

食品安全委員会添加物専門調査会

第7回会合議事録

1. 日時 平成16年4月9日(金) 10:00 ~ 11:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) ナイシンに係る食品健康影響評価について

(2) 香料 イソプロパノールに係る食品健康影響評価について

(3) 香料 アセトアルデヒドに係る食品健康影響評価について

(4) その他

4. 出席者

(専門委員)

福島座長、井上専門委員、今井田専門委員、江馬専門委員、
西川専門委員、林専門委員、山添専門委員、吉池専門委員

(専門参考人)

嶋田参考人

(食品安全委員会委員)

小泉委員、寺尾委員、見上委員

(事務局)

村上評価課長、宮寄評価調整官、坂本課長補佐

5. 配布資料

資料1-1: ナイシンに関する資料概要

資料1-2: ナイシンを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について

資料1-3: 追加関連論文(ナイシン)

資料2 : イソプロパノールを添加物として定めることに係る食品健康影響評価に

ついて

資料 3 - 1 : アセトアルデヒドに関する追加提出資料

資料 3 - 2 : アセトアルデヒドを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について

資料 3 - 3 : 追加関連論文 (アセトアルデヒド)

資料 4 : 追加関連論文 (グルコン酸銅及びグルコン酸亜鉛)

資料 5 : イソブタノールに関する追加資料

参考資料 1 : 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版)

6 . 議事内容

福島座長 おはようございます。定刻になりましたので、第7回「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。

本日は、大野先生と三森先生が御欠席です。

それから、今井田先生と吉池先生が少し遅れて出席という連絡をいただいております。

また、本日の議題であります、「ナイシンに係る食品健康影響評価」につきまして、参考人として聖マリアンナ医科大学の嶋田先生に御出席をさせていただいております。

嶋田先生は、動物用医薬品専門調査会の専門委員でもございます。嶋田先生、よろしくお願いいいたします。

それから、食品安全委員会から、小泉先生と寺尾先生と見上先生に御出席をさせていただいております。よろしくお願いいいたします。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、議事次第がございますので、それを御覧いただきたいと思います。

まず、事務局の方から資料の説明をお願いいたします。

坂本課長補佐 本日お配りしております資料 1 - 1 が「ナイシンに関する資料概要」、資料 1 - 2 が「ナイシンの添加物として定めることに係る食品健康影響評価について」、資料 1 - 3 が「追加関連論文 (ナイシン)」というものでございます。

資料 2 が「イソプロパノールを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について」という資料でございます。

資料 3 - 1 が「アセトアルデヒドに関する追加提出資料」、資料 3 - 2 が「アセトアルデヒドを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について」、資料 3 - 3 が「追

加関連論文（アセトアルデヒド）」、資料4が「追加関連論文（グルコン酸銅及びグルコン酸亜鉛）」、資料5が「イソブタノールに関する追加資料」となっております。

参考資料として「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について（最終報告・再訂正版）」という資料をお配りしております。

資料は、以上でございます。

本日、お配りしております資料につきまして、資料1-1の添付資料、資料1-3、3-1、3-3、4及び5の論文本体につきましては、大部になりますことなどから傍聴の方にはお配りしておりません。これらの資料につきましては、委員会終了後、事務局で閲覧できるようになっておりますので、必要な方は会議終了後に事務局までお申し出いただければと思います。

不足の資料等はございますでしょうか。

福島座長 それでは、議題の1に入ります。「ナイシンに係る食品健康影響評価について」であります。

この議題に関しまして、嶋田先生に参考人としてお越しいただいております。

それから、国立感染症研究所の岡部先生にも、事前に本件に関わる資料にお目通しをいただいております。

今日は、岡部先生のコメントも含め、後で事務局から説明をいただけたらと思います。

それでは、資料の説明をお願いします。

坂本課長補佐 それでは、資料に基づきましてナイシンの御説明をさせていただきます。資料1-1は、要請者から厚生労働省の方に提出されました概要書で、資料1-2は、資料1-1に基づいて事務局でまとめた資料でございます。

資料1-3は、事務局が入手いたしましたナイシンに関する追加関連論文でございます。まず、資料1-2に沿って御説明いたします。

「1 はじめに」というところからでございますが、ナイシンは発酵乳から分離されましたラクトコッカス・ラクティスが生産するペプチドで、Bacillus 属と Clostridium 属を含むグラム陽性菌の熱処理後の芽胞の発芽後生育を低濃度で阻害するということでございます。

現在、50 か国以上で保存料として使用されており、米国では GRAS 物質として使用されており、EU では保存料としてチーズなどへの使用が認められているということでございます。

JECFA では 1968 年に、このものの NOAEL は、3,330,000 U/kg 体重とされ、ADI が定めら

れておりますが、原著によりますと、この数字は飼料中濃度ということでありませう。

背景等でございますが、厚生労働省は、JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認され、かつ、米国及び EU 諸国等で使用が広く認められており、国際的に必要性が高いと考えられます食品添加物 46 品目について、指定に向けた検討を開始する方針を示されております。

ナイシンは、これに該当する上、指定の要請もあったということで、食品健康影響評価が依頼されたものでございます。

ナイシンについて、チーズ、肉類、液状卵等への使用に関する基準及び規格を定めた上で、新たに添加物として指定しようとしてされているものでございます。

2 ページに移ります。「4 物理化学的性質等」のところでございます。

資料 1 - 1 の方ですと、7 ページからが物理化学的性質でございます。

ナイシンは、白色～淡黄白色の粉末ということでございます。ラクトコッカス・ラクテイス菌株の培養液から得られたナイシンを主成分として、固形無脂肪乳及び塩化ナトリウムの混合物ということ、1 mg 当たり 900 IU 以上のナイシンを含むということでございます。

なお、精製されましたナイシンは 1 mg 当たり $4 \sim 5 \times 10^4$ IU 程度のナイシンを含んでいるということでございます。

「5 安全性に関する検討」、資料 1 - 1 では、37 ページからになってございます。

急性毒性試験として、ラットへの経口投与での LD_{50} は 2,000 mg/kg 体重以上、マウスへの経口投与での LD_{50} は 6,950 mg/kg 体重等の報告がございます。

亜急性毒性に関しまして、ラットへの 10 日間の精製ナイシンの経口投与により、雄でヘモグロビン濃度、赤血球数及び血球容積に用量に相関した減少がみられ、雌でも同じ項目で低値を示しましたが、用量相関性は認められていないとのことでございます。

ラットへの精製ナイシン、28 日間の強制経口投与で、血液学的検査で幾つかの変化がみられ、雌の高用量群で、肝臓重量が対照群に比べ有意に減少といったことがございますが、この週齢の動物種で通常認められる範囲の値ということで、生物学的意義はないとされております。

ビーグル犬に精製ナイシンを強制経口投与したところ、精製ナイシン 2,000 mg/kg 体重/日投与で毒性が認められていないということもございます。

ビーグル犬への精製ナイシンの経口投与の報告がもう一つございまして、雌の全投与群と高用量投与雄で、対照群と比較して体重増加が減少し、雌の中、高用量群で摂餌量が減

少ということが報告されております。

亜慢性毒性試験という項目でございますが、離乳ラットに 12 週間、ナイシン含有チーズを含む飼料を与えたところ、体重や剖検時の所見に対照群と差は認められなかったといった報告がございます。

ラットに 12 週間、ナイシン製剤を混餌投与した結果、投与群に異常は認められず、生殖率も対照群と同じくらいであり、すべての出生児は正常であったということも報告されております。

ラットに 0.5 ~ 5,000 U/kg 体重/日のナイシン製剤を 90 日間強制経口投与したところ、一般状態、体重増加、血液学的検査等において投与に起因した変化はみられておりません。ラットにナイシン加水分解物あるいはナイシンを 10 週間混餌投与した後、更に 25 週間混餌投与したところ、ナイシン加水分解物投与動物の体重増加に影響はなく、個別ケージで飼育されたラットで脾臓重量の増加がみられましたが、複数での飼育群にはみられず、また、評価された他の指標には影響がなかったため、ストレスに起因すると結論されております。

マウスへのナイシン製剤の 2 か月間強制経口投与で雄の全投与群での体重増加の上昇がみられましたが、生存率等には差はなかったということでございます。

マウスに 4 mg/kg 体重/日のナイシン製剤を 3 か月間強制経口投与したところ、投与 2.5 か月後の生存率が低下したという報告もございます。

4 ページに移ります。

慢性毒性試験でございますが、ラットへの 2.0 mg/kg 体重/日のナイシン製剤の混餌投与で、摂水量は雌の投与群で高値を示したといったことが報告されております。

