

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 99 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 9 月 27 日（火） 14：00～16：21

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) *Chryseobacterium proteolyticum* 9670 株を利用して生産されたプロテイングルタミンナーゼに係る食品健康影響評価について
- (2) *trans*-2-ペンテナールに係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

今井田座長、石塚専門委員、伊藤専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、久保田専門委員、塚本専門委員、中江専門委員、林専門委員、三森専門委員、森田専門委員、山添専門委員、山田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、畑江委員、廣瀬委員

(専門参考人)

宇理須厚雄（藤田保健衛生大学）

手島玲子（国立医薬品食品衛生研究所）

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、角井課長補佐、中矢係長、伊藤係員、藤田技術参与

5. 配布資料

- | | |
|--------|--|
| 資料 1-1 | 平成 22 年 6 月 28 日付け「食品健康影響に係る補足説明資料の提出依頼についてープロテイングルタミンナーゼの提出依頼補足資料」（府食第 493 号）に対する回答 |
| 資料 1-2 | 添加物評価書「 <i>Chryseobacterium proteolyticum</i> 9670 株を利用して生産されたプロテイングルタミンナーゼ」（案） |
| 資料 2-1 | <i>trans</i> -2-ペンテナールの食品健康影響評価に係る補足資料 |

資料 2-2 添加物評価書「*trans-2-ペンテナール*」（案）

参考資料 2-1 前回審議時の添加物評価書「*trans-2-ペンテナール*」（案）における「遺伝毒性のまとめ」の項の記載内容

6. 議事内容

○今井田座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 99 回添加物専門調査会を開催いたします。

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

本日は、13名の専門委員に御出席いただいております。

また、本日は、専門参考人といたしまして藤田保健衛生大学の宇理須厚雄先生、それから国立医薬品食品衛生研究所の手島玲子先生に御出席いただいております。宇理須先生、手島先生、よろしくお願いたします。

なお、井上専門委員と頭金専門委員は御都合により欠席との連絡をいただいております。

また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席でございます。

お手元に第 99 回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますので、ごらんいただきたいと思ひます。

では、議事に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは資料の御確認をお願いいたします。

お手元に議事次第と、それから座席表、専門委員名簿がございます。議事次第の「4.」に配布資料の一覧を記載させていただいておりますので、御参照いただければと思ひます。資料 1-1 が「平成 22 年 6 月 28 日付け「食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について—プロテイングルタミンナーゼの提出依頼補足資料」に対する回答」、資料 1-2 「添加物評価書「*Chryseobacterium proteolyticum* 9670 株を利用して生産されたプロテイングルタミンナーゼ」（案）」、資料 2-1 「*trans-2-ペンテナール*の食品健康影響評価に係る補足資料」、資料 2-2 「添加物評価書「*trans-2-ペンテナール*」（案）」。それから、参考資料 2-1 としまして、「前回審議時の添加物評価書「*trans-2-ペンテナール*」（案）における「遺伝毒性のまとめ」の項の記載内容」でございます。

資料の過不足等ございましたら、事務局に随時御指示いただければと思ひます。

なお、以上申し上げました資料以外で専門委員等のお手元にあるものにつきましては、大部になりますこと等から傍聴の方にはお配りしておりません。調査審議中に引用されたもので公表のものにつきましては、専門調査会終了後、事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴の方の中で必要とされる方は、この専門調査会終了後に事務局までお申し出いただければと思ひます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

それでは、議事の（１）に入ります。議事の（１） *Chryseobacterium proteolyticum* 9670 株を利用して生産されたプロテイングルタミナーゼに係る食品健康影響評価について、でございます。

それでは、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、説明させていただきます。

まず、中身の御説明に入る前に、本添加物の指定等を要請した企業から、今般の提出資料の一部につきまして、いわゆるノウハウに該当することから非公開とするよう要望がありましたので、お伝えいたします。本日お配りしております資料 1-1 の 7 ページ以降に、今回の回答において作成・提出された資料の一覧がございます。こちらの資料 I、ごらんいただきますと網掛けになっている部分が何か所かそれぞれのページでございます。それから資料 II、表題が「改良製造法の工程」という資料ですけれども、こちらも網掛けの部分が 4 か所ほどあるかと思えます。それから、資料 IX、「AFSSA Letter 2010-SA-0016 における安全マージンの算出について」の中でも、後ろのほうですけれども 5 ページに何か所か網掛けが、ちょっと薄いですが、これらがそうしたものに該当するというところでございまして、先生方におかれましては、これら該当箇所につきましてちょっと不便で恐縮でございますけれども、御発言を差し控えていただきますようお願い申し上げます。

それでは、中身について説明させていただきます。

まず、資料 1-1 をお出しいただければと思います。資料 1-1 の 1 ページでございます。平成 22 年 6 月 28 日付けの補足資料要求に対する回答ということでございます。

まず「補足資料要求 1」でございます。要求の内容は、本品目に含有される 24 kDa 夾雑たん白質の除去・低減の可能性について考察すること、ということでございました。

回答の概要は、「1.」とありまして、24 kDa 夾雑たん白質は、塩類の 8%以上の添加による塩析工程の導入によりほぼ除去・低減されることが判明した。本塩析工程を導入することにより、24 kDa 夾雑たん白質をほぼ除去・低減できる改良製造法を確立した、とのことです。

それから「2.」とありまして、改良製造法により実機生産した試作製剤 3 ロット中のたん白質は、SDS-PAGE の結果、プロテイングルタミナーゼたん白質（有効成分）がそのほとんどを占めていると考えられた。サンドイッチ ELISA 法により定量された同試作製剤 3 ロット中の 24 kDa 夾雑たん白質含量はそれぞれ 0.2、1.8 及び 1.3 ppm であったとのことでした。

詳細が下のほうにございます。まず、「1）」ですが、精製 24 kDa 夾雑たん白質水溶液に塩類を 2~10%になるように添加し、生じた沈殿物を除去して得られた上清中のたん白質濃度を測定したところ、塩類を 8%以上添加した溶液の遠心上清中からは 24 kDa 夾雑たん白質が検出されないことが、吸光度の測定によるたん白質の定量及び SDS-PAGE で示されたと。それでは、有効成分は大丈夫なのかということで、実機生産本品から取り

出して精製した有効成分水溶液に塩類を 6~10%になるように添加し、同様の実験を行ったところ、有効成分は、塩類を 10%添加する塩析処理によってもほとんど沈殿せず、有効成分上清画分には、未処理時の酵素活性の 90%以上が回収されていたということでございます。

「2）」、本性質を利用して、塩類を 8~10%添加する塩析工程を、作業性を考慮して「除菌ろ過」工程と「脱塩・濃縮」工程との間に組み入れ、改良製造法を設計したと。

「3）」、改良製造法により、塩析工程直前の除菌ろ過工程まで、有効成分の工程収率がほぼ同一の、適正な管理下で製造されたものとみなすことができるロットを用いて実機生産した試作製剤については、SDS-PAGE により 24 kDa 夾雑たん白質がほぼ除去・低減されていることが確認され、本試作製剤中のたん白質に対して有効成分の割合がそのほとんどを占めていると考えられた、ということでございます。

「4）」、24 kDa 夾雑たん白質を高感度で定量するため、抗 24 kDa 夾雑たん白質ポリクローナル抗体を用いたサンドイッチ ELISA 法を確立したということでございます。

「5）」、それによりまして、改良製造法による試作製剤 3 ロット中の 24 kDa 夾雑たん白質を定量したところ、それぞれ 0.2、1.8、1.3 ppm であったと。一方、従来製造法による試作製剤 6 ロット中の 24 kDa 夾雑たん白質についても定量したところ、うち 4 ロットで約 400 ppm、ほかの 2 ロットで 17.2 ppm 及び 6.0 ppm であったと。改良製造法による試作製剤中の 24 kDa 夾雑たん白質は、従来製造法試作製剤の約 200 分の 1 のレベルまで低減されていたということでございます。

より詳細な内容につきましては、先ほどのファイルの資料 I と II のほうに記載、報告されてございます。

それから次に「補足資料要求 2」にまいります。要求の内容は、24 kDa 夾雑たん白質とホモロジーの高いたん白質の食経験の可能性について考察すること、ということございました。

回答としまして、まず「1.」、市販の食品中の抗 24 kDa 夾雑たん白質抗体が認識する物質をサンドイッチ ELISA 法により測定したところ、生鮮食品については、肉類及び魚類では試験したサンプル 10 点のすべてから検出、野菜類では試験したサンプル 6 点のうち 1 点（キュウリ）からのみ検出、果物類では試験したサンプル 6 点のすべてから検出されなかったということでございます。加工食品については、固形・ペースト状、液状にかかわらず、試験したサンプル 12 点のすべてから検出されなかったということでございます。

「2.」としまして、本生産菌並びに同属の菌株で分離源が食品であるかまたは食経験の可能性のある 6 種の合計 7 株の培養上清につきまして、抗 24 kDa 夾雑たん白質抗体が認識する物質をサンドイッチ ELISA 法により測定したところ、チーズ製造用プロテアーゼの生産菌として使用されたとの報告のある菌株の培養上清中から抗 24 kDa 夾雑たん白質抗体が認識する物質が検出されたということでございます。

「3.」としまして、したがって、肉類及び魚介類といった生鮮食品及び分離菌が食品で食経験の可能性のある類縁菌の一部の培養液中には、24 kDa 夾雑たん白質と構造上ホモロジーのある物質が存在する可能性が示唆された、ということでございます。

詳細につきまして「1）」以降ですけれども、ほぼ重複でございますので説明は省略させていただきます。より詳細な内容につきましては先ほどのファイルの資料Ⅲに記載・報告されています。

それから次に3ページにまいりまして、「補足資料要求3」でございます。要求の内容は、24 kDa 夾雑たん白質の消化管吸収の可能性について考察すること、ということでございます。

回答としまして、まず「1.」ですが、ラットを用いた精製 24 kDa 夾雑たん白質の吸収試験を実施したと。24 kDa 夾雑たん白質の定量はサンドイッチ ELISA 法により行ったということにして、24 kDa 夾雑たん白質 4 mg/kg 体重を単回経口投与したラットの血漿中では、投与 30 分後から 24 時間後まで、測定した計 30 匹すべてにおいて、24 kDa 夾雑たん白質は検出限界値未満であったと。一方、24 kDa 夾雑たん白質 4 mg/kg 体重を単回静脈内投与したラットの血漿中では、投与 5 分後に、投与量とほぼ一致する量に相当する濃度の 24 kDa 夾雑たん白質が検出されたということでございます。

「2.」、24 kDa 夾雑たん白質を経口投与したラットの投与後 24 時間尿及び糞便、それから投与 24 時間後の腸内容物中の 24 kDa 夾雑たん白質を定量した結果、経口投与された 24 kDa 夾雑たん白質は体内にほとんど吸収されずに糞便中に排泄されたか、腸内にとどまっていたと考えられたということです。

