

食品安全委員会添加物専門調査会

第 46 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平成 19 年 7 月 30 日 (月) 14:00 ~ 15:50

2 . 場 所 委員会大会議室

3 . 議 事

(1) ナイシンに係る食品健康影響評価について

(2) 水酸化マグネシウムに係る食品健康影響評価について

(3) その他

4 . 出 席 者

(専門委員)

福島座長、石塚専門委員、井上専門委員、今井田専門委員、江馬専門委員、
大野専門委員、中島専門委員、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)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、野村委員、畑江委員、廣瀬委員

(参考人)

梅村参考人

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、蛭田課長補佐、大竹係長

5 . 配 布 資 料

資料 1 - 1 添加物評価書「ナイシン」(案)

資料 1 - 2 ナイシンの 90 日間反復投与毒性に関する資料

(第 17 回専門調査会での審議に関する補足資料)

資料 1 - 3 ナイシンの毒性評価に関する論点整理 (ADI の設定について)

資料 1 - 4 要請時 EDI と食品名の変更・追加による EDI の比較

資料 2 - 1 添加物評価書「水酸化マグネシウム」（案）

資料 2 - 2 追加関連論文（その 2）（水酸化マグネシウム）

資料 3 ケイ酸カルシウムの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料

6．議事内容

福島座長 定刻を 2～3 分過ぎました。これから、第 46 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、御多忙の中にもかかわらず御出席いただき、ありがとうございます。

本日は、10 名の専門委員に御出席いただく予定であります。というのは、井上先生は出席の予定ですが、飛行機の都合上、10 分ほど遅れるということでございます。それから、久保田専門委員、西川専門委員、三森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、参考人として国立医薬品食品衛生研究所の梅村先生に今回も御出席していただいております。お願いいたします。食品安全委員会からも先生方の御出席を仰いでおります。

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 46 回会合）議事次第」を配付しておりますので、御覧ください。

議題に入ります前に、事務局から資料の確認をお願いいたします。

蛭田課長補佐 資料の確認に入ります前に、7 月 6 日付けで國枝課長が厚生労働省基準審査課に異動されまして、後任として北條課長が着任いたしましたので、御紹介させていただきます。

北條評価課長 北條でございます。どうぞよろしくをお願いいたします。

蛭田課長補佐 それでは、資料の確認に入らせていただきます。

議事次第、座席表に続きまして、資料 1 - 1「添加物評価書『ナイシン』（案）」でございます。

資料 1 - 2「ナイシンの 90 日間反復投与毒性に関する資料」でございます。こちらについては、第 17 回専門調査会で補足資料として必要とされたものでございます。

資料 1 - 3「ナイシンの毒性評価に関する論点整理（ADI の設定について）」でございます。

資料 1 - 4「要請時 EDI と食品名の変更・追加による EDI の比較」でございます。

資料 2 - 1「添加物評価書『水酸化マグネシウム』（案）」でございます。

資料 2 - 2「追加関連論文（その 2）（水酸化マグネシウム）」でございます。

資料3「ケイ酸カルシウムの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料」でございます。

なお、資料1-2及び資料2-2の添付資料につきましては、大部になりますこと等から、傍聴の方々にはお配りしておりません。公表資料につきましては、調査会終了後、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。

資料の不足等ございますでしょうか。

福島座長 よろしいですか。

そうでしたら、議題1に入りたいと思います。「(1)ナイシン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。

蛭田課長補佐 それでは、資料1-1、資料1-2、資料1-3及び資料1-4に基づいて御説明いたします。

ナイシンにつきましては、資料1-1の1ページを御覧になっていただきますとわかりますが、第7回、第14回及び第17回の添加物専門調査会において御審議をいただきまして、耐性菌の問題も含めまして一通り審議がなされております。その際、ADIの設定に当たりまして、補足資料の提出が必要という御判断がなされましたことから、平成17年1月26日付けで厚生労働省に対し補足資料の提出依頼を行ったところでございます。

今般、厚生労働省より回答が提出されましたので、審議の再開をお願いするものでございます。

資料1-1の評価書(案)につきましては、前回の専門調査会までに御指摘いただいた内容を反映したものでございまして、更に先生方には、前回の第17回専門調査会の終了後に、この記載については御確認いただいているところでございます。審議の再開に当たりましては、提出された補足資料の内容を追記、字句の修正等を行っております。

論点といたしましては、ADIの設定が残っているのみでございまして、前回の専門調査会の審議からお時間が経っていることもございますので、全体の概要について簡単に御説明させていただきたいと思っております。

まず、資料1-1の評価書(案)でございます。

2ページでございますけれども「要約」を新たに記載しているところでございます。

9~13行目の文章でございますが、定型的なものでございまして、添加物専門調査会の評価書に、最近、このような記載をしているところでございます。

15行目以下の記載でございますが、本文中の記載を引用した形になっておりますので、

そちらで御説明させていただきたいと思っております。

3ページでございます。まずナイシンという物質でございますが、いわゆる乳酸菌の一種でございますラクトコッカス・ラクティスが発酵して産生するペプチドでございます。

構造式でございますが、4ページの3行目を御覧になっていただけますでしょうか。「4 物理化学的性質等」のところでございますが、このような構造を有しているものでございます。

3ページの「1 はじめに」というところに戻りますけれども、このようなナイシンでございますが、Bacillus 属や Clostridium 属を含むグラム陽性菌の生育を阻害するとされております。

「2 背景等」でございますが、本剤は国際汎用添加物ということでございまして、欧米を含む50か国以上でチーズや乳製品等に使用されているところでございます。

また、JECFAの評価でございますが、後ほど記載が出てまいりますけれども、ADIということで、こちらはユニット換算になっておりますが、mgで換算いたしますと、0.042 mg/kg体重/日という評価がされているところでございます。

「3 添加物指定の概要」でございますけれども、今回のナイシンにつきましては、これまでの国際汎用添加物と若干様子が違っておりまして、こちらの国際汎用添加物については、関連企業が自ら資料を収集、整理して申請の要請も行っているという位置づけのものでございまして、今回の追加資料の提出に併せまして、当初、提出されておりました使用基準案を変更したいという申し出がございましたので、それを踏まえまして一部修正をしているところでございます。

資料1 - 4を御覧になっていただけますでしょうか。この一覧表でございますが、大きく「要請時(変更前)」というカラムと「変更後」というカラムがございますが、主な変更点を御説明させていただきます。

まず、上から4行目の「菓子パン」を「フラワーペースト類、洋菓子」に変更し、更にこれを「菓子パン」と「カステラ・ケーキ類」と細分化して整理がされております。

また、もともと「肉類」ということで記載があったものでございますが、これを「ハム、ソーセージ」と変更されております。摂取量はかなり絞られているかと思えます。

その下でございますが「スープ及びブロス」ということで規格が検討されておりましたが、変更後は「たれ、つゆ、ドレッシング」として、更に「その他の調味料」「マヨネーズ類」というように細分類しております。

当初「その他の食品」ということで設定がされておりましたが、こちらについては削除

がされております。

名称の変更も「液卵、液卵製品」というところが「卵加工品」というようなことで整理されておりますし、名称の変更が一部されております。

大きな変更点でありますけれども「魚介乾製品」等ということで、新たな対象食品の設定が検討されているところでございます。

結論でございますが、このような変更を行っても、現行の JECFA でありますとか、SCF、EU の評価機関でございますが、こちらの設定した ADI は超えないという状況にはなっているようでございます。

資料 1 - 1 に戻りますと、4 ページの 3 行目から、先ほどの「4 物理化学的性質等」でございますが、ナイシンがこのようなペプチド結合になっているというのは先ほどのお話のとおりでございます。

