

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 164 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成30年2月9日（金） 13:30～16:26

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 専門委員等の紹介
- (2) 添加物専門調査会の運営等について
- (3) 座長の選出・座長代理の指名
- (4) 「二炭酸ジメチル」に係る食品健康影響評価について
- (5) その他

4. 出席者

(専門委員)

梅村座長、石井専門委員、伊藤清美専門委員、伊藤裕才専門委員、
宇佐見専門委員、高須専門委員、高橋専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、
戸塚専門委員、北條専門委員、松井専門委員、森田専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

石塚専門参考人、杉山専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、小平事務局次長、吉田評価第一課長、吉岡評価第二課長、
池田評価情報分析官、本堂課長補佐、三宅係長、治田係長、新井参与

5. 配布資料

資料1-1 食品安全委員会専門調査会運営規程

資料1-2 食品安全委員会における調査審議方法等について

資料1-3 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について

資料2-1 添加物「二炭酸ジメチル」概要書

資料2-2 添加物評価書「二炭酸ジメチル」（案）

6. 議事内容

○池田評価情報分析官 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第164回「添加物専門調査会」を開催させていただきます。このたびは専門委員をお引き受けいただきまして、ありがとうございます。また、本日は御多忙の中、御出席いただきまして、誠にありがとうございます。

私は事務局の池田と申します。座長が選出されますまでの間、私が議事を進行させていただきますので、よろしくお願いいたします。

昨年10月1日付をもちまして、各専門調査会の専門委員の方々の改選が行われましたけれども、本日は改選後の最初の会合に当たりますので、初めに佐藤食品安全委員会委員長より御挨拶いたします。

○佐藤委員長 皆さん、こんにちは。食品安全委員会の佐藤でございます。今、御案内いただいたように、改選後第1回目の会合ということで、一言御挨拶申し上げたいと思います。

実は、今週月曜日に香料ワーキンググループがございまして、このメンバーのうちの半分ぐらいの先生が香料ワーキンググループに出席いただいております。その場でも御挨拶を申し上げたので、ちょっと重なってしまう方もいらっしゃるかと思いますが、新任の方もいらっしゃいますし、第1回目のセレモニーとしてお許しいただきたいと思います。

このたび専門委員への就任を御快諾いただき、ありがとうございます。食品安全委員会の委員長として御礼を申し上げたいと思っております。

既に安倍内閣総理大臣から、平成29年10月1日付で食品安全委員会専門委員としての任命書が届けられているかと思っております。専門委員の先生方が所属される専門調査会あるいはワーキンググループについては、委員長が指名するという事になっておりますので、先生方を添加物専門調査会に所属する専門委員として指名させていただいたところでございます。

添加物専門調査会では、食品の製造過程において、また食品の加工もしくは保存の目的で食品に使用する添加物のリスク評価を行っていただいております。前期、平成27年10月から平成29年9月まででございますけれども、その時期の添加物専門調査会においては、食品添加物の食品健康影響評価の新たな指針について御審議をいただき、平成28年5月の香料の評価指針に続き、平成29年7月には酵素及び栄養成分関連添加物の評価指針、並びに加工助剤に関わる考え方についてまとめていただきました。

国民に対して評価の透明性を高め、また、事業者の資料作成に資するため、それぞれの食品添加物の特性を考慮した新たな指針の策定は大変重要なものであり、先生方には改めて御礼申し上げたいと思います。

新規の添加物の指定のための評価、あるいは既存添加物の規格・基準の変更についての評価等、案件は途切れることはございません。先生方には、各分野における最先端の専門知識、これまでの御経験を生かして御審議をお願いしたいと思っております。

さて、食品安全委員会はリスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的な知見に基づき、客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うことを掲げております。

専門委員の先生方におかれましては、この大原則を御理解の上、それぞれの専門分野の科学的知見に基づき、会議の席で御意見を交わしていただきますようお願いいたします。

通常、私どもが考える科学は、精密なデータをもとに正確な解答、真理を求めていくものと思っております。一方、御承知のように、リスク評価は多数の領域の学問が力を合わせて判断をしていく科学、レギュラトリーサイエンスの一部であると考えられております。リスク評価において、あるときは限られたデータしかない場合でも、完璧さにこだわらず回答を出すことが求められることもあることを御理解いただきたいと思います。

食品安全分野ではリスクアナリシスの考え方が導入されているわけですが、この考え方ではリスク評価とリスク管理の機能は明確に区分されるべきであるとされております。

我が国においては、リスク評価機関である食品安全委員会は、リスク管理機関から組織的にも切り離されております。このことは、独立性と中立性を確保する意味ではよい方向に作用しておりますが、その一方で、ADIやTDIを設定したら、それでリスク評価が終了したように思ってしまうがちという弊害も生んでいるように思います。

ADIやTDIはそれを決めただけでは国民の健康を守ることにはならず、リスク管理機関がそれらに基づいて最大残留値や規格・基準を決定して、初めて実効性を持つものであると思っております。また、適切なばく露評価が行われて、現状が安全であるのか、懸念があるのか、何か対策が必要かといったことが明らかになるわけです。そういう意味において、これまで真の意味でのコーデックスのリスク評価が十分に行われてきたのか、内心、忸怩たる思いも持っております。

専門調査会の審議については、原則公開となっております。先生方のこれまでの研究から得た貴重な経験を生かした御発言により、また総合的な判断に至るまでの議論を聞くことにより、傍聴者の方々にはリスク評価のプロセスや意義を御理解いただけ、情報の共有に資するものと考えております。

食品のリスク評価は、国の内外を問わず強い関心が寄せられております。専門委員としての任務は、食品の安全を支える重要かつ意義深いものであります。専門委員の先生方におかれましては、国民の期待に応えるべく、適切な食品健康影響評価を科学的に、かつ迅速に遂行すべく御尽力いただきますようお願い申し上げます。どうぞよろしくお願いいたします。

○池田評価情報分析官 ありがとうございました。

次に、本日席上に配付しております資料の確認をお願いいたします。お手元に、第164回添加物専門調査会議事次第を配付しておりますので御覧ください。

議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料1-1「食品安全委員会専門調査会運営規程」。

資料1-2「食品安全委員会における調査審議方法等について」

資料1-3「『食品安全委員会における調査審議方法等について』に係る確認書について」。

資料2-1「添加物『二炭酸ジメチル』概要書」。

資料2-2「添加物評価書『二炭酸ジメチル』（案）」。

また、机上配付資料としまして4点ございます。説明の補足資料が3点ございますので御確認ください。それから、本日御欠席でございます中江専門参考人からのコメントを配付してございます。

参考資料等は、お手元にタブレット端末がございますけれども、こちらを御参照いただければと存じます。

不足等はございませんでしょうか。

それでは、議事に入らせていただきます。まず、専門委員の御紹介でございます。私のほうから、お名前の五十音順に紹介させていただきますので、よろしく願いいたします。

ちょっと遅れておられますけれども、石井邦雄専門委員でございます。

伊藤清美専門委員でございます。

伊藤裕才専門委員でございます。

宇佐見誠専門委員でございます。

梅村隆志専門委員でございます。

高須伸二専門委員でございます。

高橋智専門委員でございます。

塚本徹哉専門委員でございます。

頭金正博専門委員でございます。

戸塚ゆ加里専門委員でございます。

北條仁専門委員でございます。

松井徹専門委員でございます。

森田明美専門委員でございます。

山田雅己専門委員でございます。

本日は以上の先生方に御出席をいただいております。

なお、名簿を御覧いただきまして、佐藤専門委員、祖父江専門委員、西専門委員につきましては、御都合により御欠席との御連絡をいただいておりますので、お名前のみ御紹介させていただきます。

また、本日は、北海道大学の石塚真由美先生、国立医薬品食品衛生研究所の杉山圭一先生に専門参考人として御出席をいただいております。

なお、石塚専門参考人からは、御都合により本日は15時30分ごろ御退席と伺っております。

それから、東京農業大学の中江大先生は、御都合により本日は御出席をいただいておりますけれども、今回の評価書案を御確認いただいておりますので、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。

また、本日は、食品安全委員会から委員長の他、担当委員である山添委員、吉田委員にも御出席をいただいております。

最後に事務局を紹介いたします。

川島事務局長でございます。

小平事務局次長でございます。

吉田評価第一課長でございます。

吉岡評価第二課長でございます。

本堂課長補佐でございます。

三宅係長でございます。

治田係長でございます。

新井技術参与でございます。

私、評価情報分析官の池田でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

次に、専門調査会の運営等についてでございます。お手元の資料1-1と1-2をお願いいたします。

1-1は専門調査会の運営規程でございますけれども、第2条の3項のとおり、専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任する、とされています。

第4条の第1項では、座長が会議の議長となることについて定められておまして、少しお戻りいただきまして、第2条第5項では、座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する、ということで、座長代理について定められているところでございます。

別表のほうに所掌事務がございますので、御覧いただければと思います。

資料1-2は、審議の公正性、中立性を確保するための食品安全委員会決定でございます、詳細は御説明いたしませんけれども、申請資料等の作成者である場合に専門委員の先生に御退席いただくこと、あるいはこういった退席の事由に該当するかどうかということについて確認書を御提出いただく旨等について規定しているところでございます。

簡単でございますが、以上でございます。

何か御意見、御質問等はございますでしょうか。

そうしましたら、今の内容について御確認いただきまして、また御留意いただきましてお務めいただければと存じます。

次に、本専門調査会の座長の選出をお願いしたいと思います。座長の選出につきましては、先ほどの資料1-1の規程によりまして、専門調査会に座長を置き、その専門調査会に属する専門委員の互選により選任するということとされておりますけれども、いかがでございますか。

伊藤先生、お願いします。

○伊藤清美専門委員 今までの長年の御経験と、これまでこの専門調査会を座長として導いてくださいました梅村先生にお願いできればと思います。

○池田評価情報分析官 松井先生、お願いします。

○松井専門委員 私も梅村先生が適任だと思います。お願いできたら幸いです。

○池田評価情報分析官 ただいま、伊藤専門委員、松井専門委員から、梅村専門委員を座長にという御推薦がございましたけれども、いかがでございますか。御賛同いただける場合は、拍手をいただければと思います。

(賛同者拍手)

○池田評価情報分析官 ありがとうございます。

それでは、御賛同いただきましたので、座長に梅村先生が互選されました。

それでは、梅村専門委員、座長席にお移りいただきたいと思います。

(梅村専門委員、座長席に移動)

○池田評価情報分析官 それでは、梅村座長から一言御挨拶をお願いいたします。

○梅村座長 御指名ですので、謹んでお引き受けさせていただければと思います。

これまでどおり、活発な議論の中で堅実な議事運営を進めていければと思っておりますので、皆様には御協力のほどよろしくをお願いいたします。

○池田評価情報分析官 ありがとうございます。

次に、先ほどの運営規程の第2条第5項にございますけれども、座長は座長代理の指名をするということになってございますので、指名をお願いいたします。

また、これ以降の議事の進行につきましては、梅村座長をお願いいたします。

○梅村座長 これまでも長く力添えをいただいております頭金先生にお願いしたいと思えます。いかがでしょうか。

(賛同者拍手)

○梅村座長 それでは、頭金先生、一言御挨拶をお願いします。

○頭金専門委員 ただいま御指名いただきました名古屋市立大学の頭金でございます。御指名でございますので、謹んで座長代理を引き受けさせていただきたいと思えます。

これまでも梅村座長を補佐してまいりましたように、今後も、先ほど委員長がおっしゃったように、科学的かつ迅速なリスク評価ができるように、梅村座長を補佐していきたいと思えますので、皆様の御協力をよろしくお願い申し上げます。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、事務局から、「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。

○本堂課長補佐 では、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。

本日の議事について、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。

以上です。

○梅村座長 提出いただいた確認書、資料1-3ですけれども、相違はございませんでしょうか。

それで、議事（4）に入ります。「『二炭酸ジメチル』に係る食品健康影響評価について」です。

評価書案について、事務局から説明してください。

○三宅係長 では、事務局より説明いたします。

まず、資料の取り扱いについて御説明いたします。参考文献、追加文献等についてはタブレット端末を御参照いただければと存じます。

なお、タブレット端末に入っております番号は、概要書の参考文献の番号ですので、評価書の参照何番といった番号とは違うことを申し添えます。

今回、非開示資料はございません。よろしく願いいたします。

それでは、評価書案につきまして御説明いたします。資料2-2、添加物評価書案を御覧ください。

4ページ、「審議の経緯」でございます。本品目は初めて御審議いただくものでございます。

6ページから、「I. 評価対象品目の概要」を説明いたします。

3行目、「1. 用途」は殺菌料。

6行目、「2. 主成分の名称」は二炭酸ジメチル。以下「DMDC」と略します。

11行目、「3. 分子式及び構造式」、17行目、「4. 分子量」は、記載のとおりでございます。

21行目、「5. 性状等」につきましては、指定等要請者によりますと、添加物「二炭酸ジメチル」の成分規格案では、含量として、「本品は、99.8%以上を含む。」、性状として、「本品は、無色の液体である。」とされております。ここには記載はございませんが、不純物として炭酸ジメチルを0.2%未満含むと成分規格案ではされております。

