

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 185 回 会 合 議 事 録

1. 日時 令和4年6月22日（水） 14:00～16:03

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 令和4年度食品安全委員会運営計画について
- (2) L－システイン塩酸塩に係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

【添加物専門調査会専門委員】

梅村座長、朝倉専門委員、石塚専門委員、伊藤清美専門委員、伊藤裕才専門委員、
澤田専門委員、高須専門委員、多田専門委員、田中専門委員、戸塚専門委員、
中江専門委員、西専門委員、前川専門委員、増村専門委員、松井専門委員、
横平専門委員

【専門参考人】

頭金専門参考人

【食品安全委員会委員】

浅野委員、川西委員、脇委員

【事務局】

鋤柄事務局長、中事務局次長、近藤評価第一課長、井上評価情報分析官、
川嶋課長補佐、杉山係長、末永評価専門職、沖山技術参与、庄司技術参与

5. 配布資料

資料1 令和4年度食品安全委員会運営計画

資料2 添加物評価書「L－システイン塩酸塩」（案）

資料3 食品に通常存在している物質に係る摂取量推計方針について

資料4 「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）」に係る確認書について

参考資料1 L－システイン塩酸塩の食品健康影響評価に係る補足資料（令和4年6月
6日付け提出）

6. 議事内容

○梅村座長 それでは定刻となりましたので、第185回「添加物専門調査会」を開催いたします。

本日は、新型コロナウイルス感染症の拡大防止のため「令和2年4月9日食品安全委員会決定『テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について』」に基づき、ウェブ会議システムを利用して参加いただく形で行います。

本調査会は、原則として公開となっておりますが、新型コロナウイルス感染症対策のために、本日は傍聴の方においでいただきずに開催することといたします。

また、本調査会の様子については、食品安全委員会のYouTubeチャンネルにおいて、Webexの画面をビデオキャプチャーしたものを動画配信しております。

先生方には、御多忙のところ御出席いただきまして、誠にありがとうございます。

現在、16名の専門委員に御出席いただいております。

伊藤裕才専門委員、戸塚専門委員、前川専門委員は、御都合により、途中で御退席と伺っております。

北條専門委員は、御都合により御欠席との御連絡をいただいております。

また、専門参考人として、頭金先生に御出席いただいております。

高橋先生は、本日、御出席いただいておりますが、事前にコメントをいただいておりますので、議事次第には、欠席専門参考人としてお名前を記載させていただきました。

また、食品安全委員会からも委員の先生が御出席です。

それでは、まず、事務局から専門委員の改選について報告を行ってください。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

令和4年4月1日付で専門委員の改選がございましたので、任命、再選されました先生方を御報告いたします。

石塚真由美専門委員でございます。

澤田典絵専門委員でございます。

田中徹也専門委員でございます。

中江大専門委員でございます。

増村健一専門委員でございます。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

先生方、どうぞよろしくお願いいたします。

さて、再選された石塚専門委員には、これまで高須専門委員とともに、座長代理をお務めいただいております。

座長代理は、食品安全委員会専門調査会等運営規程第2条第5項にございますが、座長に事故があるときに職務を代理していただく専門委員です。

今期も私は、石塚専門委員に引き続き座長代理を務めていただきたいと考えておりますが、よろしいでしょうか。

(専門委員同意)

○梅村座長 それでは、1人目として石塚専門委員、2人目に高須専門委員の順で代理をお願いしたいと思います。

よろしくお願いいたします。

それでは、お手元に「第185回添加物専門調査会議事次第」を配布しておりますので、御覧いただきたいと思います。

まず、事務局から配布資料の確認と「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。

○川嶋課長補佐 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「令和4年度食品安全委員会運営計画」。

資料2「添加物評価書『L-システイン塩酸塩』（案）」。

資料3「食品に通常存在している物質に係る摂取量推計方針について」。

資料4「『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）』に係る確認書について」。

なお、資料4は、先生方から提出いただきました確認書を本日の資料としたものでございます。

参考資料1「L-システイン塩酸塩の食品健康影響評価に係る補足資料（令和4年6月6日付け提出）」。

以上でございます。

参考文献等は、タブレット端末又はウェブ会議システムで御出席の先生方は、事前にお送りしたCD等を御参照いただければと存じます。

資料に過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。

本日の議事につきまして、平成15年10月2日委員会決定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。

○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。

(専門委員同意)

○梅村座長 それでは、議事に入ります。

議事（1）「令和4年度食品安全委員会運営計画について」です。

事務局から説明してください。

○井上評価情報分析官 お手元の資料1「令和4年度食品安全委員会運営計画」について御説明させていただきます。

本日、令和4年度最初の専門調査会でございますので、令和4年度の食品安全運営委員会運営計画について御説明させていただきます。

おめくりいただきまして「目次」でございます。

全体の構成として「第1」に「令和4年度における委員会の運営の重点事項」を記載しております。

「第2」は「委員会の運営全般」を記載しておりまして「第3」以降に個別の内容を記載している構成でございます。

1ページでございますが、最初に、審議の経緯についてお示ししてございます。

2ページでございます。

「第1 令和4年度における委員会の運営の重点事項」でございます。

「(2) 重点事項」を御覧ください。

①から、次のページにかけまして④の4点を掲げております。

1点目が「食品健康影響評価の着実な実施」。

2点目は「②リスクコミュニケーションの戦略的な実施」。

次のページになりますが「③研究・調査事業の活用」。

「④海外への情報発信、国際会議等への参画及び関係機関との連携強化」でございます。同じく3ページの「第2 委員会の運営全般」の部分でございます。

3ページの(3)といたしまして「食品健康影響評価に関する専門調査会の開催」となります。

食品健康影響評価を的確に実施するため、専門調査会を開催する。また、効率的な調査審議を実施するため、ワーキンググループの設置などの取組を行うとしております。

先生方におかれましては、お忙しいことと思いますが、引き続きよろしくお願いいたします。

4ページを御覧ください。

「第3 食品健康影響評価の実施」についてでございます。

1の(1)として、リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件につきましては、早期に評価を終了するよう、計画的・効率的な調査審議を行うとしております。

(2)として、企業からの申請に基づき、リスク管理機関から要請を受けて行う食品健康影響評価につきましては、標準処理期間内に評価結果を通知できるよう、計画的な調査審議を行うとしていただいております。

続いて、2番でございます。

「評価ガイドライン等の策定」におきましては、今後、改正に向けた検討を予定している評価基準や指針を記載しているところでございます。

5ページ以降でございますが、先ほどの「重点事項」で取り上げられている項目などを

より詳細に記載しているところがございます。後ほど御確認いただければと思います。

簡単でございますが、令和4年度運営計画の説明は以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ただいまの説明について、コメント、質問などはございますでしょうか。

それでは、この計画に基づき、今年度も審議を進めてまいります。

では、議事（２）に進みたいと思います。

議事（２）「Ｌ－システイン塩酸塩に係る食品健康影響評価について」です。

事務局から説明してください。

○杉山係長 事務局の杉山でございます。

まず、資料の取扱いについて、今回、非開示の資料はございません。

資料２と参考資料１を御準備ください。

まず、体内動態について御説明させていただきます。

前回の調査会審議の結果、補足資料の提出を依頼することとなりました。

その結果、参考資料１のとおり、提出されています。

参考資料１の２ページの四角囲みがその内容です。

（１）として、Ｌ－システイン塩酸塩の体内動態に関する知見を提出すること。

（２）として、ラット１３週反復投与試験で肝細胞肥大などが認められており、その毒性評価のため、Ｌ－システイン塩酸塩による酵素誘導に関する知見を提出することの２点を依頼しております。

提出された体内動態に関する知見を基に、評価書案、資料２の１４ページ以降のとおり、作成しました。

１４ページにつきましては、吸収に関する内容です。

１７ページの２行目からが、Ｌ－システインと、その二量体のＬ－シスチンが相互で変換されているという内容です。

同じく、１７ページの６行目からは、ラットにおける試験の結果から、哺乳類の肝臓は、細胞内の遊離Ｌ－システインプールを調整していることを説明しています。

１８ページは、ヒトにおける試験で、含硫アミノ酸が不足した食事、又は充足した食事を摂取したときの血中動態を示しております。

２１ページは、２行目からが代謝に関する内容で、１３行目からは、具体的な経路についての詳細な記載になっています。

２１ページの２５行目からが排泄に関する内容です。

御担当の前川専門委員、松井専門委員に体内動態の項目を全体的に修正いただいております。

体内動態については、以上です。

○梅村座長 それでは、先生方にコメントをいただきたいと思うのですが、１４ページですか、前回調査会の議論に基づき、要請者から補足資料、参考資料１ですが、のとおり知

見が提出され、これを基に体内動態の記載案が作成されています。

松井先生、前川先生から御意見をいただいている、全体を修正してはいるのですが、松井先生、いかがでしょうか。

○松井専門委員 松井です。

適切に修正がなされていると思います。内容について、異議はありません。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