また、14 行目以下でございますけれども、このナイシン、あとでナイシン製剤というのが出てまいります、これの特徴といたしまして、NaCl が入ってくる混合物ということでございまして、JECFA の規格等においても、このような食塩、NaCl の規格が設定されているものでございます。

19 行目から「5 安全性」でございます。

「(1) 体内動態」として、口腔内細菌叢への影響等を調べておりますが、唾液中でナイシンは大部分消失するとされています。また、反復で摂取したという場合に唾液中の一般細菌数がどうなるか、耐性菌が出るかというような検討がされておりますけれども、いずれも対照群と差はないということでありませう。

30 行目から *in vitro* のデータとして、唾液中のプチアリンもしくはトリプシンとの反応を見て検討がなされているところでございます。

5 ページの 9 行目の記載であります。「(2) ナイシン様抗生物質産生菌のウシ及びヒトにおける存在」ということでございまして、ヒトもしくはウシの体内にナイシン様抗生物質産生菌が常在しているということから、今回のナイシンが腸まで到達したとしても、腸内細菌叢のバランスを崩す可能性は低いというような文献の記載がございませう。

19 行目から、問題となります「(3) 微生物の耐性」に関する記載でありますけれども、結論の部分を御説明すると、6 ページの 14 行目でございます。「海外における使用経験からも特段問題となる報告はなく、食品添加物として使用しても、ヒト腸内細菌をはじめとする各菌種に影響を与える可能性は極めて低いと考えられる」という評価をいただいているところでございませう。

6 ページの 18 行目から「(4) 毒性」の記載でございますけれども、量がございましたので、論点となるデータの御説明とさせていただきます。

まず、8 ページの 2 行目からの記載でございます。こちらは今回、追加で提出がなされましたナイシンの 90 日間反復投与毒性試験の成績でございます。こちらは、資料 1 - 2 を御覧になっていただくとわかりやすいかと思いますが、資料 1 - 2 の記載を簡略化して、こちらに記載をしております。

今回、追加提出されました 90 日間の反復投与毒性試験であります。対照群としてナイシン A 0% の群、更にナイシン A 投与群といたしまして、0.2%、1.0% 及び 5.0% の群。この 3 群の投与群でございます。

一方、この参照対照群というのがございますけれども、先ほど NaCl がナイシンの中には入ってくるということでございまして、ナイシン A という製剤でございますが、この中に確実に NaCl が一定量入っております。

そこで、この NaCl の影響を評価するために、ナイシン A の 5.0% 群に含有される NaCl と同濃度の参照対照群として、3.712% 群というものが今回設けられております。これでナイシン A 5.0% 群で何らかの影響が発現した際に、ナイシンの毒性であるのか、NaCl の毒性であるのか、評価に資することができるというものでございます。

結果としては記載のとおりでございますが、9 行目以降に何らかの影響が認められた項目が記載されておりますけれども、今回の追加資料の報告書の評価においては、これらの影響は塩化ナトリウム NaCl の影響であるという整理がなされております。本日、ADI の設定について御審議いただくに当たって、この記載の妥当性についても御議論いただければと思います。

次でございますが、8 ページの一番下の「慢性毒性(/ 繁殖毒性)」でございますが、こちらは 9 ページの頭から記載が始まりますけれども、これは JECFA の ADI 設定の根拠データでございます。2 用量群で 2 年間の試験でございます。途中、繁殖毒性も見られるようなデザインとされております。

ただ、前回までの御審議では、このデータ自体がかなり古い、1962 年に実施されたものということでございまして、幾つか信頼性の観点から問題点が指摘されているところでございます。

次に、9 ページの 18 行目からのデータで「繁殖毒性」でございますが、こちらは欧州の SCF で ADI 設定の根拠データとして使われているものでございます。

これまでの審議では、これは 1981 年に実施されたデータでございます。一応、評価

できるデータであるとの御評価をいただいております。本日は追加提出いただいた 90 日のデータ、JECFA の ADI 設定に用いました慢性毒性試験のデータ、SCF の ADI 設定に用いた繁殖毒性試験のデータ等に基づきまして、総合的に御評価いただければと思います。

9 ページの 29 行目以降で「 遺伝毒性」の記載でございますけれども、いずれも毒性は認められていないということでございます。

10 ページの 5 行目以降で「 抗原性」「 一般薬理」については、このような記載がなされているところでございます。

10 ページの 15 行目以降で「 (1) JECFA における評価」でございますが、先ほど来、お話ししてまいるとおり、2 年間の慢性毒性試験で ADI が設定されております。

ここで、特に耐性菌の関係で言及されている部分がございます。20 行目からでございますけれども「ナイシンの抗菌活性は上部消化管におけるタンパク質の分解消化により即座に失われるため、腸内細菌叢に対する影響が示されることはない」とされている」というまとめがなされております。

26 行目から米国の状況でございますが、JECFA の評価と同じ根拠データを基に評価がされております。

11 ページの 2 行目からで、欧州の状況でございます。1990 年に、JECFA の評価をすべて見直した上で、JECFA 評価後に実施されました繁殖毒性試験に基づきまして ADI を設定しているところでございます。

14 行目以下でございますけれども、これまでのデータを基に、JECFA、欧米諸国での評価を整理したものでございます。

「備考」を見ていただきますと、mg 換算でございますが、JECFA では 0.042 mg/kg 体重/日、FDA では 0.049 mg/kg/日ということで、これは同じデータを用いておりますが、それぞれ換算に用いました係数が違うということで若干の違いが出ております。

SCF の評価の根拠データである繁殖試験の方につきましては、先ほどのデータから、これは 26 週のデータでございますが、セーフティーファクター 1,000 をかけまして、0.13 という評価がされているところでございます。これにつきましては、資料 1 - 3 を御覧になっていただけますでしょうか。

資料 1 - 3 ということで「ナイシンの毒性評価に関する論点整理(ADI の設定について)」というものをまとめさせていただいております。評価案 (1) となっておりますが、こちらがラットの 2 年間慢性毒性試験ということございまして、JECFA 及び米国 FDA における根拠データということでございます。

(2)で、ラット3世代繁殖試験に基づきADIを設定となっておりますが、こちらは若干補足の説明が必要な部分がございます。

「NOAEL：12.5 mg/kg 体重/日」は、文献に基づき記載しておりますが「安全係数：300」とございます。これは第17回専門調査会までの議論で、下の(3)の90日のデータもない状況、この段階でラット3世代繁殖試験結果からADIを求めるということであるならば、上の(1)のJECFAの慢性毒性試験のデータが不備があるというようなこともあって、セーフティーファクター300というのを取ったらいかがかという御議論があったので、この300ということ今回記載しておりますけれども、これは調査会として決められたものではございませんので、本日、仮に3世代の繁殖毒性試験から評価するのであれば、ここはまた議論していただきたいと考えております。

ちなみに欧州でございますが、12.5 mg/kg 体重/日にセーフティーファクター100をかけまして、その下のADIでございますが、括弧のところでSCFでは0.13 mg/kg 体重/日という評価がなされております。ちなみに、仮にセーフティーファクター300というものをそのまま用いますと、ADIは0.042 mg/kg 体重/日ということで、偶然にもJECFAと同じような評価になるということでございます。

その下の(3)でございます。これが今回提出された追加資料でございますが「NOAEL：約800 mg/kg 体重/日」と記載でございますが、今回の資料1-2において、最高用量群の5.0%まで影響が認められなかったという評価を、この報告書ではされております。

したがって、この5.0%群、これをmg換算いたしますと約3,000 mg/kg 体重/日ということになります。今回、この3,000 mg/kg 体重/日の中には、NaClも約75%入っているということでございまして、この3,000 mg/kg 体重/日からNaClを除いた約800 mg/kg 体重/日ということによっておりますけれども、この報告書に従うと、NOAELが約800 mg/kg 体重/日ということになります。

