

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 123 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 10 月 17 日（木） 14：00～16：54

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 専門委員紹介

(2) 専門調査会の運営等について

(3) 座長の選出

(4) ビオチンに係る食品健康影響評価について

(5) カンタキサンチンに係る食品健康影響評価について

(6) その他

4. 出席者

(専門委員)

梅村座長、穂山専門委員、石井専門委員、石塚専門委員、今井田専門委員、
宇佐見専門委員、祖父江専門委員、高橋専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、
戸塚専門委員、北條専門委員、森田専門委員

(食品安全委員会委員)

熊谷委員長、山添委員、三森委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価第一課長、池田評価情報分析官、
高橋課長補佐、中矢係長、伊藤係員、藤田技術参与

5. 配布資料

資料 1-1 食品安全委員会専門調査会運営規程

資料 1-2 食品安全委員会における調査審議方法等について

資料 1-3 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書
について

資料 2 添加物評価書「ビオチン」（案）

資料 3 添加物評価書「カンタキサンチン」（案）

資料 4 添加物専門調査会の審議の進め方について（案）

資料 5 添加物の評価において「評価に必要な資料」の省略等を行った過去

の事例について

参考資料 1 添加物に関する食品健康影響評価指針（平成 22 年 5 月 27 日食品安全委員会決定）

参考資料 2 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 22 日衛化第 29 号）（平成 8 年厚生省ガイドライン）

6. 議事内容

○池田評価情報分析官 それでは、定刻となりましたので、ただ今から第 123 回添加物専門調査会を開催させていただきます。

先生方には御多忙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。事務局の池田でございます。座長が選出されるまでの間、私が議事を進行させていただきますので、よろしくお願いいたします。

このたび、10 月 1 日をもちまして各専門調査会の専門委員の改選が行われましたけれども、本日は改選後の最初の会合ということでございますので、初めに熊谷食品安全委員か委員長より御挨拶をさせていただきます。

○熊谷委員長 このたびは御多忙の折、専門委員への就任を御快諾いただきまして、ありがとうございます。食品安全委員会の委員長として一言御礼を申し上げます。

この後、ちょっと座って失礼します。

既に内閣総理大臣から平成 25 年 10 月 1 日付で食品安全委員会専門委員としての任命書がお手元に届いているかと思えます。専門委員の先生方が所属される専門調査会につきましては、委員が指名することになっており、先生方を添加物専門調査会に所属する専門委員として指名いたしました。専門家としての優れた科学的知見と御見識を食品の安全性を向上させるための食品健康影響評価に活かしていただけることとなり、大変心強く思っております。今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

食品安全委員会は、科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正に食品健康影響評価を実施することを目的として、平成 15 年 7 月に設置されたリスク評価機関であります。原則として毎週委員会会合を開催し、私を含め 7 名の委員によりさまざまな案件を審議しております。また、食品安全基本法に基づき、専門事項の審議を行うため、全体の運営等について審議を行う企画等を含め 12 の専門調査会を委員会の下に設けており、この添加物専門調査会もその一つであります。リスク評価機関としての独立性、それから中立性を確保しつつ、科学的な知見に基づいて客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うことは非常に重要なことでもあります。専門委員の皆様方におかれましては、レギュラトリーサイエンスの専門家もいらっしゃいますが、最新の科学的知見に基づきリスクアナリシス、リスク分析とも言いますが、この考え方を十分に御理解し、総合的に判断していただきたいと思っております。

なお、専門調査会の審議につきましては、原則公開となっております。皆様方の検討結

果をぜひ専門調査会の場で御発言いただければと存じます。それによって傍聴者の皆様方も皆様方の科学的な議論を聞くことができますし、情報の共有にも資するものと考えております。

添加物専門調査会は、医学、薬学、獣医学等の分野の計 17 名の専門委員の先生方にお願ひし、食品添加物のリスク評価を行っていただく調査会となっております。皆様方におかれましては、これまでの知識や御経験を十分に生かし、御審議をお願いできればと思っております。

長くなりましたが、食品の安全性に関するリスク評価は、国の内外を問わず強い関心が寄せられています。この仕事は食品の安全を支える重要かつ意義深いものであります。専門委員の皆様方におかれましては、国民の期待に応えるべく適切な食品健康影響評価を速やかに、かつ科学的に遂行すべく御尽力いただきますよう、よろしくお願ひ申し上げます。どうもありがとうございました。

○池田評価情報分析官 ありがとうございました。

次に、資料の確認をお願いいたします。まず、議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料 1-1「食品安全委員会専門調査会運営規程」、資料 1-2「食品安全委員会における調査審議方法等について」、資料 1-3、確認書でございます。資料 2「添加物評価書「ビオチン」（案）」でございます。資料 3 がカンタキサンチンの評価書（案）でございます。資料 4 が「添加物専門調査会の審議の進め方について」の案でございます。資料 5 が「添加物の評価において「評価に必要な資料」の省略等を行った過去の事例について」、それから参考資料 1「添加物に関する食品健康影響評価指針」、参考資料 2 として「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」でございます。

以上でございますが、資料に不足等はございませんでしょうか。

それでは、議事に入らせていただきます。

まず、議事 1 として専門委員紹介でございます。今回、添加物専門調査会に御就任いただいた方を私のほうからお名前の五十音順に御紹介をさせていただきます。新任の先生におかれましては簡単な自己紹介をいただけますと幸いです。まず、穂山浩先生。

○穂山専門委員 国立衛研の穂山と申します。よろしくお願ひいたします。

○池田評価情報分析官 石井邦雄先生。

○石井専門委員 北里大学の石井でございます。どうぞよろしくお願ひいたします。

○池田評価情報分析官 それから、石塚真由美先生。

○石塚専門委員 北海道大学獣医学部の石塚と申します。よろしくお願ひ申し上げます。

○池田評価情報分析官 あと、きょう御欠席でございますが、伊藤清美先生。それから、今井田克己先生。

○今井田専門委員 香川大学医学部の今井田でございます。よろしくお願ひします。

○池田評価情報分析官 宇佐見誠先生。

○宇佐見専門委員 国立医薬品食品衛生研究所の宇佐見です。よろしくお願ひします。

- 池田評価情報分析官 梅村隆志先生。
- 梅村専門委員 国立衛研病理部の梅村と申します。よろしくお願いいたします。
- 池田評価情報分析官 それから、本日御欠席でございますが、久保田紀久枝先生でございます。それから、祖父江友孝先生。
- 祖父江専門委員 大阪大学環境医学の祖父江と申します。元国立がんセンターに18年おりました、がんの疫学をやっています。よろしくお願いいたします。
- 池田評価情報分析官 高橋智先生。
- 高橋専門委員 名古屋市立大学実験病態病理学の高橋です。よろしくお願いいたします。
- 池田評価情報分析官 塚本徹哉先生。
- 塚本専門委員 藤田保健衛生大学の塚本です。よろしくお願いいたします。
- 池田評価情報分析官 頭金正博先生。
- 頭金専門委員 名古屋市立大学薬学部の頭金と申します。よろしくお願いいたします。
- 池田評価情報分析官 戸塚ゆ加里先生。
- 戸塚専門委員 国立がん研究センターから参りました戸塚と申します。よろしくお願いいたします。
- 池田評価情報分析官 本日御欠席でございますが、中江大先生。それから、北條仁先生。
- 北條専門委員 一般財団法人残留農薬研究所生殖毒性研究室から参りました北條です。よろしくお願いいたします。
- 池田評価情報分析官 森田明美先生。
- 森田専門委員 甲子園大学の森田と申します。よろしくお願いいたします。
- 池田評価情報分析官 それから、本日御欠席でございますが、山田雅巳先生でございます。
- また、食品安全委員会から冒頭で御挨拶いただきました熊谷委員長を初め、本専門調査会の主担当でいらっしゃいます山添委員、それから副担当の三森委員にも御出席をいただいております。
- 最後に、事務局を紹介させていただきます。
- ちょっとおくれておりますが、姫田事務局長、本郷事務局次長、それから、磯部評価第一課長。
- 磯部評価第一課長 どうも磯部でございます。どうぞよろしくお願いいたします。
- 池田評価情報分析官 それから、高橋課長補佐。
- 高橋課長補佐 高橋でございます。よろしくお願いいたします。
- 池田評価情報分析官 中矢係長。
- 中矢係長 添加物係長、中矢でございます。よろしくお願いいたします。
- 池田評価情報分析官 伊藤係員。
- 伊藤係員 伊藤と申します。よろしくお願いいたします。
- 池田評価情報分析官 藤田技術参与。

○藤田技術参与 技術参与の藤田と申します。どうぞよろしくお願ひいたします。

○池田評価情報分析官 それから、私、評価情報分析官の池田でございます。今後ともどうぞよろしくお願ひいたします。

それでは、次に議事 2 に移らせていただきます。

専門調査会の運営等についてでございますけれども、お手元の資料 1-1、1-2 に基づきまして御説明させていただきます。

まず、運営規程でございますけれども、第 2 条をご覧くださいますと、委員会の所掌事務について書いてございます。1 枚おめくりいただきまして、別表がございますが、専門調査会が企画等専門調査会を含めまして 12 ございますけれども、この添加物専門調査会につきましては、所掌事項が右の欄にございますように、添加物の食品健康影響評価に関する事項について調査審議することとなっております。その他、第 2 条の「3」にございますように、座長につきましては、専門委員の互選により選任するということになってございます。それから、第 2 条の「5」といたしまして、座長代理の規定がございます。それから、第 4 条をご覧くださいますと、座長が議長をお務めいただくということの規定がございます。

それから、1-2 でございますけれども、食品安全委員会における調査審議方法等についてという委員会決定でございますが、これ調査審議の中立性、公正性を確保するための事項について定めているものでございます。申請資料の作成に関与している等の利益相反のある場合等についての決定になってございますが、具体的には中立性、公正性の観点から不適切だと思われる事由に該当する場合については、調査審議等に参加させないというような規定になってございまして、「2」の（1）のところがございます。具体的なそういった事由というのが「2」の（1）の中の①から⑥まででございます。先ほど申しましたような申請資料の作成に関与されているような場合というのが規定されているところでございます。こういった事項について確認をすることを目的といたしまして、この 2 ページのほうにございます（3）にあります確認書のほうを既に御提出いただいておりますけれども、御提出いただいているということでございます。こちらの確認書によりまして、先ほど申し上げました①からの事由に該当することが明らかとなった場合には、（5）にございますように御退出をいただくといったような規定になってございます。

簡単でございますが、以上でございます。何かございますでしょうか。

ございませんようでしたら、今の御説明いたしました資料 1-2、それから、本日お配りしております資料 1-3、確認書でございますけれども、これ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御報告をいたします。

本日の議事につきまして、本日配付してございます資料 1-3 にございますように、平成 15 年 10 月 2 日の委員会決定「2」の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

資料 1-3 の確認書のほうでございますが、記載に御変更等ございませんでしょうか。

ございませんようでしたら、今御説明させていただきました内容につきましては、資料 1-1、1-2 のほうについて簡単に御説明したところですが、御確認をいただきまして、またこれらに御留意いただきまして専門委員をお務めいただきますようお願い申し上げます。

次に、議題 3 でございます。本専門調査会の座長の選出をお願いしたいと思います。

座長の選出につきまして、先ほどの運営規程第 2 条第 3 項によりまして、専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任するというようにされておりまして、いかがでございましょうか。手を挙げられました塚本先生、お願いします。

○塚本専門委員 添加物に関する豊富な知識や御経験からして、梅村先生が適任だと思います。

○池田評価情報分析官 同じく挙手されました石塚先生、お願いします。

○石塚専門委員 私も同じく前回まで座長代理を務めておられました梅村先生が適切ではないかと思えます。

○池田評価情報分析官 同じく挙手されました石井先生、お願いします。

○石井専門委員 私も梅村先生が適任であろうと思えます。

○池田評価情報分析官 ただ今塚本専門委員、石塚専門委員、石井専門委員から梅村専門委員を座長にという御推薦がございました。いかがでございましょうか。御賛同いただける場合は拍手をいただければと思います。

(拍手)

ありがとうございました。それでは、御賛同いただきまして、座長に梅村専門委員が互選されました。

それでは、梅村専門委員、座長席にお移りいただけますでしょうか。

(梅村専門委員、座長席へ移動)

それでは、早速でございますが、梅村座長から一言御挨拶をお願いできますでしょうか。

○梅村座長 ただ今御推挙いただきました梅村と申します。

ちょっと座って御挨拶させていただきますけれども、御存知のように食品中の科学物質の中で添加物というのは国民の注目も高い分野であると思っております。熊谷委員長からの御説明のように、その添加物のリスク評価を行う唯一の調査会というふうに認識しておりますし、その座長の重責を担って行きたいと思っております。科学的根拠に基づきました活発な議論の環境を整えて、円滑な議事進行に努めてまいりたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

(拍手)

○池田評価情報分析官 ありがとうございました。

次に、食品安全委員会の先ほどの運営規程第 2 条第 5 項のほうで座長代理につきまして、座長に事故があるときは当該専門調査会に属する専門委員のうちから、座長があらかじめ指名する者がその職務を代理するとございますので、座長代理の指名をお願いいたし

ます。

○梅村座長 それでは、議事の進行を引き継がさせていただきます。

ただ今事務局から御説明ありましたように、座長代理の指名について私からお願いしたいと思いますが、私からは頭金専門委員が適切ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

(拍手)

ありがとうございます。それでは、頭金座長代理から一言御挨拶をお願いいたします。

○頭金専門委員 ただ今御指名いただきました名古屋市立大学の頭金と申します。微力ではございますけれども、梅村座長を補佐いたしまして、本調査会の目的であります食品健康影響評価が正確にできるように努力してまいりたいと思いますので、先生方の御協力をよろしくお願いいたします。

(拍手)

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、引き続き本日の議事に入らせていただきます。

議事次第なのですけれども、ちょっと少し順序を変えまして、議事のうちの(6)「その他」の一部を前倒ししまして、添加物専門調査会の運営体制等について事務局から説明をお願いいたします。

