

令和 4 年 10 月 12 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

肥料・飼料等専門調査会 座長 森田 健

食品衛生法第13条第3項の規定に基づき人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和4年4月22日付け4消安第395号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められた *Corynebacterium glutamicum* により生産された塩酸L-ヒスチジンを含む有効成分とする飼料添加物に係る食品健康影響評価に伴い実施した、ヒスチジンの当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

(案)

対象外物質※ 評価書

ヒスチジン
(第2版)

令和4年(2022)年10月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

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

目 次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	3
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	4
○要 約.....	6
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 使用目的及び使用状況等.....	7
II. 安全性に係る知見の概要.....	8
1. アミノ酸の一般的な体内動態.....	8
2. 体内動態試験.....	9
(1) 体内動態試験（ラット）.....	9
(2) 体内動態試験（牛）.....	10
(3) 体内動態試験（鶏）.....	10
(4) 体内動態試験（七面鳥）.....	10
3. 遺伝毒性試験.....	11
4. 急性毒性試験.....	13
5. 亜急性毒性試験.....	13
6. 慢性毒性・発がん性試験.....	14
7. 人に関する知見.....	15
(1) ヒスタミン食中毒に関する知見.....	15
(2) その他の知見.....	15
8. その他の試験.....	16
9. 対象動物を介したヒスチジン摂取量.....	16
III. 国際機関等における評価の概要.....	17
1. 欧州における飼料添加物としての評価.....	17
2. 米国における飼料添加物としての評価.....	17
3. JECFAにおける食品添加物（香料）としての評価.....	17
4. 欧州における食品添加物（香料）としての評価.....	17

IV. 食品健康影響評価	18
<別紙 検査値等略称>	19
<参照>	20

〈審議の経緯〉

第1版関係

- 2005年 11月 29日 対象外物質告示（参照1）
- 2010年 2月 15日 厚生労働大臣より食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0215第9号）
- 2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 4月 16日 第37回肥料・飼料等専門調査会
- 2012年 2月 23日 第420回食品安全委員会（報告）
- 2012年 2月 23日 から2012年3月23日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 10月 5日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 10月 15日 第449回食品安全委員会（報告）
（同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知）

第2版関係

- 2022年 4月 22日 塩酸L-ヒスチジンについて農林水産大臣から飼料添加物の指定並びに飼料添加物の基準及び規格の設定に係る食品健康影響評価について要請（4消安第395号）
- 2022年 6月 10日 第176回肥料・飼料等専門調査会
（塩酸L-ヒスチジンに係る評価要請に伴い、対象外物質ヒスチジンについて審議）
- 2022年 7月 27日 第178回肥料・飼料等専門調査会
- 2022年 10月 12日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2011年1月6日まで）	（2012年6月30日まで）	（2012年7月1日から）
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平冽子

村田 容常

* : 2009年7月9日か
ら

(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

村田 容常

* : 2011年1月13日
から

村田 容常

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(第1版)

(2011年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)

酒井 健夫 (座長代理)

青木 宙 高橋 和彦

秋葉 征夫 舘田 一博

池 康嘉 津田 修治

今井 俊夫 戸塚 恭一

江馬 眞 細川 正清

桑形 麻樹子 宮島 敦子

下位 香代子 元井 菫子

高木 篤也 吉田 敏則

(2011年10月1日から)

唐木 英明 (座長*)

津田 修治 (座長代理*)

青木 宙 舘田 一博

秋葉 征夫 戸塚 恭一

池 康嘉 細川 正清

今井 俊夫 宮島 敦子

江馬 眞 山中 典子

桑形 麻樹子 吉田 敏則

下位 香代子

高橋 和彦

* : 2011年11月2日から

(第2版)

(2022年4月1日から)

森田 健 (座長*)

川本 恵子 (座長代理*)

吉田 敏則 (座長代理*)

赤沼 三恵 植田 富貴子

新井 鐘蔵 小林 健一

荒川 宜親 佐々木 一昭

井上 薫 高橋 研

今田 千秋 中山 裕之

* : 2022年4月25日から

〈第 176, 178 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

今井 俊夫 (国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 動物実験施設長)

山田 雅巳 (防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授)

山中 典子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 疾病対策部 病性鑑定室)

要 約

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）とされているヒスチジンについて、食品健康影響評価を実施した。第 2 版への改訂に当たり、塩酸 L-ヒスチジンを有効成分とする飼料添加物の評価要請に伴い、飼料添加物指定審査用資料（遺伝毒性試験（L-ヒスチジン塩酸塩）、急性毒性試験（L-ヒスチジン塩酸塩）、眼及び皮膚刺激性試験、慢性毒性試験（L-ヒスチジン塩酸塩））及び EFSA の評価書が新たに提出された。

体内動態試験において、ヒスチジンを飼料添加物として家畜等に混餌投与した試験の一部では、高用量のヒスチジン投与群において組織中のヒスチジン含有量が対照群と比較して高い結果であった。

