

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 122 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 9 月 24 日（火） 14：00～17：00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) *Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼに係る食品健康影響評価について
- (2) ビオチンに係る食品健康影響評価について
- (3) カンタキサンチンに係る食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

(専門委員)

今井田座長、石井専門委員、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、森田専門委員、
山田専門委員

(専門参考人)

戸塚専門参考人

北條専門参考人

(食品安全委員会委員)

山添委員、三森委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価第一課長、池田評価情報分析官、
高橋課長補佐、中矢係長、伊藤係員、藤田技術参与

5. 配布資料

- 資料 1-1 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について (*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ)
- 資料 1-2 添加物評価書「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」 (案)
- 資料 1-3 鎌田専門参考人によるコメント
- 資料 1-4 手島専門参考人によるコメント

資料 2-1	ビチオン使用基準改正要望書
資料 2-2	添加物評価書「ビチオン」(案)
資料 3	添加物評価書「カンタキサンチン」(案)
資料 4	食品健康影響評価に係る補足資料の提出について(クエン酸三エチル)
資料 5	食品健康影響評価に係る補足資料の提出について(アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、カルミン、酸性リン酸アルミニウムナトリウム)
資料 6	食品健康影響評価に係る補足資料の提出について(カンタキサンチン)
資料 7	食品健康影響評価に係る補足資料の提出について(ケイ酸カルシウムアルミニウム)
資料 8	食品健康影響評価に係る補足資料の提出について(過酸化水素)
参考資料 1	酸素の評価に関する考え方(事務局作成資料)
参考資料 2	対象外物質評価書「ビオチン」

6. 議事内容

○今井田座長 それでは、定刻になりましたので、ただ今から第 122 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、まことにありがとうございます。

本日は、11 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て 2 名の先生に来ていただいております。お一人が独立行政法人国立がん研究センター研究所、戸塚ゆ加里先生です。それから、もうお一方が一般財団法人残留農薬研究所、北條仁先生です。戸塚先生と北條先生、よろしく願いいたします。なお、専門委員の中で、高橋専門委員、それから、頭金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、本日、専門参考人として意見を求めている方が二人おられますけれども、残念ながら、本日は欠席ですけれども、コメントでいただいております。紹介します。岩手大学の鎌田洋一先生、それから、国立医薬品食品衛生研究所の手島玲子先生です。事前に御意見をいただいて、コメントをいただいております。

それから、食品安全委員会からも委員の先生方に御出席いただいております。ありがとうございます。

それでは、お手元に第 122 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います。

まず、最初に事務局のほうから配布資料の確認と、それから、恒例ですが、「食品安全委員会における調査審議方法等について」、これは平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会

決定ですけれども、これに基づきまして必要となります専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。事務局、お願いいたします。

○高橋課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料 1-1、「補足資料の提出について」、資料 1-2、「添加物評価書（案）「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」」、資料 1-3、「鎌田専門参考人によるコメント」、資料 1-4、「手島専門参考人によるコメント」、資料 2-1、「ビチオン使用基準改正要望書」、資料 2-2「添加物評価書（案）「ビチオン」」、資料 3、「添加物評価書（案）「カンタキサンチン」」、資料 4 から 8、各品目の補足資料の遅延理由書でございます。次に参考資料 1、「酸素の評価に関する考え方」、参考資料 2、対象外物質評価書「ビオチン」でございます。

以上です。資料の不足等はございませんでしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。本日の議事について、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

先生方、提出していただいているおりますけれども、確認書に相違はございませんでしょうか。よろしいですね。それから、資料の過不足も大丈夫ですね。ありがとうございます。

それでは、早速、議事（1）に入りたいと思います。議事（1）「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼに係る食品健康影響評価について」でございます。では、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○伊藤係員 伊藤でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、本品目、「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」の審議に当たりまして、事務局より御説明をさせていただきます。

本品目は本年 2 月に一度、御審議をいただいた継続審議の品目となっておりますので、経緯を御説明させていただきたいと存じます。資料 1-2 の評価書（案）をお願いいたします。3 ページをご覧ください。これまでの経緯を示してございます。昨年 9 月 27 日、厚生労働大臣から指定に係る食品健康影響評価についての要請がありました。その後、本年 2 月の第 115 回添加物専門調査会にて御審議をいただき、評価に必要な資料について不足部分の御指摘をいただきましたので、厚生労働省に補足資料の提出依頼をしていたところ、今般、その補足資料が提出されましたことから、本日、本品目、*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼの御審議を再度お願いするものでございます。

では、続きまして、補足資料についての御説明をさせていただきます。資料 1-1 をご

覧いただきたいと存じます。

資料 1-1 の表紙をおめくりいただきまして、1 ページからですが、四角囲みで記載されているところが補足資料として依頼していた内容です。「以下に挙げる試験を実施し、結果を報告すること。また、これらの結果を踏まえ、*A. niger* ASP-72 株のフモニシン産生性について考察すること」。こちらは、前回の審議の際に鎌田専門参考人から、*Aspergillus niger* にはフモニシン産生性の懸念があることから、今回、新規に利用される株については、フモニシンについて検討するべきであるという御指摘をいただきまして、依頼していたものでございます。

その下が具体的な試験でございます。(1) が *A. niger* のフモニシン合成にかかわる主要遺伝子の有無を調べる試験。こちらについては、申請者から ASP-72 株の祖先株についての文献を調査した結果を報告されております。3 行目からですが、CBS 513.88 株が ASP-72 株の祖先に当たり、フモニシン合成遺伝子クラスターの存在が認められているので、最終的に ASP-72 株も同様にフモニシン合成にかかわる主要遺伝子群を持つと考えられると考察しております。

続いて、(2) が ASP-72 株の培養液中のフモニシン群の存在の有無を調べる試験として、申請者より試験結果が提出されております。2 行目ですが、培養液中、フモニシン B₂、B₄、B₆ は検出されなかったとされております。

続いて、(3) 最終製品中のフモニシン群の存在の有無を調べる試験について、LC-MS/MS を用いて試験した結果、4 行目、フモニシン B₁、B₂ は検出されなかったという報告となっております。

以上から、ASP-72 株はフモニシン合成にかかわる遺伝子クラスターを保有するが、標準的な商業用の酵素生産に用いられる培養条件下では、フモニシン群を産生することはないという考察となっております。

続きまして次のページですが、「ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ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に該当することを確認するため、以下の事項について資料を整理し、提出すること」という依頼をしておりました。

これにつきましては、まず、下の(1)番、「本品目について人工消化液による分子量又は免疫反応性の変化に関する試験を実施し、その結果をもとに「食品添加物の指定および使用基準改正に関する指針について」の表 2 の 1~4 の検討事項が満たされることを確認すること。」

こちらは参考資料 1 に記載しておりますが、酵素の評価については食品常在成分になることが科学的に明らかかどうかにより、毒性に関する資料の添付を省略できるとの整理がなされております。当初、消化管内で分解する点に関する検討については、申請者からコンピュータシミュレーションのみの結果が提出されておりましたが、前回の審議の際に、これでは消化にかかる時間の概念がないことから人工消化液で検討するべきであるとの御

指摘を受け、補足資料の提出を依頼したものでございます。

その結果がその下に記載されてございます。2 ページの真ん中あたりの太字ですが、1 番、「食品添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること」について、人工胃液による消化性の確認試験が実施されております。2 種類のサンプル、一つは 95℃で 5 分間加熱処理したアスパラギナーゼ、もう一つが加熱処理をしていないものについて、人工胃液で反応を確認しております。その結果を SDS-PAGE によって分子量を測定し、消化の有無を確認したところ、両サンプルにおいて反応開始後 0.5 分以内にアスパラギナーゼ関連のバンドが消失し、ペプシンのバンドのみが残ることが確認されたとされております。以上の実験結果から、アスパラギナーゼは容易に消化管内で分解されて、食品常在成分になると考察されております。なお、一番下に記載されておりますけれども、以上のとおり、人工胃液における分解が確認されたため、人工腸液の試験は行っていないということでございます。

続いて 3 ページ目の一番上、太字の 2 番ですけれども、「消化管内での分解にかかわる主要な因子（pH、酵素等）が明らかであること」について、先ほどの人工消化液の試験の結果を利用して、主要な因子はペプシン、pH 1.2 の酸性条件下で分解されるとの考察がされております。

続いて 3 番、「食品添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、本品の体内への吸収が食品常在成分と同程度であり、ほかの栄養成分の吸収を阻害しないこと」について、これも先ほどの人工消化液による試験によりアミノ酸まで分解され、アミノ酸として吸収されるという考察がされております。

4 番、「摂取された本品の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排泄されないこと、さらに未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織中に蓄積しないこと」について、これも先ほどの人工消化液の試験の結果を用いて、アミノ酸まで分解されて、通常の代謝経路をたどると考えられるとして、未加水分解物や部分加水分解物が大量に排泄又は生体内に蓄積することは考え難いとされております。

続きまして、(2) 「本品の我が国における推定一日摂取量をもとに、平成 8 年厚生省ガイドラインの表 2 の 5 の検討事項が満たされることを確認すること」について、こちらも前回の審議の時点では、本品目の摂取量を用いた考察がなく、本品を利用した食品におけるアスパラギン酸とアンモニアの考察のみがなされていたため、過剰摂取の問題や分解物の問題を考慮し、推定一日摂取量を用いた考察を加えるようを指摘していたものです。

その下でございます。5 番、「本品を使用した食品を摂取したとき、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと」について、2 段落目をごらんください。本品の最大推定一日摂取量は 0.549 TOS mg/kg 体重/日であり、一人当たりの推定摂取量は 27.45 TOS mg/日である。これは日本人のたんぱく質の平均一日摂取量 67.8 g の約 0.04%に過ぎないことから、過剰摂取の可能性は低いという考察がされております。

続きまして、4 ページは先ほどの人工消化液による試験の結果を用いて、アレルギー性

について再考察することとの指摘でございます。前回の審議では、先ほど申し上げましたとおり、コンピュータシミュレーションのみで消化性を確認していたことから、人工消化液を使った試験によりアレルギー性を確認すべきとの指摘がなされたものでございます。

その結果ですが、下に考察が書いてあります。(1)は前回の審議時にも提出されておりましたが、データベースを用いてアミノ酸配列の連続一致検索と相同性を検索したということが改めて記載されております。(2)番が人工胃液での分解試験として、先ほど紹介した結果のとおり、速やかに分解され食品常在成分となることが明らかとなったとされております。以上から、*A. niger*由来のアスパラギナーゼには、アレルギー反応を誘発する可能性はない若しくは非常に低いと言えるという考察がされております。ほかの物理化学的処理による感受性に関する事項は実施されておられません。

続きまして次のページ、13 週反復投与毒性試験についても前回の審議時に御指摘をいただいております。

(1)「予備試験の詳細を提出し、用量設定の根拠を明らかにすること」については、前回の審議時に提出されていた、アスパラギナーゼに係る 13 週反復投与毒性試験は、最高用量が 1.8%、約 1,000 mg TOS/kg 体重/日で実施されていたため、通常はもっと高い用量で実施すべきであるという御指摘をいただいていたことから、その用量設定の根拠について確認していたものでございます。

その回答が下にございます。この反復投与毒性試験は OECD のガイドライン 408 に則って行われており、このガイドラインによると、「毒性がないと予想される場合には、3 段階の用量を用いた完全な試験は不要と考えられ、人の暴露量からより高い用量の必要性が示唆されない限り、限度試験が適用される」とされていると記載されております。さらに、本 13 週反復投与毒性試験の予備試験の 14 日間用量設定試験を行うに当たって、本品目と構造的に関連するプロテアーゼの試験結果を参考にしたと記載されてございます。

2 段落目の 5 行目あたりですが、このプロテアーゼの NOAEL は 5,040 mg TOS/kg 体重/日であったため、アスパラギナーゼもこの用量で毒性を有する可能性は低いと予想されたと記載されております。また、このアスパラギナーゼの生産菌も先ほどのプロテアーゼの生産菌と同系統に属することから、その培養液に由来する毒性も少ないと考えて、5,040 mg TOS/kg 体重/日を超える用量での毒性試験は必要ないとされております。この結果を踏まえ、14 日間用量設定試験の投与量を 0、0.2、0.6 又は 1.8%と設定して、1.8%でも有害作用が認められなかったため、本試験の 13 週反復投与毒性試験の最高用量を 1.8%としたという回答がなされております。

また、続きまして(2)番ですが、「血液学的検査において投与開始 8 日後の高用量群の雄で認められた単球の増加及び 13 週目の全投与群の雄で認められた好塩基球の減少について、当該試験項目に関する試験実施機関の背景データと、可能であれば、当該試験項目の背景データに関する文献的な資料を提出すること。」こちらについては、本試験の試験担当者が、この所見を毒性ととらなかった理由を背景データの範囲内であったからと考

察しているのに対し、背景データが提出されていないのでその考察が正しいかどうか判断できない、との御指摘をいただいておりますので、このような補足資料依頼をしていたものでございます。これを踏まえ、背景データが提出されております。その結果、今回のアスパラギナーゼの 13 週試験で認められた単球数の増加も好塩基球の減少も、その背景データの範囲内であったと回答されております。

5 番、「関連する資料、考察があればあわせて提出すること」については、特にないとされております。

以上が申請者から提出された補足資料の内容でございます。

これを受けまして、評価書（案）に反映する形で記載を修正しておりますので、順に御説明させていただきます。評価書（案）、資料 1-2 にお戻りいただければと存じます。

評価書（案）6 ページからの「評価対象品目の概要」でございます。こちらに関しては特に前回審議時からの修正はございません。なお、9 ページをご覧ください。21 行目から、厚生労働省が本品目における組換え DNA 技術に関して食品安全委員会に確認を求めているという点です。その下の「事務局より」というところに書かせていただきましたけれども、この件は遺伝子組換え食品等専門調査会で御審議をいただいております、既に審議が終わり、9 月 4 日までパブリックコメントの募集が行われております。しかし、現時点ではまだ、評価結果として通知されておられませんので、この部分の記載はまだ「食品安全委員会に求めている」という表現になってございますが、添加物としてのこの評価書が最終版となり評価結果として通知される時点において、この遺伝子組換え技術の件についても評価結果が厚生労働省に通知されていまして、それに合わせた記載に変更させて頂きたいと存じますので、御了承いただければと存じます。

続きまして、10 ページ、5 行目の「Ⅱ．一日摂取量の推計等」でございます。こちらでも前回既に御審議いただいております、内容については専門調査会として審議が終わっている状況でございますが、前回の審議を踏まえまして、最後に「本専門調査会としては、指定等要請者による推計は適切であると判断し、本品目の推定一日摂取量は 0.549 mg TOS/kg 体重/日と判断した。」と専門調査会の判断を記載させていただいております。また、その上には JECFA の考え方を追記させていただいております。

以上、御審議のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、資料 1-2、今、説明していただいたところを評価書に基づいて審議したいと思います。6 ページですかね、まず、「概要」のところです。今、説明していただきましたけれども、ほとんどは審議済みですけれども、一部、追加があったということです。担当の久保田先生、何かコメントがございましたらお願いします。

