

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第156回議事録

1. 日時 令和2年11月13日（金）15:21～15:59

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

(1) 飼料添加物（安息香酸）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

井手専門委員、今井専門委員、今田専門委員、植田専門委員、小林専門委員、
佐々木専門委員、下位専門委員、代田専門委員、中山専門委員、宮島専門委員、
山田専門委員、山中専門委員

(専門参考人)

唐木専門参考人

(食品安全委員会委員)

山本委員、吉田（緑）委員

(事務局)

鋤柄事務局次長、石岡評価第二課長、矢野課長補佐、永田評価専門官、
中村係長、橋爪技術参与、

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和2年11月13日現在）

資料2 （案）飼料添加物評価書 安息香酸

6. 議事内容

○今井座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第156回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、新井専門委員、荒川専門委員、川本専門委員、森田専門委員、山口専門委員が御欠席で、12名の専門委員が御出席でございます。また、専門参考人として唐木専門参考人に御出席いただいております。どうぞよろしくお願いたします。

それでは、議題に入ります前に、事務局から議事、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」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。

○矢野課長補佐 それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は、対象外物質（安息香酸）の食品健康影響評価についてと、その他の2題となっております。

資料については、本日の議事次第、委員名簿、座席表、議事次第に記載されている資料1、2及び机上配付資料が1種類となっております。

また、専門委員の先生方から御提出いただきました確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○今井座長 先生方におかれましては、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。

ありがとうございます。

それでは、対象外物質（安息香酸）の審議に入ります。事務局から説明をお願いします。

今回は初回の調査会ですので、まずは全体的な論点を確認し、次回以降に審議を深めていくことにしたいと思います。

事務局から事前にお送りいただいた資料に基づき、論点を御確認いただいているかと思えます。今回の評価は、厚生労働省から食品衛生法上の対象外物質とすることが妥当か、すなわち、食品中の残留を管理する上で、残留基準を設定する必要があるとすることについて、妥当かどうかについて諮問されたところです。

評価のポイントとしては、毒性や飼料添加物として使用された場合のばく露状況から、ADIを特定せず、対象外物質とすることについてということかと思われまので、議論はこちらを中心に進めていきたいと思えます。

それでは、事務局は資料の説明をお願いいたします。

○中村係長 それでは、資料2及び机上配付資料を御準備ください。

まず、今回、御審議いただきます安息香酸の概要について、机上配付資料を用いて説明いたします。

「1. 評価要請事項について」に記載がございますが、今回御審議いただく安息香酸については、農林水産省から安息香酸を新規の飼料添加物として指定すること等について評価要請を受けたことに伴い、厚生労働省から対象外物質とすることについて評価が要請されたものでございます。

評価の流れにつきましては、まず、厚生労働省から評価要請のあった安息香酸そのものについて御審議いただき、ある程度結果が取りまとまった段階で、農林水産省から評価要請のあった安息香酸を有効成分とする製剤について御審議いただく予定としております。

対象外物質ということでございますが、脚注にございますように、食品衛生法第13条第3項の規定により、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして定めら

れた物質であり、残留基準値をつくらなくても問題ないかということについて評価することが必要になります。

過去の評価事例につきまして机上配付資料の3ページ以降にまとめてございますが、本調査会でも過去にメチオニンや亜鉛について御評価いただいたことがございます。

それでは、「2. 評価対象物質について」を御説明させていただきます。

一般名は安息香酸で、構造式等が記載のとおりでございます。国内では、類似の有機酸が既に飼料添加物として指定されていますが、安息香酸自体の飼料添加物としての指定は初めてとなっており、動物用医薬品としての承認もございません。

一方、食品添加物としては、指定添加物として清涼飲料水等に広く利用されており、野菜や乳製品などにも自然に含まれていることから、十分な食経験がある物質でございます。

こうした背景も含めて、今回、対象外物質としての評価が要請されたところです。

海外では、EU、米国で飼料添加物としての指定がございます。評価状況についてですが、JECFAでは食品添加物についてベンジルアルコールなどとのグループADIとして0～5 mg/kg体重/日と評価されています。一方、飼料添加物としての評価は行われていません。

