

# 食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

## 第 98 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 8 月 23 日（火） 14：00～17：23

2. 場所 食品安全委員会中会議室

### 3. 議事

- (1) カルミンに係る食品健康影響評価について
- (2) 3-エ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、伊藤専門委員、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、中江専門委員、三森専門委員、森田専門委員、  
山添専門委員、山田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、畑江委員、廣瀬委員

(専門参考人)

手島玲子（国立医薬品食品衛生研究所）

(事務局)

栗本事務局長、坂本評価課長、前田評価調整官、角井課長補佐、  
中矢係長、伊藤係員、藤田技術参与

### 5. 配布資料

資料 1-1 添加物評価書「カルミン」（案）

参考資料 1-1 コチニール色素中の主要アレルゲンタンパク質の解析

資料 2-1 3-エチルピリジン 補足資料 調査報告書

資料 2-2 添加物評価書「3-エチルピリジン」（案）

### 6. 議事内容

○今井田座長 それでは、そろそろ定刻になりましたので、ただいまから第 98 回添加物  
専門調査会を開催いたします。

先生方には御多忙中のところ御出席いただきまして、まことにありがとうございます。  
本日は、12名の専門委員に御出席いただいております。

また、本日は、専門参考人としまして国立医薬品食品衛生研究所の手島玲子先生に御出席いただいております。手島先生、よろしくお願ひいたします。

なお、井上専門委員、頭金専門委員、そして林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。

また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席です。

お手元に第98回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますので、ごらんいただきたいと思ひます。

では、審議に入ります前に、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 それでは資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、それから座席表、専門委員名簿とございまして、議事次第の「4.」、「配布資料」に一覧を記載させていただいておりますので、御参照ください。

資料1-1「添加物評価書「カルミン」(案)」、それから参考資料1-1「コチニール色素中の主要アレルゲンタンパク質の解析」、それから資料2-1としまして「3-エチルピリジン 補足資料 調査報告書」でございます。厚生労働省からの通知文の表紙になっているもので、ちょっと厚いものでございます。それから資料2-2「添加物評価書「3-エチルピリジン」(案)」。以上でございます。

資料の過不足等ございましたら、随時、事務局に御指示いただければと思ひます。

なお、以上申し上げました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、専門調査会終了後、事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴者の中で必要とされる方は、この専門調査会終了後に事務局までお申し出いただければと思ひます。

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、議事の(1)に入りたいと思ひます。議事(1)「カルミンに係る食品健康影響評価について」でございます。

審議に入ります前に、いつものことですがけれども、提出資料として利用されているものの資料の作成に協力された方として、梅村専門委員及び林専門委員が該当することを報告いたします。

本日御出席の梅村専門委員におかれましては、私、座長といたしまして、該当する部分の資料について発言していただくことが必要と考えております。専門調査会として、そのように考えるということによろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

○今井田座長 ありがとうございます。

了承を得たものとさせていただきます。

また、本日、専門参考人として御出席いただいた手島先生も、提出資料として利用されているものの作成に協力した方でございますけれども、もとよりこの資料の内容を含めまして広く発言していただくことをお願いして専門参考人としてお呼びしているところでございますので、よろしくお願いたします。

それでは、このカルミンに係る食品健康影響評価について、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 1-1「添加物評価書「カルミン」(案)」をもとに説明申し上げます。

まず、前回御審議いただいたところ、幾つか修正等ございますので、若干敷衍させていただきます。

3 ページをごらんいただきまして、審議の経緯としまして、前回、2011年7月26日の97回専門調査会で御審議いただきまして、今回、第98回添加物専門調査会ということでございます。

1 ページ戻っていただきまして「目次」の方です。1 ページ、2 ページ、見開きですけれども、こちらのⅠ. と、それからⅡ. 「安全性に係る知見の概要」の「2. 」の「(6) アレルゲン性」までを前回御審議いただきましたので、本日は、この「(7) ヒトにおける知見」以降の御審議をお願いしたいと考えているところでございます。

前回御審議いただきました中で、ちょっと幾つか修正がございましたのは、まず13 ページ、これは形式的な修正でございますけれども、14 行目「(2) 急性毒性」のリードの部分で、16 行目に「コチニール色素及びカルミン酸塩を被験物質とした」というふうに記載させていただいております。前回「コチニール色素を被験物質とした」と書いてありましたが、ごらんいただきますとわかりますように、引用している試験成績の中には被験物質をカルミン塩アルミニウムとしたものもございますので、「コチニール色素」とあっただけのを「コチニール色素及びカルミン酸塩」と修正させていただいております。

それから、15 ページに参りまして、前のページから「Ford らのラットを用いた二世代にわたる試験」で、場所が 21 行目以降ですけれども、「しかしながら、」というところで、「膣炎及び尿路結石症については～」とありますけれども、こちら、前回は「リンパ節水腫」、3 行ほど上に「リンパ節水腫」という言葉がありますけれども、これがこちらの中に入っております。投与に関連した変化である可能性は否定できないという所見の一つに挙がっておりました。御審議いただいた結果、「リンパ節水腫」についてはとらないう御結論だったかと思っておりますので、その旨修正をさせていただいております。

関連して、23 行目の「6 倍」とございますけれども、こちらも前回の案では「2~6 倍」とあったものを、「リンパ節水腫」を削りました関係上、こちらの膣炎と尿路結石症について発生率が 6 倍ということで、「6 倍」という修正をさせていただいております。

それから、その下、15 ページの脚注でございますけれども、「Davide Campari 社か

ら～」という脚注でございますが、2行目に「47.8%、更に58週間保管後には46.1%」でございます。こちら、前は「46.1%又は47.8%（測定法の違いによる。）」とありましたが、原著からの転記について担当の先生方の御確認をいただいた上で原著どおりに修正をさせていただいております。

それから、22ページに参りますが、こちらの22行目「②コチニール色素」についてのTanakaの試験でございますけれども、26行目までに用量群が「0.5、1.0、2.0%」とございまして、その換算用量、mg/kg体重/日換算での用量を列記させていただいております。下の脚注でございますけれども、生殖発生毒性試験で雌でございますので、交配前、交配中、妊娠中、哺育中と、体重当たりの用量というのはかなり変わってきてしまうのですけれども、前回の御審議の中で、一番低い用量を安全側に立って記載してはというような御示唆があったかと思っておりますので、こちら、そのような方法で換算用量を記載させていただいております。

それから、アレルギー性の試験ですけれども、23ページから24ページにかけてですが、Hamano-NagaokaらのPLNAの試験成績でございます。こちら、前回、手島先生からコメントをいただきまして、それをもとに御審議をいただいたかと思っておりますけれども、手島先生の御指摘のコメントの内容を御了承いただいているということで、こちらの24ページの8行目以降にジャッジ文として、そのコメントに記載されていた御評価の文章をそのまま転記して、「本専門調査会としては～」という形にさせていただいております。

前回の御審議いただいた関係では、このような修正点がございます。

○今井田座長 では、ちょっと確認をさせていただきますので、ここで一度切ります。

それでは、今、前回まで審議していただいた内容を評価書に反映したということで説明をいただきました。担当の先生方で、今の点で何か御発言ございますか。よろしいでしょうか。修正内容だけではなくて、内容の点についてでも結構ですけれども、よろしいですか。なさそうですが、よろしいですかね。静かなのでちょっと意外なのですけれども、特に発言がないということで、それでは、よろしいですね、その次に進んでいただい。お願いします。

○角井課長補佐 前回御審議いただいた内容ですけれども、補足資料要求につながるような御指摘が幾つかあったかと思っております。今日先生方に、手持参考資料1-5ということで、1枚紙で用意させていただいておりますけれども、一応御指摘いただいた内容をまとめさせていただきますと、この2点に集約されるのかなと思ひまして、このように記載させていただきます。

読み上げますと、まず①ですが、「汎用されている添加物「カルミン」並びに添加物「コチニール色素」及び「コチニール抽出物」に含まれる成分の組成（アルミニウムを含む。）の実態を明らかにするとともに、当該成分のうちカルミン酸及びその他の染色剤（例：ケルメス酸、フラボケルメス酸等）について、添加物としての摂取量も勘案した上で体内動態を明らかにすること。」。

それから②としまして、「添加物「カルミン」について、指針に準拠した復帰突然変異試験を GLP の下で実施すること。併せてその被験物質中のヒスチジン及びトリプトファンの定量も行うこと。」。

以上のような点だったかと理解しておりますけれども、いかがでしょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。

手持参考資料 1-5 で、①の方からですけれども、これは、たしか山添先生の御指摘の質問かと思うのですけれども、山添先生、何かコメントはございますか。

○山添専門委員 実際にこれを使用していた場合に、尿が着色をすとか、組織で着色が見られるということから、何らかの色のついたものが体内に取り込まれるということが考えられて、それがコチニール色素そのものというか、カルミン酸の本体、main の物質なのか、それとも共存をしている物質として取り込まれているのかが区別がつかないので、その移動について少しはつきりさせてほしい。わかっていることについて、それをちょっと考察してほしいというのがねらいです。

○今井田座長 ありがとうございます。

①の方はよろしいですね。いいですか。

②の方に関してなのですけれども、遺伝毒性に関してのことでコメントが出ております。これ、山田先生、よろしいでしょうか。

○山田専門委員 林先生とも話し合っ、やはりこの試験は 1 つはやっていただいたほうがいいのではないかとということで、指摘事項に入れさせていただきました。

○今井田座長 ありがとうございます。

これに関連して、この前回の専門調査会で、たしか三森先生がコメントされたかと思うのですけれども、含まれているたん白質成分の除去なり、非常に低減したものに関して Ames test を要請するか、どうかという点であったかと思うのですけれども、三森先生、その点はよろしいですか。

○三森専門委員 今回の指摘事項、2 番目の方でしょうか。

○今井田座長 そうです。

○三森専門委員 そこでヒスチジンやトリプトファンの話が出ていますので、それで私は納得いたしました。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

それでは、とりあえず、前回までのところで出てきた指摘事項の案としては、この 1-5 ということにさせていただいて、今日また新たに追加の指摘事項が出るかもしれませんが、ここまでのところで追加の発言等ございますか。よろしいですか。

ないようです、ありがとうございます。では、次に進みます。

では事務局の方、お願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、資料 1-1 の 24 ページ「(7) ヒトにおける知見」について御説明させていただきます。

まずお断りをしなければならないのは、前回御用意した資料でも、この「ヒトにおける知見」を記載させていただいていたのですけれども、その中で、原著でいわゆる「カンパリ」とあったものにつきまして「カルミン添加リキュール」という言葉で文章を作成させていただいていたのですけれども、厚生労働省の方に確認しましたところ、もちろんのことですけれども、我が国においてはカルミンが未指定の添加物であるということで、カルミンを含んだカンパリの販売及び提供は食品衛生法で禁止されていると。そういった状況の中で、現在、世界でこのカンパリの製造販売元であるカンパリ社は、2007年10月以降の製造ロットから、いわゆる合成着色料を使用してカンパリを製造しているということでございます。それにしがいまして、我が国の国内の販売元も、2007年10月以降、合成着色料を使用して製造されたカンパリを輸入して販売しているということでございます。

それ以前にどうだったのかということなのですけれども、我が国の国内で、合成着色料を使用して製造・輸出されたカンパリへの切りかえの前に販売・提供されていたカルミンの製造に使用されていた着色料は、我が国向けとしては「コチニール色素」ということで、これを使ったカンパリのみを輸出していたということでございます。他方、海外においては「コチニール色素」、又は場合によっては「コチニール抽出物」でございますが、それを使ったカンパリと、それから今回御審議いただいているカルミンを使ったカンパリの両方を製造して、それらが流通していたということでございます。

我が国ではカルミンが未指定であることから、我が国の国内の販売元は、「コチニール色素」を使用して製造されたカンパリのみをカンパリ社に指定して、そのみを輸入販売していたと。そういった情報が厚生労働省の方から提供されました。そうしますと、原著で「カンパリ」とあるものを一律「カルミン添加リキュール」と訳してしまうのは問題がありますので、一応今回用意させていただいた案では、原著で「カンパリ」とあるものにつきましては、「カンパリ」とそのまま訳して記載をさせていただいてございます。一応それだけ、お断りをさせていただきます。

それでは内容の説明ですけれども、24ページの18行目「①疫学研究等」でございます。

Fernandesら(1997)は、蕁麻疹等の症例36例、それと病院対照48例から採取したリンパ球に、着色料6種類等を抗原として投与する*in vitro*リンパ球刺激性試験を実施したところ、症例34例中の7例、それから病院対照21例中の1例が陽性であったと。また、SPT、skin prick testを実施したところ、症例34例中10例が「カルミン酸」に対して陽性で、うち5例は上記リンパ球刺激性試験においても陽性で、更にそのうち4例は「カルミン酸」舌下負荷試験で掻痒症を発症したとしています。

29行目、Petitpierreら(1985)年は、過敏性腸症候群と診断された、アトピーのある症例12例と、それからアトピーのない対照12例に「カルミン酸」等を除去した食品を摂取させ、3週間後には別の食品を摂取させ、過敏性腸症候群の症状が悪化した場合には、一たんその摂取を控えさせた1~2週間後に再びそれを摂取させる試験を実施しています。

再摂取で症状の悪化が見られた者については誘発試験を実施し、また、添加物 6 種類等について skin prick test を実施していると。結果、アトピーのない対照 1 例のみが食品中の「カルミン酸」の有無に反応しましたが、SPT 及び負荷試験では「カルミン酸」に対して陰性であったと。そのほか、アトピーのある症例 1 例が skin prick test で「カルミン酸」に対して陽性であったとしております。

44 行目、Pumphrey (2000) は、英国において致死的なアナフィラキシーを発症したとして登録された 200 を超える症例の中で、食物アレルギーが原因であるとされたものは 50 例以上あったが、カルミンに対するアレルギーが原因であるとされたものはなかったとしております。

5 行目、Moneret-Vautrin (2000) は、フランスにおける食物アレルギー又は食物不耐のある症例 903 例に係るデータベース中、5.5%の症例が食物不耐を有し、うち 8 例が着色料に対する不耐を有し、更にそのうちの 1 例のみがカルミンに対する不耐を有していたと報告しております。JECFA は、本報告につきまして、カルミンに対するアレルギーの発生率が低値であることを示唆するものであるが、当該アレルギーの有病率の推定に用いることはできないとしております。

13 行目、Liippo&Lammintausta (2009) の報告によれば、食品又は添加物に関連したものと推測される皮膚又は腸管症状を発症したことのフィンランド人症例 3,164 例について skin prick test を実施したところ、うち 94 例 (3.0%) がカルミンに対して陽性であったとされております。

それから、引き続きまして 21 行目「②個別症例報告」でございます。

まず 22 行目「a. 食品摂取によるアレルギー症例」でございます。

こちら、先生方には、全容がよりわかりやすくなりますように、手持参考資料 1-6 という A3 の縦長の表の形で用意させていただいております。中身はこの評価書案に書いてあるものでございますけれども、比較できるように表にさせていただいているところでございます。こちらを御参照いただきながら内容を確認していただければと思います。

まず、評価書案の 25 ページの 23 行目の Kägi ら (1994) 及び Kägi & Wüthrich (1996) から報告のありました症例 1 例と。それから、ちょっと飛びまして 45 行目の Wüthrich ら (1997) の報告によります、26 ページの方に参りまして、カンパリを飲んだ後に救急処置を要した重篤なアナフィラキシー反応を発症した症例 3 例と、蕁麻疹及び血管浮腫の見られた症例 2 例の計 5 例、このうちの 1 例が、この Kägi らの 1 例ということで、一部重複しているものでございますが、こちらの 5 例についてが、先生方がお手持ちの No. 1 から No. 5 の症例でございます。

それから、26 ページの 14 行目、Beaudouin ら (1995) の症例 1 例 (女性 35 歳) でございますが、こちら、表でいきますと No. 6 の症例となります。

それから、23 行目、Baldwin ら (1997) の報告によります症例 1 例 (女性 27 歳) ですけれども、こちらと、それから、ちょっと飛びまして下の 42 行目の Chung ら (2000、

2001) の報告によります、27 ページの方へ参りまして症例 3 例 (女性 27~32 歳) で、このうち 1 例は Baldwin ら (1997) が報告した 1 例と同じ症例でございますが、この都合 3 例についてが、表の No. 7 から No. 9 の 3 例でございます。

それから、27 ページ 30 行目、FDA の報告による 1997 年 4 月の症例 1 例 (女性 30 歳) ですが、こちらが表でいきますと No. 10 の症例でございます。