ちなみに、このNOAELでございますが、5分の1ずつナイシンの投与群が設定されますので、この下の、仮に1.0%がNOAELという御評価がなされるのであれば、この800 mg/kg 体重/日の約5分の1ということで、160 mg/kg 体重/日がNOAELになるかと思えます。

それで、安全係数1,000ということでございますが、仮にこのデータからADIを設定するというのであれば、短期間の投与試験であるということとを考慮して、セーフティーファクター1,000として、この数字を入れております。そこから根拠にADIを設定すると、約0.8 mg/kg 体重/日ということになります。今回、食品安全委員会添加物専門調査会の御議論を踏まえて、最終的に検討が進められると考えております。

次に、資料 1 - 1 に戻っていただいて、11 ページの 16 行目から「7 一日推定摂取量の推計」ということをごさいます。欧米での推定摂取量や我が国での使用を予定している食品から積算しているところをごさいます。

12 ページの 2 行目から「8 評価結果」ということをごさいますして、前回までに御確認いただいているのが、ナイシンについては *in vitro*、*in vivo* における遺伝毒性試験においてすべて陰性の結果があつて、生体にとって問題となる遺伝毒性を有するとは考えられず、また発がん性を有するものではないというところで前回の評価書に記載しております。

その下の文章をごさいますすが、既に御確認をいただいたということをごさいますすけれども、耐性菌の問題についておまとめいただいております。

今回、耐性菌の関係で、本日も御説明しましたとおり、今回の指定に当たりましては、検討されている使用基準が欧米に比べると広がっているということをごさいますして、この 12 ページの 22 行目からの記載をごさいますすが「なお、ナイシンを添加物として適切に使用するためには、使用基準を慎重に検討することが重要であり、欧米における使用状況を勘案した上で、耐性菌出現により有効性等に影響を及ぼすことがないように十分な配慮が必要と考えられる」というような文言を評価書に加えるということ、前回の専門調査会までにお決めいただいております。

説明は以上をごさいます。よろしく御審議いただければと思います。

福島座長 ありがとうございます。

これから審議に入りますが、このナイシンに関しましては前回、第 17 回の専門調査会で、先ほど蛭田さんの方から説明がありましたように、耐性菌の問題も含め、一通り評価が済んでおります。本日は最終的な結論を出す。要するに一番大きなものは、90 日間の試験が追加されております。その 90 日間の試験について主に御審議いただく。そして、ADI の設定が可かどうかということに入っていくということになります。

もう一度、繰り返しますが、今、この評価書を蛭田さんの方から説明していただきました。このこのところでやや加わっておりますのは、3 ページ目の「3 添加物指定の概要」。ここに、先ほど資料 1 - 4 に書かれたように、幅が広がっているということでもあります。こういうことだということ。これはもうよろしいですね。そのまま入ることになります。

あとのところに関しましては、前回も承認していただいております。

8 ページの方に入りまして、上の方で 2 ~ 14 行目のところで 90 日間の試験結果が記載されております。これはこれから、このとおりで良いかどうかということをご審議してい

ただくことになります。

あと、そのほかとしましては 12 ページの 22～26 行目のところ、こういう文章を入れてありますが、これは前回、こういう文章を入れるということで了解を得ておりますが、再度、確認をしたいと思います。

そうしますと、90 日間の試験についてこれから審議していきたいと思いますが、よろしいでしょうか。特に毒性の先生方、新たに加わりました資料 1 - 2 について評価をしっかりとお願いしたいと思います。一部、事前にコメントをいただいたりなどしておりますので、すべての先生方のところに事前にコメントをいただいたものが行っておると思います。それも参考にしながら、すべての先生方も見ていただきたいと思います。

私の記憶ですと、90 日間の試験を要求したのは、JECFA が採用した 1962 年の試験が、前回までの段階では、JECFA はその試験を採用しているけれども、この専門調査会としては、この時点ではそれをそのままのみに採用するわけにはいかない。非常に古いデータであるということで、どちらかという評価は非常に低いということになっております。

それから、SCF が採用したものにしましては、ADI などの設定根拠がはっきりしない。たしか、そういうことではなかったかと思っております。それで、このナインにしましては改めて 90 日間の試験を要求して、そして総合的に、特に SCF が採用しております試験は何年だったですか。

蛭田課長補佐 1981 年です。

福島座長 1981 年のデータですね。それも十分に参考にしながら決めていこうということになったと思います。

ちょっと前置きが長くなりましたが、資料 1 - 2 に出されました 90 日間の反復投与毒性の評価をこれからしたいと思います。

まず、私から申し上げますけれども、今回の新しい試験は GLP の対応で行われております。そういう意味からすると、一番しっかりしたデータであるということは、すなわち十分、この専門調査会で審議に耐え得るデータであるということは言えると思います。その点はよろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 そうしますと、あと、実際に出ました毒性評価をどうするか。TABLE 1 からずっと見ていきますと、いろいろなところで * が付いております。既に見ていただけたと思います。が、* というのは要するに有意差がついているということですが、尿の比重の問題。それから、特に血液学的、血液生化学データ等にいろいろな有意差がついております。

病理組織学的なところに関しましてはあまり変化がないという結果でございます。

ただし、先ほど蛭田さんの方から説明がありましたように、もう一度繰り返しますが、実験群を見てみますと、ナイシンの0%、それから0.2%、1.0%、5.0%という形、最高用量を5.0%という量に設定しております。この最高用量の5.0%というのは、こういう毒性試験で予備試験等で体重等に変化がないときには最高用量を5.0%とするということに決められております。そういう意味で、この用量設定も問題はないだろうと思います。

それから、NaCl、3.712%群というような群を設定しております。これはナイシンの5.0%、最高用量群に含まれているNaClの用量の対照群として用いております。その点も、いわゆるナイシンAの5.0%を比較するにおいて、また、その下のところの用量も比較するためにも、この群を用いているということは理解できます。今回、報告書の方では、主にNaClの3.712%群を対照群として比較してきております。それもリーズナブルだと思います。

ここら辺の用量設定のことについて、何か御意見ございますでしょうか。

今井田先生、何かありますか。

今井田専門委員 特にありませんが、先ほど言われましたけれども、ナイシンA自体が74%以上の非常に高い濃度のNaClを含んでいるという事実がありますので、それに相当する3.712%のNaCl群を対照群とした、というのは非常に理解できると思います。

福島座長 ほかに、今日は毒性だと三森先生が欠席されていますけれども、江馬先生、生殖関係ですけれどもどうですか。この用量設定について、別によろしいですか。

江馬専門委員 90日の用量設定については、特にコメントはありません。

福島座長 よろしいでしょうか。

私は、この群で十分理解できますけれども、ベストという面から見ますと、3.712%の下のところのNaCl群を実際実験すると大変ですけれども、これも公比で5で割っていったら非常にクリアーになると思っていました。

だから、ナイシンの5.0%を最高用量とする群と、NaClの3.712%を最高用量群とする群を採用したらベストだったのだろうということになりますが、これで十分評価はできると思います。事実、SCFが採用した実験も同じような用量の設定だったと思います。

どれでしたか。

蛭田課長補佐 9ページの18行目から「繁殖毒性」ということで、3世代の試験でございます。

福島座長 9ページの「繁殖毒性」ですか。この試験はSCFが採用していますが、こ

のときの用量設定も今回と全く同じ用量設定になっております。

そうしますと、GLP 対応で行われている、また、実験デザインにも問題になることはない、ということから実験の結果について、これから皆さんの御意見を求めたいと思います。

ずっと順番に、37 ページを見てもらいたいと思います。詳しくなりますけれども、37 ページの体重は良いと思います。

それから、38 ページではサバイバルのデータが出ておりますが、それも問題になることはないと思います。

ずっと行きますと、これも問題なく、あと、尿のところに行くと思います。50 ページのところで「SPECIFIC GRAVITY」。これは比重が 5.0%で下がっておりますけれども、対照群であります NaCl 群との間に差がない。当然、NaCl の結果だろうと思います。ですから、ナインの影響ではないということになると思います。