ラットにナイシン製剤を 3.33×10^4 、それから 3.33×10^6 U/kg を含む飼料を最長約 2 年間で与え、生殖能力を評価し、各投与群の出生児にも親と同じ餌を与えたところ、F0 の生存率及び生殖能力に差はなく、F0 及び F1 とともに、雄で体重増加の有意な減少がみられておりますが、これは摂餌量のわずかな低下に起因すると考えられているということでございます。雌雄両世代とも臓器重量、肉眼的及び病理組織学的所見は正常であったということです。

非げっ歯類を用いました慢性毒性試験は実施されていないということでございます。

繁殖試験につきまして、3 世代のラットにナイシン製剤を含有する飼料を与えた結果、F0 の雄の高用量群で体重増加抑制が観察されておりますが、食餌効率、交配行動、妊娠率等について、投与に起因した変化はみられなかったとのことで、児動物について、出産後

損失、死亡率等に投与に起因した変化はなく、F2B では、同腹児体重が対照群に比べ、すべての投与群で幾つかの時点において有意に増加したということでございます。

発がん性試験は実施されておりませんが、ラット 2 年間投与試験の病理組織学的所見に異常はないということでございます。

変異原性につきまして、サルモネラと大腸菌を用いた変異原性試験、マウスリンパ腫細胞を用いた変異原性試験において、S9mix の有無にかかわらず、変異原性を示さなかったということです。

PHA 添加により全血培養におけるヒトリンパ球の分裂を刺激した上での精製ナイシン暴露では、S9mix の有無にかかわらず、染色体異常誘発は認められていないということです。

in vivo のマウスの骨髄小核試験では、最高 2,000 mg/kg 体重/日のナイシン強制経口投与マウスの骨髄の多染性赤血球において小核は誘発されておらず、それから染色体異常も誘発されていないということでありす。

抗原性、感作性につきまして、モルモットでの検討では、ナイシン製剤の 3 か月間混餌投与での感作性は陰性でしたが、同じ用量の単回腹腔内投与では陽性であり、これはナイシンが小腸内のタンパク分解酵素やペプチダーゼによって分解されることと整合するといったことが言われております。

一般薬理試験は実施されておりません。

体内動態につきましては、資料 1 - 1 では 58 ページからでございます。

ナイシン約 200 RU/ml 含有のチョコレートミルクをヒトに摂取させて、残存時間と口腔内細菌叢への影響を検討したところ、唾液中のナイシンは 1 分以内に大部分が消失し、5 分後には対照と同程度になったということでありす。

10 分後の唾液中濃度が低下していない例もありましたが、これは実験誤差とされているということでございます。

ボランティアに、ナイシン含有のチョコレートミルクを 14 日間摂取させたところ、唾液中の一般細菌数、それからナイシン耐性細菌数に対照群と差はなかったということです。

ナイシン製剤を唾液由来のプチアリン、またはトリブシンと反応させますと、低濃度では阻止円の縮小が認められるということですが、高濃度では阻止円の縮小は認められなかったということです。

パンクレアチンでナイシンは速やかに分解されるということですが、in vitro の試験から摂取されたナイシンはタンパク分解酵素により不活化され、ナイシン分子としては吸収されないという予測がされております。

6 ページの「(3) 交差耐性」に移ります。

19 種の一般的な病原微生物の感受性にナイシンが影響を与えるか検討すべく、ナイシン含有培地あるいは非含有培地で 24 時間培養した後、MIC を測定した結果、すべてのグラム陰性細菌はナイシン非感受性で、感受性菌でありました *Staphylococcus* 属では、ナイシン含有培地ではナイシンに対する感受性が低下したということです。ナイシン以外の 17 種の医療用抗生物質でも変化は散見されていますが、有意とはみなされず、ナイシンによる医療用抗生物質に対する交差耐性は認められないとされております。

「(4) ナイシン様抗生物質産生菌のウシ及びヒトにおける存在」という項目でございます。資料 1 - 1 では 66 ページです。

ウシ及びヒトの各種検体から、*Lactococcus agalactie* に対する増殖阻害能を有する 10 菌株を得て、これらより分泌される物質の抗菌スペクトルはナイシンと類似していたということです。ウシ由来の生乳から得られた阻害能を有する 3 菌株より分泌される抗菌性物質の抗菌スペクトルもナイシンと類似していたということです。

これらのことから、ナイシン様抗生物質産生菌は、頻度は低いけれども、ヒトの腸内とかウシに常在しているので、ナイシンが腸まで到達したとしても、腸内細菌叢のバランスが崩れる可能性は低いと考えられるとされております。

JECFA では、ラットの 2 年間試験の結果から NOAEL を 3,330,000 U/kg 体重、これを換算しますと 83.3 mg/kg 体重ということになりますが、ADI は 33,000 U/kg 体重という設定をしておりますが、原著論文によりますと、この値は餌中の濃度ということになります。

米国 FDA では、1984 年に JECFA が評価に用いました 2 年間試験の結果からナイシンの ADI を 2.9 mg/ヒト/日と設定しております。体重 60 kg 換算で、0.049 mg/kg 体重/日ということになります。

こちらの方は、実験者の仮定しております投与量が、 1.96×10^5 U/kg 体重に相当するようには実験を組んだということから算出されたものであります。

欧州食品科学委員会 (SCF) は 1990 年に報告書を出しておりますが、その中では、現在の毒性試験基準を満たしていないが、投与に関連した有害作用は認められていないとして、繁殖試験に基づき ADI を 0.13 mg/kg 体重という設定をしております。しかしながら、NOAEL 等の評価の内容、詳細は出ておりません。

国民栄養調査を参考にして算出した 1 日推定摂取量は 0.041 mg/kg 体重/日ということでございます。

岡部先生からいただいておりますコメントを御紹介させていただきます。

「提出された資料、文献によれば、ナイシンは唾液、パンクレアチンなどにより不活化されるため、経口投与されたとしても体内への吸収はされず、腸管への移行も少量であると考えられる。したがって、下部腸管における細菌叢への影響なども極めて少ないと考えられる。

また、医療用に用いられる抗菌薬との交差耐性も実験的に認められないと発表されている。

以上の点から、添加物として摂取させるであろうと予測した範囲内での1日摂取量などからは、人体に与える影響、殊に耐性菌出現による医療上の問題に発展していく可能性は極めて少なく、添加剤として使用することによるメリットは、デメリットを上回ると考えられる。

しかし、殊に我が国で日常的に使用される食品に広く添加された場合、全体の摂取量が予想を上回る可能性もある。どのような食品に添加されているかの把握は必要であり、また、予想摂取量に変化がないか、ときにチェックを行う必要がある。

更に、本来ナイシンに対して感受性のある菌の交差耐性の変化の有無については、上記と同様、モニタリングをときに行うことが必要と考える。」というコメントをいただいております。

少し長くなりますが、資料1 - 3につきましても続けて説明させていただきます。資料1 - 3は、追加関連論文でございます。

1番目は、換算しますと、15 mg/kg/日の投与量でマウスにナイシンを混餌投与したところ、ナイシンは免疫系へ大きな影響を及ぼさなかったということが記載されている論文でございます。

2番目は、換算しますと、7.5 及び 15 mg/kg/日の投与量で CD4 及び CD8 T 細胞の増加、B 細胞の減少や、長期間の投与後、T 細胞は通常のレベルに回復し、B 細胞も低用量では通常のレベルに回復し、100 日間投与後、マクロファージ / 単球は明らかに増加したといった記載のある論文でございます。

3番目は、資料1 - 1の方に引用されております文献5 - 10に関して、対照群における高い死亡率等の矛盾点等を指摘する「Letter to the Editor」というものがございまして、それに対する返信もございます。

この返信の中において、ナイシンに最も感受性の高い動物は離乳したばかりのマウスであるといった記載がございます。

4番目は、3の論文が引用していた論文で、マウスの反復投与試験でソビエト製と英国

製のナイシンを比較し、本質的な相違はみられず、ソビエト製 230 mg/kg 体重投与群で雌で死亡動物があったこと、肝臓 GPT 活性の変化がみられたことから、これを最小影響量とし、安全係数 50 を取り、ソビエト製ナイシンの ADI は、英国製ナイシンの方に換算して 3 mg/kg 体重/日といった記載がございます。

