

食品安全委員会添加物専門調査会

第 66 回会合議事録

1. 日時 平成 21 年 1 月 13 日（火） 14:00～16:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 添加物の安全性評価指針の作成について

(2) 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、頭金専門委員、中江専門委員、吉池専門委員

(参考人)

森田専門参考人

(食品安全委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員、本間委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、角井課長補佐、
大竹係長

5. 配布資料

資料 1 添加物の安全性評価指針の骨子案（抜粋）

6. 議事内容

○福島座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから「食品安全委員会添加物調査委員会（第 66 回会合）」を開催いたします。

ちょっと遅くなりまして、気の抜けた何かではありませんが、明けましておめでとうございます。本年もよろしく願いいたします。

本日は9名の専門委員に御出席いただいております。吉池先生が20分～30分遅れるとのことでございます。

それから、専門参考人として、国立健康・栄養研究所の森田先生に御出席していただいております。お願いいたします。

江馬先生、中島先生、林先生、三森先生、山添先生の5名の先生は御都合により、欠席との連絡をいただいております。

それから、食品安全委員会の先生方にも出席をいただいております。よろしく願います。

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66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しますが、ごあいさつがありますね。

○角井課長補佐 資料を御確認いただきます前に、事務局で人事異動がございましたので、御報告をさせていただきたいと思っております。

1月5日付で、事務局次長が日野から大谷に代わりましたので御紹介いたします。

○大谷事務局次長 5日で着任いたしました。大谷でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○角井課長補佐 申し遅れましたが、私、1月1日付、蛭田の後任として着任いたしました角井と申します。よろしくお願いいたします。

それでは、資料の御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「添加物の安全性評価指針の骨子案（抜粋）」でございます。資料の不足はございませんでしょうか。

○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。

「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。

○角井課長補佐 関連資料が資料1でございます。「添加物の安全性評価指針の骨子案（抜粋）」とあるものでございます。

前回の専門調査会におきましては、「第1章総則」の「第5」まで御覧をいただいたところでございます。御指摘等を踏まえまして、事務局におきまして加えた修正を、見え消しという形で示させていただいております。

この指針の作成の背景につきまして、改めて簡単に触れます。

資料2 ページの冒頭にもございますように、食品安全基本法の第21条第1項という規定に基づきまして、政府として食品健康影響評価その他の実施に関する基本的事項というものを閣議決定してございまして、その基本的事項の中で、食品安全委員会として食品健康影響評価に必要なデータの明確化を図るため、危害要因等に応じた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されております。

この指針の作成につきましては、その一環として添加物の食品健康影響評価に関して行われるというものでございまして、この専門調査会におきまして、前々回、それから前回と、御議論をいただいておりますところでございます。

前々回に御説明をいたしましたように、2009年の4月を目途に、個別に検討いただく事項は除きまして、おおまかな部分を取りまとめていただくという見通しで引き続きお願いしたいと考えております。

前回まで御議論をいただきましたところで、それらを踏まえまして、見え消しで修正を掲載させていただいておりますけれども、概略をざっと説明させていただきたいと思いません。

まず資料は3ページ～4ページにかけまして、定義のところでございますけれども、毒性学的懸念の閾値、いわゆるTTC、それからMOE、MOA、証拠の重みづけ、4ページにまいりまして、国際汎用添加物といったことについての定義、御指摘を踏まえまして追加させていただいておりますところでございます。

同じく4ページの後段第4でございますけれども、3でございますが、いわゆる遺伝毒性発がん物質につきまして、国際的に議論が動いているという御指摘もありましたので、それを踏まえて修正をさせていただいております。

5ページ、6の乳幼児等に係る知見の扱い。

7番、医薬品審査に係る試験と、この添加物に係る試験とのギャップという御指摘がございましたので、それを踏まえまして、こういった修文をさせていただいておりますところでございます。

8番、医薬品との相互作用について、医療従事者の監督下にあることのみをもって、検討に含めないとされていたのですけれども、御指摘を踏まえ、そののみをもって、検討に含めないとすべきではないということで、そういう御指摘に沿った修文をさせていただいております。

9番、ヒトでのみ生じる代謝物といったことも、分解物、不純物のほか、加えるべきで

あるとの御指摘でしたので、それを追加しております。

10. 複数摂取という言葉を用いておりますけれども、こういったことについて知見があれば、ケースバイケースで対応を検討する道を残すべきであるという御指摘を踏まえまして、御覧いただいているような修文をさせていただいております。

11 番、遺伝子改変動物を用いた試験の扱いということで、他の専門調査会等で検討されている前例があるという御指摘がございましたので、それを踏まえた書きぶりとしております。

12 番、ナノ粒子等新技術への対応というものも追加すべきであるということで、追加をさせていただいているところでございます。

6 ページの後段 4 番でございますけれども、資料の信頼性確保というものは基本でありますけれども、安全性に関わる資料は信頼性が十分でなくても提出することが望ましいということにつきまして、修正すべきであるという御指摘をいただきましたので、よりわかりやすいような修文をさせていただいているところでございます。

そのほかにも、この場で具体的に修正文として反映できないような横断的な、されども非常に重要な御意見をいただきましたけれども、それから技術的な事実関係で直す必要があるところもございます。前々回に事務局の方から説明させていただいておりますけれども、4 月に全体取りまとめというスケジュールの中で、一通り御覧をいただきまして、そういった技術的なところにつきましては、あらためて事務局の方で御意見を集約させていただいて、それをお示しして、改めて重要な点につきましてはワーキンググループなどを組織するなりして、取りまとめていくという道筋をつけていただきたいと思いますので、御了承いただければと思っております。

以上、資料 1 の前回までの議論の経緯を踏まえまして修正の内容につきまして、御説明をさせていただきました。

前回までの御議論は、私どもの記録によりますと、5 ページの一番下にある「第 5 評価に必要な資料及び試験データ等の考え方」の手前まで、一通り御覧いただいたと考えておりますので、本日は、この 5 ページの「第 5 評価に必要な資料及び試験データ等の考え方」。

7 ページ「第 6 体内動態試験及び特性試験の解釈」「第 7 リスク判定」。

10 ページ「第 2 章 各論」につきまして、「第 1 評価対象添加物の概要」。「第 2 安全性に係る知見」の中で、一部御担当の先生方が今日お休みでございますので、そのうちの一部ということで、11 ページにあります「(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験」。

12 ページの「(2) 発がん性試験」。

13 ページ「(3) 1年間反復投与毒性／発がん性併合試験」。

同じく 13 ページの「第3 ヒトにおける知見」「第4 一日摂取量の推計」。

14 ページ「第7 栄養成分の評価方法」の部分につきまして、お時間の許す限りで、御議論いただければと考えております。

以上、資料1の概要につきまして説明をさせていただきました。

○福島座長 ありがとうございます。

骨子案について、これから議論してまいりたいと思います。

前回までにいただきました意見を加えまして、今も御説明を受けましたけれども、それを中心にここで確認していきたいと思います。確認の前ですけれども、私から申し上げますけれども、この確認と、それから、今、角井課長補佐が言われましたように「第5」以下のところのディスカッションに入りますけれども、ここでディスカッションをして、それでおしまいということではなく、もう一度持ち帰っていただいて、次回のときに何か御意見があったら出してもらおうという形を取りたいと思います。その点御協力をお願いしたいと思います。

要するに、何回も何回も練りたいということでございます。

「第2 定義」のところですが、3 ページに「7 毒性学的懸念の閾値(TTC)の概念」というのを入れました。この定義でよろしいかどうか確認していただきたいと思ます。

「化学物質について、ある暴露量以下ではヒトの健康へのリスクを引き起こす確率が極めて低く、包括的な閾値を設定できるという考え方」というわけです。

それから10番MOE、11番MOA、12番証拠の重み付け(WOE (Weight of Evidence))それぞれの定義が書いてございます。いかがでしょうか。

よろしいですか。特に毒性の先生方、よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうしますと4ページへ行きます。

