

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 135 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成26年10月29日（水） 10:00～11:14

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) クエン酸三エチルに係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

梅村座長、穂山専門委員、石井専門委員、伊藤専門委員、今井田専門委員、
宇佐見専門委員、久保田専門委員、祖父江専門委員、頭金専門委員、塚本専門委員、
戸塚専門委員、中江専門委員、北條専門委員、森田専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

高須専門参考人

(食品安全委員会委員)

三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、池田評価情報分析官、
高橋課長補佐、鹿田係長、武内係員、山中参与

5. 配布資料

資料 1－1 クエン酸三エチルの食品健康影響評価に係る補足資料

資料 1－2 添加物評価書「クエン酸三エチル」(案)

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第135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15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高須伸二先生に御出

席をいただいております。

なお、石塚専門委員、高橋専門委員は御都合により御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。

それでは、お手元に第135回添加物専門調査会議事次第を配付しておりますので、ごらんいただきたいと思います。

まず事務局から配付資料の確認と、食品安全委員会における調査審議方法等について(平成15年10月2日食品安全委員会決定)に基づき、必要となる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。

○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「クエン酸三エチルの食品健康影響評価に係る補足資料」。

資料1-2「添加物評価書案『クエン酸三エチル』(案)」。

以上でございます。資料に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2(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。

○梅村座長 提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

それでは、議事(1)に進みます。「クエン酸三エチルに係る食品健康影響評価について」です。前回まで審議していた部分で評価書案に修正があった箇所について審議したいと思います。事務局から説明してください。

○鹿田係長 よろしく願いいたします。

資料1-1につきまして、このたび厚生労働省より使用基準案の変更の申し出がございました。それを踏まえ、評価書案を修正させていただきました。修正箇所について御説明いたします。

資料1-2をごらんください。3ページ14行目、2014年10月9日に資料1-1が接受され、2014年10月14日に食品安全委員会で説明がなされました。

補足資料を踏まえ、評価書案に変更があった点について御説明させていただきます。

6ページ2行目、用途でございますが、乳化剤、安定剤、香料として使用されるものでございます。

12行目、3番の構造式につきまして、久保田専門委員、穂山専門委員より御修正をいただいております。

7ページ5行目、我が国及び諸外国における使用状況につきまして、一番最後の段落でございます。25行目、欧州連合では、添加物「クエン酸三エチル」は食品サプリメント(カ

プセル及び錠剤等（チュアブルを除く）に3,500 mg/kg、加工卵及び卵製品（乾燥卵白のみ）に必要量を使用すること等が認められているという段落を追加しております。

9ページ、10ページでございますが、こちらにつきましては評価書の内容を移動した修正でございます。内容に変更はございません。

10ページ28行目以降が評価要請の経緯、添加物指定等の概要でございます。この箇所が新たにつけ加わっております。「厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物『クエン酸三エチル』について、『クエン酸エチルは通常の食品形態でない食品（カプセル・錠剤に限る。以下この目において同じ。）、液卵（殺菌したものに限り。以下この目において同じ。）、乾燥卵（液卵を乾燥して製造したものに限り。以下この目において同じ。）、清涼飲料水（ミネラルウォーター類を除く。以下この目において同じ。）以外の食品に使用してはならない。ただし、着香の目的で使用する場合は、この限りでない。クエン酸三エチルの使用量は、通常の食品形態でない食品にあつてはその1 kgにつき3.5 g以下、液卵及び乾燥卵にあつてはその1 kgにつき2.5 g以下、清涼飲料水（希釈して飲用に供する飲料水にあつては、希釈後の飲料水）にあつてはその1 kgにつき0.2 g以下でなければならない。』旨の使用基準を設定し、添加物としての指定の可否及び規格基準の設定について検討するとしている」とされております。

続きまして、一日摂取量の統計を御説明いたします。

22ページ15行目、一日摂取量の推計等の部分でございます。先ほど御説明いたしましたとおり、今般、厚生労働省より使用基準の変更に関連し、一日摂取量の推計等についての補足資料が提示されたため、この資料をもとに修正させていただきました。また、計算式などの詳細につきましては、この評価書案の29ページでございます別紙3として整理させていただきます。

それでは、変更になった部分について御説明いたします。

23ページ7行目、我が国における摂取量の部分でございます。クエン酸三エチルの一日摂取量について添加物「エステル類」としての使用に係る摂取量と、今般、厚生労働省が指定を検討している添加物「クエン酸三エチル」としての使用に係る摂取量の2つに分類して、我が国における摂取量を推計いたしました。

添加物（香料）「エステル類」としての使用に係る摂取量につきまして、上述のとおりクエン酸三エチルは添加物「エステル類」として使用が認められております。評価要請者は、厚生労働省による香料物質の使用量調査において、クエン酸三エチルの平成22年の使用量は1万1,598 kgと報告されていることから、全量を人口の10%が消費すると仮定し、回答率の補正をした上での1人一日摂取量は2,940 µg/人/日と推計しております。

22行目、添加物（香料以外）「クエン酸三エチル」としての使用に係る摂取量でございますが、評価要請者は、添加物「クエン酸三エチル」の一日摂取量について、先ほど述べました使用基準案に基づきまして、①卵加工品（液卵）、②卵加工品（乾燥卵）、③カプセル・錠剤形態の食品及び④清涼飲料水への使用に係る摂取量ごとに、以下のように推計し

ております。

29行目、まず卵加工品（液卵）への使用に係る摂取量でございます。評価要請者は、添加物「クエン酸三エチル」の使用基準（案）「液卵及び乾燥卵にあつてはその1 kgにつき2.5 g以下でなければならない。」に基づき、別紙3①のとおり、全ての液卵にクエン酸三エチルが2,500 mg/kg使用されると仮定し、全液卵及び液卵黄の輸入量及び国内の生産量を用いて、液卵への使用に係るクエン酸三エチルの摂取量について18.73 mg/人/日と推定しております。

