

食品安全委員会添加物専門調査会

第 93 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 2 月 22 日（火） 13:59～16:01

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）（３－アミノ－３－カルボキシプロピル）ジメチルスルホニウム塩化物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）

今井田座長、石塚専門委員、伊藤専門委員、井上専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、森田専門委員、山田専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員

（事務局）

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、角井課長補佐、竹口係長、小山係員、藤田技術参与

5. 配布資料

資料 1－1 （３－アミノ－３－カルボキシプロピル）ジメチルスルホニウム塩化物の概要

資料 1－2 添加物評価書（３－アミノ－３－カルボキシプロピル）ジメチルスルホニウム塩化物（案）

参考資料 2－1 EFSA News Story. EFSA to issue statement on two studies on safety of artificial sweeteners.7 February 2001

6. 議事内容

○今井田座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから「第 93 回添加物専門調査会」を開催いたします。先生方には大変お忙しいところを御出席いただきまして、誠にありがとうございます。

本日は 12 名の専門委員に御出席いただいております。専門委員の中で林専門委員、三森専門委員、山添専門委員は御都合により欠席との連絡をいただいております。食品安全委員会からも委員の先生方に出席いただいております。

お手元に「食品安全委員会添加物専門調査会（第 93 回会合）議事次第」を配付しておりますので、御覧ください。

では、議事に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○角井課長補佐 先生のお手元のメモをこちらが間違えておりまして、御出席の先生方は 11 名ということになるかと思えます。申し訳ございません。

配付資料の御確認をお願いしたいと思います。議事次第、専門委員名簿、座席表とございまして、議事次第の「4. 配付資料」に一覧を記載させていただいておりますので、御参照いただければと思います。

資料 1-1 「(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩化物の概要」。

資料 1-2 「添加物評価書 (3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩化物(案)」。

参考資料 2-1 「EFSA News Story. EFSA to issue statement on two studies on safety of artificial sweeteners.7 February 2001」。

先生のお手元に、先生方限りのお手持ちの参考資料を幾つか御用意させていただいております。資料の過不足等がございましたら、随時事務局に御指示をいただければと思います。

なお、傍聴の方に申し上げますけれども、以上申し上げました資料以外で専門委員のお手元にあるものにつきましては、大部になりますこと等から傍聴の方にはお配りしておりません。調査審議中に引用されたもので公表のものにつきましては、専門調査会終了後、事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴者の中で希望される方は、この会議終了後に事務局までお申し出いただければと思います。以上でございます。

○今井田座長 それでは、議事 (1) に入ります。「(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩化物に係る食品健康影響評価について」でございます。

それでは、この品目につきまして、事務局の方から説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、資料 1-1 と 1-2 を基に概要を説明させていただきます。

まず資料 1 - 2 の 2 ページ。審議の経緯といたしまして、2 月 10 日に厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請があったものでございます。2 月 17 日に第 367 回食品安全委員会におきまして、厚生労働省から要請事項の説明がございました。

4 ページ「Ⅰ．評価対象品目の概要」でございます。

「1. 用途」は香料でございます。後ほど申し上げますけれども、いわゆる国際汎用香料ということでございます。

2. ～5. にかけてまして、主成分の名称、分子式、分子量、構造式でございます。構造式を御覧いただいておりますのとおり、スルホニウム塩の構造を持った成分でございます。

「6. 評価要請の経緯」でございます。この（3-アミノ-3-カルボキシプロピル）ジメチルスルホニウム塩は、アスパラガス、セロリ、コールラビ等の食品中に存在する成分でございます。添加物（香料）「DL - （3-アミノ-3-カルボキシプロピル）ジメチルスルホニウムクロリド」は、欧米において魚介製品といった加工食品に、香りの再現等の目的で添加されているところでございます。

脚注に記載させていただきましたけれども、名称を何とおりに分けてこの評価書（案）を記載させていただいておりますので、その辺を注記させていただいております。JECFA におきましては、後ほど説明申し上げますが、その安全性評価におきまして、この品目の名称を「DL - （3-アミノ-カルボキシプロピル）ジメチルスルホニウムクロリド」としております。一方、評価要請者は本品目の主成分の名称を「（3-アミノ-3-カルボキシプロピル）ジメチルスルホニウムクロリド」、本品目の名称を「（3-アミノ-3-カルボキシプロピル）ジメチルスルホニウム塩化物」として、食品健康影響評価の依頼を行っておりますので、この整理に従いまして、評価書（案）を記載させていただいております。

資料 1 - 1 をお出しいただければと思います。6 ページの上の方を御覧いただきたいのですが、「（3-アミノ-3-カルボキシプロピル）ジメチルスルホニウムクロリド」を主成分とする医薬品が販売されているところでございます。医薬品の有効成分として使われているということで、評価要請者の資料に記載がございました。こういったものでございますけれども、資料 1 - 2 の 4 ページの 26 ～31 行目にかけて記載されておりますとおり、いわゆる国際汎用香料であるということで、企業等からの指定要請を待つことなく主体的に指定に向けた検討を開始するという方針の下で、本品目につきまして、今般、評価資料が取りまとめられたということでございます。

なお、その評価資料の取りまとめに当たりましては、5 ページの冒頭に記載があります「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づいて行われているところでございます。

では、5 ページの「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」を説明させていただきます。

「1. 遺伝毒性」でございます。

「(1) DNA 損傷を指標とする試験」としましては、名古屋らによりまして、(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウムクロリドについての細菌を用いた DNA 修復試験が最高用量 10 mg/disk まで実施されておりまして、DNA に対する損傷作用は認められなかったとされております。

「(2) 遺伝子突然変異を指標とする試験」でございます。

「① 微生物を用いる復帰突然変異試験」、いわゆる Ames 試験でございます。名古屋らの報告によりますと、(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウムクロリドについての TA98、100、1537、大腸菌の WP2 株の 2 つを用いて試験が行われておりまして、最高用量は 10 mg/plate まででございます。結果としまして、復帰突然変異の誘発は認められなかったとされております。

厚生労働省の委託による試験で、添加物（香料）「(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩化物」について、TA98、100、1535、1537、WP2 株で復帰突然変異試験が最高用量 5 mg/plate まで実施されておりまして、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされております。

「② 遺伝子突然変異を指標とするその他の試験」ですが、Hussain の報告によりますと、(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウムクロリドについての遺伝子突然変異試験が TA100 及び 1535 を用いて最高用量 27 mM・h という用量で実施されております。結果としまして、投与群において対照群の 2 倍を超える遺伝子突然変異の誘発は認められていないということでございます。

別途、同じ著者でございますけれども、大腸菌の Sd-4 株を用いた遺伝子突然変異試験が最高用量 153 mM・h で実施されておりまして、変異頻度の有意な増加は認められなかったとされております。

「(3) 染色体異常を指標とする試験」でございます。

「① ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」でございます。厚生労働省の委託により実施されておりまして、被験物質は添加物（香料）としての「(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩化物」でございますが、CHL/IU を用いまして、最高用量が 2.0 mg/mL (10mM) まで実施されております。結果、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされております。

6 ページ「① *in vivo* 骨髄染色体異常試験」でございます。名古屋らの報告によりますと、(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウムクロリドについての 9 週齢の ICR マウ

ス（各群雄 5 匹）への 5 日間強制経口投与による *in vivo* 骨髓染色体試験が最高用量 1,000 mg/kg 体重/日まで実施されておりまして、投与群に構造異常の誘発性は認められなかったとされております。

「③げっ歯類を用いる小核試験」が厚生労働省の委託によって行われております。添加物（香料）「(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩化物」についての 8 週齢の ICR マウス各群雄 6 匹への 2 日間強制経口投与による *in vivo* 骨髓小核試験が最高用量 2,000 mg/kg 体重/日まで実施されております。結果、被験物質は小核誘発能を有しないと結論されているところでございます。

「(4) その他」としまして、名古屋らの報告によりますと、(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウムクロリドについてのシリアン・ゴールデンハムスター胎児由来の初代培養細胞株を用いた細胞形質転換試験が最高用量 20 mg/mL まで実施されておりまして、陰性であったとされております。

担当の先生の方でおまとめいただいた文章が 23～27 行目になります。「以上より、DNA 損傷を指標とする試験、遺伝子突然変異を指標とする試験及び染色体異常を指標とする試験（*in vivo* での試験を含む。）のいずれにおいても陽性の結果は報告されていない。したがって、添加物（香料）「(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩化物」には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。」としていただいております。

「2. 反復投与毒性」にまいります。厚生労働省委託試験によって行われておりまして、5 週齢の SD ラット各群雄雌各 10 匹に添加物（香料）「(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩化物」を溶媒対象のほかに 4.33、43.3、433 mg/kg 体重/日を 90 日間反復強制経口投与する試験が実施されております。

