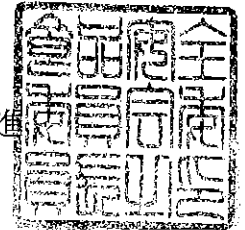




府食第356号
平成27年4月21日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成26年6月13日付け厚生労働省発食安0613第2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イタコン酸に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

イタコン酸は、農薬として想定しうる使用方法に基づき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られる。

対象外物質※評価書

イタコン酸

2015年4月

食品安全委員会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）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 | 2 |
| ○ 食品安全委員会委員名簿 | 2 |
| ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 | 2 |
| ○ 要約 | 4 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要 | 5 |
| 1. 主な用途 | 5 |
| 2. 有効成分の一般名 | 5 |
| 3. 化学名 | 5 |
| 4. 分子式 | 5 |
| 5. 分子量 | 5 |
| 6. 構造式 | 5 |
| 7. 開発の経緯等 | 5 |
| | |
| II. 安全性に係る知見の概要 | 7 |
| 1. 吸収・分布・代謝・排泄 | 7 |
| 2. 毒性に関する知見 | 7 |
| (1) 急性毒性試験 | 7 |
| (2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 8 |
| (3) 28日間亜急性毒性試験（ラット） | 8 |
| (4) 90日間亜急性毒性試験（ラット）① | 8 |
| (5) 90日間亜急性毒性試験（ラット）② | 8 |
| (6) 発生毒性試験（ラット） | 9 |
| (7) 遺伝毒性試験 | 9 |
| 3. 残留性について | 10 |
| (1) 作物残留試験 | 10 |
| (2) 土壌残留試験 | 10 |
| 4. 国際機関における評価の概要 | 11 |
| | |
| III. 食品健康影響評価 | 12 |
| | |
| ・参照 | 13 |

<審議の経緯>

| | | | |
|-------|----|-----|--|
| 2014年 | 6月 | 13日 | 厚生労働大臣から食品衛生法第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0613第2号） |
| 2014年 | 6月 | 18日 | 関係書類の接受（参照1～23） |
| 2014年 | 6月 | 24日 | 第519回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2015年 | 2月 | 16日 | 第119回農薬専門調査会幹事会 |
| 2015年 | 3月 | 3日 | 第551回食品安全委員会（報告） |
| 2015年 | 3月 | 4日 | から4月2日まで 国民からの意見・情報の募集 |
| 2015年 | 4月 | 7日 | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告 |
| 2015年 | 4月 | 21日 | 第558回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知） |

<食品安全委員会委員名簿>

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2014年4月1日から）

・幹事会

| | | |
|------------|-------|------|
| 西川秋佳（座長） | 小澤正吾 | 林 真 |
| 納屋聖人（座長代理） | 三枝順三 | 本間正充 |
| 赤池昭紀 | 代田眞理子 | 松本清司 |
| 浅野 哲 | 永田 清 | 與語靖洋 |
| 上路雅子 | 長野嘉介 | 吉田 緑 |

・評価第一部会

| | | |
|------------|------|------|
| 上路雅子（座長） | 清家伸康 | 藤本成明 |
| 赤池昭紀（座長代理） | 林 真 | 堀本政夫 |
| 相磯成敏 | 平塚 明 | 山崎浩史 |

| | | |
|-------------|-------|------|
| 浅野 哲 | 福井義浩 | 若栗 忍 |
| 篠原厚子 | | |
| ・評価第二部会 | | |
| 吉田 緑 (座長) | 腰岡政二 | 細川正清 |
| 松本清司 (座長代理) | 佐藤 洋 | 本間正充 |
| 小澤正吾 | 杉原数美 | 山本雅子 |
| 川口博明 | 根岸友恵 | 吉田 充 |
| 桑形麻樹子 | | |
| ・評価第三部会 | | |
| 三枝順三 (座長) | 高木篤也 | 中山真義 |
| 納屋聖人 (座長代理) | 田村廣人 | 八田稔久 |
| 太田敏博 | 中島美紀 | 増村健一 |
| 小野 敦 | 永田 清 | 義澤克彦 |
| ・評価第四部会 | | |
| 西川秋佳 (座長) | 佐々木有 | 本多一郎 |
| 長野嘉介 (座長代理) | 代田眞理子 | 森田 健 |
| 井上 薫 | 玉井郁巳 | 山手丈至 |
| 加藤美紀 | 中塚敏夫 | 與語靖洋 |

