

2022 年 2 月 17 日版

# L-システイン塩酸塩の使用基準改正のための 概要書

味の素株式会社

## 目次

| 項目                                | ページ No. |
|-----------------------------------|---------|
| I. 添加物の概要                         | 3       |
| 1. 名称及び用途                         | 3       |
| 2. 起源又は発見の経緯                      | 3       |
| 3. 諸外国における使用状況                    | 3       |
| 4. 国際機関等における安全性評価                 | 4       |
| 5. 物理化学的性質                        | 6       |
| (1) 構造式等                          | 6       |
| (2) 製造方法                          | 6       |
| (3) 成分規格                          | 6       |
| (4) 食品添加物の安定性                     | 7       |
| (5) 食品中の食品添加物の分析法                 | 7       |
| 6. 使用基準案                          | 7       |
| 7. その他                            | 8       |
| II. 有効性に関する知見                     | 8       |
| (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 | 8       |
| (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      |
| III. 安全性に係る知見                     | 10      |
| 1. 体内動態試験                         | 10      |
| 2. 毒性試験                           | 10      |
| (1) 急性毒性試験                        | 10      |
| (2) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験               | 11      |
| (3) 発がん性試験                        | 12      |
| (4) 1年間反復投与毒性試験／発がん性併合試験          | 12      |
| (5) 生殖毒性試験                        | 12      |
| (6) 出生前発生毒性試験                     | 13      |
| (7) 遺伝毒性試験                        | 13      |
| (8) アレルゲン性試験                      | 15      |
| (9) 一般薬理試験                        | 15      |
| 3. ヒトにおける知見                       | 16      |
| 4. 一日摂取量の推計等                      | 16      |
| IV. 引用文献一覧                        | 18      |
| V. 添付資料一覧                         | 20      |
| VI. 略語一覧                          | 20      |

## I. 添加物の概要

### 1. 名称及び用途

#### (1) 名称

和名：L-システイン塩酸塩

英名：L-Cysteine monohydrochloride

化学名(IUPAC 名)：(2R)-2-amino-3-sulfanylpropanoic acid monohydrochloride monohydrate

#### (2) CAS 登録番号等

CAS 登録番号 7048-04-6

#### (3) 用途

酸化防止剤（天然果汁）、製造用剤（パンの品質改良剤）、調味料

### 2. 起源又は発見の経緯

L-システイン塩酸塩は 1884 年 Bauman によってシスチンをスズと塩酸で処理して得られる物質として発見され、その構造式は 1902 年 Neuberg により提示され、1903 年 Erlenmeyer が合成し確認した。L-システインは含硫アミノ酸の 1 種であり、L-シスチンとの間に還元-酸化の相互転換をする。生体内ではグルタチオンの構成成分として代謝に重要な役割を果たしているが、必須アミノ酸ではなく、体内では L-メチオニンと L-セリンから合成される。毛髪、角質には多い。L-システインは栄養的には L-シスチンと同様な効果を持ち、L-メチオニン若しくは L-シスチンの代替効果もある。L-システインはかなり酸化されやすく不安定なため、やや安定な塩酸塩の形で供給されている。（参照 1）

1969 年 2 月 1 日に食品添加物に指定されて成分規格が設けられ、パンの品質改良及び天然果汁の酸化防止などへの使用が認められ、パンおよび天然果汁以外の食品に使用してはならない旨の使用基準が定められた（参照 1、2）。

### 3. 諸外国における使用状況

#### (1) コーデックス委員会

L-システイン塩酸塩についてはコーデックス食品添加物一般規格には収載されていない。L-システイン（JECFA No. 1419）はフレーバーとして 2004 年の第 63 回 JECFA 会議において評価され、JECFA 規格が設定されている（参照 3）。食品添加物コーデックス規格リスト(CAC/MISC 6-2017)に収載されている（参照 4）。JECFA 報告書によれば、フレーバーとしての L-システインの推奨添加量(平均最大使用量)は 0.01%とされている（参照 5）。また、欧州及び米国におけるフレーバーとしての L-システインの年間使用量（2003 年見積もり）はそれぞれ 4,497 および 2,225 kg と報告されている（参照 5）。

#### (2) EU

EU において L-システイン塩酸塩は食品添加物 L-システイン（E920）として認可されており、小麦粉に quantum satis（適正製造規範(GMP)かつ消費者の誤認を招かない）の条件で 사용할ことが、また、乳幼児用のビスケットに 1,000 mg/kg まで添加することが認められている（欧州議会及び理事会規則

(EC) No 1333/2008 (参照 6) 及び欧州委員会規則(EU)No 1129/2011 (参照 7))。EU 規格が設定されている (欧州委員会規則(EU) No 231/2012) (参照 8)。また、L-システイン塩酸塩 (CoE No. 11746) 及び L-システイン (CoE No. 10464) はフレーバーとしての使用が認められている (欧州委員会施行規則(EU) No 872/2012) (参照 9)。

### (3) 米国

米国において L-システイン塩酸塩及び L-システインは、確認済一般に安全とみなされる物質 (Affirmed as Substances Generally Recognized As Safe、GRAS 確認物質) であり、パン類のドウの強化剤として小麦粉に対して L-システインとして 0.009%添加することが認められている (21CFR Part184 Subpart B) (参照 10)。また、これらはタンパク質代替の栄養改善目的として最終製品中の総タンパク質量に対して自然からの分も含めた総量で 2.3%まで添加することが認められている (21 CFR Part172 Subpart D) (参照 11)。Food Chemical Codex に規格が収載されている (参照 12)。また L-システイン (FEMA No. 3263) は FEMA (Flavor & Extract Manufacturers Association) GRAS 物質として、飲料、パン類、肉、ミートソース、スープ、牛乳、乳製品、調味料、漬物、シリアル類に使用され平均最大使用量は 100 ppm である (参照 13)。

### (4) オーストラリア・ニュージーランド

オーストラリア・ニュージーランドにおいて L-システイン塩酸塩は食品添加物として、塊根野菜、アボガド及びバナナに GMP で使用が認められている (食品基準規約別表 15) (参照 14)。また、加工助剤として、L-システイン塩酸塩又は L-システインはドウの調節剤として 75 mg/kg での使用が、また L-システイン塩酸塩は微生物の栄養素としての使用が認められている (食品基準規約別表 18) (参照 15)。また、これらは FEMA GRAS 物質であり、EU でフレーバーとして認可されているためオーストラリア・ニュージーランドにおいてもフレーバーとして使用が認められている (食品基準規約基準 1.1.2) (参照 16)。

## 4. 国際機関等における安全性評価

### (1) JECFA (L-システインとして)

2004 年に行われた第 63 回 JECFA 会議においてフレーバーの一つとして安全性に関して議論、確認がなされた。L-システインはマクロ栄養素でタンパク質の通常の構成成分であり、フレーバーとしての使用は現在の推定摂取量において安全性の懸念は無い、と結論付けている。L-システインはほとんどすべてのタンパク質に含まれており、食品から 1,010 mg/人/日摂取されていると推定しており (Institute of Medicine, 2002)、通常の食品からの摂取量は、フレーバーとしての摂取量 642 µg/人/日 (EU)、293 µg/人/日 (米国) に比べ数桁多いと判断している。

