

食品安全委員会添加物専門調査会

第 70 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 21 年 4 月 20 日（月） 14:00～17:10

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、梅村専門委員、久保田専門委員、中江専門委員、
林専門委員、三森専門委員、山添専門委員

(専門参考人)

本間専門参考人、森田専門参考人、山田専門参考人

(食品安全委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、野村委員、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、竹口係員

5. 配布資料

資料 1 添加物の安全性評価指針の骨子案

資料 2 国際汎用香料の評価実績

資料 3 添加物の安全性評価指針の取りまとめ方途（案）

参考資料 1 「ICH S2(R1):医薬品の遺伝毒性試験および解釈に関するガイダンス(案)」
に関するご意見・情報の募集について

参考資料 2 染色体異常試験が陽性とされた物質の例

- 参考資料 3 ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き（清涼飲料水を対象）（平成20年9月2日 化学物質・汚染物質専門調査会決定）
- 参考資料 4 遺伝毒性および発がん性を有する物質のリスク評価に対する調和のとれたアプローチに関するEFSAからの要請についての科学委員会の見解
- 参考資料 5 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（最終報告・再訂正版）香料安全性評価法検討会
- 参考資料 6 新たに指定された国際汎用香料の推定摂取量について
- 参考資料 7 SPET法（特定食品からの摂取に基づく摂取量推定法）について
- 参考資料 8 第69回JECFA会合報告書（抜すい）
- 参考資料 9 わが国における酵素の安全性評価についての基本的考え方（案）（第60回添加物専門調査会配布資料）
- 参考資料10 Summary Table of Recommended Toxicological Testing for Additives Used in Food

6. 議事内容

○福島座長 定刻よりか少しだけ早いですが、ただいまから第70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9名の専門委員に御出席いただいております。

専門参考人として、国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部の本間正充先生、山田雅巳先生に来ていただいております。よろしくお願いたします。

それから、いつものとおり、森田明美先生にも御出席いただいております。お願いたします。

欠席は、今井田、江馬、頭金、中島、吉池の先生方でございます。

それから、食品安全委員会からも委員の先生方が出席されております。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に議事次第を配付しておりますので、御覧ください。

まず、資料の確認をお願いいたします。

○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ます。

4月1日付けで添加物係の担当が大竹から竹口にかわりましたので、紹介いたします。

○竹口係員 よろしくお願いたします。

○角井課長補佐 それでは、資料の確認に入らせていただきます。

今日は資料と参考資料が多うございますので、議事次第の裏を御覧いただきたいのですが、

「4. 配布資料」としまして、資料1～3、参考資料1～10までがございます。御覧の資料の中で、もし不足等がございましたら、事務局までお申し出いただければと思います。どうぞよろしくお願い致します。

○福島座長 よろしいですか。資料がないようでしたら、途中でも良いですから、事務局に連絡してください。

事務局の大竹さんは一生懸命頑張ってやりましたけれども、異動されて、今度は竹口さんですけども、竹口さんにもしっかり頑張ってもらってね。ちょっとプレッシャーをかけますけれども、お願いいたします。

それでは、議題の(1)に入ります。指針についての議論であります。

それに先立ちまして、本日は FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) に出席されております梅村先生に、「最近の JECFA におけるリスク評価」ということで、約 30 分ほど講演をしていただきます。これは特に私が梅村先生にどうしても JECFA の最近の動向が知りたいということで強くお願いしまして、幸いに受けていただきました。ありがとうございます。これからそれをまずして、その後、指針の作成の方の審議に入りたいと思います。

それでは、梅村先生お願いいたします。

○梅村専門委員 国立衛研病理部の梅村ですけども、JECFA に参加させていただいている関係上、座長の御要望にお応えせざるを得ないということで、お引き受けしました。

初めに弁解がましいことを言うのも何ですけども、ちょっと準備に時間が足りなかったものですから、あまり整理されていないような形になっていて、理解し難いようなスライドもあるかと思っておりますけれども、前もって御了解願いたいと思っております。

与えていただきましたタイトルは「最近の JECFA におけるリスク評価について」ということでしたので、去年のローマで行われました第 69 回の JECFA での議論を中心にといたしますか、その中から幾つかの添加物の審議の流れを説明する形で、このタイトルにお応えしていきたいと思っております。

(P P)

JECFA は個別のものに言及する前に、総論的に考慮するような事柄をまず議論の中心に話を進めていきます。

今回はここに書いておりますような、無影響量 (NOEL) と無毒性量 (NOAEL) との関係です。これは今まで何度も私から紹介させていただいているのですけれども、今回もその点については、JECFA で使われます NOEL、NOAEL の定義づけが、日本で行われているようなものと少々異なる印象がありますので、その辺も含めて御説明を加えていきたいと思っております。

私は帰朝報告のような形で、専門委員の先生方には御説明したと思いますけれども、今回は省略させていただきますが、暴露量の推定の方の議論も多く行われていて、TTCの導入や暴露評価法という形での議論も行われましたが、今回はリスク評価、特に私の専門の安全性の方を中心に少し御紹介させていただきたいと思っております。

(P P)

昨年度の JECFA で行われた具体的な品目は、毒性評価を行ったものが8品目ありまして、その中に規格のみが検討されたもの、あるいは香料の安全性評価手順によって評価された香料として151品目、香料の安全性再評価も144品目行われたわけですが、今回はこの中から毒性学的評価を受けた食品素材8品目、香料の安全性評価手順によって評価された香料151品目の中から幾つかピックアップして、具体的な形で評価の手順をお話させていただきたいと思っております。

(P P)

毒性の評価を行った8品目の中で、一番上は asparaginase なのですが、これは ADI を特定せずということで評価が定まりましたので、今回、御説明は省かせていただきます。

ethyl lauroyl arginate については、ADI が設定されましたので、後ほど少し詳しくお話させていただきます。

calcium lignosulfonate についても、ADI が設定されましたので、少し詳しくお話させていただきます。

paprika extract については ADI not allocated となっておりまして、今回は ADI が設定されませんでしたけれども、これは安全性の方が問題になったのではなくて、規格の方の部分でまだ少し confuse しているということで、その辺りが問題となって、このような最終結論が出ておりますので、今回は省かせていただきました。

その次も ADI は not allocated だったので、特に大きな問題はありませんので、省略させていただきます。

polydimethylsiloxane は、暫定 ADI になったということで、いわゆる今回のタイトルでいただいておりますことに少しお答えできるような部分も含んでいるかと思ひまして、最終的には赤字で書いております3つの品目について、細かいお話をさせていただきたいと思ひます。

(P P)

香料については、いわゆる安全性の評価手順を適用して評価が進んでいるのですが、一部ここに挙げておりますようなものが、安全性評価手順に進むことができなかった香料でございます。

今回は、その中で特に furan 環を持ったグループの評価の流れは、どのような議論がされてきたのか。いわゆる発がん性を懸念した議論を実際に JECFA でどのような形で行ってきたのかという

ことで、furan のグループを取り上げて御説明させていただきたいと思います。

(P P)

最初の ethyl lauroyl arginate ですが、抗生剤として使われているものです。これは 2007 年のコーデックスでの要請に従いまして、昨年度 JECFA で評価が進んだ品目であります。実験データもかなり多目に提出されておりました。

ただ、あらかじめお話ししておきたいのは、JECFA の審議自体は生データを取り出して皆が議論する場ではありませんで、各担当者の人たちが作ったドラフトの中でのデータを皆で議論して最終評価を下す、という形ですので、私が今回お示しするデータはすべて生データではなくて、一度ドラフトになった部分からの引用になっておりますので、少々細かい部分は記載しておりませんが、非常に大ざっぱな書き方で不正確な部分もあるかもしれないのですが、どこの議論がポイントになったかということを中心にお話しさせていただきたいと思っております。

13 週間のラットの混餌投与試験が 2 本ありまして、これはそのうちの 1 つなのですが、最高用量で 15,000 mg/kg の雌雄の動物の前胃に糜爛とか潰瘍、粘膜上皮過形成病変が認められました。

また、雄の最高用量群であります 15,000 mg/kg では、有意な体重増加抑制と白血球数の減少が認められたということです。

実験 1 の報告の中に NOAEL の設定が出ていたので、そのまま引用されたのだと思いますけれども、後でお話をしますが、体重増加抑制の方を根拠に、NOAEL はこの下の用量であります 5,000 mg/kg、384 mg/kg/day が、この 13 週間のラットの混餌投与試験からは導き出されたということがあります。

(P P)

もう一つの実験として、同じように 13 週間のラットの混餌投与があるのですが、これにおいても有意な体重増加抑制と白血球数の減少があって、それは雌の最高用量とその下の用量でこのような影響が認められました。

ただ、この品目には、さらに長期の 52 週間の混餌投与試験が報告されておりまして、より長い投与期間の実験を優先するような形で、実際の JECFA の評価は実験 3 をもって行われました。

52 週間のラットの混餌投与試験では、雌雄で最高用量の 18,000、その下の 6,000 mg/kg でやはり有意な体重増加抑制が認められております。

(P P)

さらには、13 週間でも認められました前胃粘膜の刺激がある。これは雌雄の一番上の群で見られる。

白血球数の減少ですけれども、13 週間では確かに減少が認められておりました。52 週の試験のうち、途中の 26 週間でおそらく一度解剖が入っているのだと思います。すべての投与群で白血球数の減少は見られたのですけれども、用量相関性という観点から見ると雌のみにしか認められていなかった。

一方、52 週の方で見ると、今度は有意な変化は雄のみであったということで、この辺で白血球数減少に関しては、一貫性のないような結果が出ておりました。

また、自発運動の低下も雄では最高用量で認められております。

(P P)

遺伝毒性の試験も行われておりますけれども、遺伝毒性は認められておりませんでした。

生殖発生毒性試験については、膈開口遅延が雌の最高用量群で観察されたということが報告されました。

(P P)

これらの情報を基に JECFA の評価が行われたわけです。

体重増加抑制については、摂餌量を見てみますと、忌避による摂餌量の低下が起きていたということで、ここにお示ししますように、忌避による摂餌量低下を起因とした変化であるという結論があります。

また、前胃粘膜病変が認められておりましたけれども、これも局所刺激によるもので全身性の毒性ではないという判断がされました。

白血球数の減少ですけれども、ここに書いてありますように、実験期間内で 26 週あるいは 52 週、また別の実験との間でその結果に一貫性がないことから、生物学的意義はないであろうという結論です。さらにその推論に対して、組織学的解析においても骨髄並びにリンパ系組織のリンパ球の前駆細胞数の割合に変化が認められないことから、この変化は全身性の毒性ではないと JECFA では結論づけました。

そういうことになりますと、15,000 mg/kg が全身性の毒性に対する NOAEL であるという結論になりました。

(P P)

もう一つ、生殖発生毒性の方で膈の開口遅延が起きていたわけですけれども、この変化は機能性障害を伴うものではないけれども、不可逆性変化であると JECFA としては結論づけ、この病変が出なかった下の用量であります 6,000 mg/kg を母動物に対する NOAEL と考えました。

結局、一般毒性の方の 18,000 とこちらの 6,000 を比べて低い方をとるということで、NOAEL は 6,000 を基準に 442 mg/日。ここから安全係数 100 ととって、ADI は 0~4 mg/kg/日というのが、

今回の JECFA の結論であります。

(P P)

次に calcium lignosulfonate について、お話させていただきます。

この物質は、食品のカプセルのキャリアとして使われているということなのですが、その分、非常に高分子の難吸収性の物質であるということなのですが、これは帰朝報告のときに私が簡単に説明し過ぎたもので、大変議論を呼んでしまったのですが、詳しくお話させていただきます。

この実験には、28 日間と 90 日間のラットの混餌投与試験があります。

28 日間の方では、盲腸の慢性炎症が雄の最高用量群で認められておまして、28 日間のデータから、NOAEL はここに書いてあるような形で提示されております。

それよりさらに長い実験であります 90 日間のラットの混餌投与試験では、雌雄で 500~2,000 mg/kg の投与群の間で、用量相関性に腸間膜リンパ節にヒスチオサイトーシスという組織球症が認められました。

そのほか、腎臓の尿細管の空胞変性も認められております。

(P P)

同様に、今回の試験では遺伝毒性は認められておりませんし、生殖発生毒性も認められていないということで、生殖発生毒性から導き出されます児動物、母動物に対する NOEL は、この実験の最高用量であります 1,000 mg/kg/日であろうと結論されました。

(P P)

これらの結果から JECFA の評価として、盲腸の慢性炎症については 28 日間でしか認められておりませんで、90 日間試験で認められなかったことから、これを評価の毒性所見とはとらなかったということでもあります。

また、問題の腸間膜リンパ節の組織球症なのですが、このリンパ節の組織球症はその他のリンパ節では認められませんでした。90 日間の試験にサテライトとして設けられていた 28 日間の回復群があったのですが、そこではほとんどそういう病変が観察されなかった。

(P P)

そのほか、この腸間膜リンパ節の組織球症というのは、この物質と同様に高分子の難吸収性物質であります polypectosan sulfate や vinylpyrrolidone、vinyl acetate などにも共通に見られる病変であり、特にここに挙げました 3 つの物質には、さらに長期の実験が既に報告されていて、腸間膜リンパ節の組織球症が新たな病変へと進展するようなことはなかったという事実が報告されています。

先ほどの回復性あるいは非常に限局的に腸間膜リンパ節にのみ認められている同じような病変が認められている他の物質では、さらに長期の投与をしても、その病変が進展することはなかったという事実から、本病変は不可逆性病変ではないと結論し、90日間試験におけるNOELは最高用量の2,000 mg/kg/日であると結論づけました。

その結果、安全係数100をとりまして、ADIが0~20 mg/kg/日と評価されました。

これがNOELなのですかという話になってしまう。つまり、この実験の最高用量で認められたヒストサイトーシスをadverse effectではないと結論した結果、最高用量がNOELとなる。それが先ほど冒頭でお話しましたNOELとNOAELのJECFAの考え方で、我々としては少し違和感を感じるかもしれないとお話したところであります。

(P P)

少しその部分を詳しくお話させていただきます。

組織球症自体の病変は、我々のラボでも実は同じような高分子の難吸収性の物質を投与して実験が進んで、今、終了したのですけれども、さらに大量の投与をしますと、この限局性病変にとどまらないで、全身性、特に脾臓の付属リンパ節や肝臓あるいは肺の気管支周囲のリンパ節に非常に強い、ヒストサイトーシスといわれるよりは、むしろ肉芽腫性炎みたいな強い傷害を示してきます。ですので、ここは私の私見も入るのですけれども、組織球症の病変がno adverse、adverseという話ではなくて、この範囲内で起きている限りは、この反応は適応反応あるいはadverse、no adverseなのだという考え方であります。

