

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第 202 回議事録

1. 日時 令和 6 年 11 月 6 日（水）14:00～17:01

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 飼料添加物（ジブチルヒドロキシトルエン）の食品健康影響評価について
- (2) 飼料添加物（安息香酸を有効成分とする飼料添加物）の食品健康影響評価について
- (3) 対象外物質（安息香酸）の食品健康影響評価について
- (4) 対象外物質（アセチルシステイン）の食品健康影響評価について
- (5) 飼料添加物（アセチルシステインを有効成分とする飼料添加物）の食品健康影響評価について
- (6) その他

4. 出席者

(専門委員)

山中専門委員、赤沼専門委員、新井専門委員、井上専門委員、植田専門委員、
大山専門委員、川本専門委員、佐々木専門委員、高橋専門委員、平田専門委員、
山田専門委員、吉田専門委員

(専門参考人)

小林専門参考人、森田専門参考人

(食品安全委員会委員)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

及川事務局次長、古田評価第二課長、寺谷調整官、守岡評価専門官、小林評価専門職、
桑井係長

5. 配布資料

- | | |
|------|--------------------------------|
| 資料 1 | 意見聴取要請（令和 6 年 11 月 6 日現在） |
| 資料 2 | （案）飼料添加物評価書「ジブチルヒドロキシトルエン」 |
| 資料 3 | （案）飼料添加物評価書「安息香酸を有効成分とする飼料添加物」 |
| 資料 4 | （案）対象外物質評価書「安息香酸」 |

資料5 (案) 対象外物質評価書「アセチルシステイン」

資料6 (案) 飼料添加物評価書「アセチルシステインを有効成分とする飼料添加物」

参考資料1 添加物評価書「L-システイン塩酸塩」

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、定刻になりましたので、ただいまより第202回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、今井専門委員が御欠席で、12名の専門委員が御出席です。

専門参考人として小林専門参考人、森田専門参考人に議事(4)から御出席いただく予定です。

それでは、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

〇事務局 それでは、お手元に資料を御準備ください。

本日の議事は「飼料添加物(ジブチルヒドロキシトルエン)の食品健康影響評価について」、「飼料添加物(安息香酸を有効成分とする飼料添加物)の食品健康影響評価について」、「対象外物質(安息香酸)の食品健康影響評価について」、「対象外物質(アセチルシステイン)の食品健康影響評価について」、「飼料添加物(アセチルシステインを有効成分とする飼料添加物)の食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本調査会は、ウェブ会議を併用して非公開にて開催いたします。ウェブ出席されている先生方におかれましては、発言を希望される際にはカメラに向けて手を振っていただくか、黄色い挙手カードを御活用ください。

また、座長より全員に対して同意を求める場面もあるかと思いますが、同意する場合は手で大きな丸をつくっていただくか、青い同意カードをカメラに向けていただければと思います。

皆様のリアクションを見ることができるよう、カメラも常にオンにさせていただきたいと思います。

次に、資料の確認です。本日の資料は、議事次第、委員名簿、議事次第に記載した資料1から6、参考資料1、机上配布資料1から5です。

机上配布資料5につきましては、昨日、Prime Driveで送付させていただいているかと思えます。

資料に不足等はございませんでしょうか。

議事、資料等の確認は以上です。

また、会場の皆様に御連絡です。お手元にございます紙資料については、原則、事務局にて回収させていただく予定です。本日の審議内容について、調査会終了後も確認したいなどの御希望がある場合は持ち帰ることは可能ですが、不要になりましたら、事前に送付したCD-ROMとともに返送くださいますようお願いいたします。

ウェブ参加の専門委員及び専門参考人におかれましても、審議終了後、不要になりましたら

たCD-ROM等は返却くださいますようお願いいたします。

〇〇〇 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」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。

〇事務局 御報告申し上げます。

専門委員の先生方から御提出いただきまし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。

〇〇〇 御提出いただい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、議事(1)「飼料添加物(ジブチルヒドロキシトルエン)の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いします。

〇事務局 それでは、説明させていただきます。

資料2及び関連する机上配布資料5をお手元に御準備ください。

まず、資料2から説明させていただきます。

表紙を御覧ください。

インポートトレランスによる魚類の残留基準値の変更要請に伴い、消費者庁から基準値設定の諮問を受けて評価をお願いするものです。

赤字及び赤字下線は、第2版への改版に当たり追記又は記載変更等をした文言及びコメント照会後に修正した文言ですが、修辞上の修正につきましては反映させていただいております。

黄色マーカーは評価書完成時に削除する文言で、調査会審議の補足のために記載しているものです。

次に、4ページをお開きください。評価書の下部のページ数で申し上げますので、PDFのページで見えらっしゃる先生方におかれましては、1ページずれて5ページになるかと思えます。

経緯を御覧ください。ジブチルヒドロキシトルエン、略して「BHT」と申しますが、暫定基準値が設けられた後、2013年に厚生労働省より残留基準値設定に係る評価要請がなされ、その後、2019年に残留基準値の対象動物に牛及びくるまえびを追加する残留基準値設定に係る評価要請がなされました。これらの評価要請に対して食品安全委員会は評価を行い、2020年に答申を行っております。

今般、インポートトレランスによる魚類の残留基準値の変更要請に伴い、消費者庁から基準値設定に係る評価要請に伴い新しい知見が提出されましたので、第1版を改版して第2版を作成することとなりました。

8ページを御覧ください。

BHTの概要を記載しております。

用途は抗酸化剤です。

分子量につきましては、〇〇〇からの指摘で修正を行っております。

7の使用目的及び使用状況ですが、**BHT**は抗酸化剤であり、主に工業用原料、飼料添加物、食品添加物等として抗酸化作用を目的とし広く使用されておりました、飼料添加物としての使用目的は品質保持のほかに船舶輸送時の油脂の酸化反応による火災の防止がございます。

9ページをお開きください。

2行目を御覧ください。飼安法に基づき、飼料添加物として使用する場合は、飼料中含有量がエトキシキン及びブチルヒドロキシアニソールとの有効成分の合計量で飼料1 t当たり150 g以下と規定されております。

10ページをお開きください。

安全性に係る知見の概要の「1. 体内動態試験」を御覧ください。体内動態試験において、第1版時の記載について〇〇〇から記載整備の御指摘をいただき、赤字で修正しております。

11ページをお開きください。

11ページの16行目ですが、標識**BHT**を用いた試験については今まで%で記載しておりましたが、%**TAR**を使用してはいかがかとの御指摘がございましたので、そのように修正を行っております。

次に、13ページをお開きください。

13ページの19行目の(5)の体内動態試験を御覧ください。標識**BHT**を単回投与して、主要臓器等の分布について調べた試験です。

こちらの考察が14ページの8行目から記載されていたのですが、元の文章では、「試験実施者は、**BHT**の排出が比較的遅延しているのは、組織内残留よりも腸管循環が原因であると考察していると」されていましたが、〇〇〇に原著を確認していただきまして、「試験実施者は、投与2日後から4日後では、体内残留物の大部分が組織内ではなく消化管に分布していること、及び胆汁中の排泄性が高いことから、**BHT**代謝物の体内動態に胆汁排泄を介した腸肝循環が大きく寄与していると考察している」と修正していただきました。

次に、16ページをお開きください。

16ページの18行目の(9)体内動態試験を御覧ください。今回提出されたEFSAの評価書に記載されていた試験です。豚に**BHT**を7日間混餌投与後、¹⁴C標識**BHT**及び非標識**BHT**を7日間混餌投与する体内動態試験が実施されました。

非常に低いTRRだった筋肉を除き、各採取試料を抽出して、radio-HPLC分析により代謝プロファイルが調査されました。TRRの平均抽出率は肝臓で60%、腎臓で82%及び脂肪で77%でした。肝臓、腎臓及び脂肪では**BHT**と多数の代謝物が分離されましたが、雄の腎臓における化合物A及び脂肪における化合物Bを除き、いずれも10%TRR未満でした。腎臓と脂肪の抽出物を用いて**BHT**代謝物として可能性のある4種類の標準物質と共注入しましたが、いずれも化合物A又はBに該当しませんでした。

次に、17ページの3行目の(10)体内動態試験を御覧ください。こちらでも今回提出されたEFSAの評価書に記載されていた試験です。鶏に標識BHT及び非標識BHTを20日混餌投与した試験です。

非常に低いTRRだった筋肉を除き、TRRの平均抽出率は肝臓で98%、腎臓で73%、皮膚/脂肪で74%及び鶏卵で82%でした。肝臓及び腎臓においてBHTと多数の代謝物が検出されましたが、いずれも10%TRRでした。皮膚/脂肪ではBHT及び多数の代謝物が検出されましたが、化合物Bを除き、いずれも10%TRR未満でした。鶏卵ではBHT及び化合物Aが検出されました。

肝臓、皮膚/脂肪、鶏卵の抽出物をBHT代謝物として可能性がある4種類の標準物質と共注入しましたが、いずれも化合物A、B及びCには該当いたしませんでした。皮膚/脂肪及び鶏卵の抽出物を用いてLC-MSにより代謝物を分析したところ、アセチル化BHT及びヒドロキシ化BHTが検出されましたが、構造の同定には至りませんでした。

〇〇〇より、鶏の種類について採卵試験種であることが分かるように記載できないかとの御指摘をいただきまして、卵用種と記載を修正しております。

次に、22ページをお開きください。

22ページの11行目、(2)残留試験を御覧ください。EFSAの評価書に記載されていた残留試験です。牛にBHTを24日間混餌投与し、投与14~24日後に乳汁を採取し、分析をしましたが、乳汁中のBHT濃度はLOD未満でございました。

次に23ページの19行目、(4)残留試験を御覧ください。こちらは、先ほどのEFSAの評価書に記載されていた体内動態試験の結果を用いて、組織中の残留濃度を算定した試験です。

結果は表14に記載しております。%TRRから残留BHT濃度を算定しますと、肝臓で0.04 µg/g、腎臓で0.021 µg/g、皮膚/脂肪で0.083 µg/gでした。

表14の脚注のbで、TRRが低く測定していないと修正を行いましたが、〇〇〇よりTRRが低く算定できなかったのほうが良いのではないかと御意見をいただきましたので、そのように修正させていただきたいと思っております。

次に、26ページをお開きください。

26ページの7行目、(7)残留試験(鶏③)を御覧ください。こちらでも先ほどのEFSAの評価書の体内動態試験から残留濃度を算出したものです。

結果は表18です。ページがまたがっておりますが、残留BHT濃度を算定しますと、肝臓で0.055 µg/g、腎臓で0.028 µg/g、皮膚/脂肪で0.493 µg/g、鶏卵で0.207 µg/gでした。

こちらの脚注につきましても、TRRが低く算定できなかったと修正したいと考えております。

次に、29ページをお開きください。

29ページの7行目、(11)残留試験(さけ)を御覧ください。こちらはIT申請資料として提出されたものです。太平洋さけにBHTを13~14か月間混餌投与した残留試験です。

〇〇〇より採材時の条件を記載するように御指摘いただきましたので、水揚げ2~3日

前に餌止めし、水揚げに採材したことを追記したいと思います。

結果は表22ですが、筋肉の腹側が頭付近よりも高い値を示し、腹側の筋肉の平均BHT濃度は30.1～64.2 µg/gでございました。

その下の(12)残留試験(ひらめ)を御覧ください。こちらはひらめの試験です。

結果は表23に示しています。混餌投与120日後における筋肉中の推定BHT濃度は投与量依存的に増加し、121 mg/kg混餌投与における筋肉中の推定BHT濃度は26.12 µg/gでした。

ここで一旦マイクを座長にお返ししたいと思います。体内動態試験及び残留試験について御審議をお願いいたします。

〇〇〇 今の説明について、御意見、コメント等がありましたらお願いします。

まず、10ページ辺りから、記載の整備ということで幾つか〇〇〇から修正をいただいているのですが、一つ一つの文言もそうですが、特に14ページの8行目について直していただいているの分かりやすくなったかと思うのですが、〇〇〇、これについて特に付け加えることはございますか。

