

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 167 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成30年5月31日（木） 13:30～15:46

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 「二炭酸ジメチル」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、石井専門委員、伊藤裕才専門委員、宇佐見専門委員、杉山専門委員、祖父江専門委員、高須専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、中江専門委員、北條専門委員、松井専門委員、森田専門委員、山田専門委員

(食品安全委員会委員)

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、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 二炭酸ジメチルの食品健康影響評価に係る補足資料

資料2 添加物評価書「二炭酸ジメチル」（案）

6. 議事内容

○梅村座長 定刻となりましたので、第167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、14名の専門委員に御出席をいただく予定です。

なお、石塚専門委員、伊藤清美専門委員、佐藤専門委員、高橋専門委員、塚本専門委員、西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。山田先生からは少し遅れるとの御連絡をいただいております。

また、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167回添加物専門調査会議事次第を配付しておりますので、ごらんいただきたいと思います。

まず、事務局から配付資料の確認と「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。

○本堂課長補佐 それでは資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表に続きまして、資料1「二炭酸ジメチルの食品健康影響評価に係る補足資料」、資料2「添加物評価書『二炭酸ジメチル』（案）」でございます。また、審議において参考にしていただくため、机上配付資料として3点配付しております。

指定等要請者からの概要書を含む前回までの調査会での配付資料、その他参考文献、追加文献等は、タブレット端末を御参照いただければと存じます。

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。専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、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 今、説明のありました提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

それでは、議事の「（1）『二炭酸ジメチル』に係る食品健康影響評価について」です。事務局、説明してください。

○三宅係長 まず、資料の取り扱いについて御説明いたします。今回、非開示資料はございません。本日は、初めに、これまでの専門調査会で審議をしていない「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の「2．毒性」のうち、「（3）N-カルボメトキシ化合物（N-CMC）」「（4）炭酸エチルメチル（MEC）」「（5）炭酸ジメチル（DMC）」について、1化合物ずつ御審議いただき、続きまして、今回補足資料が提出されております「Ⅲ．一日摂取量の推計等」について、その後、これまでの専門調査会での議論を受けての修正点について、前回調査会で議論しましたMCの毒性は除きますが、御審議、御確認いただきたいと思っております。

それでは、まず、N-カルボメトキシ化合物について説明いたします。

評価書案の9ページをご覧ください。飲料の殺菌料として使用されることとなります添加物二炭酸ジメチルは、図2のとおり飲料中に添加後、加水分解され、メタノールと二酸化炭素を生じ、図3のとおり、飲料中の成分との反応により、N-CMC、MEC、MC、また脱炭酸反応によってDMCが生成します。DMDCの評価におきましては、DMDCそのものの知見だけでなく、これらDMDC関連化合物に関する知見、またDMDC関連化合物が含まれることとなりますDMDC添加飲料の試験成績を併せまして、総合的に安全性に関する評

価を行うこととされております。

N-CMCにつきましては、75ページをご覧ください。N-カルボメトキシ化合物につきましては、急性毒性試験に記載のとおり、N-カルボメトキシアミノ酸の急性毒性試験成績が提出されておりました、記載のとおりでございます。現在、カルボメトキシ化合物に関する安全性に係る追加の情報の有無、考察につきまして、補足資料の提出を厚生労働省に依頼しております、まだ回答はなされておりませんが、毒性に係る内容が含まれている場合は、本項に記載する内容につきまして、改めて御審議いただくこととなります。

N-CMCについての説明は以上です。

○梅村座長 それでは、N-CMCに関する今の事務局からの説明ですけれども、75ページ、急性毒性試験しかないものでこれ以上の議論はないのですが、何かコメントはございますか。ここは今、資料請求中とおっしゃいましたか。

○三宅係長 はい。カルボメトキシ化合物につきましては、ご覧のとおり情報が少なく、EFSAの評価におきましては飲料中成分とDMDCとの反応生成物について情報が少ないことが指摘され、追加の情報を得ることの必要性が言われております。そのため、補足資料要求としまして、飲料中成分とDMDCの反応について、情報の整理及び追加の考察を依頼しているところでございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

そのような状態ではありますので、手元にある情報は、今ここにある急性毒性試験だけということになりますけれども、何かコメントございますか。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 N-カルボメトキシアミノ酸に関する表記について、39ページの代謝ではN-CMC-AAと書いてあります。ここではそうした記載はしないのですか。少し統一感がないように思います。

39ページの上から8行目についても、N-カルボメトキシプロリンはN-CMC-AAに含まれると思いますが、11行目にのようにN-CMPとなっています。N-CMC-AAという記載法に合わせるのであれば、N-CMC-P又はN-CMC-Proとしたほうが統一感があると思います。12行目のN-カルボメトキシアラニンについてもN-CMAと記載されています。略称がわかりにくいので、整理できないでしょうか。

○梅村座長 事務局、お願いします。

○三宅係長 現在、もとの文献での略称を使用しておりますが、補足資料が提出されて全体的に見直す際には、略称の使い方についても見直したいと考えております。

○梅村座長 ありがとうございます。

よろしいですか。

ほかにもございますか。

それでは、引き続き、よろしく申し上げます。

○三宅係長 77ページ、炭酸エチルメチルについて説明いたします。

5行目、急性毒性試験につきましては、記載のとおりでございます。

10行目、反復投与毒性試験としまして、11行目から、Wistarラットを用いた3カ月飲水投与試験が実施されております。表のと通りの試験群が設定されておまして、21行目、原著者は、本試験におきまして、MEC 1.0%、最高投与量までラットへの影響は認められなかったとしております。

27行目、本専門調査会としては、本試験におけるNOAELは最高用量である1.0%、雄で1,094 mg/kg 体重/日、雌で1,316 mg/kg 体重/日と判断したと記載いただいております。

本日御欠席の高橋専門委員、塚本専門委員からは、この記載でよろしい旨、御意見をいただいております。高須専門委員からも御意見をいただいております、後ほど御議論いただければと思います。

発がん性に関する知見は認められておりません。

78ページ、5行目、生殖発生試験として、ラット発生毒性試験が実施されております。

79ページに原著者らの考察を記載しております。7行目でございますが、本試験において最高用量でありますMEC 1.0%の投与用量まで、発生毒性及び催奇形性は認められなかったとしてございます。

14行目、本専門調査会としては、一般毒性及び発生毒性に係るNOAELは最高用量である1%、1,250 mg/kg 体重/日であると判断した。催奇形性は認められなかったと記載しております。

北條専門委員、宇佐見専門委員より御意見いただいております、後ほど御議論いただければと思います。

毒性のまとめについて、遺伝毒性試験の試験成績は提出されておりませんが、DMDC添加ぶどう酒を用いた反復投与毒性・発がん性併合試験、DMDC添加オレンジジュースを用いた遺伝毒性及び反復投与毒性・発がん性併合試験の試験成績並びに構造が類似するMCの遺伝毒性の試験成績を検討した結果、本専門調査会としては、MECについて生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えたと記載しております。

山田専門委員から御意見いただいております、後ほど御議論いただければと思います。

補足説明になりますが、23行目、「ワイン」を「ぶどう酒」と書きかえていることにつきまして説明いたします。ページを戻りまして、品目の概要の箇所12ページ下方の脚注3でございますが、本評価書では、参照とした文献等において「ワイン」としております記載につきましても、食品衛生法下での「ぶどう酒」（ぶどうを主原料として発酵させた酒類）又は「果実酒」（ぶどう酒、りんご酒、なし酒等果実を主原料として発酵させた酒類）に当たると考えられるものにつきましては、「ぶどう酒」及び「果実酒」として記載し直しております。特に海外での使用基準についての記載に該当するものが多いのですが、穀物等のその他の農作物を原料としまして、ぶどう酒同様、発酵させて得られます酒類と、それを含むかどうかかわからない場合について、片仮名で「ワイン」と記載しております。

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。

MECについてですね。急性毒性のところでは成績が出ていますが、何かここに関してコメントはございますか。よろしいでしょうか。

引き続き、反復投与毒性試験ですけれども、高須先生、ここは何か御説明いただけますか。

○高須専門委員 反復投与毒性試験に関しては、ラットの試験が1個ありまして、表4の投与群でやっているのですけれども、結果としては投与による影響がいずれの群でも認められないということで、NOAELの判断としては、最高用量がNOAELということでもいいかと考えます。

○梅村座長 試験自体も特に大きな問題はないということではよろしいですか。

○高須専門委員 そう思います。

○梅村座長 この点について何か御質問はございますか。塚本先生と高橋先生からは、この結論でよいただろうという御意見をいただいておりますが、ほかに何かありますか。よろしいでしょうか。

そうすると、発がん性は知見がないということで、生殖発生毒性ですけれども、ここは北條先生、お願いいたします。

○北條専門委員 こちらの試験は生殖発生毒性試験の中の1個の試験で、飲水投与によって、胎児の異常を見る発生毒性試験です。こちらの用量で飲水投与の試験が行われて、結論としては、母体動物に対する一般毒性及び発生毒性に係るNOAELが1%、1,250 mg/kg 体重/日と判断し、催奇形性はないという結論として、特にこれで問題はないかと思われま

す。

○梅村座長 生殖毒性に関しての言及はしないというあたりは。

○北條専門委員 こちらのコメントは大分前に評価書案を修正したときの履歴が残っていたかと思うのですが、要は「a. ラット発生毒性試験」というタイトルのところで、ここは「ラット生殖発生毒性試験」となっていて、実際の中身は生殖能を調べた試験ではないので、その言及は取ったほうがいいのではないかというコメントが残っていると思います。

○梅村座長 では、このタイトルで整合性はとれているということですね。

○北條専門委員 そうです。

○梅村座長 わかりました。

宇佐見先生、ほかにもございますか。

○宇佐見専門委員 北條先生の言うとおりでよいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

もともとは、今、御説明があったように生殖発生毒性試験になっていたところを発生毒性試験とタイトルのほうも内容に合わせて変えてあるということで、結論のほうも一般毒性及び発生毒性に係るNOAELという形で記載しております。

