

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 165 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成30年3月7日（水） 10:00～12:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 「二炭酸ジメチル」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)

梅村座長、伊藤清美専門委員、伊藤裕才専門委員、宇佐見専門委員、佐藤専門委員、祖父江専門委員、高須専門委員、高橋専門委員、西専門委員、頭金専門委員、北條専門委員、松井専門委員、森田専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

石塚専門参考人、中江専門参考人

(食品安全委員会委員)

山添委員、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、小平事務局次長、吉田評価第一課長、池田評価情報分析官、本堂課長補佐、三宅係長、治田係長、新井参与

5. 配布資料

資料 添加物評価書「二炭酸ジメチル」（案）

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、第165回「添加物専門調査会」を開催いたします。先生方には御多忙のところ、御出席いただきまして、まことにありがとうございます。

本日は、14名の専門委員に御出席をいただく予定ですが、現在13名に御出席いただいております。

また、本日は、専門参考人として、北海道大学の石塚真由美先生、東京農業大学の

中江大先生に御出席をいただいております。

なお、石井専門委員、塚本専門委員、戸塚専門委員は御都合により御欠席との御連絡をいただいております。

国立医薬品食品衛生研究所の杉山圭一先生には、御都合により、本日は御出席いただいておりますが、今回の評価書案を御確認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、森田先生からは、少々遅れるとの連絡をいただいております。

また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元に第165回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますので、ご覧いただきたいと思います。

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

○本堂課長補佐 それでは、まず資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表に続きまして、資料「添加物評価書『二炭酸ジメチル』（案）」でございます。

また、審議において参考にしていただくため、机上配布資料として4点配布しております。なお、こちらの机上配布資料1～3の3点は、前回の調査会で配布したものと同一ものになります。

机上配布資料4は、塚本専門委員からのコメントです。今回の評価書への反映が間に合わなかったため、こちらで別途配布をさせていただいております。

指定等要請者からの概要書を含む、前回の調査会での配布資料、その他参考文献、追加文献等は、適宜タブレット端末を御参照いただければと存じます。

資料については以上ですが、不足等はございませんでしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告いたします。本日の議事、二炭酸ジメチルに関する審議について、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。

以上です。

○梅村座長 提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

それでは、議事の「（1）『二炭酸ジメチル』に係る食品健康影響評価について」です。

評価書案について、事務局から説明してください。

○三宅係長 まず、資料の取り扱いについて御説明いたします。今回、非開示資料はございません。どうぞよろしくお願いいたします。

前回調査会と同様、評価書案の知見を整理する上で、机上配布資料として4点配布しており、その概要について簡単に説明をいたします。

机上配布資料1は、DMDCの加水分解によりメタノール及び二酸化炭素、飲料中成分との反応によりアミノ酸等のカルボメトキシ化合物、炭酸エチルメチル（MEC）及びカルバミン酸メチル（MC）、脱炭酸反応により炭酸ジメチル（DMC）が生じる反応について評価書案より抽出し、整理したものでございます。

机上配布資料2は、DMDC関連化合物につきまして、体内動態、毒性試験の試験成績の提出の有無について整理しております。なお、今回は評価対象化合物の数が多く、また、それぞれの知見の数も多くございますので、調査会の議論がまとまりましたら、知見の有無と概要を整理した本表を議論の結果も反映した上で評価書案に別紙として添付する予定です。

机上配布資料3です。飲料に添加されたDMDCは、飲料中で反応し、DMDCは検出限界未満となり、各関連化合物が生成し、残留いたします。そのため、御参考として、DMDC添加飲料を用いた試験で、DMDCが検出限界未満まで分解された場合、それぞれ関連化合物が最大でどの程度残留し得るか、DMDC250 mg/L添加時の各関連化合物の残留量をもとに整理したものでございます。

机上配布資料4は、先ほどの補佐からの説明のとおり、塚本先生からの御意見でございます。

それでは、「添加物評価書『二炭酸ジメチル』（案）」を御参照ください。

初めに、前回の御議論からの主な修正箇所について説明いたします。

品目の概要につきまして、11ページ、表1にDMDCの関連化合物につきまして、名称、一般名等をまとめてございますが、それぞれ加水分解生成物、反応生成物といった分類を記載する欄を一番右の列に移動するとともに、12ページ、炭酸ジメチルにつきましては、前回の御議論を受けまして、「DMDC製造時副生成物、反応生成物（以下「副生成物等」）」と修正しています。前回は副生成物とだけ記載しておりましたが、反応生成物でもあるといった記載にしております。

14ページでございます。19行目から「（5）諸外国における使用状況のまとめ」という項を作成しております。今回の使用基準の案の検討の背景としまして、諸外国におきまして、ぶどう酒とそれ以外でDMDC添加許可濃度が違うということ、また、その経緯についてまとめて整理して追記しております。

19ページ、12行目から「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」です。

前回の調査会におきまして、現在提出されている試験成績等を用いて安全性に関する評価を行うことは可能と御議論いただきました。

26行目からでございますが、CO₂につきまして、食品添加物公定書解説書の記載を引用した上で、35行目、「以上を踏まえ、本専門調査会としては、通常の食習慣において炭酸飲料等から摂取するCO₂の量と比べ、DMDC添加により生じるCO₂の量は十分小さいと考えられることから、CO₂の安全性に係る知見に関する検討は行わないこととした」と記載しております。

また、8行目、カルボメトキシ化合物、CMCについては、「本評価の対象は、指定等要請者により提出されたアミノ酸のN-カルボメトキシ化合物（N-CMC）に係る試験成績に限定されていることに留意するべきである」と、本評価書案での評価の対象が明確となるよう追記しております。

CMCにつきましては、DMDCの飲料中成分等との反応生成物に関する情報の整理、安全性に関する考察を補足資料として提出いただくことを厚生労働省に依頼しているところです。その厚生労働省に求めています補足資料が提出され次第、ここの記載につきましては、提出されました資料に基づき修正する可能性がございます。

また21ページ、下の四角「メタノールについて」というところで、メタノールにつきまして、前回御確認いただきました論点でございますが、ページをめくりまして「事務局より」と頭を書いてあるところでございますが、メタノールについては、毒性の試験成績等の他、通常の食習慣における摂取量、ヒトの代謝能力等を併せて評価するため、「体内動態」、「ヒトにおける知見」、「一日摂取量の推計等」の項において整理をしております。後ほどそれぞれ説明いたします。

飛びまして23ページ、3行目から「1. 体内動態」についてでございます。

メタノールにつきましては、先ほど申したとおり、提出されている資料から記載を整理し、追記しております。

24ページ、4行目「① 内因性のメタノール」につきまして追記しております。

また、29ページでございますけれども、8行目、代謝のレビューにつきまして追記しております。これは、その上の29ページ、3行目でございますけれども、WHO EHCにおいてギ酸の排泄について、げっ歯類と霊長類の間で大きな差が認められ、げっ歯類と霊長類間に見られるメタノールの毒性の劇的な差異の原因になっているとされているという記載を削除し、より詳しい内容につきまして新しい文献から記載を追記しているものでございます。

29ページの9行目でございますが、ラットにおけるメタノールの酸化は、主にカタラーゼによって行われる。一方、アカゲザル及びヒトにおけるメタノールの酸化はADHによって行われ、このサルにおける酸化は著しく遅い。

また、少し飛びまして15行目でございますが、酸化されるギ酸の量は、メタノール濃度と動物種により決定され、ラットにおけるギ酸の代謝はサルにおける代謝より2倍速く、その結果、ラットにおいてギ酸は蓄積しないが、サル及びヒトにおいては蓄積することになる。

テトラヒドロ葉酸依存性の代謝経路によるギ酸の酸化の速度は、肝臓のテトラヒドロ葉酸の量及び酵素活性により決定されると考えられる等々の記載を追記しております。

また、31ページ、5行目でございますけれども、国際機関等における評価におけるヒトでの代謝について記載を整理しておりますが、もとになっている文献は確認できておりませんので、参考資料としてございます。

40ページに飛びますが、21行目「⑤ 代謝等の系統差」といった項をつくっております。これは前回、MCのWistarラット及びFischerラットに対する代謝酵素活性等の影響については、代謝の項に記載してございましたが、MCの代謝そのものではないという御指摘がございまして、今回、「代謝等の系統差」という「代謝」とは別の項を立てて記載し、まとめています。

43ページの4行目から「(7) 体内動態のまとめ」については、本日の御議論、またN-CMCについての補足資料提出依頼の回答の状況を踏まえ、更新することになりますので、語句の修正にとどめており、議論は後日と考えております。

説明は以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

今、事務局から机上配布資料の説明に引き続いて、前回の評価書案からの修正点について説明いただきました。

まず最初は、11ページの「表1 DMDC関連化合物」。これは加水分解生成物とか反応生成物とかの書き方が正確でなかったというような部分を御指摘いただいての変更かと思うのですが、この点について、何か御意見ございますか。御指摘、前回いただいた先生からでも結構ですが、このような書き方でよろしいでしょうか。

○伊藤裕才専門委員 このままで結構と思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。正確に記載したということになるのだろーと思えますけれども、表の書き方を少し変えて、正確に記述したということになります。ここまでするのでしょうか。

それでは、引き続き14ページ、諸外国における使用状況について、これは最大添加量が200とか250とか2つに分かれていたところを、その背景をより詳細に記載したのだと思うのですが、この点についてはいかがですか。わかりやすくなったのでしょうか。よろしいですか。前回、最大添加量が250と設定されているのと200と設定されているのがあって、そのあたり、説明が必要ではないかというような議論だったと思えますけれども、14ページに追記させていただきましたが、いかがでしょうか。よろしいですか。

そうしますと、引き続き行きまして安全性に係る知見の概要のところになります。19ページです。

どうぞ。

○中江専門参考人 戻って申しわけない。表1のところですが、前回、私、欠席しておりましたのでお聞きしたいのですが、加水分解生成物と反応生成物と何とかの副生成物。その何とかの副生成物はこれだけ見ればどういうものであるのかわかるのでしょうか、この反応生成物というのは何の反応生成物か説明しなくてもいいのですか。本文を見るということですか。

○梅村座長 事務局、どうぞ。

○三宅係長 その反応につきましては、本文と図3でございませけれども、DMDCと飲料中成分との反応を想定しております。飲料中成分との反応生成物といった詳しい説明を表だけ見てもわかるように、表の注釈なりに記載したほうがよろしいでしょうか。

○中江専門参考人 ですから、その辺の議論がどうなったのか私は知らないでお聞きしているのです。というのも、最後のDMCに関しては何とかのときの副生成物と書いてあるので、これはこれだけ見ればどういうものかわかりますね。でも、反応生成物とは何のことなのか、これだけではわからない。それでいいという結論になっていたのならいいのですけれども、そこを確認したかっただけです。