「3.」、仮に経口投与した 24 kDa 夾雑たん白質が吸収され、血中に移行し、その血漿中濃度が、実際にはすべて検出限界値未満でしたけれども、測定したすべての時間帯で検出限界値であったと仮定した場合、その吸収率は、血漿中濃度と投与後 24 時間の AUC を用いると、0.0021%と算出されるということでございます。より詳細には先ほどのファイルの資料Ⅳ、Ⅴ、Ⅵに記載・報告されているところでございます。

詳細は以下のとおりということですが、おおむね重複でございますので、説明ははしよらせていただきますけれども。1点、「1）」の3行目からですけれども、用量を 4 mg/kg 体重としたことについてでございます。これは 90 日間反復投与毒性試験での原液の最高用量中に含まれる 24 kDa 夾雑たん白質の量であるという説明でございました。

それから、5ページの「補足資料要求4」にまいります。内容は上記1～3に関連し、評価に有益な資料があれば、併せて整理すること、ということでございます。

回答ですけれども、直接は関連しないが、諸外国での認可状況として、AFSSA による審査でプロテイングルタミナーゼ製剤の使用認可申請を認める決定が下されたこと、それから *Chryseobacterium* 属の新菌種についてまとめた資料を報告・提出してきております。

まず「1.」でございます。AFSSA は *Chryseobacterium proteolyticum* 由来プロテイングルタミナーゼの使用認可申請に対し、2010年5月4日、「この申請を認める」決定

を下している。これを受け、2011年1月5日にフランスのポジティブリストに同菌株由来プロテイングルタミナーゼを収載するための改定がなされ、1月13日に官報告示されたとのことでございます。

それから「2.」としまして、AFFSAの評価においては、安全マージンとして2,200が採用されたということでございます。これはフランスにおける食品摂取量統計値から算出した製剤のEDI、TOS換算で0.021~0.042 mgTOS/kg 体重/日、それからたん白質摂取量統計値から算出したEDI、TOS換算値0.004~0.007 mgTOS/kg 体重/日、それにBudjet法に基づき算出した製剤EDI、TOS換算値0.04 mgTOS/kg 体重/日のうち、最も高く推計されました0.042 mgTOS/kg 体重/日と、それからNOAELのTOS換算値92.89 mgTOS/体重/日から計算された安全マージンであるということでございます。

注が下のほうに2つございます。まず「注1」に書いてありますが、これは日本の今回の申請と異なる点についてやや詳しく説明をいただいております。まず、フランスの申請においては、対象食品へのプロテイングルタミナーゼ「製剤」の添加率を0.09%としたということでございます。一方、日本における今回の申請においては対象食品へのプロテイングルタミナーゼ「本品」の添加率を0.02%としているということでございます。

上から5行目ですけれども、「フランスにおける対象食品中のたん白質量を求めることは困難であったため、過大となるが対象食品に直接0.09%を乗じてEDIを求めた。」というふうに書かれてございます。先ほどのファイルの中の資料IX番というものにこの内容が詳しく記載されているのですけれども、それによりますと、各食品群の10%にプロテイングルタミナーゼ製剤が使用されていると想定、というふうに言われていますので、この記載では十分な説明ではございません。「0.09%」に更に「10%」ということでございますので、事実上、「0.009%」の添加率として計算がなされているということでございます。他方、我が国への申請におきましては、固形食品に基本的に「0.02%」が用いられておりますので、それよりも低い見積りがなされているということかと思えます。

それから、「注2」でございます。フランス申請においては、プロテイングルタミナーゼ製剤中のTOS含有率を3.5%としたと。一方、日本における今回の申請においては、プロテイングルタミナーゼ本品中のTOS含有率を4.6%とした、ということでございます。

それから、ほかにも細かい点で日本の場合とフランスの場合とで違いがございまして、ちょっと飛びますけれども、評価書案、資料1-2をちょっとお出しいただきたいのですけれども。こちらの27ページをちょっとごらんいただきたいのですが。こちら指定等要請者のほうから出されてきた数字をそのまま転記しておりますけれども、こちら我が国の摂取量調査ベースの各食品群にさっきの0.02%または液状食品につきましては0.001%を掛けて算出がなされておりますけれども、一番右下、0.062 mgTOS/kg 体重/日という数字になってございます。これよりも、フランスの場合は0.042 mgTOS/kg 体重/日ということでございますので、若干少なく推計がなされているということでございます。

それから、資料1-1の7ページのほうにまいりまして「3.」ですけれども、このほか

2010年3月6日以降、新たに6種の新菌種が報告されているということでありまして、分離源はアトランティックサーモン、永久凍土、湖、土壌、小川、森林土壌であったということでございます。

以上が、補足資料要求に対する回答の概要説明でございます。

次に、関連の記載、評価書案のほうではどうなったのかということをお説明いたします。資料1-2の3ページをごらんいただきたいと思っております。まず中身を御説明する前に、これまでの経緯でございますけれども、3ページの上のほうに「審議の経緯」がございます。繰返しになりますけれども、6行目、7行目、それから10行目をごらんいただきますとわかりますように、2008年7月、8月、それから2010年6月に既に3回御審議をいただいております。結果、食品健康影響評価の前まで一通り目を通していただいているということでございます。

その結果、11行目にありますように、2010年6月28日に補足資料の提出依頼が出されまして、12行目ですけれども、今回2011年9月6日に補足資料をいただいたということで、それが、ただいま説明させていただいた資料1-1ということでございます。

この評価書案にそれではどのように反映したかということでございますけれども、まず資料1-2の7ページをごらんいただきたいと思っております。こちらの前のページから品目概要の3の(2)ということで、製造方法についての説明がございますけれども、7ページの2行目から4行目にかけてですが、先ほどの「補足資料要求1」に対する回答を踏まえ、「更に、指定等要請者は、後述の約24 kDa 夾雑たん白質を低減するために、除菌ろ過工程と脱塩・濃縮工程との間に塩析工程を導入した改良製造法を確立したとしている。」と追記しております。

それから、その下の20行目から25行目でございますが、「更に、指定等要請者は、上述の改良製造法によって、実生産スケールで製造された本品目の試作製剤（ロットPGI0951331R、PGJ0550631R及びPGJ0553031R）中の24 kDa 夾雑たん白質の含量は、0.2、1.8及び1.3 ppm、本品目中含量は0.4、3.6及び2.6 ppmと推定される。）まで低減されたとしている。」という文章を追記させていただいております。

続きまして、飛びますけれども、19ページから20ページにかけてでございます。ちょっと順番入れ替わっておりますけれども、まず20ページの「d. 24 kDa 夾雑たん白質と構造上ホモロジーのある物質の食経験の可能性」ということで、こちら先ほど御説明しました「補足資料要求2」への回答を踏まえて追記しております。読み上げますと、「指定等要請者の報告によれば、国内の市販食品各種を試料として、抗24 kDa 夾雑たん白質ポリクローナル抗体が認識する物質をサンドイッチ ELISA 法により測定する試験が実施されている。その結果、生鮮食品については、肉類及び魚類では試験した10検体すべてから検出され、野菜類では試験した6検体のうちの1検体（きゅうり）のみから検出され、果物類では試験した6検体のすべてから検出されなかった。加工食品については試験した12検体のすべてから検出されなかった。また、指定等要請者の報告によれば、本

生産菌株及びそれと同属の菌株であって分離源が食品であるか又は食経験の可能性のある 6 種の合計 7 株の培養上清を試料として、抗 24 kDa 夾雑たん白質ポリクローナル抗体が認識する物質をサンドイッチ ELISA 法により測定する試験が実施されている。その結果、チーズ製造用のプロテアーゼの生産菌株として使用されたとの報告のある *Chryseobacterium balustinum* の培養上清中から検出されている。以上より、指定等要請者は、肉類及び魚類といった生鮮食品中並びに分離源が食品で食経験の可能性のある類縁菌の一部の培養上清中に、24 kDa 夾雑たん白質と構造上ホモロジーのある物質の食経験の可能性が示唆されたとしている。」。

それから、ちょっと前のページに行きますけれども、19 ページの下の 32 行目、「c. 24 kDa 夾雑たん白質の消化管吸収の可能性」ということで、こちらは先ほど御説明いたしました「補足資料要求 3」への回答内容を反映させていただいたものでございます。読み上げますと、「指定等要請者委託試験報告（2010）によれば、7 週齢の SD ラット（各投与・時間群雄 5 匹）に 24 kDa 夾雑たん白質（4 mg/kg 体重）を単回経口投与または単回静脈内投与し、投与 5、15 若しくは 30 分後又は 1、2、4、8 若しくは 24 時間後の血漿、投与後 24 時間尿及び糞便並びに投与 24 時間後の腸管内容物中の 24 kDa 夾雑たん白質をこの 24 kDa 夾雑たん白質ポリクローナル抗体を用いたサンドイッチ ELISA 法により測定する試験が実施されている。その結果、経口投与群では、投与 30 分後から 24 時間後まで測定した全動物のいずれにおいても血漿中 24 kDa 夾雑たん白質濃度は検出下限値（0.1 ng/mL）未満であったとされている。一方、静脈内投与群では、血漿中 24 kDa 夾雑たん白質濃度は、投与 5 分後には 122 µg/mL であったが、時間の経過とともに速やかに低下し、投与 24 時間後には 0.068 µg/mL であったとされている。経口投与群の投与後 24 時間尿及び糞便並びに投与 24 時間後の腸管内容物中の 24 kDa 夾雑たん白質は 0.0003 mg 未満、1.233 mg 及び 0.092 mg であり、それぞれ投与量（1.074 mg）の 0.028%未満、115%及び 8.6%であったとされている。以上より指定等要請者は、24 kDa 夾雑たん白質は体内にほとんど吸収されずに糞便中に排泄されると推定している。」と、こう追記させていただきました。

それから、今のところは「アレルゲン性」ですけれども、20 ページの 28 行目から 38 行目に全体のまとめ文を新たに入れさせていただいております。これについては後ほど御説明を差し上げたいと思います。

それから次に、22 ページのほうをごらんいただきたいと思います。こちらの 9 行目から 11 行目が先ほどの「補足資料要求 4」への回答を反映させていただいたものです。

「なお、フランスにおいては、2010 年 5 月、AFSSA が本品目に係る製剤について安全性評価を行った結果、指定等要請者の申請した使用条件において消費者に安全性上のリスクを生じないと評価している。」ということでございます。

それから、21 ページの 26 行目から 35 行目にかけて、一日摂取量の推計等の後段の文章を追記、修正させていただいておりますけれども、これについても後ほど説明させ

ていただきたいと思ひます。

以上、補足資料要求に対する要請者の回答の内容と、それからそれを評価書案にどのように反映させていただいたかについての概要でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

これは我々食品安全委員会添加物専門調査会が 2010 年 6 月に出した補足資料要求についての回答が返ってきたということです。補足資料要求は 4 点ありますけれども、それぞれについて確認をしていきたいと思ひます。

まず、「補足資料要求 1」ですね。「本品目に含有される約 24 kDa の夾雑たん白質の除去・低減の可能性について考察すること。」ということで、先ほど説明がありましたように、塩析工程を導入することによりまして、この 24 kDa 夾雑たん白質をほぼ除去・低減できるという、そういう改良製造法を確立したということでございます。

