

# 食品安全委員会農薬第四専門調査会

## 第20回会合議事録

1. 日時 令和4年10月20日（木） 13:58～16:33

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 対象外物質（シンナムアルデヒド）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

小野座長、佐藤座長代理、石井専門委員、太田専門委員、楠原専門委員、  
小林専門委員、杉原専門委員、永田専門委員、中山専門委員、納屋専門委員、  
藤井専門委員、安井専門委員

(専門参考人)

本多専門参考人

(食品安全委員会)

浅野委員、脇委員

(事務局)

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、栗山課長補佐、横山課長補佐、  
中井専門官、糸井専門官、鈴木係長、原田係長、落合専門職、三枝専門職、  
高橋専門職、町野専門職、海上技術参与

5. 配布資料

資料1 シンナムアルデヒド対象外物質評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

資料3 ポジティブリスト制度における対象外物質の評価について

机上配布資料 シンナムアルデヒド参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、おそろいいただきましたので、ただいまから第20回農薬第四専門調査会を

開催いたします。

先生方には、お忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを利用して行います。

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員12名、専門参考人1名に御出席いただく予定です。

中山専門委員におかれましては、30分程度遅れて出席されるという御連絡を頂戴しております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は対象外物質（シンナムアルデヒド）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、まず初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないよう、お願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、シンナムアルデヒド対象外物質評価書案。

資料2として、論点整理ペーパー。

資料3として、ポジティブリスト制度における対象外物質の評価について。

また、机上配布資料を6点御用意してございます。

机上配布資料1が確認事項に対する回答。

机上配布資料2～4までが論文の情報。

机上配布資料5が評価書の記載の案の並び替え版というか、また後ほど御説明いたします。

机上配布資料6でございますが、本日メールでお送りさせていただいたもので、太田専門委員から追加で昨日コメントを頂戴いたしまして、そちらの資料となっております。

机上配布資料6につきましては、本日メールでお送りしたもののだけとなっております。紙媒体はございませんので、よろしくお願いいたします。

資料は以上でございますが、不足等ございましたらお申し付けいただきたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

また、本日はWeb会議形式で行いますので、その注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いいたします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。

2点目、発言時でございますが、御発言いただく際は、まずお手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。万が一映像機能が機能しないなどの場合は、ソフトウェアの挙手機能を使用して挙手いただくことが可能です。

次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を御発言いただいた上で御発言を開始いただき、最後に「以上です」とおっしゃっていただいて、マイクをオフとする対応をお願いします。

3点目、接続不良時でございますが、音声途切れるなどして聞き取りにくい状況になってしまった場合、ビデオ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のビデオのボタンでオンオフができます。それでも状況が変わらないような場合ですが、チャット機能を使用して状況を御連絡いただきますか、又は再度入室をお試しいただくなどお願いできればと思います。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○小野座長

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について、平成15年10月2日食品安全委員会決定に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

なお、本日の議事（1）のシンナムアルデヒドにつきまして、評価書案で引用しております参照23の文献でございますが、安井専門委員が共著者でいらっしゃいます。ただし、当該資料は査読を経て公表された科学論文であり、調査審議等に参加しないこととなる事由には該当しないことを申し添えます。

事務局から以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

先生方、御提出いただいている確認書に相違はございませんでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、対象外物質（シンナムアルデヒド）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○糸井専門官

それでは、シンナムアルデヒドについてですが、本剤は殺菌剤でして、今回、トマト、なす等への新規申請がされております。また、本剤は、飼料添加物としても用いられるということでございます。

初めに、資料3をお願いいたします。「ポジティブリスト制度における対象外物質の評価について」という資料でございます。

この資料の1ページ目、対象外物質についてというところで①から③までありますが、①のところ、農薬等がその残留の状態や程度からみて、農畜水産物にある程度残留したとしても、人の健康を損ねるおそれがないことが明らかである物質などを対象外物質と厚生労働省が定めておりまして、本剤がこちらに該当するかということについて評価いただければと思います。

また、この資料3の3ページに、現在、令和4年4月時点でございますが、対象物質一覧というものがあまして、25番のケイ皮アルデヒドというものが今回のシンナムアルデヒドと同じものだということをリスク管理機関から伺っておりまして、今回、評価した上で、ケイ皮アルデヒドをシンナムアルデヒドとして設定をし直すという評価依頼でございます。

そうしましたら、資料1をお願いいたします。

最初に2ページ、審議の経緯でございますが、本剤につきましては、本年8月30日に食品安全委員会に要請事項説明がなされたものでございます。

続いて4ページ、評価対象農薬の概要でございますが、農薬の用途は殺菌剤でございます。

また、化学名、CAS名のところに *trans*-シンナムアルデヒドと書いておりますが、ドシエの中に有効成分をシンナムアルデヒドと書いたものや、また、*trans*-シンナムアルデヒドが有効成分だというような記載もありましたので、事前に有効成分はどちらなのかということをリスク管理機関のほうに確認しております。その回答内容は机上配布資料1としてお配りしております。

机上配布資料1の1ページ目に有効成分は何かを示すこととしていまして、回答の中で、有効成分は *trans*-シンナムアルデヒドだといいただいておりますので、今回の評価対象は *trans*-シンナムアルデヒドとなります。

分子式、分子量、構造式、物理的・化学的性状につきましては記載のとおりでございます。

5ページの開発の経緯等でございますが、シンナムアルデヒドは植物中に存在する成分であり、カシア及びシナモンの樹皮油中に主成分として含まれるものでございます。また、食品添加物として指定されており、着香目的で清涼飲料水、菓子等に広く利用されております。添加物としての使用について、対象食品及び使用量に係る基準は設定されておられません。

また、シンナムアルデヒドは *cis*体と *trans*体の立体異性体が存在いたしますが、市販品には主に合成された *trans*-シンナムアルデヒドが用いられるということで、食品添加

物につきましては *trans*-シンナムアルデヒドが公定書に載っております。

海外におきましては、米国で農薬として登録がなされております。

最初に説明いたしました、シンナムアルデヒドはケイ皮アルデヒドというのが別名でございまして、今回、こちらが人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質に暫定的に定められておりますので、そこに関する評価の要請がなされました。

次に、6 ページをお願いいたします。

安全性に係る知見の概要でございますが、今回は申請資料で出ている各種試験成績のほか、海外の評価機関（JECFA、EFSA、EPA）の評価書等を基に、シンナムアルデヒドに関する科学的知見を整理いたしました。

6 ページの一番上のボックスでございますが、永田専門委員からは、特にコメントありませんといただいております。

楠原専門委員には、申請資料のほうで吸収、分布、代謝、排泄の試験は実施されていないということから、特にコメントはございませんといただいております。

杉原専門委員からも、コメントはありませんといただいております。海外評価書の概要も確認いたしましたということです。

中山専門委員からは、本化合物は植物での代謝の試験は行われていないということで、特に意見はありませんといただいております。

6 ページの 1. 吸収・分布・代謝・排泄につきましては、申請資料では、シンナムアルデヒドは食品添加物として広く一般に利用されていることから、試験は実施していませんということでございました。

この後、毒性に関する知見は、まず申請資料として試験報告書が提出されたものを最初に書いていまして、後半部分に海外の評価の概要をまとめる形としていありますが、また最後に御相談させていただきたいのですが、机上配布資料 5 につきましては、記載している内容は全く同じで、試験結果を申請資料と海外資料で混ぜた形で毒性の順番に記載しているものになります。今回は資料 1 のほうで先に説明させていただきます。

6 ページの毒性に関する知見、急性毒性試験につきましては、ボックスにありますとおり、急性毒性試験と眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験については、原体を用いた試験は実施されていませんが、97%製剤を用いた試験結果がドシエに記載されていたことから、参考資料として記載しております。

製剤の急性毒性試験については、表 1 の結果のとおりでございます。経口につきましては、自発運動量低下などの所見が出ているところでございます。

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験については、眼及び皮膚刺激性は認められ、眼では白色分泌液等の所見が出ているということでございます。

7 ページの (3) 遺伝毒性試験は、原体について細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されまして、表 2 に記載のとおり、陰性の結果でございました。

残留性についてまで説明させていただきます。

(1) 残留性確認試験(シャーレ)でございますが、こちらは通常出されている作物残留試験とは違うのですが、本剤が植物にどれくらい残留するかを推定するために、行われた試験でございます。

ガラスシャーレ上にシナムアルデヒド溶液を添加し、直後のシナムアルデヒド濃度、時間がたった後の濃度がどれくらい変わるかということが測定されておりまして、試験開始後急激に減少し、6時間後における残留値は2.5%以下になるということでございます。

この試験につきまして、本多専門参考人より、「処理」と記載したところについて、何かに処理をしているわけではないので、「処理」という言葉は使わずに修文を考えましたということ御意見いただいております。

続きまして、9ページに残留性確認試験(葉面)というものがございます。こちらは、なすの葉っぱをシナムアルデヒド溶液に浸漬処理しまして、つり下げて静置、処理直後並びに処理1~6時間後の残留量を測定したものでございます。

結果は表4のとおりでございます。処理直後の残留率を100%としたときに1時間後などはかなり下がっているという結果でございます。また、乳剤の処理直後の残留量は5.81  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ となっております。

次に、こちらの5.81という数字が最大値ということで、各作物における重量及び表面積から算出された推定残留濃度を計算しまして、表5に示しております。

表5について、重量や表面積が申請資料に書かれていたのですが、こちらはどういう計算で出したかということを確認してございまして、机上配布資料1の2ページ目でございますが、内容については9ページの脚注5のほうに記載してございまして、重量及び表面積は一般に販売されている標準的な大きさの各作物10個体程度を測定した平均値だということでありました。

それと、9ページ、20行目、本多専門参考人から修文案をいただいております。

また、10ページの真ん中の【事務局より】ボックスでございますが、残留性確認試験(葉面) [3. (2)] の供試試験液の濃度設定について事前確認してございまして、この濃度自体で付着量が変わってしまうと思うので、適切なのか、過剰であるのかということを確認しております。

その点について本多専門参考人に確認いただきまして、了解いたしましたというふうにしております。

10ページの4行目からでございますが、食品添加物としてのシナムアルデヒドの使用量の基準はないが、香料として一般に調味料、清涼飲料水、菓子等に8~5,000 ppmの用量で使用されております。これらの食品からシナムアルデヒドを摂取していること、残留性確認試験の推定残留濃度は申請されている使用方法に対して過剰な条件から算出されていること、及び作物残留は時間の経過とともに減少すると推測されることを考慮する

と、農薬としての使用に起因する作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているシンナムアルデヒドの量を増加させる可能性は低いと考えられるとたたき台ではまとめております。

申請資料の試験についての説明は以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

今回、申請資料については今説明があった内容のみということですが、吸収・分布・代謝・排泄の部分については特に資料はなくて、毒性については製剤を用いた試験の報告が幾つかあって、先生方から特にコメントはいただけていません。

残留性については本多先生から幾つか修文いただけていますが、これでよろしいですよ。本多先生、何か追加でコメント等はございますか。

○本多専門参考人

本多です。

特にございません。これでいいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

ここまでのところ全体を通して、先生方、何か追加でコメント等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、本剤については、事務局のほうで国際機関における評価書から幾つか試験をまとめていただけていますので、そちらの部分の説明をお願いいたします。

