

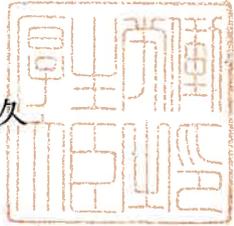
厚生労働省発生食1013第1号

令和2年10月13日

薬事・食品衛生審議会

会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第12条及び第13条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. DL-酒石酸カリウムの添加物としての指定の可否について
2. DL-酒石酸カリウムの添加物としての規格基準の設定について
3. キチングルカンの添加物としての指定の可否について
4. キチングルカンの添加物としての規格基準の設定について
5. 亜硫酸水素アンモニウム水の添加物としての指定の可否について
6. 亜硫酸水素アンモニウム水の添加物としての規格基準の設定について
7. ビニルイミダゾール・ビニルピロリドン共重合体の添加物としての指定の可否について
8. ビニルイミダゾール・ビニルピロリドン共重合体の添加物としての規格基準の設定について

令和2年11月19日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会
部会長 佐藤 恭子

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

令和2年10月13日付け食品衛生分科会長から付議された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添1から4までのとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. DL-酒石酸カリウムの添加物としての指定の可否について
2. DL-酒石酸カリウムの添加物としての規格基準の設定について
3. キチングルカンの添加物としての指定の可否について
4. キチングルカンの添加物としての規格基準の設定について
5. 亜硫酸水素アンモニウム水の添加物としての指定の可否について
6. 亜硫酸水素アンモニウム水の添加物としての規格基準の設定について
7. ビニルイミダゾール・ビニルピロリドン共重合体の添加物としての指定の可否について
8. ビニルイミダゾール・ビニルピロリドン共重合体の添加物としての規格基準の設定について

キチングルカンの食品添加物の指定に関する部会報告書

厚生労働大臣より食品安全委員会に食品健康影響評価の要請¹がなされた添加物に係る新規指定及び規格基準の設定の検討については、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 品目名

和名：キチングルカン

英名：Chitin-Glucan

2. 成分

添加物「キチングルカン」は、糸状菌 (*Aspergillus niger*) の培養物から得られたものであり、菌糸体細胞壁の主要多糖であるキチン(構成糖 *N*-アセチル-D-グルコサミン)及びβ-1,3-グルカン(構成糖D-グルコース)で構成されている。2つの多糖は共有結合し、3次元構造を形成するとされている。また、キチン：グルカンのモル比は、25：75～60：40の範囲である。

3. 用途

製造用剤(清澄剤、重金属及び汚染物質の除去)

4. 概要及び諸外国での使用状況

(1) 概要

添加物「キチングルカン」は、クエン酸生産の副産物として糸状菌 (*Aspergillus niger*) の培養物から得られたものである。汚染物質等を吸着するため、清澄化²、重金属の除去、汚染物質、特にオクラトキシンAの除去の目的で、欧州連合(EU)等で使用されている。ワイン³の清澄剤としては、古くから卵白やゼラチン等の動物由来製品が使用されてきたが、キチングルカンはそれらの代替品として開発された非動物由来製品である。

(2) 諸外国での使用状況

EUでは、ワイン⁴の製造においてキチングルカンの使用が認められており、重金属の除去並びに鉄混濁及び銅混濁の防止の目的で、100 Lあたり100 g(1 g/L)、オクラトキシンAの除去の目的では100 Lあたり500 g(5 g/L)を上限として、ワインへの使用が認められている。

米国では、キチングルカンは、一般に安全と認められる(GRAS)物質とされ、アルコール飲

¹ 令和2年2月18日厚生労働省発生食0218第2号

² ぶどう酒の製造に用いるぶどう果汁及びぶどう酒に存在する混濁物質、及び混濁物質の生成要因となる原因物質を除去し、酒類の透明度を向上させ、混濁の発生を予防すること。

³ 本部会報告書(案)で、「(赤、白、甘味)ワイン」はぶどう酒と、「果汁」はぶどう酒の製造に用いるぶどう果汁と同様の意味で使用している。

⁴ EU法1308/2013のANNEX VII PART II Categories of grapevine productsによると、ワインは、粉碎されているか否かにかかわらず、新鮮なぶどう又はグレープマストを発酵させたものと定義されている。

料生産における汚染物質の除去、清澄化等の目的で、100 L あたり 10～500 g の範囲(0.1～5 g/L)での使用が認められている。

オーストラリアでは、キチングルカンは、加工助剤とされている。ワイン、スパークリングワイン、酒精強化ワインの製造において、脱色剤、清澄剤、ろ過剤、吸収剤としての目的で適正製造規範（GMP）の下での使用が認められている。

5. 添加物としての有効性

（1）製造用剤（清澄剤、重金属及び汚染物質の除去）としての機能

キチングルカンには、清澄化、重金属の除去、汚染物質（特にオクラトキシンA）の除去効果があるとされる。

【清澄化】

ワインの変質は何らかの沈殿や混濁を伴う場合が多い。そうしたワインの混濁等の原因としては、酸化酵素の作用、微生物、化学的要因（鉄や銅、タンパク質、酒石）が考えられる。これまで、ゼラチン、ベントナイト、ポリビニルポリピロリドン（PVPP）等の清澄剤がワインに利用されている。

表 1 に、マス⁵を対象にキチングルカンの清澄剤としての有効性を検証した試験の結果を示す。シャルドネ、テレル及びソーヴィニヨンのブドウ品種を混合したマスに、キチングルカンを含む様々な清澄剤を添加し、マスの濁度減少率を測定したところ、キチングルカンについても、既存の清澄剤と同様、清澄剤して働くことが示された。

⁵ ブドウを除梗・破碎してできた果汁でアルコール発酵が終了していないものを指す。

表 1. マストの濁度に対する各種清澄化処理の有効性⁶

清澄剤	濃度	濁度減少率 (%)
ペクチン分解酵素 1	1 g/hL	83
ペクチン分解酵素 2	2 g/hL	93
PVPP	50 g/hL	96
ベントナイト	50 g/hL	97
シリカゲル	25 mL/hL [#]	86
アイシングラス	2 g/hL	98
カゼイン	40 g/hL	97
キチングルカン	50 g/hL [#]	93
	70 g/hL	93
	30 g/hL	92
	50 g/hL [#]	95

* : 1 g/hL=0.01 g/L ; # : 原文のまま

【重金属の除去】

ワインには、マンガン、鉄、銅、鉛、亜鉛などの重金属が微量ないしは痕跡量含まれる。こうした金属の含有量の増加は、味への影響、褐変、混濁、沈殿物の形成など、ワインの品質劣化を引き起こす要因の一つとされている。

表 2 には、キチングルカンに、ワイン中の鉄、鉛、カドミウム含有量を減少させる効果があることを示した研究の結果をまとめている。当該報告では、赤ワイン、白ワイン、甘味ワインに対して、2日間のキチングルカン処理を実施することにより、ワイン中の鉄、鉛、カドミウム含有量が減少することが示された。

表 2. ワイン中の重金属含有量に対するキチングルカン処理の有効性⁷

ワイン種類	鉄 (mg/L)			鉛 (µg/L)			カドミウム (µg/L)		
	赤	白	甘味	赤	白	甘味	赤	白	甘味
基本値	23	6	5	150	111	110	19	18	10
キチングルカン (0.1 g/L)	7	5	4	118	100	75	8.2	14.8	8.8
キチングルカン (0.5 g/L)	6	4	3	104	79	82	8.5	16	9
キチングルカン (2 g/L)	6	4	1	101	47	68	8.8	15.2	7

赤 : 赤ワイン、白 : 白ワイン、甘味 : 甘味ワイン

【オクラトキシン A の除去】

⁶ Kim, S. K. Chitin, Chitosan, Oligosaccharides and Their Derivatives: Biological Activities and Applications (CRD Press, 2011).

⁷ Bornet, A.; Teissedre, P.L. Chitosan, chitin-glucan and chitin effects on minerals (iron, lead, cadmium) and organic (ochratoxin A) contaminants in wines. Eur. Food Res. Technol. 2008, 226, 681-689.

オクラトキシンAは*Aspergillus*属や*Penicillium*属に属するいくつかの糸状菌によって産生されるかび毒であり、ワインを含め、多種多様な食品への混入が認められている。例えば、2010年に堀井らが、国産ワイン59点（赤ワイン31点、白ワイン28点）の分析を行ったところ、多くの国産ワインではオクラトキシンAが検出されなかったものの、一部国産ワイン（赤ワイン5点、白ワイン5点）から極めて低濃度（最高値がそれぞれ、赤ワインで0.03 µg/L、白ワインで0.022 µg/L）のオクラトキシンAが検出されたとの報告⁸がなされている。

キチングルカンによる、ワイン中のオクラトキシンAの除去効果については、BornetとTeissedreにより報告されている（表3）。当該報告では、オクラトキシンAを添加した3種の無ろ過ワインに対して、キチングルカン処理を行ったところ、全てのワインのオクラトキシンA含有量が減少することが示された。

表3. ワインに添加したオクラトキシンA含有量に対するキチングルカン処理の有効性⁷

ワイン種類	オクラトキシンA含有量 (µg/L)		
	赤	白	甘味
基本値	3.7	4.3	4.7
キチングルカン (2 g/L)	2.6	3.3	3.6
キチングルカン (5 g/L)	1.3	1.6	2.6

南フランス産 2003 年製造の無ろ過ワイン（シャルドネを使用した白ワイン、メルローを使用した赤ワイン及びグルナッシュとマカベウを使用した天然甘味ワイン）にオクラトキシンAを添加し、キチングルカン（キチン：グルカン=46：54）処理に供した。キチングルカンは2 g/L 又は5 g/L 添加し、2日間室温で穏やかに振盪した。その後、遠心分離（3000 g×30分）により得られた上澄液をHPLC（励起波長=333 nm、発光波長=460 nm）を用いたオクラトキシンA分析に供した。

（2）食品中での安定性

キチングルカンは細胞壁の主成分であり、また、その由来としている *A. niger* の培養が pH1.5~6.5 の幅広い条件で可能である。そのため、通常 pH が 3.0~4.0 程度であるワイン又は果汁内では、キチングルカンは安定に存在すると考えられる。また、真菌の一種である *Schizophyllum commune* の細胞壁から抽出したキチングルカンを水中で1時間 100°Cの条件で処理した場合、97%以上が不溶のまま残存することが報告されている。以上のことからキチングルカンはワイン若しくは果汁内で非常に安定に存在すると考えられる。なお、本添加物はワインに不溶であり、製造工程における各種ろ過過程等において除去される。

6. 食品安全委員会における評価結果（案）

添加物としての指定及び規格基準設定のため、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、令和2年2月18日付け厚生労働省発生食0218第2号により、食品安全委員会に対して意見を求めた添加物「キチングルカン」に係る食品健康影響評価につい

⁸ 堀井幸江・橋口知一・伊木由香理・須藤茂俊, “LC/MS/MSによる国産ワイン中のオクラトキシンAの分析,” J. ASEV Jpn., Vol. 21, No. 1, 3-7, 2010.

