

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 194 回 会 合 議 事 録

1. 日時 令和5年11月30日（木） 14:00～17:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 専門委員等の紹介
- (2) 専門調査会の運営等について
- (3) 座長の選出・座長代理の指名
- (4) 「メチルセルロース」に係る食品健康影響評価について
- (5) 「二酸化チタン」について
- (6) その他

4. 出席者

（添加物専門調査会専門委員）

高須座長、朝倉専門委員、石塚専門委員、伊藤裕才専門委員、片桐専門委員、
澤田専門委員、高橋専門委員、田中専門委員、中江専門委員、前川専門委員、
増村専門委員、松井専門委員、森田専門委員、横平専門委員

（専門参考人）

梅村専門参考人、多田専門参考人、頭金専門参考人、戸塚専門参考人、
北條専門参考人、小川専門参考人（議事（5））、広瀬専門参考人（議事（5））

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員、川西委員、松永委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、紀平評価第一課長、今井評価情報分析官、
田辺課長補佐、福永係長、永井係員、庄司技術参与

5. 配布資料

資料1-1 食品安全委員会専門調査会等運営規程（平成15年7月9日食品安全委員会
決定）

資料1-2 食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食
品安全委員会決定）

- 資料1-3 「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日
食品安全委員会決定）」に係る確認書について
- 資料2 添加物評価書「メチルセルロース」（案）
- 参考資料1-1 食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（令和5年7月10日
付け府食第416号）
- 参考資料1-2 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について（令和5年9月4日付け
健生食基発0904第1号）
- 参考資料2-1 二酸化チタンに関する事前コメント
- 参考資料2-2 食品添加物 二酸化チタンについて（厚生労働省報告）
- 参考資料2-3 Jun-ichi Akagi, Yasuko Mizuta, Hirotohi Akane, Takeshi Toyoda,
and Kumiko Ogawa: Oral toxicological study of titanium dioxide
nanoparticles with a crystallite diameter of 6 nm in rats.
Particle and Fibre Toxicology, 2023; 20(23)（厚生労働省提出）
- 参考資料2-4 二酸化チタンの安全性に関する情報収集及び評価について（厚生労働省
提出）
- 参考資料2-5 二酸化チタンの粒子径等の測定について（厚生労働省提出）
- 参考資料2-6 EFSAにおける食品添加物としての二酸化チタン評価について
- 参考資料2-7 海外における食品添加物としての二酸化チタン評価等について

6.議事内容

○紀平評価第一課長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第194回「添加物
専門調査会」を開催いたします。

食品安全委員会の専門委員につきましては、この10月1日付をもちまして、任期満了に
伴う改選が行われております。

本日は、改選後の最初の会合となりますので、座長が選出されるまでの間は事務局で議
事を進行させていただきます。

本日の会議につきましては、開催通知等で御連絡いたしましたように、会場傍聴者を受
け入れ、また、動画配信も行っております。議事録につきましては、後日ホームページに
掲載いたします。

まず初めに、食品安全委員会の山本委員長から御挨拶申し上げます。

○山本委員長 皆さん、こんにちは。食品安全委員会委員長の山本です。

このたびは、専門委員への就任を御快諾いただき、ありがとうございます。食品安全委
員会の委員長としてお礼を申し上げます。

既に内閣総理大臣から令和5年10月1日付で食品安全委員会専門委員としての任命書が
お手元に届いているかと思えます。専門委員の先生方が所属される専門調査会あるいはワ
ーキンググループについては、委員長が指名することになっており、先生方を添加物専門

調査会に所属する専門委員として指名させていただきました。

食品安全委員会は、リスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的な知見に基づき、客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うことを掲げております。専門委員の先生方におかれましては、この大原則を御理解の上、それぞれ専門分野の科学的知見に基づき、会議の席で御意見を交わしていただけますようお願い申し上げます。

通常、私どもが考える科学は、精密なデータを基に正確な解答、真理を求めていくものです。一方、御承知のように、リスク評価は多数の領域の学問が力を合わせて判断をしていく科学、レギュラトリーサイエンスの一部であると考えられています。リスク評価において、あるときは限られたデータしかない場合でも、その限られたデータに基づいて何が言えるのかを突き詰め、その範囲内で何らかの回答を出すことが求められることもあることを御理解いただきたいと思います。

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

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

どうもありがとうございました。

○紀平評価第一課長 続きまして、お配りしている資料の確認をさせていただきます。本日、大量にありますので、一つ一つ確認させていただきます。

まず、議事次第、専門委員名簿、座席表、それぞれ1枚ずつとなります。

そのほか、資料としまして、資料1-1としまして「食品安全委員会専門調査会等運営規程」。

資料1-2としまして「食品安全委員会における調査審議方法等について」。

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

資料2としまして、添加物評価書の案としましてメチルセルロースのもの。

それから、参考資料1-1としまして、表題が「食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について」ということで、右上、令和5年7月10日付のもの。

それから、参考資料1-2としまして「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」、右上、令和5年9月4日付のもの。

それから、参考資料2-1としまして「二酸化チタンに関する事前コメント」。

参考資料2-2としまして「食品添加物 二酸化チタンについて（報告）」。

参考資料2-3としまして「Oral toxicological study」で始まる英語の論文。

それから、参考資料2-4としまして「二酸化チタンの安全性に関する情報収集及び評価について」。

それから、参考資料2-5としまして、こちらも英語の論文になります、「Reports on physicochemical properties of」で始まるものです。

それから、参考資料2-6としまして「EFSAにおける食品添加物としての二酸化チタン評価について」。

参考資料2-7としまして「海外における食品添加物としての二酸化チタン評価等について」。

以上の資料をお配りしております。

そのほか、専門委員、専門参考人の先生方のお手元には、机上配付資料としまして5点お配りしております。

以上の資料を御確認いただきまして、不足等がございましたら、会議途中でも構いませんので、事務局のほうまでお申しつけください。

よろしければ、議事のほうに移らせていただきます。

まず、議事の(1)「専門委員等の紹介」でございます。

お手元に専門委員名簿の資料を御用意ください。

添加物専門調査会は15名の専門委員から構成されております。

私のほうからこちらの五十音順で御紹介をさせていただきますので、一言いただければと思います。

では、初めに朝倉敬子専門委員でございます。

○朝倉専門委員 東邦大学の朝倉と申します。よろしくお願いいたします。

○紀平評価第一課長 石塚真由美専門委員でございます。

○石塚専門委員 北海道大学獣医学研究院の石塚と申します。よろしくお願いいたします。

○紀平評価第一課長 伊藤清美専門委員でございます。本日は御欠席です。

続きまして、伊藤裕才専門委員でございます。本日は15時過ぎから御出席される予定と伺っております。

片桐諒子専門委員でございます。

○片桐専門委員 国立健康栄養研究所の片桐と申します。よろしくお願いいたします。

○紀平評価第一課長 澤田典絵専門委員でございます。

○澤田専門委員 国立がん研究センターの澤田です。よろしくお願いいたします。

○紀平評価第一課長 高須伸二専門委員でございます。

○高須専門委員 国立医薬品食品衛生研究所の高須です。よろしくお願いいたします。

○紀平評価第一課長 高橋智専門委員でございます。本日は15時頃から御出席されると伺っております。

田中徹也専門委員でございます。

- 田中専門委員 広島にあります比治山大学の田中と申します。よろしくお願いいたします。
- 紀平評価第一課長 中江大専門委員でございます。
- 中江専門委員 帝京平成大学の中江でございます。よろしくお願いいたします。
- 紀平評価第一課長 前川京子専門委員でございます。
- 前川専門委員 同志社女子大学の前川と申します。どうぞよろしくお願いいたします。
- 紀平評価第一課長 増村健一専門委員でございます。
- 増村専門委員 国立医薬品食品衛生研究所の増村です。よろしくお願いいたします。
- 紀平評価第一課長 松井徹専門委員でございます。
- 松井専門委員 松井でございます。よろしくお願いいたします。
- 紀平評価第一課長 森田明美専門委員でございます。
- 森田専門委員 鳥取大学の森田と申します。よろしくお願いいたします。
- 紀平評価第一課長 横平政直専門委員でございます。
- 横平専門委員 香川大学の横平と申します。よろしくお願いいたします。
- 紀平評価第一課長 どうもありがとうございます。

御紹介の途中で触ればよかったですけれども、片桐先生、高橋先生、森田先生が今回新たに選任されております。

また、本日は専門参考人として、梅村先生、多田先生、頭金先生、戸塚先生、北條先生に御出席いただいております。また、この後の議題（5）に関しまして、専門参考人として、小川先生、広瀬先生に後ほど御出席いただく予定です。

食品安全委員会からは、山本委員長、浅野委員、川西委員、松永委員に御出席いただいております。

最後に、本日出席しております事務局の御紹介をさせていただきます。

事務局長の中、事務局次長の及川、評価情報分析官の今井、そのほか、添加物担当として田辺、福永、永井、庄司が出席しております。

私、評価第一課長の紀平と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、続きまして、議事の（2）のほうに移りたいと思います。「専門調査会の運営等について」でございます。

お手元に資料1-1から1-3を御用意いただければと思います。

資料1-1を御覧ください。

食品安全委員会の専門調査会等の運営規程でございます。こちらに専門委員会の運営に係ることが規定されております。

この中で幾つかかいつまんで御紹介させていただきますと、第2条として、専門調査会の設置等についての記載がございます。

この中で、座長の規定につきまして、3番のところがございます。専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任するとされております。

また、座長代理の規定につきましてはその下、5番のところがございます。座長に事故

があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから、座長があらかじめ指名する者がその職務を代理するとされております。

また、次のページにお移りください。

第4条の3としまして、専門参考人の規定がございます。座長は、必要により、当該専門調査会に属さない専門委員あるいは外部の者に対して、専門調査会に出席を求めることができるという規定がされております。

このような規定に基づきまして、専門調査会を運営させていただきます。

続きまして、資料1-2を御覧ください。

こちらは調査審議方法等についてということで、調査会等に参加する専門委員に関する規定がございます。

2番としまして委員会等における調査審議等への参加についてということで、専門委員等が調査審議に参加できない、しない場合という規定がございます。

その事例を申し上げますと、2番の(1)①以降にありますけれども、①のほう为企业申請品目の申請企業、関連企業、同業他社、これらを特定企業としていますが、この特定企業から金額を取得している場合。

それから、②としまして、特定企業の株式の保有。

③としまして、特定企業の役員等への就任。

④としまして、対象品目の申請資料等の作成に協力した場合。

次のページにお移りいただきまして、⑤としまして、リスク管理機関の審議会の長である場合などが規定されております。

これらにつきまして、それに該当するか否かという点について、確認書という形で専門委員の皆様からあらかじめ御提出いただくということになります。その次のページに確認書の様式がございます。

本日の開催に当たりまして、事前に専門の先生方から頂いた確認書を次の資料1-3につづっております。

本日の議題に関する審議につきましては、この資料1-3のほうで提出いただいているところによりますと、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らないと承知しております。

専門委員の先生方におかれましては、確認書の記載に変更はございませんでしょうか。もし変更がある方がいらっしゃいましたら、お申し出いただければと思います。

よろしいでしょうか。

それでは、続きまして、議事の(3)のほうに進めさせていただきます。議事(3)としまして「座長の選出・座長代理の指名」でございます。

座長の選出につきましては、先ほど御説明いたしましたとおり、専門委員の互選により選任することとされております。

専門委員の先生方から御推薦などがございましたらお願いいたします。

松井専門委員、お願いいたします。

○松井専門委員 松井でございます。

このたび、前期の座長代理をお務めになられていました高須伸二先生を今期の座長に御推薦させていただきます。御検討よろしく申し上げます。

○紀平評価第一課長 ありがとうございます。

ただいま、松井専門委員から高須先生という御意見をいただきました。

そのほか、いらっしゃいますでしょうか。

前川専門委員、お願いいたします。

○前川専門委員 私も松井先生と同様に高須先生を御推薦いたします。昨年度、座長代理を務められておりますので、適任かと思えます。御検討どうぞよろしく申し上げます。

○紀平評価第一課長 どうもありがとうございます。

前川先生からも高須先生ということで御意見をいただきました。

そのほか、どなたかございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、松井専門委員、前川専門委員から高須専門委員を座長にという御推薦をいただきました。御賛同いただけます場合は、お手元のほう、青色の同意カードか、手で丸を示していただくとか、うなずくとか、いただければと思います。

(委員首肯)

○紀平評価第一課長 どうもありがとうございます。

それでは、御賛同いただきましたので、座長に高須専門委員が互選されました。

高須座長、どうぞよろしく申し上げます。一言御挨拶をお願いできればと思います。

○高須座長 ただいま御推挙いただきました、国立医薬品食品衛生研究所の高須です。よろしく申し上げます。

このような添加物調査会の座長という大変責任の重いものを拝命しまして、身が引き締まる思いですが、これまでどおり科学的な根拠、知見に基づいた活発な議論と会議の運営に努めてまいりたいと思いますので、皆さん、先生方におかれましては、御協力のほど、よろしく申し上げます。