ここは何かコメントございますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

引き続いて、ヒトにおける知見はなく、毒性のまとめのところは、今、調整中ということですね。これはどうして이었습니다か。

○三宅係長 反復投与毒性以降のまとめは今後調整するというので、遺伝毒性につきましては記載してございます。確認をお願いできればと考えております。

○梅村座長 遺伝毒性の記載があるということですね。山田先生ですか。

○山田専門委員 MECの遺伝毒性の試験は認められなかったものの、こういう触れ方でいいのではないですかということですか。

○梅村座長 これはMCの遺伝毒性の結果をもってMECも推測したという論旨になっているのですね。それはそれで構わないということですね。

○山田専門委員 そうしたことなので、このような記載でいいのではないですかという意味です。これにはデータがないので。

○梅村座長 わかりました。

戸塚先生、そのあたりで何かありますか。

○戸塚専門委員 特にはないです。

○梅村座長 杉山先生、いかがですか。

○杉山専門委員 私からも特に。

○梅村座長 この点、よろしいですか。何か御質問ございますでしょうか。

毒性のまとめは、結局、何を待っているのですか。

○三宅係長 今回の審議の結果を受けまして、その前の2つの試験の結果についてまとめた項を作成することになるかと考えております。

○梅村座長 この「遺伝毒性はないと考えた」の下に入るということですか。

○三宅係長 はい。

○梅村座長 それは毒性担当の先生に後で見ていただく形になるということですか。

○三宅係長 次の調査会までに見ていただくこととなります。説明が不足しておりました。

○梅村座長 基本は、今、審議した反復投与のNOAELと生殖発生毒性のNOAELを基本に書かれるということになりますね。

○三宅係長 そのように考えております。

○梅村座長 どうでしょうか。ここまで、よろしいですか。何か御質問はございますか。

それでは、引き続き、お願いします。

○三宅係長 ページ飛びまして、110ページをご覧ください。炭酸ジメチル（DMC）でございまして、これについても遺伝毒性に関する知見は認められておりません。

急性毒性試験に関しては、記載のとおりです。

反復投与毒性試験は12行目から、ラット3カ月間経口投与毒性試験が飲水投与試験として実施されております。

22行目、Eibenらは、本試験におけるDMCの許容量を最高用量の10,000 ppmとしてお

ります。

28行目、本専門調査会としては、本試験におけるNOAELは最高用量である10,000 ppm、雄で890 mg/kg 体重/日、雌で1,110 mg/kg 体重/日と判断したと記載をしております。

本日御欠席の高橋専門委員、塚本専門委員からは、このような記載でよろしい旨、御意見いただいております。高須専門委員からも御意見いただいております、後ほど御説明いただければと思います。

発がん性、生殖発生毒性試験につきまして、経口投与に関する知見は認められておりません。生殖発生毒性につきましては、吸入による試験成績がございまして、これにつきましては参考資料として記載することとされており、内容につきましては今後、調整させていただければと考えております。

毒性のまとめでございますが、遺伝毒性に関しましては、知見は認められておりませんが、DMDC添加オレンジジュースを用いた遺伝毒性・反復投与毒性試験の試験成績並びに構造が類似するカルバミン酸メチルの遺伝毒性の試験成績を検討した結果、本専門調査会としてはDMCについて生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えたと記載しております。

この後、反復投与毒性試験につきまして、本日の御議論を受けまして、まとめを追記することを考えてございます。

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。

110ページ、炭酸ジメチルですけれども、急性毒性試験等のデータが出ておりまして、ここについて何かございますか。よろしいでしょうか。

引き続き、反復投与毒性ですけれども、高須先生、説明いただけますか。

○高須専門委員 DMCに関しても、ラットの反復投与毒性試験が1本ありまして、これも表のような用量設定で試験を実施したところ、投与には影響がないということで、試験自体も成立していると思いますので、NOAELとしてはこの試験も最高用量でよろしいかと考えます。

○梅村座長 高橋先生、塚本先生もそのような意見と伺っておりますが、この点で何か御質問はありますか。最高用量がNOAELということになりますけれども、よろしいでしょうか。

そうすると、発がん性はなくて、生殖発生毒性は経口投与に関する知見がなくて、かわりにというか、吸入試験については一応データがあるということですね。

○三宅係長 はい。

○梅村座長 この試験は一度も見ていないのでしたか。

○三宅係長 調査会の中では見ておりません。現在、吸入試験につきまして、メタノールも含めてでございますけれども、参考資料として評価書に記載することについては担当の先生方を含め御確認いただいておりますが、詳細な文章についてはまだ調査会で審議して

おりません。

○梅村座長 後でまとめてデータごと審査することになりますか。

○三宅係長 次回の調査会以降でそのようになるかと考えております。

○梅村座長 わかりました。

では、それがないと何ともこのところとは言えないのですが、参考資料に落とすというあたりは、生殖発生毒性の先生方も御了解いただいているということでしょうか。

ここまではいいですか。まだ試験内容自体については議論していないので何とも言えないのですが、吸入毒性試験という参考資料をまとめて次回以降で審議することになると思います。よろしいでしょうか。

ヒトにおける知見は、やはり認められなかったということで、最後に毒性のまとめになりますけれども、ここに書いてあるのは遺伝毒性のところまでということになります。これは先ほどと同じ論旨になっているのだと思うのですが、山田先生、それでよろしいですか。

○山田専門委員 はい。

○梅村座長 遺伝毒性の先生方、何か特にはないですか。よろしいでしょうか。

そうすると、先ほどと同じ形で、これは生殖発生の参考資料なので、それがこのまとめの中には基本的には入ってこないのですね。

○三宅係長 そのように考えておりますけれども、実際の試験成績を見て、また先生方と相談したいと考えております。

○梅村座長 わかりました。

そのあたりも含めてですけれども、少なくとも急性毒性と反復投与毒性に関しては、今お話しになった反復投与毒性のほうからNOAELがとれていて、それらの結果を入れ込んだ形の文案をこの後つくって毒性担当の先生に見ていただき、こちらの調査会上げるといった形になるかと思えます。よろしいですか。

ありがとうございます。

どうぞ。

○伊藤裕才専門委員 ちょっと戻るのですが、先ほどの13ページの脚注の名前のところではぶどう酒とか果実酒のところですが、そこでワインをぶどう酒、ほかの果実酒はいいのですが、その後の文で、穀物等のその他の農産物を原料として発酵させた酒類を含む場合又は不明な場合をワインとするというのは、読み手にとっては勘違いするのではないですか。ワインというのは基本、ぶどう酒であって、ぶどう酒もあり、果実酒もあり、そしてワインもあるわけですね。このワインという記述はどうかと思ったのです。

○梅村座長 事務局、脚注の記載は何かに基づいて作成しているのですよね。伊藤先生がおっしゃるように、通常感覚とは大分違う感じがありますね。

○本堂課長補佐 食品衛生法上での整理に基づいて、今回、いたし方ないところもあり、

一旦整理はさせていただいたのですが、それでもなお誤解を招くということであれば、よりよい方策を何か御提案いただけることがあれば御示唆いただきたいところです。

○伊藤裕才専門委員 わかりませんが、例えば醸造酒とか。ただ、アルコール飲料とかはいっぱいあると思うのですけれども、ワインとぶどう酒が並列であると、多分、読み手は勘違いすると思うのです。

○梅村座長 一般的に我々が考えるような、その名前が一致するような法律はないのですか。法律に戻ると全部ずれてしまうのか。酒税法だと違っているとか、今回は食品衛生法に沿っていると言っていましたよね。

○三宅係長 国内においても、食品衛生法と酒税法で若干定義が違うということもありまして、特に海外の基準でワインが何を指すかをどう表現するのがいいのかといったところで、御提案いただいた「醸造酒」等、何か置きかえて、それで問題が出るか出ないか一度検討したいと考えております。

○梅村座長 今の表現は我々の感覚からかなり乖離していますね。それは確かだと思っておりますけれども、国の文章になりますので、そうそう暴走もできないのだろうけれども、脚注で何とか説明するとか、いろいろなやり方はあるかと思っておりますので、そのあたりはもう一度検討して見ていただけますか。何か先生方でよいアイデアがあれば、事務局のほうにお伝えください。

ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、事務局からの説明になります。

○三宅係長 それでは、一日摂取量の推計等について説明いたします。

113ページから「Ⅲ. 一日摂取量の推計等について」を記載してございます。DMDCのほか、添加飲料中で生成しますDMDC関連化合物についても本項で検討を行っております。

7行目から、我が国における現在の摂取量につきまして、DMDC自体は使用実績がございませんが、メタノールについては、新鮮な果物、野菜、果実ジュース、発酵飲料等の飲食物にも含まれております。

食品衛生法におきましては、アルコール飲料中の不純物としてのメタノール濃度は1 mg/mLまでと規定されております。

また、我が国における知見ではございませんが、報告されている濃度等を14行目以下に記載してございます。野菜、果物、果実ジュース、果実酒に関する情報でございます。

なお、22行目、濃度の単位をmg/Lとすべきところ、誤記がありましたので、その修正、また、記載整備をしてございます。

33行目以下、ページをまたぎますが、森田専門委員よりコメントをいただいておりますので、後ほど御説明いただければと考えております。

114ページの中ほどに「事務局より」と記載しておりますが、メタノールは新鮮な果物、野菜、果実ジュース、発酵飲料等の飲食物に含まれているとされております。現在の記載のとおり、食品中濃度が得られているのは一部の食品群のみでございますが、DMDC由来

メタノールが食品由来のメタノール摂取量と比べてどの程度の量か考察する上で参考となると考えられることから、情報が得られている範囲で食品由来の摂取量、平均値、最大値等を求め、DMDC由来のメタノールの推計値と比較し、考察する、そういったことでのよろしいかどうか、後ほど御審議いただければと考えております。

なお、MCにつきましては、DMDC添加によるMCの生成量を検出する論文におきまして、ぶどう酒における情報はございますけれども、その他の食品でのMCの含有量は不明です。また、ほかのDMDC関連化合物につきましては、食品由来の摂取量に関する情報はございません。

1行あけて、記載例としまして、メタノールについて記載する場合、例えばメタノールについて、果実ジュースから国民平均、小児におきまして、最大、平均、どういった程度のメタノールを摂取することになると、そういった記載をすることになるかと考えております。

ページを移りまして、115ページ、3行目「(2) 使用基準策定後の摂取量の推計」としまして、DMDCを使用することによりましてどの程度摂取量がふえるか、その推計について記載してございます。指定等要請者は、DMDCの使用対象飲料、ミネラルウォーターを除く清涼飲料、果実酒でございますが、その推計を厚生労働省、国民健康・栄養調査又は業界団体の生産量調査に基づきまして推計しております。以前、概要書におきましては、平成26年国民健康・栄養調査の報告値を用いて推計していましたところ、昨年末、平成28年国民健康・栄養調査の結果がまとまりまして、そちらが最新の調査で、かつサンプル数も3倍程度と多い調査ということもありまして、再度、厚生労働省に改めての推計をお願いし、今回、補足資料として提出いただいたということで、情報を更新してございます。

表42に、国民健康・栄養調査におけるDMDC添加対象飲料の平均摂取量について、国民平均（1歳以上）、小児（1～6歳）について記載してございます。

117ページ、16行目、DMDCにつきましては、検出限界値0.05 mg/Lを最大残留量として、これらの添加飲料の摂取量に乘じまして摂取量を求めております。なお、DMDCは最終製品に残留しない旨の使用基準を作成する方針と聞いております。

そのほかのDMDC関連化合物につきましても、表44のとおり、DMDC 250 mg/L、これは使用基準案の上限でございますが、添加時の最大残留量、生成量が真ん中の列で、それに一番左側の飲料の推定一日摂取量を掛けまして、右側、推定一日摂取量と書いておりますが、それぞれの化合物につきまして、1人当たり、また体重当たりの摂取量が、国民平均、小児の場合、それぞれにつきまして推計されております。

118ページ、7行目からは「2. 国際機関等における推計」としまして、JECFA、米国、欧州のる評価における摂取量推計に関する内容について、少し記載してございます。

8行目はJECFAでございますが、JECFAがDMDCを飲料に添加した場合、関連化合物がどの程度生成するか、その考察について記載しております。これらの数値を用いて具体的にそれぞれの化合物を1人当たり何gとっているといったような摂取量推計はしておりま

