

# 食品安全委員会添加物専門調査会

## 第 10 回 会 合 議 事 録

1．日時 平成 16 年 7 月 2 日（金） 10:28～11:34

2．場所 食品安全委員会中会議室

3．議事

（１）アカネ色素に係る食品健康影響評価について

（２）その他

4．出席者

（専門委員）

福島座長、今井田専門委員、江馬専門委員、西川専門委員、  
林専門委員、三森専門委員、山添専門委員、吉池専門委員

（食品安全委員会委員）

寺田委員長、寺尾委員、見上委員

（事務局）

村上評価課長、宮寄評価調整官、坂本課長補佐

5．配布資料

資料 1 意見聴取要請の概要

資料 2 アカネ色素の慢性毒性・発がん性併合試験（中間報告）

資料 3 アカネ色素に係る食品健康影響評価について

資料 4 追加関連論文（アカネ色素）

資料 5 アカネ色素等遺伝毒性試験成績一覧

6．議事内容

○福島座長 おはようございます。定刻より少し早いですが、これから、第 10 回の「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。

本日は、井上、大野の両専門委員が御欠席です。

林専門委員は、後から遅れて御出席ということになっております。

食品安全委員会からは、寺田委員長、寺尾委員、見上委員に御出席いただいております。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元の資料に「第 10 回食品

安全委員会添加物専門調査会議事次第」というのがございますので、御覧いただきたいと思います。

まず、事務局から、資料の確認をお願いいたします。

○坂本課長補佐 資料１は「意見聴取要請の概要」、資料２は「アカネ色素の慢性毒性・発がん性併合試験（中間報告）」、資料３は「アカネ色素に係る食品健康影響評価について」、資料４は「追加関連論文（アカネ色素）」、資料５は「アカネ色素等遺伝毒性試験成績一覧」でございます。

なお、資料２の添付資料、資料４の論文本体につきましては、大部になりますことなどから、傍聴の方にはお配りしておりません。資料につきましては、委員会終了後、事務局で閲覧できるようになっておりますので、必要な方はこの会議終了後に事務局までお申し出いただければと思います。

不足の資料等ございますでしょうか。

○福島座長 よろしいですか。

それでは、議題１に入ります。「アカネ色素に係る食品健康影響評価について」でございます。事務局から説明をお願いいたします。

○坂本課長補佐 既存添加物でありますアカネ色素について、ラットでの発がん性試験において、腎臓に対し発がん性が認められたとの中間報告を厚生労働省が受け、厚生労働省から当委員会にアカネ色素の食品健康影響評価を求められたものでございます。

厚生労働省は、アカネ色素について、食品安全委員会及び薬事・食品衛生審議会の検討が終了するまでの間、一時的に、事業者に対し製造、販売の自粛を求めるとともに、一般消費者に対してもアカネ色素を含む食品を摂取しないよう情報提供されております。

アカネ色素に関しては、遺伝毒性や発がん性が指摘されていることもあり、至急に検討し、評価結果を厚生労働省に通知すべき案件と考えられますことから、急遽、日程調整等をさせていただき、本日はこの案件のみの御審議をお願いしております。

また、本日の審議の結果次第では、本日夕刻に臨時に食品安全委員会を開催することも視野に入っております。今回は、急ぎ御検討をお願いしましたことから、資料の送付等も通常とは異なっていた点もございましたが、どうぞよろしく御審議の方をお願い申し上げます。

なお、資料の説明に入ります前に、資料中に今井田先生のお名前のある論文が含まれていることを御報告いたします。

○福島座長 そうしますと、今井田先生には、特に私どもから発言を求めない限り、その資料については、発言は控えていただくということをお願いいたします。

○坂本課長補佐 それでは、資料に基づきまして御説明いたします。

資料１は、「意見聴取要請の概要」でございます。厚生労働省におかれては、アカネ色素を既存添加物名簿から消除することを考えているということでございます。

資料２は、厚生労働省から提出されましたアカネ色素の慢性毒性・発がん性併合試験の

中間報告書でございます。

資料 3 は、資料 2 及び資料 4 の追加関連論文に基づき、事務局でまとめた資料でございます。事前送付したものに對し、先生方からいただいたコメントや修正の指示などを反映させたものでございます。

資料 4 は「追加関連論文」、資料 5 は、資料 2 の引用文献及び資料 4 に基づきまして、遺伝毒性試験の結果について、表にまとめたものでございます。

以後、基本的に資料 3 に沿って説明させていただきます。事前送付させていただきましたものから修正がございましたので、本日お配りしたものを御覧いただきますよう、お願いいたします。

アカネ色素は、アカネ科のセイヨウアカネの根から得られる着色料で、我が国では、平成 7 年の食品衛生法改正により既存添加物名簿に収載されたものでございます。

海外では、韓国で食品添加物としての使用が認められておりますが、米国及び欧州連合では使用は認められていません。その他の国の情報は把握されております。

今般、厚生労働省から食品安全委員会に対し、アカネ色素を既存添加物名簿から消除することに係る食品健康影響評価が 6 月 18 日に依頼されたものでございます。

名称等につきましては、厚生労働省からの資料に基づき記載しておりますが、アカネ色素はアリザリン及びルベリトリン酸を主成分とし、ルシジン配糖体なども含むものでございます。

