

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 150 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成27年12月7日（月） 14:00～16:44

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 香料に関する食品健康影響評価指針について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

梅村座長、石井専門委員、石塚専門委員、伊藤専門委員、
久保田専門委員、佐藤専門委員、祖父江専門委員、高須専門委員、
高橋専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、
西専門委員、松井専門委員、森田専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

山崎専門参考人

(食品安全委員会委員)

山添委員、吉田委員

(事務局)

姫田事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、池田評価情報分析官、
高崎評価技術企画推進室長、高橋課長補佐、鹿田係長、武内係長、新井参与

5. 配布資料

資料 「香料に関する食品健康影響評価指針」(案)

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)、平成15年11月4日

参考資料2 香料化合物評価手法の新指針案（平成26年度食品健康影響
評価技術研究「香料化合物のリスク評価手法に関する調査
研究」(主任研究者：山崎壮 実践女子大学教授)(研究課
題番号：1401) 報告書より抜粋)

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第150回「添加物専門調査会」を開催いたします。

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

本日は17名の専門委員に御出席いただいております。

本日は専門参考人として、実践女子大学の山崎壮先生の御出席を予定しておりますが、先生は少し遅れるとの御連絡をいただいております。

なお、宇佐見専門委員、中江専門委員、北條専門委員は、御都合により御欠席との連絡をいただいております。

また、食品安全委員会からも、委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元に「第150回添加物専門調査会議事次第」を配布しておりますので、ごらんいただきたいと思います。

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

○高橋課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料「香料に関する食品健康影響評価指針」（案）でございます。

その他、参考資料等はタブレットに入っております。

以上でございます。資料に不足等はございませんでしょうか。

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

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

以上でございます。

○梅村座長 提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

それでは、議事に入ります。まず、議事1「香料に関する食品健康影響評価指針について」です。指針案について事務局から説明してください。

○鹿田係長 それでは、資料「香料に関する食品健康影響評価指針」（案）について御説明させていただきますと思います。

審議の経緯でございます。2ページをよろしくお願いたします。こちらにつきましては、今回初めて御審議いただくものでございます。

4ページ、事務局よりとして、この指針案の経緯を記載させていただいております。1段落目より、これまでの香料の評価について、国際汎用香料として評価がされたこと。平成15年に公表された指針に基づいて評価が行われ、これまでに54品目を御審議いただいた旨を記載しております。

次の段落としましては、今回、専門参考人としてお越しいただいております、山崎壮実

実践女子大学教授を主任研究者とする食品健康影響評価技術研究が実施されまして、その研究成果として香料評価の新指針案報告書が取りまとめられた旨を記載しております。

3段落目でございますが、本報告書におきましては、評価対象の香料そのものだけではなく、その類縁化合物のデータを用いた毒性評価を行うこと。香料のクラス分類を実施し、クラスごとに設定された許容ばく露閾値と評価対象の香料の推定摂取量等を比較するTTCの考え方を採用することなどを評価指針の基本的な考えとしております。また、本指針案につきましては、この山崎班報告書の考え方をもとにしたものでございます。

本指針案につきましては、久保田専門委員、本日御欠席されておりますが、北條専門委員より、異存はない旨のコメントをあらかじめ頂戴しております。

4ページの4行目、総則でございます。こちらにつきましては、基本的に添加物に関する食品健康影響評価指針を基本に、一部修正・追記したものでございます。

5ページの9行目、こちらに香料の評価のこれまでの経緯を記載しております。

次の段落、16行目でございますが、食品健康影響評価に当たり、動物の適切な利用に配慮する旨、国際的な考え方をもとにした旨を記載しております。

次の段落では、山崎先生の研究班が実施され、新指針案が取りまとめられた旨、26行目の段落では、食品安全委員会では、研究成果をもとに本指針に基づき評価を行うこととする旨を記載しております。

続きまして、定義でございます。33行目以降、指針の中で用いられる用語の定義といたしまして、香料、MSDI法、定量的構造活性相関、SPET法、TTC、警告構造のそれぞれ6つの言葉につきまして、定義を記載させていただいております。このうちMSDI法については、これまでの香料の評価書における記載を引用しており、定量的構造活性相関、TTCについては、食品安全委員会の用語集に基づいて記載をしております。

6ページの33行目「第3. 目的」でございます。こちらの部分につきましては、本評価指針の対象を記載しておりまして、34行目から7ページの3行目にかけて記載がございます。趣旨といたしましては、今後、新規に評価が必要となる香料や既存の香料についても、本指針の対象とする旨を記載しております。

また、こちらにつきましては、中江専門委員は本日御欠席と承っておりますが、コメントを頂戴しておりまして、添加物中のいわゆる香料18類に該当するものは、今までも香料評価の対象にならなかったことと、指針案でも該当しないとしておりますが、それでよろしいのでしょうか。諸外国ではポジティブリスト化や再評価を行いつつありますが、将来、日本でそうした動きが始まる場合には本指針に基づいて評価を行うのでしょうかとのコメントを頂戴しております。

こちらにつきましては、今、説明させていただいたとおり、香料18類などの既存の香料の評価についても諮問がなされた場合、本指針の対象としている旨、四角囲みに記載をしております。

背景につきましては以上でございます。御審議をよろしくお願いいたします。

○梅村座長 背景、定義、目的のところまで説明いただいたのですが、この部分について何か御意見はございますでしょうか。そもそも今回は香料の新しい指針案の中で幾つかの新しい手法といいますか、国際的には現在、扱われている手法ではあるのですが、日本の香料評価の中では使われていなかった手法が含まれているということになるのですが、そのあたりの是非といいますか、この添加物専門調査会として、それを是認するのかどうかというあたりも含めて、この背景、定義、目的のところまでで何か御質問はございますでしょうか。

言葉の定義のところでは、多くが既に使われている食品安全委員会の用語集をそのまま転記してあるのですが、SPET法のところはここで新しくつくったのですか。定義ということなので、事実と反しているようなところがなければ、とりあえず細かい言葉等はもう少し詰めていくこともできるかと思うのですが、大きく違うようなことがなければいいのですが、そのあたりはいかがでしょうか。久保田先生はよろしいですか。

○久保田専門委員 それで結構です。

○梅村座長 ほかにございますか。何か問題はありますか。大丈夫でしょうか。よろしいですか。

それから、目的のところ、きょうは中江先生が御欠席なので御出席になるときに、また改めてということもあるのですが、ここでは議論しないでよろしいですか。例えば、香料18類に関する取り扱い方とかは、こちらを対象とするのか、しないとかいうのは、一度ここで説明する機会ではないですか。

○高橋課長補佐 現在の案では、第24条第3項として記載しておりますが、18類を含めた既に使われている香料について、仮に諮問があった場合もこの指針の対象とするとしております。この考え方でよろしいかどうかにつきまして、御意見をいただければと思います。

○梅村座長 わかりました。何しろ全ての香料に関してということですね。諮問があった香料に関しては、全て適用すべき指針をこの専門調査会で承認していただくということになるかと思っております。何かございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、引き続き、事務局から説明をお願いします。

○鹿田係長 よろしくお願ひいたします。それでは、基本的な考え方から説明させていただきますが、まず大まかな流れといたしまして、遺伝毒性、一般毒性、摂取量の推計等に項目が分かれておりまして、各項目について大きな考え方を記載した後、各論に入っていくという構成でございますので、まずは遺伝毒性について基本的な考え方と各論について説明させていただきたいと思っております。

7ページの7行目以降ですが、今お伝えしたような評価の流れといたしまして、まず評価対象の香料の遺伝毒性の評価を行い、遺伝毒性がないと判断された場合には、次に摂取量推計を踏まえた一般毒性の評価を行うものとするさせていただきます。

12行目から、遺伝毒性につきまして、御説明をさせていただきます。遺伝毒性の評価は評価対象香料の試験結果が得られない場合であっても、構造及び代謝に関する類似性のあ

る類縁化合物の遺伝毒性に係る試験結果を参照した評価を可能とするのといただいております。類縁化合物として妥当かどうかの判断には、29ページの別紙2に記載のある類縁化合物グループを参照することとし、類縁化合物グループは必要に応じ、新たな科学的知見を勘案し、見直すものとする为您提供しております。なお、類縁化合物グループの詳細については、後ほど御説明させていただきます。

18行目以降にQSARシステムの記載がございます。現段階においてはQSARの評価の考え方が確立次第、取り扱いを見直すものとする为您提供しております。なお、QSARにつきまして、8ページの四角囲みでございますように、事務局としては、QSARの取り扱いについて御検討いただければと存じます。

続きまして、各論の部分を説明させていただきます。ページが飛びますが、10ページの2行目以降でございます。こちらから遺伝毒性の各論でございます。

3行目以降、評価の考え方がございまして、遺伝毒性の評価に当たっては、評価対象香料又は類縁化合物の遺伝毒性に係る試験結果及び警告構造の有無を踏まえて判断する。類縁化合物の試験結果を用いる場合は、当該類縁化合物が評価対象香料の類縁化合物として妥当なものであるか検討するものとする为您提供しております。遺伝毒性の流れをまとめましたものが図1でございます。

なお、10ページの12行目以降、事務局よりコメントをさせていただきましたが、適切な類縁化合物の判断には、代謝などの体内動態に関する知見を有する専門家の御判断が不可欠であることから、動態の先生方に御確認をお願いしております。

続きまして、類縁化合物の試験結果の参照でございます。評価対象香料の遺伝毒性に係る試験結果がない場合であっても、構造及び代謝に関する類似性のある類縁化合物の遺伝毒性結果を参照して、遺伝毒性の評価を行うことを可能とする为您提供しております。その場合にあつては別紙2に示す類縁化合物のグループの区分を参照し、当該類縁化合物が評価対象香料の類縁化合物として妥当なものであるか検討するものとする为您提供しております。なお、別紙2の区分はEFSAが採用しているFGEを踏まえて検討したものであるが、必要に応じ、新たな科学的知見を勘案し、見直すものとする为您提供しております。

評価対象香料が評価済みの類縁化合物グループに属すると判断された場合は、評価対象香料自体の遺伝毒性の試験結果がない場合においても、該当する類縁化合物グループの評価を適用することとする为您提供しております。

続きまして、警告構造の参照でございます。類縁化合物の警告構造の有無につきましては、JECFA等が採用する警告構造、36ページの別紙3でございますが、こちらの警告構造を参照しつつ、確認するものとする为您提供しております。警告構造についても新たな科学的知見を勘案し、見直すものとする。なお、評価対象香料そのものの遺伝毒性の試験結果を有する場合、警告構造の情報は参考情報として取り扱うものとする为您提供しております。

11ページの一番上に、山田専門委員、戸塚専門委員より、警告構造の確認についてコメ

ントを頂戴しております。

23行目以降、10ページの図1に示す各ステップについて説明させていただきます。

24行目でございますように、なお、類縁化合物の遺伝毒性の試験結果を用いる場合、当該類縁化合物が評価対象香料の類縁化合物として妥当なものであるか検討し、妥当と判断された場合には以下の各ステップに進むものとするさせていただきます。

12ページの2行目以降でございます。「(1) ステップ1」では、評価対象香料又は類縁化合物の遺伝毒性の試験結果及び警告構造の有無から、遺伝毒性の有無を判断するものとするさせていただきます。なお、ここで言う遺伝毒性の試験結果は、Ames試験、染色体試験の結果を含むこととするさせていただきますが、14行目以降の四角囲みに山田専門委員、戸塚専門委員より、必要な試験についてコメントをいただいておりますので、後ほど御議論をいただければと思います。

結論といたしましては、8行目から評価対象香料の遺伝毒性の試験結果が陰性である場合、評価対象香料には遺伝毒性がないと判断するものとするとし、評価対象香料の遺伝毒性の試験結果がない場合であっても、評価対象香料及び類縁化合物に警告構造がなく、類縁化合物の遺伝毒性の試験結果が陰性である場合、評価対象香料には遺伝毒性がないと判断するものとするさせていただきます。その他の場合については、評価対象香料の遺伝毒性はないとは判断できないことから、次の「(2) ステップ2」に進むとさせていただきます。