それから、加水分解については、ただ、加水分解と言われても何だという話になるのです。そもそも加水分解も反応だから、加水分解生成物だってそういう意味では反応生成物だと思うのだけれども、その辺は前回の議論で整理されていたのなら別にいいのです。

○三宅係長 議論がありましたのは、ただ、副生成物とだけ書いてあったので、何の副生成物なのかかわからないところがありますので、今回、製造時の副生成物と記載しました。

○中江専門参考人 では、同じ理屈で何の反応生成物か書かなければいけないんじゃないですか。

○本堂課長補佐 そうしましたら、備考の表中、反応生成物というところはエタノール等の反応生成物ですとか、アンモニアないしアンモニウムイオンとの反応生成物ですとか、そういう詳しい説明に更新することでいかがでしょうか。

○中江専門参考人 いや、別に私が決めているわけではないので。整合性をとってほしいということと、何度も申し上げているように、前回どういう議論になったのかかわからないですが、本来的には表だけ見てわかるようにしておいたほうがいいかなと思います。

○梅村座長 伊藤裕才先生、何かアイデアはございませんか。

○伊藤裕才専門委員 確かに反応生成物だけではわけがわからなくて、これは飲料に添加されたときに全部分解してなくなった後に何が生成してきたかという表なので、表1の題名に、そうすると、DMCだけは製造時にできる副生成物というカテゴリーもあるので、備考にもう一言、飲料に添加した際に生成される反応生成物とか書くとわかりやすくなるかもしれません。

○本堂課長補佐 事務局から確認ですが、反応生成物については、例えば飲料中成分との反応生成物などを書くのかと思うのですが、加水分解生成物についてはどう書くか、御提案を何かいただければと思います。

○梅村座長 伊藤先生、後で少しヒントを与えていただけたら。書き方が実際少しわかりにくいかもしれないので、備考にわかりやすく書く何か言葉をもし適切なものがあれば、よろしく願いいたします。

ありがとうございます。ここまでよろしいですか。「諸外国による使用状況のまとめ」の記載を少し詳しくしたというところまで行きましたが、いいですか。

そうしますと、次に「安全性に係る知見の概要」、19ページになりますけれども、ここ

は特にCO₂に対して評価をしないという理由を書いたということですね。

○三宅係長 前回の御議論で、食品添加物公定書解説書等の記載から、CO₂に対して検討しないことでよいのではないかという御議論を受け、その御評価及び理由を文章に書き込んだものでございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

この部分、どうでしょうか。19ページの26行目から、次のページの2行目までです。「検討は行わないこととした」の理由を書いたということになります。

どうぞ。

○中江専門参考人 語句の意味がわからないのでお聞きします。「3～4ガス容」は何ですか。

○三宅係長 説明いたします。「3～4ガス容」の後に括弧で書いてありますが、容量比で液量の3～4倍のCO₂の量ということでございます。

○中江専門参考人 それを「3～4ガス容」と呼ぶのですか。私、知らないのです。

ということは、普通の人は読んでわかりますか。

○三宅係長 公定書解説書から記載をしたものです。

○梅村座長 化学系の先生、この書きぶりは、これは公定書の記載をそのまま写したということですか。

○三宅係長 事務局より回答します。公定書解説書の説明から記載しています。

○梅村座長 このあたり、これでよろしいですか。

佐藤先生、どうぞ。

○佐藤専門委員 公定書の解説書の記載ですけれども、皆さんにわかりやすいような表現を確認します。

○梅村座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○山田専門委員 引用だったら引用とわかるようにカギ括弧にしておけばどうか。解説書では「通常の」から「無視されうる」までが全く写したものになっているのだったら、評価書で括弧にしておけば写したものだというのはわかると思うのです。解説書を丸々写したものだというのがこの書き方だとわからないので、だから、この中身を変えたいのです。

○梅村座長 ただ、だけれども、わかりにくいのであれば、この書き方にしておいて変えるという手もありますね。

○山田専門委員 そうですね。

○梅村座長 それでよろしいですか。では、佐藤先生、お願いいたします。

ほかにございますか。それでは、その後は、CMCについてはいいのですね。次は、事務局の21ページの「メタノールについて」のところは議論する場所でしたか。

○三宅係長 前回の議論を受け、決まった方針について記載をしております、具体的な

変更箇所につきましては、例えば「体内動態」や、「ヒトにおける知見」のところで説明いたします。

○梅村座長 後で体内動態のところに出てくるということですね。

○三宅係長 はい。そうです。

○梅村座長 わかりました。では、ここはとりあえず飛ばしてしまっていていいのですね。

○三宅係長 はい。

○梅村座長 体内動態に入って、まず、今、言っていたメタノールのところなのですが、これは頭金先生から御説明いただけますか。24ページになります。

○頭金専門委員 24ページで前回の議論で、通常の食習慣における摂取量とかが必要だということがありましたので、内因性のメタノールについて、WHOの文書から引用してきたというところが24ページの4行目のところから記載されている「内因性のメタノール」だということだと思います。説明としては、ここの部分だけでいいですか。

○梅村座長 とりあえずは。ここについて、何か御意見ございますか。今は24ページ「内因性のメタノール」というところ、頭金先生に見ていただいたところなのです。

○頭金専門委員 これは前回、どなたが御発言だったのですか。

○三宅係長 全体的にメタノールの審議をどうするかといったところにつきまして、現在、提出されている文献で、メタノールで参考にできるもの、評価書に書けるものは全て記載したほうがいいという御議論がありましたので、記載を追記したというものでございます。

○梅村座長 伊藤清美先生、何か御意見ございますか。

○伊藤清美専門委員 必ずしも内因性のメタノールだけではなくて摂取した場合や吸入した場合というのが書かれているのも少し気にはなるのですが、ほかにどういうタイトルにしていいかというのも難しいかもしれませんので、このままでよいと思います。

○梅村座長 頭金先生、そのあたりはどうですか。

○頭金専門委員 そうですね。内因性と言うと生理反応でできたものだけという印象を伊藤先生が御懸念になったのかなと思います。ここはタイトルを少し伊藤先生と御相談させていただきます。

○梅村座長 はい。ありがとうございます。そのあたり、少しまだ変更の余地があるようではございますが、全体として何か御意見はございますか。よろしいですか。

次に、29ページの3行目に、今は見え消しになってしまって削除された代謝による云々の3行の文章が、ここがもう少し詳細な記載が必要だということになり、別立てで8行目から「代謝（ほ乳類）レビュー」という形でまとめておりますけれども、この点についてはいかがでしょうか。

この文案は頭金先生ですか。

○頭金専門委員 はい。前回、新しい参考文献が提出されましたので、メタノールの代謝、ギ酸を生成するメタノールの酸化のプロセスとギ酸の排泄のプロセスです。ここに種差があるということですので、これは後の毒性評価のところにも影響する可能性があるという

ことで、この引用文献を用いて詳しく説明したほうがいいだろうということで、この29ページの8行目からの項目立てをして追記したということでございます。

○梅村座長 そういうことですが、いかがでしょう。

伊藤清美先生は、何かコメントございますか。

○伊藤清美専門委員 大まかにはこのような内容でよろしいかと思います。少しだけ細かいことですが、15行目は「酸化されるギ酸の量」で、19行目だと「酸化の速度」なのですが、速度という表現のほうがもしかしたらわかりやすいのかなと思いましたのと、25行目に、サルでは、酸化速度は遅くて、次のページにかけてブタで最も遅かったとあるのですが、数値は一緒なので、そのあたりが少し気になりました。

○梅村座長 頭金先生、どうぞ。

○頭金専門委員 整理をして記載を整えたいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。よろしいでしょうか。引き続き31ページは「代謝（ヒト）」というところですが、ここも新しく出たところですか。「c. 代謝（ヒト）」となっていますけれども、ラット、サルと来てヒト。どういう経緯でしたか。

○三宅係長 同じくメタノールにつきまして、現在提出されている情報について整理するという観点で、FDAやSCFの評価でメタノールの代謝可能な量について言及がありましたので、そこをまとめております。ただ、科学的なデータについて参照できていないので、参考資料の欄に記載しました。

○梅村座長 そういうことですが、いかがでしょうか。よろしいですか。どうぞ。

○中江専門参考人 ものすごく細かいことを言うと、30ページの16行目の「a.」、26行目の「b.」、今の「c.」は、「d.」「e.」「f.」となるのではと思いますが、並べ方はどうなっていますか。

○梅村座長 ここは参考資料になっている。

○中江専門参考人 参考資料の「a.」になっているのですか。

○梅村座長 そうです。

○中江専門参考人 なるほど。ごめんなさい。参考資料になるからそうなのですね。わかりました。

○梅村座長 ほかにございますか。よろしいですか。そうすると、ずっと行って40ページですね。新しい項目として「代謝等の系統差」という項目立てをして、40ページの23行目からずっと42ページの4行目まで新しく記載が入りました。ここの部分は伊藤清美先生、何かコメントをいただけますか。

○伊藤清美専門委員 先ほど御説明がありましたように、そのものの体内動態ではないので、こういうタイトルでこちらにという変更をさせていただいているわけですが、どうですか。これですと、今、体内動態の中に入っているわけですね。⑤とはいえ体内動態

ということなのですが、この物質の体内動態ではないので、この位置づけでいいのかというのが気になりまして、例えば41ページの「b.」のほうのALTとかASTへの影響ですとか、肝重量ですとか、割と毒性とは言わないのかもしれないのですが、作用のことが中心なのかなという気もしまして、以前、何の物質だったか覚えていないのですが、一般薬理とかそのような項目を後ろのほうに、毒性の後か何かにつくられていて、そこにそういう代謝酵素の発現への影響とか、そういうものを書かれていたこともあったかと思うのですが、この物質でそれが適当なのかわからないのですが、やはり少し気になりました。

○梅村座長　ありがとうございます。

そのあたり、いかがでしょうか。ここの部分を代謝から切り離したほうがいいのではないかと1つは意見なのですね。ただ、そうすると、どこに入れ込むのかということにもなってしまいますので、いかがですか。現在は、代謝、排泄と来て、その後、「⑤」という形にはなっているのですが、生体への影響等々の記載が多くて、純粹には代謝の中には違和感があるというお話ではあるのですが、何かアイデアはございますか。

○頭金専門委員　確かに伊藤先生がおっしゃったように、多分これは通常、毒性試験の中では一般薬理試験の中に入る内容なのかなというように思います。ただ、今回の評価書で一般薬理という項目が毒性試験の中に入らないものですから、代謝酵素ということでこちらにきているのかなと思うのです。一般薬理というのを項目立てしていいのだったら、そちらに移すのが一番適切かなと思います。