体内において、L-システインは 2 段階 (硫黄の脱離、アミノ基転移) でアセチル CoA に分解され、代謝される (Nelson&Cox, 2000)。更にラットで LD<sub>50</sub> が 1,890~6,350 mg/kg 体重、強制経口投与 30 日間及び 180 日間反復投与試験の NOEL はそれぞれ<200 mg/kg 体重/日及び<100 mg/kg 体重/日であり、マウスでは LD<sub>50</sub> が 1,502~4,200 mg/kg 体重、強制経口投与 30 日間反復投与試験の NOEL は<200 mg/kg

体重/日であることが報告されている。*In vitro* 試験において遺伝毒性は無いと判断し、生殖毒性試験では 175 mg/kg 体重/日で 6 世代まで悪影響は見られなかったとしている（参照 5）。

## （2）SCF / EFSA

### ①SCF

1990 年に SCF は L-システインの小麦粉処理剤としての安全性を評価した。L-システイン塩酸塩及び一水和物はドウ改良剤としてパンの製造に使われてきた。L-システインは非必須アミノ酸であり、特に穀物類など広範囲の食品中に存在する。パンや菓子類の製造工程に使用される量は日常の食事からの摂取量に大きな影響を及ぼさない。このことから、SCF は小麦粉への L-システイン塩酸塩の使用は毒性的に許容できると判断している（参照 17）。

### ②EFSA

(i) 2006 年に乳幼児用ビスケットに添加される L-システイン及び L-システイン塩酸塩の安全性が評価されている。小麦粉処理剤としての L-システイン及び L-システイン塩酸塩の乳幼児用ビスケットへの添加量は 1 g/kg であり、ビスケットから摂取する L-システインは 6~18 mg/日（6 g のビスケット一個当たり 6 mg で 1 日に 1 個~3 個消費する）と見積もられ、8 か月の乳児の食事からの L-システイン摂取量（296 mg/人/日）の 2~6%である。このことから EFSA は、乳幼児向けの穀類をベースとした加工食品や食品類（特に乳児用ビスケット）に L-システインを使用する事に安全性の懸念は無いと結論付けている（参照 18）。

(ii) 2007 年にフレーバーとしての L-システイン塩酸塩の安全性が評価された。L-システイン塩酸塩はクラス I とされた。遺伝毒性の懸念は無いと判断され、生殖毒性試験では 175 mg/kg 体重/日で 6 世代まで悪影響は見られなかった。Maximised Survey-derived Daily Intake (MSDI) アプローチによる L-システイン塩酸塩の摂取量は 560 µg/人/日であったが、パネルは過少評価と判断した。Modified Theoretical Added Maximum Daily Intake (mTAMDI) アプローチによる L-システイン塩酸塩の摂取量（73 mg/人/日）は、クラス I フレーバーの懸念の閾値（1.8 mg/人/日）を超えていた。しかし、L-システイン塩酸塩の通常の食品からの暴露量は、フレーバーとしての使用から予期される暴露量よりはるかに多いことから、通常のフレーバーの評価法を適用することは適切では無いとし、フレーバーとして見積もられた摂取量において安全性の懸念は無いと結論付けている（参照 19）。

(iii) 2004 年に JECFA がフレーバーとしてのアミノ酸の安全性を評価したことを受け、欧州委員会の要請により 2007 年に EFSA が JECFA 評価結果を検討した。フレーバー物質としての L-システインについて EFSA は JECFA の評価を支持し、フレーバーとしての推定摂取量は、食品からの摂取量と比較して十分に小さいことから、安全性の懸念は無いとしている（参照 20）。

## （3）FDA

L-システイン（CFR 184.1271）及び L-システイン塩酸塩（CFR 184.1272）は、何れも GRAS 確認物質である。米国技術情報サービスで GRAS 評価書を調査したが見つけれなかった。

## （4）FSANZ

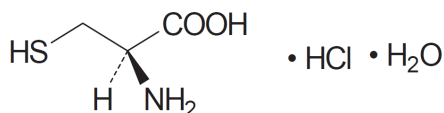
食品添加物としての L-システイン塩酸塩の用途拡大の審査報告書に於いて (Approval report-Application A1117, extension of Use of L-Cysteine as a Food Additive)、大豆タンパクを 1 日 100 g 摂取した場合、L-システイン摂取量は 2.2 g/日となること、また N-acetylcysteine の慢性栄養サプリメントとしての典型的な投与量は 300 から 600 mg/日であり、特定の条件の処置では 2,400 mg/日まで使用されると記載されている。参照 21 を引用した参照 22 に於いて、これらの補給レベルでは悪影響の証拠の報告はないと報告している。最終的に、日常のタンパク質としての L-システインの摂取量と比較してこの用途拡大に伴う暴露量の増加は無視できるほど小さいと結論付けている (参照 23)。

## 5. 物理化学的性質

### (1) 構造式等

#### ① 構造式又は示性式 (参照 1)

構造式；



#### ② 分子式及び分子量 (参照 1)

分子式；  $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

分子量； 175.63

### (2) 製造方法

製造方法としては、合成法、及び酵素法が工業的な製法として確立されているが、加えて、現在工業的に確立されている製法として以下の方法を追加する。

発酵法：糖を出発物質とし、微生物を利用した直接発酵にて、L-シスチン及び L-システインを含む発酵培養液が得られる。この発酵培養液中に沈殿物として存在する L-シスチンを、デカンテーション工程等により分離することで L-シスチンを得る (参照 24、25)。

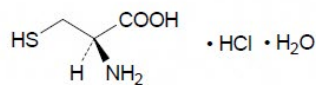
さらに、得られた L-シスチンを塩酸に溶解し、電解還元して L-システインとしたのち (参照 26)、L-システイン塩酸塩として結晶を得る。

### (3) 成分規格

#### ① 成分規格案

成分規格の変更はないため、現行の成分規格を以下に記載する (参照 1)。

L-システイン塩酸塩  
L-Cysteine Monohydrochloride



$\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  分子量 175.63  
(2*R*)-2-Amino-3-sulfanypropanoic acid monohydrochloride monohydrate [7048-04-6]

含 量 本品を乾燥物換算したものは、L-システイン塩酸塩 ( $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$  = 157.6  
2) 98.0～102.0%を含む。

性 状 本品は、無～白色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、特異なにおいと味がある。

確認試験 (1) 本品の水溶液 (1→1000) 5mLにピリジン0.5mL及びニンヒドリン溶液 (1→100) 1  
mLを加え、5分間加熱するとき、液は、紫～紫褐色を呈する。

(2) 本品の水溶液 (1→1000) 10mLに水酸化ナトリウム溶液 (1→25) 2mL及びペンタシアノニ  
トロシル鉄 (III) 酸ナトリウム二水和物溶液 (1→20) 2滴を加えるとき、液は、紫赤色を呈す  
る。

(3) 本品の水溶液 (1→50) 10mLに過酸化水素 1mLを加え、水浴中で10分間加熱した液は、塩化物  
(2)の反応を呈する。

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +5.0 \sim +8.0^\circ$  (4.0g、塩酸試液 (6mol/L)、50mL、乾燥物換算)

純度試験 (1) 溶状 無色、ほとんど澄明 (1.0g、水20mL)

(2) 鉛 Pbとして  $2\mu\text{g/g}$  以下 (2.0g、第3法、比較液 鉛標準液4.0mL、フレイム方式)

(3) ヒ素 Asとして  $3\mu\text{g/g}$  以下 (0.50g、標準色 ヒ素標準液3.0mL、装置B)