いろいろな議論をあえて言う必要もないかもしれないけれども、今、肝肥大のことで議論がされていますが、その病変自体の程度を見ないと議論ができないということだと思います。今回も限局性であるということが非常にありましたし、これが休薬によって元に戻っているということ、そのほかのところには傷害が出ていないことから、この範囲内での変化であるとJECFAは判断して結論づけたわけで、特にJECFAではNOAELというのは、LOAELがとれて初めてNOAELがとれるという考え方ですので、こういう形で同じ病変でも、毒性影響に入ってくればそこがLOAELになりますし、その下の同じような反応があっても、ここの部分がNOAELになる。程度が下がることでNOAELになるという形であります。

ですから、今回の実験は、一番上の用量が適応反応というか、no adverseの部分で起きた、最高用量が軽い組織球症のみで終わったということですので、LOAELがとれていないので、一番上はNOELということになります。これがJECFAの表示の仕方で、これはその他の農薬の方のJMPRなどとの用語の統一から、こういう考え方が確立されて、今後はこのような表記でいくとなっております。

ですから、組織球症が最高用量で見られて、程度は低いなりにも見られているけれども、この病変がこの程度であるときに、それが no adverse だと結論した以上、ここが NOEL になります。こんな形で、少なくともこの物質については、評価が終了いたしました。

(P P)

この物質は平均分子量がすごく高いものと低いものがある、最近、低いものが非常に出てくるということで、評価の対象に挙がってきたものであります。平均分子量が 1,000 と 10,000 のものを使って、実験 1、2 をそれぞれ行っております。

その結果なのですけれども、ここに青字で示してありますように、角膜混濁とか角膜上皮の肉芽腫性、化膿性炎症が用量相関性に出現しておりますし、90 日間の混餌投与試験においても、角膜の混濁が雄の最高用量群、雌はその下の群まで認められておりますし、鼻涙管炎症が雄の最高用量で認められたということが事実として報告されております。

(P P)

この結果についての JECFA の評価ですけれども、実はこの物質は先ほど冒頭で言った高分子の方のものについては、第 18 回の JECFA において ADI 設定をしてあるわけなのですけれども、そのときに毒性試験で眼病変について記載がありませんでした。今回、新たに提出された試験では、先ほどお話ししていませんでしたが、28 日の方は強制経口投与試験でして、90 日間の混餌投与、いずれにおいても用量相関性に眼病変が認められました。

本病変は局所の刺激性病変と考えられるのですけれども、本物質を経口的に摂取した際に、眼刺激を引き起こす濃度が眼の局所に分布するか否かは、まだ不明であるということ。

それから、経口摂取ではないのですけれども、本物質は化粧品などへの適用が考えられることから、眼粘膜刺激性試験が行われておまして、その結果、低から中程度の刺激性が確認されております。

(P P)

本物質が難吸収性であることから、この眼病変は全身性の毒性ではない可能性が高いのですが、私もあまり経験がありませんし、眼病変の発現機序が全く不明であります。これがどのような形で起きてくるのかは、経験も少ないですし、いまだ不明であるということで、そうである以上は食品添加物として使用する範囲内でも、眼病変との関連性に結論を出すことはできないということで、これまでの ADI が 0~1.5 mg/kg/日ということを一旦破棄しまして、新たに安全係数 2 を加えて、暫定 ADI として 0~0.8 mg/kg/日と設定することにいたしました。

暫定 ADI ですので、今後のデータを加えて ADI を設定していくという形になると思います。その間にこの眼病変の発現機序等を明らかにしていくという方向になっているのだと思います。

(P P)

最後になりましたけれども、香料の中で安全性評価手順に載らなかった物質の1つの例として、**furan** 骨格を持った香料についてお話をさせていただきます。

furan-substituted の幾つかの香料があるのですが、勿論この基本骨格であります **furan** に発がん性があり、またその発がん機序には遺伝毒性メカニズムの関与が示唆されているということで、第 65 回の JECFA においても安全性評価手順の適用はできないと結論されております。

しかし、このグループの代表的な構造を有する物質の DNA との反応性や変異原性、発がん性のデータが出てくれば、当然再考する形になりますし、今回新たに提出された **furan** 骨格を有するグループの香料についてのデータが提出されたことに伴いまして、再評価を進めたわけでありまして、

(P P)

ここに **furan** を出しておりますけれども、エポキシ化と開環を経て、こういう代謝活性化体みたいな形をつくります。この物質が直接的にここに書いてありますような形で、DNA の塩基と結合して **adduct** をつくるといことがいわれていて、これが変異原性あるいは発がん性の原因ではないかと予想されているわけでありまして、

ただ、**furan** 自体はこの香料の中の物質ではありませんで、こういう **furan** 誘導体の **furan** 骨格を持って、このようなところに側鎖が1つあるいは2つくっ付いたような形であるのが、今、いわれている **furan-substituted** の香料の1群であります。

今回は一番左下の **2-furyl methyl ketone** というもののデータが新たに提出されて、再評価になったわけでありまして、

(P P)

これを解説していた人たちが盛んに言っていたのは、次に書きましたけれども、私は専門ではないのであれですが、この辺の側鎖がずっとつながると、もともとの **furan** 環のエポキシ化と開環が起りにくくなる。二重結合部位へのエポキシ化は進みにくくなるといわれている。ここの開環がしにくくなるということがいわれている。つまり、ここがエポキシ化されて開環されることが、代謝活性化体を生み出すことなので、側鎖が長く続くと、ここが開きにくくなるのだというのが1つの理由です。つまり、安全であると主張をする側では、そういう議論があったわけでありまして、

また、側鎖のところに解毒、排泄の修飾が起きて、排泄もされやすくなるということがあるという説明もありました。

(P P)

今回、提出された **2-furyl methyl ketone** というのは、先ほども左下にお見せしておりますように、非常に単純な構造を持っておりまして、そういう意味では **furan** 環の酸化は起きやすいと考え

られております。つまり、このグループの中で最も危険である香料であって、その他はこれを代表にこれ以上強い変異原性は認められないのではないかというのが安全性を主張しているグループたちの意見でした。

(P P)

実際に 2-furyl methyl ketone に対するデータは、マウスの精子細胞の染色体異常は誘発しないけれども、弱いながらマウスの骨髄細胞に染色体異常を誘発するということが既にいわれていたのですけれども、培養肝細胞を用いた *in vitro* の不定期 DNA 合成試験あるいはラット肝における *in vivo* の不定期 DNA 合成試験で、いずれも陰性であるというデータが今回新たに提出されました。

一方で、マウスの骨髄細胞の姉妹染色体交換試験を行いまして、それは実は陽性だということが報告されて、この3つの新しいデータをもって、furan グループの香料の再評価が行われたわけです。

(P P)

結論的にいいますと、新しく提出されたデータのうち、姉妹染色体交換試験に陽性の結果が認められたという事実から、以前 JECFA が判断した本グループへの懸念、つまり、発がん性があり、その発がんメカニズムには遺伝毒性が関与しているという懸念を払拭することはできないということで、furan-substituted のグループの香料は、今回も再び、安全性評価手順の適用は認められない、という結論になりました。

以上、具体的なデータをお話しながら、JECFA の評価の流れを御説明させていただきました。座長の懸念を払拭できているかどうかはわからないのですが、私からは以上を説明させていただきました。ありがとうございます。

○福島座長 梅村先生、ありがとうございました。

それでは、少し時間をとって質問を受けたいと思います。梅村先生がどの立場で答えるかは別問題ですので、フリーにしてください。いかがでしょうか。

林先生、どうぞ。

○林専門委員 一番最後のところですが、今の JECFA のスキームだと、データがないよう場合も普通は遺伝毒性の試験を特にやるわけではないですね。そういうデータがないような場合でも、構造の方から見て危険性がありとした場合には、こういう扱いを常にしているのかどうか。その辺はいかがですか。

○梅村専門委員 私はそのように理解しています。構造上にそういう危険な構造があった場合には、香料手順には進めないと私は理解しています。

○林専門委員 その場合、構造を規定するのに *in silico* の方法を使うとか、そういうルールのなも

のはあるのか。あくまでだれかの直感でこれはだめだと決めているのか、その辺のところはどうなのですか。

○梅村専門委員 私も詳しくはわからないのですけれども、*in silico*を要求するような形にはなっていないと思います。

○福島座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 先ほどの組織球症の NOEL と NOAEL の定義づけが、私は全然理解できません。

○梅村専門委員 つまり、実験群の中に adverse effect を示すような用量、LOAEL が見つかって、初めてその下のドーズを NOAEL にするのが決まりです。ですから、NOAEL が実験群の最高用量になることはあり得ないということです。つまり、その際そこは NOEL だということです。もしそれが adverse effect なら、そこが LOAEL なので、その下が NOAEL だということなのです。ヒスチオサイトーシスを adverse effect ではないと結論した以上、それが最高用量においてのみ認められているということは、最高用量に adverse effect を示す用量がない。つまり、そこが LOAEL でないのであれば、そこが NOEL になるということです。

○三森専門委員 NOEL を使う場合には、その上に有害作用がないということですか。

○梅村専門委員 そうです。その実験の範囲内で、最高用量に adverse effect が見つからなかった場合は NOEL です。つまり、我々の感覚だと no effect level なので、薬物に起因した変化があるのは NOEL ではないという感覚かと思うのですけれども、そうではなくて、あくまでも今の話と重なりますけれども、LOAEL がとれたときの NOAEL であって、最高用量に LOAEL が出なければ、そこは NOAEL になっています。

○三森専門委員 それは文書化されていますか。

○梅村専門委員 されていると思います。JMPR は昔からそうだと私は聞かされました。

これは大変混乱が起きまして、前々回のときに決まった話なのだそうですが、前回もまだ多くの人たちは理解が中途半端で、この議論は何度も話が出て、何でこれが NOEL なのだ、何でこの最高用量が NOEL なのだということをまた繰り返して、そのたびに事務局が本を引っ張り出して、ここに書いてあるから、ここを読みなさいみたいなことを何度も言っておりました。

私も私の英語がつたないせいかと思って、何度も周りの人に確認をして、私も理解したということでした。

○三森専門委員 JECFA の中に添加物と動物薬がありますね。動物薬の方は、NOEL の概念がそれとは違うのです。

○梅村専門委員 私はそちらの方はわかりませんが、これは共通した認識を持つための動きであると聞いております。

○三森専門委員 動物薬の場合には薬効があるわけであって、有害作用よりも下のところでも、薬理作用が継続して発現している場合があります。例えば強心剤とか血圧を上げる薬などの場合は、薬理作用がさらに下の用量においても発現します。それよりも下のレベルの安全量を NOEL と言って、有害作用の下は NOAEL という形の整理ですとされているはずなのですが、私はこの添加物の JECFA の考え方については納得いきません。

○梅村専門委員 農薬ではこのような動きだと、私はその会議では聞かされました。

○三森専門委員 それ以外に関しては、有害作用がないところはすべて NOAEL という形での評価をしていると理解していました。

○梅村専門委員 それは確かに近くて、adverse effect がないところは NOEL ということであります。

○三森専門委員 それと組織球症の考え方ですが、全身性に変化が出ない限りは毒性とみなさなくて、局所に出たものについては毒性とみなさないということですね。

○梅村専門委員 局所に出たということではなくて、例えば肝臓に出たときでも、他のパラメーターが動かないとか、つまり、その作用だけしかないような場合を意味していて、程度が低いということですね。

○三森専門委員 今回そのために NOEL が 2,000 mg と言っていましたね。

○梅村専門委員 そういうことであつたわけですね。一番上の用量までが NOEL になったわけですね。20 mg/kg/日が ADI になりました。

○三森専門委員 でも、実験 1 では、4,000 で慢性炎症の盲腸が出ていますね。

○梅村専門委員 これは 90 日間の方で出なかったのですね、neglect です。

○三森専門委員 90 日間では、最高用量が 2,000 なのですか。

○梅村専門委員 そのところはわからないのですけれども、この病変はさらに長期の投与で出なかったということで、neglect になっていると思います。

○福島座長 もし 90 日で 3,000 とか 4,000 をやって出たらどうなるのですか。

○梅村専門委員 わかりません。

○福島座長 ほかにありますか。

もう一つ、今の adverse、no adverse というときに、回復群でなければそれは adverse ですね。いずれにしても、回復群は何週間の回復群を基準としているのですか。

○梅村専門委員 そういふ決まりはありません。つまり、回復群がないと議論しないのではなくて、あつたのでそれを議論に加えたということですね。

○福島座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 先ほど梅村先生が国立衛研で今実験をやり終わったところで、**high dose**ではもっと強い肉芽腫が出た例があるという話をなさっていましたが、多分被験物質が違うのでしょうか。でも、今回の JECFA で評価した物質の **dose** よりももっと高かったのですか。

○梅村専門委員 **dose** との比較ではなくて、ただ、病変が強く出ていたのです。つまり、我々の実験群の低い **dose** ではやはり似たような病変でとどまっていたのに、それより強い用量で我々がたまたま設定して、それではもっと強い病変が出ていたので、おそらくこの物質ももっと高い用量、あるいはこの病変がもっと先に進めば全身性の病変になる可能性があるのだらうというのが、私の私見です。

○中江専門委員 JECFA はそういうことを知らないのですね。

○梅村専門委員 私が会議中に発がん性について我々は検討しているのだという話をしたら、先ほどの同じ病変が出る類似物質のさらに長期間の試験があつて、それらですべて発がん性は陰性だし、この病変がそれよりさらに進むことはなかったということで、この病変はそういう評価を受けたということです。

○福島座長 他にいかがですか。どうぞ。

○林専門委員 先ほど眼病変の発現機序が不明である以上、食品添加物として使用する範囲内でも、本病変との関連性に結論を出すことはできないということをおっしゃったのですけれども、やはりこれは一つずつ、全部作用機序が明らかにならないと評価はしないというのが基本姿勢なのですか。

○梅村専門委員 そうだと思います。つまり、出た病変が **adverse** なのか **no adverse** なのかを考える。**NOAEL** で **ADI** を決定するというのは、そこに **LOAEL** が存在していて、そういう病変を積極的に評価するという姿勢です。それが **adverse** なのか **no adverse** なのかということです。その中で発現機序がわからない以上、それが **adverse** なのか **no adverse** なのかわからないので、評価ができないということです。

○福島座長 どうぞ。

○中江専門委員 先ほどのお話で、先生が出された図がありましたね。結局 1 つの概念の中にある病変であっても、程度が低い場合は適応であり、程度が強くなるとそれは **adverse** であると評価するという考え方のように見えたのだけれども、それが正しいか正しくないかを言い出すとまたややこしくなるので、もし正しいという前提に立った場合に、どこから **adverse** なのかというのは JECFA としてどういうふうを考えているのですか。