○紀平評価第一課長 どうぞよろしく申し上げます。

では、続きまして、食品安全委員会専門調査会等運営規程第2条第5項、先ほど御紹介しましたとおり、座長代理の指名についてでございます。座長に事故があるときは、専門調査会の構成員のうちから、座長があらかじめ指名する者がその職務を代理するとされております。

座長代理の指名を高須座長にお願いしたいと思えます。あわせまして、これ以降の議事の進行を高須座長にお願いできればと思います。

○高須座長 承知しました。

それでは、議事の進行を引き継がさせていただきます。

ただいま事務局から説明があった座長代理の指名についてですが、代理いただく順位を

決めた上で、2名指名したいと思います。1人目として石塚専門委員、2人目に横平専門委員の順で代理をお務め願いたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、石塚座長代理と横平座長代理から一言ずつ御挨拶をお願いします。

○石塚専門委員 ただいま御指名いただきました、石塚です。

座長に事故がないことを本当に祈っておりますので、どうぞよろしく願いいたします。

○横平専門委員 指名ありがとうございます。横平です。

精いっぱいサポートさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

○高須座長 ありがとうございます。それでは、よろしくお願いします。

それでは、議事に入ります。議事（4）「『メチルセルロース』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。

○永井係員 事務局でございます。

まず、資料の取扱いについて説明いたします。

机上配付資料1のとおり、規格基準改正要請者の機密情報であるとして、参考資料1-2の一部は非公表箇所でございます。

なお、要請者より、非公表部分に関しまして、食品安全委員会添加物専門調査会が当該品目の安全性を審議する際に必要不可欠とみなした箇所については、言及または資料中に記載することを妨げるものではない旨の申出をいただいております。

続いて、本日の御審議の流れについて説明いたします。

本日は、時間が許す限り、前回第193回の添加物専門調査会を踏まえた修正の確認を含め、評価対象品目の概要、安全性に係る知見の概要の冒頭、体内動態、ヒトにおける知見、一日摂取量の推計等、毒性、そして、食品健康影響評価の順に御審議いただく流れとさせていただきます。

それでは、早速でございますが、資料2のメチルセルロース評価書案の5ページをお開きください。

5ページの1行目からI. 評価対象品目の概要です。

品目概要の部分においては、前回から特段修正した点はございません。しかしながら、6ページ19行目からの6.製造方法について、規格基準改正要請者は、メチルセルロースの製造方法について、反応試薬として塩化メチルを用い、また、副生成物として塩化ナトリウム及びメタノールが生じることを説明しておりまして、この3物質について評価の必要性に関してこれまで御議論をいただいております。

3物質の管理の考え方及び残留量等に関する補足資料の提出を求めていたところ、参考資料1-2のとおり、規格基準改正要請者より提出がございました。この参考資料1-2を基に、8ページの1行目、上の枠囲みに記載しておりますが、前回第193回調査会での御議論を踏まえまして、塩化メチル、塩化ナトリウム、メタノールについて、メチルセルロース

由来のばく露量はメチルセルロース由来以外のばく露量と比較して十分に少ないと考えられることから、これら3物質の安全性に関する評価は行わずに、メチルセルロースのみの安全性に関する評価を行うという旨をⅡ．安全性に係る知見の概要の冒頭に記載しております。そのため、このまま続けてⅡ．安全性に係る知見の概要の部分を説明いたします。

11ページをお開きください。

1行目からⅡ．安全性に係る知見の概要です。

先ほどの3物質の評価の必要性に関する内容に関しましては、14ページ1行目下の枠囲みから記載しております。この3物質の安全性に係る評価は行わずに、メチルセルロースのみの安全性に関する評価を行うという旨を事務局案として記載しましたところ、多田専門参考人より14ページから16ページにかけての内容で御意見をいただき、また、本日遅れて入室される伊藤裕才専門委員からは、「多田先生の御指摘や御提案に同意いたします。1点、メタノールの件ですが、文中で中高粘度のみを取り出していることが逆に目立ちます。情報公開という点では、低粘度についてもきちんと数値を開示して、その値をもってしても他からのばく露量には到底及ばない（ので安全と判断できる）という記述をすべきかと思えます。しかし、非開示でということならば、多田先生の脚注15の案でよいかと思えます」という御意見をいただいております。

いただいた御意見を踏まえまして、修正した事務局案を18ページの1行目からの赤字部分で記載しております。

こちらの内容について簡単に説明いたします。メチルセルロースの製造工程において、反応試薬として塩化メチルを用い、副生成物として塩化ナトリウム及びメタノールが生成されるものの、製造工程中の熱水処理により塩化ナトリウム及びメタノールは除去され、メチルセルロース中、塩化ナトリウムは強熱残分規格の1.5%以下、メタノールは中高粘度品で定量下限の10ppm以下で管理されていると要請者は説明をしております。

また、塩化メチルについては、その沸点がマイナス24.2℃であり、熱水、乾燥、粉碎工程においてほとんど揮発により除去され、メチルセルロース中の残留量は定量下限の0.1ppm以下で管理されていると要請者は説明しております。

以上の管理の値を基に、規格基準改正後のメチルセルロースの一日摂取量60.61mg/人/日の値から推計すると、メチルセルロース由来の塩化メチル、塩化ナトリウム及びメタノールのばく露量は12行目から13行目に記載している数値となっております。

一方で、メチルセルロース由来以外のばく露量に関しましては、過去の添加物評価書の記載や環境省の中央環境審議会の資料を参照すると、それぞれ13行目から14行目にかけての数値となっております。

この両者を比べると、メチルセルロース由来の3物質が十分に少ないと考えられます。

以上より、メチルセルロースのみの安全性に関する評価を行うこととしたとまとめております。

こちらの事務局案については、御意見をいただいております松井専門委員、多田専門

参考人、伊藤裕才専門委員より、17ページの枠囲みの最後のほうに記載のとおり、御確認をいただいている状態です。

品目概要と安全性に係る知見の概要の説明は以上となります。御審議のほど、よろしくお願いたします。

○高須座長 それでは、先生方にコメントをいただきたいと思います。

品目の概要と安全性に係る知見の冒頭部分ということで、補足資料が提出されてということで、塩化メチル、塩化ナトリウム、エタノールの取扱いをどうするかというところだったと思うのですが、まず、多田先生から御意見をいただいていると思いますので、御説明していただけますでしょうか。14ページからのところですね。

○多田専門参考人 事務局のほうから修正の御提案をいただいたのですが、中高粘度品のことのみ記載されていたところが少し気になりましたので、低粘度品のことも考慮した書きぶりにしていただければということで指摘をさせていただきました。低粘度品の情報は非開示のまま評価書案に書くならばこうではどうかということで御提案させていただいたことと、あとは細かい書きぶりの点で、1人当たりとかそういった単位などが明確になるように少し指摘をさせていただいたということです。

いずれも最終案に御反映いただいたとっております。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

伊藤裕才先生は多田先生に御同意いただいているということで、あと、松井先生からも御意見をいただいているようですので、よろしくお願いたします。

○松井専門委員 18ページの13行目に、メチルセルロース由来以外のばく露量の数字として、塩化メチルの場合、2.1掛ける 10^{-2} という数字が出ていますが、これは実は吸気ばく露量です。ということで、これがメチルセルロース以外のばく露量を示しているということを確認するために、12番目の脚注に「塩化メチルのヒトの主なばく露経路は吸入ばく露であると考えられる」という一文を入れさせていただきました。

結論としては、メチルセルロース由来の塩化メチルの吸気ばく露の比率というのは大体経口ばく露の3,000倍ぐらいあるのです。本来でしたら吸気と経口ばく露量というのは区別して評価すべきなのですが、3,000倍あればこれは問題ないだろうということで、私は原案、「十分少ないと考えられる」という19ページの5行目に賛同しております。

私のコメントに関しまして、特に脚注ですが、適切に修正されていると思います。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

修正案というか最終案が18ページの1行目から始まる文章と注釈ということになる。御担当の先生方にはこの案で御同意いただいているというところですが、毒性全般に関わるところでもありますので、毒性、そのほか、安全性に係るそちらの担当の先生方で何か御意見があれば。

中江先生、よろしく申し上げます。

○中江専門委員 中江です。

ちょっと気になったのですけれども、メタノールの低粘度品に関して、19ページの脚注15が多田先生の御意見で入れられておまして、その内容はもちろんそれでそのとおりのと思うのですが、その位置が、19ページの1行目の文章に15番がついているのですけれども、ここでいかかということがありまして、本来であれば18ページの6行目に置いたほうがいいのではないのでしょうかと思うのですが、いかがでしょうか。

○高須座長 その辺、多田先生、いかがですか。

○多田専門参考人 脚注の15なのですが、この書きぶりですと、一日摂取量、メチルセルロース由来以外のばく露量としての摂取量に対してどうであるかということになりますので、18ページの5行目ですと、あくまでこれは製品中というか食品中の濃度の値ということになっていますので、今の脚注の位置で構わないのではないかと私自身は思っているところです。

以上です。

○高須座長 どうぞ。

○中江専門委員 内容はそのとおりなのですが、もしこれを読んでいる人が低粘度品を気になるとしたら、18ページ目の6行目の文章を読んだ時であって、低粘度品のことを全く気にせずずっと読んできた人が、ここの19ページの最初で15番を見る。その時にそうなのかとそれは思うかもしれませんが、けれども、読む人にとって、低粘度品のこと書いていないのはなぜと思う人がいるとすれば、18ページのほうなのです。確かに多田先生がおっしゃるように、現在の脚注15の内容は19ページの最初のところでいいのかもしれないけれども、そもそも低粘度のものが書いてないよねということに対することを書きたいのであれば、そのことは18ページの6行目のところにつけるべきだと思うのですが、いかがでしょうか。

○多田専門参考人 多田です。

今の先生の御意見について理解できました。確かに読み手のことを考えると、この評価書を十分に理解していただくためには、18ページの5行目に脚注ということのほうが読み手にとってはよろしいのかなと考えを変えました。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

そうしたら、この脚注に関しては、先ほど中江先生の御提案のところの位置に書くという形で、そのほうが低粘度に関して読み手の理解がしやすいということで、多田先生の同意も得られましたので、そういった方向でよろしいでしょうか。

それ以外に、ここの点に関して先生方で御意見がございましたらお願いします。

特によろしいでしょうか。

それでは、ここに関してはこの案で進めたいと思いますので、次をお願いします。

○永井係員 事務局でございます。

では、引き続き体内動態について説明いたします。

19ページの7行目から1.体内動態です。

体内動態に関しては、前回の調査会から内容に関わる大きな変更はございませんので、修正点のみお伝えいたします。

まず、23ページをお開きください。

2行目から(1)代謝 (*in vitro*) の知見の記載がございます。

24ページの1行目、②唾液による試験についてですが、14行目に記載のとおり、第193回調査会での御議論を踏まえまして、「メチルセルロースの分解作用」と記載を修正いたしました。こちらは前川専門委員、松井専門委員から御確認をいただいております。また、本日御欠席の伊藤清美専門委員からも、「前回の調査会でのコメントに従って修正いただいたことを確認いたしました」とコメントをいただいております。

続いて、18行目から③酵素調剤Filtragolの試験についてですが、こちらは25ページ23行目に記載のとおり、前川専門委員よりいただいた26ページ1行目下の枠囲みに記載の御意見を踏まえて修正をいたしまして、前川専門委員と松井専門委員より御確認をいただいております。

続いて、31ページに飛んでいただきまして、17行目からの(4)吸収、排泄(ヒト)の知見に関しましては、32ページの19行目から修正しており、こちらは36ページ1行目下の枠囲みや2行目下の枠囲みのおり、前川専門委員から複数御意見をいただきまして、そちらを踏まえて修正をしております。

加えて、本日御欠席の伊藤清美専門委員より、「てにをはが少し不自然な印象ですので、例えば『熱水抽出液及び冷水抽出残渣から回収されたMC由来メトキシ基量も併せて測定された』などではいかがでしょうか」との御意見をいただいたことも踏まえて再修正をしまして、戻りますが、32ページの現在の記載案を前川専門委員、伊藤清美専門委員、松井専門委員に御確認いただいております。

また、35ページの1行目上の枠囲みに記載をしているとおり、32ページの下の方の脚注28のZeisel法については、論文等を確認したところ、英字表記が一般的であったため、読み方の記載は削除し、その旨を前川専門委員、伊藤清美専門委員、松井専門委員に御確認いただいております。

続いて38ページに飛んでいただきまして、3行目から(5)吸収、排泄(ヒト)の知見でございます。

40ページの4行目に記載のとおり、前回の調査会での御議論を踏まえまして、糞便の採取時間の記載を修正しております。こちら、伊藤清美専門委員、松井専門委員より御確認をいただいております。

体内動態に関する説明は以上でございます。御審議のほど、よろしくお願いたします。

○高須座長 それでは、先生方にコメントをいただきたいと思っております。

まず、最初の修正点が24ページですね。14行目の細かい修正ですけれども、今日、主担当の伊藤清美先生が御欠席なので、副担当の松井先生、軽微な修正ですが、よろしくお願ひします。

○松井専門委員 座長からのお話のように、軽微な表現上の修正です。これは伊藤清美先生の御指摘に従って修正されていることを確認しております。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

