

# 食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

## 第 187 回 会 合 議 事 録

1. 日時 令和4年9月8日（木） 14:00～16:59

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

### 3. 議事

(1) 亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸カリウム及びピロ亜硫酸ナトリウムに係る食品健康影響評価について

(2) その他

### 4. 出席者

#### 【添加物専門調査会専門委員】

梅村座長、朝倉専門委員、伊藤清美専門委員、伊藤裕才専門委員、澤田専門委員、高須専門委員、多田専門委員、田中専門委員、戸塚専門委員、中江専門委員、北條専門委員、前川専門委員、増村専門委員、松井専門委員

#### 【専門参考人】

高橋専門参考人、頭金専門参考人

#### 【食品安全委員会委員】

浅野委員、川西委員

#### 【事務局】

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、井上評価情報分析官、川嶋課長補佐、末永評価専門職、福永係長、庄司技術参与

### 5. 配布資料

資料1-1 亜硫酸ナトリウム・次亜硫酸ナトリウム・二酸化硫黄・ピロ亜硫酸ナトリウム及びピロ亜硫酸カリウムの使用基準改正に関する概要書

資料1-2 添加物評価書「亜硫酸塩等（亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸カリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム）」（案）

### 6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、第187回「添加物専門調査会」を開催いたします。

本日は、新型コロナウイルス感染症の拡大防止のため、「令和2年4月9日食品安全委員会決定『テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について』」に基づき、ウェブ会議システムを利用して参加いただく形で行います。

本調査会は、原則として公開となっておりますが、新型コロナウイルス感染症対策のために、本日は傍聴の方においでいただくことに開催することといたします。

また、本調査会の様子については、食品安全委員会のYouTubeチャンネルにおいて、Webexの画面をビデオキャプチャーしたものを動画配信しております。

先生方には、御多忙のところ御出席いただきまして、誠にありがとうございます。

現在、13名の専門委員に御出席いただいております。

朝倉専門委員は、御都合により遅れて御出席との連絡をいただいております。

石塚専門委員、西専門委員、横平専門委員は、御都合により御欠席との御連絡をいただいております。

また、専門参考人として、高橋先生、頭金先生に御出席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が御出席です。

それから、事務局に異動があったとのことですので、紹介をお願いいたします。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

評価第一課の杉山が異動し、後任として8月1日付で福永係長が着任しております。

○福永係長 ただいま御紹介がありましたとおり、杉山の後任として着任いたしました福永と申します。どうぞよろしくをお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、お手元に「第187回添加物専門調査会議事次第」を配布しておりますので、御覧いただきたいと思っております。

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

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

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、専門委員名簿に続きまして、資料1-1「亜硫酸ナトリウム・次亜硫酸ナトリウム・二酸化硫黄・ピロ亜硫酸ナトリウム及びピロ亜硫酸カリウムの使用基準改正に関する概要書」。

資料1-2「添加物評価書『亜硫酸塩等（亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸カリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム）』（案）」。

また、机上配付資料が6点ございます。

参考文献等は、タブレット端末又はウェブ会議システムで御出席の先生方は、事前にお送りしたCD等を御参照いただければと存じます。

資料に過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。

本日の議事につきまして、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。

以上でございます。

○梅村座長 提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

(専門委員同意)

○梅村座長 それでは、議事に入ります。

議事(1)「亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸カリウム及びピロ亜硫酸ナトリウムに係る食品健康影響評価について」です。

事務局から説明してください。

○末永評価専門職 事務局の末永です。

まず、資料の取扱いについて御説明いたします。今回、非開示の資料はございません。

それでは、資料1-2、評価書案4ページをお開きください。

「I. 評価対象品目」の概要について御説明いたします。

2行目から、「1. 用途」としましては酸化防止剤、保存量、漂白剤でございます。

5行目から、「2. 名称、化学式及び分子量」は表1のとおりでございます。

多田専門委員の御意見を踏まえ、表1の内容及び脚注を修正しております。

続きまして、5ページをおめくりください。

2行目から、「3. 性状等」につきましては、現在の成分規格等では表2のとおりでございます。要請者からはその成分規格については「規格に変更なし」と説明がなされております。

続きまして、11行目から「4. 製造方法」でございますが、表3のとおりでございます。

多田専門委員の御意見を踏まえ、修正しております。

続きまして、6ページ4行目から「5. 安定性」についてでございます。表4のとおりでございますが、例えば、二酸化硫黄の場合ですと、水溶液に添加されると分子状二酸化硫黄、亜硫酸水素イオン及び亜硫酸イオンになると説明されておまして、それぞれのイオン間の化学的平衡は水溶液のpHに依存する。

また、ピロ亜硫酸ナトリウムの場合ですと吸湿性があり、亜硫酸水素ナトリウムになるとございます。また、水溶液中で加水分解し、2分子の亜硫酸水素ナトリウムに変化すると説明されております。

さらに、ピロ亜硫酸カリウムの場合ですと、水に溶けやすく、水溶液中では亜硫酸水素イオン及びカリウムイオンに解離すると説明されております。

続きまして、7ページ2行目から「6. 起源又は発見の経緯等」でございます。要請者からの説明としましては、亜硫酸塩及び二酸化硫黄は古来より防腐剤として用いられていることなどが説明されております。

続きまして、10行目から「7. 我が国及び諸外国等における使用状況」でございます。我が国において、本件評価対象品目は添加物として指定されております。

15行目から「(2) 諸外国等における使用状況」でございますが、次の8ページに移っていただきまして、コーデックス委員会では、2行目から3行目に記載の物質は亜硫酸塩類としてGSFAのリストに酸化防止剤などとして収載されておりました。最大使用基準につきましては、ノンアルコールワインを含むぶどう酒に対して二酸化硫黄としての残存量350mg/kgと規定されております。

続きまして、11行目から「②米国における使用状況」でございます。12行目から13行目に記載の物質は亜硫酸塩類としてGRAS物質とされておりました。肉類、ビタミンB<sub>1</sub>の補給剤及び生の果物や野菜への使用を除き、GMP下での使用が認められております。

22行目から「③EUにおける使用状況」でございます。23から24行目に記載の物質は、亜硫酸塩類としての添加物の使用が認められております。最大使用基準につきましては、ノンアルコールワインに対して二酸化硫黄としての残存量200mg/L又はmg/kgと規定されております。

続きまして30行目、「④オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況」でございます。次のページをおめくりいただきまして、9ページ4行目から、ノンアルコールワインに対しては、原料であるワインに亜硫酸塩類を使用してキャリアオーバーになることは認められているが、アルコール分を除去後に使用することは認められていないとされております。

続きまして15行目、「8. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要」でございます。

10ページの2行目、[亜硫酸塩等の目]を御覧ください。

下に示している表は二酸化硫黄の使用基準改正案でございますが、ほかの4品目につきましても、冒頭の「二酸化硫黄は、」をほかの品目に読みかえていただければと思います。11ページの表のとおり、今回の改正に係る清涼飲料水及び清涼飲料水に加えるぶどう果汁につきまして、現行では右のカラムの中ほど、その他の食品にあつては、その1kgにつき0.030g以上残存しないように使用しなければならないとされておりますところ、改正案では、左列の下線部のところがございますが、果実酒等と同じく、その1kgにつき0.35g以上残存しないように使用しなければならないとするものでございます。

また、ページ戻りまして、9ページの30行目、[添加物一般の目]でございますが、こちらは第2欄の表の中に下線部のとおり追加する案となっております。

事前の御意見を踏まえ、9ページに追記しております。

続きまして、ページが飛びますが、98ページをお開きください。

「IV. 我が国及び国際機関等における評価」でございます。

98ページの2行目から、我が国における評価としましては、平成15年7月の厚生労働省からの使用基準改正に係る食品健康影響評価の依頼に対しまして、食品安全委員会は、11行目から、「亜硫酸塩類について薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物

合同部会において行われた「その安全性について現段階で新たな対応をとる必要はないと考えられる」との評価の結果は、当委員会として妥当と考える。」という通知を行っております。

続きまして14行目から、令和2年2月の厚生労働省からの「亜硫酸水素アンモニウム水」の評価依頼に対して、18行目から、「亜硫酸水素アンモニウム水が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、許容一日摂取量を特定する必要はない」と通知しております。

続きまして、22行目から「2. 国際機関等における評価」でございます。

まず、JECFAにおける評価ですが、26行目から、1973年に二酸化硫黄及び亜硫酸塩類を評価した結果、グループとしてのADIを二酸化硫黄として0～0.7mg/kg体重/日と設定されております。

30行目から、その後、1976年に亜硫酸水素カルシウム、1978年にチオ硫酸ナトリウム、1983年に亜硫酸水素カリウムがグループADIに加えられております。

33行目から、1986年に評価した結果、以前に設定したグループADIは、次のページに移っていただきまして、維持されたとなっております。このときに、亜硫酸塩類に敏感な人に対する影響について検討が行われておりまして、例えば、過敏症の消費者を守るために適切なラベル表示を推奨するなどされております。

6行目から、1998年に評価した結果、以前のグループADIは維持されておりまして、また、摂取量推計も行われております。

次に15行目、2008年に二酸化硫黄、亜硫酸塩類のばく露評価が行われておりますが、そのときは、一般集団ではADIの範囲内であるが、高摂取者ではADIは超過しているとされております。

また、20行目から、ADIを超過しないよう、代替の保存方法に対する研究の推奨などが示されております。

続きまして、24行目から米国における評価でございます。1976年及び1985年にFASEBで評価が行われておりまして、現在の使用量や使用方法で公衆への有害影響を示す合理的根拠はないとされております。

また、1985年の評価の際に、30行目にお示しのとおり、消費量の増加が有害影響を及ぼすかどうか判断できない。また、亜硫酸塩類に敏感な集団に対して、次のページに移りまして、現在の使用量や使用方法で予測できない重症度の有害影響を示唆または疑う情報があるとされております。

100ページ4行目から欧州における評価でございます。SCFは、1994年に二酸化硫黄及び亜硫酸塩類の評価を行っておりまして、グループとしてADIを二酸化硫黄として0～0.7mg/kg体重としております。

8行目から、EFSAで2016年に再評価が行われておりまして、現行のグループADIを適当なものとして維持されておりますが、データベースが改善されるまで暫定的なものとも

なすとされております。

続きまして、15行目からオーストラリア及びニュージーランドにおける評価でございます。オーストラリア・ニュージーランド食品局で2000年に二酸化硫黄のカットアボカドへの使用に対して評価が行われておりますが、敏感な人に対するリスクを考慮し、申請が却下されております。

また、20行目から、2014年にFSANZがアワビの缶詰の製造における次亜硫酸ナトリウムの使用に対して評価を行っております。その際、ばく露評価では残留する次亜硫酸イオンは検出されないとされており、ハザード評価では1973年にJECFAが設定したグループADIを変更できるような新しい適切な証拠はないとされております。

また、33行目から、亜硫酸塩類に敏感な消費者への問題に対応するため、次のページをおめぐりいただきまして、食品に10mg/kg以上の濃度で添加された場合、亜硫酸塩類は原材料リストのラベルに表示しなければならず、この表示要件はアワビの缶詰に使用される次亜硫酸ナトリウムにも適用されるとされております。

6行目から、ワインの製造に関する新規の加工助剤としての亜硫酸水素アンモニウムの評価でございます。

説明は以上でございます。御審議のほど、よろしく願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、先生方からコメントをいただきたいと思っておりますけれども、まず、品目の概要の4ページから6ページにかけて、名称、化学式及び分子式、あるいは性状と製造方法についてなのですが、多田先生から御意見をいただいたと思うのですが、一応反映済みというところなのですが、少し解説をいただけますか。

○多田専門委員 表1は公定書解説書が参照されていたので、最新の第9版の食品添加物公定書を参照してくださいということと、英別名は違うものが載っていましたので、その辺りは公定書に合わせた記載にしてくださいというお願いをいたしました。

また、脚注のCASは、実際の添加物としての名称と化合物としての名称が英語にしたときに違ったりしておりますので、対応が分かりやすいようにCAS番号のところにも化合物名を記載していただきました。

表2のほうの参照も解説書ではなく第9版公定書ということにさせていただきました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

裕才先生、これはこれで問題ないですか。

○伊藤裕才専門委員 問題ないと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、引き続き9ページに移りまして、15行目からの評価要請の経緯及び添加物試験の概要のところなのですが、裕才先生、ここは反映済みなのですが、御説明をいただけますか。

○伊藤裕才専門委員 今回の品目は全て指定を受けているものですので、規格改正なのですけれども、それもいわゆるノンアルコールワインに特化したものであるということで要請があったわけです。毎回思うのですけれども、こういう評価要請の経緯のところに読者が読んで何のためにこういうことをしているのかということをもうちよっと記したほうがいいなと思って。というのは、表5に確かに書いてあるのですけれども、表5に行く前にちゃんと文章でも書くべきと思ったので、それを要請しました。もしも可能ならば、さらに23行目の清涼飲料水も、清涼飲料水だけでは全体になってしまうので、ちゃんと今回のノンアルコールワインに限定した書き方ですね。表5の10ページ目のところですが、清涼飲料水、括弧ぶどう酒からアルコールを除去して云々をしっかりと書いたほうがよりいいかなと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

