

# 食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

## 第 115 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 2 月 22 日 (金) 14:00~16:57

2. 場所 食品安全委員会中会議室

### 3. 議事

- (1) *Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼに係る食品健康影響評価について
- (2) ポリビニルピロリドンに係る食品健康影響評価について
- (3) クエン酸三エチルに係る食品健康影響評価について
- (4) 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、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

(専門参考人)

手島専門参考人

(食品安全委員会委員)

三森委員、村田委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価課長、前田評価調整官、高山評価情報分析官、林課長補佐、中矢係長、伊藤係員、藤田技術参与、小林技術参与

### 5. 配布資料

- 資料 1-1 食品添加物指定の要請資料 *Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ
- 資料 1-2 添加物評価書「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」(案)
- 資料 1-3 酵素の安全性評価についての考え方(事務局作成資料)
- 資料 1-4 鎌田専門参考人によるコメント

- 資料 2-1 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について（ポリビニルピロリドンの食品健康影響評価に係る補足資料）
- 資料 2-2 添加物評価書「ポリビニルピロリドン」（案）
- 資料 2-3 PVP のアレルギー誘発性に関する症例報告
- 資料 3-1 添加物評価書「クエン酸三エチル」（案）
- 資料 3-2 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（案）

## 6. 議事内容

○今井田座長 定刻より若干早いようですけれども、出席予定の委員の先生方はおそろいですので、ただ今から第 115 回添加物専門調査会を開催いたします。

いつも先生方には御多忙中のところ、御出席いただきまして、まことにありがとうございます。

本日は 10 名の専門委員に御出席いただいております。中江先生は少しおくれるという連絡をいただいております。本日は専門参考人といたしまして、国立医薬品食品衛生研究所の手島玲子先生に御出席いただいております。手島先生、よろしく願いいたします。いつもありがとうございます。それから、本日は残念ながら都合が合わず、御欠席ではございますけれども、専門参考人として同じく国立医薬品食品衛生研究所の鎌田洋一先生に、事前に御意見を伺っておりますので御紹介しておきます。なお、石井、久保田、高橋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。また、食品安全委員会からも委員の先生方に御出席いただいております。

それでは、お手元に第 115 回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますので、ご覧いただきたいと思っております。まず、事務局のほうから配布資料の確認と、恒例ですけれども、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に基づきまして、必要となります専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。よろしくお願いいたします。

○高山評価情報分析官 それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料 1-1、「食品添加物指定の要請資料 *Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」、資料 1-2、「添加物評価書「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」（案）」、資料 1-3、「酵素の安全性評価についての考え方」、資料 1-4、「鎌田専門参考人によるコメント」、資料 2-1、「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」、資料 2-2、「添加物評価書「ポリビニルピロリドン」（案）」、資料 2-3、「PVP のアレルギー誘発性に関する症例報告」、資料 3-1、「添加物評価書「クエン酸三エチル」（案）」、資料 3-2、「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（案）」。

以上でございます。資料の不足等はございませんでしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告します。本日の議事について、平成15年10月2日委員会決定の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。

先生方の今の後半の部分ですけれども、確認書に関しまして相違はございませんね。

(「はい」の声あり。)

ありがとうございます。

では、早速ですけれども、議事(1)に入りたいと思います。議事(1)「*Aspergillus niger* ASP-72株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」でございます。この審議に入りたいと思います。まず、最初に事務局のほうから説明をお願いいたします。

○伊藤係員 添加物係の伊藤でございます。どうぞよろしくをお願いいたします。

それでは、本品目 *Aspergillus niger* ASP-72株を用いて生産されたアスパラギナーゼの審議に当たりまして、事務局より御説明をさせていただきます。

まず、初めに資料を紹介させていただきます。資料1-1の本品目の添加物指定の要請者から提出された申請書類、資料1-2の本品目の評価書(案)、資料1-3の酵素の評価に関する資料、資料1-4の鎌田専門参考人からのコメント、また、各机に1部ずつとなっておりますが、文献集のファイルがございます。これらを使用して御説明をさせていただきますと存じます。

本品目は新規の審議開始品目となっております。まず、資料1-2の評価書(案)をご覧ください。

3ページをご覧ください。経緯が示されてございます。昨年9月27日に厚生労働大臣から指定に係る食品健康影響評価についての要請をいただきまして、その後、事前の検討を経て資料がまとまりましたことから、本品目、*Aspergillus niger* ASP-72株を用いて生産されたアスパラギナーゼの御審議をお願いするところでございます。

続きまして、本品目が微生物を基原として生産される酵素でございますことから、評価に必要な資料が一般の添加物とは異なっておりますので、そちらの説明をさせていただきますと存じます。資料1-3をご覧ください。酵素の安全性評価についての考え方として、事務局で資料を作成させていただきました。添加物に関する食品健康影響評価指針の「第2章 各論」「第6 酵素の評価方法」というのを示してございます。読み上げさせていただきます。

1行目から、「酵素の安全性評価については、原則として別表1のデータ等をもって行うが」とございます。通常、添加物の評価においては、毒性に関する資料として、体内動態試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験等、毒性に関する資料の提出を評価要請者に求めているところでございますが、そういった資料一覧について別表1では

示されてございます。この資料では省略させていただきました。

本文に戻ります。「微生物から得られる酵素であって生産菌株の安全性が明らかでない場合においては、適切な試験を行い、基原微生物の安全性について評価を行う必要がある。病原性のある又は毒素を産生する生産菌については原則として酵素の生産に使用すべきではない。なお、酵素が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（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。）には、原則として、別表 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、別表 2 に掲げる毒性に関する資料は添付する」とございます。

この「酵素が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」ということを満たす条件として 2 ページをご覧ください。平成 8 年厚生省ガイドラインの表 2 を示してございます。以下の 5 点、1～5 とございますが、この 5 点が満たされる場合は、食品常在成分になることが科学的に明らかとされるとしております。その場合、また、1 ページに戻っていただきまして、別表 2 に示した 90 日反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、アレルギー性試験の三つで評価を行うことが可能であると、食品健康影響評価指針では示しているということでございます。

以上で、一たん、座長にお戻ししたいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

本品目は、微生物をもととします酵素ですので、今、説明がありましたように、通常、添加物専門調査会で必要としているデータセットとは異なるデータセットで評価し得るということでございます。では、評価書（案）の各項目について審議に入りたいと思います。事務局のほうから引き続き説明をよろしいですか。

○伊藤係員 よろしく願いいたします。

それでは、評価書（案）の各項目について御説明をさせていただきます。

まず、資料 1-2、評価書（案）の 5 ページでございます。なお、ここであらかじめ御注意させていただきます。本評価書（案）は、申請者より提出された資料 1-1 の申請書類資料をもとにして作成されておりますが、こちらに関しては企業の知的財産に係るものとして、一部、非公表とさせていただいているものがございます。

先生方の机の上にお配りさせていただいた資料に関しましては、資料 1-1 の 4 ページをご覧ください。「(5)製造方法」の項の記載にグレーで網かけがされており、もとの字が見えるようになっておりますが、一般の方にお配りしている資料では当該部分は黒塗りで非公表となっておりますので、審議の中でこちらの具体的内容については述べられませんように、御注意をお願いいたします。

また、17 ページをご覧ください。17 ページから 19 ページにかけて、添付文献の一覧を示してございます。こちらは、一般の方にお配りしている資料にもグレーの網かけで示されておりますが、こちらの資料に関しては、文献 17 番に関しては原則としてすべて非公表、31 番、32 番、37 番、39 番の文献に関しましては、生データに関しては知的財産

として非公表という依頼がなされておりますので、生データの言及に関してはお気をつけていただければと存じております。

それでは、評価書（案）、資料 1-2 の説明に戻らせていただきます。

5 ページの 2 行目、「1.」、「用途」をご覧ください。本品目は加工助剤として用いられるということです。

12 行目、「3. 基原、製造方法、成分、性状等及び使用方法」でございます。

「(1) 基原」、今般、厚生労働省に添加物「*A. niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」、以下「本品目」といいますが、これの「添加物の指定及びそれに関連した規格基準の設定を要請した者」、以下「指定等要請者」といいますが、本品目の生産菌株の宿主である *A. niger* は、一般環境中に見出される糸状菌であり、食品の加工等に用いられる酵素や、クエン酸等の有機酸の生産に使用されてきた歴史を有するとされております。

続きまして 22 行目です。指定等要請者によれば、この *A. niger* ASP-72 株は *A. niger* が本来有しているアスパラギナーゼ遺伝子を増幅させてつくられたものであり、宿主株自身及び遺伝子供与体由来する DNA 以外の DNA 配列は存在しないものとされております。

続いて 28 行目、「(2) 製造方法」です。30 行目でございますが、本品目は、製造方法の除菌ろ過の過程において、生産菌及び菌体断片が本品目から完全に分離されるとされております。また、液状製品、顆粒製品の 2 種類があり、酵素活性がそれぞれ調整されるというふうにされております。酵素活性の定義に関しては同ページ下の脚注にございます。

続いて、6 ページに製造方法の概略として図 1 のフローがございます。このような流れで製造されるということです。

続きまして 6 ページ 5 行目、「(3) 成分」、指定等要請者によれば、本品目の有効成分は 378 アミノ酸から成る単量体のたん白質であり、その一次配列は 7 ページの図 2 に示すアミノ酸配列であるとされております。分子量は、理論上は 39,584 Da、SDS-PAGE による測定では 40,000~42,000 Da であるとされております。等電点については、理論上は 4.48、実測値は 3.6 であるとされております。指定等要請者は、この理論値と実測値の違いについて、本品目が 7 か所の糖鎖部位を有するため、糖鎖の結合の程度により生じるもの又は末端のアミノ酸が欠損することにより生じるものであるとしています。本品目の製剤中の総有機固形分、以下、TOS といいますが、この TOS の含有率は 6~10%に調整されるとされております。

続きまして、7 ページの 18 行目、「(4) 性状等」でございます。成分規格案によれば、本品目は、ごくうすい灰み若しくはごくうすい黄みを帯びた灰色の顆粒又は黄~褐色の透明の液体であるとされております。

23 行目、「(5) 使用方法」です。本品目は、アクリルアミド生成の起因となるアス

パラギンをアスパラギン酸とアンモニアに加水分解する作用を有し、食品加工の際に本品目を添加することにより、食品の味や色等に影響を与えずにアクリルアミド生成を低減させるとされております。なお、副反応はないとされております。

続いて 31 行目、「4. 評価要請等の経緯」でございます。先ほど使用方法のところでありましたアクリルアミドの件なのですが、こちらで詳しく述べられております。2002 年 4 月、じゃがいも等、炭水化物を多く含む材料を高温で加熱してつくった食品中に、アクリルアミドが生成されるということが発表されました。その後、その原因として食品中のアスパラギンがブドウ糖、果糖等の還元糖と高温で反応してアクリルアミドに変化するということが生成の機序として明らかにされました。国際癌研究機関（IARC）では、アクリルアミドについて発がん性を 2A（ヒトに対して恐らく発がん性がある）と分類しております。

続いて 8 ページ、2 行目でございます。2009 年、コーデックス委員会では、このアスパラギナーゼの使用がアクリルアミド低減の方法の一つとして挙げられております。7 行目、米国では、指定等要請者が本品目について一般的に安全とみなされる GRAS 物質としての届け出を行ったところ、2007 年 3 月に FDA から異論がないという旨の回答がなされたとされております。11 行目、欧州連合（EU）では、加工助剤たる酵素は添加物として規制されておりましたが、2008 年に公布された規則により、加工助剤たる酵素も、今後、規制の対象とされる見込みであるということです。

16 行目、今般、指定等要請者から厚生労働省に添加物として本品目の指定及び規格基準の設定の要請がなされたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号に基づき、食品安全委員会に対して評価要請がなされたものとなっております。

21 行目、なお、厚生労働省は、本品目における組換え DNA 技術に関して、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準」でいう「組換え DNA 技術によって最終的に宿主に導入された DNA が、当該微生物と分類学上の同一の種に属する微生物の DNA のみである場合」に該当するのではないかとして、当該基準による遺伝子組換え添加物の安全性評価の対象とはならないことの確認を食品安全委員会に求めているという状況がございます。

29 行目、「5. 添加物指定の概要」でございます。厚生労働省は、使用基準は設けないということを提案しております。

以上で概要の御説明を終わらせていただきます。○今井田座長 ありがとうございます。

では、順番に見ていきたいと思うのですが、概要をいつも担当していただいている久保田先生ですが、きょうは御欠席という連絡をいただいておりますが、コメント等は事務局のほうでいただいているのでしょうか。

○伊藤係員 本評価書（案）は久保田先生にチェックしていただいております。お配りしている評価書（案）の書きぶりで問題ないというコメントをいただいております。

○今井田座長 ありがとうございます。

先生方、何か御質問はございますか。よろしいでしょうか。

評価書（案）5 ページの 17 行目の後ろのほうにあるのですが、*A. niger* を生産菌株として使用していると、この *A. niger* というのは一般環境中であって、これまでも食品加工に用いられた経緯があるということです。22 行目以降で見ますと、この生産菌株 *A. niger* ASP-72 株とあって、DNA 組換え技術を用いて得られた微生物ということでございます。

8 ページです。見ていただきます。8 ページの 21 行目から、先ほど説明があったのですが、厚生労働省のほうがこの組換え DNA 技術について、食品安全委員会のほうに意見を求めているということです。添加物のほうとまた別の話になるかと思うのですが、組換え DNA のことに関して事務局のほうから、この点について説明をお願いしますか。

