資料３

（案）

添加物評価書

カンタキサンチン

２０１３年９月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

頁
＜審議の経緯＞....4
＜食品安全委員会委員名簿＞....4
＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞....4
要　約....6
Ⅰ．評価対象品目の概要....7
１．用途....7
２．主成分の名称....7
３．分子式及び構造式....7
４．分子量....7
５．性状等....7
６．評価要請の経緯....7
７．添加物指定及び規格基準設定の概要....9
Ⅱ．安全性に係る知見の概要....9
１．食品中での安定性....9
２．栄養成分に及ぼす影響....9
３．体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）....9
（１）吸収及び排泄....10
①　ヒトでの吸収及び排泄....10
②　サルでの吸収及び排泄....11
③　ラットでの吸収及び排泄....12
（２）分布....13
①　網膜への分布について....13
②　ヒトでの分布....14
③　サルでの分布....15
④　ラットでの分布....16
⑤　モルモットでの分布....18
⑥　イヌでの分布....18
⑦　ニワトリでの分布（参考）....19
（３）代謝....20
①　ヒトでの代謝....20
②　サルでの代謝....20
③　ラットでの代謝....21
④　ニワトリでの代謝（参考）....21
５．毒性....22
（１）遺伝毒性....22

① DNA 損傷を指標とする試験 22
② 遺伝子突然変異を指標とする試験 22
③ 染色体異常を指標とする試験 23
（２）急性毒性 23
（３）短期反復投与毒性 23
① ラット 23
② マウス 24
③ イヌ 25
（４）長期反復投与毒性 26
① サル 26
② ラット 27
③ マウス 31
④ イヌ 32
（５）長期反復投与毒性（眼毒性の確認） 32
① サル 32
② ウサギ 35
③ ネコ 35
④ フェレット 36
⑤ ラット、マウス 37
⑥ まとめ 37
（６）発がん性 37
① ラット 37
② マウス 39
（７）生殖発生毒性 39
① ラット 39
② ウサギ 41
（８）アレルゲン性 41
（９）一般薬理 42
（９）その他 42
６．ヒトにおける知見 43
（１）網膜への影響 43
① 症例報告レビュー 43
② 結晶性沈着物の発生部位及び用量に関する報告 44
③ 網膜結晶性沈着物の可逆性に関する報告 45
④ 網膜機能への影響に関する報告 46
（２）肝臓への影響 48
（３）アレルゲン性 49
（４）その他 49

Ⅲ．一日摂取量の推計等 49
１．米国における摂取量 49
２．欧州における摂取量 49
３．我が国における摂取量 50
Ⅳ．国際機関等における評価 50
１．JECFA における評価 50
２．米国における評価 53
３．欧州における評価 53
４．我が国における評価 54
Ⅴ．食品健康影響評価 54
＜別紙１：略称＞ 55
＜別紙２：毒性試験成績＞ 56
＜参照＞ 57

＜審議の経緯＞

2011 年　4 月　26 日	厚生労働大臣から添加物の指定及び規格基準の設定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 0419 第 3 号）
2011 年　4 月　28 日	第 380 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年　2 月　24 日	関係書類の接受
2012 年　3 月　27 日	第 104 回添加物専門調査会
2012 年　7 月　27 日	第 108 回添加物専門調査会
2012 年　8 月　 7 日	補足資料の提出依頼
2013 年　8 月　20 日	第 121 回添加物専門調査会
2013 年　9 月　24 日	第 122 回添加物専門調査会

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞

（2011 年 9 月 30 日まで）		（2012 年 6 月 30 日まで）	
今井田　克己	（座長）	今井田　克己	（座長）
梅村　隆志	（座長代理）	梅村　隆志	（座長代理）
石塚　真由美		石塚　真由美	
伊藤　清美		伊藤　清美	
井上　和秀		江馬　眞	
江馬　眞		久保田　紀久枝	
久保田　紀久枝		塚本　徹哉	
塚本　徹哉		頭金　正博	
頭金　正博		中江　大	
中江　大		三森　国敏	
林　真		森田　明美	
三森　国敏		山添　康	
森田　明美		山田　雅巳	
山添　康			
山田　雅巳			

1

（2012 年 9 月 30 日まで）	（2012 年 10 月 1 日から）
今井田　克己（座長）	今井田　克己（座長）
梅村　隆志（座長代理）	梅村　隆志　（座長代理）
石塚　真由美	石井　邦雄
伊藤　清美	石塚　真由美
江馬　眞	伊藤　清美
久保田　紀久枝	江馬　眞
塚本　徹哉	久保田　紀久枝
頭金　正博	高橋　智
中江　大	塚本　徹哉
森田　明美	頭金　正博
山田　雅巳	中江　大
	森田　明美
	山田　雅巳

2

要　約

着色料として使用される添加物「カンタキサンチン」（CAS 登録番号：514-78-3（カンタキサンチンとして））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。

評価に用いた試験成績は、カンタキサンチンを被験物質とした遺伝毒性、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。

Ⅰ．評価対象品目の概要

１．用途

着色料（参照１、２）【委員会資料、本体】

２．主成分の名称

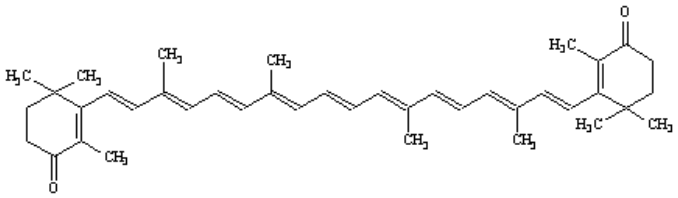
和名：カンタキサンチン

英名：Canthaxanthin

CAS 登録番号：514-78-3（カンタキサンチンとして）（参照１、２）【委員会資料、本体】

３．分子式及び構造式

$C_{40}H_{52}O_2$



主成分は、構造式のとおりのオールトランス型カロテノイドであるとされている。（参照１、２）【委員会資料、本体】

４．分子量

564.86（参照２）【本体】

５．性状等

評価要請者による添加物「カンタキサンチン」の成分規格案では、含量として「カンタキサンチン（$C_{40}H_{52}O_2$）96.0%以上を含む。」、性状として「深紫色の結晶又は結晶性粉末である。」とされている。また、純度試験の項目として、「他のカロテノイド色素　5%以下」との規定がある。（参照２）【本体】。

米国 FDA の成分規格では *trans*-カンタキサンチン以外のカロテノイド類の含量が 5%を超えないことと定められており（参照２、３）【本体、3】、JECFA(1)及び EU の成分規格(2)ではカンタキサンチン以外のカロテノイド類の含量が着色物質類（colouring matters）合計の 5.0%を超えないことと定められている（参照４、５）【1、32】

６．評価要請の経緯

評価要請者によれば、添加物「カンタキサンチン」は着色料として広く欧米

[1] 本文中で用いられた略称については、別紙１に名称等を示す。

[2] JECFA の成分規格には、それが合成品のみを対象とするものであることについて明記されている。

諸国等で使用されている添加物であるとされている。（参照２）【本体】

カンタキサンチンは自然界に存在するカロテノイドの一種で、甲殻類、食用きのこ類等に天然に微量含まれているとされている（参照２、６）【本体、38】が、当該含量について定量的なデータは得られていない。

CAC の策定した GSFA では、生鮮卵（fresh eggs）の殻への商標印字等について GMP に基づく使用のほか、2011 年の第 34 回 CAC 総会までにジャム・ゼリー・マーマレード類、塩漬け等保存処理した非加熱加工裁断食肉・食鳥肉・猟獣肉等への使用が 5～200 mg/kg を上限として認められている。（参照２、７）【本体、35】

米国では、添加物「カンタキサンチン」は着色料として、固形食品若しくは半固形食品に 30 mg/pound[3]又は液状食品に 30 mg/pint[4]を超えない範囲で使用することが認められている。（参照２、３）【本体、3】

（補足資料提出依頼中　P）EU では、添加物「カンタキサンチン」（E161g）について、着色料としてストラスブール風ソーセージ（saucisses de Strasbourg）に 15 mg/kg を上限として使用することが認められている。（参照２、８）【本体、23】

我が国では、添加物「カンタキサンチン」は未指定である。

2002 年 4 月、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）（以下「飼料安全法」という。）の規定に基づき飼料添加物「カンタキサンチン」が指定され、鶏、ぎんざけ及びにじますを対象とする飼料への添加が認められている（参照２、９）【本体、27】。

また、2004 年 11 月までに食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）の規定に基づき鶏の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、食用部分及び卵、魚介類（さけ科魚類に限る。）、いくら並びにすじこに 10～25ppm を上限とする残留基準値が設定されている（参照２、１０）【本体、43】。

厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、(i) JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、(ii) 米国及び EU 諸国等で使用が広く認められ

[3] 1 pound = 0.45 kg
[4] 1 pint = 0.47L

ていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、厚生労働省において添加物「カンタキサンチン」についての評価資料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。（参照１、２）【委員会資料、本体】

７．添加物指定及び規格基準設定の概要

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、添加物「カンタキサンチン」について、「ソーセージ類に最高使用濃度 15 mg/kg まで使用する場合以外に使用してはならない。」旨の使用基準を設定し、JECFA 等を参考に成分規格を定めた上で新たに添加物として指定しようとするものであるとしている。（参照１、２）【委員会資料、本体】

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

１．食品中での安定性

評価要請者によれば、カンタキサンチンは分子中に共役二重結合を有し、そのままでは空気中酸素及び光によって酸化され、分解物又は重合物に変化し、変色することがあるため、添加物「カンタキサンチン」及びその添加食品については遮光した密封容器に入れ、空気を不活性ガスで置換して保存することが好ましいとされている~~また、~~。（参照２）【本体】

Choubert & Luquet（1979）の報告によれば、カンタキサンチンを含む飼料中の保存試験が実施されている。その結果、カンタキサンチンの含有量は、飼料をペレット化すると 15～20%減少、2 か月間室温保管すると更に 16～18%減少したとされている。Choubert & Luquet は、ペレット化によってより多くの空気にさらされたカンタキサンチンが分解したことによるものと考察している。（参照２、１１）【本体、42】~~。。~~

２．栄養成分に及ぼす影響

評価要請者は、カンタキサンチンの化学的反応性は少なく、食品中のたん白質、油脂、糖類、ビタミン類、ミネラル類への影響はないとしている。（参照２）【本体】

３．体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）

カンタキサンチンはカロテノイド類であり、一般にカロテノイド類は、小腸（主に十二指腸）粘膜において、脂肪とともに吸収されるといわれている。（参照１２）

【20】

（１）吸収及び排泄

①　ヒトでの吸収及び排泄

JECFA（1988、1990）の報告及びEFSA（2010）の報告における引用によれば、Kubler（1986）（未公表）は、ヒト10例（男女各5例）及び16例（男性6例及び女性10例）にそれぞれカンタキサンチン（75、150 mg/人）を単回経口摂取させる試験を実施している。その結果、消失半減期はいずれの群でも4.5日間、吸収率は75 mg/人摂取群で12%、150 mg/人摂取群で9%であったとされている。

また、ヒト（各群男女各5例）にカンタキサンチン（30（1 mg×6回/人/日を5日間）、96（8 mg×6回/人/日を2日間）mg）を摂取させ、摂取開始から8日間、12時間ごとに採血を行う試験が実施されている。その結果、定常状態での血漿中カンタキサンチン濃度は、30 mg摂取群で1,843 μg/L（3.3 μM）、96 mg摂取群で10,346 μg/L（18.3 μM）と算出されている。

EFSA（2010）の報告における引用によれば、Schalch（1988a）（未公表）は、上述（p10）のKubler（1986）の試験の考察を行っており、(i) 最高血漿中濃度到達時間は48時間であること、(ii) 血清中からの消失半減期は5.3日間であること、(iii) 吸収率は1 mg/人/日と低用量の摂取でも摂取量の34%を超えないことを結論としている。（参照６、１３、１４）【38、8、7】

EFSA（2010）の報告における引用によれば、Cohn & Schalch（1990）（未公表）は、ヒト（各群10例）にカンタキサンチン（75、150 mg/人）を単回経口摂取させる試験を実施している。その結果、カンタキサンチンの吸収率は8～15%であり、また、微量を摂取した場合における吸収率は最大約20%になるとされている。（参照６）【38】

Whiteら（1994）の報告によれば、米国において、6か月間ビタミン・ミネラル類サプリメントを摂取していない33歳及び50歳の非喫煙女性に前夜絶食させた上で、プラセボ、カンタキンチン（25 mg）又はβ-カロテン（25 mg）＋カンタキサンチン（同上）（いずれも水溶性ビードレット（Hoffmann-La Roche社製）として）を一定の間隔で高脂肪の朝食とともに単回経口摂取させ、3日間血清中濃度を測定する試験が実施されている。カンタキサンチン単独（25 mg）の摂取において、血清中カンタキサンチン濃度は摂取6～11時間後にピーク（ベースライン値からの増分2.37±0.39 μM）に達し、摂取

72時間後までに緩やかに減少したとされている。また、血清中カンタキサンチン最高濃度はβ-カロテンの併用によって38.8±6.5%減少し、血清中カンタキサンチン濃度に係るAUC_{24hr}及びAUC_{72hr}はβ-カロテンの併用によって38.1±6.4%及び34.4±7.4%減少したとされている。一方、カンタキサンチンの摂取による血清中β-カロテン濃度への影響は認められなかったとされている。（参照１５）【17】。Paetauら（1997）も同様の試験で同様の結果が得られたことを報告している（参照１６）【53】。

② サルでの吸収及び排泄

JECFA（1996）の報告、EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、Bausch（1992a）（未公表）は、カニクイザル（各群雌雄各2匹）に[6,7,6',7'-^{14}C]カンタキサンチン（0.2、0.6 mg/kg体重）を単回強制投与する試験を実施している。その結果、投与後96時間の血漿中放射能は血中放射能の約2倍であったとされている。最高血中濃度は雄（投与4時間後）よりも雌（同6時間後）で高値傾向であったとされている。糞便中排泄率は投与放射能の85～89%であり、投与後48時間以内にほぼ回収されたとされている。尿中排泄率は投与放射能の1.6～3.6%であり、投与放射能の1.6～4.6%が組織（胃腸管を除く。）中に保持されたことから、吸収率は3～8%と推定されている。 [6,7,6',7'-^{14}C]カンタキサンチンの血中濃度半減期は、性別及び用量にかかわらず36～92時間の範囲にあったとされている。（参照６、１７、７４）【38、6、13】

JECFA（1996）の報告、SCF（1999）の報告、EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、Bausch（1992b）（未公表）は、サル（及びラット）に[6,7,6',7'-^{14}C]カンタキサンチン（0.2、0.6 mg/kg体重）を単回経口投与する試験を実施している。その結果、投与後96時間尿中排泄率は投与放射能の2.1%（ラットで同4.6%）、同糞中排泄率は同87.2%（ラットで同91.4%）であったとされている。（参照６、１７、１８、７４）【38、6、12、13】

JECFA（1996）の報告、EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、Buser ら（1993、1994）（未公表）は、1～3 歳のカニクイザル（各群雌雄各 4～11 匹）にカンタキサンチン（0（無処置）、0（プラセボ）、0.2、0.6、1.8、5.4、16、49 mg/kg 体重/日）（水溶性製剤として）を 3 年間強制経口投与（胃内挿管）する試験を実施している。また、試験開始 2 年目から別途カニクイザル（各群雌雄各 2～4 匹）にカンタキサンチン（0、200、500、1,000 mg/kg 体重/日）（植物油溶液として）の投与群を追加~~し、投与 3 年目からは上記 49、~~

~~1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 匹の片眼にレーザー処理を施~~する試験[5]を実施している。その結果、血漿中 *trans*-カンタキサンチン濃度について、0.2～49 mg/kg 体重/日投与群で用量に応じた増加が見られ、各群ともに投与開始 3 か月後に最高値に達したが、投与開始 1 年後以降試験終了まで徐々に低下し、200 mg/kg 体重/日以上の投与群ではより高値であったが用量相関性は認められなかったとされている。（参照６、１７、１８）【38、6、12】

○事務局より
本試験における「片目のレーザー処理」について、「体内動態」の項の記載として適切かどうか議論がありました。
後の毒性の項でも本試験は引用されており、記載として残す必要はあると考えられますが、体内動態との直接の関係は不明瞭のため、ここでは注釈に記載することといたしました。

③　ラットでの吸収及び排泄

JECFA（1990）の報告及びEFSA（2010）の報告における引用によれば、Glatzle & Bausch（1988a）（未公表）は、雄ラットに[6,7,6',7'-^{14}C]カンタキサンチン（0.18～0.21 mg/ラット）を単回経口投与し、投与4、24、48、96及び168時間後にそれぞれ2匹ずつをと殺する試験を実施している。その結果、カンタキサンチンの吸収率は8%（4～11%）であったと推定されている。消化管内容物を含む体内残存放射能は投与24時間後で投与量の約16%、投与7日後で0.3%まで低下したとされている。腸肝循環がないと仮定した場合、体内に吸収された放射能の尿中排泄率は投与後24時間で約50%、投与後7日間で96%（EFSA（2010）の報告においては98～99.7%）とされている。（参照６、１４）【38、7】

