

塩酸Ｌ－ヒスチジンの基準及び規格の設定

飼料添加物については、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 2 条第 3 項並びに第 3 条第 1 項及び第 2 項の規定に基づき、農林水産大臣が農業資材審議会の意見を聴いて指定し、その基準又は規格を設定している。

令和 7 年 3 月 28 日付け 6 消安第 7404 号をもって諮問された塩酸Ｌ－ヒスチジンの基準及び規格の改正について、飼料安全部会の各小委員会において効果安全性及び規格について検討した。その概要は次のとおりである。

1. 製造の方法の基準及び規格を改正する飼料添加物

飼料添加物名：塩酸Ｌ－ヒスチジン

用 途：飼料の栄養成分その他の有効成分の補給

2. 経過

令和 7 年 3 月 28 日 諮問

令和 7 年 3 月 31 日 飼料添加物効果安全性小委員会

令和 7 年 9 月 12 日 飼料添加物規格小委員会

3. 飼料安全部会の審議結果

効果安全性を確認した（資料 P. 2～26 のとおり）。

基準及び規格を作成した（資料 P. 27～28 のとおり）。

飼料添加物の効果安全性について（案）

たん白質の加水分解により製造される
塩酸 L-ヒスチジン

令和 7 年10月22日

農林水産省 消費・安全局 畜水産安全管理課

目 次

1	名称等	3
2	起源又は発見の経緯、外国での飼料添加物としての許可状況及び使用状況等	3
3	効果に関する事項	4
4	残留性に関する事項	4
5	安全性に関する事項	4
5-1	毒性試験	4
5-1-1	一般毒性試験	4
5-1-2	特殊毒性試験	12
5-1-2-1	発がん性試験	12
5-1-2-2	変異原性試験	13
5-1-3	生体内動態	13
5-2	対象家畜を用いた飼養試験	13
6	審議結果	15
7	参照（参考文献及び参考資料）	16

塩酸 L-ヒスチジンに関する効果安全性について

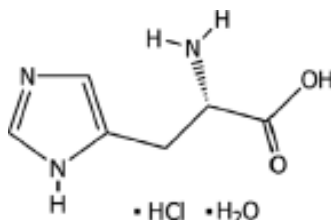
1 名称等

一般名：塩酸 L-ヒスチジン

化学名：L-Histidine Monohydrochloride Monohydrate

CAS 番号：5934-29-2

化学構造式：



用途：飼料の栄養成分その他の有効成分の補給

対象家畜：全家畜等

推奨添加量：0.01%～0.50%程度

2 起源又は発見の経緯、外国での飼料添加物としての許可状況及び使用状況等

L-ヒスチジンはたん白質を構成するアミノ酸の一つであり、哺乳動物、鳥類、魚類の必須アミノ酸として知られている。工業的には、発酵法及び羽毛や人毛の加水分解物から分離・精製する抽出法により製造されている。現在、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給用途の飼料添加物として塩酸 L-ヒスチジンが認められているが、その製造の方法の基準は「*Corynebacterium glutamicum* のヒスチジン生産菌株を好気的に培養し、培養を終了した後、培養物をろ過して菌体を除去し、L-ヒスチジン粗結晶画分を分離する。さらに、粗結晶を精製し、得られた固形物を乾燥して製造すること。」と定義されている。[参照 1]

今回指定を要望された塩酸 L-ヒスチジンは、現在定められている産生菌株を培養して生産する発酵法による製造とは異なり、羽毛及び羊毛の加水分解により製造されるものとなっている。

EU 等の諸外国においては、加水分解により製造されるものを含めて塩酸 L-ヒスチジンの使用が認められており、国内においても食品添加物「L-ヒスチジン塩酸塩」として使用が認められている。[参照 2,3,4,5,6,7,8]

また、国内においては塩酸 L-ヒスチジンを主成分とする動物用医薬品は承認されておらず、EU においては、全ての食品生産種に対する動物用医薬品として承認されており、残留基準値は設定されていない。[参照 9]

3 効果に関する事項

- ・塩酸 L-ヒスチジンは、非反芻動物にとって効果的な L-ヒスチジンの供給源とみなされており、また、反芻動物については、非反芻動物と同様に効果をもたせるには、第一胃における分解の保護が必要であるとしている。[参照 10,11,12,13,14,15]
- ・ヒスチジンは鶏の必須アミノ酸であると定義されており、鶏種並びにステージ別に要求量が定められている [参照 16]
- ・ヒスチジンは豚の必須アミノ酸であると定義されており、ステージ別に詳しく要求量が定められている [参照 17]

4 残留性に関する事項

食品安全委員会は、体内動態試験から得られたヒスチジン投与動物の可食部（筋肉等）におけるヒスチジン量は、同動物の当該部位における内因性ヒスチジン量と同程度であったことから、飼料添加物として投与したヒスチジンは、人のヒスチジン摂取量を大きく増加させる可能性は低いと評価している。[参照 18]

5 安全性に関する事項

5-1 毒性試験

5-1-1 一般毒性試験

反復投与毒性試験（短期）

（1）方法

ラット（F344 系、5 週齢、雌雄各群 10 匹）を用いて、塩酸 L-ヒスチジンを 0.31、0.62、1.25、2.5 及び 5.0% 添加した飼料を 13 週間混餌経口投与した。

（2）統計解析

Barlette 法により等分散の検定を行い、等分散の場合には一元配置の分散分析を行い、不等分散の場合には Kruskal-Wallis 法により検定を行った。群間の有意差を認めた場合の多重比較は例数が等しければ Dunnett 型で、また例数が異なれば Scheffe 型でそれぞれ対照群と各投与群との有意差検定を行った。

（3）結果

各項目の結果について表 1 に示した。

試験期間を通し投与に関連する健康状態の異常や死亡は認められなかった。5.0% 群の雄で体重増加の抑制傾向が認められた。血液学的検査では、5.0% 投与群の雄でヘモグロビン（Hb）及びヘマトクリット（Ht）の有意な増加が認められた。血清生化学的検査では、1.25% 及び 5.0% 投与群の雌で、BUN の有意な増加が、また 5.0% 投与群でクレアチニン（CRN）の有意な増加が認められた。臓器重量（体重比）について、雄では、2.5% 以上の投与群の腎臓、5.0% 投与群の精巣、雌では、5.0% 投与群の腎臓において、それぞれ右側の臓器の有意な増加が認められた。病理組織学的検査では、5.0% 投与群の雄で、精巣上体の精子肉芽腫が 10 例中 5 例に認められたが、それ以外の臓器については、組織学的な異常は認められなかった。[参照 19]

以上の結果から、塩酸 L-ヒスチジンの NOAEL は 2.5% とされた。[参照 18]