続きまして、38行目、卵加工品（乾燥卵）への使用に係る摂取量でございます。評価要請者は、添加物「クエン酸三エチル」の使用基準（案）「液卵及び乾燥卵にあつてはその1 kgにつき2.5 g以下でなければならない。」に基づき、別紙3②のとおり、全ての乾燥卵にクエン酸三エチルが2,500 mg/kg使用されると仮定し、卵黄粉及び卵白（乾燥物）の輸入量及び国内の生産量を用いて、乾燥卵への使用に係るクエン酸三エチルの摂取量について0.77 mg/人/日と推定しております。

続きまして、24ページ10行目、カプセル・錠剤形態の食品への使用に係る摂取量でございます。評価要請者は、カプセル・錠剤形態の食品の摂取量に関して、一般的なサプリメント常用者の1日の摂取量を1日3種類の錠剤又はカプセル（各2粒）をそれぞれ朝夕2回摂取すると仮定しております。このサプリメント摂取の仮定は、食品安全委員会の添加物「ポリビニルピロリドン」食品健康影響評価書を参照して記載しております。

評価要請者は、添加物「クエン酸三エチル」の使用基準（案）「通常の商品形態でない食品にあつてはその1 kgにつき3.5 g以下でなければならない。」に基づき、別紙3③のとおり、全ての当該食品にクエン酸三エチルが3,500 mg/kg使用されると仮定し、1粒の重量を500 mg、1日12粒を摂取するとして、当該食品への使用に係るクエン酸三エチルの摂取量について21 mg/人/日と推定しております。

続きまして、23行目、清涼飲料水への使用に係る摂取量でございます。評価要請者は、添加物「クエン酸三エチル」の使用基準（案）「清涼飲料水（希釈して飲用に供する飲料水にあつては、希釈後の飲用水）にあつてはその1 kgにつき0.2 g以下でなければならない。」に基づき、別紙3④のとおり、清涼飲料水にクエン酸三エチルが200 mg/kg使用されると仮定し、清涼飲料水への使用に係るクエン酸三エチルの摂取量について83.36 mg/人/日と推定しております。

まとめでございます。31行目、以上から評価要請者は食品添加物（香料の使用を含む。）としての使用に係るクエン酸三エチルの摂取量を126.80 mg/人/日と推定しております。

25ページ4行目、本専門調査会といたしましては、添加物「クエン酸三エチル」の推定一日摂取量を126.80 mg/人/日（2.3 mg/kg体重/日）と判断したといただいております。

別紙3の説明については割愛させていただきます。

以上でございます。御審議よろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、評価書案の修正点について担当の先生にコメントをいただきたい

と思います。

まず、評価対象品目の概要、国際機関等における評価を含むというところで、主担当の久保田先生。

○久保田専門委員 概要ですが、用途について、食品加工の溶剤をとり、乳化剤、安定剤、香料に変えたことで、今までと違っているものがあります。それが3ページの使用基準案というところまで、変更前と変更後で変わっております。変更後は対象が非常に限られておりますので、それによって評価書に書かれているいろいろな基準や、使用状況とか、そういうものも変わっているということでございます。

構造式につきましては、穂山委員より公定書に記載のものをご提供いただき、修正したほうがよろしいのではないかとということで、私も賛成させていただきました。

あとは性状等なのですが、変わったところは7ページの我が国及び諸外国における使用状況というところで、調べ直していただきましたいろいろな補足資料に基づいて、このように変わっているということでございます。これは御説明のとおりだと思います。我が国では今まで未指定であったのですが、香料に関しては既に食品添加物として認められておりますので、このようなことが書かれております。

あとは3番目のコーデックスの食品添加物一般基準というものは追加資料の9番にそのまま出ております。数値がそこに書かれております。米国においてはGRAS物質であるということです。EUでも、数値は同じ数値が使われているということでございます。書かれる位置も前回のときとは違っており、最近の評価書案に従って9ページのところが7ページに移ったということでございます。国際機関等における評価については、特にこのままでよろしいと思います。特に補足の説明はございません。評価要請の経緯につきましても今、説明したようなことが含まれて、このように変わったということでございます。

以上です。

○梅村座長 穂山先生、御追加のコメントはございますか。

○穂山専門委員 特に私のほうは追加コメントはありません。

○梅村座長 ありがとうございます。

用途のところでは少し変更があるということと、厚労省から使用の指定の概要というものが報告されまして、それが追加に記載されたということですが、ほかの委員の先生方、何かこの点でコメントはございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 確認をしたいのですが、資料1-1の2ページの2段落目に、グリセリン二酢酸エステル、グリセリン三酢酸エステル又はプロピレングリコールの使用基準の改正の必要はないものと判断したと書いてあるのですが、3ページの使用基準案の変更前ですね。変更後は要らなくなったということですね。わかりました。

○梅村座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、次は一日摂取量の推計等です。森田先生、お願いいたします。

○森田専門委員 今回、使用形態がさまざまであるということで、実はそれぞれの食品について計算式が全部ばらばらだというようなことなので、別紙という形でつけていただきました。

香料はいつもどおり10分の1ということで計算されておりますし、卵加工品に関しましては国民平均、365日平均で出されています。カプセル錠剤に関しましては平均というものではなくて一般的な使用量というものを仮定して、それを毎日飲み続けるという仮定で計算しております。清涼飲料水については、こちらは全ての清涼飲料水に含まれていると考えて、それに対して、それを365日国民全部が飲んでいるというような、そういった計算になっております。厚生労働省からの資料もそれを全部足し合わせているのですけれども、以前にもこの添加物調査会でも議論があったのですが、本当にこれだけ計算が全く違うものを単純に足し合わせていいものかという点は少し疑問が残りますが、出し方としては足す以外にこれといった方法はないので、そういった形で算定されております。

