

食品安全委員会添加物専門調査会

第 14 回 会 合 議 事 録

1．日時 平成 16 年 11 月 16 日（火） 14:00～16:35

2．場所 食品安全委員会中会議室

3．議事

（１）ナタマイシンに係る食品健康影響評価について

（２）ナイシン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）

福島座長、井上専門委員、今井田専門委員、西川専門委員、
林専門委員、三森専門委員、吉池専門委員

（事務局）

齋藤事務局長、村上評価課長、富澤評価調整官、丈達課長補佐

5．配布資料

資料 1 - 1 ナタマ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 - 2 ナタマイシンに関する論点整理及び追加資料

資料 2 - 1 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 2 - 2 ナイシンに関する論点整理及び追加資料

資料 3 ナタマイシン及びナイシンの使用により選択される薬剤耐性に係る食品健康影響評価について

資料 4 意見聴取要請の概要

資料 5 亜塩素酸ナトリウムの食品健康影響評価に関する審議結果についての御意見・情報の募集結果関係資料

参考資料 1 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価に関する評価指針

6．議事内容

○福島座長 定刻になりましたので、これから第14回の「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、江馬専門委員、大野専門委員、山添専門委員の3名が欠席という御連絡をいただいております。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元の資料に議事次第がありますので、御覧いただきたいと思います。

まず、事務局から資料の確認をお願いいたします。

○丈達課長補佐 それでは、資料の確認をさせていただきます。

資料1-1は「ナタマ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1-2は「ナタマイシンに関する論点整理及び追加資料」、資料2-1は「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2-2は「ナイシンに関する論点整理及び追加資料」、資料3は「ナタマイシン及びナイシンの使用により選択される薬剤耐性に係る食品健康影響評価について」、資料4は「意見聴取要請の概要」、資料5は「亜塩素酸ナトリウムの食品健康影響評価に関する審議結果についての御意見・情報の募集結果関係資料」、参考資料1は「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価に関する評価指針」でございます。

なお、資料1-2及び2-2の論文につきましては、量の問題等から傍聴の方にはお配りしておりません。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、必要な方はこの委員会終了後に事務局までお申しいただければと思います。資料の不足等ございますでしょうか。

○福島座長 よろしいですか。それでは、議題の1に入りたいと思います。「(1)ナタマイシンに係る食品健康影響評価について」でございます。事務局から説明をお願いいたします。

○丈達課長補佐 それでは、ナタマイシンについて御説明させていただきたいと思います。前回の調査会におきましては、ナタマイシンに関する評価資料につきまして、一通り御議論をいただいたところでございます。ADIを設定することについては、調査会の方で御確認をいただきました。宿題の点としましては、EMEAが評価した変異原性のデータを入手して確認することが必要であるということ、それから、ADIの設定に関し再度検討するという点が残っていたかと思います。

それらを整理した上で、再検討することとされました。

資料でございますけれども、まず資料1-1を御覧いただきたいと思います。これは、前回お配りさせていただいております評価案につきまして、前回会議等で御指摘いただいた部分等を修正したものでございます。基本的に見え消しになっておりますので、修正点はその見え消しの部分を御覧いただければと考えております。

具体的に主なところを御紹介させていただきますと、7ページを御覧いただきたいと思います。

います。この真ん中のところに「国際機関等における評価」ということで、前回国際機関等における評価について記載がなかったということでしたので、今回追記をさせていただきます。

まず1番としまして「JECFAにおける評価」でございます。

「ナタマイシンは胃腸でほとんど吸収されず、動物試験において認められた唯一の有害な影響は、摂餌量の減少及び体重増加抑制である。イヌはラットよりも感受性が高いと考えられ、イヌにおいてこれらの影響は10 mg/kg 体重/日の投与量レベルでみられた。ヒトでは穏やかな胃腸症状が約5 mg/kg 体重/日で認められる。繁殖毒性、催奇形性、発がん生及び遺伝毒性の適切な試験において有害な反応は示されていない。分解物については、食品中で生成する物質が胃の酸性状態で生成される物質と同一であることが示唆されることから、ナタマイシン投与による試験の結果は、分解物にも関連している。また、アレルギー反応の報告もない。

以上から、JECFAは1976年の第20回会合でヒトにおける消化管への影響に基づき、ナタマイシンのADIを0～0.3 mg/kg 体重と設定している。また、2001年のWHO Food Additive Series:48において、ADIに変更のないことが確認されている。

耐性については、第20回会合報告において、以下のとおり考察されている。

ナタマイシンは主に外用の抗真菌薬として使われており、まれに消化管カンジダ症の治療に経口で用いられるが、細菌に対して不活性であり、通常の腸内細菌叢への重要な影響は示さない。水に不溶であって、消化管から吸収されない。

医療用の抗生物質の食品への使用について、以下の因子を考慮すべきである。

(1) 抗生物質(特にテトラサイクリン又はストレプトマイシン)が経口摂取された時、腸内細菌叢における高レベルですみやかな耐性の出現があること。

(2) テトラサイクリンのような、ある抗生物質グループへの耐性が他のグループに対する交差耐性を伴うこと。

(3) 抗生物質及び関連のない薬物へ同時に耐性に伝達すること。

(4) 無毒のものから病原性を有するグラム陰性菌に耐性を伝達し、抗生物質の有効性を減弱させること。

ナタマイシンでは、これらの影響は、わずか、又は全くみられない。ナタマイシンは細菌のコントロールには使われておらず、まれにわずかにカビ及び酵母に耐性を生じさせるが、これは選択によるものであり、使用による誘導ではない。ポリエン抗真菌薬間の交差耐性は比較的まれであり、特にナタマイシンへの耐性が関連のポリエン系に対する耐性を伴うことはめったにない。ナイスタチン及びアンホテリシンの交差耐性が観察されているが、ナタマイシン耐性株の*in vitro*における選択はそのような交差耐性は伴っていない。細菌間の耐性の伝達は、異なる細菌壁を持っている酵母及びカビでは起こらない。通常の医療用抗生物質の食品への使用についての異議は、ナタマイシンにはほとんど適合しないことは明らかである。

ナタマイシンは、マイコトキシンを産生するかびの食品表面における成長を防ぐ添加物として使われており、これは重要な役割であり、食品に医療用抗生物質を使うことについての不安を払拭するに十分であると専門家は考えている。」というものでございます。

2 つ目は「EU 科学委員会（SCF）における評価」というものでございます。

「SCF は、ヒトや動物用の医薬品に用いられる抗生物質は、一般に食品に使うべきではないと強く主張しており、その理由は JECFA（第 20 回会合報告書）によるものと同様である。SCF は、ウサギを用いた催奇形性試験、ラットを用いた多世代繁殖試験、ナタマイシンの長期試験及び分解物についての 90 日間試験を含めた入手可能な毒性データを検討し、チーズ及びソーセージへのナタマイシンの現在の使用に関しては、適切であり問題はないとしている。ナタマイシンも主要な分解物も消化管から吸収されず、ナタマイシンがヒトの腸内細菌叢に重要な影響を与えるという証拠はなく、ナタマイシンの微生物学的特性に関して、SCF は J.C.Gould 教授にアドバイスを受け、次のような結論を受け入れた：

- （a）感受性の範囲が比較的狭い；
- （b）自然に生じる高度に耐性を持つ株はない；
- （c）ポリエン系を用いて治療を受けた患者において、耐性が生じたということは示されていない。
- （d）ポリエン系の交差耐性の減少は非常に限られている；
- （e）全体の中の耐性株の分散は示されていない。

SCF は、ポリエン系に対する実験的な耐性は真菌では容易には生じず、通常環境において生じた変異株が成長することは困難であるとしており、以下のように結論している。

1 ナタマイシンのヒト用医薬品としての使用は、限られてはいるが重要であるので、一般的に使用される添加物や食料品として受け入れられない。

2 好気性条件で熟成されたプロセスチーズ（セミハード）全体のリンズの表面処理としての使用及び市場に出る前に熟成が必要なある種のソーセージのケーシングへの使用は、以下の条件で受け入れられる。

- （i）本物質は最終製品にのみ適用される；
- （ii）市販時の食品中のナタマイシン残存量は、ケーシングやリンズの表面に対して 1 mg/dm² を超えず、5 mm 以上の深さに存在しない。

3 これらの食品のケーシングへのナタマイシンの使用は適切な表示によって明確に示されなければならない。

4 治療用途の範囲が著しく増大した場合には、この立場の見直しを行うべきである。」

3 つ目でございますけれども「（3）欧州医薬品審査庁（EMA）における評価」でございます。

「1998 年における EMA における評価では、イヌ 2 年間反復投与毒性試験の結果に基づき、無毒性量を 250 ppm（6.25 mg/kg 体重/日）とし、安全係数 100 を適用して ADI を 0.06 mg/kg 体重/日と評価している」。

以上を追記させていただいております。

続きまして、資料 1 - 2 を御覧いただきたいと思います。前回、調査会で御審議いただきました際に出ました宿題・御議論等についてまとめさせていただいております。

まず「1. ADI の設定について」でございます。ADI の設定について、どこを取るかという御議論をいただいた際に、国際機関における評価がどうであるかということ等も踏まえて、出ていた意見をここにまとめさせていただいております。

まず 1 つ目が、JECFA における評価でございますけれども、これは文献の 40 番になりますけれども、その試験の結果、NOAEL を 200 mg/ヒト/日、体重を 60 kg として、3 mg/kg 体重/日となっております、このヒトにおけるデータから安全係数 10 を取りまして、ADI を 0.3 mg/kg 体重/日としているものでございます。

これにつきまして御意見がございましたのは、NOAEL を 200 mg/ヒト/日としておりますが、その根拠が不明確であるという御意見がございました。これにつきまして、追加資料を探しましたが、情報が得られなかったというものでございます。

