

(案)

添加物評価書

β -apo-8'-カロテナール

2013年5月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

頁<審議の経緯>	3
<食品安全委員会委員名簿>	3
<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>	3
要 約	5
I. 評価対象品目の概要	6
1. 用途	6
2. 主成分の名称	6
3. 分子式及び構造式	6
4. 分子量	6
5. 性状等	6
6. 評価要請の経緯	7
7. 添加物指定及び規格基準設定の概要	8
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 体内動態	8
(1) Zeng ら (1992) のヒト体内動態試験	8
(2) Rumbeli ら (2007) のラット体内動態試験	8
(3) その他の体内動態に関する知見	9
2. 毒性	13
(1) 遺伝毒性	13
(2) 急性毒性	13
(3) 反復投与毒性	13
(6) 発がん性	17
(8) 生殖発生毒性	17
(9) ヒトにおける知見	19
III. 一日摂取量の推計等	19
1. 米国における摂取量	19
2. 欧州における摂取量	19
3. 我が国における摂取量	20
IV. 国際機関等における評価	21
1. JECFA における評価	21
2. 米国における評価	22
3. 欧州における評価	22
4. 我が国における評価	25
V. 食品健康影響評価	26
<別紙 1 : 略称>	27
<別紙 2 : 関連化合物の概要>	28
<別紙 3 : 毒性試験成績>	29

<参照>30

1 <審議の経緯>

- 2 2011年 4月19日 厚生労働大臣から添加物の指定及び規格基準の設定に係る
3 食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0419 第
4 1号）
5 2011年 4月21日 第379回食品安全委員会（要請事項説明）
6 2012年 2月 8日 関係書類の接受
7 2012年 3月27日 第104回添加物専門調査会
8 2012年 7月27日 第108回添加物専門調査会
9 2012年 8月 7日 補足資料の提出依頼
10 2013年 5月16日 第118回添加物専門調査会

11

12 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

(2012年7月1日から)

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

13

14 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2012年6月30日まで)

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

(2012年9月30日まで)

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

(2012年10月1日から)

今井田 克己 (座長)

梅村 隆志 (座長代理)

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 清美

江馬 眞

久保田 紀久枝

高橋 智

塚本 徹哉

頭金 正博

中江 大

森田 明美

山田 雅巳

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

要 約

着色料として使用される添加物「 β -apo-8'-カロテナール」(CAS登録番号:1107-26-2 (β-アポ-8'-カロテナールとして)) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、β-アポ-8'-カロテナールを被験物質とした遺伝毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等に関するものである。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 着色料（参照 1、2）【本体】

5 2. 主成分の名称

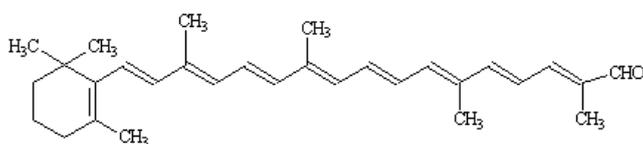
6 和名：β-アポ-8'-カロテナール

7 英名：β-apo-8'-carotenal

8 CAS 登録番号：1107-26-2（参照 1、2）【本体】

10 3. 分子式及び構造式

11 C₃₀H₄₀O



13 （参照 1、2）【本体】

15 4. 分子量

16 416.64（参照 2）【本体】

18 5. 性状等

19 評価要請者による添加物「β-apo-8'-カロテナール」の成分規格案では、含量と
20 して「β-apo-8'-カロテナール（C₃₀H₄₀O=416.64）96%以上を含む。」、性状と
21 して「金属光沢のある深紫色の結晶又は結晶性粉末である。」とされている。（参
22 照 2）【本体】

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

30 評価要請者によれば、β-アポ-8'-カロテナールは、酸化を受けやすい物質である
31 ため、添加食品中での変質を防止するためには真空包装、不活性ガス置換、遮光
32 等が必要であるとされている。（参照 2、3）【本体、4】

34 評価要請者によれば、β-アポ-8'-カロテナールの化学的反応性は少なく、食品中
35 のたん白質、油脂、糖類、ビタミン類、ミネラル類への影響はないとしている。

1 (参照 2) 【本体】

2
3 6. 評価要請の経緯

4 欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority : EFSA¹⁾ (2009) の
5 飼料添加物評価書における引用によれば、Schweigert (2007) は、β-アポ-8'-カ
6 ロテナールが様々な野菜・果実類中に天然に痕跡量存在し、ヒトは主にかんきつ
7 類からそれを摂取していることを報告している。(参照 4) 【83】

8
9 評価要請者によれば、添加物「β-apo-8'-カロテナール」は着色料として広く欧
10 米諸国等で使用されている添加物であるとされている。(参照 2) 【本体】

11
12 米国では、添加物「β-apo-8'-カロテナール」は製造バッチごとの検定証明書の
13 取得が不要な着色料 (食品用) として指定されており、それを固形食品若しくは
14 半固形食品に 1 ポンド (0.45 kg) 当たり又は液状食品に 1 パイント (0.47 L)
15 当たり 15 mg を超えない範囲で使用することが認められている。(参照 2、5)
16 【本体、6】

17
18 欧州連合 (European Union : EU) では、添加物「β-apo-8'-カロテナール」
19 (E160e) について、着色料としてチーズ外皮の可食部及びケーシング類の可食
20 部に添加目的を達成するために必要な量を適正使用規範 (Good Manufacturing
21 Practice : GMP) に従って使用すること、及び特定の食品に 50~500 mg/kg 又
22 は 100~200 mg/L を上限として使用することが認められている。添加物「カロ
23 テン類」(E160a) (カロテン類混合物又は β-カロテン) については、広範囲の食
24 品に添加目的を達成するために必要な量を GMP に従って使用することが認めら
25 れている。(参照 2、6) 【本体、5】

26
27 我が国では、添加物「β-apo-8'-カロテナール」は未指定である。類似の添加物
28 としては、1960 年に添加物 (着色料及び強化剤) 「β-カロテン」が指定されてい
29 る。また、既存添加物名簿に名称が収載されている添加物のうち、「イモカロテ
30 ン」、「デュナリエラカロテン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」
31 が β-カロテンを成分として含有するものであるとされている。(参照 2) 【本体】

32
33 厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承
34 事項に従い、(i) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (Joint FAO/WHO Expert
35 Committee on Food Additives : JECFA) で国際的に安全性評価が終了し、一定
36 の範囲内で安全性が確認されており、かつ、(ii) 米国及び EU 諸国等で使用が広

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

1 く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企
2 業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針
3 を示している。今般、厚生労働省において添加物「β-apo-8'-カロテナール」につ
4 いての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第
5 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなさ
6 れたものである。(参照 1、2)【本体】

7 8 7. 添加物指定及び規格基準設定の概要

9 厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、
10 添加物「β-apo-8'-カロテナール」について、既に我が国で使用が認められている
11 添加物「β-カロテン」と同様に、「こんぶ類、食肉、鮮魚介類（鯨肉を含む。）、
12 茶、のり類、豆類、野菜及びわかめ類に使用してはならない。」旨の使用基準及
13 び「遮光した密封容器に入れ、空気を不活性ガスで置換して保存する。」旨の保
14 存基準を設定し、添加物としての指定の可否及び規格基準の設定について検討す
15 るとしている(参照 1、2)【本体】

16 17 II. 安全性に係る知見の概要

18 1. 体内動態

19 (1) Zeng ら (1992) のヒト体内動態試験

20 Zeng ら (1992) の報告によれば、男性 11 例 (平均年齢 25 歳) のうち 6 例
21 に、β-アポ-8'-カロテナール (100 μmol/人 ; 41.6 mg/人) を単回経口摂取させ
22 る試験が実施されている。その結果、β-アポ-8'-カロテナールは血中から検出
23 されず、代謝物とされる β-アポ-8'-カロテン酸、β-アポ-8'-カロテノール及び β-
24 アポ-8'-カロテノールパルミチン酸エステルが全例で検出されたとされてい
25 る。β-アポ-8'-カロテノールパルミチン酸エステルは摂取 6 時間後に最高濃度
26 0.23 μM に到達し、β-アポ-8'-カロテノールは摂取 11 時間後に最高濃度 0.29 μM
27 に到達したとされている。そのほか、パルチミン酸レチニル、β-アポ-10'-カロ
28 テノール及び β-アポ-12'-カロテナールが低濃度ながら検出されている。なお、
29 β-カロテン、リコピン等生体内にもともと見られるその他のカロテノイド類の
30 濃度に変化は見い出されなかったとされている。Zeng らは、経口摂取された
31 β-アポ-8'-カロテナールは類縁の酸、アルコール及び脂肪酸エステルに速やかに
32 変換されると考察している。(参照 7) 【9】

