

(案)

添加物評価書

Ｌ－システイン塩酸塩

令和４年（２０２２年）３月
食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
要 約.....	4
I. 評価対象品目の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 名称等.....	5
3. 化学式.....	5
4. 分子量.....	6
5. 性状.....	6
6. 製造方法.....	6
7. 安定性.....	7
8. 起源又は発見の経緯.....	7
9. 我が国及び諸外国等における使用状況.....	7
10. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要.....	9
II. 安全性に係る知見の概要.....	12
1. 体内動態.....	12
2. 毒性.....	14
3. ヒトにおける知見.....	35
III. 一日摂取量の推計等.....	41
IV. 我が国及び国際機関等における評価.....	42
1. 我が国における評価.....	42
2. 国際機関等における評価.....	42
V. 食品健康影響評価.....	44
＜別紙：略称＞.....	45
＜参照＞.....	46

1 ○審議の経緯

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

2022 年 3 月 1 日 第 849 回食品安全委員会（要請事項説明）

2022 年 3 月 11 日 第 184 回添加物専門調査会

2

3 ○食品安全委員会委員名簿

4 （2021年7月1日から）

山本 茂貴（委員長）

浅野 哲（委員長代理 第一順位）

川西 徹（委員長代理 第二順位）

脇 昌子（委員長代理 第三順位）

香西 みどり

松永 和紀

吉田 充

5

6 ○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿

7 （2021 年 10 月 1 日から）

朝倉 敬子

石塚 真由美

伊藤 清美

伊藤 裕才

梅村 隆志

澤田 典絵

杉山 圭一

高須 伸二

多田 敦子

田中 徹也

戸塚 ゆ加里

中江 大

西 信雄

北條 仁

前川 京子

松井 徹

横平 政直

8

1 <第 184 回添加物専門調査会専門参考人名簿>

高橋 智（名古屋市立大学大学院 医学研究科実験病態病理学 教授）

頭金 正博（名古屋市立大学大学院 薬学研究科医薬品安全性評価学分野 教授）

2

3

要 約

酸化防止剤、製造用剤及び調味料として使用される添加物「L-システイン塩酸塩」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

事務局より：

本項目「要約」は、「V. 食品健康影響評価」を記載した後、記載いたします。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

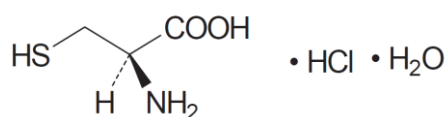
3 ~~酸化防止剤~~、製造用剤、酸化防止剤、調味料（参照1、2、3）【委員会資料、概
4 要書、1】

6 2. 名称等

7 和名：L－システイン塩酸塩

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

10 3. 化学式



（参照3）【1】

伊藤裕才専門委員：

化学式や分子量の最後に（一水和物）は必要ないと思います。

多田専門委員：

同意します。

事務局より：

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

伊藤裕才専門委員：

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

多田専門委員：

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

¹ CAS 登録番号：7048-04-6（L－システイン塩酸塩一水和物として）

るいは（ ）で化学式を示しておくか、いずれかとしてはいかがでしょうか。

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

伊藤裕才専門委員：

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

事務局より：

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

4. 分子量

175.63（L-システイン塩酸塩一水和物）（参照 3）【1】

5. 性状

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

6. 製造方法

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

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

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

⁴ DL-2-アミノチアゾリン-4-カルボン酸に *Pseudomonas thiazodinitrophilum* の高活性化菌体を作用させるとL-システインが得られる。

7. 安定性

第 9 版食品添加物公定書解説書によれば、システインはかなり酸化されやすく不安定なため、やや安定な塩酸塩の形で供給されている（参照 3）【1】。また、日本アミノ酸学会（2010）によれば、化学的に不安定で、鉄、銅などの微量の重金属が存在すると酸化が促進される。中性～アルカリ性水溶液中では空気酸化されてシスチンとなる（参照7）【27】。Routh ら（1936）によれば、0.048%食塩を含む沸騰蒸留水中空気存在下で加熱すると 1 時間で 3.5%、6 時間で 7.1%、12 時間で 11.2%がシスチンに変換された。（参照8）【28】

規格基準改正要請者は、システインは還元性を有するチオール基（SH 基）を有し、食品中で他の SH 基又は S—S 結合を有するシステイン、シスチン、還元型及び酸化型グルタチオン並びにたんぱく質を還元したり、S—S 交換反応を起こすと説明している（参照 2、9）【概要書、31】。また、システインは還元糖とともに加熱するとメイラード反応を起こし、食品香気成分の生成に重要な役割を果たしていると説明している。（参照 2、10）【概要書、32】

