資料１－２

（案）

添加物評価書

カンタキサンチン

２０１４年６月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

頁
＜審議の経緯＞....4
＜食品安全委員会委員名簿＞....4
＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞....5
要　約....7
Ⅰ．評価対象品目の概要....8
１．用途....8
２．主成分の名称....8
３．分子式及び構造式....8
４．分子量....8
５．性状等....8
６．起源又は発見の経緯....9
７．我が国及び諸外国における使用状況....9
８．国際機関等における評価....10
（１）JECFA における評価....10
①　1966 年の評価....10
②　1974 年の評価....10
③　1987 年の評価....10
④　1989 年の評価....11
⑤　1995 年の評価....11
⑥　1999 年の評価....12
（２）米国における評価....13
（３）欧州における評価....13
①　1983 年の評価....13
②　1989 年の評価....13
③　1992 年の評価....13
④　1997 年の評価....14
⑤　2010 年の評価....14
（４）我が国における評価（飼料添加物としての評価）....14
９．評価要請の経緯、指定の概要....15
Ⅱ．安全性に係る知見の概要....16
１．食品中での安定性....16
２．栄養成分に及ぼす影響....16
３．体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）....16
（１）吸収及び排泄....16
①　ヒトでの吸収及び排泄....16

② サルでの吸収及び排泄 18
③ ラットでの吸収及び排泄 19
（２）分布 20
① 網膜への分布について 20
② ヒトでの分布 21
③ サルでの分布 22
④ ラットでの分布 23
⑤ モルモットでの分布 26
⑥ イヌでの分布 26
（３）代謝 27
① ヒトでの代謝 27
② サルでの代謝 27
③ ラットでの代謝 28
（４）参考資料 29
① 分布 29
② 代謝 29
（５）体内動態のまとめ 30
４．毒性 30
（１）遺伝毒性 30
（２）急性毒性 31
（３）短期反復投与毒性 32
① ラット 32
② マウス 33
③ イヌ 34
（４）長期反復投与毒性（眼毒性を除く） 36
① サル 36
② ラット 37
③ マウス 42
④ イヌ 44
（５）長期反復投与毒性（眼毒性） 45
① サル 45
② ウサギ 49
③ ネコ 50
④ フェレット 51
⑤ ラット、マウス 52
⑥ まとめ 52
（６）発がん性 53
① ラット 53

② マウス 55
（７）生殖発生毒性 56
① ラット 56
② ウサギ 58
（８）アレルゲン性 59
（９）一般薬理 59
（１０）その他 59
５．ヒトにおける知見 60
（１）網膜への影響 61
① 網膜結晶性沈着物の生成に関する症例報告 61
② 網膜結晶性沈着物生成の可逆性に関する報告 63
③ 網膜機能への影響に関する報告 63
⑤ メタアナリシス、介入研究 66
⑥ ヒトにおける知見のまとめ 69
（２）肝臓への影響 70
（３）アレルゲン性 70
（４）その他 70
Ⅲ．一日摂取量の推計等 71
１．米国における摂取量 71
２．欧州における摂取量 71
３．我が国における摂取量 71
Ⅳ．食品健康影響評価 73
＜別紙１：略称＞ 75
＜別紙２：毒性試験成績＞ 76
＜参照＞ 77

＜審議の経緯＞

2011 年　4 月　26 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 3 号）
2011 年　4 月　28 日	第 380 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年　2 月　24 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　8 月　20 日	第 121 回添加物専門調査会
2013 年　9 月　24 日	第 122 回添加物専門調査会
2013 年　10 月　17 日	第 123 回添加物専門調査会
2013 年　11 月　20 日	第 124 回添加物専門調査会
2013 年　12 月　25 日	第 125 回添加物専門調査会
2014 年　6 月　11 日	補足資料の接受
2014 年　6 月　17 日	第 518 回食品安全委員会（要請事項説明の修正）
2014 年　6 月　23 日	補足資料の差し替え
2014 年　6 月　30 日	第 131 回添加物専門調査会

＜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	

1　**＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞**

（2011 年 9 月 30 日まで）		（2012 年 6 月 30 日まで）	
今井田　克己	（座長）	今井田　克己	（座長）
梅村　隆志	（座長代理）	梅村　隆志	（座長代理）
石塚　真由美		石塚　真由美	
伊藤　清美		伊藤　清美	
井上　和秀		江馬　眞	
江馬　眞		久保田　紀久枝	
久保田　紀久枝		塚本　徹哉	
塚本　徹哉		頭金　正博	
頭金　正博		中江　大	
中江　大		三森　国敏	
林　真		森田　明美	
三森　国敏		山添　康	
森田　明美		山田　雅巳	
山添　康			
山田　雅巳			

2

（2012 年 9 月 30 日まで）	（2013 年 9 月 30 日まで）
今井田　克己（座長）	今井田　克己（座長）
梅村　隆志（座長代理）	梅村　隆志　（座長代理）
石塚　真由美	石井　邦雄
伊藤　清美	石塚　真由美
江馬　眞	伊藤　清美
久保田　紀久枝	江馬　眞
塚本　徹哉	久保田　紀久枝
頭金　正博	高橋　智
中江　大	塚本　徹哉
森田　明美	頭金　正博
山田　雅巳	中江　大
	森田　明美
	山田　雅巳

3

4

（2013 年 10 月 1 日から）

梅村　隆志　（座長）
頭金　正博　（座長代理）
穐山　浩
石井　邦雄
石塚　真由美
伊藤　清美
今井田　克己
宇佐見　誠
久保田　紀久枝
祖父江　友孝
高橋　智
塚本　徹哉
戸塚　ゆ加里
中江　大
北條　仁
森田　明美
山田　雅巳

＜参考人＞

印牧　信行
米谷　新
高須　伸二

1

要　約

着色料として使用される添加物「カンタキサンチン」（CAS 登録番号：514-78-3（カンタキサンチンとして））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、カンタキサンチン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、ヒトにおける知見等に関するものである。

Ⅰ．評価対象品目の概要

１．用途

着色料（参照１、２）【第 380 回委員会資料、本体】

２．主成分の名称

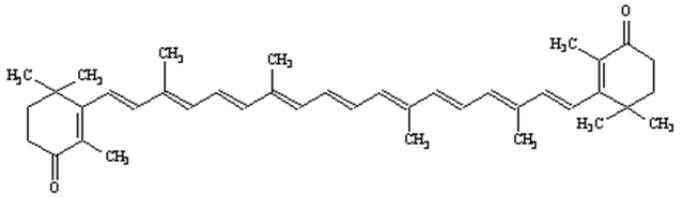
和名：カンタキサンチン

英名：Canthaxanthin

CAS 登録番号：514-78-3（カンタキサンチンとして）（参照１、２）【第 380 回委員会資料、本体】

３．分子式及び構造式

$C_{40}H_{52}O_2$



主成分は、構造式のとおり、炭素-炭素二重結合が全て *trans* 構造のカロテノイドであるとされている。（参照１、２）【第 380 回委員会資料、本体】

４．分子量

564.86（参照２）【本体】

５．性状等

評価要請者による添加物「カンタキサンチン」の成分規格案では、含量として「カンタキサンチン（$C_{40}H_{52}O_2$）96.0%以上を含む。」、性状として「深紫色の結晶又は結晶性粉末である。」とされている。また、純度試験の項目として、「他のカロテノイド色素　5%以下」との規定がある。（参照２）【本体】。

米国 FDA の成分規格では *trans*-カンタキサンチン以外のカロテノイド類の含量が 5%を超えないことと定められており（参照２、３）【本体、3】、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）(1)(2)~~及び欧州連合（EU）の成分規格(3)~~ではカンタキサンチン以外のカロテノイド類の含量が着色物質類（colouring matters）合計の 5.0%を超えないことと定められている（参照４~~、５~~）【1~~、32~~】

事務局より：

厚生労働省より提出された補足資料によると、現在、欧州連合では食品用の着

[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。

[2] JECFA の成分規格には、それが合成品のみを対象とするものであることについて明記されている。

~~[3] JECFA の成分規格には、それが合成品のみを対象とするものであることについて明記されている。~~

色料としての使用が認められていないことから、本記載及び参考資料を削除いたしました。

６．起源又は発見の経緯

カンタキサンチンは自然界に存在するカロテノイドの一種で、甲殻類、食用きのこ類等に天然に微量含まれているとされている（参照２、６）【本体、38】

また、ウニ（1 ppm）、Cyphostemma digitatum（ブドウ科の果実 0.02 ppm）等にも含まれているとされている。（参照７、８）【追加 34、35】

７．我が国及び諸外国における使用状況

（１）添加物としての使用状況

我が国では、添加物「カンタキサンチン」は未指定である。

評価要請者によれば、添加物「カンタキサンチン」は着色料としてコーデックス基準が設定されているとともに、~~広く欧米諸国~~米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、９）【本体、補足資料本体】

コーデックス委員会の策定したコーデックス食品添加物一般基準（GSFA）では、生鮮卵（fresh eggs）の殻への商標印字等について適正使用規範（GMP）に基づく使用のほか、ジャム・ゼリー・マーマレード類、塩漬け等保存処理した非加熱加工裁断食肉・食鳥肉・猟獣肉、すり身等への使用が 5～200 mg/kg を上限として認められている。（参照２、９、１０~~１１~~）【本体、35、補足資料本体、補足文献２】

米国では、添加物「カンタキサンチン」は着色料として、固形食品若しくは半固形食品に 30 mg/pound[4]又は液状食品に 30 mg/pint[5]を超えない範囲で使用することが認められている。また、評価要請者によれば、米国において、かまぼこ等に使用されているとされている。（参照２、３、９、１２）【本体、3、補足資料本体、補足文献 3】

~~（補足資料提出依頼中　P）~~EU では、以前は、添加物「カンタキサンチン」（E161g）について、着色料としてストラスブール風ソーセージ（saucisses de Strasbourg）に 15 mg/kg を上限として使用することが認められていたが、2011 年 11 月、食品への使用実態がないことにより EU 規則が改正され、現在、EU において食品への使用は認められていない[6]。~~る。~~（参照２、９、１３、

[4] 1 pound = 0.45 kg
[5] 1 pint = 0.47L
[6] カンタキサンチンは、着色料として、食品への使用は認められていないものの、医療用品(medicinal products)

１４）【本体、補足資料本体、23、補足文献 3】

事務局より：
厚生労働省からの補足資料が提出されたため、その内容を踏まえて記載を修正いたしました。

脚注６に２ページに分割され読みにくくなっており、申し訳ありません。本文が下の方にあるため、機能的に、現時点では修正できておりません。

（２）我が国における飼料添加物としての使用状況

2002 年 4 月、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）（以下「飼料安全法」という。）の規定に基づき飼料添加物「カンタキサンチン」が指定され、鶏、ぎんざけ及びにじますを対象とする飼料への添加が認められている（参照２、１５）【本体、27】。

また、2004 年 11 月、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）の規定に基づき鶏の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、食用部分及び卵、魚介類（さけ科魚類に限る。）、いくら並びにすじこに 10～25ppm を上限とする残留基準値が設定されている（参照２、１６）【本体、43】。

８．国際機関等における評価

（１）JECFA における評価

①　1966 年の評価

1966 年の第 10 回会合において、JECFA は、添加物「カンタキサンチン」について、カロテノイド類の一つではあるがプロビタミン A 作用がないため、添加物「β-カロテン」等とは別に評価が行われ、入手可能であった毒性データを基に、(i) 専門家の関与なく使用しても安全性が確保できるレベルを 0～12.5 mg/kg 体重/日、(ii) 安全性が確保できるが、専門家による一定の管理及び助言の下に置かれることが望ましいレベルを 12.5～25 mg/kg 体重/日と特定している。（参照１７）【追加 I-31】

②　1974 年の評価

1974 年の第 18 回会合において、JECFA は、カンタキサンチンの ADI を 0～25 mg/kg 体重/日と特定している。（参照１８）【追加 I-32】

③　1987 年の評価

1987 年の第 31 回会合において、JECFA は、美容目的でのカンタキサンチン服用中の網膜結晶性沈着物の生成について報告があり、当該沈着物

への使用は認められていることから、引き続きリストに掲載されている。

を生じた用量が、第 18 回会合で特定した ADI の範囲内であったことから、要請を受けて添加物「カンタキサンチン」の安全性について再評価を行っている。その結果、ラット及びイヌの経口投与試験成績（利用可能であったのは概要のみ）から眼に色素が蓄積することが明らかにされているが、JECFA は、眼科学的検査が行われていないこと、及びヒトにデータを外挿するための実験動物モデルがないことを指摘しつつ、ヒトで網膜に色素沈着物を生じる最低用量を 30 mg/人/日（0.5 mg/kg 体重/日）と推定している。以上より JECFA は、第 18 回会合で特定した ADI を暫定 ADI とし、上記最低用量に安全係数 10 を乗じた 0～0.05 mg/kg 体重/日にその値を引き下げている。なお JECFA は、カンタキサンチンの医療目的使用は臨床上の判断に係る事項であること、及び美容目的使用は第 18 回会合での旧 ADI 特定時に想定していなかったことから、上記暫定 ADI は医療・美容目的使用を対象としておらず、添加物及び飼料添加物にのみ適用されるとしている。以上の評価結果についてモノグラフが作成され、成分規格が改訂されている。（参照１９、２０）【8、36】

④ 1989 年の評価

1989 年の第 35 回会合において、JECFA は、マウス及びラットを用いた長期発がん性試験成績において発がん性の証拠は認められないが、ラット高用量群で肝障害（雌ラットでは用量相関性のない良性腫瘍発生率の増加を伴う。マウスはラットよりも感受性が低いと考えられている。）が見られ、ラットを用いた試験における NOEL を判断することができなかったとしている。JECFA は、眼のほか肝臓もカンタキサンチンの標的器官であると結論している。標識カンタキサンチンを用いた体内動態試験において試験に供された全てのほ乳類で眼に高濃度の蓄積が見られたが、結晶性の沈着物の生成はヒトでのみ認められていることから、ウサギで網膜電図の変化を再現できたことを除き、ヒト以外のほ乳類は網膜結晶性沈着物の病理や可逆性を見るための実験動物モデルにはならないことが指摘されている。以上より JECFA は、カンタキサンチンの肝毒性の可能性が示唆されたと結論するとともに、網膜結晶性沈着物が非可逆性又は回復の遅い変化であってその意義は不明であることを勘案し、カンタキサンチンの添加物又は飼料添加物としての使用に係る ADI を特定することはできないとし、暫定 ADI を延長しなかった。以上の評価結果についてモノグラフが作成されている。（参照２１、２２）【7、37】

⑤ 1995 年の評価

1995 年の第 44 回会合において、JECFA は、網膜結晶性沈着物について、新たな実験動物モデルを用いた試験成績を評価している。カニクイザ

ルの 2.5 年間混餌投与試験においてカンタキサンチンの用量依存性の蓄積が網膜で認められ、網膜内層中に偏光下複屈折を呈する封入体がヒトカンタキサンチン網膜症におけるものと同様の分布で認められたとし、本試験における NOEL を 0.2 mg/kg 体重/日と評価している。カンタキサンチン摂取による網膜結晶性沈着物の生成については、Köpcke らによる包括的な後ろ向き生物統計学的研究において強い用量相関関係が認められたとし、ヒト網膜でのカンタキサンチン網膜結晶性沈着物に関する NOEL 30 mg/人/日が示唆されたとしている。また、Arden ら（1989）による臨床試験においてカンタキサンチン（15 mg/人/日；0.25 mg/kg 体重/日）を 5 週間超摂取した者に視覚障害（網膜電図検査において暗順応 b 波振幅の減少を測定）は認められず、60 mg/人/日を 1 か月間摂取した者に暗順応 b 波振幅の減少が認められ、90 mg/人/日を 1 か月間摂取した者で当該減少がより明確になったことを指摘している。追加実施されたラット長期毒性/発がん性試験においては、従前と同様に肝毒性が認められたが発がん性は認められなかったとし、可逆性の肝細胞空胞化を根拠に本試験における NOEL を雄で 25 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日としている。他方、サルを用いた試験においては、カンタキサンチン 49 mg/kg 体重/日を最長 2.5 年間投与してもラットに見られたような肝細胞の変化は認められなかったとしている。ヒトにおいてカンタキサンチン摂取による肝毒性は報告されておらず、症例数は限られているものの 1～12 年間に合計 3～150 g のカンタキサンチンを摂取した骨髄性プロトポルフィリン症症例に肝毒性の兆候は認められなかったとしている。JECFA は、ヒトにおける NOEL 0.25 mg/kg 体重/日(Arden ら（1989）)を基に、安全係数を 10 として、ADI を 0～0.03 mg/kg 体重/日と特定している。以上の評価結果についてモノグラフの補遺が作成され、成分規格が改訂されている。（参照２３、２４）【6、4】

⑥ 1999 年の評価

1999 年の第 53 回会合において、JECFA は、第 44 回会合において特定した ADI（0～0.03 mg/kg 体重/日）を踏まえ、カンタキサンチンの摂取実態について、米国、英国並びに豪州及びニュージーランドから提供されたデータを基に、生産・流通・使用量データに基づく評価、食事モデルに基づく評価及び個別食事記録に基づく評価を行っている。その結果、カンタキサンチンは、主として飼料添加物として鶏肉、さけ及びます並びに卵黄の間接着色に用いられており、添加物として食品に直接使用する例はまれであり、カンタキサンチン製造業者から提供されたデータを見ても主用途は飼料添加物であったとしている。飼料添加物由来の摂取量推計を行っている国はなく、食事モデル又は個別食事記録に基づく食品別摂取量と、実際の添加実態を超えて広範囲の食品を対象としている GSFA 案の添加上限

量を用いて保守的な推計を行うと、推定一日摂取量はADIを大きく超過したとしている。JECFA は、飼料添加物由来の摂取が添加物由来の摂取を大きく上回るカンタキサンチンの一日摂取量について、添加物として該当食品に最大限添加されたものとして保守的な推計を行うよりも、添加物と飼料添加物とを区別せずトータルの生産・流通・使用量データから推計を行うべきであると結論している。生産・流通・使用量データによった場合、1995～1997 年における世界各国での推定一日摂取量は、ポルトガル及びノルウェーで最大となり、ADI の約 7～8%と推定された。以上より JECFA は、カンタキサンチンの長期摂取が ADI を超過するおそれはないと結論している。（参照２５、２６）【5、追加 I-33】

（２）米国における評価

FDA（1985）の説明によれば、当該規制はラットを用いた 2 年間混餌投与試験成績及び 6 か月間混餌投与試験成績、イヌを用いた 3 か月間混餌投与試験成績等の安全性データを根拠としたものであり、ラットを用いた 2 年間混餌投与試験における NOEL を基に ADI 150 mg/人/日を特定したとされている（参照２、２７）。FDA は、1998 年 4 月にさけ科魚類の飼料添加物としての使用を認める際に上記 ADI について改めて言及している（参照２、２８）【本体、40】。

