

添加物評価書 (案)

キチングルカン

2020年8月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
要 約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	4
1. 用途.....	4
2. 主成分の名称.....	4
3. 化学式.....	4
4. 分子量.....	4
5. 性状等.....	4
6. 製造方法.....	6
7. 安定性.....	6
8. 起源又は発見の経緯.....	7
9. 我が国及び諸外国等における使用状況.....	8
10. 我が国及び国際機関等における評価.....	9
11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要.....	10
II. 安全性に係る知見の概要.....	11
1. 生産菌株の安全性.....	11
2. 本品目の安全性.....	20
III. 一日摂取量の推計等.....	34
1. 対象食品の摂取量.....	35
2. キチングルカンの摂取量.....	35
3. 摂取量推計等のまとめ.....	36
IV. 食品健康影響評価.....	37
<参照>.....	42

1 ○審議の経緯

2020年2月18日 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要請（令和2年2月18日厚生労働省発生食0218第2号）、関係書類の接受

2020年2月25日 第774回食品安全委員会（要請事項説明）

2020年6月22日 第177回添加物専門調査会

2020年7月21日 関係書類（修正）の接受

2020年7月31日 第178回添加物専門調査会

2020年8月21日 第179回添加物専門調査会

2

3 ○食品安全委員会委員名簿

4 （2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）
山本 茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

5

6 ○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿

7 （2019年10月1日から）

梅村 隆志（座長）
頭金 正博（座長代理）
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 裕才
宇佐見 誠
杉山 圭一
祖父江 友孝
高須 伸二
高橋 智
瀧本 秀美
多田 敦子
戸塚 ゆ加里
中江 大
西 信雄
北條 仁
松井 徹
横平 政直

<専門参考人>

伊藤 清美（武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室 教授）
吉成 知也（かび毒・自然毒等専門調査会専門委員）

8

要 約

ろ過助剤として使用される添加物「キチングルカン」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

事務局より：

本項目「要約」は、「Ⅳ．食品健康影響評価」を記載した後、記載いたします。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

ろ過助剤（参照 1）【委員会資料】

2. 主成分の名称

和名：キチングルカン

英名：Chitin-glucan

CAS 登録番号：－（参照 1、2、3）【委員会資料、概要書、3】

3. 化学式

$[C_6H_{10}O_5]_m \cdot [C_8H_{13}NO_5]_n$ （参照 1、3）【委員会資料、3】

4. 分子量

今般、厚生労働省に「キチングルカン」の添加物としての指定及び規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）から、今回要請のキチングルカンの分子量については示されていない。（参照 2、3）【概要書、3】

【178 回添加物専門調査会と同様記載】

多田専門委員：

概要書の記載からの引用ではありますが、水や有機溶剤に不溶の物質であっても、測定技術によっては分子量測定の可能性も否定できないと考えられるため、以下の様な表現に変えてはいかがでしょうか。

「～）より、今回要請のキチングルカンの分子量については示されていない。」

事務局より：

ご指摘を踏まえ、本文の記載を修正させていただきました。

5. 性状等

指定等要請者による添加物「キチングルカン」の成分規格案の定義によると、本品は糸状菌（*Aspergillus niger*）の培養物から得られたものであり、菌糸体細胞壁の主要多糖であるキチン（構成糖 *N*-アセチル-D-グルコサミン）及びβ-1,3-グルカン（構成糖 D-グルコース）で構成されている。2 つの多糖は共有結合し、3 次元構造を形成する。また、キチン：グルカンのモル比は、25：75～60：40 の範囲であり、性状は、白～淡黄褐色の粉末でにおいが無い。（参照 2、3、4）【概要書、3、31】

【177 回添加物専門調査会と同様記載】

伊藤裕才専門委員

「（構成糖 *N*-アセチル D-グルコサミン）」と構成糖を追加したほうがよいかと思います。

D のあとにハイフンが入れたほうがいいです。

「 β -1,3-グルカン」と書くのが一般的かと思いますが、定義に波及しますので確認いたします。既掲載のカードランの定義は、(リゾビウム 属細菌 (*Rhizobium radiobacter* に限る。)) の培養液から得られた、 β -1, 3-グルカンを主成分とするものである。) となっています

「多糖類キチン」の言い回しに違和感があります。 β グルカンも多糖類です。以下を提案しますが、定義に関わる場所ですので慎重にご検討ください。

「菌糸体の主要な細胞壁多糖であるキチン（構成糖 N-アセチル-D-グルコサミン）および β -1,3-グルカン（構成糖 D-グルコース）で構成されている。2 つの多糖は共有結合し、3 次元ネットワークを形成するとされている。」

(m/m)は (mol/mol) モル比のことでしょうか？あまりみない書き方です。

多田専門委員：

この部分の前置きとして、指定等要請者による添加物「キチングルカン」の成分規格案において、と記載がありますが、その後の記載を概要書の記載のままの引用としないということであれば、伊藤委員会からのご指摘も踏まえ、「菌糸体の」以降の記載を以下の様な表現へ変更することを提案します。(下線部が変更案)

「菌糸体細胞壁の主要多糖であるキチン（構成糖 N-アセチル-D-グルコサミン）および β -1,3-グルカン（構成糖 D-グルコース）で構成されている。2 つの多糖は共有結合し、3 次元構造を形成するとされている。また、キチン：グルカンのモル比は、25：75～60：40 の範囲であり、」

「」内の冒頭の語順を少し変更しました。N-アセチル-D-グルコサミンの語は、N をイタリックとし、Scifinder 検索での synonym の記載を参考にし、D（本来はスモールキャピタル）の前後にハイフンを入れました。(m/m) との記載の意味について、確認していただきたいのですが、恐らくモル比であると考えられ、確認いただいて間違いが無ければ、上記の様な表現として頂く方が分かりやすいと思います。

伊藤裕才専門委員：

多田先生の修正に同意します。

事務局より：

指定等要請者によると、m/m は、文献[3]の記載で、モル比を指しているものと思われることでしたので、提案いただいた代替案を踏まえ、本文を修正させていただきました。

6. 製造方法

指定等要請者は、添加物「キチングルカン」の製造方法について、*A. niger*の菌糸体を 0.1%～10%濃度の水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム水溶液中において 5～60℃の温度で 4～30 時間処理し、得られた不溶物をろ過、洗浄及び乾燥することにより製造されると説明している。（参照 2、4、5）【概要書、31、35】

【177 回添加物専門調査会と同様記載】

伊藤裕才専門委員：

「*A. niger* の加水分解、水性媒体での精製及び乾燥のプロセスによって製造される」もう少し詳しく正確にかいたほうがよいと思います。以下の文章を提案します

「*A. niger* の菌糸体を 0.1～10%の濃度の水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム水溶液中で 5～60℃の温度で 4～30 時間処理し、得られた不溶物をろ過、洗浄、乾燥のプロセスによって製造されると説明している」

多田専門委員：

ご提案につき賛同します。ただし、一部書きぶりの変更を提案します。（下線部）

「*A. niger* の菌糸体を 0.1～10%濃度の水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム水溶液中において 5～60℃の温度で 4～30 時間処理し、得られた不溶物をろ過、洗浄及び乾燥することにより製造されると説明している」

事務局より：

ご指摘を踏まえ、本文を修正しました。

7. 安定性

指定等要請者は、欧州食品安全機関（EFSA）専門家パネルの新開発食品成分としてのキチングルカンの科学意見書の記載において、室温での保存で安定していることが示されたと説明している。また、キチングルカンが細胞壁の主成分であり、その由来としている *A. niger* は pH1.5 から 6.5 の幅広い培養条件で培養が可能であることから、pH3.0 から 4.0 のワイン又は果汁内で安定に存在すると考えられると説明している。（参照 2、4、6、7）【概要書、31、44、42】

また、キチングルカンを水中で 1 時間 100℃の条件で処理した場合、97%以上が不溶のまま残存することが報告されている。（参照 8）【7】

【178 回添加物専門調査会と同様記載】

事務局より：

177 回添加物専門調査会のご指摘を踏まえ、本文を修正しました。

【177 回添加物専門調査会と同様記載】

伊藤裕才専門委員：

「キチングルカン は 40%の水酸化ナトリウムと水に 1 時間 100℃で処理しても 97%以上が残存し、不溶性であること・・・」

とありますが、文献 7 を読むと、キチングルカンがアルカリ処理で安定であるわけではなく、40%水酸化ナトリウム中での 100℃1 時間の加熱では 98.4%がまだ不溶物だったということです。さらにこの不溶物の中ではキチンの脱アセチル化が進み、その後に亜硝酸で処理することでキチンは脱ポリマー化し、グルカンの 59.3%は可溶化したとあります (p102 下パラグラフ)。よって、40%水酸化ナトリウム中での加熱で安定というわけではなく脱アセチル化が進行することがわかります。この内容を安定性に記述するのは不適と考えます。ただし、「熱水での 1 時間煮沸したとき 97.6%が不溶物であり、このとき亜硝酸処理しても脱ポリマーせず不溶物のままである」ので、水中での煮沸では脱アセチルが起きずにキチングルカンのままであると判断できます。

同様にキチンキトサン学会の HP では「キトサンはキチンの脱アセチル化処理により製造します。単離したキチンを 40%以上の水酸化ナトリウム水溶液の中に浸漬すると、ある程度膨潤しますので、この膨潤状態で加熱することによってキチンを 75%以上脱アセチル化します。」とあります。やはり、40%水酸化ナトリウム水溶液で加熱することで脱アセチル化が進行するようです。

よって以下の文章を提案します。

「また、キチングルカン を水中で 1 時間 100℃の条件で処理した場合、97%以上が不溶性のまま残存することが報告されている。さらにキチングルカンが細胞壁の主成分であり、その由来としている *A. niger* は pH1.5 から 6.5 の幅広い培養条件で培養が可能であることから、pH3.0 から 4.0 のワイン又は果汁内で非常に安定に存在すると説明している」

多田専門委員：

ご提案につき賛同します。ただし、概要書の p 35 の最終行の書きぶりを参照し、「非常に」は削除し、下記とする方がよいと思います。

「pH3.0 から 4.0 のワイン又は果汁内で非常に安定に存在すると考えられると説明している」

事務局より：

ご指摘を踏まえ、本文を修正しました。

8. 起源又は発見の経緯

指定等要請者は、キチングルカン は、糸状菌 (*A. niger*) からのクエン酸生産の副産物であると説明している。また、ワインの清澄剤として古くから卵白等の動物性タンパク質が使用されてきたが、近年、その代替品として非動物由来製品が開発され、その一つであるキチングルカン は、表面上の細孔に汚染物質が沈着して沈殿を形成することで、清澄剤、重金属イオンの除去、オクラトキシン A の除去の目的

でろ過助剤として使用されると説明している。さらに、キチングルカン¹は、ワインの安定化と清澄化の目的での使用に関して、2009年に国際ブドウ・ワイン機構(OIV)からの承認を得たと説明している。(参照 2、3、9、10、11、12、13)【概要書、3、9、12、14、15、16】

