

食品安全委員会添加物専門調査会

第 28 回 会合 議事録

1 . 日時 平成 18 年 1 月 19 日 (木) 10:00 ~ 11:58

2 . 場所 食品安全委員会中会議室

3 . 議事

(1) ネオテーム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、井上専門委員、今井田専門委員、江馬専門委員、久保田専門委員、
中島専門委員、西川専門委員、林専門委員、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、小泉委員、寺尾委員、本間委員

(事務局)

一色事務局次長、國枝評価課長、福田評価調整官、丈達課長補佐

5 . 配布資料

資料 1 - 1 添加物評価書「ネオテーム」(案)

資料 1 - 2 ネオテームの諸外国及び国際機関における一日摂取許容量 (ADI) 設
定の評価等

資料 1 - 3 ネオテームの推定摂取量について

資料 1 - 4 申請者からの提出資料 (第 24 回専門調査会での審議に関する補足資
料)

資料 2 意見聴取要請の概要

当日配付資料 アスパルテームに関する論文

6 . 議事内容

福島座長 おはようございます。定刻になりましたので、ただいまから第28回「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。先生方には、御多忙中にもかかわらず御出席いただきましてありがとうございます。

本日は、10名の専門委員が御出席でございます。現在、今井田先生と吉池先生は遅れるという連絡が入っております。石塚、大野、三森の3専門委員からは、御欠席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御出席を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、お手元に「食品安全委員会添加物専門調査会（第28回会合）議事次第」をお配りしております。議題に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いいたします。

丈達課長補佐 資料の確認をさせていただきます。

本日の資料でございますが、議事次第、座席表に続きまして、資料1-1「添加物評価書『ネオテーム』（案）」、資料1-2「ネオテームの諸外国及び国際機関における一日摂取許容量（ADI）設定の評価等」、資料1-3「ネオテームの推定摂取量について」、資料1-4「申請者からの提出資料（第24回専門調査会での審議に関する補足資料）」、資料2「意見聴取要請の概要」でございます。

資料の不足等ございましたら、お申し付けください。

福島座長 よろしいですか。

それでは、議題1に入らせていただきます。「ネオテーム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。

丈達課長補佐 それでは、資料1-1～1-4を用いまして御説明をさせていただきますと思います。

まず、資料1-1でございますが、前回は「催奇形性試験」、「発がん性試験」の前のところまで御議論をいただいたことになっておりまして、そこまでにつきましては、前回、修正の御意見等をいただきましたので、それを溶け込ませた形で修正版を先生方のお手元にお配りしております。前回、特にこの反復投与毒性試験、繁殖試験、催奇形性試験を重点的に御議論いただいたということでございますが、その際に整理をするための宿題事項が出されました。

大きく分けて2つございまして、1つは反復投与毒性試験等におきまして、投与によってかどうかはわかりませんが、動いているパラメーター、特にそのパラメーターの中でも

アルカリホスファターゼの上昇などがございまして、こういうものの背景データがどうなっているかということを知りたいというお話がございました。

もう一点でございますが、ネオチームの餌中の濃度が上がるにつれまして、申請者いわず忌避が起こって、それによって摂餌量が落ちてしまう。それによって、結果的に体重の低下という現象が認められているということなのですが、前回の議論におきましては、本当にその摂餌量の低下が原因でのみ体重の低下というものが認められたのか、そこに何か投与による影響が重なって出てきていないのか、その辺の摂餌量と体重低下の関係についてどうなっているのかという宿題をいただきました。

それにつきまして、申請者に必要な資料の提出を求めました。その回答を資料 1 - 4 として付けさせていただいております。簡単に御説明させていただきたいと思います。

資料 1 - 4 を見ていただきますと、まず 1 つ目ですが、今、御説明させていただきましたように、幾つかの毒性試験で ALP (アルカリホスファターゼ) の上昇というのが認められておりまして、この辺の背景データについて情報の提供を求めたということと、申請者が背景データの範囲だから、投与の影響として取る必要はないとまとめたものも幾つか認められましたので、そういうまとめ方をしてあるものについても、念のために背景データの提出を求めたということでございます。

資料 1 - 4、1 ページの中段にございますが、提出資料 1 - 1 がマウスの 13 週間混餌投与試験、1 - 2 がラットの 13 週間混餌投与試験、1 - 3 がイヌの 13 週間混餌投与試験、1 - 4 がラットの 52 週間混餌投与試験のことを指しているということを念頭に置いていただきまして、その次のページを御覧いただけたらと思います。

まず、1 ページおめくりいただきまして 2 ページ目ですが、背景データに関する情報ということで、今、この 4 つの試験でそれぞれパラメーターがあるわけですが、それをどうという試験からどういう背景データを引っ張ってきたかという基本的な情報をこの 1 つの表にまとめていただいたというものがこれであります。

右側を見ていただきますと、動物種でありますとか、試験期間、実際に背景データとして持ってきた動物の数でありますとか、それを行った機関名、実施時期。あと、備考にはトータル的に幾つの試験の対照群データを持ってきたかという情報も書いていただいております。

それで、こういう基本情報の下に御提出いただいて、それをまとめていただいたものが次の 3 ページ「背景データのまとめ」という表 1 - 2 でございます。

これを見ていただきますと、それぞれの試験の背景データとしましての平均値と、その

平均値を求めた個々の値の中での最小値、最大値というものを性別ごとに示していただいたものでございます。

御疑問の点があれば、個々のデータに返ろうと思うと、先生方の後ろに置いてあります個別データを見るとわかりますので必要に応じて見ていただければとも思っておりますが、概要には、それぞれ先生方が疑問に思われた個々のデータというのは平均値しか書いてありません。事務局でざっと見ていったのですが、ものによってはこの最小、最大の値を飛び出すデータも含まれていることもございますし、当然、この申請者はこれらすべてを背景データの範囲と言っているわけでもないということも事実関係として確認しておりますが、結果として出てしまっているものがある。

一番背景データの範囲をかなり出た結果になっていたのは、提出資料 1 - 3 にありますイヌの 13 週間混餌投与試験の結果で、特に最高用量群で最大値を超えるようなデータが高頻度に見られたという結果になっておりました。

もう一つですが、もう 1 ページおめくりいただきますと、先ほども申し上げましたが、今度は体重増加の減少と摂餌量の低下の関係についてコメントを求めています。

これに対して、申請者が申しておりますのは、まず 1 点として、ラットを用いた試験におきましては、投与量を一定に維持するために、動物の成長に合わせて濃度を増加させている。ただ、そのときにラットの成長期にはネオテームの濃度が大きくなっても、摂餌効率は変化しなかったという点であります。これが 1 点目。

臨床観察でありますとか、病理学的な検査におきまして、毒性所見はなかったということ等から考えて、一番問題視されました ALP とその体重増加の変動の関係にしても一致するような挙動は認められていない。この点に関しては、その次のページに表 2 - 1、2 - 2 で、ALP とその体重の変動の関係の表が参考として付けられておりますが、これを見ていただくと、申請者の主張というのは、変動と上昇が用量相関的に一つの規則的な関係になっていないということを主張されているということでもあります。

更に、その基礎的な実験のデータは別途あるということで、そこを見ましても、わずかな摂餌量の低下が大きな体重の低下を導くというようなデータが出ているということもありまして、それらを考え合わせますと、体重増加の低下は摂餌量の低下によって引き起こされたものであって、毒性によるものではないと考えているという御主張がその御説明でございます。

