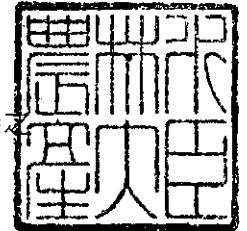


15消安第1322号
平成15年8月25日

厚生労働大臣 坂口 力 殿

農林水産大臣 亀井 善久



飼料添加物の基準・規格の改正に係る意見の聴取について

飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和28年法律第35号）第3条第1項の規定による下記の飼料添加物の基準・規格の改正について、同法第59条第1項の規定に基づき、公衆衛生の見地からの意見を求めます。

なお、本件については、平成15年8月25日付け15消安第1321号にて農林水産大臣から食品安全委員会委員長あて、食品健康影響評価について意見を求めたものであり、添付資料は同一のものです。

記

1. アスタキサンチン
2. カンタキサンチン

※食品安全委員会における評価結果（案）

（案）

飼料添加物アスタキサンチンに係る食品健康影響評価について

1 はじめに

食品安全委員会は、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）に基づき、農林水産大臣から飼料添加物アスタキサンチンに関する基準・規格を改正することに係る食品健康影響評価（平成 15 年 8 月 25 日付け 15 消安第 1321 号）について、厚生労働大臣から当該飼料添加物の食品中の残留基準の設定に係る食品健康影響評価（平成 15 年 8 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0825002 号）について意見を求められた（平成 15 年 8 月 25 日に関係書類を接受。）。

本件に関しては、農林水産省の第 6 回及び第 8 回農業資材審議会飼料分科会安全性部会（平成 15 年 2 月 18 日及び平成 15 年 6 月 27 日開催）、第 2 回同部会養魚委員会（平成 15 年 3 月 13 日開催）において審議されており、その結果、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。）の対象家畜等に養殖水産動物を追加することに伴う、当該飼料添加物に係る飼料一般の成分規格を改正することについて了承されている。

2 農林水産省の飼料添加物アスタキサンチンに関する基準・規格等の改正の概要

(1) 対象家畜等の拡大

飼料安全法の規制対象となる「家畜等」は、食用に供すること等を目的とした経済動物であり、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律施行令（昭和 51 年政令第 198 号）に定められている。現在、水産動物では、「ぶり、まだい、ぎんざけ、こい（農林水産大臣が指定するものを除く。）、うなぎ、にじます及びあゆ」の 7 魚種が指定されている。

しかしながら、近年の養殖技術の確立、種苗供給の国際化等により、飼料安全法の対象外の養殖水産動物の生産量が増加し、種類が多様化していることから、養殖水産動物の安全性を確保するため、食用に供する目的で養殖されている水産動物を包括的に規制の対象とする予定である。

(2) 飼料添加物アスタキサンチンに関する飼料一般の成分規格の改正

飼料添加物アスタキサンチンは、平成 3 年 6 月に飼料添加物として指定され、養殖水産動物の色調強化を目的として、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給の用途に用いられており、現在、飼料一般の成分規格として次の事項が定められている。

- ① まだい、ぎんざけ及びにじますを対象とする飼料以外の飼料は、飼料添加物であるアスタキサンチンを含んではならない。
- ② 飼料添加物であるアスタキサンチンの飼料中の含有量は、飼料 1 トン当たり 100g 以下でなければならない。

(1)の飼料安全法の規制対象家畜等の拡大にあわせて飼料一般の成分規格を改正し、飼料添加物アスタキサンチンを含有する飼料の対象魚種を「魚類及び甲殻類」に拡大するとともに飼料 1 トンあたりの含有量を定める予定である。

3 飼料添加物アスタキサンチンの概要

(1) 名称【参照文献 1、2】

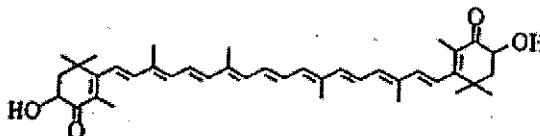
アスタキサンチン (astaxanthin; 3,3'-dihydroxy- β , β -carotene-4,4'-dione)