〇〇〇 〇〇〇です。

事務局に修文いただきまして、このとおりで私は結構だと考えています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

次に16ページなのですが、新しくゲッチンゲン種の豚の体内動態試験が入れてありますが、これについて代謝プロファイルの記載はこのようで大丈夫かということで確認の要請があったのですが、これについて御意見がある方はありますか。このままで大丈夫ということで。

では、そのようにいたします。

それから、私が、29ページの117行目の残留試験、さけのものなのですが、新しく入りましたが、これは残留試験なのですが、一番大事なところで給与したらその後いつ採ったのかが書いていないのです。もちろん残留試験のほかのものは全部書いてあるので、どうなっているのかなと思って元を見ましたら、水揚げ後すぐに採ったというような感じの記載がありましたので、そのように一文入れていただこうと思っています。

あとは、ほかに特に残留試験まで追加の御意見はございますか。

よろしいでしょうか。

それでは、事務局から引き続き説明をお願いいたします。

〇事務局 それでは、説明を続けます。

次に、53ページをお開きください。

こちらは「8. 繁殖毒性試験及びF₁世代を用いた慢性毒性・発がん性試験」の(2)の繁殖毒性試験及びF₁世代を用いた慢性毒性・発がん性試験(ラット、混餌投与)①及び②の試験です。

この試験について、記載の修正の意見が〇〇〇からありました。送付した評価書案には記載されていないので、読み上げさせていただきます。

まず53ページの2行目、ラットのP世代の匹数を28匹／群としているところを雄2匹／群と。

次に54ページの1行目、3週間混餌投与を5週間混餌投与と。

次に2行目、雌雄を2週間交配させたと記載されているところを、2週間で削除して雌雄を交配させたと。

次に、9行目のBHTを離乳後から22か月間混餌投与と書いてあるところを、22週間混餌投与と。

また、10行目の後半ですが、「なお、離乳後1、6、11及び16か月時に5～13匹／群について中間検査を実施したという文章を削除。

次に55ページですが、表45の500投与群における胎児の欄に体重低値と記載されていますが、こちらを削除して哺育児の欄に記載させていただきたいと思います。

この記載整備につきましては、座長と〇〇〇と相談して、確認して記載整備をさせていただきたいと思っております。

また、本試験の食安委の判断については、55ページの17行目以降に記載されております。55ページの17行目を御覧ください。繁殖毒性試験に関する判断につきましては「食品安全委員会は、離乳時の哺育児の低体重は生殖発生毒性に由来しない可能性を考慮し、本試験における生殖発生毒性についてのNOAELは100 mg/kg 体重/日以上になると判断した」と記載されております。これは、試験実施者が500 mg/kg 体重/日投与群の哺育児の体重増加抑制は母乳の質的又は量的な低下によるものと考察していることを考慮した判断となっております。

このNOAELが100 mg/kg 体重/日以上としている判断について、〇〇〇から哺育児の体重低値を根拠として食安委としてNOAELを決定できないかとの御意見をいただきました。

この御意見につきまして、〇〇〇より、「試験実施者が述べるように『哺育児の体重低下は母動物の母乳産生低下による』が正しいとしても、哺育児の体重を正常に維持できない母動物の哺育行動、生理の変化は生殖毒性の発現であると考えます。表45に関しては、胎児の体重低下はなかったと評価書53ページ17～18行目に記載しているので、胎児は500まで毒性所見なし、哺育所500で体重低値と修正を願います。したがって、当該試験の生殖毒性のNOAELは100 mg/kg 体重/日と考えます。」との御意見をいただきました。

この結論でよいのか、NOAELをどうするのか、御審議をお願いしたいと思います。

それでは、座長にマイクをお返ししますので、御審議のほど、よろしく願いいたします。

〇〇〇 それでは、53ページからの繁殖毒性試験及びF₁世代を用いた慢性毒性・発がん性試験で細かい修正があって、細かい修正もしなければならぬらしいことが分かりましたので、その辺を説明させていただきます。

〇〇〇から幾つか修正をいただいた中で、54ページの8行目です。22か月混餌投与となっていたのが22週間であるということが分かりまして、これは元に戻ってみますと確かにそうになっている。22週間やったということは、発がん試験ではないわけです。

繁殖毒性及び慢性毒性・発がん性試験となっていることについては、実は元へ戻って50ページになるのですが、34行目の繁殖毒性の最初、35行目の（1）の繁殖毒性試験及びF₁世代を用いた慢性毒性・発がん性試験というところから実はつながっていき、これがOlsenという人の論文なのですが、繁殖毒性を実施していて、その後F₁を長く飼って発がん性まで見たということで、149回ですが、以前の専門調査会の際に、これは発がん性についても書くべきであろうということで、こういう長い試験の名前に変更したという経緯があります。

この試験を受けて、52ページの繁殖毒性試験及びF₁世代を用いた慢性毒性・発がん性試験の②の次の53ページの用量設定試験と21行目の繁殖毒性試験及び本試験というものです。本試験の用量設定と本試験と両方やるという2つのものが1つの論文になっていて、これは先ほどの（1）の試験でF₁の雄に発がん性もみられたことについて、周産期に原因があるのではないかとということで、詳しくそこを見たという試験です。ですので、22週間みているのは周産期に着目してきているという形です。

毒性の内容を見ますと何ら問題はなく、結論も一緒なのですが、この53ページもそうですが、用量設定試験を含めた（2）の試験は慢性毒性まではありますが、発がん性試験ではないので、この辺の書き方を変えないといけないということがあります。

ただし、これによって結論が変わるわけでも毒性の評価の仕方が変わるわけでもないので、この辺りは幾人かの先生と御相談しつつ、事務局とまとめていきたいと思っております。

この辺について御意見がある方はございますか。よろしいでしょうか。

そして、〇〇〇からNOAELの設定ができるだろうかというお話があったことについては、先ほど事務局から説明がありましたように、〇〇〇からの御意見も踏まえて、100 mg/kg 体重/日というところまでできるのかなと思っておりますが、これについてもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、審議はここまでにして、続いて事務局からこの後の説明をお願いします。

○事務局 説明を続けさせていただきます。

次に、65ページをお開きください。併せて机上配布資料5をお手元に御準備ください。

国際機関等における評価の37行目、「4. EFSAにおける評価」について御確認いただきたいと思っております。EFSAにおける評価ですが、2022年に再評価を行っており、その結果を66ページの12行目に記載しております。

評価書中の赤字では結論を簡単に記載したのみでしたので、机上配布資料5の修正案のとおり、概要を記載する提案をさせていただきたいと思っております。修正案においては内分泌攪乱物質の影響を評価しており、SCCSより内分泌攪乱物質スクリーニングプログラムについて、BHTは不活性か、細胞毒性の濃度でのみ活性があったことを報告されていること、甲状腺への影響については、肝臓酵素の活性の増強によることを報告していき、EFSAでは2012年の毒性評価のレビューと内分泌攪乱物質の評価を踏まえて、2012年に設定したADIは適切であると評価したと修正したいと考えております。

次に、67ページをお開きください。

食品健康影響評価です。赤字が追記を行ったところです。

16行目以降の赤字は、豚と鶏の体内動態試験の結果を記載しております。

30行目は乳汁の残留試験の結果を記載しております。

38行目以降は魚の残留試験の結果を記載しております。

次に、69ページのコメントボックスを御覧ください。69ページのコメントボックス内ですが、今回、新たな知見として豚と鶏の残留試験も本文中で追記しております。しかしながら、第1版で審議済みの残留試験のほうが投与期間も長く、経時的な変化をみていたのので、第2版で追記した豚と鶏の残留試験については食品健康影響評価には記載しませんでした。それでよいか御確認をお願いしたいと思います。

それでは、また68ページにお戻りください。

68ページの40行目にADIを記載しておりますが、今回追加した試験につきましてはADIに影響を与える試験ではなかったため、BHTの評価結果は既存のADI 0.25mg/kg 体重/日と考えられました。

69ページの2～3行目に、ばく露量については暫定基準値の見直しを行う際に確認することとしておりますが、こちらは令和3年6月23日の第163回本調査会において確認済みのため、削除しております。

説明については以上です。御審議のほど、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 それでは、審議に移りたいと思います。今の説明について御意見、コメント等がありましたらお願いします。

よろしいでしょうか。

特に最後の健康影響評価では、豚と鶏の新規の試験の結果というものが入っていますが、結果が変更されるようなことには寄与していないので、そこが書かれていませんが、これで大丈夫でしょうか。

ほかに何かありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、これまでの審議をもとに飼料添加物（ジブチルヒドロキシトルエン）に係る評価を求めたいと思います。

今回、少し長めに修正する部分があるのですが、ただ、それは本当に文章の文言の訂正ということで済みそうですので、飼料添加物（ジブチルヒドロキシトルエン）については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、既存の評価結果に影響はなく、BHTのADIを0.25 mg/kg 体重/日とし、資料2をもとに評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員には必要に応じて御意見を伺う場合があると思いますので、よろしくお願いいたします。

事務局は作業をお願いします。

○事務局 承知いたしました。

本日御意見をいただいた内容について、座長に御相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様へ御確認いただきますので、よろしくお願いいたします。

事務局から必要に応じて改めて各専門委員に御相談させていただく場合もあると思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、議事（２）「飼料添加物（安息香酸を有効成分とする飼料添加物）の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いします。

○事務局 それでは、説明させていただきます。

資料３を御準備ください。

まず表紙ですが、こちらは第１版の評価書を既に作成しておりますので、今回は第２版の評価書の作成となります。

黄色が評価書完成時に削除する文言、赤字が第２版作成時に修正した内容です。青字が先生方へのコメント照会後に修正した内容となっております。

それでは、評価書案の２ページ、PDFで御覧の先生におかれましては３ページを御覧ください。

審議の経緯について説明させていただきます。第１版の評価書の作成においては、2020年に農林水産大臣から食品健康影響評価の要請がございまして、2021年６月22日に食品安全委員会から評価結果を通知いたしました。2022年に飼料添加物に指定されておまして、種豚育成中のものを除く体重がおおむね70 kg以内の豚を対象とする飼料に使用されております。

今般、飼料の一般の製造方法の基準の改正に係る食品健康影響評価について要請がまいりましたので、第２版の評価書を作成するものです。

それでは、５ページを御覧ください。

評価対象飼料添加物の概要ですが、有効成分は安息香酸です。

25行目ですが、こちらの製剤は原体をそのまま製剤としたものです。

用途ですが、豚における飼料中の栄養成分の有効な利用の促進を目的として使用されません。期待される効果は、飼料の嗜好性改善及び摂取時の胃内pHの調整による発育促進及び飼料効率の改善及び向上です。

６ページ、使用目的及び使用状況を御覧ください。

11行目ですが、令和４年に体重がおおむね70 kg以内の豚（種豚育成中のものを除く。）用飼料を対象とする飼料添加物に指定されまして、飼料への添加量は0.5%以下とされました。

16行目、17行目ですが、今般、肥育豚及び種豚を対象とする飼料への適用拡大について申請がなされたことから、食品健康影響評価の要請がされております。

続いて、７ページを御覧ください。

表１にEU及び米国における安息香酸の評価・指定状況をまとめております。2021年に第１版の評価書を作成して以降、評価・指定状況が変わっておりますので、表を更新しております。

それでは、続いて９ページ目を御覧ください。

9 ページ目の25行目、対象動物における残留に関する知見ですが、こちらは特段新たな内容を追記したわけではないのですが、放射性標識安息香酸について図を描いておりませんでしたので、今回図を追加しております。

また、〇〇〇から御意見をいただきながら、記載整備や文言の修正を行っております。それでは、11ページを御覧ください。

8 行目、豚に対する安全性に関する知見です。安全性試験については、12ページ目の表4に耐容性試験の概要をまとめておりますが、今回、母豚を対象とする試験のデータが新たに提出されましたので、試験番号5として追加いたしました。内容といたしましては、平均191 kgの母豚、今回の適用拡大の対象となる豚に投与を行っております。約133日間、対照群、推奨添加量の5,000、2倍の10,000、4倍の20,000 mg/kg 飼料の投与量で投与しております。

