

# 食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

## 第48回会合議事録

1. 日時 平成30年9月12日（水） 14:00～17:07

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針（案）について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

能美座長、横井座長代理、井口専門委員、石原専門委員、尾崎専門委員、  
小野専門委員、小林専門委員、曾根専門委員、中江専門委員、北條専門委員、  
堀端専門委員、増田専門委員、松永専門委員、六鹿専門委員、吉永専門委員  
（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田（緑）委員、川西委員

（事務局）

川島事務局長、小平事務局次長、橘評価調整官、中山評価第一課長、磯崎課長補佐、  
飯塚評価専門職、中元器具・容器包装係、森技術参与

5. 配布資料

議事次第、座席表、専門委員名簿

資料1 食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針（案）

資料2 Munro（1996）のTTC値を適用するにあたり注意を要する毒性影響及び物質について

資料3 遺伝毒性試験の取扱いについて

参考資料1 評価指針策定へ向けた主な検討項目について

参考資料2 関連法規（食品衛生法及び食品安全基本法）

参考資料3 米国及び欧州連合における食品接触物質の安全性評価で要求される試験結果

参考資料4 今後のスケジュール

6. 議事内容

○能美座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第48回「器具・容器包装専門調査会」を開催いたします。

本日は御多忙のところ御出席をいただきまして、ありがとうございます。

本日は専門委員15名に御出席いただいております。まだいらしていない方がおられるかと思いますが、間もなく来られると思います。

那須専門委員は、御都合により御欠席との連絡をいただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員に御出席いただいております。どうぞよろしくお願いいたします。

なお、9月1日付で専門調査会の専門委員の改選が行われ、田中専門委員が退任され、北條専門委員が新たに本調査会の専門委員に就任されましたことを御報告申し上げます。

北條専門委員より一言、御挨拶をお願いいたします。

○北條専門委員 残留農薬研究所の北條と申します。

ふだんは生殖発生毒性試験の現場に従事しております。その経験を生かして、こちらの専門調査会に貢献できればと思っております。どうぞよろしくお願いいたします。

○能美座長 本日の議事は「食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針（案）について」「その他」となっております。

では、議題に入ります前に、事務局から本日の資料等の確認をお願いいたします。

○磯崎課長補佐 本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿。そのほかに資料1～3、参考資料1～4の合計7点となっております。

また、タブレットには、資料1～3の御審議の際に必要な応じて参照いただける科学論文を収載しております。

不足の資料等はありませんでしょうか。

それでは、傍聴の方におかれましては、カメラ撮りはここまでとさせていただきます。

○能美座長 資料はよろしいでしょうか。

続きまして、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」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。

○磯崎課長補佐 本日の議事につきましては、新たに就任された専門委員の先生を含め、平成15年10月2日食品安全委員会決定の2（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の先生方はいらっしゃいません。

なお、北條専門委員におかれましては、添加物専門調査会専門委員を兼任されており、既に確認書を御提出いただいておりますことを御報告申し上げます。

○能美座長 既に御提出いただいている確認書について、その後、相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、議事（１）「食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針（案）について」に入ります。

本日は、事務局にて参考資料１に記載の指針策定に向けた主な検討項目のうち、食事中濃度区分の設定と必要な試験項目及び毒性試験に関連して、資料２と資料３を整理していただいています。また、評価指針（案）については、これまでの審議を踏まえ必要な修正を行うとともに、本日審議の資料２、資料３を踏まえて追記を行ったものを資料１として順次しております。よって、指針（案）には資料２と資料３を踏まえた内容も含まれておりますことから、本日の審議ではまず資料２と資料３をもとに審議を行い、最後に資料１に立ち返って評価指針（案）の内容について行うことにしたいと思っておりますが、そのような形でよろしいでしょうか。資料２と資料３を先に審議いただいて、その後、資料１に戻るといった形で進めさせていただきたいと思っております。ありがとうございます。

それでは、まず事務局より資料２について説明をお願いいたします。

○中元器具・容器包装係 資料２をごらんください。こちらは食事中濃度区分が区分Ⅱ、区分Ⅲの線引きの値を適用するには注意を要する毒性影響及び物質に対する対応について御提案をさせていただき資料となっております。

まずいきさつのところでございますけれども、前回の調査会の中でMunro（1996）のTTC値を使って線引きをしようという話になりました。しかしながら、こちらのデータセットには幾つかの限界があるということで、下の14行目と17行目に記載しておりますそれぞれの毒性影響や物質に関しては、別途検討が必要であろうということで整理されたものでございます。

こちらの対応案につきましては、20行目以下のところでそれぞれ神経毒性からその他の例外物質に至るまで記載させていただいているところでございます。まずは神経毒性のものから御審議をお願いしたいと考えております。

神経毒性の対応案の概要になりますが、こちらは25行目からになりますが、食事中濃度区分を問わず、神経毒性に特化した毒性試験の実施は必須とはしない。しかし、利用可能な情報から神経毒性が疑われる物質については、食事中濃度区分を問わず神経毒性に関する知見が得られる試験の結果を要求することがある。このような形で提案させていただいております。

詳細につきましては3ページをごらんください。こちら別紙1で整理させていただいております。まず知見としまして、農薬として用いられている有機リン系化合物、カルバメート系化合物に関しての情報でございます。詳細は下表のように整理しておりますが、その概要としましてはMunroのTTC値では保守的とは言えないといったことが報告されてお

まして、このような物質に関してのTTC値としては0.018 mg/person/dayが提唱されているものになっております。

具体的にはMunro (1999) の知見として5 %ile値を算出してみると0.018というものが出てきまして、以降、種々の文献によってその値の検証がなされており、一定のオーソライズが図られてきているというような概要になっております。

次に、4ページをご覧ください。先ほどのものはあくまで農薬のものになりますので、これが果たして器具・容器包装に使われるようなリン系化合物に関しても妥当するのかどうかというところで、事務局が整理させていただいたものになってございます。こちら合成樹脂製の器具・容器包装中の化学物質350物質のうち、18物質がリン系化合物であり、18物質のリン系化合物のうち14物質に関しましては、1つ以上のADIもしくはTDIの情報が得られました。その範囲は0.01~1 mg/kg bw/dayとなっております。

この最小値である0.01というものを使いまして食事中濃度に換算しますと、0.3 mg/kg という値が得られます。こちらMunroのTTC値に基づいて算出した食事中濃度の0.05の6倍程度大きい値になっておりまして、少なくとも食品用器具・容器包装の原材料として用いられるリン系化合物に対しては、TTC値が保守的であることが示唆されるという知見になってございます。

次に国外での評価の実態でございまして。

まず欧州連合ですが、ガイドライン上はリン酸エステル類に対して食事中濃度換算値として0.05 mg/kg以上の場合は神経毒性試験の実施を要求することになっています。しかしながら、この値そのものには科学的な根拠がないということで便宜上、引かれたものであるという状況です。

ガイドラインにはこのように書いてはありますけれども、実際にEFSAに運用の実態を聞き取りしたところ、実際にはちょっと異なるということです。運用上は、24行目にあります科学意見書、2016年に出されたものですが、こちらに基づいて実施をしているところでして、そこではリン酸エステル類などは書かれていなくて、あくまで既存の情報から神経毒性の可能性が示唆される場合は、追加の試験が必要という整理がなされているところでございます。

まとめますと、あらかじめ神経毒性に特化した試験の実施は要求していないということです。

米国につきましても、神経毒性に特化した試験の実施をあらかじめ要求していないという状況です。

なお、5ページ目、参考情報になりますけれども、こちらは亜慢性毒性試験を課す区分、特に区分Ⅲとか区分Ⅳでの話になりますが、亜慢性毒性試験として例示していますOECD TG408は、神経毒性学的なものに関してもより詳細な検討を行う際の根拠にもなるということが書かれてあります。

以上の知見等を踏まえ、対応案としましては、10行目からになりますけれども、食品用

器具・容器包装の原材料として用いられるリン系化合物については、既存の情報から神経毒性が低く、MunroのTTC値は保守的であることが予想されます。しかし、一部のリン系化合物やカルバメート系化合物の神経毒性は高いことが報告されているというところがあり、TTC値が保守的では保守的とは言えないことを考慮して16行目以降の対応としてはどうかと提案させていただいております。

神経毒性に関しましては以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいま事務局より神経毒性の取扱いについて提案がありました。さきの審議会では、濃度区分に応じていろいろな毒性試験を課していくという方針が決められたわけですが、その中で例外的な物質が幾つかあるだろうという、その1つとして神経毒性物質があるということだと思えます。それに対しては対応案として、資料2の5ページに事務局で準備してきたような対応案を考えているということでもあります。

これに関しまして先生方から何か御質問あるいは御意見がありましたらお聞かせいただければと思いますが、いかがでしょうか。

○曾根専門委員 対応案は基本的に賛成なのですが、神経毒性が疑われる物質、これが有機リン化合物とカルバメート系化合物と特定されて、既にそういう特定物質について言ってしまうのは、想定内の物質についてはそうであるけれども、もしも想定外の物質があった場合はどういうふうにするのか。ここの括弧書きが気になりました。

○磯崎課長補佐 こちらの括弧書きをつけた理由といたしましては、ただいま事務局から御紹介させていただきました知見において、有機リン系、カルバメート系の物質に関して検討した際に、TTC値が保守的でなかったということが明示されておりますので、それを踏まえて記載したものとなっております。こういった物質に注意が必要かという目安を申請される方にもおおよそ知っておいていただくという趣旨で、TTCの議論で明記されているこちらを記載させていただきました。

先生が確におっしゃられますように、これらの構造を有する物質以外にも神経毒性が疑われるものが出てくる可能性は確かにあると思えます。後ほど指針案の議論のところでも御確認いただこうかと思っておりますが、基本的に各区分において利用可能な情報というものをできる限り入手していただくことを考えております。5ページの17行目で「ただし、利用可能な情報から」と記載しているのはこの点を踏まえたものでして、もし既存の知見など、文献サーチから出てきたもので神経毒性を疑うような情報があれば、そういった情報や物質の構造も踏まえつつ、追加試験が必要ということであれば追加要求していく形ではいかがかと考えております。現時点で科学的根拠に基づいて言われていますのがこれらの物質なので、明記させていただいたという次第でございます。

○能美座長 何か追加でありますか。いいですか。

○磯崎課長補佐 補足いたしますと、これらに必ずしも限定しているわけではなく、2つの化合物を併記した後に「等」という書き方をさせていただいています。5ページ目の18行目のところですよ。

○曾根専門委員 確かに「等」はあるのですけれども、狭過ぎるのではないかと。TTCのところも最初は農薬が入ってなくて、後から神経毒性のあるような物質が考慮されて、修正TTCが出てきたみたいに、もう既に有機リン系やカルバメート系がわかっているんで、ここだけではなくても、どこかに想定外の物質についてのコンタミネーションの可能性についての対応をどうするのかというようなことで、ここでの話し合いではないのかもしれないのですが、例えばメチル水銀やら難燃剤やら、あるいは植物系の神経物質などが想定外に入ったときをどう対処するのかなという、想定外のことがいろいろ世間で起きているので、想定外のことをどう担保するのかなというのが気になりました。

○磯崎課長補佐 その想定外の部分に対応するという意味で、利用可能な情報からというのを入れております。調査会の先生方の御知見ですとか、申請者が文献等をサーチした結果で出てきた情報なども踏まえて、必要があれば追加試験の実施指示をした上で評価していくことではいかかがかと思っておりますので、その部分を拾い上げるという意味で利用可能な情報を集めていただくことを指針の中に、後ほど御議論いただこうと思っておりますが、明記しておりますので、その中で拾っていただければなと思っております。

○能美座長 よろしいですか。小野先生、お願いします。

○小野専門委員 私も基本的には賛成なのですが、利用可能な情報というものの範疇です。多分その物質そのものについてはほとんど利用可能な情報はないのではないかと思います。それをどこまで集めるというような、指針には書けないと思っておりますけれども、そういうある程度のこのぐらい集めましょうみたいなものが本当はどこかで示されたほうがいいのかなという気がしたというのと、あと神経毒性に関する知見が得られる試験の結果を要求すると書いてあるのですけれども、これは例えばその上のほうの参考情報だと、OECDでは90日試験でも神経毒性に関する影響のある物資を明らかにできると言っているわけで、そうすると90日試験で神経毒性に関する知見が得られると言えるのかどうかみたいな、それともここはいわゆる神経毒性試験を要求することなのか、その辺が明確でないのかなという気がします。

○磯崎課長補佐 区分Ⅲに相当する90日試験が実施される区分に関しては、OECDガイドラインにも記載がありますように、それなりの神経毒性を有する物質であれば90日試験で何らかの毒性兆候が見られるかと思えます。その結果を踏まえ、さらに追究する必要があるということであれば、OECDのガイドラインには神経毒性関係のテストガイドラインがございいますので、それらにもとづく試験を追加的にやっていただくのかなと思えます。ただ、90日試験を要求しないレベル、区分Ⅰ、区分Ⅱになりますと実試験データがない状況ですので、先ほど申し上げたように利用可能な情報を集めていただき、それをもとに判断ということになるかと思えます。

利用可能な情報をどこまで集めるかというのはなかなか難しい問題ですが、少なくともその物質に対しての情報というのはもちろん集めていただく必要があるかと思えます。そのほかの例えば類似構造物についてどこまで調べるかというのは、なかなかこの範囲までと特定して示すのは難しいかと思われますので、そこは申請者の判断で必要と思う範囲で集めていただくとか、調査会に諮った際に、こういう構造のものについても調査が必要ということであれば、追加で求めていくことも可能ではないかと考えております。

○能美座長 よろしいですか。増田先生、どうぞ。

○増田専門委員 神経毒性の文言のところは、1ページのところなのですが、「疑われる物質」になっていて、細かいのですが、免疫の特性の場合は「場合は」で、内分泌活性の場合はこちら「場合は」という形になっているのですが、神経毒性のところだけ具体的な物質が表記してあって、免疫と内分泌のほうだけ文言がされているのですが、これは何か理由があるのですか。