(2) 構造及び性状【参照文献 1、2】

分子式：C₄₀H₅₂O₄

分子量：596.86

構造式：



含 量：製造用原体を定量するとき、アスタキサンチン 97.0～102.0%を含む。

(3) 起源または発見の経緯並びに外国における許可状況及び使用状況等【参照文献 1、3】

アスタキサンチンは自然界に広く存在するカロテノイドの一種で、1933年 R.Kuhn らによりザリガニ (*Astacus gammarus*) 中に含まれていることが発見され、1935年、P.Karrer らによってその酸化物であるアスタシンの構造が、1938年には R.Kuhn らによってアスタキサンチンの構造が解明された。

アスタキサンチンは、エビ、タイ、マス等の海産動物、緑藻ヘマトコッカス、微生物ファフィア等に含まれている。自然界におけるアスタキサンチンの存在型には、遊離型とエステル型があり、一般的には魚類の体表ではエステル型で存在している。

合成は Leftwick, Weedon ら (1967年) によって成され、その後工業的製造が可能となった。サケ、マスの筋肉や皮膚等の色調強化を目的に 1982年にビタミン A と類似の方法による顆粒状製剤が開発された。

EU諸国においては、1990年2月に飼料添加物として Council Directive 70/524/EEC Annex I に記載され、養殖サケ、マス (飼料中 100ppm 以下) に使用されている。また、米国 (サケ科の魚用飼料中 80ppm 以下) をはじめ、カナダ、メキシコ等の国々で養殖サケ、マス、エビ類の色調強化に使用されている。

(4) 我が国における食品添加物としてのアスタキサンチンの許可状況等

我が国においては、アスタキサンチンを主成分とする、エビ色素、オキアミ色素、カニ色素、ファフィア色素及びヘマトコッカス藻色素が、食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) に基づく既存添加物として、既存添加物名簿 (平成 8 年 4 月 16 日付け厚生省告示第 120 号) に記載されており、着色料として使用されているが、使用基準は設定されていない。

4 安全性に関する試験成績の概要

(1) 短期反復投与毒性試験

① 10日間短期反復投与毒性試験 (ラット)

アスタキサンチンを落花生油に懸濁し、0、125、250、500、1000、2000mg/kg 体重の用量で Füllinsdorf アルビノ系ラット (性別不明、一群 10 匹) に 1 日 1 回 10 日間経口投与し、一般症状、体重、死亡率について検討した結果、いずれの群も死亡は認められず、アスタキサンチンの LD₅₀ 値は 2000mg/kg 体重以上であった。【参照文献 4】

② 13週間短期反復投与毒性試験 (ラット)

Füllinsdorf アルビノ系ラット (雌雄共一群 16 匹) を用い、0、310、620、1240mg/kg 体重/日の用量で 13 週間混餌投与した結果、アスタキサンチン投与群において、アスタキサン

チンに由来する便及び脂肪組織の赤～黄色化が認められた以外、臓器重量、組織学的所見において異常は認められなかった。【参照文献 5】

なお、対照群及び全ての投与群において、供試動物に脱毛が認められたという結果に関し、当専門調査会はその詳細に係る補足資料を求めた。提出された資料を検討した結果、脱毛がアスタキサンチン投与に起因するものではないと判断した。補足資料の要旨は次のとおりであった。

○ 補足資料要旨

本短期毒性試験では、投与群には、アスタキサンチンを水溶性のコーンスターチで被覆した顆粒状の製剤として飼料中に混合し、投与していた。また、対照群には、与える飼料量を投与群のそれと同用量にするため、プラセボ（擬似薬）顆粒を与えていた。顆粒全量は飼料全量の 25%を超えないようにしたもの、全群において、栄養不良が原因となる脱毛が見られた。

