

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 85 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 22 年 6 月 2 日（水） 13:00～15:15

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１） *Chryseobacterium proteolyticum*9670 株を利用して生産されたプロテイングルタミナーゼに係る食品健康影響評価について

（２） 2, 6-ジメチルピリジンに係る食品健康影響評価について

（３） その他

4. 出席者

（専門委員）

今井田座長、石塚専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、久保田専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、林専門委員、三森専門委員、森田専門委員、山添専門委員、山田専門委員

（専門参考人）

宇理須専門参考人、鎌田専門参考人、手島専門参考人

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、見上委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、北條評価課長、前田評価調整官、角井課長補佐、竹口係員

5. 配布資料

資料 1-1 食品添加物の指定要請添付資料 *Chryseobacterium proteolyticum* 9670 株由来のプロテイングルタミナーゼ

資料 1-2 平成 20 年 9 月 22 日付け「食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼についてープロテイングルタミナーゼの提出依頼補足資料」（府食第 1002 号）に対する回答」

資料 1-3 添加物評価書 *Chryseobacterium proteolyticum*9670 株を利用して生産されたプロテイングルタミナーゼ（案）

参考資料 1-1 添加物に関する食品健康影響評価指針

- 参考資料 1-2 食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について（平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号）（抜粋）
- 資料 2-1 2, 6-ジメチルピリジンの概要
- 資料 2-2 添加物評価書 2, 6-ジメチルピリジン（案）
- 参考資料 3-1 農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第 24 条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて（平成 22 年 5 月 20 日食品安全委員会決定）

6. 議事内容

○今井田座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 85 回「添加物専門調査会」を開催いたします。先生方には御多忙のところ、御出席いただきまして、誠にありがとうございます。

本日は 13 名の専門委員に御出席いただいております。

本日は専門参考人としまして、藤田保健衛生大学医学部教授の宇理須厚雄先生、国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第四室長の鎌田洋一先生、同じく代謝生化学部長の手島玲子先生に出席いただいております。よろしくお願いいたします。

伊藤専門委員、井上専門委員は、御都合により欠席との連絡をいただいております。食品安全委員会からも委員の先生方が御出席いただいております。

それでは、本日全体のスケジュールにつきましては、お手元に「食品安全委員会添加物専門調査会（第 85 回会合）議事次第」を配付しておりますので、御覧ください。議事に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、議事次第の方に 1、2、3 とありまして、4 に配付資料の一覧がございますので、御覧いただきながら御確認いただければと思います。

資料 1-1「食品添加物の指定要請添付資料 *Chryseobacterium proteolyticum*9670 株由来のプロテイングルタミナーゼ」。

資料 1-2「平成 20 年 9 月 22 日付け『食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼についてープロテイングルタミナーゼの提出依頼補足資料』（府食第 1002 号）に対する回答」。

資料 1-3「添加物評価書 *Chryseobacterium proteolyticum*9670 株を利用して生産されたプロテイングルタミナーゼ（案）」。

参考資料 1-1「添加物に関する食品健康影響評価指針」。

参考資料 1-2「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について（平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号）（抜粋）」。

資料 2-1「2, 6-ジメチルピリジンの概要」。

資料 2-2「添加物評価書 2, 6-ジメチルピリジン（案）」。

参考資料 3-1「農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、

食品安全基本法第 24 条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて（平成 22 年 5 月 20 日食品安全委員会決定）」。

以上でございます。過不足等がございましたら、随時、事務局の方に御指示をいただければと思います。なお、傍聴の方に申し上げますが、以上申し上げました資料及び参考資料以外で、専門委員等のお手元にあるものにつきましては、大部になりますこと等から傍聴の方にはお配りをしておりません。調査審議中に引用されたもので公表のものにつきましては、調査会終了後、事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴者の方の中で必要とされる方は、この会議終了後に事務局までお申し出いただければと思います。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、議事「(1) *Chryseobacterium proteolyticum*9670 株を利用して生産されたプロテイングルタミナーゼに係る食品健康影響評価について」でございます。これに関しまして、事務局の方から説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、資料 1-3 の評価書（案）を中心に御説明申し上げたいと思います。関連といたしまして、資料 1-1 と資料 1-2 がございます。

本品目につきましては、2008 年の第 60 回、第 61 回の専門調査会で御審議をいただいているところでございます。

資料 1-3 の 2 ページを御覧いただければと思いますが、冒頭に「審議の経緯」がございまして、2007 年 8 月に評価要請があり、2008 年 7 月、8 月に 2 回御審議をさせていただきました。結果、3 点ほど補足資料要求の御指示がございました。

1 点目としまして、製造工程における生産菌株の除去等。2 点目としまして、生産菌株静脈内接種試験で見られた肝臓巣状壊死の機序等。3 番目としまして、夾雑たん白質の同定、アレルゲン性の考察等、といったものでございました。

結果、5 月 7 日付けで、資料 1-2 にございますように、その 3 点の補足資料要求につきまして回答が提出されました。併せまして、当初提出されておりました評価要請資料、資料 1-1 でございますが、こちらは差替えとして何点か修正、追加の情報等を盛り込んだ差替え版が提出されておりますので、今回の資料として用意させていただいてございます。

資料 1-3 の中身につきまして、簡単に御説明を申し上げます。5 ページでございます。本品目は酵素でございます。

「2. 名称等」におきまして、和名、英名とございますが、今回、補足資料で酵素委員会の番号と CAS 番号を報告いただきましたので、前回のものに追記させていただいております。

「3. 基原、製造方法、成分、性状等及び使用方法」でございます。

「(1) 基原」でございます。大方は既に御審議をいただいておりますが、23～25 行目にかけて、この生産菌株の確立方法について、追加の情報をいただいておりますので、追記させていただいてございます。

27 行目「(2) 製造方法」でございます。こちらは補足資料と評価要請資料の差替えにより情報が追加されておりますので、前回資料よりも情報を拡充して、記載しております。

本品目はシードロットシステムにより管理されて生産することとされておりまして、この生産菌株 *C. proteolyticum*9670 株をバッチ法で液体培養して、培養液を除菌ろ過したものについて、限外ろ過及びイオン交換により脱塩・濃縮・精製を行い、無菌ろ過を行って得られたものを原液とする。その原液につままして、製造助剤を加えて粉末としたもの、これがこの評価対象となっております添加物「*C. proteolyticum*9670 株を利用して生産されたプロテイングルタミナーゼ」ということになります。以下、この評価書（案）上では「本品目」と呼称しております。

評価要請者は、当該製造工程におきまして、適切な管理の下、除菌ろ過工程及び無菌ろ過工程を経ることにより、本品目中から生産菌株は完全に除去されることを確認している。これにつまましては、補足資料の指示をいただいた 1 点目のポイントに係る事項でございますので、後ほど先生方から御説明があらうかと思ひます。

6 ページにまいりまして、有効成分の記載は前回ございましたけれども、7 行目以降、どのような成分がどれだけの割合で入っているかという情報について、補足資料要求の 3 番に基づきまして今回回答がございましたので、追記しております。

実生産スケールで製造されたものにつままして、たん白の含量を測定しましたところ、1.90%含有していたと。培養物由来のものであったということでございますが、そのたん白質のうち、96%がこの有効成分、残る 4%が約 24 kDa の夾雑たん白であるとされております。これを測定したのが試作した製剤についてでして、この試作製剤は本品目に対しまして賦形率が 2 倍になっておりますので、本品目におきましては、その組成が 2 倍高くなるということでございますので、たん白質として 3.80%含有しており、有効成分は 3.65%、24 kDa 夾雑たん白が 0.16%含まれるということにならうかと思ひます。

14～15 行目でございますが、JECFA で使われております TOS、全有機固形物につままして、JECFA の定めた方法で測定したところ、本品目中の含量は 4.6%であると算出された旨情報提供されましたので、ここに記載させていただいてございます。

有効成分の配列等は前回の評価書（案）にございましたので、省略させていただきます。

27 行目から 7 ページの前半にかけまして、24 kDa 夾雑たん白質のアミノ酸配列について、評価要請者が調べてきておりますので、記載させていただいております。

結果といたしまして、7 ページの図 2 の方にごございますように、網かけの部分が 195 のアミノ酸配列でございます。この 195 のアミノ酸配列を必ず含むというのは判っているのですが、6 ページの 37 行目以降にあるとおり、MALDI-TOF/MS で精密質量を測りますと、 m/z は 24,109.1 でございますので、その分子量に相当するものを考え合わせますと、この 195 アミノ酸の前後の幾つかのアミノ酸を含めて、都合 230～240 アミノ酸で構成されるであらうと。そのように 24 kDa 夾雑たん白質の配列の同定がなされております。

マキシマムといたしまして、前後のものを含めて 275 のアミノ酸が、24 kDa 夾雑たん

白質を構成している可能性があるということで、この 275 の配列をもって、後ほど御説明いたしますアレルギー性の検討におきまして、シークエンスの解析が行われてございます。

「(4) 性状等」、「(5) 使用方法」につきましては、前回御審議いただきました内容とほぼ変わっておりませんが、1 点、38 行目でございますが、評価要請者の方から情報がございましたので記載しておりますが、「評価要請者は、その他に既知の副反応はないとしている。」を追記しています。本品による反応は、側鎖のアミド基を加水分解してグルタミン酸残基にグルタミンを変換するというものでございますが、その他、既知の副反応はないということをおっしゃっていただいております。

8 ページ「4. 評価要請等の経緯」でございます。こちらも基本的に前回の評価書（案）から概ね変わっておりませんが、1 点だけ新たな情報が入っておりまして、18～21 行目にかけまして、米国におきまして GRAS の届出がなされていたところ、昨年 7 月に FDA の方から当該届出に異議がない旨の回答がなされているということでございます。

「5. 添加物指定の概要」も特に変更はございません。

「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」にまいります。その前に参考資料 1-1 をお出しいただきたいと思います。参考資料 1-1「添加物に関する食品健康影響評価指針」で、先生方に御尽力をいただいておりますが、事務的な手続がありまして、つい先日、5 月 27 日に、食品安全委員会において決定がなされております。具体的な経緯は、参考資料 1-1 の 3 ページに「審議の経緯」がございます。この指針におきまして、酵素の評価方法を定めていただいております。19 ページの「第 6 酵素の評価方法」につきましては、3 行目以降にございますけれども「適切な試験を行い、基原微生物の安全性について評価を行う必要がある。病原性のある又は毒素を産生する生産菌については原則として酵素の生産に使用すべきではない。」。