要 約

植物成長調整剤「イタコン酸」(CAS No. 97-65-4)について、食品衛生法(昭和22年法律第233号)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ものとして厚生労働大臣が定める物質(対象外物質)として定めることについて、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

イタコン酸は既存添加物として認められており、厚生労働省が実施した平成11年度の「既存添加物の安全性に関する調査研究」において、現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないものとされた物質である。平成24年9月に劇物に指定されており、眼に対する刺激性試験において眼粘膜に対し強い刺激性が認められている。しかしながら、各種毒性試験の結果からは、2,560 mg/kg 体重以上の投与量で実施された急性経口毒性試験において、運動失調、立毛、体重増加抑制等が認められたが、その他の試験ではイタコン酸投与によると考えられる生体にとって問題となる影響は認められていない。

また、食品添加物として使用されるイタコン酸が農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているイタコン酸の量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、イタコン酸は、農薬として想定しうる使用方法に基づき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られる。

I. 評価対象農薬の概要

1. 主な用途

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：イタコン酸

英名：itaconic acid

3. 化学名

CAS (No.97-65-4)

和名：メチレンコハク酸

英名：methylenesuccinic acid

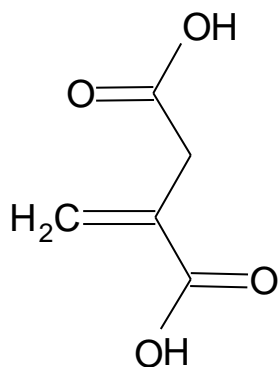
4. 分子式

$C_5H_6O_4$

5. 分子量

130.10

6. 構造式



7. 開発の経緯等

イタコン酸は、でんぷん、粗糖等を発酵し精製される天然物である。既存食品添加物（酸味料及び pH 調整剤）として厚生労働省から認められており、その使用量についての基準は設定されていない。厚生労働省が実施した平成 11 年度の「既存添加物の安全性に関する調査研究」において、現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないものとされた物質であるが、平成 24 年 9 月には毒物及び劇物取締法に基づく劇物に指定されている。

農薬としては、りんご用摘花剤として開発された植物成長調整剤であり、頂芽中心花の受粉完了後に散布することで、花粉管伸長阻害又は有機酸による柱頭の焼けによ

り受精阻害を引き起こし、摘花効果を示すものと考えられている。

食品衛生法（平成 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、イタコン酸を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）として定めることについて、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、厚生労働大臣から食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

提出された試験成績等を基に、イタコン酸に関する科学的知見を整理した。(参照 2～23)

1. 吸収・分布・代謝・排泄

イタコン酸の代謝については、ラットに比較的大量に投与すると生体内のコハク酸の利用が妨げられる。また、ウサギに大量に経口投与すると尿中へのコハク酸の排泄が増大するとされている。(参照 2、15)

2. 毒性に関する知見

(1) 急性毒性試験

イタコン酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。(参照 2、9)

表 1 急性毒性試験概要

| 投与経路 | 純度 | 動物種 | 半数致死量 (LD ₅₀) (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------|--------------------|--------------------------|---|--------|--|
| | | | 雄 | 雌 | |
| 経口 | イタコン酸 (純度不明) | ラット (系統不明) 雌雄各 5 匹 | 2,969 | 2,969 | 2,560 mg/kg 体重以上で運動失調、立毛、チアノーゼを伴う眼瞼下垂及び体重増加抑制 死亡動物で胃のうっ血 (congested stomach)、肺色調変化 (coloured lungs) |
| | 95%水和剤 <参考資料 1> | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 雌雄：嗜眠、背弯姿勢、立毛及び不自然な動き 雌：脱毛症及び瘡蓋 死亡例なし |
| 経皮 | イタコン酸 (純度不明) | ラット (系統不明) 雌雄各 5 匹 | 最小致死量 (LD ₀) (mg/kg 体重) | | 症状及び死亡例なし |
| | | | >2,000 | >2,000 | |
| | 95%水和剤 <参考資料 2> | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | 半数致死量 (LD ₅₀) (mg/kg 体重) | | 雌雄：血涙症、背弯姿勢、紅斑、痂皮及び鱗屑 雌：壊死及び癒痕 死亡例なし |
| | | | >2,000 | >2,000 | |

