

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 176 回 会 合 議 事 録

1. 日時 令和2年5月25日（月） 14:00～16:51

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 令和2年度食品安全委員会運営計画について
- (2) DL-酒石酸カリウムに係る食品健康影響評価について
- (3) 亜硫酸水素アンモニウム水に係る食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

【添加物専門調査会専門委員】

梅村座長、伊藤裕才専門委員、宇佐見専門委員、杉山専門委員、祖父江専門委員、高須専門委員、瀧本専門委員、多田専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、中江専門委員、西専門委員、北條専門委員、松井専門委員、横平専門委員

【専門参考人】

伊藤清美専門参考人

【食品安全委員会委員】

川西委員、吉田緑委員

【事務局】

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、川嶋課長補佐、池田評価専門職、杉山係員

5. 配布資料

資料1 令和2年度食品安全委員会運営計画

資料2 添加物評価書「DL-酒石酸カリウム」（案）

資料3-1 亜硫酸水素アンモニウム水の食品添加物新規指定のための概要書

資料3-2 添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」（案）

資料4 「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に係る確認書について

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、第176回「添加物専門調査会」を開催いたします。

本日は、新型コロナウイルス感染症の拡大防止のため、令和2年4月9日食品安全委員会決定の「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について」に基づき、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。また、傍聴者を入れずに開催することとして、議事録は後日ホームページに掲載することといたします。

先生方には、御多忙のところ御出席いただきまして、誠にありがとうございます。

現在、15名の専門委員に御出席をいただいております。なお、石井専門委員会、高橋専門委員は御都合により御欠席との御連絡をいただいております。また、石塚専門委員は御都合により遅れて参加されるか、又は御欠席との御連絡をいただいております。

また、専門参考人として伊藤清美先生に御出席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が御出席です。

それでは、お手元に第176回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますので、御覧いただきたいと思っております。

まず、事務局から専門委員の改選、配布資料の確認と「食品安全委員会における調査審議方法等について」平成15年10月2日食品安全委員会決定に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○川嶋課長補佐 本日は、添加物専門調査会をWeb会議形式で行う初めての回でございますので、事務局も不慣れでございますが、スムーズな進行に努めたいと思っております。よろしく申し上げます。

まず、令和2年4月1日付で専門委員の改選がございましたので、御報告いたします。

再選されました石塚真由美専門委員でございます。御都合がつき次第、御出席いただける予定でございます。

次に、再選されました中江大専門委員でございます。よろしく申し上げます。

○中江専門委員 よろしくお願いたします。

○川嶋課長補佐 また、事務局の人事異動について御報告いたします。

4月1日付で食品安全委員会事務局次長の小平が異動し、後任として鋤柄が着任しております。

○鋤柄事務局次長 4月に着任しました鋤柄でございます。3年前まで評価二課長として先生方にはお世話になりました。また今回も引き続き、お世話になります。よろしく申し上げます。

以上です。

○川嶋課長補佐 申し遅れました、私、4月1日付で下位の後任として着任いたしました川嶋です。よろしく申し上げます。

それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料1「令和2年度食品安全委員会運営計画」。

資料2「添加物評価書『DL-酒石酸カリウム』（案）」。

資料3-1「亜硫酸水素アンモニウム水の食品添加物新規指定のための概要書」。

資料3-2「添加物評価書『亜硫酸水素アンモニウム水』（案）」。

資料4「『食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）』に係る確認書について」でございます。

また、机上配付資料は2点でございます。

なお、資料4は、再任されました石塚専門委員及び中江専門委員より提出いただいたものを専門調査会の資料としたものでございます。

参考文献等はタブレット端末又は Web 会議システムで御出席の先生方は事前にお送りいたしました CD 等を御参照いただければと存じます。

資料の過不足等はないでしょうか。もしございましたら、挙手なりでお知らせいただければと思います。

続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

議事(2)及び議事(3)に関する審議の文献のうち、専門委員が、厚生労働省が実施した調査等の資料作成に係る検討会等の構成員であったもの、食品一般の摂取量推定値報告の研究者であったものが含まれておりますが、これらの文献は、本日の議事の品目に限らず、食品等一般の内容であることから、関与した専門委員が調査審議等に参加されたとしても、中立公正を害するものにはならないと考えております。

その他、本日の議事につきまして、平成15年10月2日委員会決定2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上でございます。

○梅村座長 提出いただいた確認書について、相違はないでしょうか。

それでは、議事に入りましょう。議事(1) 令和2年度食品安全委員会運営計画についてです。事務局から説明してください。

○近藤評価第一課長 事務局の近藤でございます。

それでは、資料1に基づきまして、令和2年度食品安全委員会運営計画について御説明申し上げます。

資料の表紙をめくっていただきまして、1ページを御覧ください。審議の経緯でございますけれども、本年1月の企画等専門調査会で御審議いただいた後、2月の食品安全委員会に報告し、国民からの意見募集を経まして、3月31日の食品安全委員会において取りまとめられたものでございます。本日は、その後の最初の添加物専門調査会となりますことから、内容を簡単に御説明させていただければと思います。

1枚おめくりいただきまして、2ページから具体的な内容となっております。2ページに

「第1 令和2年度における委員会の運営の重点事項」とございまして、「(2)」として重点事項を「①」から「④」にお示ししております。「① 食品健康影響評価の着実な実施」、「② リスクコミュニケーションの戦略的な実施」、次のページに参りまして「③ 研究・調査事業の活用」、「④ 海外への情報発信、国際会議等への参画及び関係機関との連携強化」でございます。

このうち「① 食品健康影響評価の着実な実施」でございますが、本年度は特に重点的に取り組む事項として「a.」から「c.」の3点を記しております。「a.」といたしましては、農薬の再評価制度が開始されますことから、円滑に評価を進めることができるよう準備を進めること。「b.」といたしましては、器具・容器包装に関するリスク評価の依頼がなされた物質から順次評価を進めること。「c.」といたしましては、新たな評価手法の導入についてございまして、昨年取りまとめられたベンチマークドーズ法に関する指針の活用を進めるとともに、新たな手法についても検討を進めることとしております。

3ページの中頃から「第2 委員会の運営全般」についての記載がございます。このうち「(3) 食品健康影響評価に関する専門調査会の開催」とございまして、食品健康影響評価を的確に実施するため、専門調査会を開催することとしてございまして、先生方には、お忙しいこととは存じますが、引き続きよろしくお願いたします。

また、「(4)」では委員会と専門調査会等の連携を図るとしており、原則として全ての専門調査会等に委員会の委員が出席し、必要に応じて情報提供を行い、助言を行うこととしております。

次のページに参りまして、4ページ目には「第3 食品健康影響評価の実施」について記載をしております。

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

4ページの「2 評価ガイドライン等の策定」につきましては、評価ガイドラインは適宜見直しを行っており、ここに記載されている評価指針については、今後見直しを進めたいと考えているものでございます。添加物につきましても、4ページの最後のパラグラフに記載がございます。取りまとめに当たりましては、先生方に御意見を頂くこととなりますことから、引き続きよろしくお願したいと存じます。

以降、最初の重点事項で取り上げた事項などをより詳細に記載しておりますので、後ほど御覧いただければと思います。

以上、簡単ではございますが、説明させていただきました。以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ただいまの説明について、コメント、質問などはございますか。

ないようでしたら、この計画に基づき、今年度も審議を進めていくこととしてまいります。

では、議事(2)に進みたいと思います。議事(2) DL-酒石酸カリウムに係る食品健康

影響評価についてです。事務局から説明してください。

○池田評価専門職 ありがとうございます。事務局の池田でございます。説明させていただきます。

それでは、議事（2）に移らせていただきます。

まず、資料の取扱いについて御説明いたします。今回、非開示資料はございません。

それでは、資料2を御準備ください。よろしいでしょうか。評価対象品目の概要につきまして、前回からの変更点を説明させていただきます。

資料2の4ページをお開きください。10行目「3. 分子式及び構造式」です。こちらにつきましては、お送りした机上配布資料1のとおり、伊藤裕才専門委員から代替案を頂いておりまして、その頂いた代替案のとおり修正をさせていただいているものでございます。後ほど御確認をお願いいたします。

また、同ページの26行目に鏡造異性体についての記載を追記しております。

続きまして、5ページ、19行目「指定等要請者は」の文でございますけれども、こちらの記載につきましては、前回の175回の議論を踏まえまして、指定等要請者の記載でありました「DL型」という記載を、この見え消しのよう「L体及びD体」と修正をさせていただいております。こちらは多田専門委員、伊藤裕才専門委員に修文いただいたものでございまして、本文に既に反映をさせていただきました。後ほど御確認をお願いいたします。

次に、6ページ、2行目「8. 起源又は発見の経緯」でございます。見え消しの記載でございますけれども、前回、175回の際に伊藤裕才専門委員から頂いた代替案を反映させていただいたものでございまして、記載内容につきましては、前回お示しして、御確認いただいた内容となっておりますので、説明は割愛させていただきます。

品目の概要の修正点等につきましては以上でございます。よろしくをお願いいたします。

事務局からは以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、評価書案の最初、評価対象品目の概要のところですが、分子式と構造式のところですね。伊藤裕才先生、これで結構なんでしょうか。

○伊藤裕才専門委員 はい。もともとの原案でも正しかったのですが、最初の原案だと、右側から見ているのか、左側から見ているのか、非常に分かりにくかったので、そこを議論にしたのですが、いろいろ代替案を考えたりしているうちに、机上配布資料の裏面ですね。結局、食品添加物公定書はWHOが推奨している局方の書き方に準拠しているところでありまして、局方の書き方及びWHOの推奨の書き方で、例えばL体だけを書いておいて、それにプラスアルファ、及び鏡像異性体、英語だったらand enantiomerという形が局方では一般的なので、この形にするのが一番正当性があるということで、この形を提案しました。

○梅村座長 ありがとうございます。

多田先生、何か追加はありますか。多田先生、どうぞ。

○多田専門委員 特にございませぬ。

○梅村座長 ほかの先生方、この書き方はこれでよろしいでしょうか。局方に準拠したとおっしゃっていましたが、よろしいですか。

そうすると、あとは性状等のところの書きぶりですね。4ページ最後のところから5ページの2行目までですが、伊藤裕才先生、これは特に説明は要らないのですか。

○伊藤裕才専門委員 これは前回、川西先生から、酒石酸イオンのDL型はおかしいのではないかということで、事務局と一緒に考えまして、酒石酸イオンL体及びD体という書き方に全部切り替えました。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここはよろしいですか。

それでは、次に行くと、5ページの19行目あたりにちょっと書きぶりが変わったところがありますが、このところはどうなのでしょう。

伊藤裕才先生、またすみませぬ。

○伊藤裕才専門委員 すみませぬ。先ほどの川西先生の話はここでした。

○梅村座長 そうですか。

多田先生、何か追加はありますか。

○多田専門委員 修文のとおりで問題ありません。

○梅村座長 川西先生はいらっしゃいますか。これで結構ですか。

○川西委員 これで問題ないと思います。ありがとうございます。

○梅村座長 これで最後のところなのですけれども、6ページの「起源又は発見の経緯」のところ。伊藤裕才先生、たびたびすみませぬが、ここはどんな内容なのでしょう。

○伊藤裕才専門委員 これは前回も説明したところですが、もともとの事務局の原案が、D体がブドウにいっぱい入っているかのように書いてあったので、概要に沿って細かく書き直したところ。