次のパラグラフですけれども、「酵素が消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合」。その条件が厚生省のガイドラインの方に書かれているものでございまして、本日は参考資料 1-2 として 1 枚紙で抜粋して用意させていただいております。

その参考資料 1-2 の 5 項目を満たした場合におきましては、参考資料 1-1 の 21 ページに「別表 1」がございます。一般的には、添加物の評価要請に際して、下の方の箱に「安全性に係る知見」とございますが、「2 毒性」と書かれている (1) ～ (9) の項目を一つお出しいただくのが原則でございます。ただいまの 5 項目を満たして、食品の常在成分になるであろうとされた場合におきましては、22 ページの別表 2 の 90 日間反復投与毒性試験と遺伝毒性試験とアレルギー性試験のみでよろしいというガイドラインの規程になっております。この規定につきましては、プロテイングルタミナーゼの御審議の際に決めていただいたものを踏まえて、この評価指針において規程しているという経緯がございます。

資料 1-3 に戻らせていただきまして、8 ページの 36 行目以降でございます。「1. 生

産菌株の安全性」でございます。こちらにつきましても、先ほど冒頭に申し上げましたが、40～43行目にかけまして、「評価要請者は、本品目の製造工程において、適切な管理の下～本品目中から生産菌株は完全に除去されることを確認している。」ということを書かせていただいております。

9 ページ「(1) 非病原性の確認」で①、②とございます。①の方は静脈内に投与した試験、②の方は経口投与の試験でございます。この静脈内投与の試験で a と b がございまして、a の方は当初提出された資料によるものでございまして、前回、前々回において既に審議されているところでございます。

そのときに肝臓の巣状壊死について考察を加えるようにというのが補足資料要求の 1 つに入っておりまして、今回はその補足資料の中で回答がなされてきましたので、その内容を一部追加させていただいております。箇所としては、9 ページの 41 行目以降でございます。「評価要請者は、巣状壊死について、菌体の病原性にかかわらず、血中の細菌を補足し、排除する主要器官である肝臓において」というように、肝臓巣状壊死の機序について、外部の専門家のコメントも踏まえて考察を出してきておりまして、こちらの方に追記させていただいております。

10 ページの 6 行目「b. 乳酸菌株との比較」が新たな試験として行われております。前回審議いただいた、a の緑膿菌株を対象とした試験では、緑膿菌株についても生産菌株についても肝臓の巣状壊死が見られたということございまして、その対照菌株の設定について御指摘があって、今回、補足資料要求の中の 1 つにも挙げられているわけでございます。それを踏まえまして、評価要請者の方で新たな試験を行っていただいております、乳酸菌株を対照として、あらためて静脈内投与の試験を行っているというものでございます。

②の経口投与試験については、既に御審議いただいているところでございます。

これら①、②を踏まえまして、31～41 行目にかけてでございますが、「(1) 非病原性の確認」のまとめの文章を用意させていただいております。

43 行目「(2) 非毒素産生性の確認」でございます。11 ページにかけまして、こちらの方は前回、前々回に既に御審議いただいております。まとめの文章を今回新たに用意させていただいております、それが 11 ページの 20～22 行目でございます。

「2. 本品目の安全性」の「(1) 体内動態（消化管内での分解性等）」でございます。こちらにつきましても前回、前々回既に御審議いただいているところでございますが、基本的に有効成分についての記載に限られてございます。

13 ページ「(2) 毒性」でございます。こちら①が反復投与毒性、②が遺伝毒性、③がアレルギー性という 3 つの試験結果についての記載でございます。概ね一とおり御審議いただいておりますが、幾つか新たな情報等を踏まえまして、追記させていただいております。

13 ページの 9 行目以降「①反復投与毒性」でございます。被験物質として用いましたロ

ットと TOS に換算した数値が情報として提供されましたので、被験物質として用いた量とともに TOS 換算した場合の数値も付記させていただきます。

25～26 行目でございます。この試験結果を踏まえて、「本専門調査会としても」以下の新たな文章を加えていただいております。

「②遺伝毒性」でございます。こちらも前回、遺伝毒性について、林先生からコメントという形で御審議を既にいただいております。結果は遺伝毒性なしであるということで御評価をいただいておりますが、追加の情報といたしまして、被験物質のロットと活性の数値が提供されておりますので、付記させていただきました。

その遺伝毒性についてのまとめの文章でございますが、14 ページの 7～11 行目にかけまして、新たに追記していただいております。

「③アレルギー性」でございます。有効成分については既に前回御審議いただいておりますが、今回、補足資料要求の中の 1 つに 24 kDa 夾雑たん白質についてのアレルギー性の考察を行うことという指示がなされていまして、今般、評価要請者の方から 24 kDa 夾雑たん白質についてのアレルギー性の検討結果も出てきていますので、追記させていただきます。

このアレルギー性の検討につきましては、14 ページの 25 行目「a. 既知のアレルギーとの構造相同性」と、16 ページの 9 行目「b. SGF 又は SIF による分子量又は免疫反応性の変化」と、大きくこの 2 つの項目で構成されていますが、それぞれ有効成分と 24 kDa 夾雑たん白質についての記述があるということでございます。

追記いたしましたのは、15 ページの 18 行目～16 ページの 7 行目にかけてでございます。まず 24 kDa 夾雑たん白質についてのシーケンス解析の結果でございます。冒頭申し上げました配列、マキシマムとして 275 のアミノ酸配列が 24 kDa 夾雑たん白質を構成し得るということで、275 アミノ酸の配列をもちまして、既存のアレルギーたん白と、まずは 8 アミノ酸配列の連続一致についての検索を行いまして、結果は 21～22 行目にありますように一致は認められなかった。

それ以降、6～7 アミノ酸配列が一致したものといたしまして、大きく 3 つのグループのたん白が見出されております。チモシーグラス、にんじん、落花生由来のものでございます。いずれにつきましてもエピトープの部位が既にわかっているたん白につきましては、連続一致した 6～7 アミノ酸はそのエピトープには含まれていないということが報告されているところでございます。

16 ページの 3 行目でございますが、全体のアラインメントを行った上での blast 検索を行っておりますが、これにつきましても E-value が 0.01 を下回るような相同性の高いものは見当たらなかった。

6～7 行目でございますが、80 アミノ酸スライディングウインドウ検索の結果、35% 以上の相同性を有するものも認められていないということでございました。

次に、人工消化液による物理的ないしはその免疫反応性の変化を見た結果でございます。

24 kDa 夾雑たん白質についての追記を 16 ページの 17 行目以降に加えさせていただいてございます。

18 行目からが SGF で処理をした場合の結果でございます。27 行目以降が SIF で処理した場合の結果。いずれも分解されるか否かという検討を行った結果でございます。加熱を行いますと分解されるような知見は得られておりますが、加熱を加えない場合、そのままでは、なかなか分解されないという結果でございます。

35～37 行目につきましては免疫反応性でございます。消化液で 1 時間以上処理した後においても、ポリクローナル抗体を用いまして、SDS-PAGE の後にウェスタンブロッティングを行っておりますが、免疫反応性の変化は認められていないということでございます。

「以上より」ということで、まとめの文章を 39～41 行目に「本品目の有効成分については」ということで用意させていただいてございます。24 kDa 夾雑たん白質につきましては、本日は御審議、御評価等があると思いますので、ここでは御用意しておりません。

16 ページの 43 行目以降「④ヒトにおける知見」。これは前回、前々回の審議で既に御評価をいただいているところでございます。

17 ページの 10 行目「3. 一日摂取量の推計等」でございます。これも一部、既に御審議いただいたのですが、今般、評価要請者の方から推定方法を一部変えまして、TOS 換算にした上で新たなデータが出てきておりますので、それを踏まえた記載をさせていただいてございます。

大きく 2 つのやり方で推定しておりまして、「別紙 2」が 22 ページにございますけれども、こちらは国民・健康栄養調査の各食品（群）につきまして、固形の食品（群）につきましては最大 0.020%、液体の食品群につきましては 0.001%を最大含有し得ると。酵素反応処理をした結果、これだけ最大で含有し得るという前提で積算して、摂取量を推定しております。

もう一つのやり方としては、23 ページの別紙 3 の方でございます。本品はたん白質を処理する酵素であるということで、加工食品の製造に用いられるたん白質素材につきまして、生産量ベースの摂取量推計を行っていただいております。

この二通りの摂取量の計算を行い、それを TOS 換算にしたもの。これを 17 ページの 10～27 行目にかけて記載させていただいてございます。

17 ページの 30 行目「Ⅲ. 国際機関等における評価」でございます。

「1. JECFA における評価」については、変更ございません。

「2. FDA における評価」については、冒頭申し上げたとおり、GRAS としての届出を行って、FDA から異議がない旨の回答がなされておりますので、その旨記載させていただいてございます。

「3. EU における評価」は、特に大きな変更はないかと思います。

18 ページ「4. 我が国における評価等」でございます。こちら 8～14 行目にかけての既存添加物の方で収載されております類似の酵素、類似の反応を行い得るような酵素とし

まして、トランスグルタミナーゼ、グルタミナーゼの記載。これは既に御審議をいただいているところでございます。文章的に手厚く書いておりますけれども、冒頭 2～7 行目にかけては、食品にもともと含まれているものに似たような酵素反応を行うような酵素が含まれているという情報。15～18 行目にかけては、物理化学的な方法で脱アミドを行うようなことが既に行われているという情報を追記させていただいております。

以上のことから、我が国においてはこのような脱アミド化たん白質の食経験につきまして、本品目のような酵素反応を行うような脱アミドは行われておりませんが、他の方法によってはあるという情報をいただいておりますので、追記させていただいております。

概要は全般、以上でございます。長くなりまして、申し訳ございません。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、本品目の審議に入りますが、今、説明のありましたように、この品目に関しましては、第 60 回と第 61 回の添加物専門調査会において審議をいただいているものでございます。補足資料等を提出されておりますし、要請資料そのものの差替えもなされているということがありますので、この評価書（案）全般にわたって、少なからず訂正が加えられております。第 60 回と第 61 回に審議いただいているところではありますけれども、適宜、補足資料を参考にしながら、もう一度見直してみたいと思います。