1 製剤を用いた試験のため参考資料とした。

2 製剤を用いた試験のため参考資料とした。

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験<一部参考資料³>

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験（イタコン酸及び製剤：95%水和剤）が実施された結果、眼粘膜に対して強い刺激性及び腐食性が認められた。

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験（イタコン酸及び製剤：95%水和剤）が実施された結果、皮膚に対して軽微な刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）（イタコン酸及び製剤：95%水和剤）が実施された結果、軽度の皮膚感作性が認められた。（参照 2、9）

(3) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統不明：雌雄各 6 匹）を用いた反復経口（0、80、200 及び 500 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 9）

(4) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（2,500、5,000、10,000 及び 20,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm（雄：1,750 mg/kg 体重/日、雌：2,160 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8、21）

(5) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（0、1,500、4,700 及び 14,000 ppm：平均検体摂取量は表 2 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 2 90 日間亜急性毒性試験（ラット）における平均検体摂取量

| 投与群 (ppm) | | 1,500 | 4,700 | 14,000 |
|-------------------------|---|-------|-------|--------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 106 | 341 | 1,000 |
| | 雌 | 119 | 358 | 1,090 |

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 14,000 ppm（雄：1,000 mg/kg 体重/日、雌：1,090 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 9）

³ 製剤を用いた試験は参考資料とした。

(6) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児とも、いずれの投与群でも検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 9)

(7) 遺伝毒性試験

イタコン酸の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU)、卵巣由来細胞 (CHO) 及び肺由来細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 3 に示されているとおり、復帰突然変異試験において、代謝活性化系存在下で一部陽性であったが、より高濃度で実施された復帰突然変異試験を含むほかの試験の結果が全て陰性であったことから、イタコン酸に生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、9、22)

表 3 遺伝毒性試験概要

| 試験 | | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|----------|----------|---|--|-----------------------|
| in vitro | DNA 修復試験 | <i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株) | 7.5、12.5 mg/ディスク(+/-S9) | 陰性 |
| | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 156~5,000 µg/プレート(+/-S9) | +S9 で陽性 ¹⁾ |
| | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) | 100~2,000 µg/プレート(-S9) 100~5,000 µg/プレート(+S9) | 陰性 |
| | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) | 100~20,000 µg/プレート(+/-S9) | 陰性 |

| | | | | |
|----------------|-----------|-------------------------------|--|----|
| | 遺伝子突然変異試験 | チャイニーズハムスター由来細胞 (V79) | 62.5~1,500 µg/mL(+/-S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU) | 325~1,300 µg/プレート(-S9) 435~1,300 µg/プレート(+S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) | 250~1,500 µg/mL(+/-S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL) | 0.25~1.0 mg/mL(-S9) (24 及び 48 時間処理) 0.25~1.0 mg/mL(+/-S9) (6~18 時間処理) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 4~5 匹) | 250、500、1,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回、強制経口投与) | 陰性 |
| | 小核試験 | マウス (系統不明、骨髄細胞) | 1,500 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 24、48 及び 72 時間後に採取) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) : 5,000 µg/プレートにおいてのみ陽性