ては、添加物専門調査会における審議の結果、添加物「キチングルカン」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないとの評価がなされ、評価書（案）を一部修正の上、食品安全委員会に報告された。さらに、令和2年9月29日に開催された第791回食品安全委員会において、添加物専門調査会においてとりまとめられた評価書案について、意見・情報の募集手続きに入ることとなり、広く国民より意見・情報の募集がなされている。

食品健康影響評価結果（案）の概要は以下のとおり。

（１）安全性に係る知見の概要

添加物「キチングルカン」の製造を目的として適切に管理された *A. niger* については、キチングルカンの添加物としての摂取において問題となるような病原性の懸念はないと判断された。また、添加物「キチングルカン」に由来するフモニシン及びオクラトキシンAについては、それぞれ過大な見積もりで推計しても、それぞれの最大暴露量（フモニシン：0.12 µg/kg体重/日、オクラトキシンA：3.32 ng/kg体重/日）はそれぞれの耐容一日摂取量（TDI；フモニシン：2 µg/kg体重/日⁹、オクラトキシンA：15 ng/kg体重/日¹⁰）を超えないこと等から、健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと判断された。なお、推計に用いた菌株以外の菌株が使用されることが否定できないことから、カビ毒汚染の定期的なモニタリングの検討など、リスク管理機関において、十分に配慮する必要があると考えたとされた。

添加物「キチングルカン」を構成するキチン及びβ-グルカンについては、安全性に関して特段の懸念はないと判断され、安全性の検討に当たっては、キチングルカンについて検討することとしたとされた。

キチングルカンは不溶性であることから、消化管での吸収はほとんど起こらないと判断された。

キチングルカンの遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性は認められないと判断された。ラット13週間経口投与試験における最高用量に基づいて、NOAELについては、雄で6.6 g/kg体重/日、雌で7.0 g/kg体重/日と判断された。ヒトに6週間服用させる介入試験において、ヒトがキチングルカンを4.5 g/日摂取しても毒性影響は認められないと判断された。

（２）一日摂取量の推計等

過大な見積もりとなることを前提に、飲酒習慣のある者から算出したぶどう酒推定一日摂取量（48.2 mL/人/日）及び添加物「キチングルカン」の使用基準案の最大量（5 g/L）に基づき、使用基準策定後におけるキチングルカンの推定一日摂取量は、4.37 mg/kg 体重/日¹¹と推計された。

⁹ 食品安全委員会 かび毒評価書「フモニシン」（2017）

¹⁰ 食品安全委員会 かび毒評価書「オクラトキシンA」（2014）

¹¹ キチングルカンの使用基準案における最大量である5 g/L が全てぶどう酒中に残存した場合を仮定し、飲酒習慣のある者を考慮したぶどう酒推定一日摂取量である48.2 mL/人/日をかけ、これを成人の平均体重である55.1 kgで割ると、ぶどう酒からのキチングルカンの推定一日摂取量は4.37 mg/kg 体重/日と推計される。

$(5 \text{ g/L} \times 48.2 \text{ mL/人/日}) / (55.1 \text{ kg/人}) = 4.37 \text{ mg/kg 体重/日}$

(3) 食品健康影響評価

添加物「キチングルカン」は、使用基準案において最終食品の完成前に除去されることが規定されていること、不溶性であり、消化管での吸収はほとんど起こらないこと、ヒトの介入試験において4.5 g/日摂取しても毒性影響が認められなかったことを総合的に評価し、現時点で得られている知見を検討した結果、添加物「キチングルカン」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと判断された。

7. 新規指定について

キチングルカンについては、食品安全委員会における食品健康影響評価（案）を踏まえ、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第12条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。

8. 規格基準の設定について

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第1項の規定に基づく規格基準については、次のとおりとすることが適当である。

(1) 使用基準について

諸外国での使用状況（EU域内等において適用される基準等）、添加物としての有効性と安全性を踏まえ、以下のとおり使用基準を設定する。

（使用基準案）

キチングルカンは、ぶどう酒¹²の製造に用いるぶどう果汁及びぶどう酒以外の食品に使用してはならない。

キチングルカンの使用量は、キチングルカンとして、ぶどう酒1Lにつき5g以下でなければならない。ただし、ぶどう酒の製造に用いるぶどう果汁に使用するキチングルカンは、ぶどう酒に使用するものとみなす。

また、使用したキチングルカンは、最終食品の完成前に除去しなければならない。

(2) 成分規格について

成分規格を別紙1のとおり設定する（設定根拠は別紙2のとおり。参照した規格及び本規格案の対比表は別紙3のとおり。）。

¹² 使用基準にいうぶどう酒とは、酒税法（昭和28年法律第6号）第3条第13号に規定する果実酒又は同条第14号に規定する甘味果実酒に該当し、ぶどうを主原料とするものを指す。

これまでの経緯

令和2年 2月18日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛てに添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼（厚生労働省発生食 0218 第2号）
令和2年 2月25日	第774回食品安全委員会（要請事項説明）
令和2年 9月29日	第791回食品安全委員会（報告）
令和2年 9月30日	食品安全委員会における国民からの意見・情報募集（～令和2年10月29日）
令和2年10月13日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和2年10月14日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

氏名	所属
石見 佳子	東京農業大学農生命科学研究科教授
工藤 由起子	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部長
栗形 麻樹子	国立医薬品食品衛生研究所安全性静物試験研究センター 毒性部第二室長
笹本 剛生	東京都健康安全研究センター食品化学部長
佐藤 恭子※	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
杉本 直樹	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
瀧本 秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
戸塚 ゆ加里	国立研究開発法人国立がん研究センター研究所 発がん・予防研究分野ユニット長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
原 俊太郎	昭和大学薬学部教授
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
三浦 進司	静岡県立大学食品栄養科学部教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部薬学科教授

※部会長

キチングルカン

Chitin-Glucan

定義 本品は、糸状菌 (*Aspergillus niger*に限る。) の培養物から得られた、キチン及びβ-1, 3-グルカンで構成される共重合体である。

含量 本品は、キチングルカン 95%以上を含む。

性状 本品は、白～淡黄褐色の粉末であり、においが無い。

確認試験 キチン/グルカン構成比 25/75～60/40

本品 2.0 g を量り、遠心管に入れ、塩酸試液 (1 mol/L) 40 mL を加える。30 分間振とうした後、毎分 3000 回転で 10 分間遠心分離し、上澄液を除去する。残留物に塩酸試液 (1 mol/L) 40 mL を加え、この操作を行う。次に、残留物に水 40 mL を加えて、よく振り混ぜた後、毎分 3000 回転で 10 分間遠心分離し、上澄液を除去する。上澄液の導電率が 100 μS/cm 以下となるまで、水 40 mL ずつでこの操作を繰り返す。その後、残留物にエタノール (99.5) 40 mL を加え、よく振り混ぜた後、毎分 3000 回転で 10 分間遠心分離し、上澄液を除去する。再度、残留物にエタノール (99.5) 40 mL を加え、この操作を行う。次に、残留物にクロロホルム/メタノール混液 (1 : 1) 40 mL を加え、30 分間振とうした後、毎分 3000 回転で 10 分間遠心分離し、上澄液を除去する。再度、残留物にクロロホルム/メタノール混液 (1 : 1) 40 mL を加え、この操作を行う。残留物にアセトン 40 mL を加え、30 分間振とうした後、毎分 3000 回転で 10 分間遠心分離する。上澄液をろ紙 (孔径 30 μm) でろ過し、ろ液は捨てる。遠心管の残留物にアセトンを加えて振り混ぜ、内容物全てを先のろ紙を用いてろ過し、ろ液は捨てる。ろ紙上の残留物はろ紙ごと時計皿等に乗せ、ドラフト内で、室温で乾燥し、ろ紙上の残留物を試料とする。

試料を外径 3～4 mm の固体 NMR 用試料管に入れ、密封し、次の操作条件でプロトン共鳴周波数 400 MHz 以上の装置 (アダマンタンの高磁場側のカーボンシグナルが δ 29.5 ppm となるよう調整した装置) を用いて CP/MAS ¹³C NMR スペクトルを測定する。別にキチンを用いて、試料と同様に CP/MAS ¹³C NMR スペクトルを測定する。得られたスペクトルについてベースライン補正及び波形分離処理を行った後、試料及びキチンの CP/MAS ¹³C NMR スペクトルでそれぞれ δ 23 ppm、δ 55 ppm、δ 61 ppm 及び δ 104 ppm 付近にシグナルが S/N 比 50 以上で検出されることを確認し、試料及びキチンの各シグナル面積強度を、それぞれ A₁、A₂、A₃ 及び A₄ 並びに B₁、B₂、B₃ 及び B₄ とし、以下の式により、キチンの構成率 (%) 及びグルカンの構成率 (%) を求める。

$$\text{キチンの構成率 (\%)} = \frac{C_1 + C_2 + C_3 + C_4}{4} \times 100$$

$$\text{グルカンの構成率 (\%)} = 100 - \text{キチンの構成率 (\%)}$$

$$\text{キチン/グルカン構成比} = \text{キチンの構成率 (\%)} / \text{グルカンの構成率 (\%)}$$

ただし、A₁ : 本品の δ 23 ppm 付近のシグナル面積強度

A₂ : 本品の δ 55 ppm 付近のシグナル面積強度

A₃ : 本品の δ 61 ppm 付近のシグナル面積強度

A₄ : 本品の δ 104 ppm 付近のシグナル面積強度

B₁ : キチンの δ 23 ppm 付近のシグナル面積強度

B₂ : キチンの δ 55 ppm 付近のシグナル面積強度

B_3 : キチンの δ 61ppm 付近のシグナル面積強度
 B_4 : キチンの δ 104ppm 付近のシグナル面積強度
 C_1 : $(B_3/B_1) / (A_3/A_1)$
 C_2 : $(B_3/B_2) / (A_3/A_2)$
 C_3 : $(B_4/B_1) / (A_4/A_1)$
 C_4 : $(B_4/B_2) / (A_4/A_2)$

操作条件

スピニング速度 7 kHz 以上
接触時間 2 ミリ秒付近の一定時間
繰り返しパルス待ち時間 5 秒以上
積算回数 3000 回以上

純度試験 (1) 鉛 Pb として $1 \mu\text{g/g}$ 以下 (乾燥物換算して 4.0 g に対応する量、第 1 法、比較液鉛標準液 4.0 mL、フレイム方式)

(2) ヒ素 As として $1 \mu\text{g/g}$ 以下 (乾燥物換算して 1.0 g に対応する量、第 3 法、標準色 ヒ素標準液 2.0 mL、装置 B)

乾燥減量 10% 以下 (105°C、3 時間)

灰分 3% 以下 (600°C、6 時間、乾燥物換算)

微生物限度 微生物限度試験法により試験を行うとき、本品 1 g につき、生菌数は 1000 以下、真菌数は 200 以下である。また、大腸菌及びサルモネラは認めない。ただし、生菌数試験及び真菌数試験の試料液並びに大腸菌試験及びサルモネラ試験の前培養液は、いずれも第 1 法により調製する。

定量法 本品約 5 g を精密に量り、フラスコに入れ、水 100 mL を加え、2 分間かき混ぜる。この懸濁液をメンブランフィルター (孔径 $1 \mu\text{m}$) を用いて吸引ろ過する。あらかじめ 105°C で 30 分間乾燥し、デシケーター中で放冷した後、質量 m (g) を精密に量った蒸発皿にろ液を入れ、蒸発乾固した後、105°C で 4 時間乾燥し、デシケーター中で放冷する。次に、質量 M (g) を精密に量り、次式により含量を求める。

$$\text{キチングルカンの含量 (\%)} = \frac{\text{試料の採取量 (g)} - (M \text{ (g)} - m \text{ (g)})}{\text{試料の採取量 (g)}} \times 100$$

試薬・試液等

1. 試薬・試液

アダマンタン $C_{10}H_{16}$ [281-23-2]

本品は、白～淡褐色の結晶又は粉末である。

純度試験 類縁物質 本品 0.5 g をトルエン 10 mL に溶かし、検液とする。検液 1.5 mL を正確に量り、トルエンを加えて正確に 50 mL とし、比較液とする。検液及び比較液をそれぞれ 1.0 μ L ずつ量り、次の操作条件でガスクロマトグラフィーを行い、ピーク面積を測定するとき、検液の主ピークと溶媒ピークを除くピークの合計面積は、比較液の主ピーク面積より大きくない。ただし、面積測定範囲は、主ピークの保持時間の 2 倍までとする。

操作条件

検出器 水素炎イオン化検出器

カラム 内径 0.53 mm、長さ 15～30 m のフューズドシリカ管の内面に、ガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサンを 5.0 μ m の厚さで被覆したもの