伊藤裕才専門委員：

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

多田専門委員：

同意します。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、「食品中の安定性」の内容を追記しました。

多田専門委員：

事務局案に同意します。

8. 起源又は発見の経緯

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

9. 我が国及び諸外国等における使用状況

（1）我が国における使用状況

我が国において、L-システイン塩酸塩は添加物として指定され、パン及び

天然果汁への使用が認められ、製造用剤及び酸化防止剤として使用されている。
(参照 3) 【1】

伊藤裕才専門委員：

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

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

多田専門委員：

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

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

事務局より：

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

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

多田専門委員：

事務局案に同意します。

(2) 諸外国等における使用状況

① コーデックス委員会

L-システイン塩酸塩は、食品添加物に関するコーデックス一般規格 (GSFA) ⁵ のリストに収載されていない。

なお、L-システインは、香料に関するコーデックス規格のリストに収載されている。(参照11) 【4】

② 米国における使用状況

L-システイン塩酸塩は、一般的に安全と見なされる (GRAS) 物質とされ、パン類の生地改良剤として小麦粉に対してL-システインとして 0.009% まで使用すること及び栄養目的として最終製品中の総タンパク質量に対して

⁵ 本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

2.3%まで使用することが認められている（参照12、13）【10、11】。

なお、L-システインは、米国食品香料製造者協会（FEMA）GRAS 物質とされ、フレーバー香料としての使用が認められている。（参照14）【13】

③ 欧州連合における使用状況

L-システイン塩酸塩は、小麦粉への使用、乳幼児用ビスケットに 1,000 mg/kg までの使用、フレーバーとしての使用が認められている。（参照15、16、17）【7、8、9】

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

L-システイン塩酸塩は、「塊根野菜」（食品分類 4.1.3.2）及び「アボカド及びバナナ」（食品分類 4.1.3.3）に対して、適正製造規範（GMP）下での食品添加物としての使用が認められている（参照18）【14】。加工助剤としては、生地改良剤として 75 mg/kg までの使用等が認められている【15】。さらに、フレーバーとしての使用が認められている。（参照19）【16】

10. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

「L-システイン塩酸塩」は、従来、パン及び天然果汁を対象に、製造用剤及び酸化防止剤の用途で使用されている。今般、「L-システイン塩酸塩」について、厚生労働省に、調味料⁶としての用途を追加するための規格基準改正の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼要請がなされたものである。

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、「L-システイン塩酸塩」の使用基準について、表1のとおり改正することを検討している（参照1）【委員会資料】

表1 「L-システイン塩酸塩」の使用基準改正案

（傍線部分は改正部分）

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

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

伊藤裕才専門委員：

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

多田専門委員：

ご意見に同意します。書きぶりとして、例えば以下ではいかがでしょうか。

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

伊藤裕才専門委員：

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

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

また、評価書の書きぶりは、多田先生の案に同意します。

事務局より：

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

回答：ご質問の件につきまして、公定規格では香料は「特有の」、香料以外の添加物は「特異な」と表現が分けられており、食品添加物公定書解説書

【1】の注2にあるように、L-システイン塩酸塩の製品はかすかに塩酸に

起因する塩酸様、及び含流アミノ酸のため分解物に起因する硫化水素のような「特異な」においを発しますが、アミノ酸の塩自身には揮発性はなく、香料のような「特有の」においは有さないということをもって、ご指摘の箇所の表現をしております。

事務局より：

多田専門委員の文案を追記しました。

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

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

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

のが適当とも考えられますがいかがでしょうか。

多田専門委員：

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

1

2

II. 安全性に係る知見の概要

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

L-システイン塩酸塩は、6 mol/L 塩酸試液に溶解するとされており、胃液中で L-システインと塩酸に解離すると考えられることから、L-システイン塩酸塩に加え、L-システインに係る知見も併せて、「L-システイン塩酸塩」の毒性に関する検討を総合的に行うこととした。(参照20)【33】

事務局より：

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

中江専門委員：

よろしいと思います。

1. 体内動態

遊離の α -アミノ酸は主に消化管粘膜を通して吸収され、門脈に入る。 α -アミノ酸は吸収されると種々の担体機構により細胞内に取り込まれる。これらのアミノ酸担体のほとんどはナトリウムイオン依存性であり、特定の α -アミノ酸類に特異的である。担体システムは適応性があり、ホルモンの制御下にある。ほとんどのアミノ酸は細胞に未変化体で取り込まれる。吸収後、タンパク合成での利用や TCA 回路の中間体への代謝により、 α -アミノ酸の血中濃度はごくわずかである。システインは、脱硫黄及び脱アミノ基の 2 段階によりピルビン酸に代謝される。 α -アミノ酸の排泄は腎尿細管の再吸収によって制御され、近位尿細管により α -アミノ酸が保持される。尿中 α -アミノ酸の排泄はヒトにおいてわずか 20~150 mg/人/日である。 α -アミノ酸の糞尿への消失は最小限に抑えられている。(参照21)

【5】

事務局より：

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

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

中江専門委員：

L-システインに特異的な情報が必要で、いきなりアミノ酸一般について述べられ、それだけというのはよろしくないと思います。一般的アミノ酸に関する情

報だけでよいという場合は、根拠を添えてそのようにメイクする必要があると思います。

松井専門委員：

中江専門委員に同意します。

- 1) 食事に含まれるタンパク質中のL-システイン（主にシスチン）を考慮する
なら、食事中タンパク質の消化から記述する必要があるでしょう。
- 2) 「アミノ酸担体のほとんどはナトリウムイオン依存性」
システインはナトリウムイオン依存性ではないいくつかの担体でも吸収されている
と思います。また、シスチンの輸送担体もあると思います。
- 3) システインはグルタチオンやタウリン（タウロコール酸）にも代謝されま
す。ピルビン酸への代謝が主経路か確認する必要があります。
- 4) 血中ではシスチンが多いと思います。そうすると、腎臓での再吸収や尿中排
泄も主にシスチンになると思います。

