

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第158回議事録

1. 日時 令和3年2月5日（金）11:20～12:29

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを使用）

3. 議事

（1）対象外物質（安息香酸）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）

新井専門委員、井手専門委員、今井専門委員、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員、小林専門委員、佐々木専門委員、代田専門委員、下位専門委員、中山専門委員、宮島専門委員、森田専門委員、山田専門委員、山口専門委員、山中専門委員

（専門参考人）

唐木専門参考人、吉田専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員、吉田（緑）委員

（事務局）

鋤柄事務局次長、石岡評価第二課長、矢野課長補佐、永田評価専門官、橋爪技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和3年2月5日現在）

資料2 （案）対象外物質評価書 安息香酸

6. 議事内容

○今井座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第158回「肥料・飼料等専門調査会」と開催いたします。

今回の調査会は、先ほどの第157回と同様、コロナウイルス感染症拡大予防の観点から、ウェブ会議の形式で開催させていただきます。

本日は、荒川専門委員が御欠席で、16名の専門委員が御出席でございます。

また、専門参考人として、唐木専門参考人、吉田専門参考人に御出席いただいています。どうぞよろしくお願ひいたします。

それでは、議題に入ります前に、事務局から議事、資料の確認と、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、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。

○永田評価専門官 承知しました。

ただいま、座長から御説明のあったとおり、158回の調査会についてもウェブ会議の形式で行います。よろしくお願ひします。

それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は、「対象外物質（安息香酸）の食品健康影響評価について」と「その他」の2題でございます。

資料については、本日の議事次第、委員名簿、座席表、議事次第に記載した資料1、2でございます。

また、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たところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）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。

○今井座長 ありがとうございます。

提出いただきました確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、対象外物質（安息香酸）の審議に入ります。今回は2回目の審議となります。

前回、全体的な内容を確認いただきました。今回は、その後のメールでのやり取り等も踏まえ、論点を整理、確認してまいりたいと思います。

事務局は資料の説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、資料2を御準備ください。まず、残留試験まで御説明させていただければと考えております。

まず、表紙でございます。真ん中に記載上の注意を記載しております。黄色のマーカー部分が審議時の補足説明で、評価書完成時には削除するもので、こちらの部分の文章については詳細に詰める必要は特になくと考えております。赤字は、主に事務局で修正したものです。修正が多い場合や修辭的なものは今回、反映してしまっている部分もあります。青字は、専門委員から修正コメントになっております。

なお、全体的に山中先生から御指摘いただきまして、単位の修正を行っておるところでございます。そちらは先生のお名前は書いていないところでございます。

では、内容でございます。経緯等、省略させていただきます。

6ページ、御覧いただけますでしょうか。

こちら、使用目的になっております。こちらのボックスでございます。前回も同じ内容を書いていたのですが、森田専門委員から海外の使用目的について整理をとということな

ので、7ページ、こちらは提出されている資料に基づき、文章をその前の使用状況のところに変えたというところがございます。豚での目的というところを整理したところがございます。こちらは、文章はこのままでいいのかなと考えております。

続いて、体内動態の話でございます。

安息香酸なのですが、前回御説明したとおり、体内動態が評価のキーとなるところがございます。

9ページの表1を御覧いただけますでしょうか。これが、動物種別の安息香酸を経口投与された後の代謝産物の一覧となります。ヒトとかほかいろいろ動物があるのですが、多くの動物で代謝産物は馬尿酸がメインになるところが分かると思います。

10ページ右側、19行目からグリシンと安息香酸をヒトへの同時投与の結果になっているところがございます。30行目を見ていただければ、ヒトではグリシンの利用能が馬尿酸の生成に律速になることが示唆されたと、グリシンと馬尿酸と安息香酸の関係はヒトにおいても確認されているところがございます。

このように、実際にヒトでの動態に関する知見もある、また、食経験が長いというところで、全く新規の医薬品でもないということについては、評価においてしっかり考慮に入れる必要があるのかなと思われまます。

その下、(4)で体内動態に関する知見をまとめています。こちらは全体的に文章も整理してしましまして赤のところが残っていないのですが、より適切な記載とするために修正しているところがございます。

修正内容ですが、ページが前後しますが、安息香酸の評価では、塩、例えばナトリウム塩である安息香酸ナトリウムとかも、結局は胃で解離しますし、今回の評価対象の単体の安息香酸も胃でイオン型の安息香酸となり体内に吸収されるというところで、単体でも塩でも体内への吸収は同じなので共通して評価に利用できるというところがございます。

11ページに行っていただいて、グリシン抱合の話でして、下の図1が代謝の全体の流れの模式図でございます。

安息香酸はグリシンを使って代謝されるのですが、御承知のとおりグリシンは非必須アミノ酸ということで、体内で合成されるものです。

一方で、一気に大量に安息香酸が投与されると、グリシンが枯渇しやすく、混餌投与とかゆっくり入るというよりも、低い濃度で毒性が出る可能性があるというところなんです。こちらが毒性評価のキーポイントになるというものでございます。

というところで、この代謝が重要だというところで、ここでまとめという形で整理しているところがございます。

続いて、12ページ「残留試験」については、こちらに記載されているとおり、想定される用量で投与した場合、代謝産物を含めて全て親化合物と考えた場合であっても、極めて微量な残留でございます。

