食品安全委員会添加物専門調査会

第198回会合議事録

1.日時　令和6年11月8日（金）　14:00～16:42

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

（2）その他

4.出席者

（添加物専門調査会専門委員）

髙須座長、朝倉専門委員、石塚専門委員、伊藤清美専門委員、伊藤裕才専門委員、片桐専門委員、田中専門委員、中江専門委員、堀端専門委員、松井専門委員

（専門参考人）

赤池専門参考人、梅村専門参考人、友廣専門参考人、北條専門参考人

（食品安全委員会委員）

浅野委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、井本評価第一課長、今井評価情報分析官、竹口課長補佐、田辺課長補佐、永井評価専門職、大場係員、庄司技術参与

5.配布資料

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

6.議事内容

○髙須座長　それでは、定刻となりましたので、第198回添加物専門調査会を開催いたします。

本調査会は、平成15年7月9日食品安全委員会決定「食品安全委員会専門調査会等運営規程」に基づき、会議の開催場所への参集またはウェブ会議システムを利用することにより行います。

また、本調査会は原則として公開となっており、会場傍聴者を受け入れるとともに、本調査会の様子について、食品安全委員会のYouTubeチャンネルにおいてWebexの画面をビデオキャプチャーしたものを動画配信して開催することといたします。

先生方には、御多忙のところ御出席いただきまして、誠にありがとうございます。

現在、9名の専門委員に御出席いただいております。田中専門委員は遅れての出席と伺っております。澤田専門委員、髙橋専門委員、前川専門委員、森田専門委員、横平専門委員は、御都合により御欠席との連絡をいただいております。

また、専門参考人として、赤池先生、梅村先生、友廣先生、北條先生に御出席いただいております。近藤先生、多田先生は本日は御出席いただいておりませんが、事前にコメントをいただいておりますので、議事次第には欠席専門参考人としてお名前を記載させていただきました。

また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席です。

それではまず、事務局に異動があったとのことですので、併せて紹介をお願いします。

○田辺課長補佐　事務局です。

事務局の異動がありましたので、御報告いたします。

令和6年9月24日付で課長補佐の竹口が着任しております。

また、9月17日付で国際添加物係長の牧野が異動し、後任として11月1日付で大場が着任しております。

紹介は以上でございます。

○髙須座長　ありがとうございました。

それでは、お手元に第198回添加物専門調査会議事次第を配付しておりますので、御覧いただきたいと思います。

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

○田辺課長補佐　事務局でございます。

資料の御確認をお願いいたします。

まず議事次第、そして、専門委員名簿に続きまして、資料として添加物評価書「亜硫酸塩等（亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸カリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム）」の案でございます。また、机上配付資料が2点ございます。

不足の資料はございませんでしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

議事（1）「亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸カリウム及びピロ亜硫酸ナトリウムに係る食品健康影響評価について」に関する審議につきまして、本品目の特定企業は日本アルコールフリー飲料有限会社でございます。

「食品安全委員会における調査審議方法等について」につきましては、平成15年10月2日委員会決定2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上でございます。

○髙須座長　既に御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

（首肯する専門委員あり）

○髙須座長　ありがとうございます。

それでは、議事に入ります。議事（1）亜硫酸塩等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。

○永井評価専門職　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。

今回、非開示の資料はございません。

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、まず「ヒトにおける知見」と、「食品健康影響評価」のうち、摂取量推計部分とヒトにおける知見部分を御審議いただければと考えております。その後、「食品健康影響評価」の結論について御審議いただく流れとさせていただければ幸いです。

それでは、早速でございますが、「資料」としております「亜硫酸塩等」の評価書案110ページをお開きください。

110ページの2行目から、3．の「ヒトにおける知見」についての項でございます。

119ページの1行目下の枠囲みに記載しておりますとおり、第197回調査会での御議論を踏まえ、（1）の見出しにおけるBoteyらの説明を追加しております。こちらの知見に関しては、前回調査会にてお伝えしましたとおり、未成年者を対象とした試験であるため、過去の「亜硫酸水素アンモニウム水」の評価の際には表に入れていなかった知見でございます。しかし、今回の「亜硫酸塩等」の評価では、亜硫酸塩等が広く食品に使用されて未成年者も摂取する可能性があるということから、表の中に記載を追加したという経緯がございました。

本知見の記載位置に関しては、表46の最後の段にするという修正も行っております。

また、ヒト知見御担当の朝倉専門委員、澤田専門委員に表46に記載の各知見について再精査いただき、記載の修正が必要だと御意見をいただいた箇所を修正しております。こちらも併せて御確認をお願いいたします。

表46の記載の具体的な修正内容についても御説明いたしますと、まず122ページの下から3段目の知見について、被験者の情報が誤っていたところを修正しております。

続いて、123ページの真ん中辺りの知見に関しても、被験者の情報を追記するような修正を行っております。

また、124ページの表の一番上にBoteyらの知見を記載していたところ、一番下に記載を移すという修正を行っております。

以上が表46の修正となっております。続く126ページからの（2）症例報告等の項に関しては、特段大きな修正はございません。

続いて130ページの13行目から、（3）ヒトにおける知見のまとめの項を御覧ください。

131ページの1行目上の枠囲みに記載をしておりますとおり、前回調査会時の御議論を踏まえ、ヒト知見御担当の朝倉専門委員、澤田専門委員に主に（1）の経口負荷試験について再精査いただき、こちらのヒト知見のまとめの文言を修正する案をいただきました。御意見は131ページの3行目からの記載で反映しておりますので、追加の修正等、御意見がございましたらお願いいたします。

「ヒトにおける知見」に関する説明は以上でございます。御審議のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

○髙須座長　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。

前回の調査会でアレルギー系疾患患者等の負荷試験があって、それを中心に再精査をしていただいていたところでございまして、その結果を反映した修正ということになっていると思います。

まず初めに、120ページの2行目からのBoteyらの文献です。ここについて記載を追記したというところで、この辺り、よろしいでしょうか。

担当の朝倉先生、ここの修正に関していかがでしょうか。

○朝倉専門委員　ここに関しては年齢の問題で、今回の対象の物質については加えたということですので、特にこれで問題ないかと思います。

○髙須座長　ありがとうございます。

そうしましたら、次がその下の表46の各文献等の情報の精査をしていただいたということで、これは幾つか修正が入っていますが、この修正の確認はしていただいているということですが、いかがでしょうか。

朝倉先生、続けてすみません。

○朝倉専門委員　こちらも負荷した用量がいろいろなのですけれども、そこのまとめをしてほしいということで文献をそれぞれ読みまして、読んでいる中で出てきた疑問点というか、書いてあることと論文の記述とが違うというところを修正したというところですので、修正したとおりかなと思います。

○髙須座長　ありがとうございます。

一番のメインのところが経口負荷試験を再精査していただいたところで、その結果をまとめの文章のところに反映していただいたということで、修正としては131ページの2行目から132ページにかけて入っておりますが、朝倉先生、続けて申し訳ありませんが、少し御説明いただいてもよろしいでしょうか。

○朝倉専門委員　前回の会議で問題になったところなのかなと思うのですが、一つは用語の問題、アレルギーという言葉とアレルギー様症状というような言葉が出てきていまして、

あと、過敏症という言葉もあったかと思うのですけれども、その辺を整理しないといけないというところが一つあったかと思います。

あともう一つ、物質の摂取量と症状の出現との間に関係がないのか。どのぐらいの量から症状が出現するのかということについて、量的な議論ができるのかできないのかというところはっきりしてほしいというところが2点あったかと思います。

用語については、私もいろいろ論文等を見てみたのですが、過敏症という言葉の中に免疫学的な機序で起こるアレルギーというのとそれ以外のもの、それ以外のアレルギーの症状に似ているのだけれども免疫学的な機序によらないもの、もしくはよっているということが分からないものというのを全部含めて過敏症という呼び方をするというようなことでしたので、その定義に合わせてここの記述を整理しております。

多くの亜硫酸塩等の負荷試験ですとか、あと、いろいろな症例報告などは、本当に起こった反応が免疫反応なのかどうかということが確認されていない文献、アレルギーで起こるような反応なのだけれども、実際にはアレルギーなのか、すなわち免疫学的な機序で起こっているのか確認されていない文献というのも結構ありますので、そこを含めてアレルギー様反応が出現するという報告があると。その内容が様々あるということというような書き方にしています。ですので、アレルギーではなくて、アレルギーのような症状なのだけれども、アレルギーかもしれないし、そうではないかもしれないということを含めた表現を使っているというのが一つです。

用量については、結局摂取した側の問題、物質の問題だけではなくて摂取した側に物質に対する反応性の違いというものがあって、なので、どの量から症状が出ましたというその量がものすごく違う。2桁ぐらい違うというような状況というのが各論文を全部精査して確認できましたので、こちらの最後のところに書いてありますけれども、最低誘発用量を含めた量的な議論をするのは困難であると考えられたというような記述をしたということになります。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございました。

片桐先生、いかがでしょうか。

○片桐専門委員　特に修正のところには加わっていないのですけれども、今、朝倉先生からお話をお伺いして、そのとおりだなということで特に異論はございませんので、よろしくお願いします。

○髙須座長　ありがとうございます。

ヒトにおける知見の御担当の先生を中心に文献情報を精査していただいて、こういう修正案で、前回議論にあった懸念されたところに関しては修正されているかなと感じましたが、ほかの先生方でこの修正案について御意見がある方はいらっしゃいますでしょうか。よろしいですか。

たくさんの文献を確認していただいて、ありがとうございました。この修正案でまいり

たいと思います。

それでは、引き続き「Ｖ．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。

○永井評価専門職　事務局でございます。

それでは、「食品健康影響評価」の記載のうち、結論に入る前の部分で修正が必要な箇所についてまず御説明をいたします。

評価書案157ページから「Ｖ．食品健康影響評価」の項でございます。

今回の修正に関しての枠囲みは161ページを御確認ください。

「事務局より」のコメントのところに記載しておりますとおり、前回調査会での御議論を踏まえまして、3点ほど修正の箇所について御確認いただきたいと考えております。

まず1点目です。摂取量推計部分の記載に関して、前回調査会において簡潔にしてほしいという御意見をいただき、過去に評価している「亜硫酸水素アンモニウム水」の評価書の食品健康影響評価の記載などを参照いたしました。その結果、カリウムイオンの記載を今回の「亜硫酸塩等」の食品健康影響評価では削除する案を作成しております。