頭金専門参考人：

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

前川専門委員：

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

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

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

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

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

事務局より：

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

2. 毒性

(1) 遺伝毒性

① L-システイン塩酸塩

L-システイン塩酸塩を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 2 のとおりである。

表 2 L-システイン塩酸塩に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、A1537、TA2637)	最高用量 20 mg/plate	陽性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	Ishidate ら (1984) (参照 22) 【41】
	TGR 試験 (<i>in vivo</i>)	gpt delta マウス (肝臓、腺胃)	最高用量 1,000 mg/kg 体重 28 日間飲水投与後	陰性	厚労省委託試験 (2010) (非公表) ; 山田及び本間 (2018) にて引用 (参照 23、24) 【追 6、追 7】
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター線維芽細胞 (CHL 細胞)	最高用量 2 mg/mL、24 時間及び 48 時間処理	陽性 (代謝活性化系非存在下、48 時間処理)	Ishidate ら (1984) (参照 22) 【41】
	小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (ddY、雄、各群 6 匹)	0、125、250、500 mg/kg 体重 単回腹腔内投与 24 時間後	陰性	Hayashi ら (1988) (参照 25) 【42】

② L-システイン

L-システインを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 3 のとおりである。

1 表 3 L-システインに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i>) (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	333~10,000 μg/plate	陽性 (333 μg/plate 以上、 TA100)	Seifried ら (2006) (参照 26) 【43】
	<u>復帰突然変異試験</u> (<u><i>in vitro</i></u>)	<u>細菌 (<i>S. typhimurium</i>)</u> (<u>TA1535、</u> <u>YG3206、TA100、</u> <u>YG3216)</u>	<u>2,500 μg/plate</u> (<u>TA1535、</u> <u>YG3206)</u> 、500 μg/plate (<u>TA100、</u> <u>YG3216)</u>	<u>YG3206 において TA1535 と比べて復帰突然変異株の増加、</u> <u>YG3216 において TA100 と比べて復帰突然変異株の増加</u>	<u>Yamada ら</u> (<u>2009</u>) (参照 27) 【追 12】
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO 細胞)	5×10^{-4} mol/L	陰性	Stich ら (1981) ; JECFA (2006) にて引用 (参照 28、21) 【44、5】
	SCE 試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター細胞 (V79 細胞)	$10^{-4} \sim 10^{-3}$ mol/L (12.1~ 121 μg/mL)	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	Speit ら (1980) ; JECFA (2006) にて引用 【45、 5】
	SCE 試験 (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	47、87、137 μg/mL	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Xing ら (1996) ; JECFA (2006) にて引用 【46、 5】
	マウスリンフォーマ試験 (<i>in vitro</i>)	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y TK ^{+/} -)	36~6,666 μg/mL	陽性 (代謝活性化系非存在下 75 μg/mL 以上、代謝活性化系存在下 3,238 μg/mL 以上)	Seifried ら (2006) (参照 26) 【43】

2

③ 遺伝毒性のまとめ

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

L-システインの遺伝毒性試験では、染色体異常試験及び SCE 試験で陰性の結果が得られており、JECFA (2006) は、L-システインを含む 17 のアミノ酸類の評価において、遺伝毒性は認められないとしている (参照 21) 【5】。

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

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

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

したがって、本専門調査会は、L-システイン塩酸塩の遺伝毒性に関する試験成績は限られており、~~L-システイン塩酸塩及びL-システインを用いた*in vitro* 試験では一部に陽性の結果報告もされているが、L-システイン塩酸塩を被験物質とした*in vivo* 小核試験及び TGR 試験で陰性の結果が得られていることから、~~L-システイン塩酸塩には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

事務局より：

① 陽性の知見について

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

中江専門委員：

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

Ames 試験の結果自体の解釈が必要だと思います。

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

戸塚専門委員：

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

問題は、L-システインの遺伝毒性が陽性となるメカニズムだと思います。

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

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

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

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

杉山専門委員：

戸塚先生のご意見に異論はございません。

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

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

②「遺伝毒性のまとめ」について

山田及び本間（2018）【追 6】におけるＬ－システイン塩酸塩の評価や JECFA（2006）におけるＬ－システインの評価を参考にまとめましたのでご確認ください。

事務局より：

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

中江専門委員：

先生方および事務局の御対応に賛成します。

（２）急性毒性

① Ｌ－システイン塩酸塩

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

② Ｌ－システイン

Ｌ－システインを被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 4 のとおりである。

表 4 Ｌ－システインに関する急性毒性の試験成績

動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照文献
マウス (ICR、雌雄)	雄 3,550 雌 4,200	Takasaki ら（1973）；JECFA（2006）にて引用（参照29、21）【34、5】
ラット (SD、雌雄)	雄 6,350 雌 5,580	
ラット (CFE、雄)	1,890	Sprince ら（1973）；JECFA（2006）にて引用（参照30、21）【35、5】