○久保田専門委員 特にございません。これで結構だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

途中、説明もありましたけれども、9 ページのところで四角で囲った星マークつきの

「事務局より」というのが 28 行目からあると思います。これはあくまでも審議の参考資料ということで書いてありまして、最終的には削除するということです。今、説明があったように、これは遺伝子組換え食品等専門調査会でも審議されているものであって、現在、パブリックコメント中ということです。したがって、9 ページの 26 から 28 行目の表現がパブコメ後であれば微妙に変わるかもしれないということです。

そのほか、何かございますか、ここの「概要」のところですが、どうぞ、お願いします。
○高橋課長補佐 今、先生の御発言に関して二点ご説明させていただきます。1 点目、四角囲みの「事務局より」ですが、今回、審議のお役に立てばと思ひまして、他の品目の評価書（案）にも書かせていただいております。最終版の評価書からは削除されますので、あくまでも調査会における審議の御参考というふうにお考えいただきたいと思ひます。

2 点目でございますが、遺伝子組換え技術の評価につきましては、9 月 4 日までパブリックコメントを行いましたので、現時点ではもうパブリックコメントは終わっているという状況でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。過去形でしたね、失礼しました。

「概要」のところ、何かコメントはございますか。よろしいでしょうか。

それでは、次に「一日摂取量の推計等」に入りたいと思ひます。ここは記載が追加されておりますけれども、森田先生、いかがでしょうか。コメントをお願いいたします。

○森田専門委員 国内の推定摂取量と JECFA の摂取量にやや開きがあるということで、このような一文をつけ加えていただいております。ただ、JECFA のほうは 95 パーセンタイルということで判断しておりまして、保守的としております。が、国内の推定摂取量のほうは平均値ではとっておりますが、JECFA よりももっと幅広い範囲で穀類全部とか、小麦類全部の摂取平均値というような形で計算しておりますので、決して国内が過小評価ということではございません。また、欧米と食事の摂取量というのが違いまして、JECFA が非常に高くなっているのはポテトチップスとか、そういったものの摂取量が恐らく 95 パーセンタイルですと、一日当たり 500 g ぐらい食べるとなっております。日本人だと菓子類全部で見ても恐らく最高値でも 100 g、200 g 程度の値しか出てきませんので、そういったことを含めまして、本品の一日摂取量としては、評価要請者が計算してきた 0.549 mg TOS/kg 体重/日でよいというように判断いたしました。

○今井田座長 ありがとうございます。

ただ今の御説明ですが、何かコメントはございますか。JECFA と日本の数字は少しのずれがある、ということで、今、その説明をしていただきました。よろしいでしょうか。

1 点、森田先生、赤字のところ、10 ページの 14 行目のところ、「JECFA は、この推定を保守的（conservative）であると言及している」とあるのですが、多分、「conservative」という言葉は原著の言葉をそのまま持ってきていると思うのですが、どうでしょうか、一々、こんなことは書かなくて、例えば「保守的であると言及している」だけでどうですか。

○森田専門委員 特に保守的というようなこの一文は入れなくてもよいと私は考えております。一般的に摂取量推定は過小推定にならないようにということで、基本、どこも保守的にやっておりますので。

○今井田座長 どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 この場合の「conservative」は「保守的」じゃなしに「控え目」ですね。こういう場合は今までも書いていたと思います。特に今回は JECFA の値と我々の評価書の値がかなり違うので、今 95 パーセンタイル云々の御説明がありましたが、そういう状況だから「conservative」なわけなので、これは書いておいたほうがいいと思います。ただし、「控え目」と書いてください。

○今井田座長 では、この「保守的」を「控え目」、「conservative」であると言及しているということですが、いかがですか。原文は「conservative」どおりだし、それをどういうふうに訳すかということだろうと思うのですが、それでよろしいですかね。いいですか。どうぞ。

○高橋課長補佐 本日の資料では「保守的」とさせて頂いておりましたが、「控え目」という文言が適切かどうか森田委員と御相談させて頂きたいと存じます。

○中江専門委員 「保守的」というのは、こんなことをこんなところで言うのもどうかと思いますけれども、あくまでも政治的な表現であって、この場合にそぐわない。「控え目」と訳すのは、安全側に立っているということなのです。だから、「安全側に立っている」でもいいのだけれども、そうするとかなりニュアンスが変わってしまうので、問題があります。こういう場合に「控え目」というと安全側に立っているととるのが常道なのであり、一方、「保守的」と訳してしまうと変なニュアンスが入るので、そういう訳はやめたほうがいいと思います。

○今井田座長 森田先生、どうぞ。

○森田専門委員 確かにこういった文章では控え目というと、先生が言われるように安全側に立っているということになるのです。確かに「保守的」というのは言葉として考えた方がいいと思うのですが、「控え目な推定」と言ってしまうと、一般の方がこの評価書を見られたときには、少な目というふうにとられないかという懸念があるのですが、そのあたりはいかがでしょうか。

○今井田座長 多分、「conservative」をどういうふうに訳すかという話だけだと思うので、なので、事務局と森田先生のほうで詰めてもらって、最終的にフィックスしてもらうということでどうですか。趣旨というか、ニュアンスは十分、皆さん、理解していると思うので、よろしいですか。

○高橋課長補佐 では、文言につきましては、御相談させていただきます。

○今井田座長 よろしく申し上げます。

では、そのほかはいかがですか。梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 JECFA の問題だったので発言させていただきますけれども、

「conservative」という言葉は、実は JECFA の会議でも非常に定義づけの議論があつて、「conservative」というのはもともとこんな意味だとか、あんな意味だとかと英語圏の人たちでずっと議論されていて、私は何を言っているのか、全然、わからなかったのですけれども、そういう意味で、今現在、ここで適切な日本語を当てはめるのが難しいという事態は、JECFA でも同じようにあったということをつけ加えさせていただきます。

○今井田座長 では、保守的という言葉になるか、どんな言葉になるか、わかりませんけれども、その後に「conservative」というのをつけていくのも一つありという、そういうことですね。

○梅村専門委員 ですから、「conservative」というのは必ず残しておいたほうが、JECFA の方針を示すという意味では必要かなと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。では、その方向で検討いただきたいと思います。言葉の問題だけだと思いますので詰めていただければと思います。

それでは、そのほかはよろしいですか。

よろしければ、次の「安全性に係る知見」のほうに関して、事務局のほうから引き続き説明をお願いいたします。

○伊藤係員 引き続き、よろしくお願いいたします。

それでは、評価書（案）、10 ページをご覧ください。すみません、先ほど申し忘れましたけれども、食品常在成分の評価では、一日摂取量の推計についても常在成分の該当性に関する考察に必要であることから、過去の食品常在成分の評価を行った前例と同様に、一日摂取量推計等の項目を前回審議時から前に移した結果、ローマ数字の番号がずれておりますので修正させて頂いている点について、御報告させていただきます。

それでは、20 行目、Ⅲ、「安全性に係る知見の概要」について「1. 生産菌株の安全性」、次のページにいつていただきまして、11 ページ、今回の補足資料の提出を受けて追記又は修正しているところを御説明させていただきます。

20 行目ですが、2011 年の報告で *Aspergillus niger* の菌株のうち、180 種類について LC-MS/MS を用いて検査を実施した結果、81%からフモニシン B₂、B₄、B₆ のいずれかが検出されたという報告を追記させていただいております。

30 行目から先ほど御説明させていただいた点でございます。32 行目、指定等要請者は、ASP-72 株にもフモニシン類合成にかかわる主要遺伝子群が存在するとしており、35 行目、培養液について分析した結果、フモニシン B₂、B₄、B₆ は検出されなかったとされています。また、38 行目、最終製品（2 検体）について LC-MS/MS を使って分析した結果、フモニシン B₁ と B₂ は検出されなかったとされており、以上から、指定等要請者は、ASP-72 株について標準的な酵素生産に用いられる培養条件下では、フモニシン類を産生することはないと考察していると記載してございます。

続きまして 23 行目、補足資料を御担当の先生に御確認いただきまして、まとめの文章を追記させていただいております。「以上を総合的に勘案し、本専門調査会としては、本

品目の製造を目的として適切に管理された本生産菌株については、本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はないと判断した」といただいております。

以上、御審議のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

今、紹介いただきましたけれども、「安全性に係る知見」のところを説明していただきまして、今回の補足資料の提出を受けて、そして、追加してもらったということです。担当していただいたのは、専門参考人で鎌田先生ですけれども、きょうは残念ながら御欠席ということですので、コメントをいただいておりますので、鎌田先生のコメントを紹介していただけますか。

○伊藤係員 それでは、資料 1-3 をごらんください。鎌田先生には、事前に評価書（案）と補足資料（案）を確認していただき、コメントをいただいております。そのまま読み上げさせていただきます。

申請者より提出された補足資料及び「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」の評価書（案）について、以下のとおり、コメントします。

補足資料について。

前回審議時において、*A. niger* にはフモニシン産生性の懸念があり、本品の生産菌株である *A. niger* ASP-72 株においてフモニシンに関する検証が行われていないため、以下について確認するよう指摘した。

- 1) 酵素生産菌株について、フモニシン合成にかかわる主要遺伝子の有無。
- 2) 酵素生産菌株の培養液中におけるフモニシン群の存在の有無。
- 3) 最終酵素標本中におけるフモニシン群の存在の有無。

1) について、先祖株の分析により、用いた菌株に遺伝子クラスターが存在するという推察で、実験的に確認はされていないが、用いた菌株にはフモニシン合成の可能性があることをみずから認めているということになり、具体的な実験（遺伝子の存在の実証）までは必要ないとの判断も可能である。

2) について、四つの菌培養ブロースを試験しており、いずれにもフモニシンは含まれていなかったということで、アスパラギナーゼのフモニシン混入に関する危険性は非常に少ないと判断される。

3) について、二つのバッチのアスパラギナーゼ標品のフモニシン検査結果を見ると、二つのバッチ中のフモニシンはそれぞれ 5 µg/kg 未満と記載され、標品中にフモニシンが混入している危険性は払拭されていると判断できる。

以上から、申請者の、本生産菌 *A. niger* ASP-72 株はフモニシンの合成にかかわる遺伝子クラスターを保有するが、商業用の酵素生産に用いられる標準的な培養条件下ではフモニシン群を産生することはない、という考察は妥当であると考えられる。

評価書（案）について。

上記を踏まえ、これまでに申請者から提出された補足資料を含む全ての資料を参照した結果、評価書（案）の記載で問題ないと考えられる。

裏になりまして、以上から、本品の生産菌 *A. niger* ASP-72 株について、本品の生産においては病原性及び毒素産生性の懸念はないと考えられる。

以上コメントをいただいております。

○今井田座長 ありがとうございます。

今、鎌田先生のコメントを読み上げていただきましたけれども、この件につきまして何か質問、コメントはございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

鎌田先生のコメントで、評価書のところで評価書でいきますと 11 ページの 36 行目のところで、まず、培養液中のことを LC-MS/MS で分析して、フモニシン B₂、B₄、B₆ は検出されなかったとあります。そして、次のところで最終製品についても同じように検討していて、フモニシン B₁、B₂ が検出されなかったとあります。培養液中と、それから、最終製品中で具体的にははかられているフモニシンのほうは微妙に違うのですよね。フモニシン B₁、B₂ を最終的にははかっていて、これで見つけられなければ存在しないのでオーケーということを鎌田先生はコメントで言われているのですけれども、培養液中のところで B₂、B₄、B₆ は検出されなかったとあって、B₁ に関しての記載がないというのが気になるのですけれども、いかがですかね。この点に関しまして鎌田先生はコメントか何かありませんか。

○伊藤係員 培養液中で見ているフモニシン群のフモニシンの種類と、最終製品で見ているフモニシンの種類が違うことについては、鎌田先生からコメントをいただいておりますので御紹介させていただきます。フモニシンについてはフモニシン B₁ と B₂ が最も毒性が強く、また、一般に検出されるため、この二つが検出されなければ、その他のフモニシン群についての懸念は極めて少ないと判断できると考える。そういう意味では、培養液中のフモニシン B₁ が試験されているというのが本当はベストであるけれども、最終製品について B₁ と B₂ が 5 µg/kg 未満まで検査されているので、本品目においては、このような検査項目でフモニシン群の懸念はないという結論にできると考えます、とのこと。

○今井田座長 ありがとうございます。鎌田先生のコメントですけれども、よろしいでしょうかね。最終的に B₁、B₂ が検出されなければオーケーという、そういうことですね。よろしいですね。ありがとうございます。

それと、細かいことですが、補足資料の回答書のほうの書き方では、フモニシン B₁ と B₂ の字が小さい、下づきの小さい文字になっておるのですけれども、評価書はそのままになっているのですが、これはどうなのですかね。

○伊藤係員 正式な表記を鎌田先生に確認して、正しい表記にさせていただきたいと思います。

○今井田座長 よろしく申し上げます、確認してください。

それから、12 ページの 23 行目にまとめがございますけれども、本専門調査会としては

云々という書き方、気になるといいますか、最初の出だしが、「以上を総合的に勘案し、本専門調査会としては」とあるのですけれども、ほかのところを見ますと、例えば「以上より、本専門調査会としては」という表現があるかと思うので、あえて、こういう複雑な言い方をせずに「以上より」としたほうがすっきりすると思うのですけれども、いかがですか。

○高橋課長補佐 「以上より」に修正させていただきます。

○今井田座長 そうしてください。お願いします。

そのほか、この点に関しましてよろしいですか。それでは、ここのところまではオーケーということにさせていただきます。

それでは、続きのところを引き続き事務局から説明をお願いいたします。

○伊藤係員 引き続きよろしくをお願いいたします。

それでは、12 ページ、27 行目、「本品目の安全性」「(1) 体内動態（消化管内での分解性等）」について御説明させていただきます。先ほど申し上げましたけれども、本品目は「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」に該当するかどうかの検討を行っております。その結果が 12 ページの 37 行目の①から次のページ、13 ページ、さらに 14 ページにかけて、①、②、③、④、⑤として、それぞれについて検討を行っております。

人工消化液の試験結果を用いての考察がほとんどなのですが、それについては先ほどご説明し、基本的にそのまま評価書（案）に反映させていただいておりますので、読み上げについては省略させていただきます。御担当の先生からは、各項目について妥当である旨の御判断をいただき、各項目について本専門調査会としては、各事項が満たされると考えたといっておりまして、以上の結果から、14 ページの 31 行目、「本専門調査会としては、本品目が「添加物に関する食品健康影響評価指針」における「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」に該当すると判断した」といっております。

また、14 ページの下の方に「事務局より」として追記してございます。御担当の専門委員の先生からは、「実験手技に問題はあるものの、速やかに消化されることは間違いないと思います」というコメントをいただいて、上記各項目について了承できるといただいております旨、補足させていただきます。

御審議のほど、よろしくをお願いいたします。

○今井田座長 「実験手技に問題はあるものの」という聞き捨てならぬ言葉があるのですけれども、また、説明をお願いしたいと思いますが、「体内動態」のところを担当していただきましたのが、主担当は頭金先生ですが、きょう、御欠席ということで、副担当の石井先生のほうから説明をお願いできますか。ただ今の点も含めてお願いいたします。

