

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第26回議事録

1. 日時 平成20年4月16日(水) 14:00～15:19

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 飼料添加物「タウリン」の食品健康影響評価について

(2) 対象外物質「アスコルビン酸」及び飼料添加物「L-アスコルビン酸ナトリウム」の食品健康影響評価について

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

唐木座長、池専門委員、酒井専門委員、高木専門委員、津田専門委員、細川専門委員、三浦専門委員、元井専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、増田課長補佐、田中専門官

5. 配布資料

資料1 飼料添加物評価書(案) タウリン

資料2 対象外物質評価書(案) アスコルビン酸

資料3 飼料添加物評価書(案) L-アスコルビン酸ナトリウム

資料4 ポジティブリスト制度における対象外物質の評価について(案)

参考資料1 タウリンにかかる追加資料4(鶏肉中のタウリン含有量について)

参考資料2 タウリンにかかる追加資料5(食品中のタウリン含有量について)

参考資料 3 アスコルビン酸にかかる食品健康影響評価について（厚生労働省）

参考資料 4 添加物評価書 L-アスコルビン酸カルシウム

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから、第 26 回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。お忙しいところ、お集まりいただきまして、ありがとうございます。

今日は 8 人の委員の先生方に出席していただいておりますが、秋葉専門委員、小野専門委員、下位専門委員、戸塚専門委員、西澤専門委員、深見専門委員、米山専門委員の 7 名の専門委員の方が、今日は御欠席です。

食品安全委員会からは、見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員が御出席でございます。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に配付されております議事次第にありますように、3 つありまして、

1 番目が「飼料添加物『タウリン』の食品健康影響評価について」。

2 番目が「対象外物質『アスコルビン酸』及び飼料添加物『L-アスコルビン酸ナトリウム』の食品健康影響評価について」。

3 番目が「その他」ということでございます。

それでは、議題に入ります前に、事務局から配付資料の確認などをお願いします。

○増田課長補佐 配付資料の確認の前でございますが、簡単に御紹介させていただきます。

4 月 1 日付けで事務局の人事異動がございまして、食品安全委員会事務局の事務局長が齊藤から栗本に変わりましたので、御報告いたします。

○栗本事務局長 栗本でございます。どうぞよろしく願いいたします。

○増田課長補佐 それから、4 月 1 日付けで評価専門官ということで、田中専門官が着任いたしました。

○田中専門官 よろしく願いいたします。

○増田課長補佐 ありがとうございます。

それでは、本日、席上に配付しております資料を確認させていただきます。

まず議事次第、座席表、委員名簿をそれぞれ 1 枚ずつです。

資料 1 でございますが、飼料添加物タウリンの食品健康影響評価（案）。

資料 2 でございますが、対象外物質アスコルビン酸の食品健康影響評価書（案）。

資料3でございますが、飼料添加物 L-アスコルビン酸ナトリウムの評価書（案）でございます。

資料4でございますが、ポジティブリスト制度における対象外物質の評価について（案）でございます。

参考資料が4部ほど、参考資料1～4までございます。

資料の不足等はございますでしょうか。資料の確認については以上でございます。

○唐木座長 資料はよろしいでしょうか。

それでは、資料1のタウリンの食品健康影響評価（案）について、事務局から説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、資料1を御覧ください。タウリンの評価書案について説明させていただきます。

タウリンにつきましては、平成20年3月25日に厚生労働省、農林水産省から食品健康影響評価について諮問を受けています。まずはその資料1の吸収・分布・代謝・排泄試験のところまで御説明いたします。

5ページから御覧ください。まず用途でございますが、これは飼料添加物、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給ということです。

「2. 有効成分の一般名」ですが、アミノエチルスルホン酸。

化学名は、和名ではタウリン。

分子式、分子量、構造式はこのようになっています。

27行目から「7. 使用目的及び使用状況等」でございます。タウリンにつきましては、生体内で遊離した状態で存在する含硫アミノ酸様化合物ということで、ほとんどすべての動物に含まれております。特に海産物に多く含まれているということでございます。

35行目になりますが、EU、アメリカなどの諸外国においては、タウリンは食品添加物としての使用が認められております。

3行目になりますが、我が国におきましては、ヒト用医薬品としての承認があります。

4行目の後ろからですが、医薬部外品を含むドリンク剤の成分として広く使用されております。

食品添加物としては、天然物由来タウリンが既存添加物名簿に記載されております。

動物用医薬品におきましては、牛、馬等におきます栄養補給、中毒時の補助療法等を目的として使用されております。

11行目からは飼料について書かれております。養殖魚用飼料中のタウリンの補給源とし

て、魚粉や天然物由来抽出タウリン等が飼料として使用されてきた。近年、水産資源の激減等から、魚粉が枯渇している状態にあるため、魚粉低減飼料の開発が取り組まれている。魚粉の代替タンパク質源である植物由来タンパクでは、飼料中のタウリン含有が不足することから、飼料の栄養成分及び有効成分の補給を目的とする飼料添加物としてのタウリンの使用が求められているということでございます。

21 行目から安全性に係る知見の概要で、まず投与試験がラットで行われております。

31 行目からになります。雄性ラット、十二指腸内に ^{35}S -タウリンを強制投与する試験が実施されております。

38 行目になりますが、各前処置群における ^{35}S -タウリン投与後の 24 時間の ^{35}S の排泄は表 1 にまとめさせていただいております。通常の食事では、総投与量に対する割合として 62%ほどが 24 時間以内に排出されているということでございます。

8 行目ですが、投与されたタウリンは消化管から効率よく吸収され、そのほとんどは尿中及び胆汁中に排泄されるということでございます。

12 行目ですが、 ^{35}S -タウリン投与 25 時間後の組織中における ^{35}S レベルは高かったとされております。

19 行目ですが、投与試験がラットを用いて ^{35}S -タウリンの静脈内投与で行われております。

8 ページになります。 ^{35}S -タウリン投与後、血中の ^{35}S は速やかに消失して、ほとんどの組織における ^{35}S 濃度は投与後 15 分以内に上昇した。