（３）反復投与毒性

① Ｌ－システイン塩酸塩

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

SD ラット（雌雄、各群 10 匹）に、Ｌ－システイン塩酸塩一水和物を表 5

のとおり投与群を設定して、13 週間強制経口投与⁷する試験が実施されている。

表 5 投与群の設定

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

各投与群で認められた毒性所見は表 6 のとおりである。

表 6 毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・尿タンパク質の陽性例数の増加 ・肝臓相対重量の増加 ・肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大及び胃境界縁の扁平上皮過形成	
	・尿中カリウム排泄量の減少 ・血漿中総コレステロール及びリン脂質の増加並びにナトリウム及び塩素の減少	・血漿中グルコースの増加

そのほかに、以下の所見が認められた。

- ・尿検査では、300 mg/kg 体重/日以上投与群において塩素の排泄量の増加及び尿 pH の低下傾向が認められたが、被験物質の水溶液の pH は 1.3～2.3 であることから、報告者はこれらの変化は適応性変化であり、毒性学的意義はないとしている。
- ・病理組織学的検査では、胃境界縁の扁平上皮過形成が認められたが、報告者は刺激性のある被験物質の投与に起因するものであると考察している。

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

報告書では、1,000 mg/kg 体重/日投与で肝臓及び腎臓への影響を示唆する毒性変化が認められたことから、本試験における L-システイン塩酸塩の NOAEL を 300 mg/kg 体重/日としている（参照31）【37】。

本専門調査会は、1,000 mg/kg 体重/日投与において尿タンパク質の陽性例数の増加、肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大等が認められたことから、本試験における L-システイン塩酸塩の NOAEL を 300 mg/kg 体重/日（L-システイン塩酸塩一水和物として）と判断した。

⁷ 基礎飼料にシスチンが 0.28 g/100g 含まれている。（参照 32）【追 10】

事務局より：

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

中江専門委員：

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

肝の変化は、酵素誘導など適応性変化である可能性がないのでしょうか？

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

みなさまの御意見をお聞きしたいと思います。

横平専門委員：

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

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

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

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

以上から、これらは議論の必要があると思います。

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

事務局より：

表中の「毒性所見」につきまして、毒性と判断するかご検討ください。

中江専門委員：

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

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

横平専門委員：

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

中江専門委員：

代謝の御専門の方々の御意見をお聞きしたいと思います。

松井専門委員：

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

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

事務局より：

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

頭金専門参考人：

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

事務局より：

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

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

【現行案】 用量設定（mg/kg 体重/日） （L-システイン塩酸塩一水和物として）	0（対照群）	100	300	1,000
上記をL-システイン量に換算	0	69	207	690
基礎飼料からのシスチン摂取量	雄 185 雌 226	雄 189 雌 224	雄 193 雌 222	雄 191 雌 218
【シスチン量を加えた場合の試算】 用量設定（mg/kg 体重/日） （L-システインとして）	雄 185 雌 226	雄 258 雌 295	雄 400 雌 429	雄 881 雌 908

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

<評価書「炭酸カルシウム」（2016）>

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

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

前川専門委員：

1,000 mg/kg 体重/日投与で「腎毒性がある」と判断するか否かは難しいところと思いますが、報告書（参照）【37】では NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と判断し

ていることを記載してよいのではないかと思います。

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

横平専門委員：

基礎飼料中のシスチン量について、加算すべきでないと考えます。

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

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

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

中江専門委員：

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

1

2

② L-システイン

事務局より：

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

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

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

横平専門委員：

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

象です。

中江専門委員：

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

横平専門委員：

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

事務局より：

Takasaki ら（1973）【文献 34】については、評価書案から削除させていただき、「L-システインを被験物質とした反復投与毒性試験に関する知見は提出されていない。」とします。

参考資料【削除予定】

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

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

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

その結果、投与期間中に 3,000 mg/kg 投与群の雄 9/10 例、雌 7/9 例が死亡し、1,000 mg/kg 投与群では雄 1/9 例、雌 1/12 例が死亡した。死亡例の多くには肺のうっ血及び出血、脾臓のうっ血及びろ胞萎縮が認められた。3,000 mg/kg 投与群雌雄で呼吸促迫や鎮静症状等が、1,000 mg/kg 投与群で血液生化学検査の異常（血漿中総タンパクの増加、AST 及び ALT 活性の減少、グルコースの減少等）が認められた。200 mg/kg 及び 1,000 mg/kg 投与群の雄で精嚢重量減少、雌で副腎重量減少及び胸腺重量増加が認められた。生存例の病理検査において、L-システイン投与全群で肺のうっ血及び出血が認められた。（参照 29）【34】

JECFA（2006）は、本試験における NOEL を 200 mg/kg 体重/日未満としている（参照 21）【5】。

b. ラット 30 日間反復経口投与試験（Takasaki ら（1973）； JECFA （2006）に

て引用)【削除予定】

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

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

生存例の病理検査においては、脳、肺又は腎臓のうっ血が認められた。

(参照 29) 【34】

JECFA (2006) は、本試験における NOEL を 200 mg/kg 体重/日未満としている (参照 21) 【5】。

c. ラット 6 か月間反復経口投与試験 (Takasaki ら (1973) : JECFA (2006)

