田 一博	秋葉 征夫	舘田 一博	池 康嘉	中山 裕之
池 康嘉	津田 修治	池 康嘉	戸塚 恭一	石原 加奈子	細川 正清
今井 俊夫	戸塚 恭一	今井 俊夫	細川 正清	今田 千秋	宮島 敦子
江馬 眞	細川 正清	江馬 眞	宮島 敦子	桑形 麻樹子	宮本 亨
桑形 麻樹子	宮島 敦子	桑形 麻樹子	山中 典子	小林 健一	山田 雅巳
下位 香代子	元井 葭子	下位 香代子	吉田 敏則	下位 香代子	山中 典子
高木 篤也	吉田 敏則			高橋 和彦	吉田 敏則

* : 2013年10月10日から

〈第 83 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

要 約

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）にカルシフェロール及びその代謝物である 25-ヒドロキシコレカルシフェロールを定めること、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）第 2 条第 3 項の規定に基づき、25-ヒドロキシコレカルシフェロールを飼料添加物に指定すること、並びに同法第 3 条第 1 項の規定に基づき、この飼料添加物の基準及び規格並びにこれを含む飼料の基準及び規格を設定することについて、EFSA 及び EMEA の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

カルシフェロールは、抗くる病作用を持つ脂溶性ビタミンであるビタミン D の総称であり、生理学的に重要なものは、エルゴカルシフェロール（ビタミン D₂）及びコレカルシフェロール（ビタミン D₃）の 2 種類のみである。カルシフェロールは、紫外線の照射を受けてヒトの体内でも生合成されるが、魚肉、バター、卵黄等に含まれており、通常食品を通じて摂取されている。

カルシフェロールはしばしば、過剰投与が問題になる。しかし、通常の食事では過剰量のカルシフェロールを摂取することはないと、補助的なサプリメントなどによる過剰摂取によりカルシフェロール過剰症が起こる可能性が高いとされている。

EFSA では、現在認められている最大量のコレカルシフェロールを飼料に添加しても許容上限摂取量（UL）を超えないと結論付けている。また、各年齢層における UL は、高 Ca 血症をカルシフェロールの毒性の指標として設定されているが、多量に摂取するヒトにおいても、その摂取量はどの年齢層でも UL 未満であることが示されている。

EMEA では、動物用医薬品として最大残留基準値（MRL）を設定する必要はないとされている。

さらに、カルシフェロールは我が国における飼料添加物、食品添加物等、様々な分野で使用されており、その使用実績においてもこれまでに安全性に関する特段の問題は認められていない。

これらのことから、食品を介してヒトがカルシフェロールを過剰に摂取することはないと考えられる。また、カルシフェロールを含む食品について、長年の食習慣における弊害も認められていない。

25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、コレカルシフェロールの代謝物であり、その毒性についてはカルシフェロールより強いとは考えられない。また、食品を介してヒトが 25-ヒドロキシコレカルシフェロールを過剰に摂取することはないと考えられる。

以上のことから、カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものであると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

動物用医薬品 (代謝用薬)

飼料添加物 (飼料の栄養成分その他の有効成分の補給)

2. 有効成分の一般名

和名: カルシフェロール

英名: Calciferol

3. 化学名

エルゴカルシフェロール (Ergocalciferol、ビタミン D₂)

IUPAC

英名: (1*S*,3*Z*)-3-[(2*E*)-2-[(1*R*,3*aS*,7*aR*)-1-[(*E*,2*R*,5*R*)-5,6-dimethylhept-3-en-2-yl]-7*a*-methyl-2,3,3*a*,5,6,7-hexahydro-1*H*-inden-4-ylidene]ethylidene]-4-methylidenecyclohexan-1-ol

CAS (No. 50-14-6)

英名: (3*β*,5*Z*,7*E*,22*E*)-9,10-Secoergosta-5,7,10(19),22-tetraen-3-ol

コレカルシフェロール (Cholecalciferol、ビタミン D₃)

IUPAC

英名: (1*S*,3*Z*)-3-[(2*E*)-2-[(1*R*,3*aS*,7*aR*)-7*a*-methyl-1-[(2*R*)-6-methylheptan-2-yl]-2,3,3*a*,5,6,7-hexahydro-1*H*-inden-4-ylidene]ethylidene]-4-methylidenecyclohexan-1-ol

CAS (No. 67-97-0)

英名: (3*β*,5*Z*,7*E*)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol

25-ヒドロキシコレカルシフェロール (25-hydroxycholecalciferol、25(OH)D₃)

IUPAC

英名: (1*S*,3*Z*)-3-[(2*E*)-2-[(1*R*,3*aS*,7*aR*)-1-[(2*R*)-6-hydroxy-6-methylheptan-2-yl]-7*a*-methyl-2,3,3*a*,5,6,7-hexahydro-1*H*-inden-4-ylidene]ethylidene]-4-methylidenecyclohexan-1-ol

CAS (No. 19356-17-3)

英名: (3*β*,5*Z*,7*E*)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3,25-diol

4. 分子式

C₂₈H₄₄O (エルゴカルシフェロール)

C₂₇H₄₄O (コレカルシフェロール)

C₂₇H₄₄O₂ (25-ヒドロキシコレカルシフェロール)

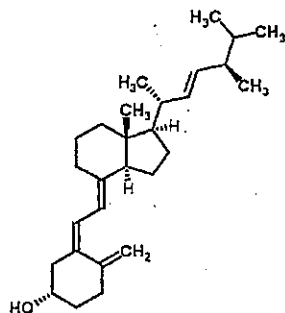
5. 分子量

396.65 (エルゴカルシフェロール)

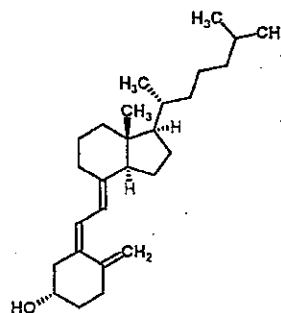
384.64 (コレカルシフェロール)

400.64 (25-ヒドロキシコレカルシフェロール)

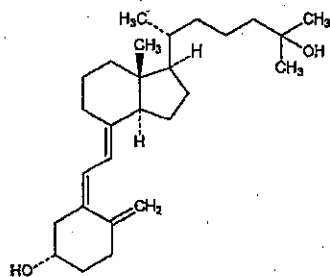
6. 構造式



エルゴカルシフェロール



コレカルシフェロール



25-ヒドロキシコレカルシフェロール

(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

カルシフェロールは、抗くる病作用を持つ脂溶性ビタミンであるビタミンDの総称である。ビタミンDには17位の側鎖構造の違いによりD₂~D₇が存在し、このうち自然界に広く分布し、生理学的に重要なものは、エルゴカルシフェロール(ビタミンD₂)及びコレカルシフェロール(ビタミンD₃)の2種類のみである。両者の分子量はほぼ等しく、体内で同様に代謝され、ほぼ同等の生理効力を現す。(参照3、4、5、6)

ビタミンは、生物が正常な生理機能を維持するための必要量は微量であるが、体内で生合成できないか、できても不十分であるため、食物から栄養素として取り入れなければならない一群の有機化合物(タンパク質、炭水化物、脂肪及び無機質以外の物質)の総称である。ビタミンは、その溶解性から水溶性と脂溶性に分類される。多くのビタミンは、補酵素や補欠分子族の主要構成成分として生体反応に関与している。(参照4)

¹ 狭義のカルシフェロール

ビタミン D には 2 つの供給源がある。一つは皮膚に存在するプロビタミン D₃ (7-デヒドロコレステロール) が日光中の紫外線の照射を受けてプレビタミン D₃ となり、さらに体温により熱異性化されてビタミン D₃ になったもので、もう一つは食品から摂取されるものである。(参照 6)

食品中のビタミン D は、ほとんどがビタミン D₃ で、魚類の肝臓、魚肉、バター、卵黄等に含まれるが、大部分の植物性食品には含まれず、キノコ類にエルゴステロール(プロビタミン D₂) が含まれているのみである。主な生理作用は Ca 及びリンの代謝の保持であり、小腸における Ca 及びリンの吸収促進、血中 Ca 濃度の調節、骨組織へのリン酸 Ca の沈着などの作用を示す。(参照 4)

また、最近の研究から、造血系においてビタミン D が細胞分化及び増殖に影響を及ぼし、インスリンの分泌過程に一定の役割を果たす等の作用があることが明らかになってきた。(参照 7)

日本では、動物用医薬品としては、コレカルシフェロールがビタミン剤や代謝用剤として承認されている。

飼料添加物としては、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、ビタミン D 粉末及びビタミン D₃ 油が飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に指定されており、対象飼料、添加量等の規定はない。

食品添加物としては、エルゴカルシフェロール及びコレカルシフェロールが指定添加物(強化剤)として使用されており、使用食品及び使用量は定められていない。

カルシフェロールは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号) 第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質(以下「対象外物質」という。)として、暫定的に定められている。今回、対象外物質カルシフェロール及びコレカルシフェロールの代謝物である 25-ヒドロキシコレカルシフェロール(25(OH)D₃)について、厚生労働省から食品安全委員会に食品健康影響評価が要請された。また、25-ヒドロキシコレカルシフェロールの豚及び鶏を対象とした飼料添加物の指定について、農林水産省から食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EFSA 及び EMEA の評価書、25(OH)D₃ の飼料添加物指定のための審査用資料等を基に、ビタミン D₂、ビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ 等に関する科学的知見を整理した。

ビタミン D 関連物質略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

ビタミン D は、胆汁酸の分泌により溶解性が高まり小腸下部からリンパ管吸収を経て循環血に到達し各組織に分布する。利用されなかったビタミン D はほとんど胆汁から小腸へ排泄される。

吸収されたビタミン D は、肝臓において水酸化され 25-ヒドロキシカルシフェロール

(25(OH)D) となり、血漿中の α 及び β リポタンパク質に結合して腎臓へ分布する。そこでさらに水酸化され、 $1\alpha,25$ -ジヒドロキシカルシフェロール ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$) 又は $24,25$ -ジヒドロキシカルシフェロール ($24,25(\text{OH})_2\text{D}$) となる。

ヒトにおける紫外線によるビタミン D_3 の生成及びビタミン D_3 の代謝経路を図 1 に、ヒトにおけるビタミン D_2 の代謝経路を図 2 に示す。

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ は最終的な活性物質として、小腸上皮粘膜細胞において Ca 結合タンパク質の合成を促進することにより、 Ca の小腸からの吸収に関与する。

水酸化体はグルクロン酸抱合又は硫酸抱合を受け、主として胆汁中へ、一部は尿中へ排泄される。未変化体は尿中へは排泄されない。胆汁中へ排泄された代謝物は腸肝循環を行う。半減期は約 40 日とされている。血液中では α 及び β リポタンパク質と結合する。 $25(\text{OH})\text{D}$ の血中濃度は約 $0.01\sim 0.04\ \mu\text{g}/\text{mL}$ である。(参照 5、8)

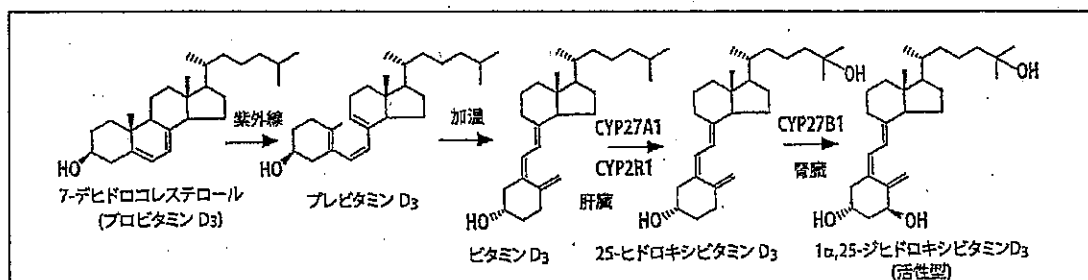


図 1 ヒトにおける紫外線によるビタミン D_3 の生成及びビタミン D_3 の代謝経路

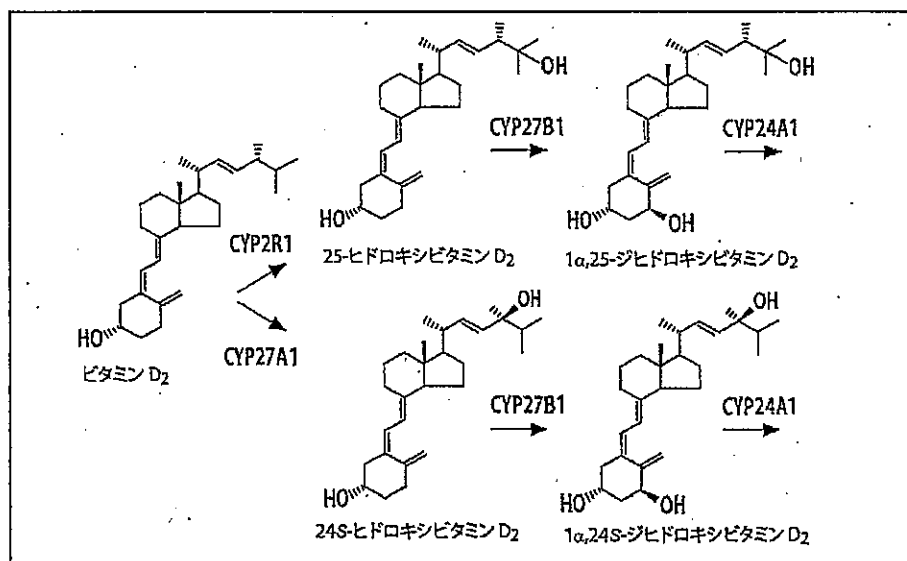


図 2 ヒトにおけるビタミン D_2 の代謝経路

(1) 薬物動態試験

① ラット

ラット (性別、匹数等不明) に ^3H 標識 $25(\text{OH})\text{D}_3$ を静脈内投与 ($0.7\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重) し、薬物動態試験が実施された。 $25(\text{OH})\text{D}_3$ は投与 8 時間後に血清中放射活性の約 76% を占

めたが、ビタミン D₃ 及びビタミン D エステル類はそれぞれ 6.8 及び 9.8% であった。投与後 8 時間の尿中には、より極性の高い分画である 25(OH)D₃ 及び 1 α ,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール (1 α ,25(OH)₂D₃) がそれぞれ 96 及び 2.6% みられた。投与 8 時間後の肝臓及び腎臓における放射活性の約 90% は、25(OH)D₃ であった。また、1 α ,25(OH)₂D₃ のような極性代謝物及びビタミン D₃ も検出された。(参照 9)

② 豚

豚(性別、頭数等不明)にビタミン D₃ を 1 か月間混餌投与 (0、90、350 又は 250,000 IU(0、2.25、8.75 又は 6,250 μ g)²/頭/日、摂取量(μ g/kg 体重)及び被験動物の体重は不明)し、薬物動態試験が実施された。最終投与後のビタミン D₃ の血中濃度は、それぞれ 0.0065、0.008、0.013 及び 58.43 μ g/mL であった。その後血中濃度は低下し、最終投与 4 週間後には 0.007、0.0055、0.00875 及び 0.051 μ g/mL となった。最終投与 12 週間後には、6,250 μ g/頭/日投与群の血中濃度は、0.016 μ g/mL であった。(参照 9)

③ 羊

羊(性別、頭数等不明)にビタミン D₃ を筋肉内投与 (25、250 又は 2,500 μ g/kg 体重)した結果、25 μ g/kg 体重投与群では、投与後 6 日間のビタミン D₃ の血漿中濃度は、0.004 ~ 0.005 μ g/mL であった。(参照 9)

羊(性別、頭数等不明)にビタミン D₃ を単回経口又は筋肉内投与 (2,500 ~ 3,125 μ g/kg 体重(推奨用量の 50 倍以上))した。投与 1 日後のビタミン D₃ の血漿中濃度は 0.007 ~ 0.008 μ g/mL であった。その後漸減し投与 15 日後には 0.004 ~ 0.005 μ g/mL となった。(参照 9)

羊(性別、頭数等不明)にビタミン D₃ を単回静脈内投与 (50,000 μ g/頭: 1,000 ~ 1,250 μ g/kg 体重)した結果、投与 1、5 及び 20 日後の血漿中濃度はそれぞれ 1.47、0.3 及び 0.04 μ g/mL であった。(参照 9)

羊(性別、頭数等不明)に 25(OH)D₃ を単回静脈内投与 (50,000 μ g/頭: 1,000 ~ 1,250 μ g/kg 体重)した結果、投与 1、5 及び 20 日後の血漿中濃度はそれぞれ 0.60、0.40 及び 0.030 μ g/mL であった。(参照 9)

羊(性別、頭数等不明)に ³H 標識ビタミン D₃ を単回筋肉内投与 (50 μ Ci) した結果、投与 3 日後の血漿中放射活性は、全て 25(OH)D₃ であった(検出濃度(μ g/mL)不明)。(参照 9)

² ビタミン D の国際単位 (IU) は、結晶ビタミン D₃ の 0.025 μ g を 1 IU と定めている (参照 3) ことから、以下参照資料中に記載の IU を単位とする投与量等は μ g に換算して記載した。

④ 鶏

鶏（1日齢、雄）に14日間ビタミンD₃欠乏飼料を投与後、³H標識ビタミンD₃又は³H標識25(OH)D₃を6日間混餌投与した。最終投与後、腸を採取し放射活性を測定した。

その結果、ビタミンD₃及び25(OH)D₃はそれぞれ投与量の66.5±3.3及び83.6±2.1%が吸収された。十二指腸から分泌された25(OH)D₃及びその他の代謝物の一部は空腸で再吸収された。また、1日当たり摂取されたビタミンD₃及び25(OH)D₃はそれぞれ20及び7%が排泄された。（参照10）

(2) 残留試験

① 豚

豚（交雑種、6週齢、雌雄各6頭/群）にビタミンD₃又は25(OH)D₃を42日間混餌投与（50、250又は500 ppm：2.2～3.3、11.0～16.7又は22.0～33.3 µg/kg体重/日、ビタミンD₃は50 ppmのみ）し、最終投与直後の組織中25(OH)D₃濃度を測定した。

結果を表1に示した。（参照11）

表1 豚におけるビタミンD₃及び25(OH)D₃ 42日間混餌投与後の組織中25(OH)D₃濃度 (ng/g)

試料	ビタミンD ₃	25(OH)D ₃		
	50 ppm	50 ppm	250 ppm	500 ppm
筋肉	<5	6.00±1.15	20.38±7.57	26.86±7.81
肝臓	<10	19.3±4.2	49.8±16.1	87.2±19.5
皮膚	25.1±4.0	30.0±9.1	88.2±34.6	151.5±56.6

定量限界：筋肉 5 ng/g、肝臓 10 ng/g、皮膚 20 ng/g

豚（交雑種(WL)、28日齢、20頭/群）にビタミンD₃又は25(OH)D₃を86日間混餌投与（50 ppm：2.2～3.3 µg/kg体重/日）し、最終投与直後の組織中25(OH)D₃濃度を測定した。

結果を表2に示した。（参照12）

表 2 豚におけるビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ 86 日間混餌投与 (50 ppm) 後の組織中 25(OH)D₃ 濃度 (ng/g)

試料	ビタミン D ₃	25(OH)D ₃
筋肉	<5	5.7±0.4
肝臓	<10	12.3±1.5
腎臓	<10	13.6±1.4
脾臓	<10	<10
腹部脂肪	<20	<20
皮下脂肪	<20	<20
皮膚	38.1±12.9	23.8±3.1

定量限界：筋肉 5 ng/g、肝臓・腎臓・脾臓 10 ng/g、脂肪・皮膚 20 ng/g

豚 (性別、頭数等不明) にビタミン D₃ を 1 か月間混餌投与 (0、2.25、8.75 又は 6,250 µg/頭/日：摂取量(µg/kg 体重)不明) し、残留試験が実施された。投与終了時、肝臓中のビタミン D₃ 濃度はそれぞれ 2.25、1.75、5.25 及び 677.5 µg/kg であった。6,250 µg/頭/日投与群では、最終投与 4、12 及び 24 週後においてそれぞれ 22.25、3.75 及び 2.25 µg/kg と減少した。他の可食部組織の知見は得られなかった。(参照 9)

② 羊

羊 (性別、頭数等不明) に ³H 標識 25(OH)D₃ (50 µCi) 又は ³H 標識ビタミン D₃ (50 µCi) の単回筋肉内投与後、かなりの量の放射活性が肝臓及び腎臓から検出されたが、組織中放射活性は急激に減衰したため、可食部組織における残留濃度の評価はできなかった。(参照 9)

羊 (雌、4 頭/群) にビタミン D₃ を単回筋肉内投与 (500~625 µg/kg 体重：推奨用量の 10 倍量) し、投与 1、2、3、4 及び 7 か月後に組織中濃度を測定した。ビタミン D₃ 濃度は、投与 1 か月後では筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中でそれぞれ 2.90、5.40、2.90 及び 4.0 µg/kg であり、投与 7 か月後でも、腎臓 (1.60 µg/kg) 及び脂肪 (3.26 µg/kg) 中から検出された。(参照 9)

羊 (性別、頭数等不明) にビタミン D₃ を単回経口、筋肉内又は静脈内投与 (2,500~3,125 µg/kg 体重(推奨用量の 50 倍以上)) し、残留試験が実施された。投与 22 日後の組織中ビタミン D₃ 濃度は、肝臓で 3.40~4.96 µg/kg、腎臓で 3.97~5.06 µg/kg、脂肪で 4.73~6.46 µg/kg であり、経口投与の場合が最も低いと報告されている。(参照 9)

③ 乳汁

乳汁中でビタミン D₂ 及びビタミン D₃ 並びに 22,23-ジヒドロエルゴステロール (ビタミン D₄) 及び 7-デヒドロシステロール (ビタミン D₅) のようなより微量な物質の痕跡がみられることが報告されている。通常乳汁中には、ビタミン D は痕跡程度の量しか

みられない。(参照 9)

ビタミン D₃ の大量単回経口投与 (125,000~250,000 µg/乳用動物: 約 250~500 µg/kg 体重) により、投与後 10 日間に、低用量群で 1~3 µg/L、高用量群で 1.58~7 µg/L が検出された。投与 28 日後にはビタミン D₃ は検出されなかった。(参照 9)

ビタミン D₃ の大量単回静脈内投与 (125,000~250,000 µg/動物: 約 250~500 µg/kg 体重) により、投与 7 日後の乳汁中のビタミン D₃ 濃度は、低用量群で 2.5 µg/L、高用量群で 9 µg/L であった。投与 28 日後には、ビタミン D₃ は、少数の動物からのみ検出された (0.5~2.25 µg/L)。(参照 9)

羊 (乳用種) に、ビタミン D₃ を単回静脈内投与 (50,000 µg/頭: 1,000~1,250 µg/kg 体重) した結果、乳汁中のビタミン D₃ 濃度は、投与 1、3 及び 10 日後で 360、200 及び 40 µg/L であった。投与 20 日後には、乳汁中のビタミン D₃ は投与前のレベル (2~3 µg/L) に回復した。(参照 9)

④ 鶏

鶏 (採卵鶏(デカルブ)、24 週齢、10 羽/群×9 反復; 計 450 羽) にビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ を 224 日間混餌投与し、最終投与後の組織及び卵中 25(OH)D₃ 濃度を測定した。投与量はビタミン D₃ が 69 ppm (3.8~4.2 µg/kg 体重/日)、25(OH)D₃ が 41.25、82.5、412.5 又は 825.0 ppm (2.3~2.5、4.6~5.0、23~25 又は 46~50 µg/kg 体重/日) であった。