本品を量り、ケルダールフラスコに入れ、硫酸 5mL及び硝酸 5mLを加えて加熱し、更に時々硝  
酸 2～3mLずつを追加し、液が無～淡黄色となるまで加熱を続ける。冷後、シュウ酸アンモニウ  
ム飽和溶液15mLを加え、白煙を発生するまで加熱濃縮して2～3mLとする。冷後、水を加えて1  
0mLとし、検液とする。装置Bを用いる。別に、ヒ素標準液3.0mLを量り、ケルダールフラスコに  
入れ、硫酸 5mL及び硝酸 5mLを加えて白煙が発生するまで加熱する。冷後、シュウ酸アンモニウ  
ム飽和溶液15mLを加え、白煙が発生するまで加熱濃縮して2～3mLとする。冷後、水を加えて1  
0mLとし、以下検液の場合と同様に操作し、標準色とする。

(4) シスチン 本品0.20gを量り、*N*-エチルマレイミド溶液 (1→50) を加えて溶かし、100mL  
とする。この液 2mLを量り *N*-エチルマレイミド溶液 (1→50) を加えて20mLとし、30分間放置  
し、検液とする。検液 5μLを量り、対照液を用いず、1-ブタノール/水/酢酸混液 (2:1:  
1) を展開溶媒として薄層クロマトグラフィーを行い、展開溶媒の先端が原線から約15cmの高さ  
に上昇したとき展開を止める。薄層板を80℃で30分間乾燥した後、ニンヒドリンのメタノール/  
酢酸混液 (97:3) の溶液 (1→100) を噴霧し、80℃で10分間加熱して呈色させ、自然光下で  
観察するとき、一つのスポットのみを認める。ただし、薄層板には、薄層クロマトグラフィー用  
シリカゲルを担体とし、110℃で1時間乾燥したものを使用する。

乾燥減量 8.0～12.0% (0.7kPa以下、24時間)

強熱残分 0.2%以下

定 量 法 本品約0.25gを精密に量り、水20mLを加えて溶かし、更にヨウ化カリウム 4gを加えて溶  
かす。この液に塩酸 (1→4) 5mL及び0.05mol/Lヨウ素溶液25mLを正確に量って加え、氷水中  
で20分間暗所に放置した後、過量のヨウ素を0.1mol/Lチオ硫酸ナトリウム溶液で滴定する (指示  
薬 デンプン試液 1～3mL)。ただし、デンプン試液は、終点近くで液が薄い黄色になったときに  
加え、終点は、液の青色が消えるときとする。別に空試験を行う。さらに、乾燥物換算を行う。

0.05mol/Lヨウ素溶液 1mL = 15.76mg  $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$

## ② 成分規格案と既存の規格との対照表

成分規格の変更はないため、記載を省略した。

### ③ 成分規格案の設定根拠

成分規格の変更はないため、記載を省略した。

### ④ 試験法の検証データ及び試験成績

試験法の変更はないため、記載を省略した。

#### (4) 食品添加物の安定性

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

#### (5) 食品中の食品添加物の分析法

「第2版 食品中の食品添加物の分析法」に本品の分析法が収載されているが、酸化してシステイン酸としアミノ酸分析計で分析を行う方法のため、本品と既存添加物シスチンとの区別ができず、装置が高価である。遊離のシステインを迅速、正確に分析する方法が開発されており（参照 29）、還元剤の有無で分析することにより、遊離のシステインとシスチン、またはタンパクやペプチドと結合したシステインを定量することも可能である。しかし、食品常在成分であるので、食品の分析では添加量の定量はできない。

## 6. 使用基準案

### (1) 使用基準案

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

### (2) 使用基準案の設定根拠

L-システイン塩酸塩はコーデックス、欧米等でフレーバーとして使用されている。米国等では飲料、パン類、肉、ミートソース、スープ、牛乳、乳製品、調味料、漬物、シリアル類に（参照 13）、EFSA 報告書によると EU では肉製品、水産製品、塩、香辛料、スープ、ソース、サラダ、タンパク製品等、栄養強化製品、直接消費嗜好製品及び複合食品（加工食品）への使用がフレーバー業界より報告されている（参照 19）。我が国における L-システイン塩酸塩の想定される用途は、基本的に諸外国でのフレーバ

一としての用途と同様であるが、L-システイン塩酸塩自身は特有のにおいを有さないため、我が国においては香料では無く、調味料（アミノ酸）としての使用となる。食品への適正添加量は、食品の種類により異なるが、調味の目的で使用する場合は、調味料やスープ等では喫食時 0.0025%～0.01%程度が適正添加量となる（添付①、②）。また、適正添加量を超えるに従い風味を著しく損なうため自己規制がかかり、自ずから過剰摂取が回避されると考えられる（添付③）。

国民健康・栄養調査（R1）の「第 5 表の 1 食品群別摂取量」を引用して、L-システイン塩酸塩の添加が想定される固形ブイヨン、顆粒風味調味料などの「その他の調味料」や「魚加工品」、「肉加工品」に L-システイン塩酸塩一水和物を適正添加量範囲の最大量 0.01%（喫食時換算）を使用する場合の暴露量は全人口で 27.0 mg/日/人、20 歳以上成人で 28.0 mg/日/人、1～6 歳児で 14.3 mg/日/人（L-システイン塩酸塩一水和物として）である（添付④）。また、食品添加物一日摂取量総点検調査報告書（H12）の「表 2. 年齢別食品喫食量」を引用して、L-システイン塩酸塩の使用が想定される食品に、L-システイン塩酸塩一水和物を適正添加量範囲の最大量 0.01%（喫食時換算）を使用する場合の暴露量は、20～64 歳成人で 24.8 mg/人/日、1～6 歳児で 13.7 mg/人/日（L-システイン塩酸塩一水和物として）である（添付⑤）。しかしながら、L-システイン塩酸塩は全ての製品で使用される訳では無く、実際の使用は限定されることから、本推計値は過大評価と考えられる。

また、これらの推定摂取量は、食品添加物一日摂取量総点検調査報告書（H12）で報告されている 20～64 歳成人での L-システイン塩酸塩一水和物換算の摂取量 142.2 mg/日/人（L-システインとして 98.1 mg/日/人）（参照 30）を大幅に増加させるものでは無いと考えられる。

さらに、日本食品標準成分表 2020 年版及び国民健康・栄養調査（R1）から求めた日本人の食事中タンパク質からの L-システインの平均一日摂取量は 1 歳以上で 1,230 mg/人/日、20 歳以上で 1,247 mg/人/日（それぞれシステインとして）であり（添付⑥）、これは国民健康・栄養調査（R1）を引用して推定した L-システイン塩酸塩の使用基準改正に伴う推定摂取量（全人口で 27.0 mg/日/人、20 歳以上成人で 28.0 mg/日/人、1～6 歳児で 14.3 mg/日/人、いずれも L-システイン塩酸塩一水和物として）及び食品添加物一日摂取量総点検調査報告書（H12）を引用して推定した L-システイン塩酸塩の使用基準改正に伴う推定摂取量（20～64 歳成人で 24.8 mg/人/日、1～6 歳児で 13.7 mg/人/日、いずれも L-システイン塩酸塩一水和物として）に比べはるかに多い。

従って、L-システイン塩酸塩について使用基準を「L-システイン塩酸塩は、パン及び天然果汁以外の食品に使用してはならない。ただし、調味の目的で使用する場合はこの限りではない」と定めた場合においても、特段の安全性上の懸念は無いと考えられる。

## 7. その他

特記事項なし

## II. 有効性に係る知見

### (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チキンスープへ添加することによるスープの官能評価結果として、すでに流通しているチキンスープに対して L-システイン塩酸塩一水和物を喫食時濃度で 0.005%添加することにより、風