まず、ここまで御確認をお願いします。

○今井座長 御説明ありがとうございます。

ただいま、12ページの残留試験のところまで御説明をいただきまして、ポイントとしては10ページの36行目、「体内動態に関する知見のまとめ」ということで、グリシン抱合あるいは馬尿酸などというところを、知見以外の取りまとめとして、さらにこの文章を全体的に見直したということ御説明をいただいたところですが、全般的に先生方からコメント、御意見はございますか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、引き続き事務局からは説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 続いて、遺伝毒性について御説明します。

12ページから遺伝毒性になるのですが、15ページのボックスのところを御覧いただけますでしょうか。

前回の調査会時点の森田先生のコメントを踏まえたというところまでございまして、森田先生から、12ページから13ページの表のところ、ヒトリンパ球を用いるという試験が幾つかあって、それらが陽性になっているものがあるというところなのですが、こちら原著を見つつ、適切な試験ではないというところ、原著を引用した上で参考資料としたところがございます。

それに加えて、なぜ適切でないかというところをしっかりと記載しておくべきではないかというところを考えまして、今回14ページの表の下にc、d、eというところで表の脚注を充実させたところがございます。

また、表自体も適切でないところが、例えばカリウム塩とナトリウム塩の違いというところが陰性と陽性とつじつまが合わない結果から妥当性を欠くという見解になっていますが、そのためにカリウム塩に関してのデータも追加するといった整理にしたところがございます。

他にもより適切なものへということ全面的に表を改めまして、さらに追加の脚注については森田先生から修正コメントをいただいて、青字で修正したところです。

結論は従前と変わらないのですが、遺伝毒性については以上でございます。御確認をお願いいたします。

○今井座長 遺伝毒性について御説明いただきました。

ヒトリンパ球を用いる試験について、原著は引用する。しかし、参考資料扱いとする。さらに、適切でない理由に関して脚注に詳しく御記載いただいたということですが、その過程で森田先生から種々コメントをいただいておりますが、追加の御発言はございますか。

○森田専門委員 森田です。

適切に修正されていると思います。

ただ、12ページの15行目、「安息香酸又は安息香酸ナトリウムの遺伝毒性試験の結果を表3に示した」となっておりますけれども、表3のタイトルが「安息香酸又は安息香酸塩」と変わったので、ここをうまく整合させてもらえればと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局、今のコメントを受けての修正、よろしいでしょうか。

○永田評価専門官 修正します。

○今井座長 そうしましたら、遺伝毒性専門の先生方から追加の御発言ございますか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、事務局から、引き続き御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 続いて、急性毒性から亜急性毒性について御説明します。

全般的に経口投与試験となっており、慢性毒性と続いてきますが、投与量がかなり多いというところがございます。

急性毒性試験、16ページの上に表4としてあるのですが、特にこちらは問題ないのかなというところで、亜急性毒性試験の(1)について御確認させていただければと思います。

ページめくっていただいて、表5にこちらの毒性について整理したところがございます。

肝臓の毒性が示唆されるということで所見が得られているのですが、例えばほかの試験、例えば20ページの表6とかも関係する同じような試験だと思うのですが、表5に戻っていただいて、こういう肝臓の所見について肝細胞の壊死などの所見も併せて、肝臓重量の増加なども見られているところです。また、血清コリンエステラーゼの増加などもどうなのかというところで、こちらの中で整理しているところがございます。

特に先生方からコメントはなかったのですが、こちらは毒性として解釈してこの表に乗せるのかというところは重要かなと思っておりまして、念のため御確認をお願いします。

一旦、こちらについて御確認いただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま、16ページの5行目(1)の10日間のマウスの試験についての御説明でした。

議論のポイントは、繰り返しになって恐縮ですがけれども、17ページの16行目から表5のところに所見がまとめられていまして、特に議論すべきは3,750 mg/kg体重/日以上で雄で認められている血清コリンエステラーゼの増加を毒性とするかというポイントになっています。

一方で、井手先生からコメントと関連するかどうかというところですがけれども、EFSAとしては肝臓に見られている所見の一部に関しては、17ページに記載の5行目のところ、「例えばペルオキシゾームの増加は一般にはヒトには外挿される有害な変化ではないと判断している」というところも踏まえて、血清コリンエステラーゼの評価は非常に難しいところだと思います。上がったたり下がったりするところのパラメーターですがけれども、この点は難しいところで恐縮ですが、指名で吉田専門参考人に最初に口火を切っていただきたいと思っておりますけれども、この所見を毒性とすべきかどうかというところはいかがでしょうか。

○吉田専門参考人 血清コリンエステラーゼの増加についてということですのでよろしいですね。

○今井座長 はい。

○吉田専門参考人 有機リン系とかだと雌雄差があるのですけれども、通常測らない項目で、かつ増加ということなので、恐らくそれほど毒性学的な意味はないのではないかと思います。

それから、 α のアゴニストかどうかという点ですけれども、これは文献が少し出ているようなので、好酸性化ということがそれを反映する所見かと思うのですが、一部の毒性試験で門脈域周囲の好酸性化ということがあったので、それがびまん性に出るので、ぴったり当てはまるのかどうかは少し難しいところかなと思いました。