新たに提出された遺伝毒性試験の結果及び従来¹の知見から、ヒスチジンは動物用医薬品及び飼料添加物として使用された場合、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。

L-ヒスチジン塩酸塩を用いたラットの亜急性毒性試験の結果、NOAEL は雄で 1,630 mg/kg 体重/日、雌で 1,760 mg/kg 体重/日と判断した。

慢性毒性及び発がん性試験（最大投与量：雄；955 mg/kg 体重/日、雌；1,105 mg/kg 体重/日）においては、投与に起因したヒスチジンの毒性及び発がん性はないと判断した。

ヒスチジンは、人用医薬品、食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題はみられていない。

体内動態試験から得られたヒスチジン投与動物の可食部（筋肉等）におけるヒスチジン量は、同動物の当該部位における内因性ヒスチジン量と同程度であったことから、飼料添加物として投与したヒスチジンは、人のヒスチジン摂取量を大きく増加させる可能性は低いと考えた。

FDA は、ヒスチジン（L-及び DL-ヒスチジン）を飼料添加物として安全と判断し、GRAS（一般に安全とみなされる）としている。また、EFSA は動物の必要量に応じて適正量のヒスチジンを飼料に添加した際、人の健康への懸念はなく、安全であると評価している。

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、ヒスチジンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えた。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

動物用医薬品

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：L-ヒスチジン

英名：L-Histidine

(参照 2)

3. 化学名

IUPAC

英名：(2S)-2-amino-3-(1H-imidazol-5-yl)propanoic acid

CAS (No : 71-00-1)

英名：L-Histidine

(参照 2)

4. 分子式

$C_6H_9N_3O_2$

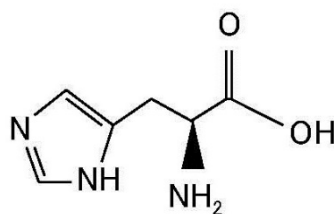
(参照 2)

5. 分子量

155.15

(参照 2)

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

ヒスチジンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、タンパク質に広く認められ、魚肉中では遊離の状態に含まれていることが多い。(参照 3、4)

人は、食品からタンパク質を摂取し、その構成成分であるアミノ酸に加水分解後、吸収し、組織タンパク質の代謝に利用している。ヒスチジンは、1985 年に FAO、WHO、UNU が発表した基準アミノ酸をもとに、必須アミノ酸として扱われている。特に乳幼児の成長に必須なアミノ酸である。(参照 4、5、6)

ヒスチジンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生

労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）とされている。

日本では、動物用医薬品としての承認はないが、食品安全委員会は、動物用ワクチンの添加剤として使用される成分として L-ヒスチジン（塩酸塩及びその水和物を含む。）の食品健康影響評価を行い、「食品から通常摂取される場合と、人の健康に及ぼす影響が変わるものではないと考えられる」と評価している（参照 7）。

飼料添加物としては、塩酸 L-ヒスチジン（L-ヒスチジン一塩酸塩一水和物：CAS No. 5934-29-2）が使用される。（参照 8）

当該飼料添加物の使用用途は、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給であり、対象動物は全家畜等¹としている。推奨添加量は、飼料中の L-ヒスチジンが不足する全畜種等（全飼養ステージ）用飼料に対し 0.01～0.5%程度で、飼料中のヒスチジンの含量に応じてその不足分を補給する目的で使用すると評価要請者は説明している。海外では、EU、米国等において全動物種を対象とした飼料添加物として使用が認められている（参照 8）。

食品添加物としては、L-ヒスチジン及び L-ヒスチジン塩酸塩の使用が認められているが、それらの使用基準は定められていない。

また、L-ヒスチジンは、育児用調製粉乳等の栄養食品にも広く利用されているほか、人用医薬品としてアミノ酸輸液、経口、経腸栄養剤として使用されている。（参照 4）

今般の評価（第 2 版）では、農林水産省から、塩酸 L-ヒスチジンを有効成分とする飼料添加物について、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 2 条第 3 項の規定に基づく飼料添加物としての指定並びに同法第 3 条第 1 項の記載に基づく飼料添加物の基準及び規格の設定に係る評価要請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、各種評価書等の L-ヒスチジンに関する主な科学的知見及び飼料添加物の指定審査用資料等を用いて安全性に係る知見を整理した。

検査値等略称は別紙に示した。

1. アミノ酸の一般的な体内動態

タンパク質の分解によって生じた遊離アミノ酸は、小腸粘膜を通りナトリウム依存能動輸送によって吸収される。

吸収された遊離アミノ酸は、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用される。遊離されたアミノ酸の約 75%は再利用される。新しいタンパク質にすぐに取り込まれないアミノ酸は速やかに両性代謝中間体に代謝されるため、過剰のアミ