「17 国際汎用添加物」という定義を加えました。これもちょっとお読みいただきたいと思ます。

これは今までの文章ですからよいと思いますが、よろしいですね。

それから、4ページの1行目のところ「安全性」を「リスク」に読みかえております。

もう一つ、言い忘れましたが、細かい「てにをは」は個々に事務局の方に御連絡いただ

きたいと思います。ここでは時間の節約のために細かい「てにをは」に関しては、議論しないでおこうと思っております。

4 ページ 28 行目、それから 29 行目「閾値の存在に関して」ということでありますが、こういうふうになっておりますが、ここもよろしいですか。よいですね。

5 ページ、基本的な考え方の「6 妊婦・胎児、乳幼児、小児、高齢者等における検討」事項をここで書きました。「リスクを考えうる知見がある場合に必要に応じて行うべきである」という基本的な考え方です。

「7 医薬品の審査において必要とされる試験について、必須ではないが添加物でも実施が推奨されるような場合は、検討することが望ましい」という添加物特有な試験がある場合には検討することが望ましいということになります。

「医薬品の審査において」という言葉を入れますかね。この食品添加物のところに「医薬品の審査において必要とされる試験について」。我々の調査会が独自性がなく追随するような感じですね。今は添加物独自の指針があるわけですね。ここは考えたいと思います。事務局とも相談させてください。このことについて、今ここで何か御意見ありますか。私もちょっと違和感を覚えるのですが、かといってどうしたらいいなということも出てこないのですが、今井田専門委員、何かありますか。

○今井田専門委員 7 番の文章を読んでみて、これが具体的に何をイメージしているのか私もつかみにくかったのです。多分本筋のところとは違うかもしれませんが、文章の書きぶりの問題かもしれませんが、文面を直さないとうわかりにくいのではないかと思います。

○福島座長 要するに添加物として、どうしてもやらなければならないような項目が出てきたら検討することが望ましいということなのでしょうかね。実際に何があるかなということは私も一生懸命に考えているのですけれどもね。入れておくことの方がよいですかね。

○角井課長補佐 前々回、山添先生と三森先生から御指摘をいただいておりますけれども、山添先生の方からは、ヒトデータを重視するという観点から、医薬品の方ではヒト代謝酵素を用い、ヒトとしての代謝物を見極めるなりした上での毒性試験というものを医薬品の方で先行しているという御指摘だったと思います。

○福島座長 要するに、どうしても添加物としてこの試験がこの場合には、推奨されるという場合には検討することが望ましいということで、文面を入れることについてはよいのではないのでしょうか。これを入れることによって何か弊害が起こるのでしょうか。7 番は考えておいていただけませんか。

○中江専門委員 今のお話につながるお話なのですけれども、その意味はこの文書ではわからないのです。だから、当然文章は変えないといけないけれども、それと「必須ではないが」で始まっているので、何をしなければならないということがあって、それ以外に必須ではないがという意味にこの文章だと取れるのですが、そこまで何をしなさいというのが何も書いていない段階ですから、最初から例外を持ってこられても文章としてはよくわからないということがあります。具体的にどう直せと言われると私も困るのですけれども、ちょっと違和感があります。

○福島座長 必須というのは、15ページのテーブルのことを言うのですけれどもね。

○中江専門委員 それがまだ出てきていない。

○福島座長 ここにテーブル15とか何かを入れればよいわけですね。いずれにしてもちょっと検討します。

あと、この検討に当たって、例えばこれは頭金先生、久保田先生、代謝の面の方から、内容的にこれは追加するようなことがあった場合には検討することが望ましいということなのですけれども、代謝な面から見て何か御意見ございますか。

○頭金専門委員 山添先生の御意見にあったというヒトでのみ見られるような代謝物に関しての毒性を医薬品では調べられているというのは、確かにそのとおりだと思います。

そのことに関しては9で、「ヒトでのみ生じる代謝物についても、評価の必要性の有無について検討を行う」という文言を入れていただきましたので、山添先生の御意見としては、9で反映されているのではないかと思います。5ページの14行目です。

○福島座長 三森先生の意見がここら辺はどうかということになって来るのですね。一度検討させてください。

次へ行きます。8番はどうでしょうか。ここには「基本的には」という言葉を入れているということです。

あとは「リスクを考えうる知見がある場合に必要に応じて行う」ということです。よろしいですね。

9番目は「不純物及びヒトでのみ生じる代謝物についても」云々ということです。「評価の必要性の有無について検討を行う」ということです。

10番はいかがでしょうか。ここでは「添加物の複合摂取による影響についても実質的な安全性を十分確保することが可能と考えられる」ということであります。「但し、添加物を複数摂取した場合のリスクに関する知見がある場合は、必要に応じて評価を行う」ということです。

これは平成 19 年度の「食品添加物リスク評価ガイドラインを構築するための基礎的調査」の報告書がありましたね。あの中に書いてあったわけです。よいですね。また御意見があったらどうぞ。

11 番は、遺伝子改変動物の扱いをどうするかということで、確かに「食品安全委員会において一部リスク評価に用いられている事例はあるが、JECFA などでも殆ど利用されておらず、慎重な取扱いが必要である」ということにしようということであります。

12 番は「ナノ粒子等の新技術に基づく添加物について、JECFA では毒性学的特性が異なる可能性があり、一般にこれまでの規格や ADI を適用できるものではないと考えられており、評価の必要が生じた際には、適宜検討することとする」ということです。よろしいですか。

○中江専門委員 12 番ですが、ナノ粒子というタームが添加物に用いられる可能性のあるものとして妥当であるかどうかというのは、若干気になるところであります。

何を言っているかということ、ナノ粒子と言ってしまうと、いわゆる非意図的に環境内に存在するナノサイズの粒子を指すような印象を受けるので、この場合はあくまでも添加物ですから、例えばナノ物質という更に一般的な用語を使うなり何なりの方がよいのではないかと個人的には思っています。

○角井課長補佐 この点につきましては、2006 年に開催されました第 67 回の JECFA の会合におきまして、ナノパーティキュレートという言葉を用いていまして、平たい話、JECFA としてこれまで評価した結果というものは、ナノパーティキュレートとしてつくられました添加物には適用できませんよ、ということを JECFA として言ったという経緯がございまして、そこでのワーディングはナノパーティキュレートでございました。

以上、事実関係についてでございます。

○福島座長 中江専門委員が言われるのは、一般の大気中にあるナノと混同しないでくださいよということです。これは「ナノ粒子等の新技術に基づく添加物」ということになっていますから、よいのじゃないですかね。

○中江専門委員 厚生労働省の検討会とか、あるいは経済産業省関係のところでも、その辺のタームがうるさく言われています。実際のところ、ではこうしましょうというコンセンサスが得られていないと思いますけれども、よく専門家同士で話をするときに、どうしてもナノ粒子と言いたいときには、日本では非意図的なものを指すことが多いので、別に間違いと言っているわけではないけれども、今の日本の趨勢を考えれば、粒子という用語より、もっと一般的に物質という用語にしておく方が現段階ではよいのではないかという

のが私の意見です。

○福島座長 だから、どういうふうに言えということですか。

○中江専門委員 ナノ物質です。

○福島座長 厚生労働省の検討会のときにもナノマテリアル、経済産業省もナノマテリアルという言葉を使っています。ナノマテリアルという言葉を使って、ただし、このナノマテリアルは非特異的に発生するものではないという概念で、実際にある目的を持って使うナノマテリアルをそれぞれの場では検討しております。

ここでも新技術に基づくとやっているから、中江専門委員の言うようにナノ物質ということになると、ちょっとここでは。

○中江専門委員 ナノ物質でも、ナノマテリアルでもよいのですけれども、粒子が嫌なだけです。

○福島座長 だから、ナノマテリアル等のということで、一応検討して、前の JECFA のものは一度調べますか。今言った経済産業省、厚生労働省の2つの委員会はいずれもナノマテリアルという言葉で言っております。そこのところについて一遍事務サイドでも検討してください。これは前の経過もありますから検討して次回出すということにいたします。

ほかはよいですか。

○井上専門委員 5ページの14行目「ヒトでのみ生じる代謝物」という言葉がありますが、代謝物についての基本的な考え方というのはここしかないわけです。今のままならば、例えば主要代謝物ではほかの動物種もヒトもたくさん代謝されるものが抜けてしまいますね。だから「ヒトでの代謝物」というわけにはいきませんか。

今のままであれば非常に特殊な代謝物でのみやりますよということで、主要代謝物等は検討しないということになりませんか。むしろヒトでの代謝物については、必要に応じて検討しますよという言葉の方がよいように思います。

