

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 第196回議事録

1. 日時 令和6年3月4日（月）9:28～11:43

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）対象外物質（メチオニン）の食品健康影響評価について

（2）対象外物質（アナカルド酸）の食品健康影響評価について

（3）飼料添加物（カシューナッツ殻液）の食品健康影響評価について

（4）その他

### 4. 出席者

（専門委員）

森田専門委員、赤沼専門委員、井上専門委員、今井専門委員、川本専門委員、  
佐々木専門委員、高橋専門委員、平田専門委員、山田専門委員、山中専門委員、  
吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

及川事務局次長、前問評価第二課長、寺谷調整官、守岡評価専門官、中評価専門職、  
桑井係長

### 5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和6年3月4日現在）

資料2 （案）対象外物質評価書「メチオニン」（第4版）

資料3 （案）対象外物質評価書「アナカルド酸」

資料4 （案）飼料添加物評価書「カシューナッツ殻液」

参考資料1 （案）飼料添加物評価書「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンイソプロピルエ  
ステル」

### 6. 議事内容

〇〇〇 皆さん、おはようございます。少し定刻より早いですが、「肥料・飼料等専門調査会」

を始めたいと思います。よろしくお願いいたします。

ただいまより、第196回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は〇〇〇、〇〇〇が御欠席で、11名の専門委員が御出席です。

それでは、議事に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○事務局 それでは、お手元に資料を御用意ください。

本日の議事は「対象外物質（メチオニン）の食品健康影響評価について」、「対象外物質（アナカルド酸）の食品健康影響評価について」、「飼料添加物（カシューナッツ殻液）の食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本調査会は、ウェブ会議を併用して非公開にて開催いたします。ウェブ出席されている先生方におかれましては、発言を希望される際にはカメラに向けて手を振っていただくか、赤い挙手カードを御活用ください。

また、〇〇〇より全員に対して同意を求める場面もあるかと思いますが、同意する場合は手で大きな丸をつくらせていただくか、青い同意カードをカメラに向けていただければと思います。

皆様のリアクションを見ることができるよう、カメラも常にオンにさせていただきたいと思っています。

次に、資料の確認です。資料については、議事次第、委員名簿、議事次第に記載した資料1から4、参考資料1及び机上配布資料1から2です。

資料に不足等はございませんか。

議事、資料等の確認は以上でございます。

〇〇〇 続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○事務局 御報告申し上げます。

専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議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。

〇〇〇 御提出いただいた確認書について相違はございませんか。

ないようですね。ありがとうございます。

それでは、議事の（1）「対象外物質（メチオニン）の食品健康影響評価について」に入らせていただきます。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、資料2と参考資料1を御準備ください。

資料2といたしまして、対象外物質「メチオニン」の評価について御審議のほど、お願い申し上げます。

メチオニンにつきましては、現在第3版までの評価書がございまして、前回の御審議の中で2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンイソプロピルエステル、いわゆるHMBiについて、参考資料1のとおり御審議を取りまとめていただきました。

HMBiについては、メチオニンの水酸化体であるHMTBaと2-プロパノールがエステル結合し

た飼料添加物として、メチオニンを補給する目的で使用される飼料添加物でございます。

これまで有効成分メチオニンを補給する飼料添加物として亜鉛やマンガン、銅のキレート体を有効成分といたします飼料添加物が指定されてきたところですが、これらの改版と同じように、今回のメチオニンの評価書に対して、HMBiの中で関連する箇所をメチオニンの第4版の評価書として追記し、評価書の改訂を行いたいと考えております。

HMBiが関係する箇所を中心に御説明をいたします。

まず、11ページから始まっております遺伝毒性試験に関してでございます。

この中で、HMBiの遺伝毒性試験といたしまして、17ページに表6として追記をいたしました。既にHMBiの御審議の中で遺伝毒性の判定については御審議をいただいております、提出された*in vitro*の試験3つともが全て陰性であり、HMBiにとって遺伝毒性はないと御判断をいただいたところでございます。こちらはHMBiを用いた試験ですので、本メチオニンの評価書の中では参考資料という扱いでございますが、表6として追記させていただき、17ページの18行目から20行目にかけてでございますHMBiの遺伝毒性試験の結果をこれまでのメチオニン修飾体と同様に並びで追記しております。

今回追記されたHMBiの遺伝毒性試験結果については陰性との判定でしたので、18ページの2行目から3行目にかけて記載しておりますメチオニンの遺伝毒性の陰性という判断につきましては特段影響がないと事務局では考えているところでございます。

遺伝毒性試験に関しての追記内容は以上でございますが、そのほか、表2から表5に関しまして、既版のメチオニンの評価書で記載の内容ではございますが、一部追記をしたほうが良いのではと専門の先生方から御意見をいただいた箇所については青字で修正をしております。

続いて追記した箇所が、18ページの6行目から記載しております急性毒性試験の結果でございます。こちらにつきましても、HMBiを投与した試験の結果でLD<sub>50</sub>値が2,000を超える値が得られております。こちらの内容を表7の一番下のカラムに追記いたしました。こちらはLD<sub>50</sub>値が2,000を超える点のみ情報として得られているものですので、参考資料として追記しております。

続いて、18ページの14行目から記載しております急性毒性試験ですが、こちらについては先生方に1点御確認をお願いしたいと考えております。19ページ21行目の下から【事務局より】というコメントボックスで記載されている箇所、並びに参考資料1の亜急性毒性試験を記載しております、ページで申し上げますと18ページから19ページを並びで御確認いただければと思います。

まず、HMBiを投与した急性毒性試験につきましては、ラットの14日間及び90日間の2試験が提出されております。前回、HMBiの評価書の中で各種毒性知見について御審議をいただきまして、14日及び90日の亜急性毒性試験で得られた毒性所見につきましては、表11及び12で記載しているとおりでございます。このうち、主といたしまして腎尿細管上皮細胞の硝子滴沈着が14日間の試験では1,000 mg/kg体重/日の投与量で、90日の試験では300 mg/kg体重/日の投与量でそれぞれみられた点を毒性所見と取りまして、前回HMBiのNOAELについて御判断をいただいたものでございます。

また、特に90日の試験におきましては、腎尿細管上皮細胞の硝子滴沈着以外にも摂餌量や体重減少、血液学的検査値への影響、また、脾臓のヘモジデリン沈着及び髄外造血等の所見を1,000 mgの投与量で毒性所見と御判断いただいたところでございます。

これらHMBiを投与した亜急性毒性試験に関しまして得られた所見を事務局にて確認いたしましたところ、これまでメチオニンを投与した亜急性毒性試験に関しましては、資料を戻っていただいて資料2の18ページから19ページにかけて記載しておりますとおり、NOAELは2,000や2,400とかなり高い値を示している一方で、今回HMBiを投与した試験のNOAELにつきましては300や100といった低い用量でのNOAELが認められていたところでございます。

この内容を確認いたしましたところ、HMBiにエステル結合されている2-プロパノールの評価書が、お手元のiPadもしくは事前にお送りしている参照36の資料でございますが、こちらは食品安全委員会で食品添加物としてイソプロパノール、いわゆる2-プロパノールを評価した際的评价書がございまして、この中で先ほどの毒性所見が認められた1,000 mg/kg体重/日投与群、2-プロパノールの1,000 mg/kg体重の投与量で腎尿細管の硝子滴沈着ですとか、今回みられた摂餌量減少や体重増加抑制、赤血球の減少、また、はっきりとした記載はございませんでしたが、肝臓や脾臓の色素沈着、ヘモジデリン沈着等につきましては、2-プロパノールの代謝物であるアセトンによって血液系への影響が引き起こされるといった報告もあることから、こちらは全てエステル結合している2-プロパノール又はその代謝物であるアセトンの影響が考察できるのではないかと考えております。

今回こちらの評価書はメチオニンの評価書でございますので、2-プロパノール又はアセトンの影響であることが考察できるようであれば、この亜急性毒性試験2種につきましてはこのメチオニンの評価書に追記しなくて良いのではないかと考えております。この点につきまして、毒性の質を確認できることから、特段の追記は不要と御判断いただきましたら、この点は追記しないことで評価書の改版を進めたいと考えております。

こちらの内容につきまして、〇〇〇からは、HMBiを投与した試験でみられた所見が2-プロパノール又はアセトンに起因する可能性が高いと確認できるのであれば、特段の赤字で事務局で記載していたような追記内容は不要ではないかと御意見をいただいているところです。

一方で、改版する内容にHMBiの評価内容が反映されないので、脚注などの形で本評価書にHMBiの各種毒性試験でみられた毒性所見は代謝物である2-プロパノールあるいはアセトン等により生じた可能性が考えられたため、記載しないというような記載を残したらどうかと御意見もいただいているところでございますが、この点、どのように修正すべきか御意見をいただきたいと思っております。

続いて、24ページに修正の御意見をいただきましたので紹介させていただきます。こちらは〇〇〇から御意見をいただきまして、第3版まで「flavouring agent」と「flavouring substance」ともとの英語表記そのまま記載されていたものでございますが、こちらは内容を確認いただいて、「香料（フレーバー）」と修正してはどうかと御意見を頂戴いたしましたので、この点、青字で修正をしております。

事務局から追記、修正した箇所の説明については以上でございます。以上の点、御審議をい

ただけると幸いです。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、審議に移らせていただきます。

メチオニンに関しましては、赤字で第3版から第4版にかけての修正があることと、青字でコメント照会後に修正した文言があるということでございます。

まず、11ページの下遺伝毒性試験に関しまして、17ページまで青字並びに赤字で修正がありますが、ここに記載されたことに加えてのコメント等はございませんか。

ないようですね。では、これで承認いただいたということにいたします。

続きまして、18ページの急性毒性試験で追記が幾つかあります。HMBiの急性毒性のデータを追記したということと、欄外にあります4というものの説明も今回追記ということによろしいですね。

〇事務局 失礼いたしました。

こちらの脚注につきましては、前回までの評価書の中で特段の断りがなかったところではあるのですが、遺伝毒性の中で全く同じ考察をして参考資料扱いとさせていただいておりましたので、その内容をこちらにも同じく転記したものでございます。内容が変わるものではございません。