2 つ目でございますけれども、これは EMEA の評価でございます、イヌを用いた 2 年間反復投与毒性試験で、250 ppm、6.25 mg/kg 体重/日というものを NOAEL としまして、安全係数 100 を用いて、ADI を 0.06 mg/kg 体重/日としたものでございます。

この試験は匹数が少なく、また動物試験における感染症の発症や雌動物の妊娠等が報告されているということから、十分な試験とは言えないのではないかと御指摘がございました。

2 つ目としましては、NOAEL の 250 ppm というものを 6.5 mg/kg 体重/日と換算をしておりますが、体重、摂餌量等のデータがはっきりしておらず、用量換算の根拠が不明確であるという御意見がございました。

これにつきまして、JECFA が 1987 年に出している評価の原則の Annex におけるイヌの餌中濃度の換算係数によって換算しますと、250 ppm は 6.25 mg/kg 体重/日という数字になるということでございます。

3 つ目ですけれども、今、御説明した 1 番、2 番の問題点から、比較的新しく評価に値すると考えられるイヌを用いた 90 日間反復投与試験を、ADI 設定の根拠にしてはどうかという御意見がございました。

この試験の NOAEL として、375 ppm、12.5 mg/kg 体重/日を取りまして、90 日間のイヌを用いた試験ということで、安全係数を 300 としてはどうかということで、ADI が 0.04 mg/kg 体重/日にしてはどうかという御意見がありました。

1 枚おめくりいただきまして、2 つ目でございますけれども、「2. 毒性試験でみられる下痢の所見について」、調査会での意見としては、本物質の難吸収性による物理的な要因と考えられるのではないかと御意見がございました。

次のページでございますけれども、3 つ目としまして「3. 遺伝毒性について」でございます。提出されているデータからは、遺伝毒性はないものと考えられるが、EMEA におけ

る評価で用いられた遺伝毒性に関するデータを確認したいという御意見がございました。

申請者の方に資料の追加をお願いいたしまして、この下にございます、A、B、Cという3つのデータの提出を受けたところでございます。

まずAでございますけれども、サルモネラ菌を5種類ほど用いまして変異原性試験を行いましたところ、いずれの菌株でも変異原性は認められなかったというものです。

Bにつきましては、マウスリンパ腫 L5178Y アッセイを用いて試験を行いまして、いずれもナタマイシンに起因する遺伝毒性は認められなかったというものでございます。

Cでございますけれども、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて *in vitro* での染色体異常試験を行ったというもので、ナタマイシンの染色体異常を誘発するという証拠は得られなかったという、この3つの資料を提出していただいております。

4つ目でございますけれども、「4.耐性菌の出現について」というものでございます。前回は、現時点において耐性菌の出現については、ほとんど心配しなくてもよいと考えられるが、今後耐性菌の出現に関する情報の収集に努めることが必要だという御意見がございました。

5つ目、その他でございます。添付させていただいております別添1、2、3というのがございますけれども、まず1番のところですが、これは前回オランダ語の資料ということで、英訳及び和訳のものがないかという御指摘をいただきましたので、今般申請者から英訳版と和訳版の両方を御提出いただいております。それが添付資料の1ということになっております。これはナタマイシンの代謝に関する文献ということでございます。

別添の2は、一般薬理に関するデータを抜粋したものを付けさせていただいております。

別添の3ですけれども、これは先ほど資料1-1で、国際機関の評価のところを読み上げさせていただきましたものの原著ということになっております。

資料については、以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。よろしいですか。それでは、審議に入りたいと思います。まず、審議の進め方について御相談いたしますが、前回ADIを設定することは可であるということまでいただいて、そしてADIを幾つにするかというところで終わっております。いわゆる、毒性評価のところを1つ行いたいということ、それから、もう一つ、参考資料1で出ておりますが、評価指針として新しく「家畜等への抗菌性物質の使用により選択された、薬剤耐性菌の食品健康影響評価に関する評価指針」というのが出ておりますので、前回薬剤耐性について一応の結論は出ましたが、ここのところについては改めて今日もう一度議論したいと思います。

したがって、その2点についてこれから審議を進めたいと思いますがよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、まず通常の毒性評価のところにつきまして、これから討議していただきたい

と思います。今、前回の論点整理及び追加資料というところを事務方から説明していただきました。そのところで、まず最初に遺伝毒性について、前回リクエストのありました資料が出ておりますので、そのところについてコメントをいただけたらありがたいと思います。

林先生、お願いします。

○林専門委員 前回、遺伝毒性につきましても一応評価はさせていただいたところですが、EMA で評価に用いた資料の中身を一度確認させていただきたいということで、資料を提出していただきました。

その資料は3種類ございまして、1つが、Ames 試験の報告です。これは、GLP 試験で行われておりまして、信頼性は十分高いものと考えられます。

また、試験の 5,000 µg/プレートという限界用量まで試験されておりまして、方法、結果ともに問題はないということを確認いたしました。

したがって、細菌に対する突然変異誘発性はないと結論することができると思います。

2つ目のものは、哺乳類の培養細胞を用いて、遺伝子突然変異をみるマウスリンフォーマ試験です。これに関しましても十分高用量まで試験されておりまして、方法、結果ともに問題ないものと考えます。

3つ目の試験が、チャイニーズハムスターの卵巣由来細胞 CHO 細胞を使って染色体異常試験を行ったものです。この試験に関しましても、十分高用量まで試験されておりまして、構造異常に関しましては、全く問題なくネガティブということでございました。しかし、数的異常であります倍数体の誘発が、一部のプロトコルで認められたということが述べられております。そして、実際にデータを確認しましたが、確かに統計学的な有意差は付いていますが、実際の誘発頻度は高いものではありませんでした。

また、国際的な考え方として、このような数的異常のみを誘発するものには、閾値を仮定してもいいのではないかという議論が非常に多く行われております。というのは、これは DNA をターゲットとするものではなくて、タンパク質をターゲットとし、それが子孫に伝わっていくということはないだろうというような考えに基づいたものです。

したがって、仮にこの倍数体が誘発したとしても、それは閾値のある変化というふうに考えて、ADI の設定を行っても問題はないものと考えます。これら3つの試験を総合的に見て、このものに遺伝毒性はまずないだろう、少なくとも生体内で問題となるようなものはないと考えることができます。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。今、林先生からコメントいただきましたが、よろしいですか。

林先生、C のところで、少なくとも異数体の発生増加はないと。それはいいわけですね。

○林専門委員 このテーブルからは、異数体についてのカラムがなかったので、倍数体に

ついてしかわかりません。というのは、これはもう確立された細胞株ですので、染色体数自身が多少のばらつきを持っていますから、その数を数えて異数体を評価するというのは、少し難しいかと思います。したがって、もう少し大きな、グローバルな変化として倍数体で評価しているということだと思います。

○福島座長 わかりました。ありがとうございました。よろしいですか。それでは、遺伝毒性はないものと考えられるということで結論づけたいと思います。

次は、ADI の設定に入りますが、その前にもう一度安全性に関するところに関しまして、コメントがありましたらいただきたいのですが、前回、一応これについては終わりました。そこで、ADI のところまで議論がいてありますが、まず始めに追加で何かございましたら発言いただきたいと思います。

短期反復投与毒性試験、90 日反復投与毒性試験、繁殖性試験、それから催奇形性試験、発がん性試験、分解物の試験、ヒトにおける観察のところでございますか。

どうぞ。

○丈達課長補佐 本日欠席の江馬委員の方から 1 つコメントをいただいておりますので、御紹介させていただきたいと思います。

「ナタマイシンのウサギを用いた催奇形性試験において、15 mg/kg 体重/日投与群以上で認められた骨格変異の発現率の上昇については、発生毒性を示す所見であるものの、催奇形性を示す所見ではない。

この所見を、毒性発現の指標にとらえると、無毒性量は 5 mg/kg 体重/日となるが、2001 年の JECFA の評価レポートにあるように、ウサギへの抗生物質投与試験の妥当性も踏まえて、この試験結果から ADI を導き出すことは適切ではないと考える。」というコメントをいただいております。

○福島座長 江馬先生からのコメントですが、それについて何かございますか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございました。

あと小さなことで確認したいんですが、10 番、ヒトにおける観察のところ、ここの 4 行目のところで、全身性糸状菌症の患者へのナタマイシンの 13～180 日間経口投与において、悪心、嘔吐及び下痢の発生が報告されているということですが、文献を見ると 600 mg 以上で出ているのではないかと思いますけれども、その点、確認していただきたいのですが、ここには量を書いてないものですから、そうすると 50 mg でももう出ているのかなとになってしまうんです。

どうも文献を見ると、600 mg～1000 mg のところで出ているのではないかと思いますけれども、ちょっと確認していただけますか。文献が 38 です。

245 ページを見ますと、そこにサマリーが載っているのですが、セカンドパラグラフのところ。そこでは、発生が 600～1000 mg で報告されているというふうになっています。

違いますか。

○ 丈達課長補佐 242 ページに結果の一覧がございます。結果のところは No change となっているんですけれども、左端の患者さんのナンバーでいきますと、3 番とか 4 番のところ、ドーズが 50 からということにはなっているのですが、その Toxicity の欄には、下痢だとかそういう症状の記載があるということです。

○ 福島座長 これは、どここのところに出ているかということですね。ケース 4。

リザルトのところにはケース 4 の記載がありますか。

○ 林専門委員 ないですね。

○ 福島座長 ないですね。しかし、サマリーのディスカッションのセカンドパラグラフのところには、600～1000 ということが書いてありますね。そうすると、ケース 4 のところは、50～600 というドーズで 600 の方でこの変化がみられたというふうに解釈するんですかね。

西川先生、どうですか。

○ 西川専門委員 今の点、気になったんですけれども、本文にはそのケース 4 のことは書いてないですが、テーブル 2 には確かに悪心、下痢というのがありますので、やはり 50 も入るのかなと今、思っております。