結果、摂餌量については 433 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与 13 週のみに有意な高値が見られております。試験担当者は一過性の軽微な変動であり、体重に影響が見られなかったことから偶発的な変化であるとしております。血液学的検査におきましては、433 mg/kg 体重/日投与群の雌に血小板数の有意な減少が認められたとされております。試験担当者は軽微な変化であり、病理組織学的検査において造血器系器官に異常は認められなかったことから毒性学的意義の乏しい変化であるとしております。血液生化学的検査におきましては、433 mg/kg 体重/日投与群の雄でクレアチニンの有意な減少がみられたとされております。試験担当者は、増加ではないことから毒性学的意義のない変化であるとしております。尿検査におきまして、4.33 mg/kg 体重/日投与群の雄にナトリウム、カリウム及び塩素の排泄量の増加、雌に尿量増加及び浸透圧減少、433 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に塩素排泄量の有意な増加がみられておりますが、試験担当者は、用量相関性が認められず、血液

生化学的検査で塩素濃度に変化は認められないことから、毒性学的意義の乏しい変化であるとしております。器官重量について、433 mg/kg 体重/日投与群の雄に腎臓の絶対重量及び相対重量の有意な増加が認められたとされております。試験担当者は、血液生化学的検査において腎機能パラメータの増加が認められておらず、病理組織学的検査においても異常が認められなかったことから、毒性学的意義の乏しい変化であるとしております。その他、一般状態、体重、眼科学的検査並びに剖検及び病理組織学的検査におきまして、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされております。試験担当者は、本試験における NOAEL を、本試験の最高用量である 433 mg/kg 体重/日としております。

担当の先生の方でおまとめいただいた文章は 11～23 行目にかけてでございます。読み上げますと、「本専門調査会として、4.33 mg/kg 体重/日投与群の雌にみられた尿量増加及び浸透圧減少並びに 433 mg/kg 体重/日投与群の雌にみられた塩素排泄量増加については、用量相関性がなく、血液生化学的検査のほか、器官重量及び病理組織学的検査で関連する変化が認められていないことから毒性学的意義に乏しい変化であると判断した。433 mg/kg 体重/日投与群の雌にみられた血小板数減少については、病理組織学的に関連する所見がないことから被験物質の投与による変化ではないと判断した。433 mg/kg 体重/日投与群の雄にみられたクレアチニン減少については、同群雄で統計学的有意差がないものの尿量の増加傾向があること及び筋障害を疑う他の所見が全くないことから毒性学的意義のない変化であると判断した。一方、433 mg/kg 体重/日投与群の雄に認められた塩素排泄量増加を伴う腎臓の絶対重量及び相対重量の有意な増加については、毒性学的変化である可能性を否定できないと判断した。以上より、本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 43.3 mg/kg 体重/日と判断した。」ということでございます。

もう一つの試験成績が入手できまして、いわゆる医薬品としてもこの成分が使われているところでございますけれども、こちらの医薬品としての成分の名前は、メチルメチオニンスルホニウムクロリドといわれております。この製剤の製造販売業者の資料によりますと、6 週齢の Wistar ラット各群雌雄各 10 匹に、(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウムクロリドを、対照群のほか、200、500、2,000 mg/kg 体重/日投与群を設定しまして、6 か月間反復経口投与する試験が実施されております。結果、血液学的検査におきまして、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌に赤血球の減少がみられたが、生理学的範囲の変化であったとされております。血液生化学的検査におきましては、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄に血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、中性脂肪値の低下がみられたが、血糖値、総たん白量、血清尿素窒素、AST、ALT、血清のナトリウム、カリウム、コレステロール及び総ビリルビン値に異常な変化は認められなかったとされております。病理組織学的検査において、500 mg/kg 体重/日以上投与群に肝細胞の腫大がみられたが、積極的

増殖を示すものではなかったとされております。

担当の先生方の方では、「本専門調査会としては、本試験成績については、その詳細（非公表）を確認することができないことから、NOAEL の正確な評価はできないと判断したという文章でおまとめをいただいております。

「3. 発がん性」でございます。評価要請者は、(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩について、発がん性試験は行われておらず、国際機関等による発がん性評価も行われていないとしております。

8 ページ「4. 生殖発性毒性」でございます。こちらも医薬品の製造販売業者の資料からの引用でございます。妊娠 ICR マウス各群 20～22 匹にメチルメチオニンスルホニウムクロリド (45、900、2,250 mg/kg 体重/日) を妊娠 7～12 日まで反復経口投与する試験が実施されている。結果、2,250 mg/kg 体重/日投与群において胎生期の体重増加抑制がみられたが、生後の発育に異常は認められず、化骨遅延及び体重増加抑制は永続的なものではなかったとされている。900 mg/kg 体重/日以下の投与群では胎児及び新生児に致死、奇形、体重増加抑制及び生後発育障害は認められなかったとされている。

担当の先生の方では「本専門調査会としては、本試験成績については、その詳細（非公表）を確認することができないことから、NOAEL の正確な評価ができないと判断した。」とおまとめをいただいております。

皮下の試験でございますけれども、もう一つ。これは論文として入手できたものでございます。経口投与による試験ではないので参考データです、Nishie&Daxenbichler の報告によれば、妊娠 Holtzman ラット（対照群 54 匹、投与群 6 匹）に、「ビタミン U」を対照群のほか 1,000 mg/kg 体重/日を設定し、妊娠 8 日及び 9 日の 2 日間皮下投与する試験が実施されている。結果、被験物質に催奇形性は認められず、被験物質の投与に関連した胎児の生存率及び体重並びに胚吸収率への影響も認められなかったとされています。母動物の体重並びに肝臓、腎臓、副腎及び甲状腺の重量及び組織学的検査においても被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされています。

「5. その他」としまして、評価要請者は、(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩について、内分泌かく乱性に関する試験は行われていないとしております。

「6. 摂取量の推定」でございます。「添加物（香料）(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩化物」の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT 法によりまして、1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 75 µg 及び 250 µg となります。通例によりまして、我が国での本品目の推定摂取量はおよそ 75～250 µg までの範囲になると推定されるということになります。

「7. 安全マージンの算出」でございます。90 日間反復投与毒性試験における NOAEL43.3 mg/kg 体重/日と、推定摂取量 0.002～0.005 mg/kg 体重/日とを比較し、安全マージン 9,000～20,000 が得られます。

「8. 構造クラスに基づく評価」でございます。10 ページのフローをたどりますと、(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウムクロリドは、構造クラスⅢに分類されるということになります。

9 ページに、動態の試験が幾つかありまして引用した形になっております。鈴江及び鈴木 の報告によれば、健常なヒト男性 4 例に¹⁵N] (3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウムクロリド 750 (mg/人) を単回経口投与する試験が実施されております。結果、血清中濃度は、投与 30 分後で 7.11 µg/mL、2 時間後には 9.20 µg/mL と最高に達し、その後緩やかに低下していく傾向がみられたとされております。血中からごく少量でありますけれども、代謝物を検出したとされております。

Bezzubov&Gessler の報告によりますと、Wistar ラットに (3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウムクロリド 100 mg/kg 体重を単回強制経口投与する試験が実施されておまして、結果、血中では投与 30 分後、肝臓及び腎臓中では投与 60 分後に被験物質濃度が最高に達し、その後急速に減少して、投与 2 日後には血中及び両臓器中ともに被験物質は痕跡量しか検出されなかったとされております。投与後 24 時間尿中の被験物質排泄量は、投与量の 5～6%であったとされております。

鈴江の報告によりますと、マウスに、メチル基を ¹⁴C 標識した (3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリド 5 µmol を単回強制経口投与する試験が実施されております。結果、肝臓中のホスファチジルコリンに ¹⁴C 標識されたメチル基が取り込まれたとされております。鈴江は (3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウムクロリドが、肝臓でのホスファチジルコリン生合成におけるメチル基供与体であるとしております。

「9. JECFA における評価」でございます。JECFA は、添加物 (香料)「(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩化物」をアミノ酸及びその関連物質のグループとして評価し、推定摂取量を 75 µg/人/日としまして、これが構造クラスⅢの摂取許容値 90 µg/人/日を下回るということで、本品目は現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではないとしております。

下に脚注で記載させていただきましたが、こちらの評価書 (案) では欧州と米国の両方を推定しておりますけれども、JECFA ではアメリカの 75 µg/人/日のみを参照して安全性評価を行っております。欧州における推定摂取量につきましては、JECFA のモノグラフでは、「no intake data

reported」とされておりまして、結果、アメリカの 75 のみを参照したことから構造クラスⅢの摂取許容値 90 µg/人/日を下回るということで評価をしている状況にございます。

