

(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）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）。

試料中の 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

⁵⁾ 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。

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。

<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
		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
	コメットアッセイ	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ッ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ッ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ッ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

¹⁰ アナカルド酸を 70%含む。

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。

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、食品安全委員会は、アナカルド酸に遺伝毒性はないと判断した。

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, Spiegelhalder 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