そういう目で見えていきますと、52 ページのところで尿量が非常に多い。これも NaCl の影響だろうということで、あまり取り上げることはないのではないかと思います。

それから、こういう尿量ときは、実際に実験をやっていると、現実問題として、なかなかきちとした数字が出ません。といいますのは、52 ページの雌のナイン A 5.0%のところで、これは尿量が低いのです。実際は高いと思うのですが、恐らく、これは尿を出した後にはかるとこうなってしまったのではないかと思います。動物の実験をやっていると、なかなかクリアーカットに、だから大まかに多いとか少ないとか、その程度のことだろうと思います。

あと、53 ページのところにナトリウム、クロライド、それから、ポタシウムの変化が出ておりますが、これも NaCl 群、皆、* が付いて、ずっとナトリウムが増えています。それから、クロールも増えて、それに対応するようにポタシウムが下がってきております。これはリーズナブルな変化で、NaCl 群に比較すると有意差がないということから、これも良いのではないかと思います。

それから、申し遅れました、今回、この実験の考察の方で、実験者の方では* が付いているところ、いわゆる背景データでずっと消してきているのです。その背景データで消してきていることが良いかどうかということもありますが、その結果、NOAEL として結局 5.0%という量を取っています。そのところも頭に入れておいていただきたいと思います。また、皆さんの意見をお聞きします。

そういうことで見ていきますと、尿は 8 ~ 13 週までずっとはかっております。尿量の pH からを含めて、比重のところですね。ここら辺で何か御意見ございますか。要するに、6

5 ページまでのところですが。特別、ここはナイシンの影響と取るべきであろうというよう
な、変化はみられない。特に尿量のところは3回に分けて続けてやっておりますから、3
回に共通している変化がどうかということが一つのメルクマールになると思います。

よろしいでしょうか。NaCl による変化であるという単純なことだけで私は良いのではな
いかなと思っています。以上、尿のところはよろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 そうしましたら、次に 66 ページの血液学的変化。ここをちょっと見てもらい
たいと思います。

まず、血液学的変化のところは 66~69 ページです。そこまでのところで御意見があっ
たらいただきたいと思います。

66 ページのところを見ますと、HGB、ヘモグロビン量、血色素量の変化。それから、HC
T、ヘマトクリット値の変化。ここら辺に変化が出ております。

次のページを見ますと、同じようなことで MCH。これは赤血球の血色素量、ヘモグロビ
ン量です。

あと、MCHC のところも赤血球の血色素濃度。要するに、ここら辺の HGB、HCT、MCH、そ
れから、MCHC など一連の変化に、最高用量群のところでは有意差がついて、そして、すべて
ではありませんけれども、更にそれが NaCl に対して 5.0% 群のところでは有意という形で付
いております。

ただし、これらの変化というものは、変化自体から見ると、私としては弱い変化だろう
と思います。したがって、申請者らは背景データですべて有意ではないという形で消して
きております。ここら辺について、御意見をいただけますでしょうか。

今井田先生、何かありますか。

今井田専門委員 データだけ見ますと、確かに最高用量群で有意に増加しています。そ
れから、NaCl 対照群でも変動しているものがありますので、それらは NaCl によるものと
理解されますが、NaCl 群では上がっていないのに、最高用量 5.0% だけで有意に上がって
いるパラメータもあります。これらのデータの扱いをどうするかということですが、
私も、これは確かに有意に上がっているものもありますが、値を見ますと非常に軽度の変
化だだと思います。背景データ等を加味すれば、毒性学的にはあまり意味のある変化ではな
いと私は解釈しますがいかがでしょうか。

福島座長 私は逆に、非常に値としては少ないですけども、例えば HGB、ヘモグロビ
ン量を見ますと、ナイシンの 5.0% 分はナイシンの 0% と比較すると有意に上がって

いる。しかも、NaClの3.712%に比較しても上がっている。

そうすると、やはりこれは毒性の影響ではないか。それと同じような考え方で見てくると、関連するものとして、ヘマトクリット値も雄の方でNaClの3.712%に比較すると上がっている。だから、これは一連の変化として、ヘモグロビン量とヘマトクリット値というのはいつも一緒に動きますから、それと同じように見て良いのではないか。

そういうことから見ると、ヘマトクリット値のナイシンの5.0%とNaClの3.712%を見ますと、*は付いていないですけれども、やはり同じようにナイシンの5.0%の方は上がっているのです。だから、これは*はないけれども、雄雌共通の変化だろうという見方を私はしています。

そういう見方と、同じように、今度は赤血球の方のヘモグロビン量ということを見ますと、MCHを見ますと、やはり同じような格好です。それから、このMCHCというのは数字的なもので、普通はあまり拾いませぬけれども、これでも雌の方を見ると、ナイシンの5.0%はNaClの3.712%に対して高い。だから、ヘモグロビン量を見て、それから赤血球のヘモグロビン量を見ても、同じようなスタンスで動いているのだ。そうすると、確かに数字的には低いにしても、私はやはりナイシンの5.0%というのは有意に取るべきではないかと思います。

今井田専門委員 わかりました。確かに雌雄とも似たような変動をしています。そして、統計学的な有意差も出ていとなれば、やはりこれは毒性と取らないと説明しにくいかもしれませぬ。座長の言われるように、雌雄ともに変動しているということで、最高用量群5.0%の方での毒性学的な変化ととらえざるを得ないかなと、思います。

福島座長 梅村先生、それから、石塚先生いかがですか。

梅村参考人 私は、これより先の血液生化学的検査の方でもっとすごい変化があったので、ちょっとここを見逃していたのですけれども、先生がおっしゃるように、やはりヘモグロビンの、特に雌の方が5.0%で動いていると考えます。というのは、ナイシンの投与量依存的にヘモグロビン量が上がっていますので、これは毒性と取って良いのではないかと考えています。

福島座長 石塚先生、いかがですか。

石塚専門委員 私も先生の御意見に賛成です。

福島座長 ほかの先生方、いかがですか。

山添先生、代謝の面とかいろいろ見て何かございますか。

山添専門委員 わからないのですけれども、ちょっと先になってしまうのですけれども、

後の血液生化学のところ、トータルコレステロールとフォスホリピッドとTGが全部、先生の言われた血球と同じ変化なので、脂質の動きで血球側の方に全部血中から合成の方に移動しているから、これが下がっていると考えたと説明がつかないと見たのです。

福島座長 それと、もう一つはやはり、これはNaClで尿量が増えますので、軽く脱水を起こしていると思います。

そうしたら、ここのナイシン5.0%は、血液学的なデータから見ると有意な変化であるとしてよろしいですか。ただ、申し上げたいのは、申請者が言うように非常に幅が狭いから、背景データで消していきましても、やはり私はここのデータは対照群で比較すべきなのが、まず原則だと思います。

それでは、次にまいります。今度は68ページからです。白血球などはあまり特徴的に動いていないです。

70ページに入ります。70ページの血液生化学的データであります。70~73ページまでで御意見をいただきたいと思います。

70ページのところで、アルカリフォスファターゼが動いていますけれども、これはあまり有意な変化と取るべきではない。用量相関もないですし、良いと思います。

71ページの方はどうでしょうか。先ほど梅村先生が言われたPL、リン脂質の変化が出ていますけれども、梅村先生いかがでしょうか。

梅村参考人 これは、先ほどのヘモグロビン量の方は少々、食塩との影響が考察されるかと思うのですが、このトータルコレステロールとかリン脂質の点では、食塩だけを投与した群との動きと全く逆の形で減少が認められているということで、この影響はナイシンの投与によるものだと私は考えました。