○伊藤係員 本品目は座長のおっしゃるとおり、組換え DNA 技術を用いて生産された新規添加物となっております。よって、食品安全委員会としては、添加物としての安全性と組換え DNA 技術の安全性、この両方の観点から審議を行う必要がございます。このうち、添加物としての安全性を本日の添加物専門調査会で審議いただくということになっております。遺伝子組換え技術の安全性は、別途、遺伝子組換え食品等専門調査会で審議することとなっております。

○今井田座長 ありがとうございます。

ただいま説明がありましたように、これは遺伝子組換え技術を用いたものではありませんけれども、通常の酵素と同様の形で、この添加物専門調査会としては評価をすればいいということだと思えます。この点に関しましてはよろしいですか。ありがとうございます。

では、まず、概要のところまでですけれども、何か御質問、御意見はございませんでしょうか。なければ、それでは、8 ページの「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」に入りたいと思います。「生産菌株の安全性」に関して、ですけれども、事務局のほうからまた説明をお願いしますか。

○伊藤係員 引き続き、どうぞよろしくお願ひいたします。

それでは、評価書（案）8 ページ、35 行目、「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」「1. 生産菌株の安全性」をご覧ください。前述のとおり、本品目の生産菌株の宿主及び導入遺伝子の供与体は、ともに *A. niger* であるとされております。9 ページ、2 行目、指定等要請者は、除菌ろ過工程を製造の中で経ることにより、生産菌及び菌体断片が最終製品に残存することがないということを確認し、さらに以下のような論拠で生産菌株の非病原性及び非毒素産生性を確認しております。

7 行目、「(1) 非病原性の確認」です。1975 年の報告では、1 日齢のニワトリに *A. niger* の胞子を大量に経口投与させるという試験が実施されております。その結果、真菌症は発症せず、かつ、投与翌日において消化管から胞子は検出されなかったとされてお

ます。

13 行目、2002 年の報告によれば、*A. niger* は自然界に広く存在しており、一般的に非病原性と考えられ、ヒトは日常的に *A. niger* の暴露を受けているが、それにより感染症に罹患するということはないとされております。また、ごくまれに *A. niger* が日和見感染によりヒト体内で増殖するような場合があるが、そのほぼ全例で、当該患者には重篤な疾病や免疫抑制処置の経歴があるとされております。また、以下に、*A. niger* 感染によるヒトの疾病が紹介されております。

21 行目、本専門調査会としては、上記の症例のほとんどが吸入や経皮といった、経口以外の経路からの暴露によるものであり、薬剤の使用や疾患のために免疫機能が低下していたり、皮膚表面を傷つけたりした症例に見られたものが多く、健常なヒトにとって問題となるようなものではないと判断したと担当の先生におまとめいただいております。

続きまして 26 行目、「(2) 非毒素産生性の確認」です。同じ 2002 年の報告によれば、*A. niger* については、アフラトキシン類を産生する能力を有していないということが明らかにされており、また、トリコテセン類を産生することを証明する知見は存在しないとされております。また、コウジ酸の産生は経験的に認められていないとされております。一方、*A. niger* に属する菌株がオクラトキシン A を産生したとする報告があることから、*A. niger* を生産菌株として食品に使用する酵素を生産するに当たっては、オクラトキシン A の産生の可能性をチェックすべきであると指摘されております。それを受け、指定等要請者は、*A. niger* ASP-72 株について、HPLC により分析を行ったところ、オクラトキシン及びオクラトキシンに関連する代謝産物を含め、信頼に足るカビ毒のデータライブラリーに収載されているマイコトキシンは検出されなかったとしております。

10 ページ、2 行目、「(3) その他」でございます。厚生労働省の「既存添加物名簿収載品目リスト」においては、*A. niger* を基原とする添加物として、4 行目以下のような種々の酵素が掲げられております。このことから、我が国においては、既に *A. niger* を基原とする添加物が食品の加工等に使用されてきているものと考えられます。また、米国 FDA は、*A. niger* 由来の 12 行目以下のような酵素について、非病原性・非毒素産生性の生産菌株を用いて GMP のもとで生産される限りにおいては、GRAS 物質とみなされるという見解を示しております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

この項目に関しましては、最初のところで少し紹介しましたがけれども、国立医薬品食品衛生研究所の衛生微生物部第三室室長の鎌田洋一先生に、事前に資料を確認していただいております。専門参考人としてコメントをいただいているということでございます。鎌田先生のコメントについて事務局のほうから説明をお願いします。

○伊藤係員 それでは、資料 1-4 をご覧ください。鎌田専門参考人よりコメントをいただいております。読み上げさせていただきます。



評価書（案）「生産菌株の安全性」の部分についての審議。

事業者が用いている *A. niger* ASP-72 株の安全性について、未検討の部分があることを指摘します。

申請資料及びその参照文献に基づき記載されている評価書（案）「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」「1．生産菌株の安全性」「（2）非毒素産生性の確認」の部分では、アフラトキシン及びオクラトキシンについて言及されていて、両マイコトキシンの非産生性が確認されたとしている。

2007 年に *A. niger* の全ゲノム塩基配列が解析された結果、同菌にマイコトキシンの一種であるフモニシンの合成遺伝子クラスターが発見された。フモニシン B2 の合成にかかわる遺伝子群は、分離 *A. niger* 株の 80% 近くが保有するとされ、また、*A. niger* 培養液中にフモニシン B2 が産生されていることも確認されている。

申請資料及びその参照文献においては、フモニシンについての記載がなく、したがって、本評価書において生産菌株の非毒素産生性が確認されたという結論を記載することはできない。

フモニシンについて。

フモニシンは、*Fusarium* 属菌が産生するマイコトキシンの一種で、最近、*A. niger* がフモニシン群を産生することが明らかにされた。フモニシンは分子量が数百の低分子で、複数の分子群から成り、さらに各群に複数の分子種を持つ。フモニシンはトウモロコシを汚染することが多い。

フモニシンは、ヒトにおいては食道がんとの関連性が危惧され、家畜においては白色脳症、実験動物においては、肺・肝臓・膵臓障害や肝臓がん並びに胎児の神経管閉鎖不全を誘発する結果が得られている、フモニシンは資質合成・代謝を傷害し、細胞分裂阻害やアポトーシスを誘発する。

なお、生産菌株の非毒素産生性を確認するには、以下の検討が望まれる。

1. 酵素生産菌株について、フモニシン合成にかかわる主要遺伝子の有無を試験する。
2. 酵素生産菌株の培養液中にフモニシン群が存在するか試験する。
3. 最終酵素標品中にフモニシン群が存在するか試験する。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

この鎌田先生のコメントにありましたように、*A. niger* は 2007 年ですかね、比較的新しい知見として、非常に強い毒性、発がん性を持つマイコトキシン、カビ毒の一つでありますフモニシンが認められるようになりましたが、このフモニシンに関して調査というか、コメントがされていないということでございます。したがって、申請者にこれに関するデータ等の資料請求が必要と思いますが、先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

マイコトキシンは、中には非常に強い発がん性を有するものもありますし、また毒性の強いのがありますので、フモニシンもその一つということでございます。この点に関しま

しては、ぜひ、確認していただきたいと私も思います。申請者のほうに補足資料の要求をしたいと思います。事務局はよろしいでしょうか、補足資料要求ということで。

○伊藤係員 承知いたしました。

○今井田座長 それから、評価書（案）のところに記載がございましたけれども、*A. niger* を用いて生産されている既存添加物の酵素が既に多く存在しているということがございます。既に出ている添加物等でのフモニシンの検討に関して、これに関しては何か情報はございますでしょうか。事務局のほうからよろしいですか。

○磯部評価課長 これについては現時点で当方ではまだ情報は入手しておりません。それで、そういう意味で、その点について事務局のほうから、この調査会のほうにお伝えできる話はないということがございます。ただ、事務局でも今の座長のお話の点も含めて既存のものはどうなのかと、同じ *A. niger* を使っているものはどうなのかというのは、確かに気になるところでもございますので、厚生労働省のほうには情報提供させていただいて、また、厚労省のほうで少し検討なり、どうなのかということをお知らせさせていただいて、何らかの対応について御検討をお願いしようかなというふうに思っております。

○今井田座長 わかりました。では、情報のほうを提供していただきたいと思います。評価書（案）10 ページのところに既存添加物のリストがございまして、10 ページの 3 行目から 10 行目ぐらいまでですか、結構な数の既存添加物で *A. niger* があるということです。この機会にぜひ、情報を管理機関のほうに出していただきたいと思います。よろしく願いいたします。

その他、評価書（案）に記載されているその他の部分について、鎌田先生から何か御指摘がありましたらお願いしたいのですけれども。

○伊藤係員 評価書（案）中のその他の記載に関しては、特に問題はないというコメントをいただいております。

○今井田座長 ありがとうございます。

ここままで、先生方、何かございますか。添加物をやってきて、ふだん、余り検討されないマイコトキシンとか、カビ毒に関することとございましたが、よろしいですか。

それでは、生産菌株の安全性に関してはここまでとし、ほかの項目のほうに入っていきたいと思います。では、引き続き次のところを事務局のほうから説明をお願いできますか。

○伊藤係員 引き続きどうぞよろしく願いいたします。

それでは、10 ページ 19 行目、「2. 本品目の安全性」、「(1) 体内動態（消化管内での分解性等）」の御説明をさせていただきます。

本品目の有効成分は、378 アミノ酸から成るたん白質でございます。ほかの食品由来のたん白質の場合と同様に体内へ吸収されるということが考えられます。このことをより明確にするため、先ほど資料 1-3 で御説明させていただきましたとおり、「添加物に関する食品健康影響評価指針」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」に該当するか否かについて、以下のとおり整理いたしました。

29 行目、「①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」。指定等要請者によれば、ウェブサーバ ExPASy において提供されている分析ツールであるペプチドカッターを用いて、コンピュータ上でアスパラギナーゼのアミノ酸配列をペプシン (pH 1.3 又は pH>2)、トリプシン及びキモトリプシンで分解させるシミュレーションを行ったところ、初回の酵素分解においてオリゴペプチド (30~50 アミノ酸を含む) まで分解されることが示唆されたこととされ、体内では、このオリゴペプチドはペプチダーゼによりさらに分解され、アミノ酸として吸収されて通常の代謝経路をたどると考えられるとされております。

続きまして 11 ページ 5 行目、「②食品内又は消化管内での分解にかかわる主要な因子 (pH、酵素等) が明らかであること」。上述のとおり、本品目の分解にかかわる因子は、上記のと通りの酵素であるとされております。

11 行目、「③添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該添加物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、ほかの栄養成分の吸収を阻害しないこと」。上述のとおり、本品目はアミノ酸として吸収されることから、ほかの栄養成分の吸収は阻害しないとされております。

18 行目、「④摂取された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、さら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」。上述のとおり、指定等要請者によれば、アミノ酸となって通常の代謝経路をたどることから、このようなことは考えがたいとされております。

26 行目、「⑤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」。指定等要請者によれば、本品目はアクリルアミドの生成を低減することが使用目的であるため、対象食品は限定されるとされています。よって、本品目を使用した食品では、アスパラギンがアスパラギン酸とアンモニアに加水分解されるが、アスパラギン酸の過剰摂取の問題はないと考えられるとされております。

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、体内動態のことですので、担当していただいたのは頭金先生ですね。副担当の石井先生は、今日は御欠席ですけれども、石井先生の意見もあわせて説明していただけますか。お願いします。

○頭金専門委員 体内動態ですけれども、要は「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」に該当するか否かという検討になります。①から⑤が「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」に該当する条件になります。①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いう点についてはプロテアーゼ、たん白分解酵素で分解されるということがコンピュータソフト (ExPASy) を使った、いわゆるシミュレーションで考察されています。

アミノ酸配列を見れば、たん白分解酵素がどの部位でペプチド結合を切断するのかは推定できると思いますが、このソフトが活性の強さまで、正確に推定できるのかという点が不明です。手島参考人に後でコメントいただければと思っております。

②から④に関しましては、①の結果によって評価が違ってくると思っております。また、⑤については、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起こらないことということです。私は酵素が過剰摂取を起こさないことということを検討しておりますけれども、指定等要請者からはアスパラギン酸の過剰摂取がないということが記載されております。ここは酵素のアスパラギナーゼの過剰摂取が起こらないことということをきちんと述べるべきではないかと考えております。

私からは以上です。

石井先生のほうからは何か所かの語句の修正がありまして、それは既に反映されております。

○今井田座長 ありがとうございます。

手島先生、名前が出てきたんですけれども、特に①番のところでコメントをいただけませんかでしょうか。

○手島専門参考人 この ExPASy を使った方法というのは、アレルギー性の 14 ページからの評価のところでも述べられてはいるんですけれども、この方法というのは、文献 30 として添付されていますが、bio informatics な手法で、どの消化酵素を使ったときに、どの位置が切れるかということを予想するものではあるのですが、この場合に、先ほど頭金先生は活性の強さとおっしゃったのですが、その部分あるいは時間的なファクターが例えばペプシンを入れたときにどれくらいの時間で消化されるか、そういうふうな時間のファクターが入らないソフトになっていると思うのです。ですので、アレルギー性試験なんかを考えると、人工胃液とかでペプシンとかで消化したときに、1 分以内とか 5 分以内に消化するというふうなところをかなり重要なファクターと考えているのですが、そういう時間的なファクターがこの方法では入ってこないということで、実際に人工胃液又は人工腸液のデータを出していただきたいなというふうに思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