JECFA（1996）の報告、EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、Glatzle & Bausch（1989）（未公表）は、雄ラットにカンタキサンチン（0、0.001、0.01% ; 0、0.5、5 mg/kg体重/日[6]）を5週間混餌投与し、その後、[6,7,6',7'-^{14}C]カンタキサンチンを単回強制経口投与又は単回混餌投与（3.3%）する試験が実施されている。その結果、組織・器官中の分布パターン並びに糞便及び尿への排

[5] 投与 3 年目からは上記 49、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 匹の片眼にレーザー処理を施している。
[6] JECFA で用いられている換算値（IPCS: EHC70）を用いて摂取量を推定。

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット（老）	0.4	20	50
モルモット	0.75	30	40

泄パターンについて、両投与方法で類似性が認められたとされている。投与後24時間排泄率は投与放射能の46～89%、投与後7 日間排泄率は同98%以上であったとされている。（参照６、１７）【38、6】

JECFA（1996）の報告、SCF（1999）の報告及びEFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、上述（p11）のBausch（1992b）（未公表）の試験において、投与後96時間におけるラットにおける尿中排泄率は投与放射能の4.6%（サルで同2.1%）、糞中排泄率は同91.4%（サルで同87.2%）であったとされている。（参照６、１７、１８）【38、6、12】

EFSA（2010）の報告においても引用されているClarkら（1998）の報告によれば、ラットの十二指腸においてカンタキサンチンを含有する脂質エマルジョンを灌流する試験が実施されている。その結果、回収されたリンパ液中のカンタキサンチン濃度は灌流開始6時間後までに定常状態に達したとされている。また、カンタキサンチン（5、10、15、20 μM）を含有する脂質エマルジョンを灌流する試験が実施されている。その結果、リンパ液中のカンタキサンチン濃度は用量依存的に増加したとされている。カンタキサンチンの吸収率は、全灌流濃度で、平均16%であったとされている。（参照６、１９）【38、追加文献I-1】

（２）分布

①　網膜への分布について

JECFA（1996）においても引用されている Handelman ら（1988、1991）の報告によれば、ヒト及び霊長類では網膜全体にルテイン、網膜のうち黄斑には主にゼアキサンチンが存在するとされている。（参照１７、２０、２１）【6、追加 I-2、追加 I-3】

Köpcke ら（1995）は、非極性カロテノイド類（例：β-カロテン）は網膜内への侵入を排除されているものの、極性カロテノイドであるカンタキサンチンについては、血漿中に過剰な状態になったときに、通常は起こらない網膜内への運搬が見られるのではないかと推定している。そのメカニズムについては、カンタキサンチンは高用量投与で網膜内に蓄積することから、網膜内に受動輸送されず、おそらくレチノールにとっての IRBP のような特殊な担体たん白質によって血液網膜関門の通過を調節されているのではないかと考察されている。（参照２２）【9】。

飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）では、「ヒトあるいは霊長類において、血漿中のカンタキサンチンは、低密度リポタンパク質(LDL)によって運搬されるため、LDL 受容体を介したエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれることが想定された。細胞膜内に取り込まれて過剰に蓄積することにより、脂肪親和性の状態ではカンタキサンチンの溶解性が低下し、結晶化すると考えられた。慢性的に高用量を摂取し、血漿中に高濃度を維持することにより、網膜への沈着を引き起こすことが考えられた。」とされている。（参照７４）【13】

なお、網膜への分布に関連すると考えられる眼毒性については、「（７）長期反復投与毒性試験（眼毒性の確認）」の項で、ヒトにおける網膜への分布及びそれに伴う影響については、「６．ヒトにおける知見（１）網膜への影響」にそれぞれまとめている。

② ヒトでの分布

JECFA（1988、1990）の報告及び EFSA（2010）の報告における引用によれば、上述（p10）の Kubler（1986）（未公表）及び Schalch（1988a）（未公表）は、吸収されたカンタキサンチンの脂肪組織移行率は推定で約 60%であるとしている。（参照６、１３、１４）【38、8、7】

JECFA（1988、1990）の報告における引用によれば、Hoffmann-La Roche（1986）（未公表）は、カンタキサンチンを医療又は美容目的で服用したことがないとされる 22～96 歳の 38 剖検例の各組織及び血清中のカンタキサンチン濃度を測定する試験を実施している。その結果、カンタキサンチン濃度は皮下脂肪組織及び大網で 0.3 及び 0.2 μg/g と最も高く、肝臓で 0.08 μg/g、皮膚及び脾臓で 0.04 μg/g、血清で 0.024 μg/mL であったとされている。また、カンタキサンチン（約 45 mg/人/日、服用量合計約 65 g）を 4 年間美容目的で服用し、気管支癌で死亡した 71 歳女性剖検例について同様にカンタキサンチン濃度を測定する試験が実施されており、大網及び腸間膜の脂肪組織で 270 及び 158 μg/g、肝臓で 5 μg/g であったとされている。また、カンタキサンチン（服用量合計約 6 g）を 2 年間美容目的で服用し、服用を中止して 1 年後の女性症例 1 例について、血清中カンタキサンチン濃度は 69 μg/L であり、その大網生検試料は橙黄色に着色していてカンタキサンチンを 49 μg/g 含有していたとされている。（参照１３、１４）【8、7】

EFSA（2010）の報告における引用によれば、Cohn & Schalch（1990）（未公表）は、カンタキサンチンは、肝臓に取り込まれ、血流に放出された

後、その約48%が血漿中でVLDL、LDL及びHDL画分のリポたん白とともに存在し、約52%がカイロミクロン画分を通じて脂肪組織に移行し、脂肪組織に移行したカンタキサンチンはゆっくりと血流に再移行（半減期約5日間）すると推定している。（参照６）【38】

③　サルでの分布

~~上述の~~JECFA（1996）の報告及びEFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、上述（p11）のBausch（1992a）（未公表）の試験において、組織・器官中濃度は、副腎において最も高く（0.6 mg/kg体重投与群で[6,7,6',7'-^{14}C]カンタキサンチンとして3.2～8.6 µg/g）、次いで脾臓、肝臓、骨髄、皮膚及び脂肪組織（同0.1～0.9 µg/g）で高かったが、0.6 mg/kg体重投与群でも眼及び脳においては比較的低かった（同0.01～0.05 µg/g）とされている。（参照６、１７）【38、6】

JECFA（1996）の報告、SCF（1999）の報告及びEFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、上述（p11）のBausch（1992b）（未公表）の試験において、サルにおけるカンタキサンチンの投与96時間後の組織・器官中放射能濃度は合計で投与放射能の7.4%であり、副腎においてその他の組織・器官の20～50倍と最高（ラットで同1%未満（脾臓及び肝臓で最高））であったとされている。（参照６、１７、１８）【38、6、12】

JECFA（1996）の報告及び EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、Schiedt ら（1992）（未公表）は、カンタキサンチン含有製剤を美容目的で服用（服用量合計 16 g）したヒトの網膜において認められたカンタキサンチン結晶性沈着物（網膜中カンタキサンチン濃度 20～30 µg/g）と、体重約 3 kg のサル（雄 4 匹、雌 3 匹）（種についての記載なし）にカンタキサンチン（48.6 mg/kg 体重/日）を最長 2.5 年間反復投与（投与量合計最高約 54 g）した結果生成した沈着物の比較を実施している。その結果、サルの網膜神経部中カンタキサンチン濃度は平均 0.05～0.4 µg/g であったとしている。ヒト網膜中カンタキサンチン濃度はサルの 100～500 倍であったことから、ヒトはサルに比べて網膜にカンタキサンチン沈着物を生じやすいと推定されている。（参照６、１７）【38、6】

JECFA（1996）の報告、EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、上述（p11）の Buser ら（1993、1994）（未公表）の試験において、網膜中カンタキサン

チン濃度は、プラセボ対照群で 1.4 ng/g、0.2 mg/kg 体重/日投与群で 6.7 ng/g、1,000 mg/kg 体重/日投与群で 650 ng/g であり、個体差が大きかったが、0.2～49 mg/kg 体重/日投与群では用量に有意に相関して非直線的に増加したことから、高用量では飽和に達することが示唆された。血漿中カンタキサンチン濃度は、プラセボ対照群で 4 μg/L、0.2 mg/kg 体重/日投与群で 153 μg/L、1,000 mg/kg 体重/日投与群で 7,800 μg/L であり、網膜中カンタキサンチン濃度に相関していたとされている。

一方、網膜中ルテイン/ゼアキサンチン濃度はカンタキサンチン濃度と相関していなかったことから、Buserらは、カンタキサンチンの投与は黄斑中ルテイン/ゼアキサンチン濃度に影響を及ぼさないと推定している。(参照６、１７、１８)【38、6、12】

○事務局より
この段落は、第121回の審議において、カンタキサンチンそのものの分布ではなく、類縁物質に関するものであり、「体内動態」の項の記載として適切かどうか議論がありました。
「毒性」の項を審議後、この段落について改めて判断することとなりました。

④ ラットでの分布

JECFA (1988、1990) の報告における引用によれば、Hoffmann-La Roche (1986) (未公表) は、ラットにカンタキサンチン (0.6、6、60 mg/kg体重/日) を5週間反復経口投与する試験を実施している。その結果、各組織・器官中カンタキサンチン濃度は、肝臓 (各群0.9、12、125 μg/g) 及び脾臓 (各群2.6、50、67μg/g) において最も高く、その他の組織・器官においては最高0.2～1.5 μg/gのレベルであったとされている。投与終了後に組織・器官中カンタキサンチン濃度が1/4～1/3に減少するのに要した時間は、副腎で2週間、小腸で1か月間であったとされている。(参照１３、１４)【8、7】

JECFA (1988、1990) の報告における引用によれば、Hoffmann-La Roche (1986) (未公表) は、成獣ラットにカンタキサンチン (用量不詳) を13週間又は20週間経口投与する試験を実施している。その結果、カンタキサンチンの蓄積が、脂肪組織及び一部の組織・器官、特に肝臓及び脾臓で認められたとされている。投与終了1か月後を過ぎても脂肪組織中カンタキサンチン濃度の減少はごくわずかであったことから、脂肪組織からのカンタキサンチンの消失は緩慢であることが示唆されたとされている。(参照１３、１４)【8、7】

JECFA（1990）の報告における引用によれば、Hoffmann-La Roche（1986）（未公表）は、ラット（各群雄40匹）にカンタキサンチン（1.2、3.4、5.8、9.8、16.7、28.4ppm）を96日間又は137日間混餌投与し、96日間投与群には、投与終了後0、7、15、29日間カンタキサンチンを含まない飼料を与える試験を実施している。その結果、組織・器官中カンタキサンチン濃度は、投与期間よりむしろ用量に依存していたとされている。28.4ppm投与群での組織・器官中カンタキサンチン濃度は、脾臓（3.2 μg/g）、小腸（2.63 μg/g）、肝臓（1.56 μg/g）及び脂肪組織（0.79～0.91 μg/g）において最も高かった一方、大脳、甲状腺及び眼においては低く、検出下限値に近いレベルであったとされている。96日間投与群の休薬期間中のカンタキサンチン濃度はほとんどの組織・器官において低下したが、脂肪組織においては緩やかに下降したとされている。脾臓中カンタキサンチン濃度は休薬開始後7日間に約20%まで急速に低下し、その後非常にゆっくりと低下した一方、肝臓中濃度は休薬期間全般にわたって極めて急速に低下したとされている。（参照１４）【7】

JECFA（1988、1990）の報告における引用によれば、Hoffmann-La Roche（1986）（未公表）は、ラットにカンタキサンチン（50～60 mg/kg体重/日）を9週間混餌投与する試験を実施している。その結果、眼球内カンタキサンチン濃度は約0.1 μg/gで定常状態となり、それ以上の蓄積は見られなかったとされている。また、ラットにカンタキサンチン（1.2、2.0、3.4、5.6、9.8、16.7、28.4 ppm；最高用量は1.4 mg/kg体重/日相当）を20週間混餌投与する試験を実施しており、その結果、眼球内カンタキサンチン濃度は最高で約0.01 μg/gであり、投与終了後にカンタキサンチンを含まない飼料の投与を開始して4週後には0.002 μg/gに低下していたとしている。（参照１３、１４）【8、7】

JECFA（1990）の報告における引用によれば、上述（p12）のGlatzle & Bausch（1988a）（未公表）の試験において、胃腸及びその内容物を除く組織･器官中放射能濃度は肝臓において最高であり、眼において投与量の0.05%以下、その他の組織・器官において投与量の1%未満であったとされている。（参照１４）【7】

JECFA（1990）の報告及びEFSA（2010）の報告における引用によれば、Glatzle & Bausch（1988b）（未公表）は、ラットにカンタキサンチン（10ppm；0.5 mg/kg体重/日）を13～14週間混餌投与する試験を実施している。その結果、腎臓の脂肪中のカンタキサンチン濃度は0.43 μg/gとなり、投与終了後の休薬開始4週間後で0.29 μg/gに低下したとされている。また、ラ

ットにカンタキサンチン（100ppm；5 mg/kg体重/日）を31週間混餌投与する試験を実施している。その結果、腎臓の脂肪中カンタキサンチン濃度は4.3 µg/gとなり、投与終了後14週間で35%、31週間で49%低下したとされている（参照６、１４）【38、7】。

JECFA（1990）の報告では、脂肪組織中カンタキサンチン濃度の半減期は非常に長いと推定されている（参照１４）【7】。

JECFA(1996)の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書(2004)における引用によれば、Bauschら（1991）（未公表）は、雄有色系（PGV/LacIbm）ラット及び雄アルビノラットにカンタキサンチン（100 mg/kg体重/日）を5週間混餌投与する試験を実施している。その結果、有色系ラットの組織・器官中カンタキサンチン蓄積量は、アルビノラットのそれと比較して、脾臓、肝臓及び皮膚で1/10 以下、小腸及び腎臓の脂肪で約1/2、眼では0.13 µg/gに対し0.02 µg/gと約1/6であったとされている。以上よりBauschらは、有色系ラットはアルビノラットに比べてカンタキサンチンの蓄積性を見る上で適切な実験動物モデルであるとはいえないと結論している。（参照１７）【6】

JECFA（1996）の報告、SCF（1999）の報告及びEFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、上述（p11）のBausch（1992b）（未公表）の試験において、ラットにおけるカンタキサンチンの投与96時間後の組織・器官中放射能濃度は合計で投与放射能の1%未満（脾臓及び肝臓で最高）（サルで同7.4%（副腎において最高））であったとされている。ラットの眼球中放射能濃度はサルの約1/100であったとされている（参照６、１７、１８）【38、6、12】。ラットにおいてはサルのように副腎が標的器官とはなっていないことが示唆されている。

⑤　モルモットでの分布

JECFA（1996）の報告における引用によれば、Schiedtら（1992）（未公表）は、モルモットにカンタキサンチン（370 mg/kg体重/日）を10か月間反復投与する試験を実施している。その結果、網膜中カンタキサンチン濃度は0.032 µg/gであったとされている。（参照１７）【6】

⑥　イヌでの分布

JECFA（1988、1990）の報告及びEFSA（2010）の報告における引用によれば、Hoffmann-La Roche（1986）（未公表）は、イヌ（各群7匹）にカンタキサンチン（0、50、100、250 mg/kg体重/日；投与量合計0、200、400、

1,100 g/イヌ）を52週間反復投与する試験を実施している。その結果、JECFAは、組織・器官中カンタキサンチン濃度は、250 mg/kg体重/日投与群の脂肪組織で24 μg/gと最も高く、低用量群の副腎（15.1 μg/g）、皮膚（9.6 μg/g）及び肝臓（8.1 μg/g）で比較的高かったとしている。一方、EFSAは、250 mg/kg体重/日投与群で脂肪組織24 μg/g、副腎15.1 μg/g、皮膚9.6 μg/g及び肝臓5.2 μg/gであり、バックグラウンドレベル（対照群）で各組織・器官0.1 μg/g以下であったとしている。JECFA、EFSAともに対照群の組織・器官中カンタキサンチン濃度は0.1 μg/g以下であったとされている。投与群の眼球8個中カンタキサンチン量は0.1～0.4 μgであったが、眼科学的検査結果の報告がないとされている。（参照６、１３、１４）【38、8、7】

⑦　フェレットでの分布

JECFA（1996）の報告における引用によれば、Fox ら（1992）（未公表）は、フェレット（各群 18 匹）にカンタキサンチン（0、50 mg/kg 体重/日）（水溶性ビードレットとして）を週 5 日、12 か月間反復強制経口投与（胃内挿管）し、各組織・器官中カンタキサンチン濃度を HPLC で測定する試験を実施している。その結果、12 か月間投与終了時点において、血清中カンタキサンチン濃度は 70.2 μg/mL と脂肪組織中濃度の 12 倍、肝臓中濃度の 20 倍高かったにもかかわらず、網膜からカンタキサンチンは検出されなかったとされている。（参照１７）【6】

