

食品安全委員会添加物専門調査会

第4回会合議事録

1. 日時 平成16年1月9日（金） 14:00 ～16:00

2. 場所 食品安全委員会7階 中会議室

3. 議事

- （1）ナタマイシンに係る食品健康影響評価について
- （2）国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について
- （3）その他

4. 出席者

（専門委員）

福島座長、山添座長代理、今井田専門委員、江馬専門委員、大野専門委員
西川専門委員、林専門委員

（食品安全委員）

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、本間委員、見上委員

（参考人）

岡部参考人

（事務局）

一色事務局次長、村上評価課長、宮寄評価調整官、坂本課長補佐

5. 配布資料

資料1－1：ナタマイシンの食品添加物指定に関する資料概要

資料1－2：ナタマイシンを添加物として定めることに係る食品健康影響評価
について

資料1－3：NATAMYCIN SUMMARY REPORT (The European Agency for the
Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines
Evaluation Unit EMEA/MRL/342/98-FINAL) February 1998

資料1－4：ナタマイシン含有医薬品に関する情報

資料1－5：PRINCIPLES FOR THE SAFETY ASSESSMENT OF FOOD ADDITIVES AND
CONTAMINANTS IN FOOD（抜粋）

資料2－1：国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について

資料2－2：「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」追
加参考資料

○福島座長 定刻になりましたので、ただいまから第４回「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。まず、今日の議事に入るに当たりまして、先生方には今年もよろしくお願い申し上げます。

本日は、７名の委員が出席で、井上先生、三森先生、吉池先生、この３人の先生が御欠席でございます。

また、本日の議事であります「ナタマイシンに係る食品健康影響評価について」の参考人として、国立感染症研究所の岡部先生に御出席していただいております。先生は、微生物とウイルスの専門調査会の専門委員でもあられます。どうぞよろしくお願いいたします。それから、食品安全委員会から寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員、本間委員にオブザーバーとして御出席していただいております。

では、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元の資料に議事次第というのがございます。それを御覧いただいて、これから議事に入りますが、まず事務局から資料の説明をお願いいたします。

○坂本課長補佐 資料１－１は「ナタマイシンの食品添加物指定に関する資料概要」でございます。先生方には、グレーの紙のファイルで送らせていただいております。

資料１－２は「ナタマイシンを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について」という資料でございます。

資料１－３は「NATAMYCIN SUMMARY REPORT」という資料でございます。

資料１－４は「ナタマイシン含有医薬品に関する情報」と表題してある資料でございます。

資料１－５は、「PRINCIPLES FOR THE SAFETY ASSESSMENT OF FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS IN FOOD」というものから抜粋した１枚紙の資料でございます。

資料２－１は「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」というもので、先生方には青色のドッジファイルで送らせていただいている資料でございます。

資料２－２は「『国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について』追加参考資料」というもので、先生方の御手元ではピンクの紙ファイルにとじた資料でございます。

なお、資料１－１、資料２－１の添付資料、それから資料２－２の追加参考資料の本体につきましては、大部になりますことから、申し訳ございませんが、傍聴の方のお手元にはお配りしておりません。これらの資料につきましては、委員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出いただければと思っております。

不足の資料等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、議題の１に入ります。「ナタマイシンに係る食品健康影響評価について」でございます。

本件につきましては、耐性菌等に係る検討も必要と思われますので、先ほど申し

上げましたが、岡部先生に参考人としてお越しいただき、御意見、また審議に加わっていただきます。

それから、聖マリアンナ医科大学の嶋田先生と、国立感染症研究所の渡邊先生にも、事前にこの件に係る資料にお目通しをいただき、それぞれコメントいただいております。後に事務局から説明があると思います。

それでは、資料の説明をお願いできますか。

○坂本課長補佐 それでは、資料に基づきまして御説明いたします。

資料 1－1、こちらは要請者から厚生労働省に提出されました概要書で、資料 1－2 は資料 1－1 に基づきまして事務局でまとめた資料でございます。まず、基本的に資料 1－2 に沿って順に御説明させていただきます。

こちらの方は、事前にお送りしました資料に対して御指摘があった点を修正したものでございます。事前のものと大きく変わってはおりません。まず「はじめに」というところでございますが、ナタマイシンは、*Streptomyces natalensis* の培養により生成されるポリエンマクロライド系抗生物質でございます。かび及び酵母の成育を特異的に阻害するものということでございます。

現在、ナタマイシンは、EU、米国を始め、50 か国以上で食品添加物としてチーズなどへの使用が認められております。コーデックスにおけるチーズ一般規格においても、チーズ表面への使用が認められております。

JECFA では、1976 年の会合でヒトにおける消化管への影響に基づいて、ナタマイシンの ADI を 0.3mg/kg 体重と設定されております。

「背景等」のところでございますが、厚生労働省は JECFA での安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて、国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物 46 品目につきましては、企業などからの指定要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示されており、ナタマイシンはこれに該当し、指定の要請もあったことから、当委員会に食品健康影響評価が依頼されたものでございます。

添加物指定の概要といたしましては、ハード、セミハード・チーズに、チーズの表面積 100 平方 cm 当たりナタマイシン 1 mg 以下、かつ当該チーズの深さ 5 mm の部位で存在してはならない旨規定し、JECFA や日本薬局方等の規格を参考に規格を定めた上で、新たに添加物として指定しようというものでございます。

資料 1－1 の資料概要の方では、75 ページに要望の使用基準が、それから 36 ページのところに規格案が示されております。

「物理化学的性質等」につきましては、資料概要の方では 19 ページからでございますが、ナタマイシンは別名ピマリシンとも呼ばれ、白～乳白色の結晶状粉末で、被覆剤との組み合わせ、あるいは噴霧／浸漬によりチーズ表面に使用されるものでございます。

「安全性に関する検討」につきまして、資料概要の方では 48 ページから記載されております。

単回投与による急性毒性試験、こちらの LD₅₀ 値は表に示してございますように、450～4,670mg/kg 体重とのことでございます。

短期反復投与毒性試験では、ラットに 50～70mg/kg 体重/日のナタマイシンを 5～10 週間反復経口投与したところ、発育、血液または組織に影響はなく、150mg/kg 体重/日の 9 週間反復投与では、多少の発育抑制がみられ、500mg/kg 体重/日の投与では 30%のラットが 2 週間以内に死亡したとのことでございます。

ラットにナタマイシンを、94～96 日間混餌投与した結果では、2,000 及び 8,000ppm 投与群で発育が遅れ、摂餌量が減少したということでございます。

ビーグル犬への 7 週間混餌投与では、5,000ppm 投与群で下痢、嘔吐及びほぼ完全な食餌拒否が観察され、625 及び 1,250ppm 投与群で下痢がみられましたが、その頻度と重度は次第に減少して、1,250ppm 投与群では食餌拒否が発生しております。

3 ページでございますが「90 日反復投与毒性試験」では、ビーグル犬に 375 及び 750ppm のナタマイシンを混餌投与してありまして、その結果、全投与群で 1 日以上の下痢が観察され、750ppm 投与群の 1 匹が嘔吐し、750ppm 投与群ではわずかな体重の減少及び平均摂餌量の減少がみられておりますが、下痢を除き、用量依存的な投与による毒性の兆候はみられず、一過性の下痢は恐らく局所的な腸の刺激によると考えられております。

「長期毒性試験」では、ラットにナタマイシンを 2 年間投与、8,000ppm 投与群につきましては 3 か月ということでございますが、混餌投与しております。8,000ppm 投与群では、3 か月経過後の平均体重、それから摂餌量が対照群に比べて減少しましたが、特に有害反応はみられず、1,000ppm 投与群で総摂餌量の減少と軽度の成長の遅れがありましたが、連続した 2 世代で繁殖あるいは授乳能力に影響はなく、児の離乳時の平均体重は対照群に比べて低かったということで、500ppm 以下の投与群では 2 年以上の反復投与に十分耐えたとされております。

ビーグル犬への 125、250 及び 500ppm ナタマイシン 2 年間混餌投与により、500ppm 投与群の雄で初期の体重増加のわずかな減少がみられております。ナタマイシン投与によると考えられる影響は、その他みられていないということでございます。

「繁殖性試験」では、1,000ppm のナタマイシンを混餌投与されたラットからの出生時に、両親と同一の食餌を与え、交配させたところ、ナタマイシン投与群の児は離乳時に対照群の児よりも平均体重が低かったが、出生率、妊娠、泌乳及び生存数は対照群と同じか上回って、児の異常発生は低かったとされております。

ナタマイシンのラットへの 11 週間混餌投与による 3 世代繁殖試験では、100mg/kg 体重/日投与群で、死産数の増加、出産数の減少等がみられましたが、50mg/kg 体重/日以下の投与群では、発育または繁殖に検知可能な影響はみられなかったとされております。

3 世代繁殖試験の雄ラットに対照食餌を与えて、成熟時にナタマイシンを 7 日間反復投与し、未処理の雌と交配させたところ、着床場所、生存及び死亡胎児数等に

対照群との差はなかったということでございます。

ナタマイシンが混餌投与された、3世代試験で出生した雌雄のラットにコルヒチンを屠殺3～4時間前に投与し、骨標本を作製した結果、中期染色体標本に投与の影響は認められていないということでございます。

