

食品安全委員会添加物専門調査会

第 65 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 12 月 15 日（月） 14:00～16:55

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) フルジオキソニルに係る食品健康影響評価について
- (2) 添加物の安全性評価指針の作成について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

福島座長、石塚専門委員、井上専門委員、今井田専門委員、梅村専門委員、
江馬専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、林専門委員、三森専門委員、
吉池専門委員

(専門参考人)

森田専門参考人

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

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 フルジオキソニル 指定要請添付資料概要

資料 1 - 2 添加物評価書 フルジオキソニル（案）

資料 2 添加物の安全性評価指針の骨子案

6. 議事内容

○福島座長 定刻となりましたので、ただいまから第 65 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 11 名の専門委員に御出席いただいております。

といっても、まだ吉池先生は雪のために 20 分か 30 分ほど遅れるということです。それから、林先生もほかの用があつて遅れるとのことの連絡をいただいております。

本日は専門参考人として森田明美先生に、済みません、いつもですけれども、御出席いただいております。よろしく申し上げます。

それから、久保田専門委員、中島専門委員、山添専門委員は御都合により御欠席との連絡をいただいております。

更に、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席です。よろしくお願ひいたします。

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「食品安全委員会添加物専門調査会（第65回会合）議事次第」を配付しておりますので御覧ください。

事務局から資料の確認をお願いいたします。

○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、専門委員名簿に続きまして、資料1-1「フルジオキソニル 指定要請添付資料概要」。

資料1-2「添加物評価書 フルジオキソニル（案）」。

資料2「添加物の安全性評価指針の骨子案」でございます。

なお、資料1-1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、専門調査会終了後事務局で閲覧できるようにしておりますので、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。

不足の資料等は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、議題の（1）に入らせていただきます。「（1）フルジオキソニル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 それでは、資料1-1及び資料1-2に基づいて概要を御説明させていただきます。

初めに資料1-1でございますけれども、5ページ以降の「（2）物理化学的性質及び成分規格」の一部分、21ページ以降の代謝物等の生成に関する部分につきましては、企業秘密等に該当するというので、要請者の希望により非公表としております。傍聴の方々には、その部分をマスキングしたものをお配りしておりますことをお伝えいたします。

先生方のテーブルにお配りしております資料1-1の添付資料につきましても、非公開の部分がございますことをお伝えいたします。

それでは、本日御審議いただきますフルジオキソニルでございますけれども、我が国におけます規制上、これまで御評価いただいております添加物とは少し異なる物質でございます。具体的には本物質は我が国や諸外国において既に農薬ということで使用が認められているものでございます。我が国においては通常行われておりませんが、海外においては収穫後に殺菌剤として使用する場合がございます。この場合、我が国における規制上、添加物に該当するというので、本物質を収穫後に使用した作物については我が国に輸入

することができません。今回、海外の使用の実態を踏まえまして、添加物としての使用のための手続が取られることになりまして、添加物としての指定の前に評価依頼がなされたものでございます。

また、本物質につきましては、農薬としては既に使用の認められているものでございますが、ポジティブリスト制の導入に伴いまして、多数の品目の暫定基準が定められたということで、この基準を評価するために食品安全委員会においても農薬としての評価が先に進められている状況でございます。

食品安全委員会においては、このような複数の領域に係る物質を評価する際には、事務的にリレー審査と称しておりますが、先議しております専門調査会の評価書をベースに審議を行いまして、審議を受け継いだ専門調査会が必要に応じて加筆・修正を行って親委員会に報告するというところで、最終的な評価書（案）を作成することとしております。

次に、資料 1－2 の評価書（案）に沿って御説明させていただきたいと思っております。

3 ページの上の方を見ていただきますと、農薬としてのこれまでの審議経過を記載しているところでございます。

6 ページを御覧になっていただきますと、先生方のテーブルに置かれているものについては、添加物として新たに追記したものについては赤字で更に下線を引いているものでございます。

「1. 用途」としては殺菌剤でございまして、我が国の法規制上、収穫後の農作物に防カビの目的で使用されるものについては添加物ということでございます。

「6. 構造式」は、その下の方にお示しのとおりでございます。

「7. 開発の経緯」でございましてけれども、本物質は、糸状菌の原形質膜に作用することにより物質の透過性に影響を及ぼし、アミノ酸等の細胞内への取り込みを阻害して、抗菌作用を示すとされているものでございます。海外では 80 か国以上で使用のなされているものでございます。

7 ページでございましてけれども、我が国においては、収穫後の使用が、カビ等による腐敗、変敗の防止に当たる場合には添加物に該当するというところで、添加物の指定の手続が必要という記載がされております。

8 ページから「II. 安全性に係る試験の概要」でございまして。

まず「1. 動物体内運命試験」で「① 血中濃度推移」という記載がございます。御覧いただくと、吸収された放射能は比較的速やかに消失されたという記載がございます。

表 1 につきましては、事前に頭金先生の方から修正案が出されております。反映させた形になっておりますので、後ほど御議論いただければと思います。

8 ページの下の方でございまして「② 排泄」でございまして。9 ページの表 2 を御覧になっていただきますと、いずれの投与群におきましても主たる排泄経路は糞中であることがわかります。更に、投与後 24 時間で大部分が排泄されるということでございます。

9 ページの中ほどで「③ 胆汁中排泄」がございまして。約 7 割程度の胆汁排泄があると

いうことでございます。

また、これらのデータから吸収率を推定しておりますけれども、24 時間後で約 60%、48 時間後で約 77%でございます。

その下で「④ 体内分布」でございますが、主に肝、腎に分布しております。分布した後は急速に低下するという記載がございます。

10 ページの中段でございますけれども「⑤ 代謝物同定・定量」が行われております。尿中、胆汁中においては幾つかの代謝物が確認されておりますけれども、糞中では親化合物のみであったということでございます。

また、主要代謝経路でございますが、このピロール環の酸化とか抱合、フェニル環の水酸化及び抱合といったことが記載されております。

その下でございますが、後ほど動物試験のところで認められておりますけれども、青色の着色が尿中等であったということで、この物質の同定が行われております。

結論としては、フルジオキシニルの二量体がこの着色物質であったというふうな記載がございます。

その下で、ヤギを用いまして体内動態試験が行われているところでございます。

11 ページの方を見ていただきますと、乳汁中からも検出されたというような記載がございました。他のデータと大きな違いはないということでございます。

11 ページの下の方で「2. 植物体内運命試験」がございます。

15 ページの方に「3. 土壌中運命試験」。

更に、16 ページの下の方で「4. 水中運命試験」。

17 ページの一番下で「5. 土壌残留試験」がございます。

これらにつきましては、農薬の評価に必要とされている事項でございますので、今回、添加物としての評価の際には説明を省略させていただきたいと思っております。

18 ページの中段からで「6. 作物残留試験」でございます。農薬としての使用方法とは別に、添加物としての使用方法に準じまして試験が行われております。

具体的には 43 ページ以降でございますけれども、今回、添加物として使用を考慮しておりますかんきつ類とか、核果類とか、仁果類とか、キウイフルーツ、ざくろということで試験の結果を掲載しているところでございます。

18 ページの「6. 作物残留試験」の下に当たりますが「7. 一般薬理試験」でございます。フルジオキシニルの高用量投与ということで、いろいろな作用が認められているところでございます。

19 ページの方に行っていただきまして「8. 急性毒性試験」でございますが、いずれの動物でも大きな値が認められております。

また、20 ページの中ほどでございますが、主要な代謝物についても試験がなされております。こちらも比較的大きな値が得られております。

20 ページの下の方で、農薬ガイドライン上では使用者の安全性確保という観点から「9.

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」が行われているところでございます。結論としては、それらの刺激性はなく、感作性もないというようなことでございます。

21 ページに行っていただきますと「10. 亜急性毒性試験」でございます。ラット、マウス、イヌということで、それぞれの試験が行われております。

農薬専門調査会においては、表 15～17 ということで記載しておりますけれども、毒性所見をこのような形で整理しているところでございます。この認められた所見は、こちらの方で御確認いただければと思います。

それと、1 つだけ、事前に座長の方から指摘をいただいているところなのですが、21 ページの表 15 の 20,000 ppm の雌の方で、座長の方から、こちらに小葉中心性肝細胞肥大と、雄のところのみの記載でございますが、雌の方でも認められているのではないかとこの指摘がございましたので、後ほど御確認いただければと思います。

23 ページに行っていただきますと、今度は「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

まず、イヌを用いました 1 年間の慢性毒性試験がございます。この試験につきましては、農薬専門調査会において提示しております ADI の根拠試験となっているものでございます。

認められた毒性所見といたしましては、表 18 ということで整理をしているところでございます。

1 点、農薬の方で議論のあったところがございますが、雌の方で 1,000 ppm 投与群の体重増加抑制を毒性と取るかどうかということで議論がなされております。海外の評価機関等においては毒性としているところがございますが、農薬専門調査会としては、事業者から生データを提出していただいて再度評価しております。1 例、体重の増加が伸び悩んでいる個体がございます。この 1 例に引きずられる形で全体としての差がついたのであるという評価をしております。この体重増加抑制は偶然なものであると評価しております。

24 ページの、ラットの 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験でございます。認められた毒性所見は表 19 で整理しております。

これを見ますと、雌の 3,000 ppm 群におきまして肝腫瘍の増加が認められたということでございます。この発がん性の問題につきましては事前に御意見をいただいているところがございますので、後ほど、再度、御議論いただければと思います。

評価書上、このメカニズムにつきましては、後ほど記載がございますが、遺伝毒性が生体にとって問題になるものはないという評価でございますので、遺伝毒性に起因するものではなくて、小葉中心性肝細胞の組織障害と、それに続く細胞増殖が腫瘍の発生に寄与したものというふうな考察がされております。

24 ページと 25 ページに、マウスの 18 か月間発がん性試験の記載を整理しております。表 20 の方に毒性所見がまとめられているものでございますが、この試験につきましては

同じ年に同系統のマウスを用いて実施された試験ということで、これらを総合して評価することがなされております。

この中でリンパ腫が認められておりますけれども、投与に起因したのではなく、発がん性はなかったと評価しております。

26 ページに行ってくださいますと「12. 生殖発生毒性試験」でございます。ラットとウサギで試験がなされておまして、繁殖能に対する影響や催奇形性は認められていないということでございます。

27 ページに行ってくださいますと「13. 遺伝毒性試験」でございますけれども、表 21 ということで概要がまとめられております。

in vitro の染色体異常試験で陽性所見がございますけれども、*in vivo* の試験が複数行われておまして、いずれも陰性であるということなどから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないという評価でございます。

28 ページの下の方につきましては、主要代謝物について細菌を用いた復帰突然変異試験も行われておりますが、いずれも陰性ということでございます。

29 ページで「14. 一日摂取量の推計等」で、詳細につきましては 53 ページ以降に掲載をしているところでございます。現在使用がされている、もしくは使用される予定の作物の基準値に作物の摂取量をかけ合わせるということで推定しております。

54 ページの中ほどで、添加物としての使用が考えられておりますオレンジとかレモンとかがございますけれども、例えばオレンジで、農薬としての基準は 1 ppm でございますが、添加物としては 10 ppm という基準を提示しております。この場合、フルジオキソニルの摂取量といたしましては、この最大の摂取量となる添加物の基準値を基にして積算しております。

最終的に、55 ページになりますけれども、各作物由来の摂取量の合計を出しております、1 人当たり一日推定摂取量は 1,424 µg/人/日と推定しております。

評価書本文に戻っていただきまして、30 ページで「III. 食品健康影響評価」でございます。

最初の 2 パラ目でございますが、体内動態の記載で、本物質が速やかに吸収され、速やかに排泄されること。糞中排泄がメインであること。胆汁排泄もあること。蓄積性がないこと。主要代謝経路はピロール環の酸化及び抱合などであることを記載しているものでございます。

