

食品安全委員会添加物専門調査会

第 52 回会合議事録

1. 日時 平成 19 年 12 月 25 日（火） 14:00～17:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) ナイシンに係る食品健康影響評価について
- (2) 亜塩素酸水に係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

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

(参考人)

河村参考人、中澤参考人

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、蛭田課長補佐、大竹係長

(説明者)

厚生労働省 磯崎課長補佐

5. 配布資料

資料 1-1 ナイシンに関する追加資料（指定要請者からの成分規格変更の要請に係る資料）

資料 1-2 ナイシンの成分規格変更の要請について

資料 1-3 ナイシンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について

資料 1-4 添加物評価書「ナイシン」（案）

資料 1-5 追加関連論文（ナイシン）

- 資料 2 - 1 亜塩素酸水 指定要請書
- 資料 2 - 2 添加物評価書「亜塩素酸水」（案）
- 資料 2 - 3 追加関連論文（亜塩素酸水）
- 資料 2 - 4 亜塩素酸水 トリハロメタン等の生成について（要請事業者提出資料）
- 資料 3 加工デンプンの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料
- 参考資料 亜塩素酸水の試験データ一覧

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 52 回「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。

先生方には、御多忙の中にもかかわらず、御出席をしていただき、ありがとうございます。

本日は 13 名の専門委員に御出席いただいております。井上先生は御都合により御欠席との連絡がございました。

また、専門参考人として国立医薬品食品衛生研究所の河村先生、星薬科大学の中澤先生に御出席いただいております。よろしく願いいたします。

食品安全委員会からも委員の先生方に出席していただいております。よろしく願いいたします。

今日は年末にもかかわらず、非常にそうそうたるメンバーに御協力をいただきまして、ありがとうございます。

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「食品安全委員会添加物専門調査会（第 52 回会合）議事次第」がございます。御覧ください。

議題に入ります前に事務局より資料の確認をしてもらいます。お願いいたします。

○蛭田課長補佐 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 - 1 「ナイシンに関する追加資料（指定要請者からの成分規格変更の要請に係る資料）」でございます。

資料 1 - 2 「ナイシンの成分規格変更の要請について」でございます。

資料 1 - 3 「ナイシンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について」でございます。

資料 1 - 4 「添加物評価書『ナイシン』（案）」でございます。

資料 1 - 5 「追加関連論文（ナイシン）」でございます。

資料 2 - 1 「亜塩素酸水 指定要請書」でございます。

資料 2 - 2 「添加物評価書『亜塩素酸水』（案）」でございます。

資料 2 - 3 「追加関連論文（亜塩素酸水）」でございます。

資料 2-4 「亜塩素酸水 トリハロメタン等の生成について（要請事業者提出資料）」
でございます。

資料 3 「加工デンプンの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料」でございます。
参考資料「亜塩素酸水の試験データ一覧」でございます。

なお、資料 1-1、1-5、2-1、2-3 の添付資料につきましては、大部になりますこと等から傍聴の方々にはお配りしておりません。公表資料につきましては、調査会終了後に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出いただければと思います。

不足の資料等はございますでしょうか。

○福島座長 よろしいですか。

それでは、議題 1 「ナイシンに係る食品健康影響評価について」の御審議をしていただきたいと思っております。このナイシンにつきましては、8月30日～9月28日まで、国民からの意見・情報の募集を行いました。その結果、御意見を4通いただきました。

その後、要請者から国際整合性を取るために、ナイシンの製造方法を従来の乳培地を用いたものから糖培地を用いたものに変更すべく、当初の成分規格案を変更したいとの申し出があったと聞いております。そこで本調査会におきましては、成分規格案の変更を踏まえ、それまでにナイシンについて行った評価を変更する必要があるかどうかを判断する必要が出てまいりました。

まず厚生労働省から、成分規格案の変更に至る経緯及びその内容について御説明をいただき、その後、審議をするかどうかということについて入っていきたく思います。よろしくお願いいたします。

○磯崎課長補佐 それでは、成分規格案の変更に至ります経緯とその内容につきまして、簡単に御説明をさせていただきたいと思っております。

資料 1-1 の 1 ページ目を御覧ください。規格案の変更の理由ということで 2 に挙げてございますが、ナイシンにつきましては、2003 年 4 月のナイシン指定要請の時点では、ナイシンは乳培地にナイシン生産菌を接種して発酵することにより製造されておりました。その後、乳アレルギーのある方に対するリスクを回避するために、糖培地を用いた製造法が開発されました。

各国における状況につきましては、米国では既に 2005 年から糖培地を用いて製造されたナイシンが流通しております。オーストラリア、ニュージーランド、EU におきましては、今後、糖培地製品に切り替えることが予定されているところでございます。

このように海外では乳培地、糖培地の両方で生産されたナイシンが流通しておりまして、我が国でナイシンが指定された際には、糖培地由来のナイシンを含有する食品が輸入される可能性も想定されますことから、糖培地で製造されるものについても食品安全委員会で評価いただいた上で、併せて指定することがリスク管理機関側としても適当と考えましたため、追加でこの点につきまして評価をお願いした次第でございます。

実際の規格の変更内容につきましては、同じページの「1. 規格の変更」を御覧いただければと思います。以前こちらで評価していただく際にお示ししていた案が変更前の四角枠で囲ったものでございまして、変更後として今回提案させていただいたものが下の枠にある内容でございます。

変更点といたしましては、1点目は菌名の後に以前は「菌株」という言葉を記載しておりましたが、こちらにつきましては *Lactococcus lactis subsp.lactis* が亜種までの分類でございまして、この表記の後に「菌株」と記載するのは不適切であるため削除いたしました。

2点目の修正が後半部分でございしますが、今回の評価の依頼に当たりまして、当初の案では「ナイシンの塩化ナトリウム及び固形無脂肪乳または炭水化物との混合物である」ということで提示させていただいておりましたが、その後、厚生労働省側におきまして、JE CFA 規格の内容を踏まえた上で再度この記載内容について検討を行いました。その結果として本日資料でお配りさせていただいているような変更案とさせていただきたいと思いません。

事前にこちらの方からきちんとした修正案を御提示すべきところを、このような遅いタイミングでの修正となりまして、申し訳ございません。

今回修正した内容とさせていただいた背景でございしますが、このナイシン製剤に関しましては、乳培地、糖培地由来のさまざまな成分を含有し得るという実際の状況を適切に反映するということで修正いたしました。

また、修正前の記載と比べますと、「無脂肪乳または糖培地由来の成分を含む。」という一文を切り離して後ろに記載させていただいておりますが、こちらにつきましてはナイシンや塩化ナトリウムと異なり、培地由来の成分はあえて添加するものではないということと、既存の添加物の成分規格にも類似した表現がございしますので、そちらに整合させるということも踏まえまして、今回の変更後の案を御提示させていただきました。

説明は、以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。経緯とその内容について、説明してもらいましたが、御質問はございますか。よろしいですか。

私から伺いますが、糖培地による製造に変わるということを決めたのは、厚生労働省としては、いつ把握をされたのですか。

要するに、我々は乳培地ということですずっと審議してきました、結論が出ました。そうしたら、こういう問題が出てきたわけですね。もっと前にわかっていたら、これからどうなるかわかりませんが、審議の途中でそれなりの対応があったと思います。その辺りを確認したいのです。

いつごろ厚生労働省として、糖培地による製造に変わるということを申請者側の方からお聞きになって、それを把握されたかということです。もし前にわかっていたら、なぜ我々の方には言ってくれなかったかということにもなってくるわけです。

○磯崎課長補佐 糖培地のものも併せて評価してほしいということで、当方で正式に話を

受けましたのが、正確な日にちは覚えておりませんが、9月末の時点と記憶しております。そこで、把握した段階でこちらの内容につきましては、食品安全委員会でも評価をしていただく必要があらうかと思ひまして、その段階で食品安全委員会の事務局の方とも相談・調整させていただきまして、今回このような形で御審議いただくことになったというのが経緯でございます。

○福島座長　そういうことだそうです。よろしいですか。

これから審議してもらいますけれども、まず事務局の方から資料の説明をしていただいて、そして審議に入りたいと思います。少なくとも経緯とその内容についてはよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長　では、お願いいたします。

○蛭田課長補佐　まずナイシンに関する資料でございますが、資料1-1～1-5が関連の資料でございます。

まず資料1-1、1-2に基づいて、概要を御説明をさせていただきたいと思ひます。

資料1-1でございますが、ナイシンに関する追加資料ということでございます。1ページの下の方の3.以降を御説明いたします。

まず乳培地または糖培地を用いて製造されたナイシンの比較分析でございますが、製造方法について、どこが変更されるのか御確認させていただきたいと思ひます。

2ページの上の方に製造工程図がございます。こちらの右側でございます変更前の工程におきましては、1次発酵の前のごとくでございますけれども、ここの段階で乳関連成分原材料が使用されております。一方、変更後でございますが、左側でございますけれども、こちらについては糖が使用されております。

事前に確認をいたしましたところ、ここで言うところの糖はショ糖ということでございます。それ以外の発酵工程以外に製造工程がございますけれども、それにつきましては変更後も変更前も同様の工程ということになっております。

次に乳培地と糖培地により製造されたナイシンの組成の比較でございますが、2ページの下(2)の方から記載でございます。具体的にはHPLC分析でございますとかLC/MS分析、ホットダイオードアレイを用いたHPLC分析、SDS-PAGE分析などのデータが今回提出されているところでございます。

3ページのTable1でございます。御覧になっていただきますと、変更工程で製造されましたナイシンにつきましては、従来工程で製造されたナイシンと同等の力価を有し、ナイシン以外のタンパク質の残留物質でございますとか、脂質、炭水化物、乳糖といったところの含量が少ないという結果が得られたということでございます。

事業者の方から出された報告書では、変更工程により製造されたナイシンはナイシンAの純度が高く、不純物が少ないということが示されたとされております。ちなみにEFSA等においても既に同様の評価がされております。

また JECFA でございますけれども、本年の会合におきまして、このような糖培地を用いて製造されたナイシンにつきましても、JECFA の規格の中に組み込まれたと聞いているところでございます。

本日この場合におきまして、変更前後のナイシンが同等であるという御判断がなされるのであれば、事務局といたしましては資料 1 - 2 でございますけれども、評価書（案）に追記することを考えております。

資料 1 - 2 でございますが、修正案でございます。評価書（案）の「4 物理化学的性質等」の項に今回の培地の変更に伴う議論の結果について記載したいと考えております。

次でございますが、評価書（案）の「6 国際機関等における評価」の JECFA の記載の最後に本年の JECFA において、ナイシン製剤の成分規格が変更されたことについて追加したいと考えております。

最後でございますが、評価書（案）の「6 国際機関等における評価」の欧州食品科学委員会の記載の最後に 2006 年、糖培地を用いて製造されたナイシンについて評価したというのを追記するというものでございます。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。

ただいま説明していただきましたが、この乳培地から糖培地に変えたとしても同等であるということが確認されるかどうか。そこがキーポイントになるということでもあります。

今日冒頭に申し上げましたように、この点を踏まえまして、また JECFA の動きに関しまして、河村先生と中澤先生に参考人として御出席していただいております。

まず初めに、河村先生は JECFA に御出席されて、ナイシンの規格の改正に関する議論に加わっておられたと聞いております。河村先生から JECFA におけるいろいろな議論のやり取りを紹介していただいて、更に河村先生として、どのようにお考えかということをも私どもの方に紹介していただくとありがたいと思います。

では、河村先生、お願いいたします。

○河村参考人 ありがとうございます。今日は JECFA の委員という立場で話をさせていただきます。

JECFA では、先ほども事務局の方からも御説明がありましたように、本年 6 月に規格の見直しが行われました。もともと 1968 年の第 12 回の JECFA で安全性評価が行われまして、40 年前のことですけれども、現在の ADI が設定されました。それから 40 年間ほとんど見直しが行われていなかったのですけれども、今回の食品安全委員会と同様に培地の変更ということで、規格の見直しの依頼がありました。

JECFA には毒性サイドと規格サイドと 2 つのグループがありますが、今回のナイシンの規格の見直しにつきましては、事務局の方の判断だと思っておりますが、JECFA の規格側だけで話し合うということで、毒性側では検討は行われませんでした。

私たち規格側でも安全性評価に関わるような議論はほとんど行われず、規格の中の定義

部分について、乳培地に糖培地を加えて良いかどうか審議が行われました。

この審議では、今回出されている資料と同じように各種クロマトグラフですとか SDS-PAGE で行われた実験データが提出され、両者が同等であるかどうかということを化学的な立場から検討するということが中心でした。

クロマトグラフもしくは成分組成等を見せていただきましても、非常にきれいで以前より不純物が少ないですしタンパク質も不純物が非常に少ないということから、アレルギーの面からも安全性は高まっているだろうと判断いたしまして、規格の定義部分に乳培地だけでなく糖培地も使えるようにということで変更を加えました。非常に短い審議であまり議論もなく、異論もないままに糖培地が加えられました。

私個人としても、当時クロマトグラフ等を見て非常にきれいになっていましたので、安全性の上では問題ないだろうと判断し、賛成をした次第です。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。

河村先生に何かお聞きしたいことがありましたら、どうぞ。

山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 糖培地の由来のナイシンについては、従来から使用経験というのは、どこかの国で使われていたということが議論をされたのでしょうか。

○河村参考人 特にそれはなかったと思います。ただ、米国では使われていたと思います。米国の委員の方が、FCCではそういうふうに変更したということをお話になっておられたので、私は既に使われているのだろうという認識を持っておりました。

○山添専門委員 ありがとうございます。

○福島座長 よろしいですか。ほかにございますか。

河村先生、先ほど、毒性の部門については今回は議論は全くなかったということですが、それは JECFA の事務局として規格のところをやれば、この内容の面から毒性は担保されるだろうということで、あえてもう開く必要はないという判断をされたということですか。

○河村参考人 多分そうだと思います。事務局と毒性と規格のチェアが事前に相談をしているはずですが。その話し合いの中で、申請者から出されてきた要望が規格の変更であり、特に毒性データを要求する必要がないと判断したのだと思います。

○福島座長 安全性がもう担保されているという解釈でよろしいですね。

○河村参考人 多分そういうことだと思います。

○福島座長 いかがでしょうか。林先生、どうぞ。

○林専門委員 内容的には特に問題ないと思いますが、資料 1-1 の 2 ページの最後の方や 3 ページの頭の辺を見ていると、そのピークはナイシン A と同定されましたとか、ナイシン A の純度が高くなったというような記載があるのですが、前回に我々が議論していたときは、たしかナイシンだけでずっと通していたと記憶しているのですが。

今まで使っていたナイシンとナイシンAというものがどういうものなのかなと疑問を持ちまして、評価書を見ていましたら、資料1-4の5ページの「4 物理化学的性質等」のところで、括弧して「別名：ナイシンA」と書かれてありまして、これは同じものということだと思いますが、何かこの辺の名前の付け方のところがもう少しすっきりならないのかなと思ったのですが。

○福島座長 前回、我々が審議してきたのは、ナイシンAについて審議してきたわけですね。ナイシンと書いてありますけれども、これはナイシンAです。

事務局、何か補足をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 事務局の方から御説明します。パブコメのところでは御説明をしようと思っていたのですが、資料1-3の2ページでございます。