あと一点、卵、特に液卵です。液卵の使用量というのが365日国民一人当たり平均にしますと、1日当たり7g程度の計算になります。しかしながら、実際に卵の摂取量と考えますと、大体、国民健康・栄養調査で35g程度で、これは実際に液卵の製造業者さんに聞いた話なのですけれども、施設とか大量調理をするようなところでは卵を使わないで液卵だけを使うということもあります。そう考えますと、卵の摂取量の一部が液卵となるのではなくて、例えば施設に入っている方だと毎日液卵で卵料理を食べているとなります。すると、毎日平均35g液卵を摂取すると考えると、添加物も現在の摂取量の5倍になる。実際問題として、液卵のメーカーのWEBページのレシピなどでは、例えばホテルで出るオムレツなどになると、卵2個か3個使うと書いてあります。そう考えると卵摂取量は70g、多ければ100g程度の液卵を使って実際に調理することが考えられますので、そういう場合は平均的に毎日それを食べるかどうかは別にして、1日の摂取量は現在計算している18mgの10倍、180mgを摂取する人というのも明らかに存在するというようなことが想定されます。そこで、多量摂取者もいる、といった意味も含めて、ここは平均値で出しているということをしっかり書いていただこうということになりました。ですので、今回の場合は卵に関しては少し過少な推定かなとは思っております。

○梅村座長 この使用基準案の卵加工品の液卵という意味と、料理に使うときに卵を液卵にして使うというのとは同じことになるのですか。

○森田専門委員 基本的に同じで、液卵のパックが売ってまして、それを卵を溶いた液として使っています。

○梅村座長 この点について事務局、何かありますか。

○高橋課長補佐 今、先生から御指摘いただきましたとおり、この算出方法に関して、生産量を1年の日数と日本人の人口で除していることにつきましては、本文ではございませんが、29ページの別紙3の18行目と35行目に、記載させていただいております。

卵の喫食量につきましては、国民健康・栄養調査等の卵類の喫食量ではなく、クエン酸

三エチルは液卵のみに使用されるということで液卵の生産量を用いて算出されておりますことから、先生は、液卵のみから卵を摂取する人がいるかもしれないとの御懸念をご指摘されたのかと思います。

その一方で、基準値につきましては、最大値を用いて算出していますので、全ての液卵にクエン酸三エチルが上限値まで使われているという仮定で算出しているということでございます。

評価書としては、この記載でよろしいかどうか御議論いただければと思います。

○梅村座長 29ページの摂取量の計算式が書いてあるのですが、18行目あるいは35行目に毎日、日本国民が摂取すると仮定して云々ということが書いてありますが、このあたりで森田先生おっしゃられたような御懸念は解消されるのでしょうか、この付記があればよいと考えるかということなのですか、いかがでしょうか。

○森田専門委員 解消できるかどうかはわかりませんが、書き方としては、今回付記していただいたように、こうした計算法で摂取量を出しているということをしつかり書いておく、ということぐらいではないかと考えて、そのようにお願いしました。

○梅村座長 計算をしたという事実とそのやり方を書いたということですね。

この点について委員の先生方、何か御質問ございますか。よろしいでしょうか。一日摂取量の計算方式はこのような形でそれぞれの使用目的のもの自体、個別に摂取量を計算して、最後にそれを合算したという形で計算しておりますけれども、問題ないでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 内容は全然問題ないのですが、非常に細かいところで恐縮なのですが、23ページの19行目で2.940になっているのに、資料1-1の3ページの2(1)では2.942になっているのですが、何で2.940にしたのでしょうか。

○梅村座長 これは事務局。

○高橋課長補佐 申しわけございません。2.942とさせていただきたいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにごございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、次に評価書のその他の部分について、前回まで一度審議をしておりますけれども、審議内容を受けた修正について今回、審議したいと思います。

事務局より説明をお願いいたします。

○鹿田係長 御説明いたします。

評価書案の14ページ12行目をごらんください。遺伝毒性のところでございます。山田専門委員、戸塚専門委員よりGLPに対する御指摘がございましたので、表1にございます上2つの試験、1976年に実施された試験につきましてGLP非対応と記載させていただいております。

なお、本御指摘につきましては、他の毒性試験の記載方法にも影響があると考えますた

め、この調査会の場で御担当の先生方に御審議をいただければと考えております。

続きまして15行目でございます。反復毒性試験のところを御説明いたします。説明につきまして16ページの②の試験でございます。四角囲みでございますように、今井田専門委員より①と②の試験の用量設定において%表示とmg/kg体重/日として換算した値で、お互いの整合性がとれていないのではないかと前回御指摘をいただきまして、事務局で再度文献を精査いたしました。

①のラット6週間経口投与試験につきましては、原著が得られておりますので、原著のパーセント表示、換算値と同様に記載いたしました。

②のラット2年間経口投与試験につきましては原著が得られておりませんが、JECFA、LSRO/FASEBの評価書と同様の換算値を記載いたしました。

①の原著にはラットの平均体重は85 gと記載されており、小さいラットを用いたため、結果的にmg/kg体重当たりの摂餌量及び投与量が大きくなったものと考えられます。JECFAが換算に用いるラットの平均体重というものは400 gとされております。

②につきましては、原著が得られておらず、ラットの体重についての情報が得られないため詳細は不明でございますが、ラットの体重の違いによる摂餌量の差によって換算値の差が生じたというふうに考えられます。

続きまして、17ページ、③イヌ6カ月经口投与試験及び追加試験でございます。伊藤専門委員より、③の試験の用量設定につきましてmL/kg体重/日で書かれており、他の反復投与毒性試験の用量単位mg/kg体重/日ではありませんでした。これは換算されているものでしょうかという御指摘がございました。その御指摘を受けまして17ページの脚注5に説明を記載させていただいております。