先生がおっしゃっているのは、23行目の表5の改正に係る清涼飲料水の後ろに括弧づけをするということですか。

○伊藤裕才専門委員 そうです。

○梅村座長 事務局、大丈夫ですか。

○末永評価専門職 修正させていただきます。ありがとうございます。

○梅村座長 多田先生、この辺りは結構でしょうか。どうでしょうか。

○多田専門委員 同意いたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここまで、その他品目の概要について御担当の先生から幾つかコメントをいただいて、全て反映されているということで、一部、今、裕才先生から追加の訂正が入って、それも一応2人の先生に御同意いただいたのですけれども、ほかの先生方で何か追加すべき事項等はございますでしょうか。お気づきの点があれば。

よろしいでしょうか。

それでは、次に98ページに飛びまして、我が国及び国際機関等における評価ということですが、ここでは多田先生から御意見いただいているかと思えますけれども、100ページのところかしら。アワビの話、ちょっと御説明をいただけますか。

○多田専門委員 この評価書の記載に関して、事務局から、次亜硫酸ナトリウムに関してはグループADIに入れて考えるかどうかというお話が課題としてありましたので、国際的に見て次亜硫酸の評価書はどのようなかと調べましたところ、2014年のアワビの缶詰の評価書が見つかりましたので、こちらも参考になるのではないかと。食品は違いますが、ほかに次亜硫酸の評価書は見当たりませんでしたので、一つの参考として挙げてもいいのではないかとということで提案させていただきました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

裕才先生、いかがですか。

○伊藤裕才専門委員 結構だと思います

○梅村座長 ほかの委員の先生方、何かございますか。よろしいでしょうか。

多田先生、直接的に物は違うけれども、情報として重要だから入れておいたほうがいいということですよ。

○多田専門委員 一つの考え方の参考にはなるのかなということです。

○梅村座長 その辺、前書きに入れておかなくて大丈夫ですか。このままでいいですか。分かりました。

ほかの先生方、よろしいですか。

それでは、引き続き安全性に係る知見の概要のまず冒頭部分について事務局から説明してください。

○末永評価専門職 事務局です。

評価書案13ページをお開きください。

「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」でございます。

冒頭部分について御説明いたします。

2行目から、アとしまして、今回の評価対象品目がグループで評価できるかどうかについて説明がなされております。

6行目から、二酸化硫黄は水溶液中で式1のとおり平衡状態にありまして、存在比は水溶液のpHに依存するとされており、亜硫酸ナトリウムも同様であると説明されております。

次に14行目から、ピロ亜硫酸塩は亜硫酸塩の無水物でありまして、式2のとおり、水溶液中では亜硫酸水素イオンを生成すると説明されております。

20行目、次亜硫酸ナトリウムは水溶液中で亜硫酸性水素イオン及びチオ硫酸イオンに分解する。

これらのことから、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム及び次亜硫酸ナトリウムは、二酸化硫黄と同様、式1の平衡状態にあると説明されております。

次亜硫酸ナトリウムそのものにつきましては、国際機関等における評価は確認できないものの、JECFA（1978）においてチオ硫酸ナトリウムは、二酸化硫黄、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム及びピロ亜硫酸カリウムとともにグループとして評価されておりまして、チオ硫酸ナトリウムは酸性溶液中で分解し、二酸化硫黄と硫黄を遊離し、また、胃酸によって、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム及びピロ亜硫酸カリウム等の亜硫酸塩類と同じ分解生成物を生成することが予測されるため、グループに含めて評価されているとされております。

33行目から、本専門調査会は、要請者の説明及びピロ亜硫酸ナトリウムは水溶液中で加水分解し、2分子の亜硫酸水素ナトリウムに変化することを踏まえ、本件評価対象品目については、亜硫酸塩等及び亜硫酸水素ナトリウムの安全性に係る知見を基に、グループ

として安全性に関する検討を総合的に行うとしてまとめております。

この点につきまして、先生方にグループとして評価することによいか、次亜硫酸ナトリウムをグループとして評価してよいかという2点をお伺いしております。

先生方から、次亜硫酸ナトリウムについて事前の御意見をいただいております。また、要請者への知見の求めに関しても御意見をいただいております。こちらにつきましては、机上配付資料6をお手元に御用意いただきまして、机上配付資料6の1で、この件について、仮に要請するのであればこのような内容を要請してはどうかとまとめております。

続きまして、15ページの上のところでございますが、松井専門委員から、13ページの33行目の赤字の記載につきまして、ナトリウム塩によいか、イオンなのではないかという御意見をいただいております。前川専門委員からも御意見をいただいております。

続きまして、2行目から、イとしましてピロ亜硫酸カリウムから生じるカリウムイオンにつきましては、添加物評価書「DL-酒石酸カリウム」において体内動態及び毒性に係る知見が検討されており、その結果、安全性に懸念を生じさせる知見は認められていない。また、「フェロシアン化カリウム」では、「DL-酒石酸カリウム」の後、新たな知見は認められていないとされておまして、さらにその後新たな知見は認められていないため、本評価書では体内動態及び毒性の検討は行わないこととしたとしております。

松井専門委員からナトリウムイオンの記述がない理由について御質問いただいております。事務局の回答としましては、添加物の従前の評価ではナトリウムイオンについて言及してきておりませんでしたので、今回も従前の評価に倣い記述をしておりません。

冒頭部分につきましては以上となります。

○梅村座長 ありがとうございます。

今後、この安全性を評価するに当たってどのような方針で行くかという基本的な考え方のところなのですけれども、いろいろ御意見をいただいております。

まず、松井先生、先生の御懸念等を含めて解説をいただけますでしょうか。

○松井専門委員 分かりました。

では、懸念は実はしていないのですけれども、ちょっと気になる点があります。13ページの20行目です。次亜硫酸ナトリウムがチオ硫酸イオンを生じるということになります。このチオ硫酸イオンが水溶液中とか胃の中でどういう代謝をするのか。ほかの亜硫酸塩類は全部平衡状態にあって、お互い相互に変化するのですけれども、これだけそういう記述が抜けていまして、さっき御説明がありましたように、酸性の水溶液中で分解するとか、それから、今回議題になっております他の物質と同じように代謝されることが想定される。これはJECFAの表現ですが、明瞭ではないので、一応チオ硫酸イオンが亜硫酸塩類と同様に変化するとする根拠を指定等要請者に求めたらよいのではないかとコメントさせていただきます。

もう一点ですが、先ほど説明がありました13ページの34行目です。ピロ亜硫酸ナトリウムは水溶液中で加水分解し、2分子の亜硫酸水素ナトリウムに変化すると、これは何だ

かおかしいような気がします。これは水溶液中だったら解離しているはずなのですが、先ほどの指定等要請者の説明はこうなっているのでそうなのかなと思いますけれども、ここもちょっと疑問がありましたのでコメントさせていただいております。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

引き続き、主担当は前川先生ですので、前川先生も全体を通して解説をいただけますか。

○前川専門委員 前川です。

私も気になった点は松井先生と同じなのですが、概要書のほうに次亜硫酸ナトリウムが水溶液中で亜硫酸水素イオンとチオ硫酸イオンに分解する。そのチオ硫酸イオンが、次に酸性条件では二酸化硫黄と硫黄を遊離するというのと、その次の「また胃酸によって亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム及びピロ亜硫酸カリウム等の亜硫酸塩類と同じ分解生成物を生成することが予想されるため」という文章がちょっと分かりにくかったというか、酸性条件と胃酸というのはまた違うことを言っているのかなと。酸性条件というのは化学の試験管内の反応のことで、生体内では硫黄とかは遊離しないのか、それともこういうことが起こるのかというのが概要書の文章からは読み取れなかったもので、ここについて解説が欲しいなと思ったのが一点です。

もう一点については、「ピロ亜硫酸ナトリウムは水溶液中で加水分解し、2分子の亜硫酸水素ナトリウムに変化すること」とありますが、これは私もイオンだと思います。ただ、亜硫酸水素ナトリウムというのが室温では溶液中で存在するので、この文章でいいのかどうかというのが私も分からなかったもので、ここについて、概要書のほうの反応式は21ページにイオンで書かれていましたので、ここは分からなかったので質問してみましたというところで、もし先生方で詳しい先生がいれば教えていただきたいと思って質問いたしました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

今、松井先生、前川先生に問題点を挙げていただきましたけれども、コメントをいただいた先生に一度発言いただいてから議論を進めたいと思いますので、まずその次、頭金先生、お願いいたします。

○頭金専門参考人 チオ硫酸ナトリウムについて、ラットの経口投与のデータが医薬品のインタビューフォームに記載されており、代謝物としては無機の硫酸イオンが尿中に排出されると書かれています。この情報は評価書案の13ページの27行目から34行目までに記載されている内容と異なっています。この相違点について要請者に確認する必要があるのではないかと考えております。 以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに、伊藤清美先生、いらっしゃいますか。ここはコメントをいただいていたか。

○伊藤清美専門委員 いえ、お送りしてはいません。

今、最後に頭金先生がおっしゃったことについて、私もそこは確認したほうがいいのかなと考えておりました。

○梅村座長 ありがとうございます。

先生方の御意見は、結局、13ページの24行目以降の文章等に対するエビデンスみたいなものが何かあればということによろしいですか。追加の資料の請求というようなお話も今いただいているのですけれども、もし補足資料を求めるということであれば、前川先生、例えばJECFAの1978年の内容を確認するというによろしいのですか。

事務局の提案としては、チオ硫酸イオンについては酸性溶液中で分解し、二酸化硫黄と硫黄と遊離するとなっているけれども、この酸性溶液は胃酸に相当しているものなのか何なのかという辺りと、胃酸によって亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム及びピロ亜硫酸カリウム等の亜硫酸塩類と同じ分解生成物を生成することが予想されたと前川先生が先ほど御指摘されていたところの根拠を示すべきだというお話でよろしかったでしょうか。

○前川専門委員 はい。この2点について教えていただきたいと思います。特に2番はインタビューフォームのほうともそごがありますし、1番についてもちょっと分からないので、この2点は教えていただきたいと思います。

○梅村座長 今回、この後もですけれども、補足資料の請求が幾つかありまして、後で整理してお話することになるかと思うのですが、あと、この部分に関しては、チオ硫酸イオンが水溶液または消化管内で生じる物質に関して知見があるかどうかという辺りを事務局としてはまとめてはあるのですが、松井先生、この辺りはいかがでしょうか。

○松井専門委員 事務局からの御提案を拝見させていただきました。これで結構です。

以上です。

○梅村座長 机上配付資料6にその補足資料に関して、安全性に係る知見の概要のところに関して1番のところをまとめてあるのですけれども、これでよろしいか、あるいはこれに追加すべきであるかどうか辺り、いかがでしょうか。

前川先生、いかがでしょうか。

○前川専門委員 これで結構だと思います。

○梅村座長 松井先生はいかがですか。

○松井専門委員 これで結構です。

○梅村座長 頭金先生、いかがでしょうか。

○頭金専門参考人 私も根拠を出していただければ良いと思いますので、これで結構です。

以上です。

○梅村座長 伊藤清美先生は何か御意見はございますか。

○伊藤清美専門委員 インタビューフォームのほうの記載の根拠というのが調べられていないのですけれども、それを申請者に聞くのはおかしいので、申請者への要請としては今の御提案のとおりでいいかなと思います。

以上です。

○梅村座長 そうすると、先生、インタビューフォームに関する内容、でも、これは追加の20に出ているわけよね。

○末永評価専門職 こちらは前川先生から御提供いただいたものです。

○梅村座長 それはどこかに出ているのですか。

○末永評価専門職 追加の20としまして、事前に先生方に追加でメールで送付させていただいております。

○梅村座長 伊藤先生、それでよろしいですか。

○伊藤清美専門委員 それと矛盾するということだと思いますので、要請者に根拠を聞ければいいのかなと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○前川専門委員 前川ですが、1点よろしいですか。

インタビューフォームについては、インタビューフォームが18改正日本薬局方解説書を参照していった、その18改正日本薬局方解説書をさらに見てみると、1960年の論文を参照しているというところまでたどり着いたのですけれども、その論文は取れなかったもので、内容までは見ていないのですが、論文にたどり着くことはできました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうすると、要請者に補足資料を要求して、出していただいた内容と改めてインタビューフォーム等の内容とを見比べながら、結論を出すということではよろしいですか。

○前川専門委員 はい。

○梅村座長 ほかに何かございますか。

それで、資料で確認する必要はあるということではありますけれども、そもそもの評価方法として、二酸化硫黄、亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム及びピロ亜硫酸カリウムをグループとして評価することでよいかという辺り、特に次亜硫酸ナトリウムをグループとして評価して良いかという辺りはいかがでしょうか。前川先生。

○前川専門委員 これは質問に対する回答を得られてから考えたいと思うのですけれども、もし硫黄とかを遊離することがあれば、このままでよろしいのでしょうか。ちょっと分からなかったのですけれども、多分そうではないのではないかとはいえるのですが、回答者の返答とかを見てから考えるということでは駄目なのでしょうか。