13ページの2行目「(2) ステップ2」でございます。ステップ2では、ステップ1の試験結果並びに評価対象香料のAmes試験及び染色体異常試験の結果から、遺伝毒性の有無を判断するものとするさせていただきます。評価対象香料のAmes試験及び染色体異常試験の結果が共に陰性であると判断された場合には、遺伝毒性がないと判断する。その他の場合については、評価対象香料の遺伝毒性はないとは判断できないことから、次の「(3) ステップ3」に進むものとするさせていただきます。

10行目の「(3) ステップ3」でございます。ステップ3では、ステップ1及びステップ2の試験結果並びに*in vivo*遺伝毒性試験等の結果も踏まえて、遺伝毒性の有無を判断するものとするさせていただきます。

なお、13行目以降の四角囲みで、表現の問題ではございますが、「遺伝毒性はない」とするべきか、「遺伝毒性の懸念がない」とするべきかという表現につきまして、戸塚専門委員、山田専門委員よりコメントを頂戴しております。

14ページの2行目から、これらのことを踏まえて、評価に必要な資料の考え方として、次のような項目を列挙しております。

4行目から、評価対象香料及び類縁化合物について、JECFA及びEFSAが採用する警告構造の有無に関する資料。

評価対象香料及び類縁化合物の遺伝毒性の試験結果又は結果を考察できる内容を含む資料。

9行目、類縁化合物の遺伝毒性試験の結果又は結果を考察できる内容を含む論文等を評価の資料として用いる場合に、評価対象香料の評価に当該類縁化合物の試験成績を用いることが妥当であると判断する根拠となる資料という旨をいただいております。

13行目からは、入手可能な参考資料の扱いとしての資料の記載がございまして、QSARによるAmes試験結果の予測に関する資料。その他遺伝毒性の判断に資する安全性に関する資料を列挙していただいております。

16行目以降の四角囲みにございますように、QSARのソフトの妥当な種類につきまして、御検討いただければと存じます。

14ページの20行目以降より、QSARの利用にあたっての留意点を石井専門委員より御確認いただいております。

遺伝毒性につきましては以上でございます。御審議をよろしくお願いいたします。

○梅村座長 まず、総論と各論を一緒に議論するという事で、指針案の順序では遺伝毒性の総論の次は一般毒性になっていますけれども、そこを一度スキップさせていただいて、遺伝毒性に関して議論を集中したいと思います。

戸塚先生、山田先生に御担当いただいているのですけれども、議論になるようなポイントがあれば、幾つか列挙していただければと思います。あるいは今回新たな提案をされているようなところがあれば、そのあたりも整理していただければと思います。

○梅村座長 山田先生、お願いします。

○山田専門委員 今回はこれまでの指針と比べて変わっているところとして、類縁化合物の遺伝毒性試験の結果を用いるという点があります。これにつきまして、類縁化合物の遺伝毒性試験結果がどの程度そろっているかにもよると思いますし、類縁化合物というのがどの程度のもので類縁とするのかということまでは、なかなか指針には示せませんので、先生方の御意見をお聞きしたいと考えております。

○梅村座長 つまり、代謝の面から見る類縁化合物と、遺伝毒性で議論する類縁化合物は違うと考えるのですか。

○山田専門委員 それも含めてだと思えるのですけれども、イメージしていますのは構造が似ているということが一つ挙げられると思います。構造以外にも代謝経路が似ているというものもあると思うのですが、それぞれの化合物について、どこまでそういうデータがあるかというのは化合物ごとに違うと思いますので、どの範囲の結果を参考にするかということ。

○梅村座長 類縁化合物を使って判断するという点については、どうでしょうか。

○山田専門委員 その点についても、もしかしたら、それは必要ないというお考えの方もいらっしゃると思うので、そのあたりも御意見をお聞かせいただければと思います。

○梅村座長 まず、最初に議論していただきたいのは、先ほど、香料の指針をつくる背景みたいなことを事務局からも説明があったと思いますが、一番大きな目的の一つは、そのもののデータではなくて、類縁化合物のデータを遺伝毒性なり一般毒性なりで評価できる

かどうかというところなのです。その点について何か御意見はございますでしょうか。

今、山田先生のご説明では、少なくとも遺伝毒性に関して、物質そのもののデータはないけれども、類縁化合物の遺伝毒性試験があれば、その試験をもって評価対象の香料物質の遺伝毒性を評価できるという立場で今回この指針案はつくられているわけです。その点について、もし何か御意見があれば。遺伝毒性のエキスパートから見て、その考え方がどの程度妥当なのかというあたり、もし妥当なのであれば、御意見をいただければと思います。

○戸塚専門委員 どの程度妥当かどうかということに関しましては、先ほど山田先生から御説明されたように、情報がまだ余りきちんとそろっていない状態だと思しますので、判断はしかねるかと思うのですが、ただ、全く情報がないときに参考資料程度に用いることに関しては、妥当なのではないかと思えます。

○梅村座長 そうすると、その物質そのものに対するデータとして見るのではなくて、その物質の参考データとするということですか。そうすると、評価は先に進めなくなってしまいますね。

○戸塚専門委員 ただ、これまでの経緯として、過去にもそういったことが何物質かであって、恐らくそのもの自身の遺伝毒性のデータはないのだけれども、類縁化合物でこういうデータが出て、例えば遺伝毒性がないので、遺伝毒性に懸念がないと評価しましょうということが過去にもあったと思しますので、そのやり方はある意味、妥当なのかなとは考えます。

○梅村座長 御経験上、幾つもの遺伝毒性物質を扱っていらっしゃるかと思うのですが、遺伝毒性の陰性・陽性結果が化学構造にすごく依存して起きているという経験論的なものはあるのですか。

○戸塚専門委員 恐らく直接DNAと反応するような場合であれば、官能基の情報があると思しますので、そういった部分はある程度は参考になるのかなと考えます。

○梅村座長 ほかにございますか。どうぞ。

○山添委員 議論の呼び水だけです。多分その類縁化合物から評価をしても、さっき戸塚先生がおっしゃったように範囲が限定されていないので、議論は難しいのだと思うのですが、一つは、その変異原性を示す作用というものと構造ともに、ある特定のclass effectという言い方をしているのですが、あるもとの構造がある別の構造に変わるといふ共通性を持ちながら、そのことで変異原性に関与しているだろうということが判断できるグループ、そういうもの場合には、ある程度安心してという言い方はできないかも知れないけれども、判断としての精度はかなりあるのではないかとすることは、専門家では多分出せるのだらうと思えます。

もう一つは、官能基は似ているのだけれども、全体の構造が違っているような場合、その場合にどう判断をするのかといった場合は、先ほど戸塚先生がおっしゃったように、ある意味で、参考程度で、ほかにどういう要素を持って判断をするのかという要素を加えな

ければいけないようなものが出てくるのだと思います。

だから、そののところで多分実際のところに行ったときには、その判断の重みづけというものも、そういうことで経験によって多分入ってくるのではないかと。そういう量目を含んだ上で、判断していただければいいのかなと思います。

○梅村座長 この物質に類縁化合物があるとか、ないとかいう判断が、そこに入るということでもいいのですか。

○山添委員 類縁化合物の類縁の程度にどの程度、よくファミリーなのかサブファミリーなのか、もっと近いところの似た者同士をサブファミリーという言い方をしますが、そういうものの類別として判断をしていけばいいのではないかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

何かほかに御意見はございますでしょうか。そのあたりを含んだ評価指針になっているのでしょうか。山田先生。

○山田専門委員 指針を改定するのにあたって、もともとが評価をある程度、迅速にするという目的があったと思いますので、これまででしたら類縁化合物がなく、化合物自体の遺伝毒性を調べるのに、そのもののデータがない場合は試験をしてもらって、というようなことをしている。それは時間がかかるので、データがない場合に試験をしなくても判断できそうなときは判断するというので、この類縁化合物だとか警告構造をQSARで調べるというような考え方を取り入れようということ。本当に安全サイドに立つと本体の試験結果が必要だということになってしまって、元に戻ってしまいます。この考え方としては、可能な限り判断材料として使って、最終的に、ここには「判断」とだけスキームには書いていますけれども、ここはエキスパートジャッジということだと思います。個別に対応するという意味。

○梅村座長 先生は今、図1で言うと、ステップ1のところですか。

○山田専門委員 そうですね。ステップ1に基づく判断。違うのかな。

○梅村座長 もう一個上ですか。

○山田専門委員 ここに関しても、この図の中のそれぞれの判断というのは、どれもエキスパートジャッジのことだと考えていいと思います。最初のところ、ステップ1になる前、についても妥当性を判断するのは、最終的にはエキスパートジャッジということになると考えております。

○梅村座長 この図だと、最初に類縁化合物の評価ができるかどうかを判断していくのですか。

○高橋課長補佐 2点補足させていただきたいのですが、よろしいでしょうか。まず、類縁化合物の導入を含めて今回の指針案を御審議いただく目的につきまして、迅速化というお話がありましたけれども、5ページに記載がございましたのでご覧ください。これまで、国際汎用香料の54品目について、個別試験のデータに基づいて御評価いただいていたという積み重ねがございます。

もちろん、香料ということで非常に微量に使うということもあるかと思いますが、16行目からございますとおり、人への安全性は確保しつつも、一方で動物の適切な利用に配慮するという観点もございまして、国際的な考え方も踏まえつつ、今回の指針をまとめていただいたということが1点目でございます。

もう一点、類縁化合物のグループの具体的な考え方につきましては、29ページから、EFSAのグループの区分を参考にした考え方をお示ししております。グループの区分につきましては、このように山崎班で検討していただいておりますので、この案も含めて御検討をいただければと思います。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに御意見、山崎先生は何かございますか。

○山崎専門参考人 類縁化合物のデータも使えるということは、その類縁化合物のグループ分けが非常に重要です。皆様方が御存じのように、JECFAはグループ評価ということを行っていて、構造的に類似のものは全部一まとめにして安全性評価を行っていますが、JECFAの場合は、遺伝毒性に関してどのように評価しているかが成文化されていないです。あくまで遺伝毒性がないものに関して、一般毒性をグループ評価しますということです。ですから、その場合にJECFAが行っている一般毒性に基づくグループ評価のグループを、遺伝毒性の類縁化合物のグループとしてそのまま使えるかどうかということを検討したのですが、ちょっとグループが粗過ぎるという印象を持ちました。

それに対して、EFSAのほうは遺伝毒性の評価を重点にしてFGEというグループをつくっています。ですから、FGEのグループのほうがJECFAのグループ評価で使っているグループよりも、より細かいです。

もう一点、EFSAの特徴は、遺伝毒性のリスクがかなり懸念されるものに関しては、ほとんど個別評価に近いものを行っています。例えば、 α,β -不飽和カルボニル化合物の類ですが、非常に細かく分けていて、実質的には個別評価に近いです。ですから、評価をするグループも大きいグループでいいものと、小さいグループでいいものと、というのをかなり重みづけしています。それは先ほど山添先生がおっしゃったように、構造とその遺伝毒性の関連性がどの程度強いかを踏まえてのグループ分けです。

そんなことを考えますと、一般的には、遺伝毒性のアラート構造がないものに関しては、割と大きなグループをつくって、そのグループの中で代表的な物質の遺伝毒性データがあれば、そのデータを使って同じグループに属するほかの物質の遺伝毒性を評価できるのではないかというのが、今回の調査研究の結果の概要と理解していただければよろしいかと思えます。

まとめますと、類縁化合物のグループ分けというものが非常に重要だということ。それから、そのグループに入れられるかどうかというのは、香料化合物の要請者が最初に判断するわけですがけれども、その判断が妥当かどうかというのは、化合物の代謝の専門家の御

意見も含めて、エキスパートジャッジでの判断になると理解をしております。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

遺伝毒性の面から見たEFSAのグループ分けを今回採用するという形になっています。そのグループ分けがすごく大切で、どこのグループに入るのかが大切だということではありますけれども、そのグループ分けが適切に行われたとしたら、そのグループの代表物質の遺伝毒性試験をもって、その他のグループ内の化合物の遺伝毒性を評価することができるという点はどのようなのでしょうか。それは山田先生、御意見はございますか。