この点についてですけれども、まず久保田先生、評価書の「評価対象品目の概要」のところへの追記を含めて何かコメントございますでしょうか。

○久保田専門委員 このように低減されたということで、このまま私は受け取ってよろしいのではないかとと思っております。

○今井田座長 はい、ありがとうございます。

では、次にアレルギー性についてですけれども、宇理須先生、アレルギー性の懸念を低くする証拠というふうにとらえていかどうかということですが、コメントございましたらお願いします。

○宇理須専門参考人 宇理須でございます。よろしく申し上げます。

いわゆるアレルギーという場合に、感作を起こすかというステージと、それからもう 1 つは症状を惹起するかというステージに分けて考えるわけですが、感作に関しましては閾値というものを決めるのは非常に難しいと。微量でも長期にわたれば感作を起こすというようなことで、感作を保証する、担保するという値というのは余り出ていないのですけれども、惹起に関しましては、これもまだまだ十分なエビデンスがあるとは言えないのですけれども、日本では、食品の表示の場合に、一応 10 µg、10 ppm ですかね、そういったようなものを一つ参考にしてはいるのです。もちろんそこは十分なエビデンスがあるとは言いませんけれども、そういうものを参考にしてはいると。そういったようなことから、これが 0.2 ppm だとか 1.8 ppm だとか、そういったようなレベルまで下がっているというようなことは意味があることではないかというふうに理解しておりますけれども。

○今井田座長 ありがとうございます。

手島先生、いかがでしょうか。

○手島専門参考人 私も同様に、前回に比べて 200 分の 1 まで低減化されたということで、ここまで低減化されれば、ほぼ安全な領域まで低減化されているというふうに考えます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、今のアレルギー性のことについて皆さん御質問等あれば。よろしいですか。

では、森田先生のほうから、先生の御担当のアレルギー性のところに関しまして、コメントをお願いします。

○森田専門委員 今回はもちろん食経験のないものということで、特に色々なことが報告されているわけではありません。16 ページに前回も見ていただいたとは思いますが、現時点で本品目そのものがアレルギー性を有するという知見はなく、またその製造工程において製造者等に何か問題が起こったというようなこともなかったということが、最初の評価書案から書かれていたと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、山添先生、このアレルギー性の件その他全般に関しまして、「補足資料要求 1」に関してコメントありましたらお願いします。

○山添専門委員 低減の率が非常に大きいことと、それからこのたん白がほとんど吸収されないでそのまま糞中に出ていくということをほぼ明確にされていますので、アレルギー性の問題が起こる確率はかなり減った、というか非常に減ったというふうに判断します。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、皆さんに意見を聞いているのですけれども、三森先生、前回のこの専門調査会の審議の際に、この夾雑たん白質の除去のことについて少しコメントされていたと思うのですけれども、何か追加のコメント等ございますか。

○三森専門委員 私も今までの委員の先生方がおっしゃっているように、夾雑物はかなり低減されているのではないかと思いますので、更なるコメントはございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、この「補足資料要求 1」についてですけれども、この回答でいいということによろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

はい、ありがとうございます。

では、この「補足資料要求 1」に関しましては要求を満たした回答を得られていると判断させていただきます。

では、「補足資料要求 2」のほうに入ります。「24 kDa 夾雑たん白質とホモロジーの高いたん白質の食経験の可能性について考察すること。」についてです。

これに関しましては、肉類とか魚類といった生鮮食品、分離源が食品である食経験の可能性のある類縁菌の一部の培養液中には、この 24 kDa 夾雑たん白質と構造上ホモロジーのある物質が存在する可能性が示唆されたということでございます。

これに関しましては、宇理須先生、アレルギー性の懸念を低くする証拠の一つとなり得るかどうかという点に関しましていかがでしょうか。

○宇理須専門参考人 宇理須ですけれども、食経験があるという断定は難しいのではないかとこのように思います。これは、抗体で共通抗原性を持った物質を食べているというの

が正確な表現だというふうに思うのですね。そういう意味で、そういう表現をすれば正確だというふうに思いますけれども、食経験があるというところまでの推測はちょっと難しいのではないかなというふうには思いましたけれども。しかし、それに近い抗原性のものを食べてはいるということだと思いますね。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

手島先生、いかがですか。

○手島専門参考人 私もほぼ同様な意見で、ほぼ似た性質のものに対する食経験があるというふうな考え方でよろしいかと思えます。

○今井田座長 ありがとうございます。

この論点に関しまして、森田先生、いかがでしょうか。

○森田専門委員 今回の評価書案の 20 ページに書かれておりますように、「構造上ホモロジーのある物質の食経験の可能性の示唆」というかなり言い方としては「あるかもしれない」という言い方になっておりますので、このような評価でいいのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。そうですね、「可能性が示唆された」ですね。はい、ありがとうございます。

山添先生、いかがでしょうか、このアレルゲン性とかその他の点含めまして。

○山添専門委員 僕から特に付け加えるコメントはありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

三森先生、よろしいですか。

○三森専門委員 はい、ありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、この「補足資料要求 2」に関しましても要求を満たす回答をいただいていると判断させていただきたいと思いますが、よろしいですね。

(「はい」の声あり。)

はい、ありがとうございます。

では、「補足資料要求 3」です。これは、「24 kDa 夾雑たん白質の消化管吸収の可能性について考察すること。」についてです。ラットに 24 kDa 夾雑たん白質を投与して ELISA 法で測定する試験が実施されているということでございます。

この点に関しまして、またすみません、宇理須先生、アレルゲン性の懸念を低くする証拠の一つとなっているかどうかについて、いかがでしょうか。

○宇理須専門参考人 それは体内に入らないわけですから、そういう意味では仮にアレルゲン性があっても、体内に入らないということなので、仮にこれにアレルゲン性があっても生体には障害を起こさないだろうという意味ではいいと思えます。ただ、ほかのルートでこの物質が、違うルート、例えばあり得るかどうか知りませんが、吸入とか、例えばこの物質を扱う職業の人がおられて、そういうものを吸入するような環境におられた場合に

はどうかとかいうふうになると、これはアレルギー性のことは出てくるかもしれませんがけれども。

そういう意味で、消化管ルートで入る限りアレルギーを起こすリスクは非常に少ないという表現だったらいいのではないかというふうに思いますけれども。

○今井田座長 はい、ありがとうございます。

手島先生、何か追加ありますか。

○手島専門参考人 特にほとんど消化管吸収されないというデータでございますので、吸収されることによってアレルギーを起こす可能性というのはほとんどないということであるかと思えます。

○今井田座長 ありがとうございます。

これは体内動態、吸収など代謝に関するところですので、山添先生、ちょっとコメントいただきたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

○山添専門委員 多分、たん白で難分解性、そのままの形で恐らく糞と一緒にでていくのであろうというふうに推定されます、このデータから。そういうことで、取り込まれるチャンスは極めて少ないということで、アレルギー性を惹起するような確率は低いというふうに判断します。

○今井田座長 ありがとうございます。

森田先生、この御担当のところのアレルギー性に関連しまして、何かコメントございますか。

○森田専門委員 いえ、特にございません。

○今井田座長 三森先生、よろしいでしょうか。

○三森専門委員 はい、ありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、この「補足資料要求 3」に関しましても、要求を満たす回答をいただいていると判断させていただきたいと思えます。よろしいですね。

(「はい」の声あり。)

はい、ありがとうございます。

では、最後の「補足資料要求 4」ですけれども、今までの補足資料要求 1～3 に関連して、「評価に有益な資料があれば、併せて整理すること。」ということでございまして、フランスにおいて行われた評価の概要について報告がなされています。また、新たな類縁菌種についての報告もございます。

国際機関等の評価についてということで、久保田先生、何かコメントございますか。

○久保田専門委員 特にございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

森田先生、一日摂取量推計等においてフランスでの摂取量の推計方法に関しまして、何かコメントがあればよろしくお願ひします。

○森田専門委員 今回の推計もほぼ同様の形で行っておりまして、先ほどの御説明のように、添加物に関してはこのフランスの場合と今回評価で出てきた値とは少し違うので、計算上は違っているというようなことでございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、この「補足資料要求 4」に関しましてもよろしいですね。満足の得られた回答をいただいているものと判断させていただきます。よろしいですね。

(「はい」の声あり。)

はい、ありがとうございます。

では、一応我々が出しました補足資料要求に関しまして 1 から 4 すべて、要求を満たした回答が得られたと判断いたします。次に、評価書案のほうに移って、一部追加等ございますし、後から説明という言葉もあったのですが、この評価書案について見ていきたいと思えます。

追加のところで、事務局のほうから追加の説明が必要ですか。

○角井課長補佐 説明させていただきます。

それでは、20 ページのほうをごらんください。先ほど少し言いかけてはいたけれども、構成でいきますと、15 ページに「(2) 毒性」とありまして、毒性に「① 遺伝毒性」と「② 反復投与毒性」、それから「③ アレルゲン性」とございます。その「アレルゲン性」につきまして、今回補足資料要求に対する回答をいただいた 2 項目が加わるということで、アレルゲン性についてのまとめを 20 ページの 28 行目から 38 行目に案として入れさせていただいてございます。読み上げますと、「以上より、本専門調査会としては、本品目の有効成分は、既知のアレルゲンとの 8 アミノ酸配列連続一致をはじめとする構造相同性が低いこと、及び人工消化液により速やかに分解することから、そのアレルゲン性の懸念は低いと評価した。また、本専門調査会としては、24 kDa 夾雑たん白質は、人工消化液に対して難消化性を示したが、既知のアレルゲンとの 8 アミノ酸配列連続一致をはじめとする構造相同性が低いこと、高用量での経口摂取でも体内にほとんど吸収されないこと、当該たん白質と構造上ホモロジーのある物質の食経験の可能性が示唆されていること、更に改良製造法によって本品目中の含量が数 ppm 程度に低減されると報告されていることから、本品目が添加物として適切に製造・使用され、摂取される限りにおいては、アレルゲン性の懸念は低いと評価した。」というふうにまとめさせていただきました。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、資料 1-2 ですね、評価書案のほうに目を通したいと思えます。これは、先ほど説明がありましたけれども、2010 年 6 月の添加物専門調査会で一応審議したものでございます。今回、補足資料要求への回答を加えて少し modify したものでございますので、追加したところを中心にざっと目を通したいと思えます。

まず、6 ページになりますか、「I. 評価対象品目の概要」のところについてですけれども、変更があったのは先ほど議論いただきましたけれども、製造方法が変更されている

という箇所くらいですね。そのほかは一応、1年以上前のことになりますが、前回の審議で終了していると思います。

久保田先生、何か補足のコメントございましたらお願いします。

○久保田専門委員 いえ、特にございません。これでよろしいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

廣瀬先生どうぞ、お願いします。

○廣瀬委員 細かいところですけども、26行目の「*N*-メチル-*N'*-ニトロ-」の後に「*N*-」が抜けていると思います。

○今井田座長 わかりました。「*N*-メチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジンですね。ありがとうございます。

よろしいでしょうか、その他あれば。よろしいですね。

それでは、次の「II. 安全性に係る知見の概要」のところに入ります。10ページですか。1番が生産菌株の安全性、これは審議が終了しております。特に追加等ございませんが、担当していただきましたのが梅村先生と中江先生ですけども、何かコメントございますか。梅村先生。