○梅村座長 個々に評価していった最終的な評価としてグループで評価するという手順になっていくのだと思うので、この先議事を進めることに対しては特に問題はないかと思いますが、松井先生、いかがですか。

○松井専門委員 先ほども申しましたけれども、次亜硫酸ナトリウムから出てくるチオ硫

酸イオン以外は消化管でも多分水溶液の中でも全部平衡状態になっているので、ばさっとグループで評価してもいいと思います。ただ、次亜硫酸ナトリウムについてはチオ硫酸イオンが出てくるので、これがほかの亜硫酸塩と平衡状態になっているというのだったら全然問題ないのですが、これがそういう反応を起こさないと、恐らくこれが吸収されて、結局は先ほどお話がありましたように尿に硫酸として出てくる。ただ1つだけ、チオ硫酸はちょっとだけ違ってきている可能性があります。ただ、今までの経緯、この亜硫酸塩類については次亜硫酸ナトリウムを含め全部ほかの食品に添加する場合はグループとして評価していたので、また、JECFAもグループで評価していることも考えると、最終的には全部まとめてもいいのかなと思います。とにかくまとめるにしろまとめないにしろ、ひとまず根拠を知りたい。消化管内で同じになるという根拠があるのなら知りたいということが私のコメントの趣旨です。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

頭金先生、いかがですか。

○頭金専門参考人 松井先生におっしゃっていただいたとおりでして、次亜硫酸ナトリウムから生成するチオ硫酸ナトリウム以外は平衡関係なので、グループで評価して問題ないと思いますが、インタビューフォームにあるように無機硫酸イオンがチオ硫酸ナトリウムからできるのか、あるいはこの評価書案のようになるのかでグループでの評価についての判断が違ってくるとは思います。従って、前川先生がおっしゃったように、次亜硫酸ナトリウムも入れて良いのかどうかというのはそこの返事を待ってから行えば良いと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

伊藤先生、いかがですか。

○伊藤清美専門委員 私も先生方と同感で、返事を待ってから判断するのがいいかなと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

代謝関係の先生方の意見は一致していて、次亜硫酸ナトリウムをグループとして評価していかどうかについては補足資料の結果を見てからということではありますけれども、議事的には個々の物質の代謝等あるいは毒性評価等はまずはこのまま進めていきながら、その結果を待って、グループ評価に関する戦略を変えるなり、そのまま維持するなりというのはその後の議論とさせていただければと思います。ありがとうございます。

それから、松井先生、15ページのナトリウムのところはどうなものでしたか。

○松井専門委員 こういうような塩だったらどちらも評価するというのが普通ですよ。しかし、ナトリウム塩の場合は、今までナトリウムの評価はしていなかったという今まで

の経緯がありますし、問題ないと思いますけれども、恐らくカリウムの有害影響よりナトリウムの有害影響のほうが大きいと思います。

以上です。

○梅村座長 先生、もう一つ、さっきのピロ亜硫酸ナトリウムの水溶液中の加水分解で2分子の亜硫酸水素ナトリウムに変換するという辺りはいかがですか。

○松井専門委員 先ほど前川先生からお話があったように、何となく引かかる表現ではあります。ということでコメントさせていただきましたが、これでもいいのかなとは思いますが。

以上です。いいかげんですみません。

○梅村座長 いえ。

前川先生、この辺り、再度確認なのですが、いかがですか。先生、溶液で存在しているということではあるのですが、頭に加水分解がくっついていて、素人目にも違和感はあることはあるのですが、その辺りはこれでよろしいのですか。

○前川専門委員 私も違和感はあるのですけれども、いろいろ調べてもこの化学式として載っていましたので、いいのかなという感じはしています。概要書の21ページの化学式は多分イオンで書かれているので、どちらを評価書に載せるべきなのかなと思いました。評価書のほうは今イオンでは書いていないかと思うのですけれども。

○梅村座長 評価書は亜硫酸水素ナトリウムに変化するという記載になっているのですけれども。

○前川専門委員 文章で書くとそれでいいと思うのです。化学式を多分評価書のどこかに入れていたかと思うのですけれども、すぐに出てこない。

○末永評価専門職 事務局です。

今、13ページの33行目の赤字のところに対応する化学式としましては、7ページの表のピロ亜硫酸ナトリウムのところに記載の式でございます。

○前川専門委員 この化学式と概要書のほうの21ページの化学式は少し異なるので、この辺りがどうなのかなと思いました。

○梅村座長 ありがとうございます。

松井先生、また戻ってしまいますけれども、どうですか。

○松井専門委員 このままでも構いません。何となく不思議な気はします。

以上です。

○梅村座長 ほかに御専門の先生方、何か御意見はございますか。

裕才先生、どうぞ。

○伊藤裕才専門委員 結局のところ、水の中で解離するから亜硫酸政策ナトリウムが亜硫酸水素イオンとナトリウムイオンになっているのですけれども、形式上、塩をNaClと書いてあるのと同じで、ナトリウムイオンがついていても、これはどちらでも一緒だと思うのです。だから、どちらも正しくて、ただ、文章で書く場合はこの33行目のように書い

て、さらに言うなら、水溶液中なので亜硫酸水素イオンとナトリウムイオンに乖離すると書けば完璧だと思うのですが、あまりそれほど深いところではないと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに。これでもよいというお話ではあるのですが、特に何か御意見はございますか。

○末永評価専門職 今、伊藤裕才先生からいただいた点について、33ページの赤字のところ、脚注としてナトリウムイオンと亜硫酸水素イオンに解離するということを示させていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○伊藤裕才専門委員 それでいいと思います。

○梅村座長 今、事務局案では、33行目からの赤字の文章のところ、脚注をくっつけて、水溶液中では亜硫酸水素イオンとナトリウムイオンに解離するという文章をつけるという案が出たのですが、いかがですか。同意していただければそのようにさせていただきます。

ありがとうございます。よろしいですか。では、ここはそういうことにさせていただきます。

ここまでで安全性に係る試験の概要の前段部分の議論は、要求している追加の資料が来てから一部分は議論が必要なのですが、前段部分についての議論はここで終了したいと思っているのですが、ほかに何か追加すべき事項等はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、引き続き体内動態について事務局から説明してください。

○末永評価専門職 事務局です。

評価書案の15ページ12行目から体内動態についてでございます。

16ページの冒頭に記載しておりますが、評価書案の記載につきまして、黒字のところが「亜硫酸水素アンモニウム水」(2020)で評価されている知見でございまして、青字のところが同評価書に記載のない文献や内容についてでございます。

それでは、今回追加した知見や事前に御意見をいただきました知見を中心に御説明させていただきます。

まず、16ページの3行目、①EFSA(2016)の吸収(総説)に関する知見でございます。胃内における亜硫酸水素イオンや二酸化硫黄の平衡状態や腸管内での亜硫酸イオンへの変換についての知見でございます。こちらにつきましては、概要書では、亜硫酸塩類の吸収に関しまして、EFSA(2016)は、Lester(1995)及びOugh and Were(2005)の知見を引用しておりますが、これらの知見の原著を要請者に求める必要があるかについてと、記載の要否について御確認しておりましたところ、先生方から原著の提出を求めたほうがよいとの御意見をいただいております、机上配付資料6の2のとおり原著の提出を求める記載をさせていただきます。

続きまして、17ページ13行目から③Bhaghat及びLockett(1960)の知見でございます。前川専門委員から事前に御意見をいただいております。事務局から記載の経緯を御説明

し、御了承いただいているものでございます。

続きまして、18ページ29行目から③参考資料でございますが、参考資料として評価書に記載する理由について、今一度御確認いただき、事前の御意見を踏まえ、赤字のとおり修正させていただいております。

続きまして、21ページ10行目からでございます。食品成分との反応でございますが、要請者は、食品成分と亜硫酸塩類の反応の結果生じる反応生成物DSHについて、Walkerら（1983）の知見を引用して説明しております。これについて、評価書への記載の可否を確認いただいておりますところ、要請者にDSHについて幾つか確認したい旨の御意見をいただいております。こちらにつきましては、机上配付資料6の2ページ目の3にまとめておりますので、こちらも併せて御確認いただければと思います。

続きまして、23ページ8行目でございます。②代謝酵素（EFSA（2016））の知見ですが、こちらにつきましても、要請者に原著の提出を求めるかどうかについて御確認しておりますところ、松井専門委員からは不要であるという御意見をいただいております。

続きまして21行目、③代謝（ヒト）の知見でございます。

前川専門委員から被験者の情報について御意見をいただき、脚注13のとおり修正させていただきます。

続きまして30ページ、体内動態のまとめでございます。黒字のところは「亜硫酸水素アンモニウム水」評価書の記載でございます。事前の御意見を踏まえ、（1）①吸収（総説）の知見を赤字のとおり盛り込ませていただきました。

体内動態については以上でございます。御審議のほど、よろしく申し上げます。

○梅村座長 それではまず、16ページの吸収のところのEFSAの総説に関してなのですが、EFSAの評価書案ではLesterとOugh and Wereの論文を引用しているのですが、この総説を評価書に記載するのかどうかということと、もしそうであれば、原著の提出を求める必要があるかどうかという辺りなのですけれども、まず松井先生、御意見をいただいているようですが、お願いいたします。

○松井専門委員 実は先ほど問題になったチオ硫酸イオンの話もそうかもしれませんけれども、恐らくこれらの論文中では消化管の中での変化というのも示されていると思います。吸収を説明するにはそれが必要になります。そういうわけで、この2つというのはかなり重要な知見になる可能性がある。ただ、実際に読んでみないと分からないので、要請者に要求して、この2つの論文の記載の可否はその内容を見てから判断するというようにしたいと思います。

以上です。

○梅村座長 前川先生はいかがでしょう。

○前川専門委員 松井先生の御意見に賛成します。原著を読んでから確認するのでいいのではないかと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

頭金先生、いかがでしょうか。

○頭金専門参考人 お二人の先生と同じで、吸収のメカニズムにとって重要な論文になると思われまので、内容を確認する必要があると思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

今回、机上配付資料6は補足資料について事務局でまとめてもらったのですが、この2番のところに該当しているのですが、このことでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

伊藤清美先生、御意見は出ていなかったですが、これでよろしいですか。

○伊藤清美専門委員 私も原著論文を確認する必要があると思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

続いて、17ページですけれども、ラットでの吸収、排泄で。

○末永評価専門職 19行目からの「本専門調査会としては」のところの記載が不要ではないかという御意見です。

○梅村座長 これですね。分かりました。

17ページの19行目、「本専門調査会としては」という文章が入っているのですが、前川先生、ここはどのような御意見だったのでしょうか。

○前川専門委員 最初に177回の以前の「亜硫酸水素アンモニウム水」の健康影響評価についての議事を読んでいなかったもので、この評価書案を全体を通して読んだときに少し違和感があったのですが、177回の議事録を読ませていただいて納得しましたので、これについては問題ないと思います。ここに示しておいたほうがよいと思いました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局、ここにこれを載せた経緯をもう一回だけ説明してもらっていいですか。

○末永評価専門職 「亜硫酸水素アンモニウム水」を審議したときに、特に体内動態が審議されたのが第177回の添加物専門調査会でごさいますして、その際に吸収についての知見が少ないという御意見が専門委員からございまして、この知見は、16行目からの記載のとおり、4時間で投与した硫黄の55%が硫酸として尿中に排泄されたという排泄のデータではございまして、専門委員から併せて吸収の程度についても分かるという御意見がありましたので、吸収の程度について本専門調査会の意見として19行目からのとおり記載したという経緯でございまして。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

論文の中では尿中への排泄が出ていたのだけれども、その中に。

○末永評価専門職 原著では吸収までは記載はなかったのですけれども、4時間で排泄されているということは、その程度は吸収されているということで。

○梅村座長 その辺り、実際に前はこう書いたのかもしれないのですが、分かりますか。これでいいですか。先生方、いかがですか。

最初に前川先生がなぜかしらと思ったところは、この文章だと説明されていないわけですよね。前回こう書いてあったから書いたということなのですからけれども、私もこれを読んでいると、いきなりここだけ「本専門調査会としては」と。今、事務局の説明を聞けばとてもよく納得したのですけれども、このままで大丈夫ですか。

前川先生、いかがでしょうか。論文の中では排泄のことについての記載があって、それを解釈すれば吸収もこの程度はあったのだろうと本専門調査会は考えたということなわけですよね。この辺りの説明はこれでよろしいですか。よろしければそれで全然いいのですけれども。

○前川専門委員 これが吸収のところの分野にある記載をしていますので、そういう意味で、55%以上が吸収されると考えたというのがここであって大丈夫だと思います。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 内容的な議論でなくて、今の座長の質問は、単純にこの文章を読んだときに皆さんがいろいろ対応していただいたことが分かるかという意味だと思います。それが合っているとすれば、私も読んでいきなりこれが出てくるのでは、四角囲みの内容や、事務局が説明なさっていることが分からないと思います。やはり18行目から19行目の間に何らかの接続詞というか、18行目までに書いてあることをもって19行目以降のことを考えたということが日本語の文章としてつながっていないと、もともとの前川先生の御懸念もそうだし、座長のおっしゃった懸念もあるので、どう修文するかというのは別なのですけれども、つながりを持つような文章というか文言を入れるべきであると思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