要は①番の問題を解決というか、クリアするのにコンピュータシミュレーションだけでは評価し切れないと、そういうことですね。

○手島専門参考人 はい。

○今井田座長 ありがとうございます。

この体内動態ですけども、今の問題はコンピュータシミュレーションだけではなくて、実際に消化試験等を行って確認したほうが良いと、そういうことですね。頭金先生、よろしいですか。

○頭金専門委員 今の手島先生のお話を聞いておりまして、私も実際の消化管内に滞留している時間内に起こる反応なのかどうかということは、非常に重要なファクターであると

思います。したがって、手島先生のおっしゃっているように、私も人工消化液を使った実証データというのが必要であると考えます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

伊藤先生、何かコメントの追加はございますか。

○伊藤専門委員 私も、このソフトのことについては余り存じ上げないものですから、頭金先生の御意見に賛成です。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、①番のことをクリアするために、追加で補足資料の要求が必要というように判断いたします。

それから、少し頭金先生が言われたのですけれども、⑤番の過剰摂取の問題が起きないことというところで、この評価書（案）の書きぶりですと、頭金先生が言われたように代謝等を考えて、アスパラギン酸の過剰摂取の問題はないというのを出してきているのですけれども、これでいいのかどうかですよね。実際に評価しているのは、アスパラギナーゼの酵素を評価しておるわけですけれども、どうですかね、これに関しまして何かコメントはございませんか。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 恐らく指定等要請者は、この酵素が速やかにオリゴペプチドに分解されるという前提で話をしているのです、したがって、その過剰摂取が起きないという論理に立っているものと推察していますが、ならば、それを書かないといけないと。もう一つ追加で言えば、頭金先生がおっしゃったように、その後のアスパラギン酸云々のことは余分なことといえば余分なことなのだけれども、もし、これを書くのならアンモニアのことも書かなければいけないと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

そのほかはよろしいですか。どうぞ。

○中江専門委員 ごめんなさい、それで、アスパラギンがアスパラギン酸とアンモニアに加水分解されて、アスパラギン酸の過剰摂取の問題がないという根拠がわかりません。アンモニアに関する記載がないということとともにということです。

○今井田座長 ありがとうございます。

要するに、この書きぶりでは担保できませんよということですね。

過剰摂取云々の話なのですけれども、森田先生、何かコメントはございますか。

○森田専門委員 今、中江先生がご発言されたとおりで、過剰摂取の問題が起らないという根拠がどこにもありません。最初から読んでおりますと、全く使用量に関しても制限を設けないことというのを基本に書いておまして、それで、過剰摂取にならないとか、分解量がどのぐらいとかというのを全く示さないでこのように述べられても、判断はできないと思います。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

では、ここの項目は、10 ページの 25 行目、26 行目のところで、そもそも、「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」に該当するか否かということで整理してもらっているわけですが、その結論を書くところまでまだ至っていないということですね。それで、①番と⑤番に関しまして、体内動態に関しては人工消化液による分解試験を実施してもらって、その結果を補足資料として提出していただきたいということ、⑤番に関しましては過剰摂取の可能性について、先ほど御意見がありましたけれども、考察をし直していただくということをあわせて依頼しようと思います。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。

それでは、ここは補足資料請求をするということになったのですが、必要となるデータセットが何かというのは、今は結論が出ていないということですが、現時点で提出されている資料で、次の毒性のところで見られるところだけでも見ておこうと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

では、事務局のほうから毒性のところの説明をお願いいたします。

○伊藤係員 引き続き、よろしくをお願いいたします。

それでは、続いて 11 ページ 35 行目「(2) 毒性」のところから、御説明させていただきます。

まず、12 ページの 4 行目、「①遺伝毒性」でございます。

5 行目「a. 遺伝子突然変異を指標とする試験」「(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験」、委託試験報告によれば、本品目に係る製剤化前原末 (TOS 89.68%)、これについて、細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *Esherichia coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異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。

続きまして 14 行目、「b. 染色体異常を指標とする試験」「(a) 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」、委託試験報告によれば、本品目に係る製剤化前原末 (TOS 89.68%) についての培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常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。

22 行目です。以上のとおり、本品目については、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、本品目には、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、現時点で御担当の先生のおまとめをいただいております。

では、続いて 27 行目、「②反復投与毒性」も御説明させていただきます。

「a. 13 週間反復投与毒性試験」です。委託試験報告によれば、6 週齢の Wistar ラット (各群雌雄各 20 匹) に製剤化前原末 (TOS 89.68%) を 0、0.2、0.6、1.8%、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、死亡動物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、投与開始 8 日後の高用量群の雄で単球の増加、13 週目の全投与群の雄で好塩基球の減少が認められたとされております。これについて試験担当者は、毒性学的に意義はないものという考察を示しております。13 ページ 2 行目です。血液生化学的検査においては、投与開始 8 日後の高用量群の雌雄及び中用量群の雌で、ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性の低値が認められたとされております。これについても試験担当者は、毒性学的に意義はないものと考察しております。続いて尿検査においては、雄の高用量群で三リン酸結晶のわずかな増加が認められたとされております。これについても試験担当者は、臨床的に問題となるものではないと考察しております。その他、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、その他の機能検査、器官重量、剖検・病理組織学的検査において、投与に関連した影響は認められなかったとされております。以上から、試験担当者は、本品目の製剤化前原末に係る NOAEL を、雌雄とも本試験の最高用量である 1.8%としております。

17 行目、本専門調査会としては、試験担当者の判断を是認し、本試験における被験物質の NOAEL を、雌雄ともに本試験の最高用量である 1.8%と考えたとおまとめいただいております。

続きまして 22 行目、「③生殖発生毒性」も御説明させていただきます。

「a. 出生前発生毒性試験」です。委託試験報告によれば、Wistar ラット（各群 25 匹）に製剤化前原末（TOS 89.68%）を 0、0.2、0.6、1.8%、交尾確認日を妊娠 0 日として、妊娠 0～21 日に混餌投与し、妊娠 21 日に胎児を検査するという試験が実施されております。その結果、母動物の一般状態、体重、摂餌量、病理組織学的検査には影響はみられなかったとされております。胎児の検査では、低用量群及び中用量群の胎児で外表、内臓及び骨格の奇形が散見されたとされております。これらについて試験担当者は、被験物質の投与に関連したものではないという考察を示しております。また、着床後胚死亡率、胎児死亡率、吸収並びに胎児及び胎盤重量に投与に関連した影響は認められなかったとされております。以上から試験担当者は、本品目の製剤化前原末の NOAEL は、本試験の最高用量である 1.8%としております。

14 ページ 1 行目です。本専門調査会としては、試験担当者の判断を是認し、本試験における被験物質の NOAEL を、本試験の最高用量である 1.8%と考えたとおまとめいただいております。

以上で、一たん、座長にお返しいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、「毒性」のところまで戻って 11 ページですか、「毒性」のところからですがけれども、まず、12 ページから「遺伝毒性」がございます。山田先生、コメントをお願いいたします。

○山田専門委員 この物質については *in vitro* の試験、バクテリアを使った試験と哺乳類

培養細胞を用いた染色体異常試験が一つずつ実施されています。それぞれの試験の結果は陰性ということで、それは問題ないと思います。22 行目からのまとめは、この二つで遺伝毒性はないものというふうにまとめさせていただいたのですけれども、その前の体内動態のところ、この物質はたんぱく質なので経口投与で分解されて、最終的にアミノ酸になるという前提でこれを書かせていただきました。

通常は *in vivo* の試験で小核試験を実施していただくのですけれども、小核試験は強制経口投与の試験なので、もし、消化管で分解されるようなものでしたら、やっても出ないことになりますので、特に必要はないかなと考えたためです。体内動態のところここに記載されている「全部、速やかに分解してアミノ酸になる」というようなことがまだ現時点で確定していませんので、もし、アミノ酸にならないものがあるというようなことになりましたら、*in vivo* の試験が必要になるかもしれないと考えています。従いまして、保留というか、先ほどの議論の結論が出てからになるかなと考えております。今、ここに書いてある二つの試験が陰性ということは、間違いなしだと思います。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の御意見で何かございますか。現状では生体にとって特段、問題となる遺伝毒性はないということですが、本当に完全に分解されてしまうかどうかというところははっきりしないという状況なので、現時点では先ほど議論がありましたように、人工消化液による分解試験をお願いしようということにしていますので、その結果を見て、また、検討していただくと、そういうことでよろしいですね。

○山田専門委員 そうです。お願いします。

○今井田座長 ありがとうございます。

「遺伝毒性」のところよろしいですか、皆さん。なければ「反復投与毒性」の話に移りたいと思います。主担当は石塚先生ですね。副担当の高橋先生は、本日御欠席ですが、高橋先生の御意見も含めてお願いいたします。

○石塚専門委員 反復投与毒性試験のほうなのですけれども、まず、こちらの用量なのですが、この試験の前に行われた 2 週間の試験によりまして、この用量が設定されたということでした。実際の毒性試験のいろいろなパラメーターは、こちらのほうに書かせていただいたとおりなのですけれども、このほか、例えば臓器重量などで精巣や精巣上体が低用量で、微細に比重量がわずかに減少したなどの記録もされているのですが、用量相関性がなかったり、あるいは非常に微細な変化であったりということで、最終的なところでは 13 ページの 12 行目なのですけれども、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされているというふうに、試験担当者らはまとめております。本専門調査会としましても、高橋先生とも話し合いをさせていただきまして、本試験における被験物質の NOAEL は、最高用量である 1.8% というふうに判断をいたしました。

以上です。



○今井田座長 ありがとうございます。

石塚先生、私から質問なのですが、今の最高用量が 1.8%で試験が行われており、その最高用量である 1.8%で何も出ていないわけですよね。だから、最高用量を NOAEL とするということなのですが、この用量設定したときに、まず、最初に preliminary な実験を行って、そして用量設定をしていると思います。それで例えば 5% ぐらいで体重増加抑制があったとか、何か、その辺の情報はありますか。1.8%の用量設定は中途半端というか、根拠がはっきりしません。

○石塚専門委員 すみません、私が調べた中では 1.8%が最高用量で前回の試験も行って、毒性的なデータは一切得られなかったということで、今回、同じ値を使ったというような記載がこの資料の中ではないので、ありました。

○今井田座長 最高を 1.8%から始めてということですね。これより高い用量の preliminary なデータはなかったということですね。

○石塚専門委員 私の手元にある 2 週間のものではないということです。

○今井田座長 わかりました。酵素ですので、最高が 1.8%ぐらいまでしか持っていけないのかなと思ったのですが、その辺はわからないのですね。なぜ、もう少し高い用量でやらなかったのかなというのが素直な疑問ですのでお聞きしたのですが、そのほか、何かございますか。お願いします、三森先生。

○三森委員 酵素類の評価方法ということで、最高用量に limitation がかかっているというのであれば、1.8%以上の毒性試験をしても仕方がないと思うのですが、そこについての情報がないですね。この剤がアミノ酸に全部、分解されて吸収されるかどうかかわからない状態で、もし、違うものが入っていた場合は可能な限り、投与量を上げて毒性が見られるところを最高用量にとるのが普通の毒性評価法であると思いますので、その辺を確かめられるほうがよろしいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

私も気になるので、最高用量を 1.8%にした理由があると思うので、確認してもらいましょうかね。適切な回答が来るかもしれませんが、酵素だからという特殊な事情で 1.8%までしか最高用量を持っていかれなかったのだという、そういう理由があるのかもしれませんが。それならそれで、その情報が必要だと思いますので、その点も要請者のほうに確認していただきたいと思います。事務局、よろしいですか。

○伊藤係員 承知いたしました。

○今井田座長 お願いいたします。

そのほかはよろしいですか。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今のはまさにそのとおりで、そもそも、遺伝毒性のところでおっしゃったように、このものがすべてオリゴペプチドになっているのであれば、我々として 90 日試験のデータを要求はするけれども、極端な話なくてもいいわけですね。だけれども、今のわからない状態で議論すること自体に意味があるのかと私は思います。それはそれとし

て、もちろん、三森先生、それから、座長がおっしゃったことは当然必要なことだと思います。

それから、それに加えて、ここで幾つか出ている尿の結晶は数値で見ても、ほとんど、それこそ全く軽微な評価なので、おっしゃるとおりでよろしいかと思うのですけれども、**monocyte** の増加は一過性とはいえそこそこのレベルであるのと、それから、最終段階での **basophil** の減少でしたか、それに関しては確かに軽微であるけれども、必ずしも全くあり得ない変化ではないと思いますね。毒性学的に意義がないかどうか、この変化の度合いだけでは言えないと思います。さらに、この **CRO** が毒性学的意義がないという根拠にしている背景データについて、変化がその範囲内だから毒性学的意義がないと書いてあるけれども、その背景データがわからないから評価ができない。なので、確かに軽微な変化ではあるけれども、本当に毒性学的に意義がないかどうか、あるいは意義がないとした **CRO** の、あるいはそれを認めた評価等要請者の判断が正しいかどうかは、背景データを見せてもらわないと判断できません。

○今井田座長 ありがとうございます。今の話は、背景データも含めて見せてくださいと、そういうことですね。

○中江専門委員 はい。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、それも含めて追加資料を要求したいと思います。事務局、よろしいですね。