○糸井専門官

まず、10ページの一番下のボックスを御確認ください。

対象外物質の評価書においては、国際機関における評価の概要として海外評価機関ごとに試験成績を通常の評価書ではまとめさせていただいていますが、本剤では各海外評価機関で参照されている試験成績が重複していましたので、評価機関ごとに分けずに試験ごとにまとめて記載しております。

JECFA、EFSA、EPAにおいては、評価対象物質の立体性構造について特段の言及がありませんでした。また、海外評価書が参照する文献では*trans*体と示されている場合と立体異性体の情報がない場合があります。脚注6に記載していますが、両方の立体異性体を含む場合でも主成分は*trans*体であるということから、*trans*体と明記された試験に限らず科学的知見を整理しています。

海外評価書に記載された中の有効成分を用いた経口投与に係る試験を中心に整理しておりますので、代謝物での毒性試験などは記載しておりません。

11ページをお願いいたします。

小野専門委員より了解しましたといただけています。

また、後ほどの垂急性のところにおいていただいたコメントでございますが、小野専門委員から参考資料とそうでない資料の違いは何なのでしょうかといただいています。

その点については、11ページの5～6行目にも書いていますが、シナナムアルデヒドの立体異性体比に関する情報が明記されていない場合は、試験タイトルのところに「<参考資料>」と書いて評価書を整理しております。

ここの扱いについて御検討いただければと思います。

動物体内動態試験でございます。

試験は吸収については2つあります。11ページの①ラットでの試験でございますが、バイオアベイラビリティはいずれの用量においても20%未満と算出されたというような結果でございます。

吸収の2個目の試験はラットで試験して血中濃度を測定したものでございますが、この*in vitro*試験におきまして、シナナムアルデヒドの半減期は4.5分であったという結果でございます。

12ページをお願いいたします。

分布の試験が1つあります。ラットで試験したところ、8行目ですが、残留放射能は消化管、腎臓及び肝臓で比較的高く認められたという結果でございます。

次に、代謝の①ラットとマウスの試験でございますが、尿中の代謝物は馬尿酸であったという結果でございます。また、そのほかには3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸や安息香酸、ベンゾイルグルクロニド等が認められております。

代謝の②の試験でございますが、こちらもラットの試験でございますが、尿中の主要代謝物としては馬尿酸が認められています。そのほかにはケイ皮酸、安息香酸が認められています。

続きまして、13ページでございます。

こちらは代謝の試験でございますが、同じく馬尿酸、ケイ皮酸等が認められております。

代謝のまとめとしまして、13ページ10行目から、シナナムアルデヒドのラット及びマウスにおける主要代謝経路は、①酸化によるケイ皮酸及び安息香酸の生成、②安息香酸のグリシン抱合による馬尿酸の生成であると考えられました。

次に、排泄の試験が3つありまして、①でございますが、ラットとマウスの試験で投与後24時間で70～90% TARが尿中に排泄される。72時間では94% TAR以上が尿及び糞中に排泄されたという結果でございます。こちら、投与72時間後のカーカスの濃度もありまして、2% TAR未満であったということでございます。

カーカスのところについて杉原専門委員からコメントをいただきまして、これまでの評価書ではカーカスの説明に脚注がついていましたが、今回はなくてよいでしょうかといただきました。こちらは漏れておりましたので、脚注の7番を追加しております。

排泄の②の試験でございます。ラットの試験でございますが、こちらは14ページのところ、最終投与24時間後に尿中に80% TARを超える量、糞中に7% TAR未満が排泄され

ております。

排泄の③はラットとマウスの試験でございまして、こちらの結果は投与後72時間で尿及び糞中に90%TAR超が排泄されたというような結果でございまして。

飛ばしてしまったのですけれども、マウスとか動物種の後には詳細不明という形で性別や匹数が分からなかったものについて記載していたのですけれども、発生毒性のところでは小林専門委員と藤井専門委員にコメントをいただきまして、この評価書中で詳細不明と書いていたところは性別なのか匹数なのかというところを修正させていただいています。

動物体内動態につきましては以上でございまして。

○小野座長

ありがとうございました。

先生方から御修文は、今説明があったように、不明のところは性別なのか、匹数なのかといった部分と、カーカスの説明は従来どおり追加という変更をされていますが、それ以外、一番最初のところです。私から、参考資料がたくさんあったので、参考資料の区分は何なのでしょうかと質問させていただきましたが、5～6行目に記載されている文章を読んでいないのがばれてしまいました。今回は異性体比の情報がないものを参考資料としたということなのですが、通常ですと試験の詳細が不明とかという場合、若しくは資料として不十分と言うのですかね。そういったものが参考資料という形にされていたと思うのですけれども、そういったものと違う気がしたので、投与した物質の詳細が分かっているものと異性体比が分からないものが区分されているのはいいのですが、参考資料という記載はちょっと違うのではないのかなと僕は思ったのですけれども、先生方、いかがですか。これは参考資料でいいですか。

特に誰もコメントはないですか。佐藤先生、いかがですか。

○佐藤座長代理

小野座長がおっしゃるとおりで、参考資料ばかりだと読んでいるほうも不安になるのかなという気もしますので、ちょっと違ううまい表現法があれば、今までの参考資料とは違うのだということが分かる表記のほうがいいかと思えます。

○小野座長

ありがとうございました。

納屋先生、お願いします。

○納屋専門委員

納屋です。

佐藤先生がおっしゃるとおりですし、今のままですと、参考資料の中にも異性体とかを理由にしたものと中身のデータがあまりよく分からないから参考資料にしたというものが混在していますよね。これはちょっとまずいですよね。

それと、これまでの基本では評価資料というものを我々は評価するのだと。参考資料のほうに分類したものについては評価をしないので、無毒性量だとかの記載はなかったもので、

異性体がどうのこうのというものも含めて全てそれと同じ扱いになってしまいますよね。そうすると、参考資料にしてしまうと評価ができないことになりますので、それではやはり事務局もお困りでしょうから、何かの知恵を出すことが必要ではないかと思いますが、どんな知恵が出てくるのか、私には出ませんので、事務局に汗をかいていただくことが必要ではなからうかと思えます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

事務局、お願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、今回、日本で使われている添加物が *trans* 体ということもありまして、それと同じか確認できないものについてまずは参考資料と記載させていただいてしまったのですけれども、今回は参照用量ということで数字をきちんと設定するというような結論でないとしましたら、ここに書いてある情報というのはシナナムアルデヒドという *trans* 体と *cis* 体が幾らかの割合で混ざったものの毒性や動態に関する知見という形で御評価いただけるようなものでしたら、*trans* 体は何%とか、明確になっていなくても、もしかしたら情報としては利用いただけるのかなと思ひまして、もしそのように御判断いただけるようでしたら、各試験というか知見の元となった情報で使われた被験物質の *trans* 体と *cis* 体の情報が分かっているか分かっているかないかということをも明記していくという方針で、参考資料という扱いではなく、被験物質の情報を明記していくというような方針で整理し直すということではいかがかなと思ひて伺っていたのですが、いかがでしょうか。

○小野座長

私はそれでよいかなと思ひますけれども、先生方もよろしいですか。

ありがとうございます。

では、御同意いただきましたので、そのような整理で、今見ると11ページの脚注に、要するに、異性体の明記がなくても97%以上の *trans* 体が含まれるというような記載もありますし、明記があったものとなかったものが分かるように何か記載を工夫していただくにしても、「<参考資料>」と書いてしまうのは整理としてあまりよくないのかなということで、その辺、修正をお願いいたします。

今、動態の部分の説明をいただきましたけれども、今の部分で追加でコメント等ございます先生はいらっしゃるでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、先に進みたいと思ひます。急性毒性の部分から説明をお願いいたします。

○糸井専門官

急性毒性試験につきましては、14ページの真ん中にあります。ラット、マウス及びモルモットを用いて試験が行われまして、結果は表6のとおりでございます。抑うつ、下痢、消瘦等の所見が認められたと記載しております。

続いて、③亜急性毒性試験でございますが、まず1つ目、13週間亜急性毒性試験（ラット）でございます。こちらにつきましては、15ページで、認められた所見については、肉眼的及び病理組織学的検査の結果、胃及び前胃に、最初に「炎症」と記載していたのですけれども、佐藤専門委員にコメントをいただきまして、「刺激性変化」と修正させていただきます。

また、この試験における無作用量は620 mg/kg体重/日であると考えられたと海外評価書にまとめられておりました。

佐藤専門委員にコメントをいただいておりますので、原文をボックスに記載しております。

続いて、b. 14週間亜急性毒性試験（ラット）でございます。こちらにつきましては、各投与群で認められた毒性所見を表8にまとめていまして、こちらについては8,200 ppm以上投与群の雌雄両方で前胃上皮過形成などが認められておまして、無毒性量は4,100 ppm、雄では275 mg/kg体重/日、雌では300 mg/kg体重/日と海外で評価されておりました。

こちらの表8につきまして、まず、【事務局より】のほうで、JECFAとNTPにおいて胆汁酸濃度の増加という所見がありまして、そこについて、試験期間を通じて進行性に増加が認められたのは33,000 ppm投与群のみと評価書に書かれていることから、最高用量のみを検体投与による毒性影響として表に記載しましたというところで御確認いただいております。

コメントをいただいておりますが、佐藤専門委員からは、33,000 ppm投与群以外は回復性の変化だったようですので、事務局案に同意いたします。

石井専門委員から、一過性の変化であることを確認しました。事務局案に同意いたします。

小野専門委員及び高木専門参考人からは、事務局案に同意しますといただいております。

また、表8について、二重下線部、注釈のaは不要ではないか。あくまでNTPのオリジナル所見ですということでございます。

ここは、aがついているのは、表8のまず最高用量の雌のところの前胃上皮潰瘍、もう一つは16,500の雌雄両方にaがついていますが、NTPだけに書かれた所見について記載しておりました。ここの注釈が必要かというところ、御確認をお願いいたします。

また、波線部、「投与5日に顕著に認められ、投与期間に従い増加の程度が減少した」と記載している注釈につきまして、こちらが16,500 ppm以上の雄の潰瘍に注釈をつけていましたが、間違いではないかといただいております。

【事務局より】でございますが、潰瘍のbについては、御指摘のとおり間違いでございます。こちらはaという意図で当初記載していたものでございます。

次にc. の試験、10、30及び90日間亜急性毒性試験（ラット）についてでございます。こちらについては、無毒性量の記載ですが、本試験の最高用量の73.5であると考えられたというJECFAの評価でございました。

d. の試験、12週間亜急性毒性試験（ラット）についても、本試験において検体投与による毒性影響は認められなかったという結果でございます。

e. の試験、16週間亜急性毒性試験（ラット）でございますが、こちらは30行目、病理組織学的検査において10,000 ppm投与群の雌雄に軽度な肝細胞腫脹及び軽度な前胃上皮の過角化又は角化亢進が認められたというところでございます。

佐藤専門委員に事前にコメントをいただきまして、所見の修正をいただいております。

JECFAとEFSAとNTPの原文を17ページの一番下のところにボックスで記載しておりますので、御確認をお願いいたします。

続いて18ページ、f. の4か月間亜急性毒性試験（ラット）でございますが、こちらは血液生化学的検査及び病理組織学的検査において肝毒性を示唆する変化は認められなかったという結果でございます。

続いて、14週間亜急性の毒性試験（マウス）でございます。こちらは、本試験において8,200 ppm以上投与群で体重増加抑制等が認められたというものでありまして。無毒性量は4,100 ppm、雄で650、雌で625 mg/kg体重/日であると考えられたという評価でございました。所見は表10に記載しております。