○梅村座長 先生の御提案の文章になっているということでよろしいですか。

○伊藤裕才専門委員 はい。

○梅村座長 多田先生、ここで追加のコメントはございますか。

○多田専門委員 確認させていただきました。大丈夫です。

○梅村座長 この部分まで、今、事務局に説明いただいたと思うのですが、他の委員の先生方で何かございますでしょうか。

事務局、もし先生方で誰がお手を挙げられたら私のほうに伝えてください。

よろしいでしょうか。

○杉山係員 少々お待ちください。松井先生が挙手されています。

○梅村座長 松井先生、お願いします。

○松井専門委員 5ページの表1ですけれども、DL-酒石酸カルシウムの可溶量のところ

「g」がついていますから、削除し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。

事務局、よろしいですか。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

ありがとうございます。5ページの表1の最後のところの「g」を削除させていただきます。失礼いたしました。

○梅村座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き「安全性に係る知見の概要」の体内動態について、事務局から説明してください。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」としまして、前回からの修正点等を説明させていただきます。

11ページでございます。3行目、10行目、12行目、15行目に見え消しがございますけれども、こちらにつきましては、先ほど確認いただきました「酒石酸イオン」の文言を概要で修正させていただきました内容をこちらにも反映したものでございます。

続きまして、12ページをお開きいただけますでしょうか。15行目から25行目にかけての見え消しと、また、次の13ページに移っていただきまして、28行目、34行目の見え消しにつきましては、御担当の頭金先生と松井先生から御意見をいただきまして、追記等を行ったものでございます。

続きまして、15ページの排泄のヒトの知見に関してでございますけれども、18行目「事務局より」の四角囲みでございます。こちらの知見に関しまして、2つ矢羽がございまして、代謝と排泄がそれぞれ知見の中にあるのですけれども、この体内動態の相違につきまして、どのような解釈ができるかということで「事務局より」という形で提示させていただいておりまして、16ページのとおり、松井先生、頭金先生、石井先生よりコメントをいただいておりますので、後ほど御確認をお願いいたします。

また、16ページの下段、本日御欠席の石井専門委員からコメントを頂いておりますので、事務局で読み上げさせていただきます。「収集されたデータの信頼性が高いとは言えない。

(例数が少なく、ばらつきが大きい) こと、また吸収・分布・代謝に関する試験が実施されていないことから、『D-酒石酸はL-酒石酸よりも速やかに代謝されるため、尿中への排泄率が低い』と結論することには、無理があるように思います。ただ、尿中排泄についてのみ記述するのであれば、そのような差の傾向は認められますので、よろしいと思います」という御意見を頂いております。後ほど頭金先生と松井先生のコメントも含めまして、確認をお願いいたします。

続きまして、18ページ、26行目から28行目につきましては、19ページをおめぐりいただきまして、1行目から、松井専門委員と頭金専門委員からコメントを頂いております、追記等を行った箇所でございますけれども、本日御欠席の石井専門委員からは、頭金先生

の書きぶりに賛同いたしますとのコメントを頂いております。

最後の「事務局より」でございますけれども、コメントを基に頭金専門委員の文章を追記しておりますので、後ほど御確認をお願いしたいと思います。

最後に、21ページでございます。1行目「(5) 体内動態のまとめ」につきまして、「事務局より」の四角囲みですけれども、「体内動態のまとめ」は、前回、毒性の検討等を踏まえて、作成要否等を検討するということになってございました。今回、4行目以降、たたき台を作成させていただきまして、この記載のポイントとしましては、5行目から15行目に関しまして、先ほど御説明した知見のまとめを、DL-酒石酸に関して概要をまとめさせていただいております、17行目からは、これらを受けて専門調査会としてまとめさせていただいております、18行目から読み上げさせていただきます。「ラットの腎臓において不溶性であるDL-酒石酸のカルシウム塩の蓄積が示唆されているが、動物間の種差が示唆されていること、吸収率はラットよりヒトの方が低いと考えられることから、評価に当たっては、種差に留意すべきと考えた」としております。

これらにつきまして、同じページの上段部分でございますけれども、頭金専門委員、松井専門委員からコメントを頂いております、後ほど御確認をお願いいたします。

事務局からは以上でございます。よろしくお願いたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、体内動態の最初のところに戻りまして、最初のところはよろしいかと思えますけれども、12ページの9行目からですかね。あと、吸収のところまでで、頭金先生、このコメントは要らないのですか。ここを御説明いただけますか。

○頭金専門委員 15ページの「(4) 排泄」の「①」のCharlesのところからよろしいですか。

○梅村座長 はい。それで結構です。

○頭金専門委員 これはまず松井先生から御説明していただいたほうがよろしいかと思えます。松井先生にお願いしてよろしいですか。

○梅村座長 分かりました。

では、松井先生、お願いします。

○松井専門委員 分かりました。

このCharlesの試験ですけれども、データはこのようになっているのですが、16ページの「(1)」から書いてありますように、一部、被験者が1だったりしているのです。この試験の特徴は、筋肉内投与があり、これで代謝はある程度推定できるかなと思うのですが、「(2)」に書いてありますようにD-酒石酸の筋肉内投与の被験者は2名なのです。これを採用するには無理があるのかなということで、結局採用できるのは、DL-酒石酸の経口投与とL-酒石酸の経口投与、これはそれぞれ被験者数が4例ずつだったと思います。ですから、これらのデータは使えるだろうと思います。被験者間のが大きいなど問題も少しは残っているのですが、繰り返しになりますが、経口投与のDLとL-酒石酸のデータは使

えるだろうと思います。

このデータから代謝を考察するのは、無理があるということで、事務局のお示しのよう
に、ここでは単に尿中排泄の差ということで取りまとめたらよろしいかと思ひます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

頭金先生、お願いします。

○頭金専門委員

松井先生から御説明していただいたとおりなのですが、Charlesらの論文は、ヒ
トを対象にした臨床研究で、D体とL体の尿中の排泄量を比較している試験になります。事
務局からD体とL体の代謝の違いというところまで議論できるかというような問い合わせ
があったのですが、例数が少ないということと、データがばらついているということから、
代謝を議論するにはエビデンスのレベルとして非常に弱いと思ひますので、そこはちょっ
と無理があるだろうという判断です。この試験の結果から言えることは、15ページの15行
目にありますように、「Charlesらは症例数が少ないものの、経口摂取時においてDL-酒石
酸はD-酒石酸よりも若干多く尿中に排泄されるが、L-酒石酸よりはかなり少ないと指摘し
ている。」となると思ひます。この部分だけを残すのがよろしいの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。

今日御欠席の石井先生も同様のお考えのように、このコメントを読ませていただくとな
りますけれども、代謝の先生方の御意見は一応一致していて、尿中排泄についてのみの記
述にしたほうがよいのではないかという御意見だと思ひますが、ほかの先生方、何か御意
見ございますでしょうか。よろしいですか。

○杉山係員 伊藤清美先生が挙手しています。

○梅村座長 伊藤清美先生、お願いします。

○伊藤清美専門参考人 そのとおりでいいと思ひますけれども、例数が少ないというこ
とが、もし表2をこのまま残すのであれば、経口とか筋肉内投与の例数をこの表に入れて
しまってもいいのかなと思ひますけれども、いかがでしょうか。

○梅村座長 松井先生、頭金先生、いかがですか。まずは頭金先生。

○頭金専門委員 括弧書きで例数を書いていただければよろしいかと思ひます。

○梅村座長 ありがとうございます。

松井先生、いかがですか。

○松井専門委員 私も同意見です。確かに伊藤先生が御指摘のように、この図に被験者の
数を入れておいたほうがいいと思ひます。15ページの4行目にヒト15名と書いてありますが、
これはトータル15名なので、ちょっと誤解を受けるかもしれませんということで、表
2に人数を入れるということは賛成です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

宇佐見先生。

○宇佐見専門委員 宇佐見です。

被験物質についてはDL-酸を区別していますが、この記載では、尿中の場合もDL体を区別して測定していて、それがD体とかL体よりも多いと言っているように読めます。表2に従って書くとすれば、酒石酸としての排泄が多いということにしておいたほうが間違いのないのではないかと思います。DL体として排泄されているというのは、すこし違うように思います。

以上です。

○梅村座長 いかがでしょうか。

頭金先生、いいですか。

ごめんなさい。松井先生が挙手されたので、松井先生に先にお願ひします。

○松井専門委員 表2のところには酒石酸としての排泄率という言葉があります。これはDLを分けて測っているわけではないのですが、その点は、この表現で対応できているのではないかなと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

頭金先生、ごめんなさい。どうぞ。

○頭金専門委員 投与している酒石酸はL体とかD体と区別しておりますけれども、尿中の測定自体はD体とL体と区別して測定しておりませんので、宇佐美先生の御指摘はもっともなのですけれども、試験の方法で、松井先生から御指摘のように、6行目「12時間後の尿から回収された酒石酸量を調べる試験が実施されている」と記載されておりますので、これでもよろしいのではないかと考えています。

○梅村座長 宇佐見先生、いかがですか。

○宇佐見専門委員 それでいいなら、いいです。

○梅村座長 つまり、投与しているのはDLだったりLだったりDだったりするけれども、尿中で取ったときは酒石酸で見ているということですね。15ページの15行目から17行目の文章で、そこに誤解が生まれないかということなのですね、宇佐見先生。

○宇佐見専門委員 そうです。この記載では、DL体が尿中に出ていると読めてしまうということです。

○梅村座長 これは正確に言うと、DL-酒石酸はD-酒石酸より若干多く尿中に出るか、DL-酒石酸を投与したときはということなのですね。そうではないですか。

頭金先生、どうぞ。

○頭金専門委員 おっしゃるとおりですので、15ページの15、16、17行目は、DL-酒石酸を投与したときは、酒石酸として排泄が云々というのは少し詳しく修正したほうがよろしいかと思います。

○梅村座長 すみません。松井先生、よろしいですか。

○松井専門委員 はい。

○梅村座長 ありがとうございます。

○杉山係員 事務局です。

先ほど、伊藤清美先生と中江先生が挙手していました。

○梅村座長 ごめんない。中江先生、もうちょっと待っていてください。伊藤先生が先だったみたいなので、伊藤先生、お願いします。

○伊藤清美専門参考人 私は結構です。特にありません。

○梅村座長 では、中江先生、お願いします。

○中江専門委員 今さらで申し訳ないのですが、同じく15ページの15行目から17行目ですが、ちょっと気になるのは、「若干多く」とか「かなり少ない」という表現なのですが、先ほど表2のそれぞれのところに人数を入れるというのがあったので、それがあるとまた印象が変わってくるのですが、今の数値だけ見ると、ここで多いとか少ないと言っているのは、この表の酒石酸としての排泄率の数値ですよ。

○梅村座長 そうですね。

○中江専門委員 だとすると、0.5~4.3とNDを比べて「若干多く」というのはどうなのかとか、それから、0.5~4.3と0.4~12.2を比べて「かなり少ない」というのは、先ほどの繰り返しになりますけれども、人数が変わるとまた印象が変わるのかもしれないのだけれども、ちょっとよく分からない。特にDLとLなんて重なっているのに「かなり」と言われると、どうなのと、ちょっと気になるのですが、その辺はいかがなのでしょう。

○梅村座長 どうでしょう。どなたか手していただいたら。

頭金先生、お願いします。

○頭金専門委員 中江先生御指摘のように、これは例数が少なくて、統計処理とかをできるようなデータではないのです。確かに曖昧な表現ですので、排泄量も上限は4.3と12.2でDL体のほうが少ないということはありますので、「かなり少ない」というのは「少ない」という表現のほうがよろしいかと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 L-酒石酸投与時の排泄率なのですが、この0.4というのは、ほかの3人と比べると非常に著しい低値なのです。ですから、これを異常値と捉えるならば、確かにL-酒石酸とDL-酒石酸にはかなり差があると考えてもいいと思います。ですから、L-酒石酸投与時の排泄率0.4をどのように取り扱うかというのがちょっと問題なのです。数字を全部並べてみると、明らかに0.4というのがアウトライヤーなのです。ということで、DLとLを比べるとかなり差があると考えて、Dの場合は、Dの経口は2例だったかな。ですが、これはどちらもNDなので、そこは信じてもいいのかなということです。この文章ですが、これはたしか原著に書いてあることをそのまま転記しているのではないかと思います。

