

(案)

対象外物質※評価書

アナカルド酸

令和6年(2024年)4月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

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

目 次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	3
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	3
○要 約.....	4
I. 評価対象飼料添加物の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 有効成分の一般名.....	5
3. 化学名.....	5
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 使用目的及び使用状況.....	7
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 体内動態試験.....	8
(1) 体内動態試験 (<i>in vitro</i>).....	8
(2) 体内動態試験 (<i>in vitro</i>).....	8
(3) 体内動態試験 (牛).....	8
(4) 体内動態試験 (牛).....	9
2. 残留試験.....	9
(1) 残留試験 (肉用牛).....	9
(2) 残留試験 (非泌乳牛).....	9
(3) 残留試験 (泌乳牛①).....	10
(4) 残留試験 (子牛).....	10
(5) 残留試験 (泌乳牛②).....	10
3. 遺伝毒性試験.....	11
4. 急性毒性試験.....	13
5. 亜急性毒性試験.....	13
(1) 30日間亜急性毒性試験 (マウス①).....	13
(2) 7日間亜急性毒性試験 (マウス②).....	14
(3) 14日間亜急性毒性試験 (ラット①).....	14
(4) 28日間亜急性毒性試験 (ラット②).....	15
(5) 28日間亜急性毒性試験 (ラット③).....	16
6. 慢性毒性及び発がん性試験.....	16
(1) 二段階発がん性試験 (マウス①).....	16
(2) 二段階発がん性試験 (マウス②).....	17

7. 生殖発生毒性試験	17
(1) 発生毒性試験 (マウス)	17
8. ヒトにおける知見	18
(1) 食品由来のアナカルド酸の摂取量の推計	18
III. 国際機関等の評価	18
(1) 米国での評価	18
(2) 欧州での評価	19
IV. 食品健康影響評価	20
・ 別紙：検査値等略称	21
・ 参照	22

〈審議の経緯〉

- 2023年 8月 31日 厚生労働大臣より食品衛生法第13条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして、本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（厚生労働省発生食0830第4号）、関係資料の接受
- 2023年 9月 5日 第911回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2024年 3月 4日 第196回肥料・飼料等専門調査会
- 2024年 4月 2日 第936回食品安全委員会（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

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2024年3月31日まで）

- 森田 健（座長*）
川本 恵子（座長代理*）
吉田 敏則（座長代理*）
赤沼 三恵 佐々木 一昭
新井 鐘蔵 高橋 研
井上 薫 平田 暁大
今井 俊夫 山田 雅巳
植田 富貴子 山中 典子

（2024年4月1日から）

- 赤沼 三恵 佐々木 一昭
新井 鐘蔵 高橋 研
井上 薫 平田 暁大
今井 俊夫 山田 雅巳
植田 富貴子 山中 典子
大山 和俊 吉田 敏則
川本 恵子

*：2022年4月25日から

要 約

牛の第一胃においてメタンの生成を抑制するアルキルフェノールであるアナカルド酸（CAS No.11034-77-8）について、飼料添加物指定審査用資料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、体内動態（牛等）、残留試験（牛）、遺伝毒性、急性毒性（マウス）、亜急性毒性（マウス）等である。

体内動態試験及び残留試験の結果、大部分のアナカルド酸は分解、吸収されずに、糞便中へ排泄された。また、組織、乳汁等においてアナカルド酸等のアルキルフェノール成分は検出されなかった。このため、牛に投与されたアナカルド酸は動物体内に残留しないと考えた。

遺伝毒性試験では、アナカルド酸を用いた *in vivo* の試験の陰性結果並びに CNSL、CNSE 等を用いた *in vitro* 及び *in vivo* の試験の報告を総合的に勘案し、アナカルド酸に遺伝毒性はないと判断した。

亜急性毒性試験の結果、血液及び腎臓に関する毒性所見が雌のみで認められ、NOAEL は雌では 600 mg/kg 体重/日、雄では最大用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

アナカルド酸を用いた慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていないが、本成分の残留性が低いこと、同成分を含むカシューナッツの食経験があることを踏まえ、懸念される慢性影響は亜急性毒性試験の結果をもって確認できると考えた。

アナカルド酸を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、本成分の残留性は低く、同成分を含むカシューナッツの食経験において生殖機能や次世代への毒性影響の報告はない。

国内では 2012 年より、アナカルド酸を含む CNSL が飼料原料として家畜に使用されており、当該飼料原料を使用した家畜及びその生産物について、これまでに安全性に関する問題は報告されていない。また、カシューナッツの仁部分にも含まれる成分として、これまでの食経験があることに加え、アナカルド酸を含む CNSL を牛に混餌投与しても、組織、乳汁等からアナカルド酸等のアルキルフェノール成分が検出されていないことを考慮すると、食品を通じて飼料添加物由来のアナカルド酸を人が過剰に摂取することはないと考えた。

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

I. 評価対象飼料添加物の概要

1. 用途

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給（牛の暖気¹中のメタンの削減））（参照 1）

2. 有効成分の一般名

和名：アナカルド酸

英名：Anacardic Acid

アナカルド酸は、均一な化合物ではなく、側鎖の二重結合の有無と位置によって C15:0、C15:1、C15:2 及び C15:3 の 4 種類が報告されており、それらの混合物として存在する。混合物中の各種濃度は 3%、34～36%、21～22%及び 40～41% 程度と報告されている。（参照 1、2、3）

3. 化学名

アナカルド酸（C15:0）：

IUPAC

英名：2-hydroxy-6-pentadecyl benzoic acid

CAS (No.16611-84-0)

英名：Anacardic acid

アナカルド酸（C15:1）：

IUPAC

英名：(Z)-2-hydroxy-6-(pentadec-8-en-1-yl)benzoic acid

CAS (No.22910-60-7)

英名：Ginkgoic acid

アナカルド酸（C15:2）：

IUPAC

英名：2-hydroxy-6-[(8Z,11Z)-pentadeca-8,11-dien-1-yl]benzoic acid

CAS (No.103904-74-1)

英名：Anacardic acid diene

アナカルド酸（C15:3）：

IUPAC

英名：2-hydroxy-6-[(8Z,11Z)-pentadeca-8,11,14-trien-1-yl]benzoic acid

CAS (No.103904-73-0)

英名：Anacardic acid triene

（参照 4、5）

¹ 「あいき」という。げっぶのこと。

4. 分子式

アナカルド酸 (C15:0) : $C_{22}H_{36}O_3$

アナカルド酸 (C15:1) : $C_{22}H_{34}O_3$

アナカルド酸 (C15:2) : $C_{22}H_{32}O_3$

アナカルド酸 (C15:3) : $C_{22}H_{30}O_3$

(参照 4、5)