○高橋課長補佐 では、資料4をご覧ください。

「添加物専門調査会の審議の進め方について(案)」として事務局から案を示させていただきます。

1 ページ目でございます。

まず、「I」の「1.」調査会開催までの(1)、調査会3週間前に先生方に関連資料等を送付させていただきます。

次に、(2)、2週間前に開催通知を发出させていただきます。

次に、(3)、1週間前をめどに専門委員の先生は資料、評価書案等を御確認いただき、事務局まで御意見を提出いただきますようお願いいたします。つまり、この2週間で見てくださいということでございます。

次に(4)、いただいた御意見を踏まえて、調査会当日までに評価書案を整理させていただきます。

次に、「2.」調査会当日の(1)、事務局から評価書案に基づきまして御説明させていただきます。次に(2)、それぞれ御担当の専門委員から御意見、評価のポイントなどについて御説明をお願いいたします。

(3)、出席の専門委員全員で審議をお願いいたします。

2 ページ目、調査会の資料について御説明いたします。

(1)、調査会の資料は原則として以下のとおりでございます。①リスク管理機関より提出された資料、つまり厚生労働省から提出される資料です。例えば、企業申請品目であ

れば企業の要請書、国際汎用添加物であれば厚生労働省がとりまとめた概要書でございます。②評価書案、③その他評価に資する資料でございます。

次に、(2)、評価書案の毒性の部分の記載方法について別紙のとおり改めさせていただきたいと存じます。別紙をご覧ください。

4 ページ、別紙 1、遺伝毒性の記載につきましては、これまで全て文章で書かせていただいておりますが、内容を見やすくするため、今後、以下の例のとおり表形式とし、各試験をまとめさせていただきたいと存じます。また、これまで記載していなかった事項としては、吹き出しにございますが、GLP の対応を書かせていただくこと、陽性の試験や *in vivo* の試験では最高用量のみではなく全ての用量を記載させていただくことと存じます。

次に、5 ページ、別紙 2、亜急性毒性、慢性毒性、発がん、反復投与／発がん併合、生殖毒性、出生前発生毒性試験の記載についてでございます。これまでは全て文章で書かせていただいておりますが、今後、文章と表を併用し、以下の例のとおり記載させていただきたいと存じます。具体的には、表〇-1、用量設定の部分について、用量の%と、添加物として換算した数値を表にさせていただきたいと存じます。また、表〇-2、毒性所見につきまして、この例示では「なし」となっておりますが、各用量の所見について、投与群ごとに表に記載させていただきたいと存じます。

次に「なお」以下の記載のとおり、毒性と判断せず表に記載しなかった所見に関する記載、著者の見解、JECFA を初めとする評価機関の判断、最後に専門調査会としての御判断については、引き続き文章で記載させていただきたいと存じます。

2 ページに戻りまして、(2)の御説明は以上でございます。よろしければ、11 月以降、対応できるものからこの形式で記載させていただきたいと存じます。

次に、2 ページの(3)、評価書の案に以下の点を枠囲みにして記載させていただきたいと存じます。ただ、この内容につきましては、審議のための記載でございますので、最終的に評価書としてまとめた段階では削除させていただきます。あくまでも、審議の場において、論点や各委員の御意見をわかりやすくさせていただきたくための記載でございます。記載例 1、2 で示させていただいたとおり、専門委員のお名前と御意見、また、事務局からのコメントがあれば記載させていただきます。なお、(3)につきましては、既に先生方から事前に了解を頂いておりますので、本日、御審議頂く評価書案に既に記載させていただいております。

次の(4)、食品健康影響評価の記載につきまして、先生方に事前に文言を御確認いただきたいと思いますので、事前にいただいた御意見を踏まえ、できる限り、事務局でたたき台を用意させていただき、とさせていただきます。

資料 4 の説明は以上でございます。もしよろしければ、11 月以降に対応させていただきたいと存じます。

○梅村座長 ありがとうございます。論点を整理して、この調査会での議論の時間を確保

したいということがベースにあると聞いていますが、一番やはり問題なのは、この調査会の 1 週間前までに専門委員の先生方から意見を出してもらえるかどうかというところがこのやり方の一番の成否かなと思います。何か御意見ございましたらお願いいたします。

一応この進め方については（案）ということになっておりますので、この場で了承いただければ案をとらせていただくという形になりますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうかね。

（「はい」の声あり。）

ありがとうございます。それでは、一応この進め方で今後はやらせていただきたいというふうに思います。

資料 5 も。

○高橋課長補佐 資料 5「添加物の評価において『評価に必要な資料』の省略等を行った過去の事例について」でございますが、今回新任の先生もいらっしゃいますので、評価指針と関連して過去の事例を御紹介させていただきます。

添加物の評価に関しましては、参考資料 1 でございますが、「添加物に関する食品健康影響評価指針」がございます。21 ページ、別表 1「添加物の評価に必要な資料一覧」において、安全性に係る知見に関しては、体内動態試験、各種毒性試験として、亜急性毒性、慢性毒性、発がん等々が必要とされております。食品安全委員会においては、これまで指針に基づく評価を実施して頂いておりましたが、各添加物の特性を踏まえ、「評価に必要な資料」を省略等して評価を行った事例がありますので、明確化させていただいたものでございます。

まず、「I.」、「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分となる事が科学的に明らかな場合」に該当することが認められた事例として 2 品目を記載させていただいております。1 つ目は、今年 7 月に評価結果通知した「ひまわりレシチン」、2 つ目は、今年 8 月に評価結果通知した「グルタミルバリルグリシン」でございます。これらは、この評価指針の第 1 章第 5「評価に必要な資料等の考え方」1、(1)の規定に基づきまして、毒性のうちの一部の資料を省略して評価を行ったものでございます。

次の(1)、食品常在成分と判断するために用いた資料を示してございます。まず、①乳化剤のひまわりレシチンにつきましては、レシチンに関する書籍、推定一日摂取量などでございます。次に、②調味料のグルタミルバリルグリシンにつきましては、人口胃液、人口腸液による消化試験成績、ヒト小腸粘膜ホモジネート添加試験成績、ヒト小腸粘膜ミクロソーム画分添加試験成績、食品成分の分析試験、推定一日摂取量などでございます。

次に、2 ページの(2)、毒性試験の成績として用いた資料は、遺伝毒性試験成績と 28 日間反復投与の毒性試験成績でございます。

なお、ひまわりレシチンにつきましては、要請者からヒトにおける知見も提出されておりましたので、その知見も検討いたしました。

次に、「Ⅱ.」、評価対象となる添加物の主成分を被験物質とした試験成績が不足しており、塩違いの物質を被験物質とした試験成績を用いて評価を行った事例でございます。

3 事例でございます。サッカリンカルシウム、硫酸カリウム、酸化カルシウム及び酢酸カルシウムでございます。これらは、物理化学的性質や体内動態に関する知見をもとに酸と塩基に分解すると推定されたことから、下の表に示しております、塩違いの物質を被験物質とした試験を用いて総合的に検討を行うことが可能であると判断された事例でございます。表につきましては、説明を省略させていただきます。

資料 5 については、以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。何かこれらに関して質問とか御意見ございますでしょうか。よろしいですかね。

ここに例示されているように食品常在成分であるかどうかの判断というところをそういう物質のときには審議の中心になるということもありますし、塩違いのときにもそれで評価できるのかどうかというようなことを議論して、結論が出てから先に進むような形をこれまでもとってきたと思いますし、これからもそのように行っていきたいというふうに思っておりますが、何かございますでしょうか。

ないようでしたら、次に、また議事次第に戻りまして、議事 4、ビオチンに係る食品健康影響評価についてです。

では、事務局から説明をお願いいたします。

○中矢係長

資料 2 をご覧ください。

まず、2 ページをご覧ください。

審議の経緯でございます。この添加物ビオチンにつきましては、2013 年 7 月に厚生労働大臣から添加物の使用基準改正に係る食品健康影響評価について要請がございました。9 月 24 日の第 122 回の添加物専門調査会で御審議をいただき、本日、継続して御審議をいただくものでございます。

前回の調査会で、評価書案全体について審議をいただいておりますので、私からは前回の評価書案からの修正について説明いたします。

4 ページの「Ⅰ.」評価対象品目の概要でございます。9 行目から 10 行目にかけて IUPAC 名を記載しております。前回の審議で立体配置がわかるようにという御指摘をいただいたことを反映しました。IUPAC 名でプラス体であること、3aS,4S,6aR 体であることを明らかにしています。

なお、久保田専門委員からは、*d* 体と 3aS,4S,6aR 体は同一構造ですといただいております。穂山専門委員より、DL 体の大文字の DL 表記はできないので、小文字の dl 表記で記載すべきというコメントをいただいております。また、これ以降の毒性試験成績の記載

におきましてビオチンが出てきますが、そこでもこの立体配置について書けるものについては明確に書くようにしております。

また、14 行目、化学式、構造式のところで今申し上げました dl 体配置について書いております。この主成分は d 体でございます。

5 ページの 15 行目をご覧ください。「6.」の項目名を改めております。これまでこの項目に記載していた事項が多岐にわたってございましたので、改めて評価指針に基づきまして項目を整理し、「起源又は発見の経緯等」、「我が国及び諸外国における使用状況」、「評価要請の経緯、指定の概要」の 3 つの項に分割したことにあります。今後、その他の添加物についてもこのような項目の分け方としたいと思っております。

本項におきまして、修正履歴が多数入っておりますが、項の分割に伴う移動でございますので、大きな変更はございません。

6 ページの 7 行目をご覧ください。

「妊婦の付加量⁽²⁾」とあります。前回の審議で、この付加量という意味がどういうものかという指摘がございましたので、脚注として記載しております。付加量とは、通常時の目安量に追加する量を意味するものとしております。

8 ページの 10 行目をご覧ください。

規格基準改正要請者によれば、米国やヨーロッパ等における乳製品中のビオチンの含有量は 2~9 µg/100 kcal とされております。この記載につきましては、前回記載しておりませんでした。査読された文献による資料ではございませんが、海外における実際のビオチン添加量が提出されているということで、追記したものです。

8 ページの 18 行目をご覧ください。

国際機関等における評価でございます。国際機関等における評価につきましては、これまでの評価書では「安全性に係る知見」の後に記載してございましたが、前回、中江先生から諸外国における使用状況とを合わせたほうがわかりやすいのではないかなという御指摘があったことをきっかけに事務局で考え「評価対象品目の概要」の一項目として整理をいたしました。今後、その他の添加物についても同様にしようと考えております。また、このビオチンに限りましては、添加物としての評価と栄養性分としての評価がございますので、項目を分類して整理しております。

9 ページの 8 行目をご覧ください。米国における評価は、前回の審議における評価書案では記載しておりませんでした。追記しております。米国は、1978 年、食品添加物として使用される条件で、ヒトに有害影響を示す合理的な理由はないとしております。

また、27 行目をご覧ください。2003 年 SCF は、乳児及びフォローアップ用ミルクに含まれるビオチンの推奨量を最小で 1.5、最大で 7.5 としております。最大量は最小量の 5 倍としたとされております。これは、EU の上限値を 7.5 µg/100 kcal と判断した根拠について記載すべきという森田先生からいただいた御意見に基づく修正でございます。評価品目の概要については以上でございます。

続きまして、11 ページの 12 行目をご覧ください。

ここから安全性に係る知見の概要でございます。これまで、「筆名（年代）によれば」という記載としておりましたが、今回から、各試験の表題に筆名と年代を記載し、本文からは「筆名（年代）によれば」という記載は削除させていただきたいと考えております。以降同様に記載をしております。

また、12 ページの中ごろ、17 行目から下の「事務局より」をご覧ください。一つ一つの試験について GLP 対応の有無について記載をすることとしております。具体的には、国内では医薬品 GLP、化学物質の GLP、海外では OECD-GLP、EPA-GLP などの適合を確認することとなると考えております。

また、18 行目の下の「事務局より」でございますが、先ほど立体配置のところでも申し上げましたが、文献上確認できる限りは、ビオチンの立体配置を明示することとしております。

続きまして、13 ページの 31 行目のマウス経口投与試験でございます。この試験は、前回「その他」の項に分類しておりましたが、内容に応じて吸収、排泄、発生毒性、薬理に分類をし直しましたものです。また、14 ページ 15 行目から下の「事務局より」に記載したとおり、臨床試験については GCP について記載したいと考えております。

16 ページの 8 行目をご覧ください。伊藤先生から、「分布、代謝、排泄に参考資料が分けられていますが、これはもう体内動態の項目の最後に統一したほうがわかりやすすいでしょうか」と御意見をいただいております。

続いて、16 ページ、22 行目の下の「事務局より」をご覧ください。本文中にあるように、参考資料とすることとその理由を明記しております。石井先生からは、「前回までビオチンの体内動態はヒトの知見が複数ありますので、ラットの腹腔内投与の試験の引用は不要と考えます。」との御意見をいただいております。

また、17 ページにあるとおり、伊藤先生から、「腹腔内投与であっても、ラットのデータということではこれしかないのでは、ほかにラットでの動態の情報がないのであれば残しておいてよいのではないかと」いただいております。現在の評価書案では残しております。

体内動態につきましては、修正履歴がたくさんありますが、先ほど説明いたしました、前回「その他」としていたものを分類し直したものであったり、腹腔内投与試験を追加したものであったりでございます。

22 ページの 23 行目から毒性でございます。

24 行目から遺伝毒性でございます。山田先生、戸塚先生より今の記載で問題ありませんとコメントいただいております。

23 ページの 21 行目、急性毒性、反復投与毒性、発がん性でございます。梅村先生、塚本先生より問題ありませんとコメントいただいております。変更点について簡単に説明いたします。

23 行目、急性毒性試験でございますが、前回の評価書案では、日本の雑誌が米国の FASEB の書いた評価書を引用しているものを記載しておりましたが、FASEB の文献を直接引用するように修正しております。

また、24 ページの 2 行目の静脈内投与による急性毒性試験は削除いたしました。

6 行目からの反復投与毒性試験でございます。試験の順番を入れかえる修正をしております。

25 ページの 8 行目から、この反復投与毒性試験につきまして調査会としての判断を追記いたしました。「いずれも単用量で試験の詳細について確認ができなかったことから、本試験における NOAEL を判断できないと考えた」としております。