「10. 国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価」でございます。
「添加物（香料）「(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩化物」には、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、添加物（香料）「(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩化物」は構造クラスⅢに分類され、想定される推定摂取量は構造クラスⅢの摂取許容値を上回るが、その安全マージンは 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回るという案としてございます。

なお、この場合、推定摂取量が 75～250 µg/人/日ということで 90 µg/人/日を上回るという案文になっておりますが、過去に、90 日間の反復投与毒性試験で得られたマージンは 1,000 を上回っているけれども、いわゆる構造クラスに基づく摂取許容値は超えてしまっていたという例を探して、先生方限りのお手元の参考資料 1-1 を用意させていただきました。1 枚紙でございますけれども、要はその安全マージンは確保されているが、構造クラスの摂取許容値を超過した添加物（香料）の評価例でございます。探した範囲では、イソアミルアルコール、イソプロパノールがこのケースに該当すると考えられました。イソアミルアルコールにつきましては、今回と同様に 90 日間試験の安全マージンは 1,000 を上回っていたと。他方、構造クラスの摂取許容値はクラス I で 1,800 µg/人/日というのが許容値でございますが、推定摂取量は低い方は 1,581、高い方は 2,194 µg/人/日ということで、それを超えていたということでございます。評価結果、抜粋でございますけれども、書きぶりとしましては、安全マージンが 1,000 を上回っているということに加えて、本物質は幅広い食品にもともと存在する成分であり、食事から日常的に摂取しているものと考えられ、その摂取量は意図的に添加される本物質の摂取量よりかなり多いと想定される情報もあること並びにヒトにおいて明確な代謝経路は存在しており、体内で速やかに生体成分と同一物質に代謝されることなどから、総合的に判断し、という、根拠といいますか、理由を併記して、最終的に、着香の目的に使用する場合は安全性に懸念がないと考えられる、という評価結果をまとめていただいている例でございます。

イソプロパノールにつきましては、同じクラス I でございますが、安全マージンは 100 ということで評価をしております。安全マージン 100 は確保されているけれども、クラス I の摂取許容値 1,800 µg/人/日を上回る 10,968 µg/人/日という推定摂取量であったということで、御覧のような評価結果をおまとめいただいております。先ほどのマージンのほか、「生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を著しく超えることはない」と予測されることから」という理由を併記して、

最終的に「着香の目的で使用する場合にあっては、安全性に懸念がないと考えられる。」という評価結果をおまとめいただいております。

裏面です。アセアルデヒドの例を参考までに記載させていただいております。アセアルデヒドの場合は、この構造クラス別の摂取許容値のほか、安全マージンも確保できなかったということでございまして、今回のケースよりもさらに検討を要するような状況で、御覧のような幾つかの理由を並べて、評価結果をおまとめいただいているということでございます。過去の例でこのようなものがあったということでございます。御参考にしていただければと思います。

それでは、厚生労働省の委託によりまして、ただいま紹介させていただきました試験、遺伝毒性に関する 3 本と 90 日試験が行われておりますので、通例によりまして、国立衛研での確認を行っていただいておりますので、概要を小山から説明させていただきます。

○小山係員 青い表紙のタグの 23 番を御覧ください。「被験物質（3-アミノ-3-カルボキシプロピル）ジメチルスルホニウム塩化物の確認結果」ということで、評価書（案）では参照 10 として引用させていただいております。

厚生労働省委託試験に使用されました被験物質につきまして、（3-アミノ-3-カルボキシプロピル）ジメチルスルホニウム塩化物であるかどうかの確認が国立衛研で行われております。今回 4 つの委託試験が行われており、すべて同じ製造元の製品でございますが、反復投与毒性試験のロットにつきましてはロット番号 973 という製品、復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験につきましてはロット番号 265 という製品が使用されておりました。

3 つの遺伝毒性試験に使用された被験物質につきまして、被験物質と同じロット番号の製品を入手できたということで、IR スペクトルの測定を行い、産総研の公開データと比較したところ、両スペクトルは一致することを確認したということでございます。またエレクトロスプレーイオン化質量分析を行い、 m/z 164 が観察され、さらに $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、各種 2 次元の NMR スペクトルによる詳細な解析を行いロット番号 265 の製品の構造が確定され、被験物質は（3-アミノ-3-カルボキシプロピル）ジメチルスルホニウム塩化物と確認されたということでございます。

反復投与毒性試験に使用された被験物質につきましては、当時の被験物質の残品を入手することができず、同じロット番号の製品も入手することができなかったということでございますが、被験物質の製造元より、これらの 2 種類の被験物質の IR スペクトルのデータを譲り受け、このものと産総研の公開データ、さらに先ほど御説明させていただきました遺伝毒性試験に使用された被験物質のスペクトルのデータを比較し、双方とも一致することを確認したということでございます。

以上のことから、4 つの委託試験に使用された被験物質が（3-アミノ-3-カルボキシプロピル）ジメチルスルホニウム塩化物であると考えられると、国立衛研食添部第一室より御報告いただい

おります。

以上でございます。

○今井田座長 それでは、順番に審議をしていきたいと思います。4 ページの「Ⅰ．評価対象品目の概要」についてです。久保田先生は本日御欠席ですけれども、何かコメントはいただいておりますでしょうか。

○角井課長補佐 特にコメントはないということで御連絡をいただいております。

○今井田座長 では、概要のところは特にないということでよろしいでしょうか。先生方、何かお気づきの点がありましたらお願いします。よろしいですね。

それでは、5 ページ「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の「1. 遺伝毒性」に入りたいと思います。山田先生からお願いいたします。

○山田専門委員 遺伝毒性試験について、簡単に説明させていただきます。順番に行けばいいのですけれども、5 ページの 22 行目、41 行目、6 ページの 11 行目にそれぞれ厚生労働省委託試験の報告がありまして、いわゆる Ames 試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、げっ歯類を用いる *in vivo* の小核試験も陰性という結果が報告されています。これらは 2010 年の報告でして非常に新しいものですが、それ以外の試験は 30 年くらい前の試験ではありますが、5 ページの 7 行目から、DNA 損傷を指標とする試験が行われていまして陰性です。

16 行目からも Ames 試験ですが、これも陰性という結果になっています。18～19 行目に記載されています WP2*trp* と WP2*trp-hcr* と書かれている株は、この当時の表記ですが、現在用いられています WP2 株と WP2*uvrA* 株に相当するもので、表記が違うだけです。

その他、29 行目から Hussain の報告もありますが、これは Ames 試験に用いられている株を使っているのですが、Ames 試験の方法とは違う方法で実施されておりますので、①微生物を用いる復帰突然変異試験とは別の「その他の試験」として記載させていただきました。

6 ページに移りまして、この物質に関しては *in vivo* の染色体異常試験も行われておりまして、これも陰性。構造異常などの誘発は認められないという結果になっております。

最後に「(4) その他」のところで、あまり行われない試験ですが、細胞形質転換試験というのが実施されていまして、それも陰性であったとされています。

23 行目からまとめまして、いずれの試験においても陽性の結果は報告されていないことから、この物質は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという結論にしました。以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。ただいまの遺伝毒性のところ、何かコメント、御質問はございませんでしょうか。

5 ページの 29 行目の Hussain の報告のところで、今の御説明ですと Ames 試験と同じような細胞株を使っているけれども、Ames 試験に該当しないということで、この②という項目を起こして、「その他の試験」ということで書かれているということですが、これは Ames 試験と具体的に何が違っていますか。

○山田専門委員 Ames 試験は菌液と検体を混ぜてプレートにまいて、プレートを 2 日間 37℃で培養するのですが、その培養の期間ずっと菌体と検体が接触しているという状況でアッセイを行うものです。

この人たちの試験は、菌液を洗って培地を除いて、バッファー中で 1~2 時間、菌を検体で処理して、その後にもう一回菌を洗って検体を除いて、それから培地にまくという方法を取っております。指標としてはヒスチジン要求性の復帰株を取ってくるので、そこは同じですけれども、この人たちの方法は生菌数も調べて、生菌数当たりでどれくらい変異株が出たかということでコロニーの数を計算しています。

Ames 試験の場合は、ヒスチジン要求性になった株が幾つあるかという、そのコロニーの数で評価します。大きく違うのは検体と菌が接触している時間が非常に短いことです。結果として、これは用量が mM と時間のかけ算になっているのはそういうことです。濃度は Ames 試験に使う濃度よりも非常に高くなっています。その菌体とサンプルが接触している時間を除いてしまうと、その後は接触させた 1 時間、2 時間の間に菌の中に入ったケミカルが DNA に作用するというだけで、その後は細胞の中の変化であって、それ以上はサンプルが DNA と接触することがありません。そういう差があります。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。この書き方だけでいきますと、これは同じ TA100 とか TA1537 を使っているので、上のいわゆる Ames 試験と同じような感じに受けてしまうので、Ames 試験には当たらないとか、どういう言葉がいいかわからないですけれども、何か一言あった方がその他の試験に移したということがわかりやすいかと思いますが、いかがですか。

