

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 140 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成27年3月23日（月） 13:59～17:04

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質（過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素）に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

梅村座長、石塚専門委員、伊藤専門委員、今井田専門委員、宇佐見専門委員、祖父江専門委員、高橋専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、中江専門委員、北條専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

石見専門参考人、高須専門参考人

(食品安全委員会委員)

三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、池田評価情報分析官、高橋課長補佐、武内係員、山中参与

5. 配布資料

資料1-1 過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質の食品健康影響評価に係る補足資料（2015年2月19日提出依頼分）

資料1-2 添加物評価書「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質（過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素）」（案）

資料1-3 合田専門参考人によるコメント

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第140回「添加物専門調査会」を開催いたします。

先生方には、御多忙のところ御出席いただきまして、まことにありがとうございます。

本日は、13名の専門委員に御出席いただいております。

本日は専門参考人として、国立健康・栄養研究所の石見佳子先生及び国立医薬品食品衛生研究所の高須伸二先生に御出席いただいております。

議事(1)「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質(過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素)に係る食品健康影響評価について」において、国立医薬品食品衛生研究所の合田幸広先生に今回の評価書案のⅢの1.

(2)「我が国における残留試験」の部分を御確認いただいておりますので、本日は御都合により出席いただいておりますが、議事次第には欠席専門参考人として、お名前を記載させていただきました。

なお、穠山専門委員、石井専門委員、久保田専門委員、森田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。

食品安全委員会からも、委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元に「第140回添加物専門調査会議事次第」を配布しておりますので、ごらんいただきたいと思っております。

まず、事務局から配布資料の確認と「食品安全委員会における調査審議方法等について」(平成15年10月2日食品安全委員会決定)に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○高橋課長補佐 それでは、資料の御確認をさせていただきます。議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして。

資料1-1、平成27年3月16日付、食品健康影響評価に係る補足資料の提出について。

資料1-2、添加物評価書(案)過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質。

資料1-3、合田専門参考人によるコメント。

以上でございます。資料に不足等はございませんでしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

議事(1)過酢酸製剤に関する審議につきまして、2月の第139回添加物専門調査会でも報告しましたとおり、補足文献18番「平成25年度食品中の過酢酸製剤実態調査事業研究報告書」及び補足文献20番「平成26年度食品中の過酢酸製剤実態調査事業研究報告書ー過酢酸製剤処理モデル試験ー」は、穠山専門委員が所属する国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部において作成され、穠山専門委員が作成に関与されております。

補足文献19番「過酢酸製剤実態調査の結果について」は、厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会で使用された資料でございますので、本部会には穠山専門委

員が所属されております。

なお、本品目「過酢酸製剤」の特定企業は、株式会社ピーズガードでございますが、これらの文献については、特定企業の依頼により作成されたものではございません。

以上でございます。

○梅村座長 まず、議事（１）過酢酸製剤の補足文献18～20番まで、穠山専門委員の件につきましては、2月の第139回添加物専門調査会における取り扱いと同様に、同委員会決定の2（１）⑥の「その他調査審議等の中立公正を害するおそれがあると認められる場合」に一部該当すると考えられるため、当該文献の妥当性に関連する議論についてのみコメントや発言を差し控えていただくのが適当であると考えられますが、いかがでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○梅村座長 よろしく申し上げます。

○高橋課長補佐 その他の議事につきまして、平成15年10月2日委員会決定の2の（１）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上でございます。

○梅村座長 提出いただいた確認書について、相違はございませんか。

（「はい」と声あり）

○梅村座長 では、議事（１）に進みたいと思います。

それでは、議事（１）「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質（過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素）に係る食品健康影響評価について」です。

今回、新たに補足資料が提出されたことを踏まえ、前回の審議の続きである、一日摂取量の推計等の項目から審議を行いたいと思います。

それでは、事務局から説明をお願いします。

○武内係員 では、資料の取り扱いについて御説明いたします。青いファイル「過酢酸製剤補足文献の文献集」に入っております補足文献1、2、3、4-1、4-2、5、6、8、9、15、文献集1に入っております当初文献28、29、30につきましては、要請者等の知的財産等に係る情報であり、一般には非開示となっております。

これらの情報については取り扱いに注意いただくとともに、調査会では、これらの情報を読み上げる等、非開示情報の公開につながるおそれのある発言を控えていただけますようお願いいたします。

では、資料1-2の評価書（案）に基づきまして、御説明させていただきます。

まず、審議の経緯ですが、4ページをごらんください。前回2月の調査会の後、補足資料の提出依頼を行いまして、その回答が3月16日に提出されました。それを受けまして、今回改めて調査会で審議いただくものでございます。

では、「Ⅲ．一日摂取量の推計等」の部分から説明させていただきます。評価書の108ペ

ージからごらんください。

108ページ、18行目から「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」でございます。

21行目から「1. 最終食品への残留」のうち、「(1) 海外における残留試験」の部分でございます。前回の審議を踏まえまして、試験方法について一部削除した部分がございますが、内容について大きく変更をした点はありません。

111ページの18行目から「(2) 我が国における残留試験」です。こちらと同じく試験方法について一部修正を行っております。

内容的に変更を行った部分としましては、112ページの8～9行目にかけて、前回御審議いただきましたところですが、試験の手技のところ、「これは、浸漬後に処理液を十分に切ることが困難であったためと考えられている。」の部分は削除いたしました。

113ページの23行目から「(c) まとめ」の部分でございます。

24行目から4～5行にわたって書かれていたところですが、この部分に関しましては114ページの上の四角囲みに書いておりますが、補足21の文献中に、残留試験の前に大気下・開放系での過酢酸製剤溶液中、過酸及び過酸化水素の挙動に関する試験として書かれておりましたが、残留試験そのものではないということで削除させていただいております。

114ページの12行目から「②オクタン酸」の残留に関してでございます。ここに関しましては、合田専門参考人にコメントをいただいておりますので、資料1-3もあわせてごらんいただきたいと思っております。

14行目、報告書中、検体数に誤りがありましたので、それを正確なものに修正しました。

18行目から、野菜、果実、食肉でオクタン酸が残留したという結果が出ておりますが、その結果をより詳細に書かせていただきました。まず、野菜については全て輸入検体であったということ。果実も同じく輸入検体であったということです。

20行目から食肉類ですけれども、検体全体では0.05～0.56 mg/kgの残留。そのうちで過酢酸製剤が使用される可能性のある国、オーストラリア、ニュージーランド、米国を産地とするものは0.12～0.51 mg/kgの残留ということでございました。

25行目から、同じく国立医薬品食品衛生研究所で行われた試験の結果でございますが、果物に関して、国産のリンゴとオレンジに関しても残留試験が行われておりましたので、その結果も書かせていただいております。

115ページの7行目からですが、ここからは追加文献の情報になります。

7行目からリンゴジュースの試験です。これが1.7 mg/kgの残留でございました。

9行目から野菜に関する試験が2つございまして、10行目、タマネギの芽の中には0.27 mg/kg、12行目からのブロッコリーの葉の中には10～20 mg/kgという残留の結果になっております。

この部分につきましては資料1-3にございますように、合田専門参考人から、過酢酸製剤を使用していないと考えられる検体におけるオクタン酸含有量のデータと過酢酸製剤を使用している可能性のある検体におけるオクタン酸含有量のデータの間には大きな差が

なく、オクタン酸が一次代謝産物であること、自然界でのばらつきも考慮した上で指定等要請者の考えである検出されたオクタン酸は天然由来の可能性が高いという考えは妥当であるとのコメントをいただいております。

115ページの20行目から「2. 一日摂取量の推計」です。

116ページの2行目から「(1) 過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素」についてです。

3行目から「④海外における摂取量」です。

5行目からのJECFAでは、過酸化物の一般的な性質から残留しないとしておりまして、摂取量の算出はしておりません。

10行目から米国FDAですけれども、GRAS物質である酢酸、酸素、水に最終的には分解されるので、ヒトの摂取量は無視できるとしております。FDAが作成しました累積推定一日摂取量のリストでは、摂取量は0と記載されております。

18行目から欧州、SCVPHです。ここでは過酢酸製剤で処理した鶏肉1 kgを摂取したときの過酸及び過酸化水素の摂取量を0.25 mg/人/日以下と推計しております。これに対して24行目ですが、過大な見積もりではありますが、鶏肉の一日摂取量を100 g/人/日としまして、最終的には25行目、一日摂取量を 0.38×10^{-3} mg/kg体重/日と推計しております。

117ページの2行目から、FSANZでございます。過酢酸製剤を使用した鶏肉及び牛肉、果物、野菜への残留量は低く、水、酸素、酢酸、オクタン酸に急速に分解するというところで、こちらでも摂取量は算出しておりません。

9行目から「②我が国における摂取量」です。これにつきましては、今回提出された補足資料が資料1-1にございます。前回の審議の中で、摂取量推計に用いていた国民健康・栄養調査のデータが2001~2003のもので古いデータを用いていたということで、改めて平成24年の国民健康・栄養調査をもとに推計するように補足資料の提出依頼をしていたものでございます。資料1-1の内容については評価書のほうに書いておりますので、評価書をもとに御説明させていただきます。

10行目からでございますが、まず、平成24年の国民健康・栄養調査をもとに、野菜、果実、肉類の摂取量を記載しております。加工食品には使わないということでしたので、加工食品を除いた摂取量をそれぞれ出しておりまして、14行目、それらの合計が421.2 g/人/日としております。これらの食品全てに過酢酸製剤を使用すると仮定した上で、先ほど御説明しました欧州での鶏肉1 kg当たりの過酢酸の残留量0.25 mg/kgを用いて換算をしまして、18行目から、過酸及び過酸化水素の推定一日摂取量を0.105mg/人/日以下、kg体重に直しますと0.0019 mg/kg 体重/日以下と算出しております。

20行目から、なお書きですけれども、過酢酸製剤によって表面殺菌された食品において、過酢酸は酢酸及び過酸化水素に分解され、過酸化水素のほうは今の添加物の使用基準において最終食品の完成前に分解又は除去されなければならないと規定されていることから、実際に流通する食品において過酸化水素が残留することがないように管理されているということで、以前、御審議いただいた我が国における密閉系での残留試験の結果、野菜に関

して残留したという結果がございましたが、その結果については推計に用いる必要はないとしております。

以上をまとめまして、29行目から、本専門調査会としては、過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素の推定一日摂取量を0.105 mg/人/日と判断いただいております。

118ページの2行目から「(2) HEDP」についてでございます。

3行目から、海外における摂取量です。5行目、JECFAでは欧州におけるHEDPの推定一日摂取量を、表面積が小さいサンプル、大きいサンプルで別々にデータを出してありまして、低め、高めの推定を行っております。低めの推定では15行目、0.753 µg/kg体重/日、高めでは3.623 µg/kg体重/日と算出されております。なお、評価書の132ページの別紙3表61に詳しく書かせていただいております。

18行目から米国FDAです。2001年、red meatに使用する特定の過酢酸製剤についてHEDPの推定摂取量を0.08 µg/kg体重/日としてありまして、次のページの1行目、ほかの用途への使用も含めた累積推定摂取量を17 µg/kg 体重/日としております。

2行目の後半から、2009年、家禽肉に使用する別の過酢酸製剤について評価を行っておりまして、最終的には640 µg/人/日と算定しております。

119ページの9行目から、欧州、SCVPHです。これは過酢酸のときと同様に、鶏肉1 kg当たりの摂取量を出してありまして、12行目、0.17 mg/人/日以下としております。先ほどと同じような推計を行っておりまして、鶏肉の一日摂取量が過大に100 g/人/日と見積もった場合に 0.26×10^{-3} mg/kg体重/日とHEDPの一日摂取量を推計しております。

19行目からFSANZでございます。FSANZでは鶏肉及び牛肉、果物、野菜への残留によるHEDPの一日摂取量は、平均値で0.11～0.15 mg/日であったとされております。

25行目から「②我が国における摂取量」の推計です。これも先ほどと同じ補足資料をもとに書かせていただいております。平成24年の国民健康・栄養調査から先ほどと同じような形で摂取量を算出しまして、先ほど御説明したJECFAのデータを用いて摂取量の推計を行っております。133ページに表62として詳しく記載させていただいております。

合計としましては、120ページの4行目にありますとおり、0.0014 mg/kg体重/日と推定しております。

7行目から、本専門調査会として、この値でよいと判断いただいております。

11行目からオクタン酸です。

13行目からJECFAです。JECFAでは1.9 mg/人/日としております。

18行目から米国ですが、オクタン酸はGRAS物質として取り扱われております。121ページですが、GRAS物質の一日推定摂取量報告の一環として数値を出してありまして、年齢によって数値を別々に出してありますが、例えば2～65歳では4行目に書いてありますが、平均2.00 mg/人 /日とされてありまして、この算定は過大な算定の可能性もあるとされております。

6～7行目ですが、1982年、1987年に食品添加物も含めた調査を行っておりまして、そ

ここに記載されている値になっております。

10行目からFSANZでございます。処理食品へのオクタン酸残留による摂取量は、12行目に書かれておりますが、1.1～1.6 mg/日が平均値となっております、食品成分由来のものは14行目の331～399 mg/日とされております。

17行目から「②我が国における摂取量」です。オクタン酸に関しましては、既に摂取されているものがございますので、項目を18行目の「a. 現在、既に摂取されている量」と次のページの「b. 新たな指定を踏まえた摂取量」ということで2つに分けております。

