

# 食品安全委員会

## 添加物専門調査会第39回会合議事録

1．日時 平成18年12月19日(火) 14:00～16:43

2．場所 食品安全委員会中会議室

3．議事

(1) 香料 ブタナールに係る食品健康影響評価について

(2) ポリビニルピロリドンに係る食品健康影響評価について

(3) その他

4．出席者

(専門委員)

福島座長、石塚専門委員、今井田専門委員、江馬専門委員、  
久保田専門委員、中島専門委員、西川専門委員、林専門委員、  
三森専門委員、山添専門委員、吉池専門委員

(参考人)

広瀬参考人

(委員)

見上委員、小泉委員、長尾委員、野村委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、  
中山評価調整官、蛭田課長補佐、渥美係長

5．配布資料

資料1-1 ブタナールの概要及び添付資料

資料1-2 添加物評価書「ブタナール」(案)

資料2-1 添加物評価書「ポリビニルピロリドン」(案)

資料 2 - 2 追加関連論文（その 2）（ポリビニルピロリドン）

資料 2 - 3 第 38 回添加物専門調査会議事要旨（案）

資料 2 - 4 副生成物ヒドラジンに係る発がんリスクレベルの考え方に基づく試算（案）

資料 3 イソブタナールの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料

## 6．議事内容

福島座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 39 回「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。

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

本日は、11 名の専門委員に出席いただいております。

久保田専門委員は、少し遅れて見えるということであります。

それから、井上、大野の両専門委員は欠席との連絡をいただいております。

また、本日の議題であります「ポリビニルピロリドンに係る食品健康影響評価について」の参考人として、国立医薬品食品衛生研究所の広瀬先生に御出席いただいております。

広瀬参考人 広瀬です。よろしくお願いいたします。

福島座長 先生は、汚染物質専門調査会及び器具・容器包装専門調査会の専門委員もされております。よろしくお願いいたします。

それから、食品安全委員会の委員の先生方も御出席いただいております。よろしくお願いいたします。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に「食品安全委員会専門調査会（第 39 回会合）議事次第」があると思いますので御覧いただきたいと思います。議題に入ります前に、事務局より資料の説明をしていただきます。お願いします。

蛭田課長補佐 それでは、資料の確認に入らせていただきます。

議事次第、座席表に続きまして、資料 1 - 1 でございますが「ブタナールの概要及び添付資料」、資料 1 - 2 は「添加物評価書『ブタナール』（案）」、資料 2 - 1 は「添加物評価書『ポリビニルピロリドン』（案）」でございます。

資料 2 - 2 は「追加関連論文（その 2）（ポリビニルピロリドン）」でございます。

資料 2 - 3 は「第 38 回添加物専門調査会議事要旨（案）」でございます。

資料 2 - 4 は「副生成物ヒドラジンに係る発がんリスクレベルの考え方に基づく試算（案）」でございます。

資料 3 は「イソブタナールの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料」ござい

ます。

また、テーブルの先生方のお手元には、参考資料といたしまして、HPC と HPMC、これらの評価書を御参考までに配付しております。

更に、もう一つ参考資料といたしまして、本日、参考人として御出席いただいております広瀬明彦先生の方から御発表いただく関連の資料をテーブルの先生方にはお配りしているところでございます。

資料 1 - 1 及び資料 2 - 2 の添付資料につきましては、大部になりますこと等から傍聴の方にはお配りしておりませんので、公表資料につきましては、調査会終了後、事務局で閲覧できるようになっておりますので、必要な方は会議終了後に事務局までお申し出いただければと思います。

よろしく願いいたします。

福島座長 よろしいですか、資料の不足はございますか。いいですね。

それでは、議題 1 に入ります。「香料 ブタナールに係る食品健康影響評価について」でございます。

事務局から説明をお願いいたします。

蛭田課長補佐 資料の説明に入ります前に、提出された資料中に三森専門委員が評価論文の作成に関与したものが含まれていること。更に中央労働災害防止協会から委託され、福島座長が所属する日本バイオアッセイ研究センターで実施された試験結果が含まれておりますことを御報告いたします。

福島座長 そうしますと、三森先生と私は当該資料についての発言は特に求められない限り控えることとなりますので、よろしく願いいたします。

最初に申し上げておきますが、私が関連するところは、引用文献を見てもらいますと 7 です。

それから、三森先生が関与されているところは、引用文献の 24 です。よろしいですか。それでは、資料 1 - 2 に基づいて説明をしていただきます。お願いいたします。

蛭田課長補佐 それでは、ブタナールの資料でございます。資料 1 - 2 ということでございます。

1 枚めくっていただきますと、審議の経緯でございますが、本品につきましては、昨年になります、12 月 19 日付けで厚生労働大臣から要請のあったものでございまして、22 日付けで食品安全委員会において要請事項説明がなされております。

2 ページでございます。ブタナールでございますが、果実のりんご、洋梨等のフルーツ

の香気の一成分ということでございまして、発酵によっても生成するということであり、酒類、茶葉、パン類などの加工食品にも一般に含まれているものでございます。欧米においては、焼菓子、清涼飲料、肉製品などさまざまな加工食品において香りを再現するために添加されております。

「2．背景等」でございますが、本品につきましては、いわゆる国際的に汎用されている添加物、香料ということでございまして、国が主体的に指定の検討を行っている品目でございます。

なお、本品は、厚生労働省の添加物の指定等に関するガイドラインには基づかずに、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき、資料の整理が行われております。

「3．名称等」ということでございまして、このような単純な構造をしているものでございます。

「4．安全性」でございます。まず「(1) 遺伝毒性」でございますが、たくさんの試験が行われているところでございます。細菌を用いました復帰突然変異試験においては、S9mixの有無にかかわらず陰性ということでありましたが、染色体異常試験、一部でございますが、チャイニーズ・ハムスターの培養細胞を用いた染色体異常試験でありますとか、一部大腸菌由来のプラスミドDNAと子牛の胸腺ヒストンを用いたDNA-蛋白架橋試験については、高用量でのみ架橋を形成したということでありまして、例えば先生方の資料でいきますと、16行目ですが、チャイニーズ・ハムスター肺細胞を用いた前進突然変異試験というようなことで陽性が認められております。

26行目でありまして、OECDの高生産量物質スクリーニング用データセットのための初期評価プロファイルとして整理がなされておりますが、本物質は復帰突然変異試験で陰性を示し、ヒトのリンパ球染色体試験でも陰性であったが、Q系マウス雄には精子形成の際に染色体損傷が認められた。これらのあいまいな結果から本物質を特異的な変異原性化学物質とすることはできないというような判断をしております。

これらの事実を基にまとめますと、遺伝毒性試験の一部で陽性の結果が得られていますが、*in vivo*の小核試験の結果は陰性であることを考慮して、総合的に判断すると、本物質は生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられるというような整理をしているところでございます。

「(2) 反復投与毒性」であります。今回、3本の試験が提出されております。

1本目でありまして、3ページの36行目からですが、SDラットを用いました90日間の

反復投与毒性試験であります。

更に、次のページをめくっていただきますと、4ページの2行目からF344ラットを用いました13週間の反復投与毒性試験、9行目からB6C3F<sub>1</sub>マウスを用いました、同じく13週間の反復投与毒性試験であります。

それらの考え方でございますが、90日反復投与毒性試験以外の海外で行われましたF344ラット及びB6C3F<sub>1</sub>マウスを用いました試験は、週5日間の投与という変則的な投与方法であり、添加物の指定等に関するガイドラインに準じていないということから参考データとして考えるとまとめております。したがって、SDラットの90日間反復投与毒性試験に基づいて、NOAELを100 mg/kg 体重/日としております。

もう一つ、先生方に事前に御説明しておくことがございます。F344ラットの試験、これとB6C3F<sub>1</sub>マウスの試験につきましては、原データは同じもので、ここには表上、書類の中には出てこないのですが、IUCLIDという国際的な機関とNTPという国際的な機関において評価がなされております。

それぞれの記載を見ますと、NOELがIUCLIDとNTPで異なっているという状況がございました。

これにつきましては、三森先生がNTPの評価委員としてお名前を連ねておられましたので、三森先生に、この考え方についてお伺いしました。その結果NTPの評価においては、オリジナルの評価結果が間違いではないかという懸念があったため、病理的解釈をし直したというものであります。IUCLIDにつきましては、オリジナル論文での数値の結果をそのまま引用したしたものであるため、結論としては、評価書にはNTPの結果を引用すべきではないかという御意見をいただきました。

それを踏まえまして、この評価書の(案)につきましては、NTPの評価を基に記載を整理させていただいたところでございます。

1点だけ修正をする必要があるのではないかと考えているところがございます。4ページの5行目であります。雄の75 mgという記載があるのですが、これについては事務局としては、IUCLIDの方で75 mgを取り上げておりましたので、IUCLIDの評価を採用しないということであれば、75 mgを廃棄いたしまして、150 mg/kg 体重/日ということによいのではなかと思っておりますが、先生方に御確認をいただければと思います。

次に「(3)発がん性」でございますが、本品につきましては、発がん性を示唆するような知見も見当たらず、国際機関でも発がん性の評価はしていないということでございます。内分泌かく乱性を疑わせる報告もございません。

「 5 . 摂取量の推定 」でございますが、これにつきましては、JECFA で採用されております PCTT 法に基づきまして、我が国での推定摂取量を算定いたしますと、おおよそ 11 ~ 23  $\mu\text{g}$  の範囲になると推定しております。

ちなみに、このあたりであります。食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量が、意図的に添加された本物質の 443 倍であるとの報告があるということでございます。

4 ページの 37 行目「 6 . 安全マージンの算出 」でございますが、90 日間反復投与試験の NOAEL を 100 と考えますと、推定される摂取量 21 ~ 23  $\mu\text{g}$ /ヒト/日でございますので、日本人の平均体重で割りますと、算出される体重当たりの推定摂取量が 0.00042 ~ 0.00046 mg/kg 体重/日となります。これを比較しますと、安全マージンは約 22 万程度の安全マージンが得られます。

7 . の構造クラスですが、この評価につきましては、一番簡単な構造クラス I というところで分類されまして、生体内では、生体成分と同一経路で、速やかに二酸化炭素と水に代謝されるということでございます。

「 8 . JECFA における評価 」でございますが、JECFA におきましては、1997 年、アルデヒド類のグループとして評価がされておりました。同じくクラス I でございます。推定摂取量はクラス I の許容摂取量 1,800  $\mu\text{g}$ /ヒト/日を下回るということで、香料として安全性の懸念はないと判断をしております。

9 . であります。今回、我が国における安全性評価法に基づく評価ですが、生体において特段問題となる毒性はないと考えられる。また、クラス I に分類され、安全マージン約 22 万ということで、90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回っているということで、更に推定される摂取量はクラス I の摂取量許容値を超えていないということでございます。

以上、資料の御説明でございます。

1 点事務局から更に御紹介をさせていただきますと、久保田専門委員は、ちょっと遅れて御出席いただくところでございますが、評価書(案)の 2 ページの「 1 . はじめに 」というところで、ここの記載内容につきまして、昨日でございますが御意見いただいたところでございます。時間的に調整が間に合いませんでしたので、本日、お配りした資料の中には反映されておませんが、事務局といたしましては、久保田専門委員と調整をさせていただいて、この記載について整理をさせていただければと考えております。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。それでは、これから審議に入りたいと思いますが、よろしいですか。

それでは、いつものとおり、2ページの「1. はじめに」から始めたいと思います。

先ほどの事務局からの説明で久保田先生からこのところの訂正が来ておるようですが、まだ、お見えになっておりませんので、そのことについては後でお聞きするというようにしたいと思います。

「2. 背景等」から入りたいと思います。背景はよろしいですか。いつものような経過でございます。

「3. 名称等」ですが、ここはよろしいですか。構造式が非常に単純でございます。いいですね。

「4. 安全性」に入ります。まず「(1) 遺伝毒性」であります。非常にたくさんの試験が行われております。その試験の中には一部陽性というものがありますが、大部分は陰性ということでございます。

