

平成 24 年 2 月 23 日

内閣府食品安全委員会事務局評価課 御中

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課

カンタキサンチンの食品健康影響評価に係る資料の提出について

平成 23 年 4 月 19 日付け厚生労働省発食安 0419 第 3 号にて評価を依頼した
カンタキサンチンにつきまして、資料がまとまったことから提出いたします。



カンタキサンチン 指定のための検討報告書

厚生労働省

2012 年 2 月

目 次

1.	指定の必要性	1
2.	起源又は発見の経緯及び外国における使用状況	2
1)	起源又は発見の経緯	2
2)	外国における使用状況	2
3.	物理化学的性質及び成分規格案	4
1)	物理化学的性質等	4
(1)	名称	4
(2)	化学式、構造式、分子量	4
(3)	性状	4
(4)	性質	4
(5)	製造方法	4
2)	成分規格案・他の成分規格との対比表及び成分規格案の設定根拠	5
(1)	成分規格案	5
(2)	他の成分規格との対比表	6
(3)	成分規格案の設定根拠	6
3)	安定性	7
4)	食品中の分析	7
4.	有効性及び必要性	9
1)	食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	9
(1)	基礎的知見	9
(2)	食品への利用	9
2)	食品中での安定性	9
3)	食品中の栄養成分に及ぼす影響	10
5.	体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)	11

6.	安全性	16
1)	単回投与毒性試験	16
2)	反復投与毒性試験	16
3)	変異原性試験	21
4)	発がん性試験	22
5)	生殖発生毒性試験	24
6)	眼毒性その他特殊毒性試験	25
7)	一般薬理試験	27
8)	ヒトについての知見	28
7.	国際委員会などにおける安全性評価	30
1)	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)における評価	30
2)	米国 FDA における評価	31
3)	欧州連合における評価	32
8.	安全性評価と ADI の試算	33
9.	推定摂取量	34
10.	使用基準案	37

引用文献一覧

1. 指定の必要性

カンタキサンチンは、食品の着色料として欧米諸国などにおいて使用されている食品添加物である。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）では、1966 年、第 10 回会合から数回にわたって検討が行われ、1995 年、第 44 回会合においてカンタキサンチンの ADI（Acceptable Daily Intake：一日摂取許容量）を 0.03mg/kg 体重/日としている（文献 4）。

一方、米国においては、カンタキサンチンは着色料として固形または半固形食品 1 ポンド（0.45kg）当り、液状食品には 1 パイント（0.47L）当り、30mg を超えない範囲で使用が認められている（文献 3）。

また欧州連合では、カンタキサンチンは食品の着色料に掲載されており（E161g）、ストラスブルグ風ソーセージに限って最高 15mg/kg までの使用が認められている（文献 23）。1997 年 EC 食品科学委員会（SCF: Science Committee for Food）において安全性評価が行われ、JECFA の評価と同じく ADI：0.03mg/kg 体重としている（文献 12）。

一方、わが国においてカンタキサンチンは「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」に基づき 2002 年 4 月農林水産省告示第 993 号で鶏、ギンザケ、ニジマス用の飼料添加物として指定されており（文献 27）、2004 年 3 月には食品安全委員会において飼料添加物としての評価が行われ、ADI を 0.025mg/kg 体重/日としている（文献 13）。

また、食品衛生法においては、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年、厚生省告示第 370 号）で、家畜、家きん、魚介類、蜂蜜、いくら、すじこについて、飼料添加物としての残留基準値が定められている（文献 31）。

しかし、わが国においてカンタキサンチンは食品添加物としては未指定であるため食品の製造加工への使用等が禁止されており、また、これを使用した食品等の海外からの輸入は禁止されている。

厚生労働省は、平成 14 年 7 月、薬事・食品衛生審議会において、このような国際的に安全性が評価され、かつ広く使用されている食品添加物については企業からの要請を待つことなく国が主体となって安全性評価等を行い、指定に向けて検討していく方針を示している。

カンタキサンチンは、前述のように国際的に安全性が評価され、かつ海外においても使用されている食品添加物であることから、平成 14 年 12 月 19 日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会において、上記の方針に従いカンタキサンチンは指定対象の品目とされた。

以上の理由からカンタキサンチンについても国際的整合性を図る目的で、食品添加物として指定することについて検討を行う必要がある。

2. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況

1) 起源又は発見の経緯

カンタキサンチンは自然界、例えば、藻類、甲殻類や魚介類（サケ、マス）、食用キノコ類、フラミンゴなどに存在するカロテノイド系（キサントフィル類）の赤色色素である（文献7、8、15、38）。合成は、1956年O. Islerらによって成され、その後工業的製造が可能になった（文献13）。鶏の飼料に加えると、卵や皮膚の色調強化効果があることから1963年スイスで飼料添加剤として流通されるようになって以来、養殖魚用飼料添加物、また、ヒトの食用着色料としても国際的に使用されるようになった（文献13、14）。わが国では、平成14年に、鶏、ギンザケ、ニジマス用の飼料添加物として指定された（文献27）。近年の養殖水産動物の種類、生産量の拡大に対応して、サケ科魚類及び甲殻類への使用拡大の検討要請がなされ、「食品安全委員会」による食品健康影響評価（平成16年3月）が行われ（文献13）、次いで、残留基準値の改正（平成16年11月）がなされた（文献43）。

2) 外国における使用状況

(1) JECFA における評価

カンタキサンチンの安全性は、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）第10回（1966年）、第18回（1974年）を経て、第31回（1987年）会合において評価の結果、暫定ADI（Acceptable Daily Intake：一日摂取許容量）0.05 mg/kg 体重が設定された（文献36）。その後、第35回（1989年）会合において、第31回（1987年）会合の評価で要求されたデータが提出されたが、ヒト網膜に蓄積する結晶性物質の非可逆性或いは回復の点で、その意義が不明であったためにADIは設定できなかった（文献37）。第44回会合（1995年）において、提出データを基に再度検討が行われADI 0.03mg/kg 体重が確定している（文献4）。

(2) 米国における使用

米国においてカンタキサンチンはブロイラー用飼料添加物（鶏肉の色調強化）としての使用が1977年に認められて以来順次用途が拡大された。現在、食用着色料として固形食品と半固形食品には1ポンド（0.45kg）当たり、液状食品には1パイント（0.47L）当たり30mgを越えない範囲で使用が認められている（文献3）。直近ではサケ科魚類用餌への使用が1998年に認められた（文献40）。この認可にあたりFDAは、従来認可、追加認可による推定摂取量はそれぞれ、0.28mg/人/日、0.08mg/人/日、合計0.36mg/人/日であること、FDAが1985年に設定したカンタキサンチンの一日摂取許容量、150 mg/人/日（文献24）と比べて、またJECFAによる前記1995年のADI（0.03mg/kg 体重/日、1.8mg/人/日）と比べても少なく、追加認可しても有害影響はないと評価している（文献40）。成分規格もFDAにより定められている（文献2、3）。

生産出荷量としては下記内容のNAS/NRC 調査報告書（1989）があるが、調査年により数値が大きく異なっている（文献29）。

1 1976 年 64 ポンド (0.029 トン)、1982 年 3,040 ポンド (1.37 トン)、1987 年 1,050 ポンド
2 (0.47 トン：内、着色料として 910 ポンド (0.41 トン))

3 4 (3) 欧州連合

5 また欧州連合では、カンタキサンチンは着色料に掲載されており (E161g) (文献 23)、1997 年
6 EC 食品科学委員会 (SCF: Science Committee for Food) において安全性評価が行われ、ADI
7 は JECFA 評価と同じ ADI 0.03mg/kg 体重としている (文献 12)。
8 使用基準としてはストラスブール風ソーセージに最高使用濃度 15mg/kg を定められている (文
9 献 23)。成分規格が定められている (文献 32)。飼料添加物としては、鶏、サケ・マス、イヌ、
10 猫、観賞用魚・鳥への使用が認められている (文献 14、15)。その後、SCF の組織・役割を引き
11 継いだ欧州食品安全庁 (EFSA: European Food Safety Authority) の専門家パネル (EFSA Panel
12 on Food Additives and Nutrients Sources added to Food (ANS)) は 2010 年にカンタキサンチ
13 ンの食品添加物としての安全性を再評価した結果、ADI は JECFA での評価と同様に 0.03mg/kg
14 体重/日であることを確認した。一日摂取量は、上記の食品由来、養殖魚由来を合計して、平
15 均摂取量、95 パーセント摂取量は、幼児ではそれぞれ 9.6、23.6 μ g/kg 体重、成人ではそれぞ
16 れ 6.1、16.1 μ g/kg 体重と算定され、いずれも一日摂取許容量を下まわっていると報告してい
17 る (文献 38)。

18 19 (4) コーデックス

20 コーデックス委員会 (Codex Alimentarius Commission, CAC, FAO/WHO 合同食品規格委員会)
21 の食品添加物・汚染物質部会は、1992 年ごろからコーデックス食品添加物一般基準 (全ての
22 一般市販食品を対象にした統一的な食品添加物使用基準、Codex General Standard for Food
23 Additives (GSFA)) 策定作業を進めている。食品添加物数の多さ、食品の種類が多さに加え、
24 食生活状況の国際間の違いも多く、作業開始以来 10 年余を経過してなお全体は未完成である。
25 カンタキサンチンについては、生鮮玉子 (fresh eggs、食品分類 10.1) への使用 (量は必要
26 量、GMP、鶏卵 (殻) の飾、識別等のために使用) が 2010 年の第 33 回 CAC 総会までに合意さ
27 れた後、2011 年の第 34 回 CAC 総会において、未熟チーズ (食品分類 01.6.1)、熟成チーズ、
28 (01.6.2)、ファットスプレッド・乳性スプレッド及び配合スプレッド (02.2.2)、ジャム・ゼ
29 リー・マーマレード (04.1.2.5)、乾燥パスタ・ヌードル・類似品 (06.4.2)、塩漬けなど保存
30 処理した非加熱加工裁断食肉・食鳥肉・猟獣肉 (08.3.1.1)、冷凍した魚・魚の切身、魚製品、
31 軟体動物、甲殻類、棘皮動物 (09.2.1)、卵ベースデザート (10.4) など多数の用途への使用
32 が最終決定した (文献 35)。

3. 物理化学的性質及び成分規格案

1) 物理化学的性質等

(1) 名称 (文献 1、33、34)

カンタキサンチン (Canthaxanthin)

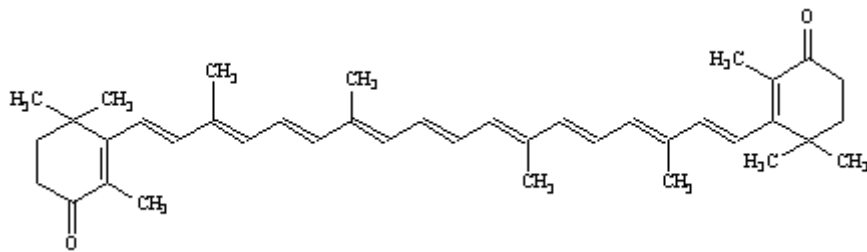
別名 4,4'-ジケト-β-カロテン、β-カロテン-4,4'-ジオン、

INS 161g、Color Index No 40850、CAS 番号 514-78-3

(2) 化学式、構造式、分子量 (文献 1、13、33、34)

化学式 : $C_{40}H_{52}O_2$;

構造式 :



主成分は、オールトランス型カロテノイドである。

分子量 : 564.86

(3) 性状 (文献 1、33、34)

カンタキサンチンは深紫色の結晶または結晶性粉末である。

(4) 性質 (文献 1、33、34、39)

水、エチルアルコールに不溶。食用油に難溶。クロロホルムに溶ける。

溶解度 (25°C、重量%) : 食用油 0.02、オレンジ油 2.0、エチルアルコール 不溶、

アセトン 0.03、プロピレングリコール 微量、ベンゼン 0.2、クロロホルム 10

(5) 製造方法 (文献 38、39)

合成法により製造されるとの情報があがるが詳細は明らかでない。

2) 成分規格案・他の成分規格との対比表及び成分規格案の設定根拠 (文献 1、2、3)

(1) 成分規格案

カンタキサンチン

Canthaxanthin

$C_{40}H_{52}O_2$

Mw:564.86

4,4'-dioxo- β -carotene

[514-78-3]

性状 本品は、深紫色の結晶または結晶性粉末である。

含量 本品は、カンタキサンチン ($C_{40}H_{52}O_2$) 96.0%以上を含む。

確認試験

(1) 本品をアセトン／シクロヘキサン混液 (1 : 1) に溶かした液 (1→250) 0.5ml にシクロヘキサン 1,000ml を加えた液は、波長 468~472nm に極大吸収部がある。

(2) 本品をアセトン／シクロヘキサン混液 (1 : 1) に溶かした液 (1→1,000) 10ml は、だいたい色を呈し、この液をアセトンで希釈した液 (1→25) 5ml に 5%亜硝酸ナトリウム溶液 1ml、次いで 0.5mol/L 硫酸 1ml を添加するとき、液の色は直ちに消える。

純度試験

(1) 鉛 Pb として 2.0 μ g/g 以下 (5.0g, 第1法)

(2) 他の**カロテノイド**色素 5%以下

本品約 80 mg を酢酸エチル 100ml に溶かし、400 μ l を検液としジクロロメタン／ジエチルエーテル混液 (95 : 5) を展開溶媒として、遮光下で薄層クロマトグラフィーを行う。検液を線状に塗布し、展開溶媒が原線より約 15cm の高さに上昇したとき展開をやめ、風乾した後、主成分の部分をかき取り、100ml の栓付き遠心管に入れ、酢酸エチル 40ml を正確に加え、10 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を正確に 10ml 摂り、50ml のメスフラスコに入れ、酢酸エチルを加えて正確に 50ml とし、酢酸エチルを対照として波長 485nm における吸光度 A_1 を測定する。次いで、薄層板上の主成分以外の着色した部分をかき取り、別の 100ml の栓付き遠心管に入れ、酢酸エチル 20ml を正確に加え、10 分間振り混ぜた後、遠心分離し、酢酸エチルを対照として波長 485nm における上澄液の吸光度 A_2 を測定し、次式によって他の色素の含量を算出する。ただし、薄層板には、担体として薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを 110℃で 1 時間乾燥したものを使用する。薄層の厚さは、約 0.25mm のものを用いる。

$$\text{他の**カロテノイド**色素の含量(\%)} = \frac{A_2}{10 \times A_1 + A_2} \times 100(\%)$$