にて引用)【削除予定】

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

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

著者らは上記の病理変化のすべてが被験物質投与によるものか否かの判断は非常に困難であるとしている。(参照 29) 【34】

JECFA (2006) は上記の結果に基づき本試験の NOEL を 100 mg/kg 体重/日未満としている (参照 21) 【5】。

(4) 発がん性試験

① L-システイン塩酸塩

ラット 108 週間飲水投与試験 (Kitahori ら (1997))

F344 ラット (雌雄、各群 50 匹) に、L-システイン塩酸塩一水和物を表 7 のとおり投与群を設定して、108 週間飲水投与⁸する試験が実施されている。

⁸ 基礎飼料にシスチンが 0.34 g/100g 含まれている。(参照 32) 【追 10】

表 7 用量設定

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

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

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

投与群で認められた毒性所見は表 8 のとおりである。

表 8 毒性所見

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

そのほかに、以下の所見が認められた。

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

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。雄の 97～100%、雌の 33～48%に腫瘍の発生が認められたが、対照群と投与群で発生頻度に差はみられなかった。

Kitahori ら (1997) は L-システイン塩酸塩は、雌ラットに腎乳頭の壊死を発生させる可能性があるが、発がん性は示さないと結論している (参照 33) 【38】。

本専門調査会は、本試験における条件下で L-システイン塩酸塩のラットにおける発がん性は認められないと判断した。また、0.5%投与群の雌において腎乳頭壊死が認められる等、腎臓への影響が示唆されたこと、0.25%以上

1 の投与群において肝臓への影響を示唆する所見が認められたことから、本試
2 験におけるL-システイン塩酸塩の LOAEL を 0.25%投与群から算出した
3 139.6 mg/kg 体重/日と判断した。
4

中江専門委員：

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

横平専門委員：

本試験での毒性所見は毒性と言える所見と考えます。

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

事務局より：

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

横平専門委員：

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

事務局より：

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

中江専門委員：

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

事務局より：

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

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

② L-システイン

L-システインを被験物質とした発がん性に関する試験成績は提出されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

① L-システイン塩酸塩

参考資料

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

ラット生殖毒性試験 (Frape ら (1971⁹)) : JECFA (2006) にて引用)

~~Norwegian Hooded~~ Middle Aston ラット (雄⁹ : 各群 5~15 匹 雌 : 各群 4~30 匹) に、L-システイン塩酸塩一水和物を表 9 のとおり投与群を設定して、6 世代にわたり妊娠期間および児の哺乳期間中に混餌投与¹⁰する試験が実施されている。

表 9 用量設定

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

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

注2 : JECFA による換算値、計算式不明 (参照 21) 【5】

⁹ 雄は繁殖 2 世代目以降に使用

¹⁰ パン用小麦粉 127 kg に被験物質を表の用量で添加、イースト、塩化ナトリウム、Soyswift、水を加えて生地を作りパンを焼き、凍結乾燥して砕いたものを 77.38%含有した餌を給餌した。

1 1 世代目は各群 4 匹の妊娠ラットに、被験物質を 0 または 3500ppm の濃
2 度で含有する飼料を妊娠期間および児の哺乳期間中投与した。児の離乳時に、
3 母動物と、各同腹~~児仔~~からの雄 2 匹と雌 3 匹（繁殖のため）を除く全例を~~安~~
4 ~~楽と殺後、~~カーカスと体、肝臓、腎臓の重量を測定し、肉眼的病変の検査を
5 行った。第 2 世代と第 3 世代も同様に継代、検査した。第 4 世代は、1 群に
6 つき雄 12 匹と雌 24 匹を選抜し混餌投与を停止、繁殖に供された。第 5 世代
7 は 4 群に分け、被験物質を 0、35、350、又は 3,500ppm の濃度で妊娠、哺
8 乳期間中混餌投与した。試験は第 7 世代で終了した。

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

16 Frape ら（1970）は、~~高用量の~~被験物質を 6 世代にわたり投与したラット
17 においても明らかな毒性影響は認められなかったと結論付けている。（参照
18 34、21）【39、5】。

19 ~~本専門調査会は、親動物及び児動物に明らかな異常が見られていないこと~~
20 ~~から、本試験における生殖能力、親動物の一般毒性及び児動物に対する影響~~
21 ~~に係る NOAEL を本試験の最高用量である 3,500ppm 群から算出された 175~~
22 ~~mg/kg 体重/日と判断した。~~

事務局より：

① 試験の取扱いについて

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

田中専門委員：

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

ヒトの口に入るときに近い方法をとったのかもしれませんが、臨床試験ではな
くラット生殖発生毒性試験です。被験物質が正確量、出来るだけ正確に経口摂取

できる投与法を取らなかった理由が不明ですし、mg/kg 体重/日にどうやって換算したのかもわかりません。L-システインの熱安定性試験（パンを焼く温度）はやっているのどうかわかりませんが、少なくとも、焼いても被験物質に変化がない保証は必要です。個人的には GLP 対応試験でもないこともあり、評価資料ではなく参考資料とするほうが良いと判断します。