○福島座長 よく理解できるのですけれども、それをこのところに入れるかどうかということが1点。

ここに入れると「評価の必要性の有無について検討を行う」となると、出てくるたびにメインの代謝物について、みんなやらなければいけないかということになってきます。この評価をどこまでやるかということになります。

○井上専門委員 評価の必要性を検討をしましょうという言葉になっているので、問題はないかと思います。

○頭金専門委員 代謝物の毒性の考え方なのですからけれども、基本的に種差がない代謝物に

関しては、一般の動物実験を使った毒性試験の中で、その動物は代謝物を当然つくるわけですので、代謝物についても評価されていることになります。

一方、ヒトでしかつくられない代謝物に関しましては、一般の動物実験を使った毒性試験の中では、動物などではできないわけですから、毒性は評価されていません。そこで、代謝物を別個に取り出して、毒性を評価する必要があると考え方をしたいと思います。

○井上専門委員 わかりました。

○頭金専門委員 代謝物の生成比が動物とヒトとで大きく異なる場合も、個別に代謝物の毒性評価をしないとイケないという考えも勿論はあるので、「のみ」と限定してしまうのがよいのか。動物でも若干はできるのだけれども、生成量の比が大きく異なるという場合も、勿論個別に評価した方がよいだろうという考えもあります。

○井上専門委員 趣旨はよくわかりました。あえていえば、動物とヒトで生成比が異なるような場合には、どうするのかという話もいろいろ派生してくるので、ヒトでの代謝物については、こんなふうに必要な性に依じて検討を行うというふうにすれば問題ないような気がします。

こういった趣旨を提出された先生のところで詰めていただければ結構です。

○福島座長 先生の趣旨ですと、もう一つ項を起こすかどうかですね。

○井上専門委員 代謝物についての考え方は、今、頭金専門委員がおっしゃったようなことで、私も了解します。結構だと思います。あえて項を起こす必要はないと思います。

○福島座長 いちいち書く必要ないということですね。

そうしましたら、ここはそのままということできたいと思います。

以上のところ、5ページの32行目までのところで、もう一度お聞きしますが、御意見ございますか。よろしいですか。

また、追加がありましたら、どうぞ事務局の方で提出してください。

○角井課長補佐 私、冒頭の御説明で、前回の御議論で、第4まで御議論いただきました、今日は第5からですと申し上げましたけれども、前回は第5まで御議論はいただいております。大変失礼しました。申し訳ございません。

○福島座長 わかりました。続きへいきます。

「第5 評価に必要な資料及び試験データ等の考え方」のところでは、6ページの9行目で、数字9を2に変えたということ。

27行目から「評価に必要な資料は要請者がその責任において提出するものであり、資料内容の信頼性は、要請者が確保をしなければならない」。その後のところに「但し、添加

物の安全性に懸念があるとする資料については、この限りではなく、当該資料の信頼性等にかかわらず検討に必要な場合があるので、提出することが望ましい」。

いかがでしょうか。この5番の赤で消してあるのは、前回あったのを消したという意味ですか。

添加物の安全性に懸念がある資料については、この限りではなく、とにかくいろいろなデータを出して欲しいということです。文章的にはもう少しわかりやすくなりますかね。この辺り何かありますか。

○石塚専門委員 提出する必要があるということから、提出することが望ましいと、ちょっとトーンダウンしているのは何か意味があるのでしょうか。安全性に懸念があるとする資料であればよいかなと思うのです。

○福島座長 望ましいという言葉は、こんがらがりますね。今の石塚専門委員の御意見はどうですか。むしろ必要であるとした方がよいのではないか。提出することが望ましいより提出する必要があるということです。基本的には出して欲しいですから、それでよいと思いますね。いいですか。

そうすると、7ページの7行目「第6 体内動態試験及び毒性試験の解釈」のところですか。ここについて何かコメントをいただきたいと思います。頭金専門委員いかがですか。

○頭金専門委員 必要なことが簡潔に書いてあると考えます。特に加えることはありません。

○福島座長 ほかの先生方いかがですか。体内動態に関する試験を実施するという事は当然ですね。

次のセカンド・パラグラフのところには「添加物の持つ特性であることを科学的に考察する必要がある」ということで、あとはいろいろなことが書いてあります。内容的にはよいと思うのですけれども、久保田先生いかがですか。

○久保田専門委員 結構だと思います。

○福島座長 ほかの先生方、井上専門委員よいですか。

○井上専門委員 はい。

○福島座長 「第7 リスク判定」「1 ADI の設定の考え方」について議論していきたいと思います。

(1) のことについては「複数の NOAEL を基に ADI を設定する場合、動物種、毒性試験ごとに比較した上で、原則として、最小の NOAEL を根拠とする」。今までどおりですね。

よいですね。

(2)は「原則として、性差を考慮して毒性試験の結果を評価し、NOAELについても、雌雄は区別して設定する」。

今までこの調査会では幸いに雌雄差がかけ離れている場合がなかったわけですが、両方まとめてNOAELを出しております。しかし、原則としてとなると、これからは少しの違いがあっても出さざるを得ないということになるのですかね。結局我々としては低い方の値を取りますよね。

○井上専門委員 この添加物を女性にだけ使うという、そういうシチュエーションは設定できませんね。

○福島座長 どうしますかね。原則として雌雄を区別して設定するということになると、これからはいつもやらざるを得なくなりますね。あまり意味がないですね。

○廣瀬委員 これは恐らく混餌投与でppm設定で投与したときに、それをmg換算にすると雌雄で摂取量が違うので、そういう意味の話だと思います。

○福島座長 mg換算ですか。

○廣瀬委員 ppmが同じ値でも、農薬等ではみんな雌雄別に設定しています。

○福島座長 うちもやっていましたね。大竹さん、どうでしたかね。

○井上専門委員 何々の結果を見てこうするとか、そんな言い方をしていました。

○福島座長 わかりました。そういうことだという解釈ですね。

次に「(3)安全係数は種差と個体差を考慮し、100(種差10、個体差10)を基本とする。ただし、安全係数100は不変のものではなく、下記のような毒性の性質や試験データなどを踏まえて設定する」。

「①ヒトの試験データを用いる際には、種差を考慮する必要はなく、個体差は調査集団数等を考慮して、1~10とする」。

基本的には1ということになると思いますが、一応10ということもあります。

「②情報が不十分な場合、評価対象ガイドラインの方「添加物」とすることが重篤な毒性を示す場合等においては、それぞれの要因に対して追加の安全係数1~10を用いる」。

これもよいですね。ただ問題は、皆さん考えておいておきたいのですが、重篤な毒性というのは一体何なのだという事です。

これまでの私の理解では、発がん性とか神経毒性、それから、生殖でも非常に重篤な生殖毒性などを重篤な毒性というふうに考えていたのですけれども、ちょっと考えておいていただきたいのですけれども、安全係数に影響を及ぼすような重篤な毒性というのは、結

局、不可逆的な変化をもたらすようなものということになると思います。

梅村専門委員、いかがですか。

○梅村専門委員 この後出てくるのかもしれないですけども、そういう意味でその下の NOAEL を使うのだというのが、JECFA のときの考え方なのかなと私は理解しました。

リバーシブルでない毒性をまずとらえたその下を取って、ADI に持っていくということはそういうことなのだろうと思うので、このときの重篤な毒性というのは、そういう意味で、アドバンス・エフェクトというより、もう少し先に進んだような、先生が今おっしゃったような、発がん性とかを意味しているのではないかというふうに思うのです。

○福島座長 ここのところは、もう一遍ディスカッションをしたいと思います。重篤な毒性というのは何かということです。

「③ LOAEL を基に ADI を設定する場合、追加の安全係数 1～10 を用いる。なお、この際、ベンチマークドーズを用いることもできる」ということです。

これはよろしいですか。確かに FDA などでもベンチマークドーズを用いる場合があります。ただ、まだ決めていないと思います。昔は 1～10 という安全係数をそれぞれ LOAEL で取っておりましたけれども、FDA などでもベンチマークドーズを用いる場合があるみたいです。

ベンチマークドーズの定義が書いてありましたね。3 ページの 1 行目にあります。

「毒性発現率と摂取量の相関性に数理モデルを提供して算出される、一定の毒性発現率での摂取量」ですね。

以上のところ、いかがですか。

そのほかに、安全係数のところに影響を及ぼすようなことはありますか。この ADI の設定の考え方のところに追加することがありましたら、考えて欲しいですけども、今ありましたらどうぞ。こんなものですかね。