「催奇形性試験」につきましては、ラット3世代試験のF1世代から出生した雌を未処理の雄と交配させて、妊娠6～16日間、両親と同量のナタマイシンを投与したところ、妊娠数、生存数、死亡胎児数などに対照群との差はなかったということでございます。

ウサギに妊娠、6～18日の間、ナタマイシンを最大50mg/kg体重/日まで投与した結果、妊娠、着床等に統計的な差は認められていないということです。15mg/kg体重/日投与群の生存胎児の平均体重は対照群よりも低く、15及び50mg/kg体重/日投与群の胎児に余分な胸骨分節がみられましたが、これは変異と考えられ、明確な催奇形性の兆候ではなかったとされております。

「発がん性試験」では、ラットへのナタマイシン2年間混餌投与で、1,000ppm投与群の雌雄の平均体重は対照群に比べ減少し、摂餌量も減少しておりますが、剖検において腫瘍の発生増加等は認められなかったとされております。

「変異原性試験」につきまして、ナタマイシン及びその製剤について検討されております。製剤に亜硝酸塩を添加した試験で、軽微な陽性反応がみられておりますが、製剤の存在によるものではないとされたほか、いずれも陽性反応は観察されていないということでございます。

「微生物の耐性」につきまして、資料1－1では59ページからでございますが、ナタマイシンは、皮膚糸状菌及びその他の真菌、酵母及び酵母様微生物に対して活性があり、細菌または放線菌には不活性ということでございます。酵母等は、ナタマイシンに対して耐性を示すといった報告はございませんが、ある種の皮膚糸状菌は耐性があるとされております。酵母にナタマイシン耐性を誘発させることは困難であり、耐性培養物は病原性が減少しており、また临床上の使用において耐性が発生した記録はないということでございます。

アムホテリシンBは、ナタマイシンに交差耐性を示さず、ナイスタチン及びアムホテリシンB耐性微生物はナタマイシンの影響を受け、広く選択したナイスタチン耐性酵母もナタマイシンに対して通常の反応を示したということでございます。

ナタマイシン、ナイスタチン及びアムホテリシンB間の交差耐性を示唆する文献もあるということでございます。

分解物に関しましては、疑似胃液等で、ナタマイシンの分解物が生成し、資料1－1の62ページに分解物の構造式が示されております。

分解物の急性毒性としては、マウス腹腔内投与でのLD₅₀のデータでは、分解率0%のものは150～250mg/kg体重で、そのほかのものは200～800mg/kg体重以上ということでございました。

ナタマイシンとその分解物である塩酸マイコサミンなどを、マウスに腹腔内投与

したところ、分解物の LD₅₀ はいずれもナタマイシンよりも大きい値になっております。

ラットに 500ppm のナタマイシンまたは酸分解ナタマイシン溶液を 98 日間混餌投与したところ、死亡はなく、体重増加等に投与による影響はみられなかったとされております。

ナタマイシン懸濁液で処理したチーズのラットへの 7 週間給餌では、投与群の肺と胸腺は対照群よりも小さくて、5 %懸濁液で処理した 360ppm 投与群では副腎の重量がやや増加したとのことですが、肉眼的、顕微鏡的観察では、投与に起因する差はなかったとされております。

また、アポナタマイシン、ジナタマイシノライドジオール及び塩酸マイコサミンに変異原性は認められておりません。

一般薬理につきまして、イヌにおける血液検査、尿検査等において、投与による影響はみられなかったとされております。

6 ページでございますが、アレルギー性に関しましては、ナタマイシンの製造に平均 5 年間従事した作業員 73 名にアレルギー反応の履歴はなく、皮膚または皮内投与を実施した 71 名にアレルギー反応は発生していないということです。また、湿疹患者 102 名での反復パッチ・テストで感作の可能性は示されなかったとされております。

「人における観察」といたしましては、300 ～400mg のナタマイシンのヒトへの経口投与によって、時折悪心、嘔吐、下痢が発生したが、末梢血液の変化は観察されていないということでございます。

また、全身性糸状菌症の患者 10 名への 25～1,000mg /日の 13～180 日間の経口投与において、悪心、嘔吐、下痢の発生が報告されております。

「2) 体内動態」のところでございます。資料 1－1 では、65 ページからでございますが、ラットへのナタマイシンの経口投与では大部分、少なくとも 90%以上の論文もでございますが、ナタマイシンは糞便中に排泄されるということでございます。ナタマイシンは盲腸と結腸の菌叢によって非活性物質に分解されと考えられております。

イヌへの経口投与では、大部分の放射能が 24 時間以内に糞便中に排泄され、尿中へは 4 %以下で、静脈内投与ではほぼ等量のナタマイシンが糞便と尿で測定され、胆汁排泄があると考えられております。

ボランティアにナタマイシンを経口投与したところ、尿中にナタマイシンは検出されなかったということでございます。

継いで 6 ページの下の方の「3) 1 日摂取量の推計等」でございますが、資料概要では 75 ページに記載されております。平成 13 年度の我が国における 1 人 1 年当たりのチーズの摂取量は 1.9kg ということでございまして、これからチーズに最大 20mg/kg 使用するというところで計算いたしますと、1 日体重 kg 当たりのナタマイシン摂取量は 0.002mg ということになります。体重は 50kg ということで計算して

おります。

この値は、JECFA の設定した 0.3mg/kg 体重/日との比較では、ADI の約 0.7%に相当するということでございます。

資料 1－3 の方の御説明をさせていただきます。資料 1－3 は、インターネットで入手したもので、欧州医薬品庁（EMA）の動物用医薬品委員会のサマリーレポートでございます。こちらの 3 ページの 14 のところに示されておりますが、EMA では JECFA の ADI につきましては、根拠論文が得られないことから受け入れ難いといった記載がございます。

EMA では、イヌの 2 年間反復投与試験結果から、NOEL を 6.25mg/kg 体重として、安全係数 100 を取って、0.06mg/kg 体重との ADI を設定しております。

2 ページの 5 のところで、250mg/kg の飼料を 6.25mg/kg 体重という換算をしております。ただし、こちらは原著の引用がございません。

資料 1－1 では、13 番の文献が同様の実験になりますけれども、体重及び摂餌量のデータはこちらの文献でも見当たりませんでした。参考といたしまして、資料 1－5 をお配りしております。こちらは、1987 年の WHO の資料からの抜粋でございますが、おおよその餌からの摂取量の換算式というのが、この「ANNEX V.」というところに出ておりまして、そちらを抜粋したものでございます。ここに示されておりますおおよその換算式を用いますと、イヌの 250mg/kg 飼料は 6.25mg/kg 体重となり、EMA が言っていた値と同じ値になる計算が成り立ちます。

資料を 1 つ戻っていただきまして、資料 1－4 につきましては、ナタマイシンにつきまして、今、日本で医薬品として使われているものの添付文書情報でございます。我が国では角膜真菌症の治療薬として用いられておりまして、資料 1－4 はその点眼薬、眼軟膏の添付文書の情報でございます。

先ほど座長の方からお話がありましたが、嶋田先生と渡邊先生に、ナタマイシンの資料を事前にお目通しいただいて、耐性菌等の問題についてコメントをいただいておりますので、事務局から紹介させていただきます。

嶋田先生からいただいておりますコメントは、「ヒトに使用されているナタマイシンの類薬としては、アンホテリシン B（錠剤、シロップ、注射用）とナイスタチン（錠剤・経口のみ）があるが、これらの薬剤は、いわゆる終末期の深部真菌症に使用される場合が多く、毒性も強く、長期に使うことはまれであり、臨床的にアンホテリシン B とナイスタチンの耐性菌が問題になったことはほとんど知らない。

ナイスタチンの適応は、消化管カンジダ症であるが、その添付書の薬効薬理の記載には『カンジダの本剤に対する耐性獲得は困難で、*C.albicans* 及び *C.parakrusei* を 50 代‘継代’培養後も耐性上昇は認められなかった。』とある。

このものの作用点は、細胞膜成分のエルゴステロールであり、一般細菌やリケッチア、ウイルスなどに作用点を持たないため、一般細菌やこれら微生物に関する耐性は、ほとんど心配しなくても良い。

関係する文献も少なく、ナタマイシンによる耐性を論じえるほどのデータはない

が、このものへの耐性が生じる場合には、エルゴステロールが変化することが考えられるが、エルゴステロールが変化し、耐性になったものがあつたとしても、その病原性が変化したといった情報もない。

EU も含め、海外でも使用が認められているものであり、添加物として使用される範囲が、示されているように限定されるのであれば、このものに対する耐性菌による被害が生じる可能性は少ないものと考えられる。」というものでございます。

渡邊先生からいただいたコメントは、「一般的にどのような抗微生物、抗真菌薬も、自然界で変異によって生じる耐性菌を選択する可能性はある。ナタマイシンに対する耐性真菌が *in vitro* で分離されていることから考えると、ナタマイシンについても上記のことに関しては同じであろう。

添加物として使用される量のナタマイシンで、耐性菌が選択されたとして、それがヒトの健康に重大な影響を及ぼすかに関しては、現在の知見では『及ぼした』とする報告はみられない。

