

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 107 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 6 月 26 日（火） 13：58～17：22

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) ひまわりレシチンに係る食品健康影響評価について

(2) アドバンテームに係る食品健康影響評価について

(3) 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、梅村専門委員、江馬専門委員、
久保田専門委員、塚本専門委員、中江専門委員、三森専門委員、森田専門委員、
山添専門委員、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、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、
高山評価情報分析官、中矢係長、伊藤係員、藤田技術参与

5. 配布資料

資料 1-1 食品添加物指定要請添付資料「ひまわりレシチン」

資料 1-2 添加物評価書「ひまわりレシチン」（案）

資料 1-3 「食品常在成分であるか又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的明らかな場合」に該当する添加物の安全性評価についての考え方

資料 2-1 食品添加物指定の要請資料 アドバンテーム

資料 2-2 添加物評価書「アドバンテーム」（案）

資料 3-1 添加物「亜塩素酸水」の摂取による臭素酸の摂取量増加について
(改) (第 106 回添加物専門調査会資料 1-4 (改))

資料 3-2 添加物評価書「亜塩素酸水」（案）

- 資料 4 クエン酸三エチルの食品健康影響評価に必要な補足資料
- 資料 5 アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、カルミン及び酸性リン酸アルミニウムナトリウムの食品健康影響評価に必要な補足資料
- 参考資料 「亜塩素酸水」における臭素酸の混入の実態に関する調査結果及び臭素酸の規格基準の設定の必要性に関する検討結果について（第 106 回添加物専門調査会資料 1-1）

6. 議事内容

○今井田座長 定刻より多分一、二分早いと思うのですけれども、委員の先生方、それから事務局の方々、おそろいですので始めたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」の声あり。）

それでは、ただ今から第 107 回添加物専門調査会を開催いたします。

先生方にはいつも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をいただいております。頭金専門委員は所用によって御欠席との連絡をいただいております。食品安全委員会の委員の先生方も御出席でございます。

お手元に第 107 回添加物専門調査会議事次第を配付しておりますので、ご覧いただきたいと思ひます。

まず事務局のほうから配付資料の確認と、そして「食品安全委員会における調査審議方法について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に基づきまして、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いただきたいと思ひます。事務局の方から、よろしくお願ひします。

○高山評価情報分析官 それでは、資料の御確認をさせていただきたいと思ひます。

議事次第、座席表、専門委員名簿がまずございます。それに続きまして、資料の 1-1 といたしまして「食品添加物指定要請添付資料 ひまわりレシチン」、資料 1-2 といたしまして「添加物評価書「ひまわりレシチン」」の案でございます。資料 1-3 といたしまして「『食品常在成分であるか又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的明らかな場合』に該当する添加物の安全性評価についての考え方」でございます。資料 2-1 が「食品添加物指定の要請資料 アドバンテーム」でございます。なお、この資料につきましてもは企業秘密等がございまして、お手元のものは本日一部マスキング等をしてございます。次、資料 2-2 といたしまして「添加物評価書「アドバンテーム」」の案でございます。資料 3-1 といたしまして「添加物「亜塩素酸水」の摂取による臭素酸の摂取量増加について（改）」ということで、106 回、前回に出しました資料の改訂版でございます。資料 3-2 といたしまして「添加物評価書「亜塩素酸水」」の第 2 版の案でございます。資料 4 といたしまして「クエン酸三エチルの食品健康影響評価に

必要な補足資料」でございます。1枚紙です。資料5といたしまして「アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、カルミン及び酸性リン酸アルミニウムナトリウムの食品健康影響評価に必要な補足資料」、1枚紙でございます。

参考資料といたしまして、「「亜塩素酸水」における臭素酸の混入の実態に関する調査結果及び臭素酸の規格基準の設定の必要性に関する検討結果について」、これは前回の調査会の資料1-1と同じものでございます。

以上でございます。資料の過不足等ございましたら、事務局のほうに随時御指示いただければと思います。

なお、以上申し上げました資料以外に、専門委員の先生方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されている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、傍聴の方の中で必要とされる方は、この調査会の終了後に事務局の担当のほうまでお申し出いただければと思います。

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日委員会決定の2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員の先生方はいらっしゃいません。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

ただ今の最後のところで利益相反に関する説明がございましたけれども、委員の先生方で提出していただいている書類、確認書で変更はないということによろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

ありがとうございます。

それでは、早速ですけれども、本日の議事の(1)に入りたいと思います。議事の(1)ひまわりレシチン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、事務局のほうから本件の説明をお願いいたします。

○中矢係長 よろしく願いいたします。

議事(1)のひまわりレシチンに係る食品健康影響評価ですが、資料1-1と資料1-2、資料1-3及び先生方一人に1部ずつ置いてございます青色の紙ファイルを用いて御説明させていただきたいと思っております。

まず資料1-1は、申請者から提出されている資料でございます。適宜御参照いただければと思います。資料1-2の添加物評価書案に基づきまして御説明をさせていただきます。

資料1-2の2ページをご覧いただきたいと思います。

審議の経緯でございます。2012年の4月2日に厚生労働大臣から本品目、添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請がございまして、関係書類の接受をいたしました。

4月5日に第426回食品安全委員会にて要請事項の説明がございました。そして本日、6月26日、本専門調査会で第1回目の審議をいただくものでございます。

続きまして、4ページをご覧いただきたいと思います。

4ページの「I. 評価対象品目の概要」でございます。

まず「用途」でございますが、乳化剤でございます。

10行目、「主成分」でございますが、添加物「ひまわりレシチン」は、ひまわりの種子から得られたレシチンであるとされております。

16行目、レシチンの主成分は、4ページ図1に示す4種類のリン脂質でございまして、その他の成分としてトリグリセリド、遊離脂肪酸、多糖類等により構成されるとされております。

21行目でございます。レシチンの主成分の一つであるリン脂質の非極性部の分子構造は均一ではなく、炭素数が12～14の偶数の脂肪酸が多く、二重結合の数は0～4までとさまざまであり、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等があるとされております。

5ページ2行目、「分子式、分子量」ですが、ひまわりレシチンは化学的な純物質ではなく、複数の成分から構成される物質であるため、分子式、分子量を特定することはできないとされております。

7行目、「性状等」でございます。添加物「ひまわりレシチン」の成分規格案は、我が国で使用が認められている既存添加物「植物レシチン」等の食品衛生法に基づく成分規格と同様に、含量を設定せず、性状として、「本品は、白～褐色の粉末若しくは粒、淡黄～暗褐色の塊又は淡黄～暗褐色な粘稠な液状の物質で、わずかに特異なおいがある。」とされております。

14行目、本品の製造方法案については、「溶剤（ヘキサン等）で抽出したひまわり油に水（1～3%程度）を50～70℃程度で添加し攪拌すると、レシチンを含むガム質がスラッジ状となって沈降する。このガム質からレシチンを分離し、製品とする」とされております。また、この製造方法案は「食品、添加物等の規格基準 E 製造基準」に合致するものとされております。

21行目、「同種の添加物について」でございます。添加物「ひまわりレシチン」は、現在、我が国での使用は認められておりません。我が国で既存添加物として使用が認められているレシチンは、6ページにあります表1の5種類でございます。食品添加物公定書解説書第七版によれば、乳化剤としてマーガリン、チョコレート、アイスクリーム類、パン・ビスケットなどに使用されているものであるとされております。

28行目、ひまわりレシチン、ダイズレシチン及びアブラナレシチンの組成の比較は、次のページの表2のとおりであるとされております。

32行目、ひまわりレシチンとダイズレシチンには界面活性、リン脂質の構成に大きな違いはないとされております。

6 ページの 4 行目、「評価要請の経緯」でございます。JECFA によれば、レシチンは、ヒトの全ての細胞に必要な成分であるとされております。

8 行目、特にレシチンの含量の多い天然由来の食品として、卵、肝臓、大豆、小麦胚芽、肉類、チーズ及び魚が挙げられるとされております。

12 行目、ハンガリー、ウクライナ、フランス等の幾つかの欧州諸国及びアルゼンチンでは製油用として、ひまわりレシチンの製造を含むひまわり油の加工が増加しているとされております。

17 行目、Food Chemical Codex においては、添加物「レシチン」は、「レシチンは大豆及び他の植物から得られる」と定義されております。

20 行目、1979 年、FDA は、添加物「レシチン」について、「大豆油、とうもろこし油、サフラワー油の精製によって得られる複雑な混合物」として GRAS 物質として評価し、1983 年に一般食品への添加を認めております。2008 年、指定等要請者は、添加物「ひまわりレシチン」について、添加物「レシチン」との組成比較や、ひまわり種及びひまわり油の毒性等に基づいて GRAS 物質であることを自己認証し、FDA に届けたとしております。

7 行目、EU では、添加物「レシチン」が、「動植物を物理的加工により得られたリン脂質画分を含む混合物」と定義され、基原が特定されておらず、ひまわりレシチンを含めて使用が認められているとされております。

11 行目、今般、添加物「ひまわりレシチン」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たことから、厚生労働省は、添加物の指定及び規格基準の設定の検討を開始するに当たり、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に食品健康影響評価を依頼したものであります。

17 行目です。なお、本品目、添加物「ひまわりレシチン」については、指定等要請者におきまして、「添加物に関する食品健康影響評価指針」（2010 年 5 月食品安全委員会決定）及び「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」（平成 8 年 3 月 29 日衛化第 29 号厚生省生活衛生局長通知）に基づき、「当該食品添加物が食品常在成分であるか又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的明らかな場合」として、毒性に関する資料の添付が一部省略して資料の整理が行われております。

28 行目、「添加物指定の概要」でございます。厚生労働省は、食品健康影響評価の通知を受けた後に、「ひまわりレシチン」について、添加物としての指定の可否及び規格基準の設定について検討するとしております。なお、使用基準は設けないこととしております。

32 行目、「安全性に係る知見の概要」に参ります。

33 行目、「1. 体内動態」でございます。

レシチンの構成成分であるトリグリセリドはリパーゼによってモノグリセリドになり、

脂肪酸が切り離され、リン脂質も膵臓の酵素によって分解されるとされております。モノグリセリド、脂肪酸、油脂に含まれるコレステロール、リン脂質、脂溶性のビタミン類は胆汁酸の作用によって小粒子状のミセルを形成し、小腸粘膜と接触が可能となり、微絨毛の間に入り込み吸収されるとされております。

8 ページ 3 行目、リン脂質は膵臓から分泌される膵液中の酵素（ホスホリパーゼ）、及び胆汁酸等により、加水分解され、生体内に取り込まれるとされており、また、種々の動物では、摂取したリン脂質（ホスファチジルコリン）の 3%しか糞中へ排泄されないとされております。

以上を踏まえまして、添加物「ひまわりレシチン」について、指針及び平成 8 年厚生省ガイドラインにおける「消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合」に該当するかどうかについて、以下のとおり整理をしております。

14 行目以下を御説明する前に、資料 1-3 をご覧いただきたいと思っております。食品常在成分の評価について考え方を資料 1-3 にまとめました。

まず「日本国内での評価について」です。

「添加物に関する食品健康影響評価指針」では、「食品常在成分であるか又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合」、以下、「食品常在成分等」と略させていただきます、これに該当する添加物の評価に必要な資料等については、考え方を以下のとおりまとめております。

第一章 第 5 (1) にございますとおり、当該添加物が食品常在成分等である場合は、試験の一部について省略することができる。科学的に明らかか否かは、平成 8 年厚生省ガイドラインの表 2 の事項について検討の上判断するとしております。

また 2 番目、「平成 8 年厚生省ガイドライン」、これは食品安全委員会の発足前に旧厚生省で食品添加物の安全性評価を行っていた際に用いていたガイドラインでございます。ここでは、食品常在成分等の添付資料の範囲について以下のとおりまとめております。

IV 1. (1) にございますとおり、食品添加物の指定の要請に際しては、原則として、表 1 に示された資料を添付する。この表 1 は今回添付しておりませんが、添加物の評価に必要な資料の種類が書いてある表でございます。ただし、食品常在成分等である場合には、原則として、表 1 のうち毒性に関する資料の添付を省略することができるが、げっ歯類の 28 日間反復投与毒性試験及び変異原性試験は添付することが望ましい。なお、上記ただし書に該当するか否かは、表 2 の事項について検討の上判断することが必要であるとしております。

つまり、食品常在成分等であるか否かを判断するには、この表 2 に記載の 5 つの項目について判断をすることとされております。

「1. 食品添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること。2. 食品内又は消化管内での分解に関わる主要な因子（pH、酵素等）が明らかであること。3. 食品添加物の通常の使用条件下で適正

な量を使用した場合、当該食品添加物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと。4. 摂取された食品添加物の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排泄されないこと。更に、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織内に蓄積しないこと。5. 食品添加物を使用した食品を摂取したとき、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと」でございます。

以上のとおり、平成 8 年厚生省ガイドラインでは、省略できる試験の一部について明示しておりますが、評価指針では、食品常在成分等について、「試験の一部について省略することができる」との記載にとどめているところです。

続きまして、「国際機関等における評価について」御説明いたします。

「第2 1 JECFA における評価」でございます。1966 年の第 10 回会合におきまして、JECFA は、食品常在成分であることが示された添加物の評価にあつては、通常の毒性試験成績は必要でないとしております。なお、当該添加物が毒性のある物質を産生するおそれがある場合は、短期試験の実施の必要性を示唆しております。

なお、JECFA が食品常在成分等であるかどうかを判断する基準については、この日本における表の 5 つの事項を確認することということで共通しております。

「2 米国における評価」でございます。こちらは食品常在成分等に関するものではないため参考でございますが、2006 年、FDA は、添加物の分類ごとに必要となる毒性試験の概要表を公表しておりまして、添加物の分類にあつては、その添加物の化学構造や摂取量によって 3 分類としておりまして、コンサーンレベルが低度と分類される添加物については、「遺伝毒性」と「げっ歯類を用いた短期毒性試験」の実施を推奨しているということをやっているようです。

ということで、食品常在成分等の評価に関する考え方について、今事務局が把握している情報を整理させていただきました。

それでは、資料 1-2 の説明に戻りたいと思います。8 ページの 14 行目をご覧くださいと思います。

ここから、先ほど資料 1-3 で紹介いたしました、食品常在成分等であるかどうかを判断する 5 項目について、それぞれこの添加物「ひまわりレシチン」が該当するののかどうかについての申請者からの報告内容を記載しております。

まず、「① 食品添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること」と、「② 食品内又は消化管内での分解に関わる主要な因子（pH、酵素等）が明らかであること」。これにつきましては、19 行目から、ひまわりレシチンの主成分であるリン脂質は、天然のひまわり種子中の常在成分である、膵臓から分泌される膵液中の酵素（ホスホリパーゼ）及び胆汁酸等により加水分解され、生体内に取り込まれること、リン脂質は細胞膜を構成する成分であるため、人間の体内に常在する成分であること、その他の成分であるトリグリセリド、脂肪酸、多糖類は通常過程で、体内で分解、吸収されるとしております。以上から、指定等要請者は、

添加物「ひまわりレシチン」について、「①」「②」の事項が確認されるとしております。

「③ 食品添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該食品添加物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと」。これにつきましては、申請者は、32 行目から、摂取した脂質の消化過程において、肝臓で生合成され、胆汁酸とともに分泌されるホスファチジルコリンの量は 1 日当たり 7~22 g であり、食品として摂取するレシチン由来のリン脂質に比べはるかに多い。したがって、ひまわりレシチンを食品として摂取しても腸管内でのリン脂質に大きな変動はないことから、他の栄養成分の吸収を阻害することはないと考えられ、「③」の事項が確認されるとしております。

続きまして、9 ページの 2 行目、「④ 摂取された食品添加物の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排泄されないこと。更に、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織中に蓄積しないこと」。これにつきましては、5 行目から、種々の動物では、摂取したリン脂質（ホスファチジルコリン）の 3%しか糞中へ排泄されないとされていること及びリン脂質が体内の常在成分であることから、「④」の事項が確認されるとしております。

「⑤ 食品添加物を使用した食品を摂取したとき、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと」。これにつきましては、13 行目から、レシチンとして JECFA において評価されており、欧州を中心に使用基準を設定されずに使用されていることから、過剰摂取により重大な問題が起これるとは考えにくいとしております。ただし、油脂の過剰摂取が健康被害をもたらすように、極度な過剰摂取を行った場合、人体に影響が起これることも考えられます。以上から、申請者は、「⑤」の事項が確認されるとしております。

事務局からはとりあえずお返しいたしたいと思えます。

○今井田座長 ありがとうございます。

本品に関しまして、これは説明がありましたけれども、食品常在成分になるかどうかというところの判断で、評価の入り口のところといいますか、重要ですので、「体内動態」のところまで説明していただきました。

では、戻りまして 4 ページですか、「評価対象品目の概要」のところから順番に審議していきたいと思えます。

4 ページの概要のところ、これは久保田先生、コメントをお願いいたします。

○久保田専門委員 ただ今御説明がありましたように、これは用途として乳化剤、名称、ひまわりレシチン、そして主成分としましては、図 1 に示してあります、この 4 成分が主成分ということでございます。これは御説明のとおりでございます。分子式、分子量につきましても御説明のとおり、また性状等についても特につけ加えることはございません。

