

食品安全委員会添加物専門調査会

第 67 回会合議事録

1. 日時 平成 21 年 2 月 2 日（月） 14:00～17:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) フルジオキソニルに係る食品健康影響評価について
- (2) プロピオンアルデヒドに係る食品健康影響評価について
- (3) 6-メチルキノリンに係る食品健康影響評価について
- (4) 添加物の安全性評価指針の作成について
- (5) その他

4. 出席者

(専門委員)

福島座長、石塚専門委員、井上専門委員、今井田専門委員、梅村専門委員、
江馬専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、林専門委員、三森専門委員、
山添専門委員、吉池専門委員

(専門参考人)

種村専門参考人、森田専門参考人

(委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員

(事務局)

大谷事務局次長、北條評価課長、角井課長補佐、大竹係長

5. 配布資料

資料 1 農薬・添加物評価書 フルジオキソニル（案）

資料 2-1 プロピオンアルデヒドの概要

資料 2-2 添加物評価書 プロピオンアルデヒド (案)

資料 3-1 6-メチルキノリンの概要

資料 3-2 添加物評価書 6-メチルキノリン (案)

資料 3-3 追加関連論文 (6-メチルキノリン)

資料 4 添加物の安全性評価指針の骨子案 (抜粋)

6. 議事内容

○福島座長 定刻となりましたので、ただいまから、第 67 回食品安全委員会添加物専門調査会を開催いたします。

本日は、12 名の専門委員に出席していただく予定です。予定といたしますのは、江馬先生が 1 時間ほど、吉池先生が 15 分ほど遅れるという御連絡をいただいているからであります。

本日は、専門参考人として、国立医薬品食品衛生研究所の種村健太郎先生と、いつものように森田先生に御出席いただいております。よろしくお願いたします。

久保田専門委員、中島専門委員は、御都合により御欠席との連絡をいただいております。

食品安全委員会からも委員の先生方の出席をいただいております。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に「第 67 回食品安全委員会添加物専門調査会議事次第」を配付しておりますので御覧ください。

まず、事務局から資料の確認をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、資料の確認に入らせていただきます。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料 1 は「農薬・添加物評価書 フルジオキノール (案)」。

資料 2-1 「プロピオンアルデヒドの概要」。

資料 2-2 「添加物評価書 プロピオンアルデヒド (案)」。

資料 3-1 「6-メチルキノリンの概要」。

資料 3-2 「添加物評価書 6-メチルキノリン (案)」。

資料 3-3 「追加関連論文 (6-メチルキノリン)」。

資料 4 「添加物の安全性評価指針の骨子案 (抜粋)」でございます。

資料の不足等はありませんでしょうか。

なお、資料 2-1、資料 3-1、資料 3-3 につきましては、専門委員のお手元にお配りさせていただいておりますけれども、大部になりますことから傍聴の方にはお配りしていません。公表資料につきましては、調査会終了後、事務局で閲覧できるようになっておりますので、必要な方は

この会議終了後に事務局までお申しただければと思います。

以上でございます。

○福島座長 それでは、これから議事に入りますが、進行の都合上順序を変えて行いたいと思います。

まず最初に、議題「(4) 添加物の安全性評価指針の作成について」を行いたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、資料4「添加物の安全性評価指針の骨子案(抜粋)」でございます。

1枚めくっていただきますと目次がございます、前回こちらの「第1章総則」と「第2章各論」の一部を、御確認いただいたところでございます。

前回の御指摘を踏まえまして、事務局の方で、福島座長と相談をした上で修正をこちらの方に加えたもので、見え消しで示させていただいております。

本日は、前回御指摘があった部分を効率的に御確認いただいた上で、第2章の「(8) 一般薬理試験」、「(9) その他の試験」、このうち神経毒性に係る部分について御検討をお願いしたいと思っております。

以上でございます。

○福島座長 これまでの議論を基にして修正されております。修正になったところが赤になっております。このことについては、事前にお読みいただいていると思いますので、今日はここのところについては、細かく議論はいたしません。要するに2ページからずっと行きまして、10ページまでの総則、このような形に訂正になっておりますけれども、よろしいですね。また何かありましたら、後でも結構ですから、事務局の方に連絡いただきたいと思います。

各論の方へ行きまして、11ページです。ここも11～13ページの「(8) 一般薬理試験」については、赤で書かれたような訂正になっているということでもあります。

それについてはよろしいですか。御意見ございますか。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 前回欠席しましたので、ここの議論はわからないのですが、12ページの21行目のところに検討事項がありますが、「FDAがケース・バイ・ケースで採用している、子宮内暴露相の追加の取扱いをどうするか」。これはもう議論されたのでしょうか。

○福島座長 ここに関しては、江馬先生が今日お見えになったら、議論したいと思っています。この検討事項については、まだ、議論をしておりません。

○三森専門委員 ほかのガイドラインと違うのです。FDAだけが発がん性試験の前に子宮内暴露の実験も一緒に入れて評価しようという新しい試みなので、これはほかのガイドラインにはほとんど

ありませんから、添加物だけに適応するのか。その辺、御議論された方がよろしいかと思えます。
○福島座長 後でそのところをもう一度繰り返して、江馬先生が見えてから三森先生の方から繰り返してもらえますか。それからディスカッションしたいと思えます。

ほかのところよろしいですか。またありましたら、どうぞ。

14 ページの(9)に入る前に、14 ページの6行目「第3 ヒトにおける知見」もやっておりますので、ここも確認したいと思えます。

このところに関しましては、前回のときに、吉池先生に意見を聞くということになっております。赤で書いてもらっているところはすべて吉池先生から書いてもらっております。ですから、吉池先生が見えてからこのところはディスカッションするというので、13 ページ「(8) 一般薬理試験」の方に入りたいと思えます。

ここにつきましては、井上先生、お願いできますか。

○井上専門委員 一般薬理試験は、平成8年の厚生労働省ガイドラインというのがございまして、その中身は随分充実しているように思えます。特にバイタルサインに直結した項目、いわゆる一般症状、中枢神経、呼吸・循環器系、そういったものをきちんとチェックすることになっております。

さらに、経口投与でとらえるものという、添加物という特性を踏まえて、自立神経系及び平滑筋に関する試験と消化系に関する試験も網羅されておりますので、ほぼこれで十分かと思えます。

以上です。

○福島座長 井上先生からコメントをいただきましたが、平成8年の厚生労働省ガイドラインに準ずるということですが、いかがですか。

井上先生、検討事項の1をもう一度確認したいのですが、いわゆる国際汎用添加物では、ほとんど提出されないが、必要な試験項目ということではよろしいですかということですが、そのことについてはどうでしょうか。

○井上専門委員 実際に添加物でのいろいろな作用を見ようとすると、より重厚なというか、ものすごくコストをかけた詳細な検討が必要かと思えますが、それは現実的に対応不可能ではないかと思えます。

特殊毒性でも触れますけれども、こういうところはなかなか世界を眺めても適切な試験法が今のところないのです。

一方、平成8年の厚生労働省ガイドラインというのが、ほぼ世界で通用しているような試験法を網羅しておりますので、とりあえずそれに対応すべきかと思えます。

○福島座長 ありがとうございます。井上先生のただいまのコメントに関しまして、ほかの先生方いかがですか。実際問題として、今、井上先生がいわれるような方策が一番妥当かなと思うので

す。よろしいですか。

それでは、次に入ります。14 ページの「(9) その他の試験」というのがあります。

ここでは「反復投与毒性試験等において、免疫毒性若しくは神経毒性が疑われる場合には、OECD 等のテストガイドラインに準拠して試験を行うことを求める。」となっておりますけれども、このところについても、この神経毒性のことに关しましては、これも井上先生からまずコメントをいただけますか。

○井上専門委員 実は神経毒性を、特に食品添加物のようにごく微量のものを長期間摂取したときの神経毒性をきちんと見ようとすると、それこそ本当に最先端の技術を入れて、動物数も増やしてという、非常に多くの項目を逐一やっていかなければいけないわけです。それは現実的に非常に対応し難いのですが、一方で、現在用いられている毒性試験での一般状態の観察は、これは特にアーウインの方法とかを用いておりますが、1960 年代に工夫された方法が今一番使いやすいわけです。それできちんと見ていることと、一般薬理でもさらに神経症状の方はチェックすることになっております。その 2 段構えでとりあえずやって、そこで怪しいと思われたら、さらに深く掘り下げていこうとする方が現実的かと思えます。

したがって、今のやり方でよいのではないかと考えております。

例えば食品添加物、特に 2007 年に食品添加物と多動症の注意喚起がなされたのですが、あの原著を見ても、例えば 10%多動症になるという結論なのですが、現実的にそれをどう評価するかは非常に難しいです。この子は 10%多動症になるだろうといわれても、現実的にはあまりそれは意味をなさないことです。

その研究は、英国の食品基準庁が、動物実験でできないということもあって、実際にヒトでやったのです。その結果、安息香酸と食品添加物という着色料を 6 種類くらい混ぜたものに、そういったごくわずかな変化が出てきたということで、それほどきちんとやっても、そのくらいの結果しか得られなくて、しかもそれをどう評価してよいのか、非常に考えるところです。

ですから、EU 全体としては、そのレポートをあまり重大視しないという結論を出しました。

実は神経毒性というのは、クオリティー・オブ・ライフの面からいっても私たちは気をつけていかなければいけないわけです。特にまだ成熟していない若い人とか、老人でいろいろな機能が衰えた人とかでは慎重な対応が要求されます。しかしながら、今のところ神経毒性をきちんとキャッチできる手法というのが、まだ完成されていないように見受けられます。

一方、アーウインではだめかという、あれでも詳細に研究者が熟練して注意をしながらやれば、いろいろなデータが得られますので、それをやっておけばよいのではないかと思います。

結論からいうと、現在の 2 段構えでいけば、そこそこ大丈夫だろうと思えます。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、ほかに三森先生、御意見いただけますか。

○三森専門委員 今回の骨子案ですけれども、通常の毒性試験で神経毒性を疑うようなことがあった場合、OECDのテストガイドラインに準拠して毒性試験を行うということです。本日配られている「手持ち参考資料」の神経毒性のところを見ていただくと、米国FDAのレッドブックの2000というのが載っていますが、この安全性評価の原則、神経毒性試験については、初めにスクリーニングを実施して、今の神経毒性試験と書いてあるページから3枚目を見ていただくと、スクリーニングというところが載っているのですが、まずスクリーニングとして、構造活性相関、今までの文献調査、そして経験的な知見に基づいて可能性があった場合には、さらに2枚めくったところの特殊神経毒性試験を実施しなさいということが載っております。根本はOECDと同じような考え方であるなど見受けられます。

したがって、まずスクリーニングで通常の毒性試験を実施して、神経症状や、病理学的検査で神経毒性が疑われるのであれば、さらに高次の神経毒性試験をしたらという提案です。

この、レッドブック2000が、その後アップデートされているのかどうか私は知りませんが、それを調べて、内容にほとんど変わったところがないということであれば、今回の食品安全委員会のガイドラインには、この程度のものでよろしいと思います。

さらに、その後ろに、第八節神経毒性試験があるのですけれども、わかりますでしょうか。横開きになって174ページと書いてあります。その177ページを見てください。そこに図1があります。

「安全性試験における成獣の神経毒性試験と神経発生毒性試験の位置付け」が載っていますが、その図1に載っているように、まず1番目としてスクリーニングの毒性試験を実施して、問題があったらその上のところで生殖発生毒性かあるいは成獣の神経毒性試験を実施するというのでしょうか。反復投与毒性の場合には成獣の神経毒性試験。さらにその上で神経発生毒性試験を実施していくという形のステップアップをしていますので、すべての添加物に対して神経毒性試験を義務づける必要性はないと思います。

スクリーニングで異常が認められた場合は、さらに詳細な神経毒性試験を行うという形でよろしいかと思います。

したがって、今回の安全性評価指針の骨子案のところの文章は、このような文章でよろしいと思います。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。種村先生、御意見いただけますか。

