

食品安全委員会第719回会合議事録

1. 日時 平成30年11月6日（火） 14：00～14：40

2. 場所 大会議室

3. 議事

（1）添加物専門調査会における審議結果について

・「二炭酸ジメチル」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について

（2）食品安全基本法第24条の規定に基づく委員会の意見について

・動物用医薬品「バルネムリン塩酸塩を有効成分とする豚の飼料添加剤（エコノア1％プレミックス及び同10％プレミックス）（再審査）」に係る食品健康影響評価について

（3）その他

4. 出席者

（委員）

佐藤委員長、山本委員、川西委員、吉田（緑）委員、香西委員、堀口委員、
吉田（充）委員

（事務局）

川島事務局長、小平事務局次長、矢田総務課長、中山評価第一課長、
吉岡評価第二課長、箆島情報・勧告広報課長、池田評価情報分析官、
渡辺リスクコミュニケーション官、橘評価調整官

5. 配付資料

資料1 添加物専門調査会における審議結果について＜二炭酸ジメチル＞

資料2－1 動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について＜バルネムリン塩酸塩を有効成分とする豚の飼料添加剤（エコノア1％プレミックス及び同10％プレミックス）＞

資料2－2 別添 動物用医薬品評価書 バルネムリン（第2版）

6. 議事内容

○佐藤委員長 ただ今から第719回「食品安全委員会」会合を開催いたします。

本日は7名の委員が出席です。

それでは、お手元にございます「食品安全委員会（第719回会合）議事次第」に従いまして、本日の議事を進めたいと思います。

まず、資料の確認を事務局からお願いいたします。

○矢田総務課長 それでは、資料の確認をさせていただきます。本日の資料は3点でございます。

資料1が「添加物専門調査会における審議結果について」、資料2-1が「動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について」、資料2-2が「別添 動物用医薬品評価書 パルネムリン（第2版）」、以上3つでございます。

不足の資料等、ございませんでしょうか。

○佐藤委員長 よろしゅうございますか。

続きまして、議事に入る前に「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づく事務局における確認の結果を報告してください。

○矢田総務課長 事務局におきまして、平成30年7月2日の委員会資料の確認書を確認しましたところ、本日の議事につきまして、委員会決定に規定する事項に該当する委員はいらっしゃいません。

○佐藤委員長 確認書の記載事項に変更はなく、ただ今の事務局からの報告のとおりでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○佐藤委員長 ありがとうございます。

（1）添加物専門調査会における審議結果について

○佐藤委員長 それでは、議事に入ります。

「添加物専門調査会における審議結果について」です。

本件については、専門調査会から意見・情報の募集のための評価書案が提出されています。

まず、担当の川西委員から説明をお願いいたします。

○川西委員 それでは、まず、私の方から概要を説明させていただきます。

資料1の5ページ、これは要約だけでもかなり長いので、この一部を簡単に私の方から

まず説明させていただきますけれども、対象物は、飲料の殺菌料として使用される添加物二炭酸ジメチル、この評価書ではDMDCと略していますけれども、これについて各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施しました。

飲料に添加されたDMDCは、二酸化炭素及びメタノールに加水分解されるとともに、DMDCと飲料水中のいろいろな成分が反応して種々の化合物が生じます。

最終製品中のDMDCは、通常、検出限界値0.05 mg/L未満に分解します。そのため、専門調査会では、DMDCのほか、生成するメタノール、メトキシカルボニル化合物（MCC）、炭酸エチルメチル（MEC）、カルバミン酸メチル（MC）及び炭酸ジメチル（DMC）に関する試験成績等をあわせ、総合的にこの添加物二炭酸ジメチルの安全性に関する評価を行うこととしました。

また、DMDC添加飲料には、MCCを含めて各種DMDC関連化合物が含まれることから、この試験成績についてもあわせて検討することとしました。

この中で、二酸化炭素については、量的に考えても安全性に関する検討は行わないこととしました。私の方からは、この専門調査会の中で論点となったメタノールとカルバミン酸メチル（MC）の評価を中心に説明させていただきたいと思います。