13 行目、28 日間亜急性毒性試験でございます。こちら、前回の審議で、NOAEL を判断できないといただいたところでございますが、その判断の理由の詳細を追記しております。具体的には、「本試験が通常の一般毒性試験のプロトコールに沿って実施されたものではなく、」と文章を挿入しました。

26 ページの 6 行目をご覧下さい前回生殖発生毒性の項に記載していた皮下投与試験成績をここに移動させています。参考試験でありますので、説明は省略いたします。

また、29 行目、反復投与毒性のまとめとして、「以上のとおり、ビオチンについては、NOAEL の判断が可能な反復投与毒性試験が認められなかった」と追記いたしました。

26 ページの 32 行目、発がん性について変更はございません。

27 ページの 4 行目、生殖発生毒性でございます。担当の北條先生、宇佐見先生よりこの記載で問題ありませんといただいております。

修正点は、28 ページの 1 行目、永井らによる出生前発生毒性試験でございます。こちら、前回の調査会で審議をいただきまして、NOAEL/LOAEL を求めることは不適切であると御判断をいただきました。

15 行目で、この試験については、「催奇形性を含む発生毒性についても、検査方法およびデータ解析方法の不適切さにより評価できないと判断した」と追記いたしました。

29 ページの 23 行目、一般薬理でございます。

前回の評価書案では、体内動態と分類していたもの一部を一般薬理の項に入れております。石井先生、伊藤先生より問題ありませんといただいております。

30 ページの 10 行目、ヒトにおける知見でございます。こちらについては、大きな修正はございません。森田先生、祖父江先生より問題ないといただいております。

31 ページ、24 行目の一日摂取量の推計等でございます。

32 ページの 6 行目から専門調査会としての判断を追記しております。本専門調査会としては、推計値が過小にならないよう、使用基準案の上限値にも留意し、添加物「ビオチン」の推定一日摂取量を成人で 70 μg /人/日 (1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)、乳児で 53 μg /人/日と判断したとしております。

その下、「事務局より」をご覧下さい。評価要請者による推計では、コーデックス規格

及び EU 指令による乳幼児及びフォローアップ用ミルクへのビオチン添加量を参照したものとされておりますが、専門調査会としての判断では、使用基準案の上限値に留意したものを記載しております。

11 行目から下、国際機関等における評価は、品目の概要の項に移動しましたため全て削除となっております。

前回の審議を踏まえた修正につきましては以上でございますので、審議をお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、最初のところに戻りまして、それぞれ担当の先生にコメントをいただければと思います。まず、評価対象品目の概要についてですけれども、これはそれぞれ書き方については全てそれぞれの担当の先生からは御了承を得ているのですよね。

○中矢係長 はい。

○梅村座長 きょうは久保田先生御欠席ですので、副担当の穂山先生、何か追加のコメントはございますでしょうか。

○穂山専門委員 特に追加のコメントはありません。

○梅村座長 この書き方等々もこれで結構ということですね。9 ページの 27 行目ですか。ここで上限値の根拠について森田先生からということだったのですが、この点について先生何かございますか。

○森田専門委員 原文のほうを見せていただきまして、ここに書かれているとおり特に根拠なく 5 倍で設定したというふうに書かれておりましたので、そのように追記していただきました。

○梅村座長 この推奨量というのが栄養成分としての評価の中に入るという認識で。

○森田専門委員 栄養成分としての評価です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、次に体内動態のほうに移らせていただきます。11 ページ、安全性に係る知見の概要から 1 番で体内動態ですけれども、主担当、石井先生。

○石井専門委員 ここにおける変更は、この表記の方法の変更に伴いまして移動が起こったということで書きぶりが変わっております。それから、若干、ちょっと言葉遣いに修正を入れさせていただいておりますけれども、本質的には問題ないと思います。

○梅村座長 16 ページの 22 行目にもありますけれども、腹腔内投与の試験についてですが、石井先生、ヒトの知見が多いので要らないのではないかというような御意見だったと思いますけれども、もう一人、副担当の伊藤先生からはラットの試験がこれしかないので残したらどうかというような意見もあり、少しまだ意見が集約されていないみたいなのですが。

○石井専門委員 それにつきましては、伊藤先生ともちょっとお話しさせていただきまして、それで、特に毒性のほうでそういった資料がもしかしたら必要になる可能性があるの

であれば残しておいたほうがいいたろうということで、そういった観点からはあえて削除する必要はないだろうということで、今回参考資料として残させていただいたということでございます。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。参考資料自体はもう全部後ろに回してしまうということですよ。

○石井専門委員 はい。

○梅村座長 何かほかに御質問ありますか。

○頭金専門委員 私もこの点につきましては、石井先生がおっしゃったように薬物動態学の観点からはヒトのデータは興味深いと思いますけれども、食品健康影響評価での毒性試験はラットを使ったデータが主でございますので、その毒性試験のデータを理解するための体内動態試験という観点から考えますと、経口投与のデータがございませんので、今回の腹腔内投与データは参考資料として残したほうが適当ではないかと考えております。

○梅村座長 ありがとうございます。ほかに御意見ございますでしょうか。

では、このような形で参考資料の中にラットの腹腔内投与試験は残すということで進めさせていただきますが、それに附随しまして、この参考資料自体を体内動態項目の最後に統一して記載するという点についてはいかがでしょうか。よろしいでしょうかね。

そうすると、今この書きぶりは違っていたのでしょうか。

○高橋課長補佐 今回の案は、元文献が同じであっても、分布と代謝と排泄の項目にそれぞれ分けて記載しておりますが、これは伊藤先生の御指摘のとおり最後にまとめて記載したほうがよろしいでしょうか。

○梅村座長 石井先生、それでよろしいですか。

○石井専門委員 そうですね、そのほうがいいのかもしれないですね。

○梅村座長 よろしいでしょうか。では、そのような形で整理させていただきます。

次に、遺伝毒性についてですけれども、きょうは山田先生御欠席ですので、戸塚先生、何か追加のコメントありますかでしょうか。

○戸塚専門委員 前回から追加のコメントは特にありません。

○梅村座長 これは次回から表形式になるということでよろしいですか。

○中矢係長 そう考えております。

○梅村座長 その点については何かありますか。

○戸塚専門委員 特にないです。表のほうが見やすいかなというふうに思いましたので。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、次に急性毒性についてですが、急性毒性、これは私と塚本先生なのですが、何か塚本先生、毒性の項目でコメントありますかでしょうか。

○塚本専門委員 特に追加はございません。

○梅村座長 ありがとうございます。一つ反復投与のところで 25 ページの 8 行目、これ今まで入っていなかったのですが、一応調査会としての判断を記載しようということで入

れてありますけれども、特に問題ないでしょうかね。

ありがとうございます。それで、その次の 28 日間反復亜急性毒性試験については、最後の 26 行目からですけれども、この試験自体がもともと一般毒性試験のプロトコールに沿っていないということで、著者らは原著の中で NOAEL について述べていたのですが、調査会としては、これはそもそも一般毒性試験のプロトコールに沿っていないということで、NOAEL を判断できないというふうに書かせていただきました。これについて何か毒性の専門の先生、今井田先生、お願いします。

○今井田専門委員 今までこういう書き方をしていたのかもしれないのですが、一般毒性試験のプロトコールに沿っていないという言い方なのですね。でも、一般毒性試験のプロトコールは何だというふうにとられないかなという気がします。だから、例えばガイドラインに沿っていないとか、OECD のガイドラインに沿っていないとか、何かそういう表現はできないのですか。これ「一般毒性試験のプロトコールに」という表現はこれまでも使ってきましたか。

○梅村座長 OECD という名前はなかなか出しにくいかなと思いますけれどもね。ガイドラインのほうがいいですか。一般毒性試験のガイドラインに沿って。

○今井田専門委員 ただ、この一般毒性試験とだけ言った場合は、これは要するに「一般毒性試験」という試験があるわけではなくて、毒性試験で一般的に行われている毒性試験と、そういう意味ですよ。だから、ちょっと引っかけます。

○梅村座長 そうなのですよ。これももとは、原文にはこの赤い線を引いたところはなかったのですが、記憶によれば前回の審議の過程で、この文章をそのまま入れろと言われたわけではないのですけれども、何かこのあたりで指摘があったような記憶があるのですけれども、そうではなかったかな。

○今井田専門委員 そんな気もしています。

○梅村座長 そうだった気がしますね。高橋先生からの御質問だったような気がするのですけれども、どうでしたかね。

○中矢係長 文言については、具体的には主担当、副担当と相談して考えるということだったと記憶しております。梅村先生、OECD とは書きにくいということをおっしゃっていましたが、具体的なガイドラインの名前を出すことは特段問題ないと思います。

○梅村座長 OECD のガイドラインに沿ってやるなんていう決まりはないのでしょうか。

○高橋課長補佐 あくまでも原則でございますが、参考資料 1 の評価指針、9 ページの「第 5 評価に必要な資料等の考え方」において、原則としては OECD 等のテストガイドラインに準拠するとされております。

○今井田専門委員 すみません、私が言い出してあれなのですけれども、これはもしそういうことをすると、特に添加物専門調査会ではなかなかそういうものに沿っていないような試験も評価せざるを得ない場面がよく出ますので、余りそこまできちつとしないほうがいいかもしれないですね。これ妥協案というわけではないのですけれども、「通常の一般的

な毒性試験のプロトコール」に沿っていないという表現だと、誤解を生まないかなという感じがしますが、いかがでしょうか。

○梅村座長 曖昧さが残ってしまいますが、そのあたりを曖昧にしておいたほうがかえっていいかなというところでしょうかね。

○今井田専門委員 いや、意図してそういうつもりはありませんが。

○梅村座長 三森先生。

○三森委員 やはりプロトコールという言葉はわかりにくいと思います。ですから、通常の一般毒性試験の試験項目に準じてとか、検査項目というように言ったほうがよいのではないですか。

○梅村座長 本試験が通常の一般毒性の検査項目を満たしていない、それは後ろの血液とかやっていないというのがそれを反映させていた文章で、もともとその事を意味していたのですけれどもね。ないほうがいいですか、この文章はもともと。この赤字の文章を新たにつけたのですけれども。

○今井田専門委員 賛成です。

○梅村座長 それでは、ここのところは 26 行目から 27 行目までの下線部分はまたちょっと抜いていただいて、本専門調査会としては、血液何々の検査が行われていないことからということでもよろしいでしょうかね。

ありがとうございます。それでは、ここはまたもとに戻すということでもよろしくお願いたします。

それから、参考資料が後ろに入りまして、これ先ほどの代謝のところでも話が出たのですが、皮下投与によるということでの後ろに載せたのですが、なぜ載せたかという、この FASEB のほうでは一応評価に使っているというような部分もありましたので、ここにそのまま参考資料として載せておりますが、何か御意見ございますでしょうか。よろしいでしょうかね。

ただ、ここは参考資料ということなので、調査会の判断もここではしないというふうにさせていただいております。よろしいでしょうか。

○高橋課長補佐 資料 4 の 3 ページに、参考資料を含めた「安全性に係る知見の取扱い」について明確化させていただいております。前回のビオチンの審議において、投与経路等に関連した参考資料の扱いについて議論がございました。これを踏まえ、これまでの取扱いを表にして明確化したものでございます。なお、詳細な説明は省略させていただきます。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。この④と⑤ですね。経口投与によるものではない等の問題とかということだと思います。

それで、ただ、そうすると、これでいくと……

○高橋課長補佐 今回ご議論頂いている知見につきましては、経口投与ではないけれども、

評価に必要な情報が得られると御判断いただいているので記載する。つまり、この表でいうと④に該当したので記載するという整理になるかと存じます。

○梅村座長 そうなのですけれども、今回はこの実験については評価の参考にもしていない。

○高橋課長補佐 NOAEL をとるということではなくて、あくまでも、参考情報として記載いただくということでございます。

○梅村座長 FASEB は一応この用量等の問題で、この結果から安全性に懸念がないというふうにしたと書いてあって、そこの部分を一応ちょっと重要視して今回載せたという経緯だったのです。だから、原則のこの取り扱いはあくまで原則的な文章なので、一部少し拡大解釈的にして今回もここの場所に記載したというのが経緯なのですが、何かこの点について御質問等、御意見ありますでしょうか。よろしいでしょうかね。

では、このまま載せるということについても問題ないですかね。

ありがとうございます。それでは、一応この形で参考資料として皮下投与ですけれども、そのまま記載するというようお願いいたします。

発がん性の次、生殖発生毒性についてですけれども、生殖発生毒性、これ主担当は北條先生ですかね。何か追加のコメントが。

○北條専門委員 記載内容は特にコメントございません。それで、前回の調査会でもお話をさせていただいたのですけれども、評価書案の③の永井らの論文については、実験系自体が例えば 2 用量しかとっていないとか、あと使った動物の背景的なものも詳細がよくわからないということですので、ちょっとこれについては評価の対象とするのは不適切ではないかというふうに思われましたので、こういったような記載を追加ということで問題ないと思います。

○梅村座長 今のお話だと系統とか、動物のどんな情報が不足しているのですか。

○北條専門委員 マウスを使った実験をやっているのですけれども、実験に使ったマウス自体が例えばバックグラウンド的にどういったような異常が出るような動物とか、そういったものには全く触れていなかったのです。

○梅村座長 ICR マウスというふうに書いてありますけれども。

○北條専門委員 その論文の中には、背景的にどういったものが出るとかというのは全く言及がなかったので、ちょっとそこら辺についてはこの論文だけからは判断がつかないというふうに思われます。

○梅村座長 その部分については、この 13 行目からの中に入れ込まなくても大丈夫なのではないでしょうかね。

○北條専門委員 それが赤で追加した検査方法とか、あとデータの解析方法というものに含まれているかと思しますので、こういった表現でよろしいかと思します。

○梅村座長 わかりました。副担当の宇佐見先生、何かありますか。

○宇佐見専門委員 全体にこの状態でいいと思しますけれども、今のところで、③の論文

のところで補足説明させていただきますと、特にここで催奇形性があるというのは、この重要な毒性があるということ述べているので、この論文を精査しましたところ、お手元の文献の 25 番になりますけれども、この辺の検査方法及びデータ解析方法の不適さというのを具体的に言いますと……