33 34 (2) Rumbeli ら (2007) のラット体内動態試験

35 EFSA (2012) における引用によれば、Rumbeli ら (2007) は、ラット (雄
36 5 匹) に [6,7-¹⁴C]-β-アポ-8'-カロテナール (1.3 mg/kg 体重) を強制経口投与す
37 る試験を実施している。その結果、血漿中の総放射能濃度は投与 10 時間後に
38 最大となり、半減期は 21 時間であったとされている。放射能の大部分が 48

1 時間以内に排出され、糞中排泄率は 49%、尿中排泄率は 15%で、消化管残留
 2 率は 10%であったとされている。残留放射能は肝臓 (4.4%)、腎臓、脂肪、
 3 血中に認められたとされている。尿中からは、少なくとも 13 の放射性極性代
 4 謝物が検出されたが、それぞれ総放射能の 2%以下であったとしている。糞中
 5 からは、β-アポ-8'-カロテナール (18%) β-アポ-8'-カロテン酸 (8%)、β-アポ
 6 -8'-カロテノール (1%) が検出されたとされている。肝臓からは、レチノール、
 7 パルミチン酸レチニル及び 2 種類の脂肪酸レチニル抱合体が検出されたが、β-
 8 アポ-8'-カロテナール、β-アポ-8'-カロテノール、β-アポ-8'-カロテン酸は検出さ
 9 れなかったとしている。投与 3 時間後の血漿からは、主に β-アポ-8'-カロテノ
 10 ール、β-アポ-8'-カロテン酸が検出され、β-アポ-8'-カロテナールは少量であっ
 11 たとしている。筆者らは、これらの代謝に関する知見に基づき、β-アポ-8'-カ
 12 ロテナールの代謝経路として、酸化により β-アポ-8'-カロテン酸となるか、還
 13 元されて β-アポ-8'-カロテノールとなり、15、16 部位が開裂し、還元を受けて
 14 レチノールとなり、脂肪酸抱合され、極性化して尿から排泄されるとしている。
 15 EFSA は、経口投与した β-アポ-8'-カロテナールとその代謝物の少なくとも
 16 15%が吸収されるとしている。(参照 8) 【追加文献 231】

18 (3) その他の体内動態に関する知見

19 ① 吸収

20 Sharma ら (1976) の報告によれば、貯蔵ビタミン A を涸渇させ、24 時
 21 間絶食させた雄自家繁殖ラットに β-アポ-8'-カロテナール (10 μmol/ラッ
 22 ト ; 11 mg/kg 体重⁽²⁾) を単回強制経口投与したところ、血中の総カロテノ
 23 イド類⁽³⁾濃度は投与 2~3 時間後に最高に達し、投与 24 時間後にはほぼ消失
 24 したとされている。(参照 9) 【16】

26 JECFA (1975) 及び EFSA (2012) の報告における引用によれば、Bagdon
 27 ら (1960) は、β-アポ-8'-カロテナールをイヌに経口投与したところ、消化
 28 管からわずかに吸収されたとしている。(参照 8、10) 【追加文献 231、
 29 3】

31 ② 分布

² JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC70) を用いて摂取量を推定。

動物種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット (若)	0.10	10	100
ラット (老)	0.40	20	50
イヌ	10.0	250	25

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

1 JECFA (1975) の報告における引用によれば、Thommen (1962) 及び
2 Brubacher ら (1960) は、ラットに食餌由来のカロテノイド類を経口投与
3 する試験を実施しており、その結果、 β -アポ-8'-カロテナールの一部はビタミン
4 A 及び β -アポ-8'-カロテン酸とともに肝臓に分布したとされている。(参
5 照 10) 【3】

6
7 JECFA (1975) の報告における引用によれば、Tiews (1963) 及び
8 Thommen (1962) は、サルに β -アポ-8'-カロテナールを経口投与する試験
9 を実施しており、その結果、脂肪組織及び肝臓に橙色の色素沈着が認められ、
10 肝臓に β -アポ-8'-カロテナール及びカロテン酸類の蓄積が認められたとされ
11 ている。(参照 10) 【3】

12
13 JECFA (1975) の報告における引用によれば、Tiews (1963) 及び
14 Thommen (1962) は、採卵鶏に β -アポ-8'-カロテナールを経口投与する試
15 験を実施しており、その結果、卵黄中に β -アポ-8'-カロテン酸エステル及び
16 遊離 β -アポ-8'-カロテン酸が認められたとされている。(参照 10) 【3】

17
18 EFSA (2012) の報告でも引用されている Bagdon ら (1962) の報告によ
19 れば、イヌ (各群雌雄各 2~4 匹) に β -アポ-8'-カロテナール (0、100、1,000
20 mg/日) を 14 日間投与した試験 (投与経路不明) が実施されている。その
21 結果、血清 β -アポ-8'-カロテナール濃度について、1,000 mg/日投与群で増加
22 が認められ、100 mg/日投与群では痕跡量が検出されたとされている。また
23 腎臓のビタミン A 含有量について、100 mg/日投与群で対照群と比較して 3
24 ~5 倍の増加が認められたが、1,000 mg/日投与群では 100 mg/日投与群より
25 少なく、用量相関性は認められなかったとされている。他の組織の β -アポ-8'-
26 カロテナール濃度は可変的であったとされている。顕微鏡検査では、脂肪組
27 織、腎臓、副腎皮質の色素沈着が認められたとしている。著者らは、腎臓の
28 ビタミン A 含有量について、 β -アポ-8'-カロテナール投与群では 3~5 倍に増
29 加したとしているが、EFSA は、用量相関性が認められないことから、この
30 結果を支持しないとしている。(参照 8、11) 【追加文献 231、91】

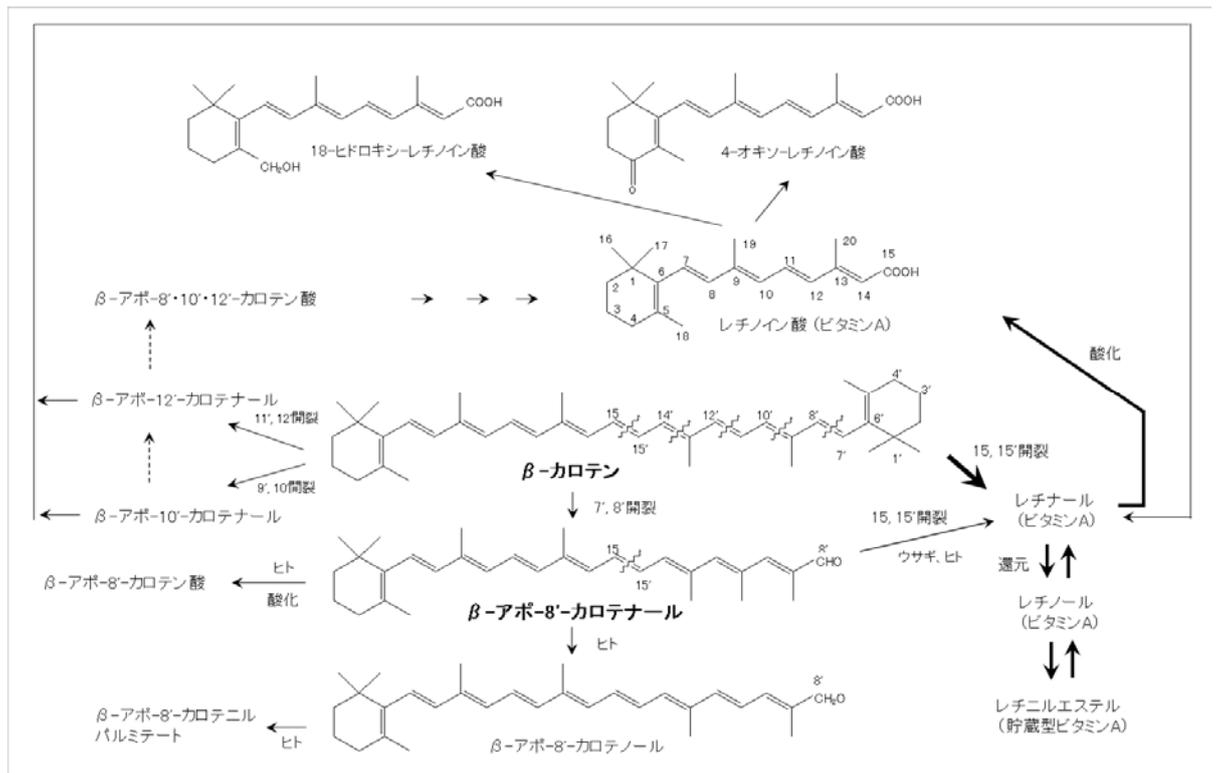
31
32 Sharma ら (1976) の報告によれば、貯蔵ビタミン A をほぼ涸渇させた
33 自家繁殖ラット (各群各時点雄 3 匹) に β -アポ-8'-カロテナール (10 μ mol/
34 ラット^②) を単回強制経口投与 (胃内挿管) する試験が実施されている。そ
35 の結果、腸管内容物、腸管上皮粘膜及び肝臓において、少量の β -アポ-8'-カ
36 ロテノール及び β -アポ-8'-カロテン酸が検出されたとされている。また、投
37 与 4 時間後に腸管組織中でビタミン A が検出されたとされている。以上よ
38 り、Sharma は、他に報告されている知見も踏まえ、 β -アポ-8'-カロテナール