3番「ナイシンにはA、Z、Qが知られているが、今回の健康影響評価の対象物質がナイシンAに関するものかナイシン類に関するものか、明確にする必要がある」という御指摘をいただいているところでございますが、国際的に評価がされているものはナイシンAということでございますので、この御指摘も踏まえて評価書の中に明示をさせていただいたところでございます。

○福島座長 林先生、よろしいですか。

○林専門委員 わかりました。

○福島座長 ほかによろしいでしょうか。

それでは、また後で討議していただくということで次に入ります。

今日は中澤先生に来ていただいておりますので、今回提出された資料から、その新旧のそれぞれの製造方法で得られたナイシンの同等性について、学術的な見地から客観的な御意見をいただきたいと思っております。お願いいたします。

○中澤参考人 それでは、資料1-1で御説明させていただきたいと思っております。お送りいただいた資料を拝見しまして、乳培地でやったときと糖培地でやったときの特にLCでの分析について、評価させていただきました。

5ページの一番頭に添付資料4-2で「2) LC/MS分析によるナイシン製剤の比較」と書いてございます。そこが少し説明が必要かと思われましたので、加えてさせていただきます。

そこの最初のところに変更工程でつくられたナイシン製剤が保持時間11.56、12.64分にメインピークが見られるというのが、実は次のページのFigure3の上段に2つ大きなピークとして御覧になれるかと思っておりますが、11.56分、12.64分という2つのピークがあるということを指しております。

従来の11.56分につきまして、これはLC/MSでデータを取っておりますので、Figure3の6ページの真ん中のところにいろいろと条件が書いてあります。そこのところの結果を見ますと、11.56分のピークについて、これは真ん中のスペクトルですけれども、MSスペクトルが載っております。

その中で例えば 844.41 とか 1,124.48 とかいう数値が出ております。これは m/z という、いわゆる分子量/電荷比の値がそこに出ているということです。12.64 分の後ろに出てくるピークについては、その下の MS スペクトルで主にこれは 3 つぐらい大きなピークが観察されております。

これは最近、LC/MS、特に MS 分析は技術的な開発が非常に進んでいます。この条件はスキャンレンジと真ん中に書いてあると思いますが、100~2,000 ということになります。このナイシンの分子量が 3,300 以上の非常に大きい分子量ですので、このスキャンレンジでは、この装置でははかれないということになります。

なぜそれがここで見られているかと言いますと、このスペクトルを取るには特に MS の場合はどうしても物質をイオン化しなければいけないということがあります。現在、さまざまなイオン化の方法が開発されておりますが、これは ESI という非常にソフトなイオン化なものですから、CI のように解裂させてしまうというようなものではなくて、こういったペプチドなどでもはかれるという手法です。

この場合の特徴的なパターンは、この場合にも観測されているのですが、いわゆる多価イオンというものが観察されてきます。計算してみますと、これは 3,351 というナイシン A の例えば 2 価のイオンが出てると $3,351/2$ ということになります。3 価のもが出てると 3 分の 1 ということになりまして、その数値に合致するスペクトルがここに認められます。つまりこれはナイシン A をはかっていると評価して良いと思います。

今はもっとソフトが進んでいまして、この 3 つの多価イオンをコンピュータ上で調整しますと、いわゆるナイシンは 3,350 の大きいピークとして確認することができる時代になっております。当時のこのデータですと、こういった多価イオンのスペクトルが出ておりまして、これが Figure3 の糖培地で取ったデータです。

5 ページに戻っていただきますと、Figure2 で取ったのが乳培地でありまして、この場合には 11.93 分、12.93 分にナイシン A のメインピークが出ております。その横に 2 つほどありますが、これはちょっと説明がありませんので、共存するもののピークだろうと思います。その 11.93 分の MS スペクトル、12.93 分の MS スペクトルが下の方にあります。

特に 12.93 分のピークについては、そこに 671.83 とか 839.42 とかいう数字が出ておりますが、これがいわゆる多価イオンと言われるものでして、5 ページの説明の上から 8 行目ぐらいのところに書いてあります。

2~5 価の多価イオンが検出されるということで、例えば 1,677.44 というのは 2 価の多価イオンが出ています。その次の 1,118 が 3 価、そして 4 価、5 価と出ておりまして、乳培地で取ったものと糖培地で取ったものとは MS スペクトル上、あるいは LC/MS 上同一のものであろうと評価ができるかと思えます。

それについては 6 ページの Table2 に表が載っておるかと思えます。これを御説明しますと、タイトルにありますように、「calculated on observed m/z」ということであります。これはどういうことかと言うと、例えばナイシン A + 18 というのは水がくっ付いている状

態のものでありまして、それから水が取れたものがナイシンAであるという評価だと思います。それは分子量を計算しますと 3,371.1、Theoretical のところがその数値であります。

そこに Observed と書いてあるデータがあるかと思えます。これは先ほど申し上げましたように、今のやり方ですと、ばらばらに出てきたものをソフトを使って合わせていきますと、3,372.7 というよう分子量のものということになります。非常によく一致していると評価できるのではないかと思います。

細かい御説明は省略しますが、例えば7ページのデータを見ましても、これは乳培地と糖培地のものを 220nm という非常に短波長の検出波長で見たデータであります。これだけ短い波長のところで検出していますと、いろいろな不純物は確保できると思いますが、先ほど河村先生がおっしゃったように、乳に比べて糖培地の方がかなりきれいになっているということがこれでも言えます。

9ページに SDS-PAGE によるナイシン製剤の比較のデータが載っております。これを見ますと白黒の図ではありますが、比較的是っきり見えるのは 3.4kDa ぐらいのところにナイシンのバンドが出ています。これは2~4がナイシン製剤の糖培地で作ったもの。5~7が従来の乳培地で作ったものだということで、ともにナイシンがここに認められるということでもあります。

もうちょっと見ますと、5~7の乳培地で作った方の電気泳動のパターンで少し影が見えておりまして、この程度のペプチドが存在している可能性はあるのではないかと。それが糖培地になりますと、かなりきれいになっているということがこれで言えるだろうと思います。6 kDa 以上にはバンドが見られているということで、それ以上に大きいものは存在していないと思います。

なお、この2~7のところでは3 kDa よりももっと小さいところに全部一連にバンドが観測されています。これはもう最初の培地でも認めていたものでありますので、何であるかということは言及しておりませんが、新しい調製培地でやっても従来と同じであるというような評価ができるかと思えます。

基本的には乳培地から糖培地に変えた結果、特に乳などが入ってくるとアレルギーを呈するような人にとっては、今回の新しい培地でのつくり方は非常に内容的にアップしているのではないかと思います。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。

中澤先生、そうすると2点ありまして、1点は糖培地のナイシンと乳培地のナイシンは同等であると。

もう一つは、糖培地の場合には、夾雑物が入っていないだろうから、アレルギーなどの観点からの懸念はむしろ軽減するだろうということの良いわけですか。

○中澤参考人 はい。基本的にもっと前にさかのぼりますと、このお話をいただいてから、いろいろと文献を見て見ますと『J. Agric. Food Chemistry』という雑誌に英国の先生方が、

先ほど言いました 3,351 という分子量のものがナイシンであるという構造決定をしている論文があります。そのパターンとこれは非常に似ておりますし、ナイシンであることは間違いないと言えます。

それから、そのときの手法は MALDI-TOF/MS を使っておりますので、今の分析の条件とは違います。マトリックスの上にナイシンをつけて、レーザーで励起してはかる手法で測定して、分子量が 3,350 というのを出してきております。

それから考えますと、今はかっておられるのは LC/MS ではありますが、ナイシンを見ており、そのナイシンの両方は今、先生のおっしゃった内容で評価して良いと思います。

○福島座長 ありがとうございます。いかがでしょうか。どなたか御質問はございますか。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 ちょっと教えていただきたいのですけれども、この LC/MS なり電気泳動の方で、もしナイシン A ではなくて Z とか Q というものがあつた場合、これは検出することは可能でしょうか。

○中澤参考人 恐らくこの手の装置は分子量が 3,000 ぐらい測れるまでバージョンアップしていますので、多価イオンとして十分検出できるので、区別はできるだろうと思います。

○福島座長 ほかにございますか。

河村先生、確認ですけれども、JECFA では乳培地によるナイシンと糖培地によるナイシンは同等ということによろしいですか。

○河村参考人 そうです。

○福島座長 よろしいでしょうか。我々の調査会におきましても、同等であると認めるといふことによろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

中澤先生、これは現実問題として、あともう一つ問題になってくるのは、製造の仕方によって何か不純物とかが入る可能性はないのですか。

○中澤参考人 それはむしろ前の乳培地で行うよりは、非常にきれいになってきています。余分なものが入ってきていない可能性の方が高いと考えられ、前より品質が落ちるといふことではないと私は見ました。

どうしても乳のようなものを入れると、そこにいろいろな物質が存在しているだろうと思いますが、それを今のお話ですと、糖一つに変えているだけです。そこがかなりピュアなので、乳を入れることによって、いろいろ混ざってくるものが多分ないといふことで、クロマト上も SDS-PAGE も非常にきれいになっていると思います。

あとは、蛭田さんの方にお尋ねした点としてカラムに出てこないような物質の存在の可能性があるのでないかという御指摘を申し上げましたが、それについては移動相の有機溶媒の含量を非常に高くして、溶出を見ていただいて、その後は特に出ていないといふこ

とです。今のクロマトグラフィーの条件で引っかかってこないものは、恐らくないだろうと思っています。

○福島座長 ありがとうございます。

本間先生、どうぞ。

○本間委員 確かに8ページのクロマトグラフを比較すると、多くの成分が乳から来ているのがわかるのですが、この場合に糖というのはショ糖以外に何か条件はありますか。

○福島座長 中澤先生、いかがですか。

○中澤参考人 その辺は私はあまりよくわからないのですが、例えばほかの糖を入れたとしても、分析上は特に問題はないだろうと思います。

○福島座長 どうぞ。

○蛭田課長補佐 事務局の聞いているところによりますと、ショ糖のみということだそうです。ほかの糖については、製造に用いられていないということを確認しております。ですので、今回得られたデータを御評価いただければ、現実点では問題はないかと考えております。

○福島座長 よろしいですか。私はここら辺のところはわかりませんので、中澤先生、河村先生に教えていただきたいのです。これは我々、食品安全委員会の添加物専門調査会としての評価上の問題で、あえて突っ込むことではないかもわかりませんが、実際に製造工程、いろいろな違いによって、先ほど私が質問をしましたいろいろな不純物ができてくる可能性。むしろ厚生労働省の管理機関側に何かこの調査会として1つコメントを付けていくことがあるかどうかということですので、その点についてはどうでしょうか。

○中澤参考人 私はあまり微生物のことはわかりませんが、今回の菌株は同じものを使っていて、培養していったときに出てくるものが若干違うものが出てくるのではないかなというのは、菌株が違った場合には存在すると思いますが、今回は乳のような複雑なものを入れたものから、単一の糖を添加しただけのシンプルな系に変えています。従来の方法よりも純度の高い製造方法を考えたという点では理解できるかと考えています。

○福島座長 河村先生はどうでしょうか。

○河村参考人 私の方も同じように思います。やはり非常に系がピュアになって、変なものができる可能性は非常に下がったと考えますので、そういう面で安全性は高まったと考えています。

○福島座長 ほかに調査会の専門委員の先生、その点につきましてはよろしいですか。

その他の御意見はございませんか。河村先生、中澤先生、この調査会に今日おいでいただきましたので、これだけは一つ言っておきたいということが何かありましたら、ございませんか。

○中澤参考人 いわゆる製剤をはかるのは、恐らくこの手法で十分いけるだろうと思います。これはこの調査会ではなくて、むしろ厚労省の問題かと思いますが、食品のナイスンをはかるとなると、これはなかなか厄介な感じがしました。特に LC/MS 等を使っていかな

いと難しいのかなと思います。あとはクリンナップをどうやっていくかということで、そこらはかなり問題なのかなと思います。

○福島座長 河村先生。

○河村参考人 特にはございません。

○福島座長 ほかの先生方、よろしいですか。

それでは、もう一度確認したいのですが、結論としまして、糖培地を用いて製造されたナイシン製剤は、乳培地を用いて製造されたナイシンと同等であるということによろしいですか。

(「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、この同等性が担保され、先ほどの議論からもう一度今度は確認したいのですが、安全性の面。先ほど、私も河村先生にお聞きしましたが、安全性については問題ないだろうということですが、その安全性に関しまして、委員の先生から御意見をいただきたいと思います。特に毒性の専門の先生から御意見をいただきたいと思います。いかがでしょうか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 多分、毒性というよりもリスク管理の方の話になると思います。話がさっきの方に戻ってしまうのですが、中澤先生に確認をしたいのですけれども、ナイシンAとZはMSで完全に区別ができるということですか。

○中澤参考人 それははかってみないとわからないのですけれども、ナイシンAとかZの標品がそれぞれあって、それでLC/MSもしくはLC/MS/MSを使って、多価イオンがどのように出てくるかを見ればわかるかだと思います。

その後は多価イオンを使ってソフトで合成するとワンピークで取れますので、三千幾らという分子量は弾き出せると思います。一発でやろうと思ったら、LC-TOF/MSを使わないと、多分無理だと思います。

○石塚専門委員 以前、ナイシンAにZが混ざっているということがあったような気がするのですけれども、そういうのを全部含むのではなくて、リスク管理の方の問題で、ここでディスカッションする問題ではないということによろしいですか。

○福島座長 そうなりますね。

整理したいのですけれども、この菌株でできるものは、あくまでもナイシンAですね。これで言いますと、*Lactococcus lactis subsp.lactis* ですか。それによってできるものはナイシンAですね。

先生が言われているのは、そのほかにナイシンZというものが商品で出回ってきているのではないかということですね。

○石塚専門委員 前に一度ナイシンとして出たものの中にZが混ざっていてというのを厚生労働省が発表されていたと思います。

○福島座長 事務局、その辺りを整理していただけますか。

○蛭田課長補佐 今回、評価依頼が来ているナイシンはナイシンAということでございますので、ナイシンAということで食品安全委員会が評価結果を返しまして、厚生労働省はそれに準じて添加物の指定を行います。

したがって、ナイシンZについては今回の評価の対象外でございますから、仮に使われていれば厚生労働省は指定外添加物ということで取り扱われることになるかと思いません。ですので、ご指摘は食品衛生監視の問題になると存じ上げます。

○福島座長 よろしいですか。

○石塚専門委員 わかりました。

○福島座長 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 安全性の方からどうかというお話だったのですけれども、私の意見はたしかこのナイシンの安全性試験のときに、動物実験データで問題になったのは、この塩化ナトリウムの同時大量投与によって生じる病変が問題になったかと思えますけれども、そういう意味で変更後も塩化ナトリウムの量と大きな差がないということで、安全性の面でも同等の結果が出るのではないかと思います。