強熱残分 0.10%以下

定量法 本品約 0.05g を精密に量り、クロロホルム 10 ml を加えて溶かし、シクロヘキサンを加えて正確に 100ml とする。この液 5ml を正確にとり、シクロヘキサンを加えて正確に 100ml とする。さらに、この液 5ml を正確にとり、シクロヘキサンを加えて正確に 50ml とし、検液とする。検液の、波長 470nm 付近の極大吸収部における吸光度 A を測定し、次式により含

1 量を求める。

2
$$\text{カンタキサンチン (C}_{40}\text{H}_{52}\text{O}_2\text{) の含量} = \frac{A}{220} \times \frac{20}{\text{試料の採取量(g)}} \times 100 \text{ (\%)}$$

3 **保存基準** 遮光した密封容器に入れ、空気を不活性ガスで置換して保存する。

4

5 (2) 他の成分規格との対比表

	本規格	JECFA (文献1)	FCC (文献2)	CFR (文献3)	EU (文献32)
含量	96.0%以上	96%以上	96.0～101.0%	96～101%	96%以上
確認試験					
極大吸収部	468～472nm	468～472nm	470nm 付近	規格なし	468～472nm
亜硝酸と硫酸での脱色	採用	採用	規格なし	規格なし	規格なし
純度試験					
分解点	規格なし	規格なし	(約 207-212℃)	207～212℃	規格なし
鉛	2.0 μg/g 以下	2mg/kg 以下	10mg/kg 以下	10mg/k 以下	10mg/k 以下
他のカロテノイド色素	5%以下	5%以下	規格なし	5%以下	5.0%以下
強熱残分	0.10%以下	0.1%以下	0.2%以下	0.2%以下	0.1%以下
乾燥減量	規格なし	規格なし	規格なし	0.2%以下	規格なし
重金属	規格なし	規格なし	規格なし	規格なし	40mg/kg 以下
水銀	規格なし	規格なし	1mg/kg 以下	1mg/kg 以下	1mg/kg 以下
カドミウム	規格なし	規格なし	1mg/kg 以下	1mg/kg 以下	1mg/kg 以下
ヒ素	規格なし	規格なし	As 3mg/kg 以下	As 3mg/kg 以下	As 3mg/kg 以下
保存基準	有り	注意書き有り	有り	無し	無し

6

7 (3) 成分規格案の設定根拠

8 JECFA 規格を参考として、また、含量は公定書規格ガイドをふまえて設定した。

9 他のカロテノイド色素については、米国 CFR は、トランス-カンタキサンチン以外の色素を
10 5%以下としているが、JECFA、EU の規格では、トランス体が主体 (シス体も僅かに含む)、他
11 のカロテノイド色素を5%以下としている。従って、我が国の規格は、米国の規格も包括でき
12 る JECFA、EU の規格に準拠することとした。

13 なお、ヒ素は製造工程での混入が考えにくいことから、本規格では JECFA 同様設定していな
14 い。

15 米国及び EU の規格では、水銀とカドミウムについての規格が定められているが、本規格で
16 は JECFA 同様、設定していない。

JECFA で性状の項に保存方法が記載してあり、米国で保存基準があることから、本規格に保存基準を設けた。

3) 安定性

カンタキサンチンはカロテノイド化合物の 1 つとして分子中に共役 2 重結合を有するため、空気中の酸素、光によって酸化され過酸化物質、分解物、重合物に変化し、変色することがある。従って、遮光した密封容器に入れ、空気を不活性ガスで置換して保存することが好ましい(文献 1、22、39)。

4) 食品中の分析 (文献 21)

1. 試験法の概要

食品中のカンタキサンチンは、試料からアセトニトリルで抽出し、アセトニトリル/ヘキサン分配により脱脂した後、液体クロマトグラフィーにより、定性、定量する。

2. 試験法 (液体クロマトグラフィー)

(1) 試料液の調製

試料約 5g を精密に量り、アセトニトリル 30 ml、アセトニトリル飽和ヘキサン 20 ml および無水硫酸ナトリウム 10 g を加えてホモジナイズした後、3,000rpm で 5 分間遠心分離する。アセトニトリル層およびヘキサン層を分液漏斗に移し、アセトニトリル層を採る。ヘキサン層を、遠心分離した残留物に加え、さらにアセトニトリル 20 ml を加えて激しく振り混ぜた後、3,000 rpm で 5 分間遠心分離する。ヘキサン層を捨て、アセトニトリル層を先のアセトニトリル層に合わせ、1-プロパノール 10ml を加えて、40℃以下で約 5ml になるまで濃縮する。残留物に液状の脂質が残存する場合は、アセトニトリル 20 ml、アセトニトリル飽和ヘキサン 10 ml を加えて激しく振り混ぜて、3,000 rpm で 5 分間遠心分離後、アセトニトリル層を 40℃以下で濃縮し、溶媒を除去して、残留物をメタノールに溶かし、正確に 10 ml としたものを試験溶液とする。

3. 検量線用標準液の調製

カンタキサンチン標準品 10.0mg を正確に量り、N,N-ジメチルホルムアミド 20ml を加えて溶かし、さらにメタノールを加えて正確に 100ml とする。この液 5ml を正確に採り、メタノールを加えて正確に 100ml とする。さらにこの液、1, 2, 5, 10ml を正確に採り、メタノールを加えてそれぞれ正確に 100ml とし、標準液とする。これらの液 1ml は、それぞれカンタキサンチン 0.05, 0.1, 0.25, 0.5 μ g を含む。

4. 測定法

① 測定条件

1) 液体クロマトグラフィー

紫外線吸光検出器付液体クロマトグラフを用い、次の条件によって測定する。

カラム充てん剤：オクタデシルシリル化シリカゲル（粒径2～5 μm），

カラム管： 内径2.0～6.0 mm，長さ100～250 mm

カラム温度： 40℃

移動相： 0.05%トリフルオロ酢酸・メタノール混液（3:97）

流量：カンタキサンチンの保持時間が7～10 分になるように調整する。

測定波長：470 nm付近の極大吸収波長

② 検量線

検量線用標準液それぞれ20 μlずつを正確に量り、液体クロマトグラフに注入し、ピーク高さ又はピーク面積から検量線を作成する¹⁾。

③ 定量

試料液20 μlを正確に量り、液体クロマトグラフに注入し、得られたピーク高さ又はピーク面積と検量線によって試料液中のカンタキサンチン濃度（μg/ml）を求め、次式によって試料中のカンタキサンチン濃度（g/kg）を計算する^{1),2)}。

$$\text{カンタキサンチン含量(g/kg)} = \frac{10C}{1,000 \times W}$$

C：試料液中のカンタキサンチン濃度（μg/ml）

W：試料の採取量（g）

試薬・試液

1. アセトニトリル：[特級]

2. ヘキサン：[特級]

3. 無水硫酸ナトリウム：[特級]

4. 1-プロパノール：[特級]

5. メタノール：[高速液体クロマトグラフ用]

6. カンタキサンチン標準品：本品はカンタキサンチン96%以上を含み、融点は207～212℃（分解）である。

7. N,N-ジメチルホルムアミド：[特級]

[注]

1) カンタキサンチンにはトランス体の他、シス体が存在する。

定量に際しては、トランス体及びシス体のピーク高さ又はピーク面積の和をとり計算すること。

トランス体の極大波長は475 nm 付近、シス体の極大波長は465 nm 付近である。

2) この試験法による定量限界は、0.1mg/kgである。

4. 有効性及び必要性

1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

(1) 基礎的知見

カンタキサンチンは前述〔2.1) 起源又は発見の経緯〕のように天然界に広範に分布するカロテノイドの一種である。食用赤色 3 号、同 40 号、102 号などの赤色色素と異なる化学構造を有する。油性溶液はほとんどの濃度で赤色を呈し、水性懸濁液は乳化剤の種類により橙色から赤色を呈する。カロテン系着色料一般の性質として加熱には安定であるが、空気中では酸化され変色の可能性がある（文献 1、39）。

市販製品は通常合成品であって、食用油脂に溶解、懸濁、若しくは乳化物、水分散性製剤の剤形にし、希釈と色調の安定化を図っている。天然由来のカロテン系色素は共存する異性体や他のカロテノイドや不純物のために色調が一定しない場合があるが、本品は高純度の合成品であり、安定した色調が得られる（文献 1、39）。

カンタキサンチンは歴史的に欧米において、鶏の飼料、サケ、マスなどの養殖魚用餌に加え、鶏卵、鶏肉、成魚の色調強化効果を出させるのに用いられている（文献 13、14）。わが国でも、鶏、ギンザケ、ニジマス用の飼料添加物として指定されており、サケ科魚類及び甲殻類への使用拡大の検討要請がその後になされている（文献 13）。

カンタキサンチンはカロテノイド類着色料であるが、 β -カロテンと異なりプロビタミン A 活性はない（文献 39）。

(2) 食品への利用

カンタキサンチンは 5-60mg/kg でトマトの赤色が出せ、トマトスープ、スパゲッティソース、ピザソース、ロシア風・フレンチドレッシング、果実飲料、ソーセージなどに使用できる（文献 39）。

2) 食品中での安定性

カンタキサンチンは酸素供給が制限されている食品中で熱に比較的安定であるが、酸化されやすい物質であり、真空包装、不活性ガス置換、遮光若しくは、酸化防止剤の添加等をしないと食品中で変質しやすいと考えられる（文献 1、22、39）。カンタキサンチン製剤を添加した粉末状飼料（サケ、マス養殖用飼料）の環境水温下 2 ヶ月間保存で、カンタキサンチン含有量は変わらないが、添加後飼料をペレット化すると、カンタキサンチン含有量は 15-20%減少、2 ヶ月間保存後さらに、16-18%減少したとの、報告があり減少の原因は表面が空気にさらされたためと考察されている（文献 42）。但し、カンタキサンチンからの酸化物、分解物に関するデータは入手できない（文献 38）。

食品のカロテノイド類の立体異性体の一般的な性質として、天然にはオールトランス型が主体であるが、加熱・調理によって熱力学的に不安定なシス型に変換することにより、生物学的

1 利用性の変化、色価低下、さらに反応性が高いカルボニル基が生成することがあると指摘され
2 ている（文献 38）。

3

4 **3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響**

5 カンタキサンチンの化学反応性は少なく、食品中のたんぱく質。油脂、糖類、ビタミン類、
6 ミネラル類への影響はないものと考えられる。

7

5. 体内動態(吸収、分布、代謝、排泄)

カンタキサンチンの吸収、分布、代謝、排泄に関する公表論文はごく一部しか見出すことはできなかった。JECFA 報告書 (FAS26 (1990 年)、FAS35 (1996 年)) 及び 2010 年の EFSA 報告書に体内動態に関する試験成績の記載があるが、その参考文献はほとんどが非公開のため、原著による検討は出来なかった。従って、以下の記載は一部を除いてこれら JECFA 報告書及び EFSA 報告書に記載された内容に基づいている。

1) まとめ

試験動物：

吸収・排泄：放射性同位元素標識カンタキサンチン経口投与後のサルでの吸収は 3～9% であり、主要な経路の糞中へ、85～89%が排泄される(文献 38)。

分布：カンタキサンチンはその後、肝臓、脾臓、脂肪組織および副腎に分布する。サルでは、網膜でのカンタキサンチンの濃度は投与量に関係するものがあるが、非線形性を示している。これは飽和が生じている可能性を示唆している(文献 38)。

排泄：動物試験において、脂肪細胞からの消失は緩徐であるが、他の組織からは投与中止とともに速やかに消失する(文献 38)。

ヒト：

吸収・分布：経口的に摂取したカンタキサンチン一部は吸収される(投与量の 8～34%)。吸収量の 60%は脂肪組織へ移行する。これは、血清中のリピッドの分画後カイロミクロン中のカンタキサンチン濃度を測定することによって推定したものである。血漿中では、カンタキサンチンは脂質タンパク画分と結合しており、52%はカイロミクロンから脂肪組織へ移行していた。脂肪からの移動は緩徐であり、その半減期は約 5 日であると試算された(文献 38)。

代謝：報告はなかった(文献 38)。

2) 個別データ

(1) 試験動物

①ラット：

吸収： ^{14}C -カンタキサンチンをリポソーム水溶液又は微粒子体の製剤として経口投与うしたばあいの吸収率は 9%であった(文献 6、38)。

同じく、経口投与で、腸肝循環が存在しないと仮定した推定での吸収率は約 8% (4～11%) あるとする報告もある(文献 7)。

一方、十二指腸内注入では、投与濃度に関係なく吸収率は 16%であるという報告もある(文献 38)

分布： ^{14}C -カンタキサンチンのリポソーム製剤で投与した場合、胃腸管およびその内容物を除くと、最も高い放射活性が認められたのは 94 時間後では副腎であり、次いで肝、骨髓、

皮膚、脂肪、卵巣であった。眼は投与量の0.05%を越えてはいなかった(文献7)。ラットでは、サルの場合と異なり、副腎への分布は肝への分布より低いとする報告もある(文献7、38)

代謝：ラット尿中には著しく極性の高い化合物(複数)が含まれていた。サル尿中にはそれらは痕跡程度しか存在していなかった。一方、サルの尿中にはかなり極性の低い化合物(複数)が存在しており、それらはラットの尿中には存在していなかった。サルの網膜からは、4-hydroxyechinenone(4HE)および isozeaxanthine(IZX)が同定された。ラットについてはそのような検討は行われていない(文献38)。ラット尿中に検出された主代謝物は、3-ヒドロキシ-4-オキソ-7,8,-ジヒドロ- β -ヨノンであった(文献15)。