安全性に関する検討では、まず「遺伝毒性」に関しまして、ここで言いますアカネ色素のデータは、括弧書きで示したもののデータを含むものでございますが、枯草菌を用いた DNA 修復試験（Rec assay）において、通常の方法では陰性でしたが、液体法の高用量では代謝活性化なしで弱陽性であり、細菌を用いた復帰突然変異試験に関しましては、幾つかの報告がございまして、総合的には代謝活性化の有無に関わらず陽性と考えられるということでもございました。ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験は行われておりません。

In vivo 試験系として、ショウジョウバエを用いた翅毛スポット試験において陰性という報告がございまして、In vivo における DNA 付加体形成試験で、肝臓、腎臓、十二指腸で付加体の形成が確認されております。染色体異常誘発性に関しましては、げっ歯類を用いる小核試験で十分高用量まで検討されており、陰性でした。

アカネ色素の成分の一つであります、ルシジン-3-O-プリメベロシドについて、細菌を用いる復帰突然変異試験及びラット肝細胞初代培養細胞における UDS 試験では、共に陽性の結果が報告されております。また、ルシジンに関しまして、細菌を用いた復帰突然変異試験、DNA 単鎖切断試験、ラット肝細胞初代培養細胞における UDS 試験、ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、マウス繊維芽細胞を用いた形質転換試験、マウスの肝臓、腎臓、十二指腸における DNA 付加体形成試験において、陽性の結果が報告されております。一方、ショウジョウバエを用いた翅毛スポット試験において、陰性の結果が報告されております。

ルシジン以外のアリザリンを始めとするアカネ色素の成分についても、幾つかの試験の

結果が報告されていますが、結果は錯綜しているということでございます。先ほど申しましたように、資料5の方で変異原性試験の結果を表にまとめております。

遺伝毒性に関しましては、事前に林先生からコメントをいただき、資料中に反映させております。該当部分は、「（アリザリン等）」のところの下からでございます。

以上を総合的に評価すると、ルシジンに関しては、遺伝子突然変異に関する多くの陽性結果が報告されており、十分な証拠が得られていると考えられるが、アカネ色素自体に関しては情報が限られている。また、アカネ色素の染色体異常誘発性に関しては、げっ歯類を用いる小核試験の陰性報告があるのみで、*in vitro*の試験成績はなく、結論を下すには情報不足と考えられる。また、ルシジン等に関しては、多くの陽性結果の報告があるが、多くは *in vitro* 試験での結果である。*In vivo* 試験としては、DNA 付加体形成以外は、ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異／組換え試験のみで、陰性の結果であった。発がんの認められた臓器である腎臓で DNA 付加体が検出されたことは、重要な意味を持つものと考えられるが、それが突然変異や染色体異常に固定されたという証拠はなく、アカネ色素の発がんメカニズムの一端を遺伝毒性が担う可能性は高いものと考えられるが、現時点では、それを証明する証拠が十分であるとは言えない、というところでございます。

「急性毒性」に関しましては、ラット急性毒性試験における LD<sub>50</sub> が 5,000 mg/kg 体重 / 日以上との報告があり、マウス急性毒性試験における LD<sub>50</sub> は、5,000 mg/kg 体重 / 日以上との情報がございました。

「反復投与毒性」につきましては、ラットでの 90 日間混餌投与試験において、雄の 1.2% 以上の投与群及び雌の全投与群で腎臓に、雌の 5 % 投与群では肝臓に病理組織学的変化が認められており、NOAEL は、雄で 0.6%、雌では 0.6%未満とされております。

マウスを用いた 90 日間混餌投与試験では、雌雄ともに毒性学的影響はなかったということでございます。

「慢性毒性／発がん性」につきまして、diethylnitrosoamine、N-methylnitrosoarea 及び N-bis-(2-hydroxypropyl)nitrosoamine を処置したラット 2 種類のアカネ色素製品を 16 週間混餌投与した多臓器中期発がん性試験において、いずれの臓器においても発がん促進作用は認められていないということでございます。

ラットでの 780 日間反復投与の発がん性試験では、有意差はないものの、肝臓と腎臓に腫瘍の増加がみられたという報告がございます。

今回、提出されました、慢性毒性・発がん性併合試験の中間報告では、ラットを用いてアカネ色素、使われましてものの主成分は、ルシジン-3-O-プリメベロシド、ルベリトリン酸及びアリザリンということでございますが、これに関する慢性毒性試験及び発がん性試験の概要を以下に記載しております。

慢性毒性試験といたしましては、雌雄各 10 匹にアカネ色素を 53 週間混餌投与しましたところ、5 % 投与群の雌雄で異型尿細管、雄で摂餌量の減少、CRE の高値、尿細管腺腫 1 例、腸間膜リンパ節に髄洞の拡張が認められております。1 % 投与群以上の雌雄で血液学的検査

