

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第47回会合議事録

1. 日時 平成30年8月3日（金） 10:00～12:14

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針（案）について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

能美座長、横井座長代理、井口専門委員、石原専門委員、尾崎専門委員、
小野専門委員、小林専門委員、曾根専門委員、田中専門委員、中江専門委員、
那須専門委員、堀端専門委員、増田専門委員、松永専門委員、六鹿専門委員、
吉永専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田（緑）委員、川西委員

（事務局）

川島事務局長、小平事務局次長、中山評価第一課長、磯崎課長補佐、飯塚評価専門職、
中元器具・容器包装係、森技術参与

5. 配布資料

議事次第、座席表、専門委員名簿

資料1 食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針（案）

資料2 食事中濃度区分の設定と必要な試験項目等について（案）

資料3-1 食事中濃度区分「区分Ⅱ」「区分Ⅲ」の線引きの値について

資料3-2 食事中濃度区分「区分Ⅲ」「区分Ⅳ」の線引きの値について

資料3-3 食事中濃度区分「区分Ⅰ」「区分Ⅱ」の線引きの値について

資料3-4 毒性試験等に用いる動物種等の取扱いについて

参考資料1 評価指針策定へ向けた主な検討項目について

参考資料2 関連法規（食品衛生法及び食品安全基本法）

- 参考資料 3 米国及び欧州連合における食品接触物質の安全性評価で要求される試験結果
参考資料 4 今後のスケジュール（予定）

6. 議事内容

○能美座長 ほぼ定刻となりましたので、また各委員の先生方おそろいでありますので、ただいまより、第47回「器具・容器包装専門調査会」を開催いたします。

本日は、御多忙のところ、また暑い中、御出席をいただきましてありがとうございます。

本日は、専門委員16名全員に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員に御出席いただいております。どうぞよろしくお願いたします。

本日の議事は「(1) 食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針（案）について」「(2) その他」となっております。

では、議題に入ります前に、事務局から本日の資料等の確認をお願いいたします。

○磯崎課長補佐 それでは、まず、資料を確認させていただく前に、先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

7月1日付で、山本委員を除く6名の委員が新たに就任いたしました。このたび委員長に再任されました佐藤委員長でございます。

○佐藤委員長 佐藤です。引き続きよろしくお願いいたします。

○磯崎課長補佐 委員に再任されました吉田緑委員でございます。

○吉田（緑）委員 吉田緑でございます。引き続きよろしくお願いいたします。

○磯崎課長補佐 新たに委員に就任されました川西委員でございます。

○川西委員 川西でございます。新人ですので、よろしくお願いいたします。

○磯崎課長補佐 このほか、本日御欠席ではございますが、堀口委員が再任され、香西委員と吉田充委員が新たに就任いたしました。なお、委員長代理には山本委員が着任されました。

また、事務局で人事異動がございましたので、御報告いたします。

評価第一課長の吉田が異動いたしまして、7月31日付で中山が着任しております。

○中山評価第一課長 中山です。どうぞよろしくお願いいたします。

○磯崎課長補佐 それでは、引き続き、配付資料の確認をさせていただきます。

本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿、そのほかに資料1から資料3-4、参考資料1から4の合計10点となっております。

また、タブレットには、資料1から3-4の御議論の際に必要な応じて参照していただく科学論文を収載しております。

不足等はありませんでしょうか。

それでは、傍聴の方におかれましては、カメラ撮りはここまでとさせていただきます。

○能美座長 続きます。事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」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。

○磯崎課長補佐 本日の議事につきまして、平成15年10月2日食品安全委員会決定の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の先生方はいらっしゃいません。

○能美座長 既に提出いただいております確認書について、その後、相違はありませんでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、議事「(1) 食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針(案)について」に入ります。前回の調査会では、評価指針策定に向けた主な検討項目を整理するとともに、評価指針案の総則について審議を行いました。本日は、事務局にて主な検討項目の一つである食品中濃度区分の設定と必要な試験項目について、資料2と資料3に整理をいただいております。また、評価指針案については、前回審議を踏まえ、総則部分に必要な修正を行うとともに、本日審議の主な検討項目を踏まえて総則及び各論部分に修正及び追記を行ったものを資料1として準備しております。

評価指針案については、資料2と資料3を踏まえた内容も含まれておりますことから、本日の審議では、まず資料2と資料3をもとに審議を行い、最後に資料1の総則の部分に立ち返って評価指針案の内容について審議を行うことにしてはどうかと考えております。

この方針について、先生方、何か御意見ございますでしょうか。このような形で進めさせていただきますようお願いいたします。

ありがとうございます。

それでは、事務局より、資料2について説明をお願いいたします。

○中元器具・容器包装係 お手元の資料2をごらんください。まず、経緯から確認をしたいと考えております。前回の調査会の中で、今後の審議における検討項目として、「食品中濃度区分の設定と必要な試験項目について」が了承され、その区分と、その区分で要求する毒性試験の種類の詳細を検討することになりました。詳細としては、参考資料1に前回の資料、案が取れたバージョンをお示ししています。

これにあたりまして、検討の材料ということになりますけれども、2点の観点から見ておりまして、1点目が国外の状況として米国と欧州連合に関するもの、2点目が国内の状況に関するものとして整理してございます。まずは国外の状況に関するものから確認いたします。後ろのページをごらんください。

こちらは、米国と欧州連合の食事中濃度区分の区分けということで整理しているものですが、内容は、前回の調査会でもごらんになったような情報です。別表1が米国で、別表2がEUのものになっております。それぞれどのような水準を設定しているのかという見方をすると、一般毒性試験の結果を必須としないような水準、スクリーニングレベルですが一般毒性試験の結果が必須となる水準、そしてフルセット、全ての試験項目の結果が必須となる水準があるということで、あくまで便宜上のものではございますけれども、このように大別することができると考えております。

1ページ目に戻ります。次に国内の状況に関するものになりますが、改正されました食品衛生法の中で新設されています第18条第3項には、食品に接触しない部分に使用される物質については、「人の健康を損なうおそれのない量」を超えて溶出し、または侵出して食品に混和するおそれがないように器具または容器包装が加工されている場合は、ポジティブリスト制度の適用除外となるような旨の規定がございまして、こちらの「人の健康を損なうおそれのない量」は、いわゆる法定諮問事項というものになっておりまして、今後、食品安全委員会に諮問される見込みがあるという状況です。したがって、器具・容器包装の評価に当たっては、このような量を想定した食事中濃度区分を設定するとともに、一般にその量が人の健康を損なうおそれのない水準での区分であることを考慮して試験項目を設定することが合理的であろうと考えております。

対応案になりますが、国外の状況と国内の状況から、下の表のような4つの区分を設定し、それぞれの試験項目をこのように課してはどうかと考えております。

事務局からは以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいま事務局より、各食事中濃度区分と必要な試験項目について提案があり、この整理に基づいて、以降、食事中濃度区分の線引きの値を検討してはどうかという提案がありました。1枚紙の資料2、繰り返しになりますけれども、裏側が別紙となっております、

裏のほうには米国の区分、別表2はヨーロッパの区分になっています。いずれも食事中への溶出濃度に応じて段階的に毒性試験を追加していくような仕組みになっているわけです。

こうしたこともあって、今、事務局から説明がありましたように、資料2の表のほうに対応案という表が書いてありますけれども、区分をⅠ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳに分けて、それぞれの線引き、どういうレベルで区分Ⅰから区分Ⅱにするのか、区分ⅡからⅢにするのか、そういうことを検討していったらどうか。そういう審議の進め方の方針が提案されたわけがあります。

こうした方向でよろしいかどうかも含めて、先生方から何か御意見があればお伺いしたいと思うわけですが、どなたか意見のある先生はおられますでしょうか。

よろしいですか。こういう食事中の濃度区分に応じていろいろな毒性試験を課していく方向で進めていきたいと思えます。

それでは、以降、資料2の整理に基づきまして、各食事中の濃度区分の線引き値の具体的な検討を進めたいと思えます。ⅠからⅡ、ⅡからⅢ、ⅢからⅣ、それは一体どういう濃度区分で分けていくのか、そのことについて具体的に議論を進めていきたいと思うところです。

資料2、1枚紙の「3. 対応案」というところに表が出ていますけれども、区分Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳとなっていて、だんだん区分の数がふえるにしたがって毒性試験の数がふえてくるわけです。では、食事中濃度の区分をどこで切るのかということ議論していくわけですが、まず、一般毒性試験の必要性の有無の線引きから検討を進めると以降の検討が進めやすくなると思えますので、区分ⅡとⅢ、一般毒性試験の結果を必須としない水準から一般毒性試験の結果が必須となる水準に移る、その区分について事務局から提案があるということですので、それについて説明をお願いしたいと思います。

○中元器具・容器包装係 お手元の資料3-1をごらんください。こちらの資料で提案させていただきたいこととなりますけれども、食事中濃度区分のⅡとⅢの線引きの値を、Cramer構造分類のクラスⅢの物質、こちらは容易に安全であるとは推定できないような化学構造を有するか、または重大な毒性を示唆する可能性のある化学構造を有する物質となっておりますが、こちらに対して設定されたヒトのばく露閾値である0.09mg/person/dayに基づき、食事中濃度を0.05mg/kgとしてはどうかと提案させていただいております。

なお、Cramer構造分類の詳細につきましては、注釈に記載してありますとおりでして、こちらのクラスⅢは最も毒性が強い物質になっています。

検討の材料ですが、科学的知見については別紙に詳しくまとめていますので、まず、3ページをごらんいただきたいと思えます。先ほど提案させていただきました0.09の根拠になるようなものとして、1. は、Munroが1996年に出した文献の内容についてになります。こちらは工業化学品、医薬品、食品成分等、ただし有機金属、無機物、化学物質の混合物、構造が同定できない物質を除いたものになりますが、こちらの613物質のデータセ

ットにおいて、Cramerの分類法に基づき分類をすると、クラスⅠとして137、クラスⅡとして28、クラスⅢとして448物質が特定されたとなっております。

これらの各物質について典型的な毒性試験、つまり、亜慢性、慢性、生殖、発生毒性の試験によって得られたNOELのうち最も保守的なNOELを採用して、対数正規分布を仮定してNOELの5 %ile値を算出。そして、その5 %ile値を用いて安全係数を100、ヒトの体重を60 kgとして、ヒトのばく露閾値を各クラスについて算出したというのが概要です。