27行目から「6. 製造方法」でございます。添加物「二炭酸ジメチル」の製造方法は、「クロロギ酸メチルをトルエンに溶解した後、水酸化ナトリウム水溶液を加えて、DMDCを精製した後、相分離を行い、蒸留精製する」としてしております。

7ページ、4行目から、「7. 安定性」でございます。

5行目、「(1) DMDCの安定性」について、指定等要請者は安定性試験を実施し、DMDCは、出荷時容器に密閉した状態では20～30℃で1年間は安定であるとしております。

ページ下の図2のとおり、10行目、DMDCは飲料中で速やかにメタノール及び二酸化炭素に加水分解され、最終製品では検出されないとされております。DMDCの半減期は20℃で17分、全量の加水分解に要する時間は4℃で約7.5時間、10℃で約4.5時間など、加水分解速度は温度に依存しているとされております。また、pH2～6における加水分解において、pHの影響は見られなかったとされております。よって、指定等要請者は飲料に添加された

DMDCは、冷蔵条件でも7～8時間以内には加水分解が進み、飲料中には残留しないと説明しております。

19行目、DMDCの検出限界値は0.05 mg/Lとされております。

8ページ、「(2) 飲料に残存するDMDC関連化合物」について説明いたします。

DMDCは、今申したとおり、飲料中で加水分解される他、種々の反応生成物を生じます。

10ページ表1に、DMDC関連化合物としてまとめております。表の上から、メタノール、二酸化炭素、カルボメトキシ化合物、以下CMCと略します。炭酸エチルメチル、以下MECと略します。カルバミン酸メチル、以下MCと略します。炭酸ジメチル、以下DMCと略します。

戻りまして、9ページ図3にそれぞれの化合物の生じる反応について記載してございます。図3、左側、DMDCから下に伸びている矢印につきまして、脱炭酸反応によってDMCが生成します。DMDCから横に伸びております矢印の一番上ですが、DMDCはアミノ酸等と反応し、種々のカルボメトキシ化合物を生じます。図に示してしておりますのは、アミノ酸の場合の例でございますが、DMDCはアミン、糖類、有機酸等、種々の化合物と反応することが想定されます。真ん中の矢印につきまして、DMDCはエタノールと反応してMECを生じます。一番下でございますが、アンモニア又はアンモニウムイオンと反応した場合はMCが生成します。

下の四角に記載のとおり、宇佐見専門委員、伊藤裕才専門委員からコメントをいただいておりますので、後ほど御議論いただければと考えております。

8ページに戻りまして、13行目から、個別の試験成績としまして、ワインにDMDCを添加した場合のMECの生成量、17行目からワインにDMDCを添加した場合のMCの生成量、23行目から果汁飲料にDMDCを添加した場合のメタノール、二酸化炭素、DMC、種々のCMCの生成量について記載をしてございます。主にメタノール及び二酸化炭素に加水分解され、その他の関連化合物が微量生成するとの報告がございます。

11ページ目、表2、DMDC及びDMDC関連化合物の最大残留量についてまとめております。左から、国際機関、JECFA、FDA、EFSA、前身のSCFも含まれますが、評価において用いた関連化合物の最大残留量、またLANXESS株式会社の化合物の残留量についての社内資料の記載についてまとめてございます。一番右が、指定等要請者が今回推定摂取量の推計に用いました最大残留量をまとめております。左側4つ、それぞれの評価機関の評価や社内資料における最大残留量がございますが、それらの最大値と一致しております。

今回、先生方に今後の評価の御参考にさせていただきますよう、机上配付資料1として、DMDCがどのような化合物に分解し、どの程度残留が最大で想定されるかについてまとめておりますので、適宜御確認いただければと考えております。

12ページに移ります。「8. 起源又は発見の経緯」につきまして、7行目、指定等要請者は、DMDCの細菌への強力な不活化作用及び飲料中における速やかな加水分解性を見出し、バイエル社が1979年ドイツで殺菌のために加工助剤として市販したと説明してござい

す。

12行目から「9. 諸外国における使用状況」です。DMDCはぶどう酒を初めとした果実酒、清涼飲料水、果汁飲料等々、細菌の不活化のための食品添加物又は加工助剤として、各国の規制に応じて、欧米において25年以上の使用経験、世界98国での使用経験があるとされています。

簡単に申しますと、13行目、「(1) コーデックス委員会」がございしますが、DMDCはGSFAに収載され、保存料としてノンアルコール飲料及びワインに250 mg/kg、ぶどう酒及びハチミツ酒に200 mg/kgまでの使用が認められております。また、加工助剤のリストにも記載がございします。

25行目、「(2) 米国における使用状況」でございします。1988年、DMDCはワインの酵母菌の不活化のために、ワインに対しまして200 mg/Lまでの使用が認められ、その後各種飲料の殺菌のために使用の許可が拡大されております。

34行目から、「(3) 欧州連合(EU)における使用状況」でございします。同様に、保存料として使用が認められております。

13ページ、6行目、「(4) オーストラリア・ニュージーランドにおける使用状況」でございします。これも同様に飲料に対しての使用が認められておりますが、2011年、化合物の性質等を評価し、添加物から加工助剤に分類が変更されてございします。

13行目から、「10. 国際機関等における評価」でございします。

14行目、「(1) JECFAにおける評価」です。1990年の第37回会合におきまして、DMDC及びDMDC関連化合物(メタノール、CMC、MEC、MC及びDMC)の試験成績等をもとに、DMDCについて評価を行っております。なお、二酸化炭素についてはこの場では検討を行っておりません。

29行目になりますが、評価の結果、DMDCについてADIを特定せず、GMPに基づく場合には、飲料の冷殺菌剤として250 mg/Lの使用が許容できると評価しております。

34行目から、「(2) 米国における評価」です。

1988年、FDAはDMDC及びDMDC関連化合物の試験成績等をもとに、DMDCのワインへの使用許可に際し評価を行っております。本評価におきましては、メタノール及びMCについて詳述しておりますが、8行目ですが、MCにつきましても安全上の懸念はないと評価してございします。

その後、1993年、1994年、1996年と複数回評価をしてございしますけれども、14ページの18行目になりますが、DMDCに対し、申請された使用方法においては安全性に問題はないとの結論を出してございします。

23行目、「(3) 欧州における評価」でございします。1990年、SCFはDMDCについて評価を行っております。DMDC関連化合物のうちMCのみに毒性学的に懸念する事項があるとして、詳細に評価を行っております。

34行目になりますが、評価の結果、DMDCのADIは特定せず、ノンアルコール飲料に対

して最大濃度250 mg/L以下の濃度での使用が許容されるとしております。

1996年、この評価に対しましてフランス当局から懸念が呈されたことに対しまして、回答としての見解をSCFは示してございます。

15ページの13行目、2001年、DMDCのワインへの使用における安全性について評価を求められ、SCFは評価を実施しております。1990年の評価が同様に適用されるという評価でございます。

21行目、2015年、EFSAはDMDCについて再評価を実施してございまして、35行目になりますけれども、評価の結果、EFSAは現在認可している使用量及び使用条件におけるDMDCの安全性についてADIを特定せず、また、新たな懸念はないとしてございます。ただし、DMDCと飲料中の成分及び食品添加物との反応で生じる生成物の性質及び量について、さらなる情報を得るべきであり、このような情報が得られなければ、他の食品添加物はDMDCの分解後に添加するべきであると提案してございます。

16ページ、4行目、「(4) オーストラリア・ニュージーランドにおける評価」です。

2011年、食品添加物から加工助剤にDMDCを分類し直すことを決定しておりますが、安全性についての評価を変更させる必要性を示す新たな知見はなかったことから、当局は分類の変更に伴う健康及び安全性について問題はないとしてございます。

16ページ、14行目、「11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要」は記載のとおりでございます。

ここまでの「I. 評価対象品目の概要」について、全体的に、本日御欠席の佐藤専門委員より、6ページが一番上でございますが、「特段意見はございません」とのコメントをいただいております。

また、本日御欠席の中江専門委員から御意見をいただいております。机上配布資料4、の【評価対象品目の概要】につきまして、「使用基準の案において、二炭酸ジメチル(DMDC)の使用量が、ぶどう酒には1kgにつき0.20 g以下、ぶどう酒以外については1 kgにつき0.25 g以下と異なることについて、脚注等により背景の補足説明を加えてはどうでしょうか」との御意見をいただいております。

補足して説明しますと、資料2-1、概要書のほうでございまして、34ページに使用基準の設定根拠がありまして、飲料中での有効試験性試験結果に基づきまして、各菌種に殺菌作用の得られる量としたこと、諸外国における使用基準に準拠しているとされてございます。

29ページに諸外国における使用基準について記載がございまして、ぶどう酒と清涼飲料水で最大添加量が異なる理由は、これらが異なる時期に別個に認可されたことによるとございます。例えばアメリカですと、最初にぶどう酒、その後に清涼飲料水、欧州は逆でして、清涼飲料水が先に認可されてございます。また、欧州連合ではぶどう酒と清涼飲料水等の飲料は別の法律で管理されており、ぶどう酒を除く果実酒は清涼飲料水と同じ法律で管理されているといった、法規制の違いといったこともございます。

このような背景情報につきまして、品目の先生、また中江先生と相談して、脚注に追加することを考えておりますが、よろしいでしょうか。

「I. 評価対象品目の概要」に係る説明については以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

「I. 評価対象品目の概要」、主担当の佐藤先生は御欠席ですけれども、特段意見はございませんというふうにコメントをいただいております。

副担当の伊藤裕才先生、コメントをいただいているようですけれども、少し説明をいただけますか。

○伊藤裕才専門委員 説明させていただきます。

10ページ目に、宇佐見先生の意見とかぶるところですけれども、私の意見ですが、副生成物としてDMDCからDMCができるということですが、この評価書ではつくっている製造時にできてくる副生成物としてDMCを扱っていますが、EFSAの報告書等を見ますと、飲料に加えた段階で分解が起きてDMCが生成すると書かれていますので、このあたりの整合性をしっかりとったほうがいいのではないかと思います。

○梅村座長 整合性をとるとというのは、具体的にどこをどう変えれば。

○伊藤裕才専門委員 例えば8ページ、実際、こちらから要望して入っているのですけれども、ここでは直っているのかな。

○本堂課長補佐 事務局より説明します。ご指摘を踏まえ、8ページ目の2行目に、種々の反応生成物を生じ、脱炭酸反応により炭酸ジメチル（DMC）が生じるということを、一文入れさせていただきました。8行目には、DMCは製造工程中の副生成物としても微量生成するという記載があり、反応生成物でも、副生成物でもあると、書かせていただきました。

○伊藤裕才専門委員 あとは、11ページ目の表に、炭酸ジメチル（DMC）は副生成物としてのみ記載されているので、もしも飲料中でも発生するならば、こちらも上のほうに書き込む必要があるのではないかと思います。

○梅村座長 つまり、加水分解物の中に入るとということですか。

○伊藤裕才専門委員 反応生成物です。

○梅村座長 これは書き方を工夫したほうがいいですか。同じものをそのままもう一回というのはどうなのですか。それでもおかしくないですか。

○三宅係長 事務局で案を作成して、伊藤先生と御相談させていただければと思います。

○梅村座長 文章のほうはこれで結構ですか。

○伊藤裕才専門委員 いいと思います。

○梅村座長 あと、宇佐見先生、コメントをいただいております。

○宇佐見専門委員 図の3で伊藤先生が言われたようなことで直していただいているのですけれども、最初にこれと10ページの表1を見たときよく分かりませんでした。「反応生成物」と記載してあり、その下に「副生成物」とありますので、この反応で生成したものが炭酸ジメチルなのかと思いましたが、8ページの上ですでに直されている8行目の、「製

造工程中の副生成物としても微量生成する」ということなので、よく分からなかったということです。

概要書のほうを見てみますと、資料2-1の12ページの下のほうに、炭酸ジメチル0.2%以下とあるので、これを添加量として計算すると、評価書案の11ページの表2の一番下にあるDMCの副生成物の最大残留量にある0.2%と同等になります。そのため、DMCは最初の製造工程中にできていると思われたので、「反応生成物」の下に「副生成物」と記載するのは不自然だと思ったので質問しました。

先ほどの伊藤先生の指摘のように、副生成物とするよりも、関連物質としてこの表1および2の名前は変えたほうが良いと思います。また、副生成物としては、上にある表2の下から2段目にあるMCの20 μ /Lに比べて0.5 mg/Lは多いので、微量生成というのはちょっと不自然な感じがします。