19行目から、指定添加物「脂肪酸類」の中に含まれているオクタン酸の推計ですけれども、23行目、日本香料工業会の平成24年度の推計によりますと、0.868 mg/人/日とされております。

25行目から、既存添加物「高級脂肪酸」の中に含まれているオクタン酸の推計ですけれども、26～28行目の計算を行いまして、29行目に一日推定摂取量0.342 mg/人/日と算出しております。この2つ、指定添加物、既存添加物の分を合わせたものを32行目、1.21 mg/人/日と算出しております。

一方で34行目から、食事成分由来のオクタン酸の摂取量でございます。米国における摂取量が200 mg/人/日とされておりました、一日の脂肪摂取量を米国と日本で比較することによって、122ページの4行目でございますように、食事成分由来のオクタン酸の摂取量を123 mg/人/日と推計しております。

122ページの7行目から、今回の「b. 新たな指定を踏まえた摂取量」ですが、こちらについてはJECFAで一日摂取量とされている1.9 mg/人/日という値を用いております。先ほどの1.21 mg/人/日という、もう既に添加物として摂取されている量と合わせまして、添加物由来全体として12行目の3.11 mg/人/日としております。

14行目から、先ほど御説明したとおり、オクタン酸が天然由来の可能性であるということでしたので、残留試験で出てきたオクタン酸は加算しておりません。

以上より、18行目、本専門調査会としての判断の部分です。今の3.11 mg/人/日を換算しまして、0.056 mg/kg体重/日と判断いただいております。

21行目から「(4) 酢酸」でございます。

23行目からJECFAです。過酢酸製剤処理後、洗浄・加工を経ない場合には残留するけれども、それ自身殺菌料として評価されていて、安全性に懸念を与えるものではないとされております。

28行目から、酢酸（酢）の摂取量は、食品の調理加工に使用されるもののほうがはるかに多いとされております。

32行目以降、「②我が国における摂取量」を書いておりましたが、これについては今までの記載から修正等はありません。

以上、御審議をよろしくお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、評価書（案）について担当の先生方にコメントをいただければと思いますけれども、最終食品への残留、海外における残留試験ですが、108ページです。

穂山先生の御担当で御欠席なのですが、穂山先生からは特にこの記載で問題ないということによろしいですか。

ほかに委員の先生方で、この海外における残留試験の部分、何か御質問等がありますでしょうか。よろしいですか。大きな変更は入っていないのかな。

引き続いて、我が国における残留試験、111ページからです。ここの部分は合田先生からのコメントを紹介していただきましたが、この部分で何か御質問等がございますでしょうか。よろしいですか。

前は使用している国の値と使用していないところのものが混在した中での評価だったのを、使用していない国からの食品として含まれていない値と、添加されていて残留しているものとを明確にしたということで、その結果、最終的には検出されたオクタン酸は天然由来の可能性が高いという結論とした指定等要請者の考えは妥当であるというのが、この専門調査会の判断ということになりますが、よろしいですか。

それでは、引き続き、一日摂取量の推計に移りたいと思います。115ページからです。ここは森田先生、穂山先生は御欠席なのですが、石見先生、何か追加で御説明いただける部分はありますでしょうか。

○石見専門参考人 特にございません。

○梅村座長 ここの部分は前回のときに用いた栄養調査の記録が古いもので、最新版を使っているの計算をしてほしいということで厚労省のほうに追加の資料を要請し、平成24年の国民健康・栄養調査をもとに計算し直したということですが、ここの部分について、何か御質問等がございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、その他、評価書（案）に修正を加えた箇所について、事務局より説明をお願いいたします。

済みません、石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 確認ですけれども、細かいところで121ページの6行目と7行目の7,850ポンド、この数字はどこから来ているのでしょうか。細かい質問になってしまって済みません。

○高橋課長補佐 確認させていただきます。

○梅村座長 今、事務局が確認しますので、議事は先に進めます。お願いします。

○武内係員 では、最初に戻りますが、品目の概要と体内動態の部分を御説明させていただきます。

7ページから、品目の概要でございます。これまでの審議を踏まえた修正を行っておりますので、その部分を中心に御説明させていただきます。

7ページの25行目から、分子式、分子量の記載を削除しておりますが、この後で製剤中のそれぞれの品目について記載しておりますので、添加物製剤としての分子式、分子量は

削除させていただいております。

8ページ以降、「(3) 性状等」のところで一部修正を行っておりますが、これは厚生労働省が最初の評価要請の際に説明に用いた資料に基づいて一部修正をしたものでございます。

13ページの23行目から「②欧州における使用状況」を書いております。27行目に脚注としまして、2014年にEFSAによる評価が行われているものの、それに対するEUにおける使用状況に関する情報は得られていないということを記載させていただいております。

17ページの15行目から、過酸化水素についてEUがEuropean Union Risk Assessment Report (2003) の中でまとめているということを追記させていただいております。

続いて、体内動態のところですが、20ページの20行目、数値を修正しております。少し前の審議になりますが、石井先生から御指摘いただきまして、修正をしております。

21ページの7行目から、これまで金属イオンの影響だけを書いておりましたが、熱による過酢酸の分解への影響を追記させていただいております。それが11行目からですが、過酢酸の加水分解の速度は温度を上げることで上昇すると追記させていただいております。

15行目から「⑥全身分布について」というタイトルのところです。タイトルも必要に応じて修正をしないといけないかとは思いますが、16行目から、原著ECETOCの2001年のものを見まして、少しわかりやすい日本語に修正させていただきました。この修正については後ほど御説明しますが、体内動態のまとめのところでも同じように反映させていただいております。

24ページの19行目から、過酸化水素の体内動態のところ項目を2つ追加させていただいております。

19行目の「d. 非生物的分解 (EU (2003))」としまして、酵素による生物学的な分解のほかにも過酸化水素自身との反応、金属、有機化合物、ラジカル、熱、光などによる反応によって、非生物的にも分解するというところをつけ加えております。

25行目から1つ文献を追加しまして、ヒト唾液中で過酸化水素が分解されるということを書かせていただいております。ヒト唾液中にはペルオキシダーゼが存在し、とりわけチオシアネート存在下で効率的に酸素及び水に分解されて、無毒化されると書かせていただいております。

26ページの10行目、同じく過酸化水素についてです。これは前から記載していたものですが、(b) マウスにおけるカタラーゼ活性の系統差につきまして、記載をしております。ここでは肝臓及び腎臓におけるカタラーゼ活性を測定しております。15行目から、結果としましては、そこに書かれております4つのマウスの系統においては肝臓のカタラーゼ活性は同程度であったということでございます。

一方で、17行目からですが、C57BL/6系統マウスでは、ほかの系統のマウスに比べ、肝臓のカタラーゼ活性は半分程度であったとされております。

20行目から、腎臓のほうのカタラーゼ活性ですが、こちらにつきましては、全てのC57BL/6系統マウスで同程度であり、ほかの系統のマウスでは若干高かったとされております。

29ページの5行目、高原病の英語表記を入れました。膠原病と間違わないようにするためということでございます。

29ページの28行目からHEDPのところですが、これは後ろの毒性のところでも同じ修正なのですが、原著を確認して、ナトリウム塩であるということがわかるものに関しては、全て「 $\cdot 2\text{Na}$ 」とつけ加えさせていただいております。

34ページの20行目から「(6) 体内動態のまとめ」を修正させていただいております。先ほど御説明した過酢酸の熱による分解、全身分布の項目の日本語の修正を反映しております。

22行目の後半からですが、ヒト唾液による分解の話と、「pHの低い胃内では」以降の文章はもう既に過酢酸の体内動態の知見として書かれていたものですが、まとめにも追記させていただきました。

25行目から、過酸化水素のほうも同じく熱による分解で、水及び酸素になるということ及び27行目からのヒト唾液によっても分解されるということを書かせていただいております。

最後の33行目の修正につきましては、以前御審議いただいたものを反映させていただいたものでございます。

以上でございます。よろしく申し上げます。

○高橋課長補佐 先ほどの石塚先生の御質問について説明させていただきます。

○山中参与 評価書案の参照に、文献100番が抜けておりました。参考文献の100番をごらんください。

○武内係員 100番の文献ですけれども、1枚しかない文献ですが、その裏側の表の中に記載されております。右2つのカラムの下のほうに、7,850と7,570ポンドという値が記載されているかと思えます。

○梅村座長 石塚先生、よろしいですか。

○石塚専門委員 わかりました。

○梅村座長 文献番号が抜けていたということですね。よろしいですか。

それでは、戻りまして、品目の概要のところですが、何か御質問等がございますでしょうか。余り大きな変更は入っていないかと思えます。どうぞ。

○中江専門委員 24ページのe.のヒト唾液の話です。これは、場所的に23ページの30行目くらいに置いたほうがよろしいのではないかと思います。あるいは23ページのaの(d)にするか。これは、酵素によるものの新しい情報という意味ですね。

○武内係員 今、御指摘のように酵素による代謝のところに記載したいと思えます。

○梅村座長 先生の言っているのはeのほうですか。

○中江専門委員 eは別個になっているけれども、aの(d)にすればどうかという話で

す。

○梅村座長 ありがとうございます。ほかにございますか。よろしいですか。

それでは、動態のほうに移りますけれども、頭金先生、お願いします。

○頭金専門委員 21ページの15行目の⑥で文言の修正があったところです。タイトルは「⑥全身分布について」となっています。これは中身を見ますと、18行目に「血液循環への移行は少ない」ということが書かれており、この点が重要だと思われるので、タイトルも「血液循環への移行について」というほうがより適切ではないかと思えます。

16行目に過酢酸の「微細な酸素の泡を発生することから」と書いてありますが、これは速やかに代謝されるという意味だと思いますので、こちらの記載内容のほうがよろしいのではないかと思います。

私からの追加は以上です。

○梅村座長 今の変更の提案も含めて、何か御質問はありますか。よろしいですか。

そのほかに全体、代謝のところまでですけれども、ありますか。26ページの10行目から「(b) マウスにおけるカタラーゼ活性の系統差」の文章も一応。

○伊藤専門委員 非常に細かいところですが、26ページの19行目の「他の系等と同程度」の「等」の字が違います。それだけ修正をお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。ここの文章は前から載ってはいたのですが、審議はしていないということだったのですが、内容も含めて何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。どうぞ。

○中江専門委員 ここは肝臓と腎臓のRehcgiglの1963年のものでそうなっているのですが、十二指腸のことは書かなくていいですか。その次に書いてありますか。(c)がそうですか。

○梅村座長 一応そうですね。

○高橋課長補佐 (b)の文献では十二指腸についての情報はございません。十二指腸に関しては(c)でございます。

○梅村座長 よろしいですか。ほかにございますか。

34ページの20行目から「(6) 体内動態のまとめ」という形で記載がありますけれども、この点についてはどうでしょうか。

頭金先生、ここは特によろしいですか。

○頭金専門委員 今回新しく追加された唾液中のペルオキシダーゼの部分が追加されているということで、この文面でよろしいのではないかと思います。

○梅村座長 ほかにございますか。どうぞ。

○宇佐見専門委員 29ページで、ナトリウム塩であることがわかるときは、すべてナトリウム塩にするという話なのですが、例えば30ページの23行目、「その結果、2Naの尿中排泄率及び糞中排泄率は何%…」と書いてあります。この排泄されたものはナトリウム塩なのですか。これはそう読めてしまうのですが、投与したときにナトリウム塩というのはわか

りますが、分析したときにナトリウム塩であるかどうかはわからないと思います。一律にナトリウム塩と書くのは正確ではないと思うのですが、どうですか。

○梅村座長 その辺で先生方、何かありますか。

○頭金専門委員 確認ですけれども、HEDPのところのナトリウム塩ですか。

○宇佐見専門委員 全てナトリウム塩にしてしまうと、誤解があるのではないかと。ナトリウム塩であるという分析をされているのですか。例えば糞中にあるものがナトリウム塩の形で排泄されているのかどうか。ほかの塩の形で排泄されているのかもしれないですし、吸収するときも体の中に入ってしまうときは、多分ほかの塩と置き換わりますね。全てをナトリウム塩と記載するというのはどうかと思います。

○頭金専門委員 製剤としてつくられたときはナトリウム塩ですが、排泄されるときには、ナトリウム以外の塩の可能性もあります。

○宇佐見専門委員 溶けてしまえば、何の塩かはわからないということですね。

○頭金専門委員 はい。

○高橋課長補佐 一律に追記してしまいましたので、投与のところはナトリウム塩だと思いますが、排泄などは原著を確認し、先生方と相談して、削除すべきものは削除させていただきたいと思います。

○梅村座長 その囲みのおりに「明らかな場合は書く」と書いてあるので、明らかな場合だけナトリウム塩を記載すると。

○高橋課長補佐 そのように考えております。排泄は、宇佐見先生の御指摘のおりかと思えます。

○梅村座長 わかりました。ほかにございますか。今は体内動態のまとめの部分についてコメントをいただいていますけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、引き続き、評価書（案）の次のところの修正点を説明してください。

○武内係員 では、毒性の部分です。35ページから「(1) 過酢酸、過オクタン酸」の毒性の部分でございます。

「④遺伝毒性」ですが、36ページの表の中ほど、スポット試験と書いてあるところです。こちらは山田先生から御指摘をいただきまして、TA1978とLT-2という菌株について脚注を加えさせていただいております。山田先生からの御意見については、38ページに四角囲みとして書かせていただいております。