それから 40 行目、久米ら (1997) の報告による症例 1 例 (女性 28 歳) ですが、こちら、No. 11 の症例であります。

それから、28 ページへ参りまして 8 行目、FDA の報告による 1997 年 7 月の症例 1 例 (女性 26 歳) ですが、こちら、No. 12 の症例になります。

16 行目、FDA の報告による 1998 年 5 月の症例 1 例 (女性 50 歳) ですが、こちら、No. 13 の症例ということになります。このパラグラフをごらんいただいておりますように、FDA は、カルミンのほか、クチニール抽出物についても同様に、その症例を集めて評価を行っている。そのときに引用された症例でございます。

それから 22 行目、DiCello ら (1999) の報告による症例 2 例、女性 27 歳と 42 歳ですが、お手元の表の No. 14、No. 15 の症例でございます。

34 行目、FDA の報告による、1999 年 3 月に主治医から FDA に直接報告があった症例 1 例ですが、こちらは No. 16 です。

それから 39 行目、FDA の報告による 2000 年 8 月の症例 1 例 (女性 49 歳) ですが、こちら No. 17 の症例でございます。

29 ページへ参りまして、FDA の報告による症例 1 例 (女性 50 歳)、こちら No. 18 の症例です。

それから、6 行目にあります FDA の報告による症例 1 例 (女性、年齢不詳)。こちらは No. 19 の症例です。

それから 13 行目以降、ちょっと長いですが、山川 (2004)、山川ら (2004)、Yamakawa ら (2009) の報告と、それから、ちょっと飛びまして 39 行目にあります扇谷ら (2008) 及び Ohgiya ら (2009) で報告されております症例 3 例 (女性 35 歳~52 歳) ですが、こちらが No. 20 から No. 22 の症例ということになります。

それから、30 ページの方へ参りまして、9 行目、壽ら (2005)、寿ら (2007) の報告によります症例 1 例 (女性 33 歳) でございますが、こちらは No. 23 の症例でございます。

それから、30 行目、片田ら (2006) の報告による、カステラを摂食後 5 分以内に発症した症例 1 例 (女性 26 歳) と、それからイタリア料理レストランに行った後にアナフィラキシーを発症して救急処置を受けたことが 5 回ある症例 1 例 (女性 30 歳)、この 2 例が No. 24、No. 25 の症例になります。

それから、38 行目、竹尾ら (2008) の報告による症例 1 例 (女性 23 歳)。No. 26 の症例でございます。



それから 31 ページへ参りまして、21 行目、豊永ら（2010）の報告による症例 1 例（女性 31 歳）。こちらが No. 27 の症例ということでございます。

以上、表にさせていただきましたのは、この食品の摂取によるアレルギー症例の個別症例ということでございます。

あともう 1 例、評価書の 36 ページをごらんいただきたいのですが、評価書案 36 ページの 11 行目に Acero ら（1998）の報告による症例なのですが、こちら、まず職業暴露で発症した症例でございますが、その後、14 行目以降に記載させていただいていますけれども、その職業暴露で症状が見られてから 5 か月後に、家庭で着色料 E120、これはカルミン類、カルミン酸、コチニールの一連のヨーロッパでの添加物ナンバーですが、この添加物が添加されたイチゴ風味のお菓子を摂食した数分後に鼻結膜炎及び息切れを伴う全身症状を発症して医療機関を受診したということで、職業暴露の方に整理させていただきましたが、食品でも惹起したという症例で、関連の一例になるかと思えます。職業暴露の方に整理させていただいていますので、お手元の表には入ってございませんが、こちら男性 1 例が関連であるという状況でございます。

座長、経皮と職業暴露の方も説明いたしましょうか。

○今井田座長 ちょっと待っていただけますか。

経口、食品摂取によるアレルギー症例を今までのところでまとめていただいたところです。そこから後は、経皮暴露とか職業暴露で、添加物の審議としては参考という形になるかと思うのですが、まとめてやるか、それともこのところで切って審議するかということなのですが、手島先生、すみませんが、これ、どういたしましょうか。その次の経皮暴露によるアレルギー性症例であるとか、職業暴露によるアレルギー症例、これをまとめて説明した後で審議したほうがいいのか、添加物専門調査会なので、一応ここで切って、あとは参考ということで後回しにしたほうがいいのか、どうでしょうか？

○手島専門参考人 そうですね。アレルギー症例ということですので、まとめて。

○今井田座長 まとめて。そうですか、わかりました。では説明していただいて、まとめて審議という形にしたいと思います。お願いいたします。

○角井課長補佐 わかりました。

それでは、引き続きまして 31 ページの 28 行目「b. 経皮暴露によるアレルギー症例」です。経皮ということで「(参考)」ということとさせていただいております。

まず 29 行目、Sarkany ら（1961）は、症例 3 例（女性 32～59 歳）に、パッチテストではありますけれどもそれを実施しまして、3 例ともに着色リップ軟膏に対して陽性、うち 2 例はカルミン製剤に対しても陽性であったとしています。

35 行目、Park（1981）は、軍事訓練中にカルミン含有メイクアップを塗布した際にアナフィラキシー反応を発症したという症例 1 例（男性 19 歳）について報告しております。

それから 41 行目、Yamamoto ら（1999）の報告によれば、口紅中のカルミンによる接触性皮膚炎症候群を発症した症例 1 例（女性 26 歳）が紹介されております。

32 ページへ参りまして、4 行目、Endo ら（2003）の報告によれば、カルミン含有リップスティックを使用した後に唇の荒れや搔痒を自覚した症例 10 例（女性 18～46 歳）を対象として、パッチテストでございますけれどもそれを実施していると。結果、2 例がカルミンに対して陽性であったとされております。

11 行目、Shaw（2009）の報告によれば、アイシャドウ及びリップスティックの使用 6～24 時間後に皮膚炎を繰り返し発症するようになった症例 1 例（女性 28 歳）が紹介されております。カルミン 2.5%を用いてパッチテストが実施されております。結果、当該症例へのカルミン貼付箇所において発赤、それから硬結が認められたとされております。

28 行目からは「c. 職業暴露によるアレルギー症例」。こちらも「(参考)」とさせていただきます。

まず 29 行目、Burge ら（1979）の報告によれば、カルミン抽出作業に従事してから 4 か月後に喘息発作を発症した症例 1 例（男性 36 歳）、それから化粧品配合作業に 15 年間従事しており、作業にカルミンが導入されてから呼吸困難を発症した症例 1 例（男性 54 歳）が紹介されております。

44 行目、Christiansen ら（1981）の報告によると、食品工場において、次のページに参りますが、カルミンの使用を開始したところ、2～3 か月後には多くの作業従事者にアレルギー性肺炎、発熱、不定愁訴、呼吸困難及び咳嗽が認められたと。その後、1980 年 8 月にデンマークの労働当局の立入検査を受けて、カルミンを粉末として食品に添加していたのを、温水に一たん溶解してから食品に添加する方法に変更したところ、上記の症状の発症は大幅に減少したとされております。

それから 13 行目、Lenz ら（1983）は、チョリソの加工においてカルミンを取り扱う作業に 3 か月間従事していたところ、喘息を発症し、入院加療を要した症例 1 例（男性 30 歳）について報告しております。

23 行目、Tenabene ら（1987）は、食品企業でカルミンに係る作業に 2 か月～10 年間従事していたところ喘息等を発症した症例 3 例（男性 2 例及び女性 1 例、36～54 歳）について報告しております。

それから 43 行目、Durham ら（1987）及び Graneek ら（1988）らの——これ、「ら」がダブっておりますので修正させていただきます——報告によれば、カルミン製造バッチの秤量作業に 1 年間従事し、カルミンに感作された疑いのある症例 1 例（男性 18 歳）について紹介されております。

34 ページの 8 行目、Rodriguez ら（1990）の報告によれば、カルミン酸製造工場で作業に従事しており、粉末混合部門での作業を開始した 6 か月後から、くしゃみ、咳嗽及び喘鳴といった呼吸器症状を発症した症例 1 例（男性 21 歳）が紹介されております。

21 行目、Dietemann-Molard ら（1991）の報告によれば、これは Tenabene ら（1987）の報告における企業と同じ会社でございますけれども、カルミンを取り扱う食品企業の販売マネージャーで、痙咳等を繰り返し発症した症例 1 例（男性 33 歳）が紹介

されております。

41 行目ですが、Quirce ら（1993、1994）の報告によれば、カルミン等の着色料製造工場における現役作業従事者 9 例並びにカルミンを原因とする喘息と診断されて 2 年前に退職した元作業従事者 1 例の合計 10 例を対象に、当該工場で製造されたカルミン等に対するアレルギーについての検査が実施されております。下の方にちょっと飛びまして、42 行目ですけれども、Tabar-Purroy ら（2003）の報告では、この上の Quirce らの報告が行われた同じ製造工場におきまして、Quirce らが報告した 9 例から、その後、24 例に増加した現役作業従事者を対象に調査を実施しているということでございます。

それから、36 ページ 11 行目、Acero ら（1998）の報告によれば、スパイス倉庫での作業に 4 年間従事し、カルミンを取り扱う度に鼻結膜炎及び息切れを繰り返し発症しており一と先ほど申し上げた症例でございますけれども、5 か月後には食品を摂食して症状を発症したという症例 1 例の報告でございます。

それから 35 行目、Lizaso ら（2000）の報告によれば、カルミンによる職業性喘息と診断された、上述の Quirce ら（1994）により報告された症例 1 例（男性 32 歳）及び新たな症例 2 例（女性 27、29 歳）が紹介されています。

それから、37 ページの方へ参りまして、8 行目ですけれども、Ferrer ら（2005）の報告によれば、ソーセージ類工場で添加物粉じんに 20 年間超職業暴露し、直近 5 年間で鼻結膜炎及び喘息を発症し、skin prick test でカルミン及びカルミン含有添加物に対して陽性であった症例 1 例（男性 42 歳）が紹介されているところでございます。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

非常に膨大なデータになりましたけれども、前の最初のところに戻っていただいて、ページでいうと「ヒトにおける知見」ということで 24 ページになりますかね。そのところからで、手持参考資料 1-6 のところで、この個別症例の報告に関しましては、事務局の御苦勞によりまして、この一覧表をつくっていただきました。これもかなり大変だったと思うのですけれども、事務局の方にお礼を申し上げたいと思います。これを参考にしながらということで、まず森田先生の方から全体のことでコメントをいただければと思いますが、よろしいですか。

○森田専門委員 まず最初の「疫学研究」というところで、5 つの例が挙げられているのですけれども、いずれも既にそういったアレルギー症状を持つ人等を対象にしてテストされたものでありまして、今回のこれらの研究結果から発症率なり有病率なりを推定するというようなことは無理なデータだと思いました。

それから、個別症例に関しては、本当に事務局の方にここまでまとめていただいてありがたく存じます。こういうふうにまとめていただいて、このほかにも FDA の資料などを見ますと、全部で FDA には、直接 11 例のレポートがあるということで、そのうちの 7 例がここに載っているのですけれども、あとの 1 例は論文でも報告されているというこ

とであり、3例はほとんど状況がわからないというようなことも書いてございました。

それから、この表には SPT の結果と、ウエスタンの検出バンドということが書いてありますが、手島先生にもお聞きしたいと思うのですが、SPT でマイナスであっても、スクラッチテストでは陽性が出たと書いてあるものとか、それから、後で出てくる皮膚の感作などでもパッチテストでは陽性が出たとか、そういったような症例もあるようでございます。ただ、このようにアナフィラキシーを含めましてアレルギー性を示しており、SPT で陽性になったものも、惹起食品やカルミン単独等でたくさんあるというような結果が報告されております。

概観としては以上だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

個別の症例のところでもまとめていただいたのは、表を見ますと、この 1-6 の左から番号、国名、それから性別があります。性別を見ますと、ここに挙がっているのは全部女性なのですね。先ほど事務局の方から職業暴露の方で関連したので 1 例、男性の話も出ましたけれども、この表にあるのは全員女性というところが 1 つのポイントですね。

それから 7 カラム目ですか、「感作原因」とあって、8 カラム目に「惹起原因」とあります。「感作原因」のところで見ると、化粧品等を使っているということ等、「？」がいろいろついてはいますが、挙がっています。それから「惹起原因」として、カルミン関連の物の摂取が書いてあります。

それで、手島先生、女性ばかりだということも踏まえまして、この表からコメントをいただければと思うのですが。

○手島専門参考人 まず、コチニール色素は赤い色素ということで、化粧品の口紅等にもよく使われているということがございまして、そういう意味で、女性がリップスティックですとか、そういったものを使ったときに起きる可能性が高いということは、一つ言えると思います。原因がはっきりしないケースというのもあるのですけれども、食品だけから感作されるというよりは、何らかのほかの経路での感作ということがあるというふう考えたほうが考えやすいのかなというふうには考えます。

それから、先ほどの「SPT 結果」というふうに表では真ん中の右の方に書いてあるのですけれども、「SPT」というのは skin prick test という試験の略でありまして、これは即時型の試験の一つで、少し皮膚に傷をつけて、そして抗原を感作させて、そして発赤を見るという方法なのですけれども、これは IgE、I 型を見る試験であるというふうに分かっているのですが、ここでいう SPT の左から 3 番目の「カルミン酸」——カルミン酸自身は低分子のものでありまして、カルミン酸そのものに対して「+」になっている人というのは No.23 の方 1 例でございまして、カルミン酸そのものに skin prick test で陽性になる方というのはほとんどいないという状況でございまして。

それで、一番左の「カルミン」と書いてありますのは、カルミン酸と、それから不純物としてのたん白質も含まれていると考えられるのですが、このカルミンに陽性の方が

No.1 から No.17 の中にいるということ。それから、「コチニール色素」、これも、たん白質も含めた形のコチニール色素だと思いののですが、それに陽性の方が No.20 以降にいるということでございます。

それから、惹起食品というか、これは食品としてはカルミンの入ったヨーグルトであるとか、カンパリオレンジであるとか、そういったもの、コチニール色素添加いちご牛乳というふうな方もいらっしゃるんですが、そういった方を惹起食品で skin prick test すると陽性の方がほとんどであるということ。

それからもう一つ、ウエスタン検出バンドというのがその右に書かれていますけれども、これは原因物質を電気泳動にかけてウエスタンブロットをして患者さんの血清と反応させた、IgE 抗体と反応させたということなのですからけれども、分子量的に 4 万から 5 万ぐらいのたん白と反応しているケースが見られております。

こういうことから見まして、低分子のカルミン酸に対する、特に IgE の即時型の反応性というのはほとんどなくて、むしろそこに混在してくるたん白質が即時型アレルギー、アナフィラキシーの主要な要因であるというふうに考えられると思います。

あとは、この表とは別なのですけれども、先ほど経皮暴露によるアレルギー症例というものがありまして、評価書案では 32 ページになるのですが、これの 25 行目に「パッチテスト」という言葉が書かれています。パッチテストというのは直接張りつけるということで、どちらかという接触性の過敏症を見るということで、パッチテストではカルミン酸そのものに陽性のケースが 2、3 例報告されています。ただ、I 型、即時型ということではたん白質が主要な抗原になっているというようなことが大体示唆されてきているというふうに思われます。

あとは、お手元のこの資料を説明したほうがよろしいでしょうか。

○今井田座長 そうですね。お願いします。皆様のところに行っていると思うのですけれども、これですね。参考資料 1-1、「コチニール色素中の主要アレルゲンタンパク質の解析」という、この資料ですね。皆さん、これを見ていただいて。では説明をお願いいたします。

○手島専門参考人 このたん白質が一つの原因であるかということで、少し解析を進めてきた例について御紹介したいと思います。

この参考資料 1-1 で最初のスライドになりますが、コチニール色素というのは、もう今までの中で説明されていますので繰り返しになると思うのですけれども、サボテン等に寄生するカイガラムシ科エンジムシの雌の乾燥体から抽出される赤色色素で、主たる色素がカルミン酸ということで、食品、医薬品、化粧品、染料等に世界各地で使用されているということでございます。

アレルギー誘発の報告というのは、吸入経由では色素製造業者の職業性喘息等。それから皮膚接触経由、これは口紅による唇の荒れとか出血、アナフィラキシー等。それから飲食物経由ですけれども、何らかの形で感作された方が飲食物を経由することによって、蕁

