食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 108 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 7 月 27 日（金） 9：59～11：50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) アドバンテームに係る食品健康影響評価について

(2) 過酸化水素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)

今井田座長、石塚専門委員、伊藤専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、
久保田専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、森田専門委員、山田専門委員、

(食品安全委員会委員)

熊谷委員長、佐藤委員、三森委員、村田委員、山添委員

(事務局)

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、
高山評価情報分析官、中矢係長、伊藤係員、藤田技術参与

5. 配布資料

資料 1-1 アドバンテームの食品健康影響評価に係る補足資料

資料 1-2 添加物評価書「アドバンテーム」(案)

資料 2-1 食品安全基本法第 11 条第 1 項第 1 号の食品健康影響評価を行うこ
とが明らかに必要でないときについて(照会)(平成 24 年 2 月 16
日第 419 回食品安全委員会資料 1)

資料 2-2 食品安全基本法第 11 条第 1 項第 1 号の食品健康影響評価を行うこ
とが明らかに必要でないときについて(回答)

資料 2-3 「過酸化水素」の使用基準の改正に関する食品健康影響評価につい
て(平成 24 年 5 月 24 日第 432 回食品安全委員会資料 2-1)

資料 2-4 食品添加物使用基準改正の要請資料 過酸化水素

資料 2-5 食品健康影響評価に係る資料の提出について(厚生労働省提出資

- 料)
- 資料 2-6 添加物評価書「過酸化水素」(案)
- 資料 3 添加物「ケイ酸カルシウムアルミニウム」の食品健康影響評価に必要な補足資料について(案)
- 資料 4 「添加物『 β -apo-8'-カロテナール」の食品健康影響評価に必要な補足資料について(案)
- 資料 5 添加物「カンタキサンチン」の食品健康影響評価に必要な補足資料について(案)
- 資料 6 ひまわりレシチンの食品健康影響評価に必要な補足資料
- 参考資料 1 食品安全委員会第 419 回会合議事録(抄)
- 参考資料 2 添加物に関する食品健康影響評価指針

6. 議事内容

○今井田座長 それでは、定刻より若干早いようですけれども、専門委員の先生方、それから食品安全委員会の委員の先生方もお集まりですので、ただ今から第 108 回添加物専門調査会を開催いたします。

先生方にはいつも、御多忙中のところ、また暑いところをお集まりいただきまして、まことに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いております。本日は、塚本専門委員が御都合により欠席との連絡をいただいております。添加物専門調査会の専門委員の先生方はいつも多くの先生方にお集まりいただきまして、ほかの専門調査会のことはよくわかりませんが、ほかの専門調査会よりは多分、皆さんの出席率は高く、大変優秀な出席状況ではないかと推察しています。本当にいつも御協力に感謝いたします。

では、お手元に第 108 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。

事務局のほうから配布資料の確認と、それから、いつも行っておりますけれども、「食品安全委員会における調査審議方法について(平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定)」に基づき、必要となります専門委員の調査審議等への参加に関する事項についての報告を行っていただきたいと思います。事務局、お願いいたします。

○高山評価情報分析官 おはようございます。お暑い中、ありがとうございます。

それでは、資料の確認をさせていただく前に、先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告を先にさせていただきたいと思います。

まず、新しく委員長に就任されました熊谷委員長でございます。

○熊谷委員長 熊谷です。よろしくお願いたします。

○高山評価情報分析官 続きまして、新任の佐藤委員長代理でございます。

- 佐藤委員 佐藤でございます。どうぞよろしくお願いいたします。
- 高山評価情報分析官 続きまして、新任の山添委員長代理でございます。
- 山添委員 山添です。よろしくお願いいたします。
- 高山評価情報分析官 続きまして、新任の三森委員長代理でございます。
- 三森委員 三森です。よろしくお願いいたします。
- 高山評価情報分析官 続きまして、再任されました村田委員でございます。
- 村田委員 村田でございます。引き続きよろしくお願いいたします。
- 高山評価情報分析官 このほか、本日は御欠席でございますが、上安平委員、石井委員が就任されておりますことを御報告申し上げます。

それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料 1-1 としまして「アドバンテームの食品健康影響評価に係る補足資料」、資料 1-2 としまして「添加物評価書『アドバンテーム』（案）」、資料 2-1 といたしまして「食品安全基本法第 11 条第 1 項第 1 号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときについて（照会）」、資料 2-2 といたしまして「食品安全基本法第 11 条第 1 項第 1 号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときについて（回答）」、資料 2-3 「過酸化水素の使用基準の改正に関する食品健康影響評価について」、資料 2-4 「食品添加物使用基準改正の要請資料 過酸化水素」、資料 2-5 「食品健康影響評価に係る資料の提出について」、資料 2-6 「添加物評価書『過酸化水素』（案）」、資料 3 「添加物『ケイ酸カルシウムアルミニウム』の食品健康影響評価に必要な補足資料について（案）」、資料 4 「添加物『β-apo-8'-カロテナル』の食品健康影響評価に必要な補足資料について（案）」、資料 5 「添加物『カンタキサンチン』の食品健康影響評価に必要な補足資料について（案）」、資料 6 「ひまわりレシチンの食品健康影響評価に必要な補足資料」、あと参考資料といたしまして、参考資料 1 「食品安全委員会第 419 回会合議事録（抄）」、参考資料 2 「添加物に関する食品健康影響評価指針」、以上でございます。