39ページ、反復投与毒性全体については試験を年代順に事務的に並び替えを行いました。18行目の表7ですが、以前の御審議を踏まえまして、脚注の位置を変えさせていただきました。

44ページの18行目、試験としては42ページの33行目からの「e. ラット13週間飲水投与試験」です。そのまとめの部分ですけれども、今までの御審議を踏まえまして、用量を途中で減らしている試験ということで、少なくとも低い用量の0.25 mg/kg体重/日では毒性影響は認められなかったと考えられるが、本試験の詳細は不明であり、NOAELは得られな

いと判断をいただいております。

続いて、その反復投与毒性試験のことも踏まえて、45ページの16行目から「g. 反復投与毒性のまとめ」です。17行目、得ることのできたNOAELとしては、ラット7日間飲水投与試験からの200 ppmではありますが、それよりも低い濃度での試験ということで、先ほどのラット13週間飲水投与試験がありますので、そちらで少なくとも毒性影響が認められなかった0.25 mg/kg体重/日を実質的なNOAELということで判断をいただいております。

48ページの生殖発生毒性のところでございます。これ以降、全て同じなのですが、生殖発生毒性試験の判断で一般毒性に係るNOAELか、発生毒性に係るものなのか、生殖毒性に係るものなのかを宇佐見先生、北條先生と御相談いたしまして、書かせていただいております。

48ページの6行目から過酢酸の「d. 生殖発生毒性のまとめ」でございます。これにつきましては、発生毒性に係るNOAELについて、ラット出生前発生毒性試験から、30.4 mg/kg体重/日と判断いただいております。

12行目からの「⑥ヒトにおける知見」のところですが、前回の御審議を踏まえまして、一部文言を修正させていただいております。

続いて、過酸化水素もあわせて御説明させていただきます。

53ページの2行目からの「②反復投与毒性」です。これも先ほどと似たような修正ですが、試験を動物ごと、年代順に事務的に並び替えさせていただいております。

55ページの4行目から、もともと過酸化水素の反復投与毒性試験及び発がん性試験に関しては、低カタラーゼ活性マウスを用いた試験だけの項目とそれ以外の項目ということで2つの項目に分けていたのですが、それをあわせて記載させていただきました。あわせたことに伴いまして、55ページの22行目からのように、低カタラーゼ活性マウスを使った試験に関しては、低カタラーゼ活性マウスを使ったということがわかるような形に記載させていただいております。ですので、60ページの30行目からの項目は全て削除させていただいております。

61ページから「④発がん性」でございます。これも反復投与と同じ修正を行っております。

62ページの1行目から、これは内容的には低カタラーゼ活性マウスを使ったということですが、そのC57BLマウスに関しては中江先生からの御指摘もございまして、脚注23に記載をしております。

63ページの8行目から、試験としては62ページの6行目からの「(b) マウス30～740日間飲水投与試験」に関してですが、そのまとめの部分です。十二指腸、全血及び肝臓のカタラーゼ活性が低いC57BL/6Nマウスでは、自然発症がまれな十二指腸がんの発生が認められたが、DBA及びBALBでは十二指腸がんの発生は認められていないと、この試験のまとめを書かせていただいております。

12行目から、専門調査会としての判断です。十二指腸がんの発生率についての統計学的

解析は行われていないことも踏まえ、カタラーゼ活性が低いマウスに対する発がん性は認められないといただいております。DBAとBALBのマウスの説明については、脚注26、27に記載させていただいております。

67ページですけれども、こちらは先ほどと同じように、12行目からの低カタラーゼ活性マウスの項目は削除させていただいております。

68ページの2行目から、これらを踏まえた「d. 発がん性のまとめ」を記載させていただいております。

3行目からのパラグラフに関しましては、体内動態のところでも出てきましたが、カタラーゼ活性の系統差をまとめさせていただいております。

14行目から、それぞれの発がん性の試験についてですけれども、ラット18カ月間飲水投与試験では発がん性が認められなかったことに留意するが、この試験自体は現在の一般的な発がん性試験としては実施されていないということでございます。

17行目から、低カタラーゼ活性マウスであるC57BL系統のマウスを用いた100週間飲水投与試験、先ほど御説明した30～740日間飲水投与試験において、十二指腸がんの発生が認められたけれども、DBA、BALBのマウスでは、十二指腸がんの発生は認められていないということに記載しております。先ほどのまとめのところと同じような形で、カタラーゼ活性が低いマウスに対する発がん性は認められないとしております。

69ページの11行目からですけれども、これは体内動態のところに戻った記載ですが、過酸化水素はカタラーゼ等の酵素、金属イオン等により速やかに代謝されるということでございます。また、カタラーゼ活性には種差も知られているということを書かせていただいております。

最終的にまとめとしまして、19行目から、過酸化水素については発がん性の有無を判断することはできないものの、ラット18カ月間飲水投与試験では発がん性が認められなかったことに留意するとともに、低カタラーゼ活性マウスでの十二指腸がんの発生は、カタラーゼ活性の低下していないヒトに外挿することは適切ではなく、カタラーゼ活性の低下していないヒトにおいて発がん性の懸念は認められないというふうに、発がん性のまとめをいただいております。

生殖発生毒性ですが、73ページの19行目からまとめを記載しております。過酸化水素の生殖発生毒性に係るNOAELは判断できなかったということでございます。

以上、御審議をよろしくお願いいたします。

○梅村座長 毒性の部分の中で、過酢酸と過オクタン酸、過酸化水素のところまで説明をいただきましたけれども、それぞれの担当の先生にコメントをしていただければと思います。

まず、過酢酸と過オクタン酸についてです。戸塚先生、何かございますか。

○戸塚専門委員 今、御説明いただいたもので、特にコメントはございません。

○梅村座長 山田先生、どうでしょうか。

○山田専門委員 陰性だったら別に書く必要はないと思いますけれども、この株で陽性になった意味がわからないと思いますので、書かせていただきました。

○梅村座長 よろしいでしょうか。遺伝毒性について、ほかに何かございますか。

それでは、引き続いて、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、過酢酸についてですけれども、今井田先生、何かございますか。

○今井田専門委員 私も急性毒性のところまではいいと思います。

44ページに、投与量を試験期間の途中で下げるという反復投与毒性試験がありますが、この書き方に苦慮しています。投与用量を途中で下げて、44ページの18～23行目、少なくとも0.25 mg/kg体重/日で毒性影響は認められなかったが、試験内容の詳細が不明であるのでNOAELは得られないと判断した、とここではNOAELは得られないと判断した。45ページの全体の「g. 反復投与毒性のまとめ」では、NOAELは得られなかったけれども、21行目あたりからですが、実質的なNOAELということで、ここでNOAELを持ってきているということです。

書き方として無理があるかなという感じはして、苦しいかなという感じはしているのですけれども、皆さんの意見を聞きたいのです。が、こういう書き方でいいということであれば、これでいいのですが、いかがでしょうか。

○梅村座長 この考え方というか、試験期間中に下げていった用量の一番下の用量である0.25 mg/kg 体重/日が少なくとも毒性影響を示さない用量であったというところは、以前の審議のときに御了解いただいていると思いますが、あとはその書き方です。今井田先生は実質的なNOAELという言葉でどうだろうかというところですが、何か御意見はございますでしょうか。評価書に載る言葉として、実質的なNOAELというのは、言葉的には別に問題はないですか。意味は皆さんに同意していただいているのですけれども。

○中江専門委員 やはり引っかかりはしますね。何が引っかかるかという、「プラクティカルにNOAELである」というところが、「何、それ？」という話だし、例えば学術論文を書くのであれば、NOAELに相当するものだとかいう、持って回った書き方をしても構わないけれども、これは評価文書なので、今までにそういうことがあったかどうか。いわゆる前例でどう書いたかというのを私は知らないのですが、調べてもらったほうがいいかもしれない。あればいいけれども、実質的NOAELという表現は、毒性用語としてはないです。実質的に毒性がないと考えられる用量という非常に持って回った表現のほうが、むしろいいかもしれないです。今井田先生がおっしゃるように、その前でNOAELは得られないと書いているので、言わんとすることはわかるけれども、用語としてはちょっと引っかかります。

○高橋課長補佐 前例はないように思います。例えば、NOAELという言葉を使わずに、0.25 mg/kg 体重/日で毒性影響が認められなかった、と書くか、その点に留意する、と書くか、など、先生方と御相談させていただければと思います。

○梅村座長 今井田先生、よろしいですか。

○今井田専門委員 ぜひ検討してください。この書き方は私としても引っかけますので、お願いします。

○梅村座長 ほかにございますか。どうぞ。

○中江専門委員 私自身のコメントを反映していただいたものに対してなので言いづらいのですが、63ページの8～9行目にかけてのC57BL/6Nに関する書き方ですが、そのほかの部分でこういうものは全部脚注になっていて、これだけ本文に書いてあるのはいかがなものでしょうか。そうすると全部を本文に書かないと何か片手落ちな気がするのですが、ここも脚注にして、同じページの10行目のBALBですとか、62ページの2行目のC57BLに関するものとか、それらとそろえていただいたほうがいいかもしれないと思います。

○梅村座長 事務局、よろしいですか。

○高橋課長補佐 では、ご指摘のC57BL/6Nに関して、カタラーゼ活性が低いということは本文に書いて、どこの臓器で活性が低かったかについては、ほかのものと同じように脚注に記載するなど、平仄をそろえさせていただきたいと思います。

○梅村座長 よろしいでしょうか。三森先生、どうぞ。

○三森委員 過酸化水素の63ページのところですが、確認させていただきたいと思います。10行目のところで、DBAとBALBマウスでは十二指腸がんの発生は認められていないのは事実ですが、これらがカタラーゼ活性が低くないと議論されたのでしょうか。私はその記憶がないのですが、その下の14行目に「カタラーゼ活性が低くないマウスに対する発がん性は認められないと考えた」と結論していますので、カタラーゼ活性が低くないマウスは、DBAとBALBのことを指しているのだらうと思うのです。

その下のボックスのところ、中江先生のコメントを読ませていただくと、DBAとBALB、BALBはBALB/cDeですか。これらは比較的カタラーゼ活性は低くないとされているのですが、BALB/cDeとBALBマウスが同じかどうかについては議論されていたのでしょうか。

○梅村座長 結局、十二指腸がんが発生しなかったマウスの系統のカタラーゼ活性に対する情報がないということですね。

○高橋課長補佐 先生方からいろいろと関連文献を提供いただいているのですが、DBAのカタラーゼ活性に関する報告は、低いという報告もないのですが、情報がございません。BALBについては、cDeまで言及したマウスの活性については、先ほど動態のところ、御紹介させていただいたとおり、肝臓、腎臓の情報はあるのですが、BALB全体というか、cDeに限定しないものについての情報は、今のところございません。少なくとも得られている情報は脚注に記載せよという御指示であったと思いますので、そのようにさせていただきます。

○三森委員 となると、63ページの14行目のカタラーゼ活性が低くないマウスは何を指しているのかわからなくなっていると思いますが、ここは前回どういう議論をされたのか。

○梅村座長 どうぞ。

○石塚専門委員 前回の議論でC57BLの6系統は少なくともカタラーゼ活性が肝臓、腎臓、十二指腸で低いという、6Nですね。というのは文献で出ているということになりまして、そのほかのマウスに関しましては、ロジャーの1969年の論文でDBA/2のマウスの肝臓の活性はC57BLの2倍あるという論文が実は出ていましたので、DBA/2の論文も出ているのは出ています。

ただ、十二指腸のデータがないということで、ここで書かれてあるカタラーゼ活性が低いというの、少なくとも十二指腸以外ですね。肝臓ではC57BL/6Nは低いけれども、そのほかのマウスでは低いと。そういったマスでは十二指腸がんの発生が認められないというまとめ方にしております。

○三森委員 そうすると、今おっしゃったような形の文面のほうがいいですね。理解しやすいと思います。ここについては、十二指腸のカタラーゼが低いと読者の方が読むかもしれないので、ここはもう少しクリアにしたほうがよいと思うのですが、いかがでしょうか。

○石塚専門委員 そのあたりは正確な記載をするようにいたします。

○梅村座長 よろしくをお願いします。

ほかにございますか。どうぞ。

○姫田事務局長 先ほどの44～45ページのところです。45ページは今、御指示のように変えればよいと思っておりますけれども、そうすると44ページにあえて本試験におけるNOAELは得られないと判断したということではなくて、一つひとつここでNOAEL云々が議論されなくて、毒性影響は見られていないと考えられるが、本試験の詳細は不明であると言い切っていただければいいのではないかと思います。そうすると前と後ろとごちゃごちゃにならないと思います。

○梅村座長 今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 これは確かに御指摘のとおりで2カ所で繰り返しているのですが、整合性がとれる、とれないがあるので、最初の44ページのところは結果を淡々と書いたほうがいかかもしれません。後で評価が出ますので、賛成します。

○梅村座長 過酸化水素のほうに話が行ってしまっているのですが、過酢酸のところを終わりにしてしまいたいので、過酸化水素の議論は後でいたしますけれども、過酢酸のところでは反復投与毒性のまとめは終わりました、生殖発生毒性は48ページにおまとめいただいているのですが、このあたりは宇佐見先生、何か追加でありますか。