まず、メタノールですけれども、メタノールの毒性は主にメタノールの代謝から生じるギ酸によるものであって、メタノール中毒では一般的に摂取量の増加に伴って、代謝性アシドーシス、中枢神経系の機能障害といった症状を経て、失明に至る視覚障害及び死亡も認められるようになります。

メタノールの毒性試験を評価しましたがけれども、まず、遺伝毒性という点では、特段に遺伝毒性を示唆するような結果はないということで、遺伝毒性はないと結論しました。

それから、毒性の方ですけれども、生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、ラットの発生毒性試験において1,000 mg/kg 体重という高い用量ですけれども、最低用量でも毒性所見が認められず、今回の評価でNOAELを得ることはできませんでした。

こういう中で、メタノールについては通常、生体内でも生成していて、通常の食習慣でヒトは1日当たり1から2 gぐらいのメタノールを代謝していると言われております。それから、FDA及びSCFは、健康なヒトは1時間当たり1.5 gのメタノールを問題なく代謝可能としています。

実際に食事中、DMDCを添加したものでどのぐらいのメタノールを含むかということから考えますと、通常の食習慣からのメタノール摂取、例えばワイン類にも、それからいろいろな食事の中にもメタノールが入っていて、EFSAのデータですと8.4から18.9 mg/kg 体重/日ぐらいは摂取しているということ。一方で、DMDCに由来する摂取量はどのぐらいの量かということで、メタノールの推定一日摂取量を求めますと、国民平均では1.21 mg/kg 体重/日、小児の方は1.79 mg/kg 体重/日という数値になりました。

DMDC由来のメタノールも、通常の食事由来のメタノールと同様に吸収され、体内で代謝、排泄すると考えられます。もう一つ、詳細は分からないのですが、FDAにより設定さ

れたヒトにおけるADIは7.1から8.4 mg/kg 体重/日という数字も報告されております。

その他もろもろの知見を総合的に見て、添加物二炭酸ジメチルが添加物として適切に使用されている限りは、メタノールの安全性には懸念がないと判断しました。これがまず、メタノールについての評価です。

次に、議論の中心になったカルバミン酸メチル。これはなぜ議論の中心になったかという、毒性の問題があります。まず、カルバミン酸メチルについては、遺伝毒性はないということが確認されています。

一方、反復投与毒性試験の成績を検討した結果、ラットの13週間経口投与試験においてFischer344ラットに体重増加の抑制、肝炎等が認められたことから、NOAELは雄で200 mg/kg 体重/日と判断しました。

もう一つ、発がん性についてですけれども、ラットの103週間発がん性試験からFischer344ラットの肝臓に対して発がん性があると判断しました。ただし、遺伝毒性がないということで、がんの発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものではなくて、閾値は設定できると判断しました。

なお、マウスにおいては発がん性は認められておりません。

これらの求まった数値と実際の一日推定摂取量を求めて、そのマージンを計算しますと、27万から80万ぐらいのマージンがあるということ、これは十分大きなものであり、添加物二炭酸ジメチルを添加物として加えた場合に発生するカルバミン酸メチルという点では、生成するMCの安全性に懸念はないと判断しました。

その他、関連化合物のMCC、MEC、DMCについては、DMDC添加飲料を摂取させた試験で毒性所見が認められなかったことも踏まえて、これらについても安全性に懸念がないと判断しました。

そのあたりはまた後ほど報告させていただくとして、以上から、専門調査会としては、添加物二炭酸ジメチルが添加物として適切に使用される限りにおいては、安全性に懸念はないと判断しました。

詳細について、追加的に事務局の方から説明をお願いいたします。

○池田評価情報分析官 それでは、補足させていただきます。

資料1の今、御説明いただいたものの11ページを御覧いただけますでしょうか。概要がございます。二炭酸ジメチル本体つまり、殺菌作用を持つものについては、分子式、構造式は3. のところに書いてあるとおりでございます。