○磯崎課長補佐 こちらに関しては意図的に書き分けているところではございません。確かに先生が御指摘のように物質だけではなく疑われるケースもあるかと思えますので、今いただきました御指摘を踏まえて修正案を検討させていただきます。

○能美座長 ほかに何かございませんでしょうか。

それでは、神経毒性物質に関しましては、5ページにある事務局からの対応案という形で進めさせていただきたいと考えます。

続きまして、免疫毒性の取り扱いについて事務局から説明をお願いします。

○中元器具・容器包装係 資料2の1ページ目に戻っていただきまして、30行目をごらんください。神経毒性とほとんど同じでございますが、あらかじめ免疫毒性に特化した毒性試験の実施は必須とはしないけれども、免疫毒性が疑われるというような、利用可能な情報からそのようなものがある場合は試験の結果を要求することがあるということで、提案

させていただいております。

詳細につきましては6ページの別紙2をごらんください。まず免疫毒性に関する知見としまして、Munroの各TTC値の設定根拠となったデータベースの話なのですが、こちらのデータセットのエンドポイントをEFSAが2012年に解析をしたという知見がございます。こちらは613物質の毒性学的エンドポイントを解析しましたところ、免疫毒性に基づくNOELは存在しなかった。その理由としては次の2点が挙げられるということで、まず1点目は、免疫毒性のエンドポイントは、ほかの毒性のものと比較して近年に至るまで限定的な関心しか向けられてこなかった。2点目が、免疫毒性は他の毒性と比較して最も感受性の高い毒性影響として特定される頻度が低い。このようなことからそういったものが含まれていなかったという考察をしています。

このようなEFSAの考察がありましたので、免疫毒性とほかの毒性の感受性について、整理させていただいております。総合的に言いますと、免疫毒性は他の毒性と比較して感受性の高いエンドポイントではないということが示唆されるという形になっております。

具体的に見ていきますと、例えばMunro (1999) の文献ではLusterのデータセットを用いて免疫毒性の基準を満たした物質、こちら注釈の6番にその基準についての記載がございますけれども、こちらで免疫毒性と非免疫毒性に対するNOELまたはLOELが特定できた24物質について、その比を算出して感受性を検討するということをしております。

その結果が、17物質は非免疫毒性の感受性が高かった。2物質は免疫毒性と非免疫毒性の感受性が同等。5物質につきましては免疫毒性の感受性のほうが高かったという結論になっています。

その後、Kroesがさらに13物質を追加して、同じような基準に基づいて免疫毒性と非免疫毒性に関する感受性の検討をしています。その結果、15物質は免疫毒性の感受性のほうが高かったということになってございますが、免疫毒性のNOELが特段低いということではなくて、免疫毒性のNOELの分布は非免疫毒性のNOELの分布とほぼ同様であったという考察がなされており、その結論としましては、免疫毒性は他の毒性と比較して感受性の高いエンドポイントではないだろうという結論になっています。

その後WHOとEFSAがこれらのMunroとKroesの知見を引用して、同様の考察をしているところになります。

あと、感受性の話とは若干異なるところではあるのですが、新たにMunroのデータセットに13物質を追加したKroesのデータセットということで、次の指摘がございます。追加したもののうち、いわゆるMunroのTTC値を下回っているようなものは2物質しか存在しなかったということで、いずれも有機金属類でTTCアプローチの適用外の物質だった。つまりMunroのTTC値は免疫毒性に対して保守的だったというようなことになっております。

次が国外での評価の実態になりますが、欧州も米国も免疫毒性に特化した試験の実施をあらかじめ要求していない状況です。

参考情報としまして先ほどと同様ですが、亜慢性試験の中で免疫学的影響というのはあ



る程度予備的に見ることはできるだろうというところがございます。

次のページになりますが、以上の知見等を踏まえまして、免疫毒性はほかの毒性と比較して感受性の高いエンドポイントではないことが示唆され、さらにMunroのTTC値そのものは免疫毒性に対して保守的であるということも想定されるので、先ほどの提案をさせていただいたという次第でございます。

事務局からは以上です。

○能美座長 ただいまの事務局からの説明に対して御質問、御意見等ございましたらいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○曾根専門委員 この対応案については基本的にいいと思うのですが、実験動物に基づいた免疫毒性というのはこれでいいかもしれないのですが、最近の子供たちの食物アレルギーの異常な増加ということを考えますと、接触している容器・包装と食物との相互作用による食物アレルギーの懸念とか、従来の動物試験では検出できないような免疫毒性試験というか、そのようなアレルギーに関する最近のビスフェノールAでも追加実験で、実験動物ですけれども、ヨーロッパでアレルギーの実験系で影響が検出されたとか、従来の既存の実験、動物試験では恐らく免疫毒性は検出されないかと思うのですが、子供たちの食物アレルギーは非常にふえているので、そういうところの懸念に関するものを含むような書き方は必要なのではないかというのが少ししました。

○磯崎課長補佐 器具・容器包装に用いられる物質でアレルギーが出るかといったことに関して、事務局では現時点でそういった情報は持ち得ていないところでございます。実際にそういったものの評価において、動物での試験はできますけれども、ヒトでの試験というのは容易にできるものではございません。いろいろな研究者が研究されてアレルギーの懸念に対して警告を発しているといったがあれば、先ほどの神経毒性の話と同じですが、文献サーチ等から利用可能な情報を集めていただいて、それを踏まえた上でどう考えていくかということで、対応していくことではいかがかと考えております。

○能美座長 ほかに何かございますか。小野先生、何かコメントございますか。

○小野専門委員 こちらも基本的に事務局案で結構だと思います。先ほどと同じで利用可能な情報というのは、どこまでの範囲なのかというのは、これはだから全てにおいて同じですね。利用可能な情報は全て書いてありますので、その辺、多少明確化しておいたほうが混乱がないのかなという気がしなくはないです。

それから、曾根先生の言っていた近年の子供がどうのこうのとか、いろいろな研究結果等があると思うのですが、基本的にはガイドラインの試験法が確立しているような形でな

いと評価対象にはなかなかできないのではないかという気がしますので、その辺は指針と  
かに書ける部分ではないのではないかと。今後の研究の成果を待つということによろしいの  
ではないかと思います。

○能美座長 ほかには何か御意見等、どうぞ。

○中江専門委員 ちょっと論点が変わってしまうのかもしれませんが、小野先生がおっ  
しゃっていることはよくわかるのです。これは今ここの資料2だけを見ているけれども、  
資料1に入るとこの部分というのは後のほうに出てくるわけですから、「利用可能な情報」  
というのは別にこれらだけではなく、文脈として全てのものに関して要求しているわけ  
ですね。そのときに、その「利用可能な情報」というものとして、どれをどれだけ持ってく  
るかは一般論としてスポンサーに依存するものであって、レギュレーション側が言うこと  
ではない。別に助けてあげるのは構わないけれども、本来的には言うべきではない。スポ  
ンサーが持ってきたものに対して、先ほどちょっとおっしゃったけれども、不十分であれ  
ばもっとこれ出せ、あれ出せということになるわけなのです。逆にかなり明確な形で、こ  
れこれの範囲で出さないというのにはよろしくねい。今のヒューマンの話もそうですが、  
そういう想定されない、あるいはできないものがあるので、レギュレーション側から予め  
範囲を定めるべきではないと私は思います。

○能美座長 いかがでしょうか。

○磯崎課長補佐 どうも御意見ありがとうございます。後ほど議論いただく指針案で、今、  
事務局より口頭で御説明した内容に係る記述がございますので、そこの書きぶりが妥当か  
どうか、ただ今の小野先生、中江先生の御指摘も踏まえてどうかというところを、また後  
ほど御議論をお願いできればと存じます。

○能美座長 また資料1でこの文章が出てまいりますので、そこで御議論をいただきたい  
という話でございます。方向としては、このような事務局の対応案でよろしいでしょうか。  
ありがとうございます。

それでは、次に内分泌活性の取り扱いについて事務局から説明をお願いいたします。

○中元器具・容器包装係 資料2の1ページの35行目をごらんください。こちらに内分泌  
活性に関する対応案を示しておりますが、こちらは免疫毒性のところを内分泌活性に読  
みかえたというような記載になっています。詳細につきましては9ページ以降の別紙3で  
御紹介します。

まず内分泌活性の知見として、最初に気にしないといけないのは低用量影響のことだと

思います。こちら種々知見はあるかと思うのですが、この知見には不確実性があり、低用量影響及び非線形用量－反応曲線の存在とその関連性については、現在のところ科学医者間で合意が得られていないという状況であると認識しております。

下にKroesのものとEFSAのものを記載していますとともに、注釈として9番を記載してございます。こちらはアクロバティックな合意が得られていると思うのですが、近い将来、科学的コンセンサスが得られることはないとする旨の合意が得られたという状況でございます。

こういった状況でございますので、例えばTTCアプローチについてレビューした諸文献を調べますと、なかなかそれを適用することは難しいだろうという整理もなされており、特出ししますとステロイド類とか、こういったものに関しては適用除外物質になってくるだろうというところではあるのですが、基本的には、低用量影響について考慮するのは時期尚早という状況かと思っております。

国外での評価実態になりますが、欧州連合と米国でそれぞれ内分泌活性に特化した試験の実施をあらかじめ要求しているという状況ではございません。ただ、欧州連合の場合は内分泌系への影響が疑われる場合には、先ほどの意見書、こちらが実運用の内容になっているという話でしたが、その対応をしているということで、OECDガイドライン150のConceptual Frameworkに整理されている内分泌かく乱物質の評価のための試験の実施を要求したり、あるいは胎児期の暴露で内分泌影響を示唆する既存のデータがある場合には、それぞれの濃度区分で必要な試験を課していく。そのような整理になっています。

次のページになりますが、またこちらも参考情報で亜慢性毒性の中で内分泌に関してはある程度把握していくことができるという知見を書いております。

以上を考慮しまして、内分泌かく乱物質の低用量影響に関する知見には不確実性があるということが指摘されております。また、その低用量影響、非線形用量－反応曲線の存在と関連性については、現在のところ科学者間で合意が得られていない。当座、ステロイド類を除けばTTCアプローチの適用可能性がある整理されていますが、内分泌かく乱物質の低用量影響に関する知見には不確実性があること、欧州連合は必要に応じて試験の実施を要求しているということを考慮して、以下の対応案を提案させていただいた次第でございます。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から内分泌活性の取り扱いについて説明がありましたけれども、これについて先生方から御意見、御質問がありましたらどうぞお願いいたします。

北條先生、御専門かと思うのですが、何か御意見等ありましたらお願いします。

○北條専門委員 私としてはこの対応案でよろしいかと思っております。もしも内分泌系への影

響があるようでしたら、OECDのテストガイドライン416という2世代繁殖毒性試験とか、そちらのほうの検査項目で内分泌系への影響は検出可能とっておりますので、そちらで規制をかけていけば十分、評価は可能ではないかと思っております。

○能美座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○小野専門委員 基本、この対応案でいいと思うのですが、ステロイド類は除くという認識でよろしいですか。

○磯崎課長補佐 事務局としては除くという考えです。このことを明示的に記載するか否かを悩みましたが、ステロイド類であれば明らかなどころもありますし、利用可能な情報や知見といったところも読めるかと思ひまして、こちらは明示的には書かなかったところでございます。

○能美座長 いかがですか。そのような形で。

ほかには何か御意見ございませんでしょうか。それでは、対応案としましては11ページに記載してあるような事務局案で進めさせていただきたいと考えます。ありがとうございます。

続きまして、生体蓄積に起因する毒性影響の取り扱いについて、事務局から説明をお願いします。

○中元器具・容器包装係 まず対応案の概要になりますが、資料2の2ページの4行目以降に記載してございます。こちら食事中濃度区分に応じてそれぞれアプローチを変えていく必要があるかなと認識してございます。

まず食事中濃度区分がⅠもしくはⅡの場合は、生体蓄積性に関する知見が得られる試験の実施を必須とはしない。しかし、生体蓄積性が高いと想定される物質にはlog Pow、オクタノール/水分配係数ですけれども、それと生体蓄積に関する懸念を生じさせる特殊な考慮事項も考慮した上で必要と判断した物質については、生体蓄積性に関する知見が得られる試験の結果を要求することがある。

次、食事中濃度区分がⅢの場合は、さきのlog Pow値が3未満か3以上かで切り分けをしております。3未満の場合は何か特殊な事項がある場合は、亜慢性毒性試験以外の生体蓄積性に関する知見が得られる試験の結果を要求することがある。3以上の場合は、これは亜慢性以外に生体蓄積性に関する知見が得られる試験の結果を要求する。そのような対応にしております。

なお、食事中濃度区分がⅣの場合は、既に体内動態試験は必須で課すということをして

おりますので、こちらの結果を生体蓄積性に関する知見として活用してはどうかと考えております。

詳細につきましては別紙4、12ページになります。まず知見に関するものですが、TTCアプローチについてレビューした諸文献の中では、生体蓄積性が高い物質に対してTTCアプローチを適用するのは不適切であるというように考察はされていますが、その内容には文献間でやや濃淡があるなという状況になっています。

順を追って確認しますと、まずKroesの文献の中では生体蓄積性が高く動物種間の差異が非常に大きいような物質、いわゆるダイオキシン類みたいなものを除けばTTCアプローチの適用に際して、代謝及び生体蓄積性に対する特別の配慮は必要ないだろう。つまり適用可能だということを言っています。

次がEFSAの12年になりますが、こちらにも基本的には適用するのは適当ではないとした上で、適用する場合は入手可能な情報をもとに蓄積性を考察することが必要であると評価しています。

最後、WHO&EFSAに関しては、蓄積性が予想される物質に対してTTCアプローチを適用すべきではない。このような濃淡があるような評価がなされているところです。

その次が(2)のMunroのデータセットを用いた生体蓄積性の検討結果ということで、こちら事務局で検索して調べた知見でございます。例のMunroのTTC値を出すに当たって使われたデータセットを用いて、生体蓄積する可能性がある物質、こちら定義はlog Pow値が3以上、8未満かつ水素結合受容基の数が1以下の物質というふうに定義して、こちらを使って生体蓄積する可能性がある物質とそうでない物質でTTC値を算出して比較をした。そのような趣旨の文献になっています。