その結果は表1のとおりです。Cramer構造分類Ⅰ、Ⅱ、Ⅲの物質に関して、TTC値というものが算出されておりました、それぞれⅠが1.8、Ⅱが0.54、Ⅲが0.09 mg/person/dayとなっていて、Ⅲの0.09 mg/person/dayを使ってはどうかというのが主な趣旨となっております。

2. では、MunroのTTC値がどれくらい保守的なものであるのかということを整理しております。Munro以外の文献によるCramer構造分類のクラスⅢの物質のTTC値は、表2のように整理されるかと思えます。表の一番右にTTC値というのがありますけれども、比較しまして、MunroのTTC値である0.09 mg/person/dayというのが、割と保守的なものになっているのが一覧でお見受けできるかと思えます。

なお、参考情報になりますけれども、4ページの9行目以降、WHOとEFSAが2016年に共同で出したTTCアプローチについてレビューした文献がございまして、こちらではCramer構造分類のクラスⅢのTTC値としては、Munroの1996年のものを使うのがいいであろうという、そういった旨のことが記載されてあります。その理由は2点ございまして、1点目はMunroのデータセットは大部分の化学物質に相当する範囲をカバーしているということ。2点目は、先ほども話がありましたけれども、ほかのデータセットに由来するTTC値はMunroのデータセットに由来するTTC値と比較して同等または高いといったところがありますので、MunroのTTC値はこれらのTTC値によっても支持されているとしているところでございます。

次のページ、なお書きの補足になりますけれども、いわゆる非遺伝毒性発がん性物質についての記載がございまして、その作用機序に関する考察から、がんが生じるより低い用量で潜在的な他の毒性が観察されることが示唆されるという考察をしております、Cramer構造分類に基づくTTC値は、非遺伝毒性発がんのエンドポイントに対しても適切に保護し得るとということが記載されております。

以上が科学的な知見です。2ページの6行目に戻りたいと思えます。あくまで先ほどの数値はヒト当たりの数値になっておりましたので、こちらを食事中濃度に換算しています。ヒト1人の1日当たりの食事摂取量を2 kgとして、MunroのクラスⅢのTTC値である0.09 mg/person/dayを食事中濃度に換算すると、0.05 mg/kgを得るということになってございます。

その次、今後の検討課題ということで整理させていただいていることがございます。あくまでMunroのTTC値は幾つかの科学的な限界があるので、その限界を考慮した上で適用しなければいけないというのが趣旨になってございます。MunroのTTC値の算出過程及びデー

タセットには2点の特徴があります。1点目は、TTC値の根拠として、NOEL分布の5%ile値を使用しているということ。そして2点目は、そもそもデータセットには有機金属、無機物、化学物質の混合物、構造が同定できない物質が含まれてはいないということです。

したがって、こちらのTTC値を適用するに当たって、このTTC値よりも低いばく露量で生じる可能性があるような毒性影響、あるいはデータセットに含まれていなかったようなものを適用対象に含めることができるかについては検討が必要であろうと考えております。

そこで、今後の専門調査会の中で以下の検討を進めてはどうかということで2点ほど提案させていただいております。1点目が、TTC値よりも低いばく露量で生じる可能性がある毒性影響について、2点目が、データセットに含まれていないような物質について、次回以降の調査会の中で御審議いただければと考えてございます。

事務局からは以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から資料3-1と別紙について説明がありました。資料3-1の1ページ目の下のほうに、CramerクラスⅠ、Ⅱ、Ⅲというのが分かれておりまして、これは、Cramerが1978年に出した化学物質の分類で、クラスⅠ、Ⅱ、Ⅲとだんだん数がふえるにしたがって、ある意味では毒性が強い物質群ということです。Munroが1996年、3ページの別紙になりますけれども、こうした物質についても、0.09 mg/person/dayというばく露量以下であれば毒性影響は見られないのではないかとということで、TTC (Threshold of Toxicological Concern) という提案をしているということです。

それに基づいて、今、事務局では、資料3-1の2ページ目の「(2) 食事中濃度への換算」というところで、ヒト1人1日当たり食事摂取量を2 kgとして、Munroが出してきた0.09 mg/person/dayをもとにして食事中濃度を換算すると0.05 mg/kgになりますということです。この値を区分Ⅱと区分Ⅲの間に入れてはどうか。ですから、この値よりも低い食事中濃度になる場合には、遺伝毒性試験だけ、あるいはそれもないような、一般毒性試験を必要としない量と考えて良いのではないかとというのが事務局の提案なわけです。

しかし、Munroの提案にもやはり限界があって、幾つかの物質、2ページ目に書いてありますけれども、(1)のTTC値よりも低いばく露量で生じる可能性のある物質ですとか、データセットに含まれていない物質、こういうものは例外ですと。これについては、今日ではない別な調査会、今後の調査会でどういうふうにするかということを考えてはどうかと。しかし、大部分のものについては、0.05 mg/kg以下の量であれば一般毒性試験を必要としないと考えていいのではないかとというのが、今、事務局から説明があった提案だと思えます。

このことにつきまして、先生方から御意見をいただければと思うところですが、あるいは今の事務局や私からの方の説明で不明な点があれば質問していただければと思

ますが、いかがでしょうか。

食事中のばく露量がふえるにしたがって、毒性試験を段階的にふやしていきましようということで、区分ⅡとⅢの間の値を0.05 mg/kgにしてはどうですかというのが事務局からの提案なわけです。これよりも低い場合、遺伝毒性試験だけが試験項目になってくるわけですけれども、それよりも高い項目になってくると一般毒性試験の一部、あるいはさらに濃度が高い場合ですとフルの一般毒性試験が必要になってくる、そういう組み立てになっております。

那須先生、どうぞ。

○那須専門委員 1つお伺いしたいのですけれども、今の算出根拠は60 kgという大人を根拠にしていますね。これは子供でもみんな当てはまると考えてよろしいでしょうか。

○能美座長 事務局、いかがですか。

○磯崎課長補佐 確かに60 kgは、大人での計算ですので、子供には即座に当てはまらない部分はあるかと思えます。ただし、Munroの算出自体がNOELをもとに計算するなど、かなり保守的に算出された結果になっておりますし、Munroが検討した結果を、この資料の4ページにございますように、いろいろな研究者が検証を行っており、Munroの値を支持する結果が得られております。

また、Munroが検討に用いたデータセットにはさまざまな化学物質が入っておりますけれども、我々の検討対象である器具・容器包装ということでは、例えば4ページ、Feigenbaumの2015では、プラスチック製の食品接触材料を対象にTTC値の検討が行われています。MunroのTTC値としては0.09となっておりますが、プラスチック製食品接触材料を対象とした場合、論文から事務局が換算して算出した数字ではございますが、0.24ということで、プラスチック製食品接触材料に限ればもう少し安全性が高い側の値になっております。Munroの値を採用した場合、体重60 kgをもとに掲載していますので確かに子供というところはあるかと思うのですけれども、かなり保守的に出されたものということと、プラスチック製食品接触材料に限ればもっと安全な側にTTC値があるということ、あと、国際整合といった点を踏まえたと、MunroのTTC値から算出されます0.05というものを採用してはいかがかと考えております。

○那須専門委員 ちょっと古い話になりますがけれども、2000年前後に可塑剤のプラスチック製品からの溶出の問題が話題になったときに、チューブ栄養する生まれたばかりの子供のばく露が非常に高かったというエピソードがあったものですから、ちょっと心配になってお聞きしました。

以上です。

○能美座長 どうぞ。

○磯崎課長補佐 実際に今後、指針に沿って申請され際には、その物質をどういう用途、容器に使うとかいう情報とともに、その物質の毒性情報など、構造式も含めて上がってくるかと思しますので、もし、小児へのばく露が非常に懸念されるような場合には、ばく露推計など様々な点を考慮した上で、小児に対する影響にフォーカスした議論もできるのではないかと思います。一般的に心配のないようなものであれば、この線引きを当てはめて評価するとして、実際、本当に何か懸念のあるターゲット層があるようなものであれば、それはそれに応じて必要な検討を進めていくということに対応してはいかかがかと考えております。

○那須専門委員 ありがとうございます。

○能美座長 ほかにはいかがでしょうか。

小野先生、どうぞ。

○小野専門委員 一応確認ですけれども、今後の議論ということなのかもしれませんが、最後のほうで、例えば神経毒性とか免疫毒性、その辺のTTCよりも低いばく露で生じる可能性が懸念される毒性影響については、今回決める値よりも低いばく露量であっても、もし懸念されるのであれば個別対応でということによろしいですね。

○能美座長 どうぞ。

○磯崎課長補佐 ご指摘の点は、次回御議論いただこうかと思っております。TTC値より低いところで懸念される毒性については、追加の試験をどう要求していくのかなどといった点を次回以降整理して御議論いただこうかと思っております。

2 ページ目の23行目からにありますように、TTC値よりも低いばく露量で生じる可能性がある毒性影響、5 %ileのNOAEL分布で切っておりますので、それ以下に入ってくる物質ということで有機リン系の農薬などがございますので、そういったものにTTC値は対応できない可能性があること示唆されています。そういったところを踏まえて、次回以降、事務局にて対応案を整理して御相談させていただければと思っております。

○能美座長 そうすると、あくまで一般的なレベルとしてこの0.05というのを設定して、だけれども、もちろん例外的にといいますか、より注意しなければいけない物質というのはあるわけで、それはどういう物質があると考えられるかというのは、これからのこの調

査会で決めていきたいと思いますということですね。

あと、書いてあるような金属類ですとか無機化合物のように、このデータセットの中に入っていないような物質については、この濃度、0.05というのは適用できませんということですね。

ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、区分ⅡとⅢの線引きの値として、今、事務局から提案がありましたような食事中の濃度、0.05 mg/kgというものを採用したいと考えます。よろしいですか。

あわせて、適用に当たって注意が必要な毒性影響や物質については、事務局に整理していただいてから次回以降の調査会で審議を進めていきたいと考えます。ありがとうございます。

では、この点については、事務局で今後対応をよろしくお願いいたします。

続いて、今度は区分ⅢとⅣです。より溶出量が大きくなってきて、フルセットの毒性試験を要求しなければいけない区分になるわけですが、その線引き、どこに濃度区分の線を引くかということについて、事務局から提案をしていただきたいと思います。よろしく申し上げます。

○中元器具・容器包装係 お手元の資料3-2をごらんください。こちらの資料で提案させていただきたいこととなりますが、米国や欧州連合での評価の実態を考慮するとともに、生殖・発生毒性及び反復経口毒性に係る科学的知見を参考として、保守的に評価制度を運用する観点から、食事中濃度区分のⅢとⅣの線引きの値を1 mg/kgとしてはどうかと提案させていただきます。