⑧　ニワトリでの分布（参考）

JECFA（1996）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、Goralczyk& Weiser（1992）及び Schiedt ら（1991）は、ブロイラーのヒナにカンタキサンチン（14.2g/kg：28g/kg 体重/日）を 12 週間連続投与する試験を実施している。その結果、眼科学的検査において、網膜及びその周辺部の末梢部分に複屈折を示す赤茶色を帯びた結晶状構造が存在したとされている。走査顕微鏡画像解析による網膜上の結晶状構造のスペクトルは、カンタキサンチン結晶のスペクトルと類似していたとされている。（参照１７）【6】

JECFA（1996）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、Goralczyk（1993）は、雌のブロイラーのヒナ（各群 4 羽）にカンタキサンチン（0.2、0.5、1.3、8、20、50mg/kg）を 42 日間連続投与する試験を実施している。その結果、網膜中、血漿中及び肝臓中のカンタキサンチンの濃度について、用量依存的な増加が認められたとされている。眼科学的検査において、8 mg/kg 投与群（0.5mg/kg 体重/日に相当）の網膜でカンタキサンチン粒子が認められたとされている。粒子数は、血漿

中のカンタキサンチン濃度に高い相関を示したが、網膜中の濃度との相関が低かったとされている。粒子数は、20 又は 50mg/kg 投与群において増加し、対照群及び 0.2、0.5 または 1.3mg/kg 投与群では、網膜中粒子は認められなかったとされている。（参照１７）【6】

（３）代謝

① ヒトでの代謝

EFSA（2010）の報告によれば、ヒトでのカンタキサンチンの生体内変換に関するデータの報告は認められないとされている。（参照６）【38】

JECFA（1988、1990）の報告においても引用されているDaickerら（1987）の報告によれば、白斑の治療のために数年間にわたってカンタキサンチンを合計16.8 g服用していた72歳女性剖検例の網膜沈着物についての鏡検並びに当該網膜から抽出した色素についての分析が実施されている。その結果、網膜中4'-ヒドロキシエチネノン[7]濃度は、同カンタキサンチン濃度の約1/10（ピーク面積比）であったとされている。また、脈絡膜及び色素上皮部中にはカンタキサンチンのほか4'-ヒドロキシエチネノン及びイソゼアキサンチン[8]が存在していたとされている。（参照１３、１４、２３）【8、7、28】

② サルでの代謝

JECFA（1996）の報告、SCF（1999）の報告、EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、上述（p11）のBausch（1992b）（未公表）の試験において、網膜からは4-ヒドロキシエチネノン[7]及びイソゼアキサンチン[8]が代謝物として検出されたとされている。尿中からは、ラットには見られなかった極性の低い化合物が見出された一方、ラットに見られた非常に極性の高い化合物は痕跡量見出されたのみであったとされている。（参照６、１７、１８）【38、6、12】

JECFA（1996）の報告、EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、上述（p11）のBuserら（1993、1994）（未公表）の試験において、代謝物である4'-ヒドロキシエチネノン[7]及びイソゼアキサンチン[8]の網膜中濃度（数値の報告はないとされている。）は、カンタキサンチンの用量に相関しており、これら代謝物濃度と網膜中カンタキサンチン濃度の比は一定であったとされている。（参照６、１７、１８）【38、6、12】

EFSA（2010）の報告においても引用されているGoralczykら（1997、2000）

[7] カンタキサンチンの片方のケトン基が水酸基となったもの。
[8] カンタキサンチンの両方のケトン基が水酸基となったもの。

の報告によれば、カニクイザル（対照群14匹、各投与群雌雄各4匹）にカンタキサンチン（0（対照群）、0.2、0.6、1.8、5.4、16.2、48.6 mg/kg体重/日）を2.5年間反復経口投与し、対照群のうち8匹及び5.4～48.6 mg/kg体重/日投与群の全動物をと殺する試験が実施されている。その結果、0.6 mg/kg体重/日以上投与群の全網膜中に結晶性沈着物が見られたとされている。また、残る対照群6匹及び0.2～1.8 mg/kg体重/日投与群にさらに3年間反復経口投与する試験及びカンタキサンチン（0（対照群）、200、500 mg/kg体重/日）を4.5年間反復経口投与した後、カンタキサンチン（0（対照群）、48.6~~、48.6~~ mg/kg体重/日）を6か月間反復経口投与する試験が実施されている。その結果、網膜辺縁部においては被験物質がほとんどそのまま存在していたが、黄斑においては4'-ヒドロキシエチネノン(7)が主たる代謝物として存在していたとされている。（参照６、２４）【38、16】

③　ラットでの代謝

JECFA（1996）の報告、SCF（1999）の報告及びEFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、上述（p11）のBausch（1992b）（未公表）の試験において、ラット尿中から、サルには痕跡量のみ見られた非常に極性の高い化合物が見出された一方、サルに見られた極性の低い化合物は見出されなかったとされている。（参照６、１７、１８）【38、6、12】

Bauschら（1999）の報告によれば、カンタキサンチンを投与したラットの尿中から3-ヒドロキシ-4-オキソ-7,8,-ジヒドロ-β-イオノンを検出したとされている。（参照２５）【追加I-4】

④　ニワトリでの代謝（参考）

JECFA（1990）の報告における引用によれば、Hoffmann-La Roche（1986）（未公表）は、37 日齢のブロイラー（各群 15 羽）にカンタキサンチン（8.9、18、35ppm）及びビタミン A（0、300、600 IU/kg）を混餌投与する試験を実施している。その結果、血漿及び肝臓中ビタミン A 濃度は、ビタミン A600IU/kg のみ投与群に比べて、カンタキサンチン 8.9ppm のみ投与群で高かったとされている。（参照１４）【7】以上より、少なくともニワトリにおいてはカンタキサンチンはプロビタミン A であると考えられる。

（４）体内動態のまとめ

カンタキサンチンの体内動態に係る知見を確認した結果、カンタキサンチンについては、特に網膜への分布が認められた。また、ヒト網膜中カンタキサンチン濃度がサルの100～500倍であったとする知見や、ラットの眼球中の

[6,7,6',7'-^{14}C]カンタキサンチン濃度がサルの1/100であったとする知見が認められたように、カンタキサンチンの網膜内分布には種差が認められ、げっ歯類、サル、ヒトで比較するとヒトが最も高く、次にサルが高いと考えられた。

このことより、添加物「カンタキサンチン」の網膜への分布に関する安全性を評価するにあたっては、げっ歯類、サル等の動物試験による成績より、ヒトにおける知見を重視することが必要と考えた。

５．毒性

（１）遺伝毒性

①　DNA 損傷を指標とする試験

ａ．微生物を用いる DNA 修復試験

飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）によれば、カンタキサンチンについての細菌（*Bacillus subtilis* H17（*rec*$^+$）と M45（*rec*$^-$）、*Escherichia coli* WP2B/r（*hcr*$^+$と *hcr*$^-$）、W3110（*thy*$^+$、*pol*$^+$）及び P3478（*thy*$^-$、*pol*$^-$）を用いた DNA 修復試験（検体濃度 2,000 µg/disc より 2 倍希釈 10 段階）が実施されており、陰性であったとされている。（参照７４）【13】

ｂ．*in vitro* UDS 試験

JECFA（1990）の報告及び EFSA（2010）の報告における引用によれば、Strobel（1986）（未公表）は、カンタキサンチンについてのラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* UDS 試験を実施している。その結果、DNA 損傷の誘発は認められなかったとされている。（参照６、１４）【38、~~8~~7】

②　遺伝子突然変異を指標とする試験

ａ．微生物を用いる復帰突然変異試験

JECFA（1990）の報告及び EFSA（2010）の報告における引用によれば、Chételat（1981、1986）（未公表）は、カンタキサンチンについての細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538）並びに酵母（*Saccharomyces cervisiae* D7）を用いた復帰突然変異試験を実施している。その結果、陰性であったとされている。（参照６、１４）【38、~~7~~8】

飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）によれば、カンタキサンチンについての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 4,000 µg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無に関わらず陰性であったとされている。（参照７４）【75】

ｂ．その他の遺伝子突然変異を指標とする試験

JECFA（1990）の報告及びEFSA（2010）の報告における引用によれば、Strobel（1986）（未公表）は、カンタキサンチンについて、V79において 6-チオグアニン抵抗性になる変異頻度を指標とした遺伝子突然変異試験を実施している。その結果、代謝活性化系存在下で突然変異の誘発は認められなかったとされている。（参照６、１４）【38、8】

③　染色体異常を指標とする試験

ａ．ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

林及び松岡（1998）の報告によれば、乾燥カンタキサンチンについてのCHL/IUを用いた染色体異常試験（代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理）（最高濃度 1.0 mg/mL（1.8 mM））が実施されており、陰性であったとされている。（参照２６）【30】

ｂ．げっ歯類を用いる小核試験

JECFA（1990）の報告及びEFSA（2010）の報告における引用によれば、Gallandre（1980）（未公表）は、マウス（各群雌雄 3 匹）にカンタキサンチン（最高用量 222 mg/kg 体重）を 24 時間間隔で 2 回経口投与（胃内挿管と推定されている。）する小核試験を実施しており、陰性であったとされている。EFSAは、本知見について、PCE/NCE 比が確認されていないこと、動物数が少ないこと等を指摘している（参照６、１４）【38、8】。

以上より本専門調査会としては、カンタキサンチンには生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと評価した。

（２）急性毒性

カンタキサンチンを被験物質とした急性毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。

表１　カンタキサンチン単回経口投与試験における LD_{50}

動物種・性別	LD_{50}（mg/kg 体重）	参照
マウス	>10,000	６、１３、１４（JECFA（1988、1990）、EFSA（2010）における引用）【38、7、8】
マウス	>2,500	７４（飼料添加物「カンタキサンチン」（2004）における引用）【75】
ラット	>5,000	７４（飼料添加物「カンタキサンチン」（2004）における引用）【75】

（３）短期反復投与毒性

①　ラット

ａ．Steiger & Buser（1982）の 13 週間試験

JECFA（1990）の報告及び EFSA（2010）の報告における引用によれば、Steiger & Buser（1982）（未公表）は、非近交系ラット（各群雌雄各 10 匹）にカンタキサンチン（第 1 試験 : 0（無処置）、0（プラセボ）、125、250、500、1,000 mg/kg 体重/日）（第 2 試験 : 0（無処置）、0（プラセボ）、2,000 mg/kg 体重/日）を 13 週間混餌投与する試験を実施している。その結果、一般状態について、全投与群で赤色便が認められたとされている。体重について、2,000 mg/kg 体重/日群の雌でほぼ試験期間を通じた増加抑制が認められたとされている。血液生化学的検査において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌以外の全投与群で血漿コレステロールの増加が見られたが、正常値の範囲内であったとされている。器官重量については、250 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で副腎絶対重量の用量相関的な減少、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で副腎重量の減少、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎絶対重量の減少、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対重量の減少が認められたとされている。剖検において、被験物質の投与に関連した異常は認められなかったが、肝臓、脂肪組織、膵臓、小腸及び糞便に赤～橙色への変色が認められたとされている。そのほか、血液学的検査、尿検査、眼科学的検査、器官機能検査及び病理組織学的検査において被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。EFSA は、全投与群で見られた臓器及び糞便の赤色化並びに血漿コレステロール値の変化について、いずれも被験物質の投与に関連したものであるが有害影響ではないとしている。また、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において肝傷害を示唆する変化は認められなかったと評価している（参照６、１４）【38、7】。本専門調査会としては、試験の詳細が不明であり、特に臓器相対重量の変化に関する情報がないため臓器重量の変化の毒性学的意義の有無を判断できないことから、本試験成績を評価に用いないこととした。

② マウス

ａ．Steiger & Hummler（1981）の 13 週間試験

EFSA（2010）の報告における引用によれば、Steiger & Hummler（1981）（未公表）は、非近交系マウス（各群雌雄各 10 匹）にカンタキサンチン（第 1 試験 : 0（無処置）、0（プラセボ）、125、250、500、1,000 mg/kg 体重/日）（第 2 試験 : 0（無処置）、0（プラセボ）、2,000 mg/kg 体重/日）を 13 週間混餌投与する試験を実施している。その結果、一般状態について、全投与群で赤色便が見られたとされている。体重について、125 mg/kg 体重/日投与群の雄、1,000 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌でほぼ投与期間を通じた増加抑

制が認められたとされている。Steiger & Hummler は一部の動物について、体重増加抑制は摂餌量低下と関連するものとしている。器官重量について、1,000 mg/kg 体重/日以上の投与群でいくつかの臓器の絶対重量の減少が認められたとされている。Steiger & Hummler は、臓器の絶対重量の減少は体重の増加抑制と関連するものとしている。EFSA は、臓器重量の減少について統計学的分析結果及び相対重量データが報告されていないと指摘している。剖検において、全投与群で肝臓、脂肪組織及び膵臓に橙～黄色への変色が見られたとされている。1,000 mg/kg 体重/日以上の投与群についての病理組織学的検査においては、被験物質の投与に関連した病変は認められなかったとされている。EFSA は、全投与群で見られた臓器及び脂肪組織の橙～黄色への変色について被験物質の投与に関連したものであるが有害影響ではなく、また、1,000 mg/kg 体重/日以上の投与群で見られた臓器絶対重量の低値について低体重に関連したものと評価している。（参照６）【38】。本専門調査会としては、試験の詳細が不明であり、特に臓器相対重量の変化に関する情報がないため臓器重量の変化の毒性学的意義の有無を判断できないことから、本試験成績を評価に用いないこととした。

③ イヌ

ａ．Hoffmann-La Roche（1966）の 4 週間試験

EFSA（2010）の報告における引用によれば、Hoffmann-La Roche（1966）（未公表）の報告は、イヌ 2 匹にカンタキサンチン（4,000 mg/イヌ/日；370 mg/kg 体重/日相当）を 4 週間反復経口投与する試験を実施している。その結果、病理組織学的検査において、精子形成の減少が認められたとされている。そのほか、一般状態について問題は認められなかったとされている。（参照６）【38】。本専門調査会としては、対照群が設定されていないため、本試験成績を評価に用いないこととした。

ｂ．Hoffmann-La Roche（1966）の 15 週間試験

JECFA（1988）の報告及び EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、Hoffmann-La Roche（1966）（未公表）の報告は、イヌ（各群雌雄各 3 匹）にカンタキサンチン（0、1,000、4,000 mg/動物/日；0、94、377 mg/kg 体重/日相当）を 15 週間反復経口投与する試験を実施している。その結果、一般状態、体重、血液学的検査、肝・腎機能検査及び病理組織学的検査の結果は正常値の範囲内又は被験物質の投与に関連した影響は認められなかったされている（参照６、１３）【38、8】。食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において本試験における

NOAEL を最高用量である 4,000 mg/動物/日と判断している。本専門調査会としても、2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

c．Chesterman ら（1979）及び Buser & Hummler（1980）の 13 週間試験

JECFA（1990）及び EFSA（2010）における引用によれば、Chesterman ら（1979）（未公表）及び Buser & Hummler（1980）（未公表）は、ビーグル犬（各群雌雄各 3 匹）にカンタキサンチン（0、250、500 mg/kg 体重/日）を 13 週間混餌投与する試験を実施している。一般状態について、脚、鼻口部、腹部脂肪及び糞便の赤～橙色への変色が認められ、そのほか被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、器官重量及び病理組織学的検査において被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている（参照６、１４）【38、7】。EFSA は、本試験における NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と判断している（参照６）。本専門調査会としても、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日と判断した。

（４）長期反復投与毒性

カンタキサンチンを被験物質とした長期反復投与毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。なお、重要なエンドポイントと考えられる眼毒性を確認している試験については、別途「（５）長期反復投与毒性（眼毒性の確認）」の項にまとめている。

①　サル

a．Buser ら（1993、1994）の最長 3 年間試験（再掲）

JECFA（1996）の報告、EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、上述（p11）の Buser ら（1993、1994）（未公表）の試験において、0.2、0.6 及び 1.8 mg/kg 体重/日投与群の各 1 匹が途中切迫殺され、200 mg/kg 体重/日投与群の 2 匹が肺炎のため途中死亡したが、当該死亡は被験物質の投与に関連したものではなかったとされている。一般状態について、被験物質の投与に関連した有害影響は認められなかったが、5.4 mg/kg 体重/日以上の投与群で投与 1～2 週より皮膚の赤色化及び赤色便が認められたとされている。皮膚の赤色化は 1.8 mg/kg 体重/日投与群の一部にも投与開始 1 年後より認められたとされている。

剖検において全投与群で消化管粘膜並びに脂肪組織及び結合組織の橙～赤色への変色が認められたとされている。

病理組織学的検査において、唾液腺、肺、心臓、肝臓、膵臓、腎臓及び脳に白血球及びリンパ球の小増殖巣、リンパ球の凝集又は軽微な炎症性病変が見られ、腸管内で肉芽腫が認められたが、背景データの範囲内であったとされている。1.8 mg/kg 体重/日以上の投与群で凍結肝臓切片中に偏光顕微鏡下で複屈折を呈する濃橙～赤色色素の封入体が見られたが、肝脂質含量との相関性は認められなかったとされている。

そのほか、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、心機能検査及び器官重量について被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。Buser らは、高用量群で認められた肝臓中の結晶性封入体について、化学分析の結果カンタキサンチンに関連したものであると判明したとしているが、肝臓生理学的機能及び形態に悪影響を及ぼすような兆候は認められなかったことを指摘している。(参照６、１７)