○山田専門委員 全てにわたっては言えないですが、ある程度のことはできるはずだと考えております。

○梅村座長 戸塚先生はいかがですか。

○戸塚専門委員 私も山田先生と同じです。

○梅村座長 経験的にも、遺伝毒性とはそういうものだというのでしょうか。

○戸塚専門委員 先ほど山添先生がおっしゃいましたけれども、やはり構造的に非常にこの化学構造があるとアラートになって、要は変異原性を出すメカニズムとして、ここはわかっているというような部分であれば、自信を持って使うことができると、先ほど山崎先生もおっしゃいましたけれども、そうでない場合も可能性はなくはないかなとは思いますが。

○梅村座長 ほかに御意見はございますか。もしそれですとさせていただけるのであれば、遺伝毒性試験を適切にグループ分けされた場合に、そのグループの中の代表的な物質の遺伝毒性試験をもって、その他のグループ内の化合物の遺伝毒性を評価することができる、この調査会もそれを了としたと進めさせていただきますが、よろしいでしょうか。

特に御異論ないようですので、それが可能であるとなると、10ページの図1で示していたいただいた遺伝毒性評価の流れになるのだらうと思っておりますけれども、そうすると少し個別に何か御質問等はございますか。例えば評価対象香料の遺伝毒性試験結果が陰性の場合、山田先生、ここに書いてありますが、陰性とはどういう定義になっているのでしょうか。

○山田専門委員 Ames試験の結果を中心に考えています。といいますのも警告構造に基づく判断というか、QSARの場合は、実際はAmes試験が陽性かどうかというのを判断しているソフトが多いので、基本はAmes試験が陰性だったということです。

○梅村座長 そうすると、そのままもう遺伝毒性なしの評価にいくということですか。1又は2という形になっていて、1が陰性のときはすぐ下に下りていくのですね。

○山田専門委員 評価対象香料ですので、ここは、これまででしたら3点セット、Ames試験と染色体異常試験と*in vivo*の小核試験ということだったので、もちろん、その3つがあって3つとも陰性なら遺伝毒性なしということだと思いますので、一番重みを持っているのはAmes試験だと考えております。

○梅村座長 ただ、この陰性の定義がAmes試験をもって陰性にするとしてしまうと、Ames試験陰性を持って遺伝毒性なしにするという評価の流れになってしまうと思うので

すけれども。

○山田専門委員 それは飛躍的過ぎると思うのですけれども、では、どこまでそろえるのかということになりますので。

○梅村座長 どうぞ。

○頭金専門委員 12ページの6行目には、Ames試験及びほ乳類細胞を用いた染色体異常試験の結果を含むものとするとして書いてあるので、2つの試験が陰性と理解したのですけれども、Amesだけではなく、染色体異常試験も入っているということですね。

○山田専門委員 そうですね。だから、もしそろってなかったら、片方、例えば、染色体異常試験の結果がなければ、その結果を出してもらおうということになります。

○梅村座長 ということは、今まではAmesと染色体異常と*in vivo*小核だったところを*in vivo*小核は除いて、*in vitro*のこの2つの試験をもって両方陰性であれば、もう陰性とするという意味ですか。どうぞ。

○山添委員 山田先生にお伺いしたいのですけれども、いわゆるデータベースの中に染色体異常とかを示すものの化合物のデータもかなり集まっていますね。そういうものからある程度、染色体異常を起こすグループとか、そういうものの仕分けがあるような、そのもののデータはなくても判断できるようなシステムは、今、世の中には全くないと考えたらいいのですか。

○山田専門委員 ある程度、研究レベルで論文は出ていますが、ちゃんとしたシステムがあるというわけではないです。研究レベルで論文が出ているということです。

○山添委員 もう一つは、染色体異常を起こす、例えば、試験の成績のときに、Amesはマイナスで、染色体異常だけが出る化合物は世の中に結構見ることがありますね。そういう場合を見てくると、大抵、染色体異常はかなりの高濃度のときに出てくる確率が高くて、余り低いところに出てくるというのを見ない。それは例外があるかもしれませんが、私の見た限りでは、そういう傾向がある。

そういった場合に、このAmesがマイナスの場合に香料という特性から考えて染色体異常がゼロというわけではないのだけれども、関連の化合物の範疇で出るものの化合物には、既存の構造との関連性がないというようなことを調べた上で、データをなしで済ますという方法は荒っぽいでしょうか。

○山田専門委員 実際今までの評価によくあった結果としては、高用量でしか染色体異常は出ないで、実際にそんな高用量でばく露されることはなくて、しかも染色体異常の場合は、本当にそういう異常があった場合は、もうアポトーシスでその細胞は除かれてしまいますので、その後まで影響は残らないということについては、コンセンサスは得られていることだと思います。

○梅村座長 今までもAmesが陰性で、染色体が陽性のときに*in vivo*の小核を見て陰性であれば、先生が今、御説明されたような解釈で懸念はないという結論に導いていたと思うのですけれども、では、染色体試験は要らないではないかという話になってしまうのは、

幾ら何でも話が乱暴すぎないかとも思うのですが。問題は、もう染色体試験は要らないのではないかと言うかどうかというところです。

○山田専門委員 実際はかなりそれに気持ちとしては、8割と2割くらいで染色体試験はなくてもいいのではないかと。出てもそういうふうに扱うのだったら、要らないのではないかという気持ちはあるのですが、ただ、低用量で出る可能性が残っていますので、結果を見ないでもう要らないというのは、要らなくなるケースが大部分でも全く要らないかと言ったら、そこまでは無理だと思います。

○梅村座長 わかりました。ということは、最初の陰性というのは、今、頭金先生がおっしゃっていた12ページに書いてあるAmes及び*in vitro*の染色体の結果を含むという意味でよろしいですか。

○山田専門委員 それで結構です。

○梅村座長 もしそうなら、今まではそれに*in vivo*の小核を加えて全体で評価していたと思うのですけれども、どうぞ。

○高橋課長補佐 これまでの指針では、まずAmes試験と*in vitro*の染色体異常試験を確認し、生体における遺伝毒性が疑われる場合は*in vivo*の試験を行うということになっていたかと思います。

○梅村座長 そうすると何も変わらない。でも、今はAmesが陰性で染色体が陽性のときに、今までですと、それをもう一回小核で確かめるけれども、高用量の特殊な状況下で生体では、先生がおっしゃったように、アポトーシスなどが起きて排除されるような状況下で出ているかどうかを*in vivo*の小核で確認したわけです。それはもう要らないのではないかということですね。いや、Amesマイナスの小核プラスのときは、陰性という判断にはならないのでステップの次に行くのですね。そこは変わらない。Amesが陰性で染色体も陰性で*in vivo*の小核だけ陽性になることはないという前提になっているということですね。

○山田専門委員 *in vivo*の小核試験を要求しないということは、そういうことです。

○梅村座長 そのあたりの妥当性はどうですか。

○高橋課長補佐 補足させていただきますが、ステップ1で必要な試験については、少なくとも、としておりますが、最初から小核試験も提出される可能性もあるかとは思いますが。

○梅村座長 なぜ、少なくともという言葉をあえて。

○高橋課長補佐 要請時の必須資料を明確にするため、先生方と御相談をさせていただきまして、少なくともAmesと*in vitro*の染色体は出してくださいとさせていただいております。仮に、要請時に既にその2つの試験結果から遺伝毒性の懸念があるようであれば、おそらく、要請者は、さらに他のデータを追加して提出するとは思いますが、指針案としては、少なくとも、とさせていただきます。

○梅村座長 でも、それはこちら側がそういうデータが出たときに懸念があるよということにしておかないと、そのまま通ってしまうのであれば。

○高橋課長補佐　ご指摘のとおりと存じます。

○梅村座長　山崎先生、どうぞ。

○山崎専門参考人　補足させてください。研究班の中でもここは大きな議論があったところです。まず1つは、Ames試験は絶対に外せないということです。このAmes試験だけでステップ1を通過させるかどうかの判断をしていいかがどうか、まず議論になりました。これに関しては山田先生がおっしゃったように、Ames試験のみでまずステップ1を行ってもいいという意見はかなり強かったのですが、やはりまだ実績が余りないので、現在の評価に使っている染色体異常試験は当面残したほうがいいということで結論がまとまったわけです。

今の3点セットで遺伝毒性評価を行っている場合に染色体異常試験で陽性になった場合には、結局*in vivo*の小核試験をやるので、だったら染色体異常試験を飛ばして最初からAmes試験と*in vivo*の小核試験をやったらいいのではないかという意見もありました。それに関しては、*in vivo*の小核試験は、サンプル量がたくさん要るのと、費用と試験期間も長いということなので、*in vivo*の小核試験を全てに義務づけると要請者にとって負担が大きいだろうということで、最初に*in vitro*の染色体異常試験を課すというのは妥当だという結論になりました。

もう一点なのですが、Ames試験で陽性になった場合に、これに対応する*in vivo*試験が何かというと、小核試験はこれに対応する*in vivo*試験には当たらないというのが専門家の御意見で、あくまで染色体異常試験の*in vivo*版が小核試験だと。Ames試験の*in vivo*版というのはtransgenic動物を使つての実験になる。最近ですとそれが使えるようになってきています。それで、ステップ2のところでは*in vivo*試験という曖昧な表現にして、*in vivo*のどの試験が必要かは出されたデータに基づいて専門家が判断をすることが妥当であろうと。

ですから、小核試験を要求する場合もあるし、transgenic動物での試験を要求する場合もある。最終的には専門家の判断なのですが、そうすると申請を出して評価が始まるまでステップ2で何の試験が必要かは、要請者にはわからないという状況になるのですが、それもまたちょっと困ったことなので、要請者は要請者で自分の判断でこういう試験があったらいいということでデータをあらかじめ出してもらうのは、それは審議を迅速に進めるという意味では妥当かなというような意見がありました。

以上です。

○梅村座長　ありがとうございます。

今までの説明で何か、ここまでで何か御意見はございますでしょうか。どうぞ。

○石塚専門委員　Ames試験の*in vivo*の対応がtransgenicでブルーマウスとかラットだというのはそのとおりだと思うのですが、transgenic動物を用いた試験結果を遺伝毒性試験で正式に認めるかどうかというのは大きな議題なのかなと思うので、そこは一度、話があったほうがいいかと思います。

○梅村座長 遺伝毒性メカニズムの点から言って*in vitro*の染色体異常試験に対応するのが*in vivo*の小核だし、突然変異などが見られるAmes試験に対応するのはtransgenicの動物での評価というのが、科学的に見れば、確かにそうなのでしょうけれども、それを実際に評価に使うのかというところですね。つまりAmesが陽性であってもtransgenic動物を使って陰性に出たら、それで生体に特段の懸念となる遺伝毒性はないというふうに結論する場合が今後あるという認識なのではないでしょうか。

○山田専門委員 そういうふうに判断していいとは考えております。一つ、今まで問題になっていたのは、transgenic動物自体、背景データが一般のtransgenicでない、transgeneを入れていないマウスなりラットと同等のバックグラウンドのレベルなのかというところを押さえておく必要があるとは思いますが、それは実験データとしては共同研究でそういうのが出ているのですが、まだ論文化されていませんので、そういう論文が出れば、transgenic動物の遺伝毒性試験の結果もより信頼性が高まると考えています。

○梅村座長 ほかに戸塚先生、何か御意見はございますか。

○戸塚専門委員 今の*in vivo*のtransgenicが*in vitro*のAmes試験に相對するというものに関してはまさにそのとおりだと思いますし、特にコメントはないのですが、一つ、こういうケースの場合はどうするのかなと思う部分があるのです。例えば、これまでもAmes試験は陽性なのだけでも、すごく弱い陽性で、ほかの染色体異常とかいうものは陰性だった場合にたしか前にも例があったと思うのですが、香料みたいに非常に微量にしかばく露しないような場合は、生体にとって特段懸念がないと考えましょうというような判断をしたことがあったと思うのですが、今のようにステップ1、ステップ2、ステップ3と言ってAmes試験がpositiveなので、では、必ずしも*in vivo*のtransgenicの試験をしなければいけないとしてしまうべきなのかどうなのかというところが疑問に思ったのですけれども、そこはどう考えたらいいですか。

○梅村座長 この辺はどのように書かれているのですか。

○石塚専門委員 参考資料の18ページ、これは新しい指針の図ですね。

○梅村座長 参考資料1ですか。

○石塚専門委員 タブレットのほうの参考資料2です。その18ページに書かれているが多分、今、議論いただいていた内容が書かれているのかなと思っていたのですけれども、それでいいのですね。