18ページ11行目の下の四角囲いでございます。前回の御審議に基づきまして、前日も記載しておりました第2試験につきまして詳細が不明であるため、表から削除し、脚注に追加で試験がなされているが、詳細は不明と記載させていただきました。

また、第2試験で認められた肝臓病変については、第1試験の所見と誤解を招かないよう、脚注へ移動させていただきました。

続きまして④ネコ8週間経口投与試験でございます。一番最後の行でございますが、参照文献から本試験の対照群の匹数が特定できないため、対照群の匹数不明というふうに記載させていただきました。

また、19ページ17行目、本専門調査会のまとめの部分でございますが、本専門調査会では本試験で認められた所見を判断するための十分な情報が記載されていないこと。対照群並びに投与方法の詳細が不明であること及び単用量の試験であることを考慮し、本試験成績を評価に用いないと判断したといただいております。

続きまして⑤参考資料の試験でございます。20ページ表8の用量設定の箇所につきまして、プラセボではなく、対照群と記載させていただいております。

20ページ13行目、発がん性のところでございます。ラット2年間経口投与試験につきま

して、本専門調査会の結論につきまして25行目、本専門調査会としても添加物「クエン酸三エチル」に発がん性は認められないと判断したというふうに、前回の御審議を踏まえまして修正させていただいております。

修正箇所につきましては以上でございます。御審議よろしくお願いたします。

○梅村座長 それでは、修正のなかった部分も含めまして、担当の先生からコメントをいただければと思いますが、まず体内動態なのですけれども、主担当の石井先生、何かございますでしょうか。

○石井専門委員 この記述で問題ございません。結構だと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。頭金先生。

○頭金専門委員 前回までの議論のとおりでございますので、修正なしでよいかと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

では、ここの体内動態のところ何か御質問等ございますか。よろしいでしょうか。修正はなかったということで、引き続きまして遺伝毒性なのですけれども、表1の試験の種類のところGLPに対応している場合はGLP対応と記載されるのですけれども、対応しているかどうかわからない場合に、これまでGLP不明と記載していました。しかし、実験の行われた年代を見ると1976年以前、GLPがまだ施行されていない時代のものの場合、不明ではなくて非対応と記載すべきではないかという御意見をいただいています。この点についてどうでしょうか。

○宇佐見専門委員 GLP対応の表現については、私が以前に提案したことがあるのですが、却下されてそのままになっていると思います。

○高橋課長補佐 以前に宇佐見先生から御指摘がありました際には、どの年代より前を非対応とするのがいいのかといった議論がございまして、不明と記載させていただくという形になったと思うのですが、再度ご議論いただき、例えば76年を1つの境目にして、それより前のものは一律非対応、それ以降のものは不明か適用か書くというのも1つの案かと思えます。ただ、76年を境にしていいのかどうかということも含めまして御議論いただければと思います。

○梅村座長 どうでしょう。何か御意見ありますか。

○森田専門委員 逆に、非対応というのは、あるものに対して対応していないという意味なので、ない時期に対して非対応という用語は一般的に使うのかという疑問がございます。

○梅村座長 そもそもそこがこの話の発端になったのですが、そうすると76年なのか77年なのか、そのあたり、本当にきっちり77年からとか、78年からとか決められない部分もあって事務局としても整理の仕方がなかなか難しいところのようです。山田先生、どうぞ。

○山田専門委員 GLP非対応ということを書いていることはないもので、対応している場合はわかりますけれども、、、ということで、修正のときに何も書かないようお願い

しました。GLPも何も書かないということです。

○梅村座長 それも1つの候補です。

○山田専門委員 だから対応している場合だけGLP対応と書くのが一番正確ではないかと思ったのです。あと、文献の年ではなくて、GLPが対応、非対応というのは試験を実施したときなので、だからこの文献の1976という数字を基準にするのは違うのではないかと思います。もちろん76年に実施して、76年に文献が出ているということもなくはないと思うのですが、中を見ないと正確なことはわからないと思うのですが、ただ、いつ実施したということは論文には書きません。そういう意味では一番正確なのは対応しているときだけ書いて、それ以外は何も書かないということかなと思います。

○梅村座長 どうでしょう。御提案があったのはGLP対応と記載されている、GLP対応とわかっている場合にのみGLP対応と書いて、それ以外は何も書かないという御意見なのですが、どうでしょうか。

○宇佐見専門委員 私もそれがいいと思います。そういうようなことを以前、言ったような気がします、それも却下されたような気がします。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。もし御異論なければ今後はGLP対応と記載されているときのみGLP対応と書く。それ以外に記載しないという形で整理させていただければと思いますが、よろしいでしょうか。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 個人的にはそれで賛成なのではございますけれども、ほかの調査会との関係、その辺はいかがなんでしょうか。

○梅村座長 その辺はどうなのでしょう。

○池田評価情報分析官 必ずしも統一されていない部分ではあるのですが、事務局としての懸念というのは、書いていないと書き忘れなのか不明なのか区別がつかないのではないかとありますが、そこも踏まえていかがですか。

○梅村座長 書き忘れというのはちょっと。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 ほかの専門調査会で、その辺の取り決めはしていないと思います。論文で出てきたものについてはGLPに対応か対応でないかについてはわかりません。報告書であれば最終報告書に必ずGLPにのっかって実施しましたと書いてあるから、そのような場合はよいと思うのですが、学術雑誌に載っているときはそのような記載は入らないですから、憶測になることについてはこちらでいろいろ取り決めをしないほうがよいのではと思います。

○梅村座長 そうすると、わかっているときだけ書くということになると、書いていないからといって必ずしもGLP対応でないとも言えないという話になってしまいますね。

○三森委員 学術雑誌に投稿したのに関してGLP適合については一切書かないですね。それに対してGLPに準拠して実施したかどうかというのはわからないわけであって、最終