主な所見ですが、母豚の胃潰瘍の発現頻度に投与の影響はございませんでした。推奨添加量の4倍である20,000 mg/kg 飼料投与群の子豚離乳時の母豚の体重が対照群及び5,000 mg/kg 飼料投与群に対して有意に低下しているという結果が得られました。

11ページにお戻りください。

第1版における評価の記載といたしまして、12行目からですが、「推奨添加量を超える投与において食道又は胃に炎症等の影響がみられたが、推奨最大添加量の3倍量の投与であっても発育成績及び健康状態に悪影響はなかった。したがって、豚に対する耐容性は良好であり、推奨用量による使用において安全性に問題はないと考えられた。」としております。

17行目からのコメントボックスですが、今回新たに提出された母豚の試験の結果を御確認いただき、こちらの結論に影響がないかどうかをお伺いしておりました。〇〇〇から御意見をいただきまして、新たに提出された試験において、有意な体重減少がみられたのは20,000 mg/kg 飼料投与群でしたので、これまでの結論と齟齬はなく、現在の記載のまま問題ないという御意見を頂戴しております。

それでは、続いて13ページ目を御覧ください。

(2) の臨床試験については、特段内容の追加はございませんでしたが、記載の整備を行っております。

(3) ベンゼン生成の可能性に関する検討についてですが、こちらも特段内容の修正ではないのですが、こちらの検討についてもう一つの成分のほうの評価書にも追記したほうがよいのではないかという御意見を〇〇〇よりいただいております。

内容といたしましては、安息香酸がアスコルビン酸と反応することによりベンゼンが発生することが知られているため、豚用の飼料においてベンゼンが発生することがないかどうか検討したというものです。

14ページ目の2行目からですが、豚はアスコルビン酸を生体内で合成できるため、飼料中のアスコルビン酸濃度を高くする必要はなく、また、飼料への使用割合の高い穀類や豆類にはアスコルビン酸がほとんど存在しないことから、7行目、ベンゼンの生成はほとん

どないと推察されております。

この内容を成分の評価書に記載することについて、御確認いただけましたらと思います。

それでは、15ページ目、食品健康影響評価です。14行目から対象動物の安全性及び飼養試験の結果のまとめを書いておりますので、先ほど御説明したとおり、こちらの結論に問題がないかどうか、御審議をお願いできましたらと思います。

また、17行目、食品健康影響評価の結論ですが、安息香酸が飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたという既存の評価結果に変更が生じないかどうか、こちらも御審議いただけましたらと思います。

それでは、説明は以上です。御審議のほど、よろしく願いいたします。

〇〇〇 今の説明について御意見、コメント等はございますか。

今回の第2版については幾つかの試験が追加されておりまして、特に12ページの最後の表4の5番です。ここで、20,000 mg/kg 飼料投与群については母豚の体重が低下するという結果が出ています。ですが、これは11ページの安全性試験の結果とは齟齬がないと私は思いますが、15,000 mg/kg 飼料投与群までは悪影響はなかったということと齟齬がない、あるいは何らかこれを追加する必要があるかといったところなのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 コメントしたとおりですが私もそれで構わないと思います。今までのものを踏襲する形で問題ないと思っています。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇事務局 座長、すみません。〇〇〇が挙手されております。

〇〇〇 〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 資料をよく見ていなかったのので教えていただきたいのですが、今の豚の試験は胃や食道に潰瘍やびらんがみられていたけれども、体重などには影響がないから耐容性試験としてオーケーという理解で良いですか。

〇〇〇 これは事務局に確認していただきたいのですが、5番は体重に影響が出ていますが、11ページについては、炎症等は15,000 mg/kg 飼料投与群までの間に起こっているということでしょうか。

〇事務局 胃の病変については、各群において軽度から重度の胃の病変が散見されたという報告が提出されたのですが、安息香酸の投与が要因とは考えにくいというところで、特段これを耐容性試験の評価の結論には入れておりません。

〇〇〇 ということなのですが、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

今の事務局の回答は、投与の影響ではないというお話だったのですが、例えば用量反応がなかったなど、そういうことが根拠になっているということでもよろしいですか。

〇事務局 対照群においても同じような胃の病変がみられたということが根拠になって

おります。

〇〇〇 分かりました。

それでは、推奨用量ではその辺の問題もないしというところもあるかと思いますので、今のおりで良いと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

やはりこれは読んだときに誤解も生じるかと思うので、今のような説明を加えたほうが良いと思います。それでよろしいでしょうか。

〇〇〇、それでよろしいでしょうか。

(〇〇〇より同意の意思表示あり)

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、食品健康影響評価で、新たな知見の追加によって結論には変更がないということで、このような取りまとめで大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、これまでの審議をもとに、本飼料添加物に係る評価を取りまとめたいと思います。

それでは、軽微な修正があるかと思いますが、これまでの審議をもとに、安息香酸を有効成分とする飼料添加物に係る評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたということで、資料3をもとに評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員には必要に応じて御意見等を伺いたいと思いますので、よろしく申し上げます。

事務局は作業をお願いします。

〇事務局 承知いたしました。

本日御意見をいただいた内容について、座長に御相談しながら事務局にて内容を修正して、専門委員の皆様に御確認いただきますので、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局から必要に応じて改めて調査会に御相談させていただく場合もあると思しますので、どうぞよろしくお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、次の議題(3)「対象外物質(安息香酸)の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いします。

〇事務局 それでは、説明させていただきます。

資料4を御準備ください。

こちらは適用拡大の申請を受けて製剤の評価書を改訂しておりますので、それに伴って

成分の評価書も改訂するものです。

黄色が評価書完成時に削除する文言で、赤字が第2版作成時に修正した内容、青字がコメント照会後に修正した内容です。

それでは、修正した内容を中心に御説明させていただきます。

まず13ページ目を御覧ください。

27行目から始まる残留試験についてですが、製剤の評価書の修正と同じような記載整備や図の追加、誤記の修正などを行っております。

続いて、14ページ22行目の遺伝毒性試験についてです。結果を表3にまとめておりますが、16ページ15行目から始まる遺伝毒性試験の評価結果の記載に少し修正を加えましたので、御説明させていただきます。安息香酸及び安息香酸ナトリウムは、細菌を用いた*in vitro*の復帰突然変異試験では、代謝活性化の有無にかかわらず陰性でした。ただ、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、小核試験、コメット試験及び、次のページに行ってくださいまして、一部の姉妹染色分体交換試験において陽性を示した試験がございました。

こちらの結果の解釈につきまして、第1版の評価書では、2行目の後半から始まりますが、「EFSAはそれらの試験はいずれもリスク評価には適切なものではないとし、食品安全委員会もそれと同様の判断をした。」という記載がなされておりましたが、食品安全委員会の評価書として、もう少し評価の根拠を書いたほうがよいのではという指摘が事務局内で行ったので、2行目の前半ですが、陽性であった試験について、「いずれも試験デザインの不備によるものと考えられた。」と追記させていただきました。

具体的な試験デザインの不備につきましては、第1版作成時から記載しているのですが、16ページ目、表の下の脚注のc、d、eが試験デザインの不備の詳細となっております。

それでは、17ページ目にお戻りください。

4行目ですが、*in vivo*では染色体異常試験、コメット試験、優性致死試験及び宿主経路試験でいずれも陰性でございました。

「これらのことを総合的に勘案し、食品安全委員会は、安息香酸には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。」と記載しております。

続いて、少しページが飛ぶのですが、35ページ目を御覧ください。

国際機関等の評価について説明させていただきます。

JECFAでは、これまで複数回評価が行われておりますが、2022年に新たに評価がされておりました。

それまでの評価といたしましては、8行目ですが、ラットの4世代試験における無毒性量（安息香酸として500 mg/kg 体重/日相当）に基づいて、グループADIが0～5 mg/kg 体重/日と設定されておりました。

その後、複数回評価されておりましたが、第1版の評価書作成時の最新の評価といたしましては、17行目から始まります1996年の評価となっております。24行目、グループADIである0～5 mg/kg 体重/日は1996年の評価でも維持されました。

ただ、30行目に追記したのですが、2022年の評価において、新たにラットにおける拡張

一世代生殖毒性試験が評価され、NOAELがこの試験における最高用量である1,000 mg/kg 体重/日と判断され、グループADIとして0～20 mg/kg 体重/日が設定され、以前のグループADIである0～5 mg/kg 体重/日が撤回されたという評価がされておりました。

JECFAの新しい評価結果に基づきまして、食品安全委員会の評価書にも拡張一世代生殖毒性試験を追記いたしました。

それでは、ページが変わりまして、生殖毒性試験について説明させていただきます。23ページをお開きいただけますでしょうか。

23ページ、生殖発生毒性試験ですが、まず(1)ですが、JECFAのこれまでの評価では、(1)に記載している4世代発生毒性試験に基づいてNOAELを判断し、ADIを設定しておりましたが、(2)に追記いたしました拡張一世代生殖毒性試験をもとにNOAELとADIを出しているというところです。

それでは、(2)の拡張一世代生殖毒性試験の内容についてですが、OECDガイドラインに基づいてラットに安息香酸を混餌投与した試験です。F₀、F₁及びF₂世代に混餌投与して、F₁世代については繁殖毒性、発達免疫毒性、発達神経毒性を評価するためのコホートも設置されました。いずれの世代でも投与に起因する悪影響や毒性は観察されませんでした。

33行目ですが、「食品安全委員会はNOAELを最高用量である1,000 mg/kg 体重/日と判断した。」と記載させていただきました。

その下のコメントボックスですが、事務局から投げかけさせていただきました。評価書では、食品安全委員会として安息香酸のADIは出していないのですが、生殖発生毒性に関するNOAELは記載しております。第1版の評価書では、(1)の試験で得られたNOAELである500 mg/kg 体重/日を記載しておりましたが、新たに追記した(2)の拡張一世代生殖毒性試験のNOAELを記載するかどうか御審議いただければと思います。

続いて、30ページを御覧ください。

6行目から始まりますJECFAによる調査報告ですが、こちらも2022年に新たな調査報告がされておりましたので、追記しております。

①にこれまでに行われた調査報告(2015年)の記載をしておりまして、31ページ目の4行目に②として2022年の調査報告の結果を書かせていただきました。

8行目ですが、欧州におけるばく露評価が最も適切であると判断され、最も高い推定摂取量は7.1 mg/kg 体重/日でしたが、2022年に示したグループADIである0～20 mg/kg 体重/日は超えていないことが報告されておりました。また、先ほど申し上げた2015年の報告においては、最高推定摂取量はその当時のADIを超える場合があるとの報告がございましたが、2022年にADIが変わっておりまして、その新たなADIは超えていなかったということが書かれておりました。

続いて、(3)以降に厚生労働省による調査報告を書いております。こちら、第1版作成時には、1996年にJECFAによって設定されたADIとの比較を本文中に記載したり、対ADI比を表に示したりしていたので、1996年のADIということが分かるように本文や脚注

に記載させていただきました。

それでは、食品健康影響評価について説明させていただきます。39ページをお開きください。

22行目ですが、遺伝毒性試験の結果については少し記載が簡単だったということがございましたので、先ほどの説明で申し上げたように根拠を詳細に記載できればと思っております。

また、36行目からコメントボックスをつけさせていただきましたが、生殖発生毒性試験のNOAELについてどのように書くべきか、御審議いただければと思います。A案として第2版で新たに追記した試験のNOAELを採用する、B案として第1版と同じ試験のNOAELを採用するときの記載案を書かせていただきました。

なお、A案の新たに追記した試験のNOAELを採用するときについては、既に得られているNOAELである500 mg/kg 体重/日よりも高い値である1,000 mg/kg 体重/日を書くことになるので、その根拠を追記する必要があると思います。評価書案には追記ができていないのですが、もし新たに追記した試験のNOAELを採用する場合には、最新の科学的知見を踏まえて、OECDガイドラインに基づいて実施された試験のNOAELを採用するというような、なぜこちらのNOAELを採用するのかという根拠をもう少し詳しく明記したいと思っております。