○梅村座長 事務局、この反応生成物と副生成物というのはどう定義分けしているのですか。

○三宅係長 事務局より回答いたします。

反応生成物は、飲料中でDMDCと他の化合物との反応で生成するという意味です。

副生成物につきましては、DMDCの生成時の反応の副生成物ということで、飲料中の反応は特に意図しておりませんでした。

評価書のDMDCの製造方法に、製造した後に精製が行われて、その過程でもDMCが生じるとされておりますので、副生成物と記載しました。

○梅村座長 宇佐見専門委員、それでは納得がいかないですか。

○宇佐見専門委員 表の中で、反応生成物の下に副生成物として記載すると、他の化合物との反応時における副生成物であるという誤解を生じると思います。

○三宅係長 表の記載の仕方につきましても、御意見をまた伺えればと考えております。

○梅村座長 そうなのだけれども、左側の項目名だから、この言葉を使うかどうかというのは、伊藤先生、このあたりはどうですか。

○伊藤裕才専門委員 私が読み込んだ限りは、JECFAの書いてある内容とEFSAの書いてある内容が微妙に食い違っていて、JECFAのほうは炭酸ジメチル（DMC）は副生成物であると。最新のEFSAの報告書では、飲料に加えるとDMCも主でできてくるのだということを表にしているの、それが混じってしまって、どっちかに固定するか、折衷案でいかないといけないのではないかと思いました。

○山田専門委員 全然専門ではないのにあれなのですけれども、表ということで考えたら、名称を一番左に持ってきたら済むことなのではないかと思ったのです。関連化合物というタイトルなので、化合物を左に持ってきて、その説明ということにして、加水分解物とか反応生成物というのをむしろ一番右端のカラムに持っていくと、そこに2つ書いてあっても別に矛盾はないと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○梅村座長 そのような提案をいただきましたけれども、よろしいですか。事務局、そん

な形でまとめましょうか。

○三宅係長 わかりました。

○梅村座長 宇佐見先生、それならわかりやすいですか。

○宇佐見専門委員 皆さんがわかるなら結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

その他、この概要のところ、専門委員の先生方、御質問はございますでしょうか。

どうぞ。

○石井専門委員 大変小さなことですが、16ページの33行目ですが、「分解速度は温度に比例し」と書いてあるのですけれども。

○梅村座長 まだそこは行ってない。

○石井専門委員 すみません。

○梅村座長 その他、「安全性に係る知見の概要」の手前までですけれども、何かございますか。

どうぞ。

○頭金専門委員 先ほど中江専門参考人のほうから御提案があった、脚注に入れるかどうか、事務局のほうから御説明があったかと思うのですけれども、それを脚注に入れるかどうかというところを決めたいかがですか。

○梅村座長 そうでした。ここは厚労省の使用基準の話ですよ。そもそもそこにもう踏み込むのですか。

○三宅係長 使用基準の設定を考えた背景として、要請者が説明していることを評価書案に記載することではいかがでしょうか。

○梅村座長 でも、それは厚労省の使用基準の説明ですよ。それを食品安全委員会の評価書案に脚注で説明するのですか。

○三宅係長 今回、使用基準案につきましては海外の評価、使用基準に準じるとありますので、海外ではぶどう酒とそれ以外で使い方が異なることについての、海外の使用条件に関しての脚注を付すという形も可能ですが、そちらのほうよろしいでしょうか。

○梅村座長 先生方、どうですか。そもそも厚労省の評価基準、こういう形で基準案をつくるというふうに聞いているということだと思えるのですけれども、そこに食品安全委員会側が説明なり何なりをするべきものなのかどうかと思ったのですけれども、そのあたりはどうなのですか。

○本堂課長補佐 厚労省の考え方を書くというよりも、今まで海外で200 ppmと250 ppmの両方の規制があり、飲料によって使用基準が違うというところの背景があると思いますので、あくまでそこを補足するまでではないかと思えます。

○梅村座長 そうすると、場所はどこに数字をつけてどこの脚注にするかということになりますか。それとも、脚注にしないで、たらたらと国際評価機関ではこんな基準でありますみたいな説明を入れるほうがスムーズなのかという気もしないでもないです。

○本堂課長補佐 海外での使用状況のところに、脚注を入れるということでも構わないと思います。

○梅村座長 委員の先生、そのあたりはどうですか。脚注にするか、本文に書いてもいいのだろうとは思いますが、どうですか。

脚注に入れるとすると、どこに入るのですか。国際機関での評価のところですか。EUのところですか。

○三宅係長 「9. 諸外国における使用状況」のところに、今、どこの国ではどういう基準で使いますとしか書いておりませんので、決まった経緯について使用状況のほうに脚注を追加する、又は本文で書くといったことが可能かと思えます。

○梅村座長 どうぞ。

○松井専門委員 今のお話を聞いていまして、やはり脚注というよりも、本文の使用状況の最後のところにその文章を入れたほうがすっきりすると思います。脚注ですと、例えば先ほどから出てくる「9. 諸外国における使用状況」のところにマークをつけて、その脚注になりますので、それはおかしいかな。別に文章を入れ込んだほうがよろしいかと思えます。

○本堂課長補佐 承知しました。そうしましたら、「9. 諸外国における使用状況」の最後の段、13ページの「(4) オーストラリア・ニュージーランドにおける使用状況」の下に入れる形で整理したいと思います。

○梅村座長 というような意見が出ておりますが、いかがですか。それでよろしいですか。

では、そのような形にさせていただきたいと思えます。

これで中江先生のコメントについては終わりましたね。

他にございますか。「I. 評価対象品目の概要」のところですけども、よろしいですか。

引き続き、評価書案について事務局から説明してください。

○三宅係長 16ページ、29行目から「II. 安全性に係る知見の概要」について説明いたします。

今回、体内動態、毒性の個別の試験成績に係る御議論の前に、安全性に係る評価の進め方について御議論をお願いしたいと考えております。

机上配布資料2を御用意ください。今回、指定等要請者から提出されています文献について、DMDC及びDMDC関連化合物につきまして、体内動態、毒性試験について、どのような文献が提出されているかを机上配布資料2として整理してございます。本資料に従いまして、まず知見の有無につきまして上から説明してまいります。

一番左の列が被験物質で、一番上、DMDCを被験物質とする試験につきまして、体内動態に係る知見はなく、遺伝毒性に関する知見は提出されています。Amesで陰性でございます。急性毒性の知見の提出はございます。反復投与毒性試験に関しましては、経口投与以外の投与経路、吸入試験のみ提出されてございます。発がん性、生殖発生毒性、ヒトの

知見に係るDMDCを被験物質とする試験成績は提出されておられません。

また、DMDC添加飲料について成績が提出されております。オレンジジュースのようなノンアルコール飲料にDMDCを添加した試験につきましては、遺伝毒性試験、反復投与毒性試験、反復投与毒性・発がん性併合試験、生殖発生毒性試験について知見の提出がございます。

また、ワイン、アルコール飲料にDMDCを添加した試験につきましては、反復投与毒性・発がん性併合試験の提出がございます。

表に、毒性試験に関しましては評価書案より記載を整理しておりますが、DMDC添加飲料を用いた試験において、毒性所見は認められていないということがございます。

机上配布資料3「DMDC添加飲料を用いた場合の、DMDC及びDMDC関連化合物の最大残留量」につきまして説明いたします。

今、DMDC添加飲料についての試験成績の有無について説明いたしましたが、DMDCは飲料に添加しますと加水分解により様々な物質に分解いたします。そのため、DMDC添加飲料を用いた試験に関しましては、DMDCそのものも含まれておりますし、メタノール、CMC、MEC、MC、DMCといった各種反応生成物、関連化合物が含まれていると考えられます。

表は、関連化合物についてDMDCが検出限界未満まで分解したとき、どの程度の量が最大で含まれるかについて整理したものでございます。一番左が物質名でございまして、その次の行がDMDCを250 mg/L添加した場合の最大残留量、括弧の中はDMDCを最初に添加したときのモル濃度を1とした場合の比でございまして、カルボメトキシ化合物につきましては、様々な化合物が考えられますが、今回、体内動態等の試験がございますカルボメトキシアラニンを用いてモル濃度を算出しております。

例を挙げて表の見方を説明しますと、左から2行目、遺伝毒性試験のAmes試験でございますと、DMDCとして最高用量4,040 µg/plate添加されておりますが、検出限界未満まで分解されていた場合は、添加した溶液の量からDMDCは最大で記載のとおり含まれていると考えられます。

メタノール、カルボメトキシ化合物（CMC）、MEC、MC、DMCにつきましても、最大で、記載のとおり残留することが考えられます。

DMDC添加飲料について、補足説明でございました。

机上配布資料2に戻ります。加水分解生成物のメタノールにつきましては、体内動態の知見が提出されております。遺伝毒性も知見の提出がございまして、SCE試験で高用量でわずかな誘起が認められておりますが、陰性という御評価をいただいております。SCE試験の評価に関しましては、後ほど毒性に係る議題でご議論いただく予定です。

急性毒性試験、反復投与毒性試験、発がん性試験の知見の提出がございます。反復投与毒性試験と発がん性は、経口投与以外の投与による試験成績が提出されています。生殖発生毒性試験の提出もございます。ヒトの知見につきましては、疫学的な臨床研究といった

報告をまとめるところですが、今回は中毒症例の報告等が提出されています。

備考に、JECFA、EFSA等で評価時に参照しておりますメタノールに関する知見についてまとめております。通常の食習慣での摂取量や、どの程度ヒトでの代謝が考えられるかといったことをまとめてございます。

一番右側がDMDC添加時の最大残留量及び、最大残留量から指定等要請者が推計しました推定一日摂取量について記載してございます。

2ページ目に行きます。二酸化炭素につきましては、体内動態、毒性に係る知見の提出はございません。JECFAはDMDCの評価とはまた別の場で、二酸化炭素に関する評価をしていますが、ヒトは大気中から日常的にばく露されていることから、ADIを特定しておりません。また、FDAについては、炭酸飲料中の二酸化炭素より少ないとしてございます。

CMCですが、CMCのうち、アミノ酸のカルボメトキシ化合物の一部につきまして、体内動態、急性毒性の試験成績が提出されております。

MEC、炭酸エチルメチルにつきまして、体内動態、急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性について知見が提出されております。遺伝毒性の試験は提出されておらず、備考に記載のとおり、EFSAはOECDのQSARのToolboxにより構造アラートなしと判断してございます。

3ページ目、MCでございます。体内動態の知見が提出されております。遺伝毒性につきましては、種々の試験が提出されておりますが、形質転換試験が一つ陽性であった以外は皆陰性でございました。

形質転換試験について、遺伝毒性に記載するのがよいかどうかにつきまして、遺伝毒性の先生方からコメントをいただいておりますが、また毒性の議論の際に御検討いただければと思います。

急性毒性試験、反復投与毒性、発がん性に関する知見が提出されてございます。

備考に、JECFA、EFSAにおけるNOAELの値を記載してございます。

一番下が炭酸ジメチル（DMC）でございますが、体内動態の知見の提出はございます。急性毒性、反復投与毒性が提出されております。本化合物についても、遺伝毒性は提出されておられません。

ここまでの説明を踏まえまして、幾つか事務局として、評価に際しまして確認させていただきたいことがございます。

評価書案に戻ります。17ページ10行目の下に幾つか四角が並んでおります。これについて説明いたします。

「添加物に関する食品健康影響評価指針」につきましてはタブレットに格納してございます。本調査会で、加工助剤（殺菌料及び抽出溶媒）の食品健康安全影響評価の考え方を評価指針の附則としておまとめいただきましたが、今回、DMDCは飲料に添加後、加水分解され、最終製品には残留しないと考えられておりますことから、考え方について少々確認したいと考えております。

今回、加工助剤の考え方をおまとめいただいた後、初めての御議論となりますので、長くなりますけれども、内容について御説明させていただきたいと考えております。

指針については、紙では配付しておらず、タブレットの中に参考資料として入っております。22ページから、附則、加工助剤（殺菌料及び抽出溶媒）の食品健康影響評価の考え方がございます。

安全性に係る知見でございますが、第2章第2「安全性に係る知見」に従う。ただし、第1章第4、「添加物の食品健康影響評価の際しての考え方」の8に、「添加物の分解物、混在する不純物、及びヒトで特徴的に生じる代謝物についても、評価の必要性の有無について検討を行う。添加物の安定性及び食品中における安定性についても確認し、安定でない場合は、主な分解物の種類及び生成程度について検討を行う。」と記載されている。殺菌料等の評価にとおいては、特に使用中に生じる可能性がある分解物等の評価が必要となることがある。