また、以前、多田専門参考人から削除でもよいのではと御意見をいただいていた記載部分がございましたので、こちらも削除する案を作成しております。

具体的には、164ページ4行目からが摂取量推計部分の記載となっておりまして、カリウムイオンについては23行目から25行目の記載を削除する案を作成しておりまして、また、多田専門参考人から御意見をいただいていた、19行目の括弧囲みのところの記載を削除する案を作成しております。

続きまして、161ページの枠囲みの上から2ポツ目について、前回調査会にて、森田専門委員より、「個々人にあっては、当該摂取量を上回る量を摂取する者がいる」ということを追記する御提案をいただきました。現在、164ページの20行目から21行目のとおり、この文言を追記するという案を作成しておりますが、こちらの記載の要否について御検討いただければと思っております。

161ページの枠囲みの3ポツ目については、ヒト知見の記載部分に関して、こちらの食品健康影響評価の記載に関しても朝倉専門委員、澤田専門委員に修正する案をいただき、163ページの35行目からの記載のとおり、修正を反映しております。追加の修正等が必要かどうか、御検討をお願いいたします。

なお、摂取量推計部分の記載に関しては、161ページの枠囲みの下のほうに記載のとおり、本日御欠席の多田専門参考人から御意見をいただいておりますので、読み上げさせていただきます。

1点目、「18行目から19行目に記載の主語『この推計値は』に対応させるため、20行目の文末の書きぶりを『摂取量と仮定した』から『摂取量と仮定したものである』に少し変更してはいかがでしょうか」と御意見をいただいております。

2点目、「以前御提案がされた『なお、個々人にあっては、当該摂取量を上回る量を摂取する者がいると考える』は、食品健康影響評価の項では記載はなくてもよいのではないで

しょうか。通常、評価書において、食品健康影響評価の項で高摂取の個々人についての記載までをしているのか疑問に感じました。今後の他の評価書のこの項の書き方にも関わってくる点かと思われます。評価書の記載方針によるところかと思われます。御検討をお願いいたします」とコメントをいただいておりますので、御検討をお願いいたします。

以上、「食品健康影響評価」における修正部分の説明でございました。御審議のほど、よろしくお願いいたします。

○髙須座長　ありがとうございました。

それでは、先生方にコメントをいただきたいと思います。

幾つか事務局から説明がありましたが、基本的な変更点としては摂取量推計のところと先ほどの議論にありましたヒト知見のところが現在挙がっているかと思います。

摂取量推計に関しては､少し簡略化したほうがいいのではないかというのがあったのと、森田先生から御提案があった平均的な摂取量を上回る量を摂取する人がいるということについて言及するかどうかという2点があって、それに沿った形での修正がされておりますが、この修正案等について御意見をいただければと思います。

多田先生は本日御欠席なので、朝倉先生、よろしくお願いします。

○朝倉専門委員　こちらは簡略化するという方向だと今お聞きしましたので、削除されているところについては削除でいいのかなと思います。

恐らく議論しないといけないところというのは、この「個々人に当たっては」という特別な多量摂取する人に関する記述をここでするかどうかということなのだと思うのですけれども、この記述はまとめではない前のほうのところにはしてあるということですよね。そちらは残っているということかと思いますので、この評価書が一般的に全日本人というか全体集団に当てはまるものということで考えるのであれば、この部分ではこの記述はなくてもいいのかなと私は思いますけれども、これまでこういった部分の記述がどうなっていたかということと合わせて検討したらいいのではないかなとは思います。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございました。

片桐先生、いかがでしょうか。

○片桐専門委員　私も同意見で、省略の部分はこちらは特に不要であれば削除でよいと思いまして、個々人という部分に関しても、私としては前の部分に書いてあれば、このまとめの近いところであえてこの品目において特出しで書く必要があるかどうかというのは、それほどないのではないかと思うのですが、ほかの書き方でそういったところがあるのであれば残してもいいのかなというところもあるので、そこはほかのところの状況を少し見てという形かなと思いますが、ほかがなければ削除かなという方向で思っております。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございます。

多田先生もこれまでの記載はこういう感じだったのかなという疑問を感じていたという

ことで、なくてもいいのではないかという御意見で、担当の先生方はなくてもいいのではないかと。個々人のほうですね。修正案のほうに関してもこのとおりでいいということなのですけれども、削除するところですね。カリウムイオンでした。摂取量を上回るものも、評価書の本文というか前の段階では書いてあるということで、ここでわざわざ言及することではないのではないかということなのですけれども、その辺、いかがですか。残したほうがいいという方はいらっしゃいますか。

この記載はまとめというか、健康影響評価のほうではなくすということ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。そうしたら、そういう方向で行きたいと思います。

そうしましたら、もう一点がヒト知見のところに関してでありまして、163ページの34行目から164ページの2行目にかかるまでということで、先ほどコメントをいただきましたヒト知見のところで、そのまとめを受けまして、食品健康影響評価の本文のほうに反映した修正をしていただいたというところで、この辺りも御説明いただいてもよろしいでしょうか。たびたび申し訳ありませんが、朝倉先生、よろしくお願いします。

○朝倉専門委員　こちらは先ほど御説明したとおりなのですけれども、量的な議論、何mg以上は症状が出るとか、そういったところは記述が難しいですということを書いたのと、あとは結構な頻度で、これは気管支喘息患者においてはということになりますけれども、そこそこの頻度でこの過敏症というかアレルギー様反応というのがあるという報告があるので、そのところを考えると、こういったことに関する新たな知見の集積を注視すべきというようなところを書き込んだということになります。先ほどの御説明のとおりになります。

○髙須座長　ありがとうございます。

片桐先生はいかがでしょうか。

○片桐専門委員　先ほどのところのまとめというところもありますので、特に異論はありません。

○髙須座長　ありがとうございます。

御担当の先生を含めまして、こういう感じで修正ですね。やはりある程度の無視できない量の方がそういう報告があるというところで、発生機序的な知見が集積されるといいというまとめということなのですけれども、この辺り、いかがでしょうか。ほかの先生方でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、ヒト知見のところに関してはこの修正案で行きたいと思います。

そうしましたら、引き続き「Ｖ．食品健康影響評価」の神経毒性部分等について事務局から説明してください。

○永井評価専門職　事務局でございます。

引き続き「食品健康影響評価」の項の記載を御確認いただければと思います。最後の165

ページの結論の部分としまして、前回調査会においては、「ADIを特定する必要はない」という過去の「亜硫酸水素アンモニウム水」の評価と同様の文言を記載案として載せておりましたけれども、前回調査会のご議論の中でADIを設定するほうがよろしいのではないかという御意見もいただきましたことから、本日の調査会に先立ちまして、先生方から事前に御意見をいただきまして、その御意見を集約する形で机上配付資料1を作成しております。

先生方におかれましては、事前にお送りしております机上配付資料1をお手元に御用意ください。

本日は、「亜硫酸塩等」の評価においてADIを設定すべきか、あるいはADIを特定しないという「亜硫酸水素アンモニウム水」と同様な評価とすべきか等について、この机上配付資料1に基づいて御議論をお願いしたいと考えておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からの説明は以上でございます。

○髙須座長　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。

机上配付資料1として事前にいただいた御意見をお配りしておりますので、左の行の先生から順番に、項目1から8まで網羅的に御説明いただくことで結構ですので、コメントをお願いします。

最初が石塚先生ですね。すみませんが、よろしくお願いします。

○石塚専門委員　では、説明をさせていただきます。

私は誤解がないように説明するのが難しいなと思っているのですが、まず今回VEPの結果をヒトに外挿するかどうできるかどうかということについてなのですけれども、VEP自体はもちろん毒性として捉えておりまして、これまでの評価でも直接添加物のほうでは取扱いがあったというわけではないのですけれども、VEPそのものに関してヒトの結果を用いてそれを毒性として評価しているという例はあったかと思います。ただ、動物の結果をそのまま、特にラットの結果をそのままヒトに外挿するというところは非常に難しいというのがこれまでの議論であると思いますし、私自身もそのように思っております。なので、なかなか定量的な判断ができないと考えております。

今回、もしVEPの結果を用いてADIを算出する場合なのですけれども、ADIを特定する場合に、ほかの毒性試験の結果を用いてADIを特定するのにどうしても違和感は感じざるを得ないと考えております。個人的には「添加物として適切な取扱いをしている限りにおいては」という事務局の内容に賛同しているのですけれども、ただし、どうしてもVEPが視神経というところで重篤性が認められると考えられるので、それを基にADIを設定するべきだという議論であれば、やはりほかの毒性試験を用いてというところは少し論点を整理する必要があるのかなと考えております。

また、今回もしその方法で別の毒性実験結果を用いてADIを設定するとした場合には、

当然、今後の添加物の評価も前例が出たということで、少なからず影響があるのかなと考えております。

それから、もしもそれで今回代理のデータになるのか、もしくは論旨を整理してADIを設定するのかはこの後の議論によると思うのですけれども、仮に今回ADIを設定するのであれば、過去に既に審議は終わっておりますけれども、当然、亜硫酸水素アンモニウム水のほうのADIについても見直すべきではないかと考えております。

取りあえず、まずは私のほうからは以上です。

○髙須座長　ありがとうございます。

まずは先生方の御意見を順番に伺っていきたいと思います。

伊藤清美先生、よろしくお願いします。

○伊藤清美専門委員　ありがとうございます。

毒性が専門ではないので、ADIを設定するべきかどうかという明確な判断ができなくて申し訳ないのですけれども、いろいろな議論は拝見していまして、アルビノラットで認められた視神経毒性を基にADIを設定するかということだと思うのですが、その際にブタでの軽度な消化器毒性を参考にするということにつきましては、やはり今の石塚先生のお話にも少しありましたけれども、それぞれ別の毒性で、メカニズムもそれぞれ特に明確ではないという状況で、そういった別の毒性からADIを設定するというのは、そのADIで視神経毒性が、両者の用量がかなり違うということでありますけれども、その用量で神経毒性が出ないかというところは必ずしも言えないのではないかと思いました。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございます。