○福島座長 ありがとうございます。

廣瀬先生、どうぞ。

○廣瀬委員 毒性の問題ですけれども、私がこれからしゃべろうと思うのは、意見・情報の募集結果の内容にも関わることですが、それは後の方がよろしいですか。

○蛭田課長補佐 それにつきましては、後ほどパブリック・コメントの回答ということで御説明させていただきたいと思えます。

○福島座長 それでは、よろしいですか。

三森先生、中江先生、今井田先生、追加することはございませんか。よろしいですね。ありがとうございました。

そうしますと、もう一つの問題は再度パブコメを行う必要があるかどうかということでございます。その点について、事務局の方から今までのこれに似たようなケースが何かありましたら、説明していただけますか。

○蛭田課長補佐 農薬で似たような事例がございまして、パブリック・コメント終了後に適用作物の追加ということで御相談がありまして、この際に再度審議を行っております。しかしながら、改めてパブリック・コメントを実施する必要はないということで、専門調査会で判断がなされております。

一方、再度国民からの意見・情報の募集をした例ということでございますが、こちらは大豆イソフラボンの事例がございまして、こちらにつきましては最初のパブリック・コメントで多数の御意見が得られたということで、評価を再度やり直ししております。1年程度かけてやり直したと聞いておりますけれども、そのような事例がございまして。

安全性の観点からの大きな変更がない、もしくは情報の新たな追加が非常にわずかであ

るといような評価の本質に変更がない場合には、再度の意見・情報の募集を行っていないということでございます。

以上でございます。

○福島座長 蛭田さんの方から今までのことについて、パブコメについてのサンプルを紹介してもらいました。我々のこの調査会でもパブコメをするかどうかということについて意見を聞きたいと思います。

この調査会としては同等であると。そして、安全性については問題がないと。アレルギーの問題について、むしろ軽減が図れるのではないかというような見解でございます。

一番大きな問題で、パブコメの方でいつも出てまいりますのは、規格の問題とか安全性の面、この評価機関と外れますけれども、リスク管理機関への要望のようなパブコメも出ております。

このナisinに關しましては、非常に世間の注目が高いということであります。しかし、我々はサイエンティフィックに見て、安全性に關しては、先ほどの意見ですと問題がないということになっています。そういうことを踏まえまして、パブコメについて、それでもやはりもう一度やるべきなのか。もうこれは前と一緒にすから、それでもう十分であるというふうにするかということであります。どうでしょうか。

本間先生、どうぞ。

○本間委員 私は、先生が先ほどおっしゃった御意見と同じようなことを考えたことがあるのですが、早い話がこれは糖だけ入れ替えたということ、生産したものに關しては生物の試験を一切をやっていないということになるのですか。それが全く同等に、それだけがすんなり入れ替わっただけ。

確かにメインなものはまさにそのとおりで、問題はメインではなくて、非常にわずかにコンタミをしているものには、テストはされたことになっているのでしょうか。メインのものはまさにおっしゃるとおりだと思いますけれども、例えばクロマトを比較して、確かに上下のクロマトのピークを比べてみると、該当できるものがありますが、違うものもあり得るわけですね。

そういうものに関して、実際に生産物の中へ混入してくる可能性があるわけですね。こういうものに関して、テストされたということになるのですか。

○福島座長 我々の調査会では、あくまで成分規格に基づくいろいろなデータから見て、それをベースにしまして、安全性、毒性というものについて問題がないというような判断を今したわけです。

先生の言われるようなデータが、糖培地でのナisinのデータはないのではないかと言われたら確かにないのです。ただし、安全性はこれまでの乳培地でのナisinの毒性データから担保されると決めたわけです。

ですから、その議論に入りますと、私は1からなると思います。先生のご質問は今パブコメの問題とは離れておられますけれども、そうではなくて実際問題として、これが世の

中に出回っていくといろいろな問題があるりえる思います。

だから、そういうときを踏まえて、我々調査会としてはこういう結論を出しましたけれども、むしろ厚生労働省のリスク管理側として、そのいろいろなことについて、やはりチェックしてもらおうというようなことで、リスク管理側の方にしっかりとチェックしてもらおうという形はどうでしょうか。

○蛭田課長補佐 ただいまの御意見でございますが、国際的な状況を見ますと、先ほど河村先生が御説明のとおり、JECFAの評価においても新たな毒性試験は求められておりません。あくまでも規格という観点から評価比較されて、同等のものと判断され、規格案が修正されたものと理解しております。

一方、先ほど出てまいりましたが、2006年のEFSAの方においても今回の糖培地を用いた製造されたナイシンについて、同等と扱えるかどうか評価されているところでございますが、こちらにおきましても新たな毒性試験、追加要求はされてございません。こちらも今回、事業者の方からデータを出されておりますが、こういったようなデータを基に評価がなされ、同等であるという評価がなされているところでございます。

したがいまして、先生の御指摘の部分につきましては、国際的には新たな毒性データを要求されたということはないと承知しております。

○福島座長 本間先生、この調査会でも国際的にも、これは最初に河村先生のところで御発言がありましたけれども、JECFAのところでも毒性についての議論は全くされていない。それを前提として、毒性について問題ないという前提に立っている。今、蛭田さんからのコメントがありましたけれども、そういう立場ということできたいと思います。よろしいでしょうか。

○本間委員 はい。

○福島座長 さて、パブコメに戻りまして、どうしますか。よろしいですか。

○山添専門委員 先生、ほかのところが良いですか。ほかのところの機関で問題でないからというの、こちらでは言いにくいかなと思うので、私は先ほど河村さんに聞いたのは、使用経験があるのかないのかで、これまでに糖培地を使われたもので製造されたものでも問題は起きていないわけですね。あるいは使用経験としては年数はないけれども、実際に問題が起きていないということ。不純物としては、むしろ減少する方向にあるということですね。

そういうことを考えると、新しいものについて問題が起きるということは極めて考えにくいので、こう判断するという方が良いのではないですか。つまり品質としては同等であって、しかも問題としては起こりにくいと考えられると言うのは難しいですか。

○福島座長 安全性に関しては、むしろアレルギーとそういう問題は軽減される可能性が強いということですね。

○山添専門委員 もう一つの問題は、確かに本間先生がおっしゃったように、毒性とかのデータは古い資料を使って書いていますので、最後のところにこれまでの従来の毒性のデ

ータはこの製品を使って調べられた結果であるが、新しいものについてもこの結果を適用できるとか何かを1行加えれば良いことになるのではないかと思います。そこをどう判断するかだけです。

○福島座長 これは当然、今までの乳培地でのナイシンAのデータで評価するという1文は加わるわけですね。ただし、古いかどうかというのはちょっと。

○蛭田課長補佐 御指摘のとおり、同等であるということで御評価いただけるのであれば、これまでのデータをもって評価が確定するというのでございますから、これまでの乳を用いて製造されたナイシンのデータは糖培地の評価にも使えるということになるかと思えますので、山添先生のおっしゃったような一文を入れるというのは可能かと思えます。

○福島座長 当然入ると思えます。入らないと何かおかしいことになってしまいます。

さて、ちょっとお聞きしましたパブコメの問題もよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 わかりました。それでは、改めてパブコメをする必要はないということできたいと思えます。

もう一度繰り替えますが、糖培地を用いた製造されたナイシンは乳培地を用いた製造されたナイシンと同等であるということで結論したいと思えます。それについて、評価書のところにそれに附随した一文を入れるという形にいたします。評価の報告書の追記案の作成は、座長の私に御一任いただきたいと思います。

本日の審議を踏まえ、報告書に盛り込むべきとお考えの事項については、事務局の方に御連絡いただくようお願いいたします。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について、事務局から説明していただけますか。

○蛭田課長補佐 先生、済みません。その前にパブリック・コメントの関係を先に御説明させていただきますでしょうか。

○福島座長 そうですね。それが抜けておりました。パブコメのことについて、皆さんに審議してもらいます。お願いします。

○蛭田課長補佐 御説明させていただきます。

関連資料でございますが、資料1-3～1-4でございます。このパブコメにつきましては、通常、福島先生を始め専門委員の先生方にメール等で御確認をいただき、委員会に御報告するというのでございますが、今回は先ほどの製造方法に関する審議が必要となりましたこと、更にパブリック・コメントに対する回答案につきましては、本調査会の方で御確認いただいた方がよいという座長の指示もございましたので、この場にてお示しできるようになるまで、若干感覚が開いてしまっております。概要について簡単に御説明させていただきます。

資料1-3でございます。これを見ていただきますと、本年8月30日～9月28日まで

意見の募集を行いました。提出状況は4通でございます。それぞれ概要を御説明させていただきたいと思っております。

まず1番目でございます。ナイシンの産生菌株の名称についての御意見でございます。リスク管理機関の厚生労働省へお伝えするとともに、当方の評価書についても訂正をしたと考えております。

2ページの2でございます。評価に使用されたナイシンの化学組成についての御意見でございます。まずナイシンにつきましては、抗菌性物質でございますので、その含量につきましては国際的にも比活性ということで換算されているところでございます。

申請資料によりますと、SCFでADIの設定の根拠とされました試験の被験物質の組成につきましては、そこに記載のとおりでございます。Nisaplin 2.5%のナイシン製剤1,000 IUということで、76%の塩化ナトリウム、20%の固形無脂肪乳を含むということで記載されております。それ以外については不明でございます。

一方、JECFA及び米国FDAの根拠の試験であります。これは活性1,000 IUということでございますが、組成は不明。我が国で実施された90日間の反復投与毒性試験でございますが、こちらにつきましてはSCF等の評価に用いられた製剤と同様に整理されたものでございますが、NaClによって調整された3,000 IUに調整されたものでございまして、塩化ナトリウムが74.2～74.3%というものでございます。

これらの毒性試験に用いられたナイシンにつきましては、JECFA等の評価に用いられたものでございまして、JECFA等の成分規格に準じたものが使用されていると考えているところでございます。我が国においては最新の科学的知見も踏まえ、中立公正な評価を行っておりますということでしております。

3につきましては、先ほど、林専門委員の方からお話がございましたけれども、評価の対象について明確にすべきという御意見でございます。評価書(案)についてはナイシンAであることを明確にしたということでございます。

引用文献につきましては特段の記載がございません。しかしながら、JECFA等で評価に用いられている文献でございますので、ナイシンAであると考えているところでございます。

3ページにまいりまして、4及び5でございます。これにつきましては規格の問題でございます。厚生労働省にお伝えするとともに当方で変更すべき点につきましては変更を行うということでございます。

4ページに移っていただきますと、6番でございます。体内動態の記載について、データが不十分であるという御意見でございます。これに対しましては、現時点の国内の知見から、摂取されたナイシンはタンパク分解酵素により不活性化され、ナイシン分子としては吸収されないと予測されるとの結論を導くことは可能と考えております。国際的にもそのような評価がなされております。EFSAの評価につきましては、評価書(案)の中に追記することとしたいと考えております。

7番につきましては、評価書（案）の腸内細菌叢のバランスを崩す可能性は低いという記載に対しまして、この結論を証明するための試験が必要ではないかという御意見でございます。これに対しましても、現時点での知見からこのような評価をすることは可能と回答するとともに、ナイシンが腸内酵素で不活性化されること、国際的にもそのような評価がなされていることを新たに追記したいと考えております。

8番でございます。耐性菌の問題についての御指摘でございますが、耐性菌の問題につきましては、微生物に関する複数の専門参考人に御出席いただきまして、慎重に御審議いただいたところでございます。

その結果、現時点で得られている知見から判断して、添加物として適切に使用される場合にあつては、交差耐性を含む耐性菌出現による医療上の問題を生じる可能性は極めて少ないという御評価をいただいたところでございます。

また、幅広い使用が予定されていることにつきましては、欧米における使用状況を勘案した上で、耐性菌出現により有効性等に影響を及ぼすことのないよう十分な配慮が必要と考えられるというコメントを評価書に付記しております。

9につきましては、我が国において実施されました90日の反復投与毒性試験において認められた影響の評価についての御意見でございます。雌に認められたトータルコレステロール及びリン脂質の影響につきましては、そこに括弧書きで記載しておりますけれども、そこに記載されたような考え方から、被験物質の影響ではあるが、毒性とは評価しないとされたものでございます。

また、安全係数につきましては、3世代の繁殖毒性試験が今回ADIの設定根拠になっておりますが、重篤な影響は認められていないということで、通常の100とするという御評価をいただいたところでございます。

6ページの10でございます。繁殖毒性試験のデータを採用したことは恣意的に見えるという御意見でございます。

回答欄を御覧になっていただくとおわかりのとおり、JECFAの根拠データでありますラットの2年間慢性毒性試験につきましては、信頼性の問題があるということでADI設定の根拠データとはされませんでした。

一方、SCFの根拠データでありますラットの3世代繁殖試験につきましては、GLP適合の試験ということで評価の対象とされております。一方、90日間の反復投与毒性試験につきましては、血液学的検査項目の変動を根拠にNOAELが設定されております。

以上から、投与期間が長くNOAELの最も低いラットの3世代繁殖試験をADI設定の根拠とされたものでございます。このような国内外の最新の知見も踏まえ、中立公正に評価したところでございまして、ADIを見直す必要はないと考えております。このような考え方で問題がないか、先生方に改めて御確認いただきたいと考えております。

11番につきましては、摂取量の御指摘でございます。オーストラリア、ニュージーランドにおいて使用対象食品の拡大に伴い意見募集が行われましたが、これについては使用対

象食品を増やしても安全性の懸念は生じないとされております。

12 番につきましては、1 日推定摂取量の推計の項に置きまして、国民栄養調査の食品分類及び番号が変更されたという御指摘でございまして、評価書（案）を修正したいと考えております。

7 ページに移っていただきますと、13 でございます。2006 年の EFSA の評価について言及すべきとの御意見でございまして、評価書（案）に追記するというようにしております。

14 番につきましては、リスク管理機関にもお伝えするという事で整理をさせていただきました。

15 番でございます。幅広い食品に使用されることについて、有効性や安全性が確かめられたのかという御意見でございます。有効性につきましては、厚生労働省において検討されますので、そちらにお伝えするという事になるかと思っております。

一方、幅広い食品に使用されることにつきましては、耐性菌の観点からコメントを記してあります。

16 番でございます。こちら耐性菌の御指摘でございます。耐性菌についての評価は先ほどの御説明のとおりでございますので省略いたしますが、使用分野を限定すべきという御意見につきましては、最終的な検討を行う厚生労働省にお伝えしたいと考えております。

8 ページでございます。こちら耐性菌の御指摘でございます。回答案につきましては、先ほどの 17 とほぼ同様のものなっているところでございます。

最後に 19 番でございます。こちらにつきましては、リスク管理機関である厚生労働省におかれては、規格や使用基準の設定にとどまらず、先の照会をもとに、監視・指導方針の詳細をお示しいただきたいという御意見でございます。こちらにつきましては、厚生労働省にお伝えするというふうに考えているところでございます。

以上でございます。

○福島座長 4 通で合計 19 の御意見をいただいております。それに対する回答を読み上げてもらいましたが、トータルで議論したいと思っておりますが、よろしいですか。何か訂正のところがありませんか、どうぞ。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 6 ページの 11 番のパブコメに対するもので、このパブコメの方には、「子ども」云々がありますけれども、回答の方にはそれに対する回答が、少なくとも文言としては明確に示されていないようですけれども、それはよろしいのでしょうか。