せんが、MCにつきましては、NOAELとMCの生成量を比較し、大きな安全マージンが存在するとしております。また、メタノールの生成量は天然の果汁やアルコール飲料に含まれる濃度と同程度又はそれ未満であるとしています。

119ページ、3行目から米国における推計でございますが、FDAは、その評価書におきまして、食品及びDMDCからとることになりますメタノール、MC、MEC及びCMCの摂取量につきまして、記載のとおり推計しております。

14行目から欧州における推計としまして、SCF、EFSAがそれぞれの評価におきまして、DMDCを飲料に添加した場合に関連化合物がどの程度生じるかといったことについてまとめています。

25行目から、EFSAの再評価でございますが、アスパルテームの再評価の結果を引用しまして、メタノールの摂取量につきまして、アスパルテームを含め通常の食生活から摂取するメタノール及び内在性メタノールの合計として、平均での摂取量、メタノール摂取量が多い群での摂取量について記載をしております。

表45は、切れておりますが、メタノール、MEC、MC、DMCにつきまして、推定一日摂取量をEFSAが推計したものでございます。

120ページ、6行目から「3. 摂取量の推計等のまとめ」になりますが、本文につきましては、122ページです。本専門調査会としては、指定等要請者の推計を是認し、DMDCの使用により生じる可能性があるDMDC及びDMDC関連化合物の一日摂取量につきまして、表のとおりと判断したと記載しております。

DMDCについては、最終製品において検出限界以下とされていますが、「加工助剤の食品健康影響評価の考え方」に基づき、検出限界値を最大残留量として計算するということが記載しております。

123ページの下枠囲みでございますが、先ほど食品からの摂取量についての際に申したとおり、食品由来の一日摂取量を推計する場合、DMDC由来関連化合物の摂取量と比較できるように、情報が得られている範囲で平均値、最大値等を求め、例えば同じ表の中に入れるですとか、別の表を新たに作るというような形で記載することでよろしいかどうか、御意見、御審議をお願いいたします。

なお、DMDC由来のメタノールの推定摂取量は、野菜、果物等に関して推計できているわけではございませんが、食品由来の摂取量と比べて桁が違うといったようなことではない状況でございます。

ページを戻りまして、24ページにおきまして、メタノールに関する評価の考え方を以前の調査会で確認いただいたものを記載してございますが、最終的にはFDAのADIを含めて、毒性の試験成績のほか、通常の食習慣における摂取量、ヒトの代謝能力等の知見をあわせて総合的に御判断いただくとされています。

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。

一日摂取量の推計等で新たなデータも出てきたということで、数字も幾つか見直されていますけれども、森田先生、お願いします。

○森田専門委員 少し書かせていただいたのは、最終的な摂取量のところに、基本的にはDMDC添加後の値しか書いていなかったのも、これまでの専門調査会とか、先ほど言われた24ページの各国の評価でも、他の食品由来とか添加前の摂取量等も考慮して最終的に評価をしているということなので、そのあたりの記載も書いてくださいということで、一応わかる範囲で、国民健康・栄養調査の摂取量からすると、今出ている範囲だとプラスで一般食品からこのぐらいというような数値も事務局と御相談して示させていただいて、それをどの程度まで載せるか、どういう書き方を最終的にするかということを御検討いただければと思っております。

○梅村座長 先生、その表のほうに入れ込む、並べて書くかどうかということもありますし、その前に114ページに記載例がありますけれども、これはこのような形でよろしいでしょうか。

○森田専門委員 先ほどEFSAで内因性というのは今回、考慮していなくて、あくまでも食品からの摂取量で、国民健康・栄養調査を使って計算すると114ページのような計算結果になるということなので、これを同じ表に入れ込むか、それとも別途記載にして最後のまとめのところで合計すればこのような形になると書くかというような点だと思います。

○梅村座長 その点については先生はどちらがよろしいと。一緒に書いてあったほうがわかりやすいといえわかりやすいですね。

○森田専門委員 一つの表のほうがわかりやすいかもと、表をつくっていただいて思いました。

○梅村座長 このあたりは西先生からはコメントいただいているのですか。

○三宅係長 西先生からは御都合により、御意見をいただけていない状況でございます。

○梅村座長 この点について、ほかの委員の先生方、何かコメントございますでしょうか。ちょっと量が多く、表もいっぱいあって、なかなか見にくくなっているのですけれども、この一日摂取量で今回提案させていただいているのは、一つは、26年の国民健康・栄養調査の推計から28年の調査結果に改めて、DMDC添加対象飲料の摂取量の数字が少し動いたというところもあり、今、言っていた食品由来のDMDC関連化合物の摂取量とDMDC由来の摂取量との比較を追記する方向でいいのかどうかというあたりが論点になっていると思うのですけれども、このあたりで何か御意見ございますでしょうか。

森田先生は、併記していく形がよろしいということですね。

○森田専門委員 はい。

○梅村座長 一応、今、その案が出ていまして、そうすると、123ページの四角囲みの中の四角囲みにイメージとあるのではすけれども、森田先生、こんな感じということですか。

○森田専門委員 ちょっと今の単位も含めて見にくいと思いますので、細かい表記法は相談させていただければと思いますが、イメージ的にはこういったものだと思います。

○梅村座長 このあたりでいかがでしょうか。西先生にも御意見いただかなければいけないので、それ以降、ちゃんとした形の表としては、また御提示することになると思うのですが、基本的な考え方として、このDMDC由来の推定一日摂取量と、参考という形で食品由来の推定一日摂取量も併記していくということなのですが、そのあたりはいかがですか。よろしいですか。

どうぞ。

○頭金専門委員 私も、可能であれば食品由来の摂取量の推定値も加えたほうが良いと思います。ただし、この推定量については可能な範囲でというただし書きがついています。そのため、もし非常に大きなものが、この推定値の中に抜けているということであれば、この値自体が過小評価になるのではないかという心配もあるのですけれども、そこら辺はどう考えればよろしいでしょうか。

○森田専門委員 今回、このイメージに載せてもらっているのは、あくまでDMDCを添加するような食品だけなのです。それ以外のものは抜けていますので、113ページに書いていただいたように、カリフラワーとかリンゴとか一般のDMDCを添加しない食品に関して、食品中のメタノールの値を推計に加えると値が大きく動く可能性はあるので、そこも入れるかどうかですね。ただ、そこに関しては一部のものしかメタノールの含有量はわかっていないので、そこを入れるとなると。ですから、一般の食品由来というふうに言ってしまうと、なかなか難しいものがあると思います。

○梅村座長 言い過ぎになっているわけですね。そのような場合にはどうなのですかね。下手にカリフラワーだ、リンゴだ、ケールだと言っていると、それ以外はどうかということにもなる。報告のあるものだけ入れていることになってしまうし、何か基準を、つまり今回計算したDMDC由来以外のものの摂取量についてはどこで線を引いたのかというところは、ちゃんと記載しないとまずいですかね。例えば表に載せるにしても、今の表だと、食品由来推定一日摂取量などと書いてしまうとということですね。

○頭金専門委員 全部入っているという誤解を生じるかと思ったのです。

○梅村座長 それはありますね。

どうぞ。

○本堂課長補佐 事務局ですけれども、事務局のほうでも食品由来の摂取量を書くことと非常に限定された食物でのデータになるので、実際に推計結果をここに載せること自体、どうなのだろうというところは懸念として思っております。もし書くのであれば、おっしゃるとおりごく一部の食品由来の摂取量ということで、過小評価になることがわかるようにした方がよいと思っております。

○梅村座長 そういう意味だと、違う表に書くというのも一つの案だということになるわけですね。

○本堂課長補佐 そうですね。同じ並びにするのは慎重にしたほうが良いという認識は持っております。

○梅村座長 なるほど。そのあたりはどうですか。

吉田先生。

○吉田委員 全然違う観点なのですけれども、一緒の表にして並べてみると、メタノールは結構な寄与があると思うのです。DMDC由来とこれだけだと余り変わらない値なのですが、MCを見ると100分の1ぐらい低い値の摂取しかないのだということも出てくるのですが、一緒の表にするか別表でというのは先生方にお決めいただくとありがたい。

○梅村座長 その中でも、例えばメタノールであればDMDC由来とほぼ同じぐらいのものを食品からもとっているなどか、いや、これは2桁低いとか、そのような情報として重要だということは確かなので、感覚的には別の表にしたほうがいいのかという気はしますけれども、いかがですか。並べるとやはり、今、頭金先生御指摘のような誤解を生じる可能性もあるし、ではとって、ここを長々と脚注で書くのであれば。

どうぞ。

○中江専門委員 今のイメージ表を見ても結局、メタノールとMC以外は知見がないわけですね。そうしたら、わざわざ表にするほどの意味はないですね。例えば、118ページのJECFAのところでは、早い話、メタノールは同程度かそれ未満だみたいさらっと書いてあるじゃないですか。このほうがスマートだと思います。

だから、メタノールはこうですよと、わかっている範囲ではこうだけれども、同等かそれ未満だと。そのほかMCは、わかっているけれども、食品からの寄与は極めて少ないよというようにことをさらっと書いておけばいいわけであって、知見なし、所見なし、所見なしというような表は見苦しいです。

○梅村座長 その際に、ここで出てきた数字をその文章の中に入れ込んでというのはどうですか。

○中江専門委員 それはいいと思います。わかっている範囲ではこうですよ。

○梅村座長 そのあたりでどうでしょうか。森田先生、何か御意見ございますか。

○森田専門委員 今、先生方の御意見をお聞きして、もう一度事務局と相談させていただいて、表記方法は考えたいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局も当初懸念していたあたりが問題になるのだらうと思うので、その辺、問題というのは、つまり全ての食品由来を出せないのだということがあるので、余り大げさに表などにして出すよりはというところもありますので、少し森田先生、西先生と御相談いただいて、また事務局とも相談していただいて、そのあたりをクリアできるようにしてください。

ただ、吉田先生もおっしゃっていたように、情報としては非常に大切なことだし、JECFAでも同様の考え方で議論しているので、情報として載せるということですが、情報の載せ方については、今後検討していただくということによろしいですか。

ほかにございますでしょうか。どうぞ。

○中江専門委員 ちょっと気になっているのですけれども、DMDCの残留量の書き方について一定していないとか、読む人が混乱しそうな気がするのです。例えば、22ページでは、7~8時間以内に検出限界以下になりますよという書き方をしているのですね。117ページの16行目からは、消費される時点で飲料製品中に残存しないため云々となっているのですね。118ページの3行目は残留しないとして最大残留量をとっているという表現になっていますし、122ページの13行目も同じですね。言っていることの意味が同じだということはいくぶんわかるのだけれども、書き方が微妙に違うので、若干混乱する。だから、残留しないというのは推計のところになって初めて出てくるので、最初は検出限界以下になりますよと書いてあるだけでゼロになるとは書いていない。それで統一しておかないと、残留しないといったらゼロなので、何で残留しないのに数字を出すのという話になってしまう。

それは多分、多分と言ってしまえばよくわかりませんが、EFSAの表がありますね。119ページが一番下から始まって、ほぼ120ページにある表にDMDCの項がないのは、私元文献を見ていないのですけれども、多分、元文献もないわけですね。