本日いらっしゃる先生で、次が中江先生、よろしくお願いします。

○中江専門委員　ありがとうございます。もう私まで回ってきてしまいましたか。

石塚先生、それから、伊藤先生のお言葉もありましたが、これは皆さん議論に誤解が若干あるような気がしております。まず、電気生理学的な視神経毒性に関する件について、私も専門ではございませんけれども、本調査会で専門家の先生方からの御教示を得まして、形態学的な評価がなされていないので確定はできないけれども、電気生理学的にはOzturkらの高用量において不可逆的な視神経毒性があるであろうということが極めて強く示唆されるということだったと認識しております。であるけれども、これはアルビノラットであるという特徴があり、これをヒトにそのまま外挿することは極めて困難であるということも教えていただいたと認識しております。

したがって、視神経毒性に関しては、我々が今持っている情報というのは非常にハイドーズにおいてアルビノラットという特徴的な動物では不可逆的な視神経毒性が見える。それはこの化学物質のハザードであり得る。しかし、Ozturkのアルビノラットの結果をもってヒトに量的なものを含めて外挿するのは困難であるから、評価書では参考資料にした。つまり、それはハザードがあるということを評価書に書き、一般の方も含めて知らしめる

必要があるけれども、これをADIの算定などには使えないというのが参考資料にした理由であり、これは調査会のこれまでのルールにのっとった結果である、視神経毒性に関しては私はそういうふうに認識しております。

そこで、今までのこの視神経毒性の問題がなかった時点において、それ以外の毒性というのは今問題になっているブタの消化管毒性しかなかった。ほかの細かい話はともかくとして、なかった。この調査会の指針及びルールに従えば、その段階では軽微な毒性であり、添加物として適切に用いられていれば、ADIを特定する必要はないと、前のものではそういうふうに結論されていたわけです。

ところが、今回はそれと同じだけれども、先ほどの視神経毒性が乗ってきた。したがって、視神経毒性というハザードがこの物にはあり得るのである、だけれどもそこから量的な評価はできない、であるけれどもハイドーズでヒトに明確な毒性があり得るのであれば、これは梅村先生も何度もおっしゃっていることですけれども、通常のこの調査会のルールに従えば、ADIを設定する必要があるというか、それがルーチンである。

そこで、皆さん、私が誤解があると申し上げたのは、次の点です。視神経毒性のハザードを消化管毒性、しかも軽微なものをもってADIを代替的に特定するのはおかしいではないかと。そのとおりです。私や、梅村先生も多分同じだと思いますが、私たちが言っているのは、今の2つのことは全く別の問題だということです。ただ、ごめんなさい。同じことの繰り返しになりますが、視神経毒性がなければ、前の亜硫酸関係のものと同様に添加物調査会のルールに従えばADIの特定は必要ない、けれどもここで視神経毒性が強く示唆されるというハザードがある、けれども視神経毒性のデータはADIを特定する根拠になり得ない、なぜなら定量性がないから。

であれば、どうするかと。そうであるならば、そういうハザードがあるということを現在書かれているように参考資料として評価書に書き、そして、全体として調査会の本来のルールに従って、やはりそういうハザードがある以上はADIを特定するのが常法である、そのときに何をもってADIを決めるかというと、これはまた添加物調査会のルール、ルーチンにのっとって、定量的なADIの算定に使える最も低いNOAELを使う、それはブタの消化管毒性である、したがって、それをもってADIを特定する。これは非常にリーズナブルな話です。もう一度言いますが、誤解が生じているというのは、視神経毒性のものを消化管毒性で代替しているのではないということです。そこの誤解がないように、私は強くお願いをしたいと思います。

そのほか、今後の皆さんの議論がどう進むかにもよりますが、もしもそういうふうなADIを特定する、あるいは視神経毒性をハザードとして参考資料としてこの評価書に書くということになれば、前の類似のものである物質の評価は再評価する必要がある、これも新しい知見が出ればアップデートするというのは添加物調査会の通常ルールですから、何ら特例ではない。

唯一今までに前例がなかったというのは、確かにハザードがあるとなったけれども、そ

れをもってADIを決められなかったということです。これはたまたま今回そうであったというだけで、これは前例があろうがなかろうがそういう例が今後出てくるかもしれないし、出てこないかもしれないです。だけれども、今回はそうなのだからそうせざるを得ない。何度も申し上げますが、添加物調査会のルールにのっとればこういう方法を取らざるを得ないと私は考えております。

そのほか、何でしたか。それぐらいでしたか。以上でございます。

○髙須座長　ありがとうございます。

そうしましたら、松井先生、よろしくお願いします。

○松井専門委員　では、御説明させていただきます。

まず、エキスパートジャッジがどういうものだったかということなのですが、事務局では定性的な影響があるというような表現をなさっていますけれども、これはちょっと違うのではないかと思うのです。これはほかの先生もお書きになっていますけれども、ヒトへの定性的な影響は否定できない。ですから、ないもあるとも言えないというのがエキスパートジャッジだったと私は感じています。そうすると、そのように不確実性が高い知見をADIの設定に反映させることはかなり難しいのではないかと感じます。だから、そこの取り方というのがまず一点です。

それから、2点目ですけれども、亜硫酸水素アンモニウム水の評価との関連ですが、今回、ADIを設定することになるならば今回は新しい知見が加わってそういうような結果になるわけですから、当然、亜硫酸水素アンモニウム水についても、将来的に変えていく。ADIを今回設定するのでしたら、こちらでも設定していく必要があると思います。

次ですが、ADIの値について、ヒトでの視神経の影響を書く、これは結構難しい話です。いろいろな前提を考えて私はここに書いてあるのですけれども、まず、EFSAの評価を参考にしなければどうしようもない。量的考察ができないわけですから、実際は無理なのですけれども、無理くり検討してみました。

まず2つ検討課題があって、一つは安全係数の問題なのですが、こちらは専門家の先生方からの御意見を改めて伺いまして、結局ヒトとアルビノラットの感受性の違いは全然分からない。ひょっとしたらヒトのほうが感受性が高い、低いレベルで障害が出るかもしれないし、高いレベルでのみ障害が出るかもしれないというようなことだと私は理解しました。ということで、少なくともEFSAを基にすると、この辺の数字は触れないなということです。

次に、EFSAは2016年にOzturkらのアルビノラットの論文を恐らく参照して、この論文からはNOAELを出すことができないと判断しています。そして、2020年では、NOAELは出さずにBMDLを求めています。ただ、このBMDLというのは、ベースラインの10%上がったところをBMRにしていますから、以下のように本調査会の想定よりかなり厳しめの評価になっています。

一方、調査会の今までの議論では、このOzturkらの試験なのですが、中用量で確かにVEP

が変化しているのですが、それは軽微なもので毒性とは評価しない。ただ、最高用量の場合は毒性として評価できるというような御判断と私は認識しております。ということで、Ozturkらの中用量を仮にNOAELとする。

重度の視神経毒性からNOAELを考えると、これはEFSAの評価係数を用いると0.84というような数字になる。実はこれは先ほど御紹介がありました消化管障害の数値とあまり変わらないということなのですが、無理に計算するとこのようなことも可能です。ただ、繰り返しますが、EFSAはOzturkらのデータからはNOAELは出せない。代わりにBMD法を使って、さらにそれをMOEで評価しているということなので、何とも言えないですが、このデータを使うのでしたら、ブタから得られたADIと私が計算した暫定ADIはそれほど大きな差はないよねということになります。

結局は、かなり無理がありますので、大体不確実性が非常に多い話になりますから、神経毒性、特に高用量の神経毒性について言及する必要があるならば、まとめのところの神経毒性についてヒトにおける懸念は否定できないという文章を本文ではなくて脚注程度に述べる。ここぐらいまでしか私は無理ではないと感じております。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございます。

そうしましたら、次が梅村先生、よろしくお願いします。

○梅村専門参考人　私の意見はほぼ中江先生と同じです。ただ、言い方を変えるという意味でコメントさせていただきますけれども、そもそもADIを設定しないという選択が、今の議論だといかにもそちらが通常のやり方で、何かすごく特殊なことでもない限りADIは設定しないのだというような雰囲気が感じ取れてます。それは全く違っていて、NOAELが出たらADIを設定するのが通常の方法です。だけれども、例外的にNOAELの根拠となった毒性が非常に軽微なもので、しかも、全くハザードがないものに対して特殊な例としてADIを設定しないという選択をするのが通常です。そういう意味では、今回この例でADIを設定しないとなったら、ADIを設定するためのハードルがものすごく高くなってしまって、それこそ添加物のこれまでの評価の方針と全く違った方向に向かっていくことを大変危惧しております。

もう一つコメントさせていただくのは、私は長年JECFAで評価を経験してきました。JECFAのやり方をあえて御紹介させていただきますと、このようなケースの場合は、要はハザードがあるのかないのかですよね。このアルビノラットで実施した実験が、特に電気生理学的なマーカーでしか調べていないこの実験がハザードとなり得るのかどうかが何しろ一番の焦点になっているのだと思います。こういうようなときには、JECFAでは暫定的ADIを設定します。だから、まずはADIで押さえておいて、そのキーとなっている実験を本当に外挿できるような実験系に組みなおした新たな実験をして、例えば2年なら2年、3年なら3年の間にこの暫定ADIを再度見直すという方法を取ってきています。

ただ、日本の評価ではこういう方法があまり使われていなかったので、今この時点でこ

のデータの中だけで結論してくださいという方法ですので、そうであれば仕方ない、ADIは設定すべきであろうというのが私の意見です。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございます。

続いて、北條先生、よろしくお願いします。

○北條専門参考人　北條です。

私の意見としては、あくまで添加物の評価指針に基づいて事務的にこなすのがよろしいのではないかなと思いました。

私の評価指針の解釈では、ADI設定がスタンダードなルールで、ADIを設定しないというのは条件の①～③というのを満たした際に適用される例外的な事象であると思われました。ADI設定の条件①について、毒性が極めて低い場合はADIを設定しないことがあるとなっているのですけれども、今回の視神経毒性としてのハザードがある可能性が残っているということであれば、極めて毒性が低いとは言えないのではないかと私は思いました。それに従えば、ADI設定というのは当てはまってこないということで、今回の事例については、複数の得られたNOAELですね。毒性試験の成績のNOAELの最小値を基にADIを設定するというのを事務的に作業するのが妥当ではないかなと思われました。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございました。

