



府食第920号
平成25年11月21日

食品安全委員会
委員長 熊谷 進 殿

添加物専門調査会
座長 梅村 隆志

添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成23年4月19日付け厚生労働省発食安0419第1号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた β -apo-8'-カロテナールに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

添加物評価書

β -apo-8'-カロテナール

2013年11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.....	4
○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.....	16
(3) 反復投与毒性.....	17
(4) 発がん性.....	21
(5) 生殖発生毒性.....	21
(6) 一般薬理.....	23
(7) ヒトにおける知見.....	23
III. 一日摂取量の推計等.....	24
1. 米国における摂取量.....	24
2. 欧州における摂取量.....	24
3. 我が国における摂取量.....	25
IV. 国際機関等における評価.....	26
1. JECFA における評価.....	26
2. 米国における評価.....	27

3. 欧州における評価.....	28
4. 我が国における評価	30
V. 食品健康影響評価.....	31
別紙1：略称.....	33
別紙2：各種毒性試験成績	34
参照	41

<審議の経緯>

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食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0419 第1号）
2011年 4月21日	第379回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 2月 8日	関係書類の接受
2012年 3月27日	第104回添加物専門調査会
2012年 7月27日	第108回添加物専門調査会
2012年 8月 7日	補足資料の提出依頼
2013年 5月16日	第118回添加物専門調査会
2013年 6月28日	第119回添加物専門調査会
2013年 7月30日	第120回添加物専門調査会
2013年 8月 7日	補足資料の接受
2013年 8月20日	第121回添加物専門調査会
2013年 9月30日	第489回食品安全委員会（報告）
2013年 10月1日から	10月30日まで 国民からの意見・情報の募集
2013年 11月21日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

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

＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞

(2012年6月30日まで)

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

(2012年9月30日まで)

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

(2013年9月30日まで)

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

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。

β -アポ-8'-カロテナールの体内動態及び一般薬理に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本専門調査会としては、 β -アポ-8'-カロテナールについて、生体にとって特段の問題となる遺伝毒性の懸念はないと判断した。

本専門調査会としては、 β -アポ-8'-カロテナールについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験において 10 mg/kg 体重/日投与群で認められた腎臓における好酸性顆粒の出現を投与に起因する変化と考え、10 mg/kg 体重/日を β -アポ-8'-カロテナールの毒性に係る LOAEL と考えた。また、発がん性は認められないと判断した。

本専門調査会としては、入手したヒトに係る知見から、 β -アポ-8'-カロテナールについて、安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

本専門調査会としては、認められた毒性所見及び我が国において使用が認められた場合の添加物「 β -apo-8'-カロテナール」の推定摂取量 (0.36 mg/人/日 (0.0072 mg/kg 体重/日)) を勘案すると、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」の ADI を特定することが必要と判断した。本専門調査会としては、ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験の LOAEL 10 mg/kg 体重/日を ADI の根拠とし、安全係数については、種差に基づく係数 10 及び個体差に基づく係数 10 を考慮した 100 に、さらに LOAEL を根拠にしたものであること及び認められた毒性所見 (雌の腎臓の好酸性顆粒の出現) が軽微なものであったことを考慮した係数 2 を追加した 200 とすることが適当と判断した。以上より、本専門調査会は、10 mg/kg 体重/日を安全係数 200 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を添加物「 β -apo-8'-カロテナール」の ADI とした。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

着色料（参照 1、2）

2. 主成分の名称

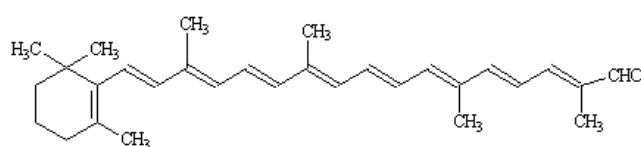
和名：β-アポ-8'-カロテナール

英名：β-apo-8'-carotenal

CAS 登録番号：1107-26-2（参照 1、2）

3. 分子式及び構造式

$C_{30}H_{40}O$



(参照 1、2)

4. 分子量

416.64（参照 2）

5. 性状等

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、含量として「β-apo-8'-カロテナール（ $C_{30}H_{40}O=416.64$ ）96%以上を含む。」、性状として「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。（参照 2）

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、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「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）

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、遮光等が必要であるとされている。（参照 2、3）

評価要請者によれば、β-アポ-8'-カロテナールは、食品中のたん白質、油脂、糖類、ビタミン類及びミネラル類との化学的反応性は少なく、栄養成分への影響はないとしている。（参照 2）

6. 評価要請の経緯

欧州食品安全機関（European Food Safety Authority : EFSA¹⁾（2009）の飼料添加物「β-apo-8'-カロテナール」に関する報告における引用によれば、Schweigert（2007）は、様々な野菜・果実類中に β-アポ-8'-カロテナールが天然に痕跡量存在し、ヒトは主にかんきつ類からそれを摂取しているとしている。（参照 4）

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）

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) 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）

欧州連合（European Union : EU）では、添加物「β-apo-8'-カロテナール」（E160e）は、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 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。（参照 2、6）

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、「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 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）

厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、(i) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : JECFA）で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、(ii) 米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、厚生労働省において添加物「β-apo-8'-カロテナール」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本

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。

法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。(参照 1、2)

7. 添加物指定及び規格基準設定の概要

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「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。）、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るとしている（参照 1、2）

II. 安全性に係る知見の概要

JECFA（1975）の報告及び EFSA（2012）の報告並びにこれらの参照文献等を基に、添加物「β-apo-8'-カロテナール」の安全性の評価を行った。（参照 8、10）

1. 体内動態

(1) Zeng ら（1992）のヒト体内動態試験

EFSA（2012）の報告でも引用されている 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'-カロテナールは血清中には検出されず、全例で代謝物の β-アポ-8'-カロテン酸、β-アポ-8'-カロテノール及び β-アポ-8'-カロテノールパルミチン酸エステルが検出されたとされている。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 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 に到達したとされている。そのほか、パルミチン酸レチニル、β-アポ-10'-カロテノール及び β-アポ-12'-カロテナールが低濃度ながら検出されたとされている。なお、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濃度に変化は認められなかったとされている。Zeng らは、経口摂取された 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変換されると考察している。（参照 7、8）

(2) Rumbeli ら（2007）のラット体内動態試験

EFSA（2012）の報告における引用によれば、Rumbeli ら（2007）は、ラット（雄 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 時間以内に排泄され、糞中排泄率は 49%、尿中排泄率は 15%で、消化管残留率は 10%であったとされている。残留放射能は肝臓 (4.4%)、腎臓、脂肪及び血液中に認められたとされている。尿からは、少なくとも 13 種類の放射性極性代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。糞中からは、 β -アポ-8'-カロテナール (総放射能の 18%)、 β -アポ-8'-カロテン酸 (総放射能の 8%) 及び β -アポ-8'-カロテノール (総放射能の 1%) が検出されたとされている。肝臓からは、レチノール (肝臓中残留放射能の 16%)、パルミチン酸レチニル (肝臓中残留放射能の 16%) 及び 2 種類の脂肪酸レチニル抱合体 (肝臓中残留放射能の 17%と 10%) が検出されたが、 β -アポ-8'-カロテナール、 β -アポ-8'-カロテノール及び β -アポ-8'-カロテン酸は検出さ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のみ検出されたとされている。Rumbeli らは、これらの代謝に関する知見に基づき、 β -アポ-8'-カロテナールの代謝経路は、酸化により β -アポ-8'-カロテン酸となるか、還元されて 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考えられるとしている。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 15%が吸収されるとしている。(参照 8)

(3) その他の体内動態に関する知見

① 吸収

Sharma ら (1976) の報告によれば、貯蔵ビタミン A を涸渇させ、24 時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したとされている。(参照 9)

JECFA (1975) 及び EFSA (2012) の報告でも引用されている Bagdon

² JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC240) 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。

ら（1962）の報告によれば、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 mg/日）を毎日 1 回、14 週間経口投与する試験が実施されている。その結果、 β -アポ-8'-カロテナールは消化管からわずかに吸収されたとされている。（参照 8、10、11）

② 分布

JECFA（1975）の報告における引用によれば、Thommen（1962）及び 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 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。（参照 10）

JECFA（1975）の報告における引用によれば、Tiews（1963）及び 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、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ている。（参照 10）

JECFA（1975）の報告における引用によれば、Tiews（1963）及び 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）

EFSA（2012）の報告でも引用されている上述（p9）の Bagdon ら（1962）の試験において、イヌ血漿中 β -アポ-8'-カロテナール濃度について、1,000 mg/日投与群で明らかな増加が認められ、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 3～5 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。他の組織における β -アポ-8'-カロテナール濃度については、ばらつきが大きかったとされている。顕微鏡検査において、脂肪組織、腎臓及び副腎皮質に色素の沈着が認められたとされている。Bagdon らは、腎臓のビタミン 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、この結果を支持しないとしている。（参照 8、11）