5 番目も 3 番目の方に引用されておりました論文で、英国製ナイシンの投与により、マウスで摂餌及び摂水量の増加、体重増加（雄）及び生存率の低下がみられたといったことがあります。

6 番目は、ビフィズス菌のナイシン感受性について検討した文献で、一般的には購入した株よりも糞中からの単離株の方が抵抗性があったという記載がございます。

7 番目の論文は、ナイシンの耐性に関する論文で、ナイシンの耐性は幾つかのメカニズムにより獲得され得るといった記載がございました。

8 番目は、*Listeria monocytogenes* が、環境ストレスの変化とそれに続く pH5.5 の酸に適応し、適応した細胞はナイシンに対する耐性も増大するといった記載のあった論文でございます。

最後は、ナイシン及びカルバチシン 13 は、*Listeria monocytogenes* の ATCC15313 といった株に対して、殺菌作用を示すが、その作用は一時的で、生き残った株は親株より耐性を有していたということ、ナイシンとカルバチシン 13 の間では交差耐性はみられなかったといったことが記載してある論文でございます。

事務局からの資料の説明は以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。それでは、審議に入りたいと思いますが、いつものように適当なところで項目を切って審議していただきたいと思います。

まず、最初に「1 はじめに」「2 背景等」「3 添加物指定の概要」「4 物理化学的性質等」の 1～4 までのところで、何かございますか。

よろしいでしょうか。「1 はじめに」のところで、上から 7 行目から 8 行目で「EU では、ナイシンは保存料としてチーズ等への使用が認められている」ということですがけれども、この等は、あと何が入りますか。

坂本課長補佐 資料 1 - 1 の方を御覧いただければと思うのですが、そちらの 5 ページのところ、「4）欧州における使用状況」というもっと詳しいものがございます。

資料 1 - 2 は、資料 1 - 1 のこの辺から簡単に抜粋しておりまして、欧州における使用状況では、こちらの表が資料 1 - 1 の 5 ページの下の方にございますが、ここに書いてあります食品への最大使用量の情報がございます。

福島座長 そうしますと、今回は「3 添加物指定の概要」のところで、日本ではむしろ使用の範囲を広げるということによろしいわけですね。

坂本課長補佐 今、日本で考えられている使用基準については、資料1-1ですと、68ページの表23というのがございます。

こちらは、先ほどのEUとの比較ではございませんが、コーデックスの方で、今、検討されている案との対比表のような形になっておりまして、コーデックスの案に載っていないものが下の方に2つ付いておりまして、後はコーデックスの案との比較の形で整理されております。

福島座長 そのほかありますか。それから、4番のナイシン、別名ナイシンAと書いてありますが、これはナイシンはいろんな種類があって、そのうちのナイシンAを今回ナイシンというふうに呼ぶということでもいいんですか、その辺りはどういうことになっていきますか。

坂本課長補佐 通常はナイシンといったら、このものを差すということのようでございますが、広い意味では、ほかのものもあるように聞いております。ものとしては、ここに構造が書いてあるものということで、これの別名としてナイシンAということになっております。今回、ナイシンと言った場合には、ものとしてはこれだけに限定されるという理解でございます。

福島座長 米国、EUもみんなナイシンAをナイシンとして今まで評価してきたということですか。

坂本課長補佐 そう理解しております。

福島座長 そうすると、米国、EUはほかのものは、ほかのものとして、それとは別に評価しているんですか。

坂本課長補佐 基本的には、ナイシンとしてはこのものだけが使われているというふう聞いております。

福島座長 わかりました。ナイシンAをナイシンとして、これだけが添加物として使われているということだそうです。

どうぞ。

山添専門委員 ナイシンの4番の物理化学的性質の一番最後のところに、「精製されたナイシンは、1 mg 当たり $4 \sim 5 \times 10^4$ IU」と書いてありますね。実際には、使われたものは1 mg 当たり 900 IU 以上と書いてあります。

そうすると、純度的に言うと、さっと計算すると2ないし2.5%という純度になります

ね。そうすると、そのナイシンと呼ぶ物質そのものの性質としての均一性というものはどういうふうを考えればいいのでしょうか。何かそういう統一した基準のようなものが、ほかにナイシン以外のもので規格を定めるということになっているのでしょうか。

坂本課長補佐 規格に関しましては、資料 1 - 1 の 7 ページのところからでございます。こちらの方は、むしろ管理の側の問題で、評価の側として、特に留意すべき点があれば申し上げますということになるかと思いますが、7 ページの下の方の 4) のところの「含量規格」として、1 mg 当たり 900 IU 以上のナイシンを含むということになっております。

それから、製造方法のところも書いてございますが、8 ページのところ、少し上の方に図もございますが、基本的には塩化ナトリウムとか、そういったものを含んで賦形剤と呼ぶべきなのか、何と呼ぶべきなのかはございますが、ナイシンそのものを純品にしたものを使うのではなくて、こういう形にしたものを使うといったことであります。

先生がおっしゃっていた試験につきましては、8 ページの下の方から純度試験とか、定量法につきましては、9 ページにございます。そういった規格を押さえることによって担保したいということで、14 ページからは成分規格案の設定理由といったところがございますので、確認試験とか、純度試験、そういったものでの担保といったことになるかと思っております。

山添専門委員 申しますのは、今回の資料でもナイシンの精製ナイシンとナイシン製剤というふうに分けてきちんと記述をしていただいております。そのユニットのところは IU で書いてあるところと、RU と書いてあるところがあるんです。そのことで、それが統一できるものなら、実際には統一した方が変な誤解を与えない。ただ、このものが何らかの理由で違いがあるために、テストの製品のものが、それぞれに個別に違っているために、こうせざるを得ないのか、その辺のところとちょっと関係します。

坂本課長補佐 原著の記載がそうになっていたというのが正直なところでありまして、精製ナイシンでやっている実験もあれば、製剤でやっていた実験もあるということで、この辺をできるだけ正確に整理を試みたところでございます。

RU につきましては、恐縮ですが、資料 1 - 1 の 46 ページの下の方に、一応、脚注は付けてもらって、こういう換算はございますが、この辺は整理をされていて悩ましいところで、換算を始めようとしても、原著の記載にもいろいろありまして、非常に細かく情報が書いてあるのもあれば、書いていないのもありますので、整理の仕方としては、原著の記載を優先して今回は整理したということになっております。

ですから、RU につきましても、こういう情報は要請者の方で書いていただいております。

すが、あえて毒性試験等については、原著の記載に基づき、今回あまり手は入れていないのですが。

山添専門委員 わかりました。

福島座長 よろしいですか。ほかにございますか。

それでは、ないようでしたら、次の安全性に関する検討に入りたいと思います。

まず、(1)ですが「毒性試験」のところはいかがでしょうか。

毒性試験の「①急性毒性」「②亜急性毒性試験」「③亜慢性毒性試験」「④慢性毒性試験」「⑤慢性毒性試験(ノ繁殖試験)」と、そこまで一応切りましょうか。

今、山添先生が言われましたけれども、ここの毒性試験の方でも、ナイシン含有のチーズを含む飼料とか、それからナイシン製剤とか、いろいろなものを使ってやられております。チーズというのは、きちんと餌に混ざるんですかね。西川先生どうなんですか。

西川専門委員 よく知りません。

福島座長 この文献は1962年ですね、今井田先生どう思いますか。

今井田専門委員 わかりません。

福島座長 面白い実験ですね。3ページの亜慢性毒性試験のところの下から2つの実験ですが、クロス・ブレッド白色マウス雌雄にナイシン製剤を2か月強制投与と、ここの投与量が0、0.4、4.0、400 mg/kg となっていますが、それでは生存率及び摂餌量には差はみられないと。

その下の実験なんです、クロス・ブレッド白色マウス雌雄に4.0 mgのナイシン製剤を3か月間強制投与したところ、投与2.5か月後の生存率が低下したと。同じ4.0を使っていながら、片一方では生存率に差はないと。下の方の実験は生存率が低下したということで、この実験がそうなんでしょうか、説明していただきました追加関連論文の2ページのところで、一番上のShtenbergですが、そこで「Letter to the Editor 及びそれへの返信」というところで「返信において、ナイシンに最も感受性の高い動物は、離乳したばかりのマウス(体重8-10 g)との記載あり」ということで、下の方は、この離乳したマウスを使っての実験ですか。