3ページのところに、結論が書かれておりますが、まず、このことについて、専門の林先生、どういうふうに遺伝毒性を解釈するかということですが、いかがでしょうか。

林専門委員 ここに書かれていますように、かなり幅広い試験が行われております。ちょっと書き方についての添削を先に出せなかったのですが、もう少し文章の方はまとめることができると思いますので、Ames 試験なんかのところはもう一つにまとめてしまえばいいと思います。その辺については、後ほど事務局の方と相談させていただきたいと思えます。

あと、実際に *in vitro* での染色体異常等で陽性が出ているということ、それから DNA とのタンパクとの架橋、これはアルデヒドですので、当然予想されることなのですが、そこで陽性の結果が出ている。

あと、ラットの肝細胞を使った UDS で弱い陽性が出ていますが、ヒトの肝細胞では陰性だったというぐはぐなデータもございます。

それから、*in vivo* で1つ染色体異常が出ているというような報告、それから架橋形成が見られたという報告があるのですが、いずれにしても、非常に高用量であり得ないような用量での結果として、そういうことを総合的に判断しますと、3ページの31行目から書かれているように、一部で陽性の結果が報告されているが、それらのほとんどのものが非常に高用量での反応であって、実際に香料として使われるような用量では、まず生体にとって問題がないだろうと考えることができると思います。

反復投与試験の動物から末梢血を取る *in vivo* の小核試験というのも、これは最近、一応国際的なガイドライン等でも認められてきております。今回の場合はそれで評価をするというふうなものなのですが、90日のマウスの試験ですので、ラットを使った場合には、いろいろ注意しないといけないところがあるのですが、マウスの場合は、小核が誘発された場合には、蓄積効果が期待されますので、これは十分評価可能だと思います。

また、用量がよく問題になるのですが、これも1.2 g/kg/日だったと思いますが、非常に高用量での試験ですので、これも十分現行のガイドラインを上回る用量での試験ということで十分評価可能だと思います。

繰り返しになりますが、ここの31行目からの文章は少し修正が必要かと思いますが、内容的にはこれで良いのではないかと思います。

福島座長 ありがとうございます。林先生、ちょっとまたプリミティブな質問ですが、3ページの4行目のマウスでの小核試験ですが、ラットだったらちょっと問題とか、そこはマウスとどう違うのですか。

林専門委員 ラットの場合は、ヒトと同じように脾臓で小核を持った赤血球は全部トラップされて壊されてしまいます。

ところが、マウスの場合には、その機能が非常に弱いというか、ほとんどないので、小核を持った赤血球は赤血球の寿命の間、末梢を循環しているということがありますので、少しずつでも、もし小核の誘発があったような場合には、徐々にそのレベルが高くなっていくという蓄積効果が見られるので、かなり感度よく検出することができるという意味でございます。

だから、ラットだと、どんどん壊されていってしまいますので、ほとんど検出することは難しいというところで、マウスとラットの違いがある。

福島座長 もう一つ、お聞きしますが、これは末梢血を使っていますね。

林専門委員 はい。

福島座長 今は骨髄を使うのが一般的になってきているのと違いますか。

林専門委員 ラットの場合は、一応、こういう反復投与試験の場合には、骨髄がプライマリーに要求されます。マウスの場合は、今、申し上げましたように、脾臓でのトラップがないので、末梢血でもイクイバレントだという解釈が、今は一般的です。勿論、最終と殺時に骨髄を見て評価することも可能です。

福島座長 ほかによろしいですか。一部の字句の訂正はありますが、それは林先生と事務局の方で直していただくということで、結論としては、陽性に出ている試験については、



いずれも高用量での反応であろうと思います。

したがって、本物質は生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられるということですが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。それでは、次に3ページの「(2)反復投与毒性」に入ります。

まず最初に、SDラットのデータがあります。それについていかがでしょうか。

3つ、ラットが2つと、それからマウスが1つ行われておりますが、投与の回数としましては、SDラットの方が90日間連続投与ということでありませう。

4ページ目のFischer系ラット、それからB6C3F<sub>1</sub>マウス、これはいずれも13週間の反復投与となっておりますが、投与回数は1週間5日投与ということでありませう。

まず最初に、SDラットの方について御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 尿のpHが、資料の1-1を見ますと、雌の100及び300で有意な低値を示したとあります。

それで、21番の元の報告書では、ページが振っていないのですが……。

福島座長 テーブル7ですか。

西川専門委員 テーブル8ですね。

福島座長 テーブル7、8ですか。

西川専門委員 テーブル7は良いのですが、テーブル8の雌の方で、100と300で有意な低値があったということなのですが、100のところを見ますと、本来、溶媒対照群と比較すべきなのですが、どうもこの報告書では、無処置対照群とのみ比較しています。そこで、溶媒対照群との比較をやってみましたら、まず、ばらつきについては一応有意差があったものですから、ノンパラメトリックのクラスカル・ウォリス検定を実施しましたところ、100では有意でなく、300だけ有意という結果が得られましたので、本日配られております1-2の評価書にはpHについては300のみが有意な低値を示したというふうに修正していただきました。

福島座長 事前のところには、100が入っていたということですね。それだけですか。

西川専門委員 そうです。したがって、この尿pH低下は毒性学的に意義が明らかでないというのは間違いはないのですが、100が引っかかるとNOAELにも関わる可能性があります。

ます。しかし、尿の pH、それから前胃の変化、ともに 300 の群でしか認められないので、NOAEL は 100 ということで問題がないということになります。

福島座長 300 でもやはり有意なんですかね。確かに有意差は付くけれども、バイオロジカルに考えて意味があることなのかなという気がします。

西川専門委員 前胃の変化の問題ですか。

福島座長 いや、尿の pH です。要するに pH みたいに毒性的に意義の明らかではないというふうに言っているのかなということです。むしろ意味がないのではないかということです。

西川専門委員 意義がないとか、意義に乏しいという表現であればいいのですが、意義が明らかではないということが気になるので、結局、私も座長の意見には賛成ですが、問題は前胃の組織学的変化だと思います。

福島座長 私もこれは事前に見ましたが、尿の方の電解質異常も、血液生化学的な電解質異常も含めたら何も変化ないし、雄の方も変化がないということから見て、毒性学的意義の明らかでないというよりは、もう少し見られたぐらいで、単にとどめておいても良いのではないかという気がします。意義の明らかでないというのは、それでは明らかにしろというニュアンスが出てきますね、300 であったとしてもね。あまり私はこの値そのものには、正直いって意味がないと思っています。

今井田専門委員 今の点なのですが、表現を残すか、残さないかは別にして、これはオリジナルである資料の 1 - 1 の方では 100 が残っています。100 及び 300 で云々という表現があって、両群ともに低値が認められていたが、検討の結果、NOAEL は 100 としたという表現なのです。だから、100 の表現部分をもともと削除してしまっているの、認められたが云々というのはおかしいと思います。ですので、この表現をそのまま残すとしても低値が認められた、でとどめて、そして本試験における NOAEL は 100 としたという表現で良いのではないかと思います。

福島座長 投与群において、pH の有意値を認めた。ということですね。

今井田専門委員 結局は、NOAEL を 100mg にする理由としては、前述の前胃等の hyperplasia で取れるわけですから。

福島座長 いずれにしても、NOAEL の資料として尿の pH、これは参考にはならないと思います。NOAEL を 100 にした根拠としては、胃の境界縁、これは前胃と腺胃の境界縁、リミティングエッジです。リミティングエッジのところの過形成、それから前胃にも過形成が認められたということです。

それは、それでよろしいですね。

今井田専門委員 今、胃の境界縁という表現なのですが、英語では rimitting edge のことで、専門家には日本語で胃の境界縁と言えはわかりませんが、より親切に前胃、腺胃の境界縁にと表現した方がわかりやすいのではないかと思います。

福島座長 わかりました。前胃と腺胃の境界縁、正式な表現にします。

もう一つ、私は NOAEL のデータ等は良いのですが、前胃にも扁平上皮過形成が認められたというのは、ちょっと気になるんです。前胃というのは、ヒトにないということで、しばしばここでの変化というものは、ヒトに外挿しないということになってはいますが、扁平上皮過形成というのは、どの程度の扁平上皮過形成かなというのがあります。程度の問題です。あまり重要視すべきような問題ではないですが、一応、念のために確認だけはしておいた方がいいと思います。

90 日間で前胃に扁平上皮過形成という増殖性の変化が認められたということに関しましてね。

これは雄の方で 10 例中 2 例、雌の方でゼロですか。テーブル 16 を見ますと、程度は書いていないですね。

そして、先ほど言いましたリミティングリッジの扁平上皮過形成が雄の方が 10 例中 10 例、雌の方も 10 例中 10 例出ております。

ですから、前胃の方も 10 例中の 2 例、恐らくこの頻度からすると、弱い程度と取ってよろしいのではないですかね。この辺どうなんですか。

西川専門委員 程度については、12 ページに書いてありますが、毒性学的意義が明らかでないという段階であると思いますので、それはやはり毒性影響として取るべきだと思います。

福島座長 私が確認したかったのは、扁平上皮過形成の程度が軽度、そうしたら前胃にも「軽度の」というふうに入れたらどうですか、ということなのですが。

三森先生、いいですか。

三森専門委員 発言してもいいですか。

福島座長 今の扁平上皮過形成が認められたということでいいですか、どうぞ積極的に。

三森専門委員 よろしいのではないのでしょうか。軽度の過形成でいいと思いますが、粘膜刺激性がこの剤にはあるということですね。ですから、いいと思います。

福島座長 あとはよろしいですか。

そうしましたら 4 ページへ行きます。4 ページの Fischer 系ラットのところです。

どうぞ。

西川専門委員 Fischer ラットと B6C3F<sub>1</sub> マウスについての実験データの評価ですが、NTP の報告は 1987 年で、IUCLID は CD-ROM のエディションが 2000 年となっていて、IUCLID の方が後のようにも取れるのですが、この辺の経緯というのは、三森先生にお伺いしてもよろしいでしょうか。

福島座長 わかりますか、三森先生。

三森専門委員 資料の 24 を見てください。これはアメリカ合衆国政府の実施した NTP の毒性試験です。実施したところは、ページが書いていないのですが、一番最後のページを見ていただくと、トップのところに PATHOLOGY WORKING GROUP というように書いてありまして、そこの左上の辺に Date of PWG と書いてありますね。02-06-87 と書いてあり、1987 年に PATHOLOGY WORKING GROUP (PWG) を実施しているわけです。

米国政府は、ブチルアルデヒドについては、プライオリティーリストがあって、それにのっかって、将来は発がん性試験を実施するということで、そのための用量設定試験として、ラット、マウスの試験を実施したわけです。実施したところは、そのページの一番左下、Hazleton Laboratory と書いてありますが、NTP のサブコントラクトで Hazleton Laboratory に 13 週間の短期毒性試験を実施させたということです。そこで実施し、提出された報告書について、米国政府としては Hazleton Laboratory の病理担当者の所見が正しいかどうかということを確認するために PWG を実施したということです。

私は、その一人の担当者として、この PWG に加わったということでありまして、もとのオリジナルデータは Hazleton Laboratory が持っているということです。

このデータを IUCLID は 2000 年になって引用されたということだと思います。したがって、オリジナルと同じものだと思いますが、Hazleton Laboratory が評価した鼻腔病変については、担当病理学者による鼻腔病変についての診断に少し強めに診断したところがあったということで、PWG では、それを再度見直したという経緯でございます。

したがって、NOAEL の値が変わってきているということだと思います。これが発がん性試験の用量設定試験として実施されたのですが、その後、発がん性試験を実施されていないようです。何か理由があったと思いますが、通常であれば、このデータは NTP のテクニカルレポートという形で公になっているはずなのですが、なっていないということは、発がん性試験は今でも実施されていないということだと思います。