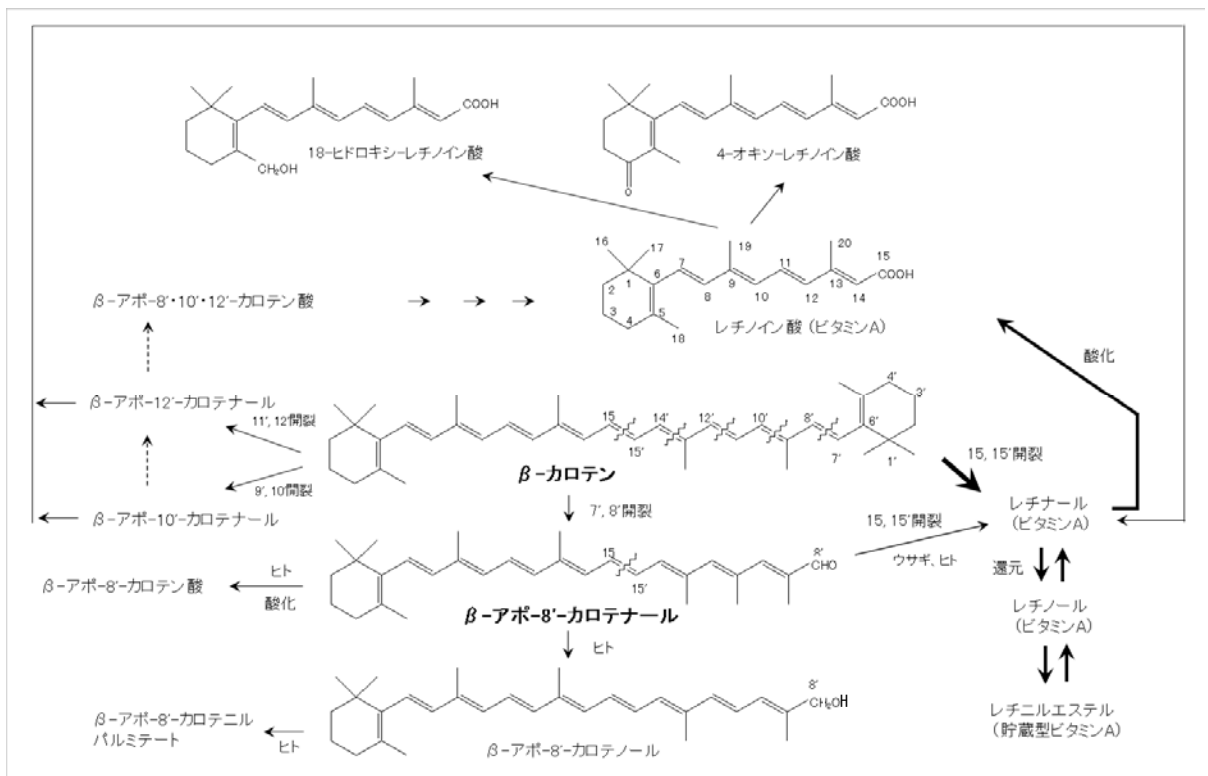
上述（p9）の Sharma ら（1976）の試験において、腸管内容物、腸管粘膜及び肝臓で少量の β -アポ-8'-カロテノール及び β -アポ-8'-カロテン酸が検

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。以上より、Sharma らは、他に報告されている知見も踏まえ、 β -アポ-8'-カロテナールの一部は還元されて β -アポ-8'-カロテノールとなるが、大部分は速やかに酸化されて 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ると推定している。（参照 9）

③ 代謝

評価要請者によれば、 β -アポ-8'-カロテナールは、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）

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）

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 欠乏ラットの消化管内において、食餌中のカロテナール類の 4%のみがビタミン A に変換されたとしている。(参照 10)

Lakshmanan ら (1968) の報告によれば、48 時間絶食したウサギの十二指腸粘膜ホモジネートより精製した β -カロテン開裂酵素に β -アポ-8'-カロテナール (50 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。(参照 13)

JECFA (1975) の報告における引用によれば、Wiss & Thommen (1963) 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いことから、 β 酸化以外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 10)

EFSA (2012) の報告における引用によれば、TemaNord (2002) は、ヒトに β -アポ-8'-カロテナールを単回経口摂取させる試験を実施しており、その結果、主として対応する酸、アルコール及びパルミチン酸エステルに広く代謝されたとしている。(参照 8)

JECFA (1975) 及び EFSA (2012) の報告でも引用されている上述 (p9) の Bagdon ら (1962) の試験において、1,000 mg/イヌ/日投与群の数匹から試験期間中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'-カロテナールのほか、レチノール、レチニルエステル及び β -アポ-8'-カロテン酸と思われる物質が検出されたとされている。以上より、Bagdon らは、イヌにおいてビタミン A は尿中に排泄されるが、本試験条件下においては、 β -アポ-8'-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、 β -アポ-8'-カロテナールの摂取によってビタミン A 過剰症を発症することはないと結論している。(参照 8、10、11)

④ 排泄

JECFA (1975) 及び EFSA (2012) の報告でも引用されている上述 (p9) の Bagdon ら (1962) の試験において、イヌに経口投与された β -アポ-8'-カロテナールは、 β -アポ-8'-カロテン酸及びビタミン A とともに尿中に排泄されたとしている。(参照 8、10、11、14)

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Kubler (1963) は、 β -アポ-8'-カロテン酸のエステル⁴は、ヒト幼児において、血中濃度に比例して血中から速やかに消失するとしている。(参照 8)

(4) 体内動態のまとめ

EFSA (2012) は、上述 (p8、9) の Zeng ら (1992) 及び Rumbeli ら (2007) の報告をもとに、 β -アポ-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おり、また、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 A の生成が認められることから、ラットはヒトにおける β -アポ-8'-カロテナールの安全性評価における適切なモデルになりうるとしている (参照 8)。本専門調査会としては、定量的な検討結果を欠くものの、ヒトにおいても投与された β -アポ-8'-カロテナールの一部 (ラットの場合は 4%程度) はビタミン A に変換されることから、ヒトとげっ歯類における β -アポ-8'-カロテナールの体内動態は類似していると考えた。

2. 毒性

(1) 遺伝毒性

① DNA 損傷を指標とする試験

a. コメット試験

EFSA (2009、2012) の報告でも引用されている Yeh & Wu (2006) の報告によれば、 β -アポ-8'-カロテナールについてのヒト肺胞基底上皮腺癌細胞 (A549) を用いたコメット試験 (最高濃度 20 μ M) が実施されている。その結果、2 μ M 以上の濃度で、tail DNA の相対的な長さ (%) の用量依存的な増加が認められたとされている。また、本試験条件下でシトクロム P450 (CYP) 1A2 の高発現が認められており、CYP 阻害薬存在下では DNA 障害の減少が認められたとされている。このことから、EFSA は、DNA 障害は CYP の発現に関連したものであるとしている。(参照 4、8、15)

EFSA (2012) の報告でも引用されている Kalariya ら (2009) の報告によれば、 β -アポ-8'-カロテナールについてのヒト網膜色素上皮細胞 (ARPE-19) を用いたコメット試験 (最高濃度 40 μ M) が実施されており、その結果、一定の毒性を示す用量の β -アポ-8'-カロテナールは、DNA 鎖切断の遺伝毒性を有するとされている。EFSA は、本成績について、細胞毒性又はアポトーシスの影響の結果である可能性があるとしている。(参照 8、16)

⁴ エチルエステルかメチルエステルか不明

b. DNA 損傷を指標とするその他の試験

EFSA (2012) の報告でも引用されている Marques ら (2004) の報告によれば、子牛胸腺由来 DNA に β -アポ-8'-カロテナールを加えて 37°C で 72 時間反応させたところ、2'-デオキシグアノシンにエテンが付加した 1,N²-エテノ-2'-デオキシグアノシン又は 8-オキソ-7,8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシンの生成の増加が認められたとされている。1,N²-エテノ-2'-デオキシグアノシンは微生物を用いる復帰突然変異試験で陽性の結果であったとされている。(参照 8、17)

② 遺伝子突然変異を指標とする試験

a. 微生物を用いる復帰突然変異試験

EFSA (2012) の報告でも引用されている Azuine ら (1992) の報告によれば、 β -アポ-8'-カロテナールについての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98 及び TA100) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 0.8 $\mu\text{mol}/\text{plate}$) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 8、18)

EFSA (2012) の報告でも引用されている Rauscher ら (1998) の報告によれば、 β -アポ-8'-カロテナールについての細菌 (*S. typhimurium* TA98 及び TA100) を用いた復帰突然変異試験 (用量不詳) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 8、19)

EFSA (2012) の報告における引用によれば、BASF (1998) は、 β -アポ-8'-カロテナールについての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100 及び TA1537 並びに *Escherichia coli* WP2 *uvrA*) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 、TA100 のみ 6,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$) を実施しており、その結果、100 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上投与群で試験物質の沈殿、2,500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上投与群で細菌毒性が認められたとされている。TA100 において、代謝活性化系非存在下の 500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上投与群で陽性であり、TA100 以外では陰性であったとされている。BASF は、 β -アポ-8'-カロテナールについて、当該試験において、実験条件によっては弱い変異原性が認められるとしている。(参照 8)

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Lodget & Johnson (2006) は、 β -アポ-8'-カロテナールについての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA102、TA1535 及び TA1537) を用いた復帰突然変異