○伊藤係員 承知いたしました。

○今井田座長 お願いいたします。

では、そのほかはよろしいですか。では、引き続いて「生殖発生毒性」のところ、江馬先生、コメントをお願いできますか。

○江馬専門委員 記載のとおりで、これも最高用量 1.8%までの混餌投与で影響はなかったという結果になっています。用量設定は 2 週間の試験結果から、用量設定をしたということです。「反復投与毒性試験」と同じだと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の「生殖発生毒性」のことに关しまして、何かコメントはございますか。よろしいでしょうか。どうぞ、お願いします。

○前田評価調整官 事務局から、1 点、確認をお願いします。13 ページの 24 行目でございますが、各群 25 匹ということですが、雌雄の記載がございません。これは雌ということではよろしいでしょうか。

○江馬専門委員 そのはずです。確認して違っていたら考えます。

○今井田座長 これは記載を追加していただきたいと思います。ありがとうございます。

よろしいでしょうか。では、次に進みたいと思います。次は 14 ページからの「アレルギー性」のことでございます。まず、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○伊藤係員 引き続き、どうぞよろしくをお願いいたします。

14 ページの 6 行目、「④アレルギー性」でございます。本品目がヒトに対するアレルギー性を有するという知見は、現時点では報告されておりません。本品目は遺伝子組換え微生物を利用して製造され、有効成分がたんぱく質であることから、「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準」を参考に、①既知のアレルギーとの構造相同性及び②物理化学的処理に対する感受性に関する事項について考察を行うこととしております。

14 行目、「a. 既知のアレルギーとの構造相同性」でございます。指定等要請者の報告によれば、相同性検索機能を備えているたんぱく質データベースとして、網羅性が高いと考えられている SDAP を用いて、FAO/WHO のガイドラインに沿って、6、7 及び 8 アミノ酸配列の連続一致検索、並びに 80 アミノ酸配列で 35% 以上の相同性を示すものの検索が実施されております。その結果、6 アミノ酸配列が連続一致する既知アレルギーたんぱく質が 2 件認められましたが、7～8 アミノ酸配列が連続一致するものはなかったとされております。なお、6 アミノ酸配列以下の連続一致は、アレルギー性の有無とは関係ない偶然の一致の範囲内と判断できる可能性が高いとされております。また、指定等要請者の報告によれば、80 アミノ酸配列で 35% 以上の相同性を示すものの検索については、認められなかったとされております。

続いて 32 行目、「b. 人工消化液による分子量又は免疫反応性の変化」です。これについては、人工消化液による分子量又は免疫反応性の変化に係る試験は実施されておりませんが、指定等要請者は上述のとおり、ペプシン、トリプシン及びキモトリプシンの酵素分解でオリゴペプチドまで分解されるということが示唆されると報告しております。

続きまして、15 ページ、3 行目、「c. 加熱処理による免疫反応性の変化」ですが、こちらに関する試験は実施されていないとされております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、この「アレルギー性」のことに关しまして、きょう、専門参考人として来ていただいている手島先生のほうからコメントをいただきたいと思ひます。よろしくお祈ひします。

○手島専門参考人 まず、「a. 既知のアレルギーとの構造相同性」ですけれども、これは SDAP というデータベースを用ひまして、6、7、8 アミノ酸の連続一致検索、それから、80 アミノ酸配列で 35% 以上の相同性を示すものを検索するという二つの項目でやっけていまして、6、7、8 アミノ酸の連続一致に関しては、6 アミノ酸の連続一致だけが見られたということで、7、8 残基では一致が見られていないということがあります。それから、80 アミノ酸配列で 35% 以上の相同性を示すものが見られなかったとありますので、両方から考へて他のアレルギーとの相同性は低いということで、この表現でよろしいかと思ひます。

それから、「b. 人工消化液による分子量又は免疫反応性の変化」ということなのですけれども、これは先ほどの 10 ページのところでもございましたけれども、ExPASy とい

うシミュレーションを使った解析だけ行っているということですので、時間のファクターを入れるという意味で、人工消化液を使った分解性試験をしていただきたいと思えます。

それから、「c. 加熱処理による免疫反応性の変化」ですが、特に行っていないということなのですけれども、文献 23 では熱をかけたときに、70℃以上の熱で酵素活性が失活するというデータもございますので、この部分はあえて加熱処理による免疫反応性の変化を調べるというところまでは、行わなくてもいいのではないかと思います。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

ただ今の手島先生のコメントについて何か御意見はございますか。よろしいですか。

「アレルゲン性」のところで「a」に出ている構造相同性に関しては、これでいいでしょう、ということですね。ただ、「b」のところは最初の「体内動態」のところでもありましたけれども、結局、消化性試験をやらないと判断しにくいのではないかと、思うところだと思います。

手島先生、お聞きしたいのですけれども、「a」の構造相同性のところで 6 アミノ酸配列、7 アミノ酸、8 アミノ酸とあるのですけれども、6 アミノ酸で既知アレルゲンたんぱくが 2 件あったということなのですけれども、これは、ここにあるような書き方で、いわゆるここにはノイズとあるのですけれども、ノイズの範囲と判断できる可能性が高いという表現なのですが、これでよろしいのですか。

○手島専門参考人 一般論としては、そのような形になります。今は 8 残基まで一致が見られると、epitope になる可能性が高いというふうなことで、アミノ酸配列が既存の epitope などと一致するかというところまで、見ていただくという必要があるのですけれども、6 残基ですとかなりで false positive というのが多くなるということで、ノイズという言い方ですが、epitope と一致するかというところまでは求めていないということでございます。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。7 アミノ酸配列、8 アミノ酸配列のほうではなかったということで、それで大丈夫だろうという、そういうことですね。ありがとうございます。

これも結局、先生、普通というか、本来でしたらアレルゲン性の問題、「a」「b」「c」の最後のところでまとめとしまして、本専門調査会としての判断として、アレルゲン性は云々、という文言が入るわけですけれども、現時点では先生が言われたように「b」のところがクリアされていないので、それを待ってからまとめを考えていただくということよろしいですか。

○手島専門参考人 わかりました。

○今井田座長 よろしく願いいたします。

ほかは何かございますか。どうぞ、江馬先生。

○江馬専門委員 先ほどの予備試験のことなのですが、予備試験のドーズは出ていません。「反復投与毒性試験」の予備試験も 14 日間の予備試験の結果でドーズを決めたという記載だけです。

○今井田座長 だから、最高が 1.8……。

○江馬専門委員 いいえ、最高を 1.8%にただけです。

○今井田座長 その根拠の記載がないということですね。わかりました。だから、それもお聞きしようということですね。ありがとうございます。

すみません、戻って、「アレルギー性」のところで何かございますか。よろしいでしょうか。では、これもまた、追加資料要求をするということで、結論は出せないということですね。よろしいでしょうか。

それでは、さっき、申しましたけれども、人工消化液を用いた消化性試験について「体内動態」のところでその試験が必要であるということですが、ここの「アレルギー性」のところにおいても、同様にこの結果を見て判断するというにしたいと思います。お願いします。

○山添委員 さっきの件なのですが、もう一つ、動態に絡んでくれば、糖鎖がついていると記載がされていますよね。したがって、酵素が働くかどうかというのは、糖鎖が入った場合のことを想定していないと思うので、カッターのいわゆるモデルシミュレーションソフトでは、したがって、実際に人工胃液と人工腸液でのデータを出す必要があるというふうに、記載をしておいたほうが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。コンピュータシミュレーションだけのデータでは不十分ではないかということの一つの根拠といいますか、それに、今、山添先生に言っていただいたことを追加して追加資料要求に回したいと思います。ありがとうございます。

あと、よろしいでしょうか。

それでは、次に進みたいと思いますが、「一日摂取量の推計等」、それから、「国際機関等における評価」に関して、です。これも事務局のほうから説明してください。

○伊藤係員 引き続き、よろしくお願いいたします。

15 ページ、7 行目、「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」をご覧ください。本品目が使用される可能性のある食品（群）に対する本品目の使用量及び最終製品中の残存量を、2008 年の JECFA の評価の際に使われたものと同様の、19 ページの別紙 3 のデータから、指定等要請者は、平成 21 年国民健康・栄養調査から得られる食品（群）の一日摂取量と最終製品への最大残存酵素量とを合わせて、本品目の推定一日摂取量を推計しています。その結果、15 ページの 12 行目、0.549 mgTOS/kg 体重/日と算出しております。

続きまして 16 行目、「Ⅳ. 国際機関等における評価」でございます。

「1. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）における評価」、2008 年、JECFA は本品目について、13 週間反復投与毒性試験における NOEL、1,038 mgTOS/kg 体重/日と、最も保守的な推定を行った場合の一日摂取量 4.1 mgTOS/kg 体重/日とのマー

ジンが約 250 であることをもって、GMP に従って特定の目的で使用される限りにおいては、ADI を「特定しない (not specified)」と結論しております。

25 行目、「2. 米国における評価」、米国では 2007 年 3 月、本品目は GRAS 物質であるという届け出に対して、異論はないという旨の回答をしております。

30 行目、「3. 欧州における評価」、EU (フランス及びデンマークを除く) では、加工助剤たる酵素は添加物としては規制されていませんでしたが、概要のところでも述べましたが、2008 年に公布された規則により、今後、規制の対象となる見込みだということです。36 行目、加工助剤たる酵素を規制しているフランスにおいては、2007 年 5 月、AFSSA において安全性に懸念がないと評価されております。同じく加工助剤たる酵素を規制しているデンマークにおいては、2007 年 9 月、スイスにおいては 2008 年 6 月に、それぞれ添加物として使用が認められております。

16 ページ 4 行目、「4. その他の国における評価」、豪州、ニュージーランドにおいては 2008 年、FSANZ において本品目について安全性に懸念がないと評価されております。

8 行目、「5. 我が国における評価等」、我が国において、アスパラギナーゼは添加物としては使用が認められておりませんが、*A. niger* を基原とする添加物としては、上述のとおり、種々の物質が「既存添加物名簿収載品目リスト」に掲げられていることから、既に *A. niger* を基原とする添加物が食品の加工等に使用されてきているものと考えられます。

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、15 ページ、「一日摂取量の推計等」のことにに関して、ですけれども、森田先生、コメントがございましたらお願いします。

○森田専門委員 まず、「一日摂取量の推計等」のほうですが、資料 1-1 の 7 ページを見ていただけますでしょうか。(12) 番のところに「食品中の食品添加物の分析法」という項目がございます、「本品は、使用基準を設定する必要がないと判断されるため、食品中での本品の定量法の設定は必要ないと考えられる」ということで、基本的に食品中の残存量ははからないとしております。また、実際問題として、「本品は、食品加工の際の熱処理により酵素活性が失活され、食品の常在成分となってしまうため定性的に確認する方法の設定も困難である」というように書いておまして、食品中の残存量がまずわからないという前提に立っております。先ほど手島先生からもお話がありましたように、70℃で失活するというのは JECFA の評価書でも書いてあるのですけれども、それ以下の温度でどうなるかというようなことは、特に JECFA のほうでは述べられておりませんでした。

同じく資料 1-1 の 15 ページのほうに、実際に JECFA の評価書を写した表がありまして表 2 と表 3 になりますが、JECFA のほうの評価書では、添加量に関しても設定しな

いとされていますが、考え得る添加量を計算しまして、その添加量が最終製品による原料量ということで、原料が残っているものに添加物がそのまま食品中にほぼ残ると考えた上での計算になっております。例えばポテト製品でありますと 15,000 ASPU/kg を入れて、ポテトそのものを食べる場合もありますので、それが 100%、食品中に残存していると考えた上で計算されています。すなわち、酵素が失活されず、そのまま残って、それをそのまま食べてしまったというような状態で計算されておりまして、それを日本人の平均摂取量の推定平均一日摂取量という形で掛けて求めておりますのが、0.549 mgTOS/kg 体重/日というような値になっております。

評価書（案）の 15 ページの「国際機関」のほうの 20 行目に、JECFA のほうの一日摂取量が 4.1 mgTOS/kg 体重/日となりまして、これが保守的な推計となっておりますが、これは 95 パーセントイルをとったときの値です。JECFA のほうでの平均摂取量での計算値ですと、3.7 mgTOS/kg 体重/日という形で、おそらく摂取量の関係だと思いますが、同じ計算をしても、桁としては日本より 10 倍近く高いような値が出ております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の森田先生のコメントに関しまして何かございますか。よろしいですか。

森田先生、評価書（案）のところに別紙 3 があるのですね、評価書（案）19 ページ。今、先生が説明していただいた資料 1-1 の 15 ページの表 2……。

○森田専門委員 資料 1-1 の 15 ページの表 2、表 3 を一番高い値を用いて、わかりやすく整理していただいた形になっております。資料 1-1 の 15 ページの表 2 が評価書（案）の別紙 3 の表 1 に対応しております。

○今井田座長 最高値のほうへ出てきているということですね。これで、先生、こちらの評価書（案）のほうの別紙 3 表 1 のタイトルが「本品目の使用量及び最終製品中の残存量」となっているのですけれども、これは正しいのですよね。

○森田専門委員 JECFA の計算ではこのような形で計算したと。実際には測定はできないし、それから、添加量も決められておりませんので、推定として、このぐらい添加された場合で全く失活しなかった場合に、これぐらい食品に含まれるという形で計算された値になっております。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