○山田専門委員 確かにそうですね。これは事務局の方とお話をさせていただいたのですが、微生物を用いる復帰突然変異試験という意味では、この人たちの方法もそういう表現には当たるのですけれども、これまで「微生物を用いる復帰突然変異試験」という項目で Ames 試験以外の試験が出てきていなかったみたいなので、微生物を用いる復帰突然変異試験イコール Ames 試験と考えられると思うので、そうではない試験はここに入れるのはやめましょうということになって②を作りました。その他の試験で Ames 試験の①とは違うという意味を出そうとは思ったのですが、もう少し何かあった方がいいようでしたら、検討させていただきます。

確かにこれは、他の方の印象がどうかというところが大事なので、御意見を聞かせていただければ

ばと思います。

○今井田座長 コメントはございませんか。書き方だけの問題だと思いますが、結論としては最後のところにありますように、特段問題となる遺伝毒性はないということでございますので、問題ないかと思いますが、よろしいですか。では、このままにさせていただきます。

それでは、6 ページの 29 行目「2. 反復投与毒性」に移りたいと思います。石塚先生、説明をお願いできますでしょうか。

○石塚専門委員 反復投与毒性試験は2つ記載がありますけれども、6 ページの最初の方が青い表紙の資料の 14 番になります。この反復投与毒性試験ではいくつかの投与量を振っているのですが、投与量の根拠は推定摂取量の 1,000 倍、10,000 倍、100,000 倍ということで設定をしています。試験実施者でいくつかの変化について報告していますが、7 ページの 11 行目から、試験実施者のコメントと若干異なること等について、特に記載をしております。先ほど事務局から御説明をいただきましたとおり、例えば尿量増加、浸透圧減少、あるいは塩素排泄量の増加。雌の方ですが、こちらに関しましては毒性学的な意義に乏しいと判断しております。

15 行目の血小板数減少や 17 行目のクレアチニン減少に関しましても、毒性学的な意義のない変化であると判断しました。

20 行目ですけれども、433 mg/kg 体重/日は最高投与群の雄において、塩素排泄量増加を伴う腎臓の絶対重量及び相対重量、両側性の変化が検出されていまして、それが有意な増加になっているということが挙げられています。

試験実施者の方は毒性学的な変化と取っていないのですが、中江先生とも相談をさせていただきまして、両側性の変化であるということもありまして、毒性学的な変化の可能性を完全に否定できないと判断をしました。雄の腎臓における変化ですので、 $\alpha_2\mu$ -グロブリンの関与と試験実施者の方に事務局を介して確認をさせていただいたのですが、 $\alpha_2\mu$ -グロブリンの関与の可能性はないという判断であると回答いただきました。

この 433 mg/kg 体重/日の変化ですが、青表紙の 14 番の資料の Table8-3 が腎臓の重量変化の方になっています。それほど大きい変化ではないのですが、両側性ということで、こちらの方を毒性学的な変化ととらえまして、本試験における NOAEL を 43.3 mg/kg 体重/日と判断しております。その次の試験ですけれども、こちらの方がインタビューフォームにデータが載ってまして、青表紙の資料の 26 番の 20 ページに反復投与毒性試験の記載がございます。こちらはいくつかのパラメータについて記載がありまして、最終的に意義はないという結論になってはいます。37 行目に本専門調査会としての結論を記載させていただいたのですが、こちらのインタビューフォームのデータは非公表ということで、事務局の方にこちらのデータの詳細を確認できないかどうかお問い合わせ

いただいたのですけれども、やはりデータを拝見することができないということで、データの詳細を確認することができないことから、NOAELの正確な評価ができなと判断をさせていただきました。評価書の方に記載をこのようにしておりますが、記載をするかどうか、あるいは参考として扱うかどうか、あるいはデータの詳細が確認できないということで削除するかどうか等について、中江先生とも相談をさせていただいたのですけれども、こちらの調査会で一度御議論をいただければと考えています。以上です。

○今井田座長 中江先生、何か追加のコメントはございますか。

○中江専門委員 追加のコメントはございません。7 ページの 17 行目の「クレアチニン」の前に「血清」を入れるとか、19 行目の「筋障害」の漢字表記の差異はあったと思い、それが反映されておりましたが、その他の話は石塚先生におっしゃっていただいた内容が、私のコメントも入った上でのことですので、よろしくお願いいたします。

○今井田座長 わかりました。それでは、まず前半部分をお願いします。試験担当者と評価と最終的な判断で分かれたところがあるかと思えますけれども、1 つは 4.33 mg/kg 体重/日の投与の雌にみられた尿量増加及び浸透圧減少についてです。433 mg/kg 体重/日投与群の雌に見られた塩素排泄量増加、用量相関性がない、生化学的検査、他の器官重量・病理検査で関連性変化は認められないということで、毒性の意義は乏しいものと判断した、ということです。これはよろしいですね。何かコメントはございますか。

次ですが、433 mg/kg 体重/日投与群の雌に見られた血小板数減少も病理組織学的に関連する所見がないということで、関連する変化ではないと判断した、とのこと。これもよろしいかと思いますが、いいですか。

次に、クレアチニン減少に関して、雄で統計学的有意差がないものの尿量の増加傾向があること及び筋傷害を疑う所見が全くないということは、毒性学的意義のない変化であるということになっておりますが、これについてはいかがですか。毒性担当の梅村先生、コメントはございますか。

○梅村専門委員 特にはないですが、尿量増加の原因が検体中の塩素によるものかどうかを考えてみましたが、塩素の尿中での排泄量も確かに最高用量では上がっていますが、用量相関性がないといえなくなってしまうし、尿量が増えて腎臓が少しはれたのかなと取れなくもなかったのですが、そういうふうにも取れない。その他の項目に用量相関性がないというところで、そうなるここに書いてあるように毒性学的変化である可能性を否定できないというのは、仕方がない判断かなと思いました。

○今井田座長 ありがとうございます。塚本先生、何かコメントはございますか。

○塚本専門委員 特に追加はありません。

○今井田座長 次のところにも話を進めていただきましたけれども、最高用量群は腎臓の絶対重量、相対重量ともに有意に増えているので、絶対重量も相対重量も有意差が付いている。それと尿排泄増加があるということで、毒性学的な変化と取ろうという判断のようでございます。よろしいでしょうか。

最高用量 433 mg/kg 体重/日は毒性学的な評価と判断するということになりますと、NOAEL が 43.3 mg/kg 体重/日となりますが、そこまで何かコメントはございますか。この辺の判断は本専門調査会としての判断になると思いますので、ご意見をお願いします。

ご意見はないようです。では、この専門調査会として、最高用量群の腎臓の変化を毒性学的な変化と判断するということにしたいと思います。

それでは、後半の部分になりますけれども、7 ページの 24 行目。インタビューフォームでのデータしかないということで、インタビューフォームに記載のあるデータで追加の細かいデータが得られないかということも担当者から確認をしてもらっているようですけれども、これ以上のデータは公開データとしてはない、という回答が得られているようです。

この扱いをどうするかというところですが、少なくともこれは医薬品インタビューフォームということで、医薬品としての同物質の評価になるかと思いますが、どういたしましょうか。

この食品安全委員会の添加物専門調査会としては、医薬品の評価をするわけではないですけれども、少なくともここで医薬品の名前が出てくるのであれば、概要のどこかに本物質は医薬品製剤としても使われているという文言があった方がいいように思います。それか先ほど石塚先生が言われましたけれども、完全にこの部分は評価書から省いてしまう、ということもあるかと思いますが。後からもこれに関連する箇所が出てきますので、その辺と一緒にディスカッションをした方がいいかもしれませんけれども、いかがですか。書くとしたらこういう書きぶりにして、最後のところで詳細なデータが得られないことから、この専門調査会としては NOAEL としての正確な判断ができないという表現になるかと思いますが。その点についてはいかがですか。中江先生、残した方がよろしいでしょうか。

○中江専門委員 石塚先生あるいは事務局の方と御相談したときの私個人の意見は、省いてしまうか、入れても参考資料とせざるを得ないというものでした。それはなぜかという、詳細なデータがないからです。本来これは医薬品に関するもので極めて詳細なデータがあるはずなので、厚生労働省に聞いてくださいという話をしたわけです。ところが厚生労働省としてはインタビューフォーム以上のものを出せないということだったので、これではしかたないと考えました。例えば先ほど御議論いただいた厚生労働省の委託試験と比べて、病変の程度もはっきりしないし、書いてあることがよくわからない。もしこれだけしかなかったとしたら、何のことかわからないような文章です。