福島座長 先生、ただ、私はちょっと違っていてまして、これは確かに雌雄差があっても良いのですけれども、これほど強い雌雄差というのはあり得るだろうか。雄は全く何も無いのです。雌だけ、確かに用量相関を持って、減少しています。

それから、NaClの3.712%に比べると、確かに低くなっている。そういうことから見ると、ナイシンの影響だろうということを見るのですけれども、ここのリン脂質の動きはそのまま取って良いのかという気がするのです。

これはやはり、例えば雌雄がいわゆる2倍、3倍、4倍、5倍とかそういう雌雄差でしたら、それは考慮しなければいけないと思いますけれども、これだけ強い雌雄差というのは、私は正直言って初めて見たということで、先生が言われるのはよくわかるのですが、私はこれはむしろ、こういう雌雄差のあるのはやはり背景データとかそういうものから、

もう少し考察すべきではないかなと私は思っているのです。そこら辺は、先生のところとまたすれ違うのですけれどもね。

梅村参考人 私は、例えばトータルコレステロールに関しても、雄はやはり高用量では減少傾向があって、食塩単独分に比べれば有意に下がっているということで、やはり傾向は見えているのではないかなと思います。

福島座長 ただ、雌雄差をどういうふうに説明するかでしょう。

梅村参考人 全くわかりません。

山添専門委員 多分、脂質の利用については、別にラットの場合は性差があっても良いのではないかと思います。

福島座長 いいのですけれども、これだけひどい、高度な性差でね。

山添専門委員 確かに、データとしては大きいです。

福島座長 大きいものがあるかどうかなということなのです。というのは、ナイシンの5.0%では何も無いのです。片一方はナイシンの0.2%でも変化が出ているのです。こんなに大きな雌雄差はあり得るのかということなのです。

梅村参考人 全く話は違いますが、今までの90日間試験の経験から言うと、雄の方で全く動かないけれども、雌の方だけで例えば体重減少が出てくるというようなこと。それが一番下の用量から出たというのも最近経験していますので、こういうことは起こり得ないことではないと思います。

福島座長 先生が言われるのは雌雄差も起こり得るだろうということですか。

どうぞ。

今井田専門委員 この点に関しましては、事前に三森先生も指摘されていて、背景データを詳しく調べてもらえないかというコメントが出されたように思うのですが、その点はいかがでしょうか。

蛭田課長補佐 福島座長とご相談したところ、まずはこのデータをもって評価すべきであって、その上で必要であれば背景データをいただいて議論すべきであるという御指摘がございましたので、まずはこのデータで御議論をいただくというのが前提かと思っております。

今井田専門委員 わかりました。

福島座長 どうぞ。

石塚専門委員 審査の前に確認させていただきたいのですけれども、NaClの3.712%とナイシンの5.0%を比べて明らかな差が出る場合には中毒性と取るという話だったと思う

のですが、それですと、この 1.0%とか、明らかにドーズディペンデントに値が変わっているのに、比較対照がない 1.0%とかといったものはどういうふうに扱うのでしょうか。

福島座長 あとは推測になってしまうのです。先ほど私が言いましたように、NaCl の 3.712% から公比 5 で落としてきた NaCl の対照群があるとベストだと思っています。

ただ、実際にそうなると実験がものすごく増えますね。だから、あまりやらないと思います。ただ、今回はそれがあつたらベストだったということです。したがって、今回は NaCl の 3.712% から推測するしかないのです。前の SCF が採用した試験も、やはり同じように群構成で、SCF もそのように推測してやっているのだらうと思います。

石塚専門委員 ドーズディペンデントに明らかに下がったり上がったりしているときに、どこの部分で、それ以上は毒性と見るかというのをどうすれば良いのかと思ったのです。

0%、0.2%、1.0%、5.0%で、5.0%で明らかに NaCl の差があつて、なおかつドーズディペンデントになったときの ADI を決めるための数値というのを 5.0%にするのか、それとも、途中のドーズディペンデントの経緯を見て、どこかで切るということですか。

福島座長 切るということになります。

先ほど、私は MCH とかヘモグロビン、HGB のところで申し上げたのは、このヘモグロビンというのは普通は実はばらばらになって動くのです。それが共通して動いていますから、これは意義ある変化として取るべきではないかというのが私の意見です。普通は、例えば MCH などでも * がぱんと付いても、これはほかのところ動いていないと意味がないとして削除してしまうのです。取らないのです。

ただ、問題は、今、PL、リン脂質です。

どうぞ。

山添専門委員 そのことに関して、与えているナイシンというのが、書いてあるものを見ると、無脂肪乳と書いてあります。脂肪が入っていない。そうすると、高用量を投与していった場合に、結果的には比率的に食べているものの中に脂肪酸が少ない。そのために、脂肪組織の少ない雌の方にこれだけ極端にきれいに出てきているということの可能性はないのですか。

福島座長 それは実際にあります。そういう場合に、それは毒性と取るのか、何と取るか。

山添専門委員 高カロリーになっていないので、そこが問題です。

福島座長 なっていないということで、問題になってきます。

それと、梅村先生どうですか。私はやはり、雄雌の差です。5.0%で影響がない。片一方

で 0.2% で影響がある。例えば 0.2% とうたったとしても、100 倍ですね。

普通、我々は安全係数を 100 と取っていますね。実験データそのもので 100 の差があるなどということはありますか。私はそこが非常に不思議で、私が一番気にしているのはそこです。今まで、雌雄差というのがあるのは事実ですけども、100 の差もあるようなデータが、実際にあり得るのか。そうすると、我々は今度、いつも ADI 何とかといろいろ取ってくるときに、雌雄差をものすごく考えないといけないというふうになってくるのです。

梅村参考人 繰り返しになってしまいますけれども、我々の部屋で経験したある食品添加物の場合は、これと同じようなドーズ設定で、雌の方では一番下のドーズから体重増加抑制が来ていまして、やはり設定も同じ設定でいっているのです、大体そのようなオーダーで、片方は一番下未満になって、雄は 5.0% というような形で報告させていただいたのですけれども、そういう経験はあります。

福島座長 どうぞ。

井上専門委員 今議論しているトータルコレステロール、PL および TG は無処置群でも雌雄差が顕著なものです。そのような項目では、やはりナイン投与の影響が出ていると考えられます。問題は、それが毒性であるかどうかですが、実験者らはそれらの値はバックグラウンドデータ範囲内であるので問題なしとしています。しかし、私たちはそのデータを持ち合わせていないので判断できません。少なくともそれらのデータを取り寄せて頂き、その値をベースに評価したいと思います。

廣瀬委員 それを言い出すと、これは代謝のデータが全くないので、雌雄差があるかどうかという結論はどうしても出てこないと思います。

私はやはり、このデータを見て、トータルコレステロールとリン脂質が同じような動きをしているということを考えると、これは雌雄差はありますけれども、投与の影響と考えるのが妥当ではないかと思います。

福島座長 それは、今、井上先生が言われて、私がこだわっているのはあって良いのですけれども、100 倍も出てくるということが、今、経験がありますと言われると、そうですかと言わざるを得なくなってくる状況なのです。少なくとも、私の経験にこれだけ強い雌雄差のデータは持ち合わせていません。

廣瀬先生、その辺りはどうですか。

廣瀬委員 強いといっても、数字的には大したことではないと思います。

福島座長 たまたま 0.2% まで * が付いてしまったのです。それだけのことです。数字的にも、これは数値が 159、146、140 と下がってきていますけれども、この数字はいかに

も幅があるようですけれども、これはあまり大した変化ではないのです。

廣瀬委員 ですから、影響である可能性は非常に高いとは思いますが。ただ、これを毒性と取るかどうか。そののところにディスカッションを移した方が良いのではないかと思います。