○種村専門参考人 今、両先生がおっしゃられたような方向で、ほとんどカバーされていると思う

のですけれども、先ほど井上先生のおっしゃられたように、幼児期を対象にした神経毒性に関しては、どうしても、その対象がいわゆるヒトでいう精神神経疾患に近いものを想定して話を進められている場合が多いので、現時点ではそこら辺をカバーできないとしても、今、脳神経科学の方の解析がどんどん進んでいますので、今後注意しつつ、場合によっては、よいものが出たら加えるという方向になるのではないかと考えております。

特に現時点では、お二方のおっしゃられたように付け加える必要はないと考えます。

○福島座長 ちょっと確認したいのですけれども、現在の神経毒性試験では乳幼児をカバーするようなどころまではいっていないという理解でよいのですか。

○種村専門参考人 はい。

○福島座長 その辺りは、井上先生、どうですか。

○井上専門委員 この辺りは、江馬先生の方がお詳しいのですが、江馬先生とこの件で相談したことがございまして、母獣に与えて、その後授乳期まで与えて、子に変化があるかどうかを見るというテストは、実はいろいろな項目を見ております。

ただし、我々、実際に実験をやったこともありますのですけれども、かなりポジティブな薬物を与えても、なかなか出づらいのです。今、種村先生からいわれたように、技術をアップデートするという、そういう心持ちを常に保持しつつ、現在の手技で何とかカバーしていくということが必要かと思えます。やがて技術の進歩が我々のニーズに合ってくるのかなという気持ちはあります。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。ほかにこの件に関して御意見ございますか。

代謝の方から見てもよろしいですか。頭金先生、山添先生いかがですか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうしますと、その他の試験の神経毒性について、こういうような記載で、順次試験を追加していくということになります。よろしいですね。

もう一つ、免疫毒性に関しては、どなたか御意見ございますか。

○大竹係長 免疫毒性に関しましては、次回以降審議する予定になっておりますので、本日は対象になっておりません。

○福島座長 わかりました。次回、免疫毒性の専門の先生ということで、今日はペンディングにしますけれども、今日出席の先生方でここについて何かございますか。

一応こういう形で、事務局から提案がありましたように、次回、再度検討します。

もう一つ、この検討事項の方を見ますと、腸内細菌叢に及ぼす影響についてはどうでしょうか。このところも適宜行うことでよいかどうかということですので、これでよいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 それでは、このところもクリアしたと思います。あと、免疫毒性のことだけもう一度確認するという事にいたします。

どうぞ。

○中江専門委員 今の(9)のところと、この前の12ページの12、13行目とは、全く同じことをいっておりますけれども、これはわざわざ重複させていてよいのですか。その確認だけしておきたいと思います。

○福島座長 12ページの発がん性ですね。

○中江専門委員 12ページの12、13行目です。

○福島座長 慢性の方ですね。それはよいと思います。

ほかにございますか。そうしますと、免疫毒性のことに関しては、次回、参考人としてお呼びするということによいわけですね。

○角井課長補佐 はい。

○福島座長 よろしいですか。

それでは、本日いただいた意見を踏まえて、また整理いたします。整理して次回に出してもらおうという形にいたします。

どうぞ。

○三森専門委員 今のレッドブック2000ですが、事務局に伺います。その後出ているのですか。

○角井課長補佐 ないです。これが最新の状態です。

○三森専門委員 その後8年も経って、何も無いのですか。

○角井課長補佐 93年のドラフトと、この2000が出て、それ以降はないと思います。93年のドラフトは必ずしも2000には入っていないのですけれども、2000の後は出ていないと思います。

○三森専門委員 この2000に従って米国では添加物のリスクアセスメントを実施されているのでしょうか。

○角井課長補佐 基本的に「draft」は外れていますので、適用はされているのだと思いますが、詳細な運用は、こちらの方でも把握はできていないところですよ。ドラフトではないと思います。

○福島座長 それは確認することはできますか。2000年のバージョンで実際に行われているかどうかということです。

○角井課長補佐 特に三森先生の方で知りたいことというのは、どういうことですか。

○三森専門委員 2000年から既に8年間経っているわけですので、既にそういう評価をされているのではないかと思うのです。例えば、どんな添加物の場合には神経毒性試験を課しているのか。

後で江馬先生がいらっしゃったら、先ほどの発がん性試験に、子宮内暴露相を入れるということもアメリカ合衆国で初めて実施していることですので、既にそういう経緯がもうあるのでしょうか。アメリカの場合では、ほとんどが、もし問題があったら申請者は政府に聞きに来てくださいというコンサルテーション制度を実施しているということです。そういう形でコンサルテーションして、毒性評価を実施してきているのであれば、そういうものは公表されているはずだと思うのです。そういうものが既にあるのであれば、それはやはり参考にした方がよいと思うのです。

○角井課長補佐 わかりました。それでは、神経と、今回は免疫に関しても、具体的に外に出ている文章として、その辺の運用的なガイダンスなりが出ていないかどうか。それをできる範囲で確認をさせていただきます。

○福島座長 そうしましたら、このところはひとまずこれで議論を打ち切って、また江馬先生がお見えになったら、先ほどの子宮内暴露のところの議論をしたいと思います。

種村先生、どうもありがとうございました。退席して下さって結構です。

○大竹係長 済みません。摂取量の部分、吉池先生がいらしていますが確認はよろしいですか。

○福島座長 種村先生にお戻りいただきましょう。もう少しお願いいたします。

吉池先生から御意見をいただいたところ、14 ページ「第3 ヒトにおける知見」の下の「第4 一日摂取量の推計」のところで、先生から前回御意見をいただきまして、いろいろ訂正しております。15 ページの「栄養成分の評価方法」のところまでですが、まず、一日摂取量の推計のところで、こういう意図からこういうふうに直しましたということを説明していただけますか。

○吉池専門委員 事実として、例えば香料にしても、他のさまざまな剤についても、実験データから比べると、かなり大胆なというか、いろいろな前提条件を置いて、数値を評価しているということがあります。

その際の前提条件としては、幾つか選択肢が考えられるわけですが、基本的には実際の暴露量、摂取量よりも過大に推計されるような数値を求めるということが事実としてあります。その辺をどのように表現するかということで、「過大な推計」ということを前回私が申し上げました。

また、森田先生の方から、「安全側に立った」ということで、表現ぶりについては少し整理する必要があるのかと思っております。いずれにしてもこのような一文を差し込むことについて、前回提案させていただいたわけです。

○福島座長 今、吉池先生にコメントいただきましたけれども、森田先生の御意見をお聞きして、そしてディスカッションをしたいと思います。森田先生、お願いいたします。摂取量の推計のところです。

○森田専門参考人 私も前回この調査会で検討をしていただきましたように、表現としましては安

全側に立った表現の方を提案させていただきましたとともに、一日摂取量の推計ということで、基本原則のところは乳幼児、高齢者等、特殊な状況の場合は必要に応じて別途検討するというようなことが書いてございますので、ここの推計のところには基本は、成人体重 50 kg ということで推計しているという一文の方を追加させていただければどうかということでお話しさせていただきました。

○福島座長 今、お二方に御意見をいただいたのですが、ほかにコメントは何かございますか。私からお聞きしますと、前回確かに、安全側に立ったという、ここまでもこの調査会ではその立場でやってきているのですけれども、あえてこのところに、こういうところに推計手法を採用するということは書くべきなのですか。この辺りはどうなのですか。

○吉池専門委員 この箇所を担当して説明をする立場としては、実験データをみられるになる先生方から比べると、随分大ざっぱなことをやっているということがあります。大ざっぱならば、大ざっぱなりにやらなければいけないことですし、その辺、どういう前提条件を考えて、その大ざっぱな推計をやっているかという一文を入れていただいた方が、いろいろな作業がしやすいということになります。

○福島座長 確かにそれはそうですね。ただ、リスク評価機関として、安全側に立ったというのが、よいのかどうかというところが、私自身引っかかるところがあるのです。皆さんの了解が得られればそれでよいのですけれども、ここをどういうふうに解釈するかというところが入ってくるかと思うのです。その辺りについてはどうですかね。あまり抵抗はありませんか。

林先生、いかがですか。

○林専門委員 原則としてここでは常に、ある意味では **conservative** というか、保守的な評価をこれまで行っていると思うのですけれども、ここの書き方としても種々の前提条件を満たす推定手法を用いるとか何とか、そういうふうなことでもよいのかなと思います。

○福島座長 吉池先生、森田先生、その他にいかがですか。

○吉池専門委員 なかなか真の姿に近づけない話で、どこかで割り切らなければいけない訳です。その割り切り方の条件としては、実際よりもかなり過大なのだろうとか、あるいは価値観はあまり入れてはよくないのかもしれませんが、安全側というような、基本的な考え方なり割り切りがないと判断できないので、林先生がおっしゃったような形で、その表現をなくすと、またしんどいかなと思います。

○福島座長 確かに吉池先生、それから森田先生のいわれる意味はよくわかるのです。もう少しほかの言葉がないか考えてもらえませんか。どうしてもこういう言葉しかないというなら、それはそれでやむを得ないと思うのですが、ほかの先生方その辺りのニュアンスはどうですか。

事務局でも一遍検討してもらいますし、もう一度考えて、事務局と話し合っただけませんか。それでよいものを出していただければ、私としてはありがたいと思います。その意図はよく理解しています。

もう一つ、これは私自身がお聞きするのですが、摂取量は体重 50 kg と仮定して推定するというのは、これはいつまでも 50 kg なのですか。

○森田専門参考人 これまでこの推定を使っていたということで、ここで検討していただいて、ただ、どの辺りに変えるかというのは非常に難しいところだと思います。一定の値として、もう少し成人の平均値に近づけるなりということでも、それは勿論可能だと思います。

○福島座長 これがいけないという意味ではなくて、私が聞いているのは、欧米では 60 kg で日本では 50 kg という、それがいつまでもずっと続いているなという感想でちょっとお聞きしたわけです。別にこれがいけないというわけではありません。そこら辺、栄養の先生方ではどういう議論になっているかなというのをお聞きしたかったわけです。50 kg に仮定するということについてあまり議論にはなっていないのですか。

○吉池専門委員 栄養の領域ですと、「食事摂取基準」は 5 年ごとの改定で数値を見直しておりますが、そこでは直近の日本人成人の体重等のデータについて平均値ないしは中央値を見て、細かい数値を基にして、いろいろな判断をしています。

ただし、こういうリスク評価として例えば 58.5 kg といった数値を持ち出すのがなじむかというのと、やはり切りのいい数字で割り切って進めていくのが現実的ではないかと思います。

○福島座長 私は全く異論はありませんけれども、そこら辺をちょっとお聞きしたかったということです。

もう一つ、こういうところに乳幼児等における対応というのは書かなくてもよいですか。非常に難しい問題ですね。

○吉池専門委員 摂取量の推計に関して、もし乳幼児について書くのであれば、それと併せて乳幼児に対する ADI をどのように考えるのかという話になってくると思います。

乳幼児に対する、あるいは他の感受性の高いと思われる集団に対して、それぞれに ADI を別途考慮することが必要であれば、摂取量のところもそれに合わせて書く必要があるかと思います。しかし、そうではないので、摂取量のところで、「乳幼児」という言葉を出すのはどうかなと思っております。

○福島座長 現実的には非常に難しい。いつも毒性自体が問題になっているところなのです。ここでそれを書き込むような積極的な理由も、今のところ見出せないというところではないかと思えます。そういうことでよろしいですね。皆さんどうですか。よいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

この摂取量のところで香料の場合は、例の PCTT 法で推計値を出しておりますけれども、それはここのものであえて触れなくても、1 ページを見ますと、香料の評価方法というのが第 5 にありますね。そちらの方でまたディスカッションするということによいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうでしたら、今の摂取量のところで何かほかに御意見ございますか。このように訂正したいと思います。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうでしたら「第 7 栄養成分の評価方法」のところですか。

ここのもので、吉池先生につくっていただいたのですね。それでは、ここのもので説明いただいて、森田先生から御意見をいただいて、そしてまた皆さんからのコメントを、吉池先生にお聞きするというにしたいと思います。