そういうことになったのですけれども、いかがですか。

○頭金専門参考人 「原著論文は排泄に関するデータを示しているが、本調査会としては、このデータからラットにピロ硫酸ナトリウムを投与した場合、少なくとも4時間以内に55.1%以上が吸収された。」とつなげてはいかがでしょう。

○梅村座長 ありがとうございます。

そのほうがすっきりするかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

松井先生、いかがですか。

(専門委員同意)

○梅村座長 ありがとうございます。

前川先生、それでよろしかったですか。

○前川専門委員 大丈夫です。ありがとうございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにここの部分はよろしいですか。

そうすると、引き続きですけれども、分布のところ、18ページの参考資料のところです。前回の議論の中から、今後、参考資料については、参考資料に落とした理由と参考資料として残す理由の両方をできる限り明確に記載していこうということが会議の中でも認めていただいたのですけれども、それに沿っての記載なのかと思うのですが、前川先生、この点についていかがですか。

○前川専門委員 この点については参考資料とする理由を事務局のほうで作っていただいて、赤字で示されていますが、これでよいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

松井先生、いかがでしょうか。

(専門委員同意)

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに代謝系の伊藤先生、これでよろしいですか。

○伊藤清美専門委員 よろしいと思います。

(専門委員同意)

○梅村座長 頭金先生もありがとうございます。

ほかにいかがですか。よろしいですか。参考資料にするということと、これを残すということの理由が18ページの30行目から33行目まで赤字で記載されているのですが、明確に書かれているかとは思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうすると、次に21ページ、食品成分との反応なのですけれども、21ページの10行目からですが、要請者は食品成分と亜硫酸塩類との反応の結果生じる反応生成物DSHについて文献を引用して説明しているのですけれども、このことが今回の評価書の記載に必要かどうかということと、もし記載するのであれば参考資料として記載するのでよいかどうかの辺りなのですが、まず松井先生、御意見をいただいていると思いますけれども、お願いします。

○松井専門委員 そこに書いてありますように、本当に果汁、ノンアルコールワインでこれができるのかという問題で、できないのだったら書く必要はないのではないかと思います。

以上です。

○梅村座長 その辺りを補足で確認すべきということですか。

○松井専門委員 そのとおりです。

○前川専門委員 ありがとうございます。

ほかに。前川先生、いかがですか。

○前川専門委員 松井先生の御指摘のとおりです。私ももしこの物質ができないのであれば書く必要はないと思うのですけれども、この物質が糖との反応のできるのであれば何か考えないといけないのではないかと思います、回答を待ってから考えたいと思いました。以上です。

○梅村座長 頭金先生。

○頭金専門参考人 お二人の先生と同じ意見なのですけれども、製造工程によると思います。製造工程で生成する可能性があるのであれば参考資料として書いておく必要があると思いますが、製造工程から考えて生成する可能性がないというのであれば、あえて書く必要はないと思います。

以上です。

○梅村座長 実際にノンアルコールワインで生成するかどうかということを今確認する必要があると御議論いただいたのだと思うのですが、今回の評価依頼は使用基準改正に係るということで、ノンアルコールワインに使用した場合に限定して評価を依頼されたものではないという考え方もあって、本件が評価対象品目に使用した際のDSHの生成の有無とか、生成する場合の使用対象食品や製造工程などを補足資料で求めるという辺りでのよろしいでしょうか。机上配付資料6の裏ページの3番に事務局としてこういう辺りを確認するのでよいかという話になっているのですが、この辺を見ていかがでしょうか。改めて御意見をいただけますか。

松井先生、いかがですか。

○松井専門委員 私はちょっと誤解していたようで、対象の製品のみに関わることだと理解していましたので、そこの理解が十分ではありませんでした。全てに関わるものだというようなことでしたら、これは入れておく必要が。少なくとも参考資料に入れ込んでおいたほうがよさそうだと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局、これはノンアルコールワインに限っていないと言っているのだよね。

○末永評価専門職 はい。

○梅村座長 先生、その場合、でも、取りあえずではないけれども、補足資料は求めたほうがよろしいですよ。松井先生、その辺りはどうですか。

○松井専門委員 ノンアルコールワインでどうなのかというのがひとまず大事になると思いますので、それは入れておくということで、そのほか、これだけではこれが何からできているのか分からない。先ほど説明がありましたけれども、その辺の記述もする必要がありますので、周辺情報をやはり要求しておいたほうが良いと思います。

以上です。

○梅村座長 前川先生はいかがでしょう。

○前川専門委員 松井先生の御意見に賛成です。私もノンアルコールワインに限ったこと

を記載すればよいのかと思っていたのですが、そういうことではないということで、食品に使用した場合はDSHは多分できるのではないかと思いますので、参考資料に入れたほうがよいのかと思いましたが、ワインで明らかにできる工程があるのかどうかというのは少し確認しておいてもよいのではないかと思います。そういう点で、質問については、これを質問するということがよいと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

頭金先生はいかがでしょう。

○頭金専門参考人 これを参考資料として入れるにしても、なぜDSHに着目したのかということ、少し説明したほうが良いと思います。情報をいただいて、なぜDSHに着目する必要があったのかという理由を22ページの1行目の前に書いたほうが良いと思いますので、参考資料をお願いしたいと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますか。

多分要請者が出してきたということは、何かの食品にできる可能性があることを想定しているのかもしれないので、その辺りの情報は全く入っていないので、その辺も含めて提供していただくということで、机上配付資料6の裏ページの3番の内容で要請者に請求したいと思いますが、ほかに何かございますでしょうか。ここまでよろしいですか。

そうしますと、次は代謝に移って、23ページですけれども、EFSAの2016年のはまた先ほど同じような例なのですが、Reyらの論文を引用しています。この評価書評価のEFSAの記述の中のこの評価に使ったReyらの論文の原著の提出を求める必要があるかどうかという辺りなのですが、松井先生、御意見をいただいたみたいですが。

○松井専門委員 不要だと思います。これはなぜかという、まず一番大事なのが、亜硫酸塩の代謝全体にどの程度寄与しているか不明であるというところがあります。マウスにヒトの消化管内微生物を接種して硫化水素ができたよ、亜硫酸塩から硫化水素ができたよという、それだけの論文なのです。実際に私たちの腸の中では、恐らく含有アミノ酸から硫化水素は結構できるのです。量的に考えても添加物からできるよりはずっと多いと思いますので、硫化水素はある面、腸管の中の常在成分と考えられます。あえてこの論文をここで確認する必要はないと思います。

以上です。

○梅村座長 このEFSAの記載自体は残しておいてもよいですか。

○松井専門委員 残してもいいかもしれませんが、消してもいい。それほど重要ではないと私は判断しました。

以上です。

○梅村座長その辺り、前川先生、いかがでしょう。

○前川専門委員 残しておいてもいいのかとは思いますが、それほど重要ではないということですので、残しておいて問題はないかとは思いますが。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

頭金先生、この辺りはいかがですか。

○頭金専門参考人 私も基本的にはどちらでも良いのですが、他の記述と矛盾するようには思わなかったもので、残しておいても良いと思います。

○梅村座長 伊藤先生、何か御意見はございますか。23ページの②の代謝酵素、これは新規で記載が加わったEFSAの記述なのですが、松井先生の御意見では、マウスの腸管内の話で、しかも、この硫化水素の生産量は大変低いのだろうという辺りも含めて、もちろん原著の請求は要らないだろうということはよかったですのですが、記載そのものの必要もどうなのかなという辺りです。

○伊藤清美専門委員 恐らく間違いではないと思いますので、残していただいて、最後のところにどのくらい寄与があるかは不明という書き方もしてありますので、特に原著を確認しなくてもこの記載を残すことは問題ないのではないかと私は思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

一応、代謝の先生方は、記載はそのままにして、原著の請求はしなくてもいいという御意見だったと思いますが、ほかに何か、これは要らないのではないかとか、原著も確認すべきとか、違った意見がございましたらお願いします。

よろしいですか。

そうすると、次に同じ23ページの③の代謝のところなのですが、これは前川先生から御意見をいただいたかと思いますが、御説明をいただけますか。

○前川専門委員 24ページの年齢のところでしょうか。

○梅村座長 そうです。

○前川専門委員 これは、この評価書案のほうで年齢の記載を追加したと思うのですが、24ページの1行目なのですが、本当は論文では13名でやっていて、そのうち1名を除いた12名の喫煙者で研究を行っておりましたので、それが最初の評価書のときに忠実に書かれていませんでしたので、13名に修正したほうがいいのではないかという意見を出しました。その後、12名ということで下の欄外に補足説明をしていただいたので、これでよいと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここの辺りは、内容を正確に記載するという御指摘をいただいて、訂正は済んでおりますけれども、よろしいですか。

ありがとうございます。

そうしますと、最後に体内動態のまとめのところ、30ページに移ります。

ここで、松井先生、御意見をいただいたかと思えますけれども。

○松井専門委員 初めの部分はEFSAから持ってきているのですけれども、ちょっとつじつまが合わないところがあるので、EFSAの評価書の別なところから一部引用しまして、このような書き方になっています。確かにEFSAが示している論文1つずつは正しいのだけれども、それを一緒に考えることができないので、このように提案させていただきました。

以上です。私の提案どおりに示されています。

○梅村座長 ありがとうございます。

30ページの13行目から17行目までの赤字のところを中心に松井先生に御指摘いただいたのですが、前川先生、これはこれでよろしいですか。

○前川専門委員 これで問題ないと思えます。

最初の黒字だけでしたら最初の平衡関係のところに分からないと思えますので、赤字の追加が必要であると思えます。松井先生の案に賛成です。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

頭金先生、いかがですか。

ありがとうございます。

伊藤清美先生もよろしいですか。

○伊藤清美専門委員 文章はこれで分かりやすくなったと思えます。

ただ、松井先生も書いていらっしゃるように、追加で提出される資料によってもう一回確認する必要があるかもしれないと思うのと、文章として「本専門調査会としては」で「溶けやすい」で終わっている。文章としてはもう少し練る必要があるのかなと思えました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここはもしかすると書き直しが入るかもしれないということを前提に、今はこれはこのまま流してしまっ、一度またここに戻ることになるとは思えますので、そのときに今の伊藤先生の御懸念の辺りも修文していければと思えますので、取りあえず今はこの形で、先に進んでもよろしいでしょうか。

そのほか、体内動態について何か追加すべき、御意見等はございますでしょうか。

体内動態に関連して幾つか資料要求をしていますので、その内容について改めて議論する必要もありますし、それが反映される形で文案も少し変わる可能性もありますので、詳細な部分はまた改めてなのですが、大筋はこれでよろしければ先に進みますが、何か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。

それでは、引き続き毒性について事務局から説明してください。

○末永評価専門職 事務局です。

評価書案32ページからでございます。

当初、評価書案では、添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」（2020）で検討されている知見のうち、亜硫酸水素ナトリウムを被験物質としている知見については除いておりましたところ、品目概要や体内動態の御担当の先生方から、亜硫酸水素ナトリウムの知見も含めたほうがよいとの御意見いただき、それを踏まえ、33ページの中ほどの事務局よりの囲みのおりでございますが、亜硫酸水素ナトリウムを被験物質としている知見は緑字で追加させていただきました。

また、品目概要の先生方からいただいた御意見を踏まえ、ピロ亜硫酸ナトリウム及び亜硫酸水素ナトリウムを被験物質としている知見については、溶液として使用されたことが文献上で確認できる場合は、その旨を追記させていただきました。

それでは、中身について、33ページ2行目から遺伝毒性でございます。遺伝毒性のところは、亜硫酸水素アンモニウム水の評価書以降、新たな知見は提出されておられません。事務局のほうで記載整備のみを行っております。

事前の御意見としましては、増村専門委員から試験結果の表の記載順について御意見をいただいております。2つ案が示されておりますので、どちらのほうが適当か御確認いただければと思います。戸塚専門委員からも増村先生の意見に御同意をいただいているところ です。

続きまして、47ページをお開きください。

3行目、②参考資料でございますが、表20の試験につきましては、評価書案に記載する理由について御確認をお願いしておりました。併せて49ページの表21も御確認いただければと思います。事前の御意見としましては、元案でよいとの御意見ですが、追記が必要でしたら「陽性結果の試験だから」といったものを追記したらどうかという御意見をいただいております。こちらにつきましては、机上配付資料5の3ページに表20と表21の参考資料とする理由の修正案を提示させていただきましたので、併せて御確認いただければと思います。

続きまして、表20につきまして、Yavus-Kocamanら（2008）の知見の原著を改めて確認しましたところ、48時間処理の場合も25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で対照群と比較して有意な増加が認められておりましたので、試験結果を修正させていただきました。