表 1 ラットにおける L-イソロイシンの反復投与毒性試験結果

試験群及び投与量	0（対照群）	0.31%	0.62%	1.25%	2.5%	5.0%
----------	--------	-------	-------	-------	------	------

一般症状及び死亡率			・一般 症状 死亡や 異常事 象なし	・一般 症状 死亡や 異常事 象なし	・一般 症状 死亡や 異常事 象なし	・一般 症状 死亡や 異常事 象なし	・一般 症状 死亡や 異常事 象なし	・一般 症 状 死 亡 や 異 常 事 象 な し
体重 (g)			雄 320±1 1.9 雌 176±1 0.8	雄 319±3 2.0 雌 183±9 .35	雄 331±1 2.6 雌 176±6 .96	雄 325±2 1.4 雌 172±8 .08	雄 328±1 4.8 雌 171±4 .32	雄 276±2 4.7 雌 167± 11.4
摂餌量 (g/個体/日)			雄 16.2 雌 11.2	雄 15.8 雌 11.4	雄 17.2 雌 11.2	雄 16.4 雌 11.0	雄 17.2 雌 10.9	雄 15.4 雌 10.7
塩酸 L-ヒスチジンの 合計摂餌量 (g/kg)			—	雄 19 雌 21	雄 39 雌 42	雄 76 雌 85	雄 159 雌 172	雄 341 雌 352
臨床 検 査 所 見 13 週 目	血液学 的検査	白血球 (×100 /μL)	雄 43.5±1 4.0 雌 26.9±4 .35	雄 37.7±7 .74 雌 30.8±4 .89	雄 40.0±7 .18 雌 25.6±5 .45	雄 40.2±8 .42 雌 31.5±7 .50	雄 40.8±7 .23 雌 32.2±6 .92	雄 42.1±7 .27 雌 31.6±7 .74
		赤血球 (×100 00/μL)	雄 929±50 .5 雌 863±36 .3	雄 926±45 .2 雌 888±39 .5	雄 948±45 .8 雌 879±44 .6	雄 969±21 .8 雌 889±37 .7	雄 952±33 .9 雌 864±18 .9	雄 940±28 .6 雌 871± 24.5
		ヘモグ ロビン (g/dl)	雄 14.8±0 .41 雌 15.0±0 .38	雄 15.0±0 .42 雌 15.5±0 .43	雄 14.9±0 .63 雌 15.1±0 .59	雄 15.1±0 .27 雌 15.2±0 .57	雄 15.1±0 .47 雌 15.2±0 .22	雄 15.7 ±0.3 8** 雌 15.2 ±0.1 8
		ヘマト クリッ ト (%)	雄 47.3±2 .30 雌	雄 47.5±1 .81	雄 48.2±2 .38 雌	雄 48.6±1 .16	雄 48.3±1 .52	雄 50.0 ±1.3

			46.7±1.39	雌 48.6±1.73	47.4±2.42	雌 48.3±2.17	雌 46.8±0.89	3** 雌 47.9±1.22
		MCV (fl)	雄 51.0±0.72 雌 54.2±0.92	雄 51.3±1.02 雌 54.8±0.87	雄 50.8±1.29 雌 53.4±0.44	雄 50.2±0.32 雌 54.3±0.93	雄 50.7±1.63 雌 54.2±0.68	雄 53.2±1.44 雌 55.0±0.42
		MCH (pg)	雄 16.3±0.53 雌 17.4±0.51	雄 16.2±0.66 雌 17.5±0.47	雄 15.7±0.29 雌 17.2±0.42	雄 15.6±0.22 雌 17.1±0.34	雄 15.8±0.57 雌 17.5±0.44	雄 16.7±0.44 雌 17.5±0.41
		MCHC (g/dl)	雄 31.4±0.79 雌 32.1±0.57	雄 31.5±0.73 雌 31.9±0.55	雄 31.0±0.39 雌 31.7±0.72	雄 31.0±0.41 雌 31.5±0.68	雄 31.2±0.38 雌 32.4±0.63	雄 31.3±0.26 雌 31.8±0.70
		PLT (×10000/ μ L)	雄 88.9±3.32 雌 71.5±7.14	雄 87.2±3.96 雌 84.9±5.24	雄 87.2±12.1 雌 —	雄 90.7±4.59 雌 —	雄 86.4±6.89 雌 —	雄 83.7±6.04 雌 —
	血液生化学的 検査	TP (g/dl)	雄 6.04±0.50 雌 6.10±0.18	雄 6.35±0.22 雌 6.03±0.20	雄 6.29±0.26 雌 6.18±0.29	雄 6.20±0.27 雌 6.22±0.14	雄 6.23±0.24 雌 6.14±0.18	雄 6.18±0.22 雌 6.21±0.23
		A/G	雄 2.55±0.26 雌 2.89±0.30	雄 2.52±0.30 雌 3.15±0.39	雄 2.58±0.19 雌 2.81±0.41	雄 2.57±0.20 雌 2.56±0.21	雄 2.53±0.22 雌 2.68±0.40	雄 2.62±0.37 雌 2.59±0.1

							7	
		アルブミン (g/dl)	雄 4. 34±0 . 22 雌 4. 52±0 . 13	雄 4. 52±0 . 21 雌 4. 56±0 . 15	雄 4. 52±0 . 19 雌 4. 54±0 . 21	雄 4. 45±0 . 26 雌 4. 48±0 . 13	雄 4. 45±0 . 19 雌 4. 46±0 . 27	雄 4. 46±0 . 25 雌 4. 48±0 . 17
		総コレステロール (mg/dl)	雄 54. 3±3 . 39 雌 86. 4±8 . 19	雄 60. 2±5 . 77 雌 88. 1±1 0. 6	雄 54. 7±4 . 05 雌 83. 9±7 . 69	雄 54. 8±5 . 49 雌 88. 7±4 . 78	雄 53. 0±4 . 83 雌 88. 2±4 . 15	雄 67. 9 ±9. 2 5 雌 90. 5±5 . 37
		BUN (mg /dl)	雄 18. 3±1 . 19 雌 15. 3±1 . 50	雄 18. 2±1 . 29 雌 16. 8±0 . 76	雄 18. 2±2 . 16 雌 16. 2±1 . 53	雄 17. 4±1 . 60 雌 17. 3±1 . 56**	雄 18. 9±1 . 62 雌 16. 7±1 . 16	雄 19. 5±1 . 80 雌 19. 3±1 . 19**
		CRN (mg /dl)	雄 0. 55±0 . 07 雌 0. 48±0 . 06	雄 0. 51±0 . 06 雌 0. 52±0 . 04	雄 0. 54±0 . 05 雌 0. 51±0 . 03	雄 0. 56±0 . 05 雌 0. 47±0 . 04	雄 0. 56±0 . 06 雌 0. 54±0 . 08	雄 0. 62±0 . 09 雌 0. 56±0 . 06**
		Na (mEq /dl)	雄 145±2. 93 雌 146±2. 82	雄 145±1. 99 雌 145±3. 71	雄 146±2. 25 雌 146±1. 77	雄 147±3. 81 雌 147±0. 50	雄 146±3. 91 雌 146±3. 15	雄 146±2. 31 雌 146±1. 17
		Cl (mEq /dl)	雄 106±2. 38 雌 108±2. 47	雄 107±0. 88 雌 108±2. 98	雄 106±2. 27 雌 109±2. 28	雄 106±2. 45 雌 108±1. 25	雄 106±2. 89 雌 109±1. 41	雄 107± 1. 28 雌 109±1. 31
		K (mEq/ dl)	雄 4. 53±0 . 38 雌 4. 06±0	雄 4. 26±0 . 13 雌 3. 98±0	雄 4. 31±0 . 20 雌 4. 05±0	雄 4. 44±0 . 21 雌 3. 93±0	雄 4. 47±0 . 20 雌 4. 09±0	雄 4. 58 ±0. 3 0 雌 4. 14