【38、6】本専門調査会としては、1.8 mg/kg 体重/日以上の投与群で凍結肝臓切片中に偏光顕微鏡下で認められた色素の封入体について、詳細が不明のため毒性かどうかの判断ができないと考えたことから、本試験における眼毒性以外の毒性に係る NOAEL を 0.6 mg/kg 体重/日と判断した。本試験で認められた眼毒性については、後述の長期反復投与毒性（眼毒性の確認）の項にて詳細を記載することとする。

② ラット

ａ．Hoffmann-La Roche（1966）の 93～98 週間発がん性/出生前発生毒性併合試験

JECFA（1988、1990）の報告、EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、Hoffmann-La Roche（1966）（未公表）は、Wistar ラット（各群雌雄各 25 匹）にカンタキサンチン（0、0.5、2、5% ; 0、325、1,250、3,200 mg/kg 体重/日）を 93～98 週間混餌投与する試験を実施している。その結果、体脂肪の黄～橙色化及び肝臓の暗色化が認められたとされている。血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。（参照６、１３、１４）【38、8、7】食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 5%（3,200 mg/kg 体重/日）と判断している。本専門調査会としては、2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当と考えた。

ｂ．Rose ら（1988）及び Buser & Banken（1988）の最長 104 週間試験

JECFA（1990）の報告及び EFSA（2010）の報告における引用によ

れば、Rose ら（1988）（未公表）及び Buser & Banken（1988）（未公表）は、離乳 SD ラット（各群雌雄各 70 匹）にカンタキサンチン（0（無処置）、0（プラセボ）、250、500、1,000 mg/kg 体重/日）を 52、72、78、104 週間混餌投与し、78 週目投与群については、投与終了後に各群雌雄各 10 匹を最長 16 週間（雄）又は 20 週間（雌）休薬する試験を実施している。その結果、死亡率について、全投与群で低下が認められたとされている。EFSA は、健康状態の良好化によるものとしている。一般状態については、被毛及び皮膚並びに糞便の赤色への変色以外に変化は認められなかったとされている。体重について、投与群の雌で増加抑制が見られたが、用量依存性が認められず、休薬期間中に回復したとされている。摂餌量及び摂水量については、プラセボ対照群及び全投与群で減少が認められ、雄では目標量の約 90%、雌では 100～101%であったとされている。JECFA は、この摂餌量低下を伴う体重増加抑制について、被験物質の投与による影響ではなく、餌の素材による影響と結論されている。血液生化学的検査において、投与群の雌でアルカリホスファターゼ、AST、ALT、コレステロール、γ-GTP 及びビリルビンの用量相関性のある増加が認められたとされている。器官重量について、全投与群の雌で肝重量の増加が認められたとされている。剖検において、全投与群で肝臓、腸管内容物、皮膚、被毛、皮下組織、脂肪組織及び四肢の橙色への変色が認められたとされている。病理組織学的検査において、全投与群の雌雄で肝細胞の肥大及び褐色色素沈着が見られ、全投与群の雌で好酸性肝細胞巣及び肝細胞空胞化並びに胆管過形成及び嚢胞状胆管が見られ、500 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で胆管線維症及び泡沫細胞化したマクロファージが観察されている。その後肝臓についての病理組織学的検査結果の再評価がなされ、肝細胞の変化は 250 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で認められたとの結論に変更されている。そのほか、血液学的検査、尿検査及び眼科学的検査において被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。以上より Buser & Banken は、投与群の雌のみで認められた胆管線維症の用量相関性のある増加を根拠として、本試験における LOAEL を 250 mg/kg 体重/日と評価している（参照６、１４）【38、7】。JECFA は、本試験成績からカンタキサンチンの標的器官は眼及び肝臓であり、肝臓で認められた生化学的及び形態学的な変化を踏まえると本試験における雌動物に係る NOAEL を判断することはできないとされている（参照１４）【7】。本専門調査会としては、本試験において全投与群の雄で認められた血液生化学的検査における所見、全投与群の雌で認められた肝細胞の肥大及び褐色色素沈着、好酸性肝細胞巣及び肝細胞空胞化並びに胆管過形成及び嚢胞状胆管に係る LOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。ただし、本試験は最低用

量を含めた用量設定が高く、他に適切な用量設定が行われている試験成績があることを勘案すると、本試験成績に基づく添加物「カンタキサンチン」の反復投与毒性の評価は不要と判断した。

c．Buser（1992a）の最長 104 週間試験

JECFA（1996）の報告、EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書(2004)における引用によれば、Buser(1992a)（未公表）は、SD ラット（各群雄 50 匹）にカンタキサンチン（0（無処置)、0（プラセボ)、5、25、75、250 mg/kg 体重/日）を 52、78、104 週間混餌投与する試験を実施している。その結果、一般状態について、25 mg/kg 体重/日以上の投与群で被毛及び尾部の進行性の赤色化が認められたとされている。体重について、25 mg/kg 体重/日以上の投与群で投与初期（投与開始後 17 週間）にわずかな増加抑制が認められたとされている。血液生化学的検査において、75 mg/kg 体重/日以上の投与群でアルカリホスファターゼ活性の軽度の上昇、250 mg/kg 体重/日投与群で血漿コレステロール値のわずかな高値が見られたとされている。剖検において、全投与群で消化管の橙～赤色化並びに皮下組織及び脂肪組織の橙色化、25 mg/kg 体重/日以上の投与群で肝臓の変色が認められたとされている。病理組織学的検査において、25 mg/kg 体重/日以上の投与群で偏光顕微鏡下で複屈折を呈する肝細胞内の橙～褐色色素の出現、75 mg/kg 体重/日以上の投与群で肝細胞の肥大、くもり硝子変性及び空胞化並びにびまん性の脂肪化沈着の発生率の増加又は程度の増強がそれぞれ認められたが、いずれも休薬期間中に概ね回復したとされている。生存率、摂餌量、血液学的検査、眼科学的検査、尿検査及び器官重量について被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。以上より Buser は、25 mg/kg 体重/日以下のカンタキサンチンが雄の耐容量であるとしている（参照６、１７）【38、6】。JECFA は、可逆性の肝細胞空胞化を根拠に本試験における NOEL を 25 mg/kg 体重/日と評価している（参照２７）【4】。本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と判断した。

d．Buser（1992b）の最長 104 週間試験

JECFA（1996）の報告、EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書(2004)における引用によれば、Buser(1992b)（未公表）の報告において、SD ラット（各群雌 80～105 匹）にカンタキサンチン（0（無処置)、0（プラセボ)、5、25、75、250 mg/kg 体重/日）を 52、78、104 週間混餌投与し、52 及び 78 週目の投与群については投与後に 25 及び 75 mg/kg 体重/日投与群の雌 10 及び 15 匹を 26 週間

の休薬期間に置いた後にと殺する試験が実施されている。その結果、一般状態について、25 mg/kg 体重/日以上の投与群で被毛及び尾部の赤色化が見られたが、当該変色は休薬期間中に減少したとされている。体重について、250 mg/kg 体重/日投与群で増加抑制が認められたが、休薬期間中に回復したとされている。血液生化学的検査において、25 mg/kg 体重/日以上の投与群で血漿コレステロール値の増加が認められたが、休薬期間中に概ね回復したとされている。器官重量について、75 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で肝相対重量の増加が認められたが、休薬期間を設けた投与群では対照群との間に差が認められなかったとされている。剖検において、皮膚、皮下組織及び脂肪組織の橙色化が、休薬期間を設けたものも含め全投与群で見られたとされている。病理組織学的検査において、25 mg/kg 体重/日以上の投与群で肝細胞空胞化及び偏光顕微鏡下で複屈折を呈する肝細胞内の橙～褐色色素の出現、75 mg/kg 体重/日以上の投与群で肝細胞の肥大、くもり硝子変性及び脂肪沈着が認められたが、いずれも休薬期間中に概ね回復し、また、肝細胞肥大については、対照群においても認められたとされている。生存率、摂餌量、血液学的検査及び眼科学的検査において被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。Buser は、75 mg/kg 体重/日以上の投与群で認められた肝臓の変化の可逆性及び 25 mg/kg 体重/日投与群で見られた一貫性のない限定的かつ軽微な肝臓所見を基に、本試験における NOEL を 5 mg/kg 体重/日と判断している（参照６、１７）【38、6】。JECFA は、可逆性の肝細胞空胞化を根拠に本試験における NOEL を 5 mg/kg 体重/日と評価している（参照２７）【4】。食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において本試験における NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断している。本専門調査会としても、JECFA 及び 2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

ｅ．Buser（1994）のレビュー

JECFA（1996）の報告における引用によれば、Buser（1994）（未公表）は、上記の雄ラットを用いた長期試験（Buser ら（1992a））及び雌ラットを用いた長期試験（Buser ら（1992b））で 1.5 及び 1.75 年間の高用量反復経口投与後に観察された変化のほとんどは 0.25 年間の休薬期間で回復しており、非可逆性の変化はないことから、雌雄ラットの肝臓への影響は適応によるものであると結論している（参照１７）。本専門調査会としては、可逆性の変化であることのみをもって直ちに毒性学的意義がないと判断できないことから、上記の雄ラットを用いた長期試験（Buser ら（1992a））及び雌ラットを用いた長期試験（Buser ら（1992b））

に対する NOAEL を変更すべきでないと判断した。

③ マウス

a．Hoffmann-La Roche（1966）の 80 週間試験

JECFA（1988、1990）の報告における引用によれば、Hoffmann-La Roche（1966）（未公表）は、マウスにカンタキサンチン（0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日）を 80 週間投与する試験を実施している。その結果、被験物質の投与に関連した全身性の毒性の兆候は認められなかったとされている（参照１３、１４）【8、7】。本専門調査会としては、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

b．Rose ら（1987）及び Buser（1987a）の最長 90・98 週間試験

JECFA（1990）の報告及び EFSA（2010）の報告における引用によれば、Rose ら（1987）（未公表）及び Buser（1987a）（未公表）は、約 4 週齢の CD-1 マウス（各群雌雄各 60 匹）にカンタキサンチン（0（無処置）、0（プラセボ）、250、500、1,000 mg/kg 体重/日）を 52、90（雄のみ）、98（雌のみ）週間混餌投与する試験を実施している。その結果、一般状態については、糞便、被毛及び皮膚に赤色化が見られたほか、異常は認められなかったとされている。体重について、全投与群で用量相関性のある増加抑制傾向が見られ、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で 52～91 週に、雌で 1～52 週に有意な増加抑制が認められたとされている。血液生化学的検査において、52 週にのみ全投与群で血中コレステロールの増加が認められたが、用量依存性は認められなかったとされている。剖検において、被毛、皮膚、皮下組織、脂肪組織及び消化管内容物の橙色への変色のほか、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。病理組織学的検査において、全投与群で肝類洞細胞の脂肪顆粒が用量依存的に認められたほか、マクロファージ、肝細胞の一部及び類洞細胞に橙～褐色色素が認められたとされている。生存率、摂餌量、血液学的検査、眼科学的検査及び器官絶対重量について被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。Buser は、1,000 mg/kg 体重/日までのカンタキサンチンはマウスに毒性学的な影響を及ぼさないとしている（参照６、１４）【7、38】。EFSA は、1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重が低下し、250 mg/kg 体重/日以上の投与群で肝の組織学的変化を伴って血中コレステロール値が増加したことが指摘している。本専門調査会としては、本試験において全投与群で認められた肝臓における所見に係る LOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。ただし、本試験は最低用量を含めた用量設定が高く、他に適切な用量設定が

行われている試験成績があることを勘案すると、本試験成績に基づく添加物「カンタキサンチン」の反復投与毒性の評価は不要と判断した

④ イヌ

ａ．Hoffmann-La Roche（1986）の 52 週間試験

JECFA（1988、1990）の報告における引用によれば、Hoffmann-La Roche（1986）（未公表）は、イヌにカンタキサンチン（0、50、100、250 mg/kg 体重/日）を 52 週間反復経口投与する試験を実施しており、その結果、被験物質の投与に関連した有害影響は認められなかったとされている（参照１３、１４）【7、8】。本専門調査会としては、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 250 mg/kg 体重/日と判断した。

ｂ．Harling ら（1987）の 52 週間試験

JECFA（1990）の報告及び EFSA（2010）の報告における引用によれば、Harling ら（1987）（未公表）は、ビーグル犬（各群雌雄各 4 匹）にカンタキサンチン（0（無処置）、0（プラセボ）、50、100、250 mg/kg 体重/日）を 52 週間混餌投与する試験を実施している。その結果、血液生化学的検査において、いくつかのパラメータについて被験物質の投与による影響が認められたが、用量依存性は認められず、おおむね生理学的変動の範囲内の変化であったとされている。剖検において、被毛、脂肪組織等の赤色化が認められたとされている。病理組織学的検査において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹で肝中心部の肝細胞及び一部の Kupffer 細胞に濃色素の沈着が中等度に認められたが、対照群及び全投与群のそのほかの動物にそのような色素沈着は認められなかったとされている。試験期間中に死亡した動物はなく、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、尿検査、眼科学的検査及び器官重量について被験物質の投与に関連した有害影響は認められなかったとされている（参照６、１４）【38、7】。EFSA は、本試験における NOAEL は本試験の最高用量である 250 mg/kg 体重/日と評価している（参照６）【38】。本専門調査会としても、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 250 mg/kg 体重/日と判断した。

（５）長期反復投与毒性（眼毒性の確認）

① サル

ａ．Harnois ら（1990）及び Schalch（1990）の 40 か月間試験

JECFA（1996）の報告及び EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、Harnois ら

（1990）（未公表）及び Schalch（1990）は、カニクイザル（対照群 1 匹、投与群各疾患 1 匹）に緑内障、静脈血栓症、汎網膜光凝固を誘発させ、カンタキサンチン（0、11 mg/kg 体重/日）を 40 か月間（合計 0、34.5 g）混餌投与する試験を実施している。その結果、眼科学的検査において、緑内障を誘発させた動物の眼において少数の網膜結晶性沈着物が観察されたほかは、沈着物は認められなかったとされている。病理組織学的検査において、投与群の全動物で網膜に直径 0.1～1 μm 程度の沈着物が認められたが、細胞内の局在については明らかでなく、沈着物による細胞毒性は特に認められなかったとされている。Harnois らは、沈着物の直径がヒトと比べて小さかったことが、眼科学的検査において網膜内結晶性沈着物を観察することができなかった原因と考察している。（参照 6、17）【38、6】本専門調査会としては、本試験は通常のプロトコールによる毒性試験ではなく、NOAEL の判断をすることが適切でないと考えた。

b．Buser ら（1993、1994）の最長 3 年間試験（再掲）

JECFA（1996）の報告及び EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、上述（p11）の Buser ら（1993、1994）（未公表）は、1～3 歳のカニクイザル（各群雌雄各 4～11 匹）にカンタキサンチン（0（無処置）、0（プラセボ）、0.2、0.6、1.8、5.4、16、49 mg/kg 体重/日）（水溶性製剤として）を 3 年間強制経口投与（胃内挿管）する試験を実施している。また、試験開始 2 年目から別途カニクイザル（各群雌雄各 2～4 匹）にカンタキサンチン（0、200、500、1,000 mg/kg 体重/日）（植物油溶液として）の投与群を追加し、~~の試験において~~、投与 3 年目からは 49、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 匹の片眼にレーザー処理を施している。従来の検眼鏡検査においては、全投与群での網膜結晶性沈着物の兆候は認められなかったが、細隙灯顕微鏡を用いた検査においては、49 mg/kg 体重/日投与群でレーザー処理個体 2 匹のうちの 1 匹、200 mg/kg 体重/日以上の投与群 18 匹のうち 8 匹で網膜の中心から辺縁部にわたって灯光を反射する単一又は複数のスポットが認められたとされている。しかしながら、網膜電図検査においては、全投与群で障害が認められなかったとされている。

網膜全体標本及び凍結切片の鏡検においては、0.6 mg/kg 体重/日以上の投与群で網膜辺縁部に、49 mg/kg 体重/日以上の投与群では更に網膜中心部に偏光顕微鏡下で複屈折を呈する様々な形態の封入体が見られたとされている。この封入体は偏光を強く反射し、その大きさは 6 μm 未

満であり、用量に応じて大きな封入体の割合が増加したとされている。封入体の密度は鋸状縁より 1～8 mm 遠位の部位で減少したとされている。16 mg/kg 体重/日以上の投与群では、封入体は網膜辺縁部でより高密度となり、より遠位まで見られるようになったとされている。封入体は網膜の内側（例：神経細胞層（おそらくアマクリン細胞にも）及び神経線維層、内網状層並びに内顆粒層）で多く、外網状層では少なく、外顆粒層、杆状体／錐状体層及び色素上皮部では認められなかったとされている。以上より Buser らは、高用量群で認められた網膜中の結晶性封入体について、化学分析の結果カンタキサンチンに関連したものであると判明したこと及び眼の生理学的機能及び形態に悪影響を及ぼすような兆候は認められなかったことから、本試験における NOEL を 0.2 mg/kg 体重/日と判断している。EFSA は、本試験における NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日と評価している。食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において、本試験における NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日と判断している。（参照６、１７）【38、6】本専門調査会としても、2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