○三宅係長 EFSAにおきましては、検出限界値以下は残らないとして。

○中江専門委員 だから、残らないということにしてあるわけですね。このほうがスマートなのですから、そうはいつても日本の場合、この122ページの4、5、6行目あたりの考え方があるので、多分検出限界以下でとっているのしょうから、先ほどの話に戻しますと、22ページでは検出限界以下になるのですよという書き方に統一したほうが混乱しない。残存しなくなるというより、わからないという姿勢であるほうが一貫性があるような気がします。

○梅村座長 加工助剤の定義として、加工助剤というものは残留しないと書いてあるので、多分その言葉に引っ張られていろいろな記載がきているのだらうと思うのですけれども、加工助剤の評価はそもそもわかりにくいのですね。

事務局、どうですか。

○三宅係長 特に御異論がないようでしたら、検出限界値以下であるといったような記載で統一させていただければと思います。

○梅村座長 それで問題ないのですか。

どうぞ。

○森田専門委員 書き方は統一してもらおうとして、今、中江先生もおっしゃったように、これまでも残留しないと書いてあるものは検出限界の値で摂取量は出すということとずつつとしてきているので、そこがわかるように統一した書き方をさせていただければいいと思います。

○梅村座長 加工助剤とはということに戻ると、残留しないとなっていることが文章として出てきてしまうから、そうすると読んでみるとわかりにくいというのが多分御指摘なのでしょうけれども、その言葉を使わないで済むのであれば、それはいいのですね。加工

助剤と言っておきながら。

加工助剤は残留しないということになっているのですよね、高須先生。

○高須専門委員 原則的にはそうですね。

○梅村座長 その評価の際も、加工助剤の評価の指針をまとめられた先生なのでお聞きしているのですけれども、そのあたりはどうなのでしょう。つまり、残留しないと言っている一方で、それは実は検出限界以下だと言っているのだということに後からなって、だから、ちゃんと残った量の推計も必要で、残っていると仮定して安全性も評価するのだという話になったのですよね。

○高須専門委員 そうですね。それで検出限界値以下という考えが出てきている。

○梅村座長 それは今の事務局の提案のように、全て検出限界値以下だと言いかえていいのですか。それはそれでいいのかな。

○三宅係長 言いかえをしてみまして、日本語として大変な問題が起こるような場合は別途相談させていただき、脚注を使うですとか、括弧書きでその文だけ読んでもわかるような形で文章を作ることとさせていただければと思います。

○梅村座長 中江先生、何かありますか。

○中江専門委員 我々はわかっているのですけれども、これを読んだ人で、その辺の細かい話を知らない人は何だこれとなるんじゃないですかというのがもともとなのです。例えば122ページの4、5、6行目に、助剤の評価の考え方を使ってこうしましょうと書いてあるではないですか。書いてあるから、この評価書でわざわざ、助剤というものは残留しないはずだけれども、それは検出限界以下という意味ですみたいなことをもう一回書く必要が全くないわけで、そこに書いてあるわけだから、それを引用しているので、見たければそこを見ろという話なのです。

ただ、22ページの一番最初のところから、そこをせっかくうまいこと逃げているのに、もう一回ぐちゃぐちゃと書くから今のような議論が起きるわけです。推計は推計なので、検出限界以下なので検出限界の値をとって推計しましたとしてしまえばいい。助剤が残留しないのだとか、残留するのだとかいうのはここにもう引用してあるから、わざわざ言う必要がないというのが私の意見です。

○梅村座長 どうぞ。

○吉田評価第一課長 残留しないという判断については、食品衛生法上、通常、検出限界未満であれば残留しないということになるわけですから、それは先生がおっしゃるように検出限界未満イコール残留しないということでもいいと思います。

もう一回確認いたしますけれども、結論としましては、ここは検出限界以下という形で統一することで問題ないと考えています。

○梅村座長 中江先生がおっしゃったように、そもそも加工助剤のところで述べていけば、推計するときは、今おっしゃったように残留しないイコール検出限界未満なのだから、その最大値の検出限界値を使って推計したというのは、ただ淡々とここにそのまま書けばいい

いのではないかとということですね、先生。ここのところは違うのですか。

○中江専門委員 いや、そうですねけれども、残存しないという文言は書かないほうがいいんじゃないですか。

○梅村座長 そこを書かないで。

○中江専門委員 これを引用していることで、それを。

○梅村座長 そうということですね。その辺はよろしいですか。

森田先生、どうぞ。

○森田専門委員 どうなのでしょう。それでしたら、私もちょっと読んだときに気になっていたのですが、117ページの16行目から22行目、もう一度、DMDCは最大残留量と、ここも消してしまうということですか。

○梅村座長 中江先生はそうおっしゃっているのだと思います。

○森田専門委員 わかりました。

○梅村座長 そこをまたここでごちゃごちゃ言うと余計に混乱するのではないかと。

○森田専門委員 何かわかりにくいなと思って。

○梅村座長 わかりました。そのあたりはいいですか。

今、森田先生も中江先生も同じ指摘になっているのだと思いますけれども、117ページの16行目があえてまた言うから余計にわかりにくくなるということですが、事務局、よろしいですか。

では、そんな形でこのあたりは改訂していきたいと思いますが、ほかにございますか。一日摂取量のところですが、最初の議論、DMDC関連化合物の食品由来の摂取量というところの話は、先ほどの議論で、文章でさらっといくほうがいいかどうかのあたりを含めて、森田先生と西先生で御検討いただくということですね。あとは新しいデータを使った28年の国民健康・栄養調査のもとで行った数値なので、こちらのほうがアップデートされていていいということは、多分、皆さん御異論ないと思います。

それ以外に何かこの一日摂取量のところで御意見はございますか。よろしいですか。

では、ないようでしたら、これまでの調査会での議論を踏まえた修正点について確認していきたく思います。前回の調査会で議論したMC、カルバミン酸メチルの毒性については現在調整中ですので、それ以外の箇所の記載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、これまでの調査会での御議論、御指摘を踏まえての修正について説明いたします。

8ページ、品目の概要から説明いたします。12行目でございますが、DMDCの半減期に係る記載につきまして、概要書に記載しているデータは使用基準案における最大値での半減期等のデータでございましたので、文言を補足しております。

また、文献61の著者名に誤りがありましたので、訂正しております。

10ページに移ります。表1「DMDC関連化合物」についてでございますが、調査会での御議論を受けまして、備考に記載してありました反応生成物の反応が何を指すのか、本表だ

けでも明確になるよう記載ぶりについて検討することとされておりまして、伊藤裕才専門委員、佐藤専門委員に御確認いただいた内容について記載してございます。後ほど御説明いただければと思います。

11ページ、3行目から表2についての記載を記入し、表2を記載してございますが、「一」で書いていたところにつきましては、「記載なし」と日本語で表記しております。

JECFAにおけるDMDCの検出量につきましては、具体的な検出限界値の記載がないため、「添加後速やかに分解」と記載しております。

12ページ、28行目から、ぶどう酒にDMDCを添加した場合のMEC、メタノールの生成量に関する文献の内容につきまして、大変申し訳ございませんが、記載した内容について、添加した試験成績の条件とその生成量等の記載ぶりに齟齬が生じておりましたので、訂正しております。

13ページ、9行目からのMCの生成量に関する文献につきまして、松井専門委員からの御指摘も踏まえまして、記載内容を整理しております。

14ページ以降、諸外国における使用状況について、ぶどう酒、ワインの呼称について修正を入れておりますが、先ほどいただいた御指摘を踏まえまして、内容につきましては見直させていただきます。

品目の概要につきましては、7ページに記載しておりますが、佐藤専門委員から、以下のとおり修正することで結構ですとのコメントをいただいております。

また、22ページ、安全性に係る知見の概要でございます。二酸化炭素の評価の考え方に関する記載ぶりにつきまして、ガス容という単語がわかりにくいという御指摘をいただいております。以降の文章中で、ガス容という単語を使うこともないため、容量比で液量の3~4倍の二酸化炭素と記載するなど、ガス容を使わない記載ぶりに修正するなどの修正をしております。

佐藤専門委員からは、本日御欠席でございますけれども、これで結構ですとの御意見をいただいております。

体内動態について説明いたします。28ページ、メタノールの体内動態でございますが、「内因性のメタノール」という項目を作成し、今、赤線で消しておりますけれども、2つの知見を体内動態の項に記載することについて、この記載ぶりでは違和感があるとの御意見がありまして、項目名「内因性のメタノール」について表現を見直すこととされました。内因性ではなく、内在性とすることも含めまして、変更案が考えられ、担当の専門委員及び御意見いただきました伊藤清美専門委員に相談しました。頭金専門委員、石井専門委員からもコメントをいただいております。後ほど御議論いただければと思いますが、現在、本評価書におきまして、項目の場所を移動させており、38ページ、「ヒトにおける内在性のメタノールとギ酸の血中濃度」というタイトルで記載してございます。

31ページ、9行目から代謝についてです。

10行目の代謝のレビューでございますが、経口投与以外に腹腔内投与、静脈内投与の知

見も含まれてございますが、「同一のレビューの一部であり、経口投与の知見とあわせて体内動態の検討に有用な情報と考えたため、ともに記載する」と、脚注12に記載してございます。

頭金専門委員、石井専門委員に、レビューの内容を本文と参考資料で分けるかどうかについて御意見を伺いまして、一緒に書くことでよかろうということで脚注案を作成してございます。

42ページに移ります。カルバミン酸メチルの体内動態でございます。この6行目からの分布に関する論文につきましても、経口投与以外、静脈内投与の知見も含まれているということで、脚注18を追加しまして、静脈内投与の知見もあわせて記載することについて説明を加えております。

また、43ページの枠囲みに記載しておりますが、表4と表5のタイトルのつけ方はかなり整合がとれていないということで、整合がとれるように整理することとされましたので、御検討いただければと思います。

体内動態について、主な修正につきましては以上で、毒性に移ります。

53ページ、DMDCの毒性についてです。DMDCにつきましては、個々の試験項目の前にDMDCの評価の考え方について記載をすることと調査会でされまして、文案を記載しておりまして、調査会の中では今回初めて確認いただくこととなります。2行目から、「DMDCに係る試験として、DMDCを被験物質とする試験及びDMDC添加飲料を被験物質とする試験が行われている。DMDCは飲料に添加後、加水分解や飲料中成分との反応のため、数時間以内に検出限界未満となる。DMDC又はDMDC添加飲料を被験物質とする試験において、DMDCの溶媒への溶解又は飲料への添加から飲料摂取までに要した時間に関する情報が不足しており、実際にばく露されたDMDCの量について、被験物質にDMDC本体が検出限界以上に残留していた可能性があるものの、どれだけ残留していたかは不明である。

本専門調査会としては、DMDCのばく露量が不明であるが、高用量のDMDC又はDMDC添加飲料を被験物質とする遺伝毒性試験成績から、DMDC本体の遺伝毒性の一定の評価を行うことは可能と考えた。また、DMDC添加飲料を被験物質とする反復投与毒性試験、反復投与毒性・発がん性併合試験及び生殖発生毒性試験成績から、NOAELを求めることは適切でないと考えた。しかしながら、試験に用いたDMDC添加飲料にはDMDC関連化合物が含まれることから、これらの試験成績より、添加物「二炭酸ジメチル」の安全性について総合的に評価を行うことが可能と考えた」と記載しております。