8 ページ「(4) 評価結果の文言については以下に従う」ということです。

この調査会で既に使っておることをこのような形で表現したということでもあります。

まず ADI を設定できる、できないということに分けます。そして ADI を設定できる場合には、ADI を設定するという事で ADI を幾つとする。

それから、ADI を特定する必要はない。JECFA で言う NOT Specified、そういう場合には②のような形ということでもあります。

ADI を設定できない場合には、③で ADI を設定できないという表現にしております。この 3 通りであります。これは今まで取ってきた方法であります。これでよいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 次は8ページ「2 NOAELの決定」のところですか。

読んでいきますと「ある試験においてNOAELを決定できるかどうかは、先ず適正な用量が設定されているか検討する必要がある。毒性試験での最高用量は、毒性影響が認められる用量、最低用量は何ら毒性影響が認められない用量とし、かつ用量反応関係が見られるように各用量段階を設定すべきである。但し、混餌投与の場合は、栄養障害が起こらないように配慮し、通常、飼料添加濃度5%（W/W）を超える投与量で実施する必要はない。また、強制投与の場合には、通常、技術的に投与できる最大量又は1,000mg/kg体重で何ら毒性影響が認められない場合は、それ以上の投与量で実施する必要はない」でございます。

よろしいですか。この場合の1,000mg/kg体重というのは、計算すると大体5%に相当するということであります。これは通常のことです。

「異なる動物種で2つ以上の試験が行われている場合には、各々の試験からNOAELが求められる。ADIを算出するためのNOAELは、最も低い用量で毒性影響を示した動物試験からのNOAELである。しかしながら、ある試験が明らかにその他の試験よりも試験設計やその結果において妥当なものであり、それらの試験期間が異なっている場合には、全体としてのNOAELを決定する際には、より長期でより妥当な試験に特別な比重をかけて考慮する。また、代謝及び薬物動学的データが利用できる場合には、毒性影響に関してヒトに最も類似した動物種を用いた試験に基づき、全体としてのNOAELを求めることもできる」。

よろしいですかね。一般的なことですね。

9ページ「3 グループADI」でございます。

ここもちょっと読ませていただきます。

「構造活性相関があるか、そうでない場合であっても加算的な生理的・毒性作用を生じる等、同程度の毒性の範囲にあるいくつかの物質を添加物として使用する場合には、それらの累積摂取量を管理するために、その物質群（グループ）としてADIを設定する。グループADIを設定する際には、①グループ内の物質のうち最も低いNOAEL、若しくは、②すべての物質に対するNOAELの平均値を用いて設定される。また、その際には、試験データの相対的な質の高さと試験期間について考慮する。あるグループのNOAELのうち一つだけが他の者から外れているような場合には、その物質分けて取り扱う」。これもよろしいですね。

この調査会では、これまでポリソルベートそれからソルビン酸カルシウム、ソルビン酸塩ですね。それにこのグループADIを使ってきております。この考え方でやっております。

○中江専門委員 グループADIの設定のときに、グループ内の物質のうちの最も低い

NOAEL を採るのか。あるいはすべての物質の NOAEL の平均値を採るのかは、今まではどのように分けられていたのですか。

○福島座長 最も低い方ではなかったですかね。そうですね。

○角井課長補佐 はい。

○中江専門委員 この文章にこう書いてあると、要するに平均値を採る場合もあるということですね。それは何らかの根拠があったのでしょうか。

○角井課長補佐 お手元の資料にございますけれども、IPCS の EHC の 70 の中でこのようになっておりまして、こういった道もあるということでございます。実際は最小値の方で行われているという理解でございます。

○福島座長 そういうことからしますと、グループ内の物質のうち最も低い NOAEL を採用する。ただし、すべての物質に対する NOAEL の平均値を用いて設定する場合もあるとかですね。

○中江専門委員 その方が私としてもよいと思います。

○福島座長 いかがでしょうか。よいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 次に「第 8 再評価」です。

「許可された添加物であっても、有害な影響の可能性について継続的に監視すべきであり、毒性学の進歩等によって有害な影響が指摘されたときは、その添加物を再評価すべきである。

過去に評価された添加物について、安全性を疑われる重要なデータが新たに得られた場合には、当該添加物について迅速な再評価を行うべきである」ということです。

そこに「検討事項」が書いてありますけれども、どのような場合に再評価を行うべきかということで、例として「JECFA で再評価がなされた物質」というのが 1 つ書いてあります。

いずれにしても、再評価する必要性については書いておくべきだと思うのです。ただ、現実問題としてどういう場合に再評価するかということになりますと、今考えられるのは、この例で書いてある JECFA で再評価がなされた場合ということが、現実的に一番起こり得ることだと思うのです。これでよろしいですね。

次に 10 ページ「第 2 章 各論」です。

「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、15 ページを見ていただきますと一覧表があります。現在こういうものがある

るということです。これからも一緒ですね。現在の食品添加物のガイドラインにあるそのままでのいいのですか。

○角井課長補佐 ほぼ同じでございます。ただ、厚生労働省のガイドラインの方は、申請者に出して欲しい物すべて書いてありますので、これ以外にもいろいろと書いてあるものですが、おおまかに言ってほとんど同じでございます。

○福島部会長、 案として出ているのはこれだという理解でよいわけですね。

○石塚専門委員 この別表の中に「香料及び酵素を除く」と書かれているのですけれども、栄養成分はここには入らないのですか。

○福島座長 ごめんなさい。何を除くのですか。

○石塚委員 別表の中には「（香料及び酵素を除く。）添加物の評価に必要なデータ項目一覧」というふうになっているのですけれども、栄養成分についても、多分評価がちょっと変わってくると思うのですが、それはこちらの別表には項目としてはないのですか。

○福島座長 そうですね。栄養成分の場合も、今までやったときに出てきていないですね。前に栄養成分をやりましたけれども、どれぐらいのデータがありましたかね。

○石塚専門委員 5-メチルテトラヒドロ葉酸カルシウムの評価がペンディングになっているのですけれども、発がん試験はありませんでした。

○福島座長 JECFA では栄養成分についてはどうなっていますか。わかりませんか。

○角井課長補佐 JECFA では添加物としての評価の対象にはなっていないということでございます。

○福島座長 評価の対象になっていないというのは、どういうことですか。

○角井課長補佐 栄養成分が、JECFA の添加物としての評価の対象とはなっていないということでございます。

○福島座長 栄養成分を食品添加物として使うということですか。

○角井課長補佐 JECFA の担当領域として、栄養成分の評価はないということでございます。

○福島座長 その場合の安全性の試験としてどこまでやるかということなのです。石塚専門委員、そういう意味ですよ。栄養成分もこれだけ全部やるのですかということですね。

○角井課長補佐 栄養成分に関する議論はまだこの後でございますので、必要であればそういった御議論を栄養成分のところでは是非ともしていただければと思っております。

○福島座長 そうしましたら、石塚専門委員の提案の栄養成分の評価に必要なデータ項目は何だということについては、後でまた検討したいと思います。

よいですか。事務局としても、また一度検討して、毒性の先生方に相談して、出すということにいたします。

○大竹係長 補足させていただきますけれども、栄養成分に関しては、これまで専門調査会では、5-メチルテトラヒドロ葉酸カルシウムの関連物質について審議をした経験がございます。そのときには、基本的には、原則としては一通り申請資料は必要だろうという目で見ていたかと思えます。しかし、出された資料としては、発がん性試験が一部ないなどがございまして、審議の過程を見つつ評価を進めたということがございました。その際に、この試験とこの試験だけあればよいという判断をしたということはございませんので、そういうことも踏まえてここでは除外規定としては書いておりません。そう理解しております。

○福島座長 そういうことだそうです。栄養成分について、しかめ面して、これとこれをやれということ、JECFAでも考えていないということですかね。基本線として、このデータを要求し、あとはケースバイケースで検討していきましょうという考え方のようです。いずれにしても、またディスカッションしたいと思います。

もう一度戻りまして、10 ページ「第1 評価対象添加物の概要」のところです。

ここにつきまして、21 行目のところまで記載がございます。久保田先生、いかがですか。

○久保田専門委員 一応見ましたけれども、今までのことから考えて、これでよろしいのではないかと思います。

○福島座長 久保田先生の方から、この内容で結構ですということですが、ほかに何か御意見ございますか。

16 行目ですけれども「推計にあたっては、一日摂取量の推計により求めたい推定一日摂取量と、毒性試験から求められる ADI を比較した結果等も考慮すること」ということでもあります。よいです。