〇〇〇 この18ページの急性毒性試験に関しまして、コメント等はございませんか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 評価そのものには全く関係ない点で恐縮なのですが、今気づきまして、表7の下から2段目の大腸菌株産生のL-メチオニンに関して、メチオニンそのもので修飾物ではないので、順番として上から2番目か上から4番目辺りに移したほうが自然なのかなという気がしたのですが、その点、ささいな点ですが、お願いします。

〇〇〇 事務局、お願いいたします。

〇事務局 こちらのL-メチオニンの記載につきましては、恐らく第3版がこの順序となっております。参照資料の年数を確認いたしますと、申請された順番で追記しているようでございます。ただ一方で、この評価書の内容として〇〇〇に今御指摘いただいた点は、その順序どおり並べてはいかがかというところでしたので、先生方、その点御同意いただければ、順番は事務局で整理させていただきたいと思っております。

〇〇〇 では、順番を変更することについて御同意いただけますか。

特段反対意見もなく、同意されている先生もいらっしゃいますので、順番は上のほうに、あと、どの場所に収めるかは事務局の考えでよろしいと思っております。よろしく申し上げます。

あと、4番の脚注で少し気になったのですが、全てがメチオニンの水酸化体であるHMTBaの各種修飾体であるためとなっておりますが、最後のHMBiも同じ表現で大丈夫ですか。

〇事務局 HMBiもHMTBaに2-プロパノールがエステル結合している修飾体の一つではございますので、全て対象としている表現となっております。

〇〇〇 ありがとうございます。了解いたしました。

それでは、今回の審議の一番メインとなります亜急性毒性試験におきまして、HMBiの14日

間試験と90日間試験の内容そのものを入れるか、あるいは欄外等に何らかの情報を記載するかという点について皆さんの御意見を伺いたいと思いますが、〇〇〇、追加等で何かございますか。

〇〇〇 ありがとうございます。

私の意見は先ほど事務局からも読み上げていただいたとおりなのですが、せっかく直近で関連の物質を評価した経緯があるので、せめて脚注にでもそのことをにおわせるというか言及するようなコメントがあっても良いのかなと思ってコメントしました。ただ、事務局の一つの提案のとおり、20ページに詳しく書く必要はないと考えております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

確認ですが、以前やられた亜鉛などを含有したHMTBaについては、亜急性毒性試験データはなかった、あるいはあったがここには載せていないということでしょうか。

〇事務局 事務局で確認したところ、そもそもの亜急性毒性試験の提出がなかったようですので、何も反映されていないというところでは。

〇〇〇 分かりました。

メチオニンの評価書ですので、赤字で記載されたHMBiの亜急性毒性試験の結果、ここまで詳しく載せる必要はまずないと考えます。それについては皆さん御同意いただけますか。

ありがとうございます。

あとは、〇〇〇から御提案があったような、脚注に簡単に代謝物等の影響によって生じるので本評価書には記載しないというようなことを記載するかどうかなののですが、この点については幾つかの意見があると思います。

一つは、遺伝毒性を見ますと、11ページの一番下、脚注3に一応HMBiについて2-プロパノール等の記載が記載されていること、その点も踏まえて、ここの部分、亜急性毒性においても何らかの記載を脚注等でして対応するかということと、実際にこういった観点から議論をしたということは議事録に残りますので、それでよしとするかという2つの考え方が現状であるかと思うのですが、この対応について御意見を伺えればと思います。

先生方、何かコメント等はございませんか。

では、〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

さきほど〇〇〇がおっしゃったほかのキレート体の亜急性毒性試験など情報があつたかというお話で、なかったというお話だったかと。つまり、メチオニンに関して亜急性毒性試験など少し長めの試験の情報はないことを踏まえると、HMBiの試験情報はある意味貴重なのかなと思って拝聴しました。それで、メチオニンに起因する毒性が少なくとも確認されていなくて、HMBiでみられた所見は2-プロパノールあるいはアセトンにより起因するものでメチオニンのものではないということは恐らく重要な情報なのかなと思ったので、脚注に書くのが良いのではないかと考えております。

ほかの先生、いかがでしょうか。

〇〇〇 コメントありがとうございます。

続きまして、〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇に同意します。ぜひ脚注には入れていただきたいと思います。

〇〇〇 ほかにコメント等はございませんか。

それでは、ここの部分は、細かい情報、試験結果等は載せませんが、脚注に何らかの形で対応したいと思いますが、事務局、それについてどうでしょうか。

〇事務局 事務局からでございます。

今、脚注等で残すべきという御意見を拝聴いたしました。ただ、脚注をつける場所となりますと、やはり20ページに今赤字で記載しているように、各種試験結果を全て載せた上で、参考資料と書かれている番号で申しますと5と8の脚注につきまして、今、先生方にいただいたような2-プロパノール又はアセトンに起因するという内容を残させていただく形が事務局から提案できる形となりますが、この形でよろしいでしょうか。御確認ください。

〇〇〇 場所は分かりましたが、5と8というものの本文はどちらになりますか。

〇事務局 それぞれのタイトルの(4)14日間亜急性毒性試験の並びで、参考資料と書かれているところの脚注に先ほどの内容が登場するという形でございます。試験結果そのものはタイトルとして登場いたしますので、各種どのような試験系で実施されてどういう結果が得られたかといったところは、毒性所見の判断はいたしません、書く必要がございます。

〇〇〇 なるほど。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 事務局からの御説明も十分理解できるところで、ほかの評価書で前例があるかどうか分からないのですが、18ページの14行目の5ポツの亜急性毒性試験という項目の中の(4)としてHMBiの試験やその他など何か項目を立てて、HMBiに関してはこれこれこれこれの2つの試験があるで良いですかね。評価されているとか、脚注ではなくて項目として知見が評価されているというようなことが明記されていれば、今まで〇〇〇、〇〇〇が御指摘されたことも反映できるのではないかなという気もしたのですが、その点いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

事務局、何かありますか。

〇事務局 いえ、ございません。

それでは、そのような形で御承認いただけるようございましたら、事務局で先生方と御相談しながら形を考えるということで承りたいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、この件に関しましては、今ほど〇〇〇から御提案があった、新たに簡単な小さい項目立てをして対応するというのでよろしくお願いいたします。

そのほか、24ページですね。flavouring agent、substanceという言葉日本語に置き換えたということでございます。同様にそれが25ページにもありますね。11行目ですか。

ほかにこのメチオニン評価書につきまして言い残したこと、コメント等はございませんか。特段ないようですね。

では、これまでの審議をもとにメチオニンに関する評価をまとめたいと思います。若干の文言の修正等ではありますが、メチオニンについては、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えたということで、資料2をもとに評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員には必要に応じて御意見等を伺いたいと思いますので、よろしく願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

○○○ それでは、続きまして、次の議事「対象外物質（アナカルド酸）の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、お手元に資料3を御準備ください。

対象外物質「アナカルド酸」の評価書案でございます。今回御審議いただきますのは、農林水産省より新規指定に係る評価要請がございましたカシューナッツの実の殻、一般的に食用とされるカシューナッツの仁部分ではなくて、その仁部分を包む殻を搾って製造する飼料添加物「カシューナッツ殻液」に含まれている成分となっております。

このアナカルド酸でございますが、牛のげっふに含まれる温室効果ガスであるメタンを削減する効果があると考えられているものでございまして、こちらの有効成分がアナカルド酸となるということでございます。

今般、厚生労働省より評価要請がございまして、このアナカルド酸を厚生労働省としては対象外物質として定めるということに関しまして、食品健康影響評価の要請があったというものでございます。

それでは、概要について御説明いたします。

5ページをお開きください。

今回の評価対象飼料添加物の概要をまとめております。11行目に記載しておりますとおり、アナカルド酸は均一な化合物ではなく、側鎖の二重結合の有無と位置によって、C15:0からC15:3の4種類が報告されているということでございます。C15:0からC15:3の化合物の各種濃度につきましては、13行目に記載のとおり、C15:0はほとんどございまして、そのほか、C15:1からC15:3が20～40%の濃度で存在していると報告されております。

5ページの16行目から6ページにかけては、今申し上げたC15:0からC15:3の化学名、分子式、分子量及び構造式についてまとめております。

7ページをお開きください。

今回の評価対象であるアナカルド酸につきましてはアルキルフェノールでございまして、先ほど御説明したとおり、食用として用いられる仁部分にも同じ物質が含まれていることが確認されております。

また、このCNSLにつきましては、国内では2012年より飼料原料として家畜に使用されてい



ます。御参考として机上配布資料2として準備させていただきましたが、国内では既に飼料原料として使われているものの、今回申請があったような温室効果ガスの削減という効果・効能をうたって市場に流通させる場合には、その有効性等を農林水産省で確認するほか、食品を介して人が摂った場合に問題ないかという点については食品安全委員会で評価が必要ということで、今回改めて飼料添加物として指定してよろしいかどうかということで申請があったものでございます。

続きまして、7ページの25行目にも記載しておりますが、この点に関して厚生労働省から食品健康影響評価の要請がなされたという経緯でございます。

7ページの30行目以降を御確認ください。こちらは安全性に係る知見をまとめております。今回、アナカルド酸については各種分子種が存在し、また、CNSLには主成分であるアルキルフェノールのアナカルド酸以外にもカルダノールやカルドールといった同じアルキルフェノール類が含まれております。そのため、検証可能と考えられる資料については評価書の中に記載しております。

また、評価書の中で、CNSLとCNSEという被験物質の表記を書き分けていますが、こちらについては、申請された飼料添加物の製造方法と同じカシューナッツの実の殻を絞って被験物質としているものをCNSLと記載しており、その一方で、申請された製造方法とは全く異なっておりまして、有機溶媒を用いてアルキルフェノール成分を抽出したものを被験物質としていた場合には（Cashew nut shell extract）と記載を書き分けておりますので、御了承ください。