それを補足するような情報として、更に、文献のデータが参考として添付されております。6 ページ目を御覧いただきますと、まずそのうちの一つですが、餌の嗜好性の試験を

行ったものについて記載されておりまして、ネオテームを添加した飼料と基礎飼料で同じような状況でラットに与えたところ、ラットは基礎飼料を好んで食べているという状況があったということでもあります。

ネオテームを添加した飼料のみを与えた環境下では、濃度が高いほど摂餌量が減少したという情報がある。

先ほども申し上げましたが、安全性試験において投与量を一定にするために濃度を増加させて投与しているわけですが、摂餌効率は成長期においては変化しなかったという情報がある。

このようなことを含めて考えると、体重変動は NOAEL を設定する根拠として適切ではないのではないかというようなことを言うております。

更にラットの 2 年間の混餌投与試験の結果から、摂餌量と体重の関係を次のページの図に示していただいております、これを見ていただきますと、投与の 13～78 週におきまして用量に関係しないような全体的に摂餌量の低下というのが認められているということが 1 点あるということです。

その下のグラフ、図 7 の方ですが、用量的には 50 mg 投与群、1000 mg 投与群で、20 倍ほどの差があるのですが、用量依存的にはなく、コントロールに比べて体重増加の低下が起きているということです。こういうのも忌避によるものと考えている一つの情報として添付がされております。

もう 2 ページめくっていただきまして、8 ページのところからですが、ネオテームの長期投与試験におきまして、体重増加の変化率というものが摂餌量の変化率よりも数倍大きかったということで、摂餌量の変化率と体重増加の変化率が 1 対 1 であるかどうかというのを検討してみたという情報がここにございまして、ほかの情報でサッカリンの試験であるとか、スクラロースを用いた試験であるとかも入れ合わせて考察がなされております。それについての図が、その次の 9 ページのところに付いているという状況でございます。

その結果としては、摂餌量の変化率と体重増加の変化率は必ずしも直線的ではなくて、その比は 1 対 1 ではない。摂餌量のわずかな低下が体重増加量の大きな低下を導くという状況になっているということと、ネオテームだけではなくて、ほかの高甘味度甘味料におきまして、摂餌量の低下が体重増加の低下を導いているような、同じような現象が認められているという情報を御提出いただいたということでもあります。

以上が前回の宿題に対する回答となりますが、もし不足等があるのであれば、また御指示をいただければと思います。今回、御議論をいただきたいと考えておりますのは、この

提出された情報に基づいて、前回、次回議論しようということになっておりました、反復投与毒性試験から始まるどころの議論のまとめからお願いしたいと考えております。

簡単ですが、以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

前回、宿題でありました餌の摂取量と体重の問題。もう一点は、アルカリホスファターゼの上昇の問題であります。その2点について説明していただきました。

まず始めに、この宿題の1点の方、体重減少と摂餌量減少。その点についての回答をいただきましたが、そこについて御議論をいただきたいと思います。特に毒性の先生方から御意見をいただけたらと思います。

西川先生、いかがですか。

西川専門委員 結論的には、私はここに書かれている回答で了承したいと思います。

福島座長 今井田先生、いかがですか。

今井田専門委員 こういうケースの場合には致し方ないかなという感じはするのですが、ただ今後のこともいろいろあると思いますので、明らかに物質による毒性があって体重減少が起こっているケースも出てくると思います。今回のように、明らかに物質による毒性を伴わない場合でこのような体重減少が起こった場合には、それを評価としては使わないというコンセンサスのようなものが必要ではないかなという感じはします。このケースに関しては、致し方ないと思います。

福島座長 ありがとうございます。

あと、江馬先生、いかがですか。

江馬専門委員 今、言われたように、今井田先生、西川先生の意見に賛同します。

一見すると、NOAELが30 mg/kg 体重/日のようにみえるのですが、今、事務局から説明がありましたようなところを若干評価書に書いておく必要はあるのではないかと思います。NOAELとしなかった理由として、追記する必要があると思います。

福島座長 ほかの先生、林先生、山添先生、中島先生、井上先生、久保田先生、いかがでしょうか。

林先生、どうぞ。

林専門委員 内容とは直接関係ないのですが、また、どこで発言したらいいのかわからないのですが。今日の追加提出資料の中で、背景データということがありまして、これは遺伝毒性の分野で最近問題になってきているのですが、今、ここに書いてあるように、平均と最小と最大値だけで背景データとして、それとの比較というのではあまり意味がないの

ではないかと思えます。要するに、最小値、最大値の間に入っているから、それでも背景データの範囲内だから意味がないというような議論ではなくて、もう少しきちんとした分布を元にした背景データをとって、そのばらつき等も考慮しないといけないのではないかというように思います。従いまして、これは今後の課題だと思うのですが、そういうことも少し念頭に置いておく必要があるのではないかというふうに感じました。

福島座長 ありがとうございます。

今、2点で、体重減少と摂餌量との関係は了解するということ。

西川先生。

西川専門委員 1つ確認ですが、この質問を出されたのはたしか三森委員だったと思うのですが、何かコメントは出ているのでしょうか。

丈達課長補佐 今回、お休みになった先生からはコメントは出ておりません。

福島座長 先ほど言いましたことが1点出ております。実際、この体重と摂餌量の問題は突き詰めると難しい問題だと思うのです。ここをこう書いてありますと、これでよしとするかということなのですが、本当にそうかなというようなところがどうしても私自身は残っています。ですが、こういう忌避現象を示すようなものの場合に、やはり評価対象から除かざるを得ないのかなと思います。

先ほど、林先生が言われました背景データ、私もこれを見まして、今の平均、最小値、最大値がそこに入っていればいいのだというのは、ちょっと無謀過ぎるのではないかなという気がするんです。少なくともこの時点で行われたいろんなデータがあると思います。それを取ってこないことには、とても比較はできないというのが私の思っているところです。

山添先生、その後何かありますか。

山添専門委員 今、座長がおっしゃられたとおりで、背景データの実験がきちんとしたコントロールの下に行われているかどうかということ、逆にこれでいいのかということにもなってしまいますので、そこら辺も考えた上で、きちんとした条件下におけるきちんとしたデータの下限、上限ということがどうしても必要だと思います。

福島座長 ほかによろしいでしょうか。

そうすると、繰り返しますけれども、体重の減少。今回、これに関しましては、餌の忌避減少と関連付けるということで解釈していきたいと思います。よろしいですか。

もう一点の方の、アルカリホスファターゼの上昇については、我々はどのように考えていったらいいかということなんです。これについて御意見をいただきたいと思います。

このアルカリホスファターゼ上昇によっては、後で問題になってきますが、NOAELをとるのか NOELをとるのかということに引っかかってくると思います。要するに、このアルカリホスファターゼの上昇というものを毒性学的な意味に取るのか、薬理学的な効果に取るのかということとも関連することなのですが、これをあくまで我々は無視していいのかどうかということについて、私はものすごく疑問を持っております。

今井田先生、西川先生、特に西川先生、その辺どうですか。

西川専門委員 特にイヌのアルカリホスファターゼの上昇に関しては、イヌに非常に特異的な現象であって、他の毒性変化を伴わないという考えが大勢を占めているようですが、やはり完全に毒性を否定できないような現象でありますので、JECFA で評価されているように、少なくとも高い用量でのアルカリホスファターゼの上昇は毒性の疑いありの形で評価した方がいいと思います。