○梅村座長　事務局、いかがですか。

○本堂課長補佐　一般薬理の項は、今回は特に該当する情報がないということで項目立てをしていないだけであって、該当する情報があるということであれば項を立てますので、今回必要があれば、立てることは可能です。

○梅村座長　それであればなじみがいいですか。では、その方向で整理してもらえますか。

○本堂課長補佐　はい。承知しました。

○梅村座長　ほかに、何かここまで御意見ございますか。

どうぞ。

○中江専門参考人　今、ちょこちょここちらでぐずぐず話をしていたのですが、今のBayerAGのほうは一般薬理といえば一般薬理ですが、「b.」というか、41ページのBomhardのほうはMCを強制経口投与して肝の逸脱酵素がどうのうこうのと、それから一応、肝の組織像まで言及しているのです。どこまで厳密に書いているかはともかくとして。それと同時に排泄率がどうですよ、あるいは酵素活性がどうですよという話をしているので、必ずしも一般薬理ではないのです。これに関連して、この論文は毒性のところには出てこないのです。前半で、質はともかくとして、一応毒性のことについて述べている。

○梅村座長　切り離したほうがいいですか。二度出すというか。

○山添委員　今、おっしゃっていただいたように「a.」の項目のBayerAGの部分は本当

に要るのかというのを吟味していただいて、「b.」のところはMCの投与でそうなのですけれども、「a.」のところは余り毒性を評価する上で必要かどうかというところを見ていただければありがたいと思います。

○梅村座長　いかがですか。

どうぞ。

○頭金専門委員　これはGlutathione S-transferaseとかの記載もあったものですから、これは毒性のほうにも影響するかなと思ったのです。

○梅村座長　どうぞ。

○山添委員　余り先走ってはいけないのかもしれませんが、このMCの毒性は、実はその39ページのところに排泄でマウス、ラットでIoannouの1988年の論文がありまして、これはNTPのstudyを見ながら、この両者の動物のデータを比較したstudyがあつて、そのディスカッションのところを読むと、MCの毒性は代謝物ではないと明言されていて、未変化体のaccumulationで、マウスでは炭酸ガスに行く量が多くてaccumulationしなくて、ラットではaccumulationが起きる。しかも、そのdoseが雄と雌でも違っていて、その量が非常に急峻なカーブで出てきて、accumulationで未変化体そのものが毒性を起こしているということを示しているディスカッション論文で、どちらかというと「b.」の排泄のところにはそのディスカッションを書いてほしかったのですけれども、それを読んでいくと、後ろの代謝は余り意味がなくなってしまうのです。

実を言うとBayerAGの話は、要するに的外れなことをディスカッションしている可能性のほうが大きくて、そうしてくると、余りこれを入れる必要はなくなってくるのかという気もするのです。という気持ちがあつたので、逆に言うとうどういうように扱うか考えてくださいと申し上げた。

○梅村座長　どうぞ。

○中江専門参考人　ですので、Bomhardのほうは、今、申し上げたように質がどうかというのを後で、毒性のところでもた議論していただければいいと思うのだけれども、一応こういう毒性がFischerとWistarでやったらFischerだけ出ました、Wistarは出ません。それで考察をちょろっと酵素活性云々の系統差で述べているのです。ここの42ページ以降の話は考察ですね。FischerとWistarのMCの急性毒性の系統差が出たことの考察をしている部分なので、これ自体は毒性に移したほうがいいと思います。

何度も繰り返しますけれども、それが必要かどうかは毒性のところでも質について議論していただければいいと思うのです。BayerAGのほうは、今、山添先生がおっしゃったように別に要らない。というのは、どうしても欲しければ、Bomhardのほうに一応軽くは載っているので、触れていないわけではないことになりますから、別に要らないと思います。

○梅村座長　そのあたり、いかがでしょうか。つまり、MCの代謝物に対する考慮は今回の安全性評価には必要ないのではないのかというのが1つの意見で、なので、そういう意味からして「a.」の記載は削除するのはいかがかということと、「b.」のほうは毒性の

ほうに入れ込んだほうが適しているのではないかという御意見なのです。

どうぞ。

○伊藤清美専門委員 すみません、先ほど山添先生がおっしゃっていたのは、このMCの作用が未変化体によるものなのか、そういうことなのでしょう。そうだとすれば、GSHの発現に及ぼす影響とか活性に及ぼす影響というのは残してもいいのかなと思うのですけれども、どうなのでしょう。

○山添委員 MCの代謝物としてGSH conjugateが出ているか、あるいは酸化還元で過酸化化物をつくるような代謝があれば、確かにGSHを見ておく必要が出てきますね。ただ、今回、MCの代謝というのは、ほとんど起きなくて未変化体として尿中にそのまま出て行って、エステルとしての加水分解もあるのだけれども、ホルムアルデヒドとしてはvivoでほとんど検出されないという記載があります。そうすると、エステルにもなりにくくて、実はエステラーゼがあるはずなのに、だから、余りいい基質ではない。だから、長い間、ラットだけ残ってしまう。

それと、逆に恐らくマウスの場合はエステラーゼが働いてカルバミン酸でエステルが切れる。そうすると、カルバミン酸の炭酸ガスが飛んでしまうために炭酸ガスとして呼気として非常に速やかに排泄される。だから、根本的にはエステラーゼの種差だと思うのですけれども、あくまでもspeculationです。そうすると、見られている炭酸ガスとしての排泄量がラットとマウスで非常に大きく違うということは説明可能になるということになる。このpathwayが毒性に絡んでいると考えると、現時点ではGSHを余り強調しなくても済むのかなというように私は思っているの、ここの記載をあえてする必要がどこにあるのかなというように思ったという次第です。

○梅村座長 どうぞ。

○伊藤清美専門委員 自身がGSHで代謝されなければ確かにそのものへの影響は考えなくていいのかもしれないのですけれども、例えば幾つかほかの酵素も書いてありまして、それらの酵素の活性を変化させるとかという話がそのものの動態にということではなく、何かほかのものの代謝に影響を及ぼすという効果が、この倍率がどのくらい重要かはわからないのですが、記載する必要があるのかもしれないと思ったのです。

○山添委員 ほかの物質の酵素誘導、P450、幾つかの多分推定されるpathwayはありますね。変化はしているのだと思うのです。これは恐らく長期のラットでほとんど出ていかない。先ほど申し上げたように長い間、とどまっているためにそれを処理しようとして酵素誘導が働いていることは確かなのですけれども、その酵素誘導がここの時点で毒性とどう関連するのかということがはっきりしないですね。そのときにこれだけを書いていて何のために記載したのだという話になるので、もし書くのであれば、これがどういう毒性と関連した変化と結びつくのかという記載があれば、書いておいた方がいいのではないかなと思うのです。

○梅村座長 いずれにしても、このMCについては種差が毒性のほうでは激しく出ている

ので、どこかで必ずその説明できるような文章が手前に絶対必要であることは確かなのです。それをどのような書き方にするかとか、どのような項目立てで説明するかということなのですが、どうぞ。

○宇佐見専門委員 伊藤先生が言われていたのは、多分41ページの6行目のところの「低かった」という内容が問題だという話ではないのですか。酵素活性が低くなったために相互作用が起きるのではないかという話を評価書の中で記載した方が良いという御意見であると私は思って聞いていたのですが、どうですか。

○伊藤清美専門委員 そうですね。どちらかといえば低いほうが問題かと思うのですけれども、やはり酵素活性に影響を及ぼすというのは、ある意味、一般薬理的に何か記載しておく必要があるのかなと思った程度なのです。

○梅村座長 山添先生、どうぞ。

○山添委員 すみません、私から見ると、この系統差は昔から知られている話で、Fischerとは低いのだというのは、もう大体わかっている。SDが一番高くて、Wistarは真ん中に来て、Fischerが一番遅いというのは大体パターンなので、別にここでMCに関わって変化をしていることではないと思っています。

○梅村座長 宇佐見先生、どうぞ。

○宇佐見専門委員 WistarとFischerの差だけが書いてあるのか、それともMCを投与したときにの酵素活性の低下も書いてあるのかは、文章が少し分かり難いですが、41ページの9行目に、Fischer344ラットでは7日間投与群で、無処置に対してALD及びGSH-Tの活性がそれぞれ約60%及び約10%低かったという記載があります。酵素活性が上がるのは適応的な反応だから毒性ではないといわれることが多いですが、酵素活性が下がるのは毒性として安全性の評価をするべきだと思います。

○梅村座長 全てが後半の毒性影響を説明する資料だけを記載すべきであることは思わないですね。その化学物質の特徴というか、薬理としての記載は必要かなと思うので、分けて書けるかどうかですね。つまり、本当に一般薬理の項目に入れ込むのと、今、御提案があったのは、41ページの「b.」については、毒性影響に入れたほうがいいのではないかなという御意見もあったのですが、そのあたり、いかがですか。整理できますか。

どうぞ。

○三宅係長 毒性のページで説明いたしますけれども、94ページをご覧ください。事務局からの提案でございませけれども、カルバミン酸メチルの毒性のところは、今、生殖発生後に「その他の試験」という項がありますが、毒性に対する説明の資料ということで、この後に例えばMCについての毒性のまとめといった項ですとか、現在、形質転換試験を「その他の試験」に書く案としておりますが、この「その他の試験」ではないですが、そういった形で記載するといったことも考えられると思いますが、いかがでしょうか。

○梅村座長 それもそうですね。ただ、私が今、言ったのは、この40ページから41ページに書かれているような、この「a.」と「b.」の記述の中で本当に一般薬理的な部分と

毒性影響的な部分を分けて記載できるかどうかということなのです。

○頭金専門委員 毒性の評価をまだ聞いていないので、酵素誘導の位置づけというのが正直わからないところがあるので、毒性試験を終わったときにもう一度、酵素誘導の位置づけというのを考える。

○梅村座長 そうすると、そもそも毒性に影響を与えるような薬理学的変化以外は書かないということですか。

○頭金専門委員 いや、そういうことではなくて、毒性を考える上でも、一般薬理になると毒性の項目に移るわけですね。そういう毒性の項目の一つとして、この酵素誘導というものを残しておくべきなのかどうなのか、全体を見たときに、毒性の項目を検討したときに考えたほうがいいのではないかなという。

「b.」のほうに関しては、中江先生がおっしゃったように毒性試験というか、そのものという感じがしますので、それは毒性試験のほうに移していただければいいかなと思うのです。