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

中江専門委員：

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

北條専門委員：

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

事務局より：

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

② 所見、NOAEL の判断について

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

北條専門委員：

上述①の理由から、本試験における NOAEL は判断できないと思われます。

中江専門委員：
北條先生の御意見に賛成です。

② L-システイン

参考資料

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

a. ラット発生毒性試験（猪木ら（1977））

Wistar ラット（妊娠雌、各群 25 匹¹¹）に、L-システインを表 10 のとおり投与群を設定して、妊娠 9～14 日まで強制経口投与¹²し、胎児及び新生児に対する影響を調べる試験が実施されている。

表 10 用量設定

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

注：媒体は蒸留水（蒸留水に溶解）

その結果、母動物の一般症状、体重増加及び剖検所見に異常は認められなかった。

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

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

猪木ら（1977）は、L-システインはラットに催奇形性を示さないと結論付けている（参照35）【40】。

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

¹² 基礎飼料にシスチンが 0.41 g/100g 含まれている。【追 10】

本専門調査会は、本試験における母動物の一般毒性及び胎児の発生毒性に係るNOAELを本試験の最高用量である600 mg/kg 体重/日（L-システインとして）と判断した。また、ラットにおいて催奇形性は認められないと判断した。

b. マウス発生毒性試験（猪木ら（1977））

ICR マウス（妊娠雌、各群 25 匹¹³）に、L-システインを表 11 のとおり投与群を設定して、妊娠 7～12 日まで強制経口投与¹⁴し、胎児及び新生児に対する影響を調べる試験が実施されている。

表 11 用量設定

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

その結果、母動物の一般症状、体重増加及び剖検所見に異常は認められなかった。

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

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

児動物の発育に関しては、以下の所見が認められた。

・生後 6 週目の日に実施した剖検で臓器重量の測定では、600 mg/kg 体

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

¹⁴ 基礎飼料にシスチンが 0.40 g/100 g 含まれている。（参照 36）【追 13】

1 重/日投与群の雄マウスの心臓重量が有意に低かったが、ラットの心臓重量に
2 は有意差がなかったので、被験物質投与の影響とはいいい難いとしている。

3
4 ~~なお、児動物の一般状態、体重増加、発育分化（耳介、腹部毛生、切歯、~~
5 ~~眼瞼）に差はなく、臓器・骨格の異常や、そのほかの臓器重量の群間有意差~~
6 ~~はなかった。~~

7 猪木ら（1977）は、L-システインはマウスに催奇形性を示さないと結論
8 付け考察している（参照 35）【40】。

9 ~~本専門調査会は、本試験における母動物の一般毒性及び胎児の発生毒性に~~
10 ~~係る NOAEL を本試験の最高用量である 600 mg/kg 体重/日（L-システイ~~
11 ~~ンとして）と判断した。また、マウスにおいて催奇形性は認められないと判~~
12 ~~断した。~~

13
事務局より：

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

田中専門委員：

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

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

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

中江専門委員：

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

北條専門委員：

被験物質の投与期間が 1981 年の OECD 試験ガイドラインで規定された期間（ラ

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

田中専門委員：

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

中江専門委員：

削除するのでなく、参考資料として残す意義はあるのでしょうか。

（６）毒性のまとめ

事務局より：

現時点の記載案に基づき、「毒性のまとめ」を作成しました。

田中専門委員：

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

事務局より：

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

生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

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

発がん性は認められないと判断した。

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

1 生殖毒性については、~~ラット生殖毒性試験（Frapeら（1970））において、親~~
2 ~~動物及び児動物に明らかな異常が見られていないことから、生殖能力、親動物~~
3 ~~の一般毒性及び児動物に対する影響に係る NOAEL を本試験の最高用量である~~
4 ~~3,500ppm 群から算出された 175 mg/kg 体重/日と判断した。~~

5 発生毒性については、~~ラット発生毒性試験（猪木ら（1977））において、胎児~~
6 ~~及び出生児に対する影響は認められず、母動物の一般毒性及び胎児の発生毒性~~
7 ~~に係る NOAEL を本試験の最高用量である 600 mg/kg 体重/日（L-システイン~~
8 ~~として）と判断した。また、ラットにおいて催奇形性は認められないと判断し~~
9 ~~た。マウス発生毒性試験（猪木ら（1977））において、胎児及び新生児に対する~~
10 ~~影響は認められず、母動物の一般毒性及び胎児の発生毒性に係る NOAEL を本~~
11 ~~試験の最高用量である 600 mg/kg 体重/日（L-システインとして）と判断した。~~
12 ~~また、マウスにおいて催奇形性は認められないと判断した。~~

14 3. ヒトにおける知見

15 (1) L-システイン塩酸塩

16 L-システイン塩酸塩を被験物質としたヒトにおける知見は提出されていな
17 い。

19 (2) L-システイン

20 ① ハイチオール[®]添付文書及びインタビューフォーム（久光製薬（2020））

21 ~~L-システインを有効成分とするハイチオール[®]は、表 12 のとおり、L-~~
22 ~~システインを有効成分とする医薬品がとして~~使用されている（参照37）【追
23 8】。承認時及び市販後の 2,122 例中副作用が報告されたのは 14 例（0.66%）
24 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。
25 （参照38）【追 9】