味（ロースト感、脂感）が改善することを確認した（添付①）。その他、めんつゆ（魚介(鰹節)風味)、ラーメンスープ（醤油風味、鶏だし風味）、ビーフコンソメスープ（牛だし風味）、オニオンコンソメスープ（オニオン風味）、玉子スープ（玉子風味）において 0.0025%～0.005%添加することにより、それぞれのメニュー系において特徴とする風味・味を改善する効果を示し、この例に限らず幅広く調味用途に活用できることを確認している（添付②）。

②チキンスープに対して異なる濃度の L-システイン塩酸塩一水和物を添加した場合の官能評価結果として、すでに流通しているチキンスープに対して L-システイン塩酸塩一水和物を喫食時濃度で 0.0025～0.01%添加することにより、風味（ロースト風味、チキン風味）・厚み・好ましさが改善することを確認した。また、喫食時 0.005%添加がチキンスープを最もおいしく食することができる添加量であることを確認した。一方で、添加量が多くなるにつれて食品に対して好ましくない風味・味（酸味、硫黄臭）が付与されて 0.025%以上の濃度では好ましさが低下することを確認した（添付③）。

## （2）食品中での安定性

システインは還元性を有する SH 基を有し、生体中や食品中では他の SH 基または S-S 結合を有するシステイン、シスチン、還元型及び酸化型グルタチオン、タンパク質を還元したり、S-S 交換反応を起こすことが知られている（参照 31）。また、システインは還元糖と加熱するとメイラード反応を起こし、食品香気成分の生成に重要な役割を果たしている（参照 32）。

## （3）食品中の栄養成分に及ぼす影響

L-システインは非必須アミノ酸であり、日本食品標準成分表 2020 年版（八訂）アミノ酸成分表編第 2 章第 3 表の食品類別のタンパク質 1g 当たりのシスチン含量と、国民健康栄養調査 (R1) による食品類別のタンパク質の平均一日摂取量から、日本人の食事中タンパク質由来のシステインの平均一日摂取量を計算すると 1 歳以上で 1,230 mg/人/日、20 歳以上で 1,247 mg/人/日（それぞれシステインとして）と算出された（添付⑥）。また、L-システインはほとんどすべてのタンパク質に含まれており、JECFA は食品からの摂取量を 1,010 mg/人/日と推定している（参照 5）。一方、使用基準改正による L-システイン塩酸塩一水和物の一日最大摂取量は 20～64 歳成人で 28.0 mg/人/日、1～6 歳児で 14.3 mg/日/人と想定されることから、食品中に含有される L-システイン量と比較し、添加される L-システイン量は十分に少ない。

## Ⅲ．安全性に係る知見

L-システイン塩酸塩は水及び 6 mol/L 塩酸試液に溶けるとの記載から胃液中で容易に L-システインと塩酸とに分離すると予測される（参照 33）。塩酸は胃酸の主成分であり、遊離した L-システインは食事由来の遊離 L-システイン、タンパク質分解物としての L-システインと同様に吸収されると考えられる。そこで、L-システイン塩酸塩の安全性を考察するにあたり、毒性については L-システイン塩酸塩の情報を主体に、L-システインの知見も記述した。また、食品添加物としての使用形態に鑑み、経口的な暴露

方法で実施された試験を優先して記載した。体内動態に関する情報としては、L-システインに代表される一般的な $\alpha$ -アミノ酸の生体内挙動について記述した。

## 1. 体内動態試験

遊離の $\alpha$ -アミノ酸は主に消化管粘膜を通して吸収され、門脈に入る。 $\alpha$ -アミノ酸はいったん吸収されると種々の担体機構により細胞内に取り込まれる。これらのアミノ酸担体はナトリウムイオン依存性で $\alpha$ -アミノ酸類に特異的なシステムである。担体システムは適応性がありホルモンの制御下にある。たいていのアミノ酸は細胞に未変化体で取り込まれ、タンパクの合成に利用されたり、素早く TCA 回路の中間体に代謝される。そのため $\alpha$ -アミノ酸の血中濃度はごくわずかである。 $\alpha$ -アミノ酸の排泄は腎尿細管の再吸収によって制御されており、近位尿細管は $\alpha$ -アミノ酸を温存する。尿への日々の $\alpha$ -アミノ酸の排泄は人でわずか 20 から 150 mg であり、 $\alpha$ -アミノ酸の糞尿への消失は最小限に抑えられている（参照 5）。

## 2. 毒性試験

### （1）急性毒性試験

（L-システイン塩酸塩）

PubMed、Chemical Abstract 及び RTECS で検索したが見出せなかった（添付⑦、⑧）。

（L-システイン）

L-システインを ICR-JCL マウス（各群雌雄 10～18 匹）に 1%CMC 溶液を媒体として経口投与した結果、LD<sub>50</sub>は雄性で 3,550 mg/kg 体重、雌性で 4,200 mg/kg 体重であった（参照 34）。

L-システインを SD-JCL ラット（各群雌雄 9～14 匹）に 1%CMC 溶液を媒体として経口投与した結果、LD<sub>50</sub>は雄性で 6,350 mg/kg 体重、雌性で 5,580 mg/kg 体重であった（参照 34）。

L-システインを CFE ラット（各群雄 15 匹）に経口投与した結果、LD<sub>50</sub>は 1,890 mg/kg 体重であった（参照 35）。

これらの情報から、JECFA は経口曝露による急性毒性は低いと判断している（参照 5）。

表：急性毒性試験成績概要

| 被験物質    | 投与経路 | 動物種         | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |      | 観察された症状          | 引用文献  |
|---------|------|-------------|-----------------------------|------|------------------|-------|
|         |      |             | 雄                           | 雌    |                  |       |
| L-システイン | 経口   | ICR-JCL マウス | 3550                        | 4200 | 歩行散漫，失調性歩行，痙攣性運動 | 参照 34 |
| L-システイン | 経口   | SD-JCL ラット  | 6350                        | 5580 | 歩行散漫，呼吸促迫，痙攣性歩行  | 参照 34 |
| L-システイン | 経口   | CFE ラット     | 1890                        | -    | 沈鬱，過敏，傾眠         | 参照 35 |

### （2）亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

（L-システイン塩酸塩）

L-システイン塩酸塩一水和物を SD ラット（各群雌雄 10 匹）に注射用水を媒体として 0、100、300、

1,000 mg/kg 体重/日の投与量で 91 日間反復強制経口投与した。投与期間中、死亡はみられなかった。尿検査において、1,000 mg/kg 体重/日群の雌雄で尿タンパク質の陽性例数の増加、雄のみに尿中カリウム排泄量の減少がみられた。血液化学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日群の雄で総コレステロール及びリン脂質の増加ならびにナトリウム及び塩素の減少が、雌でグルコースの増加がみられた。器官重量測定において、1,000 mg/kg 体重/日群の雌雄で肝臓重量の増加がみられた。病理検査において、1,000 mg/kg 体重/日群の雌雄で肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大及び胃境界縁の扁平上皮過形成がみられた。以上より、本試験条件下の無毒性量は雌雄ともに 300 mg/kg 体重/日と判断された。なお、当該試験は標準的な毒性試験法（「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針（別添）」厚生労働省、参照 36）に準拠し、GLP 基準を遵守して実施された（参照 37）。