○ 丈達課長補佐 済みません。39 の資料でございますけれども、WHO の最近確認されている 48 という資料でございますけれども、そのヒトへの影響の欄がございまして、ページ数が付いてなくて恐縮ですが、前から 18 ページ目になります。そこの下の方に、2 . 3 でヒトでの観察結果、考察が載っているんですけれども、その 3 行目のところに 50～1000 というくだりがございます。

○ 三森専門委員 600～1000 ですね。

○ 林専門委員 600～1000 ですね。

○ 三森専門委員 用量を幾つか分けてやったんでしょうね。それで、影響がみられたのが 600 以上だということだと思います。

○ 福島座長 そうしましたら、そのところは 600～1000 といたします。

ほかにございますか。あと 11 ページのところに文献が記載されております。マイナーですけれども、文献 39 のところの 438 というのが 48 ではないかと、単なるミスタイプではないかと。

事務局、11 ページの文献 39 の 438 というのが 48 でいいですね。それを直しておいてください。

○ 丈達課長補佐 はい。

○ 福島座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○ 西川専門委員 イヌの試験について、一部私のコメントも論点整理の中に入っているのですが、3 ページの の長期毒性試験の 2 つ目のパラグラフです。この試験は、文献 13

番から取ったものですがけれども、この試験が十分でないという理由に、雌雄各3匹、これはそんなに少ない数ではないんですけれども、投与群と対照群の各1匹がジステンパーにかかって、治療によってそれはおさまっています。

それから、2番目の用量、250 ppmの群の1匹がケージの中でファイティングして、その結果、中間屠殺されたということです。

それから、250 ppmの雌1匹が雄と同居していたので妊娠してしまったということです。

こういう4匹を除けば、とりあえず評価ができる可能性もあるという気もします。ですから、その辺も審議していただきたいです。

もう一つ、その代替案として90日の反復投与試験、これは3ページの にある部分ですが、ここでNOAELを12.5 mg/kg/日としたのですが、この報告書の筆者らは、高い用量、25 mg/kg/日でもこれは明らかな毒性影響ではないということで、NOAELを25に取っております。

したがって、一過性の下痢は局所的な腸の刺激によるということなんですが、あと嘔吐とか体重減少については余り統計処理もしてないですし、これもちょっと議論していただく方がいいと思います。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。今、西川先生から2点指摘がありましたが、まず後の方から検討したいと思います。90日の反復投与毒性試験の下痢を物理的な要因によるということで、著者らはNOAELの判断にはしてない。

あと体重減少、平均摂餌量、嘔吐、そこをどう考えるかということですね。その辺りはどうでしょうか。

前回我々の議論では、下痢については、難吸収性のものであろうというようなディスカッションはしたと思っているんです。ただ、NOAELを幾つにするかというようなところまではいいませんでしたね。

著者らは、それで結局NOAELを750というふうに言っているんですね。

○西川専門委員 言っていますね。

○福島座長 どうでしょうか。ただ、体重の減少など、統計処理してはないんですか。一応してあるけれども有意差がないということなんですか。

○西川専門委員 見たところ統計処理はしてないと思います。

○三森専門委員 2匹だから無理ですね。

○福島座長 そうか、2匹だから無理ですね。

減り方はどうなんですかね。傾向として、統計処理はできなくても、影響として、下痢が出るとどうしても下がりますね。

今井田先生と三森先生、何かありますか。著者のとおり750でいきますか。

○今井田専門委員 2匹のデータをどう考えるかというところになるので、非常に難しいと思いますが、イヌの実験なので匹数の少ない点はある程度はしょうがないと思います。

それと、今回の場合はわずかな体重減少及び摂餌量の低下、そのわずかをどうとらえるかだと思います。これは原因が明らかに下痢に基づくもので、下痢の原因がそういう物理的な刺激によるもので、それにより体重減少も出ているし摂餌量も低下していると考えれば、著者らが言っている高い方の濃度でも良いのではないかと思います。

○福島座長 提言をいただいた西川先生は、どうですか。

○西川専門委員 基本的に今井田先生の意見と同じですけれども、今、嘔吐のデータを探しているんですが、どうも見つからないのですが。

○福島座長 嘔吐、どこかにありますか。

○三森専門委員 10 ページです。

○福島座長 上に書いてあるページ数の 10 ページですね。そこに、No. 1389 と書いてありますね。これは 1 回だけなんですかね。

750 ppm グループの 36 日目だけですね。ということは、嘔吐というのは取ることができませんね。

○西川専門委員 ですから、嘔吐は削除すればいいのではないかと思います。

○三森専門委員 下痢は全群で見られていますね。その前の 9 ページのテーブル 1 を見ると、それは 375、750、それにコントロールでも No. 1388 は 4 回下痢が発生しています。ですから、局所的な腸刺激というところで、話は持っていけないような気がします。

○福島座長 これは何か溶媒を使っているんですかね。

○三森専門委員 したがって、著者らの NOAEL 750 ppm というのは、納得のいく線だと思えます。

○福島座長 そうしましたら、このところは「750 ppm 投与群で、下痢によると思われるわずかな体重の減少及び平均摂餌量の減少がみられた」としてはいけませんか。

「一過性の下痢は恐らく...」と書いてありますね。これも削除しまして。

○西川専門委員 削除ですね。

○福島座長 これは、下痢の程度がひどかったんですね。

○今井田専門委員 回数は多いですね。

○福島座長 多いですね。やはりそうですね。多発した下痢にと思われれます。わかりました。

ちょっと書き換えていただけますか。

○丈達課長補佐 はい。

○福島座長 したがって、このところは NOAEL は 750 ppm といたします。

もう一点は、長期毒性の方でしたね。

○西川専門委員 ジステンパーに感染したり、妊娠したりという動物が評価できるかどうかです。

○福島座長 それでできますか。ある群だけに起こっていることなのか、ばらばらで起こってくることなのか、どうなんですか。

○西川専門委員 ジステンパーに関しては、コントロールと投与群で。それから、あとファイティングで中間屠殺したのと、妊娠したのは 250 ppm 投与群です。

○福島座長 先生、そういうことで結論としてどのようなコメントがありますか。

○西川専門委員 結論は難しいんですけども、どちらにしても ADI は 90 日の試験からいけば 0.080、2 年間の試験からいけば 0.060 ということで大差はないという気がしていますので、その辺どういうふうに決めるかだと思います。

○福島座長 EMEA が決めたそれと変わらないんですか。

○西川専門委員 若干違いますけれども、大体一緒です。

○福島座長 若干違うという意味は…。

○西川専門委員 ADI について数値を言いますと、90 日間試験から安全係数 300 で計算すると 0.08、それから 2 年間の試験で安全係数 100 を用いた場合は 0.06 です。

○福島座長 そういう意味の若干違うということですね。わかりました。

そうしますと、今、西川先生から御指摘のありました 1 点目、ビーグル犬の長期毒性試験の方を、我々はこれらの動物を差し引いて我々自身で考えていいかどうかということですね。そこについてどうですか。

○三森専門委員 ジステンパーにかかっているということがあって、明らかにかかっている動物と、その他に不顕性のものもあるわけですね。ですから、どこから削除していいのか、私たちにはわかりかねるところがあります。したがって、それも込みで EMEA が評価しているような形で判定するのか、あるいは、JECFA がヒトのデータから ADI を出している方向性で行くか、タイムラグがあるので、私もそこで悩んでおります。現に、ヒトに投与したデータがあって、600 mg 以上では起こるけれども、その下の 200 ではないという所見は、ヒトに使用したデータですので、そのデータは信用しても良いのではないかと思います。一方、このイヌについては今のことを頭に入れて、動物を減らしていくということはちょっと無理があるのかなという気がいたします。

○福島座長 いずれにしても、すべてジステンパーに感染しているという可能性を考えると、この試験そのものがどのような意味づけをしていいのかということにもなってきますね。

それから、もう一つ、三森先生の指摘した JECFA ですが、EMEA はむしろ JECFA のこのヒトのデータについては、根拠が不明であるということで取ってないと思うんです。それを我々としてまたどう考えるかということになると思います。

○三森専門委員 先ほどのデータでいくと、600 より上はあるというように私たちは信じないといけないのかなと思います。その下の用量の 200 mg は出てないことについての根拠が不明というともう話は先に進めなくなってしまうわけですね。こういう古いデータからですので、国際機関が評価してきたことについては、尊敬していかないと話が進まないのかなという気はいたします。いずれにしてもイヌのデータは不備がありますね。

○福島座長 そこで、前回のときには、ヒトのデータについても EMEA が指摘しているよう

にどうも不備があるだろうと、かと言ってイヌの2年間毒性試験も不備があるだろうと。したがって、今日追加資料を整理されておりますように、比較的新しい評価に値すると考えられる、イヌの90日間の試験で設定してはどうかというような提案があったわけですね。そのところで、NOAELは375 ppmということですが、今、西川先生はそうではなくて、もう一度再検討したら750 ppmではないかと。したがって、それから計算するとADIは0.08になりますねということですね。

だから、今までの流れとしては、どうも前回のときは1番、2番を、この場で否定してきているんですね。

○三森専門委員 私は、前回出席していなくて申し訳ないのですが、その1番、2番のアプローチを否定して3番に持っていく場合ですね。そうすると、750 ppmが無毒性量であると、無毒性量は25 mg/kg/日になります。それに、安全係数として300をかけるという、その適切性について、私は逆に質問したいです。90日試験からADIを設定するのに、300でよろしいのでしょうか。

○福島座長 それは、これから議論してもらいたいと思っていたところです。

○三森専門委員 今の話は、 $10 \times 10 \times 10$ の1000倍をかけてADIということであれば、私はそれには賛成しても良いと思います。300という科学的な根拠はどこにあるのかわかりません。