ただ、同種の添加物についてということなのですが、表 2 をご覧いただきたいのですが、表 1 のところもちょうと説明させていただきますが、レシチンとして、これは既に食品衛生法から、添加物としてこういう 5 種類のもので使われております。こ

の中の、植物レシチンの中のアブラナ又はダイズの種子から得られたというものに、ひまわりレシチンは相当するのかなというように思います。

それから、表2でございますが、これはご覧いただいて、ひまわりレシチン、ダイズレシチン、アブラナレシチンの中の、先ほどの図1に示しました4成分の組成及びその他の脂肪酸等の成分をここに並べてございますが、ご覧いただきまして、PC、PE、PI、PAというのは、恐縮です、略称は図1を参照というのをここには加えたいと思いますが、図1に書いてあります Phosphatidylcholine、Phosphatidylethanolamine、Phosphatidylinositol、Phosphatidic Acid、その略称がここに示してございます。、それぞれ3種のレシチンをご覧いただきますればおわかりのように、ほとんど同じということを確認させていただければと思います。

それから、評価要請の経緯につきましても丁寧に説明していただきました。そのとおりで、特につけ加えることはございませんということで、以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

先生、確認なのですが、表1「我が国で使用が認められているレシチン類の一覧」の植物レシチンというのは「アブラナ又はダイズの種子から得られたレシチンを主成分とする」ということで、この今回の品目のひまわりは入っていないのですね。

○久保田専門委員 まだ認められていないのです。ですからここで評価になります。ただ、その中のどれかといったら、この辺に当たるのではないかという、私がちょっと申し上げたのはそういうことです。

○今井田座長 わかりました。だから、これにはこのひまわりレシチンは該当しないので、今回……。

○久保田専門委員 そうです、まだ。それで今回新たに食品添加物としての指定を求めているということでございます。御説明がちょっと足りませんで失礼しました。

○今井田座長 その点の確認をさせていただきました。ありがとうございます。

今のところ、何か御質問ございますか。追加等ございますか。よろしいでしょうか。

評価書案の図1のところで、このレシチンの化学構造式があります。例えば左上の Phosphatidylcholine 左上の構造式の上の R₁、R₂ がありますが、この略号が何を指しているのか説明があったほうがよろしいのではないかと思いますけれども。これは脂肪酸ですね。

○久保田専門委員 申しわけございません。脂肪酸でございます。R₁ といつか、R₁-CO までなのですが、それを合わせまして例えばパルミチン酸等、それから R₂ はそのときにオレイン酸であるかということで、それぞれ全部パルミチン酸かも、2 つともパルミチン酸の場合もありますし、この組み合わせはそれぞれいろいろあると思いますということで、特にここまでで、複数の成分から構成されているというのはそういうことでございます。

○今井田座長 わかりました。このところで R₁、R₂、例えばこれは脂肪酸とか、何か

ちょっとコメントを追加していただいたほうがわかりやすいかと……。

○久保田専門委員 申しわけございません。そうですね。では図1について説明させていただきます。

リン脂質というのはいくつか種類がございます、一般的にいわれる油脂、そういうものはグリセリンに全部脂肪酸がエステル結合しているものでございますけれども、リン脂質というの、1つのところにリン酸プラス、こういう塩基のものあるいは inositol などが結合したものです。その塩基に種類がございます、それによって Phosphatidylcholine であったり、この ethanolamine であったり、ここではこの2種類と、inositol がついている、リン酸にそういうものがついた、この3つが含まれており、それから、そういう塩基や inositol がついていないものと、この4種類が含まれています。それで、あとの2つのところには脂肪酸が結合しているものでございます。脂肪酸の種類として、ここでは一応二重結合が全部飽和のもの、ゼロのものから4つのものまでがあるのですが、主なものとして植物というのは大体脂肪酸のCが16のパルミチン酸、あるいはC18の飽和の脂肪酸、ステアリン酸、あるいは二重結合が1個のオレイン酸、そして二重結合が2つのリノール酸、そして3つのリノレン酸、これが主に多いということでここに名前が出ております。それぞれが全部パルミチン酸、先ほど申し上げましたように、これがそれぞれ幾つか組み合わせ、全部が同じパルミチン酸のこともありますし、ほかのものとの組み合わせ、それはいろいろとございますけれども、そういうことで、ここではこういうものというふうには書けないほどいろいろな種類があるということでございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それと、表2のところではひまわりレシチンとダイズレシチン、アブラナレシチンの組成の比較というのがあります。その中でリン脂質はそれぞれ出てきているのですが、それが4つあって、下の一番最後のところで、その他の成分というのがあって「脂肪酸等」になっています。これが例えばひまわりレシチンの場合は53%、要するに半分以上が「その他の成分」になるのですよね。これ、その他の成分というのは脂肪酸等、文中にはトリグリセリドとかいうのが出てきているのですが、

○久保田専門委員 これは、普通は油の精製というところから出てくるものです。5ページの15行目からございます。普通、この製造方法として、一般的にいろいろな油を抽出するときにヘキサンで抽出をします。植物のそういう種子とか、そういうところから、ダイズでもいいのですがヘキサンで抽出して、そしてそれを精製する過程がございます。脱色とか、いろいろな精製の仕方があるのですが、そのときにちょっと水を加えることによって攪拌しますと、レシチンを含むガム物質という、脱ガム操作というのですかね、そういうものなのですけれども、ガム質が沈殿してまいります。その中からレシチンというのは分離されるもので、もともとが油なものですから、結局まざっているものとしてレシチンという、リン脂質がほとんどだとは思いますが、そのほかに、この中の油脂の成分とし

て脂肪酸とか、それからトリグリセリドとか、そういういろいろなものが入っているという
ことで、食品の油脂の成分であることは間違いございません。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございました。

私が質問したかったのは、この 53%というのが、はっきり何が何%、何が何%、例えば
グリセリドが何%とか、脂肪酸何%とか、多糖類何%とか、そういうデータは、これはな
くていいのかという点です。私の質問は、要するに半分以上がはっきりしないというか、
特定されていない成分から構成されているというような印象を受けるのですけれども、そ
れはどうなのでしょう。

○久保田専門委員 事務局のほうで何かもっていますでしょうか。

○今井田座長 事務局、何か情報がありますか。

○久保田専門委員 私、ちょっと調べていないのですけれども。

○中矢係長 この表は、この青色の文献集の文献 No.4 番から引用したものでございま
すが、事務局としては今のところ確認できているのはこれだけかと考えております。

○今井田座長 わかりました。ちょっとしつこくお聞きしたのは、後の評価のところにも
影響してくるので、成分のところを半分以上が特定されていないものというのはどうかな
と思ってお聞きしました。

そのほか、先生方、いかがでしょうか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 表記上の問題なので検討していただければいいのですけれども、6 ペー
ジの表 1 の順番に違和感があるというのが一つですね。というのは、酵素処理、酵素分解、
それから分別レシチンは、いずれも定義にあるように植物レシチン、あるいは卵黄レシチ
ンに何らかの処理をしたものですから、並べ方としては植物レシチンと卵黄レシチンが先
のほうがいいのではないかと思います。

それからもう一つ、これも表記上のことですので御検討いただきたいのですけれども、
同じく 6 ページの 9 行目から 10 行目にかけてレシチンの含量の多い天然由来の食品が並
べてありますが、これは元の参照文献で小麦胚芽までを一般論として挙げ、その後、肉と
チーズと魚を動物性食品として挙げ、植物性の食品として落花生と米を挙げていますので、
文献を引く場合に、ここまで書くなら落花生と米を足すべきであるし、そうでなくて非常
に多いものだけというのなら小麦胚芽までで止めるべきだと思います。どちらでも結構で
すので、表記上、直してください。

○今井田座長 よろしいでしょうか。

○中矢係長 久保田先生とも相談して対応させていただきます。

○今井田座長 検討をよろしくお願いします。

それでは、そのほかよろしいですか。

○村田委員 今のところのレシチンなのですけれども、4 ページの構造が、
Phosphatidylethanolamine が、NH をもしプラスで書くなら、これは 3 にならないとお

かしいのではないですかね。Phosphatidylethanolamine の構造が、 CH_2CH_2 の $^+\text{NH}_2$ と書いてあるのですけれども、もしプラスと書くならば NH_3 でしょうし、もし 2 なら「+」は除くということですね。

それから、先ほど先生の御質問のレシチンのほかの成分というもの、私はよく知りませんが、今いただいた資料の 1-1 の 11 ページあたりにひまわりレシチンの栄養成分というのが書いてありまして、これを見ると、例えば炭水化物が 5.5%入っているとか、飽和の脂肪酸が 6%入っているとか、そういうものがありますので、こういう感じかなということではないかと思えますけれども。

○今井田座長 ありがとうございます。

この表 2 の成分のところと、今説明していただいた、この資料 1-1 の 11 ページのところは、これは合体できるのですかね。ちょっと検討していただきましょうか。

○久保田専門委員 はい、検討いたします。ただ、脂肪酸等ですので、ちょっと検討させていただきます。

○今井田座長 ありがとうございます。

先ほども言いましたけれども、私の質問は、後で、この評価をすることになりますが、その 53%の部分が特定されていない状態での評価になるのか、あるいは、脂肪酸などわかっている成分が 53%あるのか、で評価が異なってくるのではないかと、と思ひまして、その点が少し気になりまして、ちょっと確認させていただきました。

○久保田専門委員 私としては、脂質の中の成分ということで余り気にしていなかったのですけれども、後でちゃんと確認させていただきます。

○今井田座長 ありがとうございます。

そのほか、よろしいでしょうか。概要のところまでですけれども。

それでは、問題といたしますか、ぜひ審議をお願いしたいのですけれども、「体内動態」のところに進みます。資料 1-3 にありますように、この最も重要な点は、要するにこれが食品常在成分として認められるかどうかということですね。資料 1-3 を見ていただいたほうがいいですかね。資料 1-3 のところの「第 1 日本国内での評価について」ということで、「食品常在成分であるか又は食品内もしくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的明らかな場合」、これを食品常在成分等とありますけれども、それと判断できるかどうかということですね。それで、その用紙の裏に「①」から「⑤」まで、先ほど詳しく説明いただきましたけれども、それぞれが該当するかどうかの項目であるということでした。

これについて細かくというか、詳しくぜひ検討していただきたいと思ひます。まず評価書でいきますと 8 ページの 14 行目から、この「①」「②」とずっとあって、次のところもあると思ひます。まず「①」ですね。「食品添加物の通常の使用条件下で、該当物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること」というのと、それから「②」のところですね。「食品内又は消化管内での分解に関わる主要な因子(p

H、酵素等)が明らかであること」ということに関して、ここで要請者が説明をしています。これに関しまして、この説明でオーケーとするかどうかなのですけれども、いかがですかね。「体内動態」のところなのですけれども、伊藤先生、ちょっとコメントいただけませんか。

○伊藤専門委員 この「①」と「②」につきましては、ここで引用されているものは全て教科書なのですけれども、一応中身は確認いたしまして、この記述で特に問題はないかなと考えました。

○今井田座長 ありがとうございます。

これ、引用されているのがいわゆる教科書ですよ。この部分の引用文献として教科書でよろしいのですか。よろしいのですかというか、要するに scientific に確認ができればいいと思うのですけれども、どうですかね。

山添先生、ちょっとコメントをいただけませんか。

○山添専門委員 先生がおっしゃるのは、明確な根拠があったほうが、それは望ましいという御意見だと思いますが、このレシチンのことについては十分教科書、この 1 種類だけではなくて、同様の記述があるものだと思いますので、この記載で一応の内容は満たしているかと思いますが。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

それでは、「①」「②」は一応クリアしていると判断したいと思います。

「③」に入りたいと思うのですけれども、29 行目ですか。「食品添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該食品添加物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと」ということに関しての説明がそこにございます。これに関しましても、コメントをお願いしたいのですけれども、伊藤先生、お願いします。

○伊藤専門委員 レシチンの中のリン脂質に関しましては、こちらに記載がありますように、肝臓で生合成される量が食品として摂取する量よりもはるかに多いということで、多少の変動は余り問題ないのではないかとということでもよろしいかと思いますが、ほかの成分、先ほどもちょっと議論になりましたが、その他の成分が 50%以上含まれていますので、そういったほかの成分についても、この「③」を満たすためには何らかの言及をしていただく必要があるのではないかなと思いました。

○今井田座長 ありがとうございます。

私、先ほどちょっとしつこく、この 53%の話をしたのですけれども、このところにちょっと関連していますので質問させていただきました。

久保田先生、どうぞ。

○久保田専門委員 それで、文献の 15 番を見ていただきたいのですけれども、青いタグの 15 のところに、その他の成分も、全部とは限りませんが、ほとんどの成分が、No.15 の 1 ページ目、その TABLE I をご覧ください。そうすると、これ、「Range

of Soybean Lecithin」の「Components」と書いてありまして、ここと、数字が15とかというのはちょっと多いのですけれども、そのほかに「Soybean oil」が「33~35%」、「Sterols」というものが「2~5%」、あと「Carbohydrates」、「Moisture」ということで、実は「ABSTRACT」の、これの一番上のところに、「ABSTRACT」で「other substances」は、「carbohydrates」とか、あと色とか「sterols」、「sterol glycosides」ということと、ここに示しておりますように、先ほど申し上げましたように「Soybean oil」がほとんどということで、油です。要するにいわゆる油、そういうものがほとんど、その中の主成分となっております。そのほかに色とかということで、特に、要するに油脂の中のその他の成分ということになるかなと。「ABSTRACT」のほうに、その数値までは書いていないのですけれども、その下のほうに「Some Minor Components」というのも書いてあります。TABLE IとIIで示しますと、いわゆる油脂が33~35と、あとステロールとかトコフェロールとか、あとビタミンですね。そういう、TABLE IとIIで、全部そこが埋まるかどうかはわからないのですが、この数字が、この表の2に示しておりますダイズレシチンの Phosphatidylcholine が15%より多いので、Soybean oilが33%とかになっていますけれども、主なものはそういうものではないかと思われまます。

○今井田座長 わかりました。先生、あくまでもこれは Soybean のレシチンのデータですよ。これは、だから、今回の評価対象のひまわりレシチンのデータではないですよ。わかりました。ありがとうございます。Soybean の組成としてはこういうものがあって、ひまわりレシチンもそうではないかという、そういうことでございますね。この辺に相当するような、何かひまわりレシチンのデータというのはいないでしょうか？

○久保田専門委員 探させていただきます。

○山添専門委員 同じ資料の18のTABLE 1ではないですか。

○今井田座長 資料18のところのTABLE 1が、これが……。

○山添専門委員 18のTABLE 1の下のほうのところ、**「Other phosphatides」**の以下のところですね。**「Fatty acid composition」**。

○今井田座長 なるほど。数値がちょっと微妙に異なっているかもしれませんが、出ているのですね。

ちょっとじっくりと見ていただいたほうがいいかもしれないのですけれども、先ほど伊藤先生の方から指摘があったように、この評価書案の「③」のところでの質問に関しては、リン脂質についての回答はあります。だけれども、50%、半分以上あるであろうリン脂質以外の、例えば脂肪酸であるとか、そういうものに対してのコメントがあつてしかるべきだろうという、そういうことだろうと思うのですけれども、この点、いかがですか。

○中江専門委員 そのことに対する直接のコメントではないのですけれども、例えばそれは「①」「②」に関しても、確かに8ページの24行目と25行目に、その他の成分に関してもざっと書いてありますけれども、それを言うなら、これで十分ですかという話に当

然ります。

それから、先ほどの文献の 18 の Table 1 ですけれども、この「Fatty acid composition」というのは、あくまでもリン脂質の中の脂肪酸組成ですから、先ほどから問題になっている「その他の成分」のことではありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

いかがですかね。どうですかね。「②」のところもそうですし、24 行目ですか、「その他の成分であるトリグリセリド、脂肪酸、多糖類は通常の過程で、体内で分解、吸収されるとしている」とあるのですけれども、ここら辺の割合とといいますか、どれがどの程度入っているかというのがわからないということで、「③」の回答のところに関しては、その他の成分についてのコメントとといいますか、記載が入っていないところですね。

「③」のところでは何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

では、ちょっと次に進ませてもらって「④」ですね。9 ページ目の「④」です。「摂取された食品添加物の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排泄されないこと、更に、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織中に蓄積しないこと」ということでコメントがございます。これについてはよろしいでしょうか。

これ、すみません。伊藤先生、お願いします。

○伊藤専門委員 「④」については、とりあえずここに書かれていることで間違いはないかなと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。よろしいですね、「④」は。

では「⑤」へ行きます。「食品添加物を使用した食品を摂取したとき、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと」ということに関して、ここにコメントがございましたけれども、これの 15 行目のところでは「過剰摂取により重大な問題が起こることは考えにくい」とあるのですけれども、16 行目、17 行目に至っては、16 行目の最後ですね。