また、B案の下、7行目の最後から「一方、」と始まるのですが、こちらはB案の下に書いてしまったのですが、A案、B案どちらであっても記載すべき内容と考えております。分かりづらい記載となってしまって申し訳ございません。

内容といたしましては、7行目から8行目にかけてですが、混餌投与によらない強制的な経口投与による毒性試験においては低用量で毒性影響がみられているのですが、21行目、食品安全委員会は、投与方法の違いによる毒性影響の差異について、混餌投与によらない試験については、安息香酸を急激に投与したことによるグリシンの欠乏が影響する可能性を考慮して、評価に用いる試験としては適当でないと判断したという内容となっております。こちらの内容はA案、B案どちらでも必要な内容と考えられますので、残したいと思っております。

続いて41ページ目、最終的な評価結果ですが、「安息香酸は、飼料添加物としての評価においてはADIを考慮する必要は特段なく、飼料添加物とし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た。」という既存の評価結果に変更が生じないかどうか、御確認をお願いできればと思います。

説明は以上です。どうぞよろしくお願いたします。

〇〇〇 それでは、今の説明について、御意見、コメントはございますか。

まず23ページで、結論にも関連してくるのですが、18行目の(2) 拡張一世代生殖毒性試験というものが行われて、これをさらに評価しますと、以前のその上にある生殖毒性試験のNOAELよりもむしろ高い形で、最高用量である1,000 mg/kg 体重/日が出てきている

わけですが、これについて、OECDガイドラインに基づく新たな試験手法をきちんと実施しているということも含めてこういうものが出ているのですが、普通ですと本当に一番低かったものはどれかと言って決めるのですが、この2つを比較したときに、新しい手法をきちんと実施しているというところで、1,000 mg/kg 体重/日を取るかどうかというところになると思います。

皆さん、こちらの1,000 mg/kg 体重/日で大丈夫だと思うのでしょうか。特にコメントはございませんか。

それでは、これを受けまして、あとは、31ページJECFAによる調査報告が2022年と新しいものですが、これでADIが0～5 mg/kg 体重/日であったものが0～20 mg/kg 体重/日に引き上げられるというか、修正されているということがあります。これについても、これを取るということで大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

これを受けまして、食品健康影響評価に入るわけですが、さきほどの製剤の有効成分とする飼料添加物のほうで説明があったのですが、安息香酸を含んだ飼料添加物を食べた分たでベンゼンができて、それが人に行くのではないかということについて大丈夫だろうということを飼料添加物のほうでは記載しているわけですが、そもそも飼料添加物自体が原末そのものを使っているということもあり、やはりベンゼンができるかということについてはきちんと調べておいたということが必要だと思いますので、こちらの成分のほうの評価書にも同様の記載があったほうが良いと私は思うのですが、入れるとすると、34ページまでの豚肉等の食品の摂取状況から喫食に関する調査といったところの後、国際機関等の評価の前辺りに入れるとよいと思うのですが、いかがでしょうか。それか、もちろん添加物のほうに書いてあれば必要ないということもあろうかと思いますが、いかがでしょうか。

それでは、今のような感じで、国際機関等の評価の前に入れておいていただくようお願いします。

これらのことから、特に先ほどのNOAELのこととJECFAのADIのことを含めて食品健康影響評価ということになります。事務局からA案、B案とありますが、今までの審議の形から見ますとA案かと思うのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 今、混乱していて確認させていただきたいのですが、OECDのテストガイドラインにのった新しい試験で、試験項目も恐らくばっちりという試験を根拠にするということについては同意なのですが、40ページのB案に書いてある強制経口投与の試験だと云々というのは関係あるのですか。つまり、今評価書に載っている記載を読む限り、多世代の試験も拡張世代の試験も混餌だと思ったのですが、Bに書いてある強制経口の有無は何か関係あるのでしょうかというのをまず確認させていただけますか。

〇〇〇 事務局、すみません。もう一度説明をお願いします。

〇事務局 すみません。事務局のB案の書き方が悪くて混乱させてしまったところなのですが、混餌投与と強制経口投与の毒性の違いに関しては、A案、B案どちらを記載するに

せよ書かなくてはいけないことだと考えております。すなわち、強制経口投与の試験ではより低い投与量で毒性が出ているのですが、その理由としては、急激に投与することによってグリシンが欠乏する可能性が考慮されているので、第1版の評価においても毒性評価に用いる試験として適当でないと判断しているというところです。

なので、特段A案、B案どちらかに関係する記載というわけではなくて、どちらを記載するにせよ、この記載を残すことが必要だと考えております。

以上です。

〇〇〇 今の強制経口の試験でNOAELが低いのがあるけれどもという話は、発生毒性試験に関してですか。

〇事務局 おっしゃるとおりです。

〇〇〇 今、私、化審法の仕事をやっていて、化審法では継世代の試験で影響をみられている場合はそちらの試験を優先するというやり方でやっているので、発生毒性試験にメンションしていなかったのですが、ただ一方で、キースタディーとして選ぶときに混餌の多世代か拡張一世代かということがあるので、まず発生毒性試験はという限定で強制経口でこういう事情で低いNOAELがあるけれども、根拠としては取らない。一方、混餌のこの試験とこの試験、NOAEL 500 mg/kg 体重/日と1,000 mg/kg 体重/日の試験があるけれども、新しいテストガイドラインにのっとった試験のほうが信頼性が高いから、NOAEL 1,000 mg/kg 体重/日を取るみたいな流れというか説明が良いのかなと思って聞いていたのですが、すみません。私の理解不足があるかもしれないのですが、事務局あるいは先生方、御意見をお願いできたらと思います。

〇〇〇 事務局からもう一度。

〇事務局 〇〇〇の御提案としては、強制経口投与による試験のNOAELは評価に使わないことを先に書いて、その後に混餌投与によるNOAELを書いたほうが分かりやすいというような御意見でよろしいでしょうか。

〇〇〇 先ほど説明いただいたときに、AにしてもBにしても強制経口のことは言及しなくてはいけないからというお話だったかと思うので、まずはそこで強制経口の発生毒性はNOAELが低いけれども、これこれしかじかの理由で取らなかったとまず結論づけてから、多世代あるいは拡張試験のどちらのほうがベターだという話をしたほうが良いという意見です。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、そのように修正を考えてください。

〇事務局 承知いたしました。そのように修正させていただきます。

そのほかございますか。よろしいでしょうか。

それでは、一応A案ということにはなっていて、今の修正を入れてということで、これまでの審議をもとに本飼料添加物に係る評価をまとめたいと思います。

幾つか修正部分があるのですが、対象外物質（安息香酸）については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、飼料添加物としての評価においてはADIを考慮する

必要は特段なく、飼料添加物とし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たということで、資料4をもとに評価書案を取りまとめたと思います。

各専門委員には、必要に応じて御意見を伺いたいと思いますので、よろしくお願ひします。

事務局は作業をお願いします。

○事務局 承知いたしました。

本日御意見をいただいた内容について、座長に御相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様にご確認させていただきますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

また、事務局から必要に応じて調査会に御相談させていただく場合もあるかと思いますが、どうぞよろしくお願ひいたします。

○○○ 次の議事（4）からは、小林専門参考人と森田専門参考人に参加をお願いしたいと思います。

とはいうものの、少し時間がありますので、一度休憩させていただきたいと思います。次の議事は10分後、25分から始めたいと思います。

（休 憩）

○○○ 25分になりました。時間になりましたので、会議を再開したいと思います。

それで、今、○○○からBHTについて質問がございましたので、○○○、それについて事務局にもう一度説明をお願いします。

○○○ 今、見つからないのですが、遺伝毒性で①、②がどこかであったと思うのですが、タイトルの後ろに書いてあったのが少し混乱するかなと思って気になっていたのです。遅くなってしまってすみません。

○事務局 ○○○、事務局です。

BHTの例えば52ページの12行目、（2）の繁殖毒性試験及びF₁世代を用いた慢性毒性・発がん性試験の後ろに②が書いてあるところでしょうか。

○○○ そのすぐ下に①が。

○事務局 用量設定試験で①でまた②と書いてあるのが分かりづらいということですか。

○○○ そうです。それで、そこはもし書くのだったらAやBにするなど、（1）、（2）ということで遺伝毒性は分かれていますよね。

○事務局 繁殖毒性ですね。こちらについては分かりやすいように、誤解を招かないような記載に修正するというのでよろしいでしょうか。

○○○ はい。少し分かりづらいなと思っただけなので。

○事務局 承知いたしました。では、そちらは記載整備をさせていただきます。

○○○ はい。遅くなってすみません。

○事務局 ありがとうございます。

〇〇〇 それでは、改めまして、議事（４）「対象外物質（アセチルシステイン）の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いします。

〇事務局 それでは、説明をさせていただきます。

資料５及び関連する机上配布資料１～４を御準備いただければと思います。

まず、評価書の資料５から説明させていただきます。

表紙を御覧ください。アセチルシステインを有効成分とする飼料添加物の新規指定に関する申請が行われたことに伴い、消費者庁から対象外物質として定めることについての評価要請がなされたものです。飼料添加物とし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かどうかの評価をお願いします。

該当する飼料添加物の用途としましては、飼料の栄養成分そのほかの有効成分の補給、対象家畜及び添加上限量は、鶏（ブロイラーを除く）用の飼料として1.0 mg/kg 体重です。

評価書中の赤字はコメント照会後に修正、追記した文言でございまして、黄色マーカーは評価書完成時に削除する文言で、調査会審議の補足のために記載したものです。

５ページをお開きください。

こちらに評価対象飼料添加物の概要が記載されております。

用途は飼料の栄養成分そのほかの有効成分の補給です。

24行目の「7. 使用目的及び使用状況等」について御覧ください。こちらにつきましては、〇〇〇より使用目的等が分かりにくいとの御指摘を受けましたので、記載を修正しております。

アセチルシステインは、構造中に硫黄原子を含む含硫アミノ酸の一種であるシステインのアミノ基をアセチル化したシステインの誘導体であり、生体内では肝臓で脱アセチル化されシステインとなります。システインは、補酵素であるコエンザイムAや脂質の消化に必須であるタウリンの供給減となるほか、生体膜防御並びに暑熱ストレスの緩和に重要な働きを担っているグルタチオンを構成するアミノ酸です。システインは、通常の栄養状態ではグルタチオンを構成する３つのアミノ酸の中で最も制限因子となるとされていますが、光や酸素によって酸化されやすいことが知られています。これに対して、アセチルシステインはシステインと比べて飼料中の保存安定性が高いとされております。アセチルシステインは生体内では肝臓で代謝されてシステインとなることから、飼料に添加することでシステインを補給することができると考えられています。

アセチルシステインは、日本では人用医薬品及び動物用医薬品として、欧米においても人用医薬品として承認、上市されています。また、米国では栄養補助剤として長年使用されています。飼料添加物としては、EUではシステイン２分子から成るシスチンが全ての畜種を対象に使用が認められていますが、アセチルシステインの使用が認められている国はございません。

25行目ですが、今般、椿産業株式会社からアセチルシステインを有効成分とする飼料添

加物「CANAC」について、飼料添加物の新規指定に係る申請が行われたことに伴い、消費者庁からアセチルシステインについて、食品衛生法の規定に基づき、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内閣総理大臣が定める物質、いわゆる対象外物質として定めることについて、食品健康影響評価の要請がなされたものです。

7 ページをお開きください。

図1としてアセチルシステインの代謝の図が記載されております。コメントボックスに記載しておりませんが、〇〇〇よりアセチルシステインは脱アセチル化によりアセチル基は酢酸になることから、それが分かるように記載するよう御意見がございました。

また、〇〇〇から、システインとアセチルシステインの間は両矢印となっておりますが、体内でシステインからアセチルシステインは合成されないと考えられますので、矢印が一方方向でよいのではないかと御意見をいただいております。

