

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 64 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 11 月 11 日（火） 14:00 ～16:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１） ２－ペンタノールに係る食品健康影響評価について
- （２） ２－メチルブチルアルデヒドに係る食品健康影響評価について
- （３） 添加物の安全性評価指針の作成について
- （４） その他

4. 出席者

（専門委員）

福島座長、石塚専門委員、井上専門委員、今井田専門委員、梅村専門委員、
久保田専門委員、林専門委員、三森専門委員、山添専門委員、吉池専門委員

（専門参考人）

森田専門参考人

（委員）

見上委員長、小泉委員、長尾委員、本間委員

（事務局）

栗本事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、
猿田評価調整官、蛭田課長補佐、大竹係長

5. 配布資料

- 資料 1－1 ２－ペンタノールの概要
- 資料 1－2 添加物評価書 ２－ペンタノール（案）
- 資料 2－1 ２－メチルブチルアルデヒドの概要

資料 2－2 添加物評価書 2－メチルブチルアルデヒド（案）

資料 3 添加物の安全性評価指針の作成について（案）

資料 4 ソルビン酸カルシウムに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について

6. 議事内容

○福島座長 それでは、ただいまから、第 64 回食品安全委員会添加物専門調査会を開催いたします。

本日は 10 名の専門委員の御出席いただいております。吉池先生が 30 分ほど遅れるということでございます。

専門参考人として、いつものように森田明美先生に御出席いただいております。お願いいたします。江馬専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、中島専門委員は、御都合により欠席との連絡をいただいております。食品安全委員会の委員の先生方にも御出席いただいております。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に第 64 回食品安全委員会添加物専門調査会議事次第を配布しておりますので、御覧ください。事務局より資料の確認をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 資料の確認に入らせていただきます。議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料 1－1 「2－ペンタノールの概要」。

資料 1－2 「添加物評価書 2－ペンタノール（案）」

資料 2－1 「2－メチルブチルアルデヒドの概要」。

資料 2－2 「添加物評価書 2－メチルブチルアルデヒド（案）」。

資料 3 「添加物の安全性評価指針の作成について（案）」。

資料 4 「ソルビン酸カルシウムに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について」でございます。

なお、資料 1－1、2－1 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。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、必要な方はこの会議終了後に事務局までお申し出いただければと思います。不足の資料等がございますでしょうか。

○福島座長 よろしいですか。それでは、議題 1 に入ります前に、本日最初に議題 4 のその他に入りたいと思います。事務局から説明していただけますか。

○蛭田課長補佐 資料 4 を御覧になっていただけますでしょうか。ソルビン酸カルシウムのパブリ

ックコメントへの対応について、御審議いただきたいと思っております。

資料4でございますけれども、本年9月25日から10月24日まで、広く国民から御意見を募集いたしました。そうしましたところ、1通の御意見をいただいております。その御意見の概要及び添加物専門調査会の回答の考え方をまとめておりますので、御説明させていただきます。

1でございます。本品の添加物としての指定は、CODEX等の国際的な場で使用されておりますINS番号を記載すれば、検索が容易になるのではないかと御意見でございます。

専門調査会の回答でございます。評価対象物質の特定という観点からは、CAS番号が適当ということでございます。これまでと同様の回答でございますが、安全性評価という観点からは、INS番号を記載する必要はないと考えますということでございます。

2でございます。簡単に御説明いたしますと、今回の評価対象物質の毒性に関する試験がほぼ皆無でございまして、ソルビン酸及び同カリウム塩の試験成績を評価の根拠としております。こうした場合に本品の体内動態試験により、ソルビン酸及び同カリウム塩とほぼ同等の挙動を示すことが証明される必要があると考えますが、本品の体内動態はあくまで予測であって、試験により証明されたものではありません。体内動態試験あるいは1本程度の毒性試験が我が国でも実施されるべきではないかという御意見でございます。

専門調査会の回答でございます。添加物専門調査会としては、ソルビン酸カルシウムは弱酸と強塩基の塩であることから、他のソルビン酸塩類と同様にソルビン酸として取り込まれ、十分な炭水化物の存在以下では、最終的には水と二酸化炭素になると予測されるとの結論を導くことは可能と考えていること。

このことから、毒性について、ソルビン酸やその他の塩類のデータを用いて評価することは可能と考え、今回の評価において、新たに追加試験を行う必要はないというものでございます。

2ページを見ていただきますと、3でございます。JECFAでADI設定の根拠としている試験が2本ございまして、それについての御意見でございます。250日間投与のラット2世代繁殖毒性試験の試験結果が非公表であり、その評価を確認できないことから、NOAELの正確な評価ができないと判断したということであれば、1,000日間の投与のラット2世代繁殖毒性試験も試験結果が非公表であり、その評価を確認できないのではないかと。二次資料の都合のよいところだけを評価に使用することには疑問があるということでございます。

専門調査会の回答でございます。まず御指摘の1,000日間のラットの2世代繁殖毒性試験でございますけれども、こちらはJECFAのADIの設定の根拠となった試験でございますが、こちらについては試験結果は公表されております。但し、これはドイツ語であったものから、要請者の方から和訳を提出していただいておりますので、それを確認して評価書に文献46として引用しております。

いわゆる国際汎用添加物については、JECFA 等の国際的な評価機関の評価書、公表文献等に参考にしつつ評価を進めているところでございます。評価のために詳細な情報が必要と判断される引用文献については、別途取り寄せて評価を進めているところでございます。

4 でございます。JECFA の ADI は、ソルビン酸及びその他の塩類のグループ ADI として設定しており、ソルビン酸カルシウムの ADI ではないという御指摘でございます。更に一日推定摂取量は ADI に比べ、かなり低い状態が保持されており、グループとしての ADI も示すことは可能ではないかという御提案でございます。

添加物専門調査会の回答でございます。ソルビン酸カルシウムについて、ソルビン酸及びその他の塩類の試験成績を用いて、総合的に評価することは可能と判断したこと、更に、厚生労働省では既に指定されているソルビン酸カリウムと同様の使用基準により管理措置をとろうとしていることから、既に指定されているソルビン酸及びソルビン酸カリウムも含めて、グループとして ADI を設定すべきと考えますので、評価結果を修正するとしております。なお、一日推定摂取量はソルビン酸類のグループとして設定された ADI の範囲内であることを確認していますというものでございます。

よろしく御審議いただければと思います。

○福島座長 ありがとうございます。お一方から意見が4つ出ております。今、説明してもらいましたが、1番、2番、3番ついて、こういう回答をするということによろしいですか。

4ですけれども、前回はソルビン酸カルシウムということで、ADI を設定しましたが、グループ ADI にすべきではないかというような意見で、確かにもっともな意見で、グループ ADI ということに評価結果を修正したいと思いますけれども、これについていかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。それでは、このようにいたします。今後の進め方について、説明してもらいますか。

○蛭田課長補佐 ただいまから本日御確認いただいた回答案を踏まえまして、評価書の修正案を配布させていただきます。御了承いただきましたら、食品安全委員会に報告することとさせていただきます。

○福島座長 行き渡りましたか。お手元に「ソルビン酸カルシウムの食品健康影響評価結果（案）」というのが配られたと思います。赤のところが修正点であります。5行目のところに、グループとして総合的に評価するという、グループとしてというのを入れる。

下の方で、ソルビン酸カルシウムのカルシウムをとりまして、ソルビン酸の NOAEL の最小値は5%と考えられる。状況を踏まえ、ソルビン酸カルシウム、並びに既に我が国で使用が認められている

ソルビン酸及びソルビン酸カリウムの ADI は、グループとして、ソルビン酸として 25 mg/kg 体重/日と評価した。グループ ADI は 25 mg/kg 体重/日（ソルビン酸として）というようなことになっています。このように赤の部分を修正したいと思います。これでよろしいですか。

（「はい」と声あり）

○福島座長 ありがとうございます。それでは、このことを食品安全委員会に報告していただけますか。

○蛭田課長補佐 報告することといたします。

○福島座長 そうしましたら、議題 1 の「2-ペンタノールに係る食品健康影響評価について」です。事務局から説明をお願いします。

○蛭田課長補佐 それでは、関連資料は資料 1-1、1-2 が関連でございます。

資料 1-2 の評価書（案）に基づきまして、御説明をさせていただきたいと思います。

4 ページを御覧になっていただけますでしょうか。上の方から御説明してまいりますと、用途は香料でございます。化学名は 2-ペンタノールでございます。

16 行目の構造式でございますが、炭化水素に OH 基が付いた構造でございます。

評価要請の経緯でございます。本剤は果実、チーズ等の食品中に天然に存在する成分ということでございまして、欧米においてはさまざまな加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されているものでございます。いわゆる国際的に汎用されている香料ということで、厚生労働省から評価依頼が来たものでございます。