○梅村専門委員 特にございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

中江先生、大丈夫ですね。

○中江専門委員 はい。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、「2. 本品目の安全性」のうちの「(1) 体内動態」のところでございます。ページで言うと13ページになりますか。この主成分については前回までで審議が終了していると思います。今回のこの補足資料要求で回答のありました24 kDaの消化管吸収性については先ほど議論いただきましたけれども、アレルギー性の項目に入れるということで整理がされております。

これで、山添先生、よろしいですよ。

○山添専門委員 はい。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、次の「(2) 毒性」に入ります。15ページですね。「① 反復投与毒性」、「② 遺伝毒性」、それから1つ飛んで「④ ヒトにおける知見」についてというところがございますが、そこまでは審議が終了していると思います。この点についてもよろしいでしょうか。もし担当の先生方、コメントございましたらお願いします。よろしいですね。

それでは、「③ アレルギー性」のところについて、でございます。これは16ページになりますか。17ページですね、「a. 既知のアレルギー性との構造相同性」、それから18ページ、(b)の24 kDa 夾雑たん白質・・・。私が見ているページが違いますかね。

大変失礼しました。ページ数がずれていたようです。アレルギー性のところの、これは何ページになりますかね。

○角井課長補佐 16 ページの 33 行目からですね。

○今井田座長 16 ページですね、「③ アレルギー性」のところ、16 ページですね。

○角井課長補佐 はい。17 ページの 8 行目の「a. 既知のアレルギーとの構造相同性」と、それから 18 ページの 44 行目、「b. 人工消化液による分子量又は免疫反応性の変化」、こちらにつきまして既に一通りお目通しいただいたという状況でございます。

○今井田座長 わかりました。そこまでは審議が終了していて、今回「c. 24 kDa 夾雑たん白質の消化管吸収の可能性」と、それから「d. 24 kDa 夾雑たん白質と構造上ホモロジーのある物質の食経験の可能性」についてですけれども、これは先ほど追加資料要求というところで議論していただいたところでございますけれども、まとめの文章が 20 ページの 28 行目からですか、先ほど事務局のほうから説明していただいた文章が加わっております。

この部分に関しましていかがでしょうか。どうぞ、三森先生、お願いします。

○三森専門委員 20 ページの 28 行目からのまとめのところなのですが、36 行目のところで、「本品目中の含量が数 ppm 程度に軽減されると報告されていることから」と記載されていますが、この数 ppm 程度が安全かどうかということの根拠を明確にしておいたほうがよいと思います。先ほど宇理須先生から、惹起という形で考えると 10 ppm 未満であれば問題はないという御意見をいただいておりますので、その辺の文章を入れておいたほうがよろしいのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。宇理須先生、先ほどちょっと説明いただいたのですけれども、このまとめのところの文章の書き方として、今、三森先生が言われたのですけれども、うまい表現の仕方があればぜひお願いしたいのですけれども。

○宇理須専門参考人 先ほど 10ppm という話をしたわけなのですけれども、これはあくまでアレルギー物質の加工食品の表示のときに使っているルールです。では、その 10ppm というのが国内並びに international に惹起、安全だという数値かというところまでコンセンサスがまだ得られていないというのが現状だと思います。私たちは今いろいろ研究を進めているところで、妥当ではないかなというデータは出てきているのですけれども、まだちょっと論文化もされておられません。表示でその様な数値が使われているということを書くのはいいと思います。それはルールとしてアレルギー性物質の食品表示のルールでちゃんと記載されておりますので、書くのはいいのですけれども、惹起の安全の担保になるというところまで書くのはちょっと難しいと思います。

○今井田座長 どうぞ、三森先生。

○三森専門委員 そういうことでありましたら、評価書案の 7 ページの 6 行目から「(3) 成分」とありますね。そのところの 21 行目のところから、今回指定等要請者からのデータが記載されていますね。その「24 kDa 夾雑たん白質の含量は 0.2、1.8 及び

1.3ppm まで低減されたとしている。」という後あたりに、宇理須先生がおっしゃったような文章を入れていただくということが大事と思うのですが、いかがでしょうか。

○宇理須専門参考人 食品表示の値としてそういうものが使われていると、これは事実ですし、国としても認めているわけですから、そういう表現は構わないというふうに思いません。惹起を起こさないというところまで書くのはちょっと難しいと思います。

○今井田座長 宇理須先生、具体的に 7 ページのところに加えるとしまして、どういう文章がいいか、具体的に示していただけると大変助かるのですけれども。

○宇理須専門参考人 今言いましたように、アレルゲン性物質の加工品表示の正確な名前をそこに入れて、それには数 ppm を超えなければ表示をしなくてもいいと書かれています。消費者庁のホームページを見ていただくと書いてあります。

○今井田座長 わかりました。事務局のほうで確認してもらってということでよいですか。

○角井課長補佐 はい、正確なところは御相談させていただきます。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

では、そういうことで対応させていただきたいと思います。

どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 今までいただいた資料を見ていて、この夾雑たん白質に対してサンドイッチ ELISA 法をつくっているわけだけれども、そのエピトープがどこなのかよくわからなかったもので、それでちょっと質問があるのです。このラットの吸収試験で、経口投与をして ELISA をやっても、血中になく、逆に糞便中にはほとんど残っていたので吸収されないと、それはよくわかるのですけれども、もしこのエピトープの場所によっては、例えば分裂してしまって、たまたまそのエピトープがない部分だけ吸収されて、エピトープがある部分そのまま糞便中に残った場合でも同じ結果が出るのでないかと。ただ、私何回読んでもどこがエピトープなのかよくわからず、そういう解釈でいいのかどうか不安だったので、教えていただければと思うのです。

○角井課長補佐 事務局から、事実関係ですけれども。作製されたのはモノクロではなくてポリクローナル抗体であるということでございます。ちょっと事実関係です。

○宇理須専門参考人 もう 1 つ僕が思ったのは、これは幸いにして消化酵素に、幸か不幸か消化酵素が非常に強い物質だということ、今先生、壊されるとそういうことが起こり得るかもしれませんけれども、壊れないのではないかというふうにも思ったのですけれども。

○中江専門委員 では大丈夫だと考えていいですね。

○今井田座長 よろしいでしょうか。

では、一応そこでとめておきまして。

さっき 20 ページの 28 行目から 38 行目までのところにこのアレルゲンに関しての本専門調査会としてのコメントといたしますかまとめがございます。「以上より、本専門調査会としては～」という言葉でございますけれども、ここの部分のところにに関して、こういう表現でよろしいかどうかなのですけれども。

また宇理須先生、手島先生にちょっとコメントいただきたいのですけれども。こういうまとめでよろしいでしょうか。手島先生、お願いします。

○手島専門参考人 問題ないと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、このまままとめ含めましてこのところの部分について、各委員の意見をお願いします。森田先生、よろしいですか。

○森田専門委員 はい、特にコメントはございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

山添先生、いかがでしょうか、よろしいでしょうか。

○山添専門委員 はい。先ほどの中江先生の件なのですが、このところの回答のところに、24 kDa の夾雑たん白が検出されたと、静脈投与とか、つまりサイズは切れてないから 24 kDa なのだと思うのですね、大きさとして。

○中江専門委員 それは静脈投与。

○山添専門委員 うん、それでほかのところで ELISA で、そのところでは検出されているのは切れてない、静脈にしても体内に入っていたとしても。それから、消化管でも切れてないことがわかっているの、恐らく間接的に、完全ではないけれども、サイズは変化しないということをそれである程度立証しているのではないかなと。

○今井田座長 ありがとうございます。

そのほか何かコメントございましたら。よろしいでしょうか。また後からでも。

どうぞ。

○久保田専門委員 すみません、先ほどの廣瀬先生の「N-」が「ニトロソ」の前に加わっていないという御指摘について、ちょっと恐縮なのですけれども、参考文献というか、それはどこに。実は参照のところをみますと「N-」が書かれていないのですが。

○廣瀬委員 それが間違っているのではないのでしょうか。

○久保田専門委員 それが間違っている。

○廣瀬委員 今まで僕は、略して「MNNG」というのですけれども、その本来の言い方は「N-」が入った言い方ということですからずっとやってきたので、まず間違いはないと思いますけれども。もしそこにそう書いてあるのであれば、またその元というのはいないのですね。まず間違いはないと思います。念のため事務局のほうで確認していただいて。

○角井課長補佐 わかりました。

○久保田専門委員 よろしく願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。これは有名な化学発がん物質である MNNG ですよ。ありがとうございます。

そのほかよろしいですか。

では、今度はページ数があると思いますが、21 ページの「3. 一日摂取量の推計等」のところに入ります。これも前回までで審議をしております。それで、そのときの

議論を踏まえて一部修正がなされていると思います。事務局のほうから説明していただけますか。

○角井課長補佐 それでは、21 ページの 26 行目から 35 行目でございます。その前に 2 つパラグラフがございますけれども、それらの内容は基本的に前回お目通しいただいたものと変化はございません。指定等要請者のほうから 1 つ目のパラグラフのほうにつきましては、摂取量調査ベースで、先ほどお話もありました添加率を掛けて 0.062 mgTOS/kg 体重/日が算出されると。それから、2 つ目のパラグラフにつきましては、いわゆる食品たん白質素材の生産量ベースですけれども、そちらにやはり添加率というものが別途考えられまして、それを掛けて、結果、0.162 mgTOS/kg 体重/日が算出されると。こういうふうに報告されているところであります。

これらにつきまして前回御審議いただいた際に、御担当の先生のほうから、1 つ目のパラグラフの摂取量ベースの推計の際に用いられていた添加率 0.02% について、一部どうなのかというようなテクニカルな点についての御指摘もありましたけれども、大きな御指摘としましては、その 2 つのパラグラフに書かれている推計方法のいずれにおいても食品摂取量が平均値又は per capita ベースであると。要するに、たくさん特定の食品をとるような人たちを考慮していないという意味からすると、過少推計、過少評価の可能性が否定できないのではないかとということでした。それからもう 1 つ、特に御指摘いただいたのは、いわゆるプロテインのサプリメントをたくさんとるような人たちもいるということでした。大きいところでは、そういったような御指摘がありました。ただ、添加率の件につきましては御担当の先生とその後相談をさせていただきました。指定等要請者の説明に対し御納得をされましたけれども、食品摂取量が平均値ないし per capita ベースであるということは何か考えなければいけないということでした。そして、1 つ目のパラグラフが食品に直接添加する、それから 2 つ目のパラグラフも推計方法が素材に添加をしてそれが加工食品に使われるというケースで、一部重複はあるかもしれないけれども、過少推計を避けるためにこれらを足しあわせるということではどうか、というようなお話をいただきました。それを踏まえまして、この 26 行目から 35 行目の記載を御用意させていただいております。読み上げますと、「一般的に、本品目を使用済みの食品たん白質素材を原料とした食品（群）に本品目を改めて使用することは想定しにくく、別紙 3 及び別紙 4 の推定一日摂取量についてはそれぞれの一部が重複していると考えられる。他方、上記の推計においては、食品等への最大添加率について一部多めの見積りをしていると考えられるものの、食品等の摂取量については平均値等を用いていることから過少な見積りをしている可能性も否定できない。以上を総合的に勘案し、本専門調査会としては、安全側に立って過少な推計とならないことを第一に考え、我が国における本品目の推定一日摂取量を別紙 3 及び別紙 4 の推定一日摂取量の和、すなわち 0.224 mgTOS/kg 体重/日と評価したと、こういう案文とさせていただきました。御審議いただければと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