○蛭田課長補佐 こちらにつきましては「添加物専門調査会においては、繁殖毒性など、次世代への影響についても評価した上で評価結果をまとめております」ということで整理をさせていただきました。

○中江専門委員 ナイシンは私は関わっていないのですけれども、繁殖試験における次世代への影響と子どもの摂取というのは、必ずしも同じことではないですが、よろしいのですか。

○蛭田課長補佐 それは先生方でご了解いただけるかどうかと思います。。

○福島座長 子どものことを考えれば、トータル的に言えばこの答えになってしまいますけれども、中江先生としては、もう少し踏み込んだ回答が必要ではないかということですね。

○中江専門委員 そうですね。先ほど申し上げたように、繁殖試験で次世代影響がないということと、子どもの摂取に影響がないということは必ずしも同じではないので、この文言を持ってこの質問に対する答えにはなっていないと思います。

ですから、わからないならわからない、その必要がないならないで、もうちょっとダイレクトな回答をすべきではないかというのが個人的な考えです。

○福島座長 子どもについては、この調査会ではどのようなディスカッションをしましたか。

○蛭田課長補佐 吉池先生、何かご意見いただけないでしょうか。

○吉池専門委員 特に毒性試験ないしはその摂取量の評価のところ、子どもについて深く議論はしていなかったように思いますが、例えば使用の範囲の拡大に当たっては、当初、豆腐みたいな日本固有の食品についての拡大ということも最初は出されていたと思いますが、その辺についてはやはり子どもを含めて摂取量が拡大ということについて、多少の議論はあったように思います。

ですから、その辺がここでの毒性面で見るとの感受性の高さ、あるいはそれに対して暴露評価を子どもに特化してやるのか、それともリスク管理側で考えるべきなのかという、その明確な線引きはあまり議論がなかったように記憶しています。

○福島座長 もう一つ踏み込みとすると、子どもの摂取についてはリスク管理側でフォローアップするというので、何か良い言葉はないですか。我々としては、ここに回答できるのは、子どもの問題に関しては厚生労働省のリスク管理側でフォローアップに努めるよう連絡しますか。そこら辺は良い文章をまた蛭田さんがつくれますけれども、中江先生、そういうことですね。

○中江専門委員 はい。9番も同じなので、同じようにお願いいたします。

○福島座長 子どものことについては、リスク管理側に申し伝えますということですね。

○蛭田課長補佐 推定摂取量の推計はということでございますが、そのフォローアップ云々の話は慎重にお願いしたいと考えております。

○中江専門委員 この11番のパブコメの前半に、このコメントを出された方が「オーストラリア・ニュージーランドでは、畜肉加工食品への使用について検討されているが、その中で子どもへの摂取への考慮もなされている」と書かれているのです。

○蛭田課長補佐 これにつきましては、オーストラリア、ニュージーランドの評価では、すべてのポピュレーションに対して安全性の問題はないという結論をこのパブコメでは出しています。

○中江専門委員 では、特にその報告なり何なりの中で、子どもに言及はしていないので

すか。

○蛭田課長補佐 子どもについての摂取量の評価を行った上です。おっしゃるとおりでございます。

○福島座長 そうしたら、むしろそれを書いた方が良いのではないですか。

○蛭田課長補佐 では、オーストラリアの結果をここへ書くということにしたいと思いません。

○福島座長 吉池先生、どうぞ。

○吉池専門委員 当初かなり前の議論の中で、チーズその他といったものについては、弁当で使用されているものであるしというようなことがあって、ただ、豆腐などについての使用の拡大というのは、どこまで拡大してはというような議論がここであったように思います。

そうしたときに、やはり子どもの中でも乳幼児等の感受性が高い層で特段の配慮が仮に必要なということがあったとした場合、離乳食等で豆腐というのは比較的多くの量を取られるので、その辺についての使用を今後実際にどうするのかということについては、厳密な各年齢階層での暴露評価も含めて、やはりリスク管理側で必要があれば考えてもらうということが要るのではないかと思います。

○蛭田課長補佐 今のような御指摘についても、こちらの回答の中で整理をするということによろしゅうございますか。

○福島座長 いろいろなものに使うかどうかをリスク管理側できちんと整理してもらう問題です。今のいろいろな御意見を踏まえて、蛭田さんにこのところをもう一度作文していただきます。

○蛭田課長補佐 整理をさせていただきます。

○福島座長 そして、また皆さんに配布して了解してもらうという形を取りたいと思いません。

廣瀬先生、先ほどのことは何だったでしょうか。

○廣瀬委員 今の6ページの毒性の10番に関係することです。このナインシンのについての毒性試験は結局、長期の毒性試験が行われておりません。イヌの慢性毒性がまずないし、発がん性試験も行われていなくて、2年間の慢性毒性試験は一応行われてはおりますけれども、信頼性が乏しいということで、評価に用いないとされています。

評価に耐え得る試験としては、90日間の反復投与の毒性試験とラットの3世代の繁殖毒性試験の2つでありまして、その2つの試験のNOAELを比較して、低い方の12.5mgが一番低いNOAELと評価されているわけですが、この長期の試験が無い、例えば慢性毒性／発がん性試験がないということに対する何らかの安全係数を考慮する必要はないか。あるいは慢性毒性／発がん性がなくても、これで良いのだというような根拠を書くことを考えた方が良いのかなと思っているわけですが、その辺はいかがでしょうか。

○福島座長 ありがとうございます。慢性毒性について、確かに古いデータということで

すが、一応行われていると。

○廣瀬委員 行われているけれども、評価に使わないと書いてあるのです。

○福島座長 NOAEL のデータを取るには使わないということというふうに私は理解して
いまして、そのものについては、我々としてはこういう実験が行われて、こういう結果が
得られているということは承知しております。

しかし、NOAEL の算出に当たっては、古いデータからそれを用いないという形で結論が
出たと私は理解しているのです。違っていましたか。

蛭田さん、どうぞ。

○蛭田課長補佐 過去の議事録でございますが、第 17 回会合でございます。その際に福島
先生の方から「そうしますと、皆さんの御意見ですと、追加試験、90 日間の反復投与毒性
試験を要求し、その結果を見た上で ADI を決めることにいたしましたと思います。

ただし、三森先生のコメントにもありましたが、2 年間の試験、これを葬るわけではな
くて、それも判断材料に使うという前提で行きたいと思えます。

無論、今、江馬先生の説明されました繁殖試験、これは GLP 下で行われた試験で、これ
に対してはきちっとしたということは我々も認識しております。

いずれにしましても、この点に関しましては、90 日の追加試験を要求して、総合的に判
断したいということにしたいと思えます。よろしいでしょうか」ということで、確認はな
されております。

○廣瀬委員 そうすると、評価書の 3 ページの要約の 3 段目に、2 年間の慢性毒性試験は
信頼性に問題があることから評価に用いないこととしたとはっきり書いてあります。先
ほど蛭田さんのおっしゃったこととニュアンスがちょっと違うような気がするのです。結
局、判断材料に用いたということは、評価に用いたということになりますし。

○福島座長 わかりました。廣瀬先生が言われるのは、ここを評価に用いないこととした
ということになりますと、完全に否定してしまっているのではないかという意味ですね。

○廣瀬委員 そうです。

○福島座長 我々としては、これはとにかくこの 2 年については、評価はしているわけ
です。

○廣瀬委員 もし評価をしたなら、そういうことをどこかに書いて、そういうことを評価
したけれども、総合的に判断して、こういう NOAEL を設定したとか、そういうような説
明が必要ではないかと思えます。

○福島座長 信頼性に問題があることから、NOAEL の参考とはしないが、総合的な判断材
料としたというようなことですか。

○廣瀬委員 どういうふうに総合的に判断したかということも少し解説はしておいた方が
良いと思えます。

○福島座長 これは要約なので、そこまで詳しく言う必要は。

○廣瀬委員 でも、やはり発がん性試験もないし、きっちりした慢性毒性試験もありませ

るので、評価に耐えない慢性毒性試験をどういうふうに評価の考慮に入れたかという。

○福島座長 どうぞ。

○蛭田課長補佐 今回の廣瀬先生の御指摘につきましては、13ページの評価結果の欄にもございますので、そこを明確にさせていただけるのであれば、よろしくお願ひしたいと思ひます。

○福島座長 8番のところですね。

○蛭田課長補佐 8番の2パラ目のところに、ただいまと同じような記載がございます。

○福島座長 安全性の総合的な判断材料に使ったということは使ったのですね。

○山添専門委員 ですから、数値データとしては採択しないという表現で良いですね。

○福島座長 数値データの根拠には採用しないということですね。その辺りは今、意見をいただいて、またその作文は任せてもらえますか。これはもうどうなるのですか。前に一遍認めてありますね。これは繰り返しになったわけですね。

○蛭田課長補佐 また、今の御意見をいただきまして、この文章の整理。結論が変わることであれば、もう一度ということになりますが、結論が変わらないのであれば、よりその中身を詳細に説明をするということがございますので、より好ましいと思ひますので、そこは整理させていただいて、先ほどのパブコメの中江先生の御指摘の部分等も踏まえて、もう一度御確認をいただきたいと考えております。

○福島座長 ここでもう一度確認したいのは、今、山添先生も言われましたけれども、NOAEL設定の材料としては用いていない。ただし、安全性を担保する判断材料には用いたということですね。

そこを事務局と相談して、一度つくります。皆さんから今ここで、この答えが良いのではないかと伝えてもらえると一番簡単ですけれども。それで、それをまた回します。いかがですか。

廣瀬先生、そういうことでよろしいですか。

○廣瀬委員 わかりました。

○福島座長 パブコメのところに戻りまして、ほかに御意見はよろしいですね。

それでは、修正をして、委員の皆様方の了解を得た後、対処するというにいたします。現在の段階で、改めて調査会の方に出すということではなく、あとはメールでのやり取りということで対処したいと思ひます。それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうしましたら、進め方に一部入りましたが、今後の進め方について。

○蛭田課長補佐 先生方には本日いろいろ御指摘をいただきましたので、それを整理させていただいたものを再度御確認をお願いしたいと思ひます。今回、パブコメを再度行う必要性はないと結論をいただきましたので、御確認をいただいた評価の報告書につきましては、親委員会の方に報告するとさせていただきたいと考えております。

○福島座長 議題1はそれでおしまいですか。

○蛭田課長補佐 はい。

○福島座長 議題2が残っておりますが、ここで10分弱の休憩をしたいと思います。あそこの壁時計で45分からスタートしたいと思います。お願いいたします。

(休憩)

○福島座長 3時45分になりましたので、これから議題2について審議してもらいます。議題2ですけれども「亜塩素酸水に係る食品健康影響評価について」でございます。事務局から説明をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 資料の説明に入ります前に、提出された資料中に林専門委員の論文が含まれておりますことを御報告いたします。

○福島座長 そうしますと、林先生には、特に求められない限り、当該資料についての発言は控えていただくことにいたします。

○蛭田課長補佐 それでは、資料2-1～2-4及び参考資料が関連資料でございます。まず、資料2-2を御覧になっていただけますでしょうか。5ページでございますが、評価対象品目は、亜塩素酸水と命名されております。主な用途は殺菌料ということでございます。

16行目の定義のところに記載されている製造方法にて得られる亜塩素酸を主たる有効成分とする酸性～微酸性の水溶液ということでございます。

一方、その下の方でございますが、(参考)ということで記載しておりますが、酸性化亜塩素酸塩水溶液ということで(ASC)と記載されております。

今回、評価依頼のございました亜塩素酸水の類似の添加物でございますが、こちらにつきましては、米国の方で既に使用が認められているものでございます。亜塩素酸ナトリウムの水溶液にGRASの酸を反応させて得られる酸性の水溶液ということでございます。

これらの大きな違いでございますが、特徴のところを御覧になっていただきますと、ASCの方は急激に二酸化塩素が発生し、亜塩素酸の含量を長期にわたり保持させることは困難ということでございますが、今回、評価依頼の来ております亜塩素酸水につきましては、二酸化塩素の発生が少なく、亜塩素酸含量を長期にわたり保持できるということでございまして、用時調製が不要ということでございます。

6ページの2行目「6. 存在状態」です。図の1、亜塩素酸水に含有される塩素化合物がpHの変化によってどのように存在形態が変わるのかというのを図示したものでございます。今回この図にあります、pHが2.3～6.9の範囲に存在するような混合物、亜塩素酸水を添加物として使用するというところでございます。

23行目から「8. 開発の経緯」について記載しております。我が国におきましては、既に下の塩素化合物が食品添加物として使用が認められております。また、食品安全委員会におきましても、この添加物専門調査会において、亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸水に

ついて評価を既に行っております。

一方、最終的な結論は出ていないところでございますが、化学物質・汚染物質専門調査会において、清涼飲料水に含まれる化学物質として亜塩素酸及び二酸化塩素の評価が行われております。また、今回の亜塩素酸水を開発した経緯についても、それ以降に記載がなされているところでございます。

7ページの20行目からでございますが、厚生労働省は食品安全委員会での評価の後、最終食品の完成前に除去するという旨の使用基準及び成分規格を定めた上で、新たに添加物として指定するというところでございます。

7ページの26行目から「II. 安全性に係る知見の概要」でございます。参考資料を見ていただきますとおわかりになるのですが、今回の申請物質による試験報告は見当たりません。しかしながら、亜塩素酸ナトリウム溶液は経口投与いたしますと、胃酸により亜塩素酸になると推定されるということで、過去、食品安全委員会において行いました亜塩素酸ナトリウム等の評価結果等を基に、今回の評価書（案）を整理しているところでございます。

8ページの1行目「1. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）」です。今回、3点のデータがございまして、いずれもラットにアイソトープ標識した塩素化合物を投与して、吸収、排泄、分布等について調べられたものでございます。

8ページの26行目「6. 毒性」です。まず、29行目から「(1)急性毒性」のデータでございますが、いずれも亜塩素酸ナトリウムの評価の際に使用されたものでございまして、WHOの飲料水ガイドラインの検討等において用いられたドキュメントでございます。

9ページの9行目「(2)反復投与毒性」です。我が国におけます亜塩素酸ナトリウム、亜塩素酸及び二酸化塩素の評価、JECFA及びWHOの亜塩素酸の評価におきましては、いずれも同一の亜塩素酸ナトリウムの二世世代繁殖試験のNOAEL2.9 mg/kg体重/日をADI、もしくはTDI設定の根拠としております。

したがいまして、特にこの評価書に記載したデータのうち、このNOAELの2.9 mg/kg体重/日を下回るものを中心に御説明していきたいと思っております。

また、基本的に過去の亜塩素酸ナトリウム等の評価書から引用しているところでございますが、一部のデータにつきましては、今回、我が国で初めて評価いただく形になるようなものがございまして、そちらについては特に御注意いただきたいと思いますと思っております。

9ページの10行目から「①マウス30日間反復投与毒性試験」のデータですが、こちらは16行目を見ていただきますと、NOAELが1.9 mg/kg体重/日ということになっております。こちらにつきましては、前回の亜塩素酸ナトリウムの評価に用いた資料中には記載されていたのですが、評価は直接されておりませんので、今回、御確認をいただきたいと思っております。ちなみに、この試験結果につきましては、米国EPAの評価書の記載でございますが、ADIの設定の根拠とはされておりません。