その検討の材料としましては2つの観点があると思っております、まず1点目が、米国、欧州連合での評価の実態、2点目が科学的知見というふうに整理させていただいております。

まず、米国、欧州連合での評価の実態になりますけれども、一般毒性試験の結果（スクリーニングレベル）のものが必須となる区分とフルセットの毒性試験の結果が必須となる区分の線引きの値として、米国では1 mg/kg、欧州連合では5 mg/kgが設定されているという状況です。こちらは、FDA、EFSAはいずれも、科学的な知見を参照したとはしているのですが、あくまで評価制度運用上の実用的な観点からこのような線引きの値を設定したということでございます。つまり、特定の知見を根拠にしてこの線引きをしたわけではないというような状況です。

2点目が科学的知見ということで、事務局が収集した知見を整理しております。生殖発生毒性及び反復経口投与毒性に関して、Ⅲ、Ⅳの線引きの値を検討するに当たって参考となるようなものを調べましたところ、おおむね1 mg/kg以上の範囲にあるということが整理できるかと考えてございます。

詳細は後ろのページになります。

2 ページ目の 6 行目に、米国と欧州連合において参照もしくは考察されている知見を整理させていただいております。まず、欧州連合のほうになります。こちらは1994年の Barlow の文献を参照しております。ヒトに対する発生毒性のあるイソトレチノインと、男性への生殖毒性を示すジブロクロプロパン、こちらの最小影響量はいずれも 0.5 mg/kg bw/day となっておりますけれども、こちらの知見を参照にしているということになります。事務局のほうで、この知見をもとに食事中濃度を換算すると 15 mg/kg となるかと思っております。

2 点目、米国で考察されている文献になります。慢性毒性に関するもので Frawley の 1967 年の文献が参照されております。こちらは 2 年間の慢性毒性試験に関する化学物質 220 物質、食品添加物やら云々と書いてありますけれども、こちらの NOEL を整理したところ、ほとんどの物質の NOEL は食事中濃度換算で 1 mg/kg 以上の範囲に存在したということになってございます。

FDA は、この文献に基づいて、食事中濃度 1 mg/kg 以下の未知の化学物質の多くについては、非発がん毒性を示しにくいという見解を示しているところでございます。

次に、2 点目が事務局で収集した情報になっております。工業化学品を主とする化学物質の TTC 値ということで、発生毒性関係で van Ravenzwaay が 2017 年に出したのになっております。工業化学品を主とする化学物質の発生毒性試験としては、主に OECD TG414 のデータセットを使っておりまして、そこで得られた TTC 値がラットで 100、ウサギで 95 µg/kg bw/day であったと。こちらの値を食事中濃度に換算すると、おおむね 3 mg/kg というものが得られる状況になっております。

最後、3 ページ目は参考情報です。先ほど Cramer 構造分類で I、II、III の 3 つがあるということをお紹介いたしましたけれども、クラス I は最も経口毒性が低いものになります。こちらに関して TTC 値を整理すると表 2 のようになってございまして、おおむね 1~4 mg/kg の範囲にあるということが言えるかと思えます。ただ、こちらは先ほどのデータと比べてかなり物質数が限定的なものでございまして、一定の信頼性を持って 5 %ile 値を出すという観点からいうと、やや不確実性を含んでいる情報であると認識してございます。

以上の知見、海外の評価の実態と科学的知見を考慮した上で、あくまで実用的な観点からになりますけれども、1 mg/kg と設定してはどうかと考えてございます。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から資料 3-2 に基づきまして、区分 III と IV の線引きとして、食事中濃度 1 mg/kg ではどうかという提案がありました。この濃度を超えてくるような場合には、フルセットの毒性試験を要求するという提案だと思います。この点について、先生方から御意見、コメント、質問等がございましたらお受けしたいと思っておりますが、いかがでしょうか。

私のほうから、別紙の 2 ページ目の「(1) 欧州連合：生殖・発生毒性試験」ということ

で、13行目に「15 mg/kg」というのに下線が引いてあるのですけれども、このことと、14行目に欧州連合のほうは5 mg/kgで切っていますよということなのですが、この関係はどのように考えたらよろしいのでしょうか。

○磯崎課長補佐 Barlowの論文では、0.5～5 mg/kgの区分設定の根拠の一つとして、0.5 mg/kg bw/dayという値が記載してありますが、実際に5 mg/kgの線引きとした考察過程といったものはその中には記載されておりました。また、EFSAに、先ほどのMunroの閾値のところの線引きとともに、こちらの線引きの科学的根拠も照会はしてみましたのですけれども、明確にこうだという回答を得ることはできませんでした。先ほど中元が御説明しましたように、実用的な運用上、制度上の観点からの設定ということでしか情報は持ち得ておりません。

○能美座長 欧州のほうは5 mg/kg以上ということで、アメリカのほうが1 mg/kg以上と。今回、事務局から提案されてきたのは1 mg/kgということで、欧州のものよりも、より安全サイドに立ったといえますか、保守的な値が提案されているわけですが、先生方から何か御質問、コメントはございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、区分ⅢとⅣの線引きの値を食事中濃度1 mg/kgとさせていただきたいと思えます。ありがとうございます。

それでは、今、区分ⅡとⅢ、それからⅢとⅣの間の線引きの値を決めさせていただいたわけなのですが、今度は戻って、より低いほう、区分ⅠとⅡの線引きの値についてどうするかということを事務局から提案があるということですので、事務局から説明をお願いします。

○中元器具・容器包装係 お手元の資料3-3をごらんください。こちらの資料で提案させていただきたいこととなりますけれども、区分ⅠとⅡの線引きの値を、発がん物質のTD₅₀（腫瘍発生率が50%となる用量）から外挿的に得た実質安全量の知見等を踏まえ、食事中濃度を0.5 μg/kgとしてはどうかと提案させていただいております。

あわせて、この区分における要求事項についてですけれども、毒性試験の実施を必須とはしないけれども、閾値が存在しないと想定される遺伝毒性発がん性に関しては考慮が必要であると考えられます。そこで、米国の規制実態も踏まえて、遺伝毒性や発がん性に関する利用可能な情報、こちらは毒性試験の結果を用いることも可能としておりますが、こちらに基づく考察を求めることとしてはどうかと提案させていただいております。

こちらの提案に至りました検討材料としましては2つの観点ということで、1点目が米国のもの、2点目が日本国内における農薬のものとなっております。まず、米国の食品接触物質の規制の適用外、こちらはThreshold of RegulationということでTORと略称されていますが、こちらの水準から確認したいと思えます。

規制の実態になりますけれども、米国FDAは、TORの水準として0.5 ppb ($\mu\text{g}/\text{kg}$)、こちらは1.5 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ に相当するものになっていますが、こちらを設定して、TOR水準以下の場合には食品添加物の規制の適用除外を受けられるとしています。

また、添加物と異なっておりますが、食品接触物質に関するFCN制度におきましても同水準の考え方を採用しております、申請者が米国FDAに届出書を提出するに際して必要となる毒性試験等を定めた区分として、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ といった区分を設定してございます。あわせて、こちらの区分では毒性試験の実施を必須とはしないものの、潜在的発がん性に関する利用可能な情報、発がん性試験、遺伝毒性試験、既知の変異原性物質または発がん物質との構造の類似性に関する情報に基づく考察の提出を要求しているという状況です。

0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ という数値の設定の根拠になりますけれども、発がん物質343物質の TD_{50} を外挿して得た実質安全量(発がんリスクが 10^{-6} または 10^{-5} となる用量)の知見を考慮した上で、公衆衛生の保護を確実なものとする観点から設定をしたという経緯になってございます。

知見の詳細につきましては、3 ページ目の別紙のとおりになっておりまして、参照されているのが1990年のMunroのものになっております。こちらは先ほど申しましたとおり、発がん物質の実質安全量を外挿的に出して、その分布を用いてTORの水準を検討するという形になってございます。

12行目になりますけれども、仮にこの水準として1 ppbを設定した場合、新規の化学物質のうち発がんリスクが 10^{-6} を超えない物質の割合を検討しますと、新規の物質の全てが発がん物質だとすると55 %、10 %が発がん物質だとすると95 %であると推定。また、先ほどは 10^{-6} のリスクでしたけれども、 10^{-5} のリスクの場合は、新規の化学物質の20 %が発がん物質だったとしても95 %を超えるという推定をしております。こちらの検討結果から、MunroはTORの水準として1 ppbは妥当かもしれないというような考察をしております。

その後、FDAは、こちらの知見を用いて、1 はわかるけれども、もっと保守的な観点から規制をするべきなのではないかということで、その半分の値である0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を提案しました。その設定に当たっては、非発がん毒性のエンドポイントと発がん毒性のエンドポイントの2つの観点から検討し、いずれも十分マージンがとれていて、発がん毒性のエンドポイントについては保守的なものと規制的なもののバランスがちゃんととれていることも検討した上で、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を採用するに至ったという経緯になっています。

2 ページ目に戻りたいと思います。以上がFDAのものになります。

次は、国内の残留農薬の一律規準に関するものになります。規制の実態としましては、食品衛生法の第11条第3項の中で規定されている「人の健康を損なうおそれのない量」として一律基準0.01 ppmを設定しています。こちらの一律規準は、国内外において、一般にその使用に先立ち毒性等の評価を経ていることを前提に、基本的に当該農薬等の使用が認められていない農作物等に残留する場合に適用されるものになっておりまして、何らかの形で毒性評価がなされているものに関して適用されているというものです。

その設定根拠の詳細は記載のとおりになっておりますけれども、要点としましては、許容

されるべく露量の閾値として1.5 µg/person/dayを採用し、これを許容量の目安にしています。なお、これは食事中濃度で0.5 ppbに相当する数値でもあります。以上、米国も国内も根拠とするところの数値は同じであるという状況になってございます。

なお、「3. 備考」として整理させていただいているものがございます。今後の検討課題になるかと思えますけれども、第18条第3項の「人の健康を損なうおそれのない量」は、食品に接触しない部分に使用される物質について適用されるものですが、法定諮問事項になっていますので、今後食品安全委員会の評価依頼が来ることが想定されます。しかし、現段階では詳細がつかみづらかではないという状況ですので、厚生労働省の諮問内容を踏まえて別途検討が必要になると考えております。