麻疹とか顔面腫脹、アナフィラキシー等が起きて、飲食による発症の多くが成人女性というところでございます。

それで、次のページでございませけれども、飲食物経由のコチニール色素によるアレルギーの報告とありますが、これは先ほどの手持参考資料 1-6 にすべて入っている症例なのですけれども、幾つか抜き出しております。ほとんどが女性で、カンパリソーダであるとかヨーグルトであるとかジュース等で惹起を受けた例があるということでございます。

真ん中あたりに男性 1 人の例がありますが、「Acero et al.,1998」であります、これはスパイス工場で働いている人が職業被曝を受け、カルミンを含んだお菓子を食べたことによってアレルギーを起こしたという例でございませけれども、それが含まれています。

ここで、ピンクで示されているものが、コチニール色素中のアレルギー原因物質として 40~50kDa のたん白質が示唆されているものでございませ。

次のページで、こちらは、先ほど報告のありました山川先生から血清をいただきまして、このエンジムシというコチニール色素を採る虫の抽出液中のたん白質の検出をした例を示しておりますけれども、3 名の患者さんで、やはり 40 kDa 付近に強く抗体が結合する部分でございませ。

そして、次のページをごらんいただきたいのですが、その主なたん白質を精製してまいりまして、cDNA をとってまいりまして、そして、そこから配列を決定いたしますと、335 のアミノ酸から成るものであったと。それで、これを「CC38K」と命名させていただきました。そして、このタンパク質というのは 4 か所ほどの糖鎖を持つたん白でございませ。

次のページにいけますけれども、この「CC38K」たん白質とハチの phospholipase A<sub>1</sub> のアミノ酸配列との比較をしておりますが、25~30%ほどのホモロジーがある。そして、全体の構造としてかなり似ているようなものが得られております。したがって、このコチニール色素の中に夾雑してくるたん白質のあるものはハチの phospholipase A<sub>1</sub> と類似のものであるというふうに考えませ。

最後のページになりますけれども、この「CC38K」は、コチニール色素中の主要アレルゲンたん白質であると推定して、それはエンジムシの分泌性リパーゼ様たん白質であると推定されたということで結論しております。

以上、こちらのスライドの説明でございませけれども、たん白質に関しまして、一部、構造解析もできてきているという状況でございませ。ただ、こちらのコチニール色素に関しまして、特に即時型の部分に関しては何らかのたん白質がアレルギーに影響しているというふうなことで考えております。あとは、山川先生の 2004 年の論文によりますと、コチニール色素と、それから高度に精製したコチニール色素で skin prick test を行くと、高度に精製したものでは反応が出なかったというようなことがございませ、その点からも、なるべくたん白質の含量を低下させるということが、このアレルゲン性を抑えるという意味で重要なのではないかとこのように考えております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

すみません、確認したいのですけれども、今のたん白質の件で、この「CC38K」ですか、これが主要なアレルゲンとなるたん白質だということで特定されているわけですが、このカルミンが原因と思われるアレルギー性の反応というものは、これですべて説明がつくわけではないのですよね。聞きたいことは、要するに、これを取り除いたからといって、カルミンのアレルゲン性の反応はすべてなくなるわけではないという解釈でよろしいですか。

○手島専門参考人 そう思います。ただ、たん白質が原因になっているというケース、この多くの報告ではそういうケースになっておりますので、たん白質を減らすということがアレルゲン性を低下させることにつながるということは言えるというふうに思います。

○今井田座長 ありがとうございます。よくわかりました。

今の手島先生の説明に関しまして、何か質問とか御意見ございますか。よろしいでしょうか。

化粧品の場合だと経皮だけかなと思ったのですけれども、例えば口紅なんかですと結構、量的には少ないかもしれませんが、口から体内に入るというケースはあり得るのですね。

○手島専門参考人 はい、そのように思います。それからあとは、最近は皮膚からもアレルゲンは吸収されるというふうな報告もございますので、顔とか、そういうところからもたん白質が吸収されるということはあるかなというふうに思っております。

○今井田座長 ありがとうございます。

それから、この一覧表のところであるのですけれども、「感作原因」というのがあって、アレルギーの感作があって、それから今回のこの「惹起原因」というものが表示されているのですけれども、このカルミンで、例えば添加物等が入っていて、それを摂取したことによって新たに感作されるということ、要するに新たな感作の原因にカルミンがなり得るかどうかということに関しては、先生、いかがですか。

○手島専門参考人 そうですね。全くないとは言えないと思います。感作が化粧品とか、あるいは職業暴露だけとは限らないので、食品によって感作されたケースも確かにあり得ると思いますので、感作され得るということは、個人差もございますが、食品によって感作されるということは否定できないと思います。ただ、今回の場合は、ほかの経路で感作されて、惹起が食品で起きたというような例が多いように思っております。

○今井田座長 ありがとうございます。

今までのところでアレルギー性の疾患等のことで報告いただきました。先生方から何かございますか。よろしいですかね。

森田先生、お願いします。

○森田専門委員 先ほど座長から御説明がありましたように、この個別症例は本当に女性

ばかりなのですけれども、職業暴露は逆に言うとほとんどが男性ですので、やはりこれは暴露経路の違いで出てきているのではないかというように思うのですけれども、いかがでしょうか。

○手島専門参考人　そうですね。特に職業暴露等は男性が多い。そうですね。そういう暴露のされ方の違いが症状的にも出てきているというふうな傾向は、確かに言えると思います。

○今井田座長　森田先生、症例の中で、重いアレルギー性反応なのか重くないのかというのはちょっと判断が難しいと思うのですけれども、結構重篤な症例も出ているような感じがするのですけれども、その点、ちょっと何かコメントはございませんか。

○森田専門委員　いろいろな食品のアレルギー等がございますが、これを見せていただいた限りでは、私が今までこういった添加物で文献を読ませていただいた中では重篤な症例が多いなというような印象はございました。ですので、恐らく発症率はわからないとは書いてありますが、明らかにこういった感作される人が出てきて、その中には重篤例が出るので、そういった点への注意ということも、今回、この委員会の意見を出すときに少し考えたほうがいい物質ではないかとは思いました。今までそういった例はなかったかもしれないのですけれども。

○今井田座長　ありがとうございます。

今回、重篤な症例もあるということなのですけれども、今までの添加物で、このようなアレルギーを惹起するような添加物を、今まで添加物として許可した例があるかどうかということに関しては、事務局側、いかがですか。何かコメントがあればお願いしたいのですが。

○角井課長補佐　そうですね。少なくとも食安委で評価した添加物のの中では、そのような事例はなかったと思います。

○今井田座長　ありがとうございます。

それと、FDA の対応について、ちょっとわかっているところを説明していただけますか。

○角井課長補佐　もし諸外国の対応が御参考になるのであれば、後ほど。

○今井田座長　では後からにしましょうか。それで、後から出てくる FDA のところで説明していただくということで、お願いします。忘れないようにお願いします。

それと、これは手島先生に聞いたほうがいいと思うのですけれども、今回、先ほどのたん白質の話に戻るのですけれども、かなりたん白質を軽減することによって、このアレルギーもかなり低減されるだろうという御意見だったと思うのですけれども、類似添加物としてのコチニール色素もありまして、このコチニール色素のたん白質を含む云々ということに関して、アレルギーのことに関しましても、類似添加物のコチニール色素についても同様というか、今回まとめて評価すべきかどうかということなのですけれども、先生、御意見ございますか。



○手島専門参考人　そうですね。このコチニール色素のたん白質含量が添加物の規定で2.2%以下とございますね。このあたりが、確かに更に高度精製することによってアレルギー性が落ちるとというのが、前回のマウスを使った実験例などで示されているのですが、確かに現実的にどれぐらいたん白量を下げられるかということはあるかとは思いますが、でき得るだけ下げたほうが良いということは言えるかとは思いますが。

○今井田座長　わかりました。ありがとうございます。

それでは、アレルギーのことに関しましてよろしいですか。よろしいですかね。

山添先生、お願いします。

○山添専門委員　今、手島先生、コチニール抽出物はたん白質2.2%以下とおっしゃっていたのですが、カルミンの規格を見るとタンパク質は25%以下なのですよ。こちらは結構多いですよ。

○手島専門参考人　はい。ここはちょっと私も高いと思ったのですが、ただ、コチニール色素の場合、JECFAの規格を見ますと含有量としてカルミン酸の含有量ですか、これが2.0%以上で、たん白質2.2%以下、その前のページのカルミンの方を見ますと、含量がカルミン酸50%以上であって、それに対してたん白が25%以下とありますので、これ、色素の濃度が違うのでございますか。

○山添専門委員　そういうことなのですよ、恐らく。

○手島専門参考人　それで、色素に対してのたん白含量で来ているので、カルミンのJECFAの方はたん白が25%以下という数字になっているかと思うのですが、コチニール色素のこの規格から言えば同程度の規格かと思うのです。

○山添専門委員　そこはお考えいただければ。

○手島専門参考人　實際上、下げられるだけ下げたほうが良いというのは思うのですが、

○今井田座長　わかりました。ありがとうございます。できるだけ下げたほうが良いという、それはアレルギーの観点からというコメントだと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、ヒトの症例を含めてアレルギーのことについて詳しく説明していただきました。アレルギーのところはここまででよろしいですか。事務局の方から何かありますか。

○角井課長補佐　特にございません。

○今井田座長　わかりました。

では、37ページのところまで審議は終了ということにさせていただいて、「一日摂取量の推計等」のところに入らせていただきたいと思います。これは、では説明をお願いしますか。

○角井課長補佐　わかりました。

37ページの19行目「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」です。

20行目「1. 米国における摂取量」。

NRC(1989)の報告によれば、米国における着色料用の「コチニール抽出物、カルミ

ン」の生産量は、1976年で換算後 730 kg、1987年で換算後 860 kg とされております。

26 行目「2. 欧州における摂取量」。

英国における生産量ベースでの添加物摂取量の調査報告によれば、添加物「E120」、32 行目に詳しく書いてありますが「E120」というのは「コチニール、カルミン酸、カルミン類」を一まとめにした添加物の群の番号でございますけれども、これの推定一日摂取量は 0.1 mg/人/日とされております。

31 行目、欧州委員会（2001）の添加物摂取量調査報告によれば、欧州における成人の添加物「E120」の理論最大一日摂取量は、ADI（5 mg/kg 体重/日）を超過すると推定されていると。このため、対象食品の実摂取量で算出しまして、それで算出した推定摂取量についての比較を改めて行ってございまして、結果、成人及び全人口の推定摂取量はデンマーク、スペイン、イタリア、英国及びノルウェーにおける調査の結果から、ADI の 3～22%、小児の推定摂取量は、英国における調査結果から ADI の 80%であるとされております。

41 行目「3. オーストラリアにおける摂取量」。

オーストラリアにおけるマーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーの結果、食品からの添加物「コチニール/カルミン」の推定一日摂取量は、調査対象者全員の平均的な食品摂取量・平均的な添加濃度を想定した場合には、2 歳以上の全人口で 0.10 mg/人/日である。それから、5 行目の方にありますけれども、調査日に添加物「コチニール/カルミン」含有食品を摂取していた調査対象者に限定して、食品摂取量を 90 パーセントイル値・最大添加濃度を想定した場合には、2 歳以上の全人口で 1.20 mg/人/日になるということでございます。

9 行目にありますように、添加物「コチニール/カルミン」の摂取に大きく寄与した食品は、調味ソース類及びヨーグルトであったとされております。

12 行目「4. 我が国における摂取量」です。

17 行目にありますように、生産量ベースでの摂取量調査によれば、添加物「コチニール色素」の生産量は 2002 年度及び 2005 年度でそれぞれ 109,932 kg、71,363 kg と報告されております。これらについて総人口と年間日数で除して、廃棄率を 20%と仮定いたしますと、2002 年度及び 2005 年度でそれぞれ 1.9、1.2 mg/人/日と算出されます。

以上でございます。

それから、摂取量に関連しまして、先生方には手持参考資料 1-2、1-3、1-4 という資料で用意させていただいてございますが、まず 1-2 とある資料ですけれども、過去にこの専門調査会で御評価をいただきましたアルミノケイ酸ナトリウム、それからケイ酸カルシウムアルミニウムにつきまして補足資料要求をしております。そのときの要求事項の一つに、この手持参考資料 1-2 の裏をめくっていただいて別添という表がありますけれども、こちらの「1」に、JECFA におけるアルミニウム評価結果を中心に、アルミニウムの安全性に関する試験成績等を収集整理し、アルミニウムの安全性について考察するこ

とというのが 1 つ、それから「2」として、日本における最新のアルミニウムの食品由来摂取量について報告すること、それから、この評価をいただいていた 2 つの添加物が認められた場合に、それらの使用が予想される食品の範囲や量を予測した上で、増加するアルミニウムの摂取量を予測して考察することというような御指示をいただいていたところです。

関連しまして、手持参考資料 1-3 として用意させていただいたものは、酸性リン酸アルミニウムナトリウムという添加物ですが、同様にアルミニウム関連添加物ということで、同様の補足資料要求が出されているところでございます。

それから、手持参考資料 1-4 として用意させていただきましたけれども、今年 6 月の JECFA の会合で、アルミニウムについての評価が行われております。めくっていただきまして 3 ページですけれども、要は PTWI を 1 mg/kg 体重/週ということで設定されていたのですけれども、これを 2 mg/kg 体重/週に上げるということで、JECFA でアルミに関してこのような動きがあるということでございます。

なぜこのアルミの関連の話を申し上げましたということなのですが、前回の御審議の際に、山添先生からの御指摘に、私の方がうまく答えられていなかったのですけれども、こちら、カルミンにつきましては、この評価書の方に戻っていただきまして、評価書の 6 ページにカルミンの規格の一覧の表、表 1 というのがございますけれども、ごらんいただいておりますように、カルミンにつきましてはアルミニウム含有添加物ということでございます。したがって、過去、アルミ関連の添加物につきまして補足資料要求が出されておりますので、同様な要求する必要があるのかどうか、そこを御判断いただきたいなと思っております、御参考までに手持参考資料を用意させていただいたものでございます。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

審議に入る前に、今説明していただいた手持参考資料 1-2 ですね。これは、アルミノケイ酸ナトリウム等のことで、アルミニウムに関する安全性、アルツハイマーに関する知見を含むということで補足資料の要求が出ているのですが、食品安全委員会の方から出したのが平成 19 年 3 月ですよね。それで、要するにこれに対する回答はまだ出ていないということですね。

○角井課長補佐 そうです。

○今井田座長 私が言うのも何ですけれども、ちょっと時間がかかり過ぎているのではないかと懸念がするのですが。

○角井課長補佐 19 年 3 月に補足資料要求が出ていまして、そのときに、20 年 3 月末までに補足資料が提出できないことが明らかとなった場合は、提出できない理由及び今後の対応方針について提出をお願いしますというふうにいっているところでございまして、今日は御用意しておりませんが、20 年 3 月 19 日に厚労省の方から、提出できない

理由について報告がございました。「1」につきましては、考察の取りまとめ等の作業が必要となり、回答書の作成に更なる時間を要しますと、それから「2」につきましては、我が国の食品由来のアルミニウムの摂取量について、国立医薬品食品衛生研究所において調査を実施しており、その結果に基づき、食品添加物として認められた場合の予想される食品の範囲及び摂取量の考察については更なる時間を必要としますと、こういったような報告は来ておりますが、その補足資料への回答についてはまだ時間を要しているという状況でございます。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

では、本題にといえますか、審議に入りたいと思うのですけれども、一日摂取量の推計のところについて、森田先生、コメントをお願いできますか。

○森田専門委員 まず米国における摂取量なのですけれども、生産量統計のみの値しか今回は載せていません。この生産量を米国内で消費していると考えて、日本も生産量ベースから計算しておりますので日本と同様の計算をしますと、廃棄率 20%程度と考えて、米国での摂取量は実は 0.01 mg/人/日以下になりますので、非常に少ないということになるのですが、データ元の参照 77 だけを見ても不明な点があります。これは米国内での生産量ということであれば、実際にコチニールそのものの生産というのは、ほとんど現在ペルー、南米が中心で、ペルーで全世界の 8 割から 9 割を生産していると言われております。日本では「コチニール色素」となっております、日本での生産量が後ほど書いていますが、日本の場合はここに述べられている生産量の 2 割から 2 割 5 分程度は輸入によるものというふうに書かれております。そういう点から判断しますと、実際に米国でこの生産量であります、この生産量を消費しているのか、輸入量を足すともっと大きくなるのかという点が今回の資料からでは不明でしたので、一人当たりの摂取量については、今回は出しておりません。