排泄：脂肪組織からの消失は、著しく緩徐であるが、他の組織からは投与中止後すみやかな消失を受けた。例えば、吸収されたカンタキサンチンの50%は24時間で尿中に排泄され、98~99.7%は7日で排泄される。それに対して、腎周囲脂肪のレベルの低下は14週間で35%、31週間で49%である(文献38)。

②フェレット

カンタキサンチン(78%全トランス、22%シス)50mg/kg体重/日を生後2ヶ月の雌フェレットに強制経口投与した結果、12ヶ月後の血清中濃度は38 nmol トランス-CXN/L、77 nmol シス-CXN/Lとなった。2年後においても、毒性症状及び眼へのカンタキサンチンの蓄積はみられなかった。肝臓のカンタキサンチン濃度は脂肪、肺及び小腸よりも遥かに高かった。また、肝臓中ではトランス(30%)、シス(70%)の比率であった。しかし他の大部分の組織ではトランス体が勝っていた(肺：トランス、88%；シス、12%)(文献19)。

③サル

ラベルしたカンタキサンチン0.2あるいは0.6mg/kg体重を雌雄のカニクイザルに投与した。血液及び血漿中の像は雌雄で良く似ていた。糞中排泄が主たる排泄経路であった(84-89%)。投与量の約3~7%が吸収され、1.6~3.6%が尿中に排泄された。濃度は副腎で最も高く(カンタキサンチン3.2~8.6 μ g/g:以下高投与量群データ)、次いで脾臓、肝臓、骨髄、皮膚及び脂肪が中等度(カンタキサンチン0.1~0.9 μ g/g)、低レベルが眼及び脳(カンタキサンチン0.01~0.05 μ g/g)に存在した(文献6)。

カニクイザルはヒトのカンタキサンチンによる網膜上の析出物を観察するのに適切なモデルであると考えられている。雄4匹、雌4匹の各群に0~48.6mg/kg体重/日(7段階の濃度のカンタキサンチン、全トランス)を経口投与した。5.4~48.6mg/kg体重/日投与群は2.5年後に殺し、網膜上の結晶について検査した。結晶の有無は偏光下に顕微鏡により析出物の密度、分布部位、大きさ、色及び形態により数値化した。残り0.2~1.8mg/kg体重/日投与群は3年後に殺し、作用、無作用量を決定するのに用いた。カンタキサンチン高投与群、0、200及び500mg/kg体重/日を5年間、30%の油懸濁液として投与し、網膜上の分布について調べた。サル標準食はカロテノイドを含まないものを与え、これ以外に週2回、低濃度のキサントフィルを含む果物(バナナ、りんご)を与えた(文献16)。

血漿中の全トランス-カンタキサンチンの濃度は食餌中のカンタキサンチン濃度に依存した。

ピーク濃度は投与 3 ヶ月後に観察され、以後、全ての投与群で減少した。以後、2.5 年から 3 年後の実験終了時まで比較的一定の濃度を保った。0.2~48.6mg/kg 体重/日の投与量で、全トランス-カンタキサンチン濃度は 7ng/網膜 (低投与量) ~200ng/網膜 (高投与量) に増加した。網膜、肝臓、及び血漿中のカンタキサンチン濃度は用量依存性的に増加し網膜のカンタキサンチン結晶生成の閾値はカンタキサンチン 0.6mg/kg 体重/日であった。網膜傍中心 (黄斑から直径 10mm 以内、黄斑を除く) 及び周辺部 (黄斑から直径 10mm 以上) において、結晶生成は全トランス-カンタキサンチンの濃度と相関し、他方黄斑 (直径 2mm) においてはより黄色を帯びた 2 つの主代謝物[4'-ヒドロキシエチネノン(4' OH-ECH) (全トランス-カンタキサンチンの 2 倍の濃度)+イソゼアキサンチン (全トランス-カンタキサンチンと同程度の濃度)]との間で相関した。その他網膜全体において異性化した 9-シス/13-シス-CXN が検出された。網膜に自然に存在するゼアキサンチン/ルテイン比は測定場所により異なり、黄斑ではその比は 1 以上であり、傍中心及び周辺部では逆であった。しかし、カンタキサンチン投与によりルテイン及びゼアキサンチン量/mg 網膜の変化は見られなかった。200 及び 500mg/kg 体重/日の高投与量群においてのみ、網膜周辺部での結晶の析出が検眼鏡検査法により観察できた。この場合、網膜電図検査による視力機能への悪影響はみられなかった。200 及び 500mg/kg 体重/日投与群での平均血漿中濃度は 48.6mg/kg 体重/日-群のそれと似ていた(文献 16)。

④魚

Atlantic salmon に投与した低濃度の天然カンタキサンチン/サプリメントの 14% (カンタキサンチン) 及び 70% (代謝物) が皮膚に蓄積される。生体内変化の経路は一つのケトンが失われてメチレンとなりエチネノンを生ずるか、あるいは一つのケトンが水酸基に還元された 4'-ヒドロキシエチネノンを生じ、このもう一つのケトン基が還元されたイソゼアキサンチン、そして二つのケトンがメチレンにまで還元された β , β -カロテンであった。ラットとは異なる代謝経路をとる(文献 15)。

^3H -標識 CXN をニジマスに与えると個々の血清濃度は変動が大きく、72 時間後大部分の活性は筋肉、肝臓、及び腎臓にあった(文献 19)。胆汁中には未変化のカンタキサンチンは認められず、殆どが代謝されたものと考えられる。未成熟のニジマスは吸収したカンタキサンチンの約 10%を皮膚に蓄積する。野生のマスでは性的成熟の間にかかなりの量 (体蓄積量の 18%位まで) のカンタキサンチンが卵に移行する。同様に養殖魚では雌に摂取されたカンタキサンチンは卵、次いで幼生に移行する(文献 15)。

⑤家禽

産卵鶏では投与量 30-40%が卵の黄身に蓄積され、蓄積量はカンタキサンチン 0.5-8mg/kg 飼料の範囲で飼料中濃度に比例する (卵黄中の約 97%が未変化のカンタキサンチン、2.3%が 4'-ヒドロキシエチネノン、0.4%がイソゼアキサンチン) (文献 7、15)。一方、体組織は 7%であった。そして 42~54%が排泄された。投薬中止後 10 日間で体組織のカンタキサンチンは卵及び排泄物を介して排泄された(文献 7)。放射性のカンタキサンチンを雌鶏に繰り返し投与 (8mg/kg 飼料) すると次の分布を示した: 卵巣 (68-69%)、肝臓 (5.2-6.3%)、筋肉 (3.2~7.5%)、脂肪

(1.0~1.2%)、皮膚 (1.1%)。代謝物としては肝臓中に未変化のカンタキサンチン (肝臓全残留量の 40%、以下同様)、4-オキシレチノール(30%)、4'-ヒドロキシエチネノン (少量)、イソゼアキサンチン (少量)、レチノール (少量)、その他 4-オキシレチノール(文献 15)が見出された。カンタキサンチンのレチノールへの変換は十二指腸でも起きた(文献 7)。以上のことはカンタキサンチンが鶏のビタミン A の前駆物質となっていることを示している(文献 7、15)。

ブロイラー組織のカンタキサンチン濃度は飼料中濃度に比例する。飼料中濃度に対して皮膚/皮下脂肪の回帰係数は 0.1、ブロイラーの屠肉では 0.01 であった。14 及び 28 日間に亘り飼料 $^3\text{H-CXN}$ (8mg/kg) を投与したブロイラーの肝臓中のカンタキサンチン濃度は 3.30 及び 4.77mg/kg であり、筋肉中より遥かに高かったものの、皮膚あるいは脂肪中より低かった。飼料によるブロイラーへの投与量(0~80mg/kg/3 週間)と肝臓中のカンタキサンチン濃度(mg/kg)との間に直線関係が成立した ($y=0.1875x$) (文献 15)。

(2) ヒト

唯一のヒト検死例についての分析結果によると、網膜の 4'-ヒドロキシエチネノンのトランスカンタキサンチンに対する比は 1:10 であった。一方、脈絡膜及び色素上皮細胞では 4'-ヒドロキシエチネノン及びイソゼアキサンチンが主たるカロテノイドであった (文献 28)。それ故、サルの結果も併せると霊長類では種々の臓器がカンタキサンチンを 4'-ヒドロキシエチネノン及びイソゼアキサンチンに還元できると考えられる(文献 16)。

志願者 10 人 (男性、女性各 5 人) 若しくは 16 人 (男性 10 人、女性 6 人) にカンタキサンチンそれぞれ 75mg、150mg を全乳クリームに混ぜ、単回摂取させた後、血液試料を最初と 12 時間間隔で 8 日間採取し、カンタキサンチン濃度を HPLC 法により測定した。血中からのカンタキサンチン消失の半減期はいずれのグループも 4.5 日と算定され、吸収量はそれぞれで、12%、9%と推定された。次の試験では志願者 10 人 (男性、女性各 5 人) にカンタキサンチン(おそらく水分散性カンタキサンチン)1mg/回、6 回/日、5 日間 (総投与量、30 mg)、他の 10 人の志願者にはカンタキサンチン 8mg/回、6 回/日、2 日間 (総投与量、96mg) をカプセルに入れ全乳クリームと共に経口摂取させた。定常状態における血漿カンタキサンチン濃度は、それぞれ 1, 8mg/L、10, 3mg/L であった (文献 38)。血清からのカンタキサンチン消失の半減期は 5.3 日であった。複数回投与時は約 48 時間後に血清カンタキサンチン濃度は最大になった。1mg 経口摂取分の約 34%が吸収され、吸収されたカンタキサンチンの約 60%は脂肪組織に移行したことが、血清脂肪キロミクロン画分のカンタキサンチン濃度測定により示唆された(文献 38)。

追加試験として、男性、女性各 10 人に空腹時、カンタキサンチン (水分散性カンタキサンチン、ビーズ状) 75mg 若しくは 150mg を、カンタキサンチン/ミルク/クリーム混合物 660ml として与えた。投与したカンタキサンチンの 8-15%が吸収されたと報告されている。微量のカンタキサンチンを投与した場合の吸収率は、測定データの薬力学解析により最高 20%であった。カンタキサンチンは肝臓から全身に循環し、約 48%が血漿の VLDL、VLD と HDL 画分に存在し、残りの 52%は、(血液の) キロミクロンから脂肪組織に移行する。脂肪組織からの再移動

は少なく、半減期は約5日と報告されている（文献38）。

（3）カロテノイド相互の競合的吸収

ヒト及び動物による吸収に際し、同一の吸収過程を経るカロテノイド相互間で競合が生じる。ミセルへの包含の過程において競合するのかもしれない（文献20）。この相互作用はカンタキサンチンとカンタキサンチンとの間（文献7）、 β -カロテンとカンタキサンチンとの間（文献17、18、19、53）、あるいは脂溶性のビタミンである α -トコフェロール（ α -TOC）とカンタキサンチンの間に存在する（文献19）。ただ、相互作用に関する試験結果は混沌としており、相互作用の程度、方向性を説明できる段階には至っていない（文献20、38）。

6. 安全性

1) 単回投与毒性試験

カンタキサンチンの急性毒性に関してはラットおよびマウスを用いた試験が報告されている。

1 群雌雄 10 匹の SD 系ラットに 2,500 および 5,000mg/kg 体重の用量で単回経口投与した結果、死亡例はみられず、一般症状として、投与翌日のみ投与全群に用量に関連した検体色の糞が観察されたのみであり、LD50 値は 5,000mg/kg 体重以上と推定された(文献 13)。

1 群雌雄 10 匹の ICR 系マウスに 1,250 および 2,500mg/kg 体重の用量で単回経口投与した結果、死亡例はみられず、観察された一般症状としては、雄の投与群に用量に相関したごく軽度の体重増加抑制が認められたのみであり、LD50 値は 2,500mg/kg 体重以上と推定された(文献 13)。またマウス(系統不明)を用いた経口投与試験におけるカンタキサンチンの LD50 は 10,000mg/kg 体重と報告されている(文献 7、11、38)。

これらの文献より得られた単回投与毒性試験の結果を以下にまとめた。

投与経路	動物種	LD50
経口	ラット	5,000mg/kg 体重<
	マウス	2,500mg/kg 体重<
	マウス	10,000mg/kg 体重

2) 反復投与毒性試験

カンタキサンチンの安全性に関してはラット、マウスおよびイヌを用いた短期反復投与毒性試験成績とラット、マウス、イヌおよびサルを用いた長期反復投与毒性試験成績を見出すことが出来たが、入手された資料のほとんどは試験成績を要約した概要書であり、詳細が不明な箇所も多数みられた。さらに、これらのほとんどは非公開資料であり、原著による検討は果たせなかった。

(1) ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験

1 群雌雄 10 匹のアルビノラットにカンタキサンチン 0、125、250、500、1,000 および 2,000mg/kg 体重を 13 週間混餌投与した試験が実施されている。2,000mg/kg 体重群の雌雄で軽度な体重増加抑制が観察されたが、臨床症状および血液学的検査において投与の影響は認められなかった。血液生化学的検査においては全検体投与群で血漿コレステロールが増加したが、これらの値は正常範囲内の値であった。2,000mg/kg 体重群の雄で腎臓重量が、雌で肝臓重量が、また、1,000mg/kg 体重群の雌で副腎重量が有意に低下した。肉眼的検査において糞や内部組織が赤色を示したが、病理組織学的検査において投与に関連した影響は認められなかったと報告されている(文献 7、11、38)。

(2) マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験

1 群雌雄 10 匹のアルビノマウスにカンタキサンチン 0、125、250、500、1,000 あるいは 2,000mg/kg 体重を 13 週間混餌投与した試験が実施されている。1,000mg/kg 体重以上の群の雌雄では一貫した体重増加抑制が観察されたが、有意差を示さない時期も散見され、これらは摂餌量の減少と関係していた。肉眼的検査において内部臓器が赤色を示した以外、病理組織学的検査において投与に関連した影響は認められなかったと報告されている(文献 7、11、38)。