検討に際しましては、こちらで設定しようと考えています区分Ⅰ、区分Ⅱの線引きの値と、区分Ⅰでの要求事項を考慮の上、検討することとしてはどうかと考えてございます。

事務局からの提案は以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から資料3-3に基づきまして、食事中濃度区分ⅠとⅡのボーダーラインをどこにするかということで、0.5 µg/kgとしてはどうかという提案がなされました。その根拠としては、米国における規制値が同じく0.5 µg/kgであるという点と、国内における残留農薬の一律規準というものが提案されているわけです。この値よりも食事中濃度が低い場合には、基本的には毒性試験は遺伝毒性試験も含めて必須とはしないということです。しかし、資料3-3の1ページの表の下のところにも米印がついていますけれども、「毒性試験の実施を必須とはしないが、遺伝毒性や発がん性に関して、利用可能な情報に基づく考察の提出を求める」ということで、濃度が低ければ何でも使って結構ですというわけではなくて、その物質に遺伝毒性の懸念がないことを何らかの形で示してくださいという附帯事項がついているということでもあります。

この点につきまして、区分ⅠとⅡの境目の値として、食事中濃度0.5 µg/kgとしてはどうですかという事務局からの提案、先生方から質問、コメント等があればいただきたいと思えますけれども、いかがでしょうか。

きょう最初に見た資料2ですと、別紙というのが裏側についていまして、アメリカと欧州の食事中濃度区分があって、別表1のアメリカのほうは、0.5 µg/kg未満については遺伝毒性試験も必須とはしないという形になっていますが、欧州のほうは、試験を必須としない区分は設けていないということです。ですので、その点については米国と欧州とでは違いがあるけれども、今回、事務局から提案されてきましたのは、米国型の区分としてはどうでしょうかということでもあります。何か質問、御意見はいかがでしょうか。

それと、ただいま事務局から説明いただいた資料3-3の2ページ目に「3. 備考」というのがあって、法令の言葉ですので難しいのでありますけれども、食品に接触しない部分に使用される物質についてはどのようにするかということについては、この後、総則の

ところでも議論いたしますし、また、事務局のほうでこうしたものについてどのように考えていくのか提案をしてもらおうということで、今回ではなく、次回以降に審議を進めたいという事務局からの提案であります。この点も含めて、何か御意見、御質問があればと思うのですけれども、いかがでしょうか。

どうぞ。

○曾根専門委員 欧州の0.05 mg/kg未満の遺伝毒性試験というところなのですけれども、これは0.05 mg/kg未満のものは全て遺伝毒性試験をやるという意味で理解していいのでしょうか。そうしますと、溶出の検出限界以下のものでも遺伝毒性試験は必ず全て実施するという理解でいいのでしょうか。

○能美座長 事務局、いかがですか。

○磯崎課長補佐 欧州に関しましては、先ほど座長からも御説明いただいた資料2の2ページ目の下が欧州での食事濃度区分の設定でございますが、一番下のラインが0.05 mg/kgということで、この線しか設定されておられませんので、幾ら溶出量が低くても欧州の場合は基本、遺伝毒性試験の実施を求めているという形になっております。

○能美座長 よろしいですか。

○曾根専門委員 はい。

○能美座長 ほかに何か。

小野先生、どうぞ。

○小野専門委員 区分の設定値自体には特にコメントはないのですけれども、ちょっと質問なのですが、この値はどれくらい厳密に運用できるものなのですか。食事中濃度換算値となっていますが、要するに、溶出量を測定して、そこから換算値を持ってきたときに、0.05未満とか0.05以上と書いていますけれども、その測定値はどれぐらいの幅というか信頼性があるのですか。

○能美座長 六鹿先生。

○六鹿専門委員 当然それは対象物質がどれぐらい分析装置に対して感度があるかということにもなりますし、こういった高感度な分析装置を使うかということにもなると思います。ですから、どうしても0.5 µg/kg?で抑えたいというのであれば、そういう場合は定量

下限ではなくて、もっと高度な分析装置を使って定量していただくことになりますので、必要に応じて、必要な装置を使って、必要な値を出すということになるかと思えます。

○小野専門委員 分析法にちょっとディペンドするということですね。

○六鹿専門委員 そうですね。物質と分析法の両方に相関してくるということです。

○小野専門委員 わかりました。

○能美座長 ほかにはいかがでしょうか。

曾根先生、どうぞ。

○曾根専門委員 もう一点、済みません。先ほどの点で、国内の容器包装の材料はほとんどが国内生産というか、欧州からの輸入のものはどのぐらいの割合を占めているのでしょうか。

○六鹿専門委員 原料いわゆる添加剤というか、物質レベルのことでしょうか。

○曾根専門委員 現実に100 %欧州連合からの輸入だとすると、0.5 µg/kg未満でそこを切ったとしても、それ以下のものに関する遺伝毒性情報は必ずついてくるという解釈でいいのでしょうか。

○六鹿専門委員 そういうわけではないと思いますけれども、ただ、使われる物質というのは、ほぼ欧米と共通しているものが多いこともありますので、割合的にはわからないですけれども、大部分は欧米と共通していると考えていいかと思えます。

ただ、どこでつくっているか、輸入しているかどうかということに関しましては、私も具体的なことは存じ上げないですけれども、国内メーカーさんのものを使われているケースが多いのではないかと思います。

○能美座長 ほかにはいかがですか。よろしいですか。

それでは、区分ⅠとⅡの線引きの値として、食事中濃度0.5 µg/kgを採用して、区分Ⅰでは遺伝毒性、発がんに関する利用可能な情報に基づく考察を求めるというふうにさせていただきたいと思えますので、輸入品であれば、そちらに遺伝毒性試験の結果があれば、それをこちらに出していただいとすることも可能だということですね。わざわざ自分でもう一度やらなくてもよろしいということ。

あわせまして、先ほどちょっと説明しましたが、資料3-3の2ページ目にある備考の

「人の健康を損なうおそれのない量」というものについては、事務局のほうで整理していただき、次回以降で審議を進めるというふうにさせていただきたいと思っております。この点については、事務局のほうで対応をよろしくお願いいたします。

ということで、ここまでで食事中濃度区分Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅲという区分をどこで区別していくかという線引きの検討の値を先生方に検討していただき、結論を出していったわけですけれども、各区分では毒性試験を要求していますので、次に、毒性試験の詳細について検討を進めてまいりたいと思っております。毒性試験等に用いる動物種について、事務局から提案があるということですので、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○中元器具・容器包装係 お手元の資料3-4をごらんください。こちらの資料で提案させていただきたいことですが、動物試験に係る各種の規定を考慮した上で、毒性試験等に用いる動物種等を「3. 対応案」のとおり定めてはどうかということに記載してございます。

3ページの19行目の基本的な考え方のところをまずごらんいただきたいと思っております。各種規定と申し上げましたけれども、その詳細としましては、IPCS EHC240、そして国外（米国、欧州連合）の規定、あと国内の他の化学物質（農薬、添加物）の規定を考慮して、食品用器具・容器包装の評価の際に要求する毒性試験等の動物種などを定めてはどうかということで、基本方針としてはこのようなことを提案させていただいております。それゆえ各種の規定を、順を追って確認していきたいと考えております。

まず、1ページ目の9行目に戻ります。こちらがIPCS EHC240の規定になってございます。こちらでは毒性試験に使用する動物種及びその理由、関連する試験方法としてOECDガイドラインに記載しています。詳細は表1のように整理されています。なお、体内動態試験に用いる動物種の規定は特にございませんでした。

表1の中で特に注目していただきたいと思っておりますのは、発生毒性試験のところ、こちらには注釈をつけてございます。発生毒性試験は、げっ歯類1種及び非げっ歯類1種の2種という規定にはなってございますけれども、先に用いた動物での試験結果から発生毒性が観察された場合は、それだけでも十分な信頼性があるものとして評価し得るという規定がなされておりまして、必ずしも2種を必須としているわけではないという記載になってございます。

次のページをごらんください。欧州と米国のそれぞれの規定として、FDAガイダンスとEFSAガイダンスの規定を整理したものになっております。こちらの動物種については、表2のように、食事中濃度の区分別に記載されております。ごらんいただきますとわかりますとおり、両者はかなりの程度、整合していないという状況になっております。概してEFSAのガイダンスのほうが、FDAのガイダンスよりも動物種が少ないということになっております。EFSAに経緯を個別に聞いてみたところ、欧州連合として、例えば動物愛護の観点等からそもそも使用動物を減らす方針があるということと、おのおの知見があるような動物種

2種での実施が不要となるケースもあるといったところも考慮し、この規定は必要最小限の要求事項としているようです。ゆえに、専門家の判断により追加試験を求める場合もあるというような状況でして、あくまで最低限としてこうなのだと、そういったものとして認識していただければと思います。

こちらの中で特に確認をしていきたいところなのですが、FDAの規定によりまずと注釈の3になりますが、慢性毒性試験として慢性毒性／発がん性併合試験をげっ歯類1種について実施した場合は、発がん性試験のげっ歯類1種の試験を省略可能という規定がなされています。

次のページをごらんください。次は国内の他の化学物質、農薬と添加物の評価に関する規定となっております。こちらの規定も表に整理しているとおりでありますが、農薬の規定のところだけ特殊なところがございまして、慢性毒性試験の非げっ歯類、イヌ1種の省略が可能である、そういった旨の規定があるという状況になっています。ただ、注釈の2につけておりますけれども、イヌ慢性毒性試験が必要であると考えられる場合に該当するのであれば、イヌ1種の試験も実施せよということが記載されています。

以上、それぞれの規定を確認しましたが、ばらばらとしていましたので、最後のページをごらんいただきたいと思います。こちらの表にそれぞれ先ほど御確認いただきましたIPCS、FDA、EFSA、農薬、添加物のそれぞれの動物種を整理しております。おおむねIPCSと農薬、添加物はかなりの程度整合、FDAのガイドラインの1 mg/kgのものもかなりの程度整合しております。EFSAだけがかなり浮いているという状況になっています。

これらのことを考慮して、この表の左の対応案のところ、区分Ⅲ、区分Ⅳ、このように動物種を定めてはどうかということで提案をさせていただいております。

4ページがそれぞれの試験に関する各論になっておりまして、動物種と試験方法の例を具体的に記載してございます。具体的な動物種は、基本的にはOECDガイドラインに基づいてこのように記載しておりますが、体内動態に関しましては、国内の添加物の規定に準拠するという形になっています。

詳細は記載のとおりですが、特に御注意いただきたいと考えておりますのは、まず、12行目の発生毒性試験ですけれども、こちらは試験に用いる2種の動物のうち、先に用いた動物の試験結果において発生毒性が観察された場合は当該結果のみに基づく評価も可能とすると記載しています。こちらはIPCSの規定に基づいた記載ぶりになっています。