¹ 飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律施行令（昭和 51 年政令第 198 号）で定める動物

ノ酸は蓄積されない。

アミノ基転移反応により α -アミノ基窒素が除去された後の残りの炭素骨格は、L-グルタミン酸、次いで α -ケトグルタル酸に変換され、クエン酸回路に入る。

アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素は、魚類はアンモニアとして直接排泄し、鳥類はアンモニアを尿酸に、高等脊椎動物はアンモニアを尿素に変換して排泄する。(参照 3)

2. 体内動態試験

評価要請者は、L-ヒスチジンはアミノ酸の一つで生体の構成成分であり、食品添加物としても認められていることから、人に対する安全性は高い成分と考えられるとして、体内動態試験及び残留試験の知見は提出していない。

一方、EFSA の飼料添加物としてのヒスチジンの安全性及び有効性に関する科学的意見書では、ヒスチジンを飼料添加物として家畜に混餌投与した試験等を記載しており、その概要を以下に記載した (参照 9)。

以下の試験は、ヒスチジン投与による乳量及び乳中タンパク質への影響、家きんの血液及び筋肉における抗酸化作用、サケの白内障防止等主に飼料へのヒスチジン添加効果を確認するために実施された。

(1) 体内動態試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、3 週齢、雄、6 匹/群) にヒスチジンを 2 週間混餌投与 (投与飼料中ヒスチジン濃度 : 0.1、0.3、0.8%、基礎飼料中のヒスチジン濃度は不明) し、組織 (脳、腓腹筋、腎、胃) 中の遊離ヒスチジン濃度を測定する試験が実施された。

結果を表 1 に示した。

組織中の遊離ヒスチジン濃度は、投与濃度依存的に増加した。

(参照 9、10)

表 1 2 週間ヒスチジン混餌投与後の組織中の遊離ヒスチジン濃度($\mu\text{g/g}$)

ヒスチジン投与量	0.1%	0.3%	0.8%
脳	11.0 \pm 1.2 ^a	32.9 \pm 2.4 ^b	93.7 \pm 10.4 ^c
腎臓	74.3 \pm 3.2 ^a	85.8 \pm 6.1 ^b	95.2 \pm 8.0 ^c
筋肉 (腓腹筋)	18.4 \pm 3.0 ^a	59.4 \pm 5.6 ^b	101.3 \pm 8.1 ^c
胃	38.4 \pm 5.1 ^a	84.2 \pm 5.5 ^b	150.5 \pm 11.2 ^c

組織中濃度 : 平均値 \pm SD (n=6)

a、b、c : 同行異符号間に有意差あり (P<0.05)

(2) 体内動態試験 (牛)

牛 (エアシャー種、体重 552 kg、5 頭) にヒスチジンを 14 日間消化管² (第四胃又は十二指腸) 内に注入 (2、4、6 g/日) し、産乳量、血中濃度及び乳房への影響を検証する試験が実施された。ヒスチジン投与量に応じて血中ヒスチジン濃度は直線的に増加したが、乳房静脈及び乳汁中への放出ヒスチジン濃度に有意な変動はなかった。(参照 9、11)

(3) 体内動態試験 (鶏)

鶏 (肉用種、1 日齢、雄、230 羽/群) に L-ヒスチジンを 6 週間混餌投与 (投与飼料中ヒスチジン濃度：雛・幼鳥期³：7.6 g/kg 飼料 (0.76%)、育成期⁴：6.83 g/kg 飼料 (0.68%)) し、投与期間中 L-ヒスチジンを測定する試験が実施された。胸筋肉中のヒスチジン濃度は、対照群 (雛・幼鳥期：L-ヒスチジン 5.67 g/kg 飼料 (0.57%)、育成期：同 5.32 g/kg 飼料 (0.53%)) に比較して有意に増加 (4.75 から 5.25 g/100 g DM) し、ヒスチジンのジペプチドであるカルノシン濃度は、有意 (30%) に増加 (0.891 から 1.205 mg/g 組織) した。(参照 9、12)

(4) 体内動態試験 (七面鳥)

七面鳥 (Big7 種、42 日齢、雌 56 羽/群) に L-ヒスチジンを肥育 9 週間混餌投与 (0.18% 添加) し、投与期間中 L-ヒスチジンを測定する試験が実施された。胸筋肉中のヒスチジン及びカルノシン濃度に有意な増加はみられなかった。なお、飼養期間中の対照群及び添加投与群における飼料中の総ヒスチジン濃度は、それぞれ 0.58~0.49% 及び 0.78~0.63% であった。(参照 9、13)

(5) 体内動態試験 (魚類)