#### （L-システイン）

L-システインを ICR-JCL マウス（各群雌雄 8～12 匹）に 1%CMC 溶液を媒体として 0, 200, 1,000, 3,000 mg/kg 体重/日の投与量で 30 日間反復強制経口投与した。投与期間中、雄では 3,000 mg/kg 体重/日群の 10 例中 9 例が死亡し 1,000 mg/kg 体重/日群で 9 例中 1 例が死亡した。雌では 3,000 mg/kg 体重/日群の 9 例中 7 例が死亡し 1,000 mg/kg 体重/日群の 12 例中 1 例が死亡した。期間中死亡例の多くには内臓及び脳の出血や充血がみられた。一般症状観察において、3,000 mg/kg 体重/日群では歩行散漫、痙攣性歩行、呼吸促迫や鎮静症状がみられた。病理検査において、全 L-システイン投与群で肺のうっ血及び出血がみられた。また 1,000 mg/kg 体重/日以上群で脾臓の濾胞周囲のうっ血及び濾胞萎縮、副腎束状帯の淡明化やうっ血、肝臓細胞核の消失がみられた（参照 34）。この結果から、JECFA は NOEL を <200 mg/kg と記している（参照 5）。

L-システインを SD-JCL ラット（各群雌雄 9～12 匹）に 1%CMC 溶液を媒体として 0, 200, 1,000, 5,000 mg/kg 体重/日の投与量で 30 日間反復強制経口投与した。投与期間中、5,000 mg/kg 体重/日群の雄では 10 例中 7 例が死亡し、雌では 9 例中 9 例が死亡した。死亡動物の多くには内臓諸臓器のうっ血および出血がみられた。一般症状観察において、5,000 mg/kg 体重/日群では歩行散漫、痙攣性歩行から鎮静症状がみられた。体重測定において、5,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加の抑制がみられた。病理検査において、200 及び 5,000 mg/kg 体重/日群で脳うっ血がみられた。また 1,000 mg/kg 体重/日以上群で肺のうっ血が、5,000 mg/kg 体重/日群で腎臓のうっ血がみられた（参照 34）。この結果から、JECFA は NOEL を <200 mg/kg と記している（参照 5）。

L-システインを SD-JCL ラット（各群雄 10～12 匹）に 1%CMC 溶液を媒体として 0, 100, 500, 2,000 mg/kg 体重/日の投与量で 180 日間反復強制経口投与した。投与期間中、死亡はみられなかった。病理検査において、全 L-システイン投与群で肝臓のうっ血や副腎束状帯の淡明化がみられたが、これらは対照群でもみられた（参照 34）。JECFA は NOEL を <100 mg/kg と記している（参照 5）。

#### （3）発がん性試験

##### （L-システイン塩酸塩）

L-システイン塩酸塩を F344 ラット（各群雌雄 50 匹）に 0, 0.25, 0.50%の濃度で 108 週間飲水投与した。投与期間中、ラットの生存率に投与の影響はみられなかった。非腫瘍性の変化では、L-システイ

ン塩酸塩群の雌において腎乳頭の壊死及び腎盂の過形成がみられたほか、0.50%投与群の雌では腎乳頭の石灰沈着と近位尿細管の巣状壊死がみられた。近位尿細管の巣状壊死は0.50%投与群の雄でもみられた。腫瘍性の変化では、雌の乳腺と雄の腹膜、下垂体の腺種の発生頻度が対照群と比べて増加傾向を示したが、いずれも同系統の自然発生率の範囲内であった。したがってL-システイン塩酸塩には発がん性はないとされている（参照 38）。なお、当該試験におけるL-システイン塩酸塩の一日あたりの雌雄平均投与量は、L-システイン塩酸塩の総摂取量と投与期間より、0.25%群で140 mg/kg 体重/日及び0.50%群で259 mg/kg 体重/日と推定された。

#### （４）１年間反復投与毒性試験／発がん性併合試験

PubMed、Chemical Abstract 及び RTECS で検索したが見出せなかった（添付⑦、⑧）。

#### （５）生殖毒性試験

（L-システイン塩酸塩）

C.D. Norwegian Hooded Middle Aston 近交系妊娠雌ラットに、0 及び 3,500 ppm の L-システイン塩酸塩一水和物を添加した小麦粉を用いて焼成したパン粉を約 77%になるように飼料を調製し、6 世代にわたり投与した。第 5 及び第 6 世代は 35、350 ppm 投与群も追加し 1 群あたり雄性を 5~10 匹、雌性を 18~20 匹割り当て、複数世代にわたる L-システイン塩酸塩の摂取が子世代に及ぼす影響を検討した（35、350 及び 3,500 ppm 投与群における L-システイン塩酸塩の摂取量は、約 1.75、17.5 及び 175 mg/kg 体重/日）。

第 5 世代及び第 6 世代の平均値において、3,500 ppm 群の成熟雄ラットの肝臓重量は低値を示した。3,500 ppm 群の離乳雄ラットの腎臓及び肝臓は絶対重量が低値を示したが、体重比重量に差はみられなかった。第 5 世代の高用量群の組織学的検査において異常はみられず、6 世代にわたり投与に関連した異常は観察されなかった（参照 39、5）。従って、L-システイン塩酸塩には生殖毒性はないと判断した。

#### （６）出生前発生毒性試験

（L-システイン塩酸塩）

PubMed、Chemical Abstract 及び RTECS で検索したが見出せなかった（添付⑦、⑧）。

（L-システイン）

Wistar 系ラットの妊娠 9-14 日の間、L-システインを 8 あるいは 600 mg/kg 体重/日の投与量で経口投与し、妊娠末期（妊娠 20 日目）の胎仔及び新生仔（生後 28 日目まで）の生後発育に及ぼす影響を調べた。母獣の妊娠期間、分娩時、保育期間中の一般症状及び剖検所見、妊娠末期胎仔の外表、骨格及び新生仔の生後発育、骨格及び主要臓器に及ぼす影響は認められなかった。よって L-システインはラットの出生前発生に影響をおよぼさないとされている（参照 40）。

ICR-JCL マウスの妊娠 7-12 日の間、L-システインを 8 あるいは 600 mg/kg 体重/日で経口投与し、妊娠末期（妊娠 18 日目）の胎仔及び新生仔（生後 6 週目まで）の生後発育に及ぼす影響を調べた。母獣の妊娠期間、分娩時、保育期間中の一般症状及び剖検所見、妊娠末期胎仔の外表、骨格及び新生仔の生

後発育、骨格及び主要臓器に及ぼす影響は認められなかった。よって L-システインはマウスの出生前発生に影響をおよぼさないとされている（参照 40）。

#### （7）遺伝毒性試験

##### （L-システイン塩酸塩）

細菌（*S. typhimurium*、TA92、TA1535、TA100、TA1537、TA94、TA98 および TA2637）を用いた復帰突然変異試験が行われており、S9mix で代謝活性化させた TA100 の 1.0 mg/plate、S9mix で代謝活性化させた場合とさせない場合の TA2637 で陽性であった（参照 41）。

哺乳類細胞（チャイニーズハムスター肺線維芽細胞株）を用いた染色体異常試験が行われており、構造異常を有する染色体の出現率が対照群と比べて増加した（参照 41）。

マウス（雄 ddY マウス）を用いた赤血球小核試験が行われており、腹腔内に 125、250、500 mg/kg の投与量で単回投与した 24 時間後に大腿骨を採取し、骨髓の多染性赤血球を 1,000 個観察した結果、小核発現頻度の増加はみられなかった（参照 42）。