今日、審議していただく評価書（案）の中で、11～12 ページの「本品目の安全性」で、体内動態があります。ここの部分の審議は後回しにさせていただいて、他のところを順番に審議していきたいと思いますので、よろしくお願いします。

それでは、最初のところから順次行きたいと思います。5 ページの品目の概要、名称等、基原までですけれども、久保田先生、これでよろしかったでしょうか。

○久保田専門委員 はい。このように少し名称を変えてということで、そこはよろしいかと思いますが、実は私は専門ではございませんので、先ほどの基原のところでのこのように作製されたものということで、これはごく普通のことかどうかはわかりません。一般的にはよろしいかと思いますが、その辺だけ確認させていただければ結構だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。いかがですか。

○角井課長補佐 変異のさせ方、このような生産菌株の確立の方法は一般的なものであると評価要請者の方から聞いております。

○今井田座長 わかりました。では、このままでよろしいですね。

○久保田専門委員 はい。

○今井田座長 ありがとうございます。では、このままにさせていただきます。

次に 3 の「（2）製造方法」に入ります。このページの 32 行目の真ん中辺りから「評価要請者は、当該製造工程において、適切な管理の下、除菌ろ過工程～生産菌株は完全に除去されることを確認している。」ということを述べています。これに関しましては、資料 1-2 の補足資料要求の 1 番に関する部分かと思います。この件に関しまして、鎌田先生の

方からコメントをいただけませんか。

○鎌田専門参考人 この製造方法の部分ですけれども、培養液を除菌ろ過いたしております。それをさらに無菌ろ過いたしております。この無菌ろ過といいますのは、我々実験する人間が適切な手技を行えば、完全に菌は除菌できるものだというフィルターを使っています。それと全く同質のものをを用いて、この工程を行っていますので、この文面を見る限りにおいては、完全に除菌されることを確認しているという文章は正しいです。

○今井田座長 ありがとうございます。菌が完全に除菌されているというのがこの評価書の中で数か所にわたって、出てくると思うのですけれども、今の説明で完全に除菌されているという表現として大丈夫ということですね。

○鎌田専門参考人 補足の実験もされておりますし、これ以上疑いをかけることは難しいというところです。

○今井田座長 ありがとうございます。この点はよろしいでしょうか。ありがとうございます。では、これで **OK** ということにさせていただきます。

次に進みます。「(3) 成分」になりますけれども、さっき説明がありましたように、6 ページの 7 行目辺り「実生産スケールで製造された本品目の試作製剤～」という項目のパラグラフと 14 行目「また、本品目中の **TOS** の含有率」云々のパラグラフ。このことに関しましては、補足資料要求 3 番の前段の部分「最終製剤におけるプロテイングルタミナーゼ含量及び測定法を示すこと。」に対応する部分かと思います。これは前回、前々回の審議のときに山添先生から御指摘をいただいていたかと思いますが、何かコメントはございませんか。

○山添専門委員 この点については、ここのところに回答されていて、たん白量がきちんと出ていると思いますので、それで結構です。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、その次の 27 行目「**24 kDa** 夾雑たん白質～」の項目になりますけれども、ここのところが補足資料要求 3 番の後半の部分になると思います。「夾雑物としてのタンパク質の存在を確認すること。夾雑物の主要なタンパク質については、その同定を行い～」に対応する部分かと思います。

この部分に関しまして、参考人として来ていただいております宇理須先生、手島先生の御意見を伺いたいと思いますけれども、宇理須先生からコメントをお願いできませんでしょうか。

○宇理須専門参考人 藤田保健衛生大学の宇理須です。よろしくお願いします。

アレルギー性の評価という観点で、私は参考人と呼ばれたと理解しております。こういった夾雑物も同時にアレルギー性を評価しなければいけないのではないかとお伺いしております。そういう意味では、グルタミナーゼの方は、後からも出てくると思いますが、そういったいろいろな観点から、きちんと評価されていると思います。この **24 kDa** の夾雑物に関しましては、問題があるといってもよいのではないかと思います。

ただ、問題があるという点ですけれども、未知のアレルギー性を 100% 予知する方法は

現時点においては無いといっているわけですが、ですから、組換えの方でアレルゲン性の予知がなされているわけですが、これは現時点においては **weight of evidence** で評価をしている。しかし、100%アレルゲン性があります、とか、100%ないです、といった評価方法は現時点においては無いわけですが、それを理解していただいた上で、我々の意見を聞いていただけるといいと思います。

そういう意味で、ここの部分に関してはアレルゲン性云々ではありませんので、後からその件は出てくるのでしょうか。ここに書いてある部分に関しては、こういったペプチド断片を取って、相同性からどういうたん白かといったことを想定してやっているわけなので、ここの部分に関しては方法論としては問題はないと思います。

○今井田座長 アレルゲン性の問題に関しましては、後ほどコメントをいただければと思います。手島先生、何かコメントはございますか。

○手島専門参考人 24 kDa の夾雑たん白質に関しましては、前回まではシーケンスというところまでは出ていなかったのですが、今回は断片からアミノ酸のシーケンスを予測するという形のデータが出されてきていますので、この部分に関しては問題はないと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、アレルゲン性の問題等は後から審議いただくことにしまして、次に進ませていただきます。

7 ページの 30 行目「(4) 性状等」、(5) 使用方法」、8 ページ「4. 評価要請等の経緯」、5. 添加物指定の概要」までで何か御意見はございませんでしょうか。

○久保田専門委員 特にございません。これでよろしいのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。では、ここまでは審議いただいたということにして、「II. 安全性に係る知見の概要」に入ります。

「1. 生産菌株の安全性」です。9 ページ「(1) 非病原性の確認」がありまして「①生産菌株の静脈内投与試験」がございます。

「a. 緑膿菌株との比較」は第 60 回の専門調査会で審議済みでございます。その後半のところで、肝臓の巣状壊死についての考察が加えられております。これは 9 ページの 33 行目以下「病理組織学的検査では」とあって、41 行目の後半「評価要請者は、巣状壊死について、菌体の病原性にかかわらず、血中の細菌を補足し、排除する主要器官である肝臓において、その殺菌の過程において過剰な活性酸素種や炎症性サイトカインが発生し、周辺の肝細胞を含む実質細胞の細胞死を招いたことによるものであるとしている。」と記載しています。この点はかなり細かい記載内容だと思いますけれども、この点について御意見はございませんか。

1～2 行目にかけて「血中の細菌を補足し、排除する主要器官である肝臓において」という表現があります。三森先生、これはいかがですか。

○三森専門委員 「補足」という字が違うのではないのでしょうか。「捕捉」ですね。

○角井課長補佐 失礼しました。

○今井田座長 肝臓が主要器官としていいですか。

○三森専門委員 本来は脾臓だと思います。

○今井田座長 病態として表れるのが肝臓で、よく見つかるのはわかるのですが、ここは修正して、ここまで細かく書き切らない方がいいような気がします、いかがですか。

○三森専門委員 そうですね。評価要請者からの資料 1-2 には、その言葉が載っているのをそのまま使っていますので、入れなくてもよいのではないかと思います。

○今井田座長 「排除する主要器官である」という表現そのものは削除することにしたいと思います。前後の文章関係があるので、また細かいところは事務局と座長で詰めたいと思います。そういう方向にさせていただきたいと思いますが、よろしいですね。

（「はい」と声あり）

今回加わっているのは、その次からですね。「b. 乳酸菌株との比較」があって、この部分は資料 1-2 の補足資料要求 2 で、生産菌の静脈内接種試験で認められた肝臓の巣状壊死の発生機序に関する部分かと思います。この点に関しましては、鎌田先生からコメントはございませんでしょうか。

○鎌田専門参考人 本来この酵素標品は無菌になっている状態ですので、この試験場のものが石橋をたたいたその証拠をさらに出しなさいという状況であるという理解がまずあります。実際に実験された結果ですが、前は緑膿菌までのデータだったのですが、今回は人体に完全に無害だと。むしろ健康に役立つという乳酸菌を使って、さらに実験を追加して、石橋の石橋の石橋を渡ろうとしているという状態です。

そこから考えまして、その乳酸菌よりも症状といいますか、病理所見としては、より減弱した小さな少ない所見が出ているとお考えいただければ、この菌の標品の安全性は担保されている。本来もともと標品中に生きた菌は存在しませんし、何万分の一の確率で仮にあったとしても、それは非病原性の人体に役立つような菌よりもさらに影響が小さいものだという理解です。

○今井田座長 ありがとうございます。毒性に少し関わる場所ですが、毒性の先生方は何かコメントはございませんでしょうか。

私の方から 1 点です。これは一応、各群は雄 5 匹で検査して検討しているということですが、1 群の匹数が適切かどうかという点を含めて、毒性の先生にコメントをいただきたいのですが、梅村先生、いかがですか。

○梅村専門委員 この菌の毒性については素人なので、お伺いしたいところは、1 つは生産菌株と乳酸菌株で投与した菌数が約 3 倍違うのですが、このくらいの量の違いは結果として現れた乳酸菌の方が炎症が強く出ている。その結果、つまり生産菌株の方が乳酸菌株より病原性が低いと結論することができるのかどうかを確認したいです。

○今井田座長 コメントをいただけませんでしょうか。

○鎌田専門参考人 済みません、数字をもう一度。

○梅村専門委員 10 ページの 6 行目の「b」の試験です。ICR マウスに菌株 0、生産菌株 1.2×10^8 に対して、乳酸菌株は 3.7×10^8 になっているので、約 3 倍くらい量が多く投与されていて、強く出ているとは理解しないのでしょうか。

○鎌田専門参考人 我々、細菌を使って感染実験をしている者では、オーダー単位でものを考えます。 10^8 、 10^9 。それだけ有意の差があるだろうと。 10^8 レベルの中での変動をレギュレーションできないくらいの差だと理解をいたします。この 3 倍ですけれども、それから考えますと、肝臓での差は非常に明瞭に出ていると判断いたします。