7 行目になりますが、タウリン投与後 5 日間において、 ^{35}S 投与量の 45% が尿として、8.6% が糞便として排泄された。投与 5 日後の時点で最初に投与された ^{35}S 与量の約 46% が体内に保持されると考えられたとされております。

以上が投与試験までの御説明ですが、ここまでよろしく申し上げます。

○唐木座長 吸収、分布、代謝、排泄のところまでの概要についてでございますが、何か質問、御意見はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、御質問がないようでございますので、次の急性毒性から遺伝毒性まで説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、急性毒性試験から御説明いたします。8 ページの 14 行目になります。

まず、急性毒性試験（イヌ）で行われております。ビーグル犬を用いて 0、2,000mg/kg 体重/日の用量で単回静脈内投与が実施されております。その結果、特に影響が認められず、

21 行目ですが、タウリン 2,000mg/kg 体重はイヌにおいて無作用で、LD₅₀ は 2,000mg/kg 体重/日以上と考えられたとしております。

24 行目から「3. 亜急性毒性試験」の結果が示されておりました、まず 13 週間亜急性毒性試験がやられております。ラットを用いたタウリンの 13 週間亜急性毒性試験ということで、0、500、1,000、2,000mg/kg 体重が静脈内投与されています。

34 行目でございます。一般状態において投与 20 日後以降、多尿が認められ、雌雄ともに 1,000mg/kg 体重/日投与群で出現頻度が増加し、タウリンの大量投与によるものとみられたが、病理組織学的検査の結果や回復期間中に多尿が認められなかったことから、毒性学的意義は小さいものと考えられたとしております。

9 ページになります。3 行目ですが、尿検査においてタンパク及びケトン体の陽性発現例数がタウリン投与各雌雄群で用量依存的に増加した。しかし、血液化学的検査、病理組織学的検査において異常が認められなかったことや、休薬により回復する可逆的な変化であったということから、重篤な毒性を示唆する所見とは考えられなかったとされております。

14 行目ですが、本試験におけるタウリンの NOAEL は 500mg/kg 体重/日と考えられたということで、これは提出された資料の中に書かれてあることで、この辺の NOAEL の 500 というものが妥当かどうか、その辺の御判断をしていただければと思っております。

16 行目ですが、13 週間亜急性毒性試験として、ビーグル犬を用いたタウリンの 13 週間亜急性毒性静脈内投与試験が行われております。用量は 200、400、800 です。特に異常は認められておりません。

29 行目ですが、本試験におけるタウリンの NOAEL は 800mg/kg 体重/日以上と考えられたとしております。

32 行目から慢性毒性試験の結果が記載されております。

33 行目ですが、18 か月間慢性毒性試験（ラット）で行われております。ラットの混餌投与試験ということで、飼料に 0、0.5、5% のタウリンを添加して試験が行われております。

10 ページになります。3 行目ですが、投与群の卵巣重量が対照群に比べて有意に小さかった点を除き、有意差は認められなかったとされております。

10 行目ですが、卵巣重量につきましては、用量依存性はなく、また病理組織学的にも異常は認められず、毒性学的意義はないものと考えられたとしております。

13 行目ですが、「5. 生殖発生毒性試験」として、まず「(1) 3 世代繁殖試験（マウス）」が行われております。マウスにタウリンを混餌投与ということで、0 と 5% 添加し

て試験をしております。

21 行目ですが、投与群においては投与期間中に摂餌量の減少に起因すると考えられる体重の低値が散見されたとされております。

28 行目「(2) 発生毒性試験 (マウス)」ですが、マウスで妊娠 7～14 日にタウリンの経口投与 0 または 4,000mg/kg 体重/日で行っております。特に影響はみられておりません。

38 行目「(3) 発生毒性試験 (ラット)」で行われており、結果は 11 ページに書かれております。

11 ページの 1 行目ですが、妊娠 7～17 日にタウリンの経口投与 0、300、1,000、3,000 mg/kg 体重/日で行われております。

8 行目ですが、1,000 及び 3,000mg/kg 体重/日投与群の雌胎児体重に減少が認められたとされております。

14 行目ですが、胎児体重の減少については用量依存的ではなく、タウリン投与に起因したものではないと考えられたとしております。NOAEL は 3,000mg/kg 体重/日と考えられたとしております。遺伝毒性に関する試験結果は表 2 にまとめております。

28 行目ですが、タウリンは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられたとしております。

以上が毒性試験の内容についてです。ここまでお願いいたします。

○唐木座長 以上でございますが、何か御質問、御意見はございますでしょうか。あるいは御欠席の先生から何か御意見は来ていますか。

○増田課長補佐 特に来ておりません。

○唐木座長 どうぞ。

○元井専門委員 発生毒性試験です。胎児の体重ですが、1,000 及び 3,000mg/kg 体重/日には胎児体重に減少が認められたと書いてあります。

○唐木座長 11 ページですね。

○元井専門委員 資料 17 に詳細があるのですが、ここを見ますと、今の 1,000 及び 3,000 mg/kg 体重/日ではなくて、胎児の体重の減少は 300 と 1,000 で有意差が出ています。この数字が間違っているのではないかと思います。雄胎児です。

資料 17 の 90 ページの子宮内及び胎児の所見の真ん中の表 4 です。この資料を見ますと、もう少し低いところで胎児体重の減少が起きているのではないかと思います。

