

府 食 第 2 7 5 号
令 和 7 年 4 月 9 日

農林水産大臣
江藤 拓 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

令和6年10月2日付け6消安第3770号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたアセチルシステインを有効成分とする飼料添加物に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

アセチルシステインを有効成分とする飼料添加物は、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる。

別添

飼料添加物評価書

アセチルシステインを
有効成分とする飼料添加物

令和7年（2025年）4月

食品安全委員会

目 次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	2
○要 約.....	3
I. 評価対象飼料添加物の概要.....	4
1. 原体に関する情報.....	4
(1) 有効成分に関する情報.....	4
(2) 原体の製造工程.....	4
2. 製剤に関する情報.....	4
3. 用途.....	4
4. 対象飼料及び添加量.....	5
5. 使用目的及び使用状況.....	5
II. 安全性に係る知見の概要.....	5
1. 原体及び賦形物質に関する知見.....	5
(1) 原体の有効成分に関する知見.....	5
(2) 賦形物質等に関する知見.....	5
2. 残留試験.....	6
3. 対象動物における安全性に関する知見.....	6
(1) 安全性試験（鶏）.....	6
(2) 安全性試験（鶏）.....	6
(3) 安全性試験（鶏）.....	7
III. 食品健康影響評価.....	8
・別紙：検査値等略称.....	9
・参照.....	10
<別添> 対象外物質評価書「アセチルシステイン」	

〈審議の経緯〉

- 2024年 10月 2日 農林水産大臣から飼料添加物の指定並びに飼料添加物の基準及び規格の設定に係る食品健康影響評価について要請（6消安第3770号）、関係資料の接受
- 2024年 10月 8日 第956回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2024年 12月 18日 第204回肥料・飼料等専門調査会
- 2025年 2月 18日 第972回食品安全委員会（報告）
- 2025年 2月 19日 から3月20日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2025年 4月 2日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2025年 4月 8日 第979回食品安全委員会（報告）
4月9日付けで農林水産大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2024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）
祖父江 友孝（委員長代理 第二順位）
頭金 正博（委員長代理 第三順位）
小島 登貴子
杉山 久仁子
松永 和紀

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2024年4月1日から）

- 山中 典子（座長*）
川本 恵子（座長代理*）
高橋 研（座長代理*）
赤沼 三恵 大山 和俊
新井 鐘蔵 佐々木 一昭
井上 薫 平田 暁大
今井 俊夫 山田 雅巳
植田 富貴子 吉田 敏則

*：2024年4月17日から

要 約

アセチルシステインを有効成分とする飼料添加物について、飼料添加物指定審査用資料等を用いて、食品健康影響評価を実施した。

本飼料添加物は、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的として、鶏（ブロイラーを除く。）用飼料へ使用され、添加上限量は 1.0 mg/kg 体重とされている。

食品安全委員会は、本飼料添加物の有効成分であるアセチルシステインについて「飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかである」と評価している。

本飼料添加物は、原体をそのまま製剤としたものであり、賦形物質等の添加はない。

残留試験は実施されていないが、食品安全委員会は、対象外物質「アセチルシステイン」の食品健康影響評価において、食品を通じて飼料添加物由来のアセチルシステインを人が過剰に摂取することはないと考えたと評価している。

産卵鶏に対する安全性試験から、本飼料添加物の推奨添加量での添加について、対象動物への安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会は、本飼料添加物は、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

I. 評価対象飼料添加物の概要

1. 原体に関する情報

(1) 有効成分に関する情報

①一般名

和名：アセチルシステイン

英名：Acetylcysteine

②化学名等

(2*R*)-2-Acetylamino-3-sulfanylpropanoic acid

IUPAC：(2*R*)-2-acetamido-3-sulfanylpropanoic acid

CAS (No. 616-91-1)

英名：N-Acetyl-L-cysteine

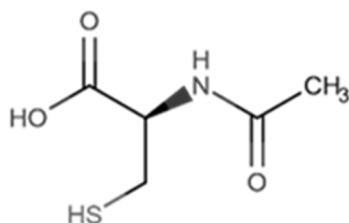
③分子式

$C_5H_9NO_3S$

④分子量

163.19

⑤構造式



(参照1)

(2) 原体の製造工程

L-シスチンに水及び塩酸を加えて溶解した後、電解還元、減圧濃縮、乾燥して製造した L-システイン塩酸塩水和物に水及び水酸化ナトリウムを加えて溶解し、無水酢酸で反応させたのち、pH 調整、脱色ろ過、晶析・ろ過して製造する。(参照 1、2)

2. 製剤に関する情報

本製剤は、原体をそのまま製剤としたものである。(参照 1)

3. 用途

飼料の栄養成分その他の有効成分の補給 (参照 1)

4. 対象飼料及び添加量

鶏（ブロイラーを除く。）用飼料に 1.0 mg/kg 体重（参照 1）

5. 使用目的及び使用状況

アセチルシステインは、構造中に硫黄原子を含む含硫アミノ酸の一種であるシステインのアミノ基をアセチル化したシステインの誘導体であり、生体内では肝臓で脱アセチル化されシステインとなる。システインは、補酵素であるコエンザイム A や脂質の消化に必須であるタウリンの供給源となるほか、生体膜防御及び暑熱ストレスの緩和に重要な働きを担っているグルタチオンを構成するアミノ酸である。システインは、通常の栄養状態ではグルタチオンを構成する 3 つのアミノ酸の中で最も制限因子となるとされているが、光や酸素によって酸化されやすいことが知られている。これに対して、アセチルシステインはシステインと比べて飼料中の保存安定性が高いとされている。アセチルシステインは生体内では肝臓で代謝されてシステインとなることから、飼料に添加することでシステインを補給することができる。

アセチルシステインは、日本では人用医薬品（内用液剤及び吸入液剤等）及び動物用医薬品（点眼剤）として、欧米においても人用医薬品（注射剤等）として承認、上市されている。また、米国では栄養補助食品として長年使用されている。飼料添加物としては、EU でシステイン 2 分子からなるシスチンが全ての畜種を対象に使用が認められているが、アセチルシステインの使用が認められている国はない。（参照 1、3、4、5、6、7、8、9、10、11）

今般、椿産業株式会社からアセチルシステインを有効成分とする飼料添加物「CANAC（キャナック）」について、鶏（ブロイラーを除く。）用飼料添加物としての指定のための申請がなされたことから、農林水産省より飼料添加物としての食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、飼料添加物指定審査用資料等を用いて、本製剤の安全性に関する主な知見を整理した。検査値等略称は別紙に示した。

1. 原体及び賦形物質に関する知見

（1）原体の有効成分に関する知見

アセチルシステインは、対象外物質「アセチルシステイン」の食品健康影響評価において、「飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかである」と評価されている。（別添 対象外物質評価書「アセチルシステイン」参照）

（2）賦形物質等に関する知見

本製剤は、原体をそのまま製剤としたものであり、賦形物質等の添加はない。

2. 残留試験

本製剤を用いた残留試験は実施されていない。対象外物質「アセチルシステイン」の食品健康影響評価において、残留試験は実施されていないが、体内動態試験の結果から、「アセチルシステインの組織等への残留の可能性は低い」と評価された。また、脱アセチル化されたシステインはアミノ酸代謝又はタンパク質合成に利用され、硫酸塩やグルタチオン等への異化作用を受け、尿及び糞中へ排泄されるため、体内でのシステイン濃度は一定に保たれると考えられたことから、「アセチルシステインを家畜に飼料添加物として投与した場合、システインの恒常性の範囲を大きく乱すことは考えにくく、食品を通じて飼料添加物由来のアセチルシステインを人が過剰に摂取することはないと考えた」と評価された。(別添 対象外物質評価書「アセチルシステイン」参照)

欧州医薬品庁は、アセチルシステインの毒性データから残留物が消費者の健康に有害性を示さないとして、MRLの設定は不要としている。(参照 1、12)

3. 対象動物における安全性に関する知見

(1) 安全性試験 (鶏)

産卵鶏 (ジュリア、568 日齢、20 羽/群) に、本飼料添加物を 28 日間混餌投与¹ (0、1.0、10 mg/kg 体重/日 (それぞれ推奨添加量に対し、無添加、通常量、10 倍量)) し、産卵率、平均卵重量、日産卵量、飼料摂取量、飼料効率、体重変動及び健康状態を調べた。

通常量投与群及び 10 倍量投与群において、産卵率、平均卵重量、日産卵量、飼料摂取量、飼料効率及び体重変動について、本飼料添加物投与における悪影響はなく、いずれの個体にも健康状態の異常はみられなかった。

以上の結果から、食品安全委員会は、本飼料添加物の 10 倍量混餌投与について、産卵鶏に対する安全性に問題はないと考えた。(参照 1、13)

(2) 安全性試験 (鶏)

産卵鶏 (ジュリアライト、295 日齢、40 羽/群) に、本飼料添加物を 28 日間混餌投与² (0、1.0、5.0 mg/kg 体重/日 (それぞれ推奨添加量に対し、無添加、通常量、5 倍量)) し、体重、産卵率、平均卵重、日産卵重、飼料摂取量、飼料効率及び健康状態を調べた。

健康状態について、5 倍量投与群の 2 羽において産卵停止がみられた。2 羽のうち 1 羽は産卵を再開したが、もう 1 羽は、緑便排泄及び換羽がみられたことから、産卵の再開は見込めないと判断し、投与開始 23 日後に淘汰、剖検を行った。肉眼的所見では、主要臓器に異常は認められず、成熟卵胞がみられた。その

¹ 1羽の体重を 1.83 kg、1日あたりの摂餌量を 115 g として、通常投与量群及び 10 倍量群における添加量をそれぞれ 15.9 mg/kg 飼料及び 159.1 mg/kg 飼料とした。

² 1羽の体重を 1.586 kg、1日あたりの摂餌量を 114 g として、通常投与量群及び 5 倍量群における添加量をそれぞれ 14 mg/kg 飼料及び 72 mg/kg 飼料とした。

他健康状態に異常がみられた個体はいなかった。産卵が停止した2羽について、日常の健康状態に異常が観察されていないことから、一時的な生理現象により産卵が停止したものであると考えられ、本飼料添加物投与による影響ではないと考えられた。

通常量投与群及び5倍量投与群において、体重、産卵率、平均卵重、日産卵重、飼料摂取量、飼料効率及び健康状態について、本飼料添加物投与による悪影響はみられなかった。

以上の結果から、食品安全委員会は、本飼料添加物の5倍量混餌投与について、産卵鶏に対する安全性に問題はないと考えた。(参照1、14)

(3) 安全性試験 (鶏)

産卵鶏 (施設A: ジュリア、43週齢、施設B: ジュリアライト、51週齢、施設C: ジュリア、73週齢、60羽/群) に本飼料添加物を4週間混餌投与³ (0、0.5、1.0、10mg/kg 体重/日 (それぞれ推奨添加量に対し、無添加、半量、通常量、10倍量)) する試験を3施設で実施した。一般状態、体重、産卵率、平均卵重、日産卵量、飼料摂取日量及び飼料要求率を調べた。

一般状態に異常はみられなかった。体重、産卵率、平均卵重、日産卵量、飼料摂取量及び飼料効率のいずれにおいても、悪影響はみられなかった。(参照1、15、16、17、18)

以上の結果から、食品安全委員会は本飼料添加物の10倍量混餌投与について、産卵鶏に対する安全性に問題はないと考えた。

³ 1羽の体重を1.83 kg、1日あたりの摂餌量を115 gとして、半用量投与群、通常量投与群及び10倍量投与群における添加量をそれぞれ7.96 mg/kg 飼料、15.9 mg/kg 飼料及び159.1 mg/kg 飼料とした。