9. 我が国及び諸外国等における使用状況

(1) 我が国における使用状況

我が国において、キチングルカンは添加物として指定されていない。(参照 2、14)【概要書、4】

(2) 諸外国等における使用状況

① コーデックス委員会

キチングルカンは、食品添加物に関するコーデックス一般規格 (GSFA) のリストに収載されていない。(参照 2、15)【概要書、17】

② 米国における使用状況

キチングルカンは、一般に安全とみなされる (GRAS) 物質とされ、アルコール飲料生産における微生物の安定化、汚染物質の除去、清澄化の目的では 10～500 g/hL の範囲で使用が認められている。(参照 2、16)【概要書、25】

③ EU における使用状況

欧州連合 (EU) では、キチングルカンは、重金属の除去並びに鉄汚濁及び銅汚濁の防止の目的では 100 g/hL、汚染物質、特にオクラトキシン A の除去の目的では 500 g/hL を上限として、ワインへの使用が認められている。(参照 2、17)【概要書、21】

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリア及びニュージーランドでは、キチングルカンは、「ワイン、発泡ワイン及び強化ワイン(Wine, Sparkling wine and fortified wine) (食品分類 14.2.2) ¹」については、脱色剤、清澄剤、ろ過剤、吸収剤としての目的で適正製造規範 (GMP) 下での使用が認められている。(参照 2、18)【概要書、28】

また、オーストラリアでは、キチングルカンは、加工助剤として認められている。(参照 2、19)【概要書、27】

¹ Standard 1.1.2 Definitions used throughout the Code の 1.1.2-3 Definitions-particular foods において、ワインはぶどうを発酵させて得られた由来のものであると定義されている。

10. 我が国及び国際機関等における評価

(1) 我が国における評価

食品安全委員会において、添加物「キチングルカン」の評価はなされていない。

本品目の生産菌株である *A. niger* に関連する評価については、食品安全委員会は、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」(2014) において、以下のように評価している。(参照 20) 【34】

「本委員会としては、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。(引用終わり)」

【177 回添加物専門調査会と同様記載】

多田専門委員：

L13~L15 の判断は、*Aspergillus niger* ASP-72 株についてのものだと思います。L10 の「本品目の生産菌株である *A. niger* については」の表現を適切に変更する必要はないでしょうか。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、本文を修正しました。

(2) 国際機関等における評価

① JECFA における評価

指定等要請者から、FAO/WHO 食品添加物専門家会議 (JECFA) におけるキチングルカンの評価に関する資料は提出されていない。

② 米国における評価

米国食品医薬品局 (FDA) は、2012 年にキチングルカンについて評価を行った結果、10~500 g/hL の範囲で、アルコール醸造時において、微生物の安定化又は汚染物質の除去若しくは清浄化に使用する条件において GRAS 物質とすることに問題はないと結論づけた。(参照 16) 【25】

③ 欧州における評価

指定等要請者から、EFSA における食品添加物としてのキチングルカンの評価に関する資料は提出されていないが、EFSA 専門家パネルは、2010 年に新開発食品成分としてキチングルカンの評価を行った結果、2~5 g/日の摂取を意図したサプリメントとしての使用において、食品成分として安全であると結論づけた。(参照 4) 【31】

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) は、2017 年

1 にワイン製造に関する新規の加工助剤としてキチングルカンの評価を行っ
2 た。その結果、キチングルカンのハザードとは同定されず、ADI を特定しな
3 いことが適切であるとした。また、ワインにおけるキチングルカンとその分
4 解物の残留は無視できると予測されるため、ばく露評価は行わなかった。こ
5 れらを踏まえ、ワイン製造における加工助剤としてのキチングルカンの使用
6 については、公衆衛生及び安全性に係る懸念は認められなかったと結論づけ
7 た。（参照 2、21）【概要書、33】
8

【177 回添加物専門調査会と同様記載】

多田専門委員：

④オーストラリア及びニュージーランドにおける評価を追記すべきではないでしょう
か。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、追記させていただきました。

1 1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

今般、添加物「キチングルカン」について、厚生労働省に添加物としての指定及
び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安
全基本法（平成 15 年 5 月 23 日法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づ
き、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の要請がなされたものである。

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「キチングルカン」について、表 1 のとおり使用基準を設定し、添加物として
の指定及び規格基準の設定について検討するとしている。（参照 1）【委員会資料】

表 1 添加物「キチングルカン」の使用基準案

添加物名	使用基準案
キチングルカン	キチングルカンは、ぶどう酒の製造に用いる果汁及びぶどう酒のろ過助剤以外の用途に使用してはならない。 キチングルカンの使用量は、キチングルカンとして、ぶどう酒の製造に用いる果汁及びぶどう酒にあってはその 1 L に つき 5 g 以下でなければならない。 また、使用したキチングルカンは、最終食品の完成前に除 去しなければならない。 （キチングルカンを使用したぶどう酒の製造に用いる果 汁を、ぶどう酒の製造に用いる場合、キチングルカンをぶど う酒に使用するものとみなす。）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 生産菌株の安全性

【178 回添加物専門調査会と同様記載】

中江専門委員：

「1. 生産菌株の安全性」について、専門調査会としての見解が入っている項目と入っていない項目があり、入っている項目でも記載方法にバラツキがあります。1. (3)にあるように、今後「まとめ」を作る予定であれば、専門調査会としての見解は、そちらにまとめる方がいいと思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、(1)～(4)ごとに専門調査会としての見解を記載するように構成を変更させていただきました。また、「まとめ」を作成する際にもあらためて記載いたします。

指定等要請者による添加物「キチングルカン」の成分規格案の定義において、本品は糸状菌 (*A. niger*) の培養物から得られたものとされている。指定等要請者は、OIV の規格において、キチングルカンはクエン酸生産の副産物とされていることから、その菌株について、クエン酸産生株が使用され、クエン酸産生推奨条件下で培養されるものと説明している。

本専門調査会としては、指定等要請者の説明を踏まえ、添加物「キチングルカン」の製造については、クエン酸産生株が使用され、クエン酸産生推奨条件下で培養されるものとして、その安全性の確認を行うこととした。

(1) 病原性の確認

食品安全委員会は、添加物評価書「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて産生されたアスパラギナーゼ」(2014)において、*A. niger* の病原性について、以下のよう評価している。(参照 20) 【34】

「Nyiredy ら (1975) の報告によれば、1 日齢のニワトリ (10 羽) に *A. niger* の胞子を大量に経口投与する試験が実施されている。その結果、真菌症は発症せず、投与した *A. niger* の胞子は投与翌日に消化管から検出されなかったとされている。

Schuster ら (2002) の報告によれば、*A. niger* は自然界に広く存在しており、一般的に非病原性と考えられ、ヒトは日常的に *A. niger* の胞子の暴露を受けているが、それにより感染症に罹患するということはないとされている。また、ごくまれに *A. niger* がヒト体内で日和見感染により増殖するような場合があるが、そのほぼ全例で、当該患者には重篤な疾病や免疫抑制処置の経歴があるとされている。また、*A. niger* 感染によるヒトの疾病としては、肺アスペルギルス症、原発性皮膚アスペルギルス症、特に熱帯地域における耳真菌症等について報告がなされているとされている。本委員会としては、上記の症例のほとんどが吸入や経

1 皮といった、経口以外の経路からの暴露によるものであり、薬剤の使用や疾患の
2 ために免疫機能が低下していたり、皮膚表面を傷つけたりした症例にみられたも
3 のが多く、健常なヒトにとって問題となるようなものではないと判断した。(引
4 用終わり)」

5 指定等要請者は、同評価書以降、安全性に懸念を生じさせる新たな知見は認
6 められないことから、同評価書を踏まえ、「キチングルカン製造を目的として適
7 切に管理された基原菌株 *Aspergillus niger* については本概要書に記す、対象食
8 品での使用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」とし
9 ている。

10 本専門調査会としては、同評価書以降、安全性に懸念を生じさせる新たな知見
11 は認められないとされていることから、同評価書における *A. niger* の病原性につ
12 いての判断のとおり、健常なヒトにとって問題となるようなものではないと判断
13 した。

14 事務局より：

本専門調査会の判断として、添加物評価書「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用い
て産生されたアスパラギナーゼ」(2014) の評価以降に、安全性に懸念を生じさせ
る新たな知見は認められないことから、*A. niger* の病原性についての当該評価時の
判断のとおり、健常なヒトにとって問題となるようなものではないとしておりま
す。ご確認のほどよろしくお願いいたします。

吉成専門参考人：

問題ないと考えます。

15 (2) 毒素生産性の確認

16 ① *A. niger* の安全性のレビュー (Schuster ら (2002))

17 *A. niger* については、アフラトキシン類を産生する能力を有していないこ
18 とが明らかにされており、トリコテセン類を産生することを証明する知見は
19 存在しないとされている。また、*A. niger* を利用した酵素生産条件下におい
20 て、コウジ酸の産生は経験的に認められていないとされている。一方、*A.*
21 *niger* に属する菌株がオクラトキシン A を産生したとする報告があること
22 から、*A. niger* を生産菌株として食品に使用される酵素を生産するに当たっ
23 ては、オクラトキシン A の産生の可能性を確認すべきであると指摘されてい
24 る。(参照 22) 【57】

25 ② *A. niger* のフモニシン産生能試験 (Frisvad ら (2007) ;EFSA (2010) で引用)

26 *A.niger* (NRRL 3122 株) を 13 種類²の培地で培養し、フモニシン B₁、

² ライスコーンステープ寒天培地 (RC) 、ジクロラン 18%添加グリセロール培地 (DG18)、5%塩化ナトリウム添加 Czapek 酵母自己消化寒天培地 (CYAS)、グルコール最小寒天培地 (GMM)、20%スクロース添加

B₂ 及び B₃ 産生性が試験された。その結果、RC、DG18、CYAS、GMM、CY20S、CYA 又は YES で培養した場合にはフモニシン B₂ が検出されたが、その他の培地では、フモニシン B₂ は検出されていない。また、いずれの培地で培養した場合でも、フモニシン B₁ 及び B₃ は検出されなかった。

また、*A.niger* (NRRL 3122、NRRL 328、NRRL 3 及び NRRL 326 株) を 4 種類の培地で培養し、フモニシン B₂ 産生性が試験された。その結果、CYAS、CYA 又は YES で培養した場合には、全ての菌株からフモニシン B₂ が検出されたが、MEA で培養した場合には、全ての菌株からフモニシン B₂ が検出されなかった。

Frisvad ら (2007) は、*A.niger* のいくつかの菌株が、オクラトキシン A を産生する可能性があるという報告があることを踏まえ、*A. niger* を含む真菌の形質転換や細胞外での酵素生産への使用又は真菌を形質転換宿主として使用する場合には、フモニシン又はオクラトキシン A が生産過程又は最終製品に存在する可能性があることを指摘している。(参照 23) 【58】

③ *A. niger* のマイコトキシン産生能試験 (EFSA (2010))