結果を表 3 に示した。(参照 13)

表 3 鶏におけるビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ 224 日間混餌投与後の組織中 25(OH)D₃ 濃度 (ng/g)

試料	ビタミン D ₃	25(OH)D ₃			
	69 ppm	41.25 ppm	82.5 ppm	412.5 ppm	825.0 ppm
卵	10.5±3.0	11.9±6.7	13.2±7.0	24.2±7.9	46.9±9.5
肝臓	7.6±0.9	7.5±1.9	9.2±2.0	25.6±6.0	46.5±18.5
筋肉 (胸部)	2.5±0.8	—	3.4±1.0	8.2±5.2	—
筋肉 (大腿)	3.7±0.7	—	4.6±0.7	14.5±5.9	—
皮膚+脂肪	10.7±1.9	—	13.5±2.2	44.6±6.2	—

—: 測定せず 定量限界不明

鶏 (肉用鶏、1 日齢、雌雄各 40 羽/群) にビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ を 36 日間混餌投与 (それぞれ 125 ppm: 7.4~10.8 µg/kg 体重/日又は 100 ppm: 9.3~13.5 µg/kg 体重/日) し、最終投与後の組織中 25(OH)D₃ 濃度を測定した。

結果を表 4 に示した。25(OH)D₃ 濃度は全組織で定量限界未満であった。(参照 14)

表 4 鶏におけるビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ 36 日間混餌投与後の組織中 25(OH)D₃ 濃度 (ng/g)

試料	ビタミン D ₃	25(OH)D ₃
	125 ppm	100 ppm
肝臓	<10	<10
腎臓	<10	<10
筋肉	<5	<5
脂肪	<20	<20

定量限界：筋肉 5 ng/g、肝臓・腎臓 10 ng/g、脂肪 20 ng/g

2. 毒性に関する知見

(1) 遺伝毒性試験

Salmonella typhimurium を用いたビタミン D₃ の復帰突然変異試験及びヒト培養末梢血リンパ球を用いた 25(OH)D₃ の染色体異常試験の内容を表 5 に示した。結果はいずれも陰性であった。(参照 15、24)

表 5 ビタミン D₃ 及び 25(OH) D₃ の遺伝毒性試験

試験	被験物質	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	ビタミン D ₃	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	0.033 ~ 10 mg/plate (±S9)	陰性*
染色体異常試験	25(OH)D ₃	ヒト培養末梢血リンパ球	2.0、3.5、6.1、10.7、 18.7、32.7 µg/mL (-S9) 22 h 培養 5.7、10.0 µg/mL (-S9) 46 h 培養 18.7、32.7、57.1 µg/mL (+S9) 22 h 培養 10.7、18.7、32.7、57.1 µg/mL (+S9) 46 h 培 養	陰性

* : 1 mg/plate 以上の用量で僅かな毒性を示した。

h : 時間

(2) 急性毒性試験

各動物種における急性毒性試験の結果を表 6 に示した。(参照 9、16、17)

表 6 各動物種におけるビタミンD₃及び25(OH)D₃のLD₅₀

動物種	投与物質	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス	ビタミンD ₃	経口	42
	25(OH)D ₃	腹腔内	210
ラット	ビタミンD ₃	経口	42
	25(OH)D ₃	経口	>200
	25(OH)D ₃	経口	>320
イヌ	25(OH)D ₃	腹腔内	>320
	ビタミンD ₃	経口	80

ラット (Wistar 系) にビタミンD₃を3日間連続投与 (100,000 IU(2.5 mg) : 投与経路不明) すると、心筋壊死がみられた。(参照 8)

ラット (雄) にビタミンD₂を混餌投与し、急性毒性試験が実施された。0.39 %以上投与群では投与3日以内に全てのラットが死亡した。投与後7日間の累計摂取LD₅₀は110.5 mg/kgであった。生存及び死亡ラットで多くの器官に石灰沈着が、また腎尿細管障害、肺出血、肝小葉中心性壊死及び高Ca血症が認められた。(参照 8)

ラット、マウス及びイヌの急性毒性試験では、食欲不振、衰弱、血清中Ca及びリンの増加並びにほぼ全ての臓器の出血、壊死及び石灰化がみられた。(参照 9)

イヌにおける致死量は13 mg/kg 体重とされている。直接的な影響は血性下痢、食欲不振、多尿及び衰弱である。生残動物においては、慢性のビタミンD過剰症と同様のCa蓄積がみられた。(参照 7)

(3) 亜急性毒性試験

① 4及び26週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (CrI:CD BR、10週齢) にビタミンD₃を26週間反復経口投与 (0、125、250又は500 µg/kg 体重/日³⁾ し、亜急性毒性試験が実施された。全投与群でCa及びリンの血清中濃度及びCaの尿中排泄が増加した。投与開始4週後に、125及び250 µg/kg 体重/日投与群で腎尿細管の散発的な石灰沈着巣がみられ、500 µg/kg 体重/日投与群ではさらに明瞭な変化がみられた。投与開始26週後には、500 µg/kg 体重/日投与群では全例で腎に軽度又は中等度の腎石灰沈着が、250 µg/kg 体重/日投与群では軽度の石灰沈着がみられたが、125 µg/kg 体重/日投与群ではほとんど石灰沈着はみられなかった。(参照 7)

② 6か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD系、雌雄各15匹/群) に25(OH)D₃を6か月間混餌投与 (0、0.012、0.04

³⁾ 参照資料原文では12.5、25又は50 µg/kg 体重/日

又は 0.12 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、血液学的検査、臓器重量に投与に起因する影響はみられなかった。

摂餌量が、0.04 mg/kg 体重/日以上投与群で、対照群及び 0.012 mg/kg 体重/日投与群に比べ低下した。

病理組織学的検査で、腎の石灰化が対照群を含む全群の雌でみられた。結石が 0.04 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で膀胱に、0.12 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎盂にみられた。(参照 18)

③ 7~21 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (性別、頭数等不明) にビタミン D₂ を 7~21 日間経口投与 (500 又は 1,000 µg/kg 体重/日) した結果、高 Ca 血症を伴う腎症を発症した。(参照 9)

④ 4 か月間亜急性毒性試験 (豚)

豚 (2 か月齢) にビタミン D₃ を 4 か月間混餌投与 (0.025、0.075、0.05 又は 0.1 ppm : 0.15、0.45、3 又は 6 µg/kg 体重/日に相当) し、亜急性毒性試験が実施された。特に 6 µg/kg 体重/日投与群で冠状動脈血管内膜の肥厚がみられ、同部で脂肪を含有した細胞及び変性細胞の増加もみられた。(参照 7)

⑤ 反復投与試験 (サル)

アカゲザル (性別、頭数等不明) にビタミン D₃ (1,250~10,000 µg/匹) を反復経口投与 (日数不明) した結果、全例に高 Ca 血症が生じて死亡し、軟部組織に高度の石灰化が認められた。(参照 8)

(4) 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

① 26 週間投与試験 (ラット) (参考データ)

種々の糖アルコール類の高用量投与により誘発される褐色細胞腫の発がん機序として推察される、血中カルシウム濃度の上昇による髓質細胞の増殖を解析するため、ラット (CrI:CD) にビタミン D₃ を 26 週間反復経口投与 (125、250 又は 500 µg/匹) した試験が実施された。

その結果、血中 Ca 濃度が上昇し、副腎褐色細胞の細胞増殖が増加するとともに、限局性過形成が誘発され、また 250 又は 500 µg/匹投与群で、各 1 例ではあるが褐色細胞腫の発生がみられたことから、副腎褐色細胞腫誘発に関連している可能性が示唆された。(参照 8)

② 発がん修飾作用 a (参考データ)

1,2-ジメチルヒドラジンによりイニシエーション処置され、20%脂肪食を付加することにより結腸腫瘍が誘発されたラットにビタミン D₃ を混餌投与すると、結腸腫瘍や前腫瘍性病変の発現は抑制された。(参照 8)

③ 発がん修飾作用 b (参考データ)

50 mg/kg 体重のメチルニトロソ尿素を 50 日齢のラット (SD 系、雌) に投与することにより誘発された乳腺腫瘍は、ビタミン D₃ と 9-シス-レチン酸を 150 日間混餌投与することにより発生頻度が 44% 減少した。(参照 8)

1980 年、日光照射時間の短い地方で大腸がんの発生率の高いことが報告されて以来、ビタミン D と大腸がんとの関係が注目された。一方、1981 年には *in vitro* で活性型ビタミン D が直接的に白血病や固形がん細胞の分化誘導作用により発育を抑制することが報告されたが、その作用発現に要する濃度はビタミン D の生理的濃度に比べ約 100 倍程度高濃度である。したがって、悪性腫瘍の治療のためにビタミン D 製剤を投与し有用な効果の報告がされているものの、高用量が必要であるため副作用として高 Ca 血症をきたすことが問題となる。(参照 5)

(5) 生殖発生毒性試験

① 生殖毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雄 10 匹/群、雌 20 匹/群) を用いて 25(OH)D₃ の強制経口投与 (0、12 又は 40 µg/kg 体重/日、対照群には溶媒(コーン油)を投与) による生殖毒性試験が実施された。投与は、雄では交配 60 日前から交配期間中に、雌では交配 14 日前から交配及び妊娠分娩期間中に実施された。

母動物では、12 µg/kg 体重/日投与群の雌雄で対照群と比べ体重が軽度に減少したが有意差はみられず、40 µg/kg 体重/日投与群では対照群と同様であった。12 µg/kg 体重/日投与群の母動物 1 例で児の死産 (産児数 10 匹) が認められ、投与群における死産児数は対照群に比べ高値を示したが、用量相関性はみられず投与の影響とはみなされなかった。

交配率、妊娠及び分娩に投与に起因する影響はみられなかった。(参照 19)

② 発生毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、12 匹/群) の妊娠 6~15 日に 25(OH)D₃ を強制経口投与 (0、12 又は 40 µg/kg 体重/日、対照群には溶媒(コーン油)を投与) し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、投与群の体重が対照群に比べて僅かに低値であった。12 µg/kg 体重/日投与群の同腹児数が対照群に比べて少なかったが、1 例の出産児数が僅か 5 匹であったためであり、40 µg/kg 体重/日投与群では対照群と同様であった。

胎児では、40 µg/kg 体重/日投与群で、1 匹に 4 種の肋骨骨格異常がみられた。また、12 µg/kg 体重/日投与群で、1 例の体重が 1.9 g であった胎児に頭蓋骨の未発達及び第 5 中手骨欠損がみられたが、投与に起因するものとは考えられなかった。(参照 19)

催奇形性はみられなかった。

③ 発生毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、12 匹/群) の妊娠 6~15 日に 25(OH)D₃ を強制経口投与 (0 又は 60 µg/kg

体重/日、対照群には溶媒(コーン油)を投与)し、発生毒性試験が実施された (Segment II 試験の一部)。

60 µg/kg 体重/日投与群において、低体重を示した 3 例の胎児に骨格異常及び骨化不全がみられたが、異常の出現率は対照群と比べて低いか又は同程度であると考えられた。

(参照 19)

催奇形性はみられなかった。

④ 発生毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、20 匹/群) の妊娠 15 日から 3 週間の授乳期間を通じて 25(OH)D₃ を強制経口投与 (0、12、40 又は 60 µg/kg 体重/日、対照群には溶媒(コーン油)を投与) し、周産期及び授乳期投与試験が実施された。妊娠、分娩、授乳及び児動物の生存率に投与の影響はみられず、各種測定値は全投与群において対照群と同程度であった。(参照 19)

⑤ 発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (15 匹/群) の妊娠 6~18 日に 25(OH) D₃ を強制経口投与 (0、5、25 又は 50 µg/kg 体重/日、対照群には溶媒(コーン油)を投与) し、発生毒性試験が実施された。

5 µg/kg 体重/日投与群で異常はみられなかったが、25 µg/kg 体重/日以上投与群で骨格異常の発現率に有意差がみられた。

25(OH) D₃ は 25 µg/kg 体重/日以上用量でウサギに催奇形性を示すと考えられた。

(参照 19)

⑥ 発生毒性試験 (ウサギ) (参考データ)

ビタミン D はヒトの推奨用量の 4~15 倍の用量を投与した場合、動物に催奇形性を発現することが判明している。ビタミン D を高用量 (ヒトの推奨用量の 4~15 倍) 投与された妊娠ウサギから生まれた児動物に大動脈弁上狭窄症に類似した病変がみられ、この病変のみられない児動物では急性ビタミン D 過剰症の成動物と同様の血管の変化がみられた。これらの症状はおそらく高 Ca 血症によるものである。(参照 7)

ウサギは催奇形性を検討する上で汎用される動物であるが、ビタミン D に対し極めて感受性が高く要求量以上の過剰な Ca を吸収する。このことからビタミン D 関連物質のヒトにおける催奇形性を検討するのに適した動物モデルとは言い難い。(参照 20)

⑦ 発生毒性試験 (豚) (参考データ)

豚 (雌) にビタミン D₃ を混餌投与 (8,150 又は 55,000 ppm : 0.5 又は 3.4 µg/kg 体重/日、投与期間不明) し、6 週齢の児動物の冠状動脈を検査した結果、高用量投与群の児動物では、低用量投与群の児動物に比べ、より多くの平滑筋細胞の変性がみられた。(参照 7)

(6) ヒトにおける知見

① 急性毒性

血清中 Ca 濃度が 2.75 mmol/L 未満の高齢の被験者は、ビタミン D₂ の単回筋肉内投与 (7,500 µg/ヒト) を年に 1 回、4 年にわたり実施しても十分に忍容性があった。一過性に高 Ca 血症を示した可能性のある例を除き、投与直後の血清中 Ca 濃度の報告はない。血清中 Ca 濃度の僅かな上昇は投与 2~3 か月後までみられた。ビタミン D を 10,000 µg/ヒトの用量で単回筋肉内投与しても明らかな毒性影響はみられなかった。(参照 7)

1~2 歳の幼児に、ビタミン D を 3~5 か月毎に経口投与 (15,000 µg/ヒト) した。Ca、リン及びビタミン D 代謝物が各投与前及び投与 2 週後に測定された。25(OH)D は、平均濃度が 240~430 nmol/L (範囲: 130~930 nmol/L) まで上昇し、次の投与前には 130 nmol/L 未満にまで回復した。全ての幼児は初回投与前に血清中 Ca 濃度は正常値であったが、14 例 (34%) で血清中 Ca 濃度が 2.80 mmol/L 以上 (2.81~3.32 mmol/L) となり、25(OH)D の蓄積性の増加はみられなかったが、ビタミン D の用量が過剰であったことが示された。

上記試験と同様の投与を実施された 10 名の 1.5~14 歳の子供が腎石灰沈着症と診断された。しかし、試験の時点においては血清中のビタミン D 濃度は正常であった。これは、反復する一過性のビタミン D 過剰症及び高 Ca 血症の発現であっても、腎石灰沈着症のような不可逆性の毒性影響を誘発することを示唆していると考えられた。(参照 7)

子供 (年齢不明) にビタミン D₃ を 3 か月毎に経口投与 (2,500、5,000 又は 15,000 µg/ヒト) した。各投与群における初回投与 2 週後の 25(OH)D 濃度はそれぞれ 92±42、150±55 及び 307±160 nmol/L であった。血清中 Ca 濃度が 15,000 µg/ヒト投与群で一過性に上昇したが、他の投与群では上昇しなかった。15,000 µg/ヒト投与群の半数の児においてビタミン D の過剰状態が初回投与 6 か月後まで持続した。(参照 7)

幼児において、中等度の高 Ca 血症が一度発現すると、数か月にわたり発育障害が生じる可能性がある。(参照 7)

② 生殖発生毒性

妊娠期間中、母体の血清中 25(OH)D はビタミン D の摂取と相関性があるが、血清中の活性代謝物である 1α,25(OH)₂D は、主に胎盤の脱落膜細胞における合成に依存しビタミン D 結合タンパク質 (DBP) も増加する。胎児は母体からの 25(OH)D の供給に全て依存しており、同時に 24,25(OH)₂D も胎盤を通過して容易に拡散すると考えられる。母体と胎児の 1α,25(OH)₂D 濃度の関係はより複雑であり、相関性を示す知見と、それを支持しない知見もある。(参照 7)

副甲状腺機能低下症の女性及び (遺伝的に) 1α,25(OH)₂D 非感受性の女性の妊娠中における 1α,25(OH)₂D の投与 (それぞれ 0.5~2 µg/ヒト/日及び 17~36 µg/ヒト/日) に関する報告がある。後者の症例では、母体における血漿中 1α,25(OH)₂D 濃度は非常に高か

ったが、Ca 濃度は正常であった。出産時に臍帯血清中 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度は著しく上昇し (940 pmol/L、正常値の平均値 : 47.5 pmol/L)、子供は生後 2 日間に軽度の高 Ca 血症を呈した。他の毒性徴候を示す子供はみられなかった。このことから、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ の血中濃度は子宮内の Ca 濃度にほとんど影響を及ぼさないと考えられる。

このことは、妊娠後期にビタミン D を補充 (25 μg /ヒト/日) しても発育遅延を呈する乳児の割合は減少することからも裏付けられている。(参照 7)

妊娠中に母体が高 Ca 血症を呈した場合、胎児において、ビタミン D に対する感受性、副甲状腺機能の抑制又は妖精顔症候群 (syndrome of elfin face)、精神発達の遅滞及び先天性大動脈弁上狭窄症を増加させる可能性がある。

しかしながら、妊婦における試験では対照群の設定がなく、どのくらいの用量でこのような所見が起こるのか不明である。(参照 7)

授乳中の女性に冬季にビタミン D_2 を投与 (25 又は 50 μg /ヒト/日) した結果、50 μg /ヒト/日投与群の子供のみで血中のビタミン D 代謝物濃度が正常であった。ビタミン D を 10 μg /ヒト/日の用量で投与され、またビタミン D を補充されていない母親から授乳されている乳児における血中のビタミン D の状態は、50 μg /ヒト/日投与群の母親の子供と同様であった。(参照 7)

③ 過剰症について

ビタミン D は、尋常性狼そう等に大量投与されるが、大量連続投与により、ビタミン D 過剰症が発現する。小児特に乳児が過剰症に陥りやすく、高 Ca 食は過剰症を促進する。ビタミン D に対する感受性は個人差が大きいため注意を要する。ビタミン D の過剰投与 (3,750 μg /日) により、腸管からの Ca 吸収が促進され、血漿中 Ca 濃度は増加する。これは副甲状腺の機能抑制を招き、尿中リン排泄が抑制され、血漿中のリン濃度が上昇する。このため、リン酸 Ca が、気管、肺胞、血管壁、腎臓等に沈着し、最終的に尿毒症を招くことがある。また骨から血中への Ca 移動を起こし、骨粗しょう症や骨破壊も現れる。

脂質代謝も阻害され、血漿中コレステロール濃度を上昇させる。臨床症状として食欲不振、便秘、脚気、嘔吐、口渇、多飲、多尿、倦怠感、筋力低下、頭痛、高血圧、体重減少、皮膚がん、痔、色素沈着、排尿障害等がみられる。軽症例ではビタミン D の投与を中止すると治癒するが、重症例には副腎皮質ホルモンが奏効する。(参照 8)

ビタミン D 過剰症は高 Ca 血症の生理学的影響と関連があり、いったん腎臓における Ca 排泄能の限度を超過すると発現する。最も高頻度に見られるビタミン D 過剰症の臨床徴候は、食欲不振、体重減少、虚弱、倦怠感、見当識障害、嘔吐及び便秘である。高 Ca 血症は、また、子供の発育遅延、興奮性、無力症、持続性の発熱、多尿症及び多渴症、脱水、高血圧並びに機能性腎不全をも引き起こす。持続性の高 Ca 血症に伴う長期間にわたる毒性により、軟部組織、特に腎実質、尿管、血管壁、筋肉及び腱で Ca の過剰な沈着を招く。(参照 7)

通常の食事では過剰量のビタミンDを摂取することはなく、補助的なサプリメントなどによる過剰摂取によりビタミンD過剰症が起こる可能性が高いとされている。(参照5)

④ 血清中 25(OH)D とビタミンD の毒性

35報のレポートから、ビタミンDの摂取と投与群における血清中 25(OH)D 濃度の用量相関性についてまとめられている。試験の多くは投与期間が4週間以下であり、25(OH)Dの半減期が1~2か月であることから、そのような短期間で定常状態に達するとは考えられない。しかし、ビタミンDを20 µg/ヒト/日から250~500 µg/ヒト/日の用量で投与しても、血清中 25(OH)D 濃度は75~220 nmol/Lの狭い範囲に維持されている。ビタミンDの摂取量がこの生理学的範囲を超えると、25(OH)Dが用量相関的に上昇し、毒性に関与する。明らかに、ビタミンD関連物質の投与に対し、血清中 25(OH)D 濃度を調節することで、その作用を和らげる恒常性維持機構が存在している。このビタミンDの摂取の生理学的範囲は、全身を日光に当てて産生されると考えられる250~625 µg/ヒト/日と同程度である。(参照7)

ビタミンDを月に1回数か月間投与(7,500 µg/ヒト/回)された患者では、血清中 25(OH)D 濃度が約600 nmol/Lであり、毒性がみられた。これは、25(OH)Dの産生による明らかな恒常性維持機構の一時的な破綻に由来する毒性徴候の発現と考えられる。ビタミンDの大量単回投与では、血清中 25(OH)D 濃度が急速に高いピークを示し、その後濃度は徐々に低下した。(参照7)

血清中 25(OH)D 濃度が約67 nmol/Lの若い健康な男性にビタミンD₃を投与(25、250又は1,250 µg/ヒト/日)した。投与8週後に血清中 25(OH)D 濃度はそれぞれ29、146(100~225)及び643(400~1,000) nmol/L増加した。25(OH)Dの反応はBMI(Body Mass Index)又は体重との関連性はなかった。BMIが高い場合、投与に対し25(OH)Dの変化は少ないと予測された。この試験における投与期間は短く、25(OH)Dの定常状態に達することはできなかった。(参照7)

高齢者にビタミンD₃の6週間経口投与(50 µg/ヒト/日)試験を二重盲検法により実施した。投与開始7週(最終投与後)に血清中 25(OH)D 濃度は80.1±6.7 nmol/Lに達したが、定常状態に達しなかったということを完全に否定することはできない。(参照7)

ビタミンDの2.5か月間投与(10、25又は250 µg/ヒト/日)試験が実施された。10及び25 µg/ヒト/日投与群では血清中 25(OH)D 濃度が約55 nmol/Lの定常状態に達したが、250 µg/ヒト/日投与群では約120~140 nmol/Lに達した。しかし、この場合定常状態には達していないと考えられ、ビタミンDの形態も不明である。(参照7)

4か月以上にわたりビタミンD₂又はビタミンD₃を毎日同量投与され、定常状態に達

した128人の血清中25(OH)D濃度を測定した結果、45 µg/ヒト/日投与群では全員が130 nmol/L未満であったが、150 µg/ヒト/日投与群では大部分が130 nmol/L以上200 nmol/L未満であった。60~70 µg/ヒト/日の投与量における回帰直線の95%信頼限界の上限値は、25(OH)D濃度130 nmol/Lであった。(参照7)

健康ボランティア(33及び28人/群)にビタミンD₃を1~5か月間経口投与(それぞれ25又は100 µg/ヒト/日)した。投与開始4及び5か月時に25 µg/ヒト/日投与群の平均血清中25(OH)D濃度は70 nmol/L(45~120 nmol/L)であったが、100 µg/ヒト/日投与群では100 nmol/L(65~120 nmol/L)であった。(参照7)