それでは、体内動態試験について説明に入らせていただきます。8ページをお開きください。

体内動態試験につきましては、*in vitro*の試験が2つ提出されております。

まず（1）につきましては、第一胃から採取した胃液にアナカルド酸を添加し、48時間浸透培養したというものでございます。その後、培養混合物についてTLCを用いてアナカルド酸を定性分析したという試験です。培養開始前後で検出されたスポットは変化しており、培養開始後に検出された物質は培養12時間後で最大となり、培養20～48時間後ではほとんど検出できなかったと報告されております。この試験については、アナカルド酸は完全消失するまでに24時間以上要したというところで、アナカルド酸は第一胃で容易には分解されないということが示唆されております。

（2）の試験につきましては、同じく第一胃液に対して、今回の試験ではCNSLを添加し、22時間浸透培養しております。CNSL成分であるアナカルド酸、カルダノール、カルドールの組成比については、培養による変化はほとんどみられなかったと報告されました。

以上の結果から、32行目から33行目に記載のとおり、アナカルド酸が培養22時間後まで安定的に存在するということが示唆されております。

以上が*in vitro*の試験系で実施した試験2つでございます。

35行目からは体内動態試験の*vivo*の試験系を記載しております。牛に19日間CNSLを40 mg/kgの用量で投与し、第一胃液、次のページに行っていただきまして、及び乳、糞便、これらを採取してCNSL含有アルキルフェノール成分を測定したというところでございます。

また、同様の試験法を用いて、タイ在来牛及び沼沢水牛についても試験が実施され、こちら

は第一胃液のみを対象としてCNSL含有アルキルフェノール成分を測定しております。

まず初めに御説明したホルスタイン種を用いた混餌投与試験では、第一胃液及び糞便中のアルキルフェノール成分はカルダノール及びカルドールの含有量が高く、アナカルド酸の含有量が低かったと報告されました。一方で、タイ在来牛等を用いた試験では、第一胃液中のカルダノール及びカルドールの含有量はわずかであり、アナカルド酸が安定的に存在していたということでございます。

すみません。説明を飛ばしてしまいましたが、1つ目のホルスタイン種の試験では、乳汁についてもアルキルフェノール成分が測定されており、こちらは検出されなかったという結果を14行目に記載しております。

19行目からまとめを記載しておりますが、これらのことから、ホルスタイン種の乳汁中には少なくともアナカルド酸は移行しないということと、第一胃内微生物の働きによってはアナカルド酸はカルダノール等へ変換される可能性が示唆されたということを記載しております。

23行目でございます。こちらは体内動態試験の牛といたしまして、CNSLを8日間牛1頭当たり24 g投与した試験となっております。その後、第一胃液及び糞便を対象にCNSL成分を検出しております。試験の結果につきましては、28行目に記載のとおり、第一胃液及び糞便中からいずれもアナカルド酸は検知されなかったという報告がございました。しかしながら、こちらはCNSLを対象としておりまして、そのうちのアナカルド酸の第一胃液及び糞便中にどれぐらい検出されたかという結果につきましては報告されていないことから、参考資料とする案とさせていただきます。

こちらの(4)の試験に関しまして、〇〇〇より御意見を頂戴しております。参照12を見た限り、投与したCNSLと同様、第一胃液中及び糞便中にC15:1からC15:3のアナカルド酸が検出されたが、そのピークを読み取ると、その量は投与量より減少していたと言えるのではないのでしょうかという御意見でございます。

事務局でも確認いたしましたところ、参照12に記載されているピークといたしますのが、10ページのコメントボックス7行目以降に図として挿入しているものでございます。確かに一見アナカルド酸各種が減少しているように見えますが、こちらの提出された資料の中で積分値等の情報がなく、こちらの内容から、アナカルド酸の減少量が実数値として分からないというところで参考資料とさせていただいている試験でございますので、この読み取りに関しまして肥飼料調査会で独自に判断することなく、提出された結果を淡々と記載する案としてはどうかと考えておりますが、この点、御意見をいただければと思います。

続いて、10ページの10行目から残留試験を記載しております。(1)から(3)につきましては、CNSLを31日又は7日間投与いたしまして、そのうち11ページの表1に示しておりますとおり、筋肉や肝臓、腎臓、また、乳汁を対象といたしまして、各種組織中におけるCNSL成分濃度を測定したという試験になっております。試験の結果につきましては、表1にお示ししているとおり、いずれも数値未満、この数値が検出限界値ですが、いずれの組織においてもアナカルド酸、カルダノール、カルドールは検出限界未満であったという結果が得られております。

以上のことから、CNSLを投与した牛においてアナカルド酸等のアルキルフェノール成分は残留しないと考えられるのではないかと考えております。

続きまして、参考資料となっておりますが、同じく残留試験が2つ報告されておりますので記載しております。

まず、11ページの12行目からにつきましては、牛にCNSLを92日間投与した試験で、血液及び直腸便を採取してCNSLを測定した試験となっております。こちらにつきましては、CNSL成分は血液中では検出限界以下、また、直腸便からは検出されなかったという結果でございました。また、並行して病理組織学的検査が一部の組織に対して行われておりますが、投与に関連した異常はみられなかったと報告されております。

21行目の残留試験につきましては、泌乳牛に対してCNSLを7日間投与してございまして、乳汁を対象にCNSL成分を測定してございました。こちらの結果は、飼料中からCNSL成分は検出限界以下であったというところを報告されております。

(4)と(5)の試験につきましては、〇〇〇、〇〇〇から御意見をいただいております、「定性的検出」という文言について適切ではないので削除すべきではないかという御意見を頂戴いたしました。こちらの御意見を踏まえまして、「定性的検出」という文言は削除するとともに、得られた結果について事実のみを記載するというので、「検出限界以下であった」という修正を加えさせていただきます。

また、評価書の記載の様式となりますが、複数の先生からppmと数値の間に半角スペースを入れるようにという御指摘を頂戴いたしました。事務局で確認したところ、スペースを入れないという形でこれまでも評価書内は統一させていただいておりますので、この点については修正をしております。

以上が体内動態試験と残留試験の結果でございます。こちらの記載内容について御審議いただければと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの説明に関しまして、御意見、コメントがありましたらお願いいたします。

まずは最初のページから12ページの残留試験の終わりまでで、赤字が今回の議論のために追記、修正等いただいた箇所でございます。若干の表現の修正等が先生方の御指摘によってなされまして、大きなところは、先ほど事務局から御説明がありましたように、11ページの(4)、(5)の残留試験において表現を検出限界以下であったと改めたということでございます。

あと、一番のメインのところ、9ページの(4)体内動態試験(牛)、参考資料であります。ここの表現を、現在28行目におきましては「いずれもアナカルド酸が検出された」という表現になっておりますが、10ページのHPLCのチャート等を見ると、投与時より減少していたというような表現も可能ではないかという御意見がありました。この点に関しまして、コメント等はございませんか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

先ほど事務局から御説明いただいたとおり、私の意見としては、得られたデータから分かる

範囲で何か結果について言及したほうが良いのではないかとコメントしました。というのは、今の内容のままだと正直何も情報がなくて、参考資料にはなっていますが、それよりもクオリティーの低い結果になっているということから、もし分かれば何か具体的に書いたほうが良いのではないかとということで申し上げました。ただ、どなたがみてもこれで減ったということさえも分からないのであれば、このまま事務局の提案のとおりでも問題ないと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

私は分析等の専門家ではないので何とも言えないのですが、専門の先生方で減少したというような表記で問題ないと言えるのであれば。

お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇です。

クロマトもよく見えないのですが、まず、例えば血液だとボリュームが一定なので、濃度をみても絶対量の比較はできるのですが、そもそも胃液や糞便とかだと薄まったりなどいろいろとするので、取ったサンプルの濃度のみで絶対量の比較がそもそもできないので、これ全体が何を目的に実施している、例えば成分の比率が少し変わっていくなど、消化管内と糞便内に出てくる成分、酸性分の比率が違うなど、そういうことを言えるのであれば載せたほうが良いと思うのですが、そもそもこの参考資料が何を目的に実施していて載せる意味合いがあるかまで疑問も生じるのですが、今お話ししたように、クロマトのみで濃度云々をしっかりと言うのはなかなか難しいというのが分析では一般的な考え方だと思うので、ほかの情報がないので分からないのですが、コメントとしてはそれだけしか言えないので、濃度の変化を積極的に言えるのが、原本にいろいろと書かれていないのだったら載せるのは厳しいかなと思うことと、そうであつたらあまりこの文章のまま載せても意味がないので、削除でも良いかもしれないと思ってしまうところです。

以上です。

〇〇〇 貴重なコメントありがとうございます。

そのほかありませんか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇と大体同じなのですが、このチャートだと「ピークがありました」という結果なのです。なので、要するにその場所にアナカルド酸はありましたという以上の情報ではないと思います。ということは、ここに書いてあるとおりで、そこにあるということは一応それなりに大事な情報なのかなと思うので、このとおりで良いのではないかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

一つは、そもそもHPLCのデータから細かいことを言うのは難しい状況であるということ、あと、これが参考資料であるということ踏まえて、現状のままの記載ぶりで進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、ここは現状のままで進めさせていただきます。

そのほか、12ページの遺伝毒性の前まででコメント等はございませんか。

ないようですね。

では、事務局は引き続き説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、12ページの25行目から遺伝毒性試験の結果でございます。

まず、表2といたしましてアナカルド酸を用いた遺伝毒性試験の結果を載せております。こちらは*in vivo*の小核試験とコメットアッセイが計3つ提出されておりました、いずれも陰性であったという結果でございます。

ただ、このうち、12ページの上から2個目の記載のSwissマウスを用いたゼインナノ粒子化したアナカルド酸を投与した小核試験に関しましては、〇〇〇からコメントをいただいております、ブランクであるゼインナノ粒子単体でも体重減少がみられているという結果でございます。

こちらはどういうことかと申しますと、少し先の試験になってしまうのですが、17ページの(2)7日間亜急性毒性試験といたしまして記載しているマウスの亜急性毒性試験がこの小核試験と同時に実施されて報告されている論文でございます、こちらはブランクであるゼインナノ粒子でも体重減少がみられているというところでございます、アナカルド酸自体の遺伝毒性を適切に評価しているとは言い難いとコメントをいただきました。こちらは後ほどの亜急性毒性試験の審議と併せての御審議となりますが、そのようにブランクでも何かしら毒性と取られるような影響がみられているということであれば、試験系自体が記載に適しているかどうかという点で削除するなり、少なくとも参考資料で何らか記載するというような形で提案させていただければと思いますので、この点、急性毒性試験と併せて御判断いただければと考えております。

