

※食品安全委員会における評価結果（案）

（案）

飼料添加物カンタキサンチンに係る食品健康影響評価について

1 はじめに

食品安全委員会は、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）に基づき、農林水産大臣から飼料添加物カンタキサンチンに関する基準・規格を改正することに係る食品健康影響評価（平成 15 年 8 月 25 日付け 15 消安第 1321 号）について、厚生労働大臣から当該飼料添加物の食品中の残留基準の設定に係る食品健康影響評価（平成 15 年 8 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0825002 号）について意見を求められた（平成 15 年 8 月 25 日に関係書類を接受。）。

本件に関しては、農林水産省の第 6 回及び第 8 回農業資材審議会飼料分科会安全性部会（平成 15 年 2 月 18 日及び平成 15 年 6 月 27 日開催）、第 2 回同部会養魚委員会（平成 15 年 3 月 13 日開催）において審議されており、その結果、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号。以下「飼料安全法」という。）の対象家畜等に養殖水産動物を追加することに伴う、当該飼料添加物に係る飼料一般の成分規格を改正することについて了承されている。

2 農林水産省の飼料添加物カンタキサンチンに関する基準・規格等の改正の概要

(1) 対象家畜等の拡大

飼料安全法の規制対象となる「家畜等」は、食用に供すること等を目的とした経済動物であり、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律施行令（昭和 51 年政令第 198 号）に定められている。現在、水産動物では、「ぶり、まだい、ぎんざけ、こい（農林水産大臣が指定するものを除く。）、うなぎ、にじます及びあゆ」の 7 魚種が指定されている。

しかしながら、近年の養殖技術の確立、種苗供給の国際化等により、飼料安全法の対象外の養殖水産動物の生産量が増加し、種類が多様化していることから、養殖水産動物の安全性を確保するため、食用に供する目的で養殖されている水産動物を包括的に規制の対象とする予定である。

(2) 飼料添加物カンタキサンチンに関する飼料一般の成分規格の改正

飼料添加物カンタキサンチンは、平成 14 年 4 月に飼料添加物として指定され、養殖水産動物等の色調強化を目的として、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給の用途に用いられており、現在、飼料一般の成分規格として次の事項が定められている。

- ① 鶏、ぎんざけ及びにじますを対象とする飼料以外の飼料は、飼料添加物であるカンタキサンチンを含んではならない。
- ② 飼料添加物であるカンタキサンチンの飼料中の含有量は、飼料 1 トン当たり 80g 以下でなければならない。

(1)の飼料安全法の規制対象家畜等の拡大にあわせて飼料一般の成分規格を改正し、飼料添加物カンタキサンチンを含む飼料の対象魚種を「さけ科魚類及び甲殻類」に拡大するとともに飼料 1 トンあたりの含有量を定める予定である。

3 飼料添加物カンタキサンチンの概要

(1) 名称【参照文献 1、2】

カンタキサンチン (canthaxanthin ; β, β -carotene-4,4'-dione)

して 100 mg/kg を含有した飼料を 5 週間連続投与した。有色ラットのカンタキサンチンの組織蓄積量は、アルビノラットの組織蓄積と比較して、脾臓、肝臓、皮膚で 10 分の 1 以下、小腸と腎臓の脂肪で約 2 分の 1、眼で 6 分の 1 であった。【参照文献 3】

③ カニクイザル

カニクイザルの雌雄を用いて、¹⁴C-カンタキサンチン 0.2 又は 0.6 mg/kg 体重を 1 回投与した。¹⁴C-カンタキサンチンの排泄の主な経路は糞便であり投与量の 84~89%が、尿からは 1.6%~3.6%が排泄された。また、1.6%~4.6%が組織に保持され、約 3%~7%が吸収された。血液および血漿のプロファイルは、雄および雌で類似していた。

吸収された ¹⁴C-カンタキサンチンのうち、副腎への蓄積量が最も高く、脾臓、肝臓、骨髄、皮膚、脂肪への蓄積は中程度であった。高投与量群の眼及び脳で低レベルの放射能蓄積が確認された。【参照文献 3】

④ ラット及びサル

ラット及びサルを用いて、¹⁴C-カンタキサンチン 0.2 又は 0.6 mg/kg 体重を 1 回経口投与し、2 つの動物種でカンタキサンチン代謝を比較した。¹⁴C-カンタキサンチンの代謝及び排泄は、サルよりもラットで速かった。96 時間後の放射能量は、ラットの組織中で 1%以下、サルの組織中で 7.4%だった。また両種の眼に低レベルの放射能蓄積が確認できたが、ラットはサルの約 100 分の 1 であった。【参照文献 3】

(2) トキシコロジー (毒性試験)