表10の中で16,500 ppm以上の雌で認められた所見、鼻腔嗅上皮変性について二重線を引いておりますが、19ページのボックスにあるとおり、佐藤専門委員より事前にコメントをいただいております。こちらは有意差はありませんが、8,200 ppm投与から出ていますので、8,200 ppm以上投与群から毒性所見としたほうがよいと思いますといただきまして、事務局の確認した内容でございますが、NTPの報告書47ページの表10においては、雌の8,200 ppmで2例認められているという結果でございましたが、NTPの本文とJECFAの⑤の本文においては、16,500 ppm投与群以上の所見だったという記載がありました。

続いて、28日間亜急性毒性試験（マウス）については、検体投与による毒性影響は特段認められなかったというところでございます。

続いて、2又は3週間亜急性毒性試験（ラット及びマウス）でございます。こちらは25行目、ラット及びマウスともに前胃上皮過形成が認められたというようなこと。また、混餌投与群においては雌雄ラット及び雌マウスで生殖器官及び副性腺における形成不全が認められたというような結果でございました。

ここは同じように詳細不明なところを修正させていただいております。

続いて、慢性毒性及び発がん性試験まで説明させていただきます。

2年間発がん性試験（ラット）につきましては、結果は発がん性は認められなかったというものでございました。

また、もう一つの2年間発がん性試験（マウス）についても毒性影響は認められなかったということで、発がん性は認められなかったという評価がなされておりました。

ここで一旦切らせていただいてもいいですか。

○小野座長

ありがとうございました。

では、今、毒性の部分を説明いただきました。

佐藤先生から所見の記載について幾つか修正いただいて、原文も引用いただいていますけれども、今、見た感じ、佐藤先生の修正でよろしいかと思うのですけれども、石井先生、いかがですか。

○石井専門委員

石井です。

修正いただいた内容は間違いないと思うのですけれども、1点だけ、一番最初の15ページの③の亜急性毒性試験のところ、これは原文をそのまま訳すと胃及び前胃となるのですけれども、恐らくこれは正確には腺胃と前胃だと思うのです。胃及び前胃という表現はちょっと違うかなと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○小野座長

佐藤先生、いかがでしょうか。

御同意いただきました。

○石井専門委員

細かいところすみません。

以上です。

○小野座長

いえ、ありがとうございました。

では、腺胃ということで、事務局、よろしいでしょうか。

○糸井専門官

承知しました。御指摘ありがとうございます。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、15ページのbの14週間亜急性毒性試験（ラット）の試験の表の脚注について、佐藤先生から2点ほどコメントをいただいて、一つは間違いであったということで、そちらはいいのですけれども、脚注のaというものです。NTPによる評価、JECFA評価書で言及されていないというものについて、佐藤先生は注釈は不要ではないでしょうかということですが、佐藤先生、追加でコメントをいただけますでしょうか。

○佐藤座長代理

これはNTPレポートをJECFAが引用するような形で書かれていたので、NTPで言っているけれどもJECFAで取り上げていないとわざわざ言わなくてもいいのかなと思いました。つけるのだったらNTPデータとすればいいのかもしれませんが、特に要らないような気がしました。

○小野座長

NTPのオリジナルの試験レポートが元ですので、僕もこの脚注は特に必要がないのかなと思いました。

石井先生もよろしいですか。ありがとうございます。

では、脚注aについては削除ということで、今、b、cとなっているものがa、bとなるのですかね。修正をお願いいたします。

それから、ちょっと飛びまして、18ページからの試験です。14週間亜急性毒性試験、マウスで行われたものですが、それに対して19ページのほうにコメントがございしますが、佐藤先生から、下線部、鼻腔嗅上皮変性についてです。有意差が出ているのは16,500 ppm群以上ですが、8,200 ppmでも所見としては認められているようですということで、事務局としては、NTPの本文のほうの記載では16,500 ppm以上となっていたので、それを表にまとめていただいたということかと思うのですが、要するに有意差があるかないかというところの判断だったということですが、佐藤先生、これはいかがいたしましょうか。

○佐藤座長代理

最初にこれ読んだときに、混餌投与で嗅上皮に変化が出るのはまずい病変なのかなと思って、これは病変が出たことに意義があるのだろうと考えて、ここから取ったほうがいいのかと思ってコメントしたのですが、今日最初のほうで紹介していただいた14ページ、15ページの13週間の亜急性試験で刺激性の変化が低用量から出ていて、一番下の用量からも全部出ているということが書いてあって、この試験はこれを毒性所見としては取っていないのです。それを考えると、コンパウンドを混ぜた粉末飼料で食べていけば、多分物理的に鼻に入ってしまうと、炎症性刺激が出て、この炎症性変化が嗅上皮変性になったのかなという考え方もできる。そうすると、刺激性変化は外して考えようということになれば、16,500 ppmの上皮の「(軽微～軽度)」だけを取ればいいのかと今、考えを改めたのですけれども、先生方、どうでしょうか。

○小野座長

石井先生、いかがでしょうか。

○石井専門委員

このマイクロカプセル化というのはどういうものなのでしたか。「混餌投与(マイクロカプセル化シナナムアルデヒド)」とあったので。

○小野座長

これは何でマイクロカプセルにしているか分からないですけれども、原体を餌に混ぜているものとはちょっと違うのですよね。

○石井専門委員

何か錠剤みたいにしているのかなと思って。餌と混ぜて錠剤にしたものを食べさせているのかなと思ったのです。そうすると、さっき佐藤先生がおっしゃられたような鼻からのばく露というのは逆に少ないのかなと想像したのです。そうだとすると、やはり鼻腔嗅上皮の変性は取ったほうがいいのかというような気もしていますが、いかがでしょうか。

形態が想像の範囲なのであれなのですけれども。

○糸井専門官

座長、すみません。

事務局より、マイクロカプセル化につきまして、幾つか同じようにマイクロカプセル化の試験があるのですけれども、14ページの脚注に揮散及び酸化によるケイ皮酸への分解を防ぐために、デンプンを用いてマイクロカプセル化した被験物質が用いられたというようなものがあります。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

デンプンと混ぜて、それを粉末にしたようなものを餌に混ぜるといったようなパターンではないかと思うのですけれども。

○石井専門委員

どうなのですかね。ただ、剤自体に刺激性があることは間違いなくて、胃の変化とか。

○小野座長

胃の変化もあるし、さっき製剤の刺激性試験のほうで刺激性がみられていたと思うので、物質自体は刺激性がある物質であることは間違いのないと思うのですけれども。

○石井専門委員

16,500 ppmでも軽度ということを見ると、刺激によるものと考えてるのがいいかもしれないですね。

○小野座長

そうかなと僕は思ったのですけれども、経口で吸収されたものが鼻腔嗅上皮にというのはなかなかない気がするのですが。

○石井専門委員

そうなのです。過去に一度そういうものを試験でみたことがあって、レアではあります。

○小野座長

非常にレアなケースで、全くないとは言い切れない部分はあるかと思うのですけれども、ほかの試験の結果などをみても、そういうことはないのかなという気が。

あと、これは今、ほかの評価書からの評価書評価というような感じの引用ということになっていて、NTPでもJECFAでも8,200の2例については毒性と取っていないということも考え合わせると、ここは事務局案どおりでいいのかなという気がしなくはないのですけれども、先生方、いかがですか。

○石井専門委員

結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

佐藤先生もよろしいですか。ありがとうございます。

では、この試験に関しましては、もともとの事務局案どおりという形にさせていただきたいと思います。

あとは、発がん性試験まで説明いただきましたが、特に先生方からはコメントをいただいているのですが、いいですか。追加で何かコメントはございますか。

納屋先生、お願いします。

○納屋専門委員

専門外に口を出して恐縮です。15ページの文章で毒性担当の先生方に確認していただきたいことがあって発言させていただきました。

15ページの10行から11行にかけての文章なのですが、その1つ前の文章で、いずれの投与群においても刺激性が認められたとしておきながら、無作用量があると書いているのです。一番下の用量が無作用量であると書いてある。これが無毒性量であると皆さんが御判断されたということであれば私も納得しますが、無作用量というのはちょっと言い過ぎではないかなと思ひまして、ここのところの確認をしていただければと思ひまして発言いたしました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

無作用量は私も気づいていませんでしたが、これは元のJECFAからの引用ですか。評価書が無作用量となっていたのですか。

○糸井専門官

JECFA②の30ページの下から3パラ目のところです。NOELは620と。

○小野座長

ということです。元の引用の評価書の記載をそのまま持っているということで、いかがでしょうかということですが、確かに納屋先生が言うとおおり、無作用量と言うのはちょっといかがなものかというのは確かにそのとおおりかなと今、僕も思ったのですけれども、佐藤先生、コメントがございましたらお願いします。

○佐藤座長代理

納屋先生、どうも御指摘ありがとうございます。

まさにそのとおおりだと思います。これは刺激性、物理的な作用が出ていますので、毒性とは判断しないけれども、作用は出ているので、無毒性量に直しておいたほうがよろしいかと思ひます。見落としていました。すみません。

○小野座長

石井先生もよろしいですか。

ということで、海外の評価書の引用なので、そのまま書いてあるという考え方も一つですが、やはり納屋先生が言われるとおおり、おかしいかなということで、ここは「無毒性

量」と記載しましょう。

ということよろしいですか。

では、そのように記載していただくことにいたします。

ほかはよろしいでしょうか。

では、追加のコメント等はないようですので、先に進ませていただきたいと思います。  
生殖発生毒性の部分の説明をお願いいたします。

○糸井専門官

続きまして、生殖発生毒性試験をお願いいたします。

1つ目、a. 2世代繁殖試験（ラット）でございます。ページをめくっていただきまして、検体投与による毒性影響は認められなかった、繁殖能に対する影響は認められなかったという報告がありましたので、まとめております。

ここで、最初の「詳細不明」というところの藤井専門委員と小林専門委員の事前確認コメントを記載しております。

続いて、b. の発生毒性試験（ラット）でございます。こちらは、母動物におきましては、25 mg/kg体重/日以上以上の投与群で体重増加抑制が認められた。胎児においては25 mg/kg体重/日投与群で2つ以上の、当初、「異常胸骨」と記載していましたが、事前コメントで「分節異常」といただいております。有する胎児数の増加が5及び25 mg/kg体重/日投与群で腎盂拡張、腎乳頭減少及び尿管拡張が、また、5 mg/kg体重/日以上以上の投与群において頭蓋骨の骨化不良が認められたということでございます。

本試験について、いずれの所見にも発生頻度に用量相関性が認められず、母動物の体重増加抑制に起因する可能性が考えられたという海外の評価でございます。

納屋専門委員からコメントをいただいております。上記はJECFA②の評価書を訳したものであり、NTPの記述は不明確で、JECFA②の内容とは異なるため、NTPの引用は不要と考えますといただいております。

藤井専門委員からは、先ほどの胸骨分節というところの指摘と、NTPの20ページでは”Cinnamaldehyde was teratogenic in Sprague-Dawley rats”との記述がありますが、胎児にみられた変化は変異に分類されると思いますので、”teratogenic”の根拠が不明です。当方では引用文献のアブストラクトのみ入手できましたが、そのような記述はありませんでした。全文が入手できたなら詳細の御確認をお願いいたしますということございました。