「3. 一日摂取量の推計等」のところでの今回の変更点を含めて説明していただきました。これ、森田先生、いかがでしょうか。

○森田専門委員 今御説明のあったとおり、添加率に関しましては考えられている添加率ということでそのまま計算されておまして、食品の摂取量に関しては国民健康栄養調査ですので基本的には日本人の平均値でやっております。ただ、原材料のほうは **per capita** で、1億2,000万人で割ればというような計算になっております。総合的に勘案して、これらを足しあわせたものが正しい摂取量の推定になるかという点と少し違うのですけれども、安全側に立つという点でこの2つの値を足しあわせたものを1つの摂取量の目安として今回は考えればいいのではないかと、ということを経務局と相談させていただきました。

○今井田座長 ありがとうございます。

この「一日摂取量の推計等」のところでは何かコメント、御意見ございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、了解していただいたということにさせていただきます。

次に「Ⅲ. 国際機関等における評価」がございますけれども、これは前回までの審議で終了しているということで、全般を通じてということでも結構ですけれども、追加のコメント、御意見があればお願いしたいのですが。よろしいですか。

ないようですので、今日、この物質といいますか酵素ですけれども、これについての審議の結果を取りまとめたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。取りまとめに入るとよろしいですか。

(「はい」の声あり。)

はい、ありがとうございます。

では、この「*Chryseobacterium proteolyticum* 9670株を利用して生産されたプロテイングルタミナーゼ」に係る食品健康影響評価について、添加物専門調査会としての審議の結果を取りまとめたいと思います。よろしいですね。

まず、ADI設定の可否についてでございますけれども、厚生労働省から食品安全委員会に対して意見を求められておりますプロテイングルタミナーゼ、すなわち「*Chryseobacterium proteolyticum* 9670株を利用して生産されたプロテイングルタミナーゼ」について審議を行った結果、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、ADIを設定することができるということでよろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

はい、ありがとうございます。

では、ADIを設定できると判断いただきました。

次は、ADIの特定の必要性があるかどうかという点について御審議をお願いします。

90日間反復投与毒性試験でのNOAELが93 mgTOS/kg体重/日、我が国における本品目の推定一日摂取量が0.224 mgTOS/kg体重/日ということですので、安全マージンは約

400 という状況でございます。通例ですと、短期試験に係る NOAEL を基に算出したものということですので、「1,000」というのが安全マージンの目安ということになるかと思えます。

更に、本品目については、食経験のない微生物を基原として生産される酵素であるということ、更に、最終的に食品中から取り除かれない酵素であるということ、これらのことも ADI 特定の必要性を判断するに当たって勘案する必要があるのではないかと思われまます。いかがでしょうか、そういう考えでよろしいですか。

こういう場合の評価について、ちょっとここで JECFA の場合どのような評価をしているかということについて、もし可能でしたら、梅村先生、コメントいただけると助かるのですが、いかがですか。

○梅村専門委員 ちょっと具体的な例は記憶にないのですが、例えば去年香料の評価の際にはしばしば安全マージン 1,000 をとれないような物質があったのですが、その際は暴露量のほうが新しい暴露推定方法を使ったことによって数値が上がってしまって 1,000 を切ってしまったという例がありました。でもそれは従来 of 暴露量推計でいくと 1,000 はとれているような例の場合でした。つまり、SPET 法で推計すると 1,000 を切ってしまうのですが、従来 of MSDI 法では十分なマージンが取れていて、SPET 法では、例えば 700 とか 800 とかそういう際には全く議論なく評価を行っていたという記憶はあります。それ以外の例はちょっと僕には今すぐには浮かびません。

○今井田座長 ありがとうございます。

今回この数値でいきますと約 400 になるということでございますけれども、ADI を特定する必要があるということの判断にしてはどうかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

では、ADI を特定するというところでよろしいですね、皆さん、御意見ございますか。

(「はい」の声あり。)

では、ADI を特定する必要があるということで。

どうぞ、梅村先生。

○梅村専門委員 今回の場合、ADI というかその基になる NOAEL というのはこの反復投与毒性試験の結果なのですが、これは最高用量で何も変化がなくこの最高用量を NOAEL としたというところにはあり、通常 LOAEL が求まっているわけではないので、そのままその数字が ADI に適しているのかどうかというか、それを使ってマージンが足りないというのも何かなかなかちょっと難しい問題かなというふうに思うのですが。

○今井田座長 なるほど、そうですね。ありがとうございます。最高用量での NOAEL になるということですね。

その点に関しまして、ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

ADI を特定するというところでよろしいですか。

御意見がないようですので、ありがとうございます。

それでは、ADIを特定する必要があるということで審議を進めたいと思います。

次は適用すべき safety factor、安全係数をどうするかということになるかと思いますが、今回は先ほど議論ありましたが、90日間反復投与毒性試験の結果でそのNOAELを算出しておりますので、通常の種差10、個体差10というものに更に10を掛けまして、safety factorとして1,000という数字をとろうかと思いますが、いかがでしょうか。

どうぞ、お願いします。

○江馬専門委員 90日試験が短いのですが、それで10というのは、従来10をとっていいのでしょうか。

○今井田座長 今までの前例ということですね。事務局、どうですか、今までの前例のところ、お願いします。

○前田評価調整官 例えば慢性毒性試験がなく、短期の毒性でADIをとる場合の追加の係数としては、動物用医薬品ですとか化学物質、汚染物質についてよくある計算ですが、10をとるケースが多うございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

よろしいですか、江馬先生。

○江馬専門委員 安全係数が大きすぎるのかと思いました。90日試験を実施すれば十分だという人もいないわけではない。反復投与毒性試験の投与量がそのものではなくて、2,500 mg/kg 体重/日くらいで試験を実施しています。現実にこれ以上の投与量を増やして投与するのはもう無理な実験で、そこで安全係数を用いるという意味がどのくらいあるのかよくわかりません。

○今井田座長 ほかの委員の先生方、いかがでしょうか、今の江馬先生のコメントに関しまして。

三森先生、お願いします。

○三森専門委員 動物医薬品の専門調査会でも、今まで安全係数としては、一番多くかけても1,000です。今回90日試験データしかないということですし、さらに食経験でもまだわからないところがありますね。その辺のことを考えれば、 $10 \times 10 \times 10$ という1,000はとらざるを得ないと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

私も先ほどちょっと言いましたけれども、通常のもの以外に、この食経験のない微生物を基原として生産される酵素であるとか、その酵素は食品中で最終的にも取り除かれないものであるというようなこともあります。今、三森先生が言われたようなことも含めまして、どうでしょう、 $10 \times 10 \times 10$ ということで、1,000をsafety factorにしたいと思いますが、よろしいですか。

江馬先生、よろしいですか。

○江馬専門委員 はい。

○今井田座長 ありがとうございます。

よろしければ、今回の厚生労働省から食品安全委員会に対して意見を求められましたこのプロテイングルタミナーゼ、すなわち「*Chryseobacterium proteolyticum* 9670 株を利用して生産されたプロテイングルタミナーゼ」に関しまして審議を行った結果、プロテイングルタミナーゼの ADI を 90 日間反復投与毒性試験の結果に基づき、safety factor を 1,000 といたしまして、0.093 mgTOS/kg 体重/日と設定するというにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

はい、ありがとうございます。

なお、「厚生労働省から意見を求められたプロテイングルタミナーゼ」とは、今般回答のあった夾雑たん白質の除去・低減のための改良製造工程によることを含め、評価要請資料にあったように適正に生産されたものである、ということ、念のために申し添えておきたいと思います。

よろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

はい、ありがとうございます。

それでは、先生方、何か御意見ございましたらどうぞ。よろしいですか。

なければ、ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果といたしまして、食品安全委員会のほうに報告することにいたします。評価書の取りまとめに関しましては座長に御一任いただきたいと思えます。

(「はい」の声あり。)

なお、本日の審議を踏まえまして、評価書に盛り込むべきとお考えの事項がありましたら、事務局に御連絡いただきますようお願いいたします。よろしいですね。

それでは、事務局のほうから今後の進め方について説明をお願いします。

○角井課長補佐 ありがとうございます。

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とさせていただきます。了とされましたらホームページ等を通じてパブリックコメント募集とさせていただきます。いただきまし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ます。よろしくをお願いします。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、(1)の議事の審議を終了したいと思います。

宇理須先生、手島先生、どうもありがとうございました。御退席していただいて結構でございます。ありがとうございます。

(宇理須専門参考人、手島専門参考人 退席)

○今井田座長 それでは、引き続きまして、議事 2 に入りたいと思います。trans-2-

ペンテナールに係る食品健康影響評価についてでございます。

これに関しましては、審議に入ります前に提出されております資料ですけれども、具体的には補足資料中の文献 4-1、4-4、4-5、4-7 として利用されているものの作成に協力した方として、廣瀬委員、林専門委員が該当することを報告いたします。

なお、私座長といたしましては、廣瀬委員、それから林専門委員に関しましては該当の資料について発言していただくことが必要と考えております。委員会としてそのように考えるということではよろしいでしょうか。

はい、ありがとうございます。そういうふうに対応させていただきます。

それでは、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○中矢係長 添加物係長の中矢でございます。よろしくお願いいたします。

それでは、資料 2-1 と資料 2-2、そして別添の表紙に追加提出資料一覧とある机上資料を用いまして説明をさせていただきます。

まず、資料 2-2 をごらんいただきたいと思います。

資料 2-2、添加物評価書、*trans*-2-ペンテナールをごらんいただきたいと思います。こちらのまず 2 ページを開けてください。2 ページの 1 行目にこれまでの審議の経緯を示してございます。2010 年 10 月 29 日に厚生労働大臣から評価要請がございまして、その後 2010 年 12 月 21 日に第 91 回添加物専門調査会におきまして、この品目の第 1 回目の御審議をいただきました。一通り先生方に御審議をいただきましたが、その際に補足資料が必要であるという御判断となりまして、その御指示に基づきまして、7 行目ですが、2011 年、1 月 18 日に要請者であります厚生労働省に対しまして補足資料の提出依頼を行いました。今般厚生労働省から補足資料が提出されましたことから、本専門調査会において御審議の再開をお願いするところでございます。

それでは、資料移りまして、資料 2-1 をごらんいただきたいと思います。こちら資料 2-1、2 ページでございます。こちらに厚生労働省に指示をさせていただきました補足資料要求内容とその回答が記載されてございます。

