

令和 4 年 11 月 2 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

添加物専門調査会

座長 梅村 隆志

添加物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 2 月 21 日付け厚生労働省発生食 0221 第 4 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた L-システイン塩酸塩に係る食品健康影響評価について、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。



# 添加物評価書

## L-システイン塩酸塩

令和4年（2022年）11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.....           | 6  |
| 1. 用途.....                  | 6  |
| 2. 名称等.....                 | 6  |
| 3. 化学式.....                 | 6  |
| 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.....  | 8  |
| II. 安全性に係る知見の概要.....        | 10 |
| 1. 体内動態.....                | 10 |
| 2. 毒性.....                  | 13 |
| 3. ヒトにおける知見.....            | 22 |
| III. 一日摂取量の推計等.....         | 25 |
| 1. 現在の摂取量.....              | 25 |
| 2. 今回の使用基準改正案を踏まえた摂取量.....  | 27 |
| 3. 摂取量推計等のまとめ.....          | 29 |
| IV. 我が国及び国際機関等における評価.....   | 30 |
| 1. 我が国における評価.....           | 30 |
| 2. 国際機関等における評価.....         | 30 |
| V. 食品健康影響評価.....            | 32 |
| <別紙：略称>.....                | 34 |
| <参照>.....                   | 35 |

## ○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
- 2022年3月25日 補足資料の提出依頼
- 2022年6月7日 補足資料の接受
- 2022年6月22日 第185回添加物専門調査会
- 2022年9月6日 第872回食品安全委員会（報告）
- 2022年9月7日から2022年10月6日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2022年11月2日 添加物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

（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

## ○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿

（2022年3月31日まで）

- 梅村 隆志（座長）  
石塚 真由美（座長代理 第一順位）  
高須 伸二（座長代理 第二順位）  
朝倉 敬子  
伊藤 清美  
伊藤 裕才  
澤田 典絵  
杉山 圭一  
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

（2022年4月1日から）

- 梅村 隆志（座長）  
石塚 真由美（座長代理 第一順位）  
高須 伸二（座長代理 第二順位）  
朝倉 敬子  
伊藤 清美  
伊藤 裕才  
澤田 典絵  
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  
増村 健一  
松井 徹

横平 政直

横平 政直

<第 184、185 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）

## 要 約

製造用剤、酸化防止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。

「L-システイン塩酸塩」は、従来、パン及び天然果汁を対象に、それぞれ製造用剤及び酸化防止剤の用途で使用されている。今般の食品健康影響評価の依頼は、調味料としての用途を追加するための規格基準の改正に係るものである。

L-システイン塩酸塩は、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-システイン塩酸塩だけでなく、L-システインに係る知見も併せて、「L-システイン塩酸塩」の体内動態及び毒性に関する検討を総合的に行うこととした。

評価に用いた試験成績は、L-システイン塩酸塩及びL-システインを被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

摂取されたL-システインは、食事由来のたんぱく質の加水分解で生じたL-システイン及びL-シスチンと共に、小腸上皮細胞の微絨毛膜アミノ酸輸送体により細胞内に取り込まれ、その後、側底膜アミノ酸輸送体により吸収上皮細胞から門脈へ輸送される。L-システイン及びL-シスチンは、腸管では食物源、L-システイン/L-シスチンシャトル及び管腔グルタチオンの分解により、また、血漿中及び細胞内では含硫アミノ酸代謝により、恒常性を保ちながら相互に変化している。ラットでは含硫アミノ酸の欠乏又は過剰に関わらず、肝臓中のL-システイン濃度は一定の範囲に維持されており、哺乳類の肝臓は、細胞内の遊離L-システインプールを厳密に調節している。組織に取り込まれたL-システイン及びL-シスチンは、たんぱく質合成に利用されるほか、硫酸塩、タウリン、グルタチオン等に異化される。L-システインの異化により生成した硫酸塩及びタウリンは、最終的に尿中に排泄される。健常人では、含量シスチン量が多い食事の摂取で、尿中システイン及びシスチン排出量が多い傾向が見られた。

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において、NOAEL を最高用量の 690 mg/kg 体重/日（L-システインとして）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。

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、その主なものは悪心、下痢等であった。薬疹・中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重盲検試験において、L-システイン群 (47 例) に副作用は認められなかった。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られた。

消化管内を含め体内では L-システインと L-シスチンとの間で酸化還元反応を生じていることから、L-シスチンの摂取量も考慮して摂取量推計を行った。現在の食事 (たんぱく質含む。) 由来の摂取量を、L-システインとして、1~6 歳で 843 mg/人/日、国民平均 (1 歳以上) で 1,365 mg/人/日と推計した。使用基準改正後の添加物由来の摂取量については、過大な見積もりではあるが、L-システインとして、1~6 歳で 54.9 mg/人/日、国民平均 (1 歳以上) で 105 mg/人/日 (うち、調味料としての「L-システイン塩酸塩」由来は、1~6 歳で 9.43 mg/人/日、国民平均 (1 歳以上) で 15.6 mg/人/日) と推計した。

本専門調査会は、

- (ア) L-システインはたんぱく質として摂取されており、摂取量の増減に対して、血漿中や組織中の濃度等の恒常性を保つ機構があること
- (イ) 使用基準改正後の添加物由来の L-システインとしての一日摂取量 (過大な見積もりではあるが、1~6 歳で 54.9 mg/人/日、国民平均 (1 歳以上) で 105 mg/人/日) は、現在の食事由来の一日摂取量 (1~6 歳で 843 mg/人/日、国民平均 (1 歳以上) で 1,365 mg/人/日) と比べて少ないこと
- (ウ) ヒトが L-システインを有効成分とする医薬品 240 mg/人/日を 10 日間摂取した試験において副作用は認められておらず、480 mg/人/日を 2 週間摂取した試験や医薬品の承認時及び市販後調査においても重篤な副作用は認められていないこと
- (エ) 毒性に係る知見ではラット 13 週間反復経口投与試験において最高用量である 690 mg/kg 体重/日 (L-システインとして) まで毒性影響が認められていないこと

から、「L-システイン塩酸塩」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと判断した。



## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

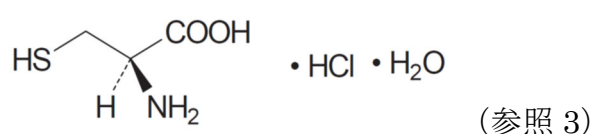
製造用剤、酸化防止剤、調味料（参照1、2、3）

### 2. 名称等

和名：L-システイン塩酸塩

英名：L-Cysteine monohydrochloride（参照3）

### 3. 化学式



### 4. 分子量

175.63（L-システイン塩酸塩一水和物）（参照3）

### 5. 性状

「L-システイン塩酸塩」<sup>2</sup>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3）。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）

### 6. 製造方法

規格基準改正要請者は、「L-システイン塩酸塩」の製造方法について、次のように説明している。

合成法<sup>3</sup>及び酵素法<sup>4</sup>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

<sup>1</sup> CAS 登録番号：7048-04-6（L-システイン塩酸塩一水和物）

<sup>2</sup> 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、既存添加物としてのL-シスチンも同様に表記した。

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> DL-2-アミノチアゾリン-4-カルボン酸に *Pseudomonas thiazolinophilum* 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。（参照4）

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。(参照 2、3、5、6、7)

## 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)。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8)。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9)

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、10)。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(参照 2、11)

## 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)

## 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、それぞ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)

### (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)<sup>5</sup>のリストに記載されていない。

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記載

<sup>5</sup> 本評価書において、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。

されている。(参照12)

## ② 米国における使用状況

Ｌーシステイン塩酸塩は、一般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ーシステインとして 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たんぱく質量に対して 2.3%まで使用することが認められている。(参照13、14)