赤池先生、よろしくお願いします。

○赤池専門参考人　赤池です。

視神経毒性の部分がやはり焦点になっていると思います。まずこのOzturkらの実験ですけれども、電気生理のみの結果で見ているという点、病理所見がないということです。ですから、不可逆的な障害を取っているかどうかということについては、もちろん電気生理学的な所見である程度示唆できるのかもしれませんが、少なくともはっきりと示されているわけではないと考えます。

それと、もう一つはヒトとラットの違い、いろいろな感覚、諸感覚の中で視覚系というのは神経回路も含めまして非常に大きな相違があるという点、これはやはり無視できないと思います。

この2つを考えますと、私が加わらせていただいた調査会の中でもそうでしたけれども、やはりヒトへの外挿というのは困難であろうという結論だったと私は理解しております。私は今でもそういった結論で正しいのではないかと考えています。

今日議論を伺っていますと、一番の焦点の外挿ができないというところがどの要素までかというところが少し分かれているのかなと伺いました。ただ、これはあくまで私の個人的な見解ということになるのかもしれませんが、先ほど申し上げたような理由で、少なくとも視神経毒性があるかどうかという点については、今後少なくともOzturkの論文というのは参考資料にとどめるべきであろうと考えます。

参考資料をどこまで最終的なADIの設定の判断に生かすかということですけれども、ただ､参考資料として考えているもの､もちろんある程度ヒトの視覚系に対する影響の懸念、いわゆる有害影響ということは否定できないということは私も賛同いたしますけれども、そういった中で、ADIの設定の判断にこの研究結果というものは非常に、少なくともADIを設定するかしないかということも含めた判断に使うということについては、使わないほうがいいのではないかと考えます。

ということで、説明が長くなりましたけれども、今焦点になっています当該研究につきましては参考資料であって、もちろん研究結果はヒトの視神経に対する影響の懸念があるといいますか、そういったことを示唆するものであるということは間違いないと思いますけれども、ただ、実際にこういったADIを設定するとかといった検討の中ではあくまで参考資料にとどめていて、判断の材料には使わないほうがいいのではないかと考えます。

以上でございます。

○髙須座長　ありがとうございます。

友廣先生、よろしくお願いします。

○友廣専門参考人　友廣です。

私はこのOzturkの試験の取扱い、参考資料とか、どのような形態にされるべきかということは、添加物評価の専門ではないので、そこについては私の専門外ですので意見は述べられないのですが、確かにこの試験はGLPでもないですし、古い試験ですし、評価されている項目が少ないということで、不十分な知見であることは確かであると思います。しかし、その結果を見ると非常にクリアです。コントロールと低用量はほぼ同等の数字が出ていて、中用量で10msec程度、もうちょっと少ないですかね。5～6msec程度の潜時での延長ですね。高用量では20msec弱の遅延が出ている。中用量と高用量には統計学的な有意差がきれいについています。SEが非常に小さいのでそろっていると思いますので、そういう差が出ております。

こういうようなデータが出たときに、通常、毒性試験ではまずは中用量まで毒性量と捉えるのが一般的ではないかと思います。その上で、その中用量が毒性ではない、毒性学的意義に乏しいと判断すれば、そこもNOAELとするような判断をされるのではないかなと私は考えています。

少なくとも、高用量については、20msecの延長については、近藤先生からの御意見で、ヒトではこれは視神経炎レベルだと。場合によっては不可逆的な障害が起こる可能性があるということで、かなり重篤であろうというような話があったと思います。ですので、私は高用量を毒性用量と取るということは間違いないのではないかと思います。

中用量に関しては、多分意見が分かれるところなのですが、先生はその程度であれば不可逆的な影響は恐らくないということはおっしゃっているのですけれども、可逆的な変化については近藤先生からも御意見がないので、私もここは分からないのですけれども、場合によっては瞬間的には目が見えないというようなことが起きるかもしれない。そういう

用量が中用量でも起きているということです。ここを毒性量と取るのか、取らないのかということは、確かにまだまだ議論が分かれると思いますので、私も今ここで結論は出しにくいと思います。

このデータがアルビノだとかラットだとかということで外挿性が困難なのは事実なのですけれども、困難だからといって無視はできないというのが私の考えです。むしろ困難で分からないのであれば、より慎重にマージンを大きく取るのが正攻法ではないかなと思いますので、そのぐらいの判断が必要なのではないかなと思います。ですので、少なくともアルビノだから係数を大きく取るとか、外挿性が分からないから大きく取るというような考えではない形でADIを設定していくというのが妥当ではないかなと私は考えております。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございます。

本日御出席していただいた先生方に関しては、事前にいただいた意見について補足の説明等をしていただきましてありがとうございました。

これから本格的に議論をしていくというところなのですが、確認等も含めまして、先生方からいただいたコメントの中で少し私のほうから何か御意見があったらというところです。

一つは、この議論のときに摂取量的な話をなかなかしてこなくて、特に今回これが基準案で上限値を一応設けるということを予定しているところで、使用量が現状から増えないと予想されるのかどうかと。これまでに使ってきている剤で、今回は改定案で摂取量推計をしているのですけれども、大幅にそれが将来に向かって大きく変わるのかどうか。梅村先生のコメントにもそういったことがあって、将来的な摂取量の増加とかが見込めるのかどうかというところがあるところなのですが、摂取量的な観点からで、先生方、もし何か御意見とか、こうなのではないかとかあったら、今思う段階で結構ですので、もし何かございましたら。御意見はありますか。

摂取量を担当されている先生方、今回の摂取量推計、大ざっぱなところと改定するところ、なかなか難しいところもあるかもしれませんが、一度これまでしてきているのですけれども、もう一回確認という意味も含めて、少し御説明いただいてもよろしいですか。

朝倉先生、少し御説明いただくことは可能でしょうか。今回の摂取量推計の概要というか。

○朝倉専門委員　非常にややこしいことをやっていると思うので、推計に推計を重ねたような感じだったと思うのですが、私があまり不正確なことを言うのもよくないと思いますので、最初に事務局のほうから説明していただくことはできますか。

○髙須座長　では、事務局、よろしくお願いします。

○永井評価専門職　朝倉先生、ありがとうございます。

そうしましたら、事務局のほうから摂取量推計の概要の説明をさせていただきます。

評価書134ページをお開きください。

まず摂取量推計の大まかな方針としては、現在「亜硫酸塩等」からSO_2としてどれぐらい取っているのか、また、類似物質で過去に評価した「亜硫酸水素アンモニウム水」のほうからSO_2としてどれぐらい取っている見込みであるのか、の2つを合算することで「現在の二酸化硫黄の摂取量」を推計しております。

本推計については、134ページの「1. 現在の摂取量」の（1）二酸化硫黄の項に記載されています。まずマーケットバスケット方式調査で現在摂取しているSO_2の量を計算しており、136ページの8行目あたりからのとおり、令和2年度に行ったマーケットバスケット方式の調査によって、20歳以上で二酸化硫黄として0.236 mg/人/日という値で摂取しているということが分かっています。ただ、この0.236という値に関しては、20歳以上の全員で0.236を平均的に取っているということを指していますが、実際に亜硫酸塩等は多くはワインに含まれているものですので、20歳以上全員がワインを飲んでいるわけではないということになるかと思います。

そのため、136ページ17行目あたりに記載しているとおり、このワインが特定の集団に嗜好されて摂取されると考えられることから、飲酒習慣のある者、具体的には20歳以上の者の20.5%の人たちだけで亜硫酸等を摂取したらと仮定し、つまり、0.236割る0.205と計算をして、「亜硫酸塩等」由来の二酸化硫黄の摂取量として1.15mg/人/日と算出されてきております。これがまずマーケットバスケット方式調査の結果を基に得られている、「亜硫酸塩等」由来のSO_2の摂取量です。

続いて、次の137ページからは「②『亜硫酸水素アンモニウム水』由来の摂取量」ということで、こちらは先ほども申し上げましたが、マーケットバスケット方式調査から算出した「亜硫酸塩等」由来のSO_2の値に「亜硫酸水素アンモニウム水」由来のSO_2摂取量を足しております。足している理由としては、マーケットバスケット方式調査が令和2年度に行われたときには、この「亜硫酸水素アンモニウム水」が添加物として指定がなされていなかったため、別途推計値を足すという方針となっております。

137ページの8行目あたり、平均的なぶどう酒の摂取量を48.2mLと推計していて、そこに使用基準案で示された最大量の0.2g/Lの亜硫酸水素アンモニウム水を添加して、さらに全てそれが残存すると仮定して計算していくと、14行目のとおり、0.113mg/kg 体重/日という値が出てまいります。

先ほどのマーケットバスケット方式調査で出ている値と「亜硫酸水素アンモニウム水」由来の値を合計して、現在のSO_2の摂取量を推計してきております。

さらに今回、ノンアルコールワインにワインと同じだけの量の「亜硫酸塩等」を使用できるようにするという基準改正の内容となっておりますので、その部分をさらに上乗せしております。

144ページ13行目から、ノンアルコールワインをまずどのくらい摂取するかを計算していくと、146ページの19行目のとおり、0.147～0.932mL/人/日という値がノンアルコールワインの平均的な摂取量として出てまいります。

このノンアルコールワインに「亜硫酸塩等」が最大限に残存したときを仮定すると、147ページ4行目からの記載のとおり、0.147～0.932に0.35という最大の残存量を掛けることで、5.1×10^{-2}～0.33mg/人/日という値が、ノンアルコールワインから摂取する「亜硫酸塩等」由来のSO_2の量として出てまいります。

なので、今申し上げた3つを足しますと、結論として、149ページ4行目からの記載のとおり、20歳以上で今回の使用基準改正案を踏まえたSO_2の摂取量が0.134～0.139 mg/kg 体重/日と推計が出てまいります。