（３）欧州における評価

① 1983 年の評価

1983 年、欧州食品科学委員会（SCF）は、初めて添加物「カンタキサンチン」について包括的な評価を行い、ADI 0～25 mg/kg 体重/日を特定している。

② 1989 年の評価

1989 年、SCF は、医療目的又は美容目的でカンタキサンチンを最低 30 mg/人/日（0.5 mg/kg 体重/日）服用した者にカンタキサンチン網膜結晶性沈着物が見られるといった新たな知見を得て、左記の最低用量を基に、ヒトのデータであることから安全係数 10 を用いて上記 ADI を暫定 ADI 0～0.05 mg/kg 体重/日に変更し、その有効期間を 5 年間としている。

③ 1992 年の評価

1992 年、SCF は、製造業者により提供された新たな情報等について評価を行い、暫定 ADI 0～0.05 mg/kg 体重/日を変更しないことを決定している。

④　1997 年の評価

1997 年、SCF は、1995 年の JECFA 評価に用いられた新たなデータを基に添加物「カンタキサンチン」の安全性について再評価を行っている。ヒトにおいて網膜電図 b 波の変化が見られた最低用量は 0.25 mg/kg 体重/日であるが、この変化については、病理学的な意義はなく、網膜の機能障害を示唆するものでもないことから、安全係数は 10 が適切であるとした。このことは、サルの NOAEL 0.2 mg/kg 体重/日に対応する血漿中濃度 156 μg/L と、ニワトリ胚由来の網膜神経培養細胞による *in vitro* 試験系で結晶の生成が認められたカンタキサンチンの最低培地濃度 1,200 μg/L との差が約 1 桁あることからも支持されるものであるとしている。以上より、0.25 mg/kg 体重/日に安全係数 10 を適用して求められる 0.025 mg/kg 体重/日をまるめた 0.03 mg/kg 体重/日を ADI としている。（参照２９）【12】

⑤　2010 年の評価

2010 年、欧州食品安全機関（EFSA）の食品添加物及び食品に添加される栄養源に関する科学パネル（ANS）は、欧州委員会からの依頼に基づき、添加物「カンタキサンチン」について再評価を行い、意見書を取りまとめている。EFSA パネルは、JECFA 及び SCF が ADI 特定の根拠としたヒトの視覚障害を伴わない暗順応 b 波の変化に係る NOAEL 15 mg/人/日（0.25 mg/kg 体重/日）のほか、独自にベンチマーク用量信頼下限値（BMDL）$_{05}$ 12～20 mg/人/日（0.20～0.33 mg/kg 体重/日）を算出し、point of departure を 0.30 mg/kg 体重/日と判断して、不確実係数を 10 として ADI 0.03 mg/kg 体重/日を特定している。（参照６）【38】

⑥　2014 年の評価（飼料添加物としての評価）

2014年、EFSAの動物用飼料に使用する添加物及び製品又は物質に関する科学パネル（FEEDAP）は、飼料添加物「カンタキサンチン」について鶏等への使用について評価を行い、ADI 0.03mg/kg体重/日に同意している。(参照３０)【追加文献II】

事務局より： 2014年、EFSAが飼料添加物として「カンタキサンチン」を評価していることから、⑥を追記いたしました。なお、ADIについては、EFSA(2010)からの変更はございません。

（４）我が国における評価（飼料添加物としての評価）

我が国においては、飼料添加物「カンタキサンチン」は、2002 年 4 月、

飼料安全法の規定に基づき初めて指定され、鶏、ぎんざけ及びにじますを対象とする飼料への添加が認められている。その後 2003 年 8 月、農林水産大臣から対象魚種を「さけ科魚類及び甲殻類」に拡大すること等のため飼料安全法の基準・規格を改正することについて、及び厚生労働大臣から食品衛生法の残留基準を設定することについて、食品安全基本法の規定に基づき、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ている。2004 年 3 月、食品安全委員会は、カンタキサンチンは自然界に存在し、諸外国では添加物及び飼料添加物として、国内では飼料添加物としての使用実績を有しているが、JECFA において ADI（0～0.03 mg/kg 体重/日）が特定されたことも考慮して、「カンタキサンチンの一日許容摂取量を 0.025 mg/kg 体重/日と設定する。」旨の食品健康影響評価結果を両大臣あて通知している。（参照３１）【13】

９．評価要請の経緯、指定の概要

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) 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「カンタキサンチン」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、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）【第 380 回委員会資料、本体】

なお、厚生労働省によれば、2011 年 11 月以降、欧州連合での使用実態はないものの、CODEX 基準があり、また、米国で使用されていることを踏まえ、引き続き、国際汎用添加物としての取扱うこととしている。（参照３２）【第 518 回委員会資料】

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「カンタキサンチン」について、「カンタキサンチンは、魚肉ねり製品（かまぼこに限る。）以外の食品に使用してはならない。カンタキサンチンの使用量は、魚肉ねり製品にあってはその 1 kg につき 0.035 g 以下でなければならない。~~ソーセージ類に最高使用濃度 15 mg/kg まで使用する場合以外に使用してはならない。~~」旨の使用基準を設定し、JECFA 等を参考に成分規格を定めた上で新たに添加物として指定しようとするものであるとしている。（参照１、２、３２）【第 380 回委員会資料、本体、第 518 回委員会資料】

事務局より：
平成２６年６月１７日食品安全委員会（第 518 回）において、厚生労働省から使用基準案の変更について説明がなされました。また、補足資料が提出されたため、その内容を踏まえて記載を修正いたしました。

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

伊藤委員、石井委員：
この記載で問題ありません。

１．食品中での安定性

評価要請者によれば、カンタキサンチンは分子中に共役二重結合を有し、そのままでは空気中酸素及び光によって酸化され、分解物又は重合物に変化し、変色することがあるため、添加物「カンタキサンチン」及びその添加食品については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ことが好ましいとされている。（参照２）【本体】

（１）保存試験（Choubert & Luquet（1979））

カンタキサンチンを含む飼料中の保存試験が実施されている。

その結果、カンタキサンチンの含有量は、飼料をペレット化すると 15～20%減少、2 か月間室温保管すると更に 16～18%減少したとされている。Choubert & Luquet は、ペレット化によってより多くの空気にさらされたカンタキサンチンが分解したことによるものと考察している。（参照２、３３）【本体、42】

２．栄養成分に及ぼす影響

評価要請者は、カンタキサンチンの化学的反応性は少なく、食品中のたん白質、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。（参照２）【本体】

３．体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）

カンタキサンチンはカロテノイド類であり、一般にカロテノイド類は、小腸（主に十二指腸）粘膜において、脂肪とともに吸収されるといわれている。（参照３４）【20】

（１）吸収及び排泄

①　ヒトでの吸収及び排泄

ａ．ヒト経口摂取試験（JECFA（1988、1990）及び EFSA（2010）で引

用（Kubler（1986）（未公表））、GCP 不明）

ヒト 10 例（男女各 5 例）及び 16 例（男性 6 例及び女性 10 例）にそれぞれカンタキサンチン（75、150 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、消失半減期はいずれの群でも 4.5 日間、吸収率は 75 mg/人摂取群で 12%、150 mg/人摂取群で 9%であったとされている。

また、ヒト（各群男女各 5 例）にカンタキサンチン（30（1 mg×6 回/人/日を 5 日間）、96（8 mg×6 回/人/日を 2 日間）mg）を摂取させ、摂取開始から 8 日間、12 時間ごとに採血を行う試験が実施されている。

その結果、定常状態での血漿中カンタキサンチン濃度は、30 mg 摂取群で 1,800 μg/L（3.3 μM）、96 mg 摂取群で 10,300 μg/L（18.3 μM）と算出されている。

b．ヒト経口摂取試験（a．に対する考察）（EFSA（2010）で引用（Kubler（1986）（未公表））

a．ヒト経口摂取試験の結果について、(i) 最高血漿中濃度到達時間は 48 時間であること、(ii) 血清中からの消失半減期は 5.3 日間であること、(iii) 吸収率は 1 mg/人/日と低用量の摂取でも摂取量の 34%を超えないとの考察がなされている。（参照６、１９、２１）【38、8、7】

c．ヒト経口摂取試験（EFSA（2010）で引用（Cohn & Schalch（1990）（未公表））、GCP 不明）

ヒト（各群 10 例）にカンタキサンチン（75、150 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、カンタキサンチンの吸収率は 8～15%であり、また、微量を摂取した場合における吸収率は最大約 20%になるとされている。（参照６）【38】

d．ヒト経口摂取試験（Whiteら（1994）、Paetauら（1997）、GCP不明）

米国において、6か月間ビタミン・ミネラル類サプリメントを摂取していない33歳及び50歳の非喫煙女性に前夜絶食させた上で、プラセボ、カンタキンチン(25 mg)又はβ-カロテン(25 mg)＋カンタキサンチン(25 mg)を一定の間隔で高脂肪の朝食とともに単回経口摂取させ、3日間血清中濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、カンタキサンチン単独（25 mg）の摂取において、血清中カンタキサンチン濃度は摂取6～11時間後にピーク（ベースライン値からの増分2.37±0.39 μM）に達し、摂取72時間後までに緩やかに減少したとされている。また、血清中カンタキサンチン最高濃度はβ-カロテンの併用によって38.8±6.5%減少し、血清中カンタキサンチン濃度に係るAUC_{24hr}及びAUC_{72hr}はβ-カロテンの併用によって38.1±6.4%及び34.4±7.4%減少したとされている。一方、カンタキサンチンの摂取による血清中β-カロテン濃度への影響は認められなかったとされている。（参照３５）【17】

同様の試験で同様の結果が得られたとの報告がある。（参照３６）【53】

② サルでの吸収及び排泄

ａ．サル経口投与試験（JECFA（1996）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Bausch（1992a）（未公表））、GLP 不明）

カニクイザル（各群雌雄各2匹）に[6,7,6',7'-^{14}C]カンタキサンチン（0.2、0.6 mg/kg体重）を単回強制投与する試験が実施されている。

その結果、投与後96時間の血漿中放射能は血中放射能の約2倍であったとされている。最高血中濃度は雄（投与4時間後）よりも雌（同6時間後）で高値傾向であったとされている。糞便中排泄率は投与放射能の85～89%であり、投与後48時間以内にほぼ回収されたとされている。尿中排泄率は投与放射能の1.6～3.6%であり、投与放射能の1.6～4.6%が組織（胃腸管を除く。）中に保持されたことから、吸収率は3～8%と推定されている。[6,7,6',7'-^{14}C]カンタキサンチンの血中濃度半減期は、性別及び用量にかかわらず36～92時間の範囲にあったとされている。（参照６、２３、３１）【38、6、13】

ｂ．サル経口投与試験（JECFA（1996）、SCF（1999）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Bausch（1992b）（未公表））、GLP 不明）

サル（及びラット）に[6,7,6',7'-^{14}C]カンタキサンチン（0.2、0.6 mg/kg体重）を単回経口投与する試験が実施されている。その結果、投与後96時間尿中排泄率は投与放射能の2.1%（ラットで同4.6%）、同糞中排泄率は同87.2%（ラットで同91.4%）であったとされている。（参照６、２３、２９、３１）【38、6、12、13】

ｃ．サル経口投与試験（JECFA（1996）、EFSA（2010）、食品安全委員

会（2004）で引用（Buser ら（1993、1994）（未公表））、GLP 不明）

1～3 歳のカニクイザル（各群雌雄各 4～11 匹）にカンタキサンチン（0（無処置）、0（プラセボ）、0.2、0.6、1.8、5.4、16、49 mg/kg 体重/日）を 3 年間強制経口投与（胃内挿管）する試験が実施されている。また、試験開始 2 年目から別途カニクイザル（各群雌雄各 2～4 匹）にカンタキサンチン（0、200、500、1,000 mg/kg 体重/日）の投与群を追加する試験[7]が実施されている。

その結果、血漿中 *trans*-カンタキサンチン濃度について、0.2～49 mg/kg 体重/日投与群で用量に応じた増加が見られ、各群ともに投与開始 3 か月後に最高値に達したが、投与開始 1 年後以降試験終了まで徐々に低下し、200 mg/kg 体重/日以上の投与群ではより高値であったが用量相関性は認められなかったとされている。（参照６、２３、２９）【38、6、12】

③ ラットでの吸収及び排泄

ａ．ラット経口投与試験（JECFA（1990）、EFSA（2010）で引用（Glatzle & Bausch（1988a）（未公表））、GLP 不明）

雄ラットに[6,7,6',7'-^{14}C]カンタキサンチン（0.18～0.21 mg/ラット）を単回経口投与し、投与4、24、48、96及び168時間後にそれぞれ2匹ずつをと殺する試験が実施されている。

その結果、カンタキサンチンの吸収率は8%（4～11%）であったと推定されている。消化管内容物を含む体内残存放射能は投与24時間後で投与量の約16%、投与7日後で0.3%まで低下したとされている。腸肝循環がないと仮定した場合、体内に吸収された放射能の尿中排泄率は投与後24時間で約50%、投与後7日間で96%（EFSA（2010）の報告においては98～99.7%）とされている。（参照６、２１）【38、7】

ｂ．ラット経口投与試験（JECFA（1996）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Glatzle & Bausch（1989）（未公表））、GLP不明）

雄ラットにカンタキサンチン（0、0.001、0.01%；0、0.5、5 mg/kg体重/日[8]）を5週間混餌投与し、その後、[6,7,6',7'-^{14}C]カンタキサンチンを

[7] 投与 3 年目からは上記 49、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 匹の片眼にレーザー処理を施している。

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

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（老）	0.4	20	50
モルモット	0.75	30	40

単回強制経口投与又は単回混餌投与（3.3%）する試験が実施されている。

その結果、組織・器官中の分布パターン並びに糞便及び尿への排泄パターンについて、両投与方法で類似性が認められたとされている。投与後24時間排泄率は投与放射能の46～89%、投与後7 日間排泄率は同98%以上であったとされている。（参照６、２３）【38、6】

ｃ．ラット経口投与試験（JECFA（1996）、SCF（1999）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Bausch（1992b）（未公表））、GLP不明）（再掲）

上述（p18）の試験において、投与後96時間におけるラットにおける尿中排泄率は投与放射能の4.6%（サルで同2.1%）、糞中排泄率は同91.4%（サルで同87.2%）であったとされている。（参照６、２３、２９）【38、6、12】

ｄ．ラット十二指腸灌流試験（Clarkら（1998）（EFSA（2010）で引用）、GLP不明）

ラットの十二指腸においてカンタキサンチンを含有する脂質エマルジョンを灌流する試験が実施されている。

その結果、回収されたリンパ液中のカンタキサンチン濃度は灌流開始6時間後までに定常状態に達したとされている。また、カンタキサンチン（5、10、15、20 μM）を含有する脂質エマルジョンを灌流する試験が実施されている。その結果、リンパ液中のカンタキサンチン濃度は用量依存的に増加したとされている。カンタキサンチンの吸収率は、全灌流濃度で、平均16%であったとされている。（参照６、３７）【38、追加文献I-1】

（２）分布

①　網膜への分布について

ａ．類縁物質について（Handelman ら（1988、1991）（JECFA（1996）で引用））

ヒト及び霊長類では網膜全体にルテイン、網膜のうち黄斑には主にゼアキサンチンが存在するとされている。（参照６、３８、３９）【6、追加 I-2、追加 I-3】

ｂ．網膜内への輸送について（Köpcke ら（1995））

非極性カロテノイド類（例：β-カロテン）は網膜内への侵入を排除されているものの、極性カロテノイドであるカンタキサンチンについては、血漿中に過剰な状態になったときに、通常は認められない網膜内への運搬が

起こるのではないかと推定されている。そのメカニズムについては、カンタキサンチンは高用量投与で網膜内に蓄積することから、網膜内に受動輸送されず、おそらくレチノールにとっての光受容体間レチノール結合たん白（IRBP）のような特殊な担体たん白質によって血液網膜関門の通過を調節されているのではないかとの考察がなされている。（参照４０）【9】。

ｃ．網膜内への分布、沈着について（食品安全委員会（2004））

飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）では、「ヒトあるいは霊長類において、血漿中のカンタキサンチンは、低密度リポタンパク質(LDL)によって運搬されるため、LDL 受容体を介したエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれることが想定された。細胞膜内に取り込まれて過剰に蓄積することにより、脂肪親和性の状態ではカンタキサンチンの溶解性が低下し、結晶化すると考えられた。慢性的に高用量を摂取し、血漿中に高濃度を維持することにより、網膜への沈着を引き起こすことが考えられた。」とされている。（参照３１）【13】

なお、網膜への分布に関連すると考えられる眼毒性については、「（７）長期反復投与毒性試験（眼毒性の確認）」の項で、また、ヒトにおける網膜への分布及びそれに伴う影響については、「６．ヒトにおける知見（１）網膜への影響」にそれぞれまとめている。

②　ヒトでの分布

ａ．ヒト経口摂取試験（JECFA（1988、1990）及び EFSA（2010）で引用（Kubler（1986）（未公表））、GCP 不明）（再掲）

上述（p16）の試験において、吸収されたカンタキサンチンの脂肪組織移行率は推定で約 60%であるとされている。(参照６、１９、２１)【38、8、7】

ｂ．ヒト血清分析試験（JECFA（1988、1990）で引用（Hoffmann-La Roche（1986）（未公表））、GCP 不明）（再掲）

カンタキサンチンを医療又は美容目的で服用したことがないとされる 22～96 歳の 38 剖検例の各組織及び血清中のカンタキサンチン濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、カンタキサンチン濃度は皮下脂肪組織及び大網で 0.3 及び 0.2 μg/g と最も高く、肝臓で 0.08 μg/g、皮膚及び脾臓で 0.04 μg/g、血清で 0.024 μg/mL であったとされている。

また、カンタキサンチン（約 45 mg/人/日、服用量合計約 65 g）を 4 年間美容目的で服用し、気管支癌で死亡した 71 歳女性剖検例について同様にカンタキサンチン濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、大網及び腸間膜の脂肪組織で 270 及び 158 μg/g、肝臓で 5 μg/g であったとされている。また、カンタキサンチン（服用量合計約 6 g）を 2 年間美容目的で服用し、服用を中止して 1 年後の女性症例 1 例について、血清中カンタキサンチン濃度は 69 μg/L であり、その大網生検試料は橙黄色に着色しカンタキサンチンを 49 μg/g 含有していたとされている。（参照１９、２１）【8、7】

ｃ．ヒト経口摂取試験（EFSA（2010）で引用（Cohn & Schalch（1990）（未公表））、GCP不明）（再掲）

上述（p17）の試験において、カンタキサンチンは、肝臓に取り込まれ、血流に放出された後、その約48%が血漿中でVLDL、LDL及びHDL画分のリポたん白とともに存在し、約52%がカイロミクロン画分を通じて脂肪組織に移行し、脂肪組織に移行したカンタキサンチンはゆっくりと血流に再移行（半減期約5日間）すると推定されている。（参照６）【38】

③ サルでの分布

ａ．サル経口投与試験（JECFA（1996）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Bausch（1992a）（未公表））、GLP不明）（再掲）

上述（p18）の試験において、組織・器官中濃度は、副腎において最も高く（0.6 mg/kg体重投与群で[6,7,6',7'-^{14}C]カンタキサンチンとして3.2～8.6 μg/g）、次いで脾臓、肝臓、骨髄、皮膚及び脂肪組織（同0.1～0.9 μg/g）で高かったが、眼及び脳においては比較的低かった（同0.01～0.05 μg/g）とされている。（参照６、２３）【38、6】

