

対象外物質※評価書

アナカルド酸

令和 6 年（2024 年）5 月

食品安全委員会

※ 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内閣総理大臣が定める物質

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)	11
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）

2024年 4月 3日から5月2日まで 国民からの意見・情報の募集

2024年 5月 15日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2024年 5月 21日 第940回食品安全委員会（報告）

5月22日付けで内閣総理大臣に通知

〈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

*：2022年4月25日から

（2024年4月1日から）

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

*：2024年4月17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

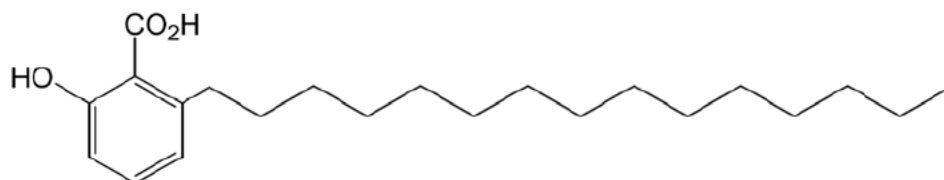
アナカルド酸 (C15:2) : 344.5

アナカルド酸 (C15:3) : 342.5

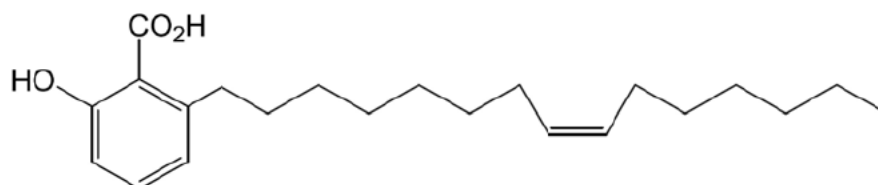
(参照 5)

6. 構造式

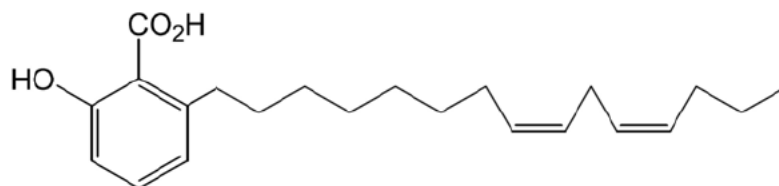
アナカルド酸 (C15:0) :



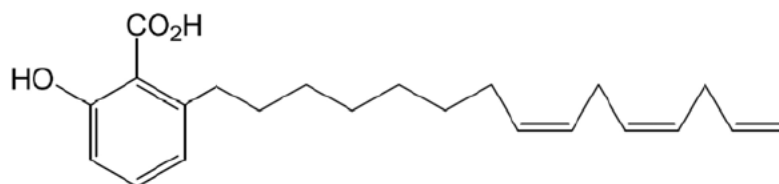
アナカルド酸 (C15:1) :



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内閣総理大臣が定める物質（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 $\mu\text{L/mL}$ ）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 $\mu\text{L/mL}$ ））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 ± 54 kg、2 頭×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※1	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）〕 ※2	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（Cm:n は側鎖の炭素数 m 及び二重結合数 n を示す。）

数値は検出限界値

※1（1）及び（2）の試験については、31 日間混餌投与後に測定した結果を、（4）の試験については、7 日間混餌投与後に測定した結果を示した。

※2（3）の試験については、3 用量のいずれにおいても検出限界未満であった。

（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）

⁴ 残留の結果についてアナカルド酸の含有比率が不明のため、参考資料とした。