ｄ．Goralczyk ら（2000）の 3.5～4.5 年間試験

EFSA（2010）の報告においても引用されている Goralczyk ら（2000）の報告によれば、(i) カニクイザル（対照群 8 匹、各投与群雌雄各 4 匹）に全 *trans*-カンタキサンチン（0（プラセボ）、5.4、16.2、48.6 mg/kg 体重/日）（全 *trans*-カンタキサンチン 10%含有水溶性ビードレットとして）を 2.5 年間、(ii) 同（対照群 6 匹、各投与群雌雄各 4 匹）に全 *trans*-カンタキサンチン（0（プラセボ）、0.2、0.6、1.8 mg/kg 体重/日）（同上）を 3 年間、又は(iii) 全 *trans*-カンタキサンチン（0、200、500 mg/kg 体重/日）（30%油懸濁液として）を 4.5 年間、それぞれ反復経口投与する試験が実施されている。その結果、検眼鏡検査において 200 mg/kg 体重/日以上の投与群でのみ網膜辺縁部に結晶性沈着物が認められたが、網膜電図検査において視力機能に異常は認められなかったとされている。鏡検においては、網膜結晶性沈着物が 0.2 mg/kg 体重/日投与群では認められなかったが、0.6 mg/kg 体重/日以上の投与群で網膜辺縁部又は黄斑に認められたとされている。網膜結晶性沈着物の発生率は 0.6～16.2 mg/kg 体重/日投与群で用量に応じて増加したとされている。網膜、肝臓及び血漿中カンタキサンチン濃度は投与 3 か月後に最高に達し、非一次式で用量依存的に増加したとされている。網膜辺縁部においては被験物質がほとんどそのまま存在していたが、黄斑においては 4'-ヒドロキシエチネノン(7)が主たる代謝物として存在していたとされている。なお、カ

ンタキサンチンの投与により網膜中ルテイン及びゼアキサンチン濃度に変化は認められなかったとされている。（参照６、２４）【38、16】本専門調査会としては、網膜結晶性沈着物の生成を被験物質に関係した変化と考え、本試験における NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日と判断した。

② ウサギ

ａ．Weber ら（1987）の 10 か月間試験

JECFA（1990）の報告及び EFSA（2010）の報告における引用によれば、Weber ら（1987a、1987b）は、チンチラウサギ交雑種にカンタキサンチン（約 200 ppm ; 約 6 mg/kg 体重/日）を単独（投与量合計約 8 g）又は β-カロテンとの組合せ（β-カロテンを含め投与量合計約 11 g）で 10 か月間混餌投与する試験を実施している。

その結果、カンタキサンチン単独投与群で 1 匹に網膜脈絡膜欠損が認められ、当該欠損は投与の継続により増加したとされている。網膜電図検査においては、カンタキサンチン単独投与群及び β-カロテン併用群で暗順応 a 波及び b 波の振幅が、投与開始後しばらく（投与量合計が 1g となった時点まで）は正常値であったが、投与量合計が 5g となった時点から減少し、さらに最高反応時間が著しく延長したとされている。組織学的検査においては、全投与群で網膜の厚さの減少が見られ、カンタキサンチン単独投与群で視細胞内節内にスポット状の変性及び封入体の存在が認められたが、結晶生成は認められなかったとされている。

JECFA は、霊長類に特異的に認められるカンタキサンチン網膜変性症について、本試験によって網膜電図による機能的変化も含めて霊長類以外の動物種（ウサギ）で再現できた点を指摘している。

EFSA は、カンタキサンチン投与による網膜結晶性沈着物生成に係る試験においてウサギはそれに適した動物種ではないことを指摘している（参照６、１４）【38、7】。本専門調査会としては、本試験の結果、ウサギの網膜に結晶性沈着物の生成が認められなかったものの、膜電図変化等の眼毒性が認められたものと判断したが、一用量による試験であるため NOAEL の判断を行うことが適切でないと考えた。

③ ネコ

ａ．Scallon ら（1988）の 6 か月間試験

JECFA（1990）の報告及び EFSA（2010）の報告においても引用されている Scallon ら（1988）の報告によれば、推定 8 か月齢～1 歳のネコ（対照群 3 匹、各投与群 1 匹）にカンタキサンチン（投与方法の詳細についての報告がないとされている。）を 2 mg/kg 体重/日×14 週間、4 mg/kg 体重/日×10 週間、8 mg/kg 体重/日×14 週間、16 mg/kg 体重/日

×20 週間又は 16 mg/kg 体重/日×27 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、間接検眼鏡検査において、4 mg/kg 体重/日以上の投与群で輝板（tapetum lucidum）上を覆うように網膜中に進行性の橙色光輝点が生じたが、結晶生成は認められなかったとされている。病理組織学的検査においては、8 mg/kg 体重/日以上の投与群でファゴリソソームの肥大及び破裂等を原因とする網膜色素上皮部の細胞の背高の増大及び空胞化の増加が認められたとされている。なお、網膜電図検査においては変化が認められなかったとされている（参照６、１４、２８）【38、7、46】。

EFSA（2010）の報告では、ネコはカンタキサンチン投与による網膜結晶性沈着物の生成を見る試験に適した動物モデルではないことを指摘している（参照６）。本専門調査会としては、本試験の結果、ネコに眼毒性が認められたものと判断したが、詳細が不明であり、NOAEL の判断を行うことが適切でないと考えた。なお、ネコはカンタキサンチン投与による網膜結晶性沈着物の生成を見る試験に適した動物モデルではないとの EFSA の指摘には同意する。

④ フェレット

ａ．Schiedt ら（1992）の 12 か月間試験

JECFA（1996）の報告における引用によれば、Schiedt ら（1992）（未公表）は、フェレットにカンタキサンチン（50 mg/kg 体重/日）を 12 か月間投与する試験を実施しており、網膜中にカンタキサンチンの蓄積は認められなかったとされている。（参照１７）【6】本専門調査会としては、本試験の結果、眼毒性が認められなかったものと判断した。

ｂ．Barker & Fox（1992）の 12 か月間試験

JECFA（1996）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、Barker & Fox（1992）（未公表）は、上述（p18）の Fox ら（1992）（未公表）の試験と同様の群設定でフェレットにカンタキサンチンを 12 か月間投与する試験を実施している。その結果、網膜電図検査において、群内個体差が大きかったが、対照群と投与群との間に差は認められなかったとされている。（参照１７）【6】本専門調査会としては、本試験の結果、眼毒性が認められなかったものと判断した。

ｃ．Goralczyk（1993）の 24 か月間試験

JECFA（1996）の報告における引用によれば、Goralczyk（1993）（未公表）は、フェレットにカンタキサンチン（50 mg/kg 体重/日）を 24 か

月間投与する試験を実施している。その結果、網膜（色素上皮部を含む。）、脈絡膜及び虹彩のいずれにおいても結晶性沈着物は認められなかったとされている。以上より Goralczyk は、フェレットはカンタキサンチン投与による網膜結晶性沈着物の生成を見る試験にはあまり適していない動物モデルであるとしている。（参照１７）【6】本専門調査会としては、本試験の結果、眼毒性が認められなかったものと判断した。

⑤　ラット、マウス

ラット、マウスによる長期反復投与毒性試験において、眼毒性は認められていない。

⑥　まとめ

長期反復投与毒性試験において、サル、ウサギ、ネコで眼毒性に係る所見が認められた。このうち、サルでは、網膜に結晶性沈着物の生成が確認されたとされている。また、ウサギ、ネコでは、詳細が不明ながら、網膜の変性等の眼毒性が確認されたが、結晶性沈着物の生成を認めなかったとされている。フェレット、ラット、マウスでは、眼毒性が認められなかった。本専門調査会としては、ウサギ、ネコがカンタキサンチン投与による網膜結晶性沈着物の生成を確認するのに適した動物モデルでないという EFSA の指摘に同意し、眼毒性に係る NOAEL を Buser（1993、1994）によるサルの最長 3 年間試験成績および Goralczyk ら（2000）によるサルの 3.5～4.5 年間試験成績に基づき、0.2 mg/kg 体重/日と判断した。

（６）発がん性

①　ラット

ａ．Hoffmann-La Roche（1966）の 93～98 週間発がん性/出生前発生毒性併合試験（再掲）

JECFA（1988）の報告及び並びに EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、上述（p24）の Hoffmann-La Roche（1966）（未公表）の試験において、腫瘍発生率の増加は認められなかったとされている。食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において、本試験で発がん性は認められないと判断している。（参照６、１３、１４）【38、8、7】。本専門調査会としても、2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

ｂ．Rose ら（1988）及び Buser & Banken（1988）の最長 104 週間試験（再掲）

JECFA（1990）の報告及び EFSA（2010）の報告における引用によれば、上述（p27）の Rose ら（1988）（未公表）及び Buser & Banken（1988）（未公表）の試験において、全投与群の雌で良性肝細胞腺腫の発生率の増加が認められたが、用量相関性は認められなかったとされている。その後、肝臓についての病理組織学的検査の結果の再評価がなされ、投与群の雌雄で悪性腫瘍の発生増加は認められなかったとの結論に変更されている（参照６、１４）【38、7】。本専門調査会としては、本試験において全投与群の雌で認められたで認められた良性肝細胞腺腫の発生率増加について、用量相関性が認められなかったとされているが、詳細が不明であり発がん性について判断できないと考えた。

c．Colacchio ら（1989）の DMH 併用結腸発がん試験

Colacchio ら（1989）の報告によれば、Holtzman ラット（各群雄 27 匹）にカンタキサンチン（0（プラセボ）、1% ; 0、500 mg/kg 体重/日）を 24 週間混餌投与するとともに、5 週目から結腸癌のイニシエーターである 1,2-ジメチルヒドラジン（30 mg/kg 体重/週）を週 1 回、16 週間皮下注投与する試験が実施されている。その結果、結腸腫瘍及び結腸癌の個体当たり発生個数が 1,2-ジメチルヒドラジン処置プラセボ対照群（3.2 及び 3.0 個）に比べて 1,2-ジメチルヒドラジン処置投与群（4.7 及び 4.4 個）で増加した（p=0.018 及び 0.015）とされている（参照２９）【追加文献Ⅰ-5】。本専門調査会としては、本試験で認められた結腸腫瘍及び結腸癌の発生率増加を鑑みると、カンタキサンチンには 1,2-ジメチルヒドラジンにより誘発された結腸癌を促進させる作用がある可能性はあるが、本試験が通常の二段階発がん試験のプロトコールにより実施された試験でなく、結腸癌の発生個数についても平均値のみで標準偏差の記載が無く、詳細が不明であることを踏まえると、本試験に基づくカンタキサンチンの発がんプロモーション作用について評価することが困難と考えた。

d．Buser（1992a）の最長 104 週間試験（再掲）

JECFA（1996）の報告及び EFSA（2010）の報告における引用によれば、上述（p28）の Buser（1992a）（未公表）の試験において、良性肝細胞腫瘍が 250 mg/kg 体重/日投与群で 2 個、悪性肝細胞腫瘍が無処置対照群及び 250 mg/kg 体重/日投与群で各 1 個見られたが、肝細胞腫瘍の発生率の増加は認められなかったとされている（参照６、１７）【38、6】。本専門調査会としても、本被験物質に発がん性はないと判断した。

e．Buser（1992b）の最長 104 週間試験（再掲）

JECFA（1996）の報告及び EFSA（2010）の報告における引用によ

れば、上述（p29）の Buser（1992b）（未公表）の試験において、良性肝細胞腫瘍が 5 mg/kg 体重/日投与群で 1 個、25 mg/kg 体重/日投与群で 3 個及び 75 mg/kg 体重/日投与群で 3 個、悪性肝細胞腫瘍がプラセボ対照群、5 mg/kg 体重/日投与群及び 75 mg/kg 体重/日投与群で各 1 個認められたが、肝細胞腫瘍の発生率の増加は認められなかったとされている（参照６、１７）【38、6】。本専門調査会としても、本被験物質に発がん性はないと判断した

② マウス

ａ．Hoffmann-La Roche（1966）の 80 週間試験（再掲）

JECFA（1988、1990）の報告における引用によれば、上述（p24）の Hoffmann-La Roche（1966）（未公表）の試験において、被験物質の投与に関連した腫瘍発生は認められなかったとされている（参照１３、１４）【8、7】。本専門調査会としても、本被験物質に発がん性はないと判断した。

ｂ．Rose ら（1987）及び Buser（1987a）の最長 90・98 週間試験（再掲）

JECFA（1990）の報告及び EFSA（2010）の報告における引用によれば、上述（p30）の Rose ら（1987）（未公表）及び Buser（1987a）の試験において、腫瘍発生率及び各群の腫瘍発生個数合計に被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている（参照６、１４）【38、7】。本専門調査会としても、本被験物質に発がん性はないと判断した。

（７）生殖発生毒性

① ラット

ａ．Hoffmann-La Roche（1966）の二世代生殖毒性試験

EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2006）における引用によれば、Hoffmann-La Roche（1966）（未公表）は、Wistar ラット（各群雌雄各 20 匹）にカンタキサンチン（0、0.1%；0、30～74 mg/kg 体重/日）を 2 年間混餌投与する二世代生殖毒性試験を実施している。その結果、生殖能力について被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 0.1%（50 mg/kg 体重/日相当）と判断し、生殖毒性は認められないものとしている。（参照６）【38】本専門調査会としても、2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

b．Hoffmann-La Roche（1966）の 93～98 週間発がん性/出生前発生毒性併合試験（再掲）

JECFA（1988、1990）の報告、EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、上述（p26）の Hoffmann-La Roche（1966）（未公表）の試験において、投与開始 6 か月後に各群雌雄の交配が実施されている。その結果、同腹児数、離乳動物数並びに出生及び離乳時児動物体重に被験物質の投与に関連した影響は認められず、骨格異常検査において異常は認められなかったとされている。食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において、本試験における催奇形性は認められないと判断している。（参照 6）【38】。本専門調査会としても、2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えた。

c．Kistler ら（1982）の発生毒性試験

JECFA（1990）の報告及び EFSA（2010）の報告における引用によれば、Kistler（1982）（未公表）は、妊娠 FU アルビノラット（各群雌 40 匹）にカンタキサンチン（0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日）を妊娠 7～16 日に混餌投与し､妊娠 21 日に各群を剖検群及び哺育群に分け、(i) 剖検群については妊娠 21 日に帝王切開し (ii) 哺育群については自然分娩させ分娩後 23 日に児動物を剖検する試験を実施している。その結果、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている（参照 6、１４）【38、7】。EFSA は、生殖行動、胚毒性及び催奇形性に係る NOAEL は本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と評価している（参照 6）【38】。本専門調査会としても、EFSA の評価結果を是認することが適当であると考えた。

d．Bottomley ら（1987）及び Buser（1987b）の三世代生殖毒性試験

JECFA（1990）の報告及び EFSA（2010）の報告における引用によれば、Bottomley ら（1987）（未公表）及び Buser（1987b）（未公表）は、雌雄ラット（F_0）にカンタキサンチン（0（無処置）、0（プラセボ）、250、500、1,000 mg/kg 体重/日）を混餌投与し、各世代二産の児動物を得て、F_1 の一産目を F_{2a}、F_2 の一産目を F_{3a} とし、各世代で投与を継続する試験を実施している。その結果、交尾行動、妊娠期間、分娩及び哺育能力に被験物質の投与に関連した有害影響は認められなかったとされている。一般状態について、投与群で糞便、被毛、内臓諸器官及び脂肪組織の橙色又は赤色への変色が認められたとされている。体重について、低用量投与群で体重増加抑制傾向、摂餌量について、投与群で減少が認

められたとされている。血液生化学的検査において、血中アルカリホスファターゼ、AST、ALT 及びコレステロールについて、F_0 の投与群の雌で、増加が認められたとされている。剖検において、親動物の F_1、F_{2a}、F_{2b} の全投与群の離乳児動物で肝相対重量の増加、F_0 の全投与群の雌で副腎絶対重量の用量相関性のない減少、F_0 及び F_{2a} の 1,000 mg/kg 体重/日投与群雌で脾臓絶対重量の増加が認められたとされている。病理組織学的検査において、 F_0 及び F_2 投与群の雌で肝類洞の泡沫細胞増殖巣、F_2 の 500 mg/kg 体重/日以上の投与群で肝細胞の空胞化が認められたとされている。認められた変化の一部は、8 週間の休薬期間中に回復したとされている（参照６、１４）【7、38】。本専門調査会としては、試験結果の詳細が不明であるため、本試験に係る NOAEL の判断はできないと考えた。

② ウサギ

ａ．Eckhardt（1982）の発生毒性試験

JECFA（1990）の報告及び EFSA（2010）の報告における引用によれば、Eckhardt（1982）（未公表）は、交配済の Swiss ウサギ（各群雌 20 匹）にカンタキサンチン（0、100、200、400 mg/kg 体重/日）（なたね油懸濁液として）を妊娠 7～19 日にかけて強制経口投与（胃内挿管）し、全母動物を妊娠 30 日に帝王切開する試験が実施されている。その結果、母動物の体重について、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。100 mg/kg 体重/日投与群で吸収胚数の軽度の増加が認められたが、用量依存性が認められなかったことから、被験物質の投与に関連したものではないとされている。対照群を含む各群で少数の自然発生奇形が認められ、骨格異常は全投与群で対照群と同様の頻度であったとされている。以上より、本試験においてカンタキサンチンに胚毒性及び催奇形性は認められなかったと結論されている（参照６、１４）【7、38】。EFSA (2010) は、母体毒性及び発生毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 400 mg/kg 体重/日としている（参照６）。本専門調査会としても、EFSA の評価結果を是認することが適当であると考えた。