一日摂取量の推計。第2章第4「一日摂取量の推計」を適用せず、原則として残留試験の結果から、最終食品において想定される最大残留量を計算し、最大残留量と使用対象食品の一日摂取量を乗じて求める。残留量が検出限界値以下である場合は、原則として検出限界値を最大残留量とする。以下、略します。

食品健康影響評価。原則として、第1章第7「リスク判定」、1、「ADIの設定の考え方」を適用せず、以下のようにばく露マージンの評価を行う。

(1) 毒性試験を総合的に評価した結果、複数のNOAELが得られた場合は、動物種、毒性試験ごとに比較した上で、原則として最小のNOAELを評価に用いる。

(2) NOAELと一日摂取量とを比較してばく露マージンの評価を行う。ただし、殺菌料及び抽出溶媒が食品の製造過程において除去、分解される場合は、一日摂取量の推計は過剰な見積もりになることがある。

指針については以上でございますが、評価書案は、本附則を踏まえDMDC及びその関連化合物に関する知見を合わせ、総合的に添加物、二炭酸ジメチルの安全性に関する評価を行う案として記載されております。

先に説明のとおり、DMDC又はDMDC関連化合物について、指針に記載の全ての試験の成績は提出されておられません。

ただ、DMDC添加飲料の場合、そのDMDCが分解して生じる化合物等も飲料中に含まれることも想定されます。そのようなDMDC添加飲料の試験成績及び関連する化合物の試験成績等を考慮し、現在提出されている情報から安全性に関する評価を進めていくことが可能か、この後、御議論いただければと考えております。

次の四角に移ります。二酸化炭素については、四角の中に記載のとおり、二酸化炭素の安全性を検討しないことよろしいでしょうか。また、その際の根拠はどのようにまとめるのがよいでしょうか。御議論いただければと思います。

17ページ、一番下の四角でございます。メタノールについて経口投与による反復投与毒

性及び発がん性の試験成績は提出されておられません。JECFAやEFSAは、DMDCに由来するメタノールの量や通常の食習慣におけるメタノールの摂取量、ヒトの代謝能力等を考慮し、安全性を評価しておりますが、本専門調査会ではどのように評価すべきでしょうか。

さらに、下の四角でございますが、CMC、カルボメトキシ化合物についてでございます。宇佐見先生からもコメントをいただいておりますが、飲料中成分と反応して生じる種々のCMCにつきまして、個々の化合物の検出値は提出されておられません。飲料中で生成し、ヒトに吸収され、ヒトに対し安全性の懸念が示唆される物質は想定されますでしょうか。

JECFA、EFSAは、様々な物質の反応の可能性について評価書等で言及してございますが、特定の化合物に言及しているわけではございません。

また、飲料中成分だけでなく、飲料中の食品添加物との反応について、EFSAは限られた情報しかないとしますが、DMDCの反応性からは反応を起こす可能性はあるとするとともに、アスパルテームとDMDCが反応生成物を形成するという報告に着目してございます。

なお、代謝に係る知見から、アスパルテームとの反応生成物がヒトにもし吸収されたとしても、肝臓により速やかに代謝されるであろうとしてございます。

19ページ目の2つ目の「前述のとおり」からでございますけれども、2015年のEFSAの評価では、以下のRecommendations、提案を付してございます。読み上げます。

- ・不確かさを減らすために、DMDCとその使用が認められている飲料（例えば、赤ワイン、茶、リンゴ酒及びペリー酒）の成分及び同一飲料水で併用される可能性のある食品添加物との相互作用から生じる反応生成物の性状と量について、さらなる情報を得る必要がある。

- ・これらの情報が得られなければ、また反応物質の生成を制限するために、他の食品添加物はDMDCが完全に分解した後に添加すべきである。

これを受けまして、特段、欧州でDMDCの使用法の制限といったリスク管理措置はとられてございません。

指針に戻ります。第1章第4「添加物の食品健康影響評価に際しての考え方」が指針の8ページ目から記載が続きますが、9ページ目、下から2つ目の項目でございますが、添加物を複数摂取した場合の有害な影響については、食品安全委員会の平成18年度食品安全確保総合調査「食品添加物の複合影響に関する情報収集調査」報告書に基づき、個々の添加物の評価を十分に行うことで、添加物の複合摂取による影響についても実質的な安全性を十分確保することが可能と考えられる。ただし、添加物を複数摂取した場合のリスクに関する知見がある場合は、必要に応じて評価を行うとされております。

DMDCの物理化学的な性質としまして、添加後分解し、最終製品中には残留しないとございますが、今回、EFSAの提案に対しまして、指定等要請者の見解を確認する必要はございますでしょうか。

次の四角に移ります。MECについて説明いたします。MECについては、遺伝毒性の試験成績は提出されておられません、反復投与毒性試験や、DMDC添加飲料の試験成績等は

提出されてございます。ただし、MECはDMDCとエタノールとの反応生成物のため、ノンアルコール飲料しか遺伝毒性試験は提出されていないことに注意する必要がありますが、これらに関連する試験成績等は提出がございませう。遺伝毒性について提出された試験成績や知見から、MECのヒトでの吸収の有無等を考慮し、評価できますでしょうか。

なお、EFSAは、OECDのQSARのToolboxを用いて構造アラートがないと判断してございませう。

本日欠席の中江専門参考人からの御意見を紹介いたします。机上配布資料4、【毒性】のところでございます。

「主に検討すべきであるのは、カルバミン酸メチル（MC）の発がん性と考えませう。遺伝毒性が陰性であり、NOAELが設定でき、NOAELと一日摂取量とを比較すると十分なマージンがあるため、安全性に懸念はないと考えませう。

炭酸エチルメチル（MEC）の遺伝毒性について、遺伝毒性の有無が不明な場合、評価の方法はケースバイケースと考えませうが、体内動態（代謝、吸収）、発がん性、ばく露の量・マージンに係る情報が重要と考えませう。また、遺伝毒性も発がん性も情報がない場合は、評価が困難ですが、この場合も、ADMEとばく露の情報から判断せざるを得ないでせう。」

以上が、安全性に係る評価を進めるに当たって確認をお願いしたい点でございます。添加物「二炭酸ジメチル」の評価の進め方につきまして、御議論をお願いいたします。

説明は以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

安全性に係る知見をこの後個々にやっていく前に、そもそもどんな形で評価を進めていけばいいかというところを先に議論して、専門委員の先生方のコンセンサスを得てから議論を進めたいと思っております。

ですので、16ページの30行目から次のページの10行目までの記載ですが、ここに今回の評価書の方針が記載されているわけですね。この点について、今事務局から括弧書きの形で論点を整理していただいているのですけれども、石井先生、この点で先ほどコメントを。後でいいですか。

○石井専門委員 後で。

○梅村座長 それでは、まず事務局からの問いかけです。最初の17ページの10行目の下にある括弧書きですが、そもそもこれは加工助剤ですので、2017年に新たな考え方として「添加物に関する食品健康影響評価指針」の中に「加工助剤（殺菌料及び抽出溶媒）の食品健康影響評価の考え方」を整理してあるのですけれども、それに沿ってやっていくということは問題ないと思うのですが、そうなると、DMDCとその関連化合物に関する知見を総合的に評価するわけですねけれども、全ての関連化合物に対して全てのデータがセットされていないという現状になっているのです。そんな中でも、このまま評価を進めていくことは可能かどうかということですね。そのあたりは御意見はございませうでしょうか。

机上配布資料2にもありますけれども、どの試験が足りていて、どの試験がないということ整理していただいたのですけれども、この表を見てもおわかりのように、「×」にとなっているところはかなりある。そこはデータがないということになるのですけれども、このような状況下で評価を進めていかどうかということについて、まず、皆様の御意見を聞かせていただければと思います。

このまま進めていくということで問題ないですか。よろしいですかね。

それでは、その中で特に二酸化炭素について、今回は安全性は特に検討しないというスタイルになっているわけですが、この点についてはいかがでしょうか。

国際機関でも、机上配布資料2の次のページの二酸化炭素のところがありますけれども、JECFAもFDAも影響は無視し得るという形で、特段のコメントはないのですけれども、現在も全て「×」になっていて、あえて安全性については評価しないということなのですが、この点についていかがですか。御異論はありますか。他に何かコメントがあれば。

どうぞ。

○頭金専門委員 私としては、試験がなくてもというか、二酸化炭素に関しては検討しないというところでもいいと思うのですけれども、評価しないという理由に関しましては、「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」のところに、その理由を何かつけ加えておいたほうがいいのかと考えております。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうなりますと、事務局からの問いかけにもありますけれども、その際、根拠はどうまとめましょうかということです。そのあたり、御発言いただければと思います。

机上配布の2枚目のページの備考の欄には、JECFAではヒトは大気中からも日常的にばく露されているからADIは特定する必要はないという論拠ですし、公定書解説書は炭酸水でも約4ガス容程度の含有量、健全な個体はその影響は無視するというコメントになっているわけです。そのあたり、この調査会では二酸化炭素に関して安全性を検討しない理由をどのような記載ぶりにするかということなのです。

○宇佐見専門委員 私は、机上配布資料の2/3ページ目の二酸化炭素の備考に記載してあるFDAと食品添加物公定書解説書の内容で良いと思います。飲み物中に含まれているが影響が認められていないというような根拠で良いと思います。JECFAでは、大気中から日常的にばく露されていると記載していますが、二酸化炭素には窒息というイメージもあるので、気体としてよりも、飲み物中の含有量では影響が認められていないと記載したほうが今回の評価では良い説明になると思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

今、御提案いただいたのは、FDAと食品添加物公定書解説書のこのようなコメントを使って、安全性の検討は必要ないというふうにしたらいいのではないかとこののを宇佐見先生から御提案いただきました。

他に何か。あるいは、それでよいというのであれば。御意見はございますか。
どうぞ。

○高須専門委員 私も飲料中の二酸化炭素に比べて、今回、最大残留したと仮定しても、その量は少ないということを根拠に、そういう方針でいいかなと考えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

他にございますか。よろしいですか。

そうすると、そのような記載をここの中に埋め込むということです。

○三宅係長 対応いたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

次はメタノールについて、1枚目の下のところにあります。ただ、これは反復投与と発がん性が経口投与ではないのですね。その他の試験は、生殖発生毒性は経口投与なのかな。

JECFAやEFSAでは、DMDCに由来するメタノールの量が、通常の食習慣におけるメタノールの摂取量とヒトの代謝能力とを考慮して安全性を評価しているということになっているのですけれども、この調査会ではメタノールに関してどんな方針で行ったらいいかということです。

18ページの四角囲みの上の「(※) 参考」と書いてあるところに数字が書いてありますけれども、これはこの数字を使ってJECFAやEFSAが書いているような、つまり通常の食習慣におけるメタノールの摂取量とヒトの代謝能力とを考慮してという、このところを具体的に数字で示したということになりますか。

○三宅係長 そのとおりでございます。そして、EFSA、JECFAの記載の他に、果汁飲料、ワイン等に対してメタノールがどの程度含まれるかといった報告もございますので、評価書案の四角の中には海外機関の評価以外にも参考となる情報について参考文献から抜粋してございます。

○梅村座長 そのようなことです。基本的には、入っている量であれば、通常の食習慣の摂取量と比べて少ないし、ヒトの代謝能力の範囲内のものだというような筋立てで、具体的な数字も挙げながら、メタノールの評価はここで済ませてしまおうということですが、それでよろしいかということです。

よろしいでしょうか。

特段御意見がないようであれば、そのような形でここを事務局のほうで文章にするということですよ。

○三宅係長 確認なのですが、メタノールに関しまして、体内動態試験及び毒性試験等の知見が提出されておりますが、最終的な評価のときに、それらの試験結果とこういった飲料中成分での量についてまとめて評価を行うということでしょうか。それとも、体内動態等の検討も省略するというのでしょうか。念のため、確認させていただければと思います。

○梅村座長 どちらがよろしいですか。

どうぞ。

○頭金専門委員 やはり体内動態と経口投与以外のデータの合わせ技という形になるかと思しますので、体内動態のところでもその旨、メタノールの体内動態、あるいは、これは摂取量との関係もあると思うので、ヒトでの知見の項目になるのかもわかりませんが、そのようなところで、根拠になるような理由といたしますか、事実、データというものを体内動態あるいはヒトでの知見、あるいは一日摂取量の推定のところで、根拠になるようなデータは示しておく必要があるのではないかと考えます。

以上です。

○梅村座長 他にございますか。

森田先生、どうぞ。

○森田専門委員 私も、今、頭金先生がおっしゃったように、あるデータはきちんと示していただいて、それらをまとめるときに経口投与以外のものもある程度参考にしてということで、特にヒトの摂取量とか代謝というのがメタノール毒性に大きく関連してくると思いますので、そこは個別に御検討いただければと思います。