Ⅲ. 食品健康影響評価

本飼料添加物は、アセチルシステインを有効成分とし、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給の目的で使用される。

食品安全委員会は、本飼料添加物の有効成分である「アセチルシステイン」について食品健康影響評価を実施し、「飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかである」と評価している。

本製剤は、原体をそのまま製剤としたものであり、賦形物質等の添加はない。

本製剤を用いた残留試験は実施されていないが、食品安全委員会は、対象外物質「アセチルシステイン」の食品健康影響評価において、体内動態試験の結果から、「アセチルシステインの組織等への残留の可能性は低い」と評価している。また、脱アセチル化されたシステインはアミノ酸代謝又はタンパク質合成に利用され、硫酸塩やグルタチオン等への異化作用を受け、尿及び糞中へ排泄されるため、体内でのシステイン濃度は一定に保たれると考えられたことから、「アセチルシステインを家畜に飼料添加物として投与した場合、システインの恒常性の範囲を大きく乱すことは考えにくく、食品を通じて飼料添加物由来のアセチルシステインを人が過剰に摂取することはないと考えた」と評価している。

産卵鶏に対する安全性試験から、本飼料添加物の推奨添加量での添加について、対象動物である鶏（ブロイラーを除く。）への安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会は、アセチルシステインを有効成分とする飼料添加物は、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
EU	European Union：欧州連合
MRL	Maximum Residue Limit：最大残留基準値

< 参照 >

- 1 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（試験成績等の抄録）（非公表）
- 2 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（添付資料 1）（非公表）
- 3 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用飼料（参考文献 4）EU：Register of Feed Additives pursuant to Regulation (EC) No 1831/2003. 2022. 06. 21
- 4 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（参考文献 5）EU：COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 1006/2013 of 18 October 2013 concerning the authorisation of L-cystine as a feed additive for all animal species. Official Journal of the European Union.
- 5 医薬品インタビューフォーム：アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」 2024 年 3 月改訂（第 5 版）
- 6 医薬品インタビューフォーム：ムコフィリン®吸入液 20% 2023 年 11 月改訂（第 6 版）
- 7 動物用医薬品添付文書：パピティン® 2023 年 6 月改訂（第 21 版）
- 8 WHO: Model List of Essential Medicines – 23rd List (2023)
- 9 EMA: List of nationally authorised medicinal products. Active substance(s): acetylcysteine. EMA/235059/2024 EMA: List of nationally authorised medicinal products. Active substance(s): acetylcysteine. EMA/235059/2024
- 10 Acetadote® (acetylcysteine) Injection/PACKAGE INSERT
- 11 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（参考文献 12）FDA release draft guidance on enforcement discretion for certain NAC products
- 12 COMMISSION REGULATION (EU) No 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin.
- 13 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（添付資料 9）（非公表）
- 14 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（添付資料 2）（非公表）
- 15 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（添付資料 3）（非公表）
- 16 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（添付資料 4）（非公表）
- 17 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（添付資料 5）（非公表）
- 18 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（添付資料 6）（非公表）

別添

対象外物質※ 評価書

アセチルシステイン

令和7年（2025年）4月

食品安全委員会

※食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第3項の規定に基づき、
人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして内閣総理大臣
が定める物質

目 次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	3
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	3
○要 約.....	5
I. 評価対象飼料添加物の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 使用目的及び使用状況等.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	8
1. 体内動態試験.....	8
(1) 体内動態試験 (<i>in vitro</i>).....	8
(2) 体内動態試験 (<i>in vitro</i>).....	8
(3) 体内動態試験 (<i>in vitro</i>).....	8
(4) 体内動態試験 (ラット、単回静脈内投与、単回経口投与及び単回筋肉内投与).....	9
(5) 体内動態試験 (ラット、単回経口投与).....	10
(6) 体内動態試験 (ラット、単回経口投与).....	12
(7) 体内動態試験 (ラット、反復経口投与).....	13
(8) 体内動態試験 (ラット、単回及び反復経口投与).....	14
(9) 体内動態試験 (ラット、単回経口投与).....	16
(10) 体内動態試験 (イヌ、単回経口投与).....	17
(11) 体内動態試験 (イヌ、単回経口投与及び単回静脈内投与).....	18
(12) 体内動態試験 (イヌ、反復経口投与).....	19
(13) 体内動態試験 (鶏、混餌投与).....	21
(14) 体内動態試験 (鶏、混餌投与).....	21
(15) 体内動態試験 (ヒト、経口投与).....	22
2. 残留試験.....	23
3. 遺伝毒性試験.....	24
4. 急性毒性試験.....	25
5. 亜急性毒性試験.....	26
(1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット).....	26

(2) 8週間亜急性毒性試験（ラット）	27
(3) 12週間亜急性毒性試験（ラット）	27
(4) 8週間亜急性毒性試験（イヌ）	27
6. 慢性毒性・発がん性試験	28
(1) 28週間慢性毒性試験（ラット）	28
(2) 12か月間慢性毒性/発がん性試験（ラット）	28
(3) 18か月間慢性毒性試験（ラット）	28
(4) 52週間慢性毒性試験（イヌ）	29
7. 生殖発生毒性試験	29
(1) 生殖毒性試験（ラット①）	29
(2) 発生毒性試験（ラット②）	29
(3) 生殖発生毒性試験（ラット③）	30
(4) 発生毒性試験（ウサギ①）	30
(5) 発生毒性試験（ウサギ②）	30
(6) 発生毒性試験（ウサギ③）	30
8. ヒトに関する知見	31
III. 国際機関等における評価の概要	32
1. JECFAにおける評価	32
2. 欧州における評価	32
3. 米国における評価	32
4. オランダ国立公衆衛生環境研究所における評価	32
IV. 食品健康影響評価	33
・ 別紙：検査値等略称	34
・ 参照	35

〈審議の経緯〉

- 2024年 10月 2日 内閣総理大臣より食品衛生法第13条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（消食基第239号）、関係資料の接受
- 2024年 10月 8日 第956回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2024年 11月 6日 第202回肥料・飼料等専門調査会
- 2024年 12月 18日 第204回肥料・飼料等専門調査会
- 2025年 2月 18日 第972回食品安全委員会（報告）
- 2025年 2月 19日 から3月20日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2025年 4月 2日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長への報告
- 2025年 4月 8日 第979回食品安全委員会（報告）
4月9日付けで内閣総理大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2024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）
祖父江 友孝（委員長代理 第二順位）
頭金 正博（委員長代理 第三順位）
小島 登貴子
杉山 久仁子
松永 和紀

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2024年4月1日から）

山中 典子（座長*）
川本 恵子（座長代理*）
高橋 研（座長代理*）
赤沼 三恵 大山 和俊
新井 鐘蔵 佐々木一昭
井上 薫 平田 暁大
今井 俊夫 山田 雅巳
植田富貴子 吉田 敏則

*：2024年4月17日から

〈第 202 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

小林 健一（独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所有害性試験研究領域試験グループ統括研究員）

森田 健（独立行政法人製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター上席技術専門官）

〈第 204 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

小林 健一（独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所有害性試験研究領域試験グループ統括研究員）

要 約

システインのアセチル化誘導体であり、飼料中のシステイン補給源とする目的で利用されるアセチルシステイン（CAS No. 616-91-1）について、飼料添加物指定審査用資料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、体内動態（ラット、イヌ、鶏及びヒト）、遺伝毒性、急性毒性（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性・発がん性（ラット及びイヌ）、生殖発生毒性（ラット及びウサギ）等の試験成績である。

体内動態試験において、経口投与されたアセチルシステインは各組織等で速やかに脱アセチル化されシステインとなり、組織及び器官にアセチルシステインとして残留することはなく、尿及び糞中へは無機硫酸塩として排泄された。また、システインはアミノ酸代謝又はタンパク質合成に利用され、硫酸塩やグルタチオン等への異化作用を受け、尿及び糞中へ排泄されるため、システインの体内濃度は一定に保たれると考えられた。このことからアセチルシステインを家畜に飼料添加物として投与した場合、システインの恒常性の範囲を大きく乱すことは考えにくく、食品を通じて飼料添加物由来のアセチルシステインを人が過剰に摂取することはないと考えた。

遺伝毒性試験では、アセチルシステインを用いた *in vitro* における復帰突然変異試験及び染色体異常試験並びに *in vivo* の小核試験は陰性であった。*in vivo* の染色体異常試験は陽性であったが、試験デザインに不備がみられることから、食品健康影響評価に用いることは不相当と考えられた。このことから、アセチルシステインは、人にとって問題となる遺伝毒性を示さないと判断した。

亜急性毒性試験、慢性毒性・発がん性試験及び生殖発生毒性試験は、試験の詳細が不明等のため全てが参考資料となった。8週間亜急性毒性試験（ラット）において、800 mg/kg 体重/日以上以上の投与では軽度の運動失調がみられたものの、その他の各種試験の最高用量投与において、投与による悪影響はなく、発がん性及び催奇形性はみられなかったと報告されている。食品安全委員会は、添加物評価書「L-システイン塩酸塩」において、ラット 13週間反復経口投与試験の結果から、NOAELはL-システイン換算で最高用量である690 mg/kg 体重/日であり、さらに発がん性は認められないと判断されている。これらのことを総合的に考慮し、アセチルシステインは、飼料添加物として通常使用される限りにおいては、投与による毒性影響を生じず、発がん性及び催奇形性を示さないと判断した。

以上のことから、食品安全委員会は、アセチルシステインは、飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えた。

I. 評価対象飼料添加物の概要

1. 用途

飼料の栄養成分その他の有効成分の補給（参照1）

2. 一般名

和名：アセチルシステイン

英名：Acetylcysteine

（参照1）

3. 化学名

(2*R*)-2-Acetylamino-3-sulfanylpropanoic acid

IUPAC：(2*R*)-2-acetamido-3-sulfanylpropanoic acid

CAS (No. 616-91-1)

英名：N-acetyl-L-cysteine

（参照1）

4. 分子式

$C_5H_9NO_3S$

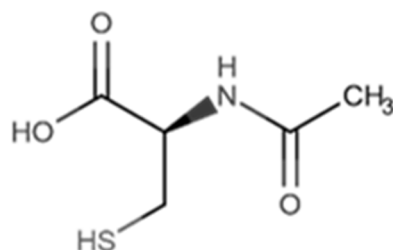
（参照1）

5. 分子量

163.19

（参照1）

6. 構造式



（参照1）

7. 使用目的及び使用状況等

アセチルシステインは、構造中に硫黄原子を含む含硫アミノ酸の一種であるシステインのアミノ基をアセチル化したシステインの誘導体であり、生体内では肝臓で脱アセチル化されシステインとなる。システインは、補酵素であるコエンザイム A や脂質の消化に必須であるタウリンの供給源となるほか、生体膜防御及び暑熱ストレスの緩和に重要な働きを担っているグルタチオンを構成するアミノ酸である。システインは、通常の栄養状態ではグルタチオンを構成する3つのアミノ酸の中で最も制限因子となるとされているが、光や酸素によって酸化されやすいことが知られている。これに対して、アセチルシステインは

システインと比べて飼料中の保存安定性が高いとされている。アセチルシステインは生体内では肝臓で代謝されてシステインとなることから（図 1）、飼料に添加することでシステインを補給することができる。

アセチルシステインは、日本では人用医薬品（内用液剤及び吸入液剤等）及び動物用医薬品（点眼剤）として、欧米においても人用医薬品（注射剤等）として承認、上市されている。また、米国では栄養補助食品として長年使用されている。飼料添加物としては、EUでシステイン2分子からなるシスチンが全ての畜種を対象に使用が認められているが、アセチルシステインの使用が認められている国はない。（参照 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10）

