

(案)

添加物評価書

Ｌ－システイン塩酸塩

令和４年（２０２２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.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
要 約.....	4
I. 評価対象品目の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 名称等.....	5
3. 化学式.....	5
4. 分子量.....	6
5. 性状.....	6
6. 製造方法.....	6
7. 安定性.....	7
8. 起源又は発見の経緯.....	8
9. 我が国及び諸外国等における使用状況.....	8
10. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要.....	9
II. 安全性に係る知見の概要.....	12
1. 体内動態.....	12
2. 毒性.....	24
3. ヒトにおける知見.....	50
III. 一日摂取量の推計等.....	56
1. 現在の摂取量.....	57
2. 今回の使用基準改正案を踏まえた摂取量.....	62
3. 摂取量推計等のまとめ.....	68
IV. 我が国及び国際機関等における評価.....	69
1. 我が国における評価.....	69
2. 国際機関等における評価.....	69
V. 食品健康影響評価.....	71
<別紙：略称>.....	74
<参照>.....	75

1 ○審議の経緯

2022 年 2 月 22 日 厚生労働大臣から添加物の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（令和 4 年 2 月 21 日厚生労働省発生食 0221 第 4 号）、関係書類の接受

2022 年 3 月 1 日 第 849 回食品安全委員会（要請事項説明）

2022 年 3 月 11 日 第 184 回添加物専門調査会

[2022 年 3 月 25 日](#) [補足資料の提出依頼](#)

[2022 年 6 月 7 日](#) [補足資料の接受](#)

[2022 年 6 月 22 日](#) [第 185 回添加物専門調査会](#)

2

3 ○食品安全委員会委員名簿

4 （2021年7月1日から）

山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

5

6 ○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿

7 （~~2021~~[2022](#)年 ~~9~~[10](#)月 ~~30~~[31](#)日 ~~までから~~） [（2022 年 4 月 1 日から）](#)

梅村 隆志 （座長）	梅村 隆志（座長）
石塚 真由美 （座長代理 第一順位）	高須 伸二（座長代理）
高須 伸二 （座長代理 第二順位）	朝倉 敬子
朝倉 敬子	石塚 真由美
伊藤 清美	伊藤 清美
伊藤 裕才	伊藤 裕才
澤田 典絵	澤田 典絵
杉山 圭一	多田 敦子
多田 敦子	田中 徹也
田中 徹也	戸塚 ゆ加里
戸塚 ゆ加里	中江 大
中江 大	西 信雄
西 信雄	北條 仁
北條 仁	前川 京子
前川 京子	増村 健一
松井 徹	松井 徹
横平 政直	横平 政直

8

1 <第 184、185 回添加物専門調査会専門参考人名簿>

高橋 智（名古屋市立大学大学院 医学研究科実験病態病理学 教授）

頭金 正博（名古屋市立大学大学院 薬学研究科医薬品安全性評価学分野 教授）

2

3

要 約

酸化防止剤、製造用剤及び調味料として使用される添加物「L-システイン塩酸塩」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。

事務局より：

本項目「要約」は、「V. 食品健康影響評価」を記載した後、記載いたします。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

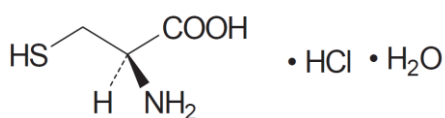
製造用剤、酸化防止剤、調味料（参照1、2、3）【委員会資料、概要書、1】

2. 名称等

和名：L-システイン塩酸塩

英名：L-Cysteine monohydrochloride（参照3）【1】

3. 化学式



（参照3）【1】

【第184回調査会にて確認済み】

伊藤裕才専門委員：

化学式や分子量の最後に（一水和物）は必要ないと思います。

多田専門委員：

同意します。

事務局より：

化学式については（一水和物）がなくても式を見れば明確ですが、分子量については、何の分子量かわかりにくくなる（名称はL-システイン塩酸塩であるため、無水物の分子量であるようにも感じられる）と思いましたが、削除してしまっても差し支えないでしょうか。

伊藤裕才専門委員：

公定書にも水和物を説明する表記はなく、分子量は化学式の質量を表わしているのは明確なので、やはり水和物の表記は必要ないと思います。

多田専門委員：

化学式については式を見れば明確であることから（一水和物）は削除することとし、分子量については、事務局の見解のとおり何の分子量かすぐに分かるようにしておくという意味で、分子量の後ろに（L-システイン塩酸塩一水和物）あるいは（ ）で化学式を示しておくか、いずれかとしてはいかがでしょうか。

¹ CAS 登録番号：7048-04-6（L-システイン塩酸塩一水和物）

なお、同じページの脚注の CAS 番号の後ろにも（一水和物）の記載がありますが、分子量の場合と同様の（ ）内の書き方に合わせていただく方が良いと考えます。

伊藤裕才専門委員：

多田先生の案に賛成します。分子量の後ろに（L-システイン塩酸塩一水和物）と記すことでよいかと思います。

事務局より：

分子量と CAS 番号の後に（L-システイン塩酸塩一水和物）と記載しました。

4. 分子量

175.63（L-システイン塩酸塩一水和物）（参照 3）【1】

5. 性状

「L-システイン塩酸塩」²の成分規格では、「本品は、無～白色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、特異なにおいと味がある。」とされている（参照 3）【1】。今般、厚生労働省に「L-システイン塩酸塩」の規格基準の改正を要請した者（以下「規格基準改正要請者」という。）によると、「成分規格の変更はない」とされている。（参照 2）【概要書】

6. 製造方法

規格基準改正要請者は、「L-システイン塩酸塩」の製造方法について、次のように説明している。

~~として、~~合成法³及び酵素法⁴のほか、発酵法として、「糖を出発物質とし、微生物を利用した直接発酵にて、L-シスチン及びL-システインを含む発酵培養液が得られる。この発酵培養液中に沈殿物として存在するL-シスチンを、デカンテーション工程等により分離することでL-シスチンを得る。さらに、得られたL-シスチンを塩酸に溶解し、電解還元してL-システインとしたのち、L-システイン塩酸塩として結晶を得る」方法が工業的に確立されていると説明している。（参照 2、3、5、6、7）【概要書、1、24、25、26】

多田専門委員：

² 本評価書では、指定添加物としてのL-システイン塩酸塩を表す際には、「L-システイン塩酸塩」と表記し、また、既存添加物「L-シスチン」も同様に表記した。

³ クロロアセトアルデヒドからα-アミノ-β-クロロプロピオニトリルに導き、加水分解してクロロアラニンを得、これとチオ硫酸アンモニウムを反応させ、次いで加水分解してDL-システインを得る。

⁴ DL-2-アミノチアゾリン-4-カルボン酸に *Pseudomonas thiazolinophilum* ~~thiazodineophilum~~ の高活性化菌体を作用させるとL-システインが得られる。（参照 4）【追 21】

脚注 4 に記載の *Pseudomonas thiazodiphilum* は、正しくは、*Pseudomonas thiazolinophilum* だと思われ、追加の文献【追 21】を引用する方が良いと思われ
ます。

事務局より：

ご指摘を踏まえ修正しました。

7. 安定性

第 9 版食品添加物公定書解説書によれば、システインはかなり酸化されやすく不安定なため、やや安定な塩酸塩の形で供給されている（参照 3）【1】。また、日本アミノ酸学会（2010）によれば、化学的に不安定で、鉄、銅などの微量の重金属が存在すると酸化が促進される。中性～アルカリ性水溶液中では空気酸化されてシスチンとなる（参照 8）【27】。Routh ら（1936）によれば、0.048%食塩を含む沸騰蒸留水中空気存在下で加熱すると 1 時間で 3.5%、6 時間で 7.1%、12 時間で 11.2%がシスチンに変換された。（参照 9）【28】

規格基準改正要請者は、システインは還元性を有するチオール基（SH 基）を有し、食品中で他の SH 基又は S—S 結合を有するシステイン、シスチン、還元型及び酸化型グルタチオン並びにたんぱく質を還元したり、S—S 交換反応を起こすと説明している（参照 2、10）【概要書、31】。また、システインは還元糖とともに加熱するとメイラード反応を起こし、食品香気成分の生成に重要な役割を果たしていると説明している。（参照 2、11）【概要書、32】

【第 184 回調査会にて確認済み】

伊藤裕才専門委員：

「安定性」には、システインの物質としての安定性しか書かれていないので、概要書 p10 の「食品中の安定性」の内容も記したほうがよいと思います。

多田専門委員：

同意します。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、「食品中の安定性」の内容を追記しました。

多田専門委員：

事務局案に同意します。

8. 起源又は発見の経緯

第 9 版食品添加物公定書解説書によれば、L-システイン塩酸塩は 1884 年に Bauman によってシスチンをスズと塩酸で処理して得られる物質として発見され、その構造式は 1902 年に Neuberg により提示され、1903 年に Erlenmeyer が合成し確認した。(参照 3)【1】

9. 我が国及び諸外国等における使用状況

(1) 我が国における使用状況

我が国において、L-システイン塩酸塩は添加物として指定され、パン及び天然果汁への使用が認められ、製造用剤及び酸化防止剤として使用されている。(参照 3)【1】

【第 184 回調査会にて確認済み】

伊藤裕才専門委員：

システイン塩酸塩の現在の用途を明示したほうが読者にはわかりやすいと思います。

例「パン及び天然果汁に対して、酸化防止剤および製造用剤としての使用が認められている。」

多田専門委員：

用途を明示のご意見に同意します。ただし、対象食品に対応した用途順とする方がよいと思われるので、以下のような例としてはいかがでしょうか。

例「パン及び天然果汁に対して、製造用剤及び酸化防止剤としての使用が認められている。」

事務局より：

使用基準において規定されているのは対象食品のみであるため、以下のような記載にはいかがでしょうか。

記載案「パン及び天然果汁への使用が認められ、製造用剤及び酸化防止剤として使用されている。」

多田専門委員：

事務局案に同意します。

(2) 諸外国等における使用状況

① コーデックス委員会

L-システイン塩酸塩は、食品添加物に関するコーデックス一般規格

(GSFA)⁵のリストに収載されていない。

なお、L-システインは、香料に関するコーデックス規格のリストに収載されている。(参照12)【4】

② 米国における使用状況

L-システイン塩酸塩は、一般⁵に安全と見なされる (GRAS) 物質とされ、パン類の生地改良剤として小麦粉に対してL-システインとして 0.009% まで使用すること及び栄養目的として最終製品中の総たんぱく質量に対して 2.3%まで使用することが認められている。(参照13、14)【10、11】

なお、L-システインは、米国食品香料製造者協会 (FEMA) GRAS 物質とされ、フレーバーとしての使用が認められている。(参照15)【13】

③ 欧州連合における使用状況

L-システイン塩酸塩は、小麦粉への使用、乳幼児用ビスケットに 1,000 mg/kg までの使用、フレーバーとしての使用が認められている。(参照16、17、18)【7、8、9】

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

L-システイン塩酸塩は、「塊根野菜」(食品分類 4.1.3.2) 及び「アボカド及びバナナ」(食品分類 4.1.3.3) に対して、適正製造規範 (GMP) 下での食品添加物としての使用が認められている (参照19)【14】。加工助剤としては、生地改良剤として 75 mg/kg までの使用等が認められている【15】。さらに、フレーバーとしての使用が認められている。(参照20)【16】

10. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

「L-システイン塩酸塩」は、従来、パン及び天然果汁を対象に、製造用剤及び酸化防止剤の用途で使用されている。今般、「L-システイン塩酸塩」について、厚生労働省に、調味料⁶としての用途を追加するための規格基準改正の要請がなされ、関係書類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。

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、「L-システイン塩酸塩」の使用基準について、表1のとおり改正することを検

⁵ 本評価書において、本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

⁶ 規格基準改正要請者は、「我が国におけるL-システイン塩酸塩の想定される用途は、基本的に諸外国でのフレーバーとしての用途と同様である」、「還元糖と加熱するとメイラード反応を起こし、食品香気成分の生成に重要な役割を果たしている」と説明し、我が国では「調味料 (アミノ酸) としての使用となる」としている。

1 討するとしている（参照 1）【委員会資料】

2
3 表 1 「L-システイン塩酸塩」の使用基準改正案

4 （傍線部分は改正部分）

改正案	現行
L-システイン塩酸塩は、パン及び天然果汁以外の食品に使用してはならない。 <u>ただし、調味の目的で使用する場合はこの限りではない。</u>	L-システイン塩酸塩は、パン及び天然果汁以外の食品に使用してはならない。

5
【第 184 回調査会にて確認済み】

伊藤裕才専門委員：

「評価要請の経緯及び添加物指定の概要」に、概要書 p8 からの「使用基準案の設定根拠」の内容を記すべきと思います。概要書によれば、「L-システイン塩酸塩の想定される用途は、基本的に諸外国のフレーバーとしての用途と同様であるが、L-システイン塩酸塩自身は特有のにおいを有さないため、我が国においては香料でなく、調味料（アミノ酸）としての使用となる」と説明されています。このあたりは今回の改正の本質でもあるので明記したほうがよいと考えます。また、概要書 p10「食品中での安定性」において、「システインは還元糖と加熱するとメイラード反応を起こし、食品香気成分の生成に重要な役割を果たしている」と書かれています。これもシステインのフレーバー改善の重要な要因と考えられますが、上記の「安定性」の中で記すことでよいかと思います。

多田専門委員：

ご意見に同意します。書きぶりとして、例えば以下ではいかがでしょうか。

規格基準改正要請者は、「我が国における L-システイン塩酸塩の想定される用途は、基本的に諸外国でのフレーバーとしての用途と同様である」、「還元糖と加熱するとメイラード反応を起こし、食品香気成分の生成に重要な役割を果たしている」と説明し、我が国では「調味料（アミノ酸）としての使用となる」としている。

伊藤裕才専門委員：

現在の成分規格には「L-システイン塩酸塩には～特異なにおいと味がある」とあります。しかし概要書には「L-システイン塩酸塩自身は特有のにおいを有さない」とあり、これを評価要請の経緯及び添加物指定の概要に記すことにしました。矛盾してしまいます。

要請者に「特異なにおいを有さない」の表現について問い合わせたほうが良いと思いました。

また、評価書の書きぶりは、多田先生の案に同意します。

事務局より：

「特異なおいと味がある」と「特有なおいを有さない」について評価依頼者からの回答は以下のとおりです。

回答：ご質問の件につきまして、公定規格では香料は「特有の」、香料以外の添加物は「特異な」と表現が分けられており、食品添加物公定書解説書【1】の注2にあるように、L-システイン塩酸塩の製品はかすかに塩酸に起因する塩酸様、及び含硫アミノ酸のため分解物に起因する硫化水素のような「特異な」においを発しますが、アミノ酸の塩自身には揮発性は無く、香料のような「特有の」においは有さないということをもって、ご指摘の箇所の表現をしております。

事務局より：

多田専門委員の文案を追記しました。

追記した部分の記載は、なぜ「調味料」という用途を追加するのかを説明するものと考えられますので、「評価要請の経緯」に関連のある記載ではありますが、むしろ

「1. 用途」の項に記載する（又は「1. 用途」の項中、「調味料」に脚注を付して記載する）か、あるいは、

「10. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要」の項中、「調味料」に脚注を付して記載する

のが適当とも考えられますがいかがでしょうか。

多田専門委員：

追記部分は、今回、調味料の用途で申請される背景についての内容と考えられますので、ご提案の様に、「10. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要」の「調味料」という語句に脚注を付けて記載するという事でよいと考えます。

II. 安全性に係る知見の概要

~~体内動態については、一般的な α -アミノ酸の体内動態に係る知見が提出されている。~~

L-システイン塩酸塩は、6 mol/L 塩酸試液に溶解するとされており、胃液中で L-システインと~~及び~~塩酸に解離すると考えられることから、L-システイン塩酸塩に加え、L-システインに係る知見も併せて、「L-システイン塩酸塩」の~~体内動態及び~~毒性に関する検討を総合的に行うこととした。(参照21)【~~追 2533~~】

【第 184 回調査会と同様の記載】

事務局より：

毒性については、L-システイン塩酸塩に加え、L-システインに係る知見も併せて、総合的に検討することによろしいでしょうか。

中江専門委員：

よろしいと思います。

前川専門委員：

第十七改正日本薬局方【33】は、第十八改正日本薬局方に修正すべきと思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、第十八改正日本薬局方【追 25】に修正しました。

1. 体内動態

~~遊離の α -アミノ酸は主に消化管粘膜を通して吸収され、門脈に入る。 α -アミノ酸は吸収されると種々の担体機構により細胞内に取り込まれる。これらのアミノ酸担体のほとんどはナトリウムイオン依存性であり、特定の α -アミノ酸類に特異的である。担体システムは適応性があり、ホルモンの制御下にある。ほとんどのアミノ酸は細胞に未変化体で取り込まれる。吸収後、タンパク合成での利用や TCA 回路の中間体への代謝により、 α -アミノ酸の血中濃度はごくわずかである。システインは、脱硫黄及び脱アミノ基の 2 段階によりピルビン酸に代謝される。 α -アミノ酸の排泄は腎尿細管の再吸収によって制御され、近位尿細管により α -アミノ酸が保持される。尿中 α -アミノ酸の排泄はヒトにおいてわずか 20~150 mg/人/日である。 α -アミノ酸の糞尿への消失は最小限に抑えられている。(参照22)~~

~~【5】~~

【第 184 回調査会と同様の記載】

事務局より：

体内動態に係る知見として、概要書では、JECFA（2006）【5】を引用して、一般的な α -アミノ酸に関する記載がされています。

本評価書としては、JECFA（2006）を引用することによろしいでしょうか。

中江専門委員：

L-システインに特異的な情報が必要で、いきなりアミノ酸一般について述べられ、それだけというのはよろしくないと思います。一般的アミノ酸に関する情報だけでよいという場合は、根拠を添えてそのようにメイクする必要があると思います。

松井専門委員：

中江専門委員に同意します。

1) 食事に含まれるたんぱく質中のL-システイン（主にシスチン）を考慮するなら、食事中たんぱく質の消化から記述する必要があるでしょう。

2) 「アミノ酸担体のほとんどはナトリウムイオン依存性」

システインはナトリウムイオン依存性ではないいくつかの担体でも吸収されていると思います。また、シスチンの輸送担体もあると思います。

3) システインはグルタチオンやタウリン（タウロコール酸）にも代謝されます。ピルビン酸への代謝が主経路か確認する必要があります。

4) 血中ではシスチンが多いと思います。そうすると、腎臓での再吸収や尿中排泄も主にシスチンになると思います。

頭金専門参考人：

松井先生のご意見のようにL-システインについての輸送担体や代謝について、詳細な記述が必要になると思います。

前川専門委員：

先生方の意見に賛成で、 α -アミノ酸の一般的な記載ではなく、L-システインの体内動態に関する情報が必要だと思います。

下記の science direct の HP（引用元は Martin Kohlmeier, in Nutrient Metabolism (Second Edition), 2015）によると

<https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/cysteine-metabolism>

ピルビン酸への代謝経路がメインであり、タウリンやL-アラニンへの代謝はマイナーな代謝経路との情報がありました。

Metabolism The main pathways of Cys metabolism to pyruvate proceed via cysteinesulfinate, CysC, mercaptopyruvate, or directly (Figure 8.51). Much smaller amounts of Cys are converted to taurine, l-alanine, and cysteamine.