③ 3ヶ月間短期反復投与毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（雌雄共一群 3 匹）を用い、0、40、80、160mg/kg 体重/日の用量で、3ヶ月間混餌投与したところ、アスタキサンチン投与群において、アスタキサンチンに由来する脂肪組織の橙黄色化が認められた以外、異常は認められなかった。【参照文献 6】

(2) 催奇形性試験

① ラット

Füllinsdorf アルビノ系ラット（一群の雌 40 匹）を用い、0、250、500、1000mg/kg 体重/日の用量で妊娠 7 日目から 16 日目に混餌投与したところ、母動物、胎児とも異常は認められなかった。【参照文献 7】

② ウサギ

スイスウサギ（一群の雌 20 匹）を用い、0、100、200、400mg/kg 体重/日の用量で妊娠 7 日目から 19 日目に、強制経口投与したところ、母動物、胎児とも異常は認められなかった。【参照文献 8】

なお、ウサギの催奇形性試験に係る Wilson 法による頭部の連続断面の評価検査において、供試動物の一部に延髄の部分的欠損が認められたという結果に関し、当専門調査会はその詳細に係る補足資料を求めた。提出された資料を検討した結果、延髄の部分的欠損がアスタキサンチン投与に起因するものではないと判断した。補足資料の要旨は次のとおりであった。

○ 補足資料要旨

本試験の延髄の部分的欠損は、頭部切断の際に、延髄を人為的に傷つけたためである。延髄は壊れやすく、このような欠損は対照群にも認められている。【参照文献 9】

(3) 変異原性試験

① 復帰変異試験

アスタキサンチン 0.03～5mg/プレート濃度範囲内で *S.typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 の 5 株を用いた復帰突然変異試験を行った結果、5 株のいずれに対しても、ラット肝ホモジネート分画（S9-Mix）添加による代謝活性化の有無に関わらず、突然変異を誘発せず、変異原性は認められなかった。【参照文献 10】

② 小核試験

アスタキサンチンを 500、1000、2000mg/kg 体重の用量で 2 回（標本作製の 30 及び 6 時間前）Füllinsdorf アルビノマウス（雌雄共一群 3 匹）に経口投与した結果、骨髄細胞に染色体切断あるいは有糸分裂不分離を誘導せず、陰性と判定された。【参照文献 11】

(4) 対象魚種を用いた飼養試験

① マダイ

マダイを用い、アスタキサンチンとして 40 及び 400 mg/kg（飼料中）の用量で 91 日間飼育した飼養試験の結果、アスタキサンチン投与による異常は認められなかった。【参照文献 12】

② ニジマス

ニジマスを用い、アスタキサンチンとして 20 mg/kg から 400 mg/kg（飼料中）までの用量で 8 週間飼育した飼養試験の結果、アスタキサンチン投与による異常は認められなかった。【参照文献 13】

(5) 長期毒性試験、世代繁殖試験及び催腫瘍性試験

アスタキサンチンの長期毒性試験、世代繁殖試験及び催腫瘍性試験については、「飼料添加物の評価基準」（平成 4 年 3 月 16 日付け 4 畜 A 第 201 号農林水産省畜産局長、水産庁長官連名通知）のⅡのなお書きに基づき、このものの豊富な使用経験、短期毒性試験、催奇形性試験、変異原性試験の結果及び既知の知見等から悪影響が疑われないものと判断され、長期毒性試験等の実施が省略されている。

当専門調査会は、アスタキサンチンの食品健康影響については、短期毒性試験、催奇形性試験、変異原性試験の結果をもって評価が可能であると判断し、追加試験の実施を求めなかった。

(6) アスタキサンチンの摂取量と網膜内におけるこのものの結晶の発達及び沈着

当専門調査会は、アスタキサンチンの摂取量と実験動物又はヒトの網膜内におけるこのものの結晶の発達及び沈着について、補足資料を求めた。提出された資料を検討した結果、アスタキサンチンは網膜内に沈着しにくいと判断した。補足資料の要旨は次のとおりであった。