なお、Ｌーシステインは、米国食品香料製造者協会（FEMA）GRAS 物質とされ、フレーバーとしての使用が認められている。(参照15)

## ③ 欧州連合における使用状況

Ｌー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への 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16、17、18)

## 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ーシステイン塩酸塩は、「塊根野菜」（食品分類 4.1.3.2）並びに「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19）。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。さらに、フレーバーとしての使用が認められている。(参照20)

## 10. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

「Ｌーシステイン塩酸塩」は、従来、パン及び天然果汁を対象に、それぞれ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ーシステイン塩酸塩」について、厚生労働省に、調味料<sup>6</sup>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ーシステイン塩酸塩」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)

<sup>6</sup> 規格基準改正要請者は、「我が国におけるＬー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。

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。 |

## II. 安全性に係る知見の概要

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-システイン及び塩酸に解離すると考えられることから、L-システイン塩酸塩だけでなく、L-システインに係る知見も併せて、「L-システイン塩酸塩」の体内動態及び毒性に関する検討を総合的に行うこととした。(参照21)

### 1. 体内動態

摂取された L-システインは、食事由来のたんぱく質の加水分解で生じた L-システイン及び L-シスチンと共に、小腸上皮細胞の微絨毛膜にある特定のアミノ酸に特異的な輸送体により細胞内に取り込まれる。その後、側底膜に存在する特定のアミノ酸に特異的な輸送体により吸収上皮細胞から門脈へ輸送される(参照22)。頂端側膜及び基底側膜でのシステイン及びシスチンの輸送は、ナトリウム依存性及び非依存性の単体システムによって促進される(参照23)。システインの輸送には、頂端側膜アミノ酸輸送体(ASC)、基底側膜アミノ酸輸送体(L、ASC)が、シスチンの輸送には頂端側膜アミノ酸輸送体( $b^{0,+}$ 、 $X^{-}_{AG}$ )、基底側膜アミノ酸輸送体( $\gamma^{+}L$ )が知られており、多くの輸送体が関与する。(参照24)

L-システイン/L-シスチン酸化還元状態の恒常性は、腸管では食物源、L-システイン/L-シスチンシャトル及び管腔グルタチオンの分解によって維持され、また、血漿中及び細胞内でも含硫アミノ酸代謝と相互作用しながら調整されている。(参照23)

ラットに、12時間の絶食期間の後、高たんぱく食<sup>7</sup>(400 g カゼイン/kg 飼料)、低たんぱく食<sup>8</sup>(100 g カゼイン/kg 飼料)又は 8.1 g システイン/kg 飼料を添加した低たんぱく食を与え、6時間後の血液及び肝臓中の総システイン濃度<sup>9</sup>を測定した試験<sup>10</sup>の結果、システイン添加飼料を与えられたラットは、門脈血漿中システイン濃度の大幅な増加が見られたが、動脈血漿中及び肝臓中濃度は空腹時の値を有意に超えるほどの増加は見られなかった。一方、低たんぱく食を与えられたラットでは、肝臓中濃度は著しく減少したが、血漿(門脈、動脈)中濃度は空腹時レベルと比較して有意な減少は見られなかった(Dominy ら(非公表)より引用)。含硫アミノ酸の欠乏又は過剰に関わらず、肝臓中の L-システイン濃度は一定の範囲(20~100 nmol/g)に維持されており、哺乳類の肝臓は、細胞内の遊離 L-システインプールを厳密に調節している(参照27)。

<sup>7</sup> 飼料 1 kg 当たり、11.2 g 迄のメチオニン及び 1.6 g のシステインが含まれる。

<sup>8</sup> 飼料 1 kg 当たり、2.8 g 迄のメチオニン及び 0.4 g のシステインが含まれる。

<sup>9</sup> 原著では、チオール及びジスルフィド体の総量とされていることから、システイン及びシスチンの総量と考えられる。(参照25)

<sup>10</sup> ラット成長期の栄養要求量は含硫アミノ酸(メチオニン及びシスチン)として 9.8 g/kg 飼料とされている。(参照26)

健康人（男性 5 名、女性 3 名、18～36 歳）に、表 2 のとおり、栄養所要量の含硫アミノ酸（SAA）を含む食事で 3 日間平衡化した後、SAA が不足した食事（-SAA）を 5 日間（不足試験期間）、続いて SAA が充足した食事（+SAA）を 5 日間（充足試験期間）与えた。不足試験期間及び充足試験期間のそれぞれの初日と最終日に、空腹時及び食後 8 時間にわたって血漿中システイン及びシスチンが測定された。充足試験期間及び不足試験期間のいずれにおいても、+SAA の摂取後は -SAA の摂取後の値と比較して、血漿中システイン及びシスチン濃度が有意に増加した（表 3）。（参照 28）

表 2 試験デザイン

|      | 平衡化期間            | 不足試験期間                 |                                | 充足試験期間                 |                             |
|------|------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| 試験日数 | 1～3              | 4（不足試験期間の初日：充足期間／-SAA） | 5～7<br>8（不足試験期間の最終日：不足期間／-SAA） | 9（充足試験期間の初日：不足期間／+SAA） | 10～13（充足試験期間の最終日：充足期間／+SAA） |
| 食事   | 栄養所要量の SAA を含む食事 | -SAA                   |                                | +SAA                   |                             |

表 3 システイン及びシスチンの血中動態<sup>注1</sup>

|  | 充足期間／+SAA                   | 不足期間／+SAA                   |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| 血漿中システイン動態                                 |                             |                             |
| ベースライン（ $\mu\text{mol/L}$ ）                | 9.9 $\pm$ 1.5 <sup>注2</sup> | 8.0 $\pm$ 1.0 <sup>注3</sup> |
| 血中濃度－時間曲線下面積（AUC）（ $\mu\text{mol/L h}$ ）   | 47 $\pm$ 12                 | 51 $\pm$ 12                 |
| 平均血漿増加量（ $\mu\text{mol/L}$ ）               | 14 $\pm$ 3                  | 16 $\pm$ 3                  |
| 消失半減期 $t_{1/2}$ （h）                        | 3.0 $\pm$ 0.2               | 4.0 $\pm$ 1.0               |
| 消失速度 $k_{\text{Elim}}$ （ $\text{h}^{-1}$ ） | 0.23 $\pm$ 0.01             | 0.20 $\pm$ 0.03             |
| 血漿中シスチン動態                                  |                             |                             |
| ベースライン（ $\mu\text{mol/L}$ ）                | 78 $\pm$ 5 <sup>注2</sup>    | 69 $\pm$ 6 <sup>注3</sup>    |
| 血中濃度－時間曲線下面積（AUC）（ $\mu\text{mol/L h}$ ）   | 67 $\pm$ 8                  | 75 $\pm$ 12                 |
| 平均血漿増加量（ $\mu\text{mol/L}$ ）               | 18 $\pm$ 3                  | 20 $\pm$ 2                  |
| 消失半減期 $t_{1/2}$ （h）                        | 8.1 $\pm$ 0.7               | 4.1 $\pm$ 0.6*              |
| 消失速度 $k_{\text{Elim}}$ （ $\text{h}^{-1}$ ） | 0.09 $\pm$ 0.01             | 0.15 $\pm$ 0.02*            |

注 1）平均値 $\pm$ SE（被験者 8 名）

注 2）充足期間／-SAA の空腹時

注 3）不足期間／-SAA の空腹時

\* : 充足期間／+SAA との間に有意差あり (p<0.05)

組織に取り込まれた L-システイン及び L-シスチンは、たんぱく質合成に利用されるほか、硫酸塩、タウリン、グルタチオン等に異化される。L-システイン濃度が高い場合はシステインジオキシゲナーゼ 1 (CDO1) 依存性経路による硫酸塩及びタウリンの合成に利用されやすくなるが、L-システイン濃度が低い場合はグルタチオン合成に利用されやすくなる。組織内でのタウリン又は硫酸塩の合成はシステインスルフィンの濃度に依存しており、硫酸の合成は、システインスルフィン濃度が高い場合に行われやすく、タウリンの合成はより生理学的な条件下で行われやすい。(参照29)