前川先生、いかがでしょう。

○前川専門委員 特に異議はございません。

以上です。

○梅村座長 そうしますと、その他、体内動態について、何か追加すべき事項等はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、引き続き「2. 毒性」について、事務局から説明してください。

○杉山係長 評価書案の24ページをお開きください。

「(1) 遺伝毒性」につきましては、前回の調査会で審議いただいておりますが、表中にある「用量等」と「試験結果」の欄につきまして、全体的に記載をそろえる方向で記載整備のみさせていただきました。

29ページをお開きください。

ラットの13週反復投与試験についてです。

前回御審議いただきましたが、論点の1つ目として、表8にございます「毒性所見」の尿タンパクの陽性数の増加や肝肥大などについて、毒性と取るかどうかにつきまして、事前御意見を32ページのとおり、いただいております。

本日御欠席の高橋専門参考人からは、1,000 mg/kg 体重/日群において、軽度の尿タンパク陽性例が増加していますが、病理で著変は認められていないとされています。電頭による検討はされていないため、リポイド腎症発症の可能性を完全には否定できませんが、血中アルブミン値、総タンパク値に差は認められていないことから、腎毒性として取ることは難しいと考えます。

肝臓については、1,000 mg/kg 体重/日群において、相対肝重量の増加、軽度の肝肥大が見られていますが、生化学検査により肝逸脱酵素の上昇は認められておらず、肝毒性を積極的に示唆する所見は見られていません。

参考文献によれば、システイン投与により、肝内においてCDOが誘導されることが知られていることから、高用量のシステイン投与による適応性変化の結果として、相対肝重量の増加があったものと推察され、毒性変化とする必要はないと考えますという事前御意見です。

もう一つの論点としまして、この試験で使用された基礎飼料にシスチンが含まれていますが、それを用量に加算するか否かについて、36ページのとおり、事前御意見をいただ

いております。

御欠席の高橋専門参考人からは、37ページのとおり、基礎飼料中のシスチン量は用量に加算せず、脚注で含有量を示すという案に賛成いたしますとのこと。

37ページ以降に、a、b、cの3つの試験がございます。

前回の議論の結果、対照群を含むほとんどの群でうっ血が認められていることから、削除する方向となっておりますが、改めて御確認いただきました。

高橋専門参考人からは、38ページのとおり、事前御意見をいただいております、対照群を含めた全群でうっ血が高度に見られており、解剖手技の不備が示唆されます。また、うっ血以外の組織像に毒性所見と言える変化は見られていません。

また、添付されている組織写真とlegendが一致しておらず、論文として信頼性に欠ける点が多々見られています。以上のことから削除する方向でよろしいと思いますとのこと。

40ページから「発がん性試験」ラット108週間飲水投与試験です。

表10の「毒性所見」について、毒性と取るか、NOAELやLOAELを記載するかという点が論点として残っております。

42ページのとおり、前回の調査会では、NOAELを設定可能な試験であるかを確認することや、発がん性試験であるので、所見については記載しつつも、NOAELやLOAELは取らないことでもよいのではないかと意見がございました。

本日御欠席の高橋専門参考人からは、本論文は信頼できる試験と考えられ、NOAEL、LOAELの判断は可能であると考えます。

なお「骨盤の過形成」は「腎盂粘膜上皮の過形成」に修正してくださいとのこと。後半については、修正させていただきました。

43ページのラット生殖毒性試験につきまして、前回調査会での審議の結果、この試験は、パン用の小麦粉に被験物質を添加して焼いて砕いたものを餌としたものということで、参考資料にする方向で御議論いただいております。

45ページのとおり、本日御欠席の北條専門委員からは、参考資料とすることに同意いたしますとのこと。

46ページからラットの発生毒性試験と、次のページにマウスの発生毒性試験がございます。

これらの試験については、試験方法に問題が認められるので、参考資料とする方向で御議論いただいております。

本日御欠席の北條専門委員からは、49ページのとおり、参考資料とすることに同意いたしますと御意見をいただいておりますが、中江専門委員の削除でいいと思いますという御意見を受けて、改めてお伺いしたところ、ラットとマウスの発生毒性試験については、いずれも試験方法に不備があるので、発生毒性のNOAELを判断することは難しいと思います。

一方、胎児の観察データがあることから、「L-システイン投与による催奇形性は認められなかった」事実を参考資料として記載するほうが、読者に対して親切ではないかと思われまふということでした。

50ページが「毒性のまとめ」です。

現在の記載案に基づいて記載されております。

毒性については、以上です。

○梅村座長 それでは、先生方にコメントいただきます。

遺伝毒性については、審議は一応済んではいるのですが、表中の「用量等」「試験結果」の記載を整理したということなのですが、戸塚先生、これでよろしいでしょうか。

○戸塚専門委員 はい。

事務局に直していただいた案で問題ないかと思ひます。

○梅村座長 ありがとうございます。

増村先生、いかがですか。

○増村専門委員 問題ないと思ひます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに遺伝毒性について、何かコメントはございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、29ページに移って「反復投与毒性」なのですが、30ページの表8に腎臓と肝臓の所見が出ています。これを毒性と取るかどうかということなのですが、横平先生、説明いただけますか。

○横平専門委員 これはトピックが2つあると思ひのですが、一つは、尿タンパクについての所見をどうするか。もう一つは、肝臓の肝細胞肥大についてどう考えるかというところが問題かと思ひます。

私は、尿タンパクについては、毒性と取るかどうかは難しいなと。毒性と取ってもよいかもしれないと感じました。病院所見はないのですが、その前段階の変化の可能性はないだろうという印象を持ちました。

もう一つの肝臓については、肝臓の病理所見があるのですが、これは最適検査で、GOT、GPTとかの逸脱酵素の上昇がなかったので、肝細胞障害までは起きていないというところで、適応性変化でいいのではないかと考えました。

あと、コレステロールについての記載もここにあるのですが、その辺は用量相関性はありそうな感じなのですが、これは毒性と言えるのかというと、ちょっと難しいかなという印象ではあります。

前回欠席してしまったので、議論がおかしかったらすみません。

以上です。

○梅村座長 副担当の高橋先生は、今日御欠席なのですが、32ページの下のところの高橋先生からの御意見があるかと思ひのですが、これをお読みになっていて、横平先生、いかがですか。

○横平専門委員 これを後で読ませていただいて、この意見に賛同いたします。

尿タンパクについても非常に判断が難しいところだったので、高橋先生にこのように理論的に解説いただけると、それは納得という印象があります。

それでいいですか。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに御意見いただいていた中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 結論的に言うと、高橋先生が非常に論理的にまとめていただいたので、その内容も含め、結果には同意いたします。

もともと前回の前にコメントさせていただいたときも、前回も同じような議論があったわけですが、毒性変化とまではいかないのですが、最終報告書を見ると、極めて軽微な変化で組織学的な変化等もないということなので、そもそも毒性変化としてどうなのだという話と思ひまして。

今回、高橋先生に細かく言及していただいたので、大変心強かったです。肝臓に関しては、今回、参考文献を頂いて、器質的というか、細胞毒性の指標についてそもそも動いていなかったのも、この参考資料のデータから見ても、適応でよろしいかと思います。

腎盂の変化については前回のコメントの際に横平先生からほかの試験で腎毒性があるという御話がありましたが、それは多分、がん原性試験のことをおっしゃっていると思うので、それと比べるのはあまりにも実験期間が違い過ぎると思います。繰り返しますが、今回の試験の尿タンパクは極めて軽微な変化なので、それやこれを考えると、毒性変化とは取れないと思っております。

それから、コレステロールに関しても、原著を見ると、著者も特に考察していないわけですし、これも極めて軽微な変化で、そのほかの関連する所見がございませんので、あえて毒性変化と取る必要はないかと考えます。

結論的には、最初に申し上げたように、高橋先生に同意いたします。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございました。

前川先生からも御意見をいただいていたのですが、いかがですか。

○前川専門委員 私も、先生方の御意見を読ませていただいて、逸脱酵素の上昇が見られないということで、先生方の御意見のとおりでよろしいかと思っております。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

そのほか、毒性の関係の石塚先生、何か御意見はございますか。

○石塚専門委員 私もちよっと迷ったのですが、通常、適応性変化のときに、いつもミクロソームの増殖というか、増えるのを伴うようになると、適応性で肝重量が上がって、肝肥大が起こるのはリーズナブルなのですが、今回に関して、それが起こるのかどうか不明ではあったのですが、それほど大きな変化ではないということと、確実に酵素が誘導