今般、椿産業株式会社からアセチルシステインを有効成分とする飼料添加物「CANAC（キャナック）」について、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的とし、鶏（ことに伴い、消費者庁からアセチルシステインについて、食品衛生法（昭和 22 ブロイラーを除く。）用飼料に 1.0 mg/kg 体重を添加上限量とする飼料添加物としての新規指定に関する申請が行われた年法律第 233 号）第 13 条第 3 項の規定に基づき、「人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして内閣総理大臣が定める物質（対象外物質）」として定めることについて、食品健康影響評価の要請がなされた。

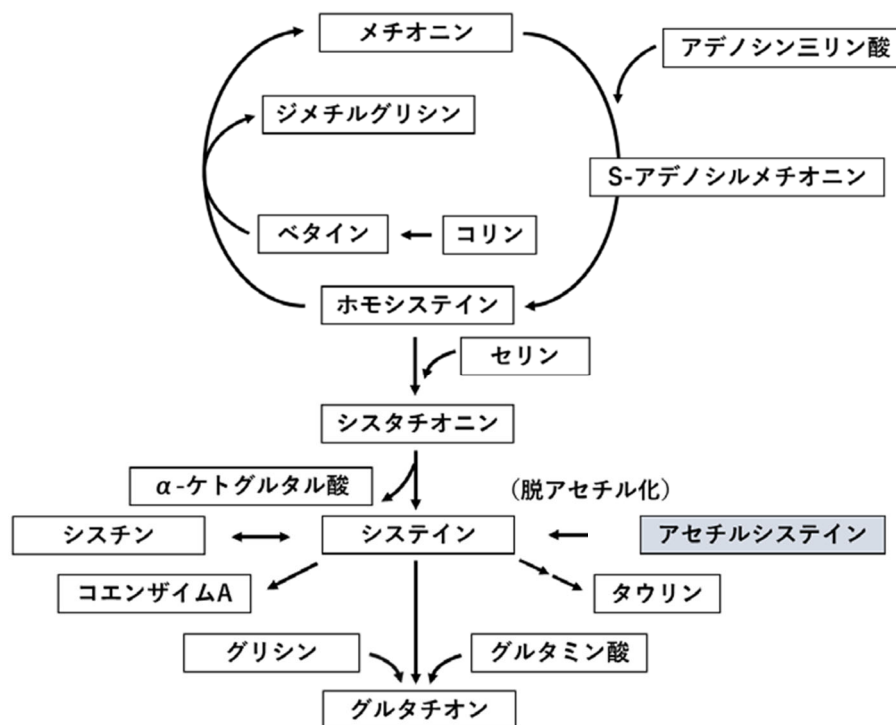


図 1 アセチルシステインの代謝

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、飼料添加物指定審査用資料等を用いて、アセチルシステインの安全性に係る知見を整理した。

検査値等略称は別紙に示した。

1. 体内動態試験

(1) 体内動態試験 (*in vitro*)

アセチルシステイン、システイン、L-システインメチルエステル、L-システインエチルエステルをそれぞれ 2 g/100 mL の濃度で試験用胃液又は試験用腸液と混合し、37°C、酸素流量 13 mL/分で 6 時間培養し、各化合物の安定性を検討した。試験用腸液ではいずれの化合物とも分解したが、その分解速度には差が認められ、6 時間後、アセチルシステインは 16%、システインは 75% が分解された。試験用胃液では、いずれの化合物とも 6 時間後までにほとんど分解はみられなかった。(参照11)

(2) 体内動態試験 (*in vitro*)

ラット (McCollum-Wisconsin 系、雌) 肝臓懸濁液¹ (2 mL) にアセチルシステイン (10 µmol/µL) を添加 (1 µmol/assay 又は 2 µmol/assay) し、窒素ガス封入下で 30 分間培養後、懸濁液中の総システイン量 (システイン+シスチン) を測定するとともにアセチルシステイン、システイン及びシスチンをペーパークロマトグラフィーで検出した。培養後、各添加群における総システイン量は、それぞれ 0.97 µmol 又は 1.85 µmol であった。ペーパークロマトグラフィー分析の結果、アセチルシステインは検出されず、システインへの代謝は極めて迅速であった。また、採用した培養条件下では、システインからシスチンへの更なる代謝反応はほとんど進行しなかった。(参照12)

(3) 体内動態試験 (*in vitro*)

ラット (Wistar 系、体重 140~160 g、雄) の血漿及び肺、肝臓又は腎臓の各懸濁液にアセチルシステイン (血漿又は腎臓懸濁液 : 10 µg/mL、肺又は肝臓懸濁液 : 5 µg/mL) を添加し、37°C で培養後、HPLC により未変化体及び代謝物の濃度を経時的に測定した。

血漿及び肺、肝臓又は腎臓懸濁液² に添加したアセチルシステイン濃度は指数関数的に減少し、半減期はそれぞれ 26.7、15.8、1.9 及び 1.4 分であった。非タンパク質遊離システイン (F-CySH) 及び非タンパク質酸化型システイン (oxd-CySH) は一過性に増加し、その後減少した。その過程における F-CySH の半減

¹ 絶食したラットの肝臓を冷蔵下でホモジネートした。懸濁液 (10%w/v) は、0.01M リン酸、0.15M 塩化カリウム及び 0.045M 塩化マグネシウムを含む pH7.4 緩衝液で調整された。

² 肺、肝臓及び腎臓に、0.1M トリス緩衝液 (pH7.4) を 10 倍量(v/w)加えてホモジネートを調整した。

期は、血漿、肺、肝臓及び腎臓でそれぞれ 16.8、39.8、10.4 及び 70.5 分であり、*oxd-CySH* の半減期は血漿、肺及び肝臓でそれぞれ 40.1、62.6 及び 54.9 分であった。

このようにアセチルシステインとその代謝物の代謝速度は血漿及び組織間で差があり、非タンパク質遊離アセチルシステイン (*F-NAC*) は血漿及び肺、*F-CySH* は肺及び腎臓において比較的安定であった。また、*F-CySH* に比べ *oxd-CySH* は代謝されにくかった。(参照13)

(4) 体内動態試験(ラット、単回静脈内投与、単回経口投与及び単回筋肉内投与)

ラット(詳細不明)に ^{35}S 標識アセチルシステインを単回投与(静脈内投与(50 mg/kg)、経口投与(100 mg/kg)及び筋肉内投与(50 mg/kg))し、血漿中及び排泄物中濃度を TLC 及びオートラジオグラフィーにより測定した。

ラットの静脈内投与では、投与 30 分後には全組織に分布し、血漿中濃度と組織中濃度は平衡に達した。投与 40~120 分後の血漿中濃度は、大きな変動は示さなかった。経口投与時の血漿中濃度の推移は、投与 48 時間後まで筋肉内投与とほぼ同様であり、アセチルシステインは速やかに消化管から吸収されることが示唆された。(参照 11)

異なる投与経路における排泄の結果を表 1 に示した。

投与経路が異なっても糞中に排泄されたアセチルシステインの割合は同程度であり、アセチルシステインの経口投与における吸収は良好であると考えられた。また、投与 96 時間後における総排泄量から、多量の放射活性が体内に残留することが示唆された。(参照 11)

ラットの経口投与において、血漿タンパクと *S-S* 結合したアセチルシステイン由来の放射活性は、経口投与 1 時間後に血漿中では最大値に達し、血漿中の総放射活性の 50% を占めた。血漿中放射活性は投与 4 時間後までに急速に低下し、その 44 時間後まで緩徐に低下した。一方、肺タンパク質と *S-S* 結合したアセチルシステイン由来の放射活性は、より緩やかに減少した。TLC 分析の結果、タンパク質と結合した成分はアセチルシステイン(未変化体)であった。

また、ラットの経口投与において、血漿中の *SH* 基の推移を分析したところ、投与後 2 時間まで非タンパク質性 *SH* 基が増加したが、タンパク質性 *SH* 基への影響は少なかった。(参照 11)

未変化体のアセチルシステインは、血漿及び組織中において、主に *S-S* 結合によって血漿及び組織タンパク質と結合していることが示唆された。

表 1 ³⁵S 標識アセチルシステイン投与 96 時間後までの排泄量

動物種	投与経路及び投与量 (mg/kg)	排泄放射能 (%投与量)		
		尿	糞	尿+糞
ラット	静脈内 (50)	38.55	3.39	41.94
	筋肉内 (50)	28.16	5.20	33.36
	経口 (100)	17.26	3.00	20.26

(5) 体内動態試験 (ラット、単回経口投与)

ラット (McCollum-Wisconsin 系、雌、5 匹/群) に ³⁵S 標識アセチルシステイン (8 mg/mL) を単回経口投与 (200 mg アセチルシステイン/kg) した。投与 2 及び 24 時間後に剖検、組織を採取するとともに、24 時間分の尿を採取し、放射活性を液体シンチレーションカウンターにより測定するとともに、ペーパークロマトグラフィーで分析した。

①分布

組織、血液及び尿中放射活性の測定結果を表 2 に示した。投与 2 時間後では、腎臓及び肝臓に最も高い放射活性がみられ、続いて副腎、肺、脾臓、血液、筋肉及び脳の順であった。投与 24 時間後の組織中放射活性は投与 2 時間後に比較して減少した (減少率として腎臓 70%、肝臓 74%、副腎 28%及び血液 56%³) が、肺、脾臓、筋肉及び脳では投与 2 時間後と 24 時間後では大きな変化は生じなかった。尿中の標識放射活性量は投与量の 56%であった。(参照 12)

³ 参照 12 には 56%と記載されていたが、血液の比放射活性から減少率を計算すると 46%となると考えられる。

表 2 ラットに ^{35}S 標識アセチルシステイン単回経口投与 (200 mg/kg、 3.48×10^6 cpm^a) 後の組織、血液及び尿中放射活性の変化

組織等	投与 2 時間後		投与 24 時間後	
	比放射活性 (cpm/mg ^b)	総放射活性 (cpm)	比放射活性 (cpm/mg ^b)	総放射活性 (cpm)
腎臓	74.4±6.8	122,400	23.3±3.4	30,400
肝臓	71.2±4.6	425,500	18.8±1.5	109,500
副腎	28.5±0.9	1,700	20.6±0.5	1,000
肺	15.8±0.8	18,200	15.0±0.3	15,400
脾臓	12.3±0.2	7,900	15.4±0.5	8,200
血液	10.2±0.4	175,000	5.5±0.2	98,200
筋肉	3.5±0.2	302,800	2.6±0.2	229,700
脳	2.6±0.2	3,500	2.8±0.1	4,100
尿	—	—	—	1,960,000

a : counts/min

b : 放射活性/組織重量、平均値±SE (n=5)

— : 測定なし。

②組織中代謝物

経口投与 2 時間後及び 24 時間後の肝臓抽出物中に、 ^{35}S 標識アセチルシステイン及び N,N'-ジアセチルシステインはみられなかった。投与 2 時間後の試料ではシステイン、シスチン及びアセチルシステインとシステインのジスルフィド混合物が検出されたが、主要な代謝物は、システイン及びシスチンであると考えられた。投与 24 時間後における放射活性は比較的少量であった。経口投与 2 時間後の肺では放射活性の 1/3~1/4 がアセチルシステイン画分に含まれ、検出可能なシステインが肺に存在することが示された。脾臓抽出物中には基本的に放射活性はなく、投与 2 時間後での組織には非タンパク質性有機代謝物は存在しないと考えられた。(参照 12)