○宇佐見専門委員 特に追加はありません。生殖毒性のNOAELだけ判断できたということです。

○梅村座長 北條先生。

○北條専門委員 追加のコメントはございません。

○梅村座長 生殖発生のところ、ほかにありますか。よろしいですか。

○中江専門委員 今よく把握できなかつたのですけれども、44ページの21行目でもし止め

るとした場合、45ページの文言はどうなるということですか。さっきの議論では、44ページは触らずに、45ページの実質的なNOAELを変えるという話だったのですが、今、44ページの21行目「不明である」で止めるという提案があったので、その場合、45ページの文言はどうなるのかが私はわからなかったので、確認したいです。

○今井田専門委員 44ページにあった言葉を45ページにも復活させて、NOAELは得られないけれども、少なくとも0.25 mgで毒性影響は認められなかった、ということを経験のまとめに加えればいいかと思います。

○梅村座長 45ページの20行目のラット13週間飲水投与試験のNOAELは得られなかったけれども、ということですか。

○今井田専門委員 それでどうでしょうか。

○中江専門委員 それなら別に44ページはそのままでもいいのではないですか。

○今井田専門委員 要するに繰り返しになるということですよ。

○中江専門委員 そういう意味ではなくて、ほかは全部NOAELがあるとかないとか、評価できないとかしているわけだから、ここだけ残っているのはおかしい。もしここを書かずに、45ページの実質NOAELという文言を残すということなら、その是非はともかくとして意味はわかりますが、そもそもさっきの今井田先生と私のコメントをした議論では45ページに関してこのままの文章で実質的なNOAELを毒性影響が見られないとか、そういう表現に変えるということだったのですから、繰り返しになりますけれども、44ページでのNOAELをとった場合に、ここでわざわざNOAEL云々というのであれば、それはもとに戻っている議論になるので、さっきのほうがすっきりすると思います。

○梅村座長 どうぞ。

○三森委員 これは食品健康影響評価に絡まってくる話なのですが、NOAELが求められなかったということは事実なので、0.25 mg/kg 体重/日では毒性影響は見られなかったで止めて、44ページと45ページも、そのようなところで止めたらどうでしょうか。

○梅村座長 それはNOAELについては一切触れないということですか。

○三森委員 0.25 mg/kg 体重/日で毒性影響は見られなかったことは事実ですね。124ページの食品健康影響評価の28行目には、そのような表現をしています。28行目にラット13週間飲水投与試験において少なくとも0.25 mg/kg 体重/日では毒性影響は認められなかったと考えたとなっているので、NOAEL云々は一切なくても別段構わないのではと思います。

○梅村座長 ただ、今まで毒性試験一つ一つに対してNOAELの判断を、この試験からNOAELがとれるのかとれないのかというところを調査会として判断していたので、ここだけしないというのはおかしいのではないかというのが中江先生の御意見かと思います。

○三森委員 さきほどは、詳細については不明であった、というところで止めるということだったと思うのですが、それで別段構わないのではないかと思います。

○梅村座長 それで、NOAELはとれなかったところまでを含めた意味があるということですか。

○三森委員 不明であった、までで止めておくということです。

○梅村座長 どうですか。

○池田評価情報分析官 今までの前例的なところで言わせていただくと、個々にNOAELが得られたかどうかということは書いてきてはいます。中江先生のほうからいただいたように、今のまとめとそごはないのではないかと考えています。

○梅村座長 ここでNOAELが得られないというような文言を消す意図は、どこと重なっているということでしたか。

○中江専門委員 繰り返しになりますけれども、さっきの今井田先生がコメントなさって、私がコメントをしたときの議論では、44ページをそのままにして、45ページの0.25を実質的NOAELというのをやめて、「毒性影響は見られなかった」としましょうということでした。それなら、今、三森先生が指摘なさった124ページのものとも別に問題はないし、今、事務局のほうからあったように前例も踏襲されているし、少なくともこの評価書でのほかの部分ともそれで問題はないので、そうするのがよかったのではないですかというのが私の意見です。

○梅村座長 今井田先生、何か御意見はございますか。

○今井田専門委員 読んで、どちらがすっきりするかだと思います。

○姫田事務局長 本試験におけるNOAELは得られないと判断したところを明確に切ってしまうと、その後、最終的に食品健康影響評価のところまで持ってくるのは、かなり強引ではないかと思います。一つ一つの試験に一つ一つNOAELがあるなしと判断する必要があるのかどうかもあるのと、もう一つは、もし書かれるとしたら本試験において明確に、要するにルールとしてのNOAELはとれなかったということだと思います。明確にルール上のNOAELは得られなかったということで、NOAELは得られないと判断したとしてしまうと、ここでもう先が読めなくなるという感じがあるので、後でそれをもう一度復活させてくるというのは、どうもしっかりしないと思います。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 後で復活していません。食品健康影響評価はNOAELを書いていないので、復活していません。

○梅村座長 石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 44ページの表現を例えばですが、本試験の詳細は不明であり、NOAELは得られないと判断したけれども、毒性所見はこうであった…と言って、その後に45ページのほうもNOAELのところは書き換えていただければ、後半の124ページとも矛盾はしないと思います。

○梅村座長 20行目が後に来るほうが良いということですか。

○石塚専門委員 もしNOAELで切るのが後から結びにくいということであればですけども。

○梅村座長 どうぞ。

○三森委員 この13週のラットの試験は評価書評価です。OECDの結論が44ページの14行目からあります。これに対して本専門調査会はどう考えたかということだけでよいのではないですか。OECDもGLPに対応した試験だけれども、まれなことだと言って、余りいいことは言っていないですが、それでもNOELを出しています。このようなことに対して、これは評価書評価だから、当専門調査会としてはこれをどう考えたか、そこだけでよいのではないのでしょうか。

○梅村座長 その後ろで0.25 mg/kg 体重/日が毒性影響の認められなかった用量として出てきてしまうので、その試験全体を否定してしまうとおかしいのではないかというのが事務局の御意見だと思います。

○三森委員 でも、そこからがわからないですね。NOELを0.25とOECDが結論したことに対して、当専門調査会としてはこれを支持しているかどうかということになると思います。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 まさにそれが前回の議論で、OECDが何でこういうふうにしたのかがわからないと。我々としてはOECDのところに書いてあるうがなかろうが、この評価からすれば、今ここに書いてあるようなエキスパートジャッジをしたというのが前回の議論で、これはそれを反映している状況です。

○高橋課長補佐 中江先生のおっしゃったとおり、以前、OECDの評価を是認できるかどうかについて先生方に御議論をいただいて、結論としてはこのようなまとめにいただいたのですが、書き方として、最後に、「NOAELは得られないと判断した」で止めるというのが少し違和感があるということですので、先ほど石塚先生がおっしゃったように、NOAELは得られないものの0.25 mg/kg 体重/日で毒性影響が見られないといったような形でまとめさせていただくという方法もあるかと思います。

○梅村座長 先ほど来から話しましたが、この0.25 mg/kg 体重/日が毒性影響を認めない用量であるとの判断は皆さんに同意いただいているので、後は書き方の問題だけですので、ここで時間を使うのも、と思いますが、よろしいでしょうか。その書き方についてですので、少しそのあたりは工夫するという事です。

山添先生、どうぞ。

○山添委員 皆さんが議論していただいたのですが、要はOECDの13週のものとは7日間の試験があって、単独の試験からは明確な結論が得られないと。実質的には、これは合わせ技をやっている、その結果から0.25 mg/kg 体重/日に導いているわけですね。そういう考え方で持っていつているので、要は単独の試験の結果からNOAELは得られないということであって、最後のところでは結局、7日間との合わせ技で0.25 mg/kg 体重/日に持っていったというストーリーではいけないのでしょうか。

○梅村座長 NOAELという言葉を出してしまうということですか。

○山添委員 この試験のみからはNOAELは判断できないと考えたという、つまりこの試

験のみからというような表現にしておいて、最後のところで7日間投与とかの結果も踏まえて、実質的にNOAELを0.25 mg/kg 体重/日としたというような持っていき方ではまずいのですか。

○梅村座長 最後はNOAELとはしないで、毒性影響の見られない用量にしておかないとだめですね。その前の試験のところで、NOAELは得られないと判断したという言い方、この表現が少しきついのではないかということなのだと思います。実際にここからNOAELがとれないということは皆さんがもう同意されているので、ここの書き方の問題だと思います。それを今、山添先生がおっしゃっていたような形に。

○宇佐見専門委員 私は前から、ここでNOAELを使ってもいいのではないかということを書いていましたが、何でこれはNOAELを使ってはいけないのか分かりません。

○梅村座長 その議論は一応終わっているということなので。

○宇佐見専門委員 今回気になるのは、「詳細が不明でありNOAELは得られない。」と書いて、詳細が不明である試験を最終的な判断の根拠にしてしまっているのかなということだと思います。それは大丈夫なのですか。

○池田評価情報分析官 そこは前回かなり御議論をいただいて、一応コンセンサスとしては、これでNOAELはとれないとしても、0.25 mg/kg 体重/日を毒性影響の認められない量とするところは合意いただいたのだと思います。

○宇佐見専門委員 それはいいのですけれども、書き方として、詳細は不明であるという書き方をしてしまうと、何でNOAELが得られないのかが全然わからないので、どうしてNOAELが得られないのか。NOAELの判断の材料にするのであれば、書いたほうがいいのではないかということです。単純に詳細は不明であり、NOAELが得られないと書いてしまうと、そのような試験結果に基づいて評価しているのかという話になってしまいますから、もっと丁寧に、NOAELは得られないけれども、毒性が見られない量としては判断できるので、というようなことはどこかに書いてあったほうがいいのではないかということです。書き方の話です。

○梅村座長 用量が途中で変更があった試験ということで、結局NOAELがとれない理由を具体的に書いたほうがいいということですね。

○宇佐見専門委員 そうということです。

○梅村座長 それは可能だと思います。

○高橋課長補佐 詳細が不明であるとされた内容は、用量が減っているため、0.75 mg/kg 体重/日か0.25 mg/kg 体重/日かについて数字としては決めかねたところかと存じます。

○宇佐見専門委員 そうということではなくて、いつものNOAELが得られないときの詳細が不明という書き方をすると、今回も詳細不明でNOAELが得られていないのに何で判断の基準にするのかということがわからないので、詳細が不明ではなくて、途中で用量が変わっていてNOAELが得られなかったけれども、毒性が認められない用量としては、これは

有効であるみたいなことを書いたほうがいいのではないかとということです。

○梅村座長 やはり石塚先生の御提案の順序を入れ替えて、この試験がどうしてNOAELをとれないのかの理由を例えば用量を途中で変更したけれども、その詳細がわからないからNOAELはとれないという形にしておいて、だけど少なくとも、この用量では毒性影響は認められなかったという形にすればいいかもしれないです。

○宇佐見専門委員 44ページのところに丁寧に書いておけば、後はその数字を使っていけばいいだけになるのではないかと思います。後で実質的とか何かを使わなくても、ここでそういうふう判断をしたからという、その値を使ったということに済むのではないかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。ほかにございますか。よろしいですか。

ありがとうございます。ここは随分議論も行われた場所で、繰り返しになりますけれども、0.25 mg/kg 体重/日が毒性影響を認めなかった量であるというところは皆さんに同意いただいていますので、その数字が反復投与毒性のまとめの中に出てくる。あるいは最終の評価のところにも出てくるというところで、後はその書き方の問題なので、そのあたりは少し工夫をさせていただければと思います。よろしいでしょうか。

過酢酸のところは生殖発生毒性まで済みましたので、引き続いて、過酸化水素のところですが、遺伝毒性は戸塚先生、何かございますか。

○戸塚専門委員 過酸化水素の遺伝毒性に関しましては大きな変更がほとんどなくて、文献番号が変わった程度ですので、特にコメントはございません。

○梅村座長 山田先生はよろしいですか。

○山田専門委員 私もありません。

○梅村座長 それでは、過酸化水素の遺伝毒性のところですけども、何か御質問はございますか。なければ、先ほど少し話が出ていましたが、急性毒性、反復投与毒性、発がん性のところです。話が飛んでしまいましたが、先ほどの議論はマウスの発がん性のところですけれども、はっきりとしたカタラーゼ活性のデータがない系統のマウスが2系統ありますが、この2系統のマウスで十二指腸がんの発生が認められていないということをもって、カタラーゼ活性が低いマウスに対する発がん性は認められないと考えたという結論はどうだろうかというところです。このあたりは何かコメントをいただけますか。

○石塚専門委員 先ほどの話で、もう少し詳細に十二指腸のカタラーゼではないことを書くということになったと思います。

○梅村座長 63ページの8行目からの記載でしたか。ここを少し詳しくカタラーゼ活性の情報を加えるということですね。わからないものはわからないとして、何がわかっている、何がわかっているかをちゃんと書くということですか。でも、そうすると、カタラーゼ活性が低いマウスに対する発がん性という言葉も変更する可能性があるということですか。

○石塚専門委員 先ほどの話だと、読んだ方がこれを十二指腸のカタラーゼ活性が低くな

いと誤解をされるのではないかということだったので、臓器なりを入れるということだったと思います。

○梅村座長 このDBAについても情報はありましたか。

○石塚専門委員 あります。

○梅村座長 わかりました。よろしいですか。どうぞ。

○山添委員 このマウスの低カタラーゼ症というのは、遺伝子上で完全に例えば塩基の配列とかで活性が全くないというマウスではなくて、何らかの理由で不安定なタンパクをつくっているらしいということが、ほかの幾つかの論文にあります。恐らく代謝回転の速い臓器の腸管のところでは、こういうところの分解が非常に明瞭に出てくるために、その差が一番顕著になるのだらうという理解でいいのではないかと思います。したがって、DBAとBALBでも一応その活性が高いことがあるということは、ほぼそれが十二指腸においても並行して行っているというふうに考え方に蓋然性があるとか、というようなことを我々も是認できるならば、そういう考え方に基づいて、その差があると。十二指腸ダイレクトのエビデンスはないですけれども、この特性から見て、そう判断できるというような考えでいいのではないかと思います。