5 ページを御覧になっていただきますと、安全性に関する知見の概要でございます。

反復投与毒性でございます。ラットを用いまして、強制経口投与による 90 日間の試験が実施されております。そこに記載されておりますような検査項目がございますが、被験物質に関連する変化は認められなかったということでございます。この結果より NOAEL は 12 mg/kg 体重/日ということで記載がされております。

発がん性は試験は行われておりませんし、国際機関による評価も行われておりません。

遺伝毒性につきましては、評価に採用できると考えられる試験を以下にまとめております。細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常のいずれも陰性でございまして、25 行目以下であります。本物質には生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたとまとめられております。

28 行目から「その他」でございます。そこに記載されるような試験は行われておりません。

31 行目でありますが、摂取量でございます。JECFA の PCTT 法に基づきまして、積算を導き出しますと、34 行目でありますが、欧米の摂取量 1.4 µg と 6.3 µg ということでございます。

37 行目でございますが、我が国の推定摂取量もおよそその辺になると推定をしております。

「なお」以下でございますが、米国では天然由来のものが意図的に添加された物質の約 60 倍という報告があるということでございます。

4 行目以降、安全マージンの算出でございます。これまで御説明した NOAEL でありますとか、推定摂取量がそれでよいということでありますと、7 行目の後ろからでございますが、安全マージンが 92,000～430,000 ということでございます。

10 行目「構造クラスに基づく評価」。構造クラスが I。主要な代謝排泄経路はそこに記載されておりますが、グルクロン酸抱合体に変換されて排泄ということと、ケトン体に酸化されて呼吸中、尿中に排泄されるということが知られているようでございます。

17 行目から「JECFA における評価」は、1998 年に評価がされていまして、香料としての安全性の問題はないということでございます。

23 行目から、我が国における評価法に基づく評価でございます。安全マージンが 92,000～430,000 ということで、90 日間の適切な安全マージンとされます 1,000 を上回っておりますし、推定摂取量は構造クラス I の摂取許容値を下回っているということでございます。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、これから審議に入りたいと思います。

4 ページのところで、品目の概要。久保田先生、何か追加はございますか。

○久保田専門委員 特にございません。

○福島座長 そうしましたら、5 ページに行きまして、反復投与毒性です。

これについて梅村先生、説明をお願いできますか。

○梅村専門委員 内容的には特に問題ないと思います。記述で GLP 対応の試験だったということで、検査項目をすべて羅列する形にしましたが、この件についてはここで議論されることになるのでしたか。そのところだけで、特に内容的には問題はないと思います。

○福島座長 今、梅村先生から説明がありましたけれども、内容的にはこの試験は問題ないと。ただ、書き方をどうするかということで、GLP 対応の試験ということから、検査項目をきちんと書いたということです。これはこれまでに書いていたことがあるし、書かなかったこともあるのですね。その辺りはどうですか。

○蛭田課長補佐 直近の 2 品目は実は書いておりませんでした。ただ、その前は基本的に書いておりますので、書かなかった方がイレギュラーなことだと思います。

○福島座長 ということです。GLP 対応ということで、これだけの試験をやって変化がなかったということが、書かれていれば、よりクリアーだと思います。

そうしましたら、これからも GLP 対応の試験については、この変化がない項目を書くということに統一したいと思います。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 梅村先生、その点でまだ何かほかに考えがありますか。

○梅村専門委員 特にありません。

○福島座長 内容的には、NOAEL は 12 mg/kg 体重/日と算出されたということです。よろしいですね。

梅村先生、この試験の設定根拠は最高用量群の 12 mg/kg 体重/日ですね。そこはどうですか。最高用量群で出ていまして、NOAEL が出ています。事務局は何かありますか。

○蛭田課長補佐 この 2 ペンタノールにつきましては、いわゆる最低用量群が NOAEL となった場合に 90 日間の試験の適切な安全マージンとされます 1,000 をとれるように設定がされています。具体的には今回の最低用量群 0.12 mg/kg 体重/日が NOAEL となった場合には、推定摂取量からすると、安全マージンが 1,000、1.2 mg/kg 体重/日の場合には 10,000、12 mg/kg 体重/日の場合には 100,000 というような安全マージンがとれることを想定して設定しております。

ご参考までに、次に議題として御審議いただくことになります、2-メチルブチルアルデヒドにつきましては、評価書を見ていただきますと、最高用量群が 1,000 mg でやられております。こちらにつきましては、実は毒性がかなり出ています。

この 2 品目を併せて御審議いただくに当たりまして、ここの用量設定について確認したところ、この 2 つの試験は実施された時期が異なっておりまして、この 2-メチルブチルアルデヒドについては平成 15 年度に実施された試験と聴いております。

この段階においては、通常の毒性試験と同様に予備試験を行って、最高用量群を決めて、試験を行ったということなのですが、この 2 ペンタノールにつきましては、平成 16 年度以降に実施された試験でございまして、その間に香料の毒性試験を行うに当たって幾つか問題が挙がってきたということです。

具体的には香料自体が食品に対して少量使用するものですから、生産量が必ずしも何トンも生産されるようなものの方が少ないということで、年間数キロを生産するようなものをこの毒性試験で全部使ってしまうというようなことになると、コストもかなりかかってしまう。香料の安全マージンを設定するという観点からは、この最低限の安全マージンの 1,000 が確認できるというような毒性試験でもよいのではないかとということで、これはリスク管理機関たる厚生労働省の方で国衛研の方の先生方の御意見も踏まえ、この安全マージンを確認できるような試験設定でよいのではないかと考えて、平成 16 年度以降このデザインが組まれたということでございます。長くなりまして、

済みません。

○福島座長 ということですから、よろしいですか。

○林専門委員 設定については問題ないと思うのですけれども、この書き方なのです。これは要するに最高用量で全然出ていなかったときに、これ以上とかいうような記号を付けていたようなこともあったと思うのですけれども、その辺はどうなのですか。

○蛭田課長補佐 それはいつも議論になるところですが、超とかそういう話は付けておりません。

○福島座長 昔は食品関係も付けていましたね。最近はずっとなし。最高用量でもなかったら、その値をとる。この場合は恐らく当然のことで、それこそ超だと思いますけれどもね。

もう一つお聞きします。これは最低用量に 1,000 というのをとっていますね。香料の場合には、どの試験も最低用量を 1,000 というように機械的に言っているのか、ケース・バイ・ケースで 1,000 にしたり 10,000 にしたりというふうにしているのですか。

○蛭田課長補佐 この根拠になっております、厚生労働省がまとめました国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法についてというところで、90 日間の反復投与毒性試験についての適切な安全マージンは 1,000 ということで言うておりますので、そこから来ているのだと考えています。

○福島座長 わかりました。ということですが、よろしいでしょうか。

そうしましたら、発がん性です。これも梅村先生ですが、評価も行われていないということだから、そのままでよろしいですね。

○梅村専門委員 はい。

○福島座長 遺伝毒性ですが、林先生いかがですか。

○林専門委員 これも GLP 試験がきちんと行われておりまして、特に問題ないと思います。

○福島座長 そうすると、本物質は生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたということでよろしいですね。

4 番は行われていないということです。

「5. 摂取量の推定」です。ここのところは吉池先生ですか。

○吉池専門委員 定型的な形での推定でありますし、表現も特に問題はないと思います。

○福島座長 御意見はございますか。よろしいですか。淡々と行きます。

「6. 安全マージンの算出」です。ここのところは先ほどの NOAEL 12 mg/kg 体重/日を基にして推定摂取量を更に考慮しますと、安全マージンは 92,000～430,000 という値が得られるということでありまして、非常に高い値が得られております。

「7. 構造クラスに基づく評価」で構造クラス I に分類され、グルクロン酸抱合体に変換されて尿中。ここら辺のところは山添先生ですか。中島先生は今日はお休みだから、山添先生、お願いし

ます。

○山添専門委員 この2級アルコールについては、非常に古い文献で、Williams R.T の1950年代の文献しか正確に記載されているものはないのですが、グルクロン酸抱合に50%以上いくというデータがあります。

○福島座長 記載の仕方そのものもこれでよろしいですか。

○山添専門委員 記載の仕方について、これで問題はないと思います。分子量からいって尿中に出ていくと。それから、ケトン体で尿と呼気と両方に出るので、間違いはないと思います。

○福島座長 久保田先生、よろしいですね。

○久保田専門委員 はい。

○福島座長 「8. JECFAにおける評価」です。JECFAではクラスIの摂取許容値1,800 µgですが、それを下回るために香料としての安全性の問題はないとされているというのが結論であります。ここまでのところで何かございますか。