この値に関して、これまでの先生方の御議論の中でも過剰推計になっているというところを考察してきていただいていたかと思います。過剰推計になっていることの根拠としては、今御説明したような形でかなり積み上げの計算をしてきているという状況であることと、もう一つは、2つ目に御紹介しました「亜硫酸水素アンモニウム水」由来のSO_2の摂取量を、単純に最大限見積もって足し上げているという状況なのですが、実際の使われ方としては、今まで使ってきている「亜硫酸塩等」を一部置き換えるような形で「亜硫酸水素アンモニウム水」を使っていると仮定でき、そうすると、恐らくマーケットバスケット方式調査で出てきている実際のSO_2の摂取量の値から大きく増加するようなことはないのではないか、というところが摂取量の先生方のお考えであったと理解をしております。

以上、事務局から説明をさせていただいたのですけれども、いかがでしょうか。もし認識の齟齬等がありましたら、修正、補足をお願いできますと幸いです。よろしくお願いいたします。

○髙須座長　ありがとうございました。

今事務局から説明していただいたように、担当の先生を中心に今回摂取量推計をしたのですが、朝倉先生、何か追加するようなことはありますか。特に今は大丈夫ですか。

○朝倉専門委員　結局、随分過剰な推計になっているというところが注意して見ないといけないところなのかなと思うのですけれども、3点あって過剰推計になっているということかと思うのですが、一つは亜硫酸塩等というこのマーケットバスケットのところと後から足し合わせているぶどう酒由来の亜硫酸水素アンモニウム水からのSO_2というところが多分ダブルカウントになっている部分があるというところが過剰推計になっている理由の一つ。

それから、ノンアルコールワインをそれにさらに足し合わせているのですけれども、ノンアルコールワインを飲む人というのは、ジュースを飲んでいたのがノンアルコールワインを飲むことになったという人は多分これを上乗せされることになると思うのですが、ワインの一部をノンアルコールワインに飲み代えたという人については、結局SO_2を同じように取っていて、そこが入れ替わっている。ぶどう酒なのか、ノンアルコールワインなのか変わっているだけで、SO_2の量としては摂取量は変わらないはずなので、そこのところも過剰になっている可能性がある。

それから、これは最大の残存量で計算していますけれども、製品を飲む時点ではそんな

に残存していないはずだというのもありまして、それでもかなりの過剰になっているというところで、3段階で過剰推計になっているということなのかなと思います。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございました。

摂取量推計をなかなか難しい中でしていただいたというところなのですが、ADIを設定する等の議論に当たって、先生方に先ほど御意見をいろいろ伺ったのですが、今回のADIをどういうふうに取り扱っていくかこの後議論するのですが、その片方で摂取量がどの辺にあるのか。過剰推計になっているという結果ではありますが、それと片方で見比べながら少し議論ができればと思いまして、私のほうから少しコメントさせていただいたということです。ありがとうございます。

次に、これでOzturkの論文をどう取り扱うかというところが一番のキーになってくるのかなと思いまして、やはりハザードとして取り扱うべきだという先生方も多かったと思いますが、少し事実関係の確認も踏まえて、私のほうとしては、アルビノラットの試験なのですけれども、高用量を投与するときに不可逆的と言えるか。先ほどの御説明だと、もちろん病理の検査とかはしていないので、確定的なことはなかなか難しいかもしれないのですが、電気生理学的な反応を見て否定することは難しいのかなという状況だと思うのですが、260の反応が不可逆的だとコメントしていただいている先生も多かったのですが、この辺り、そうではない、違う認識だとか、なかなかその辺の認識がずれていると、共通の認識ということはないのですが、重要なところになると思いますので、今、何か特別コメントがあるという方、この不可逆性に関してどの辺まで言えるか。

赤池先生、よろしくお願いします。

○赤池専門参考人　どうもありがとうございます。

不可逆性については、示唆できることは間違いないと思います。ただ、あくまで電気生理的な所見だけですので、病理所見等を取っていないというところはあります。病理所見を取っていないというか報告がないということがありますので、不可逆的であるという断言は絶対にできないのではないかと考えます。ですから、これだけをもって不可逆的であるということ、あくまで推定されるというところにとどめるべきかと考えます。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございます。

その辺り、ほかの先生方、いかがですか。そうではない。

事務局からよろしくお願いします。

○永井評価専門職　事務局でございます。

申し訳ありません。先ほどの事務局説明のところで説明を漏らしてしまったのですけれども、机上配付資料2で近藤先生からも御意見をいただいております。冒頭の部分は以前からいただいていた意見なのですが、以前より「アルビノラットに260 mg/kg 体重/日の用量で投与した際に、視覚経路で明らかな機能異常が起こっている」とのコメントをいただい

ていましたので、この内容が電気生理学的所見のみをもって考察できることという理解でよいかということを裏面でお伺いしておりました。

質問については、そのとおりであると回答をいただいておりまして、一方、いま赤池先生からもコメントをいただいたとおり、病理などの裏づけはされていないので、不可逆か可逆かというところまでは分からないというところではあるものの、VEPの潜時が平均で20ミリ秒程度延長しているということは、視覚経路で機能異常が起こっていることを示唆すると言える、とコメントをいただいておりますので、紹介させていただきました。

途中で失礼いたしました。以上でございます。

○髙須座長　ありがとうございます。

なかなか難しいところでありますが、その辺りはそういった認識という感じで取りあえずはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

あと、確認事項として最後になりますが、松井先生からEFSAのADIの事例も紹介していただいて、数字的な計算をしていただいたというところで、なかなか興味深いところではあるのかなと思いました。もちろんその方法がということではありませんが、量的なところを難しいながらに何とか検討してみたとか考察してみたというところになると思いますが、こういった方法について、松井先生、御説明いただいて、何か気になるところとか、もし松井先生も何か言い足りないこととかがあったら、Ozturkの知見からADIを求めていったEFSAの件に関して何か追加でコメントとか質問とかがございましたら、よろしくお願いします。

○松井専門委員　松井です。

先ほども申しましたが、一番の問題は、このOzturkの論文をEFSAが2016年に評価したのですが、この論文からNOAELが出せないという結論なのです。と言うとどうしようもなくなってしまうのですが、一応それで暫定的に、先ほど御説明がありました高用量では毒性所見として取れる。中用量で取れないので、中用量をNOAELにするとあまりブタの消化管の障害のNOAELと差がないよねというような結論です。すごく不確実性があるので、砂上の楼閣みたいな計算になってしまうのですが、一応そういうことで、もしEFSAの評価係数を安全係数に使うと、ヒトで視覚障害が起こる可能性はかなりあるよねというような話にもなってしまうのです。とにかく繰り返しますが、いろいろな条件を満たさないとそういう結論には到達することはできないと思います。

ただ、一番気になるのは、アルビノラットとヒトの違いで数値を定量的には外挿できないというところなのですけれども、結局、さっきも申しましたが、ヒトのほうが実は低用量でも障害が起こる可能性というのは残ってしまうのですよね。ということはやはり頭の中に入れておかないといけないかなという気はします。そこが一番今回考えて気になっていたところです。

初めはアルビノと有色ラットの話に大分入っていて、アルビノというのは障害が起こり

やすいので応答性が高いのではないのと考えていたのですが、ヒトの場合はその辺が全く分からないということですので、何とも言えないのです。繰り返しますけれども、不確実性がたくさんあって、結局ヒトで起こる反応というのは分からない。これはアルビノラットでは確かなのですが、ヒトで起こる反応というのとは本当に視覚神経の異常が起こるか起こらないかさえ明白ではないということから考えて、どうですかね。それでADIの設定をするというような根拠になり得るのかが私の疑問です。先ほど申しましたように危惧することはあります。

以上です。これでよろしいですか。

○髙須座長　ありがとうございます。

友廣先生、よろしくお願いします。

○友廣専門参考人　今、松井先生からお話があったのですけれども、アルビノラットの外挿性をすごく疑われているというような話なのですが、アルビノで起きたことがヒトで起きないとい言い切れる材料が今は何一つないのです。アルビノと有色動物での反応性、感受性の違いについては、今回の異常が起きている細胞すら全く分かっていないわけです。恐らく視神経の異常はVEPですので、脳波のほうに異常が出ていますので、軸索として構成する神経性細胞に異常があるのでしょうけれども、それがファーストターゲットなのかどうかも全く分かりませんし、どの細胞に最初に異常が起きてこういうVEPの潜時の延長が出ているかということも分かりませんので、本当にその辺から含めて外挿性を考えていくことは非常に難しいのですけれども、とは言いながら、ヒトに外挿を無視できる情報がない以上、ここは何かの異常が起こるものだという前提にするのが私としては一番安全な方法だと思います。

確かに近藤先生もSO_2でのVEP異常という話はヒトでも聞いたことがないとおっしゃっていたと思います。私も長年眼毒性のことは勉強してきたつもりですけれども、そういった報告は確かに見たことがないです。ですので、SO_2が実際に今までもワインのところで使われているわけですから、ほとんどそういった知見がないので、かなりリスクは低いのでしょうけれども、とは言いながら、それをきちんとした臨床データとして報告されたものがない以上、今、Ozturkの報告が目の前に出てきてしまっている以上、どちらを優先するかと言ったらば、Ozturkの報告をやはり無視することは難しいのではないのかなというのが私の考えです。

ですので、NOAELが判定できないというお話がずっと出ているのですけれども、私はその意味としては、この試験ではNOAELを出せないぐらい慎重にならざるを得ないというような判断なのかなと思い続けていたのですけれども、そうではなくて、もしこの試験を無視しようというのでNOAELは出せないというのであれば、それはやり過ぎではないかなというのが私の考えです。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございました。

そうしましたら、やはり一番のキーですね。これまでもずっと議論してきましたが、最終的な結論を出すという段階で、やはりOzturkらの知見を評価して、それをハザードとして捉えるかどうかというところが、一丁目一番地ではないですけれども、最初のスタートなのだと思います。

事前に伺って、これまでの議論も基本的にはハザードというか、表現がなかなか難しいのですけれども、やはり有害影響となることが否定できないという感じなのかなと伺っていました。これが明らかに、もちろんメカニズムも全然分かっていない、種差等もある中で、ヒトで起こると言うこともちろんできないし、逆にメカニズムが分かっていないのでそれを否定することもできない。そうしたら、有害影響は少なくとも動物では起きてしまっているので、ヒトでの有害影響は否定できないと言えるのかなといろいろ伺ってきましたが、その辺です。ただ、文献的に電気生理学的な評価しかしていないといういろいろなエクスキューズはありますが、このOzturkらの知見を持って、ヒトへの視神経毒性に関する有害影響は否定できないと言っていいかというところで御意見を伺いたいのですけれども、いかがでしょうか。否定できないと言ってもいいということにしますといかがでしょうかという質問にしたいと思いますが、いかがでしょうか。