カラム温度 100°C から毎分 10°C で 250°C まで昇温し、250°C を 5 分間保持する。

注入口温度 250°C

検出器温度 250°C

キャリアーガス ヘリウム

流量 アダマンタンのピークが 6～12 分後に現れるように調整する。

注入方式 スプリット

スプリット比 1 : 20

キチン $(C_8H_{13}NO_5)_n$ [1398-61-4]

本品は、白～淡褐色の粉末又は鱗片状の物質である。

確認試験 本品 1 g を酢酸 (1 → 100) 200 mL に加えるとき、溶解しない。

乾燥減量 15.0% 以下 (1 g、105°C、2 時間)

キチングルカン成分規格設定の根拠

キチングルカンの成分規格は、OIV（国際ブドウ・ワイン機構、Organisation internationale de la vigne et du vin）¹の規格²（Chitin-Glucan、367/2009、COEI-1-CHITGL:2009）、EFSA（欧州食品安全機関、European Food Safety Authority）の規格（本添加物と同等品で健康食品としての用途も考慮し評価された際の提案規格、EFSA Journal 2010; 8(7):1687）並びに公定書（第9版食品添加物公定書、2018）のカードラン及びアスパラギナーゼ（*Aspergillus niger* ASP-72 株由来）の規格を参照し、設定した。

名称

OIV 規格及び EFSA 規格に準じて、和名を「キチングルカン」、英名を「Chitin-Glucan」とした。

定義

本品の本質を示すため、「糸状菌（*Aspergillus niger*に限る。）の培養物から得られた、キチン及びβ-1,3-グルカンで構成される共重合体である。」とした。

含量

OIV 規格に準じて、「キチングルカン 95%以上を含む。」とした。

性状

OIV 規格及び EFSA 規格を参照し、また、実製品の検証結果に基づき、「白～淡黄褐色の粉末であり、においが無い。」とした。

確認試験

OIV 規格及び EFSA 規格を参照し、キチンとグルカンの構成比の項目を設定した。試験法は OIV 規格と同様に固体 ¹³C NMR を用いる試験法を設定した。規格値は OIV の値を参照し、「キチン/グルカン構成比 25/75 ~ 60/40」とした。

純度試験

OIV 規格及び EFSA 規格と同様に、鉛及びヒ素を設定した。鉛及びヒ素の規格値は OIV 規格及び EFSA 規格を参照し、共に「1 µg/g 以下（乾燥物換算）」とした。

¹ 1924 年に発足し、2001 年 4 月 3 日に国際協定により設立された政府間組織。フランスやイタリアをはじめとする 47 か国のワイン生産国が加盟しており、主な役割の 1 つとして、ブドウの栽培規則からワインの醸造法、ラベルの表示までワインに関する国際基準を加盟国間で審議し決定している。

² ワインに使用できる物品について、欧州委員会規則 2019/934 の Article 9 で「欧州委員会規則 231/2012 に記載があるものについては同規則でその純度及び仕様を定めるが、記載がないもの（E 番号がないものと同義）については欧州委員会規則 2019/934 に記載の OIV Codex file に従う」とあり、キチングルカンは欧州委員会規則 231/2012 に記載のない物品であるため、欧州連合（EU）各国はキチングルカンの使用について、EU の醸造規則と OIV 規格の双方を遵守する必要があるということになる。

乾燥減量

OIV 規格及び EFSA 規格を参照し、規格値を「10%以下」とした。乾燥条件は、OIV 規格で「100~105°C、恒量」としているが、105°Cで恒量に達する時間を検討したところ、3時間で恒量に達することが判明したため、「(105°C、3時間)」とした。

灰分

OIV 規格及び EFSA 規格を参照し、規格値を「3%以下」とした。また、条件は、OIV 規格を参照し、「(600°C、6時間、乾燥物換算)」とした。

微生物限度

OIV 規格及び EFSA 規格に準じて、微生物限度規格を設定した。規格値は、OIV 規格及び EFSA 規格に加え、公定書のカードランやアスパラギナーゼの規格を参照し、「1gにつき、生菌数は1000以下、真菌数は200以下である。また、大腸菌及びサルモネラは認めない。」とした。OIV では酵母及びカビを別々に測定しているが、公定書の微生物限度試験項目により真菌数としてまとめて測定することとした。

定量法

OIV 規格及び EFSA 規格では、共に差数法による定量法が示されている。EFSA 規格では全体から灰分とタンパク質を差し引き、含量規格値を90%以上としているが、本規格案では、含量規格値としてOIV規格と同じ「95%以上」を設定し、OIV規格と同様に、全体から水可溶物を差し引いた割合(%)を求める方法とした。

本規格案では設定しない項目

確認試験及び示性値

公定書のカードランの規格では、ゲル形成能等の確認試験や示性値 pH の項目が設定されているが、OIV 規格では設定されていないため、本規格案でも設定しないこととした。

純度試験

EFSA 規格では、タンパク質、脂質及び重金属の項目が設定されているが、OIV 規格や公定書で同様に *A. niger* の培養物に由来するアスパラギナーゼの規格では設定されていないことから、本規格案では設定しない。

また、OIV 規格では、亜鉛、銅、鉄、クロム及びオクラトキシンAの項目が設定されているが、EFSA 規格及び公定書のカードランやアスパラギナーゼの規格では設定されていないことから、本規格案では設定しない。

カドミウム及び水銀の項目は、OIV 規格及び EFSA 規格に設定されているが、製造方法から多量に混入するリスクがないと考えられることから、また実製品の実測値は低値であったことから、規格項目として設定しないこととした。

強熱残分

公定書のカードランの規格では設定されているが、OIV 規格及び EFSA 規格では設定されていないことから、本規格案では設定しない。

保存基準

OIV 規格では記載されているが、EFSA 規格では設定されていないことから、本規格案では設定しない。

キチングルカンの規格対比表

	本規格(案)	OIV	EFSA	公定書 (参考)	公定書 (参考)
名称 (英名)	キチングルカン (Chitin- Glucan)	Chitin-Glucan	Chitin-glucan	カードラン (Curdlan)	アスパラギナーゼ (<i>A. niger</i> ASP-72 株由来)
定義	糸状菌 (<i>Aspergillus</i> <i>niger</i> に限 る。)の培養物 から得られた、 キチン及びβ- 1, 3-グルカン で構成される 共重合体	<i>Aspergillus</i> <i>niger</i> の細胞壁 の主成分であ り、菌糸体から 抽出、精製さ れ、多糖類キチ ン及びβ-1, 3-グルカンで 構成される共重 合体。2つのポ リマーは共有結 合し、3次元 ネットワークを 形成。	糸状菌 (<i>Aspergillus</i> <i>niger</i>)の菌糸 体の細胞壁の主 要成分。2つの ポリマーは共有 結合し、3次元 ネットワークを 形成。	アグロバクテリ ウム属細菌 (<i>Agrobacterium</i> biovar1に限 る。)又はリゾ ビウム属細菌 (<i>Rhizobium</i> <i>radiobacter</i> に 限る。)の培養 液から得られ た、β-1, 3- グルカンを主 成分とするもの である。	糸状菌が本来有 するアスパラギ ナーゼ遺伝子を 増幅させて生産 性を向上させた 糸状菌から得ら れた、アスパラ ギンをアスパラ ギン酸とアンモ ニアに加水分解 する酵素であ る。食品(限 定)又は添加物 (限定)を含む ことがある。
含量	キチングルカン 95%以上	キチングルカン 95%以上	キチングルカン 90%以上	カードラン 80.0%以上	(酵素活性 1 g 当たり 2375 単位以上)
性状	白～淡黄褐色の 粉末であり、に おいがない	白色の無臭粉末	黄色がかった白 色の無臭粉末	白～淡黄褐色の 粉末であり、に おいはない	黄～褐色の澄明 な液体又はごく 薄い灰色若しく はごく薄い黄色 を帯びた白色の 顆粒

確認試験					
キチンとグルカンの構成比	キチン／グルカン構成比 25／75 ～ 60／40 (固体 ¹³ C NMR)	キチン：グルカン 25:75 ～ 60:40 (固体 ¹³ C NMR)	キチン：グルカン 30:70 ～ 60:40 (¹³ C NMR)	—	—
(その他)	設定しない	—	—	(1)水酸化ナトリウム溶液に溶解 (2)2%懸濁液加熱でゲル形成 (3)酸加水分解物のフェーリング試液との反応	酵素活性測定法で活性を示す
(示性値)	設定しない	—	—	pH 6.0～7.5 (1%懸濁液)	—
純度試験					
鉛	1 μg/g 以下 (乾燥物換算)	1 mg/kg 以下 (乾燥物換算)	1 ppm 以下	0.5 μg/g 以下	5 μg/g 以下
ヒ素	1 μg/g 以下 (乾燥物換算)	1 mg/kg 以下 (乾燥物換算)	1 ppm 以下	3 μg/g 以下	3 μg/g 以下
(その他)	設定しない	カドミウム 1 mg/kg 以下、水銀 0.1 mg/kg 以下、亜鉛 50 mg/kg 以下、銅 30 mg/kg 以下、鉄 100 mg/kg 以下、クロム 10 mg/kg 以下、オクラトキシン A 5 μg/kg 以下 (いずれも乾燥物換算)	タンパク質 6% 以下、脂質 1% 以下、重金属 20 ppm 以下、カドミウム 0.5 ppm 以下、水銀 0.2 ppm 以下	総窒素 0.3% 以下	—

乾燥減量	10 %以下 (105°C、3時間)	10%未満 (100~105°C、恒量)	10%以下	10.0%以下(減圧、60°C、5時間)	—
灰分	3 %以下 (600°C、6時間、乾燥物換算)	3 %以下 (600°C、6時間)(乾燥物換算)	3 %以下	—	—
(その他)	設定しない	—	—	強熱残分 6.0%以下	—
微生物限度	生菌数 1 gにつき 1000 以下、真菌数 1 gにつき 200 以下、大腸菌 認めない、サルモネラ 認めない	生菌数 1000 CFU/g 以下、 <i>Enterobacteria</i> 10 CFU/g 以下、酵母 100 CFU/g 以下、カビ 100 CFU/g 以下、大腸菌群 100 CFU/g 以下、サルモネラ 認めない	生菌数 1000 CFU/g 以下、真菌数 1000 CFU/g 以下、大腸菌 10 CFU/g 以下	生菌数 1 gにつき 1000 以下、真菌数 1 gにつき 100 以下、大腸菌 認めない、サルモネラ 認めない	生菌数 1 gにつき 50000 以下、大腸菌 認めない、サルモネラ 認めない
定量法	全体から水可溶物を差し引いた割合 (%)	全体から水可溶物を差し引いた割合 (%)	全体から灰分とタンパク質を差し引いた割合 (%)	吸光度法により、グルコース相当量より算出	(定量法は記載無く、酵素活性測定法は記載)
保存基準	設定しない	冷却、乾燥、密閉状態で保存	—	—	—

府 食 第 7 3 6 号
令和 2 年 11 月 17 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋
(公 印 省 略)

食品健康影響評価の結果の通知について

令和 2 年 2 月 18 日付け厚生労働省発生食 0218 第 2 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたキチングルカンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 1 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、別添 2 のとおり、貴省に関する意見・情報が寄せられましたので添付します。

記

キチングルカンが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はない

添加物評価書

キチングルカン

2020年11月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
要 約.....	4
I. 評価対象品目の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 主成分の名称.....	5
3. 化学式.....	5
4. 分子量.....	5
5. 性状等.....	5
6. 製造方法.....	5
7. 安定性.....	5
8. 起源又は発見の経緯.....	6
9. 我が国及び諸外国等における使用状況.....	6
10. 我が国及び国際機関等における評価.....	7
11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要.....	8
II. 安全性に係る知見の概要.....	9
1. 生産菌株の安全性.....	9
2. 本品目の安全性.....	14
III. 一日摂取量の推計等.....	21
1. 対象食品の摂取量.....	21
2. キチングルカンの摂取量.....	22
3. 摂取量推計等のまとめ.....	22
IV. 食品健康影響評価.....	23
<参照>.....	25