CDO1 依存性経路では、L-システインが酸化されシステインスルフィン酸になる。その後、システインスルフィン酸デカルボキシラーゼによって脱炭酸されてヒポタウリンになり、次に、酸化されてタウリンを生じるか、又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) によりシステインスルフィン酸と 2-ケトグルタル酸とのアミノ基転移を起こし、自発的にピルビン酸と亜硫酸塩に分解し、硫酸塩となる。(参照30)

脱スルフヒドリル化経路は、主に 2 つの硫酸転移経路酵素 (シスタチオニン β-シンターゼ (CBS) 及びシスタチオン γ-リアーゼ) によって触媒され、L-システインの硫黄を硫化水素 (H<sub>2</sub>S) として放出させる。CBS によって触媒される主な脱スルフヒドリル化反応では、L-システインがホモシステインと反応して、シスタチオニン及び H<sub>2</sub>S を形成する。(参照 30)

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-アミノ酸の排泄量は、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。L-システインの異化により生成した硫酸塩及びタウリンは、最終的に尿中に排泄される。(参照31)

健常人 (男性 10 名) に、たんぱく質の量及び組成の異なる 3 種類の調整食 (西欧食、バランスの取れた乳卵菜食及びその中間食、含有シスチン量はそれぞれ 1,543 mg/日、714 mg/日及び 918 mg/日) を 5 日間摂取後 24 時間にわたり尿中システイン及びシスチン排出量を調べた試験では、西欧食摂取で、その他の調整食摂取と比較してシステイン及びシスチン排泄量が多い傾向が見られたが、その差は有意ではなかった。尿中シスチン/システイン比は、いずれの調整食でも約 2 (平均値 1.90~2.07) であり、たんぱく質の量及び組成の影響を受けなかった。(参照32)

## 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 4 のとおりである。

表 4 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<br>( <i>in vitro</i> ) | 細菌 ( <i>Salmonella typhimurium</i> )<br>TA92、TA94<br>TA98、TA100、<br>TA1535、A1537、<br>TA2637) | 0、1、2、5、10、<br>20 mg/plate       | 陽性 (代謝活性化系存在下 5 mg/plate (TA100) 又は 10 mg/plate (TA2637)、代謝活性化系非存在下 2 mg/plate (TA2637)) | Ishidate ら (1984) (参照 33)                           |
|         | TGR 試験<br>( <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 34、35) |
| 染色体異常   | 染色体異常試験<br>( <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 33)                           |
|         | 小核試験<br>( <i>in vivo</i> )      | マウス (ddY、雄、各群 6 匹)   | 最高用量 500 mg/kg 体重 単回腹腔内投与 24 時間後 | 陰性   | Hayashi ら (1988) (参照 36)                            |

#### 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 5 のとおりである。



表5 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<br>( <i>in vitro</i> )            | 細菌 ( <i>S. typhimurium</i> )<br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537、<br>TA1538) | 333~10,000<br>μg/plate  | 陽性 (333 μg/plate<br>以上、TA100)  | Seifried ら<br>(2006) (参照<br>37)                         |
|         | 復帰突然変異試験<br>( <i>in vitro</i> )            | 細菌 ( <i>S. typhimurium</i> )<br>TA1535、YG3206、<br>TA100、YG3216)          | 2,500 μg/plate<br>(TA1535、<br>YG3206)、500<br>μg/plate<br>(TA100、<br>YG3216) | YG3206 において<br>TA1535 と比べて復<br>帰突然変異株の増<br>加、YG3216におい<br>て TA100 と比べて<br>復帰突然変異株の<br>増加 | Yamada ら<br>(2009) (参照<br>38)                           |
| 染色体異常   | 染色体異常<br>試験<br>( <i>in vitro</i> )         | チャイニーズハムスタ<br>ー卵巣細胞 (CHO 細<br>胞)   | $5 \times 10^{-4}$ mol/L  | 陰性   | Stich ら (1981) ;<br>JECFA (2006) に<br>て引用 (参照39、<br>31) |
|         | SCE 試験<br>( <i>in vitro</i> )              | チャイニーズハムスタ<br>ー細胞 (V79 細胞)   | $10^{-4}$ ~ $10^{-3}$<br>mol/L (12.1~<br>121 μg/mL)                         | 陰性 (代謝活性化<br>の有無にかかわら<br>ず)  | Speit ら (1980) ;<br>JECFA (2006) に<br>て引用               |
|         | SCE 試験<br>( <i>in vitro</i> )              | ヒトリンパ球   | 最高用量 137<br>μg/mL   | 陰性 (代謝活性化<br>系非存在下)  | Xing ら (1996) ;<br>JECFA (2006) に<br>て引用                |
|         | マウスリン<br>フォーマ試<br>験<br>( <i>in vitro</i> ) | マウスリンフォーマ細<br>胞 (L5178Y TK <sup>+/−</sup> )                              | 36~6,666<br>μg/mL   | 陽性 (代謝活性化<br>系非存在下 75<br>μg/mL 以上、代謝<br>活性化系存在下<br>3,238 μg/mL 以上)                       | Seifried ら<br>(2006) (参照<br>37)                         |

### ③ 遺伝毒性のまとめ

L-システイン塩酸塩では、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* の複数の試験では陰性の結果が得られている。

L-システインでは、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 31)

その後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いるが、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。

## (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 6 のとおりである。

表 6 L-システインに関する急性毒性の試験成績

| 動物種<br>(性別)     | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) | 参照文献  |
|-----------------|-----------------------------|---|
| マウス<br>(ICR、雌雄) | 雄 3,550<br>雌 4,200          | Takasaki ら (1973) ; JECFA (2006) に<br>て引用 (参照40、31) |
| ラット<br>(SD、雌雄)  | 雄 6,350<br>雌 5,580          |   |
| ラット<br>(CFE、雄)  | 1,890                       | Sprince ら (1973) ; JECFA (2006) に<br>て引用 (参照41、31)  |

## (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

7のとおり投与群を設定して、13週間強制経口投与<sup>11</sup>する試験が実施されている。

表7 投与群の設定

|  |         |     |     |       |
|--|---------|-----|-----|-------|
| 用量設定 (mg/kg 体重/日)<br>(L-システイン塩酸塩一水和物として) | 0 (対照群) | 100 | 300 | 1,000 |
|--|---------|-----|-----|-------|

その結果、以下の所見が認められた。

- ・尿検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において尿たんぱく質の陽性例数の増加。
- ・1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において尿中カリウム排泄量の減少。
- ・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。報告者は、被験物質の水溶液の pH は 1.3～2.3 であることから、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。
- ・血液生化学検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において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、雌において血漿中グルコースの増加。
- ・臓器重量について、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において肝臓相対重量の増加。
- ・病理組織学的検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において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。報告者は、胃境界縁の扁平上皮過形成について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。

報告者は、1,000 mg/kg 体重/日投与群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42）。

本専門調査会は、1,000 mg/kg 体重/日投与群において認められた尿たんぱく質の陽性例数の増加については腎臓の病理組織学的検査並びに血中アルブミン及び総たんぱく質に変化が認められていないこと、肝臓の小葉中心性の

<sup>11</sup> 飼料販売用のパンフレットによると基礎飼料にシスチンが 0.28 g/100g 含まれている（参照 43）。しかし、本試験において飼料中のシスチン量は測定されておらず、飼料から実際に摂取したシスチン量は不明であることから、本専門調査会は、過大な健康影響に基づく指標値（HBGV）を得るおそれを回避するため、基礎飼料中のシスチン量は用量として計上しないこととした。