その次に、12ページの7. に安定性の項目がありますけれども、先ほど御説明いただきましたように、飲料中で速やかに本体については加水分解をされるということで、加水分解されたものは、先ほど御説明のとおり図2のようなことで、メタノールと二酸化炭素になるということなのですから、その他に飲料中に存在するものと反応していろいろな化合物、反応生成物が生じるということでございます。

それが文章では（２）のところに書いてあるのですが、具体的に13ページに反応式を書いてございます。まず、矢印が下に行っておりますけれども、脱炭酸して分解して炭酸ジメチルができるということで、これは評価書中でDMCということで以下書いております。

右側に行きまして、アミノ酸や糖類と反応してメトキシカルボニル化合物ができるということで、こちらはMCCと記載をしています。ここにある反応の例は、アミノ酸との反応事例になります。

それから、その下はエタノールと反応して炭酸エチルメチルというものができます。これはMECと記載しています。

アンモニアがあると、それと反応してカルバミン酸メチルができるということで、それがMCという表記になっています。

それをまとめたものが表1になっております。

16ページに起源、発見の経緯がありますけれども、ドイツで1979年に加工助剤として市販されたということでございます。

その下の9．にありますように、その他、諸外国でも使用されておまして、米国であるとか、17ページに行きまして、EUであるとかオーストラリア・ニュージーランド等使われているということでございまして、JECFAでも評価をされているということです。

使用状況を表3にまとめておりますので、こちらを御参照いただければと思います。

少々の違いはありますが、大体、ぶどう酒につきましては200 mg/Lの使用上限濃度、その他のノンアルコール飲料などについては250 mg/Lという上限が当てられているという状況でございます。

評価につきましては、18ページからなのですが、国際機関等で評価が種々行われておまして、JECFAが最初でございますけれども、その次のページでは米国、欧州、21ページのオーストラリア・ニュージーランドでも評価されておりますが、それぞれ先ほどの使用基準による使用で安全性に問題はないといったような結論になっております。

今回の評価依頼内容につきましては、21ページの11．ですけれども、今は未指定ということで、新規指定と使用基準の設定に係る評価依頼になっておまして、対象の食品としては、果実酒とミネラルウォーター類を除く清涼飲料水ということになっております。使用基準については、ぶどう酒以外のものは1 kgにつき0.25 g以下、ぶどう酒では1 kgにつき0.20 g以下でなければならないというものを設定したいということでございます。

その次が安全性に係る知見で、22ページからになっております。

柱書きのところに、評価の方針のようなことを書いてございまして、二酸化炭素については、先ほど川西委員から御説明のとおりでございますけれども、安全性に係る知見の概要の3つ目のパラグラフのところから書かれておりますように、通常の食習慣で炭酸飲料などから摂取される二酸化炭素の量に関して、炭酸飲料中の二酸化炭素というのは500 mLの炭酸飲料ですと1.5 L程度であると。それに比べて、DMDCを添加することによって飲料水中で生じる二酸化炭素の量は同じ500 mLの飲料中で0.045 Lぐらいということなので、それ

で先ほど御説明のように十分少ないということで、特に検討は必要ないだろうということでございました。

先ほどもございましたけれども、本体のDMDCにつきましては分解されやすいということもありまして、体内動態に関する試験成績はなく、毒性試験成績もそのものを被験物質としたものは急性毒性試験だけなのですが、DMDCを含めまして関連化合物について提出された試験は、108ページから109ページの表にまとめられております。こちらを御覧いただきますと、それぞれの物質について通常求められているような試験成績が全て揃っている状況ではないのですが、○というのが関連のデータがある部分でございまして、×がデータがないところ、△が経口投与以外の投与経路による知見があるというものでございます。