それから、逆に欧州の方は、生産量ベースと書いてありますが、今回の資料では生産量そのものは載っておりませんが、あくまで ADI の何%を占めるかというようなデータのみしか載せられておりませんが、ADI の 3~22%、小児だと 80%というようなことが資料には書かれておりました。

オーストラリアは、これが一番直接的な摂取量の推定をしております、実際の国民栄養調査の食品摂取と、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーということで測定した結果とを掛け合わせて算出しております。全人口が平均的に摂取している場合が 0.1 mg/人/日程度、それから 90 パーセントという非常に大量に摂取しているような方たちを想定すると 1~1.5 mg/人/日摂取しているということが書かれております。

我が国に関しましては、生産量ベースで言いましたように、国内での製造量+輸入量で見えておまして、2002 年、2005 年で大体 70 t や 100 t という量で、米国と 3 桁違っているのですけれども、そういった量を全国民が平均的に摂取しているとして計算しますと、

それぞれ 1.9 mg/人/日、1.2 mg/人/日ということで、およそ 1~2 mg/人/日というような形で摂取していると考えられております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の御説明で何か御質問ございますか。

森田先生、これ、データが米国、あるいは欧州、あるいはオーストラリア、そして我が国とあるのですけれども、結局一日摂取量を推定するに当たって、最後のところでは、これは我が国のデータでの値ですよ。先ほど言われた 2 mg/人/日。結局我が国でのデータをもとに一日摂取量を推定するという考えでよろしいのですか。

○森田専門委員 欧米等々を考えましても、摂取量の値としては多くなっておりますので、我が国でのこのデータを参考に考えればいかと存じます。

○今井田座長 ありがとうございます。

そのほか、よろしいですか。

どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 今の米国のところの御説明はよくわかるのですが、ここの書きぶりとしては摂取量と書いてあって生産量しか書いていないので、今おっしゃったようなことで、結局輸入量がわからないから摂取量は出せないということを書いたほうがよくはないですか。

○森田専門委員 事務局の方、いかがでしょうか。生産量のみにもこういう場合するかという話し合いは前にもしたのですけれども。

○角井課長補佐 そうですね。Poundage data といわれていますけれども、この NSC/NRC がまとめているデータ、よく香料評価でも使われていますけれども、一応ここに出ている poundage data というものは生産+輸入ということにはなっております。要するに供給者から販売チャンネルに蔵出し出荷した量だろうと思います。ですので、物によっては輸入量が多いものもあったりすると思うのですけれども、輸入量が入っているという理解かと思えます。ただ、年によって非常に変動が大きいものですから、この年、たまたま低かったという可能性もなきにしもあらずかと思えます。

○森田専門委員 それで、一応 1987 年の人口割で廃棄率を日本と同様に考えて、全人口摂取の摂取量をこの場合も計算して載せたほうがよろしいでしょうか。

○今井田座長 どうですかね。わかりやすいかもしれないですが、どうですかね。森田先生としてはどうですかね。載せたほうがわかりやすいかと思うのですけれども、載せたことによって混乱するようだとまた困るのですけれども、いかがですかね。

○森田専門委員 前回、サッカリンのときは、一応独自に計算した値を最終的には載せさせていただきました。どちらにしようかというのは、ちょっとかなり議論というか御相談はしたのですけれども。ただ、なぜ米国がこんなに低いのかという、説明が余りにもつけられなかったので、今のところはここの段階では入れておりませんでした。

○今井田座長 わかりました。どういたしましょう。数字として入れることは可能なのですね、森田先生。

○森田専門委員 計算値としては。

○今井田座長 入れて、説明を加えてもらうということでもいいでしょうか。そういうふうにしますか。事務局、どうですか。

○角井課長補佐 計算はできます。先ほど少し述べましたけれども、生産量での推計の **weak point** である、それほど使用量が大きくない添加物の場合には、年によってかなり出荷量に変動があるというような要素を、例えば述べるという道もあるかとは思いますが、

○今井田座長 それでいいのではないですかね。それで理由がはっきりすればいいかと思うのですが、中江先生、どうですか。

○中江専門委員 いいです。

○今井田座長 何かそういう、ちょっと説明だけ加えてもらってという、数字は入れないでということでもいいかと思いますが、ありがとうございます。

そのほかはいかがですかね。森田先生、さっきちょっと追加で説明もあったのですが、この物質、レーキの成分でアルミニウムが使われているということもあって、この摂取量推定のところで、このアルミニウムのことについての考察を求めたほうがいいかどうかという点は、先生、いかがですか。

○森田専門委員 これも結局、成分規格をどうするかということにかかってくるので、カルミンの規格も、水酸化アルミニウムを基質としたアルミニウムレーキ、又はカルシウムアルミニウムレーキというふうに米国などではなっておりますし、今の段階でちょっと計算するのは難しいかなと考えましたが。

○今井田座長 わかりました。

そのほか、何かございますか。そのほか、何かございますか。

では、一日摂取量の推計のところでは以上の審議でよろしかったですか。事務局の方、何かありましたか。

○角井課長補佐 僭越ですけれども、一応先ほど御説明いたしました各アルミ関連の添加物につきまして、合計 3 つ説明を申し上げましたような資料要求を出しているのですが、本件につきましては同様の要求はしなくてもよろしいということによろしいですか。

○今井田座長 これって、もう一度追加で要求するということになるのですかね。今まで出している要求の結果がまだ来ていないと。だから……

○角井課長補佐 結局、例えば手持参考資料 1-2 ですけれども、こちらの例えば「2」ですね。「2」につきましては、アルミニウムの食品由来摂取量について最新のものを報告すること。それから、この審議中の添加物が認められた場合には、それらの使用が予想される食品の範囲や量を予測した上で、増加するアルミニウムの摂取量を予測して考察

することということでございますので、このアルミ関連の添加物は、新たにこのカルミンが加わりうるということですので、同じような文脈に当てはまるのだとすれば、同様な補足資料要求をするのかどうかということかと思えます。

○今井田座長 皆さん、いかがですか。これはやはりしたほうが良いと私は思いますけれども、よろしいですか。

(「はい」の声あり。)

○今井田座長 では、ぜひ追加で補足資料を要求するというふうにしたいと思えます。ありがとうございます。

どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 そうした場合に、ちょっと私、この2つのとき私はかかわっていなかったのどうなっているのかよくわからないのだけれども、要はこれに対するお返事が来ていないのですよね。この2つに関しては評価がとまっているのですか。

○角井課長補佐 そういうことになります。

○中江専門委員 そういうことですね。では、これも評価がとまることになるのですね。

○角井課長補佐 出した場合にはそうなると思えます。

○中江専門委員 ですね。それでよろしいですか。

○今井田座長 やはり必要なデータというか資料だと思うので、それが出てこない、先には進みにくいと思えますけれども、いかがですか、皆さん。いたし方ないかなと私は思いますが、よろしいですか。

○中江専門委員 もう一つ、ごめんなさい。ちょっとさっき聞き忘れてしまったのですけれども。ちょっと戻るのですが、アレルギーのところ、結局まとめの文章はないのでしょうか。ないのでしょうかというか、入れなくていいのでしょうか。

○今井田座長 まとめられるのですかね、これ。最後の方、手島先生が言われたのですけれども、例えば、アレルギーの原因の多くが、含まれているたん白質が関与していることがわかってきているということもあって、そのたん白質をできるだけ軽減するというのが一つの考え方だというようなものが、手島先生、最終的なまとめかと思うのですが、いかがですか。

○手島専門参考人 そのように考えます。ただ、幾らまで下げるといことはなかなか言えないので、可能な限りというような、できる限りということでは現時点では言えない。下げるといことしか言えないかと思うのですが。

○今井田座長 ありがとうございます。では、ある程度、今の文脈にというか、考えに沿ったものをアレルギーのところの最後のまとめというような形で一文、ちょっと文章は考えさせていただくとして、入れるということではいかがでしょうか。

○角井課長補佐 座長、僭越ですけれども、「国際機関等における評価」もごらんいただくと、JECFA、それからFDAがどのように考えて対応したのかということもおわかりいただけるかと思えますので、それをごらんいただいてから後で戻っていただくというのは

いかがでしょうか。

○今井田座長 わかりました。そうしましょう。

では、ちょっとサスペンドしておいて、「国際機関等における評価」を先にちょっと説明していただいて、それからまた動きましょう。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 JECFA のアルミニウムの話が、手持参考資料 1-4 で提出されているので、ちょっとだけ補足します。

確かに JECFA で PTWI が今回 1 mg/kg 体重/週が破棄されて 2 mg/kg 体重/週に上がったのですけれども、これは、以前 1 mg/kg 体重/週を設定したときの根拠が LOAEL を使っていたということで、不確実係数が 100 以上で、200 でしたか 300 でしたか忘れましたが、少し高かった結果、1 mg/kg 体重/週になり、今回新しいデータの中で NOAEL がとれたので、そのまま不確実係数 100 ということで、結果的に PTWI が上がったという経緯があります。

それから、摂取量についてですけれども、ここでも、このページの 3 ページにも、その左側に「… new food additives」と書いてあって、「potassium aluminium silicate」というような物質等々があって、その中にアルミが当然入っているということで、結局、この中でも書いてありますけれども、この PTWI の 2 mg/kg 体重/週を使っても、下手をすると 2~200 倍の過剰摂取になってしまう危険性があるということで、早急にこれらの物質からのアルミニウム摂取量を加えた新たなアルミニウムの暴露量の換算を急ぐようにという結論になっています。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の JECFA のことの説明があったのですけれども、よろしいですか。何か質問ございませんか。いいですか。

ありがとうございます。

それでは、「国際機関等における評価」の方に入りたいと思います。事務局の方、よろしくお願いします。

○角井課長補佐 わかりました。

38 ページの 24 行目「IV. 国際機関等における評価」です。

25 行目「1. JECFA における評価」です。

1974 年の第 18 回会合と、それから 1978 年の第 21 回会合において、JECFA は、データ不足のため評価は不可能であると判断しております。

37 行目、1981 年の第 25 回会合において「コチニール、カルミン及びカルミン酸」を「カルミン類」として評価しております。JECFA は、アルコール飲料には主にアンモニウムカルミンが使用されている一方、食品一般には主にカルシウムカルミンが使用されているとしております。

45 行目の方にはありますが、アンモニウムカルミンについての多世代試験における



NOAEL 500 mg/kg 体重/日を基に暫定 ADI 0~2.5 mg/kg 体重/日（アンモニウムカルミン又はそれと等量のカルシウムカルミン、カリウムカルミン若しくはナトリウムカルミンとして）を設定したと。なお、リチウム塩については添加物としての使用は認められないとしております。

7 行目、1982 年の第 26 回会合において、JECFA は、「カルミン類」について審議しております。その中で、カルミン酸について遺伝毒性の証拠は得られていないと。それから、アルミニウムカルミンを用いた催奇形性試験においては、従前のナトリウムカルミン又はリチウムカルミンを用いた腹腔内投与による催奇形性試験でみられた作用は認められていない。三世代にわたってラットにアンモニウムカルミンを投与した試験では、生殖発生毒性は認められていない。アンモニウムカルミンについての子宮内暴露相を伴う長期試験で発がん性は認められていない。アンモニウムカルミンについてのラット 90 日間試験では、最高用量 10,000 mg/kg 体重/日で毒性影響はみられていないことから、アンモニウムカルミン又はそれと等量のカルシウムカルミン、カリウムカルミン若しくはナトリウムカルミンについて、ADI 0~5.0 mg/kg 体重/日を設定したということでございます。

21 行目、1999 年の第 53 回会合におきまして、JECFA は、下の 3 つの判断基準が食品のアレルゲン性に取り組む上での適切な基盤となるものであると結論しております。

飛びまして 34 行目、2000 年の第 55 回会合におきまして、JECFA は、「コチニール着色料」、これはコチニール抽出物、カルミン、それからカルミン酸をあわせた呼称ですけれども、これについてのアレルゲン性について検討を行っております。なお、その際に ADI の再検討は行っていないということです。

職業暴露、皮膚接触又は添加食品摂取の後のコチニール着色料に対する有害反応については、症例報告による知見にとどまっているが、免疫系が関与したメカニズムによるアレルギー反応の結果であると判断した。また、重篤で救急処置を必要としたものもあり、感作された者がコチニール着色料に暴露することによって全身反応が起り得ることは明らかであるとしております。

なお、証拠の重みを踏まえると、当該アレルギー反応の原因はコチニール着色料中のたん白質であると推定されるが、当該たん白質の構造及びアレルギー反応におけるたん白結合カルミン酸の役割については不明であるとされた。

40 ページへ参りまして、以上により、JECFA は、コチニール着色料に係る既存データは、第 53 回会合で審議した判断基準の (i) と、それから (ii) を満たしていると判断しています。一方、症例報告によるものがほとんどであり、一般人口集団におけるコチニール着色料に対するアレルギー反応の発生率及び罹患率を推定することができるようなデザインによるものではなく、コチニール着色料への感作はまれで各国間の相対罹患率を推定できるようなデータは得られていないと結論しております。したがって、JECFA は、コチニール着色料に係る既存データは、前のページの 3 番目の基準は満たしていないと判断しております。

13 行目ですけれども、「以上より、JECFA は、」ということで、食品中にコチニール着色料が添加されていることを記載する等、コチニール着色料に対してアレルギーを持つ者に警告するような適切な情報が提供されるべきであるとしております。

20 行目からは「2. 米国における評価」です。

26 行目からですが、1964 年 11 月に、FDA は、カルミンについて色素添加物申請がなされたことを受けまして、ラットを用いた 90 日間反復毒性に係る 2 つの試験等を基に評価を行っております。安全係数を 100 として ADI を 25 mg/kg 体重/日と設定しまして、食品への使用上限を 1,000 ppm としております。当該申請の中で、米国内外の企業数社は、約 50 年間の使用歴の中でアレルギー反応その他毒性に係る通報を受けたことは無いとしていたとされております。1967 年 4 月に FDA は、連邦規則におきまして、このカルミンを製造バッチごとの検定証明書の取得が不要な食品用色素添加物として指定しております。

37 行目、1968 年 2 月には、コチニール抽出物についての申請を受けたと。そして、FDA は、コチニール抽出物はたん白質を含有することを含め定性的にはカルミンと実質的に類似していることから、FDA は、カルミンに係る申請における毒性データをコチニール抽出物の安全性評価にも外挿し得るものであると結論し、1968 年 12 月、製造バッチごとの検定証明書の取得が不要な食品用色素添加物としてコチニール抽出物を指定しております。なお、FDA は、コチニール抽出物の使用量は自己制限的であるとし、その使用上限を設定しておりません。

7 行目ですが、評価要請者によりますと、この製造バッチごとの検定証明書の取得が不要な食品色素添加物については、米国において、それらを表示するに当たって、個々の添加物の名称の記載に代えて、単に着色料である旨の記載とすることが認められているということでございます。

12 行目以降のパラですが、1961 年以降、FDA は、ここにあるいろいろな食品と、それから化粧品類中のカルミン、コチニール抽出物又はカルミン酸に対して高い感受性を示した症例合計 35 例を、学術論文又は FDA への直接の報告により把握したとしております。FDA は、いずれも母集団のサイズが不詳の症例報告であることから、全体の発生頻度を把握することはできないが、観察されたアレルギー反応は IgE が関与する抗体反応によるものであって、各症例は、化粧品の使用によりそれらに感作され、カルミン又はコチニール抽出物を含有する食品の摂取の後に、アナフィラキシー反応等の重篤なアレルギー反応を発症した可能性があるとしております。

FDA は、対応策として幾つかのオプションを示した上で、カルミン及びコチニール抽出物がそれらに感作された個人にアレルギー反応を引き起こすことはあるが、法令の規定に従って使用される限り、一般人口集団にとっての有意なハザードとなる証拠はなく、当該添加物の使用を禁止する必要はない。2 点目としまして、感作された個人にアレルギー反応が誘発されないように当該添加物中のアレルゲン成分を特定し低減することについて

は、報告された各症例は、当該添加物中の様々な成分に反応している証拠があることから、技術的・経済的に実行不可能と考えられ、かつ、感作されている個人にとって問題解決が遅延すると考えられるとしております。FDA は、カルミン又はコチニール抽出物を含有するすべての食品に、その旨を表示させるようにすれば、感作されている者はその摂取を回避することができ、一般消費者及び医療専門職が新たな感作の発生をより迅速に特定することができるとし、2006年1月、当該表示規制のための関係法令改正法令案を公示しております。