2点目が慢性毒性試験でして、こちらは農薬でイヌの省略ができるということがありましたので、それと同等のことを記載しています。

発がん性試験に関しましては、もしも慢性毒性／発がん性併合試験をげっ歯類1種について実施した場合は、当該試験結果及びげっ歯類1種の発がん性試験の結果に基づく評価も可能ということで、省略することができるということを書いております。

最後、体内動態ですけれども、こちらはげっ歯類1種（通常、ラット）及び非げっ歯類1種（通常、イヌ）が望ましいものの、ヒトへの外挿性を考慮の上、動物種1種を用いた

試験結果に基づく評価も可能とすると記載しております。

事務局からの提案は以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から資料3-4に基づきまして、毒性試験、体内動態、それに用いる動物種などについて説明がありました。これらについて先生方から御意見をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

資料3-4の最後のページに横長の表があって、その左端が対応案となっておりますが、これが今、事務局から提案のあったものです。右側のほうが、IPCSですとかFDA、EFSAなどのガイドラインではどのような動物種が使われているかということです。

事務局から出されました対応案も2つに分かれていまして、先ほど線引きの値を決めていただいた区分Ⅲについては、亜慢性毒性試験が必須であると、区分Ⅳについてはフルセットの毒性試験が必須で、それぞれにはこうした動物種を使ってくださいというのが対応案であります。この点について、先生方、質問ですとか御意見があればいただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

どうぞ。

○中江専門委員 もっと早くに気がつくべきであったことなので、今さらのことになってしまって申しわけないですけれども、区分Ⅲの場合、体内動態試験も要らないのですか。それがなくても大丈夫ですか。というのは、亜慢性毒性試験があったとしても、体内動態が全くわかっていなければ、例えばマウスでやりました、あるいはイヌでやりましたといったって、それがヒトに外挿できるのかどうかはわかりません。そういうのは要求しなくていいのかということが聞きたいですが。

○能美座長 いかがですか。どうぞ。

○磯崎課長補佐 区分Ⅲ、区分Ⅳの試験項目の設定に当たりましては、先ほど御議論いただいたような形で欧米の状況を踏まえて提案させていただいており、体内動態は基本、求めないという形になっております。ただし、今後、御議論いただく予定としておりますTTCの考え方が適用できないものの例として、蓄積性に関しては別途の取り扱いが必要なものということで、次回以降、御議論をお願いしたいと思っております。蓄積性の観点からの検討が必要なのは、区分Ⅲに限らず区分ⅠもⅡもですが、蓄積性を見るという意味で体内動態試験の要求をどうするかというところを次回以降、あくまで例外物質での取り扱いとなりますけれども、事務局で整理をして御提案させていただこうかと思っております。

○中江専門委員 これまでにお聞きしていた話、あるいは打ち合わせ等において、今の蓄

積性の話が出てきていたので、私もそうかなと思って、ずっと流してしまっていて、今ふと気がついたのですけれども、そもそも先ほどの欧米等の情報でこうして、ああしてと区分を決めていったときに、実は体内動態の話も蓄積性以外に一切していない。蓄積性があるものについてはどうしようという議論というか、打ち合わせはあったけれども、いわゆるADMEがわかっていなくていいよね的な話を実は全然していない。資料3にもそれは全く出てきていないですね。私自身も今気がついたので、それは申しわけなかったのですけれども、それでいいのかという区分Ⅲに関してはちょっと疑問があります。ほかの試験を免除というのはわかります。それは今、御説明があった3-2でしたか。その議論は今までもしてきたし、きょうの御説明でもあったので、皆さん、私を含めてそれに関しては御同意だったと思うのですけれども、体内動態試験がないことに関しては何の議論もしてなくて、私も何度も申し上げているように気がつかなくて申しわけなかったのですが、そこは議論する必要があるのではないかと思います。

それからもう一つ、これは多分、各論の議論もしくは評価書そのものの議論になるのの後にしようと思っていたのですが、今、こういう話になったので。例えば区分Ⅰ、区分Ⅱというものに関して、区分Ⅰが特にそうなのだけれども、遺伝毒性試験はしなくてもいいけれども、遺伝毒性及び発がん性については情報を下さい的なことでしたが、その情報は遺伝毒性と発がん性についてだけでいいのかと。あるいは区分Ⅱに関して、一般毒性の情報も何も要求しないのか。遺伝毒性は試験も要求するけれども、発がん性試験は要らない。けれども、発がん性に関しては考察しろというわけですね。では、遺伝毒性あるいは発がん性以外の毒性に関しては情報を求めるのか、求めないのかという議論もしてこなかったですね。

区分Ⅲでも同じですよ。遺伝毒性でも発がん性と、それから区分Ⅲの場合は90日があるわけですが、それ以外の亜慢性を超える毒性や生殖発生毒性などに関する情報は一切求めないのか、あるいは求めるのか。試験をする、しないは議論してきましたが、何の情報を求めるか、求めないかの議論はしてきていないですよ。ですので、先ほどの区分Ⅲで体内動態をしないでいいのですかという話と今の話とは、今、ここで議論することなのかどうなのか、ちょっと私もわかりませんが、考えていただきたいです。

○能美座長 その点、どうでしょうか。きょう事務局から配っていただいた資料2の別紙でアメリカだとかヨーロッパはどのようにしているかという表があります。別表1がアメリカで、別表2がヨーロッパですが、アメリカのほうだと、左から3つ目については遺伝毒性と亜慢性毒性試験をやってくださいと。あと、ヨーロッパのほうも、真ん中のカラムのところは遺伝毒性と亜慢性毒性試験をやって、体内動態は両方ともやっていないということなのですね。海外がやっていないから日本もやらなくていいのだという議論ではないと思うのですけれども、何か毒性の先生方、あるいは代謝の先生方、今の中江先生の御発言も含めて、必ずしもそういうものが必要ではないのか。何かコメントがあれば聞かせて

いただきたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。
どうぞ。

○松永専門委員 今、どこに書いてあったかわからないのですけれども、今回議論していた数値は、ある程度代謝が予測できて、代謝されることを前提としての値であって、排泄が非常に難しいとか、蓄積性が予測されるようなポリクロールな化合物については別件で検討すると理解していたのですけれども、そういうことでよろしいですか。

○磯崎課長補佐 区分Ⅱと区分Ⅲの線引きの値に関しては、Munroが設定した閾値をベースに御議論いただいたところですが、Munroは物質をCramerクラスのⅠからⅢに分類をしてそれぞれのクラスの閾値を設定しており、このうち、今回はCramerクラスのⅢの閾値をもとに線引きを設定しようとしております。

資料3-1の1ページ目の注釈をごらんいただければと思いますが、一応、クラスⅠに関しては、「単純な化学構造を有し、効率のよい代謝経路があり、経口毒性が低いことが示唆される物質」が分類されていますが、クラスⅢに関しては、そういったものではない物質というようなところの値になっているかと思えます。

そういう意味で、クラスⅢの閾値に関しては、必ずしも代謝されることを前提とした値というところではないのかなと思えます。

なお、Munroでは、非発がんのエンドポイントに基づいて出されたNOAELをベースに閾値を設定していますが、そういったMunroによる算出過程も踏まえた上で、区分Ⅱ以下について、代謝の毒性試験の結果がないと判断できないものか否か、先生方の御意見等をお伺いできればと思います。

○能美座長 ほかの先生方、いかがですか。
横井先生、どうぞ。

○横井専門委員 資料3-1のエクスキューズで1番、2番、MunroでTTCよりも低いばく露量で生ずる可能性のある毒性影響については別途検討するという5%ile以下の物質については別途という、エクスキューズかエクセプションかわからないですが、そこに何が入ってくるかで各論的なことで、先ほどの中江先生の議論とも重なるのですけれども、log Pも何も全くなしで全部スルーで通してしまうのかというのがそのあたりは心配で、どういう物質がどこへ入ってくるかというのが具体的にわからないので、こういう曖昧な議論をしても余り具体的に始まらないのではないかなという気がしますけれども、それをいつ議論するのかなど。

もう一つ、今の最後のまとめの表でございますけれども、体内動態が区分Ⅳでげっ歯類1、非げっ歯類1はいいのですが、ただし書きで、どちらか1種でもいいというような、

ヒトの外挿性を考慮した上でどちらか1種でもいいというのが最も甘い状況になっていますけれども、ヒトへの外挿性が考慮できるのであれば、もともとこんな試験は要らないのです。これはどういう意図で書いているのか、サイエンス的にわからないのですが、運用の仕方によっては非常に危険な気がするのですけれども、いかがでしょうか。

○能美座長 事務局のほうで、いかがですか。

○磯崎課長補佐 こちらの体内動態に関しては、次回以降、御議論いただこうと思っておりました蓄積性のところとも連動してくるかと思っております。ただし書きについては、2種を求めるのは厳し過ぎるのではないかというのもありまして、書き方が適切ではないのかもしれないですが、このようなただし書きを入れました。

なお、OECDのガイドラインでは、ほかの試験のように特に動物種を推奨する形にはなっておりません。体内動態以外のその他の毒性試験で使用した動物種を踏まえて体内毒性試験の動物を選択するべきであると。通常、ラットが多く毒性試験で用いられているので、ラットを用いるといったような書き方がなされていまして、明確に1種とかそういう書き方はされておられません。

蓄積性のところで体内動態の関係をどうするかという議論は必要になってくるかと思えますので、そこともあわせてまた次回、体内動態試験の部分の具体的な書きぶりについては御相談させていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○横井専門委員 げっ歯類のラットはわかるのですけれども、非げっ歯類をやることの意味が大きくて、そこで大きな種差が存在する場合、疑われる場合が多いですので、どちらか1種でもいいという考え方自体を少し検討するべきではないかと思えます。

○能美座長 ここをどういうふうにしていくかは、事務局のほうで少し考えていただくというのも一つかと思えます。あと、区分Ⅲのときに必ずしも体内動態試験は求められていないということですが、必ずしも全部、この試験をやらなくてもいいですよということではなくて、先ほど資料3-1で今後の検討課題というのがあって、その中でTTC値よりも低いばく露量で生じる可能性のある毒性物質影響の中に体内蓄積性というのがありますから、やはり蓄積性あるいは代謝の面で何か懸念があるような場合には、別途それについては資料を提出していただく形になるのではないかと思います。それについては今回ではなくて、次回以降の調査会でもう少し詳しく議論したいという事務局からの提案でしたので、その点については、きょうの議論を含めて次の、あるいはもう少し先の調査会の際に、実際はどのような物質についてどういうことをやるのだということは、事務局のほうで詰めていただければと思います。