4 パラ目でございますけれども、各種毒性試験の総括をしております。フルジオキソニルによる影響は主に肝臓、腎臓及び血液であること。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性はないこと。発がん性については、雌ラットで肝腫瘍のわずかな増加が認められたが、遺伝毒性メカニズムではなく、評価に当たり閾値を設定することは可能と考えたという記載でございます。

各試験の無毒性量等については表 23 で示しているところでございます。

この評価書に沿いまして御説明いたしますと、まずイヌでございます。

農薬については各動物ごとに NOAEL をまとめているところで、34 ページの一番下の方でございますが、この場合、いずれも下痢というものが問題になっているわけで、90 日の試験の NOAEL が 6.2 mg/kg 体重/日となっておりますけれども、より長期の試験で 33.1 mg/kg 体重/日でございます。農薬専門調査会での議論は、これは用量間隔のためにこうなったということで、具体的には 90 日の試験では 2,000 ppm で下痢が認められておりますので、NOAEL を 200 ppm としておりますけれども、より長期の 1 年の試験では 8,000 ppm で下痢が認められておりますが、その下の 1,000 ppm では下痢は認められていないということで、イヌにおける NOAEL は 33.1 mg/kg 体重/日でございます。

次にウサギでございますが、イヌの上の欄でございます。発生毒性試験では母動物の 10 mg/kg 体重/日が NOAEL でございますが、その上、LOAEL の 100 mg/kg 体重/日で認められた影響は軽度の体重増加抑制ということで、データのばらつきも大きく、ウサギにおける NOAEL は 100 mg/kg 体重/日に非常に近いと考えて、10 mg/kg 体重/日を ADI の根拠にすることは不適當という評価でございます。

次に 32 ページに戻っていただいて、ラットでございますが、併合試験と 2 世代繁殖試験について御説明いたします。これらの試験のうち、NOAEL の低い方は、この 2 世代繁殖試験の 17.9 mg/kg 体重/日でございますが、より長期の併合試験が 37 mg/kg 体重/日ということで、この差も用量設定の違いによるものということで評価がされています。

具体的には、いずれの試験においても 3,000 ppm で影響が認められておりますけれども、その下の 2 つの試験で用量が異なっているということでございます。これらから、ラットでは、この併合試験の NOAEL 37 mg/kg 体重/日が妥当ということでございます。

マウスの試験も行われておりますけれども、NOAEL が高いことから記載しておりません。

31 ページに戻っていただきますと、評価といたしましては、イヌの 1 年間の試験の NOAEL が一番低いということで、これを ADI の根拠としまして、安全係数が通常の 100 ということで、ADI を 0.33 mg/kg 体重/日ということで評価をしております。

最後でございますが、35 ページを見ていただきますと、各評価機関での評価結果をここに記載しております。

米国においては、先ほどのイヌの 1 年間の慢毒で 1,000 ppm の体重増加抑制で、それを取るか、取らないかということで NOAEL が 10 倍違ってきているということでございます。米国の方は取った、日本の方は取っていないということでございます。

JMPR の方でございますけれども、この 1 年間のイヌの試験とラットの試験、これは併合試験の方が用量設定が細かくされているということで、JMPR では、この併合試験の結果を NOAEL の根拠としたということが明記されています。

オーストラリア及びカナダにつきましては、NOEL の方から ADI を設定しているということでございまして、違った結果が得られたということでございます。

以上でございます。御審議いただければと思います。

○福島座長 駆け足で説明してもらいましたが、いつものように、まず評価対象農薬及び添加物の概要から入ります。ただし、今日は久保田先生がお休みです。

久保田先生から何か意見をいただいていますか。

○蛭田課長補佐 特段問題ないということで御意見をいただいております。

○福島座長 よろしいですか。

先ほど6ページで、海外では、ここでは「70カ国以上の国」で、80カ国とか何か言われませんでしたか。私の聞き間違いですか。

○蛭田課長補佐 多分、70だと思います。

○見上委員長 80と言っていました。

○蛭田課長補佐 済みません、それは私の間違いです。

○福島座長 70で良いですね。

よろしいですか。

そうしましたら、次に「II. 安全性に係る試験の概要」の方に入ります。

先ほど蛭田さんの方から説明がありましたけれども、いつもの食品添加物で審議している項目を中心にして、この専門調査会は専門調査会で検討していきたいと思います。

それから、ここの辺りの書きぶりがいつもと少し違っていると思うのです。これは農薬の方の書きぶりになっておりますので、それはそれでよしという形でいきたいと思います。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうしましたら「1. 動物体内運命試験」のところですが、ここは頭金先生、いかがですか。特に先ほど、表1で数値の訂正がありましたけれども、そのところで、農薬の方はこういうふうに来ましたけれども、我々としてこう書き換えたということで、それなりの理由を述べていただけるとありがたいのです。

○頭金専門委員 わかりました。

表1は、資料1-1の添付資料5-51の図1から算出した薬物動態学的パラメーターを転記しています。

表1に記載している半減期が問題です。原案には $T_{1/2}$ と書いておりましたが、この資料5-51では $T_{C_{max}1/2}$ と記載しています。私は $T_{C_{max}1/2}$ というパラメーターをこれまでほとんど見たことがないのですが、その意味するところは、最大血中濃度の半分の濃度に至る時間という意味で使っているようであります。そうしますと、その半減期と $T_{C_{max}1/2}$ というものは、消失の速度が直線になっている一次式に従う場合は同じ意味になるわけですが、資料5-51の図1を見ていただきますと、これは直線になっておりませんので、 $T_{C_{max}1/2}$ は $T_{1/2}$ でないということになります。そこで、 $T_{C_{max}1/2}$ と書き直しました。

それから、資料5-51の図1のEの3群を見ていただければ、12.5時間の時点で1ポイントだけ高い血中濃度を示しております。そこで、ここの点だけを取って $T_{C_{max}1/2}$ が12

時間と算出しております。表 1 の $T_{1/2}$ を最初に見たときに、これは半減期で雌雄差が非常に大きいのかと思ったのですが、雄の方は E1 群でありますけれども、これらの AUC を比較しますとそんなに大きな差はありません。12 時間の時点での血中濃度の 1 点に大きく影響されている $T_{max1/2}$ の 12 時間という値も算出の方法としては適当ではないと思います。

そういうことで、この $T_{Cmax1/2}$ という標記に直していただいたのですが、この算出方法も含めまして、もう一度、生のデータから、特に消失フェーズの B 相と言われる相を使った半減期の計算をしていただく必要があるのではないかと思います。

もし、この評価書全体の中で、この半減期を記載する必要がないというのであれば、半減期は表 1 から削除していただいても良いのではないかと思います。しかし、そうなりますと、その上に書いてある「比較的速やかに消失した」という文も削除するということになるかと考えております。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。

あと、このところで、今日は山添先生が欠席ですが、井上先生、いかがですか。

○井上専門委員 少し教えてください。例えば、AUC で雌雄差がすごく大きいですね。例えば高用量を見ますと、雄で 0.3681 ですが、雌で 55.7。それで、その隣の低用量でもそれぐらいの雌雄差がございます。ただ、ほかのパラメーターには、高用量の場合ですと、さほどの差はないのです。低用量では、この値が本当にあっているのかどうか。

○頭金専門委員 済みません、これは間違っています。資料 5-51 の表 2 を見ていただければ、これはそちらの数字の転記を間違えております。E の 1 群と E の 3 群が低用量でして、高用量が E の 2 と E の 4 群です。

○福島座長 これは雌雄差がないのですね。

○頭金専門委員 AUC では、それほど雌雄差がないのですが、ただ、その上の半減期を見ていただきますと、低用量の場合に、この数字だけを見ますと随分雌雄差があるように取れるのです。ただ、実際のデータを見てみますと、それほど雌雄差があるとは思えないのです。

○福島座長 この表 1 の数字の置き場所が違ってきますね。

○頭金専門委員 はい。

○福島座長 井上先生、それでよろしいですか。

○井上専門委員 はい。正しく記載していただければと思います。

○福島座長 頭金先生、どうでしょうか。ここら辺のところ、農薬の方と何か調整する必要がありますか。先生の御意見としては、むしろ削除したらどうかということなのか。

○頭金専門委員 はい。ただ、削除してしまいますと、その上の「比較的速やかに消失した」という根拠が具体的なデータとして示されないことになると思います。

○福島座長 むしろ、結果が何も書けないことになってしまいますね。

○頭金専門委員 はい。ですから、この図1のデータから、もう一度、正確な方法で計算をしていただければ、この半減期も正確な数字が出るのではないかと思います。

○福島座長 そうしますと、計算は向こうにお任せするという事で良いですか。

○頭金専門委員 はい。図1のデータがありますので、算出にはそれほど時間のかかる仕事ではないと思います。

○福島座長 これは、農薬の方にそういう要請をすることは可能ですか。

○蛭田課長補佐 まずは事実として計算をし直して正しい数字にすることはできると思えます。その正しい結果を評価書に反映するという事で農薬の方に申し伝えるという話ができるかと思えます。

○福島座長 わかりました。それによって、この文章も変わってくることになります。

それでは、頭金先生と農薬の方でそこを話し合ってくださいということでよろしいですか。

○頭金専門委員 はい、わかりました。それでは、そのようにさせていただきます。

○福島座長 あと「② 排泄」「③ 胆汁中排泄」「④ 体内分布」「⑤ 代謝物同定・定量」。その辺りはいかがですか。ここら辺りはよろしいですか。

○頭金専門委員 はい。問題は特になくと思います。

○福島座長 ほかの先生方は良いですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうしますと、10ページの(2)のラットの動物体内運命試験で、こここの尿の青色の色素というものは、この二量体が生成されたからだということですね。良いですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 あとはヤギです。ヤギがあるのですね。先ほどの話ですと、乳汁中に出てくるということであります。

そこまでは良いですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうしましたら、11ページの「2. 植物体内運命試験」からはずっと行きまして、18ページの「6. 作物残留試験」までのところで何かコメントはございますか。

良いですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 それでは、次に行きます。18ページの「7. 一般薬理試験」です。こここのところで、井上先生、何かコメントはございますか。

○井上専門委員 中枢神経系の一般状態の結果の概要で、最初は300 mg/kg体重を3,000 mg/kg体重に修正していただきまして、それ以外は特にございませぬ。これでよろしいかと思えます。

○福島座長 ほかの先生方は良いですか。

それでは、これも修正してもらおうということで、こういうこともまた農薬の方に伺うのですね。

○蛭田課長補佐 はい。

○福島座長 次に、19 ページの毒性に入ります。まず「8. 急性毒性試験」から「10. 亜急性毒性試験」までコメントをいただけますか。

三森先生、お願いいたします。

○三森専門委員 「8. 急性毒性試験」から、次の 20 ページの「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」については、コメントはございません。

21 ページなのですが、座長が御指摘のとおり、その表 15 ですが、雌の 20,000 ppm と 7,000 ppm 群では小葉中心性肝細胞肥大が有意に増加しておりますので、個々に追加しなければいけません。追加するよう、お願いします。

次のマウス、イヌの 90 日試験のところも、農薬専門調査会のコメントに異論はございません。

23 ページに入りまして、イヌの 1 年間慢性毒性試験がございますが、1,000 ppm 群で体重増加抑制が認められたという件でございますが、農薬専門調査会では、この 1 例が初めから体重増加抑制があったということで、偶発的なものだというので考察をされておりますけれども、これも同意いたしました。アメリカの FDA は、この 1 例をやはりエフェクトと見て NOAEL が 1 つ下がったということがありますけれども、NOAEL は 1,000 ppm でよろしいかと思えます。

慢性毒性も行ってよろしいのでしょうか。

○福島座長 そこまででストップしてもらえますか。

ほかの先生、何かございますか。

三森先生、21 ページの 90 日間亜急性毒性試験のところ、雌の 20,000 ppm で追加するとしても、文章の方を少し直した方が良いのではないかという気がするのですけれども、例えば 12 行目で「1,000 及び 7,000 ppm 投与群の雄で観察された小葉中心性肝細胞肥大は、その発現頻度に有意差はみられなかったことから毒性影響とは考えられなかった」となっているのですけれども、そうすると、雌の方の記載はしなくて良いのかどうか。