○梅村専門委員 わかりました。ありがとうございます。

○今井田座長 ありがとうございます。そのほかにコメントはございますか。

それでは、次に進みまして、21 行目「②生産菌株の経口投与試験」です。これは既に審議が済んでいるということでございます。31 行目「以上より」とあって、これが全体のまとめになります。今まで審議していただいたことの全体のまとめになりますので、ここの部分で何かお気づきの点があったらコメントをいただきたいのですが、鎌田先生、このまとめの部分はよろしいでしょうか。

○鎌田専門参考人 先ほどのバクテリアを排除する主要器官という表現だけ非常に違和感がありましたが、それもありませんし、文章としては妥当と考えます。

○今井田座長 ありがとうございます。ここにも菌体を完全に除去と出てくるのですけれども、この表現でよいと理解いたしました。ほかの委員の先生方、よろしいでしょうか。

それでは、次に進みます。10 ページの「(2) 非毒素産生性の確認」ですけれども、これも基本的には第 60 回の専門調査会で審議済みということでございます。ただ、11 ページの 20～22 行目に関して「以上を総合的に勘案すると、本専門調査会としては、適切に管理された本生産菌株については、経口摂取において、病原性及び毒素産生性の懸念はないものとする。」という本専門調査会としての意見といたしますか、まとめが出てきております。これでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井田座長 ありがとうございます。では、24 行目「2. 本品目の安全性」に入ります。これは先ほど少し言いましたけれども、体内動態のところは後回しにさせていただきます。

13 ページの「(2) 毒性」に入ります。9 行目「①反復投与毒性」ですけれども、これも概ね第 61 回の審議において審議済みということでございます。冒頭のところにありましたように、TOS、被験物質の量の換算が行われておりますので、25 行目からになりますけれども、「本専門調査会としても、本試験における当該ロットの NOAEL を、TOS 換算で 93 mgTOS/kg 体重/日とした。」という文章が追加されております。この点に関しまして、梅村先生、何かコメントはございませんでしょうか。

○梅村専門委員 特にありません。

○今井田座長 毒性の副担当は中江先生ですけれども、何かコメントはございますか。

○中江専門委員 特にありません。

○今井田座長　ありがとうございます。では、この記載のままとさせていただきます。

28 行目「②遺伝毒性」でございます。遺伝毒性に関しましては、第 61 回専門調査会で審議いただいているのですけれども、そのときの経緯では担当であった林先生が御欠席だったということで、当日は問題ないというコメントをいただいているわけですが、文案は追って林先生の御確認をいただく、というところで終了しております。林先生、何かコメントはございますでしょうか。

○林専門委員　これで十分だと思います。

○今井田座長　ありがとうございます。確認させていただきました。

それでは、遺伝毒性の部分は終了ということで、山田先生の方からも何かコメントはございますか。

○山田専門委員　ございません。このとおりで結構です。

○今井田座長　ありがとうございます。では、14 ページの「③アレルギー性」に進みます。これは有効成分のことにしましては、第 61 回会合で審議済みだと思いますが、今回は 24 kDa の夾雑たん白質についての記載が 2 か所加わっております。

15 ページ 18 行目からと、16 ページ 17 行目からの部分でございます。24 kDa 夾雑たん白質の記載の部分ですけれども、資料 1-2 の補足資料要求 3 番の「夾雑物の主要なたん白質～の同定を行い、アレルギー誘発性について考察」に対応する部分かと思います。先ほど少し話が出ましたが、宇理須先生、手島先生の方からコメントをいただきたいと思います。宇理須先生、よろしくお願いいたします。

○宇理須専門参考人　先ほど言いましたように、アレルギー性を評価するのは組換えの方では行っておるわけです。この 24 kDa あるいは本体の方も含めてですけれども、私たちはそれに基づいて見させていただきました。今井田先生もおっしゃったように、本体の方は問題ないと思いました。随分きちんと資料がそろっていると思いました。

24 kDa の夾雑物の方ですけれども、こちらの方も手順を踏んでやっておられると思います。まずは相同性の問題から入るわけですが、これに関しましては、24 kDa の方も問題はないと思いました。6 個から 7 個のアレルギー物質との相同性があるという報告もありましたが、現時点においてはそういった数の少ない相同性に関しては、問題にしない方がむしろ非特異的な問題を排除する意味で、適切ではないかといわれておりますので、特にこの場合、IgE エピトープとの検討もされておりますので、私はこの点に関しましては問題ないと思いました。

物理化学的な処理に対する安定性を次に評価するわけですが、この物質に関しましても、人工胃液あるいは人工腸液に対する安定性とか、あるいは熱処理に対する安定性というのを見ております。その際、構造的に壊れるかという観点。要するに低分子化ですね。もう一つは、免疫反応性を見るという 2 つのポイントから見るわけです。

例えば酵素であって酵素活性を見るのは、アレルギー性という意味では対象にしないわけです。本来ならアレルギーですから、ヒトの IgE を用いてやるというのはアレルギーの

反応性でしょうけれども、これはヒトを使うということで、なかなか簡単にはできないということで、一般的には動物で作ったポリクローナル抗体で評価をしていく。それとの反応性を評価していくのが一般的な方法になっているわけであります。

この 24 kDa をそういった観点で見ていきますと、消化酵素に対する処理によっては構造的にも免疫反应的にも変化しないと結論づけられるのではないかと思います。いろいろな方法を用いてやっております、詳細を言った方がよければ言いますけれども、ドットブロットとか何かでは反応性が落ちるとか、SDS-PAGE でやると反応性が落ちないとか、一見矛盾するようなことを述べておりましたけれども、ドットブロットに関しては方法論的な問題があると思いました。例えば固相化がきちんとされていなければ、これは評価できないわけです。そういった点は問題があるのではないかと思いますので、それは評価の対象にしない方が混乱を来さないのではないかと思います。そういうことで、結論的に言いますと、そういった消化酵素に対する安定性はあるものだろうと思います。

もう一つは、熱処理に対する安定性です。これに対しましても結論を言うような信頼の置けるものではなくて、方法論的に問題がある。例えばドットブロットに関しましても、そういった固相化がうまくいっているのか。ELISA で評価をしていますけれども、ELISA の場合でも当然、固相化がうまくいなければ評価はできないわけですからけれども、それがきちんと証明されていない点があると思います。そういう意味で、消化酵素に対して安定なものだということが 1 つ、この物質のアレルゲン性という意味では、懸念される点ではないかと思います。

量の問題とかいろいろありますけれども、組換えに関しましても量ということに関して、ほとんどないところまで減っていればよいと思いますけれども、検出されるというふうになりますと、どの量までなら安全かという、そういった量の規定はアレルゲンの評価に関しては、なかなか難しいところがあります。その辺も御質問があれば答えますけれども、そういった量で評価をすることもアレルゲン性の場合には、なかなか難しい点があるということで、それを用いて安全だということをするのは問題かなと思いました。

そういう意味で、何らかの更なるデータを提出していただいて、総合的に見て、アレルゲンという意味で安全性が担保されればよいと思いますけれども、今の時点では懸念される点が残っていると私は思いました。

以上です。

○今井田座長　ありがとうございます。少し懸念材料が残るという御指摘だったと思いますが、もし追加で資料を出していただくとした場合は、どういう点の資料を要求したらよろしいでしょうか。

○宇理須専門参考人　その点に関しまして、組換えの方はヒトの患者血清を用いるという方法が 1 つあるわけですが、この物質がどういう患者血清を選んだらよいのかという観点で、少し難しいと思います。

それはどうしてかといいますと、例えば大豆由来のものであれば、大豆に対するアレル

ギーの患者さんの血清を持ってきて、チェックすればよいわけです。仮に大豆の場合でも豆科でやるとか、少し幅を広げることもできるわけです。ところが、この夾雑物がおそらく菌由来のものだとこの企業は推測しているようですけれども、菌由来のものと、要するにバクテリア由来のものだということになると思います。

そうすると、菌そのものに対するアレルギーの患者血清は当然ないわけですから、これはもう難しい。その場合に今度は **target serum** といって、関連のものですね。例えば細菌に対するアレルギーを持った患者血清を選ぶのが次の方法かもしれませんが、これも非常に非科学的なことになりますね。同属ならまだしも、全く関係のない、生物的に離れた細菌の患者血清を持ってきても、それがどれだけサイエンティフィックに意味があるかという問題が出てきますので、そういう意味で患者血清でチェックする方法がこの場合にはとりづらいのではないかと思います。

そういう意味では、他の方法で何があるかということですが、1つは食経験があるとか、そういったような証明をしていただけるのが一番よいのではないかと。組換えのときには土壌菌で食経験があるようなことでよく解決をした覚えがございます。ただ、この菌が食経験があるかどうか専門ではないので知りませんが、聞くところによると、そういった点も難しいのではないかと聞いております。

次の手ですが、この 24 kDa たん白と非常に類似したものを持っている菌が存在しておれば、その菌の食経験が証明されれば、要するに菌は食経験がなくても、24 kDa 夾雑物に非常に近いもの、高いものをヒトが食べているという証拠でも挙げれば、この 24 kDa の安全性は一つ担保できるかと思います。それに関しましては申し訳ありませんが、私に知識がございませんので、企業の方とか皆さんの意見を聞かせていただければと思います。

○今井田座長　ありがとうございます。手島先生、コメントをお願いいたします。

○手島専門参考人　この夾雑たん白質に関しましては、まず相同性検索の結果からは、既知のアレルゲンは相同性があるものはないということで、ここの点はまずクリアーをしているということですが、もう一つの物理的な安定性で、もう一つこれという形のデータが出てきていないというか、人工胃液、人工腸液での分解性が悪いという結果かと思います。

そうしたときに通常、組換えのアレルゲン性の試験の中では、**weight of evidence** という考え方の中で、総合的に考えてアレルゲン性を考えるということですが、そのときにもう一つ何か安全性を担保できるような証拠が欲しいと考えます。

先ほど宇理須先生がおっしゃっていましたが、この 24 kDa が菌由来のものであり、たしか本文の中には、本生産菌の属する *Chryseobacterium* 属は生の牛乳中に多く、ヒトに食されてきた可能性が高いという考察がございましたけれども、こういう食経験があるような菌の中に、ここで見られたような 24 kDa たん白が存在するかどうか。それは抗体を使ったウエスタンとかでもよろしいかと思いますが、そういうデータのデータがあれば、食経験がこのたん白に関してあるということが得られるかと思いますが、もう一つデ