事務局より：

ご意見の中で、システインの二量体であるシスチンについて言及がありますが、毒性試験においては、シスチンを被験物質とした試験についても検索すべきでしょうか。

事務局より：

第 184 回調査会の議論に基づき要請者に提出を依頼した L-システインの体内動態に関する知見が、参考資料 1 のとおり提出されました。

要請者から提出された文献、松井専門委員、前川専門委員からの提供文献等を基に以下のとおり新たに作成しましたので、ご確認ください。

食事由来たんぱく質は、胃や膵臓から分泌されるたんぱく質消化酵素により、遊離アミノ酸とオリゴペプチドに加水分解され、オリゴペプチドの一部は、小腸上皮に存在する微絨毛ペプチダーゼによりペプチドへと加水分解される。遊離アミノ酸及びペプチドは、小腸上皮細胞の微絨毛膜アミノ酸輸送体やペプチド輸送体により吸収される。取り込まれたペプチドは多くの場合、細胞内ペプチダーゼによりアミノ酸まで分解され、遊離アミノ酸は門脈へ輸送される。摂取された L-システインは、食事由来のたんぱく質の加水分解で生じた L-システイン及び L-シスチンと共に、小腸上皮細胞の微絨毛膜にある特定のアミノ酸に特異的な輸送体により細胞内に取り込まれる。その後、側底膜に存在する特定のアミノ酸に特異的な輸送体により吸収上皮細胞より門脈へ輸送される（参照23）【追 19】。頂端側膜及び基底側膜でのシステイン及びシスチンの輸送は、ナトリウム依存性及び非依存性の単体システムによって促進される（参照24）【補 3】。システインの輸送には、頂端側膜アミノ酸トランスポーター（ASC）、基底側膜アミノ酸トランスポーター（L、ASC）が、シスチンの輸送には頂端側膜アミノ酸トランスポーター（b⁰⁺、X⁻_{AG}）、基底側膜アミノ酸トランスポーター（y⁺L）が知られており、多くの輸送体が関与する。（参照25）【追22】

前川専門委員：

食事に含まれる一般的なたんぱく質の分解から記載する必要はないのではないかと思います。今回の主役は調味の目的で添加される L-システインであることを考慮すると、L-システインの体内動態、及び食事由来の L-システイン、L-シスチンについて記載すべきであるかと思います。

<記載例>

摂取された L-システインは食事由来タンパク質の加水分解で生じた L-システイン、及び L-シスチンと共に、小腸上皮細胞の微絨毛膜にある特定のアミノ酸に特異的な輸送体により細胞内に取り込まれる。その後、側底膜に存在する特定のアミノ酸に特異的な輸送体により吸収上皮細胞より門脈へ輸送される。

輸送体について、詳細に記載する必要があるれば、補 3 の論文 Page 8, line 2 に「The transport of Cys and CySS at the apical and basal membranes [104,105] is facilitated by sodium-dependent and independent carrier systems.」とあります。

[105] Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 299: G523–G530, 2010 の論文を調べてみると、apical 側の輸送体としては、L-システインの輸送には ASC (alanine/serine/cysteine carrier system、ナトリウム依存性) が、L-シスチンの輸送には b0,+ (neutral and cationic amino acid transporter、ナトリウム非依存性)、X-AG (Aspartate/glutamate anionic amino acid transporter、ナトリウム依存性)が関与するとの記載があります。basal 側の輸送体としては、L-システインの輸送には L (leucine and large hydrophobic neutral amino acid carrier system、ナトリウム非依存性)、ASC (alanine/serine/cysteine carrier system、ナトリウム非依存性)が、L-シスチンの輸送には、y+L (cationic amino acid transporter、ナトリウム依存性)が関与するとあります。

松井専門委員：

消化（加水分解）までは一般的なアミノ酸の説明で良いと思いますが、以降の代謝は、シスチンやシステイン等に限定して示した方が良いでしょう。【補 3】(p8)にトランスポーターの記述があります。

事務局より：

冒頭 3 行のたんぱく質の分解について、前川専門委員からは削除のご意見をいただいています。削除するかご確認ください。

松井専門委員：

摂取量推計には食事たんぱく質中システインとシスチンが計上されていますが「食事由来たんぱく質の加水分解で生じた L-システイン及び L-シスチン」が示されていますので、記載は不要でしょう。

「頂端膜及び基底膜」について、基底膜は正確ではありません。前川先生がお示しの様に「側底膜」が良いでしょう。なお原文では apical and basal membranes となっていますので、頂端側膜及び基底側膜でも良いでしょう。

前川先生がお示しの様に (Mannery et al) L-システインと L-シスチンのトランスポーターは一致していません。この点が解かるように示した方が良いと思います。

前川専門委員：

松井先生のご指摘に同意いたします。L-システインと L-シスチンのトランスポーターは区別して記載した方がよいと思います。

<記載案>

頂端膜及び基底膜でのシステイン及びシスチンの輸送は、ナトリウム依存性及び非依存性の単体システムによって促進される（参照）【補 3】。システインの輸送には、頂端アミノ酸トランスポーター（ASC）、基底膜アミノ酸トランスポーター（L、ASC）が、シスチンの輸送には頂端アミノ酸トランスポーター（b0,+、X-AG）、基底膜アミノ酸トランスポーター（y+L）が知られており、多くの輸送体が関与する。（参照）【追 22】

松井専門委員：

修正案について、【補 3】には basal membrane との記述があります。前にもコメントしておりますが basal membrane を基底膜と訳すると問題があると思います。基底膜（basement membrane, 確かに basal membrane と表記されることもあります）は細胞膜ではありません。この知見の basal membrane は細胞膜である側底膜を示していると思います。前川先生から提供いただきました Mannery らの知見では多くが「the apical and basal surface of intestinal epithelial cells」となっており、頂端側（がわ）膜及び基底側（がわ）膜が原著に沿った表現になると思います。

この点以外は、前川先生の動態に関するご修正案に同意します。

前川専門委員：

基底膜は、細胞膜ではないこと、納得しました。正しくは、側底膜が、極性をもっているので、頂端側と基底側があるということですね。

<記載案>

頂端側膜及び基底側膜でのシステイン及びシスチンの輸送は、ナトリウム依存

性及び非依存性の単体システムによって促進される（参照）【補 3】。システインの輸送には、頂端側膜アミノ酸トランスポーター（ASC）、基底側膜アミノ酸トランスポーター（L、ASC）が、シスチンの輸送には頂端側膜アミノ酸トランスポーター（b0,+、X-AG）、基底側膜アミノ酸トランスポーター（y+L）が知られており、多くの輸送体が関与する。（参照）【追 22】

松井専門委員：

ご修正に異議はありません。

L-システイン/L-シスチン酸化還元状態の恒常性は、腸管においては食物源、L-システイン/L-シスチンシャトル及び管腔グルタチオンの分解によって維持され、血漿中及び細胞内でも含硫アミノ酸代謝と相互作用しながら調整されている。（参照 24）【補 3】

ラットにおいて、12 時間の絶食期間の後、高たんぱく食⁷（400 g カゼイン/kg 飼料）、低たんぱく食⁸（100 g カゼイン/kg 飼料）又は 8.1 g システイン/kg 飼料を添加した低たんぱく食を与え、6 時間後の血液と肝臓中の総システイン濃度⁹を測定した試験¹⁰の結果、システイン添加飼料を与えられたラットは、門脈血漿中システイン濃度の大幅な増加が見られたが、動脈血漿中及び肝臓中濃度は空腹時の値を有意に超えるほどの増加は見られなかった。一方、低たんぱく食を与えられたラットでは、肝臓中濃度は著しく減少したが、血漿（門脈、動脈）中濃度は空腹時レベルと比較して有意な減少は見られなかった（Dominy ら（非公表）より引用）。含硫アミノ酸の欠乏や過剰摂取量が変化した場合でも、肝臓の L-システイン濃度を一定の範囲（20～100 nmol/g）変化させて血漿中 L-システイン濃度を一定の範囲に維持されており、哺乳類の肝臓は、細胞内の遊離 L-システインプールを厳密に調節している（参照 27）【補 4】。

松井専門委員：

「肝臓の L-システイン濃度を変化させて」は追加が必要だと思います。蛋白質摂取が少ない場合は、肝臓のシステイン濃度が低下しても動脈血中システイン濃度は一定の範囲に維持されていますが、システイン補給時には「a large increase in the portal plasma cysteine concentration but no increase above the fasting value for cysteine in the arterial plasma or in the liver」となっていま

⁷ 飼料 1 kg 当たり、11.2 g 迄のメチオニン及び 1.6 g のシステインが含まれる。

⁸ 飼料 1 kg 当たり、2.8 g 迄のメチオニン及び 0.4 g のシステインが含まれる。

⁹ チオールとジスルフィド体の総量とされていることから、システインとシスチンの総量と考えられる。（参照 26）【追 23】

¹⁰ ラット成長期の栄養要求量は含硫アミノ酸（メチオニン及びシスチン）として 9.8 g/kg 飼料とされている。【追 24】

す。

ヒト試験【補 2】との兼ね合いがありますので、12 時間絶食後に各飼料を 6 時間給与した条件であることを示した方が良いでしょう。

肝臓 L-システイン濃度、血漿 L-システイン濃度が示されている FIGURE 1 では「total cysteine」と記述されています。これにはシスチンが含まれているかを確認してください。

Lee JI et.,al.【追 23】を提供します。「Total cysteine and glutathione (thiol plus disulfideforms)」と記載されており、加水分解処理もされていないので、遊離のシスチンとシステインの総量だと思います。本文中では総システインとし、脚注にこの旨を示したら良いのではないのでしょうか。

「含硫アミノ酸の摂取量に変化した場合でも、」以降の記述について、肝臓中濃度の低下によって血漿中濃度を維持しているように読めますが、これは含硫アミノ酸欠乏への応答だと思います。含硫アミノ酸過剰（システイン補給）への応答とは異なります。原著に沿って、「含硫アミノ酸の欠乏や過剰でも、肝臓の L-システイン濃度は一定の範囲（20～100 nmol/g）に維持されており、哺乳類の肝臓は…」が良いと思います。

前川専門委員：

松井先生のご指摘に同意します。

1 ヒトにおいて、健康人（男性 5 名、女性 3 名、18～36 歳）に、含硫アミノ酸
2 （SAA）が充足した食事で 3 日間平衡化した後、SAA が不足した食事（-SAA）
3 を 5 日間（不足試験期間）、続いて SAA が充足した食事（+SAA）を 5 日間（充
4 足試験期間）与えられた。不足試験期間、及び充足試験期間のそれぞれの期間
5 の初日と最終日に、空腹時及び食後 8 時間にわたって血漿中システイン及びシ
6 スチンが測定された。不足試験期間の初日及び最終日は、それぞれ充足期間／
7 -SAA 及び不足期間／-SAA と称され、充足試験期間の初日及び最終日は不足
8 期間／+SAA、及び充足期間／+SAA と称された。試験期間が、SAA の充足期
9 間又は不足期間のいずれの試験においても、+SAA の摂取後は-SAA の摂取後
10 の値と比較して、血漿中システイン及びシスチン濃度が有意に増加した。食事
11 中含硫アミノ酸含量が増加すると、食後の血漿中 L-システイン及び L-シス
12 チン濃度が増加した。（参照28）【補 2】
13
14

表 2 試験デザイン

充足期間	不足期間					充足期間				
1～3	4 (初日)	5	6	7	8 (最終日)	9 (初日)	10	11	12	13 (最終日)
	-SAA					+SAA				
	充足期間 /-SAA				不足期間/ -SAA	不足期間 /+SAA				充足期間/+ SAA
	ベースラ イン1 (空 腹時)				ベースライ ン2 (空腹 時)					

表 3 システイン及びシスチンの血中動態

	充足期間/+SAA	不足期間/+SAA
血漿中システイン動態		
ベースライン (μmol/L)	9.9 ± 1.5	8.0 ± 1.0
AUC (μmol/L h)	47 ± 12	51 ± 12
平均血漿増加量 (μmol/L)	14 ± 3	16 ± 3
消失半減期 t _{1/2} (h)	3.0 ± 0.2	4.0 ± 1.0
消失速度 k _{Elim} (h ⁻¹)	0.23 ± 0.01	0.20 ± 0.03
血漿中シスチン動態		
ベースライン (μmol/L)	78 ± 5	69 ± 6
AUC (μmol/L h)	67 ± 8	75 ± 12
平均血漿増加量 (μmol/L)	18 ± 3	20 ± 2
消失半減期 t _{1/2} (h)	8.1 ± 0.7	4.1 ± 0.6*
消失速度 k _{Elim} (h ⁻¹)	0.09 ± 0.01	0.15 ± 0.02*

平均値±SE (被験者 8 名)

AUC : 血中濃度-時間曲線下面積 (area under the blood concentration-time curve)

* : 充足期間/+SAA との間に有意差あり (p<0.05)

前川専門委員 :

食後のL-システイン及びL-シスチン濃度の上昇は、8 時間後には元のレベルに戻るようですので、そのことまで言及しておいたほうがよいと思います。もしくは、本文章を削除してもよいのではないかと思います。前文の「・・・哺乳類の肝臓は、細胞内の遊離L-システインプールを厳密に調節している。」のみでもよいかと思いました。

<記載例>

ヒトにおいて、食事中含硫アミノ酸含量が増加すると、食後の血漿中L-システイン及びL-シスチン濃度が一過性に増加したが、食後 8 時間後には元に戻った。

松井専門委員：

ヒトにおける動態の知見はあった方が良いでしょう。

前川専門委員：

試験のデザインについては、Supplemental Fig.1 に記載があります。連続した試験ですので、少し表現を変更してみました。適宜、ご変更いただければと思います。

その他、松井先生のご指摘に同意いたします。Baseline は、試験期間（充足期間または、不足期間）ごとに、Cys と CYSSS の記載があります。（下記参照）

また、私が先日追加した「食後 8 時間後には元に戻った。」という記載ですが、食後 8 時間後においても、充足期間／－SAA vs. 充足期間／＋SAA の比較における CysSS 濃度、及び不足期間／－SAA vs. 不足期間／＋SAA の比較における Cys 濃度には有意差がありますので、削除します。表 2 を追加することで、動態がわかりますので、詳しい記載は不要と思います。

<記載案>

健常人（男性 5 名、女性 3 名、18～36 歳）に、含硫アミノ酸（SAA）が充足した食事で 3 日間平衡化した後、SAA が不足した食事（－SAA）を 5 日間（不足試験期間）、続いて SAA が充足した食事（＋SAA）を 5 日間（充足試験期間）与えられた。不足試験期間、及び充足試験期間のそれぞれの期間の初日と最終日に、空腹時、及び食後 8 時間にわたって血漿中システイン及びシスチンが測定された。不足試験期間の初日、及び最終日は、それぞれ充足期間／－SAA、及び不足期間／－SAA と称され、充足試験期間の初日、及び最終日は不足期間／＋SAA、及び充足期間／＋SAA と称された。試験期間が、SAA の充足期間または不足期間のいずれの試験においても、＋SAA の摂取後は－SAA の摂取後の値と比較して、血漿中システイン及びシスチン濃度が有意に増加した。

1

松井専門委員：

ヒト試験の場合は被験者の説明を入れた方が良いでしょう。また、この知見では、異なる摂取条件下での血漿中システインとシスチン濃度のベースライン、AUC、半減期など動態にとって重要な情報が記載されています。これらを示した方が良いでしょう。

表について、

・ベースライン も示してください。

At baseline, the plasma Cys concentration was $8.0 \pm 1.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

At baseline, the plasma CySS concentration was $69 \pm 6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

・十分→充足 不十分→不足が分かりやすいでしょう。

・AUC の説明 を脚注に示した方が良いでしょう。

組織に取り込まれた L-システイン及びL-シスチンは、たんぱく質合成に利用されるほか、硫酸塩、タウリン、グルタチオン等に異化される。L-システイン濃度が高い場合はシステインジオキシゲナーゼ 1 (CDO1) 依存性経路による硫酸塩及びタウリンの合成に利用されやすくなるが好まれるが、L-システイン濃度が低い場合はグルタチオン合成に利用されやすくなが好まれる。組織内でのタウリン又は硫酸塩の合成はシステインスルフィン酸の濃度に依存しており、硫酸の合成は、システインスルフィン酸濃度が高い場合に行われやすく好まれ、タウリンの合成はより生理学的な条件下で行われやすい好まれる。

(参照29)【追 17】

前川専門委員：

少し言葉を追記してもよいのではないかと思います。

<記載例>

組織に取り込まれた L-システイン、及び L-シスチンは、タンパク質合成に利用されるほか、硫酸塩、タウリン、グルタチオン等に異化される。

CDO1 依存性経路では、L-システインが酸化されシステインスルフィン酸になる。その後、システインスルフィン酸デカルボキシラーゼ (~~CSAD~~) によって脱炭酸されてヒポタウリンになり、次に、酸化されてタウリンを生じるか、又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) によりシステインスルフィン酸と 2-ケトグルタル酸とのアミノ基転移を起こし、自発的にピルビン酸と亜硫酸塩に分解し、硫酸塩となる。(参照30)【補 1】