されていることは間違いないだろうということで、最終的には適応性変化というところで私も賛同いたします。

そのほかの所見については、先生方と同様の意見です。

以上です。

○梅村座長　ありがとうございます。

高須先生はいかがでしょう。

○高須専門委員　高須です。

結論としては、先生方の御意見に最終的には賛同いたします。

いずれにせよごく軽微な変化であること、肝臓も腎臓も障害を示すような変化は起きていないことは確かだと思って、私も肝臓の肥大をどうするかは少し悩んだところなのですが、先生方の御説明で、積極的に取る理由もないということなので、毒性としなくていいのではないかと。

いずれにせよ、ごく軽微な変化であることも踏まえたと、先生方の御意見に最終的には賛同いたします。

○梅村座長　ありがとうございました。

一応、毒性の先生方はほぼ一致した御意見でしたので、そうすると、横平先生、NOAELは最高用量という形でよろしいですか。

○横平専門委員　いいと思います。

○梅村座長　ありがとうございます。

よろしいでしょうか。

そうすると、次に、基礎飼料に含まれるシスチンを用量に加算するのかなのですが、この点は横平先生、いかがでしょう。

○横平専門委員　これを見たときに、基礎飼料にかなりシスチンが含まれているなというところで、これを無視してもいいのか少し疑問に思ったのですが、資料3を見ると、無視して考えるべきなのだろうというところに落ち着きました。

前回は、このことについて議論があったのですか。

○梅村座長　これは持ち越しの論点だったかなと思いますが。

○横平専門委員　そうなのですね。

○梅村座長　はい。

○横平専門委員　資料3は、追加で出てきた資料になるのですか。

今回、初めて見た資料と思うのですが「食品に通常存在している物質に係る摂取量推計方針について」という資料なのですが、事務局の方、これは今回ついた資料ですか。

○梅村座長　事務局、どうぞ。

○杉山係長　事務局でございます。

資料3につきましては、今回、添加物調査会としては初めての資料ですが、摂取量推計に関連する資料として御用意させていただきました。

○横平専門委員 そうなのですね。

特に②などは「バックグラウンドの摂取量は過大にならないように推計する」と書いてあるのですが。

○杉山係長 そうしましたら、資料3について、先に御説明させていただいてもよろしいでしょうか。

○横平専門委員 はい。お願いします。

○杉山係長 摂取量推計に関しまして、添加物専門調査会とぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループの先生方に御議論いただきまして、四角囲みのとおり、方針が示されております。

リスク判定の方針に応じて、摂取量推計結果をどのように用いるかを考慮することが有用ということで、2パターンあると想定されまして、①としてHBGVと摂取量推計を比較する方針の場合には、摂取量推計の方法として、摂取量が過小にならないように留意すべきであるということ。

②として、バックグラウンド、例えば現在の食事由来の摂取量と添加物に由来する摂取量を比較して評価する場合には、バックグラウンドの摂取量が過大にならないように推計したほうがconservativeであるので、そのように留意するということになっております。

以上です。

○梅村座長 横平先生、これは基本的にヒトの摂取量推計のときにこの考え方を用いていこうという方針で、食事由来の場合だと、食事の中に入っているバックグラウンドについて議論されたもので、動物実験における動物の飼料中の評価物質を念頭にしての議論ではなかったのです。

○横平専門委員 そうなのですね。失礼しました。

私のほうでも、ヒトの食事中にどれぐらいシスチンが含まれているのだろうと少し見た記憶があるのですが、そうすると、日常生活でかなりシスチンを摂取し得る、食事内容によって大きく変化し得るものだということが分かった。だったら、基礎飼料中のシスチンを追加するのに関しまして、非常に悩ましいと感じました。

具体的に数字が言えないのは申し訳ないのですが、ヒトの生活で、日常で食べるものによって非常に大きく摂取量が変わってきて、今回の実験では、多分、飼料中のシスチン量は、かなり投与量に近い値ぐらい含まれている印象だったのですが、食事量を加算していくと、多分、ヒトの摂取量を規定するときに、ヒトの食事を細かく算出するのは困難ではないかと考えました。

動物実験における飼料中のシスチン量は、臨床的には平均的なところが入っているのだろうという印象がありまして、結論としては、一応、基礎飼料のシスチン量は考えずに、投与量としてのシスチン量だけを参考にする。

しかし、この基礎飼料中のシスチン量は無視できるものではないので、脚注に記載するというでいいのではないかと考えました。

○梅村座長 ありがとうございます。

数字というか、用量には加算しないで、脚注に数量を記載するということですね。

ありがとうございます。

前川先生、いかがですか。

○前川専門委員 私もそれで同意いたします。

以上です。

○梅村座長 中江先生はいかがでしょう。

○中江専門委員 そのままで結構だと思います。

横平先生にきっちり説明していただきましたが、あとはコントロールも入っていることもありますし、座長がおっしゃったように、これはあくまでも実験なので、コントロールと比べるという意味もありますから、今回の御提案のやり方でよろしいかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

毒性担当の先生方、ほかに御意見はございますか。よろしいですか。

脚注に示すということで、そのようにさせていただきます。

もう一つ、毒性では、Takasakiらの実験で、38ページになりますか。

a～cの3つの試験があるのですが、試験結果の信頼性が低いという御意見があって、削除するかどうかというあたりなのですが、横平先生、これはいかがでしょうか。

○横平専門委員 すみません。うっ血の話でしたか。

○梅村座長 たしかそうですね。

○横平専門委員 そうですね。

うっ血が各群満遍なく見られたという所見が入ってしまして、うっ血がかなり唐突な試験結果で、この文献にしか見られない試験結果で、各群に見られるというところで、これは解剖手技に依存するのではないかと推測されます。

脱血がスムーズに行われなかった影響かと個人的には推測しますが、何せ解剖手技のまずさによって起こるものなので、この試験自体の結果がどうなのかと疑問が残る参考文献だと思いますというところです。

答えになっていますか。

○梅村座長 はい。

そうすると、削除ということでよろしいですか。

○横平専門委員 はい。そう考えています。

○梅村座長 中江先生はいかがですか。

○中江専門委員 これもまた高橋先生のコメントが非常に的を射ております。

これも前回の前、当初からコメントさせていただきましたし、今、横平先生もおっしゃったことですが、この場合はうっ血と言われてもというところがありまして、その原因は横平先生、高橋先生の推察にあるとおりで、私も同様に推察しています。したがって、簡単に言えば、これらの試験は信頼できないと思います。

そのほか、論文にも細かい表記上の問題があるという高橋先生の御指摘もありますので、前回の議論でもそうでしたが、削除の方向でよろしいかと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

毒性の他の先生方、今、削除という形に意見がまとまりつつあるのですが、いかがでしょうか。大丈夫でしょうか。

高須先生もよろしいですか。

○高須専門委員 はい。私もその方向でよろしいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、Takasakiらのa～cまでの試験は、削除ということで進めていきます。

発がん性試験なのですが、発がん性は認められなかったところは問題ないのですが、いろいろな非腫瘍性病変や血清生化学試験とかが載っていて、一般毒性試験の項目もある中で、発がん性試験から非腫瘍性の所見に対してNOAELあるいはLOAELをつけていくかというあたりなのですが、横平先生、いかがでしょうか。

○横平専門委員 この試験は、試験としてはしっかりと検索されていて、所見もしっかりと取ってあるというところで、信頼性が高いのではないかと考えました。ということで、LOAELの設定は可能ではないかと考えます。

事務局のLOAELについての言及が41ページの11行目からあるのですが、この記載に賛同いたします。

以上です。

○梅村座長 高橋先生も、NOAELあるいはLOAELの判断は可能だと御意見いただいています、中江先生、いかがでしょうか。

判断が可能なことは分かったのですが、判断するかどうかというところも含めてお願いします。

○中江専門委員 そこですね。

判断は可能だと思います。皆さんおっしゃっているとおりです。

ただ、書くかどうかですね。

これについては、過去に何回か同じようなことがあって、これは発がん性試験であり、かつ、評価書の中でもがん原性のところに書いてあります。

こういう場合、あくまでもがん原性のある、なしを判断して評価書に書くのが主であって、それ以外のいわゆる非腫瘍性病変について、もちろん情報としては重要度に従って書くけれども、今、座長がおっしゃったように、NOAEL、LOAELをたとえ評価できたとしても書かないという判断をしたことも何度かあったと思うのです。

実際、例えば大分前になりますが、私が担当のときに、NOAEL、LOAELを書くようなコメントをしたところ、調査会では、今、私が申し上げたような趣旨で書かないことになった事例もございました。

だけれども、実際には書いている評価書もあったと思います。個人的には書いていいと思うのですが、今申し上げたようなことがあるので、調査会として、皆さんの御意見でお決めいただいて、できれば毎回、このような議論をするのもなんなので、がん原性試験のとき、例えばNOAEL、LOAELの判断はしないというか、書かないのか、できるときは書くのかをルールとしてお決めいただいたほうが、重複する議論がなくてよいかと思います。