続きまして、52ページ2行目から遺伝毒性のまとめでございます。

3行目から、添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」において、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム及び二酸化硫黄の遺伝毒性について以下のとおり評価されているとしておまして、次のページ、53ページ27行目から、本専門調査会は上記の評価以降の新たな知見は提出されておらず、亜硫酸塩等には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断したとまとめております。

このまとめについて御確認いただいておりますところ、専門委員の先生方からは、評価の一貫性の観点からこのとおりでよいという御意見をいただいております。

続きまして、54ページ11行目から反復投与毒性でございます。

反復投与毒性の記載につきまして、黒字が添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」の記載でございます、同評価書に記載のない文献や内容については青字で追記しております。

58ページ5行目からBeemsら（1982）の知見でございます。ラットにピロ亜硫酸ナトリウムを添加した餌を8週又は12週にわたって投与し、胃部の障害について評価する試験がなされておまして、この知見の取扱いについて御確認いただいております。

本日御欠席の横平専門委員の御意見を読み上げさせていただきます。

本知見の結果のメカニズムは不明としておりますが、これによる将来的な有害性についても不明な印象です。反応性の変化で将来の腫瘍性変化につながるかどうかは不明です。一方で、安全性が担保できないので、6%は毒性的な変化を誘発する可能性があるとしているのではないかと思います。事務局のコメントを付記した上で参考資料としてはどうかと思っておりますといった御意見をいただいております。

あわせまして、机上配付資料4に石塚専門委員の事前の御意見をまとめておりますが、石塚専門委員からは、参考資料として掲載してよいと思っております。性別も匹数も不明です。理由を述べた上で調査会としてのNOAELの表記は不要かと思っておりますといった御意見をいただいております。

事前の御意見を踏まえると、参考資料とすることで御意見は一致しておりますので、机上配付資料5の6ページに黄色ハイライトで参考資料とする理由案を示させていただきます。こちらも併せて御確認いただければと思います。

60ページ、④のHui（1989）の知見でございます。こちらは正常ラット及びタングステン酸ナトリウムで亜硫酸酸化酵素を欠損処置したSDラットにピロ亜硫酸ナトリウムを飲水投与して毒性を評価する試験がなされておまして、こちらも知見の取扱いを御確認いただいております。

横平専門委員からは、胃の変化を説明している有用な補助的文献と考えます。参考資料としてはどうでしょうか。本文献からNOAELの設定は困難と感じますという御意見をいただいております、石塚専門委員からは、NOAELの記載は不要と思っておりますが、参考文献までは落とさなくてもよいと思われましたといった御意見をいただいております。

事前の御意見ですと、横平専門委員、高須専門委員、高橋専門参考人からは参考資料とする御意見で一致しておりますが、石塚先生から参考文献まで落とさなくてよいという御意見をいただいております。仮にこの知見についても参考資料でよいとする場合につきましては、机上配付資料5の6ページで、以下の知見a、bとしておりますが、bのほうの知見がこの④に当たりますが、このように、先ほど御説明しました③の知見と併せまして、参考資料とする理由を示させていただきます。

また、この知見につきましては、高須専門委員から実験方法について御意見をいただいております。御意見を踏まえて修正しております。

続きまして、61ページ3行目から発がん性でございます。

62ページの23行目、Feron及びWensvoort（1972）の知見でございます。ラットにピロ亜硫酸ナトリウム2年間混餌投与して胃の病理変化を評価する試験がなされており、こちらについて知見の取扱いを御確認いただいておりますところ、横平専門委員からは知見の取扱いについて特に意見はないということでしたが、改めて確認しましたところ、64ページの中ほどのとおり、参考資料とすることに同意いたしますという御意見をいただいております。

また、石塚専門委員からは、匹数が不明のため、ここでは調査会の判断は記載しなくてもよいかもしれないと思われました。EFSAでも採用されているため、文献の記載自体は問題ないかと思えますといった御意見をいただいております。

事前の御意見としまして、参考資料とすることで御意見が一致しておりますので、この場合の理由としましては、机上配付資料5の9ページのとおりでございますが、中ほどの黄色のハイライトを併せて御確認いただければと思います。

続きまして、65ページ19行目からTakahashiら（1986）の知見でございます。ラットにイニシエーション処理を行った後、プロモーション処理として1%ピロ亜硫酸カリウムを摂取させる二段階発がん性試験が行われております。

こちらも知見の取扱いを御確認いただいております。横平専門委員からは、イニシエーション処理された実験なので、結果が直接評価書に反映されるものではありませんが、「腺胃の幽門腺領域の腺癌は、1群と比較して2群では発生率が有意に増加した」という結果について、対象物質による発がんプロモーション作用の可能性があり、重要な知見と思えますので、参考資料としてはどうでしょうかという御意見をいただいております。

また、石塚専門委員からは、過去にプロモーション作用の文献はそうのように明記して記載していたと記憶しています。二段階発がんの試験でも掲載しても構わないと思えますという御意見をいただいております。

事前の御意見で、横平専門委員、高須専門委員、高須専門参考人から参考資料でよいという御意見をいただいております。仮にこれを参考資料とする場合につきましては、机上配付資料5の10ページの中ほどのとおり、理由案を示しておりますので、こちらも併せて御確認いただければと思います。

続きまして、67ページ2行目から生殖発生毒性試験でございます。

5行目、Jaulmes（1964）の知見でございます。ラットに亜硫酸塩をワインに添加する、または水に溶解したものを投与し、4世代にわたって影響を測定する試験がなされております。この知見の取扱いを御確認いただいております。

事前の御意見として、北條、田中両専門委員からは評価書に記載することは不要であるという御意見をいただいております。石塚専門委員からは、「私信」でも、JECFAで採

用されている場合などには、他の調査会では文献として掲載している調査会も多くあり、一律に落とすのではなく、議論が必要かと思えますといった御意見をいただいております。

続きまして68ページ12行目、②Cluzanら（1965）の知見でございます。ラットにピロ亜硫酸カリウム水溶液を20か月摂取させる試験が行われており、この知見の取扱いを御確認いただいておりますところ、北條、田中両専門委員ともに評価書案に記載は不要であるという御意見をいただいております。

70ページ3行目からDulakら（1984）の知見でございます。正常ラットと亜硫酸酸化酵素を欠損処置したラットに硫酸ナトリウム又はピロ亜硫酸ナトリウムを飲水投与させる試験が実施されておまして、この知見の取扱いを御確認いただいておりますところ、北條、田中両専門委員から評価書案に記載は不要との御意見をいただいております。

最後に、78ページ23行目から毒性のまとめを示しております。本記載は、添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」の毒性のまとめと同じでございますが、今御説明しましたとおり、反復投与毒性、発がん性、生殖毒性、発生毒性について評価書に記載するか否かを御検討いただいておりますので、それを踏まえて修正させていただければと思います。

御審議のほど、よろしく願いいたします。

○梅村座長 それでは、まずそもそも毒性試験を対象とする物質のところ、松井先生や前川先生から御意見をいただいたのかな。

○末永評価専門職 事前の御意見は松井先生、伊藤裕才先生、多田先生です。

○梅村座長 まず、御意見をいただいた先生順に、32ページの話ですけれども、添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」、2020年の評価書なのですが、これで検討されている知見のうち、亜硫酸水素ナトリウムを被験物質としている知見については本評価書に記載しないという原案だったのですけれども、それについて何人かの先生から御意見をいただきました。

まず松井先生、その辺りはいかがですか。

○松井専門委員 ここに書いてありますように、今回の評価の対象はピロ亜硫酸塩を含みます。これは亜硫酸水素イオンをつくりますから、これを除いたらおかしいような気がします。ということで除かないほうが良いというのが私のコメントです。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

裕才先生もいただいているかな。

○伊藤裕才専門委員 松井先生の意見そのものですけれども、今回のピロ亜硫酸は、実際のところ、水に溶けますと硫酸水素イオンを発生させまして、結局、本体は硫酸水素イオンの評価なので、それを常にやっている亜硫酸水素ナトリウムの知見というのは当然ここで書いて評価されるというか、参考にすべきということで意見させていただきました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

多田先生もその辺りですか。多田先生、お願いします。

○多田専門委員 私も同じ意見で、対象としてよいと意見させていただきました。

○梅村座長 ありがとうございます。

その御意見を踏まえて反映は済んでいるということなので、その先に進めたいと思います。

それを踏まえて、遺伝毒性に移りますけれども、増村先生、記載順序について御意見をいただいたと思うのですが、御説明をいただけますか。

○増村専門委員 増村です。

表がたくさんあるのですけれども、その順番が、元案だと最初に1つだけ*in vivo*コメント試験が表10に来て、その後にバクテリアの試験が表11に来てというような形で、並べ方のルールがよく分からない形になっていたので、これは変えてしまっているのかどうかと思ったのですけれども、もう少しよい並べ方があるのではないですかということコメントさせていただきました。その並べ方の案というのは34ページに書かせていただいたとおりなのですが、個人的には34ページの下半分、*in vitro*試験と*in vivo*試験に大別して並べて、その中で遺伝子突然変異試験が最初、次に染色体異常試験や小核試験、次にその他の試験を並べていくのが個人的にじっくりくると思うのですが、内容的には2020年の亜硫酸水素アンモニウム水の評価書からの追加データが特になく、そのまま引き写している。記載整備のみというところなので、変えてしまっているのかどうか判断がつかなかったもので、コメントさせていただいた次第です。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局、これは何に沿ってこの順序になっているの。

○末永評価専門職 亜硫酸水素アンモニウム水を審議した際に特に遺伝毒性が評価されたのが第179回添加物専門調査会なのですが、そこで整理されたものなのですが、記載順については特に言及はされておらず、事務局から提示した案で御了解いただいてそのままとなっております。

○梅村座長 前例から変えることには大きな問題はないのですか。

○末永評価専門職 記載内容は変わらないので、あとは順番だけだと思います。

○梅村座長 もし事務的に問題がないのであれば、増村先生、34ページの後者のほうの順序を御推奨されているのですよね。

○増村専門委員 はい。

あと、ちょっとコメントが抜けてしまっているのですけれども、後者でやる場合の*in vitro*試験の表11と12は合わせたほうがよいと思います。表11と12はどちらも遺伝子突然変異試験の成績ということで、その中に復帰突然変異があったり、それ以外の遺伝子突然変異試験があったりということなので、表11と12は内容はそのままでもいいのですけれども、1つの表にしていただければと思います。現在でも表11は遺伝子突然変異がエンドポ

イントの表になっているので、簡単に合わせられると思うので、問題ないようでしたら、そうしていただくと結果が見やすくなるのではないかと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

戸塚先生、いかがですか。

○戸塚専門委員 今、増村先生がお話しされた案に私も同意いたします。やはり *in vitro* と *in vivo* の試験で分けて記載いただいたほうが、見る側からすると非常に分かりやすいと思いますので、四角囲みの下半分の並べ方で、なおかつ *in vitro* の表11、表12はやはりほかの評価書でも全部遺伝子突然変異試験でまとめられて記載されていると思いますので、その方法に倣ったほうがいいかなと思いました。

あと、1点コメントなのですが、*in vivo* 試験の並べ方なのですが、染色体異常から始まっているのですが、この部分はコメントから始めるほうがいいのではないかなと思ったのですが、理由としては、コメントアッセイというのはDNA損傷を見ている試験になりますので、ほかの評価書等も大体コメントが出てくるときには *in vitro*、*in vivo* 構わず最初のほうに出てきていると思いますので、順番としてはコメントアッセイの次に染色体異常と来るほうがしっくりくるかなと思いましたが、増村先生、いかがでしょうか。

○増村専門委員 増村です。

いいのではないのでしょうか。*in vivo* 試験のところ、要するに表10を一番最初に持ってきて、次に表14という形の流れにするという御提案だと思いますけれども、特に問題ないと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

小さい順から大きくなっていくというものですよね。DNAから染色体にという流れかなと思いますけれども、今、遺伝毒性の御専門の先生2人から順序の改定というか改正の御提案いただきましたが、もし御異論がなければこのように書き直させていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

それから、僕、議論を飛ばしてしまったのだけれども、33ページにあるピロ亜硫酸ナトリウムと亜硫酸水素ナトリウムを被験物質としている知見について、溶液として使用されたことが文献上で確認されている場合について、裕才先生、ここの辺り、何かいただいているようなのですが、御意見をいただけますか。

○伊藤裕才専門委員 亜硫酸水素ナトリウムというのは固体では存在できなくて、ピロ亜硫酸は固体で、水に溶けて亜硫酸水素ナトリウム液となるわけです。いわゆる液体では存在しないわけです。それを添加するとなると、亜硫酸水素ナトリウムという粉があるかのように思われて勘違いされると困るので、これは液体でやったものだということが分かるなら、そうしたほうが読者にはいいのではないかと提案したわけです。

○梅村座長 ありがとうございます。

多田先生も同様の御意見でしょうか。

○多田専門委員 ピロ亜硫酸ナトリウムに注目して考えていたときには伊藤裕才先生と同様に考えまして、示していただくのがいいと考えたのですが、このように表で全部並べてみますと、例えば、硫酸ナトリウムは溶液ではなかったのかとかという印象をこの表だと受けてしまうので、表の中に一つ一つ溶液として書くよりは、例えば、記載のない物質は溶液ではなかったのかという印象を生じてしまいますので、表の中に一つ一つ溶液として書くよりは、例えば、各表の注として印をつけて示すか、あるいは全体でまとめて、表何番から何番はいずれも印をしたものは溶液の状態で試験が行われた結果であるといった形にするほうがよいようであり、書きぶりは変えるほうがいいかなという気がしております。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。裕才先生、その辺りはいかがですか。