結果は表に記載のとおりですが、生体蓄積する可能性がある物質と、その可能性が低い物質とを比較すると、可能性がある物質のほうがややTTC値が低いという傾向になっています。しかしながら、著者はこの結果に基づいて生体蓄積性に関してMunroのTTC値の適用除外にする必要はないだろうと、そのような結論をしています。

その論旨は2点ほどありまして、まず1点目が、そもそもMunroのTTC値というのは59物質が生体蓄積する可能性がある物質。全体に占めると13%ということで、かなり生体蓄積性の高い物質が含まれた上で算出されてあるというものになっているということ。2点目が、確かに生体蓄積する可能性がある物質に関しては、TTC値は低いのですが、極めて生体蓄積性が高いような物質、DDTやディルドリンといったものですが、このような物質が含まれていることに由来するので、これらを除くと恐らく生体蓄積する可能性がある物質と、その可能性が低い物質のTTC値の差は小さくなるという考察をさせていただきます。

次が、国外での評価実態になりますけれども、まず欧州連合としましては、食事中濃度が0.05 mg/kgを超える場合は、生体蓄積性がないことを示す証拠の提出を要求しています。こちらlog Pow値が3未満かそれ以上かということで切り分けをしているということで、3未満であれば特殊な考慮事項がなければそれをもってオーケーとし、3以上であれば、生

体蓄積性がないことを示すほかの証拠、例として体内動態試験の結果などの提出を要求する。そのような整理がなされています。

次、米国になりますが、米国は生体蓄積性に特化した特段の規定はないという状況になっています。

これらの知見を考慮しまして、それぞれ階層別になりますけれども、対応案を整理させていただいたということになっています。それぞれの趣旨になりますが、区分Ⅰ、区分Ⅱの場合はMunroのTTC値そのものが生体蓄積性の高い物質が相当程度含まれた上で算出されているところがありますので、TTCアプローチは適用可能だろう。しかし、一部非常に生体蓄積の懸念があるようなものに関しては、やはり考慮が必要だろうと考えています。

区分Ⅲの場合は、基本的に亜慢性毒性試験の結果も得られるところではありますが、欧州連合との評価の実態も考慮した上でlog Pow値で分けてみてはどうかといった、そのようなことを検討させていただきました。

生体蓄積に関しまして、事務局の提案は以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

対応案は14ページに記載のとおりでありまして、区分Ⅰ、Ⅱの場合とⅢの場合で分かれてくる。さらにⅣという形で分かれてくるということで、今までの免疫毒性などの物質とは異なるわけですが、これについて何か先生方から御意見いかがでしょうか。代謝の先生方などの御意見を伺えればと思うのですが、横井先生いかがですか。

○横井専門委員 log Pow 3 というのはぎりぎりのところだと思うのですが、これで原案としては結構かと思います。

先ほど少しおっしゃいました3~8という8というのは書いてございませませんが、8を超えるようなものは特殊なケースですので、蓄積性が高いと想定される物質ということで8という数字は出さなくてもよくて、このまま事務局案でよろしいかと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

松永先生、いかがですか。

○松永専門委員 私もlog Pow 3 のところで分けるということでよろしいかと思います。

○能美座長 ほかの先生方から何か御意見等はございませんでしょうか。どうぞ。

○曾根専門委員 質問で、特殊な考慮事項（化学構造）とあるのですが、この特殊な考慮事項の中に化学構造以外であるのかどうか教えていただければと思います。

○磯崎課長補佐 現時点で事務局にて考え得るところでは、化学構造かと思っております。EFSAのガイドラインにおきましても、同じようにlog Pow 3で切っております、特殊な考慮事項の例として化学構造のみが挙げられています。EFSAに、ほかにも何か特殊な考慮事項として具体的に考えているものがあるのか聞いてはみましたが、特段これということで決めているものはないとのことでしたので、現時点ではこの程度の記載にとどめさせていただきます。

○能美座長 どうぞ。

○横井専門委員 多分、アモルファスのような半結晶構造的なものも考えていると思うのです。ただ、化学構造と例として書いておいてもいいかなと思います。

○小野専門委員 この内容自体は私は合意なのですが、log Powの値というのは計算値でもアクセプタブルなのですか。

○磯崎課長補佐 ご指摘の点に関しては、今後、物質に関する科学的な情報の要求事項のところでの御議論もお願いしたいと思っております。この点に関してEFSAに運用を聞いてみましたところ、実測値でもいいですし、*in silico*でやることでも構わない。また特段、*in silico*に関してはソフトを規定していない。実測値が提出されることが多いが、仮に*in silico*でデータが出てきたときにも、そのデータなどを見た上で必要な場合は実測値を出させるという運用をしている、ということでした。今のところ事務局といたしましては、実測に限定することなくどちらでも受け入れ可能な形にした上で、もし*in silico*で提出するのであればソフトは限定しないですが、こういったものを使って、こういった条件で出てきたかといったところを情報として出していただいて、その出てきた値や物質の構造など様々な点を踏まえた上で、実測で出してもらって、log Pow 3を超えるかどうかを見たほうがよいとそういうことがあれば追加で実測値を求めていくという運用も1つではないかと思っております。

○能美座長 ほかには何か御意見ございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、生体蓄積に起因する毒性影響につきましては、14ページにあります事務局の対応案どおりとさせていただきたいと思えます。

それでは、最後に金属類、無機物、化学物質の混合物等のその他の例外物質の取り扱いについて、事務局から説明をお願いします。

○中元器具・容器包装係 こちらにつきましては、対応案として2ページ目の27行目以降に記載させていただいております。

まず金属類、こちら有機金属も含まれるというものになりますが、金属類と無機物、たんぱく質については、食事中濃度区分がⅠ～Ⅲの場合は原則として区分Ⅲに相当する試験の結果、すなわち遺伝毒性試験と亜慢性毒性試験の結果を要求する。しかし、必要に応じて、他の毒性試験の結果を要求するという対応にはどうか。さらに区分がⅣの場合は原則として区分Ⅳに相当する試験結果ということで、いわゆるフルパッケージのものを要求してはどうかと考えております。

また、いずれにしましても、対象物質の各種毒性について利用可能な情報があれば当該情報に基づき評価することも可能としてはどうかと考えております。

また、化学物質の混合物につきましては、原則として先ほどと同じような取り扱いとしたいと考えておりますが、例外があると考えております。注意を要する毒性影響または物質を含まないことを示す十分な情報または分析結果がある場合は、いわゆるTTC値に基づいて評価をしてもいいのではないかとすることを記載しています。

最後は、これは本当に例外中の例外に入ってくるものだと思うのですが、ナノマテリアルなどの新技術に基づく物質については、新技術に基づかない物質と毒性の特性が異なる可能性があるので、評価の必要が生じた場合は適宜検討するというように記載しています。これで一連のものを網羅したいと考えてございます。

詳細につきましては別紙5、15ページを御確認ください。こちら知見としましては、データセットにそもそも含まれていないようなものにTTCアプローチを適用するのは不適切といった考察が、ほぼ一貫してなされてきたという状況になっています。しかしながら、化学物質の混合物に関してはTTCアプローチが適用できるというものだけで構成されているのでしたら、適用してもいいという考察がなされています。

そこで、対応案として先ほどのものを提案させていただいた次第になっております。

補足の説明になりますが、区分Ⅲ、金属類、無機物、たんぱく質については、食事中濃度区分がⅠ～Ⅲの場合に関しては、区分Ⅲの試験結果を求めるとことを記載しています。あくまでTTCアプローチが使えないというのはMunroのTTC値の適用ができないということを行っていますので、いわゆる食事中濃度区分で言うところの0.05 mg/person/dayが使えないというだけになっているところがございます。

さらにそもそも区分Ⅲと区分Ⅳの線引きの際に1という数字を使いましたけれども、こちら厳密に科学的な根拠に基づいて線引きをしたわけではなく、実用的な観点からも設定した線引きであるところがございますので、そういったことを考慮して区分Ⅰ～Ⅲのところについては、区分Ⅲ相当の試験結果を求めてはどうかということで提案させていただいております。

また、先ほど新技術の話もいたしましたけれども、こちらは食品安全委員会として今後そういった新技術に基づく物質をどう一般的に評価していくのかということを検討して、その結果を待つことも必要になってくると思いますので、現状としては評価の必要が生じた場合、適宜検討するというような記載ぶりとしてさせていただいている次第です。



事務局からは以上です。

○能美座長 ただいま事務局から金属類などの例外物質の取り扱いについて提案がありましたけれども、これについて先生方から御質問、御意見いかがでしょうか。

○中江専門委員 2つあって、1つは単純な話なのでそちらを先に。従前のお話ではナノマテリアルなど特定の例示はしないということを伺っていましたが、それはまたもとに戻したのですね。

○磯崎課長補佐 済みません、こちらの部分に関しては例示を記載するかどうかが事務局内でも改めて検討いたしました。新技術とだけ記載すると、どういったものを想定しているのかがわかりにくいのではないかとということで、現時点で考えられる例示があったほうが、大まかなイメージがつくのではないかと考えまして、冒頭の記載を追加させていただきました。こちらの表現に関しては既に食品添加物の指針の中にも同様の記載がございまして、ナノマテリアルが例示として書かれています。これに限るものではもちろんありませんが、大体どのようなものを想定しているかという目安という意味で、記載を復活させるような形にさせていただきました。

○中江専門委員 わかりました。

もう一つ、よくわからないのですが、区分Ⅰ～Ⅲに入るものについて区分Ⅲ相当としてやるということは、どちらかというときつめにしているわけですね。ところが、区分Ⅳに入るものについて、物によっては試験しないでもいい、情報があればいいということになっていて、これだけ見るとむしろ軽くなっているのです。

資料1の一般原則の場合に区分Ⅳに入るものも同じような扱いですか。つまり、試験をせずにアセスメントでいいですよということにするのでしたっけ。

○磯崎課長補佐 こちらの部分に関しては、そもそもこのただし書き、利用可能な情報で評価できるというふうに書いた趣旨といたしますが、金属などの物質に関しては、ものによっては既に様々な情報や知見などがあるかと思われので、活用可能なものに関してはフルパッケージの試験を改めて全部やり直すことなく、既存の情報などを活用できるのではないかとということで、このような記載を入れたところではございます。

○中江専門委員 一般原則ではそうではないのですね。

○磯崎課長補佐 このカテゴリー以外の物質に関しては、区分Ⅳになれば全てやっていたくのが基本と考えております。ただし、無機物や金属とかたんぱく質のようなものに関

しては、既存の情報などもかなりあると思いますので、それに関して全部やり直して試験実施というのは重過ぎるかなというところを意識して、ただし書きを入れました。

○中江専門委員 結局、何を言いたいかというところ、この場合、金属が必須だということ、おっしゃっていることはわかりますが、そのカテゴリーにおいて一般のもの、それ以外のものと比べてどのようにレギュレートするんだというスタンスでいるかが問題なのです。今の文章だと、先ほど申し上げたように、区分Ⅰ～Ⅲは強めのスタンスなのに、区分Ⅳはむしろ弱めに感じる。だから、スポンサーも含めて、これを見る人にとって、食品安全委員会がどのようなスタンスでいるのかが乱しかねないと思います。

金属と無機質とたんぱく質について、おっしゃったように既に情報がいっぱいある場合があるからというのであれば、そう書くべき。だからこうなんだということを書くべきだと思うのだけれども、でもそれは単に量の問題であって、金属、無機質、たんぱく以外のものだって別にあるかもしれないですね。今のお話だと、このカテゴリーに入らないものは事前情報があっても原則として試験しろ。でも、このカテゴリーに入るものは事前情報があればその情報でいいよ。ということは、明らかに後者のほうが軽いです。一般論として、このカテゴリーに属しようが属すまいが、原則として区分Ⅳはフルセットを要求するけれども、明確に既にあるものをもう一回やれというのはおっしゃるとおり too much であることもあるので、どのようなものであったってケース・バイ・ケース対応になることがありますね。だからスポンサーがこんなものがあるからいいでしょうと言ってきたときに、とりあえず事務局が、ひいては調査会なり親委員会がいいよねと言ったら、それで終わる話かもしれない。物によって、それではだめと言うかもしれない。だから別に、わざわざ「このカテゴリーはそうします」みたいなことをしてあげる必要はないと思うのです。

最初に言ったように、それをしてしまうことで、軽いのか重いのかよくわからなくなるのです、スタンスが。気をつけると言っているのか、いいですよと言っているのかわからないというのは非常に印象的によろしくないし、スポンサーによっては混乱するので、そこはちょっと考えていただけたらいいと思います。

○磯崎課長補佐 ありがとうございます。確かにご指摘のとおりかと思しますので、記載ぶりに関しては今いただいた御意見を踏まえて、次回までに検討して、また御提案させていただくようにいたします。どうもありがとうございます。

○能美座長 ほかに、小野先生どうぞ。

○小野専門委員 今の中江先生のお話と全く同じですが、評価に利用可能な情報があれば、それをもって評価可能とするのは別に金属とかに限らず、区分も限らず、全てそうなので

はないですか。だから一般原則だと思うので、わざわざここに書く必要はなくて、もっと大枠のところに記載してもらったほうがいいのではないかと思います。

○能美座長　どうぞ。

○六鹿専門委員　濃度区分に応じて利用可能な情報が必要であればというところに、必要となる各種毒性試験等の結果に関する利用可能な情報と書いてありますが、別の分野の評価等で暴露量がわかっていたり、ADIがわかっていたりする場合に、明らかに容器包装からの摂取量が低いということであれば、わざわざ毒性の情報を要求せずに、それらを確認すればよいのかなと思います。

○中江専門委員　ごめんなさい、今の趣旨がわかりませんが、もう一度お願いします。

○六鹿専門委員　例えば農薬であったり食品中の混入物であったりとかで、例えば鉛、カドミウムとかのADI、TDIが判明しているものがあつたとして、それに対して容器包装からの食事中濃度なり、暴露量の寄与率が非常に低いような場合に関しては、毒性云々はそちらの評価書を参考にしてしまえばいいのではないかと。器具・容器包装からの影響は低いということ判断しても差し支えないのではないかとこの意見でございます。