新規食品成分としてのキチングルカンの評価において、*A. niger* (菌株不明) 及びキチングルカン (*A. niger* (菌株不明) 由来) 中のマイコトキシンを分析した結果が報告されている。その結果、アフラトキシン B₁、B₂、G₁ 及び G₂、フモニシン B₁ 及び B₂ 並びにオクラトキシンの検出量は、検出限界³未満であった。

EFSA (2010) は、この結果を踏まえ、新規食品成分としてのキチングルカンの汚染物質について、安全性の懸念はないとしている。(参照 4) 【31】

④ *A. niger* のマイコトキシン産生能試験 (Frisvad ら (2011))

A. niger の菌株 (180 種類) を CYAS 及び YES で培養し、マイコトキシン産生性が試験された。その結果、~~菌株の~~81% からフモニシン類 (フモニシン B₂、B₄ 又は B₆) が、~~菌株の~~17% からオクラトキシン A が、10% からフモニシン類及びオクラトキシン A が検出された。また、そのうち、工業用菌株である 69 種類については、83% からフモニシン B₂ が、33% からオクラトキシン A が、26% からフモニシン B₂ 及びオクラトキシン A が検出された。

さらに、CYAS で培養してフモニシン及びオクラトキシンを産生した菌株がクエン酸産生においてマイコトキシンの産生を行うのか調べるために *A. niger* (9 種類⁴) を pH4.1 のクエン酸産生推奨培地 (CIT4) で培養し、マ

Czapek 酵母自己消化寒天培地 (GY20S)、Czapek 酵母自己消化寒天培地 (CYA)、酵母抽出スクロース寒天培地 (YES)、Bacto 麦芽エキスを寒天培地 (MEA)、Merck 麦芽エキスを寒天培地 (MEAB)、Biokar 麦芽エキスを寒天培地 (MEAG)、ポテト・キャロット寒天培地 (PCA)、ポテトデキストロース寒天培地 (PDA) 及びオートミール寒天培地 (OAT)

³ EFSA(2010)は、アフラトキシン B₁、B₂、G₁について 0.1 µg/kg、フモニシン B₁及び B₂について 100 µg/kg、アフラトキシン G₂及びオクラトキシンについて 1 µg/kg を検出限界と推定している。

⁴ CBS 126.48, CBS 101705, IBT 19558, NRRL 3, NRRL 330, NRRL 350, NRR L567, NRRL 599 及び NRRL

1 イコトキシシン産生性を試験した結果、CBS 101705、NRRL 3122 及び CBS
2 126.48 株では、オクラトキシシン A の産生が確認された。そのほかの菌株で
3 は、CIT4 以外のクエン酸産生推奨培地での培養においても、オクラトキシ
4 シン A の産生が確認されなかった。一方で、フモニシンは NRRL 3122 株を除
5 く、~~すべて~~全ての菌株で産生が確認された。(参照 24)【61】

6 指定等要請者は、クエン酸産生推奨培地で培養し、オクラトキシシン A を産
7 生した菌株に関する工業利用について、CBS 101705 株はカナダの室内空気
8 由来の菌株であること、NRRL 3122 株は酵素産生株であり、クエン酸産生
9 に使用されているものではないこと、CBS 126.48 株はクエン酸産生実績の
10 ある株ではあるが、NRRL の 2020 年のデータベースでは *Aspergillus*
11 *foetidus* に分類されているため、~~本概要書で指定等~~要請を行うキチングルカ
12 ンの由来菌とは異なることをそれぞれ説明し~~た上でている。これらを踏まえ、~~
13 ~~指定等要請者は~~クエン酸産生に使用される主な *A.niger* 産業株はオクラトキ
14 シン A の産生は低いと考えられると説明している。(参照 2、24、25)【概要
15 書、61、87】

16
17 本専門調査会としては、これらの知見を踏まえ、キチングルカン製造に使用さ
18 れる *A. niger* はクエン酸産生株が~~想定される~~であるものの、特定の菌株ではな
19 く、フモニシン及びオクラトキシシン A の産生が否定できないことから、これら~~の~~
20 毒素に関して、本品の使用方法等に基づき検討する必要があると判断した。

21 事務局より：

①において、アフラトキシシンの産生は否定されていますが、フモニシン及びオク
ラトキシシン A の産生については、いくつかの *A. niger* で産生の報告されております。

本品の製造に使用される *A. niger* は、クエン酸産生株であるとして安全性の確認
を行うこととしましたが、使用される菌株が特定されていないため、フモニシン及
びオクラトキシシン A の産生が否定できないことから、上記のとおり本専門調査会の
判断を記載しております。ご確認をお願いいたします。

吉成専門参考人：

問題ないと考えます。

22 (3) *A. niger* によるフモニシンの産生に関する考察

23 指定等要請者は、*A. niger* によるフモニシンの産生について、次のように説明
24 している。

25 Frisvad ら (2011) の報告において、クエン酸産生実績のある産業用株の中で
26 最も総フモニシン産生量が多い *A. niger* は NRRL567 株であり、この菌株によ
27

1 るフモニシン B₂ の産生量は 3.4 mg/kg（菌体 1 kg 当たり）であり、フモニシン
2 B₁ 及び B₃ の産生は確認されなかった。また、同報告において、フモニシン B₄ は
3 フモニシン B₂ の約 8 分の 1、フモニシン B₆ はフモニシン B₂ の約 200 分の 1 の
4 産生が考えられるとしている。当該菌株のフモニシン産生量を踏まえ、製造工程
5 において、*A. niger* バイオマス 995 g（水分含有量 71%）からキチングルカン 145
6 g（乾燥）が得られることから、当該菌株によるフモニシン B₂ の産生量を 23.3
7 mg/kg（キチングルカン 1 kg 当たり）となる。

8 NRRL567 株由来のフモニシンが全量キチングルカンに残存し、キチングルカ
9 ンを使用基準案の最大量(5 g/L)使用し、対象食品に全て残存すると仮定すると、
10 ぶどう酒推定一日摂取量を 48.2 mL/人/日とした場合、キチングルカンからのフ
11 モニシン B₂ のばく露量は、0.10 µg/kg 体重/日になる。同様にフモニシン B₄ 及
12 び B₆ からの摂取量を推計して合計すると、キチングルカンからの総フモニシン
13 のばく露量は、0.12 µg/kg 体重/日となる。（参照 2、24）【概要書、61】

14 また、食品安全委員会は、かび毒評価書「フモニシン」（2017）において、TDI
15 を 2 µg/kg 体重/日と設定し、20 歳以上の階層のフモニシンばく露推計量の 99 パ
16 ーセンタイル値は、5.26 ng/kg 体重/日であるとしている（参照 26）【65】。

17 指定等要請者は、20 歳以上の階層のフモニシンばく露推計量の 99 パーセンタ
18 イル値及びキチングルカンからのばく露量を合計すると、フモニシンの一日ばく
19 露量の合計は、0.12 µg/kg 体重/日であり、TDI の 6.0%であるとしている。

20 なお、指定等要請者は、*A. niger* のバイオマスを洗浄する製造過程により水溶
21 性画分に移行したフモニシン B₂ は製品には残らないと考えられ、実際のフモニ
22 シンの摂取量はこれよりも更に低くなると説明している。（参照 2、26、27）【概
23 要書、65、67】

24
25 本専門調査会としては、指定等要請者の説明を踏まえ、以下の理由から、添加
26 物「キチングルカン」中のフモニシンについては、健康に悪影響を及ぼすおそれ
27 可能性は低いと考えた。

- 28 ・ ~~キチングルカンの製造に使用されるクエン酸産生株のうち、Frisvad ら~~
29 (2011) の報告において、クエン酸産生実績のある産業用株の中で最も総
30 フモニシン産生量が多い *A. niger* の菌株における産生量を用いて、過大な
31 見積もりで最大残存量を推計しても、TDI（2 µg/kg 体重/日）を超えない
32 こと
 - 33 ・ フモニシンのうち、最も産生量の多いフモニシン B₂ は製造過程で減少除
34 去されし、製品には残存しないと説明されていることから、添加物「キチ
- 35 ングルカン」から摂取される総フモニシン量は、上述の推定値より少ない
36 ことがと想定されること

事務局より：

上記 2 つの理由から、本品の使用方法を踏まえた、添加物「キチングルカン」

由来のフモニシンについては、健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えたとしております。

それぞれの理由及びこの結論について、ご確認をお願いいたします。

なお、指定等要請者は「水溶性画分に移行したフモニシン B₂ は製品には残らない」と説明していますが、フモニシンの特性に照らし、この説明に問題はないか、ご確認をお願いいたします。

吉成専門参考人：

菌株が特定できない状況下においては、このように摂取量を算出して TDI と比較するしかないと考えます。

製造工程でフモニシンが除去されるかどうかは溶解度からの推定に過ぎないこと、かつフモニシンは両親媒性であることから、食安委の見解として「製造過程で除去され、製品には残存せず、」という記載は言い過ぎかと思えます。

「最も産生量の多いフモニシン B₂ は製品の製造過程で減少し、添加物「キチングルカン」から摂取される総フモニシン量は、上述の推定値より少ないと想定されること」くらいの表現が適当でしょうか。

事務局より：

ご指摘を踏まえて、理由の記載を変更しました。

【178 回添加物専門調査会と同様記載】

事務局より：

摂取量推計において、平成 30 年度の酒類販売（消費）数量等の状況表及び平成 30 年の国民健康・栄養調査に基づいたぶどう酒推定摂取量に修正したことに伴い、指定等要請者の推計値を変更しています。

（４）*A. niger*によるオクラトキシン A の産生に関する考察

指定等要請者は、*A. niger*によるオクラトキシン A の産生について、次のように説明している。

Frisvad ら（2011）の報告において、産業用株の中でクエン酸産生培地中でのオクラトキシン A 産生量が最も多い *A. niger* は NRRL3122 株であり、当該菌株によるオクラトキシン A の産生量は 4 ng/mL（菌体 1 mL 当たり）であることから、製造工程における収率をもとに、当該菌株によるオクラトキシン A の産生量は 27.4 ng/g（キチングルカン 1 g 当たり）⁵となる。

NRRL3122 菌株由来のフモニシンが全量キチングルカンに残存し、キチングルカンを使用基準案の最大量（5 g/L）使用し、対象食品に全て残存すると仮定するとぶどう酒推定一日摂取量を 48.2 mL/人/日とした場合、キチングルカンから

⁵ 指定等要請者は、バイオマスの密度は 1 g/mL を超えるものと想像されるが、ここでは安全側に評価する観点からバイオマスの密度が 1 g/mL と仮定し、4 ng/mL ÷ 1 g/mL × 995 g ÷ 145 g と推計している。

1 のオクラトキシン A のばく露量は、0.12 ng /kg 体重/日となる。(参照 2、24)

2 【概要書、61】

3 また、一般的にぶどう酒で汚染物質として懸念されるオクラトキシン A につ
4 いて、国内で市販されているぶどう酒の測定値は、最大で 1.96 µg/kg⁶であるこ
5 とから、現在の国内市販ぶどう酒からのオクラトキシン A のばく露量は、1.71
6 ng/kg 体重/日⁷となる。(参照 2、28、29) 【概要書、55、88】