			. 38	. 27	. 30	. 34	. 40	±0. 2 9
		Ca (mg/ dl)	雄 9. 88±0 . 40 雌 9. 84±0 . 20	雄 10. 0±0 . 16 雌 9. 94±0 . 23	雄 10. 0±0 . 15 雌 9. 85±0 . 17	雄 9. 90±0 . 28 雌 9. 86±0 . 29	雄 9. 92±0 . 35 雌 9. 81±0 . 19	雄 10. 0 ±0. 2 6 雌 9. 94 ± 0. 24
		P (mg/d l)	雄 6. 06±0 . 80 雌 5. 15±0 . 46	雄 5. 83±0 . 94 雌 5. 52±0 . 73	雄 6. 09±1 . 12 雌 5. 35±0 . 95	雄 6. 25±1 . 38 雌 5. 2±0. 75	雄 4. 95±0 . 33 雌 5. 27±0 . 78	雄 5. 47±0 . 32 雌 5. 15 ±1. 0 7
		AST (IU /L)	雄 102±15 . 0 雌 91. 3±1 1. 6	雄 94. 7±1 2. 5 雌 91. 0±7 . 05	雄 102±11 . 1 雌 96. 8±1 5. 1	雄 99. 5±8 . 38 雌 88. 8±3 . 04	雄 101±11 . 9 雌 92. 6±9 . 69	雄 104±20 . 5 雌 96. 8±6 . 54
		ALT (IU /L)	雄 50. 0±1 1. 6 雌 39. 2±5 . 13	雄 48. 7±4 . 39 雌 37. 3±2 . 35	雄 52. 0±6 . 11 雌 38. 2±3 . 67	雄 48. 0±3 . 19 雌 39. 1±3 . 44	雄 51. 7±3 . 71 雌 36. 8±1 . 98	雄 53. 3±1 7. 8 雌 38. 2±3 . 82
		LDH (IU/L)	雄 871±40 9 雌 885±28 6	雄 914±27 0 雌 1010±2 04	雄 1112±2 75 雌 1276±6 07	雄 1150±2 57 雌 902±18 8	雄 947±55 8 雌 816±26 2	雄 1214±3 21 雌 912±30 7
		ALP (IU /L)	雄 247±45 . 6 雌 188±25 . 4	雄 257±21 . 3 雌 189±17 . 0	雄 254±26 . 4 雌 180±19 . 0	雄 248±23 /6 雌 193±15 . 6	雄 267±20 . 0 雌 181±23 . 3	雄 316±48 . 0 雌 193±21 . 9
		γ - GTP (IU /L)	雄 0. 44±0 . 52	雄 0. 50±0 . 92	雄 0. 60±1 . 26	雄 0. 50±0 . 97	雄 0. 70±1 . 25	雄 0. 90±1 . 10

			雌 0.80±1 .22	雌 0.60±1 .51	雌 1.10±1 .52	雌 1.10±1 .19	雌 1.30±1 .41	雌 1.70±1 .63
		Cho- E (IU/L)	雄 4.88±3 .75 雌 7.40±1 .35	雄 5.75±2 .31 雌 7.30±3 .09	雄 6.20±1 .39 雌 7.40±2 .41	雄 5.90±2 .55 雌 7.00±1 .49	雄 4.80±1 .75 雌 8.10±2 .37	雄 6.10±2 .46 雌 8.00±1 .63
病理学的検査所見	器官の絶対重量 (g)	脳	雄 1.95±0 .05 雌 1.82±0 .07	雄 1.96±0 .07 雌 1.82±0 .05	雄 1.97±0 .07 雌 1.83±0 .05	雄 1.97±0 .08 雌 1.80±0 .05	雄 1.99±0 .06 雌 1.79±0 .04	雄 1.89±0 .08 雌 1.80±0 .06
		肺 (右)	雄 0.82±0 .19 雌 0.59±0 .18	雄 0.70±0 .29 雌 0.56±0 .07	雄 0.82±0 .14 雌 0.54±0 .09	雄 0.76±0 .10 雌 0.56±0 .07	雄 0.81±0 .17 雌 0.56±0 .09	雄 0.67±0 .10 雌 0.58±0 .15
		肺 (左)	雄 0.42±0 .12 雌 0.32±0 .07	雄 0.42±0 .09 雌 0.29±0 .04	雄 0.43±0 .07 雌 0.27±0 .02	雄 0.40±0 .05 雌 0.30±0 .06	雄 0.40±0 .05 雌 0.29±0 .04	雄 0.36±0 .06 雌 0.28±0 .04
		心臓	雄 0.96±0 .07 雌 0.61±0 .06	雄 0.95±0 .07 雌 0.62±0 .03	雄 1.00±0 .06 雌 0.61±0 .03	雄 0.99±0 .11 雌 0.60±0 .06	雄 1.00±0 .05 雌 0.58±0 .02	雄 0.86±0 .09 雌 0.60±0 .05
		脾臓	雄 0.60±0 .03 雌 0.38±0 .02	雄 0.59±0 .07 雌 0.39±0 .02	雄 0.63±0 .04 雌 0.37±0 .03	雄 0.62±0 .09 雌 0.35±0 .03	雄 0.61±0 .04 雌 0.36±0 .03	雄 0.68±0 .06 雌 0.35±0 .03
		肝臓	雄 7.63±0 .40 雌 4.10±0 .38	雄 7.83±0 .77 雌 4.28±0 .29	雄 7.85±0 .43 雌 4.13±0 .20	雄 7.22±0 .34 雌 4.04±0 .25	雄 7.93±0 .43 雌 4.00±0 .21	雄 6.94±0 .41 雌 3.98±0 .21