(3) イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験

1 群雌雄 3 匹のビーグル犬にカンタキサンチン 0、250 および 500mg/kg 体重を 13 週間混餌投与した試験が実施されている。摂餌量、飲水量および体重増加に投与による影響は認められなかった。四肢、鼻部、腹腔内脂肪および糞が赤色/橙色を呈したが、臨床症状、眼科学的検査、臓器重量は正常範囲内であり、病理組織学的検査においても投与に関連した異常は認められなかったと報告されている(文献 7、11、38)。EFSA は本試験における無毒性量を 500mg/kg 体重と報告している(文献 38)。

(4) イヌを用いた 15 週間反復投与毒性試験

1 群 6 匹のイヌ(性別、系統不明)にカンタキサンチン 0、1 および 4g/個体を 15 週間経口投与した結果、体重、臨床症状、血液、血液生化学検査および病理学的検査(肉眼検査、臓器重量、組織学的検査)において投与に関連する変化は認められず、本試験における無毒性量は 4g/個体と報告している(文献 13)。

(5) ラットを用いた 2 年間反復投与毒性試験-1

1 群雌雄 70 匹の SD 系ラットにカンタキサンチン 0、0(カプセル対照)、250、500 および 1,000mg/kg 体重を 104 週間投与した試験が実施されている。動物には 10%の検体を含む水溶性のビーズ状のマイクロカプセルを餌に混ぜて投与した。カプセル対照群には検体を含まないマイクロカプセルのみを混ぜて投与した。

摂餌量ならびに飲水量および体重がカプセル対照群および全検体投与群で低値を示し、特に雌では検体投与群がカプセル投与群より低かったが、投与量との関係は明らかではなかった。これらの摂餌量および体重の低値は投与 78 週後の休薬(雄 16 週、雌 20 週)により回復した。検体投与群では糞、被毛、皮膚が赤色を呈した。また、検体投与群の摂餌量および体重が低値であったため生存率はむしろ高値を示した。眼科学的検査、血液学的検査および尿検査において検体投与の影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、雌の検体投与群で投与に関連した以下の変化が観察された:アルカリフォスファターゼ、AST、ALT、コレステロール、GGT およびビリルビンの増加、また、雌では 52 週の途中計画屠殺と最終計画屠殺時に投与群で肝臓重量が増加した。肉眼的検査では、全ての検体投与群で肝、腸管内容、皮膚、被毛、皮下、脂肪および外見が橙色を呈した。

途中計画屠殺（52 週）および最終計画屠殺時の病理組織学的検査では、雌雄とも全投与群に投与に関連した変化として肝細胞肥大や肝細胞への褐色色素沈着が認められた。雌ではこれらの変化に加え、全検体投与群で肝臓に好酸性細胞巣、肝細胞の空胞化、胆管の過形成および胆管の嚢胞化が認められ、500mg/kg 体重以上の群の数例に胆管線維症や泡沫状大食細胞が観察された。最終計画屠殺では雌の全投与群において良性の肝細胞腺腫が高頻度にみられたが、用量との関連はみられなかった。

以上のように、今回の試験では雌の投与群で肝臓の生化学的検査や形態学的検査において異常が認められたことから無影響量を設定することは不可能であったと報告されている（文献 7、38）。

JECFA のモノグラフでは、1988 年に Buser & Banken が上記試験の肝臓の非腫瘍性および腫瘍性病変の病理組織診断と統計学的解析について実施した再評価の概要を記載しており、本長期試験では、全検体投与群の肝臓に投与による影響が認められ、傾向検定の結果、その影響は雌で強く、用量相関性は平坦であり、雌雄ともに閾値を決定することはできなかったと報告している。また、雌でわずかに肝臓の結節が増加したが、組織学的には良性腫瘍のみであり、悪性腫瘍の増加は認められなかったとしている（文献 7）。一方、2010 年の EFSA 報告書では、Buser & Banken は肝臓の組織学的検査成績の再評価を行い、肝細胞の変化は雌でのみ 250mg/kg 体重以上の全ての投与群でみられたこと、また、対照群と比べて雌雄の被験物質投与群に悪性腫瘍が増加していないこと、そして、雌で観察された用量に関連して増加した胆管線維症を基にカンタキサンチンの LOAEL を低用量の 250mg/kg 体重とみなしたと報告している。しかし、EFSA は胆管線維症の発生頻度は低く、また、用量関連も弱いとしている（文献 38）。

（6）ラットを用いた 2 年間反復投与毒性試験-2

1 群 50 匹の雄 SD 系ラットにカンタキサンチンを 0、0（カプセル対照）、5、25、75 および 250mg/kg 体重の用量で 104 週間混餌投与した試験が実施されている（各群 10 匹を 52 および 78 週でそれぞれ途中計画屠殺）。動物への投与方法は 10%の検体を含む水溶性のビーズ状のマイクロカプセルを餌に混ぜて投与し、カプセル対照群には検体を含まないマイクロカプセルのみを混ぜて投与した。

一般症状において 25mg/kg 体重以上の群で被毛と尾の赤色化が観察された。カプセル対照群および検体投与群で体重の減少傾向が観察されたが、摂餌量、生存率、眼科学的検査、尿検査および血液学的検査に投与の影響は認められなかった。

血液生化学検査では 250mg/kg 体重群で軽度な血漿コレステロール値の増加、75mg/kg 体重以上の群でアルカリフォスファターゼの増加が認められた。臓器重量に投与に関連した変化は認められなかったが、肉眼的検査では全検体投与群で消化管、皮下および脂肪組織が赤色あるいは橙色を示し、250mg/kg 体重群で肝臓に変色が認められた。

病理組織学的検査（肝臓のみ実施）では、75mg/kg 体重以上の群で肝細胞肥大、肝細胞空胞化、すりガラス様肝細胞および門脈周囲の肝細胞に顕著な脂肪の蓄積が観察され、25mg/kg 体重以

上の群の肝細胞に複屈折性の橙色/褐色の色素が認められた。本試験では 75mg/kg 体重群で血液生化学的検査において肝機能検査の異常、組織学的検査において肝細胞への脂肪の蓄積が観察されたことから、無毒性量は 25mg/kg 体重と報告されている(文献 6、13、38)。

(7) ラットを用いた 2 年間反復投与毒性試験-3

1 群 80~105 匹の雌 SD 系ラットにカンタキサンチンを 0.0 (カプセル対照)、5、25、75 および 250mg/kg 体重の用量で 104 週間混餌投与した試験が実施されている (各群 10 匹を 52 および 78 週でそれぞれ途中計画屠殺)。また、この試験では投与 52 週後に 26 週間の休薬期間を設け、回復性を検討している。

250mg/kg 体重群で体重が低下したが、休薬により回復した。摂餌量、生存率、眼科学的検査および血液学的検査では雄と同様、検体投与の影響は認められなかった。25mg/kg 体重以上の群では被毛および尾が赤色を呈したが、休薬により回復した。また、25mg/kg 体重以上の群において、尿検査では明/暗橙色の色調を呈し、血液生化学的検査では雄と同様、25mg/kg 体重以上の群で血漿コレステロール値の増加、75mg/kg 体重以上の群で肝臓重量の増加が認められた。

肉眼的検査では、全ての検体投与動物と休薬後の 75mg/kg 体重以上の群で、皮膚、皮下および脂肪が橙色を呈し、25mg/kg 体重以上の群で肝臓に変色が認められた。

病理組織学的検査では、雄と同様の変化が認められ、用量依存性に頻度および程度が増強した。すなわち、25mg/kg 体重以上の群で肝細胞内に複屈折性の橙色/褐色の色素および肝細胞の肥大や空胞化が、75mg/kg 以上の群ですりガラス様肝細胞および肝細胞脂肪化が、250mg/kg 体重群では門脈周囲に顕著な肝細胞空胞化が観察された。これらの投与に関連した 75 及び 250mg/kg 体重群で観察された肝臓での所見は休薬により回復性を示した。

本試験では 25mg/kg 体重群で組織学的検査において肝細胞に病変が観察されたこと、また、75mg/kg 体重以上の群で観察された病変が可逆的であったことから、無毒性量は 5mg/kg 体重と報告されている(文献 6、13、38)。

なお、EFSA はカンタキサンチンに対しては雄より雌が感受性が高いと報告している(文献 38)。

(8) マウスを用いた長期反復投与毒性試験

1 群雌雄 60 匹の ICR 系マウスにカンタキサンチン 0、0(カプセル対照)、250、500 および 1,000mg/kg 体重を反復投与(雄 90 週、雌 98 週) (各群 10 匹を 52 週に途中計画屠殺) した試験が実施されている。動物には 10%の検体を含む水溶性のビーズ状のマイクロカプセルを餌に混ぜて投与した。カプセル対照群には検体を含まないマイクロカプセルのみを混じて投与した。

全検体投与群で糞、被毛および皮膚の赤色化が認められたが、その他の臨床症状、体重、摂餌量、眼科学的検査、生存率、血液学的検査および臓器重量に投与の影響は認められなかったが、血液生化学的検査においてコレステロール値が 52 週では雌雄とも、試験終了時では雌の

みにおいて有意に増加した。

肉眼的検査では投与に関連して被毛、皮膚、皮下、脂肪および腸管内容が赤色を呈した。病理組織学的検査では全検体投与群で用量に関連して肝クッパー細胞に脂肪陽性顆粒および橙色から褐色の色素が認められ、同色素は肝細胞および大食細胞にも軽度ながら認められたと報告されている(文献 7、11、38)。

(9) イヌを用いた 52 週間反復投与毒性試験

1 群雌雄 4 匹のビーグル犬にカンタキサンチン 0、0(カプセル対照)、50、100 および 250mg/kg 体重を 52 週間混餌投与した試験が実施されている。動物には 10%の検体を含む水溶性のビーズ状のマイクロカプセルを餌に混ぜて投与した。カプセル対照群には検体を含まないビーズのみを混ぜて投与した。

試験期間中死亡動物はみられず、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液・血液生化学・尿検査においても投与による明らかな影響は認められなかった。

肉眼的検査では、全検体投与群において被毛と脂肪、また、一部の動物の大動脈弁および右房室弁で赤色化が認められたが、臓器重量および病理組織学的検査において投与に関連した明らかな影響は認められなかったと報告されている(文献 7、11、38)。また、EFSA は本試験における無毒性量を 250mg/kg 体重と報告している(文献 38)。

(10) サルを用いた 3 年間反復投与毒性試験

1 群雌雄 4~11 匹のカニクイザルにカンタキサンチンを 0、0(カプセル対照)、0.2、0.6、1.8、5.4、16 および 49mg/kg 体重を 3 年間強制経口投与した試験が実施されている。供試動物のうち、2~4 匹/性/群の動物を投与 1 年後に再割付し、植物油にカンタキサンチン 0、200、500 および 1,000mg/kg 体重を混合して経口投与した。また、2 年後に 49 および 1000mg/kg 体重群の雌雄各 1 匹の片側の眼にレーザー照射を行った。

投与期間を通じて、摂餌量、体重増加量、血液・血液生化学的検査および尿検査に投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査(3 ヶ月毎に実施)では、検体投与群で供試サルの網膜に結晶性沈着物の兆候は認められなかった。しかし、約 3 年後に実施したスリットランプによる眼科学的検査において、200mg/kg 体重以上の群で、網膜の周辺と中心部に単一または複数の光反射スポットが観察された。片側の眼にレーザー処理した 49mg/kg 体重群の 2 匹中 1 匹にも網膜中に光反射スポットが認められた。しかし、1、2 および 3 年後に実施した網膜電図記録検査では、いずれの投与群にも視覚機能障害を示す結果は得られなかった。

肉眼的検査において投与に起因する病変や異常は認められなかったが、全検体投与群において胃腸、脂肪および結合組織が橙色/赤色を呈した。投与群の臓器重量は対照群と同様で、病理組織学的検査において、主要臓器に投与に関連した変化は認められなかった。肝の凍結切片では 1.8 および 5.4mg/kg 体重群の数例と 16 および 49mg/kg 体重群の全例に濃い橙色/赤色の複

屈折色素の封入体が認められたが、個々の肝臓の脂質含量との相関性は認められなかった。
網膜のホールマウント標本および凍結切片を顕微鏡により検査したところ、0.6mg/kg 体重以上の群で網膜周辺の環状帯と 49mg/kg 体重以上の群の網膜中心部に結晶様の多型性複屈折性封入体が 2.5 および 3 年後の検査時に認められた。カプセル対照群および 0.2mg/kg 体重群には複屈折性封入体は認められなかった。49mg/kg 体重群では一年目に実施した検査でも複屈折性封入体が観察された。16mg/kg 体重以上の群では封入体が網膜の遠位周辺部で密度が高く、また拡散していた。封入体は網膜の神経線維、神経細胞層、内網状層および内顆粒層に多く、外網状層には少なかった。内網状層では複屈折性封入体は神経細胞に位置し、核周囲あるいは細胞突起内に局在していた。外顆粒層、桿状体錐状体層あるいは色素上皮には封入体は認められなかった。

本試験で網膜と肝臓に観察された結晶性封入体は化学分析の結果、被験物質カンタキサンチンと関連したものであることが示された。しかし、この封入体による肝臓および眼の生理学的機能や形態への有害影響は認められなかったと報告されている(文献 6、13、38)。JECFA は本試験における無影響量(NOEL)を 0.2mg/kg 体重と報告しており(文献 6)、EFSA も JECFA の評価に同意し、0.2mg/kg 体重を無毒性量 (NOAEL) と評価している(文献 38)。

3) 変異原性試験

カンタキサンチン(Canthaxanthin)の変異原性に関する公表論文はごく一部しか見出すことはできなかった。JECFA 報告書(文献 7)およびBIBRA 毒性プロファイル(文献 11)において変異原性試験成績の記載があるが、いずれも非公開資料で原著を入手することはできなかった。また、食品安全委員会の評価報告書(文献 13)にも変異原性試験成績が記載されているが、いずれも非公表資料で原著を入手することはできなかった。従って、以下の記載は一部を除いてこれらの文書に記載された内容に基づいている。