す。事務局、そこは確認をお願いできますか。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局、そのあたりはどうですか。もし、これが例えば論文中にそう書いてあるとなると書き方が、これでいいのか。「指摘している」だから、Charlesらもそう言っているということになれば、そのとおり書けばいいということになりますか。

○池田評価専門職 事務局、池田です。よろしいでしょうか。

補足させていただきます。先生方にはCD等で原著をお配りさせていただいております。80番の原著で、私から説明させていただきますと、原著の最初のサマリーのところで、Charlesらが、「若干多く」につきましては「slightly higher」で、「かなり少ない」に關しましては「considerably lower」というような記載があり、それらをそのまま訳させていただいているところではございます。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

こういう場合は原著の表現をそのまま利用してもいいのですよね。これは、Charlesらはしていると書いてあるので。どうですか。

中江先生、何かございますか。

○中江専門委員 おっしゃるとおりだと思うのですが、あくまでも私の意見は、これを読んだ人が、先ほど例えば松井先生がおっしゃった外れ値だというふうにこの表から読めないで、原著を読まないといけないということです。この表だけ見ると、かぶっているよねというのを思うだろうと思うので。例えば21ページのまとめのところでは、13行目から15行目までさらっと書いてあるので、これもこのCharlesらが指摘しているという書き方ですから、別にそれはどちらでもいいような気がします。

そもそも、多いとか少ないとかが言いたいことであって、「はるかに」とか「若干」というのはそんなに言いたいことなのかというのがありますから。まとめでもそうなので、できればそれに倣っていただければ、すんなり読めるかなという気がするのです。

まさか表2のところ、この「0.4は外れです」みたいな注釈を入れるような詳細な書き方にする必要はないと思うので、あくまでも読んだ人がそのまま誤解しないような書き方にさせていただければありがたいかなというのが、私の言いたいことです。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 それでしたら、これは範囲で書かれていますけれども、最大データ数は4つで、全ての数値が論文には書かれていますので、それをここに示したらいかがでしょうか。そうしますと、私が申しましたように、このL-酒石酸投与時の排泄率0.4がアウトライヤーだというのは分かると思います。

○梅村座長 これは4例ということで、4つの数字が並ぶということですね。

○松井専門委員 そのとおりです。

○梅村座長 この上のDL-酒石酸の0.5~4.3だと何人。

○松井専門委員 これも4だったと思います。すみません。はっきり覚えていないですが、多分4だったと思います。最大4名ですから。

○梅村座長 分かりました。

それであれば、中江先生、読みやすくなっていますか。

○中江専門委員 それはもうそうしていただければ、DLとLの差は分かります。ただ、しつこいようですが、それでも「はるかに」とどうしても言いたいのかというのは、ちょっと気になるのです。

もう一つは、DLとDの差についても、DはNDですよ。Not Detectableだから、それと数値のあるものを比べて「若干」と言われてもという気はしますね。

○梅村座長 このあたりはいかがですか。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 では、中江先生の御意見どおり、「若干」とか「かなり」という表現を除くということでも構わないと思います。

○梅村座長 その場合にも、一応個別データといえますか、個体ごとのデータは出していたほうが親切ですか。

○松井専門委員 そうですね。中江先生の御指摘はごもっともで、例えばDL-酒石酸の場合は0.5~4.3、L-酒石酸の場合は0.4~12.2ですね。これはL-酒石酸のほうが幅が広いのです。そういうこともありますので、個別のデータを4つ並べたらいいのではないのでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここまでよろしいですか。表2に関して何かほかにコメントございますか。よろしいですか。

そうしますと、次は18ページ、26行目のところですね。ここで松井先生からコメントを頂いていると思うのですが、ちょっと御説明いただけますか。

○松井専門委員 この論文の大きな目的は18ページの7行目に書いてある特発性カルシウム結石症の患者のデータの解析なのです。著者たちは、酒石酸が結石症を抑制するのだという仮説で試験をしています。だから、ネズミのデータとは違うような気がするのですが、そのような試験設定にもかかわらず、評価書案の結果のところの特発性カルシウム結石症の患者に関する記述が全くなかったのです。このように入れたらいいのではないかと。そうしないと何か尻切れトンボの説明になってしまいます。

結局は26行目からありますように、特発性の尿石症の患者では特に酒石酸の排泄量がバイオマーカーになることはないという結論で、初めの目的と結果の表示を少しそろえたほうがいいのではないかと考え提案させていただきました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

頭金先生、いかがでしょうか。

○頭金専門委員

松井先生がおっしゃったとおりなのですが、突発性カルシウム結石症と尿中の酒石酸の排泄量との関係について、どう解釈するかというようなことは書かれておりませんでしたので、先ほど御指摘があった18ページの26行目から28行目にかけて、尿中の酒石酸排泄量と突発性カルシウム結石症に関連性はないと考えられるということ、この論文の解釈として追記したということです。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

この文章自体、松井先生は御了解いただいていますよね。

○松井専門委員 はい。

○梅村座長 伊藤清美先生、何かコメントございますか。

○伊藤清美専門参考人 特にございません。よろしいかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

そのほかの先生で何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

そうしますと、次は、21ページ「体内動態のまとめ」に入ります。このたたき台が出ていますけれども、まずは頭金先生からでしょうか。御説明いただけますか。

○頭金専門委員

21ページの5行目から「体内動態のまとめ」の案を書いております。5行目からChadwickの論文、10行目からDownの論文、13行目からCharlesらの論文、本日御議論いただいたヒトでの酒石酸の尿中の排泄量のそれぞれから得られるまとめを記載しております。Charlesらの扱いについては、先ほどの議論があったように、13行目から15行目に書いてあるような内容といたしました。基本的な考えは、先ほど御説明したとおりです。

これら3つの主な結果をまとめまして、17行目から、本専門調査会としての考えを書いております。一番重要なのは、19行目から書いておりますけれども、動物間の種差が示されていることと、吸収率はラットよりヒトのほうが低いと考えられることから、評価に当たっては、種差に留意すべきと考えたということです。これらの点は毒性評価のときに、必要なことだろうと思いましたので、まとめとして記載しました。

○梅村座長 ありがとうございます。

松井先生、何か追加コメント等がありますでしょうか。

○松井専門委員 頭金先生の御説明のとおりで、このたたき台については確認しております。よろしいかと思います。

○梅村座長 Charlesのところの記載は、本文のほうでは少し変更が入る予定ですがけれども、今、頭金先生はそのあたりも含めてというお話がありましたけれども、13行目から15行目の文章はこのままで結構でしょうか。

どうぞ。

○松井専門委員 この文章は酒石酸としての尿中排泄が少ないという表現だから、こちらに前の文を合わせたほうがよろしいかと思えます。

○梅村座長 むしろいいですね。分かりました。

頭金先生、いかがですか。

○頭金専門委員 そうです。それから、先ほどご指摘のあった、「わずかな」についても、こちらのほうでは反映しているような表現になっております。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここは伊藤清美先生、何かございますか。

○伊藤清美専門参考人 非常に細かいことなのですけれども、よく見たらさっきの15ページも同じだったのですが、尿中排出というのは尿中排泄のほうがいいかなと思ったので、21ページの15行目です。それだけです。

○梅村座長 ありがとうございます。そこは訂正しておいてください。

ほかにもございますか。よろしいでしょうか。動物種差に留意すべきという、一応専門調査会としては種差があるという認識になっているのですが、このあたりもよろしいですか。

ありがとうございます。

ここまで何かありますか。大丈夫ですか。

それでは、引き続き、安全性に係る試験の概要の毒性について、事務局から説明してください。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

それでは、22ページを御覧ください。2行目「事務局より」でございますけれども、こちらは体内動態と同様でして、引用した知見におきまして、既に審議いただいたL-酒石酸カリウムとメタ酒石酸の評価書案の記載から追記であるとか、新たな知見につきまして、グレーマーカーで記載をさせていただいているところでございます。よって、今回の説明であるとか御報告につきましては、グレーマーカー部を主に確認いただきたいと思います。

22ページの14行目、表6はDL-酒石酸及びDL-酒石酸塩に関する遺伝毒性の試験成績でございます。こちらはグレーマーカーのとおり新たな知見となってございますので、後ほど確認をお願いいたします。全て陰性という結果でございます。

続きまして、25ページ、9行目「(3) 反復投与毒性」です。13週間反復投与試験(ラット)の試験でございます。試験の概要でありますとか毒性所見につきましては、25ページの表12のようにまとめさせていただいております。26ページ、4行目を御覧ください。Inoueらにつきましては、本試験におけるDL-酒石酸水素カリウムのNOAELを0.125%とし、雄雌それぞれで0.075 g/kg 体重/日と0.082 g/kg 体重/日と結論づけているところでございます。

こちらにつきましては、7行目「事務局より」の四角囲みの2行目です。2.0%投与群と0.5%投与群を比較した場合に、0.5%投与群は発生頻度が少ないこと等を考慮したとしても、文

献の結論どおり、NOAELを0.125%とすることによろしいでしょうかという形で論点として挙げさせていただいております、その下には、0.125%とした場合の案を記載させていただいております、こちらにつきまして、同じ26ページの中段と下段、中江専門委員と横平専門委員からコメントを頂いておりますので、後ほど確認をお願いいたします。

なお、最後の「事務局より」のところなのですが、中江専門委員に御指摘いただきました0.5%投与群における病理学的所見の結果につきましては、同じページの1行目から3行目に1例ずつの結果でございますけれども、こちらを追記させていただいております。

続きまして、27ページ、1行目でございます。「事務局より」の四角囲みですが、こちらはL-酒石酸カリウムとメタ酒石酸の審議時に、単用量の試験であるとか、実験の質、年代があまりにも古いというような議論がされまして、評価書案から削除させていただいているところでございますけれども、DL-酒石酸カリウムについても同様の取扱いとすべきでしょうかということで、取扱いにつきましての確認をお願いしているところでございます。

また、28ページの中段のとおり、横平専門委員からコメントを頂いております、後ほど確認をお願いいたします。

続きまして、29ページでございます。21行目「事務局より」の囲みですが、こちら先ほどと同様に、試験の取扱いについてでございます、1行目、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸の審議時に、資料データがあまりにもないので載せてはどうかという御意見を頂いた一方で、このOsborne-Mendelラットという特殊なラットを用いている試験なのですが、そういった試験系等を踏まえまして、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸では評価書案から削除されたところです。DL-酒石酸カリウムについても同様の取扱いをすべきでしょうかとして、こちらは横平専門委員からもコメントを頂いております、後ほど確認をお願いいたします。

最後に、33ページのところでございます。こちらはヒト知見の記載ですが、10行目、横平専門委員からコメントを頂きまして、ヒト知見の症例報告として、記載としてはこちらのほうがいいのではないかというコメントを頂いておりますので、後ほど確認をお願いいたします。

また、順番が前後してしまうのですが、石塚専門委員がまだ到着されていないのでコメントを代読させていただきます。戻っていただきまして、25ページ、26ページのInoueらの知見につきまして、26ページの「事務局より」の四角囲みに対してコメントを頂いておりますので、読み上げさせていただきます。Inoueらの論文について、NOAELを0.125%とすることに異論ありません。0.5%では、病理学的毒性知見等の頻度は低いのですが、酒石酸濃度も上がっており、白血球値及びタンパク濃度の増加傾向は、原著でも言及している遠位尿細管に形成された結晶に起因する炎症反応が原因とも考えられますという御意見をいただいております。