○福島座長 これは、私は個人的にはイヌとラットの差かなというふうに、この前西川先生が言われたのは、そうかと解釈したのですけれども。

○三森専門委員 確かに、消化管障害に関して感受性はイヌの方が高いですから、そういうことは言えると思うのです。しかし、通常一般的なアプローチとしては、90日試験のNOAELからADI設定する場合には1000倍が鉄則になっているように、私は理解しております。

したがって、イヌに非常に感受性が高くて、300で十分ADIが保証できるということであれば、300で良いのかもしれません。

○福島座長 私の解釈は、2年ものまでやってあって、そして90日間でNOAELを取るとき、そういうときは一般的にやはり100でも良いのではないかとむしろ思っているんです。長期試験をやっていない場合には、むしろ1000を取るという解釈です。

ただし、この場合の長期試験というものを認めるかどうかということになってくるわけなんですね。この試験系において認めるとなると、100かなという気にもなります。

一方、長期試験をやったとしても、90日間試験のときに100でいいのかという批判も現実にありますね。ですから、その辺をどうするかということになってくるわけです。

西川先生、300とされた先生自身の見解をお願いします。

○西川専門委員 今、座長がおっしゃられた以上の理由は何もないのですが。

○福島座長 どうぞ。

○林専門委員 300も1つの考え方なんですけれども、私はこの分野ではないのですが、

今、西川先生がおっしゃったように、長期毒性のイヌのこのデータというのは、確かにいろいろ問題はある。問題はあるけれども、少なくともサポータティブなデータとしては使えるのではないかとということと、この 90 日の試験、それで安全係数の 100 と 1000 のちょうど中間、要するに、ハーフログを取れば約 300 という感じなのかなと、最初にこれを読んだときに思いました。

○福島座長 ありがとうございます。井上先生、吉池先生、何かございますか。

○吉池専門委員 これについて、はっきりとした意見を述べることはできないのですが、今後このようなことが生じ得るので、基本的な考え方を整理しておかないといけないのかと思います。今、林先生のおっしゃることを伺うと、もっともな理屈づけというふうには見えるのですが、それが国際的な整合性等も含めて成り立ち得るのかについては、私自身判断するのは、先生方から教えていただきながらでないと、少し難しいと思っております。

○福島座長 どうぞ。

○三森専門委員 消化管から吸収されないんですね。

○福島座長 そうですね。

○三森専門委員 ということは、全身暴露は一切考える必要ないわけですね。ヒトのデータがあるわけではないですか。あとは個体差を考慮して、個人差で 10 を付けて、JECFA の評価ではいけないのでしょうか。

90 日のイヌについては、雄雌 2 匹ずつで実施しているのですね。mean ± SD も取れない状態で評価しなければいけないという、これも 1 つ問題があります。2 年間の長期のイヌがあるけれども、これに関しても感染症が起こったとか、どこまでデータを評価したら良いのかというところもありますね。実験動物のデータではあやふやなところがありますが、一方、ヒトのデータでは現に臨床で投薬しているデータがあるわけです。さらに全身暴露は一切あり得ないということです。消化管障害という指標から考慮すれば、下痢がどの用量で起こっているか、それがヒトのデータであるのであれば、そこから評価していくという方法は困難なのではないでしょうか。

JECFA もよく考えた上で、このヒトのデータを使って評価されたというように思えるのです。通常であれば、新しい医薬品の調査会の場合は、こういう不備なデータが提出されたら差し戻しですね。もう一回、毒性試験やり直してくださいということが出来るのですが、こういう古い抗生物質については、それはもうできないわけですので、歴史的な背景も考慮した上で評価せざるを得ないのかなというように、個人的には思います。

○福島座長 三森先生の言われるのは、非常に理路整然としております。それは事実認めます。前は、JECFA のところの根拠が不明瞭であると。そこをヒトのデータがあるとしても、もう少しその根拠を知りたいということがあったわけです。今回を見ますと、やはりまた追加情報は得られなかったということで、それが 1 点。

それから、EMA が JECFA のデータを取らないで、あえてイヌの 2 年のデータを取っていて、そのときにもやはり JECFA の ADI について根拠はないということで対応していると。

そこが大きくこの会議のときに影響したというのは事実ですね。

今、西川先生から、いろいろな意見をいただきまして、そうしますとここのところで、少なくとも長期試験の方について評価するとなると、我々自身が考えなければならないという問題も出てくるということです。

それから、90 日の方のデータを取るとすると、安全係数を幾つにするかという問題が出てくるということです。先ほど吉池先生が、やはり国際的に通用する一定のコンセンサスを得る必要がありますねとおっしゃったのは、これはいつも思っていることなんですけれども、なかなか難しいのが現状であるということもあります。

そこで、三森先生が言われました、確かに JECFA が採用した根拠が不明瞭であるということは事実にしても、ヒトでの長い経験があるということ、それから、もう一つは、下痢等の症状が吸収されない物理的なものによって起こるのだということ。そういうことから見ると、動物のデータとヒトのデータを比較すると、基本原則としてヒトのデータがあるときには、ヒトのデータを採用するというようなことになってくる、それが三森先生の御意見ですね。そういうことでよろしいかどうかということなんです、井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 前回出られなくて申し訳ありませんでした。ヒトのデータがある、動物のデータがある、両方あいまいです。この場合どちらを取りますかという選択肢だと、当然ヒトではないでしょうか。

○福島座長 要するに、前回のときまでが、ヒトにおける観察で JECFA は NOAEL を 200 としているのですが、その根拠が何も書いてないのです。ただ数値だけ出ているということです。

○井上専門委員 根拠は先ほどのレポートではないのですか。600 以上から下痢が出ていますよと。

○福島座長 それで、200 にした根拠が何かということがわからないんです。

○井上専門委員 それは下のドーズだからではないですか。

○福島座長 そうすると、その下のドーズでも 200 という数字がどこから出てきたかということが問題なんです。私はそういうふうに理解していました。

それで、話が動物の方に行ったわけです。

ですから、今ここで根拠が不明確だということを、そこをあえて追及しないと。それが、200 でももう少し上でも下でも、どちらでもいいのではないか。どちらでもいいというのはおかしいけれども、JECFA は 200 で決めたから、それではもう 200 でいきましょうということです。

どうぞ。

○吉池専門委員 基本的に、このヒトへの観察データというのは重視すべきだと思うのですが、座長がおっしゃられるように、その 200 という数値が不明瞭というのは、先ほど 50 なのか、200 なのか、600 なのかを見ても、この紙上からはよくわからないと思います。

先ほどから出ている 600~800 というのは、記述を見ると 600~800 まで上げると、かな

リレギュラーに症状が出てくるということなので、NOAEL 的なものを示すような材料には直接的にはなっていないのではないかと思います。例えば、242 ページのテーブルを見ると、ケース 3 とかケース 4 が、リザルトは No change となっているのですが、コメントで見ると、Drug discontinued because of toxicity ということで、この薬による毒性を認めたということになっていて、例えば、3 ではドーズは 50 から 250 までしか振っていないということは、その辺が LOAEL なのかなということも考えられます。

○福島座長 西川先生、どうぞ。

○西川専門委員 今の吉池先生のコメントですけれども、このリザルトというのは、リザルト・オブ・トリートメントで、治療の効果がないということだと思います。したがって、それとは別に毒性があるということではないでしょうか。

○福島座長 JECFA は、ここの vomiting とか、そういうのはみんな否定して、簡単に言えばここの 200 という数字を取ったということですね。

あえて根拠は書いてないと思います。

どうなんですか。皆さん読んでいただいていますけれども。

あえてこの論文から、ヒトを採用するとなると、また JECFA の 200 以外の数値を見つけるのは不可能だと思うんです。そういうことから言いますと、もう一度今までの議論を差し戻しまして、我々としては動物のデータもディスカッションして、最終的に、ヒトのデータがありますので、それを採用して、JECFA でいう 200 mg を NOAEL とするということではどうでしょうか。

何かございますか。よろしいですか。何か御意見ございますか。私は絶対反対だとか。いずれにしても、このものは吸収されないということが前提にありますね。

どうぞ。

○西川専門委員 吸収されにくいということですが、5%とか 7%以下で吸収されるということがありますが、その辺は大丈夫でしょうか。

○福島座長 いいのではないですか。どうもこの下痢、その辺りというのは、先ほど言った難吸収性のものによると考えてはだめですか。あえてそれもまた何かありますか。

皆さん斜め読みされていますけれども、結論持ち越しにしますか。もう一度そのところを考えますか。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 さっき座長が言われたように、ヒトのデータも呈示されている。それから、動物のデータも提出されており、我々はこの調査会でその動物のデータもきちっとディスカッションを行った。その上で、ヒトのデータも動物のデータも、やはりクリアカットではなく、あいまいなところも含んでいるということで、ヒトのデータなのであればヒトのデータを採用する、という結論を出した、という流れは論理的だと思います。また、JECFA の 1976 年のデータですが、一応 2001 年にもう一度確認をしていますね。どの程度の確認だったかわかりませんが、その 2001 年に確認しているということも踏

まえて、ヒトのデータで JECFA のデータを採用するとしてはどうかと、私も思います。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、今、今井田先生からもコメントいただきましたが、ADI を JECFA と同じように 0.3 mg にするということがででしょうか。

西川先生、どうぞ。

○西川専門委員 特にこだわりはないので結構です。

○福島座長 わかりました。

それでは、このものについての ADI についての審議の結果をとりまとめたいと思います。

もう一度、繰り返しますが、ただいまナタマイシンについて審議をしていただきました。その結果、ADI は 0.3 mg/kg 体重/日ということにしたいと思いますが、それ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。