○鹿田係長 石塚先生の御指摘のとおりでございまして、研究班の報告書に記載があった図でございまして、これを指針案として図1のように形式や体裁等を変えて、お示ししたものでございます。

○梅村座長 これはAmesと染色体で違う結果が出たときには、*in vivo*の試験を課するというスキームですね。

○鹿田係長 そのとおりでございまして。

○梅村座長 このときの追加の*in vivo*試験の中に*in vivo*の小核試験だけではなくて、レポ

一ター遺伝子の導入動物を使うことも可にするのかどうか。可にするのはいいけれども、どう使うのか。そのあたりは、つくられた方はどう考えているのかなというところがあります。

山田先生はいかがですか。追加*in vivo*試験の検討という中には、具体的に言うと、どんなことを想定しているのでしょうか。

○山田専門委員 この3のところ矢印が来ている上の表のところを見ていただくと、Ames試験で染色体異常試験が陰性のときと、Ames試験が陰性で染色体異常試験が陽性のときですので、これはAmes試験が陽性のほうはtransgenic動物を使った遺伝子突然変異試験を想定していて、染色体異常試験が陽性のほうは*in vivo*の小核試験を想定しています。

Ames陽性で染色体異常が陰性の四角のところからは矢印が2本出ています。想定しているのはAmes試験が非常に強い場合は、それは遺伝毒性ありとするしかないということで、こちらに来て、構造から見ても、これは確かにそうだとか、例えば、付加体が確認されているとか、そういう非常に強いevidenceがあるときはわざわざtransgenicをしないというか、transgenicで陰性が出て安全というのは難しいという考えで、あえて動物試験をしないということです。

○梅村座長 どうでしょうか。

○高須専門委員 Amesと対応する*in vivo*試験がtransgenicだというのは私もそうだと思うのですが、もう一方で、*in vivo*になってくると標的臓器の話が出てくると思いますので、その辺は陰性を証明するためにどういう手段がいいかというところは加味する必要があると思います。

○梅村座長 小核試験の場合、肝小核もあるかもしれないけれども、骨髄とか血液とか、小核は一応調べられる器官は標準的には幾つかもう決まっているけれども、レポーター遺伝子のtransgenic動物の場合は、基本的にどの臓器も検査できることになっているけれども、では、一体どこの臓器を見て、それを否定すればいいのかというところのあたりはどうなのでしょう。

○山田専門委員 香料で食品なので消化器系のものと、肝臓はかなり感度が高い臓器だと思いますので、肝臓と胃か大腸かというような消化器系のもので判断するのかなど。

○梅村座長 しかし、腫瘍は膀胱に出たり、肺に出たりしますね。

○山田専門委員 そうですね。だからと言って臓器を5つも6つも調べることはなかなか要求できませんので、実際に高須先生の言われるとおりに、臓器の問題が出てきます。そうすると切りがないといいますか、出た場合はもちろん出たと言えるのですが、出なかったときにどうするかということです。実際にあえて追加でするときは。

○梅村座長 陰性結果を期待している。

○山田専門委員 negativeを期待してやるわけなので、negativeを証明するのに2つや3つの臓器でいいのかということになります。

○梅村座長 用量もあるし、投与期間もあります。

○山田専門委員 GLPに沿ったら28日間ということになるとは思うのですけれども。

○梅村座長 全然足りないですね。

○山田専門委員 そうですね。

○梅村座長 どうぞ。

○吉田委員 今の議論で1点、先生方にお伺いしたいのは、用量相関性のところは重要だと思うのですけれども、高用量で出て、低い用量では出なかった場合にどういふようなということもあります。普通は4週間の反復投与毒性試験をして、かつ遺伝子のレベルを調べて、かなり高額な試験になるだろうという予想もされるわけですね。

○梅村座長 そのあたりが先ほども、要請者側の負担のことも一つの考慮の中に、山崎先生から御説明いただきましたけれども、そういう意味からしても、このレポーター遺伝子を実際にやれるのかということです。Amesで陽性、染色体で陰性のものに対して、それを遺伝毒性なしとするための試験を要請者側が諦めてしまえば、それだけの話なのかもしれないけれども、そのような考えがベースにあっての新たな取り組みなのか。そうではなくて、もっと現在の科学の最先端の情報を入れた取り組みなのかということにもあると思います。実際に誰もやらなければ意味もないかなという気もしないでもないのですけれども、そのあたりはどうでしょうか。

○山崎専門参考人 これに関しては、そもそも香料化合物の場合は微量なのだけれども、微量であっても遺伝毒性は非常に心配だと。一般毒性は用量相関で考えればいいと。一方、遺伝毒性は、今の考えとしては閾値を設定しないという考え。特にDNAに直接ダメージを与えるような場合は閾値がないと考えますから、それで微量でも遺伝毒性は最初に評価しましょうになっています。そういう観点で言ったら、Ames試験と染色体異常試験でグレーになった場合は、高額な試験をやって評価するよりも、もうグレーの段階で要請者に諦めてもらうほうが現実的という判断を研究班の中ではしていたのが現状です。

そうした場合に、遺伝毒性リスクがあっても香料化合物として使いたいというものがあるかということなのですが、その手の問題で考えられるのが α,β -不飽和カルボニル化合物とか、あとは非常に反応性の高いイソチオシアネートとかですが、その手のものに対してどう考えるかは、実際上の利用頻度や重要性との兼ね合いと考えております。

もう一点ですけれども、食品安全委員会で評価対象になる香料化合物のグループがどういふものかということ、現在のところは、窒素を含むもの、あるいは炭化水素鎖の短いものです。そうしたものの場合には、遺伝毒性が著しく強いような化合物が当面想定されないだろうということで、当面はいろいろと評価データを蓄積して行って、その結果が蓄積していけば、もう少し判断が難しい物質に対してもどう評価するかという知見が増えていくだろうと、楽観的な考えもあります。

○梅村座長 実際、Ames陽性になった物質をtransgenic動物などを使って否定させるというのは非常にハードルが高いということは、今の現状の一番新しいデータからも明らかなことだと思いますので、そのあたりをここで議論した意味はあるのかなとは思いますが、

ただ、形としてはAmesが陽性でも、それで絶対にだめというわけではないですよという意味ではあるわけですね。いろいろな情報を得て、本当に陰性であるということが証明できれば、受け入れますよという意味だということによろしいでしょうか。

それでは、ほかにこの遺伝毒性のところでは何か御質問等がございますでしょうか。

○高橋課長補佐 細かいことで恐縮ですが、本指針でお示ししている「警告構造」は、QSARによる情報ということではなくて、36ページの別紙3にございますとおり、JECFA等で使われている警告構造リストに該当しないかというものでございますので、その点を補足させていただきます。一方、QSARから得られた情報の取扱いについても御議論をお願いします。

○梅村座長 一応、今のステップ3までの話をさせていただいたのですが、ほかにQSARの情報の取り入れ方等について、山田先生、お話しいただけますか。

○山田専門委員 この構造活性相関については以前よりもデータがたまってきて、かなり予測性が上がってきたということで採用することにはしました。ただ、それで評価で正式に取り上げて判断できる、まだ。要するに試験のかわりになるというほどの予測性でもないの、あくまでも参考にする。これまでは参考にもしていなかったと思うのですが、これからは参考にしていくという扱いです。

○梅村座長 そのあたりは何か御意見はありますか。これまでは実際のデータだけから判断していたけれども、先ほどの話ではないのですが、何かの陽性データを解釈するのにQSARの情報も加味することも可能だという御提案だと思いますけれども、よろしいですか。

○頭金専門委員 素人考えなのですが、私は遺伝毒性のQSARというとAmes試験を想定しますが、それ以外で先ほど議論に出ていた染色体異常試験なども適用があるのですか。

○山田専門委員 そういふのを予測するソフトがないわけではないのですが、基本的にはAmes試験の結果を予測するためのものと考えております。

○頭金専門委員 参考の程度ということですが、主にAmes試験の参考ということですか。

○山田専門委員 そうです。データがない場合に、Ames試験の結果の参考にするということです。

○梅村座長 ほかにございますか。

○高橋課長補佐 「事務局より」で書かせていただきましたが、QSARはいろいろなソフトがあると伺っております。具体的な考え方について、本指針に記載するということではございませんが、簡単に教えていただければと思います。

○梅村座長 どうですか。

○山田専門委員 市販されているもので幾つかあるのは、もちろんあります。ここで名前を申し上げていいのかどうかはわからないのですが、

○高橋課長補佐 特に信頼性のあるものに限る、と考えればよろしいですか。

○山田専門委員 判断するメカニズムというか、使っている判断基準が違いますので、どれがいいとか、どれが悪いとかは言えない。knowledge-baseと言われているものと統計ベースというものがあまして、一つだけで何でも判断できるというソフトは今のところはないようなので、通常は2つ以上を組み合わせて判断するようにしているものです。

○梅村座長 よろしいですか。

○高橋課長補佐 もう少し、遺伝毒性についてご教示いただきたい点がございます。10ページの図1でございます。ステップ1の②の場合ですが、類縁化合物の遺伝毒性の試験結果と、警告構造を参照して判断いただくということですが、警告構造の確認については、評価対象香料の結果があればいいのか、代表的な類縁化合物の結果も必要なのか、いかがでしょうか。

○梅村座長 ②の上の評価対象香料及び類縁化合物の警告構造は、両方に求めているのか。例えば、それを類縁化合物の遺伝毒性で代替できると判断された場合でも、その物質の警告構造の検証が必要なかどうかということですか。両方必要ですか。

○山崎専門参考人 はい。

○高橋課長補佐 さらに、13ページに、山田先生と戸塚先生から遺伝毒性「の懸念」がないとするかどうかについてご意見をいただいておりますので、その点もご検討をお願いします。

○梅村座長 そうですね。13ページのところでステップ3の後に、事務局よりお尋ねしたのですけれども、「遺伝毒性はない」と山崎先生の報告書の中では記載されていたけれども、評価書のほうでは「遺伝毒性の懸念がない」と表記しているのです。本指針でこの部分の言い方を評価書で使われている「遺伝毒性の懸念がない」という言葉に置き換えていいかどうかということなのではございますけれども、この点は、まず遺伝毒性の専門の先生方、御意見はございますか。微妙に二人の意見がずれているような感じもするのですが、そのあたりを議論していただければと思います。

○戸塚専門委員 私はこれを勘違いしていたのだと思うのですけれども、評価指針全体の中の文言を全て、遺伝毒性なしイコール遺伝毒性の懸念はないと置き換えたいと勘違いをしていたのですが、そもそもの考え方としては、遺伝毒性がないというのは遺伝毒性の懸念がないというのと同じ意味ではないと考えておまして、これまでも遺伝毒性は多少あったとしても、それは例えば総合的に評価してごく少量だったりとか、あとは染色体異常試験などでも、非常に高用量の場合に出てくるようなものでは直接的な遺伝毒性はないと評価するとか、そういった判定をして最終的にヒトに対する懸念はないみたいな形で評価していた部分もあったと思いますので、そういった意味を含んで、全て同じ言葉に置き換えられないほうがむしろいいのではないかということを書かせていただいたのです。

○梅村座長 山田先生はいかがでしょう。

○山田専門委員 報告書と評価指針は性質が違うので、評価指針の場合は「遺伝毒性はな

い」という表現はあまり使わないほうが良いと考えます。事務局の言われるように本文中は「懸念がない」と統一されるのはそれで良いと思います。ただ、図の中では簡略化するのに、あり、なし、みたいな書き方はそれでも良いと思います。遺伝毒性がないということはなかなか断言はできませんので、基本的に懸念がないというふうにするということで、指針では特に懸念がないという表現のほうが適切と考えました。

○梅村座長 例えば、先ほど何度か例に出てきたような高用量の染色体異常試験だけが陽性になっているような場合は、厳密に言えば、遺伝毒性なしとは言わないということですね。

○山田専門委員 そうです。

○梅村座長 ただ、評価のときに遺伝毒性の懸念はないかもしれないけれども。

○山田専門委員 遺伝毒性試験自体がただ試験結果から「判断する」だけですので、懸念がないというのが正確な表現だと思います。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