○小野専門委員　結局それはだから評価に利用可能な情報があるということですね。今、言っているのは、例えばあるかどうかわからないですけども、既に農薬として認められているものが容器包装の材料に使われているケースがあつて、その場合はそちらで評価されてADIも決まっているから、こちらからの摂取量がそれを超えないのであれば改めて評価しなくていいという趣旨と聞こえたのですが。

○六鹿専門委員　そうです。この書きぶりが各種毒性についての利用可能な情報と書いてあるので、それだけではないのではないかとこのことです。

○小野専門委員　要するに全ての項目において結局、評価利用に可能な情報があれば、それも使えるという話ですね。

○六鹿専門委員　簡易化できるのではないかとこの話です。

○能美座長　六鹿先生、濃度が低いと言っても、区分Ⅰ、Ⅱに当たるような場合であっても今回の方針ですと亜慢性毒性、遺伝毒性試験のデータは要りますよと言っているわけですが、それについては問題ない。利用可能なデータがあれば、ただ、非常に濃度が低い食

品中に出てくる。だけれども、物として見たときにはここにあるような金属類であるとか、そういうものの場合でも、それについて利用可能な遺伝毒性試験ですとか亜慢性毒性試験に相当するような情報を出してくださいというのは、今の対応案だとそういうことになるわけですね。それでよろしいですか。

○六鹿専門委員 そこはその分野の寄与率が大きいわけですから、その分野で考えていただくべきなのかなと。逆に言えば器具・容器包装で気をつけても余り効果がないので、全体として考慮すべきなのかなと思います。

○能美座長 先生のお話ですと、区分ⅠとかⅡのような非常に暴露量が低い場合だったら、TTCアプローチの毒性試験は例えば遺伝毒性の情報だけでいいんだとか、そういう考え方でどうでしょうかということではないかと私は理解したのですが、事務局のほう、この物質については、例外的な物質については濃度にかかわらず、区分Ⅰ～Ⅲの場合だったら遺伝毒性と亜慢性毒性試験に相当するような情報を出してくださいということです。もし情報がなかったら試験してくださいということになるわけですが、今の六鹿先生のお話は私が理解したところでは、非常に低かったらそこまでしなくていいとは言わないですが、そういうことなのですが、そこら辺、事務局はいかがですか。普通の一般化学物質とは別にして、例外的な物質については区分Ⅰ～Ⅲは一括にして遺伝毒性試験と亜慢性毒性試験のデータを出してくださいとしているわけです。今、対応案として。その点についてポリシーが一般のものとは違うというのは、理由としてはどういう。

○小野専門委員 能美先生、それはこれらの物質はいわゆる区分を決めたときに使ったTTCアプローチの適用ができないものだから、結局、幾ら低いからという、その低いからの値を決める根拠がないわけです。そうすると要求せざるを得ないという整理だと思いのです。

○能美座長 わかりました。かわって答えていただいてありがとうございます。

○中江専門委員 恐らく能美先生もおっしゃったような気もしますが、ここの現在の文言で毒性何だかんだと書いてあって、けれども利用可能な情報があればそちらでもいいですと書いてあるわけだから。例えば利用可能な情報の中には既に食品安全委員会の何とかかんとかで評価しています、このADIです、TDIです、あるいは何でもいいですが、こういうものに決まっています、ほかの情報も含めてそれ以上のものは必要ないです、安全ですとか、安全上の懸念は少ないです、というようなことがわかればそれで評価しますと書いてあるわけだから、この文言が六鹿先生がおっしゃっていることを包含しているのでしょうか。

○六鹿専門委員 混乱させてしまって申しわけないです。私が言いたいのは総合評価的な、評価書評価的なものでも構わないのではないかとということで、ここでは各種毒性について書いてありますので、毒性試験の結果自体が要求されるのかなと考えたものですから、そのような意見を言った次第でございます。

○能美座長 ほかには何かございますでしょうか。よろしいですか。それでは、この文言の一部「ただし」以下のところをどうするかというのは、事務局のほうでもう一回考えていただくということで、それを除いた対応案については今回、事務局から提案いただいたような方針で進めさせていただきたいと思っております。ありがとうございます。

それでは、これで指針策定に向けた主な検討項目のうち、食事中濃度区分の設定と必要な試験項目に関する検討が終わったということで、資料2が終わったということですね。

続きまして、毒性試験等の詳細について検討を進めたいと思っております。遺伝毒性試験について事務局より提案があるということですので、事務局より説明をお願いいたします。

○飯塚評価専門職 資料3をお手元に御用意ください。こちらの資料では具体的にどのような遺伝毒性試験を要求すべきかということについて、事務局より提案させていただき、御審議いただきたいと思いますと考えております。

まず5行目の提案ですが、前回の内容にはなりますが、表にありますように遺伝毒性試験については、食事中濃度区分のⅡとⅢにおける線引きの値、0.05 mg/kgというものは非発がんのエンドポイントに基づき設定されていますので、遺伝毒性による発がん影響の可能性の有無を検出するために、区分Ⅱ～Ⅳに対して要求することとなりました。

今回、事務局としての対応案については、15行目以降の検討材料をもとに提案させていただいております。具体的には16行目の科学的知見としてKirklandの論文、2ページ目の6行目、国内及び諸外国での遺伝毒性試験に係る各種規定を踏まえ、4ページ目から5ページ目にかけて対応案を示しております。

それでは、1ページ目に戻ってください。17行目のKirklandの論文の概要について簡単に御説明いたします。この論文では既知の発がん物質と非発がん物質を4種の*in vitro*遺伝毒性試験、具体的にはAmes試験、マウスリンフォーマ試験、小核試験、染色体異常試験を単独または組み合わせて、各場合の感度、特異性、相対予測性を検討いたしました。それぞれの用語ですが、脚注にありますように感度は発がん物質を陽性と判定とする能力。特異性は非発がん物質を陰性と判定する能力、言いかえますと特異性が低いということは疑陽性率が高くなることを意味します。相対予測性は、正しく判定できた物質の割合を誤った判定をした物質の割合で割った比率ですが、この比率が2を下回る場合には有意ではないとして取り扱っております。

結果ですが、感度は単独よりも組み合わせたほうが高くなり、特異性は単独よりも組み合わせたほうが低い結果となりました。また、発がん物質及び非発がん物質の相対予測性

ですが、多くの単独及び組み合わせの場合では2を下回りました。このことから、1つの試験でのみ陽性結果が得られているような場合においては、試験結果だけでなく作用機序やweight of evidenceを加味して、発がんの可能性を評価するべきとしております。

試験結果の詳細については8ページから9ページにかけて記載しておりますので、こちらを御確認ください。先ほどと説明が重複しますが、Kirklandの論文において9ページ目の表に示しておりますように、単独よりも複数組み合わせたほうが検出する感度は高くなりますが、一方で特異性が下がる。すなわち疑陽性率が高くなるので感度と特異性との間のバランスを見出す必要があるとしております。

2ページ目に戻ってください。次に、6行目の遺伝毒性試験に係る各種規定について御説明いたします。まずIPCSのEHC240の規定ですが、遺伝毒性試験の種類とそのテストストラテジーが示されております。具体的には一般的に用いられるテストバッテリーとして*in vitro*試験である細菌を用いた復帰突然試験、いわゆるAmes試験に加え、哺乳類細胞を用いた点突然変異または染色体異常を検出する遺伝毒性試験を1つ、または2つ選択することとしております。

また、上記の*in vitro*試験結果が全て陰性の場合には、特に懸念すべき理由がない限り遺伝毒性の結論をするには、通常は十分であるとしております。一方で、1つ以上の*in vitro*試験結果が陽性の場合には、追加で*in vivo*試験が必要となるとしており、その選択は*in vitro*試験の結果や物質のトキシコキネティクスやトキシコダイナミクスに係る情報を踏まえ、ケース・バイ・ケースで選択するとしております。

次に、23行目のFDAのガイダンスとEFSAのガイダンスにおける規定ですけれども、次の3ページ目をごらんください。表1は米国のガイダンスですが、要求している食事中濃度区分ではいずれでもAmes試験を必須として、染色体異常試験またはマウスリンフォーマTK試験から選択するようにしております。また、0.05 mg/kgを超える食事中濃度である場合は、さらに*in vivo*試験として小核試験を要求しております。

次に、表2はEFSAのガイダンスですけれども、食事中濃度によらずAmes試験と小核試験を要求しております。また、注釈2にありますように*in vitro*遺伝毒性試験結果のうち、少なくとも1つが陽性の場合にはげっ歯類を用いた小核試験、トランスジェニック、コメントアッセイのような*in vivo*遺伝毒性試験が必要な場合があるとしております。

4ページの1行目をごらんください。こちらは国内の農薬と添加物の評価に関する規定を記載しております。表3に記載してありますように、農薬ではAmes試験、染色体異常試験、*in vivo*試験として小核試験を要求しております。添加物ではAmes試験と*vivo*の小核試験を必須として、3種の*in vitro*試験である染色体異常、マウスリンフォーマ、小核試験のいずれか1つを選択するようにしております。また、添加物では先に実施しました試験結果を補足するための追加試験の例として、トランスジェニックやコメントアッセイが挙げられております。

これらの検討材料を踏まえた対応案を21行目以降に記載しております。22行目ですが、

まずステップ1として2種の*in vitro*試験を要求します。具体的にはAmes試験を必須とし、26行目から30行目に示す哺乳類細胞を用いた遺伝毒性試験、具体的には染色体異常試験、小核試験、遺伝子突然変異試験から1つ以上を選択することとしました。

5ページの1行目をごらんください。ステップ2ですが、ステップ1の*in vitro*試験の結果などから対象物質の遺伝毒性が否定されない場合には、生体における遺伝毒性を評価するために例示として挙げております*in vivo*の小核試験、トランスジェニック試験を要求する場合がありますとしました。

最後に、対応案で御説明しました各遺伝毒性試験方法ですが、原則として最新のOECDガイドラインに準拠することとしており、該当するテストガイドライン番号を表に示しております。

6ページ目から7ページ目をごらんください。こちらの表については、これまで説明してきましたIPCS、FDA、EFSA、国内の農薬及び添加物において要求される遺伝毒性試験と、今回、我々事務局が提案いたしました対応案を比較したものを表にしております。

簡単ではありますが、資料3の説明は以上となります。

○能美座長 ただいま事務局から遺伝毒性試験の取り扱いについて、こういう遺伝毒性試験をしてはどうかという提案がありましたけれども、これについて先生方から御意見、御質問等ございますでしょうか。

たくさんいろいろな資料がついているわけですが、TTCアプローチといいますか、区分Ⅰの場合ですと試験そのものは要求されないわけですが、区分Ⅱになりますと遺伝毒性試験だけが要求される。その遺伝毒性試験の中身は何かということで、今回、事務局が提案されたのは、ステップ1と2と2段階に分けて遺伝毒性試験をやってもらってはどうかということです。ステップ1というのは*in vitro*試験というもので、いわゆるAmes試験ともう一つ、哺乳類細胞を使った染色体異常試験ですとか小核試験とか遺伝子突然変異試験、*in vitro*試験、そこで陽性の結果が出てきたら*vivo*の試験を追加で要求します。小核試験やトランスジェニックの試験というのがそれに該当しますとか、そのような流れになっているわけです。

これについて何か御意見等があれば。ほかの農薬ですとか添加物などですと、4ページにありますように最初からワンパッケージで、*vivo*の試験も最初から出してくださいというふうになっているわけですが、今回の場合にはそうではなくて2段階に分けて、最初に*in vitro*の試験の結果だけを出してもらって、そこで陽性になってきたら*vivo*の試験も追加してやってください、そういう違いがあるという点です。いかがでしょうか。

堀端先生、何かもしありましたら。

○堀端専門委員 この対応案で特に問題ないと思います。

○能美座長 曾根先生、どうぞ。

○曾根専門委員 ステップ1でネガティブの場合には、それ以降はしないということですね。そうしますとプロモーションアッセイというか、もしも物質がnon-genotoxic carcinogenといたしますか、プロモーション活性があったような物質は取りこぼしになる可能性があると考えられるような気がするのですが、いかがでしょうか。

○磯崎課長補佐 遺伝毒性試験の結果だけを求めるのは区分Ⅱになるかと思います。区分Ⅱと区分Ⅲの線引きは、これまで御紹介しておりますようにMunroのTTCアプローチをもとに線引きしております。MunroのTTCの線引きに関しては、基本的に非発がん影響をもとに引いてはおりますけれども、非遺伝毒性発がんに関しては、この線引きよりもより高いところ出るといったことがEFSAのガイドライン等でも記載されているところです。よって、この線引きに関しては、遺伝毒性以外の毒性、つまり一般毒性と非遺伝毒性発がんを踏まえた線引きというふうに考えてこれまでの議論で提案をさせていただいてきたところです。

○能美座長 曾根先生よろしいですね。遺伝毒性物質、DNAが反応するものについては基本的には閾値がないという考え方が出ていまして、ですから同じ発がん物質でもDNAと反応しないようなものというのは閾値があってということで、ほかの一般毒性の1つとして考えればいいんだという、そういう切り分けなのだと思います。

○曾根専門委員 それはわかるのですが、その前提には必ず一般毒性試験で例えば肝肥大とか、非遺伝毒性活性は一般毒性試験で見られる。ネガティブだったときをどう考えるかということがよく理解できていません。

○磯崎課長補佐 遺伝毒性試験の結果がネガティブな場合は、基本的にこの区分に関しては遺伝毒性に関しても、一般毒性に関しても健康影響のリスクは低いと考えていいかと思っております。先ほど申し上げたMunroの線引きは、一般毒性プラス非遺伝毒性発がん物質の線引きとして機能するというのがこれまでに得られている知見ですので、この区分ではそこでカバーできない遺伝毒性だけきちんと見ておけば、基本的には大丈夫ではないかと考えております。