福島座長 どうぞ。

西川専門委員 そうすると、IUCLID の方は、NTP の病理組織学的評価を採用しなかつ

たということなんでしょうか。

三森専門委員 Hazleton Laboratory の報告書に記載されてあるデータをそのまま見たということですか。

したがって、75mg という NOAEL を取っているのは、オリジナルレポートにそのように書いてあったということですか。その説明もいたしましょうか。座長、よろしいですか。

福島座長 どうぞ。

三森専門委員 資料 24 の右上に 3 ページと書いてございますが、その 3 ページのところに Hazleton Laboratory のパソロジストが診断した用語に、第 3 パラグラフのところですけども、exudate serus と書いてあります。すなわち、漿液性の滲出物が 75mg 投与群の雄を除いて全投与群に認められたという報告書があったわけですか。

それに対して、NTP の PWG の前に、Quality Assurance Pathologist (QAP) が必ず見ているわけです。その QAP が指摘されて、全投与群に exudate serus が認められているけれども、それは適切ではないという報告を NTP に提出したということですか。それにのっかって、PWG が開催されて、評価しましたところ、3 ページにテーブル 4 と書いております。そのテーブル 4 のところが、最終的には認められた病変であり、exudate というのは、正常範囲内に入る変化であって、投与との関連性はなく、むしろ、Acute Inflammation という急性炎症がありましたということで、テーブル 4 を見ますと、Inflammation, Acute という言葉が載っていますが、雄では 0.3 、雌では 0.6 g/kg 投与群から認められているということですか。この値が NOAEL の根拠になったということですか。

したがって、6 ページを見ていただくと、SUMMARY の 3 パラグラフ下のところに DOSAGE RECOMMENDATIONS FOR THE 2-YEAR STUDY と書いてありまして、こここのところに no-effect levels、病理組織学的な病変に対しての NOEL は雌で 0.3g と書いてあります。雄で 0.15g という値が PWG では評価されたということですか。この値から NOAEL が決定されたということではないかと思えます。IUCLID はオリジナルの Hazleton Laboratory のデータを見てそのまま機械的に 75mg という形になったと思えます。

福島座長 西川先生、三森先生の説明で、よろしいですか。

西川専門委員 そうすると、雄の 150 、雌の 300 でも鼻腔の炎症がないということになりますので、これはちょっと記載を変えた方がすっきりするのではないかという気がします。

三森専門委員 評価書の 4 ページの 8 行目のところでしょうか。その NTP での評価は、この文章で私はいいと思っていたのですが、NOEL は雄で 150mg 、雌で 300mg とい

うことです。

西川専門委員 ですから、5行目に雄の75を除く投与群と書いておりますので、そうではないと思います。

三森専門委員 これは削除しても構わないと思います。

福島座長 雄の150mg投与群を除く投与群のということで、表現はおかしいですけどもね。

西川専門委員 ちょっとまずいんじゃないですか。

福島座長 いや、表現はおかしいですが、75は150に変わりましたということです。

西川専門委員 だから、75にも変化がないわけですから、除くというのは変ですね。

三森専門委員 そこはIUCLIDの文章もそのまま雄の75mg投与群を除く投与群というのは、これはIUCLIDの記載です。

福島座長 変えた方がいいですね。いずれにしましても、このところと、もう一つ鼻腔に病変が観察されたということで、三森先生、鼻腔炎症でいいですか。

三森専門委員 はい、炎症と言っていいと思います。

福島座長 炎症が観察されたということにします。

どうぞ。

今井田専門委員 今の1つ前のところで「鼻腔の病変が」というのと同じようなことで、「胃の病変が」というのが4行目の最後にあるのですが、これも具体的に病変名を言った方がいいと思います。

福島座長 これは、先ほどの扁平上皮過形成ですか。

三森専門委員 潰瘍、壊死、炎症というのが出てきます。

福島座長 前胃、腺胃。

三森専門委員 前胃にしましょうか。

今井田専門委員 両方みたいですね。だから forestomach and glandular と両方ある記載が資料23の最後のところに記載があります。

福島座長 そうしたら、前胃、腺胃にということで、もう少し詳しく。

三森専門委員 前胃及び腺胃における潰瘍性病変、そういうことでいいかと思えます。

福島座長 やはりこれは相当刺激がありますね。

三森専門委員 そう思います。

福島座長 そうということで、鼻腔の方も炎症が起こったんでしょね。それで、西川先生、そのところのIUCLIDとNTPとの違いは、それでよろしいですか。

西川専門委員 わかりました。それで、反復毒性のまとめのところで、15～18行目ですけれども、Fischer とか B6C3F<sub>1</sub> の試験が変則的だからといって参考データにしなくても、NOAEL は 100 ということで行けると思いますが、この辺はどうなんでしょうか。

福島座長 一般的に「『食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針』に準じていない」、こちら辺はどうなんですか。どうしても試験がないときには、こういうのは非常に重要なデータになりますね。

どうぞ。

三森専門委員 事務局に聞きたいのですが、反復投与というのは連続でなければいけないのですか。医薬品については週5日ベースは許さない、ですから連続で土曜日も日曜日も投与しなさいというガイドラインになっているのです。一方、農薬にしても、強制経口投与の場合には、週5日ベースは許されているはずですが。土日まで働かせるということは労働基準法上、許されないでしょう。

ですから、アメリカやヨーロッパでは、とても毎日投与するという事は難しいと思います。したがって、ガイドラインにはこのようにはなっていないのではないかと思います。餌に混ぜて投与するのであれば毎日できますが、強制経口投与は週5日ベースということが許されていると思っていたのですが、違いますか。

蛭田課長補佐 事務局でガイドラインを確認しますが、恐らく原則としてというような記載があるのではないかと考えております。

三森専門委員 NTP のこのような試験は、強制経口になりますと、ほとんど週5日ベースですね。毎日とはとても無理ですので、私も、今、西川先生がおっしゃった、15～17行目の表現は避けた方がいいかと思います。

福島座長 それは、確認して、また審議しましょう。書いてあったら、もうどうしようもないです。ちょっと調べてもらえますか。

そのほか、個々の病変のところでは何か御意見はございますか。

蛭田課長補佐 先生、よろしいでしょうか。ガイドライン上は投与期間について、原則として週7日、90日以上とする、という規定になっています。

今井田専門委員 強制経口もそうですか、反復投与毒性のガイドラインではないですか。餌で混ぜるときはそうなりますけれどもね。

蛭田課長補佐 添加物のガイドラインは、経口投与を想定しておりまして、通常、混餌もしくは飲水投与を行うということで規定がなされています。

ただ、被験物質を動物が忌避するような場合については、強制投与を行うことも差し支

えないということではありますが、ガイドライン自体は基本的に経口投与を前提につくられていますので、恐らく原則として週7日という規定がなされているのかと思われます。

福島座長 わかりました。そうしましたら、この文章を削除しまして、我々の委員会としては強制投与でも、今回はこのデータは採用する。ただ、参考データにするのか何かということで議論がありますけれども、しっかりしていますね。同じような経口投与、いわゆる最初のSDラットは強制経口投与、次のも3つとも経口ということからすると、これを全部採用するという形で行きたいと思います。ですから、15~17のところ「参考データとする」というのは、もう削除してしまうということで「以上、3つの反復投与試験の結果からSDラットの90日間反復投与試験に基づき、NOAELを100」にしたいと思います。いかがでしょうか。

山添専門委員 そうすると、5日間という記載はどこにも出てこないことにするのですか。

福島座長 文章中に記載したらどうですか、SDラットは連続投与とか、括弧してね。

西川専門委員 5日間というのは、それぞれの試験ごとに書いてあります。

山添専門委員 書いてある、これはいいです。

福島座長 2つ目、3つ目は書いてありますね。1つ目の方だけは、一応書いていないわけですか。1週間連続とか何か入れておきますかね。

いずれにしても、毒性としては、この物質による刺激による前胃の変化が主体であるということでもあります。その結果から、NOAELを100ということにいたします。いいですか。

蛭田課長補佐 事務局から、ちょっと確認したいことがございますので、よろしいでしょうか。

福島座長 どうぞ。

渥美係長 12行目になるのですが、ここで鼻腔に炎症性変化が観察された投与群が300、600、1,200となっているのですが、ここもIUCLIDの方の記載をそのまま書いてしまっていますので、文献の24のテーブル8、テーブル4の次のページになるのですが、そのところのデータから見ても、ここは300は削除して、600と1,200という記載にして結論として13行目にNTPではNOELを300というふうにもっていくのかなと思いますが、いかがでしょうか。

三森専門委員 済みません、失礼しました、失念しておりました。マウスもそうです。こちらのNTPの評価だと300がNOAELになりますね。



渥美係長 併せてもう一つお伺いしたいのですが、7行目と13行目に、一応 IUCLID に 22 番の引用文献の番号を記載させていただいているのですが、ここは削除した方がよろしいですか。

三森専門委員 私が言っていていいのでしょうか、それは調査会が決めることだと思います。

渥美係長 座長、いかがでしょうか。

福島座長 三森先生、誘導してくださって結構ですよ。

三森専門委員 IUCLID は、オリジナルレポートをそのまま見て機械的に評価しただけですので、この調査会としては、それは不必要だということであれば、削除ということになります。

福島座長 今、私は先生を御指名しましたので、先生、堂々と御意見を言っていて結構ですということです。

わかりました。それでは、こここのところをもう一度きちんと整理いたします。よろしいですか。基本的な NOAEL についてはよろしいですね。

(「はい」と声あり)

福島座長 発がん性、その他よろしいですね。

「5. 摂取量の推定」です。ここはいかがでしょう。

どうぞ。

林専門委員 ちょっと戻るのですが、発がん性のところなのですが、言葉遣いなのですが、発がん性を示唆するような知見は見当たらずとあって、その下で発がんの評価はされていないのに知見が見当たらないというのはちょっと変なので、確かに下の方は少し限定がかかっておりますけれども、何か上のところを知見は見当たらなかったとかで止めてしまっても同じことですかね。

福島座長 これは、前もこの発がん性を示唆するような知見、最近このような文章になっているらしいのですが、私も気がついたので、非常にいろんな意味に解釈できる言葉だと思います。発がん性を示唆するような知見は見当たらず、極端な言い方をすると、発がん性試験はしてある、しかし、その試験は成立していないんだと、そういうところから見ると、はっきり発がん性はないと言えないと、だから発がん性を示唆するような知見は見当たらずというふうに取れるし、試験はやっていないと。だから示唆するような知見は見当たらないという形なのですが、皆さんは、これはどういうふうに解釈されたんですか。

林専門委員 1つの修正案とすれば、発がん性を示唆するような知見は見当たらなかったというのは、後ろに持ってきてはだめなんですか。これこれで発がん性の評価はなされ

ておらず、発がん性を示唆するような知見は見当たらなかった。これだったら日本語としては通じるのかなと思います。

福島座長 どうぞ。

三森専門委員 実施されていないので、示唆するような知見は見当らずというのは、13週の毒性試験からわからないです。これは不適切な表現と見なすべきだと思います。したがって、もし書くのであれば、発がん性試験は実施されていない。国際機関の IARC や NTP でも発がん性の評価はされていない。