カンタキサンチンについての *Bacillus subtilis* H17 (rec+) 株と M45 (rec-) 株、*Escherichia coli* WP2B/r hcr+ 株と hcr- 株、および *Escherichia coli* W3110 (thy+, pol+) と P3478 (thy-, pol-) を用いた DNA 修復試験では、2000 μ g/disk までの 10 用量段階で試験が行われ、陰性の結果が得られている(文献 13)。

Salmonella typhimurium TA98、TA100、TA1535、TA1537 および TA1538 を用いた復帰変異試験では、陰性の結果が得られている(文献 7、11)。*Salmonella typhimurium* TA98 および TA100 を用いた復帰変異試験では、ラット肝由来の S9 mix 存在下及び非存在下で、4、40、400、4000 μ g/plate の用量で試験が行われ、いずれも陰性の結果が得られている(文献 13)。*Saccharomyces cerevisiae* を用いた試験においては、陰性の結果が得られている(文献 7、11)。

チャイニーズ・ハムスター由来培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験では、S9 mix 非存在下 250、500、1000 μ g/mL の用量の 24 および 48 時間連続処理で試験が行われ、いずれも陰性の結果が得られている(文献 30)。

チャイニーズ・ハムスター由来培養細胞株(V79)における 6-TG 抵抗性を指標とした遺伝子突

然変異試験では、代謝活性化法で試験が行われ、陰性の結果が得られている(文献7、11)。
ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成(UDS)試験においては、陰性の結果が得られている(文献7、11)。
マウス骨髄小核試験では、222 mg/kg 体重までの用量の2連投で試験が行われ、陰性の結果が得られている(文献7、11)。
カンタキサンチンについては限られた情報しか得られていないが、*Bacillus subtilis* 等を用いた DNA 修復試験で陰性の結果が得られ(文献13)、*Salmonella typhimurium* を用いた復帰変異試験ではいずれも陰性の結果が得られ(文献7、11、13)、*Saccharomyces cerevisiae* を用いた試験においても陰性の結果が得られている(文献7、11)。また、チャイニーズ・ハムスター由来培養細胞株(CHL)を用いた染色体異常試験およびチャイニーズ・ハムスター由来培養細胞株(V79)を用いた遺伝子突然変異試験ではいずれも陰性の結果が得られ(文献7、11、30)、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成(UDS)試験でも陰性の結果が得られている(文献7、11)。さらに、マウス骨髄小核試験では、222 mg/kg 体重までの用量の2連投で試験が行われ、陰性の結果が得られている(文献7、11)。これらの情報を基にすると、カンタキサンチンについては変異原性の面から安全性を懸念すべき点は見出されていないと判断される。

4) 発がん性試験

カンタキサンチンの発がん性に関して文献検索を行ったが、公表論文は見出せなかった。また、発がん性に関する記載が確認できた JECFA(文献4、6、7)、EFSA(文献38)あるいはBIBRA報告書(文献11)、さらに、わが国においては平成15年に厚生労働省より食品安全委員会に対して飼料添加物としてカンタキサンチンの食品健康影響評価についての意見が求められ、平成16年3月に評価結果が通知(府食第281号の2)されている(文献13)が、これらの報告書で引用されている論文はすべて非公開のため、原著による検討は果たせなかった。したがって、今回引用したラットおよびマウス、また、サルに関する以下の記述はすべてこれら報告書に記載された内容の抜粋である。

(1) ラットを用いた発がん性試験-1

ラット催奇形性試験および発がん性試験との併合試験として、雌雄各25~30匹のWistar系ラットにカンタキサンチンを0、0.5、2.0および5.0%の濃度で93~98週間混餌投与した結果、体重および摂餌量に投与による影響は認められず、死亡率ならびに腫瘍の発生率にも増加は認められなかったと報告されている(文献7、13、38)。

(2) ラットを用いた発がん性試験-2

慢性毒性/発がん性試験として1群雌雄各70匹のSD系ラットにマイクロカプセル化したカンタキサンチンを0、0(カプセル対照)、250、500および1,000mg/kg 体重の用量で104週間混餌投与(52週に10匹を屠殺)した結果、摂餌量ならびに飲水量および体重がカプセル対照群

および全検体投与群で無処置対照群に比べ低値を示し、特に雌では検体投与群がカプセル投与群に比べ低値を示したが、用量相関は明らかではなかった。一般状態として検体投与群では糞、被毛、皮膚が赤色化を呈し、肉眼的検査では、全ての検体投与動物で肝、腸管内容、皮膚、被毛、皮下、脂肪および外見が橙色を呈した。

途中計画屠殺および最終計画屠殺時の病理組織学的検査では、投与に関連した変化として雌雄の全投与群で肝細胞肥大や肝細胞への褐色色素沈着が認められ、雌ではこれらの変化に加え、全投与群で肝臓に好酸性細胞巣、肝細胞の空胞化、胆管の過形成および胆管の嚢胞化が認められ、500mg/kg 体重以上の群の数例に胆管線維症や泡沫状大食細胞が観察された。また、最終計画屠殺では雌の全投与群において良性の肝細胞腺腫が高頻度にみられたが、用量との関連はみられなかったと報告されている(文献 7、11、38)。

(3) ラットを用いた発がん性試験-3

慢性毒性/発がん性試験として 1 群 50 匹の雄および 1 群 80~105 匹の雌 SD 系ラットにマイクロカプセル化したカンタキサンチンを 0、0(カプセル対照)、5、25、75 および 250mg/kg 体重の用量で 104 週間混餌投与(各群 10 匹を 52 および 78 週に屠殺)した結果、一般症状として 25mg/kg 体重以上の群で被毛と尾の赤色化が観察され、肉眼的検査では全投与群で消化管、皮下および脂肪組織が赤色あるいは橙色を示し、250mg/kg 体重以上の群で肝臓に変色が認められた。

病理組織学的検査は肝臓のみ実施されており、25mg/kg 体重以上の群で肝細胞に複屈折性の橙色/褐色色素の沈着、また、投与群の一部に肝細胞肥大、肝細胞空胞化、すりガラス様肝細胞および門脈周囲の肝細胞に脂肪の蓄積が観察されたが、被験物質投与に関連した腫瘍の増加は認められなかったと報告されている(文献 4、6、13、38)。

(4) マウスを用いた発がん性試験

慢性毒性/発がん性試験として 1 群雌雄 60 匹の ICR 系マウスにマイクロカプセル化したカンタキサンチンを 0、0(カプセル対照)、250、500 および 1,000mg/kg 体重の用量で雄 90 週および雌 98 週混餌投与(各群 10 匹を 52 週に屠殺)した結果、体重および摂餌量に投与の影響はみられなかったが、全検体投与群で糞、被毛および皮膚が着色し、肉眼的検査では投与に関連して被毛、皮膚、皮下、脂肪および腸管内容が赤色を呈した。病理組織学的検査では全検体投与群で用量に関連して肝クッパー細胞に脂肪陽性顆粒および橙色から褐色の色素が認められたが、被験物質投与に関連した腫瘍の増加は認められなかったと報告されている(文献 7、11、38)。

(5) サルを用いた慢性毒性試験

サルとして発がん性に関する報告を見出すことは出来なかったが、1 群雌雄 4~11 匹のカニクイザルにカンタキサンチンを 0、0(カプセル対照)、0.2、0.6、1.8、5.4、16 および 49mg/kg

1 体重を3年間強制経口投与し、また、供試動物のうち、2〜4匹/性/群の動物を投与1年後に
2 再割付し、植物油にカンタキサンチン0、200、500および1,000mg/kg体重を混合して経口投
3 与した試験が実施されており、全例を剖検し組織学的に検索した結果の記載は見られるが、腫
4 瘍の発生に関する記載は確認出来なかった(文献6、13、38)。

5
6 以上より、原著、原報告に当たっての発がん性の吟味を行うことはできなかったが、カンタキ
7 サンチンの発がん性を示す成績は認められなかった。

8 9 5) 生殖発生毒性試験

10 EFSA(文献38)では、カンタキサンチンの繁殖性に関して以下の3試験が取り上げられて
11 いる。

12 それらのうち、雌雄ラット(系統不明)に、カンタキサンチンを10%の濃度で含む水溶性のビ
13 ーズのマイクロカプセルにして、0、0(ビーズのみを投与するカプセル対照)、250、500およ
14 び1,000mg/kg体重/日の用量で3世代にわたり混餌投与した試験(Buser, 1987 非公開資料)
15 は、JECFAにおける評価(文献7)で採用されている。この試験では、各世代とも2産を得て、
16 そのうち、1産目を次の世代の親動物としているが、交配、妊娠、分娩ならびに哺育に投与の
17 影響は認められていない。生殖能力には関連しない影響として、各世代の動物に、糞、被毛、
18 内部臓器ならびに脂肪が赤色を呈しているのが認められ、食餌効率および成長の抑制も認めら
19 れている。血液生化学検査では、血清中のアルカリフォスファターゼ、ALTおよびAST活性な
20 らびに血清コレステロール濃度が増加し、各世代とも出生児の離乳時における肝重量が増加し
21 ている。さらに500mg/kg体重以上の投与群ではF0およびF2世代の病理組織学的検査におい
22 て、肝類洞内の泡沫状大食細胞巣が観察され、F2雌親動物では空胞化が増加しているが認め
23 られている。また、カンタキサンチン投与群の雌で副腎重量の減少および脾重量の増加が認め
24 られている。これらの変化の一部は摂取休止後8週間で回復することが認められている。

25 JECFAでの評価(文献7)には採用されていないが、雌雄各20匹のWistar系ラットにカン
26 タキサンチンを0あるいは0.1%の濃度で2年間にわたり混餌投与した試験が行われている
27 (Hoffmann-La Roche 1966)。この試験は、非公開であることから、試験の詳細は不明であるが、
28 摂餌量から、カンタキサンチンの摂取量は30-74mg/kg体重/日と推定されている(文献38)。
29 第一世代および第二世代の動物は交配して生殖能力が検査されているが、対照群とカンタキサ
30 ンチン投与群との間に有意差は認められていないと記載されている(文献38)。

31 同様にJECFA(文献7)では採用されていないが、各群雌雄各25匹のWistar系ラットに、
32 カンタキサンチンを0、0.2、あるいは5%の濃度で98週間にわたり混餌投与した試験が行わ
33 れている(Hoffmann-La Roche 1966)。この試験も非公表であることから、試験の詳細は不明で
34 あるが、試験開始後6ヶ月に同群内の雌雄を交配させて、得られた出生児のリッターサイズ、
35 離乳した出生児の数ならびに生下時体重に投与の影響は認められていないと記載されている
36 (文献38)。この試験では出生児の骨格検査が行われ、奇形は認められていないことも記載さ

れている（文献 38）。

上記 3 試験の他に、内閣府食品安全委員会における飼料添加物としてのカンタキサンチンの食品健康影響評価（文献 13）において、雌雄各 20 匹の Wistar 系ラットを用いてカンタキサンチン 0、および 1,000mg/kg 体重を経口投与した三世代繁殖試験が取り上げられている。この試験では、試験開始後 16 週後に親動物（F0）を交配して F1 動物（母動物数 15 匹）を得、さらに、F1 動物を 39 または 43 週目に交配して F2 動物（母動物数 13 匹）を得ているが、F0 および F1 世代の生殖能力に投与の影響は認められていない。また、いずれの世代にも、生存、体重増加、摂餌量および一般状態に投与の影響は認められていない。この試験では、血液学的検査および病理学的検査も実施されているが、肝臓に観察された色素顆粒以外に、投与による影響は認められていない。

カンタキサンチンの催奇形性試験については JECFA（文献 7）および EFSA（文献 38）においてラットおよびウサギを用いた以下の試験が記載されている。

各群 40 匹の FU-アルビノ妊娠ラットに、カンタキサンチン 0、250、500 および 1,000mg/kg 体重を、ビーズのマイクロカプセルに入れて餌に混ぜ、妊娠 7 日～16 日まで混餌投与して試験が行われている（Kistler 1982 非公開資料）。妊娠 21 日に半数の動物を帝王切開しているが、着床数、吸収胚数、黄体数には投与による影響は認められていない。また、外表あるいは内臓奇形が増加することなく、胚胎児毒性あるいは催奇形性を示唆する変化も認められていない。残りの動物は自然分娩させて親動物に哺育させているが、哺育状態や 23 日齢に至るまでの出生児の生存や体重増加、ならびに 23 日齢における器官重量といった生後発育に影響は認められていない。本試験における無毒性量は母動物、児動物（胎児含む）ともに 1000 mg/kg 体重 / 日と考えられている（文献 7、38）。

各群 20 匹の妊娠スイス野ウサギに、カンタキサンチン 0、100、200 および 400 mg/kg 体重をナタネ油に懸濁して妊娠 7 日～19 日まで強制経口投与し、妊娠 30 日に全母動物を帝王切開して試験が行われている（Eckhardt 1982 非公開資料）。母動物の体重増加に投与の影響は認められず、帝王切開においても、黄体数、着床数、吸収胚・胎児数、ならびにそれらの位置に投与の影響は認められていない。胎児の平均頭臀長、胎児体重、ならびに性比も対照群と同等の値であると記載されている。胎児は肉眼的に観察し、体重を測定後、34℃の培養器に 24 時間置き、その間の生存性が検査されているが、投与の影響は認められていない。その後、全胎児について内臓を検査し、X 線撮影にて骨格を検査した。軟 X 線で判定できなかった個体についてはアリザリンレッド骨格染色により骨格検査が行われているが、母動物および胎児ともに投与の影響認められず、カンタキサンチンに胚毒性および催奇形性は認められず、本試験における無毒性量は母動物、胎児ともに 400 mg/kg 体重と考えられている（文献 7、38）。