5. 分子量

アナカルド酸 (C15:0) : 348.5

アナカルド酸 (C15:1) : 346.5

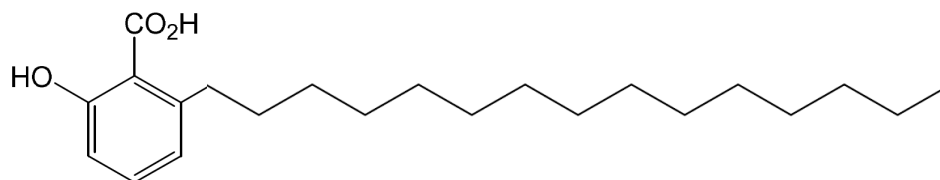
アナカルド酸 (C15:2) : 344.5

アナカルド酸 (C15:3) : 342.5

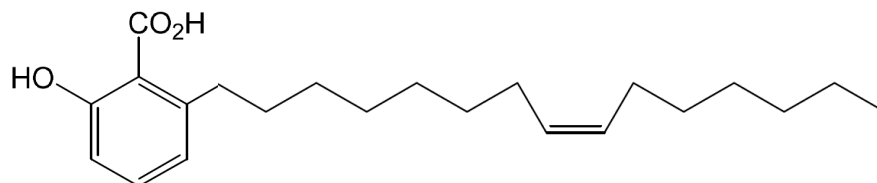
(参照 5)

6. 構造式

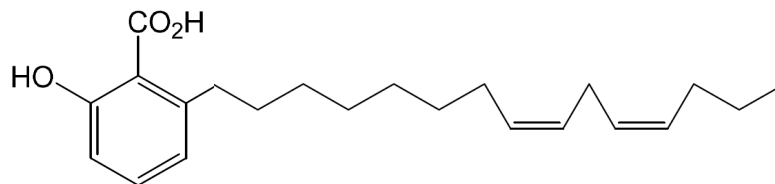
アナカルド酸 (C15:0) :



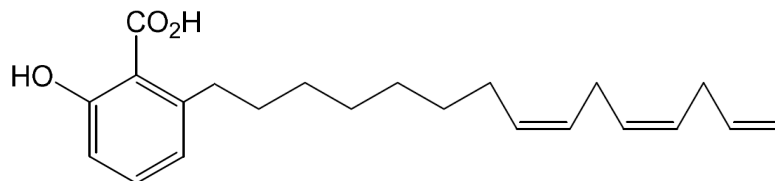
アナカルド酸 (C15:1) :



アナカルド酸 (C15:2) :



アナカルド酸 (C15:3) :



(参照 1、2、6)

7. 使用目的及び使用状況

アナカルド酸は、カシューナッツ殻液 (Cashew nut shell liquid: CNSL) の主成分として含まれるアルキルフェノールである。食用として用いられる仁部分 (カシューナッツ) にも同じ物質が含まれていることが確認されている。また、CNSL は国内では 2012 年より飼料原料として家畜に使用されている。(参照 1)

アナカルド酸は、サリチル酸に炭素数 15 のアルキル側鎖が結合した構造を有する化合物である。本成分は、反芻動物 (牛) の第一胃において、メタン産生菌に作用することで、牛からのメタン生成を抑制すると考えられている。そのため、本成分の作用により、二酸化炭素の 25 倍の温室効果も有するとされる温室効果ガスの一つであるメタンの生成を低減させることを目的としている。(参照 7)

米国においては、2022 年より本成分を含むカシューナッツ殻の抽出物が、家畜の飼料用香料として流通・使用されている。欧州では、EFSA において CNSL 及びひまし油の混合物を飼料の抗酸化剤として用いることについて安全性の検証が行われた。使用者への影響について皮膚及び眼刺激性並びに皮膚感作性があるとしたが、対象動物、消費者等への影響について根拠資料が十分でないことから評価は定まっていない。(参照 1、8、9)

今般、株式会社エス・ディー・エス バイオテックからアナカルド酸を主成分とする飼料添加物「カシューナッツ殻液」について飼料添加物の新規指定に関する申請が行われたことに伴い、厚生労働省からアナカルド酸について、食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 13 条第 3 項の規定に基づき、「人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質 (対象外物質)」として定めることについて、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

本評価書では、飼料添加物指定申請資料等を用いて、アナカルド酸の安全性に係る知見を整理した。なお、アナカルド酸は C15:0~C15:3 の分子種が存在する。また、CNSL は、主成分であるアルキルフェノールのアナカルド酸 (61.7%)、カルダノール (3.3%) 及びカルドール (19.7%) 並びにその他のフェノール類 (10.6%) を含有する混合物として牛の飼料に添加される (参照 4)。そのため、検証可能な資料がある部分については、一部それらを含めた情報を記載した。検証可能とした資料のうち、申請された飼料添加物の製造方法と異なり、有機溶媒を用いて成分を抽出した物を被験物質に用いていた場合は、CNSE (Cashew nut shell extract) と表記し、CNSL と区別して記載した。

検査値等略称は別紙に示した。

1. 体内動態試験

(1) 体内動態試験 (*in vitro*)

牛（ホルスタイン種）の第一胃から採取した胃液等の混合物²（75 mL）を培養ボトルに入れ、アナカルド酸（純度 99.44%）を添加（最終濃度 0.75 $\mu\text{L}/\text{mL}$ ）して、ボトルを 39°C の温浴中で 48 時間振とう培養した。培養 48 時間後まで、TLC を用いて経時的にアナカルド酸を定性分析した。

TLC の結果、培養開始の前後で検出されたスポットが変化しており、これは培養開始前に不飽和態で存在していたアナカルド酸が、培養により水素化され飽和態のアナカルド酸に変換されたことによるものと考えられた。培養開始後に検出された物質は、培養 12 時間後で最大となり、培養 24～48 時間後ではほとんど検出できなくなった。

in vitro の試験系で添加したアナカルド酸が完全消失するまでに 24 時間以上要したことから、アナカルド酸は第一胃で容易に分解されないことが示唆された。（参照 3）

(2) 体内動態試験 (*in vitro*)

牛（系統不明）から第一胃液（150 mL）を採取し、人工唾液（150 mL）とともに、CNSL を添加（150 g（最終濃度 0.5 $\mu\text{L}/\text{mL}$ ））して、37°C で 22 時間振とう培養した。培養 0 及び 22 時間後の時点でサンプルを採取し、HPLC を用いて CNSL 成分を分析した。

培養 0 時間後では、サンプル中の CNSL 成分は添加量の約 90% であったが、培養 22 時間後では、添加量の約 70% であった。CNSL 成分であるアナカルド酸、カルダノール及びカルドールの組成比は、培養による変化はほとんどみられなかった（アナカルド酸含有比率は培養前 62%、培養後 59%）。