そうしましたら、次に最初に言いました薬剤耐性の方の審議に入りたいと思います。事務局、説明をお願いできますか。

○丈達課長補佐 それでは、資料 3 と一番最後に付けております参考資料 1 というものを御覧いただきたいと思います。

資料 3 の 1 ページ目、頭紙のところを御覧いただきたいと思います。私も食品安全委員会におきまして、昨年 12 月に農林水産省の方から飼料添加物もしくは動物用医薬品として使用される抗菌性物質によって選択される薬剤耐性菌について、食品を介してヒトに対する健康への悪影響が発生する可能性とその程度というものを科学的に評価することを求められたという経緯がございまして、専門調査会の方で議論を重ねまして、その際 OIE 等でも既にございます国際基準等を参考にしまして、本年 9 月 30 日に「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価に関する評価指針」というものをつくったところでございます。

その評価指針が、参考資料 1 として配布させていただいているところでございます。この指針につきましては、動物用抗菌性物質が家畜などに使用される場合に選択される薬剤耐性菌が、食品の摂取を介してヒトに健康上影響を与えるかどうか、その後その程度を評価するということを目的としておりまして、あくまでも動物用医薬品でありますとか、動物用の飼料に添加するものということでございますので、食品添加物というものをそもそも対象とはしていないということでございますけれども、極々最近にこういうものがありましたので、御紹介させていただくとともに、後で御覧いただく検討に要する資料に沿って、従来ございます資料を整理してみたというものが、この資料 3 の 2 ページ目以降に付いているものということになります。

参考資料 1 の方を御覧いただきたいと思いますけれども、最初に「第 1 はじめに」のところからですけれども、これまでの経緯について書かれております。最近になりまして、これは日本だけではなくて国際的なものも含めて、畜産分野において選択される薬剤耐性

菌というものが、食品を介してヒトに伝播し、健康に影響を及ぼす可能性について、いろいろ議論をされているところということでございまして、いろいろな国際機関においてもそのリスク分析に取り組んでいるというところございまして、そういう中で先ほど申し上げましたように、農林水産省の方からこの評価について求められたという経緯がございまして、食品安全委員会でその指針というものをつくったということが、経緯としてここに書かれております。

実際には、先ほど申し上げましたように、既に出ている国際的な基準が既に幾つかあるということでございますので、そういうものを参考にしながら整合性を図ったり、我が国の独自のものとするために検討を重ねてこのものができたということになっております。2ページ目を御覧いただきますと、本指針で用いるものの定義関係について規定をしております。4ページ目を御覧いただきますと、先ほどから申し上げていますが、目的及び対象というところでありまして、上から4行目のところに、評価の対象を畜水産食品とするというような、かなり限定をかけたような形でこの対象が絞られているということでございます。

第4のところでございますけれども、基本的な進め方ということで、まずハザードの特定を行いまして、それからリスク評価に行くわけですが、このリスク評価の中に発生評価、曝露評価、影響評価というものを持ってきて、それで総合的にリスクの推定を行うというような手法だと書かれております。

そのハザードの特定、またはそのリスクの評価に必要な資料をいかにそろえていくかというところになるかと思えます。

5ページ目の一番下のところです。ここから各論が始まっております、まず最初にハザードの特定に当たって、必要な資料はどういうものかという、あくまでも例かもしれませんが、それが6ページのところに記載されております。

7ページからは、今度は「リスク評価」というところで、まず1つ目の「発生評価」に必要な資料というものが、7ページ目のところに出てきておりまして、8ページ目を御覧いただきますと、上段の2つ目の「曝露評価」に必要なもの、それから、8ページ目の一番下のところから、影響評価に必要なものの記載がございまして、これらを用いてリスクの推定をするということでございます。

別紙としましては、10ページ目、11ページ目におきまして、その資料のまとめ方ということで、整理表という形で先ほど文章になっていたものを少しわかりやすく書いているということでございます。この様式に当てはめられるものだけを抜いていきまして、先ほどの資料3を1枚おめくりいただきますと、別添1というところで、先ほどの資料1-1で御議論していただいた評価案の中で、そこには出てきていませんけれども、既に収集してある論文等で必要なものをピックアップして、この様式につくり変えてみたらこうなりましたという位置づけでございまして。

9ページ目からは、次に御審議いただくナイシンについても、併せて別添2ということ

で付けさせていただいておりますけれども、これについても先ほど申し上げましたように、この指針は食品添加物を対象とはしていないというふうに聞いておりますけれども、一応こういうものが別の分野ではあるということを念頭に置きながら、薬剤耐性菌の議論をお進めいただければと考えております。

それから、先般薬剤耐性菌に関する専門家の先生に御出席いただきまして、または事前にコメントをいただきまして議論していただいたわけですが、国立感染症研究所の岡部先生から今回の会議に当たってコメントをいただいております。それを御紹介させていただきます。

これは、ナisin、ナタマイシン、恐らく共通ということだと思いますけれども、「現状で考えられる範囲で問題ないものについてであっても、今後の状況を把握していくことは、決して今の安全性をないがしろにしているものではなくて、正当なことであろうと思います。現時点ですべての予測は不可能は不可能であるからです。

耐性菌発生確認のためのモニタリングについては、ヒトから分離される真菌の感受性に関するモニタリングを行う。

菌のサーベイランスというのは、必ずしもこの2物質に限らず、その考え方、実施の導入が必要だと思います。したがって、このような事例では、菌のサーベイランスの強化が必要かとも思います。

摂取量については、日常からベースラインを設定する努力が必要だと思います。」という御意見を、岡部先生の方からいただいております。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。今、事務局から説明してもらいましたが、これは三森先生が努力されたわけですね。何かコメントありますか。

○三森専門委員 コメントと言われても困るんですが。

○福島座長 何でもよろしいですが。

○三森専門委員 動物薬に限るということではないと思います。飼料添加物にも関わってくるということで、飼料添加物の専門調査会と動物薬の専門調査会の微生物が御専門の先生が集まって、このガイドラインが作成されました。座長ですので、それに私も加わってきたという経緯がございます。本指針は、OIEのガイドラインに準拠してつくってきておりますが、FDAの指針に比べると、かなり数値的なところの評価を外しているというところが違うのではないかと思います。

ナタマイシン、ナisinも抗生物質ですが、動物を介しません。直接チーズに付いているわけですから、それを食べるということがありますから、本調査会においてもやはり御審議いただかなければいけないと思います。この領域に関しては、微生物に非常にお詳しい先生が御出席いただいた上で審議しないと、評価は難しいのではないかと思います。

したがって、今日コメントいただいておりますね。

○丈達課長補佐 一部コメントがございますけれども、今回、本当は出席をお願いしてい

たのですが、ちょっと都合がつかなかったものですから出席はいただけなかったということでございます。

○三森専門委員 できましたら、耐性菌のところについては、その先生に御出席していただいた上で、御議論された方が私は良いのではないかと思います。

○福島座長 この評価指針についての三森先生のコメントから、それに続きましてこの審議について、今日は微生物の関連の先生が出席されてないということで、その先生の下で審議したらどうかというような御意見をいただきました。

全くそのとおりだなと思いますけれども、どうでしょうか。

今、岡部先生からはモニタリングとか、サーベイランスというようなコメントもいただきましたが、ほかにお二人、嶋田先生と渡邊先生に出させていただいて、そしてここでしっかりと議論した方が良いと思います。

そういう意味から、この薬剤耐性に関するところに関しましては、次回以降ということにしたいと思います。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 それでは、事務局から今後の進め方について、説明をお願いしますか。

○丈達課長補佐 今、御指摘いただきましたように、薬剤耐性菌の御専門の先生方の御都合を再度確認いたしまして、改めてセットさせていただきたいと考えております。

○福島座長 それでは、ナタマイシンに関しまして、よろしいでしょうか。

それでは、次の議題2に入ります。「(2) ナイシンに係る食品健康影響評価について」でございます。事務局から説明をお願いします。

○丈達課長補佐 前回の調査会におきまして、ナイシンに関する評価資料につきしては、一通り御議論をいただきまして、1つはマウスに対する投与2.5カ月後に生存率が低下しているというデータがございまして、これをどのように評価するかということがございました。

それに関連しまして、資料を再度整理することという御指摘をいただきました。

もう一つは、国際機関が評価したADIが異なっていることについて、どのように評価していくかということも論点として残っていたかと思っています。

これらを整理した上で、ADIの設定の可否を含め、再度検討しようということにされました。

まず、資料2-1を御覧いただきたいと思います。これも先ほどと同様見え消しで資料を準備させていただいております。3ページの下の方を御覧いただきたいと思いますけれども、問題となっております論文の動物の体重等、それからその死亡率についての部分を追記させていただいております。

それから、4ページの上のところも同じでございます。

6ページの一番下の段のところからでございますけれども、国際機関等における評価につきまして、それぞれですけれども、耐性菌に関するコメントを入れていなかったという

ことがございましたので、これについては追記をさせていただきました。

この部分について、読み上げさせていただきますと、まず JECFA のところですが「細菌抵抗性について、細菌においてナisin 以外の抗生物質治療に影響する交差耐性が生じることを示した包括的な微生物学的研究は示されておらず、ナisin の抗菌活性は上部消化管におけるタンパク質の分解消化により即座に失われるため、腸内細菌叢に対する影響が示されることはない」とされている」。

2 つ目が、米国の FDA における評価でございますけれども、「ナisin はパンクレアチン(腸内酵素製剤)により分解されることから、腸内細菌叢に影響はないものと考えられ、重要な病原性微生物における交差耐性が生じたという報告はない」とされている」。

3 つ目が、欧州食品科学委員会 (SCF) における評価でございますけれども、「本報告書中で引用されているレポートでは、感受性菌である *Staphylococcus* 属がナisin 自身に耐性を示す証拠があるが、微生物がナisin に暴露されることにより、抗生物質やその他の治療薬に対して耐性を生じる可能性はほとんどない」とされている」。