（８）アレルゲン性

JECFA (1996) の報告における引用によれば、Geleick 及び Klecak (1983)（未公表）は、モルモットを用いた皮膚感作性試験を実施しており、その結果、カンタキサンチンに感作性は認められなかったとされている。(参照１７)【6】

（９）一般薬理

JECFA（1996）の報告、SCF（1999）の報告及びEFSA（2010）の報告においても引用されているAstorgら（1994）の報告によれば、Wistarラット（各群雄5匹）にカンタキサンチン（0、300ppm；0、15 mg/kg体重/日相当）を15日間混餌投与する試験が実施されている。その結果、肝臓中CYP濃度が増加し、CYPの中でも特にCYP1A1活性の誘導（対照群の約98倍）、フェーズⅡ酵素群の中でも特にUGT1活性の誘導（対照群の約3.4倍）が認められたとされている。（参照６、１７、１８、３０）【38、6、12、47 】

（９）その他

JECFA（1990）の報告及び EFSA（2010）の報告においても引用されている Bendich & Shapiro（1986）の報告によれば、Wistar Kyoto ラット（各群雄 8 匹）にカンタキサンチン（0（プラセボ）、0.2%；0、100 mg/kg 体重/日[6]）（ビードレットとして）を対照群で 12 週間、投与群で 20 週間混餌投与した後にと殺し、摘出した脾臓について T-リンパ球刺激物質（Con A 若しくは PHA）又は B-リンパ球刺激物質（LPS）に対する応答を確認する試験が実施されている。その結果、LPS に対する応答が対照群に比べて投与群で40%以上増加した（$p<0.05$）とされている。Bendich & Shapiro は、本試験においてカンタキサンチン投与は免疫応答を促進したとしている。（参照６、１４、３１）【38、8、追加 I-6】

EFSA（2010）の報告においても引用されている Prabhala ら（1989）の報告によれば、健康なヒト男性 11 例の末梢血由来単核球にカンタキサンチン（0、0.01 μM）を加えて 72 時間インキュベートする *in vitro* 試験が実施されている。その結果、対照群に比べてカンタキサンチン群で単核球比率及び活性化関連マーカー（TFR、HLA-DR 及び IL-2R）陽性比率の上昇が認められたとされている（参照６、３２）【38、追加 I-7】。

EFSA は、本試験成績に生物学的意義はないと判断している（参照６）。

JECFA（1996）の報告においても引用されている Rybski ら（1991）の報告によれば、5 週齢の C3H/HeN マウス（UVB 照射対照群雌 50 匹、同投与群雌 55 匹）にカンタキサンチン（0、1%；0、1,500 mg/kg 体重/日[6]）を混餌投与し、18 週目の投与後から剃毛した背部に UVB を 1 日 30 分間、週 5 日、24 週間照射し、発生した皮膚腫瘍中での腫瘍浸潤リンパ球の応答を見る試験が実施されている。その結果、L3T4 陽性 T 細胞及び Lyt-2 陽性 T 細胞は UVB 照射対照群に比べて UVB 照射投与群で減少した（$p=0.0000$）とされている。（参照１７、３３）【6、追加 I-8】

６．ヒトにおける知見

カンタキサンチンについてのヒトにおける知見として以下のような報告がある。なお評価要請者によれば、PubMed、TOXLINE 及び J-Dream II を用いて文献検索を行ったが、日本人のデータを入手することはできなかったとされている（参照２）【本体】。

（１）網膜への影響

JECFA（1990）の報告によれば、網膜結晶性沈着物の生成について、それに要したカンタキサンチン用量に大きな個人差が見られることから、その他のカロテノイド類との併用、年齢、高眼内圧、特に既存の網膜色素上皮部の障害等その他の要因があるのではないかと推定されている。（参照１４）【7】

①　症例報告レビュー

JECFA（1990）の報告では、Saraux & Laroche（1983）、Franco ら（1985）、Hennekes ら（1985）、McGuinness & Beaumont（1985）von Meyer ら（1985）、Philipp（1985）、Weber ら（1985a）及び Weber & Goerz（1986）の各種症例報告を総合すると、カンタキサンチンの摂取量合計が 75～178 g/人の者の 50%に網膜結晶性沈着物が認められていたとされている。一方、カンタキサンチン摂取による網膜結晶性沈着物の生成について、7 年間に合計 132 g/人を摂取した 1 例で認められなかったとする報告があるのに対し、6 年間に合計 67.5 g/人を摂取した 1 例や 4 か月間に合計 12～14 g/人を摂取した者で見られたとする報告があるなど大きな個人差が認められ、用量又は投与期間との間に明確な関係を見出すことはできなかったとされている。（参照１４、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１）【7、追加 I-9～16】

JECFA（1996）の報告及び EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）においても引用されている Köpcke ら（1995）のレビューによれば、カンタキサンチンを医療又は美容目的で服用したヒトの網膜結晶性沈着物の生成に関する公表文献 25 報及び未公表文献 7 報において報告された症例合計 691 例のうち詳細な評価が可能な 411 例を特定し、この 411 例はカンタキサンチン（平均 15～240 mg/人/日）を 1～14 年間、合計 0.6～201 g 服用していたことが明らかにされている。そのうち網膜結晶性沈着物の生成が認められた者は 95 例であり、網膜結晶性沈着物の生成が認められた者の割合は平均一日服用量 30 mg/人/日未満で 0%、30～44 mg/人/日で 9.6%、45～59 mg/人/日で 20.3%、60～74 mg/人/日で 24.2%、75～105 mg/人/日で 43.1%及び 105 mg/人/

日超で 48.6%（p-trend<0.0001）、服用量合計 3 g 未満で 0%、3～6 g 未満で 5.2%、6～10 g 未満で 9.3%、10～20 g 未満で 17.5%、20～40 g 未満で 23.3%、40～100 g 未満で 52.2%、100 g 以上で 73.3%（p-trend<0.0001）と、いずれについても有意な用量相関性が認められている。以上より Köpcke らは、本メタアナリシスにおける NOEL を 30 mg/人/日未満、服用量合計 3,000 mg/人と評価している。食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において、本レビューから求められる NOAEL を 30 mg/人/日（体重 60 kg 換算で 0.5 mg/kg 体重/日）と判断している。また、EFSA は、本知見に係る $BMDL_{05}$[9] 12～20 mg/人/日（0.20～0.33 mg/kg 体重/日）を算出し、point of departure を 0.30 mg/kg 体重/日と判断して、不確実係数を 10 として ADI（0.03 mg/kg 体重/日）を設定している。（参照６、１７、２２）【38、6、9】

② 結晶性沈着物の発生部位及び用量に関する報告

JECFA（1990）の報告においても引用されている Cortin ら（1982）の報告によれば、カンタキサンチン（60 mg/人/日）を 24 か月間服用していた症例で結晶性沈着物が黄斑部の陥凹の辺縁のみならず、中心小窩にも認められたとされている。（参照１４、４２）【7、44】

JECFA（1990）の報告においても引用されている Boudreault ら（1983）、Cortin ら（1984）及び Ros ら（1985）の報告によれば、カンタキサンチン（約 0.4～1.7 mg/kg 体重/日）を医療又は美容目的で 3 か月～数年間服用した症例において網膜変性症が認められ、一部の症例において網膜内層に金色に輝く結晶（最大径 10～14 μm）が見られたとされている。（参照１４、４３、４４、４５）【7、50、51、52】

JECFA（1990）の報告においても引用されている Raab ら（1985）の報告によれば、カンタキサンチン（35 mg/人/日）及びβ-カロテン（25 mg/人/日）を最長 2 年間（平均 2～6 か月間）併用した症例 23 例の網膜に着色沈着物は認められなかったとされている。（参照１４、４６）【7、追加 I-17】

JECFA（1988、1990）の報告における引用によれば、Hoffmann-La Roche（1986）（未公表）の報告において、カンタキサンチンを服用した症例 253 例のうち 33 例（15%）に網膜結晶性沈着物が認められ、網膜結晶性沈着物が認められなかった症例の年間カンタキサンチン服用量は中央値

[9] Köpcke ら（1995）が取りまとめた用量反応データがヒトにおける知見に基づくものであること、及び実際の発生率が 5%をカバーしていることから、ベンチマーク・レスポンスを 10%ではなく 5%にしたと説明されている。

5.3 g/人/年であったとされている。一方、色素沈着が認められた症例の年間カンタキサンチン服用量は中央値 14.4 g/人/年であり、最小値は 1 日 30 mg 未満を服用していた症例の 7 g/人/年であったとされている。（参照１３、１４）【8、7】

JECFA（1988、1990）の報告においても引用されている Daicker ら（1987）の報告によれば、白斑の治療のために数年間にわたってカンタキサンチンを合計 16.8 g 服用していた 72 歳女性剖検例の網膜沈着物について鏡検（光学顕微鏡及び電子顕微鏡）並びに当該網膜から抽出した色素について MS 及び ^{1}H-NMR を用いた分析が実施されている。その結果、網膜内層全体に偏光顕微鏡下で複屈折を呈する赤色結晶が見られ、特に網膜中心窩辺縁に多数の大きな結晶が肉眼観察されている。当該結晶はカンタキサンチンと同定され、網膜中濃度は最高 42 μg/g（黄斑）であったとされている。当該結晶が存在する箇所のミューラー支持細胞の内部には萎縮が見られたとされている。網膜以外の眼組織としては、毛様体においてカンタキサンチンが検出されたとされている。（参照１３、１４、２３）【8、7、28】

JECFA（1990）の報告においても引用されている Barker（1988）の報告によれば、3 か月～14 年間にカンタキサンチンを合計 3.6～336 g 服用した 259 例のうち 92 例に、用量及び服用期間に明確な相関性のない網膜結晶性沈着物が見られたとされている。（参照１４、４７）【】

JECFA（1990）の報告においても引用されている Maille ら（1988）の報告によれば、網膜結晶性沈着物が見られた者が服用したカンタキサンチンは合計 7.92～240 g であったとされている。一方、服用量合計が 3.8～7.7 g であった者の多くには網膜変性症が認められなかったとされている。（参照１４、４８）【7、追加 I-19】

③　網膜結晶性沈着物の可逆性に関する報告

JECFA（1990）の報告では、Boudreault ら（1983）、Weber ら（1985a）、Goerz & Weber（1988）、Weber & Goerz（1986）及び Lonn（1987）の報告においてカンタキサンチンの服用によって網膜結晶性沈着物を生じた症例を服用終了後最長 3 年間観察しても当該沈着物の減少は認められなかったとされている。その一方、Malenfant ら（1988）の報告において平均 47 か月間のフォローアップの結果 9 例中 7 例の網膜結晶性沈着物が平均 67%減少したとされていることから、網膜結晶性沈着物の可逆性について判断できなかったとされている。（参照１４、４９、５０）【7、追加 I-21

～22】

JECFA（1990）の報告における引用によれば、Harnois ら（1988）（未公表）の報告において、カンタキサンチンの服用を中止した症例 9 例を 55 か月間観察したところ、網膜結晶性沈着物の個数は、服用中止 9 か月後の時点では有意な変化が認められなかったが、服用中止 26 か月後の時点では有意な減少が認められたとされている。他方、服用中止 7 年後の時点でも当該沈着物は残っていたとされている。（参照１４）【7】

JECFA（1996）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）においても引用されている Leyon ら（1990）の報告によれば、カンタキサンチン及び β-カロテン配合製剤を最長 12 年間服用し、カンタキサンチンを最大で合計 178 g 服用した症例 53 例中、22 例の網膜内層に黄色沈着物が見られたとされている。当該 22 例のうち 14 例について服用中止 5 年後の時点で観察を行ったところ、両眼にそれぞれ 500 個を超える沈着物が見られた 1 例を除く 13 例の沈着物数の合計は、服用中止の時点よりも 70%減少していたとされている。（参照１７、５１）【6、10】

④ 網膜機能への影響に関する報告

JECFA（1988、1990）の報告によれば、色素沈着物を伴う症例の多くは機能変化を伴うものではないが、Cortin ら（1984）、Hennekes ら（1985）及び Philipp（1985）は眼の眩みやかすみを訴えた症例を報告しており、Ros ら（1985）は視野障害が認められた症例を報告している。（参照１３、１４）【8、7】

JECFA（1988、1990）の報告では、Boudreault ら（1983）、Metge ら（1984）、McGuiness & Beaumont（1985）、Weber ら（1985b）、Hennekes ら（1985）及び Philipp（1985）の報告を総合すると、カンタキサンチン服用症例については、眼電図検査において正常又はそれに準じ、暗順応のわずかな遅延が見られ、眼電図は正常であるが眩しい光にさらされた後の暗所視の視野が狭くなることがあるとされている。（参照１３、１４、５２、５３）【8、7、追加 I-24】

JECFA（1990）の報告においても引用されている Nijman ら（1986）及び Oosterhuis らの報告によれば、2～13 年間（平均 5.8 年間）カンタキサンチンを服用した症例 32 例のうち 8 例に網膜結晶性沈着物が認められたが、視野、暗順応及び眼電図検査結果に当該沈着物による影響は認められず、網膜の色素上皮部にカンタキサンチンの投与に関連した変性は認め

られなかったとされている。（参照１４、５４、５５）【7、追加 I-25～26】

JECFA（1990）の報告における引用によれば、Norris ら（1987）は、カンタキサンチンを数年間服用した骨髄性プロトポルフィリン症症例について、網膜電図検査において b 波振幅のわずかな減少が認められたが、網膜結晶性沈着物の生成の有無にかかわらず特段の臨床症状は認められなかったとしている。Norris らは、この b 波振幅減少について、カンタキサンチンが光受容器に吸収される光子数を減少させるフィルターの役割を果たすことによるものであると仮定すると反応時間の延長や a 波振幅の減少も伴うはずであるがそれらが認められないため、カンタキサンチンの投与によるものではないと結論している。（参照１４）【7】

JECFA（1990）の報告における引用によれば、Norris & Hawk（1987）の報告は、カンタキサンチンを最高 9 年間（平均 4.9 年間）、合計 11～170 g（平均 75.5 g）服用した 15 例に視力機能への有害影響は認められず、そのうち 6 例に網膜結晶性沈着物が見られたが、暗順応は正常の範囲内であり、眼電図検査及び PERG での反応に正常値との有意な差は認められなかったとしている。（参照１４）【7】

JECFA（1990）の報告における引用によれば、Schalch（1988b）（未公表）は、カンタキサンチン（30～150 mg/人/日）を最長 10 年間服用（服用量合計は最高 170 g）した骨髄性プロトポルフィリン症症例 29 例の暗順応及び PERG 検査結果に変化は見られなかったとされている。夏季に暗順応 b 波振幅のわずかな減少が認められたが、冬季には回復したとしている。以上より Schalch は、本試験における NOEL を 60 mg/人/日と推定している。（参照１４）【7】

JECFA（1996）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）においても引用されている Harnois ら（1988）の報告によれば、カンタキサンチンを服用した（服用量についての記載なし）症例 19 例（黄斑症症例 11 例を含む。）の視覚機能を静的視野測定により評価したところ、視力は全ての者で「6/9」[10]以上であったとされている。カンタキサンチンの服用中止 2～3 年後に静的視野測定を行ったところ、網膜沈着物が認められた症例で網膜感度の低値が認められたが、網膜沈着物のない症例ではそのような低値は認められなかったとされている。以上より Harnois らは、カンタキサンチン網膜変性症は網膜の感覚神経に悪影響を及ぼすのではないかと推定している。（参照１７、５６）【7、追加 I-27】

[10] 小数視力で約 0.7 に相当。

JECFA（1996）の報告及び EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）においても引用されている Arden ら（1989）の報告及び Arden & Barker（1991）のレビューによれば、カンタキサンチンを 0～10 年間、合計 0～170 g 服用した症例を含むポルフィリン症症例 27 例のうち 13 例にカンタキサンチン（15 mg/人/日；0.25 mg/kg 体重/日）（カンタキサンチン 15 mg＋β-カロテン 10 mg 入り市販錠剤として）を 5 週間反復摂取させ、継続して 13 例にカンタキサンチン（60 mg/人/日）（同上）を 5 週間反復摂取させ、さらに継続して 12 例にカンタキサンチン（90～120 mg/人/日）（同上）を 1 か月間反復摂取させる臨床試験が実施されている。その結果、15 mg/人/日の投与では網膜電図検査において暗順応 b 波振幅に障害は認められず、60 mg/人/日の投与で暗順応 b 波振幅の減少、90～120 mg/人/日の投与で暗順応 b 波振幅の減少の増強が認められたとされている。また、網膜内に結晶が認められた例では、特に暗順応 b 波振幅の減少の程度が大きかったとされている。カンタキサンチンの摂取を中止したところ、暗順応 b 波振幅は回復したとされている。暗順応 b 波振幅の減少については、カンタキサンチン用量との相関性が認められたが、カンタキサンチンの摂取量合計又は血中濃度との間に相関性は認められなかったとされている。Arden らは、暗順応 b 波振幅減少はミューラー支持細胞（暗順応 b 波を発生することが知られている。）中カンタキサンチン濃度に相関しているのではないかと推定している。以上より、本試験における NOEL は 15 mg/人/日（0.25 mg/kg 体重/日）と評価されているが、短期間（5 週間）の摂取に基づくものであることに留意すべきであるとされている（参照６、１７、５７、５８）【38、6、49、48】。JECFA は、1995 年の第 44 回会合において、本試験における NOEL0.25 mg/kg 体重/日を基に ADI（0.03 mg/kg 体重/日）を設定している。食品安全委員会は、飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）において、本試験における NOAEL を 0.25 mg/kg 体重/日と判断し、これを基に ADI（0.03 mg/kg 体重/日）を設定している。EFSA は、(i) Arden & Barker がカンタキサンチン投与による網膜電図変化について再測定で再現できず、症状は軽度で臨床上の意義はないとしていること、及び(ii) 被験物質の市販錠剤に含まれるβ-カロテンの寄与について不明であることを指摘している。（参照６）【38】。