○梅村座長 どれでしょうかね。

○宇佐見専門委員 このビオチン使用基準改正要望書というファイルの 25 番のところの文献になりますけれども、通常ですと、こういうラットなどの 1 腹から、1 匹からたくさんの子が産まれる動物は、その母動物の数、つまり親動物の数を標本の単位として統計解析とかデータ解析をするのですけれども、その文献の 86 ページ、「Table 1」を見ていただきますと、有意差がついているのが下から 2 つ目の「Fetal weight」と「Crown-rump length」とかあります。しかし、fetal weightなどは、これは計算し直してみますと、標本数を親動物の数ではなく、子動物の数である 184 でやらないと有意差が出ないのです。ということは、これは多分子動物、産まれた子供の数をたくさん使って統計解析しているから有意差が出ていて、親動物の数である 14 で解析すると有意差が出ないことから、通常の解析方法ではない方法でやっております。あと、認められている奇形の種類が、「Table 3」にありますけれども、一番多いのが「Forelimb hypoplasia」と「Hindlimb hypoplasia」です。これらは前足と後足の低形成というものですけれども、これだけがこれだけ単独でたくさん出てくるといのはちょっと普通ではあり得ません。それで、この論文の中では骨格検査をしているというのですが、骨格検査をしていたら、必ず骨格異常として観察されるはずですし、そのほかに指の異常とかの異常がいろいろと観察されるはずであるのにそのデータがないということは、多分ここに記載されている奇形というのは外形をぱっと見ただけで判断したのではないかと思います。

その根拠の一つとなりますのが「Fig. 7」にあります胎児の写真なのですが、全身浮腫が起きていて、全身が水ぶくれになっている状態です。この写真 B と C には micromelia といって足の hypoplasia に対応していると思うのですが、forelimb と hindlimb の。その異常があると書いてあるのですが、見たところ、この浮腫のせいで足が短くなっているように見えるだけであって、実際にはなっていないのではないかと思います。あと、その「Table 3」に書いてある「Hydrocephaly」という異常についても、この論文では内臓を検査していないのですけれども、内臓検査で脳を切ってみないとこれは確定の診断はできないはずなのにここに載っているということを考えると、どうもこれはぱっと外形をみただけで本当に短いかどうか判断したのではないというような感じがします。だから、ここに出てくる異常というのは多分、浮腫だけだろうと。浮腫が奇形かどうかというのは、大きな定義では奇形なのかもしれませんが、形態形成に影響を及ぼしているかどうかというような判断をしますと、浮腫は形態形成には関係しないだろうということで、その辺をはっきりしておいたほうがいいのかというので私が 16 行目のところからの記載を入れておいてもらったということです。

特にこれにこだわるので、ビオチンについて催奇形性があるというのを初めて聞いたこともあって、インターネットで調べたら一般の人のホームページに、ビオチンは欠乏時に催奇形性を示すが、過剰時でも催奇形性があるというようなことが書いてありました。それで、本当かと思って MEDLINE とかを調べてみても全然見つからなくて、外国の人が書いたページでは、そのところははっきりわからないと書いてありました。結局、どうもこの日本語のこの論文、発生毒性の専門誌に掲載された論文ではないのですけれども、この論文がちょっと根拠になっていて、ひとり歩きしているような感じがあるので、ビオチンの催奇形性について、はっきりしておいたほうがいいと思ひまして、検討した次第であります。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。この点は、最後の最終の評価の中にも奇形のリスクとかというようなくだりが出てきますよね。

○宇佐見専門委員 はっきりちゃんとした試験がないので、そういうことが本当にないかどうか、本当に非常な高用量でやったらどうかという話は、発生毒性というものは正常な発生が阻害されさえすれば起こる可能性があるものなので、あえて記載する必要はないと思います。

○梅村座長 そうですか。そうすると、この催奇形性がたとえすごい高用量でも出現するということに対してポテンシャルとして催奇形性を持っていると判断してよいのかどうかというのはかなり……

○宇佐見専門委員 いや、この濃度でやって奇形が出ていないのは、多分水溶性でもあるので出ないと、普通の試験では出ないと。何か特別なことをやれば、もしかして相互作用で出るようなこともあるかもしれませんが、普通の毒性試験の条件であれば奇形は起こさないとします。

○梅村座長 奇形を報告しているのはこの一報だけでしたかね。

○北條専門委員 ですね。見当たらないですね。

○梅村座長 そうなのですか。

はい、三森先生、お願いします。

○三森委員 宇佐見先生にお伺いします。今のお話を聞いていますと、奇形で小頭や水頭などいろいろ記載があるのですが、ほとんどが水腫に伴うものであって、明確な奇形は専門家の目から見あたらない、そういうお考えですか。

○宇佐見専門委員 そういことですね。

○三森委員 とすると、28 ページの評価書の 13 行目の「本専門調査会としては」というところにそれを記載して、こういう理由で過剰投与の場合の催奇形性という根拠はないというようなことを結論として出しておかれたほうがよろしいかと思うのですが、いかがでしょうか。

○宇佐見専門委員 そこまでどうするかというのは、書きぶりの問題もあると思うので、

私の判断だけでは決められないのですが、評価できないということは確かなので、そこでこういう書き方でとりあえず入れたというところですけども。

○三森委員 15 行目のところから「検査方法およびデータ解析方法の不適切さ」という……。

○宇佐見専門委員 催奇形性がないということははっきりしたほうがいいという話ですか。

○三森委員 ここのところをもう少し明文化できたら、この評価書を読んだ方が納得できるかどうかということだと思のです。

○宇佐見専門委員 具体的に催奇形性があると判断できるものがなかったというような、その辺でちょっと。

○梅村座長 後ろのほうで、最後の評価のほうでたとえどんな用量であっても、何しろ高い用量であったとしても催奇形性のポテンシャルがあるような論文が出ているというところを考えると、ちょっと先走りになりますけれども、評価のほうでは催奇形性の部分は少し今後もケアしていただくみたいなものをリスク管理機関に投げるというような今、形をつくってはいるわけなのですけれども、だから、ここで明確に調査会として……

○北條専門委員 すみません、よろしいですか。

○梅村座長 はい。

○北條専門委員 私としては、この論文の少なくとも浮腫というものに関しては、要は血管系の浸透性とかの異常ということで、必ずしも催奇形性がないとは断言しにくいかと思いますので、少なくとも浮腫に関しては、そういう奇形に分類するような研究者もおりますし、そういう点では催奇形性の危惧が疑われるのではないかというふうには思うのですけれども、かなりの高用量の暴露の場合にはですね。

○宇佐見専門委員 このぐらいの浮腫になった場合、生きているものですか。そこら辺がちょっと気にかかるのですけれども。

○北條専門委員 催奇形性は、要は胎児期の場合は通常生きていますし、お母さんの子宮の中にいる場合でも。それを取り出して自分で呼吸するようになったら、多分こういう状態だったら即座に死んでしまうというふうには思うのですけれども、そういったこと自体が要は生死にかかわるような形態的異常ということで奇形という分類にはなってくるかと思うので、少なくとも浮腫に関しては催奇形性……

○宇佐見専門委員 帝王切開して出しますよね。そのときに呼吸し始めるかどうかという点ですが、この状態だと、まずしないのではないかなと思うのですけれども、どうですか。

○北條専門委員 実情、実験では口をぱくぱくとかそんな感じで……

○宇佐見専門委員 それで生きているという状態なのですね。

○北條専門委員 それでまず呼吸するかどうか、通常の実験だとそれで確認したりしていますので、論文自体はそこまで細かくは書いていないのですけれども、ちょっと浮腫は奇形ではないと断定するのは、ちょっと乱暴ではないかと。

○宇佐見専門委員 私もだから、形態形成の異常としての奇形には入れないという話であ

りましたけれども。

○梅村座長 そうなると、やはり強く否定するほど、評価にできないということは確かなのかもしれないけれども。

○北條専門委員 要はそういう高濃度の暴露の場合には、そういう浮腫というような異常を起こすおそれはあるというふうに国民の皆様には警告ではないですけども……

○梅村座長 催奇形性の一つとしての浮腫を起こすということですよ。

○北條専門委員 そうです。

○梅村座長 ちなみに危険性はやはり含んでいるというふうな認識にしておいたほうがいいということですか。

○北條専門委員 私はそのほうがよろしいかと思えます。

○三森委員 座長、よろしいですか。

○梅村座長 はい。

○三森委員 評価書 28 ページの 10 行目に試験実施者のコメントが書いてありますね。10 行目に小頭、水頭、小顎、前肢低形成という言葉が出ていますが、この言葉については納得されたと宇佐見先生と北條先生はお考えなのでしょうか。浮腫は認めるけれども、こういうものについてはわからないということでしょうか。

○宇佐見専門委員 私はそういうことです。浮腫は起きるかもしれないということですが、これらの異常は多分違うだろうと思って、それで評価できないと。

○北條専門委員 私もそもそも骨とかも調べていないので、原発は恐らく浮腫がメインの異常であって、それに伴って少なくとも前肢低形成、後肢低形成ですか、体全体が膨らんでしまって短く見えたということではないかなというふうには思ったのですけれども。

○宇佐見専門委員 一応この文献の 86 ページの 2 番の項目、この文献の 2 番の項目の試料採取のところの下の方に骨格検査はしているようなことが書いてあるのですね。そこで認められていないというのがやっぱり一番問題なのですね。ここでこれだけ出ているのに、絶対出るはずなのが出ていないと、そのデータがないと。だから、それはこの異常は本当はなかったのではないかという話ですね。この異常が本当にあったのなら骨格検査で絶対見つかるはずなので、という話です。

○梅村座長 どうでしょうかね。だから、もう少しこのところを具体的にちょっと先生方ですり合わせていただいて、もうちょっと具体的にこの部分についてははっきりした変化でないとか、ちょっと言葉は考えてもらうこととして、もう少し具体的な形で記載して調査会としての意見としてまとめていただくというのでどうでしょうかね。よろしいでしょうか。

○北條専門委員 はい、承知しました。

○梅村座長 三森先生、それでよろしいですか。

○三森委員 結構です。

○梅村座長 すみません。それでは、そういう形で一応催奇形性は浮腫ということの一つ

の所見と考えれば、高用量であればその危険性が全くないとは言い切れないというような形にはなるのだらうと思いますので、この後ろのほうの書きぶり等には影響を与えない範囲で、こここのところでしっかりと具体的にこの試験についての調査会としての意見を書いていただくということによろしいでしょうか。いいですか。

○中矢係長 はい、先生方と書きぶりを相談させていただきたいと思います。よろしくお願ひします。

○梅村座長 よろしくお願ひいたします。

それでは次、一般薬理ですか。

○今井田専門委員 その前にいいですか。細かいことすみませんけれども、29 ページのマウス出生前発生毒性試験で、15 行目から 16 行目にかけて皮下投与又は「腹腔内する」とあるのですけれども、これ「投与」が抜けていると思うので、「投与」を追加していただいたほうがいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、ほかにこの生殖発生毒性試験について御意見ございますでしょうか。

ないようでしたら、次に一般薬理のほうに移らせていただきます。これは石井先生ですか。石井先生、お願ひします。

○石井専門委員 この記述で特に問題ないと考えます。

○梅村座長 よろしいですか。何かほかに御質問ありますか。御意見ありますでしょうか。

ないようでしたら、ヒトにおける知見に移らせていただきます。ここは森田先生、お願ひします。

○森田専門委員 特にこの記載で問題ありません。

○梅村座長 副担当の祖父江先生、何かございますか。

○祖父江専門委員 特にコメントありません。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、次に、石塚先生お願ひします。

○石塚専門委員 すみません、細かい点なのですけれども、31 ページの 5 行目のカルボキシラーゼ合成酵素なのですけれども、これ多分ホロカルボキシラーゼ合成酵素の間違ひではないかと思うので、御確認いただければと思います。

○梅村座長 これは原著にいけばわかることですかね。

○石塚専門委員 アポをホロにするのがホロカルボキシラーゼ合成酵素になるので、カルボキシラーゼ自体を合成する酵素はないです。原著もホロになっています。

○梅村座長 では、適宜訂正して……

○高橋課長補佐 修正いたします。

○梅村座長 お願ひいたします。石塚先生、どうもありがとうございました。

それでは、次に移りたいと思いますが、よろしいですか。次に一日摂取量の推計等についてのところで、ここは森田先生から前回、この一日摂取量の審議の際に目安量と使用基

準案について議論がありました。事務局から何かありますでしょうか。

○高橋課長補佐 前回、森田先生から、推定一日摂取量が日本人の食事摂取基準で示されている目安量の 10 倍に該当することを専門調査会としてどのように考えていくかという御指摘がございました。この推定一日摂取量は、32 ページの 6 行目のとおり、厚生労働省から提出された使用基準案の上限にも留意し、乳児については 53 µg/人/日と判断したということですので、厚生労働省に使用基準案の上限値の考え方について確認いたしました。

日本人の食事摂取基準の目安量につきましては、母乳中のビオチンの平均値や母乳量の平均値から算出した値であり、上限値ではないとのことでもございました。

栄養成分としてのビオチンの耐容上限量につきましては、日本人の食事摂取基準、又は EU の栄養成分としての評価においても設定されていないとのことでもございました。EU における乳児用調製乳中のビオチンの含有量に関する上限値は、先ほど追記について御説明させていただきましたとおり、最小量の 5 倍である 7.5 µg/100 kcal でございます。また、海外の使用実態につきましても、先ほど追記について御説明させていただいたとおり、100 kcal 当たり 9 µg まで含有されている製品があるとのことでもございます。

また、コーデックスの乳児用調製乳に関する基準においては、ビオチンの上限値は設定されておりませんが、十分に科学的根拠が確立されていない栄養素についての上限値の目安、つまり、Guidance Upper Level として 10 µg/100 kcal とされており。こういったことを踏まえ、何らかの上限値を設定する必要があり、安全上の問題となる知見はないが、コーデックスの目安の 10 µg/100 kcal を基準案の上限値としたということでもございます。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。森田先生、この点について。