6) 眼毒性その他特殊毒性試験

(1) 試験管内実験

ニワトリ胚の網膜新生を再凝集細胞培養時に観察されるカンタキサンチン結晶の形成を指

標として観察した。また、ヒナの網膜神経、網膜色素上皮、脳および髄膜の定置沈降分離細胞中におけるリソソームおよびミトコンドリアの活性、タンパク合成および分化等に関してカンタキサンチンの影響を検査した。カンタキサンチン混餌飼料またはプラセボで飼育したヒナから得た高密度のリポタンパク質と共に、定置沈降分離細胞に加えた。網膜神経の再凝集培養基中では高濃度のカンタキサンチンの存在下で培養されていたため、赤または褐色の複屈折を示す生成物が認められた。細胞培養中のこの生成物が出現する頻度は培養基中のカンタキサンチン濃度に比例し、濃度が培養基中 1.2mg/L 以上の場合に観察された。カンタキサンチン添加した培養において、細胞の生存率および分化に影響は認められなかった(文献 6、13)。

(2) ニワトリ

① ブロイラーのヒナを 14.2g/kg 飼料カンタキサンチン添加飼料で 12 週間飼育し(28g/kg 体重/日相当)、ヒナの眼について組織学的に検査した。網膜およびその周辺に複屈折を示す赤褐色の結晶状構造が観察された。走査型電子顕微鏡画像解析の結果、網膜上の結晶状構造のスペクトルは、カンタキサンチン結晶のスペクトルと一致していた(文献 6、13)。

② 雌のブロイラーのヒナ (1 群 4 羽) にカンタキサンチンを 0、0.2、0.5、1.3、8、20 及び 50mg/kg 含む飼料を 42 日間投与し、カンタキサンチンの摂取とニワトリ網膜で結晶様構造物からなる複屈折性物質の形成との用量反応関係が調査された。

網膜中、血漿中及び肝臓中のカンタキサンチンの濃度が投与量に相関して増加していることが、高速液体クロマトグラフィーにより確認された。8mg/kg 投与群 (0.5mg/kg 体重/日に相当) の網膜のフラットマウント切片を観察したところ、偏光顕微鏡では典型的なカンタキサンチン粒子を確認できた。粒子数は血漿中のカンタキサンチン濃度に高い相関を示したが、網膜中の濃度に対しては相関が低かった。粒子は 20 または 50mg/kg 投与群において増加した。対照群及び 0.2、0.5 または 1.3mg/kg 投与群では、網膜中に粒子は観察されなかった (文献 6、13)。

(3) フェレット

18 匹のフェレットを用いてカンタキサンチン 50mg/kg 体重/日相当量を含む水溶液(水溶性のカンタキサンチン顆粒を融解したもの)を 1 週間に 5 日、12 ヶ月にわたり強制経口投与し、対照群にカンタキサンチンを含まない顆粒を水に溶解して投与した。その結果、投与終了後に網膜電図で観察したところ、群内のばらつきは大きかったが、投与群と対照群の間に差は認められなかった(文献 6、13)。

(4) サル

カンタキサンチン投与と網膜の結晶沈着との因果関係、沈着部位を確認するために、サルの実験モデルを開発した。

4 匹のカニクイザルにカンタキサンチン 11mg/kg 体重/日を 40 ヶ月間連続投与(全投与量 34.5g) し、1 匹を対照とした。血清中のカロテノイドは、カンタキサンチンを投与した全動物

において増加した。結晶沈着の疾病素因と考えられる緑内障、静脈血栓症または汎光凝固を3匹の実験用サルの方の眼に誘発させた。

検眼鏡検査、眼底写真および蛍光眼底造影では実験的に誘発させた緑内障のある眼のみ網膜上にいくつかの結晶が観察されたが、緑内障を伴っていないサルではカンタキサンチンによる網膜症の典型的な病変を明らかにすることはできなかったと記載されている。しかし、組織学的検査では全てのカンタキサンチンを投与されたサルにおいて後極から周辺部にかけて網膜全体に複屈折を示す粒子が観察された。結晶粒子の網膜上の蓄積は、光受容体外側部を除く網膜全ての層に広がって存在したが、この蓄積が細胞内まで及んでいるかについては不明であった。また細胞毒性を示すような結果は得られなかった(文献6、13)。ヒトでは網膜の結晶は直径が4~25 μm と様々で層状に蓄積していたが、一方、サルでは組織学的に観察された網膜内の結晶は集合せず、直径は0.1~1 μm の間であった。サルとヒトにおける網膜での結晶の分布の違いが、検眼鏡検査によってサルの網膜での沈着を観察できなかった理由と考えられた(文献6、13)。

(5) ヒトとサルにおけるカンタキサンチンの集積

日焼け用錠剤を摂取し(総摂取量 16g)、網膜上にカンタキサンチン結晶の蓄積を示しているヒトと、カンタキサンチン 49mg/kg 体重/日を36~83週間連続投与(総摂取量 54g/匹)したサル網膜(7匹)について、カンタキサンチン濃度と比較したところ、ヒト網膜中に20~30 $\mu\text{g/g}$ 、サルの網膜神経における平均蓄積濃度は154ng/gであり、ヒトの網膜中の濃度はサルの100倍以上であった(文献6、13)。

(6) その他の動物(ウサギ、ネコ)

ウサギ及びネコを用いた実験では、網膜上にカンタキサンチン結晶を確認することは出来なかった(文献38、45、46)。

(7) 肝酵素への影響

雄ラットにカンタキサンチン 15mg/kg 体重/日を15日間混餌投与することにより、肝酵素P4501A1およびP4501A2の増加が認められた(文献38、47)。

(8) 刺激性および感作試験

ウサギ(系統不明)の眼刺激性、モルモット(系統不明)の皮膚刺激性試験が実施されたが、いずれも刺激性は認められなかった(文献11)。

モルモットを用いて感作性試験(optimization法)が実施されたが、感作性は認められなかった(文献6、11)。

7) 一般薬理試験

一般薬理試験に関する直接的データを見出すことが出来なかった。しかし、一般薬理作用関連と見ることが出来る可能性として、腹腔内投与後の翌日、自発運動の低下傾向と唾液分泌促進が、ラットとマウスで認められている(文献 13)。これはその投与経路の場合若干ながら副交感神経への作用が存在する可能性を示唆している。多くの場合、マウス、ラット、ウサギ、イヌなどの試験で、有害な生化学的変化はほとんど認められていないが、ラットおよびマウスの長期投与(52 週、98 週)において、血液生化学的変化として血中コレステロール濃度の上昇が観測されたとする報告がある(文献 7)。

ヒトにおいては、じんま疹(皮疹)の病歴を有する 42 例の患者が 410mg のカンタキサンチンを経口的に摂取したところ、6 例において再発したとする報告がある(文献 8、11)。

8) ヒトについての知見

ヒトについての知見は以下のとおりである。なお、Pub Med、TOXLINE に加え日本の検索システムである JICST の JDreamII を利用し、医学情報を含めて検索を行ったが、日本人のデータは入手できなかった。」

(1) 網膜上における結晶の蓄積

ヒトにおいて、カンタキサンチンを数ヶ月から数年間高用量摂取した者の網膜内に複屈折性の結晶が沈着するという報告が、1982~85 年にかけて Cortin らによってなされた(文献 8、38、44、50、51、52)。

Köpcke らはカンタキサンチンの摂取量と網膜内結晶沈着との関係を確認するために、32 の報告(公表 25、未公表 7)から長期摂取した 411 例を調査し、95 例に結晶沈着が認められたと述べている。それらの例のカンタキサンチンの摂取状況には大きな個人差があり、1 日用量は 15~240mg 平均値 58.1mg/日、中央値 45mg/日)、全摂取量は 0.6~201g 平均値 30.3g、中央値 13.9g)、摂取期間は 1~14 年であった。カンタキサンチンの摂取量と網膜内結晶沈着との間には強い相関関係が認められ($p<0.0001$)、1 日用量が 30mg 以下、全投与量が 3,000mg 以下の例では結晶沈着がみられなかった(文献 6、9)。個人差の要因として、他のカロテノイドの併用、加齢、眼圧、網膜等上皮の異常等が考えられている(文献 7)。

カンタキサンチンを 3~12 年間摂取して結晶沈着が認められた 14 例について、その後摂取を中止して 5 年間調査を続けた所、網膜に沈着した結晶の数に明らかな減少がみられ、網膜内結晶沈着の可逆性が示唆されている(文献 10)。

(2) 網膜電図における b 波の変化

Arden らは 27 人のポルフィリン症患者に、カンタキサンチンを治療目的で、最初の 5 週間は 15mg/日、次の 5 週間は 60mg/日に増量投与し、さらに、夏期は 90~120mg/日のカンタキサンチンを与え、冬期は与えなかった。被験者の中には、始めてカンタキサンチンを服用した患者もいたが、10 年にわたって服用していた患者(投与総量 170g)もいた。5 週間 15mg/日のカンタキサンチンを与えても、網膜電図記録検査法において b 波の振幅に系統だった変化は見られなかった。しかし、さらに 5 週間 60mg/日投与したところ、b 波の振幅が減少した。さらに、

5 週間 90mg/日投与後は、b 波の振幅がより明瞭に減少した。網膜上にカンタキサンチンの結
晶が見られた被験者では、b 波の振幅が顕著に減少したが、b 波の振幅の減少と血液中のカン
タキサンチンの濃度に相関関係はなかった。b 波の振幅の減少は治療を中断した冬期には回復
を示した。

b 波の振幅減少の機作として、b 波を発生させるミュラー細胞へのカンタキサンチンの濃
縮が原因であることが示唆されている。この試験における無毒性量は、15mg/日すなわち
0.25mg/kg 体重/日と判断されている（文献 49）。

（3）視覚機能への影響

カンタキサンチンを摂取した 19 人の患者（摂取量は不明、11 人は黄斑障害あり）について
閾値静的視覚検査（threshold static perimetry）による視覚機能を評価した。カンタキサ
ンチンを摂取したことのない患者と比較すると、全ての患者の視力は 6/9 もしくは、それ以上
であった。一方、カンタキサンチン摂取をやめて 2-3 年後に再度閾値静的視覚検査において
は、網膜上にカンタキサンチンの結晶が認められた患者は対照より網膜感受性が低かったが、
網膜障害のない患者は、対照に比べて有意な違いは認めなかった（文献 6、13）。

Noris/Hawk の報告によると、カンタキサンチン摂取による網膜の結晶沈着は、摂取前から
視覚障害がある例を除いて、カンタキサンチン摂取が長期に及んでも視覚機能に影響はなく、
一過性の視力低下もないとしている（文献 7）。

また、Arden/Barker は、カンタキサンチン摂取による網膜での結晶の沈着と視覚機能の関係
にかかる 19 の報告を調査した結果、17 の報告ではカンタキサンチン投与で結晶が誘発された
患者の視力は正常であり、視力がわずかに低下したと報告している 2 報告でも視力は臨床的に
は正常範囲であるとしている（文献 6、12、38、48）。

カンタキサンチンのラット反復投与試験では肝毒性を示唆する所見が報告されているが、カ
ンタキサンチンを長期間摂取したヒトについての調査では肝障害はみられていない（文献 10、
12）。その他、蕁麻疹の病歴を持つ 42 例が 410mg のカンタキサンチンを摂取した所、6 例に蕁
麻疹を発症したとの報告がある（文献 8、11）。

カンタキサンチンのヒトでの組織内濃度について次のような知見も報告されている（文献
8）：カンタキサンチンを治療あるいは美容目的に使用したことがない 22 才から 96 才の 38 例
について、腸間膜および皮下脂肪組織、皮膚、肝、脾、血清中のカンタキサンチンの濃度が測
定され、最高濃度は腸間膜脂肪組織（ $0.2 \mu\text{g/g}$ ）および皮下脂肪組織（ $0.3 \mu\text{g/g}$ ）にみられ、
その他の組織中平均濃度は、肝： $0.08 \mu\text{g/g}$ 、皮膚と脾： $0.04 \mu\text{g/g}$ 、血清： $0.024 \mu\text{g/g}$ であ
った（文献 8）。一方、カンタキサンチン 45mg を連日 4 年間摂取した経験があり、その後肺が
んで死亡した 71 才の女性での組織内濃度は腸間膜脂肪組織： $270 \mu\text{g/g}$ 、肝組織： $5 \mu\text{g/g}$ であ
った。その他、1.5 年の間に 6g を摂取した 1 例、および 3 年間に 16g を摂取した 1 例につい
て脂肪組織および血清中のカンタキサンチン濃度は、それぞれ $49 \mu\text{g/g}$ 、 $69 \mu\text{g/g}$ および $34 \mu\text{g/g}$
であった。

7. 国際委員会などにおける安全性評価

1) FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 (JECFA) における評価

JECFA は 1974 年の 18 回会議において、カンタキサンチンの ADI を 0–25mg/kg 体重/日に設定した。その後、皮膚科領域での治療目的あるいは美容目的に大量を使用した人の症例に網膜内の結晶沈着がみられ、その変化を起こした最小用量が 30mg/day (0.5mg/kg 体重/日) であったことから、1987 年の 31 回会議で前回の ADI が変更され、暫定 ADI として 0–0.05mg/kg 体重/日が設定されると共に、1989 年までに以下のデータの提出が要求された；① 眼科学的検査を含めたマウスとラットの長期投与実験のデータ；② 眼内の結晶沈着に関連のある要因、閾値、用量と期間、可逆性ならびに適切な動物モデルの調査；③ 色素沈着と視覚機能との関係(文献 36)。1989 年第 35 回会議には要求事項についてのデータは提出されなかった(文献 6、37)。

1995 年の 44 回会議には、サル (Cynomolgus monkey) を用いた 2.5 年間の経口投与試験データが提出された。この実験では用量と網膜内の結晶析出との関係が示され、無作用量は 0.2mg/kg 体重/日であった。更に復屈折を示す結晶が内網膜層に析出している事が確認された(文献 6)。

ヒトで、カンタキサンチンを 10 年間摂取しつづけた例も含めた 27 症例について検査した結果、視力には異常がなく、1 日当り 15mg (0.25mg/kg 体重/日) を 5 週間摂取した例に網膜電図 b-波の振巾の減少がみられた。これらの例に対し 60mg を 1 ヶ月間投与した所 b-波の振巾は更に減少し、次いで 90mg を 1 ヶ月間投与したところ b-波振巾の減少はより顕著になった(文献 6)。