○梅村専門委員 例えば肝肥大を言ってしまうと大変なことになるのかわからないですけれども、あえて言わせていただくと、肝肥大が起きたときに、その他の漏出酵素の変化は全くないとか、肝細胞に変性がないとかね。肥大が変性だと言われればそうなのですからけれども、そこは置いておいて、

そういうその他の障害を示唆するような変化がない以上は、適応反応であるという理解という意味で、私はあの図を作ったわけです。

その流れで、ヒスチオサイトーシスもその他の付随した病変を引き起こさない範囲の弱い限局的な病変であるということから、**no adverse** という結論が出たということをお説明したかったのです。

○福島座長 ほかにありますか。どうぞ。

○三森専門委員 先ほどの角膜病変ですが、メカニズムがわからないからといって、安全係数はさらに2をかけていますね。この2はどこからきたのですか。

○梅村専門委員 これは私もよくわからないのですが、ただ、暫定でとってあるので、近々に変わるものだと思います。

○林専門委員 その場合には、メカニズムがはっきりしないと変わらないのですか。

○梅村専門委員 そこは私は理解していません。

○福島座長 ほかにありますか。

私からですが、最初の **ethyl lauroyl arginate** のところの前胃の変化は、刺激性によるものであるということで否定していますね。そうすると、刺激性のものだったらすべてそういうことになるのですか。

○梅村専門委員 今回、潰瘍まで進んでいっているけれども、とらなかったのも、多分そういうことだと思います。

先ほどの眼病変と比べると、非常にある意味ポピュラーな病変で、その辺への理解がみんな済んでいるという前提のような、会議の進め方としてはそういう前提でした。つまり、ラット前胃粘膜の刺激性物質のときの反応という形で、これは処理されていったと思います。

そういう意味で、話題をそらすわけではないですけども、今回の眼病変の方はみんなあまり経験がなく、その辺が不明だ。それで、なおさら機序不明な部分がみんなの懸念になり、暫定 ADI という形で収束したのだと思います。

○福島座長 聞いていまして、要するにその物質、それ自身によるものを毒性とする、それ以外のものは変化があってもとらないのだ、簡単な言い方をしますとそういう方針に聞こえて仕方がないのです。私は本当にそれが毒性学的前臨床試験の判断基準としていいのだろうかという気持ちが非常に強いのです。その点は梅村先生に言っているわけではなくて、**JECFA** はこういうときに出ている人みんな賛成なのですか。

○梅村専門委員 議論が最後まで決着つかないことはなかったですし、それは私にも責任があるかもしれないのですが、病理は私ともう一人ゲイリー・ウィリアムスが出ているだけなので、病理学的な立場で発言する人が少ないところはあるかもしれません。そういう意味で、先ほどのヒスチオ

サイトーシス等については、私も少し質問させていただきましたけれども、質問した者に対して答えて終わりみたいなことです。

○福島座長 どうぞ。

○林専門委員 先ほど実際に生データに帰るわけではなくて、どなたかの担当委員がドラフティングしたデータでディスカッションするとおっしゃったのですけれども、今のようなディスカッションになるときは、**pathology** なら **pathology** の専門家の方は基のデータまであたって、それを確認することはできるのですか。

○梅村専門委員 できるかできないかは私はわかりませんが、していません。

○林専門委員 通常はしないのですか。

○梅村専門委員 通常はしません。

○福島座長 また変な質問ですけれども、例えば化粧品などを塗ったときに、それは刺激だ、赤っぽくなったとしてもそれは刺激だからよいのだ、という考え方ですね。

○梅村専門委員 前胃に対しては、ラットの前胃だということも多分大きな要因だと思います。

○福島座長 それはそうだと思います。

○梅村専門委員 私も勿論そうだと思います。今回がその程度にまで踏み込んだかどうかとか、あの所見はとらなかったということなので、そういうことだと思います。

○福島座長 どうぞ。

○中江専門委員 しつこいようですが、また先ほどの話についてです。ほかの高分子で難吸収性の物質では同じようなデータなのだけれどもそれより進まなかったからということ根拠に判断したことについて、言っている意味はわかるのですけれども、先ほどの梅村先生のところのデータと合わせて考えれば、似たような物質であるからといって、この物質も同様に作用するはずだという担保はどこでとっているのですか。

○梅村専門委員 高分子難吸収性物質共通所見ということですか。

○中江専門委員 言っている意味はわかるのですけれども、実際に国立衛研で違う物質であれば **high dose** で強い病変が出ていて、発がん性に関しても現在それを検索なさっているという事実があったということと、その考え方とを両方考えたときに、ほかの高分子難吸収性物質でのデータがあるからといって、**calcium lignosulfonate** も同様に作用するはずだという担保を JECFA はどこでとっているのですか。

○梅村専門委員 結局それよりさらに強い程度になるということは起きていないので、今回も非常にマイルドな変化で、マイルドな変化を起こす他の物質はその病変をさらに長期間見ても何ともならなかったもので、この病変もさらに長期で見てもそれ以上悪くならない、という考え方だけで

す。それだけです。

○福島座長 どうぞ。

○三森専門委員 今の試験ですけれども、発がん性試験とか慢性毒性試験はないですね。

○梅村専門委員 ありません。

○三森専門委員 何故 ADI は 100 分の 1 なのですか。

○梅村専門委員 発がん性に関しては、先ほどの類似物質の影響を見ているということです。

○三森専門委員 JECFA としては、データ要求できないのですね。

○梅村専門委員 多分この会議の時点では、そういうことをしていると進まなくなってしまう。

○三森専門委員 暫定 ADI ではなくて、フル ADI ですか。

○梅村専門委員 そうです。これで十分な評価です。

○三森専門委員 ということは、慢性毒性の試験データがなくても ADI を出すということですね。

○梅村専門委員 そうです。

○三森専門委員 すべてそうですか。

○梅村専門委員 すべてというか、そうです。

○三森専門委員 JECFA は、発がん性試験をしなくても評価するのですか。

○梅村専門委員 それは、発がん性が疑われるような場合ということになるのでしょうか。

○三森専門委員 ここで発がん性が疑われないという根拠は何ですか。

○梅村専門委員 ですから、類似物質に長期投与しても発がん性がないということです。この病変しか引き起こさないこの物質は、この病変がさらに長期でも腫瘍へと進展しないので、この病変しか引き起こさないこの物質は、発がん性を引き起こすことはないということです。

○三森専門委員 それはすごく危険ではないですか。見切り発車していますね。

○福島座長 どうぞ。

○山添専門委員 今の化合物の場合、結局、生命線は加水分解をされないということが前提なのです。高分子から小さくならない。そういうことで、その物質の安定性のデータというのは毒性のときに通常出てきませんね。

○梅村専門委員 今回は私が全部省いてしまったのですけれども、そういう物性に関するデータはそれはそれでまた議論されています。それはこの会議中にも示されて、ちょうど自分の専門の部分のところだけ説明してしまいました。本当は JECFA がちゃんとやっているということを私は説明しなければいけない会議だったのですけれども、自分のところだけ抜いているので、少し不足な部分も感じるかと思えますけれども、それは全部網羅されていると思えます。

○福島座長 よろしいですか。

時間がきましたので、後で梅村先生に御質問してください。決して梅村先生を攻撃しているわけではありませんので、その点は誤解のないようにお願いいたします。JECFA を攻撃しているのです。

○山添専門委員 聞いているだけです。

○福島座長 それでは、次にいって良いですね。議題「(1) 添加物の安全性評価指針の作成について」に入りたいと思います。これは既に何回も御議論してまいりました。基本的には私の方が事務局に指示いたしまして、事務局でまとめて作ってもらったものであります。

中をずっと見ていただきますと、途中で青になったり、赤になったりしております。赤修正のところは、これまでの審議で議論され、その結果、修正されているところであり、青のところは、本日、議論するところであり、いずれにしても、これから5時までの間に、この指針につきまして、きちっと議論していきたいということであり、

したがって、これからの審議としましては、まず赤で訂正になっているところを中心に審議し確認したいと思っております。これは既に皆様方からいただいた意見を基にしてつくられております。これで良いかどうかということを確認していただいた後に、青を重点的にやっていきたいと思っております。そういうことでよろしいですか。

1 ページの「目次」は飛ばします。

赤をずっと見ていただきますと、4 ページの 29 行目に「国際汎用香料を除く」とあります。これは事務局に追加で入れていただきました。

ずっといきまして、5 ページです。青の中の赤というのは、今日の議論ですけれども、前もって事務局で直したということですので、それは飛ばします。

6 ページの「検討事項」の赤に関しましては、後でまた審議していただきますので、これも飛ばします。

そういう面からいきますと「第2章 各論」の11 ページを見ていただきたいと思っております。

11 ページの「第2 安全性に係る知見」というところで「1 体内動態試験」がございます。(1) から12 ページの上の方の(7)まであります。

(7) に関しまして、御意見をいただいております。その結果、赤書きのような形で修正したということであり、すなわち「原則として、ヒトで特徴的に生じる代謝物がないか検討を行い、必要に応じて、その毒性試験を行う。」になります。これは前回、山添先生や頭金先生から御意見をいただきまして、このように修文しております。この点は、この修文で良いかどうか。今日は頭金先生がお休みなのですが、山添先生いかがでしょうか。

○山添専門委員 ちょっと読んでみて「ヒトで特徴的に生じる代謝物がないか検討を行い」という

否定型は読みにくいと思いました。「ヒトで特徴的に生じる代謝物の有無を検討し、必要に応じて、その毒性試験を行う。」の方が読みやすいと思いました。

○福島座長 そうですね。確かにもっともらしくなりましたね。

これは久保田先生もいかがですか。よろしいですか。

○久保田専門委員 結構だと思います。

○福島座長 ほかによろしいですか。それでは、そのように修文いたします。

続きまして、13 ページを見ていただきたいと思います。13 ページの 11～12 行目のところであります。これと 14 ページの 17～18 行目が同じような内容になっています。これは前回子宮内暴露の毒性、特に発がん性のところで、子宮内暴露による発がん性と毒性試験をどうするかということ、たしか三森先生から意見をいただいております。そのときに、それを加えるべきだろうという形になりましたので、このような文章で入れてみました。これで良いかどうかということです。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 11 行目からですけれども「当該試験」というのは、何を指しているのか。この項目ですから、亜急性毒性並びに慢性毒性試験ということで、この文章を読むと慢性毒性か亜急性が 1 つしかなかった場合には、子宮内暴露相を追加すると読めてしまうのです。この前の議論ではケース・バイ・ケースでいくということで、具体的には 5 項目ほどあったと思います。それを表に出さないという形で議論が終わったと思うのですが、これを担保する唯一の長期試験を持ってきた根拠がわかりません。事務局から説明していただけますか。

○角井課長補佐 FDA のガイドラインから引っ張ってきております。御議論が FDA のガイドラインでこういうことが書いてあるということで、必要に応じということで前回議論をいただきましたけれども、基の参照していましたがこのような書き方になっていまして、慢毒と発がん性のそれぞれの末尾にありまして、それぞれ一番長期の試験であるものについて、子宮内暴露相を追加するという書きぶりで FDA のガイドラインの中に入っているものですから、その考え方を参照して、このように書かせていただいております。

○三森専門委員 慢性毒性試験が 1 つということは、あり得るのでしょうか。今後新規に添加物がつくられて、登録申請されてくる場合に、化学構造の構造相関性から発がん性はやらないということも出てくるかもしれないのですが、そういう場合に発がん性のデータがなくて、慢性毒性のデータ 1 本だけですね。28 日はあると思うのですけれども、それと 1 年間ぐらいということもあり得るということですか。

○角井課長補佐 後ほど御議論いただきますけれども、concern level で、入り口のところで発がん性試験は要らないという判断もあり得ますので、おそらくそのようなケースを考えているのではな

いかと思います。

○三森専門委員 FDAがこの文章を使っているのですね。

○角井課長補佐 はい。

○三森専門委員 これだけの文章だと、どういう場合になるのかという想定ができません。

○福島座長 三森先生、私がこんな primitive な質問をしていかぬのですけれども、発がん性試験をやらないようなケースもあり得るわけですか。

○三森専門委員 構造活性相関から、発がん性の可能性がない場合には省略できるという方向性があります。これは世界的にそういう方向性に行っていると思います。

○福島座長 だけれども、それはここで決めてやっていないですね。

○三森専門委員 やっていません。ですから、今までは命令的に出しなさいということできているのですが、これからは構造活性相関で可能性がない場合が出さなくても良いという方向性だと思います。

○福島座長 それはまたここでのディスカッションになりますね。

○三森専門委員 そうですね。

唯一の長期試験である場合にはということが、これからの評価でどういうことを意味するのか。FDA の場合には、consultation 制度を採用しています。申請者が新しい薬剤をつくってきて、食品添加物として登録申請したい場合、どんな毒性試験を実施したら良いですかという形で規制当局と申請者の双方で議論しながら、build up 形式で毒性の特徴づけをしていく形だと思うのですが、日本はそうではないです。ですから、FDA の用語をそのまま入れて良いのかどうなのか。ここはケース・バイ・ケースでいくしかないと思っていたので、唯一の長期試験である場合にと限定してしまうことができるのか。私もその想定が頭に浮かんでこないです。

○福島座長 そうすると、子宮内暴露試験については、必要に応じて検討するというような短い文章だと、またいろいろな問題点が発生するということですか。むしろ、それぐらいの文章にしているかどうかということですが、事務局そこら辺はどうなのですか。あくまで前段階のこういう場合においてはというものを削除してしまいますか。

○角井課長補佐 そのような御指示であれば、事務局としては問題ないと思います。

○福島座長 ほかの先生方がいかがですか。

要するに、子宮内暴露相を意識した試験を完全に削除するのではなくて、一応検討するということを入れておきましょうというぐらいの意味合いだと思います。そういたします。また後で検討するというので、現段階はそれでよろしいでしょうか。それは 13 ページ、14 ページ両方とも同じであります。

次は 14 ページの 23 行目のタイトルですけれども「繁殖」は「生殖毒性」に置き換えるということです。これは江馬先生から提案があったと思いましたが、江馬先生が御欠席ですが、ほかの先生方よろしいですね。

15 ページの 6 行目のところで「催奇形性」を「出生前発生毒性」と直すということでありませう。これもよろしいですね。

そうしますと、7 行目から 9 行目が赤になっておりますけれども「催奇形性」から「出生前発生毒性」というふうに呼び方を変えるということから、それに派生して、言葉として「投与期間は、少なくとも着床日から出産予定日の前日までとし、妊娠動物に連日投与することとする。」ということですか。これは江馬先生に前もって見ておいていただいております。これで良いだろうということですが、よろしいですか。

したがって、12～13 行目の器官形成期云々というところは、自動的に削除となります。

次に 16 ページです。16 ページの (7) ですが、前は「抗原性試験」になっておりましたが「アレルギー試験」としました。これは前回参考人として澤田先生に出席していただきました。「アレルギー試験」という言葉が良いだろう。もう一つ「アレルギー誘発性」という言葉のどちらにするかということですが、澤田先生としては「アレルギー試験」という形にして、脚注のところで『アレルギー誘発性』ともいう。』という表現にしています。