前川先生もよろしいでしょうか。

○前川専門委員 私も確認いたしました。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

そうしたら、次が24ページの18行目からの試験で、修正箇所は25ページのほうにあるのですかね。

こちら松井先生、お願ひします。

○松井専門委員 こちらもてにをはの問題ですが、適切に修正されていることを確認しております。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

前川先生もよろしいですか。

○前川専門委員 大丈夫です。

○高須座長 ありがとうございます。

そうしたら、次が31ページからの(4)の試験になりますが、こちらのほうも、たびたび申し訳ありませんが、松井先生、お願ひします。

○松井専門委員 こちらも語句の使い方の問題と、定義もちょっと関わってくると思います。ということで、事務局のこの修正は適切に行われていると思っております。同意しております。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

前川先生にも御意見をいただいているのですかね。よろしくお願ひします。

○前川専門委員 こちらについても修正は適切と思います。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

そうしたら、体内動態の修正箇所としては最後ですかね。38ページから記載されているし(5)の試験のところで、修正箇所は40ページの4行目、これも「72時間又は」というのが消去されているということですが、松井先生、よろしくお願ひします。

○松井専門委員 実は、これは原著の本文では72時間または96時間となっているのです

が、実際のデータを見ますと、これは96時間しかないので、72時間は原著の誤植であろうと考えまして、これは削除で適切だと思います。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

こちらは伊藤清美先生も確認されているということですね。ありがとうございます。体内動態に関しての修正箇所は以上になりますが、追加で御意見とかございましたら。よろしいですか。

ありがとうございます。

そうしたら、次が毒性のほうなのですけれども、毒性担当の高橋先生が遅れて出席される関係で、毒性は後ほどの議論として、3.ヒトにおける知見について事務局から説明してください。

○永井係員 事務局でございます。

それでは、資料の68ページをお開きください。

18行目から3.ヒトにおける知見に関する記載となっております。

こちらの項目も前回の調査会から内容に関わる大きな変更点はございませんので、修正点のみお伝えいたします。

71ページをお開きください。

8行目から(2)の前後比較研究の知見の記載となっております。次の72ページの5行目や22行目に記載の赤字で修正をしている箇所については、前回の調査会にていただきましたブドウ糖やグルコースといった用語が混在しているという御指摘を踏まえて、記載を修正したものとなっております。こちらは朝倉専門委員、松井専門委員より御確認をいただいております。

ヒトにおける知見の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。

○高須座長 ありがとうございます。

それでは、先生方にコメントをいただきたいと思います。

ヒトにおける知見に関しては、1つの試験ですね。71ページ10行目からの前後比較研究の記載ぶりということになるかと思います。この修正に関して、朝倉先生から御意見をいただいていると思いますので、よろしく願いします。

○朝倉専門委員 朝倉です。

ここは用語の修正、統一ということだけですので、適切に修正いただいて、問題ないと思います。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

松井先生のほうからも御意見をいただいていますか。よろしく願いします。

○松井専門委員 適切な修正だと思います。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

主担当は澤田先生ですので、澤田先生、全体も含めて何か追加の御意見はございますか。

○澤田専門委員 適切に修正されていると思いますので、特に追加コメントはありません。

○高須座長 ありがとうございます。

そのほか、ヒトにおける知見について追加で御意見等はございますか。

森田先生、お願いします。

○森田専門委員 よろしくお願いします。

途中からの参加なので、既に御議論いただいているかもしれないのですが、このたび基準がなくなれば、当然、含有量等が変わることによって、ヒトの口に入るときの粘度が異なってくる。先ほどまでのお話で、低粘度についての記載がない等の御質問がございましたが、結局、今回基準が取り払われることによる粘度の変化や、また、粘度の変化によってヒトへの影響が異なるというような知見は今回はなかったのでしょうか。それをお教えいただければと思います。

○高須座長 ありがとうございます。

その辺、ヒトにおける知見で何か情報とかはありますでしょうか。

主担当の澤田先生、何か御存じならコメントをお願いします。

○澤田専門委員 私がヒトにおける知見を見た限り、粘度についての記載はなかったように思うのですが、事務局から精度に関しては脚注に記載していただいていると返答がありました。もう少し粘度について見たほうがよいでしょうか。なかったかなと思います。

○高須座長 事務局、お願いします。

○永井係員 事務局でございます。

粘度に関する情報は、Iの品目概要の部分で記載をしております、具体的には評価書の6ページの脚注5に記載しております。

○高須座長 森田先生、お願いします。

○森田専門委員 ここでは現状の2%のときのことしか述べていないので、粘度が変わることによるというような、規格基準がなくなることによって粘度が変更するのであれば何パーセントぐらいまでになる可能性があるとか、そういったことは全くこれまでの資料とかからは出てきていないのでしょうか。そこだけお聞きしたいと思います。

○高須座長 事務局、どうぞ。

○永井係員 ありがとうございます。

まず脚注だけをお示ししてしまったのですが、同じ評価書の6ページの7行目あたりにも2%水溶液の動粘度は記載があるのですが、これまでにほかのパーセントになった場合の動粘度というものは議論はなされていなかったのではないかと考えております。

○高須座長 ありがとうございます。

それぐらいですとこの粘度という情報はありますがということですが、よろし

いですか。

○森田専門委員　それで、現在の使用基準である2%以下で今は考えていますけれども、今回基準がなくなるという要請書ですよね。最後の食品健康影響評価で使用量増加が考慮されたとしても、というような記載が幾つかあったので、基準がなくなったときの使用量増加というのは何%程度まで使用されるというのを想定されているのかとか、一般的に増粘剤ですから使用量が増えた場合に粘度が変わることによっていろいろな条件が変わらないのか、ということがこれまで御議論されていたのかどうかを知りたいということで申し上げます。

以上です。

○高須座長　ありがとうございます。

そういった点に関して、先生、何か御意見は。

朝倉先生、お願いします。

○朝倉専門委員　朝倉です。

このヒトに関する研究なのですけれども、何グラム投与したというような書き方はしてあるのですが、その投与したものがどのぐらいの粘度だったという書き方はしていないので、粘度による評価というのはできていないです。一日の投与量が何グラムということで、グラムが増えるとか、そういったことの評価になっているかと思います。

以上です。

○高須座長　ありがとうございます。

先生方、ほかに何か御意見はございますか。コメントがあればお願いします。

澤田先生、お願いします。

○澤田専門委員　澤田です。

粘度を細かくは見てはいないのですが、今、朝倉先生がおっしゃったように、ほぼグラムという投与群だと思うのですが、75ページの12行目とかに粘度4,000mPaみたいに書かれているものもなくはないです。ただ、ほぼグラムであるので、例えばヒトにおける知見のまとめにおいて、いずれにしてもそんなに知見がないということはあると思うので、粘度についての影響は報告が少ないなどの一文を加えるというのは一案なのかもしれないなど。粘度がものすごく重要なのであればですね。ただ、粘度が重要であるかどうかという判断もできかねるという状況ではあるかとは思いますが。

以上です。

○高須座長　ありがとうございます。

ばく露量という評価ではあると思うのですが、粘度という本当に緻密な調査をしたということがなかなかないかもしれない中で、どれぐらいの影響があるかというところの資料の関係もありますし、毒性のほうでも粘度が分かる試験もあれば分からない試験もあってということですが、その中から評価できるところまで粘度と関係があるところはなるべく評価していこうというところなのですが、森田先生、今の状況でいかがですか。

○森田専門委員 ありがとうございます。

ここまでの御議論を聞いていまして、粘度のお話が多少出ましたので、その点も含めてのばく露推定かと思っておりました。今、澤田先生のほうから御提案がありましたように、特に大きく粘度が問題になるのでなければ、ヒトに関しては粘度に関する情報はないけれども、含有量で検討したところ、というような一文が加えられていれば、それで結構かと存じます。

○高須座長 ありがとうございます。

そうしたら、その辺は少し担当の先生と御相談するという形になるかなと思いますが、いずれにせよ、そういった背景の中で今回の案みたいな感じで進めていきたいなと思います。

そのほか、ヒトにおける知見について追加の御意見はありますか。よろしいですか。

多田先生、よろしくお願ひします。

○多田専門参考人 今の粘度のお話のところなのですけれども、話のずれもあるようなところがあったかなと思ひまして、一応補足だけなのですが、先ほどコメントで粘度がとおっしゃっていたところは、あくまで使われた製品としての粘度がどうかというところで、使用基準で基準値がなくなって、食品としての粘度が変わり得るといふときは、製品そのものの粘度の話ではなくて、食品に配合されたときの粘度の話なので、その辺りを区別してお考えいただければと思ひました。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

そのほか、意見はございますか。よろしいですか。

それでは、引き続き次の一日摂取量の推計等について事務局から説明してください。

○永井係員 事務局でございます。

では、資料の78ページをお開きください。

1行目からⅢ．一日摂取量の推計等についての記載となっております。

83ページまで飛んでいただきまして、15行目から2の規格基準改正後の摂取量について記載されております。16行目から20行目のとおり修正しておりました。こちらの部分については、前回の調査会での御議論を踏まえまして、日本におけるメチルセルロースの使用実態がアメリカと同様になる予想についての記載を削除しております。

また、83ページの下脚注44については、プレミックスの用語の説明を前回の調査会での御議論を踏まえて記載しております。

その御議論の際に、ドライミックスについても分かりづらいという御意見をいただいていたのですが、食品用途の定義に関する情報がなく、また、ドライミックスという用語が脚注44においてのみ記載されていることも踏まえて、今回ドライミックスの用語の説明については記載をしております。

以上の修正点について、朝倉専門委員、片桐専門委員より御確認をいただいております。一日摂取量の推計等に関する説明は以上でございます。御確認よろしく願いいたします。

○高須座長 ありがとうございます。

それでは、先生方にコメントいただきたいと思います。

一日摂取量の推計は主担当が朝倉先生ですので、すみませんが、よろしく願いします。

○朝倉専門委員 今回の変更で大きかったところは83ページの16行目から20行目までということになるかと思うのですが、内容として大きく変わっているわけではなくて、日本の摂取量というのが今は米国の摂取量よりも少ないわけなのですが、そこに至る可能性があったらこのぐらいだけれどもというところの考えの流れを分かりやすく文章にしたということになります。なので、特に内容的に大きく変わっているわけではなくて、分かりやすい文章にしたということになるかと思います。

脚注のほうも、これは製品がどういうものなのかという説明を追記していただいただけですので、これも分かりやすさを追求したということになるかと思います。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

副担当は多田先生ですが、いかがでしょうか。

○多田専門参考人 分かりやすく修正されていると思います。私からは特にコメントはございません。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

あと、片桐先生にも御確認いただいているのですかね。片桐先生、いかがでしょうか。

○片桐専門委員 米国の可能性のところについても分かりやすく変更されていると思いますので、私からも特に追加の意見はございません。

○高須座長 ありがとうございます。

そのほか、一日摂取量の推計等について追加で御意見等はございますか。

中江先生、お願いします。

○中江専門委員 中江です。

さっきのドライミックスの件ですけれども、先ほどおっしゃったのは85ページの一番下の四角囲みのことだと思うのですが、この前の会議では、プレミックスもそうだし、ドライミックスもよく分からないよねという議論だったと思うのです。もちろん今の御説明あるいは85ページの四角囲みの御説明の意図は分かるのですが、1か所だけとはいえ、83ページの脚注に書いてある以上は基本的に前回の議論がそのまま生きてくるので、何らかの説明は要る。それが、定義がないというのはどういう意味ですか。つまり、俗称だということですか。

○高須座長 事務局、お願いします。

○永井係員 ありがとうございます。

ドライミックスという用語の定義については、食品ではなくコンクリートのドライミックスに関する説明は検索で確認されておりまして、つまりは、乾燥している状態のものに水などを混ぜてこねたりするとそのものになるという、概念的な説明はできるのですけれども、それでもしよろしいということであればここに追記させていただいて、御相談ということでもよろしいでしょうか。

○高須座長 では、多田先生、お願いします。

○多田専門参考人 この脚注44のサラダドレッシング用ドライミックスなのですからけれども、ドライミックスという用語だけを取り出してしまいますと、今、事務局がおっしゃったようなこともありますし、食品で考えてもドライフルーツミックスかなというように思われるところではございます。ここではサラダドレッシング用ドライミックスとありまして、定義のほうは明確にはないかと思いますが、私の思うところとしましては、ドレッシング用に粉末の状態混ぜたり、液体にその粉末を混ぜたりして用いることなどによってドレッシングとして用いられるようなものをイメージした言葉であろうと思います。

ただ、改正要請者が最初にこの言葉を使用されておりますので、ここで意図されている意味に関しては、可能であれば要請者のほうに確認するのがいいのではないかと思います。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

事務局、その辺はどうなのですか。

○永井係員 ありがとうございます。

そうしましたら、サラダドレッシング用という言葉をつけてのドライミックスの定義や説明の書きぶりは要請者に確認をして、記載についてまた御相談をさせていただければと思いますが、そちらで中江先生もよろしいでしょうか。

○高須座長 中江先生、いかがでしょうか。

○中江専門委員 今の多田先生の御説明で、また、今の事務局の御発言に沿って、そのとおりに要請者に聞いていただければありがたく思います。1か所であっても、脚注であっても、書く以上、意味の分からない言葉は何度も申し上げているように読み手には非常に不親切なので、これは何を意味するのだと聞いていただいて、そのとおりに書きいただければと思います。よろしくをお願いします。