試験（最高用量 277.9 µg/plate）を実施しており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照 8）

③ 染色体異常を指標とする試験

a. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

EFSA（2012）の報告においても引用されている林及び松岡（1998）の報告によれば、β-アポ-8'-カロテナル 10%水溶液についてのチャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株（CHL/IU）を用いた染色体異常試験（代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理）（最高濃度 1.0 mg/mL）が実施されており、陰性であったとされている。また、β-アポ-8'-カロテナル 20%DMSO（Dimethyl sulfoxide）懸濁液についての CHL/IU を用いた染色体異常試験（代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理）（最高濃度 0.25 mg/mL）が実施されており、陰性であったとされている。（参照 8、20）

EFSA（2012）の報告でも引用されている Alija ら（2004、2005）の報告によれば、β-アポ-8'-カロテナル、β-カロテン及び β-カロテン開裂混合物（CP）についてラットの初代肝細胞を用いた染色体異常試験（最高用量 10 µM）が実施されている。その結果、CP 及び β-アポ-8'-カロテナルの 0.1 µM 以上投与群で小核細胞や染色体異常の増加が認められ、10 µM 投与群で姉妹染色分体の増加が用量相関的に認められたとされている。同試験において、β-カロテンについては、細胞毒性及び遺伝毒性のいずれも認められなかったとされている。（参照 8、21、22）

EFSA（2012）の報告でも引用されている Alija ら（2006）の報告によれば、上述（p15）の Alija ら（2004、2005）の報告における CP（0.01 ~ 10 µM）について、酸化ストレス誘発物質である DMNQ（2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinone）又は Hy/re（hypoxia/reoxygenation）の存在/非存在下で、ラットの初代肝細胞を用いた染色体異常試験が実施されている。その結果、DMNQ 存在下の 0.01 及び 1 µM 投与群で小核、1 µM 投与群で染色体異常の増加及び姉妹染色分体交換（SCE）の誘発、10 µM 投与群で細胞毒性が認められたとされている。Hy/re 存在下の 0.01 µM 以上投与群で小核及び染色体異常の増加、1 µM 以上投与群で SCE の誘発が認められ、細胞毒性は認められなかったとされている。EFSA は、本試験は、CP によるフリーラジカルを生成する DMNQ 又は Hy/re による CP の遺伝毒性増強に関連するものであり、CP 自体の遺伝毒性を評価する妥当性については限界があるとしている。（参照 8、23）

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Loget & Whitwell (2006) は、 β -アポ-8'-カロテナール (95.5%) + クロセチンジアール (0.47%) 混合物についてのチャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株 (CHO) を用いた染色体異常試験 (最高用量 5,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を実施している。その結果、細胞毒性が認められる用量で染色体の構造異常が認められたとされている。Loget & Whitwell は、生物学的妥当性に疑問が残るとして いる。(参照 8)

b. げっ歯類を用いる小核試験

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Lodget & Beevers (2006) は、ラット (雄各群 6 匹) に β -アポ-8'-カロテナール (200、400、800 mg/kg 体重/日) を 2 日間投与する染色体異常試験を実施している。その結果、小核誘発性は認められなかったとされている。(参照 8)

④ 遺伝毒性のまとめ

本専門調査会としては、 β -アポ-8'-カロテナールについて、DNA 損傷が増加したとする試験結果はいずれも遺伝毒性に結びつくとは考えにくいものであると考えた。遺伝子突然変異について軽微なものが認められており、また、*in vitro* の染色体異常試験において小核細胞や染色体異常の増加が認められたとの報告があるが、これらは、初代培養肝細胞を用いた条件での CYP の発現が高いという特異な条件に依存した陽性の結果と考えられ、*in vivo* での小核誘発が認められないことを勘案すれば、染色体異常誘発性は生体内では問題にならないと考えた。37°C で DNA と 72 時間反応させた際の DNA 損傷や、酸化ストレス誘発物質と共存という特殊な条件下で認められた染色体異常の報告もあるが、いずれも軽微であると考えた。以上より、本専門調査会としては、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」に生体にとって特段の問題となる遺伝毒性の懸念はないものと判断した。

(2) 急性毒性

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は表 1 のような報告がある。

表 1 急性毒性に関する試験成績 (β-アポ-8'-カロテナール)

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

(3) 反復投与毒性

① ラット

JECFA (1975) の報告及び BIBRA (1994) における引用によれば、Hoffmann-La Roche (1962、1966) (未公表) は、ラット (各群雄 16 匹) に β-アポ-8'-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、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。剖検において、100 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で肝臓及び腎臓に顆粒状色素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、24)。本専門調査会としては、本試験は詳細が不明なこと、最低用量を含めた用量設定が高く、他に適切な用量設定が行われている試験成績があることから、本試験成績に基づく添加物「β-apo-8'-カロテナール」の反復投与毒性の評価は不要と判断した。

BIBRA (1994) における引用によれば、Jenkins ら (1993) は、コリン欠乏飼料を与えて肝障害を誘発させたラットに、β-アポ-8'-カロテナール (0、0.1、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しており、その結果、肝障害の悪化が認められたとされている (参照 24)。本専門調査会としては、本試験は詳細が不明なこと、通常の動物を用いた試験ではないこと、最低用量を含めた用量設定が高く、他に適切な用量設定が行われている試験成績があることから、本試験の NOAEL を得ることはできないと判断した。

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Bagdon (1964) は、ラット (各群雌雄各 10 匹 : 1% (純物質) β-アポ-8'-カロテナール投与群は雄 11 匹雌 9 匹) 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 を 1% (500 mg/kg 体重/日) としている。(参照 8) 本専門調査会としては、本試験は詳細が不明なこと、最低用量を含めた用量設定が高く、他に適切な用量設定が行われている試験成績があることから、本試験成績に基づく添加物「β-apo-8'-カロテナール」の反復投与毒性の評価は不要と判断した。

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Schärer ら (1961) は、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+β-アポ-8'-カロテン酸メチルエステル (1 g/kg) を混合して週 5 日、4 週間強制経口投与する試験を実施している。その結果、体重及び肝機能について、被験物質投与に関連した影響は認められず、投与群で、腎臓の色素沈着及び肝重量の増加が認められたとされている。病理組織学的検査において、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、心臓、肺、小腸・大腸及び副腎に投与に関連した影響は認められなかったとしている (参照 8)。本専門調査会としては、本試験は詳細が不明なこと、一用量のみの試験であること、被験物質が β-アポ-8'-カロテナール以外の成分を含む混合物であることから、本試験の NOAEL を得ることはできないと判断した。

EFSA (2012) の報告においても引用されている Loget & Morgan (2006) の報告によれば、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、500 mg/kg 体重/日) を最低 4 週間連続混餌投与する試験が実施されている。その結果、死亡は認められず、500 mg/kg 体重/日投与群の雌で、わずかな体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたとされている。また、100 mg/kg 体重/日以上投与群で糞及び皮膚の色素沈着が認められたとしている。血液生化学的検査において、全投与群でクレアチニン上昇が認められ、雄の 20、500mg/kg 体重/日以上投与群及び雌の 100 mg/kg 体重/日以上投与群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の増加が認められ、雄の全投与群及び雌の 100 mg/kg 体重/日以上投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加が認められたとしている。また、全投与群の雌で総ビリルビン量の増加及び肝重量の増加が認められたとされている。Loget & Morgan 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。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 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皮質の尿細管上皮細胞における好酸性顆粒の出現が認められたとされている。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/日としている（参照 8、25）。本専門調査会としては、本試験で認められた血液生化学的検査における肝臓に関連する数値の変化について、病理組織学的検査において肝臓の変化が認められなかったことから、毒性学的意義が認められないものと判断した。よって本試験における雄の NOAEL を本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日、雌の尿細管上皮細胞における好酸性顆粒の出現に係る NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。

EFSA（2012）の報告においても引用されている Edwards ら（2007）及び Perry（2008）の報告によれば、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）、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/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が実施されている。その結果、体重、摂餌量及び一般状態に被験物質投与に関連した変化は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 mg/kg 体重/日以上投与群で皮膚の色素沈着が認められ、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 週間にわたって認められたとされている。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 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認められなかったとされている。剖検において、100 mg/kg 体重/日投与群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されている。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、回復期間終了時には認められなかったとされている。病理組織学的検査において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎臓において好酸性顆粒の出現が認められた⁵⁾とされているが、Edwards らは、本所見について、程度が極めて小さく、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影響ではないとしている。なお、Edwards は、この腎臓における好酸性顆粒の出現と $\alpha_2\mu$ -グロブリン⁶⁾の蓄積に起因する腎障害の関連について考察しており、 $\alpha_2\mu$ -グロブリンが雄ラット特異的に発現するたん白質であり、雌ラットでは認められないものであることから、腎臓における好酸性顆粒の出現と $\alpha_2\mu$ -グロブリンの蓄積に起因する腎障害との関連は認められないと考察している。30