脱スルフヒドリル化経路は、主に 2 つの硫酸転移経路酵素 (シスタチオニン β -シンターゼ (CBS) 及びシスタチオン γ -リアーゼ (~~CTH~~)) によって触媒され、L-システインの硫黄を硫化水素 (H_2S) として放出させる。CBS によって触媒される主な脱スルフヒドリル化反応では、L-システインがホモシステイン (~~Hey~~) と反応して、シスタチオニン及び H_2S を形成する。(参照 30)

【補 1】

α -アミノ酸の排泄は、腎尿細管の再吸収によって制御され、近位尿細管に

よりα-アミノ酸が保持される。尿中α-アミノ酸の排泄は、ヒトにおいてわずか 20～150 mg/人/日である。α-アミノ酸の糞尿への消失は、最小限に抑えられている。L-システインの異化により生成した硫酸塩、タウリンは、最終的に尿中に排泄される。(参照 22) 【5】

健康人（男性 10 名）に、たんぱく量と組成の異なる 3 種類の調整食（西欧食、バランスの取れた乳卵菜食、その中間食、含有シスチン量はそれぞれ 1543 mg/日、714 mg/日、918 mg/日）を 5 日間摂取後 24 時間にわたり尿中システイン及びシスチン排出量を調べた試験では、西欧食摂取でシステイン及びシスチン排泄量が多い傾向が見られたが、その差は有意ではなかった。尿中シスチン/システイン比は、いずれの調整食でも約 2（平均値 1.90～2.07）であり、試験の調整食組成の影響を受けなかった。(参照 31) 【追 20】

前川専門委員：

L-システイン、及びL-シスチンの排泄についての記載がないので、追加が必要かと思いました。概要書に記載があった、JECFA 2006 【 5 】を引用は残しておいて、その他、異化された物質の排泄について記載してもいいのではないかと思います。

<記載例>

α-アミノ酸の排泄は腎尿細管の再吸収によって制御され、近位尿細管によりα-アミノ酸が保持される。尿中α-アミノ酸の排泄はヒトにおいてわずか 20～150 mg/人/日である。α-アミノ酸の糞尿への消失は最小限に抑えられている。L-システインの異化により生成した硫酸塩、タウリンは最終的に尿中に排泄される。

松井専門委員：

体内動態では排泄は重要であり、前回の版では「アミノ酸」の尿中排泄の記述がありました。有意な影響が認められておらず良い知見ではないかもしれませんが、Siener R et al., 2021 【追 20】を提供します。

前川専門委員：

松井先生のご指摘に同意いたします。

松井専門委員：

高動物性たんぱく食、菜食たんぱく食 は誤解される可能性があります。
western-type diet 西欧食

[a balanced lacto-ovo-vegetarian diet](#) バランスの取れた乳卵菜食
が良いでしょう。

1

2

2. 毒性

【第 184 回調査会と同様の記載】

事務局より：

(体内動態に係る) ご意見の中で、システインの二量体であるシスチンについて言及がありますが、毒性試験においては、シスチンを被験物質とした試験についても検索すべきでしょうか。

事務局より：

第 184 回調査会において、毒性試験に係る被験物質の範囲は L-システイン塩酸塩及び L-システインでよいとされました。

(1) 遺伝毒性

① L-システイン塩酸塩

L-システイン塩酸塩を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 4 のとおりである。

表 4 L-システイン塩酸塩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	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、A1537、TA2637)	0、1、2、5、10、最高用量 20 mg/plate	陽性 (代謝活性化系存在下 5 mg/plate (TA100) 又は 10 mg/plate (TA2637)、代謝活性化系非存在下 2 mg/plate (TA2637) の有無に関わらず)	Ishidate ら (1984) (参照 32) 【41】
	TGR 試験 (<i>in vivo</i>)	gpt delta マウス (肝臓、腺胃)	最高用量 1,000 mg/kg 体重 28 日間飲水投与後	陰性	厚労省委託試験 (2010) (非公表) ; 山田及び本間 (2018) にて引用 (参照 33、34) 【追 6、追 7】

染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター線維芽細胞 (CHL 細胞)	最高用量 2 mg/mL、24 時間及び 48 時間処理	陽性 (代謝活性化系非存在下、48 時間処理)	Ishidate ら (1984) (参照 32) 【41】
	小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (ddY、雄、各群 6 匹)	最高用量 0、125、250、 500 mg/kg 体重 単回腹腔内投与 24 時間後	陰性	Hayashi ら (1988) (参照 35) 【42】

② L-システイン

L-システインを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 5 のとおりである。

表 5 L-システイ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	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i>) (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	333~10,000 µg/plate	陽性 (333 µg/plate 以上、TA100)	Seifried ら (2006) (参照 36) 【43】
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i>) (TA1535、YG3206、TA100、YG3216)	2,500 µg/plate (TA1535、YG3206)、500 µg/plate (TA100、YG3216)	YG3206 において TA1535 と比べて復帰突然変異株の増加、YG3216 において TA100 と比べて復帰突然変異株の増加	Yamada ら (2009) (参照 37) 【追 12】
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO 細胞)	5×10^{-4} mol/L	陰性	Stich ら (1981) ; JECFA (2006) にて引用 (参照 38、22) 【44、5】

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
常	SCE 試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター細胞 (V79 細胞)	$10^{-4} \sim 10^{-3}$ mol/L (12.1 ~ 121 µg/mL)	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	Speit ら (1980) ; JECFA (2006) にて引用【45、5】
	SCE 試験 (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	最高用量 47—87— 137 µg/mL	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Xing ら (1996) ; JECFA (2006) にて引用【46、5】
	マウスリンフォーマ試験 (<i>in vitro</i>)	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y TK ⁺)	36 ~ 6,666 µg/mL	陽性 (代謝活性化系非存在下 75 µg/mL 以上、代謝活性化系存在下 3,238 µg/mL 以上)	Seifried ら (2006) (参照 36)【43】

1

事務局より：

表中、「用量等」覧は、結果が陽性である場合には、最高用量のみならず全ての用量を記載するように整備しました。ただし、L-システイン塩酸塩を被験物質とした Ishidate ら (1984)【41】の染色体異常試験については、最高用量以外が不明であるため、最高用量のみ記載しています。

また、結果が陰性である場合には、最高用量のみ記載するようにしました。

増村専門委員：

「試験結果」について、基本的には陽性の場合に「～以上」という表記になっているようですが、表2の1つ目の Ishidate ら (1984)【41】では、「～以上」という表記になっていませんので確認ください。

事務局より：

表2の Ishidate ら (1984)【41】では P628 の脚注 (4) のとおりの用量で陽性と判定されていますが、P633 の図を見ると TA100 ではそれ以上の用量で変異コロニーが減少、TA2637 では 20 mg/ml での結果が明記されていない等の理由から、「～以上」と記載していません。

増村専門委員：

理由について了解しました。元案どおりで結構です。

③ 遺伝毒性のまとめ

L-システイン塩酸塩の遺伝毒性試験では、微生物を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いた染色体異常試験といった *in vitro* の試験では陽性の結果が得られているが、トランスジェニックマウスを用いた突然変異試験及びマウス小核試験といった *in vivo* の複数の試験で陰性の結果が得られている。

L-システインの遺伝毒性試験では、染色体異常試験及び SCE 試験で陰性の結果が得られており、JECFA (2006) は、L-システインを含む 17 のアミノ酸類の評価において、遺伝毒性は認められないとしている。(参照 22)

【5】

その後に実施された復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ試験について陽性の結果が報告されているが、これらはいずれも微生物又は細胞を用いた *in vitro* 試験の結果である。

Yamada ら (2009) では、TA1535 又は TA100 同様の遺伝特性を持つが DNA 酸化傷害等の修復酵素が欠損している変異株である YG3206 株及び YG3216 株において、TA1535 又は TA100 と比べて復帰突然変異株の増加が認められたことから、*in vitro* 試験で得られた陽性の結果は、被験物質の直接的な作用ではなく、二次的な作用で酸化ストレスにより生じたものと考えた。

また、*in vivo* の小核試験及び TGR 試験では陰性の結果が得られていることから、二次的な作用は生体内では生じないと考えた。

したがって、本専門調査会は、L-システイン塩酸塩の遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、L-システイン塩酸塩には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

【第 184 回調査会にて確認済み】

事務局より：

① 陽性の知見について

一部に陽性の知見がありますが、総合的には「生体にとって特段問題となる遺伝毒性はない」と判断できるでしょうか。

中江専門委員：

もちろん御専門の方々の御意見を尊重しますが、Ames 陽性の持つインパクトはやはり大きいと思います。

Ames 試験の結果自体の解釈が必要だと思います。

TGR は肝と腺胃でだけ解析されているので、(肝はともかく) 臓器選択の根拠を示す必要があると思います。その上で、この結果と骨髄小核試験の結果を以て Ames 陽性を覆せるとする理由を、もう少しきちんと説明する必要があると思います。

戸塚専門委員：

参考文献を確認しましたが、いずれの論文でも TA100 で陽性となっているようです。

問題は、L-システインの遺伝毒性が陽性となるメカニズムだと思います。

私から一つ論文 (Yamada ら (2009) 【追 12】) をご紹介させていただきます。元国衛研の山田雅巳先生が書かれたものです。この論文では、TA3206, 3216 でL-システインの変異原性が親株である TA1535, TA100 に比べて高くなっています (Table 3)。TA3206, 3216 は DNA 酸化損傷などの DNA 修飾体 (DNA 付加体) の修復系酵素 (BER) である End III, End VIII の欠損株です。(TA3216 は TA3206 に pKM101 が入っているものとなり、より高感度になります)

つまり、L-システインによって起こる遺伝毒性はシステインの直接的な作用でなく、何らかの 2 次的な作用で酸化ストレスが生じ、これにより Ames が陽性になっているものと考えられます。こういった 2 次的な作用が *in vivo* で起こらないことを TGR で確認しているものと思われる、肝臓、腺胃では陰性の結果となったとのことだと思います。

解析対象の臓器の選択は、添加物なので経口暴露を考慮してのものと思い、妥当と考えます。

従いまして、Ames 試験での L-システインの陽性は直接的ではない酸化ストレスによるものと考えられること、また、このようなバクテリアで起こった 2 次的な作用は *in vivo* では起こらないことが TGR により証明されたことから、L-システインは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断して良いものと考えます。

杉山専門委員：

戸塚先生のご意見に異論はございません。

L-システインの Ames 試験陽性結果は酸化ストレスを介した間接的な作用によるものと推測されること、また、TGR 試験陰性結果から、本剤は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないとの判断が妥当と考えます。

なお、生体構成成分である L-システインは、基本的には体内において代謝制御下にあると予想され、*in vitro* で認められる反応性は、非生理的な条件下での反応を検出した可能性もあるかと考えます。

②「遺伝毒性のまとめ」について

山田及び本間 (2018) 【追 6】における L-システイン塩酸塩の評価や JECFA (2006) に

おける L-システインの評価を参考にまとめましたのでご確認ください。

事務局より：

①でのご意見を踏まえ、Yamada ら（2009）の結果からの考察を追記しましたので、ご確認ください。

中江専門委員：

先生方および事務局の御対応に賛成します。

（２）急性毒性

① L-システイン塩酸塩

L-システイン塩酸塩を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は提出されていない。

② L-システイン

L-システインを被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 6 のとおりである。

表 6 L-システインに関する急性毒性の試験成績

動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照文献
マウス (ICR、雌雄)	雄 3,550 雌 4,200	Takasaki ら（1973）；JECFA（2006）にて引用（参照39、22）【34、5】
ラット (SD、雌雄)	雄 6,350 雌 5,580	
ラット (CFE、雄)	1,890	Sprince ら（1973）；JECFA（2006）にて引用（参照40、22）【35、5】

（３）反復投与毒性

① L-システイン塩酸塩

ラット 13 週間反復経口投与試験（国立医薬品食品衛生研究所委託試験（2014）、GLP）

SD ラット（雌雄、各群 10 匹）に、L-システイン塩酸塩一水和物を表 7 のとおり投与群を設定して、13 週間強制経口投与¹¹する試験が実施されている。

¹¹ [飼料販売用のパンフレットによると基礎飼料にシスチンが 0.28 g/100g 含まれている（参照 42）【追 10】。しかし、本試験において飼料中のシスチン量は測定されておらず、飼料から実際に摂取したシスチン量は不明であることから、本専門調査会は、過大な HBGV を得るおそれを回避するため、基礎飼料中のシスチン量は用量として計上しないこととした。](#)

表 7 投与群の設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)	100	300	1,000
-------------------	---------	-----	-----	-------

各投与群で認められた毒性所見は表 6 のとおりである。

表 8 毒性所見＜削除予定＞

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	- 尿たんぱく質の陽性例数の増加 - 肝臓相対重量の増加 - 肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大	
	- 尿中カリウム排泄量の減少 - 血漿中総コレステロール及びリン脂質の増加並びにナトリウム及び塩素の減少	血漿中グルコースの増加

その結果ほかに、以下の所見が認められた。

- 尿検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において尿たんぱく質の陽性例数の増加。
- ・1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において尿中カリウム排泄量の減少。
- ・300 mg/kg 体重/日以上の投与群において塩素の排泄量の増加及び尿 pH の低下傾向。報告者はが認められたが、被験物質の水溶液の pH は 1.3～2.3 であることから、報告者はこれらの変化は適応性変化であり、毒性学的意義はないとしている。
- ・血液生化学検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において血漿中総コレステロール及びリン脂質の増加並びにナトリウム及び塩素の減少、雌において血漿中グルコースの増加。
- ・臓器重量について、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において肝臓相対重量の増加。
- ・病理組織学的検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大及び胃境界縁の扁平上皮過形成が認められた。
が、報告者は、胃境界縁の扁平上皮過形成について刺激性のある被験物質の投与に起因するものであると考察している。

投与期間中、被験物質投与に起因する死亡はみられなかった。一般状態、体重、体重増加、摂餌量、上記以外の臨床化学検査値（血液学、血液生化学、尿検査）、眼科学検査結果に影響は認められなかった。

報告書では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で肝臓及び腎臓への影響を示唆

1 する毒性変化が認められたことから、本試験におけるL-システイン塩酸塩
2 のNOAELを300 mg/kg 体重/日としている（参照41）【37】。

3 本専門調査会は、1,000 mg/kg 体重/日投与群において認められた尿たんぱ
4 く質の陽性例数の増加については腎臓の病理組織学的検査並びに血中アルブ
5 ミン及び総たんぱく質に変化が認められていないこと、肝臓の小葉中心性の
6 肝細胞肥大及び肝臓相対重量の増加等については適応性変化と考えが認めら
7 れたことから、本試験におけるL-システイン塩酸塩のNOAELを最高用量
8 である1,000~~300~~ mg/kg 体重/日（L-システイン塩酸塩一水和物として）と
9 判断した。

10 【第184回調査会と同様の記載】

事務局より：

① 本試験では、表のとおり所見が認められ、報告書においては、NOAELを300 mg/kg 体重/日と判断しています。これらの所見について、毒性学的意義やヒトへの外挿性、添加物として使用した場合の評価についてご検討ください。

中江専門委員：

腎の器質的変化がないですが、この程度の尿検査の変化で「腎毒性がある」としていいのでしょうか？そのように判断するなら、根拠を説明する必要があると思います。

肝の変化は、酵素誘導など適応性変化である可能性がないのでしょうか？

血漿生化学データの変化は、報告書でも考察されていませんが、この程度の変化で毒性変化としていいのでしょうか？そのように判断するなら、根拠を説明する必要があると思います。

みなさまの御意見をお聞きしたいと思います。

横平専門委員：

中江先生のご指摘どおり、適応性変化などの毒性と取れない所見の可能性があるといます。

尿タンパク陽性は病理組織学的変化の前段階の腎糸球体障害の可能性を否定できないと思います。

その他の実験でも腎臓への影響が指摘されているので、その可能性はより高いと思いますが、病理所見に出ていないところが判断が難しいと思います。

コレステロール上昇も用量相関性がありそうな感じで、被験物質による影響が疑われますが、毒性的影響とするかどうかは判断が難しいと思います。

以上から、これらは議論の必要があると思います。

安全性を重視するなら、NOAEL を 300 mg/kg 体重/日とすべきかと考えます。

事務局より：

表中の「毒性所見」につきまして、毒性と判断するかご検討ください。

中江専門委員：

腎に器質的変化がなくても尿検査の陽性所見がある程度強いなら、毒性と取るべきですが、この場合は、きわめて軽微です。また、他の試験で腎への影響があると言っても、それはがん原性試験なので期間が違いすぎます。そのほかの表中の変化については、上記の通りです。みなさまの御見解を伺いたいと思います。

事務局より：

第 184 回調査会において、肝臓に対する毒性についてはL-システインによる酵素誘導に関する知見の有無を確認の上で検討することとなり、補足資料の提出を依頼した結果、参考資料 1 が提出されました。

第 184 回調査会では、腎臓の所見は、毒性と取らないというご意見でしたが、肝臓の所見については改めてご検討をお願いします。

中江専門委員：

参考資料 1 および文献を拝見しました。肝の変化について、個人的には既に申し上げたように酵素誘導によるものと考えますが、最終的には御担当の先生方の御判断、さらに調査会での御議論を伺いたいと思います。結果によっては、NOAEL（の有無）が変わる可能性があります。

横平専門委員：

肝肥大について、適応性変化として良いのではないかと思います。

前川専門委員：

肝臓の所見を毒性とみなすか適応性変化とみなすかは、判断が難しいですが、安全性を重視して、NOAEL を 300 mg/kg 体重/日としてよいのではないかと思います。

高橋専門参考人：

1,000 mg/kg 体重/日群において軽度の尿タンパク陽性例が増加していますが、病理組織学的検査で著変は見られていないとされています。電顕による検討はされていないためリポイド腎症発症の可能性を完全には否定できませんが、血中アルブミン値、総タンパク値に差は見られていないことから腎毒性としてとること

は難しいと考えます。

肝臓については、1,000 mg/kg 体重/日群において相対肝重量の増加、軽度の小葉中心性幹細胞肥大が見られていますが、生化学検査により肝逸脱酵素の上昇は見られておらず、肝毒性を積極的に示唆する所見は見られていません。参考文献によれば、システイン投与により肝内において Cystein dioxygenase (CDO)が誘導されることが知られていることから、高用量のシステイン投与による適応性変化の結果として相対肝重量の増加があったものと推察され、毒性変化とする必要はないと考えます。