ｂ．サル経口投与試験（JECFA（1996）、SCF（1999）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Bausch（1992b）（未公表））、GLP不明）（再掲）

上述（p18）の試験において、サルにおけるカンタキサンチンの投与96時間後の組織・器官中放射能濃度は合計で投与放射能の7.4%であり、副腎においてその他の組織・器官の20～50倍と最高（ラットで同1%未満（脾臓及び肝臓で最高））であったとされている。（参照６、２３、２９）【38、6、12】

ｃ．サルとヒトの比較（JECFA（1996）、EFSA（2010）、食品安全委員

会（2004）で引用（Schiedt（1992）（未公表））、GLP、GCP 不明）

カンタキサンチン含有製剤を美容目的で服用（服用量合計 16 g）していたヒトの網膜において認められたカンタキサンチン結晶性沈着物（網膜中カンタキサンチン濃度 20～30 μg/g）と、体重約 3 kg のサル（雄 4 匹、雌 3 匹）（種についての記載なし）にカンタキサンチン（48.6 mg/kg 体重/日）を最長 2.5 年間反復投与（投与量合計最高約 54 g）した結果生成した沈着物の比較が実施されている。

その結果、サルの網膜神経部中カンタキサンチン濃度は平均0.05～0.4 μg/g であったとされている。ヒト網膜中カンタキサンチン濃度はサルの 100～500 倍であったことから、ヒトはサルに比べて網膜にカンタキサンチン沈着物を生じやすいと推定されている。（参照６、２３）【38、6】

ｄ．サル経口投与試験（JECFA（1996）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Buserら（1993、1994）（未公表））、GLP不明）（再掲）

上述（p18）の試験において、網膜中カンタキサンチン濃度は、プラセボ対照群で1.4 ng/g、0.2 mg/kg体重/日投与群で6.7 ng/g、1,000 mg/kg体重/日投与群で650 ng/gであり、個体差が大きかったが、0.2～49 mg/kg体重/日投与群では用量に有意に相関して非直線的に増加したことから、高用量では飽和に達することが示唆された。血漿中カンタキサンチン濃度は、プラセボ対照群で4 μg/L、0.2 mg/kg体重/日投与群で153 μg/L、1,000 mg/kg体重/日投与群で7,800 μg/Lであり、網膜中カンタキサンチン濃度に相関していたとされている。（参照６、２３、２９）【38、6、12】

④ ラットでの分布

ａ．ラット経口投与試験（JECFA（1988、1990）で引用（Hoffmann-La Roche（1986）（未公表））、GLP 不明）

ラットにカンタキサンチン（0.6、6、60 mg/kg体重/日）を5週間反復経口投与する試験が実施されている。

その結果、各組織・器官中カンタキサンチン濃度は、肝臓（各群0.9、12、125 μg/g）及び脾臓（各群2.6、50、67μg/g）において最も高く、その他の組織・器官においては最高0.2～1.5 μg/gのレベルであったとされている。投与終了後に組織・器官中カンタキサンチン濃度が1/4～1/3に減少するのに要した時間は、副腎で2週間、小腸で1か月間であったとされている。（参照１９、２１）【8、7】

ｂ．ラット経口投与試験（JECFA（1988、1990）で引用（Hoffmann-La Roche

（1986）（未公表））、GLP不明）

ラットにカンタキサンチン（用量不詳）を13週間又は20週間経口投与する試験が実施されている。

その結果、カンタキサンチンの蓄積が、脂肪組織及び一部の組織・器官、特に肝臓及び脾臓で認められたとされている。投与終了1か月後を過ぎても脂肪組織中カンタキサンチン濃度の低下はごくわずかであったことから、脂肪組織からのカンタキサンチンの消失は緩慢であることが示唆されたとされている。（参照１９、２１）【8、7】

c．ラット経口投与試験（JECFA（1990）で引用（Hoffmann-La Roche（1986）（未公表））、GLP不明）ラット（各群雄40匹）にカンタキサンチン（1.2、3.4、5.8、9.8、16.7、28.4ppm）を96日間又は137日間混餌投与し、96日間投与群には、投与終了後0、7、15、29日間カンタキサンチンを含まない飼料を与える試験が実施されている。

その結果、組織・器官中カンタキサンチン濃度は、投与期間より用量に依存していたとされている。28.4ppm投与群での組織・器官中カンタキサンチン濃度は、脾臓（3.2 μg/g）、小腸（2.63 μg/g）、肝臓（1.56 μg/g）及び脂肪組織（0.79～0.91 μg/g）において高かった一方、大脳、甲状腺及び眼においては低く、検出下限値に近いレベルであったとされている。96日間投与群の投与終了後のカンタキサンチン濃度はほとんどの組織・器官において低下したが、脂肪組織においては緩やかに下降したとされている。脾臓中カンタキサンチン濃度は投与終了後7日間に約20%まで急速に低下し、その後非常に緩徐に低下したが、肝臓中濃度は投与終了に伴い極めて急速に低下したとされている。（参照２１）【7】

d．ラット経口投与試験（JECFA（1988、1990）で引用（Hoffmann-La Roche（1986）（未公表））、GLP不明）

ラットにカンタキサンチン（50～60 mg/kg体重/日）を9週間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、眼球内カンタキサンチン濃度は約0.1 μg/gで定常状態となり、それ以上の蓄積は見られなかったとされている。

また、ラットにカンタキサンチン（1.2、2.0、3.4、5.6、9.8、16.7、28.4 ppm；最高用量は1.4 mg/kg体重/日相当）を20週間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、眼球内カンタキサンチン濃度は最高で約0.01 μg/gであり、投与終了後にカンタキサンチンを含まない飼料の投与を開始して4週後には0.002 μg/gに低下していたとしている。（参照１９、２１）【8、7】

e．ラット経口投与試験（JECFA（1990）で引用（Glatzle & Bausch（1988a）（未公表））、GLP不明）（再掲）

上述（p19）の試験において、胃腸及びその内容物を除く組織・器官中放射能濃度は肝臓において最高であり、眼において投与量の0.05%以下、その他の組織・器官において投与量の1%未満であったとされている。（参照２１）【7】

f．ラット経口投与試験（JECFA（1990）、EFSA（2010）で引用（Glatzle & Bausch（1988b）（未公表））、GLP不明）

ラットにカンタキサンチン（10ppm；0.5 mg/kg体重/日）を13～14週間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、腎臓の脂肪中のカンタキサンチン濃度は0.43 μg/gとなり、投与終了後の休薬開始4週間後で0.29 μg/gに低下したとされている。

また、ラットにカンタキサンチン（100ppm；5 mg/kg体重/日）を31週間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、腎臓の脂肪中カンタキサンチン濃度は4.3 μg/gとなり、投与終了後14週間で35%、31週間で49%低下したとされている。（参照６、２１）【38、7】

JECFA（1990）の報告では、脂肪組織中カンタキサンチン濃度の半減期は非常に長いと推定されている。（参照２１）【7】

g．ラット経口投与試験（JECFA（1996）、食品安全委員会（2004）で引用（Bauschら（1991）（未公表））、GLP不明）

雄有色系（PGV/LacIbm）ラット及び雄アルビノラットにカンタキサンチン（100 mg/kg体重/日）を5週間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、有色系ラットの組織・器官中カンタキサンチン蓄積量は、アルビノラットのそれと比較して、脾臓、肝臓及び皮膚で1/10 以下、小腸及び腎臓の脂肪で約1/2、眼では0.13 μg/gに対し0.02 μg/gと約1/6であった

とされている。

以上より、有色系ラットはアルビノラットに比べてカンタキサンチンの蓄積性を見る上で適切な実験動物モデルであるとはいえないと結論されている。（参照２３）【6】

ｈ．ラット経口投与試験（JECFA（1996）、SCF（1999）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Bauschら（1992b）（未公表））、GLP不明）

上述（p18）の試験において、ラットにおけるカンタキサンチンの投与96時間後の組織・器官中放射能量は合計で投与放射能の1%未満（脾臓及び肝臓で高値）（サルでは同7.4%（副腎において最高））であったとされている。ラットの眼球中放射能濃度はサルの約1/100であったとされている。（参照６、２３、２９）【38、6、12】。

以上より、ラットにおいてはサルのように副腎が標的器官とはなっていないことが示唆されている。

⑤　モルモットでの分布

ａ．モルモットによる試験（JECFA（1996）で引用（Schiedtら（1992）（未公表））、GLP不明）

モルモットにカンタキサンチン（370 mg/kg体重/日、投与経路不明）を10か月間反復投与する試験が実施されている。

その結果、網膜中カンタキサンチン濃度は0.032 μg/gであったとされている。（参照２３）【6】

⑥　イヌでの分布

ａ．イヌによる試験（JECFA（1988、1990）、EFSA（2010）で引用（Hoffmann-La Roche（1986）（未公表））、GLP不明）

イヌ（各群7匹）にカンタキサンチン（0、50、100、250 mg/kg体重/日、投与経路不明；投与量合計0、200、400、1,100 g/イヌ）を52週間反復投与する試験が実施されている。

その結果、JECFAは、組織・器官中カンタキサンチン濃度は、250 mg/kg体重/日投与群の脂肪組織で24 μg/gと最も高く、低用量群の副腎（15.1 μg/g）、皮膚（9.6 μg/g）及び肝臓（8.1 μg/g）で比較的高かったとしている。一方、EFSAは、250 mg/kg体重/日投与群で脂肪組織24 μg/g、副腎15.1

μg/g、皮膚9.6 μg/g及び肝臓5.2 μg/gであったとしている。JECFA、EFSAとも、対照群の組織・器官中カンタキサンチン濃度は0.1 μg/g以下であったとしている。また、投与群の眼球8個中のカンタキサンチン量は0.1～0.4 μgであったが、眼科学的検査結果の報告はないとされている。（参照６、１９、２１）【38、8、7】

⑦ フェレットでの分布

ａ．フェレット経口投与試験（JECFA（1996）で引用（Foxら（1992）（未公表））、GLP不明）

フェレット（各群 18 匹）にカンタキサンチン（0、50 mg/kg 体重/日）を週 5 日、12 か月間反復強制経口投与（胃内挿管）し、各組織・器官中カンタキサンチン濃度を HPLC で測定する試験が実施されている。

その結果、12 か月間投与終了時点において、血清中カンタキサンチン濃度は 70.2 μg/mL と脂肪組織中濃度の 12 倍、肝臓中濃度の 20 倍高かったにもかかわらず、網膜からカンタキサンチンは検出されなかったとされている。（参照２３）【6】

（３）代謝

① ヒトでの代謝

ａ．症例報告（Daicker ら（1987）（JECFA（1988、1990）で引用））

白斑の治療のために、数年間にわたってカンタキサンチンを合計16.8 g服用していた72歳女性剖検例の網膜沈着物についての鏡検並びに当該網膜から抽出した色素についての分析が実施されている。

その結果、網膜中にカンタキサンチン及びカンタキサンチンの約1/10量（ピーク面積比）の4'-ヒドロキシエチネノン[9]濃度が認められたとされている。また、脈絡膜及び色素上皮中にはカンタキサンチンのほか4'-ヒドロキシエチネノン及びイソゼアキサンチン[10]が存在していたとされている。（参照１９、２１、４１）【8、7、28】

② サルでの代謝

ａ．サル経口投与試験（JECFA（1996）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Bausch（1992b）（未公表））、GLP 不明）（再掲）

上述（p18）の試験において、網膜からは4-ヒドロキシエチネノン[9]及びイソゼアキサンチン[10]が代謝物として検出されたとされている。尿中からは、ラットには見られなかった極性の低い化合物が見出された一方、ラ

[9] カンタキサンチンの片方のケトン基が水酸基となったもの。
[10] カンタキサンチンの両方のケトン基が水酸基となったもの。

ットに見られた非常に極性の高い化合物は痕跡量見出されたのみであったとされている。（参照６、２３、２９）【38、6、12】

ｂ．サル経口投与試験（JECFA（1996）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Buserら（1993、1994）（未公表））、GLP不明）（再掲）

上述（p18）の試験において、代謝物である4'-ヒドロキシエチネノン(9)及びイソゼアキサンチン(10)の網膜中濃度（数値の報告はないとされている。）は、カンタキサンチンの用量に相関しており、これら代謝物濃度と網膜中カンタキサンチン濃度の比は一定であったとされている。（参照６、２３、２９）【38、6、12】

ｃ．サル経口投与試験（Goralczykら（1997、2000）（EFSA（2010）で引用））、GLP不明）

カニクイザル（対照群14匹、各投与群雌雄各4匹）にカンタキサンチン（0（対照群）、0.2、0.6、1.8、5.4、16.2、48.6 mg/kg体重/日）を2.5年間反復経口投与する試験が実施されている。

その結果、0.6 mg/kg体重/日以上投与群の全網膜中に結晶性沈着物が見られたとされている。

また、この試験に使用した対照群6匹及び新たに0.2～1.8 mg/kg体重/日投与群にさらに3年間反復経口投与する試験及びカンタキサンチン（0（対照群）、200、500 mg/kg体重/日）を4.5年間反復経口投与した後、カンタキサンチン（0（対照群）、48.6mg/kg体重/日）を6か月間反復経口投与する試験が実施されている。

その結果、網膜辺縁部においては被験物質がほとんどそのまま存在していたが、黄斑においては4'-ヒドロキシエチネノン(9)が主たる代謝物として存在していたとされている。（参照６、４２）【38、16】

③　ラットでの代謝

ａ．ラット経口投与試験（JECFA（1996）、SCF（1999）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Bausch（1992b）（未公表））、GLP不明）（再掲）

上述（p18）の試験において、ラット尿中から、サルには痕跡量のみ見られた非常に極性の高い化合物が見出された一方、サルに見られた極性の低い化合物は見出されなかったとされている。（参照６、２３、２９）【38、6、12】

また、カンタキサンチンを投与したラットの尿中から3-ヒドロキシ-4-オキソ-7,8,-ジヒドロ-β-イオノンが検出されたとされている。（参照４３）【追加I-4】

（４）参考資料

以降の知見については、ニワトリによるものであることから、添加物「カンタキサンチン」の体内動態を検討する資料にはならないものであるが、参考資料として記載する。

① 分布

ａ．ニワトリによる試験（JECFA（1996）、食品安全委員会（2004）で引用（Goralczyk& Weiser（1992）及び Schiedt ら（1991）原著論文未確認）、GLP 不明）

ブロイラーのヒナにカンタキサンチン（14.2 g/kg：28 g/kg 体重/日）を 12 週間連続経口投与する試験が実施されている。

その結果、眼科学的検査において、網膜及びその周辺部の末梢部分に複屈折を示す赤茶色を帯びた結晶状構造が存在したとされている。走査顕微鏡画像解析による網膜上の結晶状構造のスペクトルは、カンタキサンチン結晶のスペクトルと類似していたとされている。（参照２３）【6】

ｂ．ニワトリによる試験（JECFA（1996）、食品安全委員会（2004）で引用（Goralczyk（1993）原著論文未確認）、GLP 不明）

雌のブロイラーのヒナ（各群 4 羽）にカンタキサンチン（0.2、0.5、1.3、8、20、50 mg/kg）を 42 日間連続投与する試験が実施されている。

その結果、網膜中、血漿中及び肝臓中のカンタキサンチンの濃度について、用量依存的な増加が認められたとされている。眼科学的検査において、8 mg/kg 投与群（0.5mg/kg 体重/日に相当）の網膜でカンタキサンチン粒子が認められたとされている。粒子数は、血漿中のカンタキサンチン濃度に高い相関を示したが、網膜中の濃度との相関は低かったとされている。粒子数は、20 又は 50 mg/kg 投与群において増加し、対照群及び 0.2、0.5 又は 1.3 mg/kg 投与群では、網膜中粒子は認められなかったとされている。（参照２３）【6】

② 代謝

ａ．ニワトリ経口投与試験（JECFA（1990）で引用（Hoffmann-La Roche

（1986）（未公表））、GLP 不明）

37 日齢のブロイラー（各群 15 羽）にカンタキサンチン（8.9、18、35ppm）及びビタミン A（0、300、600 IU/kg）を混餌投与する試験が実施されている。

その結果、血漿及び肝臓中ビタミン A 濃度は、ビタミン A600IU/kg のみ投与群に比べて、カンタキサンチン 8.9ppm のみ投与群で高かったとされている。~~（参照１７）【7】~~以上より、少なくともニワトリにおいてはカンタキサンチンはプロビタミン A であるとされている（参照２１）【7】。

（５）体内動態のまとめ

カンタキサンチンの体内動態に係る知見を検討した結果、特にヒトにおいてカンタキサンチンの網膜へ高度の蓄積が認められた。ヒト網膜中カンタキサンチン濃度がサルの100～500倍であったとする知見及びラットの眼球中の[6,7,6',7'-^{14}C]カンタキサンチン濃度がサルの1/100であったとする知見からも明らかなように、カンタキサンチンの網膜内分布には大きな種差が認められ、げっ歯類、サル及びヒトの間で比較するとヒトが最も高く、次にサルが高いことが示された。

これらのことより、添加物「カンタキサンチン」の網膜への分布に関する安全性を評価するにあたっては、種差に留意することが必要と考えられた。

４．毒性

（１）遺伝毒性

カンタキサンチンに関する遺伝毒性の試験成績は、表 １のとおりである。

表 １カンタキサンチンに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	DNA 修復試験（*in vitro* GLP 対応不明）	細菌（*Bacillus subtilis* H17（*rec*$^+$）と M45（*rec*$^-$）、*Escherichia coli* WP2B/r（*hcr*$^+$と *hcr*$^-$）、W3110（*thy*$^+$、*pol*$^+$）及び P3478（*thy*$^-$、*pol*$^-$）	検体濃度 2,000 μg/disc より 2 倍希釈 10 段階	陰性	飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）（参照３１）【13】
	UDS 試験（*in vitro* GLP 対応不明）	ラット肝初代培養細胞	記載が認められなかった。	陰性 ~~DNA 損傷の誘発は認められなかった。~~	JECFA（1990）、EFSA（2010）の引用（Strobel（1986）（未公表））（参照６、２１）【38、7】

遺伝子突然変異	復帰突然変異試験（*in vitro* GLP 対応不明）	細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538）、酵母（*Saccharomyces cervisiae* D7）	記載が認められなかった。	陰性	JECFA（1990）、EFSA（2010）の引用（Chételat（1981、1986）（未公表））（参照）【38、7】
		細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100）	最高用量 4,000 μg/plate	陰性（代謝活性化系の有無に関わらず）	飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）（参照３１）【13】
	~~復帰突然変異試験（指標：~~6-チオグアニン耐性を指標とする試験~~抵抗性になる変異頻度）~~（*in vitro* GLP 対応不明）	ほ乳類培養細胞（V79）	記載が認められなかった。	陰性（代謝活性化系存在下）	JECFA（1990）、EFSA（2010）の引用（Strobel（1986）（未公表））（参照６、２１）【38、7】
染色体異常	染色体異常試験（*in vitro* GLP 対応不明）	CHL/IU	最高濃度 1.0 mg/mL（1.8 mM）、代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理	陰性	林及び松岡（1998）（参照４４）【30】
	小核試験（*in vivo* GLP 対応不明）	マウス（各群雌雄 3 匹）	最高用量 222 mg/kg 体重 24 時間間隔で 2 回胃内挿管	陰性 EFSA は、PCE/NCE 比が確認されていないこと、動物数が少ないこと等を指摘	JECFA（1990）、EFSA（2010）の引用（Gallandre（1980）（未公表））（参照６、１９）【38、8】