⁵ 雌では全投与群の全動物で認められている一方で、雄では各投与群で 10 匹中 2～3 匹にのみ認められ、統計上有意な差とは認められていない。

⁶ アポカロテナール類は、 $\alpha_2\mu$ -グロブリンの蓄積に基づく好酸性顆粒の発現及び腎障害の原因となることが知られているとされている。

mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝臓の多核肝細胞の出現が認められたとされているが、Perry らは、病理学者によるピアレビューの結果、適応によるものであり毒性とは認められないとしている。100 mg/kg 体重/日以上投与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。以上より、Edwards ら及び Perry らは、本試験における NOAEL を雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg /kg 体重/日としている。しかし、EFSA は、10 mg/kg 体重/日以上雌雄で認められた腎臓の好酸性顆粒出現をもとに、本試験の LOAEL を 10 mg /kg 体重/日としている。なお、腎臓の好酸性顆粒出現について、ベンチマークドーズ分析に資する知見ではなかったとしている（参照 8、26、27）。本専門調査会としては、本試験で認められた腎臓の好酸性顆粒出現について、雄では発生率に有意な差が認められず、雌のみに認められる所見であると判断した。よって本試験における雄の NOAEL を本試験の最高用量である 100 mg/kg 体重/日、雌の腎臓の好酸性顆粒出現に係る LOAEL を 10 mg/kg 体重/日と判断した。

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Schärer & Studer (1961) は、Wistar ラット（一世代目：雌雄各 20 匹、二世代目：雄雌各 15 匹、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 体重/日) を一世代目及び二世代目に 104 週間、三世代目に 52 週間混餌投与し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、体重の軽度な減少傾向が認められ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、投与群で体脂肪及び肝臓に色素沈着が認められたとされている。病理組織学的検査において、投与群で体脂肪、肝臓及び腎臓の色素沈着が認められたとしている。被験物質投与による腫瘍発生、生殖能力及び胎児数への影響は認められなかったとされている。以上より、EFSA は、本試験における NOAEL を 40 mg/kg 体重/日としている（参照 8）。本専門調査会としては、本試験は詳細が不明なこと、一用量のみの試験であることから、本試験の NOAEL を得ることはできないと判断した。

② マウス

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Astorg ら (1994、1997) 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 日間経口投与する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）。本専門調査会としては、本試験は詳細が不明なこと、一用量のみの試験であることから、本試験の NOAEL を得ることはできないと判断した。

③ イヌ

JECFA (1975) 及び EFSA (2012) の報告においても引用されている上述 (p9) の Bagdon ら (1962) の報告によれば、イヌ (系統不詳) (各群雄 3~4 匹、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、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れている。1,000 mg/イヌ/日投与群の投与 2 週から 2 匹に尿の橙黄色への着色が認められたが、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 1 匹の肝臓に色素 (黄色) 沈着が認められたとされている。病理組織学的検査において、腎曲尿細管、髓放線及び遠位尿細管への脂肪沈着並びに腸管粘膜における炎症細胞浸潤が認められたが、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とから、Bagdon らは被験物質の投与に関連した変化ではないとしている。そのほか、一般状態、体重、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連した変化は認められなかったとされている (参照 8、10、11)。本専門調査会としては、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 100 mg/kg 体重/日と判断した。

(4) 発がん性

BIBRA (1994) における引用によれば、Hoffmann-La Roche (1966) (未公表) は、ラット (各群雌雄各 15~50 匹) に β -アポ-8'-カロテナール (0、約 250 mg/kg 体重/日) を 2 年間混餌投与する試験 (詳細不詳) を実施しており、腫瘍発生は認められなかったとされている (参照 24)。本専門調査会としては、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」に発がん性は認められないと判断した。

(5) 生殖発生毒性

JECFA (1975) の報告における引用 (著者不明 (1962、1966)) によれば、ラット (各群雄 16 匹) にカロテナール (0、100、500 mg/kg 体重/日) を週 5 日、34 週間反復強制経口投与 (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)。本専門調査会としては、本試験は詳細が不明なことから、本試験の NOAEL を得ることはできないと判断した。

JECFA (1975) の報告における引用によれば、ラットに β -アポ-8'-カロテナール (0、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、いずれ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)。本専門調査会としては、本試験は詳細が不明なことから、本試験の NOAEL を得ることはできないと判断した。

EFSA (2012) の報告における引用 (筆者不明 (1966)) によれば、ラットに 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、いずれの世代においても被験物質投与による影響は認められなかったとされている (参照 8)。本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。

EFSA (2012) の報告における引用によれば、Loget & Marsden (2006) は、SD ラット (各群雌各 6 匹) に β -アポ-8'-カロテナール (0、0 (プラセボ)、20、100、500 mg/kg 体重/日) を妊娠 6~20 日に混餌投与する予備試験を実施している。その結果、全投与群で皮膚、器官及び糞に色素沈着が認められたとされている。Loget & Marsden は、本試験における母動物と胎児の NOAEL を 500 mg/kg 体重/日としている (参照 8)。本専門調査会としても、EFSA の評価結果を是認することが適当であると考えた。

EFSA (2012) の報告においても引用されている Loget ら (2006) の報告によれば、SD ラット (各群交配した雌 25 匹) に β -アポ-8'-カロテナール (0、0 (プラセボ)、20、100、500 mg/kg 体重/日) を妊娠 6~20 日まで混餌投与する試験が実施されている。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、糞及び外皮の変色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及び摂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/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、500 mg/kg 体重/日投与群で妊娠子宮重量のわずかな増加が認められたとされている。Loget らは、これらの所見について、投与物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、500 mg/kg 体重/日投与群で妊娠子宮重量の減少が認められなかったことについて、偶発的な胎児数の増加によるものとしている。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、胎児の生存への影響は認められなかったとしている。各投与群で 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考えられないとしている。Loget らは、100、500 mg/kg 体重/日投与群で認められ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 20 mg/kg 体重/日としている。EFSA は、体重増加抑制及び摂餌量低下はそれぞれ妊娠 6～11 日及び妊娠 11～15 日に限られていることからこれらの知見を毒性とみなさず、母動物、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（参照 8、28）。本専門調査会としては、EFSA による評価を支持し、母動物及び児動物に対する NOAEL を最高用量の 500 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性は認められないと判断した。

（6）一般薬理

EFSA（2012）の報告においても引用されている Gradelet ら（1996）の報告によれば、ラット（各群 5 匹）に β -アポ-8'-カロテナール（300 mg/kg 相当）を 15 日間混餌投与する試験が実施されている。その結果、肝臓で CYP を含む各種酵素の増加が認められたとされている。（参照 29）

Bachmann ら（2002）の報告によれば、ビタミン A 欠乏食を 3 週間投与したラット（各群 8 匹）に β -アポ-8'-カロテナール（投与量全体で 4.2、8.4、16.8 $\mu\text{mol}/\text{動物}$ ）を 3～4 日間経口投与する試験が実施されている。その結果、小腸で β,β -カロテン-モノオキシダーゼ（ β -カロテンの代謝酵素）活性の減少が認められたとされている。以上の結果から、Bachmann らは、レチノイドやカロテノイド類が β,β -カロテン-モノオキシダーゼの発現に対しての負のフィードバック機構を有するとしている。（参照 30）

（7）ヒトにおける知見

Hannuksela & Lahti（1986）の報告によれば、フィンランドにおいて、1981 年 12 月～1984 年 11 月の 3 年間に、12～63 歳（平均 37.4 歳）の慢性じんま疹症例 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 15～81 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/人/回）、ピロ亜硫酸ナトリウム（27 mg/人/回）、安息香酸（600 mg/人/回）及び BHT（Butylated hydroxytoluene）+BHA（Butylated hydroxyanisole）（各 150 mg/人/回）をそれぞれ単回経口摂取させる負荷試験が実施されている。その結果、慢性じんま疹症例の 1 例がプラセボ、1 例が安息香酸に、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、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 時間継続したとされている（参照 31）。

EFSA (2012) の引用によれば、BIBRA (1996) は、じんま疹やアトピー性皮膚炎のヒト (135 名) に β -アポ-8'-カロテナール+ β -カロテン (各 100 mg) 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している (参照 8)。

本専門調査会としては、これらのヒトにおける知見から、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」に安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. 米国における摂取量

National Research Council (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'-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、3 2)。これらについて、1987 年 (中間) の米国居住者人口 242 百万人 (参照 3 3) 及び 365 日/年で除し、廃棄率を 20% と仮定すると、 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。

2. 欧州における摂取量

英国農林水産食糧省 (1993) による英国における生産量ベースの添加物摂取量 (1984~1986 年) 調査報告によれば、添加物「混合カロテン類、 β -カロテン」(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ずれも 0 mg/人/日とされている。(参照 3 4)

欧州食品科学委員会 (SCF : Scientific Committee on Food) (2000) の報告によれば、オーストリアでの調査結果 (1996) (未公表) 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取量は約 1~2 mg/人/日と推定されている。また、EU では、栄養強化目的の使用として、(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工食品への添加量を 180 μ g (レチノールとして) /100 kcal 以下、(ii) 体重減量用エネルギー制限食品からの摂取量を 700 μ g (レチノール等量として) /日以上、(iii) マーガリンへの添加量を 800~1,000 μ g (レチノール等量として) /100 g 以上とする規制があるとされている。(参照 3 5)

