

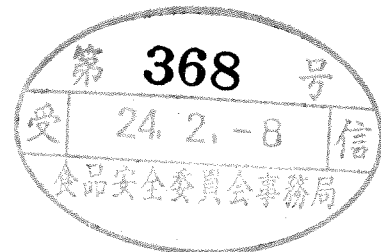
平成24年2月3日

内閣府食品安全委員会事務局評価課 御中

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課

β -apo-8'-カロテナールの食品健康影響評価に係る資料の提出について

平成23年4月19日付け厚生労働省発食安0419第1号にて評価を依頼した β -apo-8'-カロテナールにつきまして、資料がまとまったことから提出いたします。



β -apo-8'-カロテナール 指定のための検討報告書

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課

2012年2月

目 次

1.	β -apo-8'-カロテナールの指定の必要性	1
2.	起源又は発見の経緯及び外国における使用状況	2
1)	起源又は発見の経緯	2
2)	外国における使用状況	2
3.	物理化学的性質及び成分規格(案)	4
1)	物理化学的性質	4
(1)	名称	4
(2)	構造式、組成式、分子量	4
(3)	性状	4
(4)	性質	4
(5)	製造方法	4
(6)	成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠	5
①	成分規格(案)	5
②	他の規格との対比表	6
③	規格設定の根拠	7
(7)	β -apo-8'-カロテナールの安定性	7
(8)	食品中の分析	7
4.	有効性及び必要性	8
1)	食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	8
(1)	基礎的知見	8
(2)	食品への利用	8
2)	食品中での安定性	8
3)	食品中の栄養成分への影響	8
5.	体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)	10

6.	安全性	17
1)	単回投与毒性試験	17
2)	反復投与毒性試験	17
3)	変異原性	20
4)	発がん性	24
5)	生殖発生毒性試験	24
6)	一般薬理試験	27
7)	ヒトについての知見	27
7.	国際委員会などにおける安全性評価	30
1)	FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会(JECFA)における評価	30
2)	米国 FDA における評価	30
3)	欧州連合における評価	30
8.	安全性評価と ADI の試算	32
9.	一日摂取量の推定について	34
10.	使用基準(案)	36
11.	保存基準(案)	37

[参考] β -カロテンの肺がん発生に及ぼす影響についての疫学調査・研究

[参考文献]

1. β -apo-8'-カロテナールの指定の必要性

β -apo-8'-カロテナール (β -apo-8'-carotenal) は食品の着色料として、広く欧米諸国などにおいて使用されている食品添加物である (文献 1、5、6)。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) では、1964 年第 8 回会合、1966 年第 10 回会合、及び 1974 年第 18 回会合において β -カロテン等のカロテノイド色素) としてグループ評価を行い*、ADI : 0 - 5mg/kg 体重と定めている (文献 1、2、3)。

一方、米国においては、 β -apo-8'-カロテナールは着色料として、その使用が固形食品 1 ポンド (0.45kg) 当たり、液状食品には 1 パイント (0.47 リットル) 当り 15mg を超えない範囲で使用が認められている (文献 6)。

また、欧州連合では EC 食品科学委員会 (SCF: EC Scientific Committee for Food) においてカロテノイドとして安全性が評価され、ADI : 0 - 5mg/kg 体重とし (1983 年、文献 8)、一般食品に使用できる着色料として、リストに掲載されている (E 160e) (文献 5)。その後、2000 年会議において、喫煙者の β -カロテン摂取による有害影響が見られるとの報告等から、従来のグループ ADI : 0-5mg/kg 体重を撤回し、1-2mg/人/日程度の量を添加物として使用することを認め、更に ADI を新たに設定するための追加試験の実施並びに摂取量の詳細調査が必要であるとしている (文献 11)。その後、追加試験、摂取量の詳細調査に関する情報や経緯は公表されておらず詳細は明らかでない。

一方、わが国においては、同じグループの着色料としては β -カロテンが指定されており、広く食品一般に使用されてきているが β -apo-8'-カロテナールは未指定の添加物である。

そのために食品の製造加工への使用が禁止されており、また、これを使用した食品等の海外からの輸入が禁止されている。

また、厚生労働省としては、平成 14 年 7 月、薬事・食品衛生審議会において国際的に安全性が確認され、かつ広く使用されている食品添加物については、企業からの指定要請を待つことなく、国が主体となって安全性評価等を行い、指定の方向で検討していく方針を示したところである。

β -apo-8'-カロテナールは前述のように国際的に安全性が確認され、かつ海外においても広く使用されている食品添加物であることから、平成 14 年 12 月 19 日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会において、上記の方針に従い指定対象の品目とされた。

以上の理由から β -apo-8'-カロテナールについても同様に安全性等の評価を行い、国際的整合性を図る目的で食品添加物としての指定の可否を検討する必要がある。

注記*: グループ評価の対象物質は、 β -カロテン (beta-carotene)、 β -apo-8'-カロテナール (beta-apo-8'-carotenal)、 β -apo-8'-カロテン酸及びそのメチル・エチルエステル (beta-apo-8'-carotenoic acid, methyl and ethyl esters) である。

2. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況

1) 起源又は発見の経緯

β -apo-8'-カロテナールはカロテノイド化合物の一つであって（アルデヒド型）、天然には野菜、果物、飼料用植物などに微量であるが広範に検出されている（文献 11、21）。生合成経路上、ビタミンAの主要な前駆物質である β -カロテンの中間代謝物のひとつと考えられている〔5. 体内動態 参照〕。 β -カロテンより若干赤味がかかった橙色の色調を呈する熱に安定な着色料として工業的に合成され、欧米において40-50年以上前から食品添加物として使用されていると推定される（文献 23、28、74）。

2) 外国における使用状況

(1) JECFA における評価

β -apo-8'-カロテナールはFAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）第8回会合（1964年）において初めて評価され、規格、毒性両面で追加情報が必要とされた（文献 23）。第10回会合（1966年）では、 β -apo-8'-カロテナール、 β -apo-8'-カロテン酸メチルエステル、エチルエステル及び β -カロテンは、生化学及び毒性学的性質並びにプロビタミンA物質としての特性が類似していることからグループ化合物として一日摂取許容量（ADI）0-2.5mg/kg 体重（専門家の指導管理下で用いるという条件で0-5mg/kg 体重）が設定され、規格も定められた（文献 24）。本物質はその後、第18回会合（1974年）において追加情報を得て再評価され、一日摂取許容量は本物質を含む上記4種類のカロテノイド化合物の合計量として、ADI 0-5mg/kg 体重とされた（文献 2）。

さらに、JECFAは2001年の57回会議においてBlakeslea. trispora 由来 β -カロテンを評価し、ADIは合成品の β -カロテンと同様に0-5mg/kg 体重と確認している。但し、このADIは着色料としての使用に適用されるが、food supplement（栄養補助食品）使用には適用されないとしている（文献 78、79）。

なお、Blakeslea. trispora 由来 β -カロテンは我が国においても、成分規格が指定添加物 β -カロテンの規格と合致するものについてはCFA, EU の評価ならびに取扱いに準じて β -カロテン（指定添加物）の一部であるとされている（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会報告、平成17年3月24日、文献 92）。

(2) 米国における使用

米国において β -apo-8'-カロテナールは検定の必要がない着色料の1つとして、固形食品と半固形食品には1ポンド(0.45kg)当たり、液状食品には1ポイント(0.47リットル)当たり15mgを越えない範囲で着色料として使用することが認められている（文献 6）。また、成分規格が定められている（文献 6、7）。

1 食品添加物等の全米使用量調査において、 β -apo-8'-カロテナール及び β -カロテン
2 (21CFR § 73.91) の使用量は以下のように報告されている (文献 46)。

3 全米使用量：単位千ポンド (0.45 トン)

	1976	1982	1987
4 β -apo-8'-カロテナール	6.1 (0.03mg)	33.7 (0.17mg)	1.9 (0.01mg)
5 β -カロテン	67.3 (0.34mg)	282.0 (1.44 mg)	3,660 (18.7 mg)

6 () : 人口 1 人当たりの 1 日摂取量 ; 全米人口 241×10^6 人 (1986) として試算

7 (3) 欧州連合における使用

8
9
10 欧州連合において β -apo-8'-カロテナールは一定の食品に着色料として使用することが認
11 められている (E 160e) (文献 5)。本着色料単独、若しくは他の一定の着色料と組み合わせ
12 て使用した場合の上限量が設定されている [4. 有効性及び必要性、表 4-1 参照]。

13 英国における食品添加物の摂取量調査において (英国政府農林水産食糧省、1984-1986 年
14 調査)、本品及び β -カロテンの食品添加物としての摂取量は、何れも 0mg/人/日と報告され
15 ている (文献 29)。

16 後述 [6. 安全性 7) ヒトについての知見] のように、カロテン摂取量の多いヒト、また、
17 肺がん発症前に血中カロテン濃度 (主として β -カロテン) が高いヒトの肺がん発症リスクは
18 低いことが多くの疫学研究で示されてきたが、無作為化長期介入試験で、高用量の β -カロテ
19 ンは健常者において肺がん予防の効果がなく、かえってヘビースモーカーでは肺がんリスクを
20 高める結果が得られた (ATBC 及び CARET Study)。このため欧州連合食品科学委員会は、2000
21 年 9 月、 β -カロテンの現状における食品添加物としての少量使用 (1-2mg/日) は許容するが、
22 1975 年に設定した ADI 0-5 mg/kg 体重は取り消し、 β -カロテンと関連物質の ADI 見直しの
23 ため、ヒト及び動物における追加試験の実施並びに摂取量実態の調査を求めた (文献 11)。そ
24 の後、追加試験、摂取量の詳細調査に関する情報や経緯は公表されておらず詳細は明らかでな
25 い。

26 Blakeslea. trispora 由来 β -カロテンは欧州連合では β -カロテン合成品と同等である
27 とし使用を認めている (文献 87、89)。

28 また、飼料添加物ではあるが、欧州連合食品安全庁 (EFSA) は 2009 年、 β -apo-8'-カロテ
29 ナールの採卵鶏用飼料の着色料としての使用を認めている (文献 83)。

3. 物理化学的性質及び成分規格

1) 物理化学的性質等 (文献4、21、28、45)

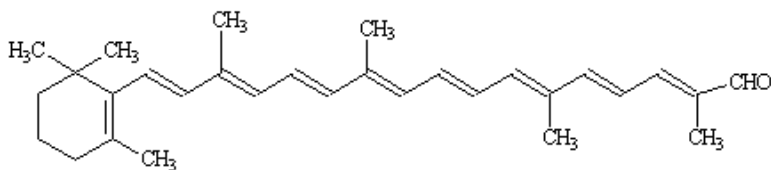
(1) 名称

β -apo-8'-カロテナール (β -apo-8'-Carotenal, CI Food Orange 6)

CAS 番号 : 1107-26-2

(2) 構造式、組成式、分子量

本品の構造式、組成式、分子量は以下の通りである。



上記のように、本品は β -カロテンから、 β -イオン環1つと側鎖の一部がとれた誘導体である。純品の立体構造は、主としてトランス (*E*) 異性体であるが、市販の製剤製品ではシス・トランスの比率はさまざまである*。

組成式 : $C_{30}H_{40}O$; 分子量 (式量) 416.64

(3) 性状

金属光沢を有する濃紫色の結晶若しくは結晶性粉末。溶解時、黄橙一赤橙色を呈する。市販製品は、希釈・安定化のため、食用油脂中に溶解、懸濁させたもの、若しくは、乳化物、水分散性粉末に調製して流通される場合が多い。

(4) 性質

水にほとんど溶けない。エタノールに溶けにくい。植物油、アセトンにやや溶けにくくクロロホルムに溶けやすい。アルデヒド基をもつので単独では酸化されやすい。熱には比較的安定であるが、酸素及び光に不安定であることから遮光容器中に不活性ガスで置換し保存することが必要である(文献4、7、28)。

(5) 製造方法

市販の β -apo-8'-カロテナールは合成法で製造される。合成法はカロテン酸エステルを経由するとの情報があるが、正確な情報は不明である(文献101)。

注記* : 一般論としてシス型とトランス型の異性体は、物理的性質(融点、沸点、溶解度など)、化学的性質(反応速度など)に違いがあることが知られているので(文献100)、安全性に係る生物学的性質にも相違がある可能性が推測されるが、本物質若しくは β -カロテンに関するこれらの情報を確認することは出来なかった。

1 (6) 成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠 (文献4、6)

2 ① 成分規格 (案)

3 β -apo-8'-カロテナール

4 β -apo-8'-carotenal

5 CAS No. 1107-26-2

6 $C_{30}H_{40}O$

分子量：416.64

8 含量 本品は、 β -apo-8'-カロテナール ($C_{30}H_{40}O=416.64$) 96%以上を含む。

9 性状 本品は、金属光沢のある深紫色の結晶又は結晶性粉末である。

10 確認試験 (1) 本品約 0.08g にアセトン/シクロヘキサン混液 (1 : 1) を加えて溶かし、
11 この液をアセトンで希釈した溶液 (1→25) 5ml に 5%硝酸ナトリウム溶液 1ml を加え、続
12 けて 0.5mol/L 硫酸 1ml を添加するとき、液は直ちに脱色される。

13 (2) 本品をアセトン/シクロヘキサン混液 (1 : 1) に溶かした液 (1→250) 0.5ml に、
14 シクロヘキサン 1,000ml を加えた液は、波長 460~462nm に極大吸収部がある。

15 純度試験 (1) 比吸光度 本品の定量に用いた検液につき、波長 461nm における吸光度 A_{461}
16 及び 488nm における吸光度 A_{488} を測定するとき、その吸光度比 A_{488}/A_{461} は 0.80~0.84 である。

17 (2) 鉛 Pb として 2.0 μ g/g 以下 (5.0g, 第1法)

18 (3) ヒ素 As_2O_3 として 4.0 μ g/g 以下 (0.50g, 第1法, 装置B)

19 (4) 副色素 3.0%以下

20 本品 0.080g を量り、アセトン/シクロヘキサン混液 (1 : 1) 100ml に溶かし、検液と
21 する。検液 0.40ml を薄層板の下端から 2cm のところに帯状に塗布する。ただし、薄層板に
22 は担体として薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用い、3%の濃度に水酸化カリウムをメ
23 タノールに溶かした液を入れた槽に浸した後、110°C で 1 時間乾燥し、塩化カルシウムを入
24 れたデシケーター中で室温としたものを使用する。検液を塗布した薄層板を直ちに展開層に入
25 れ、ヘキサン/クロロホルム/酢酸エチル混液 (7 : 2 : 1) を展開溶媒として薄層クロマ
26 トグラフィーを行う。ただし、展開槽は遮光したものを用いる。展開溶媒の先端が原線より
27 約 10cm の高さに上昇したとき展開をやめ、風乾した後、主バンドのシリカゲルをかき取り、
28 100ml の共栓遠心管に入れ、アセトン/シクロヘキサン混液 (1 : 1) 40ml を正確に量って
29 加え、溶液 A とする。他の着色したバンドのシリカゲルをかき取り、50ml の共栓遠心管に
30 入れ、アセトン/シクロヘキサン混液 (1 : 1) 20ml を正確に量って加え溶液 B とする。
31 遠心管に栓をして溶液 A, B を 10 分間振り混ぜた後、5 分間遠心分離する。溶液 A 10ml を正
32 確に量り、アセトン/シクロヘキサン混液 (1 : 1) を加えて正確に 50ml とし、溶液 C と
33 する。溶液 B 及び溶液 C の 474nm におけるそれぞれの吸光度 A_B , A_C をアセトン/シクロヘキ
34 サン混液 (1 : 1) を対照として測定し、次式により含量を求める。

35 β -apo-8'-カロテナール以外の色素 = $\frac{A_B \times 10}{A_C} \%$

- 1 強熱残分 0.10%以下 (2.0g)
- 2 定量法 本品 0.080g を量り、アセトン/シクロヘキサン混液(1:1) 20ml を加えて溶かし、
- 3 さらにシクロヘキサンを加えて正確に 100ml とする。この液 5ml を正確に採り、シクロヘキ
- 4 サンを加えて正確に 100ml とする。さらに、この液 5ml を正確に採り、シクロヘキサンを加
- 5 えて正確に 100ml とし、検液とする。検液の 461nm 付近の極大吸収部における吸光度 A を測
- 6 定し、次式により含量を求める。

$$7 \quad \beta\text{-apo-8'-カロテナル (C}_{30}\text{H}_{40}\text{O) の含量} = \frac{400}{\text{試料の採取量(g)}} \times \frac{A}{2,640} \times 100\%$$

8 ② 他の規格との対比表

	本規格案	JECFA(文献4)	米国 FCC (文献6、7)	EU(文献19)
性状 色	深紫色	深紫色	暗紫色	暗紫色
性状 形状	結晶又は 結晶性粉末	同左	結晶性粉末	結晶又は 結晶性粉末
含量	96%以上	同左	96~101%	96%以上
確認試験				
カテノイド ^o のテスト	採用	採用	採用せず	採用せず
カル・プライス反応	採用せず	採用	採用せず	採用せず
吸光比	純度試験 A_{488}/A_{461} =0.84	採用 $A_{488}/A_{461}=0.84$	採用 2組の吸光比	採用せず
極大吸収部	採用	採用せず	採用せず	採用
融点(分解)	採用せず	採用せず	136~140°C	採用せず
純度試験				
吸光比	採用	確認試験として 採用	確認試験	採用せず
鉛	2.0 μg/g 以下	2mg/kg 以下	10mg/kg 以下	10mg/kg 以下
ヒ素	As ₂ O ₃ として 4.0 μg/g 以下	規格無し	As として 1mg/kg 以下	As として 3mg/kg 以下
副色素	3.0%以下	3%以下	規格無し	3.0%以下
重金属	規格無し	規格無し	規格無し	10mg/kg 以下
水銀	規格無し	規格無し	規格無し	1mg/kg 以下
カドミウム	規格無し	規格無し	規格無し	1mg/kg 以下
強熱残分	0.10%以下	0.1%以下	0.2%以下	0.1%以下