		副 腎 (右)	雄 0.020± 0.002 雌 0.022± 0.004	雄 0.021± 0.003 雌 0.024± 0.003	雄 0.021± 0.003 雌 0.022± 0.002	雄 0.020± 0.005 雌 0.022± 0.002	雄 0.022± 0.004 雌 0.022± 0.002	雄 0.020± 0.002 雌 0.022± 0.004
		副 腎 (左)	雄 0.023± 0.003 雌 0.024± 0.003	雄 0.023± 0.005 雌 0.025± 0.002	雄 0.021± 0.001 雌 0.023± 0.004	雄 0.023± 0.002 雌 0.023± 0.003	雄 0.021± 0.002 雌 0.023± 0.003	雄 0.021± 0.003 雌 0.022± 0.002
		腎 臓 (右)	雄 1.00±0 .08 雌 0.59±0 .04	雄 1.02±0 .08 雌 0.61±0 .02	雄 1.06±0 .07 雌 0.59±0 .03	雄 1.08±0 .11 雌 0.60±0 .04	雄 1.12±0 .07 雌 0.58±0 .03	雄 0.94±0 .08 雌 0.60±0 .04
		腎 臓 (左)	雄 1.00±0 .05 雌 0.60±0 .04	雄 1.00±0 .09 雌 0.62±0 .03	雄 1.07±0 .09 雌 0.60±0 .02	雄 1.07±0 .07 雌 0.60±0 .03	雄 1.11±0 .06 雌 0.60±0 .05	雄 0.95±0 .08 雌 0.59±0 .04
		精 巢 (右)	1.48±0 .04	1.45±0 .12	1.55±0 .08	1.49±0 .12	1.50±0 .06	1.47±0 .06
		精 巢 (左)	1.49±0 .03	1.49±0 .13	1.54±0 .07	1.50±0 .14	1.50±0 .06	1.51±0 .06
		卵 巢 (右)	0.033± 0.012	0.036± 0.007	0.032± 0.009	0.029± 0.009	0.034± 0.009	0.032± 0.008
		卵 巢 (左)	0.032± 0.009	0.032± 0.004	0.031± 0.008	0.028± 0.007	0.035± 0.007	0.034± 0.012
	器官の 相対重 量(%)	脳	雄 0.61 雌 1.03	雄 0.62 雌 1.00	雄 0.59 雌 1.04	雄 0.60 雌 1.04	雄 0.60 雌 1.04	雄 0.68 雌 1.08
		肺(右)	雄 0.25 雌 0.33	雄 0.22 雌 0.30	雄 0.24 雌 0.30	雄 0.23 雌 0.32	雄 0.24 雌 0.32	雄 0.24 雌 0.34
		肺(左)	雄 0.13 雌 0.16	雄 0.13 雌 0.16	雄 0.13 雌 0.15	雄 0.12 雌 0.17	雄 0.12 雌 0.17	雄 0.13 雌 0.17

		心臓	雄 0.30 雌 0.34	雄 0.29 雌 0.34	雄 0.30 雌 0.34	雄 0.30 雌 0.35	雄 0.30 雌 0.33	雄 0.31 雌 0.36
		脾臓	雄 0.18 雌 0.21	雄 0.18 雌 0.21	雄 0.19 雌 0.21	雄 0.18 雌 0.20	雄 0.18 雌 0.21	雄 0.21 雌 0.21
		肝臓	雄 2.38 雌 2.31	雄 2.46 雌 2.33	雄 2.36 雌 2.34	雄 2.37 雌 2.33	雄 2.41 雌 2.33	雄 2.52 雌 2.38
		副 腎 (右)	雄 0.0063 雌 0.012	雄 0.0065 雌 0.013	雄 0.0063 雌 0.012	雄 0.0062 雌 0.012	雄 0.0067 雌 0.013	雄 0.0073 雌 0.013
		副 腎 (左)	雄 0.0074 雌 0.013	雄 0.0074 雌 0.013	雄 0.0064 雌 0.013	雄 0.0071 雌 0.013	雄 0.0066 雌 0.013	雄 0.0078 雌 0.013
		腎 臓 (右)	雄 0.31 雌 0.33	雄 0.32 雌 0.33	雄 0.32 雌 0.34	雄 0.33 雌 0.34	雄 0.34* 雌 0.34	雄 0.34** 雌 0.36*
		腎 臓 (左)	雄 0.31 雌 0.34	雄 0.31 雌 0.34	雄 0.32 雌 0.34	雄 0.32 雌 0.34	雄 0.33 雌 0.34	雄 0.34 雌 0.35
		精 巢 (右)	0.46	0.45	0.46	0.45	0.45	0.53**
		精 巢 (左)	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34	0.35
		卵 巢 (右)	0.019	0.020	0.018	0.017	0.020	0.019
		卵 巢 (左)	0.018	0.017	0.017	0.016	0.020	0.020
	組織学的 検査	腎臓の 石灰化	雄 0 匹 7 雌 匹	雄 0 匹 8 雌 匹	雄 0 匹 7 雌 匹	雄 0 匹 7 雌 匹	雄 0 匹 5 雌 匹	雄 1 匹 3 雌 匹
		精子肉 芽腫	雄 0 匹	雄 0 匹	雄 0 匹	雄 0 匹	雄 0 匹	雄 5 匹
		精巣委 縮	雄 0 匹	雄 1 匹	雄 0 匹	雄 0 匹	雄 0 匹	雄 0 匹

		骨 髄 局 所炎症	雌 0 匹	雌 1 匹	雌 0 匹	雌 2 匹	雌 1 匹	雌 0 匹
--	--	--------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

* 対照群と比較して有意差($P<0.05$)

** 対照群と比較して有意差($P<0.01$)

5-1-2 特殊毒性試験

5-1-2-1 発がん性試験

(1) 方法

ラット (F344 系、6 週齢、雌雄各群 50 匹) に、塩酸 L-ヒスチジンを、1.25% 及び 2.5% (雄で 472 及び 955mg/kg 体重/日、雌で 588 及び 1105mg/kg 体重/日に相当) の用量で飼料に添加し、104 週間給餌した。生き残ったラット全てに基礎飼料を 3 週間与えた後に剖検した。

(2) 統計解析

Dunnett の検定または Scheffe の検定により有意差を検定した。腫瘍の発生率はフィッシャーの正確確率検定により比較した。

(3) 結果

塩酸 L-ヒスチジンの一日摂取量は、1.25% 投与群で雄 472.9 mg/kg 体重/日、雌 558.4 mg/kg 体重/日、2.5% 投与群では雄 955 mg/kg 体重/日、雌 1105.2 mg/kg 体重/日であった。総摂取量は、1.25% 投与群では雄 345.2g/kg 体重/104 週、雌 407.7 g/kg 体重/104 週、2.5% 投与群では雄 697.2g/kg 体重/104 週、雌 806.8 g/kg 体重/104 週であった。