あと高用量で壊死が出ているのですけれども、 α のアゴニストはあまり壊死が出ないので、他に別の毒性もありそうだという印象です。

よろしいでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

4,500 mg/kg体重/日のところで見られている種々の肝臓関連の所見に関しては、先生方も多分、全てかどうかということは別にして、総合的に判断して毒性と判断するというところでよろしいかと思うのですが、3,750 mg/kg体重/日以上血清コリンエステラーゼに関しましては、今、吉田先生からは低下ではなくて上昇であるということで、特に毒性としなくてよいのではないかという意見だと理解しましたけれども、ほかの先生方、いやいやという先生方はいらっしゃいますか。いかがでしょうか。よろしいですか。

先ほどグリシン抱合の話も含めて、肝臓にはかなり高い用量で負荷はかかっていると思うのですが、一般的に低下ということになりますと肝臓の機能低下ということも危惧されますが、吉田先生からコメントいただきましたように、増加のほうですので、これは毒性とは判断しないということで、9行目から11行目、事務局のほうで網かけの結論にしていただきましたけれども、結論としてはNOAELを3,750 mg/kg体重/日にするという形に切り替えるということでもよろしいかと、先生方の御意見をお伺いする形になりますが、よろしいでしょうか。

○吉田専門参考人 追加でよろしいですか。

○今井座長 お願いいたします。

○吉田専門参考人 その考え方なのですけれども、4,500 mg/kg体重/日で肝細胞壊死が出ていて、通常だったらALTとかASTが増加するようなところですが、その所見がなくて、それに関連するような形でコリンエステラーゼが増加している可能性もあるのですが、これだけだとやはり肝毒性というか肝臓の壊死に関連した変化とは読めないなので、やはり座長のおっしゃるような方針でよろしいかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

さらに内容を変更する点に関しましてお墨付きをいただいた形ですので、それでは9行目から11行目のところを値として変更する形で、事務局のほうで御対応をお願いいたします。

ポイントは今の点だったと思いますが、ほかにございますか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、事務局から引き続き説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 すみません。事務局なのですけれども、よろしいですか。

○今井座長 お願いします。

○永田評価専門官 どれを所見として残すかというところもあるのですが、ここの中で主な所見として、特に記載を残しておかなくてもよいようなものがあれば、御教示いただけますか。

次回に向けて御検討というところでも問題はないのですが、できれば御議論をお願いしたく、座長、よろしいでしょうか。

○今井座長 今、事務局から御説明のあったポイントで、血清コリンエステラーゼに関しましては後々の試験でもちょっと議論になりますので保留するとして、議論になるとしたら肝重量の増加ですとか血清リン脂質の増加を削除するかどうかというところかと思えますけれども、特段、現段階で先生方からこれは毒性として不要というものが取り立ててなければ、後ほども含めて御意見を引き続きお伺いするというところで進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、事務局は先に説明を続けていただけますでしょうか。

○永田評価専門官 承知しました。

続いて、(2)でございます。

参考資料としたいということで御提案させていただいて、同意だということで、井手専門委員、中山専門委員から御返事いただいているものでございます。18ページのボックスです。

次、18ページの(3)なのですが、めくっていただいてこちらのボックスで、ここが先ほど座長からもありましたコレステロールの値というところでございます。

コレステロール値がほかの試験等を見ますと、影響が試験によって異なるところでございまして、これについて毒性として考えてもよいですかということで事務局からお伺いしたところでございます。

中山先生から、動物種差によるものと考えてはどうかというところでございます。ほか、井手先生からすりガラス様細胞質を伴うというところについてコメントをいただいておりますが、こちらは本文の黄色のところ、最後に残ります表6で整理して記載しているところです。

こちらは、事務局で井手先生のコメントの内容を正確に反映できていなかったのですが、肝臓の門脈周辺領域の好酸性細胞巣という形で巣としているのですが、この巣というところが適当ではないのかなというコメントもあるのかなというところで、巣という表現では前がん病変と読み取れ、このようなものが10日間程度の試験では見られないというところで、表現の適正化というところで、追加で「巣」の文字の削除を御提案させていただければと思います。

ほか、記載整備を井手先生、中山先生からいただいておりますので、適宜対応をしております。

ます。

22ページ、(8)です。こちらがまた裏ページになってしまいますが、井手先生から雌雄を書き分ければというところなのですが、内容的に雌雄10匹ずつ、20匹中19匹死んだというところで、この用量群自体で明確に毒性があるのだというところで、どちらが雄雌9匹だったというところは不要かなというところでは。

井手先生から食品健康影響評価の部分の記載もあるので死亡原因について突き詰めてはというところなのですが、原著の入手をしておらず、特にこの試験自体がとても重要というものでもないところで、食品健康影響評価の記載について変更もしつつリーズナブルな対応ということにしたいと考えておるところでございます。

(10)も、投与量が1つしかないような試験がされたというような記載ぶりを事務局は最初していたのですが、そもそも実験系として複数の投与をイヌにしたのだろうなというところで、ただ結果が用量だけが記載されていたところなので、それが分かるように修正したところでございます。