7 さらに、食品安全委員会は、かび毒評価書「オクラトキシン A」(2014) にお
8 いて、発がんに関する TDI を 15 ng/kg 体重/日と設定し、20 歳以上の階層のオ
9 クラトキシン A ばく露推計量の 95 パーセンタイル値は、1.49 ng/kg 体重/日であ
10 るとしている (参照 30) 【54】。

11 指定等要請者は、キチングルカンからのばく露量、現在の国内市販ぶどう酒か
12 らのばく露量及び 20 歳以上の階層のばく露推計量の 95 パーセンタイル値を合
13 計すると、オクラトキシン A の一日ばく露量の合計は、3.32 ng/kg 体重/日であ
14 り、これは TDI の 22.2%であるとしている。また、キチングルカンにはオクラト
15 キシン A を除去する効果があり、キチングルカンに 5 g/L 添加した場合、オクラ
16 トキシン A の除去量は 0.48 µg/g (キチングルカン 1 g 当たり) であるため、キ
17 チングルカンの使用によって対象食品のオクラトキシン A が上昇する可能性は
18 考えにくく、ぶどう酒中のオクラトキシン A の量は上述の推計よりも低くなる
19 と説明している。(参照 2、13) 【概要書、16】

20
21 本専門調査会としては、指定等要請者の説明を踏まえ、以下の理由から、添加
22 物「キチングルカン」中のオクラトキシン A について は、健康に悪影響を及ぼす
23 おそれ可能性は低いと考えた。

- 24 • Frisvad ら (2011) の報告において、産業用株のうちクエン酸産生培地中
25 で最もオクラトキシン A 産生量が多い *A. niger* の菌株による産生量及び
26 国内市販ぶどう酒中のオクラトキシン A の最大測定値を用いて 算出した
27 ばく露量を用い、過大な見積もりで最大ばく露量を推計しても、TDI (15
28 ng/kg 体重/日) を超えないこと
29 • 添加物「キチングルカン」を使用することによって対象食品中のオクラト
30 キシン A が上昇する 可能性とは考えにくく、実際のばく露量は推定値より
31 も少ない と説明されていることから、添加物「キチングルカン」から摂取
32 される総オクラトキシン A 量は、低用量であること少ないと が想定されるこ
33 と

34
事務局より：

⁶ 指定等要請者は、堀井ら (2010) 及び厚生労働省 (2014) を引用し、それぞれ、国産ワイン 59 点を対象としてオクラトキシン A を測定した結果、定量限界値以上であったのは 10 点で最大値は 0.03 µg/L、平均値は約 0.02 µg/L であったこと及び国内で市販されているワイン 123 点を対象としてオクラトキシン A を測定した結果、定量限界値以上であったのは 39 点で最大値は 1.96 µg/L、平均値は 0.11 µg/L であったことを踏まえ、国内で市販されているぶどう酒のオクラトキシン A の測定値を最大で 1.96 µg/kg としている。

⁷ ぶどう酒の比重を 1 として、1.96 ng/mL × 48.2 mL ÷ 55.1 kg と推計している。

上記 2 つの理由から、添加物「キチングルカン」の使用方法を踏まえた、添加物「キチングルカン」由来のオクラトキシン A については、健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えたとしております。

それぞれの理由及びその結論について、ご確認をお願いいたします。

なお、指定等要請者は、「キチングルカンにはオクラトキシン A を除去する効果があり、」と説明していますが、キチングルカンはオクラトキシン A を吸着等するのか、ご確認をお願いいたします。

吉成専門参考人：

TDI との比較をするという考え方はフモニシンと同様、問題ないと考えます。概要書のリファレンス 16 によると、キチングルカンは OTA を減衰させた結果が出ていますので、現在の説明で問題ないと考えます。

(5) 生産菌株の安全性のまとめ

本専門調査会としては、キチングルカンの製造を目的として適切に管理された *A. niger* については、キチングルカン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の懸念はないと判断した。

また、キチングルカン製造に使用される *A. niger* はクエン酸産生株であるものの、特定の菌株ではないため、フモニシン及びオクラトキシン A の産生が否定できないと判断した。

そのため、本品の使用方法等に基づきばく露量を検討したところ、添加物「キチングルカン」由来のフモニシン及びオクラトキシン A については、それぞれ過大な見積もりで最大ばく露量を推計しても、総フモニシン量及び総オクラトキシン A 量はそれぞれの TDI を超えないこと等から、健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

なお、上述の推計に用いた菌株以外の菌株が使用されることが否定できないことから、カビ毒汚染の定期的なモニタリングの検討など、リスク管理機関において、十分に配慮する必要があると考えた。

事務局より：

(1) ～ (4) に記載した専門調査会としての判断をまとめました。また、添加物「キチングルカン」由来のフモニシン及びオクラトキシン A については、使用が想定される菌株に関して検討した結果、健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと判断したものの、実際に使用される菌株が特定されておらず、推計したばく露量以上に添加物「キチングルカン」がフモニシン及びオクラトキシン A に汚染される可能性は否定できていません。

この点をリスク管理機関において、十分に配慮すべきという記載としております。ご確認をお願いいたします。

吉成専門参考人：

「十分に配慮する必要がある」と記載されておりますが、何を配慮するのかわからないので「カビ毒汚染の定期的なモニタリングを行うなど、十分に配慮する必要がある」というように具体的なことを追記するのはいかがでしょうか。

事務局より：

ご指摘を踏まえて、本文に「カビ毒汚染の定期的なモニタリングの検討など」を追記いたしました。

2. 本品目の安全性

添加物「キチングルカン」は、「I. 評価対象品目の概要 7. 安定性」のとおり、Sietsma らの報告（1979）において、キチングルカンを水中で 1 時間 100℃の条件で処理した場合、97%以上が不溶のまま残存するとされていること及び Andersen ら（2009）の報告において、*A. niger* は pH 1.5 から 6.5 の幅広い培養条件で培養が可能であることから、pH3.0 から 4.0 のワイン又は果汁内で安定に存在する。（参照 2、6、8）【概要書、44、7】

EFSA（2010）は、キチングルカンは不溶性で、ヒトの酵素で相当程度消化されることはなく、不溶性繊維の消化は小腸では起こらないため、キチングルカンは消化管を通して結腸まで消化されずに達し、常在細菌叢により発酵されるとしている（参照 4）【31】。FSANZ（2017）は Jonker ら（2010）が、経口摂取後のキチングルカン共重合体から胃腸管内でキチン又はβ-グルカンが放出されるかは知られていないとしていることを引用した上で、キチングルカン共重合体自体及びキチンは水に不溶性であるとしている。（参照 21、31）【33、73】

また、指定等要請者は、キチングルカンを構成するキチン及びβ-グルカンは、食品添加物としての使用経験があること、EFSA（2010）によれば、β-グルカンは発酵により水素、二酸化炭素、メタン、揮発性脂肪酸といった無害な化合物が生じると予想されること、その一方でキチンは発酵で分解されにくい性質があるため、糞便中にそのまま排泄されるとも予想されていることを踏まえ、安全性に関して特段の懸念はないとしている。（参照 2、4）【概要書、31】

本専門調査会としては、経口摂取後にキチングルカンがキチン及びβ-グルカンに分解するとの知見は得られていないことから、本品目の安全性の検討に当たっては、キチングルカンについて検討することとした。

なお、仮にキチン及びβ-グルカンが存在したとしても、EFSA（2010）が指摘しているように、β-グルカンは発酵により水素、二酸化炭素、メタン、揮発性脂肪酸といった無害な化合物が生じると予想されること、キチンは発酵で分解されにくい性質があるため、糞便中にそのまま排泄されるとも予想されていることから、キチン及びβ-グルカンに関する安全性に懸念はないと判断した。また、添加物「キチングルカン」の使用基準案において、対象食品が限られていること、使用量の上限があること及び最終食品の完成前に除去されから取り除かれることが規定されていることも考慮した。

【178 回添加物専門調査会と同様記載】

中江専門委員：

「本専門調査会としては、キチングルカンの分解に関する知見が十分に得られないことから、添加物「キチングルカン」からキチン及びβ-グルカンが放出される可能性は否定できないと考えたが、キチン及びβ-グルカンについては、安全性に関して特段の懸念はないという指定等要請者の説明を踏まえ、本品目の安全性の検討に当たっては、キチングルカンについて検討することとした。」という文は、修文が必要だと思います。

第一に、キチングルカンがキチンと β グルカンに分解されるか否かについては、同ページ第 34～36 行の Jonkers らの文献関連しか記載がなく、そこでも「胃腸管内でキチン又は β -グルカンが放出されるかは知られていない」と記載されている、つまり、キチングルカンがキチンと β グルカンに分解される可能性を示す知見がないにもかかわらず、なぜわざわざ「添加物「キチングルカン」からキチン及び β グルカンが放出される可能性は否定できない」としているのですか？

第二に、キチンと β グルカンの安全性に懸念がないという指定等要請者の説明を「踏まえ」というのは、無条件に受け容れるという意味ですか？ そうだとしたら好ましくないし、そうでないならどう「踏まえ」るのか記載せねばならないと思います。

第三に、仮にキチンと β グルカンの安全性に懸念がないとしても、そうであるから「本品目の安全性の検討に当たっては、キチングルカンについて検討する」というのは、論旨がよくわかりません。キチングルカンそのものの安全性だけ見ればいい、という意味なら、その理由（現在の記載では不明瞭です）を明確にした上ではっきりそうわかるように書く方がいいと思います。

第四に、安全性に懸念がないとしてもキチンと β グルカンが放出される可能性を否定しないとここで書いておいて、同ページの第 30～32 行で EFSA の記載内容（同ページ第 31～34 行）しか記載していないのは、好ましくありません。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、本文を修正させていただきました。

(1) 体内動態

上述のとおり、キチングルカンは、不溶性で、ヒトの酵素で相当程度消化されることはなく、不溶性繊維の消化は小腸では起こらないため、キチングルカンは消化管を通過して結腸まで消化されずに達し、常在細菌叢により発酵されるとされている。（参照 2、4、21、31）【概要書、31、33、73】

Marzorati ら（2017）は、培養系ヒト腸内細菌叢モデルを用いて、キチングルカン投与時の大腸内における細菌叢の影響を検討した結果、キチングルカンの一部は大腸内で短鎖脂肪酸に発酵され、ヒトの腸内細菌等のエネルギー源として利用されるとしている。~~指定等要請者は、発酵産物はエネルギーとして使用されると考えられることから、ヒトに悪影響を及ぼす可能性は低いと説明している。~~

（参照 2、32）【概要書、74】

指定等要請者は、これらの知見等を踏まえ、キチングルカンは生体内で分解されず、生物学的蓄積はないと考えられると説明している。（参照 2）【概要書】

本専門調査会としては、キチングルカンの体内動態に関する知見は十分に得られなかったが、キチングルカンが不溶性であることから消化管での吸収はほとんど起こらず、大腸の細菌叢によって一部が発酵されると考えた。