ほかにございますか。どうぞ。

○山添委員 1つだけ確認をしたいのは、例えば類縁化合物からのデータから、どうも変異原性は認められないようだという場合と、実試験のデータと結果の表記について区別をする必要があるのかなのかということはどうなのでしょう。

○梅村座長 試験のデータというのは、その類縁化合物の試験ですか。

○山添委員 類縁化合物の試験のデータから判断する場合と、そのもの自身のデータから判断した結果であるというのを香料の指針のときに区別する必要があるのかなのか。つまりQSARとか、いろいろなものを使ったとしても、変異原性があるとは判断されなかったということになりますね。それと実試験との違いを表記上で区別しておく必要があるのか。それは一緒にしてもいいか。その辺のところを議論いただければと思います。

○梅村座長 いかがでしょうか。ノーのほうの線の太さが変わっているかもしれない。より確実なノーと恐らくノーでしょうというものの違いを表現するかどうかなのですけれども、後ろの評価は変わらないですね。

○山添委員 そうです。

○梅村座長 どうぞ。

○山田専門委員 文章表現であらわすのは難しいので、最後の結論のところの表現は同じで、説明を加えるというのが、誤解がないのではないかと。これこれから判断して、こうしたというような、警告構造から判断してとか、類縁化合物のデータから判断してとかいう説明をつけて、後ろは同じでいいのではないかと思います。

○梅村座長 戸塚先生はいかがですか。

○戸塚専門委員 山田先生の表現の仕方でも良いと思うのですがけれども、基本的には、実データがある場合と予測した場合というのは、わかるようにしておいたほうが良いとは思いますが。

○梅村座長 わかるようにするやり方をどう書くか。今、山田先生が御提案のように、判断した部分を少し詳細に書くというようなやり方もあるかと思いますが、そのような形でよろしいですか。

ほかにどうぞ。

○石塚専門委員 何回も出てきて繰り返しの質問になってしまうのですが、ステップ1で行う試験はQSARを入れるというのはわかったのですが、①のほうの評価対象香料の遺伝毒性の試験結果のこの試験というのは、どこにもAmesというのが書かれてないのですけれども、これは何でもいいということですか。

○梅村座長 ここがAmesと染色体異常ということですか。

○石塚専門委員 それはステップ2のほうには書かれているのですが、ステップ1には書かれていないのです。

○山田専門委員 図1には書いていないのですが、12ページの文言には書いてあります。

○石塚専門委員 わかりました。

○山田専門委員 確かに石塚先生が言われるように、この図だけを見ると何かわからないので、ここに何か入れたほうがいいかもしれません。

○梅村座長 この図1はこのまま残るのですか。

○高橋課長補佐 図があった方がわかりやすいようでしたら、残したいと考えております。

○梅村座長 かえって紛らわしくなるということもあるので、そのあたりは、もし残すのであれば、正確に書く部分は正確に書いておいてください。

○高橋課長補佐 図がないほうがわかりやすいようでしたら、本文に全て記載させていただきますが、いかがでしょうか。

○梅村座長 そのあたりはどうでしょうか。

○山田専門委員 図1を見ると、四角囲みの中自体がステップ2にはAmes試験及び染色体異常試験と書いてあるのに、ステップ1のところには遺伝毒性試験としか書いていないので、ここをいじれば、下の枠に囲っていない小さい字で書いてある真ん中辺のAmes試験、染色体異常試験という、これはなくてもいいのかもしれませんが、むしろ修正するのは四角囲みの中のほうだと思います。

○梅村座長 わかりました。では、そのあたり、少し修正を加えていただきたいと思いません。

○高橋課長補佐 承知いたしました。先ほどの議論をお伺いいたしまして、例えば、ステップ1の①につきまして、試験結果：陰性と書いてありますが、陰性というか、それぞれの試験結果を参照して、懸念はないと判断されたという書き方のほうがわかりやすいのかなとも思いましたので、またそこは検討させていただきます。

○梅村座長 だけれども、ここはAmesと染色体だけで判断してしまうから。

○高橋課長補佐 例えば、染色体異常試験で高用量のみで陽性が出たような場合に総合的に判断するという事かと承ったのですが。

- 梅村座長 そういう場合は、次のステップに行くのではないですか。
- 高橋課長補佐 では、これはこのままと承りました。申し訳ありません。
- 梅村座長 染色体とAmesが両方陰性の場合だけ、遺伝毒性なしの矢印に行くということですね。どちらかが陽性であれば、先ほどのステップに行くということだと思います。よろしいですか。どうぞ。
- 佐藤専門委員 勘違いかもしれませんが、ステップ1というのは実際にもう既にあるデータから判断してということではなくて、要請者がそこで試験をやった結果が入るのですか。報告書の方は既存情報に基づく判断と書いてあるのですけれども、それはここに当てはまるというわけではないですか。
- 梅村座長 そのあたりはどうなっていますか。
- 山田専門委員 評価を依頼されたものがここに来るわけですね。
- 梅村座長 そのときに既存のデータを出してくるのか、それとも。
- 山田専門委員 もちろん依頼者がやった試験でもいいし、既存の文献情報でも、それはどちらでもいいと思います。
- 高橋課長補佐 実際には、主に既存のデータが出てくるのだらうとは思いますが、要請者が、要請するに当たって既存のものでは不十分であると思えば、当然、追加で試験した結果も含めて提出されると思います。したがって、指針としましては、既存のデータのみを出せばいいという記載ぶりではなく、既存の情報を含めて、必要なものを提出してもらうということかと存じます。
- 佐藤専門委員 そうすると、ステップ1とステップ2が重なってしまうような気がします。実際に自分たちのやったAmesが陰性だったら、ステップ1からすぐに遺伝毒性なしというのはわかるのですけれども、さらにAmesがもう一回試験をやるようなイメージになってしまうので、もし既存情報と実際のデータも一緒にするのであれば、何かわかりやすいように書いてあげないと、これだけ見た人は混乱する。先ほどAmes試験が2にあって1にはないとか、そういう部分も含めて、何か混乱するのではないのかなと思ったのです。
- 梅村座長 どうですか。山田先生、改善点はありますか。
- 山田専門委員 ステップ1は、ほとんどの場合は、評価対象香料の試験結果ではなくて、類縁化合物の試験結果が提出されてくるのかなと思いますので、今の指針案の書き方ですと、ステップ2との違いがわかりにくいかもしれません。
- 梅村座長 最初に類縁化合物の評価が妥当かどうかで、妥当であるからステップ1が始まっているので、そうするとステップ1は類縁化合物なのだろうなとは思いますが。
- 高橋課長補佐 ステップ1はほとんどの場合が類縁化合物の試験結果になるとは思いますが、ただ、評価対象香料の試験が提出される場合もあると思いますので、そういう場合も含めて考えられるように記載しております。類縁化合物の試験結果しかない場合で、遺伝毒性の懸念があると判断された場合は、評価対象香料本体の試験結果が必要となり、ステップ2に行くのですが、その辺が少しわかりにくいかもしれません。

○梅村座長 わかりました。内容については十分議論をしたと思いますので、あとは表の書き方が今の議論と実際の流れに沿っているかどうかのあたりなので、ここはもう一度検証させていただくということで、内容的には今もう議論はある程度、収束したかなと思います。よろしいでしょうか。

ほかに遺伝毒性のところについて、何か追加のコメントはございますか。どうぞ。

○石塚専門委員 確認ですけれども、*in vivo*遺伝毒性の手段は記載しないということではなかったですか。

○梅村座長 具体的に試験の名前を入れるかどうかということですね。そのあたりはどうなのですか。

○戸塚専門委員 先ほどの議論からすると、記載をしなくてもいいのかなと思います。

○梅村座長 どうぞ。

○石塚専門委員 遺伝子傷害試験も遺伝毒性試験に入りますか。例えば、コメントアッセイみたいな、コメントアッセイは陰性だから遺伝毒性はないというふうに。

○梅村座長 1になっていないのですね。そういうのを含めて考慮するという形に、レポーター遺伝子が陰性だから、即、陰性と結論しないで、レポーター遺伝子の結果も判断材料に使うのも可で、もしコメントであればコメントの情報も情報としては拒否しませんという意味だと一応まとめたつもりではあります。

○石塚専門委員 では、トータルで出てきた*in vitro*の試験に加え、要請者が*in vivo*ほどの試験を選ぶかがわからないけれども、それが妥当かどうかということも含めて評価することですね。わかりました。

○梅村座長 そのつもりで一応、結論をしたつもりですけれども、よろしいですか。ですので、かえって具体的には試験名を出さないほうがいいというのが、多分、戸塚先生の御意見かなと思います。よろしいでしょうか。

ほかに遺伝毒性でコメントはございますか。

それでは、一度休憩を入れましょうか。あの時計で40分まで休憩にいたします。

(休 憩)

○梅村座長 それでは、時間になりましたので、審議を再開したいと思います。

一般毒性のほうに移る前に、遺伝毒性で確認するところを少し抜かしていました。別紙2の類縁化合物グループの分け方と別紙3にあります警告構造について、グループ分けについては冒頭で山崎先生から少し詳しくお話ししていただいたのですが、その代謝とか化学系の先生にこのあたりは少し御意見をいただければと思います。御意見と言われてもあれかもしれないのですが、何かコメントがございましたら、お話をいただければと思うのですが、いかがでしょうか。では、山添先生。

○山添委員 警告構造を別紙3に記入していただいているのですが、一応これは現在の状

態におけるという判断で、論文ごとに多少違っていった、例えば医薬品などではもっとたくさん警告構造の50以上がリストになっているものもあります。だから、一応ここではこういうものを代表的なものとして扱っていますよという考え方でいいのでしょうかということだけ。

○梅村座長 このあたりはいかがでしょう。指針案の中にも随時更新するというような文章が入っていたかと思うのですけれども、そのあたりも含めて何かございますか。動態の先生でお願いしたいです。

○頭金専門委員 伊藤先生、ありますか。

○梅村座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 指針案の警告構造のリストは、JECFA等で参照されているものと承っておりますので、その点を補足させていただければと思います。

○梅村座長 山崎先生、今の山添先生の御質問も踏まえてですけれども、何かございますか。

○山崎専門参考人 ここで別紙3に挙げた警告構造は、JECFAとEFSAが採用しているものをそのまま採用するのがいいでしょうということで提案させていただいたのですが、山添先生がおっしゃったように、ベターな警告構造があれば、日本として、それを採用するというのは望ましいことだと思います。私自身がそれだけの情報を持っていなかったのも、JECFAのアラートを利用したということです。

先ほどから、いろいろとQSARが利用できるというお話が出ていましたけれども、QSARの中で判断するのは、こういうアラート構造がデータベースとしてあるのですね。あるいは構造からの科学計算に基づいて、アラート構造を判断するわけなのですが、QSARではここに書いてあるよりももっとたくさんアラート構造を判断材料にしています。ですから、そういうQSARで用いているようなアラート構造を全部リストアップして、それが一つでもあったら要注意ですよというやり方ももちろん考えることはできます。

○梅村座長 ほかに何かございますか。今の山崎先生のお話にお答えする形でもよろしいのですけれども、どうぞ。

○石塚専門委員 今のお話に関することではないのですけれども、山崎先生のコメントのところで、「C)」を特にピックアップされている理由が何かあるのであれば、御教示いただければと思います。

○鹿田係長 36ページの別紙3の警告構造のことによろしいでしょうか。

○梅村座長 そうですね。

○山崎専門参考人 「c)」については、これは事務局から最初に出されたこの訳が少し不適切だったので、こういうものをつけたので、現時点では、この「c)」のコメントは無視していただいて構いません。

○梅村座長 よろしいですか。ほかにございますか。特にないでしょうか。

それでは、一応この別紙2と3についても議論が済んだということにさせていただきたい

と思いますが、よろしいですか。

それでは、一般毒性のほうに行きたいと思います。よろしく申し上げます。

○鹿田係長 御審議ありがとうございました。引き続きまして、一般毒性のところについて説明させていただきます。

まず、総論の部分を説明させていただきます。8ページの2行目以降でございます。一般毒性の評価はJECFAの判断樹をもとにした考え方による評価を行うこととし、具体的には評価対象香料について構造クラス分類を行い、TTCの考え方に基づき、構造クラスごとに設定された許容ばく露閾値と評価対象香料の推定摂取量とを比較し、評価対象香料の推定摂取量が許容ばく露閾値を下回った場合、評価対象香料の安全性に懸念はないものとするといいただいております。