坂本課長補佐 資料1-1の方ですと、49ページのところに、その試験が書いてございます。

文献集の方ですと、資料5-10ということになります。

福島座長 実際問題、小さいときに、マウスが8~10 gですよ、それに強制投与ですか。

江馬専門委員 今はラットではできます。その当時は知りませんが、今はします

ね。

福島座長　そうですか。そうすると、上の方の論文では生存率に差がみられないということで、これはもう少し大きなネズミを使っているんでしょうね。

下の方は、今言った離乳したてということで、そうすると、幼若のマウスを使うと生存率が低下すると、そういう結果だと思いましたが、このところ、この下の方の生存率の低下というのをどのように評価するというのは、また検討したいと思います。

見上食品安全委員　投与期間は、片一方は2か月ですね、もう片一方は3か月で、投与2.5か月後の生存率ですね。

福島座長　そうすると、すつときて急にばたばたと行くんですか。そういう毒性はちょっと考えられないですね。

ここの辺りは一度、事務局の方でこの2つの文献をきちんと整理していただけませんか。

坂本課長補佐　資料5-10と、それに関連するところですね。

福島座長　はい、そうです。

それでは申し訳ないんですが、資料5-10の論文は幾つかの実験がまとめて記載してあるようですので、今の生存率のところをきちんとする必要がありますので、一度まとめていただけますでしょうか。

坂本課長補佐　はい。

福島座長　ほかにございますか。あと、慢性毒性試験の方はいかがでしょうか。

1つ、マイナー・チェンジですけれども「⑤慢性毒性試験」の下から2行目なんですが、訂正していただきたいのは「肉眼的及び病理組織学的所見は正常であった」というところですが、これは「所見に異常は認められなかった」というふうに、恐らく正常ではないと思うんです。特記すべき異常は認められなかったということだと思えますね。ですから、「特記すべき異常は認められなかった」ということで。

どうぞ西川先生。

西川専門委員　⑤の「慢性毒性試験（/繁殖試験）」に関する質問です。引用文献の5-1の11ページに、和訳したものですけれども、表VIというのがあって、F1の動物の相対臓器重量が書いてありますが、高い用量の投与群で、腎臓、卵巣、子宮の重量増加があります。この辺は問題なしとして処理してよろしいんでしょうか。

福島座長　西川先生の今の申し出ですが、先生自身はどう思われますか。

西川専門委員　病理組織学的に特記すべき所見がないということであれば、重量だけで毒性影響と取ることはしない方がいいと思います。

福島座長 今井田先生どう思われますか。

今井田専門委員 有意に増加していることは、この表から見ると確かなのですけれども、表 VI は雌だけのようです。雄の臓器重量の記載がない。従って、雌の腎臓、卵巣、子宮だけ重量が増加しているということですが、先ほど西川先生が言われたように、病理組織学的な変化を伴っていないということなので、有意な変化としてとらえるべきかどうか、難しいところだと思います。組織学的に変化がないということをも重視してはいかがかと思うのですが。

福島座長 西川先生が言われるのは、少なくとも「雌雄両世代とも臓器重量」に引っかかるということがあるわけですね。卵巣が重かったじゃないかと、この文章からいうと。

西川専門委員 そうですね。その記載とはちょっと違うと思います。

福島座長 だから、雌の腎臓、卵巣、子宮ですか、その3つの増加はあったというふうに記載するのは確かだろうという形です。問題は、それをどういうふうに解釈するかということになるわけです。

評価書にちょっと書いておいていただけますか。

坂本課長補佐 はい。

福島座長 今のことについては、どう解釈するか、トータル的にまた見たいと思います。

ほかはよろしいでしょうか。

そうすると「⑥繁殖試験」のところはどうでしょうか。

江馬先生、何かございますか。

江馬専門委員 この記載でいいと思います。F2Bのところ、資料1-1の54ページの表17ですが、ここでナイシン5%のところの21齢で、平均児体重が低下していますが、これはその前のカラム、同腹児体重、これは全部の体重を合計した体重なんです、これは litter 数が違うので、コントロールが10.9、一腹当たりの子どもの数、5%が12.4ということで、数値の計算上で有意差が出ているということだと思います。

通常、出産時は雄雌別に体重をはかるんですが、雄の方が重いので、このデータは雄雌一緒にはかっているデータで、ちょっとその辺に不正確さがあるのかなというふうに思います。

福島座長 ほかはよろしいでしょうか。「⑦発がん性試験」のところもよろしいですか、実施されていないと。ただし、先ほどの慢性毒性試験のデータで病理組織学的に異常は認められていないということです。

どうぞ。

今井田専門委員 先ほどの慢性毒性の試験に戻りますが、2年間の試験の結果のところ
で、資料の表 VI、11 ページになりますが、その一番下の記載のところを見ますと、「2年
後に屠殺したラットはすべて状態が悪く、数匹は頸部に膿瘍があり、2匹は肺膿胞および
以前に感染症に罹患した徴候が認められた」とあります。

その上の2行目の記載のところで見ましても、「最多の死因は肺感染症であった。他に
多くみられた死因には、外部および内部に膿瘍や他の感染症」等があったというような記
載があります。従って、2年のデータはありますが、感染症といえますか、膿瘍があつた
ということがありますので、これは62年の発表ということもあると思いますが、飼育環境
がいい状態の結果ではなかったということをご考慮の方がいいと思います。

福島座長 慢性毒性試験、今の先生のコメントは5番についてですね。

今井田専門委員 そうです。

福島座長 それについて、ここにこういう記載があるけれども、飼育環境が非常によく
ないと、そういうことを頭に入れておく必要があると。

今井田専門委員 そう思います。先ほどの臓器重量の件も含めて考慮した方がいいので
はないかと思いました。

福島座長 わかりました。それでは変異原性に入ります。

林先生、いかがでしょうか。

林専門委員 内容的には変異原性がないとすることには問題はないと思います。細菌を
用いる復帰突然変異試験、それからヒト初代培養リンパ球を用いる染色体異常試験、マウ
スリンフォーマ TK 試験、げっ歯類小核試験と、標準的な試験が GLP で OECD ガイドライン
に従った方法で行われておりまして、方法、結果ともに問題はありません。

しかし、資料の書き方を少し工夫するのがよいのではないかと思います。一番最後のと
ころにまとめの表が付いていますので、今、私が言った程度でもいいのではないかと
いうふうに思います。

特に、4ページの下から4行目の変異原性試験の1行目の大腸菌で CM881 とか、CM891 と
いうふうに書いていますけれども、今、日本で一般的に使われているのは、前者が
WP2pKM101 で、後者が WP2uvrApKM101 です。

あと、5ページの上から3行目のところ、「植物性血球凝集素 (PHA) の添加により」と、
いろいろ詳しいことが書いてあるんですけども、これはヒトの初代培養細胞を使うとき
の常套手段ですので、これは書かなくてもいいのではないかと思います。標準的方法とい
うことで片づけられると思います。

また、マウスの骨髄小核試験に関しても限界用量まで試験されており、こちらの方も特に問題はないと思います。

福島座長 ありがとうございます。変異原性のところはよろしいですか。

抗原性はいかがでしょうか。1つ実験が行われておりますが、それから一般薬理試験は実施されていないということです。

山添専門委員 先生、ちょっと前に戻っていいですか。今の変異原性のところも、中身の問題ではないですけれども、先ほどのナイシンの製剤なんですけど、前の方はたしか purified のものを使っているのがあるので、それを区別してちゃんと書いていただけますか。

福島座長 はい。

坂本課長補佐 事務局で原著を確認いたします。

福島座長 お願いいたします。

山添専門委員 原文には書いてあるみたいですので。

福島座長 他にないようでしたら、次に(2)の「体内動態」に入りたいと思います。

①の「ヒトにおける試験」から②の「in vitro 試験」ですが、体内動態のところはよろしいでしょうか。ナイシンは、キモトリプシンによって分解されるということだそうなんですけれども。

それから、ヒトにおける試験では、ボランティアを用いた実験で唾液中の一般細菌数及びナイシン耐性細菌数に対照群との差は認められなかったというような記載があります。よろしいですか。