生存率は、0% 投与群では雄 80%、雌 88%、1.25% 投与群では雄 76%、雌 90%、2.5% 投与群では雄 76%、雌 74%であった。

陰性対照群と比較して、104 週目には 2.5% 投与群の雄は 4.9%、雌は 6.3% 体重が減少していた。

血液学的検査は、2.5% 投与群の雄では赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板の増加傾向が見られたが、雌では変化は見られなかった。

器官重量は、1.25% 投与群では雄の肺に減少傾向が見られ、雌の副腎に増加傾向が見られた。2.5% 投与群では雄の肺に増加傾向が見られ、雌の脳、副腎に増加傾向が見られた。しかし、病理組織学的には、1.25% 投与群及び 2.5% 投与群ともに全身の器官のいずれにも塩酸 L-ヒスチジンに起因する良性腫瘍及び悪性腫瘍の発現率増加は見られず、催腫瘍性は認められなかった。

よって、塩酸 L-ヒスチジンには発がん性は見られなかったと結論付けられた。[参照 20]

5-1-2-2 変異原性試験

塩酸 L-ヒスチジンの変異原性試験の結果を表 2 に示した。結果はいずれも陰性であった。

表 2 変異原性試験結果

試験系		対象	用量	結果	参照
In vitro	復帰突然変異試験	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> /pKM101	塩酸 L-ヒスチジン : 5 ~ 5000µg/plate (±S9)	陰性	参照 18
		<i>Escherichia coli uvrB</i> ;	L-ヒスチジン : 2 mM (310µg/mL) (-S9)	陰性	参照 18、 21

		<i>uvrB umuC</i> ; <i>uvrB LexA</i>			
		<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA/pkM101</i> 、 同 <i>oxyR</i>	L-ヒスチジン : 5000µg/plate (±S9)	陰性	参照 18、 22
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA100-10 株	塩酸 L-ヒスチジン : 0 ~ 40mg/plate (±S9)	陰性	参照 18、 23
	染色体 異常試 験	チャイニーズ ハムスター肺 線維芽細胞 (CHL)	塩酸 L-ヒスチジン : 1250 ~ 5000µg/mL (6 時間処理, 処理 後 18 時間培養, -S9)、 625 ~ 2500µg/mL (6 時間処理, 処理後 18 時間培養, +S9)、 156 ~ 625µg/mL (24 時間処 理, -S9)	陰性	参照 18
		チャイニーズ ハムスター肺 線維芽細胞 (CHL)	塩酸 L-ヒスチジン : 2.0mg/mL (24 及び 48 時間処 理, -S9)	陰性	参照 18、 23

5-1-3 生体内動態に関する試験

たん白質が酵素により消化されることで遊離した L-ヒスチジンは、小腸の刷子縁膜のさまざまなナトリウム依存性及び非依存性の輸送システムにより、吸収される。吸収されると、L-ヒスチジンは、組織たん白質合成や遊離ジペプチドの形成に使用される。ヒスチジンは糖原性アミノ酸であり、脱アミノ化を経て、ウロカニン酸、イミダゾール-4-オン-5-プロピオン酸、N-ホルムイミノグルタミン酸の代謝中間体が生じる。ホルムイミノ基がテトラヒドロ葉酸に転移し、グルタミン酸が生成され、TCA 回路でケトグルタル酸に変換される。少量のイミダゾール-4-オン-5-プロピオン酸は、酸化され尿中に排泄される。[参照 12]

たん白質の分解によって生じた遊離アミノ酸は、小腸粘膜を通りナトリウム依存能動輸送によって吸収され、吸収された遊離アミノ酸は、細胞内たん白質の連続的な代謝に利用される。遊離されたアミノ酸の約 75% は再利用され、新しいたん白質にすぐに取り込まれないアミノ酸は速やかに両性代謝中間体に代謝されるため、過剰なアミノ酸は蓄積されない。アミノ基転移反応により、α-アミノ基窒素が除去された後の残りの炭素骨格は、L-グルタミン酸、次いで α-ケトグルタル酸に変換され、クエン酸回路に入る。アミノ酸の分解により生じた過剰な窒素は、魚類はアンモニアとして直接排泄し、鳥類はアンモニアを尿酸に、高等脊椎動物はアンモニアを尿素に変換して排泄する。[参照 18]

5-2 対象家畜を用いた飼養試験

ニワトリ雛（8 日齢、単冠白色レグホーン種、雄、各群 4 羽）について、L-ヒスチジンを 3% 添加した基礎飼料を、10 日間混餌投与する飼養試験を行った。試験中、水・飼料ともに自由摂取とした。摂餌量及び増大量は隔日測定された。試験終了後に、血液採取され、血漿中のアミノ酸量を測定した。

基礎飼料の対照群及び L-ヒスチジン添加群では、日増体量についてはそれぞれ 58 ±

1g/10 日及び 40 ± 4 g/10 日であり、飼料としての合計摂取量については、対照群で 179.3g/10 日及び L-ヒスチジン添加群で 132 ± 7 g/10 日、と低下がみられているが、安全性が確認されて飼料添加物として指定されている L-メチオニン等と比較して影響は小さいものであった。[参照 24]

6 審議結果

たん白質を加水分解して製造される塩酸L-ヒスチジン（企業推奨添加量：0.01～0.5%）の効果安全性について審議した結果、安全上問題となるおそれがないと判断された。