肝細胞肥大及び肝臓相対重量の増加については適応性変化と考えたことから、NOAELを本試験の最高用量である1,000 mg/kg 体重/日（L-システイン塩酸塩一水和物として。L-システイン換算<sup>12</sup>で690 mg/kg 体重/日）と判断した。

## ② L-システイン

L-システインを被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績で評価に用いることができるものは提出されていない。

## (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8のとおり投与群を設定して、108週間飲水投与<sup>13</sup>する試験が実施されている。

表8 用量設定

|                                      |         |                   |                   |
|--------------------------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 用量設定 (%)                             | 0 (対照群) | 0.25              | 0.5               |
| mg/kg 体重/日に換算<br>(L-システイン塩酸塩一水和物として) | 0       | 140 <sup>注1</sup> | 259 <sup>注2</sup> |

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されている（参照2、44）

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されている（参照2、44）

投与群で認められた毒性所見は表9のとおりである。

表9 毒性所見

| 投与群  | 雄   | 雌   |
|------|---|---|
| 0.5% | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血漿中アルブミン/グロブリン比、ALP、ALT、BUNの増加、TGの減少</li> <li>・ 肝臓絶対重量の減少</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血漿中BUN、Crの増加</li> <li>・ 心臓、肺絶対重量の減少</li> <li>・ 腎乳頭の壊死</li> </ul> |
|      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血漿中ASTの増加</li> </ul>   |   |

<sup>12</sup>  $1,000 \div \text{L-システイン塩酸塩一水和物の分子量 (175.63)} \times \text{L-システインの分子量 (121.16)} = 690$

<sup>13</sup> 飼料販売用のパンフレットによると基礎飼料にシスチンが0.34 g/100g含まれている（参照43）。しかし、本試験において飼料中のシスチン量は測定されておらず、飼料から実際に摂取したシスチン量は不明であることから、本専門調査会は、過大なHBGVを得るおそれを回避するため、基礎飼料中のシスチン量は用量として計上しないこととした。

|             |   |
|-------------|---|
| 0.25%<br>以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・最終体重の低値</li> <li>・肝臓絶対重量の減少</li> <li>・血漿中アルブミン/グロブリン比の減少</li> </ul> |
|-------------|---|

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、雄の腹膜中皮腫及び下垂体腺腫並びに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。
- ・非腫瘍性の変化では、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、両投与群雌で腎盂粘膜上皮の過形成が 1 例ずつ、0.5%投与群雄で近位尿細管の巣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44)。

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。

## 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 (1971) : JECFA (2006) にて引用)

Middle Aston ラット (雄<sup>14</sup>: 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 10 のとおり投与群を設定して、6 世

<sup>14</sup> 雄は繁殖 2 世代目以降に使用

代にわたり妊娠期間及び児の哺乳期間中に混餌投与<sup>15</sup>する試験が実施されている。

表 10 用量設定

|                             |         |                  |                   |       |
|-----------------------------|---------|------------------|-------------------|-------|
| 用量設定 (ppm)                  | 0 (対照群) | 35 <sup>注1</sup> | 350 <sup>注1</sup> | 3,500 |
| mg/kg 体重/日に換算 <sup>注2</sup> | 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 群当たり雄 5~10 匹、雌 18~20 匹割り当てた。

注 2) FAO/WHO 食品添加物専門家会議 (JECFA) による換算値、計算式不明 (参照 31)

1 世代目は各群 4 匹の妊娠ラットに、被験物質を 0 又は 3,500ppm の濃度で含有する飼料を妊娠期間及び児の哺乳期間中投与した。児の離乳時に、母動物と、各同腹児からの雄 2 匹と雌 3 匹 (繁殖のため) を除く全例を安楽後、カーカス<sup>16</sup>、肝臓、腎臓の重量を測定し、肉眼的病変の検査を行った。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、哺乳期間中混餌投与した。試験は第 7 世代で終了した。

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量、3,500ppm 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。

Frape ら (1971) は、被験物質を 6 世代にわたり投与したラット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 45、31)

## 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)

<sup>15</sup> 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。

<sup>16</sup> 個体から組織・臓器を取り除いた残りの部分のこと。

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<sup>17</sup>) に、L-システインを表 11 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<sup>18</sup>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) 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) との間には有意差はなく、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異常は認められず、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 46)。

#### (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<sup>19</sup>) に、L-システインを表 12 のとお

<sup>17</sup> 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し、その余の 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。

<sup>18</sup> 飼料販売用のパンフレットによると基礎飼料にシスチンが 0.41 g/100g 含まれている (参照 43)。しかし、本試験において飼料中のシスチン量は測定されておらず、飼料から実際に摂取したシスチン量は不明であることから、本専門調査会は、過大な HBGV を得るおそれを回避するため、基礎飼料中のシスチン量は用量として計上しないこととした。

<sup>19</sup> 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し、その余の 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。

り投与群を設定して、妊娠 7～12 日まで強制経口投与<sup>20</sup>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 12 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。外表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。

児動物に関しては、以下の所見が認められた。

- ・生後 6 週目の剖検での臓器重量の測定では、600 mg/kg 体重/日投与群の雄の心臓重量が有意に低かった。猪木ら (1977) は、ラットの心臓重量に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。

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付けている (参照 46)。

<sup>20</sup> 飼料販売用のパンフレットによると基礎飼料にシスチンが 0.40 g/100 g 含まれるとされているが (参照 47)、本試験において飼料中のシスチン量は測定されておらず、実際に本試験において摂取されているシスチン量は不明であることから、本専門調査会は、用量を過大に見積もらないように留意し、基礎飼料中のシスチン量は用量に加えないこととした。



## (6) 毒性のまとめ

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、L-システイン塩酸塩の NOAEL を本試験の最高量である 1,000 mg/kg 体重/日（L-システイン塩酸塩一水和物として、L-システイン換算で 690 mg/kg 体重/日）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。

## 3. ヒトにおける知見

### (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ヒトにおける知見は提出されていない。

### (2) L-システイン

以下は、L-システインを有効成分とする医薬品に係る知見である。

#### ① 添付文書及びインタビューフォーム（久光製薬（2020））

表 13 のとおり、L-システインを有効成分とする医薬品が使用されている（参照48）。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、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49）

表 13 効能・効果等

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

#### ② 無作為化二重盲検試験（帷子ら（1975）；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<sup>21</sup>、10 歳以上）を対象として、表 14 のと

<sup>21</sup> 脱落症例及び除外症例を除いた人数

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 14 用量設定

| 被験物質    | 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。（参照50、48）

③ 無作為化二重盲検試験（三浦及び玉川（1980）；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痤そうの患者（男女166名<sup>21)</sup>を対象として、表15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。

表 15 用量設定

| 被験物質    | 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16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51、48）

表 16 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) ヒトにおける知見のまとめ

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、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重盲検試験において、Ｌ－システイン群（47 例）に副作用は認められなかった。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られた。

### Ⅲ. 一日摂取量の推計等

L-システイン塩酸塩は、上記Ⅱ. のとおり胃液中でL-システイン及び塩酸に解離する。また、消化管内を含め体内ではL-システインとL-シスチンとの間で酸化還元反応を生じている（参照 28、23）。そこで、L-システイン及びL-シスチンの摂取量を推計した。

#### 1. 現在の摂取量

##### (1) 添加物としての摂取量

###### ① マーケットバスケット調査

###### a. 「L-システイン塩酸塩」

平成 12 年食品添加物一日摂取量総点検調査報告書において、マーケットバスケット方式によるL-システイン塩酸塩（システインとして）の各年齢層の摂取量及び当該各年齢層のデータ数が報告されている（参照 2、52）。これらを基に、L-システインとしての摂取量は、1～6 歳で 44.1 mg/人/日、国民平均（1 歳以上）で 86.6 mg/人/日と推計される。