○吉池専門委員 こども、どこまでのことを書くのかとは少し迷うところです。栄養成分については、これまで型にはまらないものとして、ケース・バイ・ケースで進んできたようなところがあります。そこでの考慮事項として、4 点大事なことがあるのではないかとということで整理をさせていただきます。

1 つは、通常は、動物試験のデータの検討をメインに行っていますが、栄養成分についての、特殊事項としては、ヒトの臨床試験、疫学的観察研究、症例報告等の論文を参照するということがあります。

ただし、動物試験の取扱いと違うところは、動物試験では複数レポートがある場合、より低い NOAEL を採用するということが原則かと思いますが、ヒト試験の場合は、対象集団、観察条件の設定、さらには、健康被害を観察するための研究というよりは、副次的にコホートあるいは介入研究でたまたま報告されたものも多いので、ある一つの論文で低い値の NOAEL あるいは LOAEL が報告されているからといって、その値を採用すると身動きが取りにくくなるということがあります。

特にヒトを対象とした疫学的研究、介入試験の場合は、そのようなばらつきを考慮するために、メタアナリシスがエビデンスレベルとして一番高いものになっていますので、それを重視することによって書かせていただいております。

もう一つ、栄養成分の評価で話をわかりにくくしているのが、型通りに安全係数 10 と 10 というのが設定できないということです。栄養素によって 3 で割ったり、10 で割ったりというようなことがあります。

また、実際の摂取量と、観察された NOAEL、LOAEL とが比較的近い場合もありますので、不確実性因子とここでは呼んでおりますが、現実にはさまざまな値が採られているということを記述しています。

③は、摂取量の評価について、添加物のほかの剤では基本的に平均摂取量を見ることになっております。しかし食品成分の場合、食品からの摂取量のバックグラウンドがあり、それプラス添加物からの摂取ということで、日常の食事からの摂取量については、平均値だけではなく、分布についても必要に応じて考慮すべきではないかということがあります。

④は、実際に今までも作業をしてきたことですが、「日本人の食事摂取基準」、アメリカの DRIs（食事摂取基準）など、諸外国、日本の栄養基準における上限量も参照しながら判断をしていますので、その辺について表現したということです。

○福島座長 ありがとうございます。そうしましたら、この評価方法のところについて、森田先生、御意見いただけますか。

○森田専門参考人 こちらにつきましては、吉池先生のいわれたとおり、現実の日本人の食事摂取基準等の値も考慮していただいて、添加物の調査会としては少し用語が違う部分もございますが、栄養成分の評価として使われているような用語を盛り込んで、このようにつくっていただいたと思います。

○福島座長 これ以外に加えるとか、そういうことはございませんか。

○森田専門参考人 これで十分だと思います。

○福島座長 ほかの先生方がいかがですか。吉池先生から提出された件ですが、森田先生もこれで十分だろうということでもあります。よろしいです。どうぞ。

○石塚専門委員 栄養成分の場合は、そうなると動物試験の取扱いというのはどういうふうになるのでしょうか。

○吉池専門委員 栄養サイドからいうと、「食事摂取基準」における必要量や上限量については、動物の試験のデータは参照していません。もっぱらヒトのデータに基づいて、栄養の基準は判断をすることになっています。

添加物としての剤そのものについては動物試験のデータを検討し、さらに栄養素そのものの成分について、過剰な摂取が何らかの健康被害をもたらすのではないかとということが想定される場合は、その栄養素のグループとしてヒト試験のデータを用いて、また議論をするということが多かったと思います。一方、動物試験を考えると、その剤そのもののデータがあまりなくて、ほかの塩基等のデータを用いるというように、その辺の整理は、グループ ADI 的に、今までもケース・バイ・ケースにやってきたと思います。その辺をうまく表現できるとよいのですが、私には良い案は思い浮

かびません。

○福島座長 石塚先生の御質問は、実際に栄養素のところに関して、コホート研究というのはどのくらいなされていますかという質問でもあるのですか。そうではないのですか。

○石塚専門委員 栄養素のことが頭に残っているのですが、動物試験データというのが必ずしも全部そろっていないという時点で、ヒトへの影響評価を重視するというので、ヒトのデータを重視するというのは当然だと思うのですけれども、第7の評価方法のところ、動物試験のデータが全然ないということで、参考的な取扱いということになるのかなと思ったのですが、そういうわけではないということですね。今までどおりでよいということによかったのでしょうか。

○吉池専門委員 私の頭の中はヒト試験以降のことばかり考えていたので、先生がおっしゃるような御質問になったのかと思いますが、動物試験は動物試験で、そこで押さえるべきは押さえて、栄養成分についての特殊な考慮事項として、今、書かれた記述があるというふうに私は整理をしたつもりです。

ただし、それが伝わりにくいということがあれば、もう少しプラスの記述が必要かなと思います。

○福島座長 石塚先生、よろしいですか。

○石塚専門委員 はい。

○福島座長 ほかによろしいでしょうか。どうぞ。

○中江専門委員 質問があるのですが、先ほどおっしゃった②に関してなのですが、現実にはそういう例があるかどうかということで、先ほどもお話しされた摂取量の見積りが、添加物の場合は結果的にかなり過大になる。その場合に、先ほどは NOAEL ないし LOAEL と摂取量の差が非常に少ないということをおっしゃったのですが、逆転することはあり得るのですか。

○吉池専門委員 添加物に限らず、一般食品のみと考えると上限量を超える摂取量が見込まれるヒトはいます。ただ、それがどの程度健康影響を及ぼすかについては、摂取量の平均値だけを見てはわからないので、ハイリスクと思われる者の割合がどれくらいかを見るために、できるだけ習慣的な摂取量分布を見ようと努力をしているところです。 もう一つ、過大な推計についてですが、一般食品からの摂取量については、比較的現実に近いところでの摂取量の分布の推計ができると思います。しかし、添加物からの上乗せ分については、やはり過大な推計になるときも少なくないと考えられています。しかし、例えば香料など栄養成分以外の添加物と比べて、過大評価の幅は小さいと思っています。

○福島座長 中江専門委員、よろしいですか。

○中江専門委員 はい。

○福島座長 ほかによろしいですか。

そうしましたら、ひとまず終わって、先ほどいいましたように、江馬先生に出席いただいて、ここに入りたいと思います。ここはひとまずこれでおしまいでもいいですね。

種村専門参考人、ありがとうございました。

(種村専門参考人退室)

○福島座長 議題の2に入ります。プロピオンアルデヒドに係る食品健康影響評価についてです。事務局から説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、資料2-1、資料2-2に基づいて説明をいたします。資料2-2の4ページを御覧いただきたいと思います。

用途は、香料。

化学名は、プロピオンアルデヒド。

構造式は、炭素3つの飽和脂肪族アルデヒドでございます。

「評価要請の経緯」でございますけれども、本剤は材料の発酵、加熱等により生成して、ワイン等の酒類に含まれるほか、果物等の食品中に天然に存在する成分であるということ。

欧米では、さまざまな加工食品において、香りを再現し風味を向上させるために添加されているということでございます。

いわゆる国際的に汎用されている香料ということで、厚生労働省から昨年11月20日評価依頼がなされております。

5ページ「Ⅲ. 安全性に係る知見の概要」でございます。

反復投与毒性ということで、ラットを用いまして強制経口投与によります90日間の試験が実施されております。注射用水の対照群を置きまして、一番下の用量が1 mg/kg 体重/日、一番上が1,000 mg/kg 体重/日ということで試験がなされております。

1,000 mg/kg 体重/日の最高用量におきまして、まず雄で胸腺の重量及び比重量の有意な低値、雌においても減少傾向が認められているということでございます。

また、雌の下垂体比重量の有意な高値が認められているということでございます。

その他、尿検査、剖検及び病理組織学的検査からは、食道から空腸にわたる消化管への影響、雄の生殖系への影響、それから、腎臓への影響といったものが見られております。

13行目からのところになりますけれども、胸腺の重量低下については、病理組織学的検査において最高用量群の雌雄ともに萎縮が見られたが、消化管傷害によるストレス性の二次的な変化の可能性が考えられたということでございます。

また、雌の下垂体比重量増加につきましては、病理組織学的検査において変化は見られず、毒性的意義は不明であったということございまして、これら以外のすべての投与群の一般状態、摂

餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び眼科的検査において、被験物質投与に関連する変化は認められなかったということで、これらの結果より NOAEL は 100 mg/kg 体重/日としてはいかがかという案でございます。

「2. 発がん性」でございますが、国際機関において発がん性評価といったものは行われていないというところでございます。

「3. 遺伝毒性」でございますけれども、遺伝毒性試験のうち、安全性評価に採用できると考えられる試験をまとめたということでございます。

まず、細菌を用いた復帰突然変異試験でございますけれども、いろいろな株でやられているのですけれども、TA1534 株のみ代謝活性化系非存在下で陽性とされておりますけれども、その他は軒並み陰性であったということでございました。

一番下でございますけれども、チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞（V79 細胞）を用いた試験におきましては、陰性の結果が報告されております。

チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞を用いた DNA 損傷試験におきましては、用量依存的に DNA の 1 本鎖の切断が認められたが、DNA-DNA 架橋は認められないとされております。

大腸菌由来のプラスミドと、子牛の胸腺ヒストンを用いた DNA-タンパク質架橋形成試験では、1 架橋形成当たりに必要な濃度は 294 mM と推定されており、EB ウイルスによる形質転換後のヒト Burkitt リンパ腫細胞を用いた DNA-タンパク質架橋試験では、細胞毒性の見られた最高用量群においてのみ弱い架橋形成が認められたとされております。

それから、*in vitro* の UDS 試験でございますけれども、雄ラット肝細胞を用いた試験、それからヒト肝細胞を用いた試験ともに陰性だったとされております。

チャイニーズ・ハムスターの CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験（SCE）試験ですけれども、こちらは代謝活性化の有無にかかわらず、陽性でありましたが、ヒトリンパ球を用いた試験におきましては、陰性の結果が報告されております。

それから、CHO 細胞、チャイニーズ・ハムスター胚二倍体細胞を用いた染色体異常試験におきましては、代謝活性化の有無にかかわらず陽性とされております。

最後に 7 週齢の ICR マウスへの 2 日間強制経口投与による GLP 下で行われた *in vivo* の骨髓小核試験では、陰性の結果が得られているということでございます。

以上の結果から、TA1534 株の復帰突然変異試験の陽性の結果について、少し詳しく考察を加えているところでございます。

結論といたしましては、7 ページの上の方でございますけれども、本物質には少なくとも香料として用いられるような低用量領域では、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと

考えられるという案でございます。

「4. その他」といたしまして、内分泌かく乱性に関する試験は行われておりません。

吸入による試験でございますけれども、参考までにとということで、ラットを用いた GLP 下で行われた吸入による反復投与・生殖毒性併合試験に関する知見を記載させていただいております。

「5. 摂取量の推定」でございます。

JECFA の PCTT 法に基づきまして、積算を導き出しますと、米国及び欧州の摂取量は 230 µg、330 µg、我が国の推定摂取量もおよそその辺になると推定をしております。

「なお」以下でございますけれども、米国では、天然由来のものが、意図的に添加された物質の 460 倍という報告はあるところでございます。

「6. 安全マージンの算出」でございます。

これまで御説明させていただきました NOAEL とか推定摂取量が、それでよいということでありますと、安全マージンが 15,000～22,000 と計算されるということでございます。

8 ページ「7. 構造クラスに基づく評価」につきまして、構造クラスは I ということでございます。

主要な代謝、排泄経路はそこに記載されておりますけれども、アルデヒドデヒドロゲナーゼ（アルデヒド脱水素酵素：ALDH）により、プロピオン酸に代謝され、プロピオン酸は脂肪酸の代謝経路に入り二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に比較的速やかに排泄されると考えられるということでございます。

「8. JECFA における評価」でございますが、1997 年 6 月に、「飽和脂肪族非環式直鎖状 1 級アルコール類、アルデヒド類、酸類」のグループとして評価をされておまして、香料としての安全性の問題はないとされているところでございます。

最後に我が国における評価法に基づく評価でございます。

安全マージンが 15,000～22,000 ということで、90 日間の適切な安全マージンとされている 1,000 を上回っておりまして、推定摂取量は構造クラス I の摂取許容量を下回っているということでございます。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。