○友廣専門参考人　友廣です。

先ほど赤池先生がおっしゃっていたとおり、否定できないではなくて、懸念を否定できないぐらいの言い方のほうが正しいかと思います。

○髙須座長　ありがとうございます。

赤池先生、よろしくお願いします。

○赤池専門参考人　私も同じことを申し上げようと思っていまして、否定できないというのは逆にあるということにつながりますので、それは今までの議論から外れるかな、ちょっと違うかなと感じました。

あともう一点ですけれども、近藤先生の御意見を先ほど伺って、私も一度見てみたのですけれども、確かにOzturkらの研究というのは、少なくともアルビノラットで機能異常が視覚系で起こっているということをはっきりと示唆するものだと思います。ただ、何回も申し上げますけれども、病理所見がないので、いわゆる組織学的な変化まで起こっているかどうかについては分からないということだろうと思います。

その点で、特に機能異常と言った場合に、多分近藤先生もそこを懸念されていると思うのですけれども、視覚系の機能というのはげっ歯類とヒトでは非常に大きく異なります。ラットは、釈迦に説法かもしれませんけれども、昼夜逆転していますし、それから、眼球の形もヒトとは非常に異なるということ。それから、視神経の回路も異なりますし、あと、大脳皮質のネットワークもかなり異なっているというようなところがありますので、機能異常といった場合に、特にヒトへの外挿としては非常に難しくなるのかなと思います。

ですから、Ozturkらの研究はしっかりとした実験結果を出していると思います。ですから、アルビノラットで機能異常が起こっているということは間違いない。それをどこまで

ヒトに外挿できるかというところが論点になるかなと思いまして、そこはある程度の懸念はもちろん持つべきだろうと思いますけれども、ただ、そこにとどめるべきかと考えます。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございます。

ヒトへの有害影響の懸念は否定できないというようなOzturkらの知見の最初の評価ということになるのですが、そういった扱い方で議論を進めていくと。

中江先生、よろしくお願いします。

○中江専門委員　おっしゃっていることはよく分かりますが、単純にこれは日本語としての質問ですけれども、「懸念を否定できない」ということと「懸念がある」というのは日本語でどう違うのですか。「懸念がある」というのは懸念があるのであって「ある」と言っている。そのことを言うために「懸念を否定できない」というそんな持って回った表現をすることが必要ですか。

赤池先生がおっしゃったように、あるいはずっと赤池先生や近藤先生から教えていただいているように、Ozturkのアルビノの結果をヒトに外挿するのは極めて困難であるというのは皆さん教えていただいてよく分かったと思うのです。だけれども、だからといってこのデータがヒトには全く関係がない、ヒトには何の懸念もないとは言えないでしょうというのが評価書に参考資料として残した理由ではないですか。懸念が否定できないことは分かりますけれども、何でそんな持って回った表現を使わなくてはいけないのか。懸念もあるわけです。「懸念がある」という時に「ある」と言っているのは毒性があるとは言っていない。毒性の懸念があると言っている。だから、ヒトには外挿できないけれども、逆に否定もできませんよね、ひょっとしたらあるかもしれませんよねということを言いたいわけだから、それは日本語としては「懸念がある」でいいのではないですかというのが私の意見です。そこを教えてください。日本語として正しいのか。

○髙須座長　ありがとうございます。

友廣先生、よろしいですか。

○友廣専門参考人　中江先生、私の言い方があれだったかもしれないのですけれども、有害な影響が否定できないとおっしゃられたように聞こえたので、そうではなくて、有害影響の懸念が否定できないというほうがよろしいのではないですかと私は申し上げたので、確かに持って回った言い方をするよりは「懸念がある」で止めたほうがよろしいかもしれません。失礼しました。

○髙須座長　ありがとうございます。

そうしますと、Ozturkらの知見を基にヒトへの有害影響の懸念はあるとするということで、そうしましたら、ADIを設定するかどうかというところで、0.71というブタの数字が一つ出てくるのですけれども、今回、量的な評価が難しいというのは十分分かっているのですが、高用量でラットで投与したときに認められた視覚神経の異常というものが高用量側で起きていることが、ブタの量と比較して高用量側では起きないのかということまで言

えるのかどうかというところなのですけれども、ADIを設定したときに、ADIはリスクを回避するために設定するので、ADIは設定したけれども、実はその懸念が回避できていないといったことは避けないといけないというところで、あるADIを設定するとしたらというADIは0.71というところだと思うのですけれども、そうしたときに、ラットで認められた変化というのは高用量側でしか起きていないのだというところまで言えるかどうかというところなのですが、用量的には確かに高い用量で起きているというところなのですが、その辺、どこまで言えるかというところで御意見を伺えればと思うのですけれども、友廣先生、よろしくお願いします。

○友廣専門参考人　先ほどもお話ししたのですけれども、実際には100でも有意差はついていて、6～7msec程度の潜時の延長が起きています。ですので、この用量の変化を毒性学的意義がないと捉えるのか、毒性学的意義があると捉えるのかというところの話になるかと思うのですけれども、従来ずっとこの議論の中で可逆、不可逆ということが言われてきたのですが、そもそもこの試験には回復試験、休薬期間を置いて検査をするようなことは行われていませんので、まずVEPの変化としての可逆性については全く評価されていませんし、病理所見もないので、永続的な変化が起きるかどうかの確認も取れていないということなので、不可逆性については分かりませんということになります。

恐らくですけれども、近藤先生がおっしゃっている視覚経路での機能異常が起こっているというのも、いわゆる人間の視力が落ちるとか、何かがすごく見えにくくなる。特別なことに対しての機能異常という言葉を近藤先生は使われていたのではないと思っています。あくまでVEPは電気生理学的検査ですから、何かの細胞に対しての特定の反応を、そこの部分の機能だけを取り出してきて異常があるかないかしか見られませんので、出てきた結果に対してそれを異常だと言っている。確かにそこは確認していませんから、機能異常ですという言葉を使っているだけだと私は思っています。

なので、この試験のデータを、あくまで機能異常が起こっているわけですけれども、可逆性は分かりません。でも、私は可逆性を議論する以上に重要に考えなければいけないのは、不可逆的な変化が起こってしまえば、確かにそれは視力に対して恒久的な異常が起こるわけですから、それは恐らくほとんど許されないことだと思います。とは言いながら、可逆的な変化だったら許されるのかと言ったらば、やはり許されないケースがあるので、そこの種差を議論したほうがよろしいのではないかなと思います。そこをしっかり議論すれば、100をいわゆるNOAELの扱いにできるのか、できないのかということになってきますので、私はこのVEPのところで動物の経験しかありませんので、従来から何度も申し上げていますけれども、ヒトでは外挿は分からないと言い続けていますけれども、近藤先生は100ミリの程度であれば大きな変化はないということ、今回のこれは前回の部分にも書かれていますので、そういったことがそのまま評価書に書けるのであれば、100を無毒性量の扱いにして計算する。そうすると、先ほどの松井先生のブタの数字にほぼ近いところでのADIの計算ができる可能性があるのではないかなとも私は今考えているところです。

○髙須座長　ありがとうございます。

中江先生、よろしくお願いします。

○中江専門委員　このOzturkの論文のデータはあくまでもアルビノのデータであって、それ自体の解釈については、近藤先生、赤池先生から我々に教えていただいたとおりである。赤池先生も先ほどからおっしゃっていますし、今までもこの調査会で話がずっとありましたが、Ozturkのものをヒトに外挿することはできない。だからこそ、今、我々はこれを参考資料にしたわけです。だから、Ozturkのもので、今、友廣先生がおっしゃったように、可逆性であれ、不可逆性であれ、それはあくまでもアルビノラットでの話であって、それをヒトの健康影響評価に置き換えない。だから、ここでNOAELを出す必要は特にないわけです。というか、何度も申し上げるように、そもそもこれをADIなりなんなりの評価には使えないから参考資料にしたわけです。だから、そこを議論する必要はないし、赤池先生が今お手を挙げられているのでおっしゃっていただけるのかもしれないのですけれども、赤池先生が先ほどおっしゃったように、それをもってヒトの用量を想定することはできない。

では、例えばブタのNOAELから持ってきたのをADIにして、神経毒性はそれより下の用量ではあり得ないのかと言ったら、それは分からない。それは例えばさっき言った資料のところでも今後の知見を必要とすると。我々ができるのは、今あるデータを基にそれこそエキスパートジャッジをすることであって、今日の最初にコメントを求められたときに僕が申し上げたように、添加物の指針と調査会のルールにのっとって現在のデータを基に言えることを言う。今後の調査が必要であれば、それは今後する。梅村先生がおっしゃっていたようなJECFAのようなやり方ができるのなら、暫定にしておいてというのができるならいいのですけれども、それは調査会というか食品安全委員会のルールにもないので、それは仕方がないですから、今のルールにのっとって行えばいいと思います。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございます。

赤池先生、よろしくお願いします。

○赤池専門参考人　赤池です。

私が発言しようと思ったことはほとんど中江先生がおっしゃってしまったので、これ以上申し上げることはあまりないのですけれども、やはりOzturkの論文は、中江先生もおっしゃっていましたとおり、参考資料であると思います。参考資料ですので、当然のNOAELのところはいろいろ考える判断材料にはならない。

その上で、今日多分議論になっていますのはADIを設定するかどうかというところで、それについてはなかなか難しい判断かなと思います。少なくともはっきりと視覚系をアルビノラットで電気生理学的に見たときに機能異常が一定用量で起こっていますので、そういう意味で、いわゆる視覚系に対する毒性といいますか、そういったものの懸念はどうしても表明する必要はあるだろうと思います。

その上で、ただ、病理所見を取っていないとか、それから、ヒトとの種差、特に視覚系の機能に関しては非常に違いがありますので、ここの差というのは非常に大きいところもありますから、やはりどうしても参考としてとどめざるを得ないと思います。