事務局より：

178 回添加物専門調査会でのご議論を踏まえ、Marzorati ら（2017）の知見に関する記述を修正しました。

1

【178 回添加物専門調査会と同様記載】

瀧本専門委員：

「ヒトや腸内細菌」とありますが、ヒトの腸内細菌ではないでしょうか。また、「発酵産物はエネルギーとして使用される」から安全という理屈だと、エタノールだってそうですが、大量摂取すれば有害ですよ？

事務局より：

ご指摘を踏まえ、本文を修正させていただきました。また、ご指摘いただいた、「指定等要請者は、発酵産物はエネルギーとして使用されると考えられることから、ヒトに悪影響を及ぼす可能性は低いと説明している。」については、指定等要請者が、概要書 P53 で記載している内容をそのまま引用した記載でございます。

ご指摘を踏まえると、当該記載については、誤解を生むことから削除することではいかでしょうか。

2

3 (2) 毒性

4 ① 遺伝毒性

5 a. キチングルカン

6 キチングルカンに関する遺伝毒性の試験成績は、表 2 のとおりである。

7

8 表 2 キチングルカンに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> 、GLP)	細菌 (<i>Salmonella Typhimurium</i>)	キチングルカン	最高用量 2.5 mg/plate	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	EFSA (2010) (参照 4) 【31】

9

10 b. 参考資料

11 以下の知見については、キチングルカンを被験物質としたものでないこと
12 及び被験物質の遺伝毒性を評価するために試験されたものではないことから、
13 参考資料として記載する。

14

15 表 3 キチングルカン類似物質に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
染色体異常	小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (ICR)	カルボキシメチル	0、100、 200 mg/kg	陰性	Chorvatovicova ら

			キチング ルカン	体重		(1998) (EFSA (2010)で 引用)(参 照33)【76】
--	--	--	-------------	----	--	---

本専門調査会としては、キチングルカンの遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性遺伝子突然変異誘発性は認められないと判断した。

事務局より：

178回添加物専門調査会でのご指摘を踏まえ、遺伝毒性に関する記載を修正させていただきました。

② 急性毒性

キチングルカンを経口投与した急性毒性の試験は、表4のとおりである。

事務局より：

178回添加物専門調査会でのご議論を踏まえ、脚注を追記しました。

表4 キチングルカンに関する急性毒性の試験成績

動物種 (系統、性別)	投与経路	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献
ラット (系統・性別不明)	経口	キチングルカン	> 5,000 ⁸	EFSA (2010) (参照4)【31】
マウス (系統・性別不明)	静注	キチングルカン抽出物	> 50	EFSA (2010) (参照4)【31】

【178回添加物専門調査会と同様記載】

横平専門委員：

急性毒性について、LD₅₀の扱いの理解が難しい印象です。
この試験の最高用量が、ラット：5000mg/kg体重、マウス：50mg/kg体重ということから、本試験の最高用量以上のLD₅₀が想定され、正確なLD₅₀は分からないということだと思います。

理解しやすくするため、表に元文献の「Dose」も加えてはいかがでしょうか。

⁸ OECDテストガイドライン425に基づいた記載。

事務局より：

元文献の「Dose」において、それぞれ”990-5000 mg/kg-bw of chitin-glucan”、”50 ml/kg-bw of an aqueous extract of chitin-glucan”と記載されております。

また、急性毒性の試験成績の表では、過去にも「> (数値)」という記載を「次亜臭素酸水 (2018)」や「二炭酸ジメチル (2019)」でしておりますが、理解しやすさの観点から、当該記載を追記すべきでしょうか。

石塚専門委員：

これまでの慣例から違和感は感じませんでした。個人的にはこの表記でもよいのではないかと思います。

③ 反復投与毒性

a. 28 日間経口投与試験（ラット）（TNO (2009) ; EFSA (2010) で引用）

ラット（雌雄、匹数不明）に、キチングルカンを表 5 のとおり投与群を設定して、28 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 5 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群)	1	5	10
g/kg 体重/日に換算 (g/kg 体重/日)	0	0.8	4	8

その結果、10%群の雄並びに 5%群及び 10%群の雌において、有意な盲腸の拡張が認められた。なお、体重、摂餌量、臓器重量並びに血液及び血漿の生化学的検査項目に有意差は見られなかった。また、臓器に組織学的異常は観察されなかった。

EFSA (2010) は、多量の難消化性炭水化物による盲腸の拡張は珍しくないため、毒性影響ではなく生理的反応であるとしている。また、10% (8 g/kg 体重/日) でも、毒性影響はないと結論付けている。(参照 4) 【31】

本専門調査会としては、本試験の詳細は不明なことから、本試験の NOAEL を得ることはできないと判断した。

【178 回添加物専門調査会と同様記載】

松井専門委員：

とりあえず線維は繊維でしょう。fibres/poorly digestible carbohydrates ですね。生理学的には、ヒトの消化酵素で消化できる易消化性炭水化物と消化できない難消化性炭水化物に分類できる。食物繊維という名称は、生理学的な特性を重視した分類法であり、食物繊維の定義は国内外の組織間で少しずつ異なっている(食事摂取基準 2020) ですので、難消化性炭水化物のみで良いのではないのでしょうか。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、同様の記載箇所に関しては、修正させていただきました。

b. 13 週間経口投与試験（ラット）（Jonker ら（2010）；FSANZ（2017）にて引用）

Wistar ラット（雌雄、各群 20 匹）に、キチングルカンを表 6 のとおり投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 6 用量設定

用量設定（％）		0（対照群）	1	5	10
g/kg 体重/日に換算 （g/kg 体重/日） ⁹	雄	0	0.63	3.2	6.6
	雌	0	0.68	3.4	7.0

その結果、以下の所見が認められた。

- ・ 10%投与群（雌雄）における、摂餌量の増加。
- ・ 1%以上の投与群（雄）及び 5%以上の投与群（雌）における、飲水量の増加。
- ・ 10%投与群（雌）における、血小板数の有意な増加。
- ・ 1%投与群（雌）における、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）¹⁰の有意な増加。
- ・ 5%以上の投与群（雄）における、尿 pH の有意な高値。
- ・ 10%投与群（雌雄）における、盲腸内容物及び盲腸壁重量の有意な増加。
- ・ 10%投与群（雄）における、ラトケ嚢胞の発生頻度の有意な増加。

なお、臨床観察、機能観察、運動能の評価、肉眼的又は顕微鏡検査において、被験物質と関連した影響は認められず、早期に死亡するラットも認められなかった。

Jonker ら（2010）は、血小板数については、背景データの範囲内であること及び雌でのみ認められること、尿 pH については、用量依存性がないこと及び雄でのみでられること、ラトケ嚢胞の発生頻度については、背景データの範囲内であることから、それぞれ被験物質に関連した変化ではないとしている。また、盲腸の拡張については、多量の難消化性炭水化物を摂取した際の反応として一般的に毒性の懸念がないとされ、重量の増加が少量であること及び盲腸壁の病理組織学変化を伴わないことから毒性学的に重要ではないとしている。（参照 31）【73】

【178 回添加物専門調査会と同様記載】

松井専門委員：

⁹ Jonker ら（2010）は、グループ毎の平均体重と摂餌量から求めたとしている。

¹⁰ 原著においては、“ASAT, aspartate aminotransferase”と記載されている。

This caecal enlargement was a physiological response to the consumption of a high amount of poorly digestible carbohydrate でしょうか？多量の難消化性炭水化物でいかがでしょうか。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、修正させていただきました。

FSANZ（2017）は、被験物質に起因した毒性影響は認められないと判断し、本試験における NOAEL を 10%投与群における雄で 6.6 g/kg 体重/日、雌で 7.0 g/kg 体重/日としている。（参照 21）【33】

本専門調査会としては、~~摂餌量、血小板数、AST 及びラトケ囊胞の発生率の増加並びに尿 pH の上昇は、~~背景データの範囲内であること、用量依存性がないこと又は偶発的な影響と考えられることから、被験物質に関連した変化ではないと判断した。また、盲腸内容物及び盲腸壁重量の増加については、盲腸の拡張は多量の難消化性炭水化物をラットに投与した際の一般的な反応であり、被験物質の毒性影響ではないと判断した。

以上より、本専門調査会としては、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 10%投与群における雄で 6.6 g/kg 体重/日、雌で 7.0 g/kg 体重/日と判断した。

事務局より：

178 回添加物専門調査会のご議論を踏まえ、Berecochea-Lopez ら（2009）の知見を理由とともに参考資料として記載しました。ご確認をお願いいたします。

中江専門委員：

ハムスター12 週間試験について、有効性に関する評価を目的とした試験なので参考資料にした、というのは専門調査会なり親委員会なりの内部的な議論の結果なので、それ自体はその通りなのですが、この記載ではそのことと、それならなんのために評価書に記載されているのかが読者にわかりません。参考資料であっても評価書に記載した理由を記載することが必要だと思います。

同じくハムスター12 週間試験について、記載されている所見は、高脂肪食による変化に対するキチングルカンの効果（有効性）ですが、そのことが明確に記載されていないため、キチングルカンそのものの（正常状態に対する）生体影響であるかのような誤解を生みかねないので、修正が必要だと思います。さらに言えば、この試験を参考資料に残した意味、つまり「特に毒性影響がないこと」に関する記載がどこにもないことについては、再考が必要だと思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、参考資料とした理由等の記載を修正いたしました。

中江専門委員：

試験の冒頭部に「高用量群でも毒性影響は認められなかった知見」と記載してあっても、当該試験結果が被験物質自体の生体影響であるかのような印象を与えかねないことに変わりないと思います。

c. 参考資料

以下の知見は、キチングルカンの有効性に関する評価を実施するために行った試験であり、高脂肪食を摂取させた試験であるが、高用量群でも毒性影響は認められなかった知見であり、本品目の安全性検討の参考となることから参考資料とした。

12 週間経口投与試験（ハムスター）（Berecochea-Lopez ら（2009）；FSANZ（2017）にて引用）

Syrian golden ハムスター（雄、各群 12 匹）に、キチングルカンを表 7 のとおり投与群を設定して、12 週間強制経口投与する試験が実施されている。

表 7 投与群の設定

用量 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)	21.4 (低用量群)	42.8 (高用量群)
-----------------	---------	-------------	-------------

その結果、以下の所見が認められた。

- ・ 高用量群における、飼料効率（35%）及び体重増加量（30%）の有意な減少。
- ・ 低用量群及び高用量群における、血清トリグリセリドの有意な減少（それぞれ 20%又は 39%）。
- ・ 高用量群における、心臓でのスーパーオキシドアニオン産生量の有意な減少（25%）。
- ・ 低用量群及び高用量群における、大動脈のコレステロール（79%）及び脂肪線条の蓄積（低用量群で 87%、高用量群で 97%）の有意な減少。
- ・ 低用量群及び高用量群における、肝臓でのグルタチオンペルオキシダーゼ活性（低用量群で 38%、高用量群で 120%）及びスーパーオキシドジスムターゼ活性（低用量群で 7%、高用量群で 45%）の有意な増加、並びにチオバルビツール酸反応物濃度（低用量群で 77%、高用量群で 85%）の有意な減少。