事務局より：

今までのご意見を踏まえ、NOAEL を最高用量（1,000 mg/kg 体重/日）とする記載案に修正しましたのでご確認ください。

高橋専門参考人：

評価書案の内容を確認いたしました。

前川専門委員：

NOAEL を最高用量（1,000 mg/kg 体重/日）とする記載案を確認しました。先生方に同意いたします。

1

【第 184 回調査会と同様の記載】

② 基礎飼料の組成としてシスチンが 0.28 g/100 g 含まれていますが、NOAEL としては単純に投与量（300 mg/kg 体重/日等）とすることによろしいでしょうか。あるいは、明確な数値は記載しない方が適当でしょうか。

横平専門委員：

CR-LPF の製造元の HP からは、「CR-LPF は 0.28g/100g のシスチンを含有している」とあります。この試験【37】において、SD ラット 1 匹（250g）の 1 日摂餌料を 20g とすると、基礎飼料のシスチンは 56mg/rat/day、L-システイン塩酸塩の低用量群 100mg/kg/日としては、25mg/rat/day 摂取することになり、その量は非常に近く、基礎飼料のシスチン量を単純に無視できないと思います。しかし、シスチンは人の食品においても含有量が非常に多いため、添加物としての NOAEL では単純に投与量とすることで良いと感じます。他の委員との議論も必要と思います。

中江専門委員：

代謝の御専門の方々の御意見をお聞きしたいと思います。

松井専門委員：

横平専門委員のコメントにあります、基礎飼料のシスチン量は単純に無視できる量ではないと思います。他の動物実験でも、基礎飼料のシスチン含量は本試験と大差ないと思いますが、不明ですね？ここで、基礎飼料のシスチンのため NOAEL を出せないとなると、他の動物実験やヒト試験でも NOAEL 等を出せないことになります。

脚注で基礎飼料からのシスチン摂取推計値 (mg/kg 体重/日) を示すことで良いと思います。なお、ヒト試験や他の動物試験では基礎飼料（食事）からのシスチン摂取量は不明であることを脚注で示した方が良いかもしれません。

事務局より：

他の試験についても基礎飼料にシスチンが含まれておりましたので、各試験の脚注に追記しました。

頭金専門参考人：

栄養成分関連添加物の評価の際にも基礎飼料に評価対象品目が含まれていたケースがあったように思います。その際は餌中の含有量を計算して添加量に加算したのではないのでしょうか。

事務局より：

栄養WGにて「炭酸カルシウム」を審議した際の資料を確認したところ、カルシウムが適量含まれている餌を与えている群を対照群とし、投与群の「用量」については、(対照群との差ではなく) 総摂取量を記載していました。なお、「炭酸カルシウム」の例では、別の理由（単一用量、検査項目が少ない等）で NOAEL が取れない試験ばかりでした。

同様に考えると、今回は、基礎飼料からのシスチン摂取量を加えた値を「用量」とするべきでしょうか。基礎飼料中の量を加えた場合の試算は以下のとおりです。(原著のラット体重及び摂餌量を使用しました)

【現行案】 用量設定 (mg/kg 体重/日) (L-システイン塩酸塩一水和物として)	0 (対照群)	100	300	1,000
上記をL-システイン量に換算	0	69	207	690
基礎飼料からのシスチン摂取量	雄 185	雄 189	雄 193	雄 191

	雌 226	雌 224	雌 222	雌 218
【シスチン量を加えた場合の試算】	雄 185	雄 258	雄 400	雄 881
用量設定 (mg/kg 体重/日)	雌 226	雌 295	雌 429	雌 908
(L-システインとして)				

また、評価書「炭酸カルシウム」では、反復投与毒性のまとめとして、以下のとおり、毒性が見られた用量について、具体値を記載するのではなく、必要量との比較で記載しています。

<評価書「炭酸カルシウム」(2016)>

したがって、参照した反復投与試験で観察された変化のみでは毒性学的な意義を判断できず、これらの試験から NOAEL を求めることはできなかった。

しかしながら、必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムを投与した際に、体重増加の抑制、摂餌量の減少、飼料効率の低下及び各種ミネラルの体内レベルへの影響が複数の知見で認められており、NOAEL の判断や量的な評価は行えないものの、必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムは生体に対して体重、摂餌及びミネラルの恒常性等に影響を与えるものと考えられた。

前川専門委員：

1,000 mg/kg 体重/日投与で「腎毒性がある」と判断するか否かは難しいところと思いますが、報告書（参照）【37】では NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と判断していることを記載してよいのではないかと思います。

基礎飼料からのシスチン摂取量を加えた値は、脚注に記載するのでよいのではないかと思います。

横平専門委員：

基礎飼料中のシスチン量について、加算すべきでないと考えます。

一般人の日常生活でシスチンを摂取しており、その厳密な量は個人ごとに把握できないからです。

もし、総量（餌に含まれるシスチンを加算したもの）として評価を行い、総量についての使用上限基準を作成したとして、個人が日常生活で摂取しているシスチン量を把握することは困難で、この基準は実際には使用不可能だと思います。

以上から、「今回の評価では、文献のままの用量を用い、餌のシスチンは注意書きで記載するが、同時にヒトのシスチン日常摂取量について記載し比較できるようにする」が良いのではないかと提案します。

中江専門委員：

基本的には横平先生の御方針に賛成ですが、みなさまの御見解を伺いたいと思います。

事務局より：

第 184 回調査会では、以下の理由から、基礎飼料中のシスチン量は用量として加算しなくてよいとのご意見をいただきました。

- ・動物用医薬品評価書「メチオニン」では飼料中の量を加算していない。
- ・本試験において飼料中のシスチン量は測定されておらず、飼料販売企業のパンフレットに記載のシスチン含量を元に計算しているため、実際に本試験において摂取されているシスチン量は不明である。

これらを踏まえ、基礎飼料中のシスチン量は用量には加算しないが、脚注で含有量を示すという方向でよろしいか、次回改めてご確認ください。

中江専門委員：

事務局の御提案に異論ございません。

横平専門委員：

餌に含まれるシスチン量が多いため、脚注で含有量を示しても良いと思いますが、用量として基礎飼料中の含有量を含まない理由を併記する必要があると思います。この併記する理由の内容については上記「・」の 2 項目では不十分な印象です。今回送っていただいた資料 3 の内容をこの理由とすることはできないでしょうか。

事務局より：

資料 3 の①では、健康影響に基づく指標値（HBGV）と摂取量推計値との比較において、摂取量推計値が過小にならないように留意することとされています。同様に考えると毒性試験から得られる値については過大にならないように留意すべきと考えられます。横平専門委員の上記ご意見はこのような趣旨でしょうか。

上記の考えの下、脚注 11 に追記しましたのでご確認ください。なお、他の試験の脚注についても同様に修正しました。

横平専門委員：

ご提案いただいた内容で同意いたします。

前川専門委員：

基礎飼料中のシスチン量は用量には加算しないが、脚注で含有量を示すという

方向に賛成です。

高橋専門参考人：

基礎飼料中のシスチン量は用量に加算せず、脚注で含有量を示すという案に賛成いたします。

1

2

② L-システイン

【第 184 回調査会と同様の記載】

事務局より：

Takasaki ら（1973）【文献 34】の以下の試験については、いずれも対照群を含むほとんどの群でうっ血が認められること等から、試験結果の信頼性が低いと考えました。参考資料として扱うことでいかがでしょうか。

- ・マウス 30 日間反復経口投与試験
- ・ラット 30 日間反復経口投与試験
- ・ラット 6 か月間反復経口投与試験

なお、参考資料とする場合には、毒性所見や投与量の表は作成せず、下記のとおり簡潔な記載とすることでいかがでしょうか。

横平専門委員：

参考資料扱いで同意いたします。うっ血は屠殺時の瀉血が不良であったのではないかと推測します。「頸部切断によって瀉血死」とありますが、対象群もうっ血が見られているので手法に問題があると思います。参照 34 の病理所見では、「うっ血」という所見を差し引いた場合では、有害事象と解釈できる所見が乏しい印象です。

中江専門委員：

個人的には記載する必要がないと思いますが、記載するなら、「簡潔な記載」でいいと思います。

横平専門委員：

「記載する必要がない」について、記載すると読者の混乱を招く可能性があり、賛同いたします。

事務局より：

Takasaki ら（1973）【文献 34】については、評価書案から削除させていただ

き、「L-システインを被験物質とした反復投与毒性試験に関する知見は提出されていない。」とします。

事務局より：

第 184 回調査会では、Takasaki ら（1973）【文献 34】は削除する方向のご意見をいただきました。削除してよろしいか改めてご確認ください。

中江専門委員：

事務局の御提案に異論ございません。

横平専門委員：

削除に同意いたします。

高橋専門参考人：

対照群を含めた全群でうっ血が高度に見られており、解剖手技の不備が示唆されます。また、うっ血以外の組織像に毒性所見と言える変化は見られていません。また、添付されている組織写真と legend が一致しておらず、論文として信頼性に欠ける点が多々見られています。以上のことから、削除する方向でよろしいと思います。

参考資料【削除予定】

以下の知見については、対照群を含むほとんどの群でうっ血が認められること等から、試験結果の信頼性が低いと考え、参考資料として記載する。

a. マウス 30 日間反復経口投与試験（Takasaki ら（1973）； JECFA （2006）にて引用）【削除予定】

ICR マウス（雌雄、各群 8～12 匹）に、L-システインを、0、200、1,000 及び 3,000 mg/kg 体重/日の用量で 30 日間強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、投与期間中に 3,000 mg/kg 投与群の雄 9/10 例、雌 7/9 例が死亡し、1,000 mg/kg 投与群では雄 1/9 例、雌 1/12 例が死亡した。死亡例の多くには肺のうっ血及び出血、脾臓のうっ血及びろ胞萎縮が認められた。3,000 mg/kg 投与群雌雄で呼吸促迫や鎮静症状等が、1,000 mg/kg 投与群で血液生化学検査の異常（血漿中総タンパクの増加、AST 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性の減少、グルコースの減少等）が認められた。200 mg/kg 及び 1,000 mg/kg 投与群の雄で精嚢重量減少、雌で副腎重量減少及び胸腺重量増加が認められた。生存例の病理検査において、L-システイン投与全群で肺のうっ血及び出血が認められた。（参照 39）

1 **【34】**

2 JECFA (2006) は、本試験における NOEL を 200 mg/kg 体重/日未満と
3 している (参照 22) **【5】**。

4
5 **b. ラット 30 日間反復経口投与試験 (Takasaki ら (1973) : JECFA (2006) に**
6 **て引用) 【削除予定】**

7 SD ラット (雌雄、各群 9~12 匹) に、L-システインを、0、200、
8 1,000 及び 5,000 mg/kg 体重/日の用量で、30 日間強制経口投与する試験が
9 実施されている。

10 その結果、投与期間中、5,000 mg/kg 投与群の雄 7/10 例、雌 9/9 例が死
11 亡し、死亡動物の多くには内臓諸臓器のうっ血及び出血が認められた。
12 5,000 mg/kg 投与群で痙攣性歩行や鎮静症状等、雄で体重増加抑制が認めら
13 れた。臓器重量測定では 200 mg/kg 投与群での雌の肝臓重量増加のほか、
14 それ以上の投与群でも腎臓重量増加、肝臓重量増加又は胸腺の重量減少が
15 認められた。

16 生存例の病理検査においては、脳、肺又は腎臓のうっ血が認められた。

17 (参照 39) **【34】**

18 JECFA (2006) は、本試験における NOEL を 200 mg/kg 体重/日未満と
19 している (参照 22) **【5】**。

20
21 **c. ラット 6 か月間反復経口投与試験 (Takasaki ら (1973) : JECFA (2006)**
22 **にて引用) 【削除予定】**

23 SD ラット (雄、各群 10~12 匹) に、L-システインを、0、100、500
24 及び 2,000 mg/kg 体重/日の用量で、週に 6 日、6 か月間強制経口投与する
25 試験が実施されている。

26 その結果、投与期間中、死亡は認められなかった。臓器重量測定では、
27 全 L-システイン投与群で肝臓重量の増加、500 mg/kg 以上の投与群で腎
28 臓重量増加、500 mg/kg 投与群で下垂体重量の減少が認められた。病理検
29 査において、対照群を含む全群で肝臓のうっ血や副腎束状帯の淡明化等の
30 所見が認められた。

31 著者らは、上記の病理変化の全てが被験物質投与によるものか否かの判
32 断は非常に困難であるとしている。(参照 39) **【34】**

33 JECFA (2006) は、上記の結果に基づき本試験の NOEL を 100 mg/kg
34 体重/日未満としている (参照 22) **【5】**。

(4) 発がん性試験

① L-システイン塩酸塩

ラット 108 週間飲水投与試験 (Kitahori ら (1997))

F344 ラット (雌雄、各群 50 匹) に、L-システイン塩酸塩一水和物を表 9 のとおり投与群を設定して、108 週間飲水投与¹²する試験が実施されている。

表 9 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群)	0.25	0.5
mg/kg 体重/日に換算	0	139.6 注 1)	258.6 注 2)

注 1) 雄 132.3 mg/kg 体重/日、雌 146.8 mg/kg 体重/日から群全体の平均値として算出

注 2) 雄 235.4 mg/kg 体重/日、雌 281.7 mg/kg 体重/日から群全体の平均値として算出

投与群で認められた毒性所見は表 10 のとおりである。

表 10 毒性所見

投与群	雄	雌
0.5%	・血漿中アルブミン/グロブリン比、 ALP、ALT、BUN の増加、TG の減少 ・肝臓絶対重量の減少 ・血漿中 AST の増加	・血漿中 BUN、Cr の増加 ・心臓、肺絶対重量の減少 ・腎乳頭の壊死
0.25% 以上		・最終体重の低値 ・肝臓絶対重量の減少 ・血漿中アルブミン/グロブリン比 の減少

そのほかに、以下の所見が認められた。

- ・投与群の体重は対照群よりも低い傾向が認められた。
- ・腫瘍の発生について、雄の腹膜中皮腫、下垂体腺腫及び雌の乳腺線維腺種の発生頻度が対照群と比べて増加傾向を示したが、いずれも有意な増加ではなかった。
- ・非腫瘍性の変化では、0.25%投与群雌で腎乳頭の壊死が 2 例、0.5%投与群雌で腎乳頭の石灰化が 2 例、両投与群雌で腎盂粘膜上皮骨盤の過形成が 1 例ずつ、0.5%投与群雄で近位尿細管の巣状壊死が認められた。

¹² 飼料販売用のパンフレットによると基礎飼料にシスチンが 0.34 g/100g 含まれている (参照 42) 【追 10】。しかし、本試験において飼料中のシスチン量は測定されておらず、飼料から実際に摂取したシスチン量は不明であることから、本専門調査会は、過大な HBGV を得るおそれを回避するため、基礎飼料中のシスチン量は用量として計上しないこととした。

1 投与期間中、ラットの生存率に投与の影響はみられなかった。雄の 97～
2 100%、雌の 33～48%に腫瘍の発生が認められたが、対照群と投与群で発生
3 頻度に差はみられなかった。

4 Kitahori ら (1997) は、L-システイン塩酸塩は、雌ラットに腎乳頭の壊
5 死を発生させる可能性があるが、発がん性は示さないと結論している（参照
6 43）【38】。

7 本専門調査会は、本試験における条件下でL-システイン塩酸塩のラット
8 における発がん性は認められないと判断した。また、0.5%投与群の雌におい
9 て腎乳頭壊死が認められる等、腎臓への影響が示唆されたこと、0.25%以上
10 の投与群において肝臓への影響を示唆する所見が認められたことから、本試
11 験におけるL-システイン塩酸塩の最小毒性量 (LOAEL)を 0.25%投与群
12 から算出した 139.6 mg/kg 体重/日と判断した。
13

【第 184 回調査会と同様の記載】

中江専門委員：

非腫瘍性毒性に関する調査会としての評価や NOAEL の判定は必要ありません
か？

横平専門委員：

本試験での毒性所見は毒性と言える所見と考えます。

私としては、中江先生からの上記コメントについて、毒性として評価し、
NOAEL を設定すべきであると考えます。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、非腫瘍性毒性についての調査会としての評価を記載しました
のでご確認ください。

横平専門委員：

肝臓についての記載はこれで良いと思いますが、雌の腎臓（病理変化）につい
ても記載した方が良いと思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、腎臓への影響についても、調査会としての評価に記載しまし
たので、ご確認ください。

中江専門委員：

肝臓については、雌でも絶対重量が減少しています。しかし、雌雄共その減少程度は軽度で、体重の変化を考慮した相対重量では（雄で減少傾向がありますが）明らかな変化がありません。器質的变化についても記載されていません。毒性所見と取る意義があるか、みなさまの御見解を伺いたいと思います。

事務局より：

第 184 回調査会では、以下のご意見をいただきました。

- ・ NOAEL を設定可能な試験であるかを確認する。
- ・ 発がん性試験であるので、所見については記載しつつも NOAEL や LOAEL は取らないことでもよいのではないか。

Kitahori ら（1997）に係る本調査会の判断について、改めてご検討をお願いします。

中江専門委員：

御担当の先生方の御判断、さらに調査会での御議論を伺いたいと思います。

横平専門委員：

本文に記載された追加文の内容に同意いたします。

高橋専門参考人：

本論文は信頼できる試験と考えられ、NOAEL/LOAEL の判断が可能であると考えます。なお、「骨盤の過形成」は「腎盂粘膜上皮の過形成」に修正してください。

1

【第 184 回調査会と同様の記載】

事務局より：

ラット 13 週間反復経口投与試験（国立医薬品食品衛生研究所委託試験（2014）と同様に、基礎飼料中にシスチンが含まれています。基礎飼料中の量を加えた場合の試算は以下のとおりです。（例として、EHC240 を参照し、ラット体重 400 g、摂餌量 20 g の場合）

用量設定（％）	0（対照群）	0.25	0.5
【現行案】 mg/kg 体重/日に換算 （L－システイン塩酸塩一水和物として）	0	139.6 ^{注1）}	258.6 ^{注2）}
上記をL－システイン量に換算	0	96.3	178.4
【シスチン量を加えた場合の試算】 用量設定（mg/kg 体重/日）	170	266	348