○梅村座長 今、山添先生からのお話ですと、もう少し踏み込んで、十二指腸のデータはないけれども、こういう理由で恐らく十二指腸でのカタラーゼ活性も低くないであろうということまで言及するということですね。

○山添委員 ほかの低い理由を考えていけば、系統間での違いはほぼ認められると考えていいのではないかと判断したということが皆さんの間で納得できるのであれば、そういう形でいいのではないかと思います。

○梅村座長 そのあたりはどうでしょうか。三森先生、どうぞ。

○三森委員 やはり大事なところですので、今、山添先生が言ったようなことを本専門調査会、特に代謝関連の御専門の先生方が同意するというのであれば、むしろそのようなディスカッションもした上での結論であるとしたほうがよいと思います。

○梅村座長 どうでしょう。今、御意見。

○頭金専門委員 DBAで低くない理由が、タンパクが不安定であるためということでしょうか。

○山添委員 低いほうが不安定なタンパクであろうと考えられているみたいです。もう少し深く言いますと、C57BLでも高いものと低いものとが実際には存在します。これは純粋な系統が確立される以前に行われていた研究のために、要するにいろいろな系統のものが、純系ができる前のときから見つかったためにこういうことがあって、後からsegregateしてきていますので、こういうような中間体できて、いろいろな系統があるのだと思われれます。

その当時から結局タンパクが何らかの理由で、恐らく配列の一部は違うのだと思うのですが、不安定なタンパクができてはいるけれども、活性はある。ただ、代謝の回転が速いか

遅いかは臓器間で差があるために、そういう低下の度合いに臓器間で差が出ているのだろうということが、この系統をずっとやっている研究者たちが幾つかの叢説を書いていて、その論文にそういう考え方をにおわせている。ダイレクトには言っていないのですけれども、そういうことだろうというのを言っていますので、その辺のところを少し取り入れていただければと思います。

○梅村座長 よろしいですか。

○頭金専門委員 該当する論文を評価書に引用する必要はないですか。

○山添委員 たしか事務局のほうが、論文を幾つか追加でどうしますかと聞いてくれたのではなかったですか。代謝のところでしたか。

○高橋課長補佐 評価書案26ページにC57BL亜系統のカタラーゼ活性を比べている文献を入れさせていただいています。活性が低いものが多いのですが、山添先生がおっしゃったように亜系統によっていろいろなマウスがいるということです。

○梅村座長 ただ、活性の低いメカニズムが書いていないので。

○山添委員 27ページの囲みのところにFeinstein等の論文がありますね。Ogataらはアミノ酸配列から来ていますけれども、そこら辺を含むところにたしかそういう記載があると思います。そういうことを少し含めて、こういうことからと入れていただければいいのではないかと思います。

○梅村座長 文章を代謝の先生につくっていただいて、場所は26ページの今、言っております10行目からの中をより整備する形にしたほうがよろしいですか。

○高橋課長補佐 論文を追加いただく場合は26ページの「④ 代謝の種差及び個体差 a. 種差、系統差」のところに追加させていただいて、必要であれば、体内動態のまとめでも触れて、さらに発がん性でその部分を引用する、という形かと思います。

○梅村座長 どうぞ。

○頭金専門委員 追加文献を事務局から御紹介いただいたときに、引用する必要はないとお伝えしましたが、そこまで意図が汲み取れませんでした。今のお話を聞くと、この部分に追加して、三森先生のおっしゃったように、これは重要なところだと思いますので、この文献を引用して、今の考え方を明確に記載しておくことが必要だと思います。

私からは以上です。

○梅村座長 伊藤先生はよろしいですか。

○伊藤専門委員 私ももう一度文献を確認して、追加の検討をさせていただきます。

○梅村座長 そうすると、ある程度、十二指腸のレベルも推測できて、63ページの文章も少し整理されるかとは思いますが、その形でよろしいですか。ほかにこの点は、何か追加のコメントはございますか。よろしいでしょうか。

急性毒性、反復投与毒性、発がん性についてのところで過酸化水素ですけれども、石塚先生と中江先生が担当されているところですが、よろしいですね。

そうすると、生殖発生毒性についてです。宇佐見先生、何かございますか。

○宇佐見専門委員 追加のコメントはありません。

○梅村座長 北條先生は。

○北條専門委員 追加のコメントはございません。

○梅村座長 NOAELが判断できなかったという結論ですけれども、ほかにその点について何か御質問はありますか。よろしいですか。

それでは、引き続いて、ヒトにおける知見もありますが、祖父江先生、コメントはよろしいですか。

○祖父江専門委員 特にないです。

○梅村座長 ヒトにおける知見について、何かほかにコメントはございますか。

それでは、ないようでしたら、過酢酸と過酸化水素の毒性のところまでは審議を終了させていただいて、引き続き、HEDPとオクタン酸について、よろしくをお願いします。

○武内係員 では、HEDPの毒性のところを御説明いたします。74ページから「(3)HEDP」の毒性の部分でございます。

84ページの15行目から「j. 反復投与毒性のまとめ」を記載させていただいております。これに関しては、イヌ52週間混餌投与試験からNOAELを1.6 mg/kg体重/日、これがナトリウム塩ですので、HDEPに換算しまして1.31 mg/kg体重/日と判断いただいております。

発がん性ですが、85ページの5行目から「b. 発がん性まとめ」を記載しております。HEDPについては発がん性の懸念はないと判断いただいております。

生殖発生毒性ですが、まず、90ページの12行目、宇佐見先生、北條先生より文言の修正をいただいております、「催奇形性作用」と書いてあったところを「催奇形性」に修正しております。

「f. 生殖発生毒性のまとめ」ですが、93ページの14行目からです。HEDPに関しては生殖毒性及び発生毒性に係るNOAELがラット2世代生殖毒性・出生前発生毒性併合試験及びウサギ出生前発生毒性試験から得られておまして、それが50 mg/kg体重/日と判断いただいております。この同じ試験においては一般毒性に係るNOAELは判断できなかったのですけれども、それとは別の試験でラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試験及びラットにおける器官形成期投与試験から、一般毒性に係るNOAELを100 mg/kg体重/日と判断いただいております。

98ページの3行目から、HEDPのヒトにおける知見のまとめです。内容的には以前から書いてあったのですが、項目をつくって記載しております。HEDPは医薬品としても使われておりますので、その用量についても追記をしております。

オクタン酸ですが、99ページの9行目から「②急性毒性」が記載されております。もともとオクタン酸の急性毒性試験は2つ記載がありまして、99ページの13行目から100ページの上のほうにつながる表53の部分ですけれども、2つ試験がございましたが、今井田先生、石塚先生より御意見をいただきまして、1つ目のLD₅₀が1.41 mL/kg体重となっているものについては評価の対象とはしないということで削除させていただいております。

反復投与毒性ですが、103ページの27行目からまとめを記載しております。オクタン酸のNOAELについては、トリアシルグリセロールを投与した試験ですが、ラット91日間混餌投与試験から全てオクタン酸が遊離するという仮定の上での計算ですが、最高用量NOAELとして1,977 mg/kg体重/日と判断いただいております。

発がん性ですが、105ページの3行目から「c. 発がん性まとめ」を記載しております。オクタン酸を被験物質とした発がん性に関する試験は認められなかったものの、トリアシルグリセロールを被験物質とした試験から判断いただいておりますが、そのトリアシルグリセロールを被験物質とした試験というのは、オクタン酸以外の要因による影響が大きいということで、そこからはオクタン酸の評価を行うことは適切でないということで、あわせてオクタン酸の発がん性は判断できないといただいております。

生殖発生毒性ですけれども、105ページの32行目からの試験で2つございますが、これは事務的に用量設定を表形式に修正しただけですので、内容に変更はございません。

107ページの9行目から「c. 生殖発生毒性のまとめ」ですが、オクタン酸の生殖発生毒性に係るNOAELは判断できなかったといただいております。

最後、ヒトにおける知見ですけれども、108ページの11行目からまとめを記載しておりますが、オクタン酸を含むトリアシルグリセロールを摂取した場合、一時的に所見が認められたものの、食品添加物としての少量の摂取に係る安全性の懸念は認められないと判断をいただいております。

以上、御審議をよろしく申し上げます。

○梅村座長 HEDPとオクタン酸を2つまとめて説明していただきましたが、まず、HEDPに関して、先に審議を進めたいと思います。遺伝毒性のところは戸塚先生、何か変更箇所はありましたか。

○戸塚専門委員 軽微な文言の修正だけですので、特にコメントはございません。

○梅村座長 山田先生、何かございますか。

○山田専門委員 ありません。

○梅村座長 ほかにHEDPの遺伝毒性に関して、何か御質問等はございますか。よろしいですか。

それでは、引き続き、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、今井田先生、何か。

○今井田専門委員 84ページで「j. 反復投与毒性のまとめ」がございます。83ページに「h. イヌ52週間混餌投与試験」があって、ここの試験の値のところが一番低いNOAELが得られたということで、イヌの試験ですけれども、これを持ってきて反復投与毒性のまとめということで84ページに記載させていただきました。イヌのデータですけれども、これではよろしいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○梅村座長 この点について、何か御質問はありますか。ラットの試験のほうはNOAELがとれずにLOAELになってしまっているということと、イヌのほうではNOAELがとれたということで、値も低い値であるということから、このイヌの52週間の試験をNOAEL設定

の試験として判断したということなのですが、この点についてはよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、発がん性のまとめのところは、これでよろしいですか。

○今井田専門委員 特にコメントはありません。

○梅村座長 石塚先生、何か追加でありますか。

○石塚専門委員 特にありません。

○梅村座長 ほかの委員の先生で、急性、反復、発がんのところでは何か御質問、コメントはございますか。よろしいでしょうか。イヌの52週間試験のNOAELがHEDPとして1.31 mg/kg体重/日ということになります。発がん性の懸念はないものと判断したということになりますが、よろしいでしょうか。

引き続き、生殖発生毒性ですけれども、宇佐見先生。

○宇佐見専門委員 まとめところで、93ページになります。一般毒性に係るNOAELを書いたほうがいいのではないかとということで、ここにあるような書き方になりました。一般毒性が出ないような濃度で生殖発生毒性が出る場合は注意をしたほうがいいということですが、今回、生殖発生毒性のNOAELを判断した試験では一般毒性に関する情報はなかったので、このような書き方で、一般毒性に係るNOAELはほかの試験から持ってきたということです。

先ほどから読んでいまして気が付いたのですが、今回、一般毒性が出ている試験でも発生毒性に関するNOAELが出ていまして、この場合は100 mg/kg体重/日より大きい300 mg/kg体重/日が出ていたので問題は特にないのですが、例えば一般毒性に係るNOAELで100 mg/kg体重/日と判断した試験で80 mg/kg体重/日で発生毒性が起こるような場合は、一般毒性と発生毒性のどちらが高い用量で出るかという情報が全然なくなってしまうということに気がつきました。今回も書いておいたほうがいいのかどうかを考えてしまったのですが、書き出すと切りがないような気がしますので、もし同じ試験で一般毒性よりも低い用量で発生毒性が出るのだったら、書くようなことにしておくつもりでいけばいいのですかね。

○梅村座長 これまでは生殖発生毒性の項で一般毒性のNOAELは言及していましたが。宇佐見先生がおっしゃっているのは、あわせて表記するというのは、生殖発生毒性の数字が例えば母体の毒性と被ってしまっている影響を排除したいという意味ですか。

○宇佐見専門委員 被っているというか、生殖発生毒性が強いものか弱いものかの判断として、一般毒性が出るような濃度で出ているのか、それとも一般毒性が出ないような濃度で出ることかということです。もしこの試験でも一般毒性がすごく低い濃度で出ているならば、反復投与のNOAELよりもこちらの一般毒性のNOAELでとる可能性もありますから、一般毒性に係るNOAELも記載しています。一つの試験で一般毒性と生殖発生毒性の両方のNOAELが得られてしまえばいいのですが、今回は、生殖発生毒性のほうのNOAELをとった試験では一般毒性のNOAELはわからなかったもので、ほかの試験のNOAELを記載して

います。

一般毒性に係るNOAELを判断した試験で生殖発生毒性が出ていなければ全然問題はないのですが、もっとそれより低い用量で出ているようなときに、生殖発生毒性の強さの判断ができなくなるのではないかと思います。今回は問題ないのですが、書いておいたほうがいいのか、一般毒性のNOAELを得られた試験での生殖発生毒性に係るNOAELも300 mg/kg体重/日だったとかいうようなことを書いたほうがいいのかどうかということです。

○梅村座長 今まではどうしていましたか。

○高橋課長補佐 これまでは、一般毒性のNOAELは余り書いていただいていたように思います。今回から、各試験の御判断においてそれぞれのNOAELを記載するというところで、一般毒性、生殖毒性、発生毒性のNOAELを各試験ごとで書いていただいたのですが、まとめには、特に不要であれば一般毒性については記載いただかないとか、必要に応じて記載をいただくとか、そういう方法もあるかと思いますので、御検討をお願いいたします。