それから、今、横井先生から提案のありました、本当に動物種1つだけでいいのでしょ

うかということについても、少し考えていただければと思うところです。

どうぞ。

○小野専門委員 動態の話もそうですし、毒性試験のげっ歯類、非げっ歯類の部分もそうなのですけれども、これはどういう流れで評価をしていくかにもよるのですが、例えばEFSAの場合は最低限のところだけに丸がついていて、ほかは絶対にやらなくていいというよりも、必要ならやってくださいという形ですね。日本とかアメリカの場合は、フルでやった場合に丸がついているわけですが、これは全部がいつでも必要ということなのか。というのは、例えば動態も、げっ歯類と非げっ歯類の毒性試験が先にあった場合に、すごい高用量まで何も起きていないのに、はっきり言って、体内動態なんか見る必要はないですね。だから、どんな毒性が出ているとか、そういうのにあわせて必要な部分、もっとここはやったほうがいいのかは変わってくるのではないかと思うのです。そういう運用ができるのかどうかというのがどうなのかなと。

農薬とかとは違って、農薬とかは基本は毒性物質ですから、片っ端からやっていないといけないという部分があると思うのですけれども、基本そんなに毒性が強いものは余らないと思うのです。でも、もしかしたらたまにあるかもしれないしという中で、どういう運用をしていくかというのは、その辺も含めて事務局に考えていただければと思います。

○能美座長 どうぞ。

○磯崎課長補佐 各区分の動物試験のデータに関しては、資料3-4の4ページ目にございますように、いずれも「原則として」というような書き方をさせていただいております。アメリカでは日本と同じように複数種求めるようなガイドラインになっていますが、アメリカFDAに実際、この2種類なら2種類出さないと申請自体受け付けないのかという話も聞いてみましたところ、必ずしも受け付けないというわけではなく、1種で出されてくれば受け付けることもあると。それで不足するのであれば2種やってくださいというような運用で、あくまでFDAも原則としてとのことでしたので、こちらも「原則として」という書き方にしております。

ですから、もし1種で申請され調査会で議論した結果、不足であれば、追加の種を求めることもできますし、今、先生がおっしゃっていただいたように、例えば90日試験のデータを見て、これは体内動態も見ておかないとまずいというような見解であれば、そこは追加の試験を求めていけると考えております。

申請のときに、基本的に出していただくミニマムというところを視野に入れつつこちらを書いておりますので、体内動態の試験に関しても、もちろん区分ⅡやⅠやⅢというところで、追加が必要であれば求められるということは指針の中にも書ければなと思っております。

○能美座長 そうした点、指針の中にどのように含めていくかという点も、これから総則のほうを議論していくわけですが、その中にどういう点を書いていくかということも、この調査会の中で検討していければと思っています。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 先ほど申し上げた、どの試験を要求するかということと、どの情報を要求するかということは違う問題なので、特に試験を要求しない場合にどこまでの情報を求めるのかというのは別途御検討ください。

もう一つ、これは田中先生にお聞きしたほうがいいかもしれないけれども、私はよくわからないので。資料3-4の5ページの表ですが、発生毒性試験のところ※1がついていて、脚注を見ると、先に用いた動物の試験結果において観察されたらそれだけでもいいですよ的なことが書いてあります。これは、定性的に発生毒性がありますよということがわかればもう一種は要らないという意味なのか、どれどれどういう発生毒性が1種で見つかったらもう一種やらなくてもいいという意味なのか、どちらでしょうか。

どちらでしょうかというか、あるいはそういうやり方で、つまり定性的だとおっしゃるのなら、それでいいのですかというのが追加の質問ですね。

○能美座長 それは田中先生ではなくて事務局のほうに。

○中江専門委員 別にどちらでも。

○中元器具・容器包装係 あくまでIPCSの規定ということで記載させていただいているものでして、規定の中で定性的なのかどうなのかということについて、具体的な記載はないという状況になっております。あくまで発生毒性試験の動物種の選び方としては、2種が書かれてあるのは、理由として、より信頼性の高い結果が得られるということで2種ということの規定をしまして、確かにそう考えると2つあったほうがいいのではないかといいところはあるところですけれども、IPCSの中では、先に出てきたもののほうだけでも十分信頼性のあるものとして取り扱うとされているところです。

○中江専門委員 IPCSがどうであるとかそんなことはどうでもいいのであって（どうでもよくはないでしょうけれども）、事務局としてどうお考えなのかというのをお聞きしているのです。それと、別に私は2種絶対やりなさいと言っているわけじゃなく、労力的にも、動物福祉の点からも、1種省けるなら省いたほうがいいわけです。だけれども、その省き方が科学的に妥当でなければいけないのです。私の質問は、ここで言っているのが、定性的に何か見つかったらそれでもう一種が要らないのか、あるいは具体的にこれとこれとこ

れが見つかったらもう一種が要りませんという、そこまで考えて御提案になっているのかどうかということと、そしてそれが妥当ですかという2点です。

○磯崎課長補佐 そちらに関しましては、今、中元が御説明いたしましたように、IPCSの規定に倣って記載したというところで、先生が御質問の根拠というか考え方といったところまで整理した上で今回御提案したものではありません。

○能美座長 実際に区分ⅢとかⅣの物質が出てきた場合に、事務局のほうにどういう資料を出してもらおうかという具体案というのでしょうか。今回出していただいたのは、原則こういうのはいかがでしょうかということだと思えるのですけれども、実際にフルセットのデータを持ってこなければ、それは受け付けませんよということなのか、それとも該当するようなものを順次出していただいて、さらに必要だったら追加してやっていくというものなのか、そこら辺も含めて事務局のほうで考え方をもう少し練っていただければと思うところです。そういう形でよろしいでしょうか。

この後、時間を割いて総則のところを検討したいと思うのですけれども、その中で先ほどの区分ⅠとかⅡ、Ⅲ、Ⅳの物質について、それをどのように考えたらいいかという考え方の指針が示されているのです。全てそれがすっきりまとまるかどうかわかりませんが、これから総則について議論を進めていければと思いますので、事務局のほうから評価指針について説明をお願いしたいと思います。

○中元器具・容器包装係 それでは、お手元の資料、戻りまして、資料1の評価指針の案をごらんください。こちらは前回御審議いただいたものから主に2つの観点で修正を入れています。1点目は、前回、先生方から御指摘をいただいた点。2点目は、ただいま御審議いただきました点です。修正の概要といたしましては、総則の内容を修正し、各論を新たに追記するという事になってございます。これらについて具体的に御説明いたします。

めくっていただきまして、まず目次案になりますけれども、前回からの修正点としましては、第二章「各論」のところ、それぞれ第1から第4までを追加で記載しているという状況でございます。簡便に修正点について御説明いたします。

まず、総則の2ページになりますけれども、対象物質として、器具・容器包装と食品が接触するというところに関して、前回の調査会で、中江委員、小野委員、六鹿委員よりそれぞれコメントをいただいておりますが、これらに関しましては、現時点では対応を保留したいと考えております。と申しますのは、食品接触層と食品非接触層に関する検討の後に対応してはどうかと考えているところでございます。

次に、3ページの食事中濃度区分の判断になりますが、こちらは新しく、今回御提案させていただきました区分Ⅰ、区分Ⅱ、区分Ⅲ、区分Ⅳといったものを追記することにしておりまして、詳細については、第二章の「各論」を参照しております。

次に4ページになります。毒性の規準となる出発点の決定ということで、13行目から16行目に関して中江委員よりコメントをいただいております。こちらは「原則として」と書いていないけれども、最高用量で毒性影響がない場合は認めないということかということに関しまして、この対応として、「原則として」と追記しています。

次は5ページになります。不確実係数に関しまして、15行目から16行目、動物実験の亜慢性試験に関して、不確実係数をもともと10と記載しておりました。こちらに関して中江委員より、ほかのところでは1～10と書いてあるけれども、亜慢性毒性の不確実係数は10に固定するのかというコメントをいただいております。こちらに関しましては、1～10にしてはどうかと考えています。その理由が、亜慢性毒性試験のデータを用いる場合は、19行目にあります情報が不十分な場合に概念上包摂されると考えております。この場合、追加の不確実係数は1～10であると。そして、本指針では、亜慢性毒性試験の結果に基づいて参照用量を設定するという場合がありますので、亜慢性毒性試験の扱いを明示的に示すという観点から、bを特出しして記載することにしてございます。

次が6ページ目になります。グループADI/TDIの設定に関するものでして、構造活性相関に関して横井委員よりコメントをいただきました。広く捉えれば、どんな物質にも構造活性相関があると言ってしまうので、考え方を整理したほうがよいということでして、対応としましては、構造活性相関の有無より、加算的な生理的・毒性作用が生じ得ることが重要であると考えられますので、構造活性相関に関する記載は削除しました。

また、グループ設定の要否は、構造の類似性も考慮した検討が想定されるということから、その旨を追記するというので、「構造の類似性も考慮した上で」というのをつけてございます。

その次が23行目の遺伝子改変動物に関するところですが、こちらは能美座長と那須委員からそれぞれコメントをいただいておりますが、現時点では対応保留ということで考えております。こちらは遺伝毒性試験に関する検討の後、対応予定と考えています。

次が8ページ目、リスク判定に関するところで、総則の主な修正点はまさにこのあたりに集中してございます。と申し上げますのも、食事中濃度の区分によって要求する試験項目が異なりますので、それぞれ書き分けが必要だろうということで、書き分けをするという観点から修正を入れています。概要のところには、まず、区分Ⅰ、区分Ⅱの場合は、原則として遺伝毒性試験の結果に基づきリスク判定を行う。対象物質の区分がⅢ、Ⅳの場合は、ばく露量の推定結果と参照用量とを比較して、対象物質の摂取による対象ヒト集団における健康へのリスクの程度を推定するというのを考えております。

まず、リスク判定の考え方の原則として1番と2番の場合を考えておりますが、「遺伝毒性物質と評価された対象物質の扱い」というのを新設しています。こちらは前回、調査会の中で能美委員からコメントいただきました、遺伝毒性試験しかされていない、発がん性があるかどうか不明の物質の扱いはどうするのかというコメントを受けて新設しております。その対応としましては、以下の(a)(b)としております。こちらの要点としまし