8 ページ目ですが、これは後で出てきますけれども、欧米の一日推定摂取量がわかるかという宿題をいただいておりますので、後で説明させていただきます資料から抜粋した記載を、この 2 行で追記させていただいたものでございます。

資料 2 - 2 を御覧いただきたいと思います。まず、1 番としまして、幼若マウスを用いた亜慢性毒性試験、文献といたしましては 5 - 10 でございますけれども、それにおける生存率について整理をした上で、ADI の設定について検討することとするということになっておりました。

それで、まず 1 番目としましては、この 5 - 10 という文献、以下文献 a と言いますけれども、文献については後ろに付けさせていただいております。

a と関連論文が 2 つございまして、b と c と付けさせていただいておりますけれども、これらの生存率及びこれらについての国際機関等における評価状況について、別紙 1 としてまとめさせていただいております。別紙 1 が 3 ページ目になりますので、御覧いただきたいと思います。

まず、上の表ですけれども、論文 a、b、c という 3 つのもののポイントについてまとめさせていただいております。まず、一番の論文 a ですが、幾つかの試験が 1 つの論文に入っているような状況になっておりまして、まず一番上が 2 カ月の投与試験ということで、コントロールを合わせて 4 群の結果が出ているということでございまして、2 カ月後から 50% の食餌制限を加えまして、5 日間の生存率というものを見たときに、ここに示してあるような数字になっているというものでございます。

中段ですが、3 カ月の投与試験、これはコントロール群と 4 mg 群の 2 群ということですが、2.5 カ月時点の生存率が対照群、投与群見ますと、投与群では対照群よりもかなり低下しているということ。それから、そもそも対照群の生存率もかなり低下しているというものでございます。

17 カ月の試験ですけれども、これはコントロールと 2 mg の投与群ということでございますけれども、これにつきましては、生存率に関する記載がございませんでした。

それから、文献 b ですけれども、これも 9 カ月間の試験ということで、これはイギリス製とソビエト製の 2 種類のものを使っているということですが、生存率としましては、その製造場所の違いというものから来る影響というのは、差はないというようなことが書かれているというものであります。

文献 c も複数の試験があるんですけれども、ナイシンを投与したマウスの生存率が低下しているというような記載があるというものでございます。

そして、その国際機関における評価について、一番下の表に書かさせていただいておりまして、JECFA はこの 3 つの文献すべて引用がございません。

それから、FDA は a については引用はあるけれども、特段のコメントがされてない。b については引用があるが、入手が不可能とされております。c については、引用がないという状況です。

それから、EU につきましては、a につきましては、2 カ月、それから 3 カ月の試験の評価として、「No adverse effects were observed.」としております。残りの b、c については引用がないという状況になっております。

1 ページにお戻りいただきたいと思います。(2) のところでございます、文献 a に対する Letter to Editor における記載事項ということで、まず 1 つ目は、「文献 b には『英国及びソビエトで製造されたナイシン製剤の動物に対する毒性の比較検討により、実験室マウスに対する作用に本質的な違いはなかった』との記載がある。文献 b は、文献 a と同じソ連医科学アカデミー食品研究所から 1 年前の 1969 年に報告され、離乳マウスを使用していることから、文献 a の結論と矛盾する」ということ。

2 つ目として、「多くの試験で対照群の死亡率が非常に高いことに対する説明がされていない」ということ。

3 つ目として、「Table 3 において対照群の雄の生存率が 8 カ月の時点よりも 2.5 カ月の時点の方が低いことに対する説明がされていない」ということ。

4 つ目として、「372 ページのマウスの 2 カ月試験で『生存率と摂餌量において、投与群と対照群では有意な差はなかった』と記載されているが、Table 3 において 2.5 カ月時の 4 mg/kg ナイシン投与群の生存率は、雄、雌それぞれ 12 及び 32% と対照群に比べ低く、説明とデータの間に矛盾がある」という指摘がなされているということでございます。

3 つ目といたしましては、文献 a に対する要請者の見解を確認しましたところ、以下のようなコメントをいただいております。

まず 1 つ目として、対照群の死亡率についてでございますけれども、「対照群の 2.5 カ月時点の死亡率が 40% と非常に高い。日本クレアから入手した資料では、比較的寿命が短いマウスでも死亡率が 20% 程度になる週齢は 25 週齢程度、40% となるのは 55 週齢である。したがって、使用したマウスの飼育環境が極端に劣悪であると推察される」ということ。

ナisin投与離乳マウスの死亡率についてですけれども、「2.5 カ月時の 4 mg/kg ナisin投与群の生存率は、雄、雌それぞれ 12 及び 32%と対照群に比べ低い値となっている。1 群 50 匹の試験であり、生存率の差の検定は可能だが、有意差検定がなされていない」ということ。

1 ページおめくりいただきまして、3 つ目としてマウスの死因についてですけれども、「対照群、ナisin投与群の死亡率が高いにもかかわらず、死因に関する記述がなされていない」。

これら 3 つの理由から、文献 a の報告は試験自体が非常に粗雑であり、データの信頼性が低いため、評価資料として不適ではないかという御意見をいただきました。

それから、その関連論文の検索を更にしていただいているわけですが、別紙 3 に詳細はございますが、同様の影響を見た論文は見当たらなかったということでございます。大きな 2 つ目でございますけれども、前回出ていた意見としましては、2 年間慢性毒性試験、文献としましては 5 - 1 ですけれども、それについては、飼育環境が劣悪な可能性があることを考慮した方が良くはないかということがございました。これは、JECFA、それから米国での ADI の設定根拠としている論文のことでございます。

3 つ目ですけれども、摂取量の推定について、欧米における推定摂取量のデータがあるといいんだがという御指摘をいただいております、これは別紙 4 に資料を提出していただいております。

a という耳が付いております、その前のページになりますけれども、別紙 4 ということで「NISIN の推定一日摂取量 (EDI)」ということで、米国と EU、それぞれ御報告をいただいております。まず、米国の方ですけれども、対象となっている食品群がこのようにございまして、それを合計しますと、2.15 mg/ヒト/日ということで、体重 60 kg で換算し直しますと、0.036 mg/kg 体重/日になるということです。

EU の方は、認められている食品群は、*2 に詳細が書いてありますけれども、チーズ関係のものであるとか、あとプディングのようなもので、トータルとしては 0.008 という数字になっております。

この資料に基づいて、先ほどの資料 2 - 1 の欧米の情報を記載させていただいたということでございます。

また、2 ページ目に戻っていただきたいと思いますけれども、大きな 4 つ目ですけれども、遺伝毒性及び交差耐性については、問題がない。ただし、耐性菌についてはモニタリングが必要ではないかという御意見が前回あったということでございます。

資料については、以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。今、事務局の方から前回の疑問点について整理して報告してもらいました。もう一度、資料 2 - 1 につきまして、御議論をしていただきたいと思います。そして、ADI 設定の可否について結論を出したいと思います。先生方もう一度見ていただきまして、いろいろなところでお気づきになったところがあると思います

が、疑問点については今ずっと説明していただきました。そのほかのところについて、まず御意見いただきたいと思います。

どうぞ。

○林専門委員 文言のことなのですが、遺伝毒性試験のところ、少し書き換えた方がわかりやすいという点がありましたので、それをお願いしたいと思います。まず、5ページの上から4行目のところですが、「...においても遺伝毒性を示さなかった」として「も」が要ると思います。

その次の行は「ヒトリンパ球初代培養細胞」として「初代培養」と「ヒトリンパ球」を入れ替えた方が良いでしょう。

その次の行の最後のところですが「染色体異常のある分裂中期の形状の割合に有意な増加はなく」というのは、これ自身もわかりにくい言葉でもありますので、全部消してしまって、「いずれの用量（62.5～500 μg/ml）においても染色体異常誘発は認められていない」と、簡単にしてしまった方が良いでしょう。

それから、その次のパラグラフの *in vivo* のマウスの小核試験の2行目のところですが、「...において小核の誘発は認められず」として「の誘発」を入れていただければと思います。

「小核の誘発は認められず、生体内における染色体異常誘発性はないものと考えられる」としておくとわかりやすいかと思います。先ほど事務局の方には、メモをお渡ししておきました。

○福島座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。事務局の方にお聞きしたいことと、ちょっと検討してもらいことは。細かいことで、今の字句の訂正なんです、まず1番の「はじめに」のところの3行目です。「を含むグラム陽性菌の熱処理後の芽胞の」で「の」が3つ続くんです。このところを「における」とか、わかりやすく直しておいていただけませんか。

○丈達課長補佐 わかりました。

○福島座長 それから、このナイシンは医薬品としては使用してないんですね。

○丈達課長補佐 ございません。

○福島座長 それから、4ページのところですが、4ページの「④慢性毒性試験」、その2行目のところに「通常の飼料を与える前にペースト状にして混餌投与した結果」と書いてありますけれども、「18カ月間混餌投与した」というふうに期間を入れていただけますか。

ほかにございませんか。

○今井田専門委員 今の関連でよろしいですか。2ページの安全性に関する試験の「②亜急性毒性試験」で、一段目のところに、「CrI:CDBR ラット」とあります。その次の段のところも同じ動物系と思いますが、「CrL」でLが大文字なんですけれども、小文字が正しいと思います。

それから「CD BR」の間にスペースが開いていますけれども、くっ付けるのが正しいと思います。

全く同じことが、4ページの真ん中より下のところの「⑥繁殖試験」のところで、3世代の「CrL:CD BR ラット」、これも同様でして、Lは小文字で、CDBRは続けるようにお願いします。