福島座長 この場合、アルカリホスファターゼの上昇というのは、イヌだけではなくて、ラットでも出ていますね。

西川専門委員 それは、先ほどの説明にありましたように、いわゆる背景データの範囲内というようなことでもう終わっているのかなと思っていましたが。

福島座長 私は、まずその背景データをそのようなとり方ものについてきちんとアグリケーティングしていませんので、特にラットの13週のところでは、3000 mg/kg 体重/日と高用量のところから出ているということがあります。

今井田先生、どうですか。

今井田専門委員 ちょうど先ほど説明のあったところで、ラットの13週のところです。雄の方では1000 mg/kg 体重/日でも有意にアルカリホスファターゼが上昇していますね。やはり、これは先ほどの体重と違って、この説明は非常に難しいと思います。有意に上昇したのであれば、私はやはりこれは毒性の変化としてとらざるを得ないのではないかと思います。

福島座長 ほかに、このALPについていかがでしょうか。

江馬先生、いかがですか。

江馬専門委員 基本的には差があって出ているわけですので、基本的にはとっていきべきだと思います。それで、毒性としないなら、それなりの確固たる説明が要るんだろうと思います。そう考えると、確固たる説明は難しいのではないかと思いますので、とらざるを得ないかと思います。

福島座長 ほかに御意見ございますか。

井上先生、いかがでしょうか。

井上専門委員 やはり、こういうふうに有意差がついてしまうと、現代の科学的なレベルでは、意味合いが明確にできないとしても、注意すべき値とみなさざるを得ないという気はします。ですから、これを今のところ種特異的なレスポンスであるから毒性所見としてはみなさないという、それはロジカルによく指示されているわけではないですから、無視はできないなと思います。

福島座長 ありがとうございます。

中島先生、久保田先生、吉池先生いかがでしょうか。

この点に関して、山添先生。

山添専門委員 このアルカリホスファターゼということは、胆道系のことを疑わせるわけです。ところが、この物質自身が未変化体として血中にはほとんどなくて、ほとんどがエステル体が切れたカルボン酸体として一部が入る。しかし、その排泄の経路等を見ると、必ずしもカルボン酸体も胆汁を介した排泄ではないんです。ということは、ごく限られた可能性としては、マイナーなメタボライトが胆汁系を介して排泄をされて、その際に何らかの障害を起こすという機序が可能性の一つとして想定されると思うんです。代謝経路を見ましても、グルクロン酸抱合体がイヌとラットで出てきて、その場合カルニチンということで、一応違いが見られている経路はないことはないんです。ですから、可能性としては、このマイナーな代謝物が高濃度の投与の場合には、ある程度関与してきて、そのALPの上昇に絡んでいるという可能性を否定することは、ちょっと難しいなと思うんです。

これは、明らかな証拠があるわけではありませんが、そういうパスウェイを考えられなくはないはないということは、私はやはり代謝、動態の面から見ても、一応これを危険なサインとして受け取っておいた方がいいように思います。

福島座長 これの吸収率はたしか30%ぐらいだったんですか。

山添専門委員 たしかもっと低かったと思います。ラットだと尿中排泄と胆汁排泄を併せても、15%ぐらい。

福島座長 そうしますと、このアルカリホスファターゼの上昇ということについては、毒性学的な意味と解釈するというところでいきたいと思います。よろしいでしょうか。そうすると、前回、この9ページの「(2) 毒性」、「反復投与毒性試験」からやってきましたが、今日もう一度このところについて、それぞれ検証していきたいと思います。

その前に、前回にも御質問がございましたが、NOAELを取るのか、NOELを取るのかということ。これは非常に難しい問題です。難しそうですが、私はアルカリホスファターゼ

の上昇の意味も含めると、今回のこのネオチームに関しては、NOELをとっておいていいのではないかなというふうに思っておりますが、その点について御意見をいただきたいと思っております。ここの記載については、すべてNOAELで記載されております。実は、ずっと後ろの方を見ていきますと、JECFA、FDA、海外はすべてNOELで表現しています。一部NOAELのところはあったかもわかりません。別にそちらがどうだからということはないのですが、私としては、むしろNOELをとっておいた方がいいのではないかなと思っておりますが、その点について御意見をいただきたいと思っております。

林専門委員 これは非常に難しい問題だと思いますし、この調査会だけではなくて、ほかの調査会との整合性ということも当然考えないといけないと思います。どちらがとれるかというのは、そのときに提出されているデータの量、質とも絡んでくるような気がするもので、私の見解は保留にさせていただきます。非常に難しく、例えば昔やっていた化審法などのスクリーニングで提出された非常に限られたデータで評価しないといけないような場合は、NOELを使わざるを得ないと思うのですが、フルセットのデータがあるような場合は、やはりNOAELというのが基本かなと考えています。

福島座長 私はNOAELと言いましたのは、先ほどのアルカリホスファターゼの上昇なんです。これは毒性というふうにはとらえましたが、突っ切っていきますと、本当にそれでは毒性ですかというところで言い切れない。その意味がちょっと含まれたものですから、NOELの方が無難かなということにしました。

西川先生。

西川専門委員 外国の評価ですが、特にJECFAではNOAELをNOELと読み替えて評価しているという傾向もあります。したがって、実際上のNOAEL、NOELということ厳密にこの場で決める必要もないと思います。今までどおりNOAELということで評価していけばいいのではないかと思います。

福島座長 また最後にどうするかということですね。

西川専門委員 そうですね。

福島座長 わかりました。

今井田先生、毒性関係の江馬先生、どうですか。NOAELでいきますか。

江馬専門委員 実は、昨日の動物薬の調査会でもちょっと問題になったのですが、私自身のごく個人的な意見で言いますと、NOAELというのは、皆さんかなりNOELに近いニュアンスで受け取っているのではないかという感じがするんです。もともとの定義に戻ってしまうと、もともとの定義に従ったNOELというのはほとんどとっていないんです。と

いうことを考えると、NOAEL でいいのではないか。ほかの調査会もほとんど NOAEL という表示でしていると思うんです。今後のことを考えると、ここで NOEL にするというのは、非常に定義をはっきりしないとまずいのではないかと思います。

福島座長 わかりました。

今井田先生、山添先生。

山添専門委員 毒性のサインそのものが非常に微妙なのですが、先生方の御意見を聞いていると、やはり NOAEL でいいと思います。

福島座長 わかりました。そうすると、今後、毒性評価のところ、この調査会では NOAEL ということで表示していくという考えでいきたいと思います。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 そうしますと、これからその値を求めていきたいと思います。9 ページの「(2) 毒性」の「反復投与毒性試験」のまず「ア. マウスの 13 週間混餌投与毒性試験」がございます。ここの中身については、前回やったわけですが、それも含めましてもう一度検討して、NOAEL を算定していきたいと思います。

もう一つは、算定していく場合ですが、これは前回、井上先生から御意見をいただきましたが、求めたときの値、これは餌の摂取量も換算した値を今回は表示しておりますが、ここでもう一度確認したいのは、実験上、この場合はネズミの週齢に合わせて餌の量を変えてきておりますが、例えばマウスの 13 週の混餌投与試験では、0、100、1000、4000、8000 mg/kg 体重/日となっております。しかし、この記載してあります NOAEL は 8016 mg/kg 体重/日となっているんです。これは前、井上先生から御意見をいただいたのですが、我々としてはどちらをとっていくかということについて、まず確認したいと思います。