4 ページを見ていただきたいのですが、品目の概要のところですが、今日は久保田先生はお休みですが、何か連絡は来ておりますか。

○角井課長補佐 特にございませぬ。

○福島座長 このところに関しましてはよろしいですね。

そうしましたら、次の5ページ、安全性のところに入ります。ここに関しましては、今井田先生、お願いします。

○今井田専門委員 90日間の反復投与毒性試験が行われておりまして、この試験は厚生労働省の委託試験として行われたもので、2004年に報告されています。比較的新しいデータということです。

90日間の強制胃内投与による反復投与毒性試験が行われておりまして、説明にありましたように、最高用量1,000 mg/kg 体重/日において、雄で体重の低値とか、胸腺での絶対重量それから相対重量の低値が認められます。雌でも、有意差はありませんが減少傾向がありました。

8行目以下からありますように、消化管の傷害も最高用量群で出ています。

13行目にありますように、腎臓への影響もこの最高用量では認められたということです。いずれも影響が出ているのは最高用量の1,000 mg/kg 体重/日のみということで、最終的な判断として、20行目にありますように、NOAELは100 mg/kg 体重/日と判断されています。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。梅村先生、何か追加ございますか。

○梅村専門委員 特にありません。

○福島座長 ほかの先生方いかがですか。結局、NOAELは100 mg/kg 体重/日ということですが、よいですね。

どうぞ。

○山添専門委員 1つだけ、この代謝経路はアルデヒドデヒドロゲナーゼなので、日本人は欠損の人が多いのですね。そのことについてコメントだけはどこかに書いておいた方がよいのではないかなと思うのです。

○福島座長 どこかに書くところはありますか。

○山添専門委員 どこに書いたらよいかわからないのです。

○福島座長 確かにそうですね。

○山添専門委員 ここでなくても、最後の全体の評価のところでは摂取量の推計と安全性の総合の評価のところでもよいのですけれども、安全性マージンの算出のところですかね。どこかで一言入れなければいけないかなという気がするのですが、後の方がよいかもしれません。

○福島座長 後の方ですね。5、6、7の辺りですか。それでは、そのことについて後で触れていただけますか。

今の毒性データについてはよろしいですか。今井田先生、10行目の「精母細胞の変性、精巢の生殖細胞減少等」となっておりますけれども、「精巢の」を先へ持って行って、「精巢の精母細胞云々」としておいてよいですね。

○今井田専門委員 はい。結構です。

○福島座長 もう一つ、19行目ですけれども「これらの結果より」というのも改行したいと思います。よいですね。

○今井田専門委員 はい。

○福島座長 ほかにございます。

もう一度確認いたしますけれども、この反復投与毒性、2004年に報告されているということですから、NOAELは100 mg/kg 体重/日ということによろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

発がん性評価は行われていないということであります。

次に遺伝毒性のところに入ります。遺伝毒性はいろいろ試験が行われております。ここににつきまして、林先生のコメントをいただく前に、事務局の方から説明をお願いできますか。

○角井課長補佐 わかりました。

御覧いただきたいのは「手持ち参考資料3」というA4の3枚紙でございます。題が「プロピオンアルデヒド、6-メチルキノリンの遺伝毒性試験結果に関する太田先生のコメント」というものでございます。

福島座長の御指示もありまして、東京薬科大学の太田先生の方に、このプロピオンアルデヒド、それから後で御審議いただきます6-メチルキノリンにつきまして、遺伝毒性の部分につきましてコメントをいただいております。

プロピオンアルデヒドについてでございますが、2点疑問があるということでコメントがござい
ます。

1つ目が用量反応性に関する疑問があるということで、文献の表2を見るときれいな用量反応性があるようにも見えるが、2、5、10 mMでは対照の値以下であったにもかかわらず、20 mMでは対象値の20倍、通常、2倍の用量差でこれだけ顕著に陰性・陽性の差が出ることはないのではないか。20 mMでこれほど高い値が得られるのであれば、10 mMでも陽性反応が見られてしかるべきではないだろうかというのが1点です。

2点目は、TA98株等の結果との矛盾でございます。

TA1534株はTA98株と同じフレームシフト型の変異マーカーを持っている。TA98株との違いは、細胞壁のリポ多糖合成欠損変異が野生型に戻っている、すなわち化学物質の細胞内への透過性を高めるための変異が入っていないという点。したがって、TA1534株の方がTA98株より多くのプロピオンアルデヒドを取り込んでいるとは考えられない。

結論として、TA98 株で明らかな陽性の結果が示されない限りは、プロピオンアルデヒドが Ames 試験で陽性とはいいい切れないと考えます、とのコメントでございました。

以上です。

○福島座長 太田先生から、今説明がありましたようなコメントをいただいております。

林先生、太田先生のコメントを踏まえて御意見をいただけるとありがたいです。

○林専門委員 この遺伝毒性の部分なのですが、多くの試験が実施されていて、その結果が陽性であったり陰性であったりというところかと思えます。

まず指標として、遺伝子突然変異と染色体異常の誘発という2つのものを考えないといけなと思うのですが、遺伝子突然変異の方で、通常の Ames の株を使った試験では高用量まで試験されていて、全く影響が出ていません。ただし、TA1534 というあまり見慣れない株でのみ陽性結果が得られたということです。

今の太田先生のコメントにもありましたように、用量相関もさることながら、この株をさらに感度よくしたものが TA98 株、要するに、細菌の膜に変異を持たせて、多くの物質を細胞内に取り込ませるようにしたものが TA98 株というようなことでありまして、この TA1534 株で陽性になって、TA98 株で陰性というのは非常に考えづらいところがあります。

したがいまして、通常の評価菌株のバッテリーで行われたもので全く陰性のものを、この1株の影響だけで問題ありとするのはいかなものかというふうに考えております。

また、染色体異常の方につきましては、これまでもこういう評価をしてきたのですが、*in vivo* の試験において限界用量まで評価された結果で完全に陰性であったということを考えますと、*in vitro* での特異的な反応というか、*in vivo* では起こり得ないような条件下でやっとな陽性になるものであるというふうに考えることができるかと思えます。

したがいまして、この染色体異常に関しましては、*in vivo* での十分な陰性としてのデータがあるということの評価して、結論として、7ページの上のところですか。少なくとも香料として用いられるような低用量域では、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えたいということよろしいかと思えます。

○福島座長 ありがとうございます。

太田先生にお願いしまして見ていただきました。そのコメントも踏まえ、林先生が総括的にコメントをしてくださいました。いかがでしょうか。

結論としては、この調査会として、7ページの2～3行目に書いてあることを、我々の結論としたいということでもあります。

林先生、さかのぼりまして、6ページの29行目以下のところに、先ほどコメントがありました

TA1534 のことについて記載してあるのですが、ここは何もなくてよろしいですか。

○林専門委員 この品目に関しては、遺伝毒性のところが非常に記述が多いというのは、ほかとのバランスでどうかなという気もしたのですけれども、この TA1534 での陽性結果というのは、実験事実として、それは存在するわけなので、それをきちっと解釈しておかないと、という意味から少し細かく書かせていただいたところです。この部分は、今回の議事録にも残りますので、もし削る方が読みやすいというのであれば、それでも構わないかと思います。

○福島座長 我々調査会としては、TA1534 の陽性の結果というのは、こういうふうにとらえているのだということで、書くことはそれはそれで妥当だと思います。

井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 結論には全然異論はないのですが、6 ページの 33 行目に、10 mg/plate という表現をしていて、ちょっと比較しづらいのですけれども、mM 表示だとどのくらいになるのですか。

○林専門委員 済みません。mM は考えていなかったのですけれども、10 mg/plate というのは、どういう意味かという、現行のガイドラインでは 5 mg/plate、5,000 µg/plate を限界として試験をしております。そのさらに倍まで試験してあるのだけれども陰性だったというニュアンスをここに含めているというような意味でございます。

○井上専門委員 そうしたことだろうと思うのですけれども、上の方で 10 mM、20 mM とやって、我々素人にもすぐにわかるように、これは何 mM 相当になるのか。

5 ページ目の 20 mM が 1.16 mg/plate と書いてあるのですけれども、それと同じ比例でよろしいのですか。

○林専門委員 そうです。

○井上専門委員 では、かなり高濃度ですね。160 mM 近辺になりますね。かなり濃いですね。ありがとうございました。

○福島座長 林先生、それを括弧書きで入れておいた方がよいですか、どうですか。

○林専門委員 どちらかにそろえるようにします。

○福島座長 お願いします。ほかによろしいですか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今の TA1534 株の話は非常によくわかるのですけれども、1 つだけちょっと気になるのは、ざっと見ただけなので間違っているかもしれませんが、TA1534 株のデータというのは 2008 年、そのほかのものは全部それより前、TA98 も含めてすべてそれより前なので、ごく単純に見ると、今までとは違ったものが 2008 年になって初めて現れたというふうにも見えるわけですが、その点は問題ないのですか。そこだけ確認したかったわけです。

○林専門委員 この株自身はかなり古い株だというふうに聞いております。太田先生のコメントの 2 ページ目のところに表が付けてあって、その比較がしてあるのですけれども、先ほどお話ししたようなところで、特に新しいものだから、そのデータの信頼性が高いということではないと思いません。

○福島座長 よろしいですか。

○中江専門委員 はい。

○福島座長 そうしましたら次に入ります。7 ページ「4. その他」のところであります。

内分泌かく乱性に関する実験は行われていないということ。

次に、参考データとして、吸入による反復投与・生殖毒性併合試験を入れました。内容などについて、江馬先生いかがですか。

○江馬専門委員 例えば 18 行目のところの「抑制が見られたが、観察期間が短いこと等から生物学的重要性はないものとされた」というのは、EPA の評価ですね。詳しいデータを見ないとわからないですが、生物学的な影響がありとするのが普通だと思いますので、ここは EPA のピュアレビューした結果を、そのまま記載したということが明確にわかるように書いた方がよいのではないかと思います。

以上です。

○福島座長 わかりました。そうすると、EPA ではこう評価しているというのを付け足すということですか。

○江馬専門委員 はい。ピュアレビューを行って評価しているということに記載した方がよろしいかと思えます。

○福島座長 参考データで一応 LOAEL が 150 ppm ということについてはよいですね。

○江馬専門委員 はい。

○福島座長 よろしいですか。以前も吸入の試験は、参考データとするということで、毒性の試験が行われていても、こちらの方に書くことにしております。よろしいですか。

そうしましたら、次は「5. 摂取量の推定」のところですけども、森田先生、吉池先生のどちらにお願いしたらよいですか。

○森田専門参考人 先ほどのお話にもありましたように、香料ということですので、JECFA の PCTT 法で推定した結果の米国及び欧州における値を出してありまして、日本もそれと同等量であるという推定に基づいて摂取量を求めています。

○福島座長 ありがとうございます。米国では、食品中に存在する成分として、本物質の摂取量は意図的に添加された本物質の約 460 倍であると報告されている。こういうデータもあるということ

であります。

先ほど山添先生がいわれましたヒトのことですね。その他のところに入れた方がよいのか。どうしましょうか。

○井上専門委員 8ページの7の構造クラスのところ、代謝のことを踏まえて書いていますね。そこに入れるというのはいかがですか。

○福島座長 構造クラスに基づく評価ですね。よいですか。山添先生、ちょっと考えておいてください。

○山添専門委員 それは物質の評価のところなので、安全性の評価とちょっと一致しないと思ったので、どうかと思っていたのです。

○福島座長 それでは先に行きます。「6. 安全マージンの算出」のところで、15,000~22,000と非常に高い値が得られております。

その根拠は、先ほどの90日間の反復投与毒性試験のNOAEL100 mg/kg 体重/日から、先ほどの推定摂取量を参考にして決めております。

7. 構造クラスに基づく分類に関しては、クラスIに分類されるということでございます。

9ページを見ていただくと「香料構造クラス分類（プロピオンアルデヒド）」図が書いてあります。ここについては山添先生、頭金先生いかがですか。御意見があればどうぞお願いいたします。