（２）肝臓への影響

JECFA（1996）の報告及び EFSA（2010）の報告及び飼料添加物「カンタキサンチン」の評価書（2004）における引用によれば、Norris 及び Hawk（1990）（未公表）の報告において、骨髄性プロトポルフィリン症の治療の

ため、カンタキサンチン（15 mg/人/日）を 1～12 年間、合計 3～150 g 服用した 10～61 歳の症例 11 例に肝毒性の兆候は認められなかったとされている。（参照６、１７）【38、6】

（３）アレルゲン性

JECFA（1988、1990）の報告及び EFSA（2010）の報告においても引用されている Juhlin（1981）の報告によれば、蕁麻疹の既往歴のある者 42 例にカンタキサンチン 410 mg を 3 時間以内に 3 回に分けて経口投与する負荷試験を実施したところ、投与後 23 時間以内に 6 例が蕁麻疹を再発したとされている。（参照６、１３、１４、５９）【38、8、7、追加 I-28】

（４）その他

EFSA（2010）の報告における引用によれば、Bluhm ら（1990）の報告において、カンタキサンチン（用量についての記載なし）を美容目的で服用していた健康な若年女性 1 例が再生不良性貧血を発症したとされている。（参照６）【38】

Ⅲ．一日摂取量の推計等

１．米国における摂取量

NRC（1989）の報告によれば、米国におけるカンタキサンチンの生産量は 1982 年で 3,040 ポンド（1,379 kg）、1987 年で 1,050 ポンド（476 kg）とされており、1987 年の着色料用の生産量は 910 ポンド（413 kg）とされている。（参照２、６０）【本体、29】。1987 年の着色料用生産量について、同年（中間）の米国居住者人口 242 百万人（参照６１）【追加 I-29】及び 365 日/年で除し、廃棄率を 20%と仮定すると、カンタキサンチンの推定一日摂取量は 0.0037 mg/人/日と算出される。

２．欧州における摂取量

英国農林水産食糧省（1993）による英国における生産量ベースの添加物摂取量（1984～1986 年）調査報告によれば、添加物「カンタキサンチン」（E161g）の推定一日摂取量は 0 mg/人/日とされている。（参照６２）【追加 I-30】

EFSA（2010）の報告では、添加物「カンタキサンチン」（E161g）ついて、着色料としてストラスブール風ソーセージ（saucisses de Strasbourg）に 15 mg/kg を上限として使用することが認められていることを踏まえ、当該上限とフランスにおける同ソーセージの摂取量データを用い、推定一日摂取量が成人で平均 3.2 μg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 6.9 μg/kg 体重/日、小児で平

均 7.1 μg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 12.4 μg/kg 体重/日と算出されている。また、飼料添加物カンタキサンチンについて、産卵鶏以外の家禽のレバー及び皮膚/脂肪、産卵鶏の卵黄、さけ及びますについて MRL が設定されていることを踏まえ、当該 MRL とアイルランドにおける関連食品の摂取量データを用い、推定一日摂取量が成人で平均 2.9 μg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 9.2 μg/kg 体重/日、小児で平均 2.5 μg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 11.2 μg/kg 体重/日と算出されている。添加物分と飼料添加物分とを合計したカンタキサンチンの推定一日摂取量は成人で平均 6.1 μg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 16.1 μg/kg 体重/日、小児で平均 9.6 μg/kg 体重/日及び 95 パーセンタイル値 23.6 μg/kg 体重/日と算出されている。（参照２、６）【本体、38】

３．我が国における摂取量

添加物「カンタキサンチン」は我が国では未指定であるため、我が国における摂取量データはない。

評価要請者は、添加物「カンタキサンチン」の使用基準（案）「ソーセージ類に最高使用濃度 15 mg/kg まで使用する場合以外に使用してはならない。」に基づき、添加物「カンタキサンチン」が最大添加率 15 mg/kg 食品で使用され、全量がそのまま最終食品に移行して消費されるとした場合を想定し、平成 19 年国民健康・栄養調査報告（参照６３）【25】又は「平成 17 年度食品添加物一日摂取量調査」（参照６４）【26】から得られる食品（群）の一日摂取量から、添加物「カンタキサンチン」の一日摂取量を国民平均で 0.18 mg/人/日、小児で 0.10 mg/人/日と推定している。一方、評価要請者は、カンタキサンチンの残留基準値設定に係る厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会部会長報告（参照６５）【41】を引用し、飼料添加物由来のカンタキサンチンの一日摂取量を国民平均で 0.44 mg/人/日、小児で 0.28 mg/人/日と推定している。以上より評価要請者は、添加物「カンタキサンチン」新規指定後のカンタキサンチンの推定一日摂取量は国民平均で 0.62 mg/人/日、小児で 0.38 mg/人/日と算出している。（参照２）【本体】

Ⅳ．国際機関等における評価

１．JECFA における評価

1966 年の第 10 回会合において、JECFA は、添加物「カンタキサンチン」について、カロテノイド類の一つではあるがプロビタミン A 作用がないため、添加物「β-カロテン」等とは別に評価が行われ、入手可能であった毒性データを基に、(i) 専門家の関与なく使用しても安全性が確保できるレベルを 0～12.5 mg/kg 体重/日、(ii) 安全性が確保できるが、専門家による一定の管理及び助言

の下に置かれることが望ましいレベルを 12.5～25 mg/kg 体重/日と特定している。（参照６６）【追加 I-31】

1974 年の第 18 回会合において、JECFA は、カンタキサンチンの ADI を 0～25 mg/kg 体重/日と特定している。（参照６７）【追加 I-32】

1987 年の第 31 回会合において、JECFA は、美容目的でのカンタキサンチン服用中の網膜結晶性沈着物の生成について報告があり、当該沈着物を生じた用量が、第 18 回会合で特定した ADI の範囲内であったことから、要請を受けて添加物「カンタキサンチン」の安全性について再評価を行っている。その結果、ラット及びイヌの経口投与試験成績（利用可能であったのは概要のみ）から眼に色素が蓄積することが明らかにされているが、JECFA は、眼科学的検査が行われていないこと、及びヒトにデータを外挿するための実験動物モデルがないことを指摘しつつ、ヒトで網膜に色素沈着物を生じる最低用量を 30 mg/人/日（0.5 mg/kg 体重/日）と推定している。以上より JECFA は、第 18 回会合で特定した ADI を暫定 ADI とし、上記最低用量に安全係数 10 を乗じた 0～0.05 mg/kg 体重/日にその値を引き下げている。なお JECFA は、カンタキサンチンの医療目的使用は臨床上の判断に係る事項であること、及び美容目的使用は第 18 回会合での旧 ADI 特定時に想定していなかったことから、上記暫定 ADI は医療・美容目的使用を対象としておらず、添加物及び飼料添加物にのみ適用されるとしている。以上の評価結果についてモノグラフが作成され、成分規格が改訂されている。（参照１３、６８）【8、36】

1989 年の第 35 回会合において、JECFA は、マウス及びラットを用いた長期発がん性試験成績において発がん性の証拠は認められないが、ラット高用量群で肝障害（雌ラットでは用量相関性のない良性腫瘍発生率の増加を伴う。マウスはラットよりも感受性が低いと考えられている。）が見られ、ラットを用いた試験における NOEL を判断することができなかったとしている。JECFA は、眼のほか肝臓もカンタキサンチンの標的器官であると結論している。標識カンタキサンチンを用いた体内動態試験において試験に供された全てのほ乳類で眼に高濃度の蓄積が見られたが、結晶性の沈着物の生成はヒトでのみ認められていることから、ウサギで網膜電図の変化を再現できたことを除き、ヒト以外のほ乳類は網膜結晶性沈着物の病理や可逆性を見るための実験動物モデルにはならないことが指摘されている。以上より JECFA は、カンタキサンチンの肝毒性の可能性が示唆されたと結論するとともに、網膜結晶性沈着物が非可逆性又は回復の遅い変化であってその意義は不明であることを勘案し、カンタキサンチンの添加物又は飼料添加物としての使用に係る ADI を特定することはできないとし、暫定 ADI を延長しなかった。以上の評価結果についてモノグラフが

作成されている。（参照１４、６９）【7、37】

1995 年の第 44 回会合において、JECFA は、網膜結晶性沈着物について、新たな実験動物モデルを用いた試験成績を評価している。カニクイザルの 2.5 年間混餌投与試験においてカンタキサンチンの用量依存性の蓄積が網膜で認められ、網膜内層中に偏光下複屈折を呈する封入体がヒトカンタキサンチン網膜症におけるものと同様の分布で認められたとし、本試験における NOEL を 0.2 mg/kg 体重/日と評価している。カンタキサンチン摂取による網膜結晶性沈着物の生成については、Köpcke らによる包括的な後ろ向き生物統計学的研究において強い用量相関関係が認められたとし、ヒト網膜でのカンタキサンチン網膜結晶性沈着物に関する NOEL 30 mg/人/日が示唆されたとしている。また、Arden ら（1989）による臨床試験においてカンタキサンチン（15 mg/人/日；0.25 mg/kg 体重/日）を 5 週間超摂取した者に視覚障害（網膜電図検査において暗順応 b 波振幅の減少を測定）は認められず、60 mg/人/日を 1 か月間摂取した者に暗順応 b 波振幅の減少が認められ、90 mg/人/日を 1 か月間摂取した者で当該減少がより明確になったことを指摘している。追加実施されたラット長期毒性/発がん性試験においては、従前と同様に肝毒性が認められたが発がん性は認められなかったとし、可逆性の肝細胞空胞化を根拠に本試験における NOEL を雄で 25 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日としている。他方、サルを用いた試験おいては、カンタキサンチン 49 mg/kg 体重/日を最長 2.5 年間投与してもラットに見られたような肝細胞の変化は認められなかったとしている。ヒトにおいてカンタキサンチン摂取による肝毒性は報告されておらず、症例数は限られているものの 1～12 年間に合計 3～150 g のカンタキサンチンを摂取した骨髄性プロトポルフィリン症症例に肝毒性の兆候は認められなかったとしている。JECFA は、ヒトにおける NOEL 0.25 mg/kg 体重/日を基に、安全係数を 10 として、ADI を 0～0.03 mg/kg 体重/日と特定している。以上の評価結果についてモノグラフの補遺が作成され、成分規格が改訂されている。（参照１７、２７）【6、4】

1999 年の第 53 回会合において、JECFA は、第 44 回会合において特定した ADI（0～0.03 mg/kg 体重/日）を踏まえ、カンタキサンチンの摂取実態について、米国、英国並びに豪州及びニュージーランドから提供されたデータを基に、生産・流通・使用量データに基づく評価、食事モデルに基づく評価及び個別食事記録に基づく評価を行っている。その結果、カンタキサンチンは、主として飼料添加物として鶏肉、さけ及びます並びに卵黄の間接着色に用いられており、添加物として食品に直接使用する例はまれであり、カンタキサンチン製造業者から提供されたデータを見ても主用途は飼料添加物であったとしている。飼料添加物由来の摂取量推計を行っている国はなく、食事モデル又は個別食事記録

に基づく食品別摂取量と、実際の添加実態を超えて広範囲の食品を対象としているGSFA案の添加上限量を用いて保守的な推計を行うと、推定一日摂取量はADIを大きく超過したとしている。JECFAは、飼料添加物由来の摂取が添加物由来の摂取を大きく上回るカンタキサンチンの一日摂取量について、添加物として該当食品に最大限添加されたものとして保守的な推計を行うよりも、添加物と飼料添加物とを区別せずトータルの生産・流通・使用量データから推計を行うべきであると結論している。生産・流通・使用量データによった場合、1995～1997年における世界各国での推定一日摂取量は、ポルトガル及びノルウェーで最大となり、ADIの約7～8%と推定された。以上よりJECFAは、カンタキサンチンの長期摂取がADIを超過するおそれはないと結論している。（参照７０、７１）【5、追加I-33】

２．米国における評価

米国では、添加物「カンタキサンチン」は製造バッチごとの検定証明書の取得が不要な着色料（食品用）として指定されており、それを固形食品若しくは半固形食品に1ポンド（0.45 kg）当たり又は液状食品に1パイント（0.47 L）当たり30 mgを超えない範囲で使用することが認められている（参照２、３）。

FDA（1985）の説明によれば、当該規制はラットを用いた2年間混餌投与試験成績及び6か月間混餌投与試験成績、イヌを用いた3か月間混餌投与試験成績等の安全性データを根拠としたものであり、ラットを用いた2年間混餌投与試験におけるNOELを基にADI 150 mg/人/日を特定したとされている（参照２、７２）。FDAは、1998年4月にさけ科魚類の飼料添加物としての使用を認める際に上記ADIについて改めて言及している（参照２、７３）【本体、40】。

３．欧州における評価

1983年、SCFは、初めて添加物「カンタキサンチン」について包括的な評価を行い、ADI 0～25 mg/kg体重/日を特定している。

1989年、SCFは、医療目的又は美容目的でカンタキサンチンを最低30 mg/人/日（0.5 mg/kg体重/日）服用した者にカンタキサンチン網膜結晶性沈着物が見られるといった新たな知見を得て、左記の最低用量を基に、ヒトのデータであることから安全係数10を用いて上記ADIを暫定ADI 0～0.05 mg/kg体重/日に変更し、その有効期間を5年間としている。

1992年、SCFは、製造業者により提供された新たな情報等について評価を行い、暫定ADI 0～0.05 mg/kg体重/日を変更しないことを決定している。

1997年、SCFは、1995年のJECFA評価に用いられた新たなデータを基に

添加物「カンタキサンチン」の安全性について再評価を行っている。ヒトにおいて網膜電図 b 波の変化が見られた最低用量は 0.25 mg/kg 体重/日であるが、この変化については、病理学的な意義はなく、網膜の機能障害を示唆するものでもないことから、安全係数は 10 が適切であるとした。このことは、サルの NOAEL 0.2 mg/kg 体重/日に対応する血漿中濃度 156 μg/L と、ニワトリ胚由来の網膜神経培養細胞による *in vitro* 試験系で結晶の生成が認められたカンタキサンチンの最低培地濃度 1,200 μg/L との差が約 1 桁あることからも支持されるものであるとしている。以上より、0.25 mg/kg 体重/日に安全係数 10 を適用して求められる 0.025 mg/kg 体重/日をまるめた 0.03 mg/kg 体重/日を ADI としている。（参照１８）【12】

2010 年、EFSA パネルは、欧州委員会からの依頼に基づき、添加物「カンタキサンチン」について再評価を行い、意見書を取りまとめている。EFSA パネルは、JECFA 及び SCF が ADI 特定の根拠としたヒトの視覚障害を伴わない暗順応 b 波の変化に係る NOAEL 15 mg/人/日（0.25 mg/kg 体重/日）のほか、独自に $BMDL_{05}$ 12～20 mg/人/日（0.20～0.33 mg/kg 体重/日）を算出し、point of departure を 0.30 mg/kg 体重/日と判断して、不確実係数を 10 として ADI 0.03 mg/kg 体重/日を特定している。（参照６）【38】

４．我が国における評価

我が国においては、飼料添加物「カンタキサンチン」は、2002年4月、飼料安全法の規定に基づき初めて指定され、鶏、ぎんざけ及びにじますを対象とする飼料への添加が認められている。その後2003年8月、農林水産大臣から対象魚種を「さけ科魚類及び甲殻類」に拡大すること等のため飼料安全法の基準・規格を改正することについて、及び厚生労働大臣から食品衛生法の残留基準を設定することについて、食品安全基本法の規定に基づき、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ている。2004年3月、食品安全委員会は、カンタキサンチンは自然界に存在し、諸外国では添加物及び飼料添加物として、国内では飼料添加物としての使用実績を有しているが、JECFAにおいてADI（0～0.03 mg/kg体重/日）が特定されたことも考慮して、「カンタキサンチンの一日許容摂取量を0.025 mg/kg体重/日と設定する。」旨の食品健康影響評価結果を両大臣あて通知している。（参照７４）【13】

Ⅴ．食品健康影響評価

1 ＜別紙１：略称＞

略称	名称等
CAC	Codex Alimentarius Commission：コーデックス委員会
CHL/IU	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
Con A	コンカナバリン A
DMH	1,2-ジメチルヒドラジン
EU	European Union：欧州連合
GMP	good manufacturing practice：（食品製造加工における添加物の）適正使用規範
GSFA	Codex General Standard for Food Additives：コーデックス食品添加物一般基準
HLA-DR	HLA（human leukocyte antigen：ヒト白血球抗原）の一種
IL-2R	インターロイキン-2 受容体
IRBP	interphotoreceptor retinol binding proteins：光受容体間レチノール結合たん白
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LPS	リポポリサッカライド
PBS	phosphate buffered saline：リン酸緩衝生理食塩水
PERG	パターン刺激網膜電図検査
PHA	フィトヘマグルチニン P
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
SCF1999	SCF 意見書（1999）（参照１８）
TFR	トランスフェリン受容体
UGT1	ウリジンジホスホグルクロノシルトランスフェラーゼ 1
UVB	B 波紫外線
V79	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株

2

3

＜別紙２：毒性試験成績＞

（略）

1 ＜参照＞
2

---

[1] 厚生労働省,「カンタキサンチン」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について，第 380 回食品安全委員会（平成 23 年 4 月 28 日）.