① 鮭 (タイセイヨウサケ、体重 71.4 ± 1.1 g、51 匹/群、魚油又は野菜油使用群設定) にヒスチジン (ヒスチジン塩酸塩) を 13 週間混餌投与 (投与飼料中ヒスチジン濃度：1.0、1.2、1.4、1.6、1.8%) し、投与開始直後、投与開始後 5 週間、9 週間、13 週間に筋肉中遊離ヒスチジンを測定する試験が実施された。用量及び投与期間に関連して筋肉中遊離ヒスチジンが増加した (最大量 (1.8% 添加) の 13 週間投与では 620 mg/kg 魚肉に相当) が、より低い添加量 (1.0 又は 1.2% 添加) では、ほとんど枯渇しその蓄積は極めて微量と考えられた。(参照 9、14)

② 鮭 (タイセイヨウサケ、体重 $1,662 \pm 333$ g) にヒスチジンを混餌投与 (投与飼料中ヒスチジン濃度：1.0、1.3、1.7%、1.0% 及び 1.7% 投与群で計 200 匹、

² 牛は第一胃において微生物等がアミノ酸を分解するため、アミノ酸の体内動態、生態影響等を定量的に評価するためには第四胃以降の消化管に投与する必要がある。

³ 生後 1~21 日齢

⁴ 同 22~42 日齢

1.3%投与群に 80 匹を使用) する試験が実施された。試験期間は 6 月から 10 月を 3 期に分け、濃度及び期間を組み合わせ投与した。試料は 6、7、9 及び 10 月に採取した。試験開始後 6 週間では筋肉中の遊離ヒスチジン濃度は急激に増加し、1%投与群では 20 mg/kg、1.3%では 109 mg/kg 及び 1.7%投与群では 289 mg/kg 筋肉相当であった。(参照 9、15)

③ ブリ (幼若、体重 22 g、44 匹/群) にヒスチジンを 6 週間混餌投与 (投与飼料中ヒスチジン濃度 : 2.5%、基礎飼料 1.6%含有) し、ヒスチジンを測定する試験が実施された。添加群での筋肉中のヒスチジン濃度 (>62 mM/kg) は対照群 (42 mM/kg) の 1.5 倍以上の高値であった。(参照 9、16)

3. 遺伝毒性試験

L-ヒスチジン又は L-ヒスチジン塩酸塩に関する遺伝毒性試験結果を表 2 に示した。

表 2 L-ヒスチジン又はL-ヒスチジン塩酸塩の遺伝毒性試験結果

	試験系	対象	用量	結果	参照
in vitro	復帰突然変異試験 ⁵	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 ^a	L-ヒスチジン塩酸塩 : 5~5,000 µg/plate (±S9)	陰性	参照 17
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA100-10 ^b	L-ヒスチジン塩酸塩 : 40 mg/plate (±S9)	陰性	参照 18,19
		<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> /pKM101、同 <i>oxyR</i> ^a	L-ヒスチジン : 5 mg/plate (±S9)	陰性	参照 20,21
		<i>E. coli uvrB</i> , <i>uvrB umuC</i> , <i>uvrB lexA</i> ^c	L-ヒスチジン : 310 µg/mL (-S9)	陰性	参照 20,22
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	L-ヒスチジン塩酸塩 : 1,250、2,500、5,000 µg/mL (6 時間処理、処理後 18 時間培養、-S9) 625、1,250、2,500 µg/mL (6 時間処理、処理後 18 時間培養、+S9) 156、313、625 µg/mL (24 時間処理、-S9)	陰性	参照 23
		チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	L-ヒスチジン塩酸塩 : 2.0 mg/mL (24 時間及び 48 時間処理、-S9)	陰性	参照 18
	姉妹染色分体交換試験	ヒト末梢血リンパ球	L-ヒスチジン : 21、61、111 µg/mL(-S9)	陽性 ^d	参照 20,23,24
		ヒト末梢血リンパ球	L-ヒスチジン : ~100 µg/mL (-S9)	陽性 ^d	参照 20

±S9 : 代謝活性系存在及び非存在下

a : トリプトファン要求性大腸菌

b : ストレプトマイシン依存性ネズミチフス菌⁶

c : ラクトース利用能のない大腸菌

d : 細胞毒性が測定されておらず、またその影響について用量依存性がないことから、EFSA では、この結果は結論付けられないとしている。

⁵ ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験は、通常ヒスチジン要求性株を用いて評価されることから、ヒスチジンを被験物質にはできない。そのため、トリプトファン要求性大腸菌を用いた試験、ネズミチフス菌のストレプトマイシン依存性を利用した試験又は大腸菌のラクトース利用能を利用した試験を実施した。

⁶ ストレプトマイシン依存的に増殖する変異株で、薬剤依存性から薬剤非依存性への変異を指標にした突然変異試験で用いられる。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、*in vivo* 遺伝毒性試験データは得られなかったものの、EFSA により結論付けられないとされた姉妹染色分体交換試験の陽性知見を除き、復帰突然変異試験及び染色体異常試験の各 *in vitro* 試験結果が陰性であったことから、ヒスチジンは、動物用医薬品及び飼料添加物として使用された場合、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。