○伊藤裕才専門委員 私も表を見ると確かに逆にややこしくなってしまった感じがするので、被験物質としては元どおりにしていただいて、多田先生がおっしゃるとおり、脚注外でこれは液なのですよとかということを加えれば、それでいいかなと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

増村先生、その辺りはよろしいですか。

○増村専門委員 表から抜いていただけると助かります。今、ついているものについていないものがある、どうしたものかなと私も思っていたので、表は元のとおりですっきりしたものにしていただけるといいと思います。追加の説明はどこか別なところに、物性としてどうかというところをどこかに書いておいていただければと思うのです。多分これは事務局のほうで一個一個確認していただいて、分かるものは表中に書いていただいた形になっている気がする、脚注をつけるとしたら、また一個一個脚注に個別に書かなくてはいけなくなるので、それも手間かなと思いますので、表からはまず抜くことがいいと思いますが、説明についてはどうすればいいのかな。どこか別なところにまとめて、物性として書いておけばいいのかなという気がします。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

具体的に書くというのはどう書くかというところはあるけれども、事務局、何かありますか。

○川嶋課長補佐 事務局で考えてみたいと思います。ありがとうございました。

○梅村座長 ありがとうございます。

では、そこはもうちょっと工夫した案を示してもらって、見やすくなったかどうか、分かりやすくなったかどうか辺りはまた御判断いただければと思います。

これはそのまま急性毒性のほうにも波及しているのですけれども、高須先生、この辺りはいかがですか。

○高須専門委員 急性毒性のほうにも54ページの表20にそういった記載がありますので、

遺伝毒性のほうと合わせた形で表記していただければと思います。

○梅村座長 高橋先生、いかがですか。毒性のほうだと、この書きぶりというか。

○高橋専門参考人 これで結構だと思います。

○梅村座長 遺伝毒性のほうに倣って脚注説明ということですか。

○高橋専門参考人 はい。

○梅村座長 中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 私もそれで結構だと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、またそのときに一度。

○梅村座長 戸塚先生、どうぞ。

○戸塚専門委員 1点確認させていただきたいのですけれども、例えば、45ページや46ページの表16とか表18の中にピロ亜硫酸ナトリウムでもともと黒字で水溶液と書いてあるところと、今回多分追加していただいた赤字の下線で水溶液と書いてあるところがあるのですけれども、この区別はどのような区別なのでしょう。

○末永評価専門職 黒字のものはもともと亜硫酸水素アンモニウム水の評価書でも水溶液と記載されておりました。赤字のところは、今回、品目概要の先生方からの御意見を踏まえて、事務局のほうで原著を確認して分かったものについて追記したものでございます。

○戸塚専門委員 分かりました。ありがとうございます。

では、黒字のものも新しいものからは取り除くという理解でよろしいですね。

○梅村座長 今のところはそういうことになりましたね。

○戸塚専門委員 分かりました。

○梅村座長 それは書いてみて、脚注に出してみて、分かりやすさの点だったり、御判断をまた改めていただきたいなと思っているのですけれども、そもそもこの水溶液であるかどうかの情報については、遺伝毒性や毒性の先生方はどのようにお考えなのか。裕才先生や多田先生の感覚ともしかしたら少し違うかどうか分からないのだけれども、その辺りが毒性のデータとして必要で、やはりあったほうがいいなと思うのであれば、もちろん全然構わないのですが、今の議論から想像すると脚注がすごいことになってしまいそうな感じもしないでもないのですが、その辺りはどのようにお考えになっていますか。

増村先生、いかがですか。

○増村専門委員 増村です。

物質名だけあれば要らないと思います。

○梅村座長 戸塚先生はいかがでしょう。

○戸塚専門委員 恐らく先ほどの増村先生の別のところに記載いただくというのはそういう意味かなと思っておりまして、毒性の部分の表の脚注ではなくて、例えば物性みたいなところにまとめて形状というものを示していただければいいのかなと私も思いました。

以上です。

○梅村座長 遺伝毒性、毒性の表のそばの脚注ではなくて、物性のところで読んでくれるということですか。分かりました。

毒性のほうの先生、高須先生、その辺りはどのような感じですか。

○高須専門委員 私も個人的には指摘されるまであまり気にしていなかったところもありますので、確かに物性のところの話になるのかなと思いますので、もしそちらで説明できるならすっきりするかもしれないです。

○梅村座長 水溶液になっているものというか、裕才先生、これを物性のところに書くというと、例えば、亜硫酸水素ナトリウム、何と書きますか。

○伊藤裕才専門委員 正直に書けばいいと思います。日本の添加物で実際にピロ亜硫酸ナトリウムというものを今審議していますけれども、実際に亜硫酸水素ナトリウム液という名前で添加物があるので、そういうことを本文中に書いて読者には分かりやすくすれば、それでいいのではないかと思います。

○梅村座長 例えば、遺伝毒性の試験をするときに、もともと粉末だったものを溶液に溶かして投与するという場合と粉末のままという場合もありますか。増村先生。

○増村専門委員 基本的に遺伝毒性試験をやるときに、用量設定をするときに溶媒に溶解なり懸濁なりをして実施するわけですので、そのときの濃度が分かればいいと思います。

○梅村座長 そうなると、裕才先生たちが御懸念されていた固体なのか液体なのかという辺りはどういうことになるのだろう。

○増村専門委員 固体でも液体でも、それが被験物質であれば、適切な溶媒なりなんなりに溶解なり懸濁して用量を調整しますので、この被験物質が例えば常温常圧で固体であるとか液体であるとか、気体の場合はさすがにガスばく露になったりするので手法が変わりますから、情報としては確かに大事かもしれませんが、固体か液体かは、物が同じで両方の場合があるとかということでもないので、物質名でいいと思います。少なくとも表中の被験物質というカラムに性状まで書く理由はないと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

その辺が毒性試験の人たちとの感覚が少し違っているのかもしれないのですが、裕才先生、そういう意味で。

○伊藤裕才専門委員 被験物質は水溶液であるとか、それを細かく表記する必要は全くないと思います。ただ、亜硫酸アンモニウムの評価書を読んだときに、きちんと亜硫酸水素ナトリウム溶液を経口投与したと本文に書いてあったので、そういうところを強調して書いたほうがいいと思いますので、どこか物性に作文して数行加えたら、それでいいかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

毒性のほうの試験、遺伝毒性もそうですけれども、特に *in vivo* の試験になると。

○梅村座長 多田先生、どうぞ。

○多田専門委員 コメントさせていただいたときはあまり遺伝毒性試験のほうのイメージ

はありませんで、例えば、混餌投与のときに粉末のままピロ亜硫酸の粉末を餌に混ぜて投与しているのか、あるいは亜硫酸水素ナトリウム溶液といったものを混ぜて使ったのかというような点などが少し気になった点ではあります。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

高須先生、今までは例えばオイルに溶かして粉末に溶かすかとか、そのまま粉末に入れるかとか、あまり書いていなかったような気がしますけれども、その辺りはどうですか。

○高須専門委員 その辺りは記載したこともないと記憶しておりますし、投与方法とかがしっかり記載されていれば、毒性としてはその情報が大事だと思っはいます。

○梅村座長 ずっと話していてもあれなのですけれども、だから、実際のところ、情報として、毒性担当の先生方もそうですけれども、性状のところでしたら書き込んでおいてもらえればいいのかという御意見でよろしいですか。

中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 非常にいいと思います。今の座長の御意見のままで結構かと思います。

○梅村座長 高橋先生、どのようにお考えですか。

○高橋専門参考人 動物の場合は、どちらかというとな投与方法と摂取量が大事だと思いますので、物性は特に気にしていなかったと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

実際に毒性の先生方の感覚だと今お話しになったようなところもあるので、表に一部水溶液とかと書いてあって、それでは書いていないところはどのような性状なのかと物性の先生方は思ったのかもしれないので、その辺りは一律に削除して、性状のところでしたらしっかり書いておくということによろしいですか。

裕才先生、何か。

○伊藤裕才専門委員 これで結構だと思います

○梅村座長 ありがとうございます。

多田先生もよろしいですか。

○多田専門委員 動物投与のほうは、さっと見た感じ、ピロ亜硫酸がほとんどの様ですので、特段問題ないかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、先に進めますけれども、事務局、今の結論はいいですか。

○末永評価専門職 性状といいますか、品目概要のところにかかしら記載するということですか。

○梅村座長 裕才先生、そうですね。

○伊藤裕才専門委員 それでも少し考えて作文してみます。

○末永評価専門職 分かりました。今いただいているピロ亜硫酸ナトリウムの水溶液中での状態につきましては、7ページの安定性のところで、水溶液中で加水分解して、2分子

の亜硫酸水素ナトリウムに変化するということは記載しているのですが、添加物として亜硫酸水素ナトリウム液があることについては触れられておりませんが、今の記載にプラスして何か。

○伊藤裕才専門委員 その点を書いていただけるといいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局。

○川嶋課長補佐 記載場所も含めて事務局のほうで考えてみますので、また御確認をいただきたいと思います。ありがとうございます。

○梅村座長 このあと、休憩を入れたいと思うのですが、もう一個済ませてからお願いします。

参考資料の件なのですが、47ページの②参考資料ということで、光照射への防御のない実験条件というのが参考資料に落とした理由なのだろうと思うのですが、これを参考資料に落とすにはということで、増村先生から事前にコメントをいただいていたのですが、それをこの文章にして、参考資料に落とした理由と、しかし載せておく理由というのを机上配付資料5の3ページの16行目から2行にわたって書いたのですが、増村先生、この辺りはいかがですか。

○増村専門委員 理由を何か書かなくてはいけないのでしたら、こんな感じかなと思います。作文していただいた内容で問題ないと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

今まで参考資料に落としたり、削除したりする理由が曖昧なまま続けていたので、前回の議論からその辺りをもし明確にできるのであれば記載していこうという趣旨になっていますので、その線に沿って事務局としてまとめていただいたのですが、今、増村先生から、これでよいのではというお話はいただきましたが、戸塚先生、いかがですか。

○戸塚専門委員 私からもこの案で結構だと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それで、表20の結果について、48時間処理の場合も25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で有意な増加があったということも内容として含まれていたのですが、その部分についての試験結果を修正していますが、増村先生、この辺りはよろしいですか。

○増村専門委員 事務局のほうで確認したところ、そうだったということで修正があったということでしたので、結構だと思います。

○梅村座長 戸塚先生、いかがですか。

○戸塚専門委員 結構だと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

最後、遺伝毒性のまとめが終わったら休憩に入りますけれども、52ページの2行目から

遺伝毒性のまとめがありますが、増村先生、ここについてはいかがですか。

○増村専門委員 遺伝毒性のところのまとめなのですが、これは亜硫酸水素アンモニウム水の評価書の遺伝毒性の部分の記載を引用する形で書かれていて、それで、一番最後、53ページの27行目、28行目に今回の亜硫酸塩に関する結論という形で書かれているという構成になっておりまして、これでいいかと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

先生、細かいことを聞いてしまうとあれなのですが、評価の一貫性の観点からと先生にいただいているのですけれども、先生自身、抜いても大丈夫ですよ。

○増村専門委員 どういうことですか。ごめんなさい。

○梅村座長 評価の一貫性の観点から同意すると書かれていたので。

○増村専門委員 コメントの中にですよ。

○梅村座長 そうなのですよ。一貫性を抜いても、先生が今回このデータを見ても同じ結論になると考えてよろしいですよ。

○増村専門委員 27行目、28行目の結論については問題ないと思います。それ以外の部分は引用なので、それについては特に私のほうで何か手を入れるということはしていません。

○梅村座長 ありがとうございます。

戸塚先生もよろしいですか。

○戸塚専門委員 私も、亜硫酸水素アンモニウム水のとくに幾つか陽性結果とかは出ているのですけれども、これは亜硫酸水素アンモニウム水のとくに十分議論いたしましたので、結果としては変わらずこのまま引用するという形で構わないと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今、戸塚先生がおっしゃった後で言いにくいのですが、私もそれに参加していましたので、もちろん53ページの最後の結論には異存はございませんが、書きぶりの問題でちょっと御意見をいただきたいのです。52ページの8行目から13行目のところです。二次的に酸化的ストレスによる影響が考えられるということ、これは閾値のある云々というようなことを言いたいわけですよ。その後に、そうだけれども、シトシンへの結合云々ということが報告されていると。これはどちらかという直接的なことを言っているように読めます。それからさらにもう一歩進んで、でもこれは中性レベルでは起きないと。結局どっちなのだろうと文章としては見えてしまうのです。つまり、日本語としては、オーケーだ、でも駄目かもしれない、でもやはりオーケーだという文章に見えるのです。それは、非常に文章としてもよくないし、結局何が言いたいというのがよく分からなくなるのです。