○梅村座長 他にございますか。

反復投与と発がん性は経口投与ではないので、参考資料ということになりますよね。それはそれでよろしいですか。

他にございますか。一応あるデータは全て書き込んでいくということになると思います。ただ、データが足りない部分もありますので、そのあたりの最終的な評価のところは、先ほど述べた四角囲みの中にあるような方法で行っていくということになるかと思いますが、そのあたりはよろしいですかね。

それでは、次はCMCについてです。最初に、宇佐見先生からコメントをいただいているみたいですが。

○宇佐見専門委員 今回の評価ではアミノ酸以外は考慮していませんが、それ自体で毒性が強い化合物の場合でも、DMDCが付加したものは安全だというような話になってしまわないかということが気になります。

19ページの上の四角囲みの一番下の記載は、他の食品添加物などと混ざったときに評価していないものが生成する可能性を考慮しているのではないかと思います。実際の評価では主としてアミノ酸のみを想定しているのであれば、そのことをはっきりしておいたほうが良いと思いますので、質問しました。

それに関連して気になったのは、16ページの24行目からの証基準の記載です。使用基準というのはここで議論すべきものかわからないのですが、使用量については基準の記載があるのですが、例えば12ページの「9. 諸外国における使用状況」、17行目の「本規格において、最終製品においてDMDCが検出されないこととされている」に記載されていますが、最終製品に残らないような使い方に関して使用量だけでよいのかということが気になります。分解反応に関係することですが、時間、温度に依存するということなので、保

管状況によっては残存量が違ったり、反応物が違うかもしれないことは考慮しなくても良いのかと気になりました。

以上です。

○梅村座長 そのあたりはどうなっていますか。

○三宅係長 本化合物につきまして、厚生労働省から提出されております使用基準案にはそのような条件はございません。ただ、他の殺菌料の化合物に関しましては、そういった形の使用基準が付加されていることはありますので、食品安全委員会が決定するという事ではないと思いますけれども、そういったリスク管理措置がとられているという例がございます。

○梅村座長 加工助剤ですから、残らないのが基本ということなので。

話は戻りますけれども、カルボメトキシ化合物についてです。飲料中成分と反応して種々のCMCができるということなのですが、問題はこのあたりをどこまで言及していくかということなのです。EFSAはそれに対してRecommendationsみたいな形で意見を述べているわけですが、実際に行政処置はとられていないということにはなっているようですけれども、それは切りがないので、つまり、どんな化合物ができてくるか、全てを網羅できないのですけれども、そのあたりはどんな戦略でいけばいいかということなのです。

どうぞ、伊藤先生。

○伊藤裕才専門委員 先ほどの前半のところと言うべきだったのですけれども、もともと概要書にはN-CMCで出てきているのですけれども、Nは取ってしまったのです。だから、評価は恐らく全てアミノ基がついたCM化合物でやっており、そう書くべきなのですけれども、ただCMCにすると、本当に何でもついてしまう化合物全てを評価したことになるので、宇佐見先生が指摘されたとおり、評価ではアミノ酸をつけたものを評価したもので、他にもいっぱいできるのだけれども、そこはやっていないということは書いたほうがいいのではないかと思います。

○梅村座長 アミノ酸と反応したものだけを評価すること自体は問題ないですか。

○伊藤裕才専門委員 それしかデータが出ていなくて、それはやると切りがないですよ。

○梅村座長 このあたり、御意見はございますか。

山添先生。

○山添委員 確かに厳密なことを言えば、大変なことになってしまうと思うのですが、基本的にはこの場でどこまでやるのかということですよ。そうすると、原則としてはこういう成分のものでアミノ酸を含んだものとか、ペプチド末端とかで付加体をつくったりするものがあるだろうと思うのですが、その物から健康影響を及ぼすようなものがあるのかというのは、一々食品安全委員会がチェックするわけではなくて、許認可の、例えばその使用については厚労省のところでその点については問題がないかということで指定等要請者に考察でもしてもらえば、それでいいのではないかと思います。

要するに、懸念のある物が生じる。自分のところの製品ですから、その製品個々にし

かわからないわけですよ。そうすると、この場ではどういうものが実際に起きていくのかというのは、そのときの想定として考えるのは、消化管のところでは何かあるかもわからないけれども、実際に吸収されるのかどうか。生体の中に入って吸収されなければ問題はほとんどないであろうと思う。そういうことさえ保証できれば、おおよその安全性は評価できるのではないかと思います。

○梅村座長 宇佐見先生。

○宇佐見専門委員 誤解されているように思いますが、想定したものをはっきりさせるべきだと言っただけであって、もっと多くの化合物について評価しなければいけないということではありません。何を想定して評価したかがわかるようにしたほうが良いということです。

○山添委員 宇佐見先生がおっしゃるのはわかります。宇佐見先生の場合は、これを想定した上で、それについては問題があるかないかについてここではっきりしておくということですよね。

○宇佐見専門委員 はい。

○山添委員 それはそれでいいと思うのです。我々のところも、Nと書いているけれども、実を言うと、Nのつく側の相手については特定していないわけですよ。多くは、恐らくアミノ酸の残基とかがあるのでしょうか、アミンもあるだろうし、それについて一々全部はチェックできないのだけれども、ただ、こういう構造のものが生体の中で吸収される確率が高いのかどうか、消化管に対してダイレクトな作用を持っているかどうか、その辺のところのありなしが判別できれば、多くの場合、生体影響はあったとしても非常に低いとか、そういう形で評価ができれば、それでいいのではないかと思います。

○梅村座長 そういう意味ですと、そのところにコメントを残すことは必要ということですよ。つまり、今回はここを評価している、それ以外のところは個別の問題だけれども、そういう可能性があるわけだから、そこはちゃんと考慮してもらおうということをつけ加えることは必要ですよ。こちらの評価としてはね。

そういう意味で、今回はここを評価したというのを特定するのに、CMCという書き方だとどうなのかというのが伊藤先生の御指摘かと思いますが、そのあたりはいかがですか。ただ、山添先生のお話だと、ここにN-CMCと書いただけでも余り正確性は。それはいいですか。

○山添委員 ある意味で対象は絞れると思いますけれども、それで完全に同定しているわけではない。

○梅村座長 そのあたりはいかがでしょうか。どうぞ。

○宇佐見専門委員 私は別に書き方にこだわらなくて、評価した対象をはっきり記載すればいいと思います。別にN-CMCという記載にはこだわりません。

○梅村座長 書くことが必要であることは確かですよ。今、そのお話になったと思いますけれども。どうでしょうか。

伊藤先生、そういうところをきちんと書くことが大切なことだということは、今、認識が一致していると思うのですけれども、そういう中で、この略語がそれを意味しているということになるのかなと思うのですが、そのあたりはどうでしょうか。

○伊藤裕才専門委員 もちろん含んでいるので、CMCのままでいいと思うのですけれども、誰かが読んだときに何がついて、原文を読むとCM adductsだから、CM付加物として書かれているので、こういう化合物は何でも安全なのだというふうに思われたくないなということで、特定したほうがいいと思っただけです。それは結構です。

○梅村座長 そこは改めて強調して記載するほうがいいというのが今の議論だったと思うので、どこを評価しているのかということと、評価していない可能性のあることも言及して、それについては申請者等が個々に判断してくださいということになるわけです。文章がどうなるかわかりませんが、いずれにしても今回はそういう評価だということを確認にすることは、このCMCの書き方についても当然詳しい説明がつくこととなりますので、それはこのままの形で進めていきたいと思いますが、そこに詳しい記述を入れるということになりますね。

他に、ここの点について御意見はございますか。どうぞ。

○頭金専門委員 今回の座長の説明と同じことかもわからないのですけれども、要請者のほうに、生成物の毒性について、今ある情報を整理して考察をしていただくということですね。その中で、結果としてその考察が適用できる範囲がアミノ基しかないということであればN-CMC、そうではなくてももう少し広い化合物についての考察ができているのであればCMCだけというような整理をすればよろしいのではないかと思います。

まず、指定要請者からの回答を見て、また検討するということがいかかだと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。頭金先生からは、指定要請者はそのあたりはどの程度の情報を持っていて、どのように考えているのかというのを一度聞いてみたらどうかということなのですが、その点はいかがですか。それは事務局、可能なのですか。

○本堂課長補佐 厚生労働省のほうに確認を求めたいと思います。

○梅村座長 それを見て、CMCという書き方が適切かどうかもまた改めて御判断いただければと思います。

ただ、考え方としては、今、想定されているものについてとデータがあるものについて評価して、あとは個々に。もうそれはまぜ込む側がバラエティーに富んでいて、どれにくつつくのかというのはこちらは全て把握できないので、山添先生がおっしゃったように、それはそのときの申請者側の判断で、しかしそこは考慮してくださいということはこちらからは提言するという形にしたいと思いますが、それでよろしいですか。

では、CMCについてはそのような方針で、また改めて厚労省側に新たな情報を提供してもらおうということにさせていただきたいと思います。

続いて、MECについてです。これは、遺伝毒性の試験成績が提出されていなくて、しかも、遺伝毒性試験についてはDMDCの添加試料の相手になっているのにはアルコールが入

っていないので、MECは元物質のDMDCから出てくる設定になっていない変異原性試験しかないということなのですよね。こんなときにどんな形で。今のこの評価書のやり方は、ヒトでの吸収の有無等を考慮して評価したいと考えているということなのですが、そのあたりはどうでしょうね。

机上配布資料2だと2ページ目の一番下になります。遺伝毒性がないということになるのですけれども。通常は、元物質を投与したときに、それが生成されるわけだからいいでしょうというような論法があると思うのですけれども、今回、アルコール飲料に対して試験をしていないので、全くないという状態になっているということなのです。

このようなケースの場合に、EFSAはOECD QSARを使ってアラートはないと言っているのですけれども、そんなようなことをいろいろ合わせて評価するかどうかということなのだと思います。その辺、遺伝毒性の先生方はどんなふうなお考えですか。

○山田専門委員 アラートがないというのは一つの根拠にはなると思います。試験がないと、これが生きてくるかなと思います。

○梅村座長 吸収というか、代謝ではどうですか。吸収されなければ。でも、それは遺伝毒性とは関係ない。

○山田専門委員 そうです。代謝されて別に問題ない。代謝されてしまうのだったら、そもそも存在しないものになるので、それもあると思います。あったとしても、アラートがないというのも一つ。アラートがあるという結果があるのとは全然違う。やはりないという結果なので、それも使って、代謝のことも含めて判断することになるかと思います。

○梅村座長 他にどうですか。それでよろしいですか。

EFSAは、この表からするとTTCをやったけれども、これは超過しているわけだね。そもそもTTCは遺伝毒性とは関係ないかもしれないのですけれども。このあたりはいかがですか。どうぞ。

○山添委員 参考にだけ。9ページの構造式を見たほうが反応性についてわかりやすいと思ったので、先ほど私は9ページと言ったのですが、9ページに図3があって、右側の真ん中のところにある化合物なのです。この物が何らかの生体の分子と反応すると考えると、恐らくカルボン酸のどちらかの側がalkylating agent（アルキル化剤）として作用すると考えるのが一般的です。

その際に、元のDMDCの部分の側が切れてできるものと、基本的に左側は同じもののalkylating agentができるだろうと。右側から切れた場合には、メチルのかわりにエチルの側の部分が残って、それがアルキル化をするだろうと考える。

そうした場合に、メチルとエチルの間に大きな反応性と、付加ができたものに対して何らかの生体影響に違いがあるかどうかという可能性について判断をする。ここは推論になります。そのところについて先生方で変わりがないと考えれば、ほとんど元の化合物と同じと考えればいいのか。あるいは、大きく違うならば、それなりにデータは必要になるかなと。その辺の方向から考えていただければいいのではないかと思います。

○梅村座長 それは、DNAの親和性以外の反応性を広く。

○山添委員 DNAの親和性といった場合には、多環芳香族のようなものはDNAのストランドの間にはまり込みという形でスタッキングとかインターカレーションがありますが、こういうタイプのものについては、塩基の修飾、側鎖側の修飾、あるいは結合しているストランドのどこかに結合するという事になって、それが障害を起こすかどうかですけれども、側鎖で反応するものについてはDMDCとかなり似ている可能性が高い。そうすると、エチルに変わった場合に大きな影響があるかないかでそれを判断するという事ではないかと思えます。

○梅村座長 構造アラートがないというのと、意味的には近いのかもしれないですけどね。どうぞ。

○戸塚専門委員 今、山添先生がおっしゃっていただいたように、恐らく大もとのDMDCという構造式そのものと、あとはMCというものも遺伝毒性のデータがありますので、その両方の結果から判断できるのではないかと思えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

他に。どうぞ。

○本堂課長補佐 事務局からです。その他参考にできるデータとしては、机上配布資料2を参照いただきますと、MECを含有するDMDC添加アルコール飲料について、反復投与毒性試験の最高用量で毒性所見がないというデータ、それから反復投与・発がん性併合試験でのデータも参考にできるでしょうか。