○審議の経緯

- 2020年2月18日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請(令和2年2月18日厚生労働省発生食0218第2号)、関係書類の接受
- 2020年2月25日 第774回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2020年6月22日 第177回添加物専門調査会
- 2020年7月21日 関係書類(修正)の接受
- 2020年7月31日 第178回添加物専門調査会
- 2020年8月21日 第179回添加物専門調査会
- 2020年9月29日 第791回食品安全委員会(報告)
- 2020年9月29日から2020年10月29日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2020年11月9日 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2020年11月17日 第797回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣に通知)

○食品安全委員会委員名簿

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山本 茂貴 (委員長代理)
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿

(2019年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)
頭金 正博 (座長代理)
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 裕才
宇佐見 誠
杉山 圭一
祖父江 友孝
高須 伸二
高橋 智
瀧本 秀美
多田 敦子
戸塚 ゆ加里
中江 大
西 信雄

北條 仁
松井 徹
横平 政直

< 専門参考人 >

伊藤 清美 (武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室 教授)
吉成 知也 (かび毒・自然毒等専門調査会専門委員)

要 約

ろ過助剤として使用される添加物「キチングルカン」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、*Aspergillus niger*の病原性及び毒素産生性に関するもの並びに本品目を被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

本委員会は、添加物「キチングルカン」の製造を目的として適切に管理された *A. niger* については、キチングルカンの添加物としての摂取において問題となるような病原性の懸念はないと判断した。

また、添加物「キチングルカン」由来のフモニシン及びオクラトキシン A については、それぞれ過大な見積もりで推計しても、総フモニシン及びオクラトキシン A それぞれの最大ばく露量は、それぞれの TDI を超えないこと等から、健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

なお、上述の推計に用いた菌株以外の菌株が使用されることが否定できないことから、カビ毒汚染の定期的なモニタリングの検討など、リスク管理機関において、十分に配慮する必要があると考えた。

添加物「キチングルカン」を構成するキチン及びβ-グルカンについては、安全性に関して特段の懸念はないと判断し、本品目の安全性の検討に当たっては、キチングルカンについて検討することとした。本委員会は、キチングルカンは不溶性であることから、消化管での吸収はほとんど起こらないと判断した。

キチングルカンの遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性は認められないと判断した。

ラット 13 週間経口投与試験 (Jonker ら (2010)) において、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 10% 投与群における雄で 6.6 g/kg 体重/日、雌で 7.0 g/kg 体重/日と判断した。

ヒトに 6 週間服用させる介入試験 (Bays ら (2013)) において、ヒトがキチングルカンを 4.5 g/日摂取しても毒性影響は認められないと判断した。

摂取量については、過大な見積もりとなることを前提に、使用基準案の最大量に基づき、使用基準策定後におけるキチングルカンの推定一日摂取量を 4.37 mg/kg 体重/日と推計した。

本委員会は、添加物「キチングルカン」は、使用基準案において最終食品の完成前に除去されることが規定されていること、不溶性であり、消化管での吸収はほとんど起こらないこと、ヒトの介入試験において 4.5 g/日摂取しても毒性影響が認められなかったことを総合的に評価し、現時点で得られている知見を検討した結果、添加物「キチングルカン」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと判断した。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

ろ過助剤（参照1）

2. 主成分の名称

和名：キチングルカン

英名：Chitin-glucan

CAS 登録番号：－（参照 1、2、3）

3. 化学式

$[C_6H_{10}O_5]_m \cdot [C_8H_{13}NO_5]_n$ （参照 1、3）

4. 分子量

今般、厚生労働省に「キチングルカン」の添加物としての指定及び規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）から、キチングルカンの分子量については示されていない。（参照 2、3）

5. 性状等

指定等要請者による添加物「キチングルカン」の成分規格案の定義によると、本品は糸状菌（*Aspergillus niger*）の培養物から得られたものであり、菌糸体細胞壁の主要多糖であるキチン（構成糖 *N*-アセチル-D-グルコサミン）及びβ-1,3-グルカン（構成糖 D-グルコース）で構成されている。2つの多糖は共有結合し、3次元構造を形成する。また、キチン：グルカンのモル比は、25：75～60：40の範囲であり、性状は、白～淡黄褐色の粉末でにおいが無い。（参照 2、3、4）

6. 製造方法

指定等要請者は、添加物「キチングルカン」の製造方法について、*A. niger*の菌糸体を0.1%～10%濃度の水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム水溶液中において5～60℃の温度で4～30時間処理し、得られた不溶物をろ過、洗浄及び乾燥することにより製造されると説明している。（参照 2、4、5）

7. 安定性

指定等要請者は、欧州食品安全機関（EFSA¹）専門家パネルの新開発食品成分としてのキチングルカンの科学意見書の記載において、室温での保存で安定していることが示されたと説明している。また、キチングルカンが細胞壁の主成分であり、その由来としている *A. niger* は pH1.5 から 6.5 の幅広い培養条件で培養が可能であることから、pH3.0 から 4.0 のワイン又は果汁内で安定して存在すると考えられ

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

ると説明している。(参照 2、4、6、7)

また、キチングルカンを水中で1時間100°Cの条件で処理した場合、97%以上が不溶のまま残存することが報告されている。(参照8)

8. 起源又は発見の経緯

指定等要請者は、キチングルカンは、糸状菌 (*A. niger*) からのクエン酸生産の副産物であると説明している。

また、ワインの清澄剤として古くから卵白等の動物性タンパク質が使用されてきたが、近年、その代替品として非動物由来製品が開発され、その一つであるキチングルカンは、表面上の細孔に汚染物質が沈着して沈殿を形成することで、清澄剤、重金属イオンの除去、オクラトキシン A の除去の目的でろ過助剤として使用されると説明している。

さらに、キチングルカンは、ワインの安定化と清澄化の目的での使用に関して、2009年に国際ブドウ・ワイン機構(OIV)からの承認を得たと説明している。(参照 2、3、9、10、11、12、13)

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

我が国において、キチングルカンは添加物として指定されていない。(参照 2、14)

(2) 諸外国等における使用状況

① コーデックス委員会

キチングルカンは、食品添加物に関するコーデックス一般規格(GSFA)のリストに記載されていない。(参照 2、15)

② 米国における使用状況

キチングルカンは、一般に安全とみなされる(GRAS)物質とされ、アルコール飲料生産における微生物の安定化、汚染物質の除去、清澄化の目的では10~500 g/hLの範囲での使用が認められている。(参照 2、16)

③ EUにおける使用状況

欧州連合(EU)では、キチングルカンは、重金属の除去並びに鉄汚濁及び銅汚濁の防止の目的では100 g/hL、汚染物質、特にオクラトキシン A の除去の目的では500 g/hLを上限として、ワインへの使用が認められている。(参照 2、17)

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリア及びニュージーランドでは、キチングルカンは、「ワイン、発泡ワイン及び強化ワイン(Wine, Sparkling wine and fortified wine) (食品分類 14.2.2)²⁾」については、脱色剤、清澄剤、ろ過剤、吸収剤としての目的で適正製造規範 (GMP) 下での使用が認められている。(参照 2、18)

また、オーストラリアでは、キチングルカンは、加工助剤として認められている。(参照 2、19)

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

食品安全委員会において、添加物「キチングルカン」の評価はなされていない。

本品目の生産菌株である *A. niger* に関連する評価については、食品安全委員会は、添加物評価書「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」(2014) において、以下のように評価している。(参照20)

「本委員会としては、本品目の製造を目的として適切に管理された本生産菌株については、本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はないと判断した。(引用終わり)」

(2) 国際機関等における評価

① JECFA における評価

指定等要請者から、FAO/WHO 食品添加物専門家会議 (JECFA) におけるキチングルカンの評価に関する資料は提出されていない。

② 米国における評価

FDA は、2012 年にキチングルカンについて評価を行った結果、10～500 g/hL の範囲で、アルコール醸造時において、微生物の安定化又は汚染物質の除去若しくは清浄化に使用する条件において GRAS 物質とすることに問題はないと結論づけた。(参照 16)

③ 欧州における評価

指定等要請者から、EFSA における食品添加物としてのキチングルカンの評価に関する資料は提出されていないが、EFSA 専門家パネルは、2010 年に新開発食品成分としてキチングルカンの評価を行った結果、2～5 g/日の摂取を意図したサプリメントとしての使用において、食品成分として安全であると結論づけた。(参照 4)

²⁾ Standard 1.1.2 Definitions used throughout the Code の 1.1.2-3 Definitions-particular foods において、ワインはぶどうを発酵させて得られた由来のものであると定義されている。

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）は、2017年にワイン製造に関する新規の加工助剤としてキチングルカンの評価を行った。その結果、キチングルカンのハザードとは同定されず、ADIを特定しないことが適切であるとした。また、ワインにおけるキチングルカンとその分解物の残留は無視できると予測されるため、ばく露評価は行わなかった。これらを踏まえ、ワイン製造における加工助剤としてのキチングルカンの使用については、公衆衛生及び安全性に係る懸念は認められなかったと結論づけた。（参照 2、21）

1 1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

今般、添加物「キチングルカン」について、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法（平成 15 年 5 月 23 日法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の要請がなされたものである。

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「キチングルカン」について、表 1 のとおり使用基準を設定し、添加物としての指定及び規格基準の設定について検討するとしている。（参照 1）

表 1 添加物「キチングルカン」の使用基準案

添加物名	使用基準案
キチングルカン	<p>キチングルカンは、ぶどう酒の製造に用いる果汁及びぶどう酒のろ過助剤以外の用途に使用してはならない。</p> <p>キチングルカンの使用量は、キチングルカンとして、ぶどう酒の製造に用いる果汁及びぶどう酒にあつてはその 1 L につき 5 g 以下でなければならない。</p> <p>また、使用したキチングルカンは、最終食品の完成前に除去しなければならない。</p> <p>（キチングルカンを使用したぶどう酒の製造に用いる果汁を、ぶどう酒の製造に用いる場合、キチングルカンをぶどう酒に使用するものとみなす。）</p>

II. 安全性に係る知見の概要

1. 生産菌株の安全性

指定等要請者による添加物「キチングルカン」の成分規格案の定義において、本品は糸状菌 (*A. niger*) の培養物から得られたものとされている。指定等要請者は、OIV の規格において、キチングルカンはクエン酸生産の副産物とされていることから、その菌株について、クエン酸産生株が使用され、クエン酸産生推奨条件下で培養されるものと説明している。

本委員会としては、指定等要請者の説明を踏まえ、添加物「キチングルカン」の製造については、クエン酸産生株が使用され、クエン酸産生推奨条件下で培養されるものとして、その安全性の確認を行うこととした。

(1) 病原性の確認

食品安全委員会は、添加物評価書「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて産生されたアスパラギナーゼ」(2014) において、*A. niger* の病原性について、以下のように評価している。(参照 20)

「Nyiredy ら (1975) の報告によれば、1 日齢のニワトリ (10 羽) に *A. niger* の胞子を大量に経口投与する試験が実施されている。その結果、真菌症は発症せず、投与した *A. niger* の胞子は投与翌日に消化管から検出されなかったとされている。

Schuster ら (2002) の報告によれば、*A. niger* は自然界に広く存在しており、一般的に非病原性と考えられ、ヒトは日常的に *A. niger* の胞子のばく露を受けているが、それにより感染症に罹患するという事はないとされている。また、ごくまれに *A. niger* がヒト体内で日和見感染により増殖するような場合があるが、そのほぼ全例で、当該患者には重篤な疾病や免疫抑制処置の経歴があるとされている。また、*A. niger* 感染によるヒトの疾病としては、肺アスペルギルス症、原発性皮膚アスペルギルス症、特に熱帯地域における耳真菌症等について報告がなされているとされている。本委員会としては、上記の症例のほとんどが吸入や経皮といった、経口以外の経路からのばく露によるものであり、薬剤の使用や疾患のために免疫機能が低下していたり、皮膚表面を傷つけたりした症例にみられたものが多く、健常なヒトにとって問題となるようなものではないと判断した。(引用終わり)」