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

における一日最大摂取量は、欧州における最大添加率（飲料中 200 mg/L、固形食品中 500 mg/kg）で加工食品の 25%に添加され、それらを体重 60 kg の成人が飲料で 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、8.1 mg/kg 体重/日とされている。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、固形食品中 500 mg/kg）で飲料の 100%、固形食品の 25%に添加され、それらを体重 15 kg 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、小児が 13.1 mg/kg 体重/日とされている。（参照 8）

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」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 パーセント値は、それぞれ 3.3、0.19 mg/kg 体重/日、小児の一日摂取量の 95 パーセント値はそれぞれ 1.2~7.2、0.09~0.71 mg/kg 体重/日とされている。（参照 8）

3. 我が国における摂取量

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、我が国における摂取量データはない。

評価要請者は、添加物「β-カロテン」が添加物「β-apo-8'-カロテナール」により置き換えられると仮定して、マーケットバスケット調査方式による加工食品由来の β-カロテンの摂取量及び食品添加物の生産流通調査方式に基づく β-カロテンの摂取量から、添加物「β-apo-8'-カロテナール」の摂取量を推定している。

マーケットバスケット方式によるトータルダイエットスタディーの結果、食品からの β-カロテン⁷⁾の推定一日摂取量は、1982~1986 年で 1.01 mg/人/日（加工食品 0.53 mg/人/日、未加工食品 0.49 mg/人/日）、1987~1988 年で 1.41 mg/人/日（加工食品 0.65 mg/人/日、未加工食品 0.75 mg/人/日）、1995~1996 年で 2.51 mg/人/日（加工食品 0.55 mg/人/日、未加工食品 1.95 mg/人/日）、1998~1999 年で 2.38 mg/人/日（加工食品 0.50 mg/人/日、未加工食品 1.88 mg/人/日）と報告されている（参照 2、3 6）。また、2000 年の国民栄養調査結果及び 2005 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ケット方式によるトータルダイエットスタディーの結果、食品からの β-カロテンの推定一日摂取量は、0.36 mg/人/日と報告されている。このことから、評価要請者は、加工食品由来の添加物「β-apo-8'-カロテナール」の摂取量を 0.36

⁷ 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。

mg/人/日 (0.0072 mg/kg 体重/日) と推定している。また、β-カロテンが分子等量の β-アポ-8'-カロテナールに置き替えられると仮定した場合は、添加物「β-apo-8'-カロテナール」の摂取量は $0.36 \times 416.6/536.9 = 0.28$ mg/人/日 (0.0056 mg/kg 体重/日) と推定している。(参照 3 7)

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」の推定一日摂取量は 2007 年度で 0.10 mg/人/日と報告されている (参照 3 8)。また、既存添加物「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」⁽⁸⁾の生産量 (参照 3 9) を β-カロテン換算すると、2008 年度で 10,047.4 kg ⁽⁹⁾となる。これらについて、我が国の総人口 (12,000 万人) 及び年間日数で除すると、推定一日摂取量は 0.217 mg/人/日と算出される。以上より、生産量ベースの摂取量調査結果に基づき β-カロテンの摂取量を推定すると、 $0.10 + 0.217 = 0.32$ mg/人/日となる。このことから、評価要請者は、食品添加物由来の添加物「β-apo-8'-カロテナール」の摂取量を 0.32 mg/人/日 (0.0064 mg/kg 体重/日) と推定している。また、β-カロテンが分子等量の β-アポ-8'-カロテナールに置き替えられると仮定した場合は、添加物「β-apo-8'-カロテナール」の摂取量は $0.32 \times 416.6/536.9 = 0.25$ mg/人/日 (0.005 mg/kg 体重/日) と推定している。(参照 4 0)

本専門調査会としては、添加物「β-apo-8'-カロテナール」の推定一日摂取量を、0.36 mg/人/日 (0.0072 mg/kg 体重/日) と判断した。

IV. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

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」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、全体として不十分であることを指摘している。(参照 4 1)

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

⁸ 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。

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 2,418.1 kg、101.7 kg 及び 7,527.6 kg と報告されていることから、β-カロテン換算で合計 10,047.4 kg となる。

て、グループとして、Unconditional ADI⁽¹⁰⁾を 0～2.5 mg/kg 体重/日（4 品目の合計値として）、Conditional ADI⁽¹¹⁾を 2.5～5.0 mg/kg 体重/日（4 品目の合計値として）を設定している。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 過剰症発症の危険性は考えにくいとしている。（参照 4 2）

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」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'-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、その結果からは、添加物「β-apo-8'-カロテナール」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-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-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/日を設定している。この評価結果についてモノグラフ（Food Additive Series 6）が作成されている。また、β-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) 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、同 NOAEL 0.1%混餌（50 mg/kg 体重/日相当）に安全係数 10 を用いて ADI 0～5 mg/kg 体重/日を特定している。（参照 2、10、43）

2. 米国における評価

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

¹⁰ JECFA によれば、専門家による管理を必要とせず、安全に摂取することが可能な ADI を指す。

¹¹ JECFA によれば、安全に摂取することが可能であるが、専門家による監督及び助言の下で摂取することが望ましい ADI を指す。

する資料は提出されていない。

3. 欧州における評価

1975年6月、SCFは、1974年のJECFAにおける評価にならい、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」(E160e)について、添加物「 β -アポ-8'-カロテン酸」、添加物「 β -アポ-8'-カロテン酸エチル」及び添加物「 β -カロテン」との合計値として、ADIを0~5 mg/kg 体重/日⁽¹²⁾としている。1983年の報告書でもこの評価が踏襲されている。(参照35、44、45)

1992年12月、SCFは、 β -カロテン及びその他のカロテノイド類について、無作為割付臨床試験が実施中であることも勘案し、ビタミンAの所要摂取量を超える摂取量を具体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46)

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ADI 5 mg/kg 体重/日は高過ぎでありその科学的根拠等について見直し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を考慮すると、現状の摂取量レベル(10 mg/人/日⁽¹³⁾)は安全であるとみなされるこ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検討することとしている。(参照35、47)

1998年3月、SCFは、最新の高用量 β -カロテン、レチノール、 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の検討結果を取りまとめている。その中で、栄養状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、レチノール若しくはアスコルビン酸塩との複合摂取による介入研究結果のほとん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(18~28%)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。SCFは、これらの予想されなかった知見について特段の説明を見いだすことは困難であるとして、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ている。SCFは、本懸案事項を解決して β -カロテン単独摂取

¹² SCF2000aでは、ラットを用いた四世代にわたる試験で1,000 ppm 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。

¹³ 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。

量及びその他の抗酸化物質との複合摂取量の安全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いる。(参照 4 8)

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 -カロテンの耐容上限量 (Tolerable Upper Intake Level) について意見を取りまとめている。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と考えられ、これらの要因全ての役割についての情報が未だ不足していることを指摘している。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/人/日、季節や地域によっては最大 10 mg/人/日と推定され、これまでの研究において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。

- (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らず多くの観察研究ではほぼ一貫して指摘されているが、これらの研究においては、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とはできない。
- (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 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。
- (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 の誘導による喫煙由来発がん物質の代謝活性化及び β -カロテンの酸化促進作用といった仮説の検証のため、いくつかの動物実験が実施されている。
- (iv) 添加物「 β -カロテン」、添加物「混合カロテン類」並びに添加物「 β -アポ-8'-カロテナール」及びそのエチル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とヒトにおけるリスク評価における関連性が十分でないことがその理由である。しかしながら、 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1~2 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あると考え。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試験成績のいずれにおいても十分ではない。

- (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。
(参照35)

2012年、EFSAは、欧州委員会からの依頼に基づき、2000年にβ-カロテン等とのグループADIが撤回されたことを踏まえ、添加物「β-apo-8'-カロテナール」(E160e)について再評価を行っている。EFSAは、げっ歯類における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-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は適切な実験モデル動物であると結論している。EFSAは、同時に実施した添加物「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'-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いる。EFSA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見られた腎臓における好酸性顆粒出現に係るLOAEL 10 mg/kg 体重/日を根拠に、好酸性顆粒の当該用量における程度が軽微であったことから安全係数200を適用し、添加物「β-apo-8'-カロテナール」についてのADIを0.05 mg/kg 体重/日と特定している。(参照8)

4. 我が国における評価

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、「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)

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

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テノイドは含められていない。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は考えられないとしている。（参照 4 9）

V. 食品健康影響評価

β -アポ-8'-カロテナールの体内動態及び一般薬理に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本専門調査会としては、 β -アポ-8'-カロテナールについて生体にとって特段の問題となる遺伝毒性の懸念はないと判断した。

本専門調査会としては、 β -アポ-8'-カロテナールについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験において 10 mg/kg 体重/日投与群で認められた腎臓における好酸性顆粒の出現を投与に起因する変化と考え、10 mg/kg 体重/日を β -アポ-8'-カロテナールの毒性に係る LOAEL と考えた。また、発がん性は認められないと判断した。

本専門調査会としては、入手したヒトに係る知見から、 β -アポ-8'-カロテナールについて、安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