頭金先生、お願いいたします。

○頭金専門委員 「香料構造クラス分類」のフロー図のYES、NOにつきまして、確認いたしました。この判断は妥当であると思います。

結果といたしましては、構造クラスはIに分類されるということになります。

○福島座長 山添先生、それでよろしいですか。

○山添専門委員 多分、解糖系に入るところはあまり書く必要はなくて、これだけで十分だと思います。

○福島座長 わかりました。

それから、JECFAにおける評価というのは、このような記載だということでもあります。何か一つ項を起こすというのも手ですけれども、どうですかね。今、山添先生のおかれたことについて、ヒトでのですね。

○山添専門委員 日本人なので、タイトルをどうするか。

○福島座長 もう一度内容を説明していただけますか。

○山添専門委員 今の構造クラスに基づく評価のところにもありましたように、本物質はアルデヒド脱水素酵素によって、プロピオン酸に代謝をされます。プロピオン酸にいけば、水溶性が十分で

すので、体外に速やかに出ていこうというふうと考えられます。一部は脂肪酸の経路に行く。ともかく、アルデヒドがカルボン酸になれば、解毒されていると思います。

ところが、アルコール脱水素酵素、アルデヒド脱水素酵素について、日本人には、欠損の方がかなりの確率でいることが知られています。アルコールを飲んだときに顔が赤くなるフラッシングが、この酵素の欠損の1つの目安とされています。

そうすると、日本人がこれを摂取した場合には、欧米人と同じ扱いをしてよろしいかどうかというところで、恐らく微量ですから問題はないと思うのですが、記述をしておいて、欠損の方であっても、恐らく問題はないということを何らかの形で記述しておくことが、安全性の評価になるのではないかと思います。

ヒトで、プロピオンアルデヒドのデータを、詳しくは見えていないのですが、さっと見たところ、あまりないのです。欠損の方の肝臓からミトコンドリアの分画をとってきて、プロピオンアルデヒドの活性を測っているデータで、機能を持った遺伝型を持っている人と、ヘテロの人についてのデータがあります。

ヘテロの人で7%か8%くらいに落ちているわけです。両方ともが変異のヒトのデータは欧米のデータですので、あまりない。

そうすると、欠落者がかなり低下していると想像できます。

プロピオンアルデヒドではなくて、アセトアルデヒドについてですが、アルデヒド脱水素酵素の欠損をしているマウスで、アセトアルデヒドの暴露についての実験データがあって、暴露して、血中濃度は高いけれども毒性は出ていないという報告があります。

この辺の記述を含めて、御覧の知見を基に評価をすると、ALDHがなくても、結果的に多分アルデヒドがアルコールに戻るのだと思いますが、そういうバイパスの経路によって処理されるということで、微量の場合には問題がないというような文章を起こすことの方がよいかもしいと思います。

○福島座長 山添先生、今のお話を聞いていますと、ちょっと違和感があるかも知れませんが、「7. 構造クラスに基づく評価」の先ほど井上先生のいわれた後のところで、なお書きとか何かで入れたらどうですかね。

○山添専門委員 今のような内容でよければ、ここに入れるということですね。

○福島座長 いかがですか。よろしいですか。やはり1つは微量であるということです。

それでは、山添先生、その点を考えていただけますか。お願いします。

そうしましたら、8までのところで何か御意見ございますか。

ないようでしたら8ページの最後9に入りたいと思います。「9. 国際的に汎用されている香料

の我が国における安全性評価法に基づく評価」です。

第1パラグラフのところでは、遺伝毒性に関する記述をここではしております。

第2パラグラフにおきまして、国際的に汎用されている。香料の我が国における安全性評価法によりまして、構造クラスIに分類され、安全マージン15,000～22,000というのは、90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量(230～330 µg/人/日)が構造クラスIの摂取許容値(1,800 µg/人/日)を下回るということになるということでございます。

この書き方はいかがですか。第1パラグラフのところ、今、飛ばしましたけれども、このような書き方でよろしいですか。林先生、いかがですか。

○林専門委員 この辺は私としてはこれでよいかと思えます。

○福島座長 ほかによろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

そうすると、国際的に汎用される香料の我が国における評価は、このような記述にしたいと思いますが、御意見ございますか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

そうしましたら、山添先生に追加の記載をお願いしましたが、今日ここで結論を出せると思いますので、このプロピオンアルデヒドに係る食品健康影響評価について、審議の結果を取りまとめたと思います。

プロピオンアルデヒドについて審議を行った結果、本物質を、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられるということでもよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果として食品安全委員会に報告することにいたします。

なお、先ほどいいましたように、山添先生からの意見を付け加えるということでもあります。そのことに関しましては、皆さんの方にメール等で御意見を伺うということにいたします。そういうことでよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 それでは、最終的には本件に係る評価の報告書を作成しまして、委員会に報告することにいたします。

このプロピオンアルデヒドの評価結果(案)を、私から委員の先生方に口頭で確認をいたします。いつも最後に評価案のときに紙を配っておりますが、ほとんど一緒ですので、口頭で申し上げることにいたします。

8ページの9を見ていただきたいのですが、9の題目を「Ⅲ. 食品健康影響評価」というふうに変えます。そして、23行目の「また、国際的に」の間に「本調査会として」という言葉を入れたいと思います。

そしてずっと行きまして、27行目のところで「下回ることを確認した。したがって、本調査会として」国際的に云々と記載がきまして、最後に「下回ることを確認した。」という形にしたいと思っています。それが1点です。よろしいですか。

もう一点は、先ほどいただきました結論「プロピオンアルデヒドは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。」を追記いたします。そういうふうにいたしたいと思っています。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 どうもありがとうございました。

それでは、今後の進め方について説明していただけますか。

○角井課長補佐 ありがとうございます。先生方には、先ほどの山添先生の修文案と、福島座長、江馬先生の方からいただいた修正を反映いたしまして、その(案)ができ次第、その御確認をお願いしたいと思います。

御確認いただきました評価の報告書につきましては、食品安全委員会に報告をしていただいた後に、ホームページ等を通じて広く意見等の募集を行わせていただく予定でございます。

いただいた意見等につきましてはの対応は、福島座長と相談をさせていただきたいと存じます。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。

それではこの議事を終わります。少し休憩を取って、15時45分から始めたいと思います。

(休 憩)

○福島座長 それでは、開始したいと思います。

まず初めに、先ほどの資料4に戻っていただいて、添加物の骨子案で宿題で残っております先ほどの子宮内暴露について議論したいと思います。

これは江馬先生にお聞きすることになりますが、12ページの中ごろにあります「検討事項」とい

うところを見てください。

子宮内暴露についての安全性の取扱いをどうするかということですが、江馬先生に御意見をいただく前に、おさらいで三森先生、申し訳ないですが、先ほどのことをもう一度いただけますか。

○三森専門委員 現在の毒性試験ガイドラインでは、特に発がん性試験については、子宮内暴露相を用いたガイドラインはないと思います。今回、レッドブック 2000 で、FDA が提案されたガイドラインには、ケース・バイ・ケースで子宮内暴露相を追加するべきであるという提案がなされているのですが、OECD や医薬品の ICH でも、こういうことはほとんど記載されていないので、米国 FDA の提案をそのまま食品安全委員会で受け入れるべきなのかどうか、御議論すべきではないかということです。

○福島座長 ありがとうございます。江馬先生から、生殖試験の立場のコメントも含めて、この子宮内暴露の今の三森先生のいわれた提案についてお聞きし、また皆さんの御意見をいただきたいと思います。江馬先生、その辺りにつきまして、いかがですか。

○江馬専門委員 多分、費用、時間がものすごくかかる実験で、現実的かどうかよくわかりません。ケース・バイ・ケースというのをどうとるかの問題で、全くやらなくてよいとは書けないわけですから、ここはケース・バイ・ケースと書いておくのが一番よいのではないのでしょうか。

○福島座長 ほかの先生いかがですか。

○三森専門委員 私はそのケース・バイ・ケースというのは、FDA のようにコンサルテーション制度があるのでしたらよいのですが、日本ではその制度がありませんので、どういう場合に子宮内暴露相を設けるのかを具体的に書かざるを得ないと思うのです。それがない限りは、申請者としては何をしてもよいかわからないと思います。

そういう面で、先ほど事務局にお聞きしたのは、2000 年に提案されて 8 年経っているわけですので、どういう場合に子宮内暴露で要請されているのか。その辺の事情を知りたいということです。ケース・バイ・ケースというのは、言葉としてはうまい逃げ方だと思いますが、どのように対処したらよいかわからないような記載は、ガイドラインとしては適切ではないと思います。

○福島座長 皆さんの経験で、最近のデータで子宮内暴露等をやった発がん性のデータを見たという人はございますか。現実的にはやっていないと思うのです。私が少なくとも記憶しているのは、サッカリンのケースで、サッカリンは確かに 2 世代の発がん性試験をやって、その結果膀胱がんができたということです。それ以外について、私自身、この子宮内暴露によつての発がん性のデータというのは知りません。

サッカリンのケースなども、非常に特殊なケースで、昔やったということなのです。現実的には、

他のガイドラインで、この子宮内暴露での発がん性を求めてはいないというのがガイドライン上での話だと思います。

私は、むしろ必要ないのではないかという気がしています。というのは、先ほど三森先生もいわれましたけれども、実際に日本では、これをやるということは何を本当に求めるのかということになってきます。FDAですと、確かにコンサルテーションしてやるのですけれども、日本の場合は後づけで、最後になってまたどうなるのだという問題が出てくるのです。

○三森専門委員 皆さん、レッドブック 2000 の文章を見ていただけますか。今回の「手持ち参考資料」のピンク色のファイルですが、その一番先に「発がん性」というのがあります。5枚ほどめくるとレッドブック 2000 の表紙が見えます。

それから、数えて2枚めくってください。そこの左側のページですが「C. 齢（投与開始時）」と書いてあります。そこのところですが「少なくとも5日間の馴化を終了した親動物に被験物質を投与する。雌への投与期間は少なくとも交配前の4週間および雄ではすべての精子形成周期をカバーするため少なくとも暴露前の10週間」投与しなさいというわけです。

その後、右のページへ行ってください。一番上のところです。

「同腹で雄1例および雌1例が望ましい；各群ともに、同腹で雄2例および雌2例以下の動物を含める。例えば、申請者が各群で片性70例の使用を決定した場合、少なくとも各群70例の同腹仔を子宮内暴露相で繁殖させる。したがって、この例では、子宮内暴露相のための雌雄の親動物数は少なくとも各群で70例の同腹仔を担保するに十分な数でなければならない。」ということで、70匹ずつ交配させて、そこから子どもを産ませて一腹ごとに雄雌を出してきて、それから発がん性試験をしなさいということです。さらに、雄は10週間前から投与しなさいということです。これは非現実的でできないと思います。通常毒性試験をしているCROでは、こういうプロトコルはとても面倒だと思います。FDAに聞いていただけたらと思います。

○福島座長 念のために、一度当たっていただけませんか。

○角井課長補佐 方法を探ってみます。

○福島座長 全く三森先生と同感で、現実性が非常にない試験法なのです。FDAがなぜこんなことを書いたのかなと思っているくらいです。

○三森専門委員 添加物が胎児に暴露されて、それが次世代影響としてどうなのかということがわからないからこういうことをいっているのですが、具体的にはどういう添加物に対して、この試験を実施せよとFDAはいうのか。そこも明確ではないわけです。

○福島座長 恐らく代謝をいろいろ調べて、胎盤移行性の非常に高いもの。

○三森専門委員 それをやるのでしょうか。血中レベルをすべて測りなさいと。

○福島座長 いかがでしょうか。ほかに意見ございますか。発がんの立場から、梅村先生、今井田先生、中江先生、いかがでしょうか。

○梅村専門委員 私は座長の考えと全く同感で、省くべきかと思います。

○福島座長 今井田先生、中江先生いかがですか。

○今井田専門委員 私も、やはり非現実的なことは書かない方がよいのではないかと思います。

○中江専門委員 私も同じです。

○三森専門委員 やはり事務局から FDA に聞いていただきたいのです。8年間経っているわけですので、情報提供はしてくれると思います。内閣府の方から聞いていただけませんか。過去に添加物でこういう経緯があったのか。どういう場合にこの子宮内暴露相の発がん性試験を申請者に出させているのか。その辺のところを明確にしていきたいです。それを聞いた上で議論された方がよろしいと思います。