福島座長 そうすると、先ほど山添先生が言われたことが今度は非常に重要なポイントになってくるということですね。

すると、雄というのは同じ食べ物なのですか。変化はありませんし、そこら辺は山添先生、代謝を含めてどうですか。

山添専門委員 ここは週齢と絡んでいるので、実際には脂肪酸の代謝系の生後発達というのは4週ぐらいで離乳期と非常に絡んでいて、その1週の差、6週と7週というのは非常に大きな利用率で、性差も出てくることはありますが、これの動きを見ていると、フォスホオリピッドとトリグリセリドがどこかで利用されている。利用されるというのは、どこかで血球なり末梢の組織で使われるから血中が減るのか、あるいは肝臓から胆汁を介して出ていくから減るのか。大きくは、この2つです。

その系のところで、この時期にたまたま両方雌雄差が出ている。それに恐らく、さっき言いましたけれども、脂肪組織のたまり具合で体重増加の曲線もこれだけ違っていますので、恐らく雄の方は体脂肪は相当たまっていると思います。ですから、そこから供給されれば補えているということではないかと見ると、やはり毒性は出ていないけれども、影響はあったのではないかと見た方が良くないと私は思っています。

福島座長 わかりました。そうしますと、今のこれを毒性と取るか、単なる影響と見るかとなると、この数値を見ましたら、これはみんな減っているのです。これを普通、毒性と見ると、いろいろなときにはやはり、トータルコレステロールもそうですね。皆、高いというのを問題にしていますね。低いというのは喜ばしいことです。

それで、これを見ますと、みんな減っているのです。そういうことから見ると、私はこれはむしろ毒性と見るべきではないだろうというふうに判断いたします。それでは、減っているものの疾患には何かあるかといったら、あまり聞いたことがないです。

どうでしょうか。そういうトータルコレステロール、それから、リン脂質、同じ関連ですけれども、同じように雌は非常にセンシティブティーか何か、代謝が絡むのでしょうか。それで、このナイシンをやることによって減ってきている。その変化ということについては、したがって、影響は確かにあるというふうに見て、そして、更にこれは、加えるならば、こういう低値の変化を示すことから毒性とは取らないというふうに私はしたいと思う

のですが、いかがでしょうか。

どうぞ。

廣瀬委員 一般的に、トータルコレステロールやリン脂質が低下するというのは、肝臓あるいは甲状腺の疾患で二次的に下がる可能性があるという事は言われておまして、そういう意味から、この毒性試験を見ると、そういうところに全く影響が見られていない。したがって、恐らく私は影響ではありますけれども、明らかな毒性は見られていないと考えたいと思います。

ただ、最近、ヒトでのいろいろな疫学的な調査の結果を見ると、低コレステロールのヒトが必ずしも健康状態が良いというわけではなくて、死亡率が高いとか、がんにかかりやすいとか、免疫の不全が起こって感染症にかかりやすいとか、そういうようなデータも増えてきていますので、低コレステロールが必ずしも健康に良いかという点、少し語弊があるのではないかと思います。

ここで、私はこれで毒性とは言いませんけれどもね。

福島座長 ただ、現在の段階では毒性と取られないということです。みんな低コレステロール食にせよと勧めているわけでは全然ありません。

よろしいですか。梅村先生、もう一言何かございますか。

梅村参考人 私も、これは影響であるとは思っているのですけれども、毒性ではないというふうには思っています。

福島座長 わかりました。

どうぞ。

山添専門委員 しかも、これはナイシンではなくて、私はあまりにも脂肪酸が欠乏したえさを与えているからできてきたことであって、ナイシンの影響ではないと思います。

福島座長 ナイシンがよく効いて低コレステロールになったら、えらいことですね。わかりました。

廣瀬委員 ただ、低コレステロールだと雌雄差はどういうふうになるのですか。

山添専門委員 それまでにえさのところ脂肪が体内に蓄積して、脂肪組織から結局は血中の方に放出される量の性差ができていたためにこういう差が出てきたと考えれば、体重差がもともとこれだけ出てきていますので、だから、体重で脂肪が蓄積している方のものはそこから補われているので、下がっているけれども、下がり方は少ないと考えた方が妥当かなと思います。

廣瀬委員 そういう可能性もあるかもしれないということですね。

福島座長 今、山添先生の言われる代謝の面から見ますと、確かに非常にうなずけますし、ただ、この場合、確かにそういう試料を与えていますから、それで起こったのだというふうに解釈した方が一番妥当性があるかも知れません。

動くのは、一般的なことを言いまして、雄と雌というので、確かに雌が動くことは事実です。

わかりました。それでは、毒性変化とはとらないという結論にいたします。

あとは、ずっと見ていただきたいのですが、病理組織学的な変化、それから、そのほかのところでも特段ディスカッションするような変化は全く見られておりません。

今回、このナイシンという製剤はいろいろなものが入っていますけれども、5.0%という用量でやって、私はもっと変化が出ると期待していたのですけれども、何もないというのが非常に多くて、何もないといえますか、勿論、先ほど言いましたような血色素量のところでわずかな変化は出ているということでもあります。

よろしいでしょうか。

あと、ずっと見ていただきたいのですが、例えば病理組織学的に、90ページを見ていただきたいと思います。が、胃の「limiting ridge」、ちょうど前胃と腺胃の境界のところまで「Hyperplasia」、過形成の変化が出ているということでもあります。ただし、これはNaClの高濃度でやるとできますので、その変化であろうということで、今回のデータも全くそのとおりで、ナイシンの5.0%、それから、NaClの3.712%、両方とも同じように出ているということで、これはNaClの影響だと判断いたします。

あと、病理組織の方で何か御意見ありますでしょうか。

ないようでしたら、今回行われました90日間の反復投与毒性試験のNOAELを1.0%に取るということによろしいですか。御意見はございますか。

廣瀬委員 済みません、それに若干関係するのですけれども、この使用したナイシンですが、評価書の8ページの上から2行目を見ると「生物学的力価：3,000 IU/mg」と書いてあります。こちらは、先ほどの資料1-2を見ると、それが恐らくどこにも書いていないのではないかと思います。

福島座長 ちょっと待ってもらえますか。まず、NOAELは1.0%であるかどうかということだけ決めたいと思います。それから、今のディスカッションに入りたいと思います。

1.0%ということによろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 わかりました。それでは、今回の90日間の反復投与毒性、ナイシンのNOAEL

を 1.0%ということにいたします。

それでは、廣瀬先生どうぞ。

廣瀬委員 使ったナイシンの生物学的力価が 3,000 IU/mg となっておりますが、資料 1 - 2 では出ていないということ。

それから、その他の試験を見ていても力価が単に U/g となっていたり、7 ページの 23 行目ですと、同じ生物学的力価でも RU/g となっていたり、力価が全く出ていないというようなものもありますので、評価する場合にどうしたら良いのか、非常に困るのですけれども、この辺はどういうふうに評価したら良いのでしょうか。

福島座長 その辺り、蛭田さんの方から力価について説明していただきます。

蛭田課長補佐 まず、この力価でございますが、JECFA の文献でありますとか、SCF で使用した文献といったところに記載されているものにつきましては、そのまま評価書の方に反映するという形でさせていただいております。

今回の 90 日間の反復投与毒性試験につきましては、この評価書の記載と資料 1 - 2 の記載、若干不整合がございますけれども、この報告書の中に生物学的力価ということで 3,000 IU/mg という記載がございますので、そちらを記載したという形になっております。

若干、複雑になっておりますのが、この JECFA でありますとか、SCF で使われているナイシンの製剤と生物学的な力価、今回の 90 日間の試験の力価が若干違っておりますので、同じ 1.0% であっても mg 換算にしますと若干異なってくるというようなことはございますけれども、いずれも JECFA 規格で言いますと、使用が認められている製剤ということでございますので、この mg 換算したもので御評価いただければと思っております。