「極度な過剰摂取を行った場合、人体に影響が起こることも考えられる」とも記載されています。ちょっとこの「⑤」のことについてもコメントをいただきたいのですけれども、伊藤先生、お願いします。

○伊藤専門委員 今御指摘のあった 16 行目、17 行目で「極度な過剰摂取を行った場合、人体に影響が起こることも考えられる」で、以上より「確認される」というのが、ちょっと文章としてつながらないと思いましたが 1 つと、この「⑤」の基準というのが「過剰摂取の問題が起きないこと」と書いてあるのですが、ちょっとこれは表現があいまいだと思うのですけれども、英語のほうの文章を見ますと、過剰摂取が起きないことというふうにもとれるかと……。資料 1-3 の別紙 1 の 13 ページの「(e)」のところなのですけれども、「(e)」の上から 3 行目で、「overloading does not occur」とあるのですが、過剰摂取が起きない、過剰摂取そのものが起きないというふうに解釈しますと、一日の推定摂取量というものはっきり根拠を持って計算していただく必要があるのではないかと考えます。

○今井田座長 先生、すみません。具体的にはどのように……。

○伊藤専門委員 すみません。「⑤」の日本語の「過剰摂取の問題が起きない」という表現が、過剰摂取しても問題がないという意味なのか、過剰摂取自体が起きないという意味なのか、何か 2 通り解釈できるかなと思ったのですが。もし過剰摂取自体が起きないことというのが条件だとしますと、過剰摂取が起きるのかどうか、一日推定摂取量がどのぐらいなのかということ、根拠を持ってきっちり計算していただく必要があるかと思いました。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

今の御説明、いかがでしょうか。

森田先生、お願いします。

○森田専門委員 今、伊藤先生の御説明がありましたように、この文章自体は確かに文章内で矛盾を起こしているの、少し書き直していただいたほうがいいと思います。あと、「⑤」の条件の解釈としても、過剰摂取をしても問題が起きないというようにとらえるのは非常に難しく、やはり過剰摂取されないというような解釈で、この「⑤」の条件を満たすかどうかということを見たほうがいいように思いました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

過剰摂取されないのですかね、これ。

○森田専門委員 レシチンとしての量は確かにそれほど多いものではない。ただ、1 つの文献から引いていますので、そういう人たちが油脂全体の過剰摂取をするような人であれば、レシチンの量も当然ふえてくるとは思えるのですけれども、レシチンのみでは、今、この文献で示されるような量でしたら、特に問題になる量ではないと思います。ただ、ほかの成分が「③」で言っているようにどういう働きをするのかというのが全くわかりませんので、その点は大丈夫だと言い切るのには難しいとは思いました。

○今井田座長 ありがとうございます。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 まず、これは文献の 4 番の Table 5、478 ページですかね。これは「soy lecithin」でダイズレシチンですけれども、これの「Typical total composition」となっております。だから、これが参考になるのではと思います。あくまでもダイズですけれども。

それから、先程から座長が御心配になっている「その他の成分」に関する言及は「④」「⑤」でもなされていないので、それはやはりするなら全部にするべきであると思います。

それから、今の「⑤」の過剰摂取の問題ですけれども、「③」では食品添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合の話をしておりますけれども、「⑤」も同じように、食品添加物を使用した食品を、通常量というか適正量というか、それで使用したときという意味ではないのかと思うのですけれども。

何を言いたいかという、過剰摂取なんて起こそうと思えば起こせるので、100%起きないということは絶対言えないのですよね。だけれども、「③」でそういうふうに言っているということは、「⑤」も同じように、あくまでも適正な、という言葉がいいかどうかをとにかくとして、そういう条件下で主成分の過剰摂取が起きないと言っていると考えられます。だから「⑤」はレシチンでいいと思います。そうでなければ、過剰摂取が起きないこと、あるいは過剰摂取の問題が起きないことというのは、100%証明できなくなります。

○今井田座長 これはどう理解したらいいのですかね。今、中江先生が言われたような理解でいいのですかね。この「⑤」の「過剰摂取の問題が起きないこと」ということの解釈の仕方なのですかね。

何かありますか、事務局のほう。

○中矢係長 本件についての参考資料は、先ほど伊藤先生が言及された資料 1-3 の別紙 1、JECFA の TECHNICAL REPORT SERIES でございます。

○今井田座長 これ、JECFA でも同じような文章があるということですか。

○中矢係長 この資料 1-3 の別紙 1 は、先ほど御説明いたしました食品常在成分等についての JECFA の考え方でございまして、この 12 ページの一番下からの「(a)」「(b)」「(c)」「(d)」と 13 ページの「(e)」が、今議論している食品常在成分等の考え方の「①」から「⑤」までのそのままのものでございます。

○今井田座長 これ、森田先生、すみません。過剰摂取云々という話の場合の、この「過剰摂取を行った場合、人体に影響が起ころ」云々、この「⑤」のそもそものポイントは「過剰摂取の問題が起きないこと」ということになっているわけですが、この解釈ですね。だから、通常の食品を摂取したときに過剰摂取の問題が起きないという解釈でよろしいのですかね、これ。

○森田専門委員 この適正な使用という点についてですが、今回、この「⑤」の文章も、「JECFA 等で使用基準を設定されずに使用されていることから、過剰摂取により重大な問題が起ころとは考えにくい」という、使用基準を設定されていなければ問題が起ころないのかという意味にも取れ、論理的にもここはかなり難しいところです。それから、使用基準を設定しないという条件下において、適切な通常の使用条件下でというのが、当然乳化剤ですからそんなに大量に入れるものではないとは思いますが、どの程度レシチンを使用するのかがわかりません。使用条件を全く設定しないということでこれは提案されていますので、実際問題として、どの程度食品に含まれるのかというのも全くこれは推定されていませので、その辺が難しいといえますか、計算できないところだと思います。

○今井田座長 今、森田先生が言われたのは、7 ページの「添加物指定の概要」のところ、29 行目ですね。「なお、使用基準は設けないこととしている」という、この文章だと思います。どうでしょうか。要は、これは「①」から「⑤」までのところの解釈で、これをクリアしていると判断されれば次へ進めるわけですが、それによって次に要

求するものが変わってきますので、山添先生、お願いします。

○山添専門委員 **lecithin** の場合には、多分医薬品として使われていましたよね、過去に。だから、多分安全性については過剰摂取の何らかのデータがあるはずで、だから、それでの使用のデータがあって、そのレベルで問題がなければ、それ以下であればどうだというふうな判断をすることが一番やりやすいのかなと思いますけれども。

それからもう一つ、それ以外の成分の件は、ごめんなさい、さっき間違えて 16 です。reference の 16 の 190 ページの左下、一番下の欄のところに「**Sunflower Lecithin Fractionation**」と書いてあって、文章ですけれども、そここのところにパーセンテージが書いてあります。そのパーセンテージは、今回の資料の 1-2 の表 2 の数字と完全には一致しませんけれども、ほぼパーセンテージで一致して、その他の成分というところが後ろで二分されています。その他のものとオイルという形で。だから、一応成分としてはどういうものかというのは、そこに記載があると思います。

○今井田座長 そうですね。ありがとうございます。

せめてこの数字ぐらいまでであると、**glycolipid** だとか **complex carbohydrate** だとか、そういうものは明記されるので、その他というだけですと、ちょっと **unknown** があると困りますので。

○久保田専門委員 もう一度ちょっと文献、**Sunflower oil** でもう少し詳しいものがあるのかどうかも含めまして、ちょっと引いて、これを書き足すようにすればいいということですね。その他をもうちょっときちんと、**carbohydrate** がどうか、**glycolipid** がどうか、こういうことですね。相談させていただきます。

○今井田座長 よろしくお願いします。

どうぞ、事務局のほうから。

○中矢係長 すみません。ちょっと山添先生が先ほどおっしゃった医薬品のレシチンのデータのくだりなのですけれども、そのデータがもしあったとして、このひまわりレシチンの資料として使用できるかどうかということについてはいかがでしょうか。

○山添専門委員 今の 16 ページのその他の成分というものとのかわりになって、それ以外の成分については脂肪酸鎖の構成の違いで、あとの部分のトリグリセリド、リン酸部分は共通なのですね。だから、その他の部分についてもおおよそ **soy lecithin** と異同が **equivalent** というふうに解釈ができれば、**soy lecithin** のデータを準用すればというふうに考えていけばいいのではないかと思うのですけれども。

○中矢係長 わかりました。ありがとうございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

最後の、今の山添先生のコメントもございましたけれども、先ほどの「①」から「⑤」までのところのお話で、少なくとも少し追加のコメントですとかデータをお願いしないと、これをクリアして、いわゆるこの食品常在成分というふうになるということで次のお話を持っていけないような気がするのですけれども、先生方、いかがですか。

では、この「①」から「⑤」のところに関しまして追加のコメントなりを、先ほどの議論を踏まえまして求めたいと思います。それでよろしいですね。

ありがとうございます。

今までのところで何かよろしいですか、事務局のほう。

○中矢係長 本添加物につきましては、食品常在成分等であるから資料の一部が省略されているということになります。それが満たされない場合については通常のデータセットを提出いただくということになると思うのですが、いかがでしょうか。

○今井田座長 今説明していただいたのですけれども、そういう解釈でよろしいでしょうか。申請者のほうで説明が十分できるのであれば、それでもう一度していただくことですね。それが難しい場合においては通常のデータセットが必要ということですね。そういうことでよろしいですか。

では、そのように進めたいと思います。

では、続きまして「毒性」のところがございますので、ここの部分のところ、説明を事務局のほうからお願いいたします。

○中矢係長 よろしくお願いいたします。

今御議論いただきましたとおり、食品常在成分等であることについては追加で資料を用意するというところになっております。現在のところ、申請者としては、食品常在成分等であることを前提として遺伝毒性とげっ歯類の 28 日間反復投与毒性試験が提出されているところでございます。なので、本日の議論においては、とりあえず現在評価可能なこれらの資料について評価をしていくという形で説明をさせていただきたいと思っております。

それでは、資料 1-2 の 9 ページ、31 行目「遺伝毒性」でございます。

32 行目、「遺伝子突然変異を指標とする試験」でございます。添加物「ひまわりレシチン」の細菌を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 5 mg/plate）が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、復帰突然変異コロニー数の用量依存性のある 2 倍以上の増加は認められず、遺伝子突然変異誘発作用はなかったとされております。

続きまして 10 ページ 3 行目、「染色体異常を指標とする試験」でございます。4 行目、添加物「ひまわりレシチン」について、CHL/IU を用いた染色体異常試験（最高濃度 5 mg/ml）が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、構造異常及び倍数性異常出現率の増加は認められず、陰性であったとされております。

10 行目、これら 2 つの試験をもとにしまして、担当の先生から、添加物「ひまわりレシチン」については、ガイドラインに規定された最高用量まで実施された試験において、遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性のいずれも認められていない。したがって、添加物「ひまわりレシチン」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いただいております。以上です。

○今井田座長 まず、「毒性」のところ「遺伝毒性」のところだけ説明していただきま

した。山田先生、コメントをお願いできますか。

○山田専門委員 今、事務局に読み上げていただきました評価書案に追加はございません。試験はいずれも 2 年ぐらい前に実施された新しいものでして、遺伝毒性には特に問題はないと考えていいと思います。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものということでございます。ありがとうございます。

では、引き続いて「急性毒性」、「反復投与毒性」、それから「発がん性」のところの説明をお願いします。

○中矢係長 よろしく申し上げます。

資料 1-2 の 10 ページ 16 行目、「急性毒性」でございます。

これまで議論がありましたとおり、食品常在成分等であるとして、今回急性毒性に関する試験成績は提出されておられません。

20 行目、「反復投与毒性」でございます。

21 行目、SD ラット（雌雄各群 6 匹）に添加物「ひまわりレシチン」を最高 1,000 mg/kg 体重/日まで 28 日間連日経口投与した試験が実施されております。その結果、投与期間中のいずれの投与群においても、死亡は認められず、一般状態、体重及び摂餌量にも異常は認められなかったとされております。血液学的検査においては、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で網状赤血球の比率及び数の高値が認められたとされております。指定等要請者は、関連する赤血球系パラメータに変動はなく、病理組織学的検査においても骨髄に変化がないことから、毒性学的意義がないとしております。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄では、血液生化学的検査においてクレアチニン量の高値、尿検査においてナトリウムの排泄量の高値とカリウム及びクロール排泄量の高値傾向、器官重量において腎相対重量の低値がそれぞれ認められたとされております。指定等要請者は、これらの変化について、軽微な変動であり、尿量増加傾向や体重増加傾向の影響を受けた可能性もあることから、いずれも偶発的なものとしております。その他の群についての血液生化学的検査、尿検査及び病理学的検査、また、全群についての眼科学的検査においては、いずれも、軽微な変化は散見されたが、被験物質投与による異常と認められなかったとされております。以上より、指定等要請者は、添加物「ひまわりレシチン」の NOAEL を雌雄ともに最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日を超える量としております。本専門調査会としては、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄における網状赤血球増加について、指定等要請者の見解を是とし、毒性学的意義に乏しいものと判断した。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄における各種変化については、指定等要請者の見解に加えて、腎の絶対重量に変化がなく、関連する病理組織学的変化もないことから、同様に毒性学的意義に乏しいものと判断した。さらに、その他に散見された諸変化についても、指定等要請者の見解を是とし、毒性学的意義に乏しいものと判断した。以上より、本専門調査会としては、本試験における

NOAEL を雌雄ともに最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であるものと判断したといた
だいております。

12 行目、「発がん性」でございますが、急性毒性と同じく、発がん性に関する試験成
績は提出されておられません。

16 行目、「生殖発生毒性」についても、同じく試験成績は提出されておられません。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、急性毒性、反復投与毒性、それから発がん性のところまでで、これは担当し
ていただいたのは中江先生ですか。コメントをお願いいたします。

○中江専門委員 私と、それから石塚先生で拝見しました。私どものコメントは全て活か
されておりますので、先ほど事務局から読み上げていただいたものに追加することはござ
いませぬ。検討したのは、最高用量群の雄の腎臓にかかわる幾つかの変化でありますけれ
ども、そこに書きましたように、結論的には毒性学的意義がないと判断しました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

先生方、何かコメントございましたらお願いいたします。これ、NOAEL を最高用量の
1,000 mg/kg 体重/日ということの判断をしたということでございます。よろしいでしょ
うか。

ありがとうございます。発がん性の成績もないということですね。それから生殖発生毒
性の成績もないということで、これはよろしいですね。

江馬先生、何か一言ありますか。

○江馬専門委員 ありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、今までのところでよろしいですね。コメントありましたらお願いします。いいで
すね。

では、「ヒトにおける知見」に入りたいと思います。事務局のほう、説明お願いします。

○中矢係長 よろしく申し上げます。

資料 1-2、11 ページ 20 行目でございます。JECFA における引用によれば、ヒトに
22~83 g/日のレシチンを投与したところ、予期せぬ反応は認められなかったとされてお
ります。

25 行目、同じく JECFA における引用でございます。ヒトに数か月にわたりレシチン
を大量摂取させたところ、血清コレステロールの低下が頻繁に認められたとされてお
ります。

○今井田座長 ありがとうございます。

「ヒトにおける知見」のところ、とりあえずここでとめてもらって、森田先生、コメン
トはございますか。

○森田専門委員 特にございませぬ。JECFA のほうでこのようなことが書かれていると

いうことをございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

先ほど過剰摂取云々の話があったのですけれども、この 25 行目以降のところ、レシチンを大量摂取させたところ、血清コレステロール値の低下というのがあるのですけれども、これと、この過剰摂取云々というのは関連するのですか。

○森田専門委員 これは恐らく医薬品としてのレシチンの効果判定というような形でされたと思いますし、実際問題、コレステロールを下げるためにレシチンを飲ませるといことはされていると思います。実際、現在どのぐらい使われているかまでは知りませんが、

○今井田座長 ありがとうございます。

そのほか、よろしいですか。

では、引き続き 11 ページの 29 行目になりますけれども、「一日摂取量の推計等」に入りたいと思います。

これ、説明を事務局のほうからお願いします。

○中矢係長 よろしくをお願いします。

資料 1-2、11 ページの 30 行目でございます。我が国における一日推定摂取量でございますが、添加物「ひまわりレシチン」は我が国で未指定でありますため、我が国における摂取量データはございません。

34 行目、我が国において成人で 1~4 g/ヒト/日のリン脂質を摂取しているというデータがございます。また、我が国において 1.6 ± 0.9 g/ヒト/日のリン脂質を摂取していたという報告もございます。指定等要請者によりますと、このようにレシチンは一般の食材に含まれており、添加物「レシチン」の摂取量はこれらより低くなると予想されるとされております。また、添加物「ひまわりレシチン」は、添加物「レシチン」の使用料と同様となることから、添加物「ひまわりレシチン」の一日摂取量は 1.6 ± 0.9 g/ヒト/日と推計されております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