取りあえず、現時点では以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

発がん性試験だと用量が2用量しかないという点もあって、しかも今回、それがLOAELになってしまうことになる、一方で、標準的な添加物の90日間試験はきっちりデータとしてありますので、その辺りが微妙だなというところで議論させていただいているのですが、石塚先生、いかがですか。

○石塚専門委員 私は、最初にこの論文を読んだときに、LOAELとNOAELを出せると思っていたのですが、例えば腎臓以外の非腫瘍性病変のところはあまり詳しく書いていなくて、先生がおっしゃるとおり、用量的なものも少ないので、私は書かなくていいのではないかと、昨日から意見を変えました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

高須先生、いかがですか。

○高須専門委員 私の意見としては、所見としての情報は記載するけれども、NOAEL、LOAELの判断はしなくてもいいのではないかというのが意見です。

理由としては、今、座長から説明があったように、これは発がん性の試験としてセッティングされている試験であるということと、90日の試験の所見もあるところなので、そういった最終的なNOAEL等の判断はいいかなと。

ただ、長期間投与した試験で、試験自体としては検査されているところはちゃんとあるので、毒性、見られた変化としてはこのように記載しておく、情報として提供しておくのは必要かと思いますので、私としてはそのように考えております。

○梅村座長 ありがとうございます。

浅野先生、何か御意見はございますか。

○浅野委員 活発な御討論をありがとうございます。

先ほど中江先生からも御指摘いただいたように、この剤の最終的な目標も考えながら、それぞれのコメントをしっかりと調査会で考えていかないといけないことがあると思います。

そして、複数の先生方が御指摘されたように、発がん性試験の中の一般毒性の所見が完全に網羅されているのかということと、出てきている所見はそれほど強いものなのかということ。

この試験のそもそもの目的としては、2用量しかないのですが、高用量でも発がん性は認められなかったという一番の大きな目的がしっかりと述べられればいいのではないかとということも含めまして、個人的にはNOAEL又はLOAEL、この場合はLOAELになってしまいます、その表示を示す際に、今示されている所見として表すのが一番適切かなと思っているところです。

どうもありがとうございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

最後に、横平先生に話を戻すのはなんですが、大勢的には、記載はするけれども、そういう指標値をあえて記載しないという御意見かなというところがあるのですが、担当は横平先生ですので、先生の御意見が一番尊重されるべきだとは思っているのですが、その点はいかがですか。

○横平専門委員 この中の意見は全てなるほどなと聞かせてもらったのですが、取りあえず、全てバランスを取ると、今言われたように、これでLOAELを設定するのではなくて、記載する程度にとどめるところが最終案になるのかなという印象があります。

ただ、今後、どうするのかというところが難しいと感じました。

今回は90日間があるので、そのバランスを取って、LOAELを設定するのはあまり大きく考えなくてもいいのではないかなとあって、所見としても、そんなに大きくはないけれども、しっかりと試験はされているのでという部分もあり、今後、例えば90日間がない場合には、これでLOAELを設定してもいいのかとか、そういうことも考えて視野に入れていく必要があるのかなという印象はあるのですが、今の議論だと、90日間があるから、記載するにとどめるという印象だったと思うのです。

もし90日間がなければ、発がん性試験の結果からLOAELを設定していくべきなのかなというところの意見をそろえてしまいそうなのですが、その辺を伺いたいのですが、いいでしょうか。

○梅村座長 そういう意味ではないのですが、今、まさにちょうど石塚先生に御指摘いただいたように、あくまで発がん性試験として行われた試験の中で、一般毒性の試験をどこまできちんとやっているのかというあたりが。

○横平専門委員 怪しいなと。

○梅村座長 石塚先生にお調べいただいた限りでは、他の臓器に関する所見がないということもあり、恐らく、腫瘍の観察された臓器の非腫瘍性病変の有無について調べているのだらうと思うのです。

そういう試験の種類というか、質にもよるのだと思うのですが、発がん性試験としては立派な試験なのですが、それが一般毒性試験として適切なのかどうかというあたりが多分、一番問題になってくるのだらうと思うのです。

今回のケースは、石塚先生が御指摘いただいたように、一部不足な部分もあるように読めるので、そういう目で見れば、用量も2用量しかないわけなので、ここでその数字を使

って、この後の評価をしていくのが適切かどうかというあたりになってしまうのかなと思うのです。

なので、中江先生がおっしゃったように、厳格にルールを決めるのは、ケース・バイ・ケースになってしまうかなという印象ではあるのですが、そういう意味で、この議論は大切なことだと思うので、そのたびに毒性の先生方、お手数ですが、試験を吟味していただいて、一般毒性でも十分に使えるのだということであれば、90日よりより長期の投与になっているわけですから、尊重すべきであるとは思っています。

今、いろいろと議論させていただいて、取りあえず、記載するのみにして、LOAELは幾つという形では書き込まないということではよろしいですか。

御異論はございますか。

○横平専門委員 いいと思います。

ありがとうございます。

○梅村座長 それでは、それで進めていきたいと思います。

何か御意見はございますでしょうか。

なければ、次の生殖発生毒性に移りたいと思います。

生殖発生毒性は、43ページからですが、最初の**Frape**の試験なのですが、これは実際にパン生地に被験物質を混合して、焼いて飼料とした試験ということなので、参考資料でいいのではとの御意見をいただいているのですが、田中先生、いかがでしょう。

○田中専門委員 田中です。

前回欠席だったので、この辺がどういう議論になったかは分からないのですが、意見は前回と変わっていませんで、極めて特異な投与方法を取っているので、これは参考資料でいいと考えています。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

北條先生からは、45ページで参考資料が適切ではないかとお伝えいただいておりますが、中江先生はいかがですか。

○中江専門委員 これもずっと最初のところからコメントさせていただいておりますが、もちろん、ほかの先生方と同様です。参考資料で結構だと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに御意見がなければ、参考資料という形にさせていただければと思いますが、参考資料にするときは、何か冒頭に理由をつけたりしますね。

これはどこかに。43ページ。

なるほど。分かりました。

ここもいいですか。

参考資料に落とした理由が43ページの9行目から記載されているのですが、田中先生、これでよろしいですか。

○田中専門委員 田中でございます。

北條先生からのお話でも、どこかにあったと思いますが、たしか46ページにも「参考資料以下の知見については」とあると思うので、こちらにも書いてあるので、理由は書いてあると思いますので、これでよろしいと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますか。よろしいですか。

そうしますと、次に、L-システインの件なのですが、この試験の取扱いも、今、田中先生が御指摘のように、46ページ3行目から参考資料にする理由がここに書いてあるわけなのですが、田中先生、これも参考資料でいいということでもよろしいのですね。

○田中専門委員 先に言ってしまいましたが、これで結構だと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

北條先生にもお尋ねして、参考資料でということだったのですが、中江先生から削除でもいいのかという御意見もいただいて、それに対して北條先生から御意見をまた改めていただいた形になっているのですが、中江先生、北條先生の意見を踏まえて、いかがでしょう。

○中江専門委員 これは最初からのコメントでも、前回でも申し上げたように、御専門の先生方の御意向と調査会の議論を尊重するということですので、皆さんがそれでよければと思います。もともと私が申し上げていたのは、例えば片方の動物種で駄目なことをもって、別の動物種のことを言うのはどうだという問題があったということです。北條先生がおっしゃることは分かりますが、そもそもそういう試験で記されているデータの重さほどの程度かというのが個人的にやや疑問に思っておりますが、最初に申し上げたように、御専門の先生方及び調査会の先生方の御意向に従おうと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

北條先生の御意見だと、胎児の観察データがあるということで、これはそれなりに意義のあることだろうということで、参考資料にとどめて、削除まではせずに載せようということで、御専門の先生お二人はそれで同意されていますので、ここはそのまま参考資料という形にさせていただければと思います。

最後に、49ページの2行目から「毒性のまとめ」があります。

文章全体はいかがでしょうかということで、これは毒性も入っているのだね。

横平先生、いかがですか。

○横平専門委員 すみません。議論に追いつけていません、○梅村座長 先に、遺伝毒性の話をしていただきますが、戸塚先生、これは50ページの2行目でよろしいのでしょうか。

○戸塚専門委員 はい。これで問題ないと思いますが。

○梅村座長 陽性所見は何かあったのですか。

○戸塚専門委員 いいえ。

陽性所見はあったのですが、前回議論したと思うのですが、陽性の原因として、二次的な副作用を受けているということだったので、それをもって特段問題となる遺伝毒性はないとまとめておりますので、この文章でよろしいのではないかと思います、いかがでしょう。

○梅村座長 その陽性データに対する何か説明というか、要りませんか。要らなければ要らないでいいのですが。

○戸塚専門委員 その辺は、たしか大分前の議論のときに、生体にとって特段問題となるにつける場合には、何か陽性所見があった場合に、こういう文言を入れようという話になっていたように記憶しているのですが。