○梅村座長 中江先生、毒性のほうは、実はMCについては、その他として形質転換のところを入れ込んでいるのだけれども、そのあたりに今回の「b.」を入れるのはいかがかというのが今、事務局提案だったのですが、そのあたりはいかがですか。

○中江専門参考人 代謝に関しては、もちろん私が云々するのもあれですけども、梅村先生がおっしゃったように、まず「a.」のほうを申し上げれば、こういう情報もあるよということをその意味づけはともかくとして情報として評価書に入れるというのであれば、これは単純にMCを打ったときと無処置のときの酵素関係の系統差ですから、それはむしろ38ページの「③」の「a.」の次ぐらいにMCの代謝に関わる情報として置いておいたらいいと思うのです。「b.」については、ここで書くとなればMCの7日間の反復投与、例えば77ページにラット7日間経口投与試験があるので、このあたりに別個で移す。一応強制経口の7日間の試験だから、普通にそう書けばいいと思うのです。

○梅村座長 通常の試験と同じ扱い。

○中江専門参考人 先ほど何度も申し上げたように、質的に入っていていいかどうかは別として、入れる場合の位置として。

○梅村座長 吉田先生、どうぞ。

○吉田委員 これからMCの毒性のところも先生方に御議論いただきますので、御提案なんですけれども、必要か必要でないかは、今回、種差及び系統差ということが議題になったときに必要かどうかということを振り返って、必要ないと言えはそのときにデリートされるなりということをするのはいかがでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。

議論の中でも出ましたけれども、MCにはいろいろ毒性が出ていて、その中に種差がかなりあるということで、そのあたりを皆さん、御存じなのでこのところにそれがそのところをリンクさせながらの議論をしているので、とりあえずは、このままここはpending

の形にさせていただいて、毒性のほうでその当然議論になりますので、それであれば、では、代謝のところを書いておいたほうがいいのか、排泄のところでもう少し詳しく書いておいたほうがいいみたいな議論になると思いますので、そこで改めて書きぶり等も変えていければと思いますが、それでよろしいですか。

どうぞ。

○中江専門参考人 本質議論はそれで結構ですが、関連事項というか、これもあれなのですけれども、ここは「GSH-transferase」と書いてありますけれども、これはGlutathione S-transferaseとはまた違う酵素のことをおっしゃっているのですか。

○梅村座長 2行目ですか。

○中江専門参考人 41ページの2行目に「GSH-transferase (GSH-T)」と書いてあるのは、Glutathione S-transferaseとは違う酵素のことですか。

○梅村座長 どうぞ。

○石塚専門参考人 細かかったので指摘をどうしようか迷っていたのですけれども、活性の方法を見ると完全にGSTだと思います。ただ、原著で確かにGSH-Tという書き方をしているので、多分そのまま残されたのだと思います。

○中江専門参考人 先ほどの公定書の話もありましたけれども、もとの原稿にどう書いてあったかは関係ないのです。評価書として、contemporaryな状態で人が読んでわかるかわからないかが問題ですから、必要な修正はしていただかないと困るのです。これについては、GSTなのであれば、今どきそれをGSH-Tなどと言う人はいませんから、「Glutathione S-transferase (GST)」と書いていただかないと困ると思います。

○梅村座長 石塚先生、どうぞ。

○石塚専門参考人 その「b.」のところでもALT、AST、注意書きで、脚注で直してあるので、ここも同様に直していただいたほうがいいと思います。

○梅村座長 原著ではこうと書いてあったということを記載しておけばいいかもしれないですね。そのあたり、この記載そのものがまだ不安定な状態ですので、ただ、内容については、そのあたりも改めて書き直すときにも気をつけておいてください。

○三宅係長 はい。

○梅村座長 ほかにございますか。よろしいですか。

体内動態のまとめについては、またこれらの議論がまだ続きますので、後ほど改めてということにさせていただければと思います。

CMCについては、前回の審議で御指摘されて、厚生労働省に対して飲料中成分等々の反応生成物の安全性に関する補足資料の提出ということを依頼しておりますので、回答を踏まえて改めての議論が必要になります。ここまでよろしいですか。全体として何かございますか。というのは、次はどこへ移るかという、DMDCの個々の物質の評価に移るのですね。なので、ここまでというのは、つまり、前回からの修正点ですけれども、ここまでよろしいですか。まだ修正が足りないという結局結論になりましたけれども、それは毒性

のほうを見ながら必要な部分を追加なり削除なりしていこうということになるかと思います。よろしいですか。

事務局、何かありますか。

○三宅係長 そのように対応させていただきます。

○梅村座長 それでは、引き続き評価書案について事務局から説明してください。毒性については、文の量が多いので、まずDMDC、メタノールの次にMCと議論して、それ以降をまとめて評価したいと思いますし、時間によっては毒性の審議を一部残して、西専門委員からのコメントに基づいて摂取量の推計を先に議論する予定でありますので、協力のほど、よろしくお願いいたします。

では、事務局、お願いします。

○三宅係長 それでは、毒性について説明いたします。

43ページから毒性でございますが、44ページにつきまして、経口投与以外、吸入等における試験等について現在記述しておりませんが、専門委員の先生方からのコメントも踏まえまして、44ページ、●をつけておりますメタノールの反復投与毒性、発がん性併合試験も含みますが、生殖発生毒性及びDMCの生殖発生毒性につきまして、参考資料としてこの調査会終了後になりますが、文案を作成することを予定しております。ほかに参考資料として記載が必要な試験成績、また、参考資料扱いではなく記載したものが良い試験成績がございましたら、御指摘いただければと思います。

DMDCに移ります。45ページからDMDCでございますが、最初の枠囲みにつきましては、後ほど説明させていただきます。

先に個別の試験について説明します。46ページ、2行目「遺伝毒性」。DMDCを被験物質とした遺伝毒性に関する試験の成績は、表4のとおりでございます。本専門調査会としての御判断につきましては、47ページ、2行目でございます。「本専門調査会としては、本品目は各遺伝毒性試験成績が陰性であることに加えて、添加物『二炭酸ジメチル』として提示された使用基準の下、適切に使用されてヒトが摂取するに当たっては、DMDCは飲料中で分解され、残留しないことから、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性の懸念はないと考えた」と記載をいただいております。

戸塚専門委員からいただいたコメントを申します。枠囲みが2つありまして、下のほうでございますが、事務局より、オレンジジュースの比重が不明な試験における投与用量の換算について記載してございますが、戸塚専門委員から、「添加オレンジジュースの実験は全て同じグループが提出した結果であるため、DMDC濃度は全て4,040 mg/Lとしてもよいように思います。1989年にGLP基準でAmes試験をやり直したと推察します。使用している菌株も同じであることと、使用しているDMDCの用量は1989年では4,040 µg/plateと1980年の用量を上回っており、結果は同じ陰性です。内容の重複として考えて、1980年のほうは表から削除してはいかがでしょうか」とのコメントをいただいております。

表4の上から2つ目の非GLPの試験、参照55の試験成績でございますけれども、この試験

について記載を削除するかどうか、このまま記載することでよいのか、後ほど御議論いただければと思います。

48ページ、急性毒性につきましては、記載のとおりです。

7行目、反復投与毒性試験について、DMDCを4,000 mg/L添加した各種添加飲料、オレンジジュース、カシスジュース、ビール、ワインを用いた試験がラット3カ月間経口投与試験として行われております。

DMDC摂取相当量と表6で記載しておりますが、これはDMDC添加濃度と飲料摂取量から換算したもので、あくまでDMDCが添加後、分解せずに摂取されたと仮定した場合の量でございますが、表の記載のとおりでございます。毒性所見は認められておりません。

本専門調査会としましては、49ページ、10行目でございますが、「本専門調査会としては、単用量の試験であることから、本試験ではNOAELを得ることはできないと判断した」と記載をいただいております。

同様に、DMDC添加飲料を用いた試験として49ページ、13行目から、添加オレンジジュースを用いたラット30カ月经口投与・発がん性併合試験、50ページ、添加ワインを用いたラット30カ月经口投与・発がん性併合試験、また51ページ、下方からでございますが、添加オレンジジュースをビーグル犬に投与しましたイヌ1年間経口投与毒性・発がん性併合試験について記載しております。

いずれの試験におきましても毒性所見は認められないとされております。同様に「本専門調査会としては、単用量の試験であることから、本試験ではNOAELを得ることはできないと判断した」との記載をいただいております。

発がん性の試験成績は反復投与毒性試験と併合した試験結果のため、詳細は割愛いたしますけれども、本試験において発がん性の懸念はないとの記載を3試験ともいただいております。

生殖発生毒性試験につきまして、55ページ、11行目から記載してございます。DMDC添加オレンジジュースを用いたラット二世代生殖毒性試験でございますが、毒性所見は認められておりません。

「本専門調査会としては、DMDCのばく露量が不明であること及び単用量での試験であることから、本試験におけるNOAELは得られないと判断した」との記載をいただいております。

57ページ、5行目のラット発生毒性試験については、飲料摂取量が不明ですが、毒性所見は認められておりません。同様に記載をいただいております。

ページを戻りまして45ページ、DMDCの下の四角でございます。DMDCは飲料に添加後、加水分解や飲料中成分と反応を起こすため、被験物質中のDMDC又はDMDC関連化合物の量は不明でございます。

今、申したとおり、反復投与毒性試験での本専門調査会としての結論の書き方と生殖発生毒性試験での結論の書き方の間で記載に差異がございます。御担当の各先生方から御意

見いただいておりますけれども、DMDCの評価全体としまして統一、整合をとる必要があるのかも含めまして評価の結論の書き方について御議論いただければと思います。

また、今回、DMDCのNOAELの判断には使えないとの御評価をいただいておりますが、また、参考資料としたほうがいいのかといった御意見もいただいておりますが、分解物等DMDCを飲料に添加することで生じる関連化合物の安全性の検討の参考になると考えられ、添加物「二炭酸ジメチル」の安全性の検討指標とはなり得ることから、現在、参考資料ではない扱いとする案でございますけれども、これらの試験につきまして参考資料と記載するのがよいのかもあわせて御意見いただければと考えております。

DMDCまで説明は以上でございます。

○梅村座長　ありがとうございます。

毒性に入りますけれども、その前に、事務局が44ページにまとめてくれました指定等要請者からの提出された試験の一覧に近いものなのですが、これは個々でまたそのときそのときにそれを参考資料に落とすのか、通常の試験として扱うかは、また個々の問題になるかなとは思いますが。委員の先生からも、その際にまた御意見いただければと思いますが、そもそも、これは加工助剤ということになりますので、そのものは非常に分解性が高くて残らない。