健康な閉経前の女性(19人)にビタミンD₂又はビタミンD₃を8週間経口投与(100 µg/ヒト/日)した。被験者にはCaも投与(0.5 g/ヒト/日)された。最終投与後(投与開始8週間後)の血清中25(OH)D濃度はビタミンD₂及びビタミンD₃投与群でそれぞれ35.5 nmol/L(19.7~48.3 nmol/L)及び45.4 nmol/L(31.0~55.4 nmol/L)であった。血清中25(OH)D₃濃度の低下がビタミンD₂投与群でみられ、その結果、総25(OH)D濃度は投与前の状態と変化がなかった。(参照7)

⑤ ビタミンDの摂取と高Ca血症

高Ca血症は、血清中Ca濃度が2.75 mmol/L以上、または血清中Caイオンが1.35 mmol/L以上と定義されている。50 µg/ヒト/日のビタミンDを6か月間投与した場合血清中のCaは正常であり、健康な成人に250 µg/ヒト/日の用量で6週間投与しても血清及び尿中Ca濃度に有意な上昇はみられなかった。1,250 µg/ヒト/日以上以上の投与では、血清中Ca濃度は2.82~4.00 mmol/Lの範囲であった。中高年の女性の骨粗しょう症の治療にビタミンDが使用される場合について評価された。これらの女性は骨粗しょう症に加え健康問題を抱えており、1,250 µg/ヒト/日の用量で週に1回の投与から同用量で6週間から5年間のビタミンDの投与で腎機能低下及び高Ca血症が伴うことが判明した。(参照7)

結核感染者又は非感染者におけるビタミンD投与の血清中Ca濃度に対する影響について調べられた。被験者の食事には3か月間にわたりビタミンDが添加(10、20、30、60又は95 µg/ヒト/日)された。21~60歳の健康な男女30人を結核非感染群とした。この群では、60 µg/ヒト/日以上投与により血清中Caの有意な上昇がみられた。正常対照におけるビタミンD 60 µg/ヒト/日投与後の血清中Ca濃度は2.43 mmol/Lから2.62 mmol/Lに上昇したが、高Ca血症は示さなかった。95 µg/ヒト/日の用量の投与後は、正常対照における血清中Ca濃度は2.46 mmol/Lから2.83 mmol/Lに上昇した。ビタミンD製剤の性質、ビタミンD摂取の背景及び血清中25(OH)D濃度についての情報は得られていない。(参照7)

健康な閉経前の女性(19人)にビタミンD₂又はビタミンD₃を8週間経口投与(100 µg/ヒト/日)し、血清中ビタミンD代謝物及びCa濃度について調べた。ビタミンD₃

を投与 (100 µg/ヒト/日) した場合、血清中 Ca 濃度はすぐに有意に上昇した (0.05 mmol/L)。尿中 Ca 排泄は僅かに増加し、Ca/クレアチニンの平均モル比は 0.518 となったが、Ca 尿症の 1.0 を十分に下回っていた。(参照 7)

健常ボランティア (33 及び 28 人群) にビタミン D₃ を 1~5 か月間経口投与 (それぞれ 25 又は 100 µg/ヒト/日) した。全被験者の血清中 Ca 濃度は基準値の範囲内であり、大きく外れた値はみられなかった。同様に、尿における Ca/クレアチニンモル比にも基礎値から大きく外れた値はみられなかった。25 µg/ヒト/日投与群より 100 µg/ヒト/日投与群において、Ca/クレアチニンモル比が 1.0 を超える被験者が多かった。(参照 7)

⑥ 血清中 25(OH)D、血清中 Ca 及び高 Ca 血症

くる病患者では、紫外線照射による治療期間において、血清中 25(OH)D 濃度及び血清中 Ca 濃度は並行して増加する。投与により、血清中 Ca 濃度は 2.5 mmol/L を超えることはなく、血清中 25(OH)D 濃度も 125 nmol/L を超えることはなかった。また、ビタミン D を強化したミルクを過剰に摂取した患者では、血清中 25(OH)D 濃度及び血清中 Ca 濃度に相関性がみられた。Ca 濃度が 2.75 mmol/L 以上の Ca 血症の血清では、25(OH)D 濃度が 200 nmol/L を超えるという特徴があった。(参照 7)

血清中 Ca 濃度は正常であるが、血清中 25(OH)D 濃度が 177 ± 41 (132~222) nmol/L で高 Ca 尿症であり血清中副甲状腺ホルモン (PTH) 値が低い 4 人の患者の報告がある。サプリメントとしてビタミン D を摂取し、摂取量は不明であった。サプリメントの摂取を中止すると尿中 Ca は正常となり、血清中 25(OH)D 濃度も正常 (<130 nmol/L) になった。(参照 7)

8~9 月に海辺で働いたイスラエルの救助員 45 人について、同様の人数、年齢及び季節の対照群と比較検討した。両群とも血清中 Ca 濃度は同様であったが、救助員群では、血清中 PTH 値が有意に低く、血清中 25(OH)D 濃度は高く (対照群が 65 ± 25 nmol/L に対し 148 ± 105 nmol/L)、Ca の尿中排泄率は高かった。11 人の救助員は腎結石症であり、この発現率は通常発生率より有意に高かった。救助員群では対照群に比べて僅かに尿量が少なかった。(参照 7)

(7) 対象動物等を用いた安全性試験

① 牛

牛にビタミン D₂ を 7 日間経口投与 (750,000 µg/頭/日 : 1,500 µg/kg 体重/日、推奨用量の 30 倍) しても毒性影響はみられなかった。より長期間 (10、21 又は 30 日間) の投与では、剖検所見で臓器の石灰化が報告されている。これらの影響はその範囲と重篤度で投与期間と相関性がみられた。(参照 9)

② 豚

豚にビタミン D₃ を推奨用量の 625 倍までの用量で経口投与した結果、臨床徴候 (食

欲不振、多尿症) がみられた。推奨用量の 25、125 又は 625 倍量の用量の投与では、副甲状腺機能低下及び血漿中 Ca 濃度の増加が報告されている。5 倍量の投与では投与による影響はみられなかった。(参照 9)

③ 馬

馬では、少なくとも 2 か月間の注射による投与 (100,000 µg/頭/週) 又は数か月間の経口投与 (5,000 µg/頭/日) による、ビタミン D の過剰症の報告がある (体重は不明)。(参照 9)

3. 国際機関等における評価について

(1) EFSA における評価

EFSA では、成人に対しては、高 Ca 血症がビタミン D の毒性の指標として選択された。ヒトの 2 試験で、234~275 µg/ヒト/日の摂取では高 Ca 血症は発現せず、NOAEL 250 µg/ヒト/日が設定された。これらの試験の不確定要素を考慮して、妊婦及び授乳中の女性を含む成人の許容上限摂取量 (UL) は 100 µg/ヒト/日に設定された。小児及び若年層における高用量のビタミン D の摂取のデータが不足しているものの、11~17 歳の年齢層に対し、この年代は骨生成及び成長が迅速に行われる年齢層であり、成人と比較してビタミン D の許容値が低いとは考えにくいことから、100 µg/ヒト/日の UL が設定された。1~10 歳の子供にも同様の考え方が適用され、体格が小さいことを考慮し、50 µg/ヒト/日の UL が設定された。乳児 (0~12 か月齢) に対しては、高用量のビタミン D の摂取により成長が障害され、高 Ca 血症が発現するというデータが過去に得られており、過去のリスク評価以来限定的ではあるが更なる知見も得られたため、25 µg/ヒト/日の UL が保持された。欧州 14 か国の調査におけるビタミン D の摂取のデータから、多量に摂取するヒトにおいても、その摂取量はどの年齢層でもこれらのビタミン D の UL 未満であることが示された。(参照 21)

また、家畜及び家きんの飼料中のビタミン D₃ 含有量について評価された。欧州 14 か国における最近の栄養調査では、ビタミン D の摂取量は安全上限値 (Upper Safe Limit) を十分下回ることが判明した。動物由来の食品はビタミン D₃ の飼料添加を含む最近の飼育方法で生産されることを前提とした場合、現在認められている最大量のビタミン D を飼料に添加しても UL を超えないと結論付けている。(参照 22)

(2) EMEA における評価

ビタミン D は体内で生合成され、通常食品として摂取される栄養要素であり、動物用医薬品としては、個々の動物の短期的な治療のためだけに使用される。投与された動物は治療中又は治療直後に食用に供されることは考えにくい。動物の可食部に自然に存在するビタミン D 濃度には大きなバラツキがあり、MRL 確立のための調査は非常に困難である。これらのことから、EMEA では MRL を設定する必要はないと結論付けた。(参照 9)

(3) その他

CRN⁴では、高 Ca 血症を指標とした NOAEL 100 µg/ヒト/日は他の評価機関でも支持されている値ではあるが、臨床試験で 60 µg/ヒト/日摂取で副作用がなかったことからビタミン D の Tolerable Upper Intake Level from Supplements (ULS) として 60 µg/ヒト/日が設定されている。(参照 23)

(4) 日本における評価

日本では、「日本人の食事摂取基準 2010 年版」(厚生労働省)において、ビタミン D の過剰摂取による健康障害は、高 Ca 血症を指標とすることが適当と考えられ、高齢者、妊婦及び授乳婦を含む成人では 50 µg/ヒト/日を UL としている。また、乳児については、多量のビタミン D 摂取によって成長遅延が生じる危険性があることから、25 µg/ヒト/日の UL が設定されている。小児については、表 7 のとおり設定されている。(参照 6)

表 7 小児の UL

年齢 (歳)	UL (µg/ヒト/日)
1~2	25
3~5	30
6~7	30
8~9	35
10~11	35
12~14	45
15~17	50

III. 食品健康影響評価

カルシフェロールは、抗くる病作用を持つ脂溶性ビタミンであり、紫外線の照射を受けてヒトの体内でも生合成される。また、魚肉、バター、卵黄等に含まれており、通常食品を通じて摂取されている。

カルシフェロールはしばしば、過剰投与が問題になる。しかし、通常の食事では過剰量のカルシフェロールを摂取することはなく、補助的なサプリメントなどによる過剰摂取によりカルシフェロール過剰症が起こる可能性が高いとされている。

EFSA では、家畜及び家きんの飼料中のコレカルシフェロールの含有量について評価されており、現在認められている最大量のコレカルシフェロールを飼料に添加しても UL を超えないと結論付けている。また、EFSA では、各年齢層における UL は、高 Ca 血症をカルシフェロールの毒性の指標として設定されているが、欧州 14 か国の調査におけるカルシフェロールの摂取のデータから、多量に摂取するヒトにおいても、その摂取量はどの年齢層でも UL 未満であることが示されている。

EMEA では、動物用医薬品としては短期的な治療のためだけに使用され、投与された

⁴ Council for Responsible Nutrition : 米国に本拠を置く、栄養補助食品製造企業と原材料供給企業の代表者で構成される民間団体

動物が治療中又は治療直後に食用に供されることは考えにくく、MRL を設定する必要はないとされている。

さらに、カルシフェロールは我が国における飼料添加物、食品添加物等、様々な分野で使用されており、その使用実績においてもこれまでに安全性に関する特段の問題は認められていない。

これらのことから、食品を介してヒトがカルシフェロールを過剰に摂取することはないと考えられる。また、カルシフェロールを含む食品について、長年の食習慣における弊害も認められていない。

25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、コレカルシフェロールの代謝物であり、その毒性についてはカルシフェロールより強いとは考えられない。また、食品を介してヒトが25-ヒドロキシコレカルシフェロールを過剰に摂取することはないと考えられる。

以上のことから、カルシフェロール及び25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられる。

〈別紙1：ビタミンD 関連物質略称〉

略 称	物 質 名
ビタミンD	カルシフェロール
ビタミンD ₂	エルゴカルシフェロール
ビタミンD ₃	コレカルシフェロール
ビタミンD ₄	22,23-ジヒドロエルゴステロール
ビタミンD ₅	7-デヒドロシトステロール
25(OH)D	25-ヒドロキシカルシフェロール
25(OH)D ₃	25-ヒドロキシコレカルシフェロール (カルシフェジオール)
24,25(OH) ₂ D	24,25-ジヒドロキシカルシフェロール
1 α ,25(OH) ₂ D	1 α ,25-ジヒドロキシカルシフェロール
1 α ,25(OH) ₂ D ₃	1 α ,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール (カルシトリオール)

〈別紙2：検査値等略称〉

略称等	名称
EFSA	欧州食品安全機関
EMA	欧州医薬品審査庁
LD ₅₀	半数致死量
MRL	最大残留基準値
NOAEL	無毒性量
PTH	副甲状腺ホルモン
UL	Tolerable Upper Intake Level：許容上限摂取量

〈参照〉

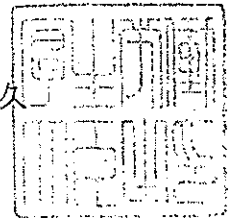
1. 食品衛生法第11条第3項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を定める件（平成17年厚生労働省告示第498号）
2. The Merck Index, 14th Edition, 2006
3. 岩波 生物学辞典 第4版、八杉龍一、小関治男、古谷雅樹及び日高敏隆、岩波書店、2002
4. 南山堂 医学大辞典、鈴木肇、南山堂、2004
5. ビタミン総合事典、日本ビタミン学会、朝倉書店、2011
6. 厚生労働省、日本人の食事摂取基準 [2010年版]、2010
7. EFSA: "Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake of vitamin D", Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals, Scientific Committee on Food, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006
8. 食品添加物公定書解説書 第8版、谷村頭雄及び棚元憲一、廣川書店、2007
9. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, VITAMIN D, SUMMARY REPORT. 1998
10. A.Bar, M.Sharvit, D.Noff, S.Edelstein and S.Hurwitz: Absorption and excretion of cholecalciferol and of 25-hydroxycholecalciferol and metabolites in birds, J. Nutr. .1980; 110: 1930-1934
11. Tolerance evaluation of 25-hydroxycholecalciferol in weaner piglets (非公表)
12. Evaluation of the effects of the long term dietary supplementation with 25-hydroxycholecalciferol on the zootechnical performance and on the tissue concentration of 25-hydroxycholecalciferol on the pig (非公表)
13. Target animals safety/toxicity of ISOGEN'S HyD in laying hens fed mash feed without medication (非公表)
14. Effects of supplementation with vitamin D₃ and 25-hydroxycholecalciferol on the growth performance, bone characteristics and tissue concentrations of 25-hydroxycholecalciferol (非公表)
15. Chromosome aberration test in human lymphocytes *in vitro* with calcifediol (非公表)
16. 25-hydroxycholecalciferol, Acute LD₅₀ studies in rat and mouse (非公表)
17. Calcifediol, Acute oral toxicity study in rats (非公表)
18. 25-hydroxycholecalciferol, Six months oral toxicity in rats (非公表)
19. 25-hydroxycholecalciferol, Reproduction studies (非公表)
20. Supplement on 25-hydroxycholecalciferol safety (非公表)
21. EFSA: Scientific opinion on the tolerable upper intake levels of vitamin D. EFSA panel on dietetic products, Nutrition and allergies(NDA). EFSA Journal 2012; 10(7):2813

22. EFSA: Scientific opinion on the safety and efficacy of vitamin D₃(cholecalciferol) as a feed additive for pigs, piglets, bovines, ovines, calves, equines chickens for fattening turkeys, other poultry, fish and other animal species or categories, based on a dossier submitted by Fermenta Biotech Ltd. EFSA panel on additives and products or substances used in animal feed(FEEDAP). EFSA Journal 2013; 11(7):3289
23. CRN : J.N.Hathcock,Ph D . Summary of vitamin D. Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition, Council for Responsible Nutrition, 2004
24. K. Mortelmans, S. Haworth, T. Lawlor, W. Speck, B. Tainer and E. Zeiger: *Salmonella* Mutagenicity Tests: II. Results From the Testing of 270 Chemicals, Environmental Mutagenesis. 1986; Vol. 8, Supplement 7: 1-119

厚生労働省発食安 0702 第 2 号
平成 27 年 7 月 2 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 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

次に掲げる物質を、人の健康を損なうおそれのないことが
明らかであるものとして定めることについて

イタコン酸

L-カルニチン

カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロール

グリセリン酢酸脂肪酸エステル

ポリグリセリン脂肪酸エステル

ラクトフェリン

平成 27 年 8 月 5 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 7 月 2 日付け厚生労働省発食安 0702 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づく人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして L-カルニチンを定めることについて、当部会で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。

L-カルニチン

今般の残留基準の検討については、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律に基づく飼料添加物の指定並びに基準及び規格の設定について農林水産大臣から意見聴取がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、食品衛生法に基づく人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として設定する事について、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：L-カルニチン [L-Carnitine]

(2) 用途：消化器官用薬、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給

日本においては、カルニチン塩化物が牛、豚、鶏、めん羊、山羊、馬等を対象とした消化器疾患における症状改善等を効能又は効果とする動物用医薬品の一成分として使用されている。

ヒト用医薬品としては、L-カルニチン及びL-カルニチン塩化物を有効成分とする製剤が承認されている。

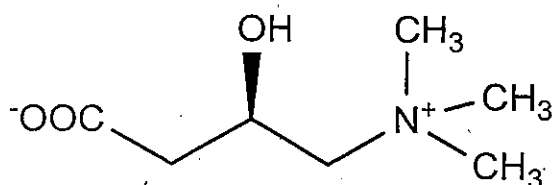
海外では、米国、カナダ及びEU等において、牛、豚、鶏、魚類等を対象としたL-カルニチン又はL-カルニチン酒石酸塩を有効成分とする飼料添加物又はサプリメントが使用されている。また、欧米諸国を中心として1980年代から、ヒトのサプリメントや機能性食品成分として使用されている。

(3) 化学名

(3*R*)-3-hydroxy-4-(trimethylazaniumyl)butanoate (IUPAC)

3-carboxy-2-hydroxy-*N,N,N*-trimethyl-1-propanaminium,
inner salt (*R*) (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_7H_{15}NO_3$

分子量 161.20

2. 適用方法及び用量

(1) 国内での使用方法

動物用医薬品：カルニチン塩化物を含む配合剤が消化器疾患における症状改善等を目的に承認されているが、使用基準は定められていない。

飼料添加物：今回、農林水産省より意見聴取がなされており、飼料添加物として指定された場合には、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的として、繁殖雌豚用飼料に添加される見込み。

(2) 海外での使用方法

飼料添加物（米国）：豚等の飼料に添加する。

豚：上限 1 g/kg 飼料、鶏・七面鳥：上限 0.2 g/kg 飼料

3. 食品健康影響評価

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、食品安全委員会にて意見を求めたL-カルニチンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

L-カルニチンは生体に必須な常在成分であり、長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの輸送に関与する。主に肉や乳製品等から摂取されるほか、肝臓、腎臓等での生合成により供給される。

L-カルニチンの食品を介した日本人の一日摂取量は0.77 mg/kg 体重/日と推定されており、この摂取量はEFSAにおいてヒトの忍容性試験の結果から得られた、副作用がみられない用量である2 g/日（33.3 mg/kg 体重/日）より低い。また、豚にL-カルニチンの飼料添加物として使用したことによる摂取増加量は0.1 mg/kg 体重/日と推定されている。さらに、EFSAでは、L-カルニチンの実用的濃度（10～50 ppm）での飼料添加物としての使用は、畜産物食品由来のL-カルニチン摂取量を本質的に増加させるものではないと結論している。

また、ヒトの経口投与試験において、ヒトの腸管におけるL-カルニチンの吸収は投与量2 g（33.3 mg/kg 体重）で飽和していると考えられる。

これらのことから、食品を介してヒトがL-カルニチンを過剰に摂取することはないと考えられる。

また、L-カルニチンは日本において2002年から医薬品的効能効果を標ぼうしない限り食品分野での利用が認められており、L-カルニチンを含む食品について長年の食習慣における弊害も認められていない。

以上のことから、L-カルニチンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられる。

4. 諸外国における状況

JECFA における毒性評価は行われておらず、国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、EFSA においては ADI 及び UL（許容上限摂取量）は設定されていないが、飼料添加物としての使用は、畜産物食品由来の L-カルニチン摂取量を増加させるものではないと評価されている。

5. 対象外物質としての設定

L-カルニチンは、動物用医薬品及び飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられている。

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、L-カルニチンを食品衛生法第11条第3項の規定に基づく対象外物質として設定することは妥当である。

(参考)

これまでの経緯

- 平成26年 5月14日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに人の健康を損うおそれのないことが明らかであるものとして定めることに係る食品健康影響評価について要請
- 平成27年 5月12日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成27年 7月 2日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成27年 7月16日 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

● 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

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
- 大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
- 佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
- 永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
- 根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

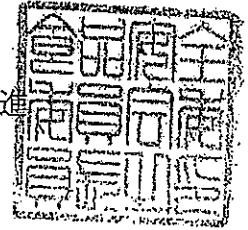
L-カルニチンについては、食品衛生法第11条第3項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして定めることは妥当である。



府食第409号
平成27年5月12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26年5月12日付け厚生労働省発食安0512第4号をもって貴省から当委員会に意見を求められたL-カルニチンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

L-カルニチンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられる。

別添

動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質※
評価書

L-カルニチン

2015年5月

食品安全委員会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、
人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が
定める物質

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 使用目的及び使用状況等.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄.....	7
(1) マウス.....	7
(2) ラット.....	8
(3) イヌ.....	13
(4) 代謝経路.....	16
(5) 豚.....	16
(6) ヒト.....	17
2. 残留試験.....	18
(1) 豚.....	18
(2) 食品中残留に関する報告.....	20
3. 毒性に関する知見.....	21
(1) 遺伝毒性試験.....	21
(2) 急性毒性試験.....	22
(3) 亜急性毒性試験.....	23
(4) 慢性毒性及び発がん性試験.....	25
(5) 生殖発生毒性試験.....	27
(6) ヒトにおける知見.....	30
(7) 対象動物を用いた安全性試験.....	31
4. 国際機関等における評価.....	31
(1) EFSA における評価.....	31
(2) 日本における評価.....	31

III. 食品健康影響評估	31
▪ 別紙 1：代謝物略称.....	33
▪ 別紙 2：検査値等略称.....	34
▪ 参照	35

〈審議の経緯〉

- 2014年 5月 14日 厚生労働大臣から食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めること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0512第4号）、関係資料の接受
- 2014年 5月 15日 農林水産大臣から飼料添加物としての指定並びに基準及び規格の設定に係る食品健康影響評価について要請（26消安第404号）、関係資料の接受
- 2014年 5月 20日 第515回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 7月 17日 第89回肥料・飼料等専門調査会
- 2014年 12月 5日 第96回肥料・飼料等専門調査会
- 2015年 3月 24日 第554回食品安全委員会（報告）
- 2015年 3月 25日 から4月23日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 5月 7日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2015年 5月 12日 第560回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣及び農林水産大臣に通知）

〈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

*：2012年7月2日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2013年10月1日から）

津田 修治（座長*）
今井 俊夫（座長代理*）
荒川 宜親 戸塚 恭一
池 康嘉 中山 裕之
石原 加奈子 細川 正清
今田 千秋 宮島 敦子
桑形 麻樹子 宮本 亨
小林 健一 山田 雅巳