及び血清生化学的検査において、いくつかの指標に変化がみられておりますが、病理組織学検査の結果、脾臓、骨髓組織、肝臓、骨組織及び心臓において投与に起因すると考えられる組織変化は認められておりません。また、腎臓の絶対重量の増加、腎臓の近位尿細管上皮の空胞変性、髄質の近位尿細管上皮における核の大小不同が認められ、1%投与群以上の雄では、再生尿細管、間質への単核細胞の浸潤が認められております。本試験におけるNOAELは、雌雄ともに0.2%とされております。

発がん性試験としまして、こちらの試験は現在も病理組織学的検査は継続中ということで、中間報告でございますが、雌雄各50匹にアカネ色素を104週間混餌投与したところ、5%投与群の雄で尿細管腺がんの発生頻度の有意な増加が認められ、2.5%投与群以上の雌雄で体重の有意な減少、腎重量、腎の近位尿細管上皮における核の大小不同、異型尿細管及び尿細管腺腫の発生頻度の有意な増加が認められております。

資料2の方ですと、17ページの表7、18ページの表8がこの試験のまとめの表となっております。

4ページに移ります。「国際機関における評価」でございますが、JECFAでは、このものは評価されております。国際がん研究機関(IARC)の2002年報告によりますと、セイヨウアカネの成分であるルシジンプリメベロシドをラットに投与した際に代謝物として同定された1-hydroxyanthraquinone及びセイヨウアカネの根madder rootの発がん性について評価が行われております。1-Hydroxyanthraquinoneにつきましては、グループ2B (possibly carcinogenic to human)、madder rootにつきましては、グループ3 (not classifiable as to its carcinogenicity to human)と評価されております。

「生産量等」につきましては、厚生労働省からいただいている情報ですと、平成14年度に約5トン、平成15年度に約3トンという報告がございます。これらを日本の人口を1億2,700万人として単純平均して計算すると、それぞれ0.1 mg/ヒト/日及び0.06 mg/ヒト/日に相当するということになります。

また、アカネ色素の輸入報告はないということですが、アカネ色素を使用した食品の輸入につきましては、平成14年に約40トン、平成15年に約23トンとされております。

資料4につきましては、追加の関連論文ということでございます。文献1から9は、変異原性関係の文献で、そのうち文献4から9は、資料3での引用文献となっております。それから、文献10は、IARCのモノグラフで、こちら資料3で引用しております。

なお、本日、御欠席の井上先生から事務局の方に御連絡がありました。「本品に関しましては、国立医薬品食品衛生研究所での発がん試験(中間報告)にて、発がん性があることは明白と思われまふ。したがって、既存添加物名簿から削除することに賛同いたします。なお、本色素を添加した食品は多く出回っており、既に食した国民は多いと思ひます。いたずらに不安をかこつことがないように、発がんが認められた濃度あるいは摂取量がどの程度で、一方、既存食品中の含有量はどの程度であるから、一般的に食している限り特段心配はないといったコメントを作成して、メディアに流していただきたいと存じます。」

というコメントの御連絡をいただいております。

事務局からの資料の説明は、以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、これから、今の説明に基づきまして、審議を始めたいと思います。いつものように順番に行きたいと思いますが、まず、「１．はじめに」というところと「２．名称等」。そのところで御質問ございますか。

よろしいですね。

それでは、次に「安全性に関する検討」に入ります。遺伝毒性に関しては、まだ林先生がお見えでないですので、そこを飛ばしまして、「（２）急性毒性」、２ページ目の下のところです。そこから入りたいと思います。

「（２）急性毒性」、「（３）反復投与毒性」。その２と３で、どなたか御質問ございますか。

江馬先生、どうぞ。

○江馬専門委員 反復投与毒性のところですが、NOAEL が雄で 0.6%、雌で 0.6%未満ですね…。わかりました。済みません。記載がないと思いました。

○福島座長 いいですか。

事前送付資料から、ちょっと変わっています。

今の「（３）反復投与毒性」のところ、0.6、1.2、2.5、5%の 90 日間試験で、NOAEL は雌雄とも 0.6%ということです。

○坂本課長補佐 先生、雌は 0.6%未満です。

○福島座長 ごめんなさい。雌は 0.6%未満とされています。

よろしいですか。

○江馬専門委員 雌の 0.6%未満という根拠が出ていないのではないのでしょうか。0.6%の雌の影響が記載されていないんですけれども。

○西川専門委員 全投与群との記載ですので、0.6%も含まれるということだと思います。

○江馬専門委員 はい。わかりました。

（林委員、入室）

○福島座長 よろしいですか。ほかにございますか。

林先生、御出席ありがとうございます。今、安全性の１の遺伝毒性のところはちょっと飛ばして、一般毒性の方に入っています。

ないようでしたら、「（４）慢性毒性／発がん性」に入りたいと思います。

ここのところで何かございますか。まず、DEN、MNU、DHPN を処置した発がん系で、このアカネ色素では発がん促進作用は認められないということであります。この点について、これは今井田先生が絡んでいますけれども、今井田先生、何かありますか。

○今井田専門委員 私、この論文の共著者になっておりますが、ご指名ですので発言させていただきます。この多臓器中期発がん性試験というのは、DEN、MNU、DHPN という３種類の異