EFSAでは、食品添加物としての評価はJECFA同様、グループADIとして5 mg/kg体重/日と評価されており、飼料添加物としての使用では消費者のばく露を増加させず、消費者にとって安全であると評価をしています。

概要の説明は以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま机上配付資料の1ページ目にのっとりまして、まず、項目1、評価要請の経緯等について御説明をいただき、また、項目2として評価対象物質である安息香酸について、物質の概要及び海外の評価、使用状況について御説明いただきました。

御質問、御意見等ございましたら、この段階でお受けしたいと思っておりますけれども、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

あるいは、机上配付資料の3ページ目に過去の主な対象外物質についてもリストしていただいているところです。そちらも含めて御確認いただいたということで、事務局からは引き続きの説明をお願いいたします。

○中村係長 それでは、次に論点について説明いたします。机上配付資料の2ページ目を用いて簡単に説明をさせていただいた後、資料2を用いて評価書案について概要を説明いたします。

それでは、机上配付資料の2ページ目をお願いいたします。「3. 成分を評価するための論点（案）」でございます。

対象外物質を評価するためには、「飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる」と結論づけられる物質かどうかの判断が必要となりますので、特に次の2点について検討が必要と考えております。

まず1点目ですが、ADIを特定しないことについてということで、食品添加物について、JECFAとEFSAでは、ラットの多世代生殖毒性試験におけるNOAELに安全係数100として、ADIを5 mg/kg体重/日と判断していますが、この判断が妥当と考えられるかどうかを検討するという点。

妥当性の判断に当たり、専門調査会で御検討いただく論点としましては、a～dに記載がございますが、まずaとして、遺伝毒性試験において*vitro*で陽性の結果も得られていますが、*vivo*での陰性結果をもって、特段問題となる遺伝毒性はないと結論づけてよいかという点。

bとして、一部の亜急性毒性試験において長期間ばく露による肝臓への高度障害の可能性について懸念が示されていますが、EFSA同様、ヒトに外挿される有害な変化ではないとして問題がないかどうか。

また、cとして幾つかの試験で見られる振戦、死亡などの所見は、非常に高用量投与によるもの等であり、評価に適さないと考えてよいかどうか。

dとして、ラットの発生毒性試験で得られているNOAEL160 mg/kg体重/日が、EFSAでPODとして採用されていないが、その試験についてどのように考えるかといった点があると思います。特にb～dについては、安息香酸の体内動態、グリシン抱合による代謝との関係も非常に重要と考えております。

JECFA及びEFSAのADIが妥当と考えられるのであれば、この値を参照し、飼料添加物としての使用においてはADIの特定は要せず、次の2点目の残留基準値を設定しないことについての検討に進めると考えております。

2点目ですが、結論として、「飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる」とできるかを検討するために、ばく露評価的な観点が必要となります。②でございますが、次の3つの知見、aのばく露量がADIに比べて極めて低いこと、bの通常の食生活において食品から摂取している量を増加させる可能性が低いこと、cのEFSAでの評価結果について、どう考えるかということについて御審議いただくことを考えております。

次に、評価書案について重要ポイントの部分を中心に、全体の構成について説明をさせていただきます。資料2を御準備ください。

7ページでございますが、安全性に係る知見の概要の下の6行目から体内動態試験についての記載がございます。

体内動態についての取りまとめが11ページの(4)にございますが、その次の12ページの図1に主な哺乳類における安息香酸の代謝の概要について記載しています。通常、安息香酸はグリシン抱合をされて、馬尿酸として速やかに排せつされます。グリシンは必須アミノ酸なので、本来は体内で合成可能ですが、ボラス投与などで一度に大量に投与されると、グリシンが枯渇し、主な哺乳類では下のグルクロン酸抱合の経路に進みます。