○梅村座長 発がん性がないということで、遺伝毒性がないと言っていいのかどうかというのは。遺伝毒性は発がん性を憂いてやっているのであれば、発がん性がないことをもって、いいのではないかと言うかもしれないのですが、そのあたりが微妙なのですね。発がん性がないことが遺伝毒性がないことではないので。では、そのときの遺伝毒性はどんな意味があるのですか。やはり意味があることですか。遺伝毒性があって、発がん性がないという。

○山田専門委員 やはり発がん性がないのに遺伝毒性がある場合の遺伝毒性というのは、そんなに重みはないのではないかと思うのですけれども、戸塚先生、いかがですか。

○戸塚専門委員 一概にそうはいかないかなと思う部分も。確かにアスベストだったり、そういうものはもちろん遺伝毒性がなくても発がん性が強いものもあるので。

○山田専門委員 逆を言っているのです。発がん性がなかったら、遺伝毒性はあってもそんなに。結局、遺伝毒性があっても最終的にがんにならないのだったら、そんなという事です。

○戸塚専門委員 そのとおりだと思います。

○梅村座長 ということは、やはり今事務局からの提案のように、この発がん性がないという結果も、遺伝毒性を評価する上にはサポートできるということになりますか。

○山田専門委員 いいかなと思います。

○山添委員 大きくはいいのですが、我々が発がん性を調べているのはげっ歯類についてだけなのです。最終はヒトなのです。だから、判断としてはそのところを踏み越えてはいけません。だから、全然要らないと言っては、山田先生、それは困る。

○山田専門委員 要らないとは思わないのですけれども、遺伝毒性試験を要求するのということになると、それは要らないのではないかなと。

○山添委員 そういう意味であったら、そういう表現ならいいです。

○梅村座長 他にございますか。

MECについては、生成されるような条件下での遺伝毒性試験がないということで、親物質であったり、その他の構造の近い物質に対する遺伝毒性試験と、あるいはそれが生成される条件下で行われている発がん性試験も考慮しながら、総合的に遺伝毒性のない部分は埋められるのではないかなという御意見です。それでよろしいでしょうか。

では、ここまでで、事務局から説明のあった評価の進め方については、全て了承いただけたと。どうぞ。

○森田専門委員 元へ戻ってしまうのかもしれませんが、今いろいろと分解反応生成物とか分解産物ということでお話が進んでいると思うのですが、今回、その次の体内動態のところ、元物質のDMDCに対する吸収、分布、代謝、排泄に関する知見が全くないということが示されていて、どういうふうに体内で吸収、分解されるのかも、実際の知見としては全くわからない状況で、そういう状況をわかった上で分解物についてやりましようかと、そういう方向性になるということでしょうか。

○梅村座長 19ページの6行目に書いてあることですよ。これはどうなのですか。

○本堂課長補佐 事務局より説明いたします。

今回の評価は、そもそもDMDCは最終製品に残留しないということですので、残留しない前提においての評価を行うということで最終的に取りまとめるのかなと思います。これまでもそのように加工助剤についてはやってきた経験がありますが、その点を踏まえていかがでしょうか。

○梅村座長 どうですか。

○森田専門委員 残留しないというデータは提出されているのですか。

○三宅係長 品目の概要の安定性のところ、DMDCの安定性として、加水分解されるといったデータが提出されております。

○森田専門委員 これは動物等の体内においてというデータですか。

○三宅係長 いえ、これは水溶液中です。

○森田専門委員 ですよ。だから、いわゆるヒトも含めて、動物中で加水分解されるといったデータがないと、残留しないという前提そのものも崩れませんか。そうしたら、分解物がどうこうという形になるのかどうか、そのあたりは大丈夫なのではないでしょうか。

○池田評価情報分析官 飲料に添加した後に飲料の中で分解をされてなくなるというデータなので、ヒトが飲むときにはもうなくなっている。

○森田専門委員 既に全く残っていない

○池田評価情報分析官 はい。

○梅村座長 そうであれば問題ないですか。加工助剤ですからね。
どうぞ。

○山添委員 参考のために。これは構造のグループから言えば、以前に評価をした過酸がありましたよね。お肉のところに付ける。あれと同じ過酸の類なので、安定な物質ではなくて、水のあるところで分解してしまう。だから、現実問題として、ここでは瓶の中は水気がいっぱいありますから、ほとんどのものは分解産物としてしか存在しないと考えていいのではないかと思います。

○森田専門委員 ありがとうございます。ただ、過酸の場合に、殺菌剤のときだったと思うのですけれども、結局、例えば野菜等を過酸処理したときに、表面付着でそのまま残っているという実験結果があつたときは出ていまして、その量をどう考えるかというような議論もありましたので、飲料の中に全く残っていないというのが証明されれば、その分解物でいいと思うのですけれども、過酸のときなんかは、あれは肉の表面処理とかでしたので、表面上に残るというデータを後から出していただいて。

○山添委員 残るのは酸が残る。

○森田専門委員 酸が残るといふ形で残っていたと思います。

○山添委員 これも結局同じですよ。

○梅村座長 どうぞ。

○頭金専門委員 実際、具体的なデータとしては、私は11ページの表2に、DMDCに関しては各評価機関での評価結果も全て検出限界未満というデータが出ておりますので、DMDC自体の体内動態も考える必要はないのかなと考えました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

森田先生、よろしいでしょうか。ありがとうございました。

ここまではよろしいですか。

それでは、ここで休憩を入れたいと思います。まだ何か。どうぞ。

○三宅係長 中江専門参考人からいただいているコメントで、1カ所読ませていただければと思います。

【全体】のところでございますが、「私としては、評価の進め方（代謝物個々に評価する方法、現時点では反対しません）とADMEに関するコンセンサスが重要であると認識しております」といったコメントをいただいております。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、休憩に入る前に、もし石塚先生、何かコメントがあれば。お帰りになる時間が迫っているということなので。

○石塚専門参考人 ここまでのところはないです。

先ほどの遺伝毒性試験がないところを実は心配してしまして、**QSAR**だけの結果で進むのは反対だったのですけれども、それ以外のコメントも載せるということだったので、特にないのです。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、休憩に入りたいと思います。10分程度ということで、あの時計で35分から再開したいと思います。

では、休憩に入ります。

(休 憩)

○梅村座長 それでは、時間になりました。審議を再開したいと思います。引き続き、評価書案について、事務局から説明してください。

○三宅係長 それでは、「1. 体内動態」について説明いたします。19ページ、4行目でございます。

5行目、「(1) 二炭酸ジメチル (DMDC)」につきましては、先ほども御議論いただきましたけれども、体内動態に関する知見は認められておりません。

10行目から「(2) メタノール」でございます。

20ページに行きまして、2行目から「①吸収」でございまして、WHO環境保健クライテリアのヒトに関する吸収レビューについて記載がございます。内容につきましては、記載のとおりです。

22行目から「②分布」でございます。同じくWHO環境保健クライテリアから、ヒトのレビューについて記載をしております。

32行目から、経口投与以外の投与経路である試験について、参考資料として記載しております。

36行目から、ラットに関する腹腔内投与における試験成績を記載しております。

21ページに移りまして、11行目、「③代謝」でございます。

12行目は、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトに関する代謝のレビューでございます。本レビューにつきまして、頭金専門委員、石井専門委員より、文中「投与」とのみ記載があるものは経口投与の報告でしょうかという御質問がございましたけれども、今回のレビューの元となっている文献につきまして確認できておりませんので、投与経路がわからないものに関しましては、ただ「投与」としてございます。

22ページ、2行目から、またWHO環境保健クライテリアに関します代謝のレビューについて記載をしております。

23ページ、13行目からは、ラット、サルにメタノールを腹腔内投与した場合の代謝の試験につきまして、経口投与以外の投与経路によるものであるとして、参考資料として記載がございます。

24ページ、3行目、「④排泄」としまして、ラット及び霊長類に関しますレビューについて記載をしております。頭金専門委員より、本内容につきましてコメントをいただいておりますので、後ほど御議論いただければと存じます。

31行目から、参考資料としまして、ラットにメタノールを腹腔内投与した場合の排泄の試験結果につきまして記載がございます。

25ページ、29行目から「(3) カルボメトキシ化合物 (CMC)」でございます。CMCと書くのか、N-CMCと書くのかは、前半で御議論いただいたとおり、今後の検討内容かと存じますが、30行目、「①吸収」、33行目、「②分布」、知見は認められておりません。

36行目、「③代謝」でございますが、ラットの新鮮な肝臓ホモジネートを用いて、N-カルボメトキシプロリン又はN-カルボメトキシアラニンに対する代謝の試験について記載がございます。

17行目も同じく、アミノ酸のN-カルボメトキシ体に関しまして、代謝の知見でございます。

27ページ、3行目、「④排泄」でございます。N-カルボメトキシプロリン又はN-カルボメトキシアラニンを用いた排泄の試験につきまして記載がございます。

「(4) 炭酸エチルメチル (MEC)」につきまして、20行目からございますが、21行目、「①吸収」、24行目、「②分布」に関しまして知見は提出されてございません。

27行目から「③代謝」につきまして、ブタの肝臓ホモジネートを用いまして、加水分解について記載をしております。

28ページ、2行目、「④排泄」に関しまして、MCの排泄に関する知見は認められておりません。

5行目から、「(5) カルバミン酸メチル (MC)」でございます。6行目、「①吸収」でございますが、体内動態（吸収）に関する知見は認められておりません。

9行目、「②分布」でございます。マウス及びラットに対してMCを投与した際の分布の試験について記載をしております。

29ページ、7行目から、マウスに対して注射をして分布を調べた試験について参考資料として記載しておりますが、頭金専門委員よりコメントをいただいております。これについても、後ほど御議論をいただければと考えております。

20行目からは、ラットにMCを腹腔内投与した場合のMCの分布の知見でございます。

また、29ページ一番下の四角でございますけれども、これらとは別に提出されている文献につきまして、MCについて肝臓・腎臓ともに有意な放射活性の取り込みが認められていない、カルバミン酸エチルが主体となる論文のため記述をしていないということについて記載をしております。

30ページ、2行目、「③代謝」でございます。ラットに関しまして、Wistarラット及びFischer344ラットに関しまして、MCの代謝の知見について記載がございます。

31ページ、「④排泄」でございます。同じくラットにMCを経口投与いたしまして排泄

を見る試験でございます。

32ページ、13行目からは、経口投与以外の投与経路によるラットの排泄を見ている試験につきまして、参考資料として記載してございます。

33ページ、2行目から、「(6) 炭酸ジメチル (DMC)」でございます。3行目、「①吸収」、6行目、「②分布」、これらに関する知見は認められておりません。

9行目から「③代謝」でございます。MECの代謝で記載してある論文と同一でございますけれども、ブタの肝臓又は腎臓のホモジネート及びその透析液を用いまして代謝試験が行われております。

33ページ、21行目、「④排泄」でございますが、知見は認められておりません。

24行目からは「(6) 体内動態のまとめ」としまして、頭金専門委員より体内動態のまとめの案を作成いただいております。

「1. 体内動態」についての説明は以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

「1. 体内動態」に入る前に、石井先生、先ほど抜かしてしまっただけですけれども。

○石井専門委員 大した問題ではないのです。些細なことなのですが、言葉遣いの問題で、16ページの33行目の終わりのほうに近いところで、「分解速度は温度に比例し」と書いてあるのですけれども、「比例」というのは何か違和感がありますので、「依存し」のほうがよろしいかなということなのです。

○梅村座長 よろしいですか。

○三宅係長 修正いたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、「1. 体内動態」に入ります。まず、先ほども少し議論になりましたDMDCについては知見がなかったということで、次のメタノールからですけれども、主担当の頭金先生、お願いします。

○頭金専門委員 メタノールの部分で言いますと、21ページの35行目の四角囲みで、私と石井先生のほうから、投与経路がちゃんと書いてなかったものですから、事務局のほうに調べていただいたのですけれども、投与経路が不明であったということですので、データを見ると経口投与なのかなという気がしないでもないですけれども、はっきりしないということであれば、これは私としては、記載しておく必要はあるかと思うのですけれども、参考文献のほうに移したほうがいいのではないかとというのが21ページの35行目のところのコメントです。

それから、24ページの「④排泄」の15行目から、「霊長類を含む多くの生物種において」云々というところですが、これは記載している場所だけの問題ですけれども、これは排泄というよりも、ホルムアルデヒドからギ酸への代謝が早いということが書かれているので、代謝のところに移したほうがいいのではないかと考えました。

メタノールについては、私からは以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

石井先生、何か。

○石井専門委員 今、頭金先生が御説明された21ページの35行目以下の四角囲みの投与経路なのですが、ただ、Röeという人の文献の中で、当然、参照している文献の番号が出ていますので、調べたら調べられないことはないのかなという気がしたのですが、もし調べられるのだったら、ちゃんと確定しておいたほうがいいのかという気がいたします。