森田先生、コメントをお願いできますか。

○森田専門委員 まずこちらですが、生産量統計をもとにした推計も評価要請者のほうからの資料にはついておりますが、評価要請者のほうで生産量統計をもとにしたものではきちんと出ないだろうということで、実験的といいますか、文献報告があります実際の食事摂取からのレシチンの摂取量というのを示しています。これは文献番号がついていないのですけれども、Ishinaga らが 300 名程度のいろいろな年齢の男女の摂取量を陰膳法という形で測定しておりまして、それから求められているのが 1.6 ± 0.9 g というような値でございます。

最後のほうに、「また、添加物『ひまわりレシチン』は添加物『レシチン』の使用量と

同様となることから、添加物『ひまわりレシチン』の一日摂取量は 1.6 ± 0.9 g/ヒト/日と推計されている」という文章ですけれども、これはあくまで添加物の使用量から計算したものではありませんので、この最後の 12 ページの 1 行目の一番後ろの「また」以降は要らないと思います。

○今井田座長 ごめんなさい。「また、添加物」からずっとあって、3 行目の「推計されることから」までを削除ということよろしいですか。

○森田専門委員 はい。削除でお願いいたします。

○今井田座長 「添加物『ひまわりレシチン』の一日摂取量は 1.6 ± 0.9 g/ヒト/日と推計されている」、これはこのままでいいですね。

○森田専門委員 すみません。最後「添加物……一日摂取量は……推計されている」でいいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の一日摂取量の件につきまして、何かコメントはございますか。よろしいですか。

○中江専門委員 すみません。ちょっと確認しますが、12 ページの 3 行目から 4 行目は残すということですか。

○森田専門委員 「これらより低くなると予想される」だけだと、何々と推定しましたという文章が残らないので、「摂取量はこれらより低くなると予想されるとされている」ということで、本調査会としての最終的な意見としては、添加物の一日摂取量は 1.6 ± 0.9 g/ヒト/日と推計する、もしくは推計されるでいいと思います。

○中江専門委員 それは論理的に矛盾しませんか。というのは、レシチンの摂取量を 1.6 ± 0.9 としておいて、それより低くなると言っておいて、それで添加物の推計量がそれと同じというのは。

○森田専門委員 低くなると言っているのは、指定等要請者がそのように低くなると予想されると言ってきているので。

○中江専門委員 調査会はそれを認めないという意味ですか。

○森田専門委員 調査会は、その値として推計するという言い方ではおかしいでしょうか。

○中江専門委員 だから、調査会としては、その指定等要請者の見解は認めないということですね。

○森田専門委員 見解は認めないというか、基本的に今まで推定摂取量の場合は計算された値の一番上限、上の値をとっていますので。

○中江専門委員 ですから、そういうふうには今までは書いていましたけれども、今回の、12 ページの 1 行目から 3 行目までを外して、おっしゃったように「低くなると予想されるとされている」の後に、いきなり添加物の一日摂取量はこうですと何の説明もなしに書いてしまうと、指定等要請者の見解を調査会は認めないということになります。しかも何の前提もなく摂取量をそのまま同じ値を推計するというふうになっていて、いつも上限値だからこれをとるとかいう書き方をしているのと若干ニュアンスが変わってしまうのと、

それから、何度も申し上げているように、要請者がこう言っているよという文章が間に入っているのです、それは否定するということになりますけれども、それでいいですかという質問です。

○森田専門委員 わかりました。ちょっと文章をまた事務局と相談させていただきますが、要請者は低くなると予想していると。ただ、それに対してこれまでと同じように説明をつけて、摂取量としてはこの値しか示されていないので、本専門調査会としては 1.6 ± 0.9 g と推計するというような文章に直させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。では、数値としては同じ値ということが出ると思うのですけれども、文面を少し検討していただきたいと思います。よろしくお願ひします。それでは、あとはよろしいですか。

では、次の「海外における使用量」というところは進みましたっけ。

○中矢係長 7 行目、JECFA における一日摂取量の推計によれば、食品中に含まれるレシチンの一日摂取量は 1~5 g/ヒト/日とされているということです。

○今井田座長 すみません。ありがとうございました。

これ、森田先生、よろしいですね。

○森田専門委員 これは資料どおりです。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、次の「国際機関等における評価」に入りたいと思いますが、よろしいですね。では、事務局のほうで最後、よろしくお願ひいたします。

○中矢係長 12 ページ 10 行目からでございます。11 行目「JECFA における評価」、1974 年、JECFA は添加物「レシチン」を、「通常、食品用途向けとして、油糧種子、特に大豆から調製される」と定義し、評価を行っております。評価の結果、レシチンは通常食品添加物として使用される物質に求められるほどの毒性試験が行われていないが、レシチンの栄養学的、臨床学的経験は試験データの不完全を補完するのに十分であると考えられ、ヒトを被験者とした観察が多く行われているため、動物実験から安全な摂取量を計算する必要はないと考えられ、ひまわりレシチンを含めレシチンについて、「ADI を特定しない」としております。

21 行目、「米国における評価」につきましては、先ほど概要のところに出てきた文章と同内容となっております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

これは「国際機関等における評価」で、久保田先生、コメントをお願いいたします。

○久保田専門委員 特に追加することはございません。このままでよろしいかと思ひます。

○今井田座長 ありがとうございます。

この「国際機関等における評価」のところで、何かコメントはございますか。よろしいですか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 すみません。ちょっと細かいところで事務局に確認なのですが、1973年ではなくて74年で間違いないでしょうか。

○今井田座長 ちょっと確認をお願いいたします。

○久保田専門委員 文献の6を見ますと、「ADI not limited' was established at」、すみません。1973年ということになっています。第17回ですね。恐縮です。ありがとうございます。

○今井田座長 12ページ12行目の「1974年」とあるのは「73年」ということですね。ありがとうございます。

そのほか、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、一応一通り回りましたけれども、途中でコメントを要求するということになりまして、とりあえずここで審議をとめたいと思います。次に必要な資料がそろってから、再度引き続き審議するということになるかと思います。それでよろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

では、事務局のほうから今後の進め方について説明をお願いできますか。

○中矢係長 食品常在成分等であるかどうかにつきまして、いろいろな御指摘を頂戴しましたので、御指摘をいただきました先生方、それぞれとまた調整させていただきまして、どのような形で追加の資料を求めていくかを調整させていただきまして、申請者に求めることとしたいと思います。それら必要な資料の整理ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、ここで(1)を終了とさせていただいて、議事の(2)のほうに入りたいと思います。

議事の(2)、アドバンテームに係る食品健康影響評価についてでございます。資料2-1、2-2を見ていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、最初に事務局のほうから説明をお願いします。

○中矢係長 引き続きよろしく願いいたします。

アドバンテームに係る食品健康影響評価についてでございます。使用する資料は資料2-1と資料2-2と文献集でございます。また、文献集につきましては各文献の要約をまとめたもので、2分冊でございます。各机に1冊となっておりますので、多くの先生方は、2人で1冊を見ていただく形になります。白くて分厚い冊子と、紙ファイルで灰色の冊子と2種類ございます。

それでは説明させていただきます。

まず資料2-1は申請者から提出されている資料でございます。適宜御参照いただければと思います。資料2-2の添加物評価書案に基づきまして御説明をさせていただきます。

す。

資料 2-2 の 2 ページをご覧くださいと思います。

審議の経緯でございます。2012 年 4 月 2 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ございまして、関係書類の接受をいたしました。4 月 5 日に第 426 回食品安全委員会におきまして要請事項の説明がございました。そして本日、6 月 26 日、本専門調査会において第 1 回目の審議をいただくものでございます。

4 ページをご覧くださいと思います。

1 行目、「評価対象品目の概要」でございます。

「用途」でございますが、甘味料でございます。

5 行目、「主成分の名称」はアドバンテームでございます。

13 行目、化学式と構造式を記載しております。

18 行目、分子量は 476.52 でございます。

21 行目、「性状等」でございます。

申請者による添加物「アドバンテーム」の成分規格案では、含量として、「本品を無水物換算したものは、アドバンテーム 97.0～102.0%を含む。」、性状として、「本品は、白色～帯黄白色の粉末である。」とされております。また、純度試験の項目として、「比旋光度が -39° ～ -46° 」、「鉛 Pb として 1 $\mu\text{g/g}$ 以下」、「*N*-[*N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*- α -アスパルチル]-*L*-フェニルアラニン(ANS9801-acid) が 1.0%以下」、ページをめくりまして、他の類縁物質が 1.5%との規定がございました。

続きまして、5 ページ 6 行目、「安定性」でございます。アドバンテームの室温での長期保存試験（25℃/相対湿度 60%、60 か月）が実施されております。その結果、アドバンテームの含量について、試験開始時で 99.6～100.6%、36 か月後で 98.5～99.7%、60 か月後で 98.7～99.4%であったとされております。不純物として微量含まれる関連化合物の総量について、試験開始時で 0.44～0.51%、60 か月後で 0.55～0.61%であったとされております。試験実施者は、以上の結果から、60 か月の保存期間中、アドバンテームの明らかな分解は認められず、安定であったとされております。

13 行目、アドバンテームの加速条件下での保存試験（40℃/相対湿度 75%、6 か月、暗所）が実施されております。その結果、アドバンテームの含量について、試験開始時で 99.6～100.7%、6 か月後で 99.6～100.3%であり、変化は認められなかったとされております。不純物として微量含まれるアドバンテーム関連化合物の総量について、試験開始時で 0.44～0.51%、60 か月後で 0.60～0.67%で、わずかな増加が認められたとされております。

21 行目、アドバンテームは酸性溶液中で徐々に分解し、ANS9801-acid に加水分解されるとされております。

25 行目、酸性飲料を想定した酸性溶液中（pH2.8、3.2、3.8、4.5）での添加物「アド

バンテーム」の 26 週間保存安定性試験（最高温度が 35℃）が実施されております。その結果、pH3.2、20℃、8 週間の保存条件下において、ANS9801-acid がアドバンテーム含有量の初期値に対して 1%以上認められたとされております。その他の微量分解物としては、β-ANS9801 (*N*-[*N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*-β-アスパルチル]-*L*-フェニルアラニンメチルエステル)、β-ANS9801-acid (*N*-[*N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*-β-アスパルチル]-*L*-フェニルアラニン)、ANS9801-imide (*N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*-アスパルチミド)-*L*-フェニルアラニンメチルエステル)、HF-1 (*N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)]-プロピル)-*L*-アスパラギン酸)、*L*-フェニルアラニンメチルエステルがアドバンテーム含有量の初期値に対して 1%未満検出されたとされております。

6 ページ 1 行目でございます。添加物「アドバンテーム」を添加したコーラタイプの炭酸飲料を pH3.2、25℃±2℃、相対湿度 60%±5%の条件下で 26 週間保存する試験が実施されております。その結果、アドバンテーム残存率は 47.8%であり、保存期間中に生じた分解物は ANS9801-acid、β-ANS9801、β-ANS9801-acid であったとされております。

7 行目、卓上甘味料の 36 か月保存試験（25℃±2℃、相対湿度 60%±5%）が実施されております。その結果、12 か月後及び 36 か月後のアドバンテーム残存率は 97.3%及び 84.6%であり、主要分解物は ANS9801-acid であったとされております。

12 行目、添加物「アドバンテーム」は、2 級アミノ基を有することから、卓上甘味料等に含まれるデキストロスやマルトデキストリン等とメイラード反応を起こす可能性が考えられるが、前述の卓上甘味料による保存試験を含む複数の試験結果において、メイラード反応生成物と考えられる化合物は検出されておらず、残存するアドバンテーム量と前述のアドバンテーム分解物量によって物質収支の説明が可能であったことから、通常、アドバンテームが用いられる条件では、メイラード反応等、他の食品成分との相互作用が検出限界内で生じないことが予想されたとされております。

22 行目、「評価要請の経緯」でございます。指定等要請者の研究所における甘味料アスパルテームの構造活性相関研究の結果、天然甘味物質のフィロズルチン等と共通構造を持つアドバンテームがアスパルテームの 100 倍以上の甘味度を有することが見出され、安定性の点でもすぐれていることが判明したとされています。

29 行目、評価要請者によれば、アドバンテームの甘味度は、使用する食品の種類や配合組成によって異なるが、砂糖の約 14,000~48,000 倍であったとされております。

33 行目、2011 年、FSANZ（豪州・ニュージーランド食品基準機関）は、本品目の使用は問題ないと評価しております。

36 行目、今般、本品目について、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依頼がなされたものでございます。

7 ページ 3 行目、「添加物指定の概要」でございます。厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、本品目の添加物としての指定及びそれに関連して規格基準の設定の可否等について検討するとしております。なお、使用基準は設けないこととしております。

概要については以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。今言われたのは資料 2-1 ですね。

それでは審議に入りたいと思います。

最初の 4 ページです。品目の概要のところでございます。これに関しまして、久保田先生、コメントをお願いできますか。

○久保田専門委員 これにつきましては、今御説明のとおりで、名称、化学式及び性状、特に安定性等、特につけ加えることはないのですが、分解物もこの 5 ページの 30 行目ぐらいから、いろいろな、ちょっと分解があったとしても、これが 1%、微量分解物というのでも最初の構造を見ていただいて、その分解もアスパラギンやフェニルアラニンが取れたものとか、それからアスパラギン酸は COOH が 2 つあるので、そのつく場所がちょっと違ったものというか、 β のほうになったものとか、そういうものでございまして、全く違うものではない。これのちょっと変化したものということが、その含有量初期値で非常に微量にそういうものができたと、1%未満検出されたというようなことでございます。あとは特に安定性につきまして、そのほか御説明のとおりだと思います。

あと、評価要請の経緯も特に、非常に甘味が強いということで、そこにおっしゃったとおりでつけ加えることはございません。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

ただ今の説明までのところで、何かコメント、御意見ございますか。よろしいでしょうか。甘味料で、アスパルテームの 100 倍、砂糖の 14,000~48,000 倍という、非常に甘味の強い成分ということでございます。よろしいでしょうか。

一応先程説明がございましたけれども、微量の分解物が幾つか検出されているようですが、1%未満ということで微量の分解物も検出されているということでございます。

よろしいでしょうか。何かここまでのところでコメントございますか。

○村田委員 4 ページの下から 3 行目に比旋光度が書いてあるのですが、 -39°C ~ -46°C と書いてあるのですが、結構幅が広いような気がするのですが。その下の注の 1 のところに「立体異性体は検出限界以下であった」と書いてあるのですが、何かこれって、こういうものでよろしいのでしょうか。

○今井田座長 これ、どなたにお聞きしたらいいのですかね。

○久保田専門委員 両方ともマイナスでありましたので、これがどのぐらい大きいかというふうに、大きいというふうにはちょっと私自身は……。

○村田委員 大きいのではなくて、幅が。

○久保田専門委員 幅がということですよ。だから、大きいというか、 -39°C ～ -46°C 、ちょっと意識しなかったのですけれども、いかがでございましょうか。

○山添専門委員 2つポイントを先生はおっしゃってくださって、村田先生の話で1つは測定のところのことなのですが、これが一定であれば、動かなければこんなに幅を持たないのが普通ですね。通常なんかで旋光度が異性化をするようなときは幅を持つのが1つ可能性。だから、確認が要ると思います。

それからもう一つは、立体異性体の検出は限度以下であったというのは、これは、このデータから何も言えなくて、実際にはプラスマイナス、全く反対のものとの加減で、両者のまじり合いで100%のものが幾つというのがあればいいのですけれども、それはないので、これもちょっと表現を変えなければいけないかと思います。それと、検出限界以下であったというのは、検出限界値が幾つだったかを明示しないと、ちょっと余り意味を持たないかと思います。パーセンテージで。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、ページ4の27行目ですか、 -39°C ～ -46°C ということですが、これでいいのかどうかというのを一応確認していただくということと、それから、注にありますけれども、この立体異性体の検出限界以下であったということですが、この検出限界がどうであったかということを明記してもらったほうがいいのではないかと。

事務局、どうぞ。

○中矢係長 比旋光度の設定根拠につきましては、資料2-1の23ページの下の方に記載がございまして。

○村田委員 実測ではなくて、 3σ を足しているから広げていると、そういうことなのですね。わかりました。

○今井田座長 よろしいですか。では、この確認はいいということですね。わかりました。

検出限界の話はどこかに出てきますか。わかりませんか。

○久保田専門委員 規格値として、今のところの23ページに一応0.04%以下と、DLの規格値が0.04%以下と設定されていて、DD-アスパルテームの含有量はそれ以下ということというふうに……

○今井田座長 何行目ですか。

○久保田専門委員 ごめんなさい。「純度試験」の「比旋光度」のところの2行目、「DL及びLD-アスパルテームの規格値は0.04%以下と設定されているため、DD-アスパルテームの含有量はそれ以下である」ということ。

○今井田座長 では、この0.04というのは検出限界という理解でよろしいのですかね。

○久保田専門委員 検出は0.02%未満ということ。その下にさらに書いてありまして、今御説明のあったような方法でアドバンテームは検出されなかった。0.02%未満。だから0.02%が限界ということ。

○今井田座長 わかりました。だから、この「0.02%未満」という言葉を入れればよろし

いのではないですかね。いいですか。

○中矢係長 了解いたしました。

○今井田座長 では、今の点はクリアということで、ありがとうございます。

そのほか、コメントございますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。では、7ページの9行目の前まではよろしいですね。