吉池専門委員、この辺はどうですか。よいですか。

○吉池専門委員 はい。

○福島座長 そうしますと「第2 安全性に係る知見」に入ります。

「2 毒性試験」です。そのところに「検討事項」と書いてありますが、11 ページを見ながらいきたいと思いますが、この検討事項で急性毒性試験を実施する必要があるかということですが、どうですか。必要だという御意見ございますか。現在の急性毒性試験はいろいろなことからやらないということになってきております。実際にあれば、毒性試験をやるときの用量設定に非常に有効なのですけれどもね。いろいろな理由でやらな

いということになっています。よいですか。

その「検討事項」で「2）評価を行うために必要最低限のデータセットはどのようなものか」とありますが、11ページの各項目にやって、それから何が必要か。先ほどの栄養成分のこともありますので、何が必要かということについて討議したいと思います。

「3）毒性試験結果の生理にあたって用いられる統計手法について何らかの規定を設ける必要はないか」も後のことにしたいと思います。

11ページ「（1）亜急性毒性試験及び慢性毒性試験」です。

①②と書いてございます。①はよろしいですか。この辺りは現在のガイドラインと一緒にですね。

○角井課長補佐 はい。

○福島座長 ②「28日間、90日間、慢性毒性試験については、12ヶ月以上とする。但し、90日間の試験を行った場合には、28日間の試験は省略できる」とあります。

ここでちょっと相談したいのは、12ページの「検討事項」の「2）げっ歯類、非げっ歯類を用いた慢性毒性試験の投与期間は、ICHでは三極同時開発の場合、それぞれ12ヶ月から6ヶ月、9ヶ月に短縮されている。投与期間をどうするか」という検討事項なのです。

②の方では慢性毒性試験については12ヶ月以上とするということになっています。ここ医薬品のICH並みにするかどうかということです。そこについて御意見があればと思います。

医薬品のような管理下にあるものと、食品添加物というような管理下でない状態ですね。その扱いであります。何か御意見がありましたら、どうぞ。

梅村専門委員、JECFAの方はどうなのですかね。短縮についての動きは何かありますか。

○梅村専門委員 私の知っている限りではそういう議論をされたことはありません。

○福島座長 12ヶ月でよろしいですね。安全性がしっかりと管理下でないですから、安全性をしっかりと見るのは必要だと思います。よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○福島座長 それでは、②慢性毒性試験は12ヶ月以上とするということにしたいと思いません。

「③被験物質は経口により週7日投与することを原則とする。混餌投与又は飲水投与により行い、困難である場合は強制経口投与を行うことも差し支えない」。よろしいですね。強制経口投与を行わないような添加物は実際に使えるのでしょうか。あるのでしょうか。食品添加物として開発するに当たってこのようなケースでの食品添加物があり得るのかな

ということです。あるのでしょうか。

○中江専門委員 今回の強制経口投与の話なのですが、ワーキングの問題で、週7日間の投与をしていない実験が結構多いです。このままにしておくと、それはいけないみたいな感じになってしまうのですけれども、現実には大学関係などから出てくる論文では土日を休んで週5日とか6日投与している論文が最近は多いです。

○福島座長 既存添加物の話になってくるわけですね。

○中江専門委員 混餌だとか混水の場合は当然連続投与をやっているもので、週7日で当たり前なのですけれども、強制経口投与の場合文献によっては、そういうものが出てくる。

○福島座長 週7日投与することを原則とするとなっていますから、これをまた何かすると、基本的には、強制経口投与は7日ですね。確かに大学などでやっておる場合に、安全性を独自に調べようとやっているときに、週5日とか6日というのはあり得ますね。それを我々は評価しなければならない。

○中江専門委員 原則として担保されるなら結構です。

○福島座長 ④用量段階、これはこれでよいと思いますが、いかがですか。

⑤も見ていただきたいと思います。④⑤はよろしいですか。

「⑥対照群にも観察される自然発生性病変の頻度あるいは程度が投与により増加した場合、背景データの範囲内であっても、その頻度あるいは軽度に有意差が認められた場合は投与による影響とする」ということでもあります。

私は必ずしもそうではない場合もあると思うのです。

すべてこうするとなると、ちょっと語弊が出てくるかなと思うのです。やはりその毒性を考えるということが出てきますので、ここの文章をどうするかは別にしまして、書いてあるのは勿論原則だと思います。ただ、ケースによっては背景データというものが有用な場合がありますので、そのことについて追記するというにしたいと思いますが、いかがですか。中江専門委員、不満そうですね。

○中江専門委員 この前も実はちょっと話が出ましたけれども、ここに有意差と書いてあるのは、恐らく統計学的有意差のことが書いてあるのだと思います。しかし、統計学的に有意であっても、必ずしも取らなくてもよい場合、逆に統計学的有意差がなくても取るというか、考慮すべき場合というのはあるので、先生おっしゃった点に関してはまさしくそのとおりだと思いますが、そのことも若干書いておいていただければと思います。

○福島座長 そういう面から言うと、用量相関性があるというのが非常に重要になってきます。

今井田専門委員、石塚専門委員、梅村専門委員、いかがですか。

○梅村専門委員 私もそれは賛成で、つまりと統計学的な有意差というのはあくまでも数学的な話であって、生物学的な反応にそのままそれを、何も考慮せずに適用するのは問題だと思っています。

ちょっと戻りますけれども、検討事項の10番の統計学的手法に何らかの規定を設ける必要があるかというところも、私自身もそれについては、大きな参考にはなりませんけれども、統計学的有意差というのは、そういうスタンスで解釈するものだと思うので、その統計学的手法に規定を設ける必要はないのかなというふうに思います。

○福島座長 石塚専門委員、今井田専門委員、毒性の先生にお聞きしますが、毒性以外の先生で別の意見があったらどうぞ。石塚専門委員どうですか。

○石塚専門委員 私もそのとおりだと思います。

○福島座長 わかりました。そうしましたら、このところは検討させてください。

10ページに戻りますけれども、今、梅村専門委員が言われました「3）統計手法について何らかの規定を設ける必要はないか」であります。別にないですね。一般的に毒性試験をやったときの統計というのは大体決まっておりますから、皆さんそれを使ってやっております。それはそれぞれの研究者の判断でやっておりますから、我々も我々の判断でやればよいと思います。

次に「⑦免疫毒性若しくは神経毒性が認められた場合には、OECD等のテストガイドラインに準拠して、追加の試験を検討する」ということではありますが、よろしいですね。

「⑧毒性試験において認められた所見をどのようにヒトへ外挿するかについては、注意深い考察が必要であり、JECFAでの整理も踏まえ、毒性指標（エンドポイント）を機能的変化、非腫瘍性の形態変化、腫瘍性変化、生殖機能等に分けて検討する」。

梅村専門委員、ここはどうですか。

○梅村専門委員 私、この「JECFAでの整理も踏まえ」というところは理解していないので、コメントは出せないのです。

○福島座長 「JECFAでの整理も踏まえ」、これはJECFAの見解を優先して我々は評価するということですかね。

というのは、今この考え方について、ヒトへの外挿について、いろいろな考え方があるわけです。これは実は梅村専門委員に、JECFAでの考え方について、一度話をさせていただけるとありがたいです。

○梅村専門委員 時間をいただければと思います。

○福島座長 ここは、それを聞いてからにしませんか。「JECFAでの整理も踏まえ」というのは非常に意味深い言葉で、はいそうですというふうには、なかなか。

○角井課長補佐 特に他意はありませんで、これはまさにこの資料のクレジットにありますとおり、調査会としてこれをつくっているものでございますから、主体的にお決めいただければと思っております。

○福島座長 JECFAでは、毒性指標の機能的変化、非腫瘍性の形態変化、腫瘍性変化、生殖機能変化、これをどういうふうに考えているかということです。それを一遍聞きたいと思います。

それと今回の骨子案をフィックスするに当たって、役立つかどうかは別ですけども、削ってもよいですよ。

○石塚専門委員 この資料のJECFA原則のところ、4つの考え方が書いてあるのですが、一番最後のJECFA原則に関する資料の、5番の試験の手順と評価というところなのかなと思っていたのですが。