○三森専門委員 投与に関連するものが表 15 に載っているのです。それ以外で否定するものについて、今の 12 行目のところに書いてあるということなのです。

それで、発生頻度から見ても有意な増加ではないということで、農薬専門調査会としては 1,000 ppm、7,000 ppm の雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大ですが、毒性影響とはみなしていないということをここに述べているということです。添加物専門調査会の文章記載と違います。まず毒性所見を必ず述べるのが添加物専門調査会です。

○福島座長 わかりました。そうしますと、17 行目の「本試験において、7,000 ppm 以上投与群の雄で慢性腎症等が」云々というもので、そのところに雌の小葉中心性肝細胞

肥大も NOAEL の根拠に入れなければいけないと違いますか。

○三森専門委員 無毒性量ですので、雌で体重増加抑制が 7,000 ppm で認められているということですね。

○福島座長 7,000 ppm 以上の雄で慢性腎症で、雌で体重増加抑制。その 2 つを NOAEL の根拠として NOAEL は 1,000 ppm としていますけれども、20,000 ppm の雌で小葉中心性肝細胞肥大がありましたから、雌の小葉中心性肝細胞肥大も NOAEL の根拠になるのではないかということです。

○三森専門委員 農薬専門調査会が、この肝細胞肥大に対して有害性の変化とみなすかどうかという議論をされていますね。あくまでも、すごく重篤な肥大でない限りは薬剤投与による二次的なエンザイム・インダクションがなかったということで毒性とはみなさないという議論をされているのではないのでしょうか。その辺のことがあったので、所見としては通っているけれども、最後の NOAEL の根拠に入れていないということだと思いのです。

○廣瀬委員 その辺は少し違うと思います。現時点では、少なくとも形態学的に肝細胞肥大がある場合には、原則、毒性と取っています。

○三森専門委員 そうしたら、載せないといけませんね。

○廣瀬委員 この表の中にも既に入っていると思うのです。ページ数が変わっていてわかりにくいのですけれども、22 ページの一番上です。7,000 ppm 以上の雌で小葉中心性肝細胞肥大が毒性所見として入っています。

○三森専門委員 20,000 ppm の雌に載っていないのです。

○廣瀬委員 これは 7,000 ppm 以上ですので、20,000 ppm も入るのです。

○福島座長 わかりました。7,000 ppm 以上ですから、20,000 ppm でしか見られないものが上だということですね。

○三森専門委員 やはり書かなければいけないのではないのですか。

○福島座長 7,000 ppm 以上ということは、7,000 ppm も 20,000 ppm もあるという意味なのですね。

○三森専門委員 そうということですね。

○福島座長 私が間違っていたのですね。

○三森専門委員 そうですね。7,000 ppm 以上と書いてありますからね。ということは、20,000 ppm と書く必要はないということですね。そういうふうなまとめ方をするのですね。

○福島座長 わかりました。元に戻します。

○三森専門委員 そうしたら、このままでよろしいですね。

○福島座長 そうしますと、文章の方は NOAEL の根拠としては書かなければいけないということです。

○三森専門委員 そうしますと、今の慢性腎症と体重増加抑制だけではないですね。ほかにもパラメーターはいっぱいありますからね。

○廣瀬委員 「等」が入っていますので、その中にインクルードされるということによろしいのではないのでしょうか。

○三森専門委員 「体重増加抑制等が認められた」ということは、中に含めたということですね。

○福島座長 ですけれども、私は小葉中心性肝細胞肥大というものは「等」に当てはまらないと思います。書くべきだと思います。

○廣瀬委員 私は別に書いても良いです。

○福島座長 一遍、農薬の方とまた検討しましょう。

○三森専門委員 大きな点ではないので、私は結構だと思います。

○福島座長 といいますのは、なぜ私が言っているかといいますと、今回、後で出てきますけれども、発がん性のところで、高用量で肝腫瘍の増加が認められた。そして、それに対する説明で、この肝臓のいろいろな変化があったからという説明をしているのです。ですから、そういう意味から、この場合は書いておいた方が良いでしょうということなのです。

○廣瀬委員 主な毒性所見は、この表の中に書くということがありますので、あえて農薬では書かないのですけれども、どうしても書きたいということでしたら、別に書いても大きな問題ではないと思います。

○三森専門委員 後で発がん性のところを議論してからでも良いのではないですか。

○福島座長 どうぞ。

○今井田専門委員 実は私、農薬の方の専門委員もこの4月からやっています、その関連でこの農薬の議論の議事録のコピーを持ってきました。その議事録を見ますと、今の小葉中心性肝細胞肥大の議論はきちんとされていて、どなたが発言しているかがわからないようになっているのですけれども、ある一人の方が、この肝細胞肥大があって、後で2年間の毒性試験が出てきますけれども、その結果を見ると、やはり肝細胞肥大があって、変異肝細胞巣が出て、肝腫瘍の増加と報告されております。ですから、メカニズムについてもまだ検討されていないのですけれども、そういう場合、やはり肝細胞肥大というものは肝腫瘍発生と関連した変化で、毒性として取るべきではないかと思うのですけれども、どうなのでしょうかと。それに対しまして議事録を確認しますと、小葉中心性肝細胞肥大は肝重量及び血液生化学的検査において異常が認められなかったことから毒性影響とは考えられなかったという結論になっています

○廣瀬委員 それは、そういう考えの方がいらっしゃるのですけれども、それは全体がそう考えているわけではないのです。その辺のことは随分もめているのです。

それで、現時点では肝臓の比重量と実重量が増加していれば、原則、毒性と取りましょう。ただ、今、班の仕事で肝臓の、どういうところから毒性と取るかということを研究していますので、その結果が出てからまたその辺を考えましょうということなのです。

○今井田専門委員 総括的に廣瀬先生から言っていただければそれで良いと思うのですけ

れども、ただ、この農薬の専門調査会での議事録が残っていますので。

○廣瀬委員 私、それはよく覚えています。

○今井田専門委員 農薬専門調査会の方でこの議事録が残っているような議論があつて一応の結論を出されています。今回、この添加物専門調査会でも、同じ物質の議論をしているわけですが、見解が少しずれているように感じられます。食品安全委員会としての整合性といいますか、同じスタンスで見た方が良くと思うので、両専門調査会合同で議論するとか、総合的な判断といいますか、何かがあつた方が良く思うのです。

○廣瀬委員 ですから、農薬専門調査会の中でもその議論はやっていて、人によってやはり考え方が随分違うので、これからはしばらくの間、原則は肝臓の比重量と実重量で判断していきましょうということにしていますので、ですから、この場合は小葉中心性の肝細胞肥大が有意に増えていけば、それは毒性と取るという考えで良く思うのです。

○福島座長 私も個人的には、やはり小葉中心性肝細胞肥大というものは毒性として取るべきであつて、生体の恒常性を保つ変化である。したがって、毒性とは取らないという考え方には少し疑問を持っています。それについて、先ほど廣瀬先生がそれを一遍まとめられるということですから、そのディスカッションを待ちたいと思います。

ここのところは、我々の専門調査会としては、これは後でディスカッションしてもらいますが、そこの絡みから言いますと、この文章中の NOAEL の根拠のところ慢性腎症と体重増加抑制と2つ入れたのです。多分「等」でくくったのです。そうしますと、なぜ慢性腎症を挙げたのですかということ、ラット特有ですねというような議論も出てくると思うのです。ですから、そういう意味で、くどいようですが、小葉中心性肝細胞肥大も、この際、この文章中に入れておいた方が良くはないかと思っています。

そういう考え方なのですが、いかがなのでしょう。それともあえて、そこまで言わなくても、農薬の方で書かれたとおりで良いのではないかということにいたしますか。

石塚先生、梅村先生、いかがですか。

○梅村専門委員 慢性腎症はラットでといますか、結局、これはつまり、初期病変として腎臓に障害があつたということなのだろうと思いますので、この言葉を使うのはすごく意味があると思いますけれども、私はこのままの記載でも良いかなとは思っています。

○福島座長 石塚先生、中江先生、いかがですか。

○石塚専門委員 私はやはり、後から発がんの方に絡んでくるので、一応、肝細胞肥大は入れた方が良くかなと思うのですが、後ろの、さっき三森先生がおっしゃったのですけれども、後からもう一度考えても良いのかなという気はします。

○福島座長 わかりました。要するに、先ほど三森先生が言われたように、ペンディングにしておいたらどうかということですね。

中江先生はいかがですか。

○中江専門委員 同じくペンディングで結構かと思っています。

○福島座長 わかりました。

それでは、良いですか。また後にします。

どうぞ、次に行ってください。

○三森専門委員 先ほど、1年間のイヌの慢性毒性の説明をやりましたので、次の24ページの2年間の慢性毒性/発がん性併合試験のところに入ります。これについては御議論いただきたいということで、添付資料の概要を見ながら説明させていただきたいと思います。

この添付資料の5-15だと思いますが、これはページが打っていないので、どういうふうに対応しましょうか。表9のところを見ていただけますか。6枚ぐらいまくったところに表9というものがありますが、肝細胞腫瘍です。そのところに上から雄、雌ということで、雌の下の方を見ていくと、合計のところでは腺腫、がんというもので、総腫瘍数が一番下のところに5例という形で星印が1つ付いているということです。雌では無処置対照群はゼロということで、ゼロに対して3,000 ppmでは5例ということで、有意な差が出てきた。これがあるわけです。

それで、これの説明なのですが、その左側のページの表8の下に腫瘍性病変というものがありますが、その第2パラグラフに、雌では3,000 ppm群で腺腫及びがん、それぞれの発生率あるいは発生時期には対照群と比べて差は認められなかった。しかし、腺腫とがんを合計した場合に、3,000 ppm群で発生率にわずかな増加が認められたということです。

それに対して、次の2行目の右側に、この腫瘍性病変が増えた理由として、小葉中心性の変性、萎縮、炎症、壊死、高塩基性小増殖巣が3,000 ppmの雌ラットにより強く観察されており、これらの組織障害と、それに続く細胞増殖が腫瘍の発生に寄与したものと考えられたというふうに、腫瘍が増えた理由として組織障害があつて、それに伴って細胞増殖が上がったから腫瘍が出たのではないかという考察をしているのです。

その後です。しかしながら、肝腫瘍発生率を背景データと比較すると、いずれも背景データの範囲内であったということで、この申請者は、この肝臓の病変については背景データの範囲内ということで、発がん性はないというふうな結論なのです。

そういうふうなことが書いてあつて、一方、一番初めの資料1-1のシンジェンタジャパン株式会社の指定要請資料概要がありますが、その47ページを見てください。下から12行目です。そこに「肝腫瘍（腺腫と癌の合計）の増加がわずかながらみられたが、背景データの範囲内にあつた」というふうに記載して、下から3行目で「従って、フルジオキソニルはヒトへの発がん物質とは考えられない」という、申請者としてはこういう結論を出してきたということです。

そういうことを考慮した上で、農薬専門調査会は議論をされて、評価書（案）の資料1-2の24ページを見てください。その第4パラグラフに「3,000 ppm投与群の雌で、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生率がわずかに増加し、腺腫と癌の合計（7.1%）では有意差がみられた。3,000 ppm投与群の雌では、小葉中心性肝細胞の変性や変異肝細胞巣がより強く観察されており、これらの組織障害とそれに続く細胞増殖が腫瘍の発生に寄与したも

のと考えられた」ということで、農薬専門調査会としては、この薬剤については催腫瘍性があるという評価をした上で、でも、その後で後述しますが、遺伝毒性試験は陰性なので、非遺伝毒性発がん物質という形の評価をされているということなのです。

論点は、先ほど言いました添付資料5-15の3,000 ppm群の肝細胞腫瘍が5例だったという値を発がん性があるという根拠に持っていかどうかというところで議論はすごく変わるかと思います。