こうした代謝の影響による毒性所見もあると考えられますので、各種毒性試験の結果を

考える上で、この代謝をどう考えていくかというところが重要なポイントになるかと考えております。

次に13ページから、遺伝毒性試験について記載がございます。こちらについて、表3を見ていただきますと、幾つかの*vitro*の試験で陽性が出ているものがあります。この遺伝毒性試験の考え方について、14ページの6行目からに取りまとめを記載しております。

次の15ページのボックスのところがございますが、森田先生から事前に、*vitro*で一部陽性が出ている試験については、EFSAの評価で適当ではないとされていますが、同様に本専門調査会において評価する以上は、きちんと調査会としての見解も述べるべきであると。また、試験を適当でないとするならば、EFSAの評価書だけではなく、原著をきちんと用いるべきということでコメントをいただいておりますので、御意見に沿って、表中の当該試験の部分を参考資料とした上で、原著を直接引用する形で次回以降に修正させていただきたいと考えております。

次に16ページから、亜急性毒性試験について記載がございます。すぐ下のボックスに〈事務局より〉ということで記載をしておりますが、ここから生殖発生毒性試験までの各試験で見られた所見については、次回の調査会以降に、表でまとめられるものはまとめ、専門調査会の考察・結論案を試験ごとに記載し、御審議いただきたいと考えておりますので、次回以降、よろしく願いいたします。

本日は、特にJECFA等の評価でPODとなっている試験等に関するものについてのみ説明させていただきます。そちらが20ページの10行目から「7. 生殖発生毒性試験」を記載しておりますが、こちらの(1)のラットを用いた多世代生殖毒性試験がEFSA、JECFAともにPODとしている試験でございます。

安息香酸投与に関連した影響は見られなかったということで、最高用量の500 mg/kg体重/日をNOAELとしておりますが、詳細なデータは確認ができておりません。

次に、23ページから始まります(6)のラットを用いた発生毒性試験ですが、こちらはEFSAの判断になりますが、母動物で明確な毒性と死亡が見られ、胎児でも明らかな毒性がみられた450 mg/kg体重/日をLOAELと考え、160 mg/kg体重/日を本試験のNOAELと判断しております。

これらの値は、先ほど御説明した(1)の試験のNOAELである500 mg/kg体重/日より低い値となっておりますが、EFSAではPODとしていません。この理由について、EFSAは24ページの11行目から始まります斜体のような見解を示しています。

読み上げさせていただきますと、「食品の保存料として安息香酸及びその塩の使用が暫定的に受け入れられていることについて、再確認に資するだけの十分なデータが得られている。しかしながら、安息香酸からの馬尿酸形成の律速段階としてのグリシンの役割は代謝におけるグリシンの要求に対して、グリシンの体内での生成又は利用可能になる速度との間のマージンが狭い可能性があることを示唆している。グリシンは一般的に必須アミノ酸とはみなされていないが、急激な成長段階にある生物にとっては、グリシンは条件付き

で必須アミノ酸である可能性があり、その絶妙なバランスが、安息香酸によって乱される可能性があることが示唆される。したがって、混餌投与を使用した適切な催奇形性試験が望ましい」といった見解になっております。

本試験を含め、強制的な経口投与の試験の取扱いについて、24ページのボックスのとおり、代田先生からコメントをいただいております。

代田先生からのコメントは、EFSAが要求する混餌投与による発生毒性試験は（4）の22ページの試験が該当します。高用量では、摂餌の減少による栄養不良による影響が見られたという考察で、NOAELは1,310 mg/kg/日と判断されています。

（7）の試験では、この試験で影響が見られた用量に近い用量の安息香酸をグリシンと一緒に投与すると、毒性が抑制されるとの結果が入れているので、発生毒性にグリシン欠乏が関与していると推察されます。強制経口投与試験のNOAELは、（3）試験で175 mg/kg体重/日、（6）の試験ではEFSAの判断で、母動物、胎児ともに160 mg/kg体重/日です。