27 表 12 ハイチオール[®]の効能・効果等

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

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

薬（2020）にて引用）

薬疹・中毒疹の患者（男女 96 名¹⁵、10 歳以上）を対象として、表 13 のとおり投与群を設定し、プラセボ（49 名）又は L-システイン 240 mg/人/日（47 名）を 10 日間投与する無作為化二重盲検試験が実施されている。

表 13 用量設定

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

その結果、L-システインによる副作用は認められなかった。なお、全 142 名が試験に登録し、その後 12 名が薬剤投与後来院せず脱落（L-システイン投与群 8 例、プラセボ群 4 例）、34 名は年齢不適や全身衰弱、本試験の対象疾患以外である又は本試験では投与不可の併用薬使用が必要になった等の理由で除外されたただし、脱落症例では副作用の有無については明らかではない。（参照 39）【48】

朝倉専門委員：

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

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

事務局より：

ご指摘を踏まえ、修正しました。

③ 無作為化二重盲検試験（三浦及び玉川（1980）；ハイチオール[®]添付文書（久光製薬（2020））にて引用）

軽症又は中等症の思春期の尋常性座そうの患者（男女 166 名¹⁵）を対象として、表 14 のとおり投与群を設定し、プラセボ（81 名）又は L-システイン 480 mg/人/日（85 名）を 2 週間投与する無作為化二重盲検試験が実施されている。

¹⁵ 脱落症例及び除外症例を除いた人数

表 14 用量設定

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

その結果、表 15 のとおり、プラセボ群で 1 例、L-システイン群で 3 例に、副作用が認められた。(参照40)【49】

表 15 副作用

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

(3) N-アセチルシステイン

事務局より：

以下の 2 つの文献が提出されています。記載の可否についてご検討ください。

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

中江専門委員：

代謝の御専門の方々の御意見をお聞きしたいと思います。

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

また、その場合は、本件評価において N-アセチルシステインの安全性情報も加味すると事前に宣言した上で、ヒトの知見以外のすべての項目についても N-アセチルシステインの情報（それが無いということも含めて）を記載する必要があると思います。

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

澤田専門委員：

L-システインの代謝物として N-アセチルシステインを記載する必要がある

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

他の評価では代謝物まで評価していますか。

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

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

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

松井専門委員：

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

頭金専門参考人：

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

朝倉専門委員：

先生方と同意見で、そこまで何の記載も無いのにヒト知見のところで急に出てくるのは違和感がありました。物質には詳しくないのですが、*N*-アセチルシステインはシステインの誘導体で、サプリメントとして流通しているもののようです。

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

前川専門委員：

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

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

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

栄養サプリメントとして常用する場合の *N*-アセチルシステインの臨床試験における典型的な用量は 300～600 mg 人/日の範囲であり、急性アセトアミノフェン中毒の治療及び造影剤誘発性腎障害の防止には 2,400 mg/人/日までの用量で使用されている。重度敗血症の患者に 100 mg/kg 体重/日までの *N*-アセチルシステインを投与した試験では、直接的に *N*-アセチルシステイン起因する有害事象は認められなかった。(参照41) 【22】

② 無作為化試験 (Spapen ら (2005) ; van de Poll ら (2006) にて引用)

重度敗血症の患者 (男女 35 名、27～81 歳) を対象として、表 16 のとおり投与群を設定し、プラセボ (17 名、62±18 歳) 又は *N*-アセチルシステイン (18 名、58±15 歳) を投与する無作為化試験が実施されている。

表 16 用量設定

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

その結果、*N*-アセチルシステイン投与中に有害事象は認められなかったとされている。(参照42) 【21】

(4) ヒトにおける知見のまとめ

事務局より：

現時点の記載案に基づき、「ヒトにおける知見のまとめ」を作成しました。

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

1 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

事務局より：

追って作成します。

2

IV. 我が国及び国際機関等における評価

事務局より：

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

1. 我が国における評価

食品安全委員会において、「Ｌ－システイン塩酸塩」の評価は行われていない。

2. 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

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

Ｌ－システインについては、2004 年開催の第 63 回会合（2006 年報告）において、フレーバーとしての評価が行われた際に、主要栄養素かつたんぱく質の通常の構成成分であり、フレーバーとしての現在の推定摂取量においては安全性に懸念はないと結論付けられている。（参照 21）【5】

(2) 米国における評価

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

(3) 欧州における評価

1990 年、欧州食品科学委員会（SCF）は、Ｌ－システインの小麦処理剤としての使用について評価を行った。その結果、Ｌ－システイン塩酸塩及びＬ－システイン－水和物が小麦粉への生地改良剤として使用されているが、Ｌ－システインは広範な食品に含まれる非必須アミノ酸であり、小麦処理剤としての使用に由来する摂取量はわずかであるため、毒性学的に許容できると結論付けている。（参照 43）【17】

2006 年、欧州食品安全機関（EFSA）は、Ｌ－システイン及びＬ－システイン塩酸塩の乳幼児用ビスケットへの 1 g/kg までの使用について評価を行った。その結果、食事由来の摂取量と比べてビスケット由来の摂取量は非常に少ないことに言及し、安全性に懸念はないと結論付けている。（参照 44）【18】