ちなみに、JMPRは、この薬剤については発がん性はないと判定しています。ヨーロッパの方も同じです。あと、カナダも同じだと思いますが、ほとんど発がん性についてはネガティブという形の評価をされているということで、農薬専門調査会だけが発がん性ありという形で評価されてきているということです。

個人的な意見を申し上げますが、もし雌の、これはSDラットですので、対照群に1例発生があったら、3,000 ppm群の5例というのは有意差がつきません。それぐらいの非常にマージナルなものであって、これだけを見て発がん性が陽性とみなすべきなのでしょうかということです。みなさなくてよろしかったのではないのかという個人的な見解を申し上げましたが、これによって評価の仕方が変わってくるということです。

もし、今の評価書（案）の24ページの話ですが、もし農薬専門調査会が発がん性があるとみなしたら、非遺伝毒性発がん物質であるという証明をするよう申請者に質問状を出すべきではなかったのでしょうか。ほかの専門調査会の場合には、必ずこういう場合には、非遺伝毒性発がん物質であることになった場合には、その根拠としてメカニズム解析を宿題で出すのが普通だと思いますが、この専門調査会ではそれをしなくて、このような評価をしたということですね。それについていかがでしょうかという疑問点が残ります。

以上のことから、この発がん性の評価についての考え方について、この専門調査会として御議論いただきたいということでございます。

それ以外の、次の18か月間の発がん性試験。マウスのこれは2つ実施されておりますが、これについてはリンパ腫が出ておるのですけれども、背景データの範囲内ということで、これは陰性ということで、これについては私も異論はございません。

したがって、御議論いただかなければいけないのは、2年間のラットの慢性毒性/発がん性併合試験の発がん性の解釈について御議論いただきたいと思います。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。イヌのデータから発がん性のところまで説明してもらいました。

個々に行きたいと思います。まず、もう一度戻りまして、23ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」で「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」のところですか。この点に関しまして、農薬の方では、ここに書かれたような記載である。三森先生としては、この1,000 ppm投与群における雌の体重減少は毒性影響ではないと考える。それはそれで良いでしょうということです。

ここについてはいかがでしょうか。私も、これは確かにそうだと思うのです。

このところで、石塚先生、いかがですか。

○石塚専門委員 異論はないです。

○福島座長 ほかの毒性の先生方、良いですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 それでは、このところは我々もこれでいくことにします。

問題は、次の 24 ページの「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」のところにあります。

農薬専門調査会としては、このところで記載がまた、もう一つ、私のコメントを言いますと、非常にあいまいな書き方がしてあるのです。9 行目で「3,000 ppm 投与群の雌で、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生率がわずかに増加し、腺腫と癌の合計(7.1%)では有意差がみられた」。そして、その下の「腫瘍の発生に寄与したものと考えられた」ということで、これから見ますと、これは発がん性ありというふうにとったのだらうと取れるのです。今、三森先生も、農薬では発がん性ありと取ったのでしようということだと思ふのです。しかし、ここの中には「発がん性あり」という言葉が一つも入っていない。そういう微妙なことです。

もう一つ、この申請者から出ている資料も非常にあいまいな書き方がしてあるのです。私は申請者として責任あるような書き方をしているかということについて非常に疑問を持っています。三森先生が言われたのももっともなことで、更にもう一つ追加しますと、この資料 1-1 の一番最初のところで、13 ページを見ていただけますか。それまでは腫瘍の発生が見られて、そして、増加があつて、その機序として肝細胞の変性等らしい。しかし、背景病変以内であつたと書いてあります。

13 ページの「⑦反復投与毒性/発がん性併合試験」を見ますと、3 行目で「また、最高用量の 3000 ppm でも腫瘍は誘発されなかった」。今度は、ここでは否定しているのです。一体全体、これはどちらなのだらうかというような、まず申請者自身が腫瘍の発生というものを考えているのか、考えていないのか。どうも、結論的にはネガティブというふうにと考えているらしいということですから、そう読めます。

そうなりますと、三森先生が言われましたけれども、何かもう少ししっかりと、なぜ追加試験をやらなかったのかという疑問がこれに対してずっと残っているのです。今更、外国でずっと評価されてきておりますから、その延長線上で来たと思うのですけれども、何だかなという気がしないでもありません。

そのところで、やはり疑問になるのは、まず発がん性があるのか、ないのかについて、この専門調査会、我々は我々として独自に結論を出して、そして、それが農薬と一緒に一緒でよろしいし、それから、農薬で違ふなら、また、これはもう一遍、再検討することになると思うのですが、これは農薬の方では発がん性ありということの評価したのですか、しなかったのですか。そこら辺はわかりませんか。

○蛭田課長補佐 この評価書の記載から行きますと、結果的に閾値云々の話を言っておりますので、遺伝毒性がないことから閾値が取れるということで評価しています。

○福島座長 ですから、発がん性はあるのですね。

○蛭田課長補佐 ですので、発がん性はあるのだという前提で評価されているのだと承知しております。

○福島座長 そうしますと、我々、この専門調査会ではどうするかということなのです。

それで、先ほど三森先生の言われたようなこと、雌では非常に珍しく、しかも、5例とゼロ、1例増えれば有意差がないということです。

ほかに意見はありますか。私が先に申し上げますと、基本的にラットでの肝臓の発がん性では、雌に出ることは珍しいというわけではありませんけれども、雄より雌はレスセンシティブだということです。一般に言われているのは、雄には出るけれども、雌に出ないことはあるねということなのです。そういう意味で、私はこのところで疑問を持って、基本的には、このデータでもって発がん性を評価するのが基本線だと思うのです。あまり私自身は背景病変ということで消したくないというのが基本線なのです。

その延長線で、バイオアッセイ研究センターのデータを調べてみました。そうしますと、バイオアッセイの2年間の発がん性で、ラットに肝臓の発がん性を示す物質が12物質ありまして、そのうちの9物質は雄と雌に発がん性があり、残りの3物質は雄のみで、雌はゼロ、ネガティブです。それでは、雄がゼロ、ネガティブで、雌がポジティブのものはありますかといいますと、それはなしです。ですから、雌だけというのはやはりないのです。

そうすると、今回のデータというものはあくまで雌だけですから、もし、これがポジティブだとすると、非常に珍しいケースになります。ですから、その珍しいというケースは、それはそれで良いのですけれども、そうしますと、今度は更にそれをどのように評価していくか。外国の方では、どうも、みんなネガティブと判断している。日本と、それから、もう一つはJMPRですか、どこかが増加があるということです。

○三森専門委員 JMPRではネガティブです。

○福島座長 表がありましたね。FDA、アメリカですね。評価書(案)の32ページを見てもらいたいと思いますが、このところで、農薬抄録は「肝腫瘍増加(雌)」と書いてあります。JMPRは何も書いてありません。米国は「肝腫瘍増加(雌)」。それから、豪州は何も書いてありません。カナダも何も書いてありませんが、カナダが一番上を見ますと、発がん性というところで113 mg/kg体重/日という数字が書いてあります。この値を見ますと、これは3,000 ppmの値なのです。ということは、発がん性を認めていないということになります。ですから、カナダは完全に発がん性を否定しています。それで、豪州は書いていないということから見ますと、これは恐らく否定しているだろう。

それで、米国がどうかなということで、今度は米国のレポートを調べますと、ヒトに対してのcarcinogenic riskは、三森先生、ありませんでしたね。

○三森専門委員 そうです。

○福島座長 そんな書き方をしています。それで非常にあいまいになっています。調べた範囲で申し上げますと、そういう状態だということです。それで、我々としてはどうしようかということでもあります。

これについて、どなたか御意見があったらいただきたいと思います。

どうぞ。

○井上専門委員 少し教えてください。門外漢なので、考える前提として、この腺腫とがんというものはほとんどイコールなものなのですか。このように合算して評価してよろしいものなのですか。

○福島座長 普通は、腺腫だけで有意差があるかどうか。それから、がんだけで有意差があるかどうかでやりますけれども、更に弱いといった微妙なときには、更に合わせてどうかという評価をいたします。

○井上専門委員 それでは、合わせ技でも有意差があれば、一応、発がんありというような表現は認められるということですね。

○福島座長 そうです。一般論を申し上げております。

○井上専門委員 それと、ここのデータではわからないのですが、腺腫が出た動物と、がんとして認められた動物は、全く個体が違うのでしょうか。それとも、同じ個体内で両方見られたということはあるのでしょうか。

○三森専門委員 今回、その資料がないからわかりません。

○井上専門委員 それでは、重なる可能性もあるのですね。

○三森専門委員 同じ個体に腺腫とがんがあったら、どちらもカウントしますので、ですから、同一個体にはあったかもしれません。

○井上専門委員 わかりました。

このデータから言いますと、70匹のうちに。

○三森専門委員 50匹です。

○井上専門委員 トータルで70匹と書いてあります。

○三森専門委員 途中で、52週で殺処分をしているのです。

○福島座長 52週で処分していますから、併合試験です。

○井上専門委員 そういう非常に多い例数のうちの5匹未満で、それはここのラボの、チバガイギーの Environmental Health Center で持っているバックグラウンド内なのですね。0~10%と書いてあります。

○福島座長 そうです。

○井上専門委員 そういう場合は、通常は一応、背景データ内であるから、spontaneousに出たものとほとんど差はないだろうと考えますね。

ですから、そういう全てをひっくるめて考えますと、やはり有意差ありと出たけれども、いずれも背景データの範囲内であって、毒性所見とは考えづらいという大多数の見解を踏まえても問題ないような気がするのですが、いかんせん、門外漢ということもあって、そ

こまで言って良いかどうか、躊躇しています。

そういう意見を述べさせてもらいました。

○福島座長 ありがとうございます。

ほかに、梅村先生、いかがですか。

○梅村専門委員 私は意見が違っていて、やはり最初に座長がおっしゃったように、その試験の対照群は、その動物の同じロットで、同じ実験条件で、同じ環境下で行った実験ですので、原則、その動物との比較をすべきだと思います。

それで、非常に低いということだけは確かで、それはだから、やはり発がん性はあったけれども、背景データを使うというのは、その発がん性がどの程度、高いとか、低いとかという判断に使うべきものだと私は思っているの、発がん性はあるけれども、大変低いものだというのが私の意見です。

○井上専門委員 私が聞いた限りでは同じことを言っておられると思います。有意差のあるデータですけれども、背景データを考えますと、さほど目くじらを立てるものではないという意見です。

○梅村専門委員 目くじらを立てないというところは同じなのですが、私も全然、目くじらは立てるつもりはないのですけれども、ただ、発がん性があったのか、なかったのかという、1か、2かと言われたら、あったというふうに私は結論したいと思っています。

○福島座長 そうしますと、発がん性はあるけれども、リスクを考えると、それはないというのはおかしいのですけれども、そういう考え方ですか。

○梅村専門委員 はい。そういう意味で、ですから、アメリカの先ほどの評価で、ヒトへのリスクはないという結論はまさにそういうことなのではないかと私は思っております。

○福島座長 ほかに、今井田先生は農薬に絡んでいますからね。ややこしいですか。

○今井田専門委員 後でよろしいですか。

○福島座長 はい。

ほかの先生で、中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 梅村先生がおっしゃったのは全くそのとおりだとは思いますが、本件に関しては確かに雌で有意差は 3,000 ppm でありますけれども、それは先ほど三森先生がおっしゃったように1例云々の話であって、統計学的に有意であるということと、それが生物学的に意味があるかどうかはまた別の問題であることが1つ。

それから、雄で 3,000 ppm の結果は、ほぼ雌と一緒にですね。腺腫が3、がんが2、総腫瘍数が5で、たまたま雄の場合は対照群が2、ゼロ、2であったため統計学的に有意でなかったということですから、総合的に判断すれば、私は個人的には発がん性がないと判断します。