検出限界以下になるということが前提での加工助剤なわけですが、そのようなときにそのもの、例えばここと言えばDMDCを投与した試験の扱いをどうするかということについては、当然、今回も皆、結局どれだけ残留しているかがわからないのでばく露量がわからないということに全てなってしまうわけです。単用量であるということもあって、NOAELが設定できない試験ばかりではあるのですが、参考資料に落とさずにこのままの扱いでよいかどうかについて、一度、委員の先生方に御意見を思っているのですが、これでよろしいかどうかということですが、特に毒性の先生方に御意見をいただければと思うのですが、いかがでしょうか。

高須先生、加工助剤、御専門なので。

○高須専門委員　確かに加工助剤なので添加、すぐ分解されて残っていないことが想定されているのはもちろんそうなのですが、ただ、そのものを投与して、そういうことが想定されている中で試験が成立されていけば、それは評価としての情報としては価値があるものではないかなと私自身は思うので、参考資料にしなくてもいいのかなというのが私の意見です。

○梅村座長　ありがとうございます。

ほかにごありますか。

○石塚専門参考人　私も同じく参考資料にせずに、DMDCそのものではあるのですが、載せたほうがいいのかと思います。

○梅村座長　ありがとうございます。

では、この形で進めさせていただければと思いますが、よろしいですか。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 生殖発生も含めて同じような話なのですが、毒性試験というのは被験物質を評価するものなので、DMDCは被験物質として殆ど残っていないのに参考資料ではなく評価対象試験の扱いとするというのは違和感があります。DMDCへのばく露がされていないのに、DMDCの評価をするというところがすごく矛盾していると思います。DMDCが分解してしまうことを認めているのに、DMDCの試験だとするという、そこがすごくひっかかるのです。

これは古い試験だから考慮されていないのかもしれないですけども、最近のGLP試験であれば、被験物質の純度、安定性のデータは必須で、医薬品などでは投与したときの血中濃度、やその直線性まで求められている。正しくばく露されているか、されていないかというのは非常に重要なことで、私の研究室の所掌業務が化学物質のToxicokineticsに関する試験研究になったのも、そういうばく露が正しく行われていることが要求されるようになったためという経緯があります。ここでDMDCへのばく露が正しく行われていないのに評価するのはすごく違和感があるということです。

参考資料として、ジュースに添加して飲み物となった状態で投与してみたら毒性は見られなかったというようなことならいいですけども、DMDCの毒性についての資料だと言われるのは違和感があるということです。

○梅村座長 ほかに、石塚先生、どうですか。

○石塚専門参考人 記憶違いだったら申しわけありません。今までのところも恐らく参考資料に落としていなかった気がするのが1つと、あと先生がおっしゃる懸念もあるとは思いますが、加工助剤ということと特殊ということもあるので、であれば、例えば脚注に一言入れるとかという方法もあるのかなというように思います。

○梅村座長 実際は完全になくなってしまうわけではないのですね。そこが問題なので、ではないのですか。

高須先生、どうぞ。

○高須専門委員 少なくともこの試験ではそれがわからないということですね。全部分解されている。すみません、化学的な知識はあれなのですが、それを確かめていないのは、確かに宇佐見先生がおっしゃるとおりだとは思いますが。

○梅村座長 よく発がん試験をやったときに何か不純物だったり生成物に対しての発がん性は、もとの物質を投与していてわかるというような考え方はありますね。その感覚で、私はこれでいいのかなと思ったのですが、それはどうなのですか。

○宇佐見専門委員 暴露量がどれくらいという話だったらいいのですが、これは添加した量で評価してしまうというところがあるのでよくないと思います。

○梅村座長 だから、添加量は違う、添加量は評価しないということなのですね。NOAELを出さないというのはそういうことだと思うのです。

○宇佐見専門委員 ジュースの中に、添加した量のDMDCが含まれていた場合に毒性が認

められないという話になるのがよくないということです。参考資料としないでDMDCのNOAELは出さないということですけれども、実際はどれだけ投与されているかわからなくて、分解しているわけだから、明らかに毒性の過小評価になりますね。DMDCの毒性として評価するのであれば、検出限界のような最低残留量を元にしたNOAELのような形で、これだけ残っているとして影響はなかったというような話にした方がよいと思います。飲料に添加したのと同じ量のDMDCを投与した場合に毒性影響はなかったという話では、正しくないと思います。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門参考人 皆さんの御懸念はそのとおりだと思うのですが、例えば47ページの上のほうの遺伝毒性の書き方はいい感じで書いてあるのです。実際にここではなくなってしまうよという書き方だから微妙ですけども、ほとんどなくなりますという書き方をしているので。今のようなお話はDMDCをやる限り絶対出てくるわけなのですが、脚注だとそれを見ない人もいますから、今の御懸念は脚注に書いたとしても完全には払拭されない。ですから、やるとすれば45ページの「(1) DMDC」とありますね。その後に、代謝特性から考えて、DMDCを添加したもので以下の情報があるけれども、これは実際、これこれこういうことです。ただ、そういう試験の結果は情報として載せますよというようなことを書いておけば、そういう誤解はないだろうと思うのです。

さらに、例えば48ページの反復投与毒性の「a.」のBayerAGのものとか、説明でもです。

○梅村座長 摂取相当量はまずい。

○中江専門参考人 そうだし、例えば10行目の書き方で、DMDCを表6の試験群を設定していないので、これはDMDCを添加した飲料をとか、ちゃんとそう書かないと、それこそ誤解を生む。全ての試験がそうですけれども、そうしておけば情報としては、先生がおっしゃるように、一応このようなことをしたらこのようなことになるけれどもというようになるから。要は読んでいる人が誤解しなければいいので、そのようにされたいかがですか。

○梅村座長 そのあたり、どうですか。つまり、先生御懸念の誤解のない説明をしっかりと加えるということです。

○宇佐見専門委員 それでよいと思います。参考資料のほうがよいと思いますが、今のようによく書いていただくなればどちらになっても構いません。

○梅村座長 わかりました。加工助剤としてのそのものに対する情報というのは重要であるとは思いますが、ただ、一面、宇佐見先生御懸念のような、つまり、誤解のあるような、48ページの表6は相当やばいですね。摂取相当量など書いてしまうというのはね。なので、このようなことをしないようにしていく。具体的にそれも今、中江先生御指摘のように脚注ではなくて堂々と本文の中に入れ込んで、それで情報として重要なので記載しますという形にしていこうかと思いますが、それでよろしいですか。

それでは、少し個々の試験の話になりますけれども、遺伝毒性ですね。戸塚先生から御意見をいただいているのですけれども、これは山田先生、どのような感じですか。

○山田専門委員 私も戸塚先生の意見に賛成で、載せなくていいのではないかと思います。46ページの表4の2つ目の復帰突然変異試験は、3つ目の試験を書きおけば必要ないことかなというように思います。

○梅村座長 わかりました。

「本専門調査会としては」というところなのですから、これはこれでよろしいですか。

○山田専門委員 そうですね。今、直前の議論を勘案すると、この「残留しない」という前には「ほとんど」と入れたほうがいいのかと考えていたのですけれども、いかがでしょうか。曖昧な言葉ではあるのですが。

○中江専門参考人 今の話については、先ほどの整理で、遺伝毒性、個々の試験に入る前にDMDCはこういうものと書いてしまうので、むしろ、要らないと思うのです。それはそうなのだけれども、これは山田先生にお聞きしたいのですが、表4の一番上はDMDC自身を投与しているわけですね。

○山田専門委員 そうですね。

○中江専門参考人 これはDMDCがあるわけですね。飲料中ではないから、でも、これは水か何か知らないけれども、何かの溶媒でしょうから。

○山田専門委員 そうですね。これがどれぐらい。

○中江専門参考人 こういう場合、同じことなのか。

○山田専門委員 でも、分解したかどうかはこれではわかりません。通常のAmes試験なので、Ames試験の場合は、そこで分解されているかどうかというのは特に考えずにどんな物質でも行うものです。

○梅村座長 でも、これは全部陰性なわけでしょう。

○山田専門委員 そうです。陰性です。

○梅村座長 では、何かぐちゃぐちゃ言わなくてもいい。陽性があるのなら何か。

○中江専門参考人 そうです。だから、先ほど言ったように前文で書くからもう別に終わってしまっていていいと思います。

○山田専門委員 もしそういうことでしたら、もう本専門調査会としては、試験が2つなので直接書いてもいいと思いますけれども、復帰突然変異試験及びin vivoの小核試験が陰性であったことから、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性の懸念はないと考えたというような書き方で、ここの2行目、3行目、4行目に説明的に書いてあることは書かなくてもいいかなとも思います。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門参考人 先ほどからの議論のまた繰り返しというか、念押しになりますけれども、これはあくまでもDMDCに関してそういうものだということで情報を与えるというこ

となので、特にin vivoなどはDMDCなどがあるわけないというか、ほぼないのだから、それが陰性だったからといってDMDCが陰性と言えないので、単にまとめを書くのなら、これこれの試験で陰性でしたと終わってしまったほうがいいと思います。評価をしないほうがいいと思う。評価をしないというのは、評価については、そういうことはできませんよというのを前文で書くというコンセンサスになったと思うので、そのままにしておけばいいのではないですか。ここでもう一回、DMDCは陰性ですとかと言ってしまうと、それはまた誤解を生むことになる。

○梅村座長 何に特段遺伝毒性がなかったのかわからないというか。

○中江専門参考人 極端なことを言えば、何もないから陰性なのかもしれない。

○山田専門委員 では、Amesと小核が陰性だったと書くということですね。

○梅村座長 それでどうですか。

○山田専門委員 それは事実なので、一応実施した試験は陰性だったということは書いておいたほうがいいかなと思うのです。その後の遺伝毒性の懸念はないというのを書かないということですか。

○梅村座長 こう書いたときに、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性の懸念はないとは、どの物質に対して懸念がないのかわからないという。つまり、普通のほうのこの後の毒性試験のほうは、NOAELを出さないということで、その1個前には行かないでとめていられるのだけれども、遺伝毒性試験の書き方だと、これはもう最後まで行ってしまった状態ですね。なので、そのあたり。

どうぞ。

○三宅係長 今、記載している遺伝毒性につきましても、添加物として想定される使用基準のもとで使用した場合で遺伝毒性の懸念はないと考えたということですので、最終製品に残留することを前提とした上での判断はされていないと認識しております。