こちら、事務局で確認させていただきましたが、引用文献の全文は入手できておりません。アブストラクトについては、こちらのボックスに添付しているとおりでありまして、催奇形性が認められたという記載はアブストラクト中にはありませんでした。21ページに書いているような所見の記載が書かれているというものでございます。

また、NTP報告書におきましては、生殖毒性試験などはイントロダクションに毒性所見が紹介されておりまして、NOAEL等の記載をしたという報告書ではございません。当

該試験では、冒頭の試験条件と併せて、“Cinnamaldehyde was teratogenic in Sprague-Dawley rats administered 5,25,or250 mg/kg per day”という用量が書かれているのと、あとは日数が7日から17日ということで記載されておりました。

こちらにつきまして、NTPの記述を削除するのか、又は脚注の10番にNTPではほかにこういう所見がありましたというようなもの、鼓室胞の骨化不良というのがあるのですけれども、ここの脚注に何か記載をすることによって、NTPのところが明確ではなかったというところを記載するのかなど、御検討いただければと思います。

次に、22ページの発生毒性試験（マウス）でございますが、こちらは検体投与による毒性影響は認められなかったというものでございます。

ここの試験で藤井専門委員と小林専門委員から「＜参考資料＞」の記載は不要でしょうかといただいております、詳細が不明な試験ということから参考資料としたという旨を22ページの脚注11に記載しています。

続いて、発生毒性試験（マウス）でございますが、検体投与による毒性影響は認められなかったというものでございます。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

生殖発生毒性試験については、aの試験、2世代については系統、性別、匹数が不明であるという修正がされているのですかね。あとは先生方からは特にコメントをいただいているというコメントをいただいているのですか。

bの試験の記載について、納屋先生から、NTPの記載が不明確なのでJECFAの引用だけにすればいいのではないかというコメントをいただいております。それと、藤井先生からは、NTPのほうでは“Cinnamaldehyde was teratogenic”という記述があるのですが、何を根拠としているのかよく分からないといったコメントをいただいておりますが、これについてどのような対応をしたらよろしいかを先生方に御議論いただければと思うのですが、納屋先生、いかがですか。

○納屋専門委員

納屋です。

まず、NTPが本当に試験をやったのではないように思ったのです。ラットの記載のところですか。もしNTPに生殖発生に関する専門家がいたら、こんなことは書かないだろうなと思いました。異常胸骨と書いてあったので、色々調べたら、ここの脚注10に書いてあるような表現も出てきたのですが、そもそも鼓室胞の骨化不良なんていう骨格の観察項目は私は聞いたこともなかったので、色々海外の参考資料も含めて探してみましたけれども、どこからも出てきませんでした。

JECFAのほうを見ると、JECFAが書いていることとNTPが言っていることは全然違ったので、NTPは何か全く別のものをどこから拾ってきたか何かしたのかもしれないし、

同じ試験で全く所見が異なるというのにはあり得ないよねと思いました。それで、これはNTPのことを紹介するのをやめたほうがいいだろうと思った次第です。

はっきり言いますと、NTPは国際的なリスク評価機関とは私は認めておりません。冒頭に国際的なリスク評価機関の評価も記載したと書いてありますが、その中にNTPを含むべきではないと私は考えております。そういったことから、ラットの発生毒性試験に関しては、NTPに関する記載は外したほうがより正確性が増すのだろうと。JECFAの書いたことに対しては、私たちが見て、この記載だったら受け入れることはできますと考えた次第です。

ここに関しては以上ですが、よろしいでしょうか。

○小野座長

ありがとうございました。

藤井先生、いかがですか。

○藤井専門委員

藤井です。

JECFAとNTPの引用している文献は、ここにアブストラクトを記載していただきましたが、同じ文献のようです。JECFAのほうにはこの文献のアブストラクトで記述しています考察がそのまま載っていますが、NTPのほうには考察的なもの、例えば母動物の体重増加抑制であるとか用量相関性がないという記載は全くありませんでしたので、NTPが何を根拠に”teratogenic”と判断したのかが分からなかったというのと、ここに記載されています胎児にみられた変化ですけれども、骨化不良も含めて、腎盂拡張等は、いずれも変異に分類される変化であり、奇形ではないと思いますので、このアブストラクトだけみますと、催奇形性があるとは考えられないのではないかなと思いました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

小林先生、いかがですか。

○小林専門委員

小林です。

私はコメントを書かなかったのですが、お二人の先生がおっしゃいますように、2つの引用を見まして、そのような感じでNTPの見解ということによって、JECFAの見解をとるというところでよろしいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、先生方は恐らく同じことをおっしゃっていたと思いますので、ここはNTPは引用しないでJECFAを引用するという扱いにして、脚注の10というのを削除というこ

とでよろしいのではないかと思います。

先ほど納屋先生が言っていました、確かにNTPはリスク評価機関ではありませんし、もともと国際評価はJECFA、EFSA、EPAの評価書等と書いてありますけれども、それを元となっていますので、この試験に関しては、そもそもNTPのレポートを今見ると、同じように論文を引用して記載されているみたいですので、だから、この試験に関してはJECFAでの評価をここに記載するという扱いでよろしいのだろうと。先生方はそういう意見だったと思いますが、よろしいですか。

ありがとうございます。事務局、そのように対応をお願いいたします。

あと、cとdについては、cの試験は詳細が不明で、だから、これは参考資料ということですね。

dの試験は、記載は全くcと同じなのですから、これは詳細は分かるのですか。

納屋先生。

○納屋専門委員

納屋です。

今、せっかく事務局に話を振っていただいたのに、途中で話の腰を折って申し訳ありませんでした。

cとdは同じ試験ではないかと思うのです。というのは、投与期間が1日ずつずれているのですが、これは交尾確認日を0日とするか1日とするかの判断の違いでずれる可能性が十分ありますし、中身を見てもほとんど同じようなことを言っているので、cを削除してしまっても、全く中身一緒なのでdだけで十分評価ができるのではないかと思って発言をさせていただきました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

NTPの19ページと20ページとなっているのですけれども、結局これは同じ試験なのですかね。

○横山課長補佐

元の文献が違いましたもので、違うものとして記載した次第なのですが、情報としてはそんなに必要ない情報ということですかね。

○小野座長

そうですね。

○糸井専門官

NTPの場所ですが、参照22の19ページの一番最後、右下のところはcでございます、20ページの一番最初の左上のところはdの試験で、一応”in another study”としてdが始まっています。

○小野座長

一応違う試験とNTPには書いてあるのですね。

○糸井専門官

一応文献名も違うところです。

○小野座長

ということで、納屋先生、一応違う試験らしいです。

○納屋専門委員

よく分かりました。別々の試験で同じ用量でやってあるということで、私も誤解してしまいましたが、そういうことであれば載せていただいて、逆にして、cをdの下にして、こちらは採用しないということをごどこかにはっきり書いたほうがいいですよ。今、参考資料の意味合いが2つありまして、異性体の成分量がよく分からない、はっきりしないから参考資料にしたというものと、試験そのものの詳細がよく分からないので参考資料にしたという2つのものがあります。

今、ここに置いてあるcのほうは詳細が不明だから、これは評価しないという形の取扱いにするということでしょうから、それはそれで残してもいいのですが、もしそうしますと、全く困ったことが繁殖毒性に関する評価のところに出てきてしまうのです。1ページ戻っていただいて、20ページのa. 次世代繁殖試験が、最初は詳細不明、今度、系統、性別、匹数不明ということになると、これを評価資料から落とさなくてはいけなくなるのです。もしこれを落とすとすると、繁殖毒性に関する評価ができないということになってしまいますので、その辺のところはまた知恵を絞らなくてはいけなくなるので、さあどうしたものかなと思って、だから、本当はマウスのところを1つにしらっと減らしてしまえば、繁殖試験のほうは目こぼししてもいいかなと思っていたのですが、どうも目こぼしできなさそうになってきたので、事務局に知恵を絞ってもらわなくてはいけないようなことが出てくるのかなと思いました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、取りあえずcとdに関しては別の試験なので、dの試験を先に書いて、こちらは参考資料と今なっていますけれども、シナムアルデヒドが*trans*体かどうか分からないというタイプのことですから、先ほどの話からすると参考資料というところは削除して、dに関しては詳細不明なので参考資料。

そうすると、2世代繁殖試験も系統、性別、匹数が不明だから、これは詳細不明だろうということですよ。

○納屋専門委員

そのとおりです。だから困るのです。これは評価資料にならなくなってしまっているので、これを評価しないと繁殖性に影響はないということは言えなくなるので、事務局に知恵を絞っていただきたいなどお願いする次第です。

○小野座長

ということで、要するに参考資料とする、しないの取扱いのところで工夫をしていただきたいということだと思いますので、事務局でちょっと考えていただけますか。

通常の農薬とは別のものですので、これは対象外物質ですので、その辺も加味して考えてもらってもいいのかなとは思いますが、それは事務局で考えていただくということにしまして、それ以外に生殖発生で何か追加で御指摘、御意見等がございますでしょうか。よろしいですか。

○横山課長補佐

事務局です。

参考資料にするかどうかの判断基準のところ、あまり飲み込めていなくて申し訳ないのですが、小林専門委員から22ページのcの試験は詳細不明だから参考資料とすべきという御意見をいただいている感じで、納屋先生が今御懸念された2世代繁殖試験とか、ラットの2世代繁殖試験については特に御指摘がなかったのかなと思うのですが、この違いをまず御教示いただいてよろしいですか。

○小野座長

それは誰への質問でしょうか。

○横山課長補佐

小林先生に。

○小野座長

では、小林先生。

○小林専門委員

私が最初、このaの文献を参考資料と書きました理由は、dの文献が、先ほど御指摘がありましたように”in another study”とありますけれども、cとdは似たような感じとか同系列ということで書かせていただいたのですが、どうしたらいいでしょうか。すぐにどうまとめたらいいかが出てこないのですけれども、ほかの先生方、何かいい案はございますでしょうか。

以上です。

○小野座長

勝手に僕のスペキュレーションですけれども、*trans*体かどうかというもののせいで、一番最初の状態だとcの試験以外が全部参考資料だったのです。きっと小林先生はcだけ参考資料と書いていないから、何が重要なのだろうと思って、これも参考資料なのではないかと。きっとそんな感じでコメントしたのかもしれないと今思ったのですけれども。

小林先生。

○小林専門委員

小林です。

先ほど申しそびれましたけれども、小野先生がおっしゃりますように、a、b、cとあ

る中で、cが一つには単に事務局のほうで「<参考資料>」という記載をお忘れになったのかなという考えが最初に少しありました。

以上です。

○小野座長

cとdの試験は両方ともNTPにしか記載がないようなのですけれども、NTPのレポートの記載を読むと、確かにdのほうは匹数が書いてありますが、それ以外の記載は全く同じような程度しか書いていないのです。だから、cが詳細不明ならdだって詳細不明みたいに感じたのですけれども、小林先生。

○小林専門委員

小野先生が今おっしゃったような感じのことを私も一部感じました。

以上です。

○小野座長

なので、詳細不明で参考資料にする基準みたいなものを、この評価書についてはどういう基準で詳細不明としているのかというのを少し検討いただけたらなと思ったのですけれども、いかがですか。

藤井先生、お願いします。

○藤井専門委員

私の参考資料の記載は不要でしょうかというのは、11ページの定義を見逃しておりました、試験の内容が詳細不明だからではなくて、これだけないのはどうしてかなというところだったのですが、先ほど議論されたように、それは事務局で考えていただくことでよいと思います。2世代繁殖試験でNTPで引用されている文献、1979年の文献だと思うのですけれども、それは本文も含めて入手できませんでしょうか。私が調べた限りでは入手できなかったのですけれども。そうすると、もうちょっと詳しい内容が書けるかもしれません。