○増田課長補佐 雄で見ると 300 と 1,000 で出ているということですね。

○元井専門委員 そうです。この評価書案には、1,000 及び 3,000 となっておりますので、

少しずれているのかと思います。

○増田課長補佐 津田先生、高木先生、確認していただければと思います。

○唐木座長 11 ページの 8 行目の「1,000 及び 3,000」が「300 及び 1,000」ということで
すね。

○元井専門委員 低いところで減少が起きているので、NOAEL がもう少し低くなるのかと
いう気がします。

○唐木座長 どうぞ。

○津田専門委員 用量依存性がありません。一番高いところで出ていないので、多分、偶
発的なものかと思っています。

○唐木座長 それは 1 つありますね。それはともかくとして、数字の間違ひは直さなけれ
ばいけないということです。これをどう評価するかは次の話です。

○増田課長補佐 8 行目のところは、300 及び 1,000 ということで訂正させていただく
ということよろしいでしょうか。それと一応 14 行目のところで、胎児体重の減少について
は用量依存性ではなく、タウリン投与に起因したものではないと考えられるということで
書いておりますが、こういう書き方よろしいでしょうか。

○唐木座長 その両方を併せてということよろしいでしょうか。

ほかに何かございますか。どうぞ。

○三浦専門委員 試験はすべて合成タウリンでやられた試験ということよろしいです
ね。

○唐木座長 事務局、どうでしょうか。

○増田課長補佐 合成です。

○三浦専門委員 わかりました。

○唐木座長 どうぞ。

○元井専門委員 「(1) 急性毒性試験 (イヌ)」で、これは 6 か月で雄 2 匹を用いてい
るのですが、実験動物の使用頭数は 2 匹でいいのかということ疑問に思っております。
実験の内容が急性毒性ですので、たくさん用いないということはわかるのですが。

○唐木座長 ということは、これをデータとして採用するかどうかということですね。参
考にはなるけれども、あまり大きく評価はできないということですか。どうでしょうか。

○元井専門委員 そのように理解するより、しょうがないでしょうか。

○唐木座長 そうですね。これは消してしまうか、あるいは載せておいて、例数が少ない
ので参考程度であるがというような記載にするか。

○元井専門委員 ただ、LD50は2,000mg/kg体重以上と考えられたという結論めいたことが書かれているので、それがいいのかという気がします。

○唐木座長 どうぞ。

○津田専門委員 提案ですが、「以上より」からを削除しませんか。つまり、これはイヌの静脈内投与のデータで、通常のラットやマウスの経口投与と違います。毒性の強さの評価では経口投与のデータが重要ですので、参考にとどめてはどうでしょうか。次の9ページの14行目のタウリンのNOAELが500というのも静脈内投与のデータで、NOAELはあまり意味がないと思います。大した毒性はないという情報があるという程度にとどめるということはどうでしょうか。

○唐木座長 そういう御提案ですが、いかがでしょうか。それでよろしいでしょうか。事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 わかりました。

○唐木座長 ほかに何かございますでしょうか。どうぞ。

○高木専門委員 イヌの13週間亜急性試験で、雌の血清中のカリウム量が減少して、それは資料14の321ページの表、テーブル6-2の右下のところにコントロールが4.39に対して800で3.96、最後に323ページのテーブル7-2の右下のところのカリウムがコントロールの4.37に対して4.02と、5週と13週で一致して減少しているので、この雌のカリウム減少については影響と取った方がいいのではないかと思います。

○唐木座長 雌については記載をしておいた方がいいということですね。

○高木専門委員 アドバースイフェクトと取った方がいいと思います。

○唐木座長 記載をしておいた方がいいということですね。

○高木専門委員 はい。1つ根拠として考えるのは、飲水量が増えるとか、その1つ前の実験で、クロールが減少するというデータがありますね。何か腎臓に対して影響があるような印象を受けますので、一応アドバースイフェクトと取った方がいいのではないかと思います。

○唐木座長 という御意見ですが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、その記載を加えるということで処理したいと思います。

ほかに何かございますでしょうか。ありがとうございました。

○増田課長補佐 今の修文の部分ですが、また高木先生に御相談しながら修正したいと思いますので、よろしく願いいたします。

○唐木座長 高木先生、後でよろしく願いします。

それでは、次に進んで「7. その他の試験」から「8. その他の知見」までの説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは「7. その他の試験」ということで、11ページでございます。

まず、タウリンの混餌投与による14日間の鶏の飼養試験が実施されております。

12ページになりますが、大腿部のタウリン含有量は、無添加区0.541mg/g湿重、0.1%添加区では0.941mg/g湿重、0.5%添加区においては0.905mg/g湿重ということで、添加量に伴った含有量の増加は見られなかったが、無添加区と各添加区との間に有意差が認められたということで、これは先生に事前にお配りした資料では記載していなかったのですが、タウリン追加資料4ということで、本日お配りの資料の参考資料1ということでお示ししている資料でございます。

12ページの6行目「(2) 飼養試験(ウナギ)」として、ウナギ稚魚を用いたタウリンの混餌投与による4週間の飼養試験が実施されております。これは表3に結果が示されております。タウリンの添加により魚体及び組織にタウリンがより蓄積すると考えられたとしております。

17行目ですが、シラスウナギを用いたタウリンの混餌投与による4週間の飼養試験が実施されております。

26行目ですが、1.5、2.0添加区の魚体中タウリン含有量は、約1.7mg/g湿重で最も多くなり、飽和状態に達したと考えられたとしております。

29行目「(3) 飼養試験(ヒラメ)」が行われております。ヒラメ稚魚を用いたタウリンの混餌投与による5週間の飼養試験が実施されております。34行目ですが、飼料中タウリン濃度2パーセント前後で魚体中タウリン含有量がほぼ最大値、20mg/g乾燥重量となり、飽和に達したと考えられております。

13ページになります。「(4) 飼養試験(マダイ)」が行われております。マダイ稚魚を用いたタウリンの混餌投与試験が6週間の飼養試験として実施されております。この結果が表4に示されております。へい死率については添加区の方がむしろ減っているというような状況です。