次に、8 ページを御覧ください。

安全性に係る知見の概要です。

〇〇〇から、アセチルシステインは代謝されてシステインになるため、活性本体のシステインの安全性評価はしないのですか。不要と判断されるなら、その理由の提示が必要です。食安委では、令和4年（2020年）11月に添加物評価書「L-システイン塩酸塩」を出しています。その文書を引用することで対応可能ではないでしょうかと御意見をいただいております。

今回、事務局では、システインの安全性については本評価書を引用したいと考えました。体内動態のまとめでL-システインについて記載を行いました。ほかの項目でも引用したほうがよいのであれば、御意見をいただきたいと思います。体内動態試験についてはたくさん記載しておりますが、後述の残留試験が実施されておらず、また、毒性試験を本試験として採用するのはほかの評価書に比べて少ないと考えられております。体内動態試験でそれらの補完ができるか、代謝や排泄は速やかであるか、蓄積性はないかなどの御確認をいただきたいと思います。

体内動態試験につきましては、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇から御意見をいただき、赤字で修正を行っております。

それでは、8 ページの20行目を御覧ください。体内動態試験について説明させていただきます。

まずは*in vitro*の試験が3試験続きます。

21行目の（1）体内動態試験については、試験用胃液及び腸液によるアセチルシステイン等の分解を調べています。試験用腸液ではいずれの化合物も分解しましたが、分解速度には差があったとしております。試験用胃液ではいずれの化合物もほとんど消化がみられなかったとの結果でございました。

（2）体内動態試験では、肝臓懸濁液にアセチルシステインを添加して代謝物を調べた試験です。培養後、アセチルシステインは検出されず、システインの代謝は極めて迅速でございました。また、この培養条件下ではシステインからシスチンへの代謝反応はほとんど

ど進行しなかったとしています。

〇〇〇から、本試験及び（３）の試験の懸濁液の調整方法の記載が必要との御意見をいただきましたので、脚注で記載を行いました。

９ページの（３）体内動態試験を御覧ください。血漿や各組織懸濁液にアセチルシステインを添加し、培養後、代謝物を調べた試験です。アセチルシステインの濃度は指数関数的に減少しましたが、半減期は組織間で異なりました。また、システインは一過性に増加しましたが、その後減少し、半減期は組織により異なったという結果でございました。

33行目を御覧ください。次にラットの試験です。（４）体内動態試験では、ラットに、³⁵S-標識アセチルシステインを単回投与して、投与経路による血漿中濃度及び排泄物中濃度を調べた試験です。タイトルに筋肉内投与が抜けていますので、追記いたします。

経口投与時の血漿中濃度の推移は、48時間後までに筋肉内投与とほぼ同様であり、アセチルシステインは速やかに消化管から吸収されることが示唆されました。投与経路が異なっても、糞中に排泄されたアセチルシステイン割合は同程度であり、アセチルシステインの経口投与における吸収は良好であると考えられました。

次に、27行目の（５）体内動態試験を御覧ください。ラットに標識アセチルシステインを単回投与し、分布、組織中代謝物、尿中代謝物を調べた結果です。

表２を御覧ください。分布においては、投与２時間後では腎臓及び肝臓で高い放射活性がみられ、投与24時間後では減少率としては腎臓70%及び肝臓74%でした。肺や脾臓等では投与２時間後、24時間後で大きな変化はなかった臓器がございました。

16行目のコメントボックスにおいて、血液の減少率について非放射活性をもとに計算すると、原文では56%としておりますが、計算すると46%でございました。この対応について照会をしておりましたが、〇〇〇よりどこかに記載しておいてはいかがでしょうかとの御意見をいただきましたので、脚注で記載をしております。この内容でよいか御確認いただければと思います。脚注で血中としておりますが、本文に合わせて血液としたいと考えております。

次に、12ページの８行目を御覧ください。組織中代謝物です。肝臓抽出物中に標識アセチルシステイン及びN,N'-ジアセチルシステインはみられず、主要な代謝物はシステイン及びシスチンと考えられたとしています。

22行目、尿中代謝物についてですが、23行目から28行目にかけて〇〇〇より分かりにくいとの御指摘を受け、口頭で申し上げさせていただきますが、以下のようにこの文章を修正したいと考えております。「尿のペーパークロマトグラフィー分析により、放射活性から推察される尿中代謝産物は無機硫酸塩、シスチン、システイン酸、酸化型グルタチオン、還元型グルタチオン、タウリン及び混合ジスルフィドなどである可能性があった。尿を還元剤で処理しても代謝物は還元されなかったため、主要なものはシステイン酸及び無期硫酸塩であると考えられた」と修正したいと考えております。

次に13ページをお開きください。

13ページの（６）体内動態試験を御覧ください。こちらはラットにアセチルシステイン

又はシステインを単回経口投与し、組織及び尿中のスルフヒドリル化合物の濃度を調べたものです。

表3はアセチルシステイン投与時、表4がシステイン投与時の血中及び組織中のスルフヒドリル濃度の結果で、表5が尿中のスルフヒドリル濃度の結果です。表4のシステイン投与時の肺の投与1～2時間後で対照群との有意差がありましたが、そのほかにつきましましては対照群との有意差はございませんでした。

14ページをお開きください。

14ページの16行目、(7)体内動態試験です。こちらはアセチルシステインを反復経口投与したときの組織中のスルフヒドリル濃度の試験ですが、結果は対照群と同程度であったとしております。

その下の(8)体内動態試験ですが、アセチルシステインを単回又は15日間経口投与したときの血漿中及び組織中のアセチルシステイン及びシステインを測定した試験です。

15ページの25行目を御覧ください。反復強制経口投与したとき、血漿及び肺におけるアセチルシステインと代謝物の濃度推移は単回投与の場合とほとんど差がみられませんでした。また、肝臓及び腎臓におけるシステイン総濃度に有意な増加はみられましたが、投与15日後には投与前の測定値と対照群との測定値との間に差がなく、投与8時間後には投与前の濃度に戻ったことから、アセチルシステインと代謝物には蓄積性はないと考えられました。

表6の表中の略語については、表脚注から別紙の略語に移しましたが、初出につきましては記載したほうが分かりやすいとの御意見をいただきましたので、そのように修正したいと考えております。

17ページをお開きください。

17ページの6行目、(9)の体内動態試験ですが、妊娠ラットを用いた試験です。

表8が結果ですが、ページがまたがって恐縮ですが、母体から胎児へのアセチルシステイン及びシステインの移行は迅速であったという結果でございました。

次に18ページの11行目、(10)の体内動態試験を御覧ください。ここからはイヌの試験です。イヌに標識アセチルシステインを単回投与したときの血漿中及び排泄物中の放射エネルギーを調べたところ、吸収は速やかで血漿中の消失は緩徐であったという結果でございました。

排泄物中の放射エネルギーは表9に示しております。

次に、19ページの7行目、(11)の体内動態試験を御覧ください。イヌに単回経口投与及び単回静脈内投与したときのスルフヒドリル濃度を調べております。

表10が血液中のスルフヒドリル濃度でございまして、表11が尿中のスルフヒドリル濃度です。

次に、20ページの(12)体内動態試験を御覧ください。イヌにアセチルシステインを21日間経口投与し、血漿中のアセチルシステインとシステインを測定した試験です。血漿中アセチルシステイン及びシステイン濃度は、投与開始日と投与21日目と比較してほとんど

差がなく、アセチルシステインの蓄積性はみられませんでした。

20ページから21ページにまたがっている表12ですが、最初、試験の中頃のデータを省略していましたが、赤字で追記しております。

次に22ページの18行目、(13)体内動態試験を御覧ください。こちらからは鶏の試験です。

また、併せて机上配布資料1を御準備ください。

こちらは肉用鶏にアセチルシステインを5日間混餌投与し、体内動態を調べた結果です。表14に体内動態のパラメータを示しております。

23ページの9行目からのコメントボックスですが、〇〇〇より血漿中の濃度データがダウンロードできるとの御指摘がありましたので、今回机上配布資料1として御準備いたしました。

机上配布資料1の3ページ、Table S2を御覧ください。こちらはそれぞれの経時的な血漿中濃度の推移を示した表になっております。こちらの平均±SDの結果を今回赤字で評価書に追記いたしました。23ページの3行目から下ですが、こちらに追記しております。血漿中アセチルシステインは投与0.5時間後から検出可能となり、投与開始の12時間後に定常レベルになり、最終投与2～4時間後に定量限界未満となりました。この結果がこの表を見ると分かりやすくなったかと思えます。

次に、23ページの(14)体内動態試験を御覧ください。こちらはアセチルシステインをシステイン相当量として0～40 g/kg 飼料として混餌投与した試験です。

結果は次のページの表15に示しております。血漿中遊離アセチルシステイン濃度は高用量で投与群で240 μmol/Lまで増加しておりますが、血漿中遊離システインは変化しませんでした。

また、本文中の2行目から3行目に係る体重増加の記載や、本文及び表中の赤字取消し線につきましては飼料効率の記載のため、有効性に関する結果ではございますが、体内動態の試験の結果にはそぐわないため、今回削除したいと考えております。

次に24ページの24行目の(15)体内動態試験を御覧ください。こちらはヒトの試験です。次のページにまたがっておりますが、経口投与されたアセチルシステインは消化管内で酸化や代謝されると記載しております。

25ページの14行目からは体内動態試験のまとめを記載しております。今回追記しております。実験動物におけるアセチルシステインの経口投与の体内動態試験では、吸収及び代謝過程経路における代謝反応での転換は迅速で、各組織等で脱アセチル化されシステインとなり、組織並びに器官にアセチルシステインとして残留することはなく、尿及び糞中へ無機硫酸塩として排泄されました。また、鶏への投与においてもその消失は速かったことから、アセチルシステインの組織等への残留の可能性は低いと考えられました。

次の行からは、L-システイン塩酸塩の添加物評価書からの引用とはなりますが、L-システインはアミノ酸代謝又はタンパク質合成に利用され、硫酸塩やグルタチオン等への異化作用を受け、尿及び糞中へ排泄されるため、体内でのL-システイン濃度は一定に保たれ

ると考えられるとされています。このことから、アセチルシステインを家畜に飼料添加物として投与した場合、L-システインの恒常性の範囲を大きく乱すことは考えにくく、食品を通じて飼料添加物由来のアセチルシステインを人が過剰に摂取することはないと考えられたとしております。

〇〇〇からアセチル基が酢酸となることを記載したほうがよいとの御意見をいただいております。どのように記載したら良いのか、また、ほかに記載することがないか、御意見をお願いしたいと思います。

次に29行目を御覧ください。「2. 残留試験」です。アセチルシステインの残留試験資料が提出されておられません。残留試験は実施されておられません、体内動態試験よりアセチルシステインの組織等への残留の可能性は低いと考えられました。

また、EMAでは、アセチルシステインの毒性等のデータから残留物が消費者の健康に有害性を示さないとして、MRLの設定は不要としております。

この内容で良いか、残留試験においてはこの内容で担保されているのかどうか、御確認いただければと思います。

ここで一旦マイクを座長にお返しします。残留試験までの内容について御審議をお願いしたいと思います。

〇〇〇 それでは、ここまでの内容について、御意見、コメントはございますか。

たくさんの体内動態試験があつて、でも残留試験はなくという少し特異なものなのですが、まず最初、5 ページの使用目的及び使用状況等ですが、ここについて、〇〇〇からは分かりにくいということから修文がされているのですが、〇〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇です。

随分分かりやすくなったと思います。これで結構です。

〇〇〇 ありがとうございます。

それから、図1もアセチルシステインの代謝ということで修正されているのですが、ここで私がアセチルシステインがシステインになると酢酸が取れて、これは血中にも行くので、それも書いておいてはどうかということをお話したのですが、この代謝の流れはシステインになってからどのように動くかというような形なので、特に酢酸を入れる必要はないのかなと今は思っております。それと、脱アセチル化ということで、そういうふうになっているということは一応示されていると考えます。