本日御欠席の高橋専門委員からは、異論はない旨コメントをいただいております。

また、石塚専門委員より、54ページの真ん中下方にコメントを記載しておりまして、2段落目の最後の「「しかしながら」の一文が前文のNOAELの話とつながっていない気がして少し戸惑いました。前文と順序を入れかえてもよいかもしれません。もしくはNOAELの部分は「まとめ」に記載するとして、序文からは削除してもよいかもしれません。その場合は各試験にNOAELに関する記述を記載する必要はありますが、もちろんこのままで

も結構です」とのコメントをいただいております。後ほど御議論いただければと思います。

DMDCの評価の考え方を各試験項目の前に書くことから、個別の項目に関する記載ぶりについても変更を加えております。

遺伝毒性につきましては、55ページ、7行目、「DMDCのばく露量が不明であるが、高用量のDMDC又はDMDC添加飲料を被験物質とした復帰突然変異試験及び*in vivo*の小核試験の結果が陰性であり、DMDC添加飲料において、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性の懸念はないと考えた。」

また、反復投与毒性試験におきましては、58ページ、10行目、「本専門調査会としては、本試験においてラットへの影響が認められなかったとするLöserの結論を是認できると考えた」といったような記載をしております。

ほかの反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験もこのラットの試験と同様の記載ぶりにしております。併せて御確認をお願いいたします。

毒性のメタノールについてです。69ページから生殖発生毒性について記載をしております。

70ページ、ラット発生毒性試験でございますが、最低用量で毒性所見が認められた場合、NOAELを得ることはできないと判断した、といった記載ぶりに変更しております。

71ページ、生殖発生毒性試験につきましても、最低用量で毒性所見が認められた場合の記載ぶりについて変更を加えております。

また、72ページにマウス発生毒性試験を参考資料としてございますが、参考資料とする理由につきましては、「以下の知見については、単用量の試験であること、並びに一般にマウスでは母体へのストレスによって胎児に外脳症及び口蓋裂が誘発されるとされていることなどを踏まえると、胎児に認められた奇形所見が実験操作に由来する自然発生のものか、被験物質投与によって誘発されたものかを判断できない。よって、以下の知見の試験条件下では被験物質投与の毒性影響は適切に評価できないと判断し、当該知見は評価対象とせず、参考資料として記載する」と記載しております。

MCにつきまして、反復投与毒性と発がん性につきましては、前回の調査会で御審議いただいた内容につきまして調整中のため、今回は省略させていただきますが、遺伝毒性試験につきましては、80ページでございます。試験種類の記載ぶりについて略称は使用せず日本語で、80ページですと不定期DNA合成試験ですとか、81ページはマウスリンフォーマ試験と記載しております。今後、本文中でこれらの試験について記載するようなことがあれば、その略称を表中に併記するというので、基本的に日本語で試験の名称を書かせていただくということを考えております。

反復投与毒性試験、発がん性試験については飛ばしまして、107ページ、一般薬理試験でございます。

108ページが本文の内容になりますが、酵素名を片仮名にするなどの記載整備を行っております。

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。

ちょっと長くなってしまいましたけれども、品目の概要からいきますが、これまでの調査会で修正が求められた点についての修正の確認になります。

最初は10ページのところで、伊藤先生、これはいかがですか。

○伊藤裕才専門委員 関連化合物の表1について、前は備考欄の情報がかかなり少なかったもので、その上の図3の関連化合物の生成図をもとに詳細に書き込みました。

○梅村座長 これは先生が書かれたのですね。わかりました。

ここの点はどうでしょう。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○中江専門委員 それより前なのですけれども、細かい表記の問題だけ。8ページ、12行目、「上限量（250 mg/L）『を』添加」ですね。

○梅村座長 ありがとうございます。

伊藤先生がおっしゃっていたのは図3から表1までのところですね。よろしいですか。

11ページの3行目からの表2の解説文章はいかがでしょう。次のページにわたっての表2に関してなのですが、すごい脚注量ですけれども、何かお気づきの点とか問題なところはありますでしょうか。よろしいですか。

その後、引き続いていきますと、13ページで松井先生から御指摘があったのでしょうか。

○松井専門委員 これは以前も議論していただいたところです。

○梅村座長 もう反映されているということでよろしいですか。

○松井専門委員 はい。

○梅村座長 ここまではよろしいですか。

次に、22ページで安全性に係る知見の概要のところ、ガス容という言葉が余り適切でないという御指摘で、敢えて使う必要がなかったということで、こんな形で書きかえてありますが、その辺はどうでしょうか。よろしいですか。

続いていきますと、24ページは何でしたか。

○三宅係長 体内動態のメタノール、28ページをお願いいたします。

○梅村座長 わかりました。

次に、28ページは「内因性のメタノール」という項目が最初にあったのですが、ちょっと「内因性のメタノール」という言葉は違和感があるということで、このあたりは頭金先生、少し御説明いただけますか。

○頭金専門委員 体内動態全般にコメントしてよろしいですか。

○梅村座長 お願いします。

○頭金専門委員 まず、28ページのメタノールに関してなのですが、3行目に以前の案では「内因性のメタノール」ということが記載されておりまして、内容的に体内動態に関する内容には少し違和感があるという御指摘がありました。そこで、私のから「ヒトにおけ

る内在性のメタノールとギ酸の血中濃度」という、提案をいたしました。

この際に伊藤清美先生からのコメントを見落としておりました、伊藤先生から、吸入あるいは経口摂取した場合についての記載があるということでしたので、この内在性というのを私の案からも除きまして、「ヒトにおけるメタノールとギ酸の血中濃度」という項目立てにしました。また、場所に違和感があるということであれば、体内動態の後にその他の知見という項目立てをして、38ページに移してはいかがかと考えております。

それから、31ページの脚注なのですけれども、静脈内投与のデータに基づく記載があります。通常は静脈内投与の場合は参考資料になるわけですけれども、これは経口投与も含めた一つの考えに基づいて書かれているレビューの中の一つの項目で静脈内投与や腹腔内投与のデータとなっています。従って、これは分けずに記載したほうが良いと考え、脚注を加えていただいております。

体内動態につきましては、42ページ、43ページのMCに関して、表4、表5のタイトルの整合性がとれていないのではないかと御指摘をいただきましたので、試験Ⅱを「MC静脈内投与（400 mg/kg 体重）72時間後までのMCの経時的組織中分布率」と変更しました。

体内動態の修正をされた部分に関しての私からのコメントは以上になります。

○梅村座長 ありがとうございます。

まず1つ目、28ページにあった「内因性のメタノール」という、この内因性という言葉に対する御意見だったのですけれども、石井先生、このあたりはいかがでしょうか。38ページに移って、今は内在性と書いてあるのですけれども、これも内在性を取ったほうがいいのではないかとというのが今の頭金先生の御意見だったのですが、そのあたりも含めて御意見いただけますか。

○石井専門委員 今の頭金先生の御説明でよろしいと思います。記載の方法とか記載の場所についてはいろいろな考え方があるかと思っておりますけれども、頭金先生のお考えに私は賛同いたします。

以上です。

○梅村座長 体内動態から外すというのではないのですけれども、⑤にしないで、これは改めてになるのですか。頭金先生、これは何とおっしゃったのですか。

○頭金専門委員 場所を一番後ろに回すというだけです。

○梅村座長 体内動態の一番後ろに回す。

○頭金専門委員 体内動態の一番後ろに回すということです。

○梅村座長 わかりました。

このあたり、何か御意見はございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 そのこと自体は賛成です、というか、それについてのコメントはありませんが、38ページの6行目の「内在性の」というのは残しておいてよろしいのですか。

○梅村座長 内在性は取るのですよ。

○中江専門委員 いや、タイトルではなくて6行目。

○梅村座長 文章のほうですね。

○頭金専門委員 これはもとの文献を見ないとわからない。伊藤先生が御指摘のような、吸入とか経口摂取についた場合の数量もここに入っているのだったら、この内在性というのも除くべきだと思います。

○中江専門委員 これは多分、とりあえずヒトの普通にある量のことを言っているのだと思うのですけれども、下の「b.」のNTPのほうがその辺を、日本語で、という意味ですけれども、そのままさらっと書いているので、それに合わせて「内在性」は取っておいたほうが、要らざる誤解を招かないかと思います。

○頭金専門委員 伊藤先生の意見もそうだと思いますので、取ったほうがいいと思います。

○梅村座長 石井先生。

○石井専門委員 私も文献を正確に今、覚えていないのですけれども、これは何か食べたり、特に外から加えない場合にもともと持っているメタノールという意味だと思いましたので、そういった意味では内在性でよろしいのではないですか。それに加えて食品とか。でも、食品も食べた結果、内在性になっているのかもしれないですね。そこら辺はちょっと文献を当たらせてください。

○梅村座長 わかりました。

○中江専門委員 文献のと、いうよりは、多分、伊藤清美先生がおっしゃったかったのは、まさに今おっしゃったことで、定常状態のことを内在性と言っているのだと思うけれども、それだと何をもって内在と呼ぶかという話になってしまうので、その辺の混乱がないようにということだったと思うのです。今、申し上げたように、原文はともかく、日本語の字面として16行目から17行目のNTPのほうは、内在性だとか何だとか書かずにさらっと言っているのです。定常状態であるということは前後の文脈から見ればわかりますから、彼女の懸念を考えれば、内在性は取っておいたほうが、先ほど言いました要らざる誤解を招かないと思います。

○石井専門委員 わかりました。ありがとうございます。

○梅村座長 では、そのあたりはまた伊藤先生とも確認していただいて、一応、今のところ取る方向で進めていければと思います。

そのほか、次の31ページの「a.」の試験の中に投与経路の違うものが全て含まれているのだけれども、それをこの場合は一括して記載してもいいのではないかということなのですが、そのあたりはいかがですか。石井先生、このところで御意見ございますか。

○石井専門委員 まとめて記載してよろしいと思います。

○梅村座長 この点は、ほかの先生、いかがでしょうか。よろしいですか。

そうなりますと、次は、体内動態は42ページの試験Ⅰの表4と試験Ⅱの表5の記載方法なのですけれども、このあたりはいかがでしょうか、石井先生。

○石井専門委員 表4のほうだとちょっと詳し過ぎるかなという感じもするのですが、どちらがよろしいでしょうね。私もよくわかりませんが。

○梅村座長 頭金先生はどちらのほうを。

○頭金専門委員 ほかの毒性試験などのタイトルに比べると詳し過ぎるかなとは思いますが、ただ、ここは表4のほうは経口投与で、表5が静注でしたか。その違いがあるというのは明示しておくべきだろうなと思いました。