使用する場合には、今後、ナタマイシン耐性真菌の出現に関する情報の収集に努める必要がある。」というものでございます。

事務局から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ますが、項目別に審議をお願いしたいと思います。

まず、先ほどの資料 1－2 ですが、そのところで「1 はじめに」「2 背景」「3 添加物指定の概要」のところまではよろしいでしょうか。そこら辺、御質問ございますか。

それでは、ないようでしたら「4 物理化学的性質等」については、いかがでしょうか。

よろしいですか。またございましたら、後で結構ですから御質問ください。

それでは「5 安全性に関する検討」に入ります。「1）経口投与毒性」に「①急性毒性」「②短期反復投与毒性試験」、3 ページ目に行きますと「③90 日反復投与毒性試験」「④長期毒性試験」とありますが、まずその辺りまではいかがでしょう。

どうぞ。

○今井田専門委員 まず「②短期反復投与毒性試験」についてですが、一番最初の段落ですけれども、500mg/kg 体重/日の投与で 30%のラットが 2 週間以内に死亡したとございます。結構重篤だと思うのです。次の段落の試験や長期の毒性試験等も出ていますけれども、例えば次の段落でいきますと、最高濃度が 8,000ppm、750mg/kg 体重に相当するということですが、ここでは発育の遅れ等はあるのですが、ほとんど正常範囲となっています。

あと長期毒性試験、発がん性を含めまして、500ppm 等の投与量でやっているのですが、そのデータにかなりばらつきがあるような印象があります。この 1 番最初のところのラット 500mg/kg 体重で 30%のラットが 2 週間で死亡しているということ

で、論文で見たのですが、どういう系統のラットを使ったか等の記載も見当たりませんでした。ですから、この辺のデータをどの辺まで信用できるかと言いますか、採用できるかというところは、ちょっと慎重にした方がいいのではないかという印象を持ちました。

○福島座長 ありがとうございます。特にこの②のラットの5週から10週の反復投与試験の500mg/kgの解釈ですね。

○今井田専門委員 そうです。

○福島座長 どうぞ。

○西川専門委員 「③90日反復投与毒性試験」の部分ですけれども、2行目に全投与群で1日以上の下痢が観察されたとあって、そうすると投与群すべてに影響があったというふうに取れるのですけれども、参考文献の14を見ますと、その17ページに表が載っておりますが、確かに高用量の750ppmではコントロールと比べて高頻度の下痢が出現しているようです。低い用量の375ppmでの頻度はコントロールとほとんど差がないので、実際には高用量のみの群で下痢がみられたと解釈するのが妥当ではないかと思います。

○福島座長 そうすると、西川先生が言われますのは、この375のところですか、これはNOAELが幾つになるんですか、NOAELが12.5ですね。

○西川専門委員 12.5がNOAELというのは変わらないんですけれども、750ppmで嘔吐と下痢が見られたというのが正確な解釈だろうと思います。

○福島座長 わかりました。その点よろしいですか。

ほかにございますか、どうぞ、山添先生。

○山添専門委員 今の下痢のことになんですが、下痢が確かに高用量群で出るとしますと、その原因は何かというのが気になるんですが、一般薬理試験のところでは何ら症状が出てないんですね。そうすると、この下痢というのが物理的な刺激なのか、あるいは症状なのか、その辺のところが少し気になるんですね。その辺のところは何か事務局の方でインフォメーションというのはあるんでしょうか。

○坂本課長補佐 いえ、事務局ではそこら辺の追加的な情報はございません。

○福島座長 これ非常に難吸収性ですね。先ほどの話ですと九十何%も便として排出されてしまうと。何かそういう物理的な要因ではないかと。難吸収性ということを知っていて、私は思ったんですけれどもね。

○山添専門委員 私も先生のおっしゃるように、ほとんど最大で5%ぐらいしか吸収されないという体内動態のデータを見ると、ほとんどが腸管にあり、作用として下痢があるとすればコリナジックなものとか色々なことを考えるんですけれども、それならば薬理作用に出てきていいはずだと思うのですが、それが出てこないで、その辺のところがどうかと思います。

○福島座長 どうぞ。

○大野専門委員 薬理作用、一般薬理は特にみてないんです。概要に一般薬理作用ということで載っていますけれども、これの引用は同じ文献資料36なんです。で

すから、この文献の中から下痢以外のところを一般薬理で引用したというだけなんですね。その間に矛盾があるわけじゃないのです。

○福島座長 よろしいですか。どうぞ。

○岡部参考人 例えば 50 ページの「ヒトにおける観察」というところでも、やはりヒトも時折、悪心、嘔吐、下痢の発生があるようです。ただし、末梢血液の変化なし。やはりヒトもこういうことがみられているというのは、これの原因は何だろうかというようなことを疑問に思っております。

○福島座長 恐らく、ヒトと動物の場合は同じ原因というふうに今のところ推測できると思えます。私は、やはり難吸収性による物理的な要因による下痢であるというふうに大体解釈していいんじゃないかと思います。

どうぞ。

○岡部参考人 これは一応ほかの菌に対する直接の影響はないということは、もう前提になっているとは思いますが、投与後に例えば細菌叢の変化が現われたとか、そういうような資料はもともとどこかにあるんでしょうか。

○福島座長 その辺りはどうなんですか。

○坂本課長補佐 今回はそういった資料は提出されておられません。

○福島座長 先生が言われるのは腸内細菌叢が変わったということですか。

○岡部参考人 もしヒトに与える影響があるとすれば、菌そのものに変化があればそういったようなこともあるだろうと。しかし、一応説明のところにはそういうものはないというふうに書いてありますけれども、それを裏づけるものがあるならば、それを受け入れてもいいだろうというふうに思います。

○福島座長 今のところ腸内細菌叢の変化による下痢と裏づけるようなデータはないわけですね。

○坂本課長補佐 ちょっと事務局では、ここにデータがありますということはすぐには思い付きません。

○岡部参考人 前提としての菌に与える影響はないのだということを確保した上であるならば、あとは推測でもいいんじゃないかと思います。

○福島座長 わかりました。

どうぞ。

○大野専門委員 有効性のところで調べているのは、一応かび及び酵母への効果ということで、その2種類については非常に詳しく調べているんですけども、一般的な腸内細菌叢への作用は全然調べてないので、このものがどういう活性を持っているかはちょっとわかりません。

○福島座長 よろしいですか。あとでまたどうぞ。次の「⑤繁殖性試験」「⑥催奇形性試験」「⑦発がん性試験」「⑧変異原性試験」、そこの辺りまででどうでしょうか。

これと関連しますので、むしろ後の方のヒトにおける観察例に入っていていただいても結構でございます。6 ページ目の⑬です。そこのところも加えていただいて結構

です。

江馬先生、どうぞ。

○江馬専門委員 催奇形性試験のところの最後のパラグラフですが、各群 15 匹のダッチ・ベルテッドウサギ、これは資料の 19 になります。ここのパラグラフの 4 行目の 15mg/kg で平均体重が低かったというのは、どうもデータがあまりきれいではなくて、これは資料 19 のテーブル 1 になりますが、コントロールが 39.8、低いことは低いんですが、必ずしもドーズとの対応がなく、一番高いドーズでは 40.6 と、むしろコントロールよりも高値になっているということなので、これはどうも影響とは考えにくいと思います。

その次の文章ですが、15 及び 50mg/kg、これは骨格の変異の発現率の上昇、これが資料 19 のテーブル 3 で、胸骨分析の Extra のところに、15 と 50 で星マークが付いておりまして、有意差が出ているということです。これを採用すると NOAEL が 5 mg/kg になるのではないかと思います。

○福島座長 すみません。今、最後の 5 mg という根拠のところのフォローができなかったんですが。

○江馬専門委員 資料 19 のテーブル 3 を御覧になっていただくと、ここのところで 15 と 50 のところで、発現率の上昇に有意差があるという結果になっていますので、骨格の変異の発現率の上昇を、毒性発現の指標として、NOAEL は 5 mg/kg に出すことも可能だと思います。

これはイヌの 6.2 と非常に近い値になってきます。

○福島座長 そうすると、先生はここのところの記載に、そのことを加える必要があるということなんですか。

○江馬専門委員 記載については、15mg、50mg と直したのを事務局にわたしていますが、発現頻度の上昇があったということで、NOAEL の表示をするならしてもいいのかなと思います。

○福島座長 わかりました。もう一度繰り返しますと、7 ページを見てみますと、テーブルの催奇形性の一番下ですが、そここのところの文章はこれでよろしいんですか。

○江馬専門委員 これも文章はよくないです。これは、みられたものは骨格変異というもので、奇形ではありませんので、毒性所見ですが奇形ではない。催奇形性はないけれども、何らかの影響は発生に影響を及ぼしたんだろうというふうに思います。

○福島座長 催奇形性という面では、単なる毒性と言ったらおかしいかもわかりませんけれども。

○江馬専門委員 発生毒性ではあるんですが、催奇形性ではないということです。

○福島座長 その観点から、NOAEL は 5 mg でいいだろうということですね。ですから、7 ページの結果一覧の 1 行目の 15mg のときの体重で取ったのではないということですね。