この値が正しいかどうかは別になります。一般的に、今まではどうだったんですか。こういう餌とかというもので、ig ではなくて餌で与えた場合はどうだったんですか。

丈達課長補佐 混餌投与の場合、実際の摂取量がわかっている場合は、一応こういう書き方をさせていただく方が多かったと思います。

福島座長 繰り返しになりますが、そういうことです。この方式でよろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 わかりました。それでは、それでいきたいと思います。

さて、もう一度本題に戻りますが、このマウス 13 週間混餌投与試験。ここでは、8016 mg/kg 体重/日となっておりますが、この 8000 mg/kg 体重/日でいいかどうかということになります。

この場合の肝臓の変化。体重の方は先ほどの結論でいきますが、肝比重量の増加 8000 mg/kg 体重/日、肝重量の増加も 4000 mg/kg 体重/日と両方とも出ていますか。

西川先生、今井田先生どうですか。調べられましたか。

体重比の方からすると、肝比重量については 4000 mg/kg 体重/日から上がっているということ。123 ページです。これを背景データの範囲内であるということで消されておりますが、消す必要ありますか。

どうぞ。

今井田専門委員 4000 mg/kg 体重/日で雌雄とも有意に出ていますし、特に雌の場合は統計学的な P 値が 0.01 以下という値で統計学的に見てははっきりとした有意差を示していますので、これはあえて消さなくてもいいのではないかと思います。

福島座長 私もそう思います。しかも、用量相関をもって上がっていていますね。1000 mg/kg 体重/日のところでは有意差は付いていません。

西川先生。

西川専門委員 NOEL に近い NOAEL ということで、4000 mg/kg 体重/日を毒性と探ってもいいと思います。

福島座長 したがって、NOAEL は 1000 mg/kg 体重/日でいいということですね。

では、NOAEL は 1000 mg/kg 体重/日ということにいたします。

それから、記載ですね。私はよくわからないのですが、これを事務局で直していただいたときに、例えば現在の記載ですと 9~10 ページにかけて 8000 mg/kg 体重/日投与群の実際の検体摂取量というややこしいことになっていますが、この記載は必要ですか。もっと別のところに、今回、こういうディスカッションがありましたから、フットノートかどこかのところに記載して、いちいちこの表現を入れない方がいいのではないかと思います。実際の検体摂取量を考慮して値を求めたとか、その辺についてどうですか。そして、単純に 1000 mg/kg 体重/日というふうにしていく。

林先生、いかがでしょうか。

林専門委員 別に問題ないと思うのですが、今のところであれば、最初の 1 行目のところに「ネオテーム (0、100、1,000、4,000、8,000 mg/kg 体重/日)」と書いてありますところに、「目標摂取量」とか、何かそこに一言入れておけばいいのかなというふうに思ったんです。

福島座長 事務局、ちょっと工夫していただけませんか。お願いします。

丈達課長補佐 もう少しすっきり明確になるように、また先生方に見ていただきたいと

思います。

福島座長 お願いします。

それでは、次の 10 ページにいきます。「イ・ラット 13 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験」でございます。

ここでは、やはりアルフォスと体重の変化。あと血液生化学のところでは変化は出ておりますが「毒性学的な意義は乏しいものと考えられる」となっております。ただ、アルフォスの問題だけは、我々としては重要視したいと思っております。

そこで、この試験における NOAEL は、2925 mg/kg 体重/日。要するに 3000 mg/kg 体重/日を求めておりますが、それでよろしいかどうかということなんです。アルフォスの変化などを取りますと、もっと下がるのではないかと思うんです。アルフォスを取りますと、むしろ NOAEL が 300 mg/kg 体重/日というふうになりませんか。

いかがでしょうか。今井田先生。

今井田専門委員 これの 127 ページに表がありまして、13 週間の雄のデータで 1000 mg/kg 体重/日でアルフォスが有意に上昇しています。勿論、3000 mg/kg 体重/日の場合は、雌雄ともに上昇ということになります。これでいきますと、1000 mg/kg 体重/日で有意に上昇していますので、先ほど座長が言われたようになると思います。

福島座長 ほかの先生いかがでしょうか。NOAEL を 300 mg/kg 体重/日ということではよろしいですか。

それでは、次にいきます。「ウ・イヌ 13 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験」です。

ここでは、現在のところでは 597 mg/kg 体重/日となっておりますが、これについてはいかがですか。このところも、やはり体重の問題とアルフォスの程度は突っかったということですから、つまり 52 週間なんですね。

丈達課長補佐 先生、1 点確認をさせていただいてよろしいでしょうか。

戻ってしまうのですが、今、300 mg/kg 体重/日をラット 13 週間の試験で採るということになったのですが、そうしますと中段にございます ALP を含めたところの記載はこのままに置いて血液学的及び血液生化学的検査において認められた変化は、いずれも対照群の背景データの範囲内でありということでは抜くとしまして、これを採るのだと思うんです。

福島座長 この記載はいいのではないですか。今、丈達さんの言われますのは、血液学的及び血液生化学的検査においてということですね。

丈達課長補佐 はい、この 2 行。一瞬削除するのかなと思ったのですが、これは残しておくんですか。

福島座長 これは残しておいた方がいいのではないですか。

丈達課長補佐 わかりました。

福島座長 私もアルフォスということに評価をおいたのですが、そうすると、これはどういう変化が出ているんですか。例の MCH とか MCV でしょう。違いますか。

丈達課長補佐 そうです。

福島座長 あまり参考にならないですね。私は背景データでいいと思います。特に、MCH や MCV などによく動きます。それをやはり削除するのは、我々としては慎重にした方がいいと思います。ですから、これはそのまま残してください。

丈達課長補佐 済みません。そうすると、このアルフォスはこの前の 4 行のところのコレステロールだとかグロブリンの変化のところと一緒にアルフォスは入れてしまっていてもいいということによろしいのでしょうか。

福島座長 ここはですね。これはこのままで。ですから、記載はこのままでいいのではないですか。おかしくなりますか。

江馬専門委員 「グロブリンの減少が認められた」で切れている。

井上専門委員 丈達さんが疑問に感じておられるのは、この毒性学的な意義は乏しいものと考えられると記載をしておきながら、この調査会では ALP の変化は完全否定できないので、何らかの意義があるものとして認めるというふうに結論を出しましたね。そこに矛盾が生じます。

福島座長 そこが先ほどの NOAEL にするのか、NOEL にするのかということにまた入ってきてしまうわけです。我々としては、もうどちらかという、これは先ほどのものは毒性学的な意味としてとっていこうというような意味ですね。

井上専門委員 毒性学的な意義は乏しいが、何らかの意味があるものと考えられるというような記載であれば落ち着かれると思うのです。ここで意義は乏しいよと言っておきながら、一方で何か意義があるような判断を今、しようとしています。