以上より本専門調査会としては、カンタキサンチンには生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと評価した。

事務局より：
表１の記載について、戸塚専門委員、山田専門委員のご指摘に基づき修正いたしました。

（２）急性毒性

中江専門委員、塚本専門委員：
この記載で問題ありません。

カンタキサンチンを被験物質とした急性毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。

表２　カンタキサンチン単回経口投与試験における LD_{50}

動物種・性別	LD_{50}（mg/kg 体重）	参照
マウス	>10,000	６、１９、２１（JECFA（1988、1990）、EFSA（2010）の引用）【38、7、8】
マウス	>2,500	３１（飼料添加物「カンタキサンチン」（2004）の引用）【13】
ラット	>5,000	３１（飼料添加物「カンタキサンチン」（2004）の引用）【13】

（３）短期反復投与毒性

中江専門委員、塚本専門委員： この記載で問題ありません。

①　ラット

ａ．ラット 13 週間経口投与試験（JECFA（1990）、EFSA（2010）で引用（Steiger & Buser（1982）（未公表））GLP 不明）

非近交系ラット（各群雌雄各 10 匹）にカンタキサンチンを、表 3 のような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 3　用量設定

第 1 試験	0（無処置）、0（プラセボ）、125、250、500、1,000 mg/kg 体重/日
第 2 試験	0（無処置）、0（プラセボ）、2,000 mg/kg 体重/日

その結果、以下の所見が認められたとされている。血液学的検査、尿検査、眼科学的検査、器官機能検査及び病理組織学的検査において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。

- 一般状態について、全投与群で赤色便が認められた。
- 体重について、2,000 mg/kg 体重/日群の雌でほぼ試験期間を通じた増加抑制が認められた。
- 血液生化学的検査において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌以外の全投与群で血漿コレステロールの増加が見られたが、正常値の範囲内であった。

・　器官重量について、250 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で副腎絶対重量の用量相関的な減少、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で副腎重量の減少、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎絶対重量の減少、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対重量の減少が認められた。
・　剖検において、被験物質の投与に関連した異常は認められなかったが、肝臓、脂肪組織、膵臓、小腸及び糞便に赤～橙色への変色が認められた。

EFSA は、全投与群で見られた臓器及び糞便の赤色化並びに血漿コレステロール値の変化について、いずれも被験物質の投与に関連したものであるが有害影響ではないとしている。また、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において肝障害を示唆する変化は認められなかったと評価している（参照６、２１）【38、7】。

本専門調査会としては、試験の詳細が不明であり、特に臓器相対重量の変化に関する情報がないため臓器重量の変化の毒性学的意義の有無を判断できないことから、本試験成績を評価に用いないこととした。

② マウス

ａ．マウス 13 週間経口投与試験（EFSA（2010）で引用（Steiger & Hummler（1981）（未公表））GLP 不明）

非近交系マウス（各群雌雄各 10 匹）にカンタキサンチンを、表 4 のような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 4　用量設定

第 1 試験	0（無処置）、0（プラセボ）、125、250、500、1,000 mg/kg 体重/日
第 2 試験	0（無処置）、0（プラセボ）、2,000 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められたとされている。
・　一般状態について、全投与群で赤色便が認められた。
・　体重について、125 mg/kg 体重/日投与群の雄、1,000 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌でほぼ投与期間を通じた増加抑制が認められた。Steiger & Hummler は一部の動物について、体重増加抑制は摂餌量低下と関連するものとしている。
・　器官重量について、1,000 mg/kg 体重/日以上の投与群でいくつかの臓器の絶対重量の減少が認められた。Steiger & Hummler は、臓

器の絶対重量の減少は体重の増加抑制と関連するものとしている。EFSA は、臓器重量の減少について統計学的分析結果及び相対重量データが報告されていないと指摘している。

・　剖検において、全投与群で肝臓、脂肪組織及び膵臓に橙～黄色への変色が見られた。1,000 mg/kg 体重/日以上の投与群についての病理組織学的検査においては、被験物質の投与に関連した病変は認められなかった。EFSA は、全投与群で見られた臓器及び脂肪組織の橙～黄色への変色について被験物質の投与に関連したものであるが有害影響ではなく、また、1,000 mg/kg 体重/日以上の投与群で見られた臓器絶対重量の低値について低体重に関連したものと評価している。（参照６）【38】。

本専門調査会としては、試験の詳細が不明であり、特に臓器相対重量の変化に関する情報がないため臓器重量の変化の毒性学的意義の有無を判断できないことから、本試験成績を評価に用いないこととした。

③ イヌ

ａ．イヌ 4 週間経口投与試験（EFSA（2010）で引用（Hoffmann-La Roche（1966）（未公表））GLP 不明）

イヌ 2 匹にカンタキサンチンを、表 5 のような投与群を設定して、4 週間反復経口投与する試験が実施されている。

表 5　用量設定

用量設定	4,000 mg/イヌ/日
（mg/kg 体重/日として換算）	370 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められたとされている。一般状態について問題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、精子形成の減少が認められた。（参照６）【38】。

本専門調査会としては、対照群が設定されていないため、本試験成績を評価に用いないこととした。

ｂ．イヌ 15 週間経口投与試験（JECFA（1988）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Hoffmann-La Roche（1966）（未公表））GLP

不明）

イヌ（各群雌雄各 3 匹）にカンタキサンチンを、表 6 のような投与群を設定して、15 週間反復経口投与する試験が実施されている。

表 6　用量設定

用量設定	0、1,000、4,000 mg/動物/日
（mg/kg 体重/日として換算）	0、94、377 mg/kg 体重/日相当

その結果、一般状態、体重、血液学的検査、肝・腎機能検査及び病理組織学的検査の結果は正常値の範囲内又は被験物質の投与に関連した影響は認められなかったされている（参照６、１９）【38、8】。

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において本試験における NOAEL を最高用量である 4,000 mg/動物/日と判断している。本専門調査会としても、2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

ｃ．イヌ 13 週間経口投与試験（JECFA（1990）、EFSA（2010）で引用（Chesterman ら（1979）、Buser & Hummler（1980）（未公表））

GLP 不明）

ビーグル犬（各群雌雄各 3 匹）にカンタキサンチンを、表 7 のような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 7　用量設定

用量設定	0、250、500 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められたとされている。体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、器官重量及び病理組織学的検査において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

・　一般状態について、脚、鼻口部、腹部脂肪及び糞便の赤～橙色への変色が認められた。（参照６、２１）【38、7】

EFSA は、本試験における NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と判断している（参照６）。

本専門調査会としても、本試験における NOAEL を本試験の最高用量

である 500 mg/kg 体重/日と判断した。

（４）長期反復投与毒性（眼毒性を除く）

中江専門委員、塚本専門委員： この記載で問題ありません。

カンタキサンチンを被験物質とした長期反復投与毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。なお、重要なエンドポイントと考えられる眼毒性を確認している試験については、別途「（５）長期反復投与毒性（眼毒性の確認）」の項にまとめている。

① サル

a．サル 3 年間経口投与試験（JECFA（1996）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Buser ら（1993、1994）（未公表））GLP 不明）（再掲）

上述（p18）の試験の結果、各投与群で認められた毒性所見は**表 8** のとおりである。体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、心機能検査及び器官重量について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。

表 8　毒性所見

投与群	毒性所見
1.8 mg/kg 体重/日以上	凍結肝臓切片中に偏光顕微鏡下で複屈折を呈する濃橙～赤色色素の封入体が見られたが、肝脂質含量との相関性は認められなかったとされている。

なお、以下の所見については毒性と判断しなかった。

- 0.2、0.6 及び 1.8 mg/kg 体重/日投与群の各 1 匹が途中切迫殺され、200 mg/kg 体重/日投与群の 2 匹が肺炎のため途中死亡したが、当該死亡は被験物質の投与に関連したものではなかった。
- 一般状態について、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が、5.4 mg/kg 体重/日以上の投与群で投与 1～2 週より皮膚の赤色化及び赤色便が認められた。皮膚の赤色化は 1.8 mg/kg 体重/日投与群の一部にも投与開始 1 年後より認められた。
- 剖検において全投与群で消化管粘膜並びに脂肪組織及び結合組織の橙～赤色への変色が認められた。

・　病理組織学的検査において、唾液腺、肺、心臓、肝臓、膵臓、腎臓及び脳に白血球及びリンパ球の小増殖巣、リンパ球の凝集又は軽微な炎症性病変が見られ、腸管内で肉芽腫が認められたが、背景データの範囲内であった。

Buser らは、高用量群で認められた肝臓中の結晶性封入体について、化学分析の結果カンタキサンチンに関連したものであると判明した(11)としているが、肝臓生理学的機能及び形態に悪影響を及ぼすような兆候は認められなかったことを指摘している。（参照６、２３）【38、6】

事務局より： 第１２５回専門調査会での中江専門委員のご指摘を踏まえ、脚注を追記いたしました。

本専門調査会としては、1.8 mg/kg 体重/日以上の投与群で凍結肝臓切片中に偏光顕微鏡下で認められた色素の封入体について、詳細が不明ながら、毒性と考えることが適切であることから、本試験における眼毒性以外の毒性に係る NOAEL を 0.6 mg/kg 体重/日と判断した。本試験で認められた眼毒性については、後述の長期反復投与毒性（眼毒性の確認）の項にて詳細を記載することとする。

② ラット

ａ．ラット 93～98 週間反復投与毒性/発がん性/出生前発生毒性併合試験（JECFA（1988、1990）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Hoffmann-La Roche（1966）（未公表））GLP 不明）

Wistar ラット（各群雌雄各 25 匹）にカンタキサンチンを、表 9 のような投与群を設定して、93～98 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 9　用量設定

用量設定	0、0.5、2、5%
（mg/kg 体重/日として換算）	0、325、1,250、3,200 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められたとされている。血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において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。

11 化学分析の方法等の詳細については不明である。

・　体脂肪の黄～橙色化及び肝臓の暗色化が認められた。（参照６、１９、２１）【38、8、7】

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において、本試験におけるNOAELを本試験の最高用量である5%（3,200 mg/kg 体重/日）と判断している。本専門調査会としては、2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当と考えた。

b．ラット 52、72、78、104 週間経口投与試験（JECFA（1990）、EFSA（2010）の引用（Rose ら（1988）及び Buser & Banken（1988））（未公表））GLP 不明）

離乳 SD ラット（各群雌雄各 70 匹）にカンタキサンチンを、**表 10-1** のような投与群を設定して、52、72、78、104 週間混餌投与し、78 週目投与群については、投与終了後に各群雌雄各 10 匹を最長 16 週間（雄）又は 20 週間（雌）休薬する試験が実施されている。

表 10-1　用量設定

用量設定	0（無処置）、0（プラセボ）、250、500、1,000 mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 10－2 のとおりである。血液学的検査、尿検査及び眼科学的検査において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。

表 10-2　毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日以上	-	アルカリホスファターゼ、AST、ALT、コレステロール、γ-GTP 及びビリルビンの用量相関性のある増加
	-	好酸性肝細胞巣及び肝細胞空胞化並びに胆管過形成及び嚢胞状胆管 胆管線維症及び泡沫細胞化したマクロファージ
	肝細胞の肥大及び褐色色素沈着	

なお、以下の所見については毒性と判断しなかった。

・　死亡率について、全投与群で低下が認められた。EFSA は、健康状態の良好化によるものとしている。

・　一般状態については、被毛及び皮膚並びに糞便の赤色への変色以

外に変化は認められなかった。

- 体重について、投与群の雌で増加抑制が見られたが、用量依存性が認められず、休薬期間中に回復した。
- 摂餌量及び摂水量については、プラセボ対照群及び全投与群で減少が認められ、雄では目標量の約 90%、雌では 100～101%であった。JECFA は、この摂餌量低下を伴う体重増加抑制について、被験物質の投与による影響ではなく、餌の素材による影響としている。
- 器官重量について、全投与群の雌で肝重量の増加が認められた。
- 剖検において、全投与群で肝臓、腸管内容物、皮膚、被毛、皮下組織、脂肪組織及び四肢の橙色への変色が認められた。

以上より Buser & Banken は、投与群の雌のみで認められた胆管線維症の用量相関性のある増加を根拠として、本試験における LOAEL を 250 mg/kg 体重/日と評価している（参照６、２１）【38、7】。

JECFA は、本試験成績からカンタキサンチンの標的器官は眼及び肝臓であり、肝臓で認められた生化学的及び形態学的な変化を踏まえると本試験における雌動物に係る NOAEL を判断することはできないとしている（参照２１）【7】。

本専門調査会としては、本試験において全投与群の雄で認められた血液生化学的検査における所見、全投与群の雌で認められた肝細胞の肥大及び褐色色素沈着、好酸性肝細胞巣及び肝細胞空胞化並びに胆管過形成及び嚢胞状胆管に係る LOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。ただし、本試験は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を勘案し、本試験成績を添加物「カンタキサンチン」の反復投与毒性の評価に用いないこととした。

ｃ．ラット 52、78、104 週間経口投与試験（JECFA（1996）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Buser（1992a）（未公表））GLP 不明）

、SD ラット（各群雄 50 匹）にカンタキサンチンを、表 11-1 のような投与群を設定して、52、78、104 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 11-1　**用量設定**

用量設定	0（無処置）、0（プラセボ）、5、25、75、250 mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 11-2 のとおりである。生存率、摂餌量、血液学的検査、眼科学的検査、尿検査及び器官重量について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。

表 11-2　**毒性所見**

投与群	毒性所見
75 mg/kg 体重/日以上	肝細胞の肥大、すり硝子変性及び空胞化 びまん性の脂肪化沈着の発生率の増加又は程度の増強 （いずれも休薬期間中に概ね回復）

なお、以下の所見については毒性と判断しなかった。

・　一般状態について、25 mg/kg 体重/日以上の投与群で被毛及び尾部の進行性の赤色化が認められた。

・　体重について、25 mg/kg 体重/日以上の投与群で投与初期（投与開始後 17 週間）にわずかな増加抑制が認められた。

・　血液生化学的検査において、75 mg/kg 体重/日以上の投与群でアルカリホスファターゼ活性の軽度の上昇、250 mg/kg 体重/日投与群で血漿コレステロール値のわずかな高値が見られた。

・　剖検において、全投与群で消化管の橙～赤色化並びに皮下組織及び脂肪組織の橙色化、25 mg/kg 体重/日以上の投与群で肝臓の変色が認められた。

・　病理組織学的検査において、25 mg/kg 体重/日以上の投与群で偏光顕微鏡下で複屈折を呈する肝細胞内の橙～褐色色素の出現が認められた。

以上より Buser は、25 mg/kg 体重/日以下のカンタキサンチンが雄の耐容量であるとしている（参照６、２３）【38、6】。

JECFA は、75 mg/kg 体重/日以上の投与群で認められた肝細胞への影響を根拠に本試験における NOEL を 25 mg/kg 体重/日と評価している（参照４５）【4】。

本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と判断した。

ｄ．ラット 52、78、104 週間経口投与試験（JECFA（1996）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Buser（1992b）（未公表））GLP 不明）

SD ラット（各群雌 80～105 匹）にカンタキサンチンを、表 12-1 の

ような投与群を設定して、52、78、104 週間混餌投与し、52 及び 78 週目の投与群については投与後に 25 及び 75 mg/kg 体重/日投与群の雌 10 及び 15 匹を 26 週間の休薬期間に置いた後にと殺する試験が実施されている。

表 12-1　用量設定

用量設定	0（無処置）、0（プラセボ）、5、25、 75、250 mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 12－2 のとおりである。生存率、摂餌量、血液学的検査及び眼科学的検査において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。

表 12-2　毒性所見

投与群	毒性所見
75 mg/kg 体重/日以上	肝細胞の肥大、すり硝子変性及び空胞化 びまん性の脂肪化沈着の発生率の増加又は程度の増強 （休薬期間中に概ね回復）
25 mg/kg 体重/日以上	肝細胞空胞化 （対照群でも確認、休薬期間中に概ね回復）

なお、以下の所見については毒性と判断しなかった。

- 一般状態について、25 mg/kg 体重/日以上の投与群で被毛及び尾部の赤色化が見られたが、当該変色は休薬期間中に減少した。
- 体重について、250 mg/kg 体重/日投与群で増加抑制が認められたが、休薬期間中に回復した。
- 血液生化学的検査において、25 mg/kg 体重/日以上の投与群で血漿コレステロール値の増加が認められたが、休薬期間中に概ね回復した。
- 器官重量について、75 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で肝相対重量の増加が認められたが、休薬期間を設けた投与群では対照群との間に差が認められなかった。
- 剖検において、皮膚、皮下組織及び脂肪組織の橙色化が、休薬期間を設けたものも含め全投与群で見られた。
- 病理組織学的検査において、25 mg/kg 体重/日以上の投与群で偏光顕微鏡下で複屈折を呈する肝細胞内の橙～褐色色素が認められた。

Buser は、75 mg/kg 体重/日以上の投与群で認められた肝臓の変化の

可逆性及び 25 mg/kg 体重/日投与群で見られた一貫性のない限定的かつ軽微な肝臓所見を基に、本試験における NOEL を 5 mg/kg 体重/日と判断している（参照６、２３）【38、6】。

JECFA は、25 mg/kg 体重/日以上の投与群で認められた肝細胞への影響を根拠に本試験における NOEL を 5 mg/kg 体重/日と評価している（参照４５）【4】。

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において本試験における NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断している。本専門調査会としても、JECFA 及び 2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

ｅ．ラット 52、78、104 週間経口投与試験のレビュー（JECFA（1996）で引用（Buser（1994）（未公表））GLP 不明）

上記の雄ラットを用いた長期試験（Buser ら（1992a））及び雌ラットを用いた長期試験（Buser ら（1992b））で 1.5 及び 1.75 年間の高用量反復経口投与後に観察された変化のほとんどは 0.25 年間の休薬期間で回復しており、非可逆性の変化はないことから、雌雄ラットの肝臓への影響は適応によるものであると結論されている（参照２３）。【6】

本専門調査会としては、可逆性の変化であることのみをもって直ちに毒性学的意義がないと判断できないことから、上記の雄ラットを用いた長期試験（Buser ら（1992a））及び雌ラットを用いた長期試験（Buser ら（1992b））に対する NOAEL（雄で 25 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日）を変更すべきでないと判断した。

③ マウス

ａ．マウス 80 週間経口投与試験（JECFA（1988、1990）で引用（Hoffmann-La Roche（1966）（未公表））GLP 不明）

マウスにカンタキサンチンを、表 13 のような投与群を設定して、80 週間投与する試験が実施されている。

表 13　**用量設定**

用量設定	0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日

その結果、被験物質の投与に関連した全身性の毒性の兆候は認められなかったとされている（参照１９、２１）【8、7】。

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 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

b．マウス 52、90、98 週間経口投与試験（JECFA（1990）、EFSA（2010）で引用（Rose ら（1987）、Buser（1987a））（未公表））GLP 不明）