報告書を見せてもらわない限り、そこまで到達できないのではないのでしょうか。

○梅村座長 そうすると、ここでGLP対応と書いておく必要がそもそもあるのかという話になってしまう気がするけれども。

○三森委員 これはLitton Bioneticsですから、アメリカのコントラクトラボですね。でも、1976年にFDAはGLPを出しているのですか。まだ出していないのではないですか。

○高橋課長補佐 はい。山田先生からは、76年ですので、GLPという概念がなかったらうという御指摘かと思います。

今の御議論を伺いまして、適否がわかるものは記載するというのと存じますが、試験報告書が提出されている場合は記載可能かと思います。それから、例えばJECFAやOECDなどの評価書で、この試験はGLP適合だと書いてあれば、それを信頼して記載いたします。論文であってもGLP適合との記載があれば、評価書にもGLP適合と記載いたします。適否がわからない場合は記載しないこととさせていただきます。添加物の製造企業の新規申請でない、GLP適合試験というものは少ないかもしれませんが、今後は、適合が確認できれば記載するという方向で検討させていただきたいと思います。

○梅村座長 今の議論でいきますと、記載があってはっきりとGLP対応のものだけにGLP対応と書くということで、それ以外は記載しないということになっているかと思いますが、どうでしょうか。ほかの委員から整合性のところも含めてなので、局長、何かありますか。

○姫田事務局長 ちょっと気になるのは、新しいもので明確にGLP非対応だとわかっているものまで書かないというのはいかがかなと思うのです。ですから、明確にGLP非対応だとわかっているれば書いていただいたほうがいいのではないかと思います。

○梅村座長 つまりGLPについて何らかの記載があった場合に書くということですか。

○高橋課長補佐 これまでは、記載がない場合は不明とし、非対応であることがわかれば非対応と記載してまいりましたが、例えば、76年より前のものは一律に非対応と記載するかという、やり方もあるかと思います。

○梅村座長 山田先生、どうぞ。

○山田専門委員 もとに戻ってしまいますけれども、対応と非対応というものを書くのであれば、わからないものについては不明と書かないといけません。何も書かない箇所があると、これは何？ということになると思うので。

○梅村座長 1960年代の試験でGLP不明という話にはならないだろうということになったのです。そもそもが。

○山田専門委員 そもそもそうなので、何か書こうという方向に。。。

○宇佐見専門委員 今の話の中での非対応というのは、新しく提出された試験のうち非対応とはっきりわかっているものをどうするかという話だと思います。ただ、対応していることでしか意味がないので、非対応と書くことの意味はないと思います。

○梅村座長 どうでしょうか。ほかにございますか。まだまとまっていないような気がしますけれども。

○池田評価情報分析官 今のお話でいくと、GLPがある時期に対応か非対応かと書くことはある程度品質を見るための意味があるということだと思えるのですが、逆に言うとGLPがない時期に関しては、非対応とか書くことによってネガティブなイメージになるとすると、むしろ不明なら不明のままのほうが良いような気もするのです。

○梅村座長 そうすると最初に戻ってしまうのですけれども、そうするとだから最初に年代が。

○池田評価情報分析官 年代が古いものについて書かないという方法が1つあるかと思うのですけれども、つまりある時期で切って、年代が古いものについては書かずに、そのあるGLPができた時期以降のものについて対応、非対応、不明を書いていくという方法があると思うのです。

○梅村座長 ただ、報告書の年数と実験したときの年数が必ずしも一致していないので。

○池田評価情報分析官 ということですよ。できないのであれば、いろいろ考えると今までの方法どおりにさせていただくのがいいのかなと思ったのですけれども。

○梅村座長 今までというのは、1977年で切ってということですか。

○池田評価情報分析官 切らずに、昔のものは不明なので、不明は不明で、わかるものと。

○梅村座長 60年でも50年でも不明は不明。

○池田評価情報分析官 ということによろしいでしょうか。

○梅村座長 そういう意見もございしますが、中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 ぶっちゃけて言うとどちらでもいいと思うのですけれども、要するに我々がというか、読む人がGLPに関して欲しい情報は、欲しいとしたらですが、欲しい情報はある特定の試験がGLP対応ですかというものなのであって、先ほどお話しも出ましたけれども、非対応だからだめというわけではないので、例えばアカデミアから出てくるものはほとんど非対応ですから、それはだめかというところではないですね。したがって、対応であることがわかればそれでいいわけなので、それ以外は特に書く必要はない。非対応であろうが不明であろうが、それをわざわざ分ける必要はないし、その年代に至ってはそんなの絶対に無理なので、だから個人的には対応だけ書けばいいと思います。あとは神学論争になるので、座長と事務局で考えていただいて、場合によってはほかの調査会とのこともあるので、そのあたりで調整していただければよろしいのではないのでしょうか。

○梅村座長 今の御意見は一応2番目ぐらいに戻ったのかもしれないけれども、GLP対応とちゃんと明確に書いてある場合にのみGLP対応と書いて、それ以外は記載しないという形でいったらどうかということなのですが、ほかの専門調査会との兼ね合いもあり。

○高橋課長補佐 ほかの調査会の対応について事務局で調べてみまして、また座長と御相談させていただくということによろしいでしょうか。

○梅村座長 はっきり書いてある場合にはGLP対応と書くということを一応基本線にして進めていって、また様子をどうぞ。

○宇佐見専門委員 書くか書かないかの判断については、先ほど書いていないと書き忘れではないかと思うという話がありましたが、この評価書の中でも21ページの18行目とかには書いてありませんが、これは書き忘れなのか、それとも参考資料だから書いていないのか、どちらなのかというのが見た人にはわかりませんが、この辺はどうなっているのでしょうか。