○江馬専門委員 はい、この7ページの一番下の実験の記載から、「15mg/kgの体重が対照群より低く」というのは削除した方がいいと思います。

○福島座長 よろしいでしょうか。どうぞ。

○林専門委員 変異原のところでは少しコメントがあります。まず、書いてある場所、参考文献17番のものですけれども、かなり複雑な試験をやっておりまして、繁殖性試験の中に遺伝毒性試験も同時にやっているとこのような形になっています。3ページの下から2つ目のパラグラフ、3世代繁殖試験のF1世代の、という部分は優勢致死試験が実際には行われておりまして、結果としては試験条件下で陰性ということです。

それから、その最後の行、0、5、15、50及びというところからは、これはその動物の一部を使って骨髄細胞で染色体異常をみている試験です。したがって、この部分の文章も少し変えておいた方がはっきりすると思います。4ページの上から2行目の「骨標本を作製した」というところは、「骨髄細胞を用いて染色体標本を作製した」という表現が正しいと思います。

その後ろのところは、「染色体異常の誘発は認められていない」という結論になるかと思います。

今の2つのパラグラフを、これはやはり変異原性試験の*in vivo*の試験として扱って、4ページの⑧の後ろの方に入れるのがいいかと思います。

また、このもののRec-AssayとAmes試験が行われておりまして、データ自身を見るとほとんど影響のないものだというふうには読めるんですけども、非常にお粗末で、きちっと評価するのが少し難しいのではないかなというふうなものです。

この資料1-3のEMEAのEUの方のレポートの中の8番、3ページですけれども、そこに「ナタマイシンの変異原性」について書いてあります。この評価では、GLPでAmes試験、マウスリンフォーマTK試験、チャイニーズハムスターの卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験が行われていて、異常は認められなかったというような表現がございます。

だから、このEUの評価をそのまま信じるのかということにはなと思うんですけども、できればこのEUのデータ、元の評価文書すべてでなくても、少なくとも数値的なデータが何とか手に入れば、それを一度確認させていただきたいというふうに思います。

今ここで読み取れるデータからすれば、遺伝毒性としては、まず問題になるようなものはないだろうと考えられますけれども、その証拠となるデータをやはり見おきたいというのが現実です。

○福島座長 わかりました。今、林先生から、結果としてはいいが、もう少し元のデータを見たいということで、これ入手していただけますか。

○坂本課長補佐 EMEAの方は添加物ではなくて、動物用医薬品として評価しておりますので、これがどういうところがやったデータかということも調べてみないとわかりませんから、今、入手可能性がどの程度あるか申し上げられませんが、御指

示を頂きましたので、事務局の方で調べてみます。

○福島座長 お願いします。

それから、今、林先生が言われました、資料1－2の「⑧変異原性試験」の方に入れた方がいいんじゃないかという文章の問題ですね。それはまた後で事務局と話していただいて、作っていただけますか。

○林専門委員 わかりました。それはやります。

○福島座長 それから、江馬先生の催奇形性のところとかいろんなところで、何か訂正があるようではけれども、それも事務局との間でお願いできますでしょうか。

○江馬専門委員 わかりました。

○福島座長 西川先生、どうぞ。

○西川専門委員 試験の信頼性について、今、少し問題になったので発言させていただきますけれども、例えば、先ほど江馬先生が指摘されました、ウサギを使った試験ですが、参考資料の39、これはJECFAで2001年に再評価したときの文書ですが、ちょっとページはよくわかりませんが、最後の方のReferencesの1つ手前に、5としてEvaluationとあります。そのEvaluationのところの2つ目のパラグラフに、ウサギの試験についての評価が書いてあります。それを読みますと、ウサギにこういうantimicrobialなagentを、強制経口投与するのは不適當であるというふうに書いてありますけれども、その辺、江馬先生、いかがでしょうか。

○江馬専門委員 通常と言ったらおかしいんですが、あまりしないことはたしかですが。

○西川専門委員 そうしますと、あまりやらないけれども、アクセプタブルな条件であるというふうに読めるということですか。

○江馬専門委員 一応そのデータは読めるのではないかと思います。

○西川専門委員 わかりました。

○福島座長 江馬先生、したがって、このデータを評価の対象としていいという解釈でよろしいわけですね。

○江馬専門委員 極端に母体毒性が強く出ているわけでもないですし、胎児への影響としての投与の影響は読めるのではないかと思います。

○福島座長 どうぞ。

○西川専門委員 それと、次に「④長期毒性試験」の2つ目のパラグラフで、イヌに2年間投与した実験があります。これは参考文献の13からの文章で、その106ページ辺りから経過が書いてあるんですけども、これから、試験自体が、一言で言えばお粗末な実験であるというふうに考えられます。

その理由の1つは、例えば3つ目のパラグラフに、これはイヌを個別飼いでいないので、1匹が噛まれてひどく傷付いたとか、その次の段落には雄と雌を間違えて雌が妊娠してしまったとか、そういうことが書いてあるんですけども、もともと数少ない動物でやられている実験ですので、この辺データの信憑性を考慮して評価しないといけないのかなと考えております。

○福島座長 ありがとうございます、この辺りのデータというのは、すべて古いデータが多くて、ほかのところの試験についても、今から見ると、え、こんなのでいいのかというようなデータが多いというのは、皆さん読まれて気づかれたと思います。そこら辺は非常に悩ましいところではありますが、それでも評価せざるを得ないのかなというのが、私も率直に思っているところです。恐らく JECFA の方もそういう考え方で最終的な結論を出したのではないかと思います。

そのほかにございますか。

江馬先生、私からもう一度、ちょっとくどいようですが確認したいのですが、先ほどの催奇形性の試験で、NOAEL を 5 mg/kg とした試験について、素人的なと言ったらおかしいですが、NOAEL の取り方ですが、本文の方ではテラトジェニックな効果はないんだということだけの記載で、あと何も書いてないんですが、NOAEL を取るときには、今、先生が言われたような所見も参考にして NOAEL を取ってよろしいわけですね。

○江馬専門委員 農薬、あるいは薬の評価でも、骨格の変異、このごろは変異の中に化骨遅延も入れて記載することが多いんですが、そういうものを NOAEL の根拠にします。

○福島座長 わかりました。

ほかにございますか、よろしいですか。ないようでしたら「⑪一般薬理試験」「⑫アレルギー試験」「⑬人における観察」に入りたいと思います。

どうぞ。

○大野専門委員 まず、一般薬理のところですけども、細かいことで申し訳ないんですけども、評価のまとめについてですけども、その中に用量と投与期間が入っていないので、それを後で入れさせていただきたいと思います。食餌中に 375 と 750ppm に混ぜて、3 か月にわたって投与したということですけども、それを入れないと具体的な情報とならないので、後で事務局に示して修正していただきたいと思います。

それから、体内動態のところですけども、よろしいですか。

○福島座長 ちょっと待っていただけますか。私、今⑪と言いましたが、⑨、⑩を抜かしてしまいましたので、ごめんなさい。まず、今の⑪～⑬のところだけ先にさせていただきます。そのところで御意見ございませんか。

特にこの「⑬人における観察」のデータについて、どのように先生方解釈されたのでしょうか。何か御意見があったらお聞きしたいんですが。

どうぞ。

○西川専門委員 参考文献の 38 がそれに相当すると思います。その文献のテーブル 2 に症例 10 例のまとめが書いてあります。これをよく読んでもなぜ、この資料の⑬における文章はいいと思うんですけども、最終的に 600 ～1,000 に影響があって、200 のところでは影響がないという結論になるのかよくわかりません。

ですから、もし事務局で御説明いただければいいんですが。

○福島座長 事務局、どうですか。

○坂本課長補佐 事務局も読んでよくわからなかったところがございます。あと、よろしければ三森先生からも同じような部分でコメントいただいておりますので、そちらを御紹介させていただきます。

三森先生からいただいたコメントでございますが、「1976年のJECFAでは、ヒトで600～1,000mg/ヒト/日で下痢などが発現し、300mgでは無影響との記載をしておりますが、その根拠となる資料（参考資料38）からは300mgで影響がなかったとは読み取ることができませんでした。したがって、JECFAのADI設定については、科学的根拠に疑問が生じます。

一方、EMAは、参考資料13のイヌの2年間試験で500ppmでは体重増加抑制があり、250ppmでは影響はみられなかったことから、NOAELを6mg/kgと判定しております。しかし、そのppmからmg/kg換算のためのデータや体重が見当たらないため、換算できませんでした。このEMAでのppmからmg/kg換算が適切であるならば、この値を取って、ADIは6mg/kg×1/100で0.06mg/kg/dayでよいと思います。

ただし、この薬は角膜真菌症治療の点眼液として既にヒトで使用されており、この医薬品との整合性をどのようにすべきかを専門調査会で審議しておくべきと思います。しかし、この薬は、成人のみ適用が許可されており、小児や妊産婦への適用が除外されておりますので、やはり食品を摂取する消費者にはADIの設定が必要になると個人的には思います。すなわち、『ヒトの医薬品として使用されていても、年齢制限などがあるようなものについては、ADIを設定する。』など、今後のこの種の薬剤についての評価にも関わってくることでありますので、専門調査会としての統一見解をつくっておくべきと思います。」というコメントをいただいております。