「飼料の栄養成分その他の有効成分の補給」を本剤の用途とし、飼料へ添加することは適当であると判断された。

①本剤の用途：飼料の栄養成分その他の有効成分の補給

②給与対象：全家畜等

7 参照（参考文献及び参考資料）

1. 農林水産省，“飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令別表第2（抜粋）
2. I. INCHEM: Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO / WHO Expert Committee on Food Additives (2004).
3. FAO: Evaluation of certain food additives-Sixty third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Tech. Rep. Ser. 928 (2005).
4. European Commission: COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) 2018/249 of 15 February 2018 concerning the authorisation of taurine, beta-alanine, L-alanine, L-arginine, L-aspartic acid, L-histidine, D,L-isoleucine, L-leucine, L-phenylalanine, L-proline, D,L-serine, L-tyrosine, vol. L53/134 (2018).
5. THE EUROPEAN COMMISSION: COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) 2020/1090 of 24 July 2020 concerning the authorisation of L-histidine monohydrochloride monohydrate as a feed additive for all animal species (2020).
6. USDA: CFR - Code of Federal Regulations Title 21, 21CFR582.5361, (2024).
7. 日本食品化学研究振興財団公益財団法人, 指定添加物リスト（規則別表第1）
8. 厚生労働省, 第10版食品添加物公定書（2024）.
9. S. Committee, S. European, I. Space, S. Committee, and E. Parliament, COMMISSION REGULATION (EU) No 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin, Off. J. Eur. Union L 15/1, (2010).
10. EFSA journal 2019;17(8):5785, 1-22.
11. EFSA journal 2020;18(11):6287, 1-18.
12. EFSA journal 2019;17(7):5783, 1-20.
13. EFSA journal 2020;18(4):6072, 1-23.
14. EFSA journal 2021;19(5):6622, 1-10.
15. EFSA journal 2019;17(7):5784, 1-14.
16. 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構編, 日本飼養標準-家禽(2011年版), 中央畜産会
17. 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構編, 日本飼養標準-豚(2013年版), 中央畜産会
18. 食品安全委員会, “飼料添加物評価書 *Corynebacterium glutamicum* により生産された塩酸 L-ヒスチジンを有効成分とする飼料添加物,” (2022) .
19. 池崎信一郎ら, F344 ラットを用いた L-ヒスチジン塩酸塩の 13 週間亜慢性毒性試験, 国立衛生試験所報告, vol. 112, no. 17, pp. 57-63, (1994).
20. Ikezaki et al.: Long-term toxicity/carcinogenicity study of l-histidine monohydrochloride in F344 rats, Food Chem. Toxicol., vol. 34, no. 8, pp. 687-691, (1996).
21. N. J. Sargentini and K. C. Smith: Mutagenesis by normal metabolites in *Escherichia coli*: phenylalanine mutagenesis is dependent on error-prone DNA repair, Mutat. Res., vol. 161, pp. 113-118, (1986).
22. A. Martinez, A. Urios, and M. Blanco, Mutagenicity of 80 chemicals in *Escherichia coli* tester strains IC203, deficient in OxyR, and its oxyR q parent WP2 u $\tilde{O}$ rAr pKM101: detection of 31 oxidative mutagens, Mutat. Res., vol. 467, pp. 41-53, (2000).
23. 石館基、祖父尼俊夫、吉川邦衛, 食品添加物の変異原性成績（その5）, トキシコロジーフォーラム, , vol. 7, no. 6, pp. 634-643, (1984).
24. 奥村純市、山口清人, 飼料中のアミノ酸の単一過剰がニワトリヒナに及ぼす影響,

Japanese Poult. Sci., vol. 17, no. 3, pp. 135-139, (1980).

飼料添加物の効果安全性について

塩酸L-ヒスチジン

令和4年1月19日

農林水産省 消費・安全局 畜水産安全管理課

目 次

1	名称等	20
2	起源又は発見の経緯、外国での飼料添加物としての許可状況及び使用状況等	20
3	効果に関する事項	21
3-1	効果に関する基礎的事項	21
4	安全性に関する事項	21
4-1	毒性試験	21
4-1-1	一般毒性試験	21
4-1-1-1	単回投与毒性試験	21
4-1-1-2	反復投与毒性試験（短期）	21
4-1-2	特殊毒性試験	22
4-1-2-1	発がん性試験	22
4-1-2-2	変異原性試験	23
4-2	対象家畜を用いた飼養試験	23
4-3	生体内動態	24
5	残留性に関する事項	24
6	審議結果	24
7	参照（参考文献及び参考資料）	25

塩酸 L-ヒスチジンに関する効果安全性について

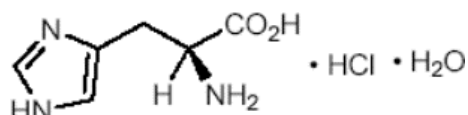
1 名称等

一般名：塩酸 L-ヒスチジン

化学名：L-ヒスチジン一塩酸塩一水和物（L-Histidine Monohydrochloride Monohydrate）

CAS 番号：5934-29-2

化学構造式：



用途：飼料の栄養成分その他の有効成分の補給

対象家畜：全家畜等

推奨添加量：飼料中の L-ヒスチジンが不足している全畜種（全ステージ）用飼料に対し 0.01%～0.50%程度

2 起源又は発見の経緯、外国での飼料添加物としての許可状況および使用状況等

L-ヒスチジンはタンパク質を構成するアミノ酸の一つであり、哺乳動物、鳥類、魚類の必須アミノ酸として知られている。工業的には、発酵法及び羽毛や人毛の加水分解物から分離・精製する方法により製造されている。現在飼料業界では、たん白質原料の価格高騰や排泄窒素による環境汚染問題に対応するため、飼料中の粗たん白含量は年々低下傾向にあり、ヒスチジンが制限アミノ酸となる可能性がある。L-ヒスチジン塩酸塩が飼料添加物として指定されることにより、さらなる飼料の低たん白化が進められると期待される。

今回指定が要望された塩酸 L-ヒスチジンは、*Corynebacterium glutamicum* により生産される、L-ヒスチジンの塩酸塩であり、動物に摂取された後、速やかに解離するため、動物は遊離 L-ヒスチジンとして利用することができる。

なお、生産菌株が属している *Corynebacterium* 属 *glutamicum* 種は、アミノ酸の生物工学的な製造法で広く用いられている※こと、既知の有毒な化合物を産生しないこと等から、EFSA ではアミノ酸生産目的において安全性適格推定（QPS）リストに掲載されている。EFSA では、QPS を利用して製造された飼料添加物の安全性評価においては、変異原性試験及び亜慢性経口毒性試験が免除されている【参照 1、2、3】。ただし、最終製品に生産生物の生細胞が存在しないことが条件となっている【参照 4、5】

※一例として、EU では、2019 年 4 月に飼料添加物として承認されたアルギニンの生産菌株が使用されている。

L-ヒスチジンの海外の使用状況としては、EU では、L-ヒスチジン塩酸塩一水和物が全畜種を対象とした飼料添加物として承認されている【参照 6】他、米国等においても飼料添加物として使用が認められている。

3 効果に関する事項

3-1 効果に関する基礎的事項

- ・ヒスチジンは鶏の必須アミノ酸であると定義されており、鶏種並びにステージ別に要求量が定められている【参照 7】
- ・ヒスチジンは豚の必須アミノ酸であると定義されており、ステージ別に詳しく要求量が定められている【参照 8】
- ・魚類の必須アミノ酸の研究においても、ヒスチジンは必須アミノ酸であると結論づけられている【参照 9】
- ・搾乳牛において、ヒスチジンが乳たん白質合成及び成長に対して制限アミノ酸となる可能性があることを示唆されている【参照 10】
- ・ヒスチジンが動物や魚類と同様にクルマエビ（甲殻類）でも必須アミノ酸であると報告されている【参照 11】

4 安全性に関する事項

4-1 毒性試験 4-1

4-1-1 一般毒性試験

4-1-1-1 単回投与毒性試験

ラット（Wistar 系、雌、8～12 週齢）を用いて、塩酸 L-ヒスチジンを経口投与した。投与量は 300 mg/kg 体重、2000 mg/kg 体重及び 2000 mg/kg 体重とし、投与後 2 週間観察を行った（300 mg/kg 体重：1 匹、2000 mg/kg 体重：1 匹、2000 mg/kg 体重：4 匹）。