その上で、参考資料をADIの設定でどのように使われるかというところは、私自身は専門参考人という立場ですので、これは委員の先生方がお考えになるようなことかなと思います。

ただ、全然調査会が違いますので、あまりそれを引き合いには出さないほうがいいのかもしれませんが、私が今まで加わってきた農薬専門調査会のほうでは、基本的に参考資料というのはADIの判断には使っていなかったと記憶しています。ただ、食品添加物の場合、扱うデータの質も大分違いますので、その辺は委員の先生方のお考えになることだと思います。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございました。

友廣先生、コメントはございますか。

○友廣専門参考人　何度も申し上げていますけれども、ラットのデータが外挿できないとは私は思っていません。外挿が困難ですとは言っていますけれども、できないとは言っていません。なぜならば、確かに種差はたくさんあります。ですけれども、似ているところもいっぱいありますし、似ているところのほうが多いのです。同じロドプシン、ロドプシンのタンパク質のサイズとかは違いますけれども、同じロドプシンで視細胞で神経信号に変換されて、視細胞から双極細胞という二次ニューロンに行って、三次ニューロンの神経性細胞から軸索が視神経として脳に行く。このメカニズムはヒトも動物も一緒です。なので、そこで起きたことを外挿できないと切り捨てるのは私は反対です。困難なところはありますけれども、完全にできないわけではありませんので、参考資料とかそういうことは私は分かりませんから、そこには口を挟みませんけれども、なぜこのデータを使わないのかということに対しては私は最後まで疑問を表明し続けます。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございました。

そのほか、先生方で御意見はございますか。

そうしたら、一旦休憩の時間を。

頭金先生、よろしくお願いします。

○頭金委員　委員の頭金です。

活発な御議論をありがとうございます。

中江先生のコメントで気になったのですが、OzturkからNOAELを取るとかという話ではなくて、消化管障害から算出したNOAELで視神経神経毒性はカバーできるでしょうかというのが座長からの問いかけではないかなと思います。

○中江専門委員　だから、最初のコメントで申し上げたように、Ozturkのものを使って

ADIの判断、ヒトの量的な毒性判断をするべきではないと。だから参考資料にします。けれども、懸念云々のことはともかくとしてハザードはあるであろうと。しかし、神経毒性を、消化管毒性であれ何であれほかの毒性で代替して評価するなんてことをやってはいけないのは当たり前のことですよね。

梅村先生も私も申し上げているように、本来ADIを特定するのが通常であって、必要がない場合、指針に書いてあるああいう特殊な例の場合はしないこともある。今回の場合はというか、今回の前の視神経毒性がなかったときは、ADIを特定できるのだけれども、指針にのっとって、消化管毒性しかないことになるから、それは非常に軽度なのでADIを特定しないという判断になってしまうのです。

今回は、それに加えて、だけれども神経毒性のハザードの懸念があるということになったので、それではいけないだろうと。ADIを設定しないようなものにはならないでしょうということになる。そうすると、視神経毒性のほうから、OzturkのものからNOAELを取ってADIを特定することができないのであれば、では何で特定するかというと、ルールにのっとれば一番低い用量はブタの消化管毒性だから、それでやりましょうと。ごく単純に添加物調査会のルールと指針にのっとってやればそうなるねということを申し上げているということです。だから、くれぐれも視神経毒性を消化管毒性でカバーしているわけではありません。というか、それをやってはいけないですよね。

○髙須座長　そのほか、先生方。

梅村先生、よろしくお願いします。

○梅村専門参考人　もうすぐ休憩なのかもしれないですけれども、さっき友廣先生が外挿しないというのはおかしいというお話で、確かにそのとおりで、我々の意見は、あの試験からハザードがあるのだと認識しているという利用の仕方をしているだけで、数量的に利用はできないけれども、あの試験があるからこそハザードがあるのだという認識として利用するという趣旨でございます。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございます。

取りあえず追加で何か御意見はございますか。

では、少し休憩して、ADIのほうの話もしていけたらなと思います。

そうしたら、16時10分から再開ということにしたいと思います。よろしくお願いします。

（休　　憩）

○髙須座長　少し超過してしまいましたが、それでは、議論を再開したいと思います。

田中先生が入られたということで、これまでのADIを設定するかどうかについての状況を少し確認しておきますと、Ozturkらの試験等の再認識合わせも含めまして、皆さんと議論をしておりまして、その結果、ヒトへの有害影響の懸念はあるということです。その資

料の取扱いについても、外挿ができないということではないのですが、困難であるというところまではある程度共通的な認識なのかなと思います。

ADIを設定する等に関しては、以前に伺った先生方の御意見はつける、特定しなくてもいいという2つが現状混在しているところではありますが、議論を進めるという意味も含めまして、ADIを設定すると。するとなると、恐らく定量的な評価のできるブタの試験からということしか、これまでも先生方はずっとおっしゃってきておりますが、それから取ってくる70、試験としては71でしたか。ADIは0.71という値になるのですが、そういう値になるだろうというところで、そうしたときに一番の懸念というか確認というか、共通して議論しておきたいのは、視神経の毒性とのどうしても関係が、もちろんその値から取れないということは重々承知して、先生方にもずっとおっしゃっていただいていますが、一つガイダンスバリューとして提唱するにはそこを少し認識しておいたほうがいいということです。

その前に、最初の頃に摂取量推計の先生に御説明していただいたように、現在の摂取量というところがあって、この添加物自体はこれまでにも使われてきているというところであります。今の摂取量でヒトの知見とかでも見ていてもそういう報告は出てこないですし、御専門の先生から説明があったように、ヒトの臨床の場でもこういったものの摂取と視神経の異常というのはあまり聞いたことがないというような意見を伺っております。

そういった意味で、少なくともまずはそれをどう反映するかというのは別として、現在の摂取量においては視神経の異常はヒトで起きていないというか、懸念としては相当低い、ないと言ってもいいのか分からないですが、その辺、現在の摂取量と視神経の関連についてどういう認識と考えればよろしいかということで、事前にコメントをいただいたところもあったのでお伺いしたいなというところなのですが、梅村先生、現在の摂取量における視神経への考え方みたいなところで何かお考えはありますでしょうか。

○梅村専門参考人　専門の先生方から、臨床例として視神経の障害の例を見たことがないというお話を伺ったので、であれば、現状の量は恐らく引き起こさない量なのだろうなとは想像しています。ただ、僕は回答欄に、だったら、今の量がずっと維持できるのであれば、ADI not specifiedでもいいのかもしれないみたいなことは書いてしまったのですけれども、それは設定しない側との接点を求めた意見でして、実際のところはたとえどのようなことであろうとADIは設定すべきと今も思っています。

というのは、何度も何度も私はここで言っていますけれども、ちょうど北條先生がおっしゃったのがまさにそういうことで、ADIを設定しないというのは特例なのです。何度も言いますけれども、特例なのです。NOAELが出たらADIは設定すべきものなのです。けれども、特殊な例、本当に真っ白な場合は特殊な例として設定しないという選択肢もありますというのがこれまでの添加物の評価の方法だし、指針にもそう書いてあります。なので、それに沿って考えれば、ハザードがあるともし皆さん認識していただけるのであれば、絶対に設定しないなんてあり得ないですというのが私の意見です。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございます。

現在の摂取量という観点から伺ったのですが、やはりハザードとして認識とするという方向性で行く中で、個人的にもADIは設定するというほうがリーズナブルかなと考えています。

なので、議論を進めるために、ADIをブタの試験から取ってくるとしたらということで進めていきたいと思いますが、設定するとしたときに、やはりほかの毒性の状況、これまで大変難しい議論をしている中で、こういう懸念があるのではないかというような例えば質問ですとか、例えば評価書にこういうエクスキューズみたいなものを追加しておいたほうがいいのではないかとか、そういった御意見でもいいですので、設定するといったところの中で、設定しなくてもいいというような先生もいらっしゃるので、御意見を伺えればと思うのですが、ブタの試験からADIを設定するという方向で行くとしたらということで、御意見はございますか。反対意見、もしくはこういう表現を追加しておいたほうがいいとか、例えば視神経のハザードはあるけれども、なかなかそれをADIに落とし込むようなことは難しいというのは分かっているという中で、例えばメカニズムに関する情報が今後注視されるとか、そういうことは個人的にもあってもいいのかなと思うのですが、ADIを設定するという方向の中で、そうではない、もしくはこうしたほうがいいという御意見があったらよろしくお願いします。

石塚先生、よろしくお願いします。

○石塚専門委員　先生方の御議論を伺っていて、私も誤解をしていたかもしれないのですが、取りあえず今回のOzturkについては、その代替としてほかの毒性試験を使うわけではないということは納得いたしました。であれば、今回の先生方の御意見、視神経というのは重篤な毒性であるというのはコンセンサスが得られているかと思います。そのため、ADIをそういうハザードがあり得るということで特定するのはよいと思うのですが、もしそうであれば、やはりOzturkの論文は、もちろんNOAELは出さないですし、ADIの数値そのものにももちろん用いるものではないのですけれども、そうするのであれば、参考文献というのが逆に私は個人的に違和感があって、参考文献から普通の文献に戻した上で、動物の種差等でなかなか外挿が難しい、困難であるというところを明記した上で、NOAELを出さない上で、最後の毒性のほうの結論で「しかしながら」というところで用いるのがよいのではないかなと個人的には思います。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございます。

論文の取扱いの仕方、参考資料にしていて、その理由が、今、石塚先生がおっしゃった参考にした理由というのがそういった理由だったと思うのですけれども、本資料ということにして、結論としては変わらないのですけれども、そういう調査会の考えをそこに併記する。ADIを設定するのはそういう必要があるのではないかということなのですけれども、

それも含めてほかにも御意見がございましたらお願いします。

松井先生、お願いします。

○松井専門委員　これはADIを設定するということなのですが、それについて、そのADIでヒトへの有害影響、視神経への有害影響は回避できるのかというところが一番大きな問題になっています。ADIを出すならば、当然視神経への影響も回避できないといけないわけです。それが曖昧で分からないという中でADIを決めていいのかというのがやはり私は一番気になるところです。結局、あまりにも不確実性が多過ぎて、ADIという数字を出してしまうというのもやはり問題で、私は今回の議論を聞いていて、本当はADIは設定できないと判断するのが正しいのではないかなと思います。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございます。