例えば、DMDCについて見ますと、DMDC自体は遺伝毒性、急性毒性が行われています。反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等について、このもの自体を被験物質としたものはないのですが、添加量4,000 mg/Lを添加した飲料で、単用量ではありますけれども、遺伝毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性が行われております。

その他のものについても、108ページ、109ページにかけてありますように、欠けている部分があるのですが、今の添加飲料の試験成績等もあわせて総合的に評価が可能であるということで評価が行われたということでございます。

まず、体内動態の方でございますけれども、23ページからまとめられていまして、関連物質ごとに順番に書かれているのですが、まとめが38ページからございます。DMDCは、先ほど申し上げたとおり体内動態はないということで、メタノールについては、速やかに吸収されるということで、主に肝臓でホルムアルデヒド、ギ酸、二酸化炭素と順に連続的に酸化されるということなのですけれども、げっ歯類と比べまして、ヒトなどの霊長類ではギ酸の代謝速度が遅いということで、ヒトでメタノールに毒性を示しやすい原因とされております。

MCCについては、種々ございまして、反応する対象によって様々なものがありますので、代謝等についても若干異なっているという状況です。

MEC、DMCは、ブタ肝臓ホモジネートを添加した場合に速やかに加水分解されるということが分かっております。

MCについては、ラットでマウスよりも二酸化炭素としての排泄が遅く、組織への分布も多いということで、ラットでMCに対する毒性を示しやすい原因であると考えられております。

毒性の試験が39ページからございます。これも順番にDMDCから関連化合物についてまとめられておりますけれども、まず、DMDCについては、40ページに遺伝毒性の試験がございまして。これはいずれも陰性でございまして、40ページの下から41ページの上にかけてございますように、添加飲料に生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないという結論になっています。

それから、DMDCを被験物質とした試験はin vivoでは急性毒性試験だけなのですが、

添加飲料の試験が先ほど申しあげましたように種々ありまして、特段の毒性所見はなかったということでございます。

次に、メタノールでございますが、52ページからでございます。先ほどメタノールについては詳しく御説明いただきましたので、詳細は割愛させていただきますけれども、遺伝毒性試験については、表19にまとめられているとおりでございます。結論は先ほどの御説明のとおりでございます。

経口投与による試験は幾つかあるのですが、先ほどの御説明のとおり、動物試験でのNOAELは得られていないという状況です。

毒性試験が、先ほど御説明のヒトの知見もあわせまして、まとめが68ページにあります。こちら先ほど御説明のとおりでございます。

69ページにメトキシカルボニル化合物 (MCC) のデータがございますが、MCCについては、急性毒性試験のみなのですが、70ページの⑦のまとめにございますように、DMDC添加飲料を被験物質とした先ほど申しあげました試験で毒性所見がなかったということで、市販されている様々な成分を含む飲料と多種類の添加物で構成された飲料も対象にして実施されているため、生成される可能性のあるMCCの生体への影響を調べたものと考えていいだろうということで、特にMCCの安全性に係る懸念は示唆されなかったという結論になっております。

70ページから炭酸エチルメチル (MEC) でございますが、MECを被験物質としました遺伝毒性、発がん性試験はありませんけれども、ラット3カ月の経口による反復投与毒性試験とラット発生毒性試験が提出されております。72ページのまとめにありますように、遺伝毒性については、そのもののデータはありませんけれども、添加飲料を用いた試験とか、カルバミン酸メチル (MC) が構造類似しているということで、そちらの遺伝毒性が陰性であるといったことも考えあわせまして、特に問題となる遺伝毒性はないと考えられたということでございます。

また、先ほどのラット3カ月の反復投与毒性試験の結果に基づきまして、NOAELが求められておりまして、最高用量である1,094 mg/kg 体重/日という数値がNOAELとされております。発がん性に関する知見はないということでございます。

それから、カルバミン酸メチルが73ページからでございます。先ほど御説明がありましたので詳細は申しあげませんけれども、遺伝毒性については表44のとおりでございます。御覧のとおり陰性ということでございます。