○小野座長

引用されている文献が元の試験の報告であれば、もっと詳しく書いてあると思うのです。

○藤井専門委員

NTPの資料では影響はなかったという記載なので、文献でも影響はなかったという結果なのかもしれないのですけれども。

○小野座長

NTPは影響がなかった報告だから、あまり詳細を引用していないのだと思うのです。

○藤井専門委員

詳細が分かれば、これは参考ではなくてよくなるのではないかと。

○小野座長

なると思うのです。だから、本文まで無理でも、せめてアブストラクトが入手できて、そこで多少なりとも試験条件とかが書かれていればよろしいのかなという気もしなくもな

いのですけれども、元の文献がどんな文献か分からないので何とも言えないのですが。

○藤井専門委員

ちょっと古いかなとは思いますが。

○小野座長

事務局、これは何か検討いただくことは可能ですか。

○横山課長補佐

論文が入手できるかは確認をしないと分からないということで、今、確認をしていない状況ですので、申し訳ございませんが調査会後になります。

○小野座長

それは確認いただいて。

○横山課長補佐

評価書の整理についてなのですが、今、事務局の宿題になっているかと思うのですが、方針を御教示いただかないと厳しいかなと思いますので、御検討いただきたいのですが、まず、今回の評価につきましては、情報が多ければ多いほうが良いと思うのですが、現状の最初に先生方にお送りした資料の構成としましては、リスク管理機関を経由して申請者が実施した試験ということで提出されている試験は本当に、6ページから7ページのほんの少しの試験だけでして、あとはこのもの自体が添加物と香料として使われているということですか、アメリカでGRAS物質のリストに入っているなど、既に食経験があるといった情報に基づいて安全だという説明をしてきている。その海外の評価機関でどういったデータに基づいて問題ないと判断しているかという情報をまとめたというような構成になっております。

その中で、確かにNTPにつきましては海外評価機関ではないということで、通常の評価書の構成からいうと据わりの悪い機関ではあるのですが、JECFAが同じ試験を見ていて、NTPのレポートに詳細な情報が載っていたりすることから、NTPも参照して評価書を作った次第なのであるのですが、今回の評価書の海外評価機関の評価結果の中の試験の記載にNTPを残しておいて大丈夫かというところの御感触をまずいただけるとありがたいです。

○小野座長

だから、NTPで実施された試験であれば、それは構わないと思うのです。今見ると、今議論していた発生毒性とかは論文の引用ですから、NTPが論文を引用しているものはNTPの記載には本当はあまり適切でない気もするのです。できれば元論文を見るとか、JECFAとNTPと両方に記載されていて、そもそもが論文引用だったbの試験みたいなものは、この場合はリスク評価機関で引用しているわけだから、やはりJECFAの記載をするべきですね。そうなってくると、NTPにしか引用がないcとかdはどうするかという問題が出てくるのですけれども、納屋先生、この辺りはどう思いますか。

○納屋専門委員

勝手に火をつけていて、火を消そうとしていない私がここにおりまして、申し訳なく思っております。

2世代繁殖試験をどこかが評価してくれていれば、それを引用するだけで事は解決するのです。それをまず探していただけないか。でも、探した結果、NTPしかなかったのだろうなと思いながら、今、NTPの評価しているところを探そうとしていたところでした。印刷物を持ってなかったので、お送りいただいたCDで今見ようとしたところで、まだ問題解決には至っておりません。

すごく乱暴な解決方法を提案いたしますと、やはりさっき言ったマウスのcを削除して知らん顔をしておいて、しらっと2世代繁殖試験だけは系統不明だとか、性別不明だとか、匹数不明だとか色々書いた上で、それでも残した上でいくしかないのかなと。JECFAとかほかのところを探しても一切出てこなかった場合のことを考えたときの解決策を申し上げますが、そういった方法しかないのかなと思っております。非常に乱暴ですが、ただ、これが対象外物質ということ考えた上での苦肉の策かなと思います。

以上です。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

事務局のほうの事前の確認が十分でなく申し訳ございません。そうしましたら、NTPだけが引用していて、かつNTPが実施したものでなく文献の情報に基づいているものについては、まず文献に当たってみます。

○小野座長

それがいいと思います。

○横山課長補佐

文献について中身を御覧いただきまして、NTPがレポートに書いていることが正しいかどうかというところを御判断いただくというような流れでよろしいでしょうか。

○小野座長

それがよろしいかと思えます。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○小野座長

ありがとうございます。

では、先生方、御同意いただきましたので、そういう形で進めさせていただきたいと思えます。

古そうな感じがしたので、入手できるかどうかという問題があるかもしれないのですが、もしかしたらさっき言ったようにアブストラクトだけでも手に入って、そこに多少なりとも条件が書いてあれば、それでもいいのかなという気もします。

では、先に進みたいと思えます。遺伝毒性の部分です。

事務局、説明をお願いいたします。

○糸井専門官

続きまして、遺伝毒性は23ページに事前にいただいたコメントから記載しております。

まず、太田専門委員からのメールで事前にいただいているものとして、①本文の記載でJECFAでは小核誘発には明らかな閾値があることなどが評価されたと書いていたのですが、遺伝毒性で閾値の有無を議論するのは現時点では十分なコンセンサスが得られていないため適切ではないというコメントをいただいています。

また、表11はJECFA、EPA、EFSAの引用をまとめたものと思いますが、全てを記載しないといけないのでしょうかということ、後ろのほうのボックスに詳細コメントをいただいておりますので、そちらで後ほど紹介させていただきます。

③表から削除したらどうかと思っている試験というところで、これまで遺伝毒性試験としてガイドラインに取り上げられたことのない試験法での研究論文、新たな試験法としての研究論文であるが、遺伝毒性のエンドポイントとしての有効性のバリデーションが行われていないもの、抗変異作用の研究論文でシナムアルデヒドの遺伝毒性自体を調べる目的が含まれていないもの、試験用量が不明のもの、これらは結果が陰性であっても、陽性であっても評価しようがありません。評価できないものは表に入れる意義がないと思っていますということで、表11の中で取り消し線を引いて、事前に御確認いただいております。

安井専門委員からは、太田専門委員の御提案に賛同しますといただいています、細胞毒性試験は遺伝毒性試験ではありませんといただいています。

また、安井専門委員から、シナムアルデヒドが生体において問題となる遺伝毒性は認められないことを示す論文について、評価書に引用することは可能でしょうかといただきまして、こちら、御提供の文献を参照23、机上配布資料2として用意させていただきました。表11の中に追記しております。

また、太田専門委員からは、表2という申請資料で出されていますもの、この評価書の表2の試験はとても重要なので、大きなこの表11の中に組み入れではどうかと。そうすることで総合評価に役立つと思いますとコメントをいただいています。

また、*in vivo*の試験で肝細胞、胃粘膜細胞の小核試験並びにDNA断片試験は同じ論文なので、一行にまとめて脚注に記載するような案ではどうかということでもいただいています。

続きまして、表11の後ろの30ページのボックスをお願いいたします。

まず、①と②の2点を事前に連絡させていただいております。

① *in vitro*の復帰突然変異試験について、対象株の記載がJECFAとEFSAで異なる試験がありましたが、同一試験として記載しまして、記載が共通している株を対象株として記載しましたという点。

太田専門委員と安井専門委員より、確認して了解しました。記載方法に同意しますとい

ただいております。

②ラット及びマウスの骨髄細胞、肝細胞、前胃粘膜細胞を用いた *in vivo* 試験について、投与量の記載がJECFAとEFSAで異なりますが、出典の著者及び年が同じということから同一試験として記載しましたということで、EFSAでは最高用量で100%死亡しているとコメントされており、当該用量の記載を除いていると考えましたという点を事前に聞いておきまして、太田専門委員から、ラットはEFSAで1,650まで、最高用量は死亡、JECFAは1,100、マウスはEFSAでは2,550まで、最高用量は死亡、JECFAは1,700となっておりますので、JECFAの記載でよさそうですといただいております。

安井専門委員からは、論文を確認しましたということで論文をいただいております、机上配布資料3としてお配りしております。事務局と太田専門委員の解釈で合っていると考えますということで、こちらの試験につきましては表の中でJECFAの記載に合わせて記載させていただいております。

続いて、31ページの【太田専門委員より】の③参照の記載の全てがJECFA、EFSAで似たような試験がたくさん並んでいて、同一の試験かどうかの判別も難しいので、議論のためにオリジナル文献の情報を入れましたということで、参照のところに文献の情報をいただいております。

また、④UDS試験と不定期DNA合成試験のカラムはいずれも同じ文献の引用です。統合すればいいと思いますが、ラットとマウスなのか、ラットのみなのかは原著論文を当たらないと分かりませんということで、安井専門委員に確認願いますといただいております、安井専門委員から、最初の③のほうは太田専門委員の記載方法に同意しますといただいております、④は論文を確認しました。ラットのみのものでありますといただいております。こちらは机上配布資料4としてお配りしております。

⑤復帰突然変異試験として、申請資料にGLP試験成績がありますので、この結果のカラムを挿入しましたということです。

安井専門委員からも、この点、太田専門委員の御提案のとおり表11に含めたほうがよいと考えます。個人的には両方のページに記載があってもいいと思いますといただきました。

もう一つ、太田専門委員から、⑥としまして、表から削除がよいと思う試験は取り消し線で示し、議論のために削除の理由を参照欄に記載してあります。削除の是非は当日の議論になりますといただいております。

a、b、c、dと記載していただいております、最初の説明と重なりますが、遺伝毒性試験ではないもの、処理濃度不明のもの、シンナムアルデヒドの抗変異作用の研究論文であり、シンナムアルデヒド自体の遺伝毒性を調べたものではないものの3つにつきまして、安井専門委員から、太田専門委員の記載方法に同意しますということで、これらの3つは削除がいいと思いますといただいております。

次に⑥のdですが、ガイドラインに取り上げられたことのない試験法及び遺伝毒性のエ

ンドポイントとして有効性のバリデーションがなされていない手法を用いた試験法についても削除ということで御意見をいただいています。安井専門委員から、*in vivo*の骨髄小核試験以外のガイドラインに含まれない*in vivo*小核試験の信頼性が低く、評価が難しいですが、シンナムアルデヒドが生体において問題となる遺伝毒性が認められないことを示す提供いただいた参照23の論文を表11に追加すれば、それらの小核試験を残していいかもしれませんとコメントをいただいています。

表11につきましては、こちらのほうで複数試験があるものにつきましては①から数字を打たせていただいておりますので、それぞれの試験について記載の必要について御確認をお願いいたします。

また、太田専門委員から、本文につきましては机上配布資料6としていただいております。

机上配布資料6の御確認をお願いいたします。

⑥遺伝毒性試験としまして、実施された試験の記載をいただきました。こちらのほうには、申請資料として出された試験及び安井専門委員から提出された試験についても記載していただいているという形でございます。

机上配布資料6をめくっていただいて、最後、結論としましては、十分に高用量まで試験された各種*in vivo*試験の結果を考慮して、シンナムアルデヒドには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたということでございます。