下位 香代子 山中 典子
高橋 和彦 吉田 敏則
* : 2013年10月10日から

〈第89回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉
唐木 英明

〈第96回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉
唐木 英明

要 約

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）第 2 条第 3 項の規定に基づき、「L-カルニチン」（CAS No.541-15-1）を飼料添加物に指定すること、同法第 3 条第 1 項の規定に基づき、この飼料添加物の基準及び規格並びにこれを含む飼料の基準及び規格を設定すること、並びに食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）に L-カルニチンを定めることについて、飼料添加物指定審査用資料及び EFSA の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

L-カルニチンは生体に必須な常在成分であり、長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの輸送に関与する。主に肉や乳製品等から摂取されるほか、肝臓、腎臓等での生合成により供給される。

L-カルニチンの食品を介した日本人の一日摂取量は 0.77 mg/kg 体重/日と推定されており、この摂取量はヒトの忍容性試験の結果から得られた、副作用がみられない用量である 2 g/日 (33.3 mg/kg 体重/日) より低い。また、EFSA では、L-カルニチンの実用的濃度での飼料添加物としての使用は、畜産物食品由来の L-カルニチン摂取量を本質的に増加させるものではないと結論している。さらに、ヒトの経口投与試験において、ヒトの腸管における L-カルニチンの吸収は投与量 2 g (33.3 mg/kg 体重) で飽和していると考えられる。これらのことから、食品を介してヒトが L-カルニチンを過剰に摂取することはないと考えられる。

L-カルニチンは、日本において 2002 年から医薬品的効能効果を標ぼうしない限り食品分野での利用が認められており、L-カルニチンを含む食品について長年の食習慣における弊害も認められていない。

以上のことから、L-カルニチンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

動物用医薬品（消化器官用薬）

飼料添加物（繁殖雌豚用飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 有効成分の一般名

和名：L-カルニチン

英名：L-Carnitine

3. 化学名

IUPAC

英名：(3*R*)-3-hydroxy-4-(trimethylazaniumyl) butanoate

CAS (No. 541-15-1)

英名：3-carboxy-2-hydroxy-*N,N,N*-trimethyl-1-propanaminium hydroxide, inner salt(R) (参照 1)

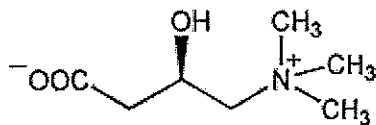
4. 分子式

$C_7H_{15}NO_3$ (参照 2)

5. 分子量

161.20 (参照 2)

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

L-カルニチンは生体に必須な常在成分として、ヒトを始めとするあらゆる動物に存在する。植物における含有量は少なく、動物の筋肉及び肝臓に多く含まれ、主に肉や乳製品から摂取される。また、メチオニン及びリジンを基質として肝臓及び腎臓等において生合成される。

L-カルニチンの主作用は、長鎖脂肪酸をミトコンドリアマトリクス内に輸送することであり、脂肪酸のβ酸化を経てエネルギー（ATP）が産生される。（参照 1、3）

日本においては、カルニチン塩化物が牛、豚、鶏、めん羊、山羊、馬等を対象とした下痢等の消化器疾患における症状改善を適応症とした動物用医薬品の一成分として使用されている。（参照 4）ヒト用医薬品としては、L-カルニチン及びL-カルニチン塩

化物を有効成分とする製剤が承認されている。(参照 5、6、7) また、L-カルニチンは医薬品の効能効果を標ぼうしない限り、食品分野での利用が可能となっている¹。

海外では、EU、米国、カナダ、南米、中国、台湾、韓国等において、牛、豚、鶏、魚類等を対象としたL-カルニチン又はL-カルニチン酒石酸塩を有効成分とする飼料添加物又はサプリメントが使用されている。また、欧米諸国を中心として1980年代から、ヒトのサプリメントや機能性食品成分として使用されている。(参照 1、8)

今回、農林水産省から、L-カルニチンを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)第2条第3項の規定に基づき、豚(繁殖豚)に使用する飼料添加物に指定すること、並びに同法第3条第1項の規定に基づき、この飼料添加物の基準及び規格並びにこれを含む飼料の基準及び規格を設定することについて、また、厚生労働省から、L-カルニチンを食品衛生法(昭和22年法律第233号)第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質(以下「対象外物質」という。)に指定することについて、それぞれ食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EFSA 評価書、飼料添加物指定審査用資料等を基に、L-カルニチン等に関する主な科学的知見を整理した。

代謝物略称及び検査値等略称を別紙1及び2に示した。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

L-カルニチンは、主に小腸から拡散と輸送体を介して体内に吸収される。血中では遊離のL-カルニチンとアシル基を結合したアシルL-カルニチンが存在し、アシルL-カルニチンの多くはアセチルL-カルニチンである。遊離L-カルニチン及びアセチルL-カルニチンは輸送体を介して組織に取り込まれる。また、腎尿細管において90%以上が再吸収される。L-カルニチンの排泄は、主にアシルL-カルニチン類として尿中排泄される。(参照 3、9)

(1) マウス

マウス(C57BL/6系、齢不明、雄6匹/群)にカルニチン、アセチルカルニチン又はプロピオニルカルニチンを4週間飲水投与(10 mmol/L(2 mmol/kg 体重/日相当))した。対照群として非投与群を設定した。投与1週目と2週目の間で尿を24時間採取した。投与4週間後に、血液及び骨格筋(ヒラメ筋と腓腹筋)を採取した。血漿、尿及び骨格筋中のカルニチン濃度をLC-MS/MSで測定した。

¹ 「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」(平成14年11月15日付け 医薬発第1115003号 厚生労働省医薬局長通知)において「医薬品の効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質(原材料)リスト」に追加され、「「医薬品の効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質(原材料)」の取り扱いの改正について」(平成14年12月25日付け 食基発第1225001号 厚生労働省医薬局食品保健部基準課長通知)において「一般に食品として飲食に供されるものであって添加物として使用される物」として扱われることとなった。

結果を表 1 に示した。投与群において血漿中及び尿中の総カルニチン濃度が対照群より有意に高かったが、骨格筋のカルニチン濃度に群間に差はみられなかった。

マウスへのカルニチン、アセチルカルニチン又はプロピオニルカルニチンの経口投与により、血漿又は尿中の総カルニチン濃度は増加したが、骨格筋中のカルニチン含量には影響しなかった。(参照 10)

表 1 マウスにおけるカルニチン、アセチルカルニチン又はプロピオニルカルニチン 4 週間飲水投与後の血漿、尿及び骨格筋中総カルニチン濃度

群	血漿 ($\mu\text{mol/L}$)	尿 ($\mu\text{mol/kg}$ 体重/日)	骨格筋 ($\mu\text{mol/kg}$ 体重)	
			赤筋	白筋
カルニチン	47.7 ± 1.8^a	417 ± 143^a	309 ± 59	207 ± 14
アセチルカルニチン	47.6 ± 1.6^a	390 ± 76^a	359 ± 56	169 ± 20
プロピオニルカルニチン	42.7 ± 1.6^a	448 ± 36^a	249 ± 43	152 ± 14
対照	36.4 ± 1.4	24 ± 4	291 ± 31	195 ± 17

n=6 平均±標準誤差

a : 対照群と比較して統計学的有意差あり (unpaired two-tailed Student's *t*-test, $P < 0.05$)。

(2) ラット

① 吸収

ラット (SD 系、雌雄、6 週齢、匹数不明) に [carboxyl- ^{14}C]² 又は [N-methyl- ^{14}C]³ L-カルニチン塩化物を単回強制経口投与 (30 mg/kg 体重) 又は単回静脈内投与 (30 mg/kg 体重) した。経口投与においては、[carboxyl- ^{14}C] L-カルニチン塩化物投与群では、投与後 4~8 時間まで血中濃度が定常状態となり、 $T_{1/2}$ は雄で 6.42 日、雌で 6.79 日と雌雄間に大きな差はみられなかった。[N-methyl- ^{14}C] L-カルニチン塩化物投与群においても、投与後 4~8 時間まで血中濃度が定常状態であった。静脈内投与においては、[carboxyl- ^{14}C] L-カルニチン塩化物投与群では消失相 $T_{1/2}$ は雄で 9.34 日、雌で 9.94 日、[N-methyl- ^{14}C] L-カルニチン塩化物投与群では雄で 8.21 日、雌で 7.50 日であった。(参照 11)

② 分布

a. 単回投与試験

ラット (SD 系、6 週齢、雌雄各 4 匹/群) に [carboxyl- ^{14}C] L-カルニチン塩化物を単回経口投与 (30 mg/kg 体重) し、全身への分布を検討した。放射活性の分布はほぼ全身に認められ、投与 6~24 時間後にほとんどの組織において分布濃度は最高となった。投与 6 時間後では、肝臓、腎臓及びハーパー腺の濃度が高かった。投与 24 時間後にお

² カルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの

³ メチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの

いても同様であったが、ハーダー腺、心臓及び骨格筋の濃度が増加していた。脳における濃度は比較的低かった。また、性差はみられなかった。雄の組織における分布を表2に示した。(参照11)

表2 雄ラットにおける[carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の組織内分布 (F値)

組織	投与後時間 (時間)			
	1	6	24	72
血液	5.32 ± 0.70	9.48 ± 1.07	7.37 ± 0.47	5.23 ± 0.78
血漿	7.32 ± 0.47	14.42 ± 2.39	10.10 ± 1.01	4.44 ± 0.36
脳	0.56 ± 0.17	2.24 ± 0.44	3.63 ± 0.63	5.30 ± 1.20
下垂体	5.80 ± 1.25	14.74 ± 2.47	20.56 ± 4.47	11.56 ± 1.37
ハーダー腺	5.21 ± 0.32	41.69 ± 7.34	73.93 ± 2.09	55.75 ± 4.70
顎下腺	11.58 ± 0.76	48.40 ± 8.86	33.24 ± 9.56	27.96 ± 4.81
舌下腺	未測定	未測定	27.60 ± 10.74	26.85 ± 3.67
甲状腺	10.22 ± 2.96	35.96 ± 6.04	32.95 ± 7.09	30.78 ± 5.48
胸腺	3.90 ± 0.77	19.62 ± 1.19	20.10 ± 7.60	17.77 ± 3.64
心臓	2.73 ± 0.31	21.29 ± 3.25	41.13 ± 13.69	43.52 ± 14.66
肺	8.03 ± 1.31	26.92 ± 2.10	31.93 ± 7.58	19.37 ± 2.13
肝臓	50.35 ± 7.40	56.62 ± 2.86	39.08 ± 4.07	18.94 ± 3.00
脾臓	13.18 ± 5.48	28.41 ± 2.94	23.70 ± 4.70	19.25 ± 6.04
膵臓	4.41 ± 1.10	20.13 ± 1.76	20.88 ± 5.25	13.95 ± 2.50
腎臓	79.43 ± 10.57	86.15 ± 11.05	47.09 ± 8.08	25.34 ± 4.68
副腎	12.33 ± 2.09	31.92 ± 10.88	25.72 ± 9.05	17.04 ± 3.81
精巣	1.93 ± 0.76	8.52 ± 0.40	10.89 ± 1.84	11.31 ± 3.03
広頸筋	未測定	未測定	36.35 ± 7.27	35.22 ± 6.46
大臀筋	2.29 ± 0.22	15.47 ± 3.50	23.66 ± 8.27	31.96 ± 2.33
胃 (含内容物)	679.41 ± 80.09	49.25 ± 6.79	25.68 ± 2.21*	15.39 ± 2.21*
小腸 (含内容物)	1,936.89 ± 171.50	542.00 ± 79.66	*	*
盲腸 (含内容物)	380.29 ± 146.58	1,717.11 ± 253.65	*	*
大腸 (含内容物)	190.05 ± 110.49	1,599.99 ± 439.16	*	*
毛・皮	2.23 ± 0.30	12.54 ± 1.34	12.20 ± 2.79	10.68 ± 2.22
カーカス ⁴	11.74 ± 3.35	45.06 ± 3.05	61.92 ± 3.86	57.88 ± 4.61

平均値 ± 標準偏差

F値: 組織中放射濃度(dpm/g)を計算した後、体重及び投与放射能の違いを補正するため、次の式により算出した数値

$$F \text{ 値} = \text{組織中放射能濃度(dpm/g)} \div (\text{投与放射能(dpm)} \div \text{体重(g)}) \times 100$$

⁴ 組織・臓器を取り除いた残渣

*: 投与 24 時間後以降は、胃、小腸、盲腸、大腸及びそれらの内容物を合わせて測定した。

b. 反復投与試験

ラット (SD 系、雄、4 匹/群) に [carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物を 21 日間強制経口投与 (30 mg/kg 体重/日) し、体内分布を検討した。体内分布に性差はみられなかった。投与 72 時間後には、ハーダー腺及び骨格筋に他の組織よりも比較的高い分布がみられた。雄の体内分布を表 3 に示した。(参照 12)。

表 3 雄ラットにおける [carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物 21 日間強制経口投与後の組織内分布 (×10⁴ dpm/g 又は dpm/mL)

組織	最終投与後時間 (時間)			
	1	6	72	168
血液	3.86 ± 0.43	4.08 ± 0.12	2.84 ± 0.23	1.77 ± 0.06
血漿	4.93 ± 0.18	5.09 ± 0.49	2.41 ± 0.18	1.36 ± 0.12
脳	4.76 ± 0.50	5.31 ± 0.40	4.81 ± 0.65	3.87 ± 0.43
下垂体	10.56 ± 1.87	11.82 ± 1.76	7.93 ± 1.24	7.17 ± 0.68
ハーダー腺	43.49 ± 3.80	51.72 ± 3.27	21.97 ± 1.66	15.37 ± 2.41
顎下腺	18.10 ± 2.07	20.59 ± 3.15	13.76 ± 1.48	10.16 ± 1.04
舌下腺	未測定	未測定	14.33 ± 3.80	10.26 ± 0.88
甲状腺	22.84 ± 2.09	23.49 ± 3.23	20.22 ± 1.33	13.55 ± 1.82
胸腺	16.90 ± 1.48	19.52 ± 1.37	12.84 ± 1.67	10.05 ± 2.89
心臓	29.24 ± 2.68	34.06 ± 2.24	23.66 ± 3.04	15.13 ± 0.73
肺	18.58 ± 1.94	19.95 ± 1.46	14.07 ± 1.25	7.78 ± 1.63
肝臓	20.87 ± 2.64	24.98 ± 1.57	9.36 ± 2.09	7.59 ± 1.10
脾臓	20.15 ± 1.97	20.85 ± 3.40	11.72 ± 1.20	7.62 ± 1.59
膵臓	20.11 ± 1.65	24.50 ± 4.96	11.18 ± 0.73	7.13 ± 0.50
腎臓	31.85 ± 3.61	35.32 ± 2.21	16.45 ± 1.95	9.99 ± 0.72
副腎	20.54 ± 1.37	26.48 ± 3.59	16.48 ± 0.90	10.44 ± 1.48
精巣	9.66 ± 1.96	11.29 ± 2.15	9.70 ± 0.85	6.52 ± 0.83
広頸筋	未測定	未測定	21.92 ± 2.20	14.63 ± 1.97
大臀筋	27.83 ± 5.59	31.06 ± 1.98	24.22 ± 2.11	18.07 ± 3.15
胃 (含内容物)	48.61 ± 15.19	15.29 ± 3.93	6.69 ± 0.95*	4.88 ± 0.58*
小腸 (含内容物)	271.67 ± 12.36	62.81 ± 11.57	*	*
盲腸 (含内容物)	39.75 ± 11.60	222.80 ± 56.15	*	*
大腸 (含内容物)	39.11 ± 17.72	109.09 ± 66.00	*	*
毛・皮	11.13 ± 0.70	11.45 ± 0.54	8.90 ± 0.57	6.11 ± 0.41
カーカス	28.51 ± 1.82	33.15 ± 0.79	25.11 ± 1.40	19.25 ± 0.69

平均値 ± 標準偏差

*: 最終投与 72 時間後以降は、胃、小腸、盲腸、大腸及びそれらの内容物を合わせて測定した。

c. 胎盤通過性

妊娠 18 日目のラット (SD 系、雌、匹数不明) に [carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物を単回経口投与 (30 mg/kg 体重) し、全身マクロオートラジオグラフィーで体内分布を検討した。母動物では、投与 1 時間後では肝臓及び腎臓にのみ分布がみられたが、投与 6 時間後以降では、肝臓及び腎臓以外にもハーダー腺、骨格筋、心臓、唾液腺等に分布がみられた。しかし、脳への分布はみられなかった。胎児、胎盤、子宮及び羊水については、他の組織と比べると、胎盤を除いて極度に低い結果であった。(参照 11)

d. 乳汁移行

授乳ラット (SD 系、3 匹) に [carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物を単回経口投与 (30 mg/kg 体重) したときの乳汁中放射活性は、投与 24 時間後に最高濃度になった。(参照 11)

表 4 授乳ラットにおける [carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の乳汁中放射活性 (F 値)

	投与後時間 (時間)				
	0.5	1	6	24	72
乳汁	0.31±0.10	0.44±0.13	18.56±5.80	91.78±21.49	24.72±14.97

平均値±標準偏差

F 値 : 組織中放射濃度(dpm/g)を計算した後、体重及び投与放射能の違いを補正するため、次の式により算出した数値

$$F \text{ 値} = \text{組織中放射能濃度(dpm/g)} \div (\text{投与放射能(dpm)} \div \text{体重(g)}) \times 100$$

③ 代謝

ラット (SD 系、6 週齢、雄、3 匹/群) に [carboxyl-¹⁴C]又は [N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物を単回経口投与 (30 mg/kg 体重) し、血漿、尿又は糞中代謝物を TLC で分離後、LSC で測定した。血漿は投与 24 時間後に採取し、尿及び糞は 24 時間採取した。

血漿、尿及び糞中の代謝物を、表 5、6 及び 7 に示した。

血漿中には未変化体が最も多くみられ、代謝物として AC が主要な代謝物であった。[carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物投与群の尿及び糞中の主要な代謝物は、それぞれ尿素及び BB であった。[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物投与群の尿及び糞では、それぞれ TMAO 及び BB であった。(参照 13)

表 5 ラットにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の血漿中代謝物（血漿中全放射活性に対する%）

標識化合物	代謝物						
	L-カルニチン	BB	TMAO	AC	PC	BC	その他
[carboxyl- ¹⁴ C]	56.0±6.8	0.3±0.2	—	9.3±1.0	1.3±0.3	0.9±0.2	5.5±1.2
[N-methyl- ¹⁴ C]	92.1±1.6	ND	0.5±0.5	2.8±0.5	0.7±0.3	1.5±0.8	2.2±0.3

平均値±標準偏差、ND：未検出、—：未測定（[carboxyl-¹⁴C]標識代謝物は生成されない。）

表 6 ラットにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の尿中代謝物（投与量に対する%）

標識化合物	尿中代謝物とその排泄率							
	L-カルニチン	BB	TMAO	尿素	AC	PC	BC	その他
[carboxyl- ¹⁴ C]	1.83±0.46	0.30±0.46	—	1.06±0.11	0.08±0.02	0.05±0.02	0.03±0.01	0.90±0.10
[N-methyl- ¹⁴ C]	0.98±0.04	0.03±0.01	9.60±8.54	0.22±0.11	0.09±0.03	0.04±0.02	0.08±0.05	0.70±0.15

平均値±標準偏差、—：未測定（[carboxyl-¹⁴C]標識代謝物は生成されない。）

表 7 ラットにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の糞中代謝物（投与量に対する%）

標識化合物	糞中代謝物とその排泄率						
	L-カルニチン	BB	TMAO	AC	PC	BC	その他
[carboxyl- ¹⁴ C]	1.84±1.13	13.50±6.00	—	0.11±0.04	0.22±0.03	0.29±0.04	2.43±0.41
[N-methyl- ¹⁴ C]	2.00±0.50	36.54±5.88	ND	ND	ND	ND	3.32±0.80

平均値±標準偏差、ND：未検出、—：未測定（[carboxyl-¹⁴C]標識代謝物は生成されない。）

④ 排泄

ラット（SD系、6週齢、雌雄各2匹/群）に[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物を単回強制経口投与（30 mg/kg 体重）又は単回静脈内投与（30 mg/kg 体重）した。投与8、24、48及び72時間後に尿及び糞を採取し、放射活性を測定した。

各投与経路の投与後72時間までの累計の排泄率を表8及び9に示した。

経口投与では、雌雄に性差はみられず、糞に投与量の約50%が排泄され、尿には10%に満たない量が排泄されていた。静脈内投与においても性差はみられず、尿中に投与量

の50%が排泄された。(参照 11)

表 8 ラットにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回強制経口投与後の尿及び糞中排泄率(投与量に対する%)

		標識化合物	
		[carboxyl- ¹⁴ C]	[N-methyl- ¹⁴ C]
尿	雄	8.60 ± 1.01	4.84 ± 0.06
	雌	7.15 ± 0.71	5.79 ± 0.19
糞	雄	46.67 ± 1.54	50.78 ± 3.01
	雌	49.88 ± 2.42	52.12 ± 2.84

平均値±標準偏差

表 9 ラットにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回静脈内投与後の尿及び糞中排泄率(投与量に対する%)

		標識化合物	
		[carboxyl- ¹⁴ C]	[N-methyl- ¹⁴ C]
尿	雄	46.03 ± 4.41	52.07 ± 5.35
	雌	50.34 ± 1.55	46.91 ± 9.92
糞	雄	2.73 ± 0.69	3.56 ± 1.91
	雌	2.70 ± 0.57	3.44 ± 2.51

平均値±標準偏差

(3) イヌ

① 吸収

イヌ(ビーグル種、10か月齢、雌雄各2頭/群)に[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物を単回強制経口投与(30 mg/kg 体重)又は単回静脈内投与(30 mg/kg 体重)した。

静脈内投与では、両標識化合物投与群間でその血中濃度推移に特に差はみられなかった。経口投与では、投与4時間後以降、両標識物投与群とも血中濃度は静脈内投与の濃度に近く、T_{1/2}は、静脈内投与と同様であった。経口投与及び静脈内投与後の血中濃度推移に、性及び投与物質に起因する差はみられなかった。(参照 14)

② 分布

イヌ(ビーグル種、10か月齢、雄、頭数不明)に[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物を単回経口投与(30 mg/kg 体重)し、全身オートラジオグラフィによって組織中分布を測定した。投与24時間後には、L-カルニチンの分布は心臓と筋肉において他の臓器と比較して高かったが、脳への分布はほとんど認められなかった。

(参照 14)

③ 代謝

イヌ（ビーグル種、6か月齢、雄、3頭/群）に[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物を単回経口投与（30 mg/kg 体重）し、投与1、2、6及び24時間後に採血した。また、尿及び糞は24時間採取した。血漿、尿及び糞中代謝物はTLCで分離後、LSCで測定した。

血漿、尿及び糞中の代謝物を、表10、11及び12に示した。

[carboxyl-¹⁴C]及び[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物投与群ともに、血漿中には未変化体が最も多くみられ（約90%）、代謝物としてはTMAO及びACが主であった（それぞれ0.6~4.4%及び0.3~3.0%）。[carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物投与群では尿中の主要な代謝物はAC、糞ではBBであった。[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物投与群では、尿ではTMAO、糞ではBBであった。（参照13）

表10 イヌにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の血漿中代謝物（血漿中全放射活性に対する%）