9

1 ③ 規格設定の根拠

2 本規格案は、JECFA 規格に倣って作成した。米国規格である FCC とは確認試験法に少し異な
3 る点があるが、何れの方法でも本品の確認には差し支えないと考えられる。

4 FCC では融点を測定しているが、JECFA の規格には無く、本規格案では採用しなかった。

5 EU の規格では、水銀、カドミウムについての規格があるが、JECFA, FCC の規格の何れにも
6 採用していないこと及び試験方法の記載がないことから、本規格案では採用しなかった。

7

8 (7) β -apo-8'-カロテナールの安定性

9 アルデヒド基をもつので単独では酸化され易く変色することがある。熱には比較的安定であ
10 る。

11

12 (8) 食品中の分析

13 β -apo-8'-カロテナールの食品中からの分析法は、平成 17 年 1 月 24 日、食安発第 0124001
14 号の「食品中に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法につい
15 て」による（文献 27）。

16 本法はカンタキサンチンの分析法であるが、 β -apo-8'-カロテナールもこの方法で分析でき
17 る。

18 即ち、食品からアセトニトリルで抽出し、可視分光光度型検出器付きの液体クロマトグラフ
19 を用いて定量する。

20

4. 有効性及び必要性

1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

(1) 基礎的知見 (文献4、28、74)

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

カロテン系着色料一般の性質として加熱に安定であるが、空气中で酸化され易く、変色の可能性がある(特に、本品はアルデヒドなので単独では酸化され易い)。市販製品は油脂に溶解、懸濁、酸化防止剤の添加等により色調の安定を図っている。

β -カロテンは天然からの抽出品があり、その場合共存するカロテン異性体や他のカロテノイド、不純物のため色調が一定しない場合があるが、本品は高純度の合成品であり、安定した色調が得られる。

(2) 食品への利用

β -apo-8'-カロテナールはチーズ(スライス、短冊状、スプレッドなど)、トッピング、フロスティング、砂糖菓子、パイの詰め物、アイスクリーム、ケーキミックス、スープ、サラダドレッシング、などの色づけに使用できるとの欧米の業界情報がある(文献74)。

前述のように(第1章)、米国FDAは本品の食品への利用について、固形食品と半固形食品に15mg/0.45kg、液状食品には1ポイント当たり(約0.47リットル)15mgを越えない範囲での使用を認めている(文献6)。

また、欧州連合は、本品を含めて以下の着色料は、単独若しくは組み合わせで、表4-1に記した食品に同表の右欄に記載された最高量まで使用することが出来る(文献5):ウコン色素、タートラジン(和名称、食用黄色4号)、キノリンイエロー、サンセットイエローFCF(食用黄色5号)、コチニール色素、アズルビン、アマランス(食用赤色2号)、ポンソー4R(食用赤色102号)、アルラレッドAC(食用赤色40号)、パテントブルーV、インジゴチン(食用青色2号)、ブリリアントブルーFCF(食用青色1号)、グリーンS、ブリリアントブラックBN、ブラウンHT、リコペン、ルテイン。

2) 食品中での安定性

β -apo-8'-カロテナールは酸化されやすい物質なので、食品中の変質を防止するために真空包装、不活性ガス置換、遮光等が必要とされている(文献4、7)。

3) 食品中の栄養成分への影響

β -apo-8'-カロテナールの化学的反応性は少なく、食品中のたんぱく質、油脂、糖類、ビタミン類、ミネラル類への影響はないものと考えられる。

1 表 4-1 欧州連合における使用基準 (文献5) (Annex V 抜粋)

食 品	最高濃度
非アルコール着香飲料	100mg/l
果実及び野菜の砂糖漬け、Mostarda di frutta	200mg/kg
レッドフルーツのプリザーブ ¹	200mg/kg
菓子	300mg/kg
デコレーション及びコーティング	500mg/kg
高級ベーカリー(例 ビスケット、ウエハース)	200mg/kg
食用氷	150mg/kg
フレーバー入りプロセスチーズ	100mg/kg
フレーバー入り乳製品などのデザート	150mg/kg
ソース、調味料(カレー粉、タンドーリなど)、漬物、薬味、チャツネ、ピッカリーニ	500mg/kg
マスタード	300mg/kg
魚類、甲殻類ペースト	100mg/kg
調理した甲殻類	250mg/kg
鮭代用品	500mg/kg
すりみ	500mg/kg
魚卵	300mg/kg
燻製魚	100mg/kg
スナック: 乾燥、セイボリーポテト ² 、シリアル、若しくはでん粉を主成分とするスナック	200mg/kg
—エクストルーダー ³ 若しくは膨化処理したセイボリースナック製品 ⁴	
—その他のセイボリースナック製品、被覆ナッツ	100mg/kg
可食チーズ皮、可食ケーシング	必要量
体重抑制の為の食事代替え用完全調合食	50mg/kg
医療用の完全調合食若しくは栄養補助食品	50mg/kg
液状の補助食品、dietary integrators ⁵	100mg/l
固形の補助食品、dietary integrators	300mg/kg
スープ類	50mg/kg
植物たん白主体の肉・魚類似品	100mg/kg
スピリッツ(アルコール容積濃度 15%以下の製品を含む、但し、Annex II, III で掲げたものを除く)	200mg/l
芳香ワイン、芳香ワイン主体飲料、芳香ワインカクテル(規則(EEC)No 1601/91 に記したものの、但し Annex II, III で掲げたものを除く)	200mg/l
果実ワイン(非発泡、発泡)、シードル(cidre bouche 以外)、ペリー酒、及び上記の芳香付け製品	200mg/l

2

- 1 ¹ 一般にブリザーブとは「保存食」のことで、ピクルス、ジャム、塩漬け、乾燥品など素材の原型を残しているもの
2 が該当する。日本では濃度の高い糖液で煮た果物の原形を留めているジャムが知られている。
- 3 ² セイボリーとは「塩味の効いた」を意味しており、セイボリーポテトといった場合、「塩味の効いたポテト」を意
4 味する。例：フライドポテトなど
- 5 ³ 増粒、整粒され、練り出されたものを加工処理したものを意味する。
- 6 ⁴ 塩味の効いたスナック製品を意味する。
- 7 ⁵ 健康食品（日本で言うダイエット食品）の原料を指す。
- 8

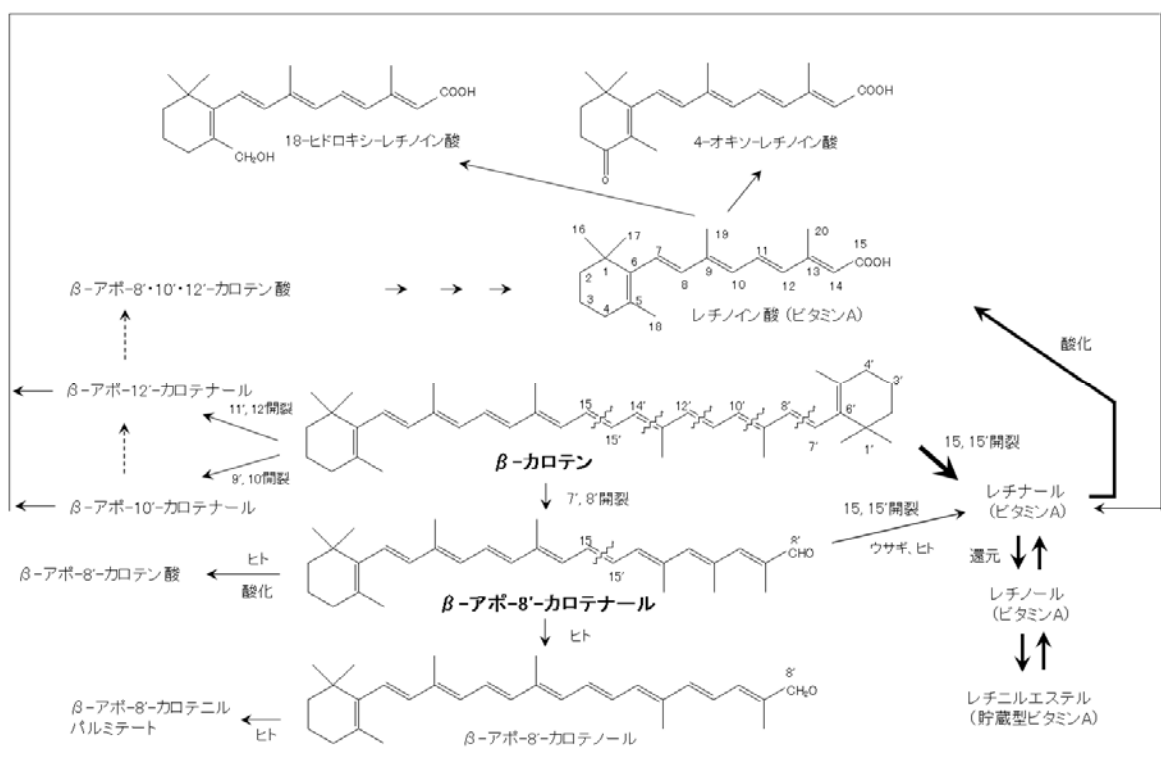
5. 体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)

1) β -apo-8'-カロテナール及び β -カロテンの吸収、分布、代謝、排泄

β -apo-8'-カロテナールは哺乳類において β -カロテンの代謝中間体のひとつと考えられているカロテノイドである (文献 83、84、85)。従って、 β -カロテンの体内動態の概要についても併せ述べる。

カロテノイドは脂溶性であり、腸管からの吸収、体内移行や貯蔵には共存する脂肪の消化・吸収、胆汁、リポ蛋白などの関与が必要とされる。カロテノイド自身の腸管からの吸収は受動的拡散とされ、吸収率は摂取量に応じて比例的に高まるものの、高用量の摂取では限度があり、吸収率は低下する。吸収の程度は、動物種、食餌中ならびに添加したカロテノイドの種類、濃度、共存する脂肪等の成分、量などにより異なり、摂取後血中濃度で測定した吸収率は文献により 10-90%と大きな巾がある。ラットなどげっ歯類では、 β -カロテンの多くは腸内でビタミンAなどに代謝された後吸収される (文献 3、11、26、86)。

各種実験動物やヒトで実施された研究結果を総合して、哺乳類における β -apo-カロテナール及び β -カロテンの推定代謝経路を別図に示す。 β -カロテンは脊椎動物では主に、15—15'間を均等開裂する酵素 β 、 β -カロテン 15, 15'-モノオキシゲナーゼ、 β -CMOX 活性により 2分子のレチナールを生じ、これが還元されるとレチノール、即ちビタミンAとなる。ビタミンAはさらにパルミチン酸など長鎖脂肪酸とレチニルエステルに変換され貯蔵型ビタミンAとなる。レチナールあるいはレチノールが酸化されるとレチノイン酸、即ち活性型ビタミンAとなる。一方、マイナーな経路であるが、 β -カロテンが不均等開裂を起こし、7'—8'で開裂すると β -apo-8'-カロテナール、9'—10'で開裂すると β -apo-10'-カロテナール、11'—12'で開裂すると β -apo-12'-カロテナール、それぞれ 1分子を生ずる。 β -apo-8'-カロテナールは還元されて β -apo-カロテノール、同カロテノールから脂肪酸エステル、また、酸化されて β -apo-8'-カロテン酸へ変換される。また、 β -apo-8'-カロテナールから直接若しくは β -apo-8'-カロテン酸などを経てレチナールへの変換も若干ではあるが存在すると考えられている。但し、apo-カロテナール類の代謝研究は、特定の *in vitro* 条件下によるものが多く、*in vivo* での反応の程度や apo-化合物の生物学的意義については今後検討の余地があるとされている (文献 11、26、48)。



1
2 図 哺乳類のβ-カロテン推定代謝経路におけるβ-apo-8'-カロテナールの位置付け

3
4 上記推定経路のうち、β-カロテン、β-apo-8'-カロテナールを中心に代謝の裏づけとなる知
5 見を以下に記す：

6 (1) apo-カロテナール類からビタミンAへの変換

7 ビタミンA 欠乏食で飼育したラットを用い、餌にβ-apo-カロテナール類或いはβ-カロテンを
8 加えて飼育し、腸で生成され肝臓に貯蔵されるビタミンAの量を生育の度合い(体重)を指標と
9 して算出し、ビタミンAへの変換を比較した。β-カロテンのビタミンAへの変換率は10%以上で
10 あったが、apo-β-apo-カロテナール類のビタミンAへ変換率は4%未満であった(文献3、
11 85)。

12 離乳期ラット(10匹/群)を用いた同様の研究において(但し、カロテノイド類はαトコフェロール
13 0.5%を含むピーナツ油に加えた)、β-カロテン添加の場合の増体重(平均値)を100%とすると、
14 同じモル数のβ-apo-8', 10', 12'-カロテナール添加時の増体重は、72-78%であった(文献16)。
15 別の報告でビタミンA欠乏食飼育ラットに4.2-16.8 μmolのβ-apo-8'-カロテナールを投与する
16 と、肝臓にレチノールを蓄積する(投与量の3.7-1.3%) (文献12)。これらのデータは、変換率は
17 β-カロテンに劣るものの、β-apo-カロテナール類もプロビタミンAとしての機能を僅かながら
18 有することを示している。

19 (2) β-カロテンの生体内均等開裂

20 ラット小腸及び肝臓のホジネート上澄液は¹⁴Cで標識したβ-カロテンをレチナール及び
21 レチノールに変換させる。反応には酸素が必要であること、また、結合阻害剤の研究から、

1 β -CMOXX (旧名称: β -カロテン 15-15' オキシゲナーゼ)活性が関与すると考えられた(文
2 献 15)。その後本酵素は、ウサギ(腸管ホモゲネート; 文献 90)、鶏(十二指腸、肝臓; 文
3 献 12) など広範な動物で確認され、測定法が確立している(文献 12)。

4 (3) β -カロテン代謝物質による均等開裂反応フィードバック制御

5 β -カロテン摂取を制限したヒトでは β -カロテンの 15%が腸管でレチナールに変換さ
6 れるが、その割合は β -カロテン量が増加すると減少する。それ故、 β -カロテンを大量
7 に与えても、過ビタミン症を起こすに必要な腸管由来のレチノール量を生じない。これは
8 投与量の増加と共に腸管での 15—15' 間の開裂が減少することによると推定された(文献
9 11)。実際にラットにレチニル酢酸、レチノイン酸、 β -apo-カロテナールなどを経口摂取
10 させた後、腸管の β -CMOXX 活性は抑制されていることが最近確認されている(文献 12)。

11 (4) β -カロテン、 β -apo-8'-カロテナールの吸収・代謝の動物種差

12 げっ歯類は腸管粘膜での β -カロテンの代謝分解が速やかで、 β -カロテンの吸収はわず
13 かであり、低い血清カロテノイド値(ヒトの 1/1000)を示す。ヒトでは摂取した β -カロテ
14 ンの 20 - 75%は、そのままの形で吸収される(文献 11、26)。イヌは β -カロテンの吸収、
15 肝臓でのビタミンAへの変換がヒトと似ている(文献 50)。

16 イヌへの β -apo-8'-カロテナール(1000mg/匹まで)の経口、14 週間投与試験結果にもと
17 づき、本物質は β -カロテンと同様に消化管からの吸収は少なく、また、 β -apo-8'-カロ
18 テナールのほか、代謝変換物質(レチノール、レチニルエステル、 β -apo-8'-カロテン酸
19 など)の尿への排泄が報告されている(文献 3、91)。

20 (5) β -カロテン、 β -apo-8'-カロテナール代謝物質の体内蓄積(*in vivo* 研究)

21 ラットに¹⁴C β -カロテンを経口摂取させ 72 時間後に摘出した肝臓の鹼化抽出物の放射
22 活性を測定すると、その 88~94%は、けん化後レチノールとして存在していた。サルに同
23 様の投与を行うと、血清に¹⁴C レチノール、¹⁴C β -カロテンが認められる一方、放射活性
24 の殆どは肝臓に¹⁴C レチノールとして認められた(文献 82)。

25 また、前述したように、ビタミンA欠乏飼料で飼育したラットに 4.2-16.8 μ mole の β -
26 apo-8'-カロテナールを投与すると、投与量の 3.7-1.3%に相当するレチノールが肝臓に
27 蓄積する(文献 12)。また、サルの体脂及び肝臓は β -apo-8'-カロテナールの経口投与後
28 オレンジ色に変色。 β -apo-8'-カロテナールは未同定のカロテン酸とともに肝臓中に蓄積
29 された(文献 3)。カロテノイドの体内運搬はリポ蛋白が関与すること、また肝臓、皮下脂
30 肪等組織中のカロテノイドの分布、蓄積はコレステロールの分布と相関している(文献 11、
31 26)。鶏でも β -apo-8'-カロテナールを採卵鶏に投与すると卵黄に蓄積し、好まれる着色が
32 得られる(文献 10)。採卵鶏は 90%をエステルとして、10%をフリーの β -apo-8'-カロテン
33 酸として黄身に排出する(文献 3)。

34 (6) ヒト及び実験動物における β -カロテン及び β -apo-カロテナールの代謝ならびに代謝物(*in*
35 *vitro* 研究)ウサギでは腸管からの β -カロテンの吸収が少ないことが知られている(文献 11)。

36 一方、ウサギの腸管粘膜ホモジネートの上澄み液は、 β -カロテンからレチナールを生成

1 するが、 β -apo-カロテナール類からは約 10 倍量多いレチナールを唯一つの反応生成物として
2 生成し、これらの反応は β -CMOXX 酵素によると報告されている(文献,90)。

3 別の研究で、ラット、フェレット、サル及びヒトの腸管ホモジネートを用いて β -カロテン代謝物を
4 測定した結果、何れの動物種でも、 β -apo-カロテナール類(量は $-12' > -10' > -8'$ の順に多
5 い)、レチノイン酸及びレチナールが生成することが確認された。また、ラット、フェレット、サルの
6 肝臓、腎臓、肺、及び脂肪組織を用いた試験でも上記 β -apo-カロテナール類及びレチノイドの
7 生成が認められた(文献 18)。さらに、ヒトの腸管粘膜のホモジネートは β -apo- $8'$ -カロテナールを
8 レチノイン酸、レチナール、レチニル酢酸及び β -apo-13-カロテノンに変換するが、レチナール
9 からレチノイン酸への変換反応を阻害することが知られているシトラールの共存下では、レチナ
10 ールの生成量は増加する一方レチノイン酸の生成量は変わらなかった(文献 96)。これらの結
11 果は、ヒト及び各種動物は β -カロテンを均等開裂する主経路のほか、マイナーな経路として
12 β -イオン環のひとつに近接する2重結合が非対称的に開裂して β -apo-カロテナール類を生
13 成、さらに開裂してレチナール若しくは酸化されてレチノイン酸に変換する別経路の存在を示唆
14 する(文献 11、26、86、96)。