○高須座長 ありがとうございます。

それでは、そのようによろしくをお願いします。

それ以外で何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、一旦戻りまして、2の毒性について事務局から説明してください。

○永井係員 事務局でございます。

それでは、資料の42ページをお開きください。

42ページの9行目から2の毒性についてです。

まず（１）の遺伝毒性と（２）の急性毒性については、今回修正はございませんでしたので飛ばさせていただいて、47ページからの（３）反復投与毒性について説明をさせていただきます。

47ページの2行目から（３）反復投与毒性です。

次の48ページ1行目下の枠囲みに記載しておりますけれども、前回調査会での御議論で、これまで反復投与毒性で評価する知見でありましたMcCollisterらのラット2年間経口投与試験の知見を参考資料とすることとなりました。そのため、反復投与毒性で評価する知見は、①のラット95日間経口投与試験と②のラット8か月間経口投与試験の2つとなっております。現状の記載では、2つの知見における本調査会の判断は、ともに一用量のみの試験であることから、本調査会はNOAELを得ることはできないと判断したとされておりますが、これに関して、1) ①及び②のそれぞれにおいて毒性所見は認められないと判断できるかという点と、2) として毒性所見は認められないと判断できる場合、これら知見における本調査会の判断はともに現状の記載のとおりとすることによりよろしいかを毒性担当の先生方にお伺いしておりました。

それに対して、横平専門委員より、やはり試験に関してはNOAELを含めた毒性判断を結論できないという御意見と、現状の記載のとおり、一用量のみの試験であることからNOAELを得ることはできないと判断したという記載でよろしいという御意見をいただいております。

また、机上配付資料4として高橋先生からの御意見もお配りしておりますが、こちらも同様に御同意をいただいております。

続きまして、51ページに飛んでいただきまして、④の参考資料について2行目から記載をしております。参考資料については、53ページ14行目からのb.ラット90日間経口投与試験や、58ページの6行目からのc.ラット2年間経口投与試験に関して、前回の調査会にて参考資料として記載する理由を御議論いただきましたので、そちらをそのまま赤字にて記載しております。

さらに、60ページに飛んでいただきまして、22行目から（５）の生殖発生毒性試験の記載がありますけれども、こちらはこのすぐ下の枠囲みのおり、北條専門参考人と田中専門委員より御確認をいただきまして、今回特段の修正はございません。

最後に66ページに飛んでいただきまして、10行目から（６）毒性のまとめとなっております。68ページの3行目から7行目のおり、先ほど申し上げました反復投与毒性部分の確認を踏まえまして、反復投与毒性については参照した反復投与試験が全て一用量のみの試験であることから、毒性学的な意義を判断できず、これらの試験からNOAELを求めることはできなかったとまとめに記載しております。

毒性の部分に関する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。

○高須座長 ありがとうございます。

それでは、先生方にコメントをいただきたいと思います。

修正箇所があるのが反復投与毒性からということですので、そちらのほうからいきたいと思います。

47ページの2行目から反復投与毒性のほうで、最初が、単用量の試験になってしまったのでNOAELが求められないということで、その辺に関してということで、横平先生に御意見をいただいていると思いますので、その点、よろしくお願いします。

○横平専門委員 御記載いただいたとおりだと思います。寂しくはあるのですが、仕方がないかなと思います。このとおりでいいと思います。

○高須座長 ありがとうございます。

高橋先生からも御意見をいただいて、入られたようなのですが、高橋先生、よろしくお願いします。

○高橋専門委員 事務局案で特に問題はないかと思います。

○高須座長 ありがとうございます。

この点、そのほか毒性の担当の先生、何か御意見はございますか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしたら、次が参考資料の理由ですね。51ページから、いろいろ不明確な点があって参考資料にしたというのが前回までの議論だったと思うのですが、参考資料にした理由をつけるというのを今、評価書の中でやっているのですが、その理由の書きぶりですね。理由の妥当性を含めて御確認いただいたということで、2か所あって、一個が57ページのところ、もう一個が58ページの9行目から59ページにかけてということですが、この辺、横平先生、いかがでしょうか。

○横平専門委員 前回までの議論がしっかり反映されていると思いますので、いいと思います。

○高須座長 ありがとうございます。

高橋先生も御意見をいただいていると思いますが、いかがでしょうか。

○高橋専門委員 こちらも御議論していただいたとおりで、特にこの記載で問題ないかと思えます。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

そのほか、毒性担当の先生方で追加の御意見がございましたらお願いします。

よろしいでしょうか。何かありましたら、御意見をいただければと思います。

次が生殖発生毒性です。60ページからで、全体について御確認いただいたということで、担当の田中先生、いかがでしょうか。

○田中専門委員 田中です。

一番最初の3世代生殖毒性試験を生殖のところに入れて、長期の試験ですね。これだけ入れて、あとは全部削除ということで反映されているので、これで意見はありません。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

北條先生もいかがでしょうか。

○北條専門参考人 前回までの審議に従って評価書案は修正されておりますので、問題ないと思います。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

そうしたら、毒性の最後がまとめということで、まとめが66ページからの10行目で、四角囲みがいろいろあるので、本文は68ページの2行目からが毒性のまとめということになると思います。NOAELが取れなくなったということで、その辺は書きぶりが大きく変更になっていると思いますが、いかがでしょうか。反復投与のところが一番メインで変わっているところなので、まず横平先生、御意見はございますか。

○横平専門委員 特にないです。きれいにまとめていただきました、参考資料になってしまって、先ほども申しましたように寂しくはあるのですが、仕方がないと思います。

○高須座長 ありがとうございます。

そうしたら、そのほか、遺伝毒性、反復投与、生殖発生、全部のこのまとめのところで何か追加、御意見はございますか。そのほか、毒性全般についてもよろしいので、御意見があればよろしくお願いします。

よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、引き続き食品健康影響評価について事務局から説明してください。

○永井係員 事務局でございます。

それでは、資料の89ページをお開きください。

89ページの1行目からVの食品健康影響評価についての記載となっております。

食品健康影響評価の記載については、これまでの調査会での御議論や事前確認時にいただいた御意見等を併せて参照して、赤字見え消しの形で修正をしております。

修正点について簡単に説明いたしますと、まず12行目から14行目については、本日御議論いただいております製造工程の3物質については評価を行わずに、メチルセルロースのみの評価を行うということを記載しております。

25行目から27行目については、こちらも本日御議論いただいております反復投与毒性について、参照した反復投与の試験が一用量のみでNOAELを得ることはできなかったとまとめております。

28行目から31行目、また、90ページの13行目から16行目については、以前、北條先生からいただいた記載案のとおり修正をしております。

また、89ページの37行目から90ページの5行目については、一日摂取量の推計について、以前、朝倉専門委員からいただいた記載案を参考にさせていただいて、また、多田専門参考人から御指摘いただいた最新の生産量統計調査の数値を反映させる形で修正をして

おります。

修正箇所につきましては、今回、朝倉専門委員、北條専門参考人より御確認をいただいております。

以上が食品健康影響評価の修正部分の説明でございます、もしこちらに追加で御意見等ございましたら、御議論をよろしくお願いいたします。

○高須座長 ありがとうございます。

まずは食品健康影響評価のまとめの記載ぶりということで、いろいろこれまでの議論を反映させた修正がされているかと思いますが、まず、事前に北條先生に御意見をいただいているようなのですが、いかがでしょうか。

○北條専門参考人 前にコメントさせていただいたとおりに修文されているかと思いますが、これでよろしいかと思います。

○高須座長 ありがとうございます。

朝倉先生にも以前に御意見をいただいているかと思いますが、よろしく申し上げます。

○朝倉専門委員 この一日摂取量の推計のところが「過大な見積もりではあるが」としか書いていなかったのもう少し具体的にどのぐらいの量を見積もったのかということも書いたほうがいいのではないかと提案して、このような文章にさせていただきました。特に問題ないと思います。

○高須座長 ありがとうございます。

そのほか、ポイントが幾つかあって、本日議論があった塩化メチルとかの3物質の件と反復投与のNOAELが取れなかったというような記載ぶりがここでも反映されているようですが、その辺も含めて、全体の書きぶりについて追加の御意見がございましたらお願いします。

では、中江先生、お願いします。

○中江専門委員 中江です。

非常に細かい点で恐縮ですが、まさに座長がおっしゃった89ページの12行目から15行目の件ですけれども、本日の議論のことを反映すると、それはそのとおりです。ただ、この3種類のもので十分に少ないと考えられることから、それに続く文章が「MCの安全性に対する評価を行うとした」となっているので、これはMCだけをやったということをおっしゃらないといけないのではないのでしょうか。この文章だと、こちらは少ないです、MCの安全性を評価しましたという文章になっていますが、調査会の意図である、この3つは無視してMCのみ、メチルセルロースのみをやりましたという文章には現在なっていないので、そこは文言を修正していただければと思います。

○高須座長 ありがとうございます。

確かにそれだけをやったという根拠にこれがなっているので、その辺が分かるような文案にしたほうがいいかなと思います。

そのほか、御意見はございますか。

松井先生、お願いします。

○松井専門委員 今、食品健康影響評価の10行目で「低分子化等」が書いてありますけれども、ここは明瞭な試験結果が示されていないという議論があり、他所ではこの「低分子化等」を削除していると思います。下に17行目からそれが詳しく書かれているのですが、この「低分子化等」を削除して、「物性変化が起こるものの」だけでよろしいのではないのでしょうか。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

「低分子化等の」までを削除するということですが、よろしいですか。

ありがとうございます。

それ以外、何か追加の御意見がございましたら。

多田先生、お願いします。

○多田専門参考人 書きぶりのところで、間違いではないのかもしれないですが、90ページの5行目です。ここは、摂取量の結論として、米国における推計値である1.1mg/kg体重/日と推計したとあるのですが、この書き方はちょっと引っかけたのです。米国における推計値「と同じ」など、「である」というよりは、同じ値の1.1mgだよというような書きぶりのほうがいいのではないかと少し思われました。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

その辺は大丈夫ですか。

ほかに追加、御意見等はございますか。

事務局、よろしくお願いします。

○永井係員 ありがとうございます。

先ほど中江先生から御指摘をいただいた、3物質について無視してという記載に関してなのですが、例えば評価書の14ページ1行目下の枠囲み内4行目あたりに記載しているとおり、「塩化メチル、塩化ナトリウム、メタノールの安全性に関する評価は行わず、メチルセルロースのみの安全性に関する評価を行うこととした」のように記載することでよろしいでしょうか。

○高須座長 中江先生、いかがでしょうか。

(中江専門委員より同意の意思表示あり)

○永井係員 ありがとうございます。

では、そのように修正をいたします。

○高須座長 ありがとうございます。

追加で何かほかに御意見はございますか。

ありがとうございます。

それでは、添加物「メチルセルロース」に係る食品健康影響評価について、本専門調査

会の審議結果を取りまとめたいと思います。

まず、メチルセルロースについて、遺伝毒性はなく、ADIを設定することができるということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。ADIを設定できると判断いたしました。

そうしますと、使用基準改正後のMCの摂取量は過大な見積もりであるが、1.1mg/kg体重/日であること、MCはほとんど吸収されないこと、ヒトがMC 250mg/kg体重/日を23日間摂取しても、毒性影響は認められないこと、ラット3世代生殖毒性試験の最高用量の5%から算出したMCの摂取量である690mg/kg体重/日までは、実験動物において毒性影響が認められないことから、メチルセルロースは安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと考えられますが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価の評価書案について事務局から説明してください。

○永井係員 事務局でございます。

改めまして、食品健康影響評価の要点について説明いたします。

89ページです。9行目から、メチルセルロースは、唾液及び消化液中の酵素によって加水分解されにくく、また、製造工程における塩化メチル、塩化ナトリウム及びメタノールのばく露量は、「メチルセルロース」由来以外のばく露量と比べて十分に少ないと考えられることから、こちらは追記をさせていただきますが、これら3物質の評価は行わずに、メチルセルロースのみの安全性に関する評価を行う旨の記載案としております。

17行目からは体内動態に関する記載、23行目からが毒性に関する記載、32行目からがヒトにおける知見に関する記載、また、37行目からが一日摂取量の推計等に関する記載となっております。一日摂取量の記載についても、先ほど多田先生から御意見をいただいたとおりに修正をいたします。

最後に、90ページの8行目からが、先ほど座長から御説明がありましたとおり、(ア)から(エ)の4点を踏まえて、本専門調査会は、「メチルセルロース」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと考えられ、ADIを特定する必要はないと判断したという記載となっております。

食品健康影響評価に関する説明は以上でございます。

○高須座長 ありがとうございます。

今の事務局からの説明、それを反映させた取りまとめ案ということで取りまとめいただきましたが、その辺りで何か追加、御意見がございます方がいれば、よろしく願います。

私からすみませんが、今、取りまとめでこう言って、評価の手順としては私は全く異論はないのですが、1個、遺伝毒性がないからADIを設定できるということで先生方の御同意をいただいたのですが、それはこの評価書にはそういう言及をすることはしないのですか。これまでもこういった記載で、つまり、ADIを設定することができて、こういう理由だけ