なった発がん標的性を持つ発がん物質をあらかじめ投与しておいて、16週間で前がん病変を含めて主な臓器に対する発がん性の評価をしようという系ですけれども、今回のこの結果につきまして確認しますと、MNUにしる DHPN にしる、腎臓をターゲットにする発がん物質は投与しているのですが、やはりこの 16 週間の系だけで、腎臓の、しかもその尿細管上皮由来の腫瘍の検出ができなかったということで、尿細管上皮由来の腎に対する発がん性を評価するには少し弱い系なのかなという感じがいたしました。

もう一点だけコメントさせていただきたいのですけれども、この論文では 16 週間の系で、2 種類のアカネ色素を用いています。このような天然色素では当然なのですが、今回問題になっている発がん性試験で用いたアカネ色素とは完全に同一含有成分やその組成をもった原体による試験結果ではない、ということは一つコメントさせていただきたいと思います。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。

いずれにしても、腎臓の尿細管上皮が標的ということを考えると、この多臓器中期発がんモデルはまだ不十分であるということですね。

ほかにございますか。ACI を用いた実験系で肝臓と腎臓に腫瘍の増加が認められたという報告があるということです。

ないようでしたら、あと、今回提出されました国立衛研の資料ですね、そこについて議論していただきたいと思います。

まず、慢性毒性試験の方、そちらではどうでしょうか。

西川先生、どうぞ。

○西川専門委員 どちらかと言うと細かいことになりますけれども、慢性毒性試験のパラグラフの 3 行目に尿細管腺腫 1 例が認められたとあって、報告書本文にも確かに、尿細管腺腫が認められたことが書いてあるのですが、組織学的所見のまとめのテーブル 6 を見ますと、それが記載されておりません。したがって、単にその腺腫が抜けているのか、あるいは異型尿細管上皮、atypical tubules と書いてあるところの一部が腺腫に後で診断が変わったのかとか、いろいろ想像されますので、これは中間報告ではありますが、最終的には確認していただいた方がいいと思います。つまり、これは評価文書の記載にも関わることでですので、確認が必要だと思います。

○福島座長 事務局の方、確認していただけますか。

○坂本課長補佐 確認いたします。ただ、ちょっと確認に時間がかかるかもしれませんので、現時点では、とりあえず、ここの記載は切っておいて、確認できてから書き加えるということがよろしいのか、それとも、書いたまま確認した方がよろしいでしょうか。

○福島座長 現時点では、このままにしておいて、恐らくこれは尿細管腺腫 1 例と書いてありますので、表の方は抜けている可能性の方が強いと思うのです。ですから、このままにしておいて、確認していただくということで、私はいいのではないかと思います。

西川先生、それでよろしいですか。

○西川専門委員 それで結構です。

○今井田専門委員 細かいことですが、腺種の「種」の字が違いますので、訂正してください。

○福島座長 「腫」ですね。

それから、こういうときどうですか。一般に腎腺腫でもいいですが、どうしますか。一般的な言葉をとるのか、より詳しく尿細管腺腫とするか。今はどちらが主体ですかね。

○三森専門委員 おっしゃっていることが、わからないのですが。

○福島座長 Renal cell adenoma と、英語ですと、そう言いますね。日本語訳として、尿細管腺腫というふうに言っていくのか、腎腺腫。この場合、腎と言っているが単に腺腫と言っているという意味です。そういう単なるマイナーなことだけです。どちらでもいいです。尿細管腺腫にいたしましょう。

この慢性毒性試験の方では、0.2、1.0、5%という用量で53週間混餌投与しております。NOAEL は雌雄とも 0.2%ということだそうです。

資料を見させていただきまして、ちょっと見ていただきたいのですが、21 ページですかね。カラーの 21 ページの B ですね。典型的な核の大小不同が出ていますね。こういう変化が出ているときというのは、やはりこの時点で腫瘍の発生が考えられるなというのが、私も経験上、思います。

あと、C を見ましても、atypical な focus がみられるというような、やはり、この 53 週の時点でアカネ色素の発がん性が何となくにおうような感じがしますね。

どうぞ。

○三森専門委員 通常、プロモーション作用で起こるような場合、腎腫瘍が誘発される場合は、もっと近位尿細管上皮の変性変化あるいは再生性の変化がかなり激しいです。21 ページの Fig. 3 の A ですか。空胞変性はこのぐらいのレベルです。16 ページの表 6 を見ていただくと、病変の程度が載っているんですが、一番上の「Tubular regeneration」も結局 5 %で、10 例中 10 例ですけれども、ほとんど軽度ですね。そして、3 行目の「Vacuolar degeneration」もほとんど軽度ということで、プロモーションというよりは、イニシエーションがかかっているのではと思います。21 ページの Fig. 3 の C に Atypical hyperplasia が示されていますが、前腫瘍性の状態だと思いますので、何か単なる腫瘍促進効果というよりは、イニシエーション的なものがあるという感じがあり、座長と同じ意見です。