○梅村座長 北條先生、どうですか。

○北條専門委員 私としては、ケース・バイ・ケースでやっていくのが一番よろしいのではないかと思います。

○梅村座長 よろしいですか。

○宇佐見専門委員 NOAELを最終的に判断するためのものが出てくればよいような形で書くということで、わかりました。そういうことでやります。

○梅村座長 ほかにこの部分、生殖発生毒性のところですけれども、何か御意見はございますか。よろしいでしょうか。

そうしますと、ヒトにおける知見の項目が一つ追加されて、98ページですけれども、祖父江先生は何かございますか。

○祖父江専門委員 特に追加はありません。

○梅村座長 枠囲みに事務局から、以下のまとめ文のままで問題ないかというのは、このあたりはもう御確認をいただいたということでよろしいですか。

○祖父江専門委員 これで結構です。

○梅村座長 ほかにこの部分、ヒトにおける知見について、何か御意見はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、オクタン酸のほうに移りますけれども、オクタン酸の遺伝毒性のところは何かございましたか。

○戸塚専門委員 特にございませぬ。

○梅村座長 山田先生、よろしいですか。

○山田専門委員 ございませぬ。

○梅村座長 急性毒性のところはすけれども、急性毒性、反復投与、発がん性ですが、今井田先生、急性の試験が1個なくなっているのですね。

○今井田専門委員 99ページのところで、オクタン酸の急性毒性の1つ目の試験を削除してはどうかという提案をしているのですけれども、100ページのところで私のコメントがありますが、このコメントは適切ではないので、このコメントについては削除させて下さい。このオリジナルの論文を見ましたら表記の仕方が、ここにあるように1.41 mL/kgという書き方をしてあります。リストに多くの記述がある論文ですけれども、このoctanoic acidのところはmixed isomersということで、mixtureだと記載されています。後で石塚先生にコメントをしていただければいいと思いますけれども、そういうこともありますので、やはりこれは特に入れなくてもいいのではないかと私も思います。

○梅村座長 石塚先生、追加で御説明をいただけますか。

○石塚専門委員 今おっしゃっていただいたとおりで、混合物ということなので、詳細がわからないということなので、評価からは外したほうがいいと思いました。

○梅村座長 ほかによろしいでしょうか。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 石塚先生の100ページのコメントのところにEFSAが引用されていますけれども、そこでは「Osborne Mendel rats」になっていますが、その上の表では「ラット（不明）」になっているのはどういうことでしょうか。

○今井田専門委員 私がコメントをしていいですか。この論文の頭のところで、文献集の91番を見ていただくとわかるのですが、論文の327ページの一番頭のところです。メソッドの最初のところで動物の表現があります。これで「Osborne Mendel rats」と系統は書いてあるのですが、その次にdivided by sexというふうに雄雌で分けたという実験のことが書いてあります。あとテーブルがあって、この論文の333ページにこれのデータがあって、上から3つ目のn-Caprylic acid (octanoic acid)、これがこのデータですけれども、speciesはラットとあって、今、使っているデータがここに出てきていると思います。要するに雄雌のラットを使ったかどうかともわからないということです。それで、ここは不明になっているのではないかと思います。

石塚先生、違いましたか。雌雄のどちらかを使ったかもわからないということで、これは雌雄不明という意味ですね。ラットの種類としては書いていいと思いますけれども、この不明のところは前の99ページを見てもらうとわかるのですが、消したのは「ラット（雄）」と書いてありますので、こちらはラット（雌雄不明）という意味の不明だと思います。石塚先生、もしコメントがあればお願いします。

○石塚専門委員 そのとおりです。

○梅村座長 よろしいですか。

○中江専門委員 系統は要らないですか。

○今井田専門委員 どういたしましょうか。

○石塚専門委員 今回、非常に系統があちこちに出ているので、一応記載をしたほうがいかなと思いました。

○梅村座長 では、よろしく申し上げます。

- 今井田専門委員 では、追加ということで。
- 梅村座長 そのほか、急性毒性のところだけを今、話していますけれども、ほかによろしいですか。反復投与のほうはどうですか。
- 今井田専門委員 私のほうは、特に追加はありません。
- 梅村座長 103ページのまとめのところで微妙に数字が、31行目と32行目ですけれども、雄と雌、それぞれに記載されている数字と、その最高用量の数字が一致していないように思うのですが、そのあたりはよろしいのでしょうか。
- 高橋課長補佐 オクタン酸に換算した数字は、まとめのところに記載がありますが、もともとは、102ページの11行目にトリアシルグリセロールとしての投与量が書いてあります。原著には15%であるということと摂餌量について記載があったのですが、15,000 mg/kg 体重/日というのはFSANZが換算した数字でございまして、括弧書きの雄で13,200 mg/kg 体重/日の数字はEFSAの換算かと思えます。よろしければ脚注などで換算値であるということをそれぞれに書かせていただければと思います。
- 梅村座長 わかりました。このあたりで御質問はございますか。よろしいですか。
- 発がん性のまとめのところはどうでしょうか。今井田先生。
- 今井田専門委員 私のほうは、追加は特にコメントはありません。
- 梅村座長 石塚先生もよろしいですか。
- 石塚専門委員 はい。
- 梅村座長 ほかにこの反復投与毒性のまとめと発がん性のまとめ、103ページと105ページに記載がありますが、この点で何か。
- 中江専門委員 今の話で、102ページで脚注があるのですけれども、脚注36のことも含めて、まとめには書いておられるのですが、脚注があるからいいと言えいいのだけれども、非常にわかりにくいです。しかも、今これがトータルの換算値と雄雌の換算値を違うところから引っ張ってきて、それぞれ換算値ですよと書くということだと、脚注に脚注は重ならないけれども、素直に読みにくいので、これはEFSAの換算値だから、これはFSANZだからというのは脚注にせざるを得ないでしょうから、今の脚注36はまとめのように本文に戻してはいかがでしょうか。そのほうが読みやすくはないですか。
- 梅村座長 このあたりは詳細を書くということですか。
- 高橋課長補佐 オクタン酸への換算については、随分前の調査会で先生に換算式を御教示いただいたのですが、それが評価書内の記載として残っていないので、中江先生の御指摘の脚注を本文にするとともに、換算式を別紙か何かで追加させていただければと思います。
- 梅村座長 よろしいでしょうか。発がん性のところまで何か御意見はございますか。
- よろしいようでしたら、生殖発生毒性、宇佐見先生。
- 宇佐見専門委員 コメントはありません。
- 梅村座長 北條先生は。

○北條専門委員 特にコメントはございません。

○梅村座長 NOAELは判断できなかったということですね。あと、ヒトにおける知見ですが、祖父江先生、何かございますか。

○祖父江専門委員 特にないです。

○梅村座長 このあたりで生殖発生、ヒトにおける知見まで行きましたけれども、何か御質問等はございますか。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、その他、評価書全体についてですけれども、何か御意見はございますでしょうか。

一度休憩を挟ませていただきますので、再開後に何かございましたら、よろしく願いいたします。

(休 憩)

○梅村座長 時間になりましたので、再開したいと思います。

この反復投与毒性のまとめのところでは、トリアシルグリセロールに対して、オクタン酸が全て遊離するという仮定を行っている一方で、発がん性のほうではトリアシルグリセロールの結果をとらないというあたりはどんな議論をしましたか。

○高橋課長補佐 発がん性で所見が見られた試験は、毒性所見の要因が、遊離したオクタン酸によるものかどうかわからないという御議論があったと思います。一方、反復投与毒性のほうは毒性所見として出ていないですので、仮にオクタン酸が遊離していたとしても毒性として出ていないという意味での解釈でNOAELとしていただいたのかなと思っております。認識違いや不十分な点がございましたら、御検討をいただければと思います。

○梅村座長 どうですか。

○中江専門委員 私がその辺の議論を忘れてしまったので申しわけないのだけれども、そういう議論だったのですか。担当の毒性の先生にお聞きしていただければと思います。

○石塚専門委員 かなり最初のほうにコメントを送って、トリアシルグリセロールの問題が出てくるので、発がん性のほうでは本当に毒性の原因がわからないという議論はたしかあったと思います。

○中江専門委員 発がん性のほうはここに書いてあるもので非常によくわかるので、これをとってはいけないよというのはすごくよくわかるのだけれども、今の事務局の御説明によると、反復毒性のほうは毒性が出ていないから最高用量でいいのではないかというのが片手落ちな気がしたので。繰り返しになりますけれども、前回その辺がどういう議論だったのかなというのを覚えていないので、教えてほしかったということです。発がん性に書いてあることは、非常にクリアというか、よくわかるのです。説得力がある。それが説得力があるとすると、こちらはどうかと思うてしまいます。

○石塚専門委員 前回の審議では、反復投与のほうはそこまで議論をしていなかったと思

います。

○梅村座長 どうぞ。

○頭金専門委員 私も議論の内容は正確に覚えていないのですが、反復投与毒性試験のほうはワーストケースというか、全部が遊離するということは基本的にはないと思われるが、最悪のケースを仮定し全てが遊離したとして、このくらいの量に換算できるという意味で反復投与毒性試験のほうは換算量を使うのではないかと思います。発がん性のほうはここに書いてあるように、何によって発がんが引き起こされたかがはっきりしないので、とらないという考え方ではないかなと思います。

○梅村座長 どうでしょうか。

○中江専門委員 仮定の話で申しわけないのですが、反復毒性のほうでこれをとらないとなると不都合がありますか。何を言いたいのかというと、もし発がん性と同じような観点で、例えばNOAELはとれませんかということにしてしまうと、後で評価をすることにおいて不都合があるのなら、先ほどの事務局の論理を使って使えないことはないだろうと思うのですが、もし不都合がないのなら、とらないほうがいい。こちらではこうしておいて、あちらではあれですという読んでいてあれっと思うので、これはここでNOAELをとらないとどうしようもないのですか。

○梅村座長 どうでしたか。

○高橋課長補佐 評価についてはこれから後に御議論いただく部分とは思いますが、今、先生方からいただいているものをもとにまとめさせていただいている食品健康影響評価案では、オクタン酸については特にNOAELからADIを特定するとの案にはなっておりません。もし今いただいている案で評価がなされるとすると、トリアシルグリセロールでこのような反復投与毒性試験があるという言及はいただいたほうがいいのかもかもしれませんが、オクタン酸としての数値が必要かどうかにつきましては、今のところ、そこから100で割っている案にはなっていないという状況でございます。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 今ざっくり見ると、これ以外は全部NOAELが得られないとなっているわけですね。大体は詳細が不明。だったら今、事務局がおっしゃったようにするほうが、読んでいる人の抵抗は少ないのではないのでしょうか。

○梅村座長 毒性担当の先生、どうでしょうか。

○今井田専門委員 事務局の案をもう一度言ってもらえますか。

○高橋課長補佐 オクタン酸としての数字を出さないのご指示に基づき、トリアシルグリセロールとしては、15,000 mg/kg体重/日では毒性影響が見られていないといった記載に変更いたしまして、オクタン酸としては換算しないということでございます。

○梅村座長 山添先生、どうぞ。

○山添委員 このトリオクタノインとして入った場合に体の中でどういうものによって変わって、どういう動きをするかということですが、長鎖というか普通の脂肪の場合、16~18

のもの場合は、モノアシルグリセロールになって吸収をされて、再度エステル化をされて、トリアシルグリセロールとしてリンパ系に行くのがメインで、一部が切れた部分が肝臓に門脈を通過して入っていく。この場合はC8で8個ですので、短いものは基本的には同じように2-モノアシルグリセロールで中に入りますけれども、脂肪酸はそのまま門脈系に入るものが多いと思います。

その意味では、トリアシルグリセロールが投与されていたとしても、かなりの部分が脂肪酸として門脈系を介して肝臓を通過して全身に分布をするという経路をとる。脂肪酸の中では比較的、脂肪酸として肝臓を通過して全身に暴露するタイプではあると思います。ただし、だからと言って単独で投与したときと同じかということは言えないというのは確かだろうと思います。そこら辺の動態も含めて判断をしていただければいいのかなと思います。

同時にこのトリオクタノインがどの程度の精度かは時代にもよりますが、グリシドールのところでもよく御存じのように、この前胃に障害が起きたのは結局、昔はコーンオイルでも長期間の投与でバックグラウンド値に上がっていたわけです。そういうことを踏まえて直接のトリアシルグリセロールの影響ではなくて、不純物がこういう障害を起こしていた可能性はあるので、発がん性としてはこういうものは使えないと考えるほうが妥当だというのは、中江先生がおっしゃるのも、それは理解ができると思うので、その辺の両方を踏まえて、どういう形で統一したらいいのかを考えていただければいいのかなと思います。

○梅村座長 どうでしょうか。どうぞ。

○中江専門委員 まさにおっしゃるとおりで、しかもこの104ページに書いてあるのは非常に説得力がある文言なので、これを読んでしまって、普通の人は前から読むから、ふわっと流れやすいのだけれども、そこで戻ってしまわれると何でということになると思うのと、あとはさっきワーストシナリオという話が出ましたけれども、ワーストシナリオは逆に出ってしまったときにワーストの場合、そういうことも仮定の仮定の仮定でもあり得るのかもしれないということであって、今回は最高用量まで出ていないのですから、それを最高用量でと言ってしまうと逆の類推をしていることになる。しかも、繰り返しになりますけれども、発がんのところを書いてある、今井田先生がおっしゃったようなことがあるのに、ということになると、引っかかる人は引っかかると思います。