以上が、亜急性毒性試験についてでございます。

○今井座長 ありがとうございます。

今、亜急性毒性試験について御説明をいただいて、議論のポイントになるところは2点かと思いました。

1つは、血清コレステロールの変動についてなのですが、先ほどのマウスの試験ではコレステロールの増加という形で出ていたのですが、18ページの16行目から(3)ラットの試験では、コレステロールの減少という形で出ているという点に関して、事前のコメントとして中山先生からいただいているところですが、少し御説明をいただいてもよろしいでしょうか。

○中山専門委員 中山です。

そこに書いてありますように、マウスとラットの種による違いで、片方は増加ということなのですが、やはり種差というのも当然考えていかなければいけないので、ここは毒性と捉えていいのかなと思っております。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

それぞれのマウス、ラットの試験、一定の用量から上のところで一貫して同じ変化が見られているということで、今の中山先生からの御説明で、種差による違いだという理解でよろしいかと思えます。ほかの先生も、そういう理解で、現行の評価書案の内容で進めるということでもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

あと一点、井手先生からコメントをいただいている、文章で言いますと(3)の10日間のラットの試験ですが、19ページの6行目に肝臓の所見として、「肥大肝細胞から成る門脈周囲性好酸性細胞巣」と書いてあって、20ページの表6でも同様の所見が書いてあ

るのですが、細胞巣を英語でfociと書いてあるのでこのような日本語訳になっているのが、恐らく前がん病変と見間違える可能性があるという御指摘だと思いますけれども、井手先生、そういう理解でよろしいですね。

○井手専門委員 座長の御意見のとおりです。

○今井座長 ありがとうございます。

それで、事務局から門脈周辺好酸性細胞を示したというのですけれども、ちょっと意識になり過ぎるかもしれないですが、日本語として整えるだけの話なののですけれども、「好酸性変化」で落ち着けばいいのかなと思ったりもするのですが、いかがでしょう。

ほかの先生方も含めて、少し意識になり過ぎではないかという意見ももしあればお聞かせいただければと思います。

お願いいたします。

○吉田専門参考人 吉田です。

fociは恐らく原文が間違っているのので、これをそのまま細胞巣とは翻訳しないほうがよろしくて、座長の言われるような意識が適切かと思うのです。あるいは、好酸性のところの信頼性がないということであれば、その後ろのすりガラス様細胞質を伴う肥大肝細胞とする手もあるかなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうですね。本文のところ19ページ、5行目から6行目を確認していますけれども、「すりガラス様細胞質を伴う門脈周囲性肝細胞肥大」になりますか。それでもよいかと思います。

1つの所見に関してあまりにも様々なキーワードが出過ぎている気もしますので、事務局、よろしいでしょうか。「すりガラス様細胞質を伴う門脈周囲性肝細胞肥大」という形で、表6のほうも修正していただく形でお進めいただけますでしょうか。

○永田評価専門官 承知しました。修正いたします。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、今、事務局から御説明いただいた亜急性毒性試験の部分、全般に関しまして先生方から追加の御発言はございますか。

お願いいたします。

○吉田専門参考人 吉田です

先ほど、所見を削れるものがないかというお話があったと思うのですけれども、例えば表6に雌のほうで肝臓の相対重量の増加とか腎臓の相対重量の増加が出ていまして、マウスの表5でも腎臓の相対重量の増加が出ているのですけれども、少なくともラットのほうについては体重減少があるので、その影響で相対重量が増加したという可能性もございません。ですので、もし削るとしたら相対重量の増加は省いてもいいかもしれないのですけれども、いかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまいただきましたコメントは、先ほどのマウスの表5ではなくて、表6のほうで体重減少があるので、相対重量だけの肝臓の重量変化に関しては外してもいいのではないかということなのですけれども、そうなりますと体重の影響を受けやすいと言われている腎臓もそうなるかという気がしてきますが、吉田先生からのコメントは、肝臓、腎臓セットで考えてよろしいでしょうか。

○吉田専門参考人 そのような形になると思うのです。

○永田評価専門官 吉田委員からコメントがあります。座長、よろしいですか。

○今井座長 親委員の吉田先生、コメントをお願いいたします。

○吉田（緑）委員 ありがとうございます。吉田です。

いずれにしろマウスもラットも2.5 gという非常に大量投与での話なのですが、肝肥大ガイドランスをたしかこの専門調査会でも取り決められたと思うのですが、非常に高い用量というのはあるのですけれども、肝肥大ガイドランス上は何らかの肝障害を示唆するような血液学的影響あるいは形態学的な影響があった場合は、増加した重量は一応アドバンスとするという取り決めとなっておりますという御紹介と、あとこのコレステロールがどの程度かということもございまして、それは先生方の議論で決めていただければいいのかなど。

ただ、肝肥大ガイドランス上は、肝臓の所見プラスアルファ何かあった場合はアドバンスとするというのが、今のところはそのような取り決めとなっておりますという御紹介です。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

表6を確認いただきますと、体重減少が雄雌とも2,400 mg/kg体重/日で認められていて、肝臓の重量変化は雌だけではありますけれども認められている。一方で、雄のほうではγ-GTPの増加などもあります。雌のほうではアルブミンの増加とかありますけれども、ちょっと微妙なところではあることと、体重が減少みられないその下の2090の段階で雄では相対重量の増加が既にみられていることもあわせて、一つの方向性としては、吉田専門参考人から御意見いただいたところですが、どうしても外す、外さないでNOAELに影響を与えるところでもないですし、評価書評価というところで採用しているところもありますので、現状のままというのも一つの考え方かと思えますけれども、もし吉田専門参考人がそれで特に強い御異論がなければ、そういうふうに進めたいと思いますが、いかがでしょうか。