③尿中代謝物

尿のペーパークロマトグラフィー分析により、放射活性から推察される尿中代謝物は無機硫酸塩、シスチン、システイン酸、酸化型グルタチオン、還元型グルタチオン、タウリン及び混合ジスルフィド等である可能性があった。尿を還元剤で処理しても代謝物は還元されなかったため、主要なものはシステイン酸及び無機硫酸塩であると考えられた。これら 2 物質は分離されていないが、既報の重量分析法による結果では主成分は無機硫酸塩とされており、既報を支持する結果であった。重量法ではシステイン酸は測定されていないため、システイン酸の存在量は無視できる程度と思われる。還元後にアセチルシステインが少量増加したのは、尿に混合ジスルフィドが少量含まれるため

と思われる。

還元剤処理によりシステイン及び還元型グルタチオンの増加はみられなかったことから、これらのジスルフィド化合物は尿中には存在しないと考えられた。よってアセチルシステインの経口投与によりこれら 2 物質の尿中への排泄が増加する根拠は確認されなかった。(参照 12)

(6) 体内動態試験 (ラット、単回経口投与)

ラット (McCollum-Wisconsin 系、雌、試験群 : 5 匹/群、対照群 : 7 匹) にアセチルシステイン又は L-システインを単回経口投与 (アセチルシステイン : 1,950 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 体重投与 (組織中スルフヒドリル濃度試験)、1,650 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 体重 (尿中スルフヒドリル濃度試験)、L-システイン : 1,650 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 体重 (両試験)) し、組織及び尿中のスルフヒドリル化合物の濃度を調べた。

アセチルシステインの単回経口投与の結果を表 3 に示した。アセチルシステイン投与群では血中遊離スルフヒドリル濃度はわずかに増加し、肺、筋肉及び肝臓においてもわずかな増加であった。腎臓での遊離スルフヒドリル濃度は大きく変動したが投与前の水準との間に有意な差はみられなかった。脾臓では変化はみられなかった。副腎 (混合値) では増加したが、試料は 5 匹の混合であり、有意な変化か不明である。(参照 12)

表 3 ラットにおけるアセチルシステイン単回経口投与時の血中及び組織中遊離スルフヒドリル濃度

組織	スルフヒドリル濃度($\mu\text{mol}/\text{g}$ 組織重量、 $\mu\text{mol}/\text{mL}$ 血液; 平均値 \pm SE, n=5)				
	対照群(n=7)	1 時間後	2 時間後	4 時間後	24 時間後
血液	1.7 \pm 0.3	1.8 \pm 0.1	1.9 \pm 0.1	1.7 \pm 0.1	1.2 \pm 0.2
肺	1.1 \pm 0.1	1.3 \pm 0.2	1.3 \pm 0.2	1.4 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1
筋肉	0.8 \pm 0.2	1.0 \pm 0.2	0.8 \pm 0.2	1.1 \pm 0.2	0.8 \pm 0.1
肝臓	2.8 \pm 0.2	3.7 \pm 0.6	3.0 \pm 1.1	3.7 \pm 1.2	4.0 \pm 0.1
腎臓	2.3 \pm 0.6	1.0 \pm 0.6	1.9 \pm 0.3	1.2 \pm 0.4	1.1 \pm 0.3
脾臓 ^a	5.0 \pm 0.3	5.4	4.8	4.7	3.2
副腎 ^b	3.0	5.0	4.0	8.2	4.6

a : n=2 (対照群を除く)

b : 5 匹の混合値

L-システインの単回経口投与の結果を表 4 に示した。投与 1 時間後では血中遊離スルフヒドリルが 35%増加したが、有意な増加ではなく、投与 4 時間後では対照群と同程度となった。

肺でのスルフヒドリル濃度は投与 1 時間後以内に 2 倍となったが、4 時間後には対照群と同様のレベルに戻った。筋肉では投与前後で有意差はみられな

った。システインの投与 2 時間後において、肝臓及び腎臓のスルフヒドリル濃度は減少し、脾臓のスルフヒドリル濃度は増加した。

表 4 ラットにおける L-システイン経口投与時の血中及び組織中遊離スルフヒドリル濃度

組織	スルフヒドリル濃度(μmol/g 組織重量、μmol/mL 血液; 平均値±SE, n=5)				
	対照群	1 時間後	2 時間後	4 時間後	24 時間後
血液	1.7±0.3	2.3±0.2	2.1±0.1	1.7±0.1	2.1±0.1
肺	1.1±0.1	2.2±0.1 ^b	2.0±0.1 ^b	0.9±0.2	1.7±0.1
筋肉	0.8±0.2	1.1±0.1	0.4±0.1	1.3±0.1	0.4±0.1
肝臓 ^a	2.8±0.2	2.9	1.2	2.9	2.1
腎臓 ^a	2.3±0.6	1.1	1.0	2.2	1.6
脾臓 ^a	5.0±0.3	5.7	6.5	4.7	3.6

a : n=2 (対照群を除く)

b: 対照群との間に有意差 (P<0.01)

ラットの尿中スルフヒドリル濃度の結果を表 5 に示した。対照群と比較して、アセチルシステイン投与群及び L-システイン投与群の尿中のスルフヒドリル化合物の濃度に有意差はみられなかった。

ラットのアセチルシステインあるいはシステイン経口投与後の硫黄保持量の測定によると、ラットへのアセチルシステイン経口投与及び L-システイン経口投与 24 時間の尿への硫黄排泄は両物質とも同程度 (投与量の 38% 及び 34%) であった。(参照 12)

表 5 ラットにおけるアセチルシステイン又は L-システイン経口投与 24 時間の尿中スルフヒドリル濃度

群 (n=7)	投 与 量 (μmol/kg)	スルフヒドリル濃度 (μmol/kg/24 時間、平均値±SE)
対照群	0.9%NaCl	46±4
アセチルシステイン	1,650	58±7
L-システイン	1,650	54±2

(7) 体内動態試験 (ラット、反復経口投与)

ラット (McCollum-Wisconsin 系、雌) にアセチルシステインを 68 日間反復経口投与 (250、500 mg/kg/日) した時、血漿、肺、肝臓及び腎臓の総遊離スルフヒドリル濃度は対照群と同程度であった。また、その排泄動態は単回投与 ((6) 体内動態試験 (ラット、単回経口投与)) と同様であった。(参照 12)

(8) 体内動態試験 (ラット、単回及び反復経口投与)

ラット (Wistar 系、体重 140~160 g、雄、6 匹/群) にアセチルシステインを単回経口投与 (100 mg/kg 体重) 又は 15 日間経口投与 (100 mg/kg 体重/日) し、血漿及び組織中のアセチルシステイン及びシステインを蛍光検出器付き HPLC により測定した。反復投与では 24 時間毎に尿を採取した。

単回経口投与後の組織中の各代謝物濃度の経時的推移を表 6 に、アセチルシステインの単回又は 15 日間経口投与時の血漿及び肺組織中の各代謝物の動態パラメーターを表 7 に示した。

単回経口投与では、血漿中の総アセチルシステイン (T-NAC) 濃度は投与 30 分後に最高値に達し、その後減少して、投与 2 時間後では最高濃度の 1/10 となった。 t_{max} 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び AUC は単回投与時と反復投与時で差はなかった。血漿中の F-CySH 濃度は投与 30 分後には投与前の 12.3 倍となり、oxd-CySH (5.2 倍) 及びタンパク質ジスルフィド結合型システイン (P-CySH) (3.6 倍) に比べ増加率は大きかった。肺組織中の T-NAC 濃度は投与 30 分後に最高値をとり、その後緩やかに減少し ($t_{1/2}$:4.2 時間)、投与 8 時間後では最高濃度の 1/4 であった。肺組織中のシステイン総濃度はアセチルシステイン濃度の上昇に伴い増加した後、投与 2 時間後には投与前の値となった。肝臓及び腎臓ではアセチルシステインは検出できなかったが、システインは投与 0.5~1 時間後をピークとして増加した。

反復経口投与においても、アセチルシステインの血漿中への移行は早く、T-NAC 濃度は、投与 30 分後に最高値を示した。肺では、単回投与と同様に T-NAC 濃度の持続がみられたが、肝臓及び腎臓ではアセチルシステインは検出できなかった。また、肺においては、単回投与に比べシステイン総濃度の低下がみられ、肝臓及び腎臓においては、システイン総濃度の有意な増加がみられた。

アセチルシステインを反復経口投与したとき、血漿及び肺におけるアセチルシステインと代謝物の濃度推移は単回投与の場合とほとんど差がみられなかった。また、肝臓及び腎臓におけるシステイン総濃度は一過性に有意な増加を示したが、投与 8 時間後に投与前の濃度に戻ったこと、及び投与 15 日後における投与前の測定値と対照群の測定値との間に差がなかったことから、アセチルシステインと代謝物には蓄積性はないと考えられた。

投与期間中 24 時間ごとに尿中に排泄された体重 1 g 当たりの無機硫酸量は、投与開始後 2 日間の投与群は対照群との間に有意な増加がみられたが、それ以降は対照群と有意な差は認められなかった。(参照 13)

表 6 ラットにアセチルシステインを単回経口投与（100 mg/kg 体重）後の組織中の各代謝物濃度

組織	投与後時間	濃度 (µg/mL 又は g)					
		F-NAC	oxd-NAC	P-NAC	F-CySH	oxd-CySH	P-CySH
血漿	0	ND ^c	ND ^c	ND ^c	1.50±0.10 ^c	3.10±0.87 ^c	5.97±1.27 ^c
	0.25	8.00±1.41	1.75±0.87	2.93±1.08	8.92±1.21 ^a	8.04±2.06 ^b	5.93±1.70
	0.5	16.1±1.4	6.16±1.21	9.87±3.71	18.5±2.9 ^a	16.1±1.4 ^a	21.3±11.8
	1	8.82±1.04	2.01±0.46	6.03±2.33	17.3±0.9 ^a	12.2±1.7 ^a	17.6±4.9 ^b
	8	0.02±0.01	0.09±0.01	0.18±0.04	1.57±0.17	3.81±0.81	5.64±0.89
肺	0	ND ^c	ND ^c	ND ^c	28.4±2.9 ^c	18.7±3.6 ^c	26.6±4.3 ^c
	0.25	4.21±0.51	3.63±0.54	2.88±1.31	38.9±4.9	21.4±5.0	32.0±3.7
	0.5	8.38±0.29	2.97±0.82	3.56±1.17	45.1±3.7 ^a	34.5±7.4 ^b	42.3±8.5
	1	5.25±0.67	2.05±0.91	5.54±2.53	44.4±3.2 ^a	32.1±7.1	42.3±5.5 ^b
	8	1.22±0.27	0.37±0.25	1.72±0.57	30.5±3.5	14.5±6.2	32.5±9.0
肝臓	0	ND ^c	ND ^c	ND ^c	21.0±3.2 ^c	4.98±2.15 ^c	34.7±2.8 ^c
	0.25	ND	ND	ND	36.6±3.2 ^a	10.0±3.4	44.4±7.3
	0.5	ND	ND	ND	57.3±2.8 ^a	33.7±8.1 ^a	24.9±5.5
	1	ND	ND	ND	40.7±2.5 ^a	26.3±5.1 ^a	21.2±4.8 ^b
	8	ND	ND	ND	21.6±2.1	6.15±5.50	33.2±6.3
腎臓	0	ND ^c	ND ^c	ND ^c	383±7 ^c	8.54±7.37 ^c	62.4±17.1 ^c
	0.25	ND	ND	ND	425±7 ^a	29.8±8.9	1.00±11.70 ^b
	0.5	ND	ND	ND	469±20 ^a	28.3±14.2	17.8±5.5
	1	ND	ND	ND	468±16 ^a	40.1±11.8 ^b	103±19
	8	ND	ND	ND	398±9	25.8±8.2	20.0±17.7

値：平均値±SE (n=6)

ND：検出できなかった。

a, b：0時間との間に有意差 (a：p<0.01、b：p<0.05)

c：動物数(n=10)