○梅村座長 そのとおりです。

○戸塚専門委員 そうですね。

それなので、これがついているから問題ないかなと思ったのですが、もう少し詳しく書いたほうがいいのでしょうか。

○梅村座長 その辺りは、先生方の御判断ですが。

○戸塚専門委員 ほかの場合も、毒性全体のまとめの場合には、そんなに詳しく書いていなかったように思うので、この記載でよろしいのではないかと思います。

○梅村座長 これは遺伝毒性でそこは何か説明していましたか。

○戸塚専門委員 はい。遺伝毒性のところには書いてあると思ったのですが。

そうですね。書いてありますね。

○梅村座長 そうですね。

分かりました。すみません。

これで十分ということですね。

○戸塚専門委員 はい。27ページに記載がありますので。

以上です。

○梅村座長 分かりました。

ありがとうございます。

増村先生、これでよろしいですか。

○増村専門委員 はい。追加のコメントはございません。大丈夫です。

○梅村座長 ありがとうございます。

横平先生、間に合いましたか。

○横平専門委員 はい。申し訳ないです。

50ページですね。

○梅村座長 そうです。

○横平専門委員 今回の議論を踏まえると、9行目からの発がん性試験のコメントを修正すべきかなと感じました。

ここにはLOAELを0.25%投与群から算出した云々という文章があるのですが、ここは先ほどの議論からはなしにすべきかなと。

9行目の「また」からの文章を全部削除してしまうのか、残すのかというところが問題かと思うのですが、私としては、発がん性試験からLOAELを設定しないのだったら「また」から全部消してもいいのかなと感じます。

前の段落に、反復投与毒性90日間のNOAELに関する記載があるので、これでまとめとしては十分かなと感じます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

さきのところで所見は出していますということなのだろうと思いましたが、毒性の先生方、いかがですか。それでよろしいですか。

特に御異論がなければ、今、横平先生がおっしゃったような書きぶりにさせていただこうかと思いますが、よろしいですか。

そうしますと、次に「ヒトにおける知見」に入ります。

引き続き「3. ヒトにおける知見」についてです。

事務局から説明してください。

○杉山係長 事務局です。

評価書案50ページをお開きください。

「(2) L-システイン」について、L-システインを有効成分とする医薬品に係る知見がございます。

①として、添付文書及びインタビューフォームです。

表14のと通りの効能・効果に対して、記載のと通りの用法・用量で使用されておりますが、承認時及び市販後の2,122例中、副作用が報告されたのは0.66%に当たる14例で、主なものは悪心や下痢でした

51ページの②の帷子らのランダム化試験では、L-システイン240 mgを10日間投与した試験において、副作用は認められていません。

③の三浦及び玉川の試験では、52ページのとおり、480 mgを2週間投与しまして、表17のとおり、副作用は下痢、嘔気などが認められています。

続いて「(3) N-アセチルシステイン」について、知見が幾つか提出されていますが、事前の御意見では、N-アセチルシステインに関する文献については、削除の方向で御意見をいただいております。

55ページは「ヒトにおける知見のまとめ」です。

御説明は以上です。

○梅村座長 51ページは、帷子らの試験ですか。

朝倉先生、これは一応、御指摘の修正をしていると聞いていますが、いかがでしょう。

○朝倉専門委員 削除という話でしたか。

○梅村座長 それは N -アセチルシステインのほうで。

○朝倉専門委員 51ページ。

ごめんなさい。前のほうですね。分かりました。

ありがとうございます。

これで分かりやすくなったと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここはほかに御意見はございますか。大丈夫でしょうか。

次に、52ページの「 N -アセチルシステイン」に関してなのですが、この知見は削除でいかがかというあたりなのですが、澤田先生、いかがでしょうか。

○澤田専門委員 朝倉先生も御意見していますように、こちらについては、わざわざ書く必要があまりないと思いますので、削除でいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

朝倉先生、いかがでしょう。

○朝倉専門委員 私も削除でいいと思いました。

○梅村座長 中江先生からも御意見いただいています。

○中江専門委員 最初のときにこれもコメントさせていただいたということで、今のお二方、あるいはその前の事務局の御説明のとおりです。削除でよろしいかと思います。

以上です。

○梅村座長 松井先生からも御意見いただいています。

○松井専門委員 書いてあるとおりで、削除でいいと思います。今回の評価にこれを入れる意味はないと思います。

以上です。

○梅村座長 頭金先生はいかがでしょう。

○頭金専門参考人 あえて N -アセチルシステインのデータを示すまでもないと考えております。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

削除ということで御意見いただいた先生方からは、意見が一致して、記載不要ということになっていますが、何かほかに御意見等はございますでしょうか。

ないようでしたら、削除の方向でいきたいと思いますが、よろしいですか。

ありがとうございます。

そうしますと「ヒトにおける知見のまとめ」55ページですが、この内容についてはいかがでしょう。

朝倉先生、いかがでしょう。

○朝倉専門委員 最後のところが、先ほどの議論に基づいて削除されたということかなと思うのですが、問題ないと思います。

○梅村座長 澤田先生はいかがでしょう。

○澤田専門委員 同じく、問題ないと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

その他の先生方、ヒト知見について、何かコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

そうしますと、次に、一日摂取量の推計に移りたいと思います。

まず、事務局から説明してください。

○杉山係長 評価書案56ページをお開きください。

先ほど先に御説明させていただきましたが、資料3のとおり、食品に通常存在している物質に係る摂取量推計の方針については、御担当の先生方に御議論いただいて、資料3のとおり、方針が示されております。

続いて、56ページの2つ目の四角囲みですが、システインの二量体であるL-シスチンについて、摂取量として計上することによろしいか、御確認いただきました。シスチンについても、摂取量として計上しております。

57ページの「1. 現在の摂取量」。

「(1) 添加物としての摂取量」につきましては、①として「マーケットバスケット調査」。

②として「生産量統計調査」の結果を記載しております。

「①マーケットバスケット調査」につきましては「L-システイン塩酸塩」については、57ページの15行目のとおり、20～64歳で75.5 mg/人/日。

bの「L-シスチン」については、3.1 mgとなっています。

58ページの「生産量統計調査」に基づく「L-システイン塩酸塩」は、16ページのとおり、52.5 µg/人/日。

「L-シスチン」については、59ページのとおり、1.33 mg/人/日となります。

数値が離れておりますが、この理由については、58ページの3行目のとおり、マーケットバスケット調査の摂取量には、食品中に天然に存在する量も含まれていると考えるため、添加物由来の実際の摂取量は、上記よりも少ないと考えた旨を記載しています。

59ページの(2)が「食事由来の摂取量」です。

当初の案としましては、食品摂取量掛けるその食品に含まれるアミノ酸というか、シスチン量という計算を行っておりますが、アミノ酸の含量について、59ページの12行目からの四角囲みにありますように、食品成分表には、第1表と第3表がありまして、第1表は、可食部100 g当たりの量、第3表は、タンパク質1 g当たりの量で表されているものです。

朝倉専門委員の御意見を踏まえまして、第1表を用いるように修正させていただきました。

また、当初の案では、食品の摂取量につきましては、国民健康・栄養調査の摂取量を用いておりましたが、食品分類が17分類しかなく、大きい分類のため誤差が大きくなってしまっているという御指摘を受け、食品摂取頻度・摂取量調査の報告書にある中間食品群の470群の分類を用いて、計算を修正させていただきました。

その結果は、20歳以上で摂取量が1,359 mg/人/日と推計されています。

また、朝倉専門委員の御意見で、中間食品群それぞれに食品成分表のどの番号をひもづけたのかを記載するべきという御意見でしたので、59ページの脚注26に追記させていただきました。

62ページ「(3) 現在の摂取量のまとめ」です。

現在の添加物由来の摂取量については、推計値が過小にならないように、マーケットバスケット調査報告を用いた値を記載しています。

続いて、同じページ「2. 今回の使用基準改正案を踏まえた摂取量」です。

(1) の対象食品への使用量につきましては、要請者の説明では、0.0025～0.01%が適切で、これを超えると風味を損なうと説明されています。よって、これ以降の推計では、0.01%を最大量として計算しております。

63ページの(2)が「調味料としての『L-システイン塩酸塩』由来の摂取量」を計算しています。

2つ目の四角囲みになりますが、概要書においては「添付⑤」に当たる「食品添加物一日摂取量総点検調査報告書」と「添付④」に当たる「国民健康・栄養調査報告」に基づいた推計の2種類が行われております。