約 4 週齢の CD-1 マウス（各群雌雄各 60 匹）にカンタキサンチンを、表 14-1 のような投与群を設定して、を 52、90（雄のみ）、98（雌のみ）週間混餌投与する試験が実施されている。

表 14-1　**用量設定**

用量設定	0（無処置）、0（プラセボ）、250、500、1,000 mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 14-2 のとおりである。生存率、摂餌量、血液学的検査、眼科学的検査及び器官絶対重量につ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。

表 14-2　**毒性所見**

投与群	毒性所見
250 mg/kg 体重/日 以上	肝類洞細胞の脂肪顆粒が用量依存的に認められたほか、マクロファージ、肝細胞の一部及び類洞細胞に橙～褐色色素

なお、以下の所見については毒性と判断しなかった。

- 一般状態については、糞便、被毛及び皮膚に赤色化が見られたほか、異常は認められなかった。
- 体重について、全投与群で用量相関性のある増加抑制傾向が見られ、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で 52～91 週に、雌で 1～52 週に有意な増加抑制が認められた。
- 血液生化学的検査において、52 週にのみ全投与群で血中コレステロールの増加が認められたが、用量依存性は認められなかった。
- 剖検において、被毛、皮膚、皮下組織、脂肪組織及び消化管内容物の橙色への変色のほか、被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

Buser は、1,000 mg/kg 体重/日までのカンタキサンチンはマウスに毒性学的な影響を及ぼさないとしている。

EFSA は、1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重が低下し、250 mg/kg 体重/日以上の投与群で肝の組織学的変化を伴って血中コレステロール値が増加したことを指摘している。（参照６、２１）【7、38】

本専門調査会としては、本試験において全投与群で認められた肝臓における所見に係る LOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。ただし、本試験は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を勘案すし、本試験成績を添加物「カンタキサンチン」の反復投与毒性の評価に用いないこととした

④ イヌ

ａ．イヌ 52 週間経口投与試験（JECFA（1988、1990）で引用（Hoffmann-La Roche（1986）（未公表））GLP 不明）

イヌにカンタキサンチンを、表 15 のような投与群を設定して、52 週間反復経口投与する試験が実施されている。

表 15　用量設定

用量設定	0、50、100、250 mg/kg 体重/日

その結果、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（参照１９、２１）【7、8】。

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 250 mg/kg 体重/日と判断した。

ｂ．イヌ 52 週間経口投与試験（JECFA（1990）、EFSA（2010）（Harling ら（1987）（未公表））GLP 不明）

ビーグル犬（各群雌雄各 4 匹）にカンタキサンチンを、表 16 のような投与群を設定して、52 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 16　用量設定

用量設定	0（無処置）、0（プラセボ）、50、100、250 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められたとされている。試験期間中に死亡した動物はなく、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、尿検

査、眼科学的検査及び器官重量について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。

・　血液生化学的検査において、いくつかのパラメータについて被験物質の投与による影響が認められたが、用量依存性は認められず、おおむね生理学的変動の範囲内の変化であった。
・　剖検において、被毛、脂肪組織等の赤色化が認められた。
・　病理組織学的検査において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹で小葉中間~~体~~帯の肝細胞及び一部の Kupffer 細胞に暗色色素の沈着が中等度に認められたが、対照群及び全投与群のそのほかの動物にそのような色素沈着は認められなかった。（参照６、２１）【38、7】。

事務局より： 第１２５回専門調査会における高橋専門委員のご指摘に基づき修正いたしました。

EFSA は、本試験における NOAEL は本試験の最高用量である 250 mg/kg 体重/日と評価している（参照６）【38】。

本専門調査会としても、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 250 mg/kg 体重/日と判断した。

（５）長期反復投与毒性（眼毒性）

中江専門委員、塚本専門委員： この記載で問題ありません。

①　サル

ａ．サル 40 か月間経口投与試験（JECFA（1996）、EFSA（2010）（Harnois ら（1990）、Schalch（1990）（未公表））GLP 不明）

カニクイザル（対照群 1 匹、投与群各疾患 1 匹）に緑内障、静脈血栓症、汎網膜光凝固を誘発させ、カンタキサンチンを、表 17-1 のような投与群を設定して、40 か月間混餌投与する試験が実施されている。

表 17-1　**用量設定**

用量設定	0、11 mg/kg 体重/日
投与合計量	0、34.5 g

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

・　眼科学的検査において、緑内障を誘発させた動物の眼において少数の網膜結晶性沈着物が観察されたほかは、沈着物は認められなかった。

・　病理組織学的検査において、投与群の全動物で網膜に直径 0.1～1 μm 程度の沈着物が認められたが、細胞内の局在については明らかでなく、沈着物による細胞毒性は特に認められなかった。Harnois らは、沈着物の直径がヒトと比べて小さかったことが、眼科学的検査において網膜内結晶性沈着物を観察することができなかった原因と考察している。（参照６、２３）【38、6】

本専門調査会としては、本試験は通常のプロトコールによる毒性試験ではなく、NOAEL の判断をすることが適切でないと考えた。

ｂ．サルの最長 3 年間経口投与試験（JECFA（1996）、EFSA（2010）（Buser ら（1993、1994）（未公表））GLP 不明）（再掲）

1～3 歳のカニクイザルにカンタキサンチンを、表 18-1 のような投与群を設定して強制経口投与（胃内挿管）する試験が実施されている。

表 18-1　**用量設定**

第 1 試験 （各群雌雄各 4～11 匹、3 年間）	0（無処置）、0（プラセボ）、0.2、0.6、1.8、5.4、16、49* mg/kg 体重/日
第 2 試験 （各群雌雄各 2～4 匹、2 年間）	0（植物油）、200、500、1,000* mg/kg 体重/日

*投与最終年 1 年間に、49、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 匹の片眼にレーザー処理

その結果、各投与群で認められた眼毒性の所見は、表 18-2 のとおりである。

表 18-2　**毒性所見**

投与群	毒性所見
200 mg/kg 体重/日以上	18匹のうち8匹で網膜の中心から辺縁部にわたって灯光を反射する単一又は複数のスポット （網膜電図検査における障害なし）
49 mg/kg 体重/日	レーザー処理個体2匹のうちの1匹で網膜の中心から辺縁部にわたって灯光を反射する単一又は複数のスポット （網膜電図検査*における障害なし）
0.6 mg/kg 体重/日以上	網膜全体標本及び凍結切片の鏡検において、偏光顕微鏡下で複屈折を呈する様々な形態の内封物

* 通常の網膜電図検査では、沈着物の部位及びその周囲等、局所での網膜機能障害の判定はできないことに留意が必要である。

なお、0.6 mg/kg 体重/日以上の投与群で認められた内封物については、網膜辺縁部で認められ、さらに 49 mg/kg 体重/日以上の投与群では網膜中心部でも認められたとされている。

この内封物は偏光を強く反射し、その大きさは 6 μm 未満であり、用量に応じて大きな内封物の割合が増加したとされている。内封物の密度は鋸状縁より 1～8 mm 遠位の部位で減少したとされている。16 mg/kg 体重/日以上の投与群では、内封物は網膜辺縁部でより高密度となり、より遠位まで見られるようになったとされている。

内封物は網膜の内側（例：神経細胞層（おそらくアマクリン細胞にも）及び神経線維層、内網状層並びに内顆粒層）で多く、外網状層では少なく、外顆粒層、杆状体／錐状体層及び色素上皮部では認められなかったとされている。

JECFA は、化学分析の結果、内封物はカンタキサンチンに関連したものであると判明した(11)が、眼の生理学的機能及び形態に悪影響を及ぼすような兆候は認められなかったとされている。

事務局より：
第１２５回専門調査会での中江専門委員のご指摘を踏まえ、脚注を追記いたしました。(脚注は p37 に記載があります。)

また、黄斑中のルテイン及びゼアキサンチン(12)濃度について、網膜中カンタキサンチン濃度との相関は認められず、カンタキサンチンの投与

12 ルテイン及びゼアキサンチンは、ヒト網膜黄斑部に存在する生理的物質である。

は黄斑中のルテイン及びゼアキサンチン濃度に影響を及ぼさないと推定されている。

JECFA は、本試験における NOEL を 0.2 mg/kg 体重/日と判断している。EFSA は、本試験について、JECFA が NOEL を判断したのに対し NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日と評価している。食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において、本試験における NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日と判断している。（参照６、２３）【38（p21-22）、6】

~~本専門調査会としては、~~JECFA は、0.6 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた内封物~~について、~~が眼の生理学的機能及び形態に悪影響を及ぼすような兆候は認められなかったとしているが、本専門調査会としては、0.6 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた内封物について、網膜機能への影響は不明であるが機能への影響を及ぼす懸念が否定できないものとして~~ことから本所見を~~毒性と判断し、NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日とする 2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

事務局より：
第１２５回専門調査会における中江専門委員のご意見を踏まえ、JECFA の判断と専門調査会の判断が異なる旨を追記いたしました。

中江専門委員：
この記載で問題ありません。

印牧専門参考人：
第１２５回専門調査会でのご意見を踏まえての改定であれば、とくに問題はございません。

ｃ．サル 2.5、3、4.5 年間経口投与試験（Goralczyk ら（2000）（EFSA（2010）で引用）GLP 対応）

カニクイザルにカンタキサンチンを、表 19-1 のような投与群を設定して、それぞれ反復経口投与する試験が実施されている。

表 19-1　群設定

試験	匹数	投与期間	用量設定
①	対照群 8 匹、	2.5 年間	0（プラセボ）、5.4、16.2、48.6 mg/kg

	各投与群雌雄各4匹		体重/日
②	対照群6匹、 各投与群雌雄各4匹	3年間	0（プラセボ）、0.2、0.6、1.8 mg/kg 体重/日
③	対照群6匹、 各投与群雌雄各4匹	4.5年間	0、200、500 mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた眼毒性の所見は表 19-2 のとおりである。

表 19-2　**毒性所見**

投与群	毒性所見
200 mg/kg 体重/日以上	網膜辺縁部に結晶性沈着物 （網膜電図検査において視覚機能に異常は認められなかった。）
0.6 mg/kg 体重/日以上	鏡検において網膜辺縁部又は黄斑に網膜結晶性沈着物 用量依存的（0.6～16.2 mg/kg 体重/日）な発生率の増加

網膜、肝臓及び血漿中カンタキサンチン濃度は投与3か月後に最高に達し、用量依存的に増加したとされている。

網膜辺縁部においては被験物質がほとんどそのまま存在していたが、黄斑においては 4'-ヒドロキシエチネノン[9]が主たる代謝物として存在していたとされている。なお、カンタキサンチンの投与により網膜中ルテイン及びゼアキサンチン濃度に変化は認められなかったとされている。

以上より Goralczyk らは、網膜結晶性沈着物の生成に係る閾値を 0.6 mg/kg 体重/日以上としている。（参照６、４２）【38(p24)、16】

本専門調査会としては、網膜結晶性沈着物の生成を被験物質に関係した変化と考え、本試験における NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日と判断した。

② ウサギ

ａ．ウサギ 10 か月間経口投与試験（JECFA（1990）、EFSA（2010）で引用（Weber ら（1987a、1987b）原著論文未確認）GLP 不明）

チンチラウサギ交雑種にカンタキサンチンを、表 20 のような投与群を設定して、10 か月間混餌投与する試験が実施されている。

表 20　群設定

群	用量設定

①	カンタキサンチン （約 200 ppm；約 6 mg/kg 体重/日：投与量約 8 g）
②	カンタキサンチン+β-カロテン （約 200 ppm；約 6 mg/kg 体重/日：β-カロテンを含め投与量合計約 11 g）

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- カンタキサンチン単独投与群で 1 匹に網膜脈絡膜欠損が認められ、当該欠損は投与の継続により増加した。
- 網膜電図検査においては、カンタキサンチン単独投与群及びβ-カロテン併用群で暗順応 a 波及び b 波の振幅が、投与開始後しばらく（投与量合計が 1g となった時点まで）は正常値であったが、投与量合計が 5g となった時点から減少し、さらに最高反応時間が著しく延長した。
- 組織学的検査においては､全投与群で網膜の厚さの減少が見られ、カンタキサンチン単独投与群で視細胞内節内にスポット状の変性及び封入体の存在が認められたが、結晶生成は認められなかった。

JECFA は、霊長類に特異的に認められるカンタキサンチン網膜変性症について、本試験によって網膜電図による機能的変化も含めて霊長類以外の動物種（ウサギ）で再現できた点を指摘している。

EFSA は、カンタキサンチン投与による網膜結晶性沈着物生成に係る試験においてウサギはそれに適した動物種ではないことを指摘している（参照６、２１）【38、7】。

本専門調査会としては、本試験の結果、ウサギの網膜に結晶性沈着物の生成が認められなかったものの、網膜電図変化等の眼毒性が認められたものと判断したが、ウサギでは、一般的に網膜電図検査の意義が確立しておらず、さらに本試験は一用量によるものであることから、本試験に係る NOAEL の判断を行うことが適切でないと判断した。

③ ネコ

a．ネコ 6 か月間経口投与試験（Scallon ら（1988）（JECFA（1990）、EFSA（2010））**で引用**）GLP **不明**）

推定 8 か月齢～1 歳のネコ（対照群 3 匹、各投与群 1 匹）にカンタキサンチンを、表 21-1 のような投与群を設定し、混餌投与する試験が実

施されている。

表 21-1　**群設定**

群	用量設定、投与期間
①	2 mg/kg 体重/日、14 週間
②	4 mg/kg 体重/日、10 週間
③	8 mg/kg 体重/日、14 週間
④	16 mg/kg 体重/日、20 週間
⑤	16 mg/kg 体重/日、27 週間

その結果、各投与群で認められた眼毒性の所見は表 21-2 のとおりである。なお、網膜電図検査においては変化が認められなかったとされている。

表 21-2　**毒性所見**

投与群	毒性所見
8 mg/kg 体重/日以上	病理組織学的検査において、ファゴリソソームの肥大及び破裂等を原因とする網膜色素上皮部の細胞の背高の増大及び空胞化の増加（退行性変性）
4 mg/kg 体重/日以上	間接検眼鏡検査において、輝板（tapetum lucidum）上を覆うように網膜中に進行性の橙色光輝点[13] （結晶生成は認められていない。）

EFSA（2010）の報告では、ネコはカンタキサンチン投与による網膜結晶性沈着物の生成を見る試験に適した動物モデルではないことを指摘している（参照６、２１、４６）【38、7、46】

本専門調査会としては、本試験の結果、ネコに眼毒性が認められたものと判断したが、ネコはカンタキサンチン投与による網膜結晶性沈着物の生成を見る試験に適した動物モデルではないとのEFSAの指摘に同意するとともに、本試験の詳細が不明であり、NOAEL の判断を行うことが適切でないと考えた。

④　フェレット

ａ．フェレット 12 か月間経口投与試験（JECFA（1996）で引用（Schiedt ら（1992））（未公表））GLP 不明）

[13] 輝板は、光の反射機能を持ち、網膜外層の脈絡膜に分布している。光輝点が認められた（明るさが上がった）場合、網膜に器質的変化があったものと考えられる。

フェレットにカンタキサンチン（50 mg/kg 体重/日）を 12 か月間投与する試験を実施しており、網膜中にカンタキサンチンの蓄積は認められなかったとされている。（参照２３）【6】

本専門調査会としては、本試験の結果、眼毒性が認められなかったものと判断した。

b．フェレット 12 か月間経口投与試験（JECFA（1996）、食品安全委員会（2004）で引用（Barker & Fox（1992）（未公表））GLP 不明）

上述（p27）の Fox ら（1992）（未公表）の試験と同様の群設定でフェレットにカンタキサンチンを 12 か月間投与する試験が実施されている。

その結果、網膜電図検査において、群内個体差が大きかったが、対照群と投与群との間に差は認められなかったとされている。（参照２３）【6】

本専門調査会としては、本試験の結果、眼毒性が認められなかったものと判断した。

c．フェレット 24 か月間経口投与試験（JECFA（1996）で引用（Goralczyk（1993）（未公表））GLP 不明）

フェレットにカンタキサンチン（50 mg/kg 体重/日）を 24 か月間投与する試験が実施されている。

その結果、網膜（色素上皮部を含む。）、脈絡膜及び虹彩のいずれにおいても結晶性沈着物は認められなかったとされている。以上より Goralczyk は、フェレットはカンタキサンチン投与による網膜結晶性沈着物の生成を見る試験にはあまり適していない動物モデルであるとしている。（参照２３）【6】

本専門調査会としては、本試験の結果、眼毒性が認められなかったものと判断した。

⑤ ラット、マウス

ラット、マウスによる長期反復投与毒性試験において、眼毒性は認められていない。

⑥ まとめ

長期反復投与毒性試験において、サル、ウサギ、ネコ等による試験成績を検討した。

このうち、サルでは、網膜に被験物質の投与に関連して結晶性沈着物の生成が確認されたとされている。ウサギでは、網膜電図の変化が認められたとされているが、一般的にウサギにおける網膜電図検査の意義が確立していないことに留意が必要である。ネコでは、網膜の変性等の眼毒性が確認されたが、NOAEL の判断を行うことは適切でないと考えた。フェレット、ラット、マウスでは、眼毒性が認められなかった。

本専門調査会としては、以上を検討し、眼毒性に係る NOAEL を Buser（1993、1994）によるサルの最長 3 年間試験成績および Goralczyk ら（2000）によるサルの 3.5～4.5 年間試験成績に基づき、0.2 mg/kg 体重/日と判断した。

（６）発がん性

事務局より： 前回資料と変更はありません。 中江専門委員、塚本専門委員： この記載で問題ありません。

①　ラット

ａ．ラット 93～98 週間反復投与毒性/発がん性/出生前発生毒性併合試験（JECFA（1988）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Hoffmann-La Roche（1966）（未公表））GLP 不明）（再掲）

上述（p37）の試験の結果、腫瘍発生率の増加は認められなかったとされている。

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において、本試験で発がん性は認められないと判断している。（参照６、１９、２１）【38、8、7】。

本専門調査会としても、2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

ｂ．ラット 52、72、78、104 週間経口投与試験（JECFA（1990）、EFSA（2010）（Rose ら（1988）及び Buser & Banken（1988）（未公表））

GLP 不明）（再掲）

上述（p38）の試験の結果、全投与群の雌で肝細胞腺腫の発生率の増加が認められたが、用量相関性は認められなかったとされている。その後、肝臓についての病理組織学的検査の結果の再評価がなされ、投与群の雌で肝細胞腺腫の発生率増加が確認されたが、雌雄とも肝臓ので悪性腫瘍の発生増加は認められなかったとの結論に変更されている（参照６、２１）【38、7】。

本専門調査会としては、本試験において全投与群の雌で認められたで認められた肝細胞腺腫の発生率増加について、用量相関性が認められなかったとされているが、詳細が不明であり発がん性について判断できないと考えた。

ｃ．ラット DMH 併用大腸発がん試験（Colacchio ら（1989）GLP 不明）

Holtzman ラット（各群雄 27 匹）にカンタキサンチンを、表 22 のような投与群を設定して、24 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 22　**用量設定**