9行目以降、十分なマージンが許容ばく露閾値を上回った場合について、NOAELと推定摂取量を比較し、十分なマージンがあるか確認すること。

12行目以降は、代謝産物の予測として、実験動物による実験データに基づく評価を基本とし、ヒトの代謝物予測ソフトウェアに基づく知見は、参考情報とすることをいただいております。

16行目以降「事務局より」として、代謝物予測ソフトの情報につきまして一部ご質問をしております、石井専門委員よりコメントを頂戴しております。

続きまして、各論を御説明させていただきます。15ページの10行目以降でございます。こちらの評価の考え方は、今、御説明のとおり、各論にも記載させていただいております。

16ページ、一般毒性の評価の流れとして、図2を記載いただいております。こちらにつきまして、3行目以降の説明にもございますように、これまでの香料の指針にも掲載されているJECFAのディシジョンツリーをもとにしたものでございます。こちらのステップ2の「安全な産物」の表記につきまして、石井専門委員と高須専門委員よりコメントを頂戴しております。

17ページでございます。ここからは図2に示す各ステップの説明でございます。

5行目から「(1) ステップ1」の説明でございます。評価対象香料をクラスⅠ～Ⅲの構造クラスに分類することとする。これまでの香料の指針をこの評価書指針案では旧指針と記載させていただいておりますが、旧指針で採用されている考え方と同様、ステップ33の基準に関しては採用しないこととしていただいております。

なお、こちらにつきまして、38ページに別紙4といたしまして、構造クラス分類のための質問項目の概要として、こちらは旧指針の記載をベースとしまして、伊藤専門委員より御確認をいただいております。

42ページの別紙5、構造クラスの分類につきましては、旧指針による記載から変更はございません。

続きまして「(2) ステップ2」でございます。17ページの15行目をお願いいたします。ステップ2では、評価対象香料は安全な産物に代謝されると予見できるかを判断するとい

ただいております、次に安全な産物としての補足説明を17行目以降に記載いただいております、21行目以降で具体的な代謝経路の例示をいただいております。

25行目以降、事務局よりご質問をしております、ステップ2の代謝物の予見に関しまして、微量な代謝物の取り扱いというものがあるかと存じますので、こちらについて御議論をいただければと思います。

27行目以降「(3) ステップA3及びB3」でございます。ステップA3及びB3では、使用条件は構造クラスの許容ばく露閾値より多いばく露量になるかを判断するといただいております、具体的に18ページの1行目から、構造クラスごとに設定された許容ばく露閾値と評価対象香料の推定摂取量等を比較するものとし、評価対象香料の推定摂取量が許容ばく露閾値を下回った場合、評価対象香料の安全性に懸念はないものとするをいただいております。

構造クラスごとの許容ばく露閾値は43ページの別紙6に記載がございますように、構造クラスごとの許容ばく露閾値の根拠といたしまして、旧指針に基づき、伊藤専門委員より御確認をいただいております、その旨を18ページの4行目以降にクラスごとの具体的な許容ばく露閾値を記載いただいております。

18ページの7行目「(4) ステップA4」でございます。ステップA4では、評価対象香料又はその代謝産物は内因性物質かを判断するをいただいております、10行目以降に、内因性物質の補足説明を記載させていただきます。

14行目「(5) ステップA5及びB4」でございます。ステップA5及びB4では、評価対象香料又は類縁化合物のNOAELと意図した用途の条件下における推定摂取量等を比較して十分な安全マージンが存在するかを判断するをいただいております、次の段落の18行目からは投与期間についての記載がございます。

23行目からは、安全マージンについての考え方としまして、安全マージンの目安は1,000とするのが妥当であるをいただいております。

26行目以降からは、類縁化合物に関する記載でございます、評価対象香料そのもののNOAELではなく、その一般毒性の評価に用いた類縁化合物のNOAELを参照することも可能とする。その場合においては当該類縁化合物が評価対象香料の類縁化合物として妥当なものであるかを検討するものとするをいただいております、30行目以降について、参照可能な類縁化合物の判断の記載をいただいております、遺伝毒性の評価の場合よりも高度の類似性が必要であるということを記載いただいております。

19ページの5行目の段落でございます。類縁化合物のNOAELを参照する場合は十分な根拠に基づいて判断することとしているため、新たにマージンの追加対応は必要ないとし、適切な類縁化合物が存在しない場合には、評価対象香料そのもののNOAELを参照することとするをいただいております。

なお、この試験の日数につきまして、10行目以降の四角でございますように、高須専門委員よりコメントを頂戴しております。

これら「1」、「2」の考え方を踏まえまして、「3」として、評価に必要な資料の考え方がございます。19ページの12行目でございます。

内容といたしまして、20ページの1行目からでございます。評価対象香料の構造クラス分類、代謝産物、推定摂取量に関する資料などが必要であるといたいておまして、ステップA5及びB4に該当する場合は、評価対象香料又はその類縁化合物のNOAELの判断に資する資料。また、類縁化合物の論文等を評価の資料として用いる場合は、評価対象香料の評価に当該類縁化合物の試験成績を用いることが妥当であると判断する根拠となる資料が必要であるといたいておきます。

20ページの12行目以降については、入手可能なものであれば、提出するものとしておまして、体内動態に関する資料、ヒトの代謝物予測ソフトウェアを用いて調査した結果に関する資料、生殖発生毒性などの反復投与毒性試験以外の試験成績も含む、その他安全性に関する資料などについて入手可能であれば、提出するものとするといたいておきます。

一般毒性に関する説明は以上でございます。御審議をよろしくお願いたします。

○梅村座長 遺伝毒性に引き続いて、一般毒性に入るわけですけれども、遺伝毒性のところでもお話ししまして、審議をいただいたのですが、まず大きく今までの評価と違うところは、評価対象物質のデータではなくて、類似の化合物のデータをそれに代用できるかどうか。代用するというのが一つの骨子ですし、遺伝毒性にはなかった変更点としては、そのものも含め、類縁化合物も含めて、ある一日摂取量がある程度の低い値であれば、一切の毒性データを用いずに評価をするという点、2点なのですが、この点について何か御意見はございますでしょうか。

類縁化合物の毒性データを転用するといえますか、それを評価物質の毒性データとみなして評価するというのは、先ほどの遺伝毒性の試験とほぼ同じ考え方に基づいているのだらうと思います。高須先生からも御指摘がありましたように、少し遺伝毒性のように単純と言っては怒られてしまうのですが、遺伝毒性を生じやすい構造、例えば、DNAに親和性のある基を持っているというようなことが一般毒性の場合にはなかなか、この部分がこの毒性に寄与しているというのはなかなかわかりにくい部分がありますので、類縁化合物の毒性データをもって、その物質の毒性データとして扱うのは、遺伝毒性の場合よりも、より少し困難さが増すのかとは思いますが、いずれにしても、そのようにその評価物質でない毒性データ、類縁であるということで、それを評価に使うかどうかについてはどうでしょうか。

毒性の先生方からコメントはございますでしょうか。ないようでしたら、専門調査会として、その考え方は了としたということでもよろしいでしょうか。

次に、そのクラス分類をこの後に議論していただきますが、あるクラスに分けられて、そのクラスごとにTTCというような数値が出てきまして、一日のばく露量がそれを超えていなければ、いろいろな条件が付きましても、毒性データそのものも必要ないという考え方が、国際的にはこのような考え方で今は行われているわけですけれども、それを日

本も追隨するかどうかをここの専門調査会で結論していただきたいと思います。

山崎先生の報告書は、それに基づいた評価方法を推薦されて、そのような組み立てになっているわけですが、そのあたりを一度この専門調査会の先生方で御承認いただく必要があるかと思いますが、何かコメントはございますでしょうか。よろしいですか。どうぞ。

○森田専門委員 もう一度、確認です。この一般毒性をしなくていいというのは、評価対象香料そのものであって、許容ばく露閾値を超えていないときであって、類縁化合物の場合はそういう条件にはならないのですね。

○梅村座長 なります。

○森田専門委員 類縁化合物は、あくまでもNOAELを判断するときに初めて出てくるのではないですか。

○梅村座長 そうです。ごめんなさい。ばく露量なので、その物質のばく露量ですね。

○森田専門委員 構造クラスによって許容ばく露量を決めるのは評価対象物。

○梅村座長 閾値が決まって、その物質のばく露量との比較をする。

○森田専門委員 比較するのは、評価対象物そのものということですね。それよりも下の段階で、初めて類縁化合物の話が出てくる。したがって、類縁化合物の場合は、基本的には必ず毒性評価をしていないと使えないということではないのでしょうか。

○梅村座長 そうですね。ごめんなさい。言い方が不正確でした。もう一度、言い直しますと、毒性データを使わないケースの場合は、その物質そのもののばく露量はそのクラスのTTCを超えていない場合に毒性データを使わずに評価するということです。よろしいでしょうか。

それでは、文章で書いてあるとなかなかわかりにくいかもしれないので、16ページの図2を見ていただくと、JECFAのディシジョンツリーを日本語訳されているのですけれども、わかりやすいと思います。どのステップでもいいのですけれども、何か御質問等はございますでしょうか。

○石塚専門委員 根本に関する質問ではないかもしれませんが、NOAELがとれずに、エキスパートジャッジでLOAELが出てしまった場合は、これはNOAELがとれるまでやってくださいということになるのでしょうか。

○梅村座長 そのあたりはどんなスキームになっていましたか。LOAELしかないときには、NOAELがないということですね。たしかNOAELがないときはこの決定樹では先に進みません。つまり類縁化合物に対しても、そのグループの中にどの物質もNOAELがないということですね。その場合は先に進まないと思います。

ほかに何かございますか。どうぞ。

○高橋専門委員 評価対象物のNOAELをとるときは90日以上という、これは基本的に90日ということよろしいですか。

○梅村座長 それは大きな議題の一つなので、今ここでお話をされても結構です。

○高橋専門委員 そうした場合は類縁化合物の場合もNOAELをとるときは90日以上のデ

一タをとるということでよろしいでしょうか。

○梅村座長 そのあたりを先生方がどうお考えになるかというところですが、実際にはJECFAもEFSAも、高須先生、御説明いただけますか。

○高須専門委員 御説明します。JECFAに関しては試験期間、このカラムのステップA5とB4でNOAELを判断するための投与期間の一般毒性試験という明文化はされていないです。実際の評価書を見ても90日のものもあれば、もっと長いものもあるし、28日でとっているものもあるということです。EFSAに関しては既存の物質と新規の物質というのがありますが、新規の方のガイドラインによると、このジャッジのNOAEL判断を90日でやるという、数字としてはそこのEFSAの新規の香料化合物は、何もほかのデータがないような状況のときに90日をやるということが書かれているということで、国際的にはそういう状況です。

○梅村座長 そのあたりは毒性の先生はどのようにお考えかなというところもあるのですが、どうしても90日でなければNOAELは判断できないという考えであれば、それより短い試験からはNOAELはとれないという方針でいく場合もあるのですが、もしそうであれば。ただ、現実的にはかなり古いデータになると28日間の試験しかない場合がありますので、それを全て使えないと拒否できるかどうかというところもあります。その辺は高須先生、何か御意見はございますか。

○高須専門委員 私の意見としては、基本は90日試験がいいのではないかと。それは毒性学的なNOAELを求めるときの妥当性といいたいでしょうか、毒性試験としての確からしさみたいなこと。

もう一つは、前の指針で基本的に一般毒性を90日間反復投与毒性を基本にして評価を行ってきたということもあり、つけ加えて、EFSAの新規ですけれども、90日という考え方が明示されているというところを踏まえて、90日以上が基本的には試験の期間としては妥当なラインではないかという考えではありますが、今まで先生方がおっしゃったように、それより短いものを全部突っぱねてしまうというのも、この辺は班でも議論になったところなのですが、短い試験でもある意味、使うことが妥当だということであれば、使うには問題ないかとは思いますが、基本は90日のクオリティーがいいかと思っています。