37行目に行きますが、2009年1月に、FDA は、この当初の案のとおり関係法令改正法令を公布しまして、2011年、今年の1月から施行することとしたということでございます。その公布をした官報、Federal Registerの中で、パブリックコメントへのFDAの回答が掲載されております。その中で、FDA は、診断がなされておらず、みずからが当該色素添加物成分に対してアレルギーをもつと認識していない消費者に対して表示義務づけは、アレルギー発生予防策とはならないが、それはその他のアレルゲンの場合も同様であるとともに、そのような消費者が何名いるか推定できないが、当該改正案により、現に生じている有害反応の10～90%を削減することができると思込まれているところ、当該改正案を見直すに足る十分な情報は得られていないとしております。

それから、42ページの4行目へ参りまして、「3. EUにおける評価」です。

1983年に、SCF は、短期試験から明らかな毒性影響は認められないこと、生殖機能に影響はなく催奇形性もないこと、真核生物も用いた多くの *in vitro* 試験からは遺伝毒性は認められないこと、子宮内暴露相を伴う長期試験において発がん性は認められないことから、長期試験におけるNOAEL 500 mg/kg 体重/日を基に、ADI 0～5 mg/kg 体重/日を設定しております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

各国の対応ということで、前にFDAの対応等について聞きましたけれども、その話が出てまいりました。FDAは、表示を義務づけるということで、2011年1月から施行しているという説明でございます。

今の各国における対応、評価、国際機関等における評価につきまして、何か御質問、それから追加のコメントはございますか。

三森先生、お願いします。

○三森専門委員 その42ページですか、「EUにおける評価」で、SCFとしてはADIを設定していますけれども、今まで言われてきているアレルゲン性についてどのように評価されたのか、これについての情報はないのでしょうか。事務局にお伺いします。

○角井課長補佐 担当で見た限りではございませんでした。厚労省からの資料にも、そのようなものは掲載されていませんでした。

○三森専門委員 もう一点ですが、今のJECFAの評価ですが、40ページの10～12行目

ですか。「一般人口集団におけるコチニール着色料の摂取量について審議を行う必要はないと判断している。」ということで、表示すればいいというような方向で JECFA は勧告したと理解したのですが、このようなことは日本においてもできるのですか。

○角井課長補佐 ここは恐らく、ちょっと文脈が読みづらいのですが、恐らくここで JECFA が言いたかったことは、閾值的なものを設定する必要はないという、そういうような意味合いかと思います。

○三森専門委員 動物薬の JECFA で、ヒトに対する健康影響ということでアレルギー性が問題になって評価した品目があります。ベンジルペニシリンです。ペニシリンはヒトの医薬品として使われてきて、治療のため大量投与されたことによって感作が成立して、豚肉や牛の肉に入っていたペニシリンを摂取することによってアナフィラキシーが発現したという事例があって、そのデータと、ペニシリンに感作された患者さんを集めて臨床試験を実施し、惹起濃度の閾値を設定して、それ以上低い用量であったら大丈夫という形で、従来は動物を用いた動物試験からの ADI 設定が常ですが、この品目に限ってヒトのデータから、ADI とはちょっと言いにくいのですが、この用量以下でなければいけないという形の **recommendation** を出しております。そのような勧告と今回の規制案を比較しますと、今回の規制の方向は非常に甘く感じる次第です。これだけ既に症例報告がたくさん出ており、アレルギー性があるわけですので、このような中途半端な措置には納得いきませんね。特にこのカルミンに関しては、アレルギーを惹起する能力が十分あるわけですので、感作の方に関してはいろいろな物質、どうも口紅らしいですが、が考えられています。そのような因果関係がわかっているにもかかわらず、ADI を設定して注意書きのみで済ませるとするのは、私は納得できかねます。

コーデックスの中で JECFA があり、その中に食品添加物や動物薬があって農薬の JMPR がありますね。この JECFA や JMPR では、同じような安全性評価原則を持っていると思うのですが、なぜこれだけこのような形の提案になったのかがちょっと納得できないですね。このまま、JECFA の **recommendation** を食品安全委員会でも採用することで認めた場合、一番問題になるのは、感作されているかどうかもわからない一般消費者に、あなたは、コチニールが入っているものは、危ないから食べてはいけませんよと幾ら言っても、消費者の方は自分がそのアレルギーに罹患しているかどうかもわからないという人が多いと思います。そのような人に対して、このような勧告というのですか、そのような注意書きを記述するだけで安全性は担保できるのでしょうか。すごくそこが引っかかります。動物薬での JECFA でペニシリンについて先ほど話しましたような評価をしておりますが、それと、今回の評価で何が違っているのか認識すべきだと思います。このような形で、JECFA がアレルギー患者に対して注意喚起するのみの **recommendation** を出しているということを私たちはどう考えるべきか。その辺のところについて議論が必要だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

JECFA のことについて、その辺のことで梅村先生、何かコメントはございますか。

○梅村専門委員 すみません。2000 年は、私は参加していなかったのだからわかりません。

○今井田座長 なるほど。わかりました。

非常に重要なポイントかと思うのですけれども、今まさに三森先生が言われたことが、先ほど事務局の方から説明していただいた FDA のところから出てきていますよね。41 ページの 37 行目以降のくだりですね。特に 40 行目以降ですか。そのところにまさにその言葉がそのまま出てきていると思うのです。自らがアレルギーをもつと認識していない消費者に対して、この表示を義務づけたところでアレルギー発生の予防策とはならない、と書いてあります。だけれども、そのような消費者が何例いるか推定できない。そして、現に生じている有害性反応の 10～90%削減することができると思われているということ。FDA は言っているのです。10～90%、これはえらく幅があるのですけれども、こういう考えでいいかどうかということだろうと思うのですが、この辺について何かコメントはございますか。

梅村先生、お願いします。

○梅村専門委員 すみません。これは本当に想像なのですけれども、恐らく JECFA の方の考え方は、非常にこのアレルギーを起こすケースがまれであるということに尽きているのだと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

手島先生、お願いします。

○手島専門参考人 確かにコチニールによるアレルギーというのが、今、30 例、40 例弱くらいの報告かと思うのですけれども、ベンジルペニシリンよりは確かに症例数としては少ないとは思いますが、特にまだ 2000 年の段階とかでは症例がそれほど集まっていなかったということもあるかもしれないのですけれども、ただ、確かに症例が少ないと言ってしまうのであれば、たん白を低減することによってある程度避けられるのであれば、そのあたりのところ、少し考慮してもらえればというふうなことは思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

先生、今言われた 40 例くらいというのは、全世界で 40 例くらいということですね。

○手島専門参考人 そうですね。邦文ですと 40 例で、あと患者数は、ちょっとすみません、正確には。

○今井田座長 わかりました。報告数が 40 例くらいということで、ありがとうございます。

この点に関しまして、ほか、いかがですか。

報告 40 例くらいということもありますし、この辺のカルミン、それからコチニール色素も含めてアレルギーの報告なり発生例がどの程度あるとか、そういうようなことも調べられるのであればデータとして必要ではないかと思えますね。

そのほか、意見ございますか。

手島先生、どうぞ。

○手島専門参考人 追加なのですが、表示という立場から申しあげましたときに、**FDA**などはコチニールに関しては化粧品も含めて表示を推奨しているということだと思うのですが、ここでは食品に関することだけかと思うのですが、これからカルミンの表示をするということになりますと、化粧品に対しての表示ということも、何らかの別の機会になるかと思うのですが、考慮いただければというふうには思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

カルミンということに対しての警告という意味では、ここは添加物の専門調査会ですのであれなのですが、化粧品等を含めて同様の警告が必要ではないかという御意見でございます。

そのほか、よろしいですか。どうぞ、お願いします。

○山添専門委員 いいですか、すみません。今日手島先生がいらっしゃるので聞いておきたいのですが、いわゆる即時性のアナフィラキシーのショックについては、今お話いただいたのですが、遅延性のアレルギーは考慮しなくていいのですか。そのところが悩ましい。報告の中を見ると、ちょっとわからないのがあるのですが、それについて先生はどういうふうにお考えですか。

○手島専門参考人 これは接触過敏症を起こした例が確かに出されているのですが、重篤度からすれば即時型の方が強いということで、まずそちらの方を考慮するということが、接触型の過敏症、これは化粧品絡みですとある程度起きても仕方がない面もあるのかなというふうな感じは持っております。でき得る限り接触型の過敏症が起きない方がいいのですが、即時型の方が重篤度は高いので優先的に考えていくべきだというふうには思います。

○今井田座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 手島先生、では、現在化粧品の口紅類での規制はどうなっているのですか。このカルミンとカルミン酸、コチニールのことに関して。使われているのでしょうか。外国製品が輸入されてきていますね。その中に入っているのではないですか。

○手島専門参考人 そうですね。そのときに、国内で生産されたものはたん白含有量を下げたものを使っているというふうには聞いているのですが、外国製品などはまだたん白含量がある程度高いものが入っているというふうに——ちょっとすみません、正確な情報はあれなのですが。

○三森専門委員 それは好きに持ってこられるわけでしょう。女性が外国に旅行して買ってくれば使えるわけですね。それに対する行政的な規制はないのですか。

○手島専門参考人 規制というのは今ないと思いますね。これから **FDA** がその表示ということになるとすると、ただ、規制というのは特にはしていないと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

先ほど化粧品は、この専門調査会の範囲ではないかもしれないと言われましたけれども、口紅なんかは本当に口から入るものですから、必ずしもここで紹介した中の参考資料だけにならないようなデータにもなるかと思うので、今の三森先生の質問も非常に重要だと思いますけれども。

そのほか、何か御意見ございますか。よろしいですか。

これ、今ずっと議論していただいてきて、いかがでしょうかね。アレルギーのことに関しても、実態を把握するといいますか、このカルミン、それからコチニール色素に関連したアレルギー発生に関しての実態について、もう少し調べてもらって、新たなデータがあればそれを報告していただくということを資料要求として出してもいいのではないかと思いますので、いかがですかね。

どうぞ、三森先生。

○三森専門委員 JECFA の評価が 2000 年で終わっておりますね。今年は 2011 年ですので、11 年間経っております。その間にどのくらいこのような事故が起こっているのかを私たちは知らないわけです。その 11 年間のギャップについて無視して評価することは非常に危険だと思います。したがって、資料要求ができるのであれば、その辺のことも実施した上での評価だと思います。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

前回までの評価のところで説明があったのですが、手持参考資料 1-5 に指摘事項、概要というところで①と②とありました。これ、最初のところで確認いたしましたけれども、これに追加する形で、3 番目が順番からいうと、先ほど議論がありましたけれどもアルミニウムの件ですね。摂取量についての新たなデータのことを追加要求として出して、4 番目のところで今のカルミンと、それからコチニール色素に関連するようなアレルゲン、アレルギー発生の実態の調査について、新たなデータがあればそれを出していただくということを要求しようかと思うのですが、いかがですかね。

そのほか、資料要求したほうがいいものがあれば御意見をいただきたいのですが、いかがですか。

○廣瀬委員 すみません、1 つだけ。その他のその他というようなニュアンスになるのですが、5 ページの概要のところで「主たる染色素」というところに「カルミン酸」と書いてあって、その下に分子式があって、それから分子量がありますね。このカルミン酸というのは、結局アントラキノンの構造を持っている化学物質なのですが、これからだとそういう情報が全く伝わってこないのですよね。アントラキノンというと、アカネ色素でも問題になったように、一部のものには発がん性、あるいは遺伝毒性がありますので、カルミンはいいのですが、カルミン酸がそういう構造を持っているということは、やはりどこかに書いておかないといけないのではないかと思います。ほかのところを見ても、このカルミン、あるいはカルミン酸がアントラキノンの構造を持っているということはどこにも出てきませんので、やはりここに記入をすべきではないかなと思う

のですけれども、いかがでしょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。どこかのところに今、廣瀬先生が御指摘のアントラキノンの構造を有するということですね。それをどこかに追加するということでよろしいでしょうか。

○廣瀬委員 そうです。できれば構造式と、それから正式な名前でも、多分そういう名前が、アントラキノンという名前がついているのではないかと思うのですけれども。

○今井田座長 どうですかね。事務局、よろしいですか。わかりますか。アントラキノンの構造を有ということは出せると思うのですけれども、その正式名称の中で、正式名称を入れるのであれば、ここに入れたほうが良いと思うのですが、可能なのですかね。

○角井課長補佐 JECFA の規格ですと、ケミカルネームで「carminic acid」の後に括弧で、

「7-beta-D-glucopyranosyl-3,5,6,8-tetrahydroxy-1-methyl-9,10-dioxoanthracene-2-carboxylic acid」となっています。

○今井田座長 でも、「アントラキノン」というのが入っているわけですね。先生、その正式名称を加えるということでいいですか。

○廣瀬委員 構造式はやはり……。

○今井田座長 なるほど。構造式は入っていますか。

○角井課長補佐 要求すれば厚労省から提供はしていただけたと思いますけれども。

○今井田座長 久保田さん、どうぞ。

○久保田専門委員 この場合はカルミン酸だけではないので、構造式を書くとなったら、それプラス何とかいうふうに何か書かなくてはいけないので、それで今回は構造式を示さないでよろしいのではないかというように、この概要のときにもそういう質問が出まして、なったと思います。こういう混合物のときには従来も書いていないのですよね。

○廣瀬委員 ですから、ここだと主たる染色素のところにカルミン酸とありますよね。だからカルミン酸の構造式ということになると思うのですけれども。

○今井田座長 ここは主たる色素としてカルミン酸が記載されているので、そのカルミン酸の主たる成分の構造式を出したらどうかというのが廣瀬先生の御意見だと思うのですけれども。

○山添専門委員 今回の、今つけてくださっている手持参考資料 1-1 の 2 つ目の資料が提供していただいている「Anal Bioanal Chem」という論文があって、その論文の 3,243 ページ。

○今井田座長 構造式がありますね。

○山添専門委員 そこのところに構造式があって、左の一番下のところにカルミン酸を含む構造式があって、そこの x というところに等がついている。その右上のところ、少し右側のところにピラノースの構造が書いてありますが、そういう構造をしているというのがそこに出ていますね。だから、入れるとすればそこのところに入れられる、そういう表



示はできると思いますけれども。

○今井田座長 なるほど。carminic acid として構造式のあるところで x をこれにかえてということですね。どういたしましょうか。

○熊谷委員 JECFA の資料に構造式がずばり載っていますので、使えると思います。11 番です。

○今井田座長 このカルミンの資料の 11 のタグの 2 ページ目、3 ページ目ですか。carminic acid ということで、Structural formula ということで記載がございますね。これをこのまま入れるということによろしいですか。よろしいですね、それで。

○角井課長補佐 すみません。せっかくですから厚労省にきれいなものを要求します。そのほうが見やすいと思いますので。

○今井田座長 了解しました。では、それも含めて厚労省の方に要求するということがよろしいですか。

山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 1 つ、なぜ僕がこの図がいいかなと思った理由は、そこの今のカルミン酸と書いてあるものの一番上のところに「Flavokermesic acid」というのですかね、今回、不純物色素で HPLC のところの中で出てきたものの構造がそこにありまして、実はピラノースがなくて、そこがプロトンになっているのですね。そうすると、これ、さっき廣瀬先生が言ったアントラキノンそのものなので、体内に吸収されているのです。ここで構造があるので、恐らく吸収されているものは実はカルミン酸ではなくて、こういう不純物を含んでいるので、体内に入っていくと、場合によってはこのものが影響している可能性を否定できないということなのです。だから不純物を含めて動態を見てくださると、①に質問事項が残っているのはこういうことで、この構造からは吸収されてもいいということになるということなのです。

だから、図はどちらを使うのか僕は何も問題にしません、参考までに、なぜ質問事項をしているのかというと、この構造があるので、これは吸収されてもいいのではないかと。

○今井田座長 ありがとうございます。

先生、参考までに、それで、その構造でもし吸収されたとしたら、そのものは尿に色をつけるものですか。

○山添専門委員 はい。カルボン酸がありますし、分子量のサイズ的にある程度のところに出てもいいと思っています。それで、たん白結合性も強いので、カルボン酸があるし hydrophobic ですので、いろいろなところに脂肪と一緒に結合したり、たん白と結合して離れにくくて十分だと思います。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

それでは、どの構造式を載せるかは別にしまして、構造式も入れて正式名称もこの 6 ページのところに入れると。その構造式の方も含めて厚労省の方に要求するということがしたいと思います。よろしいでしょうか。