F-NAC：非タンパク質遊離アセチルシステイン、oxd-NAC：非タンパク質酸化型アセチルシステイン、P-NAC：タンパク質ジスルフィド結合型アセチルシステイン、F-CySH：非タンパク質遊離システイン、oxd-CySH：非タンパク質酸化型システイン、P-CySH：タンパク質ジスルフィド結合型システイン

表 7 ラットにおけるアセチルシステインの単回又は 15 日間経口投与（100 mg/kg 体重/日）後の血漿及び肺組織中各代謝物の動態パラメーター

組織	パラメーター	T-NAC		F-NAC		oxd-NAC		P-NAC	
		単回	反復	単回	反復	単回	反復	単回	反復
血漿	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	32.6	30.7	16.1	13.0	6.61	9.55	9.87	8.13
	t_{max} (hr)	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
	$t_{1/2}$ (hr)	0.48	0.50	0.42	0.47	0.54	0.66	0.55	0.53
	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	34.0	33.9	17.2	17.0	6.37	5.16	10.4	11.8
肺	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	14.9	13.3	8.38	8.20	3.64	3.69	5.54	3.90
	t_{max} (hr)	0.50	0.50	0.50	0.50	0.25	0.25	1.00	1.00
	$t_{1/2}$ (hr)	4.21	4.19	3.85	2.38	3.04	2.35	5.14	—
	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	65.6	67.1	28.0	24.7	7.91	8.97	18.1	18.0

値：平均値

(9) 体内動態試験（ラット、単回経口投与）

妊娠ラット（SD 系、妊娠 18～19 日、体重 200 g、6 匹/群）にアセチルシステインを単回経口投与（100 mg/kg 体重）し、血漿、胎盤、胎児及び羊水中のアセチルシステイン及び代謝物濃度を測定した。

結果を表 8 に示した。

血漿中アセチルシステイン総濃度の t_{max} は 0.5 時間であり、非妊娠ラットでの濃度に比較して低く、その後の消失も緩やかであった。胎盤中アセチルシステイン総濃度の t_{max} は 0.5 時間で、その濃度は母体血漿中濃度の 37%であった。その後、胎盤中アセチルシステイン総濃度は減少し、投与 8 時間後には最高濃度の 1/7 となり、母体血漿中濃度の 6 倍であった。母体から胎児への移行は迅速で、胎児中アセチルシステイン総濃度は投与 0.5 時間後に最高値となり、その濃度は母体血漿中濃度の 18%であった。投与 8 時間後では最高濃度の 40%、母体血漿中濃度の 8 倍であった。胎盤及び胎児中システイン総濃度は投与 0.5 時間後及び 2 時間後にそれぞれ最高値を示し、投与 8 時間後まで高濃度であった。羊水への移行はわずかであり、最高値を示した投与 0.5 時間後における羊水中 F-NAC 濃度は母体血漿中濃度の 7.5%であった。（参照 13）

表 8 妊娠ラットにおけるアセチルシステインを単回経口投与（100 mg/kg 体重）時の組織中代謝物濃度

組織	投与後 時間	濃度（ $\mu\text{g/mL}$ 又は g ）			
		F-NAC	B-NAC	F-CySH	B-CySH
母体血漿	0	ND	ND	2.40 \pm 0.20	18.1 \pm 0.5
	0.5	9.68 \pm 1.75	16.1 \pm 6.6	9.46 \pm 0.75 ^a	29.5 \pm 1.2 ^a
	1	7.64 \pm 1.66	9.33 \pm 3.57	10.8 \pm 1.6 ^a	24.0 \pm 5.6
	2	2.77 \pm 0.77	3.83 \pm 2.43	4.85 \pm 0.63 ^a	16.0 \pm 2.6
	8	0.14 \pm 0.05	0.09 \pm 0.07	1.48 \pm 0.26 ^b	13.8 \pm 1.4 ^b
胎盤	0	ND	ND	15.8 \pm 2.9	23.9 \pm 5.4
	0.5	4.74 \pm 1.20	4.78 \pm 2.70	43.2 \pm 5.0 ^a	24.9 \pm 8.5
	1	2.90 \pm 0.59	5.74 \pm 1.65	39.8 \pm 3.9 ^a	27.9 \pm 8.4
	2	2.24 \pm 0.84	5.23 \pm 0.44	31.9 \pm 5.9 ^b	31.9 \pm 5.3
	8	0.90 \pm 0.24	0.51 \pm 0.29	14.8 \pm 3.4	47.6 \pm 6.6 ^b
胎児	0	ND	ND	21.2 \pm 1.0	10.4 \pm 1.6
	0.5	2.54 \pm 0.48	2.07 \pm 1.33	32.6 \pm 4.6 ^b	9.36 \pm 6.48
	1	1.36 \pm 0.23	1.98 \pm 1.09	33.8 \pm 4.0 ^b	12.6 \pm 5.7
	2	1.56 \pm 0.30	0.45 \pm 0.50	31.8 \pm 2.2 ^a	19.4 \pm 6.1
	8	1.35 \pm 0.36	0.52 \pm 0.31	37.4 \pm 3.4 ^a	11.8 \pm 3.8
羊水	0	ND	—	1.18 \pm 0.23	—
	0.5	0.73 \pm 0.01	—	2.04 \pm 0.44	—
	1	0.11 \pm 0.02	—	2.16 \pm 0.33 ^b	—
	2	0.22 \pm 0.05	—	3.13 \pm 0.58 ^b	—
	8	0.09 \pm 0.02	—	0.83 \pm 0.16	—

値：平均値 \pm SE (n=6)

ND：検出できなかった

a, b：0時間との間に有意差（a：p<0.01、b：p<0.05）

B-NAC：oxd-NACとP-NACの和

B-CySH：oxd-CySHとP-CySHの和

（10）体内動態試験（イヌ、単回経口投与）

イヌに³⁵S標識アセチルシステインを単回経口投与（100 mg/kg）し、血漿中及び排泄物中濃度をTLC及びオートラジオグラフィーにより測定した。

排泄の結果を表9に示した。

イヌの単回経口投与では、血漿からの消失は緩徐であった。（参照11）

アセチルシステインの単回経口投与における吸収は良好であると考えられた。また、投与96時間後における総排泄量から、多量の放射活性が体内に残留すると考えられた。（参照11）

表 9 ³⁵S 標識アセチルシステイン投与 96 時間後までの排泄量

動物種	投与経路及び投与量 (mg/kg)	排泄放射能量 (%投与量)		
		尿	糞	尿+糞
イヌ	経口 (100)	25.69	10.12	35.81

(11) 体内動態試験 (イヌ、単回経口投与及び単回静脈内投与)

イヌ (雑種、雌) にアセチルシステイン又は L-システインを単回経口投与 (1,650 μmol/kg) し、血液中遊離スルフヒドリル濃度及び尿中スルフヒドリル濃度を調べた。また、アセチルシステインを静脈内投与 (1,650 μmol/kg) し、血液中のスルフヒドリル濃度を調べた。

血液中スルフヒドリル濃度の結果を表 10 に示した。

アセチルシステイン単回経口投与時のスルフヒドリル濃度は、より長時間持続し、投与後 2 時間でも対照群に比べ 29% 高値であった。L-システイン投与では投与後 30 分の濃度は投与前の濃度よりも 14% 高値であり、投与後 60 分には対照群の水準に戻った。

アセチルシステインの単回静脈内投与 (3 頭) では、投与後 15 分及び 30 分では投与前のおおよそ 2 倍となり、投与後 2 時間で投与前の水準に戻った。(参照 12)

表 10 イヌにおけるアセチルシステイン単回経口投与時の血液中スルフヒドリル濃度

群(n)	投与量 (μmol/kg)	スルフヒドリル濃度(μmol/100 mL、平均値±SE)			
		対照群	30 分後	1 時間後	2 時間後
対照群(4)	0.9%NaCl	131±4	117±5	120±6	122±8
アセチルシステイン(6)	1,650	106±8	123±4	128±7	133±7 ^a
L-システイン(4)	1,650	114±8	130±18	118±13	125±14

a: 投与前との間に有意差 (P<0.05)

アセチルシステイン又は L-システイン経口投与後 24 時間の尿中スルフヒドリル濃度の結果を表 11 に示した。アセチルシステイン及び L-システインの投与において、尿中スルフヒドリル濃度は有意に増加したが、排泄されたスルフヒドリル濃度は、投与量の 1.0~1.5% であった。

イヌのアセチルシステインあるいは L-システイン経口投与後の硫黄保持量の測定では、アセチルシステインの硫黄の 71%、システインの硫黄の 20% が投与後 24 時間までの尿中に排泄された。いずれの化合物の試験とも排泄された硫黄の大部分は無機硫酸塩であった。(参照 12)

表 11 イヌにおけるアセチルシステイン又は L-システイン単回経口投与
24 時間の尿中スルフヒドリル濃度

群 (n)	投与量 ($\mu\text{mol}/\text{kg}$)	スルフヒドリル濃度 ($\mu\text{mol}/\text{kg}/24$ 時間、平均値 \pm SE)
対照群(4)	0.9%NaCl	4 \pm 0.6
アセチルシステイン(6)	1,650	28 \pm 4 ^a
L-システイン(4)	1,650	14 \pm 3 ^b

a、b：対照群との間に各々有意差 (a : $P < 0.01$ 、b : $P < 0.05$)

(12) 体内動態試験 (イヌ、反復経口投与)

イヌ (ビーグル種、体重約 10 kg、雄、6 頭) にアセチルシステイン (ゼラチンカプセルに充填) を 21 日間経口投与 (50 mg/kg 体重/日) し、血漿中のアセチルシステイン及びシステインを蛍光検出器付き HPLC により測定した。

結果を表 12 及び表 13 に示した。

投与 21 日の血漿中アセチルシステイン総濃度は、投与開始日と比較して、少し遅れて増加したが、 t_{max} 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び AUC に有意差はみられず、血漿中システイン総濃度も投与開始日と比較してほとんど差はみられなかった。投与期間中、投与 1 時間後での血漿中アセチルシステイン総濃度は、投与 8 日から低下傾向を示した。投与開始日と比較して投与 12 日における投与 1 時間後のタンパク質ジスルフィド結合型アセチルシステイン (P-NAC) は有意に低く、また、投与 21 日における投与 3 時間後の F-NAC 及び P-NAC が有意に高い値を示したが、その後有意差がみられなくなった。投与開始日と投与 21 日の血漿中のアセチルシステイン及び代謝物の濃度推移にほとんど差がなく、アセチルシステインの蓄積性はみられなかった。(参照 13)

表 12 イヌにアセチルシステインを 21 日間経口投与(50 mg/kg 体重/日)時の血漿中の各代謝物濃度 (µg/mL)