1) 急性毒性試験

① マウス

1 群雌雄各 10 匹のマウス (ICR-SLC 系) を用い、経口投与 (投与量: 1,250、2,500mg/kg) と腹腔内投与 (投与量: 500、1,000mg/kg) で検体の急性毒性を検討した。観察期間は 14 日であった。両投与経路で、死亡例は 1 例もなく、LD₅₀ 値は経口投与で 2,500mg/kg より高値、腹腔内投与で 1,000mg/kg より高値と推定された。経口投与の一般症状では、雄の投与群に用量に相関したごく軽度の体重増加抑制がみられたのみであった。腹腔内投与の一般症状では、全群に投与後自発運動の低下がみられ、この回復は投与群の方がやや遅かった。さらに、投与群では、一時的な体温の低下傾向と皮膚の白色化がみられ、また、一時的な体重減少と飼料摂取量の低下も認められた。【参照文献 4】

② ラット

1 群雌雄各 10 匹のラット (SD-SLC 系) を用い、経口投与 (投与量: 2,500、5,000mg/kg) と腹腔内投与 (投与量: 500、1,000mg/kg) で検体の急性毒性を検討した。観察期間は 14 日間であった。両投与経路で、死亡例は 1 例もなく、LD₅₀ 値は経口投与で 5,000mg/kg より高値、腹腔内投与で 1,000mg/kg より高値と推定された。経口投与の一般症状では、投与翌日のみに投与群全例に用量に相関した検体色の便が観察されたのみであった。腹腔内投与の一般症状では、投与群に自発運動の低下傾向がみられ、その他投与群の一部に流涙、目のうるみ、流涎、鼻周囲血様物、検体色の便が一時的に認められた。投与群の雌雄とも投与直後に用量相関性が見られる体重減少を示した。【参照文献 4】

2) 短期毒性試験 (イヌ)

各群 6 匹のイヌ (性別、系統、月齢不明) を用いて、経口投与 (1 日 1 頭当たり 0、1、4g)

で15週間連続投与した。その結果、体重、一般症状、血液学的検査、生化学的検査及び病理学的検査（肉眼的観察、器官の重量、組織学的検査）において、検体投与に起因する変化は認められなかった。本試験での無毒性量は、4g/匹/日以上であると考えられた。【参照文献5】

3) 長期毒性試験

① ラット（催奇形性試験及び催腫瘍性試験との併合試験）

Wistar系ラットを用い、カンタキサンチンを0、0.5、2.0、5.0%の濃度で添加した飼料を93～98週間投与した。動物数は順に雌雄各25匹、25匹、25匹、15匹とした。その結果、死亡率、体重、生殖能、血液学的検査、生化学的検査及び病理学的検査（肉眼的検査、器官重量、組織学的検査）において、検体投与による悪影響は認められず、検体投与群のラットの体脂肪には黄色～橙色の着色が見られたのみであった。

また、同じ実験で、0、0.5及び2.0%添加飼料投与群の雌雄を、6ヶ月目に同居させ生殖能を調べた結果、産仔数、離乳動物数、産仔の出生時及び離乳時体重に検体投与の影響は無く、産仔の半数について出生直後に骨格検査を行ったが異常は認められなかった。

また、組織学的検査において観察された腫瘍は、対象群を含めて全群に同等に分布しており検体の催腫瘍性を認めなかった。【参照文献5】

② ラット（催腫瘍性試験との併合試験）

CD Sprague-Dawley系ラットの雄各群50匹を用い、カンタキサンチンを0、0（プラセボ）、5、25、75、250mg/kg 体重/日の摂取量になるように添加した飼料を104週間投与した。各群10匹のラットを52週後に、10匹を78週の投与後に剖検に供し、30匹は104週間投与した。26週、51週、78週、104週の投与後に一群当たり10匹について血液学的検査、臨床化学的検査、尿検査を行った。また、全ての群に対して、投与前、51週、104週の投与後に検眼鏡検査を行った。自然死に際しても剖検を行った。すべてのラットの肝臓の組織病理検査を行った。

カンタキサンチンの投与は、生存に関して影響を与えなかった。25mg/kg 体重/日以上投与群には体表毛と尾に進行性の赤色の着色が観察された。また、25mg/kg 体重/日以上投与群については、プラセボ対照群と比較して最初の17週に若干の体重増加の減少が見られた。飼料摂取量は全ての群で投与期間を通して同じ程度であった。