どうぞ、梅村先生。

○梅村専門委員 先ほど三森先生がおっしゃったような惹起の閾値といたしますか、最低濃度を何か調べる方法みたいなことがもしあれば、それと、例えば生産のときにどの程度技術的にたん白の濃度を下げられるかということにもなって、その **specification** のところでクリアできればというような形での評価もできるのではないかというふうにちょっと思ったのですけれども。実際、現在コチニール色素は国内で流通していて、そのときはたん白 2.2%以下というふうになっていますけれども、これが本当にここで安全なのかどうかというのも実は担保されていないということにもなるだろうと思うのですけれども。

○今井田座長 今の惹起の閾値というか、それに関しては手島先生、調べることはできるのですか。わかるのですか。

○手島専門参考人 これは **skin prick test** でやるしかないと思うのですが、それが何%だとある意味で症状が起きないかということなのですが、ただ、症例が非常に少ないので、国内でも何人かでするので、もう治っている方もいると、なかなか症例を集めるのが難しいかもしれないですね。論文とかに何%だと症状が起きて何%だと起きないということを書いてあれば、そこで惹起のときの一つの評価の参考にはなると思うのですが、今から患者さんを使ってというのは、かなり例が、患者さん自身がまれなので、ちょっと難しい点はあるかと思えます。

○今井田座長 ありがとうございます。どうですかね。ちょっと要求を出しても難しいかもしれないというニュアンスかと思うのですけれども、よろしいですかね。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 事務局をお願いしたいのですが、この評価書案の 41 ページのところの 2009 年 1 月に FDA が関連法令改正をしていますね。37 行目からですけれども、その 39 行目ぐらいのところで、「FDA は、診断がなされておらず、自らが当該色素添加物成分に対してアレルギーをもつと認識していない消費者に対して、改正案はアレルギー発生予防策とはならないが」と、先ほど座長もおっしゃっていましたが、次のページに行くと、これらの「現に生じている有害反応の 10~90%を削減することができる」と、こういう形で省令を作っているのですが、食品安全委員会で食品中に含まれる化学物質の専門調査会がありますね。新開発食品まで含めると幾つあるのでしょうか。6 つあるのですか。押しなべてこういう形の評価をしてきているところがあるのか。10~90%削減できるということで安全性を担保できるとは私は思えないのですが、このようなことを食品安全委員会でも既に提案した事例があるかどうか、調べていただきたいと思えます。なければ今回初めてということになりますので、もし FDA のこういう提案をのむという形になった場合は、このような形で食品安全委員会は提案するということになりますね。大きな問題だと思います。お調べいただけませんか。

○今井田座長 よろしいですか。

○角井課長補佐 はい。

○今井田座長 では、幾つか宿題といたしますか、補足資料を要求するというのが出ました。手持参考資料 1-5 にあるような①、②に追加して、先ほど言いましたけれどもアレルギーに関しての実態調査、それからアルミニウムに関しては摂取量についてのデータ、それから、カルミン酸としての構造式等についてのこと等、先ほど三森先生が言われたことも含めまして、厚労省の方に資料要求という形で出そうと思います。

それで、細かい文章、文面は事務局の方と相談しながら座長に一任していただくということでよろしいですか。資料要求ですので、よろしいですね。どうしても確認したいという方がおられれば、見ていただきますが。なさそうです。

では、そういう形で資料要求ということにしたいと思います。

一応、この資料要求して、その結果を待つということになるかと思しますので、これが一応このカルミンについての審議はここでとめておきたいと思いますが、それでよろしいですか。

(「はい」の声あり。)

○今井田座長 それでは手島先生、せっかく来ていただいたのですけれども、もう一言二言いいですか。

今日はどうもありがとうございました。御退席していただいて結構です。ありがとうございます。

それでは、このカルミンにつきましては、必要な資料がそろいましたら次回以降に引き続き審議するというにさせていただきたいと思います。

それでは、今後の進め方について事務局の方から説明をお願いします。

○角井課長補佐 必要な資料ができ次第、改めて審議をお願いしたいと思います。食安委の方で調べるように要求されたことにつきましては、担当の方で調べまして、改めての御審議の際にお答え申し上げたいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、すみません。ちょっと遅くなってしまいましたけれども、議事の(2)の方に入りたいと思います。よろしいでしょうか。議事(2)は3-エ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。

これも審議に入ります前に、提出資料として利用されている資料の作成に協力していただいた方として久保田専門委員が該当します。それから、提出資料として利用されているものの中に、前の所属の試験ではございますけれども、林専門委員が現在所属されております食品農医薬品安全性評価センターにおける試験結果も含まれていることを報告いたします。

私、座長といたしましては、今日御出席の久保田専門委員におかれましては発言していただくことが必要と考えております。本専門調査会としてもそのように考えるということでもよろしいですね。

(「はい」の声あり。)

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、最初に事務局の方から、この資料の説明をお願いしたいと思います。よろしくをお願いします。

○中矢係長 事務局の中矢でございます。よろしくお願いいたします。

それでは、資料 2-1 と資料 2-2 に基づきまして御説明をさせていただきたいと思っております。

資料 2-2 は、この 3-エチルピリジンの評価書案として用意させていただいたものでございます。

こちらのまず 2 ページをごらんいただきたいと思います。2 ページの 1 行目から、これまでの審議の経緯を記してございます。2010 年 6 月 15 日に厚生労働大臣から評価要請がございまして、その後、2010 年 6 月に第 86 回添加物専門調査会におきまして、この品目の御審議をいただきました。一通り先生方に御審議をいただきましたが、その際に補足資料が必要であるという御判断となりまして、その御指示に基づきまして、7 行目、2010 年 8 月 4 日付で要請者であります厚生労働省に対しまして補足資料の提出依頼を行いました。今般、厚生労働省から補足資料が提出されましたことから、本専門調査会で御審議の再開をお願いするところでございます。

資料が移りまして、資料 2-1 の分厚い方を御参照いただきたいと思います。

こちらの 5 ページからごらんいただきたいと思いますのですが、厚生労働省の方に指示をさせていただきました点は 4 点ございまして、この資料 2-1、5 ページの上の方に両括弧で【照会事項 1】と書いてあるのがまず 1 点目でございます。読み上げますと、「90 日間反復投与毒性試験で認められたとされる小葉中心性肝細胞肥大に関して、0.22 mg/kg 体重/日投与群雄 4 例、雌 2 例についての写真を提出するとともに、類縁物質による誘導が報告されていることから、対象群及び全ての投与群の肝臓の CYP2E1 免疫染色を行い、あらためて考察すること。」。これが 1 点目でございます。

2 点目が、同じページの下の方にあります両括弧で【照会事項 2】と囲んでいるものでございます。「90 日間反復投与毒性試験で認められたとされる変異細胞巢に関して、担当試験施設において HE 染色により認められた変異細胞巢に係る背景データを提出するとともに、当該試験で認められたとされる変異細胞巢の GST-P 免疫染色を行い、あらためて考察すること。」。こちらが 2 点目でございます。

3 点目が、次の 6 ページにございます。中段ごろにあります両括弧【照会事項 3】でございます。「ガイドラインに規定された最高用量まで実施された 3-エチルピリジンについての微生物を用いた復帰突然変異試験成績があれば提出すること。」。こちらが 3 点目でございます。

4 点目が次のページ、7 ページでございますが、両括弧の【照会事項 4】のとおり「上記 1~3 に関連し、評価に有益な資料があれば、併せて整理すること。」ということでございます。

これらの照会事項につきまして、厚生労働省から調査結果ということで提出がございましたので、これから説明をさせていただきたいと思えます。

まず、戻っていただきまして 5 ページでございます。【照会事項 1】について回答ということでいただいております。「先に実施した「3-エチルピリジンの 90 日間反復強制経口投与毒性試験」の病理組織学検査において、小葉中心性肝細胞肥大がみられた雄の 0.22 mg/kg 以上及び 2.2 mg/kg 以上の投与群の肝臓に CYP2E1 の免疫組織化学染色を行い、その陽性領域を小葉内の広がりをもとにスコア化して対照群と被験物質投与群を比較した結果、雌雄の 2.2 mg/kg 以上の投与群で、対照群に比べて有意な高値が確認された。これは、被験物質投与によって CYP2E1 が誘導されたものと推測される。CYP2E1 陽性領域は小葉中心帯を主体としたものであり、「3-エチルピリジンの 90 日間反復強制経口投与毒性試験」でみられた小葉中心性肝細胞肥大との関連が示唆される。」ということでございます。

なお、この内容につきましては、タグがついております文献 1 というところにあります試験実施施設からの報告書に記載されている内容でございます。また、【照会事項 1】の小葉中心性肝細胞肥大に関する写真でございますが、この文献 1 の 41 ページから 58 ページにわたって提出いただいております。なお、これらの写真についての説明については、35 ページから 40 ページまでに、その内容が記載されているところでございます。

以上、【照会事項 1】についての回答でございました。

次に、【照会事項 2】についての回答でございますが、先方からは以下のようにいただいております。先に実施した 90 日間反復強制経口投与毒性試験に関連し、肝臓の変異細胞巣に関する試験機関の背景データ——これが補足文献 2 でございます——を取り寄せたと。当該機関では 2001 年から 2005 年の 5 年間にラットを用いた 13 週の試験は、経口（混餌含む）、静注および皮下投与により計 61 件行われており、対照群のラット雌雄各 650 例中、変異細胞巣は雌にのみ 4 例確認されている、というのが背景データに関する回答でございます。

タグで文献 2 と貼られているところを御確認いただきたいと思います。こちらが背景データでございまして、上段の表が、「Route of administration」が「P.O., S.C., I.V.」とありますが、投与経路がいろいろなものが混ざった背景データということで、試験数が雄で 68 件、雌で 69 件であり、動物数が雄 724 匹、雌 734 匹とございまして、雌にのみ 4 匹、変異細胞巣が出たということでございます。この試験の件数と匹数について、先ほど読み上げました報告書の内容と若干ズレがございまして、厚生労働省からの連絡によりますと、こちらの文献 2 の表に記された値が最新のもので正しいものということでございます。

この文献 2 の下の表で、「Route of administration」が「P.O.」とございまして、この 3-エチルピリジンの 90 日間反復投与毒性試験と同じ条件のみを抽出した背景データということで、雄で 20 匹、雌で 30 匹と、その中で変異細胞巣はともにゼロということ

でした。これが背景データの概要でございます。

それでは、資料 2-1 の 5 ページに戻っていただきまして、下から 3 行目でございます。「上記の試験において肝臓に変異細胞巣がみられた 2.2 mg/kg 以上の各投与群の雌雄各 2 例について GST-P の免疫組織化学染色を行い、その陽性肝細胞巣について形態計測を行った。対照群と被験物質投与群を比較した結果、GST-P 陽性細胞巣を有する動物の発生頻度、GST-P 陽性細胞巣の単位面積あたりの発生個数及び面積は、いずれも対照群と被験物質投与群間に有意な差は認められなかった。また変異細胞巣を有する例のうち、雄の 22 mg/kg 体重投与群の 1 例及び雌の 2.2 mg/kg 体重投与群の 2 例に GST-P 陽性細胞巣が認められた。雄の 1 例には GST-P 陽性細胞が最も多発していたが、そのサイズは小さく、また雄の対照群にも GST-P 陽性細胞巣が 2 個認められた例があり、対照群との比較において GST-P 陽性細胞巣の明らかな増数あるいは増大は認められなかった。また、雌の 2 例の変異細胞巣は 1 例が好酸性型、もう 1 例が好塩基性型であったが、いずれも GST-P 陽性細胞巣は単発的に観察されたのみであった。

試験機関は、本試験条件下では、GST-P 陽性細胞巣を有する動物の発生頻度、GST-P 陽性細胞巣の単位面積あたりの発生個数及び面積は、いずれも対照群と被験物質投与群間に有意な差は認められず、用量との関連性も認められなかったと結論付けている。」

ここまでが照会事項に対する厚生労働省の回答でございます。

次に参りまして、【照会事項 3】に対する回答でございます。

厚生労働省は、「概要書に記載されている各データベース等を用いて情報の検索を行った。現在のガイドラインに従った試験の報告を見出すことは出来なかったが、それに近い手順で行われたと推測されるものとして、Ho ら（1981）の文献」——これがタグがついております文献 3 のものでございます—— 「を追加文献として提出する。」としていただいております。

「文献によれば、当該試験はサルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 を用いて行っている。試験方法は Ames らの開発した方法に則り、代謝活性化系として S9mix を用い、まずは一般毒性を最高用量 5000 µg/plate まで検討した後に、毒性を示さず有効な用量範囲で少なくとも 2 回独立した試験を繰り返し復帰突然変異の誘発性を確認している。著者らは、この中で TA98 が最も感受性の高い strain であるとして TA98 の結果についてのみを報告しており、3-エチルピリジンについては陰性の結論であった。」とされております。

なお、なぜガイドラインに規定された最高用量までを厚生労働省がやっていないかということについての回答が以下になります。「国際汎用香料の指定に関する食品健康影響評価については、2010 年に策定された評価指針の中でも引き続き「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に従うとされている。国際汎用香料は JECFA で評価がなされ欧米で汎用されているものを対象に選択されていることから、その評価方法は JECFA で行われている方法をもとに定められている。JECFA では本品の評価時の遺伝

毒性データとして Florin らの文献」——この Florin らの文献というのは、昨年の専門調査会で既に評価しているものでございます—— 「を採用していたことから、本品の食品健康影響評価に必要な資料を検討する際に、遺伝毒性については微生物を用いた復帰突然変異試験以外の試験を行うことが優先とされた。ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験と、マウスを用いる小核試験を委託試験として行い、染色体異常試験で陽性の結果が得られたものの、充分高用量まで試験された小核試験の結果が陰性だったため、復帰突然変異試験のデータの質にかかわらず、結論として、本物質には特段問題となる遺伝毒性は無いものと判断された。」というのが厚生労働省の回答でございます。

次に、【照会事項 4】につきましては、特になしという回答をいただいております。

以上が資料 2-1 の厚生労働省からの補足資料の提出内容でございました。

この補足資料を受けまして評価書案を修正しております。資料 2-2 に戻っていただければと思います。

先ほど申し上げましたとおり、1 年前の御審議で一通り評価書案につきましては御審議をいただいておりますが、一部修正又は追記したところがございますので、いま一度順番に御説明をさせていただきたいと思っております。

まずは 4 ページを開いていただきたいのですが、1 行目から「I. 評価対象品目の概要」についてでございます。ここについては、昨年と評価書案の様式を若干変更しておりますので体裁を変更しておりますが、実質的な内容に変更はございません。

同じ 4 ページの 41 行目から「安全性に係る知見の概要」が始まりまして、そのすぐ下「遺伝毒性」でございます。

次のページ、5 ページの 1 行目から、「微生物を用いる復帰突然変異試験」がございませぬ。2 行目の Florin ら (1980) の報告につきましては、これまでと同様に体裁の変更をしておりますが、去年審議いただいた内容でございまして、実質的な内容の変更はしていません。

8 行目、Ho ら (1981) の報告が、先ほどの厚生労働省からの補足資料提出を受けて追記した点でございますので、読み上げさせていただきます。

「Ho ら (1981) の報告によれば、3-エチルピリジンについての、細菌 (*S.typhimurium* TA98) を用いたプレート法による復帰突然変異試験 (最高用量 1.0 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系存在下において復帰突然変異誘発性は認められなかったとされている。」。この 4 行を追記しました。

13 行目「染色体異常を指標とする試験」でございます。14 行目に「ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」、そして 21 行目に「げっ歯類を用いる小核試験」を記載しております。こちらについても体裁を変更しておりますが、昨年の評価書の内容と実質的な内容は変更していません。

28 行目でございます。先ほどの Ho らの報告が追加されたということで、まとめの文章の変更をいただいております。「以上の結果から、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常

試験では代謝活性化系の有無にかかわらず倍数体の有意な増加が報告されているが、10 mM 又はそれに近い高用量のみでの反応であり、最高用量 1.0 mg/plate まで実施された細菌 (*S.typhimurium* TA98) を用いた復帰突然変異試験で陰性であり、かつ、最大耐量まで実施された小核試験でも陰性であることから、添加物 (香料) 「3-エチルピリジン」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。」ここまでをジャッジとして担当の先生よりいただいているところです。