○高橋課長補佐 GLP不明ということになるとと思いますが、書き忘れでございますので、追加させていただきます。

○梅村座長 今までは対応しているときに対応と書いて、非対応と書いてあったら非対応で、わからないときは不明と書いていたので、書き忘れてしまった。

○宇佐見専門委員 書き忘れたと思われてはいけないからということだそうですが、実際に書き忘れていることが結構あるので、書かなくてもいいのではないかということです。

○梅村座長 ただ、中江先生からもありましたが、GLP対応しているのかどうかという情報を得たいという場合もあるとは思うのです。実際にそのように書いてあるのをわざわざ記載しないというのも問題はあるとは思うのです。

○中江専門委員 今のだと誤解を生じるので、GLP対応であることは多分知りたいだろう。対応でない場合に、それが非対応なのか不明なのかは、別に読む人にとってどちらでもいい。というよりも、読む人にとってそれを評価できないですから、我々も評価できないですね、極端なことを言えば。なので、対応である場合にのみ、対応であるというのは1つの情報だから与える必要があるけれども、それ以外の場合、下手に情報を与えることが情報の価値を言っているようなことになるとすると、別にそういうことはないのです、その辺の誤解を生じるならやめておいたほうがいいというのが私の理解です。

○梅村座長 三森先生、どうぞ。

○三森委員 宇佐見先生が今おっしゃったのは、21ページのどの試験のことをおっしゃっているのですか。

○宇佐見専門委員 21ページ18行目bのニワトリの胚発生に及ぼす影響の試験にはGLP対応について書いていないということです。

○三森委員 これはVerrettという方らが実施しているものですね。後ろを見ていただきますと、33ページにVerrettらの論文が載っておりますが、これはToxicology and Applied PharmacologyですからGLPについては書かないですね。投稿論文でしょう。ですから、そこから先はわからないわけです。

○宇佐見専門委員 いえ、先ほど書き忘れだと思われてはいけないから不明というのを書くようにしているという話だったので。

○三森委員 学術雑誌に投稿したものについては、まず載らないですよ。

○高橋課長補佐 これは本来であればGLP不明と書くべきかと思いますが、追記させていただきます。

○梅村座長 その書き方変えるのではないですか。

○高橋課長補佐 ほかの調査会の対応も調べてご相談させていただきたいと思います。

○梅村座長 基本線はGLPが対応しているということが明確な場合にのみ書いて、それ以外は記載しないという基本方針で、他の調査会がどのように対応しているかというあたりを含めて調べさせていただいて、改めてということによろしいですか。

この遺伝毒性のところ全体の毒性試験等への記載にも関係するということでいろいろな先生にお聞きしたのですが、この遺伝毒性に関しては山田先生、特にほかに何かコメントございますか。

○山田専門委員 ありません。

○梅村座長 戸塚先生、いかがですか。

○戸塚専門委員 特に追加のコメントはありません。

○梅村座長 それでは、この遺伝毒性のところはよろしいでしょうか。記載のところは今お話したとおりです。記載というのはGLPに関する記載についてですが、今お話したとおりでもう少し検討していきたいということですが、そのほか遺伝毒性に関して何か御質問ございませんか。

それでは、急性毒性、修正は入っておりませんが、高橋先生御欠席で、中江先生、何かございますか。

○中江専門委員 急性毒性に関しては何もありません。

○梅村座長 引き続き反復投与毒性。

○中江専門委員 大筋はないのですけれども、事前に細かいところまで読み切れていなかったのが失礼しましたが、17ページの脚注5にmLで記載したと書いてありますけれども、これはやはりmL/kg体重/日と記載したほうが良いと思います。

18ページの11行目と12行目の間に脚注に云々というものがありますけれども、脚注がない。17ページの脚注6が消してありますが、18ページを見ていただくと脚注7になっていますので、これは脚注6をこの脚注にするという意味だと思えるのですけれども、それが入っていないので修正してください。

以上です。

○梅村座長 事務局大丈夫ですか。

○鹿田係長 先生の御指摘を踏まえまして、修正をさせていただきます。

○梅村座長 それから、今井田先生から御質問があった投与量というか、用量設定が%表示になっているものをmg/kg体重/日に換算したときに15ページから16ページの試験①、②なのですけれども、換算方法が違うので2%なのに4,000 mgで3%なのに2,000 mgとなっているというあたりなのですけれども、どうですか。

○中江専門委員 これも事前にそこまで見ていなかったのですけれども、おっしゃるとおりでして、ここの16ページの四角の中に事務局から説明があり、恐らくこれがその理由であろう。ただ、こういう場合、四角の部分は評価書が確定した場合なくなってしまうので、そうすると評価書を見た人の中には今井田先生御指摘の疑問を抱く方が当然出てきますね。

だから親切であろうとすれば、ここの四角の中に書いてあることを例えば15ページの①の試験あるいは16ページの②の試験の用量設定のところに脚注を入れる。①は体重を85 gとして換算して云々と、②の場合はJECFAの換算で体重を400 gとしたとか、そういうふうに書いておけば違っては違う意味がわかるので、親切は親切だと思います。

○梅村座長 今井田先生、どうですか。

○今井田専門委員 随分細かいことを私は言ったものだなと思っているのですが、今、中江先生が言われたように体重が違うからということを書けばいいと思うのですが、ただ、具体的な数字ですね。例えば1の原著ではラットの平均体重85 g、片やラット400 g。平均体重85 gのラットは随分小さい系統かなという印象があるので、これは具体的な数字まで入れずに、実験により体重が異なるから摂取量も異なるぐらいな感じをコメントに入れておけば十分かなと思うのですが、それでも。