○福島座長 ほかにいかがでしょうか。

○中江専門委員 ごめんなさい、1つ追加いたしますけれども、ただ、ここの専門調査会

で、弱い発がん性があるかもしれないという結論をお出しになるのであれば、それに特段の異論は唱えません。

○福島座長 難しいですね。

石塚先生はどうでしたか。

○石塚専門委員 事務局の方にメールでもお送りしたのですが、今のお話と全く同じ質問で、ゼロのときに雌では総腫瘍数がゼロで、雄では2という、この1匹、2匹の違いで統計的に差は出ていますけれども、発がん性はほとんどないと考えて良いのかと思っていたのですが、表8の好塩基性小増殖巣のところでも、やはり雌の3,000 ppmの方で有意差が出ているという、それだけが気になったのです。あとは、発がん性はほぼないというふうに最初のとときに判断させていただきました。

○福島座長 ほかにいかがですか。

小泉先生、どうぞ。

○小泉委員 がんの専門ではないのですが、先ほど先生が言われた雌雄の差で、この資料5-15の先ほど言われた表10なのですが、これの背景データを見ますと、先生がおっしゃるとおり、雄ではチャールズリバーとかでは、雄の方がやはり雌の半分ぐらいすなわち、雄の方が発生率が倍ぐらい高いように思うのです。それと、メカニズムのところでは小葉中心性肝細胞肥大とか、そういったメカニズムまで考えているわけですから、やはり私は、非常に低い確率ではありますが、肝腫瘍の発生が否定できないのではないかと思います。

○福島座長 もう一つ訂正しますと、この申請者、それから、農薬の方は、メカニズムとして小葉中心性の変性、萎縮、炎症及び壊死が絡んでいますと言っていますが、私は否定します。証拠が何もないのです。

一般的に、先ほど私がなぜ小葉中心性肝細胞肥大にこだわったかといいますと、いわゆる、それがP-450のインダクションに関わっている。そこでラジカルが発生するという説なのです。その結果として細胞増殖が起こるといような説明は学問的にも認められています。ただ、ここで言うような変性、萎縮、それから、炎症、壊死というものは、何かごっちゃなものをみんな集めているのです。こんなもので、なぜ、これが発がんに絡んでいくかといったら、少し待ってくれというのが実際のところなのです。ですが、ここの好塩基性小増殖巣は確かに発がんとはパラレルなところがあるのは事実だと思います。

どうぞ。

○林専門委員 私のがんの専門の方ではないのですが、農薬にも絡んでいるということからして、農薬の方では、やはり原則として統計学的な有意差は評価書をつくる時には重要視しているところはあります。

それで、今回の場合、皆さんがおっしゃっているように、どちらに転んでも目くじらは立てない、ということは、農薬の調査会でもあったのだらうと思います。それがゆえに、こういうふうなかなりあいまいといいますか、ぼやかしたような書き方をせざるを得なかったのかなというような、と思います。後で述べますけれども、遺伝毒性の方に関しまし

ても、問題ないものと考えますので、私もここにこのままでも良いのかなというような意見です。

○福島座長 先にどうぞ。

○三森専門委員 もし、発がん性が陽性だというふうに判定するのでしたら、根拠になるメカニズムのデータを出すべきです。細胞増殖活性が上がったかどうかもわからない、ほとんど推察の域を脱しないではないですか。それでも、これは認めるのでしょうか。本来であれば、発がん性が陽性だということであれば、専門調査会としては申請者に、発がん性が陽性では、そのメカニズムは何ですかと聞くのではないのでしょうか。最低限、細胞増殖活性を見るとか、そういうことのデータを見せていただかない限りは空前の議論をしているようなものだと思うのです。

○福島座長 私も、細胞増殖を見ることについて賛成です。私は、最初に申しあげましたように、なぜ、これを最初にやっていたかという疑問が残るのです。もっと言えば、また私がこれを言いますといろいろなことを言われますけれども、こういうデータのときには、もう一遍、イニシエーション、プロモーションの試験をやって、そして、プロモーター作用があるのかどうか。そこではっきりするのです。

そういう、発がん性がある、ないにかかわらず、細胞増殖、それから、プロモーション作用を見るという実験をなぜやらなかったかという疑問が非常に残っています。ただし、今更と言ったらおかしいですが、どうも、そういう時期ではないようなふうですので、あえて申し上げませんが、そういう感想を私は持っています。

もう一つ、最初に申しあげましたように、私はこのデータでもって、やはり発がん性がありというのは基本線だと思ひまして、弱くあるにしても、まず普通の見方だとしますけれども、先ほど言ったような、雌でのこれまでのバックグラウンド、いろいろなデータを考えると、それでは、これがポジティブだといったときに、それはそれで良いのではないかと言われたらそうですけれども、この剤は雌だけに認められた、雌だけに標的性を持った発がん物質であるということなのです。それがサイエンティフィックに本当なのだろうかという疑問が残ります。

そのところで、まず **carcinogenic risk** はないというのは良いのですけれども、あるなし論のところ、そのところについて、私自身はうーんと思っているのです。そういう意味で、私はこれはむしろネガティブと現在では解釈すべきだろうというのが私の考え方です。

梅村先生、何か反論がありますか。

○廣瀬委員 私も反論があります。

○梅村専門委員 雌だけに出るというのが特異というのは、現実に私たちのラボで去年実験が終了した、ある添加物は雌だけに、しかし、今回の結果に非常に似ていて、対照群が50分のゼロ、投与群が50分の7でした。7だと2例まででも星が一応付きます。しかし、どちらにしても、この5と7、両方とも同じ程度だとは思いますが、私はうちのラボで

経験したものに対しても発がん性ありの評価を下しましたし、これにも同様の考えを当てはめています。

○福島座長 廣瀬先生、何かございますか。

○廣瀬委員 農薬をやって評価していた関係で、農薬の所見を擁護するわけではありませんけれども、私自身、やはり非常に弱いとは思いますが、発がん性があるという考えに賛同します。といいますのは、まず認められた投与群が最高用量で発生している。それから、腺腫とがんの合計では統計学的に有意差がある。

重要なポイントは、やはり前がん病変である変異肝細胞巣が雌で高く出ている。それから、肝臓自身のバックグラウンドとして、90日では小葉中心性肝細胞肥大が見られたり、あるいは肝細胞の壊死が見られるというような、肝腫瘍が出ても特に不思議ではないような状態が見られるということ。

そういうことを総合的に考えますと、やはり発がん性がないことは言えないと思います。逆にあると考えた方が良い。ただ、その作用は非常に弱いということは言えると私は思っています。

メカニズム試験がないというのは、確かに正論ではありますけれども、肝臓に対する発がん性が非常に弱いということもありますので、それから、既に長期間使われている剤ということもあって、特にメカニズム試験を要求しなかったのではないかと考えていますけれども、その辺は私は議事録を見ていませんから、わかりません。

○福島座長 ほかの先生方、江馬先生、頭金先生、森田先生、それから、吉池先生、いかがでしょうか。ありませんか。

これは非常に、1つは発がん性ありとした場合に、そうすると、確かに、今、ヒトに対するリスクは、あったとしても低いだろうということですが、次にまた皆さんに御検討いただくのは、それでは、セーフティーファクターは幾つにするのですかという議論がまたあります。そこら辺のところについても、これはまた次の議論に入っていきます。そうするのか。

それとは別に、私としては、やはり、まず有害事象があるのか、ないのかということをしつかりと決めていかないと先に進めないと思っているのです。それこそ、有害事象がこれではわかりませんということになりますと、そうしたら、もう少しはっきりさせてほしい。追加実験をお願いしますとなってしまうのです。

私は、先ほどからあれなのですけれども、両方の意見はみんなわかりますけれども、これを見られたこと、それから、やはり、この場合においてはどうしても背景病変というものを入れた方がベターだろうという考え方なのです。そういう意味で、私としてはネガティブという解釈をしております。

ただ、ほかの先生で、いや、そうではないのだ、やはり、あるのだという御意見の先生もまだおります。どうも、この問題、もし結論が出なかったら、一遍、頭を冷やすことも大事で、もう一度、やり直すこともありです。どうぞ。

○今井田専門委員 この1-1の5-15の表-9ですね。先ほど三森先生が説明された資料の一覧表に出ているものです。

表-9 肝細胞腫と書いてあって、右下の5のところでは有意差が付いているのですけれども、先ほどN数の話をしたのですが、一番上の括弧、全体の動物種として各70とあります。だから全部で70匹です。

腫瘍が発生しているのは、24か月と殺例で、そこに括弧して21とあります。ですから、24か月で21匹の動物をと殺して、その中に腺腫なり、がんが発生しているということですね。

その1行上のところで、13~24か月と殺死亡例でも、がんが1例発生しています。要するに、腫瘍発生を認めたこの5匹で有意差を付けたときに、有効匹数を幾つに持ってきているかということなのですから、括弧して7.1%とあります。5匹で7.1%。一番上にある70匹を有効匹数としているというわけです。そうしますと、この70匹というのは、一番上の方に0~12か月途中死亡例とか、全ての動物が含まれた数になっていると思います。例えば、実験開始早期の段階で死亡した動物数も含めた数を有効匹数として統計処理をしています。統計学的に有意差があるという大前提で議論をしていると思うのですけれども、そういう解釈で良いのかどうか。要するに有効匹数をどこに持ってきたら良いのか。この場合も、70のままを有効匹数として考えなければならないのかどうかということに疑問に思いました。

○福島座長 どうぞ。

○三森専門委員 通常、発がん性評価の場合には、併合試験の場合の52週間で中間殺をした場合は、その動物は削除しますね。ですから、60匹中何例という形での評価だと思いますが、それでも有意差が付きますね。50で5例で付くのです。50例中ゼロに対して5例で付きますから。ただ、1例コントロールに出れば、有意差は消えるのです。そういうふうな数字のマジックではないですか。これに対して発がん性があるというふうに持っていくこと自身が、私も個人的にはそうは思いたくない。

今までの事例から見ても、5例くらいで発がん性があるというふうには評価するべきではないと思います。出るのであれば、もっとたくさん出ますね。腫瘍性の病変はたくさん出てしかるべきだと思いますが、やはり背景病変を考慮してやらなければいけないと思います。

○福島座長 議論が出尽くしましたね。どうしますか。事務局、これは慌てますか。

○蛭田課長補佐 迅速な評価をお願いします。

○福島座長 というのは、例えばIARCで1にするのか2にするのかですね。そういうときにはメンバーがずっとおりまして、特にヒト発がん物質にするかどうかというのは採決をとって多数決。1人でも多ければ、そちらになるのです。そういう方法をとっています。

しかし、今日この発がん性があるかどうかというのは、少なくとも今、議論をいただきましたけれども、私はすぐにそれで採決をとりましょうよという気にはなりません。急ぐ

そうですけれども、もう一度考えていただいて、これは早々に出すということは可能なですね。

○蛭田課長補佐 先ほど頭金先生の方から代謝の関係で農薬の方に御相談する内容がございまして、添加物の方として意見が最終的に一致を見ないまでも、発がん性についてどういふ議論があったかということで御相談はできると思います。いかがでしょうか。

○福島座長 それで良いです。こういうふうな意見が調査会の議論で出たということですね。

○三森専門委員 これは食品安全委員会の評価原則だと思うのです。ですから、ある調査会では発がん性があるととって、別の調査会ではそうは思わないという。これの原則というのが明記されていないので、こういう議論はこれからもずっと続くと思うのです。

ですから、これから食品安全委員会の方でその辺をやはりやっていただいて、その辺の考え方を統一される。例えば5例で有意差が付いたけれども、こういうものについては原則発がん性は認めないといくのか、有意差が大事なので、そこはもう発がん性があるとすると決めをしていただければ、そこで話は終わりかと思うのです。それがない状態なので、今回みたいなことが起こっていると思いますので、そこら何とかしていただけると助かります。

○福島座長 見上先生、どうぞ。

○見上委員長 この添加物専門調査会で評価云々の話ではなくて、統一性ということは非常に大事だと思います。全く同じ物質を農薬専門調査会で評価し、ポストハーベストのものは、今度は添加物として添加物専門調査会で評価しているわけですが。要するに日本の法律のはざままで、農薬専門調査会ではOKして、ポストハーベストを添加物として定義しているから、添加物専門調査会にリレーをしているということなのですか。