○梅村座長 これはそもそも、つまりこのタイトルが、片方がさらっと書いてあってということですね。どちらに合わせるかということなのでしょうけれども。

○石井専門委員 多分、ほかの表の表記とのバランスからいって決めていただいたらよろしいのかと思います。

○梅村座長 いいですか。

事務局、何か。

○三宅係長 それでしたら、さらっと書くほうに合わせつつ、表5のほうに静脈内投与であることがわかるように追記して、表4のタイトルもそれに応じたような簡略化した表記にするということではよろしいでしょうか。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 42ページの16行目に単回経口と書いてあるので、表4は単回経口であることがわかります。それから、25行目に静脈内投与試験と書いてあるので、表5が静脈投与であることはわかります。したがって、現在の表5のタイトルをベースに表4を直されれば十分だと思います。

○梅村座長 頭金先生、それでよろしいですか。誤解がなくなるのではないかという御意見ですけれども。

○頭金専門委員 それで結構です。

○梅村座長 このあたりは伊藤先生が御懸念だったのでしたか。

○三宅係長 これは前回、石井先生が御指摘されました。

○中江専門委員 ここのところは両方が合っていないからということ。

○梅村座長 そうですね。では、今、文章中にちゃんと単回経口、静脈内投与と書いてある後ろに出てくる表なので、どちらに合わせるか。シンプルなほうに合わせるということだったので、よろしいですか。

わかりました。ありがとうございます。

そのほか、体内動態はないのでしたか。体内動態全般で何かありますか。体内動態まで何かお気づきの点があれば、どうぞ。

よろしいでしょうか。

それでは、次は毒性のほうに入ります。まず、53ページのDMDCのところなのですが、そもそもの評価の考え方について、2行目から18行目まで書いてあるのですけれども、この文章について何かお気づきの点、こう変えたほうがいいのではないかとか、いろいろあ

りますが、石塚先生からは何点か御指摘があるわけですが、このあたりはいかがでしょうか。多くの先生からもいろいろいただいて、これはまだこの皆さん意見を生かした形になっているわけではないのですね。

○三宅係長 石塚先生の最後の2段落目以外の意見については、おおむね反映した形でつくっています。

○梅村座長 わかりました。

では、コメントいただいた先生から聞いていきますが、北條先生、この文章はいかがでしょうか。

○北條専門委員 私は、この改訂された内容でよろしいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

宇佐見先生、いかがですか。

○宇佐見専門委員 内容的にはよいと思いますけれども、少しくどい感じがするので、整理してわかりやすくした方がよいと思います。何回も出てくる「不明」を整理できればよいと思います。

○梅村座長 高須先生、いかがでしょうか。

○高須専門委員 私も内容的には問題ないと思います。あとは、石塚先生のがまだ反映されていないということなので、どうしたらわかりやすくなるのかなというのも検討してみたいと思いますが、内容に関しては、私はこれでいいかと思います。

○梅村座長 そうすると、これをたたき台みたいにして、毒性担当の先生にもう一度練ってもらいますか。どうですか。高橋先生はオーケーと言ってくれているのですね。

○三宅係長 高橋先生からは問題ないと御意見いただいているので、ほかの先生も含め、御意見いただけるとありがたいと思います。

○梅村座長 今すぐに気づかなかった点でもよいので、今、宇佐見先生からも、ちょっとくどいのではないかみたいな話が出ていますので、もし、宇佐見先生、何か助言いただけるのであれば、事務局のほうにでも伝えていただきたいと思います。

ここの文章のところではかにございますか。記載はもちろんそうなのだけれども、内容のほうはどうでしょうか。方向性はこれでよろしいですか。ここを否定されると大変なことになってしまうのですけれども、そこは皆さん、お認めいただいたということでもよろしいでしょうか。

ほかに、ここまででいいですか。どうぞ。

○中江専門委員 一応言っておきましょうか。記載内容について、私は珍しく文句を言わず、このまま同意させていただきます。

石塚先生がおっしゃったのはわからないでもないですけれども、これを普通に読んで、「しかしながら」で日本語としては通るので、個人的にはこのままで結構かと思います。

それから、くどいというのは確かにくどいですが、わざとくどくしているのだと思うので、ここまで言っておけば文句ないだろうということでしょうから、私としてはよ

ろしいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。そのあたりはちょっと調整していただいて、よりよい文章を。このままでもいいという御意見もいただいていますので、もしどうしても異論があるという場合であれば、この場でまたお話ししても結構ですし、よろしく願いいたします。よろしいですか。

次は、この文章に引きずられる形で遺伝毒性のほうの話になりますが、山田先生、55ページの表の下、これは問題ないですか。

○山田専門委員 これはこれで結構だと思います。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 55ページの件なのですけれども、7行目にDMDCのばく露量が不明であるが、高用量の云々とありますが、8行目の「又は」以降の添加飲料を被験物質としたものは確かにばく露量は不明だけれども、前半というか、この表の1つ目、DMDCそのものを与えたものでもやはりばく露量は不明なのですか。

○梅村座長 いかがでしょうか。高用量と書いてあるぐらいだから。

○中江専門委員 というか、表6の第1カラムはDMDCを被験物質、用量はこれですと書いてあるわけですね。それでもばく露量は不明なのですか。

○山田専門委員 この文章はそういう意味ではないのではないですか。

○中江専門委員 7行目の文章が「DMDCのばく露量が不明であるが」から始まっているから、この文章全てにDMDCのばく露量は不明ですと言っているわけだけれども、高用量と言っているのが第1カラムの試験ですよ。これは、そうであると言っているのではないし、聞いているのですけれども、こうであってもばく露量が不明と言わないといけないのですかというごく単純な質問です。

○梅村座長 戸塚先生、どうぞ。

○戸塚専門委員 確認なのですけれども、机上配布資料に「DMDCの分解経路について」とあるのですが、これは水溶媒とかに添加しても分解されてしまうという理解でよろしいですか。そうであれば、多分、高用量でDMDCを最初に与えてはいるけれども、Amesアッセイとかをしている間で多少壊れてきてしまうのでという理解になるのかと思ったのですが、その辺はいかがなのでしょう。

○本堂課長補佐 今、戸塚先生がおっしゃったとおりで、遺伝毒性試験の被験物質を用意する過程でも、DMDCを溶媒、水系のものに溶かすと思いますけれども、DMDCを添加してから実際に試験をするまでという時間が、恐らく飲料での実験データよりも短いのだとは思いますが、それでもやはり数時間内に分解をかなりされるものですので、かなり分解されてほとんど残存していない可能性もあるので、このように書かせていただいています。

○梅村座長 山田先生、どうぞ。

○山田専門委員 多分、高用量でも実際は用量をはかって試験しているけれども、こうい

う事情があるから、最終的にばく露量が不明だという意味で書いているのだったら、逆なのではないかと。最初に書くから中江先生が言われるように、何かおかしくないですかということになると思うのです。実験の際に、用量がわからないのではなくて、用量はちゃんと決めてやっている。最終的に添加飲料の場合も実際は。だから、もう少し説明して変えたほうがいいのではないかと。

○梅村座長 実際にAmes試験の試験手順の中でのそういうことは、起きることは考えないといけないということですか。

○山田専門委員 もし水溶液にしても、溶液にしたら分解するというのだったら、それは考えなければいけないと思います。要するに、減っている。

○梅村座長 考え方自体は正しいのですね。だから、最初の中江先生の御質問は、わかっていないのか、わかっているのかという話だったので、ばく露量はわかっていないということですね。

○山田専門委員 厳密に言えばということだと思います。

○梅村座長 そして、それはそこで一応解決して、その上でこの文章がそう読めるかどうかということに移ったのですけれども、そのあたりは、山田先生、少し文章を変えたほうが良いとおっしゃったのですか。

○山田専門委員 そのままさらっと読んでいたのですけれども、確かに、最初に書くとそういう意図は伝わらない。不明であるが、生体にとってという、そこがつながっているつもりの文章だと思うのです。でも、不明なのに、その後ろに用量が高いとか書いてあるから、実際にこういう実験をしているが、実際のところばく露量は不明であるが。また「が」になるのですけれども、そういうこと。

○梅村座長 これは戸塚先生が担当なのですか。山田先生ですか。では、そのあたりはお願いします。

どうぞ。

○松井専門委員 今の点ですけれども、「ばく露量が不明であるが」というこのばく露量は、実験系におけるばく露量という意味で本当によろしいですね。そうすると、この用量を変えた試験自体が成り立たないということにもつながると思うのです。

実際は、確かに分解されるでしょうけれども、どの程度分解されているかはわからないのですね。ここで示された用量が、そういうことを前提にしているなら試験設定自体が問題になります。先ほど山田先生がおっしゃいましたように、これを後に持ってくると意味が違ってきます。後に持ってきて、この試験設定が問題なのではなくて、「実際のばく露量は」というような表現に変えたほうがよろしいかと思います。

○梅村座長 いかがでしょうか。それでよろしいですか。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 試験の方法について、Ames試験で、被験物質を希釈して添加しているのかどうかは原著ではわからないのですか。この用量から推測すると、最高用量の1,000

μg/plateは、1 mLをプレート1枚分のところに入れた感じで、最低用量の1.6 μLを入れた感じですね。希釈しないで入れていれば、Ames試験としてはばく露されていると思います。それが確認できないのなら、ばく露量が不明になりうるということで、53ページの11行目の書き方にも関係してくると思います。通常では、この程度の用量では希釈しないで入れるものなのですか。

○山田専門委員 もとの量がわからないですけれども、1 mgといっても希釈して1 mgになる。

○宇佐見専門委員 一般的に山田先生が試験をされるときに、このような液体のときには、希釈してから添加しているのですか、という話です。

○山田専門委員 最終的にAmes試験は2 mLのsoft agarを入れるので、必ず最後に希釈されてからプレートにまかれる状態になります。

○宇佐見専門委員 菌が入っているところに直接添加するのですね。

○山田専門委員 そうです。

○宇佐見専門委員 そうした場合、添加後に分解しているかどうか分からないとしても、Ames試験としては普通の方法なので、ばく露量としては正しいと考えられますかということです。また、最低用量の1.6 μgなどでは量が少ないので、高用量に合わせて希釈して添加するようなことは普通の方法ですか、という質問です。

○中江専門委員 現在、56ページの6行目の後の「事務局より」のところで、それぞれのdoseについて”immediately before”に水に溶かしたと書いてあるのです。だから、濃いものを作ってまぜたのではありませんとわざわざ書いてあるわけですね。こういう書き方は通常、作ってすぐにプレートにまきましたと、本当にどれぐらいすぐかと言われればわかりませんが、そういう認識になるのがルールですね。そうすると、その後、試験をやっている間にどうなるかとかいうことはもちろんあるでしょうけれども、普通、この場合は1,000 μgなら1,000 μg、200 μgなら200 μgがばく露されたと認識するのがルールだと思います。その意味で、先ほどの私のもともとの質問は、ばく露量ははっきりしているということなのです。

○梅村座長 そのあたりを先生方にお聞きしたい。つまり、手順として分解する猶予があったのかどうかということ。

○中江専門委員 あっても、この試験は1,000 μgなら1,000 μg、200 μgなら200 μg、この書き方ならですよ。Formulationはこうしていますよとわざわざ書いてあるわけだから、1,000 μgなら1,000 μgを溶かしてすぐに入れましたとこれは書いてあるわけです。200 μgなら200 μgは溶かしてすぐに入れたのであって、1,000 μgにして、それを5倍に希釈してやったのではありませんとわざわざ書いてあるわけです。つまり、試験している間にどうなるかはこの際関係ないので、ばく露量としてはばっちり決まっている。