福島座長 そうしたら、一番はっきりしますね。

三森専門委員 そういう方がいいのではないのでしょうか。

福島座長 ただ、最近、こういう言葉になったということです。それでちょっと戸惑っているんです。何か昔はもっとクリアーみたいだったらしいです。

今のような形に直してよるしいですね。もう少しダイレクトに表現しましょう。事務局、そこら辺はいいですか。

どうぞ、中山さん。

中山評価調整官 本当に実施されていないのかどうかというのは、今のところはわからなくて、多分そういう知見の入手ができていないということが正確なのだと思います。

福島座長 検索した限りではね。

どうぞ。

今井田専門委員 それを含めた表現にすればいいわけですね。例えば発がん性を評価するような知見は見当たらずとか。

福島座長 それでもあるかもわからないわけです。

今井田専門委員 でも見当たらないわけだから、いいのではないのでしょうか。

福島座長 要するに、検索した限り発がん性を評価するような知見はなかったといういい文章を考えてください。お任せします。

したがって、発がん性の評価はされていないんだということです。

「5. 摂取量の推定」のところに戻ります。ここは吉池先生いかがですか。ありませんか、いいですか。

吉池専門委員 はい。

福島座長 この物質は、本食品中にもともと存在する成分として本物質の摂取量を意図的に添加された本物質の 443 倍であるとの報告があるということでもあります。

「6. 安全マージンの算出」のところでは、NOAEL を 100 とするというので、この

ような安全マージンが非常に高い、217,400 ~ 238,100 が得られたということでもあります。

「7. 構造クラスに基づく評価」では、クラスIということに分類されます。

「8. JECFA における評価」では、アルコール類、アルデヒド類、酸類のグループとして評価され、クラスIに分類されるということでもあります。そして、クラスIの摂取量、1,800 µg を下回るということから香料としての安全性の懸念はないとしている。

9. では、安全マージンは、90日反復投与試験の適切な安全マージンとされる1,000を大幅に上回っており、かつ想定される摂取量はクラスIの摂取許容値を超えていないということでもあります。

この辺りはいかがでしょうか、御意見はございますか。

ないようでしたら、「1. はじめに」というところですが、久保田先生、先ほどここを飛ばして行いました。このところについて、先生に御意見をいただきたいと思います。

久保田専門委員 ここに「ブタナールは、りんご、洋梨等のフルーツ様香気を有し」と書いてあるのですが、これはブタナールが含まれている食品がここに挙げられているのです。実はイソブタナールのときもそういうことがございまして、文献1はこういうものの中にブタナールが存在しているということを示しているもので、この中にりんごとか洋梨とかフルーツがよく出ているので、そういう香りというように記されたのだと思いますが、それはちょっと違ひまして、2番目の文献を見ていただきますと、そこにブチルアルデヒドのところの表の上の Description というところで「sharp, pungent odor」と書いてあると思います。

福島座長 どこですか。

久保田専門委員 文献2の真ん中辺の表の上のところ、Description とあるところに「Clear, colorless liquid with sharp, pungent odor」と書いてありまして、刺激臭なんです。pungent、あるいは多少 green と書いてあるのもあるのですが、ここに書いてあるように、独特の刺激臭というようにしておいた方がよろしいのではないかと思います。

福島座長 先生、刺激臭なんていったら、非常にきつい言葉になりませんか。刺激臭となったら避けますね。

久保田専門委員 少し刺激のある、少し青臭い臭いなのですが、私も自分で確認しましたが、刺激のある、確かに難しいですね。

福島座長 刺激があるけれども、好みなんですか。

久保田専門委員 いや、好みではないと思います。嫌な臭いだと思います。イソブタナールのときも、たしかそのように書いたと思います。イソブタナールもそうでしたね。独

特の刺激臭というか、それとも刺激のある少し青臭い香りもします。でも、それは人によって感じ方が少し違いますから、私が調べた文献では、pungent and green という書き方がしてあるものもございました。

福島座長 イソブタナールは強い刺激臭を有し、欧米では焼菓子云々、清涼飲料というふうには。

久保田専門委員 シャープと書いてあるので、さっき鼻腔にというのも、もしかしたら関係あるかもしれません。ということが1つです。

それから、次のところの糖及びタンパクを食品の加熱によりというのですが、これはイソブタナールなどの枝分かれのものはロイシンとかイソロイシンからすぐできやすいのですが、ブタナールに対応するもの(アミノ酸)はないので、私としてはこのところを、たとえば「ブタナールは、独特か、強い刺激臭を有し、そして、果物、豆類などの食品に香気成分として天然に含まれている」。実は、これは発酵食品には多くて、お酒とか、そういうものによく見られますので、「また、発酵によっても生成し、酒類や茶葉、パン類などの加工食品にも一般に含まれている成分である」というようにした方がよろしいのではないかとというのが私の意見です。

糖及び容易に生成する物質というのは削除していただいた方がよろしいのではないかと思います。ないわけではないと思いますが。

福島座長 そうしますと、ブタナールは刺激臭を有しということにして「りんご、洋梨等のフルーツ様香気を有し」というのは削除でございますね。

久保田専門委員 はい。

福島座長 イソブタナールに表現を合わせておいた方がよろしいですか。

久保田専門委員 イソブタナールは、同じように書いてあったと思います。

福島座長 そして「容易に生成する」というのは削除するということですね。その下のところは書き方を前後変えるということですね。

久保田専門委員 はい、その方がよろしいのではないかと思います。

福島座長 いかがでしょうか。よろしいですか。

そうしましたら、久保田先生、事務局と話しをしてつくっていただけますか。

久保田専門委員 はい。

福島座長 順調にまいりましたが、あと一部訂正事項がいろいろございます。大きな疑問点、もう一度確認いたしますが、このブタナールに関しまして、検討するような大きな疑問点はございますでしょうか。

ないようでしたら、本日出ました審議、マイナーなチェンジのところを直して、どうぞ。

石塚専門委員 事務局の方から事前に連絡がありました吸入暴露とか、銅イオンとか、そちらの方は、今日は議論しないということですか。

福島座長 今日、データが出ていますか。

蛭田課長補佐 本日、先生方のテーブルに参考2として吸入関係のデータを配布させていただいております。

現時点において、個別のデータは入手しておりませんが、サマリーということで整理をさせていただきました。

遺伝毒性試験のデータ、反復投与毒性試験のデータ等、きちんと整理されているというふうに事務局は考えておりますので、改めて、この中から参考として追記する必要があるのであれば、お伺いしたいと考えて、事前に御相談させていただきました。

福島座長 いかがでしょうか。この問題は、前にもここでディスカッションいたしました。ただし、そのときには、一般の経口試験が全くないという条件の下で、そのデータを採用するのかどうかということだったと私は理解しております。

前回とか前々回だったですか、更に経口の試験などがあるということで、吸入のデータはいいでしょうと削除いたしました。

今回の試験も、ブタナールに関しましては、しっかりした毒性試験が3つ行われております。それは、確かに餌、水に混ぜてではなくて、強制経口投与ですけれども、評価としては十分なものだと思うんです。

そういう試験があるということから、あえてフレーバーなものに対して吸入の方のデータを載せなくても、または審議しなくても十分評価できるのではないかと思います。その点について、どうなんでしょうか。

どうぞ。

石塚専門委員 前々回とか、何回かイソブタナールの方で審議されていた話ですと、できるだけ広い範囲で、それで参考データとして記載するかどうかということで審議がかなり重点的に話がされて、ゆくゆくはガイドラインが必要ではないかというお話になったかと思うのですが、今回の場合は、そうすると、必要ない。

福島座長 今回は経口で十分なデータがある。前のときにはしっかりしたデータがなかったんです。そういうふうに理解しております。

メモリーのいい先生はいかがですか。

石塚専門委員 メモリーはよくないのですが、一応、SDラットで反復投与毒性は出てい

たと思います。

福島座長 前のときは、発がん性ですね。

石塚専門委員 発がん性の試験データは見当たらない。反復投与の方は90日間のものが一番出ているという話でした。

福島座長 西川先生が言われたときの話ですね。

西川専門委員 今、言われたとおりに、きちんとした90日の反復投与毒性試験が確かに1本ありました。

福島座長 発がん性の方ですか。

西川専門委員 発がん性については吸入試験しかなかったと思います。今、申し上げているのは、13週の反復投与毒性試験、経口投与によるものがイソブタナールの場合には1個きちんとしたものがあります。

福島座長 どうぞ。

蛭田課長補佐 前回、反復投与毒性試験90日のがございましたが、長期の吸入暴露による発がん性に関するデータがあったことから、発がん性という観点からの参考の情報という観点で、短く整理し記載をしたという形になっていると考えております。

今後の取扱いとしては、吸入毒性に関する情報につきましても、幅広く情報を収集していただいて、参考として収載すべきようなものがあれば、個別に御判断いただいて評価書の中に反映するというような形になっているものと考えております。

福島座長 そうしますと、参考の2のところ、文献のタイトルが書いてありますが、そのところで、ラットについては、今回の3つで私は十分だと思います。

あと、イヌの試験が行われていますが、これを一度チェックするかどうか悩みますね。そこら辺について、いかがでしょうか。普通イヌはあまりしないですね。あくまで参考データということで見ることぐらいはいいと思いますね。これは手に入りますか。

蛭田課長補佐 評価に際して重要な情報であるということであれば、要請者である厚生労働省に対して、そのような指摘をしたいと考えていますが、現時点の評価が変わるようなものでないのであれば、御慎重に御確認いただければというふうに考えております。

福島座長 今までイヌのデータはありますか。初めてですね。

どうぞ。

石塚専門委員 吸入暴露の質問を挙げておいて何なんです、今回の件で必要であると考えたのではなくて、ガイドラインをいずれつくるということでしたので、今回は個別として必要ないということであれば、それはそれで構わないと思っております。

福島座長 今回の事務局が言うのは、文献を取り寄せるというのは、そんなに大事なんですか。要するに我々だけで、さっと手に入らないかどうかということなんです。

蛭田課長補佐 ものによってはマイクロフィッシュというようなものであるとか、入手が困難なものがあると聞いております。

福島座長 ですから、例えば事務局でこの文献は簡単に入らないかどうかということなんです。

蛭田課長補佐 それはものによるかと思います。

福島座長 今、さっと見て、これではどうですか。

蛭田課長補佐 入手可能性についてはまでは検討はしておりませんので、申し訳ございません。

少なくとも、マイクロフィッシュと呼ばれるものについては難しいというふうに思います。

福島座長 西川先生、これはどうなんですか。

西川専門委員 非常に入手が難しいものばかりではないかと思います。

江馬専門委員 これは、トスカにあるデータですね。多分 EPA かどこかの人が知っていれば手に入る。マイクロフィッシュ専門にハードコピーしてくるところがあるので、マイクロフィッシュだから難しいということではない。だから、EPA かだれか、向こう側のトスカに取れる人を知っていれば入るんでしょうけれどもね。

福島座長 知っている人はいますか。わかりました。そうしましたら、現在、我々としては通常のラット、それからマウスでの毒性試験で、しかも今回は3つあるということの評価いたしました。それを十分なデータだろうと解釈します。

それで、注文という形ではないですが、今日、マイナーチェンジが出ましたので、そのマイナーチェンジをしていただいて、次回にきちんとしたものを出してもらう。そして最終的な結論をここで特別懸念がないとか、そのようにしたいと思います。

それまでにデータが入ったら、あくまで見せていただく。そしてデータが出た段階で検討する。なければないで、大まかな毒性が変わるものでもないですから、このままで行きたいということにしたいと思います。

よろしいですか。ちょっとそこのところの努力だけしてもらえますか。

蛭田課長補佐 全部ということでしょうか。ここに記載されているものですか。

福島座長 ここのイヌのです。

蛭田課長補佐 わかりました。

福島座長 イヌのデータは、普通あまり出ませんし、参考としてのデータが今までないものですから、そういう面からも一部ちょっと見てみましょうということになります。

そのほか、よろしいですか。

ないようでしたら、ブタナールに係わる食品健康影響評価につきまして、本日の議論で必要とされた追加情報が得られた段階で、それから主に字句の訂正をした段階で、次回はむしろ審議というか承認していただくという格好になります。そういうことでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 それでは、今後の進め方について、事務局から説明をいただけますか。

蛭田課長補佐 本日の御議論を踏まえまして、評価書の整理につきましては速やかに整理ができると思いますので、それはさせていただきたいと思います。

資料につきましては、早急に可能な限り入手できるものについては入手したいと考えております。

したがいまして、恐らく次回の調査会の方にはお諮りできているところがございますので、その前の2週間前程度に先生方には事前に送付をさせていただきたいと考えております。よろしく願いいたします。