○石井専門委員 提出された実験データを拝見しますと、非常に短時間で人工胃液でアス

パラギナーゼのたんぱくが分解されまして、SDS-PAGE で検出される分子量 3,500 Da 以下に 0.5 分未満で分解されるという、そういうデータが提出されております。ただ、頭金先生の 14 ページ一番下のコメント、「実験手技に問題はある」というのは 13 ページの脚注 3 番を見ていただきたいのですが、そこに実験のやり方が簡単に書いてありますが、あらかじめ 37℃に温めた人工胃液中に本品目アスパラギナーゼを添加いたしまして、それで、ボルテックスで混和して 37℃の水浴に浸した後、速やかに水浴中から取り出して反応を停止させたということです、0 分の場合も、停止液を入れるまでのわずかの間ですが、アスパラギナーゼは 37℃の人工胃液にさらされていたということなのですね。ですから、非常に奇異な感じを受けたのは、0 分のところで既にアスパラギナーゼのバンドが消失しているというところで、このやり方が適切なのかということで、頭金先生にコメントをいただいて……。

○今井田座長 先生、すみません、今のは具体的に資料としてどれを見るとわかるのですか。

○伊藤係員 補足資料文献集の文献 I です。SDS-PAGE の写真が載っております。

○石井専門委員 これが指定等要請者から提出された SDS-PAGE のバンドの写真ですけども、1 番、2 番がアスパラギナーゼのみ、消化液を入れないバンドです。M12 というのは molecular weight の標準品のバンドですけども、1 番、2 番にざっと何本も黒いバンドが見えておりますけれども、これが標品です。それで、3 番から 10 番まで、それが 0 分から 60 分まで人工消化液とともに incubation した後のアスパラギナーゼを含む液のバンドです。それで、黒いバンドが横にずらっと出ていますけれども、これは消化酵素のバンドです。それで、左側にぞろっと見えているたくさんのバンドが 3 番の 0 分で既に消失しているというところで、頭金先生は御指摘くださっているのですけれども、要するにただまぜて、停止液を入れるまでの間にボルテックスして、しばらく時間がかかっていますので、その間に既に分解される、要するに非常に速やかに分解されるということを示しているデータでございます。

それから、右側のほうは 95℃で加熱処理した標品の分解の様子ですけども、非常に速やかにこちらの場合も分解されているということが示されております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

頭金先生の御懸念の点がよくわかりましたが、その点を踏まえた上で総合的に判断して、問題ないだろうということです。先生方、いかがですか、何かコメントは。どうぞ、塚本先生。

○塚本専門委員 人工胃液で消化されるということなのですけども、胃を切除した患者さんにとっては、胃液がないので人工腸液の試験をしていないということなのですけども、その点についてはどうなのでしょう。

○今井田座長 いかがでしょうか。胃切をした方は胃液がないのでということで、腸液で

の話ということなのではすけれども、どうですかね。通常、こうやるときは人工胃液でもって調べますよね。そのときに人工腸液というのも普通にやりますかね。どうですかね。石井先生、どうですかね。

○石井専門委員 私は標準的なこういう試験の手順というのをよく存じ上げないのではすけれども、指定等要請者によれば胃液で速やかにいってしまったから、改めて腸でいくかどうかは調べなかったと、そういう言い方をしているのですね。ただ、先生がおっしゃるように、胃のない人にとっては、そこで分解されるチャンスがないわけですから、腸までいってしまうので、どうかという点はあると思います。

○今井田座長 特にアレルギーのときに問題になって、人工胃液での分解云々というのはよく行われていて、そのデータを出しているのではすけれども、ここで人工腸液も云々ということになると、いろいろとほかのところにも必要になってくるというか、影響が及ぶかと思うのですが、いかがですかね。そこまでやる必要があるかどうか。もちろん、それにこしたことはないでしょうが、いかがですかね。これは困りましたね。きょう、手島先生も御欠席で、来られたらお話を伺えばよかったのだけれども、おられないので。事務局、何かありますか。

○高橋課長補佐 評価書（案）13 ページの 7 行目をご覧ください。腸液に関連しまして、wet な試験ではないのではすけれども、ペプチドカッターという分析ツールを用いてトリプシン及びキモトリプシンで分解させるシミュレーションがなされております。

○今井田座長 ありがとうございます。

評価書 13 ページの 8、9、10 行目ぐらいのところ、シミュレーションではあるけれども、一応、やってあるということです。いかがですかね。追加資料を要求したときは、シミュレーションだけでは不十分なので、実際の胃液を入れた消化液をやりなさいよ、という依頼をして、コメントをもらっています。今の塚本先生の御意見はごもっともではすけれども、このところでシミュレーションもしているということなので、いかがでしょうかね、一応、クリアしているというふうに判断したらどうでしょうか。塚本先生、どうですかね。

○塚本専門委員 それであれば問題ないと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、今の御意見をちゃんと議事録に残させていただいて、クリアしているというふうに判断させていただこうと思います。ありがとうございます。

そのほかはよろしいですか。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 大筋で問題ないと思うのではすけれども、これも多少、細かいことで恐縮ですが、今の文献 I では、あくまでも酵素のバンドがなくなったこと、すなわち 3.5 kDa 以下の低分子になったということが示されただけなのです。物が物だから、分解されればオリゴペプチドとアミノ酸であろうとは推定されますけれども、別にそう示されたわけではないので、表現はちょっと変えていただければと思うのですよ。この文献自体が「オリ

ゴペプチドとアミノ酸」と書いているので、ここでもそう書いているのでしょうかけれども、わかっているのは低分子になるということであって、その低分子はアミノ酸とオリゴペプチドであると思われるというような表現にさせていただいたほうがより正確だと思うのです。

○今井田座長 なるほど、ありがとうございました。

石井先生、いかがですか、今のは。

○石井専門委員 結構です。

○今井田座長 では、今、言われたような感じ、要するに特定はしていないのでということですね。あくまでも推定だけれども、オーケーだろうという、そういう書きぶりに変えていただこうと思います。ありがとうございます。

そのほかはよろしいですか。

さっきも言いましたけれども、手島先生のほうもアレルギーの関係もあって、胃液を用いた分解能試験も行ってくださいねということを手島先生も言われたと思うのですけれども、この件に関しての手島先生からのコメントも来ていると思うのですけれども、手島先生のコメントも紹介してもらえますか、事務局のほうから。

○伊藤係員 それでは、資料 1-4 をご覧ください。手島先生にも本補足資料（案）と評価書（案）のほうを事前に確認いただき、コメントをいただいております。人工消化液試験に関しては、本文の 2 パラグラフ目のところですが、消化性に関しては、人工胃液での消化性実験から、アスパラギナーゼ易消化性であることが示されている、といただいております。以降はアレルギー性に関することですので、ここまで止めさせていただきます。

○今井田座長 ありがとうございます。

同様の意見を手島先生からももらっているということでございます。アレルギーについては、また、後ほど詳しく説明していただきます。

よろしいでしょうか。よろしければ、14 ページの⑤番のところで、過剰摂取の問題が起きないことということがあります。そこで、先ほどもありましたけれども、一日摂取量でコメントが 14 ページの 24 行目あたりのところから出てきています。先ほど少し説明があったのですが、この点に関しまして、森田先生、何か追加のコメントはございますか。

○森田専門委員 こちらは特にございせん。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、以上のところまでで何か追加でございますか。ないようでしたら、次に進みたいと思います。ありがとうございます。

では、次のところに進みたいと思います。引き続き事務局のほうからお願いいたします。

○伊藤係員 評価書（案）15 ページの 2 行目、「（2）毒性」のところでございます。

今回、食品常在成分として該当するという前提のもとで、3 行目から 13 行にかけて、評価に利用する資料についての整理を記載させていただいております。

続きまして 15 行目の「遺伝毒性」ですが、遺伝毒性に関しましては特段、修正等はありません。

続きまして 16 ページ、1 行目、「② 反復投与毒性」、13 週間反復投与毒性試験です。補足資料の内容を受け反映した部分は、5 行目の 1.8%のところの脚注でございます。また、29 行目から、本専門調査会としての判断のところに背景データに関する記載を加えてございます。31 行目、好塩基球の減少については試験担当者の考察に加え、病理組織学的検査において特段の所見が認められないこと及び好塩基球の減少には毒性学的意義が乏しいと考えられることから、投与物質の毒性影響とは認められないと判断し、その他については試験担当者の判断を是認、との記載をさせていただき、御確認をいただいております。

続きまして 6 行目、「③ 生殖発生毒性」ですが、こちらに関しては特に修正はありません。

以上、御審議のほどをお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、「毒性」のところで、まず、15 ページのところ、少し説明がありましたけれども、本品はいわゆる食品常在成分とみなせるという判断をして、それに基づいて遺伝毒性、90 日間反復投与毒性、アレルギー性の試験を提出すればよいということになります。ですけれども、今回、必ずしも必要なものではございませんけれども、出生前発生毒性試験の試験成績が追加されているので、それを含めて検討を続けるということです。これは確認です。よろしいですね。ありがとうございます。

各項目の審議にいきたいと思うのですけれども、「遺伝毒性」のところ、これも一応、審議済みですけれども、山田先生、何か追加はございますか。

○山田専門委員 内容はこれで結構です、今、たまたま、見つけたのですが、20 行目の大腸菌のつづり、c が抜けている、*Esche*、c が抜けているのを見つけましたので、修正をお願いします。

○今井田座長 ありがとうございます。

○山田専門委員 あと、直接、遺伝毒性には関係ないのですが、15 ページの 10 行目では 90 日間反復投与毒性試験と書いてあって、16 ページの 2 行目では 13 週間と書いていますけれども、何かちょっと違和感があるので、どちらかに統一するほうがいいのではないかと思います。

○今井田座長 酵素のときの指針の表現はどちらになっていますか。それに合わせればいいと思うのですけれども。

○高橋課長補佐 指針で 90 日とさせていただいていますので、90 日の方に統一してまいります。

○今井田座長 では、90 日に統一しましょうか。ありがとうございます。どうぞ。

○中江専門委員 それは、ちょっと危ないです。指針のほうはそれでいいのですけれども、

13 週間反復投与毒性試験について、これまでのほとんどの評価書は「13 週間」という表現を使っています。山田先生がおっしゃったことはよくわかりますし、別を書いてはいけないと言っているわけではないのですけれども、その辺の整合性はとっていただければと思います。

○今井田座長 それは重要ですね、確かに。ややこしいですね。

○高橋課長補佐 検討させていただきます。

○今井田座長 検討してください。これは同じ趣旨ですけれども、表現として、特にタイトルで使うところは、今までやってきている評価書と整合性をとっていただかないといけないと思いますので、検討をお願いいたします。

それで、遺伝毒性のことについて、きょう、来ていただいているのですけれども、戸塚先生、何かコメントがあればお願いしたいのですが。

○戸塚専門参考人 私のほうからは特にございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、「反復投与毒性」のところで、基本的にはこれも前回に議論済みですけれども、背景データですとか、用量設定、最高用量がどういう根拠でやったかというようなことがコメントで、補足資料で返ってきておりますけれども、これについて「反復投与」のところの主担当は石塚先生、そして、今回は御欠席ですけれども、副担当、高橋先生のコメントも含めて、もしありましたらお願いいたします。石塚先生。

○石塚専門委員 事務局のほうから御説明があったとおりなのですが、前回、最高用量が 1,000 mg/kg 体重/日であったというところと、あと、背景データを確認するということで、提出された資料で背景データについては確かに背景データ内であったということが確認できました。最高用量が 1,000 mg/kg 体重/日になっているというのも、16 ページのキャプションのところの御説明どおりで、OECD ガイドライン 408 を参照しつつということで、そちらも記載をいただいております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の説明ですけれども、反復投与毒性に関しまして、皆さん、何かございますか。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 好塩基球のことは私のコメントでもあったので、事前にお聞きしておりまして、そのときには見忘れていて、また、この評価書を送っていただいたメールを読むことができたのが今日だったのでわからなかった問題点があります。16 ページの 32 行目から 33 行目にかけての「好塩基球の減少には毒性学的意義が乏しいと考えられる」というのは、その根拠がわからないので、個人的に、その前の「及び」から「考えられること」までを削除していただければありがたいのです。事前に言うのを忘れしたので申しわけないですが。

○今井田座長 ありがとうございます。

今、そういう御意見が出たのですけれども、どうですかね。先生、「好塩基球の減少には毒性学的意義が乏しい」というのは、それこそ根拠がいまいち、確かにそうなのですけれども、ただ、例えば造血系、骨髄に非常に強い毒性を及ぼしたりする場合において、好塩基球だけが減少するのではないかもしれないけれども、白血球全体が減少するとか、例えば再生不良性貧血みたいな状態になり得ることもあるかと思うのですよね。病理学的検査においては特段の所見が認められない、そして、「及び」になっているのだけれども、病理学的検査において所見がない状態での好塩基球の減少には毒性学的意義が乏しいと、そうしたらどうですか。

○中江専門委員 変えるということですか。

○今井田座長 変えるということです。だから、「こと及び」を消す。

○中江専門委員 言われていることはわかりますけれども、わざわざ、好塩基球の減少に毒性学的意義は低いと書かざるを得ない必要性が全然ないと私は思うので、むしろ、誤解を与えるようなことがあるのなら、とってしまったほうがきれいだと思いますけれども。

○今井田座長 いかがでしょうか。石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 とるのは全然構いません。

○今井田座長 であれば、要するに病理組織学的検査においては特段の所見が認められないことから云々、だから、「こと及び」からずっと後の「毒性学的意義が乏しいと考えられることから」、その辺までをとると。よろしいでしょうか。では、そういうふうにさせていただきます。

そのほかに何かございますか。ないようでしたら次に進みたいと思いますが、よろしいですね。

ごめんなさい、この点、前回、たしか最高用量とかいうところで、三森先生から御指摘があったかと思うのですけれども、違いましたかね。私の記憶ではこの辺に関してコメントがあったような。追加はございますか。

○三森委員 私も言ったと思いますけれども、そ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、「生殖発生毒性」のほうに入りたいと思います。これは江馬先生、コメントをお願いいたします。

○江馬専門委員 コメントはありません。

○今井田座長 ありがとうございます。問題ないということで。

「生殖発生毒性」のところで何かございますか、意見は。よろしいですね。ありがとうございます。北條先生、何か「生殖発生毒性」のところでコメントがございましたらお願いしたいのですが。

○北條専門参考人 私のほうからも特に追加のコメントはございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、「アレルギー性」のほうに入りたいと思います。事務局のほうから説明をお願い

します。

○伊藤係員 引き続きよろしくお願いいたします。

17 ページの 28 行目、「④ アレルゲン性」でございます。

補足資料の提出を受け、御担当の先生の御確認に基づき、29 行目から 34 行目まで、*A. niger* が食品生産や食品加工に長く使用されてきているという歴史であるとか、諸外国で使用が開始されてからも、アレルギー症状の発症例はないということを追記してございます。

続きまして、18 ページの 21 行目の「人工消化液による変化」でございますが、こちらは人工胃液の試験が提出されているので、その内容を記載してございます。

続きまして、31 行目、「加熱処理による免疫反応性の変化」ですが、直接的な試験は実施されていませんが、95℃に加熱したアスパラギナーゼについても、人工胃液で消化されるという試験が提出されていることを受けて、記載を修正してございます。

19 ページの 3 行目です。以上を踏まえ、御担当の先生から、「以上より、本専門調査会としては、添加物として適切に使用される場合、本品目が易消化性であり、既存アレルゲンとの相同性が認められないことから、本品目のアレルゲン性の懸念は極めて低いと判断した」といただいております。