福島座長 我々、この調査会では、毒性学的な意味はむしろあるという方が強いというふうに今、解決したと思うんです。

井上専門委員 そうすると、ALP のことも含めた記載の 2 行をこのままにしておいていいのかという話になるのではないのでしょうか。

福島座長 どうぞ。

林専門委員 今のところなんですけれども、背景データの範囲内であるが、毒性学的な意義を否定し切れるものではないと考える。

福島座長 ちょっと待ってください。この毒性学的な意義が乏しいものと考えられるというのは、アルフォス問題をみんな含めてしまっているということですか。

林専門委員 全部含まれているんです。

井上専門委員 ここに入っているとそうなりますね。

福島座長 そういうことですか。私は、もうこのまま切っただけで、そこだけに絞ってしまったんです。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 ですから、その2行は消して、最後の「以上から、本試験における NOAEL はアルフォスの上昇を根拠に 300 mg/kg 体重/日と考える」というふうにすればいいのではないですか。

福島座長 むしろ消してしまってください。わかりました。丈達さんも言われたように消しましょう。

今、西川先生が言われるような 300 mg/kg 体重/日にした根拠を入れておいていただけますか。

丈達課長補佐 書き入れるということですか。

福島座長 はい。よろしいですか。

そうすると、また戻りまして、イヌの 13 週に入ります。ここのイヌの 13 週のところは、アルフォスの変化をとり、値は 60 mg/kg 体重/日になりますね。いかがでしょうか。NOAEL は 60 mg/kg 体重/日ということですか。

御意見をいただきたいと思います。よろしいですか。

わかりました。それでは、また後で訂正があったら言っていただきたいと思います。NOAEL は 60mg/kg 体重/日といたします。

丈達課長補佐 1点確認をさせていただきたいと思いますが、11 ページの一番最後の段落のところ、これは申請者の見解を書かせていただいているのですが、本試験の結果、申請者は 2000/1200 mg/kg 体重/日投与群は、毒性を評価するには不適切な用量だということを行っているということをここに書かせていただいているのですが、これはそのまま残しておくということによろしいでしょうか。

福島座長 もうむしろ書く必要ありませんね。下の 600 mg/kg 体重/日のところでも出ているわけですから、ここの段落を消しますか。

ここのところも、やはり NOAEL の根拠を先ほどと同じように入れておいていただけますでしょうか。

丈達課長補佐 はい、わかりました。

福島座長 それでよろしいですか。

それでは次にいきます。「E. 暴露雌ラットの児を用いた 52 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験」です。これについてはいかがでしょうか。アルフォスのデータがないんですか。ありますね。あることはあるのですか。52 週間のところはアルフォスのデータがないんですね。

ここのところでの記載としましては、興奮性を示す行動が 300 mg/kg 体重/日で認められたということですが、あとの長期発がん性試験のところではそういう変化は見られなかったということから、投与に起因する影響でないというふうに言っているということと、先ほど来出ました体重の減少、ないし増加抑制というものは、嗜好性と関連づけて摂餌量の低下と結び付けております。

それから、心臓重量に関しましては低値を示しましたが、比重量で対照群と同等であったということでもあります。

病理組織学的な変化としましては、下垂体腺腫の発生が確かに多く認められておりますが、これは用量相関性もないということから、打ち消されております。その結果からもって、NOAEL を 1000 mg/kg 体重/日といたしております。

これについて御意見をいただきたいと思います。今井田先生、西川先生いかがでしょうか。

西川先生。

西川専門委員 1000 mg/kg 体重/日でいいのではないかと思います。

福島座長 ここのところに関しましては、どうも特別、これといったマーカーでしっかりしたものは出ていません。1000 mg/kg 体重/日ということにならざるを得ないのかなと思います。今井田先生、いかがでしょうか。

今井田専門委員 同感です。下垂体腺腫の件では、完全に低い用量での有意差が出ているし、用量相関性は全くありません。これは打ち消せると思いますので、私も 1000 mg/kg 体重/日でいいと思います。

福島座長 ところで、下垂体腺腫はどこで出たんですか。

今井田専門委員 145 ページで、雌の 30 mg/kg 体重/日のところで出ていますが、それより高用量の 100、300、1000 mg/kg 体重/日では出ておりません。

福島座長 そうですね。

それでは、ここは NOAEL は 1000 mg/kg 体重/日といたします。

次、12ページの方に入ってよろしいですか。「オ・イヌ 52 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験」でございます。

イヌの場合、先ほど来、アルフォス、ALP のことが問題になっていますが、ここもアルフォスの有意な増加が認められております。それが、800 mg/kg 体重/日で出ております。そうしますと、NOAEL は 200 mg/kg 体重/日ということになりますか。いかがでしょうか。

145 ページを見ますと、確かにアルフォスが用量相関性を持って上がっていますね。200、800 mg/kg 体重/日ですね。200 mg/kg 体重/日でも出ていますか。

どうぞ、西川先生。

西川専門委員 その 200 mg/kg 体重/日での上昇については、146 ページにこの用量では投与開始前から既にアルフォスの高値があったということから、申請者は 200 mg/kg 体重/日を毒性としては認めておりません。

福島座長 認めていないということですね。146 ページに書いていますか。そうすると、NOAEL は 200 mg/kg 体重/日ということではよろしいですか。よろしいですか。それでは、これは 200 mg/kg 体重/日にしたいと思います。

どうぞ。

中島専門委員 11 ページの 13 週で 4 週間の回復のときには、60 mg/kg 体重/日という NOAEL を設定したのです。

福島座長 同じイヌで 52 週間の方は今、高い値が出たわけですね。

中島専門委員 それは考えなくてもよろしいのでしょうか。

福島座長 短い実験系で低い値が出て、そして長期でやって高い値が出たというのは別にいいと思います。ただし最終的に全体を通したときに、どの値を採るかというところでディスカッションがあると思います。

それでは、12 ページの「繁殖試験」に入ります。このところに関しまして、前、江馬先生にずっと検討していただきました。これは、江馬先生はたしか NOAEL としては 100 mg/kg 体重/日だったんですね。

江馬専門委員 はい。F₁ と F₂ の体重が落ちておりますので、それを毒性として 100 mg/kg 体重/日としています。

福島座長 この場合、やはり 300 mg/kg 体重/日にするという事は考えなくていいのですか。100 mg/kg 体重/日ではよろしいですか。

江馬専門委員 300 mg/kg 体重/日で低体重が出ていますので、それを根拠に 100 mg/kg 体重/日という数値になると思います。

福島座長 兎動物 F₁、F₂ですね。わかりました。

そうすると、ここで NOAEL を 100 mg/kg 体重/日ということにしたいと思います。

次に 13 ページに入ります。13 ページのところではいかがでしょうか。

江馬専門委員 ラットの催奇形性試験、投与期間は長いのですが、一応催奇形性試験ということで、ここでは毒性影響と思われるものは、妊娠の初期の体重低下です。それで、摂餌量が 10%減ってしまっていて、体重がおよそ 45、6%低下していますので、先ほどの飼料効率ということ、あるいは妊娠状態ということから考えて、毒性影響としていいのではないかというふうに思っていて、母体に対する NOAEL を 300 mg/kg 体重/日、胎児に対しては影響がありませんので、胎児に対する NOAEL は 1000 mg/kg 体重/日としました。

福島座長 江馬先生から 1000 mg/kg 体重/日ということですが、よろしいですか。

それでは、次にいきたいと思います。13 ページの方にいきます。ここについて、江馬先生、催奇形性試験がありますがいかがでしょうか。

江馬専門委員 ラットの催奇形成試験は今、申しましたように、母体に対する NOAEL が 300 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL が 1000 mg/kg 体重/日となると思います。ウサギにつきましては、500 mg/kg 体重/日、一番高い投与量で母体で流産等が出ておりまして、これを毒性影響としまして、母体に対して 150 mg/kg 体重/日、胎児に対しては特に影響は出ておりませんので、500 mg/kg 体重/日を NOAEL としております。