ては、遺伝毒性試験の結果が陽性であり、発がん性の懸念が払拭されていない場合は、遺伝毒性発がん物質と同様の扱いを想定するとしています。

(a) は記載のとおりでございまして、原材料として意図的に使用された物質については、原則としてその使用を許容するべきではない。しかしながら、ただし書きとして2点入れておきまして、発がん性の懸念がないことを示す知見や、あるいは当該器具・容器包装において想定された使用条件下で食品に移行しないことを示す知見等がある場合は、当該知見の科学的合理性を検討し、総合的に判断するというようなことを記載しています。

これに関連しまして、前回、中江委員より、「原則として」というのは、例外は当然あるという考え方によっているので、ただし書きは必要なのかというコメントをいただいております。

次のページになりますけれども、こちらの対応案ということにして、評価の公平性・透明性向上の観点から、リスク判定の考え方の詳細を明示することは特に重要だと考えられること。あと、食事濃度区分がⅠ、Ⅱの場合と、後ほど確認しますけれども、区分Ⅲの場合の遺伝毒性物質のただし書きには書き分けがあるということを検討して記述を残すことにしたいと思っております。なお、食事中濃度区分がⅣの場合は、遺伝毒性発がん物質になりますけれども、こちらはただし書きの例示が該当しないので、記述を削除という対応をしております。また、単純に遺伝毒性物質と評価されたものの中で、非意図的に含まれる物質に関しましては実質的に安全だと考える量等の考え方を踏まえて、総合的に評価するというように記載しています。

食事中濃度区分Ⅰ、Ⅱの中で遺伝毒性物質と評価されなかった対象物質の扱いとしましては、区分Ⅱの上限値以下の水準であれば、あくまでその範囲の中であれば、ですけれども、一般に健康へのリスクの程度は十分低いと推定すると記載しています。

次が、食事中濃度区分がⅢの場合のものになります。遺伝毒性物質と評価された対象物質の扱いにつきましては、先ほどのものとほぼ同様のことを記載していますが、(a) のところだけ少し記載の違いがありまして、ただし書きに違いがあります。先ほどは発がん性の懸念と食品への移行に関するものがありましたが、こちらは溶出することがわかっているものなので、発がん性の懸念に関するところのみ、ただし書きとして例示しているものになります。

遺伝毒性物質と評価されなかった対象物質の扱いとしましては、20行目以降になっていまして、それぞれ(a)(b)で参照用量を設定する場合と設定する必要がない場合ということで書き分けをしています。特に(b)の設定をする必要がない場合のところ、MOEの記載に関して小野委員よりコメントをいただいております、Margin of Exposureを100に固定するのであれば、亜慢性毒性試験で得られたNOAELに基づく、ここは整合していないのではないかということがございました。こちらは今、不確実係数として1~10を提案していますので、MOEがおおむね100~1,000以上の場合としています。

最後、食事中濃度区分がⅣの場合になりますけれども、こちらは遺伝毒性試験と発がん

性試験も課していますので、遺伝毒性発がん物質というもので具体的に評価をすることができるようなデータパッケージを要求する水準になっています。ですので、6行目のように遺伝毒性発がん物質と評価された対象物質の扱いを規定しています。

(a) につきましては、先ほど申し上げましたとおり、ただし書きは削除。(b) につきましては、発がん試験を課していますので、MOEの計算ができるということで、MOEの考え方に基づき総合的に評価。おおむね1万以上の場合は、一般に、健康へのリスクの程度は十分低いと推定するということを書いております。

遺伝毒性発がん物質と評価されなかった対象物質の扱いとしましては、(a) 参照用量を設定する場合は区分Ⅲと同様の評価をする。(b) につきましても、区分Ⅲとほぼ同様のことを想定しておりますが、ここはMargin of Exposureの記載が、基本的にはおおむね100以上という違いがあるような状況になっております。

削除はしていますけれども、11ページの9行目に関して、遺伝毒性発がん物質のMOEについて中江委員からコメントをいただいております。こちらは御指摘のとおりでございましたので、対応としましては、遺伝毒性発がん物質と評価された対象物質の扱いの(b)に記載を整理するという対応をしております。

総則に関する修正事項は以上のとおりでございまして、12ページ以降が各論になります。各論としましては、まず、評価対象物質の概要や食品の移行に関する知見として、溶出試験、食事中濃度の算出方法などがありますけれども、こちらは今後の追記の予定としています。

14行目に食事中濃度とその区分ということで、先ほど御提案させていただいたようなことを記載しております。

21行目の安全性に係る知見のところに関しましても、さきの御審議のとおりのようなことを記載している状況です。

13ページの試験の詳細につきましては、まず、ブラケットとして遺伝毒性試験というものを入れておりますが、これは今後、御審議いただく内容となっておりますので、今後追記予定です。

先ほど資料3-4で御審議いただきました毒性試験に関しては、(2)の中で整理をしております。

そして、これもあくまで今後のことになりますけれども、15ページのその他のところで、神経毒性や免疫毒性等、MunroのTTC値が使えないようなもの、適用が不適切なものに関する事項について記載をする予定です。

第4としても、今後追記予定ということで、現在のところこのように各論を整理しております。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

前回の評価指針からの修正点について事務局から説明があったと思います。まず、総則について審議をしたいと思いますが、先生方から何か質問、コメント、御意見はございますでしょうか。資料1の1ページから11ページまでが総則となっていますので、まずはそこについて御意見、質問等があれば。

どうぞ。

○小野専門委員 1点だけ。8ページの5、6行目です。食事中区分濃度が区分Ⅰまたは区分Ⅱの場合、原則として遺伝毒性試験の結果に基づきと記載されていますが、区分Ⅰの場合は試験を要求しないので、ここは試験という単語は外したほうがいいのではないですか。遺伝毒性。結果ではないか。何かちょっと、試験とは明記しないほうがいいと思います。

○能美座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 実はこれは1日にももらったときに幾つかコメントをしております、ここで反映できなかったものは今言えと先ほどおっしゃられましたけれども、何点かありますが、何点か言ってもいいですか。

○能美座長 どうぞ。

○中江専門委員 では、まず、3ページ、16行目の点ですが、これは一部直していただいているのですけれども、もとはいきなり区分というのがあったので、何のことかわかりませんよというコメントをしたのです。最低限、第二章を参照するという文言は必要だというコメントをして、それを反映していただいているのですけれども、そのコメントの中に、それでは不十分ですとも書いたつもりなのです。これでは本当に何のことかわからない。参照と言われても、前にも言いましたけれども、こういうものを読んでいる人は、できればそのページ数順に読みたい。あっち行ったりこっち行ったりしたくないし、そもそも第一章の中で（コメントにも書きましたが）、区分Ⅰ、区分Ⅱと、区分に関して普通に使っているのに、そんなものが定義もされていないのに書いてあるのはおかしい。

これは、現在、第二章になっている、12ページの14行目から19行目あたりをこちらへ持ってくれば、それで十分じゃないですか。こういう区分を設定したのですよ、区分はこうですよという定義をしてしまわないと何のことかわからない。一々第二章を見ないといけないと非常に不親切です。それはぜひそのようにしていただきたいというのが1つ目です。

2つ目は、4ページの12行目から21行目になりますけれども、私の前回のコメントもありますが、最高用量をもってNOAELとしてきた現在までの慣行について、これを存続させるのか、させないのかと。させないのであれば別にこのままでいいのですけれども、させる

のであればそのことを書いておかないといけない。逆に、最低用量でも毒性影響があつてNOAELが判定できない場合については最低用量をもってLOAELとして不確実係数を決めるときにどうしますかというようなことを慣行としていたわけですが、それに関して20行目にベンチマークドーズのことが書いてありますが、ベンチマークドーズはベンチマークドーズとして、「等」と書いてある中に入っているのかもしれないけれども、先ほど申し上げた今までの慣行を続けるのか、続けないのかを議論した上で、続けないのならこの書き方のままでいいけれども、続けるのなら、そういうこともありますよ的なことはベンチマークドーズを使う選択肢と並べて書いておかないといけないと思います。

3つ目は、5ページの19行目です。ここで不可逆的な作用と書いてありますけれども、委員の先生方、あるいは専門委員の先生方は、こう書いてあるだけでも言っている意味はわかりますが、これまで適用との関係があつて、可逆性、不可逆性については微妙な言い方をして（微妙なと言うと怒られますかね）、評価をしてきたわけですね。だから、不可逆的なということだけここにぼんと書いてしまうと、では、可逆的なものはもういいのということになってしまうので、今までの慣行との関係性が若干微妙なことになってくるので、これについてはもうちょっとお考えいただきたいということがあります。

幾つもあつて申しわけありませんけれども、次は8ページの1行目です。ここで初めて遺伝毒性試験という言葉が出てきているはずなのですが、この指針の議論が始まったときから私は申し上げていますけれども、総則で遺伝毒性の定義が要ります。何をもって遺伝毒性とするのかと。遺伝毒性試験については各論で今後、議論なさることになっているので、それはいいですけども、総則の段階で、遺伝毒性について、ここでは何を指しているのかというのを定義しておかないとわかりません。

それから、同じく8ページ、13から21行目です。これについても、「原則として」を入れていただいたのはいいのですが、遺伝毒性が陽性であつて、発がん性の懸念が払拭されていない場合は遺伝毒性発がん物質と同様の扱いを想定するというのが方針なのですが、今の書き方はそれに相応していない。遺伝毒性が陽性で発がん性の懸念がない場合、総合的に判断すると書いてありますけれども、一般論として、こういう場合に「総合的に判断する」というと、通常はパスさせるという印象を受けるのです。そう意図なさっているかどうかは別として、そういうふうには曲解する人も出てくる。誤解もある。ここはやはりもうちょっとちゃんと書いていかないといけないと思います。

さらに、この物質が食品に移行しないことを示す知見と書いてありますけれども、先ほどもちょっとお話に出ましたが、そもそもこれは溶出試験のデータに基づくことになりませんから、検出限界以下の場合には溶出、移行しないという判断にならざるを得ないわけです。しかし、遺伝毒性物質の場合には閾値がないという判断に基づいているのです。ここで言う「移行しない」というデータは、あくまでも検出限界以下であるということであつて、ゼロという意味じゃないことがあるので、その辺の書き方とかニュアンスも考えていただくべきだと思います。

それから、9ページ、2行目から4行目、これは例えば医薬品の場合もそうなのですけれども、不純物等に関して遺伝毒性の試験なり、あるいは情報なりを要求しない最大値というのは設定しなくていいですかということをお検討ください。