15 (7) β -apo- $8'$ -カロテナール、同類縁物質のヒトにおける動態(*in vivo* 研究)

16 β -apo- $8'$ -カロテナール ($100 \mu\text{mol}$) を健康な男性成人被験者に投与 (n=6)、時間に対し血
17 清中濃度をプロットした結果、 β -apo- $8'$ -カロテナールは血清には殆ど現れず、酸(酸化)、
18 アルコール(還元)及び脂肪酸エステル(エステル化)に速やかに代謝された。その他、少
19 量のレチニルエステル及び炭素数の短い β -apo- $10'$ -カロテノール、 β -apo- $12'$ -カロテナ
20 ールに変換された。主代謝物の β -apo- $8'$ -カロテノール及び β -apo- $8'$ -カロテニルパルミテ
21 ートのピーク濃度(ピーク時間)は投与後、各々、0.29(11h)及び0.23(6h) $\mu\text{mol/L}$ であっ
22 た。AUC(Area under the concentration-time curve)は各々、16 及び $4 \mu\text{mol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ であ
23 った(文献 9)。

24 (8) 鶏、ラット肝臓、腸管におけるレチナール、 β -apo-カロテナールの酸化・還元

25 鶏及びラット肝臓組織にはレチナール及び β -apo- $8'$ -、 $12'$ -カロテナールを酸化、還元す
26 る酵素系がある。鶏に β -カロテンを投与後、腸粘膜に著量の β -apo- $8'$ -、 $10'$ 、 $12'$ -カロテナ
27 ールの生成が確認された。また、ラットに β -apo- $8'$ -カロテナール投与後、腸粘膜に著量の β -
28 apo- $8'$ -カロテナールのほか、 $8'$ -、 $10'$ -、 $12'$ - β -apo-カロテン酸が確認された(文献 16、17)。

29 (9) 肉食動物のビタミンA供給

30 肉食動物はビタミンAを豊富に含む動物を食し、餌中の β -カロテノイドからのビタミンA
31 生成に依存しない。実際ネコは β -CMOXX 活性を欠いている(文献 11)。

32 (10) ヒトの β -カロテン吸収・代謝の実験動物モデル

33 フェレットはヒトに良く似た吸収・代謝を示す実験動物で血漿中の β -カロテン濃度は通
34 常低いが、食餌に補充するとヒト血漿中の濃度に近い値にまで上昇する。肝臓中、皮下脂肪
35 及び他の組織中濃度も増加する(文献 11、52)。腸管ホモゲネートにおける β -カロテン代
36 謝変換物の類似性(文献 18)、レチノール、レチノイン酸及び β -カロテンの血中及び肺な

1 ど組織濃度の対照値の類似性（但し、フェレットの循環血中レチノイドエステル濃度はヒト
2 より高値）（文献 11、52）、肺組織及び肺における β -カロテンの酸化的代謝物質の類似性
3 （文献 11、52）などもフェレットの実験モデルとして適切であることを示す。ほか、反芻
4 動物である牛、スナネズミ（Mongolian gerbil）も、ヒトの吸収・代謝のモデル動物とし
5 て提案されている。

6 一方、上記動物はリポ蛋白の代謝や輸送がヒトの場合と異なり、完全な実験動物モデルは
7 ないとも指摘されている（文献 26）。

8 (11) cis、trans 異性体

9 カロテノイドは一般に立体異性体(cis、trans)が存在し、光、熱、化学反応によって相互
10 に変換することが知られている。合成 β -カロテンは殆ど trans 型であるが、加熱調理によ
11 って cis 型に変換すること、cis 型 β -カロテンを投与しても血中には all trans 型とし
12 て検出されること、肝臓や脂肪組織では cis 型で貯蔵されることが報告されている（文献 11、
13 26）。

14 ビタミンAの重要な機能のひとつ、視覚には cis、trans-異性化反応が関与するといわれ
15 ているが（文献 86）、 β -カロテンの異性体変換の生物学的役割に関する報告を見出すこと
16 はできなかった。また、 β apo-8' -カロテナールも欧州連合の食品添加物成分規格で all
17 trans 型異性体であるとされているが（文献 19）、各種条件による異性体変換やその意義に関
18 する報告は確認できない。

19 (まとめと考察)

20 以上をまとめると、 β -apo-8' -カロテナールの体内動態は十分解明されているとは言えな
21 いが、 β -apo-8' -カロテナールは β -カロテンのマイナーな代謝物のひとつである。

22 β -カロテンと β -apo-カロテナール類は共にレチナールを経て、レチノールに代謝変換し
23 得るプロビタミンA物質である。従って、 β -apo-8' -カロテナールの毒性評価にあたり、 β
24 -apo-8' -カロテナール自身の毒性試験データに加え、 β -カロテンの毒性試験データを参考
25 として補うことが出来ると考えられる。

26 β -カロテン及び β -apo-カロテナールの吸収・代謝には動物種差があるが、腸管で吸収さ
27 れなかった未変化体は糞に排泄される。げっ歯類動物のように腸管での代謝が速やかな動物で
28 も、高用量投与時には共存すべき脂肪・胆汁の供給、また代謝物によるフィードバック制御の
29 ため代謝は抑えられ、糞に排泄される分が増えると考えられる。一方、ヒトやフェレットのよ
30 うに腸管で未変化のままの吸収が多い種にあっては、吸収後主に肝臓に於いてレチノイド、
31 apo-カロテノイドへの代謝を経て主に脂肪酸エステルとして、若しくは未変化のまま、肝臓や
32 脂肪組織に必要な量が貯蔵され余分な分は胆汁を介して排泄される。イヌでは糞のほか、尿から
33 の排泄もあると思われる。

34 サルの体脂及び肝臓は β -apo-8' -カロテナールの経口投与後、オレンジ色に変色すること
35 （文献 3）。一方、ラット、マウス、イヌ、フェレットを用いた動物試験においても、 β -カロ
36

- 1 テン及びβ-apo-8'-カロテナールの短期及び長期の反復投与試験において投与後、糞、肝臓、
- 2 脂肪組織、体毛の着色が観察されており〔第6章 安全性参照〕、体内動態の知見を裏付けて
- 3 いる。
- 4
- 5
- 6

6. 安全性

β -apo-8' -カロテナールの毒性試験に関しては必ずしも現状のガイドラインに基づいたものではないが、マウスを用いた単回投与毒性試験、ラット及びイヌによる反復投与毒性試験、また、ラットに多世代に亘り反復投与した試験成績を確認することが出来た。また、 β -apo-8' -カロテナールの体内動態は十分解明されているとは言えないが、 β -apo-8' -カロテナールは β -カロテンのマイナーな代謝物の一つであって、 β -カロテンと同様にレチナールを経て、レチノールに代謝し得るプロビタミンA物質である。従って、 β -apo-8' -カロテナールの毒性評価に当たっては、 β -カロテンの毒性試験成績を参考として補うことは出来るものと考えられる。

以上のことより、 β -apo-8' -カロテナールの毒性評価は β -apo-8' -カロテナールの毒性試験成績を中心に行い、 β -カロテンの試験成績を参考として用いることとした。

1) 単回投与毒性試験

β -apo-8' -カロテナールの経口投与による急性毒性としてはマウスでの試験報告を確認することができた。また、 β -カロテンではラット及びイヌを用いた経口投与による試験報告が確認できたので、これらの結果を以下に示す。

動物種	投与物質	LD50(mg/kg 体重)	報告年(文献)
マウス(系統、性別不可能)	β -apo-8' -カロテナール	10,000 以上	1966 年(文献 3、21)
ラット(Hans Wistar 雌雄)	β -カロテン	2,000 以上	1992 年(文献 26)
ラット(SD 雌雄)	β -カロテン	5,000 以上	1980 年(文献 26)
イヌ(系統、性別不明)	β -カロテン	8,000 以上	1954 年(文献 3)

2) 反復投与毒性試験

(1) 短期反復投与毒性試験

β -apo-8' -カロテナールの短期反復投与毒性試験としては、ラットとイヌでそれぞれ 1 試験、また、参考とした β -カロテンではラットを用いた 3 件の試験成績が報告されている。

① β -apo-8' -カロテナール

イ. 1 群 16 匹の雄性ラット(系統不明)に β -apo-8' -カロテナールを 0、100 及び 500mg/kg 体重の用量で週 5 日 34 週間経口投与した試験では、体重、一般状態、生存率及び肝・腎機能に投与による影響は認められなかったが、高用量の精巣重量は対照群に比べ低値を示した。病理組織学的検査では投与群で肝及び腎に顆粒状色素沈着が認められた他は被験物質投与の影響は認められなかった(文献 3、21)。

1 ロ. イヌの短期間の反復投与毒性試験として、イヌ(系統不明、雌は 2~3 匹/群、雄は 3~4
2 匹/群、 1 群 6 匹)に 0、0.1、1.0g/匹/日(約 10 及び 100mg/kg 体重)の β -apo-8' -カロテ
3 ナールをカプセルにて 14 週間強制経口投与した試験では、試験期間中対照群の 1 匹が肺炎
4 で、また、1.0g 群の 1 匹がカプセルの気管内吸引により死亡した他、残った全ての動
5 物は健康で明らかな毒性影響は認められなかったが、1.0g 群の 2 匹に 2~3 週にかけて着
6 色尿の排泄がみられた。試験終了時の検査では被験物質投与に関係した肉眼的異常は観察
7 されず、抹消血液像、肝機能検査、血清酵素、尿素窒素も正常であったと報告されている。
8 またこの試験では、血清、肝、腎、副腎、腸間膜脂肪中のビタミンA及び β -apo-8' -カロ
9 テナール含量が測定されており、腎のビタミンA含量は対照群の 3~5 倍で、血清中 β -
10 apo-8' -カロテナール含量は 1.0g 群で増加、0.1g 群では痕跡程度であった。臓器重量に
11 変化は認められなかったが、病理組織学的検査において、0.1 及び 1.0g 群の脂肪組織、腎
12 臓及び副腎皮質、また、1.0g 群の肝臓に色素沈着が観察された(文献 3、21、91)。

13 ② β -カロテン

14 イ. 雌雄の SD 系ラットに β -カロテンを 250、375 及び 500mg/kg 体重の用量で 4 週間混餌投
15 与した試験では、臨床症状、血液・血液生化学及び尿検査に異常はみられなかった。解剖
16 時に赤色糞及び 500mg/kg 体重群雌雄で相対肝及び腎重量の増加が認められたが、糞の着色
17 及び臓器重量の変化は投与終了後 2 週間以内に回復した(文献 26)。

18 ロ. 雌雄各 5 匹の Wistar ラットに 0、0.2、1 及び 5%の濃度で真菌由来の β -カロテンを 28
19 日間混餌投与した試験では、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び組織学
20 的検査において、投与に起因した副作用は認められなかった(文献 79)。

21 ハ. 雌雄の Wistar ラットに β -カロテンを 250、500 及び 1000mg/kg 体重の用量で 90 日間混
22 餌投与した試験では、橙色/赤色糞が観察されたことを除き臨床症状、血液・血液生化学及
23 び臓器重量に異常は観察されなかった。肉眼的に全投与群の雌の多くの脂肪組織あるいは
24 肝臓が橙色/黄色を呈した他、被験物質処置に関連した肉眼的病変は観察されなかった。ま
25 た、回復期間後にはこの着色は消失した。病理組織学的検査では被験物質処置に関連した
26 変化は認められなかった(文献 26)。

27 (2) 長期反復投与毒性試験

28 β -apo-8' -カロテナールの長期反復投与毒性試験に関してはラットに多世代に亘り投与し
29 た試験成績が報告されているのみであった。一方、参考とした β -カロテンではラット、イヌ
30 及びマウスを用いて実施した試験成績が報告されており、これらは、ガイドラインに準拠した
31 試験が実施されている(以下イ~ハ、文献 21、25)。またフェレットを用いた試験も実施され
32 ている(文献 26、52)。

33 ① β -apo-8' -カロテナール

34 イ. 雌雄のラット(系統不明)の 3 世代にわたり 0、1000、2000 及び 5000ppm の β -apo-8' -
35 カロテナールを混餌投与した試験の要約が報告されているが、各世代とも投与による明ら
36 かな変化は認められていない(文献 3、21)。

1 ②β-カロテン

2 イ. 世代試験の親動物に各用量の被検物質を投与した後、各群間で交配し、初回の交配でえ
3 られた産児から選ばれた1群雌雄各85匹のSD系ラットにβ-カロテンを0、溶媒対照(マ
4 イクロカプセル状 water dispersible beadlets)、100、250、500及び1000mg/kg 体重の用
5 量で混餌投与した試験が実施されており、この内60匹は発がん性を調査するために対照群
6 の生存率が20%の時点で剖検され(雄:116週間、雌:114週間)、10匹は52週、また、血
7 液や尿を採取した15匹については78週で剖検されている(文献25、26)。1000mg/kg 体重
8 群で被毛の着色(黄色/橙色)が明らかであったが、全てのβ-カロテン投与群で赤色糞がみ
9 られた。溶媒対照群を含む各群の体重増加が無処置対照群より低値を示し、1000mg/kg 体
10 重群では投与26週過ぎまで溶媒対照群と比較し体重増加抑制が観察された。250、500mg/kg
11 体重では、27週から104週の間において溶媒対照群と比較して体重増加量の減少が観察さ
12 れた。血液・血液生化学、尿及び眼科学的検査において投与の影響は認められなかった。
13 肉眼的に被毛ならびに脂肪組織が橙色/黄色を示す個体が1000及び500mg/kg 体重群の大部
14 分に、また、低用量群の少数例に観察されたが病理組織学的検査では投与に関連した変化
15 は認められなかった(文献25、26)。

16 ロ. 1群雌雄各8匹のビーグル犬にβ-カロテンを0、溶媒対照、50、100及び250mg/kg 体重
17 体重の用量で104週間混餌投与した反復投与毒性試験が実施されている(文献25、26)。1
18 群8匹のうち2匹は投与52週間にて途中計画殺に供し、残る6匹のうち3匹頭については
19 88~104週まで被験物質の投与を中止して回復性を観察した。試験期間中2匹が被験物質
20 の投与とは関係なく死亡したと記載されている(詳細不明)。全てのβ-カロテン投与群で
21 2日目以降糞は赤色となり、被毛が橙色に着色した他、摂餌量、飲水量、血液・血液生化学
22 学、尿検査、眼科学的検査及び臓器重量において投与に関連した変化は認められなかった。
23 全ての検査時期においてβ-カロテン投与群では、肉眼的に肝表面に橙色斑が認められた。
24 病理組織学的検査では、肝臓の伊東細胞に脂肪と考えられる軽度な空胞化が52週時に全β
25 -カロテン投与群で散見され、104週後においても各群で認められたが、用量依存性は認め
26 られなかった。また大部分のβ-カロテン投与動物の肝臓クッパー細胞に褐色色素を入れる
27 空胞化が観察され、休業による回復は認められなかった。しかし、肝臓におけるこれらの
28 細胞の変化はむしろビタミンA貯蔵に関連した変化であり、肝臓の変性など肝障害は認め
29 られないことから、その毒性学的意義は低いと報告されている(文献25、26)。

30 ハ. 1群雌雄各100匹のCDマウスにβ-カロテンを0、溶媒対照(マイクロカプセル状 water
31 dispersible beadlets)、100、250、500及び1000mg/kg 体重の用量で104週間混餌投与し
32 た発がん性試験が実施されている(文献25)。β-カロテン投与全群に赤色糞、大多数の動
33 物に胃内容及び脂肪組織の橙色化、被毛黄色化が観察され、病理組織学的検査では上記の
34 イヌ(ロ)と同様の肝臓類洞伊東細胞の空胞化が観察された(文献25、26)。

35 ニ. 成熟雄フェレット(体重1.0-1.2kg)を用いてタバコ吸入毒性に対するβ-カロテンの効果
36 を検索する試験が報告されている。同試験ではβ-カロテンを2.4mg/kg 体重/日の濃度で6

1 ヶ月間混餌投与し、対照群(0.16mg/kg 体重/日のβ-カロテンを含有と報告)、タバコ吸入
2 群及びβ-カロテン投与とタバコ吸入併用群の4群間で比較を行った。その結果、血中及び
3 肺組織のβ-カロテン濃度は対照群と比較し著しく増加し(対照群の21及び300倍まで)、
4 病理組織学的検査においてβ-カロテン群の肺ではⅡ型肺胞上皮の限局性増生、肺胞マクロ
5 フェージ及び角化扁平上皮細胞が観察された、タバコ吸入単独群では肺胞マクロフェージ
6 のみ増加し、併用群ではβ-カロテン群で観察された病変が増悪した(文献26、52)。

7 以上のラット、イヌ及びマウスを用いたβ-apo-8'-カロテナール及びβ-カロテンの短期及
8 び長期反復投与毒性試験の結果を総合すると、投与に関連した共通の変化として、各試験の臨
9 床観察において糞ならびに被毛の着色(黄色/橙色/赤色)、肉眼的観察において臓器の着色(橙
10 色/赤色)、病理組織学的検査において肝臓伊東細胞やクッパー細胞に空胞化(脂肪化)あるいは
11 色素沈着が認められた。これらの着色や色素沈着はβ-apo-8'-カロテナール及びβ-カロテン
12 固有色であり、これに付随する毒性所見はいずれの試験にも観察されておらず、毒性学的意義
13 は低いと考えられる。これらの結果より、ラット、マウス及びイヌではβ-apo-8'-カロテナ
14 ール及びβ-カロテン投与による明らかな毒性影響は認められないと考えられた。