13行目ですが、飼料中のタウリン含有量の増加に伴い、魚体重のタウリン含有量は増加したという形になっています。

18行目「(5) 飼養試験(ブリ①)」でございます。ブリ稚魚を用いたタウリンの混餌投与による286日間の飼養試験が実施されております。結果は表5に示してあります。26行目ですが、肝臓中のタウリン含有量は、試験開始時は10.5mg/g湿重であったが、試験

開始後に減少し、飼料中のタウリン含有量が対照区と 3.0% 添加区で約 5 倍異なるものの、両区における最終的な肝臓中のタウリン含有量は約 6 mg/g 湿重とほぼ同等であったとされており、

14 ページの 3 行目「(6) 飼養試験 (ブリ②)」が行われております。ブリ稚魚を用いたタウリンの混餌投与により 40 週間の飼養試験が実施されております。結果は表 6 に示しております。

11 行目になりますが、タウリン添加区は順調な生育を示しております。へい死率で見ますと、6% 添加区ではへい死率がゼロということになっております。

15 行目ですが、飼料中のタウリン含有量の増加による肝臓中のタウリン含有量の顕著な増加は見られなかったとされております。

次に 15 ページの「8. その他の知見」ですが、まず食肉中のタウリンの含有量ということで、牛肉、豚肉、鶏肉におけるタウリンの含有量が比較されており、これが表 7 に示しております。食肉中のタウリン含有量ということで、牛肉、豚肉、鶏肉の内容が示されております。これも追加資料 5 ということで、これは事前に先生方にお配りしたときにはない情報だったのですが、後ほど手に入れまして、参考資料 2 としてお示ししております。

10 行目ですが、魚類組織中のタウリン含有量ということで、赤身魚類、白身魚類の各組織におけるタウリン含有量が比較されております。これが表 8 に示されております。

17 行目になりますが、血合肉に多く含まれ、赤身魚類でより顕著ということでございました。

22 行目「(3) 主要魚種組織中のタウリン含有量について」ということで、日本周辺海域における主要な魚種のタウリン含有量が調べられております。これは表 9 に載せてあります。

26 行目ですが、可食部の普通肉におけるタウリンは、マアジ、マイワシ及びスケトウダラに多く含まれており、血合肉にはどの魚種においても豊富に含有されていたということでございます。

16 ページになります。2 行目ですが、「(4) 魚介類におけるタウリンの含有量について」ということで、表 10 に主要魚種の筋肉組織、表 11 に主要魚種の主な臓器組織、17 ページの表 12 に魚介類の筋肉組織におけるタウリンの含有量が調べられております。

17 ページの 4 行目からになりますが、(1) ~ (3) の結果により、タウリンは魚体中に多く含まれており、魚類を長年にわたり常食する我が国の食習慣において、タウリンはかなり摂取の高い物質であると考えられるとしております。

ここまでについて、いかがでしょうか。

○唐木座長 クロマグロの血合肉やサザエでとても多く含まれていることは知りませんでした。今までの説明に御質問あるいは御意見はございますでしょうか。

14 ページの表などを見ると、ブリは大豆タンパクでは育たず、半分以上死んでしまうのですね。内容について、何かございますか。どうぞ。

○酒井専門委員 それほど大きな問題ではありませんが、12 ページの 27 行目に「飽和状態」、35 行目が「飽和」、13 ページの 5 行目が「飽和」ということなので、言葉を統一した方がいいのではないかと思います。それが 1 点です。

○唐木座長 そうですね。どちらにしましょうか。

○酒井専門委員 飽和でよろしいのではないのでしょうか。

○唐木座長 12 ページの 27 行目の「飽和状態」の「状態」を取るということでよろしいですね。

○酒井専門委員 それから、13 ページの 28 行目で「約 5 倍異なるものの」ということで、これはほかのところの表現と異なります。

○唐木座長 どう直しましょうか。事務局。

○増田課長補佐 例えば対照区と比較して 3 % 添加区で約 5 倍に増加するものの、両区における最終的な肝臓中のタウリン含有量は 6.0mg/g 湿重とほぼ同等だったということではいかがでしょうか。

○唐木座長 では、そのように直してください。

○酒井専門委員 それから、16 ページの 10～11 行目で、いずれも調べているのは決まっておりますので、「調査した魚種の中では」は要らないのではないかと思います。

最後ですが、12 ページです。これは書き方の順番だと思いますが、2 行目と 3 行目のところで、0.5% 添加区、0.905mg/g 湿重であり、その下に無添加区と各添加区の間には有意差が認められたが、また上の 2 行目に戻って、添加量に伴った含有量の増加は認められなかったという方がいいのではないかと思います。

○唐木座長 引っくり返すということですね。

○酒井専門委員 はい。その表現はいかがでしょうか。

○唐木座長 そうですね。ここは 2 つの文の順番を入れ替えるということではよろしいでしょうか。では、事務局、そのようにお願いします。ほかに何か御意見はございますでしょうか。

それでは、よろしければ、最後の食品健康影響評価についての説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、食品健康影響評価でございます。タウリンは、静脈内投与における急性毒性試験及び亜急性毒性試験において、高用量であっても有害な毒性影響は認められなかった。また、慢性毒性試験、生殖発生毒性試験及び遺伝毒性試験においても、タウリンの特段の有害性を示唆する知見は得られなかった。

さらに、飼養試験から、魚体中タウリン含有量は、魚種のタウリン要求量の違いにより異なるが、ある一定レベルで飽和に達すると考えられ、飼料添加物由来のタウリンが魚類の可食部等に飽和量以上が蓄積する可能性は非常に低いと考えられた。

また、魚体中タウリン含有量を飽和状態としたタウリン含有量を含む飼料により、魚類を飼養した場合であっても過剰障害は認められなかった。

一方、国内において、タウリンはヒト用医薬品、医薬部外品を含むドリンク剤の主成分及び食品の既存添加物として使用されているほか、EUまたは米国など諸外国においても食品添加物として使用が認められており、安全性に特段の問題があるとは考えられない。