ないようでしたら「9. 国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価に基づく評価」です。読みますと「本物質には、生体にとって問題となる毒性はないと考えられた。また、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、構造クラスIに分類、安全マージン(92,000~430,000)は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を上回り、かつ想定される推定摂取量(1.4~6.3 µg/人/日)が構造クラスIの摂取許容値の1,800 mg/kg 体重/日を下回る」ということであります。

こういう評価になります。これもよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 7ページを見ていただきますと、香料、構造クラス分類で、このような形でチャートを取りまして、Iになるということであります。

山添先生、ここもよろしいですか。

○山添専門委員 このフローチャートはこのままだと思います。

○福島座長 ほかに文献も含めて、何かございますか。

それでは、ないようでしたら、「2-ペンタノールに係る食品健康影響評価について」に関して、添加物専門調査会の審議の結果をとりまとめたいと思います。申し上げます。

「2-ペンタノールについて審議を行った結果、本物質を食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる」ということで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、この結果を添加物専門調査会の審議結果としまし

て、食品安全委員会に報告することにいたします。よろしいですか。

それでは、本件に関する評価の報告書を作成して、委員会に報告することにいたします。事務局から、この評価結果（案）を配布していただけますか。それで説明をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 御説明します。今 1 枚紙をお配りさせていただきましたが、この資料 1－2 の「9. 国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価」というところが食品健康影響評価ということにさせていただいて、この文章の一番最後の 28 行目でございますが、「下回ることを確認した」を加え、更に新たな文章として、ただいま座長から御説明いただいた「2－ペンタノールは、食品の着香の目的で使用される場合、安全性に懸念がないと考えられる」という文章を追加させていただきたいと思います。

以上でございます。

○福島座長 2－ペンタノールの食品健康影響評価結果として、このような形にしたいと思います。よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について、説明していただけますか。

○蛭田課長補佐 先生方には評価の報告書（案）ができ次第、その確認をお願いしたいと思っております。御確認いただいた評価の報告書につきましては、食品安全委員会に報告した後、ホームページ等を通じて広く意見等の募集を行う予定でございます。いただいた意見等についての対応は座長と相談させていただきたいと考えております。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。

次に、議題 2 「2－メチルブチルアルデヒドに係る食品健康影響評価について」であります。事務局から説明をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 資料 2－1、2－2 が関連資料でございます。

資料 2－2 の評価書（案）に基づいて御説明させていただきたいと思っております。

4 ページの上の方から御説明させていただきます。用途は香料、化学名が 2－メチルブチルアルデヒドでございます。

16 行目に構造式がございまして、ブチルアルデヒドの 2 位のところにメチル基が付いている形になっております。

本剤でございますが、果実等に天然に存在するというもののほか、焙煎や加熱調理されたピーナツ、ポテトチップ等に含まれる成分ということでございまして、欧米においてはさまざまな加工食

品において添加されているものでございます。

5 ページ。ラットを用いました強制経口投与による 90 日間の反復投与毒性試験でございます。一番下の用量が 30 mg、一番上は 1,000 mg で試験がされております。1,000 mg の雌で有意な体重増加抑制、300 mg の雄及び 1,000 mg の雌雄で耳介の潮紅が認められたということでございます。

125 mg 以上の投与群の雌雄におきまして、前胃の扁平上皮細胞、過形成の発現頻度並びに程度が用量依存的に上昇したということでございます。これらを踏まえまして、NOAEL でございますが、30 mg/kg 体重/日と算出されております。

発がん性試験は行われておりませんし、国際機関でも評価は行われておりません。

遺伝毒性でございます。安全性評価に採用できる試験ということで、細菌を用いました復帰突然変異試験、25 行目からのマウスを用いました *in vivo* 骨髓小核試験が実施されておりました、いずれも陰性ということでございます。

以上の結果から、本物質には生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたということでございます。

32 行目は、そこで記載されているような試験は行われておりません。

摂取量でございます。JECFA の PCTT 法に基づきまして、37 行目でございますが、2.0 µg、4.5 µg と推定されております。

次のページでございます。2 行目を見ていただきますと、我が国の推定摂取量はおよそ 2.0～4.5 µg の範囲になると推定をしております。

「なお」以下でございます。米国の報告でございますが、意図的に添加された物質の約 40 倍を天然の食品から摂取しているという報告があるようでございます。

安全マージンの算出でございます。これまで御説明の内容を正しいということであると、安全マージンでございますが、11 行目で 330,000～750,000 ということでございます。

13 行目から「7. 構造クラスに基づく評価」でございます。構造クラスは I、代謝産物は生体成分であり二酸化炭素と水に代謝されて呼気中、尿中に速やかに排泄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。1997 年に香料としての安全性の問題はないと評価してございます。

24 行目の我が国における評価でございます。少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって問題となる毒性はないということを記載しております。

構造クラス I に分類されまして、安全マージンは 90 日の試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回って、推定される摂取量は構造クラス I の摂取許容値を下回るということでございます。よろしくお願いいたします。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、4 ページからお願いします。

ここのところは品目の概要について、久保田先生から追加はございますか。

○久保田専門委員 特にございません。

○福島座長 ほかの先生方、よろしいですか。これもサンプルが来ておりますので、臭いをかいでいただいたと思うのです

5 ページの反復投与毒性です。梅村先生からコメントをお願いします。

○梅村専門委員 この試験では幾つか投与による影響が認められていまして、1 つは雌での最高用量で体重増加抑制があったということ。これは明らかな投与による影響であり、毒性と考えられるかもしれません。そのまま記載を残しましたけれども、雄の 300 mg 及び 1,000 mg の雌雄で耳介の潮紅が認められたという記載がありまして、今回は中江先生と私の担当なのですが、中江先生からのコメントでは、この耳介の潮紅のメカニズムがわからないということもあり、この生物学的意義がわからない段階でこの記載を残すかどうかについて、審議していただきたいというようなコメントもいただいております。

私もこの文献の中の記載を見たのですが、確かに耳介の潮紅があったということ以上のことは情報としてありませんで、病理組織学的にもこれを裏づけるデータが出ているわけではないのです。

特に雄ですと 300 mg と 1,000 mg で見られているのですが、投与の途中からこの潮紅が認められていて、1,000 mg の方が先に投与開始から早い時期から耳介の潮紅という臨床所見がとられて、300 mg がその後に現れてきたということで、確かに意義はわからないし、実際にそれがどのような意味を持っているのかもよくわからないのですが、少なくとも投与による影響なのではないかと考えて、今回はこのままその記載は残させていただきました。

125 mg 以上の投与群で認められた前胃の扁平上皮過形成なのですが、これは実は一番上の用量だと、浮腫があったというような所見も実は並べてあったのですが、ラットの前胃で起きる扁平上皮の過形成というのは通常、刺激性のある物質とか直接的な変化であると考えられていて、ヒトへの外挿もそのままできないと考えられているような所見でもありました。

確かにこの刺激性の物質によって生じるこの扁平上皮の過形成というのは、程度が進むとそれ以外にそういう粘膜の水腫なども伴ってくることがしばしばあるということで、今回はこの前胃の扁平上皮細胞過形成という表現の一つにまとめさせてもらって、その頻度程度が用量依存的に上昇したという形でまとめさせていただきました。

これらの病変を考慮に入れて、一番下の用量であります 30 mg/kg 体重/日を NOAEL と算出したと結論づけました。

以上です。

○福島座長 この反復投与毒性の結果について、特に毒性の先生方、石塚先生、今井田先生、三森先生、今の梅村先生が述べられたことに関しまして、何かコメントはございますか。潮紅の問題。

○三森専門委員 潮紅が発現した用量ですが、かなり高い用量ですね。そのようなことから、推定摂取量から計算しても 75 万というような、非常に大きな安全マージンがありますので、前の 2-ペンタノールの毒性試験の用量から比べれば、かなり高い用量で発現しているということですので、その毒性の機序がわからないからという議論はしなくてもよろしいかと思います。

○福島座長 全くそのとおりです。梅村先生、これは組織も調べていないでしょう。調べてありますか。

○梅村専門委員 ここの耳介をとって調べるという形で記載はないのですけれども、異常所見の得られた臓器の中にはこれがないので。だけれども、これは異常があったら、そこをとって調べているのではないかと思うのですけれども、記載はなかったです。病理組織学的に裏づけられる病変ではないと思います。

○福島座長 裏づけられるというよりか、その前に病理組織学的に検討されていないということですかね。いずれにしても、後の方に出てきます安全マージンは非常に高い。認められたということにしておきましょう。検索項目のところにもありますか。