ら特定する必要はないとは書かれてはないのでしょうか。

○永井係員 ありがとうございます。事務局でございます。

近年の添加物専門調査会から出させていただいた評価書に関しては、「遺伝毒性はないので、ADIは設定できます。けれども、今回はこういう理由で特定しないこととなりました」という判断について、前提となる遺伝毒性がないのでという部分に関しては、評価書への記載がこれまでなかったと確認しております。

○高須座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○川西委員 この調査会の担当委員の川西と申します。どうも御議論ありがとうございます。

それで、先般、もう2年前になるのですね。添加物の指針の改訂のときに、一応リスクの判定の表現を4つのカテゴリーでカテゴリー分けしたというのがありまして、大きく分けると3つなのですけれども、一つはADIを設定するという場合。それから、ADIを特定しないという表現にたしかしたと思うのですけれども、十分に安全域がある場合。それから、毒性が非常に微弱の場合。それから、ADIの考え方になじまないようなケース。そういう場合はということで、だから、これはその範疇に入るものとして、一応指針上の書き分けとしてはこういう書き方にしているかと思えます。

それで、最近のものは、事務局がおっしゃったように大体統一を取っています。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

ほかに先生方で何か御意見等がある方、よろしくお願いします。

梅村先生、お願いします。

○梅村専門参考人 梅村です。

私が少し気になっていたのは、今、座長が皆さんにADIを設定することができるかどうかというような問いかけをして、それを了としてその先へ進んでいったわけで、例えば毒性試験の場合は、一般毒性や発がん性、あるいは生殖発生毒性もNOAELを決めるという意義があって、それでは遺伝毒性は何のためにやっているのかという話です。遺伝毒性の意義は、一つ大きくはADIを設定できるかどうかということなのに、なぜ評価書にはそれを載せないのかというのは私には不思議でしょうがないのです。何か理由があるのであれば構わないのですけれども、なぜ評価を進める過程の一部をわざわざ書かないのかが私には理解できないのですけれども、いかがでしょうか。

○高須座長 ありがとうございます。

よろしくお願いします。

○川西委員 これは、この調査会が決めたことなので、私が決めたことではないのですけれども、毒性試験で最高用量でもほとんど毒性がみられない場合、最高用量をADIに設定した場合などは、ADIを出すということはあまり意味がないのではないかと。現実、指針

改定当時に我々の今までどういうふうに評価してきたかというのをまとめてみたのですが、大体6割から7割はADIを特定していないのです。「ADIを特定しない」としたのも、過去の評価の結論の表現を指針の改定をしたときに変えたわけではないです。

ただし、今の委員の先生方でおかしいよということがあったら、一度きちんと議論して、やはりADIを求めたら取りあえず書こうよというのだったら、書けばいいとは思いますが。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

梅村先生、お願いします。

○梅村専門参考人 少し誤解があるかと思うのですがけれども、私はADIを特定する必要はないという文言に異議を唱えているわけでは全然なくて、ADIを特定する必要はないという判断とか、ADIをこれこれにするという判断は、その前提としてADIを設定できるという条件の下で行われているのでしようということと言いたかったのです。その手順として、先ほど座長が皆さんにこのものはADIを設定できますよねと尋ねて、それが了とされて、ではADIはどうするの、ADIは数字として出す、いや、今回は特定する必要はないという順序ではないですかということと言いたかったのです。

○高須座長 ありがとうございます。

この辺、恐らく考え方みたいなものは、これまでの調査会もこのようにしてきたと思いますし、私の記憶でも必ずADIを設定することができるかという問合せはあったと思います。それをここにどう反映していくかということで、また今の評価指針の書きぶりとの兼ね合いもあるということなのですからけれども、先生方、何か御意見はございますか。

森田先生、お願いします。

○森田専門委員 以前、評価指針を作成したときには、私も少し関係していましたので。指針では「次のような場合にはADIを設定しないことがある」なので、この書きぶりからすると、例外としての扱いなのですよね。だから、基本はADIを設定する方向で進めて、次のような場合はADIを特定しないことがある。安全性が高いとかそういった理由があった場合、ADIは設定できるけれども、このような例外規定に当てはまるので特定しないとして、その理由を書く、という手順になるとこの書きぶりからは取れると思います。ですから、設定するのが基本である、というようなつくりにはなっていると思います。

○高須座長 ありがとうございます。

中江先生、お願いします。

○中江専門委員 中江です。

梅村先生のおっしゃっているのは、そういう手順で今回もやったし、普通もそうなのだけれども、この文章の中にADIを設定することができるという文言がないと。手順としてこうやって、だから、議事録には残っているけれども、評価書の90ページにはそういう文言がない。それはいかがかと。そういうふうに理解したのですが、梅村先生、それで正しいですか。

○梅村専門参考人 はい。完全に正しいです。

○中江専門委員 だとすれば、実は私もこれは前から気にはなっていて、梅村先生のおっしゃったように、せっかく手順でやっているわけですし、今、森田先生のお話もありましたように、今回の場合ですが、ADIを設定することができると判断しましたと。しかし、これこれの理由で特定はしませんでしたというほうが、今日というかいつも何回も言っていますけれども、読み手にとっては素直な表現かなとは思いますが。

ついでに申し上げますと、今、90ページで、ああいう理由があって、だから、適切に使用されたら安全性の懸念はないと書いてあるのですけれども、これも指針にも書いてありましたか。忘れましたが、ここもこの（ア）、（イ）、（ウ）、（エ）から適切に使用される場合はなぜ安全性の懸念がないのか。例えばMOEがいっぱいあるとか、そういうふうに読み手に分かりやすいように書いてあげたほうが、それも親切かなとは思いますが。

追加の発言で恐縮ですが、よろしくお願いします。

○高須座長 ありがとうございます。

その辺り、手順をどこまで正確、また、読み手に分かりやすくというところの兼ね合いということになるのかもしれないですが、先生方、ほかにこの点で何か。

横平先生、お願いします。

○横平専門委員 私もこの90ページの改訂を考えていたのですけれども、多分、（イ）と（ウ）の間に遺伝毒性の結果のまとめがあるといいのではないかなと思うのです。遺伝毒性の話がないですね。（イ）と（ウ）の間ぐらいに入ると思うのですけれども、11行目、12行目です。さらに、最後の17行目からの文章の「安全性に懸念がないと考えられ」の前に「ADIは設定できるが、」を入れて、多分17～18行目の文章に対応する（ア）、（イ）、（ウ）、（エ）、（オ）までできると思うのですけれども、根拠を括弧書きでもつけていると、もう少し分かりやすくなるのではないかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○高須座長 ありがとうございます。

その点、修正をするとするとそういう案がありますけれども、いかがでしょうか。

梅村先生、今の御意見に関していかがですか。

○梅村専門参考人 言い出しっぺで、もちろん添加物の指針改訂に深く関わっていた者なので、指針のほうにADIを設定できるものなのかどうかの判断をまずして、それができるという上で、ADIの数値は何、いや、数値を特定する必要はないという議論に進むということと言いたかったので、中江先生に先ほど解説していただいたけれども、まさにそのとおりなのです。

それで、そう言うっておきながらなのですけれども、この（ア）、（イ）、（ウ）、（エ）からとしか書いていないというところなのですよね。なのですけれども、この特定しないというところを何か言葉で書き始めてしまうと、少し厳しいかなと。厳しいというのは、言葉にしにくい部分がいろいろ出てくるのではないかという懸念があったのです。これは今

までもこのようにしてきて、指針にもこの「から」のところを細かく規定していなかったというのは、実はそういう意図がありました。

○横平専門委員 であれば、梅村先生、(イ)と(ウ)の間の遺伝毒性は追加してもいいけれども、あとはこのままがいいのではないかという意見ですか。

○梅村専門参考人 私が言い出すことではないのかもしれないのですが、私の今の意見はそうです。

○中江専門委員 それでは、ADIを決めることができますよというのは、むしろ6行目と8行目の間に書くほうがいいということですね。

○梅村専門参考人 評価の手順から言うとそういうことになります。

○高須座長 ありがとうございます。

なかなかどう表現するかというところはあるのですが、何かしらやはり一個ADIを設定することができる、文言の問題はありますが、そういった段階を踏んだのだということ、それはつまり、遺伝毒性をちゃんと評価に反映しているのだということ、何かしら追加情報として追加するというような意見が出ておりますが、ほかの先生方、いかがでしょうか。何かございますか。よろしいですか。

そうしたら、このまとめのところ、私が皆さんに同意を得たのがというところから、言い出しっぱなのですけれども、指針の文言との兼ね合いもありますし、これまでの兼ね合いもあるので、結論部分の文言に修飾していくのはやはり難しいとは思いますが。そういった意味で、調査会の判断のところ、そういったことを盛り込むみたいな形で、ADIの設定ができるということ、一つ遺伝毒性の結果等を踏まえて判断している。判断しているまで書くか、具体的な文言についてはまた先生方と御相談かもしれませんが、そういうことを少し加えるというような形でいかがでしょうか。

よろしくをお願いします。

○川西委員 私は、今の委員の先生方でいろいろ考えて、それが妥当だという方法でやることはいいことであって、素人である担当委員の私がいろいろ言うことではないのですけれども、今の指針をもう一回見ていただきたいと思えます。改正指針の「リスクの判定」は4つの表現にわかれている、一つは「許容一日摂取量を〇〇とする。」と。これがカテゴリー1。カテゴリー2は、「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。」。その説明としては、「ADIを設定することが可能であっても、毒性が極めて低いと判断または推定一日摂取量がNOAEL等と比較して十分に少ないと判断され」と書かれており、3つ目は、「添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はない。」。これはADIの考え方になじまない添加物に対してばく露マージンから評価を行う場合。それから、4つ目は、「許容一日摂取量を設定できない。」。これは遺伝毒性発がん物質と評価された場合です。指針ではリスクの判定の表現は、この4つにカテゴライズしており、その中で2番目のカテゴリーは、ADIを設定できても、ADIを特定しないケースです。今の指針はそうなっているということも

う一回頭にとめていただいて、最終的に委員の先生方で相談して決めていただければいいのではないかなと思います。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

その辺りも踏まえて、いかがでしょうか。この辺の書きぶりをどうするか。それとも、今の川西先生の御説明でいくと、文言自体にそういう判断は含まれているということですよ。

○川西委員 この間も、私の記憶でも、やはり先生方から「ADIをせつかく求められるのに結論に書かないのも」というようご意見がでたこともあって、判定にADIを付記したケースもあったかもしれません。だから、私はそんなにコンクリートに考えてはいないです。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

その辺り、いかがでしょうか。

中江先生、お願いします。

○中江専門委員 今までの議論は基本的に皆さん同じことをおっしゃっているような気がいたしまして、先ほども梅村先生の御提起と言うのですかね。提起されたことに端を発したけれども、私も含めて皆さんほとんど同じことをおっしゃっているような気がします。ただ、文言上、ADIを設定することができるという文言がないよねと。それは、今、川西先生のおっしゃったカテゴリ2であることは、森田先生もおっしゃっていましたが、指針に書いてあることについては、皆さんもよくよく同じようなことをおっしゃっているような気がしますので、結局、今回も議事録には載るわけですが、手順としてADIを設定することはできるのだと。だけれども、これこれの理由で特定はしていないという決定をしたわけですから、問題というか、皆さんに御議論いただいて、御判断いただくことは、90ページの6行目と8行目の間にADIを設定することができるのだという実際に行い、議事録にも載ることを文言として書くか書かないかと。それだけのことだと思いますので、そこを御議論いただければ、川西先生の御懸念も晴れるのではないかと思います、いかがでしょうか。

○高須座長 ありがとうございます。

中江先生の御意見、そういった修正で今の議論ができるのではないかということなのですけれども、梅村先生、何度も振ってすみません、今みたいな修正案でどうですか。いかがですか。

○梅村専門参考人 もちろん、はっきり言ってそこだけを言いたかっただけです。それを入れるのか入れないのかという話で、全然考え方、内容についての異議では全くないので、誤解なきようお願いいたします。

○高須座長 ありがとうございます。

私も個人的にはあってもいいかなと考えておりますが、そうしたら、この「本専門調査

会は」の前に、こういった判断に至るまでにADIを設定することができますよという判断をしたみたいなのを加えるというような形で修正するという方向はいかがですか。それに関して、先生方、御意見、そうではないほうがいいというような方がいましたらお願いします。

頭金先生、お願いします。

○頭金専門参考人 現在の指針を読むと、ADIを設定できる、あるいはできないという判断は遺伝毒性の結果に基づいて考えられるので、場所としては、89ページ23行目付近の遺伝毒性の項に記載するという案もあると思います。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

確かに毒性情報が主となってADIの設定ができるかどうかというところがあると思うので、確かに項目としてはそちらにあったほうがすんなりいくかなとも思いますが、そのような形も含めていかがでしょうか。

そうしたら、そういう感じで修正したら、担当の先生方にも確認していただくみたいな形でこれは大丈夫ですか。よろしいですか。

では、そういう感じでどこに入れるか、どういう表現にするかというところもありますので、ただ、そういう評価のプロセスみたいなものが少し分かるような形で文言として、やり方自体はこれまでと何も変わっていないというのは理解しておりますので。