その次の14行目からページをまたいでいるところも同じでして、ページをまたいだところに培地の酸性化によるものと思われると書いてあります。簡単にアーティファクトだろうと。アーティファクトではないのかな。アーティファクト的なものだろうと言いながら、今度はSO<sub>3</sub>-ラジカルの云々とDNAの切断も報告されていて、否定できないと。ここなどは本当に、では何？で終わってしまっているのです。

その次も何となくそんな感じですよ。ただ、これは一般的な細胞を使っていないとかという話だったと思いますけれども、3つ目はともかく、最初の2つはやはり日本語としてどうかと思うし、ではどうなのだというのはここで書いておかないと、最終的な結論の53ページの27~28行目をぱっと見た人はすっと落ちないと思います。

の辺は御議論いただければありがたいと思いますので、よろしくお願いします。

○梅村座長 ありがとうございます。

その辺り、増村先生も手をつけないほうがいいかなと思ってたとおっしゃっていたので、少し直すべき余地のある印象なのかなと私は今勝手に思っているのですが、増村先生、特におかしいと思うというか、話の順番だったり、事実がというのは、多分それぞれ事実なのでしょうけれども、その辺り、読者に読みやすいような、誤解されないような書きぶりをひとつ考えてもらうのはいかがですか。

○増村専門委員 亜硫酸水素アンモニウム塩の評価がわずか2年前なのですよ。そこで一度こちらの調査会でフィックスしたもので、あまり僕からどうこう言うのはどうかなというのを気にしています。

個人的にはですけれども、引用部分の前半の中江先生が御指摘された2段落分は、僕だったら削除するなと思います。

○梅村座長 その辺り、戸塚先生は前回いらっしゃったとは思いますが、もう一回お二人で相談していただいて、削除。

○増村専門委員 削除というか。

○梅村座長 修正でいいですか。

○増村専門委員 そうですね。

○梅村座長 どうぞ。

○戸塚専門委員 前回、これは私も非常に悩んだところでして、確かにかなり陽性が出てきているのは事実なのです。その陽性のメカニズムも、単純に二次的な作用だけで片付けていかどうかと言われると、事実そうではないような結果も得られておりましたので、それでこういう書き方に最終的に落ち着いたという背景があります。

だけれども、最終的な結論としては、53ページの13行目にあるように、適切な条件下で試験された *in vivo* の経口投与の小核試験とか染色体異常試験では陰性というところを重要視していて、それで特段問題がないという結論に至ったという背景になっています。

増村先生がおっしゃったみたいに、陽性が出ていて、それが本当にダイレクトな反応では絶対はないよと言い切れないようなとき、それを全くこの評価書の中から削除していい

ものかどうかというところが非常に引っかかっておりまして、それで分かりにくい書き方になっていると思います。なので、書き方の記載の整備という形で考えてみたらいいのかなと思いましたけれども、それでいかがでしょうか。

中江先生、いかがでしょうか。

○中江専門委員 先ほども申し上げたように、私も前の評価書には参画しておりましたので、多分というか、今のようなことだったというおぼろげな記憶も何となくあります。結局、総合的な判断という意味で*in vivo*の小核試験云々のことがあったり、そのほか、いろいろ二次的な、メカニズムと考えられる要素が高いとか、用量的な問題があるとかという話があって、最終的に27、28行目の大丈夫ですという結論で落ち着くという論旨で前も書いたし、今もそのままになっているわけですが、やはり読み返してみると、先ほど申し上げたようなところがある。

つまり、我々は議論の内容を知っていたり、今、こうやって議事録に残りますから、議事録をちゃんと読んでいただければ、その辺は苦労したのだねということもお分かりいただけるのだけれども、この評価書だけを読んだ方は、では、先ほどの2つの段落について、調査会はどちらだと思っているのと感じてしまいます。どちらだと思っているのというのがそもそもよく分からないのに、そこにぼんぼんとあって大丈夫ですと言われてしまっていると思う人は出てこないとは限らない。出てきてもおかしくないと思うのです。

私はこの結論が間違っているとかということをお願いわけではなく、議事録を読まずに単純にこれを読んだ人がちゃんと我々の意図を理解していただけるのかどうかということ意識して、もちろんつい最近だと言われればそうだけれども、とは言っても、読み返してよく分からないなとかおかしいなということは、こういう機会なので、変えるべきところは変えてしかるべきだとは思っています。

だから、もちろん書き方が非常に難しいでしょうけれども、戸塚先生がおっしゃったようなことを例えばどこに書いたらいいのかな。13行目から16行目、15行目、16行目はそれを書いてあるわけですが、そこにつなげるような何か文章的なことをもうちょっとお考えいただければ幸いです。よろしくお願いします。

○梅村座長 ありがとうございます。

近年出された評価書ではあるのですが、内容をよりよくしていくという部分では全然問題ないと私は思っていますので、陽性結果がそれだけ出ているということは、それだけ慎重に書いておいたほうが読者の誤解もないかなと思いますので、ちょっと御苦勞ですが、増村先生と戸塚先生、もう一度この文章を見直していただいて、何か案を作ってくださいと助かるなと思うのですが、増村先生、いかがでしょうか。

○増村専門委員 分かりました。

○梅村座長 戸塚先生、すみません。よろしくお願いします。

○戸塚専門委員 承知いたしました。

○梅村座長 多分、陽性が出たときにそれをまた否定して、そのあとにまた陽性を否定し

てみたいな書き方をしてしまうと余計に分かりにくくなっているのかなと思うので、陽性なら陽性を並べて記載して、それに対してそれぞれ否定していくみたいな形の書き方のほうがもしかしたら分かりやすいかもしれないので、その辺りも考慮していただいて、文章が長くなってしまうのは仕方ないことだとは思いますが、よろしくお願いいたします。

よろしいでしょうか。

時間が大分かかってしまっていますので、事務局から反復投与毒性や生殖発生毒性も説明いただいたのですが、一度ここで休憩を入れさせていただきます。

今、4時15分ですので、25分まで10分間休憩を入れて、その後反復投与、生殖発生毒性と進めていきたいと思っております。よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○梅村座長 それでは、審議を再開したいと思います。

次は反復投与毒性です。58ページに行って、③の試験です。新規の試験ですが、これは参考資料にするという御意見なのだと思うのですが、まず毒性の主担当の高須先生、御意見をいただけますか。

○高須専門委員 今、御紹介があった58ページの③の試験、Beemsらの試験になりますが、こちらの試験は反復投与の試験が行われているのですが、基本的に胃の病理組織変化を解析する試験になっています。何でそういう試験かと言いますと、この前に評価されている55ページから57ページまでにあるように、ピロ亜硫酸ナトリウムを投与すると胃に病変ができるということがあって、この試験はそれを詳細に解析するために行われた試験だと思われまして。そういうこともありますし、ほかの先生も御指摘されているように、動物数や発生頻度、統計処理といったことが分からなかったり、されていなかったりする試験ということがありますので、NOAELを判断するための試験としてはふさわしくなくて、参考資料にするのがよいのではないかと。何で参考資料としたかといえ、ターゲット臓器として考えられる胃の詳細な解析があって、その病変の情報は得られるだろうということで、参考資料とするのが適切ではないかという意見を出させていただきます。

以上、この件に関してはそういった状況だと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

今日、副担当の横平先生が御欠席で、横平先生からは、参考資料とする理由について、4%群から影響が出ているのか不明であり、統計処理もされていないとコメントをいただいているのです。石塚先生も、性別も匹数も不明で、机上配付資料4に石塚先生の事前の御意見は記載があるのですが、ほかに、高橋先生はいかがでしょう。

○高橋専門参考人 今、高須先生が言われましたように、とにかく不備な点が非常に多いことは論文として問題なのですが、胃の病変の組織変化は比較的詳細に述べられて

いますので、その点では参考資料として意義があるのではないかと考えています。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 高須先生と同じです。全く内容というか方針としてはそのとおりだと思います。

ただ、1つだけ、これは表記上の問題ですけれども、58ページの28行目の過活動主細胞というのは言っている意味は分からないことはないとか、その1つ次の低活性の主細胞というのと対になっていると思いますけれども、用語としてあまり使わないのでちょっと気にはなりました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

高須先生。

○高須専門委員 原著を確認してみます。原著を確認して適切な表現があれば、それに変更したいと思います。

○梅村座長 よろしくをお願いします。

○中江専門委員 多分これはhyperactiveとか、そんなのではないのかしら。その裏の低活性のとかというのは多分lowactivityでしょうか。ちょっと読んでください。すみません。

○梅村座長 よろしくをお願いします。

これは参考資料にするということは御意見が一致しているので、机上配付資料5の6ページの頭のところで、8行目から事務局案として参考資料への理由づけが4行ほどで書かれているのですが、高須先生、この文章はいかがですか。

○高須専門委員 もう一個の試験もまとめて表記するというところもあるので、その関連もあるかもしれませんが、今のところ、このような表現でいいかなとは思いますが、もし追加するならば、胃しか検索されていないようなことを踏まえ、検査項目が限られているみたいなことも入れてもいいのかなとは思いますが、基本的にはこのような理由でよろしいかと思えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

引き続き、これはbも含めての話なので、bというのは④ですよね。そうすると、高須先生、今、③と④を参考資料に落とす理由を一つの文章で書いているのだけれども、これは別々のほうがよろしいですか。まだ次の話をしていないのだけれども。

○高須専門委員 そうしたら、まず④の話からしてという形でもよろしいですか。それでまとめられるかどうかという感じでもよろしいですか。

○梅村座長 分かりました。では、④についてお話しいただけますか。

○高須専門委員 60ページの④の試験に関しては、タングステン酸ナトリウムを投与し

て、亜硫酸酸化酵素を潰して試験を行って、病変、特に胃の病変なのですから、胃の病変の発生機序を明らかにしていこう、検討していこうという試験と思われます。これは対照群とかもあるんで、実際に野生型とか何も処置をしていないラットにも投与したデータがあるので、そういったデータをどう取り扱っているとかもあると思いますが、こういった特殊なラットを用いて行われている試験ということと、あと、中身を見ても、高橋先生も御指摘されているように、発生頻度とかといった統計学処理もあまりそういった情報がしっかり記載されていないので、NOAELとして判断するための試験としては、これも同様にふさわしくないのではないかと私は考えています。ただ、これも胃の病変は詳細に解析されていたりしますので、さっきの③の試験と併せて参考資料にするというのがよろしいかなと考えているところです。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

高橋先生、いかがですか。

○高橋専門参考人 こちらの論文も先ほどのBeemsの論文と同じで、とにかく病変の発生頻度は全く分からないですし、統計学的処理もされていないので、ほぼ同様の扱いではないかなと思うのです。胃の病変についてはしっかり記載されていますので、2つまとめて参考文献にするという内容を記載すればよろしいのではないのでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。

中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 高須先生、高橋先生と同意見です。追加はございません。

○梅村座長 ありがとうございます。

石塚先生からは参考文献まで落とさなくてもいいのではないかなとの話もあったのですが、高須先生、これはデータの的に十分ではないところがあるということで、参考資料でよろしいですか。

○高須専門委員 私はそれでいいかなと考えています。

○梅村座長 そこで改めてなのですから、机上配付資料5の6ページの記載についていかがですか。

○高須専門委員 そうすると、今の先生方の御意見を合わせてみますと、基本的に記載内容の不備とか不十分な点があるという点が評価に用いることができないという理由なのと、ただ、胃の病変の情報が得られるというところは2つの試験は共通していると思いますので、こういった理由で2つまとめて参考資料とするのがいいと思います。理由も記載の表現でいいかなと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

高橋先生、いかがですか。この机上配付資料のほうの記載ぶりによろしいですか。

○高橋専門参考人 私はこの内容で十分だと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

中江先生はいかが。

○中江専門委員 過不足ないです。いいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、机上配付資料5の6ページに書かれている黄色で線が引かれている文章ですけども、これを頭につけて、評価書の③と④の試験は参考資料にするということにさせていただきますと思います。

次に、61ページの。

○末永評価専門職 61ページは高須先生からのご意見を踏まえ、修正済みです。

○梅村座長 それでいいということ。

高須先生、61ページ1行目、これは何でしたか。

○高須専門委員 一番最初の案ですと欠損SDラットとしか書いていなくて、普通の正常なラットではないのは分かるのですけれども、どういうラットか分からなかったので、タングステン酸ナトリウムで処置をしたラットというような説明を加えていただいたほうが分かりやすいかなと思って提案させていただいて、そういうふうに変更されているので、これでよろしいかなと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、次に62ページの発がん性のところなのですけども。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 後先になってしまいました。今、高須先生がおっしゃってくださった件なのですけども、内容は全然変わらないのですが、遺伝子改変動物の場合はケース・バイ・ケースで使うというようなことになっていたと思います。今回の場合はたまたま正常動物でのデータがあるので問題ないというか、先ほどからの扱いでいいと思うのですけれども、ここの書き方だと遺伝子改変動物のほうが前面に出てくる感じを受けます。先ほど申し上げたように、今のところ、調査会では遺伝子改変動物に関してはケース・バイ・ケースという扱いですし、今回の場合、ここの遺伝子欠損が亜硫酸類のリスクに直接関係があるとかないとかいうことのためにやった実験ではないですよ。なので、あくまでも正常動物と遺伝子改変動物を使ってやったけれども、正常動物ではこうだったからという、どちらかというところからこの評価書の中で使ったというニュアンスにしていたほうがいいのかと印象を受けましたが、いかがなものでしょうか。