下のBayerのものは、55ページの脚注20にオレンジジュースを使用しましたと書いてあるから、これはぐちゃぐちゃになっているはずなのです。だから、それは明らかに違うもの

だと思います。

○梅村座長 山添先生、どうぞ。

○山添委員 これは評価書の8ページに半減期が出ていて、20℃では17分になっているのです。だから、55ページの7行目は、DMDCとしてのばく露量は不明であるが、高用量のDMDC又は何々をしたときの結果はこうでしたという表現でいいのではないですか。

実際、瞬間的に、実は私たちは昔、N-ヒドロキシルアミンで半減期数十秒のものでもやり方によってはmutationがちゃんと出ますから、方法はあるのです。フィルターでとって瞬間的に菌とまぜて、それだけで一瞬で洗ってしまうということでAmes試験もできなくはないのですけれども、これはこの方法をとっていないので、DMDCとしてのものをはかっていると思うのですけれども、これはしようがない。だから、DMDCとしてのばく露量は不明なのです。だけれども、通常の方法でのDMDCを添加した後の結果を見ているのではないですか、山田先生。そうとは考えないのでしょうか。

○梅村座長 でも、今、中江先生がおっしゃっていたのは、著者たちはそこを十分注意して実験を組みましたという記載があるということですね。だから、ばく露も最初のコンタクトというか、菌に最初に触れたところはほぼこの用量だと、ここを注意してやりましたと書いてあるということですね。そんな中で、先生がおっしゃっていたのは、そうであれば、ばく露量はその量を使うのが普通だということですね。そのあたりはどうかということなのです。

○山田専門委員 先ほど希釈のことを言われていたところは、例えば1,000 µgと200 µgがありますね。Ames testの場合、1,000 µgで溶液で100 µLを例えば入れたとしたら、200 µgはその5分の1を入れるのではなくて、入れるボリュームは一定なので、必ず薄いほうは希釈してあるというのがあります。それを聞かれていたのではないのですか。

○宇佐見専門委員 それもあります。他に時間的なことで、今の中江先生の話聞いて思い出したことがあります。最近では、赤外吸収などで分解を簡単にはかれるので、分解試験などは確実に行われていると思いますが、以前から、分解試験が実施されていない場合でも、用時調製してあればそのばく露量にするのは普通であると思います。immediatelyと書いてあるということは用時調製ということなので、そのばく露量を使ってよいと思います。

○山田専門委員 そうですね。そこまで厳密には書かないですね。immediatelyと書いて、その時間もわかりませんし。

○梅村座長 それを注意してやったという意味の記載がある以上は、そのばく露をそのままとるのではないかということでしょうね。そのあたりはいかがですか。もしそれで同意いただけるのであれば、この記載がちょっと、最初の話に戻って、中江先生がおっしゃるように高用量のDMDCのほうはばく露量不明ではないのではないかということになって、少し書き方が不正確になっているかなということにするか、やはり高用量のほうもわからないというのでいくかということなのです。それによって書き方は大分変わってくるのだ

ろうけれども。

○山田専門委員 どこまで厳密に書くかということになると思うのです。ただ、オレンジジュースと同じようにはできないと思います。オレンジジュースはほかの成分も入っているので、普通に溶媒を使ってやったものとはちょっと違う。どちらにしても、分解されていたとしても同じようには書けないかもしれないです。

○梅村座長 もとに戻って、山田先生御提案の後ろに持って行ってしまってというのは、松井先生もそれはいいのではないかというお話だったので、それを作ってみてもらえますか。

○山田専門委員 後ろに持っていったとしても、山添先生が言われたように、DMDCとしてのばく露量が不明であるというのは、つまり、DMDCとしての、という記載は必要だと思います。

○梅村座長 そのあたりで書いてみていただけますか。それでよろしいですか。余りここでいっぱい議論していても仕方がないので、いずれにしても不明であるものでも生体にとってというあたりに最後はいくので問題となるような遺伝毒性の懸念はないという結論には誰も異存ないのでしょうから、そこを一度作ってみていただけますか。もう一度皆さんのイメージ、感覚と合っているかどうかはまた改めてということで、よろしいですか。

1つは、用時調製と皆さんおっしゃっている、そこに気を使って十分ケアして実験を組みましたと書いてある以上、疑えないのではないかというところもありますし、一方でははかっているのにというようなところもありますので、そこまで突っ込んで我々が議論する必要もないのかなと思います。ごまかすというわけではないですが、その辺はうまいぐあいに山田先生のお知恵で文章をつくってみていただけますか。そこまではよろしいですか。

その後は反復投与です。58ページ、本専門調査会としてという文言になっていますけれども、ここはこれでよろしいのでしょうか。ここは高須先生に聞けばいいですか。

○高須専門委員 反復投与は幾つか試験があるのですけれども、いずれも修正は共通していて、最初の前段にあったような背景でNOAELを判断しないということと、加工助剤ですぐ分解されるということもあるので、それに伴った修正で、DMDCをという表記が不正確なので、添加飲料をというふうに全部共通して修正されているということと、あと、摂取相当量というのは分解されていることを想定して全部計算されていたのですけれども、さすがにこれは不正確であろうということで、それは全部削除していただいたということと、最終的にはNOAELは判断できなくて、ただ、添加飲料を投与したときに影響がなかったことは確認したということで、結論としてはそのような結論にしたという修正で、私としてはこれでいいかと考えています。

○梅村座長 宇佐見先生は何か。

○宇佐見専門委員 このような記載でよいと思います。

○梅村座長 北條先生もよろしいですか。

○北條専門委員 これでは問題ないかと思われま。

○梅村座長 ほかに御意見ございますか。ここまではよろしいですか。

次に、70ページのメタノールのところ。ここにまた14行目から本専門調査会としての記載がありますけれども、ここは北條先生、いかがですか。

○北條専門委員 こちらも前の調査会で議論があったように、未満という表現ではなくて、最低用量で毒性試験がなかったということに合わせた表現に変えていただいて、これでよろしいかと思ひます。

○梅村座長 宇佐見先生もこれで結構でしょうか。

○宇佐見専門委員 よいと思ひます。

○梅村座長 その引き続きの71ページの下のところもこれでよろしいですか。

○北條専門委員 よろしいと思ひます。

○梅村座長 宇佐見先生もよろしいですか。

○宇佐見専門委員 よいです。

○梅村座長 その後、72ページに参考資料に落とし込んだところなのですが、その理由というか、どうして参考資料としたかということが記載されているのですが、72ページの4行目から9行目までの文章についてはいかがでしょうか。

○宇佐見専門委員 これでよいと思ひます。最初は、73ページのほうに後で参考資料にする理由が書いてあったのですが、それをほかの試験に合わせて前に持ってきて、より詳しくしたということです。

○梅村座長 北條先生もよろしいですか。

○北條専門委員 これではよろしいかと思ひます。

○梅村座長 どうぞ。

○吉田委員 ちょっと教えていただきたいのですが、例えば外脳症やcleft palateの発生というのは化学物質の誘発性でも時々出ることがあるので、これをマウス、ストレスというキーワードで必ず何か引用文献をされるなりしていただけるとありがたいと思ひますが、マウスは発生毒性試験には、これはすごくストレスがかかった状態であることが明らかなのかとか、そういうのが少しあるものから。マウスの発生毒性試験はほかの専門調査会でも時々使ったりいたしますので、この御判断について、もう少し先生方の御意見を承ることができればありがたいと思ひます。

○梅村座長 いかがでしょうか。

○宇佐見専門委員 この場合は単用量の試験であることが問題で、一般にも認められる変化が、単用量だと実際に被験物質によるものかという判断ができない。だから参考資料にするということで、理由としてはこれだけのものがあるということで、このような文章になりました。

○北條専門委員 マウスのストレスというのは、実際にこのRogersさんという著者の方の考察の後ろのほうにも書いてありまして、そこの中でもたしか、マウスの実験で母動物に

拘束とかストレスをかけると口蓋裂、外脳症が出るという文献を引用されていたので、そこを持ってきたというの也有ります。あと、これは経験的に、マウス自体が催奇形性試験をやると強制経口投与の技量によって、すごく暴れるようなことをやるとどうやってもコルチコイド量が上がってしまっていて、それで口蓋裂が出るというのはよく実験をやっている者としては聞く話であります。

○吉田委員 もし可能であれば、先ほど宇佐見先生がおっしゃった、何が一番この試験で問題としてこれを評価から外したかということに関しまして、例えば、確かに著者の方はそうおっしゃっているかもしれない。でも、この専門調査会としてもそのようにお考えになるのか、それとも宇佐見先生が先ほどおっしゃったように、単用量だと無毒性量はもともと求めることが難しいと判断しますから、そちらのほうなのかということ、むしろ今回の場合は、著者らは催奇形性が出たことについてはストレスが要因と言っているというようなことを書き込む方法もあるのではないかと思います。と申しますのは、催奇形性というのは毒性の中で非常に懸念すべき一つのテーマであると思いますので。

○梅村座長 わかりました。

どうぞ。

○中江専門委員 私も今、同じようなことを言おうとしていたのですが、議論の中でちょっとややこしくなった、単用量であるということは、NOAELをとれない理由になりますけれども、参考資料にする理由にはならない。今までしてこなかった。そんなことを言ったら今回の評価書はほとんど参考資料になってしまいます。だから、それは参考資料にする理由にはならないです。

それから、マウスのことは、今もう吉田先生がおっしゃったほとんどそのままですけれども、そういうことがあるにせよ、プロとしてそのようにみなされるとしても、おっしゃったことの繰り返しになってしまうのであれですけれども、それをもって参考資料にするということであれば、マウスはそもそも経口で生殖発生毒性をやったらだめだということになってしまう。少なくとも食品安全委員会ではそうとるということになってしまうので、この評価書にはとどまらない問題になってしまうと思うのです。

この試験は、単用量だからNOAELはとれません。この試験は、これも吉田先生がおっしゃったことですが、著者らがストレスの可能性があると認識していて、先生方がエキスパートとしてそういう可能性は否定できないと思う。したがって、この試験のこのデータは今回の評価に使えないというのなら、それは構わないけれども、それをもって参考資料にしてしまうと、今、言ったように、この案件だけにとどまらない問題になってしまうので、そこは慎重にさせていただかないと困ると思います。

○梅村座長 これはそもそも何でこの議論になってしまったのでしょうか。参考資料に落とすというのは、今、おっしゃっていたように、もともと単用量であったということでしたか。

○宇佐見専門委員 たしかそうだったと思います。

○梅村座長 今も中江先生がおっしゃるように、単用量だから参考資料に落とすという例は今までもなくて、NOAELがとれないという結果を淡々と書いていったということになると思うのです。むしろそれで、今の吉田先生のお話にもありましたように、この所見は先生がおっしゃるように、経験的にもそれはこの著者たちが言っていることには同意できるというのであれば、普通の試験のように淡々と評価を加えていったほうがシンプルなような気もするのです。これはそもそも単用量ということで参考資料に落とすことにしたのですか。