用量設定*	0（プラセボ）、1%
（mg/kg 体重/日として換算）	0、500 mg/kg 体重/日

*5 週目から大腸癌のイニシエーターである 1,2-ジメチルヒドラジン（DMH）（30 mg/kg 体重/週）を週 1 回、16 週間皮下投与している。

その結果、大腸腫瘍及び大腸癌の個体当たり発生個数が 1,2-ジメチルヒドラジン処置プラセボ対照群（3.2 及び 3.0 個）に比べて 1,2-ジメチルヒドラジン処置投与群（4.7 及び 4.4 個）で増加した（p=0.018 及び 0.015）とされている（参照４７）【追加文献Ⅰ-5】。

本専門調査会としては、本試験で認められた大腸腫瘍及び大腸癌の発生率増加を鑑みると、カンタキサンチンには 1,2-ジメチルヒドラジンにより誘発された大腸癌を促進させる作用がある可能性はあるが、本試験が通常の二段階発がん試験のプロトコールにより実施された試験でなく、大腸癌の発生個数についても平均値のみで標準偏差の記載が無く、詳細が不明であることを踏まえると、本試験に基づくカンタキサンチンの発がんプロモーション作用について評価することが困難と考えた。

ｄ．ラット 52、78、104 週間経口投与試験（JECFA（1996）、EFSA（2010）、

食品安全委員会（2004）**で引用**（Buser（1992a）（**未公表**））GLP **不明**）（**再掲**）

上述（p39）の試験の結果、良性肝細胞腫瘍が 250 mg/kg 体重/日投与群で 2 個、悪性肝細胞腫瘍が無処置対照群及び 250 mg/kg 体重/日投与群で各 1 個見られたが、肝細胞腫瘍の発生率の増加は認められなかったとされている（参照６、２３）【38、6】。

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において、本試験で発がん性は認められないと判断している。（参照６、１９、２１）【38、8、7】。

本専門調査会としても、本被験物質に発がん性はないと判断した。

ｅ．ラット 52、78、104 週間経口投与試験（JECFA（1996）、EFSA（2010）、**食品安全委員会**（2004）**で引用**（Buser（1992b）（**未公表**））GLP **不明**）（**再掲**）

上述（p40）の試験の結果、良性肝細胞腫瘍が 5 mg/kg 体重/日投与群で 1 個、25 mg/kg 体重/日投与群で 3 個及び 75 mg/kg 体重/日投与群で 3 個、悪性肝細胞腫瘍がプラセボ対照群、5 mg/kg 体重/日投与群及び 75 mg/kg 体重/日投与群で各 1 個認められたが、肝細胞腫瘍の発生率の増加は認められなかったとされている（参照６、２３）【38、6】。

本専門調査会としても、本被験物質に発がん性はないと判断した

② **マウス**

ａ．マウス 80 **週間経口投与試験**（JECFA（1988、1990）で引用（Hoffmann-La Roche（1966）（**未公表**））GLP **不明**）（**再掲**）

上述（p37）の試験の結果、被験物質の投与に関連した腫瘍発生は認められなかったとされている（参照１９、２１）【8、7】。

本専門調査会としても、本被験物質に発がん性はないと判断した。

ｂ．マウス 52、90、98 **週間試験**（JECFA（1990）、EFSA（2010）**で引用**（Rose **ら**（1987）、Buser（1987a））（**未公表**））GLP **不明**）（**再掲**）

上述（p43）の試験の結果、腫瘍発生率及び各群の腫瘍発生個数合計に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６、２１）【38、7】。

本専門調査会としても、本被験物質に発がん性はないと判断した。

（7）生殖発生毒性

事務局より： 前回資料と変更はありません。 宇佐見専門委員、北條専門委員： この記載で問題ありません。

① ラット

a．ラット二世代生殖毒性試験（EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Hoffmann-La Roche（1966）（未公表））GLP 不明）

Wistar ラット（各群雌雄各 20 匹）にカンタキサンチンを、表 23 のような投与群を設定して、2 年間混餌投与する二世代生殖毒性試験が実施されている。

表 23 用量設定

用量設定	0、0.1%
（mg/kg 体重/日として換算）	0、30～74 mg/kg 体重/日

その結果、生殖能力について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。

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 0.1%（50 mg/kg 体重/日相当）と判断し、生殖毒性は認められないものとしている。（参照 6）【38】

本専門調査会としても、2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

b．ラット 98 週間経口投与/発がん性/出生前発生毒性併合試験（JECFA（1988）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Hoffmann-La Roche（1966）（未公表））GLP 不明）（再掲）

上述（p37）の試験において、投与開始 6 か月後に各群雌雄の交配が実施されている。

その結果、同腹児数、離乳動物数並びに出生及び離乳時児動物体重に被験物質の投与に関連した影響は認められず、骨格検査において異常は認められなかったとされている。

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において、本試験では、催奇形性は認められないと判断している。（参照６）【38】。

本専門調査会としても、2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

ｃ．ラット出生前発生毒性試験（JECFA（1990）、EFSA（2010）で引用（Kistler ら（1982）（未公表））GLP 不明））

妊娠 FU アルビノラット（各群雌 40 匹）にカンタキサンチンを、表 24 のような投与群を設定して、妊娠 7～16 日に混餌投与し、妊娠 21 日に各群を剖検群及び哺育群に分け、(i) 剖検群については妊娠 21 日に帝王切開し (ii) 哺育群については自然分娩させ分娩後 23 日に児動物を剖検する試験が実施されている。

表 24　用量設定

用量設定	0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日

その結果、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６、２１）【38、7】。

EFSA は、生殖行動、胚毒性及び催奇形性に係る NOAEL は本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と評価している（参照６）【38】。

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。

ｄ．ラット三世代生殖毒性試験（JECFA（1990）、EFSA（2010）で引用（Bottomley ら（1987）、Buser（1987b）（未公表））GLP 不明）

雌雄ラットにカンタキサンチンを、表 25 のような投与群を設定して混餌投与し、各世代二産の児動物を得て、一産目の動物に投与を継続する試験が実施されている。

表 25　用量設定

用量設定	0（無処置）、0（プラセボ）、 250、500、1,000 mg/kg 体重/日

その結果、以下の所見が認められたとされている。交尾行動、妊娠期間、分娩及び哺育能力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。

・ 糞便、被毛、内臓諸器官及び脂肪組織の橙色又は赤色への変色、体重増加抑制傾向、摂餌量の減少、血中アルカリホスファターゼ、AST、ALT 及びコレステロールの増加、肝相対重量の増加、脾臓絶対重量の増加肝類洞の泡沫細胞増殖巣並びに肝細胞の空胞化が認められた。認められた変化の一部は、8 週間の休薬期間中に回復した（参照６、２１）【7、38】。

本専門調査会としては、試験結果の詳細が不明であるため、本試験に係る NOAEL の判断はできないと考えた。

② ウサギ

ａ．ウサギ出生前発生毒性試験（JECFA（1990）、EFSA（2010）で引用（Eckhardt（1982）（未公表））GLP 不明）

交配済の Swiss 野ウサギ(各群雌 20 匹)にカンタキサンチンを、表 26 のような投与群を設定して、妊娠 7～19 日にかけて強制経口投与（胃内挿管）し、全母動物を妊娠 30 日に帝王切開する試験が実施されている。

表 26 用量設定

用量設定	0、100、200、400 mg/kg 体重/日

その結果、以下のように被験物質の投与に関連した変化は認められず、本試験においてカンタキサンチンに胚毒性及び催奇形性は認められなかったと結論されている。

・ 母動物の体重について、被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

・ 100 mg/kg 体重/日投与群で吸収胚数の軽度の増加が認められた。用量依存性が認められなかったことから、被験物質の投与に関連したものとはされていない。

・ 対照群を含む各群で少数の自然発生奇形が認められ、骨格異常は全投与群で対照群と同様の頻度であった。

（参照６、２１）【7、38】。

EFSA（2010）は、母体毒性及び発生毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 400 mg/kg 体重/日としている（参照６）。

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。

（８）アレルゲン性

事務局より： 前回資料と変更はありません。 穐山専門委員： この記載で問題ありません。

① **モルモット皮膚感作性試験（JECFA（1996）で引用（Geleick & Klecak（1983）（未公表））GLP 不明）**

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されている。

その結果、カンタキサンチンに感作性は認められなかったとされている。（参照２３）【6】

（９）一般薬理

① **ラット15日間経口投与試験**（Astorgら（1994）（JECFA（1996）、SCF（1999）、EFSA（2010）で引用）GLP不明）

Wistarラット（各群雄5匹）にカンタキサンチン（0、300ppm；0、15 mg/kg体重/日相当）を15日間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、肝臓中CYP濃度が増加し、CYPの中でも特にCYP1A1活性の誘導（対照群の約98倍）、~~フェーズII~~第二相酵素群の中でも特にUGT1活性の誘導（対照群の約3.4倍）が認められたとされている。（参照６、２３、２９、４８）【38、6、12、47】

事務局より： 第１２５回専門調査会における石井専門委員のご指摘を踏まえ修正いたしました。

（１０）その他

① **ラット 20 週間経口投与試験**（Bendich & Shapiro（1986）（JECFA（1990）、EFSA（2010）で引用）GLP 不明）

Wistar Kyoto ラット（各群雄 8 匹）にカンタキサンチン（0、0.2%；0、100 mg/kg 体重/日[8]）を 20 週間混餌投与した後にと殺し、摘出した脾臓

について T-リンパ球刺激物質（Con A 若しくは PHA）又は B-リンパ球刺激物質（LPS）に対する応答を確認する試験が実施されている。

その結果、LPS に対する応答が対照群に比べて投与群で 40%以上増加した（$p<0.05$）とされている。Bendich & Shapiro は、本試験においてカンタキサンチン投与は免疫応答を促進したとしている。（参照６、１９、４９）【38、8、追加 I-6】

② ヒト単核球刺激試験（Prabhala ら（1989）（EFSA（2010）で引用）GLP **不明**）

健康なヒト男性 11 例の末梢血由来単核球にカンタキサンチン（0、0.01 μM）を加えて 72 時間インキュベートする *in vitro* 試験が実施されている。

その結果、対照群に比べてカンタキサンチン群で単核球比率及び活性化関連マーカー（TFR、HLA-DR 及び IL-2R）陽性比率の上昇が認められたとされている（参照６、５０）【38、追加 I-7】。

EFSA は、本試験成績に生物学的意義はないと判断している（参照６）。【38】

③ マウス経口投与/UV 照射試験（Rybski ら（1991）（JECFA（1996）で引用）GLP **不明**）

5 週齢の C3H/HeN 雌マウス（UVB 照射対照群 50 匹、同投与群 55 匹）にカンタキサンチン（0、1% ; 0、1,500 mg/kg 体重/日[8]）を混餌投与し、投与後 18 週目から剃毛した背部に UVB を 1 日 30 分間、週 5 日、24 週間照射することにより発生した皮膚腫瘍中への浸潤リンパ球を計測する試験が実施されている。

その結果、対照群に比べて、カンタキサンチン投与群で L3T4 陽性 T 細胞及び Lyt-2 陽性 T 細胞の数が減少した（$p<0.0001$）とされている。（参照２３、５１）【6、追加 I-8】

５．ヒトにおける知見

森田専門委員、祖父江専門委員： この記載で問題ありません。

カンタキサンチンについてのヒトにおける知見として以下のような報告がある。なお評価要請者によれば、PubMed、TOXLINE 及び J-Dream II を用い

て文献検索を行ったが、日本人のデータを入手することはできなかったとされている（参照２）【本体】。

（１）網膜への影響

① 網膜結晶性沈着物の生成に関する症例報告

ａ．症例報告（JECFA（1990）で引用）

Saraux & Laroche（1983）、Franco ら（1985）、Hennekes ら（1985）、McGuinness & Beaumont（1985）von Meyer ら（1985）、Philipp（1985）、Weber ら（1985a）及び Weber & Goerz（1986）の各種症例報告を総合すると、カンタキサンチンの摂取量合計が 75～178 g/人の者の 50%に網膜結晶性沈着物が認められていたとされている。一方、カンタキサンチン摂取による網膜結晶性沈着物の生成について、7 年間に合計 132 g/人を摂取した 1 例で認められなかったとする報告があるのに対し、6 年間に合計 67.5 g/人を摂取した 1 例や 4 か月間に合計 12～14 g/人を摂取した者で見られたとする報告があるなど大きな個人差が認められ、用量又は投与期間との間に明確な関係を見出すことはできなかったとされている。（参照２１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９）【7、追加 I-9～16】

JECFA は、網膜結晶性沈着物の生成について、それに要したカンタキサンチン用量に大きな個人差が見られることから、その他のカロテノイド類との併用、年齢、高眼内圧、特に既存の網膜色素上皮部の障害等その他の要因があるのではないかと推定している。（参照２１）【7】

ｂ．症例報告（Cortin ら（1982）（JECFA（1990）で引用））

カンタキサンチン（60 mg/人/日）を 24 か月間服用していた症例で結晶性沈着物が黄斑部の陥凹の辺縁のみならず、中心小窩にも認められたとされている。（参照２１、６０）【7、44】

ｃ．症例報告（Boudreault ら（1983）、Cortin ら（1984）、Ros ら（1985）（JECFA（1990）で引用））

カンタキサンチン（約 0.4～1.7 mg/kg 体重/日）を医療又は美容目的で 3 か月～数年間服用した症例において網膜変性症が認められ、一部の症例において網膜内層に金色に輝く結晶（最大径 10～14 μm）が見られたとされている。（参照２１、６１、６２、６３）【7、50、51、52】

ｄ．症例報告（Raab ら（1985）（JECFA（1990）で引用））

カンタキサンチン（35 mg/人/日）及びβ-カロテン（25 mg/人/日）を最長 2 年間（平均 2～6 か月間）併用した症例 23 例の網膜に着色沈着物は認められなかったとされている。（参照２１、６４）【7、追加 I-17】

e. 症例報告（JECFA（1988、1990）で引用（Hoffmann-La Roche（1986）（未公表））

カンタキサンチンを服用した症例 253 例のうち 33 例（15%）に網膜結晶性沈着物が認められ、網膜結晶性沈着物が認められなかった症例の年間カンタキサンチン服用量は中央値 5.3 g/人/年であったとされている。一方、色素沈着が認められた症例の年間カンタキサンチン服用量は中央値 14.4 g/人/年であり、最小値は 1 日 30 mg 未満を服用していた症例の 7 g/人/年であったとされている。（参照１９、２１）【8、7】

f. 症例報告（Daicker ら（1987）（JECFA（1988、1990）で引用）（再掲））

上述（p27）の症例において、網膜内層全体に偏光顕微鏡下で複屈折を呈する赤色結晶が見られ、特に網膜中心窩辺縁に多数の大きな結晶が肉眼観察されている。当該結晶はカンタキサンチンであり、リポたんぱく質との複合体として存在しているとされている。網膜中濃度は最高 42 μg/g（黄斑）であったとされている。当該結晶が存在する箇所のミューラー支持細胞の内部には萎縮が見られたとされている。網膜以外の眼組織としては、毛様体においてカンタキサンチンが検出されたとされている。（参照１９、２１、４１）【8、7、28】

g. 症例報告（Barker（1988）（JECFA（1990）で引用））

3 か月～14 年間にカンタキサンチンを合計 3.6～336 g 服用した 259 例のうち 92 例に、用量及び服用期間に明確な相関性のない網膜結晶性沈着物が見られたとされている。（参照２１、６５）【7、追加 I-18】

h. 症例報告（Maille ら（1988）（JECFA（1990）で引用））

網膜結晶性沈着物が見られた者が服用したカンタキサンチンは合計 7.92～240 g であったとされている。一方、研究対象の大部分は服用量合計が 3.8～7.7 g であり、それらでは網膜変性症は認められなかったとされている。（参照２１、６６）【7、追加 I-19】

以上のとおり、カンタキサンチンを摂取したヒトにおける網膜結晶性沈着物の生成に係る報告が複数認められた。本専門調査会としては、Daicker ら（1987）の報告に基づき、当該症例で認められた結晶性沈着物はカンタ

キサンチンであると判断したが、これらの症例報告からはNOAELの判断はできないと判断した。

② 網膜結晶性沈着物生成の可逆性に関する報告

ａ．症例報告（JECFA（1990）で引用）

Boudreaultら（1983）、Weberら（1985a）、Goerz & Weber（1988）、Weber & Goerz（1986）及びLonn（1987）の報告においてカンタキサンチンの服用によって網膜結晶性沈着物を生じた症例を服用終了後最長3年間観察しても当該沈着物の減少は認められなかったとされている。その一方、Malenfantら（1988）の報告において平均47か月間のフォローアップの結果9例中7例の網膜結晶性沈着物が平均67%減少したとされていることから、網膜結晶性沈着物の可逆性について判断できなかったとされている。（参照２１、６７、６８）【7、追加I-21～22】

ｂ．症例報告（JECFA（1990）で引用（Harnoisら（1988）（未公表））

カンタキサンチンの服用を中止した症例9例を55か月間観察したところ、網膜結晶性沈着物の個数は、服用中止9か月後の時点では有意な変化が認められなかったが、服用中止 26 か月後の時点では有意な減少が認められたとされている。他方、服用中止7年後の時点でも当該沈着物は残っていたとされている。（参照２１）【7】

ｃ．コホート研究（Leyonら（1990）（JECFA（1996）、食品安全委員会（2004）で引用）

カンタキサンチン及びβ-カロテン配合製剤を最長12年間服用し、カンタキサンチンを最大で合計178 g服用した症例53例中、22例の網膜内層に黄色沈着物が見られたとされている。当該22例のうち14例について服用中止5年後の時点で観察を行ったところ、両眼にそれぞれ500個を超える沈着物が見られた1例を除く13例の沈着物数の合計は、服用中止の時点よりも70%減少していたとされている。（参照２３、６９）【6、10】

以上のとおり、カンタキサンチンを摂取したヒトにおける網膜結晶性沈着物生成の可逆性に係る報告が複数認められた。本専門調査会としては、各症例における所見は一致しておらず、可逆性に関する判断はできないと考えた。

③ 網膜機能への影響に関する報告

ａ．症例報告（JECFA（1990）で引用）

色素沈着物を伴う症例の多くは機能変化を伴うものではないが、Cortin ら（1984）、Hennekes ら（1985）及び Philipp（1985）は眼の眩みやかすみを訴えた症例を報告しており、Ros ら（1985）は視野障害が認められた症例を報告している。（参照１９、２１）【8、7】

ｂ．症例報告（JECFA（1988、1990）で引用）

Boudreault ら（1983）、Metge ら（1984）、McGuiness & Beaumont（1985）、Weber ら（1985b）、Hennekes ら（1985）及び Philipp（1985）の報告を総合すると、カンタキサンチン服用症例については、眼電図検査において正常又はそれに準じ、暗順応のわずかな遅延が見られ、眼電図は正常であるが眩しい光にさらされた後の暗所視の視野が狭くなることがあるとされている。（参照１９、２１、７０、７１）【8、7、追加 I-24】

ｃ．症例報告（Nijman ら（1986）及び Oosterhuis（1988）（JECFA（1988、1990）で引用））

2～13 年間（平均 5.8 年間）カンタキサンチンを服用した症例 32 例のうち 8 例に網膜結晶性沈着物が認められたが、視野、暗順応及び眼電図検査結果に当該沈着物による影響は認められず、網膜の色素上皮部にカンタキサンチンの投与に関連した変性は認められなかったとされている。（参照２１、７２、７３）【7、追加 I-25～26】