福島座長 わかりました。よろしいでしょうか。

それでは、議題の2に入ります。ポリビニルピロリドンに係る食品健康影響評価についてでございます。事務局から説明をお願いいたします。

蛭田課長補佐 それでは、御説明をいたします。

まず、資料2-1、2-2、2-3につきまして御説明いたします。

これらにつきましては、前回までの専門調査会での御審議を踏まえたものについて御確認させていただきたいというものでございます。

まず、簡単なものから申しますと、資料2-2「追加関連論文(その2)」ということございまして、PVP、先生方の御指摘を踏まえまして、現在、厚生労働省に対して追加の資料を要請しているところでございます。

その中の1つといたしまして、アナフィラキシーに関する知見がございました。これにつきましては、厚生労働省から入手したものではありませんで、事務局の方で調査事業等を行って入手したものでございます。これらにつきましては、本日、お配りすることになりましたが、厚生労働省の方から後日正式に回答がなされるかと思っているところでございます。



更に 2 - 3 につきましては、前回の添加物専門調査会の議事要旨（案）ということでございまして、特に PVP のところについて抜粋させていただいたものでございます。

簡単に御紹介申し上げますと、アナフィラキシーの問題が重要ではないかという御指摘がなされております。また、ヒドラジンについては、そんなに強いものではないが発がん性がある。また、遺伝毒性についても十分にあるというような御意見。

更に、モノマーであります、モノビニルピロリロン、これについては吸入毒性試験のデータでございますけれども、呼吸系と肝臓に腫瘍の発生が認められている。基本的なメカニズムについては未解明である。

JECFA における動物用医薬品の評価においては、原則不純物についても遺伝毒性発がん物質は閾値がないという形で評価をしている。添加物の PVP は問題ないが、そこに含まれる不純物についての閾値を求めて、1 ppm 以下であれば、ヒドラジンを認めようという方向の評価の経験はない。

動物用医薬品専門調査会では、遺伝毒性発がん物質と判定された場合には閾値は取れないことから承認しない方向になっている。

食品安全委員会において、VSD、後ほど出てまいります、食品中に含まれる化学物質の評価に VSD を用いてはいないということ。閾値がないという考え方から、現実的対応として VSD という概念が出てきている。

もう一つの新しい考え方として、閾値を求めて、現実的な対応をしようという考え方もある。また、閾値があると考えた場合でもアポイダブルと、そうではないものの議論が重要。代替物についても、どういう評価がされているのかも考える必要がある等の御意見です。

2 ページにまいりますと、副次的に発現する不純物は避けて通れないので、こういう場合には何らかの線引きをしなければいけない場合も考えられるので、VSD はよいのではないかと、添加物についてはそうではないということで、閾値があるという形で判断して認める評価はしてはいけないのではないかと。また VSD についても慎重にということ。また、アセトアルデヒドのケースは別にして、添加物において遺伝毒性発がん物質の発がん性に閾値があると評価するのは、やはり慎重にした方がいいのではないかとというような御意見がありました。

その上で、評価書の御指摘が幾つかございましたので、それを今回反映させたものをお配りしました。

資料 2 - 1 の評価書の（案）でございます。2 ページを見ていただきまして、主なとこ

るを御説明させていただきますが、まず、2ページの「3. 添加物指定の概要」というところでございますが、今回、厚生労働省がどういった規格で指定を考えているのかということで、PVPの特にヒドラジンの規格をどう考えているのか、モノビニルピロリドンの規格をどうするかというようなことを明確化しております。

更に先にまいりますと、5ページでございますが、特殊染色というところが前回に議論になったかと思いますが、明確にされていないということもあって、特殊染色の記載については削除ということで御指摘いただきました。

6ページの頭の記載ですが、これについても特殊染色の記載がございましたので、削除ということでございます。

7ページでございますが、大きな削除がされておりますが、ビーグル犬のところについては、1年間の混餌投与ということであって、発がん性を評価するにはどうなのかという御意見もございましたので、前のところの記載になっておりますが、反復投与毒性試験、6ページのビーグル犬のところでございますが、同じものを使っておりますので、その記載と整理をさせていただきました。

また、ラットの静脈投与の試験、更にラットの皮下投与の試験については、経口の試験が多数ございますので、今回の評価においては用いないということで削除がなされております。

8ページを御覧になっていただきますと、生殖発生毒性に関係で、江馬先生からの御指摘を受けて修正をいたしております。

また、8ページの遺伝毒性についても林先生の御意見です。

9ページの「ヒトにおける知見」のところでございますが、前回のアナフィラキシーの記載が若干丁寧ではなかったということで、実際の論文に当たりまして記載を整理させていただきました。

更に10ページでございますが、IPCSの記載が10ページの30行目からございますが、これにつきましては、12ページの5行目のところでございますが、遺伝毒性の記載の中に発がん性についても云々の記載がございまして、これについては発がん性のところに記載すべきではないかという御意見がございましたので、このような10ページの30行目のような形で記載を整理しております。

10ページの生殖発生のところにつきましては、経口のを記載した方がいいという江馬先生の御指摘を踏まえて記載をしてございます。

更にハムスターの記載が、11ページの20行目ではありますが、これについて整理をいた

しました。

13 ページの 8 行目の NVP のメカニズムについては、考察することは困難ということで整理をしております。

その他、14 ページの「7 . 一日摂取量の推計等」であります。こちらは吉池先生の御意見を踏まえて整理をしたところでございます。評価書の整理につきましては、以上のような説明でございます。よろしくお願いいたします。

福島座長 まず、資料 2 - 3 で、前回第 38 回の調査会の議事要旨をまとめて出してもらいました。発言された先生、それぞれよろしいですね。

林専門委員 ちょっと字句の訂正だけですが、1 ページの下から 3 行目の「更に、代替法がある場合に」というのは「代替物」か「代替品」です。

福島座長 代替品にしましょうか。代替品にします。

ほかはよろしいですか。では、こういう趣旨だということです。

今日は、ここのところの 1 つとして、VSD のことについて、広瀬先生に後から説明してもらいます。

それから、資料 2 - 1 の評価書で、いろいろ修正点がございました。ここのところについても、いちいち細かくいきませんが、いかがでしょうか。今、説明を受けたところで、ここは直した方がいいというところがございますたら発言していただきたいと思います。主に赤でずっと直っております。

どうぞ。

吉池専門委員 9 ページのヒトでのアナフィラキシーの知見です。今回、文献を収集していただいて、集まった範囲を読みましたところ、基本的にはレアなケースであり、ほとんどがコンタクトアレルギーであり、経皮あるいは経粘膜的な形の吸収ということで、経口からののは更にレアであるということが確認できました。

そういう中で、例えば関節への直接注入とか、いろいろなルートによる曝露をどう整理するか、すなわちどの範囲で文献を参照するかという整理が必要かなと思っております。

福島座長 アナフィラキシーのことにつきましては、これも前回の要旨の方にも入っておりますし、また議論が必要だと思いますので、そのときにまた御発言をお願いいたします。

ほかのところでは、いかがでしょうか。

ただ、今、吉池先生が言われました、全体的に見ますと、レアなケースもあるけれども、問題はないというニュアンスですね。

吉池専門委員 そこは曝露の経路をもう少しきちんと整理をした上で、結論を得なければいけないと思います。

福島座長 わかりました。ほかによろしいでしょうか。生殖発生毒性、それから毒性のところ、ほか代謝のところ、よろしいですか。

それでは、一応、細かいことがありましたら、事務局の方に字句の訂正なども含めて御連絡をお願いいたします。

それでは、次に時間の関係もありますので、資料 2 - 4 に移ります。

PVP の不純物でありますヒドラジンのリスクに関しまして、VSD を検証してはどうかというような意見がありましたので、VSD を用いたリスク評価の考え方に関しまして、今日、最初に御紹介いたしました広瀬先生にお願いをして、今日は参考人として御意見または説明を伺うということにしたいと思います。

広瀬先生、よろしくお願いいたします。

まず最初に、事務局から資料の説明をお願いできますか。

蛭田課長補佐 御説明いたします。資料 2 - 4 でございます。「PVP の副生成物ヒドラジンに係る発がんリスクレベルの考え方に基づく試算(案)」ということでございます。この順番に資料を御説明させていただければと思います。

まず「1. 背景」でございますけれども、添加物 PVP のリスク評価に当たりまして、夾雑物ヒドラジンに係る JECFA の評価の詳細、これがわからないという状況でございます。

しかしながら、当時 VSD の考え方をを用いた評価がなされたというような情報もありましたことから、前回でございますが、食品安全委員会の添加物専門調査会の調査、審議をいただきまして、ヒドラジンのリスクレベルを試算してみて、JECFA 規格のリスクレベルについて確認をしてみようということで、御指示があったものでございます。

2. でございますが、一般的な考え方としまして、書物の文章から整理をさせていただきましたが、閾値がないと推定される化学物質の評価ということでございまして、発がん物質に閾値が存在するか、否かは従来から議論されていた問題でございますが、一般に反応が不可逆的な場合には閾値が存在しないと考えられているということでございます。

諸外国におきましては、主に汚染物質等の評価の際に数理的なモデルを用いまして、低用量に外挿して、実質的な安全と考えられるリスクレベルに相当する量、いわゆる VSD を算出してリスク管理に使用するということが行われているということでございます。

算定方法といたしましては、何段階かの用量で行ったがん原性試験との結果を数理モデ

ルに当てはめまして、危険度  $10^{-5}$  から  $10^{-8}$  というところに対応する用量を求めたということがなされているということでございます。

現在まで、発がん物質のリスク評価に用いられているモデルにつきましては、幾つかあるようでございますが、線形マルチステージモデルというものが広く使われているようがあります。

なお、最近の動向でございますが、後ほど広瀬先生の方からお話があるかもしれませんが、このような遺伝毒性発がん物質の評価の国際調和という観点で、国際的な議論が活発化しているということでございます。

そういう話の中でいいますと、数理モデルに結果が依存する低用量の外挿というよりは、実際の実験用量に近いベンチマークドーズというものを算定して、暴露量との比に相当する安全域を取るということでございますが、これの MOE というのが推奨されているということでございます。

米国 EPA においては、2005 年に新しい考え方を踏まえた発がん性評価ガイドラインの改定の中で、この直線外挿評価法が採用されているということでございます。

「3. ヒドラジンの VSD」でございますが、今回、試算いたしましたものは、EPA が 1986 年に経口暴露による発がん性リスクの定量評価を行っているということでございまして、この評価結果を下にリスクレベルの試算を行ったところでございます。

(1)(2)でございますが、これらは EPA のホームページに記載されているものでございますが、(1)につきましては、評価結果の概要でございますので、この評価結果を(2)の用量反応データを用いて、(1)の評価を行ったということでございます。

まず「(3)試算」でございますけれども、PVP に 1 mg、これは JECFA の規格の上限でございますが、このヒドラジンが含まれていると仮定いたしますと、JECFA が評価した PVP の ADI が 50 mg/kg でございますので、上限まで仮に PVP を摂取したというふうに考えたときには、ヒドラジンの一日当たりの摂取量は  $5 \times 10^{-5}$  mg/kg に相当するということになります。

後ほど参考 1 を見ていただくとわかりますが、計算式がございまして、この経口スロープ係数 3.0 per (mg/kg) をかけ合わせることによって発がんリスクを算出できるということになりますので、の回答といたしましては、2 ページの一番上のページでございますが、 $1.5 \times 10^{-4}$  ということで、約 7,000 分の 1 のリスクということになります。

でございますが、現在、得られている情報を基に、どこまで試算ができるのか考えてみたわけでございますが、人ひとり当たりの一日推定摂取量 480 mg と要請資料にござい