○梅村専門委員 耳介という記載はないです。通常の顎下腺、耳下腺、舌下腺。

○福島座長 肉眼的に潮紅が認められたということですね。

○梅村専門委員 そうだと思います。

○福島座長 梅村先生、7行目のところですが、両方とも正しいのですけれども、扁平上皮過形成で「細胞」はとって良いですか。

○梅村専門委員 「細胞」をとってもらった方が良いかと思います。

○福島座長 くどいようですが、もう一度お聞きしますけれども、扁平上皮過形成というのは、この場合はびまん性にあるのですか。

○梅村専門委員 多分そうだと思います。ただ、その記載がちょうどなかったものですから、いわゆる扁平上皮のびまん性形成。

○福島座長 梅村先生の言われるようなことでしょうね。

NOAEL は 30 mg と算出されたということですが、これは前胃の変化をとるかどうかという問題がありますけれども、用量相関が見られたということで、我々の調査会としても NOAEL は 30 mg をとっておいても良いですね。あえて削除する特別な根拠はないですね。そこの辺りはどうですか。

○三森専門委員 結構です。

○福島座長 では、そういたします。

ほかに意見はございますか。今井田先生、石塚先生、良いですか。発がん性は行われておりません。

遺伝毒性です。林先生、お願いします。

○林専門委員 これも遺伝毒性につきましても、特に問題はございません。in vitro の染色体異常試験がないのですが、in vivo でも十分高用量まで行った GLP 試験がありますので、それで十分読めると思いますので、この結論的な文章で問題ないと思います。

○福島座長 わかりました。よろしいですね。

それでは、4 番は試験が行われていないということで、5 番の摂取量のことにつきまして、吉池先生、コメントをいただけますか。

○吉池専門委員 これも特に問題はありません。

○福島座長 ほかの先生、よろしいですね。

「6. 安全マージンの算出」です。先ほどの NOAEL は 30 mg ということ推定摂取量を考慮すると、安全マージンは 330,000~750,000 と非常に高い値が得られているということであります。よろしいですか。

「7. 構造クラスに基づく評価」につきまして、山添先生、いかがでしょうか。

○山添専門委員 構造クラスの分類は次のページにあるとおりなのですが、多分このアルデヒドはそのままの形では出ていなくて、酸化的に代謝をされますとカルボン酸体、2-メチルブタノイックアシッドになる。あるいは還元を受けると 2-メチルブタノールという形になります。

2-メチルブタノールは先ほどの 2-ペンタノールのところにも出てきました文献の Williams R.T の古い文献で、多少ゆっくりですけれども、グルクロン酸抱合体になることが知られています。カルボン酸であれば、この資料だと恐らく尿中に出ていきますので、代謝を受けて比較的速やかに排泄されると考えられます。

○福島座長 ありがとうございます。山添先生に御説明していただきましたが、よろしいですか。

「8. JECFA における評価」です。JECFA としてはクラス I の摂取許容値を下回り、香料として安全性の問題はないとされております。良いですね。

次に行きます。「9. 国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価」です。文章を読ませてもらいます。

「本物質は、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって問題となる毒性はないと考えられる。また、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、構造クラス I に分類され、安全マージン (330,000~750,000) は 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 を上回り、かつ想定される推定摂取量 (2.0~4.5 µg/人/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回る」ということであります。よろしいですか。

ありがとうございました。文献の方も良いですね。

それでは、これに関しまして、何かほかに御意見はございますか。ないようでしたら、審議の結果をとりまとめたいと思います。読み上げさせていただきます。

「2-メチルブチルアルデヒドについて審議を行った結果、本物質を食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる」ということでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございました。それでは、この結果を本調査会の審議結果として食品安全委員会に報告することにいたします。

それでは、本件に関する評価の報告書を作成して、委員会に報告することにいたします。事務局はこの評価結果(案)を配布してください。説明していただけますか。

○蛭田課長補佐 これも香料でございますので、資料2-2の6ページの24行目からの文章をほとんどそのまま採用しております。この題目が食品健康影響評価ということになりまして、この文章の30行目の「を下回る」という後に「ことを確認した」という文章を追加して、新たにその下に「2-メチルブチルアルデヒドは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる」という文章を新たに追加しております。

以上でございます。

○福島座長 事務局からの説明でよろしいですか。ありがとうございます。

そうしましたら、今後の進め方について説明してください。

○蛭田課長補佐 先生方には評価の報告書(案)ができ次第、その確認をお願いしたいと思います。御確認いただいた評価の報告書(案)につきましては、食品安全委員会に報告した後、ホームページ等を通じて広く意見等の募集を行う予定でございます。いただいた意見等につきましては、座長と対応を相談させていただきたいと考えております。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございました。

次は、議題3「添加物の安全性評価指針の作成について」ということですのでけれども、この時計で3時まで休憩いたします。

(休 憩)

○福島座長 よろしいですか。それでは、次に入ります。

議題3「添加物の安全性評価指針の作成について」です。事務局から説明をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 資料3を御覧になっていただけますでしょうか。「添加物の安全性評価指針の作成について（案）」でございます。資料を御説明させていただきます。

「1. 経緯」でございます。食品安全基本法の条文に基づきまして、基本的事項というものがございまして。その中に食品健康影響評価に関するガイドラインの作成に努めるということになっていくところがございます。添加物につきましては、食品安全委員会が平成15年7月に発足しておりますけれども、87件の評価依頼を受けまして、現時点で72品目の評価を終了しております。

このリスク評価につきましては、平成8年に旧厚生省が発出いたしました「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」及びJECFAの評価の考え方等を基に進めていただいたところでございます。

しかしながら、評価の透明性を確保すること、評価のばらつきを排除すること、申請者の評価に対する予見性を確保すること、更に評価の効率化を図るという観点から、食品安全委員会としてリスク評価ガイドラインを作成することは必要性が高く、かつ有益であると考えております。

平成19年度には調査事業といたしまして、食品健康影響評価のリスク評価ガイドラインを構築するための基礎的調査というのを実施し、必要な情報の収集を進めてきたところでございます。今般、添加物の安全性評価指針の検討に入るということで考えておりますので、よろしくお願いしたいと考えております。

「2. 安全性評価指針の考え方」でございます。添加物を評価するに当たっての基本的な資料の範囲、データセットでございますとか、食品安全委員会における評価の考え方をまとめたリスク評価ガイドラインを作成することを考えております。

一方、標準的な試験方法につきましては、OECD等の国際的に認知されているガイドラインに準じることとし、今回の検討には含めないと考えております。

更に香料でありますとか、酵素、栄養成分につきましては、国際的にもその特性を踏まえた評価が行われておりますので、我が国におけるリスク評価の考え方も示していくと考えているところでございます。

次のページで「3. 主な論点」でございます。そこに（1）～（7）まで挙げておりますけれども、そこに挙げているような論点を御検討いただきたいと考えております。更に最後の（7）でございますけれども、各安全性試験を実施するに当たって、最近の動向も踏まえた留意事項もご指摘いただければと思っております。

「4. 今後の作業手順」でございます。基本的には添加物専門調査会で審議をお願いしたいと考えております。ただし、添加物専門調査会の審議において、個別に検討を要すると判断した項目については、別途ワーキンググループを設置して検討を行いたいと考えております。

「5. スケジュール」でございます。今回この 64 回の調査会において趣旨を御説明させていただき、これから骨子案の説明をさせていただきますけれども、それに対する意見をいただきたいと考えております。

また、必要不可欠な事項の指摘をしていただければと思います。そのような御意見をいただいて、整理のできた項目から検討を進めていきたいと考えております。

最後であります、作業の目途でございます。個別に検討を要すると判断されるような項目を除きまして、来年の4月を目途に評価指針をとりまとめていきたいと考えております。

次のページから「添加物の安全性評価指針（骨子案）」をまとめております。これにつきましては、このガイドラインの検討を行うに当たりまして、座長の方から、たたき台のようなものを検討してほしいという御指示がございましたので、先ほどお話ししましたが、旧厚生省のガイドライン、JECFA の評価の考え方、更に平成 19 年度の調査事業の成果等を踏まえまして、事務局の方でとりまとめたものでございます。

1 ページ「目次」でございます。大きく第 1 章と第 2 章ということで整理をしております。

第 1 章につきましては「総則」ということで、主に定義でありますとか、評価の考え方について整理をしております。

第 2 章でございますけれども、データセットを想定しながら、必要な資料の範囲でありますとか、個別の安全性試験を行うに当たっての留意事項等を記載をしているところでございます。