4. 急性毒性試験

L-ヒスチジン一塩酸塩一水和物の急性毒性試験 (LD₅₀) 結果を表 3 に示した。

表 3 L-ヒスチジン一塩酸塩一水和物の急性毒性試験結果 (mg/kg 体重)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		参照
		雄	雌	
ラット	経口	—	>2,000 ^a	参照 25
		—	>2,000	参照 26

a : 最大試験用量

5. 亜急性毒性試験

ラット (F344、6 週齢、雌雄 10 匹/群) を用いた L-ヒスチジン塩酸塩の 13 週間亜急性毒性試験が実施された。L-ヒスチジン塩酸塩を 0、0.31、0.62、1.25、2.5、5.0 % の濃度で飼料に添加して混餌投与した (雄 ; 0、190、400、780、1,630、3,480 mg/kg 体重/日、雌 ; 0、220、440、870、1,760、3,590 mg/kg 体重/日に相当)。

投与期間を通じて死亡は認められなかった。5.0%群の雄で体重増加量の低下が認められた。血液学的検査で、5.0%群の雄で Hb 及び Ht の増加が、血液生化学的検査で 5.0%群の雌で BUN 及びクレアチニンの増加がそれぞれ認められた。臓器重量については、2.5%以上の群の雄で片側の腎比重量増加及び片側の精巣比重量増加が、5.0%群の雌で腎比重量増加がそれぞれ認められた。病理組織学的検査では、5.0%群の雄で精巣上体の精子肉芽腫が 5/10 例に認められたが、その他の群では認められなかった。それ以外の臓器については、組織学的な異常は認められなかった。(参照 27)

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、NOAEL は雄で 1,630 mg/kg 体重/日 (2.5%群)、雌で 1,760 mg/kg 体重/日 (2.5%群) と判断した。

6. 慢性毒性・発がん性試験

ラット (F344 系、6 週齢、雌雄各 50 匹/群) に L-ヒスチジン塩酸塩 (純度 99.8%) を 104 週間混餌投与 (1.25 及び 2.5%飼料 (雄 ; 472 及び 955 mg/kg 体重/日又は雌 ; 558 及び 1,105 mg/kg 体重/日に相当)) し、慢性毒性・発がん性試験が実施された。

104 週での雌雄各投与群の生存率は、対照群と比較して有意な変化はみられなかった。投与開始 76~104 週の雄及び同 84~100 週での 2.5%投与群の雌での体重増加量は低下した。

また、雄の 2.5%投与群の赤血球数、血小板数、Hb 及び Ht 値が高値であった。雌の 2.5%投与群の相対脳重量並びに 1.25 及び 2.5%投与群の相対副腎重量が高値であったが、絶対重量には差がみられなかった。1.25 及び 2.5%投与群の雄では、肺の絶対重量が対照群と比較して有意に低かった。対照群を含む雌雄の全ての群で種々の腫瘍が発生したが、全ての腫瘍性病変は組織学的にこの系統のラットで自然発生することが知られているものと類似しており、いずれの腫瘍の発生率も雌雄いずれの投与群においても有意な増加は認められなかった。したがって、本試験条件下では、L-ヒスチジン塩酸塩は F344 ラットにおいて発がん性を有しないと結論した。

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、L-ヒスチジンに慢性毒性・発がん性はないと判断した。(参照 28)

7. 人に関する知見

(1) ヒスタミン食中毒に関する知見

ヒスチジンはヒスタミンの前駆体であり、生体内ではヒスチジン脱炭酸酵素によりヒスタミンが生成される。ヒスタミンは種々の細胞機能の調整因子であり、胃酸分泌、血管拡張、炎症及びアレルギー反応並びに神経伝達物質など多くの機能に係る物質である(参照 9)。飼料としてのヒスチジンの過剰投与は、ヒスタミン生成に影響する(参照 9、29)。

魚肉はヒスチジンを高濃度に含有し、微生物により変換されたヒスタミンを魚肉を介して人が摂取すると、ヒスタミン食中毒が生じることが知られていることから、EU では海産魚肉のヒスタミン最大限界値を 200 mg/kg 魚肉としている(参照 9、29)。

哺乳動物及び家禽類の生肉のヒスタミン含有量は魚肉に比べ低いことが知られているが、人の健康に及ぼす影響閾値は、健康人では 50 mg ヒスタミン/人とされている(参照 9、30)。

魚類でのヒスタミン生成には、魚の保存時間、温度、pH、衛生状態、発酵食品としての培養など多くの要因が関連しており、FAO は、適正な時間と温度そして生産物の保存可能時間を考慮すると、サケ類でのヒスタミン産生濃度を以てヒスタミン食中毒を生じさせるとは考えにくいとしている(参照 9)。