一番高い 2,000 mg/kg 体重/日でも何もなかったよということをいわんとしているとは思いますが、それは、こちらが忖度してあげないとわからないのです。こういうものは、私個人として最初に申し上げたように、なくすか、あるいは入れるとしても参考資料とすればいかがかと申し上げていました。

その後、事務局の方から、現時点で 37～38 行目に書いてあるような記載が過去に前例があったということをお聞きしたので、この文面であれば、あくまでも参考資料ですよというようなニュアンスもあるだろうと思ったので、これを了承したというところです。石塚先生と私からは、この文章でいいか、あるいは省いてしまうかの御議論をいただきたいということでもあります。

○今井田座長 他の評価書を基にした評価書評価のようなもので、前例があるかもしれないということだったのですけれども、どういう前例なのか説明をお願いしますか。

○角井課長補佐 これはソルビン酸カルシウムのときの文例を基に、書きぶりは微修正していますが、こういうニュアンスの文章をこのようなデータに対して入れているという前例がありまして、御紹介させていただきました。

○今井田座長 その場合は参考データとして取ったのか、それとも本データと取っているのでしょうか。

○角井課長補佐 そのデータに対して参考データであるかという断りは何も入れずに、まずは事実を並べて、それについて、ここに書いてあるような本専門調査会としてはという文言が入っているような状況でございました。

○今井田座長 わかりました。梅村先生、何かコメントをいただけませんか。

○梅村専門委員 私もこれは参考データにするべきだと思いますが、この並びだと実験結果が書かれ、その後に本専門調査会の判断が書かれてという同じスタイルになっているので、読んでいて、これが参考資料であると感じないかなという印象です。参考とか入れる場合はなかったでしょうか。

○角井課長補佐 よく見られるのは、投与経路が経口ではない場合とか、そういうケースの場合が参考データであると断るケースが多かったと思います。

○今井田座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 梅村先生がおっしゃったことは、まさしく私が思っていたことです。ただ、今回の書きぶりを私が了承したのは、そもそも医薬品のデータなので本当はものすごく厳密な資料があるはずだけれども出てこないということであり、経口でないとか非常に古過ぎてデータがないとか、そういうのは若干ニュアンスが違うのです。そこで、本当はあるけれども出てこないからしょうがないね、判断できませんねという書きぶりでよいかと考えたのです。そこはかたなく参考だというニュアンスもないではないねという感じだったので、この書きぶりを了承したということであり

ます。

ですから、梅村先生のおっしゃるように参考資料にすべきだというのは、もともと私もそう思っていましたので、それがこの調査会の御判断ということであれば、全く異論ありません。

○今井田座長 江馬先生、どうぞ。

○江馬専門委員 これは個々に論ずる問題ではなくて、調査会あるいは食品安全委員会として、どういうデータを採択するかという問題だと思います。例えば評価書評価もしているわけで、二次資料も全面的に信用して評価書評価に使っているわけですね。データの信頼性が一番高いのは、新薬とか、新しい農薬は、申請資料を使ってやるわけですね。それはガイドラインに沿って、GLP 下で実施した試験なので、それが信頼性が一番高く、二次資料は信頼性はかなり低いということで、その信頼性の低いものは評価に用いないのか。だけれども、評価書評価もしているわけで、それは元データまで確かめられないことがある場合も使っているという現状ですので、これは個々に決めるのではなくて、全体的にどういうデータを用いて文章を作るかということを決めないといけない問題だと思います。

○今井田座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 評価書評価に関しては勿論使っているわけですがけれども、例えば JECFA あるいはそれに類する評価書を使った評価を過去に行ったときでも、そのデータが調査会として不備があってもわかりますねという場合はそのまま採用してしましたし、逆に不備が過ぎて判断できないねというときは例えば「調査会として正確な評価はできない」とか、そういう判断をした経緯もあったように記憶しています。

ですから、これを評価書評価と呼ぶかどうかは異論がありますが、評価書評価であったとしても、このインタビューフォームの内容では正確な評価ができないといわざるを得ないと、私は思います。

○今井田座長 医薬品とか農薬の場合と違って、添加物の、特に香料等の場合は、データが少ない場合が多い、ということがありますね。非常に限られたデータで議論をしなければならないケースもあると。そういうような場合には、特に古いデータ等で評価書評価のようなことをせざるを得ない場合も出てくると思います。その辺のところでは、医薬品とか農薬とか、そういうものとは違うのではないかと思います。では、今回のケースはどうするか。この物質は香料ですがけれども、比較的新しいデータがいくつかあって、反復投与毒性のところでも新しいデータがあるというケースなので、データの豊富な評価を行っているわけですが、先ほど江馬先生が言われたように、こういうものはどうするかは、ある程度決めているものですか。あるいはケース・バイ・ケースで、データがない場合は仕方ないですね、という場合も出てくるかと思いますけれども、どうですか。

○江馬専門委員 それはその剤によって違うとしか言いようがないと思います。ただ、1 つ言える

のは、中江先生がおっしゃったように、信用できないというか、十分に情報として得られないようなデータを載せるのは誤解を招くことにもなるので、それは少なくともやめた方がいいかと思います。この記載がどの程度あるかというのは、反復投与毒性、生殖のところも一緒に、これはインタビューフォームがそのまま記載されているのですが、これだけでは方法もわからないし、結果が全部記載されているとはわからないので、何ともこれ以上のことはわからない。数値的なことは、LOAELのようなことは全く判らないということです。

ただ、試験も変則だと思いますが、この中に記載されているデータで、かなりの量を投与しても影響はなさそうだということはわかりますが、それ以上はわからないということになります。

○今井田座長 先の方に行ってしまうのですが、江馬先生の御意見が出たので、8 ページの生殖発生毒性を見ていただくと、これは後から江馬先生に説明してもらった方がいいかと思いますが、最初の部分はインタビューフォームだけですね。インタビューフォームだけで医薬品の製剤だけで議論が書いてあって、結局これでは判断できないということになっています。その後に経口投与による試験ではない試験データとして、皮下投与のデータが出てきます。

こういうような場合、生殖発生毒性試験として、もしもインタビューフォームのデータをなしにしてしまうと、生殖発生毒性に関してはちゃんとしたデータがない、ということになってしまいますね。でも、せっかくこれがあって、我々としては NOAEL の正確な判断にはできないかもしれないけれども、少なくともこういうものがあるよということをここに記載しておいても、私はいいのではないかと思います。いかがですか。生殖発生と反復投与毒性を全く同じように取り扱わなければいけないと思いますので、このケースに関しては残してもいいような感じがします。

○江馬専門委員 生殖発生は 2 つ試験がありますが、どちらを省くかと言われれば、下のものを省くということにはなと思います。

○今井田座長 下は皮下投与の実験データだけですね。済みません、先に行ってしまいましたけれども、戻って、生殖発生のところでも同じようなインタビューフォームによる評価が出てきます。それも踏まえたと、反復投与毒性も完全に削除してしまうのはどうかと思います。書きぶりをどうするかですけれども、先ほどの説明では参考データという書き方は、経口試験なので、ある意味適切ではない。インタビューフォームからのデータですよということがわかるような表現の仕方はできないですか。

○角井課長補佐 今まで JECFA のモノグラフですとか、OECD の SIAR しかなくて、それでたしかマージンを検討した例もあったと思います。独立した評価機関として確立しているようなところによる評価と、ある企業による記載の違いを先ほどから御指摘されているのかなと思いますけれども、公的な評価機関による評価は行われていないといった文言をうまく入れるというような感じで

しょうか。おそらく参考ということは今までの例からすると、先生の御指摘もあったところもありますし、難しいのですけれども、何か入れるとしたら、OECD の SIAR とか JECFA とは違う第三者の公的な評価を受けていないという点を何かうまく入れるのかなとイメージをしたのですけれども。

○今井田座長 インタビューフォームのデータであるがとかいう言葉を頭に入れたらいかがですか。

○中江専門委員 確認していなかったのですけれども、タグ 26 の 2 ページの表紙裏に「手引きの概要、日本病院薬剤師会」と書いてありますが、そもそもこのインタビューフォームはどこが発行しているものですか。

○角井課長補佐 これは企業です。

○中江専門委員 わかりました。「インタビューフォームによれば」と書いてしまうと、では「インタビューフォームとは何」と、知らない人も多いと思うので逆に混乱してしまうのではないと思うので、わざわざ書かなくてもよいと思います。要はここに書いてあるように、こういうデータがあるけれどもそれでは正確な評価ができませんと書いてしまうのか、あるいは全部 omit してしまうのかということを判断すればいいのです。参考データというのは、勿論経口でない場合などが多いのだけれども、必ずしもそうとは限らなくて、参考程度の情報しか与えられませんかと判断すればそれでいいわけなのでどのやり方でも構わないと思います。