先生方、ほかに御意見はございますか。視神経毒性のリスクが回避できるのかどうかというところが松井先生の御意見だったと思うのですが、先生方、御意見はございますか。

頭金先生、お願いします。

○頭金委員　松井先生の御懸念もごもっともで、ADIを設定するとなったときに、設定をした値で、ハザードの懸念があるとした視神経毒性を回避できるという根拠があるのかというところが問題になってくると思います。それで、先ほど座長からお話があったように、現在の摂取量の推計値（0.134～0.139 mg/kg体重/日）はかなり過剰推計になっており、現時点で摂取されているのはこれよりさらに少ない量になるということでした。一方、臨床の先生からお聞きした範囲では、現在の摂取量で有害事象があったという報告はないということでした。とすれば、案として出ているADIが0.71mg/kg体重/日となると思うのですけれども、これよりも低い量が現在の摂取量になるだろうということであれば、一定程度といいますか、視神経の毒性についても、現状ベースのデータを見たときに回避できると考えてもいいのかどうかという点についても御意見をいただければと思います。よろしくお願いします。

○髙須座長　ありがとうございます。

赤池先生、よろしくお願いします。

○赤池専門参考人　赤池です。

まず、私自身が誤解して伺っていたのかもしれないですが、視神経に対する毒性については懸念があるということで、ただ、懸念があるけれども、基本的にはラットで認められた所見というのはヒトへの外挿は困難であるということです。困難であるけれども、やはりしっかりとしたデータが出ているので、そこに懸念を表明しているということの場合に、ヒトへの外挿が困難であるということも含めて、種々の理由からOzturkの論文は参考資料に回したというのが一応これまでの整理かなと思います。

その場合に、そういう懸念の表明というのを私はあまり重く受け止めていなかったのですけれども、そういった背景で懸念を持った場合に、ADIをここから設定し直さないとい

けないというものなのでしょうか。その辺は意見というよりも質問なのですけれども、伺っていて私が想定していることと違うなと思いましたので、ですから、懸念というのは少なくともOzturkの論文は参考かなというところでとどまって、その中で視覚系だとかいろいろなことも含めて懸念はあるということで、これは、懸念があった場合に、先ほどの繰り返しになりますけれども、即ADIの設定等に影響しないといけないというような内容なのでしょうか。

○髙須座長　ありがとうございます。

梅村先生、よろしくお願いします。

○梅村専門参考人　懸念があるというよりは、ADIを設定しないというためには全く懸念がなくなければ駄目だというのが本来評価の仕方だと思っています。なので、懸念がある以上は設定しないということはないということだと思います。

そして、今、少しいろいろ議論を聞いていて考えて、もちろん今のブタからのADIが0.71になりますか。これは安全係数100で0.7にしていますけれども、もしその辺りの数字が、やっと数字のところに議論が進んできてくれてほっとしたのですけれども、今度はADIのこの数字をどうするかという話の中で、現状は臨床例からして多分安全だろうと。それは0.1ぐらいなのでしょうか。ブタのADIを出すと、100にすれば0.7なのですけれども、これはあくまでもブタの試験から取ってきたADIですから、Ozturkらの結果からは数字が何も分かってこないので、どこで出るかはもちろん分からないわけで、0.7で安全かどうかは何とも分からないわけですよね。ですけれども、そういうところを考慮して係数を動かすというのも一つの方策かもしれないなと今考えました。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございます。

赤池先生、よろしくお願いします。

○赤池専門参考人　ありがとうございます。よく分かりました。

ですから、外挿が困難であって参考資料としたとしても、そこから懸念というものがある程度あるのであれば、必ずADIを設定しなければいけないという理解でよろしいわけですね。

○髙須座長　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　はい。私はこれまでそのように評価してまいりました。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございます。

先生方、ほかに御意見はございますか。

頭金先生、お願いします。

○頭金委員　梅村先生、頭金ですけれども、変数を検討するというのも一案というお話だったのですけれども、具体的にどういうようなアイデアなのでしょうか。

○梅村専門参考人　例えば100ではなくて500にするとかですね。500にして例えば0.14になったら、それは安全なのかと言われてもまだ分からないのです。分からないのですけれども、分からないという調査会の意思をそこに含めるということは可能かなと思ったので、提案させていただきました。

以上です。

○髙須座長　ありがとうございます。

ほかに御意見はございますか。

梅村先生から安全係数を動かすのも一つのアイデアではないかというところで、個人的には不確実性がいろいろあるからという理由の安全係数を追加するということなのかなと理解したのですけれども、それ以外に、ちょっと戻ると言うと変ですけれども、そういう次のステップのアイデアも、もちろんこういうふうならADIをつけるのもいいのではないかという御意見でもいいですし、そもそもADIをつけるというのはおかしいのではないかというような御意見でもいいのですけれども、ADIをつけるという方向性に関して、まだ先生方で何か御意見があったらお願いします。

ありがとうございます。

そして、私のほうから1つ提案ですけれども、今、ADIをつける方向で少し議論が進んでいるのですけれども、つけるにしても書きぶりは難しいところになると思うのです。表現の仕方とか、言葉の選択とか、あと、そこに盛り込むべき事項というところもあろうかと思います。いろいろな議論のトピックスとしては出ていると思うので、今度はそれを評価書にどう落とし込むかというところがあると思います。そういった意味で、少しADIを設定する、設定するとしたらブタの試験で、安全係数に関してはその次のステップということにさせていただきたいのですけれども、現状は取りあえずベーシックな100ということで考えると0.71になるというところなのですけれども、ADIを設定するという感じで評価書案を作成してみて、その中で分かってくるものもあるかと思います。少なくとも表現とか書くべきことというのは精査が必要かなと考えています。

そういった意味で、ADIを設定するという方向で評価書案というものを一度作成してみて、それで最終的にフィックスに向かっていくという方向を提案したいのですが、よろしいでしょうか。そういった方向でいかがですか。

そうしましたら、もう一個難しい問題で、ではどなたがということになるのですが、そこで少し作文をしていただいたり、アイデアを出していただいたりということで、もしお願いできる先生がいればと考えているのですが、いかがでしょうか。

そうしましたら、話題というかコアなところはやはり毒性のものだと思うので、主担当と副担当を今回担当していただいた、本日は御欠席なのですけれども横平先生と、石塚先生にまず事務局と相談して作文していただいて、ほかの毒性担当の先生方に関しても少し見ていただきながら作文をして、案を作るということで進めていくという形を取りたいと思いますが、いかがでしょうか。

石塚先生、いかがですか。急なお願いをしてしまいましてすみません。
○石塚専門委員　承知しました。
○髙須座長　ありがとうございます。
そのほかの先生方にも必要でしたら少し御助言とかをいただくかもしれませんが、よろしくお願いします。
そうしましたら、ADIを設定する案を作成するという方向でまずは進めていきたいと思います。よろしいですか。
梅村先生、よろしくお願いします。
○梅村専門参考人　少し今の主題と違うのかもしれないのですけれども、先ほどJECFAの例を挙げて、これはまさにJECFAだったら典型的な暫定ADIなのですよね。そういう方法が我が国ではないので、ADIを決めていくという話にはなっていますけれども、一方で、この視神経毒性に関するさらなる試験といいますか、もっときちんとというかちゃんと外挿できるように我々は情報が本当は欲しいわけですよね。そういうのを提言するというのはないのですか。そういう方法というか、つまり、我々としては今のデータセットでは完全にきちんとしたADIを導けないわけです。もし例えばブタの試験を用いるとしても、それは視神経毒性とは全く別の、中江先生がおっしゃったようにそれは代替しているわけではないので、要はここのもやもやしたハザードがもやもやしなければいいわけなので、その努力をしてほしいという調査会の意見というか、そういう意見の出し方というか、出すこと自体も可能なのかどうか知らないですけれども、そういうのはないのでしょうか。
以上です。
○髙須座長　ありがとうございます。
個人的にはすごく賛成で、それをどういう表現で評価書に盛り込めるかどうかは分からないのですが、何かしら視神経毒性に関する、例えばメカニズムに関するではないですけれども、そこまで具体的かは分からないですが、そこの新しい知見、本当に私たちが欲しい知見というのを欲していますよというようなものを何かしら盛り込めたら本当はいいのだろうなと思っています。もしそれが健康影響評価で反映できるならいいとは思うのですが、もし先生もアイデアがあったらお願いします。
そのほか、先生方、御意見はございますか。
お願いします。
○友廣専門参考人　友廣です。
今の梅村先生の御意見は私もすごく賛成です。恐らくより外挿性が高い動物種を用いてより適切なデータが提出されることが望ましいみたいな形にしていただけると、本当により適切な情報を得て適切な評価ができるのではないかということで、私も大賛成です。ぜひよろしくお願いいたします。
○髙須座長　ありがとうございます。
そのほか追加の御意見はございますか。

それでは、本日横平先生は御欠席なのですけれども、副担当の石塚先生、すみませんが、もともと御意見ではADIをつけなくてもというような御意見だったと思うのですけれども、担当していただいても大丈夫そうですか。

○石塚専門委員　もちろん大丈夫です。

○髙須座長　すみませんが、よろしくお願いします。

それでは、ほかに追加の御意見はございますか。

それでは、そういった形で、最終的な結論は次回以降ということになってしまいますが、少し議論が進んだように思いますので、具体的なADIの数字を眺めながら、また新しいアイデアも出てきたりしましたので、継続ということになってしまいますが、そういった形で進めたいと思います。

それでは、今回は亜硫酸塩等についての調査審議をこれまでにしたいと思います。ADIを設定する場合の食品健康影響評価等の記載案を含めて、次回以降引き続き調査審議することといたします。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

事務局から今後の進め方について説明してください。

○永井評価専門職　事務局でございます。

本日は御議論ありがとうございます。

石塚先生をはじめ、毒性の先生方と、食品健康影響評価におけるADIを設定する場合の文言の調整をさせていただき、必要な資料の整理ができ次第、改めて御審議をお願いしたいと考えております。

○髙須座長　ありがとうございます。

それでは、議事（2）に移ります。

そのほか、全般を通じてでも結構ですが、何かございましたらお願いします。

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　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。

○髙須座長　それでは、以上をもちまして第198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。