時間	化合物	L-カルニチン	BB	TMAO	AC	PC	BC	その他
1	[carboxyl- ¹⁴ C]	96.7 ± 2.0	ND	—	1.7 ± 1.5	0.3 ± 0.1	ND	1.0 ± 0.6
	[N-methyl- ¹⁴ C]	95.8 ± 0.6	ND	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.3	ND	ND	1.3 ± 0.1
2	[carboxyl- ¹⁴ C]	95.5 ± 0.5	ND	—	2.3 ± 0.5	0.5 ± 0.1	0.3 ± 0.1	1.5 ± 1.0
	[N-methyl- ¹⁴ C]	95.2 ± 0.3	ND	0.6 ± 0.2	1.8 ± 0.9	0.3 ± 0.2	ND	1.7 ± 0.6
6	[carboxyl- ¹⁴ C]	92.5 ± 1.2	0.9 ± 0.5	—	3.0 ± 0.7	0.8 ± 0.4	0.5 ± 0.3	2.2 ± 0.1
	[N-methyl- ¹⁴ C]	87.9 ± 7.5	1.8 ± 2.1	4.4 ± 6.1	2.4 ± 1.0	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.1	2.9 ± 0.5
24	[carboxyl- ¹⁴ C]	92.0 ± 0.7	0.8 ± 0.0	—	0.3 ± 0.3	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.3	5.5 ± 0.8
	[N-methyl- ¹⁴ C]	87.1 ± 1.6	1.9 ± 0.9	1.8 ± 0.7	2.1 ± 0.3	1.1 ± 0.6	0.6 ± 0.2	5.4 ± 0.8

平均値±標準偏差、ND：未検出、—：未測定（[carboxyl-¹⁴C]標識代謝物は生成されない。）

表11 イヌにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の尿中代謝物（投与量に対する%）

標識化合物	尿中代謝物とその排泄率							
	L-カルニチン	BB	TMAO	尿素	AC	PC	BC	その他
[carboxyl- ¹⁴ C]	17.39 ± 7.92	0.07 ± 0.03	—	ND	1.21 ± 0.55	0.39 ± 0.15	0.13 ± 0.02	0.74 ± 0.07
[N-methyl- ¹⁴ C]	8.58 ± 3.85	0.16 ± 0.04	3.39 ± 1.91	ND	0.56 ± 0.34	0.28 ± 0.20	0.09 ± 0.02	0.83 ± 0.21

平均値±標準偏差、ND：未検出、—：未測定（[carboxyl-¹⁴C]標識代謝物は生成されない。）

表 12 イヌにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の糞中代謝物 (投与量に対する%)

標識化合物	糞中代謝物とその排泄率						
	L-カルチニン	BB	TMAO	AC	PC	BC	その他
[carboxyl- ¹⁴ C]	1.71 ± 2.03	2.58 ± 1.98	—	0.01 ± 0.01	ND	ND	0.93 ± 0.41
[N-methyl- ¹⁴ C]	1.37 ± 0.19	4.10 ± 1.90	ND	ND	0.08 ± 0.02	ND	0.92 ± 0.14

平均値±標準偏差、ND：未検出、—：未測定 ([carboxyl-¹⁴C]標識代謝物は生成されない。)

④ 排泄

イヌ (ビーグル種、10 か月齢、雌雄各 1 頭/群) に[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C] L-カルニチン塩化物を単回強制経口投与 (30 mg/kg 体重) 又は単回静脈内投与 (30 mg/kg 体重) した。投与 8、24、48 及び 72 時間後に、尿及び糞を採取し、放射活性を測定した。

各投与経路の投与後 72 時間までの累計の排泄率を表 13 及び 14 に示した。

経口投与では、[carboxyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物投与群で尿中に約 20%、糞中に約 11~15%が排泄された。[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物投与群では、尿中に約 35~38%、糞中に 26~35%排泄され、投与標識化合物による差がみられた。しかし、性差は顕著ではなかった。

静脈内投与では、[carboxyl-¹⁴C] L-カルニチン塩化物投与群で尿中に約 50~60%、糞中にごく僅かに排泄された。[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物投与群では、尿中に約 70%排泄された。性差はみられなかった。(参照 14)

表 13 イヌにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回経口投与後の尿及び糞中排泄率 (投与量に対する%)

		標識化合物	
		[carboxyl- ¹⁴ C]	[N-methyl- ¹⁴ C]
尿	雄	20.06 ± 3.94	35.71 ± 6.60
	雌	21.73 ± 5.49	38.25 ± 7.81
糞	雄	11.25 ± 5.72	26.07 ± 5.22
	雌	14.36 ± 4.55	34.53 ± 4.60

平均値±標準偏差

表 14 イヌにおける[carboxyl-¹⁴C]又は[N-methyl-¹⁴C]L-カルニチン塩化物単回静脈内投与後の尿及び糞中排泄率 (投与量に対する%)

		標識化合物	
		[carboxyl- ¹⁴ C]	[N-methyl- ¹⁴ C]
尿	雄	49.74 ± 1.44	68.98 ± 3.71
	雌	59.33 ± 1.85	70.40 ± 2.30
糞	雄	0.41 ± 0.07	0.80 ± 0.05
	雌	0.56 ± 0.01	0.73 ± 0.17

平均値±標準偏差

(4) 代謝経路

L-カルニチンの推定代謝経路を図1に示した。(参照13)

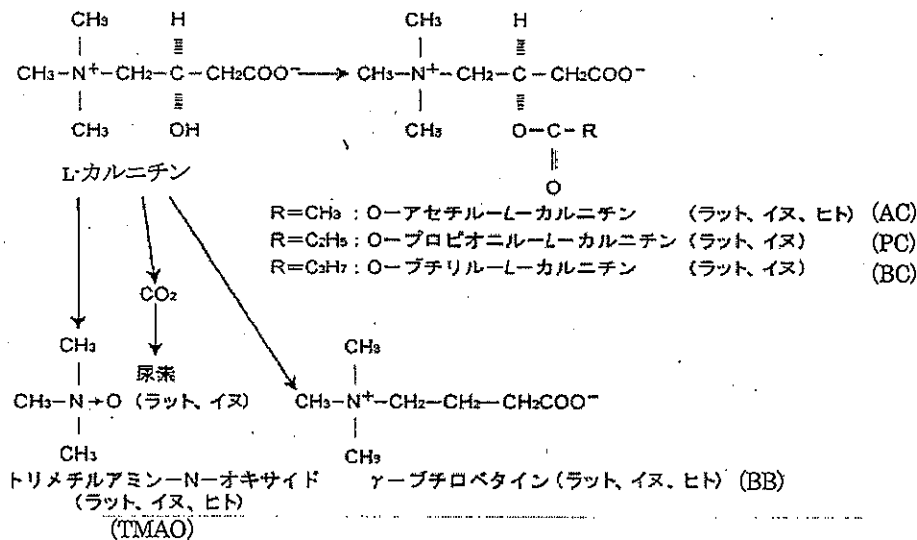


図1 L-カルニチンの推定代謝経路

(5) 豚

豚 (交雑種、平均 3.74 産次、153 又は 155 頭/群) の妊娠 5~112 日及び授乳中に L-カルニチンを混餌投与 (妊娠中; 100 mg/日、授乳中; 50 ppm) し、母豚及び子豚への影響が検討された。母豚の妊娠期間中の血漿中総カルニチン濃度を HPLC により測定した。

結果を表 15 に示した。血漿中濃度は、対照群及び投与群のいずれにおいても妊娠後期に向かって増加した。(参照 15)

表 15 豚における L-カルニチン混餌投与時の血漿中濃度 (nmol/mL)

		妊娠期間 (日)			
		10	60	90	110
遊離カルニチン	対照群	23.70	15.30	22.74	29.29
	投与群	23.12	19.16*	27.12*	30.97
総カルニチン	対照群	27.60	20.02	26.63	33.72
	投与群	26.32	22.54	31.29*	36.84

n=14、* : 対照群と有意差あり (P<0.02)

(6) ヒト

健康なヒト (女性、平均年齢 38 歳、平均体重 60 kg、6 名) に、L-カルニチン (2 又は 6 g) を静脈内投与又は経口投与し、体内動態について検討した。試験は各用量について 9 日間の試験を実施し、各試験間は少なくとも 1 か月間空けた。試験期間中は、被験者は低カルニチン含量の食事を摂取した。静脈内投与は試験 5 日目に 12 時間の絶食後に実施し、経口投与は試験 7 日目に朝食の 1 時間後に実施した。投与前及び投与 12 時間後まで断続的に、さらに投与 24 時間後にも採血した。尿は、試験期間中、24 時間毎に採取した。血漿中カルニチン濃度は放射酵素アッセイ、尿中カルニチン濃度は分光光度法によって測定した。

静脈内投与後の体内動態パラメータ及び尿中排泄の結果をそれぞれ表 16 及び 17 に示した。また、経口投与時のバイオアベイラビリティを表 18 に示した。

経口投与 2 g 投与群と 6 g 投与群の AUC に有意な差はみられなかった。このことから、カルニチンの吸収は 2 g の用量で飽和していると考えられた。(参照 16)

表 16 ヒトにおける L-カルニチン静脈内投与後の体内動態パラメータ

投与量	T _{1/2α} (h)	T _{1/2β} (h)	Kel (h)	CL (l/h)	Vd (l/kg 体重)
2 g	0.69 ± 0.23	6.48 ± 2.79 ^a	0.401 ± 0.065 ^a	5.37 ± 0.70 ^b	0.82 ± 0.29
6 g	0.73 ± 0.15	3.92 ± 0.83	0.497 ± 0.047	6.08 ± 0.80	0.58 ± 0.15

n=6、平均±標準偏差

a : 6 g 投与群と比較して統計学的有意差あり (Wilcoxon matched-pairs test, P<0.05)。

b : 6 g 投与群と比較して統計学的有意差あり (Wilcoxon matched-pairs test, P<0.025)。

表 17 ヒトにおける L-カルニチン静脈内投与後の尿中排泄

投与量	腎 CL (mL/min) ^b			尿中回収率 (%) ^b	
	投与前 ^a	24 時間	48 時間	24 時間	48 時間
2 g	3.1 ± 1.1	78 ± 12	64 ± 9 ^c	70 ± 4	74 ± 6
6 g		100 ± 23	91 ± 14	82 ± 5	86 ± 6

n=6、平均±標準偏差

a : 試験 4 日目の腎 CL

b : 投与前 (試験 4 日目) の尿中カルニチン値を差し引いている。

c: 6g 投与群と比較して統計学的有意差あり (Paired Student's *t*-test, $P < 0.05$)。

表 18 ヒトにおける L-カルニチン経口投与時のバイオアベイラビリティ

投与量	投与経路	AUC ₍₀₋₂₄₎ ^a	バイオアベイラビリティ ^b
2g	静脈	1,815 ± 157	0.16 ± 0.07 ^c
	経口	300 ± 129	
6g	静脈	5,656 ± 916	0.05 ± 0.02
	経口	313 ± 182	

n=6、平均±標準偏差

a: 投与前のカルニチン濃度を差し引いて算出した AUC

b: バイオアベイラビリティ = 経口投与時の AUC₍₀₋₂₄₎ / 静脈内投与時の AUC₍₀₋₂₄₎

c: 6g 投与群と比較して統計学的有意差あり (統計手法は不明, $P < 0.01$)

L-カルニチンは、体内から、主に尿中排泄によって消失する。健康なヒトでは、L-カルニチンの腎 CL (1~3 mL/分) は GFR (100~120 mL/分) よりも相当低いことから、尿細管で再吸収されていることが示唆される。通常時には、尿細管の再吸収の程度は一般的に約 98~99% である。健康なヒトにおける尿細管での再吸収の閾値は約 40~60 μmol/L であり、この数値は内因性の血漿中 L-カルニチン濃度と同様の濃度である。したがって、L-カルニチンの血漿中濃度が増加するにつれ、腎 CL は GFR に近付くこととなり、再吸収が完全に飽和に近付くことを示している。(参照 17)

2. 残留試験

(1) 豚

① 離乳期

子豚 (交雑種、4 週齢、体重 10 ± 1 kg、雄 8 頭/群) に L-カルニチンを 20 日間混餌投与 (0、25、50、100、200、500 又は 1,000 ppm) し、最終投与 2.5 時間後の血漿、肝臓、腎臓、心臓及び筋肉 (半膜様筋、背最長筋) 中の総カルニチン (遊離カルニチン及びアセチルカルニチン濃度) の濃度を LC-MS/MS により測定した。

血漿及び組織中濃度を表 19 に示した。

筋肉部位における総カルニチン濃度は、血漿及びその他の組織より高値を示した。

(参照 18)

表 19 離乳期豚における L-カルニチン 20 日間混餌投与後 (最終投与 2.5 時間後) の血漿及び組織中総カルニチン濃度 (μmol/L 又は nmol/g)

組織	混餌濃度 (ppm)						
	0	25	50	100	200	500	1,000
血漿	10.5 ±	12.9 ±	14.4 ±	17.2 ±	27.6 ±	42.7 ±	53.8 ±
	1.2	2.1	2.2	2.8	3.2	7.2	7.6
	(1.7)*	(2.1)	(2.3)	(2.8)	(4.4)	(6.9)	(8.7)

肝臓	52.9± 12.0 (8.5)	64.0± 17.2 (10.3)	73.4± 8.2 (11.8)	85.6± 9.9 (13.8)	153±12 (24.7)	245±83 (39.5)	296±56 (47.7)
腎臓	115±20 (18.5)	123±21 (19.8)	151±18 (24.3)	187±27 (30.1)	294±62 (47.4)	403±73 (65.0)	487±96 (78.5)
心臓	310±61 (50.0)	392±30 (63.2)	437±77 (70.4)	487±64 (78.5)	618± 106 (99.6)	844±63 (136.1)	1,002± 166 (161.5)
半膜様筋	466±68 (75.1)	589± 131 (94.9)	629± 137 (101.4)	744± 122 (119.9)	1,115± 180 (179.7)	1,474± 336 (237.6)	1,691± 211 (272.6)
背最長筋	443± 132 (71.4)	633± 116 (102.0)	727± 130 (117.2)	853± 116 (137.5)	1,096± 264 (176.7)	1,617± 339 (260.7)	1,723± 201 (277.7)

n=8、平均±標準偏差

*: 平均値を mg/L 又は mg/kg に換算

② 離乳期及び肥育期

子豚（交雑種、19～23日齢、体重4.9kg、去勢雄及び雌各18頭/群）にL-カルニチンを離乳時から35日間混餌投与（0、250、500、750、1,000又は1,250ppm）した。離乳後14日に投与群当たり24頭から採血し、血漿中カルニチン濃度を測定した。また、離乳後35日に投与群当たり6頭を安楽死処置し、体組成等を測定した。

血漿中カルニチン濃度は、750ppm以上投与群において定常状態（0.008mg/mL）を示した。子豚の増体、体組成（タンパク質、脂質の構成比）及びタンパク質の蓄積には影響を及ぼさなかった。脂質の蓄積は、750ppm投与群のみが対照群と比較して減少する傾向がみられた。（参照19）

豚（交雑種、体重34kg、去勢雄及び雌各8頭/群）にL-カルニチンを平均体重103kgまでの期間混餌投与（0、25、50、75、100又は125ppm、L-カルニチンとして1.05、2.02、3.09、4.19又は5.11mg/kg体重/日⁵）した。豚は豚房あたり2頭で飼養し、2頭の平均体重が103kgに達すると、どちらか1頭を採材し、組織中の総カルニチン濃度を測定した。

各組織中の総カルニチン濃度を表20に示した。

骨格筋中の総カルニチン濃度は、125ppm投与群（実用的に汎用される50ppmの2.5倍）で2,254nmol/g（363.3mg/kg）であり、対照群と比較して200mg/kgの増加がみられた。（参照19）

⁵ 投与量は各群の1日平均摂餌量と飼育全期間中の全頭の平均体重から算出した。

表 20 豚における L-カルニチン混餌投与後の組織中カルニチン濃度 (nmol/g)

項目	混餌濃度 (ppm)					
	0	25	50	75	100	125
背最長筋	1,019 (164.3)*	1,294 (208.6)	1,437 (231.6)	1,752 (282.4)	1,836 (296.0)	2,254 (363.3)
肝臓	101 (16.3)	127 (20.5)	119 (19.2)	154 (24.8)	163 (26.3)	195 (31.4)
心臓	758 (122.2)	934 (150.6)	940 (151.5)	1,216 (196.0)	1,152 (185.7)	1,324 (213.4)

n=8、 * : mg/kg に換算

③ 肥育期

豚 (ヨークシャー種、体重 56 kg、雌、8 頭/群) に L-カルニチンを平均体重が 56 kg から 120 kg になるまでの期間混餌投与 (0、50 又は 125 ppm) し、120 kg に達すると採材した。血漿、肝臓及び筋肉 (背最長筋、大腿二頭筋) 中の総カルニチン濃度を測定した。

血漿中及び組織中濃度を表 21 に示した。筋肉が最も残留しており、その最高濃度は 125 ppm 投与群で 1,640.2 nmol/g (264.4 mg/kg) であった。(参照 20)

表 21 肥育期における L-カルニチン混餌投与後の組織中総カルニチン濃度 (μmol/L 又は nmol/g)

組織	混餌濃度 (ppm)		
	0	50	125
血漿	6.2 (1.0)*	10.7 (1.7)	14.3 (2.3)
肝臓	93.4 (15.1)	123.9 (20.0)	155.1 (25.0)
背最長筋	864.6 (139.4)	1,316.5 (212.2)	1,569.4 (253.0)
大腿二頭筋	838.7 (135.2)	1,239.8 (199.9)	1,640.2 (264.4)

n=8、 * : mg/L 又は mg/kg に換算

(2) 食品中残留に関する報告

ヒトは、L-カルニチンを主に肉、魚及び乳製品から摂取しており、その一日摂取量は、<0.2~2.4 mg/kg 体重/日 (<12~144 mg/日) や 2~12 μmol/kg 体重/日 (0.32~1.9 mg/kg 体重/日) と報告されている。(参照 8、21)

L-カルニチンの日本人の一日摂取量は、平成 23 年度国民栄養調査及び種々の食品中

に含有される L-カルニチン量を基に、約 0.77 mg/kg 体重/日（体重 60 kg 換算で 46 mg/日）と推定されている。また、L-カルニチンを豚の飼料添加物として使用した場合、日本人の L-カルニチンの摂取増加量は、約 0.1 mg/kg 体重/日（体重 60 kg 換算で約 6.38 mg/日）と推定されている [II. 3.(6)①参照]。（参照 22）

EFSA は、2012 年に、L-カルニチンの実用的濃度（10～50 mg/kg(飼料)）での飼料添加物としての使用は、畜産物食品由来の L-カルニチン摂取量を本質的に増加させるものではないと報告している。（参照 8）

3. 毒性に関する知見

毒性に関する知見は L-カルニチン塩化物を用いた試験成績のみであったが、L-カルニチン塩化物は、L-カルニチンと有効成分の活性部分は同一であり、また生体に吸収された後は、Cl は解離して遊離体として存在すると考えられることから、L-カルニチンの毒性は、L-カルニチン塩化物の毒性試験によって評価が可能であると考えられた。

(1) 遺伝毒性試験

L-カルニチン塩化物の遺伝毒性試験の結果を表 22 に示した。（参照 23）

表 22 L-カルニチン塩化物の遺伝毒性試験結果

分類	試験	対象	用量	結果
in vitro	DNA 修復試験 (Rec-assay)	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	0、25、50、250、500、2,500、5,000 (L-カルニチンとして 0～4,080) µg/disk	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	0、50、100、500、1,000、5,000、10,000 (L-カルニチンとして 0～8,160) µg/plate (±S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞	0、2.5、5、10 (L-カルニチンとして 0～8.16) µg/mL (–S9) 0、8.3、16.7、33.3 (L-カルニチンとして 0～27.17) µg/mL (+S9)	陰性

L-カルニチン塩化物の in vivo の遺伝毒性に関する試験結果はないが、複数の in vitro の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であった。L-カルニチンが生体に必要な常在成分であることも勘案し、L-カルニチン塩化物は、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

(2) 急性毒性試験

各動物種におけるL-カルニチン塩化物の急性毒性試験の結果を表23に示した。(参照24、25、26)

表23 各動物種におけるL-カルニチン塩化物のLD₅₀

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	所見
マウス ddY系 5週齢 雌雄各10匹/群	経口	雄 8,200 雌 8,000	閉眼、呼吸促迫、振戦、間代性痙攣
		雄 3,100 雌 3,640	後弓反張、腹臥、呼吸促迫
	皮下	雄 4,400 雌 4,320	自発運動低下、閉眼、呼吸促迫、振戦、間代性痙攣、投与部位の脱毛及び痂皮
		雄 1,690 雌 1,800	皮下投与と同様の症状、立毛
ラット SD系 10日齢 雌雄各6匹/群	経口	雄 4,374 雌 4,578	振戦、体重減少
	腹腔内	雄 3,823 雌 4,696	正向反射消失
ラット SD系 22日齢 雌雄各6匹/群	経口	雄 6,127 雌 6,299	流涎、よろめき、耳介皮膚蒼白
	腹腔内	雄 5,510 雌 5,730	自発運動低下、下痢、振戦
ラット SD系 5週齢 雌雄各6匹/群	腹腔内	雄 5,455 雌 5,762	自発運動低下、下痢、振戦
ラット SD系 5週齢 雌雄各10匹/群	経口	雄 6,900 雌 6,890	自発運動低下、耳介皮膚蒼白、立毛、下痢、流涎
		雄 1,590 雌 1,440	耳介皮膚蒼白
	皮下	雄 >5,000 雌 >5,000	一時的な体重減少、体重増加抑制
		雄 1,920 雌 2,270	自発運動低下、耳介皮膚蒼白、立毛、下痢
ウサギ JW種 15週齢	経口	雄 5,400 雌 6,000	自発運動低下、体温の低下、呼吸促迫、下痢
	静脈内	雄 1,300	呼吸促迫、呼吸困難、縮瞳

雌雄各 5 匹/群		雌 1,200	
-----------	--	---------	--

(3) 亜急性毒性試験

① 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、試験 I ; 雌雄各 15 匹/群、試験 II ; 雌雄各 10 匹/群) に L-カルニチン塩化物を 13 週間経口投与 (試験 I ; 0、100、450、1,500 又は 5,000 mg/kg 体重/日、試験 II ; 0、1,500 又は 5,000 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。試験 II については、投与終了後 35 日間の休薬期間を設定し、回復性を観察した。

検査項目は、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査とした。

投与に起因すると考えられた毒性所見を表 24 に示した。

死亡例として、投与に起因する死亡が試験 I 及び II を通じて 5,000 mg/kg 体重/日投与群のみに 35 例 (試験 I ; 雄 10 例及び雌 12 例、試験 II ; 雄 7 例及び雌 6 例) 見られた。また、投与過誤によるものが、両試験を合わせて対照群 6 例、450 mg/kg 体重/日投与群 6 例、1,500 mg/kg 体重/日投与群 13 例及び 5,000 mg/kg 体重/日投与群 13 例であった。

一般状態、体重、摂餌量及び飲水量について、1,500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄ではほぼ全例に軟便がみられたほか飲水量が増加し、雄では体重増加抑制がみられた。5,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄においては、水様便、摂餌量の減少及び体重増加量の抑制が認められた。本投与群の死亡動物は、剖検において盲腸の膨張がみられた。

尿検査において、1,500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に酸性尿及び尿中 Cl^- の増加、雄に尿中 K^+ の増加が認められた。

血液学的検査では、試験 I において 100 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 1,500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で WBC、450 mg/kg 体重/日投与群の雌で PT の有意な短縮がみられた。また、試験 II において 1,500 mg/kg 体重/日投与群の雄で Hb 及び Ht の有意な増加がみられた。しかし、これらは用量相関性を欠くことから、偶発的変動と考えられた。