ですから、先ほど事務局がおっしゃったように、まとめとして、オクタン酸としてのNOAELがとれないと書くかどうかはともかくとして、そういうのがわからないと。トリアシルグリセロールとして、これこれというものはこうでありましたよと、そこだけにしておけば、これは後先の議論になるのだけれども、健康影響評価のときにそこが影響しなくなるであろうと予想されるので、そのほうが結局は問題が一番少ないと思います。

○梅村座長 換算のところもFSANZとEFSAとで数字が違っているとか、いろいろと不確定な部分もある中でまとめてしまっている数字であることも確かですけれども、そのままトリアシルグリセロールでの表記をそのまままとめるという御意見が出ていますが、ど

うでしょうか。

○今井田専門委員 それが一番すんなりするかもしれないですけども、103ページの「c. 反復投与毒性のまとめ」の部分は、その前に a、bがあるわけでした、100ページにある「a. オクタン酸の投与による試験」のまとめ、「b. トリアシルグリセロールの投与による試験」のまとめがあって、この a と b をまとめて、「c. 反復投与毒性のまとめ」があります。トリアシルグリセロールの結果だけをここに書くとなると、片手落ちのような感じがします。だから、オクタン酸のことを少し触れないといけないと思うのですけれども、トリアシルグリセロールではこうだったということは言える。だけど、オクタン酸の NOAEL については判断できないとか、そういうような表現ならと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○梅村座長 石塚先生、どうでしょうか。

○石塚専門委員 後からのそごが出るということであれば、外す方向で。

○梅村座長 外すというか、換算しないということですね。

○石塚専門委員 はい。

○梅村座長 書き方は今、今井田先生がおっしゃったように、最後のまとめのところは、オクタン酸のことは書き、トリアシルグリセロールのことも書くということですね。そのときにトリアシルグリセロールの実験結果から換算しないということが今の御提案だと思いますけれども、よろしいですか。

○中江専門委員 そうすると、102ページの91日試験そのものの13～17行目も同じことと考えていいですか。

○梅村座長 換算しないですから、そういうことですね。

○石塚専門委員 そうなると、評価書として評価対象としても、ここに記載されている形も外す。

○梅村座長 トリアシルグリセロールを全部外すということですか。

○石塚専門委員 記載はしてもいいと思うのですけれども、今のままだと評価対象として書かれていることになると思います。それであれば、多分参考。

○梅村座長 参考になるということですね。

○高橋課長補佐 10回くらい前の調査会で、発がん性も含めてトリアシルグリセロールの各試験を参考資料にするかどうかということを御議論いただいております。そのときは、特に発がん性のほうを御議論いただいたこともあって、参考資料にはしないで、反復投与毒性も含めて、このまま扱うということでした。ただ、本日の御議論で反復投与毒性試験が参考資料にされるのであれば、発がん性のほうのトリアシルグリセロールの試験もあわせて参考資料の形にさせていただくということでしょうか。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 本来は多分そうなるのだろうけれども、むしろ今104ページの23行目以降に書いてあるトリアシルグリセロールのときはだめですよという議論がすごく理論的で

すばらしいです。すばらしいからというわけではないけれども、これは書いておいたほうが情報としてはいいだろうと。これを書くためには参考にはできないので、ここを残すために参考にしないほうが、この場合はいいのではないかと私は思います。

○梅村座長 残す内容と残さない内容については大体、今、整理されているのだろうと思いますので、書き方というか項目立てというか、そのあたりは少し事務局で検討してもらうということによろしいですか。難しいですか。

○高橋課長補佐 発がん性はこのままとのことで承りました。ただ、反復投与のほうはトリアシグリセロールの試験の扱いをどうするかということと、まとめをどうするかということについてご指示いただければと存じます。

○梅村座長 トリアシグリセロールの試験を反復のほうも残すこと自体は問題ないのだけれども、それをつまみオクタン酸で換算しているところに少し問題があるのではないかという話ですので、そこのところを省いて、でも、実際にそこを全部なくすと、一体何でここに突然トリアシグリセロールが出てくるのかという話にもなってしまうということです。

どうぞ。

○池田評価情報分析官 事務局のほうで文案を書くのは構わないのですが、確認だけが、101ページのラット91日間試験のほうも参考扱いにはしないで、このまま書くということでもいいかどうかだけを確認させていただければと思います。

○梅村座長 その次のページにわたったところのオクタン酸としての記載がなくなったときに、石塚先生の御意見はそれだと何で評価に出てくるのかなということですね。そのあたりをクリアできれば。

○姫田事務局長 そこについては、今、山添先生からお話があったようなことを少し簡潔に叙事的に書けばいいのではないかと思います。

○梅村座長 それでトリアシグリセロールをなぜ評価の一つに入れたかの理由を書いて、しかし、それをオクタン酸として換算することはできないので、それはそのまま書き終わるというふうですか。どうぞ。

○三森委員 そうすると、オクタン酸についての毒性プロファイルは何もわからなくなってしまうわけですね。発がん性試験も評価できない、生殖発生毒性もNOAELは出せないという形になるわけですので、オクタン酸についての毒性プロファイルは何もなくなってしまうということが出てきませんか。

○梅村座長 成分としてのオクタン酸のパーセントはわかっているわけですね。

○三森委員 トリアシグリセロールの構成成分としてオクタン酸がこのくらい入っているということはわかっているわけですから、このような毒性試験では最高用量まで投与したが何も発現しなかったということは、とても大事なインフォメーションと思います。毒性試験を実施していないわけではないのです。

○梅村座長 そういう意味でも、残す必要はあるということですね。

○三森委員 そのような面でも残しておいたほうがよいと思います。

○梅村座長 そうですね。どうぞ。

○今井田専門委員 この反復投与毒性のまとめのところで、今、三森先生が言われたのですけれども、要するにオクタン酸とトリアシルグリセロールの兼ね合いですね。何でもここでトリアシルグリセロールが出てきたかを書いて、このオクタン酸を評価するためにトリアシルグリセロールからオクタン酸が遊離するとかいうことだから、そういう情報をまず頭のところにに入れて、それから今の議論をしたらどうでしょうか。データを外すのは私は反対です。

○梅村座長 データは重要な情報になると思います。

どうぞ。

○頭金専門委員 このトリアシルグリセロールからオクタン酸が程度はわかりませんが、遊離しているということは間違いないので、一部オクタン酸の作用を見ていると考えてもいいと思います。そのことは記載した上で、オクタン酸の正確な数字まで換算しないというのはわかりますけれども、そこはしっかり書いておくべきだと思います。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 議論の流れはおっしゃるとおりです。ただ、一番明確なのは、反復投与毒性は、トリアシルグリセロールのものも含めて、見つけた試験の中で明確な毒性がなかったわけです。それに対して、発がん性のほうは、このトリアシルグリセロールのものがあって、かつ、この中でちょこちょこ腫瘍性病変が出ているのだけれども、さっきの104ページの23行目以降の理由で、この腫瘍発生について少なくともオクタン酸によるものと考えられないというので、反復毒性の場合は全部all negativeですからNOAELをとる、とらないという問題があるのだけれども、はっきり言えば、何もないのだから何の問題もないのですよ。

だけど、そこは発がん性に関するものとデータの扱い方が当然違うのだけれども、話を一番最初に戻すと、今の書き方ではこちらとこちらで違和感があるから、そこは今の議論の流れのように書けばいい。ただ、その概念は全然違うので、こちらはあるけれども、ないととるための理屈であり、こちらはどうであってもないので、そこは区別して考えないと多分ごちゃごちゃになると思います。

○梅村座長 投与した物質のNOAELであることは間違いないので、反復投与のほうは投与した物質のNOAELとして処理すると言え、特に問題はない。その投与した物質の中にある程度のオクタン酸が含まれているということがわかれば、それでオクタン酸への毒性影響の情報の一部にはなるということで、よろしいですか。そのあたりを少し説明してトリアシルグリセロールが出てくれば、石塚先生の御懸念の部分も大丈夫かなと思いますが、どうですか。

ほかに何かございますか。評価書（案）全体についてでもよろしいのですが、何か御意見はございますでしょうか。どうぞ。

○石塚専門委員 非常に細かいところですが、133ページの表の一番右側のカラムですけれども、ゼロが多いので、これはmgではなくてμgに変えたほうがいいかなと思いました。

○梅村座長 事務局、大丈夫ですか。

○高橋課長補佐 申請者の提出資料のとおりに記載しておりますが、検討させていただければと思います。

○梅村座長 実際はそのまま出さないといけないものですか。

○高橋課長補佐 検討させていただきます。

○梅村座長 わかりました。ほかにございますでしょうか。どうぞ。

○中江専門委員 細かいところついでで失礼ですが、108ページの11行目、「知見のまとめ」の「の」が抜けています。

○高橋課長補佐 申しわけございません。ほかにも、「発がん性のまとめ」の「の」が抜けているものなど、整備させていただきます。

○梅村座長 よろしく願いいたします。ほかにございますか。

○今井田専門委員 細かいついでです。104ページの16行目の「呼吸不全腓腺房」は、呼吸不全の後に読点を加えてください。

○梅村座長 ありがとうございます。ほかにございますでしょうか。

細かい部分、字句の訂正等はあるかと思いますが、内容的にはこの評価書（案）で結構でしょうか。

（「はい」と声あり）

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、厚生労働省から食品安全委員会に対して意見を求められた過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質に係る食品健康影響評価について、添加物専門調査会の審議の結果を取りまとめたいと思います。よろしいでしょうか。

まず、過酢酸製剤の評価の考え方についてです。過酢酸製剤の安全性評価の考え方については、主成分である過酢酸、過酸化水素、HEDP、オクタン酸を評価すること。酢酸については添加物「酢酸カルシウム」の評価において安全性に懸念がないとされ、これ以降は安全性に懸念があるとされる知見が認められていないこと。食事経由で既に摂取している量が相当多いことから、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないとすること。副生成物である過オクタン酸についても評価することの方針で評価することです。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、事務局から説明してください。

○武内係員 繰り返しになりますが、123ページの22行目から「IV. 食品健康影響評価」で

23行目からのパラグラフで、添加物製剤、過酢酸製剤に関する安全性に係る知見がなかったこと。主成分である、過酢酸、過酸化水素、HEDP、オクタン酸、酢酸をそれぞれ安全性に係る知見を検討して、全体の添加物製剤の安全性に係る評価を行うということを書

かせていただいております。

31行目から酢酸についてですが、もう既に2013年の酢酸カルシウムの評価を行ってありまして、そこで安全性に懸念を生じさせる知見が認められなかったこと。これ以降、新たな知見もなかったということ。

36行目後半から次のページにかけてですけれども、酢酸に関しては食事経由で相当多い量を摂取していること。

124ページの2行目以降ですが、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと判断していただいております。

最後に5行目からですけれども、過オクタン酸の安全性に係る知見も検討することを記載させていただいております。

以上です。

○梅村座長 この部分についてですけれども、124ページの7行目までの記載について、何か御意見はございますでしょうか。

それでは、引き続きまして、添加物「過酢酸」について審議をはじめます。添加物「過酢酸」については生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はなく、ADIを設定することができるということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、ADIを設定できると判断いただきましたが、次に、ADIの特定の必要性を検討したいと思います。事務局から説明してください。

○武内係員 では、124ページの10行目から過酢酸の評価でございます。

11行目から、JECFAとFSANZによる評価で、過酢酸が速やかに分解されるということに記載しております。

14行目からは、過酢酸の体内動態に関するところですが、熱及び金属イオン存在下で速やかに分解されること。血液循環への移行も少ないこと。

16行目の中ほどですけれども、食品表面においても分解されるということを書かせていただいております。

19行目から、仮に食品の表面に残ったとしても、ヒトが摂取した場合に口腔内で分解されること。さらに消化管内でも腸管、細胞内で非酵素的に分解されることを書かせていただいております。

23行目からは遺伝毒性ですが、特段問題となるような遺伝毒性はないとしております。

26行目から、急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性の結果ですが、先ほども御議論いただいたところですが、0.25 mg/kg体重/日で少なくとも毒性影響が認められなかったということ。発がん性に関しては知見が認められなかったということに記載させていただいております。

32行目から摂取量です。0.105 mg/人/日、0.0019 mg/kg体重/日と判断しているけれども、この摂取量の計算に用いた値は残留試験における検出限界値であること。肉に関しては加

熱工程を経ることが多く、野菜、果実においても調理等により加工工程を経るということで、安定性及び体内動態等のメカニズムを考慮すれば、実際にはそれよりも少ない量を摂取するというを書かせていただいております。

125ページの4行目から最後の判断のところですけれども、過酢酸の安定性、体内動態のメカニズム、各種毒性試験、実際の摂取量を考慮するとともに、それらが分解したものである酢酸及び過酸化水素ともにADIを特定する必要はないと考えていることから、過酸化水素については後で御議論をいただきますが、今の案としてはADIを特定する必要はないと考えていることから、過酢酸についてもADIを特定する必要はないと判断したとしております。

○梅村座長 今、事務局から説明がありました過酢酸についての評価、この部分について何かコメント等はございますでしょうか。ADIを特定する必要はないとの結論ですけれども、よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、引き続き、過オクタン酸について。副生成物であります過オクタン酸については、過酢酸とあわせて総合的に評価することが可能としております。それでは、事務局から説明をお願いします。