ータが欲しいところかとは思いますが。

○今井田座長 ありがとうございます。手島先生に指摘していただいたのですが、この菌が同属になるのかどうかですが、牛乳等から検出されている記載があるのですが、これは同属の菌があると考えてよろしいですか。

○鎌田専門参考人 属のレベルで食経験をいうことは非常に難しいと思います。例えば炭疽菌です。これは非常に怖い菌だと周知されていますけれども、この炭疽菌と納豆を作る菌は同じ *Bacillus* 属に属します。ですので、*Chryseobacterium* 以下までが一緒でないと、食経験があるとして、この論議を続けるのは難しくなります。

○今井田座長 ありがとうございます。重要な点かと思えます。少し懸念材料が残るということだろうと思えます。16 ページの 39 行目から「以上より、本専門調査会としては、本品目の有効成分については～」という言葉がまとめとして書いてあります。ただ、このところは、今、問題になっている 24 kDa のことは書いておりません。これは少し懸念材料等もありますので、このところは有効成分の記載だけでは不十分ではないかと思えますけれども、その点についてコメントをいただけるとうれしいです。

今の点を踏まえて、まとめのところで 24 kDa を記載しないのは片手落ちのような気がするのですが、鎌田先生、いかがですか。

○鎌田専門参考人 観点的に私は細菌感染のところを見ていましたので、全体を判断するのに適切な人間ではないと思っておりまして、申し訳ありません。

○今井田座長 済みません、ありがとうございます。では、この点は全体を通したところでもう一度検討したいと思えます。とりあえずここで止めて、次に進んで、まとめて御審議いただければと思えます。ここままで何か特別に言っておきたいということはございますか。

では、次に進みます。16 ページの「④ヒトにおける知見」。ここは既に審議が済んでいると理解しております。

17 ページの「3. 一日摂取量の推計等」に関しまして、森田先生、お願いいたします。

○森田専門委員 今回、一日摂取量の推計の計算が前回の審議とかなり数値が変わっておりますので、できましたらその違いを御説明したいと思えます。評価書の方の別紙 2 に当たりますが、本品目の推定一日摂取量ということで、使用食品群の摂取量ベースということで計算されております。

これは国民健康・栄養調査という国でやっております栄養調査から各食品をどのくらい摂っているかというもので、この酵素が含まれる可能性があると考えられる食品を全部ピックアップしまして、それぞれの食品に対して、本品目の最大添加率から本品目の推定一日摂取量を 3.1 mgTOS/人/日、体重当たり 0.063 mgTOS/kg 体重/日となっております。

ただし、この国民健康・栄養調査では習慣的な摂取量の推定は少し難しい点がありまして、毎年行っておりますが、11 月中の 1 日のみの日本人の摂取の平均値ということなので、基本的には、摂取量として過小評価になるだろうという点がございます。

もう一点、本品の最大含有率を 0.020% として今回計算しておりますが、前回の場合は前回の評価書（案）では最大含有率を 0.09 として計算しております、約 5 分の 1 と申請者の方が減らしてきています。この理由については、添加率をこのようにしたとしか今回は述べておりません。実際に前回 0.09 としたのは、緑色の第 60 回の資料を見ていただきますと、30 ページにプロテイングルタミナーゼの添加量の一覧がございます。こちらの方は特許等を取るときに実際に有効性を示したときの添加量のパーセンテージが書いてございまして、例えば加工食品を製造する場合の一番上のてんぷら粉ですと、対たん白質で 0.08% と書いてありますが、これは実際に 100 g のてんぷら粉に 0.08g 添加ということであれば、食品中含量も 0.08% です。

それから考えますと、ここで最大含有率を 0.020% に下げているというところに疑問がございますので、できましたらもう一度問い合わせさせていただきたいと思います。これが例えば 0.09% なり 0.1% ということだと、これの 5 倍程度の摂取量。勿論、最大摂取量の推定なので、これだけ全部に含まれるとは考えませんが、もしそのように計算するのでしたら、摂取ベースで見ると 0.063 の 5 倍ですので、0.315 くらいにはなるかと考えます。

評価書の 23 ページの別紙 3 ですが、これは主要食品のたん白質素材の生産量ベースでございます。こちらに関しましては、主要たん白質の生産量に一日摂取量というような形で、こちらは本品の最大添加率を逆に大きめに 2% とし、前回よりも大きな数字で添加率を考えて、かなり多めの値を出しております。

ただし、こちらの一日摂取量に関しましては、この生産された量を国民全員が等しく 1 億 2,000 万人で摂るというように考えておりますので、これも一般の香料などの PCTT 法に比べると 10 分の 1 の推定になります。勿論これも最大添加率であり、すべての食品に含まれるという意味では、できるだけ過大に計算はしているのですけれども、香料等の添加物と同様に考えると、やはりこの 10 倍、本品由来の一日摂取量は 0.162 と出ておりますが、1.62 程度であろうというような最大摂取量の推定もでき得るという数値でございます。

もう一点、今回評価書の方には入っていないのですけれども、資料 1-1、要請者の方からの添付資料になります。こちらの 30 ページに「Budget method による本品の理論的最大一日摂取量」が図表 18 という形で入っております。この「Budget method」というのは、ヨーロッパ等、JECFA の方では、添加物の最大一日摂取量のスクリーニングに使うようにといわれている方法でございますが、Codex のミーティングのレポート等を見ますと、日本としては、「Budget method は、食品構成が余りにも違うので、適さないだろう」とはっきり発言されていまして、今回の評価書（案）の方からは外していただきました。

ただ、欧米と同じような形でこの方法から最大一日摂取量を計算しますと、③にございますように 0.276 mgTOS/kg 体重/日という値になります。全体を通しまして 0.2~2 mg TOS/kg 体重/日程度となり、後で最終的な評価のところで書かれていますが、安全マージンが 1,000 には行かないような最大摂取量が推定されるような品目となっております。

もう一点付け加えさせていただきますと、現在の国民健康・栄養調査では、プロテインのいわゆるサプリメントをどの程度摂っているかという調査が実はできておりません。そういう意味でも、プロテインのサプリメントというか健康食品系で、スポーツ選手等も含め **high dose** の摂取者についてのデータがないという現状も含めまして、安全性の面からは過小にならないようにということを考えますと、今、申し上げましたように、最大摂取量という形で考えていただければと思っております。

以上でございます。

○今井田座長　ありがとうございます。少し問い合わせをした方がいいというような御指摘もございました。この点に関しまして、何か質問はございますか。

では、次に進ませていただきます。17 ページの 30 行目「Ⅲ．国際機関等における評価」です。JECFA では評価が行われていない。

「2. FDA における評価」として、2009 年 7 月に FDA から GRAS 扱いになったということでございます。この点はよろしいですね。新たな情報かと思います。

○三森専門委員　FDA の評価ですが、GRAS として異議がないということですが、アレルギー性の評価については、FDA はどの辺まで考えているのでしょうか。そういうデータはあるのでしょうか。

○今井田座長　資料とか何かございますか。

○角井課長補佐　参照 18 ですから、当初要請資料の添付資料 13 でございます。1 番のファイルです。タグ「添付資料 13」をめくっていただきますと、FDA のヘッダーがありまして、GRAS Notice No.GRN000267、2009 年 7 月 15 日付けの CFSAN の部長から回答のレターが出ております。これを見ても、先ほどアレルギー性のところで議論になりました 24 kDa のことについては何も触れていません。

これが結局このレターの冒頭でございますけれども、要請者の天野エンザイムを代表して、おそらくこの Keller & Heckman という会社の Dubeck さんから書簡が出されたのが 2008 年 11 月 10 日でございますが、その notice の内容の中につきましても、24 kDa のことについては何も触れていない。要は FDA では 24 kDa のアレルギー性については何も検討していないということでございます。この内容は事業者の方にも確認をした結果、そうであるという確認を得ております。

○今井田座長　ありがとうございます。FDA の方で触れていないということですが、よろしいですか。確認ということですね。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員　同じ点について、評価書の表現は FDA で異議を申し述べていないということですね。これは GRAS として認めたということになるのですか。

○角井課長補佐　そうです。

○中江専門委員　今お示しいただいた参照 18 のコンクルージョンの書き方は、あくまでも天野のコンクルージョンに異議はないけれども、FDA は自分自身では何も判断していないと書いていますけれども、それでいいのですか。

○角井課長補佐 GRAS 届はそういうもののようでして、FDA はそういうスタンスで常に見ているというもののようです。

○今井田座長 よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、飛ばしましたところに戻りたいと思います。11 ページの「2. 本品目の安全性」の「(1) 体内動態」のところでございます。本品目は消化管内で分解して、食品の常在成分になり得るかどうかということで、参考資料として用意しました添加物に関する食品健康影響評価指針によれば、その点が科学的に明らかであれば、原則として毒性に関する資料として 3 セットのみ、すなわち 90 日間反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、アレルギー性試験のみの添付でよいということにされているわけでございます。その大前提があると思いますけれども、この点に関しまして、山添先生、御意見をいただけませんか。

○山添専門委員 先ほどの FDA で GRAS になったということですが、あの文章を読んでもみますと、アレルギーのところ、基の酵素本体が加水分解される、消化されるということで問題はないという判定になっている。不純物のことについては我々がここで問い合わせをした結果出てきて、その結果、消化されないということがわかっていますので、それは FDA の見解と我々の考え方とは多少違ってることがあり得るのではないかと思います。

その点にも関わるわけですが、夾雑のたん白が熱にもかなり安定で、難消化性であるということです。90℃30 分の加熱処理をすると人工胃液、人工腸液のいずれでもほぼ消化されるということを考え、加熱処理後もウェスタンブロット等ではそのまま検出できるということは、物質としての一次構造は変化をしていないと予想されます。

基のものは消化されないのに、熱処理をして消化をされるということは、三次元構造が変わっているということだろうと思います。ということは、この夾雑物が何らかの立体構造を取ることによって、消化酵素による分解を受けにくい形を取っている。そのためにかなり熱にも安定であると考えられます。配列を見てみますと、システインで作るような S-S 結合を持つアミノ酸残基は全く入っていない。ということは、当然その立体構造を取っていても切れやすいタイプではなくて、何らかのヘリックスか β シートの構造を持っていて、安定な配列を持っているから、かなりの熱処理を要する、強制的に構造を崩さないと分解ができないのだなと考えます。こういう特性を持った物質であるということだと思います。