あとは特にコメントはございません。

○梅村座長 ありがとうございます。

これはレビューなのだけれども。

○三宅係長 事務局としまして、引用している元文献の入手を試みます。

○梅村座長 よろしくお願ひします。もし、依然不明であれば、参考資料に落としてしまうということですね。

○三宅係長 そのようにさせていただければと思います。

○梅村座長 石井先生、それでよろしいですか。

○石井専門委員 はい、結構です。

○梅村座長 それから、頭金先生から御指摘の24ページのレビューですけれども、排泄と書いてある。先生、これはこの文献全体を代謝のほうに移動したほうがいいのかということですよ。

○頭金専門委員 いや、この部分だけです。Eellsら（1981b）、McMartinら（1979）という2つの文献の部分です。

○梅村座長 わかりました。この点についてはいかがですか。代謝の先生方、どうでしょうか。

○石井専門委員 24ページの16行目のところで「消失する」と書いてあるので、多分排泄のところに置かれたのではないかと思うのですが、お話としては、頭金先生がおっしゃるように、代謝の話ですので、そちらに移したほうがよろしいかと思ひます。

○梅村座長 どうぞ。

○伊藤清美専門委員 今のは24ページの15行目からの段落ですよ。それは、22ページの26行目からと同じところからの引用で、同じ記述が重複しているように思ひますので、どちらかを削除してもいいのではないのでしょうか。

○梅村座長 だから、排泄から削除すればいいということですか。

○頭金専門委員 はい。同じことであれば、代謝のほうに残していただいて、排泄のほうは削除していただければと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

メタノールの体内動態について、他に何かコメントはございますでしょうか。

どうぞ。

○頭金専門委員 1点言い忘れたのですけれども、先ほどの全体の評価方針を議論したときに、18ページの四角囲みの中で、メタノールの経口投与の反復投与毒性試験と発がん性試験がないときにどう評価するかという話のときに、メタノールのヒトでの代謝についての知見というのも併せて考えるという話でしたので、例えば18ページの上のほうの四角囲みの下から2ポツ目のSCFの「健康なヒトは、1,500 mg/時、メタノールを問題なく代謝可能」、これは評価書の15ページのほうに記載されているのですけれども、ここら辺も根拠になるようなデータを体内動態のところにも加えたほうがいいのではないかなと思いました。現時点でどういう文献があるのかというのはすぐにわからないのですけれども、ここについても検討させていただければと思います。

○梅村座長 そうすると、18ページの四角囲みというか、17ページの下からの四角囲みですけれども、EFSAとかJECFAが考察したようなことをこの調査会でも踏襲していく、そのときに参考になっている数値を入れ込んでというような話になりましたね。それは場所的にどこに書き込めばいいのですか。

○頭金専門委員 体内動態に関する部分は体内動態に入れかえたほうがいいのではないかということです。

○梅村座長 そうすると、今、先生がおっしゃったヒトの知見を文献で加えて、その後に書くのか、それとも体内動態のまとめのところにも書き込むのか。

○頭金専門委員 最終的にはまとめのところにも、ヒトでの代謝能がこのぐらいだということを書ければいいかなと思っています。

○梅村座長 事務局、そのあたりはよろしいですか。

○三宅係長 頭金先生初め、体内動態の先生と相談して、こちらでも資料は確認を試みまされども、そういった内容について記述できればと考えております。

○梅村座長 他にございますか。

どうぞ。

○伊藤清美専門委員 メタノールに限らないのですけれども、例えば20ページの34行目に、経口投与以外の投与経路について、「体内動態を検討する資料にはならないが」という表現が何度も出てくるのですけれども、吸収は確かに他の投与経路では経口投与と違うと思うのですけれども、例えば代謝、排泄に関しましては、一回体に入ってから同じだと思いますので、そういう類いの論文もたくさんありますので、「体内動態を検討する資料にはならない」という表現はちょっと言い過ぎかなと。特に理由はなく、「参考資料として」ではだめですかね。

○梅村座長 どうですか。そのほうがいい気がします。

○三宅係長 そのように対応させていただきます。

○梅村座長 「経口投与以外の投与経路によるものであることから、参考資料として」でいいということですね。

どうぞ。

○伊藤清美専門委員 細かい文言になってしまうのですけれども、例えば22ページ13行目、「飽和される」とあるのですけれども、「飽和する」のほうがいいと思いました。

23ページの2行目の「消耗した」というのは、どういう意味で書いているのか、ちょっとわからなかったのですけれども、自分でも論文を確認してみたいと思います。

○頭金専門委員 欠乏したという意味ではないですかね。原文をまだ見ていないのですけれども、葉酸が欠乏したげっ歯類でギ酸が蓄積してアシドーシスを起こすという流れかなと思ったのです。

○梅村座長 それは文献に当たったほうがいいですよ。そのまま、それを書いたほうがいいですか。一度当たりますか。

○頭金専門委員 ちょっと検討させてください。

○伊藤清美専門委員 細かいことでもいいですか。

○梅村座長 どうぞ。

○伊藤清美専門委員 同じページの6行目、「消失は遅く、エタノールと比較すると遅い」は「消失はエタノールと比較すると遅い」でいいかなと思いました。

36行目の「著名」の「名」が違う。

次の24ページの9行目、この後何回か出てくるのですけれども、「48時間後に回収された」は「48時間後まで」だと思うのです。詳しいことが書いていないからわからないのですけれども。

13行目の「投与」は経口投与なのでしょうか。ヒトですけれども。

25行目も「投与」に投与経路が書いていなかったのです。

○三宅係長 いま一度原著を確認しまして、全体的に整備したいと考えます。

○伊藤清美専門委員 17行目の「30分以内」というのが、これは何から30分かがわかりにくいと思いました。

あとは記載ですけれども、26行目の「尿中メタノールの割合が増加して排泄される傾向があった」というのも日本語としてわかりにくいと思いました。「割合が増加する傾向があった」でいいと思いました。

先ほどと同じことですが、25ページ、例えば8行目、「48時間後の累積排泄率」とあるのですけれども、この後、何回か出てくるのですが、「48時間後までの累積排泄率」のことなのかなと思うのです。

メタノールは以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。事務局、よろしいですか。

○三宅係長 確認して適切な形に修正いたします。

○梅村座長 他にメタノールの体内動態は。

どうぞ。

○森田専門委員 WHOのクライテリアのレビューは、吸収と分布についてはヒトというふうに分かれていて、代謝のところは哺乳類全般にまぜて書いてあるし、仕方がないと思

うのですけれども、Röeのレビューはラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトと書いてあるのですけれども、ヒトの代謝というのが一番中心になりますので、同じレビューの中でもヒトのほうを先に書いていただいて、ここはきちっとヒトとそれ以外を分離していますので、ヒトでまず代謝と。それで、その他のラット、ウサギ、イヌ、サルというふうにまとめていただいたほうがいいのではないかと思いますのですけれども、いかがでしょうか。

○梅村座長 よろしいですか。

そうすると、さっき頭金先生がおっしゃったヒトのデータをそこに。そうではないのか。森田先生がおっしゃったのはこのRöeだけのことですか、

○森田専門委員 そうなのです。先ほど言われていたWHOだと、霊長類とかそういうまとめ方をしている、ヒトだけというふうにはなっていないので、こちらはヒトのところには移せないと思います。

○梅村座長 わかりました。よろしいですか。

○三宅係長 対応させていただきます。

○梅村座長 他にございますか。メタノールの体内動態ですけれども、よろしいですか。どうぞ。

○宇佐見専門委員 23ページの8行目から9行目にかけての、「毒性の劇的な差異」という記載についてですが、代謝と毒性の関係が急に出てくるというの unnaturalな感じがします。

○頭金専門委員 この箇所はもともとWHOの文章の中に入っていて、これは最初事務局の案では載せないということだったのですけれども、私のほうから、葉酸に依存したギ酸の排泄でげっ歯類と霊長類で差があるというような文章がWHOの文章の中に残っていたものですから、これはげっ歯類と霊長類の毒性評価をするときに重要な情報になるのではないかとということで、どこかに残しておいたほうがいいのではないですかということ、この部分に入ったということです。

確かに、ここに入ると、その根拠は何かというところがわからないというのが宇佐見先生の御指摘かと思しますので、WHOの論文のほうに戻って見ないと、何を根拠にしてこういう文章がWHOの書類に残ったかというのがわかりませんので、そこを調べて、わかる範囲できちんと説明しておく必要があるかなと思います。

○梅村座長 事務局、どうぞ。

○三宅係長 説明を飛ばしてしまったため大変失礼いたしました、事務局追加資料としましてお送りした中で、指定等要請者が提出したものではないのですけれども、最近のメタノールの論文がございまして、タブレットには追加1として入っておりますが、その内容につきまして今回評価書案にまだ反映できている状態ではないのですけれども、これも踏まえて、げっ歯類と霊長類の間の毒性の差といった内容について記載をするということでいかがでしょうか。

○梅村座長 今言っているのは、23ページの8行目からの記載をもう少し詳細に書くということですよ。

○頭金専門委員 それと、送っていただいた山添先生が示唆していただいた論文のほうにもそれを示すような具体的なデータがあるので、多分この文献を新たに引用して一つ項を起こせばいいのではないかということです。

○梅村座長 ありがとうございます。宇佐見先生、それなら問題ないですね。

他に、メタノールのところまでですけれども、何かございますか。よろしいですか。では、頭金先生、その次のCMCです。

○頭金専門委員 CMCは特に私のほうからコメントはございません。

○梅村座長 石井先生。

○石井専門委員 私も特に追加のコメントはございません。

○梅村座長 他に、体内動態の先生も含めて何かありますか。どうぞ。

○伊藤清美専門委員 細かいところで申しわけないのですが、27ページの14行目ですけれども、「尿中排泄されたが、投与量の減少に依存した排泄量の減少」は「排泄率」ですかね。「それぞれ未変化体として尿中排泄され、投与量の減少に依存した排泄率の減少が認められなかった」ということでしょうか。ちょっと原著を見ていないのですけれども。

○梅村座長 確認してください。ありがとうございます。

他にございますか。

○伊藤清美専門委員 それだけです。

○梅村座長 他の委員の先生方、CMCの体内動態についてですけれども、何かコメントはございますか。

ないようでしたら、頭金先生、次の4番、MECです。

○頭金専門委員 MECですけれども、私のほうからは29ページの11行目の「a. 分布（マウス）」のWilliamsらの論文ですけれども、「取り込み」と書いてあるのですけれども、これはRNAの取り込みなので、臓器への取り込みではないので、これも分布というよりも代謝のほうに回したほうがいいのではないか。書く場所だけについての意見です。

○伊藤清美専門委員 今、MECではなかったですか。

○梅村座長 先生、MECです。

○頭金専門委員 間違えました。一つ飛ばしました。MECについても、私のほうから特段コメントはございません。失礼しました。

○梅村座長 石井先生、MECについて。

○石井専門委員 特にございません。

○梅村座長 他に、代謝の先生も含めてございますか。MECは大丈夫ですか。

この「事務局より」は何でしたか。これは特にいいのですか。

○三宅係長 文案をお送りしたときに御質問があったので、補足説明を加えていますが、特段これを追記したほうがいいのではないかという御提案ではございません。

○梅村座長 では、これはこのままでよろしいですね。

そうすると、引き続きMCですけれども、頭金先生からは29ページのaの文献は代謝のほ

うではないかというお話ですが、石井先生、これも含めて何かございますか。

○石井専門委員 頭金先生のお考えに賛同いたします。他には特にございません。

○梅村座長 どうぞ。

○頭金専門委員 29ページの29行目に、Lawsonらの論文についての扱いについて、事務局からは問い合わせがありまして、私のほうからは、ごちゃごちゃ書いていますが、カルバミン酸エチルということを見逃しておりまして、カルバミン酸メチルかと思っておりますので、ここの私のコメントは削除していただければと思います。

○梅村座長 石井先生、コメントは。

○石井専門委員 特にございません。

○梅村座長 その他は、MCに関してよろしいですか。

どうぞ。

○伊藤清美専門委員 細かくて申しわけないのですけれども、29ページの12行目、先ほど頭金先生がおっしゃった論文ですけれども、この「注射」というのは静脈内注射か皮下注射か、わかれば具体的に書いていただけたらと思いました。

これはただ文言ですけれども、23行目の「注射」も、これは腹腔内投与のようですので、「投与144分後」でいいと思いました。

30ページの3行目からの論文ですけれども、これは代謝のところに書いてあるのですけれども、読んだ感じはMCの代謝に関するものではなくて、代謝酵素にどういう影響を及ぼすかという観点だけのような気がするもので、それを代謝というところに書いておくのがいいのかどうかというのをちょっと疑問に感じました。