投与開始後日数	投与後時間	濃度					
		F-NAC	oxd-NAC	P-NAC	F-CySH	oxd-CySH	P-CySH
0 日	0	ND	ND	ND	0.81±0.17	2.72±0.71	7.99±1.15
	0.5	11.8±4.2	4.28±1.05	7.74±1.53	3.18±0.62	5.90±1.27	6.17±1.43
	1	15.6±3.0	6.83±1.24	9.87±1.28	5.76±0.52	8.90±1.61	9.16±1.19
	2	12.8±2.2	6.02±1.49	7.18±1.99	6.71±0.66	10.5±1.0	12.0±2.0
	3	1.28±0.30	2.49±0.45	4.64±0.73	2.32±0.34	5.19±1.63	6.98±1.29
	4	0.68±0.29	0.79±0.25	3.76±1.50	1.49±0.18	2.20±0.84	5.24±1.02
	5	0.71±0.39	0.21±0.05	0.70±0.55	1.38±0.13	1.72±0.86	4.91±0.79
4 日	1	17.8±4.7	6.65±1.24	9.13±2.11	5.51±1.02	6.33±1.23	10.7±2.0
8 日	1	12.9±2.5	5.54±1.05	9.17±1.11	4.44±0.61	10.8±2.2	12.5±2.0
12 日	1	9.27±3.83	5.32±1.60	6.30±0.95 ^b	3.30±0.69 ^b	10.7±2.9	12.0±1.4
15 日	1	11.7±1.8	6.53±1.60	6.39±1.04	6.70±1.13	6.02±1.98	14.8±2.1 ^b
18 日	1	10.9±2.3	5.08±0.69	8.09±1.95	5.25±0.83	7.91±1.34	10.3±1.7
21 日	0	ND	ND	ND	0.92±0.29	4.08±1.04	6.07±1.34
	0.5	3.25±2.18	2.07±0.50	4.39±1.17	1.75±0.56	6.48±2.23	7.27±1.70
	1	7.21±3.64	5.67±2.47	8.15±1.34	3.67±0.86	7.62±1.50	9.99±2.50
	2	11.8±2.4	6.66±1.14	7.89±1.17	6.30±1.13	4.10±1.13 ^a	14.1±2.0
	3	7.05±2.10 ^b	3.91±0.45	7.33±0.81 ^b	4.93±0.83 ^b	3.70±1.71	12.0±2.4
	4	0.86±0.19	0.56±0.47	2.78±0.50	2.03±0.28	2.73±0.67	5.55±1.19
	5	0.23±0.04	0.96±0.43	0.60±0.25	1.63±0.12	1.70±0.55	3.46±1.09

値：平均値±SE (n=6)

ND：検出できなかった。

a、b：投与 0 日との間に有意差 (a : p<0.01、b : p<0.05)

表 13 イヌにアセチルシステインを 21 日間経口投与(50 mg/kg 体重/日)時の血漿中の各代謝物動態パラメーター

組織	パラメーター	T-NAC		F-NAC	
		投与 0 日	投与 21 日	投与 0 日	投与 21 日
血漿	C _{max} (µg/mL)	34.9±3.2	29.5±2.9	20.6±2.1	15.6±2.5
	t _{max} (hr)	1.08±0.20	1.83±0.31	1.00±0.22	1.75±0.36
	t _{1/2} (hr)	0.29±0.03	0.25±0.03	1.23±0.40	1.70±0.68
	AUC (µg·hr/mL)	76.8±5.6	73.3±5.2	33.9±2.9	29.9±5.8

値：平均値±SE (n=6)

(13) 体内動態試験（鶏、混餌投与）

肉用鶏（Ross 交雑種（Cornish × Plymouth Rock）、40 日齢、6 羽）にアセチルシステインを 5 日間混餌投与（100 mg/kg 飼料/日）し、体内動態を調べた。

結果を表 14 及び表 15 に示した。

血漿中アセチルシステインは投与 0.5 時間後から検出可能となり、投与開始 12 時間後に定常レベルになり、最終投与 2~4 時間後に定量限界（0.30 µg/mL）未満となった。（参照14）

表 14 鶏にアセチルシステインを 5 日間混餌投与（100 mg/kg 飼料）時の投与開始時（投与開始 0~9 時間後）における血漿中アセチルシステイン動態パラメーター

項目	(平均値±SD、n=6)
吸収半減期（時間）	1.04±0.53
消失半減期（時間）	3.30±1.43
t _{max} （時間）	2.47±0.45
C _{max} （µg/mL）	2.26±0.91
AUC _{0→∞} （µg·h/mL）	19.24±4.25

表 15 鶏にアセチルシステインを 5 日間混餌投与（100 mg/kg 飼料）時の血漿中アセチルシステインの推移（µg/mL）

時間(h)	0.5	1	2	3	4	6	9
（平均値±SD、n=6）	0.50±0.20	2.10±1.55	2.63±1.03	2.21±1.20	2.18±1.01	2.12±1.84	0.95±0.43

時間(h)	12	14	24	120	122	124	126
（平均値±SD、n=6）	2.29±1.08	1.87±0.95	2.11±0.70	1.59±1.11	1.09±0.79	<LOQ	<LOQ

時間(h)	132	144	152	168	174
（平均値±SD、n=6）	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

<LOQ：定量限界（0.30 µg/mL）未満

(14) 体内動態試験（鶏、混餌投与）

鶏（New Hampshire x Columbian 交雑種、8 日齢、体重 93±0.43g、雄、3 羽×4 区画/群）にアセチルシステインを 9 日間混餌投与（0、13.47、26.94、40.41、53.88 g/kg 飼料；システイン相当量として 0、10、20、30、40 g/kg 飼料）し、体内動態を調べた。

結果を表 16 に示した。

血漿中遊離アセチルシステイン濃度は高用量投与群で 240 $\mu\text{mol/L}$ まで増加したが、血漿中遊離システインは変化しなかった。(参照15)

表 16 鶏にアセチルシステインを 9 日間混餌投与時の発育及び血漿中動態への影響

投与量(システイン相当、 g/kg、n=3×4)	血漿中遊離含硫物質 ($\mu\text{mol/L}$, n=3×3)		
	CySH	CySH-CySH	NAC
0	557.9	47.0 ^b	0.0 ^c
10	440.7	63.0 ^{a,b}	92.0 ^b
20	411.5	67.9 ^a	189.0 ^a
30	483.8	53.0 ^{a,b}	212.1 ^a
40	472.3	55.1 ^{a,b}	239.6 ^a
pooled SEM	54.0	6.3	16.2

a~c : 同列の異符号間に有意差あり (p<0.05)

(15) 体内動態試験 (ヒト、経口投与)

アセチルシステインは、慢性気管支炎や他の肺疾患への粘液溶解剤やアセトアミノフェン中毒の解毒剤として用いられており、経口投与(200~400 mg/人)で t_{max} は 1~2 時間、 C_{max} は 0.35~4 mg/mL とされている。その生物学的利用能は 6~10%程度で、利用能の低さは血中に達する前の消化管内での速い酸化や初期段階での代謝によると考えられている。組織や血清中アセチルシステインはタンパク質とジスルフィド結合した遊離型及び代謝物として存在し、静脈内投与では投与後 4 時間にタンパク質との結合が約 50%に達する。腎臓でのクリアランスは 0.19~0.211 L/h/kg であり全身性のクリアランスの 70%は腎臓以外の経路であり、主要な排泄物質は無機硫酸塩であるとされている。(参照16)

<体内動態試験のまとめ>

実験動物におけるアセチルシステインの経口投与の体内動態試験では吸収及び代謝過程における代謝反応での転換は迅速で、各組織等で脱アセチル化されシステインとなり、組織及び器官にアセチルシステインとして残留することはなく尿及び糞中へ無機硫酸塩として排泄された。また、鶏への投与においてもその消失は速かったことから、アセチルシステインの組織等への残留の可能性は低いと考えられた。

システインはアミノ酸代謝又はタンパク質合成に利用され、硫酸塩やグルタチオン等への異化作用を受け、尿及び糞中へ排泄されるため、体内でのシステイン濃度は一定に保たれると考えられた。(参照17)

このことからアセチルシステインを家畜に飼料添加物として投与した場合、システインの恒常性の範囲を大きく乱すことは考えにくく、食品を通じて飼料添加物由来のアセチルシステインを人が過剰に摂取することはないと考えた。

2. 残留試験

アセチルシステインの残留試験資料は提出されていない。

残留試験は実施されていないが、体内動態試験よりアセチルシステインの組織等への残留の可能性は低いと考えられた。

欧州医薬品庁（EMA）は、アセチルシステインの毒性データから残留物が消費者の健康に有害性を示さないとして、MRL の設定は不要としている。（参照 1、18、19）

3. 遺伝毒性試験

アセチルシステインの遺伝毒性試験結果を表 17 に示した。

表 17 アセチルシステインの遺伝毒性試験結果

	試験名	対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	313、625、1,250、2,500、5,000 µg/plate (±S9、プレート法)	陰性	20
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>E. coli</i> WP2uvrA	5、15.8、50、158、500、1580、5,000 µg/plate (±S9、プレート法)	陰性	21
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	408、816、1,632 µg/mL (±S9) (6 時間処理、処理終了 18 時間後標本作製) 408、816、1,632 µg/mL (-S9) (24 時間処理、処理終了後標本作製)	陰性	22
<i>in vivo</i>	コメット試験 <参考資料 ⁴ >	雄ラット (Wistar)、心臓内血液リンパ球	250 mg/kg 体重/日で 21 日間経口投与	陰性	23
	染色体異常試験 <参考資料 ⁴ >	雄マウス (Swiss)、骨髄	200 mg/kg 体重/日で 15 日間経口投与	陽性 ^a	24
	コメット試験 <参考資料 ⁵ >	雄ラット (Wistar)、血液、肺、肝臓	10 mg/kg 体重/日で 14 日間腹腔内投与	陰性	25
	小核試験 <参考資料 ⁵ >	雄ラット (Wistar)、骨髄細胞	同上	陰性	同上
	小核試験	雄マウス (Balb/c)、膀胱上皮細胞	200、400、800 mg/kg 体重/日で 7 日間経口投与	陰性	26

±S9：代謝活性系存在下及び非存在下

a：試験デザインの不備から、生物学的妥当性に疑問があると考えられる。

in vitro の細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター肺由

⁴ 1 用量のため参考データとした。

⁵ 1 用量に加え、腹腔内投与のため参考データとした。

来細胞を用いた染色体異常試験の結果はいずれも陰性であった。また、*in vivo*の雄マウスの膀胱上皮細胞を用いた小核試験の結果は陰性であった。*in vivo*の染色体異常試験の結果で陽性がみられたが、試験デザインに不備がみられることから、生物学的妥当性に疑問があると考えられ、食品健康影響評価に用いることは不相当と考えられた。

このことから、食品安全委員会は、アセチルシステインは人にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えた。

4. 急性毒性試験

アセチルシステインの急性毒性試験結果表 18 に示した。

表 18 アセチルシステインの急性毒性試験結果

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照	
マウス	経口	不明	7,888 (7,362~8,452)	11	
		不明	>3,000	27	
		雄	>3,000	28	
		雄	>3,000		
		雄	3,575		
	静脈内 <参考資料 ⁶ >	不明	1,170 (1,070~1,260)	11	
		不明	4,080 (3,340~4,350)		
		雄	1,200 (溶液 pH1.5)	28	
		雄	1,500 (溶液 pH1.5)		
		雄	3,725 (溶液 pH7.0)		
		雄	4,252 (溶液 pH7.0)		
	ラット	経口	不明	>4,000	11
			不明	3,000	27
			不明	>6,000	
不明 (新生児)			>2,500	28	

⁶ 経口投与以外の投与経路のため参考資料とした。

		雄	5,100		
		雄	5,434		
		雄	6,000		
	静脈内 <参考資料 ⁶ >	不明	1,140 (1,080~1,210)	11	
		不明	2,250 (2,130~2,390)		
		雄	2,550 (溶液 pH7.0)	28	
		雄	2,675 (溶液 pH7.0)		
		腹腔内 <参考資料 ⁶ >	雄		<500 (溶液 pH1.7)
			雄		2,000 (溶液 pH7.0)
雄	>2,500 (溶液 pH7.0)				
ウサギ	静脈内 <参考資料 ⁶ >	不明	1,156 (溶液 pH7.0)	28	
		不明	1,390 (溶液 pH7.0)		
イヌ	経口	不明	>7,000 mg/匹	11	
		不明	1,000	27	
		不明	>1,000	28	
	静脈内 <参考資料 ⁶ >	不明	664		
		不明	700		
	腹腔 <参考資料 ⁶ >	不明	700	27	