○梅村座長 どのあたりにそれを入れればよろしいですか。

○今井田専門委員 その体重換算のどこかでしょうね。だから表4とか表5-1のところのどこかですね。残るのはここだけですね。

○梅村座長 ①の試験の換算は、原著の著者たちが換算した数字らしいのです。

○今井田専門委員 そういことですか。それなら②のほうだけ入れればいいです。

○梅村座長 ②のほうは原著がないので、JECFAが換算したものです。

○今井田専門委員 ですから、JECFAの換算式の400 gを用いただけではいかがですか。

○中江専門委員 そうなのですから、一応2つが違ふ。そもそも先生の御指摘は2つ違ふものがあるからということであって、先ほど私が申し上げたように、この四角の部分はなくなってしまうので、説明が何もなくなるのです。違ふじゃんと言うときに、どちらかだけ知りたいわけではないわけですが、違ふじゃんと思った人は、だから、説明をするなら、両方に説明をしておくべきです。先生が御指摘のように、85 gというのがやたら小さいというのは私もそう思いますけれども、その妥当性までは我々に何とも言えないのです。原著で85 gなのだから、例えば「著者らは85 gを云々」というようにすればいいし、逆に②は原著がわからないけれども、JECFAがこうして換算しているという風に説明する。それは、我々の知っている、わかっていることを書けばいいだけというか、それ以上のことができない。

ちなみに、ごめんなさい、ついでに申し上げておくと、表5-1になっているのは表5でいいはずで、表5-2はないので。

○今井田専門委員 それで結構です。

○梅村座長 事務局よろしいですか。

○鹿田係長 はい。その旨は脚注に記載すると、表5の記載については修正させていただきます。

○高橋課長補佐 中江先生が最初に御指摘された18ページの脚注につきましては、17ページの4の脚注のことと承ってよろしいですか。

○中江専門委員 脚注4でいいのですね。

○高橋課長補佐 はい、四角の位置が見つらくて申しわけないのですが、ここでは、17ページの脚注4のことを指しておりますので、それでよろしければこのままにさせていただきます。

○中江専門委員 失礼しました。それで結構です。

○梅村座長 反復投与、発がん性までですけれども、何か御質問ございますか。よろしいでしょうか。

○今井田専門委員 細かいことでいいですか。17ページの3行目ですけれども、JECFAは云々とあって、NOAELを最高用量である「2,000 mg/kg体重」、これは「/日」が抜けてます。入れておいたほうがよろしいのではないかと思いますけれども、確認してください。

○鹿田係長 申しわけございません。修正させていただきます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

ないようでしたら、引き続き修正が入っておりませんが、生殖発生毒性について北條先生、何か追加のコメントはございますか。

○北條専門委員 特にコメントはございません。GLPの記載については、先ほどのお話に従って修正していただければよろしいかと思います。

○梅村座長 宇佐見先生。

○宇佐見専門委員 追加のコメントはありません。

○梅村座長 ほかに生殖発生毒性について委員の先生方から何かございますでしょうか。

ないようでしたら、ヒトにおける知見、修正は入っておりませんが、森田先生、何かございますでしょうか。

○森田専門委員 特にございません。

○梅村座長 祖父江先生。

○祖父江専門委員 特にないです。

○梅村座長 ありがとうございます。そうしますと、評価書全体、評価書案全体について何か御意見ございますでしょうか。

○穂山専門委員 先ほど摂取量の推計の件で、森田先生が高摂取群のことを考慮するかどうかというお話でしたが、最大添加量で、これは使用基準の最大添加量を入れている上に、さらに高摂取群を推計してしまうと過剰に摂取量を推計してしまうので、もし高摂取群を考慮するというのであれば、標準に添加している添加量の資料を入手できれば高摂取群を評価できるのではないかと考えます。高摂取量群を考慮するという考え方の方針を議論しておく必要があるのかなと思いましたので、ちょっとコメントさせていただきました。

○梅村座長 そのあたり、森田先生何かございますか。

○森田専門委員 この場合、基準の摂取量が2,500 mg/kgと決められたときに、実質平均の添加量というようなデータは出てきますでしょうか。

○高橋課長補佐 仮に日本で既に使われている添加物や、類似品が使われている場合であれば、平均の添加量の情報が得られる場合があるかもしれないとは存じますが、このクエン酸三エチルについては、まだ日本で使われている添加物ではなく、外国でしか使われておりませんので、情報の入手は難しいかと思いますが。

○梅村座長 穂山先生の御意見は、最大添加量に最大摂取量をかけたら過剰摂取計算になってしまうのではないかというお話ですね。

○穂山専門委員 今回、国際汎用ですが、情報が入ってきていないことから摂取量推計を考えるわけで、最大添加量と平均の喫食量でいいのではないかと思います。したがって、私はこの評価書の書き方でいいと思うのですけれども、今後、例えば高摂取群のリスクを考えなければいけない場合は、喫食量を高摂取群の喫食量にして標準添加量の情報を入手する。それでかけ合わせて推計するというような考え方がいいのではないかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

いずれにしても、今回の一日摂取量のやり方で、一応、穂山先生のお話だと、多くとる人たちのところまである程度はカバーできているだろう。最大添加量で計算しているのだというお話でした。それでよろしいですね。森田先生のほうも、一応その懸念もあるが、この計算方法でよろしいということではないのでしょうか。

○森田専門委員 先生が言われたように、最大添加量ということになっていますので、今回は平均的な量を考えるとこれでいいとは思っています。ただ、繰り返しますけれども、結局、液卵の製造者が添加してしまえば、それをずっと食べ続けることが現実として起こり得ますというか、起こっております。液卵の製造元が割と寡占なのです。何十パーセントをどこどこが作っているということも聞きましたので、したがって、多量摂取者の懸念があったので今回はきちんと計算式を書いてくださいとお願いしたということになります。

○梅村座長 ありがとうございます。

この一日摂取量も含めまして評価書案全体について何か御意見ございますか。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今の話は、つまり、評価書に書かないということではないですね。