では、引き続きまして「安全性に係る知見の概要」のところを事務局のほうからお願いいたします。

○中矢係長 よろしく申し上げます。

資料2-2、7ページ9行目、「安全性に係る知見の概要」でございます。

10行目、「体内動態」、11行目「吸収」でございます。12行目、¹⁴C-アドバンテーム、¹⁴C-ANS9801-acidの人工胃液及び腸液中（37℃、120分）での安定性試験が実施されております。その結果、アドバンテームでは人工胃液では安定であったが、パンクレアチンを含む人工腸液中では急速にANS9801-acidに変換されたとされております。また、ANS9801-acidは人工胃液、腸液内で安定であったとされております。指定等要請者は、アドバンテームは主にANS9801-acidの状態 で体内に吸収されるが、一部は未変化体の状態で吸収され、血漿中でANS9801-acidに変換されると考えられたとしております。

22行目、Han Wistarラット（2004年の試験については各群雌雄各3匹、2005年の試験では各群雌雄各4匹）に¹⁴C標識アドバンテームを単回強制経口投与（5、150 mg/kg体重）又は単回静脈内投与（5 mg/kg体重）をする試験が実施されております。その結果、総放射能濃度について、静脈内投与群で投与0.1時間後、経口投与群で投与0.25～0.75時間後に最大となり、総放射能のC_{max}及びAUCについて、経口投与群で投与量にほぼ対応した増加が認められ、総放射能の半減期について経口投与群で6.0～8.1時間であったとされております。アドバンテームの血漿中濃度について、5 mg/kg体重経口投与群で定量下限未満であり、150 mg/kg体重経口投与群では検出されたもののANS9801-acid濃度の1/26～1/52であったとされております。ANS9801-acidの血漿中濃度について、静脈内投与群で投与0.1時間後、経口投与群で投与0.25～1時間後に最大となり、C_{max}及びAUCについて、経口投与群で投与量にほぼ対応した増加が認められたとされております。半減期について、静脈内投与群で0.6時間、経口投与群では1.9～3.6時間であったとされております。また、経口投与後の吸収率を¹⁴C標識体の尿中放射能排泄率の比から見積もると、4～8%であったとされております。

8ページ2行目でございます。ビーグル犬（各群雌雄各3匹）に¹⁴Cで標識したアドバンテームを単回強制経口投与（5、150 mg/kg体重）又は単回静脈内投与（5 mg/kg体重）する試験が実施されております。その結果、総放射能濃度について、静脈内投与群で投与直後、経口投与群で投与6～8時間後に最大となり、総放射能のC_{max}及びAUCについて、経口投与群で投与量にほぼ対応した増加が認められ、その割合は投与量増加の割合と比較するとやや低値であり、総放射能の半減期について、経口投与群で80.6～85.6

時間であったとされております。アドバンテームの血漿中濃度について、5 mg/kg 体重経口投与群で定量下限未満であり、150 mg/kg 体重の用量では検出されたものの ANS9801-acid 濃度 1/32～1/578 であったとされております。ANS9801-acid の血漿中濃度について、静脈内投与群で投与直後、経口投与群で投与 0.5～1.0 時間後に最大となり、Cmax 及び AUC について、経口投与群で投与量にほぼ対応した増加が認められ、その割合は投与量増加の割合と比較するとやや低値であったとされております。半減期について、静脈内投与群で 0.5～0.6 時間、経口投与群で 4.2～7.1 時間であったとされております。また、経口投与後の吸収率を ¹⁴C 標識体の尿中放射能排泄率の比から見積もると、10～20%であったとされております。

20 行目、健常人男性（8 例）に ¹⁴C-アドバンテームを単回経口投与（0.25 mg/kg 体重）する試験及び健常人男性（各群 6 例）に非標識アドバンテームを単回経口投与（0.1～0.50 mg/kg 体重）する試験が実施されております。¹⁴C-アドバンテームを用いた検討の結果、総放射能濃度について投与 1.25 時間後に最大となり、Cmax について 30.1±3.2 ng equivalents/g であったとされております。ANS9801-acid の血漿中濃度について、投与 1.75 時間後に最大となり Cmax について 22.7±5.1 ng/mL であったとされております。総放射能及び ANS9801-acid の半減期について、それぞれ 3.9 時間及び 5.7 時間だったとされております。アドバンテームについて、3 例の被験者の各 2 時点で認められたのみであり、血漿中放射能の大部分は ANS9801-acid で占められていたとされております。総放射能の AUC に対する ANS9801-acid の AUC の割合は 89.1～89.2%であったとされております。非標識アドバンテームを用いた検討の結果、アドバンテームに関して、0.25、0.50 mg/kg 体重を投与した場合に一時的に検出されたのみであり、0.1 mg/kg 体重の用量では全ての時点において定量下限未満であったとされております。ANS9801-acid の Cmax 及び AUC について、投与量にほぼ比例した増加が認められたとされております。

9 ページ、「分布」でございます。

2 行目、有色の Lister Hooded ラット（各群雄 3 匹）に ¹⁴C で標識したアドバンテーム（5 mg/kg 体重）を単回強制経口投与し、投与 48 時間後までの組織中濃度を測定する試験及び Han Wistar ラット（各群雌雄各 1 匹、雌は妊娠動物及び非妊娠動物）に ¹⁴C で標識したアドバンテーム（5 mg/kg 体重）を単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーを用いて分布の検討を行う試験が実施されております。

有色 Lister Hooded ラットを用いた試験の結果、大部分の組織において投与 15 分後に放射能濃度が最大となったとされております。血漿中の放射能濃度について、投与 15 分後に最大となり投与 6 時間後までには最大値の 10%程度に減少したとされております。消化管以外の組織の放射能濃度について、血漿中濃度と比べた場合、膀胱、肝臓、腎臓及び前立腺のみで投与 15 分後に高値を示し、また、組織中の放射能濃度は急速に減少し、特定の組織への蓄積・滞留は認められなかったとされております。消化管での放射能濃度について、回収された放射能の大部分を占めるものであり、さらにそのうちの大部分は

24 時間以内に排泄されたとされております。放射能濃度について、投与 15 分後に最も高濃度を示したのは胃内容物で、その後、1、2 時間後は小腸内容物、投与 6、12 時間後は盲腸及び大腸内容物であったとされております。

Han Wistar ラットを用いた試験の結果、組織分布及び消失パターンについて、性差並びに妊娠又は非妊娠による差は認められず、放射能の胎盤又は胎児への移行について、認められなかったとされております。放射能レベルについて、投与後短時間で最大となり以降急速な減少が認められたとされております。投与 0.25～2 時間後では胃、消化管、肝臓、腎臓及び膀胱の放射能レベルが高く、その他の組織では低レベルであり、投与 6、12 時間後では放射能は排泄器官に限定して認められたとされております。特定の組織への放射能の蓄積は認められなかったとされております。

28 行目、ビーグル犬（各群雄 1 匹）に ^{14}C で標識したアドバンテーム（5 mg/kg 体重）を単回強制経口投与し、投与 6～288 時間後の組織中濃度を測定する試験が実施されております。

その結果、各組織中の放射能濃度について、概ね投与 6 時間後に最大となり、大腸及び胆汁中で最も高い濃度を示していたとされております。投与 6 時間後の大腸及び胆汁中の濃度は血漿中の放射能濃度よりも高かったが、同時点のほかの組織中又は 72 時間以降の全組織中濃度は血漿中の濃度よりも低かったとされております。指定等要請者は、大部分の組織において組織中及び血漿中の放射能濃度の比率が試験期間中ほぼ一定に推移していることから、組織中の放射能濃度は組織中にかん流している循環血漿に起因するものとしております。脊髄、脳及び眼について、放射能濃度が血漿中の濃度より大幅に低かったとされております。

10 ページ 4 行目、イヌ及びヒトの血漿に ^{14}C -アドバンテーム（イヌ：20～20,000 ng/mL、ヒト：10～1,000 ng/mL）を投与並びにラット、ヒトの血漿に ^{14}C -ANS9801-acid（ラット：10～10,000 ng/mL、イヌ：100～25,000 ng/mL、ヒト：10～5,000 ng/mL）を投与し、限外ろ過法を用いてそれぞれの血漿たんぱく結合率を測定する試験が実施されております。その結果、ラット血漿中においてアドバンテームのタンパク結合率は 10～10,000 ng/mL の濃度範囲で 91～92%であったとされております。イヌ血漿中においてアドバンテームのタンパク結合率は 20～20,000 ng/mL の濃度範囲で 63～65%、ANS9801-acid のタンパク結合率は 100～25,000 ng/mL の濃度範囲で 62～71%であったとされております。ヒト血漿中においてアドバンテームのタンパク結合率は 10～1,000 ng/mL の濃度範囲で 81～92%、ANS9801-acid のタンパク結合率は 10～5,000 ng/mL の濃度範囲で 96～97%であり、検討した濃度範囲において飽和現象は認められなかったとされております。

19 行目、「代謝」でございます。

20 行目、ラットにおける血漿中での主要代謝物は ANS9801-acid であり、経口投与群ではアドバンテームの未変化体はほとんど認められなかったとされております。尿中にお

いて、経口投与群でアドバンテームの未変化体は検出されず、主要代謝物は ANS9801-acid であったとされております。投与量と比較した検出物の割合について、経口投与群で ANS9801-acid は、0.3～0.6%、静脈内投与群で ANS9801-acid は 19.8～22.6%であったとされております。両群で HF-1 及び HU-1 (3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1-プロピルアミン) を含め 7 種の代謝物が尿中に検出されたが、経口投与群でいずれも投与群の 0.3%以下であったとされております。糞中において、両群でアドバンテームの未変化体は検出されず、主要代謝物は ANS9801-acid 及びその脱メチル体である RF-1 であったとされております。投与量と比較した検出物の割合について、5 mg/kg 体重経口投与群で ANS9801-acid は 28.8～29.1%、RF-1 は 40.9～41.1%、RF-2 は 11.5～11.9%、5 mg/kg 体重静脈内投与群で ANS9801-acid は 28.8～29.1%、RF-1 は 40.9～41.1%、RF-2 は 11.5～11.9%、5 mg/kg 体重静脈内投与群で ANS9801-acid は 20.7～26.2%、RF-1 は 26.9～27.6%、RF-2 は 8.1～8.3%、150 mg/kg 体重経口投与群で ANS9801-acid は 86.2～88.1%であり、RF-1 は検出されなかったとされております。

38 行目、イヌにおける血漿中の主要代謝物は ANS9801-acid であり、5 mg/kg 体重経口投与群でアドバンテームの未変化体は検出されず、150 mg/kg 体重経口投与群で投与群の数時点において少量検出されるのみであったとされております。また全群の血漿中において ANS9801-acid の硫酸抱合体が存在することも確認されたとされております。尿中において、経口投与群でアドバンテームの未変化体は投与量の 0.1%未満であったとされております。主要代謝物は ANS9801-acid であったとされております。投与量と比較した検出物の割合について、経口投与群で ANS9801-acid は 1.6～3.1%、HF-1 は 0.3～1.5%、HU-1 は 0.2～0.3%、D3 は 0.5～1%、静脈内投与群で、ANS9801-acid は 22.9～25.1%、HF-1 は 0.9～1.4%、HU-1 は 0.2～0.3%、D3 は 4.5～5.1%であったとされております。尿中に硫酸抱合体は検出されなかったとされております。糞中において、両群でアドバンテームの未変化体は検出されず、主要代謝物は ANS9801-acid であったとされております。投与量と比較した検出物の割合について、経口投与群で ANS9801-acid は 70.3～78.2%、HF-1 は 1.0～4.1%、静脈内投与群で ANS9801-acid は 23.3～23.7%、HF-1 は 2.7～3.6%であったとされております。糞中において硫酸抱合体は検出されなかったとされております。

19 行目、ヒトにおける血漿中の主要代謝物は ANS9801-acid であり、アドバンテームはわずかに検出されるのみであったとされております。尿中において、アドバンテームの未変化体は検出されず、主要代謝物は ANS9801-acid であったとされております。投与量と比較した検出物の割合について、ANS9801-acid は $2.3 \pm 0.6\%$ 、HF-1 は $1.6 \pm 0.6\%$ 、HU-1 は $1.9 \pm 1.9\%$ であったとされております。糞中において、アドバンテームの未変化体は検出されず、主要代謝物は ANS9801-acid 及び HF-1 であったとされております。投与量と比較した検出物の割合について、ANS9801-acid は $52.0 \pm 13.0\%$ 、HF-1 は $30.0 \pm 12.0\%$ であったとされております。

30 行目、以上より、指定等要請者は、アドバンテームは主として脱エステル化により、メタノールと ANS9801-acid に代謝され、また ANS9801-acid はその一部がペプチド又はアミド結合の加水分解により HF-1 又は HU-1 に代謝されると推定されたとしております。またイヌでは血漿中において代謝物として ANS9801-acid の硫酸抱合体が存在することも確認されたとされております。動物（ラット及びイヌ）及びヒトでの検討結果から推察されるアドバンテームの主要代謝経路は、13 ページにございます図 1、各動物及びヒトにおける経口投与時の主要及び微量代謝物は 12 ページにございます表 1 のとおりとされております。よって、ヒトにおいて検出された代謝物はいずれも毒性試験に用いられたラット及びイヌにも存在することが示されたことから、動物における安全性試験結果によりヒトでの安全性が適切に予測されることが確認されたとされております。

めぐりまして、13 ページの 4 行目、「排泄」でございます。

5 行目、雌雄 Han Wistar ラットにおける投与後 96 時間までの尿中排泄率について、経口投与群で 0.97～1.94%、静脈内投与群で 23.90～25.84%であり、糞中排泄率について、経口投与群で 95.92～99.52%、静脈内投与群で 72.27～72.70%であったとされております。投与量の 90%以上が投与後 48 時間以内に排泄され、性差は認められなかったとされております。

14 ページ 4 行目、雌雄ビーグル犬における投与後 120 時間までの尿中排泄率について、経口投与群で 3.74～7.37%、静脈内投与群で 37.11～39.10%であり、糞中排泄率について、経口投与群で 82.35～88.94%、静脈内投与群で 41.90～47.43%であったとされております。投与量のおおむね 90%以上が投与後 48 時間以内に排泄され、性差は認められなかったとされております。

11 行目、健常人男性における投与後 168 時間までの尿中排泄率は $6.22 \pm 3.11\%$ 、糞中排泄率は $89.48 \pm 2.03\%$ であったとされております。投与後 120 時間までに全ての被験者において投与したほぼ全量が排泄されたとされております。

17 行目、「その他」でございます。

18 行目、アドバンテームは L-フェニルアラニン化合物であるが、アドバンテームを摂取した場合、体内で速やかに ANS9801-acid に変換され、主な代謝物として尿や糞便中に排泄されることから、アドバンテーム摂取によってフェニルアラニン摂取量が増加するリスクは無視できるとされております。

「体内動態」は以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。長い説明を大変御苦労さまでした。

では、7 ページに戻りまして、安全性に係る知見のところに入りたいと思います。「体内動態」のところです。

これは担当していただいたのが山添先生ですね。山添先生、コメントがございましたらお願いします。

○山添専門委員 この物質は、7 ページの「吸収」の最初のところにもあるように、加水

分解酵素の存在下で比較的速やかに切れてカルボン酸体になる。それ以降の 7 ページから 8 ページについての実験動物及びヒトでの試験の結果を見ても、大部分が血中で検出されるのはカルボン酸体であって、未変化体は検出されないというふうに記載をされています。こういうことから、大部分は吸収される以前にカルボン酸体になってしまっていて、カルボン酸体として高濃度の場合には血中で検出されているというふうに考えられます。

分布としては、比較的カルボン酸があるということで極性があるということで、血液の濃度を超えて高濃度に組織に濃縮されるということはなさそうであるということが放射能の組織分布のデータから見てとれます。

それから、放射能が黒く染まる場所、オートラジオグラフで染まるのは、ほとんどが排泄系の臓器と肝臓系ということですので、比較的速やかに吸収されたとしても、排泄に必要な肝・腎を経て胆汁から、あるいは腎臓から排泄されるというふうに想像されます。タンパク結合もそれほど強くはないのですけれども、極性が高いということでそうなっているのだらうと思います。

「代謝」の項目に行って 10 ページですが、そのところでは経口投与では 0.3 から、ここでは 0.6%ということで、少なくともミニマムこの量が吸収をされていると。もちろん糞中に排泄された部分で一部プラスアルファはありますが、尿中に排泄されたものとして 0.3~0.6 ということで、少なくともこの量は吸収されているということがわかります。

それから、糞中では脱メチル体と、それから加水分解を受けたものが見つかっているとありますが、これについては生体内の代謝酵素が効いているのか、腸内細菌が効いているのかは、このデータからは区別ができないと思います。