表：in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験（L-システイン塩酸塩）

| 動物種      | 試験名                  | 投与方法 | 試験系                                                                                       | 被験物質           | 投与量                           | 試験結果概要                                                                                                                                     | 引用文献  |
|----------|----------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| In vitro | 復帰突然変異試験<br>(±S9mix) |      | <i>S. typhimurium</i><br>TA92、<br>TA1535、<br>TA100、<br>TA1537、<br>TA94、<br>TA98<br>TA2637 | L-システイン<br>塩酸塩 | 6 用量<br>(詳細不明)                | 以下の条件で対照群の変異コロニーの 2 倍となり陽性と判定された。<br>TA100 : 1.0 mg/plate with S9、<br>TA2637 : 10.0 mg/plate with S9<br>TA2637 : 2 mg/plate without S9 mix | 参照 41 |
| In vitro | 染色体異常試験              |      | チャイニーズハムスター肺線維芽細胞株                                                                        | L-システイン<br>塩酸塩 | 3 用量（詳細不明）、24 及び 48 時間暴露      | 以下の条件で構造異常を有する染色体の出現率が対照群とくらべて 10%以上の増加となり、陽性と判定された。<br>最大反応：19%増加、2 mg/mL、24 時間後                                                          | 参照 41 |
| in vivo  | 小核試験                 | 腹腔内  | 雄 ddY マウス                                                                                 | L-システイン<br>塩酸塩 | 125、250、<br>500 mg/kg<br>(単回) | 投与 24 時間後に採取した大腿骨骨髓の多染性赤血球の小核発現頻度の増加は見られなかった。                                                                                              | 参照 42 |

##### （L-システイン）

細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 および TA1538）を用いた復帰突然変異試験が行われており、TA100 で陽性であった（参照 43）。

哺乳類細胞（L5178Y TK+/- 3.7.C 細胞）を用いたマウスリンフォーマ試験が行われており、S9mix で代謝活性化させた場合とさせない場合のいずれにおいても変異コロニーを増加させた（参照 43）。

哺乳類細胞（CHO 細胞）を用いた染色体異常試験が行われており、S9mix で代謝活性化させた場合とさせない場合のいずれにおいても染色体異常誘発性はみられなかった（参照 44、5）。

哺乳類細胞（チャイニーズハムスターV79）を用いた姉妹染色分体交換試験では、染色分体交換頻度に影響を与えなかった（参照 45）。

哺乳類細胞（ヒト末梢血リンパ球）を用いた姉妹染色分体交換試験では、染色分体交換頻度がわずかに増加したが濃度との相関はなく、細胞内の代謝バランスの乱れに起因した結果と考察されている（参照 46、5）。

表：in vitro 遺伝毒性試験（L-システイン）

| 動物種      | 試験名                 | 試験系                                                   | 被験物質    | 投与量                                  | 試験結果概要                                                                          | 引用文献    |
|----------|---------------------|-------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------|
| In vitro | 復帰突然変異試験            | <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 | L-システイン | 333-10000 µg/plate                   | 以下の条件で対照群の変異コロニーの 2 倍となり陽性と判定された。<br>TA100 : 333 µg/plate、                      | 参照 43   |
| In vitro | マウスリンフォーマ試験（±S9mix） | L5178Y TK+/- 3.7.C mouse lymphoma cells               | L-システイン | 36-6666 µg/mL                        | 以下の条件で対照群の変異コロニーの 2 倍となり陽性と判定された。<br>・75 µg/mL、S9mix なし<br>・3238 µg/mL、S9mix あり | 参照 43   |
| In vitro | 染色体異常試験             | CHO 細胞                                                | L-システイン | 5×10 <sup>-4</sup> M                 | 染色体異常誘発性はみられなかった。                                                               | 参照 44、5 |
| In vitro | 姉妹染色分体交換試験          | チャイニーズハムスター V79 細胞                                    | L-システイン | 10 <sup>-4</sup> -10 <sup>-3</sup> M | 姉妹染色分体交換頻度を増加させなかった。                                                            | 参照 45   |
| In vitro | 姉妹染色分体交換試験          | ヒト末梢血リンパ球                                             | L-システイン | 47, 87 あるいは 137 µg/mL                | 姉妹染色分体交換頻度をわずかに増加させたが濃度との相関がなく、代謝の不均衡に起因したとみなされている。                             | 参照 46、5 |

以上から、微生物を用いた復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験及びマウスリンフォーマ試験といった in vitro での遺伝毒性試験では陽性結果が得られているが、哺乳動物を用いた in vivo 小核試験では陰性結果が得られた。生体への曝露をより精緻に反映した in vivo の試験において陰性であったことから、L-システイン塩酸塩の遺伝毒性に特段の懸念はないと考えられる。

#### （8）アレルゲン性試験

AllergenOnline (<http://www.allergenonline.org/databasebrowse.shtml>) 及び Allergen Database Food Safety (<https://www.nihgs.go.jp/dnfi/ADFS.html>) で L-システイン塩酸塩もしくは L-システインのアレルギーに関するアラートは認められなかった。

### (9) 一般薬理試験

生体機能全般におよぼす影響について、PubMed を用いて一般症状及び行動、中枢神経、麻酔作用、けいれん作用、痛覚に及ぼす影響、体温に及ぼす影響等を指標に検索したが情報を見出せなかった（添付⑦、⑧）。なお、「(1) 急性毒性試験」において高用量で一般状態の変化がみられている。

## 3. ヒトにおける知見

### (L-システイン塩酸塩)

人における副作用の情報を、PubMed（添付⑦、⑧）及び食品安全情報 blog (<http://d.hatena.ne.jp/uneeyama/>) で検索したが見出せなかった。

### (L-システイン)

L-システインを主成分とするハイチオール C を 1 回 80 mg、1 日 2～3 回経口投与された 2122 例中、副作用が報告されたのは 14 例 (0.66%) で、その主なものは悪心 10 件 (0.47%)、下痢 2 件 (0.09%) 等であった（参照 47）。また、皮膚疾患（薬疹・中毒疹）患者を対象として臨床効果を検討した試験において、L-システインを 80 mg 含むカプセルを 47 人に 1 日 3 回、10 日間投与したところ、副作用は 1 例もみられなかった（参照 48）。さらに、尋常座瘡患者を対象として臨床効果を検討した試験において、L-システインを 80 mg 含むハイチオールカプセルを 99 人に 1 回 2 カプセル、1 日 3 回毎食後 30 分に内服させ、2 週間継続投与したところ、下痢及び嘔気の副作用が計 3 例にみられた（参照 49）。従って、L-システインを 160 mg/人/日から 480 mg/人/日服用した際の副作用として主に消化器症状が挙げられる。

また L-システインを主成分とするハイチオール、ハイチオール B、ハイチオール B クリア、ハイチオール C プルミエール、ハイチオール C プラス、ハイチオール C ホワイティアについて PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）の情報検索サイトにおいて緊急安全情報、安全性速報、医薬品の適正使用などに関するお知らせ、医薬品・医療機器等安全性情報（厚生労働省発行）、厚生労働省発表資料（医薬品関連）、PMDA 調査報告書、医薬品に関する評価中のリスクなどの情報（調査報告書）、PMDA 医療安全情報にアラートはなかった。

このほか、人における副作用の情報について、PubMed（添付⑦、⑧）及び食品安全情報 blog (<http://d.hatena.ne.jp/uneeyama/>) で検索したが見出せなかった。