培養 0 時間後及び 22 時間後の CNSL 量の減少が、代謝によるものか、抽出操作によるものか検討するために、高圧滅菌処理（121°C、15 分）した第一胃液を用いて、同様の培養工程で、試験を再度実施した。その結果、培養 0 時間後のサンプル中の CNSL 成分は添加量の約 90% で、培養 22 時間後では添加量の約 70% であった。また、アナカルド酸等の組成比についても変化はほとんどみられなかった（アナカルド酸含有比率は培養前 62%、培養後 58%）。

これらのことから、*in vitro* における第一胃液内ではアナカルド酸が培養 22 時間後まで安定的に存在することが示唆された。（参照 1、10）

(3) 体内動態試験（牛）

牛（ホルスタイン種、泌乳牛、平均体重 612 \pm 54 kg、2 頭 \times 2 区画/群）に CNSL（22% CNSL 製剤）を 19 日間混餌投与（40 mg/kg 体重/日）した。第一胃液、乳及び糞便を採取し、HPLC を用いて試料中の CNSL 含有アルキルフェノール成分を測

² 第一胃液、重炭酸緩衝溶液、マクロミネラル溶液、ミクロミネラル溶液、レサズリン、蒸留水及び還元剤溶液を混合したもの。

定した。なお、CNSL 投与期と CNSL を含まない基礎飼料を与えた対照期の順序により 2 区画とした。

また、タイ在来牛（体重 412 ± 20 kg）及び沼沢水牛（体重 491 ± 44 kg）（各 4 頭/群）に対しても、CNSL（22% CNSL 製剤）を 4 週間混餌投与（40 mg/kg 体重/日）し、採取した第一胃液についてホルスタイン種と同様に HPLC を用いて CNSL 含有アルキルフェノール成分を測定した。なお、CNSL 投与前を対照期として、CNSL を含まない基礎飼料を与えた。

ホルスタイン種を対象とした混餌投与試験では、第一胃液及び糞便中のアルキルフェノール成分はカルダノール及びカルドールの含有量が高く、アナカルド酸の含有量は低かった。第一胃液中のアナカルド酸含有比率は約 15% であり、CNSL ではアナカルド酸が約 60% を占めることを考慮すると、アナカルド酸は第一胃内の微生物のはたらきによりカルダノール等へ変換されていることが示唆された。また、乳からはアルキルフェノール成分は検出されなかった（検出下限値は 0.1ppm）。

タイ在来牛及び沼沢水牛を対象とした混餌投与試験では、第一胃液中のカルダノール及びカルドールの含有量はわずか（1.0～1.1ppm）であり、アナカルド酸が安定的に存在（4.6～5.1ppm）していた。

これらのことから、ホルスタイン種の乳汁中には少なくともアナカルド酸は移行しないこと、第一胃液内微生物によっては、アナカルド酸はカルダノール等へ変換される可能性が示唆された。（参照 11）

（4）体内動態試験（牛） <参考資料³>

牛（系統不明、非泌乳牛、2 頭×2 区画/群）に CNSL を 8 日間混餌投与（24 g/頭/日）し、投与終了後に第一胃液及び糞便を採取して、HPLC を用いて試料中の CNSL 成分を測定した。なお、CNSL 投与前を対照期として、CNSL を含まない基礎飼料を与えた。

投与終了後に採取した第一胃液及び糞便中から、いずれもアナカルド酸が検出された。（参照 1、12）

2. 残留試験

（1）残留試験（肉用牛）

牛（肉用種（系統不明）、体重 600～700 kg、雌 8 頭）に CNSL を 31 日間混餌投与（5 g/頭/日）し、投与終了後に筋肉（骨格筋）及び脂肪組織を採取して、LC-MS/MS 法により CNSL 成分濃度を測定した。

結果を表 1 に示した。（表 1 には試験 [2.（2）（3）] の結果も併記）

いずれの組織においても CNSL 成分濃度は検出限界未満であった。（参照 13）

（2）残留試験（非泌乳牛）

牛（ホルスタイン種、非泌乳牛、体重 700 kg、雌 1 頭）に CNSL を 31 日間混餌

³ 検出結果のアナカルド酸の含有比率が不明のため、参考資料とした。

投与（25 g/頭/日）し、投与終了後に筋肉（骨格筋）、脂肪組織、肝臓、腎臓、結腸及び小腸を採取して、LC-MS/MS法により CNSL 成分濃度を測定した。

結果を表 1 に示した。（表 1 には試験 [2. (1) (3)] の結果も併記）

いずれの組織においても CNSL 成分濃度は検出限界未満であった。（参照 14）

（3）残留試験（泌乳牛①）

牛（泌乳牛（系統不明）、雌 1 頭/群）に CNSL を 7 日間混餌投与（5、15、25 g/頭/日）し、投与前及び投与終了後に乳汁を採取して、LC-MS/MS 法により CNSL 成分濃度を測定した。

結果を表 1 に示した。（表 1 には試験 [2. (1) (2)] の結果も併記）

乳汁中の CNSL 成分濃度はいずれの投与群においても検出限界未満であった。（参照 15）

表 1 各種組織等における CNSL 成分濃度 (µg/g)

試験	組織	AA (C15:1)	AA (C15:2)	AA (C15:3)	CN (C15:1)	CN (C15:2)	CN (C15:3)	CD (C15:1)	CD (C15:3)
[(1) (2)]	筋肉（骨格筋）	<0.0490	<0.0445	<0.0495	<0.0890	<0.100	<0.0980	<0.0440	<0.100
	脂肪	<0.123	<0.111	<0.124	<0.223	<0.250	<0.245	<0.110	<0.250
[(2)]	肝臓	<0.123	<0.111	<0.124	<0.223	<0.250	<0.245	<0.110	<0.250
	腎臓	<0.123	<0.111	<0.124	<0.223	<0.250	<0.245	<0.110	<0.250
	結腸	<0.245	<0.223	<0.248	<0.445	<0.500	<0.490	<0.220	<0.500
	小腸	<0.245	<0.223	<0.248	<0.445	<0.500	<0.490	<0.220	<0.500
[(3) ※	乳汁	<0.123	<0.111	<0.124	<0.223	<0.250	<0.245	<0.110	<0.250

AA：アナカルド酸、CN：カルダノール、CD：カルドール（Cn:m は側鎖の炭素数 n 及び二重結合数 m を示す。）

数値は検出限界値

※いずれの投与量においても同様の結果

（4）残留試験（子牛） <参考資料 4>

牛（ホルスタイン種、3 か月齢、雄 5 頭/群）に CNSL を 92 日間混餌投与（33 g/頭/日）し、投与終了後に血液及び直腸便を採取して、HPLC を用いて試料中の CNSL 成分を測定した（検出限界：10ppm）。