○福島座長 それはそうですけれども、私も聞くのは大事だと思うのですが、聞いて、FDA がやっているからといって、我々もそれをフォローするののかという問題もあるわけです。今は我々の素朴な感じを求めたのです。

○山添専門委員 私も座長の意見に賛成で、暴露が、確かに子宮内暴露してから次世代の問題は起き得る話ではあるけれども、我々の扱っているもの場合は、胎盤移行する場合に、それ以前のところで、かなり量が減っているわけです。それ以上に強いものであれば、ほかの系で何らかの毒性が出ていると思うので、少なくともここで扱うものに関していう限り、暴露の到達する物質自体がかなりレベルが下がっているので、あまり考えにくい。非常に強い作用を微量で持っているものだけに配慮すればよいので、ここに記載しておく必要はないのではないかと思います。

○福島座長 ほかに御意見ございますか。

○三森専門委員 アメリカが実施しているから日本も実施するというレベルではなく、これからの人間への経胎盤暴露に対する安全性の担保をどうするかという、その考え方だと思うのです。JECFA がどう考えているのか。この辺のことは、ほとんど無視というか、ほとんど目をつぶっているのかもしれませんが、それも理解した上で内閣府として決めた方がよいと思います。無視することは、いつでもできるかと思いますが。もう少し情報が欲しいなという気がします。

○福島座長 三森先生のいわれるそのとおりなのです。

そういうような結論でよいですか。現在私は、個人的には、先ほどいいましたように、そこまで発がん性試験をする意義はないなと思っているのです。三森先生がいわれるように、海外の情報、特にアメリカがこのように謳っていますから、もう一度それを参考にしながら、これは次回また出ますね。次回に間に合えばよいのですけれども、その答えが得られたときに、このところについ

て、もう一度検討するということにしたいと思います。

ただ、我々としては、できるかどうかという問題と、サイエンティフィックにどうかという2点から検討していったらと思います。よろしいですか。

それでは、そういうことにいたします。

そうしましたら、次の議題に入ります。議題1のフルジオキソニルです。事務局から説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、資料1「フルジオキソニルの評価書(案)」を出していただければと思います。

このフルジオキソニルは、昨年11月の農薬専門調査会幹事会で結論が出されまして、12月の添加物専門調査会で御審議をいただいているところでございます。

その後、大きく2つの動きを経て、本日はあらためて本物質について、この添加物専門調査会で御審議をいただくことになっております。

1つ目は、12月の添加物専門調査会での御審議の結果、農薬専門調査会の方であらためて御検討いただくべき点がございまして、福島座長と御相談をしました結果、その概要を農薬専門調査会サイドに伝達をしております。

1月21日に農薬専門調査会幹事会で、それらを御審議いただいたということが1点でございます。

2つ目の動きとしましては、申請事業者の方から肝臓の所見及びその統計処理につきまして、要請者を通じまして申請資料の修正を申し出てられました。12月に、特に重点的に御審議をいただいた箇所ベースとなった資料の差し替えが1月に行われたということでございます。

申請事業者は、全く別の理由で農林水産省に提出されていた資料全般の見直しを行っていたところ、この剤について、アメリカの本国において、1994年～1995年にかけて、一部肝組織の標本について、PCNA染色による検査を行っていたということが1つと、さらにGLPに則った手続で、肝組織標本のブラインドでのピアレビューを行っていたということが判明した。それについて、日本の法人の方でそれが把握できておらず、資料の更新がなされていなかったということでございました。そういった経緯で資料の差し替えが行われたということでございます。

まず御覧いただきたいのが、資料1の前に「手持ち参考資料1」があると思います。表題が「フルジオキソニルに係る第65回添加物専門調査会における審議概要(農薬専門調査会への申し伝え)」ということで、A4の2枚紙でございます。

12月にこの添加物専門調査会で御審議いただいたポイントをここにまとめて、これを農薬専門調査会の方へ伝えたということでございます。

ポイントというのは、①～④までの4つございまして「消失半減期」、「ラット 90 日間亜急性毒性試験における小葉中心性肝細胞肥大」に関する記載。

「発がん性について」。

4つ目が次のページですけれども、2世代繁殖試験についての扱いということで、この4点につきまして、福島座長とも相談をいたしまして、添加物専門調査会として農薬の方へ伝えているところでございます。

資料1の評価書案の8ページの方を御覧いただきたいと思います。

まず、資料1でございますけれども、基本的にアミのないアンダーラインが12月の添加物専門調査会の御審議を受けて出された修正であります。

アンダーラインでもアミがかかっているものが幾つかあるのですけれども、それが1月21日の農薬専門調査会幹事会でなされた修正と御理解いただければと思います。

まず、消失半減期についてでございます。頭金先生から再計算をするようにという御指示がありまして、申請事業者の方から提出された再計算の結果を見られた結果、β相での半減期は長いので、β相での消失が早いとはいえないが、排泄全体におけるβ相消失の寄与は小さいので、排泄データと合わせれば排泄が早いといえるということで、福島座長とも御相談の上で、この資料1評価書(案)の8ページ「1. 動物体内運命試験」の(1)の①血中濃度推移の末尾にあった記載なのですけれども、それを②の8ページの一番下でございますけれども、33行目の「ラット体内に吸収された放射能は比較的速やかに排泄された。」と記載を修正しております。

同じ8ページの中ほどの表1で、これは技術的な修正ではございますけれども、表の中の一番下の $T_{1/2}$ とあったものを、 $T_{Cmax/2}$ ということで修正がなされているところでございます。これが1点目の消失半減期に関する添加物専門調査会の結論と、その結果としての修正でございました。

2点目「ラット 90 日間亜急性毒性試験における小葉中心性肝細胞肥大」に関してでございます。

資料1評価書案の21ページを御覧いただきたいのですけれども、12行目「10. 亜急性毒性試験」と書かれているところの「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」に関しまして、28行目に、7,000 ppm以上投与群の雌において見られた所見に、体重増加抑制に加えまして、小葉中心性肝細胞肥大も明示すべきであるとされ、御覧のように追記がされているところでございます。

3点目「発がん性について」でございます。

同じく資料1の評価書案の24ページの23行目～26行目に削除の履歴がございます。

それから、資料1の30ページの21行目～23行目にかけて削除履歴が残っておりますけれども、前の評価書(案)を御審議いただいたときには、この記載があったのですが、11月の農薬専門調査会での結論というのは、ラボの背景データの範囲内ではあるのだけれども、ラット併合試験 3,000

ppm 投与群の雌で、小葉中心性の肝細胞変性や変異肝細胞巣がより強く観察されていることと絡めて、肝腫瘍のわずかな増加を認めたとされておりまして。

この点に関しまして、12月のこの添加物専門調査会におきましては、意見の一致には至らなかったということでございますけれども、この調査会の終わりに、意見の一致は見ないまでも、発がん性についてどのような議論があったかを農薬専門調査会の方へ伝えなさいとされまして、福島座長と相談させていただきました結果、農薬専門調査会の方へ議論の概要をお伝えしているところでございます。

その後の詳細につきましては、冒頭に申し上げました2つ目の動き、申請者の資料差し替えと関連してきますので、後ほど詳しく説明させていただきたいと思っております。

最後に4点目でございますけれども、生殖発生毒性に関する記述に関して、江馬先生から御指摘があったところでございます。これに関しては、江馬先生の方から修正文をお出しいただくことになっておりました。

具体的には、資料1の評価書(案)30ページの35行目から31ページの2行目にかけて、ラットについて2世代繁殖試験の無毒性量を親動物の17.9 mg/kg 体重/日、さらに児動物の21.1 mg/kg 体重/日を探らず、併合試験の無毒性量37 mg/kg 体重/日をラットの無毒性量とするということについて、補足の修正がなされております。

なお、関連しまして、さらに江馬先生の方からウサギの発生毒性試験の部分につきましても修正意見をいただいております、こちらは資料1の評価書(案)は27ページの27~30行目にかけてでございます。「100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ」というところが削除され「300 mg/kg 体重/日投与群で」の後に「体重増加抑制及び」が挿入されて、無毒性量は10 mg/kg 体重/日から100 mg/kg 体重/日に修正されております。

具体的にいきますと、100 mg/kg 体重/日のところで見られた体重増加抑制は非常に軽微なので、毒性としてとるのは300 mg/kg 体重/日からでよいのではないかという御意見でございました。

これに伴いまして、30ページの30~35行目にかけて、食品健康影響評価の中にございましたウサギの発生毒性試験に関する記述は、無毒性量が10 mg/kg 体重/日から100 mg/kg 体重/日へと修正されておりますので、ADIの設定に絡まなくなったということで、農薬の方で削除されているところでございます。

34ページの表の方におきましても、ウサギの母動物の用量は10 mg/kg 体重/日から100 mg/kg 体重/日へ修正されております。

以上が、12月の添加物専門調査会の御審議のポイント4点ということで、福島座長と相談させていただいて、発がん性を除きまして、3点を農薬専門調査会の方で御議論いただきまして、1月21

日の農薬専門調査会幹事会で、これらの修正を御了承いただいております。

以上、長くなりましたけれども、1つ目の動きの概要でございます。

次に、2つ目の申請者の方からの資料の差し替えという点に関して説明を申し上げます。

1995年に、米国本国の方でピアレビューが行われているということでございまして、具体的には肝臓に関して第三者機関にブラインドでスライドを提供して、あらためてやってもらったということのようでございます。

手持ち参考資料2、表題が「09.1.21 農薬専門調査会幹事会参考資料（一部修正版）」という、ちよっと厚めのA4の冊子でございますけれども、こちらを御覧いただきたいと思っております。

3ページ以降、右上に「添付5-15」と書いてありますけれども、いわゆる農薬抄録の抜粋でございまして、12月の添加物専門調査会の際にお出しした版に、95年のピアレビュー等の修正が上書きされ、更新されたバージョンというものでございます。

3ページの右上に青でアミがかかっておりますけれども、93年につくられた後、94年、95年と修正がなされた旨の変更履歴が追記されているところでございます。

11ページの下から12ページにかけまして、表7と表8がございしますが、肝臓の非腫瘍性病変で、これらが11月の農薬専門調査会幹事会の結論におきましては、腫瘍発生と関連づけて説明されていたものでございます。この小葉中心性肝細胞の変性、変異肝細胞巣といったものを、表7、表8にかけて抜き出しているわけでございますけれども、これらを含む肝臓の非腫瘍性病変全体の数字が、21～24ページにまたがっているのですけれども表11でピアレビュー前の肝臓の非腫瘍性病変全体のデータでございます。

これについてEPLという第三者機関によってピアレビューがなされた後に、12ページの中ほどにございますけれども、25～28ページにかけまして、表12にピアレビューの結果、修正がなされたものがございます。

全体はこの表12がピアレビュー後のものなのですけれども、このうち好塩基性小増殖巣につきましてはピアレビュー後も所見の項目としてございましたので突合せができるということで、ピアレビュー後の好塩基性小増殖巣の数字が、12ページ下の表9でございます。すなわち、その12ページの上の表8からピアレビューの結果は表9のように変わっているということでございます。

11ページ表7「肝の投与に起因した非腫瘍性病変」につきましては、小葉中心性の変性／萎縮／壊死、それから肝細胞肥大という項目でございますけれども、これがピアレビュー後の所見には、合致するものは見当たらずに、これで抜き出した表がピアレビュー後のものについてはつくれなかったということでございます。ですから、全体として先ほど説明いたしました表12というものがピアレビュー後のデータということで御理解をいただければと思っております。

統計処理につきましては、ピアレビュー前のデータは、Mann-Whitney、ピアレビュー後のデータは Fischer に変更されているということでございます。

結果としまして、12 ページの表 8 右下に、好塩基性小増殖巢の最高用量の雌におきまして、有意な増加ということで、*が付いていたのですけれども、それが下の表 9 では消えているという結果になっております。