ただ、こちら先ほど議論がありました利用可能な知見というところがありますので、もし利用可能な知見の中で一般毒性で懸念があるですとか、特殊毒性があるですとか、非遺伝毒性発がん性がより低いところに出るですとか、もし仮に懸念を示唆する知見があったら、そこはさらに追加試験等を要求するなどして、きちんとリスク評価していく必要があるかとは思っています。基本的に特段の懸念事項がなければ遺伝毒性試験の2セットで



マイナスという結果をもって、リスクは低いと判定できるかなと考えております。

○能美座長 どうぞ。

○中江専門委員 事前に聞いたかもしれないのですが、忘れてしまったので確認だけさせていただきます。*In vivo*をステップ1で要求しないとしているのは、先ほどのお話、IPCSと合わせたというのなら別にそれでいいのですが、例えばFDAは50で切って、上ならフルに要求をしている。それから、国内でも農薬に関して要求している。そういう状況下で、しかもそもそも4つの段階に分けてやっているというような状況下で、これに関して少なくともステップ1で*in vivo*を要求しなくなったのはなぜでしょうか。

○磯崎課長補佐 事務局として参考にいたしましたのは、今、EFSAが2ステップという形をとっているというのもございますし、IPCSのほうもこちらに引用させていただいておりますとおり、基本的に*vitro*試験の全てが陰性であって、特に懸念すべきようなことがなければ遺伝毒性の懸念はないと結論するには通常、十分であるとされているところもございます。よって、最初から*vivo*まで求めずに、*vitro*の結果をまず求めるとして、そこで疑いがあるということであれば、2ステップ目として*vivo*を求めることにしてもいいのではないかとということで、EFSAとかIPCSを踏まえてこのようなものにしたところでございます。

○中江専門委員 私が聞いているのは、どこがどうしているとかそういうことではなくて、それでいいとする科学的な根拠は何でしょうということです。

国内でも農薬とかでは要求しているわけです。それはそれ、もちろん農薬は農薬、添加物は添加物の根拠があって要求しているわけです。FDAも50を超えればというのも、彼らには彼らの根拠があるのかないのか知らないけれども、そういうことを要求しているわけです。ちょっと重めのものと重めでないもの、重めでないのかどうか知らないけれども、Tier systemを使っている使っていないというのがある、しかも国内でもある、国内というよりは同じ組織でもある上で、表現が悪いですけども、緩めのほうにするということであれば、何らかの科学的根拠が必要です。ただ単純にIPCSに合わせましたと言っても、そうしたら、何でFDAに合わせなかったのかという非常にプリミティブな質問が来ますから、こうだからこっちに合わせましたと言ってもらわないと答えにならないです。

○磯崎課長補佐 そういう意味では、明確な根拠というものを今お示しできる状況ではございません。遺伝毒性の先生方から見た場合に、この2ステップというやり方には懸念があるということであれば、*vivo*も求めるという方法ももちろんあるかと思うのですが、そのあたり御意見いただけますでしょうか。

○能美座長 1つは例えば医薬品ですとか、農薬ですとか、それぞれについてスポンサーがついてやっていただけるような場合は、フルセットで出してくるというのがあるわけですが、ただ、今までのデータを見てくると*vitro*は陰性だけれども、*vivo*だけポジティブというのはなくはないのです。ただ、なくはないのですが、そうなった場合というのはこういうレギュレーション絡みでそれをどういうふうに評価するかといった場合に、かなり難しいというのが私の今までの経験からすると多いです。

ですからなくはなくて、幾つかの物質については*vivo*でだけポジティブが出てくる発がん物質も確かにあることはあるのですけれども、ですからこのスキームからいくとそういうものが抜けてしまうのではないかという懸念は確かにあることはあると思います。ただ、実際に全て*vivo*の小核試験なり、トランスジェニックもワンパッケージにしてやるほどそれが重要かというところ、それはどうかなというところ、あと暴露量との関係もあると思うのですが、そこら辺はなかなかコンセンサスはないところで、例えば医薬品などのガイドラインですと当然*vivo*までワンパッケージで出さないとされていますが、逆に医薬品でも不純物のほうになりますと、最初は*in silico*だけでやりなさいとか、それで懸念があったら*vitro*のAmesをやりなさいとか、さらに懸念があったら*vivo*の試験もやりなさいと、非常にステップワイズな形にしている、ですからそこら辺は科学的にこうすれば絶対ということはないと思うのですけれども、コンセンサスとして考え方の1つとして2ステップにするというのは決してなくはないと思いますし、決して悪い方法ではないのではないかと思います。ただ、あくまで例外的に*vivo*でだけ陽性になってきて、かつ、発がん性も示すような物質があるということは、よく念頭にというか、こういう規制をかけた場合には考えておく必要はあると思います。

○中江専門委員 別にTier systemにするのがいけないと言っているわけではなくて、繰り返しになりますけれども、あるものは例えば食品安全委員会でも求めている、こちらは求めないわけではないけれども、Tier systemを入れたというのは、こちらのほうが新しいからとか、あるいはこちらのほうが今の暴露量が少ないものが多いからというようなことで説明をするというのは1つの方法だけれども、例えばFDAは50で全部切っていますよね。遺伝毒性もそうだけれども、90日を要求するかしらないかもここで決めている。だからそれは一定の説得力はあるわけです。

そもそも50で切ったのは日本のこの指針だってそうなのだから、それは一応ある程度の科学的根拠を持った上で、それより上だったら90日にしますよということをして日本というか、この指針も言っているわけです。遺伝毒性に関してFDAは、別にFDAが正しいとは言いませんけれども、FDAは少なくとも同じクライテリアで*in vivo*を要求するかどうか決めているわけでしょう。それについてははっきり言ってそんなに科学的根拠なんてあるとは思えないけれども、でもそれは一定の説得力はあるわけです。

ところが、今回の指針の場合は、同じところで90日を求めるかどうかを決めているにも

かかわらず、遺伝毒性に関してはTier systemという一見それっぽいことをしているけれども、*in vitro*がネガネガだったらいいですと言っているわけです。この*in vivo*をもう一個つけるというのははっきり言えばエクスキューズで、それは担保なのだから、FDAのやり方には非常に安心感を覚えます。

先ほどから言っているように、ほかの毒性試験のことを考えれば、一定の整合性もあるような印象を受けます。それに対して今回の指針は、しつこいようですが、ちょっと遺伝毒性だけ緩めにしている感じがする。だからここで*in vivo*を1個、たとえば小核をやれというのは、そもそもこの指針の議論において50を超えるようなものはまれだと、まれとは言わないが、少ないという前提であるわけだから、そういう少ないものに関してそれぐらい担保しておけというのは、それほど激しい負荷だとも思えない。そうしておいたら、これも言葉が悪いけれども、見栄えがいいほうがいいのではないですかという気持ちはします。

○能美座長　すると区分Ⅲのときには*in vivo*はワンパッケージでやりなさいという御意見ですか。

○中江専門委員　そのほうが外から見たときに、何でこれで*in vivo*要らないのというふうに言われないのではないですか。*In vivo*のあることがそれほど情報として必要かどうかと言われれば、個人的には今のTier Systemでも別に構わないと思います。ただ、全体の整合性を見たときに遺伝毒性だけ軽くしているよねという印象がないのではない気がします。それは私の印象です。

○小野専門委員　中江先生の御指摘の50のクラスでどうするかは、ぜひ遺伝毒性の先生と議論をしていただきたいのですけれども、私はちょっと逆側の話で、クラス4でこういうケースがあるかどうかわからないのですが、一番上のクラスは発がん性試験を要求していますね。仮に発がん性試験が陽性であった。*vitro*の試験だけ遺伝毒性してあって、それは非遺伝毒性/発がん性物質だという結論にしてしまっているのかどうか。つまり発がん性試験が陽性の場合に使われるのかどうかわからないのですけれども、むしろそれがあつたときに、そのときは*in vivo*の試験で、発がん性臓器で遺伝子変異がないという確認をとることは必要なのではないか。もし非遺伝毒性/発がん性物質を器具・容器包装に使うというケースがあるのであればと思ったのですけれども、それはどうなのですか。

○能美座長　区分Ⅳの場合ですね。今の中江先生のお話ですと、Ⅲの場合も亜慢性毒性試験、動物実験をやるのであれば、そこに*vivo*の遺伝毒性試験を入れたらどうかという考えだと思います。ですから区分Ⅱの場合でしたら今の事務局案のような2ステップでやりましょう。区分Ⅰの場合にはあくまで試験はなくて、*in silico*ですとか既存のデータから類

推していくという形にしてはどうかということです。

事務局いかがですか。今この場でというのはあれかもしれないですが、それも含めて対応を考えていただくとか。

○磯崎課長補佐 今この場で事務局のほうで区分Ⅲから求めますという判断もなかなか難しいですし、遺伝毒性の先生方の御知見とかも踏まえた上で求める必要があるのかどうか、考えたほうがよろしいのではないかと思いますので、また次回までにこのあたりの取り扱いをどうするか、もう一度、遺伝毒性の先生方3名に御相談させていただいて、決めさせていただくことでいかがでしょうか。

○能美座長 横井先生、どうぞ。

○横井専門委員 少し異なることを申し上げて申しわけないのですが、ステップ1のところでは○と△が4つありますが、このうちの2つをやるということですか。○プラス△2つということですか。△は1個なのですね。Amesプラス△1つどれかということですね。

そうしますと、私の少ない経験からいきますと、ヒトリンパ芽球様TK6試験が特異性が悪いと思うのです。ですからこれをやっておけばひっきりが少なくなると思うのです。ですからこれとAmesだけで逃げられてしまうとちょっとと思うのですが、これはなぜここだけ、TK6も同じようなレベルで入れられたのでしょうか。その根拠は。もしあれでしたら染色体異常の次に来るのは*vitro*の小核だと思うのですが、TK6とAmesだけですとかなりすり抜けがあるのではないかと思いますので、それは私の専門外でして、少しひっかかっています、いかがでしょうか。

○能美座長 本当は事務局がお答えするのかもしれませんが、かわりまして私がお答えさせていただきますけれども、基本的には先ほど曾根先生のお話をさせていただいたのですが、DNAと反応する変異原物質については閾値がないという形で、ですからこういう低用量で暴露されるような場合には、たばくを標的にしているような遺伝毒性物質ではなくて、DNAを標的にした遺伝毒性物質というのが重要なんだという考え方なのです。ですからAmesは1つですし、培養細胞の場合でも遺伝子突然変異試験のほうを優先とは言わないのですが、考え方としてはそれを入れているということです。染色体異常の場合ですと、もちろんDNAに傷がついて染色体異常を起こす場合もあるし、もう一つ、別にスピンドルポイズンですとか、トポイソメラーゼ阻害剤などで染色体異常を起こす場合もありますので、そういう場合ですと基本的には閾値があるという考え方があるので。

○横井専門委員 日本だけTK6を認めているというのはどうお考えなのですか。

○能美座長 日本だけということはないと思います。

○横井専門委員 ここに入っていないので。

○能美座長 そっちには入っていないですけども、ガイドラインになったのは比較的最近なので、医薬品などではTK6は入っています。ですからある意味では日本は先進的なのではないか。

どうでしょうか。幾つか御意見が出てきているかと思うのですが、こういう2ステップでいくもので区分Ⅱ、Ⅲ、Ⅳとやるのか、それともⅢ、Ⅳについては*vivo*もパッケージにするのかとか、今、横井先生から*vitro*の試験も選択していいんですかという御質問があったかと思うのですが、そこも含めてもう一度、この部分については検討するという形にさせていただければと思うのですが、どうでしょう。よろしいですか。

ほかに何か御意見よろしいですか。それでは、遺伝毒性についてはまだペンディングという状態ですけども、資料3についてはこれで終了といいますか、審議はさせていただいたことになります。

今回ちょっと長丁場なので、ここで5分ほど休憩いただきまして、あの時計で3時50分から再開したいと思います。今度は資料1に戻って審議をするというふうにさせていただきたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

(休 憩)

○能美座長 大変短い休憩時間で恐縮ですけども、皆さんおそろいかと思いますので審議を再開させていただければと思います。

今度は資料1の説明かと思いますが、事務局から資料1について説明をお願いいたします。

○中元器具・容器包装係 それでは、本日のメインディッシュになりますけれども、資料1に入りたいと思います。

こちらは前回、調査会の中で十分な御審議をいただくことができなかったところがございまして、前回の見え消し部分を基本的には残すという形にしています。また、前回調査会以降にいただきました御意見等に関連するところに関してもボックスの中に入れて、それを黄色のハイライトで強調している状況です。従いまして、基本的には黄色のハイライトの部分を中心に御説明していきたいと考えています。

まず3ページ目になりますが、こちらは中江専門委員より表を入れてはどうかという御指摘がありました。御指摘のとおり表を入れたいと思っております。

その次が4ページの35行目になりますけれども、こちらにbという項目を新設しております。こちら8月3日の調査会で中江先生より食安委として、最高用量での毒性影響がない場合、最高用量をもってしてNOAELとしてきた慣行があり、最低用量で毒性があつてNOAELを決定できない場合、最低用量をもってしてLOAELとしてきたという慣行があるので、それを採用するのであれば、それに関する記載も入れておく必要があるとの御指摘をいただきました。御指摘を受けましてbを新設させていただいた次第になっております。

その次が7ページ目の1行目です。こちらは不確実係数の適用に関するものでして、対象物質が重篤な毒性を要する場合、その毒性の例示として不可逆的な作用というものを入れていましたが、そもそも不可逆的作用の定義とは何かということから、事務局としてはどのような想定だったのかという御指摘を中江専門委員からいただいております。事務局としましては、こちらは不可逆的な作用として催奇形性と発がん性といったものを想定していたところがありましたけれども、御指摘のとおり不可逆的な作用というところ、あらゆるものが不可逆になってしまうというような誤解を生みかねないので、そのような記載は落とすことにするとともに、催奇形性と発がん性を注釈に入れることとしました。