ほかはよろしいですか。なければ、次の「国際機関等における評価」なのですけれども、ここはいつも久保田先生にコメントをいただいていると思うのですが、久保田先生からのコメントはございますか。

○伊藤係員 久保田先生には、事前に評価書（案）のほうをチェックしていただいております。今、お配りの資料のような書きぶりで問題ないというコメントをいただいております。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、全体を通じて結構ですけれども、追加のコメント、追加の発言はございますか。よろしいですか。

では、本品目、*A. niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼについてですけれども、幾つか追加資料要求が出てきたと思います。思い出せる範囲だけで言っていましようか。マイコトキシンに関連したフモニシンについてのこと、それから、「動態」のところと、それから、「アレルギー性」のところから出てきましたけれども、消化性試験の追加をお願いするという、それから、「反復投与毒性」で最高投与量を 1.8%と設定しているのですけれども、その根拠といいますか、その理由についてのコメントを求めるといふことと背景データの提出を求めるといふこと、あとは何かありましたかね。

○伊藤係員 あと、「体内動態」のところの⑤の考察のし直しということをお願いいたしますと理解しております。

○今井田座長 そうでした。「体内動態」の⑤のところの考察をし直してほしいということですね。

それでは、それらの資料要求をするということで、その追加資料が整いましたら、また、引き続き審議をしたいと思っております。ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について事務局のほうから説明してもらえますか。

○伊藤係員 御審議をありがとうございました。必要な資料の準備ができ次第、また、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。よろしくお願ひいたします。

それでは、本日の議事(2)になりますけれども、ポリビニルピロリドンでございます。このポリビニルピロリドンに係る食品健康影響評価についての審議に入りたいと思っております。

これは前回まで行ってございまして、ポリビニルピロリドンに含まれておりますヒドラジンの審議を行ってまいりました。ヒドラジンに関しましては、また、追加の資料が得られるかどうかを確認してもらおうということで行っていたと思うのですけれども、この点に関しまして事務局のほうで何か情報は入っておりますか。

○中矢係長 現在、調査中です。

○今井田座長 わかりました。では、まだ、その点は回答が来ていないということですね。

では、ポリビニルピロリドンにつきましてはヒドラジンのほかに、アレルギーの問題、それから、NVP、ポリビニルピロリドンのモノマーの発がん性の問題もあったと思っております。今回は、その点について審議を行いたいと思っております。まず、アレルギー性の件について、ぜひ、きょうは手島先生がおられるので審議したいと思っております。事務局のほうから説明をお願いいたします。

○中矢係長 よろしくお願ひいたします。資料 2-1、2-2、2-3 を用いて審議をお願いしたいと思います。

まず、資料 2-2、「添加物評価書(案)ポリビニルピロリドン」3 ページをご覧ください。審議の経緯を御説明いたします。本品目は 2005 年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り、2006年の第37回専門調査会から2007年の第40回添加物専門調査会まで去年10月の111回専門調査会から今回の115回添加物専門調査会まで、審議を行っているものでございます。今回は、座長がおっしゃったとおり、アレルギーに関して審議をお願いしたいと思います。

まず、資料2-1の12ページⅢ番、「補足資料要求3について」をご覧ください。アレルギーに関する補足資料の提出依頼に対し、厚生労働省より返ってきた回答でございます。提出依頼した補足資料の内容は、「ヒトにおいてPVPを摂取することにより、アナフィラキシーが発症している例が見られる。このため、PVP摂取によるアナフィラキシー発症に関する文献について検索を行い、結果について考察すること。また、当該事象に関して、海外ではどのような評価がなされているか確認すること」です。

それに対する回答として、12ページから17ページにかけて症例報告を提出いただいております。また、18ページからはアレルギーに関しまして考察をいただいております。18ページの「2. 考察」をご覧ください。「国内外の文献検索の結果、PVPを含有する内服薬摂取によりアナフィラキシーが発症したとする報告があり、スクラッチ試験、抗原抗体反応試験などによって原因物質がPVPであることが確認されている。外皮用殺菌消毒剤、ポビドンヨード液の有効成分であるポビドンヨードはPVPとヨードの錯体化合物であるが、副作用として接触性皮膚炎などのアレルギー反応や、まれにアナフィラキシーを起こすこと、原因物質はPVPであることが知られており、今回の調査でもアナフィラキシー発症報告が国内外で検索された」とのことです。

また、19ページの「3. 海外における評価」をご覧ください。「本品のアナフィラキシーについて国際機関及び公的機関における評価についての情報は得られなかった」とのことです。

これらの情報をまとめて評価書（案）に記載をしております。資料2-2の17ページ35行目からの「アレルギー誘発性」に関する記載をご覧ください。読み上げます。

「PVPを含有する医薬品等の使用によるアナフィラキシーの発症について、複数の症例報告があり、PVPが原因物質であると示唆されている。いずれの症例報告においてもPVPの摂取量に関する認められなかった」として、参考文献を23～35としております。

この参考文献の23～35の概要を資料2-3に記載しております。すべてPVPを含有する医薬品等の使用によるアレルギーの発症に関する症例報告であり、PVPが原因物質であると示唆されているものでございます。

資料2-2の19ページ6行目から、アレルギーに関するまとめを記載しております。「以上より、本専門調査会としては、PVPを含む医薬品等の経口摂取によるアレルギー発症事例がまれであるが認められることから、PVPのアレルギー誘発性を否定することはできないと判断した。また、認められた症例報告にはいずれも用量に関する記載がなく、アレルギー誘発性を示す用量を特定することは困難と考えた」としております。

一たん、座長にお返しいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、この「アレルギー誘発性」のことに关してですけれども、手島先生、コメントをお願いしたいと思います。よろしくお願ひします。

○手島専門参考人 PVP に関してなのですが、資料 2-1 の 19 ページの「3. 海外における評価」というところの項目の下から 4 行目から読み上げたいと思うのですが、  
「食品への広範な使用の中で、経口摂取でのアナフィラキシーは極めてまれな事象であること、皮膚接触アレルギーについても発症はまれで、その機序は“sensitizer”（感作体）としての作用ではないと思われることから、本物質の医薬品、食品への使用は一般的には安全であると考える旨が述べられている」とあるわけなのですが、ここで言う sensitizer でないというところが一つのポイントかとは思ひます。この PVP のアレルギー性に関しては、こちらの補足文献 21 にいわゆる総説的な形で書かれていて、資料 2-1 の 18 ページに補足文献 21 に書かれていることをまとめたものが「1.」番から「7.」番ということで書かれているのですが、その中で「6.」番目のほうに書いてあることは、「抗原性規定因子が繰り返す他の直鎖の分子と異なり」ということですが、「PVP は T 細胞非依存性の反応を起こす」ということが書いてあります。T 細胞非依存性に 19S という IgM という抗体産生を引き起こすということが述べられています。

それから、もう一つ、ここには書かれていないのですが、補足文献 21 の中にはいわゆる感作性物質ではないということ、感作性物質の感作性を調べる際にはマウスの膝下リンパ節を用いて被験物質を足踵に皮内投与した後のリンパ節の増殖試験というものを行うのですが、そういうものでは陽性を示さないということが書いてあります。したがって、PVP は、通常の T 細胞依存性の感作性物質というものではないということが示されているわけです。ですから、それ自身がいわゆる感作性は持たないのですが、いわゆるアレルギーを誘発する、あるいはそれを助けるというふうな作用があるというふうな解釈ができるのではないかと思ひます。

それから、今回、示していただいた文献、資料 2-3 のほうに書かれているのが経口のみによる感作事例が半数ぐらいで、あとは関節内に投与された場合、経皮による場合というふうなことで、恐らく医薬品の使用としては非常に幅広く使用されていると思われるのですが、こういうアレルギー症状が起きたということが大体 13 症例ですか、使用頻度の中からいけば、それほど高い発生率ではないのではないかと考えられます。

ですが、確かに先ほど資料 2-2 の評価書（案）の中でまとめられたように、アレルギーの誘発性というのを否定はできないので、評価書（案）、資料 2-2 の 19 ページの 6 行目でございますけれども、PVP を含む医薬品等の経口摂取によるアレルギー発症事例がまれに認められるということで、PVP のアレルギー誘発性を否定することはできないという表現をせざるを得ないと思ひます。ただ、「海外における評価」の最後の項目で述べられていますが、本物質の医薬品、食品への使用は一般的には安全であるというふうに考えていいのではないかとこのように思ひます。ただし、確実に表示をするということ、

そういうものが入っているということを確実に使用者に知らせることは必要があるのではないかというふうに考えます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

医薬品の使用でこれが用いられて、PVP が原因と思われるアナフィラキシーも起こっているのですよね。アナフィラキシーまで発症しているということは、アレルギー反応としては結構重篤なアレルギーと理解してよろしいですか。

○手島専門参考人 アナフィラキシーという全身症状という意味では強い症状と思います。回復はしているのですけれども、確かにアナフィラキシーが出るということは多臓器に影響が出ますので、そういう意味では強い症状が出てきているとは思いますが。

○今井田座長 それと、通常のアレルゲン物質というか、アレルギー誘発性物質と異なるということであると思うのですけれども、例えば T 細胞に関しては非依存性の物質であるとか、こういうものというのは、アレルゲン性の物質としては間々あるものなのですか。これは何か特別な感じなのですか。

○手島専門参考人 最初、アレルゲン性と言われていたのをアレルギー誘発性というふうに直していただいたという経緯はあるのですけれども、アレルゲンといいますと感作性がある、それ自身がたん白と結合しやすいとか、そういうふうな性質があるものなのですが、こういう T 細胞非依存性の物質というのは、そういうメカニズムを持つ物質は、それほど多くはないのではないかと思うのですけれども。

○今井田座長 わかりました。

それと、今、言われたのですけれども、評価書（案）のところの 17 ページですか、35 行目のところで「アレルギー誘発性」という言葉を使っていますよね。これは、ほかの評価書との絡みがあるのですけれども、「アレルギー誘発性」という表現は、このような場合に普通に使う表現と異なると思うのですが、あえてこのような表現が使われているということでもいいですか。

○手島専門参考人 IgE 抗体が確実にできているとかいうふうなところのまだメカニズムがよくわからない部分がありますので、あるいはダイレクトにヒスタミン遊離を促すケースもまれにあるということで、いわゆる感作性物質とはちょっと違うので、そういう表現をとらせていただいたというふうなところなのですが。

○今井田座長 ありがとうございます。

ほかの評価書では、アレルギーの記載は「アレルゲン性」などだと思いますが、ここでは「アレルギー誘発性」になっています。今のお話で、先生の意図はよく理解できたのですけれども、どうでしょうか、「アレルゲン性」など、通常、使われているタイトルのままではまずいですかね。

○手島専門参考人 タイトルは「アレルゲン性」でよろしいかと思います。評価書（案）ですと 19 ページのまとめの部分は、アレルギー誘発性という言葉で。

○中矢係長 了解しました。

○今井田座長 よろしくお願ひします。

それと、最終的な結論のところ、PVP はアレルギー誘発性を否定することはできないと、だけれども、誘発性を示す用量を特定することは困難、ということなのですけれども、資料 2-3 のところで 13 症例をまとめていただいているのですけれども、全部、医薬品での使用ですよ。医薬品で使っているのに、摂取量に関する情報はなかったと。医薬品だとその摂取量が何かわかりそうな気もしないではないのですけれども、わからないのでしょうか、事務局のほうで何か。

○中矢係長 文献に基づくものですので、文献にその記載がなかったということでございます。

○今井田座長 なるほど、わかりました。文献でこう書いてあったと。了解しました。

ということで、手島先生、アレルギーの誘発性がないところの閾値といいますか、用量を求めて、それをもとに ADI を計算するとか、そういうことは難しいという、そういう結論ということでよろしいですか。

○手島専門参考人 アレルギーの場合、なかなか、ADI を求めるのは難しく、ペニシリンですかね、で求めているケースがあるかと思うのですが。

○今井田座長 何という剤で求めているのでしょうか。

○手島専門参考人 ペニシリンのケースです。比較的、明らかな動物なんかでもアレルギー症状を引き起こせる物質なのですが、なかなか、まれに起きる症例の場合の ADI というのは非常に難しいというのが現状で、アレルギーの立場から ADI を求めているというのはなかなか難しいのではないというふうに。

○今井田座長 ありがとうございます。わかりました。了解いたしました。

それと、例えば医薬品等で使われているわけですけれども、アナフィラキシーの発症について文献で 13 症例が出ているわけですけれども、これの発症する頻度については関連する企業に問い合わせてわからないものではないでしょうかね。

○手島専門参考人 そのあたりは事務局のほうで。

○今井田座長 何か、そういう情報はありますか。

○中矢係長 現在、頻度に関する情報はありません。

○今井田座長 では、これを問い合わせてもらったら、ある程度、つかめるものですかね。難しいですか。

○手島専門参考人 イソジンとか、かなり普通に使われている薬ではありますし、なので。

○今井田座長 どうでしょうね。どうぞ。

○頭金専門委員 例えば治験の際に発生するくらいの高頻度で起こる反応でしたら、頻度が算出できるのですけれども、市販後の調査でしか出ないような低頻度ですと、発生頻度を算出することはなかなか難しいです。すなわち、市販後調査では分母がわかりません。医薬品とはいえ、1 万人に 1 人とか、数千人に 1 人という頻度を算出するのは難しいと思ひ