15 フェレットでは、2.4mg/kg 体重/日混餌投与により肺への影響が認められた。

17 3) 変異原性

18 (1) まとめ

19 β-apo-8'-カロテナールについては極めて限られた変異原性試験が実施されているにすぎ
20 ない。β-apo-8'-カロテナールはβ-カロテンの代謝中間体と考えられているため、β-カロテ
21 ンについての変異原性試験成績を参考として記載し、それらを含めて総合的にβ-apo-8'-カロ
22 テナールの変異原性について評価を行った。

23 β-apo-8'-カロテナールは *Salmonella typhimurium* TA98 及び TA100 または TA98NR を用い
24 た復帰変異試験において S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている(文献44、93)。
25 チャイニーズ・ハムスター細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験では、S9mix 非存在下 24
26 及び 48 時間の連続処理で陰性の結果が得られている(文献55)。ウシ胸腺由来 DNA を用いた
27 DNA 付加体の検出では変異原性をもつ付加体の有意な増加がみられ(文献94)、ヒト由来細胞
28 株 A549 を用いたコメットアッセイでは DNA 鎖切断の有意の増加がみられている(文献95)が、
29 EFSA の評価文書ではこれらの結果について妥当性が得られていないと記述されている(文献
30 83)。

31 β-カロテンは *Salmonella typhimurium* TA98、TA100 または TA1535、TA1537 あるいは TA1538、
32 TA92、TA94 を用いた復帰変異試験において S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られて
33 いる(文献25、44、56)が、TA104 では 10.0 μmoles/plate で変異コロニー数の増加傾向(陰
34 性対照値の2倍以下)が認められている(文献33)。チャイニーズ・ハムスター細胞株(CHO)
35 を用いた染色体異常試験、小核試験及び姉妹染色分体交換(SCE)試験では、いずれも陰性の結
36 果が得られている(文献32、38、42)。チャイニーズ・ハムスター細胞株(CHL/IU)を用いた染

1 色体異常試験では、構造異常については陰性の結果が得られているが、倍数体が最高用量の
2 10.0 mg/mL で7%と幾分上昇し、疑陽性の結果が得られている（文献 55）。ヒト培養リンパ球
3 を用いた小核試験及び染色体異常試験では、天然品ではいずれも陰性の結果が得られ、合成品
4 では小核出現頻度が用量依存的に増加する傾向がみられているが、その出現頻度は0.2%と軽
5 微なものであった（文献 43）。マウス乳腺の器官培養による姉妹染色分体交(SCE)換試験及び
6 ヒト由来培養細胞株(Hep G2)を用いた小核試験では、いずれも陰性の結果が得られている（文
7 献 35、39）。

8 β -カロテンについてのマウス骨髄染色体異常試験では、200 mg/kg 体重の強制経口投与で陰
9 性の結果が得られている（文献 40、41）。マウス骨髄染色体異常試験及び小核試験では、27 mg/kg
10 体重の7日間経口投与で染色体異常及び小核の出現頻度が統計的に有意に増加している（文献
11 36）が、同じ著者らによるマウス骨髄染色体異常試験では、27 mg/kg 体重の腹腔内投与で陰
12 性の結果が得られており、上記の反応の確認がとれていない（文献 30）。マウス骨髄小核試験
13 では、58.8、117、243 mg/kg 体重の用量を24時間間隔で2回投与、及び飲水による2.5 mg/day
14 の15日間投与及び100 mg/kg 体重の7日間混餌投与で、いずれも陰性の結果が得られている
15 （文献 25、34、37）。ラットを用いた遺伝子突然変異試験では、飲水による0.15%の2、4、6、
16 8週間投与で陰性の結果が得られている（文献 31）。

17 以上を要約すると、 β -apo-8'-カロテナールは *S. typhimurium* を用いた復帰変異試験及び
18 チャイニーズ・ハムスター細胞株(CHL/II)を用いた染色体異常試験で陰性の結果が得られてい
19 る。ウシ胸腺由来 DNA を用いた DNA 付加体の検出では変異原性をもつ付加体の増加がみられ、
20 ヒト由来細胞株 A549 を用いたコメットアッセイでは DNA 鎖切断の増加がみられているが、復
21 帰変異試験及び染色体異常試験で陰性の結果が得られていることから、その生物学的な意義は
22 不明である。

23 一方、 β -カロテンは *S. typhimurium* を用いた復帰変異試験及びチャイニーズ・ハムスター
24 細胞株(CHO 及び CHL/II)、ヒト培養リンパ球、ヒト由来培養細胞株(Hep G2)あるいはマウス乳
25 腺の器官培養での染色体異常試験、小核試験あるいは SCE 試験で、一部微弱な反応がみられる
26 以外は、いずれも陰性の結果が得られている。マウス骨髄染色体異常試験あるいは小核試験で
27 は、1試験で統計的に有意な増加がみられたとしているが、それよりも高用量での複数の試験
28 においてはいずれも陰性の結果が得られている。また、ラット遺伝子突然変異試験においても
29 陰性の結果が得られている。これらの情報を総合的にみると、 β -apo-8'-カロテナールに関連
30 する変異原性試験成績は安全性の面から懸念すべきものではないと判断される。

31 (2) 個別データ

32 ① β -apo-8'-カロテナール(β -apo-8'-carotenal)

33 *Salmonella typhimurium* TA98 及び TA100 を用いた復帰変異試験では、ラット肝由来の S9
34 mix 存在下及び非存在下で50~800 nM/plate の用量範囲で試験が行われており、いずれも陰
35 性の結果が得られている（文献 44）。

36 *Salmonella typhimurium* TA98、TA100 及び TA98NR を用いた復帰変異試験では、ラット肝

1 由来の S9 mix 存在下及び非存在下で 25~100 μ L (原著の記載通り) の用量範囲で試験が行
2 われており、いずれも陰性の結果が得られている (文献 93)。

3 チャイニーズ・ハムスター細胞株 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験では、S9 mix 非存在下
4 で 10% 水溶液及び 20% DMSO 懸濁液について試験が行われており、前者では 0.25、0.5、1.0 mg/mL
5 の用量で、後者では 0.0625、0.125、0.25 mg/mL の用量で、それぞれ 24 及び 48 時間の連続
6 処理が行われ、いずれも陰性の結果が得られている (文献 55)。

7 ウシ胸腺由来 DNA (5 mg/mL) の 1 mL 溶液に 5 mg 添加し、pH 7.4 及び pH 9.4 の条件で 37°C
8 72 時間振とう後に DNA 付加体の検出が行われており、変異原活性をもつ DNA 付加体の有意な
9 増加がみられている (文献 94)。

10 ヒト肺がん由来細胞株 A549 を用いたコメットアッセイでは、0.2 μ M~20 μ M の用量範囲
11 で 37°C 1 時間の処理が行われており、2 μ M より DNA 鎖切断の有意な増加がみられている (文
12 献 95)。

13 ② β -カロテン (β -carotene)

14 *Salmonella typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 を用いた復帰変
15 異試験では、ラット肝由来の S9 mix 存在下及び非存在下で 10~5000 μ g/plate の用量範囲
16 で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (文献 56)。

17 *Salmonella typhimurium* TA98 及び TA100 を用いた復帰変異試験では、ラット肝由来の S9
18 mix 存在下及び非存在下で 50~800 nM/plate の用量範囲で試験が行われており、いずれも陰
19 性の結果が得られている (文献 44)。

20 *Salmonella typhimurium* TA104 を用いた復帰変異試験では、1.0、3.0、10.0 μ moles/plate
21 の用量で試験が行われ、10.0 μ moles/plate では変異コロニー数の増加傾向 (陰性対照値の
22 2 倍以下) が認められている (文献 33)。

23 *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 を用いた復帰変異試
24 験では、ラット肝由来の S9 mix 存在下及び非存在下で 104~4151 μ g/plate の用量範囲で
25 試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (文献 25)。

26 チャイニーズ・ハムスター細胞株 (CHO) を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換
27 (SCE) 試験では、 10^{-6} M と 10^{-5} M の 2 用量を用いて、染色体異常試験は 16 時間、SCE 試験は
28 26 及び 30 時間の処理が行われているが、いずれも陰性の結果が得られている (文献 32)。

29 チャイニーズ・ハムスター細胞株 (CHO) を用いた染色体異常試験及び小核試験では、S9 mix
30 非存在下 3.5×10^{-8} M の用量で 48 時間処理し、23 時間後にそれぞれ標本作製して試験が行
31 われ、いずれも陰性の結果が得られている (文献 42)。

32 チャイニーズ・ハムスター細胞株 (CHO) を用いた小核試験では、6.0 μ M の用量で 2 時間処
33 理後、cytochalasin B を添加し 21 時間後に標本を作製して試験が行われ、2 核細胞での小
34 核出現頻度は溶媒対照と同等で、陰性の結果が得られている (文献 38)。

35 チャイニーズ・ハムスター細胞株 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験では、S9 mix 非存在下
36 2.5、5.0、10.0 mg/mL の用量で 24 及び 48 時間の連続処理が行われ、構造異常を有する細胞

1 の出現頻度は陰性対照と同等で、陰性の結果が得られているが、倍数体が最高用量の 10.0
2 mg/mL で7%と幾分上昇し、疑陽性の結果が得られている（文献 55）。

3 ヒト培養リンパ球を用いた小核試験及び染色体異常試験では、1、6、30 μ g/mL の3用量
4 で16–18 時間処理後にそれぞれ標本を作製して試験が行われている。Natural β -carotene
5 crystal (NBCC:70% all-*trans*, 8% 9-*cis*) 及び NBC oil (NBCO:40% all-*trans*, 38% 9-*cis*)
6 の小核出現頻度は陰性対照と同等、または NBCO の 6 μ g/mL では低下していた。一方、
7 synthetic BCC (SBCC:>97% all-*trans*) では小核出現頻度が用量依存的に増加する傾向が得
8 られているが、30 μ g/mL での出現頻度は0.2%と軽微なものであった。NBCO 及び BCM (mixture
9 of 74% SBCC and 26% NBCC) ではいずれも染色体異常を有する細胞の出現頻度は陰性対照と
10 同等で、陰性の結果が得られている（文献 43）。

11 ヒト由来培養細胞株(Hep G2)を用いた小核試験では、6.0 μ M の用量で2 時間処理後、
12 cytochalasin B を添加し28 時間後に標本を作製して試験が行われ、2 核細胞での小核出現
13 頻度は溶媒対照と同等で、陰性の結果が得られている（文献 39）。

14 マウス乳腺の器官培養による姉妹染色分体交換試験(SCE)では、1 μ M の24 時間処理で試
15 験が行われ、陰性の結果が得られている（文献 35）。

16 マウス骨髄染色体異常試験では、10 匹の雄マウスに200 mg/kg 体重の用量で強制経口投与
17 し、投与24 時間後に染色体標本を作製し、動物当たり100 個の分裂細胞を観察している。細
18 胞当たりの異常数及び異常をもつ細胞の出現頻度は溶媒陰性対照と同等であり、陰性の結果が
19 得られている（文献 40、41）。

20 マウス骨髄染色体異常試験及び小核試験では、各群4匹の雄マウスを用い2.7 及び27 mg/kg
21 体重の用量で7 日間経口投与し、翌日に標本を作製して試験が行われ、27 mg/kg 体重で染色
22 体異常及び小核の出現頻度が統計的に有意に増加している（文献 36）。

23 マウス骨髄染色体異常試験では、用量当たり4匹の雄マウスを用い0.27、2.7、27 mg/kg 体
24 重の用量で腹腔内投与し、投与24 時間後に染色体標本を作製して試験が行われ、細胞当た
25 りの異常数及び異常をもつ細胞の出現頻度は用量に依存して増加する傾向がみられたが、統計
26 的有意差がみられず、染色体異常誘発性はみられていない（文献 30）。

27 マウス骨髄小核試験では、100 mg/kg 体重の用量で7 日間混餌投与し、投与後24、48、72
28 時間後にそれぞれ標本作製し、2 回の試験が行われ、いずれも陰性の結果が得られている（文
29 献 37）。

30 マウス骨髄小核試験では、動物当たり2.5 mg/day を飲水で15 日間投与して試験が行われ、
31 陰性の結果が得られている（文献 34）。

32 マウス骨髄小核試験では、用量当たり雌雄それぞれ3匹のマウスを用い58.8、117、243 mg/kg
33 体重の用量を24 時間間隔で2 回投与後6 時間に標本を作製して試験が行われ、陰性の結果
34 が得られている（文献 25）。

35 ラットを用いた遺伝子突然変異試験では、雄ラットに0.15%の β -カロテンを飲水で2、4、
36 6、8 週間それぞれ投与し、6-チオグアニン抵抗性を指標として脾臓 T-リンパ球での突然変

1 異を調べている。2週間投与で陰性対照よりもやや高い値が得られているが、4～8週間投与
2 ではないずれも差異がなく、突然変異誘発性はみられていない（文献31）。

4) 発がん性

5 β -apo-8' -カロテナールの発がん性を扱った報告は極めて少数で、JECFA ならびに BIBRA
6 の報告書においても、5000ppm までの濃度の混餌投与によるラットを用いた2年間の試験で発
7 がん性がみられなかったとする Hoffmann - La Roche (1966) からの未公表報告書の要約が記
8 載されているに過ぎない(文献 3、21)。一方、 β -カロテンに関する発がん性を含め毒性に関
9 する報告は多く、本報告書の体内動態の項に記載のように、 β -apo-8' -カロテナールは β -
10 カロテンのマイナーな中間代謝物の一つと考えられているところから、 β -apo-8' -カロテナ
11 ールの発がん性評価の参考とした。

12 β -カロテンの長期経口投与試験について初期のデータは Hoffmann-La Roche の未公表報告
13 に限定され、Wistar ラットを用いた 0.1%混餌飼料による4世代試験（文献50）、SD/CD ラッ
14 トを用いた 100, 250, 500, 1000mg/kg 体重の用量による2年間の経口投与試験及びCD マウス
15 を用いた 100, 250, 500, 1000mg/kg 体重の用量による生涯投与試験の知見が総説に引用され
16 ているが、いずれにおいても β -カロテンによる有意な腫瘍の発生はなかったと記載されてい
17 る（文献26）。

18 腫瘍原性を視野に入れた β -カロテンの長期毒性試験として、後に Heywood らのラット及び
19 マウスを用いた試験結果が報告されている（文献25）。SD ラット雌雄各 510 匹を6群各 85 匹
20 にわけ、うち4群には β -カロテンを 11.5%含有するビーズを、100、250、500 及び 1,000mg/kg
21 体重/日 の各レベルで投与し、対照群2群のうち1群はプラシーボ（偽薬）ビーズを、他の1
22 群には基礎飼料を与え、このうち各 60 匹を発がん性を検索するための主要群として、無処置
23 対照群の20%が生き残った時点（雄 116 週、雌 114 週）ですべてを屠殺し、肉眼的ならびに
24 病理組織学的に腫瘍の検索を行っている。また、併せて雌雄各 600 匹の CD-1 マウスを6群
25 に分け、ラットと全く同じ投与条件、投与レベルで飼育し、中途死亡例ならびに最終的に屠殺
26 した例につき、同様の検索を加えている。その結果、 β -カロテン投与は最高用量の 1000mg/kg
27 体重 /日 投与によっても、ラット及びマウスの両動物の自然発生腫瘍の発生過程に対し全く
28 影響を与えなかったと記載している。

29 上記の知見に基づいて、 β -apo-8' -カロテナール及び β -カロテンは実験動物に対して発
30 がん性を示さないと判断されている。

5) 生殖発生毒性試験

(1) まとめ

34 β -apo-8' -カロテナールの生殖発生毒性に関して公表されている報告を見いだすことはで
35 きなかつた。しかし、第 18 回 JECFA 報告書 には、ラットを用いた反復投与毒性試験及び 3
36 世代毒性試験の各成績（Hoffmann-Roche、1962、1966）が未発表の報告として引用されている

1 (文献3)。すなわち、500 mg/kg 体重までのβ-apo-8' -カロテナールを34週間にわたり経口
2 投与した反復投与毒性試験では、その間、毎月検査した雄ラットの生殖能力に影響は認められ
3 ないこと、ならびに、β-apo-8' -カロテナールを最高5000 ppmの濃度で餌に混ぜて雌雄ラッ
4 トに最長2年間与えた3世代毒性試験では、いずれの世代にも毒性は認められないことが引用
5 されている。

6 β-apo-8' -カロテナールは、β-カロテンのマイナーな中間代謝産物の一つであり、体内動
7 態の項でも述べたようにプロビタミンA物質である。ビタミンA及びその活性代謝産物(レチ
8 ノイン酸)は、胚の発生及び種々の細胞の増殖分化の制御に必須の栄養素であり、妊婦におけ
9 るビタミンAの欠乏も過剰摂取も、胎児に発生異常を生じさせる。また、「日本人の食事摂取
10 基準(2010年版)」では、妊娠中期までの妊婦に対する付加量は0とされ、妊娠末期の妊婦及
11 び授乳婦に対して一般成人女性の推奨量への付加量が提示されている。複数の試験成績におい
12 てプロビタミンのひとつであるβ-カロテンについては過剰摂取しても胎児奇形などが認めら
13 れていないことから、耐容上限量を考慮したビタミンA摂取量(RE)の算出に含められていな
14 い(文献48)。

15 β-apo-8' -カロテナールはβ-カロテンのマイナーではあるが中間代謝産物の一つであるこ
16 とから、β-カロテンにおいて公表されているデータから、β-apo-8' -カロテナールの生殖
17 発生毒性を類推できるものと考え、β-カロテンの生殖発生毒性を参考として以下に述べる。