指定等要請者は、同評価書以降、安全性に懸念を生じさせる新たな知見は認められないことから、同評価書を踏まえ、「キチングルカン製造を目的として適切に管理された基原菌株 *Aspergillus niger* については本概要書に記す、対象食品での使用において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はない」としている。

本委員会としては、同評価書以降、安全性に懸念を生じさせる新たな知見は認められていないことから、同評価書における *A. niger* の病原性についての判断の

とおり、健常なヒトにとって問題となるようなものではないと判断した。

(2) 毒素生産性の確認

① *A. niger* の安全性のレビュー (Schuster ら (2002))

A. niger については、アフラトキシン類を産生する能力を有していないことが明らかにされており、トリコテセン類を産生することを証明する知見は存在しないとされている。また、*A. niger* を利用した酵素生産条件下において、コウジ酸の産生は経験的に認められていないとされている。一方、*A. niger* に属する菌株がオクラトキシン A を産生したとする報告があることから、*A. niger* を生産菌株として食品に使用される酵素を生産するに当たっては、オクラトキシン A の産生の可能性を確認すべきであると指摘されている。(参照22)

② *A. niger* のフモニシン産生能試験 (Frisvad ら (2007) ; EFSA (2010) で引用)

A. niger (NRRL 3122 株) を 13 種類³の培地で培養し、フモニシン B₁、B₂ 及び B₃ 産生性が試験された。その結果、RC、DG18、CYAS、GMM、CY20S、CYA 及び YES で培養した場合にはフモニシン B₂ が検出されたが、その他の培地では、フモニシン B₂ は検出されていない。また、いずれの培地で培養した場合でも、フモニシン B₁ 及び B₃ は検出されなかった。

また、*A. niger* (NRRL 3122、NRRL 328、NRRL 3 及び NRRL 326 株) を 4 種類の培地で培養し、フモニシン B₂ 産生性が試験された。その結果、CYAS、CYA 及び YES で培養した場合には、全ての菌株からフモニシン B₂ が検出されたが、MEA で培養した場合には、全ての菌株からフモニシン B₂ が検出されなかった。

Frisvad ら (2007) は、*A. niger* のいくつかの菌株が、オクラトキシン A を産生する可能性があるという報告があることを踏まえ、*A. niger* を含む真菌の形質転換や細胞外での酵素生産への使用又は真菌を形質転換宿主として使用する場合には、フモニシン又はオクラトキシン A が生産過程又は最終製品に存在する可能性があることを指摘している。(参照23)

③ *A. niger* のマイコトキシン産生能試験 (EFSA (2010))

新規食品成分としてのキチングルカンの評価において、*A. niger* (菌株不明) 及びキチングルカン (*A. niger* (菌株不明) 由来) 中のマイコトキシン

³ ライスコーンスティープ寒天培地 (RC) 、ジクロラン 18%添加グリセロール培地 (DG18)、5%塩化ナトリウム添加 Czapek 酵母自己消化寒天培地 (CYAS)、グルコール最小寒天培地 (GMM)、20%スクロース添加 Czapek 酵母自己消化寒天培地 (GY20S)、Czapek 酵母自己消化寒天培地 (CYA)、酵母抽出スクロース寒天培地 (YES)、Bacto 麦芽エキス寒天培地 (MEA)、Merck 麦芽エキス寒天培地 (MEAB)、Biokar 麦芽エキス寒天培地 (MEAG)、ポテト・キャロット寒天培地 (PCA)、ポテトデキストロース寒天培地 (PDA) 及びオートミール寒天培地 (OAT)

を分析した結果が報告されている。その結果、アフラトキシン B₁、B₂、G₁ 及び G₂、フモニシン B₁ 及び B₂ 並びにオクラトキシンの検出量は、検出限界⁴未満であった。

EFSA (2010) は、この結果を踏まえ、新規食品成分としてのキチングルカンの汚染物質について、安全性の懸念はないとしている。(参照 4)

④ *A. niger* のマイコトキシン産生能試験 (Frisvad ら (2011))

A. niger の菌株 (180 種類) を CYAS 及び YES で培養し、マイコトキシン産生性が試験された。その結果、菌株の 81% からフモニシン類 (フモニシン B₂、B₄ 又は B₆) が、17% からオクラトキシン A が、10% からフモニシン類及びオクラトキシン A が検出された。また、そのうち、工業用菌株である 69 種類については、83% からフモニシン B₂ が、33% からオクラトキシン A が、26% からフモニシン B₂ 及びオクラトキシン A が検出された。

さらに、CYAS で培養してフモニシン及びオクラトキシンを産生した菌株がクエン酸産生においてマイコトキシンの産生を行うのか調べるために *A. niger* (9 種類⁵) を pH4.1 のクエン酸産生推奨培地 (CIT4) で培養し、マイコトキシン産生性を試験した結果、CBS 101705、NRRL 3122 及び CBS 126.48 株では、オクラトキシン A の産生が確認された。そのほかの菌株では、CIT4 以外のクエン酸産生推奨培地での培養においても、オクラトキシン A の産生が確認されなかった。一方で、フモニシンは NRRL 3122 株を除く、全ての菌株で産生が確認された。(参照 24)

指定等要請者は、クエン酸産生推奨培地で培養し、オクラトキシン A を産生した菌株に関する工業利用について、CBS 101705 株はカナダの室内空気由来の菌株であること、NRRL 3122 株は酵素産生株であり、クエン酸産生に使用されているものではないこと、CBS 126.48 株はクエン酸産生実績のある株ではあるが、NRRL の 2020 年のデータベースでは *Aspergillus foetidus* に分類されているため、指定等要請を行うキチングルカンの由来菌とは異なることをそれぞれ説明した上で、クエン酸産生に使用される主な *A. niger* 産業株はオクラトキシン A の産生は低いと考えられると説明している。(参照 2、24、25)

本委員会としては、これらの知見を踏まえ、キチングルカン製造に使用される *A. niger* はクエン酸産生株であるものの、特定の菌株ではなく、フモニシン及びオクラトキシン A の産生が否定できないことから、これらの毒素に関して、本品の使用方法等に基づき検討する必要があると判断した。

⁴ EFSA (2010) は、アフラトキシン B₁、B₂、G₁ について 0.1 µg/kg、フモニシン B₁ 及び B₂ について 100 µg/kg、アフラトキシン G₂ 及びオクラトキシンについて 1 µg/kg を検出限界と推定している。

⁵ CBS 126.48, CBS 101705, IBT 19558, NRRL 3, NRRL 330, NRRL 350, NRR L567, NRRL 599 及び NRRL 3122

(3) *A. niger*によるフモニシンの産生に関する考察

指定等要請者は、*A. niger*によるフモニシンの産生について、次のように説明している。

Frisvad ら (2011) の報告において、クエン酸産生実績のある産業用株の中で最も総フモニシン産生量が多い *A. niger* は NRRL567 株であり、この菌株によるフモニシン B₂ の産生量は 3.4 mg/kg (菌体 1 kg 当たり) であり、フモニシン B₁ 及び B₃ の産生は確認されなかった。また、同報告において、フモニシン B₄ はフモニシン B₂ の約 8 分の 1、フモニシン B₆ はフモニシン B₂ の約 200 分の 1 の産生が考えられるとしている。当該菌株のフモニシン産生量を踏まえ、製造工程において、*A. niger* バイオマス 995 g (水分含有量 71%) からキチングルカン 145 g (乾燥) が得られることから、当該菌株によるフモニシン B₂ の産生量を 23.3 mg/kg (キチングルカン 1 kg 当たり) となる。

NRRL567 株由来のフモニシンが全量キチングルカンに残存し、キチングルカンを使用基準案の最大量(5 g/L)使用し、対象食品に全て残存すると仮定すると、ぶどう酒推定一日摂取量を 48.2 mL/人/日とした場合、キチングルカンからのフモニシン B₂ のばく露量は、0.10 µg/kg 体重/日になる。同様にフモニシン B₄ 及び B₆ からの摂取量を推計して合計すると、キチングルカンからの総フモニシンのばく露量は、0.12 µg/kg 体重/日となる。(参照 2、24)

また、食品安全委員会は、かび毒評価書「フモニシン」(2017)において、TDI を 2 µg/kg 体重/日と設定し、20 歳以上の階層のフモニシンばく露推計量の 99 パーセンタイル値は、5.26 ng/kg 体重/日であるとしている(参照26)。

指定等要請者は、20 歳以上の階層のフモニシンばく露推計量の 99 パーセンタイル値及びキチングルカンからのばく露量を合計すると、フモニシンの一日ばく露量の合計は、0.12 µg/kg 体重/日であり、TDI の 6.0%であるとしている。

なお、指定等要請者は、*A. niger* のバイオマスを洗浄する製造過程により水溶性画分に移行したフモニシン B₂ は製品には残らないと考えられ、実際のフモニシンの摂取量はこれよりも更に低くなると説明している。(参照 2、26、27)

本委員会としては、指定等要請者の説明を踏まえ、以下の理由から、添加物「キチングルカン」中のフモニシンについては、健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えた。

- ・ Frisvad ら (2011) の報告において、クエン酸産生実績のある産業用株の中で最も総フモニシン産生量が多い *A. niger* の菌株における産生量を用いて、過大な見積もりで最大残存量を推計しても、TDI (2 µg/kg 体重/日) を超えないこと
- ・ フモニシンのうち、最も産生量の多いフモニシン B₂ は製造過程で減少し、添加物「キチングルカン」から摂取される総フモニシン量は、上述の推定

値より少ないと想定されること

(4) *A. niger*によるオクラトキシン A の産生に関する考察

指定等要請者は、*A. niger*によるオクラトキシン A の産生について、次のように説明している。

Frisvad ら (2011) の報告において、産業用株の中でクエン酸産生培地中でのオクラトキシン A 産生量が最も多い *A. niger* は NRRL3122 株であり、当該菌株によるオクラトキシン A の産生量は 4 ng/mL (菌体 1 mL 当たり) であることから、製造工程における収率をもとに、当該菌株によるオクラトキシン A の産生量は 27.4 ng/g (キチングルカン 1 g 当たり)⁶となる。

NRRL3122 菌株由来のフモニシンが全量キチングルカンに残存し、キチングルカンを使用基準案の最大量 (5 g/L) 使用し、対象食品に全て残存すると仮定するとぶどう酒推定一日摂取量を 48.2 mL/人/日とした場合、キチングルカンからのオクラトキシン A のばく露量は、0.12 ng/kg 体重/日となる。(参照 2、24)

また、一般的にぶどう酒で汚染物質として懸念されるオクラトキシン A について、国内で市販されているぶどう酒の測定値は、最大で 1.96 µg/kg⁷であることから、現在の国内市販ぶどう酒からのオクラトキシン A のばく露量は、1.71 ng/kg 体重/日⁸となる。(参照 2、28、29)

さらに、食品安全委員会は、かび毒評価書「オクラトキシン A」(2014)において、発がんに関する TDI を 15 ng/kg 体重/日と設定し、20 歳以上の階層のオクラトキシン A ばく露推計量の 95 パーセンタイル値は、1.49 ng/kg 体重/日であるとしている (参照30)。

指定等要請者は、キチングルカンからのばく露量、現在の国内市販ぶどう酒からのばく露量及び 20 歳以上の階層のばく露推計量の 95 パーセンタイル値を合計すると、オクラトキシン A の一日ばく露量の合計は、3.32 ng/kg 体重/日であり、これは TDI の 22.2%であるとしている。また、キチングルカンにはオクラトキシン A を除去する効果があり、キチングルカンに 5 g/L 添加した場合、オクラトキシン A の除去量は 0.48 µg/g (キチングルカン 1 g 当たり) であるため、キチングルカンの使用によって対象食品のオクラトキシン A が上昇する可能性は考えにくく、ぶどう酒中のオクラトキシン A の量は上述の推計よりも低くなると説明している。(参照 2、13)