なお、13 ページの 1 行目に「免疫毒性」とあります。「免疫毒性」と前回の「抗原性」というのは非常に紛らわしくて意味がわからないということで、2 ページの 23 行目の「第 2 定義」に「アレルギー試験」、「免疫毒性」というものを入れたら良いのではないかという意見をいただきました。

しかし、そここのところにつきまして、澤田先生とも相談したり、事務局にいろいろ調べていただきましたところ、アレルギー試験というものに対する定義というものが、いまひとつ一定しないところがありますので、今回はあえて「アレルギー試験」についての定義はしない。ただし、免疫毒性というものについての定義はしっかりしておりますので、先ほど言いましたような 13 ページの脚注という形に入れる、そういう対応をしたいと思いますが、その点について御意見をいただきたいと思っております。よろしいですか。

○三森専門委員 結構です。

○福島座長 戻りまして、もう一度 16 ページを見てください。10 行目から 15 行目まで、追加の文章を澤田先生に作ってもらいました。アレルギー試験として何をやるのだという意見が確かあったと思っております。したがって、一定したものがないということで「当面は、少なくとも遅延型アレルギーを指標とするアレルギー試験を実施する必要があるが、モルモットを用いた皮膚感作性試験（例：OECD テストガイドライン 406 のうちマキシミゼーション試験（GPMT））又はマウ

スを用いたリンパ節反応試験（例：OECD テストガイドライン 429（局所リンパ節試験（LLNA）））を利用することができる。」ということで、いずれも OECD のテストガイドラインの試験法をここで例示するという書きぶりにいたしました。

このことについて、いかがでしょうか。三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 この前の専門調査会のときに澤田先生にいらしていただいて、添加物のメーカーサイドからいけば、即時型はなくても遅延型のアレルギーの方は試験系ができていますので、具体的な名前を入れた方が良いのではないかとということで作っていただいたのですが、マキシミゼーション試験（GPMT）、マウスの Local Lymph Node Assay はかなりガイドライン化されていますので、これを入れるということで、むしろ親切で良いのではないかと思います。

○福島座長 ありがとうございます。

ほかの先生方はいかがですか。よろしいですか。ありがとうございます。

16 ページの 16 行目は「アレルゲン性」という言葉に変えております。

17 ページの 16 行目、17 行目です。ここも「アレルゲン性」という形に変えます。よろしいですね。

ずっといきまして、20 ページです。20 ページを見ていただきますと、2 行目の「添加物（国際汎用香料の場合を除く。）」というところは「国際汎用」という言葉を入れました。

同時に別表 1 の中の試験の名称は、先ほど承認していただいたということで「安全性に係る知見」の（4）、（5）、（7）はそれぞれ名称を変えているということでございます。

22 ページの別表 2 ですが、このような形になっていくということでもあります。このところは、また後でディスカッションが必要かもわかりませんが、少なくとも「（3）アレルゲン性試験」だけはお認めいただきたいと思います。

ほかのところについては、今日のディスカッションになりますね。後でディスカッションしたいと思います。注とかいろいろなことですね。

もう一つは、4 ページの 29 行目のところです。先ほど私が言ったかもしれませんが、もう一度確認します。「国際汎用添加物」の後に「（国際汎用香料を除く。）」という言葉を入れるということでもあります。

以上までのところで、何か御質問はございますか。よろしいですか。

そうしましたら、今日の審議のところで、まず最初に 15 ページの「（6）遺伝毒性試験」について、これから審議していきたいと思います。

まず事務局から説明をお願いできますか。

○角井課長補佐 それでは、15 ページを御覧いただきたいと思います。

林先生、本日お越しの本間先生、今日はお越しいただきませんでしたけれども、東京薬科大学の太田先生にお目通しをいただきまして、この案文と検討事項を用意いたしました。

本文の 19 行目からですけれども、平成 8 年厚生省ガイドラインの変異原性試験に準ずることとする、ということですが、遺伝子突然変異や安定型の染色体異常といった、いわゆる狭い意味での変異原性にとどまることなく、一過性のもも含めて DNA や染色体の構造的若しくは量的な変化を引き起こす性質、すなわち遺伝毒性全般に係る試験結果を基に評価を行うということでございます。

Ames、染色体異常、*in vitro* 小核、いわゆる標準的組合せでございますけれども、技術的な制約から実施できないような場合におきましては、科学的な根拠に基づく説明を受けた上で、国際的なバリデーションがなされた試験で代替できることが書かれております。

それから、結果の判断手順につきまして、①～③に書いてございます。

本日、御検討いただきたい事項といたしましては、16 ページに枠囲みになっております。

1 つ目ですけれども、国際汎用香料の評価で行われておりますような、かなり簡略された手順まで緩和することができるのかどうか。

染色体異常の代替として、*in vitro* 小核、マウスリンフォーマ TK を明示すべきか。

3 つ目ですけれども、平成 8 年厚生省ガイドラインでの追加試験に記載がなかったコメント試験について、それも含まれるということを示すべきかどうか。

最後に ICHS2 (R1) の方でいろいろと動向がございますけれども、この動きをどう考えるべきかと、いうことを検討事項として提示させていただいております。

参考資料 1 を御覧いただきたいのですが、御用意いたしましたのは ICHS2 (R1) ということで、ICH のガイドラインというものは、まずガイドライン作成開始をステップ 1 としまして、日本、アメリカ、ヨーロッパの 3 極で実施をされるというのがステップ 5 ということで、いわゆるそれを「ICH プロセス」と言っております。

現段階は専門家のグループで議論が尽くされまして、日米欧のそれぞれの域内でパブリック・コメントを求めたという、ステップ 2 の段階に到達しているということでございます。

今年の夏をめどに、パブコメを受けた後の各極の結果を持ち合わせて、各局として認めるかどうかのステップ 4 に進むかどうか、そういうスケジュールであると伺っております。

その中の染色体異常試験を含む *in vitro* 哺乳類培養細胞試験の最高用量を低くするという話がございます。

具体的には 6 ページの 8 行目を御覧いただきたいのですが、哺乳類培養細胞を用いる試験につきましては、「最高濃度の上限は 1 mM または 0.5 mg/mL のいずれか低い用量とする。」とござい

す。

さらに 16 ページを御覧いただきたいのですけれども、16 ページの下の方に「8.」とあります。ちょっと長いのですけれども、いっていることは、Ames と *in vivo* があれば、*in vitro* 哺乳類培養細胞試験で 1 mM 以上のみで検出されるような物質が存在する可能性は低い、2 つ目として、1 mM という濃度は、医薬品を投与したときの組織その他の暴露レベルを上回っていることを理由として、こういったいわば規制の合理化のような話に至っているようでございます。

ICH S2 (R1) の検討事項としてもう一点挙げさせていただいておりますのは、*in vivo* 遺伝毒性試験を反復投与毒性試験に組み込むといった動きもでございます。それは同じ参考資料 1 の 3 ページの 9 行目になります。線が引いてありますけれども、こちらに「投与量が十分である場合には *in vivo* 遺伝毒性試験を反復投与毒性試験に組み入れることができる。」ということが書かれております。

1 点目の *in vitro* 哺乳類培養細胞試験の最高用量を低くするという点に関しまして、参考資料 2 の 1 枚紙を御覧いただきたいと思っております。「染色体異常試験が陽性とされた物質の例」ということでありまして、これまで添加物専門調査会で御審議いただきました品目の中で、染色体異常試験が陽性とされた物質について検証を行って見たものでございます。

現行の限界用量が 5 mg/mL でございますけれども、5 mg/mL では見えた陽性が、ICH で提案されている 0.5 mg/mL に低減されてしまうと見えなくなってしまうという物質には、国際汎用香料の 2 番目にありますけれども、イソブタナールがございました。

それから、現行の限界用量にかかわらず、0.5 まで低減されてしまうと、陽性が見えなくなってしまうようなケースとしては、代謝活性化系なしの 5-メチルキノキサリン、2,5-と 2,6-ジメチルピラジンがございました。

備考欄に書かせていただいておりますけれども、いずれも結果として *in vivo* の小核は陰性ということで、総合評価としまして「遺伝毒性なし」とされてはおりますが、実際に最高用量が下げられてしまうと、染色体異常試験に関して見えなくなってしまうような知見が実際にあったということでございます。

簡単ですけれども、遺伝毒性についての説明は以上とさせていただきます。

○福島座長 ありがとうございます。

16 ページに「検討事項」として 4 つの「○」があります。またそのほかにも検討するものがあると思うのですが、ここの検討事項を中心にいたしまして、これから先生方の御意見を伺いたいと思っております。

まず最初に、国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部の本間正充先生に御意見をいただきたいと思っております。本間先生、お願いいたします。

○本間専門参考人 最初の国際汎用香料のことですが、最初の方の手順としては、3点セット、いわゆる Ames 試験と染色体異常試験、小核試験ということになっていますが、国際汎用香料に関しては、手順としては3点一緒にやるわけではなくて、*in vitro* で遺伝毒性が疑われた場合において、*in vivo* の方に持っていくといった考え方になっています。基本的には変わらないのではないかとこの部分に関しては、このような形でもよろしいのではないかと考えています。

2点目以降のものに関しては、すべて医薬品とのすり合わせといった問題です。

最初の哺乳類培養細胞の件ですけれども、2番目のマウスリンフォーマの TK 試験においては、既に10年前の ICH で染色体異常の代替法として採用されて、現在は医薬品で使われていますので、これを哺乳類培養細胞試験の染色体異常試験の代替として使うことに関しては、全く問題ないと考えています。

in vitro の小核試験に関しては、現在進めている ICH の改訂作業においても、新たな *in vitro* 試験として認める方向にあります。この試験は既に10年以上使われていて、今、バリデーションが行われていて、OECD のガイドライン化も直前に迫っていますので、おそらくこの試験に関しても特に問題ないと考えます。

ですから、2番目の記載を「示すべきか」ということに関しては、示すべきだという考えです。

3つ目、4つ目のものに関しても、追加試験として、ここでコメット試験を入れるべきかどうかということですが、医薬品の厚生省のガイドラインというのは相当古いのですが、先ほどの参考資料1の7ページの「4.3 その他の *in vivo* 遺伝毒性試験」という項目の中、1ページめくっていただいて、さらに小核試験以外の *in vivo* 試験として、どのようなものが今回の ICH で出されたかという、単細胞ゲル電気泳動（コメット）試験及びアルカリ溶出試験、それに加えて *in vivo* のトランスジェニックマウス突然変異試験、DNA 共有結合試験といったものが出されています。したがって、この問題に関しても、今回の ICH の中では、新しい *in vivo* の試験として取り入れるという方向でいっていますので、こういったことを明示することは特に問題ないと思います。

ただ、この追加試験というのは、15ページの33行目にある追加試験を意味していると考えてよろしいですね。

○福島座長 そうです。

○本間専門参考人 ですから、特にこの場合には、コメット試験だけでなく、今言った ICH で取り上げられているほかの試験も含めて、どれかであれば良いという形でもよろしいのではないかと思います。

○角井課長補佐 追加試験というのは平成8年の厚生省ガイドラインで、UDS とか SCE とかいろ

いろいろありまして、補足する必要がある場合には適切な変異原性試験を追加して実施するというところで、いろいろな試験がありまして、ただ、その中にはこの試験がないということで提案させていただきました。

○本間専門参考人 その中に入っていないような試験として、多分コメント試験とトランスジェニック突然変異試験があると思います。入っていますか、いませんか？

○林専門委員 入っています。

○本間専門参考人 コメント試験だけが入っていなかったということですか。

○角井課長補佐 コメントも入っておりませんし、*in vivo* のトランスジェニック動物も入っていないという状況です。

○本間専門参考人 それでは、それも入れるようにしていただければ問題ないと思います。

最後は非常に難しい問題です。この問題に関しては、実はアカデミックサイドではほとんど論議されていません。これはあくまでも ICH のガイドラインの中の問題です。これまで医薬品の開発の中で *in vitro* 試験、特に哺乳類細胞を使った試験が陽性に出やすい。そのために、新しい追加試験として *in vivo* の試験を要求されるようなことがあり、それが動物愛護の精神に反すること。また、医薬品の企業サイドからあまり強いところでやった陽性反応というのは、その後のレトロスペクティブな解析から、特に実際のリスクとはあまり関係ないのではないかとことをいわれて出てきた問題です。その後、幾つかの調査研究の結果、医薬品の中に関しては 1 mM 以上で陽性が出たものは、ほとんど *in vivo* では陽性とは出ないということで、この辺を緩和することになりました。

さらには、先ほどおっしゃいましたように、実際の医薬品での体内の濃度というのは、ほとんどの場合が nM、 μ M のオーダーです。一番高いものでアルコールが大体血中濃度 0.1% ぐらいになるものがありますけれども、それが最高で、ほとんどは μ M のオーダーです。10mM というのは非生理的な条件ではないか、といった意見がありました。そういった2つの観点から、1 mM まで低減化してもよろしいのではないかとということです。

この問題は ICH の中で論議されて、OECD のガイドラインに取り入れるのはまだこれからの論議ですので、ICH の論議を基に早急に添加物の方に使うというのは、ちょっと早いのではないかとというのが私の意見です。

同様に最後の反復投与毒性の方に組み入れるというのも、今度の横浜で開催される ICH の会議で詰めなくてはいけない部分があります。現段階でははっきりとしていませんので、まだ早いのではないかとというのが私の意見です。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。

本間先生に確認ですが、ICH の動きはわかったのですけれども、今の量のことについて EFSA とか FDA はどういう状況になっているかわかりますか。

○本間専門参考人 ICH の中で *in vitro* 試験の最高用量を下げるということに関しては、各極の代表者に関しては、ほとんど合意ができています。ただ、各極内の一部の人達からは、反対が出ているという形です。

○福島座長 EFSA や FDA の中では、まだ議論されていないという理解で良いですか。

○本間専門参考人 議論された結果として、代表者が認めていると考えています。

○福島座長 医薬品についてですね。

○本間専門参考人 医薬品についてです。

○福島座長 食品関係はどうですか。

○本間専門参考人 それはまだ全然論議されていません。

○福島座長 全然論議されていないのですね。

○本間専門参考人 はい。

○福島座長 続いて、林先生から御意見をいただけますか。

○林専門委員 今の部分なのですけれども、論議されていないというのは事実なのですが、OECD などでもかなり注目していることは確かです。

この部分についても、今、本間専門参考人が言ったように、今年の6月のICHの横浜会議で最終的に決まっていくようなもので、今回のICHの改訂というのは、医薬品ということに特化して話を進めていますので、その動きをもう少し見た方が良いという気はします。