###### b. 「L-シスチン」

上記 a. と同様にL-シスチン（シスチンとして）の各年齢層の摂取量及び当該各年齢層のデータ数が報告されており（参照 2、52）、これらを基に、L-シスチンとしての摂取量は、1～6 歳で 1.4 mg/人/日、国民平均（1 歳以上）で 2.8 mg/人/日と推計される（参照 52）。これをL-システインとしての摂取量に換算<sup>22</sup>すると、1～6 歳で 1.4 mg/人/日、国民平均（1 歳以上）で 2.8 mg/人/日となる。

なお、上記 a. 及び b. の摂取量には、食品中に天然に存在する量も含まれていると考えられるため、添加物由来の実際の摂取量は上記よりも少ないと考えた。

###### ② 生産量統計調査

###### a. 「L-システイン塩酸塩」

規格基準改正要請者は、「食品添加物の安全性確保のための研究」（平成 26～28 年度厚生労働科学研究費補助金事業）の「生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究」（第 11 回指定添加物）を引用し、「L-システイン塩酸塩」の使用査定量は年間 200 kg であることから、一日摂取量を 4.64 µg/人/日（L-システイン塩酸塩として）と推計している。

<sup>22</sup> L-シスチンの分子量を 242.30、L-システインの分子量を 121.16 として計算した。

(参照 2、53)

平成 29 年度に実施された同様の調査<sup>23</sup>における使用査定量 (年間 3.16 t) に基づくと、一日摂取量は 52.5 µg/人/日<sup>24</sup> (L-システインとして) と推計される。同報告において、摂取量査定量は 0 t とされている。(参照 54)

## b. 「L-シスチン」

「食品添加物の安全性確保のための研究」(令和元年度厚生労働科学研究費補助金事業)の「生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究」(第 12 回最終報告)によると、平成 29 年度の「L-シスチン」の製造量は年間 31,550 kg、輸入量は 45,030 kg であり、廃棄率を 20%として、一日摂取量を 1.32 mg/人/日<sup>25</sup>としている(参照 54)。これを L-システインとしての摂取量に換算すると、1.33 mg/人/日<sup>22</sup>となる。

## (2) 食事由来の摂取量

食事由来の L-システインの一日摂取量について、平成 22 年度食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書における中間食品群 (470 群) 毎の食品の年齢階級別の摂取量平均値 (同報告の表 5a) に、代表的な食品の日本食品標準成分表 (八訂) における可食部 100 g 当たりのシスチン平均含量<sup>26</sup>を乗じ、L-システインとしての摂取量に換算し、それらを合計して 1~6 歳で 843 mg/人/日、国民平均 (1 歳以上) で 1,365 mg/人/日と推計した。(参照 55、56)

## (3) 現在の摂取量のまとめ

現在の添加物としての摂取量について、推計値が過小にならないようマーケットバスケット調査報告を用いることとし、「L-システイン塩酸塩」及び「L-シスチン」の摂取量を合計して、L-システインとして、1~6 歳で 45.5 mg/人/日、国民平均 (1 歳以上) で 89.5 mg/人/日と推計した。なお、この摂取量には、食品中に天然に存在する量も含まれていると考えられるため、添加物としての実際の摂取量はこれよりも少ないと考えた。

<sup>23</sup> 「食品添加物の安全性確保のための研究」(令和元年度厚生労働科学研究費補助金事業)の「生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究」(第 12 回最終報告)

<sup>24</sup> 「L-システイン塩酸塩」の使用査定量 (3.16 t) ÷平成 28 年人口 (1 億 2,700 万人) ÷365 日 ÷L-システイン塩酸塩の分子量 (157.48) ×L-システインの分子量 (121.16)

<sup>25</sup> (「L-シスチン」の製造量 (31,550 kg) + 「L-シスチン」の輸入量 (45,030 kg)) × (100 - 廃棄率 (20%)) ÷平成 28 年人口 (1 億 2,700 万人) ÷365 日

<sup>26</sup> 「平成 22 年度食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書」の「中間食品群」毎に、代表的な食品の可食部 100 g 当たりのシスチン含量の平均を当該各中間食品群のシスチン平均含量とした。すなわち、同報告書の表 4 の番号対応をもとに、「中間食品群」毎に、群を代表する食品 (同報告書の表 4 に記載されている「平成 22 年国民健康・栄養調査食品番号表 (厚生労働省)」のうち、加工品以外で中間食品群の「名称」に近い食品。加工品しか記載がない場合は、当該加工品) のシスチン含量を「日本食品標準成分表 (八訂)」の第 1 表から引用し、代表的な食品が複数の場合はその値を平均した。

現在の食事（たんぱく質含む。）由来の摂取量について、L-システインとして、1～6歳で843 mg/人/日、国民平均（1歳以上）で1,365 mg/人/日と推計した。

## 2. 今回の使用基準改正案を踏まえた摂取量

### (1) 調味料としての「L-システイン塩酸塩」の対象食品への使用量

規格基準改正要請者は、調味料としての「L-システイン塩酸塩」の添加量について、喫食時換算で0.0025～0.01%（L-システイン塩酸塩一水和物として）程度が適正であり、これを超えると風味を損なうと説明している。（参照 2）

### (2) 調味料としての「L-システイン塩酸塩」由来の摂取量

規格基準改正要請者は、平成12年食品添加物一日摂取量総点検調査報告書の「表2 年齢別食品喫食量」の食品中、調味料として「L-システイン塩酸塩」を添加することが想定される食品について、その摂取量に適正添加量の最大値（0.01%。ただし、濃縮されている食品については、濃縮率が考慮されている。）を乗じ、「L-システイン塩酸塩」の一日摂取量を推計している（参照 2、57）。同報告書で報告されている年齢別食品喫食量及び当該各年齢層のデータ数を基に、「L-システイン塩酸塩」の一日摂取量（L-システイン塩酸塩一水和物として）は、表17のとおり、1～6歳で13.7 mg/人/日、国民平均（1歳以上）で22.6 mg/人/日と推計される（参照 52）。なお、これをL-システインとしての摂取量に換算すると、1～6歳で9.43 mg/人/日、国民平均（1歳以上）で15.6 mg/人/日（L-システインとして）<sup>27</sup>となる。

表 17 食品添加物一日摂取量総点検調査報告書を使用した推計

| 食品（グループ名等） | 「L-システイン塩酸塩」添加量（%） | 1～6歳         |                         | 国民平均（1歳以上）   |                         |
|------------|--------------------|--------------|-------------------------|--------------|-------------------------|
|            |                    | 食品摂取量（g/人/日） | 「L-システイン塩酸塩」摂取量（mg/人/日） | 食品摂取量（g/人/日） | 「L-システイン塩酸塩」摂取量（mg/人/日） |
| 酢          | —                  | 1.22         | —                       | 2.49         | —                       |
| みりん        | —                  | 1.5          | —                       | 3.05         | —                       |
| ケチャップ類     | —                  | 2.02         | —                       | 1.74         | —                       |
| ウスターソース    | —                  | 1.05         | —                       | 2.02         | —                       |
| 濃厚ソース      | —                  | 0.64         | —                       | 0.90         | —                       |
| たれ・その他ソース類 | 0.05               | 1.05         | 0.525                   | 1.35         | 0.676                   |
| めんつゆ       | 0.05               | 1.30         | 0.650                   | 1.94         | 0.970                   |