まず、補足資料要求内容のほうから御説明させていただきます。2 ページの上のほうに【補足資料要求 1】と書かれてあるのがまず 1 点目でございます。「2-ペンテナールのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験」で認められたとされる子宮の絶対重量及び相対重量の減少について、膺等の標本を用いて、可能な限り、屠殺時における対照群・投与群全動物の性周期を確認すること。また、対照群と各投与群との間で認められたとされる子宮の絶対重量及び相対重量の有意差について、当該試験の報告書 10 ページ「統計学的方法」に基づき具体的にどのような統計学的処理がなされたことによるものであるかを明らかにするとともに、当該統計学的処理の妥当性について、統計学の専門家の意見を得ること。以上を踏まえ、子宮の絶対重量及び相対重量の減少について再度考察すること。

2 点目が、次ページをおめぐりいただきまして、3 ページの下の方でございます。

【補足資料要求 2】とあるものでございます。内容は、上記 1 に関連し、評価に有益な資

料があれば、併せて整理すること。

これら 2 点が補足資料要求の内容でございました。

これらの補足資料要求につきまして、厚生労働省から調査結果ということで提出がございましたので、これから説明をさせていただきたいと思えます。

同じく 2 ページの【回答】と書かれたところでございます。1 番の性周期の確認についてというところでございます。雌全例の卵巣、子宮及び膣について光学顕微鏡的に観察して検査した結果、対照群に発情前期（子宮内液が貯留し、子宮重量が増加する時期）を示す動物が集まっていることが確認された。なお、被験物質投与群には特定の性周期の偏りはみられなかったということでございます。

こちら参考文献は別添の 2 番、最終報告書 B20-0030 というものでございます。

次にまいりまして、2 番の統計学的処理の内容及びその妥当性についてというところでございます。最終報告書における子宮の絶対重量及び相対重量に係るデータについての統計処理は、試験実施機関で作成された統計処理プログラムを用いて行われたが、この統計処理プログラムでは当該報告書 10 ページ「統計学的方法」の統計決定樹にあるシーケンスのうち、どのシーケンスが実際に適用されたのかについて回顧的に確認することができなかったということです。このため、試験実施機関は、市販の統計処理プログラム **State Light** というものを用いて上記データについて統計処理を行い、その結果と試験実施機関で作成された統計処理プログラムの結果との比較を行うとともに、**State Light** において実際に適用されたシーケンスを確認したということでございます。

その結果、**State Light** を用いた統計処理においても 0.0136 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で子宮の絶対重量及び相対重量の有意な減少が認められたとされております。なお、**State Light** を用いた統計処理においては、子宮の絶対重量及び相対重量とともに、**Bartlett** の検定で有意差なし（等分散）、一元配置分散分析で有意となったことから、パラメトリックの **Dunnett** の多重比較検定を行うこととするシーケンスが適用されたことを確認しているということでございます。詳しくは別添の 3 番にあります試験実施施設の報告書でございます。

ページをおめぐりいただきまして 3 ページでございます。なお、これら試験実施施設の統計について専門家の意見を得たというところでございます。なお、最終報告書の統計学的処理の内容及び妥当性について、別途統計学の専門家である小林克巳先生（独立行政法人製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター安全審査課技術専門職員）より意見をいただいております。これが別添 4 並びにその別添 4 の参考となる 4-1 から 4-7 まででございます。

意見の概要といたしましては、本試験に用いた統計解析用ツール（決定樹）については、いまだに多くの試験責任者が設定している手法であるが、この決定樹で用いることとなっているノンパラメトリックの **Dunnett** 検定はジョイント型であり、この手法は検出力が極めて低いことから、最近では使用されない傾向にあるため、使用しないほうが妥当であ

る。しかし、本試験における子宮実重量及び相対重量については、決定樹の結果、パラメトリックの Dunnett の多重比較検定で解析されており、ノンパラメトリックの Dunnett 検定は行われていない。したがって、結果的に解析結果は妥当であるとの意見でございます。

これらを踏まえまして、最終的な考察をいただいております。上記の 1.及び 2.の結果から、最終報告書の考察において『器官重量において 0.0136 mg/kg 以上の群の雌で子宮の絶対・相対重量の有意な減少がみられたが、用量依存性が明らかでなく、最高用量である 1.36 mg/kg/day においても組織変化がみられていないことから、被験物質の影響とは考えられなかった。』としたことは、妥当であると考えます。

以上が補足資料要求 1 についての厚生労働省からの回答でございます。

次に、引き続きまして補足資料要求 2 についての回答でございます。平成 22 年 10 月 29 日、最初にこの *trans*-2-ペンテナールの食品健康影響評価を依頼した際には、当該物質が存在する食品としてバター、後発酵茶、グアバ、トマト、紅茶等を示したが、今般、当該物質が存在する食品に関する資料について再確認したところ、きんかんに存在するとの新たな知見が追加されたという情報をいただいております。こちら青表紙のほうの別添 5 番、6 番に参考文献がございます。

以上が厚生労働省からの補足資料の提出内容でございます。

このいただきました補足資料を受けまして評価書案を修正しております。資料 2-2 に戻っていただければと思います。先ほど説明させていただきましたとおり、1 年前の御審議で一通り評価書案については御審議をいただいておりますが、一部補足資料の提出を受けて修正又は追記したところがございますので、今一度順番に御説明をさせていただきたいと思っております。

まず 4 ページでございますが、1 行目から 1 番、評価対象品目の概要についてでございます。ここについては変更はございません。1.用途、2.主成分の名称、3.分子式、4.分子量、5.構造式、6.評価要請の経緯とございますが、変更はしてございません。

なお、先ほどの補足資料要求回答 2 で、きんかんに本品が多く含まれるとの知見が追加されておりますが、含有量が少ないということから、20 行目から 21 行目に紹介しております多く含まれる食品の例示の中には含まれておりません。

同じ 4 ページの 39 行目から安全性に係る知見の概要を記載しております。そのすぐ下に遺伝毒性の記載をしております。41 行目から DNA 損傷を指標とする試験として、42 行目に SOS クロモ試験、次ページめくっていただきまして 5 ページの 6 行目にその他として DNA-たん白質架橋形成試験、14 行目からは遺伝子突然変異を指標とする試験として、15 行目に微生物を用いる復帰突然変異試験、27 行目には乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、35 行目に染色体異常を指標とする試験として、マウス、*in vivo* 骨髄小核試験、41 行目に参考として、DNA 付加体形成に関する試験を挙げております。こちらについては前回御審議いただいた内容そのままでございます、変更はしてございません。

次のページ 6 ページの 2 行目から、この記載につきましては前回の評価書案ではこの次のページにございます構造クラスに基づく評価のところに記載があったものですが、前回の専門調査会での審議の結果、遺伝特性の項に移すことが適当とされたものでございまして、移動しております。項の移動があっただけで内容に変化はございません。

7 行目から、遺伝毒性に関する取りまとめ文でございます。こちら担当の先生から新しいものをいただいております。変更しておりますので、読み上げさせていただきます。

以上より、SOS クロモ試験では陰性の結果であり、DNA-たん白架橋形成試験において架橋を形成したと報告されているが、その程度は低かった。また、微生物を用いた復帰突然変異試験では、ガイドラインの規定により近い条件下においては、代謝活性化系非存在下で陰性の結果が、代謝活性化系存在下では弱い陽性の結果が報告されている。ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験においては、代謝活性化系非存在下で突然変異の増加が報告されているが、より生体内の条件に近いと考えられる代謝活性化系存在下での試験結果は報告されていない。また、最大耐量まで実施された *in vivo* 骨髄小核試験では陰性の結果であった。

以上を総合的に考察すると、*in vitro* で一部陽性を示すものもあったが、最大耐量まで行われた *in vivo* 試験系では陰性の試験が報告されていることから、添加物（香料）「*trans*-2-ペンテナール」には少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた、といただいております。

なお、別の資料、参考資料 2-1 というものをお配りさせていただいておりますが、こちらに前回審議時の遺伝毒性のまとめというものを記載しておりますので、適宜参考いただければと思います。

同じ 6 ページの 21 行目から反復投与毒性についての記載でございます。こちらが今回の補足資料の内容に係る部分でありますので、改めて全体について御説明をさせていただきますと思います。

厚生労働省委託試験報告によれば、5 週齢の SD ラット（各群雌雄各 10 匹）に「*trans*-2-ペンテナール」（0~1.36 mg/kg 体重/日）を 90 日間強制経口投与する試験が実施されている。その結果、血液学的検査では 0.136 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で血漿板数の減少が見られたとされている。これについて試験担当者は、明らかな用量依存性が見られないことから、偶発的変化であるとしている。

器官重量については、ここからが補足資料の内容でございます。器官重量については、0.0136 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、子宮の絶対重量及び相対重量の減少がみられたとされている。ここに脚注 2 がございまして、下の脚注に先ほどの補足資料の統計の件を記載しております。

これについて、試験担当者は、用量依存性が明らかでないこと、最高用量である 1.36 mg/kg 体重/日投与群においても組織学的変化がみられなかったこと、そして最終と殺時に対照群で性周期が前期（子宮重量が高値となる）の動物が偶発的に偏在していたことか

ら、被験物質の投与による影響とは考えられないと判断している。

こちら脚注 3 番、4 番で卵巣、子宮及び膣の検査を行ったこと。そして、対照群と各投与群との性周期の偏りを説明しております。

そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査並びに剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。試験担当者は、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 1.36 mg/kg 体重/日としている。本専門調査会としては、試験担当者の判断を妥当と考え、本試験における NOAEL を、本試験の最高用量である 1.36 mg/kg 体重/日と評価した、といただいております。

なお、この NOAEL につきましては、前回専門調査会のとときと変更はございません。

次めくっていただきまして、7 ページにございます 1 行目、3 番、発がん性、6 行目の 4 番、その他、10 行目、5.摂取量の推定につきましては変更はしておりません。

21 行目、6 番、安全マージンの算出でございますが、反復投与毒性における NOAEL に前回との変化がないことから、同じ書きぶりで、安全マージン 2,000~70,000 として変更がないままとしております。

27 行目、構造クラスに基づく評価でございますが、先ほど遺伝毒性のところの説明させていただきましたとおり、項を移動させた文章がございますので文章が減っておりますが、結論として変更はございません。

37 行目、8 番、JECFA における評価でございますが、こちらについても変更はございません。

最後、8 ページにいていただきまして、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価でございます。こちらも変更はございませんが、取りまとめの文章になりますので改めて読み上げさせていただきます。

添加物「*trans*-2-ペンテナール」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、添加物（香料）「*trans*-2-ペンテナール」は構造クラス I に分類され、その安全マージン（2,000~70,000）は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量（0.8~42 µg/人/日）が構造クラス I の摂取許容値（1,800 µg/人/日）を下回る、としております。

以上が今までの御審議の状況及び今回新しく追記をさせていただいた内容でございます。

事務局からは以上でございますので、御審議をよろしくお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、これも 1 年くらい前に審議を大体一通り終了していて、追加資料の要求を出したものでございます。順番にちょっと見ていきたいと思っております。

まず、4 ページのところ、「I. 評価対象品目の概要」についてですけれども、変更が

ないということですが、久保田先生、よろしいですか。

○久保田専門委員 結構だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、安全性に係る知見の概要というところで…。