なお、摂餌量、総コレステロール及び HDL-C に影響は認められなかった。

（参照 34）【93】

FSANZ（2017）は、上記の所見は、有害影響ではなく有効性であるとし、本試験における NOAEL を 42.8 mg/kg 体重/日としている。（参照 21）【33】

【178 回添加物専門調査会と同様記載】

中江専門委員：

「ASAT」について、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの略語としては、「ASAT」も確かに使われますが、「AST」の方が遙かに一般的です。あえて「ASAT」を使うのであれば、なんらかの方法（たとえば脚注）で「AST」という一般的な略語について記載しておくのがいいと思います。

事務局より：

原著において、「ASAT, aspartate aminotransferase」と記載されておりましたので、「ASAT」と記載させていただきました。評価書の記載としては、一般的な記載として、「AST」に変更することでよろしいでしょうか。又は、「AST」に変更した上で、脚注に「原著においては、「ASAT, aspartate aminotransferase」と記載されている。」と追記する方がよろしいでしょうか。

中江専門委員：

御提案の第2案（「AST」に変更した上で、脚注に「原著においては、「ASAT, aspartate aminotransferase」と記載されている。」と追記する）が親切かつ丁寧でよいと思います。

事務局より：

本文を修正させていただきました。

【178 回添加物専門調査会と同様記載】

事務局より：

次の知見につきましては、評価書にどのように記載すべきでしょうか。

なお、当該知見については、①本試験は対照群のほかに3段階の投与群が設定されていないこと、②有効性を検討する目的で実施された試験であること、③本試験での用量は最高用量においても、前述の2つの反復投与試験と比べて低用量であることが特徴としてございます。

12 週間経口投与試験（ハムスター）（Berecochea-Lopez ら（2009）；FSANZ（2017）にて引用）

Syrian golden ハムスター（雄、各群 12 匹）に、キチングルカンを表※のとおり投与群を設定して、12 週間強制経口投与する試験が実施されている。

表※ 投与群の設定

キチングル カン	用 量 （ mg/kg 体重/日）	0（対照群）	21.4（低用量群）	42.8（高用量群）
-------------	----------------------	--------	------------	------------

その結果、以下の所見が認められた。

- ・ 高用量群における、飼料効率（35%）及び体重増加量（30%）の有意な減少。
- ・ 低用量群及び高用量群における、血清トリグリセリドの有意な減少（それぞれ 20% 又は 39%）。
- ・ 高用量群における、心臓でのスーパーオキシドアニオン産生量の有意な減少（25%）。
- ・ 低用量群及び高用量群における、大動脈のコレステロール（79%）及び脂肪線条の蓄積（低用量群で 87%、高用量群で 97%）の有意な減少。
- ・ 低用量群及び高用量群における、肝臓でのグルタチオンペルオキシダーゼ活性（低用量群で 38%、高用量群で 120%）及びスーパーオキシドジスムターゼ活性（低用量群で 7%、高用量群で 45%）の有意な増加、並びにチオバルビツール酸反応物濃度（低用量群で 77%、高用量群で 85%）の有意な減少。

なお、摂餌量、総コレステロール及び HDL-C に影響は認められなかった。（参照 ）【93】
FSANZ（2017）は、上記の所見は、有害影響ではなく有効性であるとし、本試験における NOAEL を 42.8 mg/kg 体重/日としている。（参照 ）【33】

中江専門委員：

ハムスター試験の扱いについては、これだけなら、削除するか、投与群が 2 用量しかないので NOAEL が得られない（？）が（最高用量を含む）実験条件の下で有害影響がなかったことに留意する旨を記載するか、のいずれかでいいと思います。しかし、ヒト介入試験で投与群が 2 用量しかないのに NOAEL を得て、しかもそれを MOE 評価に用いているので、それとの整合性を取る必要があります。後者を活かすためには、理屈をこねくり回すより、ハムスター試験でも四の五の言わずに NOAEL を出しておけば良いのではないのでしょうか。

横平専門委員：

「FSANZ（2017）は、上記の所見は、有害影響ではなく有効性であるとし、本試験における NOAEL を 42.8 mg/kg 体重/日としている。」
この文章に賛同です。

この報告の問題点は、

- 1, 2 用量
 - 2, 用量設定がかなり低い
 - 3, キチングルカンの動脈硬化抑制についての有効性評価である
- の 3 点と思います。

FSANZ（2017）がこの報告から NOAEL を結論づけているのに対し、今回の評価書でこの報告を削除するのはそれなりの理由が必要だと思います。

過去の報告を参照する上で 3 用量の設定が必須でないならば、「用量がかなり低いから」および「有効性評価だから」の 2 つのみでは削除の理由として不足だと考えます。

石塚専門委員：

今まで NOAEL を設定できないとしたのは一用量の時であったと記憶しております。今回も削除せず、下記の通り、NOAEL も記載して良いかと思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえまして、本試験については、評価書に記載の上、以下のとおりまとめることでいかがでしょうか。

本専門調査会としては、本試験はキチングルカンの有効性に関する評価を実施するために行った試験であり、用量設定が低く、最高用量を含む実験条件下では有害影響は確認できなかったが、本試験の NOAEL としては 42.8 mg/kg 体重/日と判断した。

④ 発がん性及び生殖発生毒性

キチングルカン[®]を被験物質とした発がん性及び生殖発生毒性に関する知見は提出されていない。

本専門調査会としては、キチングルカンの投与による発がん性及び生殖発生毒性については、試験が行われたとの報告が認められないことから、評価できないと判断した。

⑤ ヒトにおける知見

介入研究 (Bays ら (2013) ; FSANZ (2017) にて引用)

健常人 (男性 60 名、女性 70 名、21~70 歳、LDL コレステロール 3.37-4.92mmol/l) を対象に、酸化 LDL 減少を目的として、プラセボ、キチングルカン 1.5 g/日又はキチングルカン 4.5 g/日に割り付け、6 週間服用させる二重盲検プラセボ対照試験が行われている。

その結果、以下の所見が認められた。

- ・ 一部の被験者では軽度から中等度の胃腸の愁訴を報告したが、その頻度は 2 群のいずれもプラセボ対照群との間に有意差はなかった。
- ・ キチングルカン 4.5 g/日群の 1 人は、逆流性胃腸炎の悪化を報告した。
- ・ 4.5 g/日群において、血清酸化 LDL が有意に減少した。

なお、心拍数、体重、血液学所見、臨床化学所見、収縮期血圧及び拡張期血圧に投与に関連した有意な変化はなかった。キチングルカンの摂取は、総コレステロール、HDL-C、トリグリセリド、グルコース及びインスリンの血清レベル並びに尿中 F2-イソプロスタノールレベルに有意に影響を及ぼさなかった。(参照 35) 【78】

FSANZ (2017) は、軽度から中等度の胃腸障害は有害作用ではないとし、本研究は安全性又は忍容性の研究を意図したものではないが、キチングルカン 4.5 g/日の摂取は健康な被験者におけるいかなる副作用とも関連していないと結論付けている。(参照 21) 【33】

本専門調査会としては、本試験での結果から、ヒトがキチングルカンを 4.5 g/日摂取してもは毒性影響がは認められなかったと判断した。、本試験にお

1 ける NOAEL を本試験の最高用量である 4.5 g/日 (81 mg/kg 体重/日) と判
2 断した。

3

事務局より：

Bays ら (2013) が実施した試験は、研究の質の程度としては、一定レベルの以上 (研究デザイン等を踏まえ、当該試験結果は妥当と判断できる) であり、ヒトにキチングルカン を 4.5 g/日 投与しても毒性影響が見られていないという結論に足る試験であると結論づけてよろしいでしょうか。

祖父江専門委員：

「当該試験 (文献番号：78) については、研究の質の程度としては、一定レベルの以上 (研究デザイン等を踏まえ、当該試験結果は妥当と判断できる) であり、ヒトにキチングルカン を 4.5 g/日 投与しても毒性影響が見られていないという結論に足る試験である」と判断します。ただし、4.5 g/日を NOAEL として扱うのはやや違和感があり、「栄養成分関連添加物に関する食品影響評価指針」にある最大観察摂取量 (HOI: highest observed intake) として扱う方が適切ではないかと思えます。

事務局より：

本試験の結論として、NOAEL 等を用いた記載ではなく、ヒトに当該量を投与した結果、毒性影響が認められなかったことを記載しております。

4

【178 回添加物専門調査会と同様記載】

中江専門委員：

本試験では 2 投与群しかないのに NOAEL を設定していますが、これは前述のハムスター試験に対する態度と矛盾します。ヒト試験なので重要であります。本来なら、NOAEL がどうこうということではなく、(最高用量を含む) 実験条件の下で有害影響がなかったことを指摘すれば十分だと思います。しかし、この試験の「NOAEL」が食品健康影響評価における MOE の基礎になっているので、NOAEL を求めないわけにいかないでしょうから、動物実験との扱いの違い (2 投与用量で NOAEL を求めるか、求めないか) の正当性を明確にさせていただく必要があると思います。

事務局より：

「添加物に関する食品健康影響評価指針」の「2 毒性試験 (1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験」において、「用量段階は、対照群のほかに少なくとも 3 段階の投与群を設定する。」と記載されている一方で、「第 3 ヒトにおける知見」では、「ヒトにおける適切な臨床試験、疫学データ等があれば活用する。」と記載されております。こちらを踏まえまして、ヒト知見において、NOAEL を求めさせていただきました。

中江専門委員：

ヒト介入試験の扱いについて、まず申し上げておくと、私は、これから NOAEL を求めて MOE 評価に用いていることを支持します。しかし、だからこそ、前項に述べたハムスター試験との整合性は必要です。評価書最新版の事務局コメントにある指針の「2 毒性試験 (1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験」は、確かに 3 用量以上の投与群の設定を求めています。これは当該指針に基づいて新たに試験を行う場合の記載であって、既存の文献情報を用いる場合に 3 用量以上の投与群がなければ NOAEL を求めない、または、得られない、ということを意味していません。後者については、これまで投与群 2 用量でも NOAEL を出していたと思いますし、いずれにしても an expert judgement の対象です。

一方、「第3 ヒトにおける知見」では「ヒトにおける適切な臨床試験、疫学データ等があれば活用する。」と記載されていて、もちろんそれはその通り、そうすべきであるのですが、だからと言ってなにをやってもいいというわけではありません。ひとつの評価書の中で（本当はすべての調査会のすべての評価書の間で、ですが）データの取り扱いに明らかな不整合があるのは、どう考えても好ましくありません。私としては、ハムスター試験を削除するか、前項で述べたように、ハムスター試験で（最高用量を含む）実験条件の下で有害影響がなかったことを強調すると共に NOAEL を求めることをお勧めします。そうしておけば、ヒト介入試験については、なにも言わずに現状のままで問題なくなります。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、12 週間経口投与試験（ハムスター）につきまして、当該試験において、取扱い等を検討させていただきました。