<sup>27</sup> L-システイン塩酸塩の摂取量（L-システイン塩酸塩一水和物として）×L-システインの分子量（121.16）÷L-システイン塩酸塩一水和物の分子量（175.63）

|                         |      |      |       |      |        |
|-------------------------|------|------|-------|------|--------|
| 旨み調味料・その他調味料            | 0.6  | 1.44 | 8.640 | 2.50 | 14.972 |
| カレー・はやしルー               | 0.05 | 1.79 | 0.895 | 2.30 | 1.151  |
| クリームスープ類                | 0.01 | 1.00 | 0.100 | 1.08 | 0.108  |
| 即席味みその素                 | 0.1  | 0.09 | 0.090 | 0.24 | 0.236  |
| 中華合わせ調味料                | 0.05 | 0.58 | 0.290 | 0.73 | 0.364  |
| コンソメスープ類                | 0.6  | 0.14 | 0.840 | 0.31 | 1.882  |
| 即席清まし汁の素                | 0.6  | 0.04 | 0.240 | 0.06 | 0.356  |
| 調理パン・パイ                 | 0.01 | 3.52 | 0.352 | 3.96 | 0.396  |
| 即席中華めん                  | 0.01 | 1.59 | 0.159 | 2.79 | 0.279  |
| スナックめん                  | 0.01 | 0.31 | 0.031 | 0.83 | 0.083  |
| 即席和風めん                  | 0.01 | 0.13 | 0.013 | 0.30 | 0.030  |
| 魚類くん製・調理品               | 0.01 | 0.11 | 0.011 | 0.62 | 0.062  |
| その他魚類味付け缶詰<br>うなぎ（かば焼き） | 0.01 | 0.19 | 0.019 | 0.52 | 0.052  |
| その他魚類味付け缶詰<br>さば（みそ煮）   | 0.01 | 0.19 | 0.019 | 0.52 | 0.052  |
| かつお節                    | 0.01 | 0.09 | 0.009 | 0.34 | 0.034  |
| 煮干しいわし                  | 0.01 | 0.10 | 0.010 | 0.31 | 0.031  |
| 魚肉ソーセージ・ハム<br>魚肉        | 0.01 | 0.68 | 0.068 | 0.37 | 0.037  |
| ソーセージ                   | 0.01 | 6.01 | 0.601 | 4.18 | 0.418  |
| ハム 加工品（ハム<br>ローズ）       | —    | 1.68 | —     | 2.55 | —      |
| ハム 加工品（ハム<br>プレス）       | —    | 0.84 | —     | 1.27 | —      |
| ベーコン                    | —    | 1.48 | —     | 1.96 | —      |
| くじら加工品                  | —    | 0.01 | —     | 0.03 | —      |
| コンビーフ                   | 0.01 | 0.04 | 0.004 | 0.05 | 0.005  |
| 焼き豚                     | 0.01 | 0.26 | 0.026 | 0.83 | 0.083  |
| 肉・いなご・はちの子              | 0.01 | 0.22 | 0.022 | 0.31 | 0.031  |
| 卵調理品                    | 0.01 | 0.15 | 0.015 | 0.20 | 0.020  |
| ドレッシング                  | —    | 0.80 | —     | 1.13 | —      |
| あられ・せんべい                | —    | 2.34 | —     | 1.65 | —      |
| 干菓子・ひなあられ               | —    | 0.10 | —     | 0.15 | —      |
| 小麦系せんべい                 | —    | 0.13 | —     | 0.13 | —      |

|                        |      |      |       |      |       |
|------------------------|------|------|-------|------|-------|
| 豆菓子                    | —    | 0.08 | —     | 0.06 | —     |
| 揚げせんべい                 | —    | 0.76 | —     | 0.30 | —     |
| スナック菓子 ジャガイモ (ポテトチップス) | —    | 2.35 | —     | 0.89 | —     |
| スナック菓子 スナック菓子          | —    | 2.35 | —     | 0.89 | —     |
| その他の漬け物                | 0.01 | 0.32 | 0.032 | 2.47 | 0.247 |
| たくわん                   | —    | 0.73 | —     | 3.42 | —     |
| 福神漬                    | —    | 0.15 | —     | 0.29 | —     |
| らっきょう                  | —    | 0.06 | —     | 0.64 | —     |
| きのこ味付け缶詰               | —    | 0.06 | —     | 0.12 | —     |
| 海藻 こんぶ (削り)            | 0.01 | 0.09 | 0.009 | 0.21 | 0.021 |
| 味付けのり                  | —    | 0.17 | —     | 0.14 | —     |
| 昆布調理品                  | —    | 0.13 | —     | 0.61 | —     |
| 海苔佃煮                   | —    | 0.06 | —     | 0.10 | —     |
| 合計                     | —    | —    | 13.7  | —    | 22.6  |

### (3) 今回の使用基準改正案を踏まえた摂取量のまとめ

本専門調査会は、調味の目的で用いる「L-システイン塩酸塩」由来のL-システインの摂取量について、適正添加量の最大値(0.01%等)の「L-システイン塩酸塩」が使用された場合を仮定し、L-システインとして、1~6歳で9.43 mg/人/日、国民平均(1歳以上)で15.6 mg/人/日と推計した。

また、使用基準改正後の添加物由来の一日摂取量は、現在の添加物由来の摂取量(1~6歳で45.5 mg/人/日、国民平均(1歳以上)で89.5 mg/人/日)(L-システインとして)と上記を合計して、1~6歳で54.9 mg/人/日、国民平均(1歳以上)で105 mg/人/日(L-システインとして)と推計した。

### 3. 摂取量推計等のまとめ

現在の食事(たんぱく質含む。)由来の摂取量を、L-システインとして、1~6歳で843 mg/人/日、国民平均(1歳以上)で1,365 mg/人/日と推計した。

使用基準改正後の添加物由来の摂取量については、食品中に天然に存在する量も含めて推計されているため過大な見積もりではあるが、L-システインとして、1~6歳で54.9 mg/人/日、国民平均(1歳以上)で105 mg/人/日(うち、調味料としての「L-システイン塩酸塩」由来は、1~6歳で9.43 mg/人/日、国民平均(1歳以上)で15.6 mg/人/日)と推計した。



#### IV. 我が国及び国際機関等における評価

##### 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

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 31）

###### (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-システイン一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58）

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59）

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60）

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61）

###### (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

ー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ーシステインは、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ー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62)

## V. 食品健康影響評価

「L-システイン塩酸塩」は、従来、パン及び天然果汁を対象に、それぞれ製造用剤及び酸化防止剤の用途で使用されている。今般の食品健康影響評価の依頼は、調味料としての用途を追加するための規格基準の改正に係るものである。

L-システイン塩酸塩は、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-システイン塩酸塩だけでなく、L-システインに係る知見も併せて、「L-システイン塩酸塩」の体内動態及び毒性に関する検討を総合的に行うこととした。

摂取されたL-システインは、食事由来のたんぱく質の加水分解で生じたL-システイン及びL-シスチンと共に、小腸上皮細胞の微絨毛膜アミノ酸輸送体により細胞内に取り込まれ、その後、側底膜アミノ酸輸送体により吸収上皮細胞から門脈へ輸送される。L-システイン及びL-シスチンは、腸管では食物源、L-システイン/L-シスチンシャトル及び管腔グルタチオンの分解により、また、血漿中及び細胞内では含硫アミノ酸代謝により、恒常性を保ちながら相互に変化している。ラットでは含硫アミノ酸の欠乏又は過剰に関わらず、肝臓中のL-システイン濃度は一定の範囲に維持されており、哺乳類の肝臓は、細胞内の遊離L-システインプールを厳密に調節している。組織に取り込まれたL-システイン及びL-シスチンは、たんぱく質合成に利用されるほか、硫酸塩、タウリン、グルタチオン等に異化される。L-システインの異化により生成した硫酸塩及びタウリンは、最終的に尿中に排泄される。健常人では、含量シスチン量が多い食事の摂取で、尿中システイン及びシスチン排出量が多い傾向が見られた。

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、NOAEL を最高用量の 690 mg/kg 体重/日（L-システインとして）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。