○吉田専門参考人 どの群のどの性のほうを削るかちょっと難しく、ついでに申しますと、血清アルブミンの増加も、ひよっとしたら少し水の摂取量が悪くて、相対的に脱水のような状態になって上がっているだけかもしれないのですけれども、そこも類推でしかありませんし、それから雄の相対重量の増加は2,090 mg/kg体重/日から出ているのですが、2,400 mg/kg体重/日はもちろん様々な変化があつて、2,090 mg/kg体重/日の相対重量はあまり意味がない増加のような気がします。

どこまで削るかというのはなかなか難しいので、それでは残す方向でよろしいかと思ひ

ます。

○今井座長 ありがとうございます。

御指摘いただいたように、一つ一つ見始めるとなかなか判断が難しいというところもあり、この事務局案のまま進めさせていただくことで御了解いただければと思います。

そうしましたら、亜急性毒性のところ特に追加の御発言がなければ、事務局のほうから次の慢性毒性、発がん性の御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 続いて、慢性毒性及び発がん性試験に進みます。24ページをお願いします。

まず（１）、マウスの試験でございます。

下のボックスにあるとおり、試験内容に制限があったとして、リスク評価に用いるには不十分とEFSAは述べているところでございます。

参考資料とすることについてどうかということで、ページをめくっていただいた上、中山先生から御了解というところでございます。井手先生から検査の部分を明確にしてはというところなのですが、EFSA自体ももともと明確でないとしているので、これ以上は難しいと思いました。

続いて（２）なのですが、こちら参考資料として問題ないかというところで、中山専門委員と井手専門委員から了解というコメントをいただいているところでございます。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ポイントは参考資料としてよいかどうかというところで、お二人の先生から御同意いただいていますけれども、ここも恐らく御異論ないと思いますが、よろしいですか。

山口先生も御了解いただけますでしょうか。

○山口専門委員 私も、両試験とも全身の諸臓器を検索していないとか、ガイドライン非準拠でありますとか、いろんな理由がありますけれども、皆さんの御意見と同じで参考資料にすることに了解です。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、特に追加の御発言がないようでしたら、事務局は次にお進みいただければと思います。よろしくをお願いいたします。

○永田評価専門官 続いて26ページ、7. 生殖発生毒性試験でございます。

（１）がEFSA、JECFAの食品添加物の評価で、PODを基にADIを設定したという基になっている試験でございます。

こちらは前回御説明いたしましたが、ドイツ語の古い文献で今回事前に送付しましたが、事務局で対訳を作成して内容の確認を事前に行っていただいております。

特に、後ほどまた御説明しますが、こちらは混餌投与の試験ということになっておりまして、JECFAやEFSAの判断に異議はないと思われるところでございます。

なお、大きな話でもないのですが、ラットの色については、原著確認下結果、記載が見

当たらないので削除させていただきました。

ほか、生殖発生毒性のところなのですが、代田先生から記載整備をいろいろいただいております。そちらが青字のところですが、全般的に以下修正をしているというところがございます。本当に緻密に見ていただきましてありがとうございます。修正しました。

試験の内容なのですが、29ページの(4)を御覧いただけますでしょうか。こちらは特にいっぱい青地になっているというところで申し訳ございませんが、原著が日本語の国衛研の年報でございまして、最初、事務局案が英訳されたものを更に日本語訳にしたところがございます。今回、代田先生からは、日本語の原著を踏まえて御整備いただいたのかなというところで理解しております。

続いて、32ページの(6)の試験を見ていただけますでしょうか。

こちらが今回のポイントになるのかと思われまます。(1)の混餌投与でのNOAEL500 mg/kg体重/日だったというところと、今回のこちらの(6)のところと。この試験なのですが、安息香酸を胃内投与しているというところとございまして、32ページの20行目を見ていただければと思いますが、LOAELが450 mg/kg体重/日で、NOAELが先ほどの(1)の500 mg/kg体重/日より低いのです。かつNOAEL、この試験自体が160 mg/kg体重/日になっているというところとございます。

ということで、通常ではこちらが安息香酸自体の全体的などちらを採用するのだというところだと、こっちになるところなのですが、前回調査会での御確認をいただいたとおり、また先ほども申しましたとおり、グリシンが非必須アミノ酸ですが、胎児の成長時には必須となり得るということと、急激な投与では急激にグリシンが枯渇する場合があるということで、EFSAでは食品におけるNOAELを出す試験ということでは混餌投与が適当だろうということで、PODとして採用していないというものでございます。前回、この試験の中に、その話を引用して書いていたというところとです。

この試験自体、EFSAの評価書では非公表資料とされていましたが、アメリカの商務省のライブラリーを探しましたら原著を発見しましたので、入手をして中身を確認させていただいたところとございます。