御審議をお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

審議する前に 18 ページの 23 行目、「上述のとおり、Ⅱ 2」と記載があるのですけれども、これはローマ数字Ⅲの 2 の誤植だと思うので、修正してください。

では、「アレルゲン性」のところについて、これは手島先生に見ていただいて、コメントをいただいていると思います。先ほど少し紹介してもらいましたが、「アレルゲン性」のところについて、事務局のほうから手島先生のコメントをお願いいたします。

○伊藤係員 それでは、資料 1-4 をごらんいただければと存じます。

本文部分の 2 パラグラフ目の 2 行目、「また」の後からですが、「また、アレルゲン性に関する考察の中では、既存のアレルゲンとの構造相同性に関して SDAP データベースを用いてバイオインフォマティック解析を行っていて、既存のアレルゲンとの 80 残基以上で 35%以上の相同性が見られないこと、並びに 8 残基のアミノ酸配列の一致が見られていないことが示されています。以上から、アレルゲン性の懸念は極めて低いと判断してよいと思います」といただいております。

そこから下につきましては、評価書（案）の書きぶりの指摘であり、既に今回の評価書（案）では反映させていただいてございますので、省略させていただきます。

○今井田座長 ありがとうございました。

では、ただ今の「アレルゲン性」のところについて、何かコメント、御質問はございますか。よろしいでしょうか。手島先生に見ていただいて、申請者から提出された資料、それから、その考察は手島先生の意見として妥当ということで、本品目のアレルゲン性の

懸念は極めて低いと言えるということです。どうぞ。

○高橋課長補佐 18 ページの 24 行目ですが、3,500 Da 以下のペプチド又はアミノ酸に分解されたとの記載について、先ほど食品常在成分の審議で御指摘があったように、低分子に分解されて、と修正させて頂いたほうがよろしいでしょうか。

○今井田座長 どうですかね。どうぞ。

○中江専門委員 先ほど申し上げたように、厳密な文章はまた別途考えていただく必要がありますけれども、「オリゴペプチド又はアミノ酸と考えられる」とか、あるいは、「オリゴペプチド又はアミノ酸であることが示唆される」低分子物質としていただければいいのです。なおこのことは、先ほどの人工消化液のところがありましたよね、13 ページから 14 ページにかけて、その各項目で考慮する必要があります。というのは、あのとき言わなかったけれども、一つ目の項目でそうになっているからということで、2 番目、3 番目、4 番目の項目で、そのことを根拠に全部、オーケー、オーケーできているのです。そのオーケー、オーケーできているところも全部、そういうふうに変えてもらわないと整合性がないので、ここも同じことです。

○今井田座長 よろしいですか。

○高橋課長補佐 承知いたしました。

○今井田座長 お願いいたします。

そのほかはよろしいでしょうか。なければ、この「アレルギー性」のところも、クリアしたということにさせていただきたいと思います。

それでは、あと、残っているところを引き続き事務局から説明してください。お願いします。

○伊藤係員 残りは、「Ⅳ．国際機関等における評価」ですが、こちらは特段、修正等はありませんので、説明は省略させていただきます。

○今井田座長 ありがとうございます。

ここは久保田先生が御担当ですけれども、何か追加はございますか。

○久保田専門委員 このままで結構です。

○今井田座長 ありがとうございます。

「国際機関等における評価」について何か追加とか、コメントはございますでしょうか。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 ちょっと戻ってしまっていていいですか。18 ページの「b.」のところなのですが、先ほどの塚本先生の話がありましたが、もとの消えている文章、行数でいうと 26 行目から 29 行目までのもとの文章だと、腸の話も出てきているのですよ。ただ、これは人工消化液ということになってしまったので、そうするとさっきの話が出てくるわけですね。さっきの部分は、例のシミュレーションで、一応、腸のほうもオーケーでしょうということで行きましょうということだったので、こっちのほうもそれをにおわすというか、整合性を取るようにしていただければありがたいと思います。

○今井田座長 そうすると、21 行目のタイトルも微妙に変えたほうがいいのですかね。人工消化液による云々ということだとちょっと違ってきますかね。どういたしましょうか。腸液というか、先ほど言ったことを同じような形でここにも追記するかどうかということ。

○中江専門委員 なお書きをすれば、片方はシミュレーションなので、別にタイトルまで変えなくてもいいと思うのですけれども。

○今井田座長 よろしいですか。

○伊藤係員 そのような趣旨が反映される形で、手島先生と相談させていただき、記載ぶりを考えたいと思います。

○今井田座長 よろしくをお願いします。少し、この文章が復活するような形ですね、趣旨としては。ありがとうございます。

ほかはよろしいでしょうか。

そうしますと、一応、評価をずっとしてきました。今、一部、文言の修正等が入りますけれども、一応、最終的な評価のところまで来たと思うのですが、最終的な判断、評価の判断に入ってよろしいでしょうか。よろしいですね。

それでは、20 ページのところの 8 行目から、「食品健康影響評価」というのが事務局たたき台ということであるのですけれども、これを見ながら検討したいと思います。

Aspergillus niger ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼに係る食品健康影響評価について、添加物専門調査会の審議結果をまとめたいと思います。

厚生労働省のほうから食品安全委員会に対して意見を求められました添加物 *Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼについて審議を行った結果、生体にとって特段、問題となる遺伝毒性はなく、ADI を設定することはできる、ということにしてよろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

ありがとうございます。

ADI を設定することはできるという判断をいただきましたが、次は ADI を特定する必要があるかどうかという審議になるかと思います。今までやってきた中で ADI の根拠となる NOAEL の一つの候補は、一番低い値なのが 90 日間反復投与毒性試験で NOAEL、1,038 mg TOS/kg 体重/日とある、それから、推定一日摂取量、森田先生から説明がありましたけれども、0.549 mg TOS/kg 体重/日と比較した場合、ADI を特定する必要があるかということになるのですけれども、NOAEL を一日摂取量で除した値が安全マージンですけれども、約 1,900 になります。

この場合、これは既に食経験のある微生物を用いて生産されているということを踏まえ、安全マージンは十分であると考えられます。したがって、ADI を特定する必要はないと考えますが、いかがでしょうか。値を特定する必要があるか、ないかということ

です。安全マージンとしては十分、値が確保されていると思いますので、特定する必要はないと私は思うのですが、よろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

ありがとうございます。

では、最終的に 20 ページの 8 行目から、食品健康影響評価としてまとめを事務局のたたき台という形で記載してもらっていますので、これについて説明というか、読み上げていただきたいと思います。お願いいたします。

○伊藤係員 それでは、今回、2 回目の審議ということもあり、事前に先生方から御意見もいただいておりますので、事務局にてたたき台を作成させていただいております。全部、読み上げさせていただきます。20 ページの 9 行目です。

本専門調査会としては、本品目の製造を目的として適切に管理された本生産菌株については、本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はないと判断した。

本専門調査会としては、本品目が「添加物に関する食品健康影響評価指針」における「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」に該当すると判断したことから、本品目の毒性について、同指針に基づき、遺伝毒性、反復投与毒性及びアレルギー性等に係る試験成績を用いて評価を行うこととした。

本専門調査会としては、本品目に係る製剤化前原末についての毒性に係る知見を検討した結果、本品目については、遺伝毒性、反復投与毒性及び発生毒性の懸念はないと判断した。

本専門調査会としては、本品目は、既知のアレルゲンとの 8 アミノ酸配列連続一致を初めとする構造相同性が低いこと及び人工胃液により速やかに分解されることから、そのアレルゲン性の懸念は低いと判断した。

以上を踏まえ、本専門調査会としては、ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験における NOAEL、1,038 mgTOS/kg 体重/日と、本品目の推定一日摂取量、0.549 mgTOS/kg 体重/日とを比較して得られる安全マージンが十分であること及び本品目が食経験のある基原微生物である *A. niger* を用いて生産されることを勘案して、本品目について、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと判断した。

以上でございます。御審議をお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

ただ今の食品健康影響評価ですけれども、何かコメントはございますか。御意見はございますか。どうぞ、梅村先生。

○梅村専門委員 安全マージンが十分ということは、もちろん、大きな根拠だとは思うの

ですけれども、この NOAEL 自体がこの試験の最高用量であったということがこの文案には入っていないのですが、それは考慮には入れなくてもよろしいのでしょうか。それも一つの根拠になるのであれば、経口投与毒性試験における最高用量をもとにとか、何か適切な文面をここに入れたらどうでしょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の御意見は 28 行目ですね。27 行目からなのですからけれども、13 週間反復経口投与毒性における最高用量群であるという言葉を入れて NOAEL 云々と、最高用量ですけれども、これを NOAEL ととったということがわかるようにという、そういうことだと思います。いかがでしょうか。よろしいですね。では、そのほうがより正確かと思いますので、その言葉を加えたいと思います。よろしいですか。どうぞ、事務局。

○高橋課長補佐 25 行目に「アレルゲン性の懸念は低い」と記載させて頂いていのですが、19 ページ 5 行目のアレルゲンのまとめでは、手島先生からのコメントをもとに、「アレルゲン性の懸念は極めて低い」とさせて頂いておりますので、20 ページの 25 行目の記載につきましても、「アレルゲン性の懸念は極めて低い」というふうに合わせる記載とさせて頂きたいと思います。

○今井田座長 お願いいたします。統一したほうがいいと思いますので、これはよろしいですね。

そのほかはございますか。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 今の梅村先生の御指摘は、まさにそのとおりであると思うのですけれども、記憶がありませんが、NOAEL を何らかの最高用量でとった場合のこれまでの経緯で、そういうことを書いたのであればいいけれども、書いてないのであれば整合性の点が問題になる可能性がありますので、チェックしていただければありがたいです。

○今井田座長 事務局のほうで確認していただけますか。

○伊藤係員 承知いたしました。

○今井田座長 お願いいたします。

そのほかは何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、今の点も含めて、若干、語句の修正、文言の修正等、まだ、完全に fix していないところがありますけれども、最終的な評価という点においては、今、まとめさせて頂いた状態でまとめたいと思います。文言等の一部修正が入りますので、細かいところは担当する専門委員の先生方と座長に御一任いただきたいと思います。そのほか、もし、評価書に盛り込むべきことがありましたら、事務局なり、私のほうに連絡いただければと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について事務局のほうから説明をお願いいたします。

○伊藤係員 御審議をありがとうございました。

それでは、先生方には評価書（案）ができ次第、その御確認をお願いし、座長に報告取りまとめをお願いいたします。取りまとめいただいた評価書（案）につきましては、本専門調査会の審議結果として委員会に御報告させていただき、了とされましたらホームページ等を通じてのパブリックコメント募集とさせていただく予定です。いただいた御意見等への対応については、座長と相談することとさせていただきたいと存じます。

○今井田座長 ありがとうございました。

では、本日の第 1 議題はこれで終了とさせていただきます。

引き続きまして、議事（2）に入りたいと思います。議事（2）「ビオチンに係る食品健康影響評価について」でございます。では、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○伊藤係員 それでは、引き続きどうぞよろしくお願いいたします。

議事（2）のビオチンでございます。本品目ビオチンの御審議に当たりまして、事務局より御説明させていただきます。

本品目は初回審議ですので、マスキングのことについて 1 点、御注意をお願いいたします。資料 2-1、9 ページ、一番下の表 2 に「食品中ビオチンの定量法の添加回収試験結果」については、申請者が知的財産に関するものとして非公開を希望しておりますので、言及については避けていただくようお願いいたします。

また、先生方の文献集の中では印がついていると思いますが、文献 6 番、15 番、17 番、31 番につきましては、知的財産ということでマスキングを希望されておりますので、言及を避けていただけますようお願いいたします。なお、31 番のマウスリンフォーマ試験の文献に関しましては、生データについてのみのマスキングの希望ということをいただいておりますが、議論に必要であれば言及することは構わないといただいておりますので、よろしくお願いいたします。

では、評価書（案）、資料 2-2 を用いまして説明をさせていただければと存じます。

まず、3 ページをご覧ください。審議の経緯として、本年 7 月に厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価についての要請がなされております。今回、資料の準備が整いましたので、審議をお願いするものでございます。

では、御説明してまいります。

まず、5 ページです。1 行目、「評価対象品目の概要」、「1. 用途」、栄養強化剤として用いられるものでございます。「名称」「構造式」「分子量」とございまして、17 行目、「5. 性状等」でございます。既に本添加物ビオチンに関しては使用が認められておりまして、その成分規格においてそれぞれが定められており、今回の使用基準改正ではこのあたりの変更はございません。

26 行目、「評価要請の経緯」でございます。ビオチンは、水溶性ビタミンの一種で必須栄養素であるとされています。32 行目、ビオチンは、医薬品及び動物用医薬品の有効

成分並びに飼料添加物の主成分として使用が認められています。

次のページ 1 行目、SCF の報告でビオチンが各種の酵素の補酵素として機能する、また、各種代謝に関与しているということが報告されています。

9 行目、ビオチンは、「日本の食事摂取基準」（2010 年版）により、目安量が設定されています。0～5 か月児は 4 μg /日、6～11 か月児は 10 μg /日、成人は 50 μg /日、妊婦の付加量は成人に 2 μg /日、授乳婦の付加量は成人に 5 μg /日とされています。

15 行目です。ビオチンは、栄養表示基準において栄養成分として定められ、栄養機能食品として販売される食品においては、一日当たりの摂取目安量に含まれるビオチンを 14～500 μg の範囲内とする必要がございます。また、栄養機能表示として「ビオチンは、皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素です。」と表示するとともに、注意喚起表示として「本品は、多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。1 日の摂取目安量を守ってください。」と表示することとされています。

これについて、「事務局より」に記載させて頂いておりますけれども、先生の御指摘に基づきまして、事前に御確認いただいたものを修正し、栄養機能表示ができることや、14～500 μg が一日当たりの摂取目安量であることが明確になるような記載とさせていただいております。

25 行目です。近年、母乳代替食品や牛乳アレルギーや先天代謝異常などとの病児に対する特殊ミルクの摂取により、一部の乳幼児においてビオチン欠乏症が認められるとされている報告がございます。その原因は母乳代替食品及び乳児用特殊ミルクの製造工程で、原材料に含まれるビオチンが取り除かれてしまうためと考えられているとあります。

33 行目、米国では GRAS 物質です。乳ベースでない乳児用ミルクに 1.5 μg /100 kcal の用量での添加が義務づけられています。

5 行目です。EU ではビオチンを含め、栄養強化剤は添加物ではなく、食品・食品成分扱いとなっており、1.5～7.5 μg /100 kcal の用量で添加が認められています。

9 行目です。コーデックスでは、ビオチンの乳への推奨添加量の下限値は 1.5 μg /100 kcal で、上限値は定められていません。なお、Guidance Upper Level（十分に科学的根拠が確立されていない栄養素についての上限の目安）は 10 μg /100 kcal です。

15 行目です。我が国では、平成 15 年に添加物として既に指定されています。使用基準は保健機能食品以外の食品には使用してはならないとされています。

今般、使用基準の改正の要請があったということでございます。具体的には表 1 の改正案をごらんいただきまして、現在、「保健機能食品以外の食品に使用してはならない」との基準ですが、改正案では母乳代替食品が追加されてございます。また、100 kcalにつき、ビオチンとして 10 μg を超える量を含むないように使用しなくてはならないという使用基準が提案されてございます。