(L-システインとして)			
--------------	--	--	--

② L-システイン

L-システインを被験物質とした発がん性に関する試験成績は提出されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

① L-システイン塩酸塩

参考資料

以下の知見については、被験物質を添加した後、加熱して餌としており、加熱による被験物質の安定性が保証されていないことから、参考資料として記載する。

ラット生殖毒性試験 (Frape ら (1971) : JECFA (2006) にて引用)

Middle Aston ラット (雄¹³ : 各群 5~15 匹 雌 : 各群 4~30 匹) に、L-システイン塩酸塩一水和物を表 11 のとおり投与群を設定して、6 世代にわたり妊娠期間及および児の哺乳期間中に混餌投与¹⁴する試験が実施されている。

表 11 用量設定

用量設定 (ppm)	0 (対照群)	35 ^{注1}	350 ^{注1}	3,500
mg/kg 体重/日に換算 ^{注2}	0	1.75	17.5	175

注 1 : 雌雄ともに第 5 及び第 6 世代で 35 及び 350ppm 投与群を追加し、1 群あたり雄 5~10 匹、雌 18~20 匹割り当てた。

注 2 : [FAO/WHO 食品添加物専門家会議 \(JECFA\)](#) による換算値、計算式不明 (参照 22) 【5】

1 世代目は各群 4 匹の妊娠ラットに、被験物質を 0 又または 3500ppm の濃度で含有する飼料を妊娠期間及および児の哺乳期間中に投与した。児の離乳時に、母動物と、各同腹児からの雄 2 匹と雌 3 匹 (繁殖のため) を除く全例を安楽後、カーカス¹⁵、肝臓、腎臓の重量を測定し、肉眼的病変の検査を行った。第 2 世代と第 3 世代も同様に継代、検査した。第 4 世代は、1 群につき雄 12 匹と雌 24 匹を選抜し混餌投与を停止、繁殖に供された。第 5 世代は 4 群に分け、被験物質を 0、35、350、又は 3,500ppm の濃度で妊娠、哺乳期

¹³ 雄は繁殖 2 世代目以降に使用

¹⁴ パン用小麦粉 127 kg に被験物質を表の用量で添加、イースト、塩化ナトリウム、Soyswift、水を加えて生地を作りパンを焼き、凍結乾燥して砕いたものを 77.38%含有した餌を給餌した。

¹⁵ [個体から組織・臓器を取り除いた残りの部分のこと。](#)

1 間中混餌投与した。試験は第 7 世代で終了した。

2 その結果、各世代の生まれた児の数、出生時と哺乳時の同腹児重量、離乳
3 した個体数に、群間で明らかな差は認められなかった。また、離乳後の親動
4 物及び離乳児の剖検では、明らかな異常は認められなかった。臓器重量測定
5 では第 5 世代及び第 6 世代において、3,500ppm 群の雄親動物の肝臓絶対重
6 量、3,500 ppm 群の雄離乳児の腎臓及び肝臓の絶対重量が、それぞれ有意な
7 低値を示したが、相対重量に差はみられなかった。第 5 世代の高用量群の親
8 動物において組織学的検査を実施したが、異常は認められなかった。

9 Frape ら (1971⁹) は、被験物質を 6 世代にわたり投与したラットにおい
10 ても明らかな毒性影響は認められなかったと結論付けている。(参照44、22)
11 【39、5】。

12 【第 184 回調査会と同様の記載】

事務局より：

① 試験の取扱いについて

本試験では、パン生地中被験物質を混合してパンを焼き、飼料を調製してお
り、通常の混餌投与とは異なります。試験方法に問題があれば参考資料とす
ることも考えられますが、評価資料とすることによろしいでしょうか。

田中専門委員：

パンであれ、固化する前のペレット材料であれ、混合して Ad libitum で投与
すること自体は問題ないと考えておりますが、被験物質添加してから加熱してパ
ンを焼き、それを凍結乾燥して粉碎したものを 77.38% 含む「餌」を給餌してい
るようです。

ヒトの口に入るときに近い方法をとったのかもしれませんが、臨床試験ではな
くラット生殖発生毒性試験です。被験物質が正確量、出来るだけ正確に経口摂取
できる投与法を取らなかった理由が不明ですし、mg/kg 体重/日にどうやって換算
したのかもわかりません。L-システインの熱安定性試験（パンを焼く温度）は
やっているのどうかわかりませんが、少なくとも、焼いても被験物質に変化がな
い保証は必要です。個人的には GLP 対応試験でもないこともあり、評価資料で
はなく参考資料とするほうが良いと判断します。

従って、NOAEL をとって ADI の設定に用いる必要もなくなりますので、投与
量・毒性とも参考記載扱いですので、評価対象にならない（考えなくて良い）と
いうことになると思います。

中江専門委員：

投与方法があまりにもイレギュラーですが、毒性がないというデータとしての意味はあると思うので、参考資料とし、調査会としての判断を記さないのがいいと思います。

北條専門委員：

被験物質を混合したパン生地を焼いたパンくずを動物に給与しているが、パンくず中の被験物質濃度の分析値は示されておらず加熱による被験物質の安定性が保証されていないこと、第1～4世代は3500ppm群のみの単用量で実施された試験で用量相関性の評価が難しいこと、第5～6世代では被験物質を混合したパン生地を焼いたパンくずが試験期間中継続して投与されずに、その代わりに市販飼料が動物に給与された期間があること、といった試験方法にいくつか問題が認められるので、参考資料とするのが適切だと思います。

事務局より：

ご意見を踏まえ、本試験を参考資料として扱うこととし、調査会としての判断を削除しました。また、参考資料とした理由を、本項目の冒頭に追記しましたので、ご確認ください。

② 所見、NOAELの判断について

毒性所見としてNOAELの根拠となるような所見は認められていないと考え、生殖能力、親動物の一般毒性、児動物に対する影響に係るNOAELを最高用量(3,500ppm)と判断してよろしいでしょうか。

北條専門委員：

上述①の理由から、本試験におけるNOAELは判断できないと思われます。

中江専門委員：

北條先生の御意見に賛成です。

事務局より：

第184回調査会において、参考資料とする方向のご意見をいただきました。
参考資料とすることによりよろしいかご確認をお願いします。

北條専門委員：

参考資料とすることに同意いたします。

中江専門委員：

② L-システイン

参考資料

以下の知見については、被験物質の投与期間が試験ガイドラインで規定された期間（ラット及びマウス：胎児の器官形成期を含む妊娠 6～15 日）よりも短く不十分であること、ラット胎児の内臓検査が実施されていないこと等、試験方法に問題が認められるので、参考資料として記載する。

a. ラット発生毒性試験（猪木ら（1977））

Wistar ラット（妊娠雌、各群 25 匹¹⁶）に、L-システインを表 12 のとおり投与群を設定して、妊娠 9～14 日まで強制経口投与¹⁷し、胎児及び新生児に対する影響を調べる試験が実施されている。

表 12 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群) 注	8	600
-------------------	-----------	---	-----

注：媒体は蒸留水（蒸留水に溶解）

その結果、母動物の一般症状、体重増加及び剖検所見に異常は認められなかった。

胎児に及ぼす影響としては、着床数、生存児数、死亡吸収胚数及び生存児の平均体重に対照群との差は認められなかった。外表と骨格の検査では、脊椎骨の異常が 600 mg/kg 体重/日投与群（7 例）でやや多く認められたが、対照群（2 例）との間に有意差はなく、骨格変異の出現も対照群と被験物質投与群で有意差はなかった。

新生児に及ぼす影響としては、親の妊娠期間、着床数、出産率（分娩率）、出産日の生存児数及び死亡児数、体重並びに性比に対照群と被験物質投与群で差はなく、いずれの群でも外表異常や生後 4 日目までの死亡は認められなかった。児動物の発育に関しては、一般状態、体重増加、発育分化に差はなく、生後 28 日に実施した剖検でも臓器や骨格に異常は認められず、臓器重量にも群間で有意差はなかった。

猪木ら（1977）は、L-システインはラットに催奇形性を示さないと結論

¹⁶ 1 群 25 匹のうち、20 匹を妊娠 20 日に帝王切開し胎児を検査し、その余の 5 匹は自然分娩させて出生後 28 日まで新生児の発育を検査した。

¹⁷ 飼料販売用のパンフレットによると基礎飼料にシスチンが 0.41 g/100g 含まれている【追 10】。しかし、本試験において飼料中のシスチン量は測定されておらず、飼料から実際に摂取したシスチン量は不明であることから、本専門調査会は、過大な HBGV を得るおそれを回避するため、基礎飼料中のシスチン量は用量として計上しないこととした。

付けている（参照45）【40】。

b. マウス発生毒性試験（猪木ら（1977））

ICR マウス（妊娠雌、各群 25 匹¹⁸）に、L-システインを表 13 のとおり投与群を設定して、妊娠 7～12 日まで強制経口投与¹⁹し、胎児及び新生児に対する影響を調べる試験が実施されている。

表 13 用量設定

用量設定（mg/kg 体重/日）	0（対照群）	8	600
------------------	--------	---	-----

その結果、母動物の一般症状、体重増加及び剖検所見に異常は認められなかった。

胎児に及ぼす影響としては、一腹平均着床数が 600 mg/kg 体重/日投与群で有意に低かったが、胎児死亡率及び生存児の平均体重に対照群との差は認められなかった。外表検査で認めた所見の頻度では、被験物質投与群と対照群との間に差はなかった。内臓及び骨格の検査では、異常は認められなかった。

新生児に及ぼす影響としては、周産期死亡児は 1 例も認めず、出産日の外表観察でみられた所見でも 8 mg/kg 体重/日投与群（3 例）と対照群（2 例）との間に有意差はなかった。児動物の哺育率（離乳時の生存児数／出産日の生存児数）及び離乳後から剖検日までの生存率（剖検日の生存児数／出産日の生存児数）については、対照群と被験物質投与群の間に有意差はなかった。生後 0 週目～6 週目までの児動物の平均体重について、被験物質投与の影響は認められなかった。離乳時における外表、聴覚、行動一般、生後 6 週目の性機能の発育、並びに生後 6 週目に剖検した児動物における内臓及び骨格の検査では、被験物質投与群に異常は認められなかった。

児動物に関しては、以下の所見が認められた。

- ・生後 6 週目の剖検での臓器重量の測定では、600 mg/kg 体重/日投与群の雄マウスの心臓重量が有意に低かった。が、猪木ら（1977）は、ラットの心臓重量には有意差がなかったので、被験物質投与の影響とはいいい難いとしている。

¹⁸ 1 群 25 匹のうち、18 匹を妊娠 18 日に帝王切開し胎児を検査し、その余の 7 匹は自然分娩させて出生後 6 週日まで新生児の発育を検査した。

¹⁹ 飼料販売用のパンフレットによると基礎飼料にシスチンが 0.40 g/100 g 含まれるとされているが、（参照 46）【追 13】、本試験において飼料中のシスチン量は測定されておらず、実際に本試験において摂取されているシスチン量は不明であることから、本専門調査会は、用量を過大に見積もらないよう留意し、基礎飼料中のシスチン量は用量に加えないこととした。

1
2 猪木ら（1977）は、L-システインはマウスに催奇形性を示さないと結論
3 付けている（参照 45）【40】。
4

【第 184 回調査会と同様の記載】

事務局より：

生後 6 週日に実施した剖検において 600 mg/kg 体重/日投与群の雄の心臓重量が有意に低かったことについて、原著では、ラットでは有意差がなかったので被験物質の影響ではないと考察しています。毒性所見とは考えないことでよろしいかご確認ください。

田中専門委員：

文献ではマウスに関しては実数と出現率のまとめの表などがなく、記載もありません。報告としては「ラットとマウスの胎児・新生児への影響」の文献なのですが、試験としてはラットとマウスは別試験となります。

マウスの結果の情報が少なすぎて、他動物での結果を外挿して判断するしかなくスッキリしませんが、毒性所見とは考えないことで良いかと思います。

生殖発生毒性については資料が古すぎる感があり、ラットで見られた有意差のない脊椎の異常など、実際にどういう所見であるのかも不明確です（また胸骨格の非対称に妙に注意を払って骨格観察をしている感がありますが、何かそういった異常の報告でもあったのでしょうか）。

中江専門委員：

ラットで有意差がなかったことは、マウスでの変化が被験物質の影響でないとする根拠になりません。

北條専門委員：

被験物質の投与期間が 1981 年の OECD 試験ガイドラインで規定された期間（ラット及びマウス：胎児の器官形成期を含む妊娠 6～15 日）よりも短く不十分であること、ラット胎児の内臓検査が実施されていないこと、といった試験方法にいくつか問題が認められるので、参考資料とするのが適切だと思います。従って、発生毒性試験における NOAEL は判断できないと思われます。

田中専門委員：

発生毒性試験（ラット、マウス）を参考資料とすることについて、異論はございません。

中江専門委員：

削除するのでなく、参考資料として残す意義はあるのでしょうか。

事務局より：

第 184 回調査会において、参考資料とする方向で、次回確認することとなりました。参考資料とすることによりよろしいかご確認ください。

北條専門委員：

参考資料とすることに同意いたします。

中江専門委員：

個人的には削除でいいと思いますが、最終的には御担当の先生方の御判断、さらに調査会での御議論を伺いたいと思います。

北條専門委員：

ラットとマウスの発生毒性試験については、いずれも試験方法に不備（投与期間がガイドラインに規定されたよりも短くて胎児に対する催奇形性を評価するには不十分な暴露期間；ラットについては胎児の内臓検査が未実施）があるので、発生毒性の NOAEL を判断するのは難しいと思います。

一方、胎児の観察データがあることから、「L-システイン投与による催奇形性は認められなかった」事実を参考資料として記載する方が読者に対して親切なのではないかと思われます。

1

2 （6）毒性のまとめ

3

【第 184 回調査会と同様の記載】

事務局より：

現時点の記載案に基づき、「毒性のまとめ」を作成しました。

田中専門委員：

Frape の報告は参考資料とする方が良いのではないかと考えておりますので、「母動物の一般毒性及び胎児の発生毒性に係る NOAEL は猪木らの試験の最高用量である 600 mg/kg 体重/日（L-システインとして）」が私の考えです（生殖能力に対する NOAEL は記載できなくなりますが）。

事務局より：

- ・反復投与毒性試験、発がん性試験については、確認中のため未反映です。
- ・ラット生殖毒性試験（Frape ら（1971）を削除（参考資料）
- ・ラット及びマウス発生毒性試験（猪木ら（1977））を削除（参考資料）

事務局より：

現時点での各項目の記載に合わせて修正しました。

生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

反復投与毒性については、ラット 13 週間反復経口投与試験（国立医薬品食品衛生研究所委託試験（2014））において、1,000 mg/kg 体重/日以上の投与群で尿たんぱく質の陽性例数の増加、肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大等が認められたことから、L-システイン塩酸塩の NOAEL を最高量である 1,000~~300~~ mg/kg 体重/日（L-システイン塩酸塩一水和物として）と判断した。

ラット 108 週間飲水投与試験（Kitahori ら（1997））において、発がん性は認められないと判断した。また、0.5%投与群の雌において腎臓への影響を示唆する所見、0.25%以上の投与群において肝臓への影響を示唆する所見が認められたことから、L-システイン塩酸塩の LOAEL を 0.25%投与群から算出した 139.6 mg/kg 体重/日と判断した。

生殖毒性及び発生毒性については、NOAEL の判断が可能な知見は得られなかった。

3. ヒトにおける知見

（1）L-システイン塩酸塩

L-システイン塩酸塩を被験物質としたヒトにおける知見は提出されていない。

（2）L-システイン

以下は、L-システインを有効成分とする医薬品に係る知見である。

① ハイチオール®添付文書及びインタビューフォーム（久光製薬（2020））

表 14 のとおり、L-システインを有効成分とする医薬品が使用されている（参照47）【追 8】。承認時及び市販後の 2,122 例中副作用が報告されたのは 14 例（0.66%）で、その主なものは悪心 10 件（0.47%）、下痢 2 件（0.09%）等であった。（参照48）【追 9】

表 14 ハイチオール®の効能・効果等

販売名	含量	効能・効果	用法・用量
-----	----	-------	-------

ハイチオール錠 40	40 mg/錠	①湿疹、中毒疹、蕁麻疹、薬疹、	①L-システインとして 1 回
ハイチオール錠 80	80 mg/錠	尋常性座そう、多形滲出性紅斑	80 mg 1 日 2～3 回経口投与
ハイチオール散 32%	320 mg/g	②放射線障害による白血球減少症	②L-システインとして 1 回
			160 mg 1 日 3 回経口投与

② 無作為化二重盲検試験（帷子ら（1975）；ハイチオール[®]添付文書（久光製薬（2020））にて引用）

薬疹・中毒疹の患者（男女 96 名²⁰、10 歳以上）を対象として、表 15 のとおり投与群を設定し、プラセボ（49 名）又はL-システイン 240 mg/人/日（47 名）を 10 日間投与する無作為化二重盲検試験が実施されている。

表 15 用量設定

被験物質	L-システイン の投与用量
プラセボ	0 mg/人/日（0 mg/カプセル、1 回 1 カプセル、1 日 3 回）
L-システイン	240 mg/人/日（80 mg/カプセル、1 回 1 カプセル、1 日 3 回）

その結果、L-システインによる副作用は認められなかった。なお、全 142 名が試験に登録し、その後 12 名が薬剤投与後来院せず脱落（L-システイン投与群 8 例、プラセボ群 4 例）、34 名は年齢不適や全身衰弱、本試験の対象疾患以外である又は本試験では投与不可の併用薬使用が必要になった等の理由で除外された。（参照49）【48】

【第 184 回調査会と同様の記載】

朝倉専門委員：

「ただし、脱落症例では副作用の有無については明らかではない」とある部分が気になりました。

「全部で 142 例が試験に登録し、その後 12 名が薬剤投与後来院せず脱落（L-システイン投与群 8 例、プラセボ群 4 例）、34 名は取込基準違反や合併症発生、試験では投与不可の併用薬使用が必要になった等の理由で除外された。」などを書いておいた方が良いように思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、修正しました。

③ 無作為化二重盲検試験（三浦及び玉川（1980）；ハイチオール[®]添付文書

²⁰ 脱落症例及び除外症例を除いた人数

（久光製薬（2020））にて引用）

軽症又は中等症の思春期の尋常性痤そうの患者（男女 166 名²⁰⁾）を対象として、表 16 のとおり投与群を設定し、プラセボ（81 名）又は L-システイン 480 mg/人/日（85 名）を 2 週間投与する無作為化二重盲検試験が実施されている。