それから、先ほどの〇〇〇からの脱アセチル化されてシステインになるけれども、体内で逆反応は起きないであろうということで、ここが一方方向の矢印になるも、私としてはそれが良いのではないかと思うのですが、皆さん、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、ここはそのように修正してください。

安全性に係る知見の概要に移ります。

まず、〇〇〇から、これはシステインの安全性を見るような形にどうしてもなるので、

それについて何か引用はないのかということで、L-システイン塩酸塩の評価書を引用するという事になったのですが、これでよろしいでしょうか。

〇〇〇 L-システイン塩酸塩そのものの評価を我々はしているわけではないので、簡単に引用した形で対応できるのではないかなと考えています。例えば安全性に係る知見の概要だとか、あるいは要約、あるいは最後の食品健康影響評価で、また、L-システイン塩酸塩についてはこういう評価がなされていて問題がないと考えられているとか、そういった形で書けば、全体としてL-システインについても評価されているのだということで対応できるのではないかなと考えました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、そのような方向で修正をお願いします。

問題の体内動態試験、これをよく審議していただいて、動きがどうであるかということが分からないと、この成分について評価ができないと思うので、一つ一つやっつけていこうと思います。

まず、*in vitro*の試験が3つありますが、これについて幾つか〇〇〇と〇〇〇、〇〇〇から御修正いただいているのですが、まず〇〇〇、これについて特に追加又は説明することがございますか。

〇〇〇 〇〇〇です。

修正していただいたとおりで結構だと私は思っていますので、特に補足するようなことはないと考えます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇です。

私からも追加はございません。これで結構かと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 了解しました。

〇〇〇 では、この*in vitro*の試験についてはこのような修正ということで、次に移りたいと思います。

この後、*in vivo*の試験ですが、まず11ページの事務局からの問いかけでもって、①の分布、これは5番の試験の分布の計算で、こちらには56%と書いてあるのだけれども、実際に計算してみると46%になっているということについて、〇〇〇からも記載ミスではないかということ、そして、〇〇〇からこれは記載しておいたほうが良いだろうということになっていますが、これで大丈夫でしょうか。よろしいですね。

それでは、これはこのように記載していただくということで、次は組織内代謝物のことですが、これについて〇〇〇、〇〇〇、特に追加することはありますか。大丈夫でしょう

か。

〇〇〇 〇〇〇です。

大丈夫です。

〇〇〇 ありがとうございます。

次が尿中代謝物なのですが、尿のPC分析により大部分の放射性成分が原点にとどまったことからということでこういうものになるのではないかという書き方だと、本当に一体どうしてなのかが全然分からないなということで、PC分析はほかに出てきませんので、ペーパークロマトと開いてもらって、ペーパークロマトをやった結果、代謝物として考えられるのはこれこれであったと。そして、主要ピークの変化がなくという辺りがまた分かりにくいので、そういう言葉はなしにして、先ほど言っていた代謝物を還元剤で処理しても還元されないのというような書き方にしてもらおうと思っております。特段御意見はございますか。

それでは、そこはそのように修正をお願いします。

次の13ページの(6)についても、これは文章の修文程度だと思うので特段ないかとは思いますが、文章の直しがずっと入った後、(8)ですかね。14ページの23行目、体内動態試験で、表6でアセチルシステインの経口投与の結果の各代謝物の濃度が出てくるのですが、これについて〇〇〇から略語が煩雑で見づらいと。必ず脚注に書いてくる。その後もそうなのですよ。幾つも出てくるのですが、これは煩雑なので略語一覧での対応をしてくださいということで、一応そういうふうに後ろについていましたでしょうか。

追記がされているようです。ですが、逆にこれを全部後ろの一覧にしてしまうことによって、これはすごく様々な代謝物があって細かいということもありますので、これは私からお願いしてあったのですが、〇〇〇からもあったのですが、初出のときには物の名前を書いて、略語を書き、その後は全部一覧を見てもらうというような形に修正してもらおうと思っております。いかがでしょうか。

それでは、ここはそのようにさせていただきます。

ずっと後の21ページですが、ここの投与開始から濃度変化とパラメータの比較ということで、書き方を修正するという点について、記載案としてこのように書いてあります。これに対してこういうふうにしたらどうかということだったので、〇〇〇からは原著どおりの記載とするほうがよいということで、表中に全てのデータを記載するという形にまた戻すというか記載しているのですが、これでよろしいでしょうか。大丈夫ですね。

お願いします。

〇〇〇 〇〇〇です。

21ページの表です。先ほど説明があった様々な略語は削除ということだったので、ここも削除をお願いいたします。記載整備のことです。

〇〇〇 ありがとうございます。

お願いします。

23ページですが、これは元論文が手に入るということから、〇〇〇からそれをきちんと

参照してはいかがかということがあって、こちらに表として仮に書かれているのですが、これはどうでしょうか。私はやはり載せておくのが良いかなと思うのですが、皆さん、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、これは入れていただくということで。

次が24ページで、表15ですが、事務局からの問いかけで、表15中の体重増加、摂餌量、飼料効率について、生物学的利用能が106%であるということは飼料効率なので削除したほうが良いのではないかということなのですが、いかがでしょうか。

それでは、ここはそのようにしてください。

次の25ページですが、これについては、24ページの(15)の試験、24行目からのヒトの経口投与の試験ですが、これについて、〇〇〇より経口投与用量を示してくれということで追記されております。

〇〇〇、これで大丈夫ですね。

〇〇〇 はい。ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

お願いします。

〇〇〇 〇〇〇です。

今の追記していただいたという200~400 mgというもののなのですが、これは/日だとT_{MAX}やC_{MAX}は基本的に何のことかよく分からないので、恐らくこれは単回投与ではないかなと思うので、それを確認いただいて、例えば文章中では単回経口投与200~400 mg/人など、そういう形で分かるようにしておいたほうが良いかと思いました。

以上です。

〇〇〇 そのようにお願いします。確認をお願いします。

〇事務局 確認して修正します。

〇〇〇 それでは、これまでの体内動態試験をまとめた部分、25ページの14行目からになりますが、この点はいかがでしょう。要は吸収と代謝が非常に迅速であって、組織中ではシステインとなって、使われて、排泄される。これらの動きが速いということですね。そのことから、残留の可能性が低いというところまでここで書いておくわけなのですが、ここにこういうふうを書くということで大丈夫でしょうか。

それでは、こういうふうに。

それで、この後が、システインはアミノ酸代謝、タンパク質合成に利用されて、硫酸塩、グルタチオン等に小さくなって尿及び糞中に排泄されるということで、体内での濃度が一定に保たれる。すなわち、アセチルシステインが恒常性の範囲を大きく乱すことは考えにくいというアセチルシステインを人が過剰に摂取することはないということがここに書かれるということですが、これについてもよろしいでしょうか。

それでは、こういう記載ということで。

ですので、残留試験については提出されていませんが、上記から残留の可能性は低い。また、EMAの記載を引いて、EMAではMRLの設定は不要としているといった記載という

こととなります。よろしいでしょうか。

それでは、残留試験まではこのような形で記載していきたいと思います。

では、続いて事務局から説明をお願いします。

○事務局 それでは、26ページの11行目、「3. 遺伝毒性試験」について説明させていただきます。

あわせて、机上配布資料2を御準備ください。

遺伝毒性試験につきましては、〇〇〇から赤字の試験のとおり追加がございました。後ほど〇〇〇から御説明いただきたいと思っております。

この追加の試験を受けての結論を27ページの5行目から記載しております。*in vitro*の細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験の結果はいずれも陰性であった。また、*in vivo*の雄マウスの膀胱上皮細胞を用いた小核試験の結果は陰性であった。*in vivo*の染色体異常試験の結果で陽性がみられたが、試験デザインの不備から、生物学的妥当性に疑問があると考えられ、食品健康影響評価に用いることは不相当と考えたとしております。

また、18行目に飛んでいただいて、このことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、アセチルシステインは人にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えた結論づけております。

またここで一旦マイクを座長にお返ししますので、遺伝毒性試験について御審議をお願いしたいと思います。

〇〇〇 それでは、まずこの幾つかの遺伝毒性試験について、〇〇〇から様々修正をいただいているのですが、〇〇〇、これについて御説明をお願いしますでしょうか。

それと、1つ私から伺いたいの、脚注に試験デザインの不備から生物学的妥当性に疑問があると考えられるとあるのですが、どういったものなのか、そこら辺をお願いします。

〇〇〇 机上配布資料2に考えという情報をもとめてあるのですが、ECHAのREACH登録情報に幾つかデータがありまして、そこにテストガイドラインの適用でGLPでやったAmes試験のデータがデータの提示とともにありました。それを26ページの上から2段目ですか。表に追記していただいているという状況です。

ほかにECHAのREACH登録情報には幾つかの試験でAmes陰性との記載はあったのですが、陰性という記載のみでデータの提示もなく、しかも信頼性reliabilityは4、要するに採用しないレベルとなっていましたので、特段それは記載する必要はないと考えまして、この表には加えていないという状況です。

さらに、*in vivo*でラットに250 mg/kgを21日間経口投与した後のリンパ球でのコメント試験で陰性であったというものと、マウスに200 mg/kgを15日間経口投与した後の骨髄で染色体異常試験で陽性知見があったということがECHAの情報にはありました。それを26ページ一番下の行と27ページ一番上の行に記載していただいています。これはどちらも基本的には評価には不十分であると考えました。

その理由は、最初の心臓内血液リンパ球を用いたコメントアッセイは250 mg/kgの1用

量のみですので、その用量の適切性についての言及が論文の中にもないですし、1用量のみということなので用量相関性も分からず、陰性ということに関しても、本当に正しく陰性と評価されているかどうかははっきり分からない内容でした。

その次の27ページが一番上にあります骨髄の200 mg/kgで15日間経口投与での陽性というものは、陽性というインパクトは結構あるのですが、論文の中身を見てみますと、机上配布資料2の2ページ目の一番上の段落ですかね。そこにコメントをさせていただいていますが、この陽性知見は1用量のみで用量反応関係が不明である。そして、切断breakというものを評価していると記載されているのですが、論文の中の写真からはgapを含んでいるように見える。gapはbreakとよく似ているのですが、染色分体の不染部分、要するに染まっていない部分をgapと現在は評価しており、breakとは分けて考えるようになっていきます。写真からはどうもgapも含んでいて、全てがbreakとは言えないのではないかとというのが一点。そして、反応は非常に軽微なのですが、そのため、背景データとの比較が必要と考えられるのですが、それがなされていないこと。提示された写真、論文を見ますと、マウスの骨髄細胞の分裂中期像の展開が非常に悪く、これで本当に評価できるのかなという感じの写真でした。しかも、breakがあると言っているものの、染色体像、これは論文の中の1つの写真ですが、34本しか染色体像が認められませんでした。本来マウスは40本ですので、これは適切な染色体像ではないものを評価しているもどうかなということがあって、安全性評価に使うには不十分だなと感じた次第です。

また、US PharmacopodiaのSDSがたまたま引っかけたので、それを見てみますと、Ames testで陰性、マウスの小核試験で陰性、このマウスの小核試験が骨髄なのか何なのかははっきり分かりませんでした。マウスリンフォーマアッセイで、これは*in vitro*ですが、陽性。チャイニーズハムスターを用いたV-79、これは恐らくHGPRTだと思うのですが、それで陰性。こういった情報はあったのですが、出典が分からなかったなので、それを引用するわけにはいかないなと思いました。

さらに文献検索をしたところ、2ページの下ですが、ラットへの10 mg/kgの18日間腹腔内投与によるコメットアッセイがあって、これは陰性なのですが、これは27ページの表の上から2行目ですかね。陰性なのですが、その10 mg/kgが適切性が分からないのと腹腔内投与であること。加えて、この試験では骨髄小核試験が実施されているのですが、これも陰性ではあるのですが、10 mg/kgの適切性がよく分からない。あと、腹腔内等であるということから、参考資料という扱いで陰性と表中では記載させていただいています。