また、次の27ページから28ページ目の試験の取扱いにつきましてもコメントを頂いてお

ります。読み上げます。JECFAで引用している点は気になりますが、飼育環境が適切ではないことから、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸と同じく、引用しないことでよいかと思えます。

最後に、29行目の「事務局より」の四角囲みにつきましてもコメントを頂いておりますので、代読させていただきます。個人的な意見では、前回同様、参考資料として掲載してよいのではと思いますが、調査会での意見に従います。片方を掲載、片方を削除、はつじつまが合いませんので、削除で異論ございません。

以上でございます。

事務局からの説明としましても以上でございます。よろしくお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、評価書案についてコメントをもらいたいのですけれども、まず、毒性の最初のところです。22ページからDL-酒石酸及びDL-酒石酸塩に関する遺伝毒性の試験成績なのですけれども、戸塚先生、何かコメントいただけますか。

○戸塚専門委員 こちらの表におまとめいただいたもので問題ないと思います。

○梅村座長 杉山先生、何か追加はありますか。

○杉山専門委員 私からも特段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。

ほかに先生方で遺伝毒性に関して何か御質問、コメント等ありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、続いて、25ページの13週間のところです。Inoueらの試験ですけれども、NOAEL、一番下の用量ということになっているのですが、このあたりを少し議論しているかと思いますが、まず、これの担当は石塚先生がいらっしゃるから、横平先生が御担当なので、まず簡単に御説明いただけますか。

○横平専門委員 この井上薫先生の論文は2015年のものですが、しっかりと研究が行われていまして、1群10匹のラットで用量を振って病理学検査もしっかり行われています。

僕のほうで、この表の中の英文から日本語への文言は大分変更させてもらったのですが、基本的にこのDL-酒石酸の研究によると、DL-酒石酸を高濃度で投与すると腎臓に障害が出る。しかも、遠位尿細管を中心に尿細管障害が出るような印象があります。2.0%ではそれが顕著に病理組織学的に認められるのですけれども、0.5%でも、頻度は少ないのですけれども尿所見に異常が出る。これもやはり尿細管異常に関連した現象として結びつけることができるので、無視できない所見だと思えます。

それを踏まえて、もう一つ下の用量である0.125をNOAELとすることで同意しますとさせていただきます。なので、ここに書いてあることはそういうことです。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

中江先生、いかがでしょう。一応コメントを反映して、26ページの文章の中に病理所見についても記載を入れたということなのですが、そのあたりを含めていかがでしょうか。

○中江専門委員 これについては事前に事務局ともお話をしまして、当初はこの表があって、地の文には26ページの最初のほうに書いてあるような所見がなかったのですね。ですから、表だけ見ると、0.5%では、尿中の白血球等の所見しか書いていなかったのです。その状況で、地の文が「0.5%でも少数ながら病理所見があったので」みたいな書き方だったので、それでは分からないでしょうということで、この調査会のルールというか慣例として、統計学的な有意性がないものとか非常に低頻度のものは表に入れないと。その代わり、そういうものを用いて評価する場合は地の文に書くという慣例がありましたので、それに従って書いたらどうですかというコメントをしたという経緯です。

それを反映していただいて、現在のような表現になっていますので、このこと自体に関しては、横平先生、あるいは先ほどの石塚先生のコメントも併せて、今のとおりでよろしいかと思えます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに毒性の先生、高須先生、どうぞ。

○高須専門委員 高須です。よろしくお願いします。

私もNOAELが0.125に同意します。意見としては先生方と基本的には同じなのですが、こういった病理の所見が普通のラットではまず見られないような変化であることと、やはり尿中の変化ですね。腎臓以外の泌尿器系の所見とかは今回出ていないようですので、恐らくここに起因した変化であろうなど考えると、0.5%までは影響が出ているということで、その下の0.125をNOAELということで、私もいいかなと考えております。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここまでよろしいですか。ほかに何かございますか。

宇佐見先生、どうぞ。

○宇佐見専門委員 旋光性の扱いですけれども、遺伝毒性と毒性のところで旋光性不明のものを評価に使っていて、その後のほうでL体だから参考文献とするというのがあるのですけれども、その辺の区別はもう議論したのかどうかということです。不明のものでも評価するけれども、L体は評価しないというようなことを決めたのかどうか。分からないほうを評価して、はっきりしているほうを評価しないということは、普通の感覚とは逆感じがします。

○梅村座長 事務局、どうでしたか。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

評価書11ページで前回の175回調査会の記載のとおり、24行目に「DL-酒石酸カリウムの評価書案において」ということで、安全性に係る知見の概要としてこのような方針を前

回確認いただいたところではございますけれども、いかがでしょうか。

○梅村座長 宇佐見先生、いかがでしょうか。

○宇佐見専門委員 不明なものについてはL体である可能性があるにも関わらず評価に使っているというのが、良いのか疑問に感じます。前回会議で注意して聞いていなかったためなのかもしれませんが。

○梅村座長 事務局、何ページですか。

○池田評価専門職 11ページです。読み上げさせていただいてもよろしいでしょうか。11ページの24行目「事務局より」でございます。DL-酒石酸カリウムの評価書案についてということなのですが、L-酒石酸カリウムとメタ酒石酸の評価書案のときに審議いただいたところと同様なのですが、旋光性不明な知見については記載をさせていただき、LとDの酒石酸に係る知見につきましては、DL-酒石酸とDL-酒石酸塩に係る知見がない場合を除きということで、なければ記載するという方針を前回お示しさせていただいております。引用した知見につきましては、L-酒石酸とメタ酒石酸の評価書案と同様の記載でない場合はグレーマーカーを記載しているという旨を確認いただいたところでございます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

宇佐見先生、いかがですか。この方針で来ているのだと思います。

○宇佐見専門委員 旋光性不明のものは評価できるけれども、L体は評価できないというのはどうしてなのかということです。L体について、DL体の半分程度として評価したほうがはっきりしていると思いますが、どうなのですか。

○梅村座長 どなたか御意見ありますか。根本にかかっているところではあるのですが、別にも、だからといって振り返ってはいけないわけではないので、改めての議論でよろしいのですが、いかがですか。

○宇佐見専門委員 生殖発生のほうでL体の試験成績しかないために全然評価しないことになってしまっているの、旋光性が分からないものを評価しているのであれば、少しは評価に用いても良いのではないかと感じてしまったのですが、どうなのですか。

○梅村座長 御意見ございますか。明らかに使えない部分は使わないということなのだろうと思うのですが、どうでしょうか。

○宇佐見専門委員 旋光性不明なのは、ラセミ体らしいと思われるということなのですか。分からないから旋光性がないラセミ体と理解しているのですか。

○梅村座長 いかがでしょうか。

○宇佐見専門委員 不明というのは、旋光性がないという意味に取ってもよいのかどうか。

○梅村座長 旋光性に関する記述がないということ。

どうぞ、池田さん。

○池田評価専門職 宇佐見先生から御指摘いただきましたが、旋光性不明に関しまして、事務局のこの記載としましては、原著にTartaric acid等のみが記載されているものにつき

まして、基本的に旋光性不明と記載してでございます。旋光性がないという趣旨ではございませんで、旋光性が確認できていない。原著において、DLであるとかLとかが記載されていないものにつきまして、旋光性不明という記載をさせていただいております。

以上でございます。

○梅村座長 そういう方針で記載してきたわけなのですから。

○宇佐見専門委員 不明ではあるけれども、DL体だという可能性が高いことがあるのかどうかです。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 若干不確かな部分もあるのですが、多分というか、これを議論したときはLのときに議論したのですね。旋光性不明というのはひょっとしたら、という表現はよくないのかな、そのときはLとかメタが入っているかもしれないと旋光性が分からないのだから「旋光性不明」と記載しておきましょうということだったと思います。今回もそれに沿うということで、旋光性が不明。旋光性が書いていないということは、DLが含まれているかもしれない、あるいはDLかもしれないので書いておきましょう。それに対して、LのときはL以外のものであるというのが明確であって、かつLでないというのが明確であるものは書かないでおきましょうねと。今回もLとか何とか、要はDLでないのが分かり切っていて、しかもDLのデータがないのも分かり切っているなら、やめておきましょうと。だから、それはLとメタのときのルールをそのまましますよと、そういう経緯だったと思うのですけれども、事務局、それでよろしかったでしょうか。

○梅村座長 事務局、そうですね。

○池田評価専門職 そのとおりでございます。

以上です。

○宇佐見専門委員 分かりました。評価から外す根拠があるものは外すけれども、外す根拠がないものは外さないということですね。

○梅村座長 そういうことです。

○宇佐見専門委員 分かりました。

○梅村座長 よろしいでしょうか。

それでは、25ページ、0.125のNOAELのところはもうこれでよろしいですね。

次に、27ページの削除に関したところなのですが、これは横平先生、ちょっと御説明いただけますか。

○横平専門委員 これも前回削除した試験なのですから、かなり年代が古いのと、質も低いと。先ほど出た2015年の井上先生の論文はしっかりされているので、それと比べてもかなり落ちるといってもあって、削除したほうがいいかなと考えます。

また、井上先生の論文からNOAELを出そうとしているのに、こういう論文が入ってくると混乱を招く懸念もあって、削除したほうがいいのではないかなという意見を出しました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここの部分について何か御意見ございますか。削除の方向なのですが、よろしいですか。

そうすると、もう一つ、29ページについてもですよね、横平先生。

○横平専門委員 29ページも同様に削除すべきかと思っています。これもL-酒石酸では削除していますので、石塚先生のコメントも、どちらかを残してどちらかを削除というのはアンバランスであるとありましたが、僕も全く同感です。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここまでどうでしょう。一応削除の方向で、今、2つの例を挙げましたけれども、2つとも削除ということですが、何か御意見ございますか。よろしいでしょうかね。

石塚先生も、どちらか一方だけ削除して、どちらか一方載せるのはというような御意見も頂きましたし、今、横平先生からも御説明どおりなのですからけれども、よろしいでしょうかね。

それでは、NOAELを設定している知見はInoueらの論文になるのですけれども、毒性のまとめという形で何か書いたほうがいいのかという印象なのですが、そのあたりはいかがでしょうか。まとめは要りませんか。それとも、まとめておいたほうがいいですか。一応、少し解釈を入れた文章が入ったほうがいいかなという気持ちもあるのですけれども、横平先生、いかがですか。まとめの案文というか、作っていただくことは。

○横平専門委員 今回議論したのは井上先生の論文だけなのですけれども、ほかの論文も入っていますね。それを統合した上で、まとめというのはあったほうが分かりやすいのではないかなと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうすると、担当は石塚先生と横平先生ですので、まずはお二人に作っていただくような形になるかと思うのですが、よろしいですか。

○横平専門委員 はい。分かりました。

○梅村座長 よろしく申し上げます。またそれは改めて委員の先生方に見ていただくことになると思いますけれども、その方向で申し上げます。

それから、33ページに移って、これはヒトの知見なのですが、横平先生から御修文いただいているという。

○杉山係員 戸塚先生が挙手されています。

○梅村座長 どうぞ。戸塚先生、申し上げます。

○戸塚専門委員 まとめの文章を作るという件なのですけれども、遺伝毒性のところの最後にもまとめという文章が入ってなくて、たしか、いつもほかの評価書の場合は、こうこういう理由なので問題ないみたいなものを最後につけていたと思うのですが、もし急性毒性等のところでまとめをつけるのであれば、遺伝毒性のところにも入れたほうがい

いのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○梅村座長 ぜひお願いします。

○戸塚専門委員 はい。

○梅村座長 よろしく願いいたします。

ほかにございますか。

○池田評価専門職 事務局、池田、よろしいでしょうか。

戸塚先生、横平先生、座長もありがとうございます。遺伝毒性と毒性のまとめにつきまして、また連絡等をさせていただきまして、次回の調査会に向けて案を作成させていただければと思いますので、よろしく願いいたします。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。よろしく願いいたします。

御担当の先生方、よろしく願いいたします。

33ページに移りますけれども。

○杉山係員 中江先生が挙手されています。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 そうなると、生殖発生ですけれども、これは現在、30ページの18から20行目に書いてあるように、全部参考資料ですと書いてしまっているのも、まとめも何もあるかということなのかもしれませんけれども、一応並びとして、体内動態も、遺伝毒性も、一般毒性も、この後、ヒトの知見も全部まとめがあることになるので、この場合、参考資料で今の申し上げた30ページの18から20行目の文章をもうちょっと広げるといえるか、今は「参考資料とした」と書いてあるだけなので、そうだからこのものの自体の評価はできませんとか、評価はしないとか、そういう文章にすれば、それがまとめの代わりになるのではと思いますが、いかがでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。

生殖発生の先生方、よろしいでしょうか。宇佐見先生、よろしいですか。

○宇佐見専門委員 30ページの17行目の下のところに、評価できなかったということを書くということではよいですか。

○梅村座長 そうですね。

○宇佐見専門委員 それでいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

北條先生もよろしくお願いします。

○北條専門委員 宇佐見先生の御意見に同意いたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。大丈夫ですか。

そうすると、ヒトの知見のところの横平先生の修文に行っていていいですか。33ページになりますが、横平先生、たびたびすみません。ここのところ、ちょっとお話をお願いします。

○横平専門委員 単に、日本語に訳してあるのですけれども、じっくりこなかったので、病理組織学的にじっくりくる文章に変換させてもらったということです。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、よろしいですか。病理言葉と普通言葉が混ざってしまっていたみたいのところがあって、そのところを削除されたのだと思いますけれども、よろしいでしょうかね。

ありがとうございます。

ここまででほかに何かございますか。今は一日摂取量の手前のところまで来ていますけれども、34ページの終わりのところまでです。このヒトにおける知見のまとめはもう審議が済んでいるのでしたか。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

ヒト知見のまとめに関しましては、L-酒石酸とメタ酒石酸と同様の記載とさせていただいております。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここまでで何かございますか。

よろしいようであれば、次に行きたいのですが、いいですかね。

それでは、引き続き、一日摂取量の推計等について、事務局から説明してください。

○池田評価専門職 ありがとうございます。事務局、池田でございます。

それでは、摂取量、35ページにつきまして御説明をさせていただければと思います。

35ページをお開きください。1行目「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」でございまして、6行目「1. 現在の摂取量」につきましては、10行目と22行目のとおり、生産量統計調査とマーケットバスケット調査に基づく摂取量をそれぞれ示させていただいております。摂取量につきましては、前回175回のときには時間がなく審議いただけなかったのですけれども、既に評価書案の確認やコメントは頂いております。36ページの5行目でございます。記載内容は同様ですけれども、確認いただくのは初めてでございます。5行目「事務局より」でございます。L-酒石酸カリウムとメタ酒石酸の評価書案では、①と②のとおり、自然状態ではL体であること等を踏まえまして、4行目、マーケットバスケット調査において報告された酒石酸量をL-酒石酸とみなしております。今回のDL-酒石酸の評価書案に関しましては、現在のDL-酒石酸の摂取量をより正確に推計するために、マーケットバスケット調査ではなく生産量調査に基づく摂取量を採用しているとしております。こちらは西専門委員からコメントを頂いておりますので、後ほど確認をいただきたいと思っております。

資料は次も続くのですけれども、まずここで切らせていただきます。

事務局からは以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

○梅村座長 西先生からコメントを頂いているので、主担当は瀧本先生なのですが、先に西先生からコメントをいただけますか。

○西専門委員 今回のほうは、マーケットバスケット調査では正確に推計できていないということで、生産量調査に基づく資料を採用するというので、御説明どおりでいいと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

瀧本先生、何かございますか。

○瀧本専門委員 西先生の御意見に特に追加することはございません。この記載のとおりで結構です。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに一日摂取量の推計等で、マーケットバスケット調査ではなくて生産量統計調査でいくというあたりなのですが、何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、事務局から説明してください。

○池田評価専門職 ありがとうございます。事務局、池田でございます。

それでは、その続きとしまして37ページをお開きください。34行目以降につきまして、追記を行っております。こちらに関しましては、38ページの7行目、中江先生より頂いたコメントを踏まえて追記をしております。内容としましては、指定等要請者の説明としまして、もともとこの評価書案自体はDL-酒石酸カリウムの評価対象である一方で、38ページ目の9行目の表18がDL-酒石酸となっておりましたので、そこら辺の関係性につきまして、指定等要請者の説明をより詳しく追記させていただいたものでございます。

また、最後になりますけれども、39ページをお開きください。1行目「事務局より」の四角囲みでございます。「指定等要請者は」で始まる文章で摂取量推計を「①」と「②」の2つ行っております。「①」はぶどう酒に添加した全てのDL-酒石酸が残存する場合を仮定しております。「②」としましては、一度38ページに戻っていただきまして、表18では、DL-酒石酸によるカルシウムの除去量ということで、計算上はこの表の左から4つ目の100%のところ、理論値としては570mgを添加した場合には1対1反応ですので取り除かれるとなっているのですけれども、実際の現場では、条件を振って検討した結果、25%、50%、75%、100%というふうな4分の3、2分の1と振っているのですけれども、75%のところより効率的にカルシウムを除去できるだろうということで、実際には取り除く4分の3程度を目標としてDL-酒石酸カリウムを添加しております。

添加した結果、DL-酒石酸カルシウムとして92.1%が取り除かれるという結果になっているのですけれども、こちらを踏まえまして、先ほどの39ページの「②」、表18に基づきまして、ぶどう酒に残存するDL-酒石酸量として7.9%、つまり92.1%が取り除かれて、7.9%が残ると仮定して計算をしております。こちらの2つの数値を指定等要請者は提示してお

りまして、原案では「①」に基づき作成しているところなのですが、指定等要請者の説明や表18の根拠となりましたRibereau-Gayonの試験結果を踏まえまして、要請者の説明を妥当とし、過大な推計となり過ぎないように「②」の7.9%を基本とした評価書案にすることでいかがでしょうかと論点を挙げさせていただいております。

なお、「②」に関しまし、ぶどう酒中のカルシウム量としては最大210mgという過大な見積もりをしてございますので、そういった形で、「②」にしたとしても過大な見積もりは残るということでございます。

こちらにつきまして、同じページの中段、瀧本専門委員と西専門委員よりコメントを頂いておりますので、後ほど確認いただきたいと思います。

事務局からは以上でございます。よろしくお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

37ページから38ページにかけてのところでお質問いただいていたのですが、それに沿った形で37ページの34行目から次のページの1行目までの文章を追加したという形になっていますが、中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 これも今御説明があったとおりで、事前にお話をして、ちょっと分かりにくいですねということで、一部表現を変えていただいたというか、説明をしていただいたところでは、37ページの最後からの段落は、このままで分かりやすくなっていると思います。

ついでにと言うとなんですが、むしろ、これは御説明を頂いたので私は分かるのだけでもというか、皆さんお分かりになるのだろうけれども、今の75%が一番効率いいのだよというところは、ちょっとまだ分かりにくいかなと思わないでもないですが、そこは皆さん、御議論いただければと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

その点は、つまり表18の扱いのことになるのですが、全量残ってしまうというすごく大ざっぱなやり方と、一応きっちりとしたデータがあるので、その数値を使っていこうと。できれば、39ページで言えば「②」のほうを使っていく方向性ではあるわけですが、そもそもその点はよろしいでしょうか。今回の摂取量推計について、すごく単純に全量残るというやり方も、もちろん今までそういう詳細なデータがない場合にはしばしば使っていた方法ですが、今回は表18に示すようなデータがしっかりあるので、その数値を使ってという方法も十分とり得るということにはなっているわけです。

そういう中で、一応この事務局提案では、その数値を使っていこうということで、瀧本先生、このあたりはこれで先生はよろしいという御意見でしょうか。

○瀧本専門委員 はい。過大な見積もりよりは、やはり論文が重要で、これはフランス語だったので日本語訳を拝見して考えた結果、御提案のとおりで大丈夫かなと思ったのですが、ちょっと今、表18をもう一回じっくり見ていると、単に除去量の割合だけ見ると

25%が一番高くなってしまっているのですが、その中で75%が一番いいということになっているのを、この場で確認してしまってますみません。事務局のほうでもう少し説明いただけると大変助かります。お願いします。

○梅村座長 事務局、今、瀧本先生がおっしゃったように、表18だけ見ると25%が97.4%の除去率で、75%だと92.1%なのに、なぜ75%なのかというあたりは、何ですか。

○池田評価専門職 ありがとうございます。

指定等要請者の概要書に基づきまして説明をさせていただければと思います。

この表は条件を振った結果ではあるのですが、カルシウムの除去効果として、この表18から考察された結果として、添加量が少なく、カルシウムを部分的に除去する場合であるほど効果的ではあるのですが、あくまでここに記載されているのは、4分の3程度を目標値として、これより少ない場合には沈殿が遅くなる可能性があるのと、あと、多過ぎると沈殿しない状態が発生するため、4分の3という記載はあるのですが、この記載に基づきますと、恐らく沈殿速度とかも影響するのかなと。4分の3よりも少ないと沈殿が遅くなるというのが記載されていますので、恐らくそういったものが現場で加味されているのかなと考えます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

今、ちょっと中江先生のコメントの中にもあったけれども、そのあたりのこの表の読み方というか、説明がこれで大丈夫かというところもあるのですが、そのあたり、何か先生方で御意見ございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今、私も含めて、事務局も含めて皆さん御議論いただいたようなことをきっちり書けば分かると思うのです。この表だけ見ていると、先ほどの25%のほうが効率いいではないかという話も出てきますが、それはあくまでも除去量のことを言うと、理論除去量と実際除去量とそれの割合ですね。この3つが出ているわけで、それを見れば、普通に考えても75%か100%かどちらかがいいよねというのは、そのとおりで思うのです。

ただ、とはいっても、例えばこれは150、200も振っているのです。そうなると、割合は出ていないですけども、単に除去量だけからいくと、多いほうが多いよねみたいになるので、先ほどの速度の問題とか、ほかの効率に関わる、単純に量だけではない要因が幾つかあって、それで結論として、現場的には75%が一番いいのだよねということになったと。概要書にもそれっぽいことが書いてあるというのは先ほど事務局がおっしゃっていたことだけでも、その辺の要因ごとの状況をきっちりまとめていただいて、長過ぎないような形でまとめたら分かりやすい。何で75%になったのかというのが分かったほうが、読んでいる人としては納得しやすいとは思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。私もその意見ですね。もうちょっと詳しく書いたほ

うがいいかなと思うのですけれども、これは誰に頼むのだらう。瀧本先生、これは担当でよろしいですか。

○瀧本専門委員 分かりました。では、事務局と相談してここの記載を検討いたします。

○梅村座長 池田さん、どうぞ。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。ありがとうございます。

先ほど私が概要書を読み上げさせていただいた部分であるとか、あと、先ほど瀧本先生から御指摘いただいた97.4と92.1に関しましても、補足になるのですけれども、先ほど中江先生がおっしゃっていただいたとおりで、理論値に対する割合ではあるので、実際のカルシウム除去量としては、やはり100%に近づくほうがいいのは確かなので、そこでいろいろなことを勘案して75%になっているということも含めまして、追記案を担当の先生と、38ページの恐らく1行目から6行目の間に、指定等要請者が説明しているというところに概要書に基づきまして追記をさせていただければと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