○蛭田課長補佐 御指摘のとおりでございます。

○見上委員長 そうしたら、むしろ法律の方を変えるように何遍も言っているのです。それでないと今後、三森先生のおっしゃったように、いろいろなところで法律のはざままで、我々食品安全委員会が同じ物質を別々の専門調査会に評価をお願いしているわけですが。本当に熱心なディスカッションをしていただいてありがたいのですが、仮に評価が分かれたらどうするのですか。何か定義を変える方が先でないかなと思います。

○蛭田課長補佐 委員長の方から、そういう重い御指摘をいただいたことは厚生労働省の方にお伝えいたしますが、実際問題として法律改正には時間もかかりますし、いろいろな問題をクリアしていく必要がございますので、今ここにある問題はいずれにしても何らかの決着を付けていかなければならないかと思っております。

○福島座長 また前に戻りますけれども、我々のこの討議内容を農薬の方に返してもらって結構ですが、もう一つは恐らく農薬の方も同じような悩みを抱えた議論をしていると思うのです。これは陽性ですとかはしていないと思うのです。もう少し議事録を見て、そこら辺のことも調べておいてください。農薬の先生方でもいろいろな意見を持っていると思

うのです。

○蛭田課長補佐　そこは確認をしてみたいと思います。

○福島座長　どうぞ。

○今井田専門委員　私は見上先生の言われたことと全く同じことを思っていました。最後のところで発言しようと思った内容なのです。同じ物質を2つの異なった専門調査会で、それぞれで議論をして、前に出した結論とやや異なった意見が別の専門調査会で議論されて、今こういう状態になっているわけです。では、それならいっそのこと、最初から一緒にやって、1つの評価として出せないかなと思ったりするのです。見上先生と似たことを思いました。

それから、私はたまたまこの物質の農薬の議事録を持ってきていますが、その最後のADIを設定する前の段階の農薬での議事録の最後の部分を読みますね。

「そうしますと、本剤は発がん性は見られますが、遺伝毒性は特段生体内で問題になるものではないということで閾値が設定でき云々」という議論で、最後のADIまで持っているのです。

これは最終的かどうかはわからないのですけれども、少なくともそういう言葉が議事録に残っているので、今の話を農薬の方に持っていくと、また農薬の方は農薬の方で困るのではないかと思います。

○福島座長　何が困るのですか。

○今井田専門委員　農薬としては発がん性があると認めているのでということです。

○福島座長　非遺伝毒性物質に発がん性があっても、それは閾値があるというのは当たり前前の話ですね。別にだからということではない。当たり前前の話だと思います。

○今井田専門委員　ですから、閾値はあってADIの設定まで持っているということです。ただ、その発がん性ありということを一応農薬の方で結論づけている、ということです。

○蛭田課長補佐　繰り返しになりますが、法律改正の話については、お伝えはしますが、我々の方からお約束はできませんという話と、今回のこの剤につきましては、農薬の方が既に審議が始まっていて、もうまとまっていたということがございますので、それを引き継いで審査をお願いしたということがございます。

今後のものにつきましては、審議のやり方ということであれば、いろいろなことが考えられるかと思しますので、併せて評価をしていただければ、合同で御審議をいただくのは当然できるかと思えます。ですので、本件につきましては、そういう事情もあって、こういう形の審議をお願いしたということになっております。

○江馬専門委員　農薬と添加物で同じ剤をやるとするのは、農薬と動物薬でもそうなのですね。同じ剤をまたやっているケースがあって、私は一時不再理だと思っています。

この中でどこかの調査会でやったものは、もうそれでよしというふうにはできないのですか。ややこしい問題が出てくれば、必ずこういう問題が出てきて、何時間も時間をつぶ

すことになるので、一度どこかの調査会でかかった結果は、それを尊重するというような決定をしてしまったら、こういう問題は多分起きないだろうと思うのですが、どうなのでしょう。

○蛭田課長補佐 それは審議のやり方でございますので、そういったことも当然考えられるかと思いますが、今この場では決められません。

○猿田評価調整官 こういうのをリレー品目と申し上げまして、やり方は私の記憶だと3つございます。

1つは、主に使われる分野で一度、つまり今回の場合のように農薬として主に使われるものは農薬専門調査会で審議してから添加物調査会に来て、またその結果を農薬専門調査会に戻すというのが1つ。それから、一緒に審議するというのもございます。

もう1つは、組換えのワクチンとかの場合は、メインに使われる方で主に審議するのですが、遺伝子組換え食品等専門調査会の座長さんが専門家としてそちらの方に出るというやり方をしています。

いずれにせよ、2つにまたがるものについては、やはり両方の調査会の合意を得るまで審議したということが必要です。この5年間はそういう整理でございました。これについて御意見があれば、この場でいただければと思います。

○福島座長 先週、座長会というのがありまして、そこでもやはりこういうリレー品目の件が出たのです。基本線として、それぞれの関係する調査会が集まって同時にやるのが良いだろうという考え方が多かったと思うのです。そこは事務局の方でまたということですが、先ほど蛭田さんが言われましたように、今後こういうのが出てきたときには、そういうことを考えていくということですので。

○小泉委員 言われたことについてお話があるのですが、今回これをどういうやり方にするかというのを親委員会ですべて決めてしまったものから、今回はそのリレー方式ということ。

もう一つは、今回はこのポストハーベストで農薬を添加物として使うというのは初めての例ですので、添加物の中での議論というのは大切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。林先生、どうぞ。

○林専門委員 私も個人的には先ほどの江馬先生の御意見に賛成です。

もう一つ、ちょっと教えていただきたいのですが、これは農薬の方は幹事会もクリアしているわけですね。それで今ここまでまたもんでいるというのは、ある意味ではそういう方法があっても良いとは思いますが、その農薬としての申請作業というのは、そのままどんどん進んでいくのですか。やはりこちらと足並みをそろえるという意味で、向こうも止まるようなことになるのでしょうか。それを教えてください。

○北條評価課長 いろいろと御議論をいただきまして、ありがとうございます。林先生の御質問については、農薬専門調査会における見解と添加物専門調査会における見解と分かれておりますし、非常に重要なところでの議論で意見が分かれているということですから、

添加物専門調査会の御議論を農薬専門調査会に伝えて、この点について議論をしていただく必要があると考えております。

進め方は座長の先生方と相談をさせていただきますが、いずれにしてもメカニズムをはっきりしないようなところで発がん性があるかないとか議論をしても、らちが明かないところもありますので、両調査会の中でこの点については検討する必要があるだろうと思っています。

リレー審議品目の取扱いについては、福島先生からも御指摘をいただいたように、先週の座長会でこの点については、効率的に議論が進められるように工夫を今後検討するようになっているところでありますので、これについては別途検討させていただきたいと思っております。

添加物として取り扱うことの制度上の議論は、これは厚労省の方でも以前、大分いろいろと検討した経緯があって、現時点では添加物としての取扱いを行うという法的な整理になっているということではありますが、見直しはした方が合理的かなと思われるところもあるので、厚生労働省の方にそういう議論があったことはお伝えさせてもらいたいと思っております。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。よろしいですか。それでは、ここの発がん性のところに関しましては、ペンディングにいたします。

次に 26 ページの「12. 生殖発生毒性試験」について入りたいと思います。江馬先生、いかがですか。

○江馬専門委員 2 世代繁殖試験は、私はこの記載で良いと思うのですが、座長から前もって質問が出ていたと思うのです。ウサギの体重の件について、平均値が非常に下がっているけれども、有意差のマークがないのはどうしたことかということで、事務局で調べていただいた結果、有意差はありませんということでしたが、数値を見れば下がって、SD は非常に大きいのですが下がっていますので、これは申請者も毒性ととっているようで、私はそれで構わないと思います。

以上です。

○福島座長 ただいまの江馬先生のコメントはよろしいですか。

25 ページの発がん性のところで確認したいのですが、マウスの方に関しては発がん性がないということですのでよろしいですね。それではマウスはなし、といたします。

27 ページの方の遺伝毒性試験について、林先生、どうぞ。

○林専門委員 遺伝毒性の方は、ここに書かれていることですのでよろしいと思います。一部 *in vitro* の試験系で染色体の異常が出ているのですけれども、内容的には強いものではないし、数の異常が主たる異常の種類ということが言えるかと思えます。

In vivo の試験は高用量まで十分検討されておまして、全て陰性ということもあります。従いまして、仮に *in vitro* の方の作用が残ったとしても、染色体の数の異常波、今、

国際的に言われている閾値を考えることのできる遺伝毒性ということになるかと思しますので、その意味からも特に最終ヒトへのリスクを考えた場合に問題になるようなことは生じないだろうと思います。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。遺伝毒性に関しましては、特段問題となる変化はないということにしたいと思います。よろしいですか。

次に 29 ページ「14. 一日摂取量の推計等」です。これは吉池先生、森田先生、いかがでしょうか。

○吉池専門委員 ここも「はざま」の領域でどう整理するかを事務局と少しやり取りをしました。31 ページを御覧下さい。一番最後に農薬としての使用に基づく暴露量についてということで、厚生労働省の方で暫定基準値の見直しをし、基準値案に基づいて、詳細な検討は最終的にリスク管理側で行うという作業になります。ですから、ここで詳細に暴露量の評価を、例えば幼小児あるいは老高齢者も含めてやるという意味合いは、あまりないことになります。

ただし、添加物としての使用も含めて何らかの形で整理しておく必要があることから、あまり細かい計算ではなく、国民平均として 53 ページにありますように、食品群あるいは摂取量の基準値について農薬の暴露評価に使われている値を用いて、添加物も含めて整理をしています。

このような定型的な作業をして計算をした結果が、29 ページの本文に書かれています。そこにありますように、ヒトの体重を平均 50 kg として、国民平均として計算をすると理論最大 1 日摂取量が 1,424 μg となり、対 ADI 比ということをもとめているというところですね。

以上です。

○福島座長 ヒト摂取量の推計等ですけれども、こういうことで吉池先生はよろしいということですが、問題は先ほどの発がん性のところに絡んできますけれども、この ADI の数値が良いかどうかという議論は今日はペンディングです。発がん性のところをきちんとクリアーしてから決定ということになります。そういうことでよろしいですか。

そうしますと、30 ページの「III. 食品健康影響評価」でございます。ここはずっと代謝等から毒性、更に最後に ADI が云々として書いておりますけれども、内容的にいかがでしょうか。こここのところの毒性試験のところですね。その発がん性のところだけペンディングにしたいと思います。

江馬先生、どうぞ。

○江馬専門委員 ウサギを用いる発生毒性は、多分最終毒性は 100 mg では軽度の体重抑制のみで有意差がなかったことを言っているのでしょうけれども、もうちょっと説明した方が良いのかなと思います。

2 世代繁殖試験の 17.9 はとらずに、2 年間の慢性試験の値をとっているというのは、と

っている理由として期間が長いということを書いているのですけれども、そもそも実験系が違うので、比較のしようがないのですね。2 世代繁殖試験は確かに用量が離れていて、17.9 が信頼できるかという、もう一つ問題はあるのですけれども、一応出た値としては17.9 が出ているので、これは評価せざるを得ないだろうと思います。実験系が違うので、期間の長さだけで無毒性量を2年間の慢性毒性の無毒性量が一番低いというのは、理屈に合わないように思います。

○福島座長 要するにここを書き直した方がよろしいのではないかとということですか。

○江馬専門委員 はい。

○福島座長 わかりました。今日はこの文章はこうしましょうよということではないものですから、江馬先生ちょっと考えていただけますか。お願いします。それでまた次回の方に検討したいと思います。そして、農薬の方ともまた検討ということになります。

あとはこの文章のところ何かございますか。どうぞ。

○頭金専門委員 上から第2パラグラフの最初の文ですけれども「排泄が比較的速やかであった」という表現も、これは半減期をもう一度再計算するということになりましたので、そのデータを見た上で最終的な判断をさせていただきたいと考えます。