5. 亜急性毒性試験

(1) 4週間亜急性毒性試験（ラット）<参考資料⁷>

ラット（SD系、雌雄各10匹/群）にアセチルシステインを4週間経口投与（0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日）する試験が実施された。

一般状態、増体量、病理組織学的検査、血液学的検査、肝臓及び腎機能検査、プロトロンビン時間及び血液凝固時間に投与の影響はみられなかった。（参照11）

⁷ 試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

(2) 8週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁸＞

ラット（雄 6 匹/群）にアセチルシステインを 8 週間経口投与⁹（100、200、400、800、1,600 mg/kg 体重/日）し、一般状態の観察、体重測定、血液学的検査及び病理学的検査（800 及び 1,600mg/kg 体重/日投与群）が実施された。

全ての投与群において自発運動がわずかに減少し、800 mg/kg 体重/日及び 1,600 mg/kg 体重/日投与群において軽度の運動失調がみられた。一般状態、増体重、ヘマトクリット値、血色素量、白血球数及び白血球分画はアセチルシステイン投与による影響はみられなかった。800 mg/kg 体重/日及び 1,600 mg/kg 体重/日投与群における肉眼的及び病理組織学的検査では変化はみられなかった。

（参照 28）

(3) 12週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料¹⁰＞

ラット（SD 系、雌雄各 24 匹/群）にアセチルシステインを 12 週間経口投与（0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日）する試験が実施された。

一般状態、増体量、病理組織学的検査、血液学的検査、肝臓及び腎機能検査、プロトロンビン時間及び血液凝固時間に投与の影響はみられなかった。（参照 11）

(4) 8週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料¹¹＞

イヌ（ビーグル種、2 匹/群）にアセチルシステインを 8 週間経口投与（0、80、160、320 mg/kg 体重/日）し、一般状態、体重測定、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、腎機能検査及び病理学的検査が実施された。

一般状態、増体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び腎機能検査に投与による影響はみられなかった。160 mg/kg 体重/日投与群において、ALT の上昇と肝臓の肉眼的変化がみられたが、肝臓の病理組織学的検査において変化はなく、320 mg/kg 体重/日投与群に同様の所見がみられなかったため、アセチルシステイン投与による影響とはみなさなかった。（参照 28）

＜亜急性毒性試験のまとめ＞

亜急性毒性試験は、試験の詳細が不明であることから全て参考資料となった。

(2) 8週間亜急性毒性試験（ラット）において、800 mg/kg 体重/日以上での投与では軽度の運動失調がみられたものの、その他の試験では、アセチルシステインの最高用量投与においても悪影響はみられなかったと報告されている。

添加物評価書「L-システイン塩酸塩」において、食品安全委員会は、ラット 13 週間反復経口投与試験において、「1,000 mg/kg 体重/日投与群において認められた尿タンパク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

⁸ 試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

⁹ 1 週間に 5 日投与された。100 mg/kg 体重/日投与群は、2 週間投与後、1,600mg/kg 体重/日に投与量を増加された。

¹⁰ 試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

¹¹ 試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

血中アルブミン及び総タンパク質の変化が認められていないこと、肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大及び肝臓相対重量の増加については適応性変化と考えたことから、NOAELを本試験の最高用量である1,000mg/kg体重/日（L-システイン塩酸塩水和物として。L-システイン換算¹²で690 mg/kg体重/日）と判断した。」としている。（参照17）

このことから、亜急性毒性試験の結果及び添加物評価書「L-システイン塩酸塩」の評価を総合的に勘案し、食品安全委員会は、亜急性毒性試験のNOAELの判断はできなかったが、アセチルシステインは飼料添加物として通常使用される限りにおいて、投与による亜急性毒性を生じないと判断した。

6. 慢性毒性・発がん性試験

（1）28週間慢性毒性試験（ラット）＜参考資料¹³＞

ラット（SD系、雌雄各20匹/群）にアセチルシステインを28週間経口投与（0、250、500、1,000 mg/kg体重/日）する試験が実施された。

一般状態、増体量、病理組織学的検査、血液学的検査、肝臓及び腎機能検査、プロトロンビン時間及び血液凝固時間に投与の影響はみられなかった。（参照11）

（2）12か月間慢性毒性/発がん性試験（ラット）＜参考資料¹⁴＞

ラットにアセチルシステインを12か月間経口投与（最大1,000 mg/kg体重/日まで）する慢性毒性/発がん性試験が実施された。

投与に関連する発がん性はみられなかった。（参照29、30）

（3）18か月間慢性毒性試験（ラット）＜参考資料¹⁵＞

ラット（雌雄各30匹/群）にアセチルシステインを18か月間混餌投与（0、250、500、1,000 mg/kg体重/日）し、一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量測定、肉眼的検査及び病理組織学的検査が実施された。

一般状態、増体重、摂餌量、生存率、血液学的検査及び血液生化学的検査にアセチルシステイン投与による影響はみられなかった。投与53週間後及び試験終了時の1,000 mg/kg体重/日投与群において、腎臓重量の増加がみられたが、腎臓の肉眼的及び病理組織学検査並びに血液生化学的検査において、腎臓の病変や機能障害の所見がみられなかったため、アセチルシステイン代謝物の大量排泄による生理的な変化と考えられた。（参照28）

¹² $1,000 \div \text{L-システイン塩酸塩一水和物の分子量 (176.63)} \times \text{L-システインの分子量 (121.16)} = 690$

¹³ 試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

¹⁴ 試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

¹⁵ 試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

(4) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ) <参考資料¹⁶>

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/群) にアセチルシステインを 52 週間経口投与 (0、50、100、300 mg/kg 体重/日) する試験が実施された。

一般状態、増体量、病理組織学的検査、血液学的検査、肝臓及び腎機能検査、プロトロンビン時間及び血液凝固時間に投与の影響はみられなかった。(参照 11)

<慢性毒性・発がん性試験のまとめ>

慢性毒性・発がん性試験は、試験の詳細が不明であることから全て参考資料となったが、ラットの 12 か月間慢性毒性/発がん性試験では発がん性はみられなかったと報告されている。また、ラットの 18 か月間慢性毒性試験においては、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日混餌投与において、投与による悪影響はみられなかったことが報告されている。

添加物評価書「L-システイン塩酸塩」において、食品安全委員会は、ラット 108 週間飲水投与試験において、「本試験における条件下で L-システイン塩酸塩のラットにおける発がん性は認められないと判断した。」としている。(参照 17)

このことから、慢性毒性・発がん性試験の結果及び添加物評価書「L-システイン塩酸塩」の評価を総合的に勘案し、食品安全委員会は、慢性毒性試験の NOAEL の判断はできなかったが、アセチルシステインは飼料添加物として通常使用される限りにおいて、投与による慢性毒性を生じず、アセチルシステインに発がん性はないと判断した。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 生殖毒性試験 (ラット①) <参考資料¹⁷>

ラット (系統不明、雄、12 匹/群) にアセチルシステインを経口投与 (0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日) し、繁殖能への影響を調べた。被験物質は、交配期間前 15 週間及び無処理の雌 (雄 1 匹ごとに雌 2 匹) との交配期間中に投与した。

250 mg/kg 体重/日投与群では投与の影響はみられなかった。500 mg/kg 体重/日及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群では、わずかな繁殖能の低下がみられたが、投与量に依存しない影響であったことから、投与による影響ではないと考えられた。(参照 11)

(2) 発生毒性試験 (ラット②) <参考資料¹⁸>

ラット (系統不明、雌、25 匹/群) にアセチルシステインを妊娠 6~15 日までの間、経口投与 (0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日) する発生毒性試験を実施した。

¹⁶ 試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

¹⁷ 試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

¹⁸ 試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

いずれの投与群においても、投与に関連した催奇形性はみられなかった。(参照 11)

(3) 生殖発生毒性試験 (ラット③) <参考資料¹⁹>

ラット (系統不明、妊娠雌、20 匹/群) にアセチルシステインを妊娠 15 日から分娩後 21 日までの間、経口投与 (0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日) し、周産期から哺育期までの母動物及び児動物への影響を調べた。

分娩、哺乳、哺育児の発育に投与の影響はみられなかった。(参照 11)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ①) <参考資料²⁰>

ウサギ (雌、種及び匹数不明) にアセチルシステインを妊娠 6~16 日までの間、経口投与 (500 mg/kg 体重/日) する発生毒性試験を実施した。

投与に関連した催奇形性はみられなかった。(参照 29、30)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ②) <参考資料²¹>

ウサギ (ダッチベルテッド種、雌、対照群 16 匹/群、投与群 12 匹/群) にアセチルシステインを妊娠 6~16 日までの間、経口投与 (0、500 mg/kg 体重/日) した。対照群には蒸留水 2 mL/kg 体重/日を与えた。妊娠 29 日に胎児が摘出され、生存胎児数、死亡胎児数、胎児体重及び奇形について調べた。対照群と比較して、投与群において同腹子数、胎児体重、子宮内生存率に差はなかった。奇形については、短尾が対照群で 2 匹、投与群で 4 匹みられ、頭蓋骨の未骨化領域が対照群で 6 匹、投与群で 2 匹みられたが、それぞれアセチルシステインを投与したことによる毒性影響ではないと考えられた。(参照 28)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ③) <参考資料²²>

ウサギ (種不明、雌、15 匹/群) にアセチルシステインを妊娠 6~18 日までの間、経口投与 (0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験を実施した。

いずれの投与群においても、投与に関連した催奇形性はみられなかった。(参照 11)

<生殖発生毒性試験のまとめ>

生殖発生毒性試験は、試験の詳細が不明等であることから全て参考資料となったが、ラットの生殖毒性試験では最高用量投与において投与による悪影響はみられなかったこと並びにラット及びウサギの発生毒性試験では投与に関連し

¹⁹ 試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

²⁰ 投与量が 1 用量であること及び対照群が設定されているか不明であることから、参考資料とした。

²¹ 投与量、測定項目、動物種及び動物数が限定的であることから参考資料とした。

²² 試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

た催奇形性はみられなかったことが報告されている。また、体内動態試験より、ラットでは母動物と同様に胎児ばく露がみられたものの、発生毒性試験では胎児毒性に関する報告はなかった。

このことから、生殖発生毒性試験の結果及び体内動態試験の結果を総合的に勘案し、食品安全委員会は、生殖発生毒性試験の NOAEL の判断はできなかったが、アセチルシステインは飼料添加物として通常使用される限りにおいて、投与による生殖発生毒性を生じず、アセチルシステインに催奇形性はないと判断した。

8. ヒトに関する知見

肺関連疾患に対し、アセチルシステインを 2 週間経口投与（200 mg/回、1 日 2 回）しても、薬物の蓄積はほとんどみられなかったことから、アセチルシステインはヒトに経口投与されるとすぐに大きな初回通過効果を受けるため、組織内での利用効率が低いと考えられた。アセチルシステインの反復経口投与により、血漿中システイン濃度の有意な上昇は引き起こされなかったが、血漿中グルタチオン濃度の有意な上昇がみられた。（参照 16）

気道粘液溶解剤としてアセチルシステイン吸入液（通常、1 回あたりアセチルシステインナトリウム塩 20 w/v%として 1~4 mL）を使用した場合の主な副作用は（2,634 例²³）、硫黄臭（発生率（以下同じ）5.88%）、悪心・嘔吐・嘔気（2.51%）、気管支閉塞（0.76%）、咽頭痛（0.68%）、咳嗽発作（0.61%）、気管支痙攣（0.53%）であった。（参照 3）