（3）では、母動物、胎児ともに影響が見られない用量が最高用量に設定されていますが、（6）では母動物が見られる用量設定で試験されているので、採用しないという判断は理解できません。

食餌経路での胎児への影響については、血中グリシン濃度を低下させる安息香酸の用量と併せて当委員会の判断を示してはよいのではないのでしょうかという御意見でございました。

小林先生からも、EFSAの引用は残してよいのではないかというコメントをいただいております。

こういった御意見を踏まえまして、事務局といたしましては、従前どおり試験ごとに引用元の評価機関の考察・見解に加えて、コメントを踏まえた調査会の見解を記載した上で、改めて食品健康影響評価の項目で、このボーラス効果によるグリシンの枯渇の影響も含めて、丁寧に考察する案を次回御提示し、御審議をいただきたいと考えております。

なお、本試験の原著は確認できておりませんでした。昨日、原著を見つけまして、ボックスに記載しております。本データについても御確認いただきまして、次回以降、詳細な内容について御審議をいただきたいと考えております。

26ページの37行目から「9. ヒトにおける知見」に移らせていただきます。

ヒトにおける知見というものが大変データが多くございましたので、次の27ページのボックスに記載がありますとおり、毒性はg/人単位の摂取で見られていますが、この投与レベルであっても何ら影響が見られない事例があること、また、畜産物を經由して摂取するようなごく微量な投与での報告はないこと、さらに、本評価書は飼料添加物の評価書であることといったことから、知見を取りまとめ、まとめのみを記載させていただきたいと考えております。

次に、30ページから安息香酸の摂取状況について、知見を記載しております。

(1) では、乳製品や果物などの天然含有状況について記載がございます。

次に、(2) 以降につきましては現在の食生活における推定摂取量について記載がございまして、さらに34ページの13行目からの11において、今回、飼料添加物として用いられる畜産物である豚肉の摂取状況について記載をしております。

これらから考察される状況としては、35ページに〈事務局より〉のボックスでまとめておりますが、ADI比で、豚肉を1日に1人100gを喫食すると仮定した場合であっても、豚肉に由来する推定摂取量は0.48 µg/kg体重/日となり、JECFAのADIの5 mg/kg体重/日と比較しても、約10,000倍の差があるという状況でございます。

次に、摂取量の比で考えましても、先ほどの豚肉由来の推定摂取量の0.48 µg/kg体重/日から増加すると、日本人の平均摂取量を2.1%上昇させるものであり、たとえ豚肉を毎日1kg食べるという過大な見積もりをしたとしても、安息香酸を多く取っている99パーセントイル値の人における摂取量が0.56%と1%未満増加する程度と推測されています。

データは限られていますが、極めて過大に見積もっても、欧州のEFSAでの試算と同様に、日本でも安息香酸を飼料添加物とした場合について、畜産物を經由する摂取が与える影響はほぼないと考えられますので、次回、個々の試験ごとの調査会の考察を追記するとともに、こちらの畜産物を經由する摂取が与える影響について、食品健康影響評価において考察を記載していきたいと考えております。

説明は以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

冒頭にもありましたように、本日は論点の確認ということで、今、事務局から説明がございましたように、評価書案につきましては、これから事務局でも記載の整備をした上で、本格的な議論をしていくということになっています。

また、私の理解では次回の審議におきましては、評価書案の内容に沿って最初から順を追っていくことになろうかと思っておりますけれども、本日は論点の確認ということで、机上配付資料の2ページ目に成分を評価するための論点案としてまとめていただいておりますので、この内容に沿って、評価書案を参照しながら確認してまいりたいと思っております。

まず、机上配付資料の2ページ目、冒頭の3項目、成分を評価するための論点、「飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる」と結論づけられる物質かどうかという判断をするということが大本ということが記載されています。