○梅村座長 では、そこまで書いたほうがいい、最後のところに書くということですか。

○三宅係長 現在のところでは、今、想定されている使用基準のもとで懸念があるかないかについてはどうかといただくことは可能なのではないかなと考えております。

○梅村座長 そのあたり、いかがですか。よく添加物として使用する何とかはとか、何とかかんとかに入れますね。逆に言えば、入れるかどうかということですね。

○山田専門委員 厳密に考えると、この試験でもオレンジジュースでしか実験していないので、そこまで言うのと、つまりどこまで厳密に書くかというところ、何も書けなくなってしまうような気はするのです。使用基準のもとというところを書くのだったら、遺伝毒性試験が陰性だったということ、それは書かなければいけないかなとは思いますが、そこは何を調べたかわからないということになると、少し整理させてください。

○梅村座長 わかりました。すみません、そのあたり、もう一度、ここを練ってもらったほうがいいかもしれません。では、よろしいですか。

どうぞ。

○山添委員 今、提出資料を見ると半減期は13分あるのです。だから、Amesはできる。瞬時になくなって何になったかわからないではなくて、少なくとも13分あるので、量的には入れれば、もとのものから分解物と両方で見ていると思います。

○梅村座長 わかりました。そうしたら、山田先生、申しわけないけれども、ここのAmes試験の試験条件みたいなものと、この物質そのもののそういう化学的性質を加味して考察を加えていただけますか。アンド、つまり、オレンジジュースに添加した際のことまで言及していただけると助かります。よろしいでしょうか。

○山田専門委員 では、確認させていただきますけれども、このAmesの試験結果については陰性だったということを書くということと、あと飲料に添加した場合のことも書くということですか。分解。

○梅村座長 書かなくてもいいですか。書くのは無理ですか。

○山田専門委員 無理なことはないと思うのですが、今、書いてあるような感じの書き方だとそんなに大きな問題はないかなというように考えるのですが、まだ今日、御欠席の戸塚先生などとも議論させていただこうかなと思います。

○梅村座長 どうぞ。

○本堂課長補佐 事務局です。

遺伝毒性の先生方と事務局とで相談して、また皆さんに御確認いただきたいと思います。

○梅村座長 ただ、個別の遺伝毒性はこの後、出てくるわけですね。だから、ここではDMDCの遺伝毒性をやるのであれば、このAmes、今、山田先生からも御示唆いただきましたけれども、そのあたりでとめるという手もあるかもしれないですね。

この下のオレンジジュースのほうは分解してしまって、分解物の遺伝毒性も一遍に全部、量はわからないけれども、結果としては見ているわけですね。それは個別にやっていくので、DMDCを見るということは、イコール、DMDCそれ自身の毒性に着目しているという観点でいいのですね。

○山田専門委員 そうですね。

○梅村座長 毒性のほうもそういう形になるのだろーと思いますので、一応そのあたりで遺伝毒性までよろしいですか。事務局、何かありますか。大丈夫ですか。

○三宅係長 大丈夫です。

○梅村座長 次に行きます。次は毒性試験ですが、このあたりは、主担当は高橋先生。何か御説明というか、コメントございますでしょうか。

○高橋専門委員 特にコメント、この記載どおりなのですが、生殖毒性との整合性ということで、文面のところを御意見いただいております、ばく露量が不明であるということに記載しておけば特に問題はないと思います。そのほかは特にないです。

○梅村座長 高須先生、何かございますか。

○高須専門委員 私のほうからも特に高橋先生のものに追加するようなコメントはありません。

○梅村座長 やはりばく露量が不明であることをNOAELのとれない根拠の一つにすることに対しては。

○高須専門委員 特に反対はしません。

○梅村座長 ここまでよろしいですか。

どうぞ。

○中江専門参考人 いいと思うのですけれども、少しだけ気になるのは、そもそもNOAELを判定していいのかということです。できる、できないではなしに、していいのかということについてはいかがですか。

○梅村座長 ばく露量がわからないのということですか。

○中江専門参考人 ばく露量がわからないというよりは、今、見ていただいておりますが、ばく露量がわからないし、こういうものを入れてこうやったらこうなりましたというだけですね。DMDCはそういうものですよと言い切っているのに、NOAELの判定ができなかったとしないほうがいいよねというのもありますね。

○梅村座長 それはありますね。そもそもNOAELをできるかできないか判断するような試験ではないでしょうということではあります。

○中江専門参考人 単純にそういうものを入れたオレンジジュースだとかビールだとかやったら、これこれの試験をやったらネガティブでした、でとめておく。

○梅村座長 それは前書きに書きましょう。だから、DMDCをこの参考資料に落とさずにちゃんと説明するということの中にも、NOAELの判断はできない、そこに書くかどうかはわからないけれども、その趣旨に沿っていけば、NOAELの判断をする必要もないことになるので、NOAELがとれないのではなくて、そもそもそのような試験ではないのだが、こうこうこういう理由なので参考資料にならずにここに入れているのだというようなことを記載するという形がいいかなと思います。そのような形でよろしいでしょうか。

そうすると、生殖発生毒性のほうもそれに倣う形になっていきますが、どうでしょうか。

○宇佐見専門委員 私はそういうもので合意したものと思っていました。NOAELは全部書かないと思っていました。

○梅村座長 北條先生、何かありますか。

○北條専門委員 私も今の御意見に賛成です。

○梅村座長 ありがとうございます。

生殖発生毒性について、個々についてはどのような感じですか。このままでよろしいですか。

○宇佐見専門委員 ここに書いてあるような感じでいいと思います。

○梅村座長 北條先生、どうぞ。

○北條専門委員 特に追加のコメントはございません。

○梅村座長 ありがとうございます。

生殖発生毒性まで行きましたが、いかがですか。

どうぞ。

○石塚専門参考人 NOAELを書かないということで、発がん性も書かないということですか。

○梅村座長 高須先生、いかがですか。

○高須専門委員 NOAELを判断しないという記載になるのであれば、発がん性も当然書けないですね。ですので、同じような形になると思います。

○梅村座長 わかりました。そういう形でよろしいですか。

そうなりますと、DMDCは一応58ページの4行目まで行きましたけれども、何かございますか。よろしいですか。

であれば、事務局、引き続き説明してください。

○三宅係長 ありがとうございます。

では、メタノールについて説明いたします。58ページをご覧ください。

遺伝毒性につきましては、表15のとおりです。

59ページ、2行目でございますが、「*in vitro*のSCE試験（NEDO（1983））において、代謝活性化系非存在下のメタノールの高用量投与群で認められた弱いSCE誘起性を陰性とするNEDOの見解を、本調査会としては支持できると考えた。また、同一種類の細胞に対し同用量で実施した*in vitro*の染色体異常試験（NEDO（1983））は陰性であった。以上より、本専門調査会としては、メタノールに生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと考えた」と記載してございます。

60ページ、急性毒性につきましては、記載のとおりです。

反復投与毒性、発がん性試験につきましては、経口摂取による試験成績は提出されておらず、現在記載はしておりません。

生殖発生毒性試験につきまして60ページ、14行目でございます。マウス発生毒性試験でございますが、4,000 mg/kg体重/日、経口投与したところ、表17-2のとおり毒性所見が認められております。4行目「本専門調査会としては、マウスでは母体へのストレスによって胎児に外脳症及び口蓋裂が誘発されるとの報告があることから、本試験条件下では被験物質投与の影響は適切に評価できないと判断した。また、本試験は単用量での試験であることから、本試験におけるNOAELは得られないと判断した」と記載をいただいております。

61ページ、9行目、ラット発生毒性試験でございます。

表18-1の用量を設定し、単回経口投与したところ、表18-2のとおり、最低用量も含めた投与群で毒性所見が認められております。

62ページ、2行目「本専門調査会としては、一般毒性に係るNOAELは2,100 mg/kg体重、発生毒性に係るNOAELは1,000 mg/kg体重未満であり、極めて高い用量（4,100 mg/kg体重以上）のメタノールは催奇形性を有すると判断した」との記載をいただいております。

62ページ、6行目、ラットの生殖発生毒性試験ですが、表19-1の用量を設定し、経口投

与したところ、19-2のとおり、毒性所見が認められています。

14行目「本専門調査会としては、一般毒性に係るNOAELは2,400 mg/kg体重/日、生殖発生に係るNOAELは1,600 mg/kg体重/日未満及び発生毒性に係るNOAELは最高用量である3,200 mg/kg体重/日と判断した」との記載をいただいております。

メタノールにつきましては「ヒトにおける知見」の項にも記載がありますので続けて説明いたします。

ページは飛びまして96ページ、23行目から「(7) ヒトにおける知見」でございます。DMDCの経口摂取によるヒトにおける知見は認められなかった。

26行目からでございますが、「参考資料(メタノール)」としまして、以降の知見につきましては、レビューの原著が提出されておらず詳細が不明な知見ですとか、労働環境中のメタノールへのばく露に関する知見等であることから、メタノールの今回の条件におけるヒトにおける知見を検討するには適当ではないが、参考資料として記載するとしておりまして、「中毒影響のレビュー」について2つ記載してございます。

祖父江専門委員よりコメントをいただいておりますが、メタノールの毒性の主な原因であるとされておりますギ酸の代謝排泄のヒトと動物実験との違いにつきましては、体内動態の項に記載をしてございます。

メタノールにつきまして、説明は以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

メタノールに入りますけれども、まず遺伝毒性ですが、山田先生、お願いします。

○山田専門委員 内容はこれで結構なのですが、細かい修正をお願いします。

表で「WP2 uvrA」というのは1つの菌株の名前になってしまっているので、この間のスペースはとってください。復帰突然変異試験のところで2カ所です。

あと、まとめの文章で高用量投与群となって消し忘れなのだと思うのですが、*vitro*の試験ですので「投与」を削除してください。4行目です。「メタノール高用量投与群」と書いてあるので、「高投与群」と書いてあったので「用量」に直したはずなのですが、それでも、「投与」は削除してください。

以上です。内容はこれで結構だと思います。

○梅村座長 SCEの誘起性に関する見解というのは、当然このぐらいで。

○山田専門委員 弱いものですので、これでいいかなと思ったのです。

○梅村座長 ここの遺伝毒性について、何かコメントはございますか。弱いSCE誘起性があったけれども、問題となることではないという結論になります。

どうぞ。

○山田専門委員 一番高い用量だけなので、ということです。

○梅村座長 よろしいでしょうか。

それでは、引き続き毒性のほうに入りますけれども、ここは書かれていないのです。全て吸入なのでしたか。記載しないことに関して先生方、どうですか。これはこれでよろし

いですか。

○三宅係長 事務局から補足いたします。反復投与毒性につきましては、参考資料として記載してはどうかと御意見をいただいております。現在、文案が間に合っておりませんが、参考資料として記載することを考えています。