以上が概要でございます。御審議のほどをよろしくお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございました。

それでは、順番に見ていきたいと思います。まず、「概要」のところ、担当、久保田先生、お願いいたします。

○久保田専門委員 評価書案の方はこれでよいのですが、「事務局より」というところの指摘の仕方がちょっと違っておりまして、摂取目安量というのは、ビオチンというのは 9 行目から 13 行目に書いてあるように、これが目安量として、これは御専門は森田先生なのですが、日本の、日本人ではないでしょうかね、森田先生、日本人のですね。

○森田専門委員 日本人のです。

○久保田専門委員 10 行目、抜けていまして括弧の中が日本人、今、気がつきました、申しわけございません、日本人の食事摂取基準というのはこれに決まっております。そして、栄養機能食品として販売される食品については、その栄養機能食品が一日、このくらいとるよという摂取目安量というのが決められていて、その中に含まれるビオチン量が 14~500 μg の範囲である場合に、それを表示することが認められているということなので、「事務局より」という、このコメントなのですが、栄養機能食品の場合に栄養機能表示ができることというのはいいのですが、14~500 μg は一日当たりの摂取目安量であることという、ちょっとニュアンスが違ってしまっていて、摂取目安量中に含まれる量が 14~500 μg ということ、でも、評価書案の 15 行から 22 行目までに書いていただいているのは、それがちゃんと反映されております、ということでございます。

それから、もう一つ、先ほど気がついて、7 ページの 12 行目に事務局のほうはちゃんとお読みになったのですけれども、十分に科学的根拠が確立、「され」が抜けている、すみません、それも今、気がつきました。あとは特にこれでよろしいです。

○今井田座長 ありがとうございます。

括弧内の「事務局より」というのは、最終的には削除するところですので、それ以外のところはいいということですよ。森田先生、何かコメントはございますか。

○森田専門委員 確かに目安量という言葉が全然違う意味で使われていますので、ちょっと混乱するかと思いますので、16 行目の「一日当たり」の前に、これら栄養機能食品のこののを入らせていただいて、「これら栄養機能食品の一日当たり摂取目安量」と一言、言っただけで少しニュアンスが伝わ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。

事務局のほう、よろしいですか。

○高橋課長補佐 「事務局より」については、いただいたコメントを少し省略したために誤解をお招きするような表現となり申し訳ありません。

○今井田座長 16 行目のところに、「一日当たり」の前に追加してもらうように。

○高橋課長補佐 修正させていただきます。

○今井田座長 よろしく申し上げます。

それでは、今の「概要」のところでほかに何かコメントはございますか。三森先生、どうぞ。

○三森委員 事務局に伺いますが、6 ページの 11 行目のところの目安量で、12 行目に妊婦の付加量は成人に 2 μg /日と、成人は 50 μg まで目安量があるのに、この 2 μg にまで限定している何か理由はあるのですか。

○高橋課長補佐 50 プラス 2 と認識しておりますが、森田先生いかがでしょうか。

○森田専門委員 付加量というのは、普段の妊娠していないときの摂取量にプラスしてくださいという意味なので、もし、わかりにくければ、これもプラス 2 とか「プラス」というのをに入れていただければと思います。

○今井田座長 では、そういうふうにしていただけますかね。よろしいですか。

そのほかはよろしいですか。なければ次に進みたいと思います。8 ページですが、「動態」のところです。

説明をお願いできますか。

○伊藤係員 8 ページ、3 行目、「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」「1．体内動態」「(1) 吸収」です。SCF の報告書では、ビオチンは能動的に輸送されるということ、また、高摂取した場合の吸収は主に単純拡散になるということの報告がございます。

15 行目、ラットの肝臓から調製した肝細胞にビオチンを添加し、ビオチン欠乏食群では取り込みが減少されたとされております。

20 行目の知見です。SD ラットの肝臓から調製した肝細胞にビオチンを添加したところ、取り込み速度についてビオチン濃度依存的な増加が認められたが、通常飼育群とビオチン欠乏食群で差は認められなかったとされています。

26 行目の知見です。ラットから摘出した小腸を用いてビオチンの取り込みを測定する試験が行われ、時間依存的なビオチンの取り込みが認められ、また、低濃度では担体輸送、高濃度では単純拡散であるということが示されています。

36 行目、ヒトのドナー 2 例から小腸の刷子縁膜小胞を調製してビオチン取り込みを測定したところ、ナトリウムイオン濃度に依存する担体輸送である、また、最大輸送速度は十二指腸、空腸、回腸の順に大きかったとされています。

9 ページ 4 行目の知見です。ヒトにビオチンをそれぞれ経口摂取させたところ、血漿中ビオチン濃度について持続的な増加が認められたとされています。

10 行目の知見です。健康なヒトにビオチンを経口摂取又は静脈内投与させたところ、バイオアベイラビリティが 100%と考えられたということです。

16 行目の知見です。ビオチンはほとんどがリジンと共有結合した形で食品内に存在し、その結合型ビオチンの遊離型ビオチンに対する相対生体利用率は、80%程度であると報告されています。

21 行目、「分布」です。22 行目からの知見ですが、母体から胎児へのビオチンの特異的な輸送系について、胎児側への蓄積の証拠はほとんどないと報告されています。また、マルチビタミン輸送体がヒトの胎盤で同定されている、また、腎臓、肝臓、脾臓、心臓、脳、肺、骨格筋でも、低いけれども、発現しているという報告があるということです。

30 行目の知見です。ビオチンに特異的な輸送担体がヒトのリンパ球に発現していて、この輸送系はマイトジェンによって刺激され得ると報告されています。

36 行目の知見です。ヒトにおける脳脊髄液と血漿の限外ろ過液の遊離ビオチンの比率は、 0.85 ± 0.50 ということが記載されています。

続きまして、次のページの 2 行目、「(3) 代謝」でございます。3 行目からの知見ですが、健康なヒトに通常の食事からの摂取量の約 20 倍量のビオチンを 2 週間摂取させたところ、平均血清濃度が上昇し、代謝物の血清濃度もそれぞれ数十倍程度に上がり、各代謝物の尿中排泄率、ビオチンそのものの尿中排泄率も含め、そちらも数百倍に上がったということでございます。

15 行目の知見です。健康なヒトにビオチンを経口摂取又は静脈内投与して、代謝物として各種物質が認められたという知見です。

22 行目、「(4) 排泄」でございます。23 行目の知見です。ビオチンの輸送系がヒトの腎臓刷子縁膜小胞で報告されており、尿細管の内腔から血中への移行に関与するとされています。また、ビオチンの腎クリアランスは、クレアチニンクリアランスの 0.4 倍であるとされています。

28 行目ですが、健康なヒトにビオチンを経口摂取させたところ、尿中排泄率の増加が認められたということです。

33 行目の知見でございます。健康なヒトにビオチンを経口摂取又は静脈内投与する試験ですが、投与群と静脈内投与群のビオチンの代謝産物を合わせた尿中回収率は、いずれも約 50%であったとされています。また、ビオチンの尿中排泄率は、高用量の投与群と静脈内投与群で高かったということが記載されております。

次のページの 1 行目の四角の「事務局より」という欄ですが、使用基準改正等要請者からは、ラットの腹腔内投与による知見も提出されておりましたが、ヒトの知見が多くあることから、今回の評価書（案）では先生の御指摘に基づき、記載をしておりませんということを記載させていただいております。

続きまして、同ページの 3 行目、「(5) その他」でございます。妊娠マウスにビオチンを結合させたもの、標準飼料、また、補充食を与えるという試験が実施されており、尿中のビオチン量が妊娠 16 日で、補充食と対象群で減少したとされています。補充食群に発生毒性は認められなかったとされています。また、ピルビン酸濃度が妊娠期間を通じて、欠乏食群は補充食群に比して高値が認められたとされています。

13 行目の知見です。マウスの妊娠 0~15 日まで、ビオチン欠乏食又は補充食を混餌投与するという試験が実施されています。その結果ですが、いずれの群でも、妊娠 12 日に比較して妊娠 15 日に、血清中のビオチン濃度及びビオチニダーゼ活性が低下したとされています。また、欠乏食群の胎児の肝臓におけるビオチン量が補充食群よりも著しく低値を示したとされており、いずれの群でも妊娠 12 日に比較して妊娠 15 日では、ビオチン量は増加したとされています。また、補充食群のほうが欠乏食群よりも各種酵素の発現量

が多かったとされております。

その下に「事務局より」の欄を設けてございますが、専門委員の先生から御提供いただいた妊娠マウスにおけるビオチン投与の知見を追加しておりますと記載させて頂いております。つまり、上記二つは申請者から提出された知見ではないということです。また、このうち Taniguchi & Watanabe (2008) の報告においては、ビオチン欠乏食の妊娠 15 日から得られた生存胎児で、小顎や前肢や後肢の形成不全のような形態異常が認められ、胎児の 97.1%に口蓋裂が認められたとありますが、これらはビオチン投与の毒性ではなく、欠乏による毒性であるため、今回の評価書（案）には記載しないという整理とさせていただいております。

続きまして、12 ページ、2 行目、「(6) 体内動態のまとめ」でございます。先生方の御意見をもとに事務局でまとめさせていただき、作成した案でございます。「体内動態に関する知見を検討した結果、ヒトにおいては経口摂取されたビオチンのバイオアベイラビリティは極めて高く、その吸収、代謝、排泄は用量依存的に高まる、体内からの排泄効率も良好であり、必要量以上に摂取されたビオチンは速やかに尿中に排泄されるが、高用量を経口摂取すると血漿中濃度が用量依存的に高まるとの知見もあり、摂取量によっては、吸収速度が排泄速度を上回る場合もあることが示唆されている」とさせていただきました。

以上でございます。御審議のほどをお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、8 ページ、戻って「体内動態」のところ、担当いただきました石井先生と、それから、伊藤先生にコメントをいただきたいと思うのですが、石井先生、お願いいたします。

○石井専門委員 今、伊藤さんから御説明があったとおりです。それで、ビオチンにつきましては動物実験のデータも多くあるのですが、ヒトにおけるデータがかなりありますので、重複を避ける、あるいは混乱を避けるために、動物における実験データというのは、後々、例えば毒性なんかのところで必要な場合を除いて、なるべく削除するというような方向でデータを整理させていただきました。

それから、妊娠時のビオチンの胎児に対する影響について、文献を加えさせていただいておりますけれども、いろいろ見てみますと、ビオチンは胎児の発達に必要な栄養素でありまして、それが欠乏するといろいろ奇形が発生するというような報告がございます。それで、胎児の発達の時期に応じてビオチンの必要量が変化するというようなことから、尿中へのいろいろな排泄等の変化が起こってくるものと考えられます。ただ、伊藤さんのほうからも、今、御説明がありましたように、ビオチンが欠乏するといろいろ胎児の発達に問題が生じるのですけれども、母体のほうが多量にとったからといって、それによって胎児に悪影響が出るかというようなことについては、はっきりとした報告はございません。

それで、以上、そこに書いてあるようなとおりでございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

伊藤先生、何か追加のコメントはございますか。

○伊藤専門委員 今、石井先生から御説明がありましたけれども、ラットの腹腔内投与のデータにつきましては、経口投与とか、毒性のほうを見ますと皮下投与とかがあるようですけれども、特に腹腔内投与のデータが役に立つかどうかはわからないのですが、今の時点でラットに *in vivo* で投与したときの動態の情報が全くななくなってしまっていますので、もし、毒性のほうの参考になるようでしたら、血中に入ってから代謝とか、排泄という意味では腹腔内投与でも参考になるかもしれませんので、参考データ程度に掲載しておいてもいいかもしれないとも考えております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の腹腔内投与のものをどうするかとか、それから、体内動態のところでは頭金先生の御意見もあるかと思うのですけれども、頭金先生の御意見も含めて、今のラットの腹腔内投与のデータをどうするか、それから、先ほどの石井先生の説明ではできるだけラットのデータは最低限に抑えたということもあると思うのですので、何を載せて、何を載せないかということがあると思うのですね。すみませんけれども、この点に関しましては事務局とそれぞれの担当の先生方で検討していただいて、次回以降の審議にさせていただきたいのですけれども、よろしいですか。

○石井専門委員 わかりました。

○今井田座長 事務局のほうはよろしいですか。

○高橋課長補佐 腹腔内投与の論文について記載すべきかどうかについて、再度、担当の先生方と相談させていただきたいと思います。

○今井田座長 よろしく申し上げます。

すみません、では、きょうのところは「動態」のところに関しましては、ここで打ち切らせていただいて、次回以降の審議にさせていただきたいと思います。申しわけありませんが、よろしく申し上げます。

では、「毒性」のところを引き続き説明をお願いしたいと思いますが、事務局のほうからお願いします。

○伊藤係員 評価書（案）12 ページ、11 行目、2 番、「毒性」をご覧ください。

12 行目、「（1）遺伝毒性」でございます。14 行目、「微生物を用いる復帰突然変異試験」（Ames 試験）でございます。1981 年の知見で、Ames 試験がサルモネラの各株について行われており、陰性であったとされております。21 行目は 1991 年の知見ですが、こちらでもビオチンについてサルモネラと大腸菌の各株を用いて Ames 試験が実施されており、陰性であったとされております。

27 行目、「b. マウスリンフォーマ TK 試験」、こちらが実施されておまして、次のページ、13 ページの 1 行目でございますが、マウスリンフォーマ TK 試験が実施され、代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性であったとされております。

以上の試験を受けまして、御担当の先生に御確認をいただき、まとめを記載してござい

ます。5 行目、「以上のとおり、ビオチンについてはガイドラインに規定された最高容量まで実施された試験において、遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性のいずれも認められていない、加えて、ビオチンが栄養成分であることも考慮し、本専門調査会としては、添加物ビオチンには生体にとって、特段、問題となるような遺伝毒性の懸念はないものと判断した」といただいております。

以上、御審議のほどをお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、「遺伝毒性」の項目ですけれども、山田先生、コメントをお願いいたします。

○山田専門委員 事前に相談させていただきましたので、この文言でいいかと思えます。

Ames 試験のみで、染色体異常試験がないのですが、マウスリンフォーマ TK 試験が行われていますので、これで代替できるものと考えております。マウスリンフォーマ TK 試験は評価書にはこれまであまり出てきていませんので、12 ページに脚注で、これで染色体異常も見られるということを記載させていただきました。あと、事前に見つけられなくて申しわけなかったのですが、12 ページの 22 行目の「*Salmonella*」は 2 回目に出てくるので「*S.*」で省略形にしてください。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

戸塚先生、何か追加はございますか。

○戸塚専門参考人 特にございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、「遺伝毒性」のところ、先生方、何かコメント、質問はございますか。よろしいでしょうか。生体にとって、特段、問題となる遺伝毒性の懸念はないものと判断したという結論でございます。ありがとうございます。

では、引き続き「毒性」のところを事務局のほう、お願いいたします。

○伊藤係員 評価書（案）13 ページ、12 行目、「（2）急性毒性」でございます。引用でございますが、マウスの LD₅₀ は 10,000 mg/kg 体重を超えるとされております。17 行目の知見ですが、マウスにビオチン（1 g/kg 体重）を単回静脈内投与する試験が実施され、毒性はなかったとされております。