○今井田座長 他によろしいですか。このままで記載して、最後のところは本調査会としては、NOAEL の正確な評価ができないと判断したという書き方で、生殖発生のところもありますので、このままの記載にさせていただくと。ただ、医薬品として、製剤としてあるということを 4 ページのどこかに追加していただくということはよろしいですか。

○中江専門委員 残すということでしたら、もう一つ御議論をいただきたいのですけれども、7 ページの 35 行目です。インタビューフォームに書いてあることそのままなので、別にそのままでもいいのかもしれないのですけれども、「肝細胞の腫大」が若干問題があります。その後の「積極的増殖を示すものではなかった」というのは、そもそも私は意味がわからないとコメントをしました。これはまずいですねというコメントをするのか、あるいは穏当な書き方にこちらで直してしまうのか、このままにってしまうのか、この部分を残すのであれば、それについて御議論をいただきたいです。

○今井田座長 この言葉はインタビューフォームの最初のところですか。

○中江専門委員 20 ページです。

○今井田座長 引用の仕方としては、何々とされていると引用しているので、ここで我々が手を加

えるのもどうかと思いますね。確かに「積極的増殖」という表現は引っかかります。

○梅村専門委員 これは自発的増殖の意味ですか。

○中江専門委員 多分、前がん性ではないとか、そういう意味だと思います。

○梅村専門委員 この言葉だけだと意味がわからないですね。

○江馬専門委員 「資料によれば」から「積極的増殖を示すものではなかった」までを括弧でくくる。

○今井田座長 よりはっきりさせるのですね。でも、上の方もそのままの記載ですね。

○江馬専門委員 わからない資料をこちらで直すのもおかしい話なので、張り付けてそのまま出す方がよいと思います。調査会の見解は下に書いてあるわけですから。

○今井田座長 これは括弧を付けても全然問題ないですか。

○角井課長補佐 まさにそういう意味で「よれば」とされている言葉を使っておりますので、おそらく何かこの内容について、ここはそうではないよねとか、ここはこう考えますとか、ここはよくわからないということがもしあるのであれば、本専門調査会として下のパラグラに何らかの記載をすべきなのかなと思います。何かのフレーズであればあれですけれども、パラグラフそのままをかぎ括弧で入れてしまうのは、今まではなかったかと思います。

○今井田座長 わかりました。この文章で「よれば」「されている」という言葉があるので、中の文章をいじらずに、最後に我々の評価として、詳細は確認できないということから、正確な評価はできないと判断したというがあるので、このまま行きませんか。

○塚本専門委員 私も今井田先生の御意見に賛成で、このままここに入れて、この書きぶりでいいのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。後押ししていただいたので、そういうことにさせていただきます。

では、反復投与毒性の全般を通して、何かほかに御意見はございますか。ありがとうございます。

それでは、次に進みます。「3. 発がん性」は行われていないということです。先ほど入ってしまいましたけれども、8ページの「4. 生殖発性毒性」について、江馬先生からもう一度コメントをお願いできますか。

○江馬専門委員 これはインタビューフォームの4～10行目までが、そのまま記載されています。この試験は投与量が非常に開いているということと、投与期間が7～12日と、器官形成期全体を通して投与していないし、試験の詳細についてはわかりません。あとの文章を見てみると、生後観察も実施したようですが、そのあたりがはっきりしないということと、個体についても記載が全くないということで、NOAELの評価はできないという結論に達しました。

次のパラグラフは皮下投与の実験で、これも妊娠 8 日と 9 日に投与した実験で、非常に投与期間が短いし、投与ルートも特殊なルートでありますので、この試験は参考という記載にしています。以上です。

○今井田座長 何かコメントはございますか。インタビューフォームは先ほどの反復投与毒性と合わせるということで、このままの記載で行くと思いますけれども、2 番目の皮下投与の試験ですが、参考データとして、こういうような形で残しますか。それとも完全に削除してしまうという手もあると思いますけれども、いかがですか。

○江馬専門委員 今まで記載はしていたように思いますので、そうであれば、残しておいてもいいですし、今までと同じような扱いでいいと思います。

○今井田座長 従来であれば、ここにあるような「参考データではあるが」という書きぶりで皮下投与の試験という書き方で、今まで残していましたね。では、このままの形で参考データということで残すということで行こうと思います。

それでは、次に「5. その他」で、内分泌かく乱性の試験は行われていないということですね。

「6. 摂取量の推定」に入りたいと思います。森田先生から説明をお願いしますか。

○森田専門委員 1995 年の米国及び欧州における製造量の報告から、PCTT 法により推定しております。やはり香料ということで非常に年間の差があります。これもいつもよくみられることではありますが、RIFM の資料と JECFA の資料で数値に齟齬がありまして、RIFM の方では 1,753 kg と書いてあり、JECFA では nd と書いてあるような齟齬がございました。そこでいつもどおり安全側に立ちまして、1995 年のきちんと報告されている大きい数値の方を取るということで計算しております。

そういたしますと、米国が 75 µg、欧州が 250 µg となりましたので、我が国の本品目の推定摂取量は 75~250 µg までの範囲になると推定されるという文章にさせていただきます。

○今井田座長 摂取量のところで何か御質問はございませんか。

○森田専門委員 あと追加ですけれども、先ほどから御議論がありますように、非常に一般的な医薬品中に含まれております。これも細かいデータは出せないということですが資料の 26 のインタビューフォームというのは、いわゆる処方薬が載っておりますが、同じもので一般の薬局で市販されている薬としてもございます。それからの摂取量は概要の方には書いてございますが、一般的には一日当たりの医薬品としての 150 mg という形で書かれております。数値は申し上げられないのですが、150 mg を毎日飲んでいるような人が何十万人と日本にはいるだろうというくらいの量の医薬品が、消費されていると推定されます。

もう一点、これは香料として以外にも一般の食品にも含まれておりまして、手持ちの参考資料 1

- 2 に事務局で計算していただきました一般食品からの最大推計摂取量が書かれています。RIFM のデータから野菜がメインで、キャベツやアスパラガスに含まれておりますが、そこから計算いたしました結果をこちらに示していただいております。野菜を摂食した場合、生野菜から摂る量は、国民健康・栄養調査結果から見ますと、21 mg 程度であろうということですし、茹でたりするとかなり損失が出るようでして、その場合は 2 mg くらいであろうということをごちやに計算していただいております。以上でございます。

○今井田座長 これは井上先生に聞いた方がいいかもしれないですけども、添加物として大量に摂った場合に医薬品にあるような作用が出るかどうかですが、添加物として摂取する場合と、医薬品としてとる量とでは、その摂取量は全然違いますね。

○井上専門委員 この薬効薬理は怪しいのですけれども、ヒスタミンのメチル化によってヒスタミンが作用できなくなるという説明ぶりです。それが全部、厚労省の評価でも通っていますので、それに基づいて考えてみましたら、データがなくて、少しこじつけになりますが、インタビューフォームの臨床試験の一般薬理で抗ヒスタミン作用を見ているところがあります。

19 ページです。ここにヒスタミン収縮に対する抑制作用を見えていますけれども、数字の根拠が欲しかったのでヒスタミンで見るとこういうふうにあって、作用が出てくるのが $1 \times 10^{-4} \text{M}$ 以上となっています。添加物の場合、最大 250 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ということで、その人がたまたま 1 回どんと摂ったと仮定して、胃液が 1L と想定してみると、これはざっと計算したら $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 程度になって、作用が出てくる数値の 100 分の 1、100 倍希釈しているわけです。ヒスタミンのメチル化がその作用本体だとすると、その作用は必ずその用量に依存するわけです。100 分の 1 で医薬品と同じような効果が出るとは考えられない。そういうことで、先ほど森田先生も言われましたけれども、OTC のドラッグで特別な副作用も出ていないわけなので、あまり気にするものではないのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。レベルが 2 けた違うという説明だったと思います。摂取量のところで、その他にコメントはございますか。

次の「7. 安全マージンの算出」に入ります。90 日間反復投与毒性で NOAEL を 43.3 mg/kg 体重/日としましたので、先ほどの推定摂取量 75~250 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ を体重 50 kg で割るということで、推定摂取量 0.002~0.005 mg/kg 体重/日と比較して、安全マージンとして 9,000~20,000 が得られるということです。