○森田専門委員 すみません、よろしいですか。

○今井田座長 どうぞ。

○森田専門委員 今事務局のほうから「きんかん」が新しく加わったけれども、含有量が低いので載せませんでしたということだったのですけれども。VCF の資料を見てみますと、これは「きんかん」が加わることで max が 6 ppm から 100 ppm に引き上げられておりますね。ただ、これは「きんかん」そのものではなくて、内容を見てみますと、「きんかん」オイルを測ったときに恐らく最高で 100 以下のものが出たということを書いてあるので、「きんかん」そのものに本当に多いかどうかはわからないのですけれども。これが入ることによって完全にこの compound の max の値が変更されておりますので、「きんかん」も加えたらよろしいのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。「きんかん」の量のところについて、具体的にちょっと説明してもらえますか。

○森田専門委員 資料の 5 番です。

○角井課長補佐 では説明申し上げます。確かに「VCF」のほうでは「CITRUS FRUITS」として、資料 5 番の 1 ページに「0.01~100 ppm」とあるのですけれども、その原著が資料 6 番でございます。Umamo さんら、J Agric Food Chem の 1994 年の 42 巻に掲載されている文献でございます。こちらの 1,889 ページに「Table 1」というものがございまして、こちらの左端のカラム、中ほどよりちょっと上に「(E)-2-pentenal」とございまして、「GC peak area %」カラムの「SD」が「d」で、それから「SPE」が「c」とされております。「SD」というのは「Table 1」の標題にありますように蒸気蒸留で抽出をしたと、それから「SPE」とあるのはページないし溶媒抽出でやったと、要するに抽出の違いで分けているというところでありまして。

それで、「d」というのが「Less than 0.01」ということで 0.01%未満であるということですから 100 ppm 未満。それから「SPE」の「c」とは「Not detected」、検出されていないということでございまして。「VCF」のほうはすなわちこの「Table 1」の「(E)-2-pentenal」の「SD」、蒸気蒸留で抽出した場合に、検出下限値かと思われましても「0.01%未満」、100 ppm 未満であったというところをとらえているようです。検出下限値未満ということで、恐らく trace という形になっているのかと思うのですけれども、一応表記上は 100 ppm 未満であるということになっていまして、その max をとらえた形になっております。他方、今般の評価書案 4 ページの 20 行目ですけれども、「trans-2-ペンテナールは、バター、後発酵茶、グアバ、トマト、紅茶等」と、特出しさせていただいた食品群につきましては、一応含量が検出されている、定量されて数値が出ているもの

でございます、こちらをやはり優先するべきなのかなと。一応これまで上位 6 品目のものを並べるということで事務方的には整理していたところでございまして、明らかに検出・定量されているもの 6 品目を並べさせていただくと。確かに上限 100 に近いという可能性もなきにしもあらずなのですが、一応検出下限値未満で **trace** であるということで評価書案に既に記載のものに代えて記載するほどのものではないのかなというふうには考えた次第でございます。

○今井田座長 森田先生、どうですか。

○森田専門委員 いや、私も実際の値が低いというのは見ていたのですが、やはり原著を見てもわざわざ初めて「きんかん」から抽出されたみたいなことが書いてあることと、**VCF** のほうが **max** 値を上げているのがちょっと気になったので。そういう意味では 6 品目ですか、何品を載せるか決めているとか、含有量が決定しているものしか載せないということで今までやってこられたのであれば、まあ特に載せなくてもいいと思いますが。

○久保田専門委員 香料の場合にはこういう分析をしたときに、「**peak area%**」で出しているというのは非常に概算でもございますし、**trace** となっていると、量的なものをきちっとここで数値的に出すのはちょっと難しいと思いますので、これを基にというのは。ほかのものがちゃんと **quantitative** でやっているということでしたら、これを入れるのであったらほかのものも考えなければならないということになるのではないかと思います。今までも主なものしかここには載せておりませんので、よろしいのではないかと思いますので、いかがでございましょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。

久保田先生の御意見は載せなくていいのではないかとということですが、森田先生、いかがですか。

○森田専門委員 先生が言われるとおりで結構でございます。すみません。

○今井田座長 ありがとうございます。「きんかん」のことに关しましてはここで今議論いただきましたので、しっかりと議事録には残るとしますので、あえて評価書のほうには載せないという対応でまとめたいと思います。

ありがとうございます。

ほか、よろしいでしょうか。どうぞ、山添先生。

○山添専門委員 しょうもないことなのですが、分子量のところに 84.12 と書いてあって、そこはあっているのですが、参照の 2 と書いてあるのが最初の提出資料の 2 なのですね。古いほうの。それが 2-ペンテナールと書いてあるのですが、これは (Z) のほうで *cis* 体なのですね。CAS No. も違うので、別のものが資料に入っているの、後で *trans* 体のほうに変えてください。

○久保田専門委員 申しわけありません、ちょっと気がつきません。後で検討させていただきます。

○今井田座長 ありがとうございます。適切な引用のほうに変えたいと思います。ありが

とうございます。

そのほかよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、次の安全性に係る知見の概要に入ります。これは、遺伝毒性のところがあります。これは山田先生のほうからコメントお願いいたします。

○山田専門委員 5 ページですね、遺伝毒性のところなのですが、微生物を用いる復帰突然変異試験では一応ここに陽性の結果があったというふうには書かれているのですが、これは通常の条件、プレインキュベーション時間、通常 20 分なのですが、それを 90 分に延長して、さらに菌株も濃度を 3 倍に増やして、それで陽性になったということです。それで、そんなに強いものではないので、ここで陽性には出ているのですけれども、その他の試験が染色体異常試験も陰性ですし、あとこの 6 ページのまとめにありますように、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないというふうに結論していいかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

林先生、何か追加のコメントがあったらお願いします。

○林専門委員 これは前回も議論したところなのですが、何かとにかく全体にこれは出さないといけないというような感じでいろいろ工夫して試験をされているようなところも感じます。前にも議論しましたが、5 ページの一番下のところで、5 日間 90°C の条件下でやっと反応したというふうなものもありますので、そういうところはもう除いていつもどおりの書き方でまとめさせていただいたのがその 6 ページの 7 行目から 19 行目ということでございます。

それで、結論としては、今山田委員のほうからおっしゃったもので結構かと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。低用量域においては生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられるという結論と思います。

それともう 1 点確認なのですが、たしか代謝の項目にもあったと思うのですが、6 ページの 2 行目から 5 行目のところですかね、これが代謝の項目からこちらのほうの遺伝毒性の項目に移動しているところだと思いますが。伊藤先生、こういうことでよろしいですね。

○伊藤専門委員 はい、これでよろしいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性のところに関しまして、ほかに何かコメントございますか。

なければ、次の反復投与毒性のところに入りたいと思います。

どうぞ。

○中江専門委員 確認なのですが、この参考資料 2-1 で、今ちょっと林先生がおっしゃったことなのですが、2-1 でこれ前回のときに書いてあったものが今回はヌクレオチドに関して抜いたと。それをなぜ抜いたかは今おっしゃったのですが、参考とはいえ陽性所見がありますよというデータが載っていて、異常な条件であれ付加体ができ

ますよという情報は載せていて、まとめでそれに一切触れないというのはよろしいのでしょうか。

○今井田座長 林先生、いかがですか。

○林専門委員 この要するに事実としての公表されているデータはもうその 5 ページに載ってるわけですね。だから、載っているのだけれども、実際に安全性の評価に用いたもののまとめというようなことでここにまとめているので、前に cite されているものをすべてここに盛り込まないといけないということではないと思います。だから、評価に使ったもの、その評価のまとめがここに入っておれば、それで十分だというふうに考えております。

○今井田座長 山田先生、いかがですか、追加のコメントあれば。

○山田専門委員 いえ、私も同じ意見で、この参考のところを載せてしまわないということと事実を隠したことになると思うのですが、一応ここに触れておいて、ただこれを余り判断には入れないということでもまとめのところからは除かせていただいております。

○今井田座長 ありがとうございます。

よろしいでしょうか。中江先生、よろしいですか。

○中江専門委員 個人的にはちょっと違和感ありますけれども、皆さんよろしければ結構です。

○今井田座長 はい、ありがとうございます。

それでは、次の反復投与毒性のところに移ります。今回まず子宮重量の件についてのコメントが追加されております。まず、この点についてですが、これを担当していただいたのが塚本先生ですかね。コメントいただけますか。

○塚本専門委員 前回の審議のときに、子宮重量が対照群に対して *trans-2*-ペンテナール投与群、低用量から高用量まで全群で子宮重量が低値であるということが問題になりました。それで追加で、試験機関のほうからデータを提出していただいたのですけれども、対照群のほうは性周期のうち前期が 10 例中 7 例あったということで、それが子宮重量の高値につながったということで、前期のほうにそういう動物が偏在していたためということがこの評価書にも書かれております。

以上のことを考えまして、用量依存性もないということから、被験物質の投与による影響は考えられないというそういう判断でいいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

もうお一方、梅村先生、何かあればお願いします。

○梅村専門委員 評価書の書きぶりについては、私はこれで全然よいかと思います。ただ、ここでそれを言うのがどうかかわからないのですが、この資料 2-1 の最後の 3 ページ目、意見の概要に続いて、子宮の絶対重量及び相対重量の減少についての再考察というところで、全く前回と同じ文章を書いて、「～としたことは妥当であると考え」というふうに回答されていますけれども、これが妥当ではないのではないかという審議で追加の性周期

の偏りを確かめたのであって、この文章が妥当ということはこの専門調査会では認めていないということは付け加えたいと思いますが。

○今井田座長 はい、ありがとうございます。そうですね、ごもつともですね。回答の仕方がちょっと変だということがあるのですけれども。内容としてはたまたま対照群のところで性周期の偏りがあったということで、納得できるコメントだと思います。

どうでもいいことですが、表記の問題で、と殺という字は平仮名を使っていましたか。ほかのところでも。

○角井課長補佐 平仮名で「とさつ」と書くのが本来は正しいことになっています。ただ、従来この専門調査会での書き方は「殺」のほうが漢字になってきておりますし、もっと前は全部漢字になっていた時期もありまして、ちょっとその辺は慣例的なもの。今後こうしろということであればそれに揃えたいと思いますけれども。

○今井田座長 いや、ちょっと私個人的にはちょっと違和感があるのでちょっとお聞きただけで。字の表記の問題ですからね、当用漢字に入っているか入っていないかとかいうこともあると思いますので、統一されていけばよろしいかと思います。

○森田専門委員 よろしいでしょうか。

○今井田座長 どうぞ、お願いします。

○森田専門委員 私も最終的な判断は評価書のとおりだと思いますが、今言われましたように、試験担当者のこの「～妥当であると考え」という考察はおかしいので、評価書に「試験担当者は」と書いてあるのはこれでいいのかなという疑問が1点あります。

それから、用量依存性に関しては細かい統計の解説を読みますと、用量依存性の p 値は1つは0.05ぎりぎり、1つは0.05未満になっていまして、「用量依存性あり」という統計解析がなされていますので、ここも「用量依存性が明らかでないこと」というのは余り書かないほうがいいのではないかと思います。