表 16 用量設定

被験物質	L-システインの投与用量
プラセボ	0 mg/人/日（0 mg/カプセル、1 回 2 カプセル、1 日 3 回）
L-システイン	480 mg/人/日（80 mg/カプセル、1 回 2 カプセル、1 日 3 回）

その結果、表 17 のとおり、プラセボ群で 1 例、L-システイン群で 3 例に、副作用が認められた。（参照50）【49】

表 17 副作用

被験者	投与群	症例
1	L-システイン群	内服 8 日目に下痢
2		1 日内服後嘔気
3		軽度の嘔気
4	プラセボ群	胃部のもたれ

（3）N-アセチルシステイン

【第 184 回調査会と同様の記載】

事務局より：

以下の 2 つの文献が提出されています。記載の要否についてご検討ください。

- ①van de Poll ら（2006）【22】：FSANZ（2016）の評価で引用されている総説
- ②Spapen ら（2005）【21】：van de Poll ら（2006）で引用されている無作為化試験

中江専門委員：

代謝の御専門の方々の御意見をお聞きしたいと思います。

なお、その結果記載するということになる場合は、その根拠を明記する必要があります。

また、その場合は、本件評価において N-アセチルシステインの安全性情報も加味すると事前に宣言した上で、ヒトの知見以外のすべての項目についても N-

アセチルシステインの情報（それがないということも含めて）を記載する必要があると思います。

したがって、個人的には、そこまでの必然性がないと思いますので、そうであれば、*N*-アセチルシステインについて記載しないのがいいと思います。

澤田専門委員：

L-システインの代謝物として *N*-アセチルシステインを記載する必要があるとしたならば、中江先生のご指摘のように、「代謝物としての *N*-アセチルシステインの安全性情報も追加する」などとすると思います。

他の評価では代謝物まで評価していますか。

また、代謝物も *N*-アセチルシステインだけではないので、なぜこれを取り上げたのか、最も安定的で作用が強いと思われる、などの追記も必要です。

他の評価で代謝物をどこまで評価しているかによりますが、特にないのであれば、私も削除でもいいのかと思います。

必要性があった場合、代謝物としての *N*-アセチルシステインが *L*-システインで服用した場合、どれくらいにあたるのか、という情報が必要だと思いました。

松井専門委員：

N-アセチルシステインは医薬品やサプリメントとして用いられていると思いますが、体内でシステインから合成されないと思います。記載は不要でしょう。

頭金専門参考人：

ラットでは *N*-アセチルシステインはほとんどが肝臓で代謝されて、*L*-システインになると報告されています。ヒトでも *N*-アセチルシステインは *L*-システインになる可能性が高いと思います。そのため、*N*-アセチルシステインに特異的な有害反応がヒトで見られた場合は、*L*-システインのヒトでの有害反応の推測に役立つと思いますが、引用された文献では、使用された用量で特に有害反応は見られていないようです。*L*-システイン塩酸塩や *L*-システインについての臨床試験での有害反応を示す文献が前の項で提示されているので、あえて有害反応が観察されなかった *N*-アセチルシステインのデータを示すまでもないと思います。

朝倉専門委員：

先生方と同意見で、そこまで何の記載も無いのにヒト知見のところで急に出て

くるのは違和感がありました。物質には詳しくないのですが、*N*-アセチルシステインはシステインの誘導体で、サプリメントとして流通しているもののようです。

L-システインの関連物質で、他に大量に摂取する可能性のあるもの、という理由で記述がされているのであれば、別に評価すべきものなのであってここに記述する必要はないように考えました。

前川専門委員：

N-アセチルシステインに起因する有害事象は認められなかったという記載は不要と思います。

N-アセチルシステインは生体内で *L*-システインに代謝されると思いますが、*N*-アセチルシステインの報告事例を *L*-システインの有害事象に関する付加的情報として用いるのであれば背景についてももう少し説明が必要と思います。

事務局より：

N-アセチルシステインに関する 2 つの文献について、評価書への記載の要否について、削除の方向のご意見をいただいています。削除してよろしいかご確認ください。

朝倉専門委員：

削除で良いと思います。

① 含硫アミノ酸の必要量に関する総説 (van de Poll ら (2006) ; FSANZ (2016) にて引用) **【削除予定】**

栄養サプリメントとして常用する場合の *N*-アセチルシステインの臨床試験における典型的な用量は 300～600 mg 人/日の範囲であり、急性アセトアミノフェン中毒の治療及び造影剤誘発性腎障害の防止には 2,400 mg/人/日までの用量で使用されている。重度敗血症の患者に 100 mg/kg 体重/日までの *N*-アセチルシステインを投与した試験では、直接的に *N*-アセチルシステイン起因する有害事象は認められなかった。(参照51) **【22】**

② 無作為化試験 (Spapen ら (2005) ; van de Poll ら (2006) にて引用) **【削除予定】**

重度敗血症の患者 (男女 35 名、27～81 歳) を対象として、表 18 のとおり投与群を設定し、プラセボ (17 名、62±18 歳) 又は *N*-アセチルシステイン (18 名、58±15 歳) を投与する無作為化試験が実施されている。

表 18 用量設定

被験物質	投与用量
プラセボ	5%デキストロースをN-アセチルシステイン群と同様のスケジュールで投与
N-アセチルシステイン	50 mg/kg 体重の用量を4時間かけて投与した後、100 mg/kg 体重/24時間の速度で44時間持続静脈内投与

その結果、N-アセチルシステイン投与中に有害事象は認められなかったとされている。(参照52)【21】

(4) ヒトにおける知見のまとめ

【第184回調査会と同様の記載】

事務局より：

現時点の記載案に基づき、「ヒトにおける知見のまとめ」を作成しました。

朝倉専門委員：

確認しました。

L-システインを有効成分とする医薬品（用量は160～480 mg/人/日）について、承認時及び市販後の2,122例中副作用が報告されたのは14例（0.66%）で、その主なものは悪心10件（0.47%）、下痢2件（0.09%）等であった。薬疹・中毒疹の患者を対象にL-システイン240 mg/人/日を10日間投与する無作為化二重盲検試験において、L-システイン群（47例）に中、L-システインによる副作用は認められなかった。思春期の尋常性痤そうの患者を対象にL-システイン480 mg/人/日を2週間投与する無作為化二重盲検試験において、85例中3例に下痢又は嘔気が認められた。重度敗血症の患者を対象にN-アセチルシステイン100 mg/kg 体重/日を投与する無作為化試験において、18例中、N-アセチルシステイン投与中の有害事象は認められなかった。

1 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

事務局より：

L-システインは食事中にも相当量存在すると考えられることから、食品健康影響評価においては、以下の①及び②が検討されるのではないかと考えました。

- ① 毒性試験等（ヒトにおける知見又は動物試験）で毒性が認められない用量と、添加物由来の摂取量の比較。
- ② 食事由来のL-システインの摂取量と比べた、添加物「L-システイン塩酸塩」由来の摂取量の大きさ

そこで、「1. 現在の摂取量」としては、以下の摂取量を推計しました。

- ・添加物「L-システイン塩酸塩」及び添加物「L-シスチン」由来として、マーケットバスケット調査及び生産量統計調査を用いた推計
- ・食事中遊離L-シスチン及びL-システイン、食事中たんぱく質を構成するL-シスチン及びL-システイン由来

松井専門委員：

添加物指針では②は想定されていないと思いますが、硫酸銅（ぶどう酒添加物WGで調査審議）、L-システイン加えてフィチン酸カルシウム（ぶどう酒添加物WGで調査審議）等の品目では②が可能であると考えられます。

どちらでも、該当添加物（由来）の摂取量は、指針通り「摂取量の推計値が過小にならないように留意する。」とすべきでしょう。

「バックグラウンドとして食品等から摂取する量」に関しては、①と②では異なる推計が必要だと思います。摂取量は保守的に推計すべきですが、①と②では保守的ということが逆になります。

事務局より：

添加物専門調査会又はぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループに属する専門委員等に、食品に含まれる物質に係る摂取量推計方法についてご検討いただいた結果、資料3のとおり、方針が示されました。

2

事務局より：

L-システインの二量体であるL-シスチンについて、L-システインの摂取量として計上することによろしいでしょうか。

松井専門委員：

国民健康・栄養調査のデータではL-システインとL-シスチンを区別できま

せん。

体内（消化管内も含め）ではL-システイン⇄L-シスチン（酸化還元反応）が生じています。要請者が概要書にL-システイン代謝を記述していないことが問題です。とりあえず、総説（Go&Jones, 2011, Fig 4）【追 18】を共有しますが、原著があると思います。要請者に要求してください。

L-システインを投与した際の有害影響があったとしてもL-シスチンかL-システインの影響かは不明です。したがって、摂取量の推計は合計を用いるべきでしょう。

事務局より：

L-シスチンとの酸化還元反応について、要請者より【補 2】及び【補 3】の文献を提出いただきました。

L-システイン塩酸塩は、上記Ⅱ. のとおり胃液中でL-システイン及び塩酸に解離する。また、消化管内を含め体内ではL-システインとL-シスチンとの間で酸化還元反応を生じている（参照 28、24）【補 2、補 3】。そこで、L-システイン及びL-シスチンの摂取量を推計した。

1. 現在の摂取量

（1）添加物としての摂取量

① マーケットバスケット調査

a. 「L-システイン塩酸塩」

食品添加物一日摂取量総点検調査報告書において、マーケットバスケット方式によるL-システイン塩酸塩の摂取量について、1～6 歳で 44.1 mg/人/日、20～64 歳で 98.1 mg/人/日と報告されている（参照 2、53、54）【概要書、30、51】。これをL-システインとしての摂取量に換算すると、1～6 歳で 33.9 mg/人/日²¹、20～64 歳で 75.5 mg/人/日と推計される。

b. 「L-シスチン」

食品添加物一日摂取量総点検調査報告書において、マーケットバスケット方式によるL-シスチンの摂取量は、1～6 歳で 1.4 mg/人/日、20～64 歳で 3.1 mg/人/日と報告されている。（参照 53、54）【30、51】。これをL-システインとしての摂取量に換算すると、1～6 歳で 1.4 mg/人/日²²、20～64 歳で 3.1 mg/人/日となる。

²¹ L-システイン塩酸塩の分子量を 157.48、L-システインの分子量を 121.16 として計算した。

²² L-シスチンの分子量を 242.30、L-システインの分子量を 121.16 として計算した。

多田専門委員：

Ｌ－シスチンの摂取量の値について、Ｌ－システインとしての値で示されているならば、（Ｌ－システインとして）等の文言を追記してください。

事務局より：

原文は、Ｌ－シスチンとしての摂取量を記載していますが、ご意見を踏まえ、Ｌ－システイン換算値も併記しました。なお、有効数字 2 桁ではＬ－システインとしての摂取量もＬ－シスチンとしての摂取量と同じになります。

② 生産量統計調査

a. 「Ｌ－システイン塩酸塩」

b. 「Ｌ－シスチン」

「食品添加物の安全性確保のための研究」（令和元年度厚生労働科学研究費補助金事業）の「生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関する研究」（第 12 回最終報告）によると、平成 29 年度の「Ｌ－シスチン」の製造量は年間 31,550 kg、輸入量は 45,030 kg であり、廃棄率を 20% とし、一日摂取量を 1.32 mg/人/日²⁵としている。[（参照 55）【追 4】。これをL](#)

²³ 「食品添加物の安全性確保のための研究」（令和元年度厚生労働科学研究費補助金事業）の「生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関する研究」（第 12 回最終報告）

²⁴ 「Ｌ－システイン塩酸塩」の使用查定量（3.16 t）÷平成 28 年人口（1 億 2,700 万人）÷365 日÷Ｌ－システイン塩酸塩の分子量（157.48）×Ｌ－システインの分子量（121.16）

²⁵ （「Ｌ－シスチン」の製造量（31,550 kg）＋「Ｌ－シスチン」の輸入量（45,030 kg））×（100－廃棄率

ーシステインとしての摂取量に換算すると、1.33 mg/人/日²²となる。

多田専門委員：

Ｌーシスチンの摂取量の値について、Ｌーシステインとしての値で示されているならば、（Ｌーシステインとして）等の文言を追記してください。

事務局より：

Ｌーシスチン換算値を記載していましたので、Ｌーシステインとしての摂取量に換算した数値も記載しました。

（２）食事由来の摂取量

食事由来のＬーシステインの一日摂取量について、平成 22 年度食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書における中間食品群（470 群）毎の食品の年齢階級別の摂取量平均値（同報告の表 5a）に、代表的な食品の日本食品標準成分表（八訂）における可食部 100 g 当たりのシスチン平均含量²⁶を乗じ、Ｌーシステインとしての摂取量に換算し、それらを合計して 1～6 歳で 840 mg/人/日、20 歳以上で 1,359 mg/人/日 （Ｌーシステインとして）と推計した。（参照 56、57）【追 16、追 11】

朝倉専門委員：

食品成分表の解説を見ると、

第 1 表＝可食部 100g 当たりのアミノ酸成分表

（～アミノ酸組成の成分値を決定した 1953 食品が対象）

第 3 表＝アミノ酸組成によるたんぱく質 1g 当たりのアミノ酸成分表 です。

まず、第 3 表の値と国民健康・栄養調査の食品摂取量を直接積算することはできないと思いますが、この点は大丈夫でしょうか。各食品のたんぱく質の含有量を考慮する必要が出てきます。

第 1 表と第 3 表の数値の関係は、食品成分表には以下と書いてあります。

【第 3 表は、第 1 表の成分値を、各アミノ酸量に基づくアミノ酸の脱水縮合物

(20%) ÷ 平成 28 年人口（1 億 2,700 万人） ÷ 365 日

²⁶ 「平成 22 年度食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書」（平成 22 年度）の「中間食品群」毎ごとに、代表的な食品の可食部 100 g 当たりの平均シスチン含量を算出した。算出に当たっては、同当該報告書の表 4 の番号対応をもとに、「中間食品群」毎ごとに、群を代表する食品 （同報告書の表 4 に記載されている「平成 22 年国民健康・栄養調査食品番号表（厚生労働省）」のうち、加工品以外で中間食品群の「名称」に近い食品。加工品しか記載がない場合は、当該加工品）のシスチン含量を「日本食品標準成分表（八訂）」の第 1 表から引用し、平均した。

（アミノ酸残基）の総量として算出したアミノ酸組成によるたんぱく質量で除して作成した。】

なので、第3表は第1表と”XX 当たり”という分母の部分が違うだけで、換算すれば同じ数字が出ているはずのように思います。

第1表は食品中のアミノ酸含有量の単純な一覧表、第3表はそれぞれの食品中のたんぱく質のアミノ酸組成の違いを比較することができる表、というイメージです。

【第1表から求めた値】－【第3表から求めた値】を「食事中的遊離L－システインと遊離L－シスチン」としていらっしゃいますが、これが添加物に由来するという想定でしょうか。【第1表から求めた値】と【第3表から求めた値】は本来同じ値になるのではないかと思います。

事務局より：

第3表の値と国民健康・栄養調査の摂取量の積算については、以下のとおり計算しました。なお、第1表を用いた計算結果とは2倍近く数値が異なり、計算方法の妥当性をご検討いただければと存じます。

- ①「穀類」「いも及びでん粉類」「砂糖及び甘味類」のような「食品類」ごとに第3表の値の平均値を算出
- ②「食品類」ごとに、①の値と国民健康・栄養調査の「第9表の2食品群別栄養素等摂取量」のたんぱく質摂取量を掛け算

朝倉専門委員：

本来は個人の食品摂取量のデータを利用して行うべきもので、あちこち平均を取るとずれてくるのは自然なことと思います。特に、アミノ酸含有量の表3に関する計算では、次の2つが無視されているのでうまく数字が合わなくなるのだと思います。

- ・食品成分表に収載されている食品それぞれのたんぱく質含有量
- ・食品成分表に収載されている食品のうち、どの食品が実際に頻度高く摂取されているのか

事務局より：

今までにいただいた以下のご意見を踏まえ、イ～ロの手順で再度計算しましたので、改めて妥当性をご検討ください。

- ・第3表を用いた計算は不適当であり、第1表を用いた方が良い
- ・計算に用いた食品分類（17分類）が大分類であり、誤差が大きくなっている

- イ 「食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書」（平成 22 年度）【追 16】
の表 4 を用いて、食品摂取頻度・摂取量調査の「中間食品群」とアミノ酸成分
表第 1 表の「食品番号」との紐付けを行う。
- ロ 「中間食品群」（470 分類）毎に、代表的な食品の含有シスチン量（mg/100
g）を求め、これに食品摂取量を乗じたものを合計する。

朝倉専門委員：

470 の中間食品群それぞれに食品成分表のどの番号を紐づけたのか、似たような食品が複数食品成分表に収載されている場合はその食品番号を選んだ理由は何だったのかの情報は保存しておく必要があると思います。

また、「食品添加物一日摂取量総点検調査報告書」は実施がだいぶ前で、食品成分表が五訂増補の時でした。今回の計算では、八訂の食品成分表を使用ということですね。その点も明確にしておいた方が良いと思いました。

八訂使用であれば、摂取量の情報はだいぶ前のもので、成分表はアミノ酸含有量の情報の有無のために最近のものを使用した、ということになりますが、仕方のないところかなと思いました。

事務局より：

食品成分表との紐付けについては以下のとおり行いました。また、ご意見を踏まえ、内容を脚注 26 に追記しました。

【追 16】表 4 の対応表のうち、（基本的に加工食品以外で）中間食品群の「名称」に近い食品番号のシスチン含量を使用しました。加工食品しかデータがないものについては、加工食品のシスチン含量を使用しました。

【追 16】P16 に記載のとおり、掛け合わせる相手の「摂取量」は、原材料としての摂取量（例えば中間食品群「小麦粉」では、「食パン」等の摂取量が考慮されますが、あくまで「食パン」由来の「小麦粉」の摂取量ということになると思います）なので、なるべく中間食品群の「名称」に近い食品のみのシスチン量を考慮すべきと考えました。