福島座長 廣瀬先生、よろしいですか。

廣瀬委員 はい。

福島座長 そうしますと、この 90 日間の試験の結果も出ました。それで、総合的に見まして、このナイシンに関しまして審議結果をとりまとめたいと思っておりますけれども、ADI を設定できるということによろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

そうしますと、ADI の設定が可であるとすると、今度は、その ADI を幾つにするかという問題が出てまいります。我々があまり評価しなかった、こんなことを言ったら怒られてしまいますが、JECFA のデータでは、資料 1 - 3 を見ていただきますと、ADI は 0.042 mg/kg 体重/日という格好にしております。ただし、この文献に関しては、前から言いました

ように、非常に古いデータである。我々はこれはあまり参考にしないというような経緯がございます。

2番目のSCFのデータですが、これではADIを0.13 mg/kg 体重/日ということにしております。

我々のデータからすると、これは今の安全係数を幾つに取るかということになりますけれども、これは換算するとNOAELの1.0%というのは何mgですか。

蛭田課長補佐 約160 mg/kg 体重/日になるかと思います。この800 mg/kg 体重/日というのがナイシンとしてどれくらい入っているかというのを換算しますと、約800 mg/kg 体重/日ですので、公比5分の1ずつ下がっておりますから、約160 mg/kg 体重/日ということになるかと思います。

福島座長 そうしますと、90日間の反復投与毒性試験のNOAELが160 mg/kg 体重/日ということでございます。

片一方、SCFの方はラットの3世代の繁殖試験から算出しております。一般的にどうするかということもありますが、3世代の繁殖試験については十分評価できると思います。

江馬先生、それでよかったですね。

江馬専門委員 1981年の実験で、若干古いのですが、FDAのガイドラインに準拠した実験で、特に悪い点は見当たらないと思います。

福島座長 そうしますと、160 mg/kg 体重/日を3か月、90日間の試験で1,000を取るということにするのか、SCFの方を取るかということになると思います。

基本的にどうでしょうか。SCFの方の値、0.13 mg/kg 体重/日を取るということでいかがでしょうか。そこについて、何か御意見ございますか。

どうぞ。

石塚専門委員 お尋ねしたいのですが、前回の審議のときに安全係数をどうするかというお話を多分されていたと思うのですが、慢性毒性試験が不十分なときに90日間では安全係数を1,000にして、繁殖試験は300で良いということですか。

福島座長 いろいろな試験が、例えば3か月までのデータしかないときは基本的には1,000で取っているのです。前回の議論のときには、2年間の慢性試験があるから、不備だらうけれども、300で取ったらどうだろうかという意見が出たということです。

今回、そういう面からすると、ナイシンAに対する安全性というものは、私は今回試験をやったことによって非常にしっかりしたと思います。その意味で、この試験そのものは有意に働いていると思います。ただし、先ほど言った1962年だったですか。そのものがある

るからといって、あまり参考にできないだろうと思っています。ですから、公比3を取って云々という議論は私はもうすべきではないのではないかと思います。

石塚専門委員 済みません、最後がわからなかったのです。

福島座長 もうすべきではない、むしろ、SCF のでしてね。

石塚専門委員 いえ、慢性毒性試験はもう古いのでというのは勿論そうですけれども、繁殖試験のときには安全係数を300にするということですか。

江馬専門委員 一般的には、多世代試験あるいは催奇形性試験でNOAELからADIを設定するときに、追加の係数は用いないと思います。エンドポイントが重篤なというか、例えば母体毒性がないところで奇形が出るとか、あるいは一般毒性よりも低いところで生殖のエンドポイントに重大な影響があるようなときは安全係数をかけていくと思います。この場合、F0の体重低下だったと思いますが、そういうエンドポイントでは特に追加の安全係数は用いないと思います。

繁殖試験とか発生毒性試験は、いわゆる慢性毒性試験、1つの個体に継続して投与していくのと違うので、一般的には比べようがないということです。

石塚専門委員 済みません、ちょっと勘違いしていました。

わかりました。ありがとうございます。

福島座長 ただ、今回の場合、SCFが取ったときのこの試験、たしかADIの設定根拠が非常にわからなかった、しっかり記載してあるものがなかったのです。

蛭田課長補佐 SCFでのセーフティーファクター100のところの記載はなかったということでございます。

福島座長 セーフティーファクター100を取ったときの根拠がなかったというのは事実です。

石塚専門委員 わかりました。ありがとうございます。

福島座長 したがいまして、今回、SCFの0.13 mg/kg体重/日というADIを取るのか、むしろ90日間の試験を取るとすると、今回、係数を1,000とするとADIは0.16 mg/kg体重/日になるわけです。それを取るのかという議論になってくるわけです。

そうすると、私はSCFが慢性毒性、3世代の繁殖試験、そして、今回の、90日間のしっかりしたデータがありますから、低い方を取っておいたらどうでしょうかというのが私の考えです。

その点、いかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 そうしましたら、最終的なことを提案させていただきます。ナイシンの ADI を 0.13 mg/kg 体重/日と設定するというにしたいと思いますが、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、そのようにいたします。

そのほか、何かございますか。

大野先生、どうぞ。

大野専門委員 ちょっと重要かもしれませんが、最初の 4 ページのところにミスがありまして、ナイシン A とナイシンの区別がはっきりしていないのです。4 行目のところで「ナイシン(別名:ナイシン A)」と書いてあるから、同じものかと思ったら違うのです。

それで、14 行目から「Lactococcus lactis 菌株の培養液から得られた」というのがありますけれども、これは「ナイシン A 製剤は」という主語を付けないといけないのではないかと思います。

福島座長 ナイシン A は、これこれ得られたナイシンを主成分とし、という意味ですか。

大野専門委員 はい。それで 4 行目の「ナイシン(別名:ナイシン A)」というのは削除する。それでよろしいのではないかと思います。

蛭田課長補佐 事務局で整理をしたいと思います。

福島座長 そうしましたら、事務局の方でもう一度これをすべて見直していただけますか。

蛭田課長補佐 見直しをさせていただいて、先生方に御確認いただきたいと思います。

福島座長 どうぞ。

山添専門委員 もう一つ追加で、10 ページの「抗原性」のところの 2 行目で、ここも「50,000U」と書いてありますが、これは 1 匹当たりの混餌ですから「50,000 U/kg」ですね。その単位が要ります。

そのとき、後ろのところで「等用量を単回腹腔内投与」というのが 2 ~ 3 行目にあります。この場合の等用量は 50,000 だと思うのですが、これは U/kg にしたのか、それとも「50,000U」をそのまま通したのか、ここで大きく差が出てしまうのです。この表現だとどちらか区別がつかないので、そこを確認して正確に記述していただければ良いのです。間違いというわけではありません。

蛭田課長補佐 確認したいと思います。

林専門委員 済みません、ついでもう一点、記載ミスだと思うのですが、9ページの31行目「WP2uvrA」というのが最初にあって、2つ目の「WP2uvrA/pKA101」になっていすけれども、これは「pKM」です。

福島座長 ありがとうございます。

梅村参考人 先生、私の方からも1つありますが、7ページのビーグル犬の実験について、最大耐量と固定用量を投与している実験ですけれども、1行目で「固定用量（MTD投与期間に続いて2,000 mg/kg 体重/日を7日間）」と書いてありますが、これは実際は最大耐量投与群で用いた対照群を、その後に固定用量として7日間投与しているので、この文章をそのまま読むと、MTD投与をした後に、更にMTDを7日間投与したように読めてしまうのではないかとと思うのですが、これは実際は、固定用量として投与した動物は最大耐量で使った対照群をこちらに回しているというふうに原文では書いてありました。