福島座長 わかりました。150 mg/kg 体重/日と 500 mg/kg 体重/日ということでよろしいですか。

そうすると、前回、御議論いただきましたところまでの毒性試験に関しましては、NOAEL を一応設定いたしました。

これから、前回残っております発がん性試験のところについて検討していきたいと思えます。ここは、丈達さんから何か御説明ございますか。

丈達課長補佐 一応、前回御説明させていただきましたので、もし問題点等があれば御指示いただけたらというふうに思っております。

福島座長 まず「ア・マウスの 104 週間発がん性試験」について御議論いただきたいと思えます。

結論的には、発がん性は認められないということですが、ただ、肝臓のアデノーマと肺の細気管支/肺胞腺がんの発生頻度が高値を示した。その値は、背景データの範囲内であり、有意差はなく、投与の影響はないと考えるというふうにはなっています。

169 ページのところに、肝腫瘍と細気管支/肺胞腫瘍発生頻度、そして背景データが記

載されております。そのところで、腺腫とがんを併せたところで、しかしあまり肺腫瘍の方について、きちんとした用量相関もないですね。ラングの方についても、あまり繰り上がっているデータではないですね。よろしいですね。

西川先生。

西川専門委員 結論はいいと思うのですが、14ページの1~2行目に「投与の影響はないと考えられる」、更に「以上から、発がん性は認められないと考えられる」というのは、非常にくだいですから、例えば細気管支/肺胞腺がんの発生頻度の増加傾向が見られたが、有意差はなかったぐらいでいいのではないのでしょうか。

福島座長 そうしたら、そのパラグラフのところですが、頻度が高値を示したが有意差は見られなかったということですね。以上から、発がん性は認められないと考えられる。

記載はもう一度しっかりと考えさせていただくにしても、マウスに対して発がん性はないということではよろしいですか。

次「イ・ラット *in utero* 暴露 / 104 週間発がん性試験」についてはいかがでしょうか。3~4段目ぐらいのパラグラフで、腎腺腫が 50 mg/kg 体重/日で有意に増加した。しかし、用量依存性及び前腫瘍病変が見られないことから、偶発的なものと考えられた。表を見ますと、雄が 0、3、1、0 というような頻度が見られるということでもあります。ここについて、今井田先生、西川先生いかがですか。

今井田専門委員 腎臓の腺腫の件ですけれども、50 mg/kg 体重/日の用量の雄だけに見られていて、500、1000 mg/kg 体重/日の方では 1、0 ということで認めていないということがありますので、これに関しては問題ないのではないかと思います。

福島座長 西川先生もよろしいですか。

西川専門委員 発がん性の結論についてはこれでいいと思いますが、非腺腫瘍性病変としてこういうものがあつたけれども、投与に関連がないものと考えられるとの記載は要りますか。

福島座長 有意に増加したが、用量相関性がなくでもいいですね。偶発的なものと考えられたということで、前腫瘍性病変が見られないことからというのは、わざわざ入れる必要もないかもわかりませんね。確かに、表を見ても出ていません。

この前腫瘍性病変が見られないことからということも消しましょう。用量依存性がなく、偶発的なものと考えられたということ。

結論として、この実験系で発がん性はないということについてはよろしいですか。

丈達課長補佐 座長済みません。今の 50 mg/kg 体重/日投与群の雄で、腎腺腫の発生頻

度が有意に増加したが、用量依存性が認められないことから、偶発的なものと考えられたというところを切って、その後の非腫瘍性病変の3行は削除ということになるのでしょうか。

福島座長 これも要りませんね。発がん性のところですから、要らないです。あまり腫瘍に関係している変化では全くありません。腫瘍に関連する変化ではないです。

どうぞ。

江馬専門委員 500 mg/kg 体重/日以上で雄の死亡率の低下が見られている。それは、体重増加抑制に付随したものと考えられると書いてあるのですが、この概要を見ると、かなりコントロールでも死亡率、これは生存率ですね。180 ページの検査項目及び結果のところの四角い表なのですが、これは生存率だと思うのですが、コントロールが69%で500 mg/kg 体重/日が44%、1000 mg/kg 体重/日で47%になっています。体重増加を抑制すると、死亡率が高くなるというのですが、そういうことがあっても程度によると思うんです。下の方の体重を見ると、コントロール値の94%とか、一番低いので86%なんです。餌の摂取量を見ると、一番低いところで93%ぐらいでしょうか。ちょっと死亡を起こすにはそんな体重が減っていないので、この理由はおかしいとは思っています。

福島座長 そうすると、このカラムは要りますか。数値が出ているので、また実験自身の質が問われるようになってきますね。

江馬専門委員 死亡率の低下は合っているんですか。たくさん死亡したのではなくて、生き残ったものが多かった。済みません。

井上専門委員 こんなにコントロールで死ぬものなんですか。

福島座長 2年間の実験と違いますか。やはりありますね。ちょっと多い。

このパラを取っていきましょうか。500ミリ。今、江馬先生が指摘されたところは、もう削除いたします。よろしいですか。

そうすると、このマウス、ラットの発がん性試験では、発がん性はないということなのですが、1つお諮りしたいのは、先生方のところに今日行っているかどうかもわかりませんが、新しいネオテームではないのですが、これはラットの発がん性試験ですが、アスパルテームでリンパ腫とか白血病で増加が見られたというペーパーが2005年に出ています。これを我々はどういうふうにとらえたらいいかと考えてみたいと思います。

これについて、丈達さんの方から説明をお願いできますか。

丈達課長補佐 我々が今、入手している情報ですが、昨年の夏ごろ、6、7月ごろだったと記憶しておりますが、発表がされまして、その時にはまだ印刷中のものを用いて発表さ

れたのですが、これはイタリアのどこかの財団が試験をしたものだということでございます。中身を見ますと、アスパルテームを投与したラットの実験で、自然死するまで投与し続けたという実験でございまして、リンパ腫、白血病等の発生率の増加が認められたという発表がなされました。これは欧州でそういう発表があったものですから、欧州の評価機関の EFSA がこの情報を入手して評価をするということを表明しております。

この著者が書いているものを見ますと、どうも代謝されて出てくるメタノール、ホルムアルデヒドが何か有意になっているのではないかと疑っているような感じです。ただ、EFSA はこの論文だけではよく評価はできないので、詳細データを提出しろという指示をしていたところ、やっと年末に EFSA が詳細なデータを入手したので、これから評価しますということを発表しております。恐らく 3~5 か月ぐらいは時間を要するのではないかとこのような発表をなされています。

厚労省もこれにつきましては把握しておりまして、EFSA が入手した詳細データを入手すべく努力をしていると聞いているところでございます。今のところ、我々が入手しているのは、やっこの前論文に掲載されたものを入手できたところでございまして、これ以上のものはないという状況でございます。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

私も先ほどちょっと見ましたのですが、114 ページにテーブル 2 があります。そこにまとめが出ておりまして、雄、雌、雄と雌を併せたリンパ腫と白血病の頻度が記載してあります。そのところで、雌、一番下のコントロールが 8.7% に対して、あと 400 ppm 以上で、星が付いているということなんです。ただ、星は付いていますが、用量相関性は最後、100,000ppm、10% として非常に高い量を取っておりますが、用量相関性がないということ。雄の方については、差がないということでもあります。