○福島座長 ありがとうございます。

もう一つ、この写真を見ますと、 $\alpha 2u$ -グロブリンは関係なさそうですね。

○三森専門委員 出ていないです。

○福島座長 慢性毒性の方はよろしいですか。

それでは、発がん性試験のところに入ります。今日の一番キーポイントですが、発がん

性試験のところで御議論いただきたいと思います。

資料3では、3ページの下から5行目から記載してございます。0、2.5、5.0%、104週間混餌投与したということでありまして。テーブル8の方を見ていただきます。

○坂本課長補佐 テーブル8は資料2の18ページにございます。

○福島座長 ここに分類されております「Kidneys」のところで、アデノーマとカルチノーマを合わせた頻度、アデノーマだけの頻度、カルチノーマだけの頻度と、こう出ております。雌雄ともアデノーマ、カルチノーマが出ております。特に、有意差という点から見ますと、雄の方でカルチノーマは5%群で出ております。そのことから言いますと、今、気が付いたのですが、2.5%投与群以上の雌雄で腎尿細管腺腫発生頻度の有意な増加が認められたということの記載は、…。ごめんなさい。見落としていました。

この表について、何かございますか。

○三森専門委員 これは否定できないですね。発生頻度が激し過ぎます。

○福島座長 今回、アデノーマとカルチノーマをきちんと定義して、それに基づいて分類なされています。アデノーマ、カルチノーマの発生頻度が増加しており、発がん性は確実なものだと思います。

あと、個数がアデノーマなどはどれぐらいできているのかなという興味はありますね。頻度だけではなくて。

雌雄共に発がん性が認められるということで、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

そうしましたら、前に戻りまして、この腎臓に発がん性があるということですが、それでは遺伝毒性の面から、これはメカニズムも推定ということまでいけるかどうか問題として、遺伝毒性のことにに関して御議論いただきたいと思います。

1番のところでございます。いろいろな遺伝毒性試験が行われております。そして、更にアカネ色素成分のルシジン、ルベリトリン酸、アリザリン。そういうもののデータがございます。ここについて、どなたかコメントございますか。

林先生、どうですか。

○林専門委員 この遺伝毒性に関しましては、資料3にもありますし、今日お配りいただいた資料5にも、その試験成績の一覧があります。アカネ色素自身と根等からの抽出物。更に、これの有効成分とされるルシジン並びに、それに糖が付いたもの等についていろいろ試験がされております。このものの性質として遺伝毒性があるかどうかということになりますと、これは遺伝毒性があると言わざるを得ないと思います。ところが、試験の多くのものがin vitroの試験です。発がん性物質に対して、昔はin vitroの試験だけ、特にAmes試験だけでも陽性になったら、それはジェノトキシクな発がん物質だというふうな評価がされていまして。しかし、最近は国際的な動き等を見ても、in vitroだけでは少し弱いというようなことで、in vivoのデータというのがかなり重視されてきてい

ます。今、このものについて、in vivo のデータを見ますと、in vivo のデータがあまりないのです。アカネ色素についてのマウスを用いた小核試験のデータがありますが、それは陰性です。

あとは、ショウジョウバエを使った試験がありまして、この評価をどうするかというのは難しいのですが、それでも陰性というような結果が得られています。

In vivo で唯一、陽性の結果が出ているのが、この DNA の付加体の試験ということになります。この DNA の付加体の試験では、アカネ色素に近いものを実際に 2 年間食べさせて、腎臓で DNA の付加体ができたといい結果が報告されております。

この DNA の付加体のデータの解釈につきましても、いろいろ意見の分かれるところですが、それは要するに標的組織の曝露証明にはなるのだけれども、それが実際に突然変異だとか染色体異常のような、もう少し高次の adverse effect に常に結びつくかどうかというような議論がなされております。

したがって、このものの性質としては、遺伝毒性があるということには間違いないと思うのですが、それが実際に in vivo、生体内で発がんにつながるかということについては、ちょっと証拠が足りないということは否めないと思います。

事務局の方でまとめられた資料 3 の最後の方に記載されているのですが、DNA の付加体が発見されたということは重要な意味を持つものと考えますが、それが突然変異や染色体異常に固定されるとする証拠がありません、ということで、アカネ色素の発がんメカニズムの一端を遺伝毒性が担う可能性は十分高いと考えられるのですが、それを証明するだけの証拠が十分あるとは言えないというふうな書き方がしてあるのですが、私はこの案を支持したいと思います。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。

西川先生、どうぞ。

○西川専門委員 その DNA 付加体試験についてなのですが、まずは資料 5 で、林先生が非常に苦労されてこの表をつくられたと思われそうですが、1 ページ目のところで、DNA 付加体が文献 7 あるいは 9 というところで書いてあり、その元の論文というのが資料 2 の 43 ページから出ております。

まず、検索した臓器について、Fig. 5 で肝臓、Fig. 6 で腎臓、Fig. 7 で十二指腸、Fig. 8 で結腸を検索しており、結腸にもスポットがあるということですので、結腸のところは抜けています。

○福島座長 十二指腸、結腸もですか。

○西川専門委員 結腸も入っているようです。

投与したケミカルとして、この Fig. の説明を見る限り、肝臓の検索において glycoside mixture を投与しているというふうに判断されます。したがって、その使用用量ですが、tablet ではなくて、glycoside mixture の 20 mg/日という用量で投与しているよう