ます。人ひとり当たりの体重を 50kg といたしますと、体重当たりの PVP の一日摂取量は約 10 mg 体重となります。

これから計算されるヒドラジンの一日当たりの摂取量は  $10^{-5}$  ということでございます。

更に、PVP の製造時に発生するヒドラジンの実測値という情報がございまして、参考の 3 . でございますが、平均で 100 ~ 200ppb という情報もございましたので、ヒドラジンの推定残留量を仮に 500ppb まで落とせるというふうに考えますと、ヒドラジンの一日当たりの摂取量は更に下がりました、 $5 \times 10^{-6}$  mg/kg に相当するということとなります。

この場合の発がんリスクにつきましては、計算式に当てはめると、 $1.5 \times 10^{-5}$  ということで、約 7 万分の 1 になりました。

以上、事務局からの説明でございます。よろしく願いいたします。

福島座長 ありがとうございます。今、事務局から説明してもらいましたが、広瀬先生、追加、補足の説明をお願いできますか。

広瀬参考人 まず最初に、VSD の件について御相談を受けたときに、VSD を計算していただけないかという話を、そのときはそういうふうに言っていました。ただ、食品安全委員会ですらそういう計算をしたことはないし、VSD を計算するといっても実はいろいろなやり方がある、どれがいいというコンセンサスが得られていない。

実績的に一番よく使用しているのは、米国の EPA が先端的に評価の計算の開発とかをしておりますので、そこで得られた最終結論、よく使われるのが、リニアライズマルチステージモデルの線形マルチステージモデルが使われるわけですが、そこでのスロープ・ファクターを用いてはどうかというお話をさせていただきました。

それは、別の汚染物質の調査会でも同じように、そちらの方は結構遺伝毒性物質がたくさんありますので、食品安全委員会では数値の評価はしていませんが、実際には水道水だったり汚染物質の中の実質の安全量を決めるときに、行政的には使われておりますので、汚染物質の調査会では、そういった評価は国際的にどう使われているかという並びを評価書の中に載せているという実績があるので、この評価書の中でもそういう位置づけではどうかということで、EPA の発がんリスクの傾き、実際にドーズ当たりのリスクという値が出てくるわけですが、それを使った試算を今回計算として資料 2 - 4 として提出させていただいたといった経緯があります。

あと、もしよければ、実はリニアライズマルチステージモデルの EPA の方法というのは、1986 年に公表された EPA のガイドラインに基づいて評価されているわけですが、昨年 3 月にその評価案がリバイズされまして、やり方がちょっと変わったので、そのやり

方というのは、これからちょっと説明いたしますが、ベンチマークドーズからの直線外挿をデフォルトとして、メカニズムがわからないときにオプションとして使う。

一方で、そういう評価法というものを、今、国際的にも使おうといったことが、昨年のJECFAでも実際に汚染物質の評価に遺伝毒性発がん物質の定量的評価を行ったといった国際的な流れが来ているといったことについて、ちょっと簡単にお話しさせていただきたいと思います。

福島座長 お願いします。

広瀬参考人 お手元には、ハンドアウトがあるので、ちょっと準備が十分ではなくて、会議で配られたハンドアウトをそのままコピーしてスライドにしたのがあったりして、一般用に配付するというのは準備できなかったので申し訳ありませんでしたが、見づらいところはハンドアウトで、実際の中身については、最後にそれぞれの結果についてはインターネットで公表されておりますので、そのアドレスを見ていただければ、実際にはわかる話であります。

( P P )

最初にイントロから少し入らせていただきますが、遺伝毒性発がん物質の主にレギュレーションの方から見た評価のオプションとしては、実際に、今、どんなのがあるかというのが、こういうふうで紹介されています。

基本的には、ヨーロッパでは添加物もそうですが、もし、そういう汚染物質が入った場合の評価としては、ALARAの原則と言われていまして、VSDは計算していなくて、とりあえず、できる限り少なくする、あるいは検出限界以下にレギュレーションするといった評価をする。

あるいは、アメリカのEPAのように、Cancer riskをロードーズまで外挿する方法。これもちょっと出てきましたが、Threshold of toxicological concernという概念で、ある程度の閾値以下の濃度であれば、genotoxicもそれほど考慮しなくてもいいのではないかとというオプション。

もう一つは、そういうオプションとはちょっと異なりますが、リスク管理者に対して、ある程度のリスクの大きさを示すという意味で、Margin of exposure、これはもともとは、先ほどの評価書にも出てきましたが、安全マージンということで、NOAELと実際の暴露量との比ですけれども、今回、遺伝毒性物質の場合は、やはり10%発がん濃度の95%信頼限界との比ということで、発がん性のリスクの大きさというものを、ある程度示す。完全な定量評価ではないですが、半定量評価ができるといったオプションがあるだろうと、今、

考えられています。

( P P )

実際に、これはヨーロッパの会議でのあれなので、ヨーロッパ側から見た感じになっていますが、EU は、これまではそういった遺伝毒性発がん物質について、特にフードレギュレーションについては定量評価はしてこなかった。定性評価だけで済ましてきた。

一方、アメリカとかカナダもそうですが、低用量外挿の定量的評価を行ってきている。こういった意味でハーモナイズが必要ではないか。

( P P )

ただ、食品はそうですが、実際に水道の基準、日本の基準も細かくて見づらいかもかもしれませんが、実際に言いたいことは、水道の基準とか、WHO の水道の基準も実際は VSD 、主に今までは EPA のやり方になって、メインとして線形マルチステージモデルを使った VSD を実はどちらも  $10^{-5}$  というリスクに相当するものを用いて、指針値あるいはガイドライン培養にするといったことは、数年前から既に、これは評価というよりもリスク管理に近いところでの評価ですので、実際はこういうふうに使われている、実態は既にあるということを紹介しただけです。

( P P )

リニアイズマルチステージモデルというのは、どういうものかというのを詳しく説明すれば良いのですが、私もそれほど統計は詳しくないし、実際に求めるには、ある計算プログラムに数値を入れて、ある程度慣れると出てくる数字ではあります。

原理としては、一般的には発がんの仮定が幾つかの多段階のステージを通るといったことを仮定しまして、1 番目の少し下に書いてある  $P(d) = 1 - \exp$  何とかというマルチステージモデルというものが一般には生理的な反応をよく示しているのではないかと考えられていまして、ただ、それは定量領域に外挿しますと、95% 信頼限界からの直線性があるといったところから、実際には  $q^*$  というものがそのプログラムから求められてきます。

これがスロープ・ファクターと言われまして、先ほどもヒドラジンの計算で使いました経口スロープ係数と書いてありますけれども、これがそれに当たります。

単位は、単位投与量当たりのリスクという単位になります。それに実際に興味ある用量をかけると、そのときのリスクが計算できるといった、これは低用量だけに当てはまる式ですので、高用量には当てはまらない式ですけれども、そういった式が求められるということになります。

実際には、例えば  $10^{-5}$  の VSD を求める場合は、その逆数になるので、一番下の式にあり



ますように、 $10^{-5} \div q^*$ で VSD が計算されるといったことになります。

( P P )

これは、そういう別なところから持ってきたので、ちょっとつじつまが合わないかもしれませんが、ここは縮尺がかなり違うので、削っているという意味ですが、あるそういうマルチステージモデルをフィットさせて、最終的には、この部分は直線になるといったところで、この群の傾きが  $q^*$  ということで計算できるというやり方が、実は主に VSD の計算で、必ずしもいつもマルチステージモデルというわけではないのですが、これがよくフィットして使われているといった実績があります。それで、実際によく使われていまして、2000 年くらいまでは、こういった方法で、実は計算されてきていました。

( P P )

それとは別に、カナダは、5%とか 10%に基づく評価、これは実際の低用量外挿ではなくて、5%あるいは 10%発がん率というものをもって、例えば発がん物質のプライオリティーを決めようとか、そういったことに使うとか、あるいは、これは今回の考えの基になっているわけですが、10%の発がんリスクと、ヒトへの暴露量の比較でリスクの大きさを表わそうということです。それ以外にも  $TD_{50}$  があったり、 $TD_{25}$  とかいろいろな指標で半定量的な評価がなされてきています。

( P P )

実際に 2005 年の EPA の発がん性評価の改定では、やはりそういう低用量評価というのは、ここの紫の線になると思うのですが、ここの部分をフィットさせて、ここの部分を見るわけで、実はモデルによって、実はかなり違う、ずれてきて使い方によって変わってくるという欠点があります。

そういうものよりは、実際にここの部分だけをしっかりフィットさせて、95%信頼限界から直線を引いて、かなり安全サイド、実際のリスクはこことこの間にあるわけで、本当はこういうカーブかもしれないし、ひょっとしたら閾値があるという考え方に立てば、こういうカーブかもしれない。

ただ、これを決める適切なモデルがない以上は、とりあえず安全側にとって、これであればやった方がいいのではないかといった概念から来ています。

この値というのは、ここの間だけでフィットさせているので、モデルが多少違ったモデルを使っても、そんなに大きくずれないという利点といったことが、その代わり不確実性は大きいかもしれませんが、オーバーエスプリントの危険性は大きくなりますが、値が変わるといった利点は少なくなっているということがあります。

( P P )

これは、ちょっと細かいので飛ばします。

( P P )

実際に、先ほど線形マルチステージモデルで計算したという例がありましたが、最近 WHO のスイスガイドラインでも、今の EPA の方法、ベンチマークドーズの 10% から直線外挿したときのリスクでもって、実際に  $10^{-5}$  のリスクを計算して、 $40 \mu\text{g/L}$  という、勿論これは EPA がグラフを書いているのでこうなるのですが、アメリカだけではなく、WHO の水質ガイドラインでも実際に使われ始めてきているということの実例です。

( P P )

そうはいても、実際に発がんの過程には、直線外挿というよりも、あれはかなりワーストケースの話であって、実際には発がんまでには、さまざまなものがあるではないか、これが結局、発がん性に閾値があるのではないかという話にもなりますし、これはひょっとしたら、去年の時点なので、福島先生のデータが入っているようなのですが、こういったドーズを取っていくと、どうも発がん性には閾値がどこかにありそうだといい話は一方であります。

( P P )

これは、ちょっと細かいので飛ばしていただきます。ただ、反論というわけではないのですが、この図というのは、例えば縮尺を変えることで変わってくるし、例えば両体質にすると、こういう図になるといったことで、表のつくり方というのは注意すべきだろうといったこともありますし、先ほどの図を、これはプロリファレーションと GSP の発生でプロットします。これは量対数ですが、今度は DNA アダプトでプロットすると、かなりリニアに近いものが出てくる。

勿論、実際には発がんはこのプロリファレーションなりの減少が発がんなので、ここら辺でどうするかという話もありますが、プリミティブなところでは、ひょっとしたらリニアな減少があるかもしれないといった反論という意味ではあります。

( P P )

実際に 60 件で閾値があるかどうかを見極めようとするということになると、例えば 0.1% を統計学的に説明しようとするれば、実際には 8 万匹の動物が必要になるであろうと、1% のリスクを計算するために、これは単なる統計の計算の話です。

( P P )

そういったときに、では、どんなモデルがいいか、やはりモデルをいろいろ変えると、

例えばここが 100 万分のうちの 1,000 だとすれば、3 桁も 4 桁もモデルによって値が変わってくるといったことがあります。

( P P )

そういった中で、2004 年～2005 年にかけて、WHO のやり方なり、ベンチマークドーズが使われてきているということから、ベンチマークドーズの使い方のガイダンスを、今はまだドラフトですけれども、つくっている。実際に JECFA では、先ほどのベンチマークドーズの手法を取り入れてやっている。

昨年 10 月にはヨーロッパのフード・ソフト・オーソリティーのサイエンティフィック・コミッティーでもオピニオンとして、これを実際に推奨するといったステートメントまで出てきています。

( P P )

それは、こういう外挿ではなくて、実際には割り算をするので同じことを言っているのかもしれませんが、95% 信頼限界の発現率と、ヒューマン・エクスポージャーの MOE として、リスクのアセスメントを Margin of exposure という考え方でやっていこうではないかといったことです。

( P P )