もう一つ気になりまして、111 ページの体重の変化を見たのですが、そのところで、実は雌のコントロール群が 120 週の辺り、116 週ぐらいのところまでストップしているんです。ですから、雌だけはコントロールのところだけ先に死んでしまっています。それが影響して、この対象群の頻度が 8.7% として低いのかなというのが一つ考えられるかなということなんです。

それでは、フード・インテークはどうかなということですけども見ましたが、これは 104 週までのデータだけであります。

1 つ非常にわからないところがあります。実際、生データでどのネズミがどこまで生き

て、そのネズミが持っているのか、そこの辺りの生データが知りたいな、と思ったところなんです。こういう論文があるということなんですね。これはアスパルテムです。

今回のこのネオテムは、アスパルテムを N アセチル化して得られたものということなんです。そこで、どういうふうに考えていったらいいかなということなんです。こういうデータがあるということを頭に置いていただきたいと思います。

久保田専門委員 でも、アスパルテム今、おっしゃったのでは、メタノールとかアセトアルデヒドとか代謝物が関与するということでしたら、これもすぐに代謝物になって、入った途端にすぐに COH になっていますから、同じことが言えるのではないのでしょうか。

福島座長 どうぞ。

吉池専門委員 114 ページのデータの解釈で、福島座長がおっしゃったことは非常に大事で、分母が違うもので割り算をしていることになり、112 ページの生存曲線を見ても、コントロールが約 88~104 週 のところで一番下がってきており、それ以降の分母がかなり違ってきます。そうした場合、ナチュラルコースとしてある一定頻度で白血病やリンフォーマが生ずるとしたら、ライフスパンのどこから発生頻度が増えてくるかということが重要となります。特に 100 週以降の分母がコントロールだけ少ないということの影響は、かなり結果に影響してくるのではないかと思います。そういう意味で、データをもう少し慎重にとらえないと、このこと自体の解釈は難しいのではないかと思います。

福島座長 どうぞ。

今井田専門委員 同じようなことなのですが、この結果を解釈する場合に高用量では雌雄とも 1 万以上が 100 匹でやっていますね。2000 以下が雌雄とも 150 匹の動物数でみえます。この試験では動物の life span で見えています。今の御指摘と同じなのですが、要するに、有効匹数をどこから取っていて、どういうものを有効匹数としていて、開始時 150 匹のうちどの様な基準で最終的な有効匹数をカウントしているのか、それらの点がちょっとあいまいです。本文中には出てくるかもしれませんが、慎重に見た方がいいかと思います。

福島座長 わかりました。

基本的に、こういうリンパ腫が見られたときには、最初にリンパ腫が見られた動物の週、それ以後のものを有効匹数とするというのは基本的な考え方だと思うんです。それぞれはそういう取り方があると思いますが、何かもう少し、今、これだけを見て云々ということとは言えないような気がするんです。

西川先生。

西川専門委員 今、データを見まして、座長が言われたとおり用量相関性がないという

ことと、コントロールの雌のリンフォーマ、リウケミアの発生頻度が低いということが影響している可能性が非常に高いと思われることから、他の一般的ながん原性試験で見られるようなデータとはちょっと違うなという気がします

福島座長 そのデータとは違うというのは、長期見ているという意味も含めての話ですか。

西川専門委員 いや、長期に見ているのはいいのですが、これほど用量相関性がないデータというのは、あまり見たことがないということです。

福島座長 発がん性があるとしたらという意味ですね。

西川専門委員 そうです。

福島座長 そうしますと、我々調査会としては、このデータを検討しました、見ましたということで、どうもこれは厚労省の方にもう少し具体的な情報が欲しいとかということはあるのですか。そこら辺、どうなんですか。

丈達課長補佐 一応、先ほども申しましたが、厚生労働省も EFSA が入手した詳細なデータを手に入れようとして働きかけを行っていらっしゃると聞いておりますので、それが本当に入手されれば、こちらの方に評価依頼という形になるかどうかわかりませんが、こちらにも入手をさせていただく形にはなろうかなと思っておるんです。

福島座長 そうしましたら、このデータに関しましても、得られたデータでもう一度ディスカッションしたいと思います。それでもって、最終的にこのネオテームの発がん性をどう考えるかということを考えざるを得ないかもわからないですね。

ただ、現在のこちらの方で提出された資料だけにおいては、今のところないということにしたいと思います。

そうすると戻りまして、次に 14 ページ抗原性、ここも説明はいただいたんですね。ずっとこの後も。

丈達課長補佐 はい。一応、前回、18 ページの真ん中ぐらいに「6 . 国際機関等における評価」というのがありますけれども、その前まで一通り説明はさせていただいております。

福島座長 わかりました。それでは御審議をしたいと思います。

「抗原性試験」ということですが、まずアレルギーを示唆する所見は認められないということです。これについてはよろしいですか。

ありがとうございました。

次に「遺伝毒性試験」に入ります。

「ア .細菌を用いた復帰突然変異試験」。あと、15 ページにエまで行われておりますが、このところは林先生、いかがでしょうか。

林専門委員 これも、ここに書いてあるように、かなりいろいろな試験がされているのですが、代謝活性化系の有無にかかわらず、試験結果としてはすべて陰性が報告されておりまして、特に問題となるような所見は見られませんでした。したがって、遺伝毒性はないというふうに考えて差し支えないと思います。

福島座長 ほか、よろしいですか。

そうすると、15 ページの「以上から、ネオテームは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる」という、「特段問題」は要りますか。

林専門委員 要らないと思います。

福島座長 生体にとって遺伝毒性はないものと考えられるとしておきます。

ほか、この遺伝毒性のところはよろしいですか。

それでは「一般薬理試験」に入ります。

まず「ア .一般症状及び行動に及ぼす影響(ラット、イヌ)」でございます。ここでは、影響はないということです。よろしいですね。

山添先生、何かありませんか。

山添専門委員 特にありません。

福島座長 次「イ .中枢神経系に及ぼす影響(ラット、イヌ)」であります。ここでは、自発運動量、麻酔作用、その他でございます。

自発運動量のところで、低下が観察されたが、体重の減少によるものと考えられたということでもあります。ここについてどうでしょうか。

井上先生。

井上専門委員 一般的に体重減少が自発運動量の低下を引き起こすというのは、あまり聞いたことがないですね。どういう考察なのか知りたいというか、むしろ要らないと思います。

福島座長 先ほど 1000 mg/kg 体重/日のところは体重は 15 か 20% ぐらいで、相当の減少だったんですね。それは餌の忌避現象からだということです。

山添専門委員 先ほどの 11 ページのところで相反することなのですが、エのところの第 2 段落のところで、300 mg/kg 体重/日で興奮を示す行動だったというんですね。ですから、このデータについて一貫性がないんです。私はあまり影響についてはこれを取り上げる必要はないと思いますね。しかも、今、お話のように、体重の影響ということはちょっと考