⁶ 指定等要請者は、バイオマスの密度は 1 g/mL を超えるものと想像されるが、ここでは安全側に評価する観点からバイオマスの密度が 1 g/mL と仮定し、 $4 \text{ ng/mL} \div 1 \text{ g/mL} \times 995 \text{ g} \div 145 \text{ g}$ と推計している。

⁷ 指定等要請者は、堀井ら (2010) 及び厚生労働省 (2014) を引用し、それぞれ、国産ワイン 59 点を対象としてオクラトキシン A を測定した結果、定量限界値以上であったのは 10 点で最大値は 0.03 µg/L、平均値は約 0.02 µg/L であったこと及び国内で市販されているワイン 123 点を対象としてオクラトキシン A を測定した結果、定量限界値以上であったのは 39 点で最大値は 1.96 µg/L、平均値は 0.11 µg/L であったことを踏まえ、国内で市販されているぶどう酒のオクラトキシン A の測定値を最大で 1.96 µg/kg としている。

⁸ ぶどう酒の比重を 1 とし、 $1.96 \text{ ng/mL} \times 48.2 \text{ mL} \div 55.1 \text{ kg}$ と推計している。

本委員会としては、指定等要請者の説明を踏まえ、以下の理由から、添加物「キチングルカン」中のオクラトキシン A については、健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えた。

- ・ Frisvad ら (2011) の報告において、産業用株のうちクエン酸産生培地中で最もオクラトキシン A 産生量が多い *A. niger* の菌株による産生量及び国内市販ぶどう酒中のオクラトキシン A の最大測定値を用いて、過大な見積もりで最大ばく露量を推計しても、TDI (15 ng/kg 体重/日) を超えないこと
- ・ 添加物「キチングルカン」を使用することによって対象食品中のオクラトキシン A が上昇するとは考えにくく、実際のばく露量は推定値よりも少ないことから、添加物「キチングルカン」から摂取されるオクラトキシン A 量は、少ないと想定されること

(5) 生産菌株の安全性のまとめ

本委員会としては、キチングルカンの製造を目的として適切に管理された *A. niger* については、キチングルカンの添加物としての摂取において問題となるような病原性の懸念はないと判断した。

また、キチングルカン製造に使用される *A. niger* はクエン酸産生株であるものの、特定の菌株ではないため、フモニシン及びオクラトキシン A の産生が否定できないと判断した。

そのため、本品の使用方法等に基づきばく露量を検討したところ、添加物「キチングルカン」由来のフモニシン及びオクラトキシン A については、それぞれ過大な見積もりで推計しても、総フモニシン及びオクラトキシン A の最大ばく露量はそれぞれの TDI を超えないこと等から、健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

なお、上述の推計に用いた菌株以外の菌株が使用されることが否定できないことから、カビ毒汚染の定期的なモニタリングの検討など、リスク管理機関において、十分に配慮する必要があると考えた。

2. 本品目の安全性

添加物「キチングルカン」は、「I. 評価対象品目の概要 7. 安定性」のとおり、Sietsma らの報告 (1979) において、キチングルカンを水中で 1 時間 100°C の条件で処理した場合、97% 以上が不溶のまま残存するとされていること及び Andersen ら (2009) の報告において、*A. niger* は pH 1.5 から 6.5 の幅広い培養条件で培養が可能であることから、pH 3.0 から 4.0 のワイン又は果汁内で安定して存在する。(参照 2、6、8)

EFSA (2010) は、キチングルカンは不溶性で、ヒトの酵素で相当程度消化されることはなく、不溶性繊維の消化は小腸では起こらないため、キチングルカンは消

化管を通過して結腸まで消化されずに達し、常在細菌叢により発酵されるとしている（参照 4）。FSANZ（2017）は Jonker ら（2010）が、経口摂取後のキチングルカン共重合体から胃腸管内でキチン又は β -グルカンが放出されるかは知られていないとしていることを引用した上で、キチングルカン共重合体自体及びキチンは水に不溶性であるとしている。（参照 21、31）

また、指定等要請者は、キチングルカンを構成するキチン及び β -グルカンは、食品添加物としての使用経験があること、EFSA（2010）によれば、 β -グルカンは発酵により水素、二酸化炭素、メタン、揮発性脂肪酸といった無害な化合物が生じると予想されること、その一方でキチンは発酵で分解されにくい性質があるため、糞便中にそのまま排泄されることも予想されていることを踏まえ、安全性に関して特段の懸念はないとしている。（参照 2、4）

本委員会は、経口摂取後にキチングルカンがキチン及び β -グルカンに分解するとの知見は得られていないことから、本品目の安全性の検討に当たっては、キチングルカンについて検討することとした。

なお、仮にキチン及び β -グルカンが存在したとしても、EFSA（2010）が指摘しているように、 β -グルカンは発酵により水素、二酸化炭素、メタン、揮発性脂肪酸といった無害な化合物が生じると予想されること、キチンは発酵で分解されにくい性質があるため、糞便中にそのまま排泄されることも予想されていることから、キチン及び β -グルカンに関する安全性に懸念はないと判断した。また、添加物「キチングルカン」の使用基準案において、対象食品が限られていること、使用量の上限があること及び最終食品の完成前に除去されることが規定されていることも考慮した。

（1）体内動態

上述のとおり、キチングルカンは不溶性で、ヒトの酵素で相当程度消化されることはなく、不溶性繊維の消化は小腸では起こらないため、キチングルカンは消化管を通過して結腸まで消化されずに達し、常在細菌叢により発酵されるとされている。（参照 2、4、21、31）

Marzorati ら（2017）は、培養系ヒト腸内細菌叢モデルを用いて、キチングルカン投与時の大腸内における細菌叢の影響を検討した結果、キチングルカンの一部は大腸内で短鎖脂肪酸に発酵され、ヒトと腸内細菌等のエネルギー源として利用されるとしている。（参照 2、32）

指定等要請者は、これらの知見等を踏まえ、キチングルカンは生体内で分解されず、生物学的蓄積はないと考えられると説明している。（参照 2）

本委員会としては、キチングルカンの体内動態に関する知見は十分に得られなかったが、キチングルカンは不溶性であることから消化管での吸収はほとんど起こらず、大腸の細菌叢によって一部が発酵されると考えた。

(2) 毒性

① 遺伝毒性

a. キチングルカン

キチングルカンに関する遺伝毒性の試験成績は、表 2 のとおりである。

表 2 キチングルカンに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> , GLP)	細菌 (<i>Salmonella Typhimurium</i>)	キチングルカン	最高用量 2.5 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	EFSA (2010) (参照 4)

b. 参考資料

以下の知見については、キチングルカンを被験物質としたものでないことから、参考資料として記載する。

表 3 キチングルカン類似物質に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
染色体異常	小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (ICR)	カルボキシメチルキチングルカン	0、100、200 mg/kg 体重	陰性	Chorvatovicova ら (1998) ; EFSA (2010) で引用 (参照33)

本委員会としては、キチングルカンの遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性は認められないと判断した。

② 急性毒性

キチングルカンを被験物質とした急性毒性の試験は、表 4 のとおりである。

表 4 キチングルカンに関する急性毒性の試験成績

動物種 (系統、性別)	投与経路	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照文献
ラット (系統・性別不明)	経口	キチングルカン	> 5,000 ⁹	EFSA (2010) (参照 4)
マウス (系統・性別不明)	静注	キチングルカン抽出物	> 50	EFSA (2010) (参照 4)

⁹ 経済協力開発機構 (OECD) テストガイドライン 425 に基づいた記載。

③ 反復投与毒性

a. 28日間経口投与試験（ラット）（TNO（2009）；EFSA（2010）で引用）

ラット（雌雄、匹数不明）に、キチングルカンを表 5 のとおり投与群を設定して、28 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 5 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群)	1	5	10
g/kg 体重/日に換算 (g/kg 体重/日)	0	0.8	4	8

その結果、10%群の雄並びに 5%群及び 10%群の雌において、有意な盲腸の拡張が認められた。なお、体重、摂餌量、臓器重量並びに血液及び血漿の生化学的検査項目に有意差は見られなかった。また、臓器に組織学的異常は観察されなかった。

EFSA（2010）は、多量の難消化性炭水化物による盲腸の拡張は珍しくないため、毒性影響ではなく生理的反応であるとしている。また、10%（8 g/kg 体重/日）でも、毒性影響はないと結論付けている。（参照 4）

本委員会としては、本試験の詳細は不明なことから、本試験の NOAEL を得ることはできないと判断した。

b. 13週間経口投与試験（ラット）（Jonker ら（2010）；FSANZ（2017）にて引用）

Wistar ラット（雌雄、各群 20 匹）に、キチングルカンを表 6 のとおり投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 6 用量設定

用量設定 (%)		0 (対照群)	1	5	10
g/kg 体重/日に換算 (g/kg 体重/日) ¹⁰	雄	0	0.63	3.2	6.6
	雌	0	0.68	3.4	7.0

その結果、以下の所見が認められた。

- 10%投与群（雌雄）における、摂餌量の増加
- 1%以上の投与群（雄）及び 5%以上の投与群（雌）における、飲水量の増加
- 10%投与群（雌）における、血小板数の有意な増加
- 1%投与群（雌）における、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

¹⁰ Jonker ら（2010）は、グループ毎の平均体重と摂餌量から求めたとしている。

(AST)¹¹の有意な増加

- ・ 5%以上の投与群（雄）における、尿 pH の有意な高値
- ・ 10%投与群（雌雄）における、盲腸内容物及び盲腸壁重量の有意な増加
- ・ 10%投与群（雄）における、ラトケ嚢胞の発生頻度の有意な増加

なお、臨床観察、機能観察、運動能の評価、肉眼的又は顕微鏡検査において、被験物質と関連した影響は認められず、早期に死亡するラットも認められなかった。

Jonker ら（2010）は、血小板数については、背景データの範囲内であること及び雌でのみ認められること、尿 pH については、用量依存性がないこと及び雄でのみ認められること、ラトケ嚢胞の発生頻度については、背景データの範囲内であることから、それぞれ被験物質に関連した変化ではないとしている。また、盲腸の拡張については、多量の難消化性炭水化物を摂取した際の反応として一般的に毒性の懸念がないとされ、重量の増加が少量であること及び盲腸壁の病理組織学変化を伴わないことから毒性学的に重要ではないとしている。（参照 31）

FSANZ（2017）は、被験物質に起因した毒性影響は認められないと判断し、本試験における NOAEL を 10%投与群における雄で 6.6 g/kg 体重/日、雌で 7.0 g/kg 体重/日としている。（参照 21）

本委員会は、認められた所見は背景データの範囲内であること、用量依存性がないことや偶発的な影響と考えられること等から、被験物質に関連した変化ではないと判断した。また、盲腸内容物及び盲腸壁重量の増加については、盲腸の拡張は多量の難消化性炭水化物をラットに投与した際の一般的な反応であり、被験物質の毒性影響ではないと判断した。

以上より、本委員会は、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 10%投与群における雄で 6.6 g/kg 体重/日、雌で 7.0 g/kg 体重/日と判断した。

c. 参考資料

以下の知見は、キチングルカンの有効性に関する評価を実施するため、高脂肪食を摂取させた動物にキチングルカン投与した試験であるが、本品目の安全性検討の参考となることから参考資料とした。

12 週間経口投与試験（ハムスター）（Berecochea-Lopez ら（2009）；FSANZ（2017）にて引用）

Syrian golden ハムスター（雄、各群 12 匹）に、高脂肪食を摂取させ、キチングルカンを表 7 のとおり投与群を設定して 12 週間強制経口投与する試験が実施されている。その結果、高用量群でも毒性影響は認められなかった。

¹¹ 原著においては、“ASAT, aspartate aminotransferase”と記載されている。

(参照34)

表 7 投与群の設定

用量 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)	21.4 (低用量群)	42.8 (高用量群)
-----------------	---------	-------------	-------------