それから、11 ページのところに行きます。大体それは引き続きのデータですね。11 ページの 19 行目から 27 行目のところには、acid 体として $2.3 \pm 0.6\%$ とあります。それから HF-1 が 1.0 とありますから、先ほどより若干多目の量が放射能として尿中に検出されている。吸収量としての値がそこにあります。最も尿中排泄の量として多く報告されているのは、「排泄」の項、14 ページの 12 行目のところで 168 時間までの尿中排泄率は 6.22 ± 3.11 とあります。それと糞中排泄が加算される。ですから、おおよそミニマムこれですから、糞中排泄の比率的には経口、あるいは静脈内投与のときでも排泄率は多目に出ていますので、恐らく 10%前後ぐらい、想像の上ですけれども、それぐらいがカルボン酸体として体内に取り込まれている可能性があるというふうに考えて判断をする必要があるかなというふうに思います。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。詳しくコメントいただきました。ありがとうございました。

この代謝のところに関しまして、何かコメント、意見ございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

お願いします。どうぞ、塚本先生。

○塚本専門委員 9 ページの分布のところですが、12 行目のところで、ここの分布のところは 2 つのラットの試験がありますけれども、12 行目の **Lister Hooted** ラットの実験のほうですけれども、胆道系、尿路系以外の臓器としては前立腺が血漿中濃度と比べた場合高値とありますけれども、もとのデータを見ますと血漿中より高いものとして膀胱、肝臓、腎臓、前立腺を挙げてありますけれども、さほどほかの臓器に比べると、とりたてて問題となるほど高いというわけでもなさそうですので、何かこれだけ変に誤解を受けるのではないかという気がするのですけれども、いかがでしょうか。

○山添専門委員 おっしゃるとおりで、基本的に前立腺を挙げてしまうと、何かここにたまるかなというふうに特に思ってしまうので、たまたま 15 分のときにそういう、多分オートラなので確定のとき、どういう状況で切ったともわからないので、ここは除いてもいいかなと思いますけれども。

○今井田座長 ありがとうございます。では、9 ページの 12 行目のところの「腎臓及び前立腺」というところの「前立腺」は削除するということですね。よろしいですか。

○中矢係長 了解いたしました。

○今井田座長 あと、そのほかよろしいですか。

どうぞ、伊藤先生。

○伊藤専門委員 ちょっと細かいことばかりで申しわけないのですけれども、7 ページの 23 行目に「2004a」とあるのですけれども、「2004b」ではないかと……。

○今井田座長 もう一度お願いできますか。

○伊藤専門委員 すみません。7 ページの 23 行目のラットの文献で「2004a」と括弧内にあるのですが、「2004b」かと思います。

○今井田座長 「a」が「b」ですか。ありがとうございます。

○伊藤専門委員 それから、この 22 行目とかに「の報告によれば」という表現は、例えばその次の 8 ページの一番上とかは「報告」がないのですけれども、2 通りあるので「報告」は取ってもいいのかなと。

それから、これも細かくて申しわけないのですが、8 ページの 20 行目の「健常人男性」というのがありまして、11 ページの 19 行目は、同じ論文なのですが「ヒトにおける」というのがありまして、最後、14 ページの 11 行目にまた「健常人男性」とあるのですが、全部「健常人男性」に統一していただくか、1 回「健常人男性」と書いたら、あとは全部「ヒト」にさせていただくかでもいいかなと思いました。

それから、10 ページの 6 行目と 8 行目に「投与」とあるのですが、これは血漿に添加している実験かと思いますので、「添加」でよろしいのではないかと思います。

あと、9 行目に「ラット血漿中においてアドバンテームの」とあるのですが、これは「ANS9801-acid」の間違いかと思いますので、一応引用文献は確認いたしましたので、代謝物のほうのデータかと思います。

○今井田座長 先生が今言われたのは、9 行目の後半のところですね。

- 伊藤専門委員　そうです。
- 今井田座長　「アドバンテーム」を……。
- 伊藤専門委員　ではなくて、「ANS9801-acid」という、代謝物のほうのデータのよう
です。
- 今井田座長　「ANS9801-acid」にかえるということですね。わかりました。
- 伊藤専門委員　これは代謝物の、例えば 10 ページの 32 行目にある RF-1 ですか、
33 ページの RF-2 とか、あと、その次のページ、11 ページの 8 行目の D3 というのは、
特に略語についても構造式についてもどこにも出てこないのですが、特にヒトでは出てこ
なくて動物だけでするので必要ないということでしょうか。
- 今井田座長　ちょっとごめんなさい。10 ページの 32 行目にある RF-1 とかですね。
- 伊藤専門委員　はい。あと RF-2 と D3、これ、ラットとかイヌとかの代謝物なのです
けれども、この記号だけでいいのかどうか。何をあらわしているかが恐らくどこにも出て
こないのではないかとちょっと思ったのですけれども、それでよろしいでしょうか。
- 今井田座長　先生、具体的にどこに何かを入れるといいというような、具体的に
suggestion をいただくとうれしいのですけれども。
- 伊藤専門委員　そこに括弧して、例えば先ほど久保田先生が御説明いただいたような 5
ページのところには、全て略語が片仮名で書いてありますよね。あとは略語リストという
のも実はありまして……。
- 今井田座長　後ろにありますね。
- 伊藤専門委員　はい。それは 24 ページにあるのですけれども、ここにも出てこないの
で、動物の代謝物だからいいとするのかどうかと思ひまして。
- 今井田座長　どうしましょう。24 ページの表のところに入れるということでもいいです
か。
- 伊藤専門委員　はい。それでもよろしいと思います。
- 今井田座長　わかるような形で入れてもらうということで、事務局、いいですかね。わ
かりますか。
- 中矢係長　構造式についてはいかがでしょうか。
- 今井田座長　構造式、要りますか。
- 伊藤専門委員　そうですね。13 ページの図は主要代謝経路ということで省略されてい
るのだと思いますが、量的にこれに追加してもよろしいかと思ひますけれども、どうなの
でしょうか。
- 今井田座長　でも、13 ページの表はラット、イヌ及びヒトでの全部が入りますよね。
先ほどのあれはヒトにはないものですね。
- 伊藤専門委員　そうですね。これは共通のものだけが図になっているということだと、
確かに書いておいて、括弧イヌだけとか、そういうこともあるかと思うのですけれども、
共通のものだけということでしたら、ここには入れにくいですね。

○今井田座長 それでどうでしょうか。最初に出てくるところで書いて、括弧イヌだけの代謝物とかいうような、そういう表現の仕方です。

○伊藤専門委員 それでもよろしいかと思えます。

あと、もう一つだけ、すみません。13 ページから 14 ページにかけて「排泄」のところがあるのですが、例えば 14 ページの 12 行目、先ほど山添先生から御説明がありました 6.22%とか、糞中排泄率が 89.48%というのは総放射能としてだと思えますので、未変化体はほとんど認められないということは繰り返し書かれていますけれども、この排泄量は、はっきりと総放射能としてということを書いておいたほうが、間違いがないかなと思いたしたので。それがヒトだけではなくてラットとかイヌについても同じなのですけれども、尿中に何%、糞中に何%という記述が 13 ページ、14 ページにかけてずっとあるのですが、全て総放射能としてというような表現を書き加えていただいたほうが明確なのではないかと思いました。

○今井田座長 だから、具体的に言いますと、14 ページの 12 行目のところで「尿中排泄率は 6.22」とあるのですけれども、「尿中排泄率は総放射線量として」。

○伊藤専門委員 「総放射能として」とかですね。

○今井田座長 「総放射能として」ですか。そういう言葉をここに入れたほうがわかりやすいということです。よろしいですか、事務局。

○中矢係長 はい、了解いたしました。また伊藤先生、山添先生と相談しつつ修正させていただきたいと思えます。

○今井田座長 お願いします。

伊藤先生、よろしいですか。ありがとうございます。

13 ページの図 1 ですね。先ほど出ましたけれども、動物及びヒトでのアドバンテームの主要代謝経路ということで、これは ANS9801 から始まっているのですけれども、これは、スタートラインはアドバンテームからスタートしなくていいのですかね。

○伊藤専門委員 同じものだと思います。

○今井田座長 同じものなのですか。これがアドバンテームそのものですか。大変失礼しました。

○山添専門委員 だから、これをアドバンテームと表記したほうがいい。

○今井田座長 そうですね。そう思います。ちょっとどこかに書いていただいたほうがいかもしれませんね。

○中矢係長 了解しました。

○今井田座長 ありがとうございます。

そのほか、今の代謝等をお願いします。

○小泉委員長 全般的に、これは経口投与と静脈内投与が一緒に書かれているのですね。食品安全委員会は経口投与による食品健康影響評価なので、一緒に書くというのは、私はどうかと思えます。それで、吸収率がほとんど一緒であれば、例えばほぼ 100%近く経口

投与によって吸収するのであればいいのですが、数%以下ですので、これは経口投与した全量が体内に入ったものとは違うと思いますので、その辺はちょっと工夫されたほうがいいのではないのでしょうか。

それから、今言われた略語ですが、代謝物以外に C_{max} とか、普通の人にはわかっているかもしれませんが $T_{1/2}$ とか AUC とか、その辺もしっかりと書かれたほうがいいと思います。

それから、今、専門委員の方がおっしゃったように、10 ページの 4 行目からの試験は、これは *in vitro* ですよ。だからやはり「添加」。今言われたように「投与」というと、これは *in vivo* かなと私は一瞬思ったもので、実際には血漿を対象にした試験ですので、投与試験ではなくて添加試験というように書かれたほうがいいと思います。

○今井田座長 確かに今まで経口投与以外のは、例えば「参考」ですとか、あるいは「その他」というような表記の仕方書かれてきたと思うので、このところもできたら分けて表現できますか。事務局、難しいですか。込み入っているのですね。

○中矢係長 先生と相談しながら対応したいと思います。

○今井田座長 わかりました。少なくとも静脈内投与のデータであるとか、あるいは *in vitro* のデータであるとかを明記するような形。できれば分けて表現できないかというのを、表記上の問題だと思えますけれども、ちょっと挑戦してもらおうと思います。

○小泉委員長 ちょっとよろしいでしょうか。代謝等は静脈投与でどういう代謝ができたというのはわかるのですが、ほかの毒性試験については経口投与主体に書いたほうがいいと思います。

○今井田座長 わかりました。

よろしいでしょうか。今、一応代謝と、それから排泄のところですね。代謝を含めたところを議論しておりますけれども、そのほかコメントございますでしょうか。

塚本先生、お願いします。

○塚本専門委員 ちょっと細かいことなのですが、 ^{14}C でラベルされたアドバンテームということなのですが、代謝されると $acid$ になるということなのですが、実際どこのカーボンがラベルされているかというのはどうなのかなと思ったのですが、

○山添専門委員 これは左の環の図で、4 ページのところの図の左側のベンゼン環のところのラベルです。ですから、おっしゃるとおりで、逆に言うと右の環のフェニルアラニンは抜けていても検出はされない。

○今井田座長 なるほど。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

○石塚専門委員 ちょっとまた細かい話なのですが、8 ページのところの 20 行目からの試験なのですが、健常人男性の 8 例と 6 例が、これは逆転しているのではないかと考えたのですが、ラベルのほうが 6 例で非標識のほうが 8 例ではないかと思うのですが、確認をいただければと思います。

○今井田座長 では、これは確認させていただきます。確認して適切に対応させていただきます。

きたいと思います。ありがとうございます。

ほか、よろしいでしょうか。

○中矢係長 (5) その他の部分はよろしいでしょうか。

○今井田座長 そうか。ここまで行きましたね。失礼しました。

その他としまして、L-フェニルアラニン化合物であるということで、フェニルアラニンの摂取量が増加するリスクは無視できるとされているのですけれども、ヒトの場合にフェニルケトン尿症等の病気の方もおられます。その辺のところをちょっと配慮した表記の仕方のほうがいいのではないかということだと思いのですね。それで、これは以前、同類のものとしてネオテームがあったと思うのですけれども、ネオテームも同じようなものだと思うのですけれども、ネオテームのときにこの辺の表記の仕方をどういうふうにしたか、事務局のほうで調べてほしいのですけれども。

○中矢係長 ネオテームの評価書では、一日摂取量推計の後に書いてございました。このアドバンテームの評価書案ではそういう記載はしておりません。

○今井田座長 わかりました。では、最後の摂取量のところで何らかの表現を加えるという、そういうことですね。ネオテームはそうしていたということですね。

○中矢係長 ネオテームではそう記載しておりました。

○今井田座長 わかりました。では、これに関しても同様な扱いでよろしいですかね。山添先生、それでよろしいですかね。

○山添専門委員 いいと思います。

○今井田座長 わかりました。では、忘れずに、一日摂取量のところでネオテームでやったときと同じような表記の仕方を追加するということにしたいと思います。森田先生、意見ございますか。

○森田専門委員 この部分では特にないのですが、すみません、体内で ANS9801-acid に変換されるということは、この時点でフェニルアラニンと考えていいのでしょうか。

○山添専門委員 いや、この文章は合っているのですけれども、ちょっとわかりにくいですよ、確かに。フェニルアラニンが ANS9801-acid 体になって速やかに出ていってしまうので、フェニルアラニンがついたまま出ていますよ。そして加水分解をされたものは現実には糞中排泄の中に検出はされるけれども、血中からは検出されていないので、恐らく体内でこのフェニルアラニンの部分から脱離することは、あったとしても非常に低いでしょうということを言いたいのをこういう文章に書いているからわかりにくいのだと思います。

○今井田座長 この文章はここにあったほうがいいのですよね。代謝のところの関連ですので、そうですね。

○山添専門委員 今言ったようなことです。要は、大部分はフェニルアラニンがついたままの形として速やかに排泄されると。そして脱離した代謝物は糞中のみで検出されているので、フェニルアラニンが体内で放出されることはほとんどないと考えられるという文章

の形でどうですかね。

○今井田座長 わかりました。では、ちょっとこの文章のところも、また山添先生と相談してちょっと変えていただくということにしたいと思いますが、よろしいですか。

○中矢係長 フェニルアラニンについて、この動態の最後、その他のところで山添先生がおっしゃったような形でまとめた上で、一日摂取量のところでも言及するということになりますか。

○今井田座長 そういうことでどうでしょうか。そうと思いますが。

○中矢係長 了解しました。

○今井田座長 それでよろしくをお願いします。

それでは、どういたしましょうかね。「遺伝毒性」のところに入りましょうか。「毒性」のところ、「遺伝毒性」のところ、説明をよろしくをお願いします。

○中矢係長 よろしくをお願いします。

資料 2-2、14 ページの 24 行目、「毒性」のところからでございます。

まず「遺伝毒性」で 26 行目から、アドバンテームの遺伝毒性でございます。「遺伝子突然変異を指標とする試験」、「微生物を用いる復帰突然変異試験」でございますが、29 行目から、アドバンテームについての細菌を用いたプレインキュベーション法による復帰突然変異試験（予備試験、本試験ともに最高用量 5,000 µg/plate）が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。

37 行目、「マウスリンフォーマ TK 試験」。38 行目、アドバンテームについての L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ TK 試験（最高濃度：短期間処理法 5,000 µg/ml、24 時間連続処理法 1,500 µg/ml）を実施しており、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 行目、「染色体異常を指標とする試験」、7 行目、「げっ歯類を用いる小核試験」、8 行目、ICR 雄マウス（陰性対象群 5 匹及びアドバンテーム投与群 7 匹）にアドバンテーム（500～2,000 mg/kg 体重）を単回強制経口投与する試験が実施されております。その結果、アドバンテーム投与群で投与 24 時間後又は 48 時間後に大腿骨骨髄の幼若赤血球の出現頻度の増加は認められず、陰性の結果であったとされております。

15 行目から「アドバンテーム分解物」、16 行目、アドバンテーム分解物のうち、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの主要代謝物である ANS9801-acid については、アドバンテームのこれら動物及びヒトによる安全性試験において同時に安全性が評価されていると考えられることから、その他の分解物（β-ANS9801、β-ANS9801-acid、HF-1 及び ANS9801-imide）について以下の試験が実施されております。

22 行目、「遺伝子突然変異を指標とする試験」、23 行目、「微生物を用いる復帰突然変異試験」、24 行目から、β-ANS9801、β-ANS9801-acid、HF-1 及び ANS9801-imide についての細菌を用いたプレインキュベーション法による復帰突然変異試験（予備試験、本試験ともに最高用量 5,000 µg/plate）が実施されており、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。

33 行目から「マウスリンフォーマ TK 試験」、34 行目、 β -ANS9801 についてのマウスリンフォーマ TK 試験（最高濃度：短期間処理法、24 時間連続処理法ともに 4,600 $\mu\text{g/ml}$ ）が実施されており、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。

16 ページ 2 行目、 β -ANS9801-acid について同じく試験が実施されており、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。

8 行目、HF-1 についての同じ試験が実施されておまして、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。

14 行目、ANS9801-imide についての同じ試験が実施されております。最高濃度は、短期間処理法（代謝活性化系非存在下）で 400 $\mu\text{g/ml}$ 、短期間処理法（代謝活性化系存在下）で 178 $\mu\text{g/ml}$ 、24 時間連続処理法で 500 $\mu\text{g/ml}$ を実施されており、陽性の結果であったとされております。