また、文末にかかるコメントとしまして、適用することを検討するというところにつきましても、中江専門委員のコメントを受けて追加している状況です。

その次が8ページの21行目の例の遺伝子改変動物を用いた試験に関するところで、8月3日の調査会以降に能美座長より、こちらに関しては文章の削除を求めますという御意見をいただいております。本日、遺伝毒性試験に関する御審議をいただいたところがありまして、ステップワイズのところをどうするのかという御議論はありますが、こちらで一応、遺伝毒性、トランスジェニックを用いたものを使うことも想定していますので、こちらをもとに御審議を改めていただければと考えているところでございます。

その次が10ページ目です。10ページにつきましては小野先生と那須先生からそれぞれ文言に係るところのコメントをいただいておりますので、こちらは記載のとおりでございます。

11ページ目の1行目で遺伝毒性物質という記載をしております。この定義に関するコメントを中江先生と能美先生からいただいております。そのコメントを受けまして4の注釈をつけた次第となっております。

さらに同じ11ページの6行目以降、ただし書き以降がざっくり削除されてある状況になっています。こちらにつきましては次のページのボックス内に詳細を記載しておりますが、もともと中江先生からこちらについては削除と、さらに8月3日以降に関しましても誤解や曲解とかを生みかねないような表現であるという御指摘をいただいております。また、能美先生からも原則としてというところで、これは運用上、読める話になるという御意見をいただきましたので、事務局としましては下の記載のとおり、結局様々な事項を種々検討した上で判断しなければいけないことに対して、あらかじめある事項だけを特出しをしておくのは不適切であろうということで、ただし書き以降を削除すると判断いたしました。

また、先ほどの文末に係るところで能美先生よりするべきではないというところに係る話がありましたけれども、こちらは、原案のままとしております。

次が13ページの3行目の黄色の不純物、副生成物または分解物に係るようなところでございまして、こちら中江先生より本文に直接関係する内容ではございませんけれども、検討課題としていただいたものです。その内容は、不純物等に対して遺伝毒性情報または試験を要求しない最大値を設定しなくてもよいのかということでございまして、その後、ICH-M7やQ3が参考になるというコメントをいただきました。

これを受けまして事務局の対応として下に記載しておりますけれども、まず不純物の遺伝毒性に関するものとしては、ICH-M7を参照するのが適切だろうと考えております。そのM7の中ではTTC値として1.5  $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ が適用されてあるということで、それを用いて許容限度値は設定可能と考えます。もしもこれを採用する場合は、食事中濃度換算で0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ となりますので、これは食事中濃度区分で言うところの区分Iに相当するものになります。

次のページをめくっていただきまして、やや長いコメントになってはいますが、確かにこれを用いて整理をすることも可能と言えれば可能なのですけれども、注意しなければいけないと思っている点があります。ICH-M7は医薬品に関する規定ですので、有効成分によるベネフィットと不純物によるリスクを考慮すると、ベネフィットが勝るとの前提のもとに設定されてある可能性が考えられます。従って、同じように食品用器具・容器包装に適用できるかには注意が必要だと考えられます。

事務局としましては、ICH-M7の規定に基づいて不純物等に関して遺伝毒性関連情報や試験を必須で要求しない水準を設定することはなかなか難しいかなと思っております。ほかに参照可能な知見がないことから一律の最大値を設定するのは困難ではないかということで提案をさせていただいております。

また、先ほどの文章に関連しまして、能美先生より実質的に安全だと考えられる量等の考え方というのが何を指しているのかが不明ということで、引用や脚注が必要というコメントをいただきました。こちらも御指摘を考慮しまして、そもそもこのような実質的に安全だと考える量等の考え方だけを特出ししてしまうと、実際は総合判断になるところだと思いますので誤解を与えかねないと思っております。そこで、本文の記載を見直すとともに、総合評価の際に考慮する事項の例を脚注に記載するという対応させていただきました。

その次が14ページの4行目以降です。区分I、IIの場合で遺伝毒性物質と評価されなかった対象物質の扱いということで、こちらももとの書きぶりは非常に言い過ぎであるということで中江先生からコメントをいただいております。その理由が、健康へのリスクの程度は十分低いとする根拠がありませんということでございました。これに関連して能美先生からもコメントをいただいたところがありまして、やはり根拠を明示する必要があるだろうという観点から本文を見直して、脚注を追加するという対応にしております。

次は16ページ目の4行目です。こちら先ほどただし書きを全て削除するという対応をとりましたので、食事中濃度区分がⅠ、Ⅱの場合と全く記載が同じになります。そこで、食事中濃度区分がⅠ、Ⅱの場合を参照してくださいという書き方に変更しました。

次が17ページ目の3行目、遺伝毒性発がん物質の定義に関するもので、能美先生より修正案をいただいております。その修正案をそのまま脚注8に入れています。

以上が総則に関連するところです。次は各論ですが、まず、20ページをごらんください。18行目の「再掲」というのは単に記載上の問題ですので、追記をしています。

20ページの22行目について、様々にコメントをいただいているところです。これについて、まず22ページをごらんいただきたいと思います。こちら8月3日の調査会及びその調査会以降で各先生方からたくさん御指摘をいただいているところです。主に内容を分類しますと22ページの一番下のところから確認していただきたいのですが、区分Ⅳ以外でも体内動態試験が必要か否かについてというのが1点目、23ページの中ほどの毒性情報を求めるのか求めないのかというのが2点目、さらに区分Ⅲにおいては遺伝毒性試験及び亜慢性毒性試験の結果に応じ必要な試験を追加要求するのかというのが3点目となります。

1点目の体内動態はやや複雑なところがありますので、まずは2点目と3点目について御紹介したいと思います。

2点目の毒性情報を求めるのか求めないのかにつきましては、食事中濃度区分を問わず対象物質と毒性に関して利用可能な情報を収集し、提出することを要求してはどうかということを考えています。また、3点目については、これとの関連と申しますか、区分Ⅲにおいては遺伝毒性試験及び亜慢性毒性試験の結果に応じ、必要な試験を追加要求することについては、Ⅲに限らず、評価に必要と判断する場合は追加の毒性試験の結果を要求することがあると考えられるので、その旨を記載したいと思います。

これらについては、20ページの23行目以降記載しています。

戻っていただきまして、1点目の2体内動態試験が必要か否かについてのところになりますけれども、事務局の対応案としましては、まず区分Ⅳ以外では原則として体内動態試験の結果を要求しないという方向で検討しております。しかし、区分Ⅰまたは区分Ⅱでは生体蓄積性が高い物質はlog Pow値及び生体蓄積に関する懸念を生じさせる特殊な事項等を考慮した上で、必要と判断した物質については生体蓄積性に関する知見、その例として体内動態試験結果が含まれるというものですが、こちらを要求することがあるとしてはどうかと考えております。さらに区分Ⅲでは、先ほどのものに亜慢性毒性試験の結果が追加されるような形になりますけれども、必要があれば体内動態試験結果を要求することがあるという整理にしてはどうかと考えております。

検討の詳細につきましては、別紙参考のほうに整理させていただいておりますので、この資料の32ページをごらんください。

14行目以降が検討材料となる知見ですが、まず、区分Ⅲの場合について申し上げます。この区分ではそもそも亜慢性毒性試験の実施を必須で要求するような区分になってござい



ますが、亜慢性毒性試験の結果からは、体内動態に関する予備的な情報が得られると考えられます。OECDガイドラインを見ていまして、TG408やTG409で標的器官及び生体蓄積の可能性を示唆できる旨の記載があるほか、試験のオプションとして、吸収やトキシコキネティクス等の情報も得られることが記載されています。

また、今回御審議いただいた生体蓄積に関するものですが、区分Ⅲでは、生体蓄積に関する懸念がある場合、特殊な事項がある場合など、そういったときには生体蓄積性に関する知見が得られる試験、その例として体内動態試験が含まれるような結果を要求する場合がありますことを想定しています。

なお、国外の関連情報としましては、FDAのガイダンスでは亜慢性毒性試験の結果は長期的な、あるいは特殊な安全性試験を実施する必要があるかを決定するのに役立つとしていたり、欧州のガイドラインについては例のlog Powで場合を分けて考えるみたいなことが記載されていたりするような区分に相当します。

次に、食事中濃度区分がⅡ及びⅠの場合はどうなのかと申し上げますと、こちらはそもそもMunroのTTC値を下回る水準になっていますので、注意を要する毒性影響を除いて毒性影響の懸念は一般的に小さいと想定されます。こちらの区分に関しましても生体蓄積性の観点から何か特殊な考慮事項とかあるような場合は、生体蓄積性に関する知見が得られる試験として、例えば体内動態試験があるかと思えますけれども、この結果を要求する場合がありますことを想定しています。以上の検討材料から対応案として、先ほど申し上げたとおりのことを提案させていただいております。すなわち区分Ⅰ～Ⅲでは体内動態試験を必須で要求するわけではないけれども、必要に応じてこれを要求するとしております。

戻りまして23ページです。3行目以降、遺伝毒性試験に関する規定を新たに追加しております。こちらはいろいろ宿題をいただいておりますので、今後記載に変更があるものとなっております。

24ページの26行目以降に関してもコメントをいただいております、小野先生から、そもそも日本の案というのはフルで実施する場合の要求事項を規定するような形になっているけれども、常にフルでの実施を求めるのかということ。農薬と異なり基本的に毒性が強い物質は余りないと想定される中で、どのような運用としていくのか整理が必要ではないかというコメントを受けまして、26行目以降のことを記載しています。省略可能な場合があれば、その理由が説明されており、理由が妥当と判断できる場合は、動物種を省略してやることもあり得るということを記載しています。

25ページの20行目に関連しましては、これは発生毒性試験についてのものですが、中江先生からより詳細な条件とはどういうものかというコメントをいただいております。こちら催奇形性の試験を省略するような場合についての規定ではありますけれども、実際に原典を当たって調べてみたところ、発生毒性試験が省略できるような状況というのはげっ歯類において催奇形性が観察され、かつ、当該催奇形性のNOAEL等がADI/TDIの設定根拠とならないといった場合であろうということが記載されておりましたので、そちらを記載し

ております。

その次が27ページの体内動態試験に関するものです。こちらもともと10行目のところに書いてありますように、げっ歯類1種、非げっ歯類1種が望ましいが、ヒトへの外挿性を考慮の上云々ということを書いていました。こちらに関して横井先生から、そもそもヒトへの外挿性が考慮できるのであれば、このような試験は不要というようなコメントがありまして、それ以降、さまざま先生から御指摘をいただいて、案1と案2を作成しました。事務局ではどちらがよいか判断し切れなかったことから御審議をお願いしたいと考えております。

最後に、29ページ目以降に注意を要する毒性影響及び物質ということで、今回、資料2の中で御審議いただいた対応案をそのまま張りつけています。

事務局からは以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、資料1、分厚い資料ですが、前回からの修正点について説明がありました。まず総則と後ろが各論というふうに2つに分けているのですが、各論は20ページからですが、その前の総則のほうについて何か先生方から御意見、コメント、この修正で適切かどうかとか御意見をいただければと思いますけれども、いかがでしょうか。総則のほうです。19ページまでの間で何かコメントや御意見がありましたらどうぞお寄せください。

○曾根専門委員 順番不同でもいいですか。14ページの4行目のbの遺伝毒性物質と評価されなかった対象物質の扱いということなのですが、先ほどの私のコメントとも関連しまして、15ページのコメントの能美先生のおっしゃることと、14ページの欄外に書いてあります、この場合の一般に遺伝毒性に基づかない毒性については、そのリスクの程度は十分低いと推定できるということと随分意味は違うのではないかと。私は遺伝毒性に基づかない毒性については、リスクの程度は十分低いと推定できるとは言えなくて、能美先生がおっしゃっているような文言のほうが適切ではないかなと。

食事中濃度区分Ⅱの上限値以下の水準であれば、非発がん毒性や非遺伝毒性発がん性に対する懸念の程度が低いことから、一般に健康へのリスクの程度は十分低いと推定するという、一般に健康へのリスクの程度は十分低いと推定するという言葉が当てはまらないのではないかとというのが私の意見でして、区分Ⅱの上限以下の水準であれば低いということは、裏返して言えば非遺伝毒性物質は一般的には活性は高用量であると受け取れるのではないかと。なので私としては一般に健康への、先ほどからこだわっているのですが、上限値以下であれば非遺伝毒性物質としての懸念の程度が低いというのは、濃度で決められない。今までの議論してきたことなのかもしれないのですが、ここがリスクへの程度は十分に低いと言えるのかどうか。むしろ能美先生のように許容できる範囲内と考えるというほうが私としては納得できる。

○能美座長 事務局いかがですか。文言の話だと思うのですが、言い方、書き方としてどうでしょうということなのですが、ほかの文章との兼ね合いもあるかと思うのですけれども、事務局としていかがですか。

○磯崎課長補佐 能美先生から提案いただいた「許容できる範囲内」という言葉は、よく $10^{-6}$ リスクですとか、発がん物質に関して低い確率での発生なので許容というようなかたちで用いられているかと思います。この区分に関しては遺伝毒性試験のみの要求となりますので、基本的に出されたデータをもってADIやTDIを決められない状況にあります。そこを代わりにTTCをもとに線を引けるのではないかといったことで、ある意味、試験結果からADI、TDIを設定するかわりにMunroのTTCを用いたようなものですので、この考え方はこれまでの議論の中で御了解が得られているかと思いますので、それであればそれより低い濃度水準、イコール暴露水準になるのですが、その場合は「リスクの程度は十分低い」と書くのが妥当ではないかと思ひまして、能美先生の御提案とは違う形で維持したもので御提案させていただいております。

○能美座長 曾根先生どうでしょうか。ほかの文章にはこういうものがあるのですか。ここでだけというか、総則で。

○曾根専門委員 全部そうなのです。健康へのリスクの程度は十分低いという断定、濃度区分によって結果として健康へのリスクの程度は十分低いという結論づけを全体的に各段階でしているということなので、この言葉はすごく評価指針の全体を通して重要な言葉なのです。

○磯崎課長補佐 この評価指針の中でという意味では、例えば16ページの14行目以降に關しまして、区分Ⅲは90日試験を求める区分でありADI、TDIの設定が基本可能ですので、この区分に関しては17行目にございますように、同じように「リスクの程度は十分低いと推定する」としており、同じページの26行目、こちらADI、TDIを設定する必要がない場合ということで、想定しているのは非常に安全性が高いようなケースなのですけれども、同様の形で記載をしております。このほかにも判定に係る記載部分に関しては、例えば区分Ⅳは17ページをごらんいただければと思いますが、13行目ですとか18ページ目の8行目ですとか、全て共通した記載で統一しております。