○福島座長 これをそのままですか。

○大竹係長 36ページ～44ページにかけての記載でございます。それを簡潔にまとめてあるというものになります。

○福島座長 その意味で「JECFAでの整理も踏まえ」ということになったわけですね。

「JECFAでの整理を踏まえ」を取ってもよいのですけれども、こういうような毒性指標を機能的変化、非腫瘍性の形態変化、腫瘍性変化、生殖機能の等に分けて検討する。それはそれでよいのですけれども、何かありますか。

○井上専門委員 「などの注意深い考察が必要である」としたらどうですか。

○福島座長 いろいろな意味がありますから「JECFAでの整理を踏まえ」というのは、今回は外しませんか。

あとは内容的にはよいですね。ここも修文をしてみます。

「⑨慢性毒性／発がん性併合試験をげっ歯類1種について実施した場合には、慢性毒性試験及び発がん性試験のげっ歯類1種についての試験を省略できる」、同じことですね。

12ページの「検討事項」の「3）厚生労働省のガイドラインでは、免疫系及び神経系の評価項目は、反復投与試験の試験項目に組み込まれている。これらについて、本項目に考慮すべき事項を記載するか、また、別途試験を独立させて整理するべきか。平成19年度食品安全確保総合調査では、従来どおりの整理とし、必要があれば別途試験するという形にすべきとの意見がある」ということで、⑦で追加の試験を検討するということで了解をも

らっていますので、それでよいですか。

○大竹係長 免疫毒性と神経毒性については、次回以降、検討する時間を設ける予定でおります。

○福島座長 わかりました。そのときにまた検討しましょう。今日はこれだけにしておきます。

発がん性が残っていますが、今の亜急性毒性／慢性毒性試験のところまで終わりましたので、10 ページに戻っていただけますか。

「検討事項」の「5）大原則として、OECD 等の国際的に認められた試験方法に従ってデータを取ることにしているが、必要な動物数、観察・検査項目、用量設定について、どこまで言及するか」ということですが、これは OECD のガイドラインに記載してあることでよいですね。どうですか。

現在の食品添加物のガイドラインというのは、OECD のガイドラインに準拠してつくられたのですかね。

○角井課長補佐 ほとんど基本的に踏まえているものだと思います。

○福島座長 現在のガイドラインでよいですね。

もう一つは「6）既に平成8年厚生労働省ガイドラインに記載されているところであるが、投与方法の選択については、医薬品とは異なるものとなっており、現在の記載で十分か」、これもよいですね。

そうすると、急性毒性試験及び慢性毒性試験のところでは何か御意見ございますか。

○中江専門委員 用量設定というか、④で公比の話が出てきていますけれども、今ざっと厚生労働省のガイドラインを読みましたが、現在の骨子案の表記とほぼ同じようなものなのですが、推奨はどれくらいですというのが何も書いていない。私が参加してからでも、この調査会で、用量設定における公比が不相当だからというので NOAEL として取らないといった議論によくなっているのですが、そういう意味では、推奨される公比はこれ以下というようなことを書いておいても悪くないのではないかと思います。例えば5とか書いてしまうと、では10はだめなのですかという話になりますが、例えばこれくらいまでのものが望ましい、望ましいのはいけないのかな。推奨されるとか何とか書いておけば、先ほど言ったような議論がやりやすいような気がしないでもありません。

○福島座長 そういう意味からすると、例えば一般には、公比は2～4を取っていると、そういうことを書き入れたらどうかということですね。

○角井課長補佐 このガイドラインでは発がん性試験だけ通常群間の公比は2又は3とす

るというふうに書いているところでございます。

○福島座長 毒性試験の方にもそう書いておいた方が親切ですね。ただ、前にもありましたが、香料などで試験するというので、公比 10 を採るというのはあり得るのですね。ケースバイケースで一般には 2～4 で 3 を採っていますね。

○廣瀬委員 2～3 ですと、下手すると NOAEL が取れなくなる場合があるわけです。私はあまりきっちりと書かない方がよいと思うのです。ここに NOAEL が設定できる量というのが書いてありますので、あまり書かない方がよいのではないかと思います。

○福島座長 どこに書いてありますか。

○廣瀬委員 ④です。公比は適切な NOAEL が求められるものにする。これが一番重要だと思います。

○福島座長 なるほど。そうしましょう。中江専門委員、よいですか。

○中江専門委員 よいです。

○福島座長 ほかにありますか。

それでは次に、12 ページ「(2) 発がん性試験」に行きます。

「①げっ歯類（通常、ラット又はマウス）で実施する。雌雄の動物を原則として同数を用いる」。

このげっ歯類のところでは 1 つお聞きしたいのは、13 ページの 11 行～12 行目のところに「検討事項」で「平成 8 年厚生労働省ガイドラインでは、ハムスターも使用可能であるが、FDA や OECD では採用していない。我が国ではどのように取り扱うか」ということになっています。

12 ページの①では「げっ歯類（通常、ラット及びマウス）で実施する。雌雄の動物」云々となっています。ですから、ハムスターを使うケースもありますということなのですが、よいですね。

よいですねという意味は、先ほど代謝のところではヒトでの代謝と動物での代謝ということが出ましたけれども、ラット、マウスの代謝はヒトと違う。しかし、ハムスターはヒトと一緒にという場合があり得るのです。

そうした場合に、ハムスターを何も除外する必要はないのではないかと思います。通常はラット、マウスです。そういう意味で最初から限定する必要はないのではないかと思います。これが私の意見ですけれども、FDA とか OECD では採用していないということです。このままでよいですね。通常ラット、マウスでいくと思いますが。

②も今までどおりですが、いかがでしょうか。今井田専門委員、梅村専門委員よろしい

ですか。

③はどうですか。ここも先ほどの公比のことですけれども、適切な NOAEL が求められるものにする。発がん性の NOAEL ということですかね。よいですか。

④はいかがでしょうか。これも先ほどと一緒にです。一般の毒性試験と同じ記載ですから、よろしいですね。

「⑤発がん性及び遺伝毒性が陽性であれば、原則として ADI の設定はできない。ただし、発がん性が陽性であっても遺伝毒性が陰性であり、非遺伝毒性発がん物質であることが明らかであれば、ADI を設定できる。また、不純物又は副生物にあつては、この限りではない」ということですが、よろしいですか。

「⑥それぞれの病変の発生率が比較的低い場合、発がん性の評価に際して、前がん病変及び良性・悪性病変を合計して有意差検定を行い、発がん性の有無を評価することがある。特にげっ歯類に好発する内分泌系腫瘍の増加については前がん病変を含めて発がん性を評価することが望ましい」。

一般的なことですので、よいですか。もし御意見がありましたら、検討しておいてください。

「⑦の非好発部位における腫瘍の有意な増加が認められた場合あるいは稀な腫瘍の有意な増加が認められた場合においても、発がんのメカニズムを含めて評価することが望ましい」。

どうですか。望ましいですよ。ここで注意するのは、有意な増加が認められた場合においてもですから、ほかの試験においても発がんのメカニズムを含めて評価することが望ましいということになります。

ただ現実に出てきますかね。どこまでがメカニズム研究のデータが出るかということなのです。しかし、今の流れというのは発がんのメカニズムを含めて評価するというふうになってきていますから、このことは私は重要だと思っています。

○中江専門委員 非好発部位あるいは稀なというのは、普通考えられない腫瘍が、普通考えられないところに来た場合を言っているわけですがけれども、この場合、有意なと書いてあるのは、先ほど議論がありましたように、あくまでも統計学的な話をしていると思うのです。しかし、こういう場合は、例えば NTP などでも、特に統計学的に有意でなくても投与に関係した変化と評価する場合があったと思います。先ほどの有意性の記述の問題と絡むといえば絡むのですけれども、ここに関しては、特に有意差云々を書かない方がよいというか、もうちょっとぼかした方がよいような気がするのです。

○福島座長 有意なというのを取ったらどうかという意味ですか。

○中江専門委員 そうです。

○福島座長 あとは全然なかったですかね。

○中江専門委員 有意差云々については、先ほども議論があつて、それは先ほどのとおりでよいと思うのですが、要するに稀なものの場合は、一般的なものとは若干違うので、先ほども申し上げましたが、例えば NTP などは、統計学的にどうであろうが、投与に関係する変化と取ることが多いです。