本試験についてなのですが、安息香酸の毒性でのグリシンの役割を理解する上で重要というところで、かつ、強制経口というところで、採用するかというところなのですが、もちろん試験自体、生殖発生毒性は強制経口試験を採用するというところが原則だろうと代田先生からも教えていただいたところなのですが、そういう意味で、この試験自体は参考資料ではなくという話に前回なつたと記憶しております。

では、そちらをこの安息香酸自体のPODとするかという観点ではどうかというところで、試験自体は参考資料とせず、最後に総合的に論じたほうがということで、今回後ろに理由の説明を移動したところとございます。

参考資料にはしないという整理で対応しているところなのですが、コメントがあればぜひよろしく申し上げます。

ほか修正コメントがあるのですが、重要な部分は以上かと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま、事務局から生殖発生毒性について御説明いただいたところです。まず、ポイントになるのは26ページの（1）についてですけれども、こちらは事前のコメントですとか議論もなされている内容に沿っての修正を加えられていますので、特に追加の御発言がなければ先に進んでまいりたいと思えますが、よろしいでしょうか。

引き続き、27、28ページ目のところでも、代田先生のほうから細かく確認、修正いただいていた内容が反映されていると思えますけれども、代田先生、この修正の方向性で大丈夫でしょうか。

○代田専門委員 はい。大丈夫です。

ありがとうございます。

○今井座長 どうもありがとうございます。

引き続きの29ページの（3）につきましては、日本語を英語にして日本語にしたらおかしくなっていたというところで、日本語を基にして修文いただいたというところですので、こちら修正の内容を既に御確認いただいているとすれば、先に進めてまいりたいと思えます。

生殖発生毒性試験としては、最後のポイントになったかと思えますけれども、32ページの（6）につきましては、強制経口投与により、さきの混餌投与の試験に比べて低い用量で毒性が確認されている点について事務局から御説明がありました。繰り返しになりますので特に申し上げませんが、事務局の御説明で大きな問題もないと思えますし、先生から特段のコメント、御意見もないようでしたら進めてまいりたいと思えます。

代田先生、お願いいたします。

○代田専門委員 事務局の説明はよく分かりました。ありがとうございます。

ただ、最後にPODとして採用しないという議論については、最後の食品健康影響評価のところにも記載がされていますので、総合的な評価としてはそちらのほうの方がよろしいのではないかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

今の御意見は、33ページの23行目から3行から5行にわたっての追加された文章になりますけれども、事務局からここに入れられた御説明をお願いしてよろしいですか。

○永田評価専門官 こちらの意図は、ほかの試験でもそうなのですが、EFSAがどう考えたかとかJECFAがどう考えたかという後に、ここでは28行目から食安委の意見を記載し、海外評価書での結論と調査会の結論とを分けて記載しております。23行目はあくまでもなお書きということで、16行目からのEFSAの見解としてEFSAはこういう理由でNOAELを判断し、なお書きとしてEFSAはこういう理由でPODとはしなかったということをそのまま補足的に彼らも述べているので記載したというものでございます。

つまり、当調査会の見解は、28行目からこの試験自体は160 mg/kg体重/日と判断したと

いう形でまとめて、PODとするかしないかというところの我々の考え方は、あくまでも後ろの食品健康影響評価に持っていったと整理させていただいたのですが、記載ぶりについても御検討いただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの事務局からの御説明では、あくまでも（6）の試験の中の取りまとめをしているという御説明だったと思いますけれども、代田先生も含めまして事務局案もありかなと思うわけですが、いかがでしょうか。

代田先生、必ずしも御指摘いただきました重複にはなっていないという理解もできないこともないかと思えますので、残すという案も一案かと思えますけれども、いかがでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、今の点は御同意いただいたということで、生殖発生毒性試験関係、そのほかのポイントはいかがでしょうか。

小林先生、よろしいでしょうか。大丈夫でしょうか。

小林先生、お願いします。

○小林専門委員 内容に関しましては、今お話しされたところでいいと思います。

細かいところなのですが、29ページの5行目のところで、混餌投与0、1,000となっていますが、ここを10,000にさせていただいたほうがいいかなと思いました。

細かいところです。

○今井座長 ありがとうございます。

大変重要なポイントかと思えます。事務局のほうで修正をお願いいたします。

○永田評価専門官 失礼しました。

修正させていただきます。ありがとうございます。

○今井座長 そのほか、追加の御発言がないようでしたら、先に進めてまいりたいと思います。

そうしましたら、事務局から引き続きの御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 続いて、「その他の試験」以降を御説明します。37ページを御覧ください。

8で、行動評価試験とか豚の消化管内細菌への影響というところなのですが、こちらは特に問題もないのかなというところでございます。コメント等もいただいておりません。

9でございます。「ヒトにおける知見」でございますして、前回もちょっと御説明したかと思うのですが、多くの試験を行われておりまして、38ページ以降、39ページ、40ページ、41ページと黄色の削除予定のところでございますが、多くの試験が行われていて、これをまとめたのが9ポツの下からの黄色になっていないところ、38ページの11行目までで、まとめたものでございます。

何分、安息香酸はヒトの医薬品や食品添加物で使用されているというところで、安全性

確認を目的としたヒトでの試験がされておりまして、飼料添加物由来というところでは考えられない、極めて高用量の設定の試験が多数行われておりまして、中身を見ます、それでも毒性が軽いとか、ないといったところがございます。つまり、先ほど動態のところでも言及しましたが毒性は極めて低いというところも含めてまとめさせていただいたところ
です。