あとは、今の *in vitro* の小核試験やマウスリンフォーマ試験は、特に問題ないと思います。

コメント試験、トランスジェニック試験をその他に追加しておくのも問題ないと思います。

一番最初の国際汎用の香料の評価スキームなのですけれども、先ほども梅村先生からも説明があったのですが、JECFA などではこれは全然やっていないわけです。日本のフローでは、まず *in vitro* の試験をとにかくやってみましょうということできているわけです。今日の梅村先生のお話にもあったように、実際にはこういう遺伝毒性の情報というものを使うということであれば、ここで試験をしておくというのは理にかなったことだと思います。

ただし、香料という特殊性を含めて考えた場合、どこまでその試験をやらないといけないのか。要するに *in vivo* の試験もすべてやらないといけないのかどうかというのは、少し議論した方が良いでしょう。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。

今、検討事項について御意見をいただきましたが、他にここのところについて御意見ございますか。

先ほどの16ページの本文のことについては、検討事項が終わった後に入りたいと思っています。

検討事項の一番最初の「○」の国際汎用香料の評価方法のところ、*in vivo*の試験というのは時期尚早ではないかと私は理解したのですが、そのような理解でよろしいですか。やはりすべきなのですか、いかがですか。すべきというか、ここでは行うこととすとなっています。香料の微量なものに対して、確かに遺伝毒性が疑われるというのは非常に重要なことですが、ここでは行うことというよりか、もう少し下げても良いのではないかという気がしています。

その点について、御意見いただきたいと思います。本間先生、どうですか。

○本間専門参考人 この文面を見ると、とりあえず *in vitro* 試験を行います。一般的な Ames 試験と染色体異常試験です。それで陰性になれば問題ないわけですが、陽性になった場合にどうするかという話です。

先ほど言ったように哺乳類の培養細胞を使った試験というのは、非常に感度が高くて、陽性が出る可能性があります。そのために ICH の議論では最高濃度を下げるという論議があったので、本当に低い濃度でも出るようでしたら、やはり生体内で疑われる場合と考えていいかと思います。疑われる場合という意味を拡大解釈していただいて、やるべきか、やる必要がないかということを考えてもよろしいのではないかと思います。

ただ、そこで明確に高い濃度だから必要ないとか、低い濃度で出ているからやるべきだというと、最後の問題と重なってきますので、その辺を明文化するのは避けた方が良いのではないかという気がします。

○福島座長 林先生、もう一度いかがですか。

○林専門委員 妥協点とすれば、必要に応じてというぐらいかもわからないですが、国際汎用香料の評価方法のフローをつくる時にもかなり議論がありまして、JECFA 法もそれに準ずるような形で、特に新しい試験の追加は要らないのではないかという意見もかなり強かったのを覚えております。したがって、ここでどこまでやっていただくかというのは難しいところだと思いますので、今、本間専門参考人が言ったように、*in vitro* で陽性になった場合にそれをどう解釈するかというところで、*in vivo* の試験を必要に応じて追加することならアクセプタブルだと考えます。

○福島座長 いずれにしても、たとえ国際汎用香料といえども、する必要はないというスタンスではないということですね。必要に応じて行うということですね。

いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、このところは必要に応じて *in vivo* の試験も行うこととするという形で、結論的にはケース・バイ・ケースで判断する形にしたいと思います。

○角井課長補佐 済みません。今の点は、国際汎用香料ではということですね。

○福島座長 そうです。

○角井課長補佐 それは後ほどまた御議論いただいて、ここでは国際汎用香料のような、まず *in vitro* 2本でやってみるといふところまで緩和して、要するに一般の添加物の遺伝毒性試験について、ここまで緩和して良いかどうかという論点でございますので、それは従来どおり3点セットといたしますか、それは必要だということですね。

○福島座長 そうです。

○角井課長補佐 ありがとうございます。

○福島座長 それから、2つ目の「○」ですけれども、これはすべきでしょうと理解したのですが、それはよろしいですか。ほかの先生方、良いですね。

3つ目ですが、先ほどの話ですと、これまで含まれていないコメントアッセイも含めるということの良いのではないかとということです。良いですね。

○三森専門委員 コメントだけではなくて、*in vivo* のトランスジェニックもですね。

○福島座長 *in vivo* のトランスジェニックも含めてということです。失礼しました。

4つ目ですが、先ほど来一番問題になっているところです。6月に ICH の会議が横浜である、その経過を見るのかどうか。先ほどの話ですと、時期尚早ということなのですが、これは事務的にお聞きしますが、この指針の作成のデッドラインというのは、大体どれぐらいを見ているのですか。

○角井課長補佐 後ほど御議論いただきますけれども、資料3で用意させていただいていますが、一応今年の夏を目途におまとめをいただければと思っております。

他方、先ほど横浜の会議は6月ということがありましたので、その辺のスケジュール感もあるかと思えます。

○本間専門参考人 今の最高用量の議論に関しては、今年の8月に国際環境変異原学会のワークショップの中で、こういった考え方を化学物質や他の分野に対しても適用可能かどうかという論議をしますので、できれば、その辺の結果を待ってから最終的な結論を出した方がよろしいのではないかと思います。

○福島座長 わかりました。そうすると、夏休みはなしですね。8月に会議をやるとかね。

この辺りはどうなのですか。私も判断に迷っているのですが、話を聞いていると時期尚早で、このところについてはペンディングにしておいた方が良いのではないかと思っております。問題は

いつ入れ込むかということになると思います。

○林専門委員 確かにそういう考えで良いと思いますけれども、現在ドラフティングするのであれば、現状のまま残しておいて、今こういう動きがあるということをごここにコメントとして、脚注にでも入れておけばよろしいのではないのでしょうか。

○福島座長 林先生としては、現在の段階では確かに高濃度でいつも出るという形で問題になっていますけれども、あえてそこところは書かないでおくということですね。括弧書きみたいなものにして、後でそこところを修正するということですね。

ほかに御意見ございますか。特に遺伝毒性のところは、発がん性とも絡むものですから、三森先生、梅村先生は御意見ありますか。石塚先生いかがですか。よろしいですか。

結論をいいますと、現状のままですって、8月のところで結論が出たら、そこところについて追加なり変更、現状維持にするかを確認するということでもあります。良いですか。

そうしますと、15 ページの「(6) 遺伝毒性試験」のところで、これから御意見をいただきたいと思えます。一応こういう文章になっておりますが、19 行目から 35 行目で、最初はイントロダクション的なことが書いてありまして、28 行目から判断における順次が①②③と書いてあります。このところはいかがでしょう。本間先生、林先生、このような書きぶりによろしいですか。

ただ、私がちょっと気になったのは、書きぶりで①②③とありますが、②を①にして、①を②にしては如何ですか。いつも Ames というのが頭にきて、その後、染色体異常は、とか小核試験は、となっているのです。

○林専門委員 私もそれで良いと思えます。これなりの考え方もあったのですけれども、②を前に出すということは、特に問題ないと思えます。その方が今までのここでの評価の流れにも沿うのではないかと思います。

○福島座長 本間先生いかがですか。良いですか。

○本間専門参考人 問題ないです。

○福島座長 この文章はどうですか。よろしいですか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 ②の「微生物を用いる復帰突然変異試験において陽性である場合」という記載について、そのすぐ後にまた「においては」とある表記上の問題はともかくとして、これは Ames のみ陽性である場合という意味ですか。それとも他の2つの結果はいつでもよくて、Ames がポジティブであれば常に該当するという意味ですか。

○林専門委員 後者だと思います。

○中江専門委員 わかりました。

○福島座長 よろしいですか。

そうしましたら、こここのところに先ほど検討事項でいただいた御意見をまた入れ込むという形にしたいと思います。そここのところをどういうふうに改正するというのは、林先生、今日お出でいただいた本間先生に御足労でも検討して、また事務局から問い合わせがいくと思いますので、そのときに御意見をいただきたいと思います。よろしいですか。

同じようなところで、4ページに戻っていただけますか。4ページの24行目に「第4 添加物の食品健康影響評価の基本的な考え方」の3、4に入りたいと思います。

「3 遺伝毒性発がん物質については、閾値の存在に関して、国際的な議論が行われているが、なお合意に達していないことから、当面、原則として閾値が存在しないとの考えに基づき評価を行う。」ということでありまして、3に関しては、よろしいですか。

○林専門委員 これで私も良いのですけれども、「遺伝毒性」の場合、遺伝毒性という言葉を使いますと、かなり広義な意味になりますので、今ここでいうのは、あくまでDNAを標的としたものという制限を少し加えておいた方が良くと思います。これまで食品安全委員会でもそういう形で、染色体の数の異常があつてポジティブになった場合でも閾値の設定の方に動かしていたと思いますので、それを少しつけ加えておくのが良いかと思ひます。

○福島座長 林先生が言われましたのは、Ames試験で陽性の物質と限定するということですか。

○林専門委員 そうではなくて、染色体異常の方でも構造異常のものについては多くのものがそうだと考えて良いと思ひます。そのほかに阻害剤などはまた別なのですけれどもね。

○福島座長 入れないということですね。

○林専門委員 入れないです。ターゲットがあくまでDNAであるということをごどこかに明記しておいた方が良く思ひます。

○福島座長 今の意見について、いかがですか。本間先生、その辺りはどうですか。

○本間専門参考人 全く同意します。よろしいかと思ひます。

○福島座長 どうぞ。

○井上専門委員 素人なのですが、遺伝子毒性といういい方は不適切ですか。そういうことを言うのであれば、遺伝子をターゲットとして毒性を見ることに限ろうというわけですね。

○林専門委員 そのためのルールに関しましては、医薬品のガイドラインをつくるときに散々もめて議論をしまして、遺伝子毒性とかゲノム毒性とか変異原性という言葉を用いていろいろ考えたのですが、今、使っている変異原性と遺伝毒性という2つを一応定義づけしながら使っているということなので、やはりここでも限定するのであれば、DNAをターゲットとした遺伝毒性というふうに、少し言葉をつけ加えた表現にせざるを得ないと思ひます。

- 井上専門委員 RNAなどは相手にしないのですか。
- 林専門委員 RNA、タンパクは相手にしないです。
- 福島座長 DNAにという場合は、直接だろうが二次的なものだろうが、すべてを含むということではよろしいわけですね。
- 林専門委員 metaboliteがDNAをアタックする場合は、それは含むということです。
- 福島座長 どうぞ。
- 梅村専門委員 例えば酸化的なDNA損傷などの場合には、どういうふうを考えれば良いのでしょうか。
- 林専門委員 今の定義からすれば、それは含まれます。
- 福島座長 含むのですね。
- 梅村専門委員 例えばトランスジェニックを使ったときに、酸化的DNA損傷だけは起きるけれども、mutationは入らないものがあるかと思うのですけれども、それはどちらに入るのですか。
- 林専門委員 それはどちらに入るのですかね。
- 福島座長 それは入らないです。
- 本間専門参考人 酸化的損傷やDNA adductというのは、突然変異が1つの原因かもしれないですから、100%入らないと言うことはできません。
- 梅村専門委員 ということは、DNAの値が毒性でないといけないということですね。
- 福島座長 毒性でないとはだめだということです。
- 梅村専門委員 DNA付加体とかDNAの修飾は、毒性とはいわないということですね。今、言っているDNAの毒性とはいわないのですね。
- 福島座長 付加体ですか。
- 角井課長補佐 ちょっと事務局から提案なのですけれども、参考資料3を御覧いただきたいと思っております。清涼飲料水を対象として、食品安全委員会で整理をしております。
- そのときの言い回しとして、典型的には3ページ目の真ん中に「発がん性に対する遺伝毒性の関与が強く疑われる」とあります。発がん性に対する遺伝毒性の関与が疑われるとか、そういう言い回しではだめなのではないでしょうか。
- ちょっとひっくり返したような言い方なのですけれども、遺伝毒性について細かく言い出すとまたいろいろあるものですから、発がん性に対する遺伝毒性の関与が疑われるような場合を指しているのだというニュアンスを少し注記しておけば、林先生の御懸念されるような遺伝毒性全般ではなくてという御議論にも、結果としてお応えすることになるのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○福島座長 どうぞ。

○三森専門委員 これから出てくる評価材料で、発がん性試験がすべてに付いてくるかどうかはわからないですね。構造活性相関で遺伝毒性だけで止まってしまって、発がん性が出てこないことがありますね。エンドポイントを発がん性とはもっていけないと思います。遺伝毒性のところでは評価せざるを得ないのではないのでしょうか。

そうすると、今のような DNA をアタックするのではなくて、DNA に直接変異を起こすようなものが、一番厳密な遺伝毒性だということで、林先生はそういう何らかの言葉を付けた方がよろしいのではないかということだと思っておりますが、先ほどの酸化ストレスは DNA 損傷を起こしますけれども、修復してしまって、突然変異までいかないものがいっぱいありますから、それまで入れてしまうと大変なことになります。非遺伝毒性発がん物質の中には、そのようなものはたくさんありますので、定義が非常に難しくなります。

○福島座長 基本的には、先ほど林先生が言われた内容で私は良いと思います。8OHdG の場合もありますので、8OHdG に由来する DNA の傷害がある場合は、あくまで遺伝毒性だと思います。そのくくりになるのではないかと思います。

ただ、個人的にはまた見方が違うのですけれども、今、全体的なサイエンティフィックなところでの理解は、林先生が言われたようなことだと思います。

どうぞ。

○中江専門委員 活性酸素や nitrogen oxide での DNA 傷害、あるいはそれに起因する変異があったとしても、その変化には dose response があって、閾値を求め得ると考えていたと思うのですが。先ほど来、林先生がおっしゃっているのは、化合物そのものか、その直接的な metabolite が DNA に直接傷害を起こして突然変異を起こす場合を指しているのであって、そこにワンクッションあった場合は、それが酸化ストレスであれ何であれ、結果的に変異を起こしたとしても、化合物ないし化合物の直接代謝物の遺伝毒性という意味で閾値がないとして扱うとおっしゃっているものと違うのではないですか。

○福島座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 私もそう思います。活性酸素を出すような暴露量だったならば活性酸素が発生しますけれども、暴露量が下がったら活性酸素は発生しないわけですので、閾値があるわけです。ですから、遺伝毒性発がん物質というジャンルには入らない。そこは変えなければいけないのではないですか。中江先生の意見と同じです。

○福島座長 非常に強くしまして、私が個人的には違うというのは、今の意見なのです。そうすると、日本で他のところでは、特に変異原性の分野のところでは、どういうふうに解釈しているかと