21 行目、「（3）反復投与毒性」でございます。マウスにビオチンを DL 体 1 mg/動物/日、D 体 1 mg/動物/日を 60 日間飲水投与する試験が実施されており、有害影響は認められなかったとされております。

28 行目の知見です。ラットに D-ビオチン 10 mg/動物/日を 10 日間経口投与する試験が行われ、有害影響は認められなかったとされています。

33 行目の知見です。ラットにビオチンを 5 mg/動物/日、DL 体を 5 mg/動物/日、120 日間飲水投与する試験が実施されており、次のページにまいりまして 1 行目、対照群と比べ、48 g の体重増加抑制、D-ビオチンでは 35 g の増加抑制が認められたとされていま

す。その他の有害影響はなかったとされています。

5 行目、2007 年の知見です。3 週齢の Wistar ラットに 28 日間、ビオチンを混餌投与する試験が実施されています。その結果、0.08%以上投与群で摂餌量減少、体重増加抑制が認められたとされています。剖検では各臓器にビオチンの用量依存的な増加が認められたとされています。筆者らは NOAEL を 0.04% (38.4 mg/kg 体重/日) と判断したとされており、御担当の先生に御確認いただきまして、専門調査会の判断を記載してございます。13 行目ですが、「本専門調査会としては、血液学的検査、血液生化学的検査、病理組織学的検査等の検査が実施されていないことから、0.08%以上投与群で認められた摂餌量減少、体重増加抑制が被験物質投与による毒性影響か、否かを結論することはできず、本試験について NOAEL を判断できないと考えた」といただいております。

その下に事務局から、専門委員の先生方に御確認をいただいているという旨を記載させていただきます。

20 行目です。「(4) 発がん性」ですが、各国際機関においてビオチンは発がん性の評価は行われておりません。

御審議のほど、お願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、「毒性」のところ、担当いただいたのが主担当、梅村先生、それから、塚本先生ですね。梅村先生、お願いします。

○梅村専門委員 投与量が多用量で試験が行われているのが、最後の Sawamura ら (2007) の報告だけなのですが、この試験の中では各臓器中のビオチンの測定が主なデータです。ですので、一般的な反復投与毒性試験というのとは、少し趣の違う実験であるということです。ただ、この論文の中で Sawamura らが実験中に認められた体重増加抑制等をもって、本試験における NOAEL をというふうに具体的に記載しているので、12 行目から 13 行目はそのまま、それを残す形にさせていただいています。ただ、先ほども申しましたように、この試験自体が普通の一般毒性学的試験項目を実施していないということで、この試験から NOAEL を判断することはできないと考えて、ただ、Sawamura らの記載が残っている以上、これについての具体的なこちらの判断を加える形で、少し長目の文章になりましたが、調査会としての意見をここで記述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。

塚本先生、追加はございますか。

○塚本専門委員 特にありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、今の「急性毒性」、それから、「反復投与毒性」について何か先生方、コメントはございますか。どうぞ、久保田先生。

○久保田専門委員 気がつかなかったのですけれども、ここでは D とか DL とか、ここで初めて立体配置が出てきました。概要のほうではそれを全然触れていなかったのですけ

れども、書かなくてはいけないのでしょうか。DL、D 体が天然というか、ここで初めて出てまいりまして、私事前に気がつきませんで、どういたしましょうか。次回までに概要にどうするか考えます。

○今井田座長 ありがとうございます。

何か、事務局のほう、いいですか。

○高橋課長補佐 先生と御相談させていただきたいと思います。

○今井田座長 よろしく申し上げます。確かに急にここで、D 体、DL 体が出てくるとあれですね。

そのほかはよろしいのでしょうか。この最終的な判断、NOAEL をどうするかというところで、原著者の人たちは NOAEL を 0.04%というふうに特定しているけれども、もともと、毒性を評価する実験ではなかったということから、この専門調査会としては、この試験からは NOAEL は判断できないという結論にしたいということです。その点についていかがですか。

よろしいですね。これは病理検査もやっていないし、血液生化学、それから、血液学的検査もないということです。通常の毒性試験と異なりますので、こういう判断をせざるを得ないと私も思います。よろしいですね。ありがとうございます。それから、「発がん性」のところはいいということですね。

では、次に進みます。よろしいですね。では、引き続き事務局のほうからお願いします。○伊藤係員 よろしく願いいたします。

14 ページ、26 行目、「(5) 生殖発生毒性」でございます。1996 年の知見でございます。マウスですが、次のページにいただいてしまして、ビオチン 1% (150 mg/kg 体重/日) を妊娠期間中、混餌投与する試験が実施され、4 行目ですが、母体毒性及び発生毒性は認められなかったとされております。これも御担当の先生に御確認いただきまして、5 行目から専門調査会の判断案を記載させていただいてございます。「本専門調査会としては、本試験は 1 用量の試験であり、本試験結果から NOAEL を求めることは不適切であると判断した」といただいております。

8 行目、2008 年の知見でございます。マウスにビオチンを 0.00004、これは餌中に含まれる量で対照群でございます、0.1、1%を含む飼料を妊娠中に投与する試験が実施されていて、11 行目、摂餌量は 1%投与群で減少が認められたとされております。また、14 行目、胎児について 0.1%及び 1%投与群で体重及び頭臀長の低下並びに小頭、水頭、小顎、前肢低形成、後肢低形成等の形態異常が認められたとされております。16 行目、判断案をいただいております。「本専門調査会としては、本試験は用量間の公比の大きな 2 用量を用いた試験であり、本試験結果から NOAEL/LOAEL を求めることは不適切であると判断した」といただいております。

その下、「事務局より」でございますけれども、催奇形性の懸念がある重要な試験と考えられますので、特に御確認をいただきたいと考えていると記載させていただいております。

す。

21 行目からは先生の御指摘に基づき、参考資料と整理させていただいております。1972 年の知見ですが、ビオチンを皮下投与する試験でございます。その結果、25 行目、性周期が乱れる、また、病理組織学的検査で黄体形成の促進、黄体及び間質の萎縮があったとされております。なお、その下の「事務局より」に記載のとおり、御担当の専門委員の先生から、本知見は反復投与毒性の知見ではないかという御指摘をいただいております。

続きまして 32 行目、1998 年の報告ですが、妊娠ラットにビオチン（10 mg/100 g 体重）を着床前及び着床後に皮下投与する試験が実施されてございます。その結果、胎児及び胎盤の成長阻害及び胚吸収が認められたと報告されています。IOM/FNB は、これが非常に高用量であること、また、溶媒に用いている水酸化ナトリウムに毒性があるのではないかと指摘しております。

9 行目、1996 年の知見です。マウスにビオチンを皮下投与したところ、母体毒性及び発生毒性は認められなかったとされております。その下の「事務局より」は、先ほど申し上げたとおり、皮下投与試験のため参考資料とした、と記載させていただいております。

以上、御審議のほどをお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、「生殖発生毒性」、江馬先生、コメントをお願いいたします。

○江馬専門委員 ビオチンの欠乏あるいは添加の実験のほとんどのものが、兵庫県立医大の Watanabe 先生たちのグループの実験で、必ずしも NOAEL/LOAEL の設定を目的としていないので、ドーズ設定等の点で、この調査会で評価するには不適切な実験となっていると思います。重要なのは永井らの論文で、150 mg/kg 体重/日、1,500 mg/kg 体重/日で奇形が発出していることです。最高用量の 1,500 mg/kg 体重/日では多分、頭打ちになっている状況だと思います。150 mg/kg 体重/日で既に催奇形性があるということになります。これより下のドーズがありませんので、強いて言えば、LOAEL かもわかりませんが、LOAEL というにはドーズの開きが大きすぎると思います。16 行目からの結論にしています。皮下投与でも卵巣への影響がありそうなのですが、二世世代繁殖試験のような試験はされていないというのが現状です。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

専門参考人として出席いただいておりますけれども、北條先生、追加のコメントをお願いいたします。

○北條専門参考人 私も永井らの論文を拝見させていただいたのですが、実際には GLP のガイドライン試験という形ではなくて、それとあと、使っているマウス自体もアウトブレッドの系統のようであり、どちらかという、150 mg/kg 体重/日以上で出てきた奇形とかについても、マウス自体の背景的などんなものかというのが全くわからない状況であったので、評価の判断は下しがたいかなというふうな感じを持ちました。

以上でございます。

○今井田座長　ありがとうございます。

まず、江馬先生のほうに、この実験は投与量が 2 用量ということなのですが、8 行目、9 行目の書き方を見ると、最初が 0.00004、0.1、1 と、一応、三つあるように見えるのですね。

○江馬専門委員　一番下は対照群なので、

○今井田座長　0 が四つある数字ですね。だとすると、これが対照群だということがわかるような書き方をしたほうがよろしいのではないかな、最後のところで 2 用量というのが少し整合性が取れていないように思いますので、その修正をお願いいたします。

どういたしましょうかね。いかがでしょうか。まず、生殖発生毒性があるかもしれないけれども、NOAEL はとれないということ、2 用量しか用量設定がないということで、これからは判断できないということなのなのですが、先生方、何かございましたらお願いしたいのですが、よろしいですか。

要するに食品安全委員会で評価するための、そういう評価するための試験ではそもそもないという、そういう説明がございましたね。

○江馬専門委員　そういう実験設定になっていません。例えば 150 mg/kg 体重/日を LOAEL にすると、種差、個体差、LOAEL から NOAEL、症状の重篤性、催奇形性ですが、合計で安全係数が 1 万になります。不確実係数は 3,000 ぐらいまでというようなことを EPA なんかでは言っているのですが、余りにも大きくなって値としては信頼できない値になりますので、値を設定するのは無理だろうというふうに思います。

○今井田座長　評価のための試験としては、ここで取り上げるには適切ではないと。

○江馬専門委員　試験の目的が違うので仕方ありません。

○今井田座長　そのとおりですね。よろしいでしょうか。

それと、皮下投与の話があるのですが、これは反復投与毒性のほうではないかというような意見もあるのですが、これはどうですか、江馬先生、反復投与のほうに回したほうがいいのか、その辺はどうですかね。

○江馬専門委員　要するに生殖発生毒性では、これまで妊娠前も含めて妊娠中の母体も絡んだ毒性をここに記載しているので、それ以外は反復投与のほうへ移したらどうかなというふうに思ったのです。

○今井田座長　先ほど「動態」のところでも腹腔内投与試験があって、それをどうするかというのを pending させていただいたのですが、それも含めて、ここの皮下投与試験をどう扱うかも同じような観点で見て、引き続き議論していただいて評価書に反映させるか、させないか、反映させる場合にはどちらに反映させるかというのを事務局のほうで、もう一度、詰めていただけないでしょうか。よろしいですか。

○高橋課長補佐　承知いたしました。

○今井田座長　では、その辺は suspend させていただきたいと思います。それでよろし

いですかね。何か今、コメントしておきたいことがございましたらお願いしたいのですが。

○中江専門委員 「生殖発生」でなくてもいいですか。それでは、ちょっと戻ってしまって申しわけないのですが、「反復投与毒性」の 13 ページの 33 行目からのラットの古い試験、35 行目から次のページの 2 行目にかけて、まず、増加抑制と書いてあるのですが、文献を見ると、増加抑制でなしに最終体重が低いというデータなので、微妙にニュアンスが違うというのが一つ目。それと、これは有意なのか、有意でないのか、この文献を見てもわからないのです。単純に対照群のほうが多いと書いてあるのですね、最終体重が。統計学的にどうなのということは何もわからないのですが、それはそのままでもいいのかというのをお聞きしたいのが二つ目。それから、Sawamura たちのは厳しいですね。というのは、最終体重で一番上の用量だと対照群の半分以下ですよ。Food intake も半分以下なので、忌避なのかもしれず、それならそれでいいのだけれども、余りにも体重の違い、それから、それこそ weight gain も 3 分の 1 ですから、かなりきついですよね。それが忌避だからという話ならわかるけれども、この書き方だとほかのデータがないから毒性ではないというのは、若干気になります。ここまで体重が低いと、それで閉めてしまうのはなかなか抵抗がありますね。

○梅村専門委員 実は忌避なのだろうとデータを見たときには感じたのですが、忌避が原因であるということで、この試験を評価からはじいてしまっているのかどうかというところがあったので、この試験自体が一般毒性の試験項目を備えていないという理由で、この試験結果全てを評価に用いないという形にしたのです。しかし、この論文自体に NOAEL という言葉が出てきてしまっているの、あえて、このような書き方で、その部分も含めて否定させていただいたということなのです。

○中江専門委員 データを見るとかなり厳しいですね。

○梅村専門委員 摂餌量から判断して、確かに餌も全然食べていないので、忌避による体重増加抑制なのだろうと思うのですが、その判断も含めて結論できないということにしたのです。

○今井田座長 今の 15 行目、16 行目のまとめのところで、15 行目の 0.08%以上投与群で認められた摂餌量減少、体重増加抑制が云々とあります。今の梅村先生の話を知ると、この書き方がそういうことを意味しているのかなというのが読める、感じるのですけれども、そういうこと。

○梅村専門委員 摂餌量減少が言葉として残っているので、その辺で読み取ってもらえればと思ったのです。

○今井田座長 いずれにしても、このデータで NOAEL は判断できないという結論ですので、どうですかね、中江先生。

○中江専門委員 要は私の言いたいのは、意図はよくわかるのですけれども、データを見ると余りにもあんまりだということです。そもそも論として、もともと梅村先生がおっしゃっているように、この人たちは一般毒性試験としてやっているわけではないので、そうい

うことを言うのは片手落ちというか、彼らにとってみれば知ったことではないのでしょうか、一般毒性試験としては成り立っていませんよね、というか、評価できませんよね。

○今井田座長 要するに、ここで評価するための試験ではないから、そういうことになっているということだろうと思うのですけれども。

○梅村専門委員 ですから、体重増加抑制が忌避によるものであるかも含めて、被験物質投与による毒性影響か否かを判断できない。

○今井田座長 そのほうが正直かもしれないです。

○中江専門委員 このものが NOAEL と彼らは言っているけれども、毒性試験として評価に値するものかどうかということが問題です。もともと一般毒性試験としてやっていないので、片手落ちといえぱ片手落ちなのだけれども、それを NOAEL と書いてあるからといって、我々がここに載せるのであれば、それなりに考える必要があります。評価書に載せる限りは、単にこの NOAEL が評価できないという意味でなく、毒性試験として成り立たんととるのか、それとも、毒性試験として成り立っているけれども NOAEL が評価できませんととるのか、明確にせねばなりません。それらは違うことですから。個人的にはこれだけ食わないで、これだけ体重が減っていれば、それが本当に忌避かどうかはともかくとして、一般毒性試験として評価に足るものではないと思います。ほかのデータもないということも含めて。しかし今の書きぶりだと、問題はあるけれども、毒性試験としての価値は認めて、その上で、このデータでは NOAEL がとれないという書き方です。だから、ニュアンスがこれでいいのかしらと思うのです。

○今井田座長 でも、毒性影響か否かを結論することはできないという、16 行目、17 行目、その表現は今、まさに毒性影響かどうかはわからないということを言っているのではないですか、梅村先生は。

○中江専門委員 だから、現在の評価書は、この試験が毒性試験として評価するに足るという前提で、だけれども問題が多くて NOAEL が評価できないと言っているわけですから。私は、その前段階でないですかと言っているのです。