続いて、41ページの10、31行目が安息香酸の摂取状況になります。

(1) が天然に含有する食品というところがございます、右側表11にあるとおり、安息香酸は様々な食品に天然に含まれています。

続いて5行目、(2) ですが、JECFAの報告とコーデックスの対応というところで、JECFAでもこのようにばく露について調査しており、それについてコーデックスで対応というところ
でございます。

摂取量についてこちらのお話で記載があるのが43ページで、もちろん摂取はされている
というところでございます。

(3) が日本における調査で、マーケットバスケット方式での結果が43ページというところ
で、44ページの②が小児における、26行目の③が特に清涼飲料水に添加物ということになる
ので、それを取っている人はどうかというところでの調査結果となっているものでござ
います。

ページをめくっていただいて、さはさりなんというところで、これが現状なのですが、11
が今回、豚の飼料添加物というところで新たに豚に用いられるというところで、豚肉の
摂取状況も必要になってくるというところで、豚について豚肉に限らず内臓等も含めて
摂取状況を整理しています。

まず、こちらが前回からデータを更新したのですが、46ページの表20とか、最新版にし
ているところがございます。国民健康栄養調査の結果でございます。

一方で、肉を食べる人は食べるというところで、この平均値の肉の摂取量がどの程度か、
平均値というところがございます。これに関しては食品員安全委員会のアンケート調査を
行っております。これは(2)でございます。

この調査結果自体は、過去の食品安全委員会の評価でも用いられている調査結果な
のですが、中には食べるときは500gの豚肉を食べますという方もいらっしゃいます。私も自
分のことを踏まえるとそういうものもあるだろうと思います。

続いて、ページめくっていただいて、豚肉のところを含めて総合的なところでボックス
で、こういう考えができるだろうというところでまとめています。なかなかオーバー
オールでのばく露というところで、精緻な、本当に細かい評価は限られたデータではな
かなか難しいと思われるのですが、そもそも飼料添加物からヒトへ移行するのがと
ても微量で難しいというところもあるのかと思われます。

そもそもの仮定が、全ての豚にこの飼料添加物が用いられて、総残留が全て代謝は速
やかにされるはずなのに、親化合物で残留するという前提でばく露を考えた場合であ
るとい

う、あり得ないような状況が前提で、さらに豚肉を毎日1 kg食べる、加えて清涼飲料水も大量に飲むといったような場合でも、影響は無視できるくらいなのかなと思われたというところでございます。

計算式でというところは難しいというか、そもそもそういう緻密な計算が必要がない、そういうようなものを考える必要がないからこそ、対象外物質なのかなと思われるところでございます。

続いて、48ページから国際的な評価というところで、森田先生のコメントを踏まえまして、51ページにドイツ労働安全衛生研究所の評価結果を追加したところでございます。

以上が、食品健康影響評価までのところでございます。

○今井座長 ありがとうございます。

37ページの2行目からの「その他の試験」では、(1)から(2)にかけては、通常のパターンというか行動評価試験と豚の消化管内の細菌への影響ということですが、25行目からの9番のところ「ヒトにおける知見」が随分たくさんありますが、先生方は内容を御確認いただいて、最終的には削除される内容ということですので、そのような形で御了解の上、御確認いただくということになると思います。

また、この安息香酸の特徴ですけれども、41ページの31行目から摂取状況について記載がございまして、特に43ページの7行目からは国内における調査結果についても記載されているところです。

摂取量に関しての記載がございまして、特に我が国における調査結果の記載がされているところで、事務局に問合せをいたしましたのが、47ページの4行目からのボックスの中に、豚肉などの摂取状況を踏まえた事務局からの取りまとめがあるのですけれども、このボックスの中は最終的には残らないのですよね。

○永田評価専門官 はい。最終的には残らないということで、事務局からの説明ということで書かせていただいています。残す意図はございません。

○今井座長 分かりました。

最終的に、健康影響評価の最後のところに反映されているので、大変重要な内容なのですけれども、ここは残らないという形です。

48ページ「国際機関等の評価」におきましても、御説明どおりですので、特に追加はいたしませんけれども、先生方から全体を通しましてコメント、御意見がございましたら挙手をいただければと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、引き続き事務局から食品健康影響評価について御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 では、最後に52ページでございます。

「食品健康影響評価」についてです。

今回、食品健康影響評価はたたき台というところで、事務局案として書かせていただいております。今後、内容を今までありました修正等を踏まえてより検討してまいりたいと

ころでございます。

まず、書いている内容ですが、52ページの1パラ目が、吸収に関連してヒトでの経口毒性の評価というところでは、安息香酸でもナトリウム塩でも同じく用いることが可能という前提を書いたところでございます。

続いて、10行目から代謝でのグリシンの役割について言及しております。

24行目から、遺伝毒性がなく、毒性学的閾値が設定可能だということを記載しているところでございます。

30行目から亜急性毒性試験、慢性毒性でございますが、こちらは重大な考慮が必要な試験はこれまでないと思うところでございます。それを踏まえて、記載についても検討させていただければと思います。先ほどの井手先生からのコメントを踏まえて、ここの亜急性毒性試験についてわざわざ特出しするのかどうかというところも踏まえて、ちょっと検討させていただければと思います。