種々試験は行われておりますけれども、標的臓器は肝臓ということです。主なものを御紹介しますと、77ページのラット13週間経口投与試験で、この試験ではFischer344ラットが用いられております。Wistarラットを用いた試験も79ページからございますけれども、こちらと比べ合わせますと系統差があるということで、Fischerラットの方で毒性が多く見られている、低い用量から見られているということでございまして、肝臓の絶対重量の減少とか肝炎などの毒性所見が見られているということでございます。

こちらのFischerラットの13週試験におけるNOAELは、雄で200 mg/kg 体重/日ということでございます。

発がん性試験が86ページからございまして、マウスの試験では発がん性を示唆する結果はなかったということなのですが、87ページのFischerラットを用いた103週試験で、雌の200 mg/kg 体重/日投与で、88ページの表57-2にありますように、肝臓の腫瘍性結節の増加等が認められているということでございまして、こちらも系統差があるということでございます。

その評価については、先ほど川西委員が御説明のとおりでございます。

92ページにまとめがございまして、先ほどの御説明のようなことが記載されておりました、発がん性は認められるということなのですが、閾値があるということで、100 mg/kg 体重/日投与群では発がん性はないという判断だったということが書かれております。

最後の炭酸ジメチル (DMC) が93ページからございまして、ラット3カ月経口投与試験でNOAELが最高用量で890 mg/kg 体重/日という判断でございます。

DMCにつきましての毒性のまとめは、94ページの下の方の⑦でございまして、遺伝毒性については、先ほどと同様に、MCの遺伝毒性試験の結果と添加飲料を用いた試験結果等を検討した結果、遺伝毒性はないという判断になっております。

次に、95ページから一日摂取量推計でございまして、1. (1) に現在の摂取量がございましてけれども、二炭酸ジメチルについては、今、使用実績がないということですが、メタノールについては、通常の飲食物にも含まれているという御説明が先ほどあったところでございますけれども、例えばということで、野菜中の値として中段ぐらいにカブの値が2,050 mg/kg、カリフラワーで650 mg/kg等の数値が紹介されているところでございます。

96ページに(2) としまして使用基準策定後の摂取量推計の値が書かれておりました、算出の際に用いられましたDMDC添加対象飲料の平均摂取量としましては、表63の値が使われておりました、97ページの上ですけれども、国民平均で557.5 mL、小児で245.5 mLという値です。

要請者の推計値につきましては、表65のとおりでございまして、この表の真ん中にDMDC 250 mg/L添加時の最大含有量が書かれておりますけれども、DMDCについては検出されないもので、加工助剤の考え方に基づきまして、検出限界値の0.05 mg/Lが使われております。

この濃度と、先ほどの添加飲料の値を使いまして、それぞれの推計値が右側のように示されております。

100ページ、先ほどの値と同じですけれども、専門調査会で用いた一日摂取量推計の値がこちらにまとめられているということでございます。

これを用いまして、食品健康影響評価が101ページからになります。関連物質ごとの記載になっておりますが、1. の二炭酸ジメチルにつきましては、分解されて飲料中に残らないということ、遺伝毒性はないということと、添加飲料を用いた毒性試験で毒性所見がな

かったことから、安全性に懸念はないという判断になっています。

メタノールについては、先ほど御説明のとおりでございます。

103ページのMCC、104ページのMEC、106ページのDMCにつきましては、それぞれを被験物質とした試験では安全性に係る疑念は示唆されなかったということ。DMDC添加飲料を用いた毒性試験で毒性所見が認められなかったということ。それから、NOAELが求められたものについてはマージンが十分大きかったということで、安全性に懸念なしと判断されております。

ちなみに、MECにつきましては、104ページでございますけれども、4. の最後のパラグラフにありますように、マージンについては21万ないし910万という値でございます。