中江先生、お願いします。

○中江専門委員 自分の意見に固執するわけではないのですけれども、議事録をそのまま反映すればよろしいかと思えます。先ほど座長がどういう誘導をさせていただいて、皆さんが議論して、了解した。その順番のとおり、それは議事録を読めばそのとおりなので、そのとおりの場所に入れるのが、川西先生が御指摘になった指針の上からも、梅村先生の御指摘からも、あるいは森田先生の御指摘からもしかるべきところかなと思えますので、その辺り、事務局で御判断いただければと思います。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

では、その辺りの意見を踏まえて、少し事務局のほうで修正いただいて、関係の先生方には確認していただく方向で進めたいと思えますが、結論自体は何も変わらないとは思いますが、全く結論には影響ない項目だというのは理解しておりますので、そのように進めたいと思えます。

そのほか、全体を通してコメント等はございますか。

ありがとうございました。

それでは、ただいまの審議結果を添加物専門調査会の審議結果とし、食品安全委員会に報告することにいたします。評価書案の取りまとめは座長に御一任いただきたいと存じます。また、お気づきの点がございましたら、事務局に御連絡いただくようお願いいたします。

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。

○永井係員 事務局でございます。

御審議ありがとうございました。

先生方には、御審議を踏まえた評価書案につきまして、その御確認をお願いし、座長に報告、取りまとめをお願いいたします。

取りまとめをいただいた評価書案につきましては、本専門調査会の審議結果として委員会のほうに報告をさせていただき、了とされましたら所定の手続を行わせていただきます。

なお、その際の対応等につきましては、座長と相談することといたしたいと存じます。

○高須座長 ありがとうございます。

それでは、10分ほど休憩を取りたいと思います。細かいですが、15時58分から再開したいと思いますので、よろしく申し上げます。

(休 憩)

○高須座長 それでは、再開いたします。

それでは、議事(5)に移りたいと思います。

議事(5)について事務局から説明してください。

○福永係長 事務局でございます。

それでは、参考資料2-1～2-7と机上配付資料2、3、5を御用意ください。

二酸化チタンにつきましては、令和3年5月にEFSAから、遺伝毒性への懸念を排除できないとしてもはや安全であるとみなすことはできないと公表されました。それを受けて、令和4年3月11日の第184回添加物専門調査会におきまして、厚生労働省からの報告を受けて御議論いただき、厚生労働省に対して引き続きデータ収集とその報告を求めています。これについて、本年9月7日の第193回添加物専門調査会におきまして、厚生労働省がとりまとめた二酸化チタンの調査結果について報告を受けていたところです。

本日は、厚生労働省から報告いただいた調査結果について御議論をいただくものとなります。

参考資料2-1を御覧ください。

参考資料2-1の1ページ2行目の枠囲みの内容、具体的には、厚生労働省からの調査結果の報告資料で示されている二酸化チタンの遺伝毒性に関する見解、特にEFSAが信頼性及び関連性が高いと判断して評価に用いた遺伝毒性試験のデータセットについての解釈や、また、EFSAによる二酸化チタンの遺伝毒性に関する見解に対するコメント、そのほか、上記以外の二酸化チタンに関するコメントといった点について、添加物専門調査会の先生方にあらかじめ御意見を伺い、この参考資料2-1にいただいたコメントをまとめております。

本日は、事前にいただいたコメントを踏まえて御議論いただきたいと思います。

なお、本日は、専門参考人として、前回の添加物専門調査会に引き続き、小川先生と広瀬先生に御出席いただいております。

また、JECFAから11月24日付で二酸化チタンのリスク評価の概要が公表されましたので、机上配付資料3としてお配りしております。

参考情報として内容を簡単に紹介させていただきますと、3ページになりますが、こちらに二酸化チタンのリスク評価の概要について記載がございます。

具体的には、4段落目の5行目のところでは、二酸化チタンの入手可能なデータの中では、実際に二酸化チタンの遺伝毒性の決定的な証拠とはならないというような指摘がされており、また、3ページの最終段落におきましては、二酸化チタンの経口吸収と食事における危険性を確認できないことから、ADIを特定する必要はないことを再確認した旨の記載がされております。

御説明は以上となります。

○高須座長 ありがとうございます。

それでは、二酸化チタンにつきまして、前回の専門調査会で報告を受けた調査結果を踏まえて御議論いただきたいと思います。

まずは、各先生方から事前にコメントをいただいておりますので、コメント内容について御説明していきたいと思います。

参考資料2-1に沿って、順に先生方に伺っていきたくと思いますが、フォーカスされているのが遺伝毒性というところもありますので、まず初めに、遺伝毒性が専門の先生方の御意見を伺えればと思いますので、増村先生、よろしくお願いします。

○増村専門委員 増村です。

参考資料2-1ですね。事前コメントとして回答させていただいた内容は、6ページになるかと思います。

まずコメントを求められたのが、厚労省からの調査結果の報告資料に対する見解ということで、その中の遺伝毒性の項目の内容についての解釈ということでコメントをさせていただきました。

量が多いので、要点をまとめようと思って作文をしたつもりですが、簡単に説明させていただきます。

標準的な遺伝毒性試験でのエンドポイントとして大きく分けて、遺伝子突然変異と染色体異常、DNAの損傷という3つがあり、それぞれに対してのいろいろな試験が行われているのですけれども、順に簡単に説明させていただきます。また、それ以外の試験というのもありますけれども、そちらについてもその後に説明させていただきます。

まず、22行目から遺伝子突然変異についてコメントさせていただいたのですけれども、遺伝子突然変異試験として広く使われるAmes試験というのがあるのですが、ナノ粒子に関しては検体が細菌内に取り込まれないということで、こうした粒子物質、二酸化チタン

粒子の評価には適さないだろうと考えられています。これについてはEFSAも同様な見解とっています。

一方で、培養細胞を用いた遺伝子突然変異の試験についてはたくさん文献データがあるのですけれども、陽性、陰性が混在してしまっていて、結果が一貫していないという状況です。また、その結果が一貫していない理由についてもよく分かっていません。どういう意味かという、例えば二酸化チタンの粒子の性質ですね。形状ですとかサイズといったものの条件によって陽性になったり、陰性になったりするというような一貫した傾向が見られないということと、使用されている二酸化チタンの種類が試験によって異なっておりますので、そうした性状と試験結果との相関性が認められていないという状況です。そういったことが*in vitro*試験の解釈を困難にしていると考えられます。

一方で、*in vivo*の試験としては、トランスジェニック動物遺伝子突然変異試験とPig-a遺伝子突然変異試験が行われていまして、2つ合わせて5試験あるのですけれども、全て陰性報告が出ています。標準的な試験でないもので陽性が1件あるのですけれども、全体で6試験中5試験陰性ということで、結論としては、現状のデータからは二酸化チタン粒子は遺伝子突然変異を誘発しないであろうと考えられます。

これがまず最初、遺伝子突然変異なのですけれども、これが多分エビデンスとしては一番重要だと考えております。

2つ目に、小核試験と染色体異常試験ですけれども、こちらでも*in vitro*試験については先ほどと同様で、なかなか結果に一貫性がなくて、解釈が難しいというところです。陽性、陰性の結果がいろいろ出ていまして、ただ、機序というかメカニズムについての情報がやはり解釈が難しく、文献によっては酸化ストレス等の関与を示唆しているという状況です。

*in vivo*についても陽性と陰性の試験が混在してしまっていて、こちらについても機序の解釈が難しいということで、使用された二酸化チタン粒子の性質と試験結果にはっきりした相関が見られるような特徴がないという状況で、考察としては酸化ストレスですとか炎症の関与がディスカッションされています。ただ、陽性の数が遺伝子突然変異の試験のときよりは多いので、二酸化チタンの粒子は小核や染色体異常を誘発する可能性があるのではないかということは想定されます。ただ、それが遺伝毒性的な機序であるのか、あるいは細胞傷害性の二次的な影響であるのかというところでは議論があるところだと思います。

いずれにしても、*in vivo*試験では、投与したものが十分な濃度で標的の組織に到達して、そこで何か作用するということが前提としてありますので、今回用いられている*in vivo*の試験というのは、使われている二酸化チタンの種類というか性質も様々ですし、食品添加物として使われる二酸化チタンを使っているものもほとんどないという状況ですので、なかなか食品添加物にこの結果を当てはめるのは不確実性が高いのではないかと思います。

私のコメントとしては、食品添加物として摂取する条件で生理学的にこういった染色体

異常ですとか小核が誘発される可能性というのは高くないのではないかと考えております。

3つ目のコメットアッセイは、DNA損傷の試験なのですけれども、こちらは*in vitro*、*in vivo*の試験でどちらも陽性が多く出ているのですけれども、*in vitro*の試験は標準的な試験法ではないので、エビデンスとしては弱いかなと思っております。*in vivo*でも試験条件がOECDテストガイドラインのような条件を満たしている試験はほとんどなくて、ただ、結果としては陽性の報告が多く出ていますので、やはりこちらは同様に細胞傷害性ですとか酸化ストレス、アポトーシス等の関与が示唆されると考えられます。

コメットアッセイは陽性が多いのですけれども、コメットアッセイの陽性というのはDNA損傷性を示唆するのですが、細胞傷害性との区別が難しいので、適切なフォローアップ試験がないとエビデンスは低めかなと考えております。フォローアップ試験というのは、言ってしまうと遺伝子突然変異試験であるわけで、それはほぼ陰性であるということは先ほど申し上げたとおりです。

以降も細かく書いているのですけれども、以降はあまり標準的な試験ではないので、DNA結合であるとかDNA損傷マーカーとしての γ H2AXですとか、あるいは8-oxodGといったものが調べられております。いずれにしても遺伝毒性試験としての標準的な試験ではないということで、エビデンスは低めかなと思います。

まとめですけれども、陽性の試験もあるのですが、機序がやはりよく分からないというところで、二酸化チタン粒子がDNAに直接反応して遺伝子突然変異を誘発するという明らかな証拠がなく、遺伝子突然変異試験については陰性という判断で、これはEFSAもそう言っていますので、いいのかなと思っております。

陽性の試験がいろいろ幾つかありますが、それについては基本的に間接的な影響であろうとEFSAも考察はしているのですが、酸化損傷であるとかアポトーシス、炎症等の関与が記載されるのですが、それが果たして二酸化チタンの例えば粒子の大きさであるとか、形状であるとか、あるいは表面の性質であるとか、そういったものに相関しているというデータがないので、どのサンプルを使ったら陰性で、どのサンプルを使ったら陽性でというようなことが分からない状態なので、不確実性が高い状況だと思っております。

ですので、結論としては、二酸化チタン粒子がDNAに反応して遺伝子突然変異を起こすというような物質ではないであろうということ。あとは、食品添加物として摂取する二酸化チタンを使って、ヒトが摂取する条件でもって遺伝毒性試験で陽性になるような反応が生じるかどうかというところについては、それが生じるというようなはっきりした情報はないだろうと考えております。

EFSAのレポートを読みましても、二酸化チタン粒子については、染色体異常試験とか小核試験での陽性はあるのだけれども、DNAに直接反応して遺伝子突然変異を起こす証拠はないというようなことは言っているということです。にもかかわらず、EFSAは、結論として遺伝毒性の懸念を排除することができないと解釈しているところが、EFSAは非常に保守的な判断をしたのだなと考えているところです。データセットはほぼ同じものを

使って、ほかの海外当局ですとか、あるいは厚労省のこの調査でもそうですけれども、結論として二酸化チタンがそのような遺伝毒性、特にDNAに直接反応するような遺伝子突然変異を誘発するような変異原ではないということを結論していますので、私もそれに同意するところでございます。

取りあえずそこまでですかね。以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

先生、もしお伺いできればと思うのですけれども、EFSAは結論的に遺伝毒性の懸念を排除することができないということなのですからけれども、具体的にどういったデータとか根拠を基にしたとか、何か分かるようなことはございますか。

○増村専門委員 これは多分皆さん聞かれると思うのですけれども、諸外国もEFSAもほぼ同じデータセットを使っているのです。なので、これは私の解釈というか想像になってしまうかと思うのですけれども、やはり不確実性のところをどう考えるかという捉え方、方針がEFSAと他の機関とで差があるのかなという気がします。要するに、遺伝毒性あるいは変異原性があるようなことを示すような、あるいは遺伝毒性を示すような機序を示唆するようなデータはないよねというのが大体ほかの諸外国とかの見方なのですからけれども、EFSA的には、要するに、そこには不確実性があるのであれば、それは懸念を排除できないということなのかなと。私はそれぐらいしか言えないですね。EFSAに聞いてくださいとしか。

○高須座長 難しい質問をしてしまってすみません。ありがとうございます。

そうしたら、遺伝毒性が御専門の戸塚先生、よろしくお願いします。

○戸塚専門参考人 よろしくお願ひいたします。

今、増村先生から非常に細かく丁寧に御説明していただきましたので、私も最終的な判断に関しましては増村先生と同じなのですからけれども、少し補足として追加させていただこうと思うのは、参考資料2-4の76ページでDNAの結合試験というのをやられているのです。これは増村先生は標準的な試験ではないのでとおっしゃっていて、もちろんそうなのですからけれども、二酸化チタン粒子がDNAに結合しているみたいなことを評価しているデータになっております。ただ、この内容をよく見てみますと、その結合の様式がインターカレーションとって、DNAの二本鎖の間にはまっていくような結合の仕方になっております。