いうことになりますね。

○林専門委員 今の一般的な解釈とすれば、言葉が少し変わるのですけれども、要するに遺伝子突然変異及び DNA を直接標的としたメカニズムに基づく染色体異常です。

○福島座長 もう一回言っていただけますか。

○林専門委員 遺伝子突然変異というのが1つあります。それは完全に DNA が変わってしまう。

あと、染色体異常というエンドポイントがもう一つあるのですけれども、染色体異常のエンドポイントの中に、先ほど話が出たようなタンパクをターゲットとするような場合と DNA をターゲットとするようなものに起因する異常がある。そのうちの DNA がアタックされて生じた染色体異常の2つのどちらかが発がんのメカニズムとなっている場合に、それを変異原性がん原物質と呼ぶというのが、多分、今の一般的なものだと思います。

○中江専門委員 そのことが化合物自体又は化合物の直接代謝物が起こすのであればおっしゃっているとおりだけれども、今、私と三森先生が申し上げていたのは、そこにワンクッション入ってしまったら、三森先生がおっしゃったように、ワンクッションが起こることに dose response があり、閾値があるのであれば、結局元のものからすれば閾値があることになるのでないですかということです。

○林専門委員 それはそうです。それは同意します。

○福島座長 今、最新の考え方を出されて、私も agree するのですが、そうすると、現実に遺伝毒性発がん物質というのは、非常に広い意味での形でとっているのですね。今まで許可になっているというか、今までの物質との関連を今度はどうするかということ。これは管理側、厚労省の問題です。そこまでは考えなくても良いということですか。

○林専門委員 はい。そんなに違わないと思います。強いて言えば、今後もう少しつけ加えるのであれば、今言ったような変異原性というものが発がんのターゲットなのです。その場でそれが起きているということを本当ははっきりさせないといけない。

○福島座長 例えばの話を出しますと、梅村先生が言われたように、頭にあるのは臭素酸カリだと思います。臭素酸カリを今回遺伝毒性の発がん物質というかどうかというところなのです。現在、言われている説明は、酸化ストレスによる DNA 傷害ということ。す。

私も研究段階で調べると、確かに 8OHdG による mutation pattern なのです。だから、それは間違いないだろうと思っています。先ほどの三森先生や中江先生の話を知ると、それは閾値があるということになる。私も個人的には思っているのですけれども、それは現在の段階では閾値がないという方に入っているのです。

○梅村専門委員 ですから、ワンクッションの方にあるというのが、例えば抗酸化作用とか生体に

備わっている防御機構のうち、DNA の修復機構は無視して、それ以外の予防機能は認めてそこに閾値を求める、ということですね。

そうになると、直接的に付く場合には、たとえ mutation が起きなくても、閾値がない側の方になるということですね。つまり、直接的あるいは代謝物が付加体をつくる場合は、これで閾値なしです。

○福島座長 今、閾値なしですね。

○梅村専門委員 もし実際は修復を受けて、mutation にまで進んでいなくても、現段階ではね。

○福島座長 現段階では国際的には「閾値がない」という判断ですね。

○梅村専門委員 そうすると、林先生が先ほどおっしゃっていた mutation が起きたところで見るとではないということです。つまり、DNA に修復が起きた時点であり、修復を起こすものはそれでありと考えるのであるから、言葉として、一歩先に進んだ mutation 云々の話は要らないということではないのですか。

つまり、8OHdG や酸化ストレスに関しては、mutation が起きる、起きないよりも、その adduct ができる場所に閾値が存在するから、どちらにしてもその先のことは関係ないということですね。

○林専門委員 今の私のコメントに関しては、染色体異常という方もあるのだけれども、今おっしゃったことも含めて少し考えます。もう一度整理します。

○福島座長 井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 ここにいらっしゃる人は、大体閾値はあるのではないかと薄々感じておられるようです。だから、この文章を遺伝毒性発がん物質の閾値の存在に関しては、国際的な議論が行われているため、慎重に評価をするという文でくくるのはどうでしょうか。そうしないと、サイエンティフィックな議論をここで幾ら互いに主張し合っても、時間をもったいないし、おそらく座長のお考えは私もリーズナブルだと思います。国際的にはだんだんそういう方向に進んでいくのではないかという予感もします。

○福島座長 今の井上先生の御意見を受けると、「閾値が存在しないとの考えに基づき」という辺りを捨ててしまうのですね。

○井上専門委員 国際的な議論が行われているので、おそらく今後はケース・バイ・ケースの慎重な評価というところに行きつくと思います。そういう文にくくっても、何ら問題はないと思います。閾値の存在を否定しようが、否定しまいが、そこら辺の議論にそれほど執着しないで済むと思います。

○福島座長 三森先生、そして、中江先生お願いします。

○三森専門委員 言うことを忘れしたので、お先にどうぞ。

○中江専門委員 今の井上先生の意見について、アカデミックにはそうなのだけれども、現段階の理解に基づいてガイドラインを作る場合、4 ページの 32 行目から 34 行目は今の理解での記載であり、そうした前提で次の「4」で閾値が遺伝毒性発がん性物質についてどうだという話をしているわけなので、「3」をなしにすることになると、大元の議論がなくなってしまいます。

○井上専門委員 そういう発想ではなくて、それらも含めた形で慎重に考えましょうという提案なのです。だから、閾値はあるのですとか、それを丸のみした上で今後進まなければいかぬかといったら、そうではないわけですね。だから、閾値の議論というのは、やはりサイエンティフィックにきちんと判断しなければいかぬけれども、ガイドラインとしてはやはり慎重にやるべきだ。そういう発想でガイドラインとしては成り立たないかと思ったのです。それではだめだというのだったら、私は別に固執しません。

先ほどからの議論の流れを聞いていると、あと 2～3 時間は必要だと感じたから、何となくもったいないという気がしたのです。

○福島座長 どうぞ。

○三森専門委員 申請者の立場から考えなければいけないと思います。遺伝毒性発がん物質とは何ですか。閾値があるのか、ないのか。現在のところ閾値はないのです。それはやはり明記しておかないと、開発を進めていくのかどうかということで、すごく申請者が迷うことがこれから起こるのではないのでしょうか。

そういう面では、原則しては、閾値がないという形で評価せざるを得ないです。日本だけが先に突っ走っても、アメリカ、ヨーロッパはまだ来ていないわけですので、これは現状の状態で行くしかないと思います。

先ほどから議論の中心にあるのは、活性酸素という別のところです。そのことについては整理ができますので、林先生が先にまとめたあのような条件付けのものが遺伝毒性発がん物質だという定義づけを付けておれば、それでよろしいかと思います。

○井上専門委員 御専門の方がそれでまとめようというのであれば、いいです。どうぞまとめてください。

○福島座長 要するに、現在アメリカ、ヨーロッパも閾値がない。EFSA も閾値がないということで対応する、と言い切っているところがあるのです。そういう意味からすると「当面、原則として閾値が存在しないとの考えに基づき評価を行う」ということで「原則として」ということを重視したいと思います。

そうすると、文章をこの後に追加で入れられないかということになると思います。そこは林先生何かありますか。この後に「原則として」というところがわかるような文章を入れられませんか。

先ほど言った遺伝毒性物質とはこう考えるのだとか、ただしとかね。

○三森専門委員 先ほど林先生がおっしゃった、直接その化合物あるいは代謝物がアタックすることによって突然変異を起こす、あとは染色体異常の2つがありました。そういうことを具体的にこの後ろに付けられたら、遺伝毒性発がん物質はこういうものだと考えているというものを作られたら良いと思います。

○福島座長 それこそ井上先生が言われましたように、2～3時間経ちますので、一度これは作っていただきます。林先生お願いします。

○林専門委員 はい。

○福島座長 それで皆さんの御意見を聞くということにしたいと思います。

次の「4」ですが、4になるに当たっては検討事項が必要だと思います。ちょっと見てみましょうか。「4 遺伝毒性発がん物質との評価のなされた添加物については、前項により、当面、原則として承認すべきではない。一方、添加物の製造等においてやむを得ず含有される不純物（天然に存在するものを含む。）又は副生成物が遺伝毒性発がん物質である場合には、その含有量を技術的に可能な限り低減化させるべきであるが、VSD等の考え方にに基づき総合的に評価する。」ということであります。

こういう文章で、まず検討課題の方を見ていただきたいと思います。

1つは、「やむを得ず含有される不純物又は副生成物が遺伝毒性発がん物質である場合」、我が国ではこれまでにVSDの考え方により評価が行われた事例がある。」ということで、この添加物専門調査会としても、ポリソルベート類の不純物とか加工デンプンの不純物があります。これはVSDという考え方でやってきました。

一方、「清涼飲料水の評価においては、「発がん性に対する遺伝毒性の関与が不確実」と判断されたときはTDIとユニットリスクの併記が行われている」ということでもあります。これをどうしたら良いかということです。

2つ目の「○」ですが、「EUでBMDL10等を基準点としたMOEによる評価手法を指向する動きがある」けれども、これについてはどう思うかということ。

3つ目の「○」は、「遺伝毒性発がん物質」か否かの判断においては、MOA、WOEを考慮したアプローチによることが望ましい」ということを記載すべきかどうかということです。

まず上の2つの「○」が関連すると思いますので、そこのところについての御意見をいただきたいと思います。先ほど申しましたように、我々の添加物専門調査会としては、VSDという概念をつくってやってきました。ところが、最近ベンチマークドースの考え方が、特にヨーロッパ、EFSAなどは検討すべきだということを出してきています。その辺りについて、御意見いただきたいと思

います。

どうぞ。

○本間専門参考人 最初の問題に関しては、私としては、非常に疑わしい場合は、どちらともつかないわけですから、両方をやるということで、水道水と同じように ADI と VSD を出すべきだと思います。ただ、両方の値があまりにかけ離れていた場合、どういった評価をすべきかということ非常に気にしていたのですけれども、この間お話を聞いたところでは、そんなに大きな差はないということですので、そういった形で実効性があるのだとしたら、そういった表記の仕方でのリスク管理は十分可能ではないかと考えています。

○福島座長 どうぞ。

○三森専門委員 不純物についての評価を VSD でいくのか、ベンチマークドーズでいくのか。例えば JECFA とかアメリカとか EFSA とかその辺での整合性が必要だと思います。ですから、その辺の情報を入れた上で議論しなければいけないのではないかと思います。ベンチマークドーズでいくという形でいくのか、あるいは VSD という概念でいくのか。

梅村先生は JECFA に出ていますが、最近、不純物はどうされていますか。VSD ですか。

○梅村専門委員 正確な答えではないかもしれませんが、ケース・バイ・ケースだったような記憶があります。

○三森専門委員 今の清涼飲料水の TDI とベンチマークドーズという形で、こういう方向性がありますけれども、これを添加物専門調査会でも使うかどうかというのは、別問題だと思います。ほかの食品添加物についてのリスクアセスメントで使っている、contaminant についてどういう手法でやるか、ということの情報をまずクリアーした方が良いでしょう。

○福島座長 EFSA の科学委員会は、参考資料 4 にありますね。ただし、これは科学委員会の見解です。2005 年です。最近はどうなったかは知りません。

○三森専門委員 これは BMD を使っているのですね。

○福島座長 ここでは BMDL を勧めております。我々としては VSD という考え方でやってきましたので、4 行目のところに「低減化させるべきであるが、VSD 等の考え方にに基づき総合的に評価する。」ということで「VSD」という言葉だけが入っています。それだけで良いのか、これからの動きをにらみながら、もう少し何かを加えていくかということだと思います。

基本的には VSD ということを基本にして、BMD の考え方などをアメリカは入れておりますか。いかがですか。

○角井課長補佐 ベンチマークドーズというより、MOE でやっているかどうかという意味だと思いますけれども、アメリカは、特に EPA の評価ではユニットリスクを指向していると思います。

それから、ヨーロッパに関しては、今、御紹介がありましたように、参考資料4にございますように、前からALARAの原則でやりなさいということの評価側から管理側に申し上げていたけれども、ALARAでは管理側にとって優先順位がわからないということで、何らかの定量的、相対的な重みづけを示してもらいたいという要請を受けて出たのが、参考資料4にございます。ベンチマークドーズ法で基準点を決めて、それに対して、摂取量がどのくらいのマージンを持っているのかということで判断する。公衆衛生学的には1万というのが目安とのこと。

欧米で違いがあるという状況であります。

○福島座長 そうすると、最後に「将来的にはMOEによる評価手法も考慮する必要がある。」とか何かを入れておけば、一番無難だと思います。

どうぞ。

○三森専門委員 今の話ですが、米国のEPAはいわゆる有害物質規制法とか農薬取締法とか、そちらの方で使っていますね。食品添加物のFDA絡みでは、この辺のMOEとかベンチマークドーズで評価するという事は、出てないですね。

○角井課長補佐 そこまで調べ切れておりません。

○三森専門委員 EFSAが委員会レベルでこういうことを提言されているだけで、完全にオーソライズされているわけではないですね。だから、現時点で先走らない方が良いと思います。今、座長がおっしゃったような形で、将来的にはそういうものも入れていくような形ぐらいのところとどめておいた方が良いと思います。

○福島座長 どうぞ。

○林専門委員 それであれば、今ここに「VSD等」と書いてあるので「等」でその辺は全部読み込んでしまえば良いのではないですか。

○福島座長 なるほどね。あえて追記しないで「等」で読み込んでいくという考え方は、どうですか。

○本間専門参考人 私の理解では、MOEでも大体 10^{-6} のVSDだったら10万という感じで、あまりその辺は違いがないのではないかと思います。要するにVSDはリスク評価として使うけれども、MOEは暴露量の評価ですから、基本的に違いがないのではないかと思います。

○福島座長 そうしましたら、VSD等ということも含んで、このような文章でいくということが良いですか。井上先生よろしいですか。

○井上専門委員 それで申請側に混乱が生じないというお考えでしたら、結構でございます。私は簡単にした方が良いと思っているけれども、何でもかんでもそうするわけにはいかないでしょう。

○福島座長 ありがとうございます。

もう一つ、一番下の「○」です。当たり前のことなのですけれども、これはどうでしょうか。あえて記載して、明確化させるということです。

本間先生、御意見いかがですか。

○本間専門参考人 科学的には当然必要です。ただ、先ほど議論した 15 ページの遺伝毒性試験の判断手順を書きましたね。この中で使っている標準的な試験法だけをやって、MOA とか WOE というものが果たして導き出せるかどうかというと、結構難しいのではないかと考えています。現段階で、私は特に明記する必要はないのではないかという気がしているのですけれども。ちょっと話が複雑になるのではないかと思います。

○福島座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 もし Ames、染色体異常、小核試験で陽性が出て、開発を進めるメーカーがあるわけですね。そんなものを出してきて、遺伝毒性発がん物質として、MOA を出してくれますでしょうか。私も本間先生と同じで、要らないと思います。