例 1：P18 上から 2 つ目の「米ぬか油」では、食品番号 14003 がアミノ酸成分表に掲載がないので、米ぬか油からの摂取量は 0 mg として扱っています

例 2：P18 上から 3 つ目の「小麦粉」では、「薄力粉」「中力粉」「強力粉」のシスチン含量を平均しています。例えば、「天ぷら粉」は小麦粉にでん粉や卵が配合されていることから、「小麦粉」のシスチン含量の計算には加えるべきではないと考えました。

（３）現在の摂取量のまとめ

現在の添加物由来の一日摂取量について、推計値が過小にならないようマーケットバスケット調査報告を用いて、1～6 歳で 35.3 mg/人/日、20～64 歳で 78.6 mg/人/日（Ｌ－システインとして）と推計した。なお、この摂取量は、食品中に天然に存在する量も含まれていると考えられるため、添加物由来の実際の摂取量はこれよりも少ないと考えた。

現在の食事（たんぱく質含む）由来の一日摂取量について、1～6 歳で 843 mg/人/日、20 歳以上で 1,365 mg/人/日（Ｌ－システインとして）と推計した。

事務局より：

添加物由来の摂取量について、マーケットバスケット調査では食品中の遊離Ｌ－システインを測定してしまうため過大（78.6 mg/人/日）になると考えられる一方、生産量統計調査では輸入された添加物量や、輸入された加工食品中に含まれる添加物量が計上されていないため過小（1.32～1.37 mg/人/日）になると考えられます。どちらの推計方法が適切でしょうか。

松井専門委員：

添加物由来摂取量に関するマーケットバスケット調査では食品中遊離システイン／シスチンが含まれるので過大になると思いますが、過小が予想される生産量統計調査は用いない方が良いでしょう。

朝倉専門委員：

現在の添加物由来の摂取量については、過大に見積もられる方向で推定した方が保守的であると思います。（資料 3 の①、②のいずれの方法がとられるにしても、添加物由来の摂取量は過大見積りの方が安全と思います。）

多田専門委員：

輸入された添加物量は統計に含まれていると考えます。輸入された加工食品中に含まれる添加物量については、確かに計上されていないと思います。

2. 今回の使用基準改正案を踏まえた摂取量

（１）調味料としての「Ｌ－システイン塩酸塩」の対象食品への使用量

規格基準改正要請者は、調味料としての「Ｌ－システイン塩酸塩」の添加量について、喫食時換算で 0.0025%～0.01%（Ｌ－システイン塩酸塩一水和物として）程度が適正であり、これを超えると風味を損なうと説明している。（参照

2) 【概要書】

1 (2) 調味料としての「L-システイン塩酸塩」由来の摂取量

2

事務局より：

調味料として「L-システイン塩酸塩」を使用する対象の食品として、【添付④】及び【添付⑤】の範囲を想定して推計されていますが、対象食品の範囲は妥当でしょうか。

3

事務局より：

調味料としての「L-システイン塩酸塩」の摂取量について、概要書において、食品添加物一日摂取量総点検調査報告書【添付⑤】及び国民健康・栄養調査報告【添付④】に基づいた推計が行われています。

食品添加物一日摂取量総点検調査報告書【添付⑤】の方が食品分類が細かいこと、国民健康・栄養調査報告【添付④】による推計は、「その他の調味料」に分類される食品の摂取量を、品目数の割合から計算していることから、食品添加物一日摂取量総点検調査報告書【添付⑤】の方が適当と考え、現時点の(2)以降の記載は食品添加物一日摂取量総点検調査報告書【添付⑤】を用いて案を作成しています。

なお、国民健康・栄養調査報告【添付④】を使用した推計案は以下のとおりです。

<国民健康・栄養調査報告【添付④】を使用した推計案>

規格基準改正要請者は、調味料として「L-システイン塩酸塩」を添加することが想定される食品は、令和元年度国民健康・栄養調査報告の食品群のうち、固形ブイヨン、顆粒風味調味料などの「その他の調味料」、「魚介加工品」及び「肉類」の一部であると説明し、表 19 のとおり、これらの食品からの「L-システイン塩酸塩」摂取量を、同報告の「第 5 表の 1 食品群別摂取量」に適正添加量の最大値(0.01%)を乗じて推計している。ただし、「その他の調味料」からの摂取量は、以下のとおり推計している(表 20)。【概要書、添付④】

- ・「その他の調味料」を「ストレートタイプ」、「低濃縮(2~5 倍)タイプ」、「高濃縮(6~60 倍)タイプ」、「対象外」の 4 つに分類
- ・「その他の調味料」に含まれる全品目数のうち、各分類に含まれる食品の品目数から、その占める比率を算出し、「その他の調味料」の摂取量に当該比率を乗じて各分類の食品摂取量を算出
- ・「ストレートタイプ」には 0.01%、「低濃縮(2~5 倍)タイプ」には 0.05%、「高濃縮(6~60 倍)タイプ」には 0.6%の「L-システイン塩

酸塩」が添加されると仮定し、各分類の食品摂取量に乗じて各分類からの「Ｌ－システイン塩酸塩」摂取量を推計

表 19 国民健康・栄養調査報告を使用した推計（「魚介加工品」、「肉類」及び「その他の調味料」を抜粋）

食品群		「Ｌ－システイン塩酸塩」添加量（％）	1～6 歳		20 歳以上	
			食品摂取量（g/人/日）	「Ｌ－システイン塩酸塩」摂取量（mg/人/日）	食品摂取量（g/人/日）	「Ｌ－システイン塩酸塩」摂取量（mg/人/日）
魚介加工品	魚介（塩蔵、生干し、乾物）	—	4.1	—	15.8	—
	魚介（缶詰）	0.01	1.0	0.00010	3.5	0.00036
	魚介（佃煮）	0.01	0.0	0.00000	0.2	0.00002
	魚介（練り製品）	0.01	4.1	0.00041	8.5	0.00085
	魚肉ハム、ソーセージ	0.01	0.1	0.00001	0.9	0.00009
畜肉	牛肉	—	5.9	—	15.5	—
	豚肉	—	27.0	—	39.9	—
	ハム、ソーセージ類	0.01	10.4	0.00104	13.1	0.00131
	その他の畜肉	0.01	0.0	0.00000	0.2	0.00002
鳥肉	鳥肉	—	19.4	—	30.8	—
肉類（内臓）	肉類（内臓）	—	0.5	—	1.5	—
その他の肉類	鯨肉	—	0.0	—	0.1	—
	その他の肉・加工品	0.01	0.0	0.00000	0.0	0.00000
調味料	その他		17.9		35.5	
	ストレートタイプ	0.01	1.9 ^{注1}	0.000	3.8 ^{注2}	0.000
	低濃縮（2～5倍）タイプ	0.05	2.1 ^{注1}	0.001	4.2 ^{注2}	0.002
	高濃縮（6～60倍）タイプ	0.6	1.9 ^{注1}	0.012	3.8 ^{注2}	0.023
	（使用対象外）	—	11.9 ^{注1}	—	23.7 ^{注2}	—
合計		—	—	14.3	—	28.0

注1）「その他の調味料」の食品摂取量である 17.9 g/人/日に表 20 の「その他の調味料」に占める比率を乗

じた値

注2)「その他の調味料」の食品摂取量である 35.5 g/人/日に表 20 の「その他の調味料」に占める比率を乗じた値

表 20 「その他の調味料」の分類

分類	該当する食品	品目数	「その他の調味料」に占める比率
ストレートタイプ	注1のとおり	9	11%
低濃縮（2～5倍）タイプ	注2のとおり	10	12%
高濃縮（6～60倍）タイプ	注3のとおり	9	11%
使用対象外	注4のとおり	54	67%

注1) ストレートめんつゆ、コーンクリームスープ・レトルトパウチ、中華そば（スープ：とんこつ）、インスタントラーメン（油揚げ味付け麺のスープ）、インスタントラーメン（油揚げ麺のスープ）、インスタントラーメン（非油あげ麺のスープ）、中華カップめん（油揚げ麺のスープ）、中華カップめん（非油揚げ麺のスープ）、和風カップめん（油揚げ麺の汁）

注2) 三倍濃厚めんつゆ、オイスターソース、ミートソース、カレールウ、ハヤシルウ、デミグラスソース、ホワイトソース、焼き鳥のたれ、焼き肉のたれ、クリームシチュールー（固形）

注3) 固形ブイヨン、顆粒和風だし、顆粒おでん用調味料、顆粒中華だし、即席すまし汁、コーンクリームスープ・粉末タイプ、チャーハンの素（液状）、焼きそば粉末ソース、わかめスープ（粉末）

注4) 本みりん、本直しみりん、トウバンジャン、チリペッパーソース、ラー油、穀物酢、米酢、ワインビネガー、りんご果実酢、マーボー豆腐の素、トマトピューレー、トマトペースト、トマトケチャップ、トマトソース、チリソース、ノンオイル和風ドレッシング、フレンチドレッシング、サウザンアイランドドレッシング、酒かす、みりん風味調味料、黒酢、バルサミコ酢、甘酢、エピチリの素、黄身酢、ごま酢、ごまだれ、三杯酢、二杯酢、すし酢、中華風合わせ酢、テンメンジャン、ナンプラー、冷やし中華のたれ、ぼん酢しょうゆ、マリネ液、みたらしのたれ、ゆずこしょう、和風ドレッシング、ごまドレッシング、辛子酢みそ、ごまみそ、酢みそ、練りみそ、さけ茶漬けの素、たまごふりかけ、魚醤油いかなごしょうゆ、魚醤油いしる、さかな醤油しょつつる、キムチの素、ぼん酢しょうゆ（市販）、料理酒、かつお風味ふりかけ、しそふりかけ

その結果、1～6歳で 14.3 mg/人/日、20歳以上で 28.0 mg/人/日（L-システイン塩酸塩一水和物として）と推計されている。【概要書、添付④】

朝倉専門委員：

置いた仮定が少ない方が良いと思いますので、前者で良いと思います。

- 1
- 2 規格基準改正要請者は、表 21 のとおり、食品添加物一日摂取量総点検調査報告書の「表 2 年齢別食品喫食量」の食品の中で、調味料として「L-システイン塩酸塩」を添加することが想定される食品について、食品摂取量に適正添加量の最大値（0.01%。ただし、濃縮されている食品については、濃縮率が考慮さ
- 3
- 4
- 5

れている。) を乗じ、「Ｌ－システイン塩酸塩」の一日摂取量を推計している。
 (参照 2、58)【概要書、添付⑤】

表 21 食品添加物一日摂取量総点検調査報告書を使用した推計（国民健康・栄養
 調査報告で「その他の調味料」に分類される食品及び調味を施す食品を抜粋）

グループ名	「Ｌ－シ ステイン 塩酸塩」 添 加 量 (%)	1～6 歳		20～64 歳	
		食 品 摂 取 量 (g/人 /日)	「Ｌ－システ イン塩酸塩」 摂 取 量 (mg/人 /日)	食 品 摂 取 量 (g/人/ 日)	「Ｌ－システ イン塩酸塩」 摂 取 量 (mg/ 人/日)
酢	—	1.22	—	2.68	—
みりん	—	1.5	—	3.32	—
ケチャップ類	—	2.02	—	1.81	—
ウスターソース	—	1.05	—	2.15	—
濃厚ソース	—	0.64	—	0.99	—
たれ・その他ソース類	0.05	1.05	0.525	1.56	0.780
めんつゆ	0.05	1.30	0.650	2.00	1.000
旨み調味料・その他調 味料	0.6	1.44	8.640	2.74	16.440
カレー・はやしルー	0.05	1.79	0.895	2.42	1.210
クリームスープ類	0.01	1.00	0.100	1.05	0.105
即席味みその素	0.1	0.09	0.090	0.31	0.310
中華合わせ調味料	0.05	0.58	0.290	0.81	0.405
コンソメスープ類	0.6	0.14	0.840	0.38	2.280
即席清まし汁の素	0.6	0.04	0.240	0.06	0.360
調理パン・パイ	0.01	3.52	0.352	3.76	0.376
即席中華めん	0.01	1.59	0.159	3.08	0.308
スナックめん	0.01	0.31	0.031	0.89	0.089
魚類くん製	0.01	0.13	0.013	0.30	0.030
その他魚類	0.01	0.11	0.011	0.67	0.067
さば（みそ煮）	0.01	0.19	0.019	0.53	0.053
かつお節	0.01	0.19	0.009	0.35	0.053
煮干しいわし	0.01	0.10	0.010	0.31	0.031
魚肉ソーセージ・ハム 魚肉	0.01	0.68	0.068	0.33	0.033
ソーセージ	0.01	6.01	0.601	3.93	0.393

ハム	—	1.68	—	2.75	—
加工品（ハム プレス）	—	0.84	—	1.37	—
ベーコン	—	1.48	—	2.13	—
くじら加工品	—	0.01	—	0.03	—
コンビーフ	0.01	0.04	0.004	0.05	0.005
焼き豚	0.01	0.26	0.026	1.05	0.105
肉・いなご・はちの子	0.01	0.22	0.022	0.33	0.033
卵調理品	0.01	0.15	0.015	0.17	0.017
ドレッシング	—	0.80	—	1.31	—
あられ・せんべい	—	2.34	—	1.53	—
干菓子・ひなあられ	—	0.10	—	0.12	—
小麦系せんべい	—	0.13	—	0.12	—
豆菓子	—	0.08	—	0.06	—
揚げせんべい	—	0.76	—	0.23	—
スナック菓子（じゃがいも（ポテトチップス））	—	2.35	—	0.39	—
スナック菓子（スナック菓子）	—	2.35	—	0.39	—
その他の漬け物	0.01	0.32	0.032	2.99	0.299
たくわん	—	0.73	—	3.91	—
福神漬	—	0.15	—	0.33	—
らっきょう	—	0.06	—	0.62	—
きのこ味付け缶詰	—	0.06	—	0.13	—
こんぶ（削り）	0.01	0.09	0.009	0.22	0.022
味付けのり	—	0.17	—	0.15	—
昆布調味料	—	0.13	—	0.63	—
海苔佃煮	—	0.06	—	0.10	—
合計	—	—	13.7	—	24.8

1
2 その結果、1～6 歳で 13.7 mg/人/日、20～64 歳で 24.8 mg/人/日（L-システ
3 イン塩酸塩一水和物として）と推計されている（参照 2、58）【概要書、添付
4 ⑤】。なお、これを L-システインとしての摂取量に換算すると、1～6 歳で

9.45 mg/人/日、20～64 歳で 17.1 mg/人/日（L-システインとして）²⁷となる。

（３）今回の使用基準改正案を踏まえた摂取量のまとめ

本専門調査会は、調味の目的で用いる「L-システイン塩酸塩」由来のL-システインの摂取量について、適正添加量の最大値（0.01%等）の「L-システイン塩酸塩」が使用された場合を仮定し、1～6 歳で 9.45 mg/人/日、20～64 歳で 17.1 mg/人/日（L-システインとして）と推計した。

また、使用基準改正後の添加物由来の一日摂取量は、現在の添加物由来の摂取量（1～6 歳で 35.3 mg/人/日、20～64 歳で 78.6 mg/人/日）（L-システインとして）と上記を合計して、1～6 歳で 44.8 mg/人/日、20～64 歳で 95.7 mg/人/日（L-システインとして）と推計した。

3. 摂取量推計等のまとめ

現在の食事（たんぱく質含む）由来の摂取量を、L-システインとして、1～6 歳で 843 mg/人/日、20 歳以上で 1,365 mg/人/日~~（L-システインとして）~~と推計した。

使用基準改正後の添加物由来の一日摂取量については、食品中に天然に存在する量も含めて推計されているため過大な見積もりではあるが、L-システインとして、1～6 歳で 44.8 mg/人/日、20～64 歳で 95.7 mg/人/日（うち、調味料としての「L-システイン塩酸塩」由来は、1～6 歳で 9.45 mg/人/日、20～64 歳で 17.1 mg/人/日~~L-システインとして~~）と推計した。

²⁷ L-システイン塩酸塩の摂取量（L-システイン塩酸塩一水和物として）×L-システインの分子量（121.16）÷L-システイン塩酸塩一水和物の分子量（175.63）

IV. 我が国及び国際機関等における評価

【第 184 回調査会と同様の記載】

事務局より：

従前の添加物評価書では、「我が国及び国際機関等における評価」はⅠ．品目概要に含まれていましたが、移動させました。

1. 我が国における評価

食品安全委員会において、「Ｌ－システイン塩酸塩」の評価は行われていない。

2. 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

~~FAO/WHO 食品添加物専門家会議 (JECFA)~~ における Ｌ－システイン塩酸塩の安全性評価は確認できなかった。

Ｌ－システインについては、2004 年開催の第 63 回会合（2006 年報告）において、フレーバーとしての評価が行われた際に、主要栄養素かつたんぱく質の通常の構成成分であり、フレーバーとしての現在の推定摂取量においては安全性に懸念はないと結論付けられている。（参照 22）【5】

(2) 米国における評価

米国食品医薬品局（FDA）における Ｌ－システイン塩酸塩の安全性評価は確認できなかった。

(3) 欧州における評価

1990 年、欧州食品科学委員会（SCF）は、Ｌ－システインの小麦処理剤としての使用について評価を行った。その結果、Ｌ－システイン塩酸塩及び Ｌ－システイン－水和物が小麦粉への生地改良剤として使用されているが、Ｌ－システインは広範な食品に含まれる非必須アミノ酸であり、小麦処理剤としての使用に由来する摂取量はわずかであるため、毒性学的に許容できると結論付けている。（参照 59）【17】

2006 年、欧州食品安全機関（EFSA）は、Ｌ－システイン及び Ｌ－システイン塩酸塩の乳幼児用ビスケットへの 1 g/kg までの使用について評価を行った。その結果、食事由来の摂取量と比べてビスケット由来の摂取量は非常に少ないことに言及し、安全性に懸念はないと結論付けている。（参照 60）【18】

2007 年、EFSA は、Ｌ－システイン塩酸塩のフレーバーとしての評価を行った。その結果、食事由来の摂取量が桁違いに多いため、フレーバーの評価手順を適用することは適当ではないとしつつ、フレーバーとしての推定使用量においては安全性の懸念はないと結論付けた。（参照 61）【19】

2007 年、EFSA は、JECFA の第 63 回会合で行われたフレーバーとしてのアミノ酸の評価について検討を行った結果、JECFA の評価に同意している。(参照62)【20】