血液生化学的検査では、T.Chol、TGL、TP、Alb、LDH 等の有意な変動がみられたが、組織学的に肝臓、腎臓及びその他の器官に異常はみられず、毒性学的意義に乏しいものと考えられた。

病理組織学的検査では、5,000 mg/kg 投与群の死亡動物のみに異常が認められた (表 24)。

回復試験群では、1,500 mg/kg 体重/日投与群の雄 4 例に回復期の前半で軟便が認められ、尿中 K^+ の増加及び盲腸の体重比の僅かな増加が認められたが、組織学的検査で異常が認められなかったことから、1,500 mg/kg 体重/日投与群においては 35 日の休薬期間でほぼ回復するものと考えられた。

450 mg/kg 体重/日以下の投与群では、血液生化学的検査及び尿検査での電解質の変動及び盲腸の重量の軽度の増加がみられたが、電解質の変動は被験物質の薬理作用によるものであり、盲腸重量の増加も極めて軽度であることから、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

本試験において、1,500 mg/kg 体重/日投与群において軟便、飲水量増加がみられたことから、NOAEL は 450 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 27)

表 24 ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
5,000	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・水様便 ・脾洞拡張 (死亡例) ・腸間膜リンパ節のリンパ洞拡張(死亡例) ・脳脈絡叢上皮細胞、膵外分泌腺細胞、眼球角膜上皮細胞、精巢上体上皮細胞及び前立腺上皮細胞の変性 (死亡例) ・膀胱移行上皮細胞の過形成 (死亡例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・水様便、体重増加抑制及び摂餌量低下傾向 ・脾洞拡張 (死亡例) ・腸間膜リンパ節のリンパ洞拡張(死亡例) ・脳脈絡叢上皮細胞、膵外分泌腺細胞、眼球角膜上皮細胞、精巢上体上皮細胞及び前立腺上皮細胞の変性 (死亡例) ・膀胱移行上皮細胞の過形成 (死亡例)
1,500 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便 ・体重増加抑制 ・摂餌量低下傾向、飲水量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便 ・飲水量増加
450 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

② 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 6 頭/群(ただし、50 mg/kg 体重/日投与群のみ雌雄各 4 頭/群)) に L-カルニチン塩化物を 13 週間経口投与 (0、50、200 又は 800 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル) し、亜急性毒性試験が実施された。検査項目は、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、心電図、眼科学的検査、聴覚検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査とした。

全投与群において、死亡例はみられなかった。

一般症状では、嘔吐と散発的に下痢がみられた。800 mg/kg 体重/日投与群では、投与 30 分後以降に頻回に嘔吐がみられた。200 mg/kg 体重/日以下の投与群でも嘔吐はみられたが、嘔吐は対照群及び投与前にもみられ、発現状態も対照群と類似していたことから、投与による影響とは考えられなかった。下痢は、800 mg/kg 体重/日投与群の全例にみられたが、200 mg/kg 体重/日以下の投与群では少数しかみられず、対照群と同様に散発的であった。

摂餌量及び飲水量に投与に起因する影響はみられなかったが、800 mg/kg 体重/日投与群の雌の投与前と投与終了時の体重差が、他の投与群よりやや低かった。

心電図検査、眼科学的検査、聴覚検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する所見はみられなかった。

800 mg/kg 体重/日投与群において嘔吐と下痢がみられたことから、本試験における NOAEL は 200 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 28)

(4) 慢性毒性及び発がん性試験

① 12 か月間慢性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 30 匹/群) に L-カルニチン塩化物を 12 か月間強制経口投与 (0、100、272、737 又は 2,000 mg/kg 体重/日) し、慢性毒性試験が実施された。

検査項目は、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査とした。

投与に起因すると考えられた毒性所見を表 25 に示した。

累計死亡率は、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において 28.6 及び 35.3% であり、対照群と比較して有意に高かった。

対照群並びに 737 及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に 11 種類の腫瘍の発生が低率にみられたが、特定の腫瘍が特定の群に増加する傾向はみられなかった。

737 mg/kg 体重/日投与群において、血液学的及び血液生化学的数値に変動がみられたことから、NOAEL は 272 mg/kg 体重/日と判断された。(参照 29)

表 25. ラットを用いた 12 か月間慢性毒性試験でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
2,000	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・異常呼吸音、軟便、自発運動減少、消瘦、被毛の粗剛及び汚染 ・自発運動減少 ・体重増加抑制、摂餌量低下 ・飲水量増加 ・尿量の増加、尿中 Cl⁻ の増加 ・TGL、TP 減少 ・BUN 増加 ・肝臓、心臓、胸腺、前立腺、精巣上体の絶対重量低下 ・腎臓、心臓、肺、副腎、唾液腺、精巣、精巣上体及び脳の相対重量の増加 ・肝臓、腎臓、肺、副腎、下垂体うっ血 ・脾洞拡張 ・腎尿細管上皮細胞の変性 ・気管支平滑筋、腺外分泌腺細胞、脳脈絡叢上皮細胞、上皮小体主細胞、唾液腺上皮細胞、涙腺上皮細胞及び眼球 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・異常呼吸音、軟便、消瘦、被毛の粗剛及び汚染 ・体重増加抑制、摂餌量低下 ・TGL、Glu 減少 ・ALP 増加 ・心臓及び胸腺絶対重量低下 ・肝臓、腎臓、心臓、肺、副腎、唾液腺及び脳の相対重量の増加 ・盲腸の絶対及び相対重量の増加 ・肝臓、腎臓、肺、副腎、下垂体うっ血 ・腺外分泌腺細胞、脳脈絡叢上皮細胞、唾液腺上皮細胞及び眼球角膜上皮細胞の変性

	角膜上皮細胞の変性 ・膀胱移行上皮細胞の過形成	
737 以上	・血小板数減少 ・盲腸の絶対及び相対重量の増加	・NEFA 減少
272 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

② 53 週間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、約 6 か月齢、雌雄各 4 頭/群) に L-カルニチン塩化物を 53 週間経口投与 (0、50、200、800 又は 1,600 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル) し、慢性毒性試験が実施された。検査項目は、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、心電図検査、眼科学的検査、聴覚検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査とした。

投与に起因すると考えられた毒性所見を表 26 に示した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

800 及び 1,600 mg/kg 体重/日投与群では、下痢及び嘔吐がみられた。200 mg/kg 体重/日以下の対照群でも嘔吐及び下痢がみられたが、散発的で対照群と差はなかった。剖検では、噴門部又は胃底部に軽度の充血を伴う線状のびらん様変化がみられた。病理組織学的検査では、胃の粘膜固有層にうっ血を伴う水腫がみられた。また、1,600 mg/kg 体重/日投与群では、粘膜の限局性壊死がみられた。

体重、心電図検査、眼科学的検査及び聴覚検査では、投与に起因する所見はみられなかった。

血液学的及び血液生化学的検査では、統計学的に有意な増減が認められた項目もあったが、それらの数値はいずれも正常範囲内であった。

臓器重量にも対照群と統計学的に有意な差がみられる臓器があったが、これらの所見に用量依存性はみられなかった。

800 mg/kg 体重/日投与群において嘔吐及び下痢並びに胃粘膜固有層のうっ血を伴う水腫がみられたことから、本試験における NOAEL は 200 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 30)

表 26 イヌを用いた 53 週間慢性毒性試験でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
1,600	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量の減少傾向 ・飲水量の僅かな増加傾向 ・尿 pH の低下 ・胃粘膜固有層にうっ血を伴う水腫 ・胃粘膜の限局性壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿 pH の低下 ・胃粘膜の限局性壊死
800 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢、嘔吐 	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢、嘔吐 ・飲水量の僅かな増加傾向

		・胃粘膜固有層にうっ血を伴う水腫
200 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 発がん性試験（マウス及びラット）〈参考データ 6〉

マウス（B6C3F1、雌雄）にL-カルニチン塩化物を78週間経口投与した試験及びラット（F344/DUCrj、雌雄）にL-カルニチン塩化物を104週間経口投与した試験において、発がん性を示唆する所見は認められなかったと報告されている。（参照5）

(5) 生殖発生毒性試験

① 発生毒性試験（ラット）

ラット（SD系、6週齢、雌雄各25匹/群）にL-カルニチン塩化物を強制経口投与（0、100、520及び2,700 mg/kg 体重/日）した。雄は6週齢から投与し、9週間の投与後に交配した。雌は、8週齢から投与を開始し、2週間後交配した。雌雄には交配期間中も投与し、交配を確認した雌には妊娠7日まで投与を継続した。妊娠20日に雌ラットを帝王切開し、黄体数、着床数、胚・胎児死亡数及び生存胎児数を調べた。

親動物に対する影響として、2,700 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に、軟便及び飲水量の増加がみられた。さらに、雄には呼吸異常、眼瞼・外鼻孔・口唇周囲の被毛の汚れ、一過性の摂餌量の減少及び体重増加量の抑制が認められた。また、精巣の相対重量の増加がみられたが、体重の増加抑制による影響と考えられた。

投与群の雌の発情周期、交尾率、受胎率、黄体数、着床数及び着床率に投与による影響はみられなかった。

胎児に対する影響として、生存胎児数及び胎児体重には投与による影響はみられなかったが、100及び2,700 mg/kg 体重/日投与群の各1例に臍ヘルニア、2,700 mg/kg 体重/日投与群に鎖肛及び尾欠損（1例）及び切歯管開存症（1例）がみられた。しかし、これらの所見の発現率は対照群と比べて有意な差は認められず、投与による影響とは考えられなかった。

2,700 mg/kg 体重/日投与群において、親動物に軟便、飲水量の増加等の一般状態に影響がみられたことから、親動物に対するNOAELは520 mg/kg 体重/日と考えられたが、親動物の生殖能力及び胎児に対するNOAELは2,700 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照31）

② 生殖毒性試験（ラット）

妊娠ラット（SD系、33～37匹/群）にL-カルニチン塩化物を強制経口投与（0、100、547.7又は3,000 mg/kg 体重/日）した。投与期間は、妊娠7日～17日までの11日間とし、妊娠20日に各群21～24匹の母動物を帝王切開し、妊娠黄体数、着床数、生存胎児数、死亡吸収胎児数等を調べた。また、別の各群12匹の母動物は自然分娩させ、出生児は21日間哺育した後、出生児（F₁）の成長、機能及び生殖能力を検討した。

547.7及び3,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物に死亡例（それぞれ2例及び1例）

6 試験の詳細が不明なため、参考データとした。

がみられたが、誤投与による死亡と考えられた。

母動物に対する影響として、3,000 mg/kg 体重/日投与群において、流涎、軟便、下腹部の被毛の汚れ、体重増加量抑制、飲水量の増加、妊娠 8 日の摂餌量の減少及び肺重量の増加が認められた。

全投与群において、妊娠黄体数及び着床数に投与による影響は認められなかった。また、自然分娩動物の妊娠期間、分娩率及び着床痕数、分娩状態並びに哺育状態に異常は認められなかった。

投与群の胎児において、各投与群の死亡吸収胎児率、生存胎児数及び胎児体重に投与による影響はみられなかった。外表奇形では、浮腫、短尾、口唇裂等がみられたが、発現率は各投与群と対照群の間に有意差はなかった。また、内臓観察において頸部胸腺遺残、尿管の拡張又は屈曲及び腎盂の拡張等がみられ、100 mg/kg 体重/日投与群では変異の発現率が対照群と比較して有意に増加したが、547.7 及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群では発現率に有意な増加はみられなかった。骨格観察では、奇形及び変異胎児の発現率について投与群と対照群との間に有意な差はみられなかった。

出生児 (F₁) に対する影響として、3,000 mg/kg 体重/日投与群の出生児の 4 日齢の雄に腎臓の重量の減少がみられたのみであり、体重及びその他の剖検所見には異常はみられなかった。離乳時の臓器重量では、547.7 及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群の雄の肺に、547.7 mg/kg 体重/日投与群の雌の脾臓及び左側副腎に有意な増加がみられたが、100 mg/kg 体重/日投与群ではいずれの臓器にも有意な変化はみられなかった。

また、F₁ の機能及び行動検査では、3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌に T 字型水迷路試験でのエラー回数の増加と遊泳時間の延長が認められたが、その他の機能及び行動試験に異常は認められなかった。547.7 mg/kg 体重/日投与群の雌に、T 字型水迷路試験の遊泳時間の延長が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群において異常は認められなかった。

F₁ の生殖能力については、3,000 mg/kg 体重/日投与群で妊娠期間の有意な延長がみられたが、実験施設の背景データの範囲内であり、偶発的変動と考えられた。547.7 mg/kg 体重/日投与群で雌の生産児数の有意な減少がみられたが、用量相関性がなく、偶発的な変化と考えられた。交配率、妊娠率、着床痕数及び雄生産児数に異常は認められなかった。

F₁ の出生児 (F₂) に対しては、各投与群とも異常は認められなかった。

母動物においては、3,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、流涎、軟便等がみられたことから、NOAEL は 547.7 mg/kg 体重/日、生殖能力に対する NOAEL は 3,000 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 3,000 mg/kg 体重/日、F₁ の発育・行動に対する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日、F₁ の生殖能力に対する NOAEL は 3,000 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 32)

③ 発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (JW 種、13 又は 14 匹/群) の妊娠 6 ~18 日に L-カルニチン塩化物を強制経口投与 (0、100、316 又は 1,000 mg/kg 体重/日) し、妊娠 29 日に帝王切開して母動物及び胎児の発育に及ぼす影響を検討した。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群において軟便、泥状便、耳介温度の低下、膣口からの出血、摂餌量の減少、飲水量の減少及び体重増加抑制が認められた。胎児死亡数、黄体数、着床数及び着床率に影響はみられなかった。剖検では、投与に起因する所見はみられなかった。

胎児では、胎児体重及び未熟児数に影響はみられなかった。外表奇形は100 mg/kg 体重/日投与群で1例（腹部膨満）、内臓奇形は100 mg/kg 体重/日投与群で1例（先天性肝臓囊腫及び心室中隔欠損）、骨格奇形は1,000 mg/kg 体重/日投与群で1例、100 mg/kg 体重/日投与群で3例、対照群で3例みられた。しかし、これらの奇形は、いずれも出現頻度に用量相関性はなく、非特異的に散見されることから、自然発生異常と考えられた。

本試験における母動物及び胎児に対する NOAEL は、それぞれ 316 及び 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 33）

④ 生殖毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、24～25 匹/群）の妊娠 17 日～分娩後 21 日に L-カルニチン塩化物を強制経口投与（0、100、548 又は 3,000 mg/kg 体重/日）し、母動物及び出生児（F₁）への影響を検討した。

母動物は分娩後 22 日に剖検し、着床痕数及び主要臓器の肉眼的検査を実施した。各腹の F₁ 雌雄各 1 匹について発達及び行動能力を検討した。同一用量群の F₁ 雌雄各 1 匹を 14 日間交配させ（交配 I 期）、この期間中に交配しなかった個体には無処置の雄又は雌を同居させ、7 日間交配させた（交配 II 期）。その後、妊娠 20 日に帝王切開した。

母動物では、3,000 mg/kg 体重/日投与群において妊娠 18 日～分娩 21 日で飲水量の有意な増加並びに肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加がみられた。548 mg/kg 体重/日投与群において妊娠 18 及び 19 日で飲水量の有意な増加が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群においては、投与による異常所見はみられなかった。

F₁ 児動物では、548 mg/kg 体重/日以上投与群において離乳後の雌に体重増加量の有意な抑制がみられた。また、雌雄ともに身体及び行動の発達に投与の影響はみられなかった。

F₁ 世代の交尾率、授精率及び受胎率に投与の影響はみられなかった。

F₂ 胎児の外表観察では、100 及び 548 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例の胎児に全身浮腫がみられた。内臓及び骨格検査では、100 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例の胎児に小腸に憩室、左腎位置異常及び水腎症、548 及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群の 1 例の胎児に切歯孔閉鎖不全がみられたが、いずれも用量依存性はなく、投与による影響とは考えられなかった。

本試験においては、母動物の 548 mg/kg 体重/日投与群で飲水量の増加がみられたことから、NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。次世代の発育については、548 mg/kg 体重/日投与群で体重増加の抑制がみられたことから、NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。なお、親動物の繁殖能には影響はなかった。（参照 34）

(6) ヒトにおける知見

① 摂取量について

L-カルニチンは、ヒトにおいて骨格筋や心筋を中心に成人一人当たり約 20 g 保有されている。(参照 1)

ヒトのL-カルニチンの一日摂取量は、 $<0.2\sim 2.4$ mg/kg 体重/日 ($<12\sim 144$ mg/日) や $2\sim 12$ μ mol/kg 体重/日 ($0.32\sim 1.9$ mg/kg 体重/日)と報告されている。(参照 8, 21)

日本人一人一日当たりの豚肉の摂取量 31.9 g 及びL-カルニチンを肥育期の豚に混餌投与 (125 mg/kg 飼料/日、5.11 mg/kg 体重/日) した際の筋肉中残留濃度を用いて計算したところによると、日本人一人当たりの日常食生活におけるL-カルニチン摂取量の増加量は 6.38 mg/日と推計できると試算されている。(参照 22)

② 慢性毒性及び発がん性

IARC の発がんリスクの分類表にL-カルニチンの発がん性に関する記載はない。(参照 35)

③ 過剰摂取について

カルニチンの吸収は、大部分がトランスポーターを介する輸送機構によると考えられている。そのため、経口摂取量が増加すると吸収率は低下する。単回経口投与によるL-カルニチンの生物学的利用率は、2 g/ヒトの約 16%から、6 g/ヒトでは約 5%に減少する。(参照 8, 9)

健康なヒト (男性、20~36 歳、17 名) にL-カルニチン塩化物を単回経口投与 (400、800 又は 1,600 mg/ヒト) し、忍容性について検討した結果、400 mg/ヒト投与群の 5 例中 1 例で軽度の頭重感、他の 1 例で頭痛及び下痢がみられ、1,600 mg/ヒト投与群で 5 例中 1 例に頭痛がみられた。その他に異常所見はみられなかった。(参照 5)

健康なヒト (男性、年齢不明、10 名) にL-カルニチン酒石酸塩を 3 週間経口投与 (1.5 g/ヒト(L-カルニチンとして 1 g/ヒト)、1 日 2 回) し、忍容性について検討した結果、消化管系に症状はみられず、血液学的検査並びに肝機能及び腎機能に関する血液生化学的検査にも変動はみられなかった。(参照 36)

カルニチンは高い水溶性を呈し、過剰摂取分が速やかに尿中排出される。大量投与例として、米国において初発急性心筋梗塞患者 473 例を対象として、9 g/ヒト/日を 5 日間静脈内投与した後、6 g/ヒト/日が 1 年間経口投与されたが、大用量時特有のカルニチン由来トリメチルアミンに起因する魚臭様の体臭が観察された以外に副作用はみられなかった。(参照 3)

(7) 対象動物を用いた安全性試験

豚(交雑種(LW)、60日齢、体重21.3~26.8kg、24頭(去勢雄及び雌各2頭/群))にL-カルニチンを8週間混餌投与(0、1,000(米国において登録されている最高常用量)及び3,000(最高常用量の3倍)ppm)し、安全性試験が実施された。血液学的検査及び血液生化学的検査は、投与開始日並びに投与開始4週間後及び8週間後に行った。

全投与群において、一般状態、血液学的検査及び血液生化学的検査で異常所見はみられなかった。(参照37)

4. 国際機関等における評価

(1) EFSAにおける評価

EFSAでは、2012年に、L-カルニチン又はL-カルニチン酒石酸塩について評価しており、これらについてはADI及びULは設定されていないが、実用的濃度(10~50ppm)での飼料添加物としての使用は、畜産物食品由来のL-カルニチン摂取量を本質的に増加させるものではないと結論している。(参照8)

また、ヒトの忍容性試験の結果から、2g/日(33.3mg/kg体重/日⁷)のL-カルニチン又はそれと同等である3g/日のL-カルニチン酒石酸塩の摂取については安全であると結論している。(参照36)

(2) 日本における評価

2002年に厚生労働省において、L-カルニチンは「医薬品の効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質(原材料)のリスト」の「3. その他(化学物質等)」に記載されており、食品分野での利用が認められている。使用に当たっては、過剰摂取しないよう配慮するとともに、消費者への情報提供を適切に行うこととされている。(参照38)

III. 食品健康影響評価

L-カルニチンは生体に必須な常在成分であり、長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの輸送に関与する。主に肉や乳製品等から摂取されるほか、肝臓、腎臓等での生合成により供給される。

L-カルニチンの食品を介した日本人の一日摂取量は0.77mg/kg体重/日と推定されており、この摂取量はEFSAにおいてヒトの忍容性試験の結果から得られた、副作用がみられない用量である2g/日(33.3mg/kg体重/日)より低い。また、豚にL-カルニチンの飼料添加物として使用したことによる摂取増加量は0.1mg/kg体重/日と推定されている。さらに、EFSAでは、L-カルニチンの実用的濃度(10~50ppm)での飼料添加物としての使用は、畜産物食品由来のL-カルニチン摂取量を本質的に増加させるものではないと結論している。

また、ヒトの経口投与試験において、ヒトの腸管におけるL-カルニチンの吸収は投

⁷ ヒトの体重を60kgとして算出した。

与量 2 g (33.3 mg/kg 体重) で飽和していると考えられる。

これらのことから、食品を介してヒトが L-カルニチンを過剰に摂取することはないと考えられる。

また、L-カルニチンは日本において 2002 年から医薬品的効能効果を標ぼうしない限り食品分野での利用が認められており、L-カルニチンを含む食品について長年の食習慣における弊害も認められていない。

以上のことから、L-カルニチンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられる。

〈別紙1：代謝物略称〉

略称等	名称
AC	Oアセチル-L-カルニチン
BB	γ -ブチロベタイン
BC	Oブチル-L-カルニチン
PC	Oプロピオニル-L-カルニチン
TMAO	トリメチルアミン-Nオキシド

〈別紙2：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
CL	クリアランス
EFSA	欧州食品安全機関
GFR	糸球体濾過速度
Glu	グルコース
Hb	ヘモグロビン(血色素)量
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
IARC	国際がん研究機関
Kel	消失速度定数
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LSC	液体シンチレーションカウンター
NEFA	遊離脂肪酸
NOAEL	無毒性量
PT	プロトロンビン時間
T _{1/2}	消失半減期
T _{1/2α}	分布相の消失半減期
T _{1/2β}	消失相の消失半減期
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフィー
TGL	トリグリセリド
TP	総タンパク質
UL	許容上限摂取量
Vd	分布容積
WBC	白血球数