○福島座長 ありがとうございます。今の三森先生から2つコメントがありまして、前半のコメント、ADI設定の根拠とした300mgというもの、これは西川先生も指摘されたことですが、そのところが全くわからないということですね。

西川先生、どうぞ。

○西川専門委員 JECFAでは、300mgではなくて200mgをNOAELとして、体重60kgでということです。

○福島座長 わかりました。

いずれにしても、ADI設定の根拠の量がはっきりしないということでもあります。

あと三森先生の2つ目のことに関しては、これはまた別途検討していただくということにしたいと思います。

それでよろしいですか。

そのほか、このヒトのデータで。どうぞ。

○大野専門委員 今の西川先生のお話を聞いていて、ちょっと気が付いたんですが、今でも、今の13のヒトにおける観察の第2パラグラフで、この文章を読んでも25～1,000mgを1日当たり投与していたヒトが、悪心、嘔吐、下痢の発生が報告

されているということで、私は 25 以下が NOAEL なのかと思っていたら、今の報告書だと 25~75 のところでは何も毒性が出てないんですね。そういう意味でこの表現を変えないといけないと思います。概要の表現も同様です。25~1,000mg で毒性が出ていると言っていますけれども、25 では作用が現れず、50 以上のところに出ているんですね。だから、少なくとも 50~1,000mg/kg/day 投与した群において悪心、嘔吐が出ているとすればよろしいと思います。

○福島座長 事務局、今の点に関してよろしいですか。いずれにしても、私も読んで内容をしっかりと理解できませんでした。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 私もちっと理解しにくいところがあって、ただ JECFA で 76 年に 1 回やって、それから 2001 年にもう一度再評価しています。変更がないということが確認されている。ということは、2001 年の段階でも同じ文献を使って確認されているだけということではないかと想像します。

○福島座長 そう思いますね。

○今井田専門委員 そうだとしますと、余計この設定の根拠というのが薄いような気がします。

もう一点は、このヒトのデータということですが、こういう抗生物質を投与される患者さんですから、全身性真菌症の患者さんです。そういうことになると、こういう患者さんで例えば下痢が出たということになったとしても、純粹にこの物質だけの影響なのか、全身状態がこういう患者さんではかなり出ていると思います。

特殊事情での影響なのかということも、ちょっと考慮しなくてもいいのかなと思いました。

以上です。

○福島座長 どうぞ。

○岡部参考人 今回のヒトの文献の部分なんですけれども、ただしそのほかの制吐剤等を使っても、何ら悪心嘔吐に対して影響を及ぼさなかったという一文があったので、多分先ほどの物理的な影響の方が強いのではないかとすることは考えられると思います。

それから、この時に投与している患者さんは、ほとんどが全身性の真菌症なわけなんですけれども、むしろこの文献はこれでは効かなかったということです。ですから、先ほど私はちょっと全身に対する影響に関する疑問点を申し上げたんですけれども、結局これは経口では吸収されてないから、全身性の疾患に対しては使うことができないということになるというように思います。

○福島座長 今井田先生の御意見は、むしろ全身性真菌症というような状態で、抵抗力が非常に減弱した状態のために、下痢というのが低用量から出現したのではないかとということですか。

○今井田専門委員 そういう影響も考えなくてもいいのかなということです。

○福島座長 ほかにございますか。後でまとめたいと思いますが、ADI を設定するときの数値の根拠というのは非常に難しいと思います。

それでは、前に戻して、失礼しました、飛ばしました、4 ページの「⑨微生物の耐性」のところで、岡部先生の方から何か追加発言をお願いしたいと思います。

○岡部参考人 これはもう既に渡邊先生と嶋田先生が、細菌学者としての見解を述べられているので、全くそのとおりだと思います。特に付け加えることはございません。

○福島座長 ありがとうございます。

「⑩分解物の試験」については、よろしいですか。この変異原性試験のところで、単に変異原性は認められていないということで、林先生これでよろしいですね。

○林専門委員 ここは少し文章を変えます。これは、Rec-Assay と Ames 試験が行われておりますので、それがわかるように内容をもう少し書き加えさせていただきたいと思います。

○福島座長 いずれにしても、この剤と分解物について変異原性はないということについてはいいわけですね。

ほかに今までのところでございますか。よろしいですか。

それでは、6 ページの「2) 体内動態」について、大野先生、よろしいですか。

○大野専門委員 内容としては、いいんです。非常に吸収が悪いとか、糞便中に排泄されるとか、そういうのはいいんですけれども、この表現が論文のデータを十分に抽出していなかったり、論理的になっていないところがあるので、それについては細かいことなので後で文章をつくって連絡させていただければありがたいと思います。

もう一つコメントなんですけれども、40 番の文献が、多分オランダ語ではないかと思うのですけれども、ドイツ語とちょっと似ているので、何とかごまかしごまかし読んだんですけれども、そういうものはどうなんですかね。少なくとも英語ぐらいにしていなければありがたいと思います。

○山添専門委員 その前は英語版のサマリーだけしかないんですね。

○大野専門委員 サマリーもなかったと思うんです。どこかにありましたか。

○坂本課長補佐 ちょっとこれの英語版か何かないか事務局の方で検討させていただきます。

○大野専門委員 大体内容は理解したと思っているんですけれども、これは結構重要な文献で、吸収率とかそういうものを測るときに、結構きちんとした実験をやっておりますので、少なくとも英語のサマリーぐらいあるとありがたいと思います。

○山添専門委員 多分その内容のサマリーが、39 の 4 ページ目ぐらいのところに英語で書いてあるのではないかと、多分そこだと思います。

○大野専門委員 WHO の文書の方に入っているんですね。

○山添専門委員 はい、4 ページの第 2 パラグラフの全体がそうだと思います。

10mg/kg/day ナタマイシンと書いてあるところです。

○福島座長 事務局、またそのところを確認しておいていただけますか。

○坂本課長補佐 はい。

○福島座長 それでは、大野先生、文章のところの訂正、また事務局の方とお願いいたします。

○大野専門委員 わかりました。

○福島座長 ほかにこの体内動態のところはよろしいですか。

それでは「3) 1日摂取量の推計等」のところはどうでしょうか、こういうことでございます。チーズに最大 20mg/kg 使用すると、この JECFA の ADI からすると、推定摂取量は 0.7 %に相当するということです。

全体を通じまして、前に行っていただいても結構ですが、追加の御質問ございますか。

ないようでしたらば、今、細かなデータの吟味をいたしましたので、全体を通じまして、まず ADI の設定ができるかどうかということについて御議論をいただきたいと思います。

まず、ADI を設定できるかどうかにつきましては、いかがでしょうか。変異原性は陰性である。

林先生、何かございますか。

○林専門委員 まず、変異原性は陰性であると考えられますけれども、やはり先ほどのデータをちょっと一度見てみたいという気はします。そのほかのデータというのは、先ほどからいろいろほかの試験にもあるように、かなり質が低くて、それだけでここで評価したとなると、それが逆に問題になりかねないと思います。従いまして、もう少しデータを見てみたいと思います。

○福島座長 わかりました。今、林先生から変異原性のところについて、先ほどの追加データを出してほしいという要望ですけれども、よろしいですか。

○坂本課長補佐 はい。

○福島座長 そのほかのデータのところで、西川先生、どうぞ。

○西川専門委員 今、ADI の設定について。

○福島座長 まず、できるかどうかということで、実際の数値を求めるということではなくですね。

○西川専門委員 出そうと思えばできると思うんですが、まずヒトのデータはどうもあまり当てにできない。それから、EU が採用していた 2 年間のイヌの試験も、どうも試験自体十分なものではないような感じがします。

ただし、参考文献 14、90 日間のイヌの試験であれば、これは割と新しいものですし、評価に値するような試験であろうと思います。その場合、NOAEL が 12.5 ということになってしまいますが、90 日試験ですのでセーフティファクターは 10 ではなくて、更に例えば 3 ぐらいをかけて 30 を適用すれば、ADI が 0.4 というようなことは可能だと思うんですが、それでいいかどうかはディスカッションしていただきたいと思います。

○福島座長 いずれにしても、イヌの 90 日反復投与試験は、ADI 設定のところの資料として使えるということですね。

○西川専門委員 はい。

○福島座長 微生物の耐性もないというふうに、岡部先生、これは、そうみてよろしいわけですね。

○岡部参考人 ほかの傍証からもあまり耐性が出てないというのは、文献を拝見するとあるようです。

○福島座長 それから、江馬先生、繁殖性は特に催奇形性のところで ADI 設定に問題となるような所見はないということによろしいですか。

○江馬専門委員 催奇形性はないです。

○福島座長 どうぞ。

○岡部参考人 耐性の問題で、目下のところそれはみられていないということで、渡邊先生が文書でコメントされておりますが、やはりそういうものを大量に、長期に使用した場合は不明であり、今後の監視が必要になるというのは一言必要な部分だと思います。

○福島座長 確かに追跡調査が必要なコメントが出ていましたね。

どうぞ。

○大野専門委員 この中で有効性のところを見ると、カンジダでは耐性が何百例のうち 10 例ぐらい出ていますね。それは、そういうデータがあっても耐性が出ないと言ってよろしいですか。酵母では出なかったということですけども。