です。その辺は細かいところですが、肝心なところは、4つの組織を検索しているんですが、全く同じようにDNAを抽出して、同じようにポストラベル法をやっているにもかかわらず、この著者らが最後の結論で言うておりますように、そのスポットの出方には臓器特異性があったということです。ということは、よく考えてみますと、これが本当に付加体かどうかというのは、ある意味では疑問なわけです。そのうちの幾つかは付加体である可能性も勿論高いわけですが、同じように処理したにもかかわらず、スポットの出方が違ってくるとするのは非常に付加体らしくない挙動ではあると思います。

したがって、私が指摘したいのは、DNA付加体が本当に確認されたかどうかということに関して、この資料3の3行目に「肝臓、腎臓、十二指腸で付加体の形成が確認されている」とありますが、これはどうも確認されているというのは言い過ぎという気がいたします。示されているとか示唆されているとか、そんなような少し弱い表現でも構わないのではないかと思います。

- 福島座長 付加体の形成がみられたとの報告があると。
- 西川専門委員 その方が正確でいいと思います。

同様に、ルシジンについても、その2ページの次のパラグラフに付加体の項目があるのですが、十二指腸の次に結腸が抜けておりますので、これは追加した方がいいと思います。

- 福島座長 事務局、訂正よろしいですか。
- 坂本課長補佐 はい。
- 西川専門委員 最後に言いましたところと、資料5の変異原性試験の一覧表がありますが、2ページ目にルシジンのDNA付加体形成に関するデータがありますが、ここに結腸が抜けておりますので。
- 福島座長 わかりました。

それでは、今の西川先生に指摘していただきましたところ、訂正をお願いいたします。

- 坂本課長補佐 はい。
- 福島座長 先ほどの付加体形成のもう一度確認ですが、「みられたとの報告がある」ということにいたします。よろしいですか。

どうぞ。

○林専門委員 今の西川先生の御提言はもっともだと思っておりますけれども、一つこの文献9の方で実際に付加体が見られた、その中身ですね。論文の中身は文章での記載だけですが、ルシジンを使ってみられた付加体とその移動度が同じであったというような記載があることは、一つ考えておいてもいいのかなと思います。

○西川専門委員 そのとおりだと思いますが、それはルシジンのところでありまして、確認されたと最初に書いてありましたのは、アカネ色素のところですので、それは違うのではないかと思います。

もう一つ、今の文献9ですが、クロマトグラフの上で良く見ると少しずれているんですね。この辺は微妙なところですが、

○福島座長 何かまだほかにコメントございますか。

山添先生、よろしいですか。

○山添専門委員 西川先生の案で、確実なところを押さえておけばいいと思います。多分、DNAの付加体であるのは間違いないと思います。位置が違うのは恐らく8位に結合したか、2位に結合したかの理由が考えられます。確かに論文では構造をきちんと決めていませんので、西川先生のおっしゃるとおりだと思います。

○坂本課長補佐 資料3の記載の確認でございますが、2ページのところで、(ルシジン-3-0-プリメペロシド及びルシジン)の項目の下から3行目のところで、DNA付加体形成試験において、陽性の結果が報告されていると、この試験も他とまとめてここに書いております。その上の行は、マウスの肝臓、腎臓、十二指腸及び結腸にというふうに直しますが、DNA付加体試験のところも、この陽性ということできくるとまずいということになりますでしょうか。先ほどの御指摘により、このページの上のところで、アカネ色素の *in vivo* におけるDNA付加体形成試験では肝臓、腎臓、十二指腸及び結腸で付加体の形成がみられたとの報告があるというふうに直した場合、下もこのDNA付加体だけ抜き出して同じ文章に直しておいた方がよろしいでしょうか。

○福島座長 その方がいいですか。上と同じようにDNA付加体形成だけ、また別の形として形成がみられたとの報告がある。

ここのところ、林先生、山添先生、どうですか。別にしておいた方が文句はないですね。

○山添専門委員 文句はありません。

○福島座長 いいですか。それでは、直してください。

○坂本課長補佐 はい。

○福島座長 今、林先生から、この遺伝毒性に関して、*in vitro* では陽性であると。*In vivo* での遺伝毒性に関しては、まだ情報不足であるというコメントをいただいておりますが、それについて、どうでしょうか。

山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 生体の中では、この物質自身がカテコール基を持っているということから、生体の中に入ったとしても、すぐに抱合体になると思います。つまり、解毒化される率が高くて、しかし何らかの原因で血中に抱合体として出たものが、腎で再度加水分解されるなどをして、再度、活性化を受けるという機序を考えないと、このものの発がん性は考えにくいですね。ですから、*in vivo* 試験で陽性になりにくいというのは、生体の中に入っても多くの場合には抱合体として不活性化されたものが大半になると思います。

○福島座長 林先生、何かございますか。

○林専門委員 今の点については、専門ではないのでよくはわからないところはあるのですが、実際には *in vivo* のデータがほとんどないというのが正直なところで、あるのは陰性のデータだけです。今の話と矛盾しないのかなというふうには思います。