更に第 5、第 6、第 7 ということで、香料、酵素、栄養成分の評価方法ということで、個別に提示をしております。

簡単にこの骨格だけを御説明させていただきます。2 ページを御覧になっていただきますと、まず「第 1 章 総則」でございます。

「第 1 評価基準作成に至る背景」を記載しています。更にこの評価指針案に出てまいります用語につきまして、定義を記載させていただきました。

3 ページに向かっていただきますと、対象となる添加物及び目的ということでございますが、このガイドラインの対象となる分野について記載しておりまして、添加物を指定する場合並びに添加物の規格基準を定める場合に必要とされる資料の範囲等を定めることを目的とするということでございます。

32 行目以降でございますが、これは既存添加物名簿からの名称の削除ということで、安全性の観

点から名称を削除する場合には、食安委に意見を聞かなければいけないとなっております。どのような安全性のデータが出てくるかわかりませんので、基本的には本指針に準じて評価を行うということで整理をしております。

4 ページ「第4 添加物の食品健康影響評価の基本的な考え方」ということで、そこに1～8ということで考えられるものを記載させていただきました。

4 ページの一番下のところでございますが、検討事項ということで、例えば不純物等はどのような場合に評価を必要とすべきか。遺伝毒性発がん物質の閾値の問題について、どこまで議論をするかというような先生方に御議論いただきたいような検討事項も挙げておりますので、御議論いただければと考えております。

5 ページの2行目「第5 評価に必要な資料及び試験データ等の考え方」でございまして、いろいろなガイドライン等も同様でございますが、基本的には要請者から提出された資料を使用することとし、不足がある場合には要請者に追加資料を要求するというで、これまでやってきたことを文章化したということでございます。

次は、あまりほかのガイドライン等に記載がされているところはないのですが、5 ページの3行目でございますけれども、この剖検、病理組織学的評価は十分に経験を有するものに実施を推奨するというようなことで、平成19年度の調査事業の中にもそういうような文言を入れるべきということもございましたので、追加をしております。

6 ページの9行目でございます。体内動態試験及び毒性試験の解釈ということで、要は単に動物試験結果をまとめるのみでなくて、ヒト等にどのような体内動態が考えられるのか、有害な作用の発現がどうなのかという考察を行わなくてはならないといったような考え方を示しているものでございます。

6 ページの22行目からでございます。リスク判定ということで、ADIの設定の考え方ということでございます。いずれも先生方にこれまでやっていただいた作業を文章化しております。

7 ページの7行目でございます。評価結果の文言についてということで、こちらにつきましては添加物の評価結果の書き方について、一度おまとめいただいたものがございましたので、それを記載しております。

9行目から「2 NOAELの決定」でございます。ここら辺についてはJECFAの安全性の評価の考え方でありまして、厚労ガイドラインの方から引っ張ってきております。

8 ページの11行目「3 グループADI」でございます。本日もソルビン酸の御議論のところに出てまいりましたが、グループADIの考え方を示しております。

「第8 再評価」でございます。これは大上段に構えておりますけれども、要は一度認可された

添加物であっても継続的に安全性の情報については監視すべきということを JECFA の方でも言うておりますので、それに準じて過去に評価された添加物でも安全性を疑わせるような重要なデータがある場合には、再評価を行うべきではないかということで記載をしております。

9 ページの各論でございます。評価に必要な情報及びデータは別表のとおりで、詳細については次のとおりとするということでございまして、まず「第1 評価対象物質の概要」。これにつきましても、現時点で要求をしているものをそのまま明文化した形になっております。

23 行目から「第2 安全性に係る知見」。この書き方も現時点の評価書の並びに従っております。まず体内動態試験でございますけれども、基本的には厚労ガイドラインに準じるということで、それ以降に留意点を記載をする形にしております。

10 ページの9 行目「2 毒性試験」でございます。旧厚生省のガイドラインもそうなのですが、急性毒性試験は求められておりません。検討事項として急性毒性試験を実施する必要があるかということで記載をしておりますが、このガイドライン上は現状をそのまま引用しておりますので、まず亜急性毒性試験及び慢性毒性試験ということでまとめております。

留意事項が11 ページにわたって記載をしております。

12 ページ「(2) 発がん性試験」でございます。

13 ページの9 行目「(3) 1 年間の反復投与毒性／発がん性併合試験」でございます。

「(4) 生殖毒性試験」があって「(5) 発生毒性試験」にわたります。

14 ページの12 行目「(6) 遺伝毒性試験」がございまして、そこに留意事項を記載しております。

16 ページ「(7) アレルギー誘発性試験」がございまして、これにつきましては、事前にアレルギー関係の御意見をいただいた先生方で、このアレルギー誘発性試験については、平成8 年の厚労ガイドラインでもデータセットに入っておりますけれども、同様に基本的なデータセットに入れるのかどうかは検討が必要ではないかというような意見もいただいております。基本的には、現時点ではこれまでの考え方にならって、データセットの中に加えているところでございます。

16 ページの18 行目「(8) 一般薬理試験」でございます。基本的には厚労ガイドラインに準じるということでございます。

17 ページ「(9) その他の試験」でございます。反復投与毒性試験等において、神経毒性もしくは免疫毒性が疑われる場合には、OECD 等のテストガイドラインに準拠して試験を行うことを求めるということでございまして、これは前の方に検討事項で載っておりますけれども、従来どおりこの2 つの試験について反復投与毒性の中で試験項目として見るのがよいのか。もしくは最初から試験項目として新たに追加するというのがよいのか。そういったことも御議論をいただければと考えております。

17 ページの 6 行目から「第 3 ヒトにおける知見」ということで、ヒトにおける適切な臨床試験もしくは疫学データがあれば、活用することができるということであることでありまして、疫学調査やその他のデータでアレルギー誘発性が疑われた場合など、ヒトでの試験を行う合理的な理由がある場合には、必要に応じて試験をするということでございます。

国際的にも現時点でこのヒトに対するデータというのは、必須のデータではございませんので、必要に応じて実施するというような位置づけを明確にしております。

「第 4 一日摂取量の推定」でございます。マーケットバスケット調査や生産量統計に基づく調査など信頼できる指標によって得られたデータによって推定せよということでございます。

18 ページ「第 5 香料の評価方法」「第 6 酵素の評価方法」「第 7 栄養成分の評価方法」ということで記載をしております。

一応大きな流れはそういう形になっておりまして、19 ページ「添加物（香料及び酸素を除く）の評価に必要なデータ項目一覧」でございます。指定の場合には基本的に全部○が付いている。基準改正の際には、△のところについて新たな知見がある場合には、場合によって添付すべきということでございます。こちら辺については、基本的には厚労ガイドラインを準用している部分でございます。

大まかな御説明は以上でございますが、このようなたたき台を基に今後御検討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。休憩前とがらりと変わりがして、話題が添加物の安全性評価指針ということになります。これまで我々は書類上は 70 品目の評価を終了したということで、それを基にして、このような指針をつくろうということで、私から事務局をお願いして骨子案をつくってもらいました。

このことについて、今、蛭田さんの方から説明していただきましたけれども、今日はこの細かいことについて議論をするつもりはありません。先ほど言いましたように、これは来年 4 月を目途に安全性評価指針をとりまとめるという案になっています。そういうことからして、時間的に余裕があるのかなのか、それはわかりませんが、細かくそれまでに詰めて、最終的なものをつくっていかうと思います。

今日は蛭田さんの方から簡単に説明をいただきましたけれども、こういう案をつくろうということで、この中の細かいことはともかく、先生方はどういうふうに考えておられるかということの御意見をいただきたいと思います。そのことについて指針を含む、含まないにかかわらず、こういう問題点があるのではないかとということがありましたら。

実は私自身もこういうことについて一度、先生方と議論をしたいなと思っていながら、なかなかそういうチャンスがないと。したがって、これを機会にして、ここに盛り込む、盛り込まないは別にしまして、議論したいというような項目があったら、先生方から述べていただきたいと思います。そういうのがありましたら今日で結構ですし、ないようでしたら、これを一遍しっかり読んでいただいて、また出していただければ良いと思うのです。

やり方としては、骨子案の1ページの目次で、総則、各論となっておりますので、この順番で進めて、恐らく大きな問題は各論の方で出てくるのではないかなとは思っています。そういうことを出してもらいたいと思います。

いずれにおきましても、今日はどちらかと言いたいことで、ちょっと思っていること、気づいたことということで、各先生から言っていただければありがたいということです。急に言われて、私はないよ、考えさせてくれということかもしれませんが、いずれにしてもホームワークとして、基本的には持って帰って考えていただきたいということです。

何かございますか。総論的なことでも良いですし、各論的なことでも結構です。今さっと蛭田さんが説明しているときに、こういうことも検討したら良いのではないかとということがありましたら。吉池先生、何かございますか。