FEEDAP は、サケ類の必要量を充足するヒスチジンの飼料補充は、魚類の適正な取り扱い及び保存が確認できれば、ヒスタミン生成の増加をもたらす可能性は低いとし、この結論は他の養殖魚に共通して適用できるとしている。また、ヒスチジンを高濃度に含有する魚種では、ヒスチジンの混餌投与は魚肉中ヒスチジンを増加させ、魚肉の不適切な保存によりヒスタミンが高濃度となる可能性がある」と指摘した(参照 9)。

哺乳動物及び家禽類の生可食組織及びそれらの生産物に関連したヒスタミン食中毒作用の報告がみられないことから、FEEDAP はこれらの動物の必要量を満たすヒスチジンを混餌投与した動物の生可食組織及び生産物を摂取することによる人へのヒスタミンの有害作用はないと考えられると結論している(参照 9)。

(2) その他の知見

ヒトにヒスチジンを摂取させ(24~64 g/日の漸増投与)、味覚及び臭覚並びにそれらの閾値の変化を比較したが、異常はみられなかった。尿中の亜鉛の排出増加、不快症状(頭痛、吐き気等)が報告された。(参照 4、31)

FAO によれば、成人のヒスチジン必要量は 8~12 mg/kg 体重であった。欧州、米国、日本のヒスチジン摂取量は 2.12~2.40 g/日(30~35 mg/kg 体重/日に相当)との報告がある。また、複数の試験結果において、高用量ヒスチジンをヒトに投与した後、血漿中ヒスチジン濃度は迅速に上昇するが、投与後数時間で減少することが確認されている。ノルウェーの食品安全に関する科学委員会は、ヒスチジンを 4~4.5 g/日(70 kg 成人 57 mg/kg 体重/日に相当)投与し

た場合にヒトへの有害影響は認められず、また、食品添加物として 0.55 又は 0.60 g/日摂取した場合、成人（18 歳以上）、青年（14～18 歳）、子供（10～14 歳）についても人の健康へ有害影響を与えることはないと考えられると結論づけた。（参照 32）

8. その他の試験

20% (w/v) 溶液ヒスチジン製剤について、OECD ガイドライン No.437 に基づき、牛摘出角膜を用いた混濁度及び透過性試験 (*in vitro* 眼刺激性試験) を実施したところ、弱い反応 (mildly irritant) がみられた。

ヒスチジン製剤 10 mg (26.3 mg/cm²) について、OECD ガイドライン No.439 に基づき、ヒト再構築皮膚培養細胞を用いた *in vitro* 皮膚刺激性試験を実施したが、皮膚刺激性はみられなかった。

OECD ガイドライン No.429 に基づき、マウス (CBA/Ca 系、雌) を用いた局所リンパ節試験を実施した。一般状態及び体重変化はみられなかった。処理による増殖反応はみられず、皮膚感作性物質ではないと判断された。（参照 9）

9. 対象動物を介したヒスチジン摂取量

2. 体内動態試験 (3) 及び (5) ①、②の試験結果と、日本食品標準成分表の鶏胸肉及びサケ筋肉中のヒスチジン量をふまえて人の摂取量について検討を行った。

日本食品標準成分表の鶏胸肉中ヒスチジン量 (0.97～1.9 g/100 g) を乾物換算 (約 3 倍濃縮) した量 (2.91～5.7 g/100 g) と、上記試験結果 (5.25 g/100 g DM) を比較すると、同成分表のヒスチジン量の範囲内であった。本試験の肉用鶏のヒスチジン投与量 (0.76% (雛・幼鳥期)、0.68% (育成期)) は、肉用鶏の必要量 (0.29～0.34% (日本飼養標準)、0.25～0.35% (NRC)) 以上であった。

また、同成分表のサケ筋肉中ヒスチジン量 (0.54 g/100 g) と、上記試験結果 ① (0.062 g/100 g (1.8% 投与群)) 及び同② (0.002 g/100 g (1% 投与群)、0.0109 g/100 g (1.3% 投与群)、0.0289 g/100 g (1.7% 投与群)) を比較すると、同試験結果は、同成分表の筋肉中のヒスチジン量より少なかった。本試験のタイセイヨウサケへのヒスチジン投与量は、必要量 (0.8% (日本飼養標準)) 以上であった。（参照 33、34）

なお、評価要請者は、飼料添加物としてのヒスチジンの使用用途は、低タンパク質化された配合飼料中のヒスチジンの不足分を補給し、全家畜等のヒスチジン必要量を充足させることであり、推奨添加量は、0.01～0.5%程度と説明している。（参照 8）

以上のことから、ヒスチジン投与動物の可食部 (筋肉等) におけるヒスチジン量は、同動物の当該部位における内因性ヒスチジン量と同程度であったことから、飼料添加物として投与したヒスチジンは、人のヒスチジン摂取量を大きく増加させる可能性は低いと考えた。