では、こういう物質が体の中に入ってきたときに、どういう状態で体内に入る可能性があるのかなのか。こういう形のまま、ずっとそのまま分解もされなければ吸収も多分されないだろうと思うのです。そうすると、そのまま出ていってもいいと判断できるかどうかということになるのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。この 24 kDa の夾雑たん白のことにに関して、その分解性も含めて、その辺に関する資料をもう少し要求した方がいいという理解でよろしい

ですか。

○山添専門委員 これは非常に事業者の方も回答が難しいことになって、先ほど御意見もありましたけれども、既存の配列に似たものがあって、そういう菌体のデータがあって、食経験があれば、我々としても一番安心できると思います。それを調べていただきたいと思います。

もう一つは、このものがどこかで判断をしなければいけないのは、この構造のまま立体構造、三次元の構造を安定に取っていたもののままの場合、体の中に入らないと判断できるのかどうか。判断できれば、そのままいいと思います。吸収されないし、抗原性も多分出にくいだろうと予想されます。そこのところの判断をどうしましょうかということになるかと思っています。

○今井田座長 ありがとうございます。そのほかに御意見がございましたら。よろしいですか。二、三懸念する点があるということ。それから、今、山添先生の御指摘のように、アレルゲン性のところでも話が出ましたが、食経験のあるということが言えるかどうか。その類似した菌があるかどうか。それが食経験があるものかどうかを含めて、問い合わせをする必要があるのではないかと私は思います。そういうことでよろしいですか。何か御意見があったら、どうぞ。三森先生、お願いします。

○三森専門委員 山添先生がおっしゃった立体構造を保っていて、消化管を通して、それが生体内に吸収されない。そのまま排泄されたならばというところですけども、免疫毒性にお詳しい先生方にお伺いします。消化管内の粘膜にそういう立体構造のたん白質が入っていったら、生体内には吸収されない。でも、粘膜面には遭遇しているわけです。そういう場合に、抗原提示細胞であるマクロファージ等の細胞が抗原認識ができるのか、できないのか、どうなのでしょう。そのまま立体構造が大きくて、体内に吸収されない、血中に入っていないということ以外に、消化管の粘膜面で抗原性をリンパ球に提示してしまうことはあり得るのかどうかということです。それによつては、全部排泄されたら毒性は発言しないという問題ではなくなってしまうので、その辺をお伺いできますでしょうか。

○今井田座長 どなたにお聞きしたらよろしいでしょうか。手島先生、コメントをお願いします。

○手島専門参考人 粘膜免疫系の中で抗原提示細胞ということになると、やはりパイエル板あるいは腸管膜リンパ節だと思いますが、それがパイエル板に捉えられる、あるいは腸管膜リンパ節の抗原提示細胞に捉えられるということがあれば、抗原提示ということはあり得ると思います。確かに吸収された方がはるかに抗原提示が高いと思いますが、腸管免疫系のリンパ節で幾分提示されるということはあると思います。

○今井田座長 宇理須先生、お願いします。

○宇理須専門参考人 完全に吸収されないということが安全性の担保になるということと言おうとしますと、この物質は今度は 90℃ 30 分で処理しておいて、消化酵素をやると壊れるわけですね。そういう意味では、この物質の安全性を、吸収されない、スルーするか

ら大丈夫だ、とは逆に言えない。食べ物ですから、今度は熱処理した後に食べることがあるわけですから、そうすると、これは小さい分子量になっていって、逆に吸収されてしまうおそれもあります。完全には分解されずに、そういった抗原性を残したまま吸収され得るのではないかと思います。

もう一つは、低分子にならなければ体の中に入らないというわけではないです。ある程度の分子量を残したものでも生体は体内に入れて、しかし、それに対して異物として反応しないのは、生体というのは寛容というものを持っているので、異物として反応しないので食物アレルギーにならないという説明がされています。

そういう意味では、この2万ちょっとある分子量のものが生体に入らないといえるかは難しい問題です。不溶性だから入らない、壊されないから入らないというのは、なかなか難しいのではないかと。それが実証されればいいのかもしれませんが、私は生体には入り得るのではないかという気がします。ただ、これは証明されているわけではないので、証拠が要とは思いますが。一般論としては生体内に入り得るのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。そのほかに何かございますか。山添先生、よろしいですか。

○山添専門委員 確かにインスリンでも、経口投与してもゼロコンマ何%かは入りますので、吸収されないということはないとは思いますが、現実問題として、先ほど寛容とおっしゃったのですけれども、量的に全くそれが通常の立体構造を持っていて、実際には溶けにくいわけですね。脂溶性が高い条件下で非常に塊になった形を取って移動している状態のときに、現実問題として、1つは抗原性の場合には量的に低くても出るかもしれないけれども、現実にはそこでいろいろなものを毒性と考えるべきなのかどうかということになってしまうと思います。

○今井田座長 難しい問題があるような気がしますけれども、そのほかによろしいですか。

それでは、2～3確認したい事項が出てきたと思います。森田先生の方からも摂取量のことに関して、どういう判定でどういう基準で最大含有量を落としたのかという質問がございましたし、先ほどから議論をしているような内容を含めて、少し資料を整理してもらって、追加の資料等を集めて、再度審議する必要があるのではないかと思います、いかがでしょうか。

現時点の状態では最終的な判断を下すのは難しいと私は判断しますが、再度審議ということではよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、事務局の方から何かコメントはございますか。

○角井課長補佐 確認させてください。3点ほど御指摘があったかと思います。1つ目は、ホモロジーの高い24 kDa類似のものを含めての食経験があるかないかという観点から、似たようなものを作る食経験のある菌なりを探せるかどうかという点。

2 点目が、森田先生の方から御指摘がありましたけれども、添加率が前回と違うという点で、そこについて理由を教えてほしいという点。

3 点目が、山添先生の方から御指摘がありました、吸収されるのか、されないのかという点につきましては、ちょっと御議論があったかと思います。最後の 3 点目につきまして、どのような御指示を出すべきかどうかを教えていただきたいと思います。

○今井田座長 どういたしましょうか。これは質問しても難しい内容かもしれないですね。宇理須先生、どうですか。質問して答えが返ってくるような形の質問でないといけなと思いますけれども。

○宇理須専門参考人 動物実験で食べさせて、血中濃度でも測定できればいいのかもしれませんが。みんなスルーしてしまうのだと。そして、今、消化管でどれだけ消化されたかを見るような実験系もありますね。直腸とか何かでの回収と血中での検出。その両方を見ることによって、どういう吸収がされているかを見るような実験系があると思いますけれども、そういったようなことができれば、今のような答えが出るのかもしれませんが。

○今井田座長 わかりました。ほかにはよろしいですか。梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 吸収したか、しないかが、このアレルゲン性の危惧を払拭するものではないという議論だったとすれば、それについて問うても先に進まないような気がします。

○宇理須専門参考人 そのとおりだと思いますので、答えが出るような意見を言った方がいいのかもしれませんが。

○今井田座長 では、最後の点は、とりあえず質問しなくてよろしいですか。三森先生、お願いします。

○三森専門委員 それをしないと審議を先に進めることはできないのではないのでしょうか。安全性が担保されない限りは、危ないものについては私たちは認めるわけにはいかないわけですので、完全に大丈夫だというデータをいただかない限りは、先に進めないと思います。

今の論点のところを申請者に戻したところで、答えがないと言われたら、それでおしまいではないかと思います。私たちはそれに目をつぶって、安全性がありますと言うことが結論できるのでしょうか。今、アレルゲン性で一番問題になっているのはその辺だと思います。動物実験で、アレルギー性を全て予測できるかといったら、できないのが現状なわけですね。通常は、人が使って初めてアレルギーを起こして、そこから検査をするのがほとんどだと思います。こういうものに対しては動物実験でどこまで検出できるかということについては、手島先生が一番詳しいと思いますが、おそらく検出は無理だとおっしゃると思います。夾雑物がたかが 4% 含まれていますけれども、4% でも怖いんですね。製剤のうちの 4% が夾雑物だということで、入っていることは事実なのですから、それが完全に除去できるのでしたら話は別かもしれませんが、そうではない限りは、この夾雑物の毒性が最後までつきまとうのではないのでしょうか。そのデータを何らかの形でいただかない限りは、この専門調査会としては結論は出せないのではないかと思います。

○今井田座長　ありがとうございます。手島先生、コメントがあればお願いします。

○手島専門参考人　ただ、24 kDa の体内動態を求めるとなると、ラベルしたものがあって、それを追いかけるということになって、実験的には大変になることは事実だと思います。

○今井田座長　三森先生の方から指摘があったのですけれども、我々の専門調査会として安全性を担保するという意味では、確かに有効成分のことだけを議論してはいけないわけで、含有する 24 kDa の夾雑たん白のことも含めて担保しないといけないと思います。そういう意味では、先ほど私は少し言いましたけれども、例えば 16 ページの 39 行目くらいからのまとめがありますが、「本専門調査会としては、本品目の有効成分については～アレルギー性の懸念は低い」。だけれども、ここでは有効成分のことだけしか結論していません。夾雑たん白のことについては述べていないのですけれども、実際に我々が摂取するものなので、それらすべてを含めた形で書くべきだろうと。13 ページの毒性のことに關しても同じような表現があったかと思います。

○角井課長補佐　冒頭の 13 ページの 4～6 行目にかけてですけれども、「II 2 (1) のとおり～」ということで、食品常在成分になるか否かという検討は、主成分についてのみの検討を前提に書かれておりますけれども、24 kDa も含めてということでございますと、この辺の記載も変わってき得るということでございます。

○今井田座長　4～5 行目に關してですね。消化管内で分解して、食品常在成分になるということと關係が明らかにある場合という大前提で、3 セットで審議しているわけですが、これがこれでいいかということになってしまうということです。その 3 点目の点も含めて、申請者の方に意見を求めるということによろしいでしょうか。