また、魚粉等の配合によりタウリンを補った飼料で養殖された魚類や天然の魚介類を常食する長年の食習慣においても、タウリンによる弊害は認められていない。

以上のことから、タウリンが飼料添加物として適正に使用される限りにおいては、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるとしております。いかがでしょうか。

○唐木座長 という原案でございますが、御意見をいただきたいと思っております。どうぞ。

○津田専門委員 16行目の「飽和量以上、蓄積する」の読点を取ってください。

○唐木座長 ただ、この文章もその前の15行目に「飽和に達すると考えられ」と書いてあれば、飽和量以上の蓄積というのもダブっておりますが、何かいい文案はありますか。

○津田専門委員 でも、それ以上はないということを引きちんと言いたいのでしようから、いいかもしれません。

○唐木座長 ちょっとくどいようですが、これでいいですか。よろしければ、読点だけ取るということにしたいと思っております。

ほかに何かございますでしょうか。どうぞ。

○高木専門委員 10～13行目のところの書き方ですが、先ほどカリウムの減少をもし取るとすると、有害な毒性影響は認められなかったと断定的に書くと整合性が取れないので、明らかに有害なとか、もう少し文章を修正する必要があると思っております。

○唐木座長 高用量であっても明らかに有害なというのはいいですね。高木先生、後で修文を事務局と御相談ください。

ほかに何か御意見はございますか。よろしいでしょうか。ありがとうございました。

それでは、最後の食品健康影響評価のところは、17ページの12行目の「高用量であっても有害な毒性試験は認められなかった」のところに、「明らかな有害毒性影響」というような言葉を入れるということで、高木先生と御相談するということをお願いします。

それから、16行目の「飽和量以上」の後の読点を取るということでお認めをいただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございました。

それでは、これでこの影響評価をお認めいただいたということで、後は事務局で作業をお願いします。

○増田課長補佐 わかりました。本日、御意見をいただきました内容につきましては、座長の指示をいただきながら事務局で評価書案の内容を修正しまして、専門委員の方々に御確認いただきたいと思いますので、よろしくをお願いします。

修正した評価書案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の手続をいたします。寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきますので、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくをお願いします。

○唐木座長 それでは、引き続き、対象外物質アスコルビン酸及び飼料添加物L-アスコルビン酸ナトリウムの審議に移りたいと思います。

評価書の審議に入る前に、ポジティブリスト制度における対象外物質の評価については、新たな案件でございますので、対象外物質の評価の考え方について、事務局から説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料4について御説明したいと思います。

「ポジティブリスト制度における対象外物質の評価について(案)」でございます。

「1 対象外物質について」でございます。ここに書いてありますように、食品衛生法第11条3項の規定により、ヒトの健康を損なうおそれが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いうことでございまして、現在、ポジティブリストの暫定的なものとして、65物質が定められております。これが後ろの別表に載っている65物質です。

これらについては、今、厚生労働省で暫定的にこの物質を対象外物質としているところですが、これについては評価の要請が必ず来ることになっております。ゆくゆくは、食品安全委員会において評価しなければならない状況にあるということでございます。

対象外物質ですが、1ページに戻っていただきまして、対象外物質の選定につきましては、農畜水産物の生産時に農薬、動物用医薬品、飼料添加物として使用された結果、食品に当該農薬等及び、これらが科学的に変化して生成したものが残留した場合について、基本的にこの①、②、③の考え方で判断したということでございます。これについては、厚生労働省から食品安全委員会に説明があった内容でございます。

①としては、農薬等及び当該農薬等が科学的に変化して生成されたもののうち、その残留の状態や程度から見て、農畜水産物にある程度残留したとしても、ヒトの健康を損ねるおそれがないことが明らかである物質。

②としましては、農薬取締法に規定されている特定農薬のほか、現時点で登録保留基準が設定されていない農薬のうち、当該農薬を使用して生産された農産物を摂取したとしても、直ちにヒトの健康を損なうおそれのない物質。これは農薬に関するものです。

③としましては、海外の状況において残留基準を設定する必要がないとされている農薬のうち、使用方法等は特に制限を受けていない物質という形になっています。それで65物質が整理されているということでございます。

「2 対象外物質にかかる評価の基本的な考え方」でございまして、今後、食品安全委員会で評価をする際の基本的な考え方をまとめさせていただきました。

まず1行目からですが、個別物質ごとに、厚生労働省から食品健康影響評価が依頼されることから、暫定基準が設定される農薬等と同様に個別物質ごとに評価するという事です。

諮問があった際のことが次の段落に書いてあります。諮問があった際には、農林水産省及び厚生労働省における当該物質の資料を基に、評価依頼物質の使用状況を踏まえて、用途として関連のある専門調査会または合同ワーキンググループで審議して個別に評価するという事でございます。

例えば今回のアスコルビン酸につきましては、飼料添加物のほか、動物用医薬品としてビタミンCの補給ということで使われておりますので、そうなりますと、肥料・飼料等専門調査会と動物用医薬品専門調査会で審議するという形になろうかと思えます。必要に応じて関係のある専門調査会で合同ワーキンググループを開催するという形です。

また、動物用医薬品の承認、飼料添加物の指定といったものを伴う物質は、優先して審議を行うこととするということで、今回、アスコルビン酸ナトリウムについては、飼料添加物の指定の要請が来ているものですから、こういったものについては優先して審議していくということです。

「なお」ということで、対象外物質につきましては、体内成分とか栄養成分ということで、食品添加物として使用されているものとか、薬局方に収載されている成分のものが多いということで、暫定基準が設定されている農薬。これは基準値か具体的に設定されている農薬等ですが、こういったものに比較すると安全性の懸念が少ないということで、暫定基準が設定されている農薬等の審議を優先していく。対象外物質については、とりあえず今年に関して言えば後回しにする。申請とか指定に伴うものだけ優先してやるというような形で進めたいということです。