2007 年、EFSA は、Ｌ－システイン塩酸塩のフレーバーとしての評価を行った。その結果、食事由来の摂取量が桁違いに多いため、フレーバーの評価手順を適用することは適当ではないとしつつ、フレーバーとしての推定使用量においては安全性の懸念はないと結論付けた。（参照 45）【19】

2007 年、EFSA は、JECFA の第 63 回会合で行われたフレーバーとしてのア

ミノ酸の評価について検討を行った結果、JECFA の評価に同意している。(参照46)【20】

(4) オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

2016 年、オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) は、L-システイン塩酸塩の皮むき又はカットしたアボカド及びバナナへの GMP 下での使用拡大について評価を行った。その結果、L-システインは、1 日 100 g のたんぱく質を摂取した場合、たんぱく質由来で 2.2 g/人/日摂取されること、N-アセチルシステインとしての栄養サプリメントの典型的な用量は 300~600 mg/人/日であり、特定の疾患の治療には 2,400 mg/人/日までの用量で使用されることもあるが、これらの使用量では有害影響は報告されていないことに言及し、使用拡大による摂取量の増加は無視できると結論付けた。(参照47)【23】

1 **V. 食品健康影響評価**

事務局より：

追って作成します。

2

3

4

1 <別紙：略称>

2

略称	名称等
CHL	チャイニーズハムスター線維芽細胞
CHO	チャイニーズハムスター卵巣細胞
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
FEMA	Flavor and Extract Manufactures Association：米国食品香料製造者協会
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GMP	Good Manufacturing Practice：適正製造規範
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般に安全とみなされる
GSFA	General Standard for Food Additives：コーデックス一般規格
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
TGR 試験	transgenic rodent somatic and germ cell gene mutation assays：トランスジェニックげっ歯類の体細胞及び生殖細胞を用いた遺伝子突然変異試験
SCE 試験	Sister chromatid exchanges：姉妹染色分体交換
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会

3

1 < 参照 >

- 1 【委員会資料】厚生労働省：「L-システイン塩酸塩」の食品安全基本法第24条に基づく食品健康影響評価について、第849回食品安全委員会、2022
- 2 【概要書】味の素株式会社：L-システイン塩酸塩の使用基準改正のための概要書、2022
- 3 【1】第9版食品添加物公定書解説書
- 4 【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
- 5 【25】調整された酸素飽和条件下における、発酵によるL-システインの製造方法、公表特許公報 特表 2014-512841
- 6 【26】L-システインの製造方法、公開特許公報 昭 59-9184
- 7 【27】日本アミノ酸学会編アミノ酸資料集
- 8 【28】JOSEPH I. Routh.: THE DECOMPOSITION OF CYSTEINE IN AQUEOUS SOLUTION. (1939) *J Biol Chem.*130.297-304.
- 9 【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
- 10 【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.
- 11 【4】LIST OF CODEX SPECIFICATIONS FOR FOOD ADDITIVES (CAC/MISC 6-2017)
- 12 【10】Code of Federal Regulations Title21, Part184 Subpart B Sec.184.1271
- 13 【11】Code of Federal Regulations Title21, Part172 Subpart D Sec.172.32521
- 14 【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.
- 15 【7】COMMISSION REGULATION (EU) No 1129/2011
- 16 【8】COMMISSION REGULATION (EU) No 231/2012
- 17 【9】COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 872/2012
- 18 【14】Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 15
- 19 【16】Australia New Zealand Food Standards Code Standard 1.1.2
- 20 【33】第十七改正日本薬局方
- 21 【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.
- 22 【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.
- 23 【追6】厚労省変異原性データシート 2018
- 24 【追7】厚労省変異原性データシート英語版 2018
- 25 【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.
- 26 【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.
- 27 【追 12】 Yamada ら : Development of Tester Strains Deficient in Nth/Nei DNA Glycosylases to Selectively Detect the Mutagenicity of Oxidized DNA Pyrimidines. Genes and Environment, 2009
- 28 【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.
- 29 【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.
- 30 【35】 Sprince H, Parker CM, Smith GG, and Gonzales LJ, (1974) Agents and Actions. 4/2. 125-130.
- 31 【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
- 32 【追 10】 オリエンタル酵母 : 実験動物用飼料カタログ
- 33 【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.
- 34 【39】 Frappe 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.
- 35 【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
- 36 【追 13】 日本クレア : 実験動物用飼料データ集 2021 年版
- 37 【追 8】 久光製薬株式会社 : 添付文書 ハイチオール錠 40、ハイチオール錠 80、ハイチオール散 32%, 2020
- 38 【追 9】 久光製薬株式会社 : 医薬品インタビューフォーム ハイチオール錠 40、ハイチオール錠 80、ハイチオール散 32%, 2020
- 39 【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.
- 40 【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.
- 41 【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.
- 42 【21】 Spapen HD, Dilltoer 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.
- 43 【17】 Reports of the Scientific Committee for Food (Twenty-fifth series), First series of food additives of various technological functions, 18 May 1990
- 44 【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.

⁴⁵ **【19】** Amino acids from chemical group 34 Flavouring Group Evaluation 26, Revision 1. The EFSA Journal (2008), 790

⁴⁶ **【20】** Flavouring Group Evaluation 79, (FGE.79) Consideration of amino acids and related substances, The EFSA Journal (2008), 870.

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