ほかの指針ではリスク判定というところまで踏み込んで書いていないため、関連の記載はそもそもございませんが、器具・容器の指針の中では統一して、このような書き方にさせていただきます。

○中元器具・容器包装係 例えば、区分ⅢやⅣの場合はTDI等を設定できるようなケースになるかと思えます。これは不確実係数を見込んだ上でTDI等を設定することになるので、さらにそれと比較してその値より低いということであれば、一般に健康へのリスクの程度は十分低いということになるかと思えます。

こちらのMunroのTTC値につきましても、単にNOELを下回っているということではなく、NOELの5 %ile値に不確実係数として100を使って、さらなる安全性を見込んだものになっています。考え方としては同じようなものになるかと思えますので、その観点からしましても、あくまで例外含みにはなるかもしれませんが、一般に健康へのリスクの程度は十分低いと推定するという判定の仕方をしてよろしいのではないかと思います。

○能美座長 推定しているわけですね。

○中元器具・容器包装係 「そうである」と「確定する」わけではなくて「推定する」ということをございます。

○能美座長 そうだろうというふうに思っているわけですね。

ほかの点も含めて、小野先生どうぞ。

○小野専門委員 今のも関連して、見直していて見つからなかったのですが、それぞれの区分がどういう意味づけなのかというのはどこかに記載してありますか。それぞれの区分で要求する試験というのは各論に書いてあるのですが、区分Ⅰの物質というのはどういうものなのか、区分Ⅱの物質はどういうものなのかみたいな。例えば区分Ⅱはここに書いてあるのがそれですけれども、その上限値以下の摂取量であれば非発がん毒性だとか、非遺伝毒性の発がん性に関する懸念が低い物質という扱いなのですね。だから遺伝毒性しか求めているんだという、何かその区分ごとに、その物質はどういう理由でその試験を求めているのかというのがどこかに書いてあったほうがいいのではないですか。そういう扱いで区分にしているわけだから。

○磯崎課長補佐 先生のご指摘が十分理解できておらず申しわけございませんが、各区分がどういうものを指すか、濃度範囲はもちろん記載しておりますが、それにプラスで何か各区分の定義みたいなものを書くということでしょうか。

○小野専門委員 区分の濃度はもちろん書いてあります。だけれども、その濃度の区分の物質、そこに区分される物質はどういう扱いと考えているかということは書いていないですね。

○磯崎課長補佐 区分ⅡとⅢはMunroのTTCをもとに線引きしておりますので、Munroの考え方をもとに引いたということは、14ページ目の脚注7に書かせていただいております。区分Ⅱの上限値以下の水準というのはどういうことに基づいて出されているものかということを示したほうがいいであろうという御指摘もございましたので、脚注に入れさせていただきます。

○能美座長 今、小野先生がおっしゃっていることは、3ページのところに表○ということで黄色く塗ってある濃度区分があって、区分Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳとあって、これに対応して毒性試験というのが課されてくるわけですがけれども、その原理をもう少し冒頭のところに書いたらどうですかということだと思っております。

例えばどうして遺伝毒性試験が区分Ⅱに出てくるのか。それは値段が安いからやっているのか、それとも非常に感度が高いからやっているのか、そういうなぜその試験だけがそこで求められるのかとか、ⅡとⅢについては今、事務局でおっしゃられたようにMunroの結果というのは論文があって、ここから下であれば十分にリスクは低いと推定されるので、ここから下のものについては毒性試験はやりませんよという、それをもう少し冒頭のほうで簡単に5～6行でも結構ですので、書かれたほうが読んでいる人にとしてみるとわかりやすいということではないかなと思います。

ですから結局この濃度区分が、ただ単にこういういろいろな物質について分布がこうでしたということではなくて、これに応じて毒性試験を課していきますよということだと思っておりますので、ではどうしてそういう毒性試験が課されるのかという原理を書いてくださいということだと思っております。例えば遺伝毒性については、ここにも書いてありますけれども、閾値がないと考えられているので、溶質濃度の低い区分Ⅰについては遺伝毒性の情報を提出してもらって、区分Ⅱについては実際に試験の結果を出してください。だけれども、Ⅱ～ⅢについてはMunroの情報に基づいて、ここ以下であれば一般毒性の懸念は少ないので、これを超えるものについては亜慢性毒性試験とか、あるいはさらにフルの試験を課していくことにしましたというような、そういうものを冒頭に出したほうが区分との関連が出るのではないかとということだと思っておりますので、確かにそのほうがわかりやすいのではないかと思っております。

○磯崎課長補佐 了解いたしました。それでは、各区分の線引きはそれぞれ考え方を持って引いたところがございますので、一番最初に区分の線引きが出てまいります3ページ目の概要に、ごく簡単に根拠の引けるところは引きつつ、各区分の考え方を少し追記する方向で検討させていただきます。

○能美座長 ほかにはいかがでしょうか。

○小野専門委員 今のとは全然違う話なのですが、聞いていていま一つ理解ができなかったのは、13ページの非意図的に含まれる、要するに不純物とか副生成物についての文言ですが、こちらは遺伝毒性があっても総合的に判断するみたいな話を先ほどしていましたが、この指針というか、この評価では器具・容器から食品に移行する物質を食事中濃度、要するに溶出試験でそれが原材料だろうと、不純物であろうと同じ溶出試験で溶出してくれば同じ試験が要求されるわけですね。それがだから物が何に由来しようと、遺伝毒性物質だったら使用を認めるべきではないのではないですか。今の記載ぶりだと、それが原材料の場合には使用を許容するべきではないと11ページで明記してあって、それが不純物とか副生成物の場合は、あたかも何らかのときには使用ができるみたいな記載に見えるのですが。

○磯崎課長補佐 ここのところは御指摘のとおり、意図的に書き分けております。添加物の指針でも同じく、添加物として用いる物質そのものに遺伝毒性があれば基本的に承認すべきではない、不純物や副生成物に関しては、できるだけ低減させるべきだが総合的に判断といった書き方になっております。

○小野専門委員 それは添加物本体の中の不純物の量というのは限られているからという話ですね。今この評価指針では、同じ溶出試験をして、同じ暴露量があるわけです。不純物であろうと原材料であろうと同じ暴露量で遺伝毒性があるのだったら、それは使用を許容するべきではないのではないですか。

○能美座長 それは本体も使用する。不純物を含んだ本体というのは使うべきではないではないか。そういう御意見ですか。

○小野専門委員 そうではなくて、溶出試験で出てきたものが、それが例えばもとが本体だったか不純物だったか副生成物だったか反応分解物だかわからないけれども、出てきたものを評価したわけですね。出てくる量で応じて評価しているわけだから、それが出てきたものを原材料だろうと不純物だろうと、溶出量は同じものが出てきたから遺伝毒性試験が要求されるわけですね。だから暴露が低いわけではないではないですか。同じ溶出量があって、もとが不純物だから暴露が低いというわけではないですね。同じ溶出量があるのだから。

○能美座長 役所的に言うと、例えば届け出で物質Aを届けました。その中に不純物として1%入っていましたという。

○小野専門委員 原材料には不純物があるかもしれないけれども、その不純物は溶出試験で溶出してこないならいいわけですね。

○能美座長 溶出してくる場合もあるわけです。

○小野専門委員 その溶出量が今、従った区分の範疇に入ったから試験が要求されるわけでしょう。そうするともとが何だかは別として、結局、同じ量が体に入るわけではないですか。それがだからもとが本体だったら禁止で、もとが不純物だったら場合によっては認めるっておかしな話ではないですか。

○能美座長 その場合は、不純物を含んだ本体は認めませんとなるのではないですか。だってそんなものが出てくるのだったら。それは規制の仕方の話になるのかもしれない。質問としてはわかります。本体の中にある不純物が入っていて、その不純物には溶出してきた遺伝毒性が認められました。そういう場合に不純物も持っているのですけれども、本体も含めてそれは認めるべきなのか。本体そのものは溶出しても遺伝毒性はない。

○小野専門委員 本体そのものは遺伝毒性でなければ、何らかの工程を工夫して本体から不純物が出ないようにすれば、もちろん本体はいいわけですね。

○磯崎課長補佐 不純物に着目して考えたときに、不純物にリスクがあって許容できないということであれば、原材料も含めて許容しないということかと思います。もともとは本体のほうを使いたいのですが、不純物のほうに遺伝毒性があっても、それが総合評価によりリスク的に受けられる判断できるというものであれば、本体の使用を認めないというのは厳しいような気がいたします。

○小野専門委員 不純物と言っているからそういう話になってしまうのですけれども、不純物はもともと本体にそんなに何十%も不純物があることはないと思うので、本体の溶出量が区分のⅠとかⅡとかであれば、不純物自体の溶出量は区分Ⅰより検出限界以下ということになるのだと思うのですが、分解物みたいなものはある程度の量が出てくる可能性がありますね。

○磯崎課長補佐 どれくらい溶出してくるかは恐らく物とかによりけりかと思います。評価にあたっては、本体は本体、不純物は不純物でそれぞれTTCの区分のアプローチを適用して考えていくのだと思うのですが、不純物がそれなりの量が溶出している場合、多分、本体もそれなりの量が溶出しており、それぞれそれに応じた評価がなされると思うのですが、その両方を合わせて考えて本体の使用を許容するかどうかという判断にはなるのではないかと思います。ただ不純物に関して遺伝毒性があったことのみをもって、即座に使用を許容しないというやり方もどうかと思うところもありまして。

○小野専門委員 同じ暴露量があってもですか。

○磯崎課長補佐 それが同じ暴露量でも許容できないリスクであれば、そもそもだめだとは思いますが。

○中元器具・容器包装係 ここは区分Ⅰ、Ⅱの話としてこのような書き方になっていますが、区分ⅣですとMargin of Exposureとの比較をするということを書いています。例えば非意図的に含まれる遺伝毒性物質に関してMOEアプローチでリスク判定をする場合は、その水準が1万を下回っているということであれば、懸念がありますねという話になってくるかと思えます。区分Ⅳの場合はこのように比較する数値があるので、その数値を以て判断ができるようなものになっているかと思うのですけれども、区分Ⅰ、Ⅱの場合は、そもそも発がん性試験をあらかじめ課していないので、どんな数値と比較をするのかという問題が生じてくるかと思えます。

そのときに1つ参考になると考えられるのが、13ページ目の脚注のところの、遺伝毒性発がん物質の可能性を示す構造アラートやAmes試験結果などの遺伝毒性のデータがある物質に対して提唱されている、あくまで提唱ですけれども、こちらの生涯発がんリスクが $10^{-6}$ となる水準のTTC値、即ち0.15 µg/person/dayがあります。これを食事中濃度に換算し、非意図的に含まれる不純物、副生成物、または分解物の食事中濃度と比較すれば、そのマージンといいますか、それが一体どの程度のものなのかを確認できると考えます。明らかにマージンがないよねということであれば、それは許容すべきではないという判断になると思えますし、十分マージンがありそうだという話になるのであれば、特定の使用条件下の中で原材料の使用を認めてもいいのではないのかという考察もあるかなと思えます。

○川西委員 これは六鹿先生が一番詳しいと思うのですが、後々20ページに「食品への移行にかかわる知見」のところで溶出試験の議論があると思えます。この溶出試験について何をどこまで課すのかというところとリンクしているような気がしますがいかがでしょうか。私はここ最近では医薬品のことをずっとやっていました。医薬品の不純物については原薬、製剤それぞれについて、ある量まで含む場合はまず品質面でキャラクタライズ（特性解析）しろということ、さらにある量以上のものは構造解析で化学構造を明らかにする。特性や構造から安全性は確保されているようなことがもろもろのデータから判断できる場合には許容される。でも、そういうデータがない場合は安全性を確認する動物試験等々で安全性を確認する必要がある。そこまでがICH-Q3の不純物ガイドラインの内容ですが、発がん性不純物はなかなか閾値の問題で難しかりょうということでICH-M7の話が始まったわけです。余りその話を厳密にここで出すとややこしくなると思うのだけれども、溶出試験で品質面で何を求めるかということと、議論は結構リンクしているような気がします。そのあた



り溶出試験で求める内容はどのようなのでしょうか。

○六鹿専門委員　こちらは次回お出しすることになるかと思うのですが、ちょっと先走ってしまいますが、案としましては対象物質の定量下限と同等まで見なさい。それ以上のピークが見られる場合には、物質を同定して定量しなさいというものを提案しようと思っております。

先ほどの小野先生の懸念ですけれども、恐らく何かしら反応物なり非意図的な物質に関して本体はないけれども、そういったものにはあるということがわかった時点であれば、必ずしもその物質を使ったからといって非意図的な物質が製品によっては入っているものも入っていないものもあるので、その対象物質自体を禁止というのは難しいかなと。ですので、どちらかというところとそういったものがわかった時点では、監視の段階で何らかの制限をつけることをこちらから提案することになるのかなと。それが物質の品質水準なのか、製品としての溶出量なのか含有量なのか、そういったところの制限を何かしらつけるようにという意見をこちらがつけて評価を返すという形が適切ではないかと考えます。

○川西委員　ということなので、ここで非意図的の中で不純物とか、反応させたときにできてきてしまっただけで溶出されるような物についての議論は、品質的な分析も含めて理屈をリンクさせて考えないと、今の段階で余り議論しても行き着くところまで行ってしまう危険性があるような気がします。とりあえずこの話はペンディングにしておいて、溶出試験が何を要求するかということとリンクして後ほど議論したほうが良いように私は感じます。

○能美座長　そういう委員からの御意見をいただきまして、これも13ページに総合的に評価するというよくある表現ですが、ケース・バイ・ケースというところだと思うのです。ですから構造ですとか溶出量を見て、このものを本体も含めて使用が本当に適切なのか考えなければいけない場合とか、そこまでいく必要もないだろうとか、そういう場合があるかなと思います。