○吉池専門委員 前回の葉酸もそうですが、型にはまりにくいものが栄養成分のところだと思います。

4ページの基本的な考え方の2番で「食品の通常成分の代替物質」という表現がされていますが、これは強化目的というよりは、むしろ加工デンプンのようなものを想定しているのかなと思うのですが、強化あるいは栄養機能食品を念頭に置いたことは検討事項として挙げなければいけないと思っております。

各論的な事項にも関わるのですが、基本的にはヒトのデータを重視して考えていかなければいけないということになると思います。その場合、まず取扱いにくいのが、先ほどグループADIという話は出ていましたが、栄養素として横ぐしで何か整理ができるのかということに関して、各剤ごとに見ていると、扱いが難しいということを感じます。また、そもそも栄養素としての成分をどこでどうするのかについて、明確な記述はしにくいとは思いますが、この機会に少し整理ができることはする必要があると思っています。

ヒト試験の各論では、アレルギーの誘発物質を中心に、比較的あっさり書いてありますが、ヒト試験の場合、特に負荷あるいは誘発試験をするというのはアレルギー誘発物質のみではなく、実際に症例研究的にLOAELのようなものを用いなければいけない場合、あるいはアレルギー誘発物質に限らず、負荷試験が行われている場合もあります。

また、疫学的な観察データの扱いをどう考えるのかということについては、特に栄養素のところでは比較的、非定型的に考えなければいけないところなので、今までの例を少し思い出しながらの整理は必要かと考えています。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。栄養素の観点から御意見をいただきましたけれども、ほかにございますか。

ちょっと話題は変わりますけれども、これは私自身が知りたいことなのですが、梅村先生にお願いして良いのか、事務局にお願いして良いのかわかりませんが、JECFA の安全性評価の原則ですね。ポイントはどういうことがあるのかというのを教えてもらえるとありがたいのです。事務局でそういうことはできますか。

○蛭田課長補佐 先生のお手元に和訳の本があると思います。ポイントがどこかという点と難しいのですが、1980 年代の半ばくらいまでの JECFA の評価の考え方を整理したものが和訳になっているということでございます。

その評価の考え方について、そのエンドポイントをどうするのか、ADI の設定をどうするのか、試験に用いる動物をどうするのかといった基本的なことから考え方が記載されておりますけれども、ここに書いてあることは一とおりの重要なことだと認識して考えております。

○福島座長 もう答えが出てしまいました。読みます。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 安全性の評価の考え方とは違うのですけれども、前回の会議に出席させていただいて、私も日ごろから思っていることで一つ議論になったことがありました。

投与方法なのですけれども、通常、食品添加物は食品から摂取されるということで、混餌にしたりとか飲水にしたりというのが原則になっているかと思いますが、試験はその物質の安定性だとか投与量が正確ではないということから、強制経口投与を選択する場合がしばしばかと思うのですが、代謝に入ったときのサチュレーションの問題とかを考えてみても、強制経口投与で 1 日 1 回どんと投与するのと餌や水に混ぜて低濃度で投与されるのでは、勿論同じ場合もあるでしょうけれども、違う場合もしばしば起きてくるのではないかとこのところ、あるときの評価が強制経口投与で行われていて、それはたまたまそういう代謝の中で大量に入ったときに別のパスウェイで行ってしまうという部分があって、そこが議論になったのですけれども、その辺をどうするのか。

特にその安全性試験受託機関とかに頼むと、まず強制経口投与を考えてきて、私はできるだけ飲水か餌に混ぜてくださいといつも頼むのですけれども、その辺の考え方も整理されていった方が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。確かにそうですね。特に医薬品の場合には、原則として強制投与ということになっていますけれども、食品の場合にどうするのか。あくまでナチュラルな方法で行くのか、一定量を確実に投与したという観点から強制投与をとるのか、いろいろな考え方があると思います。これもまたディスカッションしたいと思います。メモしておいていただけますか。

梅村先生、私も勉強しますと言いましたけれども、この原則の延長線上で、最新の何かありませんか。

○梅村専門委員 1つはこちらでも書いてありましたけれども、特に香料のときの基調報告のときにもお話しさせていただいたのですけれども、摂取量の推定方法のところをかなり熱く議論していつて、この SPET 法をどのように取り扱うか。18 ページに出ていますけれども、ここが何年越しかの議論の末に、前回でこの SPET 法の採用を決定したという背景があつて、香料に関しては特にその推定暴露量に多くの時間と関心を置いていたかと思います。

○福島座長 どうぞ。

○蛭田課長補佐 今のお話なのですが、実はその JECFA の安全性評価の原則がまとめられた以降に、JECFA で何らかのまとめたものがないのかという話がいろいろなところで話題になりまして、実はインターネットでドラフトが公表されておりましたので、英文版はあります。それを翻訳に出すというふうに考えておりますので、いずれは翻訳版を御提供できると思いますが、現時点であれば英文版については手元にあるという状況でございます。

○福島座長 それは比較的薄いですね。もし薄いでしたら、英語でもいただけるとありがたいです。時間の関係上、こんなに厚いとあれなのです。

○蛭田課長補佐 そんなに薄くはないと思います。またの機会に配布させていただきます。

○福島座長 わかりました。いずれにしても、これは林裕造先生が監訳者にて、相当古いと思います。原則論でもその後に変遷があると思います。

○山添専門委員 もう一つは、例えば香料とかの場合、今日の問題でもそうなのですが、動物で例えばウサギの 1950 年代での代謝の経路があるという話は出せるのですね。ところが、ヒトで同じような代謝が行くかどうかということは、よくわからないものがほとんどと言っていいほどなのです。

ところが医薬品の場合には、今はもうヒトでの代謝酵素が市販をされていますね。そのデータを使って、少なくとも試験管の中で代謝が行くか行かないかという評価は、医薬品として、もう早い時期のデータとしてとっているわけです。コスト的にもそんなに高いものではないのです。

ですから、できるだけ次世代とすれば、ヒトで同じような代謝経路が存在するのかを、in vivo でなくて良いから、in vitro で評価をする。そうすれば同じ経路ということで、毒性の評価につい

ても同じ代謝物を評価したという判断に持つていけないかと思うのです。そういうことで、in vitro の系を使うということをリコメンドするような方向で持つていければ良いかなと思うのです。

○福島座長 林先生、どうぞ。

○林専門委員 今の山添先生の話にもかかるのですけれども、in vitro のデータを今後どういうふうに使っていくかというのは、何かどこかでちょっと書いた方が良いのではないかと思います。やはり今 3 R ということは世界的な流れとして、日本ではそれほど感じないかもわからないのですけれども、ヨーロッパなどは強い風が吹いていますので、そういうこともどこかに書いておく必要があるかと思っています。

もう一つ、今日お話を聞いていて気になったのは、食品安全委員会全体としての横並びというか、例えば遺伝毒性等々の閾値の問題にしても、それは何もこの添加物だけではないだろうと思うのです。そういう場合に横並びというか、食品安全委員会としての情報の発信ということもどこかで念頭に入れて、少し考えないといけないのではないかと思います。

もう一つは、これまで私なども苦労してきた部分として、データの質をどういうふうの評価していくかというのがあると思います。特に香料のようなもので、今の山添先生の話ではないですけれども、非常に古いデータしかなくて、それは今サイエンティフィックな面から見ても非常に問題があるような場合に、そのデータありきで、それを本当に採用しないといけないのか。どういう線引きでデータの質を評価したら良いのかという、その辺は今までほとんど議論されていないと思うので、その辺もできれば踏み込んで考えてみる必要はあるのかなと思います。その辺についてもここだけの問題ではなくて、それは横断的に横の関連も考えないといけないのかなと感じました。

○福島座長 ありがとうございます。ほかの先生方、いかがですか。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 今の林先生の意見に非常に似ているところがあるのですけれども、1 枚もので一番最初に示された「添加物の安全性評価指針の作成について（案）」の裏側の「3. 主な論点」に（1）～（7）があります。

その（4）、（5）、（6）のところで、（4）が遺伝毒性の閾値について。（5）が遺伝子改変動物を用いた試験の取扱いについて。（6）がハイリスク集団の問題です。

先ほど林先生が言われたように、ここら辺の問題というのは添加物専門調査会だけの問題ではなくて、ほかに調査会のところもかなり絡んでくると思うので、添加物専門調査会の中だけの議論ではなくて、食品安全委員会の上部の立場の視点から見て、ある程度の方向性を出して、それからこの専門調査会で話をするようにした方が良い問題ではないかと思いました。