Ⅲ. 国際機関等における評価の概要

1. 欧州における飼料添加物としての評価

EFSA は飼料添加物としてのヒスチジンの安全性及び有効性に関する科学的意見書を複数公表している。評価対象である大腸菌又は *Corynebacterium glutamicum* を用いて産生した高純度（純度 98%以上）の L-ヒスチジン一塩酸塩一水和物を含有する飼料添加物は、動物の必要量に応じて適正な量を飼料に添加した時、人の健康への懸念はなく、安全であるとしている。（参照 9,20,35）

2. 米国における飼料添加物としての評価

FDA では、L-及び DL-ヒスチジンは飼料添加物として安全であり、GRAS としている。（参照 36）。

3. JECFA における食品添加物（香料）としての評価

JECFA では、第 63 回会議（2004 年）において、L-ヒスチジンが天然に存在するアミノ酸で、多量栄養素であるタンパク質の構成要素であること、さらに香料として摂取する量よりはるかに多くの量を食品から摂取していることから、香料の安全性評価に関する手順を適用しないこととした。

L-ヒスチジンが、香料として使用される場合において、現在の摂取量では安全性上の懸念はないとされ、現在の使用を認めると結論している。（参照 37, 38）

4. 欧州における食品添加物（香料）としての評価

EFSA では、L-ヒスチジンは、多量栄養素であること及びタンパク質の構成要素であることから、食品を通じた人へのばく露量は香料としての使用を通じた暴露量よりはるかに多いため、安全性評価手順は適用しないが、香料として使用された場合の推定摂取量では安全性上の懸念はないと結論している。（参照 39）

IV. 食品健康影響評価

食品安全委員会肥料飼料等専門調査会は、動物用医薬品及び飼料添加物として使用されるヒスチジンについて、食品健康影響評価を実施した。

体内動態試験において、ヒスチジンを飼料添加物として家畜等に混餌投与した試験の一部では、高用量のヒスチジン投与群において組織中のヒスチジン含有量が対照群と比較して高い結果であった。

新たに提出された遺伝毒性試験の結果及び従来知見から、ヒスチジンは動物用医薬品及び飼料添加物として使用された場合、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。

L-ヒスチジン塩酸塩を用いたラットの亜急性毒性試験の結果、NOAEL は雄で 1,630 mg/kg 体重/日、雌で 1,760 mg/kg 体重/日と判断した。

慢性毒性及び発がん性試験（最大投与量：雄；955 mg/kg 体重/日、雌；1,105 mg/kg 体重/日）においては、投与に起因したヒスチジンの毒性及び発がん性はないと判断した。

ヒスチジンは、人用医薬品及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題はみられていない(参照 40)。

体内動態試験から得られたヒスチジン投与動物の可食部（筋肉等）におけるヒスチジン量は、同動物の当該部位における内因性ヒスチジン量と同程度であったことから、飼料添加物として投与したヒスチジンは、人のヒスチジン摂取量を大きく増加させる可能性は低いと考えた。

FDA は、ヒスチジン（L-及び DL-ヒスチジン）を飼料添加物として安全と判断し、GRAS（一般に安全とみなされる）としている。また、EFSA は動物の必要量に応じて適正量のヒスチジンを飼料に添加した際、人の健康への懸念はなく、安全であると評価している。

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、ヒスチジンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えた。

<別紙 検査値等略称>

略称	名称
BUN	Blood Urea Nitrogen : 血中尿素窒素
DM	Dry matter : 乾物
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EU	European Union : 欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nation : 国際連合食糧農業機関
FDA	US Food and Drug Administration : 米国食品医薬品庁
FEEDAP	The Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed : EFSA の動物用飼料に使用する添加物及び製品又は物質に関する科学パネル
GRAS	Generally Recognized as Safe : 一般に安全とみなされる
Hb	Hemoglobin : ヘモグロビン
Ht	Hematocrit : ヘマトクリット
JECFA	Joint FAO/WHO Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD50	Lethal Dose 50 : 半数致死量
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level : 無毒性量
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構
UNU	United Nations University : 国連大学
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