ます。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。多分、問い合わせてもわからないだろうという御意見だったと思いますので、それはやめておきましょう。

そのほか、何か、このアレルギー誘発性といいますか、アレルゲン性のことについてコメントはございますか。三森先生、お願いします。

○三森委員 評価書（案）では赤字で削除されてしまって、残っているところだけを読んでいくと、結局、PVP のアレルギー誘発性が否定できないというのはよいのですが、もう少し何か説明が必要ではないかと思うのです。資料 2-1 の 17 ページの一番下で Critical Review を Robinson らが書いていますが、先ほど、手島先生がおっしゃったように、18 ページのところに「1.」から「7.」まで要約されていますうちの先ほど説明があった「6.」番目、「抗原性規定因子が」というところの、T 細胞非依存性の反応を起こすとか、「5.」番目のイヌのところ、免疫反応を介するものではなくて、ヒスタミン濃度を上昇させて肥満細胞からヒスタミンが放出されてくるなど、そのような総説があるので、その辺の文章を記述しておいたほうが、評価書としては皆さんが読む場合には理解してくれるのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。

手島先生、いかがですか。

○手島専門参考人 わかりました。少し文章を考えます。追加させていただきます。

○今井田座長 ありがとうございます。

森田先生、どうぞ。

○森田専門委員 全部を見ているわけではないのですけれども、資料 2-3 のほうにこういった症例をまとめていただいているのですけれども、実際問題としては恐らくもっと多くの例があるのではと考えます。例えばここに引かれている資料 2-3 に載っている補足資料 33 というのは、ここの資料の中には入っていないのですけれども、その補足資料 33 の症例報告の中にも、PVP による I 型アレルギーというような表をまとめたものが載っておりまして、ここでも全部、プリックテストをして確かめているものだけが載っているのですけれども、その症例がざっと見た中でも、2-3 の一覧には上がってきておりません。今回は多分、厚労省が出してきた補足資料分だけになっていて、会社資料なんかでは三つの例しか挙げておりませんが、実際、ここに載ってきている参照資料の中のものと照らし合わせると、もっと多くの数が、恐らく症例報告としてはされているということもわかると思います。先ほどからお話がありましたように、もう少し細かく書いていただいて、確かに非常にたくさん使われていることを考えれば、症例はまれだといえるかも知れませんが、ある意味、一般の医薬現場でも非常によく知られているアレルギーだということで、これだけたくさん報告があるというようなことも含めて、書いていただければ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。

三森先生の意見と合わせて、もう少し書きぶりを追加したほうが良いということでございます。ずばずばと切れているところがたくさんあるので、そこら辺を追加してわかりやすい文章にしたいと思います。

それで、アレルギーのことですので、少し確認しておきたいのですが、今まで添加物専門調査会でやってきて、添加物として使用されているものの中で、例えばアレルギーのデータを基準にして、アレルギーのデータをもとにして ADI を設定したとかいう事例は今まであったのでしょうか。事務局のほう、お願いします。

○中矢係長 添加物専門調査会で評価してきた添加物につきまして、そのような前例はございません。

○今井田座長 前例はないということですね。ありがとうございます。

では、例えば既存添加物の中では、いわゆるアレルゲン物質を含んでいるものというものはあると思うのですね。そういうようなものは、今までどのような処理をされてきているのか、その点は情報がありますか。

○中矢係長 アレルゲン物質を含む添加物につきましては、消費者庁で、表示を義務付ける措置をとっているようです。例えば卵や乳製品、小麦などが由来の添加物を使用している場合は、そういった添加物を使用していることを表示しなければならないようになっていきます。

○今井田座長 表示する義務というか、表示をしなければならないということで処理しているということですが、もし、例えば、今、審議しているポリビニルピロリドン、これが許可された場合、これに関してはどのような処置がされることが予想されるのですか。

○中矢係長 今、私が例に挙げました、卵、乳製品、小麦などを含む添加物ですが、卵、乳製品、小麦などはアレルゲン性がある特定原材料と呼ばれておりまして、アレルギー症状の頻度や重篤性などに関する研究結果をもとに、リスク管理機関の審議会において、その該当性について決定されているようです。今回のこのポリビニルピロリドンがそれらと同様の扱いになるかどうかは、リスク管理機関の決定事項ですので今はわかりません。

○今井田座長 どうぞ、手島先生。

○手島専門参考人 確かに特定原材料の場合は、たん白質ということがありまして、その場合には測定法の感度の関係もありまして、グラム当たり 10  $\mu\text{g}$ 、10 ppm という数値を出して、それで、大体 95%の方はそれ以下であれば感作が起きないというふうな、惹起が起きないというふうな数値があつて、それを今、数値として出して、それ以上の場合、表示するよということにはなっているのですが、今回の PVP の場合は低分子物質ということがありまして、症例がまれだというふうなこともありまして、同じような下限値を設けられるかということは、まだ……。

○今井田座長 難しい。

○手島専門参考人 若干、たん白質のアレルゲンの場合とは状況が違うかなというふうな

思いますけれども。

○今井田座長 ありがとうございます。

アレルギー性のことに関して何かコメントはございますか。現時点で我々が今、得ている資料に関しましては、先ほど資料 2-3 がありましたけれども、13 症例ぐらいですか、森田先生から追加の話が出ましたけれども、症例報告が数報あるということと、それから、メカニズムに関して少しコメントがございましたけれども、そういうものがあるという状況、そして、アナフィラキシーも起こっているということで、重篤性もあるかとは思いますが。その頻度を先ほどから聞いていますけれども、頻度に関してはわからないと、不明という状況なのですね。この扱いについてどのようにしていったらいいか、どうですかね。手島先生、何かコメントはございますか。

○手島専門参考人 確かに先ほどおっしゃられたように、もう少し症例報告を整備するということとか、あるいはメカニズム的なところも加えるという形で、評価書的にはそういう形をまず整備するということだと思うのですが、あとは……。

○今井田座長 例えば追加資料や追加のデータ等を要求した場合に、そういう新たな知見は得られるでしょうか。

○手島専門参考人 新たというか、先ほどの文献にあるような症例が、少し増えてくるとことはあるかと思えます。それでも、症例の頻度が低いと思えますので、表示は必ずすることは必要と思えますが、規制の数値まで求めるのは難しいかと思えます。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

このアレルギーに関しまして、ほかに何かコメントはございますか。よろしいですか。

では、このアレルギー性のことに関しては、まとめとしてはアレルギー誘発性を根拠にして ADI を求めることはできないだろうと。ですけれども、アレルギー性があるかもしれないということで、何らかの対応をリスク管理機関に求める、という対応でよろしいでしょうか。三森先生、どうぞ。

○三森委員 添加物ではないのですが、動物用医薬品でベンジルペニシリンがありますけれども、あれについては、JECFA で評価されています。それで、最終的にどうしたかといいますと、ペニシリンアレルギーの患者さんの治験データを利用して、どの用量でアタックするとアレルギーショックが起こるのかとのデータを引用してリスク管理という形で、何  $\mu\text{g}$  以下に抑えるという形で評価しています。これはリスクアセスメントではなくリスクマネジメントになっていますが、そういう形で JECFA が評価しているものがあります。

したがって、ADI は出せないけれども、リスク評価としてはそういうことでいいのかもしれませんが、リスクマネジメントとしてどうするのかを決めてもらう必要があると思えます。先ほど手島先生がおっしゃったように  $10 \mu\text{g}/10 \text{ g}$  が一つの尺度で、それよりも摂取量が少なければ、それほど問題はないとか、リスク管理サイドのお話になるのではないかと思います。JECFA でそのレポートは手に入りますので、参考で見ても必要はあるかもしれません。

○今井田座長 ありがとうございます。

そこら辺のデータというか、資料を参考としたいと思いますが、このリスク評価としては先ほど申し上げたようなことになるのではないかと思います。

そのほか、コメントはございませんでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、このアレルギーのところは、一応、これで区切りをつけたいと思います。よろしいですね。

では、引き続きましてこの NVP の発がん性についての審議に入りたいと思います。どうぞ。

○磯部評価課長 アレルギー誘発性について先ほど座長のほうから、アレルギー誘発性を根拠にして ADI を求めることはできないのだけれども、何らかの対応はリスク管理機関に求めるということではないかというお話があったので、そういう結論という理解をしておけばよろしいでしょうか、事務局サイドとして。

○今井田座長 それでよろしいのではないのでしょうか。皆さん、いかがでしょうか。ありがとうございます。

では、NVP の発がん性のところについて、事務局のほうから説明をお願いします。

○中矢係長 よろしくをお願いします。

資料 2-2 の 7 ページの「5. 性状等」をご覧ください。23 行目に、添加物「ポリビニルピロリドン」の純度試験の項目に「残存モノマーが 0.001%以下（1-ビニル-2-ピロリドンとして）」とございます。つまり、この PVP は高分子なのですけれども、モノマーが不純物として含まれており、モノマーの安全性に関して補足資料提出依頼をしております。

資料 2-1 の 6 ページ「II 補足資料要求 2 について」をご覧ください。提出した補足資料の内容は、「提出された資料から NVP の発がんメカニズムを考察することは困難であることから、これに関連する資料を収集し、考察すること」です。そもそも、厚生労働省からは NVP につきまして、遺伝毒性、反復投与毒性、発がん性、性殖発生毒性のデータをいただいております。ただ、このうち発がん性試験について、吸入試験で肝細胞がん等が見られておまして、それらをどう評価するかという議論になり、このような補足資料提出依頼をしたものでございます。

厚生労働省から回答は返ってきているのですが、そのとき、既に提出された論文を再考察しているような回答となっておりまして、新しい情報は得られていません。このような状況を踏まえて評価書（案）をまとめております。

資料 2-2 の 19 ページ 12 行目「(2) N-ビニル-2-ピロリドン」をご覧ください。

まず、最初、13 行目、「遺伝毒性」です。14 行目から、NVP についてのサルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験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、陰性であったと報告されております。

21 行目からの試験ですが、NVP についてのヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マ



ウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異及びラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が実施されておまして、いずれも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、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験は不十分な試験報告であったが、ヒトリンパ球で姉妹染色分体交換頻度のわずかな増加が認められたとされているということでございます。

また、31 行目からですが、NVP について、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験及びマウスを用いた小核試験が実施されており、ともに陰性と報告されております。

36 行目からですが、担当の先生より、以上のことから総合的に判断し、NVP には生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられるといただいております。

続きまして 20 ページの 1 行目、「急性毒性」でございます。急性毒性ですが、5 行目にありますとおり、LD<sub>50</sub> は 940 mg/kg 体重、また、8 行目にありますとおり、LD<sub>50</sub> は 834～1,314 mg/kg 体重という報告がございます。

11 行目、「反復投与毒性」でございます。ラットに NVP を 0～7.5 mg/kg 体重/日までを 3 か月飲水投与する試験が実施されております。これらの試験では、被験物質投与に関連する影響は見られなかったとのことでした。

22 行目からの試験ですが、ラットに NVP 水溶液 0～100 mg/kg 体重/日までを 3 か月間強制経口投与する試験が実施されております。この試験では、28 行目から、肝ホモジネートで 40 mg/kg 体重/日以上投与群で  $\gamma$ -GTP の増加、また、30 行目、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 60 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝重量の増加、100 mg/kg 体重/日投与群で肝臓に変異細胞巣が観察されたとされております。

33 行目からですが、担当の先生より、本専門調査会としては、3 か月間飲水投与試験における NOAEL を最高用量と判断したといただいております。最高用量を書きませんでした。最高用量は 7.5 mg/kg 体重/日です。また、3 か月間強制経口投与試験における肝ホモジネートの  $\gamma$ -GTP 増加、肝重量の増加に係る LOAEL を 40 mg/kg 体重/日と判断したといただいております。

38 行目から、「発がん性」に関する試験でございます。21 ページの 4 行目からですが、ラットに NVP を 0～20 ppm まで、24 か月間吸入暴露する試験が実施されております。その結果、上気道で鼻腔に腺腫が用量に相関して見られたとされております。また、10 ppm 以上投与群の雄及び 20 ppm 投与群の雌で腺腫が観察されたとされております。20 ppm 投与群でのどに扁平上皮がんがわずかに観察されたとされております。これらの腫瘍は、炎症に伴う壊死と再生が繰り返される結果として増加した、細胞増殖状態が持続したことによる非遺伝毒性メカニズムによることが指摘されております。また、肝細胞がんが認められております。16 行目ですが、NVP 暴露群での発がんメカニズムに関しては、NVP の肝毒性による肝細胞再生の持続した刺激による可能性が考えられるとしているが、基本的なメカニズムに関しては未解明であると指摘されております。SCF は、本試験における NOEL の判断はできないものとしております。

22 行目、「生殖発生毒性」でございます。ラットに NVP を妊娠 6～19 日の間、1 日 6 時間全身暴露した後、妊娠 20 日にすべての母動物を帝王切開する試験が実施されております。その結果、5 及び 20 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたとされております。33 行目、20 ppm 投与群において胎児体重の減少、上後頭骨及び舌骨骨化遅延、波状肋骨に発現頻度の上昇が見られたとされております。