こういった場合のものに関しては、要はmutationが入る場合というのは、ダブルストランドがシングルストランドになって、それで反対側に自分の相補鎖ができるときに何か塩基に結合していたりすると、そこを読み間違えるということでmutationが起こるとというのが通常の考え方なのですからけれども、こういうインターカレーションをするようなものに関してはあまりそういった直接的なgene mutationにつながるようなことは考えにくいと思います。

それ以外では、試験法も、実験動物に投与して多少結合しているというようなデータも

あれば、直接試験管内でDNAと反応させているようなものもありまして、そういうものに関しては、普通、細胞で考えるとDNAはヒストンに巻きついている状態になっていきますので、あまりそれはリアルワールドでは考えにくいような反応かなと私は捉えました。

そういったこともあるので、インターカレーションをしているものが、もしかしたら例えばその後の細胞分裂のときとかに影響していて、小核だとかDNA鎖の切断ということにつながる場合もあるかもしれないのですが、二酸化チタン自体に関してはその辺の直接的な証拠、科学的なエビデンスがないというところで、それが二酸化チタンの直接的な作用なのか、間接的な作用なのかというところの結論がつかないというところかなと考えました。

また一方で、酸化ストレスによって起こるような8-oxodGのレベルが増えたり、あと、ROSという活性酸素種が二酸化チタンによって誘導されるなんていう報告もされていますので、こういったところを総合的に考えて、恐らく、EFSA以外の諸外国では二酸化チタンの何かしらかの遺伝毒性はこういった二次的な作用によって起こるものだろうと。あとは、二酸化チタン自身の細胞内や核内への取り込みというところも考慮して、そんなにすると入っていくようなものではないので、恐らく食品添加物等で使われるぐらいの低用量であれば全く問題ないのではないかと結論したのではないかと私は理解しております。

以上になります。

○高須座長 ありがとうございます。

遺伝毒性のほうにフォーカスが当たっているので、御専門の先生に先にコメントを説明していただきましたが、ほかにもたくさん先生方にコメントをいただいておりますので、資料の順番で順に伺っていければと思います。

まず、コメントいただいた朝倉先生、よろしくお願いします。

○朝倉専門委員 すみません。私、この辺りは専門ではないということで、コメントはありませんということでお返事させていただいております。

○高須座長 ありがとうございます。

片桐先生も何かありましたらお願いいたします。

○片桐専門委員 同じく特にコメントなしでお返事させていただきました。

○高須座長 ありがとうございます。

澤田先生、いかがでしょうか。

○澤田専門委員 同じく、疫学研究が不十分であることなどを踏まえ、私の専門の範囲からは特にコメントはありませんと回答しております。

○高須座長 ありがとうございます。

田中先生、よろしくお願いします。

○田中専門委員 遺伝毒性の件を主に聞かれていたと思うので、その部分は専門ではないのでコメントはないという返答をしたのですが、ADMEと生殖発生のところで気

になることがあったので、ちょっと長いですがけれども、書いてあるとおりにコメントを出させていただいたのですが、厚労省の報告書は基本的にEFSAの評価書を忠実に反映しているようですので、疑問点が幾つかあったけれども、英文を送っていただいて確認ができました。ただ、吸収もほとんどされないし、精巣にも蓄積しないのに、何で生殖発生毒性で精巣に影響が出ているかというものの解釈が難しいと思いますが、基本的には厚労省の報告書に問題があるとは思えないので、それに関するコメントは出していません。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

次が中江先生、お願いします。

○中江専門委員 中江です。

僕も基本的には、今、既に増村先生、戸塚先生から詳細な御説明がありまして、私も遺伝毒性は専門ではございませんので、特にどうこうという細かいというか具体的なコメントはしておりません。

ただ、前回というか、報告書と、それから、厚生労働省の御担当者、広瀬先生、小川先生の御説明も非常に理解できるものでありました。というわけで、私も先ほど御説明があった結論に全く同意するということであります。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

前川先生、よろしくお願いします。

○前川専門委員 私も専門ではないので、どちらかというかと質問をさせていただいたようなコメントになったのですけれども、参考資料2-4の*in vitro*小核染色体異常試験で、72ページの参照170という論文について、EFSAとHealth Canadaで同じ論文なのに解釈が異なっていたので、そのことを質問させていただいて、それについては私もそういう意味かということでも理解しました。

それで、最初に増村先生が言われていましたが、同じ論文を使っているのですけれども、EFSAの解釈はすごくリスク回避傾向が強いもの、曖昧な結果に関してはすごくリスク回避の傾向が強いためにこのような判断になったのではないかというような感じがいたしました。ただ、非常に専門外なので、なかなか私の理解では及ばないところがあったので、質問をさせていただきました。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

そうしたら、松井先生、よろしくお願いします。

○松井専門委員 私は動態の点からコメントさせていただきます。

このような遺伝毒性の試験で、投与方法と先ほどからお話に出ています二酸化チタン粒子の形態がばらばらだということが非常に問題であると考えています。その辺がいろいろな結果の出方に影響するのではないかと。

まず投与方法ですが、どうもこれは基本的に強制経口投与を飲水でやっているのです。私のコメントに書いてありますけれども、固形部と液状部は胃でそんなに混ざらないのです。半減期がかなり違ってくるのです。液状部のほうがずっと早く流れてしまうのです。そうすると、経口飲水投与の場合はそのまま小腸に流れていってしまい流れが違ふ。そうしますと、どういうことが起こるかという、強制経口投与の場合は高濃度のままで一気に小腸に移動してしまうのです。そういうようなことが現実には食品添加物として使う場合とかなり違ってくる。

実際に、二酸化チタンはいろいろな食事成分と相互作用を起こすということが書かれています。強制経口投与の場合、液状で投与する場合はそういうことがないということで、かなり動態が違っているというようなことが一つ。

あともう一つは、二酸化チタン粒子の形態の問題で、かなり多くの試験が小さい粒子を使った試験なのですが、これは実際に添加物として用いられるものを使った試験がやはり要る。この辺が不確実性の原因になってくる。ですから、基本的には食品添加物として使われているものを混餌して投与する。そういうような試験が必要であろうと。これは Health Canada が示しているのと同じなのですが、かなり問題がある試験だなどは感じました。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

そうしたら、横平先生、よろしくお願いします。

○横平専門委員 ありがとうございます。

私は自分の研究経験から書いた部分も多くて申し訳ないのですが、20年前に二酸化チタンを扱ってしまして、気管内投与で肺毒性を見るのにいろいろな粒子を気管内投与して、炎症がどれくらい強いのか。実はその陰性コントロールとして使っておりました。マイクロサイズオーダーの二酸化チタン、球状の二酸化チタンを投与してはいたのですが、ナノ粒子もその後実験したのですが、両方ともやはり炎症細胞浸潤、炎症細胞を惹起する能力が非常に弱くて、粒子がぼんと肺の中に入っているだけみたいな、所見を認めていました。それは信じられないくらい大量の粒子を投与していたわけなのですが、ナノ粒子とマイクロサイズの粒子を比べると、ナノ粒子のほうが肺の中の残存率が低くて、いろいろな臓器にすぐ散らばっていく。臓器をずっと病的に診ていくのですが、たまっている量も少ないのではないかなという印象を持ってしまして、粒子が小さくなれば排出されるのも小さくなるようなイメージを持っています。球状の場合はそんなに炎症はないのですが、例えば針状になってくると腹膜や胸膜に作用して拮抗作用をもたらしたりというのは私の研究でも認めておりました。

ただ、これを食品添加物として摂取した場合に、吸収されて体内を回ってというのはなかなかないのではないかなと。さっきも申しましたように、ナノ粒子だと吸収されやすいのだらうけれども、排出もされやすいので、生体内である程度時間をかけて、酸化的スト

レスを惹起して発がんに関与するというようなのは非常にレアなケースなのかなと。ただ、やはり形状とか条件がちょうどいいサイズで、形状もそれなりに悪さをするような形状であれば、何か起こす可能性はゼロではないなとも思っていますので、まとめると、恐らく大丈夫なのですが、今後、細かく形状や摂取量を検討していくと、ちょっと条件が合ったら何か出てくるかもしれないということで、今後の情報をアップデートしていく必要もありますというのが私のまとめになります。ざっくりとした意見ですみません。

国立衛研の摂餌投与した実験の件も、非常にそうだろうなというような印象なのですが、ちゃんとエビデンスをつかんでくれてすごく心強く感じました。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

そうしましたら、梅村先生、よろしくお願いします。

○梅村専門参考人 私も遺伝毒性は専門ではないのですが、多くのデータをまとめて評価するというのは今まで少なからず経験があったので、その観点からコメントをさせていただきます。

一般毒性試験でも、時に同じ結果にならないときがあって、例えば同じような質の試験で5個の報告があったときに1個だけ軽い肝障害があったみたいなことはこれまでも経験があります。そういうときにどう解釈するのかというと、純粋な再現性ではないのですが、1個の試験だけで出ているようなことは再現性のない結果だと解釈すると私は記憶しています。この方法はJECFAの評価方法も全く同じです。なので、今回JECFAの報告がEFSAの見解に否定的だったというのはすごく納得しています。

遺伝毒性試験のほうは、時に試験の数が多い場合が多いので、ぼつぼつと陽性が出ていくというときも今までも何度もありましたけれども、試験のクオリティーとか年代とかを考慮して排除していくみたいなことを今までやってきたなとは思っています。

そういう観点からすると、今回のデータセットではEFSAのような結論にはいかないのではないかなというのが私の意見です。だけれども、なぜそれなのにEFSAはそちらに行ったのかというのがどうしても不思議で、それを誰か教えてほしいなと思っています。

○高須座長 ありがとうございます。

そうしましたら、多田先生、よろしくお願いします。

○多田専門参考人 私も参考資料2-4に関しましては専門外ですので、特にコメントはありませんということで回答させていただきました。

ただ、JECFAのほうで10月末から11月の初めにかけて二酸化チタンが評価対象にされておりまして、そのオーバービュー（Overview）とサマリー（Summary）が11月24日に出されていることに気がつきましたので、その点については事務局のほうにお伝えして、机上配付資料としていただきました。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

頭金先生、よろしく申し上げます。

○頭金専門参考人 遺伝毒性の試験結果の解釈については、先ほど増村先生、戸塚先生の説明を聞きまして、十分理解できたと思います。

参考資料2-4の二酸化チタンの安全性に関する情報収集及び評価についての項で評価結果がまとめられておりますけれども、論理的にきちんとまとめられていて、この内容で納得できるものと考えております。

体内動態的な観点の話をしていただきますと、先ほど松井先生からも御指摘がありましたように、二酸化チタンは、化学形だけではなくて、物性といいますか、粒子径等も含めて、留意する必要があると思います。すなわち、個々の毒性試験の結果を評価する際には、用いられている二酸化チタンの粒子径等の物性についても考慮しながら評価する必要があると考えております。

私からは以上になります。

○高須座長 ありがとうございます。

北條先生、よろしく申し上げます。

○北條専門参考人 私のほうからは、専門外のことですので、特にコメントすることはないと返答させていただきました。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

各先生方から事前にいただいたコメントについて御説明いただきましたが、そのほか、御意見はございますか。

石塚先生、よろしく申し上げます。

○石塚専門委員 私、事前にお送りしたつもりが送れていなかったようで、大変失礼しました。

私も専門ではないのですが、先生方に既にいろいろ御説明をいただいて、全く異論はありません。全く同じ意見で、DNAに直接結合するわけではない。ただし、活性酸素は出すというのは本当にいろいろな論文からも出ておりますし、そういった意味では、遺伝毒性について、EFSAは、通常であれば遺伝毒性はないと結論できるのかなど。途中までの見解がそうだったのに、最後になって遺伝毒性の懸念を排除できないという結論になっていたのは、逆に私もびっくりはしているのですが、なので、厚生労働省からの資料を読ませていただいても、全く結論には異論がなく、今回、遺伝毒性としては、先生方に既にコメントいただいておりますけれども、ないというような方向でよいのではないかと考えております。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

他に御意見はございますか。

申し上げます。

○川西委員 先ほどからいろいろ発言してしまっていますから、川西と言うと担当の委員だと分かっていると思いますが、お尋ねしたいことがあります。

まず、一つ感謝しなくてはならなくて、前回の旧メンバーでの添加物専門調査会の際にこの二酸化チタンのEFSA評価書について、御意見を今後伺いたいということを申しまして、今回、各先生に本当にいろいろ細かく見ていただいて、ありがとうございます。