遺伝毒性につきまして以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

非常に色々やり取りをしていただいています。修正いただいています。太田先生、コメントをいただけますでしょうか。

○太田専門委員

太田です。

最初にお送りいただいた資料1のたたき台では、遺伝毒性の項目は申請資料としての復帰突然変異試験が1点だけで評価をして、後ろの方の国際機関での評価というところでもたたくさんの資料の表が出てくるのです。

さらに、安井先生から提供があった本間先生の論文です。これはとても重要な論文なので、表に入れるべきなのですが、去年の発表論文でしたので、国際機関評価ではまだ引用されていないのです。この3つのものが別々の場所にあると評価しにくいということで、何とか1つにまとめられないかということで事務局にお願いした次第です。そうして、表11として全部まとめていただきました。

この表11ですけれども、引用が全部JECFAとEFSAなのです。それで、例えば26ページの復帰突然変異試験を見てもらいますと、①から⑰まであります。似たようなものを書いてあって、引用がみんな同じなので区別が困難です。EFSAとJECFAの参照論文に個

別に当たって確認しましたが、どれがどれに該当するのか調べるのも大変だったのです。事務局もかなり苦勞したと思うのですけれども、そういうこともあって、イレギュラーなのですけれども、参照に論文の情報を入れさせてもらいました。そのほうが分かりやすいのではないかと、これでもできれば残しておいたほうがいいのかと思っております。

論文のタイトルを確認していく過程で、国際機関で評価されたものを全部採用する必要はないだろうということで、幾つか削除したらいいのではないかとこのものを提案しております。

順番に行きますと、26ページです。削除項目ではありませんけれども、重要な点として、復帰突然変異試験④というのがあります。これが陽性になっております。これは大変重要なことです。他の復帰突然変異試験ですべて陰性ですけれども、④では陽性です。

復帰突然変異試験の⑧です。これは処理濃度が不明ということで結果は陰性となっておりますけれども、これは評価のしようがありませんで、こういうものは入れる必要はないだろうと思って削除とする案にしております。

復帰突然変異試験の⑩です。これはシナムアルデヒドの変異原性を調べているのではなくて、シナムアルデヒドには突然変異生成を抑制する効果があるという報告がありまして、そういった研究論文ではシナムアルデヒドを低用量でしか使っておりません。ということで、こういったものを評価書に入れても参考にならないということで、こういった抗変異作用の論文は除外していいのではないかと考えております。

27ページに行きます。

復帰突然変異試験の⑭ですけれども、論文を見ますと、大腸菌株で行ったこの試験は復帰突然変異試験①と全く同じ論文の引用ですので、そちらのほうのカラムに統合すればいいのではないかとこのことを提案しております。

それから、復帰突然変異試験⑯は申請資料にあったGLP試験で結果は陰性となっております。

復帰突然変異試験⑰が本間先生の論文で追加したもので、これは陽性となっております。なので、先ほどの④と合わせて2つ陽性報告が出ております。

その下のSOSクロモテストは遺伝毒性試験法としてのバリデーション評価がなされておられませんので、入れる必要はないだろうと思っております。

28ページに行きますけれども、染色体異常試験の②と③は同じ論文引用に基づいておりますので、処理濃度とかを合わせて1つのカラムにするということになっております。

それから、DNA鎖切断試験です。こういった研究論文はあるのですけれども、ここから遺伝毒性についての言及は何も言えないのではないかと個人的には思いますが、これは表に残すのも一つかと思っておりますので、安井先生の見解もお伺いしたいと思っております。

その下の細胞毒性試験は遺伝毒性試験でないので表から除外です。

その下の2つは抗変異作用の研究論文なので、これも表から除外ということになります。

*in vivo*試験のほうに移ります。小核試験が3本行われております。①から③が通常の

ガイドラインどおりの骨髄細胞を用いた試験となっています。あと、末梢血を用いた小核試験です。これらは全て陰性になっております。

それで、②の論文はMeretoらのイタリアでの研究論文ですけれども、この論文では、通常の骨髄細胞での小核誘発は陰性なのだけれども、研究として肝を部分切除した動物を使って肝細胞でみたところ、陽性であった。あるいは前胃の粘膜細胞を用いて小核をみたら陽性であったというのが29ページの小核試験④とその下のところに書いてあります。このうち、骨髄細胞の小核データはもちろん評価できます。一方で肝部分切除の肝細胞とか、前胃の粘膜細胞の小核誘発は、その結果は陽性だったかもしれないけれども、だからといってどう評価していいかというのは分からない。つまり、全くバリデーション評価がなされていない手法での結果は、評価不能なのです。これについてはEFSAもJECFAも同じことを言っておりますので、これは表中にカラムとして残すのではなくて脚注説明でいいのではないかと思います。そういう案で書いております。

その下に行きます。UDS試験というのと、その3つ下に不定期DNA合成試験がありますけれども、これは同じ論文引用でしたので、どちらの記載内容が正しいのかというのを安井先生に確認していただいて、ラットだけの3用量ということでもまとめております。

不定期DNA合成試験のところは脚注hの説明と書きましたけれども、これは私が場所を間違えておりました。これはもう一個上のDNA断片試験のところの脚注です。これも先ほどの小核試験のMeretoの論文に含まれていましたので、これも脚注で説明することで、表中カラムからは削除する案としてあります。

一番下の細胞増殖活性試験も同じMeretoの論文ですが、これは遺伝毒性試験ではないので削除ということで記載しております。

最後に、本間先生のトランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験の成績をここに追加しているということになります。

ここまで、本文の修文はいったん置いておきまして、表に残すものと削除するもののは是非について御議論いただいて、それによって本文も変わってきますので、そのところをまずお願いいたします。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

事務局、これは全部持ってこなくてもいいのですよね。先ほど太田先生から説明があったように、遺伝毒性をみるための試験でないとかといったものについては、海外の評価書に載っているから全部拾うとかという話ではないのですよね。

ということを前提として、では、安井先生、追加でコメント等ございましたらお願いします。

○安井専門委員

安井です。

太田先生とほぼ同意見です。海外評価書で収載されているが、日本の評価書に収載されていない試験情報があることが問題でなければ、太田先生のご指摘通り、削除したほうが良いと考えます。特に2021年の本間先生の論文の内容が表11に入っていますので、多少信頼性の低い試験が入っていても、本間先生の論文で、*vivo*試験を含めて全てフォローアップできますので、*vivo*の試験は残してもいいかなという気はしています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

*vivo*の試験はというのは、さっき太田先生が脚注の説明でいいといったMeretoの実験的なものとかもですか。

○安井専門委員

はい。DNA断片化試験はガイドライン試験ではないので、入れなくてもいいという気はしますが、*vivo*小核試験はあってもいいかなと思います。

以上です。

○小野座長

では、ラインが引いてあるものは、太田先生の提案では、これはガイドラインでは含まれない手法を使っているなので、削除。

太田先生、お願いします

○太田専門委員

太田です。

安井先生にお伺いしたいのですけれども、脚注で残すのではなくて、今、表11にあるようなカラムにして、前胃粘膜細胞とか肝部分切除の肝細胞のところも残すという案でしょうか。

以上です。

○小野座長

安井先生、お願いします。

○安井専門委員

安井です。

少なくとも脚注にあったほうが良いと思います。表から削除してしまったほうが明確に見えると思いますので、脚注に残しておくと思います。

以上です。

○小野座長

石井先生、お願いします。

○石井専門委員

すみません。横から申し上げます。

私、研究で肝臓の小核試験をやっているのですが、コメントだけですけれども、確かに肝臓

の小核試験は増殖活性を上げるためにへパテクをやるのです。へパテクをして増殖を上げて、その中で小核ができるかというのをみるというような方法があるのですが、ただ、太田先生がおっしゃるように、これはガイドラインにはなっていないので、掲載しないほうがいいのかと感じているのと、もう一個、前胃粘膜ですが、これも多分刺激がかなり強いので、相当増殖は上がっていると思うのです。なので、これで正確に解析ができていいのかというのは疑わしいかなと思いますので、横からで申し訳ないのですけれども、私も太田先生の案で削除するほうがいいのかと思って見ておりました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

安井先生、いかがでしょうか。

御同意いただきました。ありがとうございました。

太田先生、これは表から削除して。太田先生、お願いします。

○太田専門委員

表もさらに修正がありますので、ここでお願いいたしたいのですけれども、復帰突然変異試験の⑰、本間先生の新しい論文ですけれども、処理濃度のところに「プレインキュベーション法」と入れていただけますでしょうか。

○小野座長

それでは、事務局、お願いします。

○太田専門委員

太田です。

それから、先ほど安井先生にお伺いしたいと言っていた28ページのDNA鎖切断試験、これは陽性、脚注でfとありますけれども、fにこれは細胞毒性が強く認めるところでのみ認められると書いてありますので、これならば表から削除してもいいかなと思いましたが、それは残したほうがいいと言うのであれば、私は異存はありませんので、安井先生の意見をお願いいたします。

○小野座長

安井先生、同意ということですが、これは残す、削除、どちらに同意ですか。

○安井専門委員

安井です。

脚注でちゃんと細胞毒性が強いときだけ陽性と書いてありますので、残してあってもいいと思います。

○小野座長

では、残した上で今の脚注の説明でいいということですね。

○安井専門委員

はい。

○小野座長

分かりました。

太田先生、僕から質問なのですが、*vivo*の小核試験の肝切除などは試験削除ということで皆さん御同意いただいたと思うのですが、脚注は残したほうがいいのですか。

○太田専門委員

脚注は残します。脚注でまとめて3つを説明することで、表中に別個のカラムとして記載しないほうがいいのではないかという提案をしたわけで、それに御同意いただいたと理解しています。

○小野座長

脚注に書いてあることは残すということですね。了解しました。

○太田専門委員

太田です。

続けますが、30ページの脚注のcになります。TA100株のみ陽性の結果が認められた、の文章に追記で、対照の2倍程度という文言を入れていただきたいのです。さらに「陽性」というところを「弱陽性」表記にするかどうかという議論をお願いしたいのです。本当にこれはボーダーラインのところを少し超えたのを検出したということなのです。大半の試験では陰性になっているので、ここは弱陽性としたほうが違和感が少ないのではと思うのですが、それは皆さんどう思われるのかをお願いいたします。

以上です。

○小野座長

ということですが、安井先生、コメントをいただけると。

○安井専門委員

安井です。

弱陽性とか弱い陽性というのはAmes試験上ではあまり使われません。弱い強いというのは化審法だけです。太田先生のおっしゃるように、2倍を僅かに超えた程度の陽性と書けばいいとおもいます。

以上です。

○小野座長

御同意いただきましたので、では、今のc、TA100のみコントロールの2倍を僅かに超えたというような記載ですかね。

どうぞ。

○糸井専門官

事務局です。

太田専門委員に、事前に脚注cについては、机上配布資料6の1ページ目ですけれども、対照の2倍を僅かに超える程度の増加といただいています、この文言でよろしいでしょうか。