前者のほうが食品分類が細かいことなどから、前者が適切かと考え、案を作成しております。

朝倉専門委員からも、前者でよいと思いますと御意見をいただいております。

68ページを御覧いただければと思います。

1行目のとおり、調味料としてのL-システインの摂取量は、20～64歳で17.1 mg/人/日と推計されています。

「3. 摂取量推計等のまとめ」では、現在の摂取量が20歳以上で1,365 mg/人/日。

2段落目、使用基準改正後の添加物由来の摂取量については、過大な見積りではあるが、20～60歳で95.7 mg/人/日、うち調味料としての摂取量が20～64歳で17.1 mg/人/日と推計されております。

摂取量推計については、以上です。

○梅村座長 それでは、最初は56ページですか。

システインの二量体であるシスチンについて、摂取量として考慮することでよいかどうかというあたりなのですが、松井先生から御意見をいただいたと思いますが、説明していただけますか。

○松井専門委員 前にコメントしているのですが、シスチン、システインの代謝は行った

り来たり可逆的ですが、今回、指定等要請者からこれについての知見が提出されております。

結局、消化管の中でもシスチン、システインは行ったり来たりするし、体の中でも行ったり来たりする。いろいろな物質による酸化・還元の影響も受けますが、多分、これはかなり恒常性が保たれているところがある。

ということで、片方のみを計算するのはあり得ないということで、摂取量の推計は、合計量を用いるべきだと考えます。これ以外に方法がないと私は思っております。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

この辺りでほかに御意見はございますか。

伊藤先生、よろしいですか。

○伊藤清美専門委員 はい。問題ないと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに何かございますか。よろしいですか。

それでは、57ページの「現在の摂取量」ということで、まず「食事由来の摂取量」のところ。

食事由来のところだから、違うかな。59ページ。

その前に、多田先生「添加物としての摂取量」は、文言追記はこれでよろしいのでしょうか。

○多田専門委員 はい。事務局に修正いただいたとおりで、問題ありません。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうしますと「食事由来の摂取量」に行くと、この計算方法についてなのですが、朝倉先生、少し御説明いただけますでしょうか。

○朝倉専門委員 私が随分長々と書いてしまったのですが、食事由来の摂取量は、基本的には食事の調査をして、どんな食品をどれだけ食べているかというのと、食品成分表を見て、その食品にどれだけシスチンが入っているのかとを掛け算して、それぞれの食品の中のシスチンの量を足していく形で計算することになるというのがもともとあって、食品成分表の中に、アミノ酸成分表があるのですが、そのどれを使うかというのが、最初に計算を拝見したときに、あれ、おかしいかなと思ったところがあり、食品成分表の中のアミノ酸成分表は、第1表を使うのがいいでしょうと最初に申し上げます。

その食品100 gの中にどれだけアミノ酸がそれぞれ含まれているかというのが第1表で、第3表は、その食品のタンパク質1 gの中のアミノ酸組成を見ているのです。

だから、何のアミノ酸が多いかというのを各食品について調べているのが第3表なので、結果的には、第3表も第1表も同じ数字が書いてあるはずなのですが、見せ方が違う感じになっている。

なので、今回の場合は、第1表を使って、可食部100 g当たりのアミノ酸成分表に、それ

ぞれの食品を何g食べたかを掛け算する形のほうがいいでしょうと最初に申し上げています。それが一つ。

あと、この計算をするときに、例えば食品は、皆さんいろいろなものを食べると思うのですが、例えば同じ野菜というカテゴリーの中でも、野菜の中で、多くの日本人が食べる野菜と、食品成分表に載っているのだけれども、誰もほとんど食べていないような野菜があるわけですね。

そうすると、よく皆さんが食べている野菜の成分値を使うのが正解なのですが、野菜を全体でまとめて何g取っています、その野菜というカテゴリーの中で、シスチンが100 g当たりどれだけ含まれていますと両方まとめてしまうと、どの食品がよく摂取されているかということとか、食品ごとに含有量が違うはずなのに、そこを平均してしまうとか、そうすることで非常に誤差が発生するので、できるだけ食品が細かく分かれている調査を使って、それぞれの食品摂取量に対して対応するアミノ酸成分表の値を使ったほうがいいですよと申し上げた。

国民健康・栄養調査だと、食品のカテゴリーが粗いので、もうちょっと細かく、食品摂取頻度・摂取量調査を使っていたら、これだと470の食品に分かれているということで、食品が470種類あって、それぞれ摂取量があり、それぞれの食品に対応するアミノ酸成分表の対応する部分を使ってもらったというふうにして、食事由来の摂取量を計算していただいています。そうすると、大分いろいろな誤差がなくなってくるかなということで、この方法でいいのではないのでしょうかということで申し上げたことになります。

一つあるのは、食品摂取頻度・摂取量調査は平成22年度で、国民健康・栄養調査に比べると情報が古いなと思ったのですが、国民健康・栄養調査だとあまりに食品群のくくりが大き過ぎたので、こうするのでしょうかないかなと考えたところです。

この摂取量の計算は非常にややこしいので、今の説明でうまく通じたかどうか、分からないのですが、取りあえず、以上です。

○梅村座長　ありがとうございます。

今の御説明をお聞きになって、西先生、いかがでしょう。

食事由来の摂取量の計算方法についてなのですが、いかがでしょうか。

○西専門委員　朝倉先生の御説明のとおりでいいと思います。

特に追加はありません。

○梅村座長　多田先生、いかがですか。

○多田専門委員　多田ですが、多田でよろしいですか。

○梅村座長　はい。どうぞ。

○多田専門委員　朝倉先生の御意見に賛同します。

○梅村座長　ありがとうございます。

ほかに何か御意見はございますか。

今、朝倉先生から丁寧に御説明いただいて、追いつけないところもありましたが、特段

御意見がなければ、この方法で。

実際に今、評価書案は、それで書き直してあることになっていますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、次に、62ページに移りますが「現在の摂取量のまとめ」なのですが、マーケットバスケット調査と生産量統計調査のどちらでやっていくのかというあたりなのですが、そのところはよろしいですか。

今、62ページの「(3) 現在の摂取量のまとめ」に進んでいますが、推計値が過小にならないようにという形で、この評価書ではマーケットバスケットでということなのですが、記載としては、今、マーケットバスケットと生産量統計調査のどちらも記載はあるのですが、朝倉先生、この辺りの御意見をいただけますか。

○朝倉専門委員 ここなのですが、先ほど御説明いただいた資料3の考え方が出てくるといことなのかと思うのですが、資料3の②を前提で考えていいということでしょうか。

結局、L-システインは、実際の食事から取っているのに比べて、添加物由来のものがどのぐらいの量か考えるということなのかなと思うのです。

現在の食事で、添加物由来のものが、現在の食事から取っているものに比べてすごく少なければ、添加物由来のものの体への影響は小さいだろうと予測できるというわけですね。そうすると、添加物由来の摂取量は多めに見積もって、現在の食事からの一日摂取量は少なめに見積もるのが一番conservativeなやり方になるということかと思います。

ですので、62ページの四角囲みの部分は、添加物由来の摂取量に関する記述だと思いますが、こっちを大きめに見積もったほうがいいということになると思いますので、大きめな数字のほうを取ったほうがいいのではないのでしょうかと、私の意見として申し上げたところになります。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

多田先生、いかがでしょう。

○多田専門委員 朝倉先生の御意見と同じで、同意いたします。

○梅村座長 西先生はいかがですか。

○西専門委員 私からも特にありません。

○梅村座長 ありがとうございます。

資料3に書いてある食品に通常常在している物質の摂取量推計方針でいくと、添加物のほうは過大に、バックグラウンドは低めという方針に沿った形の選択だったと思うのですが、何かほかに御意見はございますでしょうか。よろしいですか。

そうしますと、次に、63ページに移るのかな。

調味料としての摂取量について、概要書では食品添加物一日摂取量総点検調査報告書と、国民健康・栄養調査に基づいた推計が行われているのですが、どちらがよいのか、朝倉先

生、申し訳ないのですが、この辺りをまた御説明いただけますか。

○朝倉専門委員 これは表19と表21ということかと思うのですが、表19と表21でいいですね。

○梅村座長 そうです。

○朝倉専門委員 この辺に何かいろいろと。

前者が国民健康・栄養調査ですね。

こちらは実際の摂取量をそのまま使っているのだけれども、後者は、それぞれの食品に振り分けるのにたくさん仮定を置いていたように思うのですが、仮定が少ないほうがいいと思うので、前のほうがいいと思いますと私も回答しているのですが。

○梅村座長 そのように記載がありますが、その辺りをもう少し詳しく解説していただけると。

○朝倉専門委員 どこに何が書いてあるか、分からなくなってしまったのですが、63ページの四角囲みの一番下の辺りの「その他の調味料」となっているところを分けていたり「ストレートタイプ」とか「低濃縮」と分けていたりというのがあったりとかですか。