○福島座長 ありがとうございます。

そうしましたら、もう一度前に戻りまして、前回の論点整理のところ、そこについてまず御議論したいと思います。

1番で、幼若マウスを用いた亜慢性毒性試験における生存率について整理をした上で、ADIの設定について検討することをするということなのですが、これは前回いろいろな意見が出ました。この論文の扱いについてこういうような整理がされております。それから、要請者のコメントとして、ナイシン毒性の評価資料としては不適であると考えられると言っております。我々としても、これをどうするかということがまず求められるわけですが、いかがでしょうか。

西川先生この点についてどうですか。

○西川専門委員 ここに整理されてあるとおりに評価には耐えない資料であると思います。

○福島座長 西川先生から評価には耐えられない資料であろうということで、要請者と同じようなコメントでいただきました。そのほかのところについて、いかがでしょうか。それで、どうですか、1番に関しましてはこれでよろしいですか。

それでは、この調査会としても評価資料とはしないということにしたいと思います。こういう場合は、どうなんですか。ここから評価案についての2-1の資料のところでは、どういう取扱いになりますか。

○丈達課長補佐 議論をした結果、評価に値しないという結論を得たわけなので、全部落としてしまうと後で見たときにちょっとわかりにくくなるかもしれませんので、審議した結果、こうなりましたということをごくかにかんように書いておいた方がよいのかなという感じもするのですが、その辺は先生方はどうすべきかということをご指示いただければと思っております。

○福島座長 わかりました。今のでよろしいですね。その方がクリアーだと思います。それから、2番目には2年間の慢性毒性試験について、飼育環境が劣悪な可能性があることを考慮した方がよいということ。こういう意見もいただきましたが、これについてもどうでしょうか。もう一度資料を見ていただいて。

この資料を見てももらいますと、訳本なのですが、その11ページの下から4行目を見ますと、「剖検が可能であった動物には、いずれも腫瘍が検出されなかった。このラットのコロニーにおける自然発生腫瘍の発生率は低かった」と書いてありますけれども、この2年間の実験で1匹も自然腫瘍が発生しないというようなことを見ると、相当前に死んでいるということが推定されるという試験ではないかなと思います。「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匹は肺嚢胞及び以前に感染症に罹患した徴候が認められた」ということです。そういう試験系であるということです。

それをどういうふうに我々が解釈するかということは、やはり問題に残ると思います。こういうようなことですが、まず ADI の設定の可否について審議したいと思いますが、その前にもう少し毒性をしっかりと見た上でディスカッションしたいですか。どうでしょうか。

また、これは可否でどちらにしても可なら可でまたいろいろなディスカッション必要だと思います。

遺伝毒性は、林先生のコメントですと、遺伝毒性は示さなかったということによろしいですね。

○林専門委員 はい。

○福島座長 ということですから、まず、先ほどの発がん性の2年間のデータは、あのようなデータがありますが、どうでしょうか。ADI の設定は可ということで議論を進めてよろしいですか。その辺りを西川先生どうですか。

○西川専門委員 まず ADI 設定が必要かどうかを議論した方が良いと思います。

○福島座長 ほか三森先生も。それと今井田先生、井上先生、吉池先生よろしいですか。

○三森専門委員 1960 年代のデータですので、当時であれば、マイコプラズマ感染により肺膿瘍を起こして死んでしまうというのが当たり前の時代でしたので、これに対して現時点での考え方から評価すると、それはデータとしては不適切かもしれません。しかし、一応生存率は2年で十数%はありますね。肺膿瘍、肝膿瘍があっても、これは仕方がないとは思いますが、それを承服できないとなったら、これは評価できないです。

○福島座長 ほかによろしいでしょうか。それでは、一応 ADI 設定は可ということで、これからもう少し詳しく議論したいと思います。どうでしょうか。

それで、これに関しましても、JECFA とそれから FDA それから欧州の SCF、その三者の評価におきまして、ADI が異なっているんです。どれを取るのか、我々としてもしくは新しい値を設定するかということでもあります。JECFA と FDA は同じ先ほどの2年間のラットの試験を基にしていますけれども、無毒性量が異なって、そして ADI が違っているということです。

SCF の方は、そうではなくて、むしろ繁殖毒性試験を採用して NOAEL を出しているということで、そして ADI を求めているということでもあります。

この調査会として、ADI を求めるための NOAEL をどの試験系に求めるかということがまず1点あったと思います。

三森先生が先ほど言われた、1960 年代の試験系からするとやむを得ないと思うんです。ただ、1つ私も先ほど来ちょっと言いましたように、腫瘍が一匹もないというのが解せないところなんです。あったからどうのということではありませんけれども、ただ、我々の知識からいうと解せないだろうなど。ちょっと理解し難いということです。

多分、発がん性ということについては、ないことに検討はつくと思います。

どうぞ。

○三森専門委員 私に提案させてください。JECFA の評価は間違えていますね。資料 2 - 1 の 6 ページの 6 番「国際機関などにおける評価」の「(1) JECFA のおける評価」の 2 行目 NOAEL が 3,330,000 U/kg と記載されています。これは混餌投与の濃度であって、実際の摂取量を換算していない形で ADI が設定されています。この 3,330,000 U/kg を mg/kg 換算にすると、注 1 の 3 行目で NOAEL は 4.16 mg/kg 体重/日となっていますので、この値を NOAEL として、これに安全係数 100 分の 1 をかけて ADI は設定されたらどうかと思います。計算すると 0.042 mg/kg という値になると思います。これは、JECFA が提案している 1987 年の原則に合わせて食事の濃度の換算係数をかけていますので、この値で出すとそうなると思います。

○福島座長 1987 年ですね。

○三森専門委員 そうです。

米国の FDA は、その換算のところを別のデータを使っていますね。7 ページの下の脚注の 2 のところです。ラットの体重を 250 g、摂餌量 15 g と仮定した上での計算ということで、そこで数値が変わってくると思います。0.042 か 0.049 ということで、JECFA の 1987 年の原則を使うということによろしいと思います。したがって、ADI は 0.042 mg/kg 体重/日で、この値は SCF における評価の繁殖毒性試験の NOAEL よりもさらに NOAEL は低いので、こちらをとるべきではないかと思います。

私の提案です。

○福島座長 今、三森先生から、JECFA の方は 4.16 を NOAEL としているということ、FDA は換算した値を使っているということで、数値としては違いうだろうということがございました。大まかに言えば大体よく似たところですけども、違っているということです。どちらをとるかということで、JECFA の方で良いのではないかというような議論をいただきました。

あと、これは江馬先生から繁殖毒性試験に関しましては、コメントは何かいただいていますか。

○丈達課長補佐 いただいております。

○福島座長 そうしますと、これずっと見ていただいて、三森先生が言われた繁殖試験の NOAEL よりラットの 2 年間の試験の方の NOAEL が低いから、そちらを採用して良いのではないかということなんですが、どうでしょうか。

私は何か 1 つちょっとふっ切れないものがあるんです。このままずっと通っていいのかなと。

要するに、先ほど、西川先生、それから申請者も言っております亜慢性毒性試験は不適切であるということです。

それからもう一つ、2 年の試験も何か 1 つ、この時代ですから、やむを得ないというのは、よく理解できるんですけども、亜慢性のデータは採用しないで、あとこの 2 年間の

データだけでいっても、それは科学的には基本的には間違いではないと思うんですけども、1つイエスと言えないところが残るとというのが私のコメントです。

その点についてどうでしょうか、西川先生、今井田先生。

○西川専門委員 座長と同じ意見で、この試験で評価して良いかどうか、ちょっとまだすっきりしないところは確かにあります。

○福島座長 今井田先生。

○今井田専門委員 私も先ほど言いましたけれども、生存率が対照群の方で十数%です。それから、低い方ですと数十%の辺りになっています。それとあと頸部のところに膿瘍、肺にも嚢胞があったと記載されています。古い実験ですので、あり得ることですけれども、そういうことを加味すると、確かにこのデータを基に評価をして良いのかどうかというのは、非常に疑問です。ただ、データとしてはこれしかないのであれば、これを用いて評価する以外にないのかなとも思いますが、確かにすっきりしません。それしかコメントできません。

○福島座長 恐らく三森先生もそうではないかなと思っているのですが。

○三森専門委員 私は、そのような古い実験を承知の上で提案しているのです。現時点でこの評価は御指摘のとおりできないです。普通に見ても十数%の生存率で、かつ、がんが1例も発生していないということは、私には信じられないことです。通常の2年間のがん原性試験でしたら発生してきて当たり前です。しかし、これを外して繁殖試験の26週間のデータから、これは最近やったデータですので、信頼性があるから、これからADIを設定するということに関しては、安全係数のかけ方がワンオーダー違うと思います。食品安全委員会にがん原性試験をもう一回実施してくださいと依頼することは可能なのでしょうか。

○福島座長 それは、頼めます。前のTweenでしたか。追加試験を行った結果で評価しようということになりました。

○三森専門委員 ナイシンは遺伝毒性が陰性ですね。

○福島座長 ポリソルベートはあったんですか。

○林専門委員 染色体異常のデータですね。

○福島座長 そうですね。井上先生、吉池先生、先生何かコメントございますか。

○井上専門委員 私は、ADIは小さい方がいいと思っていますから、私は2年間のデータで出された値で良いと思っています。

○福島座長 これは、いろんな考え方があると思います。

○三森専門委員 座長がお気に召さないようですので、別の提案をいたします。慢性毒性のデータを使用しない代わりに、繁殖毒性のデータ、これにデータ不備ということを加味して、安全係数を少し高めてはどうでしょうか。200とか300。

○福島座長 ありがとうございます。しかし、そうなると、それは...