西先生も、すみません。よろしくお願いたします。

○西専門委員 分かりました。よろしくお願いたします。

○梅村座長 ちゃんとこういうデータがある以上、すごく乱暴に全部残っているみたいなやり方は好ましくないということで御意見は一致していると思いますので、表18のデータに基づいて、92.1%というのが結果として使えることになるのだと思いますけれども、その形で摂取量推計を行っていければと思います。

そうしますと、全てのデータの評価が終わったので、ここまです何かございますか。次に、食品健康影響評価のたたき台に進みたいと思うのですけれども、ここまです何か特段あれば。よろしいですか。

○杉山係員 川西先生が手を挙げていらっしゃいます。

○梅村座長 川西先生、どうぞ。

○川西委員 理論値というのは、これはEUのほうはワイン製造の組織なり内部的ないろいろな情報の中で、この理論値にほぼ合った形でやられているのだらうなというのは分かるのですけれども、例えば日本の場合などは、使用基準案はそういうところまで何も言っていないわけですが、そのあたりを実際にワイン製造のときにDL-酒石酸のこの段階での添加というのは、75%という前提で考えましたということでもいいのかなというのは、ちょっと疑問として思うところなのですけれども、いかがでしょうか。

○梅村座長 実際にこの割合で添加するかどうかということですか。

○川西委員 そうしていないと、こういう摂取量を推計するに当たって、これを採用したということ、これを根拠に実際にそうなっていますという説明が成り立ちにくいと思うのですけれども、これは指定等要請者の概要書を見ると、この世界で常識のような書き方をしているようにも思うのですけれども、そのあたりはどうなのでしょう。

○梅村座長 これは誰に聞けば分かるのだろう。事務局、分かりますか。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

少しお待ちください。概要書には、先ほど私が申し上げたとおりの記載であるのですが、例えば、評価書の引用していない文献というのはあるのですが、読み上げさせていただきます。35ページから37ページにかけてが概要書の4分の3量というものについての記載でして、文献としては28とか30、あとは本評価書で引用している29、22に基づいて、それぞれの文献で75%であるとか4分の3程度で処理というのは、いろいろ検討されているところです。こういった状況ではあるのですが、実際の現場でといいますと、そういう意味では、川西先生がおっしゃるとおり、文脈の節々に4分の3でという話は書いてあるのですが。

○川西委員 私がちょっと、うっと思う部分というのは、フランス、特にヨーロッパはこういう制度というか、製造組合みたいなもので、この書きぶりを見ているとそういうところでこういう使い方がなされているというようなことは分かるのですが、日本でもうなにかみたいなことは、これは別段常識だと考えて、どこもこれでやっているということではいいのですかね。摂取量の推計のときにも、メインのところはもうこの75%の理論値で使っているという前提でいいのですかね。

○梅村座長 カルシウムの除去が目的なので、その一番効率のいいところでやるのだろうとは思いますが。

○川西委員 私は、誰かが、いや、これは常識なのですよというようなことがあれば、例えばこの数字を出した説明をしてくれと消費者団体か何かに問われたときに、これは常識なのですと言えらるかどうかなのです。

○梅村座長 事務局、出そうですか。出なければ、一応そこはペンディングで先に行きますけれども、大丈夫ですか。出そうですか。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

出てきている文献の5番で山梨県ワイン製造マニュアルというのがございまして、文献の提出された範囲では、特に除去量に関するところが書いていないので、マニュアル全体を一度確認させていただきます。ペンディングということで、次回以降に説明できればと思います。

○梅村座長 分かりました。

○川西委員 これを読んでいると、この数字で多分実際にもやらないと、酒石がまた後で出てきたりとか、いろいろなことが起きて、恐らくはこれに沿ってやっているのだろうなというのは何となく直感的には分かるのですが、追加情報があればまた教えてください。ありがとうございます。

○池田評価専門職 承知いたしました。

○梅村座長 ありがとうございます。事務局、よろしく申し上げます。

○杉山係員 中江先生が手を挙げています。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 その辺の皆さんの議論を聞きながら読んでいて、今まで気が付いていなかったところでちょっと気になったのでお聞きしますけれども、38ページの22行目から25行目までの文言なのですが、まず、酒石というのはカルシウムの沈殿のことを言っていると思うのですけれども、酒石の定義はしたのかというのが一つ。

もう一つは、この文章を読むと、日本以外ではという意味なのでしょうけれども、赤で60、白で80を超えると沈殿があると。日本のカルシウム濃度が書いてありますけれども、ということは、先ほどの60と80よりも大きいのですが、この書き方だと日本のワインは沈殿が普通ですみために読めてしまうのだけれども、どういうことか教えてください。

○梅村座長 事務局、どうぞ。

○池田評価専門職 中江先生の声、ちょっと途中で途切れた部分もあったので。

○中江専門委員 ごめんなさい。言い直しましょうか。

○池田評価専門職 聞き取れた範囲で、説明させていただきます。

22行目から25行目、まず酒石の定義に関しまして、酒石というのは酒石酸とは別。酒石の沈殿、ここの記載ですね。失礼しました。

○中江専門委員 酒石というのは、これは多分カルシウムの沈殿のことを言って、酒石酸とは関係ないですよ。

○池田評価専門職 ということですね。失礼しました。

○中江専門委員 だから、酒石の定義はこの評価書でしたのですかねというのが一つです。ちょっと僕、そこまで見ていないので。

もう一つは、繰り返しになって恐縮ですが、赤なら60、白なら80を超えるとそれが沈殿することが多いと書いてあって、でも、日本は90ありますよと書いてあるので、日本のワインは普通に沈殿しているのという素朴な疑問なのです。

○池田評価専門職 ありがとうございます。

1か所目の酒石に関しましては、これは指定等要請者の説明ですので、概要書を確認させていただいた上で、適切に言葉として浮かないように修正をさせていただければと思います。

2点目に関しましては、すみません、おそらく文章が続いているので修正をさせていただくのですけれども、22行目から23行目に関しましては、いわゆるワインのカルシウム濃度は一般的に60 mg/Lであるとか80 mg/Lを超えると発生しやすい。一方で、日本ワインは、これは特に処理をしていないものに関して90mg/L程度なので、処理としては、これはベリーAなので赤ワインだとしたら30mg/L以上除去すれば酒石が発生しないという趣旨が概要書に記載されていたので、おそらく書き方の問題ですので、修正させていただければと思います。

ここの文章で言いたかったこととしましては、日本のワインは処理していない場合は90mg/Lほど含まれているので、処理をするに当たっては30mg/L以上をカルシウムとして

除く添加をするという趣旨で書かれていたものと思いますので、概要書に基づきまして、
修文をさせていただきたいと思います。

以上です。

○中江専門委員 よろしくお願ひします。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

よろしければ、食品健康影響評価について事務局から説明していただけますか。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

食品健康影響評価につきまして、机上配付資料2に基づきまして御説明させていただきますので、御準備いただけますでしょうか。2枚ほどのものになります。右上に「机上配付資料2」と記載させていただいております。

説明の内容につきましては、評価書案の41ページにも、概略で同様の記載をさせていただいておりますけれども、机上配付資料2に基づきまして、順を追って説明をさせていただきたいと思います。

表題は「DL-酒石酸カリウムの食品健康影響評価の方針(案)について」でございます。

3行目「1. 本品目にADIを設定するものではないと考えられることについて」という表題で、「(1) 本品目の特徴」でございます。先ほど来の説明と重複はしますけれども、5行目「果実酒以外の食品に使用してはならない」という使用基準の下、ぶどう酒中の過剰なカルシウムをDL-酒石酸カルシウムとして沈殿させ、除去することを目的とし、添加した本品目の大半がろ過等で取り除かれることが先ほどのような論文で示されているところでございます。本品目の解離成分であるDL-酒石酸自体は、品目の概要にも記載いただいた内容ですけれども、もともとぶどう酒中にも存在し得る。それらを踏まえまして、10行目、本品目は、低用量ばく露が想定されるものでございます。

続きまして、12行目「(2) ADIの設定」です。先ほどの「(1)」のような食品添加物の特定の用途での使用をされるという特徴ですけれども、本品目は最終食品中に残ることを前提に使用していないことから、ばく露量が低用量であること等を踏まえまして、本品目にADIを設定するものではないと考えられ、別の手法による評価を行うことが適当であると考えられます。

そこで、17行目以降「2. ADIを設定しない場合の評価等について」、「(1) 低用量ばく露が想定される添加物に対する評価」。こちらは評価指針の附則「加工助剤(殺菌料及び抽出溶媒)の食品健康影響評価の考え方」におきまして、その附則では脚注1のような記載がされているものでして、また、食品表示基準では記載のとおり定義がされているところですが、こうして使用する殺菌料及び抽出溶媒の食品健康影響評価は、ばく露マージンの評価を行うことが既に規定されているところです。

23行目、これらは、先ほどの特徴のとおりでございますけれども、ばく露が低用量であること等が考慮されておきまして、これまで既にこの調査会で御議論いただきました二炭

酸ジメチルに評価指針の附則が適用されて、ばく露マージンの評価が実施されているところ
です。

また、26行目ですけれども、令和元年度の「体内移行に着目した食品添加物のリスク評価手法に関する研究」におきましては、加工助剤を対象とした毒性学的懸念の閾値（TTC）の考え方の適用について検討がされているところでございます。

2ページの3行目以降につきましては、香料のみの用途であるとか酵素は除いた事例でございますけれども、「ばく露マージンの評価を行った事例」を提示しておきまして、4行目「①イソプロパノール」、9行目「②亜塩素酸ナトリウム」、17行目「③二炭酸ジメチル」、3つございまして、それぞれNOAELであるとかLOAELと摂取量から十分なマージンが存在することを確認しているという事例が過去にございます。

これらを踏まえまして、3ページ目の9行目「食品健康影響評価の方針（案）」でございます。本日確認いただきたい内容としましては、食品添加物である本品目自体は、最終食品中に残ることを前提に使用していないことから、ばく露量が低用量である等の特徴がございまして、それらを踏まえまして、ADIを設定するものではないと考えられます。

そこで、殺菌料等ではないのですけれども、その特徴に加えて、以下の点としまして16行目、DL-酒石酸ナトリウムですとかDL-酒石酸水素カリウムに関しましては指定添加物であることや、19行目、摂取量推計におきまして、先ほど御説明させていただいたとおり、ぶどう酒中のカルシウム量が最大と仮定しておきまして、推定一日摂取量に関しましては過大な見積もりとなるということも踏まえまして、実際は摂取量はより少なくなるだろうということが考えられます。

これらの点を考慮しまして、本品目の食品健康影響評価は、14行目ですけれども、評価指針の附則の考え方に準じてMOE、ばく露マージンの評価、つまり、ばく露マージンを確認して、十分なマージンが存在するかを確認することとしてはいかがでしょうかというふう
にまとめさせていただいております。

事務局からは以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

一番大きな論点といいますか、分かれ目なのですけれども、ADIには適していないだろうという考え方です。残存しないことを前提での添加物ですので、低用量ばく露が想定されて、これまでの幾つかの例でも低用量ばく露の際はばく露マージンを選択してきたわけですけれども、今回の品目についても、このばく露マージンでいくかどうかというあたりなのですが、何か御意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

○池田評価専門職 事務局から補足させていただきますと、評価書の41ページに頭金専門委員から特に異論はないという旨をコメント頂いておりますので、紹介させていただきます。