○北條専門委員 この最初のたたき台は私がつくって、要は、ストレスがかかるような実験が下手な条件下でのデータ自体は、基本的には適切な試験条件下でやられなかったということで評価に値しないのではないかとということが、そもそもの発端です。

○梅村座長 そうすると通常では参考資料ではなくて、そういう評価を我々が下したということにしていくのが通例だと思うので、もしそうであれば、これは参考資料をやめて、通常に今先生がおっしゃったようなエキスパートジャッジを入れていってもらえればいいかと思うのですが、いかがでしょうか。そこは多分異論ないかと思うのですが、いかがですか。

どうぞ。

○中江専門委員 これはちゃんと記憶していないので、私があるときどうコメントしたか覚えていないのですけれども、もし今のようにすると、エキスパートの方々から見てこの試験が極めて質の悪いものであるという御判断なのであれば、多分、私はこの試験そのものを外す、評価書に載せないという判断はしてもいいと言ったと思うのです。それはなぜかといったら、今言ったように評価に値しないから。そんな試験は意味がないという御判断であれば、むしろそれは削除するほうが望ましい。参考資料にするというのは何をもって参考資料なのかという話。参考資料ということは、参考になる一個の情報だという意味ですから、一定の評価をしているということですので、それは座長がおっしゃったように、普通に書いてこれはだめと書くか、もしくは削除するか。今のお話を聞いていると、この試験についてはそのいずれかに判断なさるほうがよろしいかと思います。

○梅村座長 ただ、催奇形性に係るような事例があるので、それをきちんと否定しておくのも必要かとは思っています。だから、出さないという問題かとも思うのです。

○宇佐見専門委員 参考資料とするが評価書からは削らないというのはそういう意味です。この資料を見たという意味で、参考資料として記載するということです。

○梅村座長 ですので、通常のように処理して、評価して、判断していただいたほうがいいのかと思うのですが、いかがですか。それでよろしいですか。

○宇佐見専門委員 そういう方向で行きたいと思います。

○梅村座長 ここまではいいでしょうか。何か御意見はございますか。よろしいですか。

次に行きますと、遺伝毒性のところ、MCに関しては毒性のほうはまだ今、調整中なのですけれども、遺伝毒性のほうは間に合っていますので、80ページからの略語のことです

が、このあたりはこれでよろしいですか。山田先生。

○山田専門委員 表の記載で、*S. typhimurium*とか*E. coli*の小文字でなければいけないものが、ピリオドの後ろが多分勝手に大文字になっているのだと思うのです。80ページの一番下の*S. typhimurium*と、81ページも上から3つと、あと*E. coli* 2つは大文字を小文字にしてくださいというだけです。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

ほかに遺伝毒性関連の先生方はいかがですか。このところは特にコメントございますか。よろしいですか。

そうすると、ずっと行って、一般薬理の108ページを片仮名表記にしましたけれども、このあたりは先生方、いかがですか。石井先生、頭金先生、問題ないでしょうか。108ページの記載方法は特によろしいですか。何か違和感がありますか。大丈夫ですか。

○石井専門委員 わからないですね。これは何でこうしたのか。

○梅村座長 事務局、108ページの酵素の片仮名表記は、どういう御指摘があつてこうなったのでしょうか。

○三宅係長 特段指摘というわけではないのですけれども、これまでも酵素名は片仮名で書いておりますし、ほかのところは全部片仮名で書いているので、統一させていただいたということです。何か違和感なり、英語で統一したほうがよろしいとかいう御意見がありましたら、御意見いただければと思います。

○頭金専門委員 統一したということであれば、片仮名表記でもいいのかなと思います。

○石井専門委員 ちょっと余りしっくりこない感じがするのですけれども、これは日本語の酵素名としてこういうのがちゃんと認められているのでしょうか。そういったことをチェックしていただければと思います。

○三宅係長 改めてチェックいたします。

○梅村座長 山添先生、お願いします。

○山添委員 昔、P450が見つかる前のときは、酵素がわからなかったので慣用的に基質を用いて何とかオキシダーゼとかという名前をずっと使っていて、昔の文献は全て必ずこういう表記です。ですから、基質に関するオキシダーゼ、本当は全部P450なのです。ただ、P450であっても分子種はmixtureになっていますので、結局これに対する活性というときに、欧米ではこういう表記をしていました。何とか酵素活性という表記は後になって出てきて、当初は酵素もわからないので何とか酵素と勝手に、違うかもわからないしということで昔から慣用的に使っていたので、これは変えようがないと思います。

○石井専門委員 例えば、ヒドロキシラーゼというのだったら水酸化酵素とか、そういう言い方はしないのですか。

○山添委員 それは書く人の好みで、どれが間違っているとかということはないので、統一した名前はなくて、むしろ英語名の表記をそのまま写した場合にはこういう表記になってしまうと思うのです。

- 石井専門委員 そうですね。それでいいのかな。よくわからない。
- 頭金専門委員 例えば、デエチラーゼは脱エチル化酵素とか言う場合もありますね。
- 山添委員 実を言うと、生化学的に言うと、水酸化酵素というのは間違いです。P450は酸素を導入するのでオキシダーゼなのです。だから、そういう議論に深く入ってしまうとまずいので、それは余りやらないほうがいいと思う。
- 梅村座長 どうぞ。
- 宇佐見専門委員 今のは該当しないと思いますが、7行目にあるヒドロラーゼの活性という記載について、8行目に「GSTの酵素活性」というように「酵素活性」としているのは、「活性」だけにした方がのすっきりすると思います。
- 梅村座長 事務局、何か弁明はありますか。
- 三宅係長 現在の記載は、酵素活性と統一したときに記載が漏れただけですが、酵素がないほうがすっきりするといふのであれば、全て削除する方向で統一したいと思います。
- 梅村座長 これは全ておかしいと言っているのですか。
- 宇佐見専門委員 GSTの日本語訳はグルタチオン転移酵素なので、酵素の酵素活性という意味になっているということです。さらに、BPH-4-OHというのも酵素名として書いているのだったら、酵素という意味が重なっています。ALDについてもそうです。意味が重ならないほうがよいと思います。
- 梅村座長 わかりました。それはそれで、活性に戻してしまってもよろしいですか。
- 片仮名表記は何かこれで受け入れる方向でよろしいですか。
- これで一応、ここまででしたか。これ以上はないのですね。
- 三宅係長 そうです。
- 梅村座長 わかりました。
- どうぞ。
- 本堂課長補佐 事務局です。
- 用語のことなのですが、13ページの果実酒、ワイン等の名称の話に戻って申しわけないのですが、こちらの書きぶりを、今、脚注3の最後に、穀物等のその他の農産物を原料として発酵させた酒類を含む場合又は不明な場合は「ワイン」とするところに、少し一般的な考え方で違和感があるということで、この「ワイン」はほかの書き方を検討しますけれども、一方で、次の14ページの脚注4には、CodexのGSFAでは、実はワインの定義に穀物等の酒類を含んでいるとあり、実際に国際機関での定義があるというところは一応皆さんにお伝えしておこうと思います。なので、「ワイン」という記載が残ってくるところもあると思いますというところだけ補足させていただきます。いずれにしても検討させていただきます。
- 梅村座長 ありがとうございます。脚注で何とか誤解のないようにいければなと思います。
- どうぞ。

○松井専門委員 今回の点についてお伺いしたいのですけれども、穀物類からつくった醸造酒というとビールも入りますね。これはひょっとすると梅酒みたいなものですか、

○石井専門委員 それは違うのではないですか。

○松井専門委員 違うのですか。醸造酒はワインとは言わないと思いますけれども。

○中江専門委員 例えば、日本酒のことをジャパニーズワインと言うではないですか。これはそういう意味ですよ。

○松井専門委員 わかりました。

○梅村座長 よろしいですか。できるだけ誤解なく、一般の使用基準に合わせた表現を探してみたいと思いますので、またそのときには御意見いただければと思います。

どうぞ。

○中江専門委員 今回のGSFAの指摘はGSFAがそうしているということなので、それはそれでいいのです。今、話題になっているのは、この評価書でどうするかだから、それとこれとは違う話です。

○梅村座長 そのあたりを脚注で説明していこうということになるかと思います。よろしいですか。ここまでいいでしょうか。

一応、修正した点は全て御確認いただいたということなのですけれども、評価書案全体について何か御意見があればいただきたいと思うのですが、どうぞ。

○宇佐見専門委員 細かいことですが、山田先生が80ページの表のところでは修正されたと思うのですが、67ページの表17の染色体異常試験のところでは、SCE試験というのが括弧の中に残っているので、ほかに合わせて直したほうがよいと思います。

○戸塚専門委員 これは後で、その下に書いてあるまとめのところを使うので入れてあるのです。

○宇佐見専門委員 わかりました。

○梅村座長 何かそんな説明を先ほどもいただいた。

○宇佐見専門委員 「姉妹染色分体交換」の後に括弧して「(SCE)」と入れて「試験」と続けた方がよいということが以前にありましたが、ここで「SCE試験」を入れているのはまとめで使うという目的なのですね。わかりました。

○梅村座長 「試験」の前に入れろと。

○戸塚専門委員 「試験」が2回出てきていますね。

○宇佐見専門委員 「試験」が重なるということでは、先ほどの酵素活性みたいな話です。

○梅村座長 では、これは「姉妹染色分体交換 (SCE) 試験」にするということでもいいですか。

○宇佐見専門委員 そのほうがすっきりすると思います。

○梅村座長 わかりました。

どうぞ。

○中江専門委員 また先ほどの話をぶり返しますが、実は松井先生の御指摘でちょっと気

になったのが、穀物云々のものはビールとかも入っているのですか。ここでは入らないよね。

○三宅係長 GSFPAでは別分類になります。

○中江専門委員 先ほどの先生の御指摘だと、実はそこがややこしくなるのですよ。米だの何だのの醸造酒と言ってしまうと、その辺も入って、例えばベルギーのトラピストビールなどが入ってきてしまうのです。

○三宅係長 ぶどう酒と同様のつくり方をしたと言ってはどうでしょうか。

○中江専門委員 ベルギーのトラピストビールなんかは完全にそうですから、醸造酒ということは下手すると、私も醸造酒がいいだろうと実は思っていたのだけれども、その御指摘があったので、そうするとちょっと、実際にこれが何をあらわしているのかをよく考えて用語を使わないと、うるさい向きはうるさいかもしれないですね。

○梅村座長 どうぞ。

○池田評価情報分析官 今の御指摘も含めて、脚注等で誤解のないようにしたいと思います。ありがとうございます。

○梅村座長 ほかに何か、ありますか。よろしいですか。

そのあたりはもう一度練り直して表記を考えるということなので、事務局案を待ってから議論したいと思います。

ほかにございますか。評価書案全体でもよろしいのですが、何か御意見ございますでしょうか。よろしいですか。

その他、ないようでしたら、今回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。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 必要な資料の整理ができ次第、改めて御審議をお願いしたいと考えております。

○梅村座長 よろしく願いいたします。評価書からも離れて、全体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でしょうか。

○本堂課長補佐 次回会合は、日程等が決まり次第、御連絡させていただきます。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第167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。