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、その主なものは悪心、下痢等であった。薬疹・中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重盲検試験において、L-システイン群（47 例）に副作用は認められなかった。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られた。

消化管内を含め体内ではL-システインとL-シスチンとの間で酸化還元反応を生じていることから、L-シスチンの摂取量も考慮して摂取量推計を行った。現在の食事（たんぱく質含む。）由来の摂取量を、L-システインとして、1～6歳で843 mg/人/日、国民平均（1歳以上）で1,365 mg/人/日と推計した。使用基準改正後の添加物由来の摂取量については、過大な見積もりではあるが、L-システインとして、1～6歳で54.9 mg/人/日、国民平均（1歳以上）で105 mg/人/日（うち、調味料としての「L-システイン塩酸塩」由来は、1～6歳で9.43 mg/人/日、国民平均（1歳以上）で15.6 mg/人/日）と推計した。

本専門調査会は、

- (ア) L-システインはたんぱく質として摂取されており、摂取量の増減に対して、血漿中や組織中の濃度等の恒常性を保つ機構があること
- (イ) 使用基準改正後の添加物由来のL-システインとしての一日摂取量（過大な見積もりではあるが、1～6歳で54.9 mg/人/日、国民平均（1歳以上）で105 mg/人/日）は、現在の食事由来の一日摂取量（1～6歳で843 mg/人/日、国民平均（1歳以上）で1,365 mg/人/日）と比べて少ないこと
- (ウ) ヒトがL-システインを有効成分とする医薬品240 mg/人/日を10日間摂取した試験において副作用は認められておらず、480 mg/人/日を2週間摂取した試験や医薬品の承認時及び市販後調査においても重篤な副作用は認められていないこと
- (エ) 毒性に係る知見ではラット13週間反復経口投与試験において最高用量である690 mg/kg 体重/日（L-システインとして）まで毒性影響が認められていないこと

から、「L-システイン塩酸塩」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと判断した。

<別紙：略称>

| 略称     | 名称等   |
|--------|---|
| ALT    | Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ   |
| AST    | Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ  |
| AUC    | area under the blood concentration-time curve : 血中濃度-時間曲線下面積  |
| BUN    | 血液尿素窒素  |
| CBS    | シスタチオニン β-シクターゼ   |
| CDO1   | システインジオキシゲナーゼ 1   |
| Cr     | creatinine : クレアチニン   |
| 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  |
| HBGV   | Health-Based Guidance Value : 健康影響に基づく指標値   |
| 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   |
| TG     | トリグリセリド   |

## <参照>

- 1 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 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 川西徹，穂山浩，河村葉子，佐藤恭子：食品添加物公定書解説書第9版，廣川書店，2019
- 4 Sano K, and Mitsugi K: Enzymatic Production of l-Cysteine from dl-2-Amino- $\Delta^2$ -thiazoline-4-carboxylic Acid by *Pseudomonas thiazolinophilum*: Optimal Conditions for the Enzyme Formation and Enzymatic Reaction. *Agricultural and Biological Chemistry*, 1978; 42(12): 2315-21
- 5 Takumi K, Ziyatdinov MK, Samsonov V, Nonaka G.: Fermentative Production of Cysteine by *Pantoea ananatis*. *Appl Environ Microbiol*, 2017; 83(5). Pii: e02502-16
- 6 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
- 7 L-システインの製造方法、公開特許公報 昭 59-9184
- 8 日本アミノ酸学会：アミノ酸資料集 2010年度版，2010
- 9 JOSEPH I. Routh: THE DECOMPOSITION OF CYSTEINE IN AQUEOUS SOLUTION. *J Biol Chem*, 1939; 130: 297-304
- 10 高木俊夫：SHとSSの生化学．有機合成化学，1977；第35巻第5号：332-42
- 11 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：207-13
- 12 LIST OF CODEX SPECIFICATIONS FOR FOOD ADDITIVES (CAC/MISC 6-2017)
- 13 Code of Federal Regulations Title21, Part184 Subpart B Sec.184.1271
- 14 Code of Federal Regulations Title21, Part172 Subpart D Sec.172.32521
- 15 Oser, B.L. & Hall, R.L.: Recent progress in the consideration of flavoring ingredients under the Food Additives Amendment. 5. GRAS substances. *Food Technol.*, 1972; 26: 35-42
- 16 COMMISSION REGULATION (EU) No 1129/2011
- 17 COMMISSION REGULATION (EU) No 231/2012
- 18 COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 872/2012
- 19 Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 15
- 20 Australia New Zealand Food Standards Code Standard 1.1.2
- 21 第十八改正日本薬局方（令和3年6月7日厚生労働省告示第220号）
- 22 小澤瀨司，福田康一郎：標準生理学 第8版．医学書院，2014；846-8
- 23 Magdalena L. Circu and Tak Yee Aw: Redox biology of the intestine. *Free Radic Res*, 2011; 45(11-12): 1245-66
- 24 Yanci O. M, Thomas R. Z, Li H, Yvonne S, and Dean P. J: Characterization of apical and basal thiol-disulfide redox regulation in human colonic epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010; 299(2): G523-30
- 25 Jeong-In Lee, Monica Londono, Lawrence L. Hirschberger, Martha H. Stipanuk: Regulation of cysteine dioxygenase and  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase is associated with hepatic cysteine level. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2004; 15(2): 112-22
- 26 National Research Council, Committee on Animal Nutrition: Nutrient