○福島座長 *In vivo* の遺伝毒性に関してのデータが両方不足ということですがけれども、

メカニズムを考えた場合、現段階においては、やはり遺伝毒性のメカニズムということを考えておいた方がいいと思いますが、その点に関して、どなたかございますか。

よろしいでしょうか。

もう一つ、このアカネ色素に関しましては、今回は中間報告として、あくまで腎臓だけいただいておりますけれども、その他の臓器の詳細な変化がまた出て、今の DNA の付加体ですと肝臓とか、いろいろなところをみられていますので、そちらの詳細な変化がどうなるかということもまた知りたいところでありますね。しかし、今回は腎臓だけということなのですが。

そのほか、どうでしょうか。

今井田先生、今回、発がん実験として、2.5%、5%という高用量で行われていますが、いわゆる発がんの強さと言いますか、程度ですね。そういうので何か先生、コメントございますか。このデータだけから言うと、非常に難しいことですが、あくまで推測の域は脱しませんが。

○今井田専門委員 先ほど、三森先生が言われたように、かなり腫瘍の発生頻度が高いですし、用量依存性に出ています。特に雄の方は。雌の方も腎細胞がん (Carcinoma) の方では有意差は出ていないようですけれども、かなり高頻度で出ています。従いまして、発がん性の強さからいったら比較的強い部類に入るのはないかと推察されます。

○福島座長 そういう今井田先生のコメントですが、これは実際には追加実験であと 2.5% の下を知りたいですね。きちんとした用量相関を持った実験をだれがしてくれるかですけれども、それで最終的なことが言えると思うのですが、現段階では少なくとも、この 2 つの用量で行われた 2.5% で確実にみられているということです。

三森先生、何かありますか。

○三森専門委員 酢酸鉛は腎臓腫瘍を誘発しますが、その腫瘍の発現と今回のそれは全然違います。酢酸鉛の場合は、重度の尿細管上皮の変性、再生を繰り返した上で誘発されてくるわけですが、それと比べると、その尿細管の障害性変化は非常に軽度ですね。一方、アカネ色素の場合は、雌にも誘発されており、今までの経験からいくと珍しいなという感じがしますので、今井田先生のおっしゃるとおりだと思います。発がん作用の強さは、かなり強いのではないかなと思います。ですから、1.25% の用量でも誘発されてくるのかどうか興味があるところだと思います。

林先生に一つ質問よろしいですか。この物質では *in vivo* 試験はないわけですね。小核が一応陰性だということですが、もし、だめ押しをする場合、遺伝毒性試験の *in vivo* で何をされたらいいと思いますか。

○林専門委員 これは、やはり Ames 試験ではっきり出ているということで、染色体異常誘発性ではなくて遺伝子突然変異の方がターゲットになっていると考えられます。そうすると、腎臓とか肝臓とかにおける影響をみることになる、やはりトランスジェニックモデルが何かで遺伝子突然変異をみるというのが、一番確実な方法だろうと思います。

あとは、もう少しよく行われている UDS 試験ですとか。

○福島座長 ビッグブルーラットなどを使ってミュレーションでみたらいいわけですね。

○三森専門委員 座長、それはお願いできないですか。何かちょっとまだ奥歯にものが挟まっている感じですね。

○福島座長 研究費次第ではないですか。ビッグブルーラットは 1 匹、大体 45,000 円ですね。だけど、45,000 円でも、例えば、高用量で一用量やればいいですね。5 匹やって、あと問題は、当然、腎臓をみますね。それから、肝臓をみて、さらに、十二指腸、結腸とかをみるとなると、そちらの手間がすごく大変ですね。これは林先生、やってください。

ほかによろしいですか。どうぞ。

○今井田専門委員 細かいことになるのかもしれないのですが、まとめの 3 ページの「(4)慢性毒性/発がん性試験」の 2 番目の段落で、ACI ラットでのことがまとめてあります。ACI ラットで 780 日間の反復投与をやって、発がん性において有意差はないものの、肝臓、腎臓に腫瘍の増加がみられたとまとめをしているのですけれども、原著と言いますか、資料 2 のところの実際の文献の 62 ページがこれのオリジナルのデータになると思うのですけれども、肝臓の腫瘍にしる、腎臓腫瘍にしる、例えば、腎臓の renal cell carcinoma ですと、雄ではコントロールでゼロ。低用量の 1%投与で 1 例、高用量でも 1 例ということで、この腫瘍の増加がみられたという書き方をすると、いかにももともとあったものがだんだん増えてきたような印象を受けるのですけれども、発生したのが 1 例とか 2 例ですね。1 例、2 例が重要ということは重要なのですけれども、表記については、例えば、肝臓とか腎臓に腫瘍の発生がみられたというような表現にした方が正確なような気がするのですが、どうでしょうか。増加というと、いかにも、かなり増えたような印象を受けますが。

○福島座長 肝臓の方はコントロールで出ていますか。

○今井田専門委員 肝臓はコントロールで出ていません。コントロールでは雌雄ともゼロです。肝臓も腎臓も両方ともゼロです。

○福島座長 わかりました。それでは、肝臓と腎臓に腫瘍の発生がみられたとの報告があるというふうにします。

ほかによろしいですか。

そのほか、御意見ございますか。ないようでしたらば、このアカネ色素に関わる食品健康影響評価に関して、この専門委員会の審議の結果をとりまとめたいと思います。よろしいですか。