CNSL 成分は、血液中では検出限界以下であったが、直腸便中からは検出された。なお、並行して実施された第一胃、第四胃、肝臓、腎臓及び小腸の病理組織学的検査では、投与に関連した異常はみられなかった。（参照 16）

（5）残留試験（泌乳牛②） <参考資料 5>

牛（ホルスタイン種、泌乳牛、雌 3 頭）に CNSL を 7 日間混餌投与（60 g/頭/日）

4 残留の結果についてアナカルド酸の含有比率が調べられていないため、参考資料とした。

5 残留の結果についてアナカルド酸の含有比率が調べられていないため、参考資料とした。

し、投与期間中（7日間）の乳汁を合わせて試料とし、試料中の CNSL 成分を測定した（検出限界：10ppm）。

試料中から CNSL 成分は検出限界以下であった。（参照 17）

3. 遺伝毒性試験

アナカルド酸の遺伝毒性試験の結果を表 2 に示した。

また、CNSL、CNSE 等の遺伝毒性試験結果を参考資料として表 3 に示した。

表 2 アナカルド酸の遺伝毒性試験結果

試験	対象	用量	結果	参照	
<i>in vivo</i>	小核試験	BALB/c マウス（雌雄、骨髓細胞）	250 mg/kg 体重（単回強制経口投与）；投与 24 時間後に試料採取	陰性	18
		Swiss マウス（雌、末梢血）	2.25、112.5 µg/kg 体重（ゼインナノ粒子 ⁶ カプセル化、7 日間強制経口投与）＜参考資料 ⁷ >	陰性	19
	コメットアッセイ	Swiss マウス（雄、海馬及び前頭葉の細胞）	10、25、50 mg/kg 体重（腹腔内投与）	陰性	20

表 3 CNSL、CNSE 等の遺伝毒性試験結果 ＜参考資料⁸>

試験	対象	用量	結果	参照	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535	CNSE ⁹ （石油エーテル抽出物）：0.001、0.02、0.03%；TA98（±S9）、TA100、TA1535（-S9）	陰性	21
	umu 試験	<i>S. typhimurium</i> NM2009	CNSL：12.5、25、50、100、200、400、800、1,600ppm（±S9）	陰性	22
<i>in vivo</i>	小核試験	Swiss マウス（雌雄、骨髓細胞）	CNSE ¹⁰ （n-ヘキサン抽出物）：17.37、34.75、69.5 mg/kg 体重（単回強制経口投与）；投与 24 時間後に試料採取	陰性	23

⁶ トウモロコシ中のアルコール可溶性タンパク質。球状ナノ粒子に自己集合する性質がある。

⁷ ゼインナノ粒子カプセル化されており、アナカルド酸自体の遺伝毒性を評価できるか不明なため、参考資料とした。

⁸ 被験物質中のアナカルド酸以外の成分による影響が不明であることから、参考資料とした。

⁹ アナカルド酸の含有比率不明。

¹⁰ アナカルド酸を 70%含む。

	Swiss マウス (雌雄、末梢血)	CNSE ¹¹ (エタノール抽出物) 及びひまし油の 1:4 の混合物: 5、50 mg/kg 体重 (妊娠 1~18 日強制経口投与)、最終投与後試料採取	陰性	24
	Wistar ラット (雄、骨髓細胞)	CNSE ¹² (石油エーテル抽出物): 25、50、100 µL (3 回/週、6 週間塗布、約 2.5、5、10 mg/kg 体重/回)	陽性 ^a	25
コメントアッセイ	Swiss マウス (雌雄、骨髓細胞)	CNSE ¹³ (n-ヘキサン抽出物): 17.37、34.75、69.5 mg/kg 体重 (単回強制経口投与); 投与 24 時間後に試料採取	陽性 ^b (雌のみ)	23

a: 食品健康影響評価に用いる上では試験デザイン及びデータ解析の不備があることから、100 µL 投与群でみられた弱い陽性 (対照群 1/1,000 に対し 2.2/1,000) は、生物学的妥当性に疑問があると考えられる。

b: 食品健康影響評価に用いる上では試験デザインの不備があること及び同様の処理による小核試験が陰性であったことから、雌のみでみられた陽性の証拠に重みは低いと考えられる。

アナカルド酸は、*in vitro* の復帰突然変異試験や染色体異常試験等は実施されていないが、*in vivo* の小核試験及びコメントアッセイの結果は、いずれも陰性であった。アナカルド酸はサリチル酸誘導体のアルキルフェノールであり、復帰突然変異試験陽性を示すような警告構造を有していない。

加えて、参考資料ではあるが、アナカルド酸を含む CNSL、CNSE 等の遺伝毒性試験では *in vitro* の復帰突然変異試験及び umu 試験並びに *in vivo* の強制経口投与による小核試験で結果は陰性との報告があった。なお、参考資料とした試験のうち、一部の小核試験とコメントアッセイでは陽性との報告があったが、経皮投与による小核試験については生物学的妥当性に疑問があり、食品健康影響評価に用いることは適当とは考えられず、また、強制経口投与によるコメントアッセイについては雌雄で実施されているものの雌のみでの陽性であり、同様の処理による小核試験では雌雄ともに陰性であることから証拠の重みが低いと考えられる。

これらのことを総合的に勘案し、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、アナカルド酸に遺伝毒性はないと判断した。

¹¹ アナカルド酸を 62.3%含む。

¹² アナカルド酸の含有比率不明。

¹³ アナカルド酸を 70%含む。

4. 急性毒性試験

アナカルド酸の急性毒性試験結果を表 4 に示した。

表 4 アナカルド酸の急性毒性試験結果

動物種	性別	投与経路	投与物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
BALB/c マウス	雌雄	経口	アナカルド酸	>2,000	18
ICR マウ ス	雌雄	経口	CNSL < 参考資 料 ¹⁴ >	>2,000	26
Wistar ラ ット	雌雄	経口	CNSE (n-ヘキ サン抽出物) < 参考資料 ¹⁵ >	1,000	27
Wistar ラ ット	雌	経口	CNSE (エタノ ール抽出物) < 参考資料 ¹⁶ >	2,018	28

5. 亜急性毒性試験

(1) 30 日間亜急性毒性試験 (マウス①)

マウス (BALB/c、体重 20~25 g、雌雄各 5 匹/群) にアナカルド酸を 30 日間強制経口投与 (0、300、600、1,000 mg/kg 体重/日) した。

試験期間中に一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的及び血液生化学的検査並びに病理組織学的検査を行った。

結果を表 5 に示した。

雌雄ともに、試験期間中に死亡例及び一般状態への毒性兆候はみられなかった。

600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で脾臓の相対重量が増加したが、用量相関性はみられず、病理組織学的変化もみられなかったことから、被験物質投与に関連した異常ではないと考えた。(参照 18)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌における Hb 及び Ht の低下並びに血中尿素値の上昇から、本試験の NOAEL を雌では 600 mg/kg 体重/日、雄では最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