<参照>

1. 食品衛生法第11条第3項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を定める件（平成17年厚生労働省告示第498号）
2. PubChem : L-Histidine pubchem.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6274>
3. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳. "タンパク質とアミノ酸の代謝". イラストレイテッドハーパー・生化学 原書27版. 丸善, 2007, p. 265-293.
4. “L-ヒスチジン”. 食品添加物公定書解説書. 第8版. 谷村顕雄、棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D1329-1331.
5. “ヒスチジン”. 岩波生物学辞典、八杉龍一、小関治男、古谷雅樹、日高敏隆. 第4版、岩波書店、2002年、p.1,150
6. WHO Technical Report series. Protein and amino acid requirements in human nutrition : report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation
7. 食品安全委員会 府食693号 動物用ワクチンの添加剤として使用される成分に係る食品健康影響評価
8. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 抄録（非公表）
9. EFSA. Safety and efficacy of L-histidine monohydrochloride monohydrate produced using *Corynebacterium glutamicum* for all animal species. EFSA Journal.2019.
10. Lee NS, Fitzpatrick D, Meier E and Fisher H, 1981. Influence of dietary histidine on tissue histamine concentration, histidine decarboxylase and histamine methyltransferase activity in the rat. Agents and Actions, 11.
11. Korhonen M, Vanhatalo A, Varvikko T and Huhtanen P, 2000. Responses to graded postruminal doses of histidine in dairy cows fed grass silage diets. Journal of Dairy Science, 83.
12. Kope c W, Jamroz D, Wiliczekiewicz A, Biazik E, Pudlo A, Hikawczuk T, Skiba T and Korzeniowska M, 2013. Influenc of different histidine sources and zinc supplementation of broiler diets on dipeptide content and antioxidant status of blood and meat. British Poultry Science, 54.
13. Kopec W, Wiliczekiewicz A, Jamroz D, Biazik E, Pudlo A, Hikawczuk T, Skiba T and Korzeniowska M, 2016. Antioxidant status of turkey breast meat and blood after feeding a diet enriched with histidine. Poultry Science, 95.
14. Remo S, Hevroy E, Olsvik P, Fontanillas R, Breck O and Waagbo R, 2014. Dietary histidine requirement to reduce the risk and severity of cataracts is higher than the requirement for growth in Atlantic salmon

- smolts, independently of the lipid source. *British Journal of Nutrition*, 111.
15. Waagbø R, Trøse C, Koppe W, Fontanillas R and Breck O, 2010. Dietary histidine supplementation prevents cataract development in adult Atlantic salmon, *Salmo salar* L., in seawater. *British Journal of Nutrition*, 104.
 16. Ogata HY, 2002. Muscle buffering capacity of yellowtail fed diets supplemented with crystalline histidine. *Journal of Fish Biology*, 61.
 17. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 4-9 (非公表)
 18. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 4-10
 19. T.Kada, K.Aoki, T.Sugiura et al. Isolation of Streptomycin-Dependent Strains From *Salmonella typhimurium* TA98 and TAI00 and Their Use in Mutagenicity Tests. *Environmental Mutagenesis* 5:9-15.1983
 20. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 4-12
 21. A. Mart'inez, A. Urios, et al. Mutagenicity of 80 chemicals in *Escherichia coli* tester strains IC203, deficient in OxyR, and its oxyRq parent WP2 *uTrA* pKM101: detection of 31 oxidative mutagens. *Mutation Research* 467,2000.
 22. N.Sargentini, K.C.Smith. Mutagenesis by normal metabolites in *Escherichia coli*: phenylalanine mutagenesis is dependent on error-prone DNA repair. *Mutatwn Research*,1986
 23. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 4-11 (非公表)
 24. JECFA. WHO Food Additives Series: 54. Safety evaluation of certain food additives. 2006.
 25. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 4-4 (非公表)
 26. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 4-5
 27. 池崎信一郎 他, F344 ラットを用いた L-ヒスチジン塩酸塩の 13 週間亜慢性毒性試験, 国立衛生試験所報告, 1994 年, 第 112 号, 17
 28. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 4-7
 29. EFSA. Safety and efficacy of L-histidine monohydrochloride monohydrate produced using *Corynebacterium glutamicum* KCCM 80179 for all animal species. *EFSA Journal*,2019.
 30. 食品安全委員会. ファクトシートのためのダイオキシン類及びヒスタミンの科学的知見の収集に関する調査 調査報告書 2020 年 3 月 株式会社東レリサーチセンター
 31. Geliebter, A. A., et al ,Oral L-histidine fails to reduce taste and smell acuty but induces anorexia and urinary zinc excretion. *Am. J. Clin.*

- Nutr.1981.
32. Joanna Moro, et al. Histidine: A Systematic Review on Metabolism and Physiological Effects in Human and Different Animal Species. *Nutrients* 12 2020.
 33. 文部科学省：日本食品標準成分表 2020 年版（八訂）全体版
 34. 中央畜産会日本飼養標準成分表
 35. EFSA. Safety and efficacy of a feed additive consisting of L-histidine monohydrochloride monohydrate produced using *Escherichia coli* NITE SD 00268 for all animal species (Kyowa Hakko Europe GmbH) *EFSA Journal*.2021.
 36. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 1-4（非公表）
 37. JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series 928, 2004.
 38. Summary of Evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : HISTIDINE, 2004.
 39. EFSA. SCIENTIFIC OPINION Flavouring Group Evaluation 79, (FGE.79). Consideration of amino acids and related substances evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to amino acids from chemical group 34 evaluated by EFSA in FGE.26 Rev1. *The EFSA Journal*, 2008.
 40. 平成 20 年度 農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査 報告書 平成 21 年 3 月