## 4. 一日摂取量の推計等

### (1) 生産量統計調査及びマーケットバスケット方式による現在の摂取量の推計

生産量統計調査から、酸化防止剤としての目的での L-システイン塩酸塩の使用査定量は年間 200 kg であり、これは、国民一人当たりの摂取量に換算すると 4.64 µg/人/日となり、他の推計法と比較して極めて低い摂取量となる（参照 50）。

また、マーケットバスケット方式による食品添加物一日摂取量総点検調査報告書（H12）の表 10 - 1 及び 4 によれば、L-システイン塩酸塩の L-システインとしての摂取量は 20～64 歳成人で 98.1 mg/人/

日、1～6 歳児で 44.1 mg/人/日と報告されている（参照 30、参照 51）。マーケットバスケット方式のため、これらの摂取量はタンパク質由来を除いた、添加物以外からの摂取量を含む L-システインの総摂取量である。これらを L-システイン塩酸塩一水和物に換算するとそれぞれ 142.2 mg（体重 55.1 kg として 2.6 mg/kg 体重/日）及び 63.9 mg/人/日（体重 16.5 kg として 3.9 mg/kg 体重/日）となる。

（2）使用基準拡大後の摂取量の推計（使用対象食品の一日摂取量に添加物の使用量に乗じて求める方法）

国民健康・栄養調査（R1）の「第 5 表の 1 食品群別摂取量」を引用して、L-システイン塩酸塩の使用が想定される固形ブイヨン、顆粒風味調味料などの「その他の調味料」や「魚加工品」、「肉加工品」に L-システイン塩酸塩一水和物を適正添加量範囲の最大量 0.01%（喫食時換算）を使用する場合の暴露量は全人口で 27.0 mg/人/日（体重 55.1 kg として 0.49 mg/kg 体重/日）、20 歳以上成人で 28.0 mg/人/日（体重 55.1 kg として 0.51 mg/kg 体重/日）、1～6 歳児で 14.3 mg/人/日（体重 16.5 kg として 0.87 mg/kg 体重/日）（いずれも L-システイン塩酸塩一水和物として）と算出された（添付④）。

食品添加物一日摂取量総点検調査報告書（H12）の「表 2. 年齢別食品喫食量」の食品中で、L-システイン塩酸塩の使用が想定される食品に L-システイン塩酸塩一水和物を適正添加量範囲の最大量 0.01%（喫食時換算）を使用する場合の暴露量は、20～64 歳成人で 24.8 mg/人/日（体重 55.1 kg として 0.45 mg/kg 体重/日）、1～6 歳児で 13.7 mg/人/日（体重 16.5 kg として 0.83 mg/kg 体重/日）（いずれも L-システイン塩酸塩一水和物として）と算出された（添付⑤）。

L-システイン塩酸塩の使用が想定される食品の全ての製品で使用される訳では無いことから、本推計値は過大評価と考えられる。また、この推計値は JECFA 評価で示されている L-システインのフレーバーとしての EU での摂取量 642 µg/人/日（参照 5）を超えているが、EFSA による mTAMDI アプローチによる L-システイン塩酸塩のフレーバーとしての摂取量 73 mg/人/日（参照 19）よりは少ない。マーケットバスケット方式による現在の L-システイン塩酸塩一水和物の推定摂取量と、上記で求めた使用基準改正による推定増加摂取量の最大値を合算して求めた使用基準拡大後の推定総摂取量は、成人で 170.2 mg/人/日（体重 55.1 kg として 3.1 mg/kg 体重/日）及び 1～6 歳児で 78.2 mg/人/日（体重 16.5 kg として 4.7 mg/kg 体重/日）（いずれも L-システイン塩酸塩一水和物として）となる。従って、使用基準拡大により総摂取量が大幅に増加するものでは無いものと考えられる。また、L-システインはマクロ栄養素でタンパク質の構成成分であり、日本人の食事中タンパク質由来の L-システイン・シスチンの推定平均一日摂取量は 1 歳以上で 1,230 mg/人/日、20 歳以上で 1,247mg/人/日と算出され（添付⑥）、JECFA による食品からの L-システイン摂取量 1,010 mg/人/日（参照 5）及び EFSA による 8 か月乳児の食事からの L-システイン摂取量 296 mg/人/日（参照 18）を参照した場合においても、使用基準拡大後の推定総摂取量よりはるかに多い。

（3）推定一日摂取量と毒性試験から求められる ADI との比較

JECFA、SCF、EFSA、FDA 及び FSANZ は、L-システインの食品からの摂取量が、フレーバーや添加物からの摂取量よりはるかに多いことから、L-システイン及び/又はその塩酸塩の使用用途において安全性の懸念は無いとし、ADI を設定していない。L-システイン塩酸塩の毒性試験から導かれる NOAEL

は、GLP 基準の遵守下で標準的な試験法（参照 36）にて実施され、L-システイン塩酸塩の毒性学的プロファイルが特定されているラットの 91 日間反復投与試験で示された 300 mg/kg 体重/日（L-システイン塩酸塩一水和物として）付近と推定された（参照 37）。これを（2）で求めた使用基準拡大後の推定総摂取量（成人で 3.1 mg/kg 体重/日、1～6 歳児で 4.7 mg/kg 体重/日）で除して求められる暴露マージンは、成人で 97 及び 1～6 歳児で 64 と算出される。また、使用基準拡大前の推定総摂取量（成人で 2.6 mg/kg 体重/日、1～6 歳児で 3.9 mg/kg 体重/日）で除して求められる暴露マージンは、成人で 115 及び 1～6 歳児で 77 と算出されることから、使用基準拡大により暴露マージンが大幅に縮小するものではないと考えられる。

#### IV. 引用文献一覧

- (1) 第 9 版食品添加物公定書解説書
- (2) 「食品衛生法施行規則及び食品、添加物等の規格基準の一部改正について」環食化第九〇〇八号：昭和四四年二月一日付厚生省環境衛生局長通知
- (3) Online Edition: “Specifications for Flavourings” <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-flav/details/en/c/1409/>
- (4) LIST OF CODEX SPECIFICATIONS FOR FOOD ADDITIVES (CAC/MISC 6-2017)
- (5) WHO and FAO (ed.) :WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 54, Safety evaluation of certain food additives Prepared by the Sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). 2006;435-486.
- (6) REGULATION (EC) No 1333/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on food additives
- (7) COMMISSION REGULATION (EU) No 1129/2011
- (8) COMMISSION REGULATION (EU) No 231/2012
- (9) COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 872/2012
- (10) Code of Federal Regulations Title21, Part184 Subpart B Sec.184.1271
- (11) Code of Federal Regulations Title21, Part172 Subpart D Sec.172.32521
- (12) Food Chemical Codex 10<sup>th</sup> Edition
- (13) Oser, B.L. & Hall, R.L. (1972) Recent progress in the consideration of flavoring ingredients under the Food Additives Amendment. 5. GRAS substances. Food Technol., 26, 35–42.
- (14) Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 15
- (15) Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 18
- (16) Australia New Zealand Food Standards Code Standard 1.1.2
- (17) Reports of the Scientific Committee for Food (Twenty-fifth series), First series of food additives of various technological functions, 18 May 1990
- (18) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to the use of L-cysteine in foods intended for infants and young children, The EFSA Journal (2006) 390.