以上が、まず非腫瘍性病変に関する修正の概要でございます。

それから、腫瘍性病変につきましては、13 ページの表 14 が、EPL という第三者機関によるピアレビュー後には、15 ページの表 16 のように修正されております。

13 ページの表 14 の一番右下にございます雌の最高用量の全動物合計の腺腫とがんの合計数に*が付いていたのですけれども、ピアレビュー後の 15 ページの表 16 の下にある数字は同じ 5 ではあるのですが、*は外れたというふうになっております。

この統計処理は、いずれもヘーゼルトンという第三者機関に、同一の担当の方が統計処理をされたということでございますけれども、その統計処理の詳細につきましては、今、御覧いただいている「手持ち参考資料 2」の 2 ページの四角で囲った部分に、申請者側からの説明の概要が書いてあるところでございます。

私、統計は詳しくないのですけれども、ピアレビュー後はボンフェローニ補正をかけたことによって、それぞれの単独の比較が、厳し目の有意水準で行われた結果、どうも有意差が消えてしまったのではないかという説明であるように聞いております。

ピアレビューとは別にもう一つの修正としまして、肝組織標本を用いた PCNA 染色による細胞増殖性検査の結果が追加された旨が、15 ページの下段にございます。16 ページの表 17-1、表 17-2 ということで結果が追記されております。

このような発がん性に関する議論の前提に大幅な修正がありましたところ、1月21日の農薬専門調査会幹事会では、ピアレビュー後、ボンフェローニ補正の問題もあって、腫瘍の発生について有意差はなくなっている、前がん病変かもしれないとされた好塩基性小増殖巢についてもピアレビューによって有意差が認められるような群がなくなってしまうている、そもそも腫瘍については背景病変の範囲内であるということからピアレビュー後のデータを用いて評価する、とすると発がん性はないという評価をしてよろしい、ということで一致されております。

以上、長くなりましたけれども、2つ目の動きの概要でございます。

この結果、資料 1 の評価書（案）に戻りますけれども、5 ページの 11 行目に「発がん性」が挿入されまして、「発がん性は認められなかった。」ということになり、12～14 行目にかけて、「発がん性試験において～と考えられた。」というセンテンスが削除されております。

24 ページの 23～26 行目、腫瘍発生に関する記述が削除されておまして、27 行目の「小葉中心性肝細胞変性」というものもピアレビューの結果消えてしまったので、「体重増加抑制」と修正がされております。

25 ページの上の表 19 の中からも「小葉中心性肝細胞変性／萎縮／炎症／壊死」等を削除しております。

30 ページの 20 行目、冒頭と同じですけれども、発がん性が挿入されて、21～23 行目にかけて、「発がん性試験において～と考えられた。」が削除されております。

32 ページの表でございます。ラットの 2 つ目の「農薬抄録」のカラムですが、「小葉中心性肝細胞変性」、それから「肝腫瘍増加（雌）」といったものが削除され、「体重増加抑制」に変更されております。

以上が、農薬専門調査会側よりなされた主な修正でございます。

長くなりましたけれども、本日の添加物専門調査会に至るまでのフルジオキサニルに係る動きの概要を申し上げさせていただきました。

よろしく申し上げます。

○福島座長 ありがとうございます。我々の専門調査会で議論していただきましたことを、農薬の方へ再び問い合わせをし、そしてまた申請者の資料が間違っていたという、いろいろな紆余曲折があり、今、説明がなされたような結論になっております。

「手持ち参考資料 1」を見ていただきたいのですが、今いろいろな説明を受けました。ここの①の消失半減期は問題、これは資料 1 評価書の 8～9 ページの 1 行目にかけてこのような結論になっておりますが、その前の評価書の血中濃度の推移 $T_{1/2}$ が $T_{C_{max}/2}$ に変わったところも含めまして、頭金先生、山添先生、よろしいですね。

○山添専門委員 済みません。ここはちゃんと見てなくて、元のデータを見ますと、明らかにこれは元のデータの表の誤りですね。今日資料に出ていると思いますが、添付後の 51 で、タイトルが「ラットにおける代謝実験吸収及び分布」というところです。その 4 ページ目に 4 つの血中濃度の推移のグラフのあるデータがそこに出ています。この血中濃度の半減期の表から、半減期は雄で 1 時間、雌で 12 時間、高用量では 14.5 時間、13 時間という数値が、概要の 8 ページに写されているわけです。このデータを見ると一見正しそうに見えるのですが、雌のデータのところに 12 時間と書いてあるのは、実は腸肝循環をして、2 回目に吸収された放射能を持った代謝物が出てきたときの血中濃度の推移を測っている図で、これは正しくなくて、雄とほぼ同じ半減期は 1 時間です。

ですけれども、これは腸肝循環をしているので、1 回胆汁から出ていったものが、すべて消失す

るのではなくて、消化管に出ると加水分解を受けてもう一度グルクロン酸抱合が切れて吸収されています。そのために、雄でも1回下がって、もう一つピークが上がっていますので、そこでピークが出ているわけです。ピークの高さが小さいので、その前の時間をノイズと考えれば、1つの相で見られるのですけれども、雌のデータをよく見ると、これは明らかに上がっています。ですのでこれは雄のデータも腸肝循環の程度の差の違いはあるけれども、やはり腸肝循環は起きていると判断すべきで、半減期は低用量の場合、雌の場合では約1時間とすべきデータだということで、表現もこのところは、「腸肝循環はあるものの」・・・。

○福島座長 どこですか。

○山添専門委員 半減期については、12時間というのは間違い。

○福島座長 8ページですね。

○山添専門委員 低用量の雌のデータの12時間となっているのは間違いで、ここはほぼ1時間だと思いますので、約1時間とした方がよいと思います。

排泄については、この文章をそのまま生かすとすれば、33行目で、97% TAR が糞中及び尿中に排泄されたというところがあります。腸肝循環が起きていると考えられるけれども、吸収された放射能は、数日のうちに排泄される等に変えるのが正しいのではないかと思います。ほぼ完全に排泄される。

○福島座長 そうすると33行目のところで、一旦「排泄された」で切った方がよいのですか。

○山添専門委員 「排泄された。この結果から腸肝循環は認められるものの、吸収された放射能は、数日のうちに完全に除去されている。」という文章にした方がよいと思います。

○福島座長 「比較的速やかに排泄された。」という意味ですか。

○山添専門委員 比較的速やかに、というか、「速やか」というには時間がかかっていますので「数日のうちに完全に排泄された。」という表現の方がよいかと思います。頭金先生、いかがですか。

○頭金専門委員 このデータについては、12月にも私からも指摘をさせていただきました。T_{Cmax/2}を記載上のミスで、最初の案ではT_{1/2}となっていました。T_{Cmax/2}というパラメーターについては私はあまりなじみがなかったのですけれども、農薬専門調査会では、このパラメーターを評価書で使っているということでしたので、それを尊重して、T_{Cmax/2}と修正させていただきました。正確な消失半減期というのはβ相の方の半減期だと思いましたので、β相での再計算についてもお願いしました。

○山添専門委員 結局、腸肝循環をしている限り、β相もα相もあり得ないわけです。1回めぐって、2回めぐって、2回るときには別のものを放射能で見えていますので、1回目のところを正確に見るのであれば、だから腸肝循環のときには、あまり半減期という観念は成り立たないと思います。

もし半減期を必要とするのであれば、投与薬物の半減期は短い。放射能で見える限り、恐らく代謝物で任意の水酸化体が切れて、グルクロン酸が胆汁中で切れてもう一度吸収されているのです。55%という任意の水酸化体のグルクロン酸が検出されていますから、恐らくそれが切れていると思うので、それが戻ってくると、これだけ出ると思います。

だから半減期はあまりいわない方がよいと思います。これだけ少なくともピークになっているので、腸肝循環だと思います。

○頭金専門委員 この表の $T_{Cmax/2}$ というのは、私もここに本当に載せる必要があるのかということ、12月の段階でも申し上げたのですけれども、農薬専門調査会の方では、必ず載せるようにしているという返事でしたので、載せたということです。私自身も今回の場合、この数字を載せて、どれほどの意味があるのかと思います。

むしろ②の排泄の表2のデータの方が、毒性学的な部分の判断には必要なデータになるのではないかと思います。いかがでしょうか。

○福島座長 そうすると、表1の $T_{Cmax/2}$ というのは、農薬の方ではほかとの関連でかなり出てくるということなのですね。しかし、これは必要ないのではないかと。

○山添専門委員 あまり意味を持たないです。

○福島座長 入れておいてもよいのですね。

○山添専門委員 入れるのであれば、半減期の方を1にするということです。

○福島座長 頭金先生、それでよろしいですか。

○頭金専門委員 これはおおよその1/2の濃度で、約1時間でよろしいと思います。

○山添専門委員 正確には出ないです。

○頭金専門委員 それで私も迷ったのです。

○山添専門委員 投与直後に非常に速やかに吸収されて、血中にこれだけ高い濃度が出て、0.25時間ですね。そこから速やかに下がっているわけですから、その値を大体読むと、そんなに違ってない。多少早いですね。1時間になっていないくらいだと思いますけれども、1時間以内にしておけばよいと思います。

○頭金専門委員 その数字に私も同意したいと思います。ただ、こういう場合どういう計算をするのがというのがよくわかりませんでした。

○山添専門委員 大事なのは、腸肝循環がありということの方で、2回目の暴露が起きているということ、これを毒性学的にはいっておく必要があると思います。

○頭金専門委員 わかりました。それで結構だと思います。

○福島座長 確かに雌雄差が非常に激しい。毒性の方を見ても、えっと思うような形ですね。

○頭金専門委員 少なくとも、このデータでは雌雄差が出てしまいますねということを 12 月にも申し上げたのです。

○福島座長 ほかの先生方、山添先生、頭金先生の御意見でよろしいですか。

そうすると、ここのことに関しては、もう一度幹事会の方へ戻すことになるのですか。

○角井課長補佐 この御議論を最終的にどうするかをお決めいただければと思います。

○福島座長 書きぶりを、山添先生と頭金先生でディスカッションしていただいて、私としては一任いたします。今の 2 人のディスカッションを理解して踏襲したいと思いますので、表現をきちっとしていただいて、もう一度農薬の幹事会の方へ、修正したいということではいかがでしょうか。こういう意見があったというのをまた出してもらえないですね。このままこちらで変えて、それで農薬の方は認めたというわけにはいきませんね。

○角井課長補佐 一応技術的な修正につきましては、座長に一任するということが 1 月 21 日の農薬幹事会の方で得られております。

○福島座長 そうしましたら、こちらの方で私に一任させてもらって、それを農薬の座長の先生とまた話をして、了解して、最終結論を出したいと思います。

○角井課長補佐 事実関係だということで、そういう扱いにします。

1 点御留意いただきたいところがございます。30 ページですけれども、最後の「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございますが、その 4 行目に「ラットに経口投与されたフルジオキサニルの吸収及び排泄は比較的速やかであり、投与後 24 時間で 75～90% TAR が糞尿中に排泄された。主要排泄経路は糞中であつた」云々とありまして、こういう記述にも関わってまいりますので、それをちょっと御留意いただきながら修文を考えたいと思います。

○山添専門委員 「吸収は比較的速やかで、投与後～TAR が糞尿中に排泄された。」だけでという、ここの「排泄」を取ればよいのです。吸収は比較的速やかであり、投与後～が排泄された、実際の意味は同じ意味が入っています。それだけで済みます。

○福島座長 前の方の「排泄」を取ればよいということですね。

○山添専門委員 はい。「及び排泄」だけを取ればよいわけです。

○福島座長 そのところは、またきちっとして私の方に一任いただきたいと思います。

ありがとうございました。

そうしましたら、次は②です。それと発がん性に関しまして、三森先生いかがですか。

○三森専門委員 2 番目の 90 日試験の小葉中心性肝細胞肥大ですが、農薬専門調査会は発生頻度で有意差がついたところから毒性とみなしたということで、雌が 7,000 から上ということになりますね。雄は 20,000 だけということで、これについては了承いたしました。