これは、実際に JECFA の 2005 年の評価のときに使われた MOE の計算はこういったものであった。あとの下の EFSA のドラフトオピニオンは、実際は MOE がどのくらいだったらいいかという問題が次に出てくるかです。結局、VSD を求めるのに近い、計算上は同じことなのですが、1 万分の幾つにするか、MOE が 1 万あるかといったことになるわけですが、実際にリスク評価として VSD を求めるのではなくて、リスクの大きさのプライオリティーづけだけに使われている。それにしても、ある程度の MOE の基準がないと、例えば一般の毒性であれば、安全係数が 100 だとすれば、MOE が 100 あれば十分、先ほどの亜急性の試験であれば、1,000 の MOE があれば安全だろうという判断ができるわけですが、それでは、遺伝毒性の場合は MOE はどのくらいあれば安全かという話に今度はなってきます。

そのときの基準としては、どうも JECFA で使ったときの、あるいは EFSA のオピニオンからすると、どうも、これは 1 万当たりにしようといった、これはヨーロッパ側の話です。

( P P )

実際の EFSA のオピニオンも、MOE が 1 万以上であればロープライオリティーの方に含まれるメンドアクションだといったヘルスコンサーンの方はローであるといったステート

メントをしてきています。

( P P )

ただ、これは積極的に添加する物質ではなくて、コンタミネントだけに使われる概念であるという注意書きは勿論付いているといったところであります。これは TTC の話です。

( P P )

今、言った話の流れというのは、この辺のインターネットアドレスにすべて公表されてきております。

ちょっとわかりにくかったかもしれません。御質問がありましたら、何でもどうぞ。

以上です。

福島座長 広瀬先生、どうもありがとうございました。

そうしましたら、今、広瀬先生から説明していただきました、このスライドのことについて何か御質問がありましたら、どうぞ。

広瀬先生、この MOE の概念は、FDA も実際にはどこまで議論が進んでいることなんでしょうか。

広瀬参考人 申し訳ありません。FDA の方はあまり直接コンタクトとしてはあれなんです。

福島座長 EPA はわかったのですが、実際に我々、食品添加物として関連するとなると、FDA というのにやはりなってきます。

広瀬参考人 申し訳ありません、その辺の事情は、FDA の担当とのコンタクトは私はあまりないので、実際にどう現実的に使っているかという情報は、済みませんけれども、持ち合わせておりません。

少なくとも、EPA と WHO の水質ガイドラインにおいては、あと、JECFA の汚染物質の評価については MOE を使っているということです。

福島座長 現実問題として、そうすると、日本の水道水もいろんな発がん物質が含まれておりますが、そういうものは基準値が決まっておりますが、それに対して日本でも、この MOE の基準を変えようという動きはあるんですか。

広瀬参考人 今はまだないです。ただ、2003 年に改正したときは、まだ EPA の前のやり方のマルチステージモデルを使って VSD を計算して基準を決めるといったやり方になっていました。

ただ、日本も WHO の動向を見てというのがありますので、WHO が今後どういう方向で VSD を計算していくかということには依存して日本も変わってくるであろうとは思われ

ます。

福島座長 それから、もう一つ、私の専門のところに入ってくるのですが、私自身は知らないのですが、労働衛生の場合ではどうなんですか。要するに、労働作業環境です。

広瀬参考人 労働の方の基準の方は、申し訳ないのですが、今はわかりません。

労働の場合は短期間暴露だったり、いろいろ条件が違うので、多分、発がん物質の場合はマルチステージモデルを使ってやっていると思います。

福島座長 いかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 広瀬先生、どうもありがとうございました。

それでは、審議に入りますが、先ほど事務局の方から資料2 - 4で、ヒドラジンのVSDを試算したらどうなるかということで広瀬先生の御協力をいただきまして、VSDを算出してもらいました。

そうしますと、この値、これは線形マルチステージモデルで出してもらったのですが、これは高いという表現をしてあるんですが、 $10^{-6}$ レベルではなくて、むしろ $10^{-5}$ とか、そこで $10^{-4}$ とかそういうレベルで出ております。これは見積もりが非常に高いということがありますが、こういう数値が出ているということでございます。

この食品安全委員会で、今までVSDを参考に使ったこともありませんし、それから、恐らく、ほかの専門調査会でもVSDを使って云々ということはないと思いますが、今回、あえてVSDを出したらどうなるかということで、こういう値が出たということでもあります。一般的に、発がんリスクのときに言われる $10^{-6}$ レベルの話ではなくて、少なくとも $10^{-5}$ レベルの話になってしまったということでもあります。

この資料2 - 4について、御意見はございますか。

我々としてはVSDを使う、使わないにしてこのデータを重く受け止めておいていきたいと思っております。そういうことでよろしいでしょうか。

私などは、閾値問題を研究としておりますが、現実にはまだ遺伝毒性の発がん物質の閾値がないということで、このVSDを仮に出すとしたらどうなるかというデータ。

どうぞ。

広瀬参考人 あまり深くは説明していなかったのですが、あれなのですが、会議での考え方とEFSAの考え方もあるんですけども、基本的に、先ほど言ったMOE 1万というのは、実際には10%リスクからの1万なので、実質的なリスクとしては10万分の1のリスクです。

会議に出席したのは、ヨーロッパの人が主なのですが、勿論、人によって多い少ないと言った人もいるのですが、少なくとも EFSA のオピニオンとしては、基本的には閾値はあるかないかという確定まではできないにしても、いろいろな発がんの過程を考えると、少なくとも 10% は直線であり得ないだろうといったことで、その 1 万の中には実際は種差と個体差の 100 の中に含まれているんです。実際には、その解釈をそのまま読み取ると、実際のヒトとして、例えば 1、1 だとしたら、100 ぐらいのマージンしか取らないという解釈になるような書きぶりなので、それを確かめようとは思っているのですが、ちょっとわかりません。

ただ、EPA は逆で、EPA はあくまでリスク計算の外に種差と個体差があるという考え方なので、かなり大きな隔たりが一つはあるというのが 1 点。

もう一点は、マイナス 5 乗なりマイナス 6 乗が今までは一般と呼ばれていますが、そこには多分、科学的な根拠はなくて、それはリスクアセスメントをやっている人から見たら、マネジメントの問題である。だから、先ほどの水道もそうですが、マネジメントとしてマイナス 5 乗を採用する、マイナス 6 乗を採用するということはあっても、それは 6 乗だから大丈夫だ、5 乗だから大丈夫だという議論とは別次元であるというのが一つの論点であります。

だから、必ずしも MOE は、一つの指標は出しますが、解釈が難しいという問題は残っているということもあります。

福島座長 そういう意味で、私などは閾値というものに関して、むしろプラクティカルなストレスホールドと、パーフェクトなストレスホールドに分けると、プラクティカルなストレスホールドというものを認めて、それでリスクアセスメントすべきであるという考え方なのですが、そういうようないろいろな閾値が、そののところについて、EFSA とかそちらの方はどのように解釈しているんですか。

むしろ、線形マルチステージモデル、それから、今の MOE などを出してきていますが、これは少なくともみんなないという前提での話ですね。

広瀬参考人 そうです。

福島座長 現実問題として、そこからどういうふうに抜け出そうとしているのかどうか。その辺りの雰囲気といいますか、そこら辺がわかったら教えていただきたいんです。

広瀬参考人 それは明らかに研究者個人の方の感覚なので、多分、EFSA のまとめた人は、ある人に聞くと、1 万あれば十分なんだという言い方の人もいれば、やはり 1 万の説明がクリアーではないので、それはちゃんと説明しろとか、だから、まだ混沌としてまと

まっていないという感じでした。

福島座長 林先生、何かございますか。

林専門委員 今日、この後で話をさせていただくのですが、閾値の問題というのは、私としても、今、最大のテーマなのですが、今日の話聞いていても、やはり動物実験をしている。その発がん実験をしたそちらの方のデータからの考え方だと思うんです。

それから、特に今の遺伝毒性の方だと *in vitro* の試験も扱うわけで、*in vitro* の結果からこういう式に当てはめるわけにはいかないわけで、もう少し概念的なものを持ち込まざるを得ないというようなところは常々感じているところです。

あと、実際に遺伝毒性の方の *in vivo* の試験から、いきなりこういうふうなモデルに当てはめて VSD みたいなものが計算できて、計算はできるのですが、それがどういうふうな意味を持つかというのはかなり難しいというか、概念的なところをもう少しきちっと押さえていかないと難しいのだろうと思いました。

福島座長 そういう意味で、最近、発がんのメカニズムということが言われていますが、その発がんのメカニズムがパーフェクトに説明できないにしても、メカニズムとしてのイニシャルポイントがどこにあるかということが私は非常に重要になってくると思うんです。

今、林先生が遺伝毒性というようなことを、少なくとも遺伝毒性発がん物質については、遺伝毒性のメカニズム、イニシャルポイント、例えばポイントミュレーションしても、いろんなそういうことを考えてしまうわけです。

しかし、それはあくまで基本的には *in vitro* の結果から導き出されたものだと私は理解しています。そうしたら、*in vivo* ではどうなのかという問題が入ってくるのではないかなと思うんです。だから、*in vitro* で、たとえ陽性があったとしても、最近、言われているのは、非常に高用量の物質の場合に、本当に *in vivo* の場合ではそれはジェノトキシクなメカニズムだろうかというような疑問が投げかけられています。むしろ、細胞毒性、壊死、再生というような、例えば1つですが、その繰り返しによって起こる発がんではないのかということ言われている。

そういう状況の中で、ヒドラジンを、今、あくまでジェノトキシクなものであるということで、リニアなマルチステージモデルで説明してもらいましたが、それでは、これは本当にそうなのかどうか。

確かに、ヒドラジンは *in vitro* で陽性なのですが、*in vivo* にしたときには陽性なのかどうかということも実際はわかりませんね。普通では陽性でしょうと解釈して今まで我々に対応してきていますが、特にヒドラジンは肝細胞癌ができるわけですが、発がんそのもの

からすると、漠然の言い方をすると、私は弱い方ではないかと思えます。

ただし、1, 2 - ジメチルヒドラジンのハイドロクロライドのように、同じヒドラジン類の中でも非常に強い発がん物質が一方でもあるわけなのです。ただ、ヒドラジンを単独で取って見たときには、比較的弱いのではないかというふうに解釈できますが、やはりジェノトキシクなメカニズムなんだろうかという気もしてきてしまうんです。

広瀬参考人 今日の話は、あくまでジェノトキシクだというためにこうしているという話で、そうではなかったら、それはそうではない。

勿論、EPAの新しいガイドラインもそうなっていて、例えば細胞毒性に伴う発がん、活性酸素とか、あるいは染色体のあるところだけをポイントにするようなものは閾値が、勿論、それを証明するモデルができれば、それを使う。あくまで、それが確立しない場合、及び明らかに遺伝毒性が直線だという場合において、これをデフォルトとして使うという意味なのでね。

福島座長 そうだと思います。

広瀬参考人 わかりました。だから、多分、そこが一番重要なところで、データがないところでどうするかという話が難しいと思っています。

福島座長 ほかに御意見いかがでしょうか。

今、広瀬先生の説明、それから、更にVSDを出してもらいましたが、そこら辺も含めまして、各論的にヒドラジンの方の発がんのことにに関して、リスクアセスメントに当たりまして、どんなことでも結構です。御意見をいただきたいと思えます。

どうぞ。

広瀬参考人 あと、細かく言うと、マルチステージモデルの使い方が、実はWHOとEPAで違っていて、細かい話ですが、EPAは種差のためのアドメトリックファクターというもので種差をかける、実際の動物の因子で投与量をヒトで換算してからステージモデルを使います。

WHOは、これからはわからないのですが、今まで慣例的にはそういう種差を使っていません。使い方でも5~7倍、そこで値が違ってきます。

もう一つ、実際にヒドラジンの使われた発がん試験のデータなのですが、これは25週間投与の一生観測という試験なので、計算するときは25週の投与量を一生にならしてやっています。だから、実際は少しオーバーエスティメート気味に、より低用量で発がんするような計算から出てきています。そういう意味では、ある意味では、このEPAの計算が一番、コンサバティブな値ではあると思えます。