は一部還元されて β -アポ-8'-カロテノールとなるが、ほとんどは酸化されて β -アポ-8'-カロテン酸となり、生じた β -アポ-8'-カロテン酸はより低級の酸に酸化され速やかに消失すると推定している。(参照 9) 【16】

③ 代謝

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

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



Glover & Redfearn (1954) によれば、ビタミン A 欠乏ラットに β -アポ-8'-カロテナールを投与する試験が実施されており、その結果、 β -アポ-8'-カロテナールはビタミン A に変換されたとされている。(参照 1 2) 【84】

JECFA (1975) の報告における引用によれば、Wiss & Thommen (1963) 及び Glover (1960) は、ビタミン A が不足したラットの消化管内において、

1 食餌中のカロテナール類から、その4%のみがビタミンAに変換されたとして
2 ている。(参照10) 【3】

3
4 Lakshmanan ら(1968)の報告によれば、48時間絶食したウサギの十二
5 指腸粘膜ホモジネートより調整した粗酵素に、 β -アポ-8'-カロテナール(50
6 μmol)を加え、暗所において37°Cで1時間インキュベートする試験が実施
7 されている。その結果、レチナールの生成が認められたとされている。(参
8 照13) 【90】

9
10 JECFA(1975)の報告における引用によれば、Wiss & Thommen(1963)
11 及びGlover(1960)は、カロテナール類は生体内で容易に酸化されてカロ
12 テン酸となるがアルコール類に還元されることはほとんどなく、 β 酸化以外
13 にカロテナール類の代謝経路が存在すると考えられるとしている。(参照1
14 0) 【3】

15
16 EFSA(2012)の報告における引用によれば、TemaNord(2002)は、ヒ
17 トに β -アポ-8'-カロテナールを単回経口投与する試験を実施しており、その
18 結果、主に類縁の酸、アルコールそしてパルミチン酸エステルに広く代謝さ
19 れたとしている。(参照8) 【追加文献231】

20
21 JECFA(1975)、EFSA(2012)の報告でも引用されている前述のBagdon
22 ら(1962)の報告によれば、1,000 mg/イヌ/日投与群の数匹から試験期間中
23 に断続して集められた尿のプール試料について分析したところ、 β -アポ-8'-
24 カロテナールのほか、レチノール、レチニルエステル、 β -アポ-8'-カロテン酸
25 とされる物質を検出したとされている。以上より、Bagdon らは、イヌに
26 においてビタミンAは尿中に排泄され、本試験条件下においては、 β -アポ-8'-
27 カロテナールはビタミンAへあまり変換されないことから、ビタミンA過
28 剰症を発症することはないと結論している。(参照8、11) 【追加文献
29 231、91】

30 31 ④ 排泄

32 JECFA(1975)及びEFSA(2012)の報告でも引用されている前述の
33 Bagdon ら(1960)の報告によれば、イヌに経口投与された β -アポ-8'-カロ
34 テナールは、尿中に β -アポ-8'-カロテン酸とともに排泄されたとしている。
35 (参照8、14、15) 【追加文献231、3、50】

36
37 EFSA(2012)の報告における引用によれば、Kubler(1963)は、 β -ア

1 β -8'-カロテン酸のエステル⁴は、ヒト幼児において、血中から血中濃度に比
2 例して速やかに消失するとしている。（参照 8）【追加文献 231】

4 (4) 体内動態のまとめ

5 EFSA (2012) は、前述の Zeng (1992)、Rumbeli ら (2007) の報告を
6 もとに、 β -apo-8'-カロテナールのヒトとげっ歯類における体内動態は類似して
7 おり、ヒトと同様にラットにおいても β -アポ-8'-カロテナールからのビタミン
8 A の生成が認められ、ラットの試験成績は、ヒトにおける安全性評価における
9 適切なモデルになりうるとしている（参照 8）【追加文献 231】。本専門調査
10 会としては～

12 2. 毒性

13 (1) 遺伝毒性

14 (文案検討中)

16 (2) 急性毒性

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

20 表 1 急性毒性に関する試験成績 (β -アポ-8'-カロテナールの単回経口投与
21 試験)

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

23 (3) 反復投与毒性

24 ① ラット

25 JECFA (1975) の報告及び BIBRA における引用によれば、Hoffmann-La
26 Roche (1962、1966) (未公表) は、ラット (各群雄 16 匹) に β -アポ-8'-
27 カロテナール (0、100、500 mg/kg 体重/日) を週 5 日、34 週間反復強制経
28 口投与 (胃内挿管) する試験を実施している。その結果、器官重量について、
29 500 mg/kg 体重/日投与群で精巣重量の低値が認められたとされている。剖
30 検において、100 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓及び腎臓に顆粒状色素
31 沈着が認められたとされている。生存率、一般状態、体重並びに肝臓及び腎

⁴ エチルエステルかメチルエステルか不明

1 臓の機能に被験物質の投与に関連した有害影響は認められなかったとされ
2 ている。また、毎月雌雄 4:1 で雌と交配したところ、妊娠率に被験物質の投
3 与に関連した影響は認められなかったとされている。(参照 10、16) 【3、
4 21】

5
6 BIBRA における引用によれば、Jenkins ら (1993) は、コリン欠乏飼料
7 を与えて肝障害を誘発されたラットに、β-アポ-8'-カロテナール (0、0.1、
8 0.2% ; 0、50、100 mg/kg 体重/日相当) を 12 週間混餌投与する試験を実施
9 しており、その結果、当該障害は更に悪化したとされている。(参照 16)
10 【21】

11
12 EFSA (2012) の報告における引用によれば、Gradelet ら (1996) は、
13 ラットに β-アポ-8'-カロテナール (15 mg/kg 体重/日相当) を 15 日間投与し
14 た試験を実施している。その結果、肝臓において CYP-1A1 及び CYP-1A2
15 の有意な誘導が認められたとしている。(参照 8) 【追加文献 231】

16
17 EFSA (2012) の報告における引用によれば、Bogdon (1964) は、ラッ
18 ト (各群雌雄各 10 匹 : 純 β-アポ-8'-カロテナール投与群では雄 11 匹雌 9 匹)
19 に β-アポ-8'-カロテナール (0、0.5、1% (分解物)、1% (純物質)) を 13 週
20 間経口投与する試験を実施している。その結果、被験物質投与に関連した影
21 響は認められなかったとされている。EFSA は、本試験における NOAEL
22 を 1% (500 mg/kg 体重/日) としている。(参照 8) 【追加文献 231】

23
24 EFSA (2012) の報告における引用によれば、Schärer ら (1961) は、
25 若年ラット (対照群雄 12 匹、投与群雄 24 匹) に β-アポ-8'-カロテナールと
26 β-アポ-8'-カロテン酸 (C30) メチルエステル (1 g/kg) を週 5 日、4 週間強
27 制経口投与する試験を実施している。その結果、体重、肝機能について、被
28 験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。投与群で、腎
29 臓の色素沈着、肝重量の増加が認められたとしている。病理組織学的検査に
30 において、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、心、肺、小腸・大腸、副腎に投与に関連
31 した影響は認められなかったとしている。(参照 8) 【追加文献 231】

32
33 EFSA (2012) の報告における引用によれば、Loget & Morgan (2006)
34 は、SD ラット (各群雌雄各 5 匹) に β-アポ-8'-カロテナール (0、20、100、
35 500 mg/kg 体重/日) を 4~28 週間連続混餌投与する試験を実施している。
36 その結果、死亡は認められず、500 mg/kg 体重/日投与群で、わずかな体重
37 増加抑制と摂餌量減少が認められたとされている。また、100 mg/kg 体重/
38 日以上投与群で糞と皮膚の色素沈着が認められたとしている。血液生化学的