○梅村座長 ほかに何か御意見はございますか。どうぞ。

○塚本専門委員 18ページの30行目からのところで「参照可能な類縁化合物の判断には」とあるのですけれども、遺伝毒性の評価の場合よりも高度の類似性が必要であるとあるのですが、遺伝毒性のときと一般毒性のときでは、類似化合物のグループが異なってくるようなこともあるということですか。

○梅村座長 そのあたりはどうなのでしょう。

○高須専門委員 そうということですが、さっきのグループの中で遺伝毒性をもとにグループで分類されると思うのですけれども、あくまでそのグループ内の個々の物質でどれが参照できるかというのは全て個別のジャッジということで、簡単に言ってしまうと、グルー

プ内にあればいいという考えではなくて、この物質はこの参照ができるということで、グループ内にあればいいということではなくて、ということで遺伝毒性の場合より高い類似性を求めるということになっています。

○梅村座長 毒性の先生で何か、山崎先生、何かございますか。

○山崎専門参考人 遺伝毒性の場合は、どちらかというとなんか官能基を問題にするわけですが、ところが一般毒性の場合は全身への臓器分布も全部考えないとはいけませんから、例えば炭化水素鎖の長さによって組織への分布が当然違います。残留性も違うわけですから、遺伝毒性のグループに入っているものが、全て類縁化合物として一般毒性のときにも使えるというわけではないと考えていただければいいと思います。

○梅村座長 そうすると、遺伝毒性を評価するときにグループを先ほどから議論があったEFSAの方法で細分化して分けて評価した後に、今度は一般毒性を行うときは改めて別のグループとして考える。同じなら、もちろんいいのですけれども、そのときは改めてグループ分けをするということですか。

○山崎専門参考人 全く別のグループに入るというよりも、さらに細分化すると考えていただいたほうがいいかなと思います。ですから、同じグループの中でも一般毒性の場合は組織分布がどうも違うとなると、毒性が出るターゲットの臓器が当然違うでしょう。一般毒性の場合は、臓器まで含めて同じような場所に毒性が出ると予想されるという判断がまず必要なのです。そういう意味で、細かく分けると考えていただければいいかなと思います。

○梅村座長 塚本先生、どうぞ。

○塚本専門委員 そうすると、29ページからの区分は遺伝毒性のもので、一般毒性の場合は、さらにこの中で細分化されているという判断をすればいいですか。

○山崎専門参考人 別紙2はあくまで遺伝毒性のためという、今の先生の御発言のとおりです。

○梅村座長 よろしいですか。どうぞ。

○高橋課長補佐 補足させていただきます。16ページの図2につきまして、JECFAやEFSAの実際の評価結果においては、大部分の香料が、TTCの考えで許容ばく露閾値より低いと判断されているように思われます。したがって、個別にNOAELを判断することになり、一般毒性の判断の中で、類縁化合物のNOAELを使う際にその化合物が妥当かどうかという判断が求められるような物質は、そんなに多くはないのかと思います。一方、遺伝毒性の判断では、多くの香料について類縁化合物の試験結果が提出される可能性がありますので、類縁化合物の妥当性を判断するようなケースの数は一般毒性のほうが非常に少ないのではないかと思います。

○梅村座長 B側に行ってしまうと全部NOAELが必要になってしまいますのでね。

ほかにございますか。何かありますか。

○石塚専門委員 何度も申しわけないのですけれども、過去に香料で、LOAELで評価した

ものがたしかあったと思います。今後はそれがなくなるということではよかったですか。さっきの御回答だと、今後はLOAELは安全係数をしたりとかする評価はしないというお話。
○梅村座長 TTCとの比較になってしまうと思います。安全係数はそこに出てこないですね。マージンで見るだけということになるのだと思います。山崎先生、それで私は間違っていないですか。

○山崎専門参考人 梅村先生のように研究班でも考えていました。

○梅村座長 ほかにございますか。どうぞ。

○頭金専門委員 このステップ2の安全な産物に代謝物されると予見されるかどうかということに関して、17ページの25行目に「事務局より」という記載があります。代謝物の予見に関して、微量な代謝物の取り扱いについて議論をしてほしいというコメントがございます。確かに最近分析機器が進歩して、非常に微量の代謝物が検出できるようになっています。従って、検出された全ての代謝物について、予見するのかということにつきますと、現実的には無理があります。そこで、どこで線引きするかということが問題になると思います。

これにつきましては、医薬品などでも代謝物について、どこまで代謝物の毒性を見るかというところは問題になっているところでして、量的な部分で申し上げると、投与量の10%が一つの目安になっているかと思います。質的な部分で言うと、ヒトに特異的な代謝物についても毒性を見るという考え方があると思います。ただし、香料というところで考えますと、もともとばく露量が非常に医薬品に比べれば少ないというところですので、量的なものを目安にするというのは難しいのかなと個人的には考えています。

では、どこら辺で代謝物の安全性を見るときに線引きをすればいいのかというところなのですけれども、基本的には毒性が予測懸念されるような代謝物について、きちんと評価していくというような表現になるのかなと思います。量的に医薬品のように10%というところで線引きをするのは、香料の場合は難しいのかなと考えています。

○梅村座長 ただ、このA側とB側に分かれるのは大きな違いなので、この評価のキーになっているところで、その代謝産物は評価対象香料が安全な産物に代謝されると予見できるか、イエスとノーで全然違ってしまうということなのですが、そのあたりは実際に国際的にはどんな様子なのですか。高須先生は御存じですか。山崎先生は何かお調べになったときには事例がありましたか。

代謝の先生は何か御意見はございますか。石井先生、何かございますか。

○石井専門委員 今、頭金先生がおっしゃったようなことだと思います。やはり個々の香料において、どういう代謝産物ができてきて、それぞれがどのくらいできるのかということを見ていって、その場合の量的な問題から有害性が懸念されるようなことがあった場合には注目していくと、そういうことではないかと思います。

○梅村座長 そこは少しエキスパートジャッジが入ってくるという、EFSAとJECFAでもA側とB側の判断が違う場合もあったと聞いていますけれども、そのあたりは非常にきちん

とした定義づけではなくなっているのだと思うのです。エキスパートジャッジが入るような場所なのかもしれないのですけれども、そのあたりは今の代謝の先生からのお話ですと、総合的に判断をしていくと言わざるを得ないのでしょうか。ほかに御意見はございますか。

○頭金専門委員 例えば、代謝経路として、17ページの21行目から主な代謝経路が、エステル類の加水分解、アルコール類とアルデヒド類の酸化、ケトン類の還元、二重結合の還元、側鎖の酸化、脂環式化合物の酸化、アルコール類の抱合、グルタチオンとの抱合が具体的に挙げられていると思うのですけれども、こういうものを経たときに毒性が出る可能性があるかどうかというところを判断していくと考えています。

○梅村座長 ほかによろしいでしょうか。ここでちょうど言葉のことが出てきたのですが、もともと英語をそのまま訳すと「無害な産物」になるのですけれども、以前の指針でここを「安全な産物」と言い換えていたのですが、このあたりは石井先生。

○石井専門委員 私は、これはコメントをお送りしたときに間違えてしまいまして、実は後で書き変えたのはちょっと違うのです。ただ、そういった今のいきさつを私は存じ上げないので、どうなのでしょう。そこら辺のいきさつを考えた場合、どちらでもいいのだろうと思うのですけれども、どちらかと言えば、私は「無害な」がいいのかなという気がしております。

ただ、17ページの17行目、ステップ2の『『安全な産物』とは』というところで、安全な産物について定義が示されています。こういった意味のものですよということであることを明示しておりますので、ここでこう言っているのであれば、「安全な」でもいいのかなと。要するにどちらでもいいのではないかという考えです。

○梅村座長 ありがとうございます。

伊藤先生は何か御意見はありますか。

○伊藤専門委員 私もどちらでもいいかなと思います。

○梅村座長 頭金先生。

○頭金専門委員 きちんと定義してあるのであれば、どちらでもよいと思います。

○梅村座長 高須先生。

○高須専門委員 コメントとしては「安全な産物」と書いたのですけれども、本音はどちらでもいいとは思っています。「安全な」と「無害な」の違いを考えたのですけれども、ほぼ同じなのかなと思ったので、どちらでもいいかなとは思ったのですが、前に「安全な」となっていたら、「安全な」でもいいのかなとも思いました。

○梅村座長 先ほど来、代謝物の話にも関連して、どこまで見るかみたいところで、それを踏まえて、安全と言っているときの言葉として、どちらがいいかという視点で見ると、どうなのでしょうね。そんな視点では変わらないですか。どうぞ。

○高橋課長補佐 図2には、平成15年の指針と同じものでございまして、個別の文言も旧指針と同様でございます。「安全な」以外も含めた個別の文言については、JECFAの文言

に則して訳すと、今ご議論いただいている、安全と無害のように違いが出てまいります。文言については、15年の旧指針のままとするか、今回から原文に即していくかはいかがでしょうか。

○梅村座長 わかりました。きょうは考え方や概念のところでの議論が中心ということなので、言葉の部分は、一応ここはペンディングにさせていただいて、何かありますか。どうぞ。

○高須専門委員 たしか班の中でも、例えば、ステップ4の生体成分とか、こちらは内因性しかない。こういう言葉も議論があったところなので、どちらか統一できたらと思います。

○梅村座長 わかりました。そのあたりは本質的なところではないので、後日という形になるかと思います。今回はもう少し中心的な概念のところでの議論を進めていければと思います。今はステップ2の話になってしまったのですが、もう一個前にステップ1で構造クラス分類があります。それは指針案の別紙4、5、6です。ここの部分について、石井先生は何かコメントはございますでしょうか。

○石井専門委員 特にございません。国際的な判断基準を覆すだけの資料もございませんので、それに追随するというところでよろしいかと思います。

○梅村座長 これは今までと変わらないですか。伊藤先生も何か。

○伊藤専門委員 少し細かいところを修正させていただきましたけれども、大きな流れは特に私のほうからはコメントはございません。

細かいことで申しわけないのですが、別紙6は文献をいただいていたので、先ほどここで確認だけをしたのですが、表の中の許容ばく露閾値の3つ目、構造クラスⅢの閾値が90 µg/人/日と書かれているのですが、もとの論文ですと88 µg/人/日になっていまして、有効数字は2桁で書いたと、もとの論文にありましたので、もし特に意味がなければ、88 µg/人/日でもいいのかなと思ったのと、このページだけ「ばく露許容閾値」になっていまして、細かいことで済みません。許容ばく露閾値に統一していただいてもいいのかもしれないと思いました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 基本的には、国際的に受け入れられているCramerの分類をもとにして設定されているということで、これでよいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

先ほども少し議論になって、遺伝毒性の分類とは少し違う、さらに細かく分けることを山崎班では提案されたとなっておりますが、一般毒性に係る類縁化合物の考え方みたいなものについて、何かコメントがあれば、石井先生は何かございますか。

○石井専門委員 先ほど山崎先生がおっしゃられたとおりでと思います。いろいろと毒性

にしる、薬理作用にしる、その構造によって遺伝子に与える影響は大きく異なって、幅広いあれが出てきますので、やはり個々に見ていったほうが良いと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。どうぞ。

○石塚専門委員 言葉なのか定義なのかはわからないのですけれども、NOELとNOAELは、43ページのところでJECFAでは変わらずにNOELを使っているけれども、NOAELと同義語であるというのは、この指針では直さなくてNOELのまま、JECFAに従っていくということではよかったでしょうか。根本にかかわるのか、言葉だけの問題なのかはわからないのですが。

○吉田委員 IPCSのEHC240にそのところが書かれていまして、黄色い表紙の本ですが、そこにあえて今までJECFAはNOELとしていたけれども、ここに訳したことと同じ英文の部分が記載されているので、これが書いていないなら問題かもしれないのですけれども、説明があるので、むしろそのほうがJECFAの歴史がわかっていいのかなとも思いますが、いかがでしょうか。あえてNOAELとしないでNOELのほうが。

○梅村座長 事務局、何かありますか。

○高橋課長補佐 今、吉田先生のおっしゃったとおりと存じます。関連しまして、指針の参考文献の記載については、今回は間に合っておらず申し訳ありませんが、今後、JECFAの当時のFASや関連文献などを参照として追記したいと思います。そうしますと、当時のJECFAはNOELになっているので、本指針につきましては、この注釈の形で書かせていただいたほうが、参考文献に忠実ということになるかと思えます。