(4) オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

2016 年、オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) は、L-システイン塩酸塩の皮むき又はカットしたアボカド及びバナナへの GMP 下での使用拡大について評価を行った。その結果、L-システインは、1 日 100 g のたんぱく質を摂取した場合、たんぱく質由来で 2.2 g/人/日摂取されること、N-アセチルシステインとしての栄養サプリメントの典型的な用量は 300~600 mg/人/日であり、特定の疾患の治療には 2,400 mg/人/日までの用量で使用されることもあるが、これらの使用量では有害影響は報告されていないことに言及し、使用拡大による摂取量の増加は無視できると結論付けた。(参照63)【23】

1 V. 食品健康影響評価

事務局より：

現在の I. ～IV. の記載に基づき作成しました。

下記 (ア) ～ (エ) の理由から、ADI を特定する必要はないと判断することによってよろしいでしょうか。

中江専門委員：

基本的に異論ございません。ただ、(エ) については、NOAEL (の有無) が変わる可能性があります。

2

3 「L-システイン塩酸塩」は、従来、パン及び天然果汁を対象に、製造用剤及び
4 酸化防止剤の用途で使用されている。今般の食品健康影響評価の依頼は、調味料と
5 しての用途を追加するための規格基準の改正に係るものである。

6 L-システイン塩酸塩は、胃液中でL-システインと塩酸に解離すると考えられ
7 ることから、L-システイン塩酸塩に加え、L-システインに係る知見も併せて、
8 「L-システイン塩酸塩」の体内動態及び毒性に関する検討を総合的に行うことと
9 した。

10 食事由来のたんぱく質は、胃や膵臓から分泌されるたんぱく質消化酵素や微絨毛
11 ペプチダーゼにより、遊離アミノ酸及びペプチドに加水分解され、小腸上皮細胞か
12 ら吸収される。取り込まれたペプチドは、細胞内ペプチダーゼによりアミノ酸まで
13 分解され、遊離アミノ酸は門脈へ輸送される。ラットにおいて、含硫アミノ酸の摂
14 取量が増加した場合でも、肝臓のL-システイン濃度を変化させて血漿中L-シス
15 テイン濃度を一定の範囲に維持されており、哺乳類の肝臓は、細胞内の遊離L-シ
16 ステインプールを厳密に調節している。ヒトにおいて、食事中含硫アミノ酸含量が
17 増加すると、食後の血漿中L-システイン及びL-シスチン濃度が増加した。L-
18 システインの異化経路としては、CDO1 依存性経路による硫酸塩及びタウリンの合
19 成、GCS によるグルタチオン合成、脱スルフヒドリル化経路による硫化水素の放出
20 を伴うシスタチオニン又はピルビン酸の合成がある。

21 生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

22 反復投与毒性については、ラット 13 週間反復経口投与試験（国立医薬品食品衛生
23 研究所委託試験（2014））において、~~690 mg/kg 体重/日（L-システインとして）~~
24 ~~以上の投与群で尿たんぱく質の陽性例数の増加、肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大等~~
25 ~~が認められたことから、~~NOAEL を最高用量の ~~690~~209 mg/kg 体重/日（L-システ
26 インとして）と判断した。

27 ラット 108 週間飲水投与試験（Kitahori ら（1997））において、発がん性は認め
28 られないと判断した。また、0.5%投与群の雌において腎臓への影響を示唆する所見、
29 0.25%以上の投与群において肝臓への影響を示唆する所見が認められたことから、

1 LOAEL を 0.25%投与群から算出した 96.3 mg/kg 体重/日（Lーシステインとして）
2 と判断した。

3 生殖毒性及び発生毒性については、NOAEL の判断が可能な知見は得られなかつ
4 た。

5 Lーシステインを有効成分とする医薬品（用量は 160～480 mg/人/日）について、
6 承認時及び市販後の 2,122 例中副作用が報告されたのは 14 例（0.66%）で、その主
7 なものは悪心、下痢等であった。薬疹・中毒疹の患者を対象にLーシステイン 240
8 mg/人/日を 10 日間投与する無作為化二重盲検試験において、Lーシステイン群（47
9 例）に副作用は認められなかった。思春期の尋常性痤そうの患者を対象にLーシス
10 テイン 480 mg/人/日を 2 週間投与する無作為化二重盲検試験において、85 例中 3 例
11 に下痢又は嘔気が認められた。

12 消化管内を含め体内ではLーシステインとLーシスチンとの間で酸化還元反応を
13 生じていることから、Lーシスチンの摂取量も考慮して摂取量推計を行った。現在
14 の食事（たんぱく質含む）由来の~~Lーシステインの一日~~摂取量~~をについて、~~Lーシ
15 ステインとして、1～6 歳で 843 mg/人/日、20 歳以上で 1,365 mg/人/日と推計した。
16 ~~過大な見積もりではあるが、~~使用基準改正後の添加物由来の~~Lーシステインの一日~~
17 摂取量~~については、過大な見積もりではあるが、~~Lーシステインとして、を1～6 歳
18 で 44.8 mg/人/日、20～64 歳で 95.7 mg/人/日 （うち、調味料としての「Lーシステ
19 イン塩酸塩」由来は、1～6 歳で 9.45 mg/人/日、20～64 歳で 17.1 mg/人/日）と推計
20 した。

21 本専門調査会は、

22 （ア）Lーシステインはたんぱく質として摂取されており、摂取量の増減に対して、
23 血漿中や組織中の濃度等の恒常性を保つ機構があること

24 （イ）使用基準改正後の添加物由来のLーシステインとしての一日摂取量（1～6 歳
25 で 44.8 mg/人/日、20～64 歳で 95.7 mg/人/日）は、過大な見積もりではあるが、
26 現在の食事由来の一日摂取量（1～6 歳で 843 mg/人/日、20 歳以上で 1,365 mg/
27 人/日）と比べて少ないこと

28 （ウ）ヒトがLーシステインを有効成分とする医薬品 240 mg/人/日を 10 日間摂取し
29 た試験において副作用は認められておらず、480 mg/人/日を 2 週間摂取した試験
30 や医薬品の承認時及び市販後調査においても重篤な副作用は認められていない
31 こと

32 （エ）毒性試験成績から NOAEL 等が得られているものの、~~NOAEL~~の根拠とした
33 ~~ラット13週間反復経口投与~~試験で認められた所見はいずれも軽度であること
34 から、「Lーシステイン塩酸塩」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸
35 念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと判断した。
36
37

多田専門委員：

（ウ）について、ヒトが「医薬品として」・・・としてはいかがでしょうか。

事務局より：

ご指摘を踏まえ追記しました。

1

2

1 <別紙：略称>

2

略称	名称等
ALT	Alanine aminotransferase ：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase ：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	血液尿素窒素
CBS	シスタチオニンβ-シンターゼ
CDO1	システインジオキシゲナーゼ 1
Cr	creatinine ：クレアチニン
CHL	チャイニーズハムスター線維芽細胞
CHO	チャイニーズハムスター卵巣細胞
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
FEMA	Flavor and Extract Manufactures Association：米国食品香料製造者協会
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GMP	Good Manufacturing Practice：適正製造規範
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般に安全とみなされる
GSFA	General Standard for Food Additives：コーデックス一般規格
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level ：最小毒性量
TGR 試験	transgenic rodent somatic and germ cell gene mutation assays：トランスジェニックげっ歯類の体細胞及び生殖細胞を用いた遺伝子突然変異試験
SCE 試験	Sister chromatid exchanges：姉妹染色分体交換
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
TG	トリグリセリド

3

1 <参照>

- 1 【委員会資料】厚生労働省：「L-システイン塩酸塩」の食品安全基本法第 24 条に基づく食品健康影響評価について，第 849 回食品安全委員会，2022
- 2 【概要書】味の素株式会社：L-システイン塩酸塩の使用基準改正のための概要書，2022
- 3 【1】第 9 版食品添加物公定書解説書
- 4 【追 21】Sano K, and Mitsugi K: [Enzymatic Production of l-Cysteine from dl-2-Amino-Δ²-thiazoline-4-carboxylic Acid by *Pseudomonas thiazolinophilum*: Optimal Conditions for the Enzyme Formation and Enzymatic Reaction. *Agricultural and Biological Chemistry*, 1978; 42\(12\): 2315-21](#)
- 5 【24】Takumi K, Ziyatdinov MK, Samsonov V, Nonaka G.: Fermentative Production of Cysteine by *Pantoea ananatis*. ~~(2017)~~ [Appl Environ Microbiol. 2017; 83\(5\). Pii: e02502-16. Doi: 10.1128/AEM.02502-16. Print 2017 Mar 1](#)
- 6 【25】調整された酸素飽和条件下における、発酵による L-シスチンの製造方法、公表特許公報 特表 2014-512841
- 7 【26】L-システインの製造方法、公開特許公報 昭 59-9184
- 8 【27】日本アミノ酸学会編アミノ酸資料集
- 9 【28】JOSEPH I. Routh.: THE DECOMPOSITION OF CYSTEINE IN AQUEOUS SOLUTION. ~~(1939)~~ [J Biol Chem. 1939; 130: 297-304.](#)
- 10 【31】高木俊夫：SH-と-SS-の生化学. 有機合成化学, 1977 : -第 35-巻第 5-号 332-342
- 11 【32】倉田忠男：含硫アミノ酸と食品の加熱香気. 調理科学, 1983 : -第 16-巻 第 4-号 207-213-
- 12 【4】LIST OF CODEX SPECIFICATIONS FOR FOOD ADDITIVES (CAC/MISC 6-2017)
- 13 【10】Code of Federal Regulations Title21, Part184 Subpart B Sec.184.1271
- 14 【11】Code of Federal Regulations Title21, Part172 Subpart D Sec.172.32521
- 15 【13】Oser, B.L. & Hall, R.L. (1972) Recent progress in the consideration of flavoring ingredients under the Food Additives Amendment. 5. GRAS substances. *Food Technol.*, 26, 35-42-
- 16 【7】COMMISSION REGULATION (EU) No 1129/2011
- 17 【8】COMMISSION REGULATION (EU) No 231/2012
- 18 【9】COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 872/2012
- 19 【14】Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 15
- 20 【16】Australia New Zealand Food Standards Code Standard 1.1.2
- 21 【追 2533】第 ~~十八十七~~ 改正日本薬局方 [\(令和 3 年 6 月 7 日厚生労働省告示第 220 号\)](#)
- 22 ~~【5】WHO and FAO (ed.) :WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 54, Safety evaluation of certain food additives Prepared by the Sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). 2006;435-486.~~
- 23 【追 19】小澤澪司, 福田康一郎：標準生理学 第 8 版. 医学書院, 2014 ; 846-8
- 24 【補 3】Magdalena L. Circu and Tak Yee Aw: Redox biology of the intestine. [Free Radic Res](#), 2011; 45(11-12): 1245-66

- 25 【追 22】 Yanci O. M, Thomas R. Z, Li H, Yvonne S, and Dean P. J: Characterization of apical and basal thiol-disulfide redox regulation in human colonic epithelial cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010; 299(2): G523-30
- 26 【追 23】 Jeong-In Lee, Monica Londono, Lawrence L. Hirschberger, Martha H. Stipanuk: Regulation of cysteine dioxygenase and -glutamylcysteine synthetase is associated with hepatic cysteine level. Journal of Nutritional Biochemistry, 2004; 112-122
- 27 【補 4】 Martha H. S, John E. D, Jr., Jeong-In L, and Relicardo M. C: Mammalian Cysteine Metabolism: New Insights into Regulation of Cysteine Metabolism. The Journal of Nutrition, 2006; 136(6): 1652S-9S
- 28 【補 2】 Youngja P, Thomas R Z, Nana G-M, Yongliang L, Tianwei Y, Carolyn J A, and Dean P J: Postprandial Cysteine/Cystine Redox Potential in Human Plasma Varies with Meal Content of Sulfur Amino Acids. J Nutr, 2010; 140(4): 760-5
- 29 【追 17】 Cysteine metabolism, generating H₂S, can act as a source of thiol compounds. Wine Science (Fourth Edition), 2014
- 30 【補 1】 Martha H S: Metabolism of Sulfur-Containing Amino Acids: How the Body Copes with Excess Methionine, Cysteine, and Sulfide. The Journal of Nutrition, 2020; 150(1): 2494S-505S
- 31 【追 20】 Roswitha S, Norman B, Hubert B, and Albrecht H: The Impact of Diet on Urinary Risk Factors for Cystine Stone Formation. Nutrients, 2021; 13(2): 528
- 32 【41】 Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A: ~~(1984)~~ Fd Chem. Toxic., 1984; Vol. 22, No. (8); pp. 623-636.
- 33 【追 6】 厚労省変異原性データシート 2018
- 34 【追 7】 厚労省変異原性データシート英語版 2018
- 35 【42】 Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate M: Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. ~~(1988)~~ Fd Chem. Toxic., 1988; Vol. 26, No. (6); pp. 487-50.
- 36 【43】 Seifried HE, Seifried RM, Clarke JJ, Junghans TB, San RHC: A Compilation of Two Decades of Mutagenicity Test Results with the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y Mouse Lymphoma Cell Mutation Assays. ~~(2006)~~ Chem. Res. Toxicol., 2006; 19; 627-6.
- 37 【追 12】 Yamada ら : Development of Tester Strains Deficient in Nth/Nei DNA Glycosylases to Selectively Detect the Mutagenicity of Oxidized DNA Pyrimidines. Genes and Environment, 2009
- 38 【44】 Stich, H.F., Rosin, M.P., San, R.H.C., Wu, C.H. & Powrie, W.D. (1981) Intake, formation, and release of mutagens by man. Gastrointestinal cancer: endogenous factors, 7, 247-266.
- 39 【34】 Takasaki, K., Urabe, M., Yamamoto, R., Ishibashi, S. & Hashimoto, N.: ~~(1973)~~ Acute prolonged toxicity tests with l-cysteine in mice and rats. Oyo Yakuri, 1973; 7, 1251-1264.
- 40 【35】 Sprince H, Parker CM, Smith GG, and Gonzales LJ, (1974) Agents and Actions. 4/2. 125-130.
- 41 【37】 L-システイン塩酸塩一水和物のラットを用いた 90-日間反復経口投与毒性試験 2014-年 国立医薬品食品衛生研究所

- 42 【追 10】 オリエンタル酵母：実験動物用飼料カタログ
- 43 【38】 Kitahori Y, Konishi N, Nakagawa Y, Cho M, Naitoh H, Yamamoto K, Matsui E, Hiasa Y: Lack of Carcinogenicity of L-Cysteine Monohydrochloride in Fischer 344 Rats. [\(1997\)](#)-J. Toxicol. Pathol., [1997](#); 10: 83-89.
- 44 【39】 Frape DL, Wilkinson J, Chubba LG, Buchanan AM, Coppock JB: Use of L-cysteine in bread baking--results of a multi-generation feeding experiment with breeding rats. [\(1971\)](#)-J. Sci. Food. Agric., [1971](#); 22(2): 65-8.
- 45 【40】 Inoki R, Kudo T, Kawada Y, Suzuki N, Murakami S, Ohno H, Ito R, N Shuzo, Matsuura S, Toida S: Teratological safety of L-cysteine in rats and mice. [\(1977\)](#)-J. Med. Soc. Toho, [1977](#); 24(4): 667-674
- 46 【追 13】 日本クレア：実験動物用飼料データ集 2021 年版
- 47 【追 8】 久光製薬株式会社：添付文書 ハイチオール錠 40、ハイチオール錠 80、ハイチオール散 32%，2020
- 48 【追 9】 久光製薬株式会社：医薬品インタビューフォーム ハイチオール錠 40、ハイチオール錠 80、ハイチオール散 32%，2020
- 49 【48】 帷子康雄：二重盲検法による SH-製剤 C-G(L-Cysteine)の薬疹・中毒疹に対する臨床効果. 臨床皮膚科 (1975) 29 (2) 147-153.
- 50 【49】 三浦祐晶：尋常座瘡にたいする L-システイン (ハイチオールカプセル) の臨床評価. 西日本皮膚科 (1980) 42 (4) 701-710.
- 51 【22】 Marcel C. G. van de Poll, Cornelis H. C. Dejong, and Peter B. Soeters: Adequate Range for Sulfur-Containing Amino Acids and Biomarkers for Their Excess: Lessons from Enteral and Parenteral Nutrition. [\(2006\)](#)-J. Nutr., [2006](#); 136: 1694S-1700S.
- 52 【21】 Spapen HD, Diltor MW, Nguyen DN, Hendrickx I, Huyghens LP: Effects of N-acetylcysteine on microalbuminuria and organ failure in acute severe sepsis: results of a pilot study. [\(2005\)](#)-Chest., [2005](#); 127: 1413-1419.
- 53 【30】 [食品添加物一日摂取量総点検調査報告書 \(H12\) 表 10-4 成人](#)
- 54 【51】 [食品添加物一日摂取量総点検調査報告書 \(H12\) 表 10-1 幼児](#)
- 55 【追 4】 [令和元年度厚生労働科学研究費補助金 \(食品の安全確保推進研究事業\) 「食品添加物の安全性確保に資する研究」 分担研究「食品添加物の摂取量推計及び香料規格に関する研究」](#)
- 56 【追 16】 [独立行政法人 国立健康・栄養研究所：平成 22 年度 厚生労働省 食品等試験検査費事業 食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書](#)
- 57 【追 11】 [日本食品標準成分表 2020 年版 \(八訂\)](#)
- 58 【添付⑤】 [1 日摂取量の推計② \(食品添加物一日摂取量総点検調査\) \(要請者作成資料\)](#)
- 59 【17】 Reports of the Scientific Committee for Food (Twenty-fifth series), First series of food additives of various technological functions, 18 May 1990
- 60 【18】 Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to the use of L-cysteine in foods intended for infants and young children, The EFSA Journal [\(2006\)](#); 390.
- 61 【19】 Amino acids from chemical group 34 Flavouring Group Evaluation 26, Revision 1. The EFSA Journal [\(2008\)](#); 790
- 62 【20】 Flavouring Group Evaluation 79, (FGE.79) Consideration of amino acids and related substances, The EFSA Journal [\(2008\)](#); 870.

⁶³ **【23】** Approval report – Application A1117, Extension of Use of L-Cysteine as a Food Additive, 13 December 2016[31–16] / FSANZ