同じく9ページの6行目から8行目になりますけれども、これは言い過ぎだと思います。健康へのリスクの程度が十分低い根拠はどこにあるのかがわかりません。というのは、ここでは遺伝毒性に基づかないリスクについては述べていないので、これだけをもって健康に関するリスクが十分低いと言われても根拠がわかりません。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

遺伝毒性についての定義というのは、8ページの一番下の3というところ書いているのではないですか。「当該物質又はその代謝物がDNAに直接作用する遺伝子突然変異又は染色体異常誘発性を示すと考えられるもの」ということで。

○中江専門委員 ごめんなさい。入れていただいたのですかね。では、それを。

○横井専門委員 ここではなくて、こちらに持ってこなくてはいけないのですね。3という番号を移動しただけ。

○能美座長 そうですね。3という番号があれですか。

○小野専門委員 遺伝毒性物質について。

○能美座長 わかりました。

ほかの点について、今、中江先生から質問がありましたけれども、事務局のほうからお答えしていただければと思います。

○磯崎課長補佐 済みません。中江先生から事前にコメントいただいておりますが、本来であれば本資料でボックス中に記載すべきところを先生に口頭で御説明いただくような形になりましたので申しわけございません。

今、御指摘いただいた点について、事務局として考えている点を御説明させていただければと思います。

まず第1点目が、3ページ目の15行目、16行目で、区分Ⅰから区分Ⅳという言葉が、初めて出てくるということで、一応、各論参照することで対応可能ではないかと思い、16行目の後半の言葉を追記しただけにとどめておりました。各論にあります、具体的には12ページの18行目に濃度の範囲と区分の名前を記載した表がございますが、同じ表がこちらに

もあったほうがいいということであれば、そのように対応させていただこうかと思っております。

○能美座長 私もそのほうがわかりやすいのではないかと思います。

○磯崎課長補佐 わかりました。では、次回までにそのような形で修正させていただきます。

2点目が、4ページ目の13行目から21行目に関する御指摘になるかと思えます。先生からいただいた御指摘は2点ございまして、最高用量でも何も出なかった場合、それをもってNOAELととるのかというところの是非の検討というところの御指摘が1点かと思えます。この点に関しては、これまで、食安委の評価書の中では「NOAELを本試験での最高用量である何々とする」というような形で、最高用量を用いているのだということを明記するような書き方で実際に運用をしております。

もう一つの御指摘が、LOAELしかとれなかった場合に、不確実係数を使って値を出すのか、ベンチマークを使って値を出すのか、そこの考え方を記載すべきではという御指摘かと思えます。最近ではベンチマークを使って計算しているような評価の例もございしますが、基本、各調査会で全体を踏まえた上でベンチマークを採用するかどうかを御議論いただいて決めているということで、こういう場合はベンチマークを使うとかという明確な規準を置いて運用している状況ではないのかなと思えます。

そこのところの考え方で記載するという話になりますと、器具・容器だけの話ではなく、食安委全体の話にもなってくるようなところもあるかと思っております。ただいま御指摘いただいた4ページの13から21行目までの記載の追加に関しましては、事務局にて記載すべきかどうかといったところも検討、整理をさせていただいて、次回以降、御議論いただくことにさせていただければと思っております。

次に御指摘いただいておりましたのが、5ページ目の19行目の括弧書きの中に、「不可逆な作用、発がん性等」という記載がございまして、この「不可逆な作用」という記載に関してどういうケースが該当するのかといったところが不明確ではないかという御指摘かと思っております。19行目から21行目の記載は、添加物や動物用医薬品の指針の中にも同じような記載がございまして、動物用医薬品の指針では、この括弧書きの「不可逆な作用、発がん性等」という記載はなく、一方、添加物の指針では、「重篤な毒性」に対する脚注として、IPCS EHC70を引用し、「出生前発生毒性試験において認められた不可逆な作用」ですとか「発がん性の知見」という例示を脚注に記載する形にしておりまして、ここの部分を捉えて事務局で括弧の中にはめて記載したということがございまして、不可逆な作用の前に、添加物の指針にあるような「出生前発生毒性試験において見られた」という記載が抜けておりますので、添加物のような記載に合わせるのか、動物用医薬品のようにあえて書かないのか、どちらかかなと思っておりますが、先生方の御意見も伺えればと思っております。

ます。

遺伝毒性の定義の部分に関しては、ただいま座長から御指摘いただいたように、8ページ目の遺伝毒性物質に対する脚注として、このような形で記載させていただいております。そのほか脚注で記載したものとしては、遺伝毒性発がん物質に関しても10ページの下に脚注という形で記載しておりますが、この指針の冒頭のところに定義を置く場所がございますので、そちらに最終的には移したほうがいかどうかというのを、また追々御相談させていただければと思っております。

続きまして、御指摘いただいた点が、8ページ目の17行目から21行目のただし書きの部分かと思えます。この記載のうち、前半の発がん性の懸念がないことを示す知見の部分と、食品に移行しないことを示す知見に関する部分かと思えます。実はここの記載は添加物の指針も踏まえて記載しておりますが、ただし書き以下のところは事務局のほうで新たに追加記載いたしました。なぜこれを記載したかといいますと、今後、評価が来るようなものの中で想定されるケースに関して、ある程度、考え方を示しておいたほうがいいのではないかと趣旨もございまして、記載した次第でございます。

1個目の発がん性の懸念がないことを示す知見に関しましては、想定しておりましたのは、例えば遺伝毒性は陽性ですけれども、発がん性試験やメカニズム検証試験みたいなものを追加で実施し、発がんへの遺伝毒性関与が否定されるとか、そういったようなケースの場合は使用を認めるケースもあるのではないかとということもありまして、記載いたしました。

ただ、もちろん追加で相当のデータがなければいけませんので、非常にハードルは高いものだという含め、「当該知見の科学的合理性を検討し、総合的に判断」ということで、そんなに簡単なものではないという意味も込めて記載したつもりではございますが、この記載では誤解を招き得るという御指摘ではないかと思っております。

後半の食品に移行しないことを示す知見に関して、これを記載した背景といいますのが、EFSAの評価書を幾つか見ておりましたときに、遺伝毒性物質で使用を認めているようなケースが実はございました。そのケースは、検出限界まで含まれるということを前提にした上でのばく露量の推計ですとか、その物質自身が非常に反応性が高いため、溶出したものがそのままヒトの体内に入るといったことも低いのではないかとといったような、さまざまなことを考察した上で認めたケースを見つけたこともございまして、それを踏まえた上で後半部分は記載したところでございます。

ここの部分に関しまして、文言の修正をして、誤解がないようにした上で残すべきなのか、そもそも中江先生が御指摘いただいたように「原則として」で読めるということで、あえて書かないという考え方もあるかと思っておりますので、その点については先生方の御意見をいただければと思っております。

もう二点あるかと思っておりますが、9ページ目の2行目から4行目に関しての御指摘ですが、遺伝毒性情報や試験を要求しない最大値を特定する必要はないかという御指摘なのですが、

御指摘の趣旨を事務局のほうでうまく捉えることができませんでしたので、後ほど中江先生に教えていただければと思っております。

最後の御指摘が、同じく9ページの6行目から8行目のところかと思えます。こちらは遺伝毒性試験しか求めない区分での評価になりますが、遺伝毒性物質ではないと評価された場合、区分設定の線引きの値、これは具体的に言いますと、きょう御議論いただいた0.05mg/kgという溶出水準までであればリスクの程度は低いという趣旨で書かせていただいております。

先ほどこの値を御議論いただきましたが、これはMunroのTTC値に基づき設定しているところがございますが、Munroの検討では、非発がん性のエンドポイントをもとに一般毒性の閾値として設定されております。よって、そこまでの溶出であれば、反復投与の試験は行っておりませんが、リスクは低いと判断してよいのではないかということで、この書きぶりにさせていただいております。ここの値はアメリカもヨーロッパも同じ値を設定しておりますが、両者とも評価するときの考え方は同じでして、この水準までの溶出であれば、遺伝毒性が否定されれば、基本的にリスクの程度は低いという形で使用を認めているような状況でございます。

すみません。中江先生のコメントを資料中に記載していないので、ほかの先生方は口頭での説明だけではなかなか御理解の難しい部分があるかと思えますけれども、御指摘のあった点に関して事務局の考えましたところは以上となります。

○能美座長 ありがとうございます。

まだ議論はあるかと思うのですけれども、時間が過ぎておりますので、特に総則の部分とその後ろの各論の部分ですね。先生方からいろいろ修正、コメント、意見があるかと思うのですが、事務局のほうへ送っていただいて、次回、この後事務局からスケジュールの紹介があるかと思うのですけれども、その中でまた議論させていただければと思えます。

議論が中途のような形になってしまって申しわけないのですけれども、今、中江先生からの御意見を踏まえた形で修正いただいて、さらに先生方から、きょうのこの文章を読んで、ここはこういうふうに修正すべきではないかということであれば、事務局のほうにメール等で送っていただいて、事務局のほうで改訂して、次回の調査会でもう一回こちらに出していただくというふうにさせていただければと思えます。よろしいでしょうか。

では、(1)の議題についてはここで終了とさせていただきますして、議事の「(2)その他」について、事務局から説明をお願いいたします。

○磯崎課長補佐 ただいまの中江先生の御指摘の部分に関しましては、次回までに先生のコメント、並びに、ただ今、御説明しました事務局としての考え方を資料の中にもボックスの形で入れさせていただいて、資料を準備するようにいたします。先生方から追加でコメントをいただきましたら、それらも同様にボックスに対応案とともに記載するという形

で準備させていただきます。

○能美座長 修正案をメールで送っていただいて、それに対してまたコメントをいただくというような形でもいいと思います。

○磯崎課長補佐 それでは、今後のスケジュールでございますが、机上配付の参考資料4をごらんいただければと思います。次回は9月中旬の開催を予定しております、今回から引き続きということで「食品中濃度区分の設定と必要な試験項目について」、それから「毒性試験について」の審議を予定しております。

具体的には、食品中濃度区分Ⅱ、Ⅲの線引きに関して注意を要する毒性の取り扱い、及び遺伝毒性試験に関するところをまだ議論いただいておりますので、そちらの議論を想定しております。その他、本日御指摘いただいた点、動物種等の問題に関する考え方に関しても、事務局で一度整理をしまして、議論をお願いしたいと考えております。

その後の開催予定につきましては、参考資料4の記載のとおりで、今のところ考えております。

次回の開催日時等につきましては、後日、先生方に御連絡させていただくようにいたします。

以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、以上で、第47回「器具・容器包装専門調査会」を閉会したいと思います。どうもありがとうございました。