ラットの長期投与実験ではカンタキサンチンの投与により肝細胞の空胞化がみられている。無影響量 NOEL は雌で 5mg/kg 体重/day, 雄で 25mg/kg 体重/day であったが、より大量の 75mg/kg あるいは 250mg/kg を投与した例においても肝細胞の変化は可逆的であったと記載されている。なお、サルの実験では 49mg/kg を 2.5 年投与した例においても肝の変化はみられていない。ヒトについてもカンタキサンチン投与により肝障害が発現したとの報告はない。

以上の知見に基づいて 1995 年 JECFA はカンタキサンチンについてヒトでの NOEL が 0.25mg/kg 体重/日であることを根拠に、安全係数を 10 として 0–0.03mg/kg 体重/日の ADI を設定している(文献 4、6)。

さらに JECFA では 2000 年の第 53 回会議において 4 カ国 (オーストラリア、ニュージーランド、英国、アメリカ) の行政機関並びに製造業者から提供されたカンタキサンチンの摂取量情報 (出荷量データ、食事モデル若しくは個人の食事記録) に基づいてカンタキサンチンの摂取量推定がなされている(文献 5)。

概要は以下の通りである：

1) 出荷量に基づく一日 1 人体重 kg 当たり摂取量推定

英国： 0

米国： 平均 0.0002 mg/kg 体重/日、また、ADI の約 1%に相当する 0.0004 mg/kg 体重/日
が仮の 90 パーセントイル摂取量

製造業者情報：1995－1997 に世界 75 カ国への製造者出荷データでは、直接人の食品のほか、鶏卵、養殖魚、食鳥肉など飼料への使用による食品への移行も含めて算定すると、1 人当たり摂取量が ADI に近づく国は 1 カ国もない。必要な場合、報告書では輸出入量は補正されている。最も摂取量が多い国はポルトガル、ノルウェーでありそれぞれ ADI の 7%、8%である。

2) 食事モデルに基づく推定

米国： 14 日食事摂取頻度データ（1982-88 年）及び 1 食当たり食事量データ（1987-88）と組み合わせて算定。GSFA（コーデックス食品添加物一般基準、Codex General Standards for Food Additive）使用基準案に記されている全ての食品に使用されると仮定すると、摂取量は平均で 0.27mg/kg 体重/日（ADI の 900%）、90 パーセントイルで 0.54mg/kg 体重/日（ADI の 1800%）であった。

3) 個人の食事記録に基づく推定

オーストラリア・ニュージールランド共同調査：13858 人の 1 日の食事摂取記録にもとづき算定。GSFA 案での使用があったとしても適正製造規範の下での摂取量はゼロ。（体重 67kg として）

英国： 鶏卵、食鳥肉、鮭、鱒向け飼料への使用による食品中の理論最大濃度にもとづいて算定。食事記録は 2 日。1990 年の成人の調査、1995 年の幼児調査に基づく 97.5 パーセントイル摂取量が記載されている。

米国：3 日間の食事記録に基づき算定。市販食品への実使用濃度若しくは規制濃度と食品摂取量（平均値）を組み合わせて算定した摂取量は、ADI と同等もしくは ADI 以下であるが、90 パーセントイル以上の摂取量は ADI を上まわる。GSFA 案で使用された場合、ADI を大きく上まわる。

以上のように、安全性評価の基盤情報としてカンタキサンチンの欧米における摂取量調査結果が第 53 回 JECFA 会議の毒性評価書に記されている。直接食品に本品が使用されている国は少なく、本品の摂取は主として、食鳥肉、鮭、鱒、卵黄の色付けの目的でそれらの飼料に添加されたことに由来すると報告されている（文献 5）。

GSFA 案に基づく本添加物の摂取量、並びに、上記 ADI との比較対比では、GSFA 案の食品範囲は実際に各国で使用が認められている食品より広範囲であるため、GSFA 案の上限値に基づく推定摂取量は ADI を大幅に上廻ったが、各国で使用が認められている食品の上限値に基づく推定摂取量は ADI を超えることはなかった。カンタキサンチンのメーカーから提供されたデータによれば、本品を動物飼料の着色料として使用することによる間接的な暴露が、食品由来カンタキサンチン摂取の主たる源である（文献 4）。

2) 米国 FDA における評価

1 米国FDAはカンタキサンチンを安全な着色料として、固形及び半固形食品については1ポ
2 ンド(0.45kg)当たり30mg(66.7mg/kg)、液状着色については1パイント(0.47L)当たり30mg
3 (63.8mg/L)を超えない範囲での使用を認めている(文献3)。

5 3) 欧州連合における評価

6 欧州連合食品科学委員会は1983年の着色料に関する会議でカンタキサンチンのADIを0-
7 25mg/kgに設定しているが、その後、網膜内の結晶沈着についての報告に基づいて、1989年の
8 会議で暫定ADIとして0-0.05mg/kg体重/日を設定している。1992年の会議ではこの値を持
9 続させているが、その後1997年の会議では、この判断の再考を求める科学的資料が提出され、
10 1995年のJECFAでの評価と同様にADIを0.03mg/kg体重/日に設定している(文献12)。なお、
11 この評価ではヒトでの網膜電図b波に対する最小影響量0.25mg/kg体重/日に安全係数10を適
12 用し、少数点3桁目の数字を切り上げている。通常は、最小影響量に基づいてADIを算定する
13 際には10よりも大きい安全係数を用いるが、今回の0.25mg/kg投与による網膜の変化は病理
14 学的意義は低く、機能的障害もないことから、10の安全係数は適切であるとしている(文献12)。

15 カンタキサンチンの安全性評価はその後、欧州食品安全庁(EFSA)の専門家パネル(Panel on
16 Food Additives and Nutrient Sources added to Foods)により再度実施された。同パネルは、
17 網膜電図におけるb波の変化のNOAEL 0.25 mg/kg体重/日を確認するとともに、網膜内カンタ
18 キサンチン結晶の沈着にかかる諸報告のKöpckeらによる集計データ(文献9)をもとに、ベ
19 ンチマークドース解析(worst case analysis)を行った結果、BMDL₀₅は、12-20 mg/日、体
20 重60kgとして0.20-0.33 mg/kg体重/日、と報告している。これら評価結果にヒトでの個人
21 差についての安全係数10を適用して、ADI:0.03mg/kg体重/日が確認されている(文献38)。

8. 安全性評価と ADI の試算

カンタキサンチンは自然界に広く存在するカロテノイド系の赤色の物質である。入手可能な情報に基づいて、この物質を食品の着色料として使用する条件におけるヒトの健康におよぼす影響について調査した。

カンタキサンチンの単回経口投与による毒性は極めて低く、LD₅₀ 値はラットで 5000mg/kg 体重以上、マウスで 2500mg/kg 体重以上と記載されている。反復経口投与においても、カンタキサンチンはラット、マウス、イヌに対して特記すべき毒性はなく、13 週間の投与では脂肪組織、肝、心臓弁等の赤色化（ラット：1000mg/kg 体重、イヌ：500mg/kg 体重）が主な変化であったと述べられている。2 年間の反復経口投与毒性試験においても、75mg/kg 体重以上の群で血漿アルカリフォスファターゼの増加、肝細胞の空胞化がみられている。なお、25mg/kg 体重以上の投与例の肝細胞に復屈折性の橙色/褐色の色素がみられたと記載されており、この所見はカンタキサンチンの ADI 算定に際して考慮すべきであるが、下述の網膜内の結晶沈着、網膜電図変化の閾値に比べて高用量で起きる所見である。カンタキサンチンについては生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）、発がん性試験（ラット、マウス）および変異原性試験も実施されているが、いずれも陰性の結果が得られている。

カンタキサンチンの安全性についての問題は、医療目的あるいは美容目的で大量を使用したヒト症例および大量を反復投与したサルの毒性試験で網膜内に結晶沈着がみられたという知見である。結晶沈着についてはその後の研究で、視覚機能には大きな影響はなく、可逆的であることが確かめられている。無毒性量については、網膜電図を指標にした場合に 0.25mg/kg 体重/日、結晶沈着を指標にベンチマークドース解析をした場合に 0.3mg/kg 体重/日、とされている（文献 9、38、49）。ADI は、これらの知見に、安全係数 10 を適用し、JECFA においても（文献 4）、欧州連合においても（文献 38）、0.03mg/kg 体重/日とされている。

以上の情報に基づき、JECFA、欧州連合の評価結果と同様に、カンタキサンチンの ADI として 0.03mg/kg 体重/日を設定するのが適切であると考える。

9. 推定摂取量

カンタキサンチンの摂取は、食品添加物としての食品への使用に由来するもののほか、飼料添加物として畜水産動物に用いられ、ヒトが当該畜水産動物を食品として摂取することに由来するもの、さらに、自然界での存在に由来するものがある。これら由来のカンタキサンチンの一人1日当たりの摂取量を、国民平均（小児、妊婦を含め国民全体の平均）、小児、及び妊婦それぞれについて以下のように推定した。

食品添加物由来のカンタキサンチン摂取量は、使用基準案に基づき、過大な見積もりではあるが、ハム・ソーセージ類全体に、EUの基準値である 15 mg/kg 食品まで使用できるとし、国民栄養調査に基づく一人1日当たりのハム・ソーセージ類の喫食量（文献 25）を掛け合わせて算定した。体重当たりの摂取量が高くなる小児の喫食量は、年齢層別食品摂取量データ検討報告書（文献 26）における関係データである 1-6 歳児のウインナーソーセージ喫食量について算定した。これら算定の結果を表 1 に記した。妊婦の摂取量は、この人口集団の食品の種類別摂取量を調査した資料を入手することが出来なかったので、国民一人1日当たりの摂取量データで代替することにした。

飼料添加物としての畜水産動物（採卵鶏、ブロイラー、サケ科魚類、甲殻類）への現行使用に由来する間接的なカンタキサンチン摂取量は、カンタキサンチンの食品残留基準設定にかかる審議報告書（平成 16 年 6 月 9 日（文献 41））において、残留試験の結果に基づき記されているので、これを引用し、国民全体の一人1日当たりの摂取量を表 2 に記した。そのほか、小児及び妊婦の一人1日当たりの摂取量も算出し、それぞれ表 3、表 4 に記した。

報告書冒頭に記したようにカンタキサンチンは自然界で、サケ・マス、甲殻類などに微量存在することが知られているが、含有量は明らかでなく、自然由来の摂取量を算定することは困難である。上記の飼料添加物使用にかかる残留試験で、にじますおよびクルマエビについては、カンタキサンチン無添加の場合の体内組織のカンタキサンチン量は検出限界以下（0.1ppm 以下）と報告されており、自然由来の摂取量は検出限界以下と推定される（文献 41）。

次に、カンタキサンチンの食品添加物由来摂取量と、飼料添加物としての畜水産動物への使用由来の摂取量の合計を国民全体、小児、妊婦それぞれについて算出し、表 2～4 の右欄に記した。さらに、カンタキサンチン摂取量の ADI（0.03mg/kg 体重/日）（第 7、8 章参照）に対する比率を算出した。小児の食品添加物由来摂取量は、1-6 歳児のウインナーソーセージ喫食由来（②）のほか、国民全体のハム・ソーセージ類喫食由来（①）も念の為算定した。

以上をまとめ、新規指定後の食品添加物由来及び資料添加物由来の摂取量を合計し、カンタキサンチンの推定摂取量を表 5 に示す。

1 表1 使用基準をハム・ソーセージ類にした場合の食品添加物由来カンタキサンチン推定摂取量

食 品	基準値(案) (mg/kg)	摂取量 (g)		カンタキサンチン 摂取量(mg)
ハム・ソーセージ類 (注1) (平成19年国民健康・栄養調査)	15	12.30		0.18(=①)
ウイナーソーセージ (注2) (添加物一日摂取量調査、1-6歳)	15	6.53		0.10(=②)

2

3 表2

4 飼料添加物由来のカンタキサンチン推定摂取量、国民平均 (注3)

食 品	基準値 (ppm)	摂取量 (g)	残留量 (ppm)	カンタキサンチン 摂取量(mg)	
サケ科魚類	20	9.37	13.70	0.13	
甲殻類	(設定しない)	6.08	(検出限界以下)	—	
魚卵製品(いくら、すじこ)	20	0.45	15.00	0.01	
鶏の筋肉及び脂肪	10	19.76	1.30	0.03	
鶏の肝臓及びその他の内臓	10	0.44	4.70	0.00	
鶏卵黄	25	12.50	22.00	0.28	
計	—	—	—	0.44	⇒
対 ADI (0.03mg/kg 体重/日) (注4)				27.6%	

①を加算
0.62
38.9%

5

6 表3 飼料添加物由来のカンタキサンチン推定摂取量、小児平均

食 品	基準値 (ppm)	摂取量 (g)	残留量 (ppm)	カンタキサンチン 摂取量(mg)	
サケ科魚類	20	3.6	13.70	0.05	
甲殻類	(設定しない)	2.08	(検出限界以下)	—	
魚卵製品(いくら、すじこ)	20	0.12	15.00	0.00	
鶏の筋肉及び脂肪	10	18.35	1.30	0.02	
鶏の肝臓及びその他の内臓	10	0.19	4.70	0.00	
鶏卵黄	25	9.11	22.00	0.20	
計	—	—	—	0.28	⇒
対 ADI (0.03mg /kg 体重/日)				61.8%	

①を加算	②を加算
0.46	0.38
101.5%	83.9%

(注4)							
------	--	--	--	--	--	--	--

表4 飼料添加物由来のカンタキサンチン推定摂取量、妊婦平均 (注3)