○森田専門委員 今御説明がありましたように、基本的には使用基準案から推定摂取量というのを出しておりますので、推定される値としては、この表のとおりでございます。今、目安量という説明がございましたが、目安量はもちろん上限値ではないのですけれども、目安量以下でも不足とはみなされない、不足の可能性はあるが、必ず不足しているとは限らないとして設定されています。また、目安量以上をとることによって栄養成分としてより有効であるというようなことが証明されていないと考えられています。基本的には現在の一般的な乳児であれば母乳もしくは離乳期であれば母乳プラス離乳食からの摂取量から推定されているようでもございます。

○梅村座長 実態の推定量みたいな、つまり実態の暴露量みたいなことですかね。

ほかにこの点について御意見ございますでしょうか。

そうすると、書きぶりもこの 32 ページ目の 6 行目から 3 行、新しい文章として入っていますが、この点についても。

○森田専門委員 この部分の書きぶりとしては、これで結構だと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。何かこの点について御意見ございますでしょうか。

ないようでしたら、このままその他、それでは一応最後まで審議が終了したということで、添加物ビオチンに関して添加物専門調査会の審議の結果を取りまとめたいと思います。事務局からその食品健康影響評価案を説明してください。

○中矢係長 33 ページをご覧ください。

33 ページ 29 行目から食品健康影響評価として案をまとめてございます。読みます。ビオチンの体内動態及び一般薬理に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものは無いと判断した。

33 行目、本専門調査会としては、ビオチンについて遺伝毒性の懸念はないと判断した。

35 行目、本専門調査会としては、ビオチンについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、信頼できる NOAEL/LOAEL を得られる知見はないと判断した。

34 ページ、1 行目、また、乳児の推定一日摂取量（53 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）が一般の母乳及び食品から摂取される量の約 5～10 倍である。

4 行目、しかしながら、ヒトにおける知見として、我が国において、ビオチンが医薬品等として 2 $\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ までの用量で使用されており、副作用等の報告が認められないこと、規格基準改正要請者より提出された資料や国際機関等における評価を参照する限り、海外の症例報告等においてもビオチンの摂取が原因と考えられる有害事象の報告が認められておらず、耐容上限量が設定されていないこと、栄養素として摂取すべきものとされていることを総合的に評価し、現時点で得られている知見では、各種毒性にかかる懸念はないと判断した。ただし、生殖発生毒性については、推定一日摂取量（成人で 70 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ （1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日））をはるかに上回る、実際に摂取されるとは想定されない極めて高い用量（150 mg/kg 体重/日以上）の投与で催奇形性を示唆する知見が認められていることに留意が必要である。

16 行目、以上から、本専門調査会としては、現時点で得られている知見を総合的に勘案すると、添加物として適切に使用される限りにおいて、安全性に懸念が無いと考えられ、添加物「ビオチン」の ADI を特定する必要はないと評価した。

20 行目、ただし、リスク管理機関においては、今後ともビオチンの生殖発生毒性等の安全性に関する知見を収集し、必要に応じて食品安全委員会に対して報告するべきであるとしております。

また、その下、森田専門委員からコメントをいただいておりますので、簡単に読ませていただきます。

乳児の推定一日摂取量は、使用基準の上限値を根拠とした摂取量だが、目安量の約 5～10 倍であることから、34 ページ 1～2 行目のように、このように「また」以下の文章を記載することが必要ということでございます。

また、「事務局より」ということで、先ほど高橋から説明した内容をまとめて下に 5

点記載しております。

35 ページの一番下をご覧ください。以上の点を踏まえまして、目安量が約 5~10 倍である点について、食品健康影響評価項に記載するかどうかの御審議をお願いしたいと考えております。

以上です。御審議をお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。今説明いただいた中で、ビオチンの ADI を特定する必要がない、しかし、リスク管理機関において今後とも安全性に関する知見を収集し、必要に応じて食品安全委員会に対して報告するべきであるというような形でまとめさせていただいていますけれども、この点について何か御意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか、ADI を特定しないというところですが、よろしいですかね。

(「はい」の声あり。)

それでは、一応御了解いただいたということで、本品目の ADI を特定する必要はないという形で……はい、三森先生、お願いします。

○三森委員 すみません、よろしいでしょうか。34 ページの 12 行目から後ろのところですが、先ほどの御議論で催奇形性のところの文言は、修正してくださるということによろしいのですね。

○梅村座長 そうですね。示唆する知見というのはちょっとまずいかもしれないですね。どうでしょうかね。一応生殖発生毒性の 2 人の御専門の先生に前のまとめのところをいただく文章からこの少し書きぶりを変えないといけないかもしれないですが、どういう結論になるのか今ちょっと見えていないのですが、どうなのでしょうね。

どうぞ。

○中矢係長 先ほどの議論では、あくまでも筆者が 150 mg/kg 体重/日以上で知見が認められているとされているとの事実関係は変わっていないのではないかと考えておりますが、いかがでしょうか。

○三森委員 専門調査会では、そうはとっていないわけですので。

○梅村座長 だから、そのあたりが……。

○高橋課長補佐 28 ページの生殖発生毒性のまとめにつきまして、理由を追記する必要はあるが懸念としては残るとの方向で判断いただいたと理解しておりましたが、もし懸念がないと判断であれば、34 ページの評価に「ただし書き」以降との整合がとれませんので、もう少し御議論いただければと存じます。

○今井田専門委員 私もこの最後の食品健康影響評価のところ、生殖発生毒性に関しての記載が 2 か所に出てきていて、それで、生殖発生毒性はちょっと懸念が残りますよというニュアンスが最後に出てきているのですよね。ただし、28 ページの前の本文といたしますか、そのところの結論のところでは、ちょっと修正が加わるということなのですけ

れども、その辺のニュアンスが本文のほうでは伝わってこないのですね。

だから、もし健康影響評価のところではこういう書き方をするのであれば、本文のところもやはりちょっとそれを示唆するような結論、本調査会として云々というところにこういうような文面もあってしかるべきではないかなという感じがします。

○梅村座長 そうなのですね。だから、そこでの結論をどちらにするのかというあたりが……

○今井田専門委員 それ、重要です。

○梅村座長 ですから、先ほどちょっと後からここの判断は非常に重要になってくるというふうに申し上げたのですが、でも、ただ先ほどの議論だと、一応浮腫が起きるという事実は確かなことで、その浮腫も一応催奇形性の一つの所見としてとっていいというお話でしたかね。

○北條専門委員 私の意見はそちらのほうです。

○梅村座長 宇佐見先生も。

○宇佐見専門委員 所見としてははっきりしているのですけれども、浮腫の起きている個体がずっと生きるかどうかというのは、すごく微妙な話で、そのほかの皮下投与のものでも胚吸収とか胚の死亡に関する影響もあるので、そのほうに含まれてしまうような毒性なのかなという気もするので、浮腫がヒトで考えたときにどれぐらいの意味を持つのかというのがあると思うのですけれども。

○北條専門委員 通常催奇形性試験の場合だと、取り出した胎児、まず生存胎児を見て奇形かどうかというのはやっているのですが、今回の論文も生存胎児に対しての形態的な異常があったというふうな感じだと思いますけれども、そういう点では生きていた胎児に対しての形態異常があったというふうな……

○宇佐見専門委員 げっ歯類の場合は、食殺とかがあるので、胎児の段階で取り出してしまわないといけないという事情があるのですけれども、ヒトの場合は、帝王切開をやらないうことはいいのですが、産まれてくるのかどうかという、つまり浮腫の個体が死産になってしまうのではないのかということです。そういう死産になってしまうのもわざわざ奇形として扱うのも何か適当ではない気がします。

○今井田専門委員 宇佐見先生、ヒトの場合の話なのですけれども、要はこの生殖発生毒性の試験としてそういう所見を有害性としてとるかかどうかという専門の先生のエキスパートのジャッジだと思うのですけれども、いかがですか。

○宇佐見専門委員 浮腫は起こるだろうというのはわかるのですけれども、催奇形性があるというような判断をするほどのものかな、という話ですね。

○梅村座長 だから、この試験で確定はされていないのだろうけれども、懸念を示しているのかどうかということなのですね、要は。

○宇佐見専門委員 だから、催奇形性という言葉はただ単にここに持ってくるのはちょっと抵抗があるのですよね。ここはだから、浮腫のような異常を起こすような可能性があるかと

というようなことでここに残すならまだいいですけども、はっきりそれで催奇形性というのは……。

○梅村座長 どうぞ、塚本先生。

○塚本専門委員 ヒトの場合を考えると、催奇形性というと、やはり何か形態的な異常をイメージしますけれども、浮腫というと、形態的には正常でも過剰に水分がたまるというような印象を持ちますので、この浮腫だけをとって催奇形性というと、何かかなり語弊を感じるのですけれども。

○梅村座長 例えばその前の文章のまとめのほうでは細かく書くとして、例えばこちらでは催奇形性と書かずに、例えば胎児への影響が懸念されるというか、示唆される。

○宇佐見専門委員 そうですね。そういうほうにしたほうがいいと思います。

○姫田事務局長 ちょっとレベルの高いところで御議論いただいているところなのですが、ちょっとこの論文そのもののいわゆる全体のプロトコールとか正確性とかその辺についてちょっと一回御議論いただいて、それから考えていただければと思うのですが。

○宇佐見専門委員 この論文は全体には余り当てにならない、信用できないというところはあるのですけれども、そこまで言っていいかわからないけれども……

○姫田事務局長 だから、いわゆる健康影響評価まで引っ張るのかどうかということも含めて御議論いただければと。

○宇佐見専門委員 浮腫が起こるというのは、どうも可能性としてはかなり高いので、そういうデータがあるのを完全に無視するわけにもいかないのではないかなというのが私の考えなのですけれども、北條先生はどうなのですか。

○北條専門委員 私も論文自体の信憑性はちょっと怪しいというのが大分あるのですけれども、事実として **publish** されているので、それを全く無視というわけにはいかないのではないかというふうに思いますけれども。

○磯部評価第一課長 今、うちの局長からも申し上げた点とすれば、本文中には記載するのだけれども、食品健康影響評価全体のまとめとして、特にリスク管理機関に、もっとよく注意せよというところまで言うレベルの懸念かどうかというところは一つ御議論をいただきたいなと思っていて、浮腫の問題がどこまで明確に留意が必要だというところのレベルかどうかというところは特に御議論いただくと助かります。

○梅村座長 そういうことだと思いますね。ですから、ちょっとここで一応それでは、一度お二人でちょっと意見をすり合わせていただいて、どうしましょうかね。まとめた文章はどういう形でやればいいのか。僕が見ればいいのか。

どうぞ。

○森田専門委員 今回、摂取量のところは各先生方から特に御意見がないので、これでよろしければ残していただければいいのですけれども……

○梅村座長 そこはちょっとまた後でそれは、この後。

○森田専門委員 いや、何も懸念がなくて、何もリスク管理が要らないということになれば

ば少しその部分を御議論いただかないとと思いましたので、ではまた後ほど。

○高橋課長補佐 生殖発生毒性のご判断につきましては、評価に関連いたしますので、御議論いただければと存じます。

○三森委員 宇佐見先生、先程おっしゃっていたように、催奇形性が起こっているとはとれないとおっしゃっていましたね。骨格検査で異常が出ているわけではないと。大きなところだと思うのです。肉眼で見て浮腫を起こしているのが手が短く見えているだけの話であって、そののところがやはり当専門調査会としては注視しているということを強調されたほうがよろしいと思うのです。これがひとり歩きすることが非常に危険性があると思うのです。

○宇佐見専門委員 28 ページのところは、そのように具体的に書いたほうがいいかなとは思っています。それで、その上でこの最後のところに残すかというのは、妥当なのはやっぱり発生毒性、この皮下投与で胚吸収とか何かが起こっているのも、そういったような死亡のほうでむしろ何か余りたくさんビオチンを摂取すると死亡が起こってしまうような可能性があるというようなことでとったほうが良いのではないかと思います。多分この浮腫が起きてると死産となってしまうと思うので、ヒトの場合だと。そういったことを見ていったほうがいいかもしれないということで残すのがいいかなと。

○三森委員 それと、今回異常が起こっている用量が 150 mg/kg です。推定の日摂取量は 1.4 µg/kg です。マージンが広過ぎるということです。だから、そのような暴露はあり得ないということもやはり考えないといけないですね。

○宇佐見専門委員 添加物としてはそういうことになるのですよね。あと、サプリメントとしてどうなのかなというような気がして、がぶがぶ飲んでしまったりしたとかという何か……

○三森委員 これは乳幼児だけに使うミルクです。

○宇佐見専門委員 そういう商品が出回らないということであれば、もう全然関係ないのかもしれないですけども。

○三森委員 事務局、そうですね。

○高橋課長補佐 今回の使用基準拡大の要望は乳児用の調製粉乳に対してですが、現在でも栄養機能食品には使えるという状況でございます。7 ページの 8 行目に記載のとおり、栄養機能食品については 500 µg を超えるものではあってはならないとされております。

○梅村座長 だから、本文のほうの書きぶりはある意味かなり細かく書いていって、浮腫のところの問題だとかあるいは死産のところというのは、それは専門調査会としてはとて詳しく記述してしまえばいいのだと思うのですよね。具体的に実験の内容について我々はここを問題にしたということで、いいのだと思うのですが、問題はその程度というか、そのぐらいの結果をこの評価書の最後に注意喚起として残すかどうかということなのですけれどもね。

○森田専門委員 今ちょっと読ませていただいて、先生にもお聞きしていたのですけれど

も、骨格標本に差がないとは書いていないですよ。一部の骨格標本を作成したと書いてあって、そこを測ってもいないから差がなかったのであろうとか、なぜ測らなかったのだろうかということの不十分だということが言われているのだと思います。今この論文をそのまま信用するとすれば、この実験をした筆者たちが測った部分では、こういう差が出たとはっきり、前肢長なんかにも差があったと言っています。それなら何で骨格標本の測定をしていないのだという意味で、不十分だということは言えるのですけれども、これを根底から「骨格標本の結果がないから前肢長に差があったというのはおかしい」というようなことを断定するのは、やはり難しいのではないかと考えるのですけれども、いかがでしょうか。