本専門調査会としては、認められた毒性所見及び我が国において使用が認められた場合の添加物「 β -apo-8'-カロテナール」の推定一日摂取量（0.36 mg/人/日（0.0072 mg/kg 体重/日））を勘案すると、添加物「 β -apo-8'-カロテナール」の ADI を特定することが必要と判断した。本専門調査会としては、ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験の LOAEL 10 mg/kg 体重/日を ADI の根拠とし、安全係数については、種差に基づく係数 10 及び個体差に基づく係数 10 を考慮した 100 に、さらに LOAEL を根拠にしたものであること及び認められた毒性所見（雌の腎臓の尿細管上皮細胞における好酸性顆粒の出現）が軽微なものであったことを考慮した係数 2 を追加した 200 とすることが適当と判断した。以上より、本専門調査会は、10 mg/kg 体重/日を安全係数 200 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を添加物「 β -apo-8'-カロテナール」の ADI とした。

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	90 日間反復投与毒性試験

(動物種)	ラット
(投与方法)	混餌
(最小毒性量設定根拠所見)	雌の腎臓の尿細管上皮細胞における好酸性顆粒出現
(最小毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200

<別紙 1 : 略称>

略称	名称等
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CHL/IU	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
CHO	チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株
CP	β -アポ-8'-カロテナル、 β -カロテン、 β -カロテン開裂混合物
CYP	シトクロム P450
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
SCE	姉妹染色分体交換
SCF	Scientific Committee on Food : 欧州食品科学委員会

<別紙 2 : 各種毒性試験成績>

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	コメット試験	A549	-	<i>in vitro</i>	-	β-アポ-8'-カロテナール	最高濃度 20 μM	2 μM 以上の濃度で、tail DNA (%) の用量依存的な増加 EFSA は、DNA 障害は CYP の発現に関連したものであるとしている。	EFSA (2009、2012) の報告においても引用 参照 4、8 Yeh & Wu (2006) 参照 1 5
遺伝毒性	コメット試験	APRE-19	-	<i>in vitro</i>	-	β-アポ-8'-カロテナール	最高濃度 40 μM	一定の毒性を示す用量のβ-アポ-8'-カロテナールで、DNA 鎖切断の遺伝毒性 EFSA は、本成績について、細胞毒性又はアポトーシスの影響の結果である可能性があるとしている。	EFSA (2012) の報告においても引用 参照 8 Kalariya ら (2009) 参照 1 6
遺伝毒性	DNA 損傷を指標とする試験	子牛胸腺由来 DNA	-	<i>in vitro</i>	-	β-アポ-8'-カロテナール	-	復帰突然変異試験で陽性を示す 1,N ² -エテノ-2'-デオキシグアノシンや、8-オキソ-7,8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシンの生成の増加	EFSA (2012) の報告においても引用 参照 8 Marques ら (2004) 参照 1 7
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100	-	<i>in vitro</i>	-	β-アポ-8'-カロテナール	最高用量 0.8 μmol/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	EFSA (2012) の報告においても引用 参照 8 Azouine ら (1992) 参照 1 8
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100	-	<i>in vitro</i>	-	β-アポ-8'-カロテナール	用量不明	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	EFSA (2012) の報告においても引用 参照 8 Rauscher ら (1998) 参照 1 9
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1537、 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	-	<i>in vitro</i>	-	β-アポ-8'-カロテナール	最高用量 5,000 μg/plate、TA100 のみ 6,000 μg/plate	100 μg/plate 以上投与群で試験物質の沈殿 2,500 μg/plate 以上投与群で細菌毒性。TA100 において、代謝活性化非存在下の 500 μg/plate 以上投与群で陽性	EFSA (2012) の報告における引用 (BASF (1998)) 参照 8

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA102、 TA1535、 TA1537	-	<i>in vitro</i>	-	β-アポ-8'-カロテナール	最高用量 277.9 µg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	EFSA (2012) の報告における引用 (Lodget & Johnson (2006)) 参照 8
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/IU	-	<i>in vitro</i>	-	β-アポ-8'-カロテナール 10%水溶液	最高濃度 1.0 mg/mL、	共に陰性	EFSA (2012) の報告においても引用 参照 8 林及び松岡 (1998) 参照 2 0
						β-アポ-8'-カロテナール 20%DMSO 懸濁液	最高濃度 0.25 mg/mL		
遺伝毒性	染色体異常試験	ラットの初代肝細胞	-	<i>in vitro</i>	-	β-アポ-8'-カロテナール、β-カロテン、β-カロテン開裂混合物 (CP)	最高用量 10 µM	CP 及び β-アポ-8'-カロテナールの 0.1 µM 以上投与群で、小核細胞や染色体異常の増加 10 µM 投与群で姉妹染色分体の増加、用量相関性あり	EFSA (2012) の報告においても引用 参照 8 Alija ら (2004, 2005) 参照 2 1、2 2
遺伝毒性	染色体異常試験	ラットの初代肝細胞	-	<i>in vitro</i>	-	CP (DMNQ、Hy/re の存在/非存在下)	0.01~10 µM	DMNQ 存在下の 0.01 及び 1 µM 投与群で小核、1 µM 投与群で染色体異常の増加、SCE の誘発 DMNQ 存在下の 10µM 投与群で、細胞毒性 Hy/re 存在下の 0.01µM 以上投与群で小核、染色体異常の増加、1 µM 以上投与群で SCE の誘発	EFSA (2012) の報告においても引用 参照 8 Alija ら (2006) 参照 2 3
遺伝毒性	染色体異常試験	CHO	-	<i>in vitro</i>	-	β-アポ-8'-カロテナール (95.5%) +クロセチンジアール (0.47%) 混合物	最高用量 5,000 µg/mL	細胞毒性が認められる用量で染色体の構造異常	EFSA (2012) の報告における引用 (Loget & Whitwell (2006)) 参照 8

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	げっ歯類を用いる小核試験	ラット	2日間	<i>in vivo</i>		β-アポ-8'-カロテナール	200、400、800 mg/kg 体重/日	小核誘発性は認められなかった	EFSA (2012) の報告における引用 (Lodget & Beevers (2006)) 参照 8
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	-	-	β-アポ-8'-カロテナール	-	LD ₅₀ = >10,000 mg/kg 体重	JECFA (1975)、EFSA (2012) の報告における引用 参照 8、10
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	-	-	β-アポ-8'-カロテナール	-	LD ₅₀ = >20,000 mg/kg 体重	EFSA (2012) の報告における引用 参照 8
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	-	-	β-アポ-8'-カロテナール	-	LD ₅₀ = >10,000 mg/kg 体重	EFSA (2012) の報告における引用 参照 8
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	-	-	β-アポ-8'-カロテナール	-	LD ₅₀ = 232 mg/kg 体重	EFSA (2012) の報告における引用 参照 8
急性毒性	急性毒性試験	不明	単回	-	-	結晶性 β-アポ-8'-カロテナール	-	LD ₅₀ = 2,000 mg/kg 体重	EFSA (2012) の報告における引用 参照 8
反復投与毒性	34週間試験	ラット	34週間	強制経口投与	各群雄 16匹	β-アポ-8'-カロテナール	0、100、500 mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日投与群で精巣重量の低値 100 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓及び腎臓に顆粒状色素沈着	JECFA (1975)、BIBRA (1994) の報告における引用 (Hoffmann-La Roche (1962、1966)) (未公表) 参照 10、24
反復投与毒性	12週間試験	肝障害誘発ラット	12週間	混餌投与	-	β-アポ-8'-カロテナール	0、0.1、0.2% ; 0、50、100 mg/kg 体重/日相当	肝障害の悪化	BIBRA (1994) の報告における引用 (Jenkins ら (1993)) 参照 24

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	13 週間試験	ラット	13 週間	経口投与	各群雌雄 各 10 匹	β-アポ-8'-カロテ ナール	0、0.5、1% (分解 物)、1% (純物質)	被験物質投与に関連した影響は認め られなかった EFSA は、本試験における NOAEL を 1% (500 mg/kg 体重/日) として いる。	EFSA (2012) の報 告における引用 (Bagdon (1964)) 参照 8
反復投与 毒性	4 週間試験	ラット	4 週間	強制経口 投与	対照群雄 12 匹、投 与群雄 24 匹	β-アポ-8'-カロテ ナール+β-アポ-8'- カロテン酸メチ ルエステル	1 g/kg	被験物質投与に関連した影響は認め られなかった	EFSA (2012) の報 告における引用 (Schärer ら (1961)) 参照 8
反復投与 毒性	4 週間試験	ラット	4 週間	混餌投与	各群雌雄 各 5 匹	β-アポ-8'-カロテ ナール	0、20、100、500 mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日投与群の雌で、わ ずかな体重増加抑制と摂餌量減少 100 mg/kg 体重/日以上投与群で糞と 皮膚の色素沈着 全投与群でクレアチニン上昇 雄の 20、500mg/kg 体重/日以上投与 群及び雌の 100 mg/kg 体重/日以上投 与群で AST の増加 雄の全投与群及び雌の 100 mg/kg 体 重/日以上投与群で ALT の増加 全投与群の雌で総ビリルビン量の増 加、肝重量の増加 投与群の多くで皮膚や器官に色素沈 着 500 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 して腎皮質の尿細管上皮細胞におけ る好酸性顆粒の出現 本専門調査会としては、本試験にお ける雄の NOAEL を本試験の最高用 量である 500 mg/kg 体重/日、雌の尿 細管上皮細胞における好酸性顆粒の 出現に係る NOAEL を 100 mg/kg 体 重/日と判断した。	EFSA (2012) の報 告においても引用 参照 8 Loget & Morgan (2006) 参照 2 5