18 複数の試験においてβ-カロテンを大量に摂取しても、ビタミンAの毒性も催奇形性も認め
19 られないとされている(文献22、25)。標準の試験法に準拠した実験計画で、ウサギ及びラッ
20 トを用いたβ-カロテンの器官形成期投与試験が行われている(文献25)。この試験では、β-
21 カロテンを、ウサギには400 mg/kg 体重/日まで、ラットには1000 mg/kg 体重/日まで、経口
22 (ウサギ)あるいは混餌投与(ラット)しているが、胚胎児毒性も催奇形性も認められていな
23 い。同じ研究で、ラットに対して3世代にわたってβ-カロテンを混餌投与した試験も行われ
24 ているが、1000 mg/kg 体重/日まで投与しても生殖機能に影響を及ぼさないと結論されている
25 (文献25)。β-カロテンを多く含むやし油をラットの器官形成期に投与すると、胎児の異常が
26 増加するとの報告がある(文献67)。しかし、この試験では、やし油に含まれる他の成分の影
27 響を否定できない(文献68)。

28 以上のことより、β-apo-8' -カロテナールあるいはβ-カロテンをラットあるいはウサギに
29 投与しても親動物の生殖機能や胎児の発生分化に影響を及ぼさないと考えられる。

30 (2) 個別データ

31 ①β-apo-8' -カロテナールの未公表データ(ラット)

32 ⅰ. 各群16匹の雄ラットに0、100、500 mg/kg 体重のβ-apo-8' -カロテナールを1週間に
33 5日の頻度で34週間、胃管を用いて経口投与した。その間、毎月4匹の雌ラットと交配さ
34 せて、生殖能力を検査したが、影響は認められなかった(文献3)。

35 ⅱ. 2年間に亘り3世代の雌雄ラットに、0、1000、2000及び5000 ppmのβ-apo-8' -カロテ
36 ナールを餌に混ぜて与えた実験では、いずれの世代にも毒性は認められなかった(文献3)。

② β-カロテンのデータ (ウサギ及びラット)

イ. ウサギにおける催奇形性試験

2-3 ヶ月齢の Füllinsdorf 系白色ウサギを交配し、得られた妊娠ウサギを4群に分けて、100、200 及び 400 mg/kg 体重のβ-カロテン (β-カロテンの結晶を種油に懸濁) を妊娠7日から妊娠19日まで毎日経口投与した。対照群にはβ-カロテンの媒体を投与した。動物は毎日異常の有無を観察し、実験開始日、投与期間中ならびに妊娠20及び30日の各日に体重を測定した。母動物から卵巣のついた子宮を摘出し、胎児を取り出した。取り出した胎児は体重を測定した後、孵卵器に入れて24時間の生存性を調べた。さらに、骨格、内蔵及び軟部組織を肉眼的に観察した後、安楽殺して、骨格観察 (X線撮影及びアリザリンレッドによる骨格染色) に供した。また、頭部はウィルソン法によって脳の異常の有無を観察した。その結果、400 mg/kg 体重までのβ-カロテンに胚胎児毒性は認められず、催奇形性も認められなかった。母動物が死亡することもなく、母動物に対する毒性も認められなかった(文献25)。

ロ. ラットにおける催奇形性試験

Füllinsdorf 系白色ラットを交配させて得られた妊娠ラットを4群に分け、これに、妊娠6日から17日までの期間、1日当たりのβ-カロテン投与量が250、500 及び 1000 mg/kg 体重になるように、β-カロテンを11.5%含むマイクロカプセル(beadlet)を飼料に混ぜて与えた。対照群の動物には、β-カロテンを含まないマイクロカプセルを与えた。妊娠21日に、各群の動物を、さらに帝王切開群と自然分娩群の二つのサブグループに分けて、帝王切開による胎児観察ならびに自然分娩による分娩後23日までの母児観察を行った。その結果、1日当たり1000 mg/kg 体重まで投与しても胚胎児毒性も催奇形性も認められなかった。母動物については、1000 mg/kg 体重投与によって軽度な体重増加抑制が認められた。哺育期間中は、いずれの用量群においても機能的な異常を示唆する変化は認められなかった(文献25)。

やし油 (カロテンとして 32~48mg/100ml) を、標準的な飼料で飼育している妊娠ラットに、妊娠5日から15日まで毎日、1、2 あるいは 3 mL 経口投与した結果、吸収胚が増加し、異常胎児の数が増加した (それぞれ 21、25 及び 42%)。また、1、2 及び 3 mL の各群において、それぞれの生存胎児の 17、18 及び 33%に、成長抑制が認められ、4、6 及び 9%には成長抑制を伴う外脳症が認められた。さらに 3mL 群では成長抑制を伴う目の異常が3例に、また、成長抑制を伴う口蓋裂が1例認められた(文献67)。

ハ. ラットにおける多世代試験

Sprague-Dawley (SD) 系の雌雄ラット (雄 210 匹及び雌 420 匹) を用い、β-カロテンの生殖機能に及ぼす影響を3世代にわたり観察した。すなわち、動物を6群に分け、β-カロテンを11.5%含むマイクロカプセル(beadlet)を、1日当たりの投与量が100、250、500 及び 1000 mg/kg 体重になるように餌に混ぜて与え、標準的な飼料を給与した対照群あるいはβ-カロテンを含まないマイクロカプセルを与えたプラセボ群と比較した。いずれの世代に

1 おいても、動物は2回交配させ、F₀世代では、初回の交配で得られた産児(F_{1A})を長期毒性
2 試験に供した。第2世代及び第3世代の観察には、各世代の2回目の交配で得られた動物
3 を用いた。β-カロテンの投与は交配前63日に開始し、20日間の交配期間を設けた。500
4 及び1000 mg/kg 体重投与群の母動物については、出生児に対する過剰投与を避けるために、
5 分娩後12日から哺育期間が終了するまでの期間だけ、β-カロテンの飼料中濃度を3.5%に
6 減らして与えた。

7 その結果、β-カロテン投与群に糞便の色調変化や被毛の着色が認められたものの、いず
8 れの世代の動物にもβ-カロテン投与による悪影響は認められず、この実験条件下では、1
9 日当たり1000 mg/kg 体重までのβ-カロテンを飼料に混ぜて3世代に亘り与えてもラット
10 の生殖機能に影響を及ぼさないと結論されている(文献25)。

11 12 6) 一般薬理試験

13 β-apo-8'-カロテナールの一般薬理試験に関する直接的データを見出すことが出来なかつ
14 たが、関連するビタミンAやβ-カロテンの動物及びヒトに対する生物学的作用は報告されて
15 いる。

16 ビタミンAの生物学的作用には視覚作用と全身作用がある。視覚作用にはレチナールが関与
17 している。一方、全身作用にはレチノール及びレチノイン酸が関与しており、両者は同等の作
18 用を持ち、細胞の分化及び発生、成長促進作用、皮膚粘膜の形成に寄与している。しかし、レ
19 チノイン酸は視覚作用には効果がない(文献86)。このことは、レチノールからレチノイン酸
20 への変換は可能であるが、逆方向の反応が起こらないことと関係している可能性がある。これ
21 ら活性型ビタミンAは核内の受容体(レチノイド結合蛋白)と結合したのち、作用を発現する
22 (文献86)。動物はカロテノイドを合成できず、草食動物はこれを草から摂り、体内で vitam
23 in A に変換し、肉食動物は草食動物の内臓からビタミンAを直接摂取する。

24 カロテン類は *in vitro* で抗酸化作用があることが確認されているが、ヒトの健康に対する
25 重要性は証明されていない(文献20)。食事摂取基準(米国: Dietary Reference Intakes、
26 日本人の栄養所要量)では、ビタミンAは上皮、器官・臓器の成長・分化に関わるためその欠
27 乏によって胎児に発生異常が生じたり、視機能で暗順応の反応性が低下すると報告されている。
28 また、上限を超える摂取量での急性中毒では脳脊髄液圧の上昇が、慢性中毒症では頭蓋内圧亢
29 進症、皮膚の落屑、脱毛、筋肉痛が生ずるとされている(文献20、47)。しかし、β-カロテ
30 ンからレチナールへの転換効率は50%とされており、食品由来のβ-カロテンのビタミンA
31 としての生体利用率は1/12とされている(文献48)。

32 33 7) ヒトについての知見

34 β-apo-8'-カロテナールのヒトに対する影響についての報告は極めて限られている。

35 蕁麻疹、アトピー性皮膚を主訴とする135例の患者にβ-カロテン100mgとβ-apo-8'-カロ
36 テナール100mgを経口投与した所、1例に皮膚反応が陽性であったとの報告がある(文献21)。

1 骨髄性ポルフィリアの患者に1日当たり20—180mgのβ-カロテンを多年に亘り投与したが有
2 害影響はみられず、血中ビタミンA濃度の異常な上昇も認められなかったと報告されている
3 (文献11)。

4 妊娠中にβ-カロテンを大量(180mg/日を経口で一年間妊娠4.5週目まで)摂取した女性(1
5 人)について調査した所、新生児に血中β-カロテンの上昇以外には異常がなかったと報告さ
6 れている(文献68)。

7 ヒト(15人)が3カ月間、連日60mgのβ-カロテン摂取量を摂取すると、血清カロテン濃
8 度は摂取前の128μg/100mlから最高値の308μg/100mlに上昇するが、ビタミンA濃度は変化
9 なく、またビタミンA過剰症は現れなかった(文献3)。一方、食生活と発がんとの関連性につ
10 いての一連の研究の中で、野菜と果実の摂取量の低下と発がんリスクの増加の間に相関がみら
11 れるとの疫学調査結果から、発がん抑制に関与する物質としてビタミンA、β-カロテンが注
12 目され(文献11)、検証のための動物実験及び疫学調査が実施されている。動物実験として、
13 化学発がん物質による発がんが高濃度のβ-カロテンあるいはビタミンAの投与により抑制
14 されるとの知見が報告されている(文献51)。

15 疫学研究としては、1970年代に入り、喫煙との相関性が知られているヒト肺がんを対象に
16 食物中のビタミンA、β-カロテンあるいはカロテノイドの影響を検討するための後ろ向き試
17 験(Retrospective studies)が実施され、これらの食物性要因の摂取と肺がんの相対リスク
18 の低下との関連性を示す知見が得られている。以下に代表的な研究結果を要約する。

19 Bjelkeは8,278名の男性について、各人の喫煙と食習慣、肺がん罹患に係る5年間のデータ
20 を郵便調査で集め、ビタミンA摂取量の相違が肺がん発生にどのように関連するかを解析した
21 結果、すべての種類の喫煙者において、ビタミンA摂取指数は肺がん発症と負の相関を示すこ
22 と(指数が高いほど発生頻度が低い)、組織学的に腺がん以外の肺がん群においてその相関が
23 より明確に認められること、一方、喫煙と肺がんの関係はビタミンAあるいはその関連因子の
24 食事由来摂取量とは無関係に認められると述べている(文献77)。

25 また、retinolとして測定されたビタミンAの後ろ向き研究(retrospective studies)で
26 は“がん”の発生を見ない対照群と比べてがん患者の血清中のビタミンA濃度は低値であるこ
27 とがBasuら、Atukoralaらにより報告されている(文献69、70)。Waldらは、35—64歳の男
28 性16,000人の血清試料を採取、保存し、後に進行肺がんが見つかった86人の保存試料中の血
29 清ビタミンA量をretinolとして測定し、一方、がんの発生を見なかった172名の対照者の保
30 存血清中のretinol量と比較したところ、低レチノール値を示す場合に高いがんのリスクを認
31 め、この相関性は年齢、喫煙習慣、血清中コレステロール値とは無関係であったと記載してい
32 る(文献71)。Mettlinらの男子肺がん患者292名と気道疾患ならびに腫瘍性疾患を持たない
33 801名の対照群患者での食事と喫煙データによる後ろ向き研究においても、肺がん患者の血清
34 retinol値は低値で、ビタミンAと関連した肺がんの相対リスクの低下は、ヘビースモーカー
35 で最も顕著であったとしている(文献72)。Zieglerらの疫学研究でも、同様の結果が得られて
36 おり、扁平上皮がんとは逆相関を示すが、腺がんはカロテン摂取とは関連が無かったと報告し

1 ている(文献73)。

2 1990年代に入り、ヒトにおける発がんに対するβ-カロテンの抑制効果を検証するための
3 介入試験による前向き研究(Prospective studies)が、中国(Linxian試験)(文献57)、フ
4 インランド(ATBC試験)(文献49、58)、米国(CARET試験、PHS試験、WHS試験)(文献59)
5 において実施されている。要約すると、Linxian試験ではβ-カロテンの発がん抑制への関与
6 を示唆する知見が得られているが、被験者数が47,000人以上に及ぶATBC研究及びCARET研究
7 では、通常の食品からの摂取量を上回る20mg/day、30mg/dayのβ-カロテンを投与すると、
8 比較的重度の喫煙者における肺癌リスクが増大することを示唆する総合的知見が得られてい
9 る。一方、ATBC試験の中等度喫煙者(1日あたり1箱未満)のサブグループでも、CARET試験の
10 前喫煙者のサブグループでも肺癌リスクの増大はみられていない。非喫煙者の場合、β-カロ
11 テンの補充が肺癌リスクを増大させることを示す証拠は、他の試験(後述のPhysicians'
12 Health Studyを含む)からも得られていない。ATBC試験でもCARET試験でも、ベースライン
13 のβ-カロテン血中濃度の増大と発癌率の低下との関連が示されている。

14 さらに、2000年代に入り、喫煙・飲酒者におけるβ-カロテン補充摂取が大腸腺腫再発に
15 与える影響に係る介入研究(Antioxidant Polyp Prevention Trial、APPT、文献97)、並び
16 に、喫煙とβ-カロテンを含むカロテノイド摂取が肺癌リスクに与える影響につき2つの
17 大規模なコホート疫学研究結果が公表された(文献98、99)。APPT(対照つき無作為割付け)
18 では、非喫煙・非飲酒者におけるβ-カロテン補充摂取(25mg/日)は大腸腺腫再発に対する
19 抑制効果が認められた。喫煙・飲酒(1杯以上/日)者では、β-カロテンの補充は腺腫再発
20 リスクを2倍に増大させた(文献97)。

21 つぎに、欧米における、喫煙の肺癌リスクに対するカロテノイド類摂取の影響に関する
22 7つのコホート研究結果(prospective cohort study、調査対象期間7-16年、肺癌患者合計
23 3,155人)を集計・解析した研究結果では、β-カロテン摂取量の多寡(食事由来)と肺癌
24 リスクの因果関係は認められなかった(αカロテン、ルテイン/ゼアキサンチン、リコペンに
25 ついても同様)。また、これらの結果は現在、過去の喫煙者、生涯非喫煙者、いずれでもほぼ
26 同様であった(文献98)。

27 フランス人女性対象のβ-カロテン摂取と肺癌等喫煙関連の発がんリスクにかかるコホ
28 ート研究(E3N study、7.4年間)では、調査対象者のβ-カロテン摂取量を4水準に分類し
29 (食事経由摂取量が最少、中値、高値群、β-カロテン補充摂取群)解析した。非喫煙者では
30 β-カロテン摂取が多いほど肺癌リスクは少ない一方、喫煙者では逆の傾向が認められた
31 (文献99)。但し、本研究については、β-カロテン補充摂取者群に関し、対象人数(及び症
32 例数が少い、β-カロテン補充摂取量情報が記されていない、との指摘がある(文献88)。

33 上記β-カロテンの疫学的研究調査の概要ならびに多量喫煙者における肺癌リスクの機
34 作に関する研究の概要は〔参考〕を参照されたい。

35

7. 国際委員会などにおける安全性評価

1) FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 (JECFA) における評価

JECFA は 1966 年の 10 回会議において、 β -apo-8'-カロテナールについて実施されたラット及びイヌによる毒性試験データを検討し、ラットを用いた 34 週間の反復強制経口投与試験において 500mg/kg 体重群に有害影響がみられず、また、高用量の β -apo-8'-カロテナールの腸管からの吸収が少ないことから、ビタミンA過剰症の懸念は考え難いと評価している。更に JECFA は生化学的性状、毒性学的性状及びプロビタミンAとしての性質が類似していることから、 β -apo-8'-カロテナール、 β -apo-8'-カロテン酸メチル及びエチルエステルならびに β -カロテンの 4 物質に 0-2.5mg/kg 体重のグループ ADI を設定し、専門家の指導管理下で用いるという条件で 2.5-5.0mg/kg 体重の使用を認めている (文献 24)。

その後 JECFA は 1974 年の 18 回会議において毒性試験データが補足されたことを評価し、ラットにおける β -カロテンの 4 世代食餌混入試験 (0.1%) における無毒性量 50mg/Kg 体重をもとに上記 4 物質についてのグループ ADI を 0-5mg/kg 体重に変更している。小さな安全係数 (10) を用いた理由として JECFA は、①通常の食事成分である、②プロビタミンA作用がある、③多量摂取によるビタミンA過剰症の懸念はゼロではないが、着色料としての使用は少量、④ラット、イヌに於ける広範な用量を用いた短期試験及び多世代にわたるラット試験で毒性が認められないことを挙げている (文献 3)。また、JECFA は 2001 年の 57 回会議において *Blakesia trispora* (真菌) 由来 β -カロテンについても合成品の β -カロテンと同様に 0-5mg/kg 体重の ADI を設定している。但し ADI は着色料としての使用に適用され、food supplement (栄養補助食品) 使用には適用されないとしている (文献 78、79)。

2) 米国 FDA における評価

固形及び半固形食品については 1 ポンド (0.45kg) あたり 15mg、液状食品については 1 パイント (0.47 リットル) 当たり 15mg を超えない量ならば、 β -apo-8'-カロテナールは着色料として安全に使用しようとしている (文献 6)。

3) 欧州連合 (EU) における評価

EU の食品科学委員会 (SCF) は JECFA の評価 (1974) を支持し、 β -カロテンについて実施されたラット多世代試験での NOEL 50mg/kg 体重/日に安全係数 10 を適用して、1975 年にカロテン (mixed carotens and β -carotene)、 β -apo-8'-カロテナール、 β -apo-8'-カロテン酸エチルエステルに対し、0-5mg/kg 体重/日のグループ ADI を設定している。JECFA は安全係数を 10 にした根拠として、カロテノイド類の実験動物における毒性が極めて低く、且つカロテノイド類が天然の食品中に存在するという理由を挙げている (文献 11)。

1997 年の 107 回会議において、SCF は β -カロテンについて実施された新しい研究・調査、特にヒトでの介入試験の結果に基づいて、 β -カロテンについてのこれまでの ADI の値は高過