[2] 厚生労働省，カンタキサンチン指定のための検討報告書，2012 年 2 月.【本体】

[3] The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-11 edition), Chapter 1, Part 1, Subpart C, §73.75 Canthaxanthin; pp.349-50.【3】

[4] Canthaxanthin, prepared at the 51st JECFA (1998). In FAO (ed.), FAO JECFA Monographs 1, Combined Compendium of Food Additive Specifications, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, All specifications monographs from the 1st to the 65th meeting (1956-2005), Volume 1: Food additives A-D, FAO, Rome, 2005, corrected by FAO JECFA Monographs 5, Compendium of Food Additive Specifications, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 69th meeting 2008, FAO, Rome, 2008.【1】

[5] Commission of the European Communities: Commission Directive 2008/128/EC of 22 December 2008 laying down specific purity criteria concerning colours for use in foodstuffs. Official Journal of the European Union, 10.1.2009: L6/55【32】

[6] EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS): Scientific Opinion on the re-evaluation of canthaxanthin (E161g) as a food additive. EFSA Journal 2010; 8(10): 1852【38】

[7] Canthaxanthin (161g). In FAO and WHO (ed.), GSFA online, updated up to the 34th Session of the Codex Alimentarius Commission (2011).【35】参考：http://www.codexalimentarius.net/gsfaonline/additives/details.html?

[8] European Parliament and the Council of the European Union: European Parliament and Council Directive 94/36/EC of 30 June 1994 on colours for use in foodstuffs. Official Journal of the European Communities, 10.9.94; L237/13-29【23】

[9] 農林水産省生産局長・水産庁長官，飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令の一部を改正する省令等の施行について，14 生畜第 194 号，平成 14 年 4 月 25 日【27】

[10] 厚生労働省医薬食品局食品安全部長，乳及び乳製品の成分規格等に関する省令の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件

について，食安発第 1126001 号，平成 16 年 11 月 26 日【43】

11 Choubert G and Luquet P: Influence de l'agglomération et du stockage des aliments composés sur leur teneur en Canthaxanthine: conséquences sur la digestibilité et la fixation de ce pigment chez la Truit Arc-en-ciel. Ann Zootech 1979; 28(2): 145-57【42】

12 van den Berg H: Carotenoid interactions. Nutr Rev 1999; 57(1): 1-10【20】

13 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Food Additives Series 22, Toxicological evaluation of certain food additives, prepared by the 31st meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 16-25 February 1987, WHO, Geneva, 1988.【8】

14 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Food Additives Series 26, Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the 35th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 29 May – 7 June 1989, WHO, Geneva, 1990.【7】

16 Paetau I, Chen H, Goh NMY and White WS: Interactions in the postprandial appearance of β-carotene and canthaxanthin in plasma triacylglycerol-rich lipoproteins in humans. Am J Clin Nutr 1997; 66(5): 1133-43【53】

17 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Food Additives Series 35, Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the 44th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 14-23 February 1995, WHO, Geneva, 1996.【6】

18 Opinion on canthaxanthin (expressed on 13 June 1997). In European Commission, Directorate-General Consumer Policy and Consumer Health Protection (ed.), Food science and techniques, Reports of the Scientific Committee for Food (43rd series), opinions of the Scientific Committee for Food on: arsenic, barium, fluoride, boron and manganese in natural waters; starch aluminum octenyl succinate (SAOS); the additional information from the Austrian authorities concerning the marketing of Ciba-Geigy maize; Actilight – a fructo-oligosaccharide (FOS); diacetyltartaric acid esters of mono – and diglycerides (DATEM E-472e); canthaxanthin; a request for the use of algal beta-carotene as a food colour; certain additives for use in foods for infants and young children in good health and in foods for special medical purposes for infants and young children, an additional list of monomers and additives used in the manufacture of plastic materials intended to come into contact with foodstuffs; clarification and explanation of the SCF's opinion of 7 June 1996 on BADGE, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1999; pp.28-33.【12】

19 Clark RM, Yao L, She L and Furr HC: A comparison of lycopene and canthaxanthin absorption: using the rat to study the absorption of non-provitamin A carotenoids. Lipids 1998; 33(2): 159-63【追加文献Ⅰ-1】

20 Handelman GJ, Dratz EA, Reay CC and van Kuijk JG: Carotenoids in the human macula and whole retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 1988; 29(6): 850-5【追加文献Ⅰ-2】

21 Handelman GJ, Snodderly DM, Krinsky NI, Russett MD and Adler AJ: Biological control of primate macular pigment. Biochemical and densitometric studies. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991; 32(2): 257-67【追加文献Ⅰ-3】

22 Köpcke W, Barker FM and Schalch W: Canthaxanthin deposition in the retina: a biostatistical evaluation of 411 patients. Cut Ocular Toxicol 1995; 14(2): 89-104【9】

23 Daicker B, Schiedt K, Adnet JJ and Bermond P: Canthaxanthin retinopathy. An investigation by light and electron microscopy and physicochemical analysis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1987; 225(3): 189-97【28】

24 Goralczyk R, Barker FM, Buser S, Liechti H and Bausch J: Dose dependency of canthaxanthin crystals in monkey retina and spatial distribution of its metabolites. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41(6): 1513-22【16】

25 Bausch J, Liechti H, Oesterhelt G and Kistler A: Isolation and identification of a major urinary canthaxanthin metabolite in rats. Int J Vitam Nutr Res 1999; 69(4): 268-72【追加文献Ⅰ-4】

26 Dry canthaxanthin. 林真，松岡厚子編（祖父尼俊雄監修），染色体異常試験データ集 改訂 1998 年版，株式会社エル・アイ・シー，東京，1999；206【30】

27 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Technical Report Series 859, Evaluation of certain food additives and contaminants, Fourty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 14-23 February 1995, WHO, Geneva, 1995; pp.15-7 and 50.【4】

28 Scallon LJ, Burke JM, Mieler WF, Kies JC and Aaberg TM: Canthaxanthine-induced retinal pigment epithelial changes in the cat. Curr Eye Res 1988; 7(7): 687-93【46】

29 Colacchio TA, Memoli VA and Hildebrandt L: Antioxidants vs carotenoids. Inhibitors or promoters of experimental colorectal cancers. Arch Surg

1989; 124(2): 217-21【追加文献 I -5】

30 Astorg P, Gradelet S, Leclerc J, Canivenc MC and Siess MH: Effects of β-carotene and canthaxanthin on liver xenobiotic-metabolizing enzymes in the rat. Food Chem Toxicol 1994; 32(8): 735-42【47】

31 Bendich A and Shapiro SS: Effect of β-carotene and canthaxanthin on the immune responses of the rat. J Nutr 1986; 116(11): 2254-62【追加文献 I -6】

32 Prabhala RH, Maxey V, Hicks MJ and Watson RR: Enhancement of the expression of activation markers on human peripheral blood mononuclear cells by in vitro culture with retinoids and carotenoids. J Leukoc Biol 1989; 45(3): 249-54【追加文献 I -7】

33 Rybski JA, Grogan TM, Aickin M and Gensler HL: Reduction of murine cutaneous UVB-induced tumor-infiltrating T lymphocytes by dietary canthaxanthin. J Invest Dermatol 1991; 97(5): 892-7【追加文献 I -8】

34 Saraux H and Laroche L: Maculopathie à papillottes d'or après absorption de canthaxanthine [Gold-dust maculopathy after absorption of canthaxanthine (in French)]. Bull Soc Ophtalmol Fr 1983; 83(11): 1273-5【追加文献 I -9】

35 Franco JL, Adenis JP, Mathon C and Lebraud P: Un nouveau cas de maculopathie en papillottes d'or [A new case of gold-dust maculopathy (in French)]. Bull Soc Ophtalmol Fr 1985; 85(10): 1035-7【追加文献 I -10】

36 Hennekes R, Weber U and Küchle HJ: Über canthaxanthinschäden der Netzhaut. Z prakt Augenheilk 1985; 6: 7-9【追加文献 I -11】

37 McGuinness R and Beaumont P: Gold dust retinopathy after the ingestion of canthaxanthine to produce skin-bronzing. Med J Aust 1985; 143(12-13): 622-3【追加文献 I -12】

38 von Meyer JJ, Bermond P, Pournaras C and Zoganas L: Canthaxanthin, Langzeiteinnahme und Sehfunktionen beim Menschen. Dtsch Apoth Zeitung 1985; 125(21): 1053-7【追加文献 I -13】

39 Philipp W: Carotinoid-Einlagerungen in der Netzhaut. Klin Mbl Augenheilk 1985; 187: 439-40【追加文献 I -14】

40 Weber U, Goerz G and Hennekes R: Carotinoid-Retinopathie: I. Morphologische und funktionnelle Befunde [Carotenoid retinopathy. I. Morphologic and functional findings (in German)]. Klin Monbl Augenheilkd 1985a; 186(5): 351-4【追加文献 I -15】

41 Weber U and Goerz G: Carotinoid-Retinopathie: III. Reversibilität [Carotinoid retinopathy. III. Reversibility (in German)]. Klin Monbl Augenheilkd 1986; 188(1): 20-2【追加文献 I -16】

42 Cortin P, Corriveau LA, Rousseau AP, Tardif Y, Malenfant M and Boudreault G: Maculopathie en papillottes d'or [Maculopathy with golden particles (in French)]. Can J Ophthalmol 1982; 17(3): 103-6【44】

43 Boudreault G, Cortin P, Corriveau LA, Rousseau AP, Tardif Y and Malenfant M: La rétinopathie à la canthaxantine: 1. Etude clinique de 51 consommateurs. Can J Ophtalmol 1983; 18(7): 325-8【50】

44 Cortin P, Boudreault G, Rousseau AP, Tardif Y and Malenfant M: La rétinoépathie à la canthaxanthine: 2. Facteurs prédisposants. Can J Ophtalmol 1984; 19(5): 215-9【51】

45 Ros AM, Leyon H and Wennersten G: Crystalline retinopathy in patients taking an oral drug containing canthaxanthin. Photodermatol 1985; 2: 183-5【52】

46 Raab WP, Tronnier H and Wiskemann A: Photoprotection and skin coloring by oral carotenoids. Dermatologica 1985; 171(5): 371-3【追加文献 I -17】

47 Barker FM: Canthaxanthin retinopathy. J Toxicol Cut Ocular Toxicol 1988; 7(3): 223-36【追加文献 I -18】

48 Maille M, Corbe C, Crepy P, Despreaux C, Montefiore G and Hamard M: La pseudo rétinopathie à la canthaxantine. J Toxicol Clin Exp 1988; 8(2): 107-11【追加文献 I -19】

49 Lonn LI: Canthaxanthin retinopathy. Arch Ophthalmol 1987; 105(11): 1590-1【追加文献 I -21】

50 Malenfant M, Harnois C, Samson J, Boudreault G and Rousseau A: Reversibility of canthaxanthin maculopathy. ARVO abstract issue. Invest Ophthalmol Vis Sci 1988; 29: 335【追加文献 I -22】

51 Leyon H, Ros AM, Nyberg S and Algvere P: Reversibility of canthaxanthin deposits within the retina. Acta Ophthalmol (Copenh) 1990; 68(5): 607-11【10】

52 Metge P, Mandirac-Bonnefoy C and Bellaube P: Thésaurismose rétinienne à la canthaxanthine [Retinal thesaurismosis caused by canthaxanthin (in French)]. Bull Mem Soc Fr Ophtalmol 1983; 95: 547-9

【追加文献 I -23】

53 Weber U, Hennekes R and Goerz G: Carotinoid-Retinopathie. II. Elektrophysiologische Befunde bei 23 Carotinoid-behandelten Patienten [Carotinoid retinopathy. II. Electrophysiologic findings in 23 carotenoid-treated patients (in German)]. Klin Monbl Augenheilkd 1985b; 187(6): 507-11【追加文献 I -24】

54 Nijman NM, Oosterhuis JA, Suurmond D, van Bijsterveld OP and Baart de la Faille H: Ophthalmological side effects of canthaxanthin therapy in light dermatoses. Ophthalmol 1986; 193: 171【追加文献 I -25】

55 Oosterhuis JA, Nijman NM, de Wolff FA and Remky H: Canthaxanthine retinopathy with and without intake of canthaxanthin as a drug. Human Toxicol Abstr 1988; 7: 45-7【追加文献 I -26】

56 Harnois C, Cortin P, Samson J, Boudreault G, Malenfant M and Rousseau A: Static perimetry in canthaxanthin maculopathy. Arch Ophthalmol 1988; 106(1): 58-60【追加文献 I -27】

57 Arden GB, Oluwole JOA, Polkinghorne P, Bird AC, Barker FM, Norris PG et al.: Monitoring of patients taking canthaxanthin and carotene: an electroretinographic and ophthalmological survey. Hum Toxicol 1989; 8(6): 439-50【49】

58 Arden GB and Barker FM: Canthaxanthin and the eye: a critical ocular toxicologic assessment. J Toxicol Cut Ocular Toxicol 1991; 10(1&2): 115-55【48】

59 Juhlin L: Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. Br J Dermatol 1981; 104(4): 369-81【追加文献 I -28】

60 National Research Council (ed.), 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, prepared for Food and Drug Administration, 1989; p.98.【29】

61 Population profile of the United States: 1995. In U.S. Bureau of the Census (ed.), Current Population Reports, Special Studies Series P23-189, U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1995; pp.A-56-7.【追加文献 I -29】
参考 : http://www.census.gov/population/www/pop-profile/files/p23-189.pdf

62 Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (ed.), Dietary intake of food additives in the UK: Initial surveillance. Food Surveillance Paper No.35, HMSO, London, 1993; pp.40-7.【追加文献 I -30】

63 厚生労働省，平成 19 年国民健康・栄養調査報告，平成 22 年 3 月．【25】

64 吉池信男，村嶋恵（独立行政法人国立健康・栄養研究所），平成 17 年度食品添加物一日摂取量調査，日常的な食事からの食品添加物の摂取量推計の基盤となる食品摂取量データの検討．【26】

65 農薬・動物用医薬品部会部会長 豊田正武，飼料添加物カンタキサンチンに係る食品中の残留基準の設定について，厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会資料 4-3，平成 16 年 6 月 9 日．【41】

66 Canthaxanthin. In FAO and WHO (ed.), Technical Report Series No.373, FAO Nutrition Meetings Report Series No.43, Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some emulsifiers and stabilizers and certain other substances, Tenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 11-18 October 1966, WHO, Geneva, 1967; pp.22, 27 and 44.【追加文献Ⅰ-31】

67 Canthaxanthin. In FAO and WHO (ed.), Technical Report Series No.557, FAO Nutrition Meetings Report Series No.54, Evaluation of certain food additives, Eighteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 4-13 June 1974, WHO, Geneva, 1974; pp.15 and 33.【追加文献Ⅰ-32】

68 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Technical Report Series 759, Evaluation of certain food additives and contaminants, Thirty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 16-25 February 1987, WHO, Geneva, 1987; pp. 23-4 and 49.【36】

69 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Technical Report Series 789, Evaluation of certain food additives and contaminants, Thirty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 29 May - 7 June 1989, WHO, Geneva, 1990; pp.19-21 and 44-45.【37】

70 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Food Additives Series 44, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the fifty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 1-10 June 1999, WHO, Geneva, 2000.【5】

71 Canthaxanthin. In WHO (ed.), Technical Report Series 896, Evaluation of certain food additives and contaminants, Fifty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 1-10 June 1999, WHO, Geneva, 2000; pp.97-8 and 122.【追加文献Ⅰ-33】

72 Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services: Listing of color additives exempt from certification;

canthaxanthin [docket No.85C-0415]. Federal Register November 19, 1985; 50(223): 47532-4【24】

[73] Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services: Listing of color additives exempt from certification; canthaxanthin [docket No.93C-0248]. Federal Register March 27, 1998; 63(59): 14814-7【40】

[74] 食品安全委員会委員長 寺田雅昭，厚生労働省発食安第 0825002 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について，府食第 281 号の 2，平成 16 年 3 月 11 日【13】