○宇佐見専門委員 足の奇形という結果ですか。いや、この写真を見ても差がないと思うので、これは明らかに誤診だと思っているのですけれども。

○北條専門委員 すみません。結果自体には骨の結果というのは全く載っていないので、この引用している文献には。その事実に基づけば、少なくともとあるかなり高いような暴露条件ではこういう異常が起こってくるポテンシャルはあるかもというところのレベルなのですけれども、それが全くそういうことを無視してしまっているのかどうかというのがちょっと……。

○梅村座長 ただ、本文には残るわけなので、その議論というか、例えば先ほどの話にもあります実際の暴露量よりはるかに高い量で出るかもしれないという事実を評価書の最後のところに載せるのかどうか、それをリスク管理機関に注意喚起をするのかということなのですよね。何か私は、する必要がないかなと思うのですが、どうでしょうかね。

○宇佐見専門委員 さっきの用途から見たら、もう必要ないとは思いますが。まずあり得ないと。粉ミルクだったら、もうそれだけ飲めないしという話になってくるし、そういうような製品が世に出ていないという話であれば別に要らないのではないかと思いますね。

○梅村座長 塚本先生。

○塚本専門委員 最後のところですが、僕もこれ、逆に言えば想定される摂取量では催奇形性や毒性はないということではないかと思えます。

○梅村座長 何でしたか、この 12 行目。

○塚本専門委員 34 ページのところですが、想定されないような極めて高い用量で催奇形性を示唆する知見が認められると書いてありますけれども、想定されるような用量であったら催奇形性も毒性もないということで、そういう記載でいいのではないかと思います。

○梅村座長 このままでいいということですか。

○塚本専門委員 想定される範囲内では……。

○梅村座長 想定される範囲内では。

○塚本専門委員 特に催奇形性も毒性もないので……。

○梅村座長 そこに書けばいいということですか。

○塚本専門委員 書くか書かないかはどちら……。

○梅村座長 どこかに何かありますよね、そういう条件つきなところが。

○森田専門委員 乳児に関しては、もちろんこんな量の摂取は基本的に無理なのですけれども、成人に関しては、先ほどお話がありましたように栄養表示基準で、これも栄養強化で使うと決めてあって、栄養表示基準上は 500 µg までオーケーになっています。500 µg と比べてもかなり離れてはいるのですけれども、この 500 µg 入った、それは実際には存在していないのですけれども、大用量のサプリメントを、それこそ考えられないのですけれども、一瓶飲むとかというようなことをされると、あり得ないとまでは言えない量なのです。でも、それはあくまで成人がそのサプリメントを本当の意味での過剰摂取したような場合に限られて、今言われていましたように通常は考えられない量ではあると思います。

乳児に限っていうと、乳児がそのような量を摂取することはないというのははっきり言えると思いますが、これはもともとが生殖発生毒性なので、母体にということなので、少しそこは違う議論になると思います。

○梅村座長 どうぞ。

○磯部評価第一課長 今のお話で、添加物の審議に当たりましては、厚労省が案を出してくる使用基準、どういう食品にどのぐらい使うか、これの範囲でどうなのかと。確かにそれはマージンが非常に小さい場合はいろんな懸念はしないといけないと思うのですけれども、基本的にはその使用基準に基づき使用する範囲でそれをどう見るかと。ですから、食品健康影響評価の 34 ページで申し上げますと、たたき台の中で 17 行目ですが、添加物として適切に使用される限りにおいて云々という言葉は、逆に基本的に入れておかないといろいろな使い方を想定し始めると、大変な議論になってしまいますので、どういう使用基準を想定して、その中でどういうものかということをお話いただくのが基本ではないかと思ってございます。

すみません、失礼しました。

○姫田事務局長 ちょっとつけ加えさせていただきますと、コーデックスの基本的な考え方で、コーデックスによって食品が安全であるということ自身は、予期された方法とか、それから意図された方法によって作ったり食べたりした場合に、その食品を食べた人に害を与えないという保障であって、例えば水でも水中毒、大量に摂取すれば起こるのですが、それで多分水中毒を起こすほどの方というのは、たまに何かコンクールか何かであることぐらいしかありませんので、水についての危険性というのは誰も言わないわけなので、基本的には食品安全委員会としてリスク評価していただくのは、予期された方法や意図された方法で作ったり食べたりした場合ということでのリスク評価をお願いしたいと考えております。

○梅村座長 ありがとうございます。山添先生。

○山添委員 この催奇形性の問題については、最終のところを書くのではなくて、28 ペ

ージのところの記述をもう少しきちっと書いて、例えば 11 行目のところで形態異常が認められたとされているというその後に「しかしながら、これらの実験では浮腫が高頻度で認められる条件下での成績であり、また、骨格の検査も十分に行われていない」と、そういうことをきちっと書いておけば 15 行目、16 行目のところはそれなりに理解できると思うのですね。こういう結果があれば最後の健康影響評価のところに対しては、余り記載しなくていいのではないかと思うので、その辺のちょっとシフトをしていただくのがいいのではないかと。

○梅村座長 そうですね。私もそう思うのですよね。だから、この 28 ページのところの記載を今の議論を踏まえた形で、この実験データの評価できる部分と評価できない部分を明確にしてもらったような書きぶりにして、調査会としての判断をそこに記載すると。そのことから今想像すると、つまり最後の評価のところでは注意喚起するほどの確実なデータではないということはもう既に明らかなので、この評価の部分では、その点については触れないということでしょうかね。

○今井田専門委員 賛成です。ですので、34 ページの 20 行目以下、「ただし」以下は削除ですね。もっと言いますと、10 行目の最後のほうの「ただし」以下にまたこれも記載があるのですけれども、これも削除してもよろしいのではないのでしょうかと思うのですけれども。

○梅村座長 私もそう思うのですが、ほかに意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

では、そのような形で生殖発生毒性の先生お二人には、少し 28 ページのところの書きぶりを正確に書いていただくということをお願いして、評価のほうからは 34 ページの 20 行目から 22 行目と 10 行目の途中、「ただし」以降を削除するというところでよろしいでしょうか。

一応そういうことでまとめさせていただきます。

そうすると、一方で森田先生がおっしゃっていた今度は目安量との関係ですかね。基準値との関係でこの記載、具体的には 34 ページの 1 行目、2 行目にありますけれども、この文言をここに残すのか、あるいは例えば一日推定摂取量のところで話をまとめるのかというところも一つ議論していただきたいと思うのですが。森田先生、何か御意見ございますか。

○森田専門委員 通常であれば一日摂取量のところだと思うのですが、今回 ADI を特定しない、そして、安全性に懸念がないという結論になるであろうということにして、そういう場合に安全性に懸念がないと、食品安全委員会が言っている量が通常の摂取よりも 10 倍でも懸念がないと今回は言うてしまうことになるので、そういったことをきちっと理解していただくためにもということで、評価の部分に書くのはどうかというふうに提案させていただきました。

もう一点は、先ほどの栄養表示基準の話で、一般のものであれば栄養強化で使われた場

合は、いわゆる食事摂取基準の目安の必要な何%、例えば 10 倍入っていれば 1,000%とれますと表示する、栄養表示をした場合は表示することになっております。しかしながら、今回は母乳代替製品で保健機能食品でないことから、このような表示対象とはまた別になると理解してよろしいのですね。

ですから、その母乳が一般に市販された場合、ビオチンが添加されていることによって母乳及びこれまで添加されていないビオチンの 10 倍量をとるとということが一般消費者には全く伝わらない可能性がございます。特にそれを表示しない限りは。そういうことも含めて考えますと、こういった量で安全性に懸念はないと判断したということの評価案のところに入れていただいたほうがいいのではないかとこのように考えました。

以上でございます。

○梅村座長 例えば目安量の 10 倍が危険だという根拠もないわけですね。

○森田専門委員 危険だとも安全だとも、それは根拠がどの世界の評価基準を見ても全く示されておりません。ですから、ヒトの一般の正常乳児においては、安全だと言い切れるだけの、そういうデータが全くないというように判断されています。

○梅村座長 ただ、その ADI を特定しないというのは、つまり添加物として使用されている範囲内では安全性に懸念がないという意味と何か矛盾する、どっちなのだと。

○森田専門委員 ですから、どちらにしても安全な上限値というのは定められないというのが、考え方として各国の評価としても出ているとは思うのですけれども。評価書を読ませていただいた中では。

○梅村座長 記載すること、このことを述べることには私も余り抵抗はないのですけれども、この評価書の先ほどの催奇形性の話にもかぶりますけれども、最後の評価のところに残すのか、それとも推定摂取量のところにそのあたりを少し詳しく書くかということなのではないかなと思うのですが、何かほかに御意見ございますでしょうか。

どうぞ。

○石塚専門委員 今の 34 ページの一、二行目に残したままですと、4 行目が「しかしながら」になって安全ですということを言っているので、多分森田先生のこととちょっと違ってしまっているのではないかという気が……。

○森田専門委員 そういう意味では、このまま残すと、この 10 倍量でも安全だということを食品安全委員会の評価として言うということになりますので、そこをどう考えるかというのは、皆様に御議論いただければということでございます。

○頭金専門委員 私もこの文章を初めて読んだときに、先ほどの石塚先生と同じような印象がありまして、なぜここで出てくるのかという理解が非常に難しいと思います。今、森田先生がおっしゃったように、一般消費者にこういうことがあるのだよということを知らしめるためであれば、一日摂取量のところで詳しく書くということでも目的が達せられるのではないのかなと考えます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。ほかにございませんでしょうか。祖父江先生、何かございますか。

○祖父江専門委員 このロジックの流れからすると、その一日摂取量のところにこの文言はあったほうが理解はしやすいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。山添先生、お願いします。

○山添委員 先ほどからの議論を少し聞いていると、この 10 倍量というのは安全性がわからないと言っているという話なのですが、この量が安全だからここで許可をしようとしているわけですよね。オーケーだと。水溶性のビタミンですし、この程度の量のところでこれまでに何らかの有害事象が出たという報告はないですよね。これまでこのものが新製品ではなくて、これまで使われてきたものなので、この範囲においては安全だからこの添加量ではいいでしょうということを言っているのではないのでしょうかと思いますが。

○森田専門委員 いわゆるビオチンの欠乏症もしくは代謝異常量の乳児に使われて安全だったというデータはございましたのですけれども、一般の正常乳児にこれだけの高濃度のミルクを飲ませたという事例がございませんで、実際問題として母乳中濃度、それから、これまでのいわゆる調製乳の濃度というのが、現段階で母乳よりも調製乳は低いレベルになっています。前回申し上げたように非常に低いレベルであって、調製乳より高い母乳でも、最も高濃度なもので今回の使用基準の添加量の $1.5 \mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ というようなところがございます。実際本来ヒト試験でいうと、ヒト試験での特に乳児における安全性というのは、先生が言われるように、水溶性ビタミンであるので危険性はないと私自身も思っているのですけれども、その根拠をもって安全であると、これまでこういう濃度を飲んできて問題がなかったというような有害事象報告がないのです。その有害事象報告がないのは、これまでこれほどの高濃度なものを乳児は飲んでいないからというように現在は理解していただいてよろしいのではないかと思うのですけれども。

○高橋課長補佐 要請者の提出資料によりますと、海外の使用実態として、調製乳中のビオチンについて、 100 kcal 当たり $2\sim 9 \mu\text{g}$ まで含有されているとのことでございます。なお、 $9 \mu\text{g}$ を一日量に換算いたしますと、約 $47 \mu\text{g}$ かと存じます。

○森田専門委員 最も高い種類がそれで、ほかはもう少し低いレベルで、それと実際問題として、これまで海外は添加物として添加したものしかそのような濃度のものはないので、日本では全く使用経験はないということで申し上げます。

○梅村座長 今回はもともと動物実験等では NOAEL がとれていなくて、そういう海外の報告等を総合的に評価して毒性に懸念がないというような結論をしているという背景からすると、日本ではないですが、海外での症例というか、実際それに近い濃度で売られているものもあるということからすれば、安全性に懸念がないという結論になるので、それを根拠に今回 ADI を特定する必要はないというふうな形で皆さんに御了承いただいたのだらうと思っているのですが、どうでしょうかね。

何かほかに御意見ございますでしょうか。

いや、つまり記載をこの評価書から抜こうという話ではなく、場所の問題なのですよね。この評価書の最後の評価のところに入れるのか、一日摂取量のところで記載するかというところだけなのですけれどもね。

そのあたり森田先生、どうでしょうかね。その書く場所というか。

○森田専門委員 私もちよっとどちらがいいか自分でも迷いました。でも、今、各先生方の御意見でやっぱりここにあると、かえってある意味非常に強調した形になるのであることであれば、一日摂取量のところで結構だと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、目安量に関連した記載は、この一日摂取量のところでまとめて書いていただくということで、その文章は改めて森田先生にお伺いすることなのでしょうか。

○高橋課長補佐 それでは、書きぶりにつきましては、生殖発生毒性の項目は宇佐見先生、北條先生と、一日摂取量の項目は森田先生と御相談させていただき、各項目のところに記載し、評価の項目からは削除することで整理させていただきます。

○梅村座長 よろしくお願いたします。森田先生、ありがとうございました。

そうすると、この「しかしながら」もおかしくなるということですよ。ここもとらないと……。

○高橋課長補佐 「しかしながら」は33ページの最後の「NOAEL/LOAELを得られる知見はないと判断した」に続いたものとさせていただいております。

○梅村座長 わかりました。

それでは、これは一応どうするの、これでまとめてしまってよろしいですか。そのジャッジのところは解決したということで、あとは書きぶり等のことなので、取りまとめたいただいた評価書案につきましては、座長に一任ということで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、本日の審議を踏まえて評価書に盛り込むべきとお考えの事項について、事務局との相談で担当される先生方には文章をつくっていただいて、最終的な報告書は座長に一任いただければと思います。

それでは、事務局、今後の進め方について説明してください。

○中矢係長 先生方には評価書案ができ次第、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。取りまとめたいただい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委員会に御報告させていただき、了とされましたら、ホームページ等を通じてのパブリックコメント募集とさせていただく予定です。いただいた御意見等への対応については、座長と相談することとさせていただきたいと存じます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。活発な御議論をいただきまして、ありがとうございます。

ました。

それでは、次の議事（5）カンタキサンチンに係る食品健康影響評価について議事を進めたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○中矢係長 資料3の評価書案の4ページをご覧ください。