1 ぎるとしている（文献 11、75）。1998 年には、収集された多くの情報を検討し、次の知見を基
2 盤とした報告書を採択している： β -カロテン単独もしくは β -カロテンとトコフェロール、
3 レチノールあるいはアスコルビン酸との併用による悪性腫瘍及び心血管疾患に対する予防効
4 果を調査したが、 β -カロテンの摂取は栄養状態が良好な集団に対しては予防効果はなく、喫
5 煙者の肺がんに及ぼす影響の調査では、 β -カロテンの 20mg 以上を補助食品として連日 4-8
6 年間摂取すると発生率が 12-28%、死亡率が 8-17%増加するとの知見が得られた（文献 11、
7 76）。

8 2000 年の会議において SCF は β -カロテンと関連カロテノイドの添加物としての摂取量と
9 天然の食品からの β -カロテンの摂取量について検討している。ヨーロッパにおける β -カロ
10 テンの食品からの摂取量は平均 2mg/person/day、カロテノイドの豊富な食品を摂取する例で
11 は 5mg/person/day に達する。一方、添加物からのカロテノイド類の摂取量は 1-2mg/person/day
12 と見積られる。従って、両摂取量をあわせると、 β -カロテンへの曝露量は約 3-7mg/day と
13 なり、季節的及び地域的変動による増加を考慮にいれても 10mg/day までとみなされる。

14 これらの知見に基づいて、SCF は β -カロテン、 β -apo-8'-カロテナールについての従来の
15 グループ ADI 0-5mg/kg 体重/日の撤回を決定している。撤回の理由は次の通りである：これま
16 での ADI は動物試験の結果を根拠にして算出されているが、これらの試験は β -カロテンのヒ
17 トにおけるリスクとの関係に乏しく、又、合成 β -カロテンを補助食品として 1 日当り 20mg
18 以上を摂取した喫煙者についての調査において従来の ADI より遥かに低い摂取量で有害影響
19 （肺がんの発生率/死亡率の増加）がみられている。一方、 β -カロテンの食品からの摂取量
20 に添加物として 1-2mg/day を追加摂取することが有害であるとの証拠はない。従って、SCF は
21 健康影響の立場から β -カロテンと関連カロテノイドについて 1-2mg/day 程度の量を添加物
22 として使用することは許可するが、現状ではヒト試験及び動物実験のいずれにおいても β -カ
23 ロテンと関連カロテノイドに対し新しい ADI を設定する科学的根拠は不十分であることから、
24 進行中の研究結果に基づき、今後 3 年以内に再検討するとしている（Sept. 2000, 文献 11）。但
25 し、現時点において再検討についての報告は確認できない。

26 SCF はまた、ビタミン、ミネラル類の栄養素としての利用の上限量 (tolerable upper level)
27 設定の一環として、 β -カロテンについて評価している。多量喫煙者に対する β -カロテンの
28 補助食品としての効果については否定的な結果が報告されたが、用量反応評価がヒト介入試験
29 若しくは適切な動物モデルでも欠如しており、上限量を設定する科学的根拠は不十分であり、
30 現状では上限量は設定できないとしている（文献 80）。

31

8. 安全性評価と ADI の試算

β -apo-8'-カロテナールについての毒性試験報告は限られているが、 β -apo-8'-カロテナールは β -カロテンのマイナーな中間代謝物の一つであって、 β -カロテンと同様にレチナールを経て、レチノールに代謝し得るプロビタミンA物質である。

β -apo-8'-カロテナールの毒性試験成績を中心とし、 β -カロテンの毒性試験成績を参考として補うことが出来るものと考え、これらを総合して β -apo-8'-カロテナールの安全性を評価することとした。

一般毒性については、ラット、マウス及びイヌを用いた β -apo-8'-カロテナールもしくは β -カロテンの短期反復投与試験及び長期反復投与試験の結果を総合すると、投与に関連した変化として投与物質の沈着による臓器の着色（橙色/赤色）及びビタミンAの蓄積に関連する肝の伊東細胞やクッパー細胞の空胞化がみられたのみであった。生殖発生毒性についても、 β -apo-8'-カロテナールもしくは β -カロテンはラットを用いた多世代試験、 β -カロテンの催奇形性試験及びウサギを用いた催奇形性試験で被験物質投与による特記すべき有害影響は認められていない。発がん性についても未公表の報告ではあるがラットの試験で β -apo-8'-カロテナール及び β -カロテン投与に起因する腫瘍発生はみられなかったとの記載がある。変異原性については β -apo-8'-カロテナールあるいは β -カロテンについての試験成績が報告されており、ウシ胸腺由来DNAによるDNA付加体の検出で変異原性をもつ付加体の増加、ヒト由来細胞株A549によるコメットアッセイでDNA鎖切断の増加がみられているが、EFSAではこれらの結果の妥当性が確立されていないと述べられている。一方、微生物による復帰変異試験、培養細胞による染色体異常試験、マウス骨髄染色体異常試験マウス骨髄小核試験及びラット遺伝子突然変異試験において何れも陰性の結果が得られている。

これらの毒性試験結果をADIの算定根拠にする場合、 β -カロテン、 β -apo-8'-カロテナールと β -apo-8'-カロテン酸メチル及びエチルエステルの4物質に対しグループADIを設定したJECFAの方式に準じて、 β -apo-8'-カロテナール及び β -カロテンについてグループADI：5mg/kg体重/日を設定しようと判断した（ β -apo-8'-カロテン酸メチル及びエチルエステルは今回の検討対象外物質であるので含めない）。

しかし、本報告書の〔6. 7）ヒトについての知見〕及び〔参考〕に詳述したように、悪性腫瘍及び心血管疾患に対する β -カロテンの予防効果を調査する目的で実施された最近の疫学的調査の研究、特に介入試験では、補助食品として β -カロテン20mg/day（0.33mg/kg体重/日）を長期摂取したヘビースモーカーに肺がんの発生率及び死亡率の増加がみられたと報告されている。しかしながらその機序については種々検討されているものの未だ定説はなく更なる研究が必要とされている。

以上の観点から、動物試験データ、及びヒトにおける疫学的研究の知見を総合して喫煙習慣の個人差（喫煙に伴う肺がんリスクの感受性の高まり）を考慮して、 β -apo-8'-カロテナール及び β -カロテンに対するグループADIとして、上述の5mg/kg体重/日にさらに安全係数10

1 を適用して0.5mg/kg 体重/日と設定するのが妥当と考える（*）。

2

3

4 注記*また、ビタミンAの耐容上限量は2010年「食事基準」において男女とも2700 μ g レチノール（ビタミンA）
5 /人/日、レチノール1 μ g 当量は β -カロテンとして12 μ g とされている。従って β -カロテンとしての耐容上限量は
6 32.4 mg/人/日に相当する、一方、[9. 一日摂取量の推定]に記したように、 β -apo-8'-カロテナール及び β -カロ
7 テンの一日摂取量は、食品添加物由来で0.319mg/人/日、食品成分由来を含めた総摂取量として2.24mg/人/日と推定
8 されることからビタミンAとして過剰摂取の可能性は少ない。

9

10

9. 一日摂取量の推定について

β -apo-8' -カロテナールの物理化学的性質、色調は、 β -カロテンと類似しており本品が新たに指定されても現在の β -カロテンの用途の一部が本品で代替されるものと考えられること、また、安全性上も β -カロテンとのグループ化合物として評価することが適当であることから〔8. 安全性評価とADIの試算 参照〕、 β -apo-8' -カロテナールの一日推定摂取量は、指定添加物 β -カロテン及び β -カロテンを含む既存添加物（天然由来の食品添加物）の食品添加物由来での摂取量、更に、野菜など未加工食品素材由来の β -カロテン摂取量も併せて示すことにする。

1 マーケットバスケット方式による摂取量調査報告

β -カロテンはそれ自身指定添加物（着色料、強化剤）である。また、 β -カロテンを含む既存添加物として、イモカロテン、デュナリエラカロテン、ニンジンカロテン、パーム油カロテンの4品目がある。マーケットバスケット調査方式では、未加工食品と加工食品（多くは添加物由来と考えられる）それぞれ由来の β -カロテン摂取量が報告されており、それらの合計が総推定摂取量である。

(1) 未加工食品由来	1.88 mg/人/日	(1998-1999年調査 (文献64))
(2) 加工食品由来	0.030 mg (RE=0.36mg/人/日)	(2005年調査 (文献81))
合計量	2.24 mg/人/日	

2 生産流通調査方式による食品添加物の摂取量調査報告

食品添加物として1年の間に出荷され(輸入品を含む)、人に摂取された量(査定量)

(1) 平成19年度厚生労働科学研究報告(調査年 2004年)(文献65)

β -カロテン 0.121 mg/人/日 (平均量)

(2) 平成19年度厚生労働科学研究報告(調査年 2005年)(文献66)

	年間出荷総量	β -カロテン換算量	1人一日量*
デュナリエラカロテン ^{a)}	626kg	62.6 kg	
ニンジンカロテン ^{b)}	4130kg	33.0 kg	
パーム油カロテン ^{c)}	29198kg	8759.4 kg	
合計		8855.0 kg	0.198mg/人/日

*人口 12,700万人として

1
2 a) β -カロテンとして約 10%
3 b) β -カロテンとして約 0.8%
4 c) β -カロテンとして約 30%
5 ○ β -カロテン換算量
6 食品添加物由来合計 : $0.121+0.198\text{mg}=0.319\text{mg}/\text{人}/\text{日}$
7
8 推定摂取量の ADI 比 (体重 50 kg 人) :
9 1 総摂取量 :
10 マーケットバスケット調査報告からの摂取量 $2.24\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ として、
11 現在の JECFA ADI $5\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ から : $2.24\text{mg}/(5\times 50) \times 100(\%) = 0.90\%$
12 ADI 案 $0.5\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ から : $2.24/(0.5\times 50) \times 100(\%) = 9.0\%$
13
14 2 食品添加物由来摂取量 :
15 生産流通調査報告からの摂取量 (合計量) $0.319\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ として、
16 現在の JECFA ADI $5\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ から : $0.319/(5\times 50) \times 100(\%) = 0.13\%$
17 ADI 案 $0.5\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ から : $0.319/(0.5\times 50) \times 100(\%) = 1.3\%$
18
19 EU における β -カロテンの添加物としての使用量 ($1\text{--}2\text{mg}/\text{人}/\text{日}$) と、日本の食品添加物由
20 来摂取量と比較すると、
21 : $0.319/(1\text{--}2) \times 100(\%) = 16\text{--}32\%$ である。
22

1 10. 使用基準

2

3 本品は既に指定添加物として指定されているβ - カロテンの使用基準と同様とすることが
4 適当である。

5

6 (使用基準) (案)

7 こんぶ類、食肉、鮮魚介類(鯨肉を含む)、茶、のり類、豆類、野菜及びわかめ類に使用して
8 はならない。

9

10

11

1 1 1. 保存基準

2

3 本品は光及び酸素に不安定であり、JECFA 及び米国においては保存条件が示されていること
4 から(文献 4、7)、これらに準じて既に指定添加物として指定されている β - カロテンと同様
5 の保存基準を設けることが適切であると思われる。

6

7 (保存基準) (案)

8 遮光した密封容器に入れ、空気を不活性ガスで置換して保存する。

9

1 [参 考]

2 ○ β -カロテンの肺がん発生に及ぼす影響についての疫学調査・研究

3
4 1. 1990年—2000年代に発表された β -カロテンの発がん抑制効果に関する大規模ランダム化介入試験、
5 及びコホート調査

6 (1) Linxian 試験 (文献57)

7 [方法] 中国Linxian (死亡の32%が食道がん/胃がん、次いで脳血管疾患、一貫した低微量栄養素摂取
8 地域) という他の試験と異なる状況下の集団の試験。1986-1991年、40-69歳を募集、29584成人の死亡
9 率とがんを調査。

10 [結果] β -カロテン (15mg) / ビタミン E (30mg) / Se (50 μ g) 群は非投与群に比べ死亡率が減少：
11 RR(relative risk)=0.91; 95%CI (confidence interval)=0.84-0.99、減少の内容；がんの減少 (RR=0.87；
12 95%CI=0.75-1.00) 特に胃がん (RR=0.79、95%CI=0.64-0.99) の減少による。肺がん死は非投与群で31
13 例、投与群では45%減少したとしているが症例が少なすぎるとの批判がある。

14
15 (2) ATBC 試験 (Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene
16 supplementation) (文献49)

17 [方法] 50~69歳のフィンランド人男性慢性喫煙者29,133人を対象に、 α -トコフェロール(50 mg/日)
18 および β -カロテン(20 mg/日)を投与。ランダム化により、被験者を β -カロテンのみ、 α -トコフェロ
19 ールのみ、 β -カロテンと α -トコフェロールとの併用、プラセボの4つの投与群のいずれかに割り付け、
20 5~8年(中央値6.1年)の追跡、その後、倫理的観点から1994年、投与中止。

21 [結果] 血清中濃度(3mg/L中央値)はコントロール群(0.18mg/L中央値)に比べ16倍(文献49)。肺がん
22 発生率において最初の18ヶ月間はコントロール群と処置群の間の差はないが、以後増加(文献62)。 β -
23 カロテン投与群(同剤のみまたは α -トコフェロールとの併用)は、より高い肺がん発生率(RR=1.18；
24 95%CI、1.03~1.36)ならびに総死亡率(RR=1.08；95%CI、1.01~1.16)を示した。この効果は、重
25 度の喫煙(1日あたり1箱以上)およびアルコール摂取(1日あたり少なくとも1杯)が関与か。 α -ト
26 コフェロールの補充は、肺癌に対して無効(RR=0.99；95%CI、0.87~1.13)。

27
28 (3) ATBC 試験 追跡調査 (文献58)

29 [結果] 投与中止後の追跡調査、実験結果を裏付ける。介入中止後、 β -カロテン投与群は非投与群に比
30 べ高い総死亡率を示した(RR、1.07；95%CI、1.02-1.12)。最終的に介入中止後の追跡調査の結果を併せ
31 ると、 β -カロテン投与群は非投与群に比べより高い肺がん発生率(RR、1.06；95%CI、0.94-1.20)を示
32 した。ATBC試験において投与中止後、4年経た時点で肺がんへの影響は消失したと述べられている(文献
33 60)。

34
35 (4) CARET 試験 (The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial) (文献59)

36 [方法] アメリカの β -カロテンとレチノール効能試験(CARET)の結果。前喫煙者を含む喫煙者および
37 アスベスト曝露労働者18,314人を対象に、被験者を β -カロテン(ATBCの場合よりも高用量である30mg
38 /日)とレチニルパルミテート(25,000 IU/日)との併用投与群またはプラセボ投与群にランダム化し
39 した。プライマリーエンドポイントは肺癌の発症。処理期間平均4年。1983—1996年。

40 [結果] ベースライン濃度(中央値：152ng/mL)においては中央値以下の血清中 β -カロテン濃度を有す
41 る参加者の肺がん罹患率は中央値以上の血清中 β -カロテン濃度を有する肺がん罹患率と比べて多
42 い。即ち肺がん罹患率は血清中 β -カロテン濃度に逆比例する(RR=0.69)。この傾向は特に重度喫煙者に
43 おいて著しい(R=0.62)(文献63)。投与群の β -カロテンの血清中濃度はベースライン濃度の12倍(文
44 献62)。最初の18ヶ月間は肺がん発生率においてコントロール群と処置群の間の差はないが、以後増加
45 (文献62)。現在喫煙者及びアスベスト労働者において β -カロテン群(レチノールとの併用)は肺がん
46 発生率(RR=1.28；95%CI、1.04~1.57)も総死亡率(RR=1.17；95%CI、1.03~1.33)もプラセボ群
47 より高く、 β -カロテンによる肺がんの促進影響を示唆するATBC試験の知見を確認する成績が得られた
48 ため、独立データモニタリング委員会およびNCIにより早期(21ヶ月繰上)に中止。

1
2 **(5) CARET 試験 追跡調査** (文献60)

3 [結果] 介入中止後の CARET 参加者を追跡した研究において、これらの作用は時間の経過とともに減弱。
4 介入中止後 6 年の追跡時に、肺がん発生率に対する介入後の RR は 1.12 (95%CI, 0.97~1.31)、総死亡
5 率に対する RR は 1.08 (95%CI, 0.99~1.17)。特に女性喫煙者に肺がんリスクが高いことはホルモンの
6 影響か。介入中止 6 年間後においても RR は 1 より大きいため更に追跡の必要ありとされている。なお、
7 ATBC 試験の結果と併せると介入期間中、dose-response 関係が示唆される。

8
9 **(6) PHS 試験 (Physician's Health Study)** (文献61)

10 [方法] 米国、健康な 40-84 才男性医師 22071 人 (1982 年の実験開始時 11%が喫煙者、39%が過去喫煙者
11 でその開始時は非喫煙者、50%が過去喫煙歴なし) に β -カロテン (50mg 隔日投与) を投与。追跡期間
12 12 年。1995 年 12 月 31 日終了。

13 [結果] 血中濃度は 4 倍に増加、 β -カロテン投与群とプラセボグループとの間で全死亡あるいはがん
14 発生率 (肺がん) に影響なし。11%という低率の喫煙者集団の肺がん調査のため明確な結果が得られな
15 かったのでは(文献 53、63)。

16
17 **(7) WHS 試験 (Women's Health Study)** (文献62)

18 [方法] 45 歳以上の女性の医療専門家 (約 40,000 人) が β -カロテン投与群 (50mg、隔日) (n=19939)
19 (PHS と同一投与量) またはプラセボ投与群 (n=19937) にランダムに割り付けられた。中央値にして 2.1
20 年間 (0.00-2.72 年) の β -カロテン投与、さらに 2 年間追跡調査を行った。最終的に、4.1 年 (中央値)
21 後に (2.1 年間の実験期間+2.0 年の追跡期間) に判定。