1 検査において、投与群でクレアチニン上昇が認められとされている。AST
2 の有意な増加は雄の 20、500mg/kg 体重/日以上投与群および雌の 100 mg/kg
3 体重/日以上投与群で認められ、ALT の有意な増加は雄の全投与群および雌
4 の 100 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたとしている。また、投与群の
5 雌で総ビリルビン量の増加、肝重量の増加が認められたとされている。著者
6 らは、これらの変化の毒性学的意義は不明であるとしている。

7 剖検において、投与群の多くで皮膚や器官に色素沈着が認められ、500
8 mg/kg 体重/日投与群の雄一匹と雌全てで、クレアチニン上昇に相関して腎
9 臓外皮の尿細管上皮細胞における好酸性顆粒が認められたとされている。

10 EFSA は、投与群で認められた AST や ALT 活性への影響については一
11 過性のものとみなし、病理組織学的検査において 500 mg/kg 体重/日投与群
12 に認められた所見をもとに、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日
13 としている。（参照 8）【追加文献 231】

14
15 EFSA (2012) の報告における引用によれば、Edwards ら (2007) は、
16 SD ラット (各群雌雄各 10 匹) に β-アポ-8'-カロテナール (0、0 (プラセボ)、
17 10、30、100 mg/kg 体重/日) を 13 週間投与する試験及び SD ラット (各群
18 雌雄各 5 匹) に β-アポ-8'-カロテナール (0、0 (プラセボ)、100 mg/kg 体重
19 /日) を 13 週間混餌投与した後、4 週間の回復期間を設ける試験を実施して
20 いる。その結果、体重、摂餌量、一般状態に被験物質投与に関連した変化は
21 認められなかったとされている。全投与群の糞に色素沈着が認められ、30
22 mg/kg 体重/日以上投与群で、皮膚の色素沈着が認められたとされている。
23 100 mg/kg 体重/日投与群の雄で、投与終了後、皮膚の色素沈着が 2 週間続
24 いたとされている。血液生化学的検査において、30 mg/kg 体重/日以上投与
25 群の雄で白血球数等の増加が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群の雌で、
26 AST と ALT の増加傾向が認められたが、これらの変化は回復期間終了時には
27 認められなかったとしている。剖検において、100 mg/kg 体重/日投与群
28 の雌雄で器官の色素沈着が認められ、回復期間終了まで認められたとしてい
29 る。100 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝重量の増加が認められたが、回復期
30 間終了時には認められなかったとしている。病理組織学的検査において、10
31 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎臓の好酸性顆粒の出現、30 mg/kg 体重
32 /日以上投与群の雌で肝臓の多核肝細胞の出現、100 mg/kg 体重/日以上投与
33 群の雌で肝臓の炎症細胞集簇の増加が認められたとされている。著者ら
34 は、10、30 mg/kg 体重/日投与群における腎臓の好酸性顆粒出現は、程度が
35 極めて小さく、腎臓の他の変化は認められないことから、被験物質投与による
36 影響ではないとしており、本試験における NOAEL を 10 mg /kg 体重/日と
37 している。EFSA は、10 mg/kg 体重/日以上以上の雌雄で認められた腎臓の好酸
38 性顆粒をもとに、本試験の LOAEL を 10 mg /kg 体重/日としている。なお、

1 腎臓の好酸性顆粒について、ベンチマークドーズ分析に資する知見ではなかつた
2 とされている。(参照8) 【追加文献 231】

3
4 EFSA (2012) の報告における引用によれば、Scharer & Studer (1961)
5 は、Wistar ラット (一世代目: 群雌雄各 20 匹、二世代目: 雄雌各 15 匹、
6 三世代目: 雌 11 匹雄 12 匹) に β -アポ-8'-カロテナール (0.1%: 平均 40 mg/kg
7 体重/日) を一世代目及び二世代に 104 週間、三世代目に 52 週間混餌投与し
8 た試験を実施している。その結果、死亡率の増加は認められず、体重の減少
9 傾向を軽度認めたが許容範囲内であったとされている。血液学的検査におい
10 て、被験物質投与による影響は認められなかったとしている。剖検において、
11 投与群で体脂肪、肝臓に色素沈着が認められたとされている。病理組織学的
12 検査において、投与群で体脂肪、肝臓や腎臓の色素沈着が認められたとして
13 いる。被験物質投与による腫瘍発生、生殖能力、胎児数への影響は認められ
14 なかったとされている。以上より、EFSA は、本試験におけるの NOAEL
15 を 40 mg/kg 体重/日としている。(参照8) 【追加文献 231】

16 17 ② マウス

18 EFSA (2012) の報告における引用によれば、Astorg ら (1994、1997)
19 は、マウスに β -アポ-8'-カロテナール (37.5 mg/kg 体重/日相当) を 15 日間
20 投与した試験を実施している。その結果、肝臓においてフェーズ I、フェー
21 ズ II 異物代謝酵素にいかなる影響も認められなかったとしている。(参照8)
22 【追加文献 231】

23 24 ③ イヌ

25 JECFA (1975)、EFSA (2012) の報告においても引用されている前述
26 の Bagdon ら (1962) の報告によれば、イヌ (系統不詳) (各群雄 3~4 匹、
27 雌 2~3 匹) に β -アポ-8'-カロテナール (0、100、1,000 mg/イヌ/日 ; 0、10、
28 100 mg/kg 体重/日相当) をゼラチンカプセルに封入して 14 週間反復強制経
29 口投与する試験が実施されている。その結果、対照群の 1 匹が呼吸器疾患に
30 より、1,000 mg/イヌ/日投与群の 1 匹がカプセルの誤嚥により死亡したとさ
31 れている。投与 2 週から 1,000 mg/イヌ/日投与群の 2 匹に尿の橙黄色への着
32 色が見られたが、投与 3 週末までにはわずかに識別できる程度にまで退色し
33 たとされている。剖検において、100 mg/イヌ/日以上投与群の腸間膜及び
34 腎臓周囲の脂肪組織並びに腎臓及び副腎の皮質、1,000 mg/イヌ/日投与群の
35 1 匹の肝臓に色素 (黄色) 沈着が認められたとされている。病理組織学的検
36 査においては、腎曲尿細管並びに髓放線及び遠位尿細管への脂肪沈着が見ら
37 れたが、それらの発生率に対照群と投与群との間で差は認められていないこ
38 とから、Bagdon らは被験物質の投与によるものではないとしている。また、

1 腸管上皮粘膜細胞浸潤が見られたとされている。そのほか、一般状態、体重、
2 血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量において被験物質の投与に関
3 連した異常は認められなかったとされている。（参照 8、10、11）【追
4 加文献 231、3、91】本専門調査会としては、本試験における NOAEL を本
5 試験の最高用量である 100 mg/kg 体重/日と評価した。

7 (6) 発がん性

8 BIBRA における引用によれば、Hoffmann-La Roche (1966) の報告（未公
9 表）において、ラット（各群雌雄各 15～50 匹）に β -アポ-8'-カロテナール（0、
10 約 250 mg/kg 体重/日）を 2 年間混餌投与する試験（詳細不詳）が実施されて
11 おり、腫瘍発生の報告はなかったとされている。（参照 16）【21】

13 (8) 生殖発生毒性

14 JECFA (1975) の報告における引用によれば、ラット（各群雄 16 匹）にカ
15 ロテナール（0、100、500 mg/kg 体重/日）を週 5 日、34 週間反復強制経口投
16 与（胃内挿管）する試験が実施されている。その結果、500 mg/kg 体重/日投
17 与群で精巣重量の低下が認められたとされている。受精能には被験物質の投与
18 に関連した影響は認められなかったとされている。（参照 10）【3】

19
20 JECFA (1975) の報告における引用によれば、ラットにカロテナール（0、
21 0.1、0.2、0.5%）を 2 年間混餌投与する三世代試験が実施されており、いづれ
22 の世代においても有害影響は認められなかったとされている。（参照 10）【3】

23
24 JECFA (1975) の報告における引用によれば、Bagdon ら（1960）は、ラ
25 ットに β -カロテナール（0、0.1）を 110 週間混餌投与する四世代試験を実施し
26 ており、その結果、いづれの世代においても有害影響は認められなかったとさ
27 れている。（参照 10）【3】

28
29 BIBRA (1994) における引用によれば、Hoffmann-La Roche (1966) は、
30 ラット（各群雌雄各 20～40 匹）に methyl β -apo-8'-carotenoate 又は ethyl
31 β -apo-8'-carotenoate を 2 年間混餌投与する三世代又は四世代試験を実施して
32 おり、その結果、methyl β -apo-8'-carotenoate 1%（約 500 mg/kg 体重/日）投
33 与群、ethyl β -apo-8'-carotenoate 1%（約 500 mg/kg 体重/日）投与群まで繁殖
34 に対する影響はみられなかったとされている。（参照 16）【21】