あと、11行目、「細胞基質」は「細胞質」でしょうかね。

同じようなことなのですけれども、23行目からbの論文も、酵素に及ぼす影響を中心に書いてありまして、31ページの3行目に、「両系統の間ではMCの動態及び肝臓薬物代謝酵素への影響に明らかな差異が認められ」とあるのですが、まずMCの動態に差異が認められるというためには、両系統の対照群での結果について、少なくともここの評価書案には書かれていないので、MCの動態が両系統の間で変わるかというのはこの文章からはわからないと思ったのと、その後の、先ほどと同じように、代謝酵素への影響というのをここに代謝として書くべきなのかどうかというのがわかりませんでした。

以上です。

○梅村座長 そのあたりはどうですか。まず、30ページのaとbの文献ですけれども、これをこのままでいいのかというのが伊藤先生からの問い合わせです。

○頭金専門委員 確かに伊藤先生御指摘のように、MCの代謝のデータではなくて、代謝酵素への影響についての記述です。場所について、私もこれはどこがいいのかと言われると判断に迷うのですけれども、これまで他の剤での代謝酵素に影響を及ぼすような場合、どこに書いてあったのですか。事例を調べていただいたほうがいいのかなと思います。

○三宅係長 事務局で確認いたします。

○梅村座長 今、伊藤先生が御指摘のように、動態にも差異がとか書いてあるということは、動態に対する記述もあるということなのですか。

○伊藤清美専門委員 32ページの3行目に書いてある動態の差異というのは、恐らくこの論文の中に対照群での動態の差が書いてあるのかなと思って、それがこの評価書案になりから、まとめとしてつながらないのかなと思ったのです。

○梅村座長 そのあたりをもう一度確認していただいて、動態の先生と御相談してください。

○三宅係長 代謝酵素に関する影響についてどこに書くかという点と、この論文に関しまして、MCの動態についての内容につきまして確認して、先生方と御相談させていただきます。

○梅村座長 よろしく願いいたします。

他にありますか。どうぞ。

○宇佐見専門委員 もう伊藤先生が指摘されたのかもしれませんが、30ページの9行目の真ん中辺、「7-ethoxycoumarin」だと思います。「7-thoxycoumarin」となっていて「e」が抜けていると思います。まだ指摘がなかったのなら直しておいていただけると良いと思います。

○頭金専門委員 抜けています。「ethoxycoumarin」です。

○梅村座長 いずれにしても、a、bについてはもう少し読み込んでいただいて、お願いいたします。

今、MCに関しての体内動態について話していますけれども、ここまではよろしいですか。もし、さっきの例えば29ページのaで、注射というのが何注射かわからないときはどうするのですか。さっきは参考資料に落としたけれども、これは既に参考資料だから。

○石井専門委員 多分わかると思います。

○梅村座長 では、よろしく願いします。もう参考資料なので、落としようがないので。どうぞ。

○山添委員 頭金先生が答えたところの29ページの「事務局より」の81の論文ですが、今見てみると、これは一応メチルの誘導体もやっていて、こここのところで「MCについては肝臓・腎臓とも有意な放射活性の取り込みが認められず」というのは、MCが吸収されないかのような表現ですが、そうではなくて、肝臓のDNAが他のエチル体に比べて非常に低くて、ほとんど検出できないぐらいなので、MCそのものは吸収されているので、解釈だけ間違わなければ、別に削除してもどっちでもいいですけども、意味としてはDNAの検出が低いということだけです。

○梅村座長 ただ、メチルについても記載が。

○山添委員 あります。

○梅村座長 あるのであれば、頭金先生、これは。

○頭金専門委員 中身をもう一度精査させていただければと思います。

○梅村座長 お願いいたします。

他に。どうぞ。

○伊藤清美専門委員 本当に細かいことすみません。31ページ、18行目の「系か」というのが漢字が違っていています。

32ページの8行目、「Ioanmou」でしょうか、著者の名前が他とスペルが違っている。

20行目の「24時間後の尿中排泄率」も先ほどと一緒に、「24時間後まで」なのか、わからなかったです。

36行目の「これらの結果から」というのは「これらの結果は」のほうがいいと思いました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

よろしいですか。

○三宅係長 全体的に表現を見直します。

○梅村座長 他にございますか。MCについてです。よろしいですか。

よろしいようであれば、次は炭酸ジメチルです。頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 33ページですけれども、19行目のところで私からコメントを書かせていただいたのですけれども、最初の原案のほうでは試験の結果が書かれていなかったの、こういうコメントをさせていただいた結果、17行目からは19行目までの試験の結果の要約がここに記載されましたので、私のコメントはこれで解決したと思っております。

DMCについては、私からは以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

石井先生、何か、DMCで。

○石井専門委員 頭金先生のこの記述で結構だと思います。ありがとうございます。

○梅村座長 他にございますか。どうぞ。

○伊藤清美専門委員 今のところすけれども、MECのことが14行目や15行目に書いてあるのですけれども、必要なのでしょうか。この項目はもうDMCだけで書いてもいいのかなと思ったのです。

○梅村座長 これは、MECのところでは引用されていたのですでしたか。

○三宅係長 MECとDMCに関して比較をする記載がありましたので、最初、MECについてもDMCについても両方の記載を残しておりましたが、今回、「その結果」というところで、両方の比較をするのはMECだけにしまして、DMCはDMCだけの結果に統一する、「その結果」以後の文章をDMCだけにしておりますので、全体につきましてもDMCだけにさせていただければと考えます。

○梅村座長 頭金先生、それでよろしいですか。

○頭金専門委員 それで結構です。

○梅村座長 石井先生もそれでよろしいですね。

では、そのようにお願いいたします。

他に、DMCの体内動態についてはいかがでしょうか。何かコメントはございますか。よろしいですか。

それでは、次に「(6) 体内動態のまとめ」ですけれども、頭金先生、ここを説明していただけますか。

○頭金専門委員 「(6) 体内動態のまとめ」、33ページの24行目から記載をされております。今、御議論があった体内動態のところを一応私のほうでまとめたのですけれども、まず、DMDCというものは、先ほど森田先生からも御質問がありましたけれども、速やかに二酸化炭素とメタノールに加水分解されるということですので、メタノールについて評価をしたということです。副生成物、この言いぶりいいかわかりませんが、反応生成物であるCMC、MEC、MC、DMCについてもそれぞれ評価を行ったということです。

まず、34ページの1行目ですけれども、メタノールについて記載しております。最初にアルコールデヒドロゲナーゼによってホルムアルデヒドに代謝されて、それからギ酸のほうに代謝されるということです。ギ酸は葉酸依存的に二酸化炭素に解毒されるということで、先ほど少し説明が必要だと言われた、ギ酸の排泄というものはげっ歯類と霊長類で大きな差が認められるということが毒性評価のほうにも影響するのではないかとということで記載しております。

それから、DMC、CMC、MEC、MCのデータについては、今見ていただいたように一部の情報しか得られなかったということでもあります。

CMCのところについては、先ほどの概要のところでも議論になったのですけれども、一応カルボメトキシアミノ酸の代謝について記載しております。

MECに関して、加水分解をされるということ。

MCについては、分布率についてラットとマウスで種差が見られるということ。ただし、筋肉中で多く見られるということがデータとして載っておりましたので、これをまとめております。

また、肝薬物代謝酵素活性への影響や尿中排泄率が異なっているということも、データがございましたので、そこにまとめました。

原案の段階では以上まとめたのですけれども、先ほどのメタノールの毒性の評価のところの議論に戻るのですけれども、ヒトでの代謝能の記載についてもまとめの中で追記したほうがいいのではないかと現時点では考えております。

私のほうの説明は以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

石井先生、何か追加のコメントは。

○石井専門委員 頭金先生、まとめの作成、どうもありがとうございました。

ただいまの御議論を踏まえて、表現の仕方、文言、内容等を精査し直したいと思ってお

ります。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここに、先ほどのヒトの知見が入ることになると思います。

その他、例えばCMCに関しての先ほどの議論で、ある限定的な部分というお話だったのですけれども、これはここに入り込むということですか。

○頭金専門委員 そうですね。代謝のデータとしては、CMCはここにN-カルボメトキシアミノ酸のデータしか書いてないのですけれども、これは先ほどの。

○梅村座長 あれはどこに書くことになったのですか。CMCに関する今回の調査会の姿勢は。最初のところに書いてしまうのですか。

そうすると、代謝のまとめのことはこの記述のままでいいということになりますか。

○三宅係長 体内動態と毒性全てに関わるのであれば、全般的なところ、前に書くのが効率的と考えますけれども、さらにその上で限定的な内容があるのであれば、体内動態に重ねて書くといったことも可能かと思います。

○梅村座長 そのあたりはどうですか。

○頭金専門委員 CMCについての全般的な評価の考え方によって、体内動態のところの書きぶりをもう一度考え直す必要があるのかなと思います。特に影響がなければこのままで、今あるデータとしてはこのまとめに書いてあるとおりのデータが載っているのですけれども、先ほど事務局から説明がありましたように、全体の評価のCMCについての影響が変わるといふか、詳しくなれば、この書き方も考えたいと思います。

○梅村座長 どうぞ。

○山添委員 今のCMCですが、実際にCMCはボトルの中でできてしまうわけですよ。カルボン酸を持っていて極性があるって、この物が実際に吸収されるのか、されないのかということが問題で、ここに出ている代謝とこの問題はホモジネートでやられていて、直接反応した場合にアミドのボンドが切れるかどうかを見ていますけれども、実際には処理をするような場所に吸収されるのかどうかという情報がないのです。もし吸収されないのだったら、もう消化管を通過してそのまま糞中に出ると思うので問題がないので、できればその吸収性についてのインフォメーションがあれば非常に判断はしやすいと思うのです。その辺については、頭金先生、どう考えられますか。

○頭金専門委員 原案をいただいたときに、CMCについては吸収の知見は認められなかったということで、わからなかったのですけれども、指定等要請者のほうに毒性の考え方を聞いたときに、今の山添先生が御指摘の吸収についての考え方も含まれるのであれば、それを踏まえて吸収されないということであれば、その後の代謝のことをいろいろ議論しても意味がないと思いますので、吸収されないというような方向性になるのであれば、もうCMCの代謝についてのまとめの記載は不要かなと思います。

○梅村座長 前段のほうで方針を書くところの中にそういうのが入ってくるようになれば、

後ろは変わるというのが、先ほど頭金先生がおっしゃったようなことになるのだらうと思います。それは、指定等要請者のほうにそういうのも含めて、できれば調べてほしいということと言えますか。

○三宅係長 EFSAのRecommendationsに対する厚生労働省、指定等要請者側の見解について確認すべきという御意見につきましては、どういった書き方で資料を要求するのかにつきましては、また先生方とも御相談して決めさせていただきたいと考えております。

○梅村座長 どうぞ。

○松井専門委員 先ほどCMCの体内の吸収の件ですけれども、27ページに排泄が出ていますね。これは経口投与で排泄しているから、吸収はされるというふうに読めると思います。

○梅村座長 もしそうであれば、先ほどと同じように粛々とやるということですね。そのあたりは新たな情報を入れていって、前段のところでの書きぶりとか内容によって変えていく。今の松井先生の御指摘からは、吸収される可能性がありそうだということだと思います。そうであれば、代謝のほうでもきちっと書くということになるかと思います。

他にありますか。今、体内動態まで終わったふうになっていますけれども、まだいろいろ変わる場所がありますけれども、どうですか。よろしいですか。

それでは、時間もそろそろ来ていますので、ここまで全体として何か御意見があれば、どうぞ。

○山田専門委員 瑣末なことなのですが、先ほどから投与経路がわからないところは「投与」と書いていますということだったのですけれども、経路がわからないということは書かなくていいのでしょうか。

○梅村座長 その辺はどうですか。

○頭金専門委員 「投与経路不明」というふうに明記しておいたほうが良いと思います。

○梅村座長 そうすれば、先ほどの注射もですね。もしわからなければね。

他にございますか。よろしいですか。

それでは、二炭酸ジメチルについての調査審議はこれまでにしたいと思います。

それでは、二炭酸ジメチルについて、本日の審議で修正、追加があった点も含めて、次回以降、引き続き調査審議することといたします。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

事務局から、今後の進め方について説明してください。

○三宅係長 ありがとうございます。必要な資料の整理ができ次第、改めて審議をお願いしたいと思います。

○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、どうぞお願いいたします。

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。

○本堂課長補佐 ありがとうございます。

次回の予定の前に、1点御報告がございます。本専門調査会で御審議いただきました添加物、硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウムにつきましては、平成29年12月19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宛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。

次回会合は、3月7日水曜日、10時からの予定です。よろしくお願いいたします。
○梅村座長 以上をもちまして、第164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。