その上で、私、添加物専門調査会の担当委員としてリスコミの担当でもあるので、一般向けに説明しなくてはならないということもあって質問させていただきます。評価でキーとなるのは遺伝毒性評価なのですが、増村先生も詳細にレポートを書いていただいて、なるほどと思ったのですが、遺伝毒性の有り無しの判断の中で増村先生にお尋ねしたいのは、遺伝子突然変異というところの最後、私が持っている書類だと7ページの7行目なのですが、「データからは二酸化チタン粒子は遺伝子突然変異は誘発しないと考えます」とここに結論めいたことが入っています。これは、*in vivo*突然変異試験結果まででここまで言えるのではという御意見なのか、以下の小核試験やコメントアッセイ等の試験結果もあわせて、トータルに考えて遺伝子突然変異は誘発しないと専門家としては判断するのかを確認させてください。いずれにしてもどのデータで判断できているのか、もし足りないとする、先ほど既におっしゃっていますけれども、どういうデータがあったらやはり判断できる、これは、結局は懸念があるというままだと歯切れが悪いのですよね。それがサイエンスなのですから、でも、その辺り、説明していただければと思います。

○高須座長 増村先生、お願いします。

○増村専門委員 増村です。

なかなか奥が深い質問ではあるのですが、2つ申し上げたいと思っています。

1つ目は、今まで調査会でやられてきたような化学物質でありますと、遺伝子突然変異については、基本的にはAmes試験があって、そちらで遺伝子突然変異を誘発するかどうかのポテンシャルを見ることが多いのですが、最終的に*in vivo*の遺伝子突然変異というのは、そういった*in vitro*で陽性だったり陰性だったりという結果があるときに、適切に実施された*in vivo*の遺伝子突然変異試験で陰性であれば、対象物質は遺伝子突然変異の誘発能を、要するに変異原性を否定できるというような形で今までは評価をしてくていると思います。

今回のケースについては、*in vivo*の遺伝子突然変異試験が全部で6つあって、OECDのテストガイドラインになっている試験がそのうち5つ。その5つが、投与ルートはそれぞれ違うのですが、静注ですとか腹腔内、気管内とかあるのですが、いずれも陰性の報告を出しているというところで、私は個人的にはエビデンスとしては強いと判断しました。

これが1つ目で、もう一つは、その遺伝子突然変異試験が適切に行われていればというのが一つ前提にあるのですが、ここが、いわゆる粒子状物質の場合に、単純に

OECDテストガイドラインに則った試験法でやったことでもって担保されているのかというところは、結構奥が深い問題があると思っています。それは*in vivo*の試験も*in vitro*の試験もそうなのですけれども、溶けて培地中に分散していたり、エクスポージャーが均一であればいいのですけれども、こういう粒子状の物質で、かつ投与ルートも違ったときに、投与したものがどこにどれぐらい到達しているのかとか、あるいはどこかに吸着していたり、凝集していたり、一般的な低分子の化学物質の条件をそのまま外挿できるのかという難しさがこういう粒子物質についてはあると思っております、そういった意味では、今まで標準的だと考えられて使用されている各種の遺伝毒性試験が、ナノ物質ですとか、そういったものに対して同等に有効なパフォーマンスを発揮するかどうかというところは結構問われるところだと思うのです。そういう意味で、今回出てきている陽性結果ですとか陰性結果とかを見るときにも、そこは気をつけて慎重にならなくてはならないというところは少し感じています。それが2つ目です。

ですので、エビデンスとしては、一番重視すべきというか重いと思われる遺伝子突然変異の*in vivo*の試験が陰性ということであるのですけれども、一方で粒子状物質であるということで、試験の例えばドーズですとか、用量ですとか、そういう試験のデザインのところ、別な条件でやったら違う結果が出るのではないと言われると、あるいは違う製品を使ったら結果は同じなのですかというのを言われると、全てそれが今のデータセットだけでクリアになっているかと言うのは、なかなか慎重になるべきかなとは考えています。

お答えになっているかどうか分からないのですけれども、すみません。

○川西委員 ありがとうございます。

○高須座長 ありがとうございます。

そのほかの先生方、御意見はございますか。

事前にコメントをいただいた先生方からもできればコメントをいただければと思います。

梅村先生、お願いします。

○梅村専門参考人 これは専門の先生方に質問なのですけれども、直接的なDNAの損傷はなさそうで、セカンダリーなのではないかということだったみたいなのですけれども、酸化ストレスの場合に閾値の問題があって、それでそれをスルーした記憶はあるのですけれども、セカンダリーな突然変異というか遺伝子傷害というもの全てに対してこの考え方というのは通用するのですか。この考え方というのは、閾値があって、例えば先ほど戸塚先生がおっしゃったように、すごい低用量ばく露であれば安全だみたいな話を進めることは可能なのでしょうか。

○高須座長 その辺り、できれば遺伝毒性の先生方、何かありますでしょうか。

○増村専門委員 増村です。

全部きれいに一般化できるかというところ、ちょっと危険かもしれないのですけれども、やはり一番大事なのがダイレクトなmutagenicityがあるかどうかというところで、そこがあるということであれば、閾値なしで今までは判断してきていたということはあったと思

います。

一方で、間接的な影響ということであれば、基本的には今までは閾値ありの考え方を適用してきたということがあると思いますので、今までの運用ということには特に反していないのではないかと思います。これもさっき申し上げたとおり、粒子状物質のときと同じ考えをどれだけ適用できるのかというのは、もしかするとケース・バイ・ケースということもあるのかなという気がしていますが、いずれにしても、EFSAの遺伝毒性のところのconclusionではインダイレクトだと書いてあるのですけれども、閾値を同定できないとも書いてあって、それが1つの文なので、何でもかような解釈をしたのだらうと悩ましいと思いつつ読んでいました。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

○戸塚専門参考人 戸塚ですけれども、追加でよろしいでしょうか。

増村先生のおっしゃっていることはもっともでそのとおりで思っているのですが、粒子状物質等の場合は、本当に難しいなと思うのは、例えば粒径が違うだけで同じ用量を使ったとしても分子数が変わるというところだと思うのです。粒径が小さくなれば、同じ重さでも、粒子の数としてはすごく多くなってくるので、そういったところが毒性、特に遺伝毒性とかの二次的な反応とかにどう効いてくるのかというところは、まだ十分に議論されていないというか、結論が出ていないのではないかと思います。

ですから、普通の化学物質だと用量依存性があるので、そういう意味で、インダイレクトであればある程度の閾値、何も作用が起こらないところを考慮できるかもしれないのですが、こういったナノ物質の場合はそういったところがよく分からないので、結論を今出すというのは難しいのかなと感じました。

以上になります。

○高須座長 ありがとうございます。

そのほか、御意見はございますか。

川西先生、お願いします。

○川西委員 多田さんにお聞きしたほうがいいかなと思う質問で、提出していただいたFAO/WHOのエキスパートミーティングは、今回に関しては一応二酸化チタンの評価は結論を出した。今回の評価に関しては結論を出したとみなしていいのかということが一つ。

それから、もう一つ、今、机上配付資料3、多田さんのところでこの番号がついているかよく分からないのですけれども、この資料で3ページ目の最後のところに、評価対象としたINS171とE171というのは、1点を除いてequivalentだと書いてあって、その1点というのはcoating of pearlescent pigmentsと書いてあります。要するに、INS171はこれがないと言っていますから、これはさほど今回の評価には影響していないと考えていいような種類のものなのか、今わかれれば教えていただきたいと思いつつ。

というのは、私、今週末と来週リスコミが2件で、ひょっとして質問が出たりするとき

に、今回JECFAの再評価でこういう結論が出たと説明できればいいなと思っているので、教えていただければと思います。

○高須座長 では、まず多田先生、お願いします。

○多田専門参考人 私もWHOのサイトで出たオーバービューの文章とサマリーに書いてあること以上には分からないところではありますが、このサマリーを見る限り、暫定のというような書きぶりにはなっておらず、今回提出されたデータを基にこのようにJECFAは評価したと考えております。

先生の御指摘の2点目のところなのですが、今回、サマリーの最後のところに規格のモノグラフが改定されたとありますように、アルミナやシリカでコーティングされた二酸化チタンは食品添加物として使用されないとして、アルミナとシリカの含有量に関する規定が削除されたということです。これまでは若干のアルミナやシリカを含むものもJECFAのINS171の規格の範疇と記載されていたのですが、今回は対象を明確にするという意味なのか、その辺りの背景は分かりませんが、アルミナとシリカ2%以下という規定は削られた規格になったようです。あと、鉛やカドミウムの規格値が半分に引き下げられた点も、今回規格で変わったようです。改定前のJECFA規格のdefinitionのところを見ましたところ、市販品では少量のアルミナやシリカでコーティングされることもあるといった2~3行程度の記述があり、今回の最終規格は今はまだ出ておらず分かりませんが、そういったところのニュアンスも今回削られたのかなと推測されます。

先生がおっしゃっていたのはオーバービューのほうの脚注にあった部分かと思うのですが、JECFAのこれまでの規格でアルミナとシリカ2%以下とあり、EUのE171でも2%以下という規定はありました。いわゆるパール様のカラーを生じるようなものはJECFAのINS176に3タイプありまして、そちらの品目ではアルミなどをもう少し含む印象があり、そういったものはそもそもEUのE171にも含まれていなかったと私は考えておりましたので、オーバービューの脚注の書きぶりが少し気になりました。基本的にはこれまでのJECFAのINS171とEUのE171はそれほど大きな違いのあるものではなかったと思われます。ただ、今回、アルミナとシリカ2%以下という規定を外し、その部分は変わったところだと思います。

○川西委員 分かりました。ありがとうございます。

○高須座長 ありがとうございます。

そのほか、御意見はございますか。

石塚先生、よろしくをお願いします。

○石塚専門委員 戸塚先生に確認をさせていただきたいのですが、先ほど先生のほうで粒径と重さの関係について御説明いただいて、そのとおりだと思うのですが、例えば評価の際に同じ類型だとか性状だとかで用量を変えて調べるというのが通常の毒性試験になると思うのですが、そういった場合には、やはり用量の依存性というのは、要は閾値については考慮できるということでよろしかったでしょうか。

○戸塚専門参考人 石塚先生、私もそれはいいのではないかと考えます。ただ、今回のようにいろいろな試験が混在していて、それをお互いに比較するとなったときに、使っている材料の性質も違えば物性も違えばという場合だと、なかなか難しいかなと思います。

○石塚専門委員 分かりました。ありがとうございます。

○高須座長 ありがとうございます。

お時間も迫ってきているところもありますが、そのほか、御意見等はございますか。

梅村先生、お願いします。

○梅村専門参考人 今回の場合、白を言うのは大変だという話にはなってしまうのだろうと思うのですけれども、ただ、この考えは駄目なのですか。食経験があるというのをよく使うではないですか。今まで食経験があるというのは安全だという一番大きな情報になっていて、それがもし今回も成立しているのとしたら、それを今度は安全ではないと言うほうが本当は大変なのかなという議論にもなれるのかなと思ったのですけれども、真っさらだと、黒が出てしまうとそれを白にするのは大変だけれども、もし食経験があつて安全じゃないというのが前提にもしてできるのであれば、それを黒にするのは、またきっちりした黒がなければならぬというような感覚でいるのですけれども、そういう論理は成り立たないのですか。

○高須座長 ありがとうございます。

その辺り、何か御意見のある先生がいらっしゃいましたら。

頭金先生、お願いします。

○頭金専門参考人 確かに梅村先生がおっしゃったように、これまでも食経験があるということで考察していたことはあったと思うのですけれども、個人的には、食経験という話をするのだったら、ある程度の疫学調査なりの何らかの客観的なエビデンスがあるのが望ましいと思います。

以上です。

○高須座長 ありがとうございます。

そのほか、御意見はございますか。

ほかに意見がないようでしたら、これまでにいただいた意見について少し整理したいと思います。

厚生労働省から報告いただいた調査結果を踏まえた二酸化チタンの遺伝毒性については、先生方からいただいた意見は主に、食品添加物で使用される二酸化チタンについては、DNAに対する直接的な遺伝毒性を示す明らかな証拠はないとの御意見ですとか、間接的な影響については、食品添加物として摂取する条件で生理的に生じるかどうか不明だというような御意見ですとか、ナノマテリアルとしての視点からは、食品添加物グレードの二酸化チタンを添加物として使用する程度の微量であれば、特に問題はないと考えるという意見があったかと思えます。

また、EFSAのほうに関しては、EFSAによる二酸化チタンの遺伝毒性に関する見解に

については、非常に保守的であるというような御意見ですとか、EFSA以外の各国当局の判断は厚労省の報告内容を支持するもので、特にHealth Canadaの見解は説得力が高いと考えるといった御意見もあったかと思えます。

そのほかに、今後に向けてということだと、針状など、形状による二酸化チタンでの発がん性の評価のデータが少ないので、さらなる情報が望まれるといった御意見ですとか、二酸化チタンの安全性に関する情報については、継続的に国内外の情報を収集して、新たな科学的知見が得られた場合には適宜安全性評価を行うことが推奨されるといった御意見があったかと思えます。

そのほかにも多くの先生方から御意見をいただいたかと思えます。

全体をまとめると主にこういった御意見があったかと思えますが、追加でコメント等はございますか。

ありがとうございました。

それでは、二酸化チタンについての議論はここまでにしたいと思えます。

小川先生、広瀬先生、どうもありがとうございました。

そのほか、全体を通じてでも結構ですが、何かございましたらお願いします。

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か。

○田辺課長補佐 事務局です。

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。

○高須座長 それでは、以上をもちまして第194回添加物専門調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。