いずれにしても、アナカルド酸を被験物質とした遺伝毒性試験につきましては、残り2報で陰性という結果が得られております。

続きまして、表3といたしましてCNSL、CNSE等を用いた遺伝毒性試験結果を記載しております。こちらにつきましては、*in vitro*で復帰突然変異試験が2つ、*in vivo*で小核試験が3つとコメットアッセイが1つ、それぞれ報告されております。結果につきましては、*in vitro*の復帰突然変異試験とumu試験で陰性の結果が得られております。*in vivo*の試験につきましては、13ページの上から2つに関しましては陰性ですが、一番下の小核試験1つ、並びに14ページに移りましてコメットアッセイ試験が陽性と出ておりました。

こちらの陽性結果の解釈につきましては、〇〇からコメントをいただいております、表中脚注のa、bにおいてそれぞれ記載しております。

まず、*in vivo*の小核試験に関しましては、試験デザイン及びデータ解釈の限界から100µL投与群、この最高投与群のみでみられた弱い陽性は生物学的妥当性に疑問があると考えられるという旨、記載いただきました。

また、コメットアッセイの雌のみでみられた陽性につきましては、試験デザインの不備と同時に実施した小核試験が陰性であったという結果が得られていることから、このコメットアッセイの雌のみでみられた陽性という証拠の重みは低いと考えられるとコメントをいただいております。

以上が提出又は公表文献等で確認したアナカルド酸又はCNSL、CNSE等に係る遺伝毒性試験の結果でございます。表3のCNSL、CNSE等の遺伝毒性試験結果につきましては、脚注の8に記載のとおり、被験物質中のアナカルド酸以外の成分による影響が不明であることから、参考資料とする案としております。

いずれにしても、以上の提出された結果を踏まえて、遺伝毒性試験の遺伝毒性に関して先生方に考察をいただいております。そちらは14ページの7行目から記載してございまして、アナカルド酸は*in vitro*の復帰突然変異試験や染色体異常試験等は実施されていないが、*in vivo*の小核試験及び comet assay の結果はいずれも陰性であったというところを記載しております。

また、9行目から10行目にかけては、アナカルド酸はサリチル酸誘導体のアルキルフェノールであり、復帰突然変異試験陽性を示すような警告構造は有していないという点を考察で記載いただいております。

11行目からですが、加えて、参考資料ではあるが、アナカルド酸を含むCNSL、CNSE等の遺伝毒性試験では、*in vitro*の復帰突然変異試験及びumu試験並びに*in vivo*の強制経口投与試験による小核試験で陰性との結果があったということを記載しております。また、一部陽性がみられた試験の考察につきましては、先ほど脚注等でも言及したとおりのことを記載しております。

遺伝毒性の結論でございますが、20行目から21行目に記載しているとおりのことを総合的に勘案し、肥飼料調査会はアナカルド酸に遺伝毒性はないと判断したということが言えるのかどうか、先生方に御審議いただきたいと考えております。

まずは遺伝毒性のこの点を御判断いただきたいので、一旦〇〇〇にお返しいたします。  
〇〇〇 御説明ありがとうございました。

では、12ページの25行目からの遺伝毒性について審議を進めたいと思います。表中の記載の修正等がなされています。一番大きなところは12ページの表の一番下ですかね。ゼインナノ粒子カプセルを使ったデータを参考資料とするか、あるいは参考資料もやめて削除するかということに関しましては、この後の亜急性毒性試験におきましても同様にゼインナノ粒子を用いた試験がありますので、そのときに一緒に議論をさせていただきます。

そのほか、遺伝毒性に関しましては幾つか陽性の知見がありましたが、この陽性は意味があるものではないという形で考察をしております。

これに関して、机上配布資料1の3ページ目を御覧ください。

CNSEを用いた試験で、13ページの表の一番下にラットの雄の骨髄小核試験で陽性という試験があったわけです。でも、この試験に関しましては、脚注にも若干は記載していますが、弱い反応がありました。対照の2.2倍、1,000個中1個に対して1,000個中2.2個ということですね。これが用量依存性があったとなっております。数字上はそういうふうですが、非常に低いレベルで偶然性も加味して恐らく増えていった感じでございます。観察細胞数が1,000個細胞です。現在のテストガイドラインでは4,000個を求めています。そして、多染性赤血球の比率も求めているので、経皮ばく露による骨髄のばく露証明ができていない。陽性対照も設定されていない。

また、面白いことに、この試験ではと殺2時間前にコルヒチンが投与されています。むちゃ

くちなデザインと言っても良いような感じで、よく分からない状況です。しかも、最高濃度、これは100%のものを塗布したということなのですが、6週間の塗布によってその初回のときにも31%の体重減少が認められていて、非常に強い毒性が発現しています。

このような状況の中において、この陽性とされる知見は生物学的妥当性に疑問があると私は判断いたしまして、脚注では14ページのaに記載してありますように、簡潔にそれを記載していただいている次第であります。

続いて、14ページの表の一番上にありますコメントアッセイでの陽性についての考えです。机上配布資料1の3ページ目の真ん中あたりに記載していますが、私が感じたのは、試験デザインに適切性を欠いており、考察が十分で結果に対する妥当性が見いだせないというのがこの論文を読んだときの印象でございました。

陰性対照に蒸留水が用いられていて、実際には媒体には0.5%の次に80が用いられていますが、そうではなかったということです。また、コメントアッセイの採材が投与24時間後に実施されていて、テストガイドが求めている2～6時間後と異なっているということです。あと、性差で、ここでは雌で陽性、雄で陰性だったのですが、それについての考察がなかったということです。さらに、同時に実施された小核試験、これは23番ですから、13ページの表3の真ん中あたりです。Swissマウス雌雄を用いて骨髄細胞を用いた小核試験で陰性であったということです。この小核試験では雌雄ともに骨髄毒性も小核誘発も認められておらず、こちらの小核試験のほうに証拠の重みがあると考えました。

論文をみてもはっきり明記はしていませんが、同様に処理したのか、あるいは同じ動物を用いて小核試験とコメントアッセイをやったのかは明確ではないのですが、別々にやるのもあまり現実的ではないので、恐らく同じ動物を用いてのコメントと小核の知見だと私は考えています。ただ、そのことが明記されていないので、14ページの3行目にあります記載では同時に実施した小核試験という記載、あるいは18行目、ここでは同様の処理による小核試験という記載にして、同じ動物を用いたという記載はしていないのが現状の対応でございます。

このような結果をもって、いずれもアナカルド酸そのものないしそれを含有しているCNSL、CNSEともに完璧なデータセットはそろっていないのですが、化学構造的なことも踏まえて、遺伝毒性は懸念するものはないだろう、遺伝毒性はないと判断したということでございます。

以上、説明が長くなりましたが、この遺伝毒性の評価に関しまして何かコメント等はございませんか。

〇〇〇、何かありますか。

〇〇〇 私も今、〇〇〇が御説明されたとおり、アナカルド酸はデータセットがそろっておらず、また、CNSL、CNSEで実施された復帰突然変異試験も陰性ではあるのですが、これも不十分な試験ということで、データセットとしては十分ではないのですが、陽性とするような明確な結果はないと判断しました。ですので、陰性と遺伝毒性はないと判断することには異存はございません。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、何かございますか。

〇〇〇 今、〇〇〇が発言された内容に追加することはございません。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、結論といたしまして、遺伝毒性については問題ないという形で進めさせていただきます。

ゼインナノ粒子の問題につきましては、この後また議論を進めることになるかと思います。

続きまして、事務局、よろしく申し上げます。

〇事務局 それでは、16ページをお開きください。

急性毒性試験の結果を表4に記載しております。これらのうち、今回のアナカルド酸の評価書の中で本資料扱いとなりますアナカルド酸を投与した急性毒性試験の結果は、1つ目のBALB/cマウスに対する急性毒性試験となっております。LD<sub>50</sub>値は2,000を超える値であったというところが確認できるかと思います。

残り3試験につきましてはCNSE又はCNSLを用いた試験となっておりますので、参考資料扱いとさせていただきます。

同じく16ページの6行目から亜急性毒性試験を記載しております。今回、亜急性毒性試験に関しましては5つの試験情報を集めることができましたが、うち、アナカルド酸が投与されている、もしくは試験報告の内容の疑義が疑われる等の内容を勘案した結果、本資料扱いとさせていただいているのは(1)のマウスに対する30日間亜急性毒性試験となっております。こちらは8行目から記載のとおり、マウスにアナカルド酸を0、300、600、1,000の用量で30日間強制経口投与した試験です。試験期間中に一般状態の観察、胎児及び摂餌量の測定、血液の検査並びに病理組織学的検査が実施されております。13行目に記載のとおり、雌雄ともに試験期間中に死亡例及び一般状態への毒性兆候はみられなかったと報告されております。

また、病理組織学的検査等の検査結果に関しまして、17ページの表5に記載しておりますとおり、雄については最高用量まで毒性所見はなしとなっております。雌に関しましては、1,000 mg/kgの用量でヘモグロビン及びヘマトクリットの低下、血中尿素値の増加がみられたというところでございます。

以上の結果から、ページを戻って恐縮ですが、16ページの17行目から結果を記載しております。肥飼料調査会は、1,000 mg/kg体重投与群の雌におけるヘモグロビン及びヘマトクリットの低下、並びに血中尿素値の上昇から、本試験のNOAELを雌では600、雄では最高用量である1,000と判断したと記載しております。

以降の試験につきましては、参考資料扱いとさせていただいている試験でございます。

まず、17ページの3行目から記載の試験は、先ほど〇〇からもお話をいただきましたマウスの7日間の亜急性毒性試験の結果でございます。こちらはアナカルド酸をゼインナノ粒子カプセル化して2.25と112.5 µg/kg体重/日の7日間投与となっております。