○梅村座長 JECFAで言えば、添加物に対して全部NOAELで判断しようとした年に香料以外という注釈をつけて、香料はそのままNOELにするという文言が出ています。実際にそうしているのかを見ると、実際は全部NOAELを判断に使っているのですが、その言葉をあえて言ったほうがいいのか、よくないのかがよくわからないのですが、ただ、NOELも拒否しないので、NOELのときもあるのですけれども、余り香料のときにNOELだNOAELだと言わないのが実際のところですね。文章に残っているのであれば、そのとおりに書いておいたほうがいいのかなどは思いますが、そういうことです。ただ、NOELとNOAELが同じであることではないので、文章でどうなっているかはわかりませんが、JECFAもそれは言っていないと思います。

ほかにございますか。どうぞ。

○高須専門委員 投与期間に戻ってしまうのですけれども、投与期間が90日未満の試験の場合は、そのほかの知見を踏まえて検討するものとするということになっているのですが、90日以外も使えれば良いというのは原則的にはいいのですけれども、いきなりそのほかの知見というのが出てきて、もともと短い試験のまず中身がありきで、それに加えて、そのほか踏まえて妥当であれば良いというような考えがいいかなと思うのですが、この辺は。

○梅村座長 議論をしてほしいということですか。そのあたりはどうでしょうね。28日間

試験で出てきた、もし有害影響があったときに、つまり、その質も考えたほうが良いということですね。ただ、さらなる方法は出ないときもありますし、そのあたりはどうなのでしょうね。どんな書きぶりが良いのか。遺伝毒性のときから一貫した考え方をそのままいけば、拒否しないということと、それを黙って受け入れることは違うので、トランスジェニックのデータも拒否はしないけれども、それに見合うちゃんとした証拠をつけてくださいというので、今、議論が来たと思うので、そういう基本姿勢から28日間も拒否はしないけれども、ちゃんと説得ある説明をつけてくださいという態度でいるというのはどうでしょうか。それが言葉にうまくあらわれれば、一番いいのかなと思います。

そういう考え方でいいかどうかもあるのですが、私自身も28日間でNOAELがわかるかと言われると、adverseかどうかはなかなか28日間ではわからないと私は思っています。ただ、そうすると香料はNOELでいいのだなという話になってしまうので、話が複雑化してしまいますけれども、NOAELで実際は評価が進んでいますので、NOAELでいくのであれば、28日ではなかなか本当にadverseかどうかというのは、判断できないというのが実際かと思えます。

その辺も踏まえて、28日間の試験を拒否はしないですけれども、ちゃんとそれが確かなadverse effectである、あるいはNOAELがとれるのだということを説得していただけるのであれば、受け入れるとするというようなスタンスではいかがでしょうか。よろしいですか。山崎班でのスタンスもそのような形になっているのでしょうか。

○高須専門委員 研究班は、90日が妥当です、で終わっていました。ただ、国際的なそういうところの動向もという御意見もあって、私もそうかなと思います。

○梅村座長 わかりました。

ほかにございますか。どうぞ。

○吉田委員 私もやはり最終的にはエキスパートジャッジだとは思いますが、1群が5匹だったりしますと、再現性とかデータの確かさというところも思いますと、もう少し長くないと恐らく、あとは動物数もこともありますけれども、そのあたりはエキスパートジャッジということなので、含みを持たせていただくのがよろしいかと思えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。どうぞ。

○山添委員 19ページの5～7行目の最後のところに、「新たにマージンを追加するなどの対応は必要ないものとする」という記載があります。これは類縁化合物と判断する根拠が毒性なので非常に厳密にやっているのもう対応する必要はないということになります。それがいいのか。例えば、アルコールで言えば、オクタノールとブタノール、一番単純だからそう言いますが、そうすると標的は精巢の臓器にブタノールはいきますけれども、オクタノールの場合は血液組織にダメージがいきます。標的が違います。アルコールだと長さだけが違う。これは類縁化合物にならないという判断をするということだと考えていいということなのか。

○梅村座長 どうでしょうか。

○高須専門委員 代謝からそれが分けられるという大変ですけども、違うものとしてするべきだと思います。毒性の類似で標的が違うものを類似として使うというのも余り妥当ではないかなと思います。

○梅村座長 不確実というか証拠が弱いときに、それを安全係数で処理しないで、それは類縁化合物がないと処理するという方針ですね。それでよろしいでしょうか。

そのほかにございますか。どうぞ。

○森田専門委員 先ほど許容ばく露閾値がJECFAのほうでは88 µg/人/日で、これは有効数字2桁ということで、EFSAのほうでは90 µg/人/日にしてしまっているのですが、これはどうですか。

○梅村座長 JECFAも90 µg/人/日ではないですか。私は90 µg/人/日という数字しか見たことがないです。伊藤先生、文献上は88 µg/人/日になっていますか。

○伊藤専門委員 FAS35、ANNEX5の440ページにテーブル4がありまして、その右下に88と書いてあります。その注釈bが有効数字2桁と書いてあります。

○梅村座長 JECFAの実際の数字は90 µg/人/日ではなかったですか。

○高橋課長補佐 実際の個別の評価は90 µg/人/日で判断されていると思いますし、国際汎用香料の食品安全委員会の評価でも90 µg/人/日と比較していただいていたのですが、原著から正確に記載すると88 µg/人/日ということですので、そこをどう書くかはまた御相談させていただきます。

○梅村座長 済みません、調べさせていただきます。私もJECFAでいつも90 µg/人/日だった気がします。わかりました。ありがとうございました。

ほかにございますか。それでは、ないようでしたら、一応、大筋として一般毒性まで行きました。よろしいですか。

では、引き続き、一日摂取量でしょうか。お願いします。

○鹿田係長 御審議をありがとうございます。一日摂取量の推計等の前に、9ページの11行目の「第2章」、「第1」で評価対象品目の概要を記載いただいております。こちらの1～6を列挙させていただきましたが、これは基本的に添加物指針の内容に基づき記載をいただいております。こちらについても少し議論をいただければと思います。石井専門委員には御確認の上、コメントを頂戴しているところでございます。

引き続きまして、一日摂取量の推計等の御説明をさせていただきます。20ページの17行目でございます。

19行目から、評価の考え方としまして、香料の一日摂取量の推計は、香料の添加によって生じる摂取量に基づいて行うものとするという旨を記載しております。この指針案においても旧指針と同様に21ページの2行目から、MSDI法に基づく我が国の香料の一日摂取量の推計を行ってきたところであるという記載がございます。

4行目以降、JECFAではMSDI法に加えて、SPET法というものを併用しているの、国

際整合性の観点から、今後はMSDI法に基づき行うこととすると記載がございまして、今後、我が国の食習慣に対応した、より適切な香料の摂取量の推計を検討していく必要があると、まとめをいただいております。

評価に必要な資料の考え方として、21ページの11行目のように、推定摂取量の式に基づきまして、年間使用量及び年間使用量のデータをもとに計算された推定摂取量を提出するものとするをいただいております。

14行目以降、なお書きとして、記載のような注意事項がございまして。

本文につきましては以上でございまして。

最後に別紙2の類縁化合物グループの考え方については先ほど御審議のとおり、方針で了とされまして、29ページ以降の類縁化合物グループの区分の名称につきまして、佐藤専門委員、山崎専門参考人より御確認をいただいております。その旨のコメントが24ページ以降に記載がございまして、御紹介をさせていただきます。その基本的な考え方に基づきまして、29ページ以降の類縁化合物のグループの区分を記載いただいているところです。御審議をよろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、一日摂取量の推計のところですか。まず、佐藤先生、お願いします。

○佐藤専門委員 ここに書かれていますように、JECFAではこれまでMSDI法で評価を行って、最近に加えてSPET法を併用しているということですが、まだSPET法につきましては欧米の食習慣に対応したものということで、現在はMSDI法に基づき行うこととするということでのいいのかなとは思っています。

実際にJECFAでMSDI法で評価したものについては、わが国でも同じようにMSDI法で評価することでいいのではないかと個人的には考えております。現在、私のほうで一応、我が国における香料の摂取量評価、SPET法に用いる食品分類のportion sizeというものを今、検討しているところなのですけれども、それがこの評価案には間に合わないということで、MSDI法で推計するというところで特に異論はございません。

○梅村座長 ありがとうございます。

西先生、何かございますか。

○西専門委員 特に追加はありません。

○梅村座長 森田先生。

○森田専門委員 特にございません。

○梅村座長 SPET法は今後の佐藤先生の御研究結果待ちという形で、その方向としては、やはりSPET法のほうが香料には適しているのでしょうか。

○佐藤専門委員 結局、SPET法というのは、一つのものに多量に添加するものについてはいい方法だと思うのですけれども、過剰に見積もり過ぎる部分も多々ありますので、これだけで評価をするというのは厳しいのかなという。MSDI法と両方を見て、その中で判断できればいいのかなと思うのですけれども、なかなか難しいです。

○梅村座長 その判断基準がJECFAでも問題になっていて、高いほうをとると言ってしまう

ったものだから、1万倍も高いほうをとらなければいけないようなことになっているところも見受けられるのですが、日本としてはどのような考え方でいかれるのですか。

○佐藤専門委員 余りその差があり過ぎるのはどうかなと思うので、その辺をもうちょっと検討したいと思います。

○梅村座長 ほかにございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、今、事務局から説明のあった遺伝毒性に係る類縁化合物の名称のところなのですけれども、指針案の別紙2と3。

○鹿田係長 コメント自体は24ページからコメントを頂戴しておりまして、別紙2の中身としては29ページ以降にございます。

○梅村座長 ここのあたりを佐藤先生、もう一度お願いいたします。

○佐藤専門委員 いろいろ事務局のほうで取りまとめていただきまして、一部御質問とかを受けて、山崎先生と私のほうで回答しているのですけれども、まだ不十分なところがありますので、次回までに検討したいと考えます。

○梅村座長 検討するポイントというか、どのあたりが問題になっているのですか。

○佐藤専門委員 FGE80というものの表題は、英語で書いてある文章を、ただそのまま訳すと納得いかないところがありまして、もうちょっと詳しく検討したいと思います。

○梅村座長 山崎先生、御追加のコメントはございますか。

○山崎専門参考人 1つは、英語を日本語に直すときの翻訳の仕方なのですね。英語の文をそのまま日本語に直訳するとわからない場合があります。日本語として読んだときにわかりやすい表現にするにはどうするかというのがまず一点。現在悩んでいるところです。

もう一点は、FGEの英語の表現自身に曖昧さがあるところがありまして、それをそのままにしておくよりも、むしろ日本として解釈をし直して、よりその曖昧さがないような表現でグループの名称をつけたほうがいいたろうというところもあります。ですから、そういう細かい見直しということをした上で、名前をつけたいと思います。

FGEを参考にして、あるいは参照してグループ名をつけるというようなお話があったと思いますが、直訳をした状態が現在の状態です。それをもう少し日本語として、しっかりとした表現にしたいというための作業時間をもう少しいただきたいということです。

○梅村座長 グループ分けされた中身の化学物質は変わらないですか。

○山崎専門参考人 はい。

○梅村座長 わかりました。ほかにございますか。よろしいでしょうか。

今のところまでで、この評価指針の大きな項目については一応審議が済みました。まだ細かい、まさに日本語訳みたいところが不確定なところもありますので、その辺は細部で検討して、この調査会で審議していただきたいと思うのですが、指針案全体についての御意見は何かございますでしょうか。その他はよろしいですか。

それでは、今回は、この香料に関する食品健康影響評価指針についての調査審議はこれまでにしたいと思います。

それでは、香料に関する食品健康影響評価指針について、本日の審議で修正、追加があった点も含めて、次回以降、引き続き調査審議することとしたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局から今後の進め方について説明してください。

○鹿田係長 御審議をありがとうございました。必要な資料の整理ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。

○梅村座長 よろしく申し上げます。

それでは、全般を通じてでも結構ですが、何かございましたら、どうぞお願いします。よろしいでしょうか。

特になければ、本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了いたします。事務局から次回の予定等について、何かありますでしょうか。

○高橋課長補佐 次回は来年1月25日月曜日10時からの予定でございます。よろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第150回「添加物専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。