福島座長 そうしたら、次に(3)の「交差耐性」、一番重要なところなんですけど、これに入りたいと思います。交差耐性のところで御意見をいただきたいと思います。

嶋田先生お願いします。

嶋田参考人 ナイシンですけれども、抗生物質と違いまして、かなり作用機作の上から考えましても、影響が少ないのではないかと私は考えます。

結局は、交差耐性というのは極めて起こしにくいのではないかという感じは受けます。先生方御承知のように、ナイシンというのは、バクテリオシンという範疇に入る、いわゆる抗菌性物質ということになるわけでありまして、同じ菌種、あるいは近縁の菌種に関しましては障害は与えない。しかし、同じ菌種でも異なった菌株には、殺菌あるいは発育を阻止するというものでありまして、特にこの菌はグラム陽性菌に作用するようでありますので、他の抗生物質との交差耐性はほとんどないというふうに考えてよろしいかと思いま

す。

福島座長 岡部先生からいただいているコメントとして、「これが全体の食品に添加された場合、全体の摂取量が予想を上回る可能性がある。どのような食品に添加されているかの把握は必要であり、また予想摂取量に変化がないか、ときにチェックを行う必要があると思います。」、もう一つは、「本来、ナイシンに対して感受性のある菌の交差耐性の変化の有無については、上記と同様、モニタリングをときに行うことが必要である。」というようなコメントをいただいておりますが、それについて嶋田先生、そういう市販後調査という形ですかね、そういうモニタリングをするということでチェックをする必要があると、そういうことについてはどうでしょうか。

嶋田参考人 それは承認後の問題だと思うんですけども、モニタリングをする必要はあるだろうと考えます。

このナイシンの体内動態を見てもみますと、先ほど御説明がありましたように、やはりプロテアーゼ系酵素で消化されやすい物質ですね。ですから、口から入る食品で腸管に入った場合には、まず上部腸管内で分解されてしまうだろう。

そういたしますと、最大のヒトの常在細菌叢である下部腸管、ここまでにはナイシン原体は到達しないということがありますし、分解されてしまいますので、抗菌活性物質が吸収されるということもありませんから、やはり上気道の常在細菌叢にも恐らく影響が出ないだろうということが予想されます。

それから、他の常在細菌叢を考えてみますと、皮膚ということになりますね。皮膚にはブドウ球菌が多いわけでありますが、ここにもナイシンが食品を介して移行するという可能性はほとんどゼロに近いわけでありますので、経口摂取する限りにおいては、ヒトの常在細菌叢を乱すとか、ヒトの常在細菌叢の中で耐性菌をセレクトするという可能性は極めて少ないと考えます。

ですから、細菌のナイシン感受性の変化をモニタリングをする場合、どういう菌をマーカーにするかということを考えておく必要があります。いたずらに菌種を増やしてモニタリングする必要はないと考えます。

福島座長 ありがとうございます。先生、ちょっと蛇足で教えていただきたいんですけども、今、いたずらに菌種を増やしてもと言われましたけれども、このところで19種の一般的な病原微生物のとなってますが、これは常識的な数なんですか。

嶋田参考人 食の安全ということで考えますと、ヒトの疾病構造を変えてしまう、あるいは我々が持っている抗生物質、抗菌薬、こういったものに対して効かない耐性菌が出て

しまうということが一番のチェックポイントであります。ナイシンの場合には、グラム陽性球菌に抗菌性をもつことから、グラム陽性菌が主たる対象になるだろうと考えます。19種というのは、マーカー菌としては十分だろうと思います。

福島座長 この交差耐性のところで、一応19種を用いてしてあるということで、交差耐性はないと、極めて少ないと、先生が先ほど言われましたように、交差耐性が極めて少ないという解釈をしていいということですね。

嶋田参考人 はい。これは蛇足なんですけれども、ナイシンと同じような、いわゆるペプチドですね、こういったものは大腸菌や緑膿菌も産生してしまっていて、知られているものでも、例えば大腸菌ではコリシンとか、緑膿菌ですとピオシンといったようなものもその仲間に入ります。つまり、自然界に広く、彼らがフローラを形成していく上で必要なものとして産生されておるものですから、ここで新たに食品として入れたからといって、自然界を大きく乱すものではないと思います。

福島座長 ありがとうございます。そのほか御意見はございますか。

それから(4)のところの「ナイシン様抗生物質産生菌のウシ及びヒトにおける存在」ということなんですけれども。

これもちょっと教えていただきたいんですけれども、このナイシン様抗生物質産生菌という、このナイシン様というのは、どういう類のことを言うんですか。

例えば、先ほども言いましたが、ナイシンでもナイシンAとか、これはナイシンAですね、そのほかにもナイシンがあると、類縁体というのかわかりませんが、そういう類のことを言うのか、全くナイシンとは違っていても、この性格がナイシンと似ている類のことを言うのですか。

嶋田参考人 これはナイシンに関する資料①の4-7ですか、森地先生と松田先生の「バイオプリザベーション - 乳酸菌による食品微生物制御 -」、これは総説的な文献だろうと思うんですが、これの52ページのところで、ナイシンは生物がつくるタンパクでございますので、ナイシンの場合は*L. lactis* というものが産生するもので、何種類つくるのかわかりませんが、他の菌株もナイシン同様の阻害能をもつペプチドを産生することから、幾つかの複合体として扱っているのではないのでしょうか。抗生物質のポリミキシンにもA、B、Cという幾つかのものでありますし、アミノ配糖体原薬であるジェンタマイシンでも3種ぐらいの複合物ですね。

だから、ナイシン様というのは、先ほどAということで代表で説明されておりましたけれども、たしか幾つかありましたね。A、B、Cぐらいまであったのではないですか。

坂本課長補佐 ナイシンはナイシンAのほか、ナイシンZとかいうものがあるということとは聞いたことがございますが、B、Cといったものは記憶にございません。

嶋田参考人 何種類かあるというようなことが書いてあるようですね。この52ページですが、こういったものを総じてバクテリオシンというような命名が付いておりまして、その隣りに抗菌化学療法用の抗生物質との違いが幾つか出ております。

バクテリオシンというのは、微生物のリボソームで合成される、比較的大きなペプチドであり、消化管の酵素で分解される。従って、消化管の常在細菌叢に影響しない。感受生菌の細胞壁に結合することで殺菌的に作用するというふうな生物学的な活性で分類されています。

それに対して、抗生物質との大きな違いというのは、抗生物質はリボソームで生産されない、ときには化学的に合成される、多くのものはペプチドではない、幾つかのペプチド性抗生物質も小さい分子のものが多く、消化管の酵素で分解されないというような特徴があって、消化管の微生物叢に影響するというようなことが指摘されています。

だから、ナイシン様物質というのは、要するにある程度複合体だということもありますし、それから他の菌株からも同じような産生があって、同様の生物作用をもつものに、先ほど申し上げましたようなコリシンとか、ピオシンというようなものがあって、そういったものも広い意味ではナイシン様の作用というふうに含まれるのではないかなという気がいたします。

福島座長 わかりました。ありがとうございます。

どうぞ。

坂本課長補佐 ここで書きましたのは、資料1-1の66ページのところに、要請者の方がまとめられたものがあるんですが、こちらの記載にもございますように、「これらより分泌される抗菌性物質の抗菌スペクトルはナイシンと類似しており」ということで、基本的にはスペクトル類似以上のことは、情報として出ておりません。それで一応、「様」ということで表現していたということでございます。

福島座長 わかりました。

坂本課長補佐 この実験では、スペクトルまで見て、それから先のものがどうかという同定まではしていなかったということで、この記載になっているということだと思います。

嶋田参考人 そうですか。

福島座長 ほかによろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら次に(5)の「一日摂取量の推計等」の御議論をお願いし

たいと思います。

どうぞ、吉池先生。

吉池専門委員 タイトルが「一日摂取量の推計等」となっていますが、多くの部分で ADI の記載がされていまして、日本での摂取量の推定の部分は最後の 4 行のみとなっています。これは項目を分けた方がよいのではないかと思います。

また、摂取量の推定について、もし、アメリカ、欧州等での同様な摂取量の推定のデータがあれば、それとの比較をすると、データとしてはより完備するのではないかと思います。

1 点お聞きしたいのが、一日推定摂取量の推定についていろいろな方法が考えられると思いますが、その技術的な細かいことも含めての議論は、ここでの議論なのか、あるいは厚生労働省の方で規格・基準等を議論するところでの話なのかについて伺いたいと思います。