○福島座長 有意差がなくても、稀ならばですか。

○中江専門委員 極めて稀な場合はです。勿論、用量相関性とかそういうことを考慮しての話ですけれども、むしろこういうものについて述べているときは統計学的有意性について云々しない方がよいと思うのです。

というのは、ここの調査会でそれをどうするかですから、そのときに統計学的有意性を云々すると判断すればよいわけですし、ここに書いてしまうと、要するに逆の議論をしなければいけないので、わざわざこういう稀なものに言及するのであれば、例外という意味ですから、取っておいて、その場その場での調査会での議論に任せた方がよいような気がします。

○福島座長 そうすると⑦の1行目と2行目、両方とも有意なというのを削除したらどうかということですね。いかがですか。なるほどと思います。

今、中江専門委員の御意見で、削除ということにしておきます。皆さん考えておいていただきたいと思います。

⑧⑨はこのとおりでよろしいですか。

そうしますと、10 ページのところの「検討事項」で一応リストしてもらったことがあるのですが、そのところで「4) LOAEL から NOAEL への外挿にあたって、追加の安全係数～10 若しくはベンチマークドーズのどちらを適用するか」はケースバイケースですね。あえてここでも決めないでいきたいと思います。

あとはよいですね。

12 ページの「検討事項」の「4) FDA がケースバイケースで採用している、子宮内暴露相追加の取扱いをどうするか」ということですが、どうしますか。わざわざ入れ込みますか。私は要らないと思うのです。発がん性のところの2世代試験などが入っているのですね。サッカリンのケースで、メーティングの前から投与して、妊娠中も食べさせ、生まれた子供に更に食べさせる。そうすると膀胱がんができたというケースなのです。非常にま

れなケースなのです。

私としてはこれをわざわざここに入れ込む必要はないと思うのです。よろしいですか。

○中江専門委員 私も入れる必要はないと思いますが、ただ、後で問題になるとまずいので、11 ページの⑦は免疫毒性あるいは中枢神経毒性の話をしているわけですが、特に「等」にしておけば、要するに、子宮内暴露相でも OECD のガイドラインにありますから、ここを「等」にしておけば、必要がある場合はそれを求めるという話になるので、よいのではないですか。

○福島座長 「免疫毒性若しくは試験毒性が認められた場合等」にはですか。

○中江専門委員 免疫毒性、神経毒性等が認められた場合は、OECD 等のガイドライン云々と。2 世代試験等は OECD にガイドラインがありますから、もしそういうのが必要ならばそれを求めるという意味なのでね。

○福島座長 もう一度言ってください。

○中江専門委員 免疫毒性、神経毒性等が認められた場合には、OECD 等のテストガイドラインに準拠して、追加の試験を検討する。

○福島座長 そこに子宮内暴露の、これは慢性毒性それから発がん性も含めてですか。

○中江専門委員 実際には今、先生が言われたように、非常に例外的なケースだと思うので、わざわざそれに言及する必要はないけれども、後で問題になったときに、いやこういう規定がありますよと言っておけば、「等」ですよと言えば、要求できます。

○福島座長 一応そうします。どこにするかということについてちょっと考えます。これだけで 1 項目を上げる必要は私はないと思います。

○角井課長補佐 議論をいただければということで、今、中江専門委員から御指摘のあった点なのですけれども、この子宮内暴露相の関係につきましても、どちらかといえば何らかの特定の毒性が認められたからやるというよりも、恐らく考え方としては通例胎児が子宮内で暴露を受けるようなことが想定される場合に追加するというところだと思いますので、なかなか文言としてはひと工夫、先ほど御提案いただいたところに、何らかのうまい文言で入れるのか、また別の形で入れるのか工夫が必要ではないかと思います。

○福島座長 生殖試験との絡みがあって、また考えるということはどうですか。

○角井課長補佐 今日は江馬先生がお休みでもございますので、先生がいらっしゃるときにでも御議論いただければと思います。

○福島座長 考えさせてください。

13 ページの 13 行目の (3)、ここはこういうことだということです。

そこまでは動物の方の試験で、何か追加のコメントございますか。考えておいていただいて、あったら事務局の方へ提出をお願いいたします。

次に「第3 ヒトにおける知見」に入りたいと思います。

「1)ヒトにおける適切な臨床試験若しくは疫学データがあれば活用することができる」。吉池専門委員、森田専門参考人、いかがですか。

○吉池専門委員 もう少し具体的な記述が要るのだろうと思います。このところ扱ってきた剤を考えますと、5-メチルテトラヒドロ葉酸カルシウム以外では、食品中の栄養成分についてと、ウッドロジンではアレルゲンとして、ヒトの知見を重視した議論がなされました。

それらとは、少し違うものとしては、グルタミン酸があり、これらは栄養成分あるいは食品成分になりますので、第7の記述を踏まえて、それと関連するサマリーを第3のところにも持ってくればよいと思います。

そうしますと、ここで検討事項に上がっているアレルギー性が懸念されるものとは、また違う系統のものでありますので、何らか言及する必要があると思います。

また、ここに書いてあるように、例えば特定の疾患を有する患についても考慮し、アレルギー性のものに限らず、そこまで言及するかについては、これも前回か前々回に議論があったと思うのですが、そこまではなかなか細かく検討しにくいと思います。あくまでも一般の集団ということが原則になると思います。アレルギー性についても一般の集団で、アレルギー惹起性が懸念される場合という整理になると思います。

そのほか、特段必要なケースでは、グルタミン酸のときのように、ヒトでの知見が多く報告されている場合は取り上げる。そんなことを整理すればよいかと思っています。

○福島座長 吉池専門委員としては、ここでは「適切な」という一言で終わってしまっているのですね。ここをヒトで毒性の副作用とかを入れ込んで書いた方がよいのではないかということではよいのですか。

○吉池専門委員 あまり個別的ではなく、3、4行、今話をしたようなことで加えるのがよいのではと思います。

○福島座長 先生、それをつくっていただけませんか。森田先生と相談してつくって出していただけませんか。お願いします。

吉池先生と森田先生につくっていただきますけれども、それについて何かこういうことは是非入れていただきたいということがありましたら、どうぞ。

もしありましたら、直接連絡していただけますか。事務局と相談してつくってください。

「第4 一日摂取量の推計」のところでございます。

「1 我が国における一日摂取量を推計する。原則として、使用対象食品の一日摂取量に添加物の使用量を乗じて求める。食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量またはその他の資料等により適切に推定する。また、マーケットバスケット調査や生産量統計を基にした調査など信頼できる手法によって得られたデータに基づく推定も採用が可能である」ということです。

2番目は「推定一日摂取量と、毒性試験から求められるADIを比較した結果について考察する」ということです。

「なお、考察に当たっては、同種の添加物等が合わせて摂取される場合等の安全性についても、必要に応じ、検討する」。

3番目は「我が国の食物摂取の実態を踏まえ、栄養成分の過剰摂取や電解質バランスへの影響等についても、必要に応じ、検討する」ということであります。

吉池先生、森田先生、ここについていかがですか。

○吉池専門委員 基本的に1番と2番については、このような記述でよいと思っています。国民健康・栄養調査は1日のみの摂取量ではありますが、少なくとも食品添加物の摂取量の推計という意味では、平均値で考えて、大きな問題はないだろうと思われま

す。ただし、後ほどの栄養成分等を考える際には、一日のみの摂取量データでは不足する部分もありますので、栄養成分の評価については多少の言及が必要と思っています。そういう意味で3番の記述が、やや唐突な感じもありますので、「栄養成分等については」として、第7の項目で整理したものの簡単なまとめをここに入れるとよいと思います。

あと一点、先生方の御意見をいただきたいこととしては、国民健康・栄養調査にしても、そのほかの摂取量の推計では、基本的には過大な推計に傾き、安全側に立った推計を行っているということについて、何らか簡単に言及しておいた方がよいのであれば、1のところ

にそのようなことを記載するのも一つの考え方かと思えます。

○福島座長 そうしますと、3のところはこれまた吉池先生にお願いするということになります。

吉池先生が言われました2つ目、確かに摂取量としては過大な値を求めています。それをあえてそういう趣旨のことをここに入れておくかどうかということですか。どうですかね。専門の立場から見たら、そういうふうにした方がよいということですか。