35
36 BIBRA (1994) における引用によれば、Hoffmann-La Roche (1962、1966)
37 は、ラットに methyl β -apo-8'-carotenoate を 34 週間（5 日/週）強制経口投与
38 する試験を実施しており、その結果、500 mg/kg 体重/日投与群まで精子形成

1 に投与の影響はみられなかったとされている。(参照 16) 【21】

2
3 EFSA (2012) の報告における引用(筆者不明(1966))によれば、ラッ
4 トにβ-アポ-8'-カロテナール(0、50、100、250 mg/kg 体重/日)を2年間混餌
5 投与する三世代生殖毒性試験が実施されている。その結果、いずれの世代にお
6 いても被験物質投与による影響は認められなかったとしている。(参照8)【追
7 加文献 231】

8
9 EFSA (2012) の報告における引用(筆者不明(1966))によれば、ラッ
10 ト(各群雌雄各20~40匹)にβ-アポ-8'-カロテン酸メチルエステル(0、50、
11 100、250、500 mg/kg 体重/日)を52~104週間混餌投与する四世代生殖毒性
12 試験が実施されている。その結果、摂餌量、一般状態、生存率に被験物質投与
13 による影響は認められなかったとしている。(参照8)【追加文献 231】

14
15 EFSA (2012) の報告における引用によれば、Loget & Marsden (2006)
16 は、SD ラット(各群雌雄各6匹)にβ-アポ-8'-カロテナール(0、0(プラセ
17 ボ)、20、100、500 mg/kg 体重/日)を妊娠6~20日に投与する予備試験を実
18 施している。その結果、皮膚、器官、糞に色素沈着が認められたとされている。
19 著者らは、本試験における母動物と胎児のNOAELを500 mg/kg 体重/日とし
20 ている。(参照8)【追加文献 231】

21
22 EFSA (2012) の報告における引用によれば、Loget ら(2006)は、SD ラ
23 ット(交配した雌各群25匹)にβ-アポ-8'-カロテナール(0、0(プラセボ)、
24 20、100、500 mg/kg 体重/日)を妊娠6~20日まで混餌投与する試験を実施し
25 ている。その結果、500 mg/kg 体重/日投与群で2匹の死亡が認められたが、被
26 験物質投与との関連は不明とされている。全投与群で、毛皮や糞、外皮の変色
27 が認められたとされている。100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、摂
28 餌量の減少が認められたとされている。病理組織学的検査において、全投与群
29 で器官の色素沈着が認められたとされている。プラセボ、20、100 mg/kg 体重
30 /日投与群で、胎児平均体重及び妊娠子宮重量の減少が認められたとされている。
31 500 mg/kg 体重/日投与群で胎児平均重量のわずかな増加が認められたとされ
32 ている。対照群、投与群で胎児は全て生存し、被験物質投与による胚、胎児の
33 生存に影響は認められなかったとしている。著者らは、プラセボ、20、100
34 mg/kg 体重/日投与群で認められた胎児重量のわずかな低値について、投与物
35 質の添加による栄養分の減少と関連している可能性があるとしている。各投与
36 群で1~2匹の奇形胎児が散見されたが、被験物質投与に関連する影響とは認
37 められないとしている。著者らは、100、500 mg/kg 体重/日投与群で認められ
38 たわずかな体重増加抑制と摂餌量低下に基づいて、母動物に対するNOAELを

1 20 mg/kg 体重/日としている。EFSA は、これらの知見を毒性とみなさず、母
2 動物、児動物に対する NOAEL を最高用量の 500 mg/kg 体重/日としている。
3 (参照 8) 【追加文献 231】
4

5 (9) ヒトにおける知見

6 Hannuksela & Lahti (1986) の報告によれば、フィンランドにおいて、1981
7 年 12 月～1984 年 11 月の 3 年間に、12～63 歳 (平均 37.4 歳) の慢性蕁麻疹
8 症例 44 例、5～58 歳 (平均 24.7 歳) のアトピー性皮膚炎症例 91 例及び 15～
9 81 歳 (平均 44.5 歳) の対照 (接触性皮膚炎症例) 123 例に、プラセボ (小麦
10 粉でんぷん 300 mg/人/回)、 β -アポ-8'-カロテナール+ β -カロテン (各 300 mg/
11 人/回)、ピロ亜硫酸ナトリウム (27 mg/人/回)、安息香酸 (600 mg/人/回) 及
12 び BHT+BHA (各 150 mg/人/回) をそれぞれ単回経口摂取させる負荷試験が
13 実施されている。その結果、慢性蕁麻疹症例の 1 例がプラセボ、1 例が安息香
14 酸に、アトピー性皮膚炎症例の 1 例が β -アポ-8'-カロテナール+ β -カロテンに、
15 対照の 1 例がプラセボに陽性反応を示したとされている。 β -アポ-8'-カロテナ
16 ール+ β -カロテンに反応した 1 例では摂取 4 時間後に発症し、症状は 5～6 時
17 間継続したとされている。(参照 17) 【追加文献 I-129】
18

19 EFSA (2012) の引用によれば、BIBRA (1996) は、じんましんやアトピー
20 性皮膚炎のヒト (135 名) に β -アポ-8'-カロテナール+ β -カロテン (各 100 mg)
21 を経口投与する試験を実施している。その結果、被験物質投与により 1 例が陽
22 性、1 例が擬陽性、プラセボ投与により 1 例が陽性を示したとしている。接触
23 性皮膚炎の 123 名については、被験物質投与による反応は観察されなかったと
24 している。(参照 8) 【追加文献 231】
25

26 III. 一日摂取量の推計等

27 1. 米国における摂取量

28 NRC (1989) の報告によれば、米国における 1987 年の着色料用の β -アポ-8'-
29 カロテナールの生産量は 1,940 ポンド (880 kg) とされている (参照 2、18)
30 【本体、46】。これらについて、1987 年 (中間) の米国居住者人口 242 百万人 (参
31 照 19) 【追加文献 I-225】及び 365 日/年で除し、廃棄率を 20%と仮定すると、
32 β -アポ-8'-カロテナールの推定一日摂取量は 0.0079 mg/人/日と算出される。
33

34 2. 欧州における摂取量

35 英国農林水産食糧省 (1993) による英国における生産量ベースの添加物摂取量
36 (1984～1986 年) 調査報告によれば、添加物「混合カロテン類、 β -カロテン」
37 (E160a) 及び添加物「 β -apo-8'-カロテナール」(E160e) の推定一日摂取量はい
38 ずれも 0 mg/人/日とされている。(参照 20) 【29】

1
2 SCF (2000) の報告によれば、オーストリアでの調査結果 (1996) (未公表)
3 等を基に、 β -カロテン及びその関連カロテノイド類の添加物としての平均一日摂
4 取量が約 1~2 mg/人/日であると推定されている。また、EU では、栄養強化目
5 的の使用として、(i) 乳児用のミルク及びフォローオンミルク並びに乳幼児用加
6 工食品への添加量を 180 μ gRE/100 kcal 以下、(ii) 体重減量用エネルギー制限食
7 品からの摂取量を 700 μ gRE/日以上、(iii) マーガリンへの添加量を 800~1,000
8 μ gRE/100 g 以上とする規制があるとされている。(参照 2 1) 【11】

9
10 EFSA (2012) の報告によれば、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」の成人にお
11 ける一日最大摂取量について欧州における最大添加率(飲料中 200 mg/l、固形食
12 品中 500 mg/kg) で加工食品の 25%に添加され、それらを体重 60 kg 成人が飲
13 料で 1.5 L/日、固形食糧で 375 g/日摂取するとした場合を想定し、添加物
14 「 β -apo-8'-カロテナール」の成人の一日推定最大摂取量は、8.1 mg/kg 体重/日と
15 されている。小児については、アルコール類を除いた最大添加率(飲料中 100 mg/l、
16 固形食品中 500 mg/kg) で飲料の 100%、固形食品の 25%に添加され、それらを
17 体重 15kg の小児が飲料で 1.5 L/日、固形食品で 94 g/日摂取した場合を想定し、
18 小児が飲料で 13.1 mg/kg 体重/日とされている。(参照 8) 【追加文献 231】

19
20 また、英国における各食品群の摂取量調査と添加物「 β -apo-8'-カロテナール」
21 の最大添加率及び推定使用率をもとにした成人の一日推定摂取量の 97.5 パーセ
22 ンタイル値は、それぞれ 3.3、0.19 mg/kg 体重/日、小児の一日摂取量の 95 パー
23 センタイル値はそれぞれ 1.2~7.2、0.09~0.71 mg/kg 体重/日とされている。