最後、マウスに200、400、800 mg/kgを7日間経口投与した後のマウスの膀胱上皮細胞を用いた小核試験で陰性というのがありました。これは用量も振られていますし、用量も800まで実施しているところで、恐らく適切なものだと考えました。7日間の経口投与も適切な、ある程度使える情報だと感じて、これを表中に入れて陰性というものを参考資料ではなく適切に評価できるものとして追記させていただきました。

以上が27ページにわたる表の説明です。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、〇〇〇、追加の御意見はございますか。

〇〇〇 〇〇〇が新たに加えてくださった試験について、私も先ほどの染色体異常試験の写真等を確認しましたが、〇〇〇の御意見に賛成いたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇に丁寧に見ていただいているので、私から内容について追加のコメントはありませんが、表記で気になったところがありますので、2か所直していただこうかと思えます。よろしいですか。26ページの表16の中の「*Salmonella typhimurium*」と書いている枠なのですが、全部斜体になっているので、斜体になるのは*Salmonella*の名前と*E.coli*と*uvrA*のみなので、それ以外の斜体は取ってください。

あと、本当に小さいところなのですが、27ページの10行目の最初の「は」は多分要らないと思って、「不適當と考えられた」ということだと思えますので、「は」を削除してください。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがですか。特に追加はありますか。よろしいでしょうか。

それでは、遺伝毒性については、このような記載ということでよろしく願います。

では、事務局から続いて説明をお願いします。

○事務局 それでは、28ページをお開きください。

「4. 急性毒性試験」です。こちらは投与経路が経口以外については参考資料としております。経口投与におけるLD₅₀は、動物種に限らず高い値となっております。

次に29ページをお開きください。

亜急性毒性を御覧ください。

まずは毒性試験で使用した参照について御確認いただきたいと思っております。32ページをお開きください。

32ページの29行目からのコメントボックスを御覧ください。こちらは事務局からのコメントですが、毒性試験においては参照8を多くの試験で参照しております。ただ、参照8はアセチルシステインの毒性試験の総説の文献で、試験の詳細が記載されていませんでした。評価書に記載するに当たって、参照8から引用した試験の取扱いについて御検討いただきたいと思い、御意見をお願いしておりました。

参照8については机上配布資料3として御準備しております。併せて御確認をお願いいたします。

〇〇〇からは、参照8は試験実施機関による各種試験結果の概要報告と予想します。Table 6などに示された試験条件を見る限り、試験自体は問題ないと思えますが、試験結果を確認できないため、信頼性評価ができません。この資料について、海外の評価機関はどのように扱っているのでしょうか。あるいは医薬品の承認等で用いられた毒性試験の情報

はないでしょうかと御意見をいただきました。

〇〇〇からは、参照8のレファレンスから原著を入手できなければ参考資料としてはどうかと御意見をいただきました。

〇〇〇からは、簡易な記載も多く、詳細が分からないところも多いので、参考資料とするのが妥当であると考えますと御意見をいただきました。

事務局で海外の評価機関の取扱いについて調べたのですが、確認ができませんでした。参照22のEMA評価書に同じ試験設計の試験がみられましたが、こちらにレファレンスの記載がなかったため、本試験からの引用かどうか確認することができませんでした。そのため、参照8については試験の詳細が不明なため、参考資料とすることを提案させていただきますが、個々の試験において採用できる部分がないか御審議をお願いしたいと思います。

それでは、29ページにお戻りください。

29ページの3行目、「5. 亜急性毒性試験」(1) 単回経口投与試験です。こちらは〇〇、〇〇〇から、単回投与試験なので亜急性毒性試験にはそぐわないとの御意見をいただきましたので、急性毒性試験の表に移動させております。

次に30ページの(2) 4週間亜急性毒性試験ですが、こちらは参照8に記載されている試験のため、参考資料としております。内容としましては、ラットに4週間0~2,000 mg/kg 体重/日の用量を振っておりますが、こちらを経口投与した試験ですが、検査項目に対して投与による影響はみられませんでした。

26行目の(3) 8週間亜急性毒性試験です。こちらは参照19から引用した試験です。

参照19については机上配布資料4として御準備しております。

この試験は、ラットにアセチルシステイン8週間経口投与した試験です。わずかに自発運動の減少が全ての投与群で見られ、また、800、1,600 mg/kg 体重/日投与群においては軽度の運動失調がみられたとしております。そのほかの検査項目に投与による影響はみられなかったとしています。

この試験で観察された自発運動のわずかな減少や軽度の運動失調の扱いについて御意見を伺っております。31ページの3行目のコメントボックスを御覧ください。

〇〇〇からは、軽度の運動失調が各群で何例みられたのか、用量依存的な増加があったのかが定かではないため、無視してよい所見かどうか判断できません。また、この試験は検査項目が不足している等の理由から正規の毒性試験とは言えず、有害性情報として信頼性を評価する必要があると思います。参照8と同様に評価所内での扱いを議論したほうがよいと思いますとの御意見をいただきました。

〇〇〇からは、用量相関性のない自発運動の低下は毒性所見とは考えないが、高い用量にみられた運動失調についてはデータを見ないと判断できない。しかしながら、より長期間の投与を行った試験の一般状態の観察で運動失調がみられていないことから、この試験の運動失調のわずかな増加は偶発的であったと判断できる。供試動物の系統や詳細データが不明であることから参考資料とし、NOAELの判断を割愛してはどうかとの御意見をいただきました。

また、〇〇〇からは、自発運動の低下、運動失調ともに観察者の主観的な評価であり、また、運動低下につながる貧血等もみられていませんので、毒性評価とみなさなくてもよいのではないかと考えますと御意見をいただいております。

このことから、試験の結果の詳細が不明なため、参考資料とさせていただこうかと思いますが、参考資料とするのかどうか御審議をお願いしたいと思います。

次に31ページの29行目、(4) 12週間亜急性毒性試験を御覧ください。こちらは参照8からの試験のため、参考資料としておりますが、アセチルシステインを12週間経口投与しても投与による影響はみられなかったという内容のものです。

次に、32ページの1行目を御覧ください。(5)として単回経口投与の試験を載せておりました。こちらにつきましても、単回経口投与ということで、〇〇〇より急性毒性の項に移してはどうかと御意見をいただきましたので、急性毒性試験に移動しております。

次に16行目の(6) 8週間亜急性毒性試験についてです。こちらは参照19からの試験です。イヌに8週間アセチルシステインを経口投与した試験です。アセチルシステイン投与による影響はみられなかったとしております。このことから、本試験のNOAELは最高用量である320 mg/kg 体重/日としております。

次に33ページをお開きください。

20行目ですが、慢性毒性・発がん性試験です。(1) 28週間慢性毒性試験です。こちらは参照8からの試験のため、参考資料としました。また、参考資料と書くところが20行目に書いておりますが、こちらは21行目の(1)のタイトルの後に修正したいと考えております。

内容としましては、28週間経口投与した試験ですが、投与による影響はみられなかったというものです。

次に(2) 12か月慢性毒性／発がん性試験です。こちらは参照20及び追加した参照34からの結果です。結果としては、投与に関連する発がん性はみられなかったとしておりますが、試験の詳細のため、取扱いについて御意見を伺っておりました。

34ページの4行目を御覧ください。〇〇〇からは、ピアレビューとされている情報なので、ある程度の信頼性は担保されていると思いますが、詳細を確認できないことから、参考扱いにしたほうがよいと思います。試験結果の詳細を確認できないものの、(3) 18か月ラットの試験の情報もあるので、例えば慢性影響については評価できると考えますと意見をいただいております。

〇〇〇からは、参考文献には出典が書かれているようですが、そちらを調べることはできないでしょうか。出展元の確認が難しいようであれば、2行のみの記載ですので参考資料として扱うのがよろしいかと思われと御意見をいただきました。

〇〇〇から御指摘いただいた文献を参照34として追加しました。こちらはコメントボックスで33と記載しておりますが、34の間違いでした。申し訳ございませんでした。

こちらの参照34につきましても、投与に関連する発がん性はみられなかったとの記載はありましたが、詳細な内容は記載されていませんでした。詳細が不明なため、参考資料と

しましたが、参考資料とするのか、本試験として扱えないのか、御審議をお願いしたいと思います。

次に、34ページの24行目の(3)の18か月慢性毒性試験についてです。こちらはラットに18か月アセチルシステインを混餌投与した試験です。一般状態や血液生化学検査等について、アセチルシステイン投与による影響はみられなかったとしております。投与53週間後及び試験終了時の1,000 mg/kg 体重/日投与群において腎臓重量の増加がみられましたが、腎臓の肉眼的及び病理組織学的検査並びに血液生化学的検査において、腎臓の病変や機能障害の所見がみられなかったため、アセチルシステインの代謝物の大量排泄による生理的な変化と考えられるとしております。

これらのことを踏まえて、本試験のNOAELを最高用量の1,000 mg/kg 体重/日としました。

次のページの(4)の52週間慢性毒性試験です。こちらにつきましては、参照8からの引用なので参考資料としております。イヌにアセチルシステインを投与した試験ですが、投与による影響はみられなかったとしております。

ここで一旦マイクを座長にお返ししたいと思います。参考資料にする試験の確認及び毒性試験の判断について、御審議をお願いしたいと思います。

〇〇〇 それでは、この段についてのコメント、御意見がございましたらお願いします。

と言うのですが、急性毒性試験から始まりまして、多くの試験のレファレンスが参照8、これは机上配布資料3から取られているのですが、これがどうやらサプリメントと書いてあるので、国際学会か何かの要旨になるのでしょうか。レファレンスが一般的な文献の書き方でなくて、元を探すがなかなか難しい。幾つかはあるのですが、ないものが多いという状況です。

これを根拠として試験の評価をして良いのかどうかということがどうしてもあるのですが、基本的には今回の評価書では参照8のみから引かれたものについては参考資料という形になっていますが、これでよろしいでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

今おっしゃった参照8からの情報は、詳細が確認できないので、参考資料としたほうが良いと思います。

それで、追加のコメントなのですが、先ほど前半でL-システインの評価書があってという話があったかと思います。そして、代謝のまとめで速やかに代謝されてシステインになるというお話もあったので、例えばですが、L-システインの評価書に90日試験が載っていましたので、その情報も併せてこちらに記載して、実際には、衛研で実施した90日試験みたいなのですが、L-システインの評価書ではNOAEL 1,000 mg/kg 体重/日、最高用量でも毒性なしという判断をしているようなので、それを引用してきて、参考資料ばかりだけれども亜急性毒性はなさそうですというような評価書にしてはどうかと思いました。御意見を伺えたらと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

今、大変参考になる御意見をいただいたのですが、L-システイン塩酸塩の評価書ですよね。これの90日間試験について引用するというので、代謝と併せてアセチルシステインの亜急性毒性があまりないだろうという形に考えるということですよ。

このようにするのが良いかと思うのですが、皆さん、いかがでしょうか。

それでは、そのように修文をお願いいたします。

そのほかよろしいでしょうか。

単回投与が亜急性から急性になるのは、そのとおりですから、それでよろしいとして、あとは30ページの26行目、(3)のラットの亜急性毒性試験ですが、これの運動失調についてどういうふうに考えるか。これも詳細がもう一つ明らかでないところが難しいところなのですが、参考資料とすべきであるかということ。それから、〇〇〇からもNOAELの判断は割愛すべきであるというようなこと。〇〇〇からも、毒性評価とみなさなくてもよいのではないかというような御意見をいただいています、ここは参考資料ということと、NOAELの部分は割愛するというのでよろしいでしょうか。

それでは、こちらはそのようにいたします。

今度は32ページの事務局からの問いかけですが、また参照8の話で、原著が入手できないのと、それから、やはり〇〇〇からも参考資料とするのが妥当であろうということ。〇事務局 このコメントボックスは亜急性毒性試験全体での参照8の扱いを示すものです。