○梅村座長 事務局から補足が入ります。

○杉山係長 国民健康・栄養調査を用いた推計が表19と表20になりまして、食品添加物一日摂取量総点検調査報告書を用いたものが表21になります。

国民健康・栄養調査を使用した推計の表19の「調味料」のうち「その他の調味料」が「ストレートタイプ」「低濃縮タイプ」「高濃縮タイプ」（使用対象外）の4つに分かれているのですが、国民健康・栄養調査からは「その他の調味料」の中の具体的な品目についての摂取量は、個別には分からない。

ただ、計算上「ストレートタイプ」などの4分類に分けて計算する必要があるということで、65ページの表20のとおり「その他の調味料」に分類される品目数は全部で84品目あるのですが、例えば「ストレートタイプ」は、品目数が9個なので、84分の9で「その他の調味料」にの中での比率が11%なので、摂取量も恐らく11%だろうということで仮定を置いて計算されています。その部分に仮定が入ってしまっているというのが朝倉先生のおっしゃっていたところかと思います。

以上です。

○梅村座長 先生、分かりましたか。

○朝倉専門委員 すみません。私も何か誤解をしていたような気もしてきたのですが、表19と表21で別々の数字が計算されているのでしたか。

○杉山係長 はい。

表19と表21については、品目というか、食品の分類が異なると思います。

○梅村座長 「その他の調味料」が細かく分かれているほうがいいということではないの。

○杉山係長 そうですね。

細かく分かれているので、表21のほうがよいという御意見をいただいていると思います。

す。

すみません。事前にご意見をいただいた際と前者と後者が逆になってしまっていると思います。

○朝倉専門委員 なるほど。

○梅村座長 先生はどちらのほうを推奨しているの。

○朝倉専門委員 私が言いたかったのは、あまり仮定を置いていないほうを取って下さいという意味合いだったのですが、私はここにコメントしていたのですか。

○梅村座長 65ページの四角囲みの下に先生の御意見が書いてあるのですが。

○朝倉専門委員 書いているのですが、これは

○梅村座長 ここでいう前者とは、どっちを意味しているのですか。

○杉山係長 事務局としては、前者が表21のつもりで御質問して、その回答ですので、表21を推奨されているのかなと考えておりました。

○朝倉専門委員 私もそのつもりだったのです。

表の順番はこの順番でしたか。

○杉山係長 途中で入れ替えたと思います。申し訳ありません。

○朝倉専門委員 そうですね。何か表の順番が違うなと思って。

国民健康・栄養調査のほうがデータは新しいのだけれども、仮定がいっぱい入っているなど。

食品添加物一日摂取量総点検調査報告書のほうは、データは古いのだけれども、全然仮定を入れずに計算されているから、データは古いけれども、表21のほうがいいかなという意味で、多分、こっちが前に書いてあったから、こっちを指して前者と言ったのだと思うのです。すみません。それで混乱しました。

○梅村座長 それでよろしいでしょうか。

○朝倉専門委員 はい。

○梅村座長 つまり、表21を取ったほうがいいと。

○朝倉専門委員 はい。そういうつもりで書いていました。

○梅村座長 分かりました。

西先生、いかがですか。

○西専門委員 私も今の整理で分かりましたので、表21の数字を取ることに賛成です。

○梅村座長 多田先生はいかがでしょう。

○多田専門委員 表21でよいと思います。

○梅村座長 ほかにございますか。

仮定を多く入れないほうがいいという朝倉先生の御説明で、そういう意味では、少しデータは古くなるけれども、総点検調査報告書の数値を使っていこうというお話なのですが、何か御意見はございますでしょうか。よろしいですか。

そうしますと、これらをまとめて摂取量。

○中江専門委員 すみません。

よろしいですか。

○梅村座長 はい。どうぞ。

○中江専門委員 内容に関するのではないのですが、表記上の問題でよく分からないことがあるので、教えてください。

表21の今のタイトルが、総点検調査ですか、そちらのほうを使うということで書いてあるのですが、その括弧の中に「その他の調味料」の内容と書いてあるのですが、これはどういう意味なのですか。

○梅村座長 先生が言っているのは、表21の中の上から8つ目にある「旨み調味料・その他調味料」というところ。

○中江専門委員 ちょっと待ってください。

表21のタイトルがあるではないですか。タイトルの括弧の中の意味なのですが。

○梅村座長 分かりました。

事務局、これはどういうこと。

○杉山係長 添付資料⑤によりますと、国民健康・栄養調査の「その他調味料」に分類される食品及び調味を施す食品を抜粋して、食品の濃縮率を考慮して、L-システイン塩酸塩を適正添加量範囲の最大量である0.01%を添加する場合のばく露量を推定したと期待されていますので、総点検報告書の食品の中から、国民健康・栄養調査でいう「その他の調味料」に分類されると考えられる食品と、要請者が調味を施すと考えている食品について、ここに抜粋して、掲載に用いているということかと思います。

○中江専門委員 そうすると、表19の「魚介加工品」とか「肉類」は、表21の調味を施す食品のほうに入っているという意味ですか。

○杉山係長 そうですね。

肉類などはそちらに入ります。

○中江専門委員 これは全くの門外漢の質問なので、申し訳ないのですが、今、四角囲み内の説明とか先生方の御説明を聞いているから、我々は専門外ながらも何となくおぼろげに分かるのですが、これは四角囲みとかが一切なくなってしまうと、いきなり現在の表21だけになるわけですね。

そうなると仮定すると、全くの素人が読んだときに、今の僕が聞いたようなこの括弧内の意味が分かりますか。

それがちょっと心配になったのですが、いかがでしょうか。

○梅村座長 朝倉先生、いかがですか。

何か書き方は。

○朝倉専門委員 今、おっしゃったとおりだと思います。

何でここで違う調査の名前が出てくるのか、分かりません。これは要らないのでは

ないかと思います。

国民健康・栄養調査の結果を使わないのであれば、これは書かないで、食品添加物一日摂取量総点検調査報告書を使用した推計と、それだけで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。

中江先生、それでよろしいですか。

○中江専門委員 はい。そうしていただくと大変分かりやすいと思います。

ありがとうございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局、大丈夫ですか。

ほかに何かございますか。

よろしければ、68ページの「摂取量推計等のまとめ」なのですが、全体としていかがでしょうかということなのですが、まず、西先生、いかがですか。

○西専門委員 これでいいかと思います。

○梅村座長 朝倉先生はいかがでしょう。

○朝倉専門委員 ここまでの内容が反映されているということで、いいと思います。

○梅村座長 多田先生、御意見はございますか。

○多田専門委員 特にございません。

○梅村座長 そのほかの先生で何か御質問等がありますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、一応、推計まで終わりましたので、全体はほぼ審議を終了しましたので、一度ここで、今は36分になるところですが、45分まで10分ほど休憩したいと思います。

よろしくお願いいたします。

45分から再開いたします。

(休 憩)

○梅村座長 それでは、再開いたします。

添加物のL-システイン塩酸塩の審議がほぼ終了しましたので、ここで添加物L-システイン塩酸塩に係る食品健康影響評価について、本調査会の審議結果を取りまとめたいと思います。

まず、遺伝毒性はないということで、ADIを設定することができるということでよろしいでしょうか。

(専門委員同意)

○梅村座長 ありがとうございます。

ADIを設定できると御判断いただきました。

そこで、まず、L-システインはタンパク質として摂取されており、体内で恒常性を保つ機構があること。

添加物由来の摂取量は、過大な見積もりではあるが、現在の食事由来の摂取量と比べて少ないこと。

ヒトがL-システイン240 mg/人/日を10日間摂取した試験において副作用は認められておらず、その他の報告においても重篤な副作用は認められていないこと。

毒性試験成績からNOAEL等が得られているものの、その根拠とした試験で認められた所見はいずれも軽度であること。

これは、90日間のほうの話だと、最高用量なのではなかったか。1,000 mg/kg 体重/日ですね。

○杉山係長 そうです。

○梅村座長 これは、もしかすると発がん性のほうを念頭にしている。それは大丈夫。

○杉山係長 事前の段階では、90日間試験で毒性と取る可能性があったのと、発がん性試験のLOAELのほうもあったので。

○梅村座長 それを取らないことにしたので、ここは「最高用量でも」という形の文章に少し変えさせていただくことになると思いますが、いずれにしても、最高用量で変化がなかったということになります。そのようなことから、L-システイン塩酸塩は安全性に懸念がないと考えられ、ADIを設定する必要はないと考えられますが、いかがでしょうか。

(専門委員同意)

○梅村座長 よろしいですか。

それでは「食品健康影響評価」の評価書案について、事務局から説明してください。

○杉山係長 評価書案71ページをお開きください。

3行目から、今般の規格基準の改正の説明です。

6行目から、L-システインに係る知見も併せて、体内動態及び毒性に関する検討を総合的に行うこととしたという記載です。

10行目から、体内動態です。

21行目から、遺伝毒性についてです。

22行目からは、反復投与毒性についてで、ラット13週の試験については、NOAELを最高用量の690 mg/kg 体重/日と判断したとしております。

27行目の「ラット108週間飲水投与試験において、発がん性は認められないと判断した」の後の青字で追記した部分につきましては、先ほどの議論を踏まえて、削除させていただければと思います。