- (19) Amino acids from chemical group 34 Flavouring Group Evaluation 26, Revision 1. The EFSA Journal (2008), 790
- (20) Flavouring Group Evaluation 79, (FGE.79) Consideration of amino acids and related substances, The EFSA Journal (2008), 870.
- (21) Spapen HD, Diltor MW, Nguyen DN, Hendrickx I, Huyghens LP.: Effects of N-acetylcysteine on microalbuminuria and organ failure in acute severe sepsis: results of a pilot study. (2005) Chest. 127. 1413–1419.
- (22) Marcel C. G. van de Poll, Cornelis H. C. Dejong, and Peter B. Soeters. Adequate Range for Sulfur-Containing Amino Acids and Biomarkers for Their Excess: Lessons from Enteral and Parenteral Nutrition. (2006) J. Nutr. 136: 1694S–1700S.
- (23) Approval report – Application A1117, Extension of Use of L-Cysteine as a Food Additive, 13 December 2016[31–16] / FSANZ
- (24) Takumi K, Ziyatdinov MK, Samsonov V, Nonaka G.: Fermentative Production of Cysteine by *Pantoea ananatis*. (2017) Appl Environ Microbiol. 83(5). Pii: e02502-16. Doi: 10.1128/AEM.02502-16. Print 2017 Mar 1
- (25) 調整された酸素飽和条件下における、発酵による L-シスチンの製造方法、公表特許公報 特表 2014-512841
- (26) L-システインの製造方法、公開特許公報 昭 59-9184
- (27) 日本アミノ酸学会編アミノ酸資料集
- (28) JOSEPH I. Routh.: THE DECOMPOSITION OF CYSTEINE IN AQUEOUS SOLUTION. (1939) J Biol Chem. 130.297-304.
- (29) Nishiuchi H, Kohmura M, and Wakabayashi H.: A Rapid and Precise Method to Determine Cysteine Content in Food Materials using 4-(aminosulfonyl)-7-fluoro-2,1,3-benzoxadiazole. (2011) Food Sci. Technol. Res. 17(4). 341-346.
- (30) 食品添加物一日摂取量総点検調査報告書 (H12) 表 10-4 成人
- (31) 高木俊夫 : SH と SS の生化学. 有機合成化学, 1977: 第 35 巻第 5 号 332-342
- (32) 倉田忠男 : 含硫アミノ酸と食品の加熱香気. 調理科学, 1983: 第 16 巻 第 4 号 207-213.
- (33) 第十七改正日本薬局方
- (34) Takasaki, K., Urabe, M., Yamamoto, R., Ishibashi, S. & Hashimoto, N. (1973) Acute prolonged toxicity tests with l-cysteine in mice and rats. Oyo Yakuri, 7, 1251-1264.
- (35) Sprince H, Parker CM, Smith GG, and Gonzales LJ, (1974) Agents and Actions. 4/2. 125-130.
- (36) 「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」衛化第 29 号 : 平成 8 年 3 月 22 日付 厚生省生活衛生局長通知 別添
- (37) L-システイン塩酸塩一水和物のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 2014 年 国立医薬品食品衛生研究所
- (38) Kitahori Y, Konishi N, Nakagawa Y, Cho M, Naitoh H, Yamamoto K, Matsui E, Hiasa Y, Lack of Carcinogenicity of L-Cysteine Monohydrochloride in Fischer 344 Rats (1997) J. Toxicol. Pathol. 10,

83-89.

- (39) Frape DL, Wilkinson J, Chubba LG, Buchanan AM, Coppock JB, Use of L-cysteine in bread baking-  
-results of a multi-generation feeding experiment with breeding rats (1971) J. Sci. Food. Agric. 22(2),  
65-8.
- (40) Inoki R, Kudo T, Kawada Y, Suzuki N, Murakami S, Ohno H, Ito R, N Shuzo, Matsuura S, Toida S,  
Teratological safety of L-cysteine in rats and mice, (1977) J. Med. Soc. Toho, 24(4), 667-674
- (41) Ishidate .M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A, (1984) Fd Chem.  
Toxic. Vol. 22, No. 8, pp. 623-636.
- (42) Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate M, Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight  
miscellaneous chemicals, (1988) Fd Chem. Toxic. Vol. 26, No. 6, pp. 487-50.
- (43) Seifried HE, Seifried RM, Clarke JJ, Junghans TB, San RHC, A Compilation of Two Decades of  
Mutagenicity Test Results with the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y Mouse Lymphoma  
Cell Mutation Assays, (2006) Chem. Res. Toxicol. 2006, 19, 627-6.
- (44) Stich, H.F., Rosin, M.P., San, R.H.C., Wu, C.H. & Powrie, W.D. (1981) Intake, formation, and release  
of mutagens by man. Gastrointestinal cancer: endogenous factors, 7, 247-266.
- (45) Speit G, Wolf M, Vogel W, (1980) The SCE inducing capacity of vitamin C: investigations in vitro and  
in vivo, Mutat. Res., 78, 273-278.
- (46) Xing, W. & Na, R. (1996) Amino acids excess increase SCEs in human lymphocytes. Mutat. Res.,  
372, 75-78.
- (47) L-システイン製剤ハイチオール錠 医薬品添付文書（2013 年 2 月改訂第 5 版）
- (48) 帷子康雄：二重盲検法による SH 製剤 C-G(L-Cysteine)の薬疹・中毒疹に対する臨床効果。臨床皮膚  
科（1975） 29（2） 147-153.
- (49) 三浦祐晶：尋常座瘡にたいする L-システイン（ハイチオールカプセル）の臨床評価。西日本皮膚科  
（1980） 42（4） 701-710.
- (50) 日本食品添加物ニュース Vol.37, No.3（2017）（通算 283 号）
- (51) 食品添加物一日摂取量総点検調査報告書（H12）表 10-1 幼児

## V. 添付資料一覧

- ① 官能評価結果①
- ② 官能評価結果②
- ③ 官能評価結果－上限濃度
- ④ 1 日摂取量推計①（国民健康栄養調査）
- ⑤ 1 日摂取量推計②（食品添加物一日摂取量総点検調査）
- ⑥ タンパク質からのシステイン／シスチン摂取量計算
- ⑦ 毒性情報検索結果①（MEDLINE, Chemical Abstract, RTECS）
- ⑧ 毒性情報検索結果②（PubMed）

## VI. 略語一覧

|        |                                                                          |
|--------|--------------------------------------------------------------------------|
| CAC    | コーデックス総会 (Codex Alimentarius Commission)                                 |
| CMC    | Carboxymethyl cellulose                                                  |
| EFSA   | 欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority)                                |
| FAO    | 国際連合食糧農業機関 (Food and Agriculture Organization of the United Nations)     |
| FDA    | 食品医薬品局 (Food and Drug Administration)                                    |
| FEMA   | 米国食品香料工業会 (Flavor & Extract Manufacturers Association)                   |
| FSANZ  | オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (Food Standards Australia New Zealand)            |
| GMP    | 適正製造規範 (Good manufacturing practice)                                     |
| GRAS   | Generally Recognized As Safe                                             |
| JECFA  | 合同 FAO/WHO 食品添加物専門家会議 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) |
| MSDI   | Maximized Survey-derived Daily Intake                                    |
| mTAMDI | Modified Theoretical Added Maximum Daily Intake                          |
| NOEL   | 無作用量 (No Observed Effect Level)                                          |
| NOAEL  | 無毒性量 (No Observed Adverse Effect Level)                                  |
| RTECS  | 化学物質毒性データ総覧 (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)           |
| SCF    | 食品科学委員会 (The Scientific Committee for Food)                              |
| WHO    | 世界保健機関 (World Health Organization)                                       |