51週と104週投与後の眼の検査には異常は認められなかった。血液学的検査値については、カンタキサンチン投与に起因する群間差は見られなかった。また、血液の臨床化学変化は、250mg/kg 体重/日投与群において血漿コレステロールが若干高いこと、104週以降の75及び250mg/kg 体重/日投与群において、アルカリホスファターゼの活性が若干高いことに限られた。また、尿の検査値及び臓器重量に関しては群間の差は観察されなかった。剖検の肉眼的所見では、全ての投与群で胃腸管のオレンジ又は赤の変色並びに皮下及び脂肪細胞のオレンジ変色が見られた。高用量投与群ラット、25mg/kg 体重/日投与群の78週のラット、5mg/kg 体重/日投与群の実験終了時の少数のラットに、肝臓の変色が観察された。病理組織学検査では、肝臓の病変の発生頻度の増加又は病変の障害の程度の増強が観察された。75及び250mg/kg 体重/日投与群の全てのラットで、肝細胞肥大が見られた。25mg/kg 体重/日投与群（52週でのみ）、75及び250mg/kg 体重/日投与群（52週と104週でのみ）では、肝細胞の空胞化発生頻度の増加が見られた。75及び250mg/kg 体重/日投与群ラットの中には、78週以降にすりガラス状肝細胞が観察された。78週以降に、75及び250mg/kg 体重/日投与群で門脈

周囲の脂肪蓄積が見られ、104週以降には発症率と程度が拡大していた。また、75及び250mg/kg体重/日投与群では52週以降に、25mg/kg体重/日以上投与群では78週と104週で肝細胞に複屈折性のオレンジ又は茶色の色素がみられた。また、対照群と比較してカンタキサンチン投与群の肝細胞の腫瘍発生の増加は認められなかった。5及び25mg/kg体重/日投与群は、肝臓障害を引き起こさないことが報告されている。

同じ実験条件で雌でも試験が行われており、組織学的所見以外は雄とほぼ同様の結果であった。組織学的検査では雄より低用量から影響が見られている。250mg/kg体重/日投与群では、52週以降に門脈周囲の肝細胞空胞化が高い発症率で見られ、25、75及び250mg/kg体重/日投与群では78週以降に高い割合で広範性の肝細胞空胞化が見られ、無毒性量は5mg/kg体重/日であることが報告されている。【参考文献3、6、7】

③ サル

雌雄のカニクイザル(雄50匹、雌49匹、1-3歳齢、4-11匹/群)を用いて、カンタキサンチン(0、0(プラセボ)、0.2、0.6、1.8、5.4、16又は49mg/kg体重/日)を添加した水溶液を3年間にわたって強制経口投与した。

また、供試サル2-4匹/性/群に対して、植物油にカンタキサンチン(0(植物油)、200、500、又は1000mg/kg体重/日)を混合し投与した。

投与期間を通じて、飼料摂取、体重増加、血液学的及び臨床化学的検査値並びに心血管機能には、投与に関連した影響は認められなかった。

カンタキサンチンの血漿中濃度(3ヶ月毎に測定)は、0.2-49mg/kg体重/日投与群において投与量と相関して増加した。各群における最高値は投与3ヶ月後に認められ、これに対して1年後以降は、試験の終了まで一貫してそれよりは低かった。2年目以降に200-1000mg/kg体重/日投与群のカンタキサンチン血漿中濃度は、概ね高値を示したが濃度は一定しておらず、投与量との相関性を認めなかった。

検眼鏡検査(3ヶ月毎に実施)では、検体投与群で、供試サルの網膜に結晶性沈着物の兆候は認められなかった。しかし、約3年後に細隙燈顕微鏡(slit-lamp biomicroscopy)検査を行うと、200mg/kg体重/日以上投与群の18匹中8匹と、レーザー処理した1000mg/kg体重/日投与群のサルには、網膜の周辺と中心部に単一または複数の光反射スポットが認められた。片方の眼にレーザー処理し、49mg/kg体重/日を投与した2匹中の1匹にも網膜中に光反射スポットの存在が認められた。しかし、1、2及び3年後の網膜グラフィック試験では、いずれの投与群でも視覚機能の障害を示す証拠は認められなかった。

全てのサルの剖検における肉眼的観察では、投与に起因するような病変や異常は認められなかった。全てのカンタキサンチン投与サルの胃腸管粘膜、脂肪及び結合組織において、オレンジレッド色の変色が認められた。

投与群サルの臓器重量はプラセボ対照群のそれと同等であり、主要組織と器官の組織学的変化はカニクイザルのこれまでの所見と一致していた。肝臓の凍結切片では、1.8及び5.4mg/kg体重/日投与群の一部と16及び49mg/kg体重/日投与群の全例に濃いオレンジ色の複屈折性色素の封入体が認められたが、肝臓の脂質含量との相関性は見られなかった。

網膜の全体標本及び凍結切片の顕微鏡的観察では、多型性複屈折性封入体が、0.6mg/kg体重/日以上投与群のサルの周辺網膜の環状帯と2.5年後と3年後の49mg/kg体重/日以上投与群のサルの網膜中心に認められた。0(プラセボ対照群)及び0.2mg/kg体重/日投与群に