2ページ目の5行目になりますが、特に以下2点について検討することが必要ということになっておりまして、まず、ADIを特定しないことについてということで、①の1ポツ目です。

ラットの多世代生殖毒性試験に関する記載がされていますけれども、こちらは評価書案でいきますと20ページになります。

20ページの10行目から生殖発生毒性試験で、11行目から多世代生殖毒性試験になります

けれども、特に安息香酸投与により毒性影響が見られなかったことから、最高用量の500 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数を100としてADIが5 mg/kg体重/日であるという判断をしているという机上配付資料の確認事項になります。

この点に関しましては、20ページの27行目からのボックスの〈事務局より〉ということで文章がございまして、既に、代田先生、川本先生、小林先生からも意見をいただいていたところですが、この場におきまして、多世代生殖毒性試験に関して、事務局で次回までにまとめる点において、留意する点などの御発言がございましたら、お願いしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

代田先生、お願いします。

○代田専門委員 私のコメントのところ、4世代試験という記載がいただいた資料の中にあつたのですが、その試験はこの中のどれになるのでしょうか。それとも、何か勘違いだったのでしょうか。教えていただきたいのです。

○今井座長 評価書案の20ページの16行目にも「4世代とも」というので始まる文章もある。この点について御質問いただいているのかと思いますけれども、事務局のほうで(1)の多世代生殖毒性試験を取りまとめていただいた元の資料が、例えばこのタブレットなどでお示しいただいたりするというような対応でよろしいでしょうか。

○代田専門委員 結構です。

この用量もありますけれども、高い用量もあつたように読めたものですから、何か誤解があるのかどうかちょっと教えていただきたいので、どの試験なのかもう一度確認させてください。

○今井座長 お願いいたします。

○永田評価専門官 こちらは原著が入手できておりませんで、引用元がこちらの各評価書というところになっております。

一番詳しい内容は、それぞれ評価書なのでその引用というところなのですが、OECDのSIDSのところ比較的詳しく載っております。タイトルが多世代となっているのですが、4世代の試験を行ったという形となっております。具体的に文献を示したほうがいいでしょうか。SIDSのP106から107です。

では、少々確認させていただきます。iPadの156__安息香酸__16__OECD SIDSの106ページの試験が該当します。この黄色になっているものです。

タイトルの多世代としているというところで、ここにあるとおり、4 generation studyという形になっております。

こちらがタイトルを多世代としているのと、24ページの四角囲みのところを、私が4世代試験と書いたのがややこしくなっちゃったかもしれません。これは多世代試験のことで、この4世代の試験と一緒にございまして。

原著は1960年の文献で、ドイツ語で書かれたものだというような話が書かれておるところでございます。

○代田専門委員 次回までにもう一度確認をさせていただいて、何かあったら追加のコメントを出させていただくということによろしいですか。

○今井座長 ありがとうございます。よろしくお願いいたします。

○永田評価専門官 今のものなのですからけれども、実を言うと、用量がSIDSのものと違うところがあります。750 mg/kg 体重/日以上という話になっているのですが、こちらの換算式が評価書によって違うのでこういうことになっているというところがございます。

○今井座長 換算というのは何から何なのですか。

○永田評価専門官 元のものが飼料の濃度で記載されておりまして、それをラット体重当たりのものに換算する考え方が違うと、こういうように変わってくる場合があるということです。

○今井座長 今、iPadでお示しいただいたSIDSの資料の106ページの750 mg/kg体重/日というのを、評価書案の20ページの500 mg/kg体重/日に換算したのは、食品安全委員会として換算したということですか。

○永田評価専門官 こちらは、ほかのJECFAとかEFSAが500 mg/kg体重/日という形で行っているというところがございます。

○今井座長 分かりました。ありがとうございます。

そうしましたら、評価書案の20ページの23行目から25行目に記載されている黄色でマークしてある引用資料を一通り確認しないと、最終的に評価書案に行きつけないということだと理解しましたので、お手数ですがけれども、特に御専門の先生方におかれましては次回までに内容の確認をお進めいただけますようによろしくお願いいたします。