発がん性の方については、こういうことがあってはいけません。ピアレビューを受けたということをつっかり忘れていたとは、迷惑極まりないですね。2度の手間をかけさせたということになりますね。農薬専門調査会も、結局発がん性はないというところで、私どもの指摘については了承してくださっているようですので、文章的にもこの内容でよいかと思います。

以上です。

○福島座長 ピアレビューの結果、発がん性はないということになりました。結論はよろしいですね。

○今井田専門委員 私も一言いいたいのですけれども、今回もしこの添加物専門調査会から、このような問題の指摘がなかったら、このピアレビューの新しいデータというか、本来のデータというのは出てこなかったのでしょうか。

○角井課長補佐 そうではございませんで、この剤に限らず、別件で農薬のデータ全体について洗い浚い再点検しろという農水省からの指示がありまして、このメーカーに限らず、どのメーカーも農水省に提出したデータを再検証しております。その結果、この剤についてこういうことが明らかになったということございまして、12月の添加物の調査会での御指摘とは関係ないという動きでございます。

○今井田専門委員 わかりました。

○福島座長 我々はたまたまこちらで審査をしていたということです。

○今井田専門委員 了解しました。

○福島座長 よろしいですね。

そうしましたらば、評価書の24ページを見ていただきたいのです。「(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」の最後に「発がん性は認められなかった」というのを入れたいと思いますが、よいですね。

29行目の「であると考えられた。発がん性は認められなかった」。

25ページの22行目に、同じような記載になっておりますが、それにフォローをするという形になります。

○中江専門委員 この文面とは関係ないです。今の今井田専門委員の御質問に対する事務局の御回答に対する質問ですけれども、農薬の調査会が、農薬のキャンディデートに関してはすべて見直せということだったのですか。

○角井課長補佐 程度はわかりませんが、別の農薬で不祥事のようなものがありまして、どの程度までカバーしたかわかりませんが、かなりの範囲で一斉の見直しといたしますか。再検証しろという指示があったようでございます。

○中江専門委員 それでどのくらい問題があったのですか。

○角井課長補佐 そこは我々は把握しておりません。

○中江専門委員 何を聞きたいかという、たまたま農薬はその不祥事があったからそういう指示を出して、詳細はわからないけれども、これも含めて何件か問題があったわけでしょう。農薬以外でも同じようなことはあり得ますね。調査をやらなくてよいのですか。

○北條評価課長 経緯から申し上げますと、農薬専門調査会の品目で、食品安全委員会の指示で見直した結果、後日資料が追加的に出されたということがありまして、安全性に係る資料については、基本的には安全委員会で評価する段階で最新のものとすべきという観点から、各省庁に対しまして、データについて見直し、点検をするように依頼をしたところでございます。

農林水産省に係る案件については、農水省の方から関係の団体、農薬工業会であるとか、そういうところに点検依頼を指示して、まだやっているのではないかと思いますけれども、行政指導によってそういう追加的データ、あるいは最新のデータでリバイズをするという指示をしたという経緯があるということです。

したがって、見直しの結果どのくらい追加的なものが出てきたかということについての最終的なところは、私どもの方に情報提供はないわけですが、今、そういう見直しの作業中という段階にあるということです。

○中江専門委員 今のお話は、必ずしも農薬の方にだけいったのではなくて、食品安全委員会が所管するすべての分野にいつているということですね。わかりました。

○福島座長 ほかによろしいですか。

そうしましたら「手持ち参考資料1」の④を見てください。そこに関しまして、江馬先生いかがですか。

○江馬専門委員 2世代繁殖試験というのは、妊娠前から投与して、その子どもの成長を調べているので、通常の慢性毒性試験とはエンドポイントが違うものがある。離乳前の児動物F1とF2についてですが、体重の低値があったので、それは2世代繁殖試験特有のエンドポイントなので、慢性毒性試験と比べることはできないのではないかとということでコメントを申し上げました。

データをもう一遍調べましたところ、それほど用量反応関係も明確ではないし、有意差は出ているのですが、体重増加の程度もそれほど大きくはないということで、総合的に見れば、ラットの無毒性量は1年の慢性毒性試験をとる方が妥当ではないかと考えまして、このように修文をしております。

ウサギのところにつきましては、座長から指摘があったと思うのですが、有意差があったかどうかということをチェックしろということで、100 mg/kg 体重/日のところでは値が大きく下がって

いて、ばらつきも大きくて、有意差はなかったということで、これは有意差のある 300 での変化を無毒性量の根拠としましたので、無毒性量が一桁上がったという結果で 100 としました。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。ただいま説明をしていただいたことも踏まえまして、全体的にいろいろな書き直しがありますので、見ていただきたいと思います。

先ほどの 8 ページのところは、もう一度検討して、私ども最終的に座長一任という形で解決させていただきます。

そのほかのところですが、24 ページは先ほどいったような形で直すということです。

25 ページの表は直しがあります。

27 ページの 30 行目で、NOAEL の数値が変わっているということでもあります。

29 ページ「14. 一日摂取量の推計等」は、吉池先生いかがですか。

○吉池専門委員 こちらからの前回の指摘事項で加わったということです。

○福島座長 わかりました。よろしいですね。

30 ページに食品健康影響評価のところがございます。ここも 4 行目の辺りを一部修正するという。あとはこのような記載でいくということで、よろしいですか。

31 ページも修正されております。農薬幹事会では、このような形で了解を得られております。

我々のところも一部修正ということで、ほかのところはこれで了解ということでよろしいですね。

フルジオキソニルについて、何か追加のコメントはございますか。

○三森専門委員 先週の土曜日になってから気が付いて大変申し訳ないのですが、この薬剤が耐性菌かどうかということについて議論していないです。石塚専門委員から御指摘があったところは、第 65 回添加物専門調査会の資料 1-1 の 10 ページを見ていただけますか。

「有効性」というのが上にあって、3 番目のところに「作用特性と防除上の利点」が書いてございますが、ここの 4 行目に「本剤の使用により耐性菌が生じる可能性は少ない。」と申請者が申しているわけです。その理由としては、そこに 3 行ほど書いてあって「グリセロール生合成を司る MAP-kinase カスケードを制御するタンパク質のリン酸化に関与するキナーゼ (PK-III) の阻害であると提案されている。」ということで、こういうメカニズムなので、耐性菌は起こらないということなのですが、本剤の親化合物はピロールニトリンという抗生物質だということで、そこから抗菌剤的な形で作られてきているそうです。

そういうことについて、添加物専門調査会として何も議論しなくてよいのでしょうかということです。

というのは、過去にナイシンという添加物でも同じようなことがあって、たしか専門家を呼んで、

耐性菌について本当にリスクはないかどうかを明確にした上で評価を終えているはずだと思います。

したがって、この剤についても専門家の先生に来ていただいて、このメカニズムからいくと耐性菌は絶対に起こらないのだという確証をいただかなければいけないのではないかと、土曜日の時点で石塚専門委員と相談をして、事務局にはメールを打った次第です。この件について御議論をいただきたいと思います。

○福島座長 新たな検討事項というか、新たな提案をいただきましたが、いかがでしょうか。そうすると、メカニズムの問題と、それでは実際どれだけ我々が暴露してということですね。その両方からリスク評価をすることになると思います。

その辺りについて、吉池先生、暴露ということから見ると、どうですかね。最大に見積ると云々ということですが、この使用目的を考えるとどうですかね。

○吉池専門委員 ナイシンのときも、実際の暴露量に関して、どういう使われ方をして、どの程度の摂取量が見込まれるのかという事が、一つの論点になったと思います。少なくとも、それと比べるとかなり少ないのではないかと、この感覚はあります。そのことも含めて、一度整理をする必要はあると思います。

○福島座長 ほかの先生方いかがですか。今の三森先生の御提案、それから吉池先生の御提案を含めまして、ポストハーベットのいろいろなものに対する先ほどの抗菌耐性の問題ですね。農薬の方では、ここに書いていないですが、全く議論はされていないということですね。そういう理解でよろしいのですか。

○角井課長補佐 申請者から出ている関連の資料は、これだけでございます。

○福島座長 三森先生としては、ここにあるメカニズムについて専門家の意見を聞いた方がよいでしょうということですね。

○三森専門委員 はい。

○福島座長 それはそうですが、ほかに何か、私はこう思うという、ほかにもこういう観点から検討すべきではないかとか、いろいろな意見があると思いますけれども、どうでしょうか。

私はメカニズムの面と、先ほど吉池先生も、やはりわからないからということでしたけれども、暴露、エクスポージャーレベルということ、そこで実際にヒトでの有害性が起こるかということですね。そういう判断はできないかと、1つは思っています。

ほかに何かありますか。我々はナイシンのところで、確かに相当の議論をいたしました。

○三森専門委員 この剤はポストハーベスト用ということですね。本来であれば、農薬専門調査会と本調査会が合同で評価することができていれば、こういうことも全部議論できたと思うのですが、

既に農薬の調査会は終わって行って、ここでこういう問題が出た場合、どうされたらよいのでしょうか。農薬はもう関係ないということで、評価はしないのでしょうか。

○福島座長 これはまた我々として取り上げれば、前回と同じように、幹事会に下ろすこととなります。それを幹事会の中で議論されるのか、下へ下ろすのか、それは向こうの調査会にお任せするということです。

○北條評価課長 用途とかも含めて検討すべきと思っております。そういう意味では、こちらの方でそういう問題提起があれば、こちらの方で御審議いただき、最終的には食品安全委員会の方でもう一回審議いたします。今回の場合ですと、添加物でもし必要があれば御議論いただくことでもよろしいのかなと思います。わざわざこの点について農薬の方に返す必要性はないような気がいたします。

○福島座長 そうしますと、我々の調査会でこのところを解決して、評価書に記載します。それは座長一任で、あとは農薬の座長の了解をもらえれば、それでいいという形になるということですか。

○北條評価課長 いずれにしても、食品安全委員会の親委員会の方で、この評価の内容について御説明いたします。

○福島座長 途中段階でもということですか。

○北條評価課長 途中段階ということではありません。

○福島座長 農薬の方で了解をもらわないと、この評価書に追加することになるということですね。

○北條評価課長 そういう意味では、座長の方に一任という形になります。

○福島座長 それで農薬として了解をもらって、そしてという形になります。

○北條評価課長 そういうことになります。

○福島座長 そうしますと、専門家にここに出てきてもらうまでもなく、私に一任させていただいて、その先生に御意見を聞いて、それを先生方にフィードバックするという形でいかがでしょうか。今の専門というのは、もしわかったら、今、北條評価課長がいわれたように、要するに暴露ですね。どれだけ暴露しているかという資料が得られれば、それも参考にする。少なくともメカニズムの面でこれがクリアされれば、それはそれでよしとするという形にしたいと思います。

私に御一任いただきたいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうしますと、今回は終了いたします。

したがいまして、このことに関しましては、再度審議することにしたいと思います。それでよいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 事務局から、今後の進め方について説明していただけますか。最終的なものは、次回までに出せますね。

○角井課長補佐 はい。

○福島座長 最終的なものはここに出して、そして了解を得て、ADIを設定できるかどうかという議論に入りたいと思います。それまでの間については、できるだけ早くお願いしたいと思います。

ですから、次回については、調査会の座長としての結論を申し上げることとなります。

○角井課長補佐 本日の御議論を踏まえまして、資料の整理ができ次第、よろしくお願ひしたいと思います。

○福島座長 ありがとうございます。

もう一つ残っているのですが、それは次回以降ということにしたいと思います。

そのほか、連絡事項はありますか。

○角井課長補佐 1件報告がございます。昨年12月4日から今年の1月2日まで、広く一般の方からの御意見等を募集しておりました2-ペンタノール、2-メチルブチルアルデヒドにつきましては、御意見・情報はございませんでした。

本件につきましては、1月22日開催の食品安全委員会にて報告をし、同日付けで評価結果を厚生労働省に通知したところでございます。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。ほかにはよろしいですね。

それでは、本日の添加物専門調査会の議事を終了いたします。

次回の予定について、お願いいたします。

○角井課長補佐 次回はちょっと時間が開きますけれども、3月23日月曜日午後2時からを予定しております。よろしくお願ひいたします。

○福島座長 それでは、以上をもちまして、第67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。