- 
- Requirements of Laboratory Animals, : Fourth Revised Edition. 1995
- <sup>27</sup> Martha H. S, John E. D, Jr., Jeong-In L, and Relicardo M. C: Mammalian Cysteine Metabolism: New Insights into Regulation of Cysteine Metabolism. *The Journal of Nutrition*, 2006; 136(6): 1652S-9S
- <sup>28</sup> Youngja P, Thomas R Z, Nana G-M, Yongliang L, Tianwei Y, Carolyn J A, and Dean P J: Postprandial Cysteine/Cystine Redox Potential in Human Plasma Varies with Meal Content of Sulfur Amino Acids. *J Nutr*, 2010; 140(4): 760-5
- <sup>29</sup> Cysteine metabolism, generating H<sub>2</sub>S, can act as a source of thiol compounds. *Wine Science (Fourth Edition)*, 2014
- <sup>30</sup> Martha H S: Metabolism of Sulfur-Containing Amino Acids: How the Body Copes with Excess Methionine, Cysteine, and Sulfide. *The Journal of Nutrition*, 2020; 150(1): 2494S-505S
- <sup>31</sup> 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; 435-86
- <sup>32</sup> Roswitha S, Norman B, Hubert B, and Albrecht H: The Impact of Diet on Urinary Risk Factors for Cystine Stone Formation. *Nutrients*, 2021; 13(2): 528
- <sup>33</sup> Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A: *Fd Chem. Toxic*, , 1984; 22(8): 623-36
- <sup>34</sup> 山田 雅巳, 本間 正充 : 厚生労働省による指定添加物の変異原性データシート. 国立医薬品食品衛生研究所報告, 2018 ; 136 : 76-107
- <sup>35</sup> Yamada M, and Honma M: Summarized data of genotoxicity tests for designated food additives in Japan. *Genes and Environment*, 2018; 40(27)
- <sup>36</sup> Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate M: Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Fd Chem. Toxic*, 1988; 26(6): 487-50
- <sup>37</sup> 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. *Chem. Res. Toxicol*, 2006; 19: 627-6
- <sup>38</sup> Yamada M, Matsui K, Katafuchi A, Takamune M, and Nohmi T: Development of Tester Strains Deficient in Nth/Nei DNA Glycosylases to Selectively Detect the Mutagenicity of Oxidized DNA Pyrimidines. *Genes and Environment*, 2009; 31(3): 69-79
- <sup>39</sup> Stich, H.F., Rosin, M.P., San, R.H.C., Wu, C.H., and Powrie, W.D.: Intake, formation, and release of mutagens by man. *Gastrointestinal cancer. endogenous factors*, 1981; 7: 247-66
- <sup>40</sup> Takasaki, K., Urabe, M., Yamamoto, R., Ishibashi, S. & Hashimoto, N.: Acute prolonged toxicity tests with l-cysteine in mice and rats. *Oyo Yakuri*, 1973; 7: 1251-64
- <sup>41</sup> Sprince H, Parker CM, Smith GG, and Gonzales LJ, (1974) *Agents and Actions*. 4/2. 125-30
- <sup>42</sup> 国立医薬品食品衛生研究所委託研究 : 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
- <sup>43</sup> オリエンタル酵母工業株式会社 : OYC 実験動物関連総合カタログ 2011. 平成 23 年 6 月
- <sup>44</sup> 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. *J. Toxicol. Pathol*, 1997; 10: 83-9
- 45 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. *J. Sci. Food. Agric*, 1971; 22(2): 65-8
- 46 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. *J. Med. Soc. Toho*, 1977; 24(4): 667-74
- 47 日本クレア株式会社：日本クレア実験動物用飼料データ集 2021 年版。
- 48 久光製薬株式会社：ハイチオール®錠 40、ハイチオール®錠 80、ハイチオール®散 32%添付文書。2020 年 7 月改訂（第 1 版）
- 49 久光製薬株式会社：ハイチオール®錠 40、ハイチオール®錠 80、ハイチオール®散 32%，医薬品インタビューフォーム。2020 年 8 月改訂（第 5 版）
- 50 帷子 康雄，菅原 光雄，祖父尼 哲，上原 伸一，山本 欣一，山内 哲，他：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)：147-53
- 51 三浦 祐晶，玉川 鐵雄：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－多施設二重盲検法による検討－。西日本皮膚科，1980；42(4)：701-10
- 52 厚生省：マーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量の調査。食品添加物一日摂取量総点検調査報告書，2000 年 12 月
- 53 日本食品添加物ニュース Vol.37, No.3 (2017) (通算 283 号)
- 54 令和元年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）「食品添加物の安全性確保に資する研究」分担研究「食品添加物の摂取量推計及び香料規格に関する研究」，2019
- 55 独立行政法人 国立健康・栄養研究所：平成 22 年度 厚生労働省 食品等試験検査費事業 食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書
- 56 文部科学省：日本食品標準成分表 2020 年版（八訂）
- 57 1 日摂取量の推計②（食品添加物一日摂取量総点検調査）（要請者作成資料）
- 58 Commission of the European Communities: Reports of the Scientific Committee for Food (Twenty-fifth series), First series of food additives of various technological functions, 1991
- 59 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: 1-7
- 60 Amino acids from chemical group 34 Flavouring Group Evaluation 26, Revision 1. *The EFSA Journal*, 2008; 790: 1-51
- 61 Flavouring Group Evaluation 79, (FGE.79) Consideration of amino acids and related substances. *The EFSA Journal*, 2008; 870: 1-46
- 62 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Supporting document 1, Risk and technical assessment report (at Approval) - Application A1117, Extension of Use of L-Cysteine as a Food Additive. 2016



## Ｌ-システイン塩酸塩に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和4年9月7日～令和4年10月6日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 5通
4. 意見・情報及び添加物専門調査会の回答

|   | 意見・情報*   | 添加物専門調査会の回答  |
|---|--|--|
| 1 | <p>お世話になっております。当社はアミノ酸を国内で販売している商社になります。今回L-システイン塩酸塩の使用基準が改正されることで用途が広がり、当社としては販売先の拡大につながると期待しております。安全面で1点気になるのが、現在の使用基準がどういった根拠で設定されていたのかという点です。調味料として使用した場合の安全面については概要書で理解できたのですが、従来の使用基準の設定理由についても記載いただきたく存じます。また今回の改正が2023年4月付で（例）改正された場合、4/1以降にL-システイン塩酸塩を工場の製造で使えるようになるのか、それとも4/1以降に販売できるようになるのか（改正前に工場での製造はOKで、不特定多数の人が食べる日が改正後であればOK）どちらでしょうか。</p> | <p>添加物「L-システイン塩酸塩」は、従来、パン及び天然果汁を対象に、それぞれ製造用剤及び酸化防止剤の用途で使用されており、これに係る使用基準については1969年に厚生省において設定されたものと承知しています。</p> <p>使用基準等のリスク管理措置に関する御意見については、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えいたします。</p>  |
| 2 | <p>海外でフレーバーとして使用が認められていることから、<br/>表1 改正案の表現として「調味」に代え「調味および着香」という表現にする方が国際整合性の観点から望ましいのではないのでしょうか。<br/>香料としての添加量は調味料と比較してさらに少量で使用されるため安全性に関する評価への影響はないものと考えます。</p>   | <p>本品目は、厚生労働省から、香料としてではなく、調味の目的での使用を想定し、使用基準改正に係る評価依頼があったものです。</p> <p>食品安全委員会は、リスク管理機関からの評価の要請に基づき、リスク評価を行っています。その後、厚生労働省において、リスク評価結果の通知を踏まえ、使用基準の設定等を行っています。使用基準等のリスク管理措置に関する御意見については、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えいたします。</p> |
| 3 | <p>「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」としているとあるが、これは香気成分の前駆体としてL-システイ</p>   | <p>本品目は、厚生労働省から、香料としてではなく、調味の目的での使用を想定し、使用基準改正に係る評価依頼があったものです。</p> <p>食品安全委員会は、リスク管理機関からの評価の要請に基づき、リスク評価を行っています。その後、厚生労働省において、リスク評価結果の通知を踏まえ、使用基準の設定等を行っています。使用基準等のリスク管理措置に関する御意見については、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えいたします。</p> |

|   |   |   |
|---|---|---|
|   | ンが利用されているのであれば、使用用途に香料が追加されるべきである。  |   |
| 4 | 使用基準改正案に反対は無いが、アミノ酸については、トリプトファン事件もあるので、特に海外メーカー品で遺伝子組み換え菌由来のものが日本に入っていないか、遺伝子組み換え菌由来のものであれば、高度精製品の様な登録がされ、安全が確認されているものしか使用できないように、厚生労働省等で市場品の調査や管理・監督を行って、安心して食べられるようにしてもらいたい。 | 遺伝子組換え食品及び遺伝子組換え添加物は、食品安全委員会の食品健康影響評価を踏まえ、厚生労働省における安全性審査で問題がない場合にのみ、製造・輸入・販売することができます。本品目は、遺伝子組換え添加物には該当しませんが、頂いた御意見については、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えいたします。   |
| 5 | ホールフードで食することによって、L-システインを摂るのと、添加物として摂ることの違いが現在の科学レベルでは判明してはいませんが、身体への影響に違いがあるはずで、基本は通常の食の中で摂るべきで、このような意図しない形での摂取をできるだけ抑えるために、限度量を設定すべきです。                                       | 食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品健康影響評価を行っています。<br>添加物「L-システイン塩酸塩」については、使用基準改正後の添加物由来のL-システインとしての一日摂取量は、現在の食事由来の一日摂取量と比べて少ないことや、これまでに得られている毒性試験、ヒトにおける知見等を用いて評価した結果、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、許容一日摂取量を特定する必要はないと判断しました。 |

※ 頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

(別紙)

## 「L-システイン塩酸塩」評価書の変更点

※修正箇所の欄は、意見・情報の募集時の公開資料におけるページ数等（下線部修正）

| 修正箇所                 | 第 878回食品安全委員会資料<br>(変更後)   | 意見・情報の募集時の資料<br>(変更前)  |
|----------------------|--|--|
| 8 ページ<br>下から 3<br>行目 | 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するとしている。(参照 1) | 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するとしている (参照 1) |