今回、この試験においては投与群において体重減少がみられたというのが主な所見でございました。一方で、その他、行動異常、重篤な毒性兆候及び死亡はみられていないところでございます。〇〇〇からも御指摘がございましたとおり、ゼインナノ粒子のみを投与しているブラ



ンクの投与群においても体重減少がみられているというところを19行目に記載のとおり御指摘いただいておりますので、この試験を少なくとも参考資料扱い、もしくは先生方に御審議いただいて削除といった対応を取らせていただきたいと考えておりますので、先生方の御審議をお願いいたします。

17ページの24行目から記載しておりますのは、ラットに対して14日間亜急性毒性試験を実施した報告でございます。こちらにつきましては、血液検査や酵素活性の測定、並びに肝臓及び腎臓の病理組織学的検査が実施されておりました、各種試験で得られた所見に関しましては18ページに主に記載しているところでございます。

一方で、この試験におきましては、18ページの23行目からコメントボックスで【事務局より】と記載しておりますとおり、血液学的及び血液生化学的検査の個別検査値が不明、かつ血液検査については、試験自体は雌雄各6匹／群で実施されているものの、血液検査のみなぜかN=3での統計解析が行われている。また、肝臓及び腎臓の病理組織学的検査では、18ページの11行目から13行目に記載のとおり、構造異常や壊死などを示す答えがみられたと報告されてはいるものの、各所見の詳細かつどのような具体的な異常がみられたのか、どれぐらいの頻度でみられたのかということが報告では記載されておりました。以上の結果から、本資料については参考資料扱いとしてはどうかと考えております。

続いて、19ページをお開きください。

28日間の亜急性毒性試験でございます。こちらにも血液学的検査を行うとともに、この試験については脳及び精巣について酸化ストレスマーカーの活性測定及び病理組織学的検査を行ったとされております。

こちらの試験につきましては、19ページの23行目からコメントボックスでお示ししているとおり、病理組織学的検査において脳の錐体神経細胞の細胞数減少等の所見や精巣の組織異常等を示す個体が確認されたと報告されてはいるものの、それが一体何例で確認されたのか記載されておりました。恐らくそういった個体がみられたという点のみを報告しているものと思われる。

また、このような神経、精巣組織の形態異常に関しまして、具体的に試験動物のどのような行動異常等につながったのかという試験については実施されておりました。

以上のことから、この試験についても食品健康影響評価に用いる資料としては参考資料扱いとしてはどうかと考えておりました、現状、事務局案といたしましては参考資料扱いとする案としております。

亜急性毒性試験の最後の試験となっております。20ページの14行目から、こちらにも同じく28日間の亜急性毒性試験として、先ほどの(4)の試験とは異なり、肺及び肝臓における病理組織学的検査等を行っているという試験でございます。

病理組織学的検査の結果では、250及び400の投与群の肺において肺実質の虚脱が確認されたと報告されております。また、肝臓においてもうっ血や肝細胞の核濃縮、線維化が確認されたと報告されておりましたが、こちらの試験につきましても、20ページの35行目から事務局のコメントボックスに記載しているとおり、得られた所見が各投与群の試験動物のうち何例で確認

されているか不明でございまして、こちらもそういった所見を示す個体があったという事実のみを報告しているのではないかと考えられております。

また、〇〇〇からも同じく、それが認められた個体について言及しているのみで、群間比較等はなされておらず、全体像がどうなっているのかよく分かりませんと御意見をいただいております。

以上のことから、本試験についても参考資料とする案とさせていただきます。

以上が亜急性毒性試験の結果となっております。先ほどのゼインナノ粒子カプセル化した試験と同様に、このように記載を残しておくのか、参考資料扱いとさせていただくというところでもよろしいかどうか、先生方に御確認いただけると幸いです。

〇〇〇にお返しいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございます。

では、審議に移りたいと思います。

まず、16ページの急性毒性試験は特段コメント等はありませんでしたが、問題ないかと思えます。

あと、16ページ6行目から亜急性毒性試験の30日間のマウスの試験です。

NOAELに関しましては、雌で600、雄で1,000と記載されていますが、特段問題ないと思いますが、この数値はよろしいでしょうか。

特段コメントがないようですので、この数値でNOAELといたします。

続きまして、17ページ3行目からあります7日間亜急性毒性試験なのですが、ゼインナノ粒子カプセル化というものを7日間強制経口投与した試験です。この試験は小核試験も並行してというか同時になされている試験です。

机上配布資料1の1ページを併せて御覧ください。

表の真ん中あたりに遺伝毒性の観点からの内容を記載しています。そもそも被験物質がアナカルド酸そのものではないということに加えて、アナカルド酸はゼインナノ粒子に搭載された状態、ゼインナノ粒子カプセル化という表現をしていますが、それで投与されています。7日間投与なのですが、最高試験用量が112.5 µg/kgです。その用量で体重減少がみられています。アナカルド酸の急性毒性値(LD<sub>50</sub>)は2,000 mg/kgを超えているということ、ブランクすなわち対照として用いたゼインナノ粒子のみでも体重減少がみられているということから、遺伝毒性に関しましてはアナカルド酸自身の遺伝毒性を適切に評価しているとは言い難く、この試験は参考資料としてはどうかというのが遺伝毒性の立場でのコメントでした。その背景には、この亜急性毒性試験におきまして参考資料として事務局が取りあえず提示していることも踏まえて、参考資料が良いのではないかと考えた次第です。

今般、この亜急性毒性試験の知見も含めて、このゼインナノ粒子カプセル化の知見を参考資料としてとどめるか、あるいは遺伝毒性も含めて削除すべきか、その点を先生方には御議論いただきたいと思えます。

亜急性試験の知見につきましては体重減少がみられたということで、そのほか、病理学的組織に関しましては特別な変化はなかったということでございます。

この試験の取扱いにつきましてコメント等はございませんか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 試験の記載ぶりとかということは、参考資料でも良いのかなと思って拝聴していましたが、ただ、もし分かれば確認させていただきたいのですが、この7日間の(2)のマウスの試験は2020年という割と新しいレポートで、ゼインナノ粒子カプセル化をして投与したということは何か目的があったかどうか、事務局のほうは分かっていますか。つまり、こういうことを実際に家畜などでも想定した試験なのか、全く関係ないのかというところを教えてください。

〇〇〇 事務局、お願いいたします。

〇事務局 少なくともこのゼインナノ粒子化するというのを今回の飼料添加物で予定しているみたいなところは、特に今回の申請では全く含まれておりません。この試験に関しましては、いわゆる公表文献の中からアナカルド酸に関する文献を検索等で引っかけてきて、ヒットしたので記載していたというところではあるのですが、肥飼料調査会のルールといたしまして、公表文献を取り扱う場合には専門委員の先生方が適切と認めたもののみを取り扱うと評価指針上となっておりますので、その点、先生方に御判断いただいて不適切というところであれば、そのように取り扱えば良いのかなと考えております。少なくともゼインナノ粒子化を飼料添加物で行うといったようなところは特に聞いておりません。

〇〇〇 追加ですが、この参照19を読んだところ、確かに何のためにゼインナノ粒子化をしたとかそういう記載はなかったように記憶しています。ちょっと確かではありません。種々の論文にありがちな、イントロダクションをみても何も記載がなかったという状況だったかと思えます。

そのほか、このゼインナノ粒子化をした知見についてコメント等はございますか。

では、一つはこのまま記載をして参考資料として残す、あるいは参考資料としても要らないということが考えられるわけですが、データは見つかったという観点から、参考資料として残して事実のみを記載するという形をまずは提案したいと思いますが、先生方の御意見はどうでしょうか。特段反対、これは削除すべきだという先生、コメント等はございませんか。

特段ないようですね。では、このまま参考資料として残させていただくことにいたします。ありがとうございました。

あと、17ページの24行目以降、14日間の亜急性毒性試験、そして、19ページ目の1行目から28日間の亜急性毒性試験、20ページ14行目からの28日間亜急性毒性試験、いずれも参考資料という形で現在提示させていただいています。その理由につきましては、〇〇〇等のコメントも踏まえて、より詳細にこれこれこういう理由であるから参考資料としたということを欄外の脚注に記載しています。

これらの3試験を当該理由により参考資料としたことにつきまして、コメント等、御意見はございませんか。

特段ないようですね。では、これらの3試験は記載された理由により参考資料としたという形で進めさせていただきます。

事務局、ほかにコメントはございますか。お願いいたします。

○事務局 失礼いたしました。

先生方にただいま御判断いただきましたゼインナノ粒子カプセル化したアナカルド酸試験については、記載自体は参考資料と残すというところで事務局としても対応させていただければと思います。

一方で、〇〇〇からも御指摘いただきましたように、ゼインナノ粒子カプセルのみを投与してアナカルド酸が含まれていないものについても、体重減少がみられているといった知見については記載を残すべきかなと考えておりました、こちらはページ番号で申し上げますと17ページの9行目から始まっております結果の中にアナカルド酸が入っていないゼインナノカプセルのみを投与した群においても体重減少がみられているといった旨、追記させていただければと考えておりますが、よろしいでしょうか。

〇〇〇 それはぜひよろしくお願いいたします。

では、亜急性毒性試験まで終了したということで、引き続き説明をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

それでは、21ページをお開きください。

慢性毒性及び発がん性試験でございます。こちらは申請者から提出された資料及び事務局で公表文献を探した結果、2つの皮膚二段階発がん性試験を情報として記載しております。

まず1つ目の試験につきましては、22ページに記載をしております。マウスに対して二段階発がん性試験を実施するというところで、発がん促進物質であるハズ油又は発がん誘発物質であるDMBAの組合せにおいて3つの試験が実施されておりました、それぞれCNSEに関しまして発がん誘発作用又は発がん促進作用がみられるかどうかを検討した試験となっております。

結果につきましては13行目から記載のとおり、10%CNSEを塗布後にハズ油を処置したところ、皮膚腫瘍は発生しなかったというところで、CNSEに発がん誘発作用自体はないと報告されたところでございます。一方で、発がん誘発をかけることで知られておりますDMBAを処置した後にCNSEを2%及び5%の用量を振って同じ部位に適用したところ、皮膚腫瘍の発生率はそれぞれ、2%のCNSEで13%、こちらは有意差はつかない変化であったと報告されております。一方で、5%CNSEを用いた場合には21%の発生率で、こちらは有意差がついたというところでございます。