36 行目以降、反復投与毒性についての記載でございます。こちら、補足資料の提出を受けて全体的に大きく変更しておりますので、改めて全体について御説明させていただきたいと思っております。「厚生労働省委託試験報告 (2005b、2005c) によれば、5 週齢の SD ラット (各群雌雄各 10 匹) に添加物 (香料) 「3-エチルピリジン」 (0、0.22、2.2、22 mg/kg 体重/日) を 90 日間強制経口投与する試験が実施されている。その結果、器官重量については、22 mg/kg 体重/日投与群の雄で、肝臓の相対重量の増加が認められたとされている。また、病理組織学的検査においては、22 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 匹で肝臓の単細胞壊死がみられた。この雄 2 匹は肝臓の相対重量の増加が認められたものに含まれる。また、0.22 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 2.2 mg/kg 体重/日投与群以上の投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められ」——ここからが補足資料の内容になります—— 「2.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓の CYP2E1 陽性領域の高値が認められたとされている。試験担当者は、この小葉中心性肝細胞肥大について、被験物質の投与に関連するものであり、かつ、CYP2E1 の誘導に関連している可能性があるものとしている。また、2.2 mg/kg 体重/日以上投与群の各群雌雄 2 匹ずつ計 8 匹で肝臓の変異細胞巣が認められたとされている。そのうち 2.2 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 匹及び 22 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹では GST-P 陽性細胞巣が認められたとされており、試験担当者は、本試験条件下では、この GST-P 陽性細胞巣の発生率等について、対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められず、用量との関連性も認められなかったとしている。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、尿検査及び眼科学的検査において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。試験担当者は、本試験における NOAEL を、雄で 0.22 mg/kg 体重/日を下回るものとし、雌で 0.22 mg/kg 体重/日としている。」ということでございます。

添加物専門調査会としてのジャッジ文ですが、「病理組織学的検査において 0.22 mg/kg 体重/日以上投与群の雄と 2.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で認められた小葉中心性肝細胞肥大・・・については、きわめて軽度であるが・・・毒性学的な変化であることを否定できないと判断した。また、2.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で増加が認められた変異細胞巣について、その変化が有意ではないこと、また、本試験において、GST-P 染色陽性巣は対照群でも認められており、その頻度や面積について、対照群と投与群との間に差が認められないこと、用量依存性が見られないことから、有意な変化では



ないと考えた。以上より、添加物専門調査会としては、2.2 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雄及び 22 mg/kg 体重/日の投与群の雌で増加が認められた小葉中心性肝細胞肥大を投与に関連した変化と考え、本試験における NOAEL を小葉中心性肝細胞肥大から雄で 0.22 mg/kg 体重/日、雌で 2.2 mg/kg 体重/日と評価した。」。

以上、反復投与毒性のところでもございました。

30 行目「発がん性」と 35 行目「その他」、39 行目「摂取量の推定」につきましては、同じく体裁を変更しておりますが実質的な変更はしておりません。

7 ページに参りまして 5 行目「安全マージンの算出」でございますが、反復投与毒性における NOAEL が昨年の審議のときと変更となっておりますので、それを受けて記載を変更しておりますので説明させていただきます。「90 日間反復投与毒性試験における雄の NOAEL 0.22 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (3~11 µg/kg/人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.00006~0.0002 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 1,000~4,000 が得られる。」としております。

「7. 構造クラスに基づく評価」と「8. JECFA における評価」でございますが、こちらについても体裁の変更をしておりますが、内容は変更しておりません。

最後、「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」でございますが、こちら先ほどの安全マージンの算出が去年の審議より変化しておりますので、説明させていただきます。「添加物 (香料) 「3-エチルピリジン」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する。また、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、その安全マージン (1,000~4,000) 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 以上であり、かつ、想定される推定摂取量 (3~11 µg/人/日) が構造クラス II の摂取許容値 (540 µg/人/日) を下回る。」というものでございます。

以上が、今までの御審議の状況及び今回新しく追記をさせていただいた内容でございます。

それでは御審議をよろしくお願いたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

手持参考資料 2-1 の説明はいいですか。

○中矢係長 説明させていただきます。

3-エチルピリジンの反復投与毒性試験につきまして、前回議論になりました CYP2E1、変異細胞巢の毒性の判定につきまして、担当の石塚先生と塚本先生よりいろいろな判断材料としていただいたものが、この手持参考資料 2-1 でございます。

「(1)」が CYP2E1 の誘導についての考え方、「(2)」が小葉中心性の肝細胞肥大についての考え方、「(3)」が小葉中心性肝細胞肥大と変異細胞巢について、塚本先生に解析をいただいた統計解析の結果でございます。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

ちょっと確認なのですがすけれども、今の手持参考資料 2-1 で小葉中心性肝細胞肥大について記載があるのですがすけれども、塚本先生、統計学的な処理として、**one-tailed** と **two-tailed** の結果が出ているのですがすけれども、これは **one-tailed** の方で評価するというものでよかったですか。

○塚本専門委員 念のために両方とも書いたのですがすけれども、ちょっと詳しく言いますと、**two-tailed** というのは日本語で言えば両側検定ということになりますけれども、投与群の方で、例えば赤血球数が増えるか下がるかわからないとか、そういう場合は **two-tailed** でやるべきだと思いますが、この場合は正常では起こり得ないという判断で、投与群の方だけでこういう変化が出るであろうということで、**one-tailed** の方でやっても差し支えないと思います。安全マージンということから考えれば、**one-tailed** でやっておいたほうがより安全というふうに考えられると思います。

○今井田座長 わかりました。そうすると、雄の小葉中心性肝細胞肥大のところは、**2.2 mg/kg** 体重/日から **0.0433** ですので統計学的に有意差があるということですね。

○塚本専門委員 はい。

○今井田座長 わかりました。そうしますと、先ほど事務局の方から説明された数値のことを確認したいのですがすけれども、6 ページの、そのところが 15、16 行目のところですか。説明では、16 行目「病理組織学的検査において **0.22 mg/kg** 体重/日以上

の投与群～」とあるのですがすけれども、これ、**2.2 mg/kg** 体重/日ではないかと思うのですが。

○中矢係長 すみません。ちょっといろいろずれていたようなので、もう一度御説明させていただきますと、まず病理組織学的検査においては、**0.22 mg/kg** 体重/日以上

の投与群の雄と、**2.2 mg/kg** 体重/日以上

の投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められたところ、そのうち有意な変化である **2.2 mg/kg** 体重/日以上

の投与群の雄と **22 mg/kg** 体重/日

の投与群の雌で認められたものについて毒性的な変化であることを否定できない、としているのが担当の先生からいただいたものでございます。

○今井田座長 これでいいですか。これは試験機関がそう言っているということですか。

○中江専門委員 今井田先生が言っているのは下の方でしょう。

○今井田座長 いえ、僕が言っているのは 15、16 行目なので。15、16 行目のあれは試験担当者の意見ですね。下の 24 行目からのところに全体的評価がありますね。

○三森専門委員 試験実施機関における病理組織学的検査と入れないと。その 16 行目のところに。そうしないとその前に「添加物専門調査会としては、」と来てしまっていますから。ですから調査会が判断したというように思えるので、**0.22 mg/kg** 体重/日の投与群の雄からと **2.2 mg/kg** 体重以上の投与群の雌というところは、試験実施機関では小葉中心性肝細胞肥大があったとっているのです、そのように記載すべきでしょう。

○中江専門委員 いや、違う。それは、試験検査が持っているのは 5 ページの 43 行目か

ら 6 ページの 4 行目でしょう。

○三森専門委員 そうです。それをもう一回言っているのですよ。

○中江専門委員 そうなの。何で。

○三森専門委員 そのようなことを言っているけれども、専門調査会としては、そこはとらないよというように修正すべきです。

○今井田座長 そういうことですか。でも、これはちょっと混乱しませんか。説明を受けてわかりましたけれども。

○三森専門委員 修文しないといけないと思います。

○今井田座長 ちょっと修文したほうがいいかと思います。

○森田専門委員 よろしいでしょうか。これ、0.22 mg/kg 体重/日と 2.2 mg/kg 体重/日をとらないというのは、統計学的に有意ではないからと今御説明があったと思うのですが、変化としてはありと見るけれども、対照群と統計学的に有意がないからということなのですね、今の御説明ですと。

○今井田座長 と思いますが。

○森田専門委員 ただ、その後に「きわめて軽度であるが用量依存性の有意な変化であり」というような文章がありますので、この用量依存性に上がってきているということで見ると、0、2、4、8 匹というふうに 0.22 mg/kg 体重/日の段階で上がってきており、それから雌の方では 2.2 mg/kg 体重/日から始まって 0、2、4 匹というふうに、その 1 段階前から見ると用量依存的に上がっているというふうに判断されているのだと思うのですね。だから、そこがやはり説明として混乱するというのと、そういう場合に用量依存的に上がってくるのであれば、逆に 1 段階目は統計学的には当然少ないので、対照群と差が出なくてもおかしくないという考え方もできますので、本当にこの線を引くのが統計学的に有意に出てきたところからでいいのかということは、ちょっと question ではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○今井田座長 2 つ議論があって、1 点目、表記の問題でちょっと混乱があるかもしれないので、もう少しすっきり書けるのではないかなというのが 1 つ。それから、今、森田先生が言われた用量相関云々という話、これに関しては、これはどなたが担当してもらっていたのでしたっけ。石塚先生でしたね。ちょっとご意見をお願いします。

○石塚専門委員 1 つ、肝細胞の肥大というのが資料 2-1 の 42 ページの方に写真が載っているのですけれども。

○今井田座長 42 ページですか。

○石塚専門委員 はい。41 ページの方がコントロール群になりまして、42 ページの方が 0.22 mg/kg 体重/日の投与群で肥大の部分を示しているのですが、その次のページも 0.22 mg/kg 体重/日で、44 ページからが 2.2 mg/kg 体重/日になるのですけれども、肥大の程度というのが極めて軽微であるということも、実はちょっと考慮に入れているのですけれども。用量依存性というので、これがきれいに 0、2、4、8 匹というふうに雄ではなっ

きているので、その 1 段階前のやつで有意でない部分をとるか、とらないかについては、ちょっと塚本先生ともお話したのですが、この場で一応議論をいただいたほうがいいだろうというふうには思っております。

○今井田座長 塚本先生、いかがですか。

○塚本専門委員 森田先生がおっしゃったように、本当に毒性ととるのであれば 0.22 mg/kg 体重/日からとるべきかとは思いますが、今、石塚先生からも御説明がありましたように、この写真を見ると非常に軽微な変化でして、それから、肝臓の重量を見ても、雄の最高用量で相対重量のみ有意な増加があるという程度なものですから、この評価書記載のような結論に至ったということです。

○今井田座長 わかりました。要するに統計学的な有意の出たところから有害性の変化というふうにとったということですね。この点について、ほかにコメントございますか。

三森先生、お願いします。

○三森専門委員 私も見せていただきましたが、0.22 mg/kg 体重/日の 2 例ですか、この報告書の 43 ページ、42 ページでしょうか。明確な肝細胞肥大があるとはみなせないですね。試験実施機関には申しわけないのですが、かなり厳密に所見をとられ過ぎているのではないかと思います。第三者が見てもやはり肝細胞肥大が発現しているというところからとるべきだということです。したがって、コントロール群でもこのような変化は見られているのではないかと思います。そういう面で行くと、統計学的な解析で有意な増加を示したところからとったほうが私もよいと思います。ということで、石塚先生と塚本先生の御提案には私は同意いたします。

50 ページを見ていただけますか。50 ページに雌の肝臓の 2.2 mg/kg 体重/日投与群の写真が載っています。「photo.19」が弱拡大で「photo.20」が 200 倍の中拡大ですね。これで肝細胞肥大があるというのですが、むしろ「photo.20」を見ると、ちょうど写真の中央のところには focus らしいものがあるのです。これを肝細胞肥大というよりは、altered foci があつたと私たちは思ってしまうのですけれども、やはり統計的に有意な発生頻度のところからとらざるを得ないということで。森田先生のおっしゃることはよくわかりますが、一番下の 0.22 mg/kg 体重/日については、ちょっと questionable な変動だということです。肝重量も動いていません。そのような軽微な変化を病理組織でつかまえるのは、かなり難しいのではないかと思います。ということで、石塚先生と塚本先生の御提案に私は賛成いたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

そのほか、御意見ございますか。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 私もそれは賛成なのですが、その点は必ず、だからやはり程度をジャッジに使ったということは必ず入れた形の文章にしないと、ただ有意なところがついたからといって、そこから線を引くというのは、この病理組織学的な毒性所見には必ずしも適し

ていないのではないかというふうに私は思いますけれども。

○今井田座長 ありがとうございます。

梅村先生、具体的に何か言葉を入れるとしたら、何かありますか。

○梅村専門委員 その **0.22 mg/kg** 体重/日の投与量のところの変化というのは非常に軽微であったというところを必ず入れて、つまり、病変として同じ質の病変ではないということと言わないと、やはり森田先生の疑問のようなことが起きてくるのではないかなというふうに思うのですけれども。

○今井田座長 なるほど、わかりました。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今まさにデジタルで見えていますけれども、これで見てもやはりおっしゃるとおりなのですが、梅村先生がおっしゃったとおりで、実施者はそう言っているけれども、調査会はなぜとらなかったかという、別に統計学的な有意性云々ではなくて、一番下の用量のものとか、雌は **2.2 mg/kg** 体重/日ですか——は調査会として肥大でないと判断したと。程度が低いとかいうことを言ってしまうと、結局程度が低いのは、先ほど森田先生がおっしゃったように、用量が低いから反応が低いだけであって、だから程度も低いし頻度も低いのだと言われてしまうとどうしようもないですから、あくまでも調査会としてこれを肥大ととらないから、**NOAEL** を雄が **2.2 mg/kg** 体重/日で雌が **22 mg/kg** 体重/日でしたっけ、それにしたのだという表現にしていただかないと、やはり混乱が生まれかねないと思います。

○今井田座長 そのほか、ありますか、御意見。

中江先生、多分同じことを言うと思うのですけれども、言い方として、ここ、低用量のところは肥大としてとらないということと言い切るよりは、その程度以上のところは調査会としても肥大として認めたと、だからそれをとったというような書き方ではどうですか。

○中江専門委員 それだと結局、その下の用量の変化についてはどう考えたのというコメントが来ますよ。だから、もうそれはとらないならとらないと言って、それなりにリスクを負わないと。

○今井田座長 言い方だけの問題なのですけれども。

○廣瀬委員 やはり我々が判断するのは、こういう暗い写真での病理組織像ですから、これだけで我々が簡単に肥大はないということ言うのは非常に危険だと思うのですね、私は。だから、やはりもし言うなら、これで肥大ではないということになると、その **contract lab** の診断は間違っているということになるわけですから、これはよほど気をつけないといけないと思うのです。ですから、もし肥大とは判断しないということなら、非常に軽微過ぎるとか、先ほど今井田先生が言ったようなことでやらないと、後々問題になる可能性があると思うのですよね。

○今井田座長 ありがとうございます。

○廣瀬委員 あまりきつい言葉で言わない。

○今井田座長 ありがとうございます。

どうでしょうかね。低い用量のところは非常に軽微であるので、軽微な変化であると判断したという表現にしますか。

○廣瀬委員 もし時間があるなら、もう一回 **contract lab** に意向を返してグレード分けしてもらおうとか、そういうことも一つの手だとは思いますが、ただ、時間的な余裕があるかどうか分からないので。

○今井田座長 どうでしょうかね。

山添先生、お願いします。

○山添専門委員 ここで彼らの指標の一つに **CYP2E1** の染色データを挙げていて、そこは **2.2 mg/kg** 体重/日から上がっているのですよね。たしか石塚先生、違いましたか。**2.2 mg/kg** 体重/日から上がっているのですよね。それで、**CYP2E1** というのはほかの **P450** と違って、基本的にはたん白の安定化で **turn over** が遅くなって、できたたん白がたまっていく、それで増えてくるというタイプの特殊な **P450** なので、このところで結局、細胞が肥大してくる、それでたん白が増えてくるのと同じなので、それを肥大しているところの一つのサポートとして、こういう実質的な肝の主要たん白の変化もここで明瞭に現われていると。だから、この時点ではというふうにとっていくのはまずいですか。

○今井田座長 どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 **CYP2E1** はあくまでも免疫染色で見ているので、感度の問題があります。**Rough data** を見ましたけれども、確かに中央値はそれこそ統計学的に上がっていますけれども、それより下は無いのかと言ったら無いわけでもない、それは単純に統計学的に **2.2 mg/kg** 体重/日から有意になったというだけで、それより下、**0.22 mg/kg** 体重/日には無いのですかと言われればあると言ってくるし、あくまでも免疫組織学的な **expression** の問題なので、感度の問題があるから、それはちょっと無いとは言えない。