審議の経緯を説明いたします。この添加物カンタキサンチンは、2011年4月に厚生労働大臣から添加物の指定について食品健康影響評価について要請がございました。2012年3月、7月、今年の8月、9月と専門調査会で審議いただきまして、本日、継続で審議をいただくものでございます。

また、昨年8月に補足資料の提出依頼をしておりますが、それについてはまだ厚生労働省から提出されておられません。今回はこの補足資料の内容とは直接関係しない部分につきまして審議を進めていただきたいと考えております。

まず、前回までで評価対象品目の概要と体内動態まで審議を一通りいただいておりますが、前回の審議を踏まえた修正点を説明します。

9ページの「6. 起源又は発見の経緯」で、自然界のカンタキサンチンにつきまして定量的データは得られていないという記載がございました。穂山専門委員より、調べた限りでは確かに認められなかったというコメントをいただきました。品目の概要は以上でございます。

続きまして、体内動態のところですが、32～33ページの体内動態のまとめをご覧ください。こちらを修正しております。33ページの7行目、最後のまとめにおいて、「添加物カンタキサンチン」の網膜への分布に関する安全性を評価するに当たっては、前回までヒトにおける知見を重視することが考えられたというふうにしていましたが、表現を改めまして、「種差に留意することが必要と考えられた」としております。前回からの修正として大きな点は以上でございます。審議をお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、一度もう評価が済んでいるというか、少しの訂正が入っているということなのですが、担当の先生方にはコメントをいただければと思います。評価対象品目の概要については久保田先生御欠席ですので、副担当の穂山先生、何か追加のコメントがありましたらお願いします。

○穂山専門委員 自然界での自然界でのカンタキサンチンの濃度なのですが、ちょっと時間が余り十分ではなかったので調べ切れていないのですが、甲殻類にアスタキサンチンとカンタキサンチンが含まれており、カロテノイドの一種なのですが、そのアスタキサンチンとカンタキサンチンの量の割合にしては、カンタキサンチンのほうが極めて低いと、アスタキサンチンよりも極めて低いという記載の文献は見受けられました。

ただ、量的な記載がないので、アスタキサンチンは一応、オキアミ色素などの既存添加物の中にありますので、それに比べてかなり極めて低い量のものが甲殻類には入っているという記載はありました。ちょっともう少し調べてみたいと思っています。

○梅村座長 ありがとうございます。微量に含まれているという7行目の表現はそのあ

たりが根拠となっているのではなくて、もう一つのほうも含めても微量に含まれているということによろしいのですか。

○ 穂山専門委員 そうですね。

○ 梅村座長 つまり物すごく微量であるということはこの文章で意味している。

○ 穂山専門委員 はい。

○ 梅村座長 ありがとうございます。ほかの先生方で何か御質問ありますでしょうか。

はい、どうぞ。

○ 石塚専門委員 細かい点で恐縮なのですが、8 ページの 15 行目のオールトランスという言い方なのですが、後半のほうで全トランスという書き方もされているので、統一だけ多分していただければと思います。

○ 梅村座長 15 行目のオールトランスがどういう書き方。

○ 石塚専門委員 全トランスという書き方が、トランスがそれで英語だったり片仮名だったりするので。

○ 高橋課長補佐 最終的に統一させていただきます。

○ 梅村座長 よろしく願いいたします。ありがとうございます。ほかにもございますでしょうか。

もうこれは久保田先生からのコメントが反映された形で。

○ 中矢係長 はい、この記載で問題ないといただいております。

○ 梅村座長 それでは、次に体内動態のほう、石井先生、何か追加のコメントございますか。

○ 石井専門委員 33 ページの 8 行目、9 行目でございます。先ほど中矢さんが御説明いただいた部分ですけれども、そこをちょっと変えさせていただいたということと、あと、記述の方法が変更されまして、それに伴ってちょっと見え方が変わっているということと、あと読み直した結果、若干、微修正が入ったという程度でございます。本質的には変化ございません。

以上です。

○ 梅村座長 ありがとうございます。これは参考資料がそのたびに入っているけれども、それはいいのですかね。そのあたりは。全然違う品目ですけれども、先ほどは参考資料は全部後ろに出していたのですけれども、一応まだこれはそのままですが。

○ 中矢係長 参考資料をまとめるかどうかについては、また先生方と相談の上、次回までに検討したいと思います。

○ 梅村座長 すみませんが、よろしく願いいたします。

それでは、審議が一応済んでいる項目については、その変更箇所については御了解いただいたということで、それでは未審議の項目について、遺伝毒性から順番に審議したいと思います。よろしいでしょうか。

では、事務局から説明をお願いいたします。

○中矢係長 よろしく申し上げます。

33 ページの 12 行目から遺伝毒性でございませう。14 行目の DNA 損傷を指標とする試験として、15 行目にある DNA 修復試験、23 行目の *in vitro* UDS 試験、そして、29 行目から遺伝子突然変異を指標する試験として復帰突然変異試験、34 ページのその他の遺伝子突然変異を指標とする試験、そして、21 行目に染色体異常を指標とする試験として、22 行目のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、そして、28 行目のげっ歯類を用いる小核試験がございませう。全て陰性や、DNA 損傷の誘発が認められないという結果となっております。

34 ページの 36 行目をご覧ください。

先生方より、以上より本専門調査会としては、カンタキサンチンには生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと評価したといただいております。

続きまして、35 ページをご覧ください。1 行目から急性毒性、短期反復投与毒性、長期反復投与毒性と続きます。

「事務局より」として最初に書かせていただきました。これまでの審議で、カンタキサンチンには眼の毒性が見られることがわかっておりまして、この眼毒性につきましては、外部から専門家を招致し、その専門家の意見を踏まえて審議することされました。中江先生、塚本先生からは、基本的に現在の記載で問題ないが、眼毒性については外部専門家の意見を踏まえて今後判断するというふうにいただいております。

それでは、内容を説明いたします。

急性毒性につきましては、表 1 のとおりの LD₅₀ が得られております。

8 行目、短期反復投与毒性です。ラットの試験でございませうが、10 行目のラット 13 週間経口投与試験と、36 ページ 20 行目の「a.」マウス 13 週間経口投与試験の 2 つの試験がございませう。いずれも、試験の詳細が不明であるということから、本試験成績は評価に用いないというような判断をいただいております。

37 ページの 13 行目、イヌで 4 週間経口投与試験がありますが、こちらについては対照群が設定されていないため評価に用いないといただいております。

同じく 37 ページ、27 行目、イヌの試験でございませう。こちらにつきましては、毒性が認められておらず、最高用量である 4,000 mg/動物/日を NOAEL と判断しております。

38 ページ 7 行目、イヌの 13 週間投与試験でございませう。こちらについても毒性は認められておらず、本試験における NOAEL を最高用量である 500 mg/kg 体重/日と判断しております。

27 行目から長期の反復投与毒性試験についてまとめております。また、この 28 行目から 31 行目について書いておりますが、眼毒性を確認している試験につきましては、別途「(5)」の項にまとめております。この「(4)」に記載しているのは、眼毒性以外を指標としている試験に限っております。

34 行目、サル 3 年間経口投与試験でございませう。39 ページの 14 行目にあるとおり、

「病理組織学的検査において 1.8 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で凍結肝臓切片中に偏光顕微鏡下で複屈折を呈する濃橙～赤色色素の封入体が見られた」とあります。これをもとに 25 行目から本専門調査会としての結論を書いております。今申し上げました病理組織学的検査の結果につきましては、詳細が不明なため毒性かどうかの判断ができないことから、眼毒性以外の毒性に係る NOAEL を 0.6 mg/kg 体重/日と判断したといただいております。

なお、同じ試験で眼毒性に関する検討も行われていますが、その眼毒性については別の項目を設けて議論することとしております。

33 行目、ラットの 93～98 週間試験でございます。こちらについては毒性が認められておりませんでしたので、最高用量である 5% (3,200 mg/kg 体重/日) を NOAEL としております。

次、15 行目のラット 52～104 週間経口投与試験でございます。ご覧 41 ページの 2 行目、「病理組織学的検査において、全投与群の雌雄で肝細胞の肥大及び褐色色素沈着が見られ、全投与群の雌で好酸性肝細胞巣及び肝細胞空胞化並びに胆管過形成及び嚢胞状胆管が見られた」ということでございます。

41 ページ、20 行目をご覧ください。この全投与群の雌雄や雌のみで見られた試験結果をもとに LOAEL を最低用量の 250 mg/kg 体重/日と判断したとしております。ただし、LOAEL は 250 mg/kg 体重/日と最低用量を含めて用量設定が高く、この試験以外にもその下の用量で試験をしている試験成績があることを勘案すると、本試験成績に基づく添加物「カンタキサンチン」の反復投与毒性の評価は不要と判断したといただいております。

次、28 行目、ラット 52～104 週間経口投与試験でございます。

42 ページの 8 行目をご覧ください。75 mg/kg 体重/日投与群で、肝細胞肥大くもり硝子変性及び空胞化並びにびまん性脂肪化沈着の発生率の増加又は程度の増強がそれぞれ認められたが、休薬期間中におおむね回復したとされています。

15 行目をご覧ください。JECFA はこの肝細胞空胞化を根拠に NOAEL を 25 mg/kg 体重/日としております。調査会としても JECFA と同じように NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と判断したといただいております。

21 行目、ラット 52、78、104 週間経口投与試験でございますが、43 ページの 16 行目をご覧ください。本専門調査会としては、NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断するとしていただいております。

21 行目のラット 52、78、104 週間経口投与試験のレビューでございますが、上の試験で認められた変化が全て可逆的なものであったものであるから、適応によるものであるという結論がこのレビューの中でなされております。本専門調査会としては、可逆性の変化であることをもって毒性学的意義がないという判断はできないということから、特段上の NOAEL を変更すべきではないという判断をいただいております。

次、35 行目からマウスで、36 行目のマウス 80 週間経口投与試験でございますが、こちら毒性は認められておらず、NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断し

たといただいております。

次、10行目のマウス 52～98 週間経口投与試験でございます。

こちらの試験では、44 ページの 37 行目にありますように、肝臓における所見が見られておりまして、LOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断したとしておりますが、先ほどの試験と同様に、本試験は最低用量を含めた用量設定が高く、45 ページの 1 行目、他に適切な用量設定が行われている試験成績があることを勘案すると、本試験成績に基づく添加物「カンタキサンチン」の反復投与毒性の評価は不要と判断したとしております。

次、6 行目、イヌの 52 週間経口投与試験でございますが、こちらは毒性が認められず、16 行目からあるように、最高用量である 250 mg/kg 体重/日を NOAEL としております。

19 行目のイヌ 52 週間経口投与試験でございますが、こちらでも毒性は認められておらず、46 ページの 3 行目からあるように、最高用量である 250 mg/kg 体重/日を NOAEL としております。

ここまでで審議をお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、遺伝毒性のところに戻りまして、戸塚先生、何か追加のコメント、お願いいたします。

○戸塚専門委員 事務局で作成いただきましたこの評価書案に特に追加するようなものはありません。

○梅村座長 ありがとうございます。全て陰性でしたね。

○戸塚専門委員 はい、そうです。

○梅村座長 ありがとうございます。どなたか御質問ございますでしょうか。

ないようでしたら、次に急性毒性からの毒性試験のほうに移りたいと思います。毒性は中江先生御欠席なので、塚本先生、お願いいたします。

○塚本専門委員 御説明いただいたとおりで特に追加とかありません。

○梅村座長 はい、高橋先生、お願いします。

○高橋専門委員 幾つかあるのですけれども、ちょっとまず誤字の部分がありまして、36 ページの 12 行目の「肝傷害」の「傷」がちょっと違うということと、それから、「くもり硝子変性」という言葉が出てきましたけれども、これは通常は「すり硝子変性」と言いますね。2 か所出てきます。42 ページの 9 行目と 43 ページの 5 行目です。

それから、細かい点なのですけれども、私個人的には肝細胞の肥大という言葉には少し抵抗があるのですけれども、肝細胞の腫大ではいけないのでしょうか。肥大というのは臓器とか組織に使う言葉で、細胞には使わないと思うのですけれども。

○中矢係長 主担当の先生とも相談の上、修正を検討させていただきます。

○高橋専門委員 それから、42 ページの 15 行目に「JECFA は可逆性の肝細胞空砲化を根拠に」とありますけれども、この空砲化だけを根拠にしているのですか。そのほかのすり硝子変性とか腫大というのは一切無視されているということなのですか。こういう文面が 2 か所出てくるのですけれども、もう一か所、43 ページの 13 行目にも出てきますけ

れども。

○中矢係長 詳しく調査して、また次回御報告させていただきます。

○梅村座長 この文章は、一度チェックは受けて……。

○中矢係長 主担当、副担当の先生方には見ていただいているものですが、また改めて相談して御報告いたします。

○梅村座長 お願いします。

○今井田専門委員 よろしいでしょうか。41 ページの 26 行目、もう一カ所、後でも出てくるのですけれども、これ「本専門調査会としては」のところで、最後に「反復投与毒性試験の評価は不要と判断した」という表現があるのですけれども、これ判断を不要というのはちょっと、判断が例えば適切でないとか用いないとかそういうことですよね。

もう一カ所、同じものが 45 ページの 3 行目にも「評価は不要と判断した」とあるので、ここも同様に訂正していただければと思います。

○梅村座長 はい、わかりました。

○今井田専門委員 それから、43 ページなのですけれども、30 行目以下ですね。本調査会としては、可逆性であることをもって云々で、NOAEL を変更すべきでないと判断した、これは「変更すべきではないと判断した」はいいのですけれども、具体的な数値をここに書いたほうがいいと思うのですね。上のほうでこれは 5 mg ですか。その具体的な変更すべきではなく 5 mg と判断したというふうにしたほうがいいと思います。

以上です。

○梅村座長 わかりました。事務局、よろしいですか。

○中矢係長 了解いたしました。

○梅村座長 あと、担当の先生方にも御確認いただいております。

そのほか、はい。

○石塚専門委員 39 ページの 27 行目なのですけれども、毒性かどうかの判断ができないと考えたことから、これ確か全部の dose で出ていたのだと思うのですけれども、ちょっと書き方の問題だと思ってしまうのですけれども、毒性かどうか判断できないので、ちょっと無視したみたいな感じの印象を受けるのですが、ちょっと書き方を変えたほうがいいと思います。