○角井課長補佐　事務局からで僭越ですけれども、先ほど三森先生がいみじくも **elimination** されたらというお話もありましたので、実はこの 24 kDa の配列の検証の際に、実験室レベルでは一応単離をして解析を行っているわけです。実生産ベースでどうなのかというのがあるのですけれども、低減するというについて検討するという御指示が妥当なのであれば、そういった御指示もあり得るのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○今井田座長　三森先生、どうぞ。

○三森専門委員　もし 100% すべて除去できるということであれば、有効成分については安全性は担保されているわけですので、この議論はなくなると思います。本当にできるのですか。

○角井課長補佐　100% というのは厳しいかと思いますが、先ほど GM の方でおそらく高度精製の組換えのアミノ酸のお話だったかと思いますが、その場合ですと対象の品目中の確か 1 ppm を検出下限とし、そのたん白質が検出されなければ高度に精製されているということで、特別なスキームである簡単な審査の方へ進むというやり方があったかと思いますが、それが 1 つの目安であるということであれば、1 つの参照として指示事項と

して検討することは可能ではないかと思えます。

○今井田座長 ありがとうございます。その点を含めて問い合わせをしてもらったらいかがかと思えます。この点を含めまして、ほかに何か御意見はございますか。

では、この品目に関しましては、必要な資料がそろってから、再度審議ということにさせていただきたいと思えます。なお、具体的な指示等の内容の文面に関しましては、座長の方に一任していただいて、私の方から事務局に指示を出したいと思えますので、よろしくをお願いします。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、この物質に関して、今後の進め方について、事務局の方から何かありますか。

○角井課長補佐 それでは、資料が整い次第、再度の審議をお願いしたいと思えます。よろしくをお願いします。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、この第1品目の審議をこれで終わりにしたいと思えます。専門参考人として参加していただきました宇理須先生、手島先生、鎌田先生、どうもありがとうございます。これで退席していただいて結構でございます。

それでは、引き続き、議事「(2) 2, 6-ジメチルピリジンに係る食品健康影響評価について」でございます。この品目について、事務局の方から説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、資料2-2でございます。資料2-1がこの2, 6-ジメチルピリジンについて、評価要請者の方から出された資料でございますので、こちらの方を適宜御参照いただきながら、この2-2の評価書(案)を基に御説明をさせていただきたいと思えます。

資料2-2の2ページでございます。本品2, 6-ジメチルピリジンにつきましては、5月14日付けで厚生労働省の方から評価要請が来てございます。

4ページを御覧いただきたいのですけれども、「Ⅰ. 評価対象品目の概要」にありますとおり、用途は香料でございまして、主成分の名称、分子式、分子量、構造式は御覧いただいているとおりでございます。

「6. 評価要請の経緯」といたしまして、2, 6-ジメチルピリジンは、ウイスキー、コーヒー、ビール等の食品中に存在し、紅茶の焙煎、豚肉の加熱調理により生成する成分であるとされております。添加物2, 6-ジメチルピリジンといたしましては、欧米におきまして、スナック菓子、焼菓子等の様々な加工食品におきまして、香りの再現等の目的で添加されているという実態がございまして、いわゆる国際汎用香料でございまして、4ページの35行目以降にございますように、国際汎用香料の安全性評価の方法に基づいて、資料の整理が行われているところでございます。

4ページの41行目以降「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」でございます。

「1. 反復投与毒性」でございますが、5週齢のSDラット、各群雌雄各10匹に対しまして、添加物2, 6-ジメチルピリジンを、対照群のほか、0.03、0.3、3 mg/kg 体重/日の

投与群を設定いたしまして、90 日間の強制経口投与する試験が行われております。その結果、器官重量、剖検、病理組織学的検査におきまして、高用量群の雌の甲状腺につきまして、相対重量の増加が認められるとともに、うち 1 例では片側の低形成がみられた。これにつきまして、試験担当者は、相体重量の変化は試験施設の背景データの変動の範囲内であると。低形成につきましてはラットに自然発生的に発現する変化であると。かつ、1 例のみに見られたものであるということで、被験物質の投与とは関連のない変化と判断しております。

高用量群の雄 1 例におきまして、限局性の線維化を伴う肝臓の隆起巣が見られておりますが、これにつきましても、ラットに自然発生性に発現する変化であることから、試験担当者は被験物質の投与とは関連のない変化と判断しております。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び眼科科学的検査におきまして、被験物質の投与に関連した変化はみられておりません。試験担当者は、NOAEL を本試験の最高用量である 3 mg/kg 体重/日としております。担当の先生方の方で、「添加物専門調査会としても、本試験における NOAEL を、本試験での最高用量である 3 mg/kg 体重/日と評価した。」という文案を御用意いただいております。

16 行目「2. 発がん性」でございます。評価要請者の方は、2, 6-ジメチルピリジンにつきまして、発がん性試験は行われておらず、国際機関等による発がん性評価も行われていないとしております。

23 行目「3. 遺伝毒性」でございます。

「(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験」でございます。2 つ既存の公表の文献で報告がございまして、1 つ目が TA98 株のみを用いた試験でございますけれども、最高用量は 1 mg/plate まで実施されております。代謝活性化系存在下で陰性の結果が報告されているというところでございます。

2 つ目といたしましては、TA98、100、1535、1537 株を用いまして、最高用量は、TA100 については 3.2 mg/plate まで実施されておりますが、その他の株につきましては 0.32 mg/plate まででございますけれども、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されております。

「(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」につきましては、これは厚生労働省の委託試験でございまして、添加物 2, 6-ジメチルピリジンを被験物質といたしまして、チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株を用いて染色体異常試験を行っている。最高用量は 10 mM まで実施されております。結果、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されております。

「(3) げっ歯類を用いる小核試験」につきましても厚生労働省の委託試験でございまして、7 週齢の ICR マウス各群雄 5 匹で実施されてございまして、最高用量は 500 mg/kg 体重/日でございまして、陰性の結果が報告されているところでございます。

「(4) その他」でございまして、6 ページにまいります。2, 6-ジメチルピリジンにつ

きまして、酵母 D61.M 系統の二倍体を用いた異数性誘発試験が行われております。用量は 0.60%でございますので、換算しますと 6.0 mg/mL になろうかと思えます。結果、弱いⅦ染色体喪失作用が報告されているというものでございます。

まとめの文章といたしまして、担当の先生方に相談し、以上の結果から、酵母を用いた異数性誘発試験では弱いⅦ染色体喪失作用が報告されているが、復帰突然変異試験で陰性であり、染色体異常試験及び小核試験でも陰性の結果が報告されていることから、添加物 2, 6-ジメチルピリジンには、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた、としていただいております。

「4. その他」でございます。評価要請者は、2, 6-ジメチルピリジンについて、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていないとしております。

「5. 摂取量の推定」でございます。JECFA の PCTT 法によりまして、1995 年の米国及び欧州における一人一日当たりの推定摂取量がそれぞれ 0.007、0.3 µg であるとされております。我が国での本品目の推定摂取量は、既に指定されている香料物質で我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があるということを踏まえまして、0.007 µg から 0.3 µg の範囲になると推定される、としていただいております。

「6. 安全マージンの算出」でございます。先ほどの 90 日間反復投与毒性試験の NOAEL 3 mg/kg 体重/日と、ただいまの想定される推定摂取量を体重 50kg で割りまして推定摂取量が 0.0000001~0.000006 mg/kg 体重/日となりますけれども、これと比較いたしまして、安全マージンは 500,000~30,000,000 という計算となります。

「7. 構造クラスに基づく評価」でございます。2, 6-ジメチルピリジンにつきましては、8 ページのフローによりまして、構造クラスⅡとなります。本物質を単回強制経口投与したラットにおきまして、24 時間尿中に投与量の 90% 以上が 2-メチルピリジン-6-カルボン酸のグリシン抱合体となって排泄されたとする報告がございます。

「8. JECFA における評価」でございます。JECFA は、ピリジン、ピロール及びキノリン誘導体のグループとして、添加物 2, 6-ジメチルピリジンを評価しておりまして、構造クラスⅡの摂取許容量 540 µg/人/日を下回るということで、現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらすものではないとしているところでございます。

「9. 国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価に基づく評価」でございます。添加物 2, 6-ジメチルピリジンには、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。

7 ページにまいりまして、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン 500,000~30,000,000 は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量 0.007~0.3 µg/人/日が構造クラスⅡの摂取許容量 540 µg/人/日を下回る、とさせていただいております。

提出された試験のうち、90 日間反復投与毒性試験、染色体、小核につきましては、厚生

労働省の委託試験でございますが、通例のとおり被験物質の確認を行っておりまして、詳しくは竹口の方から説明をさせます。

○竹口係員 御説明させていただきます。反復投与毒性試験と遺伝毒性の染色体異常試験と小核試験につきましては、厚生労働省の委託により行われているところでございます。お手持ちの青い冊子の5番のタグを御覧いただければと思います。評価書では参照7として引用しておりますが、国立医薬品食品衛生研究所による被験物質2,6-ジメチルピリジンの確認結果が添付されてございます。

従前の御指摘に従いまして、厚生労働省の委託試験で用いられております被験物質の確認を国立衛研で行っていただいております。反復投与毒性試験、染色体異常試験、小核試験に用いられましたシグマアルドリッチ社の製品と和光純薬工業の製品につきまして、いずれについても試験委託機関により保存されていた被験物質の一部が入手できたということで、これについてGC/MS、IR、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMRのスペクトルの測定を行ったということでございます。産総研の公開データと比較いたしまして、主成分のMSスペクトルのパターン、IRスペクトル、NMRの化学シフト値はほぼ一致しているということでございます。

この製品についての試薬メーカーの品質管理の際に測定したデータが非公式に入手されております。このときにメーカー側で取られたIRスペクトルと産総研の公開データとを比較したところ、ほぼ一致していたということでございます。

結果、国立衛研の食添部第一室としまして、使用された被験物質が2,6-ジメチルピリジンであると考えられるという報告をいただいております。

以上でございます。

○角井課長補佐 事務局の方から追加ですけれども、本件については、遺伝毒性に関する試験が、厚生労働省から国立衛研を通じて委託発注されておりまして、規定によりまず資料の作成者ないしは資料作成の協力者ということではないですけれども、通例によりまずと利害相反の確認をしていただいておりますので、今井田座長の方から当時おられた林先生の利害相反の関係につきまして、御確認を取っていただければと思っております。