25行目から「②ラット30～90日間反復投与毒性試験」でございます。こちらにつきま

しては、WHO 等で議論されたデータでございますが、我が国においても亜塩素酸ナトリウム評価の際に議論されております。この試験の NOAEL でございますが、10 ページの 1 行目を見ていただきますと、1 mg/kg 体重/日ということでございまして、我が国での以前の亜塩素酸ナトリウムの評価に比べると NOAEL は低いということでございますが、前回の亜塩素酸ナトリウムの評価の際には公比にばらつきがあるということで、LOAEL と NOAEL との間の用量差の公比が 5 ということで大きいということでございます。また、ヒトのデータでもっと高用量のところでは赤血球への影響は認められていないということなどから、参考データということで評価がなされております。

10 ページの 24 行目「⑤ラット 1 年間反復投与毒性試験」です。こちらにつきましては、NOAEL 等の評価は前回されておられません。EPA においては一貫した用量反応関係がみられず、また供試動物数が少なく、影響自体が軽微であることから、結果の解釈は複雑であるという記載がございます。

次に 34 行目「⑥ラット 2 年間反復投与毒性試験」です。こちらにつきましては、37 行目を見ていただきますと、亜塩素酸イオンとして 0.7 mg/kg 体重/日が NOAEL ということとなります。それにつきましては、11 ページの 1 行目の後半からでございますけれども、前回の亜塩素酸ナトリウムの評価の際に評価がなされておまして、腎病変が認められたということではございますが、これはナトリウムの影響であるという結論で当調査会においても評価がなされております。

11 ページの 7 行目「⑦サル 30～60 日間反復投与毒性試験」です。これにつきましては、前回の亜塩素酸ナトリウムの評価書にも記載されているところでございますが、こちらにつきましては、用量依存的にメトヘモグロビン血症や貧血が認められたということでございまして、NOAEL が決定されておられません。これにつきましては、WHO でありますとか、

EPA における評価書の中にも記載が認められておりますが、いずれにおいても ADI の設定の根拠とはされておられません。このデータの取扱いについて御確認をいただければと思っております。

11 ページの 14 行目から二酸化塩素のデータを参考として記載しております。ここでいう 19 行目からと 33 行目からのラットの 90 日間の試験、ラットの 2 年間の試験でありますけれども、これにつきましては、前回の亜塩素酸ナトリウムの評価の際に、①については 27 行目～30 行目の理由で参考データとされておりますし、②につきましては、12 ページの 1 行目～4 行目の理由で参考データと評価がされております。

「(3) 発がん性試験」でございますけれども、これにつきましても、過去、既にほかの添加物で評価がされておりますが、幾つかの試験において腫瘍の誘発率の増加は認められていないということでございます。

13 ページ、生殖発生毒性に移りますと、6 行目からのデータでございますけれども、前回の亜塩素酸ナトリウムの評価の際において、公比が大きい、公比が 10 であるということ、また他の報告書において、より高用量まで影響は認められていないということなどから、

参考とするという評価がされたデータでございます。こちらについては、亜塩素酸イオンとして 0.75 mg/kg 体重/日ということでございますが、そのような評価を得て参考とされています。

この 13 ページの 27 行目からの SD ラットを用いた試験でございますが、これにつきましては、我が国もこれに含まれるわけでございますが、WHO 等での評価の根拠でございます。14 ページの 14 行目～15 行目にかけて、亜塩素酸イオンとして 2.9 mg/kg 体重/日ということで評価がされたデータでございます。

15 ページの 13 行目からラットの二酸化塩素のデータでございますけれども、これにつきましても、NOAEL が 1 mg/kg 体重/日ということでございますけれども、前回の亜塩素酸ナトリウムの評価においては、これについても参考ということで取り扱うことが評価されております。

15 ページの 37 行目から、一番下のところでございますけれども、今回、初めて出てきたデータでございます。ラットに二酸化塩素を強制経口投与したデータでございます。LOAEL が 14 mg/kg 体重/日ということで出ているデータでございます。こちらにつきましても、取扱いを御評価いただければと考えております。

次に「(5) 遺伝毒性」です。こちらもほかの添加物、亜塩素酸ナトリウムのときに評価がされたデータでございます。国際的にも評価がされているデータでございます。こちらの個別のデータを評価いたしますと、前回の評価では 17 ページの 15 行目～

18 行目でございますけれども、このような評価をいただいて、本物質の遺伝毒性は陽性を示すものの弱いものと考えられて、腹腔内投与による小核試験においては陽性との報告もあるけれども、更に高用量で行われている経口投与では陰性であって、生体にとって特段問題となるものとは考えられないという評価を前回は行っております。

17 ページの 20 行目から「(6) 細胞毒性」、28 行目から「(7) 抗原性」の記載でございます。こちらにつきましては、次亜塩素酸水の記載を引用しております。

その下、17 ページの 35 行目から「(8) 生化学・一般薬理」でございますが、亜塩素酸ナトリウムが赤血球に影響しているという記載でございます。こちらにつきましては、本日御欠席でございますけれども、井上専門委員の方から特段問題はないというコメントをいただいているところでございます。

18 ページの 6 行目「(9) ヒトにおける知見」です。亜塩素酸ナトリウムにおける評価書から引用しておりますが、NOAEL が 34～42 μ g/kg 体重/日というデータでございます。

18 ページの 25 行目から次亜塩素酸水の評価書の記載を引用しております。

19 ページの 1 行目、亜塩素酸ナトリウムの評価でございます。亜塩素酸ナトリウムの各種動物試験データを評価した結果、本物質の摂取による最も一般的で主要な影響は酸化ストレスによる赤血球の変化と考えられ、また生体にとって特段問題になる遺伝毒性を有するとは考えられず、発がん性も認められなかったという評価をいただいているところでございます。

その下、19ページの8行目から「3. 一日摂取量の推計等」です。要請者は、今回、食中毒の発生状況という観点から重点的に使用されると予測される食品群を考えまして、それぞれに最終食品の完成前に除去されるということを前提に、検出限界をそれぞれ考慮いたしまして、摂取量の検討を行ってきております。合計でいいますと、26行目～28行目でございますが、1日に摂取される亜塩素酸の量は過剰な見積りになることを前提に、合計で0.022 mg/kg 体重/日ということでございます。

19ページの31行目から「III. 国際機関等における評価」です。まず、JECFAでございますが、本年、先ほど参考というところで記載しておりましたが、ASCについて評価を行っておりまして、ラットの二世世代繁殖試験の結果に基づきまして、亜塩素酸イオンとして0.03 mg/kg 体重/日ということでございます。こちらはどうもWHOでありますとか、我が国で評価を行いました根拠データと同一のもののようにございます。

また、こちらにおいては塩素酸イオンについてもADIを設定したというふう聞いております。ただ、現時点においてはサマリーのみが公表されているところでございまして、詳細なデータについては現時点では我々事務局の方でもないという状況でございます。

19ページの37行目から米国EPAです。まず、二酸化塩素につきまして、二酸化塩素は亜塩素酸として毒性を発現すると考え、両化合物の神経行動学的影響や発達毒性の知見から、二酸化塩素についてNOAELは設定せず、亜塩素酸イオンのNOAELを設定することで十分に安全を確保できるという評価がされております。その上で、亜塩素酸ナトリウムの発生毒性試験の結果から、NOAELを3 mg/kg 体重/日として参照用量(RfD)を0.03 mg/kg 体重/日ということで評価しております。

FDAにつきましては、先ほど触れましたがASCという評価でされておりますが、その根拠は先ほどのEPAの評価を引用して行われているようでございます。

17行目からWHOの評価でございまして、何度か出ておりますがTDI、24行目～25行目、亜塩素酸イオンとして30 μ gということで、数字を丸めているところでございまして、あと μ gという記載でございまして、同じような評価がされております。

EUでございますけれども、二酸化塩素やASCについては、殺菌された家禽肉について毒性学的なリスクは無視し得るということが記載されております。

また、国際がん研究機関の評価でございまして、21ページの1行目でGroup 3ということで評価がなされているということでございます。

最後に4行目「7. わが国における評価」です。7行目から亜塩素酸ナトリウムのことが記載されておまして、11行目でございますが、ADIを亜塩素酸イオンとして0.029 mg/kg 体重/日ということで評価がされました。

14行目から次亜塩素酸水の評価でありまして、こちらは使用後、最終食品の完成前に除去される場合、安全性に懸念がないと考えられるという評価がされております。

18行目から清涼飲料水における亜塩素酸の評価においては、亜塩素酸ナトリウムの評価結果は妥当であり、また本評価以降、安全性が懸念される新たな知見の報告は認められな

いことから、添加物における評価結果を見直す必要はないということで、TDIは29 mg/kg 体重/日、二酸化塩素については、この亜塩素酸の評価を適用して同じ数字が設定されているところがございます。

資料2-2は以上でございまして、資料2-4を御覧になっていただけますでしょうか。「亜塩素酸水 トリハロメタン等の生成について」という資料でございます。このトリハロメタンでありますとか、次のページに「(3)ラジカルの生成」というところがございまして、これにつきましては、次亜塩素酸水の評価の際に先生方から御指摘がございまして、事務局の方でこの亜塩素酸水について同様の検討を事業者の方に御相談しましたところ、事業者の方でデータを提出してきたものでございます。

まず、塩素の残量についても検討がなされておりました、表1を御覧になっていただきますと、結論といたしましては、亜塩素酸水で野菜を処理した場合に、使用前と後で亜塩素酸の大幅な増加は認められていないということでございます。

また、トリハロメタンの生成でございますけれども、2ページの表2を御覧になっていただきますと、亜塩素酸水で野菜を処理した場合に、使用后では使用前と比較して若干トリハロメタンが増加しておりますけれども、対象となっている水道水も同様の挙動を示しております。要請者は、このようなデータから食品中にトリハロメタンが残留する可能性は極めて低いというコメントを出しているところがございます。

最後でございますが「(3)ラジカルの生成」でございます。こちらでも亜塩素酸水で野菜を処理した場合の使用前と後で、還元型アスコルビン酸の総量を見ているわけですが、これに大きな変化はないということで、ラジカルの発生も極めて低いということで資料を提出してきております。

資料の説明は以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、これから審議に入りたいと思います。前回と同様、それぞれのところを担当していただきました先生に、これからコメント、問題点などを提示してもらいます。

まず最初に、品目の概要ですけれども、ここのところは久保田先生、お願いできますか。

○久保田専門委員 もう既に御説明があったことで特にないのですが、一応名目に従いまして御説明させていただきます。

まず概要、用途は殺菌料ということで、化学名はそこに示されているとおりでございます。化学式、分子量も、そこに示されているとおりでございます。

定義でございますけれども、これは一応後のこともありますから、もう一度確認させていただきますと、亜塩素酸水ということで、これはこの方法に従って塩素酸ナトリウムをまず調製して、それに硫酸を加えて強酸性にすることによりまして塩素酸を得るわけですが、そのときに硫酸ナトリウムが沈殿するというので、ここで塩がこれによって除かれるということが1つのポイントではないかと思っております。これによって、更に過酸化水素を加えることによって、亜塩素酸を主たる有効成分とする酸性～微酸性の水溶液、これが

ここで出されております亜塩素酸水の定義でございます、それは pH が 2.3～6.9 ということで、後に申し上げますけれども、この pH の範囲が重要ということ。そして含量も 1～6%が入っている。これ以上濃いといろいろなことが起こるようで、この 1～6%ということも 1つの定義でございます。

こうしますと、二酸化塩素の発生が少なく、亜塩素酸含量を長期にわたり保持できますので、必要時に調製するのではなくて、常温で流通が可能ということが特徴でございます。

参考については、後にまた出てきますので、このままにします。

次に「6. 存在状態」でございます。先ほど御説明がございましたように、pHによって違いますが、これは 2.3 以下ですと水和の二酸化塩素になりますし、6.9 以上ですと亜塩素酸のイオンになっておりますけれども、その 2.3～6.9 ですと平衡状態になっている。そのために非常に安定に存在するということです。

「7. 性状」といたしましては、黄色～茶褐色の透明な液体で、塩素の臭いを有します。

「8. 開発の経緯」でございます。先ほどもう御説明がございましたので、この辺は説明を飛ばすのですけれども、FDA におきまして ASC との比較が次に出ております。この

ASC というのは、先ほど御説明ございました 7 ページに示しましたように、それが先ほどの 5 番の定義の表とも関係するのですけれども、亜塩素酸ナトリウムに GRAS の酸、例えば酢酸とかを反応させることによって、二酸化塩素が急激に発生します。その下の四角の中を見ていただきたいのですけれども、亜塩素酸水の場合には平衡状態になっていて、そして亜塩素酸からゆっくりと二酸化塩素が発生するのですけれども、それがすぐにまたマイナスイオンになりまして、塩が少ないために三角の矢印のように循環がうまくまわっていきます。それが ASC ですと塩類の含有が多いためにこのサイクル反応がうまくいかなくて、亜塩素酸量を長期に持続させることが困難で、結局そのたびに酸を反応させるために、急激に二酸化塩素が発生して、毒性が増徴する可能性が高まるということから、改良として新たにそのときどきに調製が必要で、要するに流通することができるようなもので、かつ亜塩素酸含量の持続性を改善させました亜塩素酸水が、このように開発されたということでございます。

この亜塩素酸水の添加物指定等について、事業者から厚生労働省に指定要請がなされたことから、検討を開始するに当たりまして安全委員会に対してこのような評価が依頼されたものです。

「9. 添加物指定の概要」は、先ほど御説明がございましたように、最終食品の完成前には除去するというのを、1つの条件として指定するものでございます。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。ただいまの概要のところまで御質問ございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 細かいことで恐縮ですが、6 ページの図 1 ですが、pH の 2.3 ある

いは 6.9 はどちらに入るのですか。というのは、この絵では 2.3 以下、6.9 以上になっていて、真ん中に 2.3~6.9 になっているのですけれども。

○久保田専門委員 以上とか以下の場合には、一応 2.3 を含むのではないのでしょうか。そうすると、以下と書いたら一般的には含むのではないのでしょうか。

○中江専門委員 含みますけれども、ただ、今回、問題になっているのは 2.3~6.9 の物を指定するといっているのに、それは違うということになりませんか。

○久保田専門委員 なるほど、そこは気がつきませんでしたけれども、難しいですね。

○蛭田課長補佐 よろしいのでしょうか。こちらが伺っておりますのは、少なくとも今回の亜塩素酸水については、pH が 2.3~6.9 のものということでございますので、この図のものについては 2.3 以下というのは 2.3 は含まない、未満です。

○久保田専門委員 未満にするべきでしょうか。ただ、参考文献がありまして、それにはそこまで書いてないかもしれません。

○蛭田課長補佐 先生がおっしゃっているのは、資料 2-1 の 13 ページの図だと思います。ですので、こちらの方で 2.3 以下、6.9 以上ということで記載していますので、これを転載しているところがございますが、そこら辺につきましては、これは事業者の資料でございますので、こちらの方で確認して訂正しておきたいと思います。