○小野座長

今見たら書いていただいていますね。今、御同意いただきましたので、この形でのろしいのではないですか。

そうすると、脚注dを見ると、弱陽性と書いています。安井先生、今、あまり弱陽性という言葉は使わないという話でしたが、こちらはこのままでいいのですか。

○安井専門委員

安井です。

あまり好ましくはないのですけれども、これまでも評価書に弱陽性とか書いてあったのを何回か見たことがありますので、いいのではないですか。

○小野座長

dとかeは弱陽性と書いてあるのですけれども。

○安井専門委員

だから、cもそう言えばそうですから、cも変えてしまえばいいのかもしれないです。

以上です。

○小野座長

分かりました。太田先生、いかがですか。

○太田専門委員

太田です。

培養細胞の染色体異常試験の場合には統計処理をするので、有意差レベルで「弱」を使うこともあるのですけれども、細菌を用いた復帰突然変異試験の場合の陽性は対照の2倍を超すか超さないかだけなので強弱の判断は難しいのです。何を根拠に、つまり何倍以内だったら弱と言うのだということもあるので、本当は使わないほうがいいのですけれども、遺伝毒性評価の中でも、特に復帰突然変異試験が陽性というのは非常に大きなインパクトがあるのです。表に陰性報告と陽性報告が混在しているとすごくみんな不思議に思うのではないかと思い、弱陽性の標記の議論をお願いしました。今回修正した脚注を読めば弱い陽性であることが分かるようになったので、あえて「弱」と入れることにこだわりはありません。

以上です。

○小野座長

過去の評価書は弱陽性は使っているのですか。

○横山課長補佐

弱陽性、弱い陽性とありまして、やはりたまに弱陽性と言ってしまうと、定義は何だとおっしゃる先生もいらっしやいまして、できることなら2倍を若干超えるというようなことも付け加えた上で、弱陽性というのは多分海外評価書で“weak positive”と記載されているものをそのまま訳しているものですので、海外評価書の文言はお許しいただくとして、判断基準で、今、先生方に2倍をちょっと超える程度とデータをみて御判断いただいたも

のについては、それを添えておくというような形でいかがですか。

○小野座長

ということよろしいですか。

御同意いただきましたので、そのような整理でお願いいたします。

ということで、表については今、御同意いただいたかと思えます。

事務局、どうぞ。

○糸井専門官

一つ、脚注で残すとおっしゃっていただいた*in vivo*の小核試験②で、結果のところfとgとhの脚注を太田専門委員に記載いただいている、今、小核試験②は骨髄細胞の試験でございますが、そこに肝細胞と前胃粘膜細胞と、f、g、hなので、hのもう一つ、この3つの試験を1つにまとめるというのは、過去の評価書ではあまりない記載となりますが、その形でよろしかったでしょうか。セルとしてはほかの肝細胞とか前胃粘膜細胞のものを残した上で、そこに何か脚注を書くという考えもあるのですが、再度確認させてください。

○小野座長

太田先生、お願いします。

○太田専門委員

太田です。

例えば、同じことは脚注のdでも言えるのです。試験では通常ラットS9を用いるのですが、この論文の中にはハムスターS9とかマウスS9を使ったのも含まれています。それを別々のカラムで記載せずに脚注dで一括説明しています。そういうことで、小核試験も同じ論文引用なので、骨髄では陰性であったけれども、こういう方法を用いたら陽性であったというのを脚注で作るのは特に問題ないのではないかな、違和感はないのではないかなと思っておりますが、いかがでしょうか。

以上です。

○小野座長

事務局、どうぞ。

○糸井専門官

事務局です。

そうしましたら、今、脚注でf、g、hといただいておりますが、1つの文章にまとめて、fとしてこの3つの内容を書いて小核試験②につけておくことでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○小野座長

確かに1つの文章で、分ける必要はないですね。では、そのようをお願いいたします。

表はこれでよろしいですか。追加で何かコメント等はございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

本文のほうについて、本日配布された机上配布資料6に、太田先生より修正案というか

文章の案をいただいておりますが、こちらについては、安井先生、いかがですか。

○安井専門委員

安井です。

拝読させていただいて、いかにも専門家が書いたことが分かる文章で、事務局側が書いてくださった文章というのはもうちょっと端的な書き方と思います。今回、非常に細かく書かれていますので、今後審議する剂でも、同様に細かな記載が要求されるのではないかと思います。

以上です。

○小野座長

もう少し簡素化と言ったら変ですけれども、少し記載を削除してもいいということですか。

○安井専門委員

いえ、そういうことでもなくて、私は太田先生の修文案に同意します。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

太田先生は、太田先生が書いてくださったので、特に追加のコメントはないと思うのですけれども。

○太田専門委員

太田です。ちょっと追加いたします。

基本は評価書に沿った書き方だとは思っているのです。今回は試験数が非常にたくさんありますので最初に試験系をなるべく簡素化して書いて、DNA損傷を指標にした試験の *in vitro*、*in vivo*、遺伝子突然変異を指標にした試験の *in vitro*、*in vivo*、染色体異常を指標にした試験の *in vitro*、*in vivo* という形で結果を列記しました。特に *in vitro* 試験での陽性報告が多いので *in vivo* 試験の結果と合わせた総合評価の根拠が読み取れるように説明を加えたので、文章量はこれくらいになってしまいます。

追加なのですけれども、先ほど安井先生は、表11の28ページですけれども、*in vitro* のDNA鎖切断試験を残したほうが良いという御意見でしたので、このところをまた追加しなくてはいけないなと思っております。この試験方法とその結果を追記してまとめることになるかと思えます。

以上です。

○小野座長

分かりました。

では、そちらをどの辺に追加するのですか。あとで事務局と相談して追記していただくという形でよろしいでしょうか。お願いします。

事務局もよろしいですか。

○糸井専門官

事務局です。

DNA鎖切断試験について、表に残すということから本文に追記するということによろしいですか。

○小野座長

そういうことだと思います。恐らく太田先生のほうで追記した案を作成いただけるのではないかと思いますので、それを事務局に送っていただいてという流れで、あとは安井先生と共有していただいてという形で、結論については変わらないと思いますので、そういう形で最終化を進めていただければと思います。

では、遺伝毒性の部分はこれで、ほかに追加で何かコメント等はございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

たくさん試験があつて、色々論文の試験もだったりするので、陽性だったりというのはありますが、最終的には。

事務局、何でしょうか。

○糸井専門官

ここで、この評価書のまとめ方につきまして、机上配布資料5という形で申請資料と海外の文献情報を混ぜたものを用意させていただいたのですが、今回遺伝毒性は陽性のものとかがあつて、申請資料と合わせたほうが総合的な評価として書きやすいというのは確かにあるのですが、報告書として出されているものと海外の評価機関の情報をまとめたものというものは分けるという考え方もありますので、どちらのまとめ方がいいかという御議論をお願いしたいです。

○小野座長

分かりました。

ということで、今、最初の資料1というものについては、お気づきだとは思いますが、申請資料として出された情報がまず書いてあつて、11ページから国際機関等における評価の概要ということで申請資料に出されたもの以外の情報を記載しているというような作りになっていますが、遺伝毒性については申請資料として出されたものだったり、海外の評価機関で記載されているものだったり、論文ベースのものだったりという色々なタイプのもの全てを総合評価するような形で最終的な結論というまとめ方になったので、分けていないほうが分かりやすいということで、机上配布資料5のほうは全体的に申請で出されたものと海外の評価機関のものを項目を分けずに記載しているというような感じで作っていますが、こちらはどちらがよろしいでしょうかというのが今の事務局からの説明ですが、恐らく、例えば生殖毒性の部分なんて申請資料で全くないですから、どちらにしる海外の評価資料しかないのですけれども、反復投与もたしかそうですね。申請では何も出されていないので、海外の評価の分しかないのかなという気はするのですけれども、これについて、先生方、何かコメント等あればお願いしたいです。

太田先生、お願いします。

○太田専門委員

太田です。

最初の資料1の別々に分けたほうでいきますと、遺伝毒性試験のほとんどは国際機関での評価書の翻訳になるわけです。そうすると、どうしてもJECFAでの結論みたいな部分を引用する。そうすると、さっき言った、小核試験には閾値があると書いてあるのですね。JECFAの文章を私が変更するわけにはいきませんので、閾値のことを書かざるを得ないのですが、結果として違和感の残る評価書になるなと思ったのです。

資料5のように遺伝毒性試験を一箇所にまとめると、翻訳ではなく総合評価という形をとれますので、閾値のところは全然触れずにいけるのです。そこが一つのポイントかなと思っております。

○小野座長

ありがとうございます。

ということもあるということで、毒性関係の先生方はいかがですか。

佐藤先生、いかがですか。

○佐藤座長代理

佐藤です。

ほとんどが海外のデータの評価書を引用している形になるので、分けても分けなくてもあまり大きく変わらないというのが私の印象で、どちらでもよいのかなと思っていました。すけれども、今、太田先生がおっしゃったように都合よくまとめられるというか、こちらの意思も混ぜてまとめられるという形のほうがいいのではないかなと今思いました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

納屋先生、何かコメントはございますか。

○納屋専門委員

納屋です。

太田先生の御意見に私はとても同意いたしまして、分かりやすいほうがいいです。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

代謝とかの部分も基本的に海外の評価書の資料しかないのですけれども、楠原先生、何かコメント等はございますでしょうか。

○楠原専門委員

私のほうからは特にありません。

○小野座長

引用がJECFAだったりと書いてあるので、どちらのものかは分かると思いますので、もし反対する先生がいないようであれば、机上配布資料5のような形でまとめてという記載ぶりの評価書にしてはと思いますが、よろしいでしょうか。御同意いただけますか。

ありがとうございます。では、記載の順番だけの話ですけれども、机上配布資料5のような形で最終版はまとめていただくということをお願いしたいと思います。

それでは、今の資料1のほうで説明は続けていきたいと思うのですけれども、32ページ以降ですか。海外の評価の部分と食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

○糸井専門官

試験で1つ細胞形質転換試験が漏れておりましたが、31ページの一番下からありまして、こちらは形質転換が認められなかったというような結果でまとめております。

32ページの(2) JECFAにおける評価でございます。シンナムアルデヒドはシンナムアルコール、ケイ皮酸等、化学構造が関連する55物質から構成される香料グループとして2001年に評価されております。

JECFAの香料の評価方法がございまして、構造クラスIというものに分類されました。米国及び欧州でのシンナムアルデヒドの摂取量が構造クラスIの摂取許容量を超えると推計されたことから、この評価書の中でも[4.(1)③a.]で書いておりますラットを用いた13週間亜急性毒性試験で無作用量620 mg/kg体重/日との比較が行われ、十分なばく露マージンがあることが確認されました。そのことから、この摂取量では安全性の懸念はないと評価されております。

また、JECFAは2017年に評価を更新していきまして、追加の試験成績に基づく評価が行われました。亜急性毒性試験、遺伝毒性試験等が追加され、[4.(1)③b.]14週間の亜急性毒性試験で得られた無毒性量275 mg/kg体重/日と比較し、十分なばく露マージンが確認され、2001年の結論が支持されるという内容でございました。

(3) EFSAにおける評価ですが、EUにおきましては農薬として登録はされておられません。食品添加物(香料)としてシンナムアルデヒドを含むグループについて評価されまして、シンナムアルデヒドは生体において問題となる遺伝毒性及び発がん性は認められないと評価されました。また、飼料添加物の香料としても使われておまして、評価され、飼料添加物として使用される濃度において安全上の懸念は生じないと評価されております。EFSAは2009年の評価内容になります。

(4) アメリカでございまして、シンナムアルデヒドは、FDAによりGRAS物質に分類されております。殺菌剤、殺虫剤等の農薬及び食品添加物としての使用が認められております。

農薬の評価においては、毒性が低いことや食品添加物としての食経験が長いことを理由として、農薬として使用される限りにおいては人の健康に影響を及ぼす可能性はないと評価されております。