次のページですが、「3 評価手順について」ということで、具体的な評価をどうするかということですが、評価に当たっては、原則として厚生労働省から提出のあった資料、薬局方収載品が多いので薬局方とか、食品添加物公定書といったものの資料、海外とかの各種評価書といったものの知見を基に、既存の知見といったものを基に評価を行う。不足の場合は必要に応じて資料を収集して、詳細な評価を行いますということで、基本的にはアミノ酸類とかビタミン類とか、特に安全性に懸念があまりないものについては、既存の評価書のみで簡単な評価をしていく。

ただ、物質によってはそれだけでは足りない場合もあると思いますので、そういった物質については改めて資料を収集するなりして、詳細な評価を行うことを考えていきたいと思っております。

以上がポジティブリスト制度に伴う対象外物質の評価についてということでまとめたものでございます。これにつきましては、肥料・飼料等専門調査会でまず御了解いただいて、その後、動物用医薬品、農薬専門調査会でも御了解いただこうと考えております。

以上でございます。

○唐木座長　ということで、対象外物質に係わる評価をこういう考え方で進めていかということでございますが、何か御意見はございますでしょうか。やり方の問題ですので、このようなところでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○唐木座長　ありがとうございます。それでは、これについては、お認めをいただいたということにさせていただきます。対象外物質については、栄養成分のアミノ酸やビタミン類など、飼料添加物に使用されている物質が多くて、本調査会または本調査会の専門委員を含めたワーキンググループで審議をするものも多いかと思っておりますので、専門委員の先生方にはよろしく願いいたします。

それでは、対象外物質アスコルビン酸及び飼料添加物 L-アスコルビン酸ナトリウムに

ついて、重複する内容もありますので、一括して説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、資料2、資料3に基づきまして、御説明をいたします。

資料2の5ページを御覧ください。これはアスコルビン酸の対象外物質の評価書でございます。まず用途ですが、これはビタミンC欠乏病の予防及び治療ということで動物用医薬品、ビタミンC補給ということで飼料添加物として使用されております。

2の一般名ですが、これはL-アスコルビン酸ということで、今回、アスコルビン酸について評価要請されていますが、L-アスコルビン酸についての評価を実施したということで、ここに書かせていただいております。なぜL-アスコルビン酸なのかということについては、次の経緯のところでも説明されております。

化学名、分子式、分子量、構造式は以下のようになっております。

26行目からの「7. 経緯」からでございます。食品健康法第11条第3項に規定に基づき、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入したことに伴い、ヒトの健康を損なうおそれが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が暫定的に定められており、これが65物質あります。

今回、L-アスコルビン酸ナトリウムにおける飼料添加物の指定並びに基準及び規格の設定に係る食品健康影響評価が農林水産省から食品安全委員会に要請されたことに伴い、対象外物質として定められているアスコルビン酸について、食品安全基本法第24条第2項の規定に基づき、食品健康影響評価が厚生労働省から食品安全委員会に評価要請されました。

なお、アスコルビン酸には異性体として、エリソルビン酸等が存在するが、動物用医薬品及び飼料添加物と使用されているのはL-アスコルビン酸であることから、L-アスコルビン酸を評価対象としたとしております。

6行目から「II. 安全性に係る知見の概要」を記載しております。

まず1つ目としては、「1. 食品安全委員会における評価の概要」ということで、これは食品安全委員会におきまして、平成19年8月、食品添加物L-アスコルビン酸カルシウムの評価に際しまして、既に我が国で使用が認められているL-アスコルビン酸の塩類等の試験成績を用いて評価しております。その参考が参考資料4ということで、本日お配りしている資料の中にごございます。

参考資料4をご覧いただきたいのですが、簡単に評価内容を御説明します。特に4ページ以降に安全性に関する知見が書かれております。「5 安全性」の2行目に、体内動態についてはL-アスコルビン酸について述べ、毒性についてはL-アスコルビン酸とL-

アスコルビン酸塩類の毒性試験のデータを基に L-アスコルビン酸カルシウムの毒性を推察したとしております。

4 ページの「(1) 体内動態」ということで、L-アスコルビン酸の内容について述べられております。

5 ページが代謝、排泄について述べられておりまして、排泄の中ではシュウ酸が代謝最終物になるということでございます。

6 ページの「(2) 毒性」です。急性毒性試験は L-アスコルビン酸カルシウムについては確認できなかったということで、L-アスコルビン酸の経口投与の単回投与試験がラット、マウス、モルモット、ウサギ、イヌについて行われておりまして、どれも高い LD₅₀ でございます。

6 ページの「② 反復毒性試験」が行われております。これは 7 ページを見ますと、L-アスコルビン酸を使った毒性試験、L-アスコルビン酸ナトリウムを使った毒性試験、8 ページになりますが、L-アスコルビン酸ジパルミテートを使った毒性試験がやられております。特に影響は見られていないということでございます。

発がん性試験が③として、L-アスコルビン酸ナトリウムについて行われておりまして、L-アスコルビン酸ナトリウムの経口投与による膀胱上皮の過形成に関する報告、膀胱腫瘍の発がんプロモーター作用に関する報告の 2 件がございます。

9 ページの「④ 生殖発生毒性試験」が行われておりまして、これは L-アスコルビン酸、10 ページでは L-アスコルビン酸ナトリウム、11 ページになりますと、「⑤ 遺伝毒性試験」が行われておりまして、L-アスコルビン酸カルシウム、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウム、エリソルビン酸ナトリウムについて行われております。

そのほか、12 ページには「⑦ ヒトにおける知見」ということで、L-アスコルビン酸についてのヒトにおける知見を記載しております。それでは、シュウ酸の影響なども 12 ページの下から次のページにかけて、その辺の影響も見られております。