○福島座長 わかりました。ほかにもございますか。そうすると、この食品健康影響評価につきましても、皆さんにもう一度考えていただいて、この調査会としては修文する。それをくどいようですけれども、農薬の方と相談させてもらうという形になります。良いですか。

蛭田さんの方から何かございますか。

○蛭田課長補佐 御指示に従いまして、いただいた御意見を整理させていただきまして、農薬の方と相談したいと思います。その結果等につきましては、福島先生と御相談させていただいて、今後のことについて進めさせていただければと思います。

○福島座長 この剤に関しまして、ほかにも何かございますか。ないようでしたら、フルジオキソニルに係る食品健康影響評価に関しましては、再度審議するということにいたします。よろしいですね。

事務局から、今後の進め方について説明してもらえますか。

○蛭田課長補佐 今の繰り返しになりますが、御議論を踏まえまして、農薬専門調査会の方と御相談をさせていただきたいと思います。考え方の整理等につきましては、再度審議をお願いしたいと考えております。

○福島座長 今日は5時までですか。

○蛭田課長補佐 はい。

○福島座長 そうしたら、10分くらい休憩をしましょうか。ちょっとくたびれましたね。

(休憩)

○福島座長 それでは、審議に入りたいと思います。議題2「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。説明をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 関連資料は資料2でございます。骨子案につきましては、前回の専門調査会の御指摘を踏まえて、若干修正をしております。平成8年の厚労ガイドライン、JECFAの安全性評価の原則と本当に必要と考えられるような資料については、先生のお手元に御参考までに置かせていただいております。

フルジオキソニルがこれほどの時間がかかると思っておりませんでしたので、先生方にはものすごく過大に予定をお伝えしているところがございますが、本日は「第1章 総則」の部分と「第2 各論」の評価対象添加物の概要を、更に吉池先生に事前に御検討をお願いしたいということで、検討分野をお願いしておりますけれども、その中から適宜御議論いただければと思います。

基本的には座長先生にも先ほどお話をしましたけれども、慎重に議論をする内容につきましては、後日審議ということでペンディングということがございますので、固められるところについては固めていただいて、ペンディングにするところについてはペンディングということで指示いただければと思っております。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。それでは、これから審議に入りたいと思います。資料ですけれども、この骨子案につきましては、事務局の方に私から指示を出して作成していただきました。

前回、骨格や整理の仕方について御確認いただきました。本日は2ページの「第1章 総則」から更に「第7 栄養成分の評価」等をやる予定でしたけれども、恐らくそこまで行かないと思います。

今日は「第1 総則」のところが済めば良いかなと思いますけれども、吉池先生、良いですか。次回必ず出席をお願いいたします。

2ページを見ていただけますか。「第1章 総則」「第1 評価基準作成に至る背景」ということです。今日は御意見をいただきますが、もう一つ大事なことは、今日ディスカッションして、更に持って帰っていただいて、ここはということで気づくことがありましたら、後日また出してもらって結構ですから、そのつもりで我々としても対応いたします。それを頭に入れておいてください。

「第1 評価基準作成に至る背景」のところはよろしいですね。どうでしょうか。

「第2 定義」。1が添加物、2が1日摂取許容量、3が無毒性量という定義です。この定義についてもどうでしょうか。前回から比べて相当直っております。2番のADI、3番のNOAELの定義は、毒性の先生方はいかがでしょう。これで良いですか。定義をお読みいただきたいと思います。

4の最小毒性量、LOAELです。この添加物専門調査会の方では、LOAELをとるチャンスは今まで割と少なかったと思っておりますけれども、こういう定義だということ。

5番のベンチマークドーズ。最近、ベンチマークドーズを使うような傾向が出てきておりますけれども、こういう定義だということです。

6番はエンドポイント。

7番の安全係数。実際の安全係数はどうするかというのは別物で、定義としてはこういう定義ということです。

8番の実質安全量。ここには前のところに比べて遺伝毒性という言葉が入りました。

9番はGLP。

10番はJECFA。大体良いですね。

○三森専門委員 10番のJECFAのところですが、2行目のところに「安全性評価を行い」という言葉が出ていますが、安全性評価というのは過去の言葉で、今はリスク評価ではないでしょうか。御検討をいただきたいと思います。

もう一点良いですか。この定義に入っていないのですが、5ページを見ていただくと、検討事項の中に、3) MOEが出ていますね。Margin of Exposure。これは使わないということですか。これは定義づけをしておかなければいけないのではないですか。

○蛭田課長補佐 御検討いただくということですので、場合によっては Margin of Exposure と。

○三森専門委員 定義の中に入れておかなければいけないということですね。

○福島座長 MOAはmode of action。どこに入れるかは別にして、mode of actionというのを最近使いますね。

○蛭田課長補佐 weight of evidenceもそうですか。

○林専門委員 最近、遺伝毒性の方で非常によく使われているので、海外の文献などを読まれるときには、そういうものが少しでもわかった方が良いのかなという気はします。

○福島座長 ありがとうございます。11番の疫学、12番の厚労省のガイドラインは良いですか。また後日ありましたら言ってください。どうぞ。

○吉池専門委員 加えておいた方がよいと思いましたが、国際汎用添加物の定義についてです。

○福島座長 国際汎用添加物ですね。

○蛭田課長補佐 きちんとしたものを厚生労働省の方で持っているかどうかはわかりませんが、厚生労働省と相談をさせていただいて、検討したいと思います。

○福島座長 ありがとうございます。「第3 対象となる添加物及び目的」は良いですね。

第3までのところで安全性に関して、今4ついただきました。MOEとMOAとweight of evidenceと国際汎用添加物。ほかに何かございますか。こういうのを加えた方が良くはないということがありましたら。梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 TTCです。

○福島座長 Threshold of toxicological concern ですね。ほかにありますか。

それでは、3ページの32行目「第3 対象となる添加物及び目的」のところはよろしいですね。

4ページの4行目「第4 添加物の食品健康影響評価の基本的な考え方」ということです。安全係数についてはこのようなことを書いてあります。

○林専門委員　ここで1つよろしいですか。12行目、15行目の辺で遺伝毒性に関する閾値問題が書かれているのですけれども、この辺のところは時間をかけて検討した方が良いのではないかと思います。最近、日本環境変異原学会を沖縄で開催したのですけれども、そのときにもこの辺の議論は特に海外から多く寄せられてきていまして、今、非常に動いているところなので、それをうまくキャッチアップしておかないと、後で恥をかくようなことにならないようにした方が良くと思います。

○福島座長　わかりました。この辺りのことについて、確かに国際的な動向もかんがみて、しっかりとしたものをつくる必要があると思います。そういう意味で言うと、1番もそうですけれども、この安全係数はこの前の座長会でも議論があったのですが、ある程度一定の原則をつくるとか、ここでは専門調査会の評価に委ねると書いてありますけれども、私は一定の原則が必要だと思いますし、そういう方向も検討したい。基本的な考え方として、そういうのを入れ込んだらと思っております。

2の10行目「原則として ECFA 及び欧米諸国で行われた評価書に基づく評価（評価書評価）を行う」というのは、どういう意味ですか。

○蛭田課長補佐　いわゆる評価書評価と言われているもので、その評価書の妥当性を評価して、最終的な結論を導くということでございます。基本的に現在やっている方向を更に評価書の妥当性を踏まえて、要は1960年とか30年以上前のデータを細々と見る必要はなくなるということでございます。

○福島座長　しかし、データを見る必要があるときはあるのではないですか。

○蛭田課長補佐　ですので、そこは原則としてということでございます。

○見上委員長　ポジティブリストで来て、日本では使われていないけれども、外国から何か入ってきた場合、ある程度決めておかないと大変だということでしょう。その辺のことを説明しないと。

○蛭田課長補佐　私はポジティブリストの話は存じ上げません。

○北條評価課長　農薬の関連、あるいは動物用医薬品もそうなのですが、ポジティブリスト制度については、先生方も御存知だと思いますけれども、その中で先ほど委員長からお話がありましたが、海外では使用されているけれども、日本では登録されていない農薬の評価につきましては、国際的に信頼されるに足る評価機関で実施された評価書をベースに評価をしていこうではないかということで、これは食品安全委員会の中でそういう申し合せが行われているというものでございます。

したがって、この場合は評価書、例えば農薬で言いますと EPA であるとか、そういうところで行った評価書をベースに評価を行っていくということを原則とするということでございます。

ただし、やはり疑義があった場合には、個別に文献を取り寄せる、あるいは可能であれば開発企業の方にデータを要請するということもあるという取扱いです。

○福島座長　そうすると農薬でポストハーベストなどの添加物ということだったらあれで

すが、ここはあくまで食品添加物という理解でよろしいわけですね。そうすると、ここの2に書いてある意味は、今までの我々で評価している方法と変わってくるのですか。

○蛭田課長補佐 基本的には変わらないと思います。ただ、これまで不明確なところがございましたから、これを明確化する。この骨子案自体は新たなことを書いたというよりは、これまでやってきたことを確認しているという意味合いも含めてつくっておりますので、よろしく願いいたします。

○福島座長 わかりました。3番、4番、5番をずっと読んでいただいて、いかがですか。森田先生、どうぞ。

○森田専門参考人 基本的なことかもしれないのですけれども、6番の医薬品との相互作用ですね。これは「検討に含めない」というのは、ここまで検討を含めないということだと思うのですが「そのような事象を起りうる人は医療従事者の監視下にあると考えられる」と書いてありますが、医療従事者の監視下にあっても医療従事者が食品から添加物をその人がどの程度摂っているかというのは基本的には監視しておりませんし、本人もそれはわからないことで、こういう理由でと書いてしまうと少し無理があるのではないかと思います。

○福島座長 森田先生、また考えていただけませんか。

○頭金専門委員 ちょっとよろしいですか。この箇所は私が入らせていただいたのですが、メチルテトラヒドロ葉酸のときに、メトトレキサートとの相互作用があるのではないかとということで、それはこの調査会で検討するのかもしれないかという話を私の方から質問させていただきました。その際には、この調査会の検討対象には含めないでおこうというお話があったものですから、今後そういうような例もあるかなというところに入れていただいたのです。文言に関しましては、いろいろと修正していただければ良いと思います。

○福島座長 林先生、先ほど4のところ、もう少し検討が必要であるということですが、それは3とも絡んできますか。

○林専門委員 3と4の両方だと思います。

○福島座長 7番のところですが、不純物はよろしいですか。

○頭金専門委員 ここの不純物なのですから、5ページの検討事項の1)の「不純物は、どのような場合に評価を必要とすべきか」という中で、例として「動物の代謝系では生じず、ヒトで認められる物質の場合」ということが書いてあります。これはおそらく代謝物のことを指しているのかなと思います。

つまり動物では認められなくて、ヒトでのみ生成が認められる代謝物については、薬の場合でもそれについて毒性を評価するということはされているのですが、そういうことを踏まえたと、この部分には分解物と不純物という表現しか書いていないものですから、ここに代謝物ということも加えていただければと考えます。代謝物につきましても評価の必要性の有無について検討を行うという文言を加えていただきたいと思います。

○福島座長 わかりました。ほかにいかがでしょうか。8番で今度は複数です。複数の添

加物を摂取した場合の有害な影響については、原則として検討する必要はないという表現ですけれども、複数のものに関しては難しいですね。

○林専門委員 内容的にはこれで良いと思うのですけれども、原則として検討する必要はないと言い切るのもどうかと思います。この辺は表現法を少し検討した方が良いのではないかと思います。

○福島座長 そんな感じがしますね。ここは事務局で明文を考えてもらいます。

9番の遺伝子改変動物を用いた試験ですね。現時点でのリスク評価に当たっては、原則として参考という位置づけであろうと。これはあくまで現時点のという言葉が入っております。

ただ、こここのところの記述は有害事象まで含めると、三森先生、医薬品の例などは代替法はどうなっているのですか。p53とか。

○三森専門委員 遺伝子改変マウスを長期がん原生試験の代替法として使用を認めています。ただし、1種類の2年間のがん原性試験をラットですから、一応条件としては遺伝子改変マウスのデータは認めますという日欧米の周知の合意ですので、あれくらいでしょうか。