○梅村座長 塚本先生からの御意見ですか。そうではなくてですか。

○三宅係長 44ページをご覧ください。一番下の45ページ、高須先生からメタノールの反復投与毒性試験についてコメントいただいております。

○梅村座長 高須先生、どうですか。

○高須専門委員 これはいずれも吸入の試験ということなので、非経口投与の試験ということで参考資料がいいのかなというように思います。

○梅村座長 高橋先生は、これでいいですか。

○高橋専門委員 はい。それで結構です。

○梅村座長 参考資料でいいということですか。

○高橋専門委員 はい。

○梅村座長 参考資料でいいということは、参考資料には載せるということですね。

○高橋専門委員 あれば載せたほうがいいかもしれません。

○梅村座長 高須先生もそういう御意見ですか。

○高須専門委員 はい。

○梅村座長 毒性の先生、よろしいですか。一応、吸入だけでも、参考資料として載せるという形です。今は載っていないのですね。

○三宅係長 今は載っておりませんので、記載したものをご覧ください、またそれぞれ不要、必要を判断いただければと思います。

○梅村座長 わかりました。では、ここまではよろしいですか。

そうすると、次、発生毒性試験は、主担当は宇佐見先生。

○宇佐見専門委員 60ページ、13行目からマウス発生毒性試験ですけれども、これは60ページの下の方角囲みに書いてありますように、その上のところ適切に評価できないとか、NOAELは得られないということで、今は評価書中になっていますが、参考資料にするのが妥当であると思います。

その下の61ページ、9行目から「b.」の試験については、このような19行目以下の毒性所見を認められておまして、62ページ、2行目から、一般毒性に係るNOAEL2,100 mg/kg体重、生殖発生毒性に係るNOAELが1,000 mg/kg体重でした。これについては母動物に毒性影響が認められるような極めて高い用量というのを入れたほうがいいと思います。極めて高い用量では4,100 mg/kg体重以上では催奇形性が認められたと判断したということです。

その次、62ページ、6行目「c.」の試験につきましては、63ページにありますように、5行目のような毒性所見が認められまして、14行目のようにNOAELが得られたということ

です。

以上です。

○梅村座長 北條先生、いろいろコメントも出ているかと思います。

○北條専門委員 こちらに書いたとおりであります。

○梅村座長 参考資料にしたほうがいいのか、なぜ参考資料のほうがいいのか。最初の「a.」の試験。

○北條専門委員 この出ている所見自体がマウス、投与のストレスとかそういうもので出ているというのが一応文献の考察でも書いておりますし、一般的にそういうように言われているので、実験条件自体が要は不適切だという試験であることから、参考資料にしておいたほうがよろしいかというように思いました。

○梅村座長 そういうときは参考資料にしてみましたか。コメントにするのではなくて、実験条件はこうこうなのとか、NOAELとか。

○北條専門委員 前の剤とかだと、たしか参考資料にしていたような気はします。

○梅村座長 どうぞ。

○三宅係長 実験条件が不適切だった場合の記載理由につきまして、過去の評価書案を整理して提示したいと思います。

○梅村座長 それがいいかなと思うのです。

どうぞ。

○中江専門参考人 一般毒性でもそういうことは多々あって、結局、前例を見ても前例によって違ってくるのです。いろいろあって、そのときそのときで、もうそういうものはそもそもここに載せないという判断をしたときと、参考資料にしたときと、参考資料にしないけれども、これこれの理由でこれは評価に値しないと書いたときと3種類もあるので、それは全体を見ても3種類出てくる。載せていないのは前例で出てこないけれども、その3種類ともあるので、ここで決められたほうが良いと思います。

○梅村座長 どうですか。

○宇佐見専門委員 ないほうがすっきりはすると思います。

○梅村座長 ただ、何かそういう所見が出ている中で削除してしまうのなものというところもあります。ただ、誤解がないようにはしないとイケないと思います。

○宇佐見専門委員 参考資料の項目で、自然発生と区別がつかない所見であり、被験物質の影響とは判断できないため、参考資料にすると記述するとよいと思います。

○北條専門委員 宇佐見先生のお考えに同意します。

○梅村座長 であれば、参考資料になるべき理由というのを記載していただけるといいと思います。そのあたりはよろしいですか。

○宇佐見専門委員 60ページの4行目あたりで適切に評価できないと判断したと記載すればよいと思います。。

○梅村座長 これを読んでいると、このまま参考資料でなくてもいいぐらいな感じもしま

すけれどもね。

○宇佐見専門委員 マウスは発生毒性試験においては難しい動物で、何か実験的処置をすると奇形が起きてしまうというようなことがあり、それをこの試験実施者も認めているので、参考資料にしようと言うことです。

○梅村座長 では、もう少し丁寧を書く。

○宇佐見専門委員 本文中にもその記載をした方がよいと思います。

○梅村座長 わかりました。そのような形でもう少し参考資料に落とした理由を書いているだけでいいと思います。

○宇佐見専門委員 はい。もう少し解説するようにします。

○梅村座長 北條先生、その他はこれでよろしいですか。生殖毒性に関するNOAELの判断なし、あえてないを書く。何でしたか。62ページの四角囲みの北條先生の御意見は、どこですか。

○北條専門委員 これは最初の前回の素案みたいなところに、試験のタイトルがラットの生殖発生毒性試験というようにタイトルがなっていたので、この試験自体は生殖能力の評価はしていなかったもので、このようなコメントが残っております。

○梅村座長 結構だということ。

○北條専門委員 はい。結構です。

○梅村座長 どうぞ。

○宇佐見専門委員 この件の経緯を少し説明します。発生毒性試験であっても生殖の項目も評価できるのであればNOAELを求めるという慣習があるのですが、この試験では生殖毒性として評価する項目が殆どないので、北條先生としては生殖毒性に関するNOAELは出さないほうがよいという意見でした。それで、生殖毒性に関するNOAELを出さないということで同意したということです。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

そうすると、メタノール、この動物に関するところが63ページの16行目までのところですが、ここまでよろしいですか。

どうぞ。

○中江専門参考人 内容は別にいいですけども、書き方の問題として、最低用量が無毒性でない場合は、NOAELはとれないというようにしていたと思います。62ページの3、4行目は、4,100 mg/kg体重に催奇形性があると判断なさっているのであれば、逆にその下が催奇形性のNOAEL。そういう書き方にいつもはしていましたし、ほかの試験もそうですが、ここはなぜ変えているのでしょうか。

○梅村座長 そのあたりはどうですか。これは一番下も出ているのに、だから、未満になっているということですね。未満というのは。

○中江専門参考人 意味はわかるけれども、そういう書き方をしていない。

○梅村座長 一番下が出て行ってしまっているときは、何とか未満とは書かないのです。

○宇佐見専門委員 この調査会での記載法と、習慣的にやっている記載法について、その違いについて記憶が曖昧になっていました。この調査会では書かないというのであれば、書かなくて結構です。

○梅村座長 では、そういうことにして、NOAELはとれなかったということにしてください。何とか未満というのは、意味はわかりますけれども、そういうことで数字は出さないのです。

ほかにございますか。

○中江専門参考人 極めて高い用量というのは、その下がNOAELではないですか。

○梅村座長 これは、1,000 mgは催奇形性を有するとは言えない。

○宇佐見専門委員 発生毒性でNOAELを出しており、催奇形性は発生毒性の中に含まれているので、催奇形性のNOAELという言い方はしないということです。

○中江専門参考人 わかりました。

○梅村座長 よろしいですか。

○宇佐見専門委員 ここでの記載に関しては、メタノールの発生毒性には種差があるようです。ヒトでは発生毒性がはっきりしないのですが、実験動物では奇形を誘発することが知られています。その辺をどう評価するかということで、4,000 mg/kg体重はすごく高い用量であるということ。4 g/kg体重ですね。この試験ではそれだけ高い用量で投与した場合に奇形が誘発されたという話です。

○梅村座長 極めて高い用量でとめないで、括弧でちゃんと数字を出したところに工夫があるわけだとは思うのですけれどもね。一応この書き方でよろしいですか。

そうすると、次は96ページに移りまして、ヒトの知見もあったのですが、祖父江先生、突然ですみません。96ページの「ヒトにおける知見」に関してのメタノールのお話です。

○祖父江専門委員 Skrzydlewskaさんのペーパーに関しての毒性のメカニズムをどの程度記述するかというところの事務局の問いに対して、疫学の話ではないですけれども、ヒトの知見としてメカニズムが動物実験のほうからと違うことがあるのであれば記述したほうがいいですよということをコメントしたままであります。これまでの議論で十分カバーされていると思いますので、それでオーケーだと思います。

○梅村座長 これはこのままでよろしいということですか。

○祖父江専門委員 はい。

○梅村座長 森田先生、何か御意見はございますか。

○森田専門委員 書き方の問題だと思うのですけれども、参考資料のところに、以降の知見についてはレビューの原著が提出しておらず詳細が不明な知見やというような、これを理由には多分これまでしていなくて、原著が提出されていなくてわからなくて、原著が手に入るのであれば原著を基本提出してもらおう。原著がそもそも不明であるとか、原著が見つからないというようなことで最終的に不明だということは今までもあったかと思うのですけれども、提出されていないからわからなかったというようなものは、こういう書き方

ではなかったと思いますので、そこだけ少し。

すみません、私、遅れて来ましてわかっていないのですけれども、体内動態にヒトとその他のラット、げっ歯類との違いの項を新たにつくるというのはまた今度ということによろしいですね。

○梅村座長 はい。

○森田専門委員 ありがとうございます。

○梅村座長 ここまでよろしいでしょうか。メタノールまで行きました。よろしいですか。

そうしますと、本当はこの後、MCに行ったら大変なことになってしまうので、一旦ここでスキップさせていただいて、引き続き一日摂取量の推計等についてコメントもいただいておりますので、一日摂取量の推計等を議論したいと思いますが、よろしいでしょうか。一度、中断させていただいて、一日摂取量について残りの時間を議論したいと思います。

それでは、事務局から説明してください。

○三宅係長 それでは、101ページ、7行目から「Ⅲ．一日摂取量の推計等」について、説明いたします。

添加物「二炭酸ジメチル」の一日摂取量の推計等を検討するに当たっては、DMDCのほか、添加飲料に残留するDMDCの反応によって生じ、また添加により残留することになるDMDC関連化合物についても検討を行った。

11行目から「1．我が国における摂取量」としまして、添加物「二炭酸ジメチル」は未指定であり、使用実績がないため、現在の食品由来の摂取量については記載してございません。ただ、DMDC関連化合物のうち、メタノールにつきましては、新鮮な果物、野菜、フルーツジュース、発酵飲料等の飲食物にも含まれていることが報告されており、17行目以降、その報告例について記載をしてございます。