¹⁴ 被験物質中のアナカルド酸以外の成分の影響が不明のため、参考資料とした。

¹⁵ 被験物質中のアナカルド酸の含有比率及びアナカルド酸以外の成分の影響が不明のため、参考資料とした。

¹⁶ 被験物質中のアナカルド酸の含有比率及びアナカルド酸以外の成分の影響が不明のため、参考資料とした。

表5 マウスの30日間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
1,000	毒性所見なし (1,000 以下)	Hb 及び Ht 低下 血中尿素値増加
600 以下		毒性所見なし

(2) 7日間亜急性毒性試験 (マウス②) <参考資料¹⁷⁾>

マウス (Swiss、体重 25~30 g、雌 5 匹/群) にアナカルド酸 (ゼインナノ粒子カプセル化) を 7 日間強制経口投与 (0、2.25、112.5 µg/kg 体重/日) した。

試験期間中に一般状態の観察、体重の測定、各臓器・組織の重量測定並びに肉眼的観察及び病理組織学的検査を行った。

試験期間中に、投与群に体重減少がみられたが、行動異常、重篤な毒性兆候及び死亡はみられなかった。なお、体重減少については、アナカルド酸を含まないゼインナノ粒子カプセルのみを投与した群においてもみられた。112.5 µg/kg 体重/日投与群において、胃、肺及び心臓の相対重量が増加したが、体重減少によるものと考えられ、各臓器の絶対重量に対照群との差はみられなかった。また、いずれの臓器・組織においても被験物質投与による毒性所見はみられなかった。(参照 19)

(3) 14日間亜急性毒性試験 (ラット①) <参考資料¹⁸⁾>

ラット (Wistar、体重 150~180 g、雌雄各 6 匹/群) に CNSE (n-ヘキサン抽出物) を 14 日間強制経口投与 (0、20、40、60 mg/kg 体重/日) した。

試験期間中に一般状態の観察、体重の測定、血液生化学的検査、抗酸化酵素測定並びに肝臓及び腎臓の病理組織学的検査を行った。また、一部のラット (雌雄各 3 匹/群) に対して、血液学的検査を行った。

対照群においては雌雄とも投与開始前と比較して体重が増加したが、全ての投与群の雌雄で体重は投与開始前と比較して減少した。

血液生化学的検査では、全ての投与群の雌雄において、トリグリセリド、LDL-C、AST、ALP 及びクレアチニンの増加がみられた。全ての投与群の雄及び 40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌において、総タンパク質及びアルブミンの減少がみられた。全ての投与群の雄及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雌において、総コレステロールの増加がみられた。全ての投与群の雌及び 40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において、ALT 及びビリルビンの増加がみられた。全ての投与群の雌のみに HDL-C の減少がみられた。40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に VLDL-C の増加が、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に尿素の増加がみられた。抗酸化酵素の測定結果では、全ての投与群の雌

¹⁷⁾ ゼインナノ粒子カプセル化されており、体内動態が異なる可能性が検証できていないことに加え、アナカルド酸を含まないゼインナノ粒子カプセルのみを投与した群においても体重減少がみられており、アナカルド酸自体の毒性を評価できるか不明なため、参考資料とした。

¹⁸⁾ 被験物質中のアナカルド酸の含有比率が不明であることに加え、血液学的及び血液生化学的検査の個別の検査値が不明であり、血液学的検査は 3/6 例の統計解析であること、肝臓及び腎臓の病理組織学的検査の所見の詳細や例数が不明であることから、参考資料とした。

雄において、GSH の減少がみられた。40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において、SOD の減少がみられた。

病理組織学的検査では、60 mg/kg 体重/日投与群の雄において、肝臓の構造異常及び壊死の所見を示す個体が、60 mg/kg 体重/日投与群の雄及び全ての投与群の雌において、腎臓の構造異常及び壊死の所見を示す個体が確認された。

一部のラットで実施された血液学的検査では、全ての投与群の雌雄において、WBC 及び単球の増加がみられた。全ての投与群の雄及び 40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌において、好中球の減少及びリンパ球の増加がみられた。全ての投与群の雌及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雄において、血小板の減少がみられた。40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において、PCV の減少、Hb の減少、MCHC の増加がみられた。40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 60 mg/kg 体重/日投与群の雌において、RBC の減少がみられた。40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に好酸球の低下がみられた。(参照 27)

(4) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット②) <参考資料¹⁹⁾>

ラット (Wistar、平均体重 120 g、雄 5 匹/群) に CNSE (n-ヘキササン抽出物) を 28 日間 (隔日投与) 強制経口投与 (0、50、100、150、200、250、300、350、400 mg/kg 体重/日) した。

血液学的検査を行うとともに、脳及び精巣については酸化ストレスマーカー (SOD、カタラーゼ、GST、GPx、マロンジアルデヒド) の活性測定及び病理組織学的検査を行った。

血液学的検査では、全ての投与群で WBC の減少及び血小板数の増加傾向がみられた。顆粒球数については、増加及び減少があり、用量依存性もみられなかった。

酸化ストレスマーカーの活性測定において、脳では 150 mg/kg 体重/日以上投与群の SOD 活性及び全ての投与群のカタラーゼ活性の低下がみられた。精巣では、全ての投与群において、カタラーゼ活性の低下及び SOD 活性の上昇がみられた。GPx 活性、GST 活性及びマロンジアルデヒド量は、対照群と比較して投与群に有意な差はなかった。

病理組織学的検査の結果、250 mg/kg 体重/日以上投与群では、脳の錐体神経細胞の細胞質の減少等の所見や、精巣の間質組織の歪曲、精細管の空洞化、セルトリ細胞の縮小等の所見を示す個体が確認された。(参照 29)

¹⁹⁾ 被験物質中のアナカルド酸の含有比率が不明であることに加え、病理組織学的検査で得られた所見が、各投与群の試験動物のうち何例で確認されているか不明であること及び試験動物の行動異常等につながった変化かどうかを観察されておらず、神経・精巣組織の形態異常の影響が不明であるため、参考資料とした。

(5) 28日間亜急性毒性試験（ラット③） <参考資料²⁰>

ラット（Wistar、平均体重 149.21 g、雄 5 匹/群）に CNSE（メタノール抽出物）を 28 日間（隔日投与）強制経口投与（0、50、100、150、200、250、300、350、400 mg/kg 体重/日）した。

血液学的検査を行うとともに、肺及び肝臓における酸化ストレスマーカー（SOD、カタラーゼ、GPx、GST、マロンジアルデヒド）の測定並びに病理組織学的検査を行った。