では、次の「8. 構造クラスに基づく評価」で、代謝を含めまして、頭金先生から説明をお願いします。

○頭金専門委員 構造クラスの分類につきましては、事務局から御説明がありましたように、10

ページに記載されております。構造クラスといたしましては、Ⅲに分類されるということであり
ます。

体内動態に関しましては、いくつか試験が行われております。1975 年と古いデータになりますが、健常人男性を対象にした臨床試験が実施されております。¹⁵N で標識いたしました（3-アミノ-3-カルボキシプロピル）ジメチルスルホニウムクロリドを一人当たり 750 mg で経口投与をした後の血中濃度の推移が 6 時間まで調べられています。最高血中濃度が 2 時間の間で見られたということが臨床研究から報告されております。

ラットとマウスを使った動物実験も行われております。ラットを使った実験から肝臓中や腎臓中では、投与 60 分後に最高血中濃度に達して、その後、急速に低下して、2 日後には検出されなかったということが示されております。

マウスで（3-アミノ-3-カルボキシプロピル）ジメチルスルホニウムクロリドの代謝についての研究がされておりまして、青表紙の資料のタグ 18 の 29 ページに結果が示されています。表 4 にホスファチジルエタノールアミンからホスファチジルコリンへの代謝経路が示されております。この代謝経路でメチル基が 3 つ導入されていますけれども、このメチル基の供与体として、（3-アミノ-3-カルボキシプロピル）ジメチルスルホニウムクロリドが作用しているということが、このマウスを使った研究から示されているということが報告されております。以上になります。

○今井田座長 ただいま構造クラスに基づく評価、代謝を含めたコメントをいただきましたけれども、何か御意見はございますか。構造クラスⅢに分類されるということです。

では、次に進みます。9 ページの 23 行目「9. JECFA における評価」です。JECFA はアミノ酸及びその関連物質のグループとして評価して、推定摂取量 75 µg/人/日は構造クラスⅢの摂取許容量 90 µg/人/日を下回るため、安全性に懸念をもたらすものではないという結論を出しております。

次に進みます。10. で我が国における安全性評価に入りますが、遺伝毒性に関しては特段問題となる遺伝毒性はないとなっています。ここで問題なのが構造クラスⅢに分類されて、推定される摂取量が 75～250 µg/人/日。構造クラスⅢの摂取許容量 90 µg/人/日を上回るが、その安全マージン 9,000～20,000 は 90 日間反復投与毒性の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回るということで、先ほど事務局からこういう前例はありますよ、ということで、イソアミルアルコール、イソプロパノールの例を出していただきましたが、構造クラスⅢの摂取許容量を上回るものという点がありますが、前例もあるように安全マージンに関しては問題ないということです。この点につきまして、何かコメントはございますか。

ここの文章が最終的な結論になるのですがけれども、私の方から提案がありまして、このまま書くだけですとわかりにくいので、例えばイソアミルアルコールですと手持ち資料 1-1 のイソアミル

アルコールの評価書の結果を見ていただくと、その案としての3行目「本物質は幅広い食品にもともと存在する成分であり、食事から日常的に摂取しているものと考えられ～」という言葉があります。

イソプロパノールですと「代謝物は、生体成分に代謝され」という言葉が3行目にあります。そういう表現があるので、今回の物質に関しても、例えば食品中にもともと存在する物質であるという言葉を加えてはどうかと思いますが、いかがでしょうか。

頭金先生、先ほど代謝の御説明がありましたが、この物質の最終的な代謝体自体に関して、何かいえるようなことはありますか。

○頭金専門委員 代謝物に関しましては、メチオニンとホモセリンが非常に少量ですが検出されたと報告されています。これらが主要な代謝物かどうかは判断ができませんでしたが、代謝物が生体成分があるということは間違いないと思います。

○今井田座長 例えば、代謝体は生体成分になるというような文言は、あえて入れない方がいいですか。あえて入れなくてもいいですけれども、加えられたらと思いますが、それは加えない方がいいですか。

○頭金専門委員 インタビューフォームを見ましても、代謝に関する資料が該当資料なしということになっておりますので、先ほど申しましたように、主要代謝物としてこのメチオニンとホモシステインがあるのかは判断できなかったところです。したがって、座長がおっしゃった代謝経路が主要であるかという点については確実かという点、わからないです。

○今井田座長 わかりました。今回、推定摂取量が摂取許容量を上回るということに関しては、食品中にもともと幅広く存在する成分でもあり、という枕言葉を付けてはどうかと思います。よろしいでしょうか。何かコメントがございましたら。

それでは、その部分を含めまして、最後に全般を通じて結構ですけれども、何かコメントがありましたらお願いします。

○中江専門委員 瑣末なことと言えば瑣末なことですが、私は不勉強で、結構後になるまで、この物質がS-メチルメチオニンスルホニウムクロライドのことであるとか、あるいはビタミンUのことであるということに気がませんでした。この物質とそれらが一緒のものだということが、インタビューフォームを見てやっとわかったのです。それは私自身の不勉強のせいですが、後からこの評価書を見ると、この評価書のどこにも、この物質がS-メチルメチオニンスルホニウムクロライド、あるいはビタミンUと呼ばれるものと同じものなのだとことが書かれていないのは奇異に感じました。今までの評価書の前例もあるでしょうから、そこは考慮が必要だけれども、できれば同じものなのですよということを脚注でも何でも書いておいた方が親切な気がしますので、そ

の辺はいかがかと思います。

もう一つ、今、調べておりまして、キャベジン U の添付文書が出てきたのですけれども、これで行くと、薬物動態のところ、血中濃度は human で 2 時間で最高に達して、その後、徐々に下がっていくと書いてあります。代謝が早いのは早いです。代謝物は書いていないけれども。それはどこかに書いておいてもいいのかもしれないです。

○今井田座長 途中で言いましたけれども、添加物としての評価書の作り方になっていたので、医薬品云々はそもそも言葉にも出てこなかったです。この評価書の最初のところで医薬品を追加してもらいますので、そこに必要であれば脚注くらいでアスタリスクを付けて、先ほど中江先生が言われたような言葉、メチルメチオニンスルホニウムクロリド製剤云々の説明を加えてはどうかと思います。でも、反復投与毒性の評価のところ、この言葉は出てきていますね。

○中江専門委員 ここへ来てやっとわかったのです。

○今井田座長 最初のところにそれを加えてもらうようにします。代謝云々はあえて追加しなくてもよいと思いますが、頭金先生、どうですか。

○頭金専門委員 確かにインタビューフォームにも経時変化が出ています。しかし、6 時間後までしかデータを取っていないので、半減期が数時間のレベルだというのはわかるのですが、正確な半減期の数字が不明です。したがって、あえてそこを正確に積極的な記述をする必要はないと思います。

○今井田座長 わかりました。石塚先生、何かございますか。

○石塚専門委員 インタビューフォームの方に載っているデータは、評価書（案）の 9 ページの一番上の human と同じデータではないかと思います。インタビューフォームの 13 ページのヒトに関する動態はこのことだと思いますが、それは評価書の方の 9 ページのヒトの動態と同じなので、載っていると思います。

○頭金専門委員 インタビューフォームの 13 ページのデータ（参考文献が 16）が評価書（案）で紹介しました 1975 年の論文のデータです。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、その他に全般を通じまして、何かありますか。なければ、この物質（3-アミノ-3-カルボキシプロピル）ジメチルスルホニウム塩化物に係る食品健康影響評価について、この添加物専門調査会としての審議の結果を取りまとめたいと思いますが、よろしいでしょうか。

では、文章の追加等が一部ございますけれども、添加物（香料）「(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩化物」について審議を行った結果、添加物（香料）「(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩化物」は、食品の着香の目的で使用する場合、

安全性に懸念がないと考えられるということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井田座長 ありがとうございます。では、ただいまの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。先ほど少し説明しましたがけれども、通例に従いまして、9 ページの「10.」にあります項目を「Ⅲ. 食品健康影響評価」としまして、通例の食品健康影響評価の文章に整えようと思います。一部追加する文章等がありますけれども、細かい文言等については座長に一任いただければと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井田座長 ありがとうございます。では、事務局の方から今後の進め方について、説明をお願いします。

○角井課長補佐 どうもありがとうございました。それでは、御指示いただいた修正が何か所かございましたけれども、こちらの方で修正案を作らせていただきまして、専門委員の先生方に御確認をいただいた上で、食品安全委員会に報告させていただきまして、了とされればホームページ等を通じて、広く御意見等の募集を行うこととさせていただきたいと思います。いただいた御意見等についての対応は座長と御相談とさせていただきたく思います。よろしくお願いします。

○今井田座長 では、ただいまの(1)の議題を終了したいと思います。議題「(2) その他」になりますけれども、参考資料 2-1 について、事務局から説明をお願いしますか。