このリスク評価に置いてという言葉が微妙ですけれども、原則として参考という一づけとするという。でも、新開発食品とかいろいろありますね。遺伝子改変動物を使ったデータで、今そのリスク評価をしているじゃないですか。アガリクスとか DAG とかですね。全て遺伝子改変の動物のデータで、そのリスク評価をどうするかということを実にやっているわけです。添加物としてはこうなのかという。

○福島座長 そうでしたね。

○林専門委員 これは特に遺伝毒性の方は、もうかなり前から実際の評価に使ってきますから、この辺で書き方として、遺伝子改変動物というのをがん原性の方に限定するか、その辺の修飾は必要かと思います。

○福島座長 ここも修文が必要ですね。確かに *in vivo*、遺伝毒性では、ビッグブルーマウスとビッグブルーラット、さらに GPT デルタマウス、GPT デルタラットというのが *in vivo* での遺伝子突然変異を検出する試験系としても確立しておりますし、現実問題として、それを使う状況になってきていますね。こここのところも修文したいと思います。

検討事項とありますけれども、どうでしょうか。検討事項で何かありますか。これはどこまで議論をするかという、今のこの問題とは別ですか。これは事務局で検討事項として入れてもらったのはどういう趣旨ですか。

○蛭田課長補佐 失礼いたしました。今こちらの一つひとつ御意見をいただきました内容以外で、またその中で事務局として整理するに当たって不明確な部分、もしくはこの取扱いについて、どのように考えるのか明確でなかった部分について上げさせていただいたものでございます。

例えば1)につきましては、頭金先生の方から御意見がございましたけれども、そうい

った形で追加いただきましたが、いわゆる国際汎用添加物については評価書評価という形でやって良いかということで、これまでやっておるわけですが、それを明確化して良いかということで記載しております。

3) ということでは、遺伝毒性発がん物質の閾値の問題をどこまで議論するかということでございますが、この MOE、VSD のメリット、デメリットも踏まえて整理する必要があると考えております。ここのところについては、先ほどペンディングということで、更に慎重な審議が要るということで御指摘いただいたのだと理解しております。

4) の部分でございますが、いわゆるハイリスク集団ということで言われているグループの方々がいらっしゃるけれども、そういった方への影響というのは、従来の動物試験から十分評価が可能なかどうか御意見をいただきたいというようなことでございます。

5) といたしましては、これは前回の御意見のところ御指摘があったのを記載しておりますが、いわゆる 2) と同じようなことを記載しております。

6) でございますが、これは前回も御意見があったもので、いわゆる培養細胞を用いたような試験を医薬品では求めているけれども、添加物としてはどう考えるか。

7) というところで複合影響を先ほど、慎重にということで御意見をいただいたところだと思います。

8) というところで、ナノマテリアルについても検討する必要があるのではないかとということでございました。

したがって、4)、6)、8) というところで御意見を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。今、事務局からこの提案理由を説明してもらいましたが、いかがでしょうか。事務局としては特に 4)、6)、8) についての意見がいただきたいということでございます。どうぞ。

○中江専門委員 前回出てきた質問なのですけれども、今のハイリスク集団というのは前もあったと思いますが、この妊婦とか胎児とかそういうものは基本的にハイリスク集団としての評価をするという前提で書かれているのですか。

○蛭田課長補佐 前提ではございませんでして、いわゆるハイリスクグループと言われている方々への配慮というのがよく言われますので、現時点での評価で十分反映されていますねということをお願いいただければと考えております。

○中江専門委員 前に、物質の名前は忘れてしまいましたけれども、考慮に入れたことがありましたね。そういう事例は過去にもあったのだけれども、ケース・バイ・ケースで場合によっては考慮が必要であるというスタンスだったわけですね。ここでは、それを踏襲するかということをおっしゃっているわけですね。

○蛭田課長補佐 基本的にこれまでのやり方で問題ないでしょうか。更に付け加えて、何らかの新たなデータ要求をするのでありますとか、そういったことがあるのかなのか。そういった御意見をいただきたいと考えております。

○中江専門委員 それについてはさっきメトトレキサートの話が出ましたけれども、ここでは添加物だからということでしょうが、健常な状態だけれどもコンディションとして特殊な人だというものを挙げられております。でも、例えば明らかな疾患を持っている群とか特定の医薬品を使っている群とかも、ハイリスクと言えばハイリスクですね。

ケース・バイ・ケースで判断するという中にはそういうケースもあるのだろうと思うのだけれども、例えばメトトレキサートの場合は別に評価する必要はないという御判断だったと記憶していますが、ここの検討事項はそうした群も含めているものと考えて良いのですか。

○蛭田課長補佐 医療従事者に管理される方々というのは、また別だと考えております。ここで言っている方々は疾患を有さないで、このグループに入る方々について何かございますかということ考えております。

○福島座長 良いですか。

○中江専門委員 個人的には、常にとということでないけれども、そういう場合もケース・バイ・ケースで検討する中に入れていただきたい気がします。

○福島座長 ただ、どうなのですか。こういう食品添加物の場合、家族性大腸ポリポーシスの人たちにはね。そういう人たちに配慮するのは、なかなか難しいですね。

ですから、例えばがんにと、発がんしやすい疾患の人に対する配慮というものが、現実にはこの食品添加物のところではできないだろうと思います。それはケース・バイ・ケースの問題も入ってきてしまいますね。

言ってみると、妊婦、胎児、小児、高齢者ということ、特に乳幼児とか小児とか高齢者となると、実験動物からはなかなか外挿できない人たちに対してどうかということだと思うのです。

○江馬専門委員 成長段階の時期的なことから言えば、試験をフルセットですれば一応はカバーができていると思うのですが、乳幼児あるいは小児の離乳前の直接投与試験がないのです。そこをどう考えるか。ヒトと動物では発生段階が各器官で違うと思いますので、それは個々の事例で考えていって追加試験なりを考えると、今、行われている試験で何かおかしいことがあったら追加試験を考えるとというのが現実的だと思います。

○福島座長 わかりました。ほかにございますか。

○吉池専門委員 今の件で、動物実験からのヒトへの適用というのが難しい部分だと思います。表現ぶりとしては、ハイリスク集団かどうか分からない話ですので、「妊婦、胎児、乳幼児、小児及び高齢者などにおけるヒトの知見でリスクが高いことが危惧される場合には必要な検討を行う」というように、ケース・バイ・ケースの話でしかないと思います。

またその際、今まで行ってきたこととしては、高感受性群についての ADI を別に設定するというのではなく、リスク管理側に特段の対処をメッセージとして伝えるということについてはやってきたと思うので、その辺は今までやってきたことをうまく整理できたら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。あと6)の医薬品で求められた試験、ヒトの培養細胞を使ったものとかありますね。それから、7)の複合影響や8)のナノマテリアル。

ナノマテリアルの食品添加物への取組みは考えられているのですけれども、そもそもどういう位置づけですか。

○蛭田課長補佐 少なくとも食品安全委員会へのリスク評価依頼が予定されるような品目では聞いておりません。研究段階ではあると思いますので、いずれそういう話はあるのかなとは思っております。

○福島座長 いわゆる機能性食品。もう使われている話を聞いていますので、えっと思ったのです。ここら辺についても、我々としては十分ウォッチしていく必要があります。私は研究する必要があると思います。

これ以外に検討事項でほかに何かございますか。後で考えていただいて、もしあるようでしたら、事務局の方へ提案をお願いいたします。

「第5 評価に必要な資料及び試験データ等の考え方」です。ここについてはいかがでしょうか。

まず1です。OECD等のテストガイドラインに準拠するものとするということです。

2の「使用基準の改正にあたっては、原則として別表に基づき、必要な資料を判断する」と書いております。

あとは3～8まで書いておりますが、お読みいただいて、御意見があったらいただきたいです。

(2)国際汎用添加物については、ヒトでの長い食経験を考慮して評価を行うと書いてありますけれども、これは現在の日本で適用されている香料に対する評価、デジジョンツリーですね。あれは皆さんはどう思われますか。時期の問題があると思いますけれども、再評価する必要があるとは思うのです。現在は日本独自のこと。ここについてはどういう意味ですか。これは変えようということですか。

○蛭田課長補佐 これは変えようということではなくて、今やっていることを基本的には書いています。要は現状の厚労ガイドラインにおいてもフルセットのデータについては求められるような形になっているところがございますが、国際汎用添加物、香料、この前は酵素、栄養成分については、若干特性に応じた評価を既にさせていただいていますので、そのことを記載しております。

ただ、香料につきましては、先生のおっしゃったような日本の評価法自体はJECFAとは若干異なったものになっておりますので、そこのところについては議論のあるところというふうに、先生方の御意見を聞いているところでございます。

○福島座長 皆さんの頭に置いておいていただきたいと思います。JECFAの方法と日本の方法は違うということですね。それをどうするかということになります。

6ページを見ていただきまして、ほかにいかがですか。

○中江専門委員 6ページの20～21行の5です。これの意図はわかるのですけれども、

このままだとその前の4項と矛盾しませんか。要するに第4項で信頼性は要請者が確保しろと言っているのに、第5項で安全性を疑わせるものについては信頼性にかかわらずというのは、信頼性がなくても提出しろという意味ですね。意図はわかるのだけれども、片方で信頼性を確保しておけと言っておいて、片方で信頼性は要らないというのは論理矛盾なので、若干その文章を変えていただかないといけないかなと思います。

○蛭田課長補佐 御指摘いただいたところについては検討させていただきますが、趣旨は先生も御理解いただいているように、信頼性云々のところで、それを理由に安全性に関する問題がありそうなデータを出さないのはだめよということでございます。その書きぶりについては御相談させていただければと思います。

○福島座長 本間先生、どうぞ。

○本間委員 5番のところ、栄養調査ということは必要ないでしょうか。

○福島座長 5番に付け加えるという意味ですか。

○本間委員 5番か、あるいはどこか収まりのいいところに、吉池先生、いかがですか。

○吉池専門委員 摂取量の推定については各論のところ、述べられる予定になっているかと思えます。

○福島座長 そうしましたら、またお読みいただいて、事務局の方に追加としてのこういうのがあるというのをメールなどで送っていただきたいと思えます。時間になりましたので、この議題2に関しては、ここまでにしていきたいと思えます。

そのほかに議題3ですけれども、何かありますか。

○蛭田課長補佐 3点報告事項がございます。

1点目でございますけれども、ソルビン酸カルシウムにつきましては、御意見の募集を行っていたところでございますが、1通の御意見、情報をいただきまして、それに対する考え方については前回の本調査会において考え方について御審議いただいたところでございます。回答及び評価書につきましては、食品安全委員会に報告し、御了承を得られましたので、同日11月20日付けで評価結果を厚生労働省に通知しております。

2点目でございます。2-エチルピラジン、2-メチルピラジンにつきましては、御意見の募集を行ってございましたけれども、御意見、情報はございませんでしたので、11月27日に開催の親委員会に報告いたしまして、同日付けで評価結果を厚生労働省に通知しております。

3点目でございます。2-ペンタノール、2-メチルブチルアルデヒドにつきましては、現在、御意見・情報の募集を開始した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。ほかに何か全般を通じてございましたら。ないようでしたら、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いたします。

○蛭田課長補佐 その前にフルジオキソニルでございますが、確認させていただきたいの

ですけれども、今後の取扱いにつきましては、座長に御一任いただくということで、座長に御相談をしながら、この手続を検討していくということでもよろしかったでしょうか。

○福島座長 よろしいですか。そうしますと、私の方に一任していただいて、これは先生方には是非フィードバックしていただいて、もう一度御意見を伺うべきだということがありましたら、またお聞きいたします。私の判断以内で、これは我々の調査会として一致するだろうということに関しましては、私の方で判断させていただくことにいたします。

○蛭田課長補佐 ありがとうございます。次回でございますけれども、来年になります。1月13日火曜日の午後2時からを予定しております。よろしくお願いいたします。

○福島座長 それでは、第65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。