⑥ 毒性のまとめ

キチングルカンの遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性は認められないと判断した。

発がん性及び生殖発生毒性については、試験が行われたとの報告が認められないことから、評価できないと判断した。

ラット 13 週間経口投与試験（Jonker ら（2010））において、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 10%投与群における雄で 6.6 g/kg 体重/日、雌で 7.0 g/kg 体重/日と判断した。

~~また、ヒトにおける知見の介入試験（Bays ら（2013））において、ヒトがキチングルカン本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 4.5 g/日を摂取しても毒性影響は認められなかった（81 mg/kg 体重/日）と判断した。~~

本専門調査会としては、ヒトの介入試験を含む、収集された試験からは、十分に高用量まで有意な有害影響が認められなかったと判断した。

事務局より：

178 回添加物専門調査会の議論を踏まえ、ヒトの介入試験からは、4.5 g/日摂取しても毒性影響は認められなかった旨を記載し、専門調査会の判断として、ご提案い

ただいた「ヒトの介入試験を含む、収集された試験からは、十分に高用量まで有意な有害影響が認められなかったと判断した。」を記載しました。

1

【178 回添加物専門調査会と同様記載】

事務局より：

遺伝毒性の試験成績は限られていますが、本品の使用方法や反復投与毒性の結果等から、どのように考察できるでしょうか。

中江専門委員：

「ヒトの介入試験を含む、収集された試験からは、十分に高用量まで有意な有害影響が認められなかった.」と結論していいと思います.

石塚専門委員：

中江先生のご意見に異論ございません。

横平専門委員：

異論はございません。

2

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

指定等要請者は、キチングルカンはろ過助剤であり、ワインに不溶であることから、他の不溶物とともに、ぶどう酒中で沈降する。これが最終製品に残存すると商品としての価値を損なうことから、各種ろ過工程において除去され、残存していないことは目視等で確認されること、また、キチングルカンの使用基準案では、最終食品の完成前に除去しなければならないとされていることを説明している。一方で、キチングルカンが使用基準案の最大量で使用され、その全てが残存した場合を仮定し、我が国でのぶどう酒消費量からキチングルカンの最大摂取量を推計している。(参照 2)【概要書】

本専門調査会としては、ろ過助剤の用途で用いられ、ぶどう酒の製造工程で取り除かれること及び表 1 の使用基準案において、「使用したキチングルカンは、最終食品の完成前に除去しなければならない」とされているものの、指定等要請者から検出限界値や残存量に関する知見が示されていないことを踏まえ、過大な見積もりとなることを前提に、キチングルカンが使用基準案の最大量で使用され、その全てが残存した場合を仮定するという指定等要請者の考えのとおり一日摂取量の推計を行った。

なお、指定等要請者は、キチングルカンはきのこ類等の食品にも含まれると説明しているが、本専門調査会としては、添加物「キチングルカン」は、*A. niger* を加工したものであるため、添加物「キチングルカン」の摂取量について推計を行うこととした。(参照 2)【概要書】

【178 回添加物専門調査会と同様記載】

事務局より：

177 回添加物調査会のご指摘を踏まえ、本文に追記しました。

【177 回添加物専門調査会と同様記載】

事務局より：

指定等要請者は、概要書において使用基準案やワインの製造工程でキチングルカンが除かれぶどう酒中に残存しないことを説明している一方で、チングルカンが使用基準案の最大量で使用され、その全てが残存した場合を仮定した推計を実施しています。また、キチングルカンに関して、検出限界値が示されておらず、添加したキチングルカンが、仮に分解され溶解したとしても分解産物とワイン中の成分の判別が困難と説明しています。

そこで、過大な見積もりとなる前提で、最大量で使用され、その全てが残存した場合を仮定した一日摂取量の推計行案としています。ご確認をお願いします。

西専門委員：

過大な見積もりとなることを前提とした今回の推計方法で問題ないと思います。

1. 対象食品の摂取量

添加物「キチングルカン」の使用は、表 1 の使用基準案により、「ぶどう酒の製造に用いる果汁及びぶどう酒」に限られることから、添加物「キチングルカン」の対象食品の摂取量は、ぶどう酒の摂取量に基づき検討を行った。

「国税庁平成 30 年度分酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）」によれば、2018 年度果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量は、それぞれ 352,046 kL/年及び 9,955 kL/年であり、合計は 362,001 kL/年であるとされる。（参照 36）【追 1】

指定等要請者は、果実酒にはブドウのほかリンゴ、ナシなどの果実を原料とするものもあるが、ブドウを原料としたものが主であるとし、過大な見積もりにはなるが、果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量を我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量とみなしている。（参照 2）【概要書】

指定等要請者の推計を踏まえると、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量（362,001 kL/年）を成人人口（104,013 千人）で除した値を成人 1 人当たりのぶどう酒の年間飲酒量と仮定し、1 日当たりに換算すると、成人 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量は、9.54 mL/人/日と推計した。（参照 36）【追 1】

さらに、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取され、摂取量に差が生じる可能性を考慮し、平成 30 年国民健康・栄養調査において、飲酒習慣のある者（週に 3 日以上、飲酒日 1 日あたり清酒換算で 1 合以上飲酒すると回答した者）の割合（19.8%）を成人人口に乗じて計算した場合、当該対象者全てがぶどう酒を摂取したと仮定した 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量は、48.2 mL/人/日と推計した。

（参照 37）【追 2】

このため、本専門調査会としては、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮し、飲酒習慣のある者から算出した 48.2 mL/人/日を 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量とする。

【178 回添加物専門調査会と同様記載】

事務局より：

グレーマーカー部は、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸の評価書案の記載と同様です。

2. キチングルカンの摂取量

本専門調査会としては、キチングルカンが使用基準案における最大量（5 g/L）で使用され、その全てがぶどう酒中に残存した場合を仮定し、1. で算出した 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量（48.2 mL/人/日）を踏まえ、ぶどう酒からのキチングルカンの推定一日摂取量は、4.37 mg/kg 体重/日と推計した。

【178 回添加物専門調査会と同様記載】

事務局より：

177 回添加物調査会におけるご指摘を踏まえ、平成 30 年度の酒類販売（消費）数量等

の状況表及び平成 30 年の国民健康・栄養調査に基づいたぶどう酒推定摂取量に修正したことに伴い、キチングルカンの推定摂取量を計算し直しました。

3. 摂取量推計等のまとめ

本専門調査会としては、過大な見積もりとなることを前提に、飲酒習慣のある者から算出したぶどう酒推定一日摂取量 (48.2 mL/人/日) 及び添加物「キチングルカン」の使用基準案の最大量 (5 g/L) に基づき、使用基準策定後におけるキチングルカンの推定一日摂取量を 4.37 mg/kg 体重/日と推計した。

【178 回添加物専門調査会と同様記載】

事務局より：

177 回添加物調査会におけるご指摘を踏まえ、「過大な見積もりとなることを前提に、」に関して、記載が重複しないように本文を修正しました。

1 IV. 食品健康影響評価

2

事務局より：

「毒性のまとめ」の記載を踏まえ、毒性に関する記載を変更しております。また、添加物「キチングルカン」は、以下の観点から、本使用基準（案）の下では、安全性に懸念がないと考えたとしております。

なお、記載方法は、【参考】のとおり、過去の品目を参考にしております。

- ・ 最終食品の完成前に除去されること（推定一日摂取量はあくまで過大な見積り）
- ・ 不溶性であり、消化管での吸収はほとんど起こらないこと
- ・ ヒトの介入試験を含む、収集された試験からは、十分に高用量まで有意な有害影響が認められなかったこと

【参考】

・ ビオチン（2014 年 1 月）：栄養強化剤

ビオチンの体内動態及び一般薬理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。

本委員会としては、ビオチンについて遺伝毒性の懸念はないと判断した。

本委員会としては、ビオチンについての急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、信頼できる NOAEL/LOAEL を得られる知見はないと判断した。

本委員会としては、ヒトにおける知見として、我が国において、ビオチンが医薬品等として 2 mg/人/日までの用量で使用されており、副作用等の報告が認められないこと、規格基準改正要請者から提出された資料や国際機関等における評価を参照する限り、海外の症例報告等においてもビオチンの摂取が原因と考えられる有害事象の報告が認められておらず、耐容上限摂取量が設定されていないこと及び栄養素として摂取すべきものとされていることを総合的に評価し、現時点で得られている知見を検討した結果、各種毒性の懸念はないと判断した。また、発がん性に係る知見は認められなかった。

以上を踏まえ、本委員会としては、現時点で得られている知見を総合的に勘案すると、添加物「ビオチン」について、添加物として適切に使用される限りにおいて、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと評価した。

・ ヒドロキシプロピルメチルセルロース（2006 年 8 月）（評価結果）：賦形剤等

HPMC は、体内動態に関する試験の結果から、ほとんど体内に吸収されないと考えられる。また、毒性試験の結果から、本物質は遺伝毒性及び発がん性はなく、類縁の加工セルロースを用いた試験結果を参考にすると生殖発生毒性も示さないと考えられる。毒性試験で認められた主な所見は、難消化性の食物繊維を大量摂取した際にみられるものと同様、軟便等の消化管への軽度な影響であり、ヒトに高用量の HPMC を投与した場合でも特段問題となる影響はみられなかった。

これらのことから総合的に判断すると、本物質は極めて毒性の低い物質であると考えら

れる。さらに、限られたデータではあるが、既に使用が認められている海外における使用量をもとに推定したわが国における一日推定摂取量と反復投与試験の結果から得られた NOAEL との乖離も大きい。

なお、本物質は、わが国において既に食品添加物として一部の食品に使用され、また医薬品分野でも使用経験があり、これまでに安全性に関して特段問題となる報告はない。JECFA では、HPMC を含む 7 種の加工セルロースについて、1989 年に「ADI を特定しない」と評価している。

以上から、HPMC が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと評価した。

1

【178 回添加物専門調査会と同様記載】

事務局より：

現在の評価書案の記載に基づき、食品健康影響評価のたたき台を作成しました。

本品目は、製成後の各種ろ過工程において除去され、残存していないことは目視等で確認されること及び使用基準案で最終食品の完成前に除去しなければならないことが示されており、摂取量は少ないことが想定されます。

このことから、ばく露マージンの評価を行う方向性で案を作成しましたので、ご確認をお願いいたします。

なお、上述のとおり、生産菌株の安全性については、現在の評価書案の記載に基づき記載しておりますが、今後の議論次第で必要に応じて、追記等を行います。

また、遺伝毒性に関しては、毒性のまとめの記載を転記する予定です。

宇佐見専門委員：

ヒト知見で求めた NOAEL（求められること自体怪しいですが）は、ヒトとの動物種差がないので、動物実験で求めた NOAEL とは扱いが異なると思います。

2

3 本専門調査会としては、キチングルカンの製造を目的として適切に管理された *A.*
4 *niger* については、キチングルカンの添加物としての摂取において問題となるような
5 病原性の懸念はないと判断した。