21 行目、「染色体異常を指標とする試験」のうち、「げっ歯類を用いる小核試験」でございます。

23 行目、ICR 雄マウス（陰性対照群及びアドバンテーム投与群 7 匹、陰性対照群 5 匹）に ANS9801-imide（最高用量 2,000 mg/kg 体重）を単回強制経口投与する試験が実施されております。その結果、ANS9801-imide 投与群では、投与 24 時間後に大腿骨骨髓の幼若赤血球の出現頻度の増加は認められず、陰性の結果であったとされております。

30 行目、本専門調査会としては、以上より、アドバンテーム並びにその分解物である β -ANS9801、 β -ANS9801-acid 及び HF-1 について遺伝毒性は認められないと判断しました。また、アドバンテームの分解物である ANS9801-imide については、マウスリンフォーマ TK 試験の結果は陽性だが、げっ歯類を用いた小核試験の結果が陰性であることから、これについても生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められないものと判断したと担当の先生よりいただいております。

「遺伝毒性」は以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、「遺伝毒性」のところで山田先生、コメントをお願いします。

○山田専門委員 事務局に読み上げていただいたとおりなのですが、15 ページの 13 行目までがアドバンテームの結果で、Ames 試験とマウスリンフォーマ TK 試験と、あと *vivo* の小核試験で陰性ということですので、このアドバンテーム本体には遺伝毒性はないと判断していいと思います。

分解物については、その後、16 ページの 28 行目まで試験が実施されているのですけれども、その中で 14 行目から書かれているマウスリンフォーマ試験の結果だけが陽性で、あとは全部陰性になっています。この陽性になっている分解物というのは ANS9801-imide なのですが、これについては、そのすぐ下に *vivo* の小核試験が実施されております。

して、こちらの結果が陰性ということですので、30 行目からのまとめにありますように、マウスリンフォーマ TK 試験の結果は陽性なのですが、*vivo* の小核試験で陰性ですので、これについても生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められないというふうに、これまでもそのように判断してきていますので、こちらにこのように記載させていただきました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

この遺伝毒性のことに关しましてコメントございますか。よろしいですか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 ちょっと細かいお話で恐縮なのですが、16 ページの 24 行目の「陰性対照群 5 匹」というのは、これは「陽性対照群 5 匹」だと思えるのですけれども。原文というか、要請資料のほうを拝見すると。

○山田専門委員 そうですね。陰性が 2 つ書いていますね。すみません。確認します。

○今井田座長 では確認していただいて修正を加えたいと思います。ありがとうございます。

そのほか、よろしいでしょうか。

どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 15 ページの 16 行目から 20 行目にかけてのお話で、ANS9801-acid についてはアドバンテームでやっているからいいということですが、確かにげっ歯類を用いた小核試験ではそれは言えるとは思えるのですけれども、そのほかの、いわゆる *in vitro* の試験についても同じことが言えるのでしょうか。

○山田専門委員 すみません。ANS9801-acid についてですよ。それが *vitro* の試験がされていない。

○中江専門委員 この文章は、アドバンテームでやっているから同時に評価されていると考えられるので要らないという意味ですよ。だけれども、確かにげっ歯類を使った *in vivo* の小核試験についてはそれが言えるかもしれないけれども、それだけでこう言ってしまっているのかという意味です。要するに、*in vitro* の Ames 試験だとかは、特に代謝活性化系がない状態での試験結果もあるわけなので、必ずしも ANS9801-acid も同時にやっていると言えないのではないかと思うのですが、私は専門家でないので「考えてよい」とこう言ってしまっているかわからないのです。3 つしか試験がないですよ、アドバンテームそのものについても。

○山田専門委員 ただ、Ames 試験は実施しているのですよね。だから書き方がおかしいのですかしらね。

○中江専門委員 Ames 試験はアドバンテームしかしていませんよね。やっているのですか。

○山田専門委員 上ではそうなのですが、ANS9801-acid の、すみません、見間違

いです。imide ですね。だから、分解物の ANS9801-acid についてはしていない。そうですね、していないですね。していません。ちょっと勘違いしていた。

○中江専門委員 ですから、例えば 15 ページの 7 行目から 13 行目までの 1 つの試験が *in vivo* でやっていますから、専門的にこれでいいのだということであればそれでいいのですけれども、私は専門家ではないのでそこがわからない、そうやってしまっていていいですかという質問です。

○山田専門委員 恐らくいいだろうとは思うのですけれども、そうですね。

○中江専門委員 ただ、主要代謝物ですから。

○山田専門委員 そうですね。でも、*vivo* で見えていますから、このやっている試験は *vivo* の試験ですよ、小核のやつは。だから、そう判断して大きな間違いはないとは思うのですけれども、ただ、ここにそういうふうに書いていいかということ、どうしようかな。

○中江専門委員 せめて、さっきから申し上げている小核試験をここで引くとか、要はこれを行ったから大丈夫だよということを書いておいていただかないと、この今の文章だと本当に大丈夫かというふうに……。

○山田専門委員 これだと大雑把過ぎますよね。確かにこれだとちょっと余りに雑な書き方だということかなと思います。そうですね。ちょっと文章を修正させていただきます。*vivo* の小核試験を実施しているということを書いて、評価されていると考えられるというふうにしたいと思います。

○今井田座長 よろしくお願ひします。本当に実際にはないのですよね。やられていないのですね。

○山田専門委員 遺伝毒性ですね。そうですね。

○今井田座長 では、ちょっと検討していただいて、ちょっと文章を……。

○山田専門委員 また見ていただく。

○今井田座長 よろしくお願ひいたします。ありがとうございます。

では、恐らく最終的な結論、要するに「生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められない」という、この評価自体はこのままでよろしいかと思ひますので、よろしいですよね、山田先生。

○山田専門委員 はい、結構です。

○今井田座長 ありがとうございます。では、そのようにさせていただきます。文章等はちょっと確認させていただきます。

もうちょっといけるかな。では、引き続きまして「急性毒性」、それから「反復投与毒性」、それから「発がん性」まで、できたらお願ひしたいのですけれども、事務局のほう、よろしくお願ひします。

○中矢係長 よろしくお願ひします。

資料 2-2 の 16 ページ 37 行目、「急性毒性」でございます。

38 行目、ラットにアドバンテーム (5,000 mg/kg 体重) を単回強制経口投与する試験

が実施されております。その結果、試験期間中に動物の死亡は認められず、重篤な一般状態の変化も観察されなかったとされております。試験実施者は、アドバンテームの概略の致死量は 5,000 mg/kg 体重を超えるものとしております。

6 行目、「反復投与毒性」でございます。

7 行目、6 週齢の Han Wistar ラット（各群雌雄各 20 又は 25 匹）にアドバンテーム、最高用量 50,000 ppm、平均投与量が雄で最高 4,227 mg/kg 体重/日、雌で最高 5,109 mg/kg 体重/日を 13 週間混餌投与する試験が実施されております。その結果、いずれの投与群にも投与に関連した死亡並びに一般状態、体重及び摂餌量の変化は認められなかったとされております。飲水量について、15,000 及び 50,000 ppm 投与群で増加が認められたが、試験実施者は被験物質の味質に関連する変化としています。血液学的検査において 15,000 及び 50,000 ppm 投与群でヘマトクリット、ヘモグロビン濃度及び赤血球数の低値等が認められたが、試験実施者は、変化の程度が軽微であること、試験実施施設における背景データの範囲内の変化であること、さらにその他の検査項目において関連する変動が見られないことから毒性を示唆するものではないとしております。眼科学的検査、神経毒性評価、血液学的検査、尿検査、免疫毒性評価、器官重量、剖検及び病理組織学的検査において投与の影響は認められなかったとされております。以上より、試験実施者は本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 50,000 ppm（雄で 4,227 mg/kg 体重/日、雌で 5,109 mg/kg 体重/日）と評価してしております。担当の先生より、本専門調査会としては、試験実施者の評価は妥当と考えると考えていただいております。

27 行目、23～26 週齢のビーグル犬（各群雌雄各 4 又は 6 匹）にアドバンテーム、最高用量 50,000 ppm、平均投与量が雄で最高 2,230 mg/kg 体重/日、雌で 2,416 mg/kg 体重/日を 13 週間混餌投与する試験が実施されております。その結果、いずれの投与群にも死亡は認められなかったとされております。一般状態について、対照群を含む全群で軟便が認められ、その頻度は投与群で高かったが、試験実施者は毒性を示唆するものではないとしております。体重について、50,000 ppm 投与群の雄で増加抑制が認められたとされております。血液学的検査において、15,000 又は 50,000 ppm 投与群の雄で、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度あるいは赤血球数の低値等が認められたが、試験実施者は、試験実施施設における背景データの範囲内であることから毒性を示唆するものではないとしております。

18 ページです。剖検において、50,000 ppm 投与群の雄で胸腺重量の減少及び中程度の胸腺萎縮の発生頻度増加が認められたが、試験実施者は、自然発生的に起こり得る頻度・程度を超えた変化でないことから毒性を示唆するものではないとしております。摂餌量、眼科学的検査、心電図測定及び血液科学的検査において投与の影響は認められなかったとされております。試験実施者は 50,000 ppm で認められた体重抑制をもとに、本試験における NOAEL を 15,000 ppm と評価してしております。指定等要請者は、50,000 ppm においてほかの毒性所見が認められなかったことから、本所見は非栄養成分を比較的高濃度で添

加したことに起因する変化と考え、NOAELを最高用量である50,000 ppmと評価しております。担当の先生より、本専門調査会としては、指定等要請者の評価は妥当とみなすことはできず、試験実施者の評価を支持してNOAELを15,000 ppm（雄で667 mg/kg 体重/日、雌で703 mg/kg 体重/日）と評価したといただいております。

15行目、22～26週齢のビーグル犬（各群雌雄各4又は6匹）にアドバンテーム、最高用量50,000 ppm、平均投与量、雄で最高2,058 mg/kg 体重/日、雌で2,139 mg/kg 体重/日を52週間混餌投与する試験が実施されております。その結果、いずれの投与群にも死亡並びに一般状態、体重及び摂餌量に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。心拍数について、50,000 ppm 投与群の雄で増加傾向が認められたが、試験実施者は、有為な変化でなく変化の程度が軽微であり、かつその他の心電図、評価項目において投与に関連した所見が観察されなかったことから、毒性を示唆するものではないとしております。眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査において投与の影響は認められなかったとされております。以上より、試験実施者は本試験におけるNOAELを本試験の最高用量である50,000 ppm（雄で2,058 mg/kg 体重/日、雌で2,139 mg/kg 体重/日）と評価しております。担当の先生より、本専門調査会としては、試験実施者の評価は妥当と考えるといただいております。

32行目、「発がん性」でございます。33行目、6週齢のICRマウス（各群雌雄各64匹）にアドバンテーム、最高用量50,000ppm、平均投与量が雄で5,693 mg/kg 体重/日、雌で7,351 mg/kg 体重/日を104週間混餌投与する発がん性試験を実施しております。その結果、生存率、一般状態について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。体重について、50,000 ppm 投与群の雌雄で増加抑制傾向が認められたが、試験実施者は、統計学的に有為な変化ではなく、関連するほかの毒性所見も認められないことから、毒性を示唆する所見ではないとしております。投与に関連すると考えられる腫瘍の発現及び発生頻度の増加及び非腫瘍性病変の発現は認められなかったとされております。以上より、試験実施者は、アドバンテームの発がん性は認められなかったとしております。担当の先生より、本専門調査会としては、試験実施者の評価は妥当と考えるといただいております。

9行目、「一年間反復投与/発がん性併合試験」でございます。10行目、胎生期から *in utero* でアドバンテームに暴露させた4週齢のHan Wistarラット（各群雌雄各20又は30匹）にアドバンテーム、最高用量50,000 ppm、雄で最高3,199 mg/kg 体重/日、雌で最高4,099 mg/kg 体重/日を52週間混餌投与する一年間反復投与試験及び4週齢のHan Wistarラットにアドバンテーム、最高用量50,000 ppm、雄で最高2,621 mg/kg 体重/日、雌で最高4,154 mg/kg 体重/日を104週間混餌投与する発がん性試験が実施されております。

19行目、一年間反復投与試験の結果、いずれの投与群にも投与に関連した死亡は認められなかったとされております。一般状態について、50,000 ppm 投与群の雌雄で肛門の

蒼白化及び腫脹が投与 4～32 週の間観察されたが、試験実施者は、投与終了時まで持続される所見でなかったことから、毒性を示唆するものではないとしております。体重について、50,000 ppm 投与群の雌雄で増加抑制が、摂餌量について 50,000 ppm 投与群の雌雄で増加がそれぞれ認められたが、試験実施者は、変化の程度が軽微であったことから毒性を示唆する所見ではないとしております。飲水量について、全投与群で増加が認められたが、試験実施者は、アドバンテームの味質に関連した変化としております。血液学的検査において、血中尿素値について 50,000 ppm 投与群の雌雄で低下が認められたが、試験実施者は、関連する病理組織学的検査の変化は認められなかったことから、毒性を示唆する変化ではないとしております。その他眼科学的検査、血液学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査において、投与に起因すると考えられる変化は認められなかったとされております。以上より、試験実施者は、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 50,000 ppm としております。担当の先生より、本専門調査会としては、50,000 ppm 投与群の肛門の腫脹と雄の体重増加抑制については、試験実施者の評価は妥当とみなすことはできず、NOAEL を 10,000 ppm（雄で 488 mg/kg 体重/日、雌で 630 mg/kg 体重/日）と評価したといただいております。

20 ページです。発がん性試験の結果、生存率について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。一般状態、体重、摂餌量及び血液学的検査において一年間反復投与試験において認められた所見と同様の所見が観察されたが、血液科学的検査、尿検査、器官重量測定及び剖検において投与に関連すると考えられる変化は認められなかったとされております。投与に関連すると考えられる腫瘍の発現及び発生頻度の増加及び非腫瘍性病変の発現は認められなかったとされております。以上より、試験実施者はアドバンテームの発がん性は認められなかったとしております。担当の先生より、本専門調査会としては、試験実施者の評価は妥当と考えるとしていただいております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、16 ページの「急性毒性」のところから、この「毒性」の「反復投与毒性」を含めてコメントをいただきたいと思います。三森先生、よろしく申し上げます。

○三森専門委員 事務局から全文読み上げていただきましたので、かいつまんで問題点だけ述べさせていただきたいと思います。急性毒性のところには問題はありません。

反復投与のところですが、17 ページの 27 行目からのビーグル犬の 13 週間の混餌投与試験のところです。18 ページのところを見ていただくと、8 行目のところでしょうか、最高用量の雄で体重増加の低値が認められたということですが、これは 5%の被験物質の非栄養成分が多かったために起こった変化だということで、50,000 ppm を NOAEL としています。今回の資料を見ていただきたいと思うのですが、付せん紙がついている 59 番ですね。厚いほうです。その 59 番の 37 ページを見てください。37 ページに「DISCUSSION AND CONCLUSION」と書いてありますが、これは試験実施者が

Huntingdon Life Sciences ですね。その第 4 パラグラフのところを見ていただくと、50,000 ppm 投与を受けた雄における overall の weight gain はコントロールよりもずっと低かったと書いてありまして、この資料は省略されていますからここには載っていませんが、確認をいたしました。やはり低値を示しております。このように、試験実施者は低値を示しているので投与に起因するということで、NOAEL はその下の 15,000 ppm と、37 ページの最後のパラグラフに記載してありまして、これについては 5% の非栄養成分が入っているからとの論述で来ています。もしそうであれば雌も同じように 5% ですから、同じ変化が起こって良いのですけれども、雌では体重増加の低値はありません。以上のように論理性に欠けております。そのようなことから、試験実施者が評価した NOAEL 15,000 ppm が適切と評価せざるを得ないということですね。それが 1 点です。これについては当専門調査会で御議論いただきたいと思います。

それと、次の発がん性のところですが、マウスのほうはよろしいですけれども、ラットのほうが 19 ページに載っております。NOAEL を求めるための一年間の反復投与毒性試験のほうですけれども、これにおきましても 19 ページの 20 行目のところから、一般状態についてというところで 50,000 ppm 投与群の雌雄で肛門の蒼白化及び腫脹が投与 4 週～32 週の間観察されたとあります。試験実施者は、投与終了時まで持続された所見ではないということで毒性とみなしていません。これも調べましたけれども、肛門の部位を組織学的に検索しているかどうかはわかりません。組織学的な検索もしない状態で、ここは異常がないと肉眼的に見ただけで評価するのはいかがなものでしょうかということが 1 点です。

それと、あとは、19 ページの 24 行目のところですが、50,000 ppm の雌雄で体重増加抑制があるのですが、これは摂餌量にはむしろ増加が見られていて、飲水量も増加しており、軽微だからということで毒性とみなさないという論理性も、これも納得できません。ということで、50,000 ppm は有意な体重増加抑制が起こっておりますので、軽微だからということだけで毒性とみなさないという論理性についても納得がいきません。19 ページの 35 行目から下のところですが、50,000 ppm の雌雄の肛門の腫脹と雄の体重増加抑制についてはやはり投与との関連性は否定できないとみなしまして、NOAEL はその下の 10,000 ppm と評価をさせていただいたということです。この件につきましても、当専門調査会で御議論いただけたらと思います。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