FSANZ (2017) は、認められた所見は、有害影響ではなく有効性であるとし、本試験における NOAEL を 42.8 mg/kg 体重/日としている。(参照 21)

④ 発がん性及び生殖発生毒性

キチングルカンが被験物質とした発がん性及び生殖発生毒性に関する知見は提出されていない。

本委員会は、キチングルカンの投与による発がん性及び生殖発生毒性については、試験が行われたとの報告が認められないことから、評価できないと判断した。

⑤ ヒトにおける知見

介入研究 (Bays ら (2013) ; FSANZ (2017) にて引用)

健康人 (男性 60 名、女性 70 名、21~70 歳、LDL コレステロール 3.37-4.92 mmol/l) を対象に、酸化 LDL 減少を目的として、プラセボ、キチングルカン 1.5 g/日又はキチングルカン 4.5 g/日に割り付け、6 週間服用させる二重盲検プラセボ対照試験が行われている。

その結果、以下の所見が認められた。

- ・ 一部の被験者では軽度から中等度の胃腸の愁訴を報告したが、その頻度は 2 群のいずれもプラセボ対照群との間に有意差はなかった。
- ・ キチングルカン 4.5 g/日群の 1 人は、逆流性胃腸炎の悪化を報告した。
- ・ 4.5 g/日群において、血清酸化 LDL が有意に減少した。

なお、心拍数、体重、血液学所見、臨床化学所見、収縮期血圧及び拡張期血圧に投与に関連した有意な変化はなかった。キチングルカンの摂取は、総コレステロール、HDL-C、トリグリセリド、グルコース及びインスリンの血清レベル並びに尿中 F2-イソプロスタノールレベルに有意に影響を及ぼさなかった。(参照35)

FSANZ (2017) は、軽度から中等度の胃腸障害は有害作用ではないとし、本研究は安全性又は忍容性の研究を意図したものではないが、キチングルカン 4.5 g/日の摂取は健康な被験者におけるいかなる副作用とも関連していないと結論付けている。(参照 21)

本委員会としては、本試験の結果から、ヒトがキチングルカン 4.5 g/日摂取しても毒性影響は認められないと判断した。

⑥ 毒性のまとめ

キチングルカンの遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性は認められないと判断した。

発がん性及び生殖発生毒性については、試験が行われたとの報告が認められないことから、評価できないと判断した。

ラット 13 週間経口投与試験 (Jonker ら (2010)) において、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 10%投与群における雄で 6.6 g/kg 体重/日、雌で 7.0 g/kg 体重/日と判断した。

ヒトに 6 週間服用させる介入試験 (Bays ら (2013)) において、ヒトがキチングルカン 4.5 g/日を摂取しても毒性影響は認められないと判断した。

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

指定等要請者は、キチングルカンはろ過助剤であり、ワインに不溶であることから、他の不溶物とともに、ぶどう酒中で沈降する。これが最終製品に残存すると商品としての価値を損なうことから、各種ろ過工程において除去され、残存していないことは目視等で確認されること、また、キチングルカンの使用基準案では、最終食品の完成前に除去しなければならないとされていることを説明している。一方で、キチングルカンが使用基準案の最大量で使用され、その全てが残存した場合を仮定し、我が国でのぶどう酒消費量からキチングルカンの最大摂取量を推計している。(参照 2)

本委員会は、キチングルカンがろ過助剤の用途で用いられ、ぶどう酒の製造工程で取り除かれること及び表 1 の使用基準案において、「使用したキチングルカンは、最終食品の完成前に除去しなければならない」とされているものの、指定等要請者から検出限界値や残存量に関する知見が示されていないことを踏まえ、過大な見積もりとなることを前提に、キチングルカンが使用基準案の最大量で使用され、その全てが残存した場合を仮定するという指定等要請者の考えのとおり一日摂取量の推計を行った。

なお、指定等要請者は、キチングルカンはきのこ類等の食品にも含まれると説明しているが、本委員会としては、添加物「キチングルカン」は、*A. niger* を加工したものであるため、添加物「キチングルカン」の摂取量について推計を行うこととした。(参照 2)

1. 対象食品の摂取量

添加物「キチングルカン」の使用は、表 1 の使用基準案により、「ぶどう酒の製造に用いる果汁及びぶどう酒」に限られることから、添加物「キチングルカン」の対象食品の摂取量は、ぶどう酒の摂取量に基づき検討を行った。

「国税庁平成 30 年度分酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）」によれば、2018 年度果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量は、それぞれ 352,046 kL/年及び 9,955 kL/年であり、合計は 362,001 kL/年であるとされる。(参照 36)

指定等要請者は、果実酒にはブドウのほかリンゴ、ナシなどの果実を原料とするものもあるが、ブドウを原料としたものが主であるとし、過大な見積もりにはなるが、果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量を我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量とみなしている。(参照 2)

指定等要請者の推計を踏まえると、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量（362,001 kL/年）を成人人口（104,013 千人）で除した値を成人 1 人当たりのぶどう酒の年間飲酒量と仮定し、1 日当たりに換算すると、成人 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量は、9.54 mL/人/日と推計した。(参照 36)

さらに、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取され、摂取量に差が生じる可能

性を考慮し、平成 30 年国民健康・栄養調査において、飲酒習慣のある者（週に 3 日以上、飲酒日 1 日あたり清酒換算で 1 合以上飲酒すると回答した者）の割合（19.8%）を成人人口に乗じて計算した場合、当該対象者全てがぶどう酒を摂取したと仮定した 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量は、48.2 mL/人/日と推計した。（参照37）

このため、本委員会としては、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮し、飲酒習慣のある者から算出した 48.2 mL/人/日を 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量とする。

2. キチングルカンの摂取量

本委員会としては、キチングルカンが使用基準案における最大量（5 g/L）で使用され、その全てがぶどう酒中に残存した場合を仮定し、1. で算出した 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量（48.2 mL/人/日）を踏まえ、ぶどう酒からのキチングルカンの推定一日摂取量は、4.37 mg/kg 体重/日と推計した。

3. 摂取量推計等のまとめ

本委員会としては、過大な見積もりとなることを前提に、飲酒習慣のある者から算出したぶどう酒推定一日摂取量（48.2 mL/人/日）及び添加物「キチングルカン」の使用基準案の最大量（5 g/L）に基づき、使用基準策定後におけるキチングルカンの推定一日摂取量を 4.37 mg/kg 体重/日と推計した。

IV. 食品健康影響評価

本委員会は、添加物「キチングルカン」の製造を目的として適切に管理された *A. niger* については、キチングルカンの添加物としての摂取において問題となるような病原性の懸念はないと判断した。

また、添加物「キチングルカン」由来のフモニシン及びオクラトキシン A については、それぞれ過大な見積もりで推計しても、総フモニシン及びオクラトキシン A それぞれの最大ばく露量は、それぞれの TDI を超えないこと等から、健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

なお、上述の推計に用いた菌株以外の菌株が使用されることが否定できないことから、カビ毒汚染の定期的なモニタリングの検討など、リスク管理機関において、十分に配慮する必要があると考えた。

添加物「キチングルカン」を構成するキチン及びβ-グルカンについては、安全性に関して特段の懸念はないと判断し、本品目の安全性の検討に当たっては、キチングルカンについて検討することとした。本委員会は、キチングルカンは不溶性であることから、消化管での吸収はほとんど起こらないと判断した。

キチングルカンの遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性は認められないと判断した。

ラット 13 週間経口投与試験 (Jonker ら (2010)) において、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 10% 投与群における雄で 6.6 g/kg 体重/日、雌で 7.0 g/kg 体重/日と判断した。

ヒトに 6 週間服用させる介入試験 (Bays ら (2013)) において、ヒトがキチングルカンを 4.5 g/日摂取しても毒性影響は認められないと判断した。

摂取量については、過大な見積もりとなることを前提に、使用基準案の最大量に基づき、使用基準策定後におけるキチングルカンの推定一日摂取量を 4.37 mg/kg 体重/日と推計した。

本委員会は、添加物「キチングルカン」は、使用基準案において最終食品の完成前に除去されることが規定されていること、不溶性であり、消化管での吸収はほとんど起こらないこと、ヒトの介入試験において 4.5 g/日摂取しても毒性影響が認められなかったことを総合的に評価し、現時点で得られている知見を検討した結果、添加物「キチングルカン」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと判断した。

<別紙：略称>

略称	名称等
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EU	European Union : 欧州連合
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand : オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GMP	Good Manufacturing Practice : 適正製造規範
GRAS	Generally Recognized as Safe : 一般的に安全とみなされる
GSFA	Codex General Standard for Food Additives : 食品添加物に関するコーデックス一般規格
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構
OIV	Organisation internationale de la vigne et du vin : 国際ブドウ・ワイン機構

<参照>

- 1 厚生労働省：「キチングルカン」の食品安全基本法第 24 条に基づく食品健康評価について，第 774 回食品安全委員会（令和 2 年 2 月 25 日）
- 2 独立行政法人酒類総合研究所：キチングルカンの食品添加物新規指定のための概要書，令和 2 年 7 月 21 日
- 3 International Organisation of Vine and Wine: International oenological codex-chitin-glucan, 2009
- 4 European Food Safety Authority: Scientific opinion on the safety of “chitin-glucan” as a novel food ingredient. EFSA Journal 2010; 8(7): 1687
- 5 WIPO: (WO2003068824) CELL WALL DERIVATIVES FROM BIOMASS AND PREPARATION THEREOF, 2003
- 6 Andersen MR, Lehmann L, Nielsen J: Systemic analysis of the response of *Aspergillus niger* to ambient pH. Genome Biology, 2009; 10: R47
- 7 日本醸造協会：醸造物の成分，1999
- 8 Sietsma JH, Wessele JGD: Evidence for covalent linkages between chitin and β -glucan in a fungal wall. Journal of General Microbiolog, 1979; 114: 99-108
- 9 Kulev D, Negrutsa I: Chitin-glucan complex-food additive with sorbent properties. Journal of Hygienic Engineering and Design, 2015; 11: 53-56
- 10 Marchal R, Lallement A, Jeandet P, Establet G: Clarification of muscat musts using wheat proteins and the flotation technique. J. Agric. Food Chem., 2003; 51: 2040-2048
- 11 International Organisation of Vine and Wine: International code of oenological practices, 2.1.23 Fining using chitin-glucan.
- 12 International Organisation of Vine and Wine: International code of oenological practices, 3.4.17 Treatment using chitin-glucan
- 13 Bornet A, Teissedre PL: Chitosan, chitin-glucan and chitin effects on minerals (iron, lead, cadmium) and organic (ochratoxin A) contaminants in wines. Eur Food Res Technol, 2008; 226: 681-689
- 14 厚生労働省，第 9 版 食品添加物公定書，2018
- 15 Codex Alimentarius Commission: GSFA Online, Updated up to the 42nd Session of the Codex Alimentarius Commission, food additive index, 2019
- 16 Food and Drug Administration: Agency response letter GRAS notice No. GRN 000412, 2012
- 17 Commission Regulation (EU) No 53/2011 of 21 January 2011 amending Regulation (EC) No 606/2009 laying down certain detailed rules for implementing Council Regulation (EC) No 479/2008 as regards the categories of grapevine products, oenological practices and the applicable restrictions. Official Journal of the European Union, 2011: L19
- 18 Foods Standards Australia New Zealand: Australia New Zealand Food Standards Code —Schedule 18— Processing aids.
- 19 Foods Standards Australia New Zealand: Australia New Zealand Food Standards Code —Schedule 4.5.1— Wine production requirements (Australia only)
- 20 食品安全委員会：添加物評価書 *Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ，2014
- 21 Food Standards Australia New Zealand: Risk and technical assessment - Application A1127. Supporting document 1, 2017; [11-17]