○山添専門委員 というか、**2E1** というのはもともとからある **P450** なので、それが有意に増えるか増えないかというのは、それは肥大に伴って増えるかどうかになってくるので、それは正常なときにももちろんあるわけで。

○中江専門委員 ごめんなさい、言葉が足らなくて。この **rough data** を見れば、**0.22 mg/kg** 体重/日の **scoring** も **range** は多少上がっているのですよ。ただ、それが統計学的に有意に上がっていないだけの話なので、さっきも申し上げましたけれども、肥大という組織学的な変化にせよ、また **2E1** にせよ、先ほど森田先生がおっしゃったように、一連の変化があって、一番下は刺激が弱いので統計学的に有意性を出せない一方、**2.2 mg/kg** 体重/日以上になると十分強いエフェクトがあるから統計学的にも有意な変化が見られるということなのであって、これは一連の変化ととらえざるを得ない。あるとすればですよ。**0.22 mg/kg** 体重/日を、もう肥大がある、弱くてもあるのだとすれば。

○山添専門委員 そうすると何でもあると、下のところをとらなければいけなくなってしまうのは。

○中江専門委員 だから、0.22 mg/kg 体重/日でファンダメンタルに変化がありませんと言ってしまうと NOAEL が引けるけれども、この変化のように一連の用量相関性があると、0.22 mg/kg 体重/日から統計学的な有意はないけれども弱い変化があるのだということになってしまうと、NOAEL をとってはいけないと思いますけれども。

○今井田座長 難しいね。中江先生が言われるのは……

○中江専門委員 もうちょっといいですか。確かにこのプリントアウトされた写真は暗いですが、デジタルでいただいているのはそんなに暗くないので見えるということと、向こうは写真を出してきなさいと言ったときにこれを出してきたのだから、これを representative appearance だと思って出しているの、それを見て特定の判断を調査会がしたなら、それはしようがないということです。別に「あなたのところの診断は間違っている」と書かなくてもいいのであって、それなりに書きぶりはあるでしょうけれども、弱いけれども変化があるのだというニュアンスが残ってしまえば、NOAEL をとりようがないです、科学的には。

○今井田座長 ただ先生、このプリントアウトされているところでは、例えばこれは CYP2E1 の抗体を用いた免疫染色の写真は白黒なのですね。デジタルデータはカラーで来てますか、CYP2E1 の免疫染色の写真ですが。デジタルも白黒ですか。これ、CYP2E1 の免疫染色という白黒だけで、CYP2E1 をどの程度発現しているかというのは、これは非常にわかりにくいかと思うのですが。

○三森専門委員 データが 12 ページにあります。12 ページに CYP2E1 の平均値 ± standard deviation が出ています。そこでは、雄の 0.22 mg/kg 体重/日ではコントロールの 1.69 に対して 1.91 と、平均値では上がっているのですけれども有意ではない。もともと 2E1 ですからコントロールにも出て当たり前ですから、やはり有意性が出てきて初めて、ではないでしょうか。

○今井田座長 例えば肝重量とか、それから体重もそうですけれども、重量なんかでもどこをとるかという、有意なところから一応とっているということもありますよね。だから、これ、どうですかね。私も有意なところからとればいいと思いますので、書き方の問題だけだと思いたいのですが、どういたしましょう。これ、ちょっとややこしいですね。

○梅村専門委員 対照群でも見られるような変化であれば、つまり頻度でいくとすると、「1/5」があつて、例えば「3/5」になり、「3/5」は有意だけれども、この 3 例と 1 例が同じ程度の病変だったときに、これが対照群に見られないような変化でも「3/5」をとるのですか。

○今井田座長 それは先生、あくまでもこの場合も、今の数字は、対照群でも数字は出ているわけですよ、CYP2E1 の発現がありますから。

○梅村専門委員 いえ、だから、CYP2E1 の数値を出して統計でかけるのはよくわかるのですけれども、この HE で見た肝肥大という所見を、例えば今ここ、2、4、8 匹とあつたときに、同じ性質の病変が 2、4、8 匹と出て、4 匹は有意であるけれども 2 匹は有意

ではないから 2 匹のところは NOAEL だというのは、ちょっと納得できないですね。

○三森専門委員 この肥大の変化のとり方については、コントロールでも厳密にとつたら見られると思うのです。ですから、同質の変化がコントロールにあるけれども、blind で鏡検しているわけではないのです。コントロールは初めから病変はないという前提で鏡検者は見ているのではないのでしょうか。したがって、ゼロになっているわけです。で、私たちが厳密に見たならば 0.22 mg/kg 体重/日投与群での 2 匹と同じような変化がコントロールにもあると思うのです。そういう面でいけば、統計学的な有意性のところからとればいいのではないのでしょうかという、そういう石塚先生方の御意見に私は賛同するという、そういう意味です。本当に特異的な変化かということ、肝細胞肥大はそうではないと思います。

○梅村専門委員 ですから、そうすると、例えば 2 匹という意味というか、それよりもむしろ 0 匹という意味が本当はないのではないかという、対照群の揺れの中に入っているのだろうという格好になりますよね。でも、その程度と、4 匹とか 8 匹とかに出ているこの肥大の程度は、もう完全に違うぐらいに激しい肥大が起きているわけです。対照群では絶対に見られないような程度の。

○三森専門委員 画像を見させていただいている限りは、雄は 2.2 mg/kg 体重/日からはありそうだと思います。しかし、0.22 mg/kg 体重/日に関しては questionable だなという感じです。それをやはり何らかの形で報告書に書かないといけないと思います。

○梅村専門委員 そうですね。結果のところは agree しているのですけれども。

○中江専門委員 結局、NOAEL をとるとすれば 2.2 mg/kg 体重/日なのだという事は皆さん御了解になっていることなので、どうやって、なぜそうしたかというのをパブリックコメントに耐えられるような表現にしてほしいと私は思っているだけです。ですから、0.22 mg/kg 体重/日のものについて、先ほど申し上げたように「肥大というのは間違いですと書きなさい」と私は言っているわけではなくて、でも我々はこれを肥大だとして取りたくないというニュアンスがあれば了解できるのです。それが今の書き方のように、単に程度が弱いとか統計学的に有意でないということになると、それは一連の変化ととらざるを得ない、日本語としては。だから、その 0.22 mg/kg 体重/日については、何らかの形で、今 questionable という言葉も出ましたが、何せ我々としては——我々というか、調査会としてはとらない、とれないというようなニュアンスがわかるなら了解できます。

○梅村専門委員 例えば、非常に軽微で対照群でもしばしば見られる変化でとか、対照群でもあるのだというような、つまり、これ、2 匹と書いてありますけれども、例えばあるグレードで切ったときにはここがゼロになるということ言葉を中で表現する必要があるかなというふうに、中江先生の意見と同じです。

○廣瀬委員 そうしたら、contract lab に背景データを出してもらったらどうですか。

○梅村専門委員 一番下の 2 匹に見られたような程度が対照群に散見されれば、そういうことになると思いますね。



○今井田座長 廣瀬先生の **suggestion** があったのですけれども、そうしたら、ちょっと聞いてみますか。そこまでしなければいけないのかなという気もしないではないですけれども。

○廣瀬委員 これ、本当に微妙なところだと思うのですよね。場合によっては、この **0.22 mg/kg** 体重/日のところを毒性ととる場合も、一応は小葉中心性の肝細胞肥大があって、相対重量だけでも増えているわけですよね。これ、ほかのところだと毒性に入れるということになりかねないことになるので、よほどこのところは慎重にいったほうがいいと思います。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。では、施設機関の方の背景データをちょっと確認させていただきたいと思います。よろしいですか。施設機関での背景データとして肝細胞肥大が対照群のところでのどの程度あるかを、ちょっと確認していただくといいですかね。

どうぞ。

○三森専門委員 聞いても答えはないと思います。無処置対照群に関して、肝細胞肥大という言葉は使わないと思いますから。

○今井田座長 対照群に対しては。

○三森専門委員 はい。ですから、ありませんという形の答えしかないと思います。

○今井田座長 困りましたね。

○山添専門委員 1 つだけ、例えばこの資料 2-1 の 9 ページ、「6.3 病理学検査」、「6.3.1 写真撮影」のところで下から 2 行目のところに、「なお、対照群の代表例 (Nos.1104 及び 1105) の写真撮影も実施したが、写真は採用しなかった。」と書いてあるのですね。このデータぐらいがあるだけなのですよね。これを採用しなかった理由はなぜかと聞く以外にないのではないですか。これがバックグラウンドで高いから採用しなかったのかもわからないし、低かったのか、その辺のところ、そこだけしかないのではないですか、データとしてあるのは。

○今井田座長 なるほど。そうでしょうか。

○三森専門委員 座長、よろしいですか。これは、**endless discussion** になりますので、もし事務局がお許しいただけるのだったら、**peer review** していただだけませんか。第三者に **peer review** してもらってください。それで、この肝細胞肥大を所見としてとっているかどうかを確認してもらいましょう。ですから、この試験実施機関には **pathologist** が何人もいますので、この **original pathologist** ではない方たちが見て、**blind** で切片を見ていただいて、どこから小葉中心性の肝細胞肥大として所見をとるか、それを実施していただだけませんか。

○今井田座長 そうでしょうか。ちょっとすみません。本当にどこで収束していいかわからなくなってしまいましたので、実際、多分第三者といいますか、試験担当者とは別の **pathologist** に見ていただいて、それを肝細胞肥大ととるかどうか、どこからとるかどう

かというのをもう一度見直してもらうことはできないかということをお願いするというようにしたいと思います。よろしいですか、事務局。

○角井課長補佐 そうすると、この去年の補足資料要求に対しては、一応回答としてはもらったけれども、それを踏まえてさらに補足資料要求ということで、**blind** での **peer review** ということですね。要求することは可能かと思います。

○今井田座長 一応補足資料は出てきていますけれども、今、肝細胞肥大のところだけとか、**CYP2E1** のところだけの話になってしまったのですけれども、補足資料のことについて、ほかの項目のところ、何かございますか。もう一度確認しておきたいと思います。ここのところ、それ以外のところは **agree** ということでよろしいですか。よろしいですね。

(「はい」の声あり)

○今井田座長 なら、ほかのところは了解ということで、その肝細胞肥大のところだけ、今 **hot** な **discussion** があって、ちょっともう一度確認をお願いしたいということ。それをお願いするということにさせていただきたいと思います。

ありがとうございます。ちょっと思わぬ展開になりまして戸惑っておりますけれども、ありがとうございます。

○坂本評価課長 先生、ちょっと確認ですが、第三者によるというお言葉がありましたが、その後で、この施設の中でもということもあったと思いますので、オリジナルな研究者以外であれば、要は第三者といいますと別の施設に頼めという意味にもなると思いますので、そこはどうでしょうか。

○三森専門委員 **internal review** でいいと思います。何人もいらっしゃるので、**original pathologist** が見たものに対して **blind** で数名の方にもう一回見ていただいて、それでどういう所見をつけていただくかということによいと思います。

○坂本評価課長 外注せよという意味でなくてよろしいということですね。

○三森専門委員 内部で十分だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。よろしいですか。

それでは、ちょっと時間を過ぎてしまって申しわけありません。とりあえずここでとめさせていただいて、次の議事の(3)その他についてですけれども、事務局の方で何かございますか。

○角井課長補佐 座長、すみません。あと補足資料要求、去年のものは遺伝毒性の一件もあるので、それを了としていただけるかどうかを審議していただかないといけないかと思うのですが。

○今井田座長 今のですね。

○角井課長補佐 反復投与毒性の補足資料要求については、今の御審議をいただいて更なる～ということだったのですけれども、去年の補足資料要求はもう一つ、遺伝毒性についての要求がありましたので、それを了としていただけるかどうか。

○今井田座長 わかりました。遺伝毒性のところに関してはよろしいでしょうか。山田先生、ちょっとコメントをお願いできますか。

○山田専門委員 もう既に相談済みで、記載のようにしていただくということになっております。

○今井田座長 それで、「Ho ら (1981) の報告によれば、3-エチルピリジンについての、細菌 (*S.typhimurium* TA98) を用いたプレート法による復帰突然変異試験 (最高用量 1.0 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系存在下において復帰突然変異誘発性は認められなかったとされている」という記載を入れてもらって、これでよろしいということですか。

○山田専門委員 はい。これを入れて、十分なものではないのですが、追加でまた試験をしてもらうというカルミンのときのようなことは必要ないと思います。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。では了解ということでよろしいかと思えます。

○廣瀬委員 あともう一つ、評価書の 6 ページの 8 行目、9 行目あたりのところで GST-P 陽性細胞巢のことが書かれておりますけれども、この表現の仕方がよくわからないのですよね。GST-P 陽性細胞巢については、文献 1 の 12 ページの表 3 に結果が書かれておりますので、この結果をこっちに書いたら非常にすっきりすると思うのですが、その辺、ちょっと御検討いただきたいと思うのです。

○今井田座長 それは具体的な数値を入れたほうが良いということですか。

○廣瀬委員 6 ページの 6 行目ぐらいから、変異細胞巢が認められていると。「そのうち 2.2 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 匹及び 22 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹では GST-P 陽性細胞巢が認められたとされており、」というようなことが書いてあって、ここを見ると、変異細胞巢のある動物にだけ GST-P 染色をしたような意味にとらえられるのですよね。でも、先ほどの文献 1 の 12 ページを見ると全例についてやってありますので、これを見れば GST-P 陽性細胞巢の有意な増加というのはないということがはっきりわかると思いますので。

○今井田座長 わかりました。だから、変異細胞巢、HE でのデータと、それから切り分けた形で GST-P のデータを書くというふうに変えたいと思います。よろしいですか。

○角井課長補佐 このまま表を入れるということですか。

○今井田座長 いや、表を入れるのではなくて、文章のところで——と思うのです。表はいいですね、廣瀬先生。表を入れたほうがいいですか。

○廣瀬委員 表は、これを見ると全然入っていないので、あえて表までとは…。

○今井田座長 そうですね。ここだけ表を入れるのは変なので、文章として先ほど廣瀬先生が言われたように「変異細胞巢が認められたとされている。そのうち」云々とかいう表現があるので、少なくとも「そのうち」を取って、GST-P 染色を全例について行った結果云々とか、そういう書き方にしてはどうかと思います。

○廣瀬委員 変異細胞巢はこうだった、それから、次に GST-P 陽性細胞巢はこうだったと、別々にまとめて書いてもらえればいいと思います。

○角井課長補佐 わかりました。

それと、14 ページの表 4 の下に書いてある「また」から始まるパラグラフですがけれども、このあたりに書いてある内容ですよね。その結果、GST-P 陽性細胞巢を有する動物の発生頻度、単位面積当たりの発生個数及び面積は対照群と被験物投与群間に有意な差は認められなかったと。

○今井田座長 GST-P 染色した結果、云々だと思うのですけれども。

○中江専門委員 いいですか。既に評価書の 6 ページの 8 行目から 11 行目にその内容が書いてあるので、これを生かせばいいのではないですか。その前の、廣瀬先生がおっしゃった、「そのうち～」というところが混乱を招くという話なので、そこを削除してしまって、多少の文章の変更は必要かもしれませんが、内容としてはそこにあることが言えればいいのでしょうか。

○今井田座長 そういうことだろうと思いますね。

○廣瀬委員 結局、変異細胞巢でも GST-P 陽性細胞巢でもコントロールと差がないということが大きな……。それがよくわかるように。

○今井田座長 そういうことですね。よろしいでしょうか。ちょっと文章を切り分けてということだろうと思います。

では、これも保留という形にしたいと思います。

すみません。最後ですけれども、これ、やめてよろしいですか。その他について事務局の方から何かありましたらお願いします。

○角井課長補佐 では、今後の進め方は。

○今井田座長 今後の進め方をお願いします。

○角井課長補佐 必要な資料を整理でき次第、改めて審議をお願いしたいと思っております。

○今井田座長 よろしくをお願いします。

「その他」の方はよろしいですね。

○角井課長補佐 特にございませぬ。

○今井田座長 ありがとうございます。ちょっと座長の不手際で時間が延びたことをまたおわびいたします。

何か全般を通してでも結構でございますけれども、何か御発言ございますか。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。それでは、本日の添加物専門調査会としての議事については終了とさせていただきます。

次回の専門調査会についての予定について、事務局の方からお願いいたします。

○角井課長補佐 次回会合につきましては 9 月 27 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、よろしく申し上げます。

○今井田座長 それでは、ありがとうございました。以上をもちまして第 98 回添加物専門調査会を閉会いたします。

どうもありがとうございました。