22 [結果] PHS と同一投与量であることから血漿中の β -カロテン濃度は 4 倍。プラセボ投与群 (がん発症
23 数、369 人) と β -カロテン投与群 (がん発症数、378 人) の間に有意差はなかった (RR=1.03;
24 95%CI=0.89-1.18) ことから、 β -カロテンが肺癌の予防となる証拠は認められず、また総死亡率にも影
25 響なし。ベースライン上の喫煙者 (全女性の 13%) と非喫煙者の間においては全てのがんにおいて有意
26 差はなかった (RR=1.11; 95%CI=0.78-1.58)。

27 [結論] 健康な女性では β -カロテン補充投与はがん予防に益もなく害もない。問題点として、投与期間
28 が短すぎたこと、喫煙者の割合が少ないこと、介入後の追跡調査がないこと (文献 60)。

29
30 **(8) 直腸ポリープ抑制効果介入研究(Antioxidant Polyp Prevention Study)** (文献 97)

31 [方法と結果] 喫煙に関する 3 群 (生涯喫煙せず、過去喫煙、現在喫煙)、飲酒に関する 3 群 (非飲酒者、
32 1 杯/日程度、1 杯以上/日) それぞれに、プラセボ (214 人)、 β -カロテン (217 人)、ビタミン C (225
33 人)、ビタミン C 及び E (208 人) を無作為に割付けて投与し、 β -カロテン補充摂取 (25mg/日、4 年間)
34 と直腸ポリープ (colorectal adenoma) 再発との関連を介入試験により研究した。非喫煙・非飲酒者で
35 は、 β -カロテン補充摂取により、ポリープ再発は顕著に減少した (PR 0.56, 95%CI=0.35-0.89)。一方、
36 喫煙 (非飲酒) (PR 1.36, 95%CI=0.70-2.62)、飲酒 (非喫煙) (PR 1.13, 95%CI=0.89-1.43) は、発症
37 リスクを僅かに増大させ、喫煙プラス多量飲酒は (PR: 2.07, 95%CI=1.39-3.08) 発症リスクを約 2 倍に
38 増大させた。

39
40 **(9) コホート調査データ解析研究** (文献 98)

41 [方法と結果] 欧米における 7 つの、喫煙の肺がんリスクに対する食事由来カロテノイド類摂取の影
42 響に関するコホート調査結果(prospective cohort study)を集計・解析。調査対象 7-16 年間。総数
43 399,765 人のうちの肺がん 3,155 人。 β -カロテン摂取量の多寡と肺がんリスクの因果関係は認められな
44 かった (PR 0.98, 95% CI= 0.87-1.11)。 α カロテン、ルテイン/ゼアキサンチン、リコペン摂取量につ
45 いても同様に肺がんリスクとの関連は認められなかった。また、喫煙との関係は、現在、過去、および
46 一生を通しての喫煙者いずれでも同様の結果であった。なお、本研究において、食事調査にもとづく β -
47 カロテン摂取量は、1.7 - 3 mg/日であった。

1 (10) E3N コホート調査 (文献 99)

2 [方法と結果] フランスにおける約 60,000 人 (内、がん発症 700 件) の女性対象のβ-カロテン等栄
3 養素摂取と肺がん発症にかかるコホート調査 (prospective cohort study, 7.4 年間)。調査対象者のβ
4 -カロテン摂取量を 4 水準に分類し (食事経由摂取量が最少、中値、高値群、β-カロテン補充摂取群)
5 解析した。非喫煙者ではβ-カロテン摂取が多いほど肺がんリスクは少ない一方、喫煙者では逆の傾向が
6 認められた。但し、本研究については、β-カロテン補充摂取者群に関し、対象人数 (調査対象者の 2%)
7 及び症例数が少ない (喫煙して、発症者 12 人)、β-カロテン補充摂取量情報が記されていない、との指
8 摘がある (文献 88)。

10 2. β-カロテンの喫煙による肺がん発症への関与と発がん機序

11 多量喫煙者におけるβ-カロテン摂取による肺がん発症の作用機序については現在定説はない。

12 さまざまな仮説のもとに、動物モデルとしてフェレット、若しくは A/J マウスなどを用いて検証実験
13 が行われている。フェレットはβ-カロテン及びレチノイドの体内濃度対照値、β-カロテン投与時の血
14 漿濃度上昇などβ-カロテンの吸収代謝、肺の構造などの点でヒトと類似しているが、β-カロテンの開
15 裂は人より遅く、血漿β-カロテン濃度は肺より 100 倍も高い (文献 11, 18, 52)。さらに、フェレット
16 ではヒトと異なりタバコ単独では肺がんはできずイニシエーター物質の共存が必要である。一方 A/J
17 マウスは、肺の腫瘍が自然発生しやすい系統で、発がん物質吸入による発がんは、当該物質を飼料から除
18 いた後のみに起き、また、特定飼料を用いた場合のみに発症がみられる。さらに、A/J マウスでは、血
19 漿と肺のβ-カロテン濃度を人と同程度にするには多量のβ-カロテンを投与する必要がある。このよう
20 に、肺がんリスクの動物モデルはそれぞれ限界があるとされている (文献 11, 88)。

22 ① レチノイン酸受容体シグナルの変化

23 レチノイン酸 (RA) は肺がんの初期における気管支上皮細胞の分化、増殖を適正に保つ働きがあり、
24 不足しても、過剰でも squamous metaplasia (扁平上皮化生) を形成することが知られている (文献
25 88)。この制御は、DNA 複写の転写過程の調節因子である AP 1 活性を通じてなされるが、AP 1 活
26 性は、生育因子、酸化ストレスなど多くの外的刺激の影響を受けることが知られている (文献 88)。習
27 慣的な多量の喫煙が、酸素分圧が高い肺において、β-カロテンから何らかの代謝活性化物質への変
28 換を促して AP 1 を活性化し、細胞増殖をもたらす (文献 88)。このような状況下で、RA の代謝分解
29 が促進し、RA 濃度が低下するため、細胞増殖がおきる (文献 11)。

30 本説に関連する動物モデルにおける知見: フェレットに補助剤として与えられたβ-カロテン (β-C)
31 により肺のβ-C 濃度が 300 倍になるにも拘わらず、レチノイン酸 (RA) 濃度は低下する (文献 14)。

32 フェレットの肺を用いた *in vitro* の系において RA の一部は更に酸化されて 4-オキソレチノール
33 酸あるいは 18-ヒドロキシレチノール酸となる (第 5 章 体内動態 図参照、文献 53)。このように、
34 β-C の投与はβ-C 自身の代謝を変化させたことになる (文献 11)。

35 ラットにβ-C 12mg/kg 体重/日、15 日間経口投与あるいは 10mg/kg 体重/日腹腔内投与では、発がん
36 活性化第 1 相及び第 2 相酵素系への影響は観察されなかった。しかし、ベータアポカロテナール (β
37 -AC) 12mg/kg 体重/日を 15 日間経口投与すると、肝 CYP1A1 及び 1A2 が増大した (文献 11)。別の報告
38 でβ-C 500mg/kg/日を 5 日間投与した場合、肺の CYP1A1 及び 1A2 等の発がん活性化第 1 相酵素を著し
39 く誘導した (文献 11)。マウスに経口投与した場合、β-C は 2.5mg/kg 体重/日、14 日間では肝 P450
40 量を減少させた。一方、β-C、β-AC 共に 37.5mg/kg 体重/日、15 日間投与では 1 相及び 2 相肝酵素系
41 への影響は見られなかった (文献 11)。

43 ② シトクロム P 4 5 0 酵素誘導

44 シトクロム P 4 5 0 は基質を水酸化する酵素類の総称で、生物の正常な様々な代謝に関わっている。
45 同酵素はまた、薬物・異物により発現が誘導され、脂溶性物質を排出されやすい水溶性物質に変化さ
46 せる異物代謝 (解毒) の機能もあることが知られている。肺において高濃度のβ-カロテンによってシ
47 トクロム P 4 5 0 が誘導され、煙草煙中の発がん成分を代謝活性化して、DNA を変異せしめ肺腫瘍
48 を発症させる (β-カロテンは co-carcinogen として作用する) (文献 11, 88)

1
2 ③ プロオキシダント作用

3 肺のような高い酸素分圧下、煙草の煙由来の活性酸素類の共存のもと、高濃度のβ-カロテンは酸化
4 物質として働き、DNAに損傷を与えて変異せしめ、腫瘍を発生させる（文献11, 88）。

5
6 上記の他、マイナーと思われるが以下の原因説がある。

7 ④ エストロゲン関与

8 これまでの結果から、女性の肺がんの疫学的及び人工統計上、そして臨床的挙動は男性のそれとは
9 異なることが知られている。幾つかの研究から女性はシガレット喫煙に対し男性よりも感受性が高く、
10 これにはエストロゲンが一つの役割を果たしていると考えられている。別の研究によれば4-ヒドロキ
11 シエストラジオールといった水酸化エストロゲンがDNA付加物を生成し、酸化的DNA損傷を起こす可
12 能性がある。CARET試験追跡試験の結果はβ-カロテンあるいはレチニルパルミテートと内因性あるい
13 は外因性ホルモンとの相互作用を反映している可能性がある。高用量のβ-カロテン投与によりβ-カ
14 ロテンがエストロゲン代謝物と反応し、DNA損傷の原因となっているのかも知れない。もう一つは高用
15 量のβ-カロテンがエストラジオールの活性代謝物への変換を促しているのかも知れない（文献60）。

16
17 ⑤ 合成β-カロテンの大量投与による血中抗酸化物質のバランスの攪乱

18 これまでに、がん予防に効果ある野菜においてβ-Cが活性物質であることを証明した報告はない。
19 ヒト血液中に、特に多いのが、α-カロテン、β-C、ルテイン、リコペン、クリプトキサンチン、ゼア
20 キサンチン（以上で90%を占める）である。6個のカロテノイドは全て抗酸化作用があり、高反応性の
21 酸素の活性型である一重項酸素の強力な消去剤である。通常、天然のβ-Cの摂取量は2-5mg/日である
22 が、ある実験では30mg/日の合成補充剤を使用している。このことは血中のβ-Cの濃度を10倍以上に
23 する。この結果、体内の重要なカロテノイドのバランスを崩す恐れがある（文献59）。β-Cを単独で摂
24 取すると血中のリコペンの濃度は著しく低下する。この物質が25%以上減少すると重大な影響がある。
25 天然のβ-Cを含むサプリメントでは起こらない（文献54）。

26 β-Cには幾つかの異性体が存在する。合成β-Cは100%トランス体である。一方果実、野菜中のβ-C
27 は10%のシス体を含み、藻類中のβ-Cは50%のシス体を含む（文献54）。しかし、ヒトでの体内循環中
28 に合成品と良く似た組成になるという（文献63）。一方合成β-カロテンと天然カロテンが化学的、生理
29 学的に異なるという確固たる証拠もない（文献63）。最近の研究によれば、天然由来のβ-Cは抗酸化剤
30 として合成β-Cより4倍強い。別の研究ではβ-Cはリコペン、α-カロテンあるいはビタミンEに比
31 べて著しく効果が劣っていた（文献54, 63）。一部の研究者はルテインとゼアキサンチンがβ-Cと同じ
32 かあるいはそれ以上と考えている（文献54）。

〔参考文献〕 β -アポ-8'-カロテナル

報告書 No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
1	JECFA	Summary of Evaluations Performed by the JECFA, beta-apo-8'-carotenal	IPCS INCHEM http://www.inchem.org/documents/jecfa/jec eval/jec_347.htm
2	Eighteenth Report of the JECFA (1974)	Evaluation of Certain Food Additives (抜粋)	WHO Technical Report Series No.557, FAO Nutrition Meetings Report Series No.54, 1974
3	Eighteenth Report of the JECFA (1974)	Toxicological Evaluation of Some Food Colours, Enzymes, Flavour Enhancers, Thickening Agents, and Certain Food Additives (Beta-apo-8'-carotenal, Beta-carotene)	WHO Food Additives Series 6, 1975 http://www.inchem.org/documents/jecfa/jec mono/v06je14.htm http://www.inchem.org/documents/jecfa/jec mono/v06je15.htm
4	JECFA	β -Apo-8'-Carotenal	Online Edition: "Combined Compendium of Food Additive Specifications" http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/monograph11/additive-111-m11.pdf
5	The European Parliament and the Council of the EU	European Parliament and Council Directive 94/36/EC of 30 June 1994 on Colours for Use in Foodstuffs	Official Journal of the European Communities, No L 237/13-29, 10.9.94
6	Food and Drug Administrations, HHS	§ 73.90 β -Apo-8'-Carotenal	21CFR Ch.1, pp.372 (4-1-04 Edition)
7	Institute of Medicine of the National Academies	β -Apo-8'-Carotenal	Food Chemical Codex Fifth Edition, pp.33-34, 2004
8	Commission of the EC	Report of the Scientific Committee for Food (抜粋)	Report of the SCF Fourteenth Series, pp.47-50, 1983
9	Zeng,S., Furr,H.C., Oison,J.A.	Metabolism of Carotenoid Analogs in Humans	The American Journal of Clinical Nutrition, Vol.56, pp.433-439, 1992
10	Fletcher,D.L., Harms,R.H., Janky,D.M.	Yolk Color Characteristics, Xanthophyll Availability, and a Model System for Predicting Egg Yolk Color Using Beta-Apo-8'-Carotenal and Canthaxanthin	Poultry Sci, Vol.57, pp.624-629, 1978
11	European Commission Scientific Committee on Food	Opinion of Scientific Committee on Food the Safety of Use of Beta Carotene from All Dietary Sources (Opinion Adopted by the SCF on 7 September 2000)	SCF/CS/ADD/COL/159 Final 14 September 2000
12	Bachmann,H., Desbarats,A., Pattison,P., Sedgewick,M., Riss,G., Wyss,A., Cardinault,N., Duszka,C., Goralczyk,R., Grolier,P.	Feedback Regulation of β , β -Carotene 15, 15'-Monooxygenase by Retinoic Acid in Rats and Chickens	J Nutr, Vol.132, pp.3616-3632, 2002
13	EFSA (European Food Safety Authority)	Opinion of Scientific Panel on Additives and Products or Substances Used in Animal Feed on the Request from the European Commission on the Safety of Use of Colouring Agents in Animal Nutrition Part I. General Principles and Astaxanthin	The EFSA Journal, Vol.291, pp.1-40, 2005 (Question No. EFSA-2003-060)
14	Sight and Life Manual	Vitamin a in Nature	http://www.sightandlife.org/booksSALpdf/01SaLMan.pdf
15	Olson,J.A., Hayaishi,O.	The Enzymatic Cleavage of Beta-Carotene into Vitamin A by Soluble Enzymes of Rat Liver and Intestine	Biochemistry, Vol.54, pp.1364-1370, 1965
16	Sharma,R.V., Mathur,S.N., Ganguly,J.	Studies on the Relative Biopotencies and Intestinal Absorption of Different Apo-Beta-Carotenoids in Rats and Chickens	Biochem J, Vol.158, pp.377-383, 1976
17	Sharma,R.V., Mathur,S.N., Dmitrovskii,A.A., Das,R.C., Ganguly,J.	Studies on the Metabolism of β -Carotene and Apo- β -Carotenoids in Rats and Chickens	Biochem Biophys Acta, Vol.486, pp.183-194, 1977
18	Wang,X.D., Tang,G.W., Fox,J.G., Krinsky,N.I., Russell,R.M.	Enzymatic Conversion of β -Carotene into β -Apo-Carotenals and Retinoids by Human, Monkey, Ferret, and Rat Tissues	Arch Biochem Biophys, Vol.285, pp.8-16, 1991
19	Commission Directive95/45/EC of 26 July 1995	Laying Down Specific Purity Criteria Concerning Colours for Use in Foodstuffs (抜粋)	OJ L 226, 22.9.1995 pp.1-3, 33
20	Food and Nutrition Board, Institute of Medicine	β -Carotene and Other Carotenoids	Dietary Reference Intakes, National Academy Press, pp.325-382, 2000
21		Toxicity Profile, β -Apo-8'-Carotenal, Ethyl β -Apo-8'-Carotenoate and Methyl β -Apo-8'-Carotenoate	BIBRA Information Services Ltd., 1994