発がんの促進物質として知られておりますハズ油では主要な発生率が100%といったところから、その数値の比較において、報告者らはCNSEの弱い皮膚発がん促進作用が示されたとされておりますが、この論文の著者らはこの変化につきましてCNSEは皮膚炎を引き起こす可能性があり、刺激や炎症過程において腫瘍形成の促進を誘発する活性酸素種の放出を誘発した可能性がある」と報告しておりました。

以上が（1）の試験となっております。

（2）に関しましては23ページの19行目以降に記載しておりますが、被験物質が今回穀ではなくてカシューナッツの実、仁部分由来のカシューナッツ抽出油を用いております、アナカルド酸の含有量も報告はされておりました。

また、こちらの試験に関しましては、発がん促進作用があるかどうかのみを研究している論文でございまして、結果といたしましては28行目に記載のとおり、DMBAにより誘発される皮膚乳頭腫については、カシューナッツ抽出油の適用では腫瘍の発生が促進されなかった、発生率は0%であったという報告でございました。また、カシューナッツ抽出油単独での塗布においても、皮膚乳頭腫、すみません。こちらの種は「種」ではなくて腫瘍の「腫」に修正させていただきます。こちらは発生率は0%と報告されておりました。

以上の結果になりますが、こちらは皮膚に塗布した試験ということで、〇〇〇と〇〇〇から、食品を介した全身性の発がん性は評価できないのではないかとということで、参考資料扱いとすべきでは、と御意見を頂戴しているところでございます。

そちらの意見を受けまして、本試験2つともにつきましては塗布による知見で非経口のため参考資料としたと脚注をつけてはどうかと考えておりますが、この点、御確認いただければと思います。

こちらの慢性毒性及び発がん性試験のまとめに該当する記載ですが、ページを戻っていただいて恐縮ですが、21ページの19行目からを御覧ください。アナカルド酸を用いた慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、本成分の残留性が低いということと同成分を含むカシューナッツは食経験があることを踏まえ、懸念される慢性影響は急性毒性試験の結果をもって確認できると考えたというまとめを記載してはどうかと考えております。

以降の記載につきましては、参考資料と判断された場合、肥飼料調査会が直接結論を導くものではないので削除させていただきたいと考えております。

続いて、24ページをお開きください。

こちらに生殖発生毒性試験を記載しております。こちらもアナカルド酸を用いた生殖発生毒性試験は実施されておりましたが、試験報告が1つございましたので記載しております。

こちらの試験につきましては31行目から詳細を記載しております。マウスにアナカルド酸を62.3%含むCNSEとひまし油の混合物に対して、水酸化ナトリウムでけん化したけん化反応生成物を被験物質とし、妊娠1~18日の間、5、50の用量で強制経口投与したという試験でございます。その後、親動物及び児動物への影響が調べられております。

結果につきましては、25ページの7行目から記載のとおり、50 mg/kgの用量では胎児の生存率及び胎児重量が有意に低下したと報告されておりました。これらの変動にかかわらず、胎児重量は対応する妊娠日齢における標準的な値であったとも報告されております。

11行目から記載されておりますのは児動物の外表奇形の観察の結果でございまして、1点、13行目から記載のとおり、骨格異常の検査で骨化遅延が5 mg/kg以上の投与群で増加がみられたと報告されておりました。

この点、〇〇〇からコメントをいただきまして、25ページの35行目から記載のとおり、内蔵及び骨格検査の結果を見ると、対照群の奇形率があまり高く、項目として対照群の胎児でも100%奇形が起こるといような結果も報告されているところ、こちらは実験系が成立しないほどの異常事態が起こったか、所見の採択基準が現実的でないかと考えられるというところでございます、ということでございました。

また、〇〇〇からは、恐らく後者の採択基準が現実的ではないもので、対照群においても100%といった結果が出てきているのではないかと考察いただいております。投与群にみられた骨化遅延の増加については、高用量より低用量でむしろ顕著であるというところから、催奇形性の評価上は骨化遅延の増加は投与に関連しない変化と考えるべきと御意見を頂戴しているところでございます。

一方で、毒性学的な観点から、先ほど申しました50 mg/kgの用量でみられた母動物の体重低下と胎児死亡率の増加、胎児重量の低下はいずれも投与に関連した変化ではないかとコメントをいただきました。

このような試験ではございますが、先ほど申し上げたとおり、本試験の被験物質として用いている物質につきましては、CNSE及びひまし油に対して水酸化ナトリウムでけん化を加えた反応生成物となっております。もともとのCNSEに62.3%含まれているアナカルド酸は、最終的にはアナカルド酸ナトリウムとして塩の形で存在し、アナカルド酸の最終含量は不明となっております。そのことから、〇〇〇からは本試験も参考資料としてはどうかと御意見を頂戴しているところでございます。

また、事務局にて、〇〇〇に御指摘いただきました最高投与量でみられた胎児の体重低下等の所見に関しまして情報を調べましたところ、被験物質中に含まれるひまし油につきましては分娩誘発作用があると報告されておりまして、日本薬局方のひまし油、こちらは瀉下薬として用いられる一般的な薬ではありますが、こちらの中でも妊娠されている方への投与は注意喚起がなされているものでございました。こうしたことから、本試験を参考資料扱いとする理由として、混合物中に含まれるひまし油の影響によってアナカルド酸自体の発生毒性を評価できるか不明のためという形で24ページの脚注26として記載してはどうかと考えておりますので、この点も御確認いただけると幸いです。

いずれにしても、生殖発生毒性試験の結果の中で、〇〇〇からも催奇形性の評価上は投与による影響ではないだろうと御意見を頂戴しておりますとおり、報告者の論文の中でも催奇形性があるというような評価はなされておられませんので、この点を参考資料として記載しつつ、24ページの21行目から記載しておりますように、残留試験により本成分の残留性が低いことと、同成分を含むカシューナッツの食経験において生殖組織への異常の報告がないということをもとめとして考察してはどうかと考えております。

以上が生殖発生毒性試験となっております。

続いて、26ページからヒトにおける知見を記載しております。今回、人が食用としているカシューナッツの実の部分についても同じアナカルド酸が含まれるというところで、情報としてあるアナカルド酸の一日の摂取量等の情報を記載しております。

また、33行目からは国際機関等の評価というところで、本成分を牛の暖気中に含まれるメタンガスの削減という目的で使用している事例は見つかりませんでした。同じアナカルド酸を含むCNSLを飼料用の香料等として評価している事例がございましたので、米国及び欧州での評価をこの内容のとおり記載させていただいているところでございます。

長くなりましたが、以上、慢性毒性及び発がん性並びに生殖発生毒性のまとめの内容を含め、

御確認いただけると幸いです。

一旦〇〇〇にお返しいたします。

〇〇〇 説明ありがとうございました。

では、21ページの18行目、慢性毒性及び発がん性試験から審議に入りたいと思います。

発がん性試験は皮膚の二段階発がん性試験の情報が提示されています。食品健康影響評価でありますので、皮膚塗布による知見というものは直接的な利用はできないということも踏まえて参考資料となっています。

この参考資料扱いにつきましては、先生方、御同意いただけますか。

特段反対意見はないようですね。参考資料ということですので、データの記載に関しましては事実を淡々と書くということでございます。

それに絡んで、21ページの19行目から21行目にかけて懸念される慢性影響は亜急性毒性試験の結果をもって確認できると考えた記載されていますが、この記載ぶりで特段問題はないでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

今、改めて見たときに、先ほど先生方と確認したとおり、亜急性毒性試験は参考扱いにしたものが多く、果たして慢性影響を推測できるような結果かどうか心配になってきました。なので、ここまで言ってしまって良いかなという心配をしているのですが、いかがでしょうか。

続けてすみません。参考資料であるものも幾つかの所見があって、推定されるNOAELなどを設定できるかもしれませんが、恐らくこれを書いたのは、摂取量が少ないことを前提としたことだと思うのです。ただ、今、この段階では摂取量は特に言及されていない状況なのかなと思っていて、つまり、添加物として摂取される限りにおいてはどのような条件付きのアンサーだと思うので、ここにそれを書くのはどうかなというところもあります。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

今のコメントに関しまして、追加のコメントはございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 私も今、〇〇〇が御指摘された点を踏まえて改めて気づいたというか、結論としては〇〇〇のお考えに全く同意なのですが、修文案として19行目の「発がん性試験は実施されていない」というところまでがほかの評価書などでも使われている記載かなと思いました。一方で、「本成分の残留性が低いこと」以下の文章に関しては、ここではなくて健康影響評価のところなどで記載されるのが一般的なのかなという気がするのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

この18行目以降のまとめの文章は事実のみを書いて、それ以降の部分は健康影響評価のところでも適切に記載するという方法を御提案いただきました。

これにつきまして、先生方からのコメントはございませんか。あるいは事務局、何かございますか。

確かに現状の記載のみから確認できると考えたというのは、少し言い過ぎ的な感じがあります。試験は実施されていないが、その下に二段階発がん性試験が加わるわけですね。それはいいか。

〇〇〇 今の〇〇〇の発言に関連して、もう一つすみません。少し関係するので、22ページの脚注の21番、「塗布による試験で非経口のため、参考資料とした」という記載なのですが、ここも前もって〇〇〇などから24ページのボックスの中にコメントされているように、全く採用に該当しないのは皮膚局所による検索しかしていないという点で、全身影響をみていないというところがポイントで、例えば肝二段階発がん性試験という別の二段階発がん性試験がありますが、これに関してはまたケース・バイ・ケースですが、扱いが別になる可能性があって、それが仮に非経口投与だったとしてもひょっとしたら使える内容があるかもしれないという意味で、非経口のためというよりも、局所の評価のみを行っているためなど、〇〇〇のコメントにのっとった形で変えていただいたほうが良いのかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