こういった試験データを基に最終的な評価としましては、また資料 2 に戻っていただき、6 ページの 11 行目からになりますが、その結果、L-アスコルビン酸カルシウム及びその塩類については発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性を有さないと考えられ、亜急性毒性及び慢性毒性試験においても安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかったと考えられ、L-アスコルビン酸カルシウムが食品添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと評価されております。

17 行目ですが、国際機関における評価の概要ということで、まず JECFA においては L

ーアスコルビン酸、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩について、食品健康影響評価あるいはLーアスコルビン酸の栄養補助剤として使用されるという条件では、ADIを特定しないとしております。

22行目ですが、FDAにおきましては、Lーアスコルビン酸、Lーアスコルビン酸ナトリウム、Lーアスコルビン酸カルシウムなど、既存の文献を調査して、ヒトに対して有害影響を与える根拠がないという観点で、これらの物質をGRAS物質、一般に安全と認められる物質としております。

29行目からの食品健康影響評価ですが、食品安全委員会で食品添加物とLーアスコルビン酸カルシウムの評価に際して検討されたLーアスコルビン酸及びその塩類の試験成績等において、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。JECFAでは、Lーアスコルビン酸及びその塩類はADIを特定しないと評価している。また、FDAではLーアスコルビン酸及びその塩類はGRAS物質としている。

また、Lーアスコルビン酸及びその塩類は、我が国において食品添加物、動物用医薬品、飼料添加物及びヒト用医薬品として既に使用されており、これまでに安全性に関して特段の問題は指摘されていない。

以上のことから、Lーアスコルビン酸が動物用医薬品及び飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、動物に残留したLーアスコルビン酸及びその代謝物が食品を介してヒトの健康を損なうおそれがないと考えられるとしております。

最後の「ヒトの健康を損なうおそれがないと考えられる」という表現を使った理由としましては、資料4の厚生労働省が対象外物質として、アスコルビン酸を暫定的ですが、選択した理由として、農畜水産物にある程度残留したとしても、ヒトの健康を損なうおそれがないことが明らかな物質というようなところがございしますので、ヒトの健康を損なうおそれがないと考えられるというような表現をさせていただいております。

次が資料3でございします。これは飼料添加物として、このLーアスコルビン酸ナトリウムを使用することについて、これは農林水産省に意見聴取されているものでございします。

評価対象飼料添加物の概要ですが、これはLーアスコルビン酸ナトリウム、使用方法としては飼料中に添加されます。開発の経緯でございしますが、Lーアスコルビン酸ナトリウムはヒトの必須栄養素の1つであるビタミンCのナトリウム塩です。

22行目になりますが、我が国では飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的とする飼料添加物として、Lーアスコルビン酸、Lーアスコルビン酸カルシウム等、ここに書いてある物質が指定されておきまして、飼料中のビタミンCを補給するために使用されてい

る。

26 行目ですが、食品添加物としては、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウム、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、そのほか、ここに書かれている物質がございますが、食品の酸化防止剤や栄養強化剤等として使用されている。

ほかにも L-アスコルビン酸及びその塩類は、ヒト用医薬品、動物用医薬品として使用されている。また、L-アスコルビン酸及びその塩は米国 EU を初めとする世界各国から食品添加物として使用されているほか、食品添加物としても使用されているとされております。

「II. 安全性に係る知見の概要」ですが、「1. L-アスコルビン酸及びその塩類について」ということで、JECFA、FDA に関しましては、先ほどと同じ記載がなされております。

10 行目ですが、我が国においても食品安全委員会で L-アスコルビン酸カルシウムが評価されているということも記載しております。

15 行目ですが、「2. ナトリウムイオンについて」ということで、今回 L-アスコルビン酸ナトリウムということ、ナトリウムイオンについて記載させていただいています。ナトリウムイオンは細胞外壁の主な陽イオンであり、イオンバランスにより細胞外液量を維持しており、体内のナトリウム含有量及び体液中の濃度は恒常性が保たれている。摂取されたナトリウムは、本質的には小腸で完全に吸収される。

21 行目ですが、ナトリウム摂取量が増加すれば、排泄量も増加し、摂取量が減少すれば排泄量も減少する。

以上のことから、ナトリウムが体内に過剰に蓄積される可能性は非常に低いと考えられたということで、最終的な 26 行目から食品健康影響評価になっておりまして、L-アスコルビン酸については別添のとおり、ポジティブリスト制度における対象外物質として評価されている。

L-アスコルビン酸ナトリウムについては、食品健康影響評価、動物用医薬品及びヒト用医薬品と使用されており、安全性に特段問題があると考えられていない。また、ナトリウムについても体内におけるナトリウム含有量及び体液中の濃度は恒常性が保たれていることから、ナトリウムが体内に過剰に蓄積される可能性は非常に低いと考えられる。

以上のことから、L-アスコルビン酸ナトリウムが飼料添加物として適正に使用される限りにおいては、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

以上が資料 2、資料 3 の御説明です。

○唐木座長　ということで、ビタミンCについてもナトリウムについても問題はないという評価結果でございますが、何か御意見、御質問はございますでしょうか。どうぞ。

○高木専門委員　評価に直接係るようなことではないのですが、アスコルビン酸ナトリウムで膀胱の過形成が見られたというデータがこちらのアスコルビン酸カルシウムの方の18ページの一覧表の中段より下のところにあるのですが、この変化についても、この表を見る限りにおいては、アスコルビン酸では見られていなくて、その裏のアスコルビン酸カルシウムの2段階発がん実験でも、詳細はわからないのですが、見られていない。これは恐らくpHの増加による結石によるものだと思うのですが、何かそのアスコルビン酸ナトリウムは特異的な影響というものがあるので、それについてどうとらえるかというところをディスカッションしておいた方がよいのではないのでしょうか。