1 週目に 2000 mg/kg 体重投与された内の 1 匹に体重の減少が見られたが、2 週目には他のラットとほぼ同じ体重まで増加した。その他のラットには体重の減少は見られなかった。観察終了までの間に死亡したラットはおらず、臨床徴候にも異常が見られなかった。

観察終了後の剖検では、全身の器官に異常は見られなかった。

これらの結果より、半数致死量 LD₅₀ は 2000 mg/kg 体重より大きいと推定された【参照 12】

4-1-1-2 反復投与毒性試験（短期）

ラット（F344 系、雌雄、6 週齢）を用いて、プラセボ又はL-ヒスチジン塩酸塩 0.31、0.62、1.25、2.5、5.0%（雄：0、190、400、780、1,630、3,480 mg/kg 体重/日、雌：0、220、440、870、1,760、3,590 mg/kg 体重/日）をそれぞれ 13 週間混餌投与した（1 群、雌雄各 10 匹）。

雄の 5.0%投与群では、体重増加の抑制、摂餌量の低下が認められた。

血液学的検査・血液生化学的検査において、雄の 5.0%投与群ではヘマトクリット及びヘモグロビンが有意に増加した。雌の5.0%投与群ではクレアチニンが増加、1.25 及び 5.0%投与群では尿素窒素が増加したが、これらの変化はヒスチジン代謝の関与によ

るものであると考えられた。

病理組織学的検査において、雄の 5.0%投与群では精巣上体の精子肉芽腫が認められた。

5.0%投与群において、体重増加抑制、ヘマトクリット・ヘモグロビンの増加、及び精巣上体の精子肉芽腫が認められたが、2.5%投与群では認められなかったため、NOAEL は 2.5%（雄で 1630 mg/kg 体重/日、雌で 1760 mg/kg 体重/日）とされた【参照13】。

4-1-2 特殊毒性試験 4-

1-2-1 発がん性試験

ラット（F344 系、雌雄、6 週齢）を用いて、基礎飼料に L-ヒスチジン塩酸塩 0、1.25、2.5%をそれぞれ混餌投与した（1 群、雌雄各 50 匹）各濃度の L-ヒスチジン塩酸塩を混餌した飼料を 104 週間与え、生き残ったラット全てに基礎飼料を 3 週間与えた後に剖検した。

L-ヒスチジン塩酸塩の一日摂取量は、1.25%投与群で雄 472.9 mg/kg 体重/日、雌 558.4 mg/kg 体重/日、2.5%投与群では雄 955 mg/kg 体重/日、雌 1105.2 mg/kg 体重/日だった。総摂取量は、1.25%投与群では雄 558.4 mg/kg 体重/104 週、雌 407.7 g/kg 体重/104 週、2.5%投与群では雄 1105.2 mg/kg 体重/104 週、雌 806.8 g/kg 体重/104 週だった。

生存率は、0%投与群では雄 80%、雌 88%、1.25%投与群では雄 76%、雌 90%、2.5%投与群では雄 76%、雌 74%だった。

陰性対照群と比較して、104 週目には 2.5%投与群の雄は 4.9%、雌は 6.3%体重が減少していた。

血液学的検査は、2.5%投与群の雄では赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板の増加傾向が見られたが、雌では変化は見られなかった。

器官重量は、1.25%投与群では雄の肺に減少傾向が見られ、雌の副腎に増加傾向がみられた。2.5%投与群では雄の肺に増加傾向が見られ、雌の脳、副腎に増加傾向が見られた。しかし、病理組織学的には、1.25%投与群及び 2.5%投与群ともに全身の器官のいずれにも塩酸 L-ヒスチジンに起因する良性腫瘍及び悪性腫瘍の発現率増加は見られず、催腫瘍性は認められなかった。

よって、L-ヒスチジン塩酸塩には発がん性は見られなかったと結論付けられた【参照14】

4-1-2-2 変異原性試験

起源又は発見の経緯、外国での飼料添加物としての許可状況及び使用状況等に記載したとおり、生産菌株として使用されている *Corynebacterium glutamicum* は、既知の有毒な化合物を産生しないことから、EFSA において QPS リスト掲載されており、変異原性試験が免除されている。このことから変異原性試験を省略した。

なお、参考に表 1 に塩酸 L-ヒスチジンの変異原性試験の結果を示した。

表1 変異原性試験結果（参考）

試験	対象	用量	結果	参照
復帰突然変異試験	WP2uvrA (pKM101)	0 ~ 5,000 µg/plate (+/-S9)	inconclusive	参照 15
	TA100-10	0 ~ 40.0 mg/plate (+/-S9) (溶媒：Na-K リン酸緩衝液)		参照 16
染色体異常試験	チャイニーズハムスターCHL細胞	・ 6 時間処理 0 ~ 5,000 µg/mL (-S9) 0 ~ 2,500 µg/mL (+S9) ・ 24 時間処理 0 ~ 625 µg/mL (-S9)	陰性	参照 17
突然変異試験	<i>E. coli uvrB; uvrB umuC; uvrB LexA</i>	0 ~ 310 µg/mL (-S9)	陰性	参照 18
	<i>E. coli WP2 uvrA/pkM101oxyR⁺ and oxyR⁺</i>	5000 µg/plate (+/-S9)	陰性	参照 18
姉妹染色体交換試験	ヒト末梢リンパ球	0 ~ 111 µg/mL (-S9)	inconclusive	参照 18
	ヒト末梢血	0 ~ 100 µg/mL (-S9)	inconclusive	参照 18

4-2 対象家畜等を用いた飼養試験

鶏のひな（単冠白色レグホーン種、雄、8 週齢）を用いて、CP10%の基礎飼料及び基礎飼料中のコーンスターチ含有量（43.3%）からその 3%を L-ヒスチジンに代えて、添加した飼料をそれぞれ 10 日間給与し、過剰障害を調査した。

その結果、基礎飼料給与群と比較して、L-ヒスチジン過剰摂取群では日増体量及び飼料摂取量の低下が見られ、毒性有りと考察された。しかしながら、安全性が確認されて飼料添加物として指定されている L-メチオニン等と比較して影響は小さいものであった【参照 19】

4－3 生体内動態

たん白質の分解によって生じた遊離アミノ酸は、小腸粘膜を通りナトリウム依存能動輸送によって吸収される。吸収されたアミノ酸は、細胞内たん白質の連続的な代謝に利用される。遊離されたアミノ酸の約 75%は再利用され、新しいたん白質にすぐに取り込まれないアミノ酸は速やかに両性代謝中間体に代謝されるため、過剰のアミノ酸は蓄積されない。