参考資料とした理由が、塗布で非経口だからというだけではなくて、皮膚に対する発がん性しかみていないということからという観点のことも加えてはどうかという御意見です。もっともだと思いますので、そこは対応をよろしく願いいたします。

では、21ページ目の19行目から21行目にかけての「確認できると考えた」というような記載ぶりは、健康影響評価のところに適切な文言でもって記載するというところで、ここからは削除するというところでよろしいでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 事務局としてもそれで大丈夫ですか。個人的にはここは淡々と事実を述べるのみにしたほうがシンプルかなと思っています。

〇〇〇 お願いいたします。

〇事務局 それでは、事実のみを淡々と記載するというところで先生方の御同意がいただけましたので、そのように修正したいと思います。

この慢性毒性及び発がん性で今こちらから削除する内容に関しましては、同じく、まだ事務局から説明しておりませんが、食品健康影響評価の中に反映する内容でございますので、その際に具体的にどのように記載すべきかという点、御意見を頂戴できると幸いです。一旦こちらからは記載を落とさせていただきます。

〇〇〇 分かりました。

21ページ目の19行目で〇〇〇から御提案がありましたように「発がん性試験は実施されていない」と言い切った後、突然（1）の試験の記載が始まると少し唐突な感じもしますので、例えば現行の22ページ目以降、以下に示す知見のようにこれこれを用いた試験は実施、検討されているという事実を書いて、実際に（1）から項目別に入る。文言については適切に検討する必要があるかと思いますが、そういう形で何らかの言葉を加えて事実を表記していきたいと思っています。よろしく願いいたします。



実際の試験についての記載ですね。22ページないし23ページについての記載はこれでよろしいでしょうか。基本的に参考資料という御意見に同意いただいていますので、事務局からありますように、以降の記載は削除という形になるかと思えます。例えば22ページの22行目、あるいは23ページ目の30行目以降は、専門調査会の考えは特段記載しないで事実のみを記載するという形になるかと思えます。

追加のコメントはございませんか。

ないようですね。では、参考資料扱いということで、参考資料とした理由につきましては、現状の記載に加えて、〇〇〇ないし〇〇〇から御指摘があった局所のことしかみていないというようなことを追記いただくという形にしたいと思えます。

続いて、24ページの20行目から生殖発生毒性試験についての審議に移りたいと思えます。ここも〇〇〇から参考資料としてはどうかという記載があります。けん化反応生成物による試験という形に実際はなっているようです。

これにつきまして、〇〇〇、何かコメント等はございますか。

〇〇〇 ありがとうございます。

試験の内容については、事務局から御説明いただいた内容で私のコメントは全て網羅されていると思えますので、付け加える部分はありません。

ひまし油に生殖発生抑制の懸念があるということを含めると、この試験においてアナカルド酸の生殖発生毒性試験影響に関して結論を下すには足らないので、参考資料とすべきだと考えました。ただし、1つ言えるのは、催奇形性はないということだけは抽出して言って良いのかなと考えます。

その前の段の7番の生殖発生毒性試験のサマリーですが、これも先ほどの発がん性試験と同じように、残留試験より本成分の残留性が低いこと、同成分を含むカシューナッツの食経験において生殖組織への異常の報告がないという記載をここに残すべきかどうかについては議論していただきたいなと考えます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの〇〇〇のコメントと先ほどの慢性発がん性試験での記載ぶりの議論を踏まえて、ここの21行目以降の記載ぶりは併せて変更して対応するようにしたいと思います。

そのほか、生殖発生毒性に関しましてコメントはございますか。

ないようですね。

では、生殖発生毒性試験に関しましても、発がん性、慢性毒性の記述と同様な形で記載は対応して、事実を基本的に書いて、問題がないだろうというところは健康影響評価の項に回すという形にしたいと思います。

あとは、26ページ23行目からヒトの知見並びに国際機関等の評価に関しましては特段コメント等もないようですので、このままとさせていただきたいと思えます。

今までで改めてコメント等はございますか。

ないようですね。

では、続きまして、事務局は説明をお願いいたします。

○事務局 承知しました。

それでは、最後、食品健康影響評価の記載です。28ページをお開きください。

2行目から4行目まで今回の評価対象といたしましたアナカルド酸の一般的な内容を記載しております。人がカシューナッツとして通常食している部位（仁）にも同成分が含まれることが確認されております。

5行目から9行目に関しましては、体内動態試験及び残留試験の結果をまとめておりまして、一部アナカルド酸がルーメン内の微生物により脱炭酸を受ける可能性も示されましたが、各組織中での脱アナカルド酸並びに脱炭酸を受けて生成する物質カルドール及びカルダノールに関しましても全て検出限界未満であったということで、アナカルド酸は動物体内に残留しないと考えた9行目に記載しております。

10行目から15行目は遺伝毒性試験の結果でございまして、今回調査会の中で先生方に慎重に御審議いただきまして、アナカルド酸に遺伝毒性はないと判断したという結果を記載しております。

16行目から亜急性毒性試験の結果を記載しておりまして、血液及び腎臓に関する毒性所見が雌のみでみられており、NOAELは雌では600、雄では最大用量である1,000と判断したという本資料とした試験のNOAELを記載しております。

続くこの点、記載を御確認いただきたいと思いますが、アナカルド酸を用いた慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、本成分の残留性が低いということ、また、〇〇〇から御指摘いただいた、飼料添加物として使用する限り、本飼料添加物由来のアナカルド酸は低いだろうといった旨を記載するのかなと事務局では考えているところですが、こちらの記載内容を御確認いただければと思います。

22行目から関しましては、先ほど皮膚の二段階発がん性試験については参考資料といたしましたので、食品健康影響評価からは削除いたします。

30行目から生殖発生毒性試験の内容を記載しておりまして、アナカルド酸を用いた生殖発生毒性試験は実施されておりませんが、こちらも同様に確認いただきたいと思っております。本成分の残留性が低いこと、同成分を含むカシューナッツの食経験において生殖組織への異常の報告がないことという記載をしております。

36行目からでございますが、国内では2012年よりアナカルド酸を含むCNSLが飼料原料として家畜に使用されていると審議中触れましたが、こちらについて、当該飼料を使用した家畜及びその生産物についてこれまで安全性に関する問題は報告されていないということを記載しております。また、カシューナッツの仁部分にも含まれる成分ということで、一日当たりのカシューナッツ摂取量からアナカルド酸を試算した値を記載しております。

29ページに移っていただいて、先ほどの試算値がございましたが、アナカルド酸を含むCNSLを牛に混餌投与しても、組織、乳汁等からアナカルド酸が検出されていないことを考慮すると、食品を通じて飼料添加物由来のアナカルド酸を人が過剰に摂取することはないと考えたと記載できるのではないかと考えておりますが、御確認ください。

29ページの4行目から6行目で最終的な結論を記載しておりますが、アナカルド酸は飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると判断してよろしいかどうか、先生方の御審議をいただきたいと思っております。

〇〇〇、よろしくお願ひいたします。

〇〇〇 説明ありがとうございました。

28ページ、食品健康影響評価についての審議でございます。

全般的なことに行く前に、28ページ11行目、遺伝毒性に関する記載なのですが、「限定的知見ではあるが、」とここは記載されてはいますが、あまりこれを言うとアナカルド酸自体の評価も限定的ではありますので、この言葉は削除してください。「限定的知見であるが、」というのは削除をお願いいたします。

以降、16行目の亜急性毒性試験の記載ぶりです。NOAELを記載した後、慢性毒性試験、発がん性試験は実施されていないが、残留性が低い、食経験、並びにコメントいただきました飼料として摂取する場合の摂取量が低いという状況をもって、懸念される慢性影響は亜急性毒性試験の結果をもって確認できると考えたこととまとめることになるかと思いますが、この記載ぶりについてコメントはございますか。

〇〇〇、お願ひいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

試験結果がないが大丈夫というか、そういうふうにする根拠として、残留性が低いことは8行目、9行目にも書いてあったり、また、後のほうでも次の29ページの1行目から3行目にも書いてあるので、その辺りを言及するのが一番エビデンスというか理由としては強いのかなど。つまり、本成分の残留性が低いこと、残留性がないということが一番の理由にしたほうが良いように思います。

あと、食経験も理由の一つとしてよく挙げられるかもしれないのですが、何となく科学的という感じがないので、ここにこういうことを書くかどうかはまた先生方に御意見を聞いたほうが良いかなと思ひました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほか、追加コメント等はございますか。どうぞ。

〇〇〇 たびたびすみません。

あと、発がん性についてなのですが、遺伝毒性がないということを利用して、少なくとも遺伝毒性が根拠となる発がん性の可能性はないや懸念が少ないというような書きぶりができるのかなと思ひてはいますが、遺伝毒性の先生方にも御意見をいただけたらと思ひます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

遺伝毒性の観点からの記載についてはどうでしょうか。

〇〇〇、何かございますか。

〇〇〇 あえて書くかどうかというところは議論が、必要かと。もともと遺伝毒性試験の結果は遺伝毒性による発がん性の可能性を示すものなので、あえてもう一度書く必要があるかどうかというところは皆さんの御意見を伺ったほうが良いのかなと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

あえて書く必要があるかどうかという観点だと思います。その場合、ここに皮膚発がんのことを書くことの可能性についてはどうなのでしょう。

事務局、お願いします。

〇事務局 評価書の記載の中で参照資料としたデータについては、調査会が個別に結果をみて独自の判断を出す、ですとか、最終的な結論の中に用いる、ということは通常しませんが、確かにこういった情報があるという事実のみを記載する形で、今回の試験ですと皮膚の発がん誘発作用はないですとか、弱い皮膚発がん促進作用があったというような情報について、こういう報告がなされているというところを記載することは可能かと考えております。

〇〇〇 ありがとうございます。

少なくとも皮膚の影響、局所の影響しかみていないとしても、皮膚での発がん誘発作用はなかったというのは安全面を強調する上での一つの知見だと思いますので、そのことはここにも記載しても良いのかもしれませんが。