○梅村座長 実際はこの変化についてどうだったのですか。つまり意義がわからないので……。

○中矢係長 わからないのでとったという意味です。石塚先生のおっしゃるとおり書きぶりについて検討が必要かもしれませんので、また主担当の先生と相談して考えさせていただきます。

○梅村座長 そうすると、全投与量で出ていたとかという何か今おっしゃっていたけれども。

○中矢係長 1.8 mg/kg 体重/日以上出ているので、その下の 0.6 mg/kg 体重/日を

NOAEL にしています。

○梅村座長 わかりました。では、ちょっと担当の先生ともう一度そのあたりを詰めていただいで、文章を適当に。

はい、三森先生。

○三森委員 先ほどの高橋先生のコメントで、肝細胞肥大は剖検用語ということなのですが、専門調査会で特に農薬から始まっているのですが、肝細胞質の滑面小胞体が増えることによって肝細胞が大きくなっていく変化を肥大という形で使ってきている経緯があります。したがって、肝細胞肥大を腫大に変えるということに関しては、添加物専門調査会だけこれを変えるということは難しいと思います。慣例的に使われているということをお理解いただきたいと思います。

○高橋専門委員 そういうことであれば結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

○三森委員 あと一点、45 ページの、31 行目右端のところに Kupffer 細胞に濃い色素の沈着とありますが、これ表現がおかしいと思うのです。原典を見ていただけませんか。

○中矢係長 了解いたしました。また調べて報告いたします。

○梅村座長 ちょっと担当の先生にもそのあたりをお伺いして、適切な病理用語という言葉に変えていただくということをお願いいたします。ありがとうございます。

はい、今井田先生。

○今井田専門委員 書き方の全体的な話になるのですが、今回から各章のはじめのところでは試験というのを持ってきてという書き方にずっと変わっていますよね。ずっと未公開、未公開というのが出てきていて、あと GLP 不明とかいうのも出てくるのですが、45 ページの 7 行目のところは未公開とあって、その後、原著論文未確認というのがあるのです。1 つ前の項目のところは、この項目が全部原著論文未公開という書き方で出てきたと思うのですが、これは未公開ということと原著論文未確認ということは、あえて分けて使っているのかどうなのでしょう。

○中矢係長 原著論文が未公表のものにつきましては、基本的に原著論文未確認の状態でございますので例えば 45 ページのこの「a.」と「b.」という試験は同じ状態にあります。

○今井田専門委員 未公表でいくということですか。

○中矢係長 未公表であり、どちらも原著論文を見ていないので、この書き方については、統一します。

○今井田専門委員 お願いします。1 つ前のビオチンの評価書は全部原著論文未確認できていたと思うのです。ですので、全体的に統一していただければと思います。

○中矢係長 はい、そのようにいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。事務局、よろしく願いいたします。

ほかにございますでしょうか。はい。

○石塚専門委員 ちょっと細かい点なのですけれども、ビオチンのほうでマウスとラットの系統がわからないときには、ちょっとそれを記載するということが出ていたのですけれども、これはビオチンだけの話でよかったですか。

○梅村座長 事務局、どうですか。

○中矢係長 全部やらせていただきます。

○梅村座長 ちょっと変えている途中なので、いろいろとまだ統一感がないのかもしれませんが、そのあたりよろしく願いいたします。

○高橋課長補佐 ビオチンで御了解いただいた記載方法に基づき、今後修正してまいります。

○梅村座長 あと表にもなってくるわけですよ、毒性の内容についても。

○高橋課長補佐 適宜修正してまいりますので、先生方にも御確認をよろしく願いします。

○梅村座長 よろしく願いいたします。

ほかにございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、次のところからお願いいたします。

○中矢係長 46 ページをご覧ください。「(5)」からが眼毒性の確認なのですが、こちらについては外部の専門家をお招きして議論するというので、今回は審議しないということになります。

51 ページの 34 行目から発がん性でございます。36 行目からラットの発がん性試験がございます。

52 ページの 3 行目にあるように、腫瘍発生率の増加は認められなかったということでございます。また、6 行目にあるとおり、食品安全委員会は、2004 年の評価で、本試験で発がん性は認められないという判断をしております。10 行目にあるように、この 2004 年の評価を是認することが適当と考えたといただいております。

13 行目のラットの 104 週間経口投与試験、そして、29 行目のラット DMH 併用結腸発がん試験、この 2 つにつきましては、両方ともに詳細が不明であることから判断できなかったといただいております。

また、53 ページの 11 行目、ラットの 52~104 週間経口投与試験、そして、23 行目のラット最高 104 週間経口投与試験、37 行目のマウス 80 週間経口投与試験、そして、54 ページ、8 行目のマウス 52~98 週間試験、これらにつきましては、全て担当の先生方から本被験物質に発がん性はないと判断したといただきました。

54 ページの 18 行目から生殖発生毒性でございます。生殖発生毒性は、前回審議が終わっておりますので、説明は省略させていただきます。

57 ページの 23 行目からアレルギー性で、モルモット皮膚感作性試験が実施されております。カンタキサンチンに感作性は認められなかったということでございます。

33 行目から一般薬理でございます。ラット 15 日間の経口投与試験が提出されております。

また、58 ページの 11 行目で、その他の試験としてラット 20 週間経口投与試験と 27 行目のヒト単核球刺激試験を提出いただいております。

続きまして、59 ページの 16 行目からヒトにおける知見でございます。

ヒトにおける知見については眼毒性の試験が多く、先ほどの長期反復投与毒性の眼毒性と同様に、外部の専門家の意見を踏まえて審議することとしております。

また、森田先生、祖父江先生からは、現在の記載で問題ないが、眼毒性については今後の外部の専門家の意見も踏まえて次回以降に判断するというふうにいただいております。

ヒトにおける知見で、眼毒性でないものの説明をさせていただきます。

66 ページの 21 行目をご覧ください。肝臓への影響でございます。

22 行目の症例報告です。骨髄性プロトポルフィリン症の治療のために 10 歳から 61 歳の症例 11 例にカンタキサンチンを投与したというものがございしますが、これで肝毒性の兆候は認められなかったということでございます。

31 行目からアレルギー性の話でございます。32 行目に症例報告がございします。

38 行目からあるように、EFSA は、カンタキサンチンは比較的高用量では蕁麻疹の再発を誘発するかもしれないが、アレルギー反応を引き起こす可能性は示されていないとしております。

67 ページの 5 行目からその他ということで、1 本症例報告がございします。美容目的で服用していた健康な若年女性 1 例が再生不良性貧血になったということでございします。

13 行目から一日摂取量の推計等でございますが、一日摂取量につきましては、今現在、使用基準案につきまして厚生労働省に補足資料の提出を依頼しております。厚生労働省からその新しい使用基準案に基づいて一日摂取量を再計算すると連絡をいただいております。今後、今この評価書に記載されている内容が変わる予定です。変わった後、改めて変更後の使用基準案を踏まえて審議をしていただきたいと思いますので、今回の説明は省略いたします。

以上です。ここまで御審議をよろしく申し上げます。

○梅村座長 ありがとうございます。発がん性のところからですね。塚本先生でいいのでしょうかね。お願いします。

○塚本専門委員 発がん性に関しても御説明いただいたとおりで、特に追加はありません。

○梅村座長 御質問ございませんでしょうか。高橋先生。

○高橋専門委員 53 ページの「d.」と「e.」という試験で腫瘍の数を投与群で 1 個、3 個、1 個とかいろいろ出てくると思うのですけれども、これは 1 例、3 例とかそういう意味なのですか。その腫瘍の数なのですか、それとも症例の数なのですか。

○梅村座長 それは先生、どうなのですか。

○塚本専門委員 ちょっと確認します。

- 梅村座長 今もしわかればですけれども。
- 塚本専門委員 すぐには。
- 梅村座長 わかりました。ほかに。はい。
- 今井田専門委員 その間に別の話ですけれども、52 ページの 29 行目の「c.」ですね。ラット DMH 併用結腸発がん試験とあるのですけれども、大腸発がん試験のほうが一般的ではないでしょうか。
- 梅村座長 これは原文のタイトルをそのまま書いたのでしょうか。
- 今井田専門委員 「colon carcinogenesis」になっていませんか。
- 高橋課長補佐 確認いたします。
- 今井田専門委員 それと、18 行目なのですけれども、右のほうです。全投与群の雌で良性肝細胞腺腫の発生、この良性は多分要らないのではないですか。細胞腺腫といえば良性なので、良性はとればいいと思います。
- 以上です。
- 梅村座長 ありがとうございます。よろしいですか。
- 中矢係長 はい、了解いたしました。
- 梅村座長 そのほかにございますか。塚本先生、間に合いそうですか。
- 塚本専門委員 後で。
- 梅村座長 では、その点はまた後でちょっと確認させていただきます。
- そのほかございますでしょうか。
- では、ないようでしたら、次に生殖発生毒性、宇佐見先生。
- 宇佐見専門委員 生殖発生毒性が認められた試験はなかったということで、追加のコメントはありません。
- 以上です。
- 梅村座長 ありがとうございます。北條先生、何か追加に。
- 北條専門委員 私のほうからも特にコメントはございません。
- 梅村座長 ありがとうございます。
- それで、次にアレルギー性に関して穂山先生からコメントいただけると聞いていますが。
- 穂山専門委員 モルモットのほうの感作性試験では、ちょっと問題がなかったということではよろしいかと思えますけれども、ちょっとヒトの蕁麻疹のほうで。
- 梅村座長 わかりました。ではまた後ほどコメントいただきたいと思えます。
- それでは、一応アレルギー性のところまで何か御質問、コメントございますでしょうか。
- ないようでしたら、一般薬理に移りたいと思えます。石井先生、お願いします。
- 石井専門委員 この記述で特に問題ないと思えます。
- 梅村座長 ありがとうございます。何か一般薬理の項目について御質問ございますか。どうぞ。
- 石塚専門委員 58 ページの 7 行目のフェーズⅡなのですけれども、昔これを第二相で

統一しましょうという話で。

○石井専門委員 これは第一相、第二相の酵素がございまして、そのように統一されるのであれば、そういうふうに変えたほうがいいと思います。

○梅村座長 事務局、それでいいのですね。

○中矢係長 はい、そうさせていただきます。

○梅村座長 そうですね。何か片仮名でこれを見るのは初めてみたいな感じもするし、すみません、よろしく願いいたします。ありがとうございます。

その他についても石井先生、これでよろしいでしょうか。

○石井専門委員 このままで結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。御質問ございませんでしょうか。

それでは、次に……。

○中矢係長 先ほどご指摘のありました、53 ページ「d.」「e.」の腫瘍の数の数え方に関して、詳細をご説明いたします。

○中矢係長 文献番号 6 番の 4/15 ページをご覧ください。JECFA の評価書で Buser らの 1992 年の試験について記載されています。これを確認する限り、単位は「個」かと思いますが、いかがでしょうか。

○高橋専門委員 わかりました。

○梅村座長 では、このままの記載ということよろしいですかね。ありがとうございます。

それでは、ヒトにおける知見で、眼毒性に関する部分は後日の審議ということで、66 ページに飛びまして、肝臓への影響等について、森田先生。

○森田専門委員 この肝臓への影響に関しては、この記載でよかったと思います。

○梅村座長 そのままもしよければ最後のところまでお願い……。

○森田専門委員 アレルゲンのところは先ほど言われていたので。

○梅村座長 先生からも何かコメントがあれば、よろしいですか。

では、祖父江先生のほうから何か。

○祖父江専門委員 これ以上の情報はほとんどなかったもので、もうそのまま訳しているだけの話ですね、これは。

○梅村座長 なるほど。では、記載ぶりはこれで結構でしょうかね。

それでは、穂山先生、ちょっとコメントいただければ。

○穂山専門委員 これに関してもうちょっと読み込みをしていないというか、時間がなかったもので、次回までにちょっと読んできたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

○梅村座長 わかりました。よろしく願いいたします。

このヒトにおける知見について何か御質問があれば、よろしいでしょうか。

それでは、一応カンタキサンチンに関しては、眼毒性を抜いた形でヒトにおける知見、アレルギーに関しては穂山先生にまた追加のコメントなり文章が加わる可能性はあります

けれども、一応審議が終わったということにしたいと思います。

はい、どうぞ、お願いします。

○今井田専門委員 一日摂取量のところなのですけれども、67 ページで 27 行目です。欧州における評価で、27 行目、推定一日摂取量が 0 mg/人/日とされている、これはゼロでいいのですか。

○中矢係長 摂取量の追記について改めて次回以降審議いたしますので、その際にどうぞよろしくお願いします。

○今井田専門委員 わかりました。お願いします。

○梅村座長 摂取量はちょっと厚労省の基準案の変更があって、まだちょっとここは審議していないので。

○今井田専門委員 大変失礼しました。

○梅村座長 そのほかございますか。はい、どうぞ。

○石塚専門委員 25 ページの動態のところ、眼にかかわる記載を動態に入れるかどうかという判断は、眼毒性が終わってからということによかったですか。

○梅村座長 これはそういうことでしたかね。

○高橋課長補佐 眼毒性の審議を踏まえて動態の項目に記載すべきとのことだと思いますので、眼毒性の審議後に御判断いただければと思います。

○梅村座長 そういう形でよろしいですかね。ありがとうございます。

その他ございますか。

それでは、今回カンタキサンチンについての調査審議はこれまでにしたいと思います。次回以降、引き続きの調査審議をすることといたします。ありがとうございます。

事務局から今後の進め方について説明してください。

○中矢係長 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。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、最後、議事の 6 番、その他について事務局より何かありますでしょうか。

○高橋課長補佐 特にございません。

○梅村座長 それでは、全般を通じて結構ですけれども、何かございましたらお願いいたします。

特になければ、本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了いたします。

事務局から次回の予定等について何かありますでしょうか。

○高橋課長補佐 次回の予定でございますが、11 月 20 日水曜日、14 時からを予定させていただきます。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、以上をもちまして第 123 回添加物専門調査会を閉会いたします。

どうもありがとうございました。