○井上専門委員 先生、そうすると、さっきの議論と同じではないですか。さっきは、わけもわからず300を持ってこない方が良いという話だったですね。

○三森専門委員 いえ、この場合には、慢性毒性試験のデータは信頼性がないから、それを保障するために安全係数を高めたわけです。

○井上専門委員 さっきも信頼性がないと。

○三森専門委員 さっきの場合には、ヒトのデータがありますというところで議論されました。これはヒトのデータがないので、2年間慢性毒性データはあるけれども、評価には非常に難しいところがあることから、それを保障するため安全係数を高くするということです。これについては問題ないと思います。さっきとは状況が違うと思います。

○井上専門委員 では、その300というのはどういう根拠ですか。

○三森専門委員 慢性毒性のデータがないということです。発がん性のデータもない。遺伝毒性試験は陰性である。そういうところから、生殖毒性のデータからADI設定していくためには、慢性毒性の安全性補てんができないので、300をかけるということです。このような安全係数の追加は国際科学評価団体でよく実施することだと思います。食品添加物のみならず、農薬や動物薬でも実施していることだと思います。例えば、慢性毒性試験データがない場合には、90日試験から安全係数1,000をかけます。このような評価は現に政府で実施しております。今回、この慢性毒性のデータはあるけれども、データとしての信頼性に非常に疑問点があり、それからADI設定をするには無理があるということであれば、この繁殖毒性試験のNOAEL 12.5 mgに300分の1をかけるという判定法は私は不適切ではないと思います。病理を研究していらっしゃる今井田先生、西川先生、座長、私は、やはりこの慢性毒性試験データには納得できません。

○井上専門委員 いや、私は専門ではないから、そう言われると別にそれで良いですといわざるを得ないですけども、そうすることはかえって私にとっては割り切れないものを残してしまいます。

○福島座長 いずれにしても、これは人での使用経験は相当年数あるということは事実なんです。それに対して、何らかの副作用と思われるようなレポートもないというのも、これもたしかだと思っんです。

それで、三森先生から1つの意見をいただきましたが、そうすると、これは江馬先生に一遍チェックしていただかないと、この試験の精度がどの程度かということをチェックしていただかないと、我々がここで見ましてこれはちょっと不満足である云々というのも、やはり専門家のところで目を通してもらう必要が出てくることが1点ございますですね。

どうですか、申し訳ないですが、1つは江馬先生に出していただいて、この毒性のところの繁殖毒性試験をきちっともう一度述べてもらって、我々も我々でもう一度調べ直すということにしたいと思います。要するに、今日はペンディングにしたいと思います。基本的には、このラットの2年間試験をどのように解釈するかということになってくると思います。

そこで、要するに3点ありまして、結論としてラットの2年間試験に基づいてADIを決

めるのが1点。

それから、2点目は2年間の試験はあるものの、繁殖試験に基づくという意見。これがもう1点。

それから3点目は、もう一度何か追加できるものがあつたら、そういう追加試験をリクエストしたらどうだというのが今の意見にもありましたが、その3点です。

そのことを頭に入れていただいて、考えたいと思うんですけども。もう一つは薬剤耐性の方のディスカッションがあります。そちらについても、やはり今日専門家の先生がお見えになりませんので、いずれにしてももう一回やらざるを得ないということになります。ですから、またこの次回か次々回かわかりませんが、案件として上がったときには、まず最終的に今の点についてけりを付けて、そして、そこでADIが決まったとしたら、薬剤耐性の議論にするということにしたいと思います。よろしいですか。

○三森座長 この5-1はここにあるデータしかないんですね。

○福島座長 これ以上出ませんね。

○丈達課長補佐 今のところはこれしかございません。

○三森専門委員 どの動物にどういう所見が出ていたとか、その所見名を全部見る事ができないのですね。ここにあるのは所見の要約だけですね。

○丈達課長補佐 そうです。

○福島座長 これは、何か JECFA とか FDA に何かそういう問い合わせというのは不可能でしょうかね。

○三森専門委員 不可能だと思います。もう廃棄して無いと思います。

そうすると、現在の GLP 試験で 90 日試験を政府の予算で実施していただいて、それから正式な NOAEL を出して、そこから正式な安全係数をかけるような形でいかないといけないと思います。こういう古いデータから評価すると、私たちもう逃げようがないのです。このようなデータからこのような議論をするのですかと消費者から御批判を受けるということになるわけではないですか。このコメントは議事録に残されるので、非常に発言したくないことですが、やはりそう批判を受けるのであれば、次回は、ちゃんとしたデータ出していただき、それで評価いたしましょうということになると思います。どこに転んでも今回のデータからの評価には無理があります。

○福島座長 三森先生から新しい提案として、90日試験をもう一度やってもらったらどうかというようなことです。その場合に、考え方として、このラットの2年間の試験をあくまでもデータとして評価しないのか、いや、考慮はするけれども、亜慢性のデータを要請者自身が取り下げていましたから、それに代わるものとして90日試験を要求するのか。どちらの考え方にするかということです。

○三森専門委員 最終的に NOAEL がどこになるかによりますが、再現性あって、その NOAEL が2年間の慢性毒性のデータの NOAEL と非常に近いところがあれば、それはそれで参考データとして使うことはできるのではないかと思います。あとは、江馬先生に繁

殖毒性のデータを評価していただき、実施されたのが 1980 年代といっていますので、GLP が既に提案された時代だと思いますから、データとして非常に信頼性があるものであるということであれば、そこから ADI を設定することも 1 つの方法だと思います。

○福島座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

ないようでしたら、今の点を踏まえて考えておいていただきたいと思います。また、次回か次々回出てきたときにディスカッションしたいと思います。そういうことでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○吉池専門委員 8 ページの「一日推定摂取量の推計」についてですが、今回米国、EU における推定摂取量を出していただいたわけですが、数字が並ぶとそれぞれどういうところから数値が出てきたのかが、ある程度見えた方が良いでしょうと思います。詳細な議論はリスク管理側でされると思うのですが、今回米国、EU からの数値を見ますと、それぞれの国ないし地域での使用基準に基づいて、また摂取実態に基づいての ADI が算出されているということから、米国と EU による数値の違いがかなりあると思うのです。その辺がわかるようにされた方が良いでしょうと思います。

また、日本のこの 0.041 がどのように出ているのかということについて、もう一度資料を見ましたら、これは申請者側が提案をしている使用基準案なるものをあてはめているので、この数字自体が何の意味を持つのか、少なくともこのリスク評価のところではどういう扱いになるかというのは、整理をしないといけないと思います。恐らくこれは米国、EU との数値を並べて何か意味のあるものではないと思うのですが、基本的な考えとしてはいかがでしょうか。

○福島座長 事務局からございますか。

○丈達課長補佐 前回、御指摘いただきましたように、まず海外の状況がどうなっているかということが 1 点大きな問題としてございましたので、今回このようなものを出させていただいております。

一方、前回に既に提出させていただいております日本で将来どうなのかというところにつきましては、今、先生の御指摘のように申請者の今の希望の適用品目でありますとか、基準も希望しているものにのっとって出したら、この数字が出てきているということでございます。実際には当然、もしこの品目について ADI が設定されるということになった場合は、あと、量的なことに関しては基本的に管理側の方で議論がなされるというふうに思います。ADI は出すものの、何かこれについてどういう観点でも良いですけれども、安全性について管理するときに、何かあるのであれば、御意見をいただくということは可能だと思いますので、その辺もし何かありましたら、また次回御指摘いただければというふうに思います。

○福島座長 よろしいですか。

○吉池専門委員 それぞれ意味合いが違う数字がぼんぼんと並ぶとやや違和感があるので、それなりにそれぞれがどういう考えに基づいて出てきているかは、レポートの本文でわかるようにしておいた方が良くと思っています。

○福島座長 吉池先生、いずれにしても、今回のこの日本での要請というのは、非常に幅広い使われ方をします。そこから恐らく言ってみえるのではないかと思うのですけれども。

ほかにございますか。それでは、ないようでしたら、この案件に関しましては、継続審議にしたいと思います。

あとは、事務局から今後の進め方につきまして、御説明いただけますか。

○丈達課長補佐 ナイシンにつきましては、次回までに江馬先生に今日の趣旨をお伝えしまして、次回審議時は江馬先生に御出席いただきたいと思います。

それから、ナタマイシン同様、耐性菌のところについても専門家の御出席をいただいて、それがすべて準備できましたら、また先生方に御連絡させていただきたいと考えております。

○福島座長 ナイシンの方も専門家の先生に出ていただくということでよろしいですね。

○丈達課長補佐 はい。

○福島座長 ほかに全体的なことでも結構ですから、ございますか。ないようでしたら、よろしいですか。それでは、本日の調査会を終了いたします。

○丈達課長補佐 先生済みません。

若干残っておりますので、説明をさせていただきたいと思います。

○福島座長 お願いします。

○丈達課長補佐 それでは、お手元の資料、まず資料4を見ていただきたいと思います。

これは、10月4日に酢酸 α -トコフェロールを新たに添加物として指定することについて、それから、11月5日にイソアミルアルコール、2,3,5-トリメチルピラジン、アミルアルコールを新たに、これは香料ですけれども、香料として指定することについて厚生労働省から意見を求められました。

事務局で資料の整理ができ次第、また御審議をお願いするということになりますので、よろしくお願ひしたいと思います。

それから、お手元の資料5を御覧いただきたいと思います。

これは、今年の9月30日から一般に意見募集等を行った亜塩素酸ナトリウムについてございまして、10月27日に意見募集が終了いたしました。3通5件の御意見をいただきまして、回答につきましては、先生方と御相談させていただいたところでございます。本回答につきましては、今週木曜日の食品安全委員会において、報告させていただきたいと考えておりますので、よろしくお願ひいたします。

以上でございます。

○福島座長 ただいまの説明について、御質問ございますか。

よろしいですか。ありがとうございました。

それでは、本日の調査会を終了いたします。

次回の予定をお願いできますか。

○ 丈達課長補佐 次回、12月22日水曜日、午前10時を予定しております。よろしくお願いいたします。

○ 福島座長 12月22日、午前10時ということです。よろしくお願いいたします。

どうもありがとうございました。