24 25 3. 我が国における摂取量

26 添加物「 β -apo-8'-カロテナール」は我が国では未指定であるため、我が国にお
27 ける摂取量データはない。既に指定されている添加物「 β -カロテン」の摂取量等
28 については以下のとおりである。

29
30 マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーの結果、食品
31 からの β -カロテン⁵⁾の推定一日摂取量は、1982~1986 年で 1.01 mg/人/日、1987
32 ~1988 年で 1.41 mg/人/日、1995~1996 年で 2.51 mg/人/日、1998~1999 年で
33 2.38 mg/人/日(加工食品 0.50 mg/人/日、未加工食品 1.88 mg/人/日)と報告され
34 ている(参照 2、2 2)【本体、64】。また、2000 年の国民栄養調査結果及び 2005
35 年度に採取した検体(加工食品のみ)の分析結果を基に行われたマーケットバス
36 ケット方式によるトータルダイエツトスタディーの結果、食品からの β -カロテン

⁵ β -カロテンを含む添加物として「 β -カロテン」、「イモカロテン」、「デュナリエラカロテン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」が参照されている。

1 の推定一日摂取量は、0.36 mg/人/日と報告されている（参照 2 3）【81】。

2
3 一方、生産量ベースの摂取量調査結果によれば、添加物「β-カロテン」の推定
4 一日摂取量は2001年度及び2004年度でいずれも0.121 mg/人/日⁶と報告されて
5 いる（参照 2 4、2 5）【追加 226、65】。また、既存添加物「デュナリエラカロ
6 テン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」⁷の生産量（参照 2 6、
7 2 7）【追加 227、66】をβ-カロテン換算すると、2001年度及び2004年度で1,475
8 kg⁸及び8,855 kg⁹となる。これらについて、我が国の総人口及び年間日数で除
9 し、廃棄率を20%と仮定すると、推定一日摂取量は0.025 mg/人/日及び0.151 mg/
10 人/日と算出される。評価要請者は、β-アポ-8'-カロテナールの物理化学的性質及
11 び色調がβ-カロテンに類似しており、添加物「β-apo-8'-カロテナール」が新たに
12 指定されても、その使用量は現在の添加物「β-カロテン」等β-カロテンを含有す
13 る添加物の使用量の一部を代替するにとどまるとしている（参照 2）【本体】。

14 IV. 国際機関等における評価

15 1. JECFA における評価

16 1964年の第8回会合において、JECFAは、添加物「β-apo-8'-カロテナール」
17 について、成分規格の設定のための情報が不足していること、毒性評価のための
18 試験成績についても、長期毒性試験に係る試験成績が一部存在するものの、全体
19 として不十分であることを指摘している。（参照 2 8）【23】

20
21
22 1966年の第10回会合において、JECFAは、ヒト及び動物における生化学的
23 及び毒性学的知見並びにプロビタミン A としての作用が類似していることを勘
24 案し、添加物「β-apo-8'-カロテナール」、「β-カロテン」、「β-アポ-8'-カロテン酸メ
25 チルエステル」及び「β-アポ-8'-カロテン酸エチルエステル」の4品目について、
26 グループとして、「無条件 ADI (unconditional ADI)」0～2.5 mg/kg 体重/日、「条
27 件付き ADI (conditional ADI)」2.5～5.0 mg/kg 体重/日（安全に使用できるが
28 その使用は専門家の一定の監督及び助言の下に置かれることが望ましい）を設定
29 している。JECFAは、これらβ-アポ-8'-カロテナールを含むカロテノイド類の腸
30 管吸収は低いことから、それらの摂取によるヒトでのビタミン A 過剰症発症の危
31 険性は考えにくいとしている。（参照 2 9）【24】

6 2001年度においては、2社から4,823 kgと報告されたが、大手1社からの報告がないため、7,000 kgと査定し、食品の廃棄率を20%と仮定して、算出されている。2004年度においては、純食品向けで6,217 kgと推定どおりの報告があり、7,000 kgと査定し、食品の廃棄率を20%と仮定して、算出されている。

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

8 「デュナリエラカロテン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」のβ-カロテン含有量を10%、0.8%及び30%とし、生産量が505 kg、5,258 kg及び4,609 kgと報告されていることから、β-カロテン換算で合計1,475.3 kgとなる。

9 「デュナリエラカロテン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」のβ-カロテン含有量を10%、0.8%及び30%とし、生産量が626 kg、4,130 kg及び29,198 kgと報告されていることから、β-カロテン換算で合計8,855.0 kgとなる。

1 1974年の第18回会合において、JECFAは、添加物「β-apo-8'-カロテナール」
2 及び「β-カロテン」について評価を実施している。その中で、添加物「β-apo-8'-
3 カロテナール」についてはラットを用いた適切な試験が実施されており、その結
4 果からは、本品目を摂取したとき、β-アポ-8'-カロテナールが代謝されて生成した
5 ビタミンAのレベルが上昇することはないであろうと評価している。また、β-
6 アポ-8'-カロテナールについては、消化管において大量に存在するときはβ-カロ
7 テンと同様にほとんど吸収されないことから、β-カロテンと同様に評価を行うこ
8 とが可能であると評価している。その結果、添加物「β-apo-8'-カロテナール」に
9 ついて、添加物「β-カロテン」、「β-アポ-8'-カロテン酸メチルエステル」及び「β-
10 アポ-8'-カロテン酸エチルエステル」とのグループADI 0～5 mg/kg 体重/日を設
11 定している。当該評価についてモノグラフ (FAS6) が作成されている。また、β-
12 カロテンについては、ヒトの食品中に天然に含まれる成分であり、ヒトの生涯に
13 わたって摂取される成分であることを指摘している。β-カロテン摂取によるビタ
14 ミンA過剰症の発生については、きわめて例外的な過剰摂取をした症例について
15 数件の報告があるが、これらは着色料として添加物「β-カロテン」を使用する限
16 りにおいて関連性のないものであるとしている。JECFAは、(i) ヒトが生涯にわ
17 たり摂る通常の食事成分であること、(ii) プロビタミンA機能を有し生物学的に
18 重要なものであること、(iii) 食事からの過剰摂取が起こるのは極めてまれであ
19 り、当該添加物の使用に関連したビタミンA過剰症の症例報告はないこと、(iv)
20 着色料としての使用量は少量であること、(v) ラット及びイヌを用いた短期毒性
21 試験においては広範な用量において毒性は見られておらず、ラットを用いた四世
22 代にわたる試験でも0.1%混餌で有害影響が認められていないことから、長期試
23 験におけるNOAELについてはより小さな安全係数の適用が正当化されるとし、
24 同NOAEL 0.1%混餌 (50 mg/kg 体重/日相当) 安全係数10を用いてADI 0～5
25 mg/kg 体重/日を特定している。(参照2、10、30)【本体、3、2】

26 27 2. 米国における評価

28 評価要請者より、添加物「β-apo-8'-カロテナール」の米国における評価に関す
29 る資料は提出されていない。

30 31 3. 欧州における評価

32 1975年6月、SCFは、1974年のJECFAにおける評価にならい、添加物
33 「β-apo-8'-カロテナール」(E160e)について、「β-アポ-8'-カロテン酸」及び「β-
34 アポ-8'-カロテン酸エチル」並びに「β-カロテン」との合計値として、ADIを0
35 ～5 mg/kg 体重/日¹⁰としている。1983年の報告書でもこの評価が踏襲されてい

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

1 る。(参照 2 1、3 1、3 2)【11、追加 229、8】

2
3 1992 年 12 月、SCF は、栄養成分及び総エネルギー摂取量についての意見書
4 において、無作為割付臨床試験が実施中であることも勘案し、β-カロテン及びそ
5 の他のカロテノイド類について、ビタミン A の所要摂取量を超える摂取量を具体
6 的に勧告するにはまだ証拠不十分であるとの見解を取りまとめている。(参照
7 3 3)【追加文献 230】

8
9 1997 年の第 107 回会合において、SCF は、β-カロテンのサプリメントとして
10 の摂取による予防及び治療効果に関する臨床試験成績を評価した結果、喫煙者で
11 は被験物質の投与によりがん発生率が増加したこと、β-カロテンについての現行
12 ADI 5 mg/kg 体重/日については高過ぎでありその科学的根拠等について見直し
13 を行うべきであること、既存の欧州数か国における摂取量データから 10 mg/人/
14 日のオーダー⁽¹¹⁾と推定される現状の摂取量レベルは安全であるとみなされるこ
15 と等を結論として取りまとめ、引き続き β-カロテンの摂取上限量の設定について
16 検討することとしている。(参照 2 1、3 4)【11、75】