○岡部参考人 酵母では出なかったですね。そうですね。そういうような制限は必要になりますね。

○福島座長 それでは、酵母では耐性はみられない。

○大野専門委員 カンジダではですね。一部でしょうけれども。ただ、感染性はそれだけ出ると。

○岡部参考人 それは、臨床の場でそういうものが影響を及ぼしたことがないというのが、目下の見解だと思います。

○福島座長 ありがとうございます。それから、発がん性は陰性ということでもあります。

そういうことからしますと、まず確認したいんですが、ADI を設定するということについてはよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

あと問題は、それではその ADI を設定するに当たって、数値をどうするかということですが、林先生、もう一度確認ですが、今、ADI を設定するということもちょっと待ってくれという御意見ですか。それとも、数値の方での問題でしょうか。

○林専門委員 先ほども言いましたように、今とにかく読める範囲では変異原性はないと考えて間違いないと思います。それも確認だけの問題なので、だからそうい

う意味では ADI の設定の方はやっていただいても、特に問題になるようなことはないと思います。

○福島座長 そうしますと、林先生の御意見を踏まえまして、一部 ADI を設定するに当たりまして、もう一度資料の検討を最終的にはするんですが、今のところは ADI を設定するという形でいきたいと思います。

そうしますと、ADI の設定に使う数値をどこにするかということだと思います。それについて、先生方から御意見を伺いたいんですが、今、西川先生からも御意見が出ましたし、そのほかの先生からも御意見が出ました。JECFA の値をそのまま使用するについては、非常に慎重であるべきというような御意見だと思います。

どうぞ。

○西川専門委員 先ほどの発言で計算間違いをしておりました。これはイヌですから、安全係数は基本的に 100 で、更に 90 日試験ということで 300 で割らないといけないので、ADI の値は 0~0.04 ということになると思います。

○福島座長 そのほか御意見ございますか。

ないようでしたら、私としましては、林先生の御意見、実際に ADI を設定するに当たって、追加の資料を確認したいとのことですし、特に EMEA はイヌのデータを基に ADI を設定しておりますことなどから、それらの文献ももう一度きっちりする必要がどうもあるのではないかと思うんです。ここで今決め得るかどうかということだと思います。

ですから、今、大きな問題は、イヌのデータと、それから、江馬先生の催奇形性のところで NOAEL が 5 mg という値だったですね。この値。

それから、西川先生は、今、4 だったですか。

○西川専門委員 ADI として 0.04 です。

○福島座長 だから、NOAEL は 4 mg ですね。

○西川専門委員 いえ、12.5 でセーフティーファクター 300 です。

○福島座長 セーフティーファクター 300 ですね。失礼しました。

あえてこのデータだけから取ります、西川先生の言われた 0.4 という。

○西川専門委員 繰り返しますが、0~0.04 です。

○福島座長 0~0.04 ですか。そうですね。というようなことですが、この辺りどうなんでしょうか。もう一度先生方考えていただけませんか。今日結論出ますか。

1 つは、批判がありましたヒトのデータ、あれをやはりヒトの ADI の設定に JECFA と同じように使うかどうかということも、もう一度の確認する必要があると思います。

それで、もし使わないとしたら、今の西川先生のデータになると思います。そうすると、1 つはこれは当然違っていいのですけれども、各国との対応の違いというものが今度出てくるわけです。そこら辺のところをこの調査会としてきっちりとした根拠を持っていきたいと思います。

そのためには、今すぐここで、今のディスカッションから急いで数値を求めるの

は早急ではないかという気がします。ですから、先生方にもう一度考えていただいて、次回に ADI を設定するという事です。

先ほど林先生が変異原性の方でももう一度確認したいと申しておられましたので、そういうことにした方がベターではないかと思います。

そういうふうにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、事務局、そのような手はずでお願いしたいと思います。

○坂本課長補佐 それでは、まず林先生から御指示がありましたデータの入手に努めます。

あと、念のためヒトの情報についても、一応今回出せるものは全部出ているとは理解しているのですが、もしも追加情報があるかないか等も次回まで、あまり時間をかけるわけにはいかないと思いますが、事務局で調べられる範囲で今日の御議論を踏まえて、追加情報があるかどうかという点も確認をしたいと思っております。

そのほか、次回までに今日の議論を踏まえてやっておいた方がよろしいことはございますでしょうか。先ほどのお話の中では、腸内細菌叢のようなお話もちょっと議論に出ていたかと思いますが、その辺はよろしいでしょうか。

○福島座長 どうぞ。

○山添専門委員 先ほどの下痢の件で確認のために、一応これピマリシンでヒトに適用の薬があるので、多分その申請のときには、一般薬理の試験のデータがあると思うんです。そのことで、いわゆる下痢と関連するような薬理的原因があるかないかということが、多分推察できるんじゃないかと思うので、その資料を見せていただければ一番ありがたいです。

○岡部参考人 国内は、経口剤はないから、それはわからないと思います。

○山添専門委員 そうですが、適用以外のところでも一般薬理試験は、多分動物実験のデータがあると思うので、薬効機序に関しての解説はできると思います。

○岡部参考人 了解しました。

○坂本課長補佐 全く別の分野の方のお話ですので、簡単に入手できるかどうかは、今は何とも言えませんので、できる範囲でということで調べてみたいと思います。

○福島座長 公表されていたらということで結構です。されてない可能性がありますね。

よろしいですか。

それでは、この案件を終了いたします。それでは、議事の 2 に入りたいと思います。「（２）国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」でございます。事務局の方から説明をお願いしますか。

（参考人退席）

○坂本課長補佐 それでは、資料 2－1「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」御説明いたします。資料 2－2 は、追加の参考資料でございます。基本的に、資料 2－1 に沿って御説明させていただきます。

1 ページ目でございますように、こちらの方の資料は厚生労働省が香料安全性評価法検討会なるものを組織されまして、我が国では添加物として指定されていないが、国際的に汎用されている香料について、それを添加物として指定することを検討するに当たり、どのように安全性を評価すべきか、その方法について JECFA における香料の評価方法を参考にしながら検討されましたもので、その結果をとりまとめた資料ということでございます。

香料は、動植物を基原とする天然香料と、化学的な合成による合成香料と大きく 2 つに分けられます。

資料 2－1 の 2 ページでございますが、法的には、合成香料につきましては、指定されたものののみが使用できるという状況になっております。天然香料は指定制度の対象外という取り扱いでございます。我が国で指定されております合成香料は、化学構造が類似したグループ 18 類と、個々に化学物質ごとに成分規格が設定されている 78 物質で、これらの香料につきましては、着香の目的以外には使用してはならないという使用基準が設けられております。

厚生労働省は、JECFA での安全性評価が終了し、一定の範囲で安全性が確認され、米国及び EU 等で広く使用が認められていて、国際的に必要性が高いと考える添加物 46 品目については、指定要請がなくても指定に向けた検討を開始する方針を示されております。

香料につきましても、基本的には他の添加物と同様の考え方でございますが、JECFA における香料の評価法が一般的な添加物の評価法と大きく異なることから、まず、その方法論の是非について検討されたものでございます。

資料の 3 ページから「3. JECFA 法の概要」がございします。香料の特性として、まず香料成分というものは食品の通常成分であるものが多いこと。2 点目に、香料の食品への使用量は限られる。香料を食品に適切量以上使った場合には、香味の悪化を招くためにおのずとその使用量というのは制限がかかるというわけでございします。3 点目に、香料は種類が極めて多いわけですが、化学構造的には類似のものが多く、ある程度グループ化できるという点が挙げられております。

以上のことから、安全性評価につきましては、パターン化が可能であろうということ。それから、ヒトの摂取レベルが非常に低いといったことに特別な配慮をした上での評価法が考えられるだろうということで、他の食品添加物のように 1 つの品目ごとに一連の毒性試験データを取って評価するといったことは、現実的ではないのではないかといった認識の下で、JECFA では香料物質の安全性評価法を討議し、JECFA 法をとりまとめ、現在この方法に基づき国際的な評価が行われているところでございます。

EU あるいは米国の香料製造者協会の専門家委員会におきましても、JECFA と同様

の見解が示されているということでございます。

JECFA 法では、毒性データの乏しい物質を含めた香料全般の安全性評価を迅速に行うため、構造活性相関を活用し、推定の代謝経路も踏まえて、大きくクラスを3つに分けるという考え方に立っております。

10 ページに別添 3 というのがございまして、そこに構造クラスの分類がございします。また、別添 6、13 ページからでございますが、こちらの方には具体的な質問票がありまして、質問表にイエスかノーか答えますと、クラス I ～ III に分類されるようになっております。

クラス I は、単純な化学構造を有していて、効率のよい代謝経路があり、経口毒性が低いことが示唆される物質で、クラス II はクラス I と III の中間的な化学構造を有するものでございます。クラス I の物質よりは毒性が低いとは言えないわけでございますが、クラス III のようなある程度の動物毒性を示唆するような特徴的な化学構造は有していないもので、反応性のある官能基を含むことがございます。