実際問題として、ここをもしはっきり述べるのでしたら、当該機関の背景データよりも対照群がこのような理由で明らかに重かったということが有意差の原因であるのが明らかで、対照群がおかしな値だったというような解析結果だと思います。本来はそう考察すべきで、「対照群に偶発的に性周期が前期の動物が偏在していたことから、対照群の子宮重量が非常に重かったため」というような表記をしたほうが、この統計解析の解説からは適当ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。統計の話も出たのですけれども、どうですかね、塚本先生、確かに対照群のところでもたまたま偏ってしまって、対照群のところの重量が重かった、というのが本来と違いますか本筋ですよ。なので、今の森田先生の意見についてどうですか、その書きぶりの話になるのですけれども。

○塚本専門委員 この評価書の中の書きぶりということですよ。

○今井田座長 そうです。

○塚本専門委員 僕は個人的にはコントロールのほうで前期の動物が偏在していたことか

らということで、今森田先生がおっしゃったような内容は含まれているのかなと思ったのですけれども。

○今井田座長 はい、わかりました。

ほかの先生方、いかがですか。梅村先生。

○梅村専門委員 いや、厳密に言ってしまうと、原因は性周期の偏りだったけれども、この重量自体が確かにこの対照群のこの重量が外れていたのかどうかというところを検証するかどうかという話になってしまいますよね。それはなかなかだから、そうなると対照群の何期というふうな形になっていってしまうので、このような表現にとどめたと理解しているのですけれども。

○今井田座長 わかりました。

どうでしょうか、まあこういう文章でもいいのかなと私は思いますけれども。確かに正確なことを言うと、森田先生言われたとおりでございます。いかがですかね、ほかの先生方。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 さっき梅村先生がこの最後の資料 2-1 の最後がおかしいとおっしゃっていたのはそのとおりで、厳密に言うと、補足追加提出資料 2 を見ても、この子宮の重量の影響ではないということの解釈に統計学的な変化や、対照群の話をきちっと言っていない。この追加資料 2 は単純に対照群に **proestrus** が多かったから統計学的な有意差がついてしまったのですということを行っているのであって、そこは微妙に違うのですよ。ですので、もし今問題になっているようなことを何とかするとしたら、例えばちょっと逃げですけれども、38 行目の「試験担当者の判断を妥当と考え、」というのを削除してしまうという考えもあります。あるいはもうその辺は飲み込んで今のままにするかどっちかではないですかね。余りその辺細かく言いますと、梅村先生の話ではないけれども、もう一回また返さなければいけなくなってしまうので、それはもういいでしょうという話になりますから。

さっき実は私個別データを見ていたのですけれども、やはりそれで見ても言いたいことは言っているのです。ただ厳密にはそこの点に関して返していませんよねというのをどうしても言いたければその部分を切り、そこはもうこうやって議事録に残ったからよしとするのならそのままいくと。どっちかでいいのではないのでしょうかね。

○今井田座長 ありがとうございます。

ほかよろしいですか。

議論いただきましたので、試験担当者のほうのコメントのことに関しても議論いただきましたので、どうでしょうかね、これでよろしいかと私は思いますけれども。確かに「試験担当者の判断は妥当と考え」を取っても別に問題はないですよ、そのまますんなり通りますので。どうしますか、取りますか。

○三森専門委員 取りましょう。

○今井田座長 取りましょうという意見が出ましたので。

では、このところで 38 行目の「試験担当者の判断は妥当と考え」を削除して、本専門調査会としては本試験における NOAEL を評価した、これで通ると思いますので、そういうニュアンスを込めて削除するというにしたいと思いますが、よろしいですか。どうぞ。

○塚本専門委員 先ほど梅村先生が言われた資料 2-1 の 3 ページの 3 番というところですが、これについては、僕は統計解析の専門家の小林先生の意見として書かれたものだと思っていたのですけれども、どうなのでしょう。違いますか。

○今井田座長 違うという意見が出ております。

○塚本専門委員 わかりました、はい。

○今井田座長 はい、ありがとうございます。

どうぞ、江馬先生。

○江馬専門委員 前期というのはちゃんと発情前期と書いたほうがいいと思います。

○今井田座長 そうですね、おっしゃるとおりですね。先生言われるのは、31 行目ですかね。

○江馬専門委員 ええ、31 行目と……

○今井田座長 ほかにも出ましたか。

○江馬専門委員 脚注のところですね。

○今井田座長 脚注もありますか。

○江馬専門委員 脚注の下から 2 行目ですね。

○今井田座長 そうですね、前期だけではわからないと思いますね、「発情前期」です。はい、これ追加いたします、2 か所ですね。

ありがとうございます。

それでは、今議論いただきましたので、評価書のほうにもそのような対応でいきたいと思えます。

そのほかのところ意見ございますか。

○久保田専門委員 申しわけございません、先ほどの山添先生がおっしゃいました、ペンテナールの件でございますけれども、ちょっと私うっかりしていて前のことを忘れておりました。これは *trans* でよろしくて、最初の資料の概要のところではこれは今売っているものがすべて *trans* であるということで、既に見ていただいたほうがよいと思いますが、資料の概要ですね、最初の概要のところの 1 ページを見ていただきまして、その脚注のところを見ていただきますと、JECFA とか AFFSA では要するに *cis*、*trans* を区別しないでやっているのだけれども、実際には *cis* は非常に不安定であるから全部今売っているものも *trans* 体であるということ。これは *trans* 体としてやったということで、この CAS 番号もここではあっていて、ただ分子量が載っていなかったのも、その分子量を資料 2 を参照したということです。構造式の書き方が悪いと思いますが、この資料 2 というのは、そんなことを言っただけなのかもしれませんが、*cis* とか *trans* とか言っていないの

にこういう構造を書いているほうがちょっとおかしいのではないかと私は思いますけれども。ここでは区別してないのですね。

○山添専門委員 ただ、ちょっと見ると CAS 番号が違うのですよね。

○久保田専門委員 ええ、CAS 番号は、これは多分 2-ペンテナールそのままの CAS 番号、*cis*、*trans* を区別しないときの CAS 番号ではないかと思うのですけれども。

○山添専門委員 そうということなのですか。

○久保田専門委員 はい、CAS 番号はいろいろありますので。

○山添専門委員 そうですよ。

○久保田専門委員 はい。それで、こちらの概要のほうからきているものでなくて、1 の VCF のほうでは CAS が 1576 で、これは *trans* のほうで出ておりますので、よろしいのではないかと。ちょっと確認はさせていただきますけれども、CAS はいろいろそのときによって番号がありますので、この場合には。先ほどの資料 2 のほうは恐らく *cis*、*trans* の区別がないときの CAS 番号で、ここで、いやちょっと確認しなければいけないと思いますが。1 ですね、それには VCF のほうでは D2 ということ、それから要請者のほうの概要のほうにも一応そのように CAS のほうは *trans* 体でということと断って要請されています。ここの番号も CAS 番号は 1576 ということでいいのかどうか。確認いたします。

○山添専門委員 はい、1576 はあってます。数値はあってます、ほかの論文も見て確認しましたので。

○久保田専門委員 はい。ちょっとその辺を確認いたしますけれども、2 のほうは CAS No.ではなくて分子量だけとっていると思われれます。

○山添専門委員 ええ、それで中身はあっていると思います。ただ、ここに残しておくとならぶらになるので、*trans* の資料に入れ替えておいたほうがいいですよということです、後で。

○久保田専門委員 わかりました。おっしゃることの意味は今理解いたしました。どうも失礼いたしました。

○今井田座長 ありがとうございます。

もしよく調べていただいて変更したほうがいいということであればまた連絡いただきたいと思います。

ありがとうございます。

それでは、この反復投与毒性のところまで終了ということでよろしいですね。

では、7 ページのほうに入りまして、発がん性、それからその他等は変更がないということですので省略いたします。

5 番ですね、摂取量の推定のところについてですけれども、これ森田先生、何かコメントございましたらお願いします。特に。

○森田専門委員 これは特に前回と変更はないと思いますので、コメントはございません。

○今井田座長 はい、ありがとうございます。変更はないということで、結構だと思います。

それから、安全マージンの算出、これも変更ございません。

7番に入りまして、構造クラスに基づく評価。代謝を含めまして先ほどこのところにあったのを一部遺伝毒性のほうに移したということもございますけれども。伊藤先生、何か追加がございましたらお願いします。

○伊藤専門委員 いえ、特にございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、8番、JECFAにおける評価に入ります。これも特に変更はありません。

9番の国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価というところで、これも事務局のほうから説明があったとおりでございます。これは一応構造クラスIに分類されて安全マージンが2,000~70,000ということで90日間反復投与毒性の適切な安全マージンとされる1,000を上回るということが出ております。構造クラスIということでございます。

それで、これ一応評価書すべて審議いただきましたので、最終的に評価をまとめたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。コメントございましたらお願いしたいのですが、なければ取りまとめたいと思います。

それでは、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価に基づく評価に関して、添加物専門調査会としての審議の結果を取りまとめたいと思います。

添加物（香料）「*trans*-2-ペンテナール」について審議を行った結果、添加物（香料）「*trans*-2-ペンテナール」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる、ということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」の声あり。）

はい、ありがとうございます。異議がないと判断いたしました。

それでは、ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果といたしまして、食品安全委員会に報告することといたします。よろしいでしょうか。

通例ですが、食品健康影響評価という文章を通例に従いまして整えようと思います。細かい文言に関しましては座長に御一任いただければと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」の声あり。）

ありがとうございます。

それでは、事務局のほうから今後の進め方について説明をお願いいたします。

○中矢係長 先生方には審議結果の報告案ができ次第その確認をお願いいたします。御確認いただいたものにつきましては、食品安全委員会に報告し、了とされればホームページ等を通じて広く御意見等の募集を行う予定です。いただいた御意見等についての対応は座長と相談させていただきたいと存じます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、議事の(3)に入ります。「その他」についてでございます。「その他」について、事務局より何かございますでしょうか。

○角井課長補佐 2点報告事項がございます。1点目、7月14日～8月12日まで広く一般の方から御意見等を募集していました「サッカリンカルシウム」につきましては、8月25日開催の第396回食品安全委員会にて報告し、同日付けで評価結果を厚生労働省に通知したところでございます。

それから2点目ですけれども、8月23日の第98回専門調査会で議論いただき厚生労働省に補足資料を求めることとされた「カルミン」、それから「3-エチルピリジン」につきましては、平成23年9月12日付けで厚生労働省に補足資料の要求を行わせていただきました。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、全般を通してで結構でございます、何かございましたら御意見をお願いいたします。よろしいでしょうか。ございませんか。

特にないようです。

では、本日の添加物専門調査会のすべての議事を終了いたします。

事務局のほうから次回の予定についてお願いいたします。

○角井課長補佐 次回の会合につきましては、一応事務局としまして10月25日(火)14時からということで準備を進めておりますけれども、次期改選がございますので、また改めまして御連絡をさせていただきたいと思っております。

○今井田座長 はい、わかりました。ありがとうございます。

それでは、以上をもちまして、第99回添加物専門調査会を閉会いたします。熱心な御議論、どうもありがとうございました。