○梅村座長 分かりました。

頭金先生、代表でコメントいただけますか。

○頭金専門委員

説明があったとおりなのですが、41ページの四角囲みの中に書いてありますが、本品目が食品添加物とはいえ最終製品に残留しないという前提で使用方法が設定されています。実際に表18にもありましたように、データとして大半が除去されるということも示されていますので、最終製品には残らないという前提で評価をしたほうがいだろうと考えています。すなわち、低ばく露量になるという前提で評価をしたほうがよいと思いますが、ADIを設定しますとかなり過剰な見積もりになってしまいます。それよりも実態に近いばく露マージンで評価したほうが、本品目については適切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。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 松井です。

先ほどの机上配付資料2の脚注に加工助剤の定義が示されていますね。これを見ますと、最終的に食品から除去されるもの。今回も先ほどのデータからすると、かなりの量が除去されている。さらに、2番目の食品中に通常存在する成分に変えられて、その成分量が食品に通常存在する量を有意に増加させないもの、又は最終食品にごくわずかなレベルでしか存在せず、その食品に影響を及ぼさないものということは書かれています。

D型の酒石酸ですが、これはワインの製造過程で生じるものであるというのが今回の話ですので、これらを総合的に考えますと、加工助剤的なものであると考えられます。ということで、ADIを設定しないのは適切ではないかと思えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

そうすると、やはり、一応皆さん御賛同いただけたと思いますけれども、食品健康影響評価を記載していく中で、今、松井先生がおっしゃった低用量ばく露ということだけにとどまらず、加工助剤かのような説明を加えていったほうがよろしいですかね。

ほかに御意見ございますか。

○杉山係員 川西先生、手を挙げていらっしゃいますか。

○梅村座長 川西先生、どうぞ。

○川西委員 一言コメントさせていただくのは、私はちょっと勘違いしているかもしれませんが、先ほどのちょっとこだわった75%というところとも関係することなのですが、その使い方をしていけば、多分、加工助剤的な扱いが先ほどのデータを見てもできているのだろうと。

一方で、今回、日本のほうでこれの使用基準案というのが、たしかワインの製造に限るみたいなことだったのであるか。それで、使用量は何もコメントしないということなのだろうと。多分、使用基準にそういうことは書かないのが普通なのだろうと思えますけれども、そのあたりは加工助剤として使うということで、リスク管理の問題だと思うのですけ

れども、そのあたりとの関係はどうかなのかなというあたりを、もし御存じの方がいれば教えていただきたいのですが。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局、これは上限値は入っているの。

○池田評価専門職 事務局から説明させていただきます。

まず、評価書の10ページのところに、今、厚労省から諮問時に出ている使用基準案にしましては、上限値というものはございません。一方で、食品健康影響評価の結果通知の後に厚労省のほうでリスク管理機関としての検討がされるとは聞いているのですけれども、多分、川西先生の御趣旨は、評価書ですと、EUとかですとDL-酒石酸カリウムにしましては、カルシウムの除去に用いる等のことが醸造規則に書かれてございます。ただし、厚労省の使用基準案にあるとおり、ワインの製造に関することを食衛法の使用基準とかにはあまり書いていないところがございます。一方で、使用基準の改正時に通知等でそういった細かいこととか、厚労省の検討次第ではあるのですけれども、こういった使い方をするとかということが通常の使用基準に加えて通知されることもございますので、そこは今後の議論ではありますけれども、そういった場合もあるということは諮問のときに聞いているところがございます。

○川西委員 ありがとうございます。

そういうことであればいいのだろうなと思いますし、それをリスク管理機関のほうに併せてやっていただくようにということ、どこかの段階でお願いできればと思います。ありがとうございます。

○杉山係員 吉田緑先生が手を挙げていらっしゃいます。

○梅村座長 吉田先生、どうぞ。

○吉田緑委員 先生方、ありがとうございます。私から1点コメントだけなのですが、机上配付資料2の3ページの方針案でございますけれども、11行目にばく露量が低用量とあるのですが、最後の20行目に、推定一日摂取量が過大な見積りなので、むしろこれは摂取量が低いということですね。ですから、私のコメントとしては、ばく露量が低用量というよりも、摂取量が低いと見積もられるとか、そういった文言のほうに20行目の評価の最終の判断とリンクするのかなというのが私のコメントでございます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 ADIを設定せずにMOEでやるということについては、事前に事務局ともお話をしていて、今までの皆さんの議論をお聞きしても、全く異論がないのです。ただ、そこへ至る説明とかにちょっと気になるころがあって、これも教えていただければいいのですけれども、2つありまして、1つは、DL-酒石酸がもともとぶどう酒に存在するとい

うお話もありましたが、これは多分この評価書の中の6ページの最初のほうに書いてあることなのでしょうけれども、その説明は逆にDLは自然にはないみたいに読めるのです。ないとは書いていないけれども、自然にあるのはほとんどLで、一部Dがありますよ的なことが書いてあるだけで、DLがあるとはどこにも書いていないような気がするのです。それとの整合性はどこかで、評価書内で取れているのですかねというのを一つ教えていただきたいことです。もう一つは、ないことになっているというお話。最終製品には残存しないことになっているということだけれども、でも、実際にはさっきの7.9%が残っているとかがそういうように読めないことはないのです。これも評価書の中でないことになっているのは構いませんけれども、ないことになっていて実際にもすぐちょっとしかありませんというふうに評価書の中で読めるようになっているのかどうかを教えていただきたいのです。

○梅村座長 事務局、どうぞ。

○池田評価専門職 ありがとうございます。

まず、中江先生に1つ目に御指摘いただきましたDLの記載に関しましては、6ページで御指摘いただいたとおりですけれども、5行目のところから、L体が基本的に天然に存在する、ワインの熟成中にはD体が少量生成するというところで、LとDが存在するという趣旨で記載されているという認識でございます。

それを踏まえまして、7行目からはDL-酒石酸に関する御説明を御追記いただいているのですけれども、12行目ですと、瓶詰のワイン中に生成する酒石には、DL-酒石酸カルシウムが含まれているというようなこともございますので、ぶどう酒中にDL-酒石酸としては存在するという、L体かD体が少量生成するということも5行目から6行目に書かせていただいていますので、そこはぶどう酒中にDL-酒石酸、D体、L体の等量といえますか、それぞれが存在するというところで整合は取れているのかなと考えます。

2つ目につきましては、机上配付資料2の3ページ目でございます。私の説明が足りなかったのだと思うのですけれども、10行目のところで、最終食品中に残ることを前提に使用はしておらず、低用量のばく露ということで、全くばく露しないというよりは、先ほどおっしゃっていただいたとおり7.9%が残り得ることと、あとはそもそも摂取量推計自体がより少ないだろうということをも2つ記載させていただければと思っております。

以上です。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 後者については分かりました。私が言っていたように、残らないはずだけれどもちょっとはあるよねと。でも、ちょっとだからいいよねということだろうと思いますから、それはそれで評価書の内容で全然問題ないと思います。

1点目の件に関して、今の評価書の6ページの11行目、12行目の件なのですけれども、ここで酒石の話が出てきていますが、DL-酒石酸カルシウムは沈殿したものの中にあるとしか書いていないですね。だから、この前の段階に、ここには書いていないけれども、ワイ

ンの中にもDLがあるよというのが、やはりどこにも書いていないのです。さっきの最初のところはおっしゃったようにというか、私も言ったけれども、書いてあるとおりで、普通はL体で、ワインではちょっとDがありますと。DもLもありますよというのはもちろん書いてありますね。

7行目からは、それとは全く別に、DL-酒石酸はこういうものですよというのが7行目から10行目まで書いてあるわけですね。11、12行目はそれとは別に、ワインで酒石、つまり沈殿しているものの中にはカルシウム塩としてDL-酒石酸カルシウムが含まれます。そこからワインの中にも、液体の中にもという意味ですが、DL-酒石酸もあるのだよと読み取れと言われればそれは読み取れるけれども、それでいいですかというのが私の疑問だったので。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局、それでいいですか。

多田先生、お願いします。

○多田専門委員 多田です。

今のお話とは違う点でのコメントになるのですけれども。

○梅村座長 マイクにもう少し近づいてもらっていいですか。

○多田専門委員 聞こえますでしょうか。

MOEでされるということですが、1点、使用基準に関して、残存しないことという使用基準案ではありませんので、どのレベルでばく露を推定するかというところはちょっと慎重になったほうがいいかなと思いました。

カルシウムを4分の3程度除去する割合での処理ということではあるのですけれども、それは理想的な処理の場合であり、92.1%のカルシウム除去率というのも理想的な除去率であって、実際にどうであるかは、一番いい値で処理できて、残存がそのとおり少なくなるとは限らないかなと思いますので、値としてどこを取るかは少し考える方が良くないかと思いました。

以上です。

○梅村座長 ちょっと聞き取りにくかったのですけれども、分かりましたか。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

聞こえた範囲で、間違えていたら多田先生、御指摘いただければと思います。

机上配付資料2の健康影響評価の評価に当たってのばく露量について、先ほど摂取量のところで御議論いただいた内容だと思うのですけれども、そこについて、92.1%は理論値であるというところを考慮したほうがいいのではないかという御指摘かと理解しました。理論的には92.1%除かれるけれども、実際はそれよりちょっと残るかもしれないということがあるのではないか。また、使用基準上は全てを除去するとはなっていないので、そこら辺を含めて考慮したほうがいいのではないかというような趣旨かと聞こえたのですけれども、いかがでしょうか、多田先生。

○多田専門委員 そのとおりです。

○池田評価専門職 そうしますと、この健康影響評価を記載するときに、そこら辺も言及したほうが良いというご指摘でしょうか。

○梅村座長 多田先生、どうぞ。

○多田専門委員 言及といいますか、今の案ですと 92.1%ということで検討されておりますけれども、その値を書くのかどうかというところは、ちょっと検討されたほうが良いかなと。

○梅村座長 ただ、でも、何か数字を出さないとマージンが取れないので、今回はこの 92.1 を使うけれども、相手側のカルシウム量を過大見積もりしているの、その数字でということなのだと思うのですけれどもね。

○多田専門委員 多めにばく露するということを考えるのであれば、76.3%の除去率ということもあるのではないかなと考えたのですけれども、いかがでしょうか。

○梅村座長 どうでしょう。

先ほどのこれからちょっと調べる業者の中での、川西先生からの御指摘ではないですけれども、4分の3を入れるとかいうようなことが常識的な範囲であれば、ほぼこの数字ぐらいに落ちるわけですね。ただ、相手のカルシウム量を最大見積もりしているの、出てきた数字自体は随分過大見積もりになっているという認識なのですね。それで MOE を取って十分なマージンが取れば良いだろうという考え方です。

まだ少しいろいろな御意見もあるのだらうと思うのですけれども、ここはまだ最後の健康影響評価の骨格を今ちょうど皆さんにお話ししていただいて、骨格というか、骨格は MOE でいいのですけれども、その説明文のところをどこまで書き込むかというあたりですね。いろいろ御意見を頂きましたので、このあたりを一度事務局で引き取らせていただいて、案をつくる形になると思うのですが、そうですよね、事務局。

○池田評価専門職 池田でございます。

ありがとうございます。今いただいた内容も含め、骨格としては先ほど御議論いただいたばく露マージンの評価でつくらせていただいて、そこにどのように付記するかを、頂いた御意見を反映させていただきたいと思います。

また少し戻ってしまつて恐縮ですけれども、中江先生から頂いた 6 ページの DL の記載につきましては、品目の概要の担当の多田先生と伊藤裕才先生とも相談して考えたいと思いますが、伊藤先生よろしいですか。

○梅村座長 伊藤裕才先生、お願いします。

○伊藤裕才専門委員 机上配付資料 2 の「(1) 本品目の特徴」のところですが、9 行目がちょっと分かりにくいというか、「本品目の解離成分である DL-酒石酸」と書いてあるのですけれども、これはまるで DL-酒石酸という一体型のような印象を与えて、これは D-酒石酸と L-酒石酸に分かれてしまうのですが、これを読んでいると DL がいつも合体して動いているかのように感じるの、こういうところを修文すると分かりやすくなる