クラス III は、容易に安全であると推定できないような化学構造を持つか、または重大な毒性を示唆する可能性のある化学構造を有する物質ということでございます。

3 ページのところ、(2) の①の続きのところに戻させていただきますが、3 ページの流れで Step 3 というところがございします。4 ページの方で「各 Step の詳細は次のとおり」というところがございしますが、こちらの Step 3 では、香料ごとに推定されたヒトの摂取量が既存の化学物質のデータベースを用いて、構造クラスごとに設定された暴露許容量を越えないかどうかを確認するというやり方になっております。

4 ページのところの真ん中辺の Step 3 の(注 1)にございしますように、この暴露許容量は、約 600 に及ぶ工業用の化学物質、農薬、食品添加物等のさまざまな化学物質の一般毒性、発がん性、生殖毒性、神経毒性等の約 3,000 種の毒性データに基づく各クラスごとの NOEL の累積分布を基に算出された値ということでございます。

資料の 11 ページ、別添 4 のところにその累積分布がございします。5 パーセントタイル NOEL ということで、構造クラス I の場合には 2,993 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、クラス II の場合には 906、クラス III の場合には 147 という数字が推定されております。

それから、体重 60kg、セーフティファクター 100 ということで、許容暴露閾値がそれぞれ、1,800、540、88 $\mu\text{g}/\text{日}$ と求められております。

ちょっと戻っていただいて、9 ページの別添 2 に、デシジョンツリーがございします。これによりまして、個々の物質ごとに評価し、収集されております安全性データを当てはめて判断していくということであります。

上の方から Step 2 のところで、安全な産物に代謝されると予見できるものは、左側の方にいきます。使用条件から構造クラスの許容暴露閾値、先ほどの閾値を超えるような大きな暴露になるかならないかということで、実際の許容暴露が閾値を超えないということであれば、一番左の矢印にいくことになります。その段階でその

物質は安全性の懸念がないと予想されるということでございます。

閾値を超えるという暴露の場合には、その物質、あるいはその代謝産物が生体成分であるかどうかということで、生体成分であれば先ほどの左のラインの方に入ります。あるいは、十分な安全マージンを与える NOEL が存在するか、当該物質、あるいは類縁物質につきまして、十分に大きな NOEL が存在するかといったところも評価されるわけでございます。

安全性の懸念がないと予想されない場合には、追加データが必要となり、真ん中の方に行きます。この評価法では判断できないということになります。

Step 2 で、右の方に行く、安全な産物に代謝されると予見できないケースでは、構造クラスごとの許容暴露閾値を超えるかどうか評価し、閾値を超える場合には、その物質、あるいは類縁物質に関するデータが必要になります。

閾値を超えない場合は、適切な安全マージンを与える NOEL が存在するか、十分大きな NOEL が類縁物質に存在するか評価し、それらが存在しない場合には、もう一つ先の Step 5 B に進みまして、香料としての使用実態が極めて微量であるかどうかということで判断するというようになります。

設定の考え方は、5 ページ、あるいは 12 ページの別添 5 というところにありますが、 $1.5\mu\text{g}/\text{日}$ という微量の範囲を超えるかどうかを評価しまして、それを超えないということであれば、安全性の懸念がないと予想されます。これを超えるような場合には、追加データが必要となります。

5 ページに「摂取量の推定」というのがございます。JECFA では、ある地域の人口の 10% だけが、過小にならないように見積られた年間使用量の全量を消費しているものと仮定して年間摂取量を求める方法を採用しております。

5 ページの最後「その他」として、本法による判断の結果は、専門家による評価に代わるものではなく、香料を「十分な安全性評価を行うための追加データが必要な物質」と「食品香料としての使用に関し安全性に関する懸念がない物質」に分類するものであるということが記載されております。

なお、発がん性が予測されるものへの JECFA 法の適用は意図されていないということでございます。JECFA ではこの評価法に基づきまして、2003 年までに香料の成分を約 1,294 物質、6 ページの上の方でございますが、これを評価しているということでございます。

6 ページの「4. 我が国における香料の評価方法」というところでございますが、この報告書では JECFA 法を参考としつつ、変更を加えたものを採用することが提案されております。

1 点目は、対象物質の毒性試験データの範囲につきまして、まず閾値のない発がん物質等の取り扱いに留意して、遺伝毒性の有無をあらかじめ検討するため、遺伝毒性試験データを求めることを基本的とすること。生体内における遺伝毒性が疑われる場合には、*in vivo* の試験も行うこととされております。

推定される摂取量と比較する許容量につきましては、JECFA 法で採用される構造

クラスごとの許容量が参考となりますが、新規指定においては、そのみでは必ずしも十分ではないと考えられることなどから、短期間の反復投与試験であっても NOAEL が求められることがより適当であるので、反復投与試験データを求めることとすること。その際、推定される摂取量と NOAEL の安全マージンについては、90 日試験では 1,000 を、生涯にわたる反復投与試験につきましては 100 を目安とするとされております。

塩違いの場合や速やかに同一の物質に代謝される場合など、合理的な理由がある場合には、類縁物質の試験データの利用なども考慮することとされております。

また、内分泌かく乱作用を有すると疑われる化学物質などについては、現段階では評価の対象とすることは適当ではないとされております。

遺伝毒性試験、反復投与試験以外の試験成績であっても、文献として公表されているものについては、評価の対象として取り扱うこととされております。

2 点目といたしましては、構造クラス分類の方法ですが、JECFA 法の段階 33 番を不適当として削除されております。

3 点目は、JECFA 法における階層的判断ではなくて、生体内における遺伝毒性の有無、それから反復投与試験における NOEL の検討を基本とすることから、JECFA 法の Step 4 B (5 A) に示されている判断を基本として、総合的な評価の参考として Step 2 及び 3 に示されている要因を加味することとし、先ほど御説明した 1.5 μ g/ヒト/日を指標とした Step 5 B の判断につきましては、反復投与試験における NOAEL の検討を前提としていることから、採用しないとされております。

これらをまとめたものが、別添 8 ということで、21 ページに付いております。こういった判断樹で、この香料について安全性評価を行ってはいかがかといったものが、この資料でございます。

この資料の前に御説明しておくべきでございましたが、本日は個別の香料の品目の審議をお願いしているわけではございませんで、香料の評価を当委員会に依頼してきておられます厚生労働省においては、国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について検討されて、その結果に基づいて個別の香料の資料も整理されております。

したがいまして、個別品目の審議に入る前に、この評価方法について御議論いただきたいといったことでございます。

それから、この評価法の検討会の方には、資料の中にも表が付いておりましたが、大野先生、西川先生、林先生が参加されておられましたことも御報告させていただきます。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。今、大野先生と西川先生と林先生が評価法の検討会に委員として参加されているということですが、本来ならば退室ということなんですけれども、御意見を伺うのも非常に重要だと思いますので、このまま席にいていただいて、私の方から指名したときに発言していただくということにした

いと思いますが、よろしいですか。

それでは、御質問、発言、何かございましたらどうぞ。この 21 ページの別添 8 に沿って、安全性評価をしていこうということでもあります。これは、あくまで総論的にこういう方向性でいくということであって、それぞれまたいろんなケースが出てくると思うんです。そのときは、ケース・バイ・ケースで審議していくということになると思います。

まず、この委員の先生方から何か追加の御意見をいただいた方がいいと思いますけれども、西川先生、大野先生、林先生、何かございますか。

○西川専門委員 この検討会の委員に入って、8 回にわたって検討してきた結果がここにまとめられているんですけども、部分的にというか、個人的に異なった意見を、そんなに多くはないんですけども、2、3 持っておりまして、その辺はここに反映されていないので、少しある意味では落ち着かないのでありますけれども、詳細は今、座長が言われましたように、個別の評価に当たりながらこの方法がいいかどうかを模索するということですので、それに従いたいと思います。

○福島座長 林先生、何か追加することございますか。

○林専門委員 この検討会でかなりいろいろディスカッションはしてきましたので、検討会の結論ということで、これを尊重するという立場は変わりません。今、西川先生もおっしゃいましたけれども、座長がおっしゃった個別のものについては、ケース・バイ・ケースでというようなことがあるので、一応の大きなアウトラインとしてはこれを尊重するけれども、個別のものに関してはまたそのときどきで評価をしていきたいというふうに思っております。

あとは、この遺伝毒性というのが、今回のこの流れからすると重要な位置を占めているんですけども、その評価というのは今もいろいろと難しいところがありまして、最終的にはヒトの標的部位での遺伝毒性ということを考えていかなければいけないと思うのですが、それを今のようなスクリーニング法等で、どこまで類推していけるかという辺が、先ほど申し上げた個別の場合にケース・バイ・ケースで考えていくというようなことになるんだろうと思います。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。

大野先生、いかがですか。

○大野専門委員 JECFA の方法と日本のやり方が違うという形になったわけですが、JECFA の方法は、今、御説明があったように、かなり化学構造の構造から見て判断するところが非常に大きいのです。それをそのまま取り入れられればよかったのですが、なかなか、構造のみから毒性を判断するためには、深い経験がないと困難です。それぞれの Step に対する確認というのが、実質的なデータに基づいて確認ができませんでしたので、それでこういう遺伝毒性とか反復投与試験をやって、そのデータを重視して、勿論こういった化学構造とかも重視しますが、プラス α でそういう実際のデータを基に評価したらいいんじゃないかという形に