血液学的検査では、全ての CNSE 投与群で MCHC は増加がみられた。また、250 mg/kg 体重/日投与群を除く投与群にて、MCH の増加がみられ、最高用量である 400 mg/kg 体重/日投与群のみで、Ht の減少がみられたが、いずれの影響も用量依存性がみられなかった。

酸化ストレスマーカーの測定の結果、CNSE 投与群の肺では SOD 活性の増加及びカタラーゼの減少がみられたが、肝臓では SOD 活性の減少及びカタラーゼ活性の増加がみられた。GPx 活性、GST 活性及びマロンジアルデヒド量については、肺及び肝臓のどちらにおいても影響はみられなかった。

病理組織学的検査の結果、250 及び 400 mg/kg 体重/日投与群の肺において、肺実質の虚脱が確認された。また、250 及び 400 mg/kg 体重/日投与群の肝臓においては、中心静脈にうっ血、肝細胞の核濃縮及び線維化が確認された。（参照 30）

6. 慢性毒性及び発がん性試験

アナカルド酸を用いた慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。以下に示すように、CNSE を用いた皮膚二段階発がん性試験が実施され、CNSE は皮膚発がん誘発作用を示さないこと及び弱い皮膚発がん促進作用を示す可能性があることが報告されている。

(1) 皮膚二段階発がん性試験（マウス①） <参考資料²¹>

マウス（Swiss、8～10 週齢、雌 15 匹/群）に 10% CNSE²²（石油エーテル抽出物）を皮膚に塗布し、2 週間経過後に発がん促進物質であるハズ油²³（10%/0.2 mL アセトン溶液、2 回/週）を 6 週間同部位に処置して、皮膚発がん誘発作用について検討した。また、マウス（Swiss、8～10 週齢、雌 15 匹/群）に DMBA（120 µg/0.2 mL アセトン）を背部皮膚に塗布し、2 週間経過後に CNSE（石油エーテル抽出物）（2% 又は 5%/0.2 mL アセトン溶液、2 回/週）を 20 週間同部位に処置して、発がん促進作用について検討した。さらに、マウス（Swiss、8～10 週齢、雌 15 匹/群）に DMBA

²⁰ 被験物質中のアナカルド酸の含有比率が不明であることに加え、病理組織学的検査で得られた所見が、各投与群の試験動物のうち何例で確認されているか不明で、群間比較がなされていないため、参考資料とした。

²¹ 皮膚局所における発がん性を検索するもので、全身に対する発がん性は評価できないと考えられるため、参考資料とした。

²² アナカルド酸の含有比率不明。

²³ ホルボールエステル類を含み、発がん促進作用を示す。

(120 µg/0.2 mL アセトン) を塗布し、2 週間経過後にベンゾ[a]ピレン (2×10⁻⁶%) とともに、CNSE (石油エーテル抽出物) (2%又は 5%/0.2 mL アセトン溶液、2 回/週) を 20 週間同部位に処置して、発がん促進作用について検討した。

10% CNSE 塗布後にハズ油を処置したところ、皮膚腫瘍は発生しなかった。DMBA により誘発される皮膚の腫瘍形成は、ハズ油で促進され (発生率: 100%)、一方で、2%及び 5% CNSE 群での発生率はそれぞれ 13% (有意差なし) 及び 21% (有意差あり) で、CNSE の弱い皮膚発がん促進作用が示された。本結果について著者らは、CNSE は皮膚炎を引き起こす可能性があり、刺激や炎症過程において、腫瘍形成の促進を誘発する活性酸素種の放出を誘発した可能性があるとして報告した。また、DMBA 塗布後にベンゾ[a]ピレンを併用した試験において、5% CNSE までの処置で腫瘍の発生頻度は統計学的に有意に上昇しなかった。(参照 21)

(2) 皮膚二段階発がん性試験 (マウス②) <参考資料²⁴>

マウス (Swiss、6 週齢、雌 15 匹/群) に DMBA (0.05 mg/0.05 mL アセトン) を塗布し、1 週間経過後にカシューナッツ抽出油²⁵ (仁由来: cashew nut kernel oil、アセトン抽出物) (2.5%又は 5%、3 回/週) を 120 日間同部位に処置し、発がん促進作用について検討した。DMBA を塗布し、1 週間経過後にハズ油 (2%、3 回/週) を 3 週間同部位に処置した群を陽性対照とした。

DMBA により誘発される皮膚乳頭腫は、ハズ油で促進された (発生率: 86%) が、カシューナッツ抽出油では促進されなかった (発生率: 0%)。また、カシューナッツ抽出油単独での塗布においても皮膚乳頭腫は発生しなかった (発生率: 0%)。(参照 31)

7. 生殖発生毒性試験

アナカルド酸を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。以下に示すように、CNSE 及びひまし油の混合物のけん化反応生成物を用いた発生毒性試験が実施され、被験物質について胚・胎児の発育への影響は報告されていない。

(1) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料²⁶>

マウス (Swiss、8~10 週齢、平均体重 30 g) を雄:雌=1:2 で交配させた後、妊娠マウス (10 匹/群) に CNSE (エタノール抽出物) 及びひまし油の混合物 (CNSE:ひまし油=1:4 の割合で混合) のけん化反応生成物を妊娠 1 日~18 日の

²⁴ 皮膚局所における発がん性を検索するもので、全身に対する発がん性は評価できないと考えられるため、参考資料とした。

²⁵ アナカルド酸の含有比率不明。

²⁶ CNSE (アナカルド酸を 62.3%含む。) 及びひまし油の混合物に対して、水酸化ナトリウムでけん化した反応生成物を被験物質としており、反応生成物中ではアナカルド酸ナトリウムとして存在しているため、けん化後のアナカルド酸の最終含有量が不明である。さらに、被験物質中のひまし油には妊娠動物への経口投与により、分娩が誘発される作用が報告されており、アナカルド酸自体の発生毒性を評価できるか不明なため、参考資料とした。

間、強制経口投与（0、5、50 mg/kg 体重/日）し、親動物及び児動物への影響を調べた。

親動物について、試験開始前の対照群の体重が他群に比べ高く、その傾向は試験終了時でより顕著であったが、妊娠中の親動物の体重増加量には統計学的有意差はみられなかった。5 mg/kg 体重/日投与群において、肺の絶対及び相対重量の増加、腎臓及び肝臓の絶対及び相対重量の減少がみられたが、用量相関性のない変化であった。

50 mg/kg 体重/日投与群では、着床数、胎児数（生存及び死亡を含む）、性比等に群間で差はみられなかったが、胎児の生存率及び胎児重量は、対照群と比較して有意に低下した。これらの変動に関わらず、胎児重量は対応する妊娠日齢における標準的な値であった。