毒性が低いことについては、12番の脚注をつけておまして、EPAのほうでは主に急

性毒性試験結果に基づいて判断されておりました、EPAの評価書には、亜急性毒性試験や変異原性試験、発生毒性試験等については、生物由来の農薬ということから試験成績の提出が免除されておりました、評価書には書かれていないという情報でございます。

アメリカでは、使用基準に基づき、農薬として使用される場合において食品中の残留基準値の設定は免除されており、食品を介した農薬シンナムアルデヒドのばく露は想定されないと評価されておりました。

こちらが2010年の評価になりまして、2021年にも評価書は出ておりますが、継続されております。

最後に、食品健康影響評価まで御説明させていただきます。34ページです。

4行目、各種毒性試験の結果から、シンナムアルデヒド投与による影響は、亜急性毒性試験において高用量で体重の増加抑制、胃の前胃上皮過形成等に認められました。発がん性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

繁殖能については納屋専門委員に修文いただいております、「繁殖能に対する影響はなく、発生毒性に対する懸念は少ないと考えられた」という海外評価書からの転記にしてはどうかということでございます。

次に、JECFA及びEFSA及びEPAの評価情報を書いておりますが、この点、小野専門委員から、ボックス内の②JECFA、EFSAは食品香料若しくは飼料添加物としての評価、農薬としての評価をしているのはEPAとFDAですので、別記載にしたほうが良いと思っておりますといただいております、JECFA及びEFSAにおいては「食品添加物（香料）又は飼料添加物（香料）としての使用について安全性の懸念はないと評価された。」EPAにおいては、「農薬としての使用について、人の健康に影響を及ぼす可能性はないと評価された。それぞれ、ADI及びARfDは設定されなかった。」としております。

飛ばしますが、小野専門委員からのコメントで、①二重下線部、最小の無毒性量の記載は必要ないでしょうかといただいております。5行目のところでございます。

本件は高用量で所見が認められたということで、JECFA等でNOAELは記載されておりますが、従前の対象外物質につきましてはADI等を決めるものではないということからNOAELとは書いていないことから、たたき台ではこのように記載しております。

14行目から、シンナムアルデヒドは、我が国でも食品添加物（香料）として長年使用されてきた実績から、十分な食経験がある。また、シンナムアルデヒドが農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているシンナムアルデヒドの量を増加させる可能性は低いと考えられるとまとめています。

14行目、小野専門委員から入れてはどうでしょうかということで、二重下線部のところをいただいております。

19行目から、シンナムアルデヒドは、農薬として想定し得る使用方法に基づき、通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないこと

が明らかであると考えられると評価をまとめております。

以上でございます。

○小野座長

説明ありがとうございました。

まず初めに、31～32ページのところで、先生方から特にコメント等はいただけていないのですが、32ページのJECFAのものは(2)となっているのですけれども、(1)はあるのですか。

○糸井専門官

(1)につきましては、今まで話してきた全てが(1)でございます、安全性に係る知見の概要が。

○小野座長

そこが括弧が違うのですか。

○糸井専門官

資料1はこういう形になっていますが、机上配布資料ではJECFAが(1)です。

○小野座長

了解です。机上配布資料5の形になるので、いいです。

ほかに先生方から何かコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

食品健康影響評価の部分ですが、繁殖能の部分の記載について納屋先生から御修文というコメントをいただいたようですが、納屋先生、説明をいただけると。

○納屋専門委員

納屋です。

最初に私どものところに届いたときに、2世代繁殖試験が参考資料になっていて、その理由として詳細不明ということで、そういうことであれば評価資料にならない、困ったねというところなのです。しかも、そこがNTPしか評価していなくて、ほかのリスク評価機関が全然引用していなかったのが非常に困っているのです。これはさっきからずっと引っかかっているところです。

それで、逃げとして、私が書いたのは、海外のリスク評価機関などとして、事務局もこういうふうな言葉を使っていたらいいなと思ったので、等の評価資料の中に生殖発生毒性試験に関する記述があって、その中では繁殖能に対する影響はないと紹介しているのです。そのつもりなのです。発生毒性に関する懸念は少ないというところは、我々の第四部会の判断。ここが混在したような書き方をしているので、もうちょっと整理したほうがいいのかなと思っていますけれども、そういった意味合いでここにコメントさせていただいております。

以上です。

○小野座長

分かりました。

さっき事務局から何かメールで原著の送付というのが来たのは。

○横山課長補佐

マウスの発生毒性のcの原著になります。

2世代繁殖試験のほうの原著はどうも79年くらいの古いものでして、現状では手に入っておりません。

○小野座長

もしもその原著が確認できて、発生毒性も懸念がないと結論できそうであれば、またここは懸念はないという形に変えることも可能というか、そういう可能性はあるのですか。納屋先生。今は少ないとなっていますが。

○納屋専門委員

納屋です。

発生毒性のほうは、マウスのcがあろうとなかろうと、マウスのdで問題ありませんので、発生毒性に関しては懸念がないと我々は判断できると思います。

○小野座長

分かりました。

○納屋専門委員

だから、こちらは問題ないのですが、今おっしゃったように、2世代繁殖試験については二次文献しかなくて、しかも、それも古くてとても入手できそうもないというお返事でしたので、だから、ここは荒技を使うしかないなということです。

○小野座長

今の文章だと発生毒性の懸念は少ないと書いてあるのですけれども、発生毒性の懸念はないでいいのですか。

○納屋専門委員

ないで構いません。ただし、繁殖能のところの書き方が微妙なので。

○小野座長

だから、繁殖能はないと言い切れないということですね。

○納屋専門委員

繁殖能は、NTP以外が評価していれば繁殖能に対する影響はないとこれも言い切っているのです。でも、NTPしか言ってきていないので、困ったよねと言っているのです。だから、そこをぼやかすために、海外のリスク評価機関等の評価では繁殖能に対する影響はないと言って、我々はこれを適切であると判断したという言い方しかできないのかなと思います。いかがでしょうか。

○小野座長

でも、食品健康影響評価は通常そういった書きぶりにしてなかったような気がするのですが、もしかしたら生殖発生項目の後ろに生殖発生毒性のまとめみたいなものを作って、そこに今、納屋先生が言ったような海外のリスク評価機関の云々という形で。

ありがとうございます。同意いただきましたので、そういう立てつけという形で事務局で検討いただけますか。

○横山課長補佐

34ページの食品健康影響評価の「また」以降、繁殖能に関して、繁殖試験のパートのところにコメントをつけておくということでもいいですか。

○小野座長

よろしいかと思えます。位置は考えてください。

○横山課長補佐

詳細は不明だけれども、繁殖能に対する懸念の指摘はなかったとか、そんな感じですか。

○小野座長

いいのではないですか。ちょっと検討いただいて、それはまた生殖発生の先生方に確認いただくような流れでお願いいたします。

○横山課長補佐

承知しました。

○小野座長

その先、元の事務局案はJECFA、EFSA、EPAで農薬、食品添加物、飼料添加物と全部羅列されていたのですが、やはり食品添加物の評価と農薬の評価は違いますし、JECFAとEFSAで評価している食品添加物、飼料添加物としての評価で、EPAで評価しているのは農薬としての評価ということなので、やはりここは分けたほうが良いということで提案させていただいて、分けていただいたので、今の文章でよろしいかと思えます。

先生方もよろしいですか。ありがとうございます。

その次の部分も、細かいですが、「シンナムアルデヒドは食品添加物として長年使用されてきた」の頭に「我が国でも」とあったほうが、日本でも使っていたのですよということを示しておいたほうがよろしいかなということで書かせていただきました。

あと、食品添加物と言っても非常に色々なものがありまして、ここではシンナムアルデヒドは香料ですので、香料と記載してあったほうがよろしいかな。例えば食品添加物でも加工助剤みたいなものに関しては非常に有毒で、食品中に残留しないことを条件に認めるようなものはありますので、それと同じになってしまうとちょっと違うと思いますので、一応香料と書かせていただきました。

ほかの先生方からは、この部分は特には追加でコメント等いただいていないのですが、先生方、よろしいですか。食品健康影響評価の部分若しくは全体を通して、何か追加でコメント等ございましたらお願いします。

大丈夫ですか。

○糸井専門官

2点確認させてください。

JECFAの評価について、32ページの16行目、私、③のaで得られた無作用量620と読

んだのですけれども、今日、納屋専門委員に御指摘いただいたように無毒性量とします。

もう一点、遺伝毒性のところに戻るのですが、遺伝毒性の表中の一番右の列、参照という列については、調査会の資料としまして文献名を残させていただいて、もし今後新たな毒性が得られて、第2版を作成するときになれば、それを基に評価できるようにしたいと思いますが、食品安全委員会に報告させていただくときにはこの参照のところは削除する形でよろしかったでしょうか。お願いいたします。

○小野座長

太田先生、いかがですか。

○太田専門委員

太田です。

今後再度審議する際や、他の調査会で遺伝毒性の専門の方が見られたときに、引用があれば論文タイトルを見ることで内容の判断がしやすいのです。特に復帰突然変異試験は17本もあって、単に菌株と処理濃度と結果しか記載がないと、論文の質というか試験の重み・信頼度の判断が分からないと思うのです。私としては参照のところに論文があったほうがいいのではないかと思います。それは事務局で御判断してください。

以上です。

○糸井専門官

そうしましたら、原著を御確認いただいたものについては参照に加えさせていただいて、参照の番号をつながるような形で記載させていただこうかと思いますが、よろしいでしょうか。

○太田専門委員

非常に大変だと思いますけれども、できたらそうお願いいたします。

以上です。

○小野座長

では、そこも調整をお願いいたします。

少なくとも本間先生の論文は海外の評価書にないから、入れますよね。なるべく分かりやすい形にさせていただければと思います。

ほかはよろしいですか。

事務局もよろしいですか。

○糸井専門官

はい。

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、本日の審議を踏まえ、シンナムアルデヒドにつきましては、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれがないことが明らかであると考えられるということ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)

○小野座長

御同意いただきました。

評価書に関しては、若干変更というか修正が必要な部分が今回の御議論で色々ありましたので、修正をしていただいた上で一度先生方に共有いただいて、最終化する形でよろしいかと思いますが、今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

そうしましたら、評価書案は修正いたしまして、またメールでお送りさせていただきますので、御確認のほど、お願いいたします。

御確認いただきました後、本剤については飼料添加物としての用途もございまして、肥料・飼料等専門調査会で審議の上、食品安全委員会に報告させていただくということになります。もし肥料・飼料等専門調査会で何らかの議論があるようでしたら、また座長に御相談させていただければと思います。

○小野座長

了解です。

と言って、結論に行ってしまったのですが、ちょっと戻って、34ページの食品健康影響評価のところ、私が最小の無毒性量の記載は必要ないですかというコメントを出しているのですが、従前、このような剤の場合は記載していないということでしたので、これだけ書いてしまうと変な感じになってしまいますので、従前どおり記載なしということでもよろしいかと思いますが、追加で、先ほど飛ばしてしまいました。

そのほか、先生方、若しくは事務局から何かございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、この議題についてはこれで終わりにしたいと思います。

その他の議題に移りたいと思いますが、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程についてお知らせいたします。本調査会につきまして、次回は11月24日木曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○小野座長

ということですので、先生方、お時間の確保のほど、よろしくお願いいたします。

以上でよろしいでしょうか。

ほかに事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

特にございません。

○小野座長

それでは、本日の会議につきましては、これをもって終了とさせていただきたいと思  
います。どうもありがとうございました。

以上