この点に関してはどうでしょう。先生方、コメント等はございますか。

お願いいたします。

〇〇〇 そういうことを確認したということを残すことは大事かもしれないのですが、この食品健康影響評価は結構大事なところであって、全身影響をみていない結果について言及する必要はあまりないのではないかなと思っています。参考扱いになることもあるので、皮膚の二段階発がんに関しては削除でよいと思います。いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほか、コメント等はございませんか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 細かいところなのですが、先ほどの残留性が低い食経験があることと同時に、添加量が少ないと入れたほうが良いということがあったのですが、これの最初の使用方法のところには全然書いていませんので、後で出てくるカシューナッツ殻液のほうではできますが、ここには入れないほうが良いと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほか、コメント等はございますか。

お願いいたします。

〇〇〇 慢性毒性、発がん性のデータに関するところなのですが、一点は、残留性が低いことというのは入れるということと同意されているとあって、もう一つ、食経験に関してどうするかというところも議論の俎上に上がっていると思うのですが、疫学的にもこれまで食品安全委員会で議論される中でも食経験は結構大事にされてきていると認識していて、これは残したほうが良いと思います。

それと、皮膚発がんに関して入れるかどうかなのですが、とても難しいところだと認識していて、というのは、食品中成分、食品添加物、食品、肥飼料に関してとは別の話になるのですが、これまで医薬品のICHの議論の中で長期の発がん性試験に代わる試験法として遺伝子改変動物を使う皮膚発がん性試験も一時含まれたことがあって、それでも発がん性が評価できるのではないかと。今はその試験法はオーソライズされていないのですが、そういう議論もされた中で、とても迷うところだと思って考えました。ただ、先ほどの議論の中でもあったように、皮膚局所しかみていないので参考資料ということを前段で言っていますので、ここであえてそのことには触れないで、基本的には現状の事務局案のままでよいのではないかと私は思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほか、追加のコメントはございませんか。

ないようですね。

今までのコメント等をまとめますと、この試験は実施されていないが、確認できる理由として、残留性が低い。これは先生方の同意を得たものと思います。

あと、皮膚発がん性についても記載しないというのは先生方の同意を得られているかと思えます。

食経験は様々な御意見があるかと思いますが、カシューナッツというものにアナカルド酸自体は含まれていて、それは皆さん食べているということは一般の人々に対してかなりインパクトがある情報だと思いますので、私はこれは残したほうが良いのではないかと考えています。

最後に、摂取量が低いというのは、アナカルド酸自身を飼料として使う場合云々という記載はここでは適切だったのでしょうか。御確認ください。

事務局、お願いいたします。

〇事務局 先ほど〇〇〇からも御指摘いただきましたとおり、こちらの評価書の中ではあくまで成分としての評価書となりますので、一般的にはそうした飼料添加物用等での話はこれから御審議いただきます製剤のカシューナッツ殻液で十分に御議論いただく内容ですので、その点を加味して記載しないというところであれば、もちろんそのようにさせていただきたいと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。

ここは残留性が低い、食経験という2つの現状の記載でもって確認できるといううまい表現だと思うのですが、そういった形でまとめてはどうでしょうか。この点に関しまして、種々御意見はまだあるかとは思いますが、全般的な対応として。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 私の理解が追いついていないかもしれないのですが、成分と次にやる製剤で、今、成分で、そのときはそういうジャッジはしなくて良いという意味でしたか。残留性が低いことなどそういうことは触れて良いですか。それとも、淡々と。

〇事務局 今いただいている残留性が低いというのは、この成分の評価書の中では残留試験を

もって先生方に確認をいただいておりますので、そこは全く問題なく先生方が御評価いただければ記載できる内容となります。

ただ、〇〇〇が触れられました飼料添加物として使用する場合の飼料添加物由来の摂取量は低いだろうというような考察については、どちらかという製剤で用法・用量等を議論した上でやる内容ですので、その点については成分として記載しなくて良いのではないかとこのところでございます。

〇〇〇 そうすると、〇〇〇がおっしゃった残留性が低いこと食経験があることはここでは書いても問題ない。それであれば。

〇〇〇 コメント、御議論ありがとうございます。

では、亜急性に関しましては、現状の記載のままということになるかと思えます。これで確認できるという記載でまとめたいと思えます。

続きまして、発がん性の記載はなくなりまして、30行目以降の生殖発生毒性試験の記載です。ここに関しましても亜急性毒性試験の書きぶりと同様の形になるかと思えますが、その場合、32行目にかけて「異常の報告がない」。ここで文章としてはおしまいでよろしいですか。

〇事務局 先生方に御判断いただいていることから、懸念は低いなど、そういった内容をこの調査会でオーソライズされれば、もちろんその内容を追記したいと考えております。もしくははないという事実を淡々と述べるというところであれば、今事務局案とさせていただいている記載にいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

亜急性毒性試験のところ取りあえずこれこれでもって確認できるという意味合いは、少なくともその言外にはそんなに懸念される悪影響はないのだよということがにじんでいるかと思えます。

30行目以降の生殖発生毒性に関しましては異常の報告がないというふうに影響がないということをおおせているわけですね。失礼しました。今ある知見でもって、35行目に記載されているように催奇形性はないと表記できるかどうかにつきまして、〇〇〇、何かございますか。

〇〇〇 やはりマウス1種ですので、言い切るだけの情報はないのかなと思えます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

現状の知見としてそこまでは言い切れないということですね。もちろん1種の試験であるということと、けん化物による試験ということですし、ひまし油にはそういった影響が多少ならずとも、催奇形性が生殖毒性かはっきりしませんが、そちらのほうもあるということなので、難しいということですね。分かりました。

では、生殖発生毒性に関しましても、現状の記載のように、30行目からありますように残留性が低い、食経験があるということで、生殖組織への異常の報告がないということでまとめたいと思えますが、このまとめ方に関しましてコメントはございますか。

特段ないようですね。そういった形でまとめさせていただきます。てにをは的表記に関しましてはまた最終的に調整が入るかもしれませんが、よろしく願いいたします。

あと、36行目以降と、29ページに行きまして、最終的な結論です。5行目、6行目、ここには飼料添加物としてという記載が入るわけですが、そういった条件において人の健康を損なうおそれがないという結論につきまして、コメントはございますか。

特段ないようですね。ここで現行の案のとおりまとめる形で進めたいと思います。

ほか、全体を通してコメント、言い忘れたようなこと等はございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 戻って恐縮なのですが、14ページの遺伝毒性試験の1行目から4行目までの脚注に関して、bの脚注は試験デザインの不備と書かれているのに対して、aの1行目は「試験デザイン及びデータ解析の限界から」と、もちろん修文されたときに意味合いを含まれて書かれたのかなと思ったのですが、aもコルヒチンを使っているという理解が難しい内容が含まれていることや、細胞数が少ないというところから、ここも不備で統一しても良いのかなと思った点が一つ。

もう一つは3行目のbのコメントの同時に実施した小核試験が、同時に実施されたかはどうか分からないという点と、同じページの18行目の「同様の処理による」のほうがむしろ意味合いとしては近いのかなと思ったのですが、もう少し変えるとしたら、同じ参考資料に記載があるということだと思うので、何か書きぶりをもう少し検討したほうが良いかなと思いました。

あと、細かいのですが、17行目のコメントアッセイに関して、「投与用量との相関性がみられず」というところが、私が確認したところ、用量との関連性が一見あるようにも見たので、この点の記載も書いたほうが良いかどうかを再確認いただければと思いました。

細かいことで恐縮です。よろしく申し上げます。

〇〇〇 ありがとうございます。

まず、1行目のaと3行目、bの説明ですが、確かに言葉の表記が違っていますので、ここは不備という形のbの記載に合わせまして、aは試験デザイン及びデータ解析の限界を不備に変えたいと思います。

そして、bの同時に実施した小核試験というものを18行目にあります「同様の処理による」という言葉に変えて、統一性を持たせたいと思います。

そして、〇〇〇が先ほどコメントなさった、同じ文献から持ってきているという記載を書くかどうかということですかね。

〇〇〇 〇〇〇がおっしゃった点に関しましては、「同様の処理による」という形で統一されるということで。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

では、別の観点からのコメントの17行目ですね。「投与用量との相関がみられず」というのは、改めてデータを再度確認いたしまして、適切な対応をしたいと。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 この「投与用量との相関がみられず」というのは私のコメントですが、雌雄ともに低用量から数値が高く、用量があがってもそれほど大きく数値が上がっていないと感じました。生物学的に本当に上がっているのかどうかというのは疑問がありましたのでこういうコメント

を入れましたが、雌のみではあります有意差がみられますし、実際、雌の数値は用量が上がると上がっていますので、削除するというところで構いません。

以上です。

〇〇〇 分かりました。

ここは恐らく傾向検定もしていなかったと思いますので、結果的に相関性については細かく言えないということもあって、用量との相関がみられるというところは削除という形で進めさせていただきます。コメントありがとうございました。

ほかに追加等でコメントはございませんか。

ないようですね。ありがとうございました。

それでは、これまでの審議をもとに対象外物質アナカルド酸に係る評価をまとめたいと思います。若干文言の修正はあるかと思いますが、対象外物質アナカルド酸については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、肥料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えたということで、資料3をもとに評価書を取りまとめたいと思います。

各専門委員には必要に応じて御意見等を伺いたいと思いますので、よろしく願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

〇事務局 承知いたしました。本日御意見をいただいた内容について、〇〇〇に御相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様に御確認いただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

また、本件については委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局から必要に応じて改めて調査会に御相談させていただきますので、どうぞよろしく願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

予定されていた時間は若干残っておりますが、それをこなすには足りませんので、審議の途中ではございますが、これ以降の審議につきましては次回以降の調査会で審議することにしたと思います。よろしく願いいたします。

事務局は引き続き作業をお願いいたします。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 これをもちまして、本日の議事は全て終了いたしました。

事務局から何かございますか。

〇事務局 いいえ、ございません。

次回の調査会は、調整でき次第、改めて御連絡さしあげますので、どうぞよろしく願いいたします。

なお、会議終了後にお知らせしたいことがございますので、終了後も接続をそのままにしてくださいと幸いです。

〇〇〇 以上をもちまして閉会いたします。どうもありがとうございました。