29行目「（2）使用基準策定後の食品由来の摂取量の推計」につきまして、指定等要請者が行いましたDMDC及びDMDC関連化合物の摂取量推計について記載をしてございます。

指定等要請者は、我が国におけるDMDCの使用対象飲料の摂取量を厚生労働省が行っております国民健康・栄養調査、又は全国清涼飲料工業会が行っております調査の報告値から推計をしてございます。

具体的には102ページでございますけれども、DMDCの適用が予想される飲料の1人当たり平均摂取量が国民健康・栄養調査に基づきますと表38のとおり、また、全国清涼飲料工業会が行った調査のもとにしました摂取量が表39のとおりで、過小な見積もりを防ぐため、より摂取量が多い国民健康・栄養調査による推計に基づきましてDMDC関連化合物の平均摂取量を推定しております。それが表40になります。

なお、DMDCにつきましては、最終製品に残留していないことから推計はしておりません。

MEC、エタノールとDMDCの反応生成物につきましては、アルコール飲料のみを添加対

象飲料として推計しております。

11行目から「国際機関等における推計」につきまして、参考としましてJECFA、FDA、SCF、EFSA等が行いました評価での摂取量推計についてまとめてございます。

指定等要請者の推計と同様に、添加対象飲料の推定量とDMDCを最大添加した場合の各関連化合物の最大残留し得る量を乗じて推計をしてございます。

105ページから「3. 摂取量の推計等のまとめ」でございます。

「加工助剤（殺菌量及び抽出溶媒）の食品健康影響評価の考え方」において、一日摂取量の推計について、「原則として、残留試験の結果から最終食品において想定される最大残留量を計算し、最大残留量と使用対象食品の一日摂取量を乗じて求める。残留値が検出限界値以下である場合は、原則として検出限界値を最大残留量とする。食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の資料等により適切に推定する。使用中に生じる可能性がある分解物等についても、原則として、残留試験の結果から最大残留量を計算し、残留量と使用対象食品の一日摂取量を乗じて分解物等の一日摂取量を推計する。一日摂取量の推定に当たっては、最新の食品安全委員会決定に基づく平均体重を用いる」とされています。

DMDC関連化合物については、DMDCを使用基準案の最大添加量を添加時の最大残留量を用いた指定等要請者の推計を是認し、また、指定等要請者が推計していないDMDCについては、指定等要請者が推計した対象食品の摂取量及び検出限界値から推計する」といった記載を106ページ以下、してございます。

西専門委員からコメントいただいておりますが、摂取量推計について、そのような考え方が妥当であるかどうかについて、また、今回、要請者は国民健康・栄養調査の平成26年の調査を参照してございますが、最新の平成28年国民健康・栄養調査を用いた場合の飲料摂取量が106ページの表にございますが、この平成28年調査の結果に基づいた方針に修正が必要かどうかにつきまして御判断いただければと思います。

説明は以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

一日摂取量の推計等のところ、西先生、少し御説明いただけますか。

実際、DMDC関連化合物とDMDCとそれぞれ別々の摂取量推計を行っているのかと思いますけれども、そのあたりを含めてどうなのでしょう。

○西専門委員 推計の方法自体、余り詳しくはコメントもしておらず、このままでいいと思っているのですけれども、私がコメントしましたのは、国民健康・栄養調査のデータ、どれを用いるかという話です。

○梅村座長 結構です。

○西専門委員 要請者が平成26年のデータで出されていますけれども、既に28年のデータが利用可能で、対象者数の拡大調査といいまして、通常の約3倍ということで事務局のコメントの中にあるのですが、26年が8,047人、28年が2万6,000人ということなのです。

で、こちらの人数のほうが多くて最新であるということで、こちらを用いるのがいいのではないかというコメントです。

すみません、逆に確認なのですけれども、表38の数値を変えた場合、表40の数値というのがどうなるのか、私、よくわかっていません。

○三宅係長 事務局より説明いたします。

表40は、表38のデータに基づいて推計しておりますので、平均摂取量が更新された場合は、これらの値についても更新、再推計をお願いすることが必要と考えております。

○西専門委員 わかりました。

○梅村座長 森田先生、何かコメントはございますか。

○森田専門委員 西先生の言われるように最新のものでできるのであれば、それで値を更新していただければと思います。

1点、すみません、きちっと見ていなくてわからないのですけれども、101ページの最初の食品由来の摂取量のところで、現在の食品由来の摂取量で最初にFrançotという人の1956年のデータだと12～680 mg/mLでよろしいのでしょうか。現状だとmg/Lではないかなと思うのですけれども、その次の1983年のデータとは単位が違ってきているので、ここを確認していただければと思います。

○三宅係長 はい。確認いたします。

○梅村座長 推計方法のところで関連化合物は指定等要請者の推計方法である250 mg/L添加時最大残留量に飲料推定摂取量を掛けた方法で、DMDC自身は検出限界値に飲料推定摂取量を掛けてという方法については、これでよろしいですか。

○森田専門委員 この間までの加工助剤の議論でありまして、こういうやり方でしようということになりましたので、今回、このやり方でよろしいかと思います。

○梅村座長 佐藤先生、何かございますか。

○佐藤専門委員 大丈夫です。

○梅村座長 そうすると、この表38が28年の調査に置きかわるという形で、それに関連した数字も動いてくるということですね。ここまでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○石塚専門参考人 細かいことの確認なのですが、103ページの脚注の「32」で、ワインのところで「ワイン（ぶどう酒）」と書いてあるのですけれども、多分その前までの記述、ワインとぶどう酒を分けて書かれてあったのですが、ここはどういう。ワインの中にぶどう酒を含めたということですか。すみません、混乱してしまったので質問しました。

○三宅係長 説明いたします。

脚注の書き方の「ワイン（ぶどう酒）」というのがほかのところと整合がとれていないのは御指摘のとおりでございますが、ぶどう酒について200 mg/Lという使用基準案は今回提出されておりますが、250 mg/L添加した場合の値で推計をした。より過剰な推計を行ったということです。ここでは、ワインにはぶどう酒以外の果実酒も含まれますので、ただ

ワインと言った場合ですと200 mg/Lと250 mg/Lで使われているものが混在するという
ことで、より添加量が多い場合のものを使って摂取量推計を行ったということです。

○石塚専門参考人 すみません、質問の意図が、ワインとぶどう酒の区別をここはどう
するのですかという質問です。補足しますと、例えば14ページの諸外国における使用状況
では、ぶどう酒とワインを分けて記載をされているので、ここの部分の脚注はどういう扱い
になるのかという細かい質問ですので、後で確認いただければ。

○梅村座長 「ワイン（ぶどう酒を除く。）」となっているのに、ここは「ワイン（ぶ
どう酒）」になっているのでどうなっているのかということ。

○三宅係長 すみません、ここはぶどう酒だけを意味するように修正することになると思
います。200 mg/Lの使用基準案が提案されておりますのは、日本ではぶどう酒ですので。

○梅村座長 「ワイン（ぶどう酒）」ということになるということですか。違うか。

○三宅係長 ワインのうちぶどう酒ですとか。

○石塚専門参考人 すみません、一般の方が混乱しない記載に事務局で検討していただ
ければと思います。

○梅村座長 よろしいですね。

○本堂課長補佐 はい。混乱のないような記載に修文させていただきます。

○梅村座長 一日摂取量の推計等について、どうぞ。

○佐藤専門委員 すみません、今の脚注32なのですけれども、国民健康・栄養調査、ワイ
ンとそれ以外の洋酒を区別していないということなのですが、これはアルコール飲料とし
てはワインだけに添加するものですね。そうすると、200でいいのかなという。ソフトド
リンクとワインにしか添加は認められていない場合は、ほかの洋酒というのは200として
いいのではないですか。

○梅村座長 どうぞ。

○三宅係長 説明いたします。

18ページでございますが、添加物指定の概要につきまして記載がありまして、19ページ、
4行目以降、「果実酒（ぶどう酒を除く。）」につきましては1 kg当たり0.25 g以下の使用
基準案でございます。果実酒の中でも、ぶどう酒とそれ以外で区別した案が厚生労働省か
らは提出されております。

○佐藤専門委員 わかりました。

○梅村座長 よろしいですか。ここまで一日摂取量の推計等まで行きました。

もう一度、確認しますが、この指定等要請者が26年の国民健康・栄養調査の結果
をもとに推計してきましたが、本調査会では28年の国民健康・栄養調査をもとに推計して
いく。それに関連した数字も全て変えていくということでしょうか。関連化合物と
DMDCでそれぞれの加工助剤の指針に沿った形の推計等を行っていくということで、それ
はよろしいですか。ありがとうございます。

その他、評価書案全体について、何か御意見はありますでしょうか。ございませんか。

それでは、今回は「二炭酸ジメチル」についての調査審議はこれまでにしたいと思います。

それでは、「二炭酸ジメチル」について、本日の審議で修正、追加があった点も含めて、次回以降、引き続き調査審議することといたしますが、よろしいでしょうか。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。

○本堂課長補佐 必要な資料の整理ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。本日の御議論を踏まえて確認したいのですけれども、残る大きな審議事項は大きく4点かと理解しております。

1つ目は、残る毒性の審議です。MC、CMC、MEC、DMCの毒性の審議が残されていると理解しております。その結果を踏まえ、改めて、毒性の項のまとめをご確認いただくこととなります。

2点目としては、本日、代謝等の種差、WistarラットとFischerラットとのMCによる毒性発現の違いについての記載を、毒性の項と一般薬理の項で書き分ける提案がなされそのあたりも今後の課題として残されたと理解しております。

3点目として、主にメタノールの吸入試験を参考資料として追記するというのが事務局の大きな作業かと思っていますが、その内容について御確認をいただくことが残されていると思います。

4点目としては、本日ご指示いただいた摂取量推計に関する事項、そしてCMCの安全性に係る考察について、ともに厚生労働省の方から補足資料が今後提出されると思いますが、これらに関する審議を経て、最終結論を出すということが残されていると思います。食品健康影響評価のまとめ方は、追々こちらで案を作成いたしますので、審議の最後に、ご確認いただきたいと思います。

○梅村座長 問題はMCの動態ですね。

○本堂課長補佐 そうです。

○梅村座長 それの一般薬理にどうか、体内動態のところとの毒性との関連性をどうつけていくかという形ですね。そのあたり、大きな問題かなと思います。

それでは、全般を通じてでも結構ですけれども、何かございましたら、どうぞお願いします。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。

○本堂課長補佐 次回会合は、本日の議論を踏まえまして、日程等が決まり次第、御連絡させていただきます。よろしくお願いいたします。ありがとうございました。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第165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。