35行目から生殖発生毒性というところで、前回の代田先生のコメントを踏まえて、先ほど述べましたとおり、試験の部分などを使わないというのではなくて、こちらで体内動態、毒性試験の総合的な議論を行った上で、混餌投与を採用するというところで述べたところで原案は対応しております。

ただ、これは評価のポリシーにも関わってくるので、ここで論じるのはここで論じるのですが、例えば8ページの「安全性に係る知見の概要」のところで、こういう姿勢なのだというようなところは後で食品健康影響評価では述べますがという説明をした上で、何かしら追記しておいてもいいのかなと考えております。そこは次回にお示しさせていただければと考えておるところでございます。

いずれにしても、こちらでEFSAの評価書を引用してというところで斜体になっております。こちらが、前回は試験の中に書いていたものをこちらに移動したところでございます。確かに重複感はあるのですが、あそこの部分は説明がほぼないというところなので、こちらに説明を入れて論じたところで、我々の食品安全委員会、肥料・飼料等専門調査会としてどうかというところを53ページの9行目から記載しているところでございます。

つまり、この斜体の部分、EFSAでの見解が述べられていて、混餌投与を使用した適切な催奇形性試験が望ましいというところについてどうかとうところを、9行目から、我々としてはそれは指示できるということを記載しているところでございます。

14行目から、「以上より、各種毒性試験のうち」ということで、PODとしては先ほどのドイツの試験の500 mg/kg体重/日というところで判断しましたというところで、JECFA及びEFSAでは食品添加物としての評価ということで、このラットを用いたものでADIをこういうふうに設定していますという事実関係を記載しております。

最後に21行目から、我々の暴露を含めた総合的な評価を記載してしまして、天然含有で十分な食経験があるということ。豚肉の摂取量を踏まえても増加する量は少なく、今のこのペーパーの案では具体的な数字を何倍というところで記載しているのですが、大きい

とかそういう表現に適宜変えたいと思いますが、ばく露幅がとても大きいということで、影響は僅かだろうというところでございます。

それを踏まえて、安息香酸は食品全体ではなく、飼料添加物に限ってはADIについて何か数字を決めるところではなくて、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ヒトの健康を損なうおそれのないことが明らかであるとしております。

こちらの最後のまとめを含めて全体的な記載ぶりについては、改めて御相談させていただければと思うのですが、基本的な流れや書きぶりについては以上のところでいいのかなと考えている次第でございます。

御確認をお願いいただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの事務局からの食品健康影響評価の御説明については、本日、前段代謝のところから御確認いただいてきた内容全体をまとめられている。

特に、この食品健康影響評価のところの御説明は、今日の内容を踏まえて何を各パラグラフでまとめているかという御説明であったかと理解しています。

事務局からありましたように、次回に向けて事務局のほうでも文章全体を検討、継続されるということですので、細かいところは除きまして、先生方から今日特に御発言、コメント、御意見がいただけるようでしたらお伺いしたいと思いますけれども、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

大変、難しい剤ではありますけれども、内容的に大変充実して分かりやすく、評価書案をまとめていただいたと思います。

○永田評価専門官 吉田先生からコメントがあるようです。

○今井座長 失礼しました。お願いいたします。

○吉田（緑）委員 ありがとうございます。

文言というよりも、今日、前半でせつかく指針の改定ということをされたので、御提案でございますけれども、事務局、先生方からもありましたように、こういうのは対象外物質ということで毒性の弱い物質なのですね。いつものように52ページの24行目から遺伝毒性から始まっているのですが、最初のHazard identificationのところ、この剤はどうなのということを一言加えますと、これが対象外物質という流れにもつながると思うので、非常に毒性が弱い、特にここがメインターゲットでここにシリアスな毒性があるよねというようには見えない剤と私は拝見していたのですけれども、そういうことを一言、例えば遺伝毒性の後のパラグラフでも書き込んでいただけると、評価書として毒性学的にもそんなのだなということが分かるのではないかと私は思うのですが、次回に向けて御検討いただければ幸いです。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

今いただきましたコメントは、具体的には52ページの30行目辺りのところに、非常に毒

性が低い物質であるという旨を追記して、後半の流れにつなげるということで理解したので、その方向でまずは事務局のほうで文章を御検討いただきたいと思います。

恐らく新しい指針を踏まえてこれが一つのそういう形でのお手本の評価書になる可能性もございますので、引き続き事務局案に沿って先生方のほうで御意見いただきながら、いい形にまとめていければと考えます。

どうもコメントありがとうございました。

そのほか、特にこの場で御意見、コメントがないようでしたら、本日はここまでとさせていただきます。

安息香酸については一通り確認できましたので、本日の審議を踏まえて事務局は資料の修正を行っていただきまして、次回以降、全体的な取りまとめとともに、製剤についての評価も行いたいと思います。

それでは、議事の「(2) その他」に入らせていただきます。

その他、事務局からありますでしょうか。

○永田評価専門官 特にございません。

次回の調査会は調整でき次第、改めて御連絡を差し上げますので、どうぞよろしく願いいたします。

○今井座長 どうもありがとうございました。

そうしましたら、これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会いたします。

どうもありがとうございました。

(了)