○角井課長補佐 それでは、英語の資料で恐縮ですがけれども、参考資料 2-1 ということで、議題「(2) その他」を使わせていただきまして、これの御報告をさせていただきたいと思います。

表題は「EFSA to issue statement on two studies on safety of artificial sweeteners.」とあるものでございます。2月7日付けで EFSA の方でこのようなペーパーが発表されております。概要を申し上げますと、冒頭にありますがけれども、このペーパーの言いたいところは、2011 年 2 月末までに人工甘味料に関する 2 つの文献について、科学的ステートメントを取りまとめ、発表する予定であるということでございます。

その 2 報の文献は何かといいますと、次のパラグラフに記載があります。1 つは Ramazzini Institute によるアスパルテームのマウスを用いた子宮内暴露相を伴う発がん性試験でございます。2010 年に Soffritti という方の報告がございます。

もう一つは、「The other」で始まっていますけれども、デンマークの妊婦さんを対象とした、人工甘味料を摂っているか摂っていないか、飲料として人工甘味料の入ったものなのか、砂糖のものなのかを調べ、それが早産のリスクにつながっているかどうかということ調べた疫学調査。Halldorsson という方ですがけれども、これも同様に 2010 年に報告があったところでございます。

レファレンスは下の方に [2] [3] とありますけれども、このような文献が報告されております、真ん中辺りですが、ANS と略してありますけれども、添加物と栄養素の評価を行う EFSA のパネルですけれども、そちらで 2 月 1 日～3 日にかけて審議が行われております。結論としては、引き続き調査審議が必要であるということになっております。

1 点目の Ramazzini Institute の発がん性試験につきましては、細かいところが 2 つ目のパラグラフ「The Panel noted～」と記載がありますけれども、この試験機関における報告がマウスにかけます肝臓と肺での腫瘍の発生増加が見られたという報告であります。この腫瘍の自然発生がどうも高いように見受けられるというところで、そのパラグラフの下の方にありますが、EFSA のパネルの方で、より完全なデータを著者に request すると。それでレビューを行うというような審議の内容だったということでございます。

2 点目のデンマークの疫学調査につきましては、統計学的方法論ですとか、特に交絡要因につきまして、統計の専門家も交えて調査審議する必要がある、となっております。結果は冒頭申し上げましたとおり、2 月末までに EFSA として、この 2 点についての科学的ステートメントを取りまとめるという見通しを公表しております。

これを御紹介申し上げましたのは、11 月でしたか、いわゆる自ら評価候補案件につきまして御相談させていただきました際に、その候補案件の一つにアスパルテムが挙がっていました。幾つかの案件と同様に、その時点においては今の知見からは自ら評価案件とする必要はないけれども、今後新しい情報があれば検討しようという結論、御意見をとりまとめていただいております、その経緯から、今般、アスパルテムについてこのような動きがありましたので御報告させていただく次第でございます。先生方のお手元には、2 つの原著を御参考までにお配りさせていただいております。

御参考までに、同じ Ramazzini Institute のラットの試験について、これは自ら評価の御審議をいただいたときにも少し御紹介しましたが、ネオテムの評価をこの専門調査会でやっていただいたときに、関連ということで御評価をいただいております。その概要をネオテムの評価書の抜粋という形で、先生方手持ち参考資料 2-3 ということで置かせていただいております。一応このような動きということで、事実の報告までですけれども、御紹介させていただきました。以上でございます。

○今井田座長 説明にありましたように、一度このアスパラテムは「自ら評価」で、議論していただいております。その後、新しいデータがあったら、それを報告して、それに基づいて必要であれば審議するというようになっていたということで、今般新しいデータが 2 つ出てきたということで紹介させていただきました。

EFSA の方でも詳細なデータを検討中ということですし、近々結果が出るかもしれません。データとしては我々が今、手持ちにあるのは、この文献だけのようでございます。差し当たって今すぐこのアスパルテムの評価をここで議論することは考えておりませんが、皆さんの御意見をいただければと思います。

先ほど説明にありましたけれども、Soffritti が first author で 2010 年のマウスのデータが出てきているのですが、2005 年にラットのデータがマウスの実験と同様にラットの life span の実験で報告があります。そのときは白血病の頻度が上がったということが報告されています。これに関しまして、毒性専門の先生方でコメントがございましたら。梅村先生、いかがですか。

○梅村専門委員 このマウスの結果はあまり用量相関性が取れていないですね。

○今井田座長 前回のマウスの試験の結果は肺と肝臓の腫瘍に関してですね。ラットの方は肺も肝臓もなく、白血病だけだったということです。

○梅村専門委員 さっと見ただけですけれども、明らかな肺の腫瘍性を示唆する結果ではないようにも見えます。

○今井田座長 今日お配りしたばかりですし、じっくり見ていただければと思います。その他に何かコメントはございますか。よろしいですか。

それでは、特に EFSA からの新しい報告等があれば、報告していただくということで、今日はとりあえずこういうデータが出ましたということを新しいデータとして報告していただいたということにしたいと思います。

○角井課長補佐 疫学の報告の方はよろしいですか。

○今井田座長 失礼しました。疫学の方は Halldorsson ですね。これも見ていただいてコメントをいただいた方がいいと思います。これは、アスパルテムだけの評価でなくて、artificially sweetened soft drinks へのソフトドリンク云々という表現のようなのですが、森田先生、コメントをお願いしますか。

○森田専門委員 今、先生から御説明がありましたように、これは人工甘味料の入っているソフトドリンクの摂取という疫学調査になっていますが、実際によく読んでみますと、人工甘味料が入っていると確認されているわけではありません。砂糖が入っているソフトドリンクを飲んでいるかどうかと、砂糖の入っていないシュガーフリーとかライトとか書いてあるソフトドリンクを飲んでいるかどうかを頻度調査で聞いておりまして、その結果として、砂糖の入っていない、しかもソフトドリンクで甘いとも何とも聞いてはいないのですけれども、いわゆるダイエット系のコーラとか、そういうものを飲んでいる量との関連を見ると、明らかにシュガーレスやシュガーフリーと書いてあるようなソフトドリンクの摂取量と早産率とが関係していたというような結果でございます。

ただし、この論文は割と細かく分析しておりまして、その中に早産でも自然早産ではなくて、誘発早産ときれいに関連が出ています。勿論そういったいわゆるシュガーフリーのものを摂るということと早産について、いろいろな交絡因子はたくさんございまして、それをある程度は補正しています。しかし、実際に誘発早産を行うという事柄に関する交絡因子はきっちり取れていないだろうということもございまして、EFSAの方でも、もう少し交絡因子とかをきっちり見ないといけないというような結論になっているのだと思います。

○今井田座長 どうもありがとうございました。では、先ほど申しましたとおりで、EFSAの方の結果が出たら、是非報告をお願いしたいと思います。この件はよろしいでしょうか。

○角井課長補佐 わかりました。

○今井田座長 よろしくをお願いします。

それでは、この件も終了とさせていただきます。その他に事務局から何かございますでしょうか。

○角井課長補佐 それでは、事務的に報告事項が5点ほどございますので、御案内いたします。

1点目。平成22年11月18日～12月17日までパブリック・コメントを募集しておりました6,7-ジヒドロ-5-メチル-5H-シクロペンタピラジンにつきまして、今年1月27日開催の第364回食品安全委員会に報告をし、厚生労働省に結果を通知しております。

2点目。平成22年11月25日～12月24日までパブリック・コメントを募集しておりました3-メチル-2-ブテナールにつきまして、今年1月27日開催の第364回食品安全委員会に報告し、厚生労働省に通知しております。

3点目。平成22年12月2日～12月31日までパブリック・コメントを募集しておりましたイソキノリンにつきまして、今年2月3日開催の第365回食品安全委員会に報告し、厚生労働省に通知しております。

4点目。12月21日の第91回本専門調査会において御審議いただきました2-エチル-6-メチルピラジンにつきましては、今年1月20日開催の第360回食品安全委員会に御報告しまして、同日より30日間パブリック・コメント等の募集を行うこととされました。

5点目。1月18日の第92回本専門調査会において御審議いただきました *trans*-2-メチル-2-ブテナールとピロールにつきましては、審議結果（案）を2月3日開催の第365回食品安全委員会に報告しまして、同日より30日間、広くパブリック・コメントの募集を行うこととされました。

報告が長くなりましたが、以上でございます。

○今井田座長 それでは、全般を通じて結構ですけれども、何かございましたら、どうぞお願いします。

特になければ、これで本日の添加物専門調査会のすべての議事を終了いたします。事務局から次

回の開催についてお願いいたします。

○角井課長補佐 次回会合につきましては、3月15日火曜日14時から御審議いただくことを予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○今井田座長 それでは、以上をもちまして、「第93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。