アセトアミノフェン過量摂取中毒の治療では、アセチルシステインとして初回に 140 mg/kg、その 4 時間後から 70 mg/kg を 4 時間毎に 17 回経口投与する。アセトアミノフェン過量摂取から 8 時間以内にアセチルシステイン投与を開始した患者では重症肝障害の発現頻度は低く、投与開始までの時間が長くなるにつれて肝障害の発現頻度が有意に増加した。過量摂取後 16~20 時間以内群と 20~24 時間以内群では有意差は認められなかった。（参照 31）

アセトアミノフェン過量摂取中毒に対する治療において、最も一般的な副作用は嘔吐と下痢であった。症状は、アセトアミノフェン中毒症状と混同されることがあった。アセチルシステインを 1 回以上投与された患者（1,283 例）では、血圧の上昇、胸痛、高血圧、下血、呼吸困難、頭痛、無気力、発熱及び皮膚アレルギーの症状等種々の副作用が報告されているが、いずれの副作用の発生率も 5%以下だった。（参照 16、29）

²³ 承認外の効能・効果及び用法・用量で使用された症例も含む。

Ⅲ. 国際機関等における評価の概要

1. JECFA における評価

アセチルシステインは食用動物への投与についての評価はなされていないが、人用医薬品として使用されており、WHO によるアセトアミノフェン中毒の解毒剤として Essential Medicines (静脈注射剤：10 mL のアンプル中 200 mg/mL、経口投与剤：10%、20%) に指定されている。(参照 5)

2. 欧州における評価

アセチルシステインを動物に投与すると迅速に代謝され、残留することはない、毒性影響はほとんどみられない。そのため全家畜への投与により人の健康に影響を及ぼすことはないとし、MRL 設定の対象外 (List of substances not subject to maximum residue levels) とされている。(参照 1、32、33)

3. 米国における評価

アセチルシステインは飼料添加物としての評価、承認はなされていないが、米国では人の医薬品及び栄養補助食品として長年使用されている。FDA では現在、栄養補助食品としての安全性について検討されている。(参照 1、7、34、35)

4. オランダ国立公衆衛生環境研究所における評価

アセチルシステイン、L-システイン及び L-シスチンを含む栄養補助食品の安全性を評価し、L-システインの基準値の 13 mg/kg 体重/日に基づき、成人は、1 日当たり最大 1,200 mg のアセチルシステイン、あるいは 900 mg の L-システイン又は L-シスチンを摂取しても、有害な影響はないと評価した。しかしながら基準値を超えて摂取すると、胃腸症状が現れる場合があると示した。また、去痰薬としてのアセチルシステインとの併用は摂取しすぎる可能性があるため推奨しないとしている。また、2 歳未満の子供に与えないよう推奨している。(参照 36)

IV. 食品健康影響評価

飼料添加物として使用されるアセチルシステインについて、食品健康影響評価を実施した。

アセチルシステインは人用医薬品及び動物用医薬品として使用されており、米国では栄養補助食品としても使用されている。

体内動態試験において、実験動物へのアセチルシステインの経口投与では、吸収及び代謝過程での代謝反応は迅速で、各組織等で脱アセチル化されシステインとなり、組織及び器官にアセチルシステインとして残留することはなく、尿及び糞中へは無機硫酸塩として排泄された。また、鶏への投与においてもアセチルシステインの消失は速かった。これらの体内動態試験の結果から、残留試験は実施されていないが、アセチルシステイン未変化体の組織等への残留の可能性は低いと考えられた。また、脱アセチル化されたシステインはアミノ酸代謝又はタンパク質合成に利用され、硫酸塩やグルタチオン等への異化作用を受け、尿及び糞中へ排泄されるため、体内でのシステイン濃度は一定に保たれると考えられた。このことからアセチルシステインを家畜に飼料添加物として投与した場合、システインの恒常性の範囲を大きく乱すことは考えにくく、食品を通じて飼料添加物由来のアセチルシステインを人が過剰に摂取することはないと考えた。

遺伝毒性試験では、アセチルシステインを用いた *in vitro* における復帰突然変異試験及び染色体異常試験が実施され陰性であった。また、*in vivo* の小核試験では陰性であった。*in vivo* の染色体異常試験の結果で陽性がみられたが、試験デザインの不備から、生物学的妥当性に疑問があると考えられ、食品健康影響評価に用いることは不適當と考えられた。このことから、人にとって問題となる遺伝毒性を示さないと判断した。

亜急性毒性試験、慢性毒性・発がん性試験及び生殖発生毒性試験では、試験の詳細が不明等のため全てが参考資料となった。8週間亜急性毒性試験（ラット）において、800 mg/kg 体重/日以上以上の投与では軽度の運動失調がみられたものの、その他の各種試験では最高用量においても、投与による悪影響はなく、発がん性及び催奇形性はみられなかったと報告されている。食品安全委員会は、添加物評価書「L-システイン塩酸塩」において、ラット 13週間反復経口投与試験の結果から、NOAELはL-システイン換算で最高用量である 690 mg/kg 体重/日であったとし、また発がん性は認められないと判断している。これらのことを総合的に考慮し、アセチルシステインを飼料添加物として通常使用される限りにおいては、投与による毒性影響を生じず、発がん性及び催奇形性を示さないと判断した。

以上のことから、食品安全委員会は、アセチルシステインは、飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えた。

<別紙：検査値等略称>

略称	名称
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the blood concentration time Curve)：血中濃度-時間曲線下面積
C _{max}	Maximum drug concentration：最高血（漿）中濃度
CySH	Cysteine：システイン
EU	European Union：欧州連合
F-CySH	non protein free CySH：非タンパク質遊離システイン
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
F-NAC	non protein free NAC：非タンパク質遊離アセチルシステイン
HPLC	High-performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	50% Leathal Dose：半数致死量
MRL	Maximum Residue Limit：最大残留基準値
NAC	N-acetyl-L-cysteine：アセチルシステイン
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level：無毒性量
oxd-CySH	non protein oxidized form CySH：非タンパク質酸化型システイン
oxd-NAC	non protein oxidized fonn NAC：非タンパク質酸化型アセチルシステイン
P-CySH	protein disulfide bound CySH：タンパク質ジスルフィド結合型システイン
P-NAC	protein disulfide bound NAC：タンパク質ジスルフィド結合型アセチルシステイン
t _{1/2}	Half-life：半減期
TLC	Thin-layer chromatography：薄層クロマトグラフィー
t _{max}	Maximum drug concentration time：最高血（漿）中濃度到達時間
T-NAC	total NAC：総アセチルシステイン
WHO	World Health Organization：世界保健機関

<参照>

- 1 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（試験成績等の抄録）（非公表）
- 2 医薬品インタビューホーム：アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」2024年3月改訂（第5版）
- 3 医薬品インタビューホーム：ムコフィリン[®]吸入液 20% 2023年11月改訂（第6版）
- 4 動物用医薬品添付文書：パピテイン[®] 2023年6月改訂（第21版）
- 5 WHO: Model List of Essential Medicines – 23rd List (2023)
- 6 EMA: List of nationally authorised medicinal products. Active substance(s): acetylcysteine. EMA/235059/2024
- 7 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（参考文献12）FDA release draft guidance on enforcement discretion for certain NAC products
- 8 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用飼料（参考文献4）EU：Register of Feed Additives pursuant to Regulation (EC) No 1831/2003. 2022. 06. 21
- 9 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査資料（参考文献5）EU：COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 1006/2013 of 18 October 2013 concerning the authorisation of L-cystine as a feed additive for all animal species. Official Journal of the European Union.
- 10 Acetadote[®] (acetylcysteine) Injection/PACKAGE INSERT
- 11 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（参考文献15）Bonanomi L, Gazzaniga A.: Toxicological, Pharmacokinetic and Metabolic Studies on Acetylcysteine. Eur J Respir Dis. 1980; 111: 45-51
- 12 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（追加資料）Sheffner AL, Medler EM, Railey R, Gallo DG, Muekker AJ, Sarett HP.: METABOLIC STUDIES WITH ACETYLCYSTEINE. Biochemical Pharmacology. 1996; 15: 1523-1535.
- 13 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査資料（追加資料）安斎則夫、木村哲夫、千田敏、斎藤輝男、田中照夫：N-acetyl-L-cysteine のラットおよびイヌにおける生体内動態に関する研究. 応用薬理. 1983; 26(2): 248-260
- 14 Petkova T & Milanova A.: Absorption of N-acetylcysteine in healthy and Mycogalliseptium-infected chickens. Veterinary Sciences. 2021; 8: 24
- 15 Dilger RN & Baker DH.: Oral N-acetyl-L-cysteine is a safe and effective precursor of cysteine. J. Anim. Sci. 2007; 85: 1712-1718
- 16 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査資料（追加資料）Holdiness MR: Clinical Pharmacokinetics of N-Acetylcysteine. Clin. Pharmacokinct. 1991; 20 (2): 123-134
- 17 食品安全委員会事務局：添加物評価書「L-システイン塩酸塩」2022年
- 18 EMA: Committee for Veterinary Medicinal Products, Acetyl Cysteine, Summary Report, 1996.
- 19 COMMISSION REGULATION (EU) No 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin.

- 20 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（添付資料 7）（非公表）
- 21 ECHA: Acetylcysteine. Registration Dossier - ECH
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/24043A>
- 22 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（添付資料 8）（非公表）
- 23 Eyup Altinoz and Yusuf Turkoz: The Protective Role Of N-Acetylcysteine Against Acrylamide-Induced Genotoxicity and Oxidative Stress In Rats. *Gene Ther Mol Biol.* 2014; 16: 35-43
- 24 Santosh Podder, Ansuman Chattopadhyay, Shelley Bhattacharya, Manas Ranjan Ray and Anindita Chakraborty: Fluoride-induced genotoxicity in mouse bone marrow cells: effect of buthionine sulfoximine and N-acetyl-L-cysteine. *J. App. Toxicol.* 2011; 31: 618–625
- 25 Rafael Vercelino, Juliana Tieppo, Alexandre Simões Dias, Cláudio Augusto Marroni, Eduardo Garcia, Luise Meurer, Jaqueline Nascimento Picada and Norma Possa Marroni: N-Acetylcysteine Effects on Genotoxic and Oxidative Stress Parameters in Cirrhotic Rats with Hepatopulmonary Syndrome. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* 2008;102(4): 370–376
- 26 N. Gurbuz, A. Ozkul and S. Burgaz: Effects of vitamin C and n-acetylcysteine against cyclophosphamide-induced genotoxicity in exfoliated bladder cells of mice *in vivo*. *Journal of BUON.* 2009; 14: 647-652
- 27 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（参考文献 1） Pubchem, N-acetylcysteine
- 28 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（追加資料） Johnston RE, Hawkins HC and Weikel JH Jr.: Toxicity of N-acetylcysteine in laboratory animals. *Seminars in Oncology.* 1983; 10(1): 17-24
- 29 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（追加資料） HSDB: N-acetylcysteine.
- 30 McEvoy, G.K.: American Hospital Formulary Service- Drug Information 2005. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2005 (Plus Supplements). 3565
- 31 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（追加資料） アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」添付文書, 2016
- 32 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（参考文献 13） EMA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ACETYL CYSTEINE SUMMARY REPORT. 1996
- 33 椿産業株式会社：飼料添加物指定審査用資料（参考文献 14） EC: COUNCIL REGULATION (EEC) No 2377 /90, laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. *Official Journal of the European Communities* 1990.
- 34 FDA: Policy Regarding N-acetyl-L-cysteine: *Federal Register.* 2022; 87, No. 147: 47220-47221
- 35 FDA: Policy Regarding N-acetyl-L-cysteine: *Guidance for Industry.* 2022; August

36 RIVM: Risk assessment of food supplements containing N-acetylcysteine (NAC). RIVM letter report 2024;0086.