福島座長 西川先生、どうぞ。

西川専門委員 JECFAの今の評価から考えますと、例えば香料についてはTTCの考えに立っていますし、それから、汚染物質についてはMOEの考え方を導入しております。ですから、本当はそういう数値を求めるのがいいのかもしれませんが、そのためにはヒトでの暴露量がわからないといけないということになります。

それで、よくよくJECFAの評価を見てみますと、最初にPVPをラットに2年間投与して発がん性がなかったので、暫定ADIを決めている。この時点で、いわゆるアプルーブしているわけです。

更に、コンタミの濃度が1 mg/kg以下であるという情報があつたから、暫定を取って、正式なADIを設定している。そういう流れがあります。

したがって、この1 mg/kg以下ですが、これは検出限界以下というような判断なんでしょうか。

蛭田課長補佐 当然、分析法にもよると聞いておりますが、いわゆる定量限界はもっと低いところになるかと思えます。実際、製造工程中での確認はもっと低いところで確認がなされております。

福島座長 ほかに、御意見いただけますか。

私は、ヒドラジンを含む本体そのものは発がん性は陰性だということなのですが、これは先ほどの8万匹ではないですが、水かけ論的な数字になっていきますが、50匹の段階ではネイティブだったという、一般論としてはそれは正当だろうと思えますが、この夾雑物のヒドラジンの量的なものを考えると、そうだろうということなんです。

どうぞ。

西川専門委員 1986年ぐらいのJECFAでの評価なのですが、その当時はVSDもMOEもTTCもそういう概念なしに大丈夫だという評価をしているわけですが、そういう評価が現行の評価にマッチしているかどうかを、事務局の方から確認していただくのがいいのではないかと思います。

蛭田課長補佐 済みません、確認でございますが、JECFAの方にどういう確認を取ればよるしいのでしょうか。実際に、既に厚生労働省の方に対しては、このJECFAにおける1 ppmの評価についての考え方については情報収集をさせていただいているところでございますが、それプラス ということでしょうか。

西川専門委員 それは知りませんでした。そうであれば、いいと思えます。

蛭田課長補佐 その中で、正式な回答はまだいただけていないのですが、どうも、公式

に残っている資料等からすると、現在、提出されている以上の情報の提供は難しそうだと  
というような情報があつての今回の VSD という話になっております。

西川専門委員 ですから、例えば評価が十分でないのであれば、早急に見直す必要があ  
るぐらいの要請といたしますか、それをしてもよろしいのではないのでしょうか。

福島座長 それはこういうことなんですか。我々は困っているんだ、そちらでもっとは  
っきりしてくれということですか。

蛭田課長補佐 この評価に関連いたしまして、どういうふうになるかわかりませんが、  
そういう意見は出せるかと思えます。

ただ、過去に JECFA で評価された際のデータ以外に追加のデータ等がございませんので、  
今回の PVP の評価に参考になるような情報が返ってくるかどうかは定かではございませ  
ん。

福島座長 林先生、どうぞ。

林専門委員 これは広瀬先生に確認したいのですが、今回のこの計算は最もコンサバテ  
ィブなやり方での値であるということによろしいんですね。

それで、先ほどのお話の中にも 10 の 2 乗から 3 乗ぐらいの、モデルによってばらつきは  
あるというようなお話があつたのですが、これよりか、この値が双方向に動くというふう  
に考えた方がいいのか、これも一番コンサバティブな値だと思った方がいいのか、その辺  
はどうなんでしょうか。

広瀬参考人 はっきりは申し上げられませんが、計算してみないと、というのはありま  
すが、もう少し強い、EPA のやり方をそのまま踏襲すると、もう少し強い値が出る可能性  
はあります。マルチステージモデルよりも 10% から引いた方が傾きが高くなるので、少し  
強く出る。これは 1986 年のガイドラインですが、今のガイドラインに沿って EPA がもし  
再評価をしたとしたら変わるかもしれません。

ただ、もっとそれ以外に考慮するファクターは実は先ほど言った投与期間の問題もある  
し、あるいは発がん以外にもう一つ何か、エンドポイントの選び方にも依存して傾きが変わ  
ってきますので、そういうときは全く違った結果が出てくる可能性はあると思えます。

福島座長 ほかに御意見はありますか。特に発がん性の今井田先生、三森先生、何か御  
意見がございましたらお願いいたします。

どうぞ。

三森専門委員 これはヒドラジンですね。遺伝毒性試験で、*in vitro* では明らかな陽性所  
見が得られているのですが、*in vivo* での遺伝毒性試験で明確になっているほどのものでは

ない。発がん性試験も肝臓腫瘍が誘発されているのですが、非常に弱いということで、もう一つ、何か *in vivo* の遺伝毒性試験を何か追加することはできるのでしょうか。

それは、先ほどの西川先生の話になるのですが、JECFA で評価されたのは 1986 年代であって、10 年昔の話であって、遺伝毒性発がん物質に対するリスクアセスメントがかなり変わってきているわけですが、10 年前のままで、まして、1 ppm というヒドラジンを許容してもよいという議論も明確でないような状態で、今、世界が動いているわけだと思います。

やはり、日本としては、現在、困っていることを明確にした方がよいと思います。例えば、日本政府でそういうような *in vivo* の追加実験を実施して、明らかな遺伝毒性物質であることが明確になった場合、それでも JECFA は 1 ppm を守るんですかという形で日本からぶつけていくということができれば一番いいのではないかと思います。それは食品安全委員会から、例えば厚生労働省に提言することはできないのでしょうか。

蛭田課長補佐 本件のリスク評価に当たって、新たなデータが必要であるという御判断を先生方がされるのであれば、要請者である厚生労働省に対して追加のデータを要求するという事は、これまでもしているかと思えますし、本件についてもそのような御判断があれば、そのような対応を取るようになるかと思えます。

三森専門委員 そのような場合、もし、新たな *in vivo* 遺伝毒性試験データが出てきて明らかな陽性結果が得られ、特に肝臓が標的であって、肝臓にも高頻度の突然変異が起こりますというデータが出てきた場合は、それを日本政府からコーデックス、CCFAC でしょうか、そちらにデータを出して、日本政府としては再度評価をお願いしたいということではできませんか。コーデックスに出せば、JECFA に行くわけですので、そういう形のルートというのはつくれるのでしょうか。

蛭田課長補佐 実際にデータがあればという前提でございますが、データがあればそのような働きかけをするということは可能かと思えます。

福島座長 三森先生、先生の言われたこと、私も先ほど申しましたように、*in vivo* で本当に変異原性があるのかどうかを調べるということについて三森先生も言われて、全く私も同意見です。

ただ、この専門調査会として、それは恐らくアフターのことで、この専門調査会でそのデータが出れば、ここで我々は我々でそれはジャッジできるわけです。更に、今度は世界に向かって発信ができるというような形になると思います。

だから、現実問題として、Big Blue マウスとか、Big Blue ラットとか、gpt-delta とか、

何でもいいですが、そういうミュートーションを調べるような系を使って、これを調べられればベストであることは事実だと思います。そうすると、これは非常にクリアーカットにこの専門調査会として答えが出せると思います。

現在の段階では、この VSD を参考にしましたが、どうもこれも使えない。ペンディングの状態しかできないと思うんです。少なくとも、遺伝毒性がある、なしが *in vivo* において判断できない。一般論から言うと、遺伝毒性発がん物質ということからすると、仮説といえども、まだ閾値がない。しかし、VSD を調べてみたら、意外ともっと低い値が出ると思ったら、こんな高い値が出てしまったということなんです。

更に、先ほどの広瀬先生の話だと、また更に高い値が出る可能性があるということになると、我々の今までの資料からすると全く判断できない、評価できないということになると思うんです。今日はそこまでだと思います。

ほかに、御意見ございますか。この問題については、今、その試験までやるかどうかということは時間の関係でできませんが、大まかなことは御理解いただけたいと思います。

最近、この専門調査会は次回次回と延ばしますけれども、要するに専門調査会として厚生労働省の方に評価をするために、こういう試験をやってほしいか、やるのがいいですねなどという言い方は別にしまして、こういう評価をするためにはもう少し皆さんの御意見を聞いてから決めたいと思います。

今日はそんなところになりたいと思いますが、よろしいですか。

どうぞ。

山添専門委員 ヒドラジンを調べてみると、体内の移行がノンリニアなんです。つまり、濃度の低いところから血中濃度とか臓器分布がドーズでかなり変わるという、普通の化合物みたいにリニアに体内に入るのではなさそうな感じなんです。そこも多分、何か影響があるのだと思うのですが、低いといえども、外挿を本当にしていいのかがわからないんです。

福島座長 これは、消化管に吸収される以前に腸内細菌は代謝に関係しませんか。

山添専門委員 N-15 の窒素を使った実験がヒドラジンでありまして、確かに先生のおっしゃるように、ある程度のパーセンテージが窒素ガスで出るんです。

恐らく、それは腸内細菌が酸化的につぶしているのだと思うのですが、大体、ラットなどだと低いドーズの場合、35%ぐらいがヒドラジンのままで尿中に出ている。アセチルヒドラジンがみんな多いと思っているのですが、実際は 10%以下ということになっていまして、ヒドラジンが結構、実際には尿中であって、血中、肝臓にあってということは、結構、

水溶性の割には暴露はするんだということです。だから、実際に何かのトランスポートの機構があって、能動的に取り込まれている可能性が高いです。

福島座長 わかりました。ありがとうございます。

そのほか、御意見はございますか。

そうしましたら、今日の御意見を踏まえまして、広瀬先生の御説明も頭に入れて、それこそ次回にどうするかを決めたいと思います。よろしくお願いします。

それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 事務局、そういうことでお願いいたします。いいですね。

蛭田課長補佐 はい。

福島座長 そうしましたら、今後の進め方について説明をお願いできますか。

蛭田課長補佐 その前に、1つだけ情報を御説明したいと思っております。先生方のお手元に参考資料ということで、ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースは添加物専門調査会において御審議いただいて評価書をまとめていただいたものでございますが、代替品ということで前回の審議会等からいろいろ御指摘がございましたので、正式に厚生労働省の方に現在情報収集を依頼しているところでございますが、この2品目につきましては当専門調査会において審議していただいているところでございますし、これらについてはこのPVPと同じような用途で使われているということでございます。御参考までに御紹介させていただきます。

お話を戻しますと、今後の進め方でございますが、現時点で厚生労働省の方からも追加情報をいただいておりますが、いただいた情報、更に今回等の御指摘を踏まえて、更に資料の整理を行いたいと思っております。整理ができましたら、先生方に資料を送付させていただきたいと考えております。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、次に「(3)その他」の議事に入ります。報告事項があると思いますが、お願いいたします。

蛭田課長補佐 御説明します。2点の報告事項でございます。

1点目でございますが、資料3を御覧になっていただけますでしょうか。本年10月26日から11月24日まで、広く一般の方々からの御意見を募集しておりましたイソブタナールにつきましては御意見・情報はございませんでした。本件につきましては、12月7日に開催いたしました食品安全委員会にて報告させていただきまして、同日付けで評価結果を

厚生労働省に通知したところでございます。

2点目でございますが、第25回及び第38回の本専門調査会において御審議をいただきました次亜塩素酸水につきましては、審議結果を12月14日開催の食品安全委員会に御報告いたしまして、同日より30日間において広く一般の方々からの意見の募集等を開始しているところでございます。

以上でございます。

福島座長 よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 それでは、これはいつも言っておることですけれども、全般を通じて何かございましたら、どうぞ。

ないようでしたら、本日の議事を終了いたします。次回の予定をお願いします。

蛭田課長補佐 次回でございますが、来年になりますが、平成19年1月26日金曜日、午後2時からを予定しているところでございます。よろしく願いいたします。

福島座長 以上をもちまして、第39回「食品安全委員会添加物専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。