37 行目、担当の先生より、本専門調査会としては、詳細が認められなかったため、本試験における NOAEL は得られないと判断したといただいております。

最後、22 ページ、5 行目に「NVP の毒性まとめ」をいただいております。読み上げます。今回、参考データとして記載した吸入発がん性試験データの取り扱いに関して、本来、投与経路の違いによる体内動態の変化について確認が必要である。しかし、当該データがない中で、反復投与試験における経口投与及び吸入暴露の試験結果に毒性学的差異が認められないことから、本専門調査会としては、吸入発がん性試験結果を有害性確認の資料として用いることができると判断した。

したがって、NVP は吸入試験において上気道と肝臓に発がん性が認められており、発がん用量は不明であるが、経口投与においても同部位に発がん性を有していると考えた。その機序については専門調査会としては、上気道においては強い炎症が生じており、著者らが主張する非遺伝毒性メカニズムによる発がん機序を是認した。

一方、肝臓における発がんメカニズムについては、肝臓における障害が非常に軽微であったことから、上気道における発がんメカニズムと異なる可能性が考えられたが、本物質が生体にとって問題となる遺伝毒性はないことから、本専門調査会としては、その詳細は不明ながら遺伝毒性メカニズムの関与の可能性はないものと考えたといただいております。

以上です。座長にお返しいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、まず、「遺伝毒性」のところですかね、19 ページのところに戻って「遺伝毒性」のところからです。遺伝毒性のことに关しましては古いのですけれども、2007 年の第 40 回調査会である程度、結論が出ていたようでございますけれども、山田先生、何か追加とか変更はございませんでしょうか。

○山田専門委員 特にございません。in vitro と、あと、in vivo の試験、小核試験も行われておりまして、いずれも陰性という結果ですので、36 行目からの NVP には生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられるという結論でいいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

遺伝毒性のことに关しまして、何かコメントはございますか。御意見はございますか。よろしいでしょうか。

では、次の「急性毒性」「反復投与」、それから、「発がん性」のところですかね。これはディスカッションが必要かもしれませんけれども、主担当が梅村先生、それから、副担当が塚本先生ですけれども、コメントをいただけませんか。

○梅村専門委員 5年前か、6年前かの会議のときにペンディングになった部分で、それから、先ほど事務局からの説明のあるように、新しいデータは提出されていない中での判断だったのですけれども、実際、経口投与の試験は発がん性に関してはないわけで、ただ、吸入試験が行われていて、上気道と肝臓に腫瘍が出るということで、このデータの扱いをどうするかということがまず最初の議論かと思います。

この「NVPの毒性まとめ」の項目立てで、この中の文章がこれでいいのかというのは問題があるのかもしれないのですが、私自身は発がん性に関するまとめの気持ちで書かせてもらいました。反復投与毒性試験のほうでは20ページの「③」番に記載があるように、飲水投与と強制経口投与の試験、それと、同じように吸入試験も実施されていて、上気道への炎症性の病変と肝臓での発がんに関係すると考えられる好酸性の細胞変異巣が認められたと、それは吸入でも経口でも認められたということのを考慮して、吸入毒性試験結果を今回の評価に使えるのではないかと結論させていただきました。

その次に、発がん機序についてなのですが、この発がん性試験の中で著者たちも述べているように、上気道に非常に、それは反復投与でも認められたのですが、長期の試験でも上気道に強い炎症が認められたということで、この炎症を介しての発がんではないかと考察がされておりまして、本調査会としては、それを認めるという結論にさせていただきました。

一方、肝臓についてなのですが、21ページの16行目から17行目あたりで、肝毒性による肝細胞再生の持続した刺激の可能性というふうに著者たちは述べているのですが、病理所見から見ると、非常に障害の程度が低いということで、この推論は是認せず、ただ、一方で、本物質が生体にとって問題となる遺伝毒性はない、しかも、その遺伝毒性試験が*in vitro*、*in vivo*とある程度、かつちりした形で遺伝毒性がないという結論に到達していることを考慮して、肝での発がんメカニズムも不明ではあるものの、遺伝毒性メカニズムの関与の可能性は低いのではないかと、「ない」と書いてあるけれども、「低い」とした方がいいのかもしれないのですが、と考えたという結論になりました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

塚本先生、コメントの追加はございますか。

○塚本専門委員 今、梅村先生から御説明がありましたけれども、僕も同じように考えまして、特に追加というものはありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、問題はといたしますか、要するに発がん性試験というのはここにありますが、21ページの1行目、2行目のところ、発がん性についての経口試験によるデータはないと。だから、経口試験以外のデータだけれども、次のような報告があるということで、吸入の試験の報告がここにあります。今までは、こういうケースの場合は経口ではないということで、参考データという形で扱ってきたと思います。ただ、このケースは長期の発

がん性試験はない、反復投与毒性は両方とも 3 か月間の反復投与毒性のデータしかないということで、そして、吸入ですけれども、肝細胞がんが発生しているということがあるので、吸入試験ではあるけれども、これは重要視せざるを得ないのではないかとこのようになります。コメントをいただきたいのですが、いかがでしょうか。

梅村先生、20 ページの 30 行目、31 行目のところで経口のデータですけれども、3 か月間の強制経口で 40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 60 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝重量増加と、それから、100 mg/kg 体重/日投与群で肝臓に変異細胞巣が観察されているとあります。変異細胞巣が 3 か月のデータでこういうのがあるということと、そして吸入試験で肝細胞がんの発がん性があるということ、これらは関連があると見てよろしいでしょうか。

○梅村専門委員 一応、好酸性の変異巣がふえていたので、つまり、inhalation でも好酸性の変異細胞巣がふえていて、経口でも同じような変異細胞巣がふえていたので、私が 22 ページの 9 行目に書いた毒性学的差異が認められないというのが、そのあたりを意味していたわけです。

○今井田座長 それと、先生、20 ページの 31 行、32 行目に戻るのですけれども、「肝臓に変異細胞巣が観察された」とあるのですけれども、例えば統計学的に頻度で有意があったかという。

○梅村専門委員 有意だったと記憶しています。

○今井田座長 わかりました。

では、そういうふうに記載していただいたほうが、統計学的に有意な増加が見られたというふうに。

○梅村専門委員 わかりました。このあたりはもう少し正確に記載いたします。

○今井田座長 よろしく願いいたします。

この点を含めていかがですか。よろしいですか。お願いします、三森先生。

○三森委員 発がん性のところですが、評価書（案）21 ページ、最終的に 18 行目のところから SCF の判断が書いてあります。当専門調査会としてはどうなのかということをごここで書くべきではないかと思うのです。それで、あくまでも吸入暴露のデータなので、ADI 設定には持っていけない理由づけもここで述べておくべきではないかと思うのです。

○梅村専門委員 まとめの位置は、僕はここと思っていなかったもので、発がん性の後ろに入るものだと思っていたので、その辺は、それから、先生がおっしゃっているのは、つまり、発がん用量がわからないということなので、そういうことも記載させていただきましたけれども、発がんのポテンシャルはあるという意味で私は書かせていただきました。発がん用量がわからないので、NOAEL あるいは LOAEL のほうには進めないというのが私の判断でした。

○今井田座長 発がん性があるかもしれないけれども、一応、非遺伝毒性の発がんということと、データとして ADI を設定するときの NOAEL としてとるのは、反復投与毒性で

のデータを使うとしたら使うという、そういうことですね。

○梅村専門委員 そのあたりが難しいところなのですね。

○今井田座長 ご意見をお願いします。

○梅村専門委員 そうなのですね。だから、自分で発がん用量はわからないと言っていましたけれども、例えば吸入暴露の量を換算するやり方もなくはないのだろうとは思いますが、すけれども、ただ、反復投与のところでは僕は詳しく *inhalation* の用量と、そういう数値的な経口投与量との換算値までは読み切れなかったのですけれども、論文の中では *inhalation* のほうが毒性が強くなるというような記載はありました。なので、吸入の発がん試験の吸入暴露量を単純に数字で経口投与量に換算して、そこから数値を動かし出していいものかどうかというところももちろんあります。

○今井田座長 ありがとうございます。

その辺、重要なポイントですね。どうぞ、三森先生。

○三森委員 吸入暴露されていて、気道を通して肺から吸収されてきている可能性は否定できないと思うのです。ですから、かなり感受性が高く出ているのではないかと思うので、その一部分が咽頭から食道を経由して、消化管のほうから吸収されている可能性も否定できないと思うのです。よって、この暴露量がそのまま経口投与の暴露量という形でできるかどうかはわからないと思います。ですから、そのところは難しいと思うのです。非遺伝毒性発がんであるというところは、当専門調査会で考えていることは明記してありますので、そのところはよいと思います。あとは3か月の毒性試験で、**LOAEL** が出ておりますので、**NVP** に関してはこのデータから **ADI** に持っていくのか、持っていないのか、それを22ページの5行目からの総括のまとめのところに入れるのではないかと思うのです。その辺の御議論をいただけたらと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。

○梅村専門委員 この議論が済んでからにしようと思っていたので、わざと書かなかったのですが、一応、それで承認いただけるのであれば、その形で書かせていただきたいと思っています。

○今井田座長 毒性の先生方、いかがですか。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 肝臓に関しては今の議論でいいと思うのですけれども、上気道の分は今のまとめだと、何か経口で発がんの可能性がありみたいに読めてしまいますので、それは省いたほうがいいのではないですか。

○今井田座長 もちろん、そうですね。上気道……。

○中江専門委員 今の22ページの13~15行目の文章を素直に読めば、経口でも上気道と肝臓に発がん性を有していると考えられるように読めてしまうから、それは外しておかないと、肝臓に関しては先ほどからの議論でよろしいと思いますが、その上で、あとは同じことです。

○今井田座長 ありがとうございます。

多分、梅村先生も同じお考えだろうと思うのですけれども、書きぶりの問題だけではないかなと思いました。まとめますと、吸入で発がん性があると、だけれども、それをメカニズムとしては非遺伝毒性発がんだということで、吸入に体内に入っている量を計算することは可能だけれども、そのデータをもってこの添加物の ADI を設定する根拠にするのはやめましょうと。3 か月間の反復投与毒性があって、それで LOAEL が出ているので、そちらのデータを使ったほうがいいですよということで、その反映をもう少しまとめのところですんなりと。

○梅村専門委員 わかりました。上気道のところも変な書き方をしてしまいましたので。

○今井田座長 それでよろしいでしょうか。何か、クリアになっていないところはありますか。それでしたら、その辺で書きぶりを検討していただければと思います。

あとはよろしいでしょうか。そうすると、多分、LOAEL をとるということですね、反復投与毒性で。

では、ここの「発がん性」のところはよろしいですか。

それでは、次に「生殖発生毒性」のところをいきたいと思いますけれども、江馬先生、コメントはございますか。

○江馬専門委員 いいえ、ありませんが、文章を書きかえていますので、後で事務局に渡しておきます。

○今井田座長 よろしくお願ひします。

○江馬専門委員 これも吸入暴露の実験です。

○今井田座長 これもそうなのですね。わかりました。では、修文のほうをしていただいて、事務局のほうによろしくお願ひいたします。

それでは、添加物ポリビニルピロリドンに含まれる NVP について専門調査会としての判断ですけれども、NOAEL というか、LOAEL として 3 か月間の反復投与毒性で認められた試験をもとに、LOAEL のデータとして、それを採用するということにしたいと思いますが、よろしいですか。ありがとうございます。それでよろしいですかね。

○中矢係長 先生、具体的な数字としては 20 ページの 35 行目にある LOAEL、40 mg/kg 体重/日ということになりますか。

○今井田座長 そうですね。

○中矢係長 34 行目の最高用量 7.5 mg/kg 体重/日のほうは、最高用量であるので採用せず、下の LOAEL を採用するということではよろしいですか。

○今井田座長 LOAEL を 40 mg/kg 体重/日ということ、具体的な数字でいくと、それになると思います。ありがとうございます。それでよろしいですね。

○中矢係長 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。

それでは、これに関して今後の進め方について、事務局のほうから説明をお願いできま

すか。

○中矢係長 それでは、冒頭に申し上げましたとおり、ヒドラジンについてまだ調査中ですので、それらの資料の準備ができ次第、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、手島先生、どうもありがとうございました。きょうは集中して審議していただきましてありがとうございます。御退席していただいて結構でございます。もちろん、いていただいてもいいのですけれども、ありがとうございました。

それでは、議事(3)に入ります。クエン酸三エチルについての審議に入りたいと思います。これについても継続してきているものでございます。前は「体内動態」の審議が終わって、今回は「遺伝毒性」のところから始めたいと思います。まず、事務局のほうから説明していただけますか。

○中矢係長 よろしく願いいたします。資料 3-1 と資料 3-2 を用いて審議をお願いしたいと思います。

まず、資料 3-1 2 ページをご覧ください。本品目は、2011 年 4 月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た。2012 年 5 月に第 106 回添加物専門調査会があり、補足資料の提出依頼を行いました。その後、2012 年 12 月の 113 回添加物専門調査会から継続して審議をお願いしております。

それでは、内容を説明させていただきます。

評価書(案) 9 ページをご覧ください。12 行目からでございますが、前回、体内動態の知見に基づきまして、16 行目、クエン酸三エチルとクエン酸の体内動態は異なるものと判断したと御判断をいただきました。よりまして、19 行目の「毒性」からですが、22 行目からありますように、評価要請者よりクエン酸に係る毒性試験成績が提出されましたが、クエン酸三エチルとクエン酸の体内動態は異なることから、添加物クエン酸三エチルの評価に資するものではないと考えたと記載をしております。よって、前回まで記載のありましたクエン酸に関する毒性成績をすべて削除しております。また、「遺伝毒性」と「反復投与毒性」につきましては前々回の審議におきまして、いずれも現在の資料では評価をすることができないという御指摘をいただきました。よって、補足資料の提出が必要ではないかという結論になったところです。