17
18 1998 年 3 月、SCF は、欧州委員会から、最新の高用量 β-カロテン、レチノール、
19 α-トコフェロール及びアスコルビン酸塩の介入研究結果についてレビューを
20 行うよう要請されたことに対する報告書を取りまとめている。その中で、栄養状
21 態に問題のない者を対象とした β-カロテン単独摂取又はそれとトコフェロール、
22 レチノール若しくはアスコルビン酸塩の複合摂取による介入研究結果のほとん
23 どにおいて悪性腫瘍、心血管疾患等の予防効果が認められなかったほか、β-カロ
24 テン 20 mg/人/日を長期間(4~8 年間)摂取した喫煙者で肺癌発生率の増加(18
25 ~28%)及び死亡率の増加(8~17%)が認められていることを指摘している。
26 SCF は、これら予想だにできなかった知見について特段の説明を見いだすことは困
27 難であるとして、1997 年の第 107 回会合において表明した β-カロテンのサプ
28 リメントとしての使用についての懸念を再確認するとした。SCF は、本懸案事項を
29 解決して β-カロテン単独摂取量及びその他の抗酸化物質との複合摂取量の安全
30 な上限値を設定できるようにするため、調査研究を早急に開始するよう勧告して
31 いる。(参照 3 5)【76】

32
33 2000 年 9 月及び 10 月、SCF は、全食品からの β-カロテン摂取の安全性及び β-
34 カロテンの耐容上限量(Tolerable Upper Intake Level)について意見を取りま
35 とめている。ヒトにおける介入研究が実施されているが、いずれも一用量のみの
36 設定であり、それぞれ研究条件が異なることから、それらから用量反応関係を導

¹¹ 食品に天然に含まれる β-カロテン摂取量は約 2~5 mg/人/日、添加物としての β-カロテンの摂取量は 1~2 mg/人/日と推定されている。

1 き出すことはできないとしている。また、β-カロテンの作用は摂取源、食品マト
2 リックス、抗酸化物質及びその他の成分の存在、異性体構成比等によって異なる
3 と考えられ、かかる要因全ての役割について未だ情報が不足していることを指摘
4 している。また、欧州における β-カロテン摂取量は、(i) 食品に天然に含まれて
5 いるものから平均的な者で約 2 mg/人/日、カロテノイドが豊富な食品を多く摂取
6 する者で最大 5 mg/人/日、(ii) 添加物から 1~2 mg/人/日であり、両者で 3~7 mg/
7 人/日、季節や地域によっては最大 10 mg/人/日と推定され、ATBC 研究において
8 喫煙者に有害影響が認められた用量 20 mg/人/日とあまり差がなく、こうした状
9 況下では β-カロテンの合成品をサプリメントとして摂取することについては慎
10 重であるべきとしている。その上で、以下のような結論を取りまとめている。

11 (i) カロテノイド類の豊富な野菜・果実類の摂取又は血中 β-カロテン濃度の高値
12 と肺癌発生率低下との関連性について、前向き・後向きのデザインにかかわ
13 らず多くの観察研究でほぼ一貫して指摘されているが、これらの研究におい
14 ては、その他のカロテノイド類や野菜・果実類に含まれるその他の成分、関
15 連する食事習慣やライフスタイルの役割について十分に明らかにされては
16 おらず、当該知見を β-カロテンのサプリメント摂取にそのまま適用するこ
17 とはできない。

18 (ii) 臨床試験において得られた知見から、ヘビースモーカーには β-カロテン (20
19 mg/人/日以上) のサプリメント摂取は禁忌であることが示唆されている。

20 (iii) 臨床試験において認められた β-カロテンのサプリメント摂取による肺癌発
21 生率増加について、レチノイン酸シグナルの変化、特定の CYP の誘導によ
22 る喫煙由来発がん物質の代謝活性化、β-カロテンの酸化促進作用といった仮
23 説の検証のためいくつかの動物実験が実施されている。

24 (iv) β-カロテン、混合カロテン類並びに β-アポ-8'-カロテナール及びそのエチル
25 エステルのグループ ADI 0~5 mg/kg 体重/日を撤回する。ヒト臨床試験にお
26 いて喫煙者に有害影響が認められた 20 mg/人/日は当該 ADI をはるかに下回
27 っており、当該 ADI 特定の根拠とされたげっ歯類を用いた試験成績のヒト
28 リスク評価における関連性は十分でないことがその理由である。しかしなが
29 ら、β-カロテンを食品から摂取している中で、添加物として β-カロテンを 1
30 ~2 mg/人/日摂取することが有害であるとの指摘は認められない。したがっ
31 て、SCF としては、健康保護の観点から、β-カロテン及び関連カロテノイド
32 類の現在認められている添加物としての使用について、暫定的に受容可能で
33 あると考える。現時点においては、β-カロテン及び関連カロテノイド類につ
34 いて新たな ADI を特定するための科学的根拠はヒトにおける知見及び動物
35 試験成績のいずれにおいても十分ではない。

36 (v) SCF は、以上の意見について今後 3 年以内に見直すことを希望する。

37 (参照 2 1) 【11】

1 評価要請者によれば、上記 SCF の評価の後、追加試験、摂取量の詳細調査等
2 に関する情報は明らかにされていないとしている。(参照 2)【本体】

3
4 2012 年、EFSA は、欧州委員会からの依頼に基づき、2000 年に β-カロテン等
5 とのグループ ADI が撤回されたことも踏まえ、添加物「β-apo-8'-カロテナール」
6 (E160e) について再評価を行い、意見書を取りまとめている。EFSA は、げっ
7 歯類における β-アポ-8'-カロテナールの生体内取込及び血中動態並びに血中代謝
8 物パターンはヒトにおけるそれらと定性的・定量的に類似していることから、β-
9 カロテンの場合とは異なり、β-アポ-8'-カロテナールの安全性評価においてラット
10 は適切な実験モデル動物であると結論している。EFSA パネルは、同時に実施し
11 た添加物「混合カロテン類」(E160a(i)) 及び「β-カロテン」(E160a(ii)) の安全
12 性評価において β-カロテンの ADI 設定は不可能と判断したことから、β-アポ-8'-
13 カロテナールと β-カロテンとのグループ ADI の設定も不可能であると結論して
14 いる。EFSA パネルは、β-アポ-8'-カロテナール及び β-カロテン開裂産物につい
15 ての肝初代培養細胞を用いた試験で小核及び染色体異常の誘発が有意に増加し
16 たとする新たなデータも含め、得られた遺伝毒性試験成績の中に β-アポ-8'-カロ
17 テナールの遺伝毒性の懸念の根拠となるようなものは認められなかったとして
18 いる。EFSA は、新たに入手した 13 週間反復投与毒性試験成績において両性に
19 見られた腎病変に係る LOAEL 10 mg/kg 体重/日を根拠に、当該病変の当該用量
20 における増加が軽微であったことから安全係数 200 を適用し、β-アポ-8'-カロテ
21 ナールについての ADI を 0.05 mg/kg 体重/日と特定している。(参照 8)【追加
22 文献 231】

23 24 4. 我が国における評価

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

30
31 日本人の食事摂取基準(2010 年版)においては、β-カロテン等のプロビタミン
32 ン A カロテノイドからのビタミン A への変換は厳密に調節されており、β-カロテ
33 ンの過剰摂取によるプロビタミン A としての過剰障害は胎児奇形や骨折も含め
34 て知られていないとして、耐容上限量を考慮したビタミン A 摂取量の算出にカロ
35 テノイドは含まれていない。また、カロテノイドの欠乏症は確認されていない
36 ことから、現時点ではカロテノイドについて食事摂取基準を定めることは適当と
37 は考えられないとしている。(参照 36)【48】

1 V. 食品健康影響評估

2

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EU	European Union : 欧州連合
GMP	Good Manufacturing Practice : 適正使用規範
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