○久保田専門委員 よろしく願いいたします。

○福島座長 いずれにしましても、pH が 2.3~6.9 の範囲ということで理解しておいてください。ほかにこのところはよろしいですね。

それでは、7 ページ「II. 安全性に係る知見の概要」のところですが、ここで 1 つ確認したいと思います。亜塩素酸水は、亜塩素酸を主たる有効成分としているということで、31 行目ですが、申請物質の毒性に関する試験報告は見当たらないがということで、その後 32~35 行目にそのことが書いてございます。この調査会でも審議してきております。したがって、次の 8 ページ以後に出てまいります資料で審議してよいかということですが、その点確認したいと思います。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○中江専門委員 8 ページに出てきますので、少し御検討いただきたいのですけれども、文献の一番最初に出てくるのは、8 ページの 11 行目に「資料 13=*30」と書いてありますが、私がいただいた資料では、これは 13 ではなくて*13 ですけども、これは今後、梅村先生と私の担当の毒性のところも含めて、延々と書いてありまして、私が一度指摘したのですけれども元に戻っているのです。

○福島座長 その点、事務局どうですか。

○中江専門委員 今回、このテーブル上にある資料は*のない方しかないのです。

○蛭田課長補佐 こちらの資料は、実は要請者が出された参考資料プラス、要請者の方か

らも追加の文献等をいただいております、更に亜塩素酸ナトリウムの評価書からも引用しているということで、事前に整理ができておりませんでしたので、御指摘のように見づらい点がございます。

先生の御指摘を正確に理解しているかわかりませんが、こちらの「参照 3、資料 13=*30」となっているのですが、以前こちらの方には*13 というのがあったのです。

○中江専門委員 そうではなくて、もともとは両方あったのです。それで、私が*のない13は違いますというコメントを出したのです。そうしたら、この前、事務局の方から送られてきた、いわゆる最終版では、ここに書いてあるようにそれが全部13=*30 になっていたのです。だけれども、13 というのは*30 とは等しくないのです。*30 と等しいのは*13 です。

○福島座長 先生から見て、何が正しいのですか。

○中江専門委員 *が13の前に付いてないとおかしいと指摘したはずです。

○福島座長 *13 ですか。

○中江専門委員 今、資料13=*30 になっていますでしょう。

○蛭田課長補佐 一応こちらで見ておりますのは、資料13と*30と*13は同じ資料ということになっております。

○中江専門委員 *13と13は違います。少なくとも私のところに来たのは違ったし、ここに今、載っている13と私のところに来た13は同じですから、*13と*30は一緒でした。

○大竹係長 *30と*13と資料13は全て同じものです。資料13とまた別に、資料という名前が付いていない、単純にナンバーで13という資料が別にあるのです。そこが非常にわかりにくかったと思いますが、御理解いただければと思います。

○中江専門委員 わかりました。13と資料13が違うのですね。

○福島座長 事務局の方から、*が付いているところを御説明してもらえますか。資料13というのはこれですね。

○大竹係長 まず番号の整理の仕方を御説明させていただきます。お手元にあります、申請者から出されている資料のドッチファイルのもので、上の方に資料1、資料2と資料の名前の付いた資料集が1～13までございます。

それに続いて、単純にナンバーが振られている1～60の資料が続いて入っております。

それに続きまして要請者追加文献が入っております。これは事業者が資料を今回の調査会に備えて差し替えをしております、それに際して事業者として追加してきたものです。それが25個程度あります。事業者の方の整理の仕方が少し複雑になっていましたもので、こちらとしても整理が難しくなっていたのですが、それが事業者として提出された資料一式の整理です。順番に資料何とか、単純なナンバー、あるいは要請者追加文献何番という形で評価書中に整理してございます。

それと別に、評価書中に*が付いているものにつきましては、過去に亜塩素酸ナトリウムのカズノコへの使用追加の際に作成した評価書中の文献番号を*で整理しております。

更に事務局で今回これらとは別に追加した文献の番号がございまして、それについては従来どおり、追何とかという形で整理しております。

最後に、肝になってくるデータ、文献をお話しますと、*10 というものは WHO における 2003 年時点でのガイドラインになります。2003 年の後に 2005 年に WHO で新たにガイドラインが更新されていまして、それについては要請者追加文献 23 という形で入っております。

EPA における評価書というものは、先ほど中江先生の御指摘があったときにも御説明しましたけれども、資料 13 と *30 と *13 が同じ資料になってございます。当初の申請資料一式の大幅な差し替えが本調査会間際であったことから、整理が非常に複雑になっておりまして、申し訳ございません。

○福島座長 中江先生、よろしいですか。

○中江専門委員 了解いたしました。

○福島座長 その辺りちょっと複雑ですが、それぞれの担当の先生方に、これからお願いしたいと思います。先ほど、久保田先生には既に述べてもらいましたが、次は体内動態、山添先生、お願いいたします。

○山添専門委員 体内動態、8 ページのところに記載がありますが、これについては、ラットにクロルの 36 でラベルしたものを使って、その放射活性を追うというやり方で動態をはかっています。したがって、亜塩素酸のイオンとしてではなくて、塩素のイオンとしての動態を見ているものです。

8 ページの 2 行目にデータが記載されておりますが、投与後 2 時間後にピーク達して、7 2 時間後には 35% が吸収されたということで、少なくとも結構吸収されるということです。恐らくこれは極性の物質ですので、トランスポーターを介して吸収されると考えられます。

体内分布としては、血流の多い組織に基本的に分布しています。

排泄の経路としては、尿中への排泄がメインで、ごく一部が糞を介して排泄されるということですが。

したがって、吸収されたものは血流を介して腎に集まって、腎から排泄されるというふうに考えれば良いかと思えます。

排泄されたものとしては、35% がクロルイオンとして排泄され、残り 15% が亜塩素酸イオンの形のまま排泄されているということです。体内に亜塩素酸イオンとして吸収をされて、体内で分解されて、クロルイオンになって出ていくということだろうと思えます。

2 番目の 13 からの文献では、塩素酸の酸化物については、それぞれ吸収されるということが既に知られているということが書いてあります。そして半減期としては、大体平均 40 時間ぐらいということですので、前のデータとそれほど大きな違いはありません。したがって、いったん体内に入ると血流の中では結構長い間あるということ。それから、22 行目のところに、クロル 36 の化合物が肝臓では 25% がタンパク質と結合したという形になっています。したがって、ある程度バインドした形で存在することに一部はなっていると推測されます。

ここでは、トータルの回収率は 95%ということですので、基本的にこのデータは信用できると思います。

ですから、亜塩素酸は体内に入ってから還元を受けて塩素イオンに変化するということで、元のままの投与した亜塩素酸及び変化後のクロロイオンも当然尿中から主に排泄される。一部は肝臓においてくっ付いた形になっている。この塩素の 36 がどういう形でくっ付いているのはわかりませんが、そういう形のものであろうと思われま

○福島座長 ありがとうございます。吸収から排泄のところまで説明していただきましたが、よろしいですか。

山添先生、細かいことですが、5 行目の「小腸、屠体」、24 行目の「皮膚、屠体」というのは、何のことですか。

○山添専門委員 これは、ある意味では実験の精度の。

○福島座長 いや、臓器として屠体と書いてありますね。

○山添専門委員 カークス、死体です。放射能を測定したものを入れたものに対して、100%が理論的には戻ってこないといけないわけです。その残りの部分がどこにあるのかを見るために、尿、糞だけでは 43%しかないの、ほかの臓器とかも実際には塩酸で見まして、それでどろどろにした溶液にして放射活性をカウントして回収されたということです。ですから、骨を含めて完全に溶かしてしまうという意味です。

○福島座長 わかりました。

どうぞ。

○頭金専門委員 事前にお知らせできなくて申し訳ないですけれども、単純なミスだろうと思います。8 ページの 15 行目に 20%の吸収が二酸化塩素になっていますけれども、これは次亜塩素酸イオンでマイナスが抜けていると思います。御確認いただきたいと思

○山添専門委員 20%のところですか。

○頭金専門委員 はい。

○山添専門委員 そうですね。

○頭金専門委員 マイナスが抜けていると思います。

それから、23 行目に、投与から 24 時間後に初回投与量の 39%が 72 時間後には計 43%が尿と糞に排出されと書いてあるのですが、基の文献を当たってみますと、39%も 43%も 72 時間後のデータではないかと思われま

○福島座長 今のは尿と糞の比率ですね。

○頭金専門委員 はい。そういう排泄率の 24 時間後と 72 時間後の数字の引用が間違っていると思います。

○福島座長 初回投与量の 39%というのは、72 時間後の尿の方ですか。

○頭金専門委員 そうです。これは尿と糞を合わせて測定していますけれども。

○福島座長 そうすると、このところは、頭金先生、どうなりますか。

○頭金専門委員 24時間後が2回実験をやっています、17.4~28.3%という数字になっています。それで、72時間後が39~43%という数字になっております。

○福島座長 わかりました。ありがとうございました。これは、事務局、もう一度確認しておいていただけますか。

○蛭田課長補佐 はい。確認させていただきます。

○福島座長 ほかよろしいでしょうか。また細かいことがありましたら連絡してください。

次に今までのことを頭に置いていただいて、毒性のところに入ります。毒性は梅村先生、お願いできますか。

○梅村専門委員 毒性について説明させていただきます。まず、急性毒性ですけれども、急性毒性はラット、ウズラ、ネコについてのデータが示されておりまして、ネコには亜塩素酸ナトリウムを投与しておりますが、それぞれ亜塩素イオンとしての用量に換算されたデータが記載されておりまして、一つ中江先生からも御指摘があったのですけれども、先ほど問題になっていた文献引用のところは解決されたのですか。

○中江専門委員 それはまた別の話ですが、先に言いますか。

○梅村専門委員 はい。このWHOのデータが。

○中江専門委員 8ページの38行目から9ページの2行目までで、WHOがネコで20を打つと32%がメトヘモグロビンになると書いてありますが、この内容は確かに要請者追加文献23、それから*10にはそう書いてあるのですが、実はこれはそれぞれを見ると、この内容は*9の内容を引用したものです。*9の内容は、私が追加させていただきましたが、8ページの34行目から37行目にかけて書いてあるものです。ですから、数字が違います。メトヘモグロビンのパーセンテージがWHOでは32%と書いてあるのに、その基文献ではここに書いてございますように、20 mg/kg 体重だと10-30%であるとか、あるいはピーク時間がこうであると、だから、この内容が基文献には書いてあります。それが*9であります。

それはいかがなものか。WHOの論文には確かに32%と書いてあるのですけれども、どうしたものかと思いました。

○梅村専門委員 最初の急性毒性の2段落目の雄のネコに亜塩素酸ナトリウムを投与したというところでは、メトヘモグロビンのパーセントが細かく40-90分後には40%で、20 mg/kg 体重でいくと、その時点でピークで10-30%と書いてあって、参照文献が*9となっているのですけれども、3個目の段落のWHOの方では同じ文献を引用しながら、これはWHOの記載自身が違っているということですか。

○中江専門委員 WHOの記載はここに書いてある32%です。

○梅村専門委員 だから、そのWHOが引用した文献は*9で、そこには2段落目に書いてある数字が書いてあるということですね。

○中江専門委員 そうです。だから、WHOの記載はこのとおりなので別にこの文章自体は

間違いではないのだけれども、基の文献の値と違うのです。

○福島座長 内容的には良いですね。

○梅村専門委員 内容的には正しいのですけれども、WHO が引用した 32% という文献に戻ると、2 段落目のところになっているので。

○中江専門委員 だから、単純に WHO が引用間違いした可能性があるのか。あるいは引用文献は*9 にしておきながら、全然違う文献を引いているのかがわからないのです。

○福島座長 事務局、一度調べてください。

○蛭田課長補佐 今、中江先生の御指摘のとおりでございまして、WHO の記載自体はこういうことになっているということでございしますが、その根拠の文献がより詳細に記載されているのであれば、そちらを採用するというのはあるかもしれません。WHO のこちらの記載については、これ以上は書いていないということですので、そのような御判断をいただけるのであれば、そのように整理したいと思います。

○福島座長 どうぞ。

○梅村専門委員 それで急性毒性については以上で、次に反復投与毒性について幾つかの試験がされていまして、マウスの 30 日間で、この辺の文献はよろしいですね。

○中江専門委員 大丈夫です。

○梅村専門委員 ただ、ここで EPA がこの実験の NOAEL を提唱していますけれども、公比が 10 と高いということで、参考データにするということかと思えます。

2 番目が、マウスの 30、90、180 日試験ですが、ここでまた数字の問題が出ていまして、文献に戻ると 180 ではなくて 190 日ではないかということですが、その辺は。

○中江専門委員 これは基文献が 180 です。それで引いた方が 190 なので、それは明らかな間違いでしょう。

○梅村専門委員 では、180 で良いですね。

○中江専門委員 はい。

○梅村専門委員 次が、ラットの 30~90 日間の反復投与毒性試験で、これは特にこちらからのコメントはなかったと思います。

次に、ラットの 13 週の反復投与毒性試験で、これも特に事前にこちらからの意見を、簡単な言葉の問題、病理学的な表現の問題等で少し手直ししていただきましたけれども、特に現時点では問題のある場所はありません。

○蛭田課長補佐 事前にこちらの 18 行目の雄の 157 というところについては、中江先生の方から御意見があって、雄 7 匹が正しいということでございしますので、事前に反映できませんでした。よろしく願いいたします。

○中江専門委員 済みません。もともと私が直し忘れたので、申し訳なかったです。

○梅村専門委員 10 ページの 18 行目のところですが、157 匹になっていますけれども、これは 7 匹の間違いです。

続きまして、ラット 1 年間の反復投与毒性試験が出ております。いずれにしても、毒性

の主なものは赤血球に対する酸化ストレスによってメトヘモグロビンができてしまうということが特徴であります。

その続きで、ラット2年間の反復投与毒性試験が出ておりますが「アルピノラット」は「アルビノラット」の間違いですね。

○福島座長 梅村先生、途中で悪いですけども確認ですが、今の10ページの12行目と13行目、これはメトヘモグロビンですね。

○梅村専門委員 そうです。「ヘモ」が抜けていますね。

○福島座長 どうぞ。

○梅村専門委員 投与に起因する腎病変が認められたということですけども、ナトリウムによる影響であると結論されていて、またEPAも供試動物数が少ないということで評価が行われていないというふうになっています。

その後、サルの実験があるのでですけども、その次に二酸化塩素に関する2つの実験が記載されていて、当初、私と中江先生のお話の中では、二酸化塩素に関するWHOの評価の仕方等を残して、以下の実験2つは削除したらどうかという提案をさせていただいたんですけども、ちょっと事務局と相談しまして、審議会での判断を仰ぐということで、一応このラット90日間の飲水投与と2年間の飲水投与試験を、そこにこのまま記載させていただいて、結果としてこれらの結果が、ADI設定に影響を与えるものではないと結論したわけですけども、この記載をそのまま残すかどうかについては、ここで審議していただければと思っております。

その後、発がん性試験について4つ出ておりますが、いずれも投与に起因するような腫瘍の発生はなかったということになっております。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。毒性で、細かいいろいろなミスがありましたけれども、13週とか1年で出てくる変化というのは、血液毒性ですね。結論的にいうと貧血が起こるということで良いですね。