72ページの3行目、生殖発生毒性については、NOAELの判断が可能な知見は得られなかったとしております。

5行目からは、ヒトにおける知見のまとめです。

12行目からは、摂取量推計についてまとめています。

最後に、22行目からは、先ほど座長から御説明がありました4点を踏まえ、ADIを特定する必要はないと判断したという記載案になっております。

このうち、(エ)については、毒性試験からNOAEL等が得られているものの根拠とした試験で認められた所見についても軽度であることとしておりましたが、13週の試験が最高用量になったことと、発がん性試験のLOAELを取っておりませんので、修正が必要かと思いますが、毒性の先生、御検討いただけますでしょうか。

よろしくお願いいたします。

○梅村座長 以上なのですが、まず、御意見いただいた先生として、多田先生、いかがでしょう。

反映済みということにはなっていますが。

○多田専門委員 1点だけコメントさせていただいたのは、72ページの(ウ)で、この記載は医薬品に関する記載かと思われましたので、それが分かるように一言追記していただきました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、各項目、各担当の先生方で御議論いただいたまとめの文章がほぼ入っているかと思うのですが、何か御意見はございますでしょうか。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 代謝の部分ですが、古いバージョンの文章が全部載っているように思います。今回議論していただきました内容とはかなり違っております。

私は気がつかず、ここまで見ていなかったのですが、代謝のところは大幅に修正していただく必要があると思います。

申し訳ありません。

○梅村座長 先生、代謝のところに該当する本文はどこになりますでしょうか。

○松井専門委員 ひとまず、健康影響評価の71ページからですね。結局、代謝のまとめのところの文章がかなり変わっていて、それを修正していただかないとまずいと思います。

細かく言いますと、初めの食事由来のタンパク質の代謝については、代謝のまとめ、動態のまとめでは触れられておりません。

もう一点大事なのは、先ほど申しましたように、消化管の中でも、システインとシスチンは可逆的に変化する、一定の恒常性の下で可逆的に変化するということ。

それと、14行目の肝臓のL-システイン濃度を変化させて、血漿中システイン濃度を一定の範囲に維持すると。

これは含硫アミノ酸欠乏時の応答であって、今回の修正では、含硫アミノ酸が過剰でも、不足でも、肝臓中の遊離システイン濃度は一定であるという記述になっています。少なくとも、その点だけでも修正していただければありがたいと思います。

以上です。

よろしいでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局、大丈夫ですか。

○杉山係長 はい。

体内動態の項で該当する部分がそれぞれありますので、そこから文章案を持ってくるように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。

○頭金専門参考人 頭金ですが、よろしいでしょうか。

○梅村座長 どうぞ。

○頭金専門参考人 松井先生がおっしゃったところに含まれると思うのですが、体内動態の72ページの13行目からのラットの記載と16行目からのヒトの記載だけを読むと、記載内容が矛盾しているように思います。

それぞれの体内動態の記載の根拠があると思いますので、13行目からのラットの記載と、16行目からのヒトにおける記載を矛盾なく理解できるような表現に変えていただく必要があるのではないかと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局、大丈夫ですか。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 今、頭金先生がおっしゃったところも、修正版では矛盾がないような書き方になっていると思いますので、先ほど事務局からお話がありましたように、新しい動態のまとめからうまく文章を引っ張っていただけたらそれでよろしいかと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局、大丈夫ですか。

○杉山係長 松井先生、今のラットとヒトが矛盾しているという御指摘に対しては、ラットのほうを変更すればよろしいでしょうか。ヒトについても変更が必要でしょうか。

○松井専門委員 正確に書くと、ラットの場合は、給餌一定期間後のみのデータですね。ヒトの場合は経時的な変化を示しているのです。

だから、同じように扱えないですが、このように書くと矛盾してきますので、まず、ラットの場合は、血中のL-システイン濃度の文章は要らない。組織中の遊離システイン濃度は一定の範囲で恒常性が保たれている。確認しないとイケないのですが、とにかく、先ほど御審議いただきました動態のところの文章をそのまま入れ込んでいただけたら、それで問題はないはずです。○梅村座長 恐らく、事務局が抜粋してきたものをもう一度先生に確認いただいたほうがいいかなと今聞いていて思ったのですが、松井先生、前川先生、申し訳ないのですが、一度その。

結局、今回、体内動態はまとめの文章が書かれていないのですね。

○松井専門委員 そうでしたか。

○梅村座長 体内動態のまとめはないのですね。

○頭金専門参考人 今回の評価書に体内動態のまとめはないですね。

○梅村座長 ないので、事務局が正しく抜粋できるかどうか、先生方に一度確認いただいたほうがいいかなと今思ったのですが。

○松井専門委員 分かりました。確認させていただきます。

とにかく、修正案に沿った内容を集約していただけたらありがたいと思いますので、よろしくをお願いします。

○梅村座長 事務局、大丈夫ですか。

では、一度そのところを確認していただいて、それを最終の健康影響評価のところに反映させていただければと思います。

ほかにございますでしょうか。

今、毒性でいうと、ちょうど発がん性からのLOAELは記載しない形になって、残っているのは13週間のNOAELなのですが、それは最高用量での数値ということなのですが、事務局、その書きぶりは、今までは何か例はありますね。

そういうときの書きぶりというか、最高用量NOAELのときの書きぶりは、いつも出てきた所見は重篤でないみたいなことを書くのでしたか。

横平先生、もしあれば、それに沿っておけばいいですね。

○横平専門委員 はい。

それをお願いしたいと思うのですが、ちょっとずれるかもしれないのですが、いいですか。

NOAELで、ここに書いてある「最高用量の690 mg/kg 体重/日（L－システインとして）」という部分で、今までの前のほうの例えば31ページとか、毒性のまとめが50ページになるのですが「1,000 mg/kg 体重/日（L－システイン塩酸塩－水和物として）」という値が出ていて、最後の健康影響評価のページで、いきなり換算した690が出てくるのですが、これは丁寧に最高用量の1,000mg、L－システイン水和物から換算して690としたみたいな感じのほうが分かりやすいのではないかと思いますのですが。

○梅村座長 分かりました。

それはそのほうがいいかと思います。

○横平専門委員 あとは、その書きぶりにのっとって書いていただきたらと思います。

○梅村座長 ありましたか。例があれば。

その辺りは考えさせてください。

最高用量だということが記載されればいいのかという気もしますが、ほかにございますか。

○中江専門委員 ちょっといいですか。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 もちろん、今までの前例を調べていただければいいと思うのですが、今、

座長が言われたように変わって、最高用量がNOAELになったので、厳密にというか、正確に言うともっと上にNOAELがあるのに、大した変化はなかったみたいなことが書いてあるのは、本来は論理矛盾なのです。

何もないから、NOAELが最高用量になったわけなので、前例を調べていただくときに、もし前例もそうになっていた場合は、そのこのところをちょっとお考えいただければと思いますが。

○梅村座長 分かりました。

私もそこを懸念しての発言だったので、最高用量NOAELだというあたりはすごく特徴なので、その辺りは、過去に遡りながらも正しい表現で書いていきたいと思っています。

毒性のところは、私に一任でよろしいですか。

(専門委員同意)

○梅村座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。

そうしますと、全体を通して何かコメント等はございますでしょうか。

動態のところは少しというか、かなり文章が変わってしまいましたが、一度、動態の先生方には御確認いただきますので、その辺りも座長一任で進めていきたいと思いますが、その辺りはよろしいですか。

(専門委員同意)

○梅村座長 そうしますと、ないようでしたら、ただいまの審議結果を添加物専門調査会の審議結果として、食品安全委員会に報告することといたします。

評価書案の取りまとめは、繰り返しになりますが、動態のところは一度専門の先生方に見ていただき、毒性の最後のNOAELの書きぶりは、一応私が確認するということで、全体の取りまとめは座長に御一任いただきたいと存じます。

またお気づきの点等がございましたら、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。

(専門委員同意)

○梅村座長 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。

○杉山係長 御審議ありがとうございました。

先生方には、御審議を踏まえた評価書案につきまして、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、本調査会の審議結果として、委員会に報告させていただき、了とされましたら、所定の手続を行わせていただきます。

その際の対応につきましては、座長と相談することとさせていただきたいと存じます。

ありがとうございました。

○梅村座長 それでは、議事(3)に移ります。

「その他」全般を通じてでも結構ですが、何かございましたら、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か。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

次回については、日程等が決まり次第、御連絡させていただきます。

以上でございます。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして第185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。