坂本課長補佐 説明が難しいところがありますが、リスク評価に必要な暴露評価は当方でやる必要があります。しかしながら、規格・基準を設定するための、要は基準値を決めるための計算ということであれば、その責任は厚生労働省の方が負っておりますので、このものの評価をしていく上で、ある程度暴露の方も視野に入れなければいけないといったことであれば、そこについては、この委員会でやらなければいけないということになりますが、基本的には、基準値決めの細かな計算とか、そういうようなお話になれば、それは厚生労働省の方に責任になります。

吉池専門委員 ちょっとよろしいでしょうか。

福島座長 どうぞ。

吉池専門委員 少し心配しておりますのは、ここではある線を引いての議論をし、何らかの数字を出した場合、厚生労働省で規格・基準を決めるときに、仮に違う考え方で積み上げをした時の整合性をどう考えるのかをやや心配しているのですが、いかがでしょうか。

福島座長 どうですか。

坂本課長補佐 当方から結果を出す中で、こちらの考え方を誤解なく伝えるというのが第一歩で、そして第二歩としましては、もし厚労省の方がやられたのが、この委員会が見ておかしいということであれば、モニタリングということがございますので、措置のモニタリングをして、更に意見を言うべきということであれば、その段階でまた意見を申し上げるとというのが、評価と管理を分離しているやり方として考えられます。

ですから、まず、最初はこちらの食品安全委員会としてどういう考え方に立ってやって

いるのかということ误解なく向こうに伝えて、その上で、向こうが管理としての判断をしていただくということになるのかというふうに考えます。

福島座長 ということは、ADIを含めて、そこに注というような形でコメントを付けて出すというふうに解釈していいわけですか。

坂本課長補佐 まず、ADI そのものは、基本的には毒性試験の方から求まるわけですので、あとは実際の暴露実態も添加物のように意図的に食品に添加するものについて考えるべきかといったところになってくると思います。

先生がおっしゃっていたのは、要はここで出しているADIのどのくらいの摂取量になっているかといったところの判断ということでございますね。そういうことであれば、まず、規格・基準を決める話は厚生労働省の方の責任になりますので、ADIの値をまずしっかり出した上で、こちら側からどう言うかということになると思います。

吉池専門委員 ちょっと1点よろしいですか。

福島座長 どうぞ。

吉池専門委員 特に対ADI比をどこまで示すかということになるかと思えます。摂取量の推定の方式によって数値がある程度動き得るものですので、その吟味をここでどこまでやるのかがポイントと思えます。

福島座長 ありがとうございます。吉池先生、そのほかこのところで、今(5)のところすべて1つのカテゴリーの中に書いてありますけれども、7ページの下から4行目のところは分けて書いたらどうかということですか。

吉池専門委員 今の議論の中で、摂取量の推定と、対ADI比の記載をどこまでするのかによります。そのところを簡潔にするように、一つにくくられていると思うのですが、ある程度筋道を立てて記載するとしたら、別項を立てた方がいいのではないかという意見です。

福島座長 今まではどうだったんですか。

坂本課長補佐 少なくとも、これまで出しているもの、この間のグルコン酸銅とか香料につきましては、こういうところは基本的にあまり問題になっていなかったものですので、今までと言われましても、ちょっと前例があるものではありません。

福島座長 グルコン酸銅とか、それもこういう記載だったのですか。

坂本課長補佐 あちらの方は、結局、栄養機能食品に使うということですので、通常の摂取量がこのぐらいで、向こうが言っていた使用基準を足すところのぐらいであるといったことのみ記載であったかと記憶しておりますが。

福島座長 どうぞ。

吉池専門委員 恐らく、今回がこのような形の整理の初めてのケースだと思います。むしろ、今までが特殊な例が多かったと思います。今後、多くの添加物をこのような形で整理をしていくことを考えたとき、整理の仕方を考えておいた方が良いのではないかと考えています。

福島座長 わかりました。それでは、一応、事務局の方でその点を検討していただけますか。

坂本課長補佐 はい。

福島座長 このところで、大きな問題は JECFA と FDA、JECFA の方が変な対応をとって、それで走って、同じ実験から求められている ADI が違うということですね。それが大きなポイントだと思います。

もう一つは、先ほど3ページのところで、事務局の方に再検索をお願いしておいたんですが、クロス・ブリード白色マウスでのデータ、特に下の方のデータで投与 2.5 か月後の生存率が低下したと、ここをどう見るか、どのように解釈するか。それによって、後の ADI の試算のときに大きな影響を及ぼしてくるのではないかと考えています。

先生方から、このところについて、そのほかコメントはございますか。

ないようでしたら、先ほどのところで、事務局の方をお願いしましたこと、そこをきちり調べていただいて、ADI の設定の可否、そして更に ADI の値がどうなるかということをはきちんと決めたいと思いますので、今日はその結論のところは議論しないで、次回にまた検討したいというふうにしたいと思いますが、よろしいですか。

事務局、そういう形で進めたいと思いますけれども、いかがですか。

坂本課長補佐 1点よろしいでしょうか。先ほどの議論ですと、資料5-1の論文の2年間の試験につきまして、今井田先生から飼育状況が悪いのではないかとといったコメントもあったと思いますが、今井田先生がおっしゃりたかったのは、ほかのデータから ADI を設定する可能性もあるかもしれないという意味でおっしゃられたのであれば、その辺の整理も要るのかなという気もいたしますが、その辺はいかがでしょう。

今井田専門委員 そこまで考えたわけではなくて、そこで出ているデータを評価する場合に、飼育環境も悪い状況なので、そこで出ているデータのほかのデータを評価する場合に、それは考慮した方がよいのではないかとという意味で申し上げました。

福島座長 要するに、先ほど西川先生が指摘された雌での卵巣と子宮の重量ですか、その解釈も含めて、その解釈のときに今井田先生としては考慮すべきだろうということでは

すね。

今井田専門委員　そうです。

福島座長　よろしいですか。それでは、ナイシンに関しては再度審議するということにいたします。

それでは、今後の進め方について説明していただけますか。

坂本課長補佐　本日いただきました宿題につきまして、事務局の方で整理を行います。資料の整理ができ次第、また先生方に資料を送付させていただいて、再審議ということをお願いいたしますので、よろしくをお願いいたします。

福島座長　ありがとうございます。ちょっと時間を取ってしまいましたが、次に議題の2、「香料イソプロパノールに係る食品健康影響評価について」、事務局の方から説明をお願いできますか。

坂本課長補佐　それでは、資料の2に基づきまして、御説明いたします。

資料の2は、前回もお配りしました事務局作成資料につきまして、前回の御議論を踏まえて、一部修正したものでございます。

修正のポイントといたしましては、1ページの「4.安全性」「(1)遺伝毒性」のところの記載の整理をしております。

2ページのところにつきましては、事前の事務局の作成資料では、評価の部分はあまり書き込んでおりませんが、前回の御議論を踏まえ、遺伝毒性の評価に関する記載も行っております。

それから、反復投与試験につきましては、臓器重量の変化に関する記載を整理し、「μ」から「u」への修正といった御指摘があった点とかを直しております。そのほか細かい数字や単位の修正とかも整理しております。

なお、前回NOAELの根拠データとして、資料の10番のラットへの強制経口投与の2世代繁殖試験につきまして御議論がありました。

その際、JECFAとの関係につきましても御議論がありましたが、イソプロパノールの資料12としてJECFAのレポートが付いておりまして、そちらの方のレファレンスをもう一度確認しましたが、資料10は1995年の論文で、JECFAレポートは1999年ということなんです。そのJECFAの方の参考文献では、最も新しいものとしては、1995年の資料が引用されておりますが、前回議論の対象となりましたものは、こちらの方で引用されておりました。JECFAの方ではこの論文は引用されていなかったように見受けられます。

あと御説明すべき事項といたしましては、参考資料1ということで、国際的に汎用され

る香料の安全性評価の方法につきましての訂正版をお配りしておりますので、こちらの方への差し替えをお願いいたします。

事務局からの説明は以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。それでは審議に入りたいと思いますが、前回ペンディングにしました1つの問題点として、繁殖試験がございます。その点について、江馬先生の方から説明をお願いできますか。