そうしましたら、また机上配付資料に戻りますけれども、ADIを5 mg/kg体重/日とすることに関しての論点でありましたけれども、引き続き、2つ目のポツでJECFA等による評価の妥当性の判断に関してa～dまで挙げていただいております、まず遺伝毒性に関しては評価書案の13ページになります。

こちらにつきましては、森田先生あるいは川本先生から事前にコメントをいただいているのですが、両先生方は本日御欠席ですので、そのほか遺伝毒性に関して、特にこの場で御発言がなければ、次に進んでまいりたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、机上配付資料の2つ目のポツのbですがけれども、亜急性毒性試験に関して、です。肝臓への高度障害の可能性についてということですが、評価書案では16ページが急性毒性試験のスタートの部分になりますが、こちらに関して、毒性関係の専門の先生方、特に事務局への確認事項などはございますか。よろしいでしょうか。

また、後ほど戻っていただいても結構ですので、次がcの非常に高用量投与による所見に関しては評価に適さないと考えてよいかという辺りのところについては、次のdのところにも関連するのですが、評価書案の12ページに図で示されてまとめられているので

すが、安息香酸の場合、グリシン抱合あるいはグルクロン酸抱合のいずれが主体になるかということで代謝物が違ってくるといふ辺りのところが、毒性の評価にも影響してくるといふことが、机上配付資料の2つ目のボツのc、dの辺りで述べられているところです。

この辺りのところも、安息香酸に関しましては非常に重要なポイントになろうかと思えますので、特にこの場で御発言がなくても、次回までの確認事項として御留意いただければと思います。そのことが、机上配付資料の星印、グリシン抱合による代謝が極めて重要というところで取りまとめられていると理解しています。

さらに、先ほど事務局のほうから、評価書案に沿って御説明いただいた中には、26ページのヒトにおける知見に関して言及されていたのと、あるいは評価書案の30ページ目から始まります摂取状況についても詳しく御説明いただいたところですが、特にこの場で、これらに関して事務局へのさらなる確認内容があればお願いしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

お願いいたします。

○代田専門委員 cのところなのですが、要するに、飼料添加物としてどう考えてもそんなに高用量を投与するわけではないということが分かっている、その一方で、死亡のような非常に厳しい有害事象が起きる場合には、それがものすごく高用量だということは、逆に評価に適さないのではなくて、記しておいて、実際にはこんな量が口に入ることは絶対ないという形の評価になるのではないかと思ったのですが、どうでしょうか。

○今井座長 今の点は最後の健康影響評価などに関わってくると思います。事務局から御発言があれば、お願いできますか。そのような理解でよろしいというお答えでよろしいでしょうか。

○永田評価専門官 はい。

○今井座長 ですので、次回までの評価書案の最終的な食品健康影響評価の書きぶりのところで、その辺のところがかうまく反映されているかどうかというところで、コメントなどがもしございましたら、お願いできればと考えております。よろしくお願いいたします。

全体的に安息香酸の評価に関して、御質問あるいは御指摘事項はございますか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、この場でなくても、先生方から何か質問事項などが発生しましたら事務局にお問い合わせいただくことでよろしいかと思えますので、よろしく申し上げます。

本日確認された論点を中心に、次回以降、引き続き審議することといたします。

それでは、本日の議題、議事の「(2) その他」に入らせていただいてよろしいでしょうか。その他ということで、事務局から何かございますか。

○矢野課長補佐 特にございませぬ。次回の調査会は、調整でき次第、改めて御連絡申し上げますので、どうぞよろしく申し上げます。

○今井座長 よろしく申し上げます。

そうしましたら、これで本日の議事は全て終了いたしました。
以上をもちまして閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)