○今井田座長 評価書のところで実際に林先生の名前が入っているのですか。

○角井課長補佐 資料作成者でもございませんし、作成協力者でもないのですけれども、念のためということで、審議に御参加いただく可否につきまして、冒頭に座長の方から御確認を取っていただいております。こちらで手順のお取り計らいを忘れておりました。申し訳ございません。

○今井田座長 わかりました。では、林先生の意見も聞くことは必要だと思いますので、私の方から必要があるときには発言していただくということでよろしいでしょうか。

○林専門委員 了解しました。

○今井田座長 事務局の方はこれでよろしいですか。

○角井課長補佐 以上です。

○今井田座長 それでは、2. 6-ジメチルピリジンの審議を始めたいと思います。最初に評価書の4ページから始めたいと思います。

「Ⅰ. 評価対象品目の概要」でございます。この概要のことにしまして、久保田先生、お願いいたします。

○久保田専門委員 特に付け加えることはございません。このままでよろしいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、4ページの「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」に入ります。「1. 反復投与毒性」と「2. 発がん性」を含めてですけれども、コメントをお願いしたいと思います。三森先生、お願いいたします。

○三森専門委員 先ほど事務局から説明があったとおりでございます。反復投与毒性の方でございますが、用量は1日の安全な摂取量 $0.03 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ を基本に、1,000倍、10,000倍、100,000倍という形で用量設定されているということです。その文章に載っているとおりでありまして、投与に関連する変化は認められていないという結論でよろしいかと思えます。病理学的には先ほどから指摘されている甲状腺の片側の低形成や肝臓の線維化を伴う隆起巣がありますが、偶発的に発生したものということで、それも問題はないと思います。

したがって、NOAELは $3 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日ということでよろしいかと思えます。発がん性については、そこに書いてあるとおり、発がん性評価は行われていないということでございます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。塚本先生の方から追加コメントがありましたら、お願いします。

○塚本専門委員 私も三森先生と同じ意見で、特に追加はありません。

○今井田座長 ありがとうございます。これはNOAELを設定するところで90日間のデータが使われていると思いますので重要なデータになります。江馬先生、どうぞ。

○江馬専門委員 甲状腺の相対重量の増加は、毒性と考えなくてよろしいですか。

○三森専門委員 絶対重量が増加していないと思いますので、よろしいのではないかと思います。

○今井田座長 よろしいでしょうか。そのほかにございますか。ありがとうございます。

では、次に進ませていただきます。遺伝毒性にしまして、山田先生、お願いいたします。

○山田専門委員 遺伝毒性につきましては、サルモネラを用いたAmes試験とほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、げっ歯類を用いる *in vivo* 小核試験について、陰性という結果が出ています。今回は酵母を用いた異数性誘発試験という見慣れない試験が付いてまして、それについては弱い7番染色体喪失作用が報告されているのですが、これについては特段問題にするような結果ではないと考えております。

簡単に補足させていただきますと、この試験はⅦ染色体喪失作用となっておりますが、この染色体のところにマーカーがあって、これだけを調べているもので、ほかの染色体に影響がなくて、7番だけに影響があったというような意味の結果ではありません。6ページの5行目から9ページにかけて書かれておりますように、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えてよいと思います。

2行目のところに「D61.M 系統」と書かれているのですけれども、酵母なので、ネズミと違って系統という言葉は使わないのではないかと思います。「～株」としてください。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。林先生、何か追加のコメントがございましたら、お願いします。

○林専門委員 今、酵母の異数性という話があったのですけれども、「(3) げっ歯類を用いる小核試験」は、異数性を十分検出できる試験系ということで知られておりますので、少なくとも *in vivo* では影響がなかったということを示していると思います。したがって、このまとめで問題はないと思います。

○今井田座長 遺伝毒性に関しては、特段問題となる遺伝毒性はない、という結論だと思います。ありがとうございました。

「4. その他」のところで、内分泌かく乱性や生殖発生毒性に関する試験は行われていないということでございます。

「5. 摂取量の推定」に入りたいと思います。森田先生、お願いいたします。

○森田専門委員 通常の香料の評価どおりで、PCTT 法により推定されておまして、米国及び欧州において、それぞれ 0.007 µg 及び 0.3 µg ということで、日本でも同量であろうと推定されております。この物質に関しましては、一般食品にも含まれることは確認されておりますが、その数値的な値が出ておりませんので、一般食品からの摂取量との比に関しては載せておりません。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。何か御質問はございますか。よろしいでしょうか。

では、次に進ませていただいて「6. 安全マージンの算出」でございます。90日間反復投与毒性試験で得られている NOAEL 3 mg/kg 体重/日を基に、今の摂取量を計算すると、安全マージンとして 500,000～30,000,000 と非常に高い値が得られているということでございます。これはよろしいですね。

「7. 構造クラスに基づく評価」。これは頭金先生、お願いいたします。

○頭金専門委員 構造クラスに基づく分類でありますけれども、評価書の8ページにフロー図が書かれております。各ステップでのイエス・ノーの判断は妥当なものと考えます。結果といたしまして、この2,6-ジメチルピリジンはⅡに分類されるということになります。この物質の代謝ですが、ラットで 100 mg/kg 体重という高用量を経口投与したときの代謝物が同定されておまして、2-メチルピリジン-6-カルボン酸のグリシン抱合体が

検出されています。メチル基がカルボン酸に酸化されて、これがグリシン抱合を受けたものが主要代謝物として尿中に排泄されると推測されます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。代謝のところを含めてですけれども、山添先生、追加のコメントがありましたら、お願いします。

○山添専門委員 特にありません。

○今井田座長 ありがとうございます。この点で何か御質問はございませんでしょうか。よろしいですか。

「9. 国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価」でございますけれども、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないと考えられる、ということでございます。

7 ページの方で、先ほど言いましたけれども、安全マージンは非常に高いということでございます。ここまでで全般を通じて結構ですけれども、何かコメント、御意見はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

意見がないようでございますので、この 2, 6-ジメチルピリジンに係る食品健康影響評価について、添加物専門調査会としての審議の結果を取りまとめたいと思います。

添加物（香料）「2, 6-ジメチルピリジン」について審議を行った結果、「添加物（香料）2, 6-ジメチルピリジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。」という結論にしたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果として、食品安全委員会の方に報告することにいたします。よろしいですね。

（「はい」と声あり）

○今井田座長 ありがとうございます。今後の進め方について、事務局の方からお願いできますか。

○角井課長補佐 それでは、着香の目的で使用する場合ということで御審議の結果をいただきましたので、通例のやり方で食品健康影響評価と末尾のところを変えさせていただいて、評価の報告書（案）を先生方と御相談させていただきたいと思っております。

御確認いただきました評価の報告書につきましては、食品安全委員会に報告をいたしまして、ホームページ等を通じて広く御意見の募集を行わせていただく予定でございます。いただいた御意見につきましては、座長と御相談をさせていただければと存じます。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。その他、でございますが、事務局の方から何かございますか。

○角井課長補佐 参考資料 3-1 を御覧いただきたいと思います。去る 5 月 20 日に食品安全委員会の方で決定された内容について、若干御説明いたします。参考資料 3-1 の冒頭

にありますように、「農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるもの～」と長い書きぶりになっておりますが、要はいわゆるポストハーベスト農薬で、食品の腐敗、変敗の防止を目的とする場合には、我が国におきましては残留農薬としてのほかに添加物としても食品衛生法上、規制されるところでございます。

この扱いにつきまして、過去フルジオキシニルという、添加物でもあり、農薬でもあるものを御評価いただいたことはございますけれども、今般また別の品目の評価要請があるということで時宜を捉えまして、この決定をいただいたものでございます。取扱いを次のように定めるとされていまして、「1」にございますように、このようないわゆるポストハーベスト農薬であって、添加物としても規制されるものにつきましては、調査審議は農薬専門調査会で行なう。その際に通常農薬の調査審議以上に慎重に安全性評価を行うため、添加物専門調査会の専門委員のうち適当な方に対しまして、農薬専門調査会に出席を求めるということでございます。

「2」は形式でございますけれども、調査審議に御参画いただいた添加物専門調査会の専門委員の方の御氏名を評価書に付記するという扱いとされたところでございます。

簡単ですが、以上でございます。

○今井田座長　ありがとうございます。いわゆるポストハーベスト農薬で、農作物の腐敗、変敗の防止を目的としたものの評価方法に関しての説明で、主体は農薬専門調査会の方で審議していただきますが、添加物専門調査会の先生方のどなたかにも参加を求められることもあるということでございます。その節にはよろしく御協力をお願いいたします。この点につきまして、御質問はありますか。

では、その他はございますか。

○角井課長補佐　あとは事務局な報告が4点ございます。1点目が、3月18日～4月16日までパブリック・コメントを募集しておりました1-ペンテン-3-オールと3-メチル-2-ブテノールにつきましては、4月28日開催の食品安全委員会に報告をいたしまして、同日付けで評価結果を厚生労働省に通知しております。

2点目。4月8日～5月7日までパブリック・コメントを募集しておりましたピペリジンにつきましては、5月20日開催の食品安全委員会に報告をいたしまして、同日付けで評価結果を厚生労働省に通知しております。

3点目。冒頭御紹介いたしましたけれども、昨年12月15日の第81回の本専門調査会におきまして御審議いただきました「添加物に関する食品健康影響評価指針」につきましては、5月27日開催の食品安全委員会に報告をしまして、同日付けで厚生労働省にお知らせをしております。

4点目。前回4月20日の第84回の本専門調査会において御審議いただきましたピロリジンにつきましては、審議結果（案）を4月28日開催の食品安全委員会に報告をいたしまして、同日より30日間パブリック・コメントの募集を行うこととされました。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、全般を通じてで結構ですけれども、何か御意見、コメント等がございましたら、お願いいたします。よろしいですか。

特になければ、本日の添加物専門調査会のすべての議事を終了したいと思います。事務局の方から次回の予定について、説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 次回の会合につきましては、6月29日火曜日14時から御審議をいただくことを予定しておりますので、よろしくお願い申し上げます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、以上をもちまして、第85回「食品安全委員会添加物専門調査会」を閉会といたします。どうもありがとうございました。