江馬専門委員 繁殖試験は、まず親動物で、肝臓の比体重重量増加が500 mg/kg以上でみられております。これはP2の雄、それからP1とP2の雌で見られます。

雄の交配率が1,000で低下しています。それを繁殖に対する指標としてNOAELが500になるというのが、この論文の趣旨だと思います。

表を見ていただきたいんですが、この赤いファイルしかないんですか。

坂本課長補佐 こちらの方で、上に238ページと打っているところがございます。

江馬専門委員 「Two-generation Reproduction Toxicity Study」のTableの4で生存率の表があります。

坂本課長補佐 239ページに続くところがございます。

江馬専門委員 239ページ、論文では121ページのTable 4に生存率のデータが出ております。

この論文の著者は、F1の1日の生存率、これが1,000 mg/kgで84.5%になっておりますが、これが投薬の影響だとしております。

有意差を見ますと、500 mg/kgのところでは生後4日の生存率、それからF2の生後1日の生存率、7日、それから離乳率、21日までの生存率が低下しておりまして、この低下度はいずれもそれほど高くはないんですが、有意差が出ているという状況であります。

この500 mg/kgの生存率の低下をこの論文でははっきりと評価していない、少なくとも記載はないわけですが、これを毒性影響としないという積極的な理由が見つからない。

1,000 mg/kgでははっきり毒性が出てくることは確かだと思いますが、500 mg/kgでも肝臓重量に影響が出てきていますし、この生存率の低下に影響でないとするデータ、これは正確には著者から背景データなりを要求して比べて影響かどうかを検討するのが一番いいと思うのですが、それもちょっと不可能ではないかと思っておりますので、このデータの*印を毒性の影響とせざるを得ないというのが現状だと思います。

以上です。

福島座長 ありがとうございます。江馬先生、前回にも問題点を指摘されたんですが、

Table 1 とか、Table 2 の方ですね。こちらの方も 500 で、例えば肝臓の重量の増加が出ていると。

江馬専門委員 はい、特に体重比の重量増加は 500 以上から出ています。これは雄と雌の F2 の親に出ています。

福島座長 やはりイソプロパノールの影響としては、500 以上を取るべきだろうということですね。

江馬専門委員 はい。

福島座長 江馬先生からのコメントとして、1,000 ではなく 500 を取るべきであるという御意見をいただきましたが、それについてどうでしょうか、よろしいでしょうか。たしかにこういうデータを見ますと、なぜこれで 1,000 を取ったのかという理由が全くわからないんですね。

西川先生、今井田先生、その辺りはどうでしょうか。

西川専門委員 江馬先生の意見に賛成です。

今井田専門委員 異論はございません。

福島座長 わかりました。そうすると、この会合では、NOAEL を 100 のところにとるということにしたいと思います。

そうしますと、後での摂取量、いろんなところに影響してくるんですが、そのディスカッションに入る前に、前回、西川先生から提案がありました。生体成分に代謝されるというようなこと、そして、その量が生理的な範囲を超えないということはどう考えるかということで、この委員会として一定の指針が出せないかというような御意見がございました。

そのことについて、このイソプロパノールの後の安全評価に入る前に、ここで御議論を願いたいと思います。これは前回宿題ということで先生方にお考えしていただくということと出しておりますので、よろしく願いしたいと思います。

この香料に関しましては、我が国では国際的に汎用されている香料の安全性評価法というものですか、今日、私は持ってきておりませんが、それにのっとってやっております。それがありますか。

坂本課長補佐 本日の参考資料 1 が、そのものでございます。一番下に置いてあります。

福島座長 参考資料の 1 に沿って、特に別添の 8、21 ページでございます。これに沿ってやっております。そこのところで、西川先生から、生体成分に代謝されるというようなものについて、先ほど言いましたように、一定の指針を出せないかということです。この評価に関しまして、我々の会合では最初の人に申し合わせました事項というのは、この

評価法がありますが、実際的にはケース・バイ・ケースで評価していこうというふうになっております。

それは、こういうものに対して、我々はまだ定まった考え方を持っておりませんので、今のところは、いわゆるウェイト・オブ・エビデンスではないですが、一つひとつ積み重ねて審議しておいて、そして結論を出して、その結果、最終的にどうなるかという結論を出せば別ですけれども、今の段階ではそうしていった方がいいだろうということでやってきておりますが、そうであったとしても、ある一定の指針を出した方がいいのではないかというのが、西川先生のコメントというふうに私は解釈したんですが、それでよろしいですか。

西川専門委員 そのとおりです。

福島座長 でしょうか。その点につきまして林先生、山添先生何かございますか。

山添専門委員 先生がおっしゃるのは全体ですか。

福島座長 全体です。こういう生体成分に代謝されるという香料の場合ですね。

山添専門委員 この扱いのところで、薬物動態の点からみますと、確かにクラスで分類されて代謝経路があるか否かという話にはなっているかと思いますが、代謝の経路は必ずしも実験動物種とヒトでは同じではない。種差という問題を必ず議論しなければいけないときがあると思います。その意味では、ある程度個別に話を進めていって、代謝の動態を含めて、もう少し精密に予測をする方法を組み立てる方が安全性を担保するという意味では良いのではないかと私は思います。

福島座長 代謝経路における種差を考えていくと。その点から考えると、やはりケース・バイ・ケースで評価していくのが、現在の段階だろうということですね。

山添専門委員 はい。

福島座長 林先生はどうでしょうか。

林専門委員 私も今の山添先生のお考えに賛成なんですけど、代謝物が完全に生体成分に代謝されて、そのレベルが生理的範囲を超えないということがきちんと証明されれば、それはそれなりの線は引けるのではないかと思います。今のところ、これは西川先生に聞いた方がいいのかもしれませんが、その辺の線引きに関して、JECFA では、これまでかなりデータを評価しているはずですので、その経験に基づいた線引きというのはできそうな感じなのではないでしょうか。それをちょっとお聞きしたいと思います。

西川専門委員 全般について、そういうことが可能かどうかというのはよくわかりませんが、例えばアセトアルデヒドとか、イソプロパノールというのは、JECFA のいわ

ゆる香料に関するデシジョンツリーにおいて、まさに生体成分に代謝されるという、そういうことを根拠に安全性に対する懸念がないというふうに評価されておりますので、そういうことがある程度正確にわかるような情報があれば、そういうような形で評価するのも重要な方向であろうというふうに思います。

福島座長 どうぞ。

林専門委員 今のお話からも、生体成分に代謝されると、それはいいんですけども、生理的範囲を超えるか、超えないかと、その辺はどういうふうに考えたらいいのでしょうか。

西川専門委員 やはり、それを担保できるような何らかのデータがないといけないのではないかと思います。

福島座長 今井田先生どうですか。

今井田専門委員 今の議論で大分整理されているような気がします。やはり少し個別のデータを積み上げて、完全に生体成分に分解されるようなもの、今回はイソプロパノールですけども、これ以外にほかのものも将来出てくると思うのですが、そういうものをもう少しデータを積み上げて、そして一般論として話ができないか。先ほど議論があったような許容量を超えているか、超えていないかという議論を含めて、もう少しデータを積み上げて一般論というふうに話を持っていったらいかがかと思うのですが。

福島座長 井上先生どうでしょうか。

井上専門委員 生体成分でも非常に危険なものがあるというのは、皆さん御存じのとおりで、そういった意味から、生体成分に代謝されるから安全であるという一般論を設定するのは無理かと思います。ですから、やはり個別にきちんとデータを得て、一つひとつ評価をせざるを得ないというのが、私の考えです。

福島座長 ありがとうございます。江馬先生、御意見ございますか。

江馬専門委員 今、井上先生がおっしゃられたとおりだというふうに思います。個別のデータが一つずつについて必要になってくるんだろうと思います。

福島座長 西川先生どうぞ。

西川専門委員 今の井上先生に対する意見ですけども、生体成分に代謝されるだけでは当然安全とは言えないのですけれども、香料という特殊性があって、そんなに大量に使われないということ、したがって、生理的な範囲を超えないということが重要なところになると思うのですけれども。

福島座長 井上先生、何かございますか。

井上専門委員 たしかに使われる量というか、そういうことがあると思います。それは結局は個別の問題に帰されると思いますので、一般論として生体成分であって、かつそれが生理的なレベルだからといってという一般論を設定する必要が、今あるとは思いません。また、生理的なレベルにまでなりますよというのを、どこで、だれが保障するかというのも問題ですし、たしかに代謝されてそのものは生体成分の量とほぼ一致してしましうけれども、その局在性とかは個別で全然変わってくると思います。

ですから、安易に変な一般論を組み立てて、強引にいろんなものに当てはめようとするよりも、やはり個別個別を手間がかかってもやっていかないといけないのではないかと思います。