-
- 22 Schuster E, Dunn-Coleman N, Frisvad JC, Van Dijck PW: On the safety of *Aspergillus niger* - a review. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2002; 59(4-5): 426-435
- 23 Frisvad JC, Smedsgaard J, Samson RA, Larsen TO, Thrane U: Fumonisin B2 production by *Aspergillus niger*. *J. Agric. Food Chem.*, 2007; 55: 9727-9732
- 24 Frisvad JC, Larsen TO, Thrane U, Meijer M, Varga J, Samson RA: Fumonisin and ochratoxin production in industrial *Aspergillus niger* strains. *PLoS One*, 2011
- 25 USDA: ARS (NRRL) Culture Collection, 2020
- 26 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果について（フモニシン），2017
- 27 サンタクルーズバイオテクノロジー：Fumonisin B2 (CAS 116355-84-1)
- 28 堀井幸江，橋口知一，伊木由香理，須藤茂俊：LC/MS/MSによる国産ワイン中のオクラトキシンAの分析．*J. ASEV Jpn*, 2010: Vol. 21; No. 1, 3-7
- 29 厚生労働省：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会食品規格部会資料 食品中のオクラトキシンAの規格基準の設定について（案），2017
- 30 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果について（オクラトキシンA），2014
- 31 Jonker D, Kuper CF, Maquet V, Nollevaux G, Gautier S: Subchronic (13-week) oral toxicity study in rats with fungal chitin-glucan from *Aspergillus niger*. *Food and Chemical Toxicology*, 2010; 48: 2695-2701
- 32 Marzorati.M, Maquet.V, Possemiers.S: Fate of chitin-glucan in the human gastrointestinal tract as studied in a dynamic gut simulator (SHIME). *Journal of Functional Foods*, 2017
- 33 Chorvatovicova D, Machova E, Sandula J: Ultrasonication: the way to achieve antimutagenic effect of carboxymethyl-chitin-glucan by oral administration. *Mutation Research*, 1998; 412: 83-89
- 34 Arlet BL, Kelly D, Emilie V, Marlène G, Aurélie B, Pierre-Louis T, et al.: Fungal Chitin-Glucan from *Aspergillus Niger* Efficiently Reduces Aortic Fatty Streak Accumulation in the High-Fat Fed Hamster, an Animal Model of Nutritionally Induced Atherosclerosis. *J. Agric. Food Chem.*, 2009; 57(3):1093-98
- 35 Bays HE, Evans JL, Maki KC, Maquet V, Cooper R, Anderson JW: Chitin-glucan fiber effects on oxidised low-density lipoprotein: a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2013; 67: 2-7
- 36 国税庁：第6表 酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）．平成30年度分 酒税課税関係等状況表，2020
- 37 厚生労働省：平成30年国民健康・栄養調査報告，2020

キチングルカンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

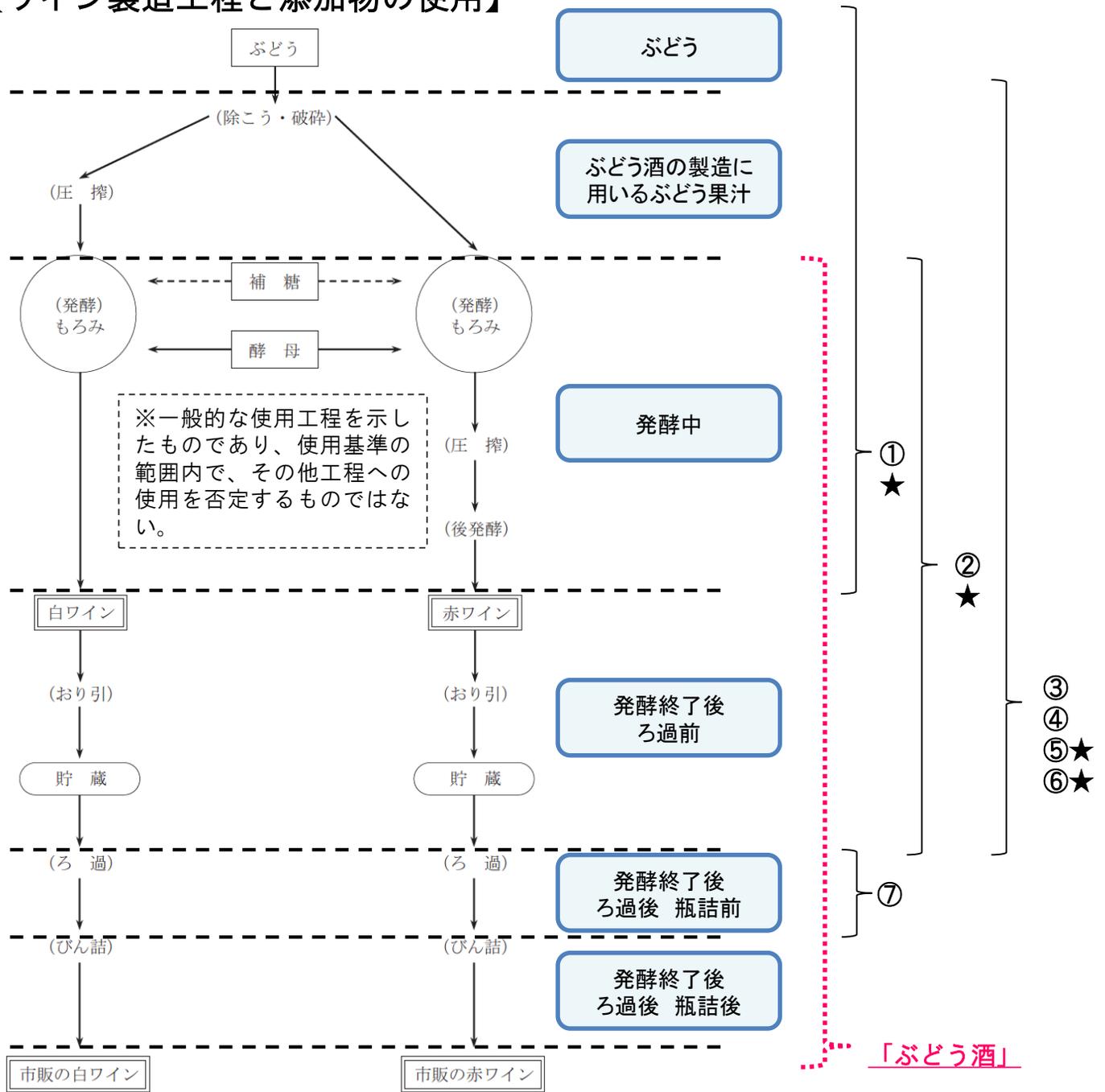
1. 実施期間 令和2年9月30日～令和2年10月29日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 3通
4. 意見・情報及び食品安全委員会の回答

	意見・情報*	食品安全委員会の回答
1	<p>「表1 添加物の使用基準」について</p> <p>案では対象食品を「ぶどう酒」としているが、ことさら「ぶどう」に限る理由は見当たらない。ここは「果実酒及び甘味果実酒」とすべきであると考え。これにより、EU ワインで使用可能な甘味ワイン等も包含することができる。</p> <p>また、本評価書では摂取量の試算も果実酒、甘味果実酒で試算されているので、他の項目との齟齬も発生しない。</p>	<p>食品安全委員会では、リスク管理機関である厚生労働省から評価要請された使用基準案に基づいて、食品健康影響評価を行いました。</p> <p>使用基準に係る御意見・御質問については、リスク管理機関である厚生労働省にお問い合わせください。</p>
2	<p>必要とされている資料の省略が可能と判断した理由を明確にすべきです。</p> <p>貴委員会では「添加物に関する食品健康影響評価指針」^[1]を定めており、これを定めた背景としては、同指針中で「申請者等に対して必要なデータの明確化を図るためにも、必要性が高いものと考えられる」と述べています。</p> <p>一方、今回の評価で用いられたデータですが、遺伝毒性試験が復帰突然変異試験（菌株の記載なし）1例のみであることをはじめ、慢性毒性試験、発がん性試験、生殖毒性試験などの、指針で必要とされている毒性試験が実施されていません。</p> <p>指針には「当該添加物が食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかな場合には、試験の一部について省略することができる。」との例外規定もありますが、キチングルカンはこの例外に当てはまらないものと考えます。</p> <p>今回、特別に資料の省略が可能と判断した理由を指針に鑑みて明確にし、それを評価書の冒頭などに記載すべきではないでしょうか。指針で必要とされているデータを得ずとも指定の申請が可能と考える事業者が今後現れかねないことを懸念します。</p>	<p>食品安全委員会では、添加物「キチングルカン」について、評価書に記載のとおり、添加物「キチングルカン」は、使用基準案において最終食品の完成前に除去されることが規定されていること、不溶性であり、消化管での吸収はほとんど起こらないこと、ヒトの介入試験において4.5g/日摂取しても毒性影響が認められなかったことを総合的に評価し、現時点で得られている知見を検討した結果、添加物「キチングルカン」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと判断しました。</p>
3	<p>今回の評価で適用した指針や考え方を明確にすべきです。</p> <p>現在、添加物関連の食品健康影響評価指針については、「香料」「酵素」「栄養成分関連添加物」に関する指針が策定されて</p>	<p>なお、添加物に関する食品健康影響評価指針に</p>

	<p>おり、それ以外は「添加物に関する食品健康影響評価指針」を適用することになっています。「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」は同指針の附則とされています。</p> <p>キチングルカン是最終的に食品として包装される前に食品から除去されるため加工助剤に該当すると思われませんが、殺菌料や抽出溶媒ではありません。評価実施に際しては、採用した考え方を明確にすることが必要です。今回、加工助剤の考え方を取り入れているのであれば、それを評価害案で明確にした上でばく露マージンの評価を記載すべきと考えます。</p> <p>一方で「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」の適用範囲や評価に必要なデータも再検討し、明確化すべきと考えます。</p> <p style="text-align: right;">以上</p> <p>参考文献</p> <p>[1] 食品安全委員会，添加物に関する食品健康影響評価指針（2010年5月，2017年7月改正）． https://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/index.data/ForHPJP_Supplement_Approach_for_processing_aids.pdf</p>	<p>については、国際的な評価基準の動向、国内外の科学的知見等を勘案し、必要があると認めるときは、本指針の規定について検討を行い、その結果に基づいて所要の改訂を行いたいと考えております。</p>
4	<p>「推計に用いた菌株以外の菌株が使用されることが否定できないことから・・・十分に配慮する必要がある」</p> <p>「遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性は認められないと判断」</p> <p>「遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性は認められないと判断」</p> <p>「添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと判断」</p> <p>「指定等要請者は、・・・と説明している」3ヶ所</p> <p>「我が国において、キチングルカンは添加物として指定されていない」</p> <p>「食品添加物に関するコーデックス一般規格（GSFA）のリストに収載されていない」</p> <p>「食品安全委員会において、添加物「キチングルカン」の評価はなされていない」</p> <p>「指定等要請者から、FAO/WHO 食品添加物専門家会議（JECFA）におけるキチングルカンの評価に関する資料は提出されていない」</p> <p>「発がん性及び生殖発生毒性については、試験が行われたとの報告が認められないことから、評価できないと判断」</p> <p>これだけ疑念のある表現がなされている添加物は、諸外国でそれなりに使用されていても、我が国では認めてはならないのではないのでしょうか？</p>	

※ 頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

【ワイン製造工程と添加物の使用】



添加物名	用途
★ ① 亜硫酸水素アンモニウム水	製造用剤(発酵助成剤)、保存料、酸化防止剤
★ ② DL-酒石酸カリウム	製造用剤(除カルシウム剤、除酸剤)
③ L-酒石酸カリウム	製造用剤(ぶどう酒の除酸)
④ 炭酸カルシウムⅡ	製造用剤(ぶどう酒の除酸)
★ ⑤ PVI/PVP	製造用剤(清澄剤、重金属の除去)
★ ⑥ キチングルカン	製造用剤(清澄剤、重金属及び汚染物質の除去)
⑦ メタ酒石酸	製造用剤(ぶどう酒の酒質安定)

★: 今回審議いただく品目、その他は8月部会の品目