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	13 週間試験	ラット	13 週間	混餌投与	各群雌雄 各 10 匹	β-アポ-8'-カロテ ナール	0、0 (プラセボ)、 10、30、100 mg/kg 体重/日	全投与群の糞に色素沈着 30 mg/kg 体重/日以上投与群で、皮膚 の色素沈着 30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で 白血球数等の増加 100 mg/kg 体重/日投与群の雌で、 AST と ALT の増加傾向 100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で器 官の色素沈着 100 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝重 量の増加 10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄 で腎臓において好酸性顆粒の出現 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で 肝臓の炎症細胞集簇の増加 本専門調査会としては、本試験にお ける雄の NOAEL を本試験の最高用 量である 100 mg/kg 体重/日、雌の腎 臓の好酸性顆粒出現に係る LOAEL を 10 mg/kg 体重/日と判断した。	EFSA (2012) の報 告においても引用 参照 8 Edwards ら (2007) 及び Perry (2008) 参照 26、27
反復投与 毒性	三世代にわた る試験	ラット	1 世代、二 世代 104 週間 三世代 52 週間	混餌投与	一世代 目：雌雄各 20 匹 二世代 目：雌雄各 15 匹 三世代 目：雌 11 匹雄 12 匹	β-アポ-8'-カロテ ナール	0.1%：平均 40 mg/kg 体重/日	体重の軽度な減少傾向 体脂肪、肝臓、腎臓に色素沈着 EFSA は、本試験における NOAEL を 40 mg/kg 体重/日としている。	EFSA (2012) の報 告における引用 (Scharer & Studer (1961)) 参照 8
反復投与 毒性	15 日間試験	マウス	15 日間	経口投与	-	β-アポ-8'-カロテ ナール	37.5 mg/kg 体重/ 日相当	肝臓においてフェーズ I、フェーズ II 異物代謝酵素にいかなる影響も認 められなかった	EFSA (2012) の報 告における引用 (Astorg ら (1994、 1997)) 参照 8

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	14週間試験	イヌ	14週間	強制経口 投与	各群雄3 ~4匹、雌 2~3匹	β-アポ-8'-カロテ ナール	0、100、1,000 mg/ イヌ/日；0、10、 100 mg/kg 体重/ 日相当	対照群の1匹が呼吸器疾患により、 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 1,000 mg/イヌ/日投与群の投与2週 から2匹に尿の橙黄色への着色 100 mg/イヌ/日以上投与群の腸間 膜及び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1匹の肝 臓に色素（黄色）沈着	JECFA（1975）、 EFSA（2012）の報 告においても引用 参照8、10 Bagdonら（1962） 参照11
発がん性	2年間試験	ラット	2年間	混餌投与	各群雌雄 各15~50 匹	β-アポ-8'-カロテ ナール	0、約250 mg/kg 体重/日	腫瘍発生は認められなかった	BIBRA（1994）の報 告における引用 （Hoffmann-La Roche（1966）（未公 表）） 参照24
生殖発生 毒性	34週間試験	ラット	34週間	強制経口 投与	各群雄16 匹	カロテナール	0、100、500 mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日投与群で精巣重量 の低下	JECFA（1975）の報 告における引用 参照10
生殖発生 毒性	三世代にわた る試験	ラット	三世代 2年間	混餌投与	-	β-アポ-8'-カロテ ナール	0、0.1、0.2、0.5%	いずれの世代においても有害影響は 認められなかった	JECFA（1975）の報 告における引用 参照10
生殖発生 毒性	三世代にわた る試験	ラット	三世代 2年間	混餌投与	-	β-アポ-8'-カロテ ナール	0、50、100、250 mg/kg 体重/日	いずれの世代においても被験物質投 与による影響は認められなかった	EFSA（2012）の報 告における引用（筆 者不明（1966）） 参照8
生殖発生 毒性	出生前発生毒 性試験	ラット	妊娠6~ 20日	混餌投与	各群雌6 匹	β-アポ-8'-カロテ ナール	0、0（プラセボ）、 20、100、500 mg/kg 体重/日	皮膚、器官、糞に色素沈着 Loget & Marsden は、本試験におけ る母動物と胎児のNOAELを500 mg/kg 体重/日としている	EFSA（2012）の報 告における引用 （Loget & Marsden （2006）） 参照8

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
生殖発生毒性	出生前発生毒性試験	ラット	妊娠 6～20 日	混餌投与	各群交配した雌 25 匹	β-アポ-8'-カロテナール	0、0 (プラセボ)、20、100、500 mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日投与群で 2 匹の死亡 全投与群で、毛皮や糞、外皮の変色 100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少 全投与群で器官の色素沈着 プラセボ、20、100 mg/kg 体重/日投与群で、胎児平均体重及び妊娠子宮重量の減少 500 mg/kg 体重/日投与群で妊娠子宮重量のわずかな増加 各投与群で 1～2 匹の奇形胎児 本専門調査会としては、母動物及び児動物に対する NOAEL を最高用量の 500 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性は認められないと判断した。	EFSA (2012) の報告においても引用 参照 8 Loget ら (2006) 参照 2 8
一般薬理	15 日間試験	ラット	15 日間	経口投与	各群 5 匹	β-アポ-8'-カロテナール	300 mg/kg 相当	肝臓で CYP を含む各種酵素の増加	EFSA (2012) の報告においても引用 参照 8 Gradelet ら (19996) 参照 2 9
一般薬理	投 3～4 日間試験	ラット	3～4 日間	経口投与	各群 8 匹	β-アポ-8'-カロテナール	投与量全体で 4.2、8.4、16.8 μmol/動物	小腸で β,β-カロテン-モノオキシダーゼ (β-カロテンの代謝酵素) 活性の減少 Bachmann らは、レチノイドやカロテノイド類が β,β-カロテン-モノオキシダーゼの発現に対しての負のフィードバック機構を有するとしている。	Bachmann ら (2002) 参照 3 0

<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安全部基準審査課, β -apo-8'-カロテナール 指定のための検討報告書, 2012年2月
- 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 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
- 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 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
- 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
- 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
- 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
- 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.

-
- 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
- 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
- 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
- 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.*
- 1 5 Yeh S and Wu S: Effects on quercetin on β -apo-8'-carotenal-induced DNA damage and cytochrome P1A2 expression in A549 cells. *Chem Biol Interact* 2006; 163: 199-206
- 1 6 Kalariya NM, Ramana KV, Srivastava SK, van Kuijk FJ: Genotoxic effects of carotenoid breakdown products in human retinal pigment epithelial cells. *Experimental Eye Research. CurrEye Res.* 2009; 34(9): 737-747
- 1 7 Marques SA, Paula A, Loureiro M, Gomes OF, Garcia CCM, di Mascio et al.: Induction of 1, *N*²-etheno-2'-deoxyguanosine in DNA exposed to β -carotene oxidation products. *FEBS Lett* 2004; 560: 125-30
- 1 8 Azuine MA, Goswami UC, Kayal JJ and Bhide SV: Antimutagenic and anticarcinogenic effects of carotenoids and dietary palm oil. *Nutr Cancer* 1992; 17: 287-95
- 1 9 Rauscher R, Edenharder R and Platt KL: In vitro antimutagenic and in vivo anticlastogenic effects of carotenoids and solvent extracts from fruits and vegetables rich in carotenoids. *Mutat Res* 1998; 413: 129-42
- 2 0 Apocarotenal (10% aqueous solution), apocarotenal (20% suspension in DMSO), β -carotene. 林真, 松岡厚子編 (祖父尼俊雄監修), 染色体異常試験データ集 改訂 1998 年版, 株式会社エル・アイ・シー, 東京, 1999 ; 61, 117
- 2 1 Alija AJ, Bresgen N, Sommerburg O, Siems W and Eckl PM: Cytotoxic and genotoxic effects of β -carotene breakdown products on primary rat hepatocytes. *Carcinogenesis*, 2004; 25(5): 827- 831