2

1 <別紙 2 : 関連化合物の概要>

2

- 1 <別紙 3 : 毒性試験成績>
- 2 (略)
- 3

1 <参照>

- 1 厚生労働省, 「 β -apo-8'-カロテナール」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第 379 回食品安全委員会 (平成 23 年 4 月 21 日).
- 2 厚生労働省医薬食品局食品全部基準審査課, β -apo-8'-カロテナール 指定のための検討報告書, 2012 年 2 月 **【本体】**
- 3 β -apo-8'-carotenal, prepared at the 28th JECFA (1984). In FAO (ed.), Combined compendium of food additive specifications, FAO JECFA Monographs 1 (2006) and 11 (2011). **【4】**
- 4 European Food Safety Authority (EFSA): Scientific opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on a request from the European Commission on the safety of use of colouring agents in animal nutrition (question No EFSA-Q-2003-060), Part III: β -apo-8'-carotenal, ethyl ester of β -apo-8'-carotenoic acid, lutein, zeaxanthin and concluding remarks, adopted on 12 May 2009. The EFSA Journal 2009; 1098: 1-48 **【83】**
- 5 The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs) (4-1-04 edition), Chapter 1, Part 73, Subpart A, §73.90 β -apo-8'-carotenal; p.372. **【6】**
- 6 European Parliament and the Council of the European Union: European Parliament and Council Directive 94/36/EC of 30 June 1994 on colours for use in foodstuffs. Official Journal of the European Communities, 10.9.94; L237: 13-29 **【5】**
- 7 Zeng,S., Furr,H.C., Oison,J.A.: Metabolism of Carotenoid Analogs in Humans. The American Journal of Clinical Nutrition 1992; 56: 433-9 **【9】**
- 8 EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS): Scientific Opinion on the re-evaluation of β -apo-8'-carotenal (E 160e) as a food additive. EFSA Journal 2012; 10(3): 2499 **【追加文献 I -231】**
- 9 Sharma RV, Mathur SN and Ganguly J: Studies on the relative biopotencies and intestinal absorption of different apo- β -carotenoids in rats and chickens. Biochem J 1976; 158: 377-83 **【16】**
- 10 Beta-apo-8'-carotenal. In WHO (ed.), Food Additives Series 6, Toxicological evaluation of some food colours, enzymes, flavor enhancers, thickening agents, and certain food additives, prepared by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 4-13 4 June 1974, WHO, Geneva, 1975. **【3】**

-
- 1 1 Bagdon RE, Impellizzeri C and Osadca M: Studies on the toxicity and metabolism of β -apo-8'-carotenal in dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1962; 4: 444-56 **[91]**
- 1 2 Glover J and Redfearn ER: The mechanism of the transformation of β -carotene into vitamin A *in vivo*. *Biochem J* 1954; 58: XV-XVI **[84]**
- 1 3 Lakshmanan MR, Pope JL and Olson JA: The specificity of a partially purified carotenoid cleavage enzyme of rabbit intestine. *Biochem Biophys Res Commun* 1968; 33(2): 347-52 **[90]**
- 1 4 Beta-apo-8'-carotenal. In WHO (ed.), *Food Additives Series 6, Toxicological evaluation of some food colours, enzymes, flavor enhancers, thickening agents, and certain food additives, prepared by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 4-13 4 June 1974, WHO, Geneva, 1975. [3]*
- 1 5 Bagdon,R.E., Zbinden,G., Studer,A: Chronic Toxicity Studies of β -Carotene. *Toxicology and Applied Pharmacology, Vol.2, pp.225-236, 1960 [50]*
- 1 6 BIBRA Information Services Ltd (ed.), Toxicity profile, β -apo-8'-carotenal, ethyl β -apo-8'-carotenoate and methyl β -apo-8'-carotenoate, BIBRA Information Services Ltd, Surrey, 1994; pp.1-4. **[21]**
- 1 7 Hannuksela M and Lahti A: Peroral challenge tests with food additives in urticaria and atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1986; 25(3): 178-80 **【追加文献 I -129】**
- 1 8 National Research Council (ed.), 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, prepared for Food and Drug Administration, 1989; p.104. **[46]**
- 1 9 Population profile of the United States: 1995. In U.S. Bureau of the Census (ed.), *Current Population Reports, Special Studies Series P23-189, U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1995; pp.A-56-7. 【追加文献 I -225】*
参考 : <http://www.census.gov/population/www/pop-profile/files/p23-189.pdf>
- 2 0 Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (ed.), Dietary intake of food additives in the UK: Initial surveillance. *Food Surveillance Paper No.35, HMSO, London, 1993; pp.40-7. [29]*
- 2 1 The Scientific Committee on Food (ed.), Opinion of the Scientific Committee on Food on the safety of use of beta carotene from all dietary sources (opinion adopted by the SCF on 7 September 2000), SCF/CS/ADD/COL/159 Final, European Commission, Health & Consumer Protection

Directorate-General, Directorate C – Scientific Opinions, C3 – Management of scientific committees II; scientific cooperation and networks, Brussels, 14 September 2000; pp.2-28. 【11】

- 2 2 食品添加物研究会編，あなたが食べている食品添加物－食品添加物一日摂取量の実態と傾向－（本編版），日本食品添加物協会，東京，2001；16-20 【64】
- 2 3 厚生労働省，平成17年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳化剤の摂取量調査の結果について，2007年3月20日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会資料。【81】
- 2 4 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（グループリーダー 藤井正美（元神戸学院大学薬学部））：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7回最終報告）。四方田千佳子（分担研究者），厚生労働科学研究費補助金（食品の安全性高度化推進研究事業「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格の向上に関する調査研究（主任研究者 四方田千佳子）」）平成16年度分担研究報告書「わが国における食品添加物生産量統計とその国際比較」，2005年3月；1020-1 【追加文献 I -226】
- 2 5 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（グループリーダー 藤井正美（元神戸学院大学薬学部））：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）。佐藤恭子（分担研究者），厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格、基準の向上に関する調査研究（主任研究者 佐藤恭子）」）平成19年度分担研究報告書「食品添加物の規格基準の向上と摂取量に関する調査研究」，2008年3月；183-4 【65】
- 2 6 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（グループリーダー 藤井正美（元神戸学院大学薬学部））：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）。四方田千佳子（分担研究者），厚生労働科学研究費補助金（食品の安全性高度化推進研究事業「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格の向上に関する調査研究（主任研究者 四方田千佳子）」）平成16年度分担研究報告書「わが国における食品添加物生産量統計とその国際比較」，2005年3月；28-9 【追加文献 I -227】
- 2 7 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（グループリーダー 藤井正美（元神戸学院大学薬学部））：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）。佐藤恭子（分担研究者），厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格、基準の向上に関する調査研究（主任研究者 佐藤恭子）」）平成19年度分担研究報告

書「食品添加物の規格基準の向上と摂取量に関する調査研究」, 2008年3月 ; 29-31, 81-2 **【66】**

- 2 8 General considerations on food colours. In WHO (ed.), Technical Report Series No.309, Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: Food colours and some antimicrobials and antioxidants, Eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 8-17 December 1964, WHO, Geneva, 1965; pp.9-15 and 21-4. **【23】**
- 2 9 Re-evaluation. In WHO (ed.), Technical Report Series No.373 and in FAO (ed.), FAO Nutrition Meetings Report Series No.43, Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: Some emulsifiers and stabilizers and certain other substances, Tenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 11-18 October 1966, WHO, Geneva, 1967; pp.22 and 27. **【24】**
- 3 0 β -apo-8'-carotenal, β -carotene and β -apo-8'-carotenoic acid, methyl and ethyl esters. In WHO (ed.), Technical Report Series No.557 and in FAO (ed.), FAO Nutrition Meetings Report Series No.54, Evaluation of certain food additives, Eighteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 4-13 June 1974, WHO, Geneva, 1974; pp.16 and 33-4. **【2】**
- 3 1 The Scientific Committee for Food: Report of the Scientific Committee for Food on the revision of the Directive on colouring matters authorized for use in foodstuffs intended for human consumption, Opinion expressed 27 June 1975. In Commission of the European Communities (ed.), Reports of the Scientific Committee for Food (first series), 31 December 1975; pp.17-29. **【追加文献 I -229】**
- 3 2 The Scientific Committee for Food: Report of the Scientific Committee for Food on colouring matters authorized for use in foodstuffs intended for human consumption. In Commission of the European Communities (ed.), Food Science and Techniques, Reports of the Scientific Committee for Food (fourteenth series), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1983; pp.47-50. **【8】**
- 3 3 The Scientific Committee for Food: Reports of the Scientific Committee for Food, Nutrient and energy intakes for the European Community (opinion expressed on 11 December 1992). In Commission of the European Communities (ed.), Food Science and Techniques, Reports of the Scientific Committee for Food (thirty-first series), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1993; pp.71-3. **【追加文献 I -230】**
- 3 4 The Scientific Committee for Food, Minutes of the 107th meeting of the

Scientific Committee for Food held on 12-13 June 1997 in Brussels. **【75】**

^{3 5} The Scientific Committee for Food: Report on effects of β -carotene supplementation in combination with tocopherol and ascorbate in clinical and chemopreventive trials, adopted on 19 March 1998. **【76】**

^{3 6} 厚生労働省, 日本人の食事摂取基準 (2010 年版). **【48】**