この点も含め、ほかの点も含めていかがでしょうか。総論のところ、どうぞ。

○中江専門委員　黄色になっていなかったのできょうは議論というか、お話に出てこなかったですけども、2ページの6月29日の時点でお話をしていたことについて現在ペンディングですよという話は、六鹿先生のところから次回に溶出試験の話が出てくるときまでペンディングしておくということでもいいのですか。

○磯崎課長補佐　ここの部分に関しては六鹿先生の研究結果というよりは、コメント欄の一番下に記載がありますように、今後御議論いただく予定にしております、食品の接触層と非接触層の話と関連してくるかと思っておりますので、その議論をした後にここの書きぶりを

どうするかという点は、整理させていただこうかなと思っておりました。

○中江専門委員　なのでこれは次回以降に出てくるということなのですね。

○磯崎課長補佐　そうでございます。2ページ目のグレーの部分に関しての書きぶりをどうするかは、次回以降というふうに思っております。

○能美座長　いかがでしょうか。

それでは、20ページ以降に各論というものがあまして、またもとに戻って総論のほうでもし気がついた点があれば言っていただいで結構だと思うのですが、各論のところでもし伝毒性のところについては、きょうちょっとまだペンディングにしましょうということだったので、そこは置いていただいで、それ以外の部分について御意見があればいただければと思うのですけれども、どうぞ。

○小野専門委員　23ページ目の毒性情報を求める求めないについての文章の一番後ろに、第3の1の1パラ目に記載と書いてあるのですけれども、この第3の1の1パラ目が見つからなかったのですが、何ページなのですか。

○磯崎課長補佐　こちらは20ページ目の23～26行目のところでして、情報を求める求めないは先ほど資料2で御議論いただいたところと関連してまいります。こちらの1行目、「これに加えて食事中濃度区分を問わず、対象物質の毒性（特に各区分で試験結果を必須としていない毒性）に関して、利用可能な情報を収集し、提出することを要求する」というところで対応したものでございます。

○能美座長　どうぞ。

○中江専門委員　その文章、私はいいと思っていたのですが、先ほどの六鹿先生の御指摘もあったので、20ページの24行目の毒性という言葉を変えたほうがいいかもしれないです。括弧の外の毒性に関してはなくしてしまうとか。「対象物質に関して、利用可能な情報（特に、各区分で試験結果を必須としていない毒性）」にするとか、そのように広げたほうが六鹿先生の先ほどの御懸念は解消されるのではなからうかと思えます。

○能美座長　あとは体内動態試験の必要性ですか。そこについて22ページの一番最後のあたりから事務局よりというので、区分Ⅳ以外でも体内動態試験が必要か否かについてという、区分Ⅳ以外では原則として動態試験結果を要求しないという形があるのですが、この点について何か代謝の先生、御意見をいただければと思うのですが、横井先生いかがです

か。

○横井専門委員 33ページの最後の対応案のところに関係すると思うのですが、こういうコメント付きの対応でいいかと思うのですが、ただ、生体蓄積性に関する知見が得られる試験、例として体内動態試験結果を含むというのがちょっとひっかかりまして、生体蓄積性だけを見るのが体内動態試験ではなくて、どちらかというヒト特異的な代謝物またはヒト特異的な毒性代謝物があるかどうかということのほうが大事であって、ですからそういうヒト外挿性のニュアンスが入っていないのです。単に生体蓄積性ということだけしか書いていないのです。ですからもう少し文章を考慮されたほうがいいのではないかと思います。それは区分Ⅰのところと区分Ⅲのところ、両方同じ文章です。

○能美座長 結論としては、代謝試験は要求しないことはいいけれども、理由としてちょっとまずいのではないか。

○横井専門委員 文章がもう少し練られたほうがいいのではないかという気がします。

○能美座長 これは表に出す文章ではなくて。

○磯崎課長補佐 そうでございます。最後の2ページ分は体内動態試験の必要性について議論するためにまとめたものでございまして、指針の中には直接盛り込むことを想定しておりません。結論としては体内動態試験は基本的にデフォルトで求めることはしない。ただし、必要な場合は求めるということになるかと思えます。これに関しまして先ほどごらんいただいた20ページから21ページの黄色の記載のうち、特に20ページの25、26の「また」以降、「評価に必要と判断する場合は、追加の毒性試験の結果等を要求することがある」というふうにしておりますので、追加で区分Ⅰ、ⅡやⅢで体内動態試験が必要ということであれば、「また」以降の記載に基づいて要求するというように考えております。

○横井専門委員 話が2つあると思うのですが、27ページに黄色の部分で案1、案2がございしますが、案1よりも、その前のヒトの外挿性を考慮の上、動物種を用いた試験結果に基づく評価を可能とするというのが削除されているのですけれども、ヒトの代謝物とかヒトの毒性を考慮した文章からこちらも下がっているのです。1も2もいずれも。ですからげっ歯類1種でいいとは思いますが、そのげっ歯類1種にするための根拠のデータが要するという表現だったらいいと思うのですが、例えば案1ですと標的臓器及び毒性兆候の程度が著しく異なる場合というのは、これはやってみなければわからないので、結局、両方やることになってしまうのですけれども、ですから文章としてもうちよっと思いののですが、いかがでしょうか。

○磯崎課長補佐 体内動態試験のところの案1の記載でただし書きを入れておりますのは、体内動態試験をデフォルトで求めるのが基本的に区分IVというフルパッケージを求めるところで想定しておりますので、この区分では90日の試験ですとか、ほかにも複数種で実施する動物試験を原則という形で求めておりますので、その試験結果をもってこちらにありますような標的臓器や毒性兆候が著しく異なるということが、そこから見えてまいりますたら追加でもう1種でということでの書き方にしております。

○横井専門委員 おっしゃることはわかるのですが、今のお話ではいずれもげっ歯類の話なのです。ヒトを考慮していないお話になってしまうのです。前はヒトの外挿性を考慮の上とか、前にもちらっとお話があったのですが、1種類にしてもいい理由のデータがあるというような表現ですと、ヒト特異的な代謝物を少し検索してみるとか、そういうヒト毒性を考慮した視点が入ってくるのですが、例えば案1ですと、これは動物だけで完結する話になってしまうので。

○能美座長 考え方ということですね。動物のこうだというのは重要だけれども、基本的には人間でどうなるか。

○横井専門委員 もう少し含みを持たせてというか、最初かなり突っ込んだ言い方でヒトへの外挿性ということで最初の御提案があったのですけれども、むしろこちらのほうがヒトへの毒性をちゃんと考慮した上で、げっ歯類1種を認めましょうという原則これでもいいと思うのです。ですから、その表現をもう少し弱くしたらいかがですかということは申し上げたと思うのですが、それが後退し過ぎて動物だけの話になってしまっている気が、そう受け取られかねないのではないかと思います。

○能美座長 文言を少し考えていただければと思います。基本的におっしゃられることとしては、ヒトに対する影響を考慮した上で考えるんだという、そこが原則だということです。

○磯崎課長補佐 では、体内動態試験の案1か案2どちらかを生かした上で、ヒトへの外挿性考慮のような言葉を組み込むような形にすればよろしいでしょうか。

○横井専門委員 はい、いいと思います。

○能美座長 松永先生、どうぞ。

○松永専門委員 ちょっとあれかもしれないのですけれども、ここの2種を求めるときに関して、基本的には案1ではラットを用いる。これは恐らく毒性試験はラットを使いますので、ラットでやって、それで動態を見たときにかなり予測ができない。そうだとすると、非げっ歯類も見ないといけないだろうということの意味ということで考えてよろしいですか。

ラットをやって毒性が出て非げっ歯類をやると、毒性と動態とがつかないことが考えられますので、ラットを使うというのは非常にいいと思うのです。毒性試験はラットでおりますので。だから動態を見てみる。動態を見てみたら非常にここに蓄積しているとか、吸収されていないというのがわかりますので、だからここのただし書きのところは、多分そういうところで違うときにはやるんだなということで書かれているのかなと思ったのです。

前回の議論のときは、ヒトを予測するというのは、予測するんだというのはそこで予測できない場合だったらやるということであれば、もう予測できるのだったら必要ないのではないかなるので、それでこういう書き方に変えられたと思うのです。だから横井先生が言われたのを少し反映させて、もう少し書かれるといいかなと。ここのところもただし書きも毒性試験を見たときに、それを反映させるというか、なぜ毒性が出るのかという1つの理由を動態が原因であるとか、そういうものがわかるようにということでやられるのかなと思いますので。

○能美座長 案1を少し修正する。

○松永専門委員 案1のほうが私はいいかと思います。案1をやったときにもう少しわかりやすくということで書かれるほうがいいのかなと思ったのです。

○能美座長 あと代謝試験自体を区分Ⅳでだけやるという、それでよろしいですか。

○松永専門委員 私はⅣだけでいいと思いますのは、ⅠとⅡに関しましては通常、遺伝毒性とかそういうものでなければ毒性というのはそんなに出ないと思いますので、それで蓄積性があるとその濃度が高くなりますから、ここで書かれているようにlog Powが3以上で蓄積性が予想されるときには、それを見て、そして毒性を見るべきだろうなど。だから必須ではないけれども、そういうものが予測される場合には薬物動態も考慮しておくべきだなということは入れていく必要があると思います。必要ないということではなくて。だからⅢにつきましては毒性試験をやりますので、そこから予測して必要だなというときには、薬物動態試験を入れるということで今この案で私はいいかと思います。

○能美座長 あと発生毒性のところ、25ページの動物種、北條先生、もしあれでしたらコ

メントいただければと思います。

○北條専門委員 この動物種についてなのですけれども、これは個人的な経験上から申しますと、ウサギを用いた発生毒性試験ですと、ウサギという動物自体が自然発生性の奇形が頻発するような動物というふうに感じておりました、そういう点ではウサギ自体はちょっと催奇形性を評価するには余り適切というか、評価しづらいような動物種というふうに感じております。それを踏まえるとラットにおいてははっきり言って催奇形性のポジティブという結果が出た場合には、あえて追加で非げっ歯類のウサギの試験は必要ないと思われまます。このようにやりますと、動物福祉の問題からも試験動物に使う実験動物の削減という点でも利点があるかと思われまます。

○能美座長 そうすると25ページにあるような、黄色く塗ってある、このような文言でよろしいですか。

○北條専門委員 この文言でよろしいかと思われまます。

○能美座長 その他も含め先生方から。少しずつ時間も押してきているところがあるのですが、御意見いただければと思います。横井先生、いいですか。

○横井専門委員 理解できなかったもので、済みません。非げっ歯類の必要性はどうなのですか。

○北條専門委員 はっきり言って催奇形性というポジの結果が出たのであれば、非げっ歯類を使つての追加の発生毒性試験は必要ないでしょう。逆にネガというのであれば、おのずと両方やったほうがよろしいというところなのですが。

○横井専門委員 わかりました。

○能美座長 どうぞ。

○吉田（緑）委員 ネガの場合は2種求めるということですか。

○北條専門委員 はい、そのほうが。

○吉田（緑）委員 先ほど先生のおっしゃったことと若干矛盾されているのではないか。ウサギは自然発生の催奇形性が出やすい。だからラットがいい。ラットでやってネガだつ

ならば、自然発生の催奇形性の出やすいウサギを使ってみなさいという要求。

○北條専門委員 どちらか先にやるのであればラットをやって、その上でラットでポジというデータがあれば、ウサギさんは必要ないのではないか。あとは逆に言うと2種類目を使っているというのが、これはサリドマイドという医薬品で唯一、最初にヒトで奇形が出た薬害があり、この現象を実験動物で再現しようとしたときにラットでは再現できなくて、ウサギで再現したという歴史的な経緯があって、それで発生毒性試験は2種類でやるというのが課されてきた歴史的経緯があるので、ラットで何もなかったからといってウサギで出る可能性もあるので、ラットでネガであればウサギもやって、種差が変わっても出ないというのを確認したほうが望ましいという試験をやられたほうがよろしいかと思います。

○能美座長 これはあくまで区分Ⅳの場合ですね。かなり溶出量の多い物質についてフルパッケージで毒性試験をやるときということです。

ほかによろしいでしょうか。御意見何か。これは一応、総則と各論、少し短い時間でしたが、御議論をいただいて、重要な御指摘もあったかと思うのですが、事務局のほうでそこは直していただいて、もう一度メール等で先生にお送りして、確認をもらってください。あと先生方はもう一度見直してみて、やはりここはどうなんだというところがあれば、事務局のほうへメールで送っていただきたいと思います。遺伝毒性のところは私の不見識でなかなかまとまらなかったのですけれども、ぜひこの次までにはきっちりさせていただきたいと思っています。

それでは、そのような形でよろしいでしょうか。事務局、何か積み残しといたしますか、これまでのところで何かありますか。別によろしいですか。

○磯崎課長補佐 特にございませぬ。非常に闊達な議論をいただきまして、どうもありがとうございました。遺伝毒性のところは事務局だけで判断し切れないところもありますので、遺伝毒性の先生方と御相談して案をまとめさせていただければと思います。

○能美座長 それでは、議事2のその他ということで、事務局から説明をお願いいたします。

○磯崎課長補佐 今後のスケジュールにつきまして、机上配付の参考資料4をごらんください。1枚紙のペーパーとなっております。次回の開催は、11月上旬の開催を予定しております。評価指針の策定の関係では、食事中濃度を算出するための試験法、食事中濃度の算出方法についての審議を予定しております。

また、評価指針の策定状況が進んでまいりましたので、評価指針も踏まえた上で別途、整理するとしておりました既存物質の評価についての審議も予定しております。

なお、ヒトの健康を損なう恐れがない量の検討につきましては、厚生労働省による諮問内容の詳細の検討状況に応じて、可能であれば御審議をお願いしたいと考えております。その他、本日、指針案で御指摘いただいた点の修正の確認、遺伝毒性のパッケージの検討につきましても、次回お願いしたいと考えております。

その後の開催予定は、今のところ記載のとおりと考えております。次回の開催日時につきましては、後日、先生方に御連絡させていただきます。

○能美座長 それでは、以上で第48回「器具・容器包装専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。