食 品	基準値 (ppm)	摂取量 (g)	残留量 (ppm)	カンタキサンチン 摂取量(mg)	
サケ科魚類	20	1.86	13.70	0.03	
甲殻類	(設定し ない)	5.21	(検出限 界以下)	—	
魚卵製品(いくら、すじこ)	20	0.03	15.00	0.00	
鶏の筋肉及び脂肪	10	13.24	1.30	0.02	
鶏の肝臓及びその他の内臓	10	2.95	4.70	0.01	
鶏卵黄	25	11.40	22.00	0.25	①を加算
計	—	—	—	0.31	⇒ 0.49
対 ADI (0.03mg /kg 体重/日) (注4)				18.6%	29.4%

表5 新規指定後のカンタキサンチン推定摂取量

摂取源	国民平均		小児(1-6 歳児)		妊婦	
	摂 取 量 mg/日	ADI 比 %	摂 取 量 mg/日	ADI 比 %	摂取量 mg/日	ADI 比 %
食品添加物由来	0.18 ¹⁾	11.3	0.10 ²⁾	22.1	0.18	10.8
飼料添加物由来	0.44	27.6	0.28	61.8	0.31	18.6
合計	0.62	38.9	0.38	83.9	0.49	29.4

1) ハム・ソーセージ類

2) ウインナーソーセージ

(注1) 国民健康・栄養の現状、一平成 19 年厚生労働省国民健康・栄養調査より一、第一出版、平成 22 年 3 月 (文献 25)

(注2) 添加物一日摂取量調査、1-6 歳：日常的な食事からの食品添加物の摂取量推計の基盤となる食品摂取量データの検討、試験検査報告書 平成 17 年食品添加物一日摂取量調査 (文献 26)

(注3) 飼料添加物由来のカンタキサンチンの摂取量は、平成 16 年 6 月 16 日の薬事食品衛生審議会食品衛生分科会資料 (文献 41) を参考にした。

(注4) 国民、小児、妊婦の平均体重をそれぞれ、53.1kg、15.1kg、55.6kg とした (文献 41)。

10. 使用基準案

本品については、米国では使用上限濃度が設定されているが対象食品は特定されていない。欧州連合は特定のソーセージに上限濃度を設定、と用途を著しく限定している(文献 23)。これは JECFA が本品の ADI を 0.03mg/kg と低く設定した時期(文献 4)と欧州連合が食品添加物使用基準を策定、公表した時期(1995 年)とが重なる為と思われる。一方、国際食品規格である、コーデックス食品添加物一般基準では当面最終合意が得られているのは、生鮮玉子(量は必要最小量、鶏卵の殻に識別の為の表示をする為に使用するものと思われる)のみである(文献 35) 識別目的での使用は国内では食品添加物の用途とは見なされない。

コーデックスの提案段階の用途には植物油脂、果実調製品、裁断食肉・食鳥肉・猟獣肉を含めいろいろある(文献 35)。

一方、カンタキサンチンは養殖のサケ科魚類、甲殻類や鶏卵用の飼料への添加が日本を含め世界的に認められており、ヒトでの間接的な摂取が既にある。日本の場合、飼料添加物由来での本品の推定摂取量の対 ADI (上記) 比は、国民全体、小児、妊婦について、それぞれ、約 28%、62%、19%である。

以上を勘案して、以下の使用基準を設定するのが適切であると考ええる。

使用基準 (案)

ソーセージ類に最高使用濃度 15mg/kg まで使用する場合以外に使用してはならない。

引用文献一覧 [カンタキサンチン]

No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
1	JECFA	Canthaxanthin	[Canthaxanthin: Monograph 5 (2008)] Online Edition: "Combined Compendium of Food Additive Specifications" http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/details.html?id=695 【110322現在】
2	U.S.Pharmacopeia	Canthaxanthin	Food Chemical Codex Seventh Edition, pp.164-165, 2010
3	Food and Drug Administration, HHS	§ 73.75 Canthaxanthin	21CFR Ch. 1(4-1-11 Edition)
4	Forty-fourth Report of the JECFA (1995)	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋)	WHO Technical Report Series 859, pp.15-17, 43-52, 1995
5	JECFA	980. Canthaxanthin	WHO Food Additives Series 44 (2000) IPCS INCHEM http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44jec16.htm 【110322現在】
6	JECFA	839. Canthaxanthin	WHO Food Additives Series 35 (1996) IPCS INCHEM http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je08.htm 【110322現在】
7	JECFA	685. Canthaxanthin	WHO Food Additives Series 26 (1990) IPCS INCHEM http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v26je06.htm 【110322現在】
8	JECFA	635. Canthaxanthin	WHO Food Additives Series 22 (1988) IPCS INCHEM http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v22je09.htm 【110322現在】
9	Köpcke,W., Barker,F.M., Schalch,W	Canthaxanthin Deposition in the Retina: A Biostatistical Evaluation of 411 Patients	J. Toxicol.-Cut. & Ocular Toxicol., 14(2), pp.89-104, 1995
10	Leyon,H., Ros,A.M., Nyberg,S., Algvere,P.	Reversibility of Canthaxanthin Deposits Within the Retina	Acta Ophthalmologica, 68, pp.607-611, 1990
11		TOXICITY PROFILE Canthaxanthin	BIBRA Information Services Ltd. 1991
12	European Commission	Report of the Scientific Committee for Food	Report of the SCF 43rd Series 1998
13	食品安全委員会委員長 寺田雅昭	厚生労働省発食安第0825002号に係る食品健康影響評価の結果の通知について(アスタキサンチン, カンタキサンチン)	府食第281号の2 平成16年3月11日(厚生労働大臣宛て文書)
14	European Commission	Commission Directive 2003/7/EC of 24 January 2003 Amending the Conditions for Authorisation of Canthaxanthin in Feedingstuffs in Accordance with Council Directive 70/524/EEC	Official Journal of the EC, L22/28, 25.1.2003
15	European Commission	Opinion of the Scientific Committee on Animal Nutrition on the Use of Canthaxanthin in Feedingstuffs for Salmon and Trout, Laying Hens, and Other Poultry	http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scan/out81_en.pdf (Adopted on 17 April 2002) 【110322現在】
16	Goralczyk,R., Barker,F.M., Buser,S., Liechti,H., Bausch,J.	Dose Dependency of Canthaxanthin Crystal in Monkey Retina and Spatial Distribution of its Metabolites	IOVS, Vol.41, Na.6, pp.1513-1522, May 2000
17	White,W.S., Stacewicz-Sapuntzakis,M., Erdman,J.W., Bowen,P.E.	Pharmacokinetics of β -Carotene and Canthaxanthin after Ingestion of Individual and Combined Doses by Human Subjects	J Am Coll Nutr Vol.13, No.6, pp.665-671, 1994
18	White,W.S., Peck,K.M., Bierer,T.L., Gugger,E.T., Erdman,J.W.	Interactions of Oral β -Carotene and Canthaxanthin in Ferrets	J Nutr Vol.123, No.8, pp.1405-1413, 1993
19	Tang,G., Blanco,M.C., Fox,J.G., Russell,R.M.	Supplementing Ferrets with Canthaxanthin Affects the Tissue Distributions of Canthaxanthin, Other Carotenoids, Vitamin A and Vitamin E	J Nutr Vol.125, No.7, pp.1945-1951, 1995
20	van den Berg,H.	Carotenoid Interaction	Nutr Rev Vol.57, No.1, pp.1-10, 1999
21	厚生労働省医薬食品局食品安全部長	食品中に残留する農薬等の成分である物質の試験法について	食安発第1126002号 平成16年11月26日

引用文献一覧 [カンタキサンチン]

No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
22	農林水産省	カンタキサンチン	飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令 獣94・5, pp.2712-2713
23	European Commission	European Parliament and Council Directive 94/36/EC of 30 June 1994 on Colours for Use in Foodstuffs	Official Journal of the EC, No L237/13 10.9.94
24	FDA	21CFR Part 73. Listing of Color Additives Exempt from Certification ; Canthaxanthin	Federal Register Vol.50, No.223, Nov.19, 1985
25		国民健康・栄養の現状 -平成19年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より-	国民健康・栄養の現状, pp.10, 14, 94, 95, 98, 99, 平成22年5月31日, 第一出版
26	(独)国立健康・栄養研究所	日常的な食事からの食品添加物の摂取量推計の基盤となる食品摂取量データの検討	試験検査結果報告書 平成17年度食品添加物一日摂取量調査
27	農林水産省生産局長 水産庁長官	飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令の一部を改正する省令等の施行について (各都道府県知事 へて)	14生畜第194号 平成14年4月25日
28	Daicker, B., Schiedt, K., Adnet, J.J., Bermond, P.	Canthaxanthin retinopathy. An investigation by light and electron microscopy and physicochemical analysis.	Graefe's Arch.Clin.Exp.Ophthalmol., 225, 189-197, 1987
29	National Research Council, Washington, DC Prepared for : FDA	1987 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food	NTIS PB91-127266, pp.98, 657, 659-663
30	祖父尼俊雄, 林真, 松岡厚子	染色体異常試験データ (Dry Canthaxanthin)	染色体異常試験データ集 改訂1998年版 pp.11-23, 206, (株)エル・アイ・シー, 1999年1月31日
31	食品衛生研究会編	法令1-食品衛生 食品の規格基準 ○食品, 添加物の規格基準 (昭和34年12月28日厚生省告示第370号)	食品衛生小六法 I 平成23年版, pp.256, 304, 337, 338, 平成22年10月5日, 新日本法規出版(株)
32	Commission Directive 2008/128/EC of 22 Decmber 2008	Laying Down Specific Purity Criteria Concerning Colours for Use in Foodstuffs (抜粋)	2008L0128-EN-07.02.2011, pp.1-3, 48-49
33		Canthaxanthin	The Merck Index Thirteenth Edition pp.293, 2001
34	(社)有機合成化学協会編	カンタキサンチン	有機化合物辞典, pp.219-220, 1985
35	Codex Alimentarius Commission	Canthaxanthin	GSFA Online, Food Additive Details, 34th Session of the Codex Alimentarius Commission (2011)
36	Thirty-first Report of the JECFA (1987)	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants(抜粋)	WHO Technical Report Series 759, pp.23-25, 49-51, 1987
37	Thirty-fifth Report of the JECFA (1989)	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants(抜粋)	WHO Technical Report Series 859, pp.19-21, 44, 1990
38	European Food Safety Authority	Scientific Opinion on the Re-evaluation of Canthaxanthin (E161g) as a Food Additive	EFSA Journal 2010;8(10):1852
39	Marmion,D.M.	Colorants Exempt from Certification: Canthaxanthin	Handbook of U.S. Colorants for Foods, Drugs, and Cosmetics Second Edition, pp.96-97, 1984
40	FDA	21CFR Part 73. Listing of Color Additives Exempt from Certification ; Canthaxanthin	Federal Register Vol.63, No.59, March 27, 1998
41	農薬・動物用医薬品部会 部会長 豊田正武	飼料添加物カンタキサンチンに係る食品中の残留基準の設定について	薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会 [資料4-3] 平成16年6月9日
42	Choubert,G.Jr., Luquet,P.	Influence de L'agglomeration et du Stockage des Aliments Composes sur leur Teneur en Canthaxanthine: Consequences sur la Digestibilite et la Fixation de ce Pigment chez la Truite Arc-en ciel.	Ann Zootech, Vol.28(2), pp.145-157, 1979
43	厚生労働省医薬食品局食品安全部長	乳及び乳製品の成分規格等に関する省令の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について	食安発第1126001号 平成16年11月26日
44	Cortin, P., Corriveau, L.A., Rousseau, A.P., Tardif, Y., Malenfant, M., Boudreault, G.	Maculopathie en papillottes d'or.	Can.J. Ophtalmol., Vol.17, pp.103-106, 1982
45	Scallon, L.J., Mieler, W.F., Kies, J.C., Aaberg, T.M., Burke, J.M.	Canthaxanthin Retinopathy: An Animal Model.	Invest.Ophthalmol.Vis.Sci., Vol.28 (suppl.), 9.1987

引用文献一覧【カンタキサンチン】

No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
46	Scallan, L.J., Burke, J.M., Mieler, W.F., Kies, J.C., Aaberg, T.M.	Cantaxanthine-induced Retinal Pigment Epithelial Changes in the Cat.	Current Eye Res., Vol.7, pp.687-693, 1988
47	Astorg PO, Gradelet S, Leclerc J, Canivenc MC and Siess MH	Effects of Beta-carotene and Canthaxanthin on Liver Xenobiotic-metabolizing Enzymes in the Rat.	Fd Chem Tox Vol.32, pp.735-42, 1994
48	Arden,G.B., Barker,F.M.	Canthaxanthin and the Eye: A Critical Ocular Toxicologic Assessment	J. Toxicol.-Cut. & Ocular Toxicol., 10(1&2), pp.115-155, 1991
49	Arden,G.B., Oluwole,J.O.A., Polking,P., Bird,A.C., Barker,F.M., Norris,P.G., Hawk,J.L.M.	Monitoring of Patients Taking Canthaxanthin and Carotene: An Electroretinographic and Ophthalmological Survey	Human Toxicol., 8, pp.439-450, 1989
50	Boudreault, G., Cortin, P., Corriveau, L.A., Rousseau, A.P., Tardif Y., Malenfant, M.	La réinopathie à la canthaxanthine: 1. Etude clinique de 51 consommateurs.	Can.J.Ophtalmol, Vol.18, pp.325-328, 1983
51	Cortin, P., Boudreault, G., Rousseau, A.P., Tardif, Y., Malenfant, M.	La rétinoépathie à la canthaxanthine: 2. Facteurs prédisposants.	Can.J.Ophtalmol, Vol.19, pp.215-219, 1984
52	Ros, A.M., Leyon, H., Wennersten, G.	Crystalline retinopathy in patients taking an oral drug containing canthaxanthin.	Photodermatol, Vol.2, pp.183-185, 1985
53	Paetau,I., Chen,H., Goh,N.M.Y., White,W.S.	Interactions in the Postprandial Appearance of β -carotene and Canthaxanthin in Plasma Triacylglycerol-rich Lipoproteins in Humans	Am J Clin Nutr, Vol.66, pp.1133-1143, 1997