えにくいと思います。

福島座長 一般的に、食餌制限をやりますと、そのネズミは非常に運動が活発です。運動が活発というか、異常運動という意味ではなくて、非常に毛のつやもいいですし。

井上専門委員 長生きもするということになっています。

福島座長 そうなんです。長生きします。がんもできないです。

井上専門委員 逆に体重減少で行動が抑制されるとなると、これは大変な問題だと思います。それを考察するエビデンスが恐らく何もありません。ですから、こんなふうに簡単に体重減少によるという記載は引用しない方がいいと思います。

福島座長 文献 5-1-6 にはどういうふうに表記されておりましたか。どうしてもアスパルテームのときもそうですが、この神経系に対することでちょっと話題になりましたね。ですから、その結果自発運動量に及ぼす影響は認められなかった。そこでストップということでもいいと思うのですが、できたら確認してください。

丈達課長補佐 153 ページの下から 3 分の 1 ぐらいのところに、F₁ 世代の自発運動量検査で 1000 mg/kg 体重/日の投与群で云々。

井上専門委員 これ、母親に投与されて出てきた子の話ですかね。

福島座長 そうです。

井上専門委員 こんなところに書いていいのですか。一般薬理として実験したわけではないのですね。

福島座長 ちょっと待ってください。これは繁殖試験の方ですね。

江馬専門委員 継続投与をしていますので、この子どもにも投与はされています。

井上専門委員 繁殖試験における項目の一つで、自発運動量を置いたということですね。この記載だと、発育不全という感じになりますね。

そんなに有意差は出ていませんので、ここだけ特段ピックアップすると、また別の誤解を生じる可能性があると思います。

福島座長 ですから、なお以下を消します。

そうしますと、16 ページの「ウ．自律神経系に及ぼす影響（モルモット摘出回腸）」の結果でございます。ここで特別な変化は出ておりません。

井上専門委員 これでいいのではないですか。

福島座長 井上先生、よろしいですか。ありがとうございました。

「ラット嗜好性試験」です。これはあるでしょうね。

ここでは、5000 ppm 以上の濃度で完全に忌避行動を示したということでもあります。

井上専門委員 エの記載で「いずれも投与による影響は」というのは、不完全というか、投与よりもこの本化合物のことなんですけど、これまでこういう記載をしていましたか。「投与による影響は認められなかった」としてはいたしたか。危険物質とかの影響はないというふうには書かなかったんですかね。

今井田専門委員 下もすべてそういう表記ですね。

井上専門委員 では、結構です。

していますね。毒性のところも全部投与による影響となっていますね。

福島座長 その結果、これは単に影響は認められなかったでもいいですね。いろんな検査法がやっておりますね。測定したが、影響は認められなかったでも、簡単そうでもいいみたいですね。

井上専門委員 それでいいと思います。

福島座長 結論としては、影響はないということであります。

ほか、井上先生、よろしいですか。

井上専門委員 はい。ここまで。

福島座長 先ほどの嗜好性の問題はいいですね。

「9. ネオテーム分解物の安全性試験」であります。ここでは「ア. 単回投与毒性試験」が行われております。17ページにいきますと「イ. 反復投与毒性試験」「ウ. 遺伝毒性試験」で、遺伝毒性試験におきましては、いろいろな試験が行われております。

ここまでについていかがでしょうか。特にこの遺伝毒性のところはどうですか。

林専門委員 これについても特に問題はありませんでした。陰性と考えていいと思います。

福島座長 そうすると、これも特段問題となるというのは削除していいですね。みんな陰性ですね。

林専門委員 はい。

福島座長 一般毒性のところもよろしいですか。いいですね。

そうしますと、次「ヒトにおける知見」でございます。「ア. 単回投与試験」では、異常が認められなかったということ、「イ. 2週間投与試験」も異常は認められなかったということでございます。「ウ. 13週間投与試験」も同様であります。「エ. インスリン非依存性糖尿病(NIDDM)患者の2週間三期クロスオーバー試験」につきましても「異常は認められず、血漿中グルコース及びインスリン濃度に影響を及ぼさなかった」というふうになっております。

このヒトにおける試験について、御意見、吉池先生、いかがでしょうか。

吉池専門委員 まず最初の単回投与試験であります、弱い頭痛ですとか、腹部痛が観察されてはいますが、24時間以内に回復したという程度のものでありますから、所見等取らなくてよいかと思えます。

また、2週間投与におきまして、特に所見として見られるものはなかったということで、ここもよろしいかと思えます。

13週の投与試験につきましても、異常がみられなかったということで、症状にしても、マーカーにしてもなかったということです。

また、糖尿病患者さんについても、特に問題ないのではないかと思えます。

福島座長 そうしますと、これはヒトに対しては影響はないということによろしいですか。ありがとうございました。

そうすると、次「6.国際機関等における評価」に入りますが、時間がもうございませんので、この後に関しては、また次回審議ということにしたいと思えます。

事務局の方から御連絡ございますか。

丈達課長補佐 お手元に資料2を配らせていただいておりますけれども、これは昨年末にイソブタナール、ブタナール、2-メチルブタノール、酢酸 - トコフェノールを新たに添加物として指定することについて、厚生労働省から意見を求められたというものでございます。

実は、酢酸 - トコフェノールにつきましては、平成16年に意見を求められていたのですが、申請内容に若干不備がございまして、一度取り下げて、新たなものを出し直したという形になっております。いずれにいたしましても、これらのものにつきましても審議していただく準備ができ次第、調査会に諮りたいと思っておりますので、御審議をよろしくお願いしたいと思っております。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございました。

何か御質問ございますか。よろしいですか。

どうぞ。

寺田委員長 これは今日も大変よくやってくくださったのですが、代謝物を、例えば NC-00751 とか 00764 というのは、どういうものだということを書いていただくのは大事だと思う。といいますのは、アスパルテームの代謝物は本当にここでどうなって、それが本当にテストをやって、どのテストでネガティブだったのか。アスパルテームの問題は大変大き

な問題ですし、科学的に言われたとおり、バックグラウンドデータは少ないですが、ヨーロッパで大きな問題になり、社会的に大きな問題になると思うんです。ですから、相当慎重にデータを集めてからこの辺のネオチームについても判断するのがいいのではないかと。後でこれがひっくり返ったりして、とんでもないことになって、イタリアの方たちがやっているデータに相当するデータはここに何もありませんね。ですから、向こうのは確かにバックグラウンドに近いデータ途中で動物がかなり死んでいるし、何か変な非常にソフトなデータだと思いますけれども、それを無視してこのネオチームの結論を出して、厚生労働省に返すのは、私は無理だというような感じはしております。これは私個人の考えです。

福島座長 その点、確かに言われています。この問題と私も先ほど発がん性のデータを見まして、やはりアスパーチームとの関連も出てくると思うんです。そういう意味で、我々の調査会としては、先ほどの少なくとも発がん性のデータをきちんと得て、もう一度しっかりと審議したいと思います。

今の寺田委員長の言われましたことについて、事務局ちょっと努力をお願いしたいと思います。

丈達さんの方からそのほかございますか。

丈達課長補佐 特にございません。

福島座長 ほかに先生方、御質問ございますか。このネオチームの取り組み方について、再度、先生方の御意見をいただきたいと思いますがよろしいですか。

いずれにしましても、また今回の資料でも残っておりますし、新しい資料が出てきましたら、また慎重に審議していただきたいと思います。

それでは、次回の予定についてお願いいたします。

丈達課長補佐 次回は2月8日水曜日午前10時からを予定しております。よろしく願いいたします。

福島座長 それでは、以上をもちまして、第28回の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。