児動物について、四肢及び尾に外表奇形がみられたが、その頻度は低く、群間に差はみられなかった。また、水腎症及び水頭症がみられたが、群間に差はみられなかった。骨格の異常では、口蓋骨及び前蝶形骨の骨化遅延が 5 mg/kg 体重/日以上投与群で増加した。しかしながら、これらの所見があった胎児は、発生早期に採取されたために骨化形成が中断されたことによるもので、生後の骨化形成の進行によって回復されるものと報告された。また、これらの結果について著者らは、被験物質として用いた CNSE 及びひまし油の混合物のけん化反応生成物について、胚・胎児の発育に対して影響を及ぼさないと報告した。（参照 24）

8. ヒトにおける知見

（1）食品由来のアナカルド酸の摂取量の推計

食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書（平成 22 年度厚生労働省）の農産物・畜水産物平均摂取量（中間食品群）（男女計：年齢階級別）によると、1 日当たりのカシューナッツ摂取量は、全体では 0.039 g、高齢者（65 歳以上）では 0.039 g、小児（1～6 歳）では 0.035 g であった。カシューナッツに含まれるアナカルド酸量は 1,060 µg/g とされていることから、1 日当たりのカシューナッツ由来のアナカルド酸の摂取量は、全体では 41.34 µg、高齢者では 41.34 µg、小児では 37.10 µg と考えられた。（参照 32、33）

Ⅲ. 国際機関等の評価

（1）米国での評価

AAFCO は 2018 年に CNSL（アナカルド酸 59%以上）を牛用飼料の香料として完全飼料中 500ppm を超えない範囲で添加することについて審査し、2022 年よりカシューナッツ殻抽出物として流通・使用されている。（参照 1、8）

(2) 欧州での評価

EFSA (FEEDAP) は 2016 年に CNSL²⁷及びひまし油の混合物を全畜種の飼料に対する飼料添加物 (抗酸化剤) として使用した場合の安全性について検討した。本飼料添加物には皮膚及び目に対して刺激性があるとした一方で、対象動物、消費者等への影響について現状では評価のための資料が十分でないとして、結論が出せないとした。(参照 9)

²⁷ CNSL の抽出過程で、カシューナッツ殻に加熱処理を行っている。

IV. 食品健康影響評価

アナカルド酸は、カシューナッツ殻液（Cashew nut shell liquid: CNSL）に含まれ、牛からのメタンの生成を抑制するアルキルフェノールである。人がカシューナッツとして通常食している部位（仁）にも同成分が含まれることが確認されている。

体内動態試験の結果、一部のアナカルド酸は第一胃（ルーメン）内の微生物により脱炭酸を受ける可能性も示されたが、大部分は分解、吸収されずに、糞便中へ排泄された。また、牛へ CNSL を混餌投与した試験（7 又は 31 日間）では、組織、乳汁等においてアナカルド酸等のアルキルフェノール成分は検出されなかった。このため、牛に投与されたアナカルド酸は動物体内に残留しないと考えた。

遺伝毒性試験の結果、アナカルド酸を用いた *in vivo* の小核試験及びコメットアッセイはいずれも陰性であった。また、CNSL、CNSE 等を用いた *in vitro* の試験及び *in vivo* の小核試験で結果は陰性との報告があった。なお、CNSL、CNSE 等を用いた試験の一部では陽性との報告があったが、当該試験は、生物学的妥当性や試験結果の一貫性に疑問があり、証拠の重みが低いと考えられる。これらのことを総合的に勘案し、アナカルド酸に遺伝毒性はないと判断した。

亜急性毒性試験の結果、血液及び腎臓に関する毒性所見が雌のみで認められ、NOAEL は雌では 600 mg/kg 体重/日、雄では最大用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

アナカルド酸を用いた慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていないが、本成分の残留性が低いこと、同成分を含むカシューナッツの食経験があることを踏まえ、懸念される慢性影響は亜急性毒性試験の結果をもって確認できると考えた。

アナカルド酸を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、本成分の残留性は低く、同成分を含むカシューナッツの食経験において生殖機能や次世代への毒性影響の報告はない。

国内では 2012 年より、アナカルド酸を含む CNSL が飼料原料として家畜に使用されており、当該飼料原料を使用した家畜及びその生産物について、これまでに安全性に関する問題は報告されていない。また、カシューナッツの仁部分にも含まれる成分として、これまでの食経験があり、同成分のカシューナッツ由来の 1 日当たりの摂取量は、全体では 41.34 µg、高齢者（65 歳以上）では 41.34 µg、小児（1～6 歳）では 37.10 µg と考えられることに加え、アナカルド酸を含む CNSL を牛に混餌投与しても、組織、乳汁等からアナカルド酸等のアルキルフェノール成分が検出されていないことを考慮すると、食品を通じて飼料添加物由来のアナカルド酸を人が過剰に摂取することはないと考えた。

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

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
AAFCO	Association of American Feed Control Office：米国飼料検査官協会
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリフォスファターゼ
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
DMBA	Dimethyl benz(a)anthracene：ジメチルベンズ(a)アントラセン
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
FEEDAP	The Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed：EFSA の動物用飼料に使用する添加物及び製品又は物質に関する科学パネル
GPx	Glutathione Peroxidase：グルタチオンペルオキシダーゼ
GSH	Glutathione：グルタチオン
GST	Glutathione-S-transferase：グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	Hemoglobin：ヘモグロビン
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol：高密度リポタンパク質コレステロール
HPLC	High-performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
Ht	Hematocrit：ヘマトクリット
LC-MS/MS	Liquid chromatography / tandem Mass Spectrometry：液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LD ₅₀	50% lethal dose：半数致死量
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol：低密度リポタンパク質コレステロール
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin：平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration：平均赤血球ヘモグロビン濃度
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level：無毒性量
RBC	Red blood cell：赤血球（数）
SOD	Superoxide dismutase：スーパーオキシドジスムターゼ
TLC	Thin-layer chromatography：薄層クロマトグラフィー
VLDL-C	Very-low-density lipoprotein cholesterol：超低密度リポタンパク質コレステロール
WBC	White blood cell：白血球（数）