○梅村座長 先生、机上配付資料の参考資料にした理由の文章についておっしゃっているの。

○中江専門委員 そうではなく、60ページの例えば④のタイトルがいきなり欠損ラット飲水投与試験ですから。それはそうなのだけでも、欠損動物を使うことがリスク評価に関係しているのならそれでもいいけれども、今回の場合は必ずしもそうではないですよ。これを使った理由は一応関係するのかわか。メカニズムを見たいのか。なのだけでも、そこが、我々、というかりスク評価という意味では、この試験のうちの正常動物のほうでこう

だったかなというので、参考資料でだけ使うという趣旨だと思うので、どうですか。この問題は、皆さんよろしければ、そんなに気にはなっていませんが、ちょっとそれが気になったというところなので。

○梅村座長 理解しました。

高須先生、これはどうですか。今、中江先生が御指摘されたようなことで、高須先生も説明する中でワイルドというか通常のラットのデータもありますしとの御説明をいただいたと思うのですが、その辺の内容が表れていないのではないかということなのだと思うのですけれども。

○高須専門委員 正直、最初に読んだときにこのラットは何だという感じで、そういうふうに読めるということはラットの情報が強く出ているのだなとは思いますが。項目のタイトルというか、表題と言うのですか。これを修正するのがいいのかなと思って、実はタングステン酸ナトリウムを使った試験は発生毒性のほうにもあって、70ページの試験が多分そうだと。内容については詳しく把握しておりませんが、これもタングステン酸ナトリウムを使った試験みたいなものがあるって、こちらは普通にラット発生毒性試験みたいな表記をされているので、もしよろしかったらこういった普通の飲水投与試験みたいなタイトルにしておいて、中身は2種類のラットを使ったというような中身にしておいても問題がなければ、そちらのほうがいいかなと思いました。いかがでしょうか。

○梅村座長 分かりました。

中江先生、いかがでしょうか。それならよろしいですか。

○中江専門委員 結構だと思います。よろしくお願いします。

○梅村座長 ありがとうございます。

一般毒性のところはここまでいいですか。

発がん性に移りますけれども、①はよいとして、②のラットの2年間発がん性試験なのですけれども、これも参考資料とするかどうかの御意見なのですが、高須先生、お願いします。

○高須専門委員 この試験は2年間投与した試験なのですけれども、基本的に胃の病理変化を評価している試験になります。胃をずっと評価しているということで、やはりその情報だけで発がん性を評価するには不十分だろうと思います。なので、評価に用いることはできないかなと思うのですが、これも先ほどと同じ理由で、胃の病変に関してかなりしっかり記載されていて、胃が一個の毒性標的だろうことが考えられるので、それが将来的な発がんに関係するかどうかの情報を提供するという意味でも、この試験は参考資料として価値があると思いますので、参考資料として載せるのがいいのではないかなと考えました。

○梅村座長 そうすると、高須先生、机上配付資料5の9ページにこの試験を参考資料にした理由の記載が21行目から25行目まであるのですが、これでいいですか。

○高須専門委員 これで胃以外の評価はされていないので用いないけれども、その情報は得られるということで、結果としては胃の腫瘍発生というのは認められなかったというよ

うな試験で、そういった可能性が低いというところまで情報が得られるかなということで、理由としてはいいのかなと思います。

ほかの先生の御意見も伺えたらと思います。

それでは、高橋先生、お願いします。

○高橋専門参考人 発がん性試験といっても全身諸臓器を見ておりませんので、これをしっかりとこの評価書に記載するというほどの論文ではないと思いますけれども、胃の病変だけにおいては毒性のターゲットの臓器ですので、それが将来的に長期で見てもやはり発がんはしなかったという点では貴重な情報ではないかと思いますので、参考資料でいいのではないかなと思います。

○梅村座長 中江先生はいかがですか。

○中江専門委員 そのとおりだと思います。皆さんのおっしゃるとおりで結構だと思います。

○梅村座長 そうすると、高須先生、63ページの16行目にラットにおける発がん性は認められないというのは、これでいいのでしたか。

○中江専門委員 先生、それは机上配付資料5で書いてあるのではないですか。10ページにある2行で書いてあるのではないのでしょうか。

○梅村座長 プロモーションの試験と一緒に出てくるのね。

○中江専門委員 違いますね。その前ですね。だから、外したということですよ。

○梅村座長 63ページの16行目からの文は消えているの。

○中江専門委員 消えていますね。

○梅村座長 分かりました。すみません。

では、これは消えていていいのね。分かりました。

そうすると、ここまでよくて、65ページに行ってしまうといいのかな。65ページに移って、④の試験です。ラット32週間の発がん性試験なのですけれども、高須先生、これはいかが。

○高須専門委員 これは二段階の発がん性の試験が行われていて、二段階の発がん性の試験なので、これまでも参考資料にしてきたのかなと記憶していたのですが、そういった理由で、二段階の試験だけれども、胃を試験のターゲットとしているということと、これはもしかしたらプロモーション作用があるかもしれないという結果があるので、情報としては載せるほうがいいかと思うので、そういった理由をもって参考資料にするのがいいかなと考えます。

○梅村座長 高橋先生はいかがですか。

○高橋専門参考人 これは発がん性試験ではないのですけれども、プロモーション作用の有無についての評価はある程度できているので、その意味では、参考資料として載せる意義はあるのではないかと考えています。

○梅村座長 ありがとうございます。

中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 皆さんがおっしゃるとおりかと思います。

ただ、ここの扱いについては今皆さんのお話のとおりだと思うのですが、一般論として発がんプロモーション作用がありますという場合に、プロモーション作用だし、大概の場合はメカニズムベースで話ができるので、リスク管理ができますよ、物質自体に直接的ながん原性があるわけではないのですよという意味ではそのとおりだと思うのですが、こういう場合にそういうことは書いておかなくていいのかというのは、なぜ今とおっしゃるかもしれませんが、一般論としてお聞きしておきたいです。

○梅村座長 先生は、どこに何を入れる。

○中江専門委員 つまり、例えば、今回のものが明確にプロモーションと言えるのかという話もあるのだけれども、プロモーション作用があるとした場合に、それはこれこれのメカニズムだから用量相関性、要は閾値があって、リスク管理的に問題はありませんといいるところまで書くべきなのか、そういうことは今まで多分書いてきていないので、今までを踏襲して、そこは何も言わずにただ単に参考資料にするのかと。参考資料で机上配付資料5にはプロモーション作用を検討した知見と書いてあるだけですよね。だから、あるともないとも書いていない。そこはどうなのかということをお聞きしたかったのです。あると判断するのなら、あると書いたほうが情報としてはそれこそいいのしょうけれども、ただ、あるのならそれは問題なのか、リスクになるのかならないのかというところまで書かないといけないので、それはこれまでできていませんから、一般論的な話を今してしまって申し訳ないのですけれども、そこを御議論いただければなと思います。

○梅村座長 石塚先生からも御指摘があったように、二段階発がん試験だからってそのまま掲載しないということでもなくて、二段階発がん試験を掲載してきた過去もあったと思うのですが、そのときに、今、高橋先生がおっしゃったように、純粋な発がん性試験と二段階発がん性試験は違うので、別立てにするかどうかという辺りもあるのですが、これはどんな前例でしたか。具体的に何かありましたか。発がん性試験があまりちゃんとしたものがなくて二段階しかなかったときに、情報として入れたときはあったような気もするのですが、高須先生、そもそもこの結果は陽性なのですか。

○高須専門委員 結果は、プロモーションですね。無処置に比べて亜硫酸カリウムを投与すると、発生率が有意に増加した。両方ともイニシエーション処置をして、プロモーションあり、なしで有意に増加したという結果ではあるということなのですが、そういったメカニズム的なところまではよく分からない、不明であるというようなことがあるので、現象ぐらいしか言えないのかなとは感じます。

○梅村座長 そのときに別立てにして書いてしまうと、ちゃんと調査会の意見も書かないといけなくなってしまうしねというところで、ちょっと微妙なのですが、どうしましょうか。

高橋先生はこれはどんな印象というか、参考文献にして、ただ、こんな試験もありまし

たで終わらせるのがいいのか、あるいはもう少し踏み込んだほうがいいのか辺りはいかがですか。

○高橋専門参考人 私は、あくまで発がん性を見るものを記載すべきで、これは参考資料でいいと思ってはいます。

○梅村座長 結果についても、促進されるかは不明であるとか、可能性があるとかと。

○高橋専門参考人 確かにこれは踏み込み出すと記載するのが非常に大変だと思うのです。著者らもいろいろ書いてありますけれども、そこまで踏み込むかということになってしまいますので、参考資料に置いておいたほうがいいのではないかなと思います。

○梅村座長 参考資料に置いた場合に内容をどこまで記載していくかという辺りはどうですか。

○高橋専門参考人 もちろんここに記載されている事実はそのまますべて書いておくべきだと思います。

○梅村座長 今のこの記載で、ここで止めて、これでいいだろうという感じでしょうか。

○高橋専門参考人 これでいいのではないかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○梅村座長 高須先生、いかがですか。

○高須専門委員 私もこれでどうでしょうかという感じです

○梅村座長 中江先生はいかがですか。

○中江専門委員 これは机上配付資料5の11ページの12～13行目で、JECFAはこの結果をそのまま引用していると書いてあるわけです。だから、JECFAは今皆さんがおっしゃったことと同様に検証にまでは踏み込んでいない。だから、これは高須先生、高橋先生がおっしゃっているように妥当な判断だと思います。

私が何を気にしているかというと、このとおり書く、例えばJECFAがそう書いた。今回の評価書でも、机上配付資料の11ページの9行目から12行目の辺りでプロモーション作用を有する可能性があるということを文言として入れているわけです。にもかかわらずというか、一方で、同じ10ページの18行目からのものについては、先ほど言いましたけれども、プロモーション作用を検討した知見であると。検討したと言っているだけだと。ここが微妙なところですから、個人的にはこのままにしておいてもいいと思いますが、もうちょっと書くのなら、この20行目のところを「検討した」ではなしに「示唆した」にするとか、この人たちのものを否定はしないという立場をとるかかどうかだけだと思います。個人的には「検討した知見」と書いてしまって、下にそう書いておくと、ではどう思ったのと言われかねないので、「示唆した」にしておけば示唆しただけですから、示唆はしているんで、それ以上は踏み込まない。だから、参考資料なのだということは主張できるというか、聞かれたときに答えられると思うので、個人的には「示唆」のほうがいいかなとは思いますが、そこについては御議論いただければと思います。

○梅村座長 高須先生、これは明快にプロモーション作用があるとも著者たちは言っていないのですよね。

○高須専門委員 可能性があるというような感じだったと思います。細かい表現まで今覚えていないです。すみません。

○梅村座長 分かりました。

では、時間が迫ってきているので、一旦この書きぶりもペンディングにさせてもらって、高須先生、ここはもう一回確認してもらって、実際に著者たちはちゃんとプロモーション作用があると言っているのかどうか。そのメカニズムは不明だけれども、作用があると言っているのかどうかという辺りも含めて、再度確認していただいていいですか。

○高須専門委員 承知しました。

○梅村座長 生殖発生に本当は移っていきたかったのですが、時間がなくなってしまっていて、次回の調査会の準備のために1つだけ飛ばしてもらって。

そこまで行かないでいいですか。分かりました。

それでは、事務局からオーケーが出ましたので、その確認もまた次回にさせていただきます。実は必要な補足資料のところでもう一個検討しなくてはいけないところがあったのですが、取りあえず要求する資料だけでも膨大ですし、次回で審議が終わるとは到底思えないので、また次回以降にその部分が来たら議論していただくということにさせていただきます。

事務局から生殖発生まで説明いただいたのですが、この辺りもまた参考資料にするかしないかの辺りで議論が必要になってまいりますので、北條先生、田中先生、そのときはまたよろしく願いいたします。

時間になってしまいましたので、非常に中途半端になってはいるのですが、今回の亜硫酸塩等についての調査審議はこれまでにしたいと思います。

本日の審議で修正、追加がいろいろありましたし、資料要求もありますので、それを含めて次回以降引き続き調査審議することといたしますが、よろしいでしょうか。

それでは、事務局から今後の進め方について説明してください。

○末永評価専門職 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思います。

○梅村座長 それでは、議事(2)に移ります。「その他」ですが、その他全般を通じてでも結構ですが、何かございましたらお願いいたします。

よろしいですか。

特になければ、本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了いたします。

事務局から次回の予定等について何かありますでしょうか。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

次回については、日程等が決まり次第御連絡させていただきます。

以上でございます。

○梅村座長 それでは、途中で終了してしまいましたけれども、以上をもちまして第187回の「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。