○吉池専門委員 推計の前提条件の選択肢が幾つかあるときには、勿論精密化ということもありますが、安全側に立ったものを選択するというのが原則だと思います。実態として

も安全側に立った形での推計をしていると思いますし、そういう実態なり、考え方を整理するのは意味があるかと思っています。

○福島座長 いかがですか。確かにきちっとしておくことは大事ですね。

久保田先生、どうですか。

○久保田専門委員 賛成するというか、応援したいと思います。

○森田専門参考人 今、先生が言われたとおりに、やはり安全性を見込んで過大なのですが、安全性を見込んでというような形で、勿論あくまでも推計であって、例えば国民健康・栄養調査の食品摂取量が過大であるか過少であるかというのはいろいろと議論のあるところでもございます。ですので、過大であるという表現よりは、安全性を見込んで推計されているというような表現が一番適當ではないかと私は個人的には思っております。

○福島座長 いずれにしても、推計上得られた値を、皆さんどういうふうに解釈するかということについて、参考となることをここに書いておいた方がよいですねということですね。それでは2人で考えていただけますか。お願いします。

○吉池専門委員 もう一点、御意見をいただきたいこととしては、第4の2番のところ、「同種の添加物等が併せて摂取される場合」ということが書いてありますが、これはグループ ADI ともつながることなので、グループ ADI が下の項で比較的詳細に書いてありますので、この辺のつながりが見てわかるような記載があった方がよいと思っています。

○福島座長 わかりました。お願いします。

あとはこの別表を見ていただきたいのですけれども「指定」「基準改正」で○、△と書いてございます。現在のガイドラインにほぼ即応したということではありますが、いかがでしょうか。

今日は全部でなくて、今日検討した項目、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験、そのところだけ、その毒性試験に係る、安全性に係る知見のところ、それらについて○が打ってありますが、それはよいかどうか。それだけを確認したいと思います。

○中江専門委員 あまり本質的なことではないですが、「(3)1年間反復投与毒性／発がん性併合試験」について、これを行った場合というのは、例外的とまでいわないまでも、若干特殊な場合という認識のように、この本文が読めるのですが、並べてしまうとこれも要るのかというふうに見る人がいないか若干危惧するところなのです。何らかの注釈が要らないでしょうか。

○福島座長 文章中には書いてあったけれども、表の方にはないということですね。

○中江専門委員 独り歩きしてしまって、要るものと取られるとちょっとまずいかと思

ます。

○福島座長 脚注で、少し言うということにしましょうか。検討します。

よろしいですか。何が要るかということ、今ここで見られても、ちょっとあれですから、これも持ち帰って、検討しておいてください。そして次回、更にほかの毒性も検討します。それが終わった後に最終的にこの別表についても一度検討したいと思います。

そうしますと、今日のところはこれまでですが、ほかに追加ありますか。

済みません。「第7 栄養成分の評価方法」がありました。

14 ページの5 行目「第7 栄養成分の評価方法」です。

「栄養成分は生物学的に必須、または特定量の摂取が健康によい影響を与えることが立証されているものであるから、非栄養素のリスク評価アプローチをそのまま適用できない。

栄養素の許容上限摂取量の決め方 (A Model for Establishing Upper Levels of Intake for Nutrients and Related Substances, Report of a Joint FAO/WHO Technical Workshop on Nutrient Risk Assessment WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 2-6 May 2005) に準じ、栄養成分に特異的な恒常性維持機能も考慮に入れて評価する」ということですが、これはいかがでしょうか。森田先生、吉池先生、どうですか。

○森田専門参考人 まず、御検討いただきたいといいますか、栄養成分と栄養素という言葉が混ざっているのは、第7のところだけで、ほかの部分では栄養成分で統一されております。栄養成分でわかりやすければ、すべて栄養成分という言葉に統一したらというのが1つです。

○福島座長 7行目の、非栄養素とかですね。

○森田専門参考人 非栄養素とか栄養素のというので、ここだけ栄養素という言葉が出てきております。

あと、安全性に関しては、JECFAの専門家会議等の資料によりますと、栄養成分がどうか、よい影響を与えることに対する評価をここですのではないというふうに言っておりまして、この専門調査会でもやはり安全性の評価ですので、「栄養成分は」というふう最初に言い切ってしまうと、必須とか、健康に影響を与えることが立証されているというのも、こちらの委員会の言のように取られてしまうと少し誤解があると思います。文章を直すとしたら、「必須や、立証されている栄養成分は」というように、栄養成分を後ろに持ってくる方がよいと考えております。

○福島座長 吉池先生いかがでしょう。

○吉池専門委員 表現についてはそのとおりだと思います。少し文言を整理した方がよい

と思います。

また、「WHO のレポートに準じて」ということで片付けさせていただければ、それはそれでよいのですが、もう少し具体的な項目を挙げた方がよいのであれば、4 つほどポイントがあると思っています。

1 つは、ヒト臨床試験や疫学的研究、症例研究などのヒトの知見を考慮する必要があるということです。今まで言われてきたことです。

それに加えるとしたら、それらの報告についての背景要因や研究の質のばらつき等を考慮して、メタアナリシスのデータを重視するといったような一言が、ここでの特殊な事項だと思います。例えば動物試験であれば複数の知見があった場合、NOAEL や LOAEL の一番厳しい値を重視する訳ですが、ヒトにおける疫学研究等の知見はかなりばらつき、対象集団も異なります。また、リスクの評価を目的として行ったものではなく副次的にデータを取ってきている場合が多いので、一番低い LOAEL があるからといって、それをそのまま採用することにはなりません。そういう意味で、メタアナリシスの知見を重視するという、視点とは大事だと思っています。そこがエビデンスに関するところです。

次に、特殊なこととしては、ヒトにおける必要量や推奨量のレンジに比較的近いところで LOAEL ことや NOAEL が報告されているということです。これも栄養素によって、(UF Uncertainty Factor) として、1 を採ったり 3 を採ったり、10 を採ったりと、動物試験から見ると、かなりまちまちの解釈をしているといいます。そういう状況であるということは、重要なこととして言及する必要があるかもしれないと思っています。

3 番目としては、先ほどの摂取量の推計のところにも関わりますけれども、他の食品からのバックグラウンドの摂取量を考慮する必要があるときに、平均値だけでよいのかということです。習慣的摂取量の分布も含めて考慮する必要もあるという、かなり細かい話になりますが、そういう言及が必要かもしれません。

最後に 4 点目としては、実務的には厚生労働省の「日本人の食事摂取基準」において、各栄養素の上限量 (UL) が示されている場合には、それらを参照して考えるということです。そのレベルまでの記述が必要であれば、以上の 4 点が、比較的重要なポイントと思います。

○福島座長 ありがとうございます。森田先生、いかがですか。今、吉池先生が言われました 4 点について、追加してここに書いていくということについてどうですか。

○森田専門参考人 やはり実務的なことを考えますと、日本の現状や今の疫学のエビデンスレベルの考え方という点も、できれば追加していただいた方が、今回新しく評価指針を

作成するという上では、非常に意義のあることだと考えております。

○福島座長 ほかの先生方、追加して書いてもらうということによろしいですか。吉池先生が言われたヒトのデータを考慮して、メタアナリシスのデータを重視するとか、確かにそれはそうですね。

それから、NOAELとLOAELが非常に近いという状況を踏まえると、書いておいてもらった方が私はよいと思います。よろしいですか。

それでは、済みませんけれども、事務局と連絡を取り合いながら、やっていただきたいと思います。

ほかによいですか。

そうしましたら、今日の案件については終わりました。

今日いただいたいろいろな宿題なども整理して、次回先生方の方へ出すことにいたします。そしてまた検討するということにしたいと思います。

次回、残りの部分について、引き続き添加物の安全性評価指針の作成を進めたいと思います。御協力をお願いいたします。

議題の1はそれまでですけれども、議題2、何かありますか。

○角井課長補佐 特にございませぬ。

○福島座長 そうしましたら、いつものパターンですが、何かここで特別発言がございましたら、どうぞ。

特にないようでしたら、本日の添加物専門調査会の議事を終了いたします。

次回の予定についてお願いいたします。

○角井課長補佐 次回は2月2日月曜日午後2時からを予定しております。よろしく願いいたします。

○福島座長 それでは、以上をもちまして第66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。