〈参照〉

1. ロンザジャパン株式会社：L-カルニチン、飼料添加物指定審査用資料、L-カルニチンの起源又は発見の経緯並びに外国における許可状況及び使用状況等（非公表）
2. The Merck Index, 16th Edition, 2013; 323-324
3. ビタミン総合辞典：カルニチン, 2010; 546-564
4. 農林水産省 動物用医薬品検査所 動物用医薬品等データベース
http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp, 2014
5. 大塚製薬株式会社：レボカルニチン製剤, エルカルチン錠 100 mg, エルカルチン錠 300 mg, 医薬品インタビューフォーム, 2014; 1-31
6. 大塚製薬株式会社：レボカルニチン製剤, 処方せん医薬品 エルカルチン FF 静注 1000 mg, 医薬品インタビューフォーム, 2014; 1-28
7. 大塚製薬株式会社：レボカルニチン製剤, 処方せん医薬品 エルカルチン FF 錠 100mg, エルカルチン FF 錠 250 mg, エルカルチン FF 内用液 10%, 医薬品インタビューフォーム, 2014; 1-32
8. EFSA: Scientific Opinion on the safety and efficacy of L-carnitine and L-carnitine L-tartrate as feed additives for all animal species based on a dossier submitted by Lonza Benelux BV. EFSA Journal, 2012; 10(5): 2676: 1-23
9. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, 2003; 2254-2257
10. Morand R, Bouitbir J, Felser A, Hench J, Handschin C, Frank S et al.: Effect of carnitine, acetyl-, and propionylcarnitine supplementation on the body carnitine pool, skeletal muscle composition, and physical performance in mice. Eur J Nutr 2013; 53(6): 1313-1325
11. 羽島泰彦、泉二奈緒美、吉信清夫、重松昭世：L-塩化カルニチンの体内運命（第1報）ラットにおける吸収・分布・代謝並びに排泄。医薬品研究, 1988; 19: 324-340
12. 泉二奈緒美、間淵靖夫、吉信清夫、重松昭世：L-塩化カルニチンの体内運命（第3報）L-塩化カルニチンのラットにおける連続経口投与時の体内運命。医薬品研究, 1988; 19: 350-366
13. 三浦孝夫、高須修、吉信清夫、：L-塩化レボカルニチンの体内運命（第5報）ラット及びイヌにおける代謝。医薬品研究, 1990; 21: 80-87
14. 間淵靖夫、羽島泰彦、吉信清夫、重松昭世：L-塩化カルニチンの体内運命（第2報）ビーグル犬における吸収・分布・代謝並びに排泄。医薬品研究, 1988; 19: 341-349
15. Musser RE, Goodband RD, Tokach MD, Owen KQ, Nelssen JL, Blum SA, et al.: Effects of L-carnitine fed during gestation and lactation on sow and litter performance. J Anim Sci 1999; 77: 3289-3295
16. Harper P, Elwin C E, and Cederblad G: Pharmacokinetics of bolus intravenous and oral doses of L-carnitine in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 1988; 35: 69-75
17. Evans AM and Fornasini G: Pharmacokinetics of L-carnitine. Clin Pharmacokinet 2003; 42(11): 941-967
18. Fischer M, Varady J, Hirche F, Kluge H, and Eder K: Supplementation of L-carnitine

- in pigs: Absorption of carnitine and effect on plasma and tissue carnitine concentrations. Arch Anim Nutr 2009; 63 (1):1-15
19. Owen KQ, Nelssen JL, Goodband MD, Tokach MD, and Friesen KG: Effect of dietary L-carnitine on growth performance and body composition in nursery and growing-finishing pigs. J Anim Sci 2001; 79: 1509-1515
 20. Owen KQ, Ji H, Maxwell CV, Nelssen JL, Goodband RD, Tokach MD et al.: Dietary L-carnitine suppresses mitochondrial branched-chain keto acid dehydrogenase activity and enhances protein accretion and carcass characteristics of swine. J Anim Sci 2001; 79: 3104-3112
 21. 永田純一: 健康食品におけるカルニチンの基礎 -測定、生化学、生理学的役割について-. 生物試料分析, 2012; 34:275-280
 22. ロンザジャパン株式会社: L-カルニチン、飼料添加物指定審査用資料、L-カルニチンについての試験成績等の抄録 (非公表)
 23. 浜井義則、小嶋基義、和田豊: *L*-塩化カルニチンの変異原性に関する研究. 医薬品研究, 1988; 19: 522-528
 24. 土志田和夫、和田豊: *L*-塩化カルニチンのマウス、ウサギにおける急性毒性試験. 医薬品研究, 1988; 19: 446-453
 25. 成田延子、山手丈至、竹原孝一、田島正典、和田豊、広瀬幸弘: *L*-塩化カルニチンのラットにおける急性毒性試験. 医薬品研究, 1988; 19: 191-196
 26. 工藤悟、渡辺尚、渋谷一元、石坂和子、三内貞子、中島建治ら: *L*-塩化カルニチンの10日齢、22日齢及び5週齢ラットにおける急性毒性試験. 医薬品研究, 1988; 19: 689-699
 27. 山手丈至、信田敏、丸山喜弘、工藤悟、竹原孝一、田島正則ら: *L*-塩化カルニチンのラットにおける亜急性毒性試験. 医薬品研究, 1988; 19: 197-220
 28. 菊森幹人、木田覚、渡辺和也、久保武、西森司雄、西村孝義ら: *L*-塩化カルニチンのビーグル犬における亜急性毒性試験. 医薬品研究, 1988; 19: 244-260
 29. 工藤悟、渡辺尚、丸山喜弘、山手丈至、竹原孝一、田島正典ら: *L*-塩化カルニチンのラットにおける慢性毒性試験. 医薬品研究, 1988; 19: 221-237
 30. 菊森幹人、木田覚、渡辺和也、西澤嘉人、西森司雄、西村孝義ら: *L*-塩化カルニチンのビーグル犬における慢性毒性試験. 医薬品研究, 1988; 19: 261-281
 31. 板橋正文、渡辺尚、山手丈至、竹原孝一、田島正典、和田豊: *L*-塩化カルニチンの妊娠前及び妊娠初期経口投与によるラットにおける生殖試験. 医薬品研究, 1988; 19: 454-464
 32. 中村厚、上野英明、五十嵐永喜、深沢直樹、勝亦芳裕、田村一利ら: *L*-塩化カルニチンの経口投与によるラットにおける胎子の器官形成期投与試験. 医薬品研究, 1988; 19: 465-489
 33. 辻野勲、古川茂典、齒黒重樹、松島利彦、粟津邦彦、守永太賀彦ら: *L*-塩化カルニチンのウサギにおける胎子器官形成期投与試験. 医薬品研究, 1988; 19: 510-521
 34. 板橋正文、山下耕一、井上務、山手丈至、竹原孝一、田島正典ら: *L*-塩化カルニチンの周産期及び授乳期によるラットにおける生殖試験. 医薬品研究, 1988; 19: 490-509
 35. IARC: Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-108. IARC

Monographs, 2013; 1-34

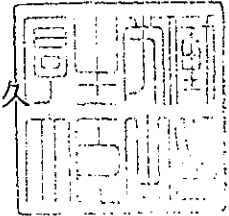
36. EFSA: Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from Commission related to L-Carnitine-L-tartrate for use in foods for particular nutritional uses. EFSA Journal, 2003; 19: 1-13
37. ロンザジャパン株式会社：L-カルニチン、飼料添加物指定審査用資料、L-カルニチンの豚を用いた飼養試験 試験報告書（非公表）
38. 「医薬品的効能効果を標榜しない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）」の取り扱いの改正について」（平成 14 年 12 月 25 日付け食基発第 1225001 号厚生労働省医薬局食品保健部基準課長通知）



厚生労働省発食安 0702 第 2 号
平成 27 年 7 月 2 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 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

次に掲げる物質を、人の健康を損なうおそれのないことが
明らかであるものとして定めることについて

イタコン酸

L-カルニチン

カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロール

グリセリン酢酸脂肪酸エステル

ポリグリセリン脂肪酸エステル

ラクトフェリン

平成 27 年 8 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 7 月 2 日付け厚生労働省発食安 0702 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づく人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとしてグリセリン酢酸脂肪酸エステルを定めることについて、当部会で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。

グリセリン酢酸脂肪酸エステル

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、食品衛生法に基づく人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として設定することについて、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

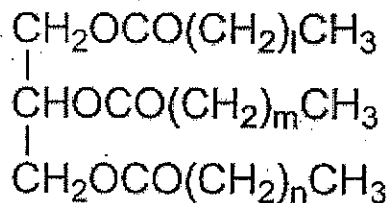
(1) 品目名：グリセリン酢酸脂肪酸エステル [Acetic and fatty acid esters of glycerol]

(2) 用途：忌避剤

本剤によるコナジラミ類（オンシツコナジラミ、タバココナジラミ）成虫の忌避の作用機序は解明されていないが、処理作物への成虫の定着を阻害することで忌避効果を発揮すると考えられている。また、気門封鎖等の物理的作用により若齢幼虫に対して殺虫効果を示すと考えられている。

国内では、食品添加物のグリセリン脂肪酸エステルの一つとして、食品用乳化剤として使用されているが、使用基準は設定されていない。

(3) 構造式



l, m, n=0, 6, 8, 10, 12, 14, 16
 (l, m, nのうち1種あるいは2種は0)

2. 適用方法及び用量

国内での使用方法

グリセリン酢酸脂肪酸エステル 80%乳剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	グリセリン酢酸脂肪酸エステルを含む農薬の総使用回数
トマト ミニト マト	コナジラミ類	500倍	100～ 300L/10a	収穫前日 まで	—	散布	—

3. 食品健康影響評価

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、食品安全委員会にて意見を求めたグリセリン酢酸脂肪酸エステルに係る食品健康影響評価について、以下の通り評価されている。

各種毒性試験の結果から、グリセリン酢酸脂肪酸エステル投与による影響は、高用量投与による精巢での僅かな影響のみである。

また、食品添加物として使用されるグリセリン酢酸脂肪酸エステルが農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているグリセリン酢酸脂肪酸エステルの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、グリセリン酢酸脂肪酸エステルは、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれがないことが明らかであると考えられる。

4. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価は行われておらず、国際基準は設定されていない。米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

1973年にJECFAにおける毒性評価が行われており、ADIは設定不要とされている。米国で食品添加物として米国官報に記載されており、EUでも食品添加物として登録されている。

5. 対象外物質としての設定

グリセリン酢酸脂肪酸エステルは、農薬として適切に使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられている。

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、グリセリン酢酸脂肪酸エステルを食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づく対象外物質として設定することは妥当である。

(参考)

これまでの経緯

平成21年12月24日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録に係る連絡及び基準値設定依頼
平成26年6月13日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに人の健康を損うおそれのないことが明らかであるものとして定めることに関する食品健康影響評価について要請
平成27年5月26日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年7月2日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年7月16日	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

● 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

[委員]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

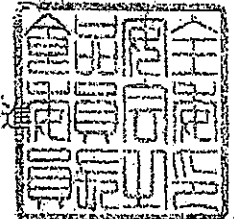
グリセリン酢酸脂肪酸エステルについては、食品衛生法第11条第3項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして定めることは妥当である。



府食第 455 号
平成 27 年 5 月 26 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 26 年 6 月 13 日付け厚生労働省発食安 0613 第 3 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたグリセリン酢酸脂肪酸エステルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 1. 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、貴省に関連する意見・情報が別添 2. のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

グリセリン酢酸脂肪酸エステルは、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

対象外物質※評価書

グリセリン酢酸脂肪酸 エステル

2015年5月

食品安全委員会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質

目次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	2
○ 要約	4
I. 評価対象農薬の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯等	5
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄	7
2. 毒性に関する知見	7
(1) 急性毒性試験	7
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験<参考資料>	7
(3) 遺伝毒性試験	7
3. 残留性について	8
4. 国際機関における評価の概要	8
(1) 動物体内運命試験	8
(2) 急性毒性試験	9
(3) 亜急性毒性試験	9
(4) 繁殖試験	9
(5) 慢性毒性試験	10
(6) ADI の設定について	10
III. 食品健康影響評価	11
・参照	12

<審議の経緯>

- 2014年 6月 13日 厚生労働大臣から食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0613第3号）
- 2014年 6月 18日 関係書類の接受（参照1～3）
- 2014年 6月 24日 第519回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 2月 16日 第119回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 3月 3日 第551回食品安全委員会（報告）
- 2015年 3月 4日 から4月2日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 5月 15日 第123回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 5月 18日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2015年 5月 26日 第562回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2014年4月1日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍

篠原厚子

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
小澤正吾
川口博明
桑形麻樹子

腰岡政二
佐藤 洋
杉原数美
細川正清

本間正充
根岸友恵
山本雅子
吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博
小野 敦

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
井上 薫
加藤美紀

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
中塚敏夫

本多一郎
森田 健
山手丈至
與語靖洋

要 約

忌避剤「グリセリン酢酸脂肪酸エステル」(CAS No.30899-62-8)について、食品衛生法(昭和22年法律第233号)第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質(対象外物質)として定めることについて、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

各種毒性試験の結果から、グリセリン酢酸脂肪酸エステル投与による影響は、高用量投与による精巢での僅かな影響のみである。

また、食品添加物として使用されるグリセリン酢酸脂肪酸エステルが農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているグリセリン酢酸脂肪酸エステルの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、グリセリン酢酸脂肪酸エステルは、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれがないことが明らかであると考えられる。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

忌避剤

2. 有効成分の一般名

和名：グリセリン酢酸脂肪酸エステル

英名：acetic and fatty acid esters of glycerol

3. 化学名

IUPAC

和名：ドデカン酸=2,3-ジアセトキシプロピル

英名：2,3-diacetoxypropyl dodecanoate

CAS (No.30899-62-8)

和名：ドデカン酸,2,3-ビス(アセトキシ)プロピル=エステル

英名：dodecanoic acid,2,3-bis(acetyloxy)propyl ester

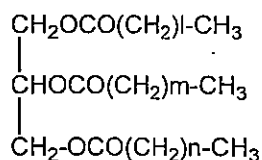
4. 分子式

混合物 (代表成分 $l=10, m=0, n=0$) : $C_{19}H_{34}O_6$

5. 分子量

混合物 (代表成分 $l=10, m=0, n=0$) : 358.5

6. 構造式



$l, m, n=0, 6, 8, 10, 12, 14, 16$

(l, m, n のうち 1 つ又は 2 つが 0 のモノ又はジエステル)

7. 開発の経緯等

グリセリン酢酸脂肪酸エステルは、独立行政法人理化学研究所で食品又は食品添加物を活用した新しい農薬開発研究において発明された忌避剤である。

グリセリン酢酸脂肪酸エステルは、食品添加物のグリセリン脂肪酸エステルの一つとして、食品原料の乳化、分散、乳化食品の安定化等の用途で使用されているが、使用基準は規定されていない。海外では、米国で食品添加物として米国官報に記載されており、EU でも食品添加物として登録されている。

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、グリセリン酢酸脂肪酸エステルを人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）として定めることについて、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、厚生労働大臣から食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

各種試験成績等を基に、グリセリン酢酸脂肪酸エステルに関する科学的知見を整理した。(参照 2~3)

1. 吸収・分布・代謝・排泄

グリセリン酢酸脂肪酸エステルは、食品添加物のグリセリン脂肪酸エステルの一つと位置付けられていること等から、吸収・分布・代謝・排泄の試験は実施されていない。(参照 2)

2. 毒性に関する知見

(1) 急性毒性試験

グリセリン酢酸脂肪酸エステル(原体)のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。(参照 2)

表 1 急性経口毒性試験概要(原体)

動物種	半数致死量 LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Wistar Hannover ラット 雌 3 匹	/	>5,000	症状及び死亡例なし

/: 該当なし

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験<参考資料¹>

NZW ウサギを用いた眼・皮膚に対する刺激性試験(製剤: 80%乳剤)が実施された結果、角膜及び虹彩には検体投与による影響は認められなかったが、全例で結膜の発赤及び眼の周囲の分泌物が認められ、1例で結膜の浮腫が認められた。いずれも投与 24 時間後までに回復した。また、皮膚に対する軽度の刺激性が認められた。(参照 2)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験(Buehler 法)(製剤: 80%乳剤)が実施された結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照 2)

(3) 遺伝毒性試験

グリセリン酢酸脂肪酸エステル(原体)の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 2 に示されているとおり、陰性であった。(参照 2)

¹ 製剤を用いた試験であることから参考資料とした。

表2 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	①1.6~5,000 µg/7°レト(+/-S9) ②156~5,000 µg/7°レト(+/-S9) ③4.88~156 µg/7°レト(+/-S9) 19.5~625 µg/7°レト(+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

3. 残留性について

グリセリン脂肪酸エステル (製剤: 80%乳剤) の 500 倍希釈液をミニトマトに浸漬処理した場合の付着量は平均 1.72% であり、ミニトマトの重量から算出した残留濃度は平均 26.8 mg/kg であった。

グリセリン酢酸脂肪酸エステルを構成成分の一つとするグリセリン脂肪酸エステルは食品添加物の可塑剤として使用され、多くの食品に含まれており (表 3)、これらの食品からグリセリン酢酸脂肪酸エステルを摂取していることを考えれば、農薬グリセリン酢酸脂肪酸エステルの使用に起因する作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているグリセリン酢酸脂肪酸エステルの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。(参照 2)

表3 食品中のグリセリン酢酸脂肪酸エステル含有量 (g/100 g)

チューインガム	2~7.5
ケーキミックス	10~15
バターミックス	3~5
パン	0.3~0.5

4. 国際機関における評価の概要 (JECFA)

(1) 動物体内運命試験

トリグリセリドの長鎖脂肪酸はラット生体内で1又は2つが酢酸類に変換され、粘ちょう性、熱及び酸化への耐性を有するモノ又はジアセトグリセリドが生成する。ラットにおける脂肪分解試験においては、アセトグリセリドを摂取後、胃では遊離脂肪酸が大量に認められたが、遊離の酢酸は痕跡程度であった。幽門結さつ法により、酢酸成分はグリセロール及びモノアセトグリセリドに比べ胃壁からより急速に吸収された。

ラット (一群雄 10 匹) にアセトオレイン酸又はアセトステアリン酸を混餌 (20%) 投与した結果、アセトオレイン酸はアセトステアリン酸に比べより吸収された。ラットにおける糞中脂質含有量は、不飽和アセトグリセリド (アセトオレイン酸) が飽和アセトグリセリド (アセトステアリン酸) に比べはるかに多く、吸収 (すなわち最も低い排泄) されたことを示している。

アセトグリセリド 20%含有飼料を摂取したラットにおける消化率は投与した

混合物の組成に依存し、94%～99%であった。ラット（一群雄 10 匹）に 2 種類の異なるアセトステアリン酸を混餌（30%）投与した結果、血漿、肝臓及び副腎中のコレステロール濃度は無脂質カロリー制限食を摂取したラットと同等であった。（参照 3）

（2）急性毒性試験

① 経口投与

アセトステアリン酸及びアセトオレイン酸（原体）のラットを用いた急性経口毒性試験の結果は表 4 に示されている。（参照 3）

表 4 急性経口毒性試験概要（原体）

動物種	半数致死量 LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
ラット（系統、性別及び匹数不明）	>4,000	症状及び死亡例なし

② 静脈内投与<参考資料²>

アセトステアリン酸のウサギ（系統、性別及び匹数不明）を用いた急性毒性試験（80～100 mg のアセトステアリン酸を静脈内投与で 15 日間反復投与）が実施された。

病的影響及び内臓に病理所見は認められなかった。アセトステアリン酸は投与 15～30 分で血漿中から完全に消失することが明らかになった。（参照 3）

（3）亜急性毒性試験

ラット（系統不明、一群雄 10 匹）を用いた 8 週間混餌（ステアリン、オレイン、ジアセトステアリン酸又はジアセトオレイン酸のいずれかを 25%含有する飼料）投与、12 週間混餌（アセトオレイン酸 15%含有飼料）投与又は 8 週間混餌（50%オレイン又はジアセトオレイン酸）投与による 8～20 週間亜急性毒性試験が実施された。

ステアリン投与群を除いて、体重増加量、摂餌量及び摂餌効率に对照群との差は認められなかった。ジアセトステアリン酸投与群において、生体利用率（coefficient of utilization）が有意に高かった。血液及び尿に検体投与による影響は認められなかった。（参照 3）

（4）繁殖試験

ラット（系統不明、一群雄 5 匹、雌 10 匹）を用いた 7 か月間混餌（ビタミン E 添加 10%アセトステアリン酸含有飼料）投与期間中に 4 回交配を行う繁殖試験

² 試験の詳細が不明であること、投与方法が静脈内投与であることから参考資料とした。

が実施された。

対照群及びアセトステアリン酸のみ投与群に比べ、ビタミンE添加 10%アセトステアリン酸投与群で繁殖能の向上が認められた。(参照 3)

(5) 慢性毒性試験

① ラット①

離乳期のラット(系統不明、一群雄 5 匹)を用いた 57 週間混餌(0、0.25、0.5、1、2 及び 4%アセトステアリン酸含有飼料)投与及び 57 週間混餌(0、0.25、0.5 及び 1%アセトオレイン酸含有飼料)投与による慢性毒性試験が実施された。

体重増加量、摂餌量及び死亡率に対照群との差は認められなかった。

全てのアセトオレイン酸投与群並びに 0.25 及び 0.5%アセトステアリン酸投与群で精巢の相対重量減少が認められた。

顕微鏡検査では、全投与群で、精巢の発育不全及び精子形成の抑制が認められた。(参照 3)

② ラット②

ラット(系統不明、一群雌雄各 10 匹)を用いた、101 週間混餌(0、5、10、及び 20%アセトステアリン酸又はアセトオレイン酸含有飼料)投与による慢性毒性試験が実施された。

20%投与群では、57 週及び 86 週にと殺群が設けられた。

死亡率は 57 週までは増加が認められなかったが、86 週後は全投与群で対照群に比べ増加が認められた。また、20%投与群で僅かに体重増加抑制が認められた。

5%、10%及び 20%アセトステアリン酸投与群で、精巢重量の減少が認められた。

20%アセトステアリン酸投与群で有意な肝肥大が認められたが、肝グリコーゲンに影響は認められなかった。摂餌効率は濃度依存的に減少し、その程度はアセトオレイン酸に比べアセトステアリン酸で大きかった。

検体投与群で様々な病理学的変化が認められたが、ビタミンE及び必須脂肪酸の偏りによるものと考えられた。

20%アセトステアリン酸投与群では、新生児脂肪性皮膚硬化症(異物反応巣)様の脂肪組織の変化が、特に腸管付近で認められたが、他の投与群では認められなかった。(参照 3)

(6) ADI の設定について

一日摂取許容量(ADI)の設定は不要とされている。(参照 3)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、忌避剤「グリセリン酢酸脂肪酸エステル」の食品健康影響評価を実施した。

各種毒性試験の結果から、グリセリン酢酸脂肪酸エステル投与による影響は、高用量投与による精巢での僅かな影響のみである。

また、食品添加物として使用されるグリセリン酢酸脂肪酸エステルが農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているグリセリン酢酸脂肪酸エステルの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、グリセリン酢酸脂肪酸エステルは、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれがないことが明らかであると考えられる。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について（平成 26 年 6 月 13 日付け厚生労働省発食安 0613 第 3 号）
- 2 農薬抄録 グリセリン酢酸脂肪酸エステル(忌避剤)（平成 23 年 9 月 12 日作成）：
石原産業株式会社、一部公表
- 3 JECFA : The evaluations contained in this publication were prepared by the
Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives which met in Geneva,
25 June - 4 July 1973

グリセリン酢酸脂肪酸エステルに係る食品健康影響評価に関する
審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成27年3月4日～平成27年4月2日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