3. 残留性について

(1) 作物残留試験

イタコン酸製剤 (95%水和剤) のりんごの花への 2 回散布による付着量から、果実への薬剤付着量は最大で 1.51 mg と推定された。

食品添加物としてのイタコン酸の使用基準はないが、独特の酸味を呈することから、一般的に清涼飲料水に 0.01~0.2%添加されており、清涼飲料水の規格を 250 mL/本、イタコン酸の添加量を 0.01%とした場合には、清涼飲料水 1 本当たり 25 mg のイタコン酸が使用されていることとなる。そのほか、醤油、ソース、タレ等の調味料にも 0.2~1.0%添加されており、これらの食品からイタコン酸を摂取していることを考えれば、イタコン酸の使用に起因する作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているイタコン酸の量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。(参照 19、20)

(2) 土壌残留試験

イタコン酸の生分解性は、13 日間で 96%であった。(参照 9)

4. 国際機関における評価の概要

OECD/HPV プログラムにおける、スクリーニング情報データセット (SIDS) の初期アセスメントレポートが公開されており、一日摂取許容量 (ADI) 又は耐容一日摂取量 (TDI) は、10 mg/kg 体重/日 (安全係数 100) と設定された。(参照 9)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、植物成長調整剤「イタコン酸」の食品健康影響評価を実施した。

イタコン酸は既存添加物として認められており、厚生労働省が実施した平成 11 年度の「既存添加物の安全性に関する調査研究」において、現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないものとされた物質である。平成 24 年 9 月に劇物に指定されており、眼に対する刺激性試験において眼粘膜に対し強い刺激性が認められている。しかしながら、各種毒性試験の結果からは、2,560 mg/kg 体重以上の投与量で実施された急性経口毒性試験において、運動失調、立毛、体重増加抑制等が認められたが、その他の試験ではイタコン酸投与によると考えられる生体にとって問題となる影響は認められていない。

また、食品添加物として使用されるイタコン酸が農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているイタコン酸の量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、イタコン酸は、農薬として想定しうる使用方法に基づき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られる。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について（平成 26 年 6 月 13 日付け厚生労働省発食安 0613 第 2 号）
- 2 農薬抄録 イタコン酸：白石カルシウム株式会社、2008 年、一部公表
- 3 イタコン酸製造に関する調査：磐田化学工業株式会社
- 4 天然物便覧（第 13 版）：株式会社食品と科学社
- 5 細貝祐太郎、中澤裕之、西島基弘編：食品衛生化学物質辞典：中央法規出版株式会社
- 6 日高徹、湯川宗昭：食品添加物事典（改訂増補版）：株式会社食品化学新聞社
- 7 林裕造：既存天然添加物の安全性評価に関する調査研究（厚生労働省）
- 8 黒川雄二ら：調査研究報告書「既存添加物の安全性評価に関する調査研究」（厚生労働省）
- 9 OECD:SIDS Initial Assessment Report For SIAM3(1995)
- 10 IUCLID Dataset:European Commission (2000) European Chemicals Bureau
- 11 第三版 既存添加物 自主規格：日本食品添加物協会
- 12 イタコン酸試験成績表：磐田化学工業株式会社
- 13 既存化学物質安全性点検データ：独立行政法人製品評価技術基盤機構
- 14 日本生化学学会編 細胞機能と代謝マップ I.細胞の代謝・物質の動態：東京化学同人
- 15 後藤桐、池田正之、原一郎：産業中毒便覧（増補版）：医歯薬出版株式会社
- 16 内藤裕史、横手規子：化学物質ハンドブック V：丸善株式会社
- 17 Albert N.Booth, Joan Taylor, Robert H. Wilson, Floyd Deeds. The Inhibitory Effects of Itaconic Acid in vitro and in vivo. The Journal of Biological Chemistry. (2008) : 697-702
- 18 食品添加物イタコン酸に関するご報告：磐田化学工業株式会社、2010 年
- 19 イタコン酸残留推定試験結果（2012）
- 20 家計調査年報からみたりんご消費の動向（2001）：青森県企画振興部統計課
- 21 平成 9 年度 食品添加物安全性再評価等の試験検査：広島大学
- 22 平成四年度 食品添加物安全性評価試験 変異原性（第一次試験）Ames 法：名古屋市衛生研究所
- 23 平成 4 年度 食品添加物安全性再評価等の試験：茨城県衛生研究所