-
- ^{2 2} Alija AJ, Bresgen N, Sommerburg O, Langhans CD, Siems W and Eckl PM: Cytotoxic and genotoxic potential of β -carotene and cleavage products under oxidative stress. *Biofactors*, 2005; 24(1-4): 159-163
- ^{2 3} Alija AJ, Bresgen N, Sommerburg O, Langhans CD, Siems W and Eckl PM: β -Carotene breakdown products enhance genotoxic effects of oxidative stress in primary rat hepatocytes. *Carcinogenesis*, 2006; 27: 1128-1133
- ^{2 4} 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.
- ^{2 5} Loget O, Morgan G: Apocarotenal 10% WS/N 4 week toxicity study in rats administration by diet. Charles River Laboratories Study No: 457693, DSM Nutritional Products, 05-April-2006. (未公表)
- ^{2 6} Edwards J, Evers R, Perry C, Shearer J, Schierle J and Decker-Ramanzina N: Apocarotenal 10% WS/N 13 week toxicity study incorporating neurotoxicity screen in rats with administration by the diet with a 4 week recovery period. Charles River Laboratories Study No: 457761, DSM Nutritional Products, 09-May-2007. (未公表)
- ^{2 7} Perry C, Shearer J: Apocarotenal 10% WS/N 13 week toxicity study incorporating neurotoxicity screen in rats with administration by the diet with a 4 week recovery period report amendment 1, Charles River Laboratories Study No:457761, Report Number 26909 DSM Report Number 2500412, DSM Nutritional Products, 2008 (未公表)
- ^{2 8} Loget O, Schierle J, Goessl R, Marsden E: Apocarotenal 10% WS/N Developmental toxicity study by the oral route (dietary admixture) in the rat (Segment II). MDS Pharma Service Study Number AA31429, DSM Nutritional Products, 23-Aug-2007. (未公表)
- ^{2 9} Gradelet S, Leclerc J, Siess M-H and Astorg PO: β -apo-8'-carotenal, but not β -carotene, is a strong inducer of liver cytochromes P4501A1 and 1A2 in rat. *Xenobiotica*, 1996; 26(9): 909-19.
- ^{3 0} Bachmann H, Desbarats A, Pattison P, Sedgewick M, Riss G, Wyss A et al.: Feedback regulation of β , β -carotene 15,15'-monooxygenase by retinoic acid in rats and chickens. *J Nutr* 2002; 132: 1616-22.
- ^{3 1} Hannuksela M and Lahti A: Peroral challenge tests with food additives in urticaria and atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1986; 25(3): 178-80

-
- 3² National Research Council (ed.), 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, prepared for Food and Drug Administration, 1989; p.104.
- 3³ Population profile of the United States: 1995. In U.S. Bureau of the Census (ed.), Current Population Reports, Special Studies Series P23-189, U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1995; pp.A-56-7.
参考 : <http://www.census.gov/population/www/pop-profile/files/p23-189.pdf>
- 3⁴ 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.
- 3⁵ 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.
- 3⁶ 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
- 3⁷ 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.
- 3⁸ 日本食品添加物協会「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」グループ (グループリーダー 西島基弘 (実践女子大学生生活科学部)): 食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究, その 1 指定添加物品目 (第 9 回最終報告), 平成 22 年度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「食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する調査研究」)
- 3⁹ 日本食品添加物協会「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」グループ (グループリーダー 西島基弘 (実践女子大学生生活科学部)): 食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究, その 2 既存添加物品目 (最終報告), 平成 22 年度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「食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する調査研究」)
- 4⁰ 厚生労働省, β -apo-8'-カロテナールの食品健康影響評価に必要な補足資料 (案)

-
- ^{4 1} 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.
- ^{4 2} 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.
- ^{4 3} 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.
- ^{4 4} 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.
- ^{4 5} 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.
- ^{4 6} 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.
- ^{4 7} The Scientific Committee for Food, Minutes of the 107th meeting of the Scientific Committee for Food held on 12-13 June 1997 in Brussels.

-
- ⁴⁸ 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.
- ⁴⁹ 厚生労働省, ビタミン A. 日本人の食事摂取基準 (2010 年版), 平成 21 年 5 月 ; 118-23

β-apo-8'-カロテナールに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成25年10月1日～平成25年10月30日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. 意見・情報の概要及び添加物専門調査会の回答

	意見・情報の概要*	添加物専門調査会の回答
1	<p>今回、貴委員会が公表された「添加物評価書 β-apo-8'-カロテナール(案)」(以下評価書案) に関して、以下のコメントを提出いたします。</p> <p>(1) β-apo-8'-カロテナールが食経験のある天然物であることの確認について 評価書案 p.7 の4行目には「様々な野菜・果実類中にβ-アポ-8'-カロテナールが天然に痕跡量存在し、ヒトは主にかんきつ類からそれを摂取している」との記述があります。一方で、p.25 の中段には「添加物『β-apo-8'-カロテナール』は天然には存在しない合成品であるので…」との記述があります。本品目が食経験のある天然物であるか否かも、その安全性を考える上で重要ですので、検討の上、矛盾のない記載とすることが必要と考えます。</p> <p>(2) 添加物の健康影響評価に必要な基本的資料のあり方について 貴委員会の「添加物に関する食品健康影響評価指針(2010年5月)1」によれば、評価に必要な資料として慢性毒性試験や発がん性試験が挙げられていますが、本品目に関しては投与期間が12か月以上で、かつ、NOAEL(無毒性量)を得ることができた慢性毒性試験(長期反復投与毒性試験)が実施されていません。また、貴委員会が「発がん性なし」と判断された発がん性試験についても1例の</p>	<p>(1) について ご指摘を踏まえ、評価書案25ページの記載を以下のとおり修正いたします。(下線部を修正) 「評価要請者は、添加物「β-apo-8'-カロテナール」は天然には存在しない合成品であるので、添加物「β-カロテン」が添加物「β-apo-8'-カロテナール」により置き換えられると仮定して」</p> <p>(2) 及び(3) について ご指摘のとおり、NOAELを得ることができた慢性毒性試験及び詳細がわかる発がん性試験成績は得られておりません。</p> <p>しかし、慢性毒性については、3世代にわたりラットに40 mg/kg 体重/日の用量で104週間(1、2世代目)又は52週間(3世代目)混餌投与する試験成績、発がん性については、ラットに250 mg/kg 体重/日の用量で2年間の混餌投与</p>

<p>みであり、しかも「詳細不明」と記載されています。</p> <p>つまり、貴委員会の結論は、評価指針において必要とされる資料に基づいたものではなく、入手できた、限られた資料に基づいた結論と考えざるを得ません。このように限られた資料でも評価が可能であり、結論を導くとした理由の説明が必要と思います。</p> <p>(3) 安全係数の妥当性について</p> <p>本品目の ADI（一日摂取許容量）は、ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験の LOAEL（最小毒性量）に安全係数 200 を採用して設定されています。この試験における毒性的影響が軽微であったことから LOAEL を用いたことによる追加の安全係数を 2 としたことは理解できます。</p> <p>しかし、より長期間投与すると毒性が増強されて現れる可能性があります、本品目では、上述したように評価に必要な慢性毒性試験が実施されていません。したがって、投与期間が短いことによる追加の安全係数を検討する必要があると考えます。あるいは、それを不要とするならば、その理由の説明が必要と考えます。</p> <p>なお、これまでの貴委員会の評価実績に鑑みれば、ケイ酸マグネシウムの評価において、投与期間が短いことを理由に追加の安全係数 10 で補正した事例があります²。一方、ポリソルベート類の評価では、ADI の根拠とした試験の投与期間が短いのですが、追加の安全係数を用いなかった理由が説明されています³。</p> <p>(4) 類似添加物の範囲について</p> <p>p.7 および p.30 に、本品目に類似の添加物として「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」が挙げられています。このうちイモカロテンは既に既存添加物名</p>	<p>する試験成績が得られています。これらについて、詳細は不明ながら、安全性の懸念をもたらす記載は認められておりません。</p> <p>そのことに加え、添加物「β-apo-8'-カロテナール」は、「添加物に関する食品健康影響評価指針（2010 年 5 月）」における国際汎用添加物に該当し、海外で使用経験があり、JECFA 及び欧州においても同様のデータセットで評価が行われています。</p> <p>以上より、添加物専門調査会としては、現在のデータセットで評価することが可能であり、ADI の根拠としたラット 90 日間反復投与毒性試験の試験期間が短いことによる更なる追加の安全係数は不要と判断しました。</p> <p>(4) について</p> <p>ご指摘を踏まえ、p.7 及び p.30 の添加物「イモカロテン」に係る記載を削除いたします。</p>
--	--

	<p>簿から削除されています⁴ので、記述の修正をご検討下さい。</p> <p style="text-align: right;">以上</p> <p>参考文献</p> <p>1)食品安全委員会，添加物に関する食品健康影響評価指針（2010年5月）， http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/tenkabutu-hyouka-shishin.pdf</p> <p>2)食品安全委員会，添加物評価書 ケイ酸マグネシウム（2010年1月）， http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20050815003</p> <p>3)食品安全委員会，添加物評価書 ポリソルベート類（ポリソルベート 20, 60, 65, 80）（2007年6月）， http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20081030007</p> <p>4)厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知，既存添加物名簿の一部を改正する件及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について（平成23年5月6日食安発0506第1号）</p>	
--	---	--

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

「β-apo-8'-カロテナール」評価書の変更点

※ 修正箇所の欄は、意見・情報の募集時の公表資料におけるページ数等（下線部修正）

修正箇所	第 495 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
7 ページ 25～26 行目	添加物のうち、「デュナリエラカロテン」	添加物のうち、「イモカロテン」、 「デュナリエラカロテン」
25 ページ 20～21 行目	評価要請者は、添加物「β-カロテン」が	評価要請者は、 <u>添加物「β-apo-8'-カロテナール」は天然には存在しない合成品であるので、</u> 添加物「β-カロテン」が
30 ページ 34～35 行目	添加物のうち、「デュナリエラカロテン」	添加物のうち、「イモカロテン」、 「デュナリエラカロテン」