○今井田座長 事務局のほうから。

○高橋課長補佐 今の先生のご意見を踏まえて、書きぶりについて、再度、主担当と副担当の先生と次回までに相談させていただくことでいかがでしょうか。

○中江専門委員 私の意見は、これを削除すればどうですかというのが結論です。これを全部、このデータを。

○高橋課長補佐 この試験に関する記載を削除するということでしょうか。

○中江専門委員 だから、そもそも、これは毒性試験でないし、毒性試験として成り立っていないから、それをわざわざ毒性のところに入れる必要はないでしょうと。これまでもそうしてきたでしょうと。

○今井田座長 どうぞ、お願いします。

○磯部評価第一課長 確かに中江先生のおっしゃっている、そもそも、どうするのだという根っこ問題は確かにあるかと思うので、あと、書きぶりについてはある程度の御議論があつて事務局と先生とでお話もできると思うのですけれども、その根っこ問題がもう少し何かあるのであれば、そこは議論していただいたほうがよろしいかとも思いますが。

○梅村専門委員 一般毒性試験の体裁を整えていないという理由で、記載はしているけれども、一般毒性項目がないという理由で評価しないという結論にした例は前もあったような気がするのですけれども。

○中江専門委員 両方、あるのですよ。もっと言えば、一般毒性試験としてやられているものであっても、年代が古いとか、データがめちゃくちゃだとか、信用できないとかいう理由で、そもそも、評価書に載せなかった例もあるのですね。おっしゃるように、一般毒性試験としてなされたものではないけれども、それなりにデータがあつて評価できたものもあるし、それから、一応の体裁はあるけれどもだめだよねという書き方をしたのもいろいろあるので、これがどれに当たるかと。個人的にはそもそも論としてだめでしょうと。

○梅村専門委員 体重と摂餌量のことを書いていなければ、完全に外せてしまったのですけれども、一応、本人たちはこれをもって NOAEL だとまで言っているのです、こういう書きぶりで、それを否定する形になったのです。

○今井田座長 どうぞ。

○森田専門委員 恐らくこの試験そのものは、last author はビタミンの食事摂取基準の責任者の先生ですので、食事摂取基準においてビオチンの上限量が定められていないということで、ヒト試験をしなければいけないのだけれども、その前にとりあえずラットのデータが出ないと、ヒト試験にも入れないのでということで、本当にビオチンをかなり大量に摂取しても、何ら問題が出ないかどうかというところの観点でされているのだと思います。だから、いわゆる毒性の NOAEL と違うやり方をされているというのも、どこまでヒトに対して過剰量を摂取させても、水溶性なので排泄されると考えても大丈夫か、というようなところを測るための予備試験的な意味でされているものだと思います。

ですから、本当に先生方が言われるように、確かに毒性試験としては不適切なのかもしれませんが、今申し上げた目的でされているとすれば、この試験の実際的な意味合いは、ラットでこういった忌避であれ、体重減少であり、余りにも投与量を上げるのは、ヒト試験をやる上で危ないであろう、そういう adverse effect が出るかもしれない、という確認ではないかと思います。後のほうの議論で出てきますが、上限量が設定できないという部分がありますので、こういった実験がされていることは、参考資料でもいいので、残しておいていただいたほうがいいのではないかと私は思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

まだ、これは議論すればいいと思うのですけれども、ただ、反復投与毒性のデータとしても余りないですね。そして、この試験自体が最終的には評価には使えないという結論ではあるのですけれども、今、森田先生が言われたように、一応、こういうデータもある

ということを残しておいて、これを評価に使わないというのは、この専門調査会としての判断であって、いいのですけれども、今、まさに森田先生が言われたような形で、一応、残すだけは残しておきませんか。そういう形で、評価の書き方とかを何かもう少し詰めていただければいいと思うのですけれども、そういう方向でいかがでしょうか。細かいところはもうちょっと詰めてもらって、次回以降に検討していただければと思うのですけれども、一応、形というか、こういう実験がありますというのは残していただくということではないかと思うのですが、いかがですか。

では、すみません、そういう形で。どうぞ、伊藤先生。

○伊藤専門委員 今の Sawamura らの論文は経口投与ですけれども、先ほどラットで腹腔内投与しか動態のデータがないと言ってしまったのですが、この論文の中にも、読んでいますと、肝臓、脳、腎臓に含まれる量ですとか、動態をはかっているようですので、もしも、動態としてこれを記載する必要があるれば書くことはできるかと思ったのと、評価書全体をどういうふうにまとめるかなのですけれども、例えば同じようなことが動態の 11 ページの「その他」、先ほど御説明いただいたところなのですが、例えば 11 ページの 9 行目、この論文の中に発生毒性は認められなかったという言葉があるのですが、この論文は発生毒性のほうでは引用されていなかったりですとか、あとは逆に 15 ページの論文でも、1 行目から 3 行目あたりにも動態の話があったり、あと、その次の論文、永井らの論文にも少し動態の話が出てきますけれども、こういったものを動態のほうに載せたほうがいいのか、両方に載せると煩雑になるのかもしれないのですが、どういうふうに判断するのかというのが気になったのです。

○今井田座長 動態のところに入れるかどうかというのは、石井先生と伊藤先生、ぜひ、検討していただいて動態のほうで載せたほうがいいのかであれば、これは経口ですから入れていただければと思うのですね。これが動態のところと、それから、反復投与毒性のところの両方で出てきても別に問題はないかと思うのですけれども、反復投与のほうは除いてもいいかもしれません。いずれにしろ、Sawamura らの実験データは評価書のどこかには残しておきたいという、先ほど森田先生が言われた意見ですけれども、そういうふうにしたいと思いますので、全体を含めて、先ほど伊藤先生の御指摘がありましたけれども、整合性がとれないところもあるので、もう少し詰めていただいて、また、次回以降に持っていきたいと思います。

きょうのところは、今までのところ、ここで一応とめたいと思うのですけれども、よろしいですか。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 もう一つ、先ほど申し上げた文献の 21 番も書きぶりは御検討いただいて。

○今井田座長 それもぜひ検討してください、原著にのっとって。体重増加抑制という話ですね、48 g、35 g の話があったと思うのですけれども、それももう少し詰めていただくということ、それもよろしく願いいたします。どうぞ。

○石塚専門委員 確認の際に毒性試験のところで、さっき、久保田先生から御指摘のあった D 体とかの記載が抜けている試験があるので、もしできれば、そういうのは追加したほうがいいかなと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。見るときに、もし、そういうことまで記載されているのであれば、それを評価書に反映するかどうかということ、それも含めて検討いただきたいと思います。ありがとうございます。

それでは、一応、ここで次に入らせていただいて「ヒトにおける知見」、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○伊藤係員 よろしく願いいたします。

評価書（案）の 16 ページ、17 行目、「ヒトにおける知見」でございます。

18 行目からですが、医薬品ビオチンの添付文書では、ビオチンの用量・用法は 1 日 0.5～2 mg とされていて、副作用の情報は認められないということでございます。

25 行目からの SCF の報告書ですが、健康なヒトにビオチンサプリ（750 µg/日）を 14 日間摂取させたところ、各種の影響が出ましたが、これらの知見の意義は不明であると考察されているとされております。

17 ページの 1 行目からでございます。これも SCF の報告書ですが、ビオチン代謝障害であり、各酵素の欠損症の患者にビオチンを 100 mg/日まで経口投与したところ、代謝異常が毒性を阻害あるいはマスクしているかもしれないが、副作用はなかったという報告がございます。また、胎児にホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症のリスクがある妊婦に、第三期妊娠期間にビオチン 10 mg/日を経口投与したところ、副作用はなかったとされています。しかしながら、健常人におけるビオチンの影響を調べた系統的な試験は行われていないとされております。

12 行目です。ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症の乳児にビオチン（10 mg/日）を経口投与する治療が行われ、副作用は認められていないとされております。

続きまして、18 行目、Ⅲ番、「一日摂取量の推計等」まで説明させていただきます。

今回の使用基準の改正においては、母乳代替食品に添加することが想定されるので、摂取量の増加が生じるのは乳児及び小児のみであると想定されます。その結果、次のページの表 2 にありますような乳の摂取量、添加量を想定いたしまして、この改正による乳児及び小児における添加物ビオチンの摂取量が 5～53 µg/人/日と推定されております。また、成人におけるビオチンについては、トータルダイエツスタディの結果、45～70 µg/人/日というデータがございます。

以上でございます。御審議のほどをお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、「ヒトにおける知見」と、それから、「一日摂取量の推計等」のところ、森田先生、コメントをお願いできますか。

○森田専門委員 健常人での実験データはほとんどございません。唯一、動態のところに

も出てきました Zemleni がやっている試験がありまして、これに関しては末梢血単核球等の低下等が見られているのですけれども、ビオチンによる影響かどうかの意義が不明であるというように、SCF では結論づけております。そのほかの知見に関しましては、いずれも代謝異常の人に対するビオチンによる治療というような形になっておりますので、こちらは今回のビオチンの毒性を見るというところでは、使えない知見かとは考えております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の森田先生のコメントに何か御質問はございますか。

森田先生、今の治療薬として使っているようなものなことなのですから、ただ、記載というか、データとしてはここは残しておけば、それはいいですね。

○森田専門委員 高用量を、治療として、医薬品としては使っているということで、残しておいてもらえればと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

そのほか、何かございますか。よろしいでしょうか。「一日摂取量」のほうもよろしいですね。「一日摂取量」のほう、森田先生、何かございますか。

○森田専門委員 純粋なコメントなのですから、今回の推定一日摂取量が表 2 のように計算されておきまして、基本的に調製乳に対する添加ですので、乳児の摂取量がこのように添加物としてビオチンを用いた場合に、ビオチンの摂取量が最低が 5.07 μg から最高値が 52.9 μg というようになっていまして、最高値では食事摂取基準の目安量の 10 倍程度になってしまいます。食事摂取基準の目安量というのは、現在の食事からの摂取量で全く不足が見られない量ということで考えておりますが、これまで私が参加させていただいた食品安全委員会のこういった検討では、添加物で目安量の 10 倍を超えるというような摂取推計が出てきたのは初めてでございますので、この点は評価のところで御審議いただければと思います。

○今井田座長 先生、今の点なのですから、どういうふうに持ってきたらいいのですか、どういうふうに解釈したらいいかというか、非常に高い値が出てしまっているということですね。

○森田専門委員 現実問題として、UL が設定できないということははっきりしております、国際的にも UL は設定できない、データが少なくてもできないということで、過剰症に関しては不明であるということなのです。ですから、安全という言い方はいずれもしていません。そういった状況におきまして、添加物の推定一日摂取量が十分な必要量と考えられている食事摂取基準目安量の 10 倍に当たることを、食品安全委員会としてはどのように評価するかというのは、非常に難しい問題だとは考えております。

○今井田座長 ありがとうございます。

だから、最終的に評価する場合に、国際機関の評価を後からやるのですけれども、どこ

も UL を設定していないですね。これは後からやりますけれども。それを踏まえて日本でも高い値が出ているので、それをどういうふうに最終的な評価に盛り込むかというところで配慮が必要だと、そういうことですね。わかりました。ありがとうございます。

事務局、どうぞ。

○高橋課長補佐 今の森田先生のご意見に関しまして申し上げます。日本では、今後、乳児用調製乳に添加されることを予定しているかと思うのですが、海外では既に添加されておりますので、その状況を御紹介させていただきます。要請者提出資料、資料 2-1 の 4 ページの一番上でございます。要請者によれば、アメリカ、ヨーロッパ等諸外国では、100 kcal 当たり 2~9 µg の範囲で添加されているとされております。推定一日摂取量の項目では、最大量について、10 µg/100 kcal から換算して 52.9 µg/人/日と推定されておりましたが、諸外国の一部の調製乳では、47~48 µg/人/日程度まで含有されている可能性があると思われます。

○今井田座長 ありがとうございます。

この辺、最終的なところの評価のところ、また、議論が出てくるかもしれませんが、今も話が出ましたので、次の「国際機関等における評価」のところに行きたいと思うのですが、よろしいですか。では、事務局のほうから「国際機関等における評価、耐容上限量」のことについて説明をお願いいたします。

○伊藤係員 18 ページ、3 行目の「IV. 国際機関等における評価、耐容上限量」という項目でございます。

4 行目です。要請者によれば、JECFA における添加物ビオチンの評価実績はないとされております。

7 行目です。2001 年、SCF はヒトにおけるビオチン摂取のリスクは低いとして、また、試験成績がなく、UL を得ることはできないとしております。

12 行目、1998 年、IMO/FNB は通常量をはるかに超える過剰量を投与した場合を除き、有害影響副作用に関する報告はなく、定量的なリスク評価が可能な試験成績が得られていない、UL を得ることはできないとしております。

17 行目、2003 年、EVM という機関でございますが、ビオチンの試験成績は非常に限られており、UL を得ることはできないとされております。

21 行目、2010 年版の「日本人の食事摂取基準」ですが、ビオチンの耐容上限量について、健常者においては十分なデータが得られていないので策定は行わなかった、患者では大量のビオチンが経口投与されているが、副作用などの報告はないとしております。

26 行目から次のページにかけて、食品安全委員会のいわゆる対象外物質に関する食品健康影響評価依頼の評価結果に関してです。4 行目ですが、食品安全委員会は 2013 年 4 月、「ビオチンは動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものであると考えられる」旨の食品健康影響評価を厚生労働大臣宛てに通知してしております。

以上でございます。御審議をよろしくお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、「国際機関等における評価、耐容上限量」について、久保田先生、お願いいたします。

○久保田専門委員 ここに書いてあるとおりで、私としてはこれ以上のコメントはできないということです。

○今井田座長 ありがとうございます。

この点に関しまして何かございますでしょうか。コメント、質問等はございますか。よろしいでしょうか。いずれも UL（耐容上限量）の値は設定できないということの記載がございます。よろしいですか。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 書き方の問題なのかもしれないのですけれども、5 ページからの「評価要請の経緯」の中で、例えばアメリカの GRAS の話だとか、EU の話だとか、コーデックスの話だとか、いろいろ書いてあるのですけれども、この辺のことがこっちには全然書いていないのです。それで、いいのですか。例えばコーデックスなんかの **Guidance Upper Level** の話とかは、こっちに書いておくと、一見して評価というか、比較できると思うのですけれども。

○今井田座長 どうですかね、事務局、何かありますか。

○高橋課長補佐 先生のおっしゃるとおり、その方がわかりやすい部分はあるかとは思いますが、5 ページは管理措置に関する内容、18 ページは評価に関する内容と区別させていただいております。したがって、それぞれの項目にコーデックス又は JECFA、EU 等に関連する記載がございます。ほかの添加物も同様の記載方法とさせていただいております。

○中江専門委員 それはわかっているのです。だから、僕が最初に「書き方の問題はあるのでしょうかけれども」、と言ったのはそういうことなのです。それはよくよくわかるのですけれども、今回の場合はずらずらととれない、とれないと書いてあるので、管理側とはいえ、例えば **Guidance Upper Level** とかいう話が出てくるわけですね。今後、このものの評価をする場合に、さっきのいわゆる催奇形性の問題とか、あるいは森田先生が言及された非常に高い用量を乳児がとるかもしれないよという問題とかで、いろいろややこしくなってくると思うのです、評価するときに。そのときに我々も結局、あっちを見たり、こっちを見たりすると忘れてしまうと思うのですよね。だから、今までの書き方との関係は重々わかるのですけれども、何か、その辺を工夫していただければ、後々で楽になると思うのですけれども。