以上です。

○福島座長 それから、ここからむしろ発信するかのどちらかですね。

○今井田専門委員 そうですね。前にたしか合同のワーキンググループをつくって検討したケースもあったと思うのですけれども、そういう形でも。

○福島座長 そこら辺は事務局で一遍検討してもらいたいです。

井上先生、何かありますか。

○井上専門委員 検討すべきデータがないケースがありますね。そうすると見る側としては、例えば発がん性試験のデータはないと書かれてあると、ちょっと安心するのですね。これは安心してはいけなくて、むしろ本来ならば、きちんとそういうデータを踏まえて審議しなくてはいけないのに、あたかもデータがないことと発がん性がないのとを混同してとらえがちなところが私自身にあります。

そういうときには新たにこちらから申請者側に、そういった試験データを出してもらうように依頼すればよろしいのでしょうかけれども、あとの神経毒性試験についてもそうなのですが、そういった試験は非常に経費がかかりますね。一方で、こういった添加物はどれくらい売れるのかわかりませんけれども、想像するに医薬品のように資本投下しても、そんなに回収できないケースがありますね。

そういったことを斟酌すると、あまり強い要求もできなくなるのです。ただ、ほかの情報を一生懸命見て、その上でこれはどうしても必要だからやらなければいけないというサイエンティフィックなエビデンスをベースとした要求はきちんとやっていこうと思いますけれども、詰まるところ、そういう全くデータがない場合に、我々はどういう立場であるべきなのか、スタンダードのようなものはないのかなと思います。

○福島座長 ですから、井上先生が言われるのは、ガイドライン上、必要としなくても、やはりあった方が良いのではないかという意味に解釈しても良いのですか。

○井上専門委員 うまくまとめていないのですけれども、例えば 19 ページに、必要なデータ項目一覧とあって、これはあった方が良いですよと付けられていますね。これまで 70 品目以上やりましたけれども、こんなにそろっていることというのは、ほとんどなかったですね。極めてプアなデータで我々は判断をしなくてはいかぬという状況があって、そのときに、本当だったらデータを出してもらいたいなと思っていても、諸所の背景を踏まえると、なかなか言い出しづらくて、つい黙ってしまうということが私自身あったのです。

ですから、そういうときのスタンダードな考え方があれば、余りそのときそのときに判断がぶれないで済むなという思いです。

○福島座長　そういう意味で、私はこれが入っているかどうか知りませんが、TTC、Toxicological Threshold Concern という概念がありますね。延長線の話として、そういうことも我々がこの調査会で考えるのかどうかということにもなるのですかね。

どうぞ。

○蛭田課長補佐　一応、現時点の整理の方法なのですが、後ろの一覧表については、まっさらな新規の添加物の場合に必要なものを想定しています。

今、先生がおっしゃったプアなものについては、骨子案の4ページの8を見ていただきますと、もう割り切っています。いわゆる JECFA の安全性評価が終了して、欧米諸国で長期間使用が認められている、いわゆる国際汎用添加物の評価については、最新の科学的知見も調査した上で、原則として JECFA 及び欧米諸国で行われた評価書に基づく評価を行うということで、長期間の食経験も踏まえて、この後ろで言っているようなまっさらな添加物とは異なった取り扱いができるのではないかと、そのような整理をしています。

ちなみに、一番後ろの一覧表については、一番厳しいことを想定して書いておりますけれども、現状の厚労ガイドライン上も、科学的、合理的な説明がつくのであれば、一部資料を省略することができるということも一応書いてはありますけれども、それよりもっと踏み込んだ形で、この骨子案のところでは、評価書評価という考え方を記載させていただいているところでございます。

○福島座長　いずれにしても、井上先生、我々はいつも悩んでいるところがありますね。ですから、そこのところもここに書いてありますけれども、もう一度検討項目でしっかりと議論したいと思いますね。

○井上専門委員　ありがとうございました。そういう切り分けは、すごく助かります。

実はそういうことを言うきっかけというか、神経毒性について余りデータがないではないですか。ですけれども、去年、英国でしたか、食品の着色料で ADHD のようなことが頻発するかもしれないという傾向が10%ほど強まるという論文が出ました。自分なりに食品添加物の着色料を検討しましたが、やはりデータがないのですよ。そのときには、食経験はあるのだけれども、疑わしい。日本でも実験してみたいと思うけれども、なかなか高額だし、どこに頼んで良いのかもわからないということもありますので、常にこれは悩まされる問題だと思います。ありがとうございました。

○福島座長　ほかにいかがですか。

三森先生、何かありませんか。

○三森専門委員　私は、平成19年度の食品安全確保総合調査の基礎的調査の委員会メンバーに入っていましたので、ここに検討事項で記載されているものについては、大体承知しております。

○福島座長　このぐらいのものですな。

○三森専門委員　そうです。したがって、非常に多くの論点があるので、ここでそれらをすべて言うのも何かないかと思いましたが、省略させていただきます。今後資料3に載っているような検討事項については、すべて検討していかなければいけない内容と思っています。

その中でも、特に集約しますと、2つほどあります。

食品中に含まれる化学物質のリスクアセスメントということになった場合に、医薬品と明らかなギャップができてしまっていて、これをどうするかということが大きな論点になると思います。山添先生が先ほどおっしゃったような、*in vitro* の系でヒトの細胞が手に入るのだから、そこですべて見てみる必要があるということが一番良いかと思うのですが、それを日本国政府が率先してできるかどうかということですね。アメリカ、ヨーロッパ諸国では、毒性試験でラットやマウスに発現した毒性が、本当にヒトに発現するのかという外挿のところに関しては、何も明文化されていないわけですので、今後この点についてどのように評価するのか検討が必要です。

医薬品の場合は、ヒトに対して臨床試験を行いますので、ヒトでの知見があるわけですが、食品添加物や動物薬や農薬ではそのようなデータは一切ないわけです。したがって、動物を使ったデータからヒトへの外挿というところがあやふやなところがあるわけです。これについてどうしたら良いのかについてですが、JECFA や米国 FDA においても検討が進んでいない現状です。評価上、一番大切なところだと思います。毒性がラットに発現した場合、ひょっとしたら、ラットだけに特異的に起こる毒性であって、ヒトには起こらないということもあると思うのですが、現在のレギュレタリー・サイエンスでは、とにかく実験動物で発現したら、ヒトにも発現するという前提条件で評価しています。しかし、そのような評価をこれからも続けていくのでしょうか？ヒトの細胞系を使用して、ある程度のリスク評価を今後していくのか否かについても多くの議論はなされておられません。医薬品の場合には、医師の監督下で医薬品の投与ができますが、それ以外の化学物質については、動物薬は獣医師の監督下がありますが、その他は無放置の状態というか、資格を有している人の監督下にはない状態です。基準値を設けるだけという形ですので、そここのところが、ひとつ大きな問題かと思っています。

もう一つ、気になっているのは、免疫毒性です。アレルギー性については、実験動物を使っても、評価がかなりあやふやなところがあり、ヒトでは発現するけれども、実験動物を使っても、ほとんど免疫原性、アレルギー性は評価できないことがありますので、そこをどうするのか大きな問題です。それについては国際的な規制団体においてもまだ検討していないのではないかと思いますので、その辺をどのように食品安全委員会で検討していくのか、明確にすべきだと思います。食品添加物の安全評価上、とても大きな問題かと思っています。

○福島座長　ありがとうございました。確かに外挿とアレルギーの2つは、非常に大きな問題で、

前者の方については、確かに医薬品の方は進んでいますね。食品については、そののところについて何も踏み込めない状態で、ヒトでは、病気の患者さんに使った場合のデータがあるだけです。ですから、ヒトへの外挿という、非常に大きな問題があります。また、我々の悩みでもあるということとは事実だと思いますね。

アレルギーの方は、これも大きな問題で、なかなか良い試験法がないというのが現状だと思います。そこら辺も含めて、ここでもう一度議論をしたいと思います。

久保田先生、梅村先生、石塚先生、何かございますか。

○石塚専門委員 こちらの案にも書いてあるのですけれども、不純物をどうするのかというのが、その都度その都度で毎回議論になっていたと思うのですけれども、それに関するのと、前回、前々回に話が出たのですが、乳幼児への影響について、資料が足りないときに一体どう評価していくのかというところがすごく気になっているところです。

○福島座長 主な論点として、2 ページ目ですが、先ほど今井田先生が言われた(1)～(7)には、乳幼児への配慮ということで、これは当然議論をしなければと思いますし、不純物の問題も、これからどうするかということですね。検査技術が向上すればするほど、100%ある不純物が見つかってくるわけですから、その不純物の内容でどういう不純物をまた問題にするかということも勿論入ってくると思うのですよ。それも議論したいと思います。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 これは質問的なことになってしまうのかもしれないのですけれども、8 ページの第8で再評価となっていて、過去に評価された添加物について、新たに得られた場合は再評価すべきであるみたいなことが書いてあるのですけれども、これはだれに言っているというか、どういう形で進んでいくのでしょうか。