なったというのが実態だったと思っています。

そうということで、厚生労働省の方で出されたスキームというのは、よりコンサバティブな評価のスキームだと考えております。

○福島座長 ありがとうございます。今、3人の委員の先生からお聞きしましたが、そのほか、今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 今の御説明で、大筋は JECFA の評価方法を取ると。日本で変異原性試験とか反復投与毒性試験を加味した評価方法を用いるということですが、JECFA の方で、ここの記載でいきますと6ページのところの一番上のところで、「JECFA はこの評価方法に基づき 2003 年第 60 回会議までに約 1,294 物質の評価を終了している」とありますが、例えばこの終了している物質を日本の今回提案されているものでみた場合に、どのぐらい JECFA と違う判断が出てきたりし得るものなのかどうか、予想でもいいのですけれども、そういうのはあるのでしょうか。

○福島座長 その辺りのディスカッションはありましたか。どうぞ。

○大野専門委員 違う評価が出たという結論は出てないと思うんですけれども、ただ評価できなかったというのがありまして、それは生体成分になるようなものをオーケーとするかどうかというところの判断は難しいところがあります。変異原性があるものについて、このような考え方をしているかどうかということです。閾値があると判断すれば、安全係数を用いて処理できますが、変異原性があるものは常に閾値がないと判断すればその方式を取れなくなってしまうということで、幾つか物質について評価ができなかったということだったと思います。

林先生、そうですね。

○林専門委員 はい、まさにそのとおりで、どういうふうに遺伝毒性の閾値というのを考えていくかが、かなり大きなポイントにはなってくると思います。実際にこれまでも検討会を通じて、具体的な例のようなもので評価をしてきたのですけれども、確かに遺伝毒性が出てくるものがあります。だから、そういうものを全部だめというふうにしてしまうと、今の今井田先生の御質問に答えるならば、JECFA での評価とかなり違うものが出てこざるを得ないというようなことになるかと思います。

だから、その辺で先ほども言いましたように、個別のもので本当にケース・バイ・ケースできちっとアセスメントができるかどうか、その辺が非常に重要な点になってくると思います。

○今井田専門委員 お聞きしたのは、要するに JECFA と異なった評価が出た場合に、どういう対応をするか。これはあくまでもスクリーニングですから、個々のケースで当たればいいわけですが、それが非常にたくさん出たような場合に、それぞれ個別に評価するということが現実問題として可能かどうかということも含めて、どういうディスカッションがあったのかなと思ってお聞きしました。

○福島座長 どうぞ。

○山添専門委員 この案をつくられた先生方にお尋ねしたいんですが、この香料と

しての摂取量の推定ですけれども、これは基本的に香料というのは主成分というものが香料自身であるということを前提にしているわけですね。その物質、香料として使われるもののほとんどの部分を香料、つまりある特定の化学物質が占めているということを前提に考えるているわけですね。

○大野専門委員　そうですね。

○山添専門委員　そうすると、例えば混合物とか、あるいは天然から取ってきたものの場合、香料以外の成分がかなり入っている場合もあり得るわけですね。

○大野専門委員　そうですね。

○山添専門委員　その場合については、どうするのかということで考えると、日本の方法の方が実際に反復投与実験をやりますから、私はふさわしいと思うんですけれども、そのときにはそれに対して何か、どの程度の量であればその物質だけを調べればよいでしょうという議論はあったんでしょうか。

○福島座長　要するに、主成分だけでいいのかということですね。

○山添専門委員　そういうことなんですね。混合物としての作用と、単一成分としての作用を同じと考える根拠ですね。というか、みなしていいという考え方なんですけれども。

○大野専門委員　きちんと答えられるかどうかわかりませんが、香料は先生がおっしゃるように混合物が多いとのことですね。混合物と言っても単純な混合物ではなくて、AとBを入れていても、それが保存している間にエステルをつくったり、変わってくるんですね。ですから、そういう混合物としての評価はやってないんです。単一成分のもので評価してきました。これから混合物をどういうふうに扱うか、それはこれからそういう問題が出てきたとき評価すべき大きな問題ではないかと思っています。

ただ、実際に起こる変化というのは、化学的に非常に単純な、例えばエステル生成のような変化が多いんです。今のところ私が勉強している範囲では、これは生体の中に入って、腸管とかそういうところですぐ切られるようなものです。

そういう意味で、実際にはそれほど大きな問題はないかなと思っております。

混合物としての相互作用のことは、まだわかりません。

○福島座長　先ほど申しましたケース・バイ・ケースでいくしかないですね。

○山添専門委員　そうですね。そうだし、日本の場合はデータを取り入れるということですので、その方が実際に適しているのかなと思います。

○福島座長　どうぞ。

○小泉委員　委員として口を挟んで申し訳ないんですが、本来、香料とか、こういった国際的に汎用されているようなものは、できるだけ整合性を我が国も取っていく方がいいんじゃないかと思うんです。

この度、日本特有のこういった評価法を考えられたということは、JECFA の判断の流れが、非常にある一面不適切なところがあったということだと思うんです。どうしても我が国特有のものをつくる必要があった理由をちょっと教えていただけ

ればと思います。

○福島座長 どうでしょうか。

○林専門委員 1つは、JECFAの方法には前提がありまして、要するに遺伝毒性のメカニズムで起こるがん原性物質は対象としないというような前提があったわけです。その前提の上に JECFA の流れというのができ上がっていたんですけども、我々のこの検討会でその辺をかなり問題にする委員の方が多くて、まず本当に遺伝毒性、発がん物質であるかどうかをまず見る必要があるのではないかというようなことで、先ほど出たこの最低限の試験をまずやってみましょうというところで、かなり日本的な方法の特色が出てきたというふうに考えています。

○小泉委員 それで国際的に通用するかどうか、十分検討する必要があると思います。

○福島座長 どうぞ。

○西川専門委員 先ほど言葉を濁しましたのは、その辺を少し強調して、何ゆえそれをそのまま取り入れないのか理由を書かないと、読み手が恐らくわからないのではないかということを指摘したんですけども、残念ながらそれは却下されたからです。

○福島座長 林先生、遺伝毒性というところに、それぞれのきちっとしたデータをもって、それから評価して日本の方に入っていくという考え方ですね。

○林専門委員 そうです。それから、勿論発表された文献データでもあれば、それも十分利用して見ていくということです。

○福島座長 どうぞ。

○本間委員 そういたしますと、いわゆる香気成分というのは、非常に多いわけですね。それで天然物というか、仮に燻製1つ取っても、あるいは飲み物1つ取りましても、膨大な数のもので香料が成り立っているわけです。そうすると、片やそういうものは非常に存在しているのに、非常にこれは微量なものでしかないということと、それから過剰な利用方法というのは、香料の性質から言ってかえって非常に難しいわけですね。ですから、そこで非常に長期間、そういう国際的なものの齟齬が長引くということが予想されると、トラブルが生じがちであるという現実の判断もあるわけです。非常に悪ければ落としていくという方が、私は現実的ではないかというふうに考えておりまして、なるべく国際水準の中に入ることの方がかえってレギュレーションがしやすいのではないかというふうに、要するに天然物というか、食品との単品という考え方で、物質はそうかもしれないけれども、香料という性質はやはり違うのではないかというふうに考えております。

○福島座長 その点は、どうでしょうか。この検討会のところで、今、先生が言われたようなことについてのディスカッションはどのようになさったんでしょうか。

○林専門委員 ちょっと非常に答えにくいというか、難しいところがあったんですけども、先ほども申しましたように、とにかくデータに基づいた評価をするのが本筋ではないかという意見が多くて、特に問題になったのは JECFA の方では、1.5

μg というような絶対的な threshold を設けて、それより低ければもう何でもいいですよというような考え方なのですけれども、今これから新しく評価していく上では、やはりデータベースに基づいた評価をすべきだという意見が大半を占めたために、今、先生がおっしゃったような方向とは少しずれたようなところに、今の日本式のこういうフローが固められたというふうに私は理解しております。

○福島座長 よろしいですか。いずれにしても、この検討会で我が国独自の安全評価法というのが出されました。それに、ここで特段異論があれば別ですけども、特に異論がないようですと、これからは個別の香料の審議に入っていきたいと思います。それは先ほど申しましたように、あくまでこれをベースにしてケース・バイ・ケースというような形で審議していくということになっていきます。

とは言いまして、やはり問題があるということでしたら、また戻って検討したいと思うのですが、私はこの検討会でディスカッションされてこういうような案ができましたので、この答申案を尊重して、これから先ほど言いましたように個別に審議していきたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○福島座長 ありがとうございます。それでは、そのほかの議事、何かございますか。

○坂本課長補佐 事務局からは特にございません。

○福島座長 あと、これもまた恒例ですけども、この議事進行で何か御意見がございましたらお聞かせいただきたいんですが。

ないようでしたら、これからの予定を事務局お知らせいただけますか。

○坂本課長補佐 次回の会合につきましては、3月3日水曜日午後2時からを予定しておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○福島座長 3月3日水曜日午後2時ですね。

○坂本課長補佐 3月3日水曜日午後2時でございます。

○福島座長 よろしいでしょうか。それでは、第4回の専門調査会会合を終了いたします。どうもありがとうございました。