○今井田座長 どうですか。検討していただくということでもいいですか、事務局のほう。それとも今の意見でこういうふうな形で残したいということであれば、そう言っていただければと思うのですけれども、とりあえず、検討してもらうということでもいいですか。

○高橋課長補佐 検討させていただきます。

○今井田座長 わかりました。では、そういうことでよろしくお願いします。

では、この品目で、きょう、やるべきことは最後まできたのですが、いろいろ、積み残しが出ておりますので、それをもう少し詰めて、再度、この審議をしたいと思いますので、継続審議というふうにさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、この今後の進め方について事務局のほうからお願いできますか。

○伊藤係員 御審議をありがとうございました。それでは、本日の論点の整理を行いまして、必要な資料の準備ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。

○今井田座長 よろしくお願ひいたします。

それは、残った時間に議事（3）番のカンタキサンチンに入りたいのですが、カンタキサンチンの健康影響評価についてですが、詳しくは事務局のほうから説明してもらいますけれども、実は今月でずっと生殖発生毒性のところを担当いただいてきた江馬先生が御退任されるということもありまして、今月中にというか、今日中に、「生殖発生毒性」のところだけ審議をぜひ終わらせたいと思いますので、きょう、とりあえず、「生殖発生毒性」のところを説明していただいて、そして、審議にいきたいと思います。では、事務局のほうからよろしくお願いいたします。

○高橋課長補佐 カンタキサンチンにつきましては、2011 年 4 月に厚生労働大臣から健康影響評価についての要請がありました。専門調査会では、2012 年 3 月と 7 月に 2 回御審議いただき、同年 8 月に補足資料の提出を依頼しております。前回、2013 年 8 月に御審議いただき、今回、引き続き御審議いただくとの状況でございます。補足資料につきましては、現時点では提出されておられません。

では、「生殖発生毒性」の項目を御説明させていただきます。資料 3 の 39 ページをらんください。

ラットとウサギの試験があり、ラットで 4 つの試験があります。39 ページの 26 行目、1966 年の二世代生殖毒性試験でございます。その結果、生殖能力について被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされており、食品安全委員会としては飼料添加物の評価書（2004）において、本試験における NOAEL を最高用量の 50 mg/kg 体重/日と判断するとされております。本専門調査会としても、この結果を是認するという御意見をいただいております。

次に、40 ページ、同じく 1966 年の出生前発生毒性試験でございます。この試験は、「反復投与毒性」の項目にも記載させていただいておりますので、ここでは投与量を記載しておりませんが、最高用量は 3,200 mg/kg 体重/日でございます。その結果、投与に関連した影響は認められなかったとされており、飼料添加物の評価書において、本試験における催奇形性は認められないと判断されております。12 行目、本専門調査会としてもこの結果を是認することが適当といただいております。

次に、15 行目、1982 年の発生毒性試験でございます。最高用量が 1,000 mg/kg 体重/

日であり、その結果、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされております。EFSAはこの試験の最高用量をNOAELとしており、本専門調査会としてもこれを是認するとの御意見をいただいております。

28行目、1987年の三世代生殖毒性試験でございます。その結果、41ページ3行目、剖検でF₁、F₂等で肝相対重量の増加、6行目、病理組織学的検査で肝臓の所見などが認められております。9行目、認められた変化の一部は、8週間の休薬期間中に回復したとされております。10行目、本専門調査会としては、試験結果の詳細が不明であるため、本試験に係るNOAELの判断はできないといただいております。

14行目、1982年のウサギの発生毒性試験でございます。22行目、低用量投与群で吸収胚数の軽度の増加が認められたが、用量依存性が認められなかったことから被験物質に関連したものではないとされています。26行目、本試験においてカンタキサンチンに胚毒性及び催奇形性は認められなかったとされております。28行目、EFSAは最高用量の400 mg/kg 体重/日をNOAELとしております。29行目、本専門調査会としても、EFSAの評価結果を是認することが適当であるといいただいております。

以上でございます。

○今井田座長　ありがとうございます。

では、江馬先生、よろしくお願いします。

○江馬専門委員　ラット、それから、ウサギの発生毒性試験、それから、ラットの世代試験が行われております。いわゆる新農薬なんかの申請に使う生殖発生毒性のデータセットが提出されておまして、いずれも生殖毒性、催奇形性はないという結果になっています。

以上です。

○今井田座長　ありがとうございます。

生殖発生毒性はないということなのですから、これでNOAELがとれるようなデータというのはないということによろしいですか。

○江馬専門委員　NOAELがとれるのは、まず、39ページのラットのa、50 mg/kg 体重/日、それから、あとは1,000という数値が40ページに出ています。ウサギのところでは400 mg/kg 体重/日というのがNOAELとしてとれると思います。

○今井田座長　ありがとうございます。いずれにしろ、高い値ですね。ありがとうございます。

「生殖発生毒性」のところについてですけれども、北條先生、何か追加のコメントがあったらお願いしたいのですが。

○北條専門参考人　特に追加のコメントはございません。

○今井田座長　ありがとうございます。

今、生殖発生毒性の説明をいただきましたけれども、委員の先生方から何かございますか。よろしいでしょうか。

生殖発生毒性のところを一応、江馬先生に審議していただいて、御意見がなければ生殖

発生毒性に関しては終了ということになると思うのですが、よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、前回の議論をうけて評価書を修正した点について審議したいと思います。事務局から説明して下さい。

○高橋課長補佐 前回の御審議を受けまして、幾つか修正点がございますので、御説明させていただきます。

資料 3、7 ページの 14 行目でございます。トランス型について記載すべきという御指摘に基づき、修正させていただいております。

次に、体内動態について、11 ページをごらんください。38 行目以降にレーザー処理の記載がございましたが、体内動態との直接的な関係は不明瞭であるとのことご指摘がございました。12 ページ、「事務局より」に記載させていただいておりますが、レーザー処理に関する記載につきましては、この試験が一般毒性の項目にも記載されておりますので、体内動態の本文からは削除し、注釈に記載させていただいております。

次に 16 ページの 9 行目、「事務局より」に記載させていただいておりますが、ルテイン/ゼアキサンチンに関する記載について、これらはカンタキサンチンそのものではなく類似物質であることから、体内動態の項の記載として適切かどうかとの御議論がございました。この点については毒性の項を審議していただいた後、改めて判断していただくと記載させていただいております。

次に、17 ページの 37 行目、腎臓脂肪という言葉に違和感があるとのことご指摘があり確認しましたところ、この文献に関しては、EFSA では kidney fat、JECFA では renal fat とされておりましたことから、「腎臓の脂肪」とさせていただきます。

次の、18 ページの 9 行目の文献でございます。JECFA では intestine and kidney fat とされておりましたので、14 行目、「小腸及び腎臓の脂肪」と記載させていただいております。

次に、21 ページ 35 行目をごらんください。今回、体内動態の知見が非常に多く、種差もあることから、担当の先生方にまとめをいただいておりますので御説明いたします。

カンタキサンチンの体内動態に係る知見に関しては、特に網膜への分布が認められたこと、ヒト網膜中のカンタキサンチン濃度がサルの 100～500 倍でありラットの眼球中の濃度はサルの 100 分の 1 であったように、網膜内分布に種差が認められること。げっ歯類、サル、ヒトで比較すると、ヒトが最も高く、次にサルが高いこと。このことよりカンタキサンチンの網膜への分布に関する安全性を評価するに当たっては、げっ歯類、サル等の動物試験による成績より、ヒトにおける知見を重視することが必要と考えた旨をいただいております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

今、修正箇所のところの説明がございました。動態のまとめのところは置いておきまし

て、そのほかの修正のところで何かコメントはございますか。どうでしょうか、renal fat、kidney fat、何か非常に微妙というか、あれなのですが、よろしいですかね。梅村先生、何か、首を振っていますけれども。

○梅村専門委員 何も変わっていないような気がしますけれども、情報としては。ただ、renal fat と書いてある以上、どうしようもないということもありますけれども。

○今井田座長 これはあれでしょう、特別な意味を持っているわけではなく、使っているのですよね。であれば、どちらでもいいというか、そういうことでいいですか。

○梅村専門委員 たしか高橋先生の御指摘だったと思うのですけれども、周囲の脂肪なのか、腎盂の周りかということ。

○今井田座長 高橋先生が言い出しっぺなので、高橋先生にも確認していただいて、これでいいですかというのを一応確認してください。よろしいですか。

それと、動態のまとめのところなのですからけれども、まとめていただいているのがここだけだと思うのですが、よろしいですよ。今までのところをまとめてもらったのを追加してもらったということのようです。これに関しましてよろしいでしょうか。石井先生、何かコメントはございますか。

○石井専門委員 特にございませんけれども、ただ、何か安全性を評価するに当たっては、げっ歯類、サル等の動物試験による成績より、ヒトにおける知見を重視することが必要と、これは何か当たり前みたいな気がするのですけれども。

○今井田座長 あえてここに書く必要はないのではないかという。

○石井専門委員 その必要はないのではないなという気が、今、見ていていたしました。

○今井田座長 どうぞ、梅村先生。

○梅村専門委員 これは、だから、そういうことではなくて、むしろ、動物のデータを評価するのに慎重であるべきだということではないのですか。もちろん、ヒトにおける実験が重視されるのは当たり前なので、げっ歯類やサルの実験成績を評価に使う際にはいつも以上に慎重であるべきだとの意見であると思うのです。

○今井田座長 ただ、ここだけを読むと、その意図は読み取れないかもしれないですね。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 種差があるので、評価に当たってはそれに気をつけましょうというふうな書き方にすれば、いいのではないですか。

○今井田座長 そうですね。結局、言いたいことはそれですよ。梅村先生の言葉が一番理解しやすいような気がしたのだけれども。

○高橋課長補佐 例えば 22 ページの 6 行目の後半につきましては、「ヒトにおける知見を重視することが必要」ではなく、「動物試験の結果の取扱いは慎重に行う」との文言とさせていただければよろしいでしょうか。

○中江専門委員 そうではなくて。それだと今と一緒に。安全性を評価するに当たっては、例えばですよ、例えば種差に気をつけて評価する必要があるとか、そういうニュアン

スのことを書いてくださいという意味なのです。

○高橋課長補佐 承知いたしました。

○今井田座長 文言についてはまだまだ検討してください。よろしくお願いします。それでよろしいですか。そのほかはよろしいですかね。

では、きょうのところは審議はここまでとさせていただいて、引き続き、これも継続審議ということにさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、今後の審議の進め方について、事務局のほうからお願いできますか。

○高橋課長補佐 必要な資料の準備ができ次第、改めて御審議をお願いしたいと考えております。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、議事（４）になりますけれども、「その他」です。事務局から何かございますでしょうか。

○中矢係長 説明いたします。

資料 4、5、6、7、8 をごらんください。これらは、添加物専門調査会で審議した結果、厚生労働省に補足資料の提出依頼をした品目のうち、提出依頼後 1 年を経過したものについて、厚生労働省からその状況を報告しているものです。資料 4 はクエン酸三エチルについて、資料 5 はアルミニウムを含む添加物 3 品目について、資料 6 はカンタキサンチンについて、資料 7 はケイ酸カルシウムアルミニウムについて、資料 8 は過酸化水素についてのものです。いずれも、回答書の作成にさらなる時間が必要ということでございます。引き続き作業を進めていくということです。

また、クエン酸三エチル、アルミニウムを含む添加物、カンタキサンチンにつきまして、厚生労働省が使用基準案の変更を検討していると聞いております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の補足資料提出に関してのコメントですけれども、何かございますか。厚生労働省のほうから遅れますという連絡が来ているということです。忘れていませんよという、そういうことのようなのですけれども、速やかにできるだけ早く戻していただけることを期待いたします。ほかはよろしいですか。どうぞ、江馬先生。

○江馬専門委員 資料 5 のアルミニウムの裏のところの NOAEL に係る試験成績や重要な毒性所見が認められている試験成績、これは具体的に試験報告書の提出をお願いしたほうがいいのではないですか。

○中矢係長 アルミニウムを含む添加物につきましては、添加物専門調査会で何度か審議いただいて、具体的にどのような情報が必要かということまで議論いただき、適宜厚生労働省に伝えております。

○今井田座長 だから、この項目のところの記載としてということでしょう。

○中矢係長 文章上はこのようにさせて頂いておりますが、その具体的内容は厚生労働省

に伝えております。

○江馬専門委員 食品安全委員会としてのメールをポアティエさんか、コンソーシアムか、誰かに出したほうが確実だと思いますが、食品安全委員会で講演をいただいたこともあり、知らない仲ではないので、個人的に出したほうが返事は来ると思います。

○今井田座長 これは公式な手紙ですよ。なので、今、言われているのは公式な内容とは別に、確実にやったほうがいいのではないですか、ということかもしれないです。

○高橋課長補佐 先生の御指摘も踏まえて、どのような方法が適切か検討させて頂きたいと思います。

○今井田座長 よろしく願いいたします。

そのほかはよろしいでしょうか。

それでは、「その他」のところも終わりましたので、ほかに何かございますか。ないようですと、これで本日の専門調査会の全ての議事を終了といたします。

次回の専門調査会のことについて、事務局のほうから日程等をお願いいたします。

○高橋課長補佐 次回の日程でございますが、10月17日、木曜日、14時からを予定させていただきます。

○今井田座長 それでは、これで一応終わるのですけれども、最後に私のほうから一言、述べさせていただきます。

御存知のように食品安全委員会は丸10年経ちます。私もちょうど10年、食品安全委員会の専門委員、それから、最後のほうで座長をさせていただいたのですけれども、ここで区切りということになります。先ほど江馬先生の話が出たのですけれども、添加物専門調査会の座長としては今回が最後になります。次回以降は新しい座長のもとで審議がスムーズに進むことを願います。

感想といいますか、座長になってからもう少し多くの項目を審議できなかったかな、という班晴天があります。添加物専門調査会として今回が122回ということですので、多分、私は20回もサボっていないので、100回以上はこちらに来ているかと思います。座長として、もう少し多くの審議をできるだけスムーズにできたらよかったなというのが感想として持っています。次回以降に期待いたします。

それから、同じく先ほど少し話が出ましたが、江馬先生も10年ということで、今回が最後になるかと思います。江馬先生、一言、お願いいたします。

○江馬専門委員 当初、動物薬と添加物と農薬をやってまして、かなり多くの時間を割いてきたわけですが、そろそろ疲れてきて、そろそろ合いかないと思ひまして、多分、ちょうどいいところで、初期の刺激ほどだんだん刺激がなくなってきた、実際はもうちょっと短いタームでかわっていったほうがいいのかもしいかなと思います。だんだん、なれてくるというのは、本人にとっては居心地がいいのですが、多分、会全体にとっては余りよくないことだと思いますので、委員をこれからもやられる先生方におかれましては、毎回毎回、新鮮な気持ちで会に臨まれることを希望します。

以上です。どうもありがとうございました。

○今井田座長　ありがとうございました。

それでは、これで私、座長としての添加物の最後でございます。122 回の添加物専門調査会をこれで閉会させていただきます。どうもありがとうございました。