〇〇〇 すみません。ということは先ほどのお話で、大体参考資料として記載するというのでよろしいかと思えます。

次は慢性毒性/発がん性試験ですが、まずは事務局からの問いかけがあって、本試験、12か月慢性毒性・発がん性試験、33ページの30行目からですかね。これが発がん性がみられないとはなるのですが、また詳細が不明ということ。これも〇〇〇、〇〇〇の御意見から参考資料とするという形。ただ、〇〇〇の御意見から、新たにAHFSの資料が載っているのですが、これによって本試験として扱えるかどうかということなのですが、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 私は目を通せていないのですが、先ほど事務局からあまり詳細はないということでしたので、資料としては今までの資料と変わらないかなと考えます。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしますと、参考資料とするということをお願いいたします。

それで、34ページの24行目の18か月慢性毒性試験、これが参考資料ではなくて、一応NOAELも1,000 mg/kg 体重/日で使えるという形です。

35ページはまた参考資料ということなので、意外とたくさんはないのですが、こういう形で、特段のコメントはございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

今の詳細を確認できなかった発がん性試験については参考にして、コメントもしましたが、18か月のラットが（3）にあつて、情報の質としてどうか。私が今確認できていないのですが、病理組織学的検査をしても、この記載のみを見ると、腫瘍の発生はみられなかった、あるいは腫瘍の発生を予想させるような毒性所見もみられていないようなので、恐らく発がん性はないだろうというぐらひはつかめるのかなと思って見ていました。ですから、（2）は参考扱い、（3）はそのまま載せて、発がん性については詳細が確認できなかったが、得られた情報からは発がん性を有する可能性は低いと考えられたみたいなことが言えるかとも思いましたが、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかの先生方はいかがでしょうか。ちょうど18か月もあるということもあり、〇〇〇のおっしゃるようなことは最後に書かれることかなと思いますが、いかがでしょうか。

それでは、〇〇〇のおっしゃるような形で作っていくということでお願いします。

これで慢性毒性系が終わっているので、事務局から引き続き説明をお願いします。

○事務局 それでは、生殖発生毒性試験の説明をさせていただきます。

後ほどこちらの試験の参考資料としての取扱いについても御審議いただきたいと思うのですが、まずは試験の内容について説明させていただきます。

（1）ラットの生殖毒性試験です。この試験については、〇〇〇と〇〇〇から参考資料にしてはというコメントをいただきました。こちらはコメントボックス説明時に詳しく説明させていただきます。今回は参考資料にするというような案で資料を作成しております。

試験内容につきましては、ラットにアセチルシステインを経口投与、0～1,000 mg/kg 体重/日までの4段階振っておりまして、繁殖能への影響を調べた試験です。500 mg/kg 体重/日及び1,000 mg/kg 体重/日投与群ではわずかな繁殖能の低下がみられましたが、投与量に依存しない影響であったことから、投与による影響ではないと報告されております。

また、こちらの試験につきましては、先ほど御審議いただきました参照8から引用している試験です。

また、24行目からコメントボックスをつけて結論部分の記載について伺っていたのですが、こちらは参考資料とする方向で進んでおりますので、結論部分は削除する予定ということで、説明については省略させていただきます。

次の36ページを御覧ください。

（2）ラットの発生毒性試験です。こちらについても〇〇〇、〇〇〇から参考資料にしてはと御意見をいただきました。また、引用文献については参照8からの引用になっております。

試験内容につきましては、ラットにアセチルシステイン妊娠6～15日までの間、経口投与した発生毒性試験です。いずれの投与群においても、投与に関連した催奇形性がみられなかったと報告されております。

次の（3）ラット生殖発生毒性試験です。こちらと同じく参照8から引用した試験です。

ラットにアセチルシステインを妊娠15日から分娩後21日までの間、経口投与し、周産期から哺育期までの母動物及び児動物の影響を調べた試験です。結果としましては、分娩、哺乳、哺育児の発育に投与の影響はみられなかったと報告されております。

(4) ウサギの発生毒性試験です。こちらにつきましては、コメント照会時から投与量が1用量であること及び対照群が設定されているか不明であることから、参考資料として提示させていただいております。

内容としましては、アセチルシステインを妊娠6～16日までの間、500 mg/kg 体重/日で経口投与した試験です。結果としましては、投与に関連した催奇形性はみられなかったと報告されております。

続いて(5) ウサギの発生毒性試験です。こちらはウサギにアセチルシステインを妊娠6～16日までの間、0、500 mg/kg 体重/日で経口投与した試験です。妊娠29日に胎児が摘出され、生存胎児数や奇形について調べられた試験となっております。

結果につきましては35行目から次のページにわたって記載しております。対照群と比較して同腹子数、胎児体重、子宮内生存率に差はございませんでした。奇形については短尾が対照群で2匹、投与群で4匹みられまして、頭蓋骨の未骨化領域が対照群で6匹、投与群で2匹みられましたが、それぞれアセチルシステインを投与したことによる毒性影響ではないと考えられました。

そのため、結論として6行目から記載しておりますとおり、本試験の胎児のNOAELを最高用量である500 mg/kg 体重/日と判断したと記載しております。

結論の記載については〇〇〇から御指摘いただきまして、母動物への影響に関して検査項目が記載されていないことから、胎児のNOAELと修正したほうが良いとコメントをいただき、赤字で修正させていただいております。

また、催奇形性がみられなかった旨、原著に記載がありましたので、最後に追記しております。

(6) ウサギの発生毒性試験です。こちらも参照8からの引用で参考資料にしております。内容としましては、ウサギにアセチルシステインを妊娠6～18日までの間、経口投与を行い、結果として、いずれの投与群においても投与に関連した催奇形性はみられなかったと報告されております。

それでは、37ページ19行目からのコメントボックスを御覧ください。コメント照会時に一部の試験について参考資料としたほうがよいか御意見を伺ってございましたところ、各試験について〇〇〇と〇〇〇よりコメントをいただいておりますので、紹介させていただきます。

27行目から御覧ください。(1)、(2)、(3)、(6)の試験につきましては、参照8より引用した試験でございまして、同一の文献から参照した試験であり、先生方から参考資料にしたほうが良いのではないかと31行目から38行目の記載のとおり御意見をいただきましたので、その旨反映しております。

それでは、続いて次の38ページを御覧ください。

4行目から(4)ウサギの発生毒性試験についてですが、こちらにつきましてもリスク管理機関に問い合わせまして、参照20の原著を入手したのですが、試験詳細について確認できませんでしたので、コメント照会時同様、参考資料としております。また、こちらについて〇〇〇、〇〇〇より同意のコメントをいただいております。

最後に16行目、(5)発生毒性試験ですが、こちらについてはまず〇〇〇から17行目から記載のコメントをいただきましたが、こちらに表記はしていないのですが、その後、追加のコメントをいただいております。本試験の引用文献である参照19についてはイヌの亜急性毒性試験、ラットの慢性毒性試験でも参照としているため、その辺りも含めて検討してはとコメントをいただいております。

また、〇〇〇からもコメントをいただいております。21行目から記載のコメントに加えて、追加で評価書に記載されたほかの生殖発生毒性試験が参考資料とされる中、この1本のみで生殖発生毒性のNOAELを論じることは難しいこと、また、OECDガイドラインではラットとウサギの2種を用いる記載があり、1群当たりの妊娠動物数も20匹程度が必要と書かれていることから、こちらの(5)の試験についても参考資料にしたほうが良いのではないかと御意見をいただいております。

本資料について参考資料とするかどうかについて、御審議いただければ幸いです。

続いて31行目、ヒトに関する知見についてですが、こちらは肺関連疾患に対してアセチルシステインを2週間経口投与した知見や、アセトアミノフェン中毒の治療でアセチルシステインを経口投与した知見、また、副作用に関しての知見を記載しております。コメント照会時に特段御意見はいただきませんでした。何かあれば御意見をいただければ幸いです。

それでは、ここまでの内容について御審議いただきたいと思いますので、座長にマイクをお返しいたします。

〇〇〇 それでは、審議に入りますが、生殖発生毒性試験が6つ入っているのですが、参考資料が多く、しかも、5番目の36ページの29行目、(5)についても参考資料にしてはという御意見もあります。ほかのものについて参考資料にするということは決定と思って良いと思うのですが、(5)についてはまず〇〇〇と〇〇〇に伺いたいと思います。

まず〇〇〇から伺いたいと思います。もう一度全体として(5)についての見解を説明してください。

〇〇〇 〇〇〇です。

この資料なのですが、まず用量依存性をみているというわけではなくて、1用量しかみていないので情報が少なく、また試験項目も少なく、最初は参考資料がよいと思いました。その一方で、この(5)が本資料として残せないとなると、生殖毒性の資料が全て参考資料になってしまうというところで、評価をするに当たってどうしたものかというところで悩んでいました。この資料を参考資料にするかということに関しては、先生方の意見を聞いた上で判断が必要かなと思って悩んでおります。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 今の生殖発生(5)で参照している資料なのですが、先ほど私が発がん性で申し上げた18か月の試験も同じ参照文献から来ています。そして、もっと遡ると、8週間の試験も同じ情報から来ていて、Johnsonの1983年だったかな。発がん性もそういうわけで、さきほど評価書に記載していただいたような内容しか書いていないので、情報の信頼性としては詳細が確認できないので、ほかの参照文献と同じ扱いにしたほうが良いかなと思っ直しています。ですから、今のJohnsonらの情報も参照扱いにしてしまう。だけれども、発がん性について申し上げますと、参照だらけだけれども、得られた情報からは発がん性を有する可能性は低いと言って良いのかなと。それはL-システインのほうでも実は十分な情報はないのですが、評価書の中で食品安全委員会はL-システインは発がん性はないと判断したということもあるので、それを引き合いに、なお、L-システインでは評価されているみたいなことで、つまり、全体を総合すると発がん性はなさそうだねみたいな内容にしてはどうかと思いました。

すみません。発がん性の割り込みになってしまいましたが、情報の扱いとしては先ほど申し上げた参考扱いにしてはどうかという意見です。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

話は途中でもありますので、まず〇〇〇の御意見を伺います。

〇〇〇 〇〇〇です。

まず、参照19から引かれたほかの試験とのバランスということもあって、あとはほかの試験が全て発生毒性試験については参考資料になってしまう可能性が高いというか、ほとんどそういう判断になってしまったこともあって、できれば残したいなという気持ちが最初にあったのですが、やはり幾つか問題があって、現状のOECDのガイドラインで発生毒性を判断しようとする、まず一番上の用量が500 mg/kg 体重/日では低過ぎるという問題が一つ。あとは、投与群の動物数が12匹しかないということが一つ。通常、今の評価だと20匹、最低でも16匹いないと投与群は足りないよという判断になると思います。もう一点は、投与期間が妊娠6~16、ウサギは妊娠29日か30日で分娩になると思うので、今の評価だと分娩の前日まで投与しないと評価できないということになっています。そういう幾つかの現在の判断基準とはかなりかけ離れているという点を考えると、参考資料にしたほうが良いのかなという気持ちが今は強いです。

はっきり申し上げられなくて申し訳ないのですが、最後の結論をどう書くのかということころは、〇〇〇がおっしゃるような、参考資料しかないけれども、たくさん試験がされていて、ラットでもウサギでも奇形の発生はみられなかったみたいな書き方で評価できるのかなと考えます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

今回のこのアセチルシステインの中で、ここをどうするかがかなり大きな問題点なので、どうやら（５）について参考資料になるほうに今流れているかと思いますが、ちょうど時間が超過してきてしまっていて、議論を尽くした上で決めたほうが良いと思いますので、これ以降につきましては次回以降の調査会で審議することにいたしたいと思います。

事務局は引き続き作業をお願いします。尻切れトンぼになってしまって申し訳ありません。

○事務局 承知いたしました。

○○○ 本日の議事は終了いたしました。事務局からほかにございますか。

○事務局 いえ、ございません。

次回の調査会は、調整でき次第、改めて御連絡さしあげますので、どうぞよろしく願いいたします。

○○○ 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。