○ 補足資料要旨

ヒトの眼におけるカロテノイドの分布及び量の調査によると、ヒトの眼から食事由来するルテイン及びゼアキサンチンは検出されたが、β-カロテン、α-カロテン及びアスタキサンチンは検出されなかった。また、ラットによる代謝試験及びヒト血中動態試験では、アスタキサンチンの血漿中の濃度はカンタキサンチンと比較して有意に低かった。これらの成績からアスタキサンチンは網膜内に沈着しにくいことが示唆される。【参照文献 14～17】

5 食品健康影響評価について

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、飼料添加物アスタキサンチンに関する飼料一般の成分規格の改正及び当該飼料添加物の食品中の残留基準の設定に係る食品健康影響評価について、審議を行った結果、

- 1) 飼料添加物アスタキサンチンの安全性試験の成績に問題を認めなかったこと、
 - 2) アスタキサンチンは自然界に広く存在し、食品として通常に摂取していること、
 - 3) アスタキサンチンは食品添加物及び飼料添加物として使用実績があること、
- から、一日摂取許容量(ADI)を設定しないとした。

【参照文献】

- 1 起源又は発見の経緯並びに外国における許可状況及び使用状況 (未公表)
- 2 アスタキサンチンの規格及び試験方法とその設定理由 (未公表)
- 3 H. Hencken, “養殖産業におけるアスタキサンチンの役割” ,p.79-p.99, “第 16 回ロシュ飼料ゼミナール講演集” ,(1991).
- 4 アスタキサンチンラセミ体のラットにおける 10 日間経口毒性試験 (未公表)
- 5 アスタキサンチンラセミ体のラットにおける混餌投与による 13 週間経口毒性試験 (未公表)
- 6 アスタキサンチンラセミ体のイヌにおける 13 週間混餌経口投与毒性試験 (未公表)
- 7 ラットにおけるアスタキサンチンラセミ体の経口投与による胎仔毒性ならびに催奇形性試験 (未公表)
- 8 ウサギにおけるアスタキサンチン混餌経口投与による胎仔毒性並びに催奇形性試験 (未公表)
- 9 Joosten, H.F.P., Hoekstra, A., Geelen, J.A.G., and Yih, T. D., “Cysts in Rabbit Foetal Brains / Malformation or Artefacts?”, *Toxicology* 47, 25-37(1981).
- 10 アスタキサンチンラセミ体の Ames のサルモネラ菌／哺乳類マイクロゾーム系寒天平板法による変異原性試験 (未公表)
- 11 アスタキサンチンラセミ体のマウスを用いた小核試験による *in vivo* 突然変異誘発性試験 (未公表)
- 12 アスタキサンチンのマダイに対する体色改善試験 (未公表)
- 13 アスタキサンチンによるニジマス筋肉の色調改善試験 (未公表)
- 14 Bernstein, P.S. *et al*, “Identificaion and Quantitation of Carotenoids and their Metabolites in the Tissues of the Human Eye”, *Exp. Eye Res.*72(3), 215-223(2001).
- 15 Khachik, F. *et al*, “Transformation of Selected Carotenoids in Plasma, Liver, and Ocular Tissues of Humam and in Nonprimate Animal Models”, *IOVS.* 43 (11) 3383-3392 (2002).
- 16 Glatzle, D. and Bausch, J., “Comparison of Astaxanthin and Canthaxanthin balance studies (1988). (未公表)
- 17 Bausch, J., “Plasmakinetics of Astaxanthin and Canthaxanthin in Humans(1987). (未公表)

アスタキサンチン

1. 品目名：アスタキサンチン (astaxanthin)