ｄ．症例報告（JECFA（1990）で引用（Norris ら（1987）原著論文未確認））

カンタキサンチンを数年間服用した骨髄性プロトポルフィリン症症例について、網膜電図検査において b 波振幅のわずかな減少が認められたが、網膜結晶性沈着物の生成の有無にかかわらず特段の臨床症状は認められなかったとしている。Norris らは、この b 波振幅減少について、カンタキサンチンが光受容器に吸収される光子数を減少させるフィルターの役割を果たすことによるものであると仮定すると反応時間の延長や a 波振幅の減少も伴うはずであるがそれらが認められないため、カンタキサンチンの投与によるものではないと結論している。（参照２１）【7】

ｅ．症例報告（JECFA（1990）で引用（Norris & Hawk（1987）原著論文未確認））

カンタキサンチンを最高 9 年間（平均 4.9 年間）、合計 11～170 g（平均 75.5 g）服用した 15 例に視力機能への有害影響は認められず、そのうち 6 例に網膜結晶性沈着物が見られたが、暗順応は正常の範囲内であり、眼電図検査及び PERG での反応に正常値との有意な差は認められな

かったとしている。（参照２１）【7】

ｆ．症例報告（JECFA（1990）で引用（Schalch（1988b）（未公表））

カンタキサンチン（30～150 mg/人/日）を最長 10 年間服用（服用量合計は最高 170 g）した骨髄性プロトポルフィリン症症例 29 例の暗順応及び PERG 検査結果に変化は見られなかったとされている。夏季に暗順応 b 波振幅のわずかな減少が認められたが、冬季には回復したとしている。以上より Schalch は、本報告における NOEL を 60 mg/人/日と推定している。（参照２１）【7】

ｇ．症例報告（Harnois ら（1988）（JECFA（1996）、食品安全委員会（2004）で引用））

カンタキサンチンを服用した（服用量についての記載なし）症例 19 例（黄斑症症例 11 例を含む。）の視覚機能を静的視野測定により評価したところ、視力は全ての者で「6/9」[14]以上であったとされている。カンタキサンチンの服用中止 2～3 年後に静的視野測定を行ったところ、網膜沈着物が認められた症例で網膜感度の低値が認められたが、網膜沈着物のない症例ではそのような低値は認められなかったとされている。以上より Harnois らは、カンタキサンチン網膜変性症は網膜の感覚神経に悪影響を及ぼす懸念があるとしている。（参照２３、７４）【6、追加 I-27】

ｈ．症例報告（Hueber ら（2011））

カンタキサンチン~~の摂取~~を 2 か月～3 年間[15]摂取していた 35 例のうち 13 例に黄斑に黄金色の結晶が認められ、そのうち 5 例について初回検査の 16～24 年後に再検査を行ったところ、初回検査の約 20 年後には結晶は認められなくなり、網膜への傷害も認められなかったとされている。Hueber らは、カンタキサンチンの摂取による長期毒性は認められないとしている。（参照７５）【追加 36】

事務局より：
第１２５回専門調査会における高橋専門委員のご指摘を踏まえ、摂取期間について脚注に記載いたしました。

以上のとおり、カンタキサンチンを摂取したヒトにおける網膜機能障害の報告が複数認められたが、本専門調査会としては、これらの報告においてカンタキサンチンの摂取との因果関係は特定されていないと判断した。

14 小数視力で約 0.7 に相当。
15 数例については、摂取期間が不明である。

④ メタアナリシス、介入研究

ヒトにおける知見のうち、メタアナリシスや介入研究など、添加物「カンタキサンチン」を評価するにあたって、他の試験と比べてエビデンスレベルが高いと考えられたのは以下の 2 報である。

a．メタアナリシス（Köpcke ら（1995）（JECFA（1996）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用）

カンタキサンチンを医療又は美容目的で服用したヒトの網膜結晶性沈着物の生成に関する公表文献 25 報及び未公表文献 7 報において報告された症例合計 691 例に関するメタアナリシスが実施されている。

その結果、詳細な評価が可能な 411 例について、カンタキサンチン（平均 15～240 mg/人/日）を 1～14 年間、合計 0.6～201 g 服用していたことが明らかにされている。

そのうち網膜結晶性沈着物の生成が認められた者は 95 例であり、服用量ごとの網膜結晶性沈着物の生成が認められた者の割合は、表 27-1、表 27-2 のとおりであったとされている。いずれも有意（p-trend<0.0001）な用量相関性が認められている。

表 27-1　網膜結晶性沈着物の平均 1 日服用量ごとの発生率

平均 1 日服用量	症例数	発生率
105 mg/人/日超	37 人	48.6%
75～105 mg/人/日	58 人	43.1%
60～74 mg/人/日	95 人	24.2%
45～59 mg/人/日	79 人	20.3%
30～44 mg/人/日	135 人	9.6%
30 mg/人/日未満	7 人	0%

表 27-2　網膜結晶性沈着物の服用量合計ごとの発生率

服用量合計	症例数	発生率
100 g 以上	30 人	73.3%
40～100 g	67 人	52.2%
20～40 g	73 人	23.3%
10～20 g	63 人	17.5%
6～10 g	75 人	9.3%
3～6 g	58 人	5.2%
3g 未満	45 人	0%

以上より Köpcke らは、本メタアナリシスにおける NOEL を 30 mg/人/日未満、服用量合計 3,000 mg/人と評価している。

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において、本レビューから求められる NOAEL を 30 mg/人/日（体重 60 kg 換算で 0.5 mg/kg 体重/日）と判断している。

また、EFSA は、本知見に係る $BMDL_{05}$[16] 12～20 mg/人/日（0.20～0.33 mg/kg 体重/日）を算出し、point of departure を 0.30 mg/kg 体重/日と判断し、後述の Arden（1989）の介入試験（p67）における NOAEL（0.25 mg/kg 体重/日）も踏まえ、不確実係数を 10 として ADI（0.03 mg/kg 体重/日）を設定している。（参照６、２３、４０）【38、6、9】

本専門調査会としては、本試験については、症例数が少ないこと、各症例の背景情報が得られていないことを考慮して、NOAEL の判断を行うことはできないと判断した。

b. 介入研究（Arden ら（1989）、Arden & Barker（1991）（JECFA（1996）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用）GCP 不明）

カンタキサンチンを 0～10 年間、合計 0～170 g 服用した症例を含むポルフィリン症症例 27 例のうち 13 例にカンタキサンチンを表 28-1 の①、②、③の摂取方法で連続して用量を漸増させ、摂取させる臨床試験が実施されている。

表 28-1　**摂取方法**

[16] Köpcke ら（1995）が取りまとめた用量反応データがヒトにおける知見に基づくものであること、及び実際の発生率が 5%をカバーしていることから、ベンチマーク・レスポンスを 10%ではなく 5%にしたと説明されている。

①（13 例、5 週間）	15 mg/人/日；0.25 mg/kg 体重/日 （カンタキサンチン 15 mg＋β-カロテン 10 mg の製剤として）
②（13 例、5 週間）	60 mg/人/日 （①と同じ製剤として）
③（12 例、数か月間）	90～120 mg/人/日 （①と同じ製剤として）

その結果、認められた毒性所見は表 28-2 のとおりである。

表 28-2　**毒性所見**

投与群	毒性所見
60 mg/人/日以上	暗順応 b 波振幅の減少 （90～120 mg/人/日で増強） 網膜内結晶の用量依存的な発生率増加

60 mg/人/日以上で認められた暗順応 b 波振幅の減少について、網膜内に結晶が認められた例では、特に程度が大きかったとされている。

カンタキサンチンの摂取を中止したところ、暗順応 b 波振幅は回復したとされている。

暗順応 b 波振幅の減少については、カンタキサンチン用量との相関性が認められたが、カンタキサンチンの摂取量合計又は血中濃度との間に相関性は認められなかったとされている。

Arden らは、暗順応 b 波振幅減少はミューラー支持細胞（暗順応 b 波を発生することが知られている。）中カンタキサンチン濃度に相関しているのではないかと推定している。

以上より、本試験における NOEL は 15 mg/人/日（0.25 mg/kg 体重/日）と評価されているが、短期間（5 週間）の摂取に基づくものであることに留意すべきであるとされている。

JECFA は、1995 年の第 44 回会合において、本試験における NOEL0.25 mg/kg 体重/日を基に ADI（0.03 mg/kg 体重/日）を設定している。

食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において、本試験における NOAEL を 0.25 mg/kg 体重/日と判断し、これを基に ADI（0.03 mg/kg 体重/日）を設定している。

EFSA は、本試験における NOAEL を 0.25 mg/kg 体重/日とし、前述の Köpcke ら（1995）のメタアナリシス（p66 **エラー! ブックマークが定義されていません。**）における Point of Departure（0.30 mg/kg 体重/日）も踏まえ、ADI（0.03 mg/kg 体重/日）を設定している。ただし、(i) Arden & Barker がカンタキサンチン投与による網膜電図変化について再測定で再現できず、症状は軽度で臨床上の意義はないとしていること、及び(ii) 被験物質の製剤中に含まれる β-カロテンの寄与について不明であることを指摘している。（参照６、２３、７６、７７）【38、6、49、48】。

本専門調査会としては、網膜内結晶の生成や暗順応 b 波振幅の減少のみでは、必ずしも視力等の網膜機能に対する障害が認められたとは言えないが、~~機能への影響を及ぼす懸念が否定できない~~電気生理学的には神経細胞全体の反応として障害が認められていることから、本所見を毒性と判断し、JECFA、EFSA 及び 2004 年の食品安全委員会の判断を是認し、本試験における NOAEL を 0.25 mg/kg 体重/日と判断した。

事務局より：
第１２５回専門調査会における中江専門委員、石井専門委員のご意見を踏まえ追記いたしました。ご確認をお願いいたします。

中江専門委員
この記載で問題ありません。

米谷専門参考人
この記載で問題ありません。

⑥ ヒトにおける知見のまとめ

カンタキサンチンを摂取したヒトについて、網膜にカンタキサンチンの結晶性沈着物が生成したとする症例報告及び網膜機能に影響が認められた症例が報告複数認められた。

本専門調査会としては、当該結晶性沈着物の生成の可逆性及びカンタキサンチンの摂取と網膜機能に与える影響の因果関係については必ずしも明らかではないが、電気生理学的に神経細胞全体の反応として障害が認められた~~機能への影響を及ぼす懸念を否定できないと考え、~~Arden ら（1989）による介入研究に基づき、ヒトにおける知見に係る NOAEL を 0.25 mg/kg 体重/日と判断した。

事務局より：
　第１２５回専門調査会における中江専門委員、石井専門委員のご意見を踏まえ追記いたしました。ご確認をお願いいたします。

中江専門委員
　この記載で問題ありません。

米谷専門参考人
　この記載で問題ありません

（２）肝臓への影響

①　症例報告（JECFA（1996）、EFSA（2010）、食品安全委員会（2004）で引用（Norris 及び Hawk（1990）（未公表））

骨髄性プロトポルフィリン症の治療のため、カンタキサンチン（15 mg/人/日）を 1～12 年間、合計 3～150 g 服用した 10～61 歳の症例 11 例に肝毒性の兆候は認められなかったとされている。（参照６、２３）【38、6】

（３）アレルゲン性

①　症例報告（Juhlin（1981）（JECFA（1988、1990）、EFSA（2010）で引用））

蕁麻疹の既往歴のある者 42 例にカンタキサンチン 410 mg を 3 時間以内に 3 回に分けて経口投与する負荷試験を実施したところ、投与後 23 時間以内に 6 例が蕁麻疹を再発したとされている。

蕁麻疹を発症した陽性患者のうち、以前にカンタキサンチンで反応すると知らなかった患者 3 人において、再度経口負荷試験を 1 年以内に行ったところ、3 人中 3 人で蕁麻疹が発症したとされている。

EFSA は、カンタキサンチンは比較的高用量では蕁麻疹の再発を誘発するかもしれないが、アレルギー反応を引き起こす可能性は示されていないとしている。（参照６、１９、２１、７８）【38、8、7、追加 I-28】

本専門調査会としては EFSA の判断は妥当と考えた。

（４）その他

①　症例報告（EFSA（2010）で引用（Bluhm ら（1990））原著論文未確認）

カンタキサンチン（用量についての記載なし）を美容目的で服用していた健康な若年女性 1 例が再生不良性貧血を発症したとされている。（参照６）【38】

Ⅲ．一日摂取量の推計等

１．米国における摂取量

NRC（1989）の報告によれば、米国におけるカンタキサンチンの生産量は 1982 年で 3,040 ポンド（1,379 kg）、1987 年で 1,050 ポンド（476 kg）とされており、1987 年の着色料用の生産量は 910 ポンド（413 kg）とされている。（参照２、７９）【本体、29】。1987 年の着色料用生産量について、同年（中間）の米国居住者人口 242 百万人（参照８０）【追加 I-29】及び 365 日/年で除し、廃棄率を 20%と仮定すると、カンタキサンチンの推定一日摂取量は 0.0037 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「カンタキサンチン」（E161g）の推定一日摂取量は 0 mg/人/日とされている。（参照８１）【追加 I-30】

EFSA（2010）の報告[17]では、添加物「カンタキサンチン」（E161g）について、着色料としてストラスブール風ソーセージ（saucisses de Strasbourg）に 15 mg/kg を上限として使用することが認められていることを踏まえ、当該上限とフランスにおける同ソーセージの摂取量データを用い、推定一日摂取量が成人で平均 3.2 μg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 6.9 μg/kg 体重/日、小児で平均 7.1 μg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 12.4 μg/kg 体重/日と算出されている。また、飼料添加物カンタキサンチンについて、産卵鶏以外の家禽のレバー及び皮膚/脂肪、産卵鶏の卵黄、さけ及びますについて MRL が設定されていることを踏まえ、当該 MRL とアイルランドにおける関連食品の摂取量データを用い、推定一日摂取量が成人で平均 2.9 μg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 9.2 μg/kg 体重/日、小児で平均 2.5 μg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 11.2 μg/kg 体重/日と算出されている。添加物分と飼料添加物分とを合計したカンタキサンチンの推定一日摂取量は成人で平均 6.1 μg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 16.1 μg/kg 体重/日、小児で平均 9.6 μg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 23.6 μg/kg 体重/日と算出されている。（参照２、６）【本体、38】

３．我が国における摂取量

[17] 2011 年 11 月、添加物「カンタキサンチン」について、食品への使用実態がないことによりは EU 規則が改正され、現在、EU において食品への使用は認められていない。

添加物「カンタキサンチン」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「カンタキサンチン」の使用基準（案）「カンタキサンチンは、魚肉ねり製品（かまぼこに限る。）以外の食品に使用してはならない。カンタキサンチンの使用量は、魚肉ねり製品にあってはその 1 kg につき 0.035 g 以下でなければならない。~~ソーセージ類に最高使用濃度 15 mg/kg まで使用する場合以外に使用してはならない。~~」に基づき、添加物「カンタキサンチン」が最大添加率 ~~15~~ 35mg/kg 食品で使用され、全量がそのまま最終食品に移行して消費されるとした場合を想定し、~~平成 19 年国民健康・栄養調査報告（参照８２）【25】又は~~「平成 17 年度食品添加物一日摂取量調査」（参照８３）【26】から得られる食品（群）の一日摂取量から、添加物「カンタキサンチン」の一日摂取量を国民平均で ~~0.18~~0.08 mg/人/日、小児で ~~0.10~~0.05 mg/人/日、妊婦で 0.08 mg/人/日と推定している。

一方、評価要請者は、カンタキサンチンの残留基準値設定に係る厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会部会長報告（参照８４）【41】を引用し、飼料添加物由来のカンタキサンチンの一日摂取量を国民平均で 0.44 mg/人/日、小児で 0.28 mg/人/日、妊婦 0.31 mg/人/日と推定している。

以上より評価要請者は、添加物「カンタキサンチン」新規指定後のカンタキサンチンの推定一日摂取量は国民平均で 0.52~~62~~ mg/人/日、小児で 0.33~~38~~ mg/人/日、妊婦で 0.39 mg/人/日と算出している。（参照２、９）【本体、補足資料本体】

本専門調査会としては、添加物「カンタキサンチン」の推定一日摂取量を、国民平均で 0.52 mg/人/日（0.0094 mg/kg 体重/日）、小児で 0.33 mg/人/日（0.02 mg/kg 体重/日）、妊婦で 0.39 mg/人/日（0.0067 mg/kg 体重/日）と判断した。

事務局より：
厚生労働省より使用基準案の変更に併せて一日摂取量の推計についても追加資料が提出されましたので、その内容を踏まえて修正いたしました。

事務局より：
自然含有量については、補足資料によると、以下のとおりです。
・自然界に存在するカンタキサンチンの含有量について詳細は明らかではないが、サケ、マス等の魚類、甲殻類、食用キノコ及び緑藻類に含まれるとのことです。
・また、飼料添加物として使用された場合の残留基準値を用いた推定摂取量に

は、自然含有量も含まれるとのことです。(対象：サケ科魚類、甲殻類、魚卵製品、鶏の筋肉及び脂肪、鶏の肝臓及びその他内臓、鶏卵黄)

森田専門委員：
　小児の摂取量が食品健康影響評価(案)のADIの80%となることに留意すべきと考えます。

事務局より：
　食品健康影響評価においてADIが設定された場合にあっては、本品目にかかわらず、リスク管理機関において、ADIの範囲内で管理されるべきと考えます。
　体内動態、ヒトにおける知見において、特に小児に留意すべき知見は報告されていないと考えます。

米谷専門参考人：
　小児については、特に吸収率が高いような論文があれば留意すべきと考えますが、特にそのような論文がなければ、また、成人の介入研究は用量依存性であったことから、眼毒性の観点から成人とは別に小児について議論する必要はないと考えます。また、ヒトの眼中の天然のキサンチンの類は、若年期には多く、加齢とともに少なってくることから、小児が特に積極的に取り込むとは考え難いと思います。

Ⅳ. 食品健康影響評価

事務局より：
　第125回専門調査会までのご審議及び今回の一日摂取量の推計の修正案を踏まえ、健康影響評価のたたき台を作成いたしました。ご確認をお願いいたします。
　ADIの根拠としては、NOAELが得られた知見のうち最も低い値が得られたヒト介入試験（Ardenら（1989）、Arden & Barker（1991））としております。

　カンタキサンチンの体内動態、アレルゲン性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、カンタキサンチン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、カンタキサンチンについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及びヒトにおける知見の試験成績を検討した結果、ヒト介入研究において 60 mg/人/日投与群で認められた暗順応ｂ波減少を摂取に起因する

変化と考え、15 mg/人/日(0.25 mg/kg 体重/日)をカンタキサンチンの毒性に係るNOAEL 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、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「カンタキサンチン」の推定一日摂取量（国民平均 0.52 mg/人/日（0.0094 mg/kg 体重/日）、小児 0.33 mg/人/日（0.02 mg/kg 体重/日）、妊婦 0.39 mg/人/日（0.0067 mg/kg 体重/日））を勘案すると、添加物「カンタキサンチン」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、ヒト介入研究のNOAEL 0.25 mg/kg 体重/日を ADI の根拠とし、安全係数については、個体差に基づき 10 とすることが適当と判断した。以上より、本専門調査会は、0.25 mg/kg 体重/日を安全係数 10 で除した 0.025 mg/kg 体重/日を添加物「カンタキサンチン」の ADI とした。

ADI	0.025 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠）	ヒト介入研究
（投与経路）	経口投与
（NOAEL 設定根拠所見）	暗順応 b 波振幅の減少
（NOAEL）	0.25 mg/kg 体重/日
（安全係数）	10

1 ＜別紙１：略称＞

略称	名称等
BMDL	Benchmark Dose Lower Confidence Level：ベンチマーク用量信頼下限値
CAC	Codex Alimentarius Commission：コーデックス委員会
CHL/IU	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
Con A	コンカナバリン A
DMH	1,2-ジメチルヒドラジン
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
GMP	good manufacturing practice：（食品製造加工における添加物の）適正使用規範
GSFA	Codex General Standard for Food Additives：コーデックス食品添加物一般基準
HLA-DR	HLA（human leukocyte antigen：ヒト白血球抗原）の一種
IL-2R	インターロイキン-2 受容体
IRBP	interphotoreceptor retinol binding proteins：光受容体間レチノール結合たん白
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LPS	リポポリサッカライド
PBS	phosphate buffered saline：リン酸緩衝生理食塩水
PERG	パターン刺激網膜電図検査
PHA	フィトヘマグルチニン P
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
SCF1999	SCF 意見書（1999）（参照）
TFR	トランスフェリン受容体
UGT1	ウリジンジホスホグルクロノシルトランスフェラーゼ 1
UVB	B 波紫外線
V79	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株

2

3

＜別紙２：毒性試験成績＞

（略）

1 ＜参照＞

1 厚生労働省,「カンタキサンチン」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 380 回食品安全委員会（平成 23 年 4 月 28 日）.