○武内係員 過オクタン酸の説明をさせていただきます。126ページの1行目からです。まず、FDAが過酢酸と過オクタン酸の毒性を過酸として総合的に考えていること、本専門調査会でもそれらを総合的に評価することが可能と判断したということを書かせていただいております。過オクタン酸に関しては急性毒性の試験結果しか出ていませんが、過オクタン酸のほうが毒性が低いということ。過オクタン酸は過酢酸製剤の定義において副生成物として含まれるとされ、JECFAのデータもございますので、実際の過オクタン酸の量は過酢酸の量の10分の1程度しかないということに記載させていただいております。毒性が低く摂取量も低いということで、最終的には11行目ですが、過オクタン酸に関する安全性に懸念はないと判断したとしております。

○梅村座長 ありがとうございます。

過オクタン酸についての評価をまとめた126ページの1～12行目までの文章について、結論も含めてですけれども、何かコメントはございますか。よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、引き続きまして、過酸化水素、HEDPについてですけれども、添加物「過酸化水素」については生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はなく、ADIを設定することができるということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、HEDPについてですけれども、添加物「HEDP」については生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はなく、ADIを設定することができるということによろしいですか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。引き続き、オクタン酸ですけれども、3つまとめて

お話しさせていただきます。オクタン酸についてですけれども、添加物「オクタン酸」については、やはり生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はなく、ADIを設定することができるということによろしいですか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、この過酸化水素とHEDP、オクタン酸についてADIを設定することができるということで、引き続き、事務局から説明をお願いします。

○武内係員 126ページの15行目から、過酸化水素です。過酸化水素については過酢酸と同じような構成にしておりますが、16行目から安定性に関するJECFAとFSANZの記載。19行目から体内動態の知見ですが、過酢酸と違いまして、カタラーゼ活性に関する種差、個体差の件も記載させていただいております。26行目からが食品表面での分解に関する記載です。

127ページの1行目から遺伝毒性に関する記載。6行目からは急性、反復、生殖発生毒性からとられたNOAELについて30 mg/kg体重/日との判断でございます。

10行目ですけれども、ここが先ほども御議論いただきました発がん性のところでございます。

17行目からが推定一日摂取量ですが、これは過酢酸と同じ値になっておりまして、書きぶりもそのままでございます。

25行目からですが、過酸化水素については現在のリスク管理措置で使用基準が規定されておりますので、その点を記載させていただいております。

31行目からですが、これも過酢酸と同じような文章になっておりますが、NOAELは得られているものの、安定性、体内動態のメカニズム等々を考えまして、34行目、ADIを特定する必要はないと判断したとしております。

最後ですが、36行目からカタラーゼ活性の低下しているヒトについての記載ですけれども、低カタラーゼ活性マウスで十二指腸がんが認められているものの、実際に摂取する量は低いですし、仮に摂取したとしてもカタラーゼ以外の酵素により代謝されるということで、こちらも添加物として適切に使用される場合、安全性の懸念はないと判断したとしております。

128ページの8行目から、HEDPでございます。

9行目から体内動態に係る知見を記載しております。

13行目からが遺伝毒性でございます。

16行目からは急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、アレルギー性も踏まえたNOAEL、先ほどのイヌの試験からとったNOAELの値を書いております。

129ページの2行目ですが、発がん性の懸念はないとしております。

5行目からが医薬品による副作用についてですが、これはヒトにおける知見のまとめと同じ書きぶりになっております。

10行目からが摂取量ですけれども、推定一日摂取量が0.0014 mg/kg体重/日であり、ADIを特定することが必要と判断したということで、先ほどのNOAELを根拠にしまして、安全係数100で割りまして、0.013 mg/kg体重/日をADIとしたと記載させていただいております。

最後ですが、16行目から、実際に医薬品として承認されている用量等を記載させていただいております。

引き続き、オクタン酸、21行目ですが、22行目から体内動態について書かせていただいております。

26行目からが遺伝毒性でございます。

29行目からですけれども、ヒトにおける知見のまとめから書かせていただいております。

130ページの5行目からですが、これは先ほどの議論をもとに修正をさせていただきたいと思っておりますので、省略させていただいて、11行目から摂取量でございます。添加物由来の摂取量と食事成分由来の摂取量それぞれを書かせていただいております。

最後、16行目から判断のところですが、最終的には食事成分由来の摂取量が添加物由来の摂取量を大きく上回りますので、21行目、ADIを特定する必要はないと判断いただいております。

以上です。

○梅村座長 今、過酸化水素、HEDPとオクタン酸について評価の案を説明していただきましたが、この案について御討議いただければと思いますが、何かコメントはございますでしょうか。過酸化水素とオクタン酸についてはADIを設定する必要はない、HEDPについてはイヌの試験から得られたNOAELをもとに0.013 mg/kg体重/日のADIとするというのが案ですけれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果とし、食品安全委員会に報告することにします。評価書(案)の取りまとめは座長に御一任いただきたいと存じます。本日の審議を踏まえ、さらに評価書に盛り込むべきとお考えの事項がございましたら、事務局に御連絡いただくようお願いいたします。よろしいでしょうか。どうぞ。

○今井田専門委員 まとめに入ったところで、125ページの過酢酸のことですが、125ページの4行目からずっとコメントがあって、ADIを特定する必要はないとしています。この判断は全然問題ないと思うのですけれども、7行目から、このADIを特定する必要はない理由の一つとして、1つ目は、5行目から酢酸について云々がありますね。7行目から同じく分解物である過酸化水素についても後述のとおり、ADIを特定する必要はないと考えていることから、とあります。

これは多分ページが違うと思いますが、ページはともかくとして、この文章は後から出てくる物質のことをここで言わなければならないかどうかということです。この過酸化水

素について云々、これは後からの部分をここに持ってくるわけですので、要はこの一文はなくても通るのではないかということをお願いののですけれども、どうですか。

○梅村座長 どうでしょうか。書いていく順序はこの順序でなければ、だめですね。どうぞ。

○山添委員 これは過酢酸から分解をして過酸化水素も副生して出てくる可能性があるわけですね。そういうことを踏まえて、ここにできてくるものを踏まえて、記載されているのではないかと思います。

○梅村座長 そうなのですけれども、その過酸化水素の評価が後に出てくるからということですね。今井田先生。

○今井田専門委員 そうなのですけれども、この文章の書き方で、今、山添先生が言われたようなことを加えればいいのかもわからないですが、この書き方だけだと、過酢酸については後から出てくるけれども、過酢酸もいいと言っているから、これもいいよという文にとれてしまうので、書き方を工夫してもらえばいいかもしれませんが、どうでしょうか。

○梅村座長 どうぞ。

○頭金専門委員 分解物として生成するが、ここに何も触れないということになれば、前のところで過酢酸から過酸化水素も生成すると書いていますので、何も触れないというとは、整合性がないということになるのではないかと思います。順番はあるかもわかりませんが、やはり過酸化水素にも触れざるを得ないのではないかとはいいます。

○今井田専門委員 わかりました。そういうことであれば、こだわりません。

○姫田事務局長 書きぶりとして、お二方の意見をあわせれば、「同じく分解物」云々はここに書かないで、文章の最後に、なお、同じく分解物である過酸化水素についても後述すると書けばいいのではないのでしょうか。

○梅村座長 つまり、過酸化水素についての情報がないときにもADIを特定する必要はないという筋になるかどうかです。

○姫田事務局長 ただ、ちゃんとそこは後述すると書くという。

○今井田専門委員 今のでいいのではないですか。要するに、この過酸化水素の評価がなくても、これはADIを特定する必要はないですよと判断したと。なおかつ、その過酸化水素については後述するように、特定する必要はないと言っている、という情報をここに加えるということですね。

○梅村座長 過酸化水素の評価がなくても過酢酸のADIを特定する必要はないという筋は間違っていないですか。

○姫田事務局長 判断するとして、過酸化水素が同じ分解物で気になるでしょうから、それは後でちゃんと書きますよと言えばいいのではないですかということですね。

○今井田専門委員 代謝の先生がそれでいいと言っただけであれば、あれですけれども、頭金先生はその評価のところでもちゃんと入れた上で、ADIを特定する必要はないと判断できるとしたほうがいいということですね。

○頭金専門委員 私はそう思います。

○梅村座長 順番が変えられれば一番簡単なのだけれども、過酸化水素が前に出てくるわけにはいかないのでしょうか。

○高橋課長補佐 まずは過酢酸の指定等での諮問がなされており、過酢酸より過酸化水素を前にすることは難しいですので、なお書きなどで対応できればと考えます。

○姫田事務局長 要するに分解物では酢酸と過酸化水素が出ると書いて、そういうような感じで修文させてください。

○梅村座長 わかりました。よろしいですか。ありがとうございます。

ほかにございますか。どうぞ。

○宇佐見専門委員 130ページの16行目、オクタン酸の評価ですけれども、ここだけほかと違うような気がします。ここだけ「生殖発生毒性についてはNOAELを判断することが可能な知見は」と、過酢酸などでも同じだと思いますけれども、それが5行目から分離して、ここに生殖発生毒性が来てしまっているのは書き方が違うと思います。

○梅村座長 わかりました。その辺は統一した書き方にします。

ほかによろしいですか。どうぞ。

○中江専門委員 確認だけですけれども、124ページの16～17行目に書いてあることと、19～21行目に書いてあることは、前のどこですか。126ページの7～9行目に当たるところも評価書のどこに書いてありますか。

○高橋課長補佐 食品表面の記載に関しましては、物性のほうになりまして、専門調査会の御判断としては書いていないのですが、JECFAやFSANZの引用として、8ページの14行目あたりから、食品中で速やかに分解されるというところです。食品表面も食品中と同様と考えまして、さらに、評価のところの11行目にも書かせていただいております。

○中江専門委員 評価の11行目はどこですか。

○高橋課長補佐 評価では124ページの11行目から、食品中で速やかに水、酸素、酢酸になると記載しております。

もう一つは、金属イオン存在下でも分解されるので、例えば肉などであれば、金属イオンが存在すると思いますので、そういったことも想定して書かせていただいております。

○中江専門委員 何を言いたいかという、さっきここを読んでいて戻って見ていたのですが、11行目、12行目は確かにおっしゃるような8ページのこれを引いているので、そのままいいのだけれども、16～21行目に関しては今おっしゃったけれども、そうは書いていないですね。書いてあるところを私は見つけられなかったもので、どこですかとお聞きしたのですけれども。

○梅村座長 体内動態のところにはないのでしたか。

○高橋課長補佐 段落のつくりとして、14～17行目を一つにしてしまったので分かりにくいかもしれません。体内動態の知見の中で、金属イオンの存在下で速やかに分解されるというものがありましたので、食品表面でも分解される場合があるのではないかと思います。

して書かせていただいたのですが、食品表面の記述は、ご指摘のとおり体内動態の項目のほうには直接は出てこないかと思えます。

○梅村座長 そうすると、この文章を議論しなければいけないですか。

○中江専門委員 議論は多分しなくてもいいと思うけれども、議論をしなくていいというか、既に議論をされたことだと思っただけけれども、しつこいようですが、要は124ページの16、19～21行の食品表面の云々という文言がないので、それは評価書の中にないとまずいでしょうと。全くない文章になってもいいけれども、それっぽいことが書いていないと、どこから持ってきたのかわからないので、こちらの代謝のところにもそれっぽいことを書いておいていただいたほうがいいかなと思えます。

○梅村座長 よろしいですか。

○山添委員 24ページのところに一部書いてあるので、それを一部補強すればいいのかな。

○中江専門委員 そうです。

○梅村座長 24ページの非生物的分解のところですか。この内容というか、この考え方については御異論ないですね。となれば、本文のほうに反映させておいてもらえればということだと思えますので、入れる場所は少し考えてもらうということによろしいですか。

○高橋課長補佐 はい。

○中江専門委員 もう一つ、さっき言ったものですが、126ページの7～9行目は、私は今ざっくり見ただけなので見落としがあるかもしれないのですが、見つけれなかったもので、どこですか。時間がないので、見ておいていただいて、もしなければ、どこかに書いておかないとまずいと思えます。

○高橋課長補佐 これについては本文に記載がございませんので、JECFAの評価や物性の項目で追加を検討させていただきます。

○梅村座長 わかりました。よろしくをお願いします。

ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、取りまとめは座長に御一任いただきたいということによろしいですか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 それでは、事務局から今後の進め方について説明してください。

○武内係員 御審議ありがとうございました。先生方には今いただいた御指摘を反映して評価書(案)ができ次第、その御確認をお願いし、座長に取りまとめをお願いいたします。取りまとめいただいた評価書(案)につきましては、本専門調査会の審議結果として、食品安全委員会に御報告させていただき、了とされましたら、ホームページ等を通じてのパブリックコメントの募集とさせていただく予定です。いただいた御意見等への対応については座長と相談することとさせていただきたいと存じます。

○梅村座長 それでは、全般を通じてでも結構ですけれども、何かございましたら、お願いします。よろしいでしょうか。

特になければ、本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了いたします。

事務局から次回の予定等について何かありますか。

○高橋課長補佐 次回の予定の前に1点御報告させていただきます。本専門調査会で御審議いただきました添加物「クエン酸三エチル」につきまして、平成27年2月17日付で食品健康影響評価を食品安全委員会から厚生労働省あてに通知いたしましたので、御報告いたします。ありがとうございました。

次回の会合は4月13日月曜日14時からの予定でございます。よろしくお願いたします。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第140回「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。