<参照>

- 1 株式会社エス・ディー・エス バイオテック：カシューナッツ殻液についての試験成績等の抄録（効果安全性）、2022<非公表>
- 2 株式会社エス・ディー・エス バイオテック：飼料添加物指定審査用資料 添付資料 1；Trevisan MTS, Pfundstein B, Haubner R, Wurtele G, Spiegelhalter B, Bartsc H, Owen RW.：Characterization of alkyl phenols in cashew (*Anacardium occidentale*) products and assay of their antioxidant capacity. *Food and Chemical Toxicology* 2006, 44:188-197.
- 3 Saenab A, Wiryawan KG, Retnani Y, Wina E.: Anacardic Acid Isolated From Cashew Nut Shell (*Anacardium occidentale*) Affect Methane and Other Products in the Rumen Fermentation. *Media Peternakan* 2017, 40(2):94-100.
- 4 株式会社エス・ディー・エス バイオテック：CNSL 成分に関する回答
- 5 Pubchem
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
- 6 Tyman JH.：Determination of the Component Phenols in Narurak and Technical Cashew Nut-Shell Liquid by Gas-Liquid Chromatography. *Analytical Chemistry* 1976, 48(1):30-34.
- 7 環境省：温室効果ガスインベントリの概要
<https://www.env.go.jp/earth/ondanka/ghg-mrv/overview.html>
- 8 AAFCO：Ingredient definitions committee report, 2018
- 9 EFSA. Safety and efficacy of a feed additive consisting of cashew nutshell liquid for all animal species (Oligobasic Europe). *j.efsa.2021.6892*.
- 10 株式会社エス・ディー・エス バイオテック：飼料添加物指定審査用資料 添付資料 10；ルーメン液中でのカシューナッツ殻油の動態について
- 11 株式会社エス・ディー・エス バイオテック：参考文献 2；小林、乳肉および反芻家畜体内の抗酸化能を高める新飼料の機能評価（平成 25 年度食肉に関する助成研究調査成果報告書）
- 12 株式会社エス・ディー・エス バイオテック：飼料添加物指定審査用資料 添付資料 9；カシューナッツ殻油の牛給与試験について
- 13 株式会社エス・ディー・エス バイオテック：飼料添加物指定審査用資料 Attachment (XIII) Safety of CNSL to human, Experiment-1
- 14 株式会社エス・ディー・エス バイオテック：飼料添加物指定審査用資料 Attachment (XIII) Safety of CNSL to human, Experiment-2
- 15 株式会社エス・ディー・エス バイオテック：飼料添加物指定審査用資料 Attachment 3-A Safety of CNSL to human
- 16 株式会社エス・ディー・エス バイオテック：飼料添加物指定審査用資料 添付資料 7；CNSL 子牛給与試験について
- 17 株式会社エス・ディー・エス バイオテック：飼料原料届出用資料 添付資料 10；カシューナッツ殻油の泌乳牛給与試験について

- 18 株式会社エス・ディー・エス バイオテック：飼料添加物指定審査用資料 添付資料 13；Carvalho ALN, Annoni R, Silva PRP, Borelli P, Fockb RA, Trevisan MTS, Mauad T.: Acute, subacute toxicity and mutagenic effects of anacardic acids from cashew (*Anacardium occidentale* Linn.) in mice. *J Ethnopharmacol.* 2011, 135:730-736.
- 19 de Araújo JTC, Lima LA, Vale EP, Martin-Pastor M, Lima RA, Silva PGB, de Sousa FFO.: Toxicological and genotoxic evaluation of anacardic acid loaded-zein nanoparticles in mice. *Toxicology Reports* 7. 2020, 1207-1215.
- 20 Gomes Júnior AL, Tchekalarova JD, Machado KDC, Moura AKS, Paz MFCJ, da Mata AMOF, Nogueira TR, Islam MT, Rios MAS, Graças Lopes Citó AMD, Uddin SJ, Shilpi JA, Das AK, Lopes LDS, Melo-Cavalcante AAC.: Anxiolytic effect of anacardic acids from cashew (*Anacardium occidentale*) nut shell in mice.
- 21 株式会社エス・ディー・エス バイオテック：飼料添加物指定審査用資料 添付資料 14；George J, Kuttan R.: Mutagenic, carcinogenic and cocarcinogenic activity of cashewnut shell liquid. *Cancer Letter* 1997, 112: 11-16.
- 22 株式会社エス・ディー・エス バイオテック：飼料添加物指定審査用資料 添付資料 15；変異原性試験について
- 23 Leite AS, Islam MT, PazMFCJ, Gomes Junior AL, Oliveira GLS, Cito AMGL, Melo-Cavalcante AAC, Lopes JAD.: Cytogenotoxic and mutagenic profiling of cashew nut shell liquids and cardanol. *Clinical Phytoscience* 2019, 5:37.
- 24 Vani JM, Monreal MTFD, Auharek SA, Cunha-Laura AL, de Arruda EJ, Lima AR, da Silva CM, Antonioli-Silva ACMB, Lima DP, Beatriz A, Juliano Oliveira RJ.: Themixture of cashew nut shell liquid and castor oil results in an efficient larvicide against *Aedes aegypti* that does not alter embryo-fetal development, reproductive performance or DNA integrity. *PLOS ONE*, 2018, 13(3): e0193509.
- 25 Owumi SE, Fatoki JO, Gbadegesin MA, Odunola OA.: Clastogenic and toxicological assessment of cashew (*Anacardium occidentale*) nut bark extracts in Wistar rats. *Acta Biochimica Polonica*, 2015, 62:563-567
- 26 株式会社エス・ディー・エス バイオテック：飼料添加物指定審査用資料 添付資料 12；マウスを用いた急性毒性試験
- 27 Okereke G, Emmanuel O, Ude VC, Ekweogu CN, Ikpeazu VO, Ugbogu EA: Physicochemical characteristics, acute and subacute toxicity of cashew nut shell oil in Wistar rats. *Scientific African.* 2020, 8: e00391.
- 28 Harlita, Satuti NHN, Sagi M, Astuti P.: Acute Toxicity of Cashew Nut Shell Extract (*Anacardium occidentale* L.) In Albino Rat (*Rattus norvegicus* Berkenhout 1769). *Pakistan Journal of Biological Sciences.* 2016,19: 89- 94.
- 29 Adeleke GE, Adedosu OT, Adeagbo DP, Oyebamiji AJ, Adegboyega TE, Babalola KD, Adegbola PI, Gbolagade AM.: Toxicological Profile of *Anacardium occidentale* Nut Shell Extract on Hematologic and Antioxidant Parameters in

- Brain and Testicular Tissues of Wistar Rats. *Inter J Scie & Rearch* 2022,7:942.
- 30 Adeleke GE, Adedeji L A, Ojurongbe TE, Adedoyin ED, Orisadiran PK, Kamorudeen IB, Yusuf MO: Toxicity Assessment of Cashew Nut Shell Methanol Extract on Hematology and Redox Status in Lungs and Liver of Wistar Rats. *International Journal of Pharmaceutical and Bio-Medical Science*, 2022, 2:339-346.
- 31 Singh B, Kale RK, Rao AR.: Modulation of antioxidant potential in liver of mice by kernel oil of cashew nut (*Anacardium occidentale*) and its lack of tumour promoting ability in DMBA induced skin papillomagenesis. *Indian J Exp Biol.* 2004, 42(4):373-7.
- 32 厚生労働省：食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書（平成 22 年度）
- 33 株式会社エス・ディー・エス バイオテック：提出資料；Exposure Estimate