むしろ、非遺伝毒性発がん物質の場合には、メカニズム、MOA が大事だと思います。

○福島座長 林先生、どうぞ。

○林専門委員 その辺の考え方なのですけれども、先ほど酸化的損傷という話もあって、これは MOA や WOE というのは、それほどリスクがありませんという説明にも使えるわけです。だから、そういう意味では、こういうものをきちっと書いて、その現象を説明する姿勢というのは私は必要ではないかと思っています。必ずやりなさいというわけではないので、こういうことが望ましいという程度であれば書いておいて良いのではないかというのが私の意見です。

○福島座長 梅村先生、中江先生、いかがですか。

○梅村専門委員 私はこれから林先生が定義される遺伝毒性発がん物質の定義で十分なのではないかと思っています。現状ではそこで切ったわけですからね。

○福島座長 中江先生、どうでしょうか。

○中江専門委員 梅村先生と同じです。このガイドラインでこれがそうですと定義された以上、先ほど三森先生も言われたけれども、それに定義されてしまうものを申請者は申請してこないから MOA も何も関係ない。というよりも、その定義に合致するということを申請者が判断した時点で、MOA を考えたことになりまますから、さらなる文言は必要ないと思います。

○林専門委員 定義はしようと思うのですけれども、そんなに 100%びしっと割り切れるようなものではないと思います。だから、その辺のところは、ディスカッションを深めるという意味では、あっても良いとまだ思っています。

○福島座長 石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 副生成物の場合にも、これは適用されるのでしょうか。

○福島座長 遺伝毒性発がん物質か否かの判断ということになります。副生成物も入るのではないですか。

そのほか、山添先生、久保田先生、森田先生、いかがですか。

○山添専門委員 私は林先生の意見に賛成で、定義の中ではあいまいなものが出てくることがあると思うので、それについて基本的にどういう形できちっとした説明をすべきかという指針は、ある程度出してあげる方が親切という気がしています。

○福島座長 わかりました。

森田先生、久保田先生、御意見ありますか。

そうしましたら、私からの提案ですが、望ましいということですから、丁寧に遺伝毒性発がん物質か否かの判断においては、MOA等を考慮したアプローチによることが望ましいというような文章を一遍つけてもらって、申し訳ないですが、林先生これも先ほどの絡みで考えていただきたいと思います。皆さんがよく理解できるような形にしておいた方が良くと思いますので、その線が出てきた案をもう一度ここで検討したいと思います。それでやはりこれは必要ないということだったら、削除してしまうという形をとりたいと思います。

そういう意味で、これは今日で最後と言いましたけれども、メールでやりとり云々ということもあるかもわかりませんが、次回るときにちょっと時間をとって、今日の宿題のところだけを加えたいと思います。もう一度ディスカッションしたいと思います。

事務局そのような方で良いですか。お願いします。

そうしますと、遺伝毒性発がん物質の記載について、ほかに検討することはございますか。

本間先生、今日、先生に参考人で来ていただきましたので、これだけは絶対に言っておきたいということがありましたら、どうぞ。

○本間専門参考人 特にないです。

○福島座長 よろしいですか。わかりました。

それから、6ページの検討事項の「運用方法」というのは、先ほど三森先生が言ったことですね。これも後に回したいと思います。

ずっといきまして、香料です。17ページへ行って良いのですね。もっと前にありましたか。

○角井課長補佐 17ページです。

○福島座長 17ページの35行目「第5 国際汎用香料の評価方法」です。これは18ページの方にわたっておりますが、これについて検討したいと思います。これについては、遺伝毒性の先生、今日は本間先生にも来ていただいておりますけれども、御意見をいただきたいと思います。

18 ページの 1 ～ 2 行目は『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（最終報告・再訂正版）（平成 15 年 11 月 4 日）』に基づき評価を行う。」としております。要するに、これまでは我が国は JECFA とは違って、国際的に汎用される香料の安全性評価方法について議論してきました。

今日、参考資料で、幾つあって、どういう状況かということがあるのですが、これは事務局から追加説明をお願いできますか。

○角井課長補佐 わかりました。

資料 2 を御覧いただきたいのですけれども、いわゆる厚生労働省におきまして、「国際汎用香料」とされているものが 54 物質ございます。これまで添加物専門調査会で 25 評価をいただいております。その中身を検証しているものが、御覧の資料になります。

JECFA 法でいうステップ 1、構造クラスにつきましては、JECFA と我が国はほとんど同じでございますので、結果、25 物質は一致してございます。

JECFA 法でいうステップ 3 なのですけれども、構造クラスごとの暴露許容値というもの、日本はこれをもっていきなり判断はしておりませんけれども、仮にクラスごとの暴露許容値を当てはめた場合、それに該当するクラスの許容値を超えてしまうものが 3 つございます。アセトアルデヒド、2 ページ目のイソプロパノールとイソアミルアルコールです。イソアミルアルコールは一部ですけれども、これが該当する構造クラスごとの暴露許容値を超えているという状況でございました。

ここが我が国の評価に関わる場所ですけれども、いわゆる 90 日の反復投与毒性試験を用いまして、安全マージンというもの、JECFA 法でいきますと、かなりステップは後の方になるのですけれども、日本はまずここに入るということでございます。

今まで評価していただいた中身を見ますと、1 ページ目のアセトアルデヒドと 2 ページ目のイソプロパノールにおきまして、実際に 90 日をやった結果、安全マージンに必要とされている 1,000 を下回っているという状況でございました。

遺伝毒性試験につきましても、実際に欠けているものは厚労省の方で委託をして、最新の GLP に則ってやっていたいただいているのですけれども、実際に遺伝毒性試験をやってみると、ぽつぽつと個々の遺伝毒性を見るための試験において陽性が得られているという状況でございました。

以上、今までの御評価の中身を見てみると、こういった検証の結果であったということでございます。これを基に御評価、御審議をいただければと思っております。

○福島座長 現在までは遺伝毒性試験と反復投与毒性試験を要求して、その下で香料については評価をスタートしております。途中の安全マージンその他、構造クラスの分類とかその辺については、JECFA と同じような形で分類してきております。今後、国際的に汎用される香料の安全性評価方

法について、我々としてはこれからも採用していくのか、JECFA 法に則ってやっていくかということでもあります。

現在、事務局で提案しておりますのは、54 物質中 25 物質行われてきた、その結果、このような結果が得られていることから、これまでの国際的に汎用される香料の安全性評価方法に基づいて、今後も評価をしていきたいと思います。

検討事項としましては、1 番目に JECFA 法からの変更点である遺伝毒性データを求めますかということ。これについて、本間先生、林先生、御意見があったらいただきたいと思います。

○本間専門参考人 現行どおりで、変える必要はないと思います。*in vitro* の試験を要求して、心配があれば、場合によっては *in vivo* の試験を要求するという形で良いかと思います。

○福島座長 林先生、いかがですか。

○林専門委員 個人的な意見です。私はここは Ames 試験だけでも良いのではないかと考えています。先ほど来あるように、染色体異常試験というのは、かなり陽性になります。これを見ているとわかると思うのですけれども、出てくるようなことがあるし、結局それも *in vivo* で否定したりということもあると、直接 DNA に作用するのがわかっている Ames の評価だけでも良いと思います。先ほどの梅村先生の講演も聞きながら、そういうふうに思いました。

○福島座長 ほかの先生はいかがですか。本間先生、反論はございますか。

○本間専門参考人 私も個人的には Ames 試験だけで良いと思っていました。ただ、なぜ Ames 試験が良いかと考えたかというのは、医薬品の遺伝毒性不純物の扱いで、摂取量が非常に低い場合は Ames 試験だけで良いのではないかという考え方があり、一般的に汎用香料というのは摂取量が非常に低いだろうと考えていました。しかし、今ちらっと見たら、随分物によって摂取量が違うということを感じて、それで特に安全性を考慮すれば、今の状態を変える必要はないと思いました。低ければ、Ames 試験だけで十分ではないかと思います。

○福島座長 井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 Ames 試験だけで良いといった場合、Ames 試験でポジティブが出たら、ポジティブのまま良いということなのですか。

○林専門委員 ポジティブに出たら、それはこのフローに乗せることができないわけですから、それは新規のものと同じような全毒性のデータを評価することになると思います。

○井上専門委員 それならそれでよさそうですね。

○福島座長 ほかに御意見ございますか。どうぞ。

○山添専門委員 結局ほかの幾つかの試験で陽性と出ているもので、実際に *in vivo* で出てこないのは、ほとんど入った段階で代謝系で分解をされるということが前提になっているわけです。だか

ら、香料の場合は実際に摂る量が限定されているので、そういう意味では、私も Ames だけで済ませて間違えはおきない。Ames で出ればルーチンに普通の方法で見るわけですから、それで良いのではないかと思います。

○福島座長 林先生、これまでのデータは染色体異常試験で相当陽性が出ていますが、一部書いてあるのですが、定かではないのですけれども、染色体異常試験で陽性が出ているものは、ほとんどが高用量と理解して良いですか。そこら辺の記憶がありませんか。

○林専門委員 アルデヒドなどは、そんなに高用量でないものも出ていたと思います。ただし、*in vivo* 小核試験は全部陰性です。

○福島座長 アセトアルデヒドは、染色体異常試験は陰性ですね。小核試験の方で陽性ですね。

あと、3 ページ目の5-メチルキノキサリンとかイソブタナールは、最高用量のみ陽性ということですね。

最後のページを見ますと、これは陽性でも限界用量を超える最高用量のみですね。

その辺りは、全体的に高用量でないものでも陽性が出ているときの考え方として、出ていても Ames だけで良いというのか、その辺はどうなのですか。私もこの辺りは判断に困っています。

○林専門委員 この辺はどれだけデータを求めるかということもあるので、その次の「○」の反復投与毒性試験のデータをこれからも求めるのかどうか。それを議論してから、もう一度考え直しても良いのではないのでしょうか。

○福島座長 反復投与毒性試験については、今まで安全マージンを求めるときの資料にしておりますので、ほぼ半分を今までやってきておりますので、このまま続けても良いのではないかと考えています。今、あらためてここで反復投与毒性試験をやる必要はないでしょうという根拠には、今のところ乏しいと思っています。

その辺りは、毒性の中江先生、三森先生、梅村先生から御意見をいただきたいと思います。

○梅村専門委員 今日御紹介した「Furan-substituted~」に関しては、実際に反復投与毒性試験は要求されていなかったのですけれども、データをまとめた担当者に聞くと、反復投与毒性試験のデータはありまして、大きな傷害は報告されていませんでした。

結局、反復投与毒性試験の結果がたとえ陰性であっても、決してそれを無視することができないというか、そういう意味で、反復投与毒性試験のデータが遺伝毒性の陽性をサポートして、肯定も否定もできていないみたいな状態の形で、「Furan-substituted~」に関しては、反復投与毒性試験の一見ネガティブなデータは全く評価には使われなかったという経緯はありました。

○福島座長 今、基本的に、要求している短い反復投与毒性試験から遺伝毒性のことをどうのこうのというのはできないですね。あくまで別の有害性事象の検証ということになると思います。

反復投与毒性をやるかどうかという話に移りましたけれども、三森先生、中江先生いかがですか。

○三森専門委員 やはり安全マージンを求めていくためのデータとして、反復投与毒性試験は必要です。ですから、それまで外してしまっただけで良いのかというのは、今の遺伝毒性を prediction できるということは無理だと思いますけれども、やはり必要だと思います。

○福島座長 中江先生、石塚先生、いかがですか。

○中江専門委員 特に追加して発言することはありません。

○石塚専門委員 私も必要だと思います。

○福島座長 反復投与毒性試験は要求するということで、今までどおりのスタンスでいくということとよろしいですか。

そうすると、遺伝毒性は要求する。要求するけれども、その中身をどこまで要求するかということになってくるわけです。その辺りはどうでしょうか。本間先生、林先生いかがですか。

○本間専門参考人 54物質の25は終わっていて、あと残りは32あるという解釈ですか。

○福島座長 29です。

○角井課長補佐 26も評価途中ですけれども、ほとんど終わってしまっていて、残りは28です。

○本間専門参考人 量が少ないからね。

○福島座長 あと半分なのです。

○本間専門参考人 ここまできたら、両方やっても良いのではないかという気がします。もう半分までいっていますから、どうでしょうか。

○福島座長 染色体異常試験の位置づけです。どこまで香料のところで求めるかということになってくると思います。

林先生、どうでしょうか。

○林専門委員 確かに半分以上終わっているのだと言われたら、今から急にルールを変えてというのは、これまでのものとの差がつき過ぎるという気はします。

○福島座長 わかりました。そうしましたら、現存の国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法に基づき評価を行うことにしたいと思います。よろしいですね。

3つ目の「○」です。結論を出したのですが、*in vivo*小核試験の結果がある場合においても、*in vitro*染色体異常試験は引き続き必要か。また戻ってしまいますけれども、これについてはどうですか。本間先生、いかがですか。

○本間専門参考人 意味がないですから、要らないです。

○福島座長 *in vivo*のあれは、意味ないですか。

○林専門委員 その方が一応高次の評価系ですので、*in vivo*があれば良いと思います。

そのときに、もしこういうことをいうのであれば、これは化審法のとときにかなり問題になったのですけれども、染色体異常試験をしないで *in vivo* の小核試験と Ames 試験で良いですかという質問が当然出てくると思います。だから、それを受けるのであれば、受けるということのを少なくとも議事録には残ると思うのですけれども、文字として残しておいた方が良いでしょうと思います。

○福島座長 それは *in vivo* の小核試験、Ames をやれば、*in vitro* は必要ないとしても、やむを得ないでしょうという意味ですか。

○林専門委員 そうです。

○福島座長 本間先生、そういう解釈でよろしいですか。

○本間専門参考人 はい。

○福島座長 わかりました。

そうしますと、遺伝毒性のことが終わりました、4つ目の「○」です。今度は摂取量です。香料の場合の摂取量の推定方法について、そこに書いてございます。このことについては、森田先生どうでしょうか。

○森田専門参考人 参考資料6を見ていただけますでしょうか。こちらでは既に指定されたものの15成分についての評価時の推定摂取量と、その後のフォローアップで調べた推定摂取量が一覧表になっております。これを見る限り、PCTT法で評価しているものが過小な評価になっているという例はないようでございます。ほとんどのものの推定摂取量が非常に低い状態で、今のPCTTで見ますと、日本での使用量は低いという状態でありますので、PCTTで問題はないと思います。

参考資料7を見ていただけますでしょうか。「2. JECFAにおける議論」が書いてありまして、その2段落目です。その結果、69回会合において、MSDI法とSPET法は、それぞれ相補的な情報を与えるということで、今後、評価するすべての香料について、両方で摂取量推計を実施し、より高い値を採用するべきと結論されたとなっておりますので、JECFAに沿ってするのであれば、2つの結果を示すということになります。

ただし、MSDI法では、ある1つの食品を大量に摂取するような場合、きちんと評価できないのが問題だと書かれているのですが、これはSPET法を用いて、なおかつ我が国の食品摂取量として国民健康・栄養調査を用いたとしても、1つのものを過剰に摂取するような人を正確に把握するというのは、どちらにしてもできません。個人的な見解としては、国際汎用香料についてはPCTT法のみで良いのではないかと考えました。