○森田専門委員 はい。摂取量の計算をするものとしては、このままで。

○中江専門委員 そうなのだけれども、その懸念があるというか、そういう場合もあるということも書かないということではよろしいですか。

というのは、先ほど10倍とおっしゃったのですが、現在の計算上が2.3 mg/kg体重/日なので、例えそれが10倍になっても23 mg/kg体重/日です。それはその人が、先ほどもおっしゃったけれども、それを1年中食べているわけでは当然ないから、最終的な評価としては例えそれを考慮したとしても懸念がないということになると思うのですけれども。どうせこの議事録が残るからそれでいいということであれば、それでいいのですけれども、そういうこともあるけれども、それを考慮しても大丈夫というようなことを書くことも1つ

の考え方ではあるかと思うので。それは森田先生、というか専門の方がどこまでそれを懸念なさっているかにもよると思うので、もう一度それは確認したほうがいいと思います。

○梅村座長 一方、穠山先生の御意見からすると、上と上をかけてしまったら過剰推計してしまうのではないかという御意見も一方ではある中で、今回はこの最大摂取量はこういうふう計算したという文章を残すというところで一応折り合いがついているということではあるのですね。それ以上は記載する必要はないということでもよろしいのでしょうか。

○森田専門委員 今回に関しまして、実際にそのほかの毒性で懸念がないということも含めまして、この書き方でよいと私は判断しました。

○梅村座長 今回、NOAELは最高用量だったということもありますので、よろしいでしょうか。

ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、添加物「クエン酸三エチル」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の結果を取りまとめたいと思います。

厚生労働省から食品安全委員会に対して意見を求められた添加物「クエン酸三エチル」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を設定することができるということでもよろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

では、ADIを設定できると判断いただきましたが、次にADIの特定の必要性を検討したいと思います。

ラット2年間経口投与試験による最高用量2,000 mg/kg体重/日をクエン酸三エチルの毒性に係るNOAELとし、また、発がん性は認められないと判断しております。我が国において使用が認められた場合の添加物「クエン酸三エチル」の推定一日摂取量は、国民平均126.80 mg/人/日 (2.3 mg/kg体重/日) と判断しております。

以上から、本専門調査会としては添加物として適正に使用される限りにおいて、安全性に懸念がないと考えられ、添加物「クエン酸三エチル」のADIを特定する必要はないということでもよろしいでしょうか。

森田先生、どうぞ。

○森田専門委員 摂取量のところの「国民平均」というのは省いていただけますでしょうか。計算式からいうと全てが平均値から出しているわけではありませんので。ふだんも「国民平均」という文言は入れていないと思います。

○梅村座長 そうすると、推定一日摂取量は2.3 mg/kg体重/日ということで、ADIを特定する必要はないということでもよろしいでしょうか。

それでは、厚生労働省から食品安全委員会に対して意見が求められた添加物「クエン酸三エチル」について審議を行った結果、ADIを特定する必要はないということでもよろしいですね。

(「異議なし」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、添加物「クエン酸三エチル」に関して、添加物専門調査会の審議の結果を取りまとめたいと思います。事務局から食品健康影響評価案を説明してください。

○鹿田係長 それでは、説明させていただきます。26ページ23行目をごらんください。食品健康影響評価でございます。

クエン酸三エチルの体内動態に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本専門調査会としては、クエン酸三エチルについて生体にとって特段の問題となる遺伝毒性の懸念はないと判断した。

本専門調査会としては、クエン酸三エチルについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及びヒトにおける知見の試験成績を検討した結果、ラット2年間経口投与試験より、最高用量である2,000 mg/kg体重/日をクエン酸三エチルの毒性に係るNOAELと考えた。また、発がん性は認められないと判断した。

我が国において使用が認められた場合の添加物「クエン酸三エチル」の推定一日摂取量は、126.80 mg/人/日 (2.3 mg/kg体重/日) と判断した。

以上から、本専門調査会としては、添加物として適切に使用される限りにおいて、安全性に懸念が無いと考えられ、添加物「クエン酸三エチル」のADIを特定する必要はないと評価した。

○梅村座長 ありがとうございます。

今、説明いただきました案について御意見ございますでしょうか。

○石井専門委員 26ページ36行目、推定一日摂取量なのですからけれども、126.80 mg/人/日になっているのですが、ここは有効数字5けたも出ているのです。計算すればそういうことになるのだと思いますが、これは4けたぐらいでとどめておいたほうがいいのではないのでしょうか。

○梅村座長 よろしいのでしょうか。126.8 mgということかと思いますが。

○鹿田係長 では、数字につきましてはそのように修正させていただきます。

○梅村座長 ほかにございますか。

○鹿田係長 25ページの1行目と5行目にございます126.80も126.8に修正させていただくということよろしいでしょうか。そのように数字は修正させていただきます。

○中江専門委員 25ページの1行目はそのままでもいいのですか。脚注はそうだからそうしかしようがないですね。

○姫田事務局長 全体的にもともと使っているものが2,000とか有効数字が1けたしかないようなものから始まっていますので、全体を有効数字を考えながら整理をさせていただきます。

○梅村座長 今回はADIを特定しないという形での結論なので、そういう細かい数字の部

分は評価に直接的には影響してこないもので、そのあたりは事務局で有効数字を勘案して整理をさせていただければと思いますが、そのほか評価書案、御意見ございますでしょうか。

それでは、ありがとうございます。ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果とし、食品安全委員会に報告することとします。評価書案の取りまとめは座長に御一任いただきたいと存じます。また、本日の審議を踏まえ、評価書に盛り込むべきとお考えの事項については、事務局に御連絡いただくようお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、事務局から今後の進め方について説明してください。

○鹿田係長 御審議ありがとうございました。

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をさせていただき、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。

○梅村座長 それでは、全般を通じてでも結構ですが、何かございましたらどうぞお願いいたします。特になければ本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了いたします。

事務局から次回の予定等について何かありますでしょうか。

○高橋課長補佐 次回は11月17日月曜日14時からの予定でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして第135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。