報告書 No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
22	Miller,R.K., Hendrickx,A.G., Mills,J.L., Hummler,H., Wiegand,U.W.	Periconceptional Vitamin A Use : How Much is Teratogenic?	Reproductive Toxicology, Vol.12, No.1, pp.75-88, 1998
23	Eighth Report of the JECFA	Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and Their Toxicological Evaluation :Food Colours and Some Antimicrobials and Antioxidants (抜粋)	WHO Technical Report Series No.309, pp.9-15, 21-24, 1964
24	Tenth Report of the JECFA	Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and Their Toxicological Evaluation : Some Emulsifiers and Stabilizers and Certain Other Substances (抜粋)	WHO Technical Report Series No.373, pp.21-22, 26-27, 43-46, 1966
25	Heywood,R., Palmer,A.K., Gregson,R.L., Hummler,H.	The Toxicity of Beta-Carotene	Toxicology, Vol.36, pp.91-100, 1985
26	Woutersen,R.A., Wolterbeek,A.P.M., Appel,M.J., van den Berg,H., Goldbohm,R.A., Feron,V.J.	Safety Evaluation of Synthetic β -Carotene	Critical Reviews in Toxicology, Vol.29(6), pp.515-542, 1999
27		食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法について(カンタキサンチン試験法)	食安発第0124001号, 厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知, 平成17年1月24日
28	Francis,F.J.	Pigments and Other Colorants/ Carotenoids	Food Chemistry Second Edition, pp.570-575, 580-582, Marcel Dekker, 1985
29	Ministry of Agriculture, Fisheries and Food	Dietary Intake of Food Additives in the UK:Initial Surveillance	Food Surveillance Paper No.35, 1993, HMSO
30	Agarwal,K., Mukherjee,A., Sharma,A.	In Vivo Cytogenetic Studies on Male Mice Exposed to Ponceau 4R and β -Carotene	Cytobios, Vol.74, pp.23-28, 1993
31	Aidoo,A., Lyn-Cook,L.E., Lensing,S., Bishop,M.E., Warmer,W.	In Vivo Antimutagenic Activity of Beta-Carotene in Rat Spleen Lymphocytes	Carcinogenesis, Vol.16, No.9, pp.2237-2241, 1995
32	Cozzi,R., Ricordy,R., Aglitti,T., Gatta,V., Perticone,P., de Salvia,R.	Ascorbic Acid and β -Carotene as Modulators of Oxidative Damage	Carcinogenesis, Vol.18, No.1, pp.223-228, 1997
33	Han,J.S.	Effects of Various Chemical Compounds on Spontaneous and Hydrogen Peroxide-induced Reversion on Strain TA-104 of Salmonella Typhimurium	Mutation Research, Vol.266, pp.77-84, 1992
34	Lahiri,M., Maru,G.B., Bhide,S.V.	Effect of Plant Phenols, β -Carotene and α -Tocopherol on Benzo[α]pyrene-induced DNA Damage in the Mouse Forestomach Mucosa (Target Organ) and Bone Marrow Polychromatic Erythrocytes (Non-Target Organ)	Mutation Research, Vol.303, pp.97-100, 1993
35	Manoharan,K., Banerjee,M.R.	β -Carotene Reduces Sister Chromatid Exchanges Induced by Chemical Carcinogens in Mouse Mammary Cells in Organ Culture	Cell Biol Int Rep, Vol.9, No.9, pp.783-789, 1985
36	Mukharjee,A., Agarwal,K., Aguilar,M.A., Shirma,A.	Anticlastogenic Activity of β -Carotene Against Cyclophosphamide in Mice in Vivo	Mutation Research, Vol.263, pp.41-46, 1991
37	Raj,A.S., Katz,M.	β -Carotene as an Inhibitor of Benzo(α)pyrene and Mitomycin C Induced Chromosomal Breaks in the Bone Marrow of Mice	Can J Genet Cytol, Vol.27, pp.598-602, 1985
38	Salvadori,D.M.F., Ribeiro,L.R., Natarajan,A.T.	Effect of β -Carotene on Clastogenic Effects of Mitomycin C, Methyl Methanesulphonate and Bleomycin in Chinese Hamster Ovary Cells	Mutagenesis, Vol.9, No.1, pp.53-57, 1994
39	Salvadori,D.M.F., Ribeiro,L.R., Natarajan,A.T.	The Anticlastogenicity of β -Carotene Evaluated on Human Hepatoma Cells	Mutation Research, Vol.303, pp.151-156, 1993
40	Salvadori,D.M.F., Ribeiro,L.R., Oliveira,M.D.M., Pereira,C.A.B., Becak,W.	Beta-Carotene as a Modulator of Chromosomal Aberrations Induced in Mouse Bone Marrow Cells	Environ Mol Mutag, Vol.20, pp.206-210, 1992
41	Salvadori,D.M.F., Ribeiro,L.R., Oliveira,M.D.M., Pereira,C.A.B., Becak,W.	The Protective Effect of β -Carotene on Genotoxicity induced by Cyclophosphamide	Mutation Research, Vol.265, pp.237-244, 1992
42	Stich,H.F., Dunn,B.P.	Relationship Between Cellular Levels of Beta-Carotene and Sensitivity to Genotoxic Agents	Int J Cancer, Vol.38, pp.713-717, 1986
43	Xue,K-X., Wu,J-Z., Ma,G-J., Yuan,S., Qin,H-L.	Comparative Studies on Genotoxicity and Antigenotoxicity of Natural and Synthetic β -Carotene Stereoisomers	Mutation Research, Vol.418, pp.73-78, 1998
44	Azuine,M.A., Goswami,U.C., Kayal,J.J., Bhide,S.V.	Antimutagenic and Anticarcinogenic Effects of Carotenoids and Dietary Palm Oil	Nutrition and Cancer, Vol.17, No.3, pp.287-295, 1992

報告書 No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
45		β -カロテン (β -Carotene)	第7版 食品添加物公定書解説書, D305-D312, 1999, 廣川書店
46	FDA	1987 Pounage and Technical Effects Update of Substances Added to Food	National Technical Information Service(NTIS) PB-91-127266 Dec 89
47	健康栄養情報研究会編	ビタミンA	第六次改正 日本人の栄養所要量 食事摂取基準, pp.82-85, 1999, 第一出版
48	厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会	日本人の食事摂取基準 「5.1.1 ビタミンA」(抜粋)	日本人の食事摂取基準[2010年版], pp.118-123, 137-144, 第一出版
49	ATBC Study Group (The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group)	The Effect of Vitamin E and Beta Carotene on the Incidence of Lung Cancer and Other Cancers in Male Smokers	The New England Journal of Medicine, Vol.330, No.15, pp.1029-1035, 1994
50	Bagdon,R.E., Zbinden,G., Studer,A.	Chronic Toxicity Studies of β -Carotene	Toxicology and Applied Pharmacology, Vol.2, pp.225-236, 1960
51	Beems,R.B.	The Effect of β -Carotene on BP-Induced Respiratory Tract Tumors in Hamsters	Nutrition and Cancer, Vol.10, pp.197-204, 1987
52	Wang,X.D., Rodrick,C.L., Bronson,T., Smith,D.E., Krinsky,N.I., Russell,R.M.	Retinoid Signaling and Activator Protein-1 Expression in Ferrets Given β -Carotene Supplements and Exposed to Tobacco Smoke	Journal of the National Cancer Institute, Vol.91, No.1, pp.60-66, 1999
53	Liu,C., Russell,R.M., Wang,X.D.	Exposing Ferrets to Cigarette Smoke and a Pharmacological Dose of β -Carotene Supplementation Enhance In Vitro Retinoic Acid Catabolism in Lungs via Induction of Cytochrome P450 Enzymes	J Nutr, Vol.133, pp.173-179, 2003
54	Larsen,H.R.	Beta-Carotene: Friend or Foe?	International Health News, July 1996 http://vvv.com/HealthNews/beta_carotene.htm
55	祖父尼俊雄, 林真, 松岡厚子	染色体異常試験データ	染色体異常試験データ集, 改訂1998年版 pp.61, 117, Life-science Information Center, 1999
56	石館基, 能美健彦, 松井道子	微生物を用いる変異原性試験データ	微生物を用いる変異原性試験データ集, pp.120-121, Life-science Information Center, 1991
57	Blot,W.J., Li,J.Y., Taylor,P.R., Guo,W., Dawsey,S., Wang,G.O., Yang,C.S., Zheng,S.F., Gail,M., Li,G.Y., Yu,Y., Liu,B.Q., Tangrea,J., Sun,Y.H., Liu,F., Fraumeni,J.F.Jr., Zhang,Y.H., Li,B.	Nutrition Intervention Trials in Linxian, China: Supplementation with Specific Vitamin/Mineral Combinations, Cancer Incidence, and Disease-Specific Mortality in the General Population	J Natl Cancer Inst, Vol.85, No.18, pp.1483-1492, 1993
58	Virtamo,J., Pietinen,P., Huttunen,J.K., Korhonen,P., Malila,N., Virtanen,M.J., Albanes,D., Taylor,P.R., Albert,P; ATBC Study Group	Incidence of Cancer and Mortality Following Alpha-Tocopherol and Beta-Carotene Supplementation: A Postintervention Follow-Up	JAMA, Vol.290(4), pp.476-485, 2003
59	Omenn,G.S., Goodman,G.E., Thornquist,M.D., Balmes,J., Cullen,M.R., Glass,A., Keogh,J.P., Meyskens,F.L., Valanis,B., Williams,J.H., Barnhart,S., Hammar,S.	Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease	N Engl J Med, Vol.334(18), pp.1150-1155, 1996
60	Goodman,G.E., Thornquist,N.D., Balmes,J., Cullen,M.R., Meyskens,F.L.Jr., Omenn,G.S., Valanis,B., Williams,J.H.Jr.	The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: Incidence of Lung Cancer and Cardiovascular Disease Mortality During 6-Year Follow-up After Stopping -Carotene and Retinol Supplements	J Natl Cancer Inst, Vol.96, No.23, pp.1743-1750, 2004
61	Hennekens,C.H., Buring,J.E., Manson,J.E., Stampfer,M., Rosner,B., Cook,N.R., Belanger,C., LaMotte,F., Gaziano,J.M., Ridker,P.M., Willett,W., Peto,R.	Lack of Effect of Long-Term Supplementation with Beta Carotene on the Incidence of Malignant Neoplasms and Cardiovascular Disease	N Engl J Med, Vol.334(18), pp.1145-1149, 1996
62	Lee,I-M., Cook,N.R., Manson,J.E., Buring,J.E., Hennekens,C.H.	Beta-Carotene Supplementation and Incidence of Cancer and Cardiovascular Disease: The Women's Health Study	J Natl Cancer Inst, Vol.91, No.24, pp.2102-2106, 1999
63	Omenn,G.S., Goodman,G.E., Thornquist,M.D., Balmes,J., Cullen,M.R., Glass,A., Keogh,J.P., Meyskens,F.L.Jr., Valanis,B., Williams,J.H.Jr., Barnhart,S., Cherniack,M.G., Brodtkin,C.A., Hammar,S.	Risk Factor for Lung Cancer and for Intervention Effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial	Journal of the National Cancer Institute, Vol.88, No.21, pp.1550-1559, 1996
64	食品添加物研究会編	マーケットバスケット調査対象食品添加物の摂取量, 第3章 (2)着色料	あなたが食べている食品添加物, 食品添加物一日摂取量の実態と傾向, 本編版, pp.16-20, 日本食品添加物協会, 平成13年
65	日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ	生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 その1 指定添加物品目(第8回最終報告) 第3章 着色料 その2 タール色素以外の色素	平成19年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全性高度化推進事業) pp.183-184, 平成20年3月31日

報告書 No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
66	日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ	生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定(その2 既存添加物品目の生産量統計:最終報告)第2章 着色料 2-1.既存添加物 着色料	平成19年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全性高度化推進事業) pp.29-31, 81-82, 平成20年3月31日
67	Singh,J.D.	Palm Oil Induced Congenital Anomalies in Rats	Cong Anom, Vol.20, pp.139-142, 1980
68	Polifka,J.E., Dolan,C.R., Dolan,M.A., Friedman,J.M.	Clinical Teratology Counseling and Consultation Report: High Dose β -Carotene Use During Early Pregnancy	Teratology, Vol.54, pp.103-107, 1996
69	Basu.T.K., Donaldson,D., Jenner,M., Williams,D.C., Sakula,A.	Plasma Vitamin a in Patients with Bronchial Carcinoma	Br J Cancer, Vol.33, pp.119-121, 1976
70	Atukorala,S., Basu,T.K., Dickerson,J.W.T., Donaldson,D., Sakula,A.	Vitamin A Zinc and Lung Cancer	Br J Cancer, Vol.40, pp.927-931, 1979
71	Wald,N., Idle,M., Boreham,J., Bailey,A.	Low Serum-Vitamin-A and Subsequent Risk of Cancer	The Lancet, Vol.316, 8199, pp.813-815, Oct 1980
72	Mettlin,C., Graham,S., Swanson,M.	Vitamin A and Lung Cancer	Journal of the National Cancer Institute, Vol.62, No.6, pp.1435-1438, 1979
73	Ziegler,R.G., Mason,T.J., Stenhagen,A., Hoover,R., Schoenberg,J.B., Gridley,G., Virgo,P.W., Altman,R., Fraumeni,J.F.Jr.	Dietary Carotene and Vitamin A and Risk of Lung Cancer Among White Men in New Jersey	Journal of the National Cancer Institute, Vol.73, No.6, pp.1429-1435, 1984
74	ILSI Color Committee	ILSI Color Catalog (β -apo-8'-carotenal)	Catalog of Food Colors, Vol.1, 1985, ILSI (International Life Science Institute)
75	Scientific Committee on Food (SCF)	Minutes of the 107th Meeting of the Scientific Committee for Food Held on 12-13 June 1997 in Brussels	EC Document XXIV/1270/97-EN. Brussels, 30 June 1997., Food Safety: From the Farm to the Fork, http://ec.europa.eu/food/fs/sc/oldcomm7/ot13_en.html
76	Scientific Committee on Food (SCF)	Report on Effects of Beta-Carotene Supplementation in Combination with Tocopherol and Ascorbate in Clinical and Chemopreventive Trials (Adopted by the SCF on 19/3/98)	Food Safety: From the Farm to the Fork, http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out08_en.html
77	Bjelke,E.	Dietary Vitamin A and Human Lung Cancer	Int J Cancer, Vol.15, pp.561-565, 1975
78	Fifty-seventh Report of the JECFA (2001)	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋)	WHO Technical Report Series No.909, pp.19-20, 152, 2002
79	JECFA	Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Beta-Carotene Derived from Blakeslea Trispora	JECFA Food Additives Series 48, 2002
80	European Commission Scientific Committee on Food	Opinion of Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Beta Carotene (Expressed on 19 October 1999)	SCF/CS/NAT/UPPLEV/37 Final 28 November 2000
81	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部	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	薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会添加物部会資料 平成19年3月20日
82	Krinsky,N.I., Mathews-Roth,M.M., Welankiwar,S., Sehgal,P.K., Lausen,N.C.G., Russett,M.	The Metabolism of [^{14}C] β -Carotene and the Presence of Other Carotenoids in Rats and Monkeys	J Nutr, Vol.120, pp.81-87, 1990
83	EFSA (European Food Safety Authority)	Safety of Use of Colouring Agents in Animal Nutrition. Part III: β -Apo-8'-Carotenal Acid, Lutein, Zeaxanthin and Concluding Remarks. Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances Used in Animal Feed	The EFSA Journal, 1098, 1-48, 2009 (Question No. EFSA-Q-2003-060)
84	Glover,J., Redfearn,E.R.	The Mechanism of the Transformation of β -Carotene into Vitamin A <i>in vivo</i>	Biochem J, Vol.58, xv-xvi, 1954
85	Glover,J.	The Conversion of β -Carotene into Vitamin A	Vitamins & Hormones, Vol.18, pp.371-386, 1960
86	Garrow,J.S., James,W.P.T., Ralph,A. 編/ 細谷憲政 監修	ヒューマン・ニュートリション 13.脂溶性ビタミン/ビタミンA (レチノール)	ヒューマン・ニュートリション -基礎・食事・臨床-, pp.219-229, 254-256, 2004, 医歯薬出版
87	European Commission Scientific Committee on Food	Opinion of the Scientific Committee on Food on β -Carotene from Blakeslea Trispora -Correction- (Adopted on 22 June 2000, and Corrected on 7 September 2000)	SCF/CS/ADD/COL/158 Final -Correction
88	Goralczyk,R.	β -Carotene and Lung Cancer in Smokers: Review of Hypotheses and Status of Research	Nutrition and Cancer, Vol.61, pp.767-774, 2009

報告書 No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
89	The Commission of the European Communities	Commission Directive 2004/47/EC of 16 April 2004 Amending Directive 95/45/EC as Regards Mixed Carotenes (E160a(i)) and Beta-carotene (E160a(ii))	Official Journal of the European Union, No L 113/24-27, 20.4.2004
90	Lakshmanan, M.R., Pope, J.L., Olson, J.A.	The Specificity of a Partially Purified Carotenoid Cleavage Enzyme of Rabbit Intestine	Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol.33, No.2, pp.347-352, 1968
91	Bagdon, R.E., Impellizzeri, C., Osadca, M.	Studies on the Toxicity and Metabolism of β -apo-8'-Carotenal in Dogs	Toxicol Appl Pharm, Vol.4, pp.444-456, 1962
92	医薬食品局食品安全部基準審査課	β -カロテン(Blakeslea trispora 由来)の取り扱いについて	薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会添加物部会資料 平成17年3月24日(参考資料3)
93	Rauscher, R., Edenharder, R., Platt, K.L.	In Vitro Antimutagenic and in Vivo Anticlastogenic Effects of Carotenoids and Solvent Extracts from Fruits and Vegetables Rich in Carotenoids	Mutation Research, Vol.413, pp.129-142, 1998
94	Marques, S.A., Loureiro, A.P.M., Gomes, O.F., Garcia, C.C.M., Mascio, P.D., Medeiros, M.H.G.	Induction of 1,N2-etheno-2'-deoxyguanosine in DNA Exposed to β -carotene Oxidation Products	FEBS Letters, Vol.560, pp.125-130, 2004
95	Yeh, S-L., Wu, S-H.	Effects of Quercetin on β -apo-8'-carotenal-induced DNA Damage and Cytochrome P1A2 Expression in A549 Cells	Chemico-Biological Interactions, Vol.163, pp.199-206, 2006
96	Krinsky, N.I., Wang, X-D., Tang, G., Russell, R.M.	Mechanism of Carotenoid Cleavage to Retinoids	Annals New York Academy of Sciences, Vol.691, pp.167-176, 1993
97	Baron, J.A., Cole, B.F., Mott, L., Haile, R., Grau, M., Church, T.R., Beck, G.J., Greenberg, E.R.	Neoplastic and Antineoplastic Effects of β -Carotene on Colorectal Adenoma Recurrence: Results of a Randomized Trial	Journal of the National Cancer Institute, Vol.95, No.10, pp.717-722, 2003
98	Mannisto, S., Smith-Warner, S.A., Spiegelman, D., Albanes, D., Anderson, K., van den Brandt, P.A., Cerhan, J.R., Colditz, G., Feskanich, D., Freudenheim, J.L., Giovannucci, E., Goldbohm, R.A., Graham, S., Miller, A.B., Rohan, T.E., Virtamo, J., Willett, W.C., Hunter, D.J.	Dietary Carotenoids and Risk of Lung Cancer in a Pooled Analysis of Seven Cohort Studies	Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, Vol.13, pp.40-48, 2004
99	Touvier, M., Kesse, E., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M-C.	Dual Association of β -Carotene With Risk of Tobacco Related Cancers in a Cohort of French Women	Journal of the National Cancer Institute, Vol.97, No.18, pp.1338-1344, 2005
100	Morrison, R.T., Boyd, R.N. 著 / 中西香爾, 黒野昌庸, 中平康弘 訳	幾何異性	モリソンボイド有機化学(上)第6版 pp.362-373, 492-497, 東京化学同人
101		Apocarotenoic Ester Crystalline	DSM Nutritional Products Ltd. (Product Code: 04 2917 1, Date: 2008-05-26)