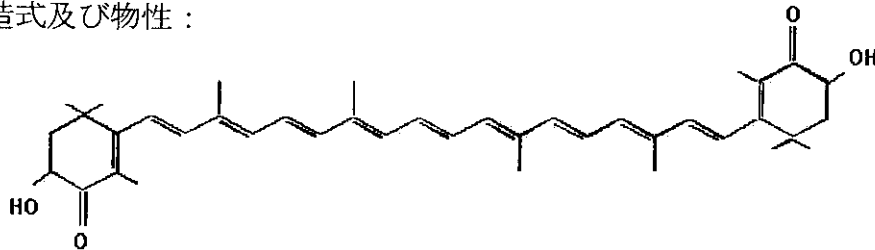
2. 用途：色調強化

アスタキサンチンは自然界に広く存在するカロテノイドの一種で、エビ、タイ、サケ・マス等に、遊離型又はエステル型として含有されている。サケ・マス等の筋肉や皮膚等の色調強化に効果を有することが知られている。

我が国においては、平成3年6月に飼料添加物として指定され、養殖水産動物の色調強化に用いられている。

3. 化学名：3,3'-ジヒドロ-β,β-カロテン-4,4'-ジオン

4. 構造式及び物性：



分子式：C₄₀H₅₂O₄

分子量：596.86

含量：定量するときアスタキサンチン 97.0～102.0%を含む

性状：赤紫色～暗紫色の結晶性の粉末で、わずかに特異なにおいを有する。

(メーカー提出資料より)

5. 適用方法及び用量

本剤の適用方法及び用量は以下のとおりである。

なお、現行の基準である「まだい、ぎんざけ及びにじますに対して、飼料中の含有量は1トン当たり100g以下」を改正するものである。

対象動物	飼料中の含有量
魚類	飼料1トン当たり100g
甲殻類	飼料1トン当たり200g

6. 残留試験結果

マダイにおける残留試験結果

アスタキサンチンを0、20、40、80ppm(g/トン)添加した飼料を、マダイに与え、投与後30、60、90日後に、各30尾ずつサンプリングを行い、表皮及

び鱗中のアスタキサンチン濃度を測定した。結果を表1に示す。

いずれのアスタキサンチン添加量においても、投与期間が長くなるにつれ、マダイの表皮及び鱗中のアスタキサンチン量には増加が見られた。

表1. マダイのアスタキサンチン分析結果 (単位: ppm)

	試験開始時		30日後		60日後		90日後	
	表皮	鱗	表皮	鱗	表皮	鱗	表皮	鱗
対照	1.7	2.8	1.4	1.6	2.7	2.5	1.4	1.4
20ppm 添加	—	—	6.7	6.7	14.9	15.5	15.8	17.5
40ppm 添加	—	—	10.4	10.4	15.0	18.6	17.0	19.9
80ppm 添加	—	—	14.2	16.2	16.5	18.2	23.1	22.5

7. ADIの評価

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、平成15年8月25日付厚生労働省発食安第0825002号により、食品安全委員会あて意見を求めたアスタキサンチンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価案が公表されている。

- 1) 飼料添加物アスタキサンチンの安全性試験の成績に問題を認めなかったこと、
- 2) アスタキサンチンは自然界に広く存在し、食品として通常に摂取していること、
- 3) アスタキサンチンは食品添加物及び飼料添加物として使用実績があること

から、一日摂取許容量(ADI)を設定しないとした。

8. 諸外国における使用状況

EU諸国においては、養殖サケ、マス類(飼料中100ppm以下)、また、米国ではサケ科魚類(飼料中80ppm以下)の色調強化に使用されている。

なお、食品添加物として、アスタキサンチンを主成分とするエビ色素等が我が国において、アスタキサンチンそのものが米国において使用されており、いずれも使用基準等は設定されていない。

9. 残留基準値(案)

食品安全委員会における食品健康影響評価結果案を踏まえ、残留基準については設定しないこととする。

なお、食品衛生法第11条第3項に規定する「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」として取り扱うこととする。