塚本先生、何か追加のコメントはございますか。

○塚本専門委員 三森先生とも discussion したのですけれども、三森先生が御指摘された 2 つの試験についてですが、18 ページの 12 行目、13 行目のところ、NOAEL 15,000 にしたということは同じ意見です。

それからもう一つ、19 ページの一年間反復投与/発がん性試験ですけれども、20 行目

の一般状態のところ、肛門の蒼白化と腫脹のところ、4~32週で認められたということなので、これについては、この限られた期間だけです、特にほかに参考できるような資料もないということで、僕は見過ごしました。

23から24行目の体重のところは、やはり体重抑制、有意なものがあるということで、結果的にはNOAEL 10,000ということでは三森先生と同じ意見です。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、3点指摘いただいております。まず第1点目、17ページですか、反復投与毒性のところ、NOAELを50,000とするか、15,000とするかというところで、いかがですかね。コメントございましたら。これは体重増加抑制があるということですよ。そして、これは雄だけの变化で雌にはなかったというコメントがございました。これについて。

○江馬専門委員 そのことは生殖発生毒性のところでも同じような結果が記載されています。ガイドラインで混餌の上限が5%となっており、それ以内なら試験は成立しますので、三森先生のおっしゃるとおりでよろしいかと思えます。

○今井田座長 ありがとうございます。これは私もそう思いますね。ですので、何か森田先生、どうぞ。

○森田専門委員 体重抑制が23行目には「雌雄で増加抑制が」と書かれていまして、結論としては、有意な差が出ているのは体重増加では雄だけなので、数値で見ると確かに雌も減っているのですが、「雄の体重増加」という書き方をされたのかなとも思ったのですが、摂水量は有意に増加していて、摂餌量の増加というのは全く有意ではないのにどちらも文章中に「増加」と書いてあります。その辺の実際の結果との書きぶりの統一といいますか、ちょっと混乱しましたのでお聞きしたいと思いました。

○今井田座長 ありがとうございます。

三森先生、今の点、よろしいですか。

○三森専門委員 もう一回確認したほうが良いと思います。

○今井田座長 よろしくお願ひします。

それから2点目ですね。これは19ページになりますかね。一年間反復投与と発がん性併合試験のところ、認められた肛門の腫脹ですね。20行目では「肛門の蒼白化及び腫脹」とあるのですが、この変化をどうとらえるかですね。どうも病理組織像までは検討していないよだというコメントがございました。だから肉眼的な変化だけだということで、これを有害性変化としないと結論づけるのはどうかということだと思っておりますけれども、いかがですか、この点について。

多分これは確認しても、病理組織標本をつくっていないということだから、もう確認できないですよ。

○梅村専門委員 この変化は32週以降見られなくなったので、adverseな変化なのかど

うかはわからないということではあると思うので、今お話しになったように組織学的な変化を検索していないので、この変化の毒性学的意義は不明であるというような表現にしておいたほうがいいのではないかと。ただ、体重変化についてはとっていいと思うので、結果的には NOAEL についてはこのままで良いと思いますけれども。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

ごめんなさい。今、体重の変化のことが出ましたけれども、体重のことは、これは有意な変化ですよ、統計学的に。統計学的に有意な変化が出ているわけですので、これはちゃんとした変化としてとらえればいいと思います。今、梅村先生のほうから提案があったのですけれども、肛門腫脹のことに關してはわからないというのが正解だと思いますし、最終的には消えているということもあるので、この最後の判断のところを肛門の腫脹と体重増加抑制についてという表現になっているのですけれども、ここの書きぶりを少し工夫しましょうか。今、梅村先生が言われたようなことを含んだ書きぶりって、何かできないですかね。肛門の腫脹については判断できないとか。

○三森専門委員 肛門の腫脹が可逆性のある変化かどうか、提出されたデータではわかりません。

○今井田座長 消えているのではないですか、これは。

○三森専門委員 消えたというのは肉眼的に見ているだけです。ですから、器質的な変化が起こっているか起こっていないかということはわかりません。したがって、これが投与に関連すると思うのだけれども、それ以上先の推察はできませんという文章を入れた上で体重増加抑制は明らかに有意ですので、そこだけでも NOAEL をとるべきです。何か、申請者はどうしても 50,000 ppm は安全だということを言いたいようだけれども、やはり科学的に納得できるような evidence があればですね。例えばこの場合は用量が 50,000 ppm の下は 10,000 ppm です。公比 5 でとっているために、その下の NOAEL が 10,000 ppm になっているわけであって、本来であれば NOAEL は 50,000 と 10,000 ppm の間なのです。ですから、用量設定の問題もあるわけで、何か無理やりこういう主張をするというのは、ちょっといただけないと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、ちょっと文章を工夫しますが、NOAEL としては 10,000 にするというのがこの専門調査会の判断ということだと思います。よろしいでしょうか。

○中江専門委員 結論については賛成ですけれども、ちょっと塚本先生にお聞きしていたのです。19 ページの 23 行目で体重増加抑制が雌雄と書いてあって、36 行目で雄になっているのはいいのか確認してほしいと言っていたのですが。

○今井田座長 ちょっとそれは確認してください。よろしくお祈いします。

○中江専門委員 そのほか、幾つかよろしいでしょうか。

○今井田座長 はいよろしくお祈いします。

○中江専門委員 同じ試験ですけれども、これは表記上の問題ですが、28 行目の血中尿

素値というのは、これは尿素窒素ですか。

○三森専門委員 そうです。

○中江専門委員 それと、10 行目から 11 行目に「胎生期から *in utero* で暴露された」とさらっと書いてありますけれども、その条件が書いていないので、これは書いておいていただいたほうがいいかなと思います。

○今井田座長 それは追加してもらうことにしますね。

○中江専門委員 それから、17 ページの反復投与毒性の件ですけれども、15 行目から 20 行目、Wistar Hannover の血液学的所見、それから、その次の 35 行目から 38 行目に記載されているビーグルにも血液学的所見があり、Wistar Hannover のほうは軽微で、かつ背景データの中だと。それから、ビーグルのほうは軽微だとは書いていないけれども背景データの中だからいいと書いてありますが、それはそうでもいいのかもしれないのですけれども、ちょっと御確認いただきたいのです。やはり 2 つの試験で動物の種が違って、程度はともかくどちらも似たような変化が出ているということですから、軽微かどうかはともかく、コントロール群のデータが特に異常でない限り、幾ら投与群の値が背景値に入っている場合によってはややこしいこともあるので、そこは本当に毒性学的に大丈夫なのでしょうか。それをちょっとお聞きしたい。

○三森専門委員 Wistar Hannover のほうについては数値まで見させていただきましたけれども、本当に normal range の中に入る変化です。ビーグル犬のほうですけれども、ちょっとばらつきますので、軽微ではないですけれども、やはり背景データの中に入ってしまうので、これについては、これ以上はちょっと突っ込むことはできないと思います。申請者サイドの考えで納得できるかなという感じです。

○今井田座長 ありがとうございます。

すみません。5 時過ぎてしまっていますが、どうぞ、塚本先生。手短に。

○塚本専門委員 中江先生から御指摘のあった 19 ページの 36 行目の雄の体重増加抑制についてというところですが、雄、雌で体重抑制がありましたけれども、有意な減少は雄だけということで、こういう記載になっています。

○中江専門委員 そうすると、上は雌を書いているのですか。

○塚本専門委員 そうしたら、有意な差があるところと、単に減少傾向とか増加傾向というのと……。

○中江専門委員 普通、特に意味がない限り、有意でない変化を書かないのがここですとやってきた習慣です。もちろん、もしも統計学的な有意差がなくても、毒性学的にこれは書かなければいけないよねというのがあれば、当然そういうふうに記載することになりましようけれども。今の話だと、雌のほうはとらないのですね。とらないのだとすれば、とらないというか、そういう統計学的に有意でなくても毒性学的に意義があるとお考えにならないのであれば、上の 23 行目も雄だけにすべきだし、そうすると、今度は雌雄で NOAEL が変わる可能性があります。さっきの肛門の云々をとらないのであればですよ。

そこはちょっと、逆に雌の体重増加抑制というのが統計学的には有意ではなくても、やはりそれは考えるべきだねというふうにお考えなのであれば、36 行目を雌雄にしてしまえば、それで話は済むわけですがけれども、それを分けるのであれば、その辺をちょっとお考えにならないと平仄が合わなくなってしまいます。

○三森専門委員 すみません。19 ページの体重増加抑制のところがありましたよね。そこが雌を外せばいいのです。雄だけ。

○中江専門委員 だから、そうすると、肛門の腫脹を取るなら問題ないけれども、梅村先生がおっしゃったように、それはわからないということにするのであれば、雌雄で NOAEL が変わる可能性が出てきますが。

○三森専門委員 出てきますね。

○中江専門委員 それをどうするかを決めていただかないと。

○小泉委員長 よろしいですか。私、実は人工甘味料のことにに関して幾つかの試験をやってきました。それで、そのポイントについて病態学的に見ると、基本は下痢なのです。ここにも動物実験で軟便というのが書いてあります。したがって、この 5% ぐらい投与したとしても、95% はそのまま出ていくわけですか。したがって、腸管粘膜への刺激性が非常にありまして、そういった意味で肛門周囲にいろいろな炎症とかが起きるのは、私は当然だと思います。

ヒトの場合ですが、ヒトによる試験をしますと圧倒的に男性より女性のほうが下痢に強かったのです。ちょうど男性は女性の半分の量で下痢します。ですから、私はこの結果を見ていて、動物実験でもそういうことが言えるのではないかなという気がいたしました。したがって、いずれにしても臨床症状でみられる下痢を毒性または影響ととるのかもありますが、下痢がポイントとして絞られるのではないかなと私は思います。

○今井田座長 ありがとうございます。軟便であったかどうか……

○三森専門委員 軟便です。ありました。

○今井田座長 ただ、そこというのは、discussion は何もないですよ。ですので、ちょっとすみません。この辺、雌の体重増加の件、有意差があるかどうかというところで、それを最終的に有害性の変化としてとるかどうかなということを含めて、最終的な NOAEL が雄と雌で変わる可能性もあるという御指摘もございましたけれども、それも含めて、今ここで、急いで結論を出すよりは、もう少し調べてもらったほうがいいかと思うのですが。三森先生、よろしくお願いします。

○三森専門委員 評価要請者に聞くことはできますか。

○今井田座長 何をどういうふうを確認したらよろしいでしょうか。

○三森専門委員 肛門の変化について、組織学的な検索をしているのか。あれば、それを見せていただきたいということです。

○今井田座長 なるほど。どうですかね、事務局。確認することはできますかね。

○中矢係長 確認はできます。

○今井田座長 では、一応返していただいて、多分非常に膨大なデータがあるので、ひょっとしたらそれが埋もれている可能性もあるので、では、ちょっとコメントを求めまじょうか。肛門周囲の腫脹、それから蒼白化ということと軟便との関連性とかも含めてコメントを求める。もし病的なものがあるのであれば、それをぜひ提示していただきたいということ。

ありがとうございます。ちょっとここで保留にさせていただきたいと思います。すみません、時間が過ぎてしまって。

○中矢係長 先生、もしよろしければ、先生方の時間が許せば生殖発生毒性まで御審議をいただけないでしょうか。

○今井田座長 そうですね。

江馬先生、どうしましょう。

○江馬専門委員 結論だけでいいですか。

○中矢係長 事務局説明を省略いたしますか。

○今井田座長 それでよろしければ。

○江馬専門委員 生殖発生毒性は、ラットの 2 世代繁殖試験と出生前発生毒性、いわゆる催奇形試験が、ラットとウサギで実施されています。データセットがそろっています。生殖には影響が全く出ていなくて、最高用量が NOAEL となっています。ラットの催奇形試験、これは混餌 5%、上限までで実施してまして、5%で先ほどの毒性試験の結果と同じような体重低下がみられています。ガイドラインの上限内の混餌投与の影響なので、これは試験報告者の評価を支持したいと思います。したがって、NOAEL が 50,000 の下の 15,000、1.5%になります。

それから、ウサギの催奇形試験、これは経口投与で 2,000 mg/kg まで投与しております。1,000 mg/kg 以上の母体の症状悪化で殺処分をされております。2,000 mg/kg では体重減少、自発運動低下等の症状が明らかですが、母体については 1,000 を有害影響として NOAEL 500 mg/kg、胎児には全く影響が見られませんでしたので、胎児に対する NOAEL を 1,000 mg/kg になると思います。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

生殖発生毒性のことにに関してコメント、よろしいでしょうか。結論を言っていただきました。

では、すみません。このアレルギー性試験の前のところまで一応終了したということにさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

ありがとうございます。

すみません。ちょっと進行が遅れて申しわけありません。

では、ここでとりあえずこの件については止めて、次回以降の審議になるかと思ひます。

では、事務局のほうから今後のことをよろしく申し上げます。

○中矢係長 必要な資料の準備ができ次第、改めて審議をお願いしたいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、すみません。その他です。事務局より説明をお願いいたします。

○中矢係長 1点ずつ、審議事項等、報告事項資料 3-1 に関連するものでございます。

先月、5月30日開催の第106回添加物専門調査会で御審議をいただきました添加物「亜塩素酸水」につきまして、審議中に専門参考人の先生から資料修正の必要性の御指摘があり、修正内容の確認や審議結果の取り扱いについては座長一任としていたところですが、事務局で今お配りの資料 3-1 のとおり修正をさせていただきます、専門参考人としてお越しいただいていた青木先生、長谷川先生、また座長ほか専門委員の先生方に御確認をいただき、了解をいただいたところです。

また、本件の審議中に山添先生から御質問いただいております、一番最後の参考資料に第106回添加物専門調査会で使った資料 1-1 を用意しております、ここの9ページ、参考資料 9 ページの一番下の表にあります表 5 の局方塩につきまして、臭化物含有量が「N.D.」と書いてあることにつきまして、これは「Not determined」なのか、それとも「Not detected」なのかということをお質問いただいております、事務局から厚生労働省に確認をいたしましたところ、「Not determined」ということで、測定していないということだという回答がございました。報告させていただきます。

これらの事項をもちまして、添加物「亜塩素酸水」につきましては、最終的な審議ということで御確認をいただきたいと思っております。

なお、資料 3-2 に評価書案を用意してございます。前回の審議時から微修正を行っておりますが、大きな変化はございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

これ、一応数字の修正が加わったということで、その点を資料 3-1 にあるような形で変更ということですか。

それと、「N.D.」のことにしましては、これは山添先生からのコメントですけれども、よろしいですか。

○山添専門委員 結構です。

○今井田座長 では、とりあえずこの亜塩素酸水について結論をここで一応出していきたいと思っております。これ、既存の ADI を変更する必要はないという結論でございますけれども、それでよろしいですね。前回のときの結論と同じということでございます。

(「はい」の声あり。)

ありがとうございます。

では、この結果を食品安全委員会のほうに審議結果として報告させていただこうと思っております。評価書の取りまとめにしましては座長に御一任いただきたいと思います。そのほか、もしコメントがございましたら事務局のほうに連絡していただきたいと思います。

今後の進め方について、事務局のほうからお願いします。

○中矢係長 先生方には、この評価書案が完成次第、その御確認をお願いし、座長に報告、取りまとめをお願いいたします。取りまとめいただきました評価書案につきましては、本専門調査会の審議結果として食品安全委員会に御報告させていただきたいと思っております。

○今井田座長 ありがとうございます。

そのほかですが、もう一点、御報告をよろしく申し上げます。

○高山評価情報分析官 報告事項の資料 4 と 5 でございます。第 106 回の調査会で御審議いただきましたものにつきまして補足資料要求をしているものでございます。資料 4 がクエン酸三エチルの関係で、資料 5 がアルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、カルミン及び酸性リン酸アルミニウムナトリウムに関する補足資料の要求でございまして、厚生労働省のほうに要求をしております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

○久保田専門委員 資料 4 のほうでございしますが、前回のときには欧州連合における使用基準というのが 3 g という最大の量が決まっているということで、その根拠が知りたいということで、それを確認していただきたいということでしたのですが、ここで米国というのを加えさせていただきました。というのは、米国は GRAS 物質になっているということで、全く欧州連合と違うということで、これは評価をするときに両方の根拠というのを比較するというのも一つ重要というか、助けになるのではないかとということで、この米国というのを追加していただきました。厚労省がこれ以上探してなかった場合、一応の根拠は書かれていますので、それはそれで結構でございます。以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、これで終わりたいと思っております。次回の予定について事務局のほうからお願いします。

○高山評価情報分析官 本日は本当に長い時間ありがとうございました。

次回は 7 月 27 日金曜日の午前 10 時からお願いしたいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。次回は 10 時からということですので、お間違いないようによろしくをお願いいたします。

では、遅くなって申しわけございませんでした。第 107 回の添加物専門調査会をこれで閉会いたします。

どうもありがとうございました。