○梅村専門委員 そういうことです。それぞれ実験の用量設定によって、出ないNOAELの値が上下しているということだと思います。

○福島座長 そうしますと、梅村先生から説明してもらいました。それで、急性毒性のところは、こういうデータだろうということです。1つ確認したいのは、9ページの「(2)反復投与毒性」の「①マウス30日間反復投与毒性試験」で、NOAELをどのように解釈するかということであります。我々の調査会でも、前のときにはこのNOAELは採用してないのですね。

○蛭田課長補佐 これにつきましては、このデータ自体の評価はされていなかったということですので、この記載につきましては本日御検討いただき判断を仰ぎたいと考えております。

○福島座長 わかりました。いずれにしても、EPAとしてNOAELを亜塩素酸イオンとして

1.9 mg/kg 体重/日としておりますが、取るとしますとこの取り方として 0、1、10、100 という公比 10 でいっております。そういうことからすると、むしろ NOAEL は 1.9 ともう一つ上の間にあると思います。だから、このところで 1.9 というふうに固定するより、1.9 mg/kg 体重/日超というように、どこにあるかわからない、そういうふうに私は理解したのですが、毒性の先生、その辺りどうでしょうか。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 座長が御指摘のとおり、公比がはなれ過ぎておりますね。ですから、1.9 とその次の用量の間に本来の NOAEL はあると思います。公比を 10 としているために用量と用量の間が開いてしまったということですから、この 1.9 をそのまま NOAEL に持つていくということについては、検討した方がよろしいかと思ひます。

○福島座長 そういう解釈が成り立つということですね。むしろその方が自然だと思ひます。

○三森専門委員 したがって、EPA はこういうふうに評価しているけれども、本調査会としてはこう評価したという文章を入れるべきと思ひます。

○福島座長 そうですね。そういう結論で、ほかの先生方、よろしいですか。それでは、そのところを追記という形で入れます。あと文章については、また事務局で検討してもらいます。

ここで確認したいのは、少なくとも 1.9 ではないということであります。それと上の間にあるだろうということになります。

次の②については、NOAEL を求めておりません。これは、検査項目が非常に少ないということですね。求めるに値しない。毒性を見ることはできるだろうけれども、NOAEL を求めるには検査項目が少な過ぎるということが良いですか。

○梅村専門委員 これは腎病変に特化して調べているようなデータなので、そのメトヘモグロビンの変化についての記載がなかったのが、ちょっと比較にはならないと思ひます。

○福島座長 よろしいですか。それでは「③ラット 30～90 日間反復投与毒性試験」、これはいかがでしょうか。前回のときには参考データになっているわけですね。

○蛭田課長補佐 御指摘のとおりでございますして、評価書に明確に書いておりまして、用量設定は公比にばらつきが見られ、最低毒性量と NOAEL との用量差が 5 倍と大きく、当該試験の NOAEL をそのまま ADI 設定の根拠として用いることは適切でないということでございます。

○福島座長 いかがでしょうか。前回はそういう結論になっていたということですね。

○三森専門委員 やはりそのような記載を入れた方が良いかと思ひます。10 ページの 2 行目の後辺りですね。やはり 1 mg/kg 体重/日という値は一人歩きします。

○福島座長 わかりました。これも先ほどと同様に追記いたします。

○蛭田課長補佐 失礼いたします。今の御指摘でございますが、16 ページの 12 行目でございますけれども、特に前回の亜塩素酸ナトリウムのところで、幾つかの試験につきまし

ては参考ということで扱うことが適当と、評価されたものについてこのように記載しているところがございます。

○福島座長 こちらに書いてあるということですね。どうでしょうか。この実験で重要だと思われるところだけ前に持ってくるという形でいかがでしょうか。

○三森専門委員 非常に見にくいです。その後に二酸化塩素のデータも出てきた上になっておりますので、16 ページに持ってくる就非常に見にくいですね。

○福島座長 少しそここのところを適切に。

○蛭田課長補佐 はい。亜塩素酸水の評価書として再度整理し直したいと思います。

○福島座長 よろしいですか。

それでは、次に10 ページ「④ラット13週間反復投与毒性試験」、ここで初めてメトヘモグロビン濃度の減少が見られ、ヘマトクリットの減少等々で、血液毒性があるということが出てまいります。このところは、いかがでしょうか。

それから、これは事務局にお聞きしたいのですが、先ほどのような細かい「アルピノ」とか、こういうのはどこのミスですか。要するに、厚生労働省から書類が来て、そのままということだと厚生労働省のが悪いということになりますね。

○蛭田課長補佐 今回の要請書につきましては、このようなデータがほとんど使えるようなものがございませんでしたので、事務局の方で整理し直して、この評価書（案）をつくっておりますので、そういった面では事務局の方での誤記があったかもしれません。ということでございますので、以後、十分気をつけたいと思っております。失礼いたしました。

○福島座長 事務局のミスではない可能性もあるということですね。

○蛭田課長補佐 もしかしたら、もともとの評価書に誤記があったかもしれません。ただ、それについては細心の目で見させていただいてということでございます。

○福島座長 ありがとうございます。というのは、先ほど出ました雄が157匹、雌が8匹というのは。

○中江専門委員 それも私です。私がコメントするときに消し忘れていたのです。「アルピノ」も私ですから、それは事務局の責任ではありません。

○福島座長 先生の責任ですね。わかりました。

よろしいですか。三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 10 ページの④、21～22行目に、著者及びWHOは云々と書いてございます。7.4 mg/kg 体重/日がNOAELだということですが、本調査会でどうなのか、それを明記しておかないといけないと思います。あくまでもこう言っているというだけでは、最終的なADI設定のところでは大事になると思います。

○福島座長 これを検討された梅村先生、中江先生、いかがでしょうか。

○中江専門委員 これについては、三森先生と私とで、例えばこれをNOAELとして採用しても問題はないとは思いますが、その是非につきましては、こちらの調査会として御討議いただいた結果としていただきたいと思います。

○福島座長 いや、その事前に検討をされて、どういう解釈をされましたかということですね。というのは、血液学的検査では10 mg以上投与群の云々となっていますね。要するに、一番最低用量でも出ているのです。それで結局、著者及びWHOはとなってきたのだと思います。だから、我々の調査会としてどういうふうに解釈するかというのは、その議論の前にまず深く検討していただきたいと思います。

○中江専門委員 この10 mg/kgの赤血球の減少というのは、まず変化の幅としてそれほど大きくないというのがありましたのと、そのほかの血球系の、ヘマトクリットだのヘモグロビン濃度など、そういったものがございしますが、この辺は全然動いていないのです。ですので、統計学的には有意かもしれないけれども、これを切ったというか有意と取らなかったWHO、あるいは著者の判断は正しいと判断しております。

○福島座長 赤血球数が減少しても、ヘマトクリット値、それからメトヘモグロビン濃度等と同じ血液、貧血に関連する変化には有意な変化はなかったと。したがって、そこはNOAELの根拠にはしなかったということですね。

○梅村専門委員 そうということです。ヘモグロビンはその次のドーズからになっております。

○福島座長 そうということでもよろしいでしょうか。リーズナブルだと思います。よろしいですね。ですから、このところもやはり残しますか。著者及びWHOがしていることを妥当と考えるとしましょうか。

○中江専門委員 そうですね。

○福島座長 そういう一文を入れたいと思います。

次に「⑤ラット1年間反復投与毒性試験」です。ここはいかがでしょうか。これは、1年間ですが、各群4匹という非常に少ないですね。恐らくこの文献は古いのではないですか。

○中江専門委員 要請者追加文献05というのは1984年ですね。これがオリジナルです。

○福島座長 4匹でやっているのは、何か特化したものですか。血液のところだけに特化したものですね。

○中江専門委員 そうですね。

○福島座長 そうすると、どうでしょうか。ここに書いてございますのは、一貫した用量反応関係が見られない。影響自体が軽微である。それから、結果の解釈は複雑としているということですが、我々のところではどうですか。

○三森専門委員 4匹は少な過ぎます。平均値±SDは出ますけれども、これは1年ですね。

○福島座長 これは1年経っていますかね。

○三森専門委員 あと公比が開き過ぎていきますね。やはりこのEPAの評価については同意してよろしいと思います。

○福島座長 今の三森先生の御意見で良いですか。何か特化して毒性を特別に調べようということではなくて、むしろ血液毒のメカニズムを調べようとしたのではないのでしょうか。

そんな感じがします。ですから、NOAELの参考にはしないというEPAの考え方に賛同するというところでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 それでは「⑥ラット2年間反復投与毒性試験」です。各群7匹で2年間。11ページの3行目にEPAでのデシジョンが書いてございます。それから、この文献はたしか古いのですね。

○大竹係長 はい。⑥の試験は1949年の文献です。

○三森専門委員 外しませんか。外しましょう。1949年ですよ。五十何年前のデータです。大体2年間の慢性毒性試験で7匹で生存するわけがないではないですか。ほとんどマイコプラズマ肺炎で汚染されたデータだと思います。これをわざわざ評価しなければいけないのでしょうか。

○福島座長 これは前のときに評価に使っているのですか。

○蛭田課長補佐 前回の亜塩素酸ナトリウムの評価書の中では記載されております。

○福島座長 ということから、こういうことだという理解にとどめませんか。

○三森専門委員 それでは、本調査会もEPAと同じ判断だということでしょうか。

○福島座長 そうということですね。

次に「⑦サル30～60日間反復投与毒性試験」です。ここもいかがでしょうか。これもNOAELが求まるかどうかということでもあります。

これは、梅村先生、どうですか。これも前に使っていますか。

○蛭田課長補佐 前回の評価の中には記載されております。

○福島座長 どういうジャッジになっているのですか。

○蛭田課長補佐 特段のコメントはなく、ほとんど同じ記載がされていると思います。

資料2-3の追3というのが53ページにございます。これが前回の亜塩素酸ナトリウムの評価書でございまして、これの通し番号で57ページにございますが、アフリカミドリザルの試験結果をここに記載しております。

○福島座長 ちょっと基の資料を見ていただけませんか。資料13です。

エンバイロメンタル・ヘルス・パースペクティブ、1982年の方ですね。これはペンディングにして確認したいと思います。基文献を当たるといことで、梅村先生、中江先生、確認していただけませんか。ジャーナル自体はすばらしいジャーナルですから、信頼性があると思います。

○蛭田課長補佐 済みません。申請資料の5の方に基文献が記載されておりますので、そちらを御確認いただければと思います。

○梅村専門委員 基文献の50ページのテーブル4で、ノーレスポンスですね。

○福島座長 これはSの何ですか。これはワンドーズだけしか見ていませんけれども。

○中江専門委員 ワンドーズではないです。

○福島座長 そうですね。

結局これはあれですか。Figure 3 のところに、メトヘモグロビンの経時的変化がずっと書いてありますね。

○江馬専門委員 低いドーズから順番に上げていったのだと思います。

○福島座長 そんな感じですね。40 日までは 25 ppm、40～60 日ぐらいは 50 ppm、60～100 日ぐらいまでが 100 ppm、それで 150 日になると 400 ppm というふうに用量を上げていっているのですね。江馬先生の言われるとおりでですね。ですから、NOAEL の根拠になるような実験とは違いますね。こういう変化があるということだけにしたいと思います。

だから、NOAEL の判断できるようなデータではないという意味のことを、よろしいですね。

どうぞ。

○山添専門委員 このライジングドーズ法を正確に記載しておけば良いわけですね。

○福島座長 そういうことですか。ライジングドーズ法、ここがそうなのですね。

○山添専門委員 同一個体を用いた用量漸増法によりとか、そういう表示をしておけば良いですね。

○福島座長 山添先生、こういうのは薬理方面ではよくやることですか。

○山添専門委員 だから、同一固定を用いた用量の漸増法を用いた実験でという形で良いではないですか。

○福島座長 私が聞きしているのは、こういう方法でいろいろな変化を調べるというのは、薬理ではよくやる手法ですか。

○山添専門委員 はい。大動物で仕方がないときはやります。普通はやらないですけども、サルだと多分やるかもしれません。

○福島座長 わかりました。よろしいですか。

どうぞ。

○中江専門委員 ちょっと戻りますけれども、先ほどもお話に出た 10 ページの 24 行目の⑤番ですけれども、1 年間の話ですが、これは基文献まで戻ってなかったので申し訳ないのですけれども、ここで要請者追加文献 05 になっていますが 06 です。05 は 9 か月までです。1980 年は 1980 年です。

○福島座長 06 ですね。また確認しておいてください。

そうしますと、11 ページの 14 行目以下、二酸化塩素のところをどうするかという問題であります。前回は参考データとしていたわけですね。記載はしていたのですか。

○蛭田課長補佐 記載はしております。

○福島座長 山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 この二酸化塩素という表記ですが、今日、久保田先生から御説明があったように、二酸化塩素というのは酸性条件下でしか存在し得ないのです。それで、実際に使われているのは、非常に酸性の溶液に溶けている二酸化塩素です。毒性の評価をするときにも、結局 pH が安定に存在するために 2 以下の溶液を投与しているわけですね。ですか

ら、二酸化塩素の作用を見ているプラス酸性の酸の影響とを両方ミックスした結果として、多分この毒性の結果は出ているのですね。そのことを何らかの形で表記しておく必要がないのかどうかということです。

○福島座長 わかりました。山添先生の言われるようなことをきちっとこのところに入れていく必要が。

○山添専門委員 残すとしたらですね。

○福島座長 残すとしたらですね。前回もどうも残しているということですので、やはり参考データとして残して、そして今、山添先生が言われるようなことを追記していく。そして我々としてはその下でこのデータを一応評価していくことにしたいと思います。

そういうことから、①のところでも鼻からの吸入の影響が出ているのですね。幾ら経口飲水投与試験といえどもね。わかりますね。こういう結果だということではよろしいですか。この辺りは、また書きぶりを検討したいと思います。

それでは、12 ページの「(12) 発がん性試験」までで今日は審議を終えたいと思います。

○江馬専門委員 今なら説明できますが、次回となるともう忘れている可能性がありますので、生殖発生毒性につきまして今ご説明したいと思います。いかがでしょうか。

○福島座長 わかりました。それでは、腫瘍の発生は認められなかったということではよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 それでは、そういうことにいたします。

そうすると、今の 12 ページの 34 行目までのところで何か追加ございますか。また、何かありましたら、事務局の方へ御連絡ください。

それでは、江馬先生が今日どうしても御報告したいということですので、お願いいたします。

○江馬専門委員 「(4) 生殖発生毒性」の「①マウス生殖毒性試験」ですが、LOAEL が 22 mg/kg 体重/日相当となっています。

「②ラット生殖毒性試験」です。これは精子への影響が出ています。オリジナル論文の著者は変化は小さいと記載しています。異常精子数の増加と直進性の低下、影響としては軽微だろうと思います。