以上でございます。

○福島座長 今日は吉池先生が欠席なのですが、ほかの先生は御意見ございますか。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 私は素人だったのですが、この会議には出席していたので、この議論は随分聞かせていただきました。

SPETを使うという根拠として、ここに書いてあるのは、食文化や食習慣による違いがPCTTではうまく反映されないので、SPETを使った方が良いのではないかという議論がずっと続いていたと私には思えました。

先生が今おっしゃったように、これでも無理だとなると、根本的になぜSPETの話が出てきたのか私は素人でわからないのですが、ただ、会議の中ではSPETがそういう食文化や食習慣の違いをカバーできる方法であるかのような議論が進んでいたと思います。

先生がおっしゃるように、確かに今までのPCTT法の推定値をSPET法に置き換えても、数値的に変わりがないので、これまでの評価についてはPCTTの評価をそのまま維持して、今後の評価に対しては、ここに書いてありますようにPCTTとSPETの両方を行い、より高い方をとるという結論になったという流れだったと思います。

○福島座長 両者をやって、個々のケースで決めるということなのですね。

○梅村専門委員 より高い方をとる。しかし、これまでの評価については、根拠は調べると変わりがなかったので、さらに再評価する必要はない。今後のものについては、両方の方法をやって高い方をとるという結論だったと思います。

○福島座長 森田先生、いかがですか。

○森田専門参考人 確かに先生がおっしゃいますように、ある食品をある国ではほとんどとらないというものがあれば、全く摂取量に反映されないということですので、文化的な違いなどが反映される可能性はあると思います。

ただ、現状の日本で実際に許可が下りて使われるであろう香料というものが、日本人の食生活で摂取しないようなものに使われるとは考えにくく、現在の摂取を見ておきますと、特に日本人に特化して摂取量が多いというのは、幾つかの海産物系であることはあるのです。おそらく特化して香料が使われるもので、日本人が大量に摂取しているものというのは、あまり考えられないというふうに、摂取量の今までの推計を見ているとっておりますので、私はPCTT1本ではないかと考えたのですが、国際的にはそれでは認められにくいというのであれば、両者を出して高い方というのが最も順当な御意見だとは思いますが。

○福島座長 これは我が国での評価法ですから、我々がこれだと決めれば、それで良いわけです。ただ、JECFAとしては、そういう動きがあるということです。

そうしましたら、ここのところについて、PCTT法、SPET法も考慮するかどうかということについては、今回は森田先生のPCTT法のみという今までの評価方法でいくという形にしておきまし

て、吉池先生の意見も聞いてからにしたいと思います。またこれも次ということになりますが、事前に聞きまして、森田先生と吉池先生でディスカッションしていただいて、その結果を次回に出してもらおうという形にしたいと思います。良いですか。

○森田専門参考人 わかりました。

○福島座長 そういうことでお願いいたします。

次にいきます。時間が押しておりますが、18ページの「第6 酵素の評価方法」であります。ここについて、事務局から説明をお願いできませんか。

○角井課長補佐 参考資料9を御覧いただきたいのですが「わが国における酵素の安全性評価についての基本的な考え方（案）」ということで、昨年プロテイングルタミナーゼについて御審議をいただいたときに、1回目のときに配付をさせていただいた資料でございます。

1点目は、基原微生物の安全性を考慮すべきであるということ。

2点目は、厚生省ガイドラインに基づいて、消化管内で分解して食品常在成分になることが明らかな酵素については、通常の添加物の評価に必要な毒性に関する資料のうち90日と遺伝毒性はやってください、厚生省ガイドラインの方では基本的に要らないけれども28日はやってくださいといていたのですが、御議論をいただきまして、食品常在成分となる酵素につきましては、EUのやり方等も参照しながら、90日と遺伝毒性試験3本をやるべきであるという結論であったと記憶しております。

それから、「アレルギー誘発性試験」に関することも「アレルギー性試験」ということでガイドライン上言葉が直されましたけれども、これにつきましては、遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準に準拠することとするといわれました。

裏側のような表がございましたけれども、備考欄がいろいろと錯綜して、これではわかりにくいということで、備考欄は基本的に省くということになりました。

この表を資料1の骨子案の別表2にもっていておりますけれども、別表2というのは何かといいますと、20ページの別表1の「安全性に係る知見」の中の「2 毒性」として(1)～(9)までありますけれども、これが食品常在成分となることが明らかな酵素につきましては、別表2の(1)～(3)ということですのでよろしいですという意味でございます。

御議論いただきました基原微生物の安全性につきましては、基本的に必要になりますので、18ページの「第6 酵素の評価方法」の6行目以降に「微生物から得られる酵素であって生産菌株の安全性が明らかでない場合においては、適切な試験を行い、基原微生物の安全性について評価を行う必要がある。なお、病原性のある又は毒素を産生する生産菌については原則として酵素の生産に使用すべきではない。」ということで、書き下している形になっております。

後になりますけれども「なお、酵素が消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合」というのは、今、申し上げた別表2の扱いでございます。

少し改変をした形で、骨子の中に書きこんでおります。以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。

そうしますと、参考資料9の裏側にあります試験項目としては、これだけを要求する。それを文章に盛り込んだのが、18ページの6行目から15行目までのところであります。この点については、いかがですか。主なところは毒性ということであります。

それから、勿論、体内動態、遺伝毒性のことも入っておりますが、基本的に体内動態については、ここのところについては要求しないという形になっております。

○角井課長補佐 体内動態は求めます。20ページ「安全性に係る知見」の「2 毒性」というところが、別表2の方に入れ替わりますので「1 体内動態試験」は求められるということです。

○福島座長 求めるわけですね。

○角井課長補佐 はい。

○福島座長 わかりました。ごめんなさい。

ここのところに関しまして、御意見ございますか。石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 以前、プロテイングルタミナーゼのときに、食品常在成分というものをどこまでいいのかという話と、生殖発生毒性試験と発がん性試験については、入り口としては勿論90日間と遺伝毒性試験だけで、必要に応じて要求することもあるというコンセンサスで最後は終わったと思うのですが、それはそういう解釈でよかったですか。

○福島座長 要するに、今回は入っていない。だから、必要な場合にはそれをすることを入れ込んだらどうでしょうかということですか。前の我々のコンセンサスをここに反映すべきではないですかということですね。

○石塚専門委員 反映をした方が良くと思いました。

○福島座長 前はそうになっていたのですか。済みません。

○石塚専門委員 前の議事録などでは、催奇形性などはないけれども、勿論最初から要求するのは国際的に見ても無理だということで、ただ、もし万が一必要な事態になった場合には、要求することによって良いですねという話に確かなっていたと思います。わざわざ文章で出さないとしても、暗黙の了解ということであれば全然構いません。

○福島座長 そういうことになっていたとすると、暗黙の了解というのは将来禍根を残しますので、それはそれなりのことを明文化すべきだと思います。

○角井課長補佐 江馬先生が御指摘されているところですか。

○石塚専門委員 そのときの蛭田さんの御回答としては、最初からは要求しなくて、入り口として90日間と遺伝毒性ということで、確か話が出た気がします。

○福島座長 基本的にはこのような内容の試験で良いだろう。しかし、必要に応じてということで、もう少し追記しておく必要があるだろうということになります。

その辺りは今分からなかったら、事務局で確認する必要がありますね。どうなのですか。現在の辺りはどう思われますか。

井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 食品安全委員会ができたときに、問題があれば追加実験を要求できるというのが大前提です。だから、この専門調査会で出てきた資料を判断して、あやしいと思ったら、これまでどおり、さらに追加してくれ、というのは、暗黙というか、最初からそういう前提だったと思います。

○福島座長 問題は追記などをしていきますと、それはそれで注目すると思います。ところが、書いてないと、これだけやってきて出した、それでは不十分です、となると、実際問題としてそれからまたやるとなると開発が遅れてしまうわけです。

○井上専門委員 そういうことは、我々はこれまでも永遠とやってきませんでしたか。議論の末、これが必要だからあらためてやってください。コストなどをいろいろと考えて、必要だと思われたら、それは要求しましたね。だから、そういうことをさらに注意喚起するために追記してはどうかというお考えですか。

○福島座長 そうなのです。そうすると、前もってそういうことも頭に入れながら開発を進めるのではないかということなのです。

○井上専門委員 結構です。座長のお考えに従います。

○福島座長 結局、酵素の場合は非常に簡略化されているわけです。

○井上専門委員 追記しましょう。

○福島座長 私は別に申請者側の立場に立っているわけではないですけども、あらためてここでまたやりなさい、これでは評価できません、となったときに、それからまた始めるとなると、1年、2年また遅れてしまうようになるわけです。それで良いのかという感覚を一方では持っているわけです。

○井上専門委員 現実的にはここに出てきた毒性試験はやりますね。そして、多分、問題なければそれで良いと思います。問題があったときにどうするかというのは、企業側の考え方で、やはりこれはもう少しサンエンティフィックに考えて、いろいろな先生方に相談に行くと思います。さらに追加実験をした方が良いと判断すればするし、そこら辺は企業の判断次第です。だから、リスクも

ベネフィットも企業が本来背負い込むべきですね。おそらくこの問題については、専門調査会からいわれるだろうということを見れば、さらに実験を組んで、クリアできれば、自分たちは早く販売できるというベネフィットが入ってくるから、それは努力するでしょうということです。

医薬品にしる、こういったものにしる、結局どこまで細かくガイドラインを書いていくかは、たくさん書くことが親切かどうか分からない局面もこれまで随分ありましたね。だけれども、この場合の酵素というのは、まだ極めてレアなケースなので、業界の人たちに注意喚起をするために先生が書いた方がよいという判断をされるというのは、それで適切だと思いますので、やはりきちんと追記しようという御判断であれば、そうされても良いと思います。

私だったらまた別の考えがありますが、座長の先生の御意見を尊重したいと思っています。

○福島座長 いやいや、どうぞ。

○井上専門委員 企業に責任を持ってほしいというのが私は基本的にありますから、そんなことまでいわずにいかぬか、というのがあるのです。何もいわれなかったら、いい加減にする企業も出てくるかもしれないからということで、日本のレギュレーションはやはり微に入り細をうがちいろいろ指導しますね。

○福島座長 問題はわかるのですけれども、三森先生が言われたように、アメリカだと途中でディスカッションをしながら開発を進めるのです。日本はそのスタンスがないのです。結局そこが問題なのです。どうしましょうか。

○角井課長補佐 補足です。お手元のファイルの酵素という赤タブがあるのですけれども、酵素のSCFという青タブをめくっていただいて、7ページです。これはなぜ90日がここに出てきたかという背景が、SCFの食品用酵素提案のための資料に関する指針、1991年4月11日というものを見てきたと記憶しています。

7ページの9.2のところ、微生物由来酵素製剤に関して通常要求される試験項目ということで、90日と遺伝毒性の試験が並べてあるのですけれども、9.2のパラグラフの真中辺りに、この毒性試験システムは、不特定の毒性反応を見つけ出し、遺伝毒物学的影響を明らかにすることを意図しているということで、一応90日でいろいろな毒性を察知しようという考え方でこれをやってくださいということになっているところです。

たしか専門調査会で江馬先生から、これだと生殖発生毒性とかまで予見するのはなかなか難しいですというお話があったのですが、福島先生からはそういうこともあるけれども、ケース・バイ・ケースで判断をしていくということでどうでしょうかということで、まとめていただいているという経緯かと思います。

○石塚専門委員 当然不十分な場合は、こちらから要求するというのが基本的なスタンスですとい

う話でそのときは終わったと思います。

○福島座長 これはどうですか。ケース・バイ・ケースで要求することもあり得るというときに、実際に事務局の対応として追記しておいた方が良いのか。井上先生が言われるように、追記しなくても、後で対応すれば良いでしょうということでは対応できるのか。その辺りの判断はどうか。

○角井課長補佐 当然このガイドラインというのは、**exhaustive**なものではないと思います。すべて言い尽くしているというのにはあり得ないと思いますので、引き続き、これは添加物の安全性評価のために是非必要だということであれば、逐一、御指示をいただければ、今までどおり対応できるのではないかと思います。

○福島座長 どうぞ。

○中江専門委員 医薬品のガイドラインなどでよくある議論は、今と全く逆で、望ましい、とか要求する場所がある、などと書いておくと、逆に申請者側がやらなければいけないみたいに思うということです。それなので、医薬の場合は、そういうことをあえて書かないというガイドラインもあったと思います。ですので、そういう意味では、井上先生のおっしゃったようなことと関連するのかもしれないけれども、別に書かないからやっていけないとか、やるなという意味でない。そういう考え方も逆にあるのです。

○福島座長 今日は時間がなくなってきたのですが、この議論は6ページのところの運用について要検討というところにも引っかかってくるのです。今までは別表1にあるような試験をすべて要求している。先ほど三森先生がちょっと言われましたけれども、どこまで要求するのだということなのです。そことも全体に引っかかってくる問題であります。

そうしましたら、6の検討についても、石塚先生が言われましたことを頭に入れながら、そちらも含めて検討して、追記することにはしたいと思います。良いですか。

22ページのところですが、別表2で注として、アレルギー性試験については云々とするというのは、これでよろしいですか。良いですね。

そうしましたら、5時を過ぎてしまいました。これは今日中にやらなければいかぬですか。

○角井課長補佐 既に宿題をいただきましたので、次回用意いたします。

○福島座長 そうすると、検討事項、運用方法については、次回も相当のディスカッションになると思います。したがって、宿題とそれについてやるということにはしたいと思います。

済みません。ちょっと長引いてしまいました。この案件については、今日はここまでにしておきまして議事(2)「その他」は何かありますか。

○角井課長補佐 2点報告がありまして、1点目は2月19日から3月20日まで広く一般の方から

の御意見等を募集しておりましたプロピオンアルデヒドにつきましては、御意見・情報はございませんでした。本件につきましては、4月2日開催の食品安全委員会にて報告をいたしまして、同日付けで評価結果を厚生労働省に通知しております。

2点目としまして、第69回の本専門調査会におきまして、御審議、御了承いただきました6-メチルキノリンとフルジオキソニルの評価の報告書につきましては、4月9日開催の食品安全委員会に提出をしまして、同日より5月8日金曜日までの30日間、広く一般の方からの御意見等の募集を開始いたしております。

以上でございます。

○福島座長 そうしましたら、何かそのほかに質問ありますか。よろしいですか。

それでは、本日の議論を踏まえまして、事務局で方針について一部修正し、また次回以降議論して、取りまとめたいと思います。

次回の予定はいつですか。

○角井課長補佐 次回は5月18日月曜日の午後1時からを予定しております。

○福島座長 以上をもちまして、第70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。