かなと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

机上配付資料は机上配付資料なのですが、健康影響評価のほうの文章にどれがどう反映されていくかというのはこれからの話でもあるのですが、いろいろな御意見を伺って、とりあえずは事務局のほうでたたき台みたいなものを作らせていただいて、皆さんの御意見を伺うという形でよろしいですか。基本は MOE でいくということですね。そこは大きなところで、まだ微妙に本当に何%でいくかというのは、今、多田先生からもコメントを頂きましたけれども、今のところでは、最高で除去されるところの数字を使って出していこうとは思いますが、それらも含めて全体でまた皆さんから御意見を頂いて、つくっていこうと思いますが、いかがでしょうか。それでよろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、まず、今日は DL-酒石酸についての調査審議はこれまでにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。本日の審議で修正、追加があった点も含めて、次回以降の引き続きの調査審議と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。

それでは、事務局から今後の進め方について説明してください。

○池田評価専門職 ありがとうございます。

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ので、引き続き、よろしく願いいたします。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

時間もあるのですが、議事（3）まで少しだけ進めさせていただければと思いますので、ここで少し休憩を入れたいと思います。今、28 分ぐらいなので、35 分まで休憩を取りたいと思います。

（休 憩）

○梅村座長 それでは、再開いたします。

議事（3）亜硫酸水素アンモニウム水に係る食品健康影響評価についてです。事務局から説明してください。

○池田評価専門職 ありがとうございます。事務局、池田でございます。

議事（3）の亜硫酸水素アンモニウム水につきまして御確認いただきたいと思います。資料 3-2 を準備いただけますでしょうか。こちらは初めて御審議いただくものでして、亜硫酸水素アンモニウム水となっております。

4 ページをお開きください。2 行目「1. 用途」でございますけれども、酸化防止剤、発酵助成剤、保存料。

5 行目「2. 名称等」、亜硫酸水素アンモニウム水でして、8 行目のとおり、主たる有効成分として亜硫酸水素アンモニウムとなっております。後ほど定義のところが出てきます。

「3. 分子式及び構造式」、「4. 分子量」につきましては記載のとおりでして、24 行目「5. 性状等」につきましては、27 行目のとおり、定義として「亜硫酸水素アンモニウムを主成分とする水溶液である」。また、含量として「本品は、二酸化硫黄 8.0%以上及びアンモニア 2.14%以上を含む」としてございます。

31 行目、四角囲み、伊藤裕才専門委員のコメントでございますけれども、濃度について示されておりませんということで、概要書に基づき含量という形で記載を追記させていただいて、修文済みでございます。

また、5 ページ、多田専門委員からもコメントを頂いておりますので、後ほど御確認をお願いいたします。

同ページの 7 行目「7. 安定性」、「指定等要請者は」の文章ですけれども、9 行目「亜硫酸水素アンモニウムから解離した亜硫酸水素イオン及びアンモニウムイオンのうち、亜硫酸水素イオンは、水中で二酸化硫黄と平衡状態にあり、酸性条件ではその平衡は二酸化硫黄の側に大きく傾いているとしている」と記載させていただいております。こちらにつきましても、13 行目、伊藤裕才専門委員からのコメントに基づきまして、内容を追記させていただきつつ、概要書の内容も踏まえまして、このような記載とさせていただいております。多田専門委員からもコメントを頂いておりますので、後ほど御確認をお願いいたします。

また、同じページの 15 行目「8. 起源又は発見の経緯等」でございます。19 行目からそれぞれの役割を記載させていただいておりますけれども、アンモニウムイオンに関しましては、遊離アミノ態窒素の一種として酵母が直接資化できる栄養源となり、円滑な果汁の発酵を促進する。一方、二酸化硫黄に関しましては、果汁の酸化を防ぐ役割ですとか、果汁中では水と反応して二酸化硫黄と亜硫酸水素イオンの形を取りまして、主に二酸化硫黄が果汁の発酵に好ましくない有害微生物の発生及び増殖を抑制する効果を持つというふうにさせていただいております。

また、6 ページの 4 行目のとおり、こちら伊藤裕才専門委員からのコメントに基づき追記をさせていただいております。多田専門委員からもコメントを頂いておりますので、後ほど御確認をお願いいたします。

続きまして、同じページの 6 行目「9. 我が国及び諸外国等における使用状況」、「(1) 我が国における使用状況」でございますけれども、我が国において亜硫酸水素アンモニウム水は添加物として指定されておられません。

16 行目「(2) 諸外国等における使用状況」、「① コーデックス委員会」、亜硫酸水素アンモニウム水は、GSFA のリストに記載されておられません。

次に、7 ページ、5 行目「② 米国における使用状況」に関しまして、GRAS 物質のり

ストには収載されていないのですけれども、8行目「指定等要請者は」の文章ですが、「2005年より自国の醸造規則を満たしたワインの流通を相手国が認めるとする2国間協定がEUとアメリカで結ばれているため、EU域内からの輸入ワインについては亜硫酸水素アンモニウムをEUの醸造規則を遵守して使用したワインもアメリカ国内で流通できることとなっている」と説明しております。

14行目「③ EUにおける使用状況」ですけれども、食品添加物としては指定されておりませんが、先ほどのとおり、17行目、醸造規則におきまして、亜硫酸水素アンモニウムは、アルコール発酵の目的に限ってブドウや発酵中の果汁及びマストに0.2g/L以下の量で使用できるとさえております。

次に8ページ、1行目「10. 我が国及び国際機関等における評価」、「(1) 我が国における評価」です。15行目、29行目のとおり、過去の評価書を引用させていただいているのですけれども、アンモニウムイオンにつきまして、それぞれ同様の記載がされているところです。

次に9ページ、6行目「(2) 国際機関等における評価」、「① JECFAにおける評価」です。9ページに記載はあるのですけれども、11行目の1973年、14行目の1986年、17行目の1998年、25行目の2008年のとおり評価はされているところなのですが、12行目、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類グループとしてのADIを二酸化硫黄として0.7mg/kg体重/日と設定されております。また、それぞれの評価年度によって亜硫酸塩類の範囲が違っており、全て脚注で示させていただいておりますが、いずれも8行目のとおり、亜硫酸水素アンモニウム水の安全性評価は確認できておりません。

26行目、2008年の評価で暴露評価が行われておりまして、一般集団ではADIの範囲ではあるが、高摂取者ではADIを超過しているとされております。この点につきましては指摘が幾つかされておりまして、幾つかの推計が一日のみの摂取量調査結果に基づいており、まれに摂取する食品について過大推計となることが知られていること、国ごとに食品への使用方法が異なることが指摘されておりまして、ADIを超過しないよう代替の保存方法に対する研究の推奨であるとか食品への使用量の減少等を考慮すべきというような評価がされているところです。

次に、10ページでございます。8行目「③ 欧州における評価」ですけれども、亜硫酸水素アンモニウム水の安全性評価は確認できませんでした。

ただ、14行目ですけれども、EFSAの専門家パネルのほうで再評価を2016年に行っておりまして、15行目、現行の二酸化硫黄及び亜硫酸塩類としてのグループADI、0.7mg/kg体重/日を適当なものとして維持するが、データベースが改善されるまでの暫定的なもののみなすことが望ましいと結論づけられています。

最後に、21行目「11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要」ですけれども、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされまして、25行目、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の要請がなされたものでして、27行目、厚生労働省は、

評価結果の通知を受けた後に、表 1 のように使用基準を設定し、指定及び規格基準の設定の可否等について検討するとしておりまして、同じページの 32 行目、表 1 のとおり使用基準案が提示されております。読み上げます。「ぶどう酒の製造に用いる果汁及びぶどう酒（発酵が終了したものを除く。）以外に使用してはならない」。こちらは EU の醸造規則に倣ったものでして、おめくりいただきまして 11 ページ、使用量につきましても EU 規則と同様に、1L につき 0.2g 以下でなければならないとされておりまして、最終的な二酸化硫黄としてはということで、こちらはほかの既にある亜硫酸塩類の使用基準案と同様の記載ですけれども、二酸化硫黄としては 1kg につき 0.35g 以上残存しないように使用しなければならないという使用基準を今のところ案として提示されているところでございます。

事務局からは以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、この概要のところ、多田先生と伊藤裕才先生からのコメントを確認していただきたいのですが、4 ページ、伊藤裕才先生からコメントを頂いていますが、御説明いただけますか。

○伊藤裕才専門委員 これはもともとの評価書案に濃度、含量が入っていなかったもので、それでは全然分からないので、概要書からそれを引っ張り出してきて、追記をお願いしたわけです。

○梅村座長 この記載でよろしいですか。

○伊藤裕才専門委員 結構です。

○梅村座長 多田先生、いかがでしょうか。

○多田専門委員 結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

引き続き、安定性のところですかね。伊藤裕才先生、お願いします。

○伊藤裕才専門委員 もともとの案では、液中で二酸化硫黄とアンモニウム硫黄に解離と書いてあったのですが、解離というのは塩が解離することなので、二酸化硫黄は塩ではないので、ここはおかしいということで指摘しました。

この添加物は、そもそもの本体は二酸化硫黄という気体で、それをアンモニア水に吹き込んで、亜硫酸水素イオンとアンモニウムイオンにしているというものです。ですから、主成分が亜硫酸水素アンモニウムと書いているのですから、それを踏まえて亜硫酸水素イオンとアンモニウムイオンに解離と書いたほうが読者に分かりやすいと。その上で、亜硫酸水素イオンは二酸化硫黄と平衡状態にあるということを追記するといいいのではとしました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

多田先生、よろしいでしょうか。

○多田専門委員 多田です。

ちょっと文言の部分で御提案させていただいて、それを反映させていただいたので、大丈夫です。

○梅村座長 ありがとうございます。

このまま最後まで行ってしまいますけれども、その後、ほかの先生方からもコメントを頂ければと思います。

あとは起源のところ、伊藤裕才先生、お願いします。

○伊藤裕才専門委員 この評価書案に、なぜこの添加物を添加するのかということが書いていなかった、その部分の追記をお願いしました。概要書に、アンモニウムイオンは酵母の栄養源になって、二酸化硫黄は保存料とか酸化防止に使われているのだということが書いてあったので、それをそのまま持ってきて付け加えました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

多田先生、結構でしょうか。

○多田専門委員 はい。大丈夫です。

○梅村座長 ここまでかしら。ここの概要のところなのですが、今、伊藤裕才先生と多田先生に御説明いただいて、先生たちの御指摘に沿って書き換えられているということにはなっているのですが、何かこの部分について御質問等はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、始まった途端に何なのですかけれども、一応、亜硫酸水素アンモニウム水に係る健康影響評価についての議論は、もう時間も来ていますし、これまでにしたいと思いません。ちょっと入ったというところが大きな意義があるところ、次回以降、引き続きの審議としたいと思いますが、いかがでしょうか。

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。

○池田評価専門職 ありがとうございます。

内容につきましては、頂いたとおりの修正がされておりますので、こちらをそのまま反映させていただいて、次回以降に続きを御審議いただきたいと思えます。よろしく申し上げます。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、今日、全般を通じてでも結構なのですかけれども、何かございましたら、お願いいたします。

Web の会議は大変ですね。皆さん、どうもありがとうございます。よろしいですかね。特になければ、本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了いたします。

事務局から次回の予定等について何かありますか。

○川嶋課長補佐 次回については、日程等が決まり次第、御連絡させていただきます。

以上です。

○梅村座長 それでは、長い時間、本当にありがとうございました。

以上をもちまして、第 176 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。