ヒスチジンの異化はウロカニン酸等を経て進行し、生成したホルムイミノ基がテトラヒドロ葉酸に転移されてグルタミン酸が生成する。次いで α -ケトグルタル酸に変換され、上記のクエン酸回路に入る。アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素は、魚類はアンモニアとして直接排泄し、鳥類はアンモニアを尿酸に、高等脊椎動物はアンモニアを尿素に変換して排泄する。

結晶の形で給与された塩酸 L-ヒスチジンも速やかに血中に取り込まれて遊離アミノ酸となり、同様の体内動態であると考えられる【参照 20、21】

5 残留性に関する事項

L-ヒスチジンは、たん白質を構成するアミノ酸の一つで生体の構成成分であること、また、食品添加物として認められている成分でもあることから、安全性は高いと考えられる。

6 審議結果

Corynebacterium glutamicum のヒスチジン生産菌株から得られる塩酸 L-ヒスチジンの効果安全性について審議した結果、安全上問題となるおそれがないと判断された。

「飼料の栄養成分その他の有効成分の補給」を本剤の効果とし、飼料へ添加することは適当であると判断された。

①本剤の効果：飼料栄養成分その他の有効成分の補給

②給与対象：全家畜等

7 参照（参考文献及び参考資料）

1. EFSA journal (2007) 587, 1-16.
2. EFSA journal 2019;17(1):5555, 1-46.
3. EFSA journal 2012;10(1):2535, 1-14.
4. EFSA journal 2020;18(2):5966, 1-56.
5. EFSA journal 2021;19(7):6689, 1-5.
6. EU No. 2020/1090
7. 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構編，日本飼養標準-家禽（2011 年版），中央畜産会
8. 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構編，日本飼養標準-豚（2013 年版），中央畜産会
9. 渡邊武編，改訂魚類の栄養と飼料，恒星社厚生閣（2009）
10. Moro et al.: Histidine: A Systematic Review on Metabolism and Physiological Effects in Human and different Animal Species, *Nutrients*, **12**, 1414 (2020).
11. A. Kanazawa et al.: Essential Amino Acids of the Prawn, *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, **47**, 1375-1377 (1981).
12. Envigo Research Limited, L-Histidine Monohydrochloride Monohydrate: Acute Oral Toxicity in the Rat – Fixed Dose Procedure.
13. 池崎信一郎 他，F344 系ラットを用いた L-ヒスチジン塩酸塩の 13 週間亜慢性毒性試験，衛生試験所報告，第 112 号，17 (1994).
14. S. Ikezaki et al.: Long-term Toxicity/Carcinogenicity Study of L-Histidine Monohydrochloride in F344 Rats, *Food and Chemical Toxicology*, **34**, 687-691 (1996).
15. Biototech Co. Ltd.: Bacterial Reverse Mutation Test of L-Histidine HCL.
16. 石館基、祖父尼俊夫、吉川邦衛，I. 食品添加物の変異原性成績（その 5），トキシコロジーフォーラム，7(6): 634-643, 1984.
17. Biototech Co. Ltd.: *in vitro* Mammalian Chromosomal Aberration Test of L-Histidine HCL using Mammalian Cultured Cell.
18. EFSA journal (2006) 373, 1-48.
19. 奥村純一、山口清人，飼料中のアミノ酸の単一過剰がニワトリヒナに及ぼす影響，日本家禽学会誌，**17**，135～139 (1980)
20. イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版，丸善出版（2007）
21. 対象外物質評価書 ヒスチジン（食品安全委員会）（2012）

塩酸Ｌ－ヒスチジン（その２）の成分規格等（案）

1. 各飼料添加物の成分規格及び製造の方法等の基準

ア 製造用原体

（ア） 成分規格

含量 本品は、105℃で3時間乾燥した後、定量するとき、塩酸Ｌ－ヒスチジン一水和物（ $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）98.0%以上を含む。

物理的・化学的性質 塩酸Ｌ－ヒスチジン（その１）の物理的・化学的性質と同じ。

確認試験

- ① 本品の水溶液(1→1,000) 5 mL にニンヒドリン溶液(1→1,000) 1 mL を加え、3 分間加熱するとき、その溶液は、紫色を呈する。
- ② 本品の水溶液(1→10)は、塩化物の定性反応を呈する。
- ③ 本品の水溶液（1→100） 5 mL に臭素試液 2 mL を加えるとき、液は、黄色を呈し、穏やかに加熱するとき、無色となり、次に赤褐色を経て類黒色の沈殿を生じる。

純度試験 塩酸Ｌ－ヒスチジン（その１）製造用原体の純度試験を準用する。

乾燥減量 0.3%以下(3 g, 105℃, 3時間)

強熱残分 0.1%以下(1 g)

定量法 本品を105℃で3時間乾燥し、その約0.1 gを有効数字3桁まで量り、その数値を記録し、ギ酸 2 mL を加えて溶かし、0.1 mol/L 過塩素酸 15 mL を正確に量って加え、水浴上で 30 分間加熱する。放冷後、非水滴定用氷酢酸を加えて 60 mL とし、過量の過塩素酸を 0.1 mol/L 酢酸ナトリウム溶液で滴定する（電位差滴定法）。指示薬（クリスタルバイオレット・氷酢酸試液 1 mL）を用いる場合の終点は、溶液の黄色が黄緑色を経て、青緑色に変わるときとする。別に、同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 10.48 mg $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

（イ） 製造の方法の基準

羽毛又は羊毛を加水分解した後、粗結晶を精製し、得られた固形物を乾燥して製造すること。

（ウ） 保存の方法の基準

塩酸Ｌ－ヒスチジン（その１）製造用原体の保存の方法の基準を準用する。

イ 製剤

（ア） 成分規格

塩酸Ｌ－ヒスチジン（その２）製造用原体の成分規格を準用する。

(イ) 保存の方法の基準

塩酸 L-ヒスチジン（その 2）製造用原体の保存の方法の基準を準用する。

2 試薬・試液（飼料添加物一般の試験法並びに各飼料添加物の成分規格及び製造方法等の基準に用いる標準品、試薬・試液、容量分析用標準液、標準液、色の比較液、計量器・用器、ろ紙、滅菌法及びベルトラン糖類定量表の規定）

0.1mol/L 酢酸ナトリウム溶液

1,000 mL 中酢酸ナトリウム (CH_3COONa : 82.03) 8.20 g を含む。密栓して保存する。

調製 無水酢酸ナトリウム 8.2 g (8.15~8.24 g) に非水滴定用氷酢酸を加えて溶かし 1,000 mL とし、次の標定を行う。

標定 調製した酢酸ナトリウム溶液 25 mL を全量ピペットを用いて量り、0.1 mol/L 過塩素酸で滴定し、モル濃度係数を計算する（電位差滴定法）。なお、指示電極としてはガラス電極を、参照電極としては銀-塩化銀電極を用いる。ただし、指示電極及び参照電極には複合型のものを用いることができる。