○唐木座長　という御意見でございますが、これは参考資料4のデータですね。1.85%では2匹で膀胱の過形成が認められたものの、2.78%以上の添加群では認められなかったということです。添加物の評価のところでは、記載はしておくけれども、ドーズレスポンスはないというような取り扱いだったのですね。

○高木専門委員　ただ、アスコルビン酸ナトリウムそのものは、もう既に膀胱の2段階発がんのプロモーション物質としてよく知られている物質なので、そういう作用があることは確かなのだと思います。

○増田課長補佐　今回の場合は、飼料添加物で使用されて、家畜に残留するかどうかという話なので、それで資料3の5ページのところに、ナトリウムが恐らく発がん性に関与しているというような話ではないかと思われますので、ナトリウムイオンについて、ここで書かせていただいて、これが過剰に蓄積される可能性は非常に低いというようなことを書かさせていただいているということでございます。

○高木専門委員　ナトリウムかどうかはちょっと。例えば塩化ナトリウムを摂取したら膀胱の過形成ができるかというのと、そうではないと思うので、やはりアスコルビン酸ナトリウムそのものか何かの関係しているのではないかと思います。

○唐木座長　アスコルビン酸とナトリウムと両方あることが大事だということですか。アスコルビン酸とカルシウムではできないし、ナトリウムだけでもできないし、両方ある場合ということでしょうか。

その辺はこれだけのデータでは何とも言えないところですね。全体としては問題ないということはよいわけですが、その辺のところをどう記載するのか。特に記載をする必要があるのかどうか。特に記載するとしたら、具体的にはどこにどのように書いたらいいでし

ようか。

このところの書き方は、もう既にL-アスコルビン酸カルシウムの評価が終わっております。この影響はアスコルビン酸とカルシウムに分けてやっているけれども、それぞれ問題がない。今回は同じようにアスコルビン酸とナトリウムに分けて評価をして、それぞれに問題がないという書き方になっているということですが、今の御意見のようにアスコルビン酸カルシウムは問題ないけれども、アスコルビン酸ナトリウムが問題になるというようなことを考える根拠が、データは確かにそういうことかもしれませんが、その辺のところをどう考えたらいいのでしょうか。

○高木専門委員 あとは量的な問題で、実際の暴露量と動物実験の値が非常に離れているということで、実際問題としては問題ないというように書いたらいいのではないかと思います。

○唐木座長 どうぞ。

○津田専門委員 L-アスコルビン酸ナトリウムを飼料添加物として動物に与えると、動物体内ではナトリウムとアスコルビン酸に分かれて存在する。その食肉中に含まれるアスコルビン酸を評価したと書いておけば、動物体内のナトリウムは増えないので、アスコルビン酸ナトリウムでヒトの健康に影響がないということがわかるかと思います。

○高木専門委員 実験はたとえそうであっても、膀胱に影響が出ているので、それを2つに分けていいかどうか。

○唐木座長 ですから、その膀胱で出たのがアスコルビン酸のせいなのか、ナトリウムのせいなのか。先ほど御意見をお伺いしたのは、2つがあって初めてそれが起こるということがあり得るのかということところです。それを判定するだけのデータはないし、それをこのデータだけで言えるのかという問題にもなるだろうと思います。どうぞ。

○元井専門委員 10 ページの一番から3行目で「L-アスコルビン酸ナトリウム投与により尿及び膀胱に観察された変化は」以下の文章なのですが、「ナトリウムによる尿 pH の上昇がもたらした影響があると考えられる」ということで、文献があがっているのですが、この文献の詳細がわかりません。この辺はどのように表記されているのでしょうか。結局、ここではナトリウムによる変化だったということ言われているわけです。ですから、今のお話ですと、アスコルビン酸ナトリウムでなくてはいけないということになります。

○唐木座長 この18の文献がそこをはっきり言っていれば、この問題は解決するわけです。食品添加物の調査会でこの文献を見た上でこういう結論を書かれているということは、ナトリウムであるということだろうと思います。

○廣瀬委員 ちょっと追加しますが、ナトリウム塩による膀胱の発がんプロモーションはアスコルビン酸だけではなく、例えばグルタミン酸、OPP やサッカリンなど、いくつかの物質で普遍的に認められている現象なのです。

○唐木座長 そうですね。胃がんなどもナトリウムだと言われていていますね。

○廣瀬委員 ただ、NaCl が膀胱発がんを促進するかどうか、私はよく存じ上げていませんが、膀胱発がん促進の原因としては先ほど書いてあったように、pH が増加するということが尿中にクリスタルが増え粘膜を刺激するというようなことではないかと言われております。でも、はっきりした原因はわかっていません。今のところはそのように考えられているということだと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。それでは、このところは食品添加物の調査会で結論をきちんと検証されて、お書きになっておられるのでしょうから、ここを踏襲するということがよろしいでしょうか。

ありがとうございます。ほかに何か御意見はございますでしょうか。

それでは、よろしければ、アスコルビン酸と L-アスコルビン酸ナトリウムの健康影響評価について、この原文のとおりにさせていただきたいということでございます。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございます。

○増田課長補佐 資料 2 と資料 3 につきましては、座長の指示をいただきながら、事務局の方で内容を修正しまして、委員の方々に御確認いただこうと思いますので、よろしくお願ひします。評価書案につきましては、委員会に報告した後、意見・情報の募集の手続をいただきますので、寄せられた意見の対応につきましては、事務局で内容をとりまとめさせていただきますので、必要に応じて改めて調査会に諮りたいと思いますので、よろしくお願ひします。

後半の非公開の方ですが、資料の準備などをさせていただくということで、25 分から始めるということでよろしくお願ひします。

○唐木座長 それでは、今日は 2 回調査会があるのですが、前半の第 26 回の調査会をこれで終わりにしたいと思います。どうもご協力ありがとうございました。