○蛭田課長補佐 これは実際、まだ我が国では全く制度的にもございませんので、管理機関と相談しながら、話を進めていく話なのだと思いますが、ここで書きぶりが不明瞭なところもあるのですけれども、要は個別の添加物について、特に遺伝毒性試験などは、比較的簡単にやられて、それが学会などで発表されてという話は、過去にも何回かあったかと思うのですが、そういう個別のものを考えるよりは、毎年 JECFA で添加物の評価、再評価等が行われますので、そういったところの評価で、例えば ADI が下げられたとか、グループ ADI から対象外にされたとか、現在我が国で使用されている添加物の中で、そういうものがあつた場合には、我が国としても、それがどうなのかという話は、当然評価し得るのかなと思います。

そういった場合には、管理機関の方と御相談しながら、現状あるデータを提出していただいて、かつ JECFA でのデータも参考にして、食品安全委員会として、何らかの再評価が考えられるのでは

ないかということで記載をしております。

ですので、主体は、現時点では、食品安全委員会が当然評価を行いますけれども、そこに提供される資料等については、管理機関と相談しながらやっていくことになるのだと想定して、現時点では記載をしております。

○福島座長 久保田先生、何かございますか。

○久保田専門委員 食品添加物でも2つあって、5ページの評価に必要なデータの考え方で、もう既に常在成分であるかどうかということが、1つの評価のデータの取り方についての基準の判断になると思うのですけれども、そのところは非常に大切だと思います。先ほどのいろいろな試験をどこまで課すかということは、やはり今日の香料なども、普段とっているものの方がずっと多い。少ないとか多いとか、そういうところを明確に分けて、試験が必要なものとそれが必要ではないというものをもう少しはっきり分けることができれば、効率的にいくのかなと思っております。

○福島座長 ありがとうございます。

森田先生、何かございますか。

○森田専門参考人 少し具体的なことになるかとは思いますが、これを見させていただいておりますと、骨子案の方で幾つかの表に関しては、原則論ではなくて、割と細かいことから、例えば先ほどの「第4 添加物の食品健康影響評価の基本的な考え方」のところで、まず不純物について述べています。そういう形ではなくて、やはり基本的なもので、まず大まかな原則論があって、こういった各論的なことに入っていく方が、構成としては読みやすいのではないかという印象は受けました。

以上です。

○福島座長 ほかにいかがでしょうか。

これはちょっと各論になるのですけれども、新しい材質、例えば今、大きな話題になっているナノマテリアル。そういうものが食品添加物として、これから大幅に使われてくる可能性があると思うのです。勿論、その毒性評価はどうしたら良いかわからないのですけれども、一応この場でも、我々はナノマテリアルというものを頭に入れて、少しでも議論できたらと思うのです。特にナノマテリアルの毒性に関しては、世界中で大きな問題になっている。現実には、いろいろなところで使われている。恐らく食品のところにも、これから相当入ってくると思います。その毒性をどのように評価するかということが、これから悩ましい問題になってくるのではないかと思います。

これは将来の話なのですから、しかしすぐ出てくるかもわかりません。各論ですから、私はそういう材質ということから見てですね。

何かほかにごございますか。井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 大体答えは見えているのですが、複合作用というか、それはやはり無理ですね。食品だから、多様なものを我々はとりますけれども、我々は単品でしか検討しないですね。ですから、無理だなと思います。

○福島座長 取り上げることは取り上げて、三森先生が入っていたところでも、複合のことは取り上げていたと思うのですね。

覚えていないのですけれども、検討する必要があるとか書いてありますかね。

○蛭田課長補佐 正確に言いますと、平成 18 年度の総合調査でありまして、骨子案の 4 ページの 6 のところに記載しております。添加物を複数摂取した場合の有害な影響については、この調査の報告書に基づき、原則として検討する必要はない。ただし、添加物を複数摂取した場合の安全性に関する情報があれば、評価を行うということで整理をしております。

○福島座長 山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 私もこのときの委員で、これも問題がないと思っていたのですが、実はこの間、蛭田さんには言ったのですけれども、メラミンの関係で、メラミンは実はシアヌル酸とで 2 つになって初めて毒性が出て、メラミン単独とは明らかに違いますね。ですから、ああいう事例が出てしまったので、不純物を含めた複合摂取。石塚先生がおっしゃっていたけれども、そういうところは具体的に出てきて、初めての事例ではないかと思っているのです。ですから、そういうところは見なければいけないのかもしれないです。

○福島座長 文章にある原則として検討する必要はないというところは、これからどうしますかということですね。

○蛭田課長補佐 複合影響については、必要なデータセットということで、要求している国はないかと思います。要は、先ほどの井上先生のお話ではありませんけれども、これは無限大の構成がございますから、そこについて明確に求めるのであれば、それは限定しなければいけませんので、それは評価をする側がデータセットとして示さなければいけませんから、そこまでできるのであれば可能だと思います。

○福島座長 しかし、議論はしましょう。今、結論を出すのはやめましょう。

ほかにございますか。良いですか。どうぞ。

○小泉委員 今、JECFA のこれを見ていまして、66 ページに食べ物の不耐容性ということで、従来の NOAEL が決められた発がん性物質でも、ADI を決められるようなものは、非常に動物実験が役に立って良いのですが、こういった特殊なもの、いわゆるアレルギーとか、ヒト特有の問題というのが今後起こってくるでしょう。この中で不耐容性のものや、いろいろ酵素欠損の患者が今どんどん発見されていますね。そういった中で、いろいろな食品添加物が非常に微量であっても、即時型の

アレルギーだけではなく、遅発性のアレルギーの問題とか、あるいは発達障害の問題とか、そういったことが今後、評価の際にについて非常に難題を持ちかけてくるように思うのです。

大事なのは、先ほどの8番、再評価なのですが、この時点で先ほどのADIが下げられたとかいう問題以外に、特殊な疾患とか、あるいはヒト固有の疾患や酵素欠損のようなものが出てきたときには、必ず再評価するという条件を書き入れておいた方が安全ではないかなと思います。

○福島座長 ありがとうございます。小泉先生、今の点は、こうなったときに、また是非お願いいたします。

○小泉委員 私、専門ではないので、よくわかりませんが。

○福島座長 確かに、我々としては、いろいろなジェノタイプがわかってきましたから、それを必ず頭に入れて、対応する必要があると思います。よろしいでしょうか。

それでは、先生方にはこれを考えておいていただいて、またこういうものがあつたとしたら、事前に大竹さん、蛭田さんにメールで送っていただけるとありがたいと思います。

これはこの調査会で特別につくるのではなくて、いつもの評価をして、その後やると同時に、ひょっとしたら特別なことが起こり得ますね。

○蛭田課長補佐 今の資料3の2ページ目をご覧くださいと、4といたしまして「今後の作業手順」ということで記しております。基本的には、添加物専門調査会で審議をお願いします。ただし、この審議において、個別に検討を要すると判断した内容につきましては、別途作業部会を設置して、検討を行うということでございまして、今の座長の御説明のとおりで結構でございます。

○福島座長 それから、先ほど来ありましたどちらからの攻め方が良いかということですが、全体としても調査会の何人かの先生が集まって、テーマとして議論をして、ここへ下ろす方法が良いのか、ここでディスカッションして、これはとてもじゃない、ここだけではだめですね、全体でいきましょうという手法が良いのか、そこら辺についても、一度検討しておいていただきたいと思います。

○蛭田課長補佐 はい。内部で検討したいと思いますが、基本的には、添加物専門調査会としてまずどうなのだというのがありますので、そこはいろいろな先生方の御意見を踏まえて、まとめたいただくようになるのではないかと考えております。よろしくお願いいたします。

○福島座長 ということです。よろしいでしょうか。

そうしましたら、ちょっと早いですが、本日はこの議論は、これまでにしておきたいと思いますが、良いですか。先生方、もう一つ何か言いたいということはございますか。

ないようでしたら、あとはどういうふうにしたら良いですか。

○蛭田課長補佐 その他は特にございません。

○福島座長 そうしましたら、特にないということですので、本日の添加物専門調査会の議事を終了いたします。

次回の予定をお願いできますか。

○蛭田課長補佐 次回でございますが、先生方がお間違いのなきよう、12月15日月曜日の午後2時からを予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○福島座長 それでは、以上をもちまして、第64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。