そこで、資料 3-2 をご覧ください。資料 3-2 の 1 枚紙にクエン酸三エチルの評価に当たって、必要であると思われる補足資料の案を作成しておりますので、今回は変則的ではございますが、これらの資料を厚生労働省に求めるということで問題がないかと御判断いただきたいと思います。

まず、1 番目、添加物クエン酸三エチルについて「添加物に関する食品健康影響評価指針」に準拠した遺伝毒性試験(微生物を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びげっ歯類を用いる小核試験)の成績を提出すること、そして、2 番

目、1979年のJECFA第23回会合における添加物クエン酸三エチルの評価に用いられた以下の試験成績を入手し、提出すること、ラットによる2年間反復投与毒性試験成績（1954年の報告）、イヌによる6か月間反復投与毒性試験成績（1954年の報告）です。まず、これらを求めるということで問題がないかを御審議いただきたいと思います。

座長にお返しいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、今、説明がありましたけれども、資料3-2、「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（案）」ということで出ておりますけれども、確認していただいて、まず、一番最初のところは遺伝毒性の項目だと思うのですが、山田先生、これでよろしいでしょうか。

○山田専門委員 評価書（案）9ページの32行目から、微生物を用いる復帰突然変異試験というのが書かれているのですが、非常に古いもので、前回は申し上げたように思うのですが、TA100やTA98の株が開発される前の手法で実施されているものですので、きちんと実施された試験が必要だと考え、また、ほかの染色体異常試験も、あと、小核試験もデータがありませんので、その試験成績というのは必要だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

文言としてはこれでよろしいですね。

○山田専門委員 はい。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、次のところなのですが、資料3-2でいいますと補足資料の2番になるのですが、これは急性毒性、反復投与毒性等の試験のところ、こういうデータがないということで、評価しにくいということだったと思います。今回は高橋先生が主担当なのですが、お休みなので、副担当の中江先生、この文章でよかったですでしょうか。

○中江専門委員 このままで結構だと思います。ただ、以前にもお話をしたように、一応、非公開という文書なので、本当に入るかどうかはわからないということがあります。

○今井田座長 ありがとうございます。

一応、これで聞いてみようという、そういうことです。

では、事務局のほう、資料3-2のところ、補足資料要求をお願いいたします。

○中矢係長 了解いたしました。

○今井田座長 続いて、次に「生殖発生毒性」のところを事務局のほうから説明をお願いします。どうぞ。中江先生。

○中江専門委員 ごめんなさい、確認をしたいのですが、9ページの22行目から25行目に書いてある、クエン酸に関する情報は提出されたけれども使いませんという文言は必要ですか。今までこんなことを書いたことはないと思います。

○今井田座長 いかがいたしましょうか。上のところで動態が異なるということを判断したということがあるわけですね。どうですか。取りますか。あったほうがよければあれ



ですけれども、なければ、今、中江先生から提案があったように削除するという事によろしいですか。問題ないですよ。なら、そこは取ってもらうということにします。

ほかはよろしいですか。

では、「生殖発生毒性」のほうに入りたいと思います。事務局のほう、よろしくお願ひします。

○中矢係長 資料 3-1 の 15 ページをご覧ください。15 ページの 16 行目から「生殖発生毒性」でございます。クエン酸三エチルを被験物質とした鶏胚を用いた発生毒性試験成績として以下のような報告がございます。

1976 年の試験ですが、鶏卵の気室及び卵黄にクエン酸三エチルを投与する試験を実施しておりまして、その結果、卵黄投与群において胚死亡率の変化が認められたが、用量相関性は認められなかったとされております。筆者らは発生毒性は認められなかったとされております。

29 行目から、1980 年の試験です。孵卵 0 時間及び 96 時間の卵黄にクエン酸三エチルを投与する実験が実施されております。その結果、すべての卵及び孵化したひな鳥について、孵化後の外表及び骨格にも異常は認められなかったとされております。

「生殖発生毒性」は以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

江馬先生、何かコメントはございますか。

○江馬専門委員 鶏の試験なので参考データでよろしいかと思いますが。

○今井田座長 今までもこういうのは参考データとしていましたか。そんなのは余りなかったですか。

○江馬専門委員 入れなくても構わないかと思いますが。

○今井田座長 ただ、何もないですものね、そうすると。では、ちょうど先ほどの吸入試験で参考データとしたというようなことがあるのですけれども、「生殖発生毒性」の一番最初の 2 行のところ、参考だけでも、このデータがあるというような文言を入れてもらいましょうか。お願いいたします。

そのほか、何かございますか、「生殖発生毒性」で。

なければ、「ヒトの知見」に移りたいと思うのですが、17 ページですかね、「一日摂取量の推計等」に入りたいと思います。これも事務局のほうから説明してもらいましょうか。

○中矢係長 では、「ヒトにおける知見」と「摂取量の推計」をまとめて御説明いたします。

○今井田座長 お願いします。

○中矢係長 17 ページ、9 行目でございます。「ヒトにおける知見」です。

10 行目から、75 年の試験ですが、ボランティアのヒト（22 例）に鉱油製剤（20%クエン酸三エチルを含む）を皮膚に塗布し、48 時間放置する作業を 5 回連続で行い、10 日～

14 日後に同じ鉱油製剤を用いて 48 時間の閉塞パッチを行うマキシミゼーション法による感作性試験を実施しております。その結果、クエン酸三エチルの刺激性は陰性であった記載されております。

17 行目、すみません、これはクエン酸の試験です。削除し忘れておりました、失礼いたしました。

続きまして 26 行目、「一日摂取量の推計等」にまいります。

27 行目、「欧州における摂取量」ですが、欧州連合における食品添加物の摂取量調査報告におきまして、デンマークでの使用量は 0 とされております。

32 行目、「米国における摂取量」です。1975 年、82 年、87 年の米国におけるクエン酸三エチルの年間生産量はそれぞれ 5,530 kg、11,200 kg、12,500 kg とされております。これらにつきまして、米国居住者人口と 1 年 365 日で除しまして、廃棄率を 20%としますと、米国におけるクエン酸三エチルの推定一日摂取量は 75 年で 0.05 mg/人/日、82 年で 0.10mg/人/日、87 年で 0.11 mg/人/日と算出されます。

続きまして、「我が国における摂取量」でございます。4 行目から、クエン酸三エチルの一日摂取量につきまして、香料「エステル類」としての使用に係る摂取量と、厚生労働省が指定を検討している添加物クエン酸三エチルとしての使用に係る摂取量の二つに分類して我が国における摂取量を推計しております。

9 行目からが「添加物（香料）「エステル類」としての使用に係る摂取量」です。平成 17 年の使用量は 11,759.8 kg と報告されております。全量を人口の 10%が消費すると仮定し、回答率を補正した上での一日摂取量は 3,356 µg/人/日となっております。

続きまして、「添加物「クエン酸三エチル」としての使用に係る摂取量」です。クエン酸三エチルの一日摂取量につきまして、食品加工の溶剤としての摂取量、乳化剤としての摂取量ごとに以下のように推計しております。

22 行目から、食品加工の溶剤としての摂取量でございます。食品加工の溶剤として現在、使用されている添加物に、グリセリンとプロピレングリコールがございます。評価要請者は、これらがクエン酸三エチルに代替されることを想定しまして、摂取量の推計を行っております。

29 行目から、グリセリンの推定一日摂取量は、マーケットバスケット方式ですと、1998～99 年で 1,189 mg/人/日、生産流通調査方式による 22 年度の報告では、国民全体で 2,480 t、53.1 mg/人/日とされております。評価要請者は、マーケットバスケット方式の調査に基づく推定量は、食品素材中に存在していたか、食品の加工中に食品の脂肪から生成されたものを含むため、生産流通方式による調査結果をもとに推定するのが適当であると考察しております。仮に生産流通調査方式の調査に基づくグリセリンの摂取量の全量がクエン酸三エチルで置きかえられるとすると、クエン酸三エチルの推定一日摂取量は国民全体で 7,440 t と考えられます。プロピレングリコールにつきましても、同様にクエン酸三エチルで置きかえられるとして推定しますと、9 行目、国民全体で 7,841 t となります。

12 行目から、「乳化剤として」でございます。13 行目、評価要請者によれば、乳化剤として現在、使用されている添加物のうち、グリセリン脂肪酸エステルの一部が添加物クエン酸三エチルに代替されることを想定し、以下のように一日摂取量の推計を行っております。添加物グリセリン脂肪酸エステルは、生産流通方式による平成 22 年度の調査に基づくと、国民全体で 9,920 t であり、212.3 mg/人/日とされております。仮にこの全量がクエン酸三エチルに置きかえられるとすると、クエン酸三エチルの推定一日摂取量は、国民全体で 1 万 t と考えられます。

これまで計算してまいりました、香料、食品加工の溶剤、乳化剤の計算方法に基づきまして、これらを合計してクエン酸三エチルの摂取量を推計いたしますと、24 行目でございます 546 mg (11 mg/kg 体重/日) となります。この量は、JECFA が設定している ADI (20 mg/kg 体重/日) の約 55% に相当するものです。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、「ヒトにおける知見」からですか、17 ページですか、森田先生、コメントがございましたらよろしくお願いたします。

○森田専門委員 まず、既に添加物のエステル類としてまとめられている分、これは別途に考えたほうがいいと思うのですけれども、これが 18 ページの 14 行目にありますとおり、PCTT 法だと 3,356 µg/人/日というような形になっています。「(2)」番以降は現在使われていない部分に新しく添加物としてクエン酸三エチルが使われた場合ということで、グリセリンとプロピレングリコールに、それから、乳化剤としてはグリセリン脂肪酸エステルと置きかわった場合ということで考えておまして、その場合の国民全体の総摂取量が、それぞれグリセリン分としては 18 ページの 38 行に 7,440 t、それから、次のプロピレングリコールとしては 19 ページ、9 行目の 7,841 t、それから、最後に乳化剤としてグリセリン脂肪酸エステルが 21 行目の 1 万 t というような形で出されております。

最終の 25 行目の計算には、PCTT 法で出している香料の分もまた足されているのですけれども、これは足さないでもいいとは思いますが。香料はもともと PCTT 法で 10% としておりますので。ただ、香料を足さなくてもほぼ同じ値になりますので、7,440 t と 7,841 t と 1 万 t を足して、この場合は国民全体が消費したというような形で求めますと、およそ 540 mg 程度というような形で出ております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の「一日摂取量」とか「ヒトにおける知見」で何かコメントはございますか。御意見はございますか。よろしいでしょうか。どうぞ、お願いします。

○前田評価調整官 今の 19 ページの 25 行目で、最後、 $2.7 \times 10^7$  で割っているのですが、2,700 万人で割っているということについて何か御示唆をいただければと思います。

○中矢係長 すみません、記載ミスです。正しくは  $1.27 \times 10^8$  です。失礼いたしました。

計算結果である 546 mg につきましては、正しい値と考えられますが、もう一度確認しておきます。

○今井田座長 確認してください。今まで、先生、こんな細かい計算式まで入れていましたか。

○森田専門委員 大体は下の脚注に計算式は入れていただいて、最終結果だけは文章中に入っていたと思います。

○今井田座長 ほかの評価書と表記の仕方を統一してもらって、式は脚注ぐらいの扱いでいいのではないですかね。ほかのと合わせてもらえませんか、事務局のほう、よろしいですか。

○中矢係長 わかりました。

○今井田座長 お願いします。

そのほかはございますか。なければ、あと、「国際機関等における評価」、これは一応、済んでいますよね。

○中矢係長 既に審議いただいております。

○今井田座長 ありがとうございます。

そうすると、一応、目を通したことになりますけれども、先ほど議論いただきましたように、補足資料要求をするということですので、また、資料を出して、その資料が戻ってきたら、引き続き審議を再開するということになると思います。

このクエン酸三エチル全般を通して何か御意見はございますか。よろしいでしょうか。

なければ、今後の進め方について事務局のほうから説明をお願いします。

○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、議事（4）に「その他」がございます。事務局より何かございますか、その他は。

○高山評価情報分析官 報告がございます。以前に御審議いただきました添加物香料 3-エチルピリジン及びアンモニウムイソバレレートにつきましては、国民からの御意見・情報の募集結果を踏まえて、今週 18 日の食品安全委員会に評価結果が報告され、御了承いただき、厚生労働省のほうに通知されましたことを御報告申し上げます。

また、1 月の専門調査会で御審議いただきました添加物酢酸カルシウム及び酸化カルシウムにつきましては、座長に取りまとめをいただきまして、同日の食品安全委員会に報告され、現在、国民からの御意見・情報の募集の手続きを行っておりますことを御報告申し上げます。どうもありがとうございました。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、全般を通して結構ですけれども、何か御意見はございますか。きょうは珍しく 5 時前なのですけれども、よろしいでしょうか。

なければ、次回について日程の説明をお願いできますか、事務局のほうから。

○高山評価情報分析官 次回会場につきましては 3 月 27 日、水曜日、14 時から御審議をいただくことを予定しております。よろしくお願ひ申し上げます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、きょうの第 115 回の添加物専門調査会を閉会したいと思います。

熱心な御議論をどうもありがとうございました。