そうすると、私の方から提案させていただきますが、アカネ色素について審議を行いました結果、腎臓以外の臓器の所見等について、今後とも情報収集が必要であります。提出された資料からは、遺伝毒性及び腎臓への発がん性が認められており、アカネ色素について ADI を設定できない、ということで、それでよろしいですか。

問題は、遺伝毒性というところに先ほど、林先生から説明がありました、in vitro で遺

伝毒性はみられた。In vivo ではまだはっきりしていないということで、in vitro における遺伝毒性というふうにこだわるのか、もう少し広い意味にとっておいて、単に遺伝毒性という形にしておくかということだと思いますが。in vitro における遺伝毒性及び腎臓への発がん性が認められておりという表現にするのか、遺伝毒性及び腎臓への発がん性が認められておりとするか。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 DNA付加体については、陽性結果が出ているわけですので、やはりin vivo も出ているわけですね。

○福島座長 ただ、付加体をどう解釈するかということです。

○三森専門委員 それは、変異につながるかどうか、腫瘍に導かれるかどうかということでは現時点ではわからないわけですが、一応、in vivo 系では付加体は発現することですので、in vitro にこだわらなくてもよろしいのではないかと思います。遺伝毒性があるという形で。今までのリスク評価の面から行くと、in vitro だけ陽性という場合は、in vivo で陰性であれば、遺伝毒性は総合的にはないという評価をされているということが多いと思いますので、それを考慮するとin vitro で遺伝毒性があるということは、そんなに強いものではないのかなということになります。そうなってくると非遺伝毒性発がん物質というような議論にもなるのではないのでしょうか。やはり遺伝毒性と言ってよろしいのではないかと思います。

○福島座長 林先生、その辺りどうですか。

○林専門委員 確かに、データはないのですが、特にin vitro と付けることもないと思います。今、三森先生もおっしゃったように、in vivo でDNAとのインターアクションをきちんとみられているというようなことも考えると、特にin vitro ということにこだわらなくてもいいのではないかなというふうに思います。

○福島座長 どうぞ。

○江馬専門委員 先ほど、in vivo の試験が考えられるというお話だったのですが、もし、それが陰性に出た場合、今、三森先生がおっしゃったことというのは否定できることになるのですか。

○福島座長 例えば、ビッグブルーラットを使ってin vivo ミューテーションテストをやって、それがネガティブとなったというときには、どういうふうに考えられますか。

○三森専門委員 難しいでしょうね。

○林専門委員 確かに、そのときにはならないとわからないというのが正直なところですが、本当にきちんと考えられた試験で、全くのクリアーネガティブということになるとin vivo で本当に起こるのか起こらないのかというのは、また、もう少し別のメカニズムの試験を追加する必要がある出てきたり、何か解釈が厄介なことになりそうな気はします。

○福島座長 わかりました。ここで先ほど、私が申し上げましたように、もう一度申し上げますと、腎臓以外の臓器の所見等について、今後とも情報収集が必要であるが、提出さ

れた資料からは、遺伝毒性及び腎臓への発がん性が認められており、アカネ色素について ADI を設定できない、ということで、提出された資料からは遺伝毒性及び腎臓への発がんというふうに解釈して、今の江馬先生の言われることももっともですけれども、少なくとも今、我々が手にしている資料からは遺伝毒性があるだろうという形で整理したいと思います。よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○福島座長 それでは、そのほかに何かございますか。ないようでしたら、ただいまの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。評価の報告書の作成は、私、座長の御一任いただきたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、あと、本日の審議を踏まえまして、もう一度、先生の方から報告書に、ここを盛り込んでほしいというようなことがありましたら、言っていただきたいのですが、いいですか。

それでは、事務局から、今後の進め方について、お願いいたします。

○坂本課長補佐 専門調査会での審議の結論が出ましたことから、本日、午後 6 時から食品安全委員会が臨時で開催され、そこに審議結果を報告し、食品安全委員会で審議されることになります。したがって、座長の御指示の下に評価の報告書を至急作成いたします。委員会での審議にもよりますが、通常ですと、広く意見等の募集を行った後に、専門委員会の報告書を委員会に報告しておりますが、本件につきましては、早急に評価結果を厚生労働省に通知した方がよい案件と委員会で判断された場合には、意見等の募集は評価結果の通知と並行してホームページ等を通じて行うことになります。いただきました意見等についての対応は、これまでどおり、座長と相談させていただきたいと存じます。

○福島座長 予定より時間がありますが、何かほかに議事はございますか。

○坂本課長補佐 事務局からは、特にございません。

○福島座長 それでは、この問題ではなくて全般について、何か御意見がございましたら、いただきたいのですが。

ないようでしたら、次回の予定について、事務局の方から説明をお願いします。

○坂本課長補佐 次回は、7 月 28 日水曜日の午前 10 時から予定しております。よろしくお願いいたします。

○福島座長 次回、7 月 28 日午前 10 時ということだそうであります。よろしいでしょうか。それでは、第 10 回の「食品安全委員会添加物専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。