福島座長 そうすると、そこは梅村先生、事務局と打ち合わせして直していただけますか。クリアカットな、正確な表現になるようお願いいたします。

ほかにいかがでしょうか。順番から行くと、吉池先生、ありそうですね。

吉池専門委員 暴露あるいは使用基準を今後どうすべきかということにもつながる話ですが、今日は資料1 - 4で使用の範囲が申請者から変更されたという御説明をいただきました。それで、結果的に暴露量の推定が、以前が5 mg/日が2.06 mg/日になったので、これの摂取量の推計が0.041 mg/kg 体重/日というのは変わっていないのですが、評価書の中で、これがどういう食品に由来するかというのが引用文献からもトレースできない状況があります。

ですから、資料1 - 4の、ここまで細かい表にするのかどうかはともかくとして、やはり気になるところが、欧米での使用経験がチーズその他ということに対して、日本としての独自の豆腐、みそ、あるいは今回加えられた魚介類の加工食品に使われる。それが量としてはかなり多いことが想定されるということはきちんと、こちらの方の評価書でも認識できるようにしておいた方が良いでしょう。それが1点。

それと、最後の結論のところ、評価結果の最後の方のまとめのなお書きのところですが、要は使用基準を慎重に検討するというのはリスクマネジメント、管理側のことであるという理解でよろしいのでしょうか。ですから、ここであまりこういう暴露量の細かい議論をしないという整理であれば要らないかもしれませんが、ただ、こういうことを書く前提としては、今、私がお話ししたようなことをこの調査会でも認識するのであれば、きちんと示すべきではないかと思えます。

福島座長 どうでしょうか。確かに、先生の1点目の推定摂取量が、今回、追加の資料の申請が出ましたから、そういう意味で増えるという可能性はあります。そのところをこのところに追加するという自身については、先生はどうですか。

吉池専門委員 追加するというよりは、この0.041 mg/kg 体重/日がどこから出てきた数字かということが、今、引用文献からトレースできませんので、その計算過程は何らか、後ろの方に資料として付けることは必要だと思います。どこまで言及するかだと思います。

福島座長 むしろ、資料1 - 4というものが必要ですか。

吉池専門委員 資料1 - 4の右側の部分はあった方が、その後の議論にはつながりやすいのだろうと思います。

福島座長 すると、この評価書のところのどこかに入れ込むということですか。

吉池専門委員 この中に入れるか、あるいはアペンディックス的に最後にエビデンステーブルがありますから、その後ろ辺りに付けるなり、何らかの情報が必要ではないかと思えます。

福島座長 事務局、今までそういう経験はありますか。なくても、やはり今の意見は非常に重要だと思います。

蛭田課長補佐 現時点の評価書で言いましても、16ページから「ナイシンの安全性に関する試験結果」ということでまとめておりますので、この後ろに、今回、使用が見込まれる食品群ということで1つページをつくって、こちらの右側のカラムを載せるというようなことで対応できるのではないかと考えております。

福島座長 これで言いますと、18ページの最後のところに付け加えるという形ですね。

蛭田課長補佐 はい。御指摘のとおりかと思えます。

福島座長 どうぞ。

吉池専門委員 もう一つは、より精緻な暴露評価は厚生労働省側でやるということを前提としてのこのレベルの整理という理解でよろしいですね。

蛭田課長補佐 それは恐らく、これまでのディスカッションではそうだと思います。

福島座長 ですから、我々としては文章で12ページの22~26行目ですね。先生が言いましたなお書きのこういう文章は入れるという形でいきたいと思えます。

ほかにございますか。

中島先生、どうぞ。

中島専門委員 引用文献で若干タイプミス等があるのは、後で一緒に直させていただきたいということ。

それと、もう一つ、この引用文献の中に「Unpublished Confidential Report」という形で幾つか引用されているのですけれども、こういうもののオーソライズというのはどういうふうにかえたら良いものかというのを伺いたいのです。

福島座長 例えば、13ページの5 - 13の文献などですね。それから、5 - 12もそうですけれども、ずっと「Unpublished Confidential Report」。これはどうですか。

蛭田課長補佐 少なくとも、この添加物専門調査会において、申請資料の中にこういう非公開のものが出てくるというのはやむを得ないかと思います。一般論としてできるだけ公表していただきたいという話はあるかもしれませんが、それを何らかの文書で取り決めるようなことは、医薬品の世界でも現時点ではそういうやみくもにパブリッシュせよというようなことは言っていないようでございますので、なかなか難しい問題ではあるかと思います。

福島座長 確かにそうですね。昔は医薬品の新規申請のときでもなるべくパブリッシュするよということですけども、最近はむしろパブリッシュしないという形で未公表という格好でぼんぼん出てきます。

ほかによろしいですか。

どうぞ。

今井田専門委員 確認ですけども、今日ディスカッションした90日間の反復投与毒性試験のところは変更するわけですね。

福島座長 文章は変えます。8ページの上の方に書いてあります2～14行目のところですけども、ここの文章は変更いたします。またきちっとチェックいたします。

恐らく、毒性の先生方にはこれを配付してチェックを受けるということによろしいですね。

蛭田課長補佐 すべての先生方にお送りして、最終的に御確認いただくことになるかと思えます。

福島座長 あと、そのほかはよろしいですか。

ないようでしたら、先ほどの結果を添加物専門調査会の審議結果として食品安全委員会に報告して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、本件に関する評価の報告書をもう一度きちっと作成いたしまして、委員会に報告することにいたします。それで、もう一度作り直していただいたものを各先生方に送っていただいて、そして、チェックを受けることに

いたします。

それから、更に追加すべきことがございましたら、事務局の方に御連絡をいただきたいと思えます。よろしく願います。

事務局から、今後の進め方について願えますか。

蛭田課長補佐 先生方から最終的にいろいろな御指摘をいただきましたので、至急、事務局で本評価書の案につきまして整理をさせていただきたいと思っております。それができましたら、各先生方に確認の願いをするかと思えます。

その上で、御確認いただいた評価書につきましては食品安全委員会に報告させていただき、ホームページ等を通じまして広く国民の皆様から意見の募集を行うことになるかと思えます。

いただいた御意見等につきましての対応は、座長の福島先生と相談させていただきたいと思っております。よろしく願います。

福島座長 ありがとうございます。

時間が差し迫っております。今日は4時までということですので、議題の「(2)水酸化マグネシウムに係る食品健康影響評価について」は次回以降ということにさせていただきます。今日はそこまでで終える予定でありましたけれども、ちょっと長引きました。座長の責任で申し訳ありません。

そうしましたら「(3)その他」で、何か事務局の方から連絡等がありますか。

蛭田課長補佐 2点、報告事項がございます。

1点目でございますけれども、第42～45回の専門調査会におきまして御審議をいただきましたL-アスコルビン酸カルシウムにつきましては、その審議結果案を7月5日に開催されました食品安全委員会に御報告させていただき、同日より30日間、広く一般の方々からの御意見の募集を開始しているところでございます。

2点目でございますが、資料3のケイ酸カルシウムでございますが、30日間のご意見の募集を行ったところ、国民の皆様方からの御意見等はございませんでした。したがって、本件につきましては、7月26日開催の食品安全委員会に報告させていただきまして、同日付けで評価結果を厚生労働省に通知したところでございます。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、全般を通じまして何かございましたら願います。

特にならなければ、本日の添加物専門調査会の議事を終了いたします。

次回の予定をお願いできますか。

蛭田課長補佐 次回でございますが、8月27日月曜日の午後2時からを予定しているところでございます。当初、8月15日ということで御案内しておりましたが、その後、変更しておりますので、お間違えのないようお願いいたします。

福島座長 夏休みもないということで、よろしく願いいたします。

それでは、以上をもちまして第46回「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。