2 厚生労働省，カンタキサンチン指定のための検討報告書，2012 年 2 月．【本体】

3 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-11 edition), Chapter 1, Part 1, Subpart C, §73.75 Canthaxanthin; pp.349-50.【3】

4 Canthaxanthin, prepared at the 51st JECFA (1998). In FAO (ed.), FAO JECFA Monographs 1, Combined Compendium of Food Additive Specifications, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, All specifications monographs from the 1st to the 65th meeting (1956-2005), Volume 1: Food additives A-D, FAO, Rome, 2005, corrected by FAO JECFA Monographs 5, Compendium of Food Additive Specifications, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 69th meeting 2008, FAO, Rome, 2008.【1】

~~5 Commission of the European Communities: Commission Directive 2008/128/EC of 22 December 2008 laying down specific purity criteria concerning colours for use in foodstuffs. Official Journal of the European Union, 10.1.2009: L6/55【32】~~

6 EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS): Scientific Opinion on the re-evaluation of canthaxanthin (E161g) as a food additive. EFSA Journal 2010; 8(10): 1852【38】

7 Al-Duais M, Hohbein J, Werner S, Bohm V and Jetschke G: Contents of Vitamin C, Carotenoids, Tocopherols, and Tocotrienols in the Subtropical Plant Species Cyphostemma digitatum as Affected by Processing. J Agric Food Chem 2009; 57:5420-7【追加 34】

8 Garama D, Bremer P and Carne A: Extraction and analysis of carotenoids from the New Zealand sea urchin Evechinus chloroticus gonads. Acta biochim pol 2012; 59(1): 83-5【追加 35】

9 厚生労働省，カンタキサンチンの食品健康影響評価に係る補足資料，2014 年 6 月．【補足資料本体】

10 Canthaxanthin (161g). In FAO and WHO (ed.), GSFA online, updated up to the 36th Session of the Codex Alimentarius Commission (2013).【補足文献２】

参考：

http://www.codexalimentarius.net/gsfaonline/additives/details.html?id=95

~~11 Canthaxanthin (161g). In FAO and WHO (ed.), GSFA online, updated up to the 34th Session of the Codex Alimentarius Commission (2011).【35】参考：http://www.codexalimentarius.net/gsfaonline/additives/details.html?~~

12 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Part 73, Subpart A, §73.75 Canthaxanthin(2013)【補足文献 3】

13 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【23】

14 Commisshion Regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives. Official Journal of the European Union, 12.11.2011; L295/1-8【補足文献 3】

15 農林水産省生産局長・水産庁長官，飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令の一部を改正する省令等の施行について，14 生畜第 194 号，平成 14 年 4 月 25 日【27】

16 厚生労働省医薬食品局食品安全部長，乳及び乳製品の成分規格等に関する省令の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について，食安発第 1126001 号，平成 16 年 11 月 26 日【43】

17 Canthaxanthin. In FAO and WHO (ed.), Technical Report Series No.373, 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, 27 and 44.【追加文献 I -31】

18 Canthaxanthin. In FAO and WHO (ed.), Technical Report Series No.557, 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.15 and 33.【追加文献 I -32】

19 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Food Additives Series 22, Toxicological evaluation of certain food additives, prepared by the 31st meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 16-25 February 1987, WHO, Geneva, 1988.【8】

[20] Canthaxanthin. In WHO (ed.), Technical Report Series 759, Evaluation of certain food additives and contaminants, Thirty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 16-25 February 1987, WHO, Geneva, 1987; pp. 23-4 and 49.【36】

[21] Canthaxanthin. In WHO (ed.), Food Additives Series 26, Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the 35th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 29 May – 7 June 1989, WHO, Geneva, 1990.【7】

[22] Canthaxanthin. In WHO (ed.), Technical Report Series 789, Evaluation of certain food additives and contaminants, Thirty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 29 May - 7 June 1989, WHO, Geneva, 1990; pp.19-21 and 44-45.【37】

[23] Canthaxanthin. In WHO (ed.), Food Additives Series 35, Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the 44th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 14-23 February 1995, WHO, Geneva, 1996.【6】

[24] Canthaxanthin. In WHO (ed.), Technical Report Series 859, Evaluation of certain food additives and contaminants, Fourty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 14-23 February 1995, WHO, Geneva, 1995; pp.15-7 and 50.【4】

[25] Canthaxanthin. In WHO (ed.), Food Additives Series 44, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the fifty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 1-10 June 1999, WHO, Geneva, 2000.【5】

[26] Canthaxanthin. In WHO (ed.), Technical Report Series 896, Evaluation of certain food additives and contaminants, Fifty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 1-10 June 1999, WHO, Geneva, 2000; pp.97-8 and 122.【追加文献Ⅰ-33】

[27] Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services: Listing of color additives exempt from certification; canthaxanthin [docket No.85C-0415]. Federal Register November 19, 1985; 50(223): 47532-4【24】

[28] Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services: Listing of color additives exempt from certification; canthaxanthin [docket No.93C-0248]. Federal Register March 27, 1998; 63(59): 14814-7【40】

29 Opinion on canthaxanthin (expressed on 13 June 1997). In European Commission, Directorate-General Consumer Policy and Consumer Health Protection (ed.), Food science and techniques, Reports of the Scientific Committee for Food (43rd series), opinions of the Scientific Committee for Food on: arsenic, barium, fluoride, boron and manganese in natural waters; starch aluminum octenyl succinate (SAOS); the additional information from the Austrian authorities concerning the marketing of Ciba-Geigy maize; Actilight – a fructo-oligosaccharide (FOS); diacetyltartaric acid esters of mono – and diglycerides (DATEM E-472e); canthaxanthin; a request for the use of algal beta-carotene as a food colour; certain additives for use in foods for infants and young children in good health and in foods for special medical purposes for infants and young children, an additional list of monomers and additives used in the manufacture of plastic materials intended to come into contact with foodstuffs; clarification and explanation of the SCF's opinion of 7 June 1996 on BADGE, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1999; pp.28-33.【12】

30 Scientific opinion on the safety and efficacy of canthaxanthin as a feed additive for poultry and for ornamental birds and ornamental fish; EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. EFSA Journal 2014;12(1):3527-

31 食品安全委員会委員長 寺田雅昭，厚生労働省発食安第 0825002 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について，府食第 281 号の 2，平成 16 年 3 月 11 日【13】

32 厚生労働省，カンタキサンチンの食品健康影響評価について，第 518 回食品安全委員会（平成 26 年 6 月 17 日）.

33 Choubert G and Luquet P: Influence de l'agglomération et du stockage des aliments composés sur leur teneur en Canthaxanthine: conséquences sur la digestibilité et la fixation de ce pigment chez la Truit Arc-en-ciel. Ann Zootech 1979; 28(2): 145-57【42】

34 van den Berg H: Carotenoid interactions. Nutr Rev 1999; 57(1): 1-10【20】

35 White WS, Stacewicz-Sapuntzakis M, Erdman JW Jr and Bowen PE: Pharmacokinetics of β-carotene and canthaxanthin after ingestion of individual and combined doses by human subjects. J Am Coll Nutr 1994; 13(6): 665-71【17】

36 Paetau I, Chen H, Goh NMY and White WS: Interactions in the postprandial appearance of β-carotene and canthaxanthin in plasma triacylglycerol-rich lipoproteins in humans. Am J Clin Nutr 1997; 66(5):

1133-43【53】

37 Clark RM, Yao L, She L and Furr HC: A comparison of lycopene and canthaxanthin absorption: using the rat to study the absorption of non-provitamin A carotenoids. Lipids 1998; 33(2): 159-63【追加文献Ⅰ-1】

38 Handelman GJ, Dratz EA, Reay CC and van Kuijk JG: Carotenoids in the human macula and whole retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 1988; 29(6): 850-5【追加文献Ⅰ-2】

39 Handelman GJ, Snodderly DM, Krinsky NI, Russett MD and Adler AJ: Biological control of primate macular pigment. Biochemical and densitometric studies. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991; 32(2): 257-67【追加文献Ⅰ-3】

40 Köpcke W, Barker FM and Schalch W: Canthaxanthin deposition in the retina: a biostatistical evaluation of 411 patients. Cut Ocular Toxicol 1995; 14(2): 89-104【9】

41 Daicker B, Schiedt K, Adnet JJ and Bermond P: Canthaxanthin retinopathy. An investigation by light and electron microscopy and physicochemical analysis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1987; 225(3): 189-97【28】

42 Goralczyk R, Barker FM, Buser S, Liechti H and Bausch J: Dose dependency of canthaxanthin crystals in monkey retina and spatial distribution of its metabolites. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41(6): 1513-22【16】

43 Bausch J, Liechti H, Oesterhelt G and Kistler A: Isolation and identification of a major urinary canthaxanthin metabolite in rats. Int J Vitam Nutr Res 1999; 69(4): 268-72【追加文献Ⅰ-4】

44 Dry canthaxanthin. 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 ; 206【30】

45 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Technical Report Series 859, Evaluation of certain food additives and contaminants, Fourty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 14-23 February 1995, WHO, Geneva, 1995; pp.15-7 and 50.【4】

46 Scallon LJ, Burke JM, Mieler WF, Kies JC and Aaberg TM: Canthaxanthine-induced retinal pigment epithelial changes in the cat. Curr Eye Res 1988; 7(7): 687-93【46】

47 Colacchio TA, Memoli VA and Hildebrandt L: Antioxidants vs carotenoids.

Inhibitors or promoters of experimental colorectal cancers. Arch Surg 1989; 124(2): 217-21【追加文献 I -5】

[48] Astorg P, Gradelet S, Leclerc J, Canivenc MC and Siess MH: Effects of β-carotene and canthaxanthin on liver xenobiotic-metabolizing enzymes in the rat. Food Chem Toxicol 1994; 32(8): 735-42【47】

[49] Bendich A and Shapiro SS: Effect of β-carotene and canthaxanthin on the immune responses of the rat. J Nutr 1986; 116(11): 2254-62【追加文献 I -6】

[50] Prabhala RH, Maxey V, Hicks MJ and Watson RR: Enhancement of the expression of activation markers on human peripheral blood mononuclear cells by in vitro culture with retinoids and carotenoids. J Leukoc Biol 1989; 45(3): 249-54【追加文献 I -7】

[51] Rybski JA, Grogan TM, Aickin M and Gensler HL: Reduction of murine cutaneous UVB-induced tumor-infiltrating T lymphocytes by dietary canthaxanthin. J Invest Dermatol 1991; 97(5): 892-7【追加文献 I -8】

[52] Saraux H and Laroche L: Maculopathie à papillottes d'or après absorption de canthaxanthine [Gold-dust maculopathy after absorption of canthaxanthine (in French)]. Bull Soc Ophtalmol Fr 1983; 83(11): 1273-5【追加文献 I -9】

[53] Franco JL, Adenis JP, Mathon C and Lebraud P: Un nouveau cas de maculopathie en papillottes d'or [A new case of gold-dust maculopathy (in French)]. Bull Soc Ophtalmol Fr 1985; 85(10): 1035-7【追加文献 I -10】

[54] Hennekes R, Weber U and Küchle HJ: Über canthaxanthinschäden der Netzhaut. Z prakt Augenheilk 1985; 6: 7-9【追加文献 I -11】

[55] McGuinness R and Beaumont P: Gold dust retinopathy after the ingestion of canthaxanthine to produce skin-bronzing. Med J Aust 1985; 143(12-13): 622-3【追加文献 I -12】

[56] von Meyer JJ, Bermond P, Pournaras C and Zoganas L: Canthaxanthin, Langzeiteinnahme und Sehfunktionen beim Menschen. Dtsch Apoth Zeitung 1985; 125(21): 1053-7【追加文献 I -13】

[57] Philipp W: Carotinoid-Einlagerungen in der Netzhaut. Klin Mbl Augenheilk 1985; 187: 439-40【追加文献 I -14】

[58] Weber U, Goerz G and Hennekes R: Carotinoid-Retinopathie: I. Morphologische und funktionnelle Befunde [Carotenoid retinopathy. I. Morphologic and functional findings (in German)]. Klin Monbl Augenheilkd 1985a; 186(5): 351-4【追加文献 I -15】

59 Weber U and Goerz G: Carotinoid-Retinopathie: III. Reversibilität [Carotinoid retinopathy. III. Reversibility (in German)]. Klin Monbl Augenheilkd 1986; 188(1): 20-2【追加文献 I -16】

60 Cortin P, Corriveau LA, Rousseau AP, Tardif Y, Malenfant M and Boudreault G: Maculopathie en papillottes d'or [Maculopathy with golden particles (in French)]. Can J Ophthalmol 1982; 17(3): 103-6【44】

61 Boudreault G, Cortin P, Corriveau LA, Rousseau AP, Tardif Y and Malenfant M: La rétinopathie à la canthaxantine: 1. Etude clinique de 51 consommateurs. Can J Ophtalmol 1983; 18(7): 325-8【50】

62 Cortin P, Boudreault G, Rousseau AP, Tardif Y and Malenfant M: La rétinoépathie à la canthaxanthine: 2. Facteurs prédisposants. Can J Ophtalmol 1984; 19(5): 215-9【51】

63 Ros AM, Leyon H and Wennersten G: Crystalline retinopathy in patients taking an oral drug containing canthaxanthin. Photodermatol 1985; 2: 183-5【52】

64 Raab WP, Tronnier H and Wiskemann A: Photoprotection and skin coloring by oral carotenoids. Dermatologica 1985; 171(5): 371-3【追加文献 I -17】

65 Barker FM: Canthaxanthin retinopathy. J Toxicol Cut Ocular Toxicol 1988; 7(3): 223-36【追加文献 I -18】

66 Maille M, Corbe C, Crepy P, Despreaux C, Montefiore G and Hamard M: La pseudo rétinopathie à la canthaxantine. J Toxicol Clin Exp 1988; 8(2): 107-11【追加文献 I -19】

67 Lonn LI: Canthaxanthin retinopathy. Arch Ophthalmol 1987; 105(11): 1590-1【追加文献 I -21】

68 Malenfant M, Harnois C, Samson J, Boudreault G and Rousseau A: Reversibility of canthaxanthin maculopathy. ARVO abstract issue. Invest Ophthalmol Vis Sci 1988; 29: 335【追加文献 I -22】

69 Leyon H, Ros AM, Nyberg S and Algvere P: Reversibility of canthaxanthin deposits within the retina. Acta Ophthalmol (Copenh) 1990; 68(5): 607-11【10】

70 Metge P, Mandirac-Bonnefoy C and Bellaube P: Thésaurismose rétinienne à la canthaxanthine [Retinal thesaurismosis caused by canthaxanthin (in French)]. Bull Mem Soc Fr Ophtalmol 1983; 95: 547-9

【追加文献 I -23】

71 Weber U, Hennekes R and Goerz G: Carotinoid-Retinopathie. II. Elektrophysiologische Befunde bei 23 Carotinoid-behandelten Patienten [Carotinoid retinopathy. II. Electrophysiologic findings in 23 carotenoid-treated patients (in German)]. Klin Monbl Augenheilkd 1985b; 187(6): 507-11【追加文献 I -24】

72 Nijman NM, Oosterhuis JA, Suurmond D, van Bijsterveld OP and Baart de la Faille H: Ophthalmological side effects of canthaxanthin therapy in light dermatoses. Ophthalmol 1986; 193: 171【追加文献 I -25】

73 Oosterhuis JA, Nijman NM, de Wolff FA and Remky H: Canthaxanthine retinopathy with and without intake of canthaxanthin as a drug. Human Toxicol Abstr 1988; 7: 45-7【追加文献 I -26】

74 Harnois C, Cortin P, Samson J, Boudreault G, Malenfant M and Rousseau A: Static perimetry in canthaxanthin maculopathy. Arch Ophthalmol 1988; 106(1): 58-60【追加文献 I -27】

75 Hueber A, RosentreterA, Severin M: Canthaxanthin Retinopathy: Long-term Observations. Ophthalmic Res 2011; 46: 103-6【追加 36】

76 Arden GB, Oluwole JOA, Polkinghorne P, Bird AC, Barker FM, Norris PG et al.: Monitoring of patients taking canthaxanthin and carotene: an electroretinographic and ophthalmological survey. Hum Toxicol 1989; 8(6): 439-50【49】

77 Arden GB and Barker FM: Canthaxanthin and the eye: a critical ocular toxicologic assessment. J Toxicol Cut Ocular Toxicol 1991; 10(1&2): 115-55【48】

78 Juhlin L: Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. Br J Dermatol 1981; 104(4): 369-81【追加文献 I -28】

79 National Research Council (ed.), 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, prepared for Food and Drug Administration, 1989; p.98.【29】

80 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 -29】
参考 : http://www.census.gov/population/www/pop-profile/files/p23-189.pdf

81 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.【追加文献 I -30】

~~82 厚生労働省，平成 19 年国民健康・栄養調査報告，平成 22 年 3 月．【25】~~

~~83 吉池信男，村嶋恵（独立行政法人国立健康・栄養研究所），平成 17 年度食品添加物一日摂取量調査，日常的な食事からの食品添加物の摂取量推計の基盤となる食品摂取量データの検討．【26】~~

84 農薬・動物用医薬品部会部会長 豊田正武，飼料添加物カンタキサンチンに係る食品中の残留基準の設定について，厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会資料 4-3，平成 16 年 6 月 9 日．【41】