意見・情報の概要※	食品安全委員会の回答
<p>農薬として使用された残留が通常の食生活で摂取しているグリセリン酢酸脂肪酸エステルを増加させないという評価がなされていますが、これは暴露量に関する評価です。暴露量の評価、並びに暴露と毒性に基づくリスク評価はリスク管理機関である厚生労働省の管轄ではないでしょうか。貴委員会においては毒性評価のみを行うべきであり、暴露量は考慮せずにヒトへの影響を検討すべきと考えます。</p> <p>ADIに関しては、従来の農薬に関する評価と同様に行うのであれば、以下のようになるのではないのでしょうか。</p> <p>ラット慢性毒性試験のLOELは飼料中濃度0.25%ということで2500ppmに相当、その場合の検体摂取量は125mg/kg体重/日相当かと思われます。このラット慢性毒性試験は供試動物数が少なく、慢性毒性評価を行うには十分なデータとは言えません。またこの慢性毒性試験では発がん性の評価はできませんが、仮に評価できたとしても発がん性評価に必要な2種は試験されておりません。催奇形性や変異原性についてもデータがありません。従って、LOEL 125mg/kg体重/日に基づ</p>	<p>本剤については、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）として定めることについて、厚生労働大臣から食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされたものです。</p> <p>対象外物質は、農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農畜水産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかであるものとされており、物質によってどのような性状を有しているかが異なります。このため、評価に当たっては、それぞれの物質にどのような評価手法を適用することが適切かを判断しています。</p> <p>本剤については、食品添加物として既に使用されているものであり、毒性的な懸念の有無を検討するためにも残留の程度を考慮する必要があったことから、本剤の評価においては毒性評価に加え暴露量も考慮して評価を行いました。</p>

いて、安全係数 100、更に LOAEL であることの係数(3 程度?)、データ不足に関する係数(最低でも 10)を考慮し、ADI は 0.04mg/kg/体重/日以下が妥当と考えられます。

このように決して高くはない ADI が想定されるにもかかわらず、「人の健康を損なうおそれがないことが明らか」と結論されたことは、食品添加物として使用されているためか、毒性的に安全という先入観が入ってないでしょうか。通常の農薬と同様の評価を望みます。

また、「暴露量に関する評価」はリスク管理機関の役割との御意見がありますが、今回適用された手法はあくまでも実際にどの程度摂取しているかを評価したものであり、基準値の整合性を判断するリスク管理機関での手続とは異なるものです。

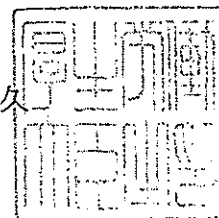
いただいたご意見はリスク管理にも関係するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省に伝えます。

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

厚生労働省発食安 0702 第 2 号
平成 27 年 7 月 2 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 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

次に掲げる物質を、人の健康を損なうおそれのないことが
明らかであるものとして定めることについて

イタコン酸

L-カルニチン

カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロール

グリセリン酢酸脂肪酸エステル

ポリグリセリン脂肪酸エステル

ラクトフェリン

平成 27 年 8 月 5 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 7 月 2 日付け厚生労働省発食安 0702 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づく人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとしてポリグリセリン脂肪酸エステルを定めることについて、当部会で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。

ポリグリセリン脂肪酸エステル

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、食品衛生法に基づく人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として設定することについて、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ポリグリセリン脂肪酸エステル [Polyglycerol esters of fatty acid]

(2) 用途：殺虫剤

害虫の気門を物理的に封鎖し、窒息死させることにより殺虫効果を示すと考えられている。

国内では、食品添加物のグリセリン脂肪酸エステルの一つとして、食品用乳化剤として使用されているが、使用基準は設定されていない。

(3) 構造式：



n=10（構成するポリグリセリンの水酸基価から算出した平均重合度）

R:脂肪酸残基又は水素原子

（脂肪酸はポリグリセリン1モルに対して約10モル結合）

2. 適用方法及び用量

国内での使用方法

ポリグリセリン脂肪酸エステル 82.5%乳剤

作物名	適用病害虫	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	グリセリン脂肪酸エステルを含む農薬の総使用回数
野菜類	ハダニ類 アブラムシ類 ヨナジラミ類	1000倍	150～ 500L/10a	収穫前日 まで	—	散布	—

3. 食品健康影響評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたポリグリセリン脂肪酸エステルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

各種毒性試験の結果から、ポリグリセリン脂肪酸エステル投与による影響は高用量投与により肝臓及び腎臓の重量の増加並びに尿中窒素の増加が認められたのみである。

また、食品添加物として使用されるポリグリセリン脂肪酸エステルが農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているポリグリセリン脂肪酸エステルの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、ポリグリセリン脂肪酸エステルは、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

4. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価は行われておらず、国際基準は設定されていない。米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

1973 年に JECFA における毒性評価がなされており ADI が設定されている。米国で食品添加物として米国官報に記載されている。

5. 対象外物質としての設定

ポリグリセリン脂肪酸エステルは、農薬として適切に使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられている。

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、ポリグリセリン脂肪酸エステルを食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づく対象外物質として設定することは妥当である。

(参考)

これまでの経緯

- 平成25年 8月 5日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録に係る連絡及び基準値設定依頼
- 平成26年 6月13日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに人の健康を損うおそれのないことが明らかであるものとして定めることに係る食品健康影響評価について要請
- 平成27年 4月21日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成27年 7月 2日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成27年 7月16日 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

● 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

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
- 大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
- 佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
- 永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
- 根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部长
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授
- (○：部会長)

答申

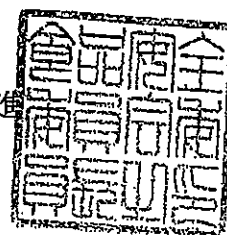
ポリグリセリン脂肪酸エステルについては、食品衛生法第11条第3項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして定めることは妥当である。



府食第 357 号
平成 27 年 4 月 21 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 26 年 6 月 13 日付け厚生労働省発食安 0613 第 5 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたポリグリセリン脂肪酸エステルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ポリグリセリン脂肪酸エステルは、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

対象外物質※評価書

ポリグリセリン脂肪酸 エステル

2015年4月

食品安全委員会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質

目次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	2
○ 要約	4
I. 評価対象農薬の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 構造式	5
4. 開発の経緯等	5
II. 安全性に係る試験の概要	6
1. 毒性に関する知見	6
(1) 急性毒性試験<参考資料>	6
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験<参考資料>	6
(3) 遺伝毒性試験	6
2. 残留性について	7
3. 国際機関における評価の概要	7
(1) 動物体内運命試験	7
(2) 急性毒性試験	9
(3) 亜急性毒性試験	10
(4) 慢性毒性試験及び発がん性試験	11
(5) 生殖発生毒性試験	12
(6) ヒトの試験	12
(7) ADI の設定について	12
III. 食品健康影響評価	13
・ 参照	14

<審議の経緯>

- 2014年 6月 13日 厚生労働大臣から食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0613第5号）
- 2014年 6月 18日 関係書類の接受（参照1～6）
- 2014年 6月 24日 第519回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 2月 16日 第119回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 3月 3日 第551回食品安全委員会（報告）
- 2015年 3月 4日 から4月2日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 4月 7日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2015年 4月 21日 第558回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2014年4月1日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
小澤正吾
川口博明
桑形麻樹子

腰岡政二
佐藤 洋
杉原数美
細川正清

本間正充
根岸友恵
山本雅子
吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博
小野 敦

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
井上 薫
加藤美紀

佐々木有
代田真理子
玉井郁巳
中塚敏夫

本多一郎
森田 健
山手丈至
與語靖洋

要 約

殺虫剤「ポリグリセリン脂肪酸エステル」について、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）として定めることについて、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

各種毒性試験の結果から、ポリグリセリン脂肪酸エステル投与による影響は、高用量投与による肝臓及び腎臓の重量の増加並びに尿中窒素の増加のみである。

また、食品添加物として使用されるポリグリセリン脂肪酸エステルが農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているポリグリセリン脂肪酸エステルの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、ポリグリセリン脂肪酸エステルは、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ポリグリセリン脂肪酸エステル

英名：polyglycerol esters of fatty acid

3. 構造式



n=10 (構成するポリグリセリンの水酸基価から算出した平均重合度)

R:脂肪酸残基又は水素原子

(脂肪酸はポリグリセリン1モルに対して約10モル結合)

4. 開発の経緯等

ポリグリセリン脂肪酸エステルは、害虫の気門を物理的に封鎖し、窒息死させることにより殺虫効果を示すと考えられている気門封鎖型の殺虫剤である。

ポリグリセリン脂肪酸エステルは、食品添加物のグリセリン脂肪酸エステルの一つとして、食品用乳化剤として使用されているが、使用基準は規定されていない。海外では、米国で食品添加物として米国官報に記載されている。

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、ポリグリセリン脂肪酸エステルを人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）として定めることについて、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、厚生労働大臣から食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

各種試験成績等を基に、ポリグリセリン脂肪酸エステルに関する科学的知見を整理した。(参照 2~6)

1. 毒性に関する知見

(1) 急性毒性試験<参考資料¹>

ポリグリセリン脂肪酸エステル(製剤:82.5%乳剤)のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表1に示されている。(参照 2)

表1 急性毒性試験概要(製剤)

投与経路	動物種	半数致死量 LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^{a)}	SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	粘液便(投与1日後) 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	死亡例なし

a): 毒性等級法による評価
/: 該当なし

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験<参考資料²>

NZW ウサギを用いた眼・皮膚に対する刺激性試験(製剤:82.5%乳剤)が実施された結果、眼粘膜に対する軽度の刺激性が認められ、皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 2)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験(Buehler 法)(製剤:82.5%乳剤)が実施された結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照 2)

(3) 遺伝毒性試験

ポリグリセリン脂肪酸エステル(原体)の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表2に示されているとおり、陰性であった。(参照 2)

¹ 製剤を用いた試験であることから参考資料とした。
² 製剤を用いた試験であることから参考資料とした。

表2 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

2. 残留性について

食品添加物としてのポリグリセリン脂肪酸エステルの一日常摂取量を調査した結果は存在しないが、食品添加物の一日常摂取量の調査結果によればグリセリン脂肪酸エステルの一日常摂取量は 227 mg/人/日³であり、また、食品添加物としての推定流通量はグリセリン脂肪酸エステルが 11,700 t、ポリグリセリン脂肪酸エステルが 1,400 t⁴であることから、ポリグリセリン脂肪酸エステルの食品添加物としての一日常推定摂取量は 27 mg/人/日と考えられた。また、ポリグリセリン脂肪酸エステルと同じ作用機序の農薬である気門封鎖剤(殺虫剤)のうち、普及数量(11 t)、希釈倍率(2,000倍)及び単位面積当たりの散布水量(200 L/10a)から算出された推定使用延面積が最大(11,100 ha)であるプロピレングリコールモノ脂肪酸エステルが全てポリグリセリン脂肪酸エステルに置き換わると仮定した場合、製剤中の原体含量(82.5%)を考慮した農薬ポリグリセリン脂肪酸エステル(原体)の流通量は 18 t、摂取量は 0.35 mg/人/日と推定される。

推定される流通量の農薬ポリグリセリン脂肪酸エステルが全て適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くなく、食品中から摂取されると仮定しても、その摂取量(0.35 mg/人/日)は食品添加物(27 mg/人/日)の 1.3%であることから、農薬ポリグリセリン脂肪酸エステルの使用に起因する作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているポリグリセリン脂肪酸エステルの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。(参照2)

3. 国際機関における評価の概要 (JECFA)

(1) 動物体内運命試験

① ラット①

Sherman ラット(雄、一群8匹)に0、0.5若しくは1gのラード又は1gの様々な分子量のポリグリセリン脂肪酸エステルを混和した飼料を5g/日で制限摂取させ、投与開始3週間後から8週間、8%ラード又は8%ポリグリセリン脂肪酸

³ マーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日常摂取量の調査(平成17年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳化剤の摂取量調査の結果について)

⁴ 太陽化学株式会社推定 (<http://www.taiyokagaku.com/technology/emulsion/emulsion2>)

エステルを含む飼料を自由摂取させ、動物体内運命試験が実施された。

ポリグリセリン脂肪酸エステル投与群及びラード投与群で体重増加量に差は認められなかった。

病理組織学的検査において、肝臓、腎臓及び回腸に検体投与による影響は認められなかった。

精巢上体脂肪にポリグリセリン脂肪酸エステルの明らかな残留は認められなかった。(参照 3、4)

② ラット②

ラット(系統、匹数及び性別不明)を用いて、17日間の制限摂取(18カロリー/日)させた後、ポリグリセリン脂肪酸エステルを54日間混餌(9%ポリグリセリン脂肪酸エステル+1%落花生油)で自由摂取させて、体重増加への影響が検討された。なお、対照群として、10%落花生油混餌投与群が設定された。体重増加に検体投与の影響は認められなかった。

検体投与群において、カーカス⁵中の脂肪、肝脂肪及び肝臓遊離脂肪酸の組成並びに肝臓リン量に対照群との差は認められなかった。また肝臓ビタミンA含有量に検体投与の影響は認められなかった。

ポリグリセリン脂肪酸エステルは、腸のリンパ管により吸収され、血中脂質に対する影響は認められなかった。ポリグリセリン脂肪酸エステルは水に懸濁されることにより、より緩徐に吸収され、胃排出速度は落花生油に比べ低下した。

また、10%ポリグリセリン脂肪酸エステルを含む42%脂肪食が投与(投与経路不明)され、その結果、血清コレステロールに対する検体投与の影響は認められなかった。(参照 3)

③ ラット③

胃管カニューレを未挿入又は挿入したSDラット(一群雄4匹)に、¹⁴Cで標識されたモノグリセロール、グリセロール又はポリグリセロール及び¹⁴Cで標識されたオレイン酸又はアラキジン酸をトリ/ポリグリセロールにエステル結合させたトリ/ポリグリセリン脂肪酸エステル1%含有液体飼料を強制経口投与し、投与後51時間の呼気、尿、糞、消化管、カーカス及びリンパ液中の放射能を分析して、動物体内運命試験が実施された。

標識グリセロール投与において、呼気中の¹⁴CO₂の排出率は73.3%TARで、オレイン酸標識トリグリセロール脂肪酸エステルに由来する¹⁴CO₂排出率の68.2%TARと同程度であった。標識トリグリセロール及びポリグリセロールにおいては、¹⁴CO₂の排出率は4%TAR以下であった。

標識トリグリセロールの放射能の90%TAR以上及び標識ポリグリセロールの

⁵ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ。)

約 40%TAR が吸収され、オレイン酸エステル化によるグリセロールの吸収率に変化は認められなかった。

標識グリセロールは投与 51 時間後にカーカスに 19.5%TAR とかなり異なっており、ポリグリセリン脂肪酸エステルは、主に尿中に未変化のポリグリセロールとして排泄され、投与放射能の 7%TAR 未満が呼気中及びカーカスに認められた。

糞及び消化管中の放射エネルギーから判断して、オレイン酸標識脂肪酸エステルの吸収は、グリセロール、トリグリセロール及びポリグリセロールエステルとして投与された脂肪酸の吸収と同様に良好であった。アラキジン酸部分の吸収はオレイン酸より悪く、オレイン酸に由来する放射能の 66.0~70.4%TAR 及びアラキジン酸に由来する放射能の 55.5%TAR は試験開始後 51 時間に $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に認められ、カーカスにそれぞれ 23.6~28.7 及び 20.8%TAR 認められた。

グリセロール標識脂肪酸エステルのうちリンパ系を介した吸収は 7%TAR 未満であったが、総吸収率は 36~79%TAR であり、グリセリン脂肪酸エステルのグリセロール部分は胸管以外の経路（おそらく門脈）を介して吸収されたことを示唆している。

オレイン酸及びアラキジン酸標識脂肪酸エステルの投与により、それぞれ 67~77 及び 52%TAR がリンパ液中に認められた。

脂肪酸エステルは、主に吸収される前に加水分解された。（参照 3、5）

④ *In vitro* ①

In vitro におけるポリグリセリン脂肪酸エステルのリパーゼによる分解速度はオリーブ油より遅く、リパーゼによるオリーブ油の分解に影響しなかった。（参照 3）

⑤ *In vitro* ②

In vitro において、新鮮な膵液及び胆汁混合液によるトリ及びポリグリセリン脂肪酸エステルの加水分解により、オレイン酸エステルの 89~98% が分解された。アラキジン酸エステルの加水分解速度はオレイン酸エステルよりはるかに遅かった。（参照 3、5）

(2) 急性毒性試験

① ラット①

ラット（系統、匹数及び性別不明）を用いた強制経口（ポリグリセリン脂肪酸エステル 7、14 及び 29 g/kg 体重）投与による急性毒性試験が実施され、検体投与の影響は認められなかった。（参照 3）

② ラット②

ラット（系統、匹数及び性別不明）を用いた 5 日間反復経口（ポリグリセリン

脂肪酸エステル 10 g/kg 体重/日) 投与による急性毒性試験が実施され、死亡例は認められなかった。(参照 3)

③ ラット③ <参考資料⁶⁾>

ラット(系統、匹数及び性別不明)を用いた腹腔内(ポリグリセリン脂肪酸エステル 1、3、7 及び 10 g/kg 体重)投与による急性毒性試験が実施された。

10 g/kg 体重投与群において、腹腔への影響が認められたほか、毒性影響は認められなかった。(参照 3)

④ ウサギ

ウサギ(系統、匹数及び性別不明)を用いた経口(ポリグリセリン脂肪酸エステル: 10~29 g/kg 体重)投与による急性毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても毒性影響は認められなかった。(参照 3)

(3) 亜急性毒性試験

① 5 週間亜急性毒性試験(ラット)

ラット(8 匹、系統及び性別不明)を用いた混餌(15%ポリグリセロール脂肪酸エステル)投与による 5 週間亜急性毒性試験が実施された。

病理組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。(参照 3)

② 90 日間亜急性毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(0、2.5、5.0 及び 10% デカグリセロールデカオレイン酸エステル)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

生存率、成長率、臓器重量、臓器比重量⁷⁾及び血液学的パラメータにおいて毒性影響は認められなかった。

10%投与群の雌で、投与 3 週及び 9 週における尿中窒素(urinary nitrogen values)の有意な増加が認められた。

剖検所見及び病理組織学的検査においては、検体投与の影響は認められなかった。(参照 3、6)

③ 17 週間亜急性毒性試験(ラット)

ラット(13 匹、系統及び性別不明)を用いた混餌(9%ポリグリセリン脂肪酸エステル及び 1%落花生油)投与による 17 週間亜急性毒性試験が実施された。

腎機能に対する検体投与の影響は認められなかった。(参照 3)

⁶⁾ 投与方法が腹腔内投与であることから参考資料とした。

⁷⁾ 体重比重量を比重量という。

④ 22週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（雄、系統及び匹数不明）を用いた混餌（9%ポリグリセリン脂肪酸エステル及び1%落花生油）投与による22週間亜急性毒性試験が実施された。対照群として10%落花生油投与群が設定された。

肝臓、腎臓、副腎、脾臓及び精巣重量に対照群との差は認められず、剖検所見及び病理組織学的検査において、肝臓に検体投与の影響は認められなかった。

（参照3）

（4）慢性毒性試験及び発がん性試験

① 8か月間慢性毒性試験（ラット）

Wistarラット（30匹、性別不明）を用いた混餌（10%ポリグリセリン脂肪酸エステル）投与による8か月間慢性毒性試験が実施された。

貯蔵脂肪並びに筋肉、肝臓、腎臓及び脾臓脂肪にポリグリセリン脂肪酸エステル残留物は認められなかった。

ポリグリセリン脂肪酸エステルが皮下又は静脈内投与された場合には、ポリグリセリン脂肪酸エステルが注射部位近傍に脂肪沈殿物として認められた。（参照3、7）

② 2年間慢性毒性試験（ラット）

ラット（一群雌雄各28匹、系統不明）を用いた混餌（5%ポリグリセリン脂肪酸エステル）投与による2年間慢性毒性試験が実施された。対照群として落花生油投与群が設定された。

体重、摂餌量、血液学的検査結果及び生存率並びに59週及び104週に実施された肝機能及び腎機能検査試験において、対照群との差は認められなかった。

カーカス中の脂肪にポリグリセロールは含まれていなかった。カーカス中の脂肪における遊離脂肪酸及び不けん化物質並びに脂肪酸組成に対照群との差は認められなかった。臓器重量、腫瘍の発現及び分布は対照群と同等であった。

主要臓器の病理組織学的検査において、顕著な変化は認められなかった。（参照3）

③ 80週間慢性毒性試験（マウス）

マウス（一群雌雄各25匹、系統不明）を用いた混餌（5%ポリグリセリン脂肪酸エステル）投与による80週間慢性毒性試験が実施された。対照群として落花生油投与群が設定された。

体重、摂餌量、末梢血血液学的検査結果及び生存率に影響は認められなかった。カーカス中の脂肪にポリグリセロールの残留は認められず、カーカス中の脂肪における遊離脂肪酸及び不けん化物質並びに脂肪酸組成に検体投与の影響は認め

られなかった。

雌の肝臓及び腎臓重量の増加が認められたが、病理組織学的試験において、主要な臓器には顕著な変化は認められなかった。(参照 3)

④ 15.5 か月間発がん性試験 (マウス)

マウス (系統、匹数及び性別不明) を用いた混餌 (1%ポリグリセリン脂肪酸エステル) 投与による 15.5 か月間発がん性試験が実施された。

成長の程度及び寿命に影響は認められず、発がん性は認められなかった。(参照 3、8)

(5) 生殖発生毒性試験

① 3 世代繁殖試験 (ラット)

ラット (系統及び性別不明、一群: 22 匹、対照群: 28 匹) を用いた混餌 (1.5%ポリグリセリン脂肪酸エステル) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

3 世代に渡り 1 年以上検体を投与したが、受胎率及び繁殖能に影響は認められなかった。第 3 世代の剖検所見及び病理組織学的検査において、検体投与に関連した異常は認められなかった。(参照 3)

(6) ヒトの試験

① 3 週間臨床試験 (ヒト)

ヒト志願者 (37 名、年齢 19~24 歳、性別不明) にポリグリセリン脂肪酸エステルを 2~20 g/日の用量で食事に添加して、3 週間臨床試験が実施された。

血漿タンパク質、血清アミノ酸、チモール混濁試験結果、血清ビリルビン、血清総/遊離コレステロール、血清アルカリホスファターゼ、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ、コリンエステラーゼ、コレステロールエステラーゼ、24 時間尿の量、尿中クレアチニン及び尿素排泄量並びに便中の総/分解脂肪及び総窒素量に異常は認められなかった。(参照 3)

(7) ADI の設定について

一日摂取許容量 (ADI) は 25 mg/kg 体重/日と設定されている。(参照 3)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、殺虫剤「ポリグリセリン脂肪酸エステル」の食品健康影響評価を実施した。

各種毒性試験の結果から、ポリグリセリン脂肪酸エステル投与による影響は高用量投与により肝臓及び腎臓の重量の増加並びに尿中窒素の増加が認められたのみである。

また、食品添加物として使用されるポリグリセリン脂肪酸エステルが農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているポリグリセリン脂肪酸エステルの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、ポリグリセリン脂肪酸エステルは、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について(平成 26 年 6 月 13 日付け厚生労働省発食安 0613 第 5 号)
- 2 農薬抄録 ポリグリセリン脂肪酸エステル(殺虫剤) (平成 25 年 6 月 25 日作成): 日本化薬株式会社、一部公表
- 3 JECFA : The evaluations contained in this publication were prepared by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives which met in Geneva, 25 June - 4 July 1973
- 4 V.K.BAYAN,Drew Chemical Corporation et al. Nutritional Studies of Polyglycerol Esters. J.Am.Gil Chem.Soc (1964) 41, 434-437
- 5 WILLIAM.R,MICHAEL et al. Metabolism of Polyglycerol and Polyglycerol Esters. Toxicology and applied pharmacology (1971) 20, 334-345
- 6 W.R.KING,W.R.MICHAEL et al. Subacute Oral Toxicity of Polyglycerol Ester. Toxicology and applied pharmacology (1971) 20, 327-333