6 また、添加物「キチングルカン」由来のフモニシン及びオクラトキシン A について
7 は、それぞれ過大な見積もりで最大ばく露量を推計しても、総フモニシン量及び総オ
8 クラトキシン A 量はそれぞれの TDI を超えないこと等から、健康に悪影響を及ぼす
9 可能性は低いと判断した。

10 なお、上述の推計に用いた菌株以外の菌株が使用されることが否定できないことか
11 ら、カビ毒汚染の定期的なモニタリングの検討など、リスク管理機関において、十分
12 に配慮する必要があると考えた。

13 キチングルカンを構成するキチン及びβ-グルカンについては、安全性に関して特
14 段の懸念はないと判断し、本品目の安全性の検討に当たっては、キチングルカンにつ
15 いて検討することとしたが、キチングルカンが不溶性であることから消化管での吸収

1 はほとんど起こらないと考えた。

2 キチングルカンの遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性は認めら
3 れないと判断した。

4 ラット 13 週間経口投与試験 (Jonker ら (2010)) において、本試験における NOAEL
5 を本試験の最高用量である 10%投与群における雄で 6.6 g/kg 体重/日、雌で 7.0 g/kg
6 体重/日と判断した。

7 ヒトの介入試験 (Bays ら (2013)) において、ヒトがキチングルカンを 4.5 g/日摂
8 取しても毒性影響は認められなかったと判断した。

9 本専門調査会としては、ヒトの介入試験を含む、収集された試験からは、十分に高
10 用量まで有意な有害影響が認められなかったと判断した。急性毒性及び反復投与毒性
11 試験並びにヒトにおける知見を検討した結果、最も低い NOAEL が得られたヒトにお
12 ける知見から、その試験の最高用量である 4.5 g/日 (81 mg/kg 体重/日) をキチング
13 ルカンの NOAEL と判断した。

14 摂取量については、過大な見積もりとなることを前提に、使用基準案の最大量に基
15 づき、使用基準策定後におけるキチングルカンの推定一日摂取量を 4.37 mg/kg 体重
16 /日と推計した。

17 ~~キチングルカンは、各種ろ過工程において除去され、残存していないことが目視等~~
18 ~~で確認されること及び使用基準案で最終食品の完成前に除去しなければならないと~~
19 ~~されており、その摂取量は少ないと考えられることから、本専門調査会としては、ば~~
20 ~~く露マージンを用いた評価を実施することとした。添加物「キチングルカン」の使用~~
21 ~~に係るキチングルカンの我が国における推定一日摂取量 (4.37 mg/kg 体重/日) は過~~
22 ~~大な見積もりであり、使用基準案において、添加物「キチングルカン」は、最終食品~~
23 ~~の完成前に除去されること、不溶性であり、消化管での吸収はほとんど起こらないこ~~
24 ~~と、ヒトの介入試験を含む、収集された試験からは、十分に高用量まで有意な有害影~~
25 ~~響が認められなかったことを総合的に評価し、現時点で得られている知見を検討した~~
26 ~~結果、各種毒性の懸念はないと判断した。NOAEL (81 mg/kg 体重/日) は、ヒトに~~
27 ~~おける知見から得られた NOAEL であり、その試験の最高用量であったことを考慮す~~
28 ~~ると、NOAEL と一日摂取量との間に十分なマージンが存在することから、~~

29 以上を踏まえ、本専門調査会としては、添加物「キチングルカン」が添加物として
30 適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えた。

31 中江専門委員：

「また、添加物「キチングルカン」由来のフモニシン及びオクラトキシン A につ
いては、それぞれ過大な見積もりで最大ばく露量を推計しても、フモニシン及びオ
クラトキシン A の総ばく露量は各 TDI を超えないこと等から、健康に悪影響を及
ぼすおそれは低いと判断した。」という文の「各 TDI」は、「それぞれの TDI」の方
がいいと思います。

MOE 評価という表現は使わない、という理解でよろしいでしょうか？

事務局より：

「各 TDI」という記載は「それぞれの TDI」に変更しました。また、食品健康影響評価としては、MOE 評価という表現ではなく、毒性のまとめの記載である「ヒトの介入試験を含む、収集された試験からは、十分に高用量まで有意な有害影響が認められなかった」という結果に加え、添加物「キチングルカン」の特徴を総合的に評価することで、安全性に懸念がないと判断できるものとして案を作成しております。

1 <別紙 1 : 略称>

2

略称	名称等

3

事務局より：
追って作成いたします。

4

1 <参照>

事務局より：

国際機関の評価書等の記載は、追って修正させていただきます。

2

- 1 【委員会資料】厚生労働省：「キチングルカン」の食品安全基本法第 24 条に基づく食品健康評価について，第 774 回食品安全委員会（令和 2 年 2 月 25 日）
- 2 【概要書】独立行政法人酒類総合研究所：キチングルカンの食品添加物新規指定のための概要書
- 3 【3】 International Organisation of Vine and Wine: International oenological codex-chitin-glucan, 2009
- 4 【31】 European Food Safety Authority: Scientific opinion on the safety of “chitin-glucan” as a novel food ingredient. EFSA Journal 2010; 8(7): 1687
- 5 【35】 WIPO: (WO2003068824) CELL WALL DERIVATIVES FROM BIOMASS AND PREPARATION THEREOF, 2003
- 6 【44】 Andersen MR, Lehmann L, Nielsen J: Systemic analysis of the response of *Aspergillus niger* to ambient pH. Genome Biology, 2009; 10: R47
- 7 【42】 日本醸造協会：醸造物の成分，1999
- 8 【7】 Sietsma JH, Wessele JGD: Evidence for covalent linkages between chitin and β -glucan in a fungal wall. Journal of General Microbiolog, 1979; 114: 99-108
- 9 【9】 Kulev D, Negrutsa I: Chitin-glucan complex-food additive with sorbent properties. Journal of Hygienic Engineering and Design, 2017
- 10 【12】 Marchal R, Lallement A, Jeandet P, Establet G: Clarification of muscat musts using wheat proteins and the flotation technique. J. Agric. Food Chem., 2003; 51: 2040-2048
- 11 【14】 International Organisation of Vine and Wine: International code of oenological practices, 2.1.23 fining using chitin-glucan.
- 12 【15】 International Organisation of Vine and Wine: International code of oenological practices, 3.4.17 Treatment using chitin-glucan
- 13 【16】 Bornet A, Teissedre PL: Chitosan, chitin-glucan and chitin effects on minerals (iron, lead, cadmium) and organic (ochratoxin A) contaminants in wines. Eur Food Res Technol, 2008; 226: 681-689
- 14 【4】 厚生労働省，第 9 版 食品添加物公定書，2018
- 15 【17】 Codex Alimentarius Commission: Online food additive index, 2019
- 16 【25】 Food and Drug Administration: Agency response letter GRAS notice No. GRN 000412, 2012
- 17 【21】 Commission Regulation (EU) No 53/2011 of 21 January 2011 amending Regulation (EC) No 606/2009 laying down certain detailed rules for implementing Council Regulation (EC) No 479/2008 as regards the categories of grapevine products, oenological practices and the applicable restrictions. Official Journal of the European Union, 2011: L19
- 18 【28】 Foods Standards Australia New Zealand: Australia New Zealand Food Standards Code —Schedule 18— Processing aids.
- 19 【27】 Foods Standards Australia New Zealand: Australia New Zealand Food Standards Code —Schedule 4.5.1— Wine production requirements (Australia only)

-
- ²⁰ 【34】 食品安全委員会：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」, 2014
- ²¹ 【33】 Food Standards Australia New Zealand: Risk and technical assessment - Application A1127. Supporting document 1, 2017; [11-17]
- ²² 【57】 Schuster E, Dunn-Coleman N, Frisvad JC, Van Dijck PW: On the safety of *Aspergillus niger* - a review. Appl Microbiol Biotechnol, 2002; 59(4-5): 426-435
- ²³ 【58】 Frisvad JC, Smedsgaard J, Samson RA, Larsen TO, Thrane U: Fumonisin B2 production by *Aspergillus niger*,” J Agric Food Chem., 2007; 55: 9727-9732
- ²⁴ 【61】 Frisvad JC, Larsen TO, Thrane U, Meijer M, Varga J, Samson RA: Fumonisin and ochratoxin production in industrial *Aspergillus niger* strains. PLoS One, 2011
- ²⁵ 【87】 USDA: ARS (NRRL) Culture Collection, 2020
- ²⁶ 【65】 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果について（フモニシン）, 2017
- ²⁷ 【67】 サンタクルーズバイオテクノロジー：Fumonisin B2 (CAS 116355-84-1)
- ²⁸ 【55】 堀井幸江, 橋口知一, 伊木由香理, 須藤茂俊：LC/MS/MSによる国産ワイン中のオクラトキシン A の分析. J. ASEV Jpn, 2010: Vol. 21; No. 1, 3-7
- ²⁹ 【88】 厚生労働省：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会食品規格部会資料 食品中のオクラトキシン A の規格基準の設定について（案）, 2017
- ³⁰ 【54】 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果について（オクラトキシン A）, 2014
- ³¹ 【73】 Jonker D, Kuper CF, Maquet V, Nollevaux G, Gautier S: Subchronic (13-week) oral toxicity study in rats with fungal chitin-glucan from *Aspergillus niger*. Food and Chemical Toxicology, 2010; 48: 2695-2701
- ³² 【74】 Marzorati.M, Maquet.V, Possemiers.S: Fate of chitin-glucan in the human gastrointestinal tract as studied in a dynamic gut simulator (SHIME). Journal of Functional Foods, 2017.
- ³³ 【76】 Chorvatovicova D, Machova E, Sandula J: Ultrasonication: the way to achieve antimutagenic effect of carboxymethyl-chitin-glucan by oral administration. Mutation Research, 1998; 412: 83-89
- ³⁴ 【93】 Arlet BL, Kelly D, Emilie V, Marlène G, Aurélie B, Pierre-Louis T, et al.: Fungal Chitin-Glucan From *Aspergillus Niger* Efficiently Reduces Aortic Fatty Streak Accumulation in the High-Fat Fed Hamster, an Animal Model of Nutritionally Induced Atherosclerosis. EJ Agric Food Chem, 2009; 57(3):1093-98
- ³⁵ 【78】 Bays HE, Evans JL, Maki KC, Maquet V, Cooper R, Anderson JW: Chitin-glucan fiber effects on oxidised low-density lipoprotein: a randomized controlled trial. European Journal of Clinical Nutrition, 2013; 67: 2-7
- ³⁶ 【追 1】 国税庁：第 6 表 酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）. 平成 30 年度分 酒税課税関係等状況表, 2018
- ³⁷ 【追 2】 厚生労働省：平成 30 年国民健康・栄養調査報告, 2020