福島座長 吉池先生どうでしょうか。

吉池専門委員 当面は個別の議論で、データあるいはそのケースを積み上げていくという方向でいいのではないかと思います。

福島座長 今日は、ナイシンに関するということで出席していただいておりますけれども、嶋田先生、何かこの点について御意見をいただけますか。

嶋田参考人 突然の御指名で、何をコメントしていいかわからないんですが、資料3-1にアセトアルデヒドに関する追加提出資料、これを含めてでよろしいですか。

福島座長 要するに、今、香料の評価ということで、一般的な香料を含んでの話でございます。ですから、もっと広い意味というふうに解釈していただいて結構です。

嶋田参考人 例えば、アセトアルデヒドという問題を取り上げますと、臨床的にはアセトアルデヒドシンドロームというのがあるのです。これはお酒の弱い人が大概経験することですけれども動悸、頭痛、悪心、嘔吐が強く出ます。これは治療に抗生物質でセフェム系の薬剤、3位側鎖にチオメチルテトラゾール基を持った薬剤を使って治療した患者さんが、アルコールを飲むと生ずる副作用です。

要するにアセトアルデヒドデハイドロゲナーゼを阻害してしまうということによって生ずるものです。

香料などで使う範囲で、そういうところまでアセトアルデヒドの血中濃度が上がるかどうかというのは、恐らくないんだろうと思うのですけれども、大きな目で見れば、そういう可能性がないことはないということでもあります。先生方の御意見を伺っていると、個々について、地味ではあるんでしょうけれども、基礎データを積み上げていって、絶えず考えを新たにしていけないといけないということに同意します。私は、今まで無意識にいい香りを楽しんでおったわけですが。

福島座長 ありがとうございます。突然に御意見を求めまして、申し訳ありません。ありがとうございます。

そうしますと、今、先生方からいただきました意見をまとめますと、香料の評価に対して生体成分に代謝され、そしてそれが生理的な範囲を超えないというような、そういう2つの条件に対する香料の評価としましては、やはりこの調査会としてはケース・バイ・ケース、個々の物質について、まずそれぞれ評価していくと。そして、それがある程度まとまった時点において、それがいつになるかわかりませんが、そのときにまた検討するということもあるだろうということにしたいと思います。

もう一つは、これをもう少しきちんとするということになりますと、この委員会での議論とは別の組織をつくって、その点について検討する必要があると思います。

ですから、我々の会合においては、先ほど言いました結論で、これからイソプロパノール、それから次に出てきますアセトアルデヒドについても対応していきたいと思います。そういうことでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。そうしますと、あとこれからイソプロパノールの安全性評価に関する議論をしていただくんですが、実は、もう11時45分となって、これは次回回しにしたいと思うのです。少しそこのところは、今日の結論を踏まえまして、もう一度ディスカッションをしたいと思います。次から次にペンディングという形で申し訳ないんですが、これもペンディングにさせていただくということにしたいと思います。

したがって、今日の案件の3つ目も入りません。これも次回回しになります。ですから、事務局の方にお返ししますので、このあと15分でできること、何をやったらいいか説明していただけますか。

坂本課長補佐 今の御議論ですと、イソプロパノールにつきましては、今の資料の2の3ページの「8. JECFAにおける評価」のところで、3行目のところからでございますが「クラスIの摂取許容量値(1,800 µg/ヒト/日)を上回るものの、本物質又はその代謝物が完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため」といったところの個別のデータを少し整理しておいて、次回までにお出しすることが必要かと思います。

福島座長 特に今、江馬先生の方から指摘を受けましたデータですね。恐らく、安全マージンがJECFAのときと変わる可能性が出てくると思います。

坂本課長補佐 それは、もう盛り込みまして「6. 安全マージンの算出」と書きました

ように、安全マージン 505 ということで、このものにつきましては 1,000 という値を下回っております。1,000 という一つの基準値がありますが、そこに達していないということになっています。

次回の議論までに、このものについてできる範囲というところ、12 の論文を確認ということで、正直に言いますと、これから確認することになるのですが、そういったところのデータを集められる範囲で集めておくということと、そのほか、もしもこれを準備しておくようにといった御指示がありましたら、今、承っておければと思うのですが。

福島座長 このところも出てきますが、生理的範囲を超えないと予測されると、例えばそこで「本物質又はその代謝物が完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測される」と、私はこの根拠が知りたいんですね。この予測される根拠が、もしわかりましたらきちんと調べていただくとありがたいと思います。

よろしいですか。

坂本課長補佐 可能な限りやります。

福島座長 お願いいたします。

どうぞ。

井上専門委員 今の話で、適切な安全マージン 1,000 を下回ると、その数値が出てきた基は、私は実は PCTT 法とか知らないんですが、米国の推定使用量と日本の場合はほぼ一緒になるだろうと、その数値から出た値ですね。その数値の根拠というのは、かなり確定的なんですか。

坂本課長補佐 実際に米国で出ているものから推定しております。どちらであるかと言えば、過剰摂取傾向の推定値になっていると思います。

井上専門委員 かなり生活の仕方とか、米国と日本では違いますね。それなのに我が国でも米国と同じような、これだけ大量摂取するであろうという、そういう結論なんですね。

坂本課長補佐 これまでの香料につきまして、このものはまだ日本では使われていませんので比較ができないのですが、必要であれば、次回、そちらのデータもお出しした方がよければ準備いたします。既に使われている香料で欧米と日本とを比較しましたところ、要は、大まかに見れば、同じ程度であろうと、当然個別に見れば、欧州の方が多かったり、アメリカが多かったりいろいろあるわけですが、大まかに見れば同じということで、推定の置き方として、そういう推定を置いているということでございます。

福島座長 そのデータを出していただくと、非常に参考になると思います。

そうしたら、今、御議論がありました 3 点ですか、そのほかまた事務局の方で、これは

足した方がいいだろうというような情報がありましたら、そういうのを整理していただきまして、各先生方に配付していただくとありがたいと思います。

坂本課長補佐 本日でなくても、後日、こういうデータがあった方がいいというお気づきの点とかがございましたら、事務局の方に御連絡いただければ、できる限り準備させていただきますので、よろしく願いいたします。

福島座長 ありがとうございます。そのほか事務局の方から、今日はたしか資料の4、5まであったかと思えますけれども、そちらの方で説明することはございますか。

坂本課長補佐 資料の4と5を簡単に御説明させていただきます。

資料の4は、グルコン酸銅及びグルコン酸亜鉛に関する追加関連論文でございます。グルコン酸銅の(1)～(3)につきましては、既に先生方に送付させていただいているものと同じものがございます。これらの論文の内容につきましては、既に御連絡させていただいておりますとおり、審議結果案に盛り込みました形で、4月1日の食品安全委員会に報告し、現在、広く意見等を求めているところでございます。

また、2枚目の資料1-4及び2-1の論文につきましては、今回の引用している原著論文ということで、前にお渡ししていたものに付いていなかったものを原著として付けたものがございます。

それから、資料の5は、イソブタノールに関する追加資料でございます。

イソブタノールにつきましては、投与量の確認等の宿題がございました。こちらの1につきましては、厚生労働省から入手しました原著論文で、ラットの系統がCD(SD)BRといった系統の確認ができております。

2につきましては、発がん性の指針に関する評価について、どこの評価であるかということについて、JECFAの評価であるということはこのレポートで確認しております。

3につきましては、このものは日本語の要約が前回付いておりましたが、原文の訳がありませんでした。投与量を確認するため、ドイツ語の原著を翻訳しましたところ、このものについては純度の高い原液を用いていたと判断されまして、これと理化学辞典の記載にイソブタノールの比重0.8018というのがありましたので、そちらの方から投与量を記載することにしております。

資料の4と5の説明は以上でございますが、イソブタノールにつきましては、現在、先生方にこれらの内容を踏まえた審議結果の案の確認をお願いしております。先生方には再度調査会をまたぐ日程でのお願いで誠に恐縮ですが、審議結果案の方につきましても、何かございましたら、事務局の方まで御連絡をよろしく願いいたします。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。それでは、あと全体を通じまして、先生方から御意見がございましたらいただきたいと思えます。

ないようでしたら、今日の会合を終了しますが、事務局の方から次回の予定をお願いできますか。

坂本課長補佐 次回は、4月27日火曜日、次回は午後でございます。午後2時からを予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

福島座長 4月27日火曜日でございますね。

坂本課長補佐 火曜日でございます。

福島座長 よろしいでしょうか。それでは、第7回の添加物専門調査会会合を閉会いたします。

どうもありがとうございました。