その下は、NOAEL が 7.5 mg/kg 体重/日です。

13 ページの 27 行目以降の試験は WHO が ADI 設定の根拠としている実験で、これは EPA の試験ガイドラインに沿って GLP 下で行われた実験ですので、そういう根拠から ADI 設定の根拠にしたのだと思います。NOAEL が 2.9 mg/kg 体重/日、これは WHO の評価と EPA の評価が若干違うのですが、音響驚愕反応の低下、脳重量の低下等を挙げています。肝重量は、WHO の文書には記載があるのですが、EPA の文書には記載がありません。

脳重量の低下は EPA の文書では評価していない。WHO は評価しているということです。

「③ラット発生毒性試験」は、LOAEL が 610 mg/kg 体重/日と非常に大きい量になってい

ます。

その下が NOAEL 3 が mg/kg 体重/日としています。動物数は若干少ないのですが、先ほどの世代試験と同様に行動異常がみられ、数値が大体同じになっています。

「④ウサギ発生毒性（胎児毒性）試験」は、NOAEL が 200 mg/L、これは体重低下に伴う化骨遅延等です。

二酸化塩素のところ、着床数と生存児数の減少が見られておりますが、動物数 8 匹と少なく、用量の公比が大きく設定されているということで、あまり良い実験ではないと思います。

31 行目、これも動物数が少ない実験です。

37 行目から次のページ、これは新しく記載されている論文だということですが、14 mg/kg の投与群では 1 つだけの実験で、前脳の低下、前脳のタンパク質量の低下が起こっていますが、児動物の低下も起こってしまっていて、これを体重で割ると脳重量の低下もタンパク質の低下もなくなりますので、児動物の体重の低下に起因したものだろうと思われまので、NOAEL 14 といいましても、それほど重篤な影響は出ていないのではないかと思います。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。そうしますと、もう一度確認をしたいと思えます。12 ページの 35 行目から「(4) 生殖発生毒性」が記載されております。それぞれ NOAEL が求まっているもの、それらしきものとありますけれども、まず確認したいのですが、13 ページの「②ラット生殖毒性試験」ですが、ここの NOAEL の記載方法、先ほどと同じことですが、WHO はこうしているということで、本調査会としてどうするかということですが、江馬先生はこの論文を読まれて、我々としては NOAEL をどこに求めたら良いということでしょうか。

それから、このデータというものは 10 と 50 のところは公比 5 で取っておりますが、その下は 10 と 1 というように非常に幅が広い。そういうことから、先ほどの理論からすると公比を求めるにはいかがかという意見も出てくると思えます。

○江馬専門委員 ここの LOAEL を取った影響というのは、それほど大きな影響ではないと思えます。

○福島座長 どうぞ。

○蛭田課長補佐 今の御指摘の試験につきましては、またまた見づらくて恐縮ですが、16 ページの 20 行目からでございますが、前回の亜塩素酸ナトリウムの評価の際に、精子への影響が認められているが設定された用量の公比が大きく、他の報告において、より高用量まで同様の影響が見られていないということで、参考データとして扱うということで御評価いただいております。

○江馬専門委員 それと精子への影響というのは、13 ページの 27 行目以下の二世世代繁殖試験でも出てないので、そういうことで良いのではないかと思います。

○福島座長 ということは、16 ページの 20 行目以下の理由と、更にこの精子への影響は

非常に弱いと解釈して良いわけですね。

○江馬専門委員 はい。

○福島座長 そうしますと、NOAELというのは、恐らく1と10の間にあるという解釈が良いですか。

○江馬専門委員 そうですね。むしろ10に近いということだと思います。

○福島座長 要するに、精子の変化は軽微な変化であり、かつ用量の公比が非常に大きいということから、NOAELを算定する実験ではないという形で解釈していきたいと思いますが、良いですね。

26ページに書いてあることも、前の方にもって来る形で整理したいと思います。お願いします。

どうぞ。

○江馬専門委員 いろいろデータを書くのは良いのですが、信頼性のあるものだけで評価書を作成すると、非常に短くなって読みやすくなります。この調査会でこれだと決めたデータを書くとも全部書かなくてもすむと思います。

○福島座長 そうしますと、この調査会はそれだけしか見てないのかということが前にもあって、できるだけ書いて、我々としてはこの試験とこの試験をNOAEL算出に当たって重要な試験だったという考え方で良いのではないかというふうになったと思います。

いつもできるだけデータとしては上げていこうという考え方だったと理解しております。生殖毒性のところで、先ほど1949年のデータが毒性の方でありましたけれども、そういうように非常に古いデータがあれば、それはそれでまた、前のものでは使っているものですからあれですけども、今回そういうものがあって、前にも使っていないというならそれは省いても構わないと思いますけれども、その辺りどうですか。専門家として江馬先生はやはり省きたいですか。

○江馬専門委員 文章が、例えば評価書の下書きをもう一つ作成するとしたら、そちらに全部入れて、個々の文献の信頼性を評価する。それで、評価書をもっと簡潔につくるという方法もあるのではないかと思います。

○福島座長 そうすると、全面的な改定の問題ですね。

どうぞ。

○北條評価課長 そちら辺の書きぶりでございますけれども、例えば農薬専門調査会とかになりますと、古いデータみたいなものについて参考で取り扱うとか、そういう形で比較的新しい、あるいは信頼性のあるデータで評価書を構成する形になっていると思います。

ただ、添加物のように古いデータしかないとか、そういうケースでありますと、そういう古いデータであっても比較的質的に評価できるようなものは採用するとか、そういう取扱いになっていると思います。

ただ、今回いろいろ資料を拝見しておりますと、49年代とか、あまりにも古いデータがありまして、こういったものは、もし評価全体に影響がないようであれば、取ってしまっ

てすっきりしてしまった方が良いのかなという印象は持っておるのですが、その辺のところも踏まえて御議論いただければと思います。

いずれにしても、最終的な仕上りの評価書については、ある程度すっきりした形にはなりますけれども、例えば今日この場で議論された内容については、議事録として残るわけでございますし、そういったところもきちんと見ているという担保はあると考えておりますので、先ほど三森先生、あるいは江馬先生も御指摘になっておりますし、もし委員会の中でそういう方向でよろしければ、すっきりした方向で整理していただいた方が良いと思っております。

○江馬専門委員 今回、送られてきた評価書は、既にほかの調査会審議した評価書です。

○福島座長 うちのです。

○江馬専門委員 そうですね。この間の動物薬もそうだったのですが、一度審議したものを改めて良いのかどうかを事務局に問い合わせたのですが、食品安全委員会で方針を決めてもらわないと、こちらとしてはよくわからない、どの辺まで直して良いのかということがわからないので、上の方で決めていただきたいと思っております。

というのは、渡された評価書を読んでも、3 mg/kg 体重/日というのが、どの実験で、どういう経緯で出てきたかということがわからなかったのです。生殖発生毒性のところを見ても、どの値を採用して、どの値を採用しなかったかというのが出てこないのです。大切なのは最終結果とその値を決めた過程が大事だと思います。そういうことをわかるようにしていくのが評価書だと思っていますので、今、そういうことを申し上げたわけです。

○福島座長 確かに今、江馬先生が言われるような、非常にクリアカットかもわからないですけれども、我々の調査会というのは、先ほども北條さんが言われましたけれども、古いデータでしか評価できないとか、いろいろなケースがあるわけです。そこをどうするかということで、これは江馬先生、今回たまたま生殖毒性の試験が多いからよけいそういうことになって、したがって、そのところをどこかのところできちっと最後の評価のところに書くことで解決するのではないかと思います。

これは毒性のところでも、ほかの添加物に比べると量的に多いのは事実だと思います。ただ、この調査会のスタンスとしては、基本的にできる限りのデータは出しましょうと、それで我々としては審議していきましょうというスタンスです。ですから、それが江馬先生の言われるようにチャート式に非常に重要な問題を先に持ってきて、後の方はずっと述べるという方法も一つあると思いますが、そこら辺のところはまた検討するというので、今回は従来どおり下記ぶりでいくことにしたいと思いますのですが、よろしいですか。

○江馬専門委員 はい。

○福島座長 また上のレベルでも検討し、また我々のところでも一遍検討してみたいと思います。

○北條評価課長 そうしましたら、座長の先生方がお集まりになってディスカッションする機会をつくりたいと思っておりますので、そこで安全委員会として統一的にどういう方向で整

理するか決めていただいたらよろしいかと思います。

○福島座長 いずれにしても、あまりきちっと決めたら必ずこれでいくのだという形は取らない方がよいと思います。基本線はそうしておいて、あとはケース・バイ・ケースで対応するところがあると思います。

5時半を過ぎてしまいましたけれども、遺伝毒性のところでは重要なのは13ページの27行目から14ページの16行目までの実験であります。これが最終的にはEPAもそうですが我々の調査会でもここがキーとなっております。このデータについてディスカッションしたいと思います。

江馬先生、NOAELと別に神経毒性、行動異常とかいろいろありますね。その辺りはどうですか。非常にシビアに考えなければならないものなのか。

○江馬専門委員 確かにこの論文の中のデータも触れていまして、物すごくシビアに取ると一番低い濃度がNOAELとする人もいます。どこかに一貫性が見られたという言葉が入っていたと思います。

○福島座長 33行目ですね。

○江馬専門委員 そこが重要だと思います。

○福島座長 一貫したという言葉が出てくるのはそこだけですね。

下の発生毒性試験の方では。

○江馬専門委員 この世代試験で見られたのは、立ち上がり、立ち直り反射の低下、脳重量の低下等だったと思います。

性成熟は、2日弱の遅れだったと思います。これは体重も低下していますので、その絡みがあるかもわかりません。NOAEL設定の根拠になったのは、音響驚愕反応の低下です。70 mg/kg以上でみられたものです。

○福島座長 更に35及び70 mg/Lで、そこに赤血球指数の軽微な云々と書いてありますけれども、これはあくまで背景データの範囲内と解釈してよろしいですね。

○江馬専門委員 はい。

○福島座長 そうすると、我々としてはやはり同じようにNOAELは35 mg/kg体重/日と判断したということによろしいですか。

○江馬専門委員 はい。70 mg/kg体重/日の音響驚愕反応の低下と脳重量の低下が根拠になると思います。

○福島座長 わかりました。音響驚愕反応の低下と脳重量の低下が根拠にして、NOAELを35 mg/kg体重/日とすることにいたします。よろしいですね。

それから、13ページの「②ラット生殖毒性試験」の最初の試験は、どういうふうになっていましたかね。

○江馬専門委員 1 mg/kg体重/日が出ている。

○福島座長 これが非常に10に近いのではないかということでしたね。忘れていました。

○山添専門委員 先生、ここのWHO以下のところを取るといえるのはいけないのですか。

○福島座長 むしろ、しているがということではいけませんか。WHOはこうしているが、我々調査会としてはもっと上にあるということですね。恐らくそうだと思います。

私は書いておいた方が良いと思います。また、なぜ消したかという詮索が入るような気がします。これを見て、WHOがどうして1 mg/kg 体重/日と取ったかなという質問を反対にぶつきたいぐらいです。基本的にはあまりこういうのはNOAELの根拠になる試験とは違いますね。そこが大きいことだと思います。

だから、我々としては、むしろNOAELの算出には用いなかったということを書いておいた方が良いと思います。よろしいですか。

そうしますと、あと書き方についてはまた事務局で検討していただきますが、内容的にここまで問題ありますか。よろしいですか。

どうぞ。

○梅村専門委員 毒性のところに戻ってしまうのですけれども、11ページ、二酸化塩素についてこの記載を残すということだったので、それは結構ですけれども、記載が①番、②番でラット90日間飲水投与試験、2年間飲水投与試験と書いてあるのですけれども、亜塩素酸ナトリウムを使った方の実験でも飲水で投与している実験を反復投与毒性試験と記載しているので、ここであえて飲水投与と。

○福島座長 普通は反復投与ですね。直します。反復投与試験ということにいたします。

どうぞ。

○石塚専門委員 論文を残されるのは私も賛成ですけれども、NOAELとかNOELとかの数字も全部残すのですか。古過ぎたり、匹数が少な過ぎて、非常に評価が十分ではないという記載までで良いような気がするのですけれども、NOAELとかも全部残しますか。

○福島座長 ほかのところですか。例えばどこですか。

○石塚専門委員 例えば今、梅村先生がおっしゃられた11ページの①②の19行目と33行目のラットの投与試験ですけれども、鼻からの吸入によるという話と、②の方は非常に匹数が少なく、試験として十分ではないと書かれてあるのですけれども、NOAELとかの数字は書かれてあるのですが、もし試験として不十分でないということであれば、NOAELとかの数字は消した方が良いと思います。

○福島座長 ここのところは、試験が不十分というよりか、先ほど山添先生から説明がありましたように、二酸化塩素そのものの評価を参考データとして我々は審議したという形で良いということですか。

ですから、ここのところのLOAELを例えば2 mg/kg 体重/日と取っていますけれども、そういうことだと、著者はと言っていますがから、我々としては判断は入れません。

○石塚専門委員 わかりました。

○福島座長 林先生、どうぞ。

○林専門委員 今の書き方のところもかなり大事だと思います。勿論ケース・バイ・ケースで見ていくし、それとほかの調査会との整合性というところもあるし、先ほど江馬先生

がおっしゃったように、この評価書としての流れというかストーリーをきちっとつくることもあると思います。今のこの点については、もう少し時間をかけて検討した方が良いと思います。あまり今日ここですべて決めてしまうというよりは良いと思います。

○福島座長 書き方はそうですね。例えば生殖にしても、ラット発生毒性試験、あと生殖毒性試験とかいろいろ分かれているわけですね。今回はたくさんあるのですけれども、それぞれ求められているものが1つか2つか、やはりそれはきちっと書いていくべきだと思います。

○林専門委員 試験項目として違うものであれば、当然、古いものであっても使わないといけないと思いますが、同じような試験があって、GLP試験できちっと評価できるようなものと、そうでないものがあるような場合には、GLPだけを評価書には書いていくような整理も必要かと思います。

その古い方も全く見なかったというわけではなくて、ここで議論したものは議事録としてすべて残りますので、その辺については一応記録が残るということで、最終的な評価書としては、できるだけストーリー性のあるシンプルなものが良いのではないかと、ほかの調査会でもそういう話をしたことがあります。

○福島座長 わかりました。先ほどありましたように、また今の林先生の意見も入れて検討したいと思います。

内容的に、この生殖毒性のところまでは、よろしいでしょうか。また、何かありましたら、次回に提示していただきたいと思います。遺伝毒性以下のところには、また次回に審議ということにいたします。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 時間が相当押してしまって申し訳ありません。

最後に「(3) その他」として何かございますか。

○蛭田課長補佐 「(3) その他」でございますけれども、資料3ということで報告事項でございます。10月11日～11月9日まで、広く一般の方々から御意見を募集していただきました加工デンプンにつきましては、5件の御意見・情報をいただいております。本件につきましては、11月29日開催の食品安全委員会にて報告させていただきまして、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。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。よろしいですね。

そうしますと、本日の案件は以上ですけれども、全般を通じて、先ほども書き方の問題がありました。これについては検討いたしますが、そのほかについて何かありましたら、どうぞ。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。次回の予定をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 次回でございますが、来年になりまして、1月15日火曜日の午後2時か

らを予定しております。

○福島座長 ありがとうございました。それでは、第 52 回「食品安全委員会添加物専門調査会」を閉会いたします。