DMCにつきましては、106ページにありますように、国民平均で17万、小児で12万という値でございました。十分に大きい値であったという評価でございます。

これらを総合しました評価の結論が106ページの最後にまとめられておりますけれども、内容につきましては、先ほど川西委員から御説明いただいたとおりでございます。

以上、本件につきましては、明日から12月6日までの30日間、意見・情報の募集を行いたいと考えております。

説明は以上でございます。

○佐藤委員長 ありがとうございます。

ただ今の説明の内容あるいは記載事項について、御意見、御質問がございましたら、お願いいたします。特にございませんか。

それでは、本件については、意見・情報の募集手続に入ることとし、得られた意見・情報の整理、回答案の作成及び評価書案への反映を添加物専門調査会に依頼することとしたと思います。

(2) 食品安全基本法第24条の規定に基づく委員会の意見について

○佐藤委員長 次の議事でございます。

「食品安全基本法第24条の規定に基づく委員会の意見について」です。

本件については、専門調査会における審議、意見・情報の募集の手続が終了しております。

それでは、事務局から説明をお願いいたします。

○吉岡評価第二課長 お手元の資料2-1に基づいて説明いたします。

バルネムリン塩酸塩を有効成分とする豚の飼料添加剤（エコノア1%プレミックス及び同10%プレミックス）の評価としまして、それぞれ別添1及び2の評価書案を作成しております。これらの飼料添加剤は、有効成分の濃度が異なるのみで、評価内容及び結論はほ

ば同様でしたので、別添1の1%プレミックスの評価書案に基づき、御説明いたします。

めくっていただきまして、2ページ、審議の経緯を御覧ください。本件は、9月25日、第713回委員会会合で御報告し、その後、9月26日から10月25日までの30日間、国民からの意見・情報の募集を行ったものです。

4ページの下をお願いいたします。開発の経緯及び使用状況です。本製剤は、豚赤痢及び豚マイコプラズマ肺炎の治療を目的に輸入販売が承認された後、所定の期間が経過し、再審査申請が行われたことから、食品健康影響評価を行いました。

飛んで8ページをお願いいたします。食品健康影響評価のところでございます。まず、本製剤の主剤であるバルネムリン塩酸塩につきましては、バルネムリンとしてのADIが0.008 mg/kg 体重/日と設定されております。

本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は無視できる程度と考えました。再審査期間中に、安全性を懸念させる新たな知見は認められないとしております。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えております。

なお、本製剤の使用に当たっては、今後実施される予定の薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に留意する必要がある旨を記載しております。

別添1、2の両評価書には、資料2-2でつけておりますバルネムリン第2版の評価書を添付いたします。

2枚めくっていただきまして、パブコメの関係です。本件につきまして、意見・情報の募集を行いましたところ、意見等はございませんでした。

1枚めくっていただきまして、評価書案の文言について記載の整備を行っております。

本件につきまして、差し支えなければ、専門調査会の結論をもって関係機関に通知をしたいと考えております。

以上でございます。

○佐藤委員長 ありがとうございます。

ただ今の説明の内容あるいは記載事項について、御意見、御質問がございましたら、お願いいたします。特にございませんか。よろしいですか。

それでは、本件については、肥料・飼料等専門調査会におけるものと同じ結論、すなわち本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられるということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○佐藤委員長　ありがとうございます。

(3) その他

○佐藤委員長　他に議事はありませんか。

○矢田総務課長　ございません。

○佐藤委員長　これで本日の委員会の議事は全て終了いたしました。

　次回の委員会会合は、来週11月13日火曜日14時から開催を予定しております。

　また、8日木曜日14時から「器具・容器包装専門調査会」が公開で、9日金曜日14時から「農薬専門調査会幹事会」が公開で、来週12日月曜日14時から「添加物専門調査会」が非公開で、それぞれ開催される予定となっております。

　以上をもちまして、第719回「食品安全委員会」会合を閉会いたします。

　どうもありがとうございました。