資料の過不足等ございましたら、事務局のほうまで随時御指示いただければと思います。

また、以上申し上げました資料以外で、専門委員等の先生方のお手元にあるものにつきましては、著作権等の関係もあり、傍聴の方々にはお配りしておりません。調査審議中に引用されたもので公表のものにつきましては、専門調査会終了後、事務局のほうで閲覧できるようにしておりますので、傍聴の方の中で必要とされる方は、この専門調査会終了後に事務局担当までお申し出いただければと思います。

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。

本日の議事について、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定 2 の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由、いわゆる利益相反の関係でございますが、それに該当する専門委員の先生方はいらっしゃいません。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、一応確認なのですが、先生方で提出されている確認書、いわゆる利益相反に関する書面ですけれども、今、該当する専門委員はいないということでしたけれども、改めて、座長として私のほうから確認させていただきます。特に問題ございませんですね。

(「はい」の声あり)

ありがとうございます。確認させていただきました。

それでは、本日はいつもと違って午前中の会議でもありますので、早速、議事を進めたいと思います。

議事の(1)に入ります。アドバンテームに係る食品健康影響評価についてでございます。

では、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○中矢係長 添加物係長の中矢でございます。よろしくお願いいたします。

議事(1) アドバンテームに係る食品健康影響評価について、資料1-1と資料1-2を用いて御説明させていただきます。

資料1-1につきましては、後ほど御説明させていただきますので、まず資料1-2をご覧ください。

まず、審議の経緯について御説明いたします。2ページをご覧ください。

6行目でございます。前回、6月26日の第107回添加物専門調査会において、第1回目の審議をいただきました。本日7月27日、第108回添加物専門調査会において第2回目の審議をいただくものでございます。

まず、前回までの審議におきまして、「評価対象品目の概要」並びに「安全性に係る知見の概要」のうち「体内動態」、「遺伝毒性」、「急性毒性」、「反復投与毒性」、「発がん性」、「一年間反復投与/発がん性併合試験」、「生殖発生毒性」及び「出生前発生毒性試験」について、前回まで一度御審議をいただきましたので、今回は、前回の審議におきまして先生方から御指摘を受けました評価書案の修正についてまず御説明をいたします。

評価書案4ページをご覧ください。

「評価対象品目の概要」の一番下、脚注でございます。アドバンテームの立体異性体に関しまして、前回、「検出限界以下であった」という記載でございましたが、指摘に基づきまして、「検出されなかった(0.02%未満)」と改めてございます。

続きまして、7ページ、8ページをご覧ください。「体内動態」でございます。

7ページの22行目から8ページの4行目まで、及び8ページの6行目から26行目までのアドバンテームのラット及びビーグル犬に関する体内動態の知見でございますが、前回、強制経口投与試験と静脈内投与試験の書きぶりについて、分けてはどうかという御指摘をいただきましたので、このとおり修正をしております。内容的な修正についてはござ

いません。記載の場所を入れ替えただけでございます。

続きまして、9 ページ、同じく「体内動態」で、「分布」のところでございます。

11 行目からのラットに ^{14}C アドバンテームを単回強制経口投与する試験でございますが、20 行目から 21 行目にかけて、消化管以外の組織の放射能濃度につきまして、21 行目の中ほど、前立腺の高値というところについて、「前立腺」を削除しております。

続きまして、11 ページをご覧ください。同じく「体内動態」の「代謝」の項でございます。

前回の御指摘で、11 ページの 3 行目の RF-1 という物質と 4 行目の RF-2 という物質、及び 18 行目にあります D3 という物質、この物質について詳細を明らかにすべきという御指摘がございました。資料を確認したところ、RF-1 につきましては脱メチル化の ANS9801-acid であることがわかりましたので、記載をしております。RF-2 と D3 につきましては、同定されていない代謝物であるということでしたので、その旨記載してございます。

続きまして、15 ページをご覧ください。「遺伝毒性」でございます。

15 ページの 16 行目から 23 行目までの「アドバンテーム分解物」に関する記載でございます。アドバンテーム分解物に関する試験では、アドバンテームの主代謝物である ANS9801-acid に関する試験成績は、報告されておられません。その説明について、担当の先生よりいただいております。読み上げさせていただきます。

「アドバンテーム分解物のうち、ラット、イヌ及びヒトの主代謝物である ANS9801-acid については、血漿中に検出されていること及びアドバンテームの未変化体が排泄物中にほとんど認められないことから、アドバンテームのげっ歯類を用いる小核試験で同時に評価されていると考えられる。従って、その他の分解物、4 物質について、以下の試験が実施されている」このように修正しております。

続きまして、19 ページをご覧いただきたいと思えます。「一年間反復投与/発がん性併合試験」でございます。

こちらで、19 ページ 25 行目の中ほどから、「一般状態について、50,000 ppm 投与群の雌雄で肛門の蒼白化及び腫脹が投与 4~32 週の間観察された」ということ。28 行目、50,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められたということ。この点について前回御議論をいただきまして、専門委員の先生より、この 25 行目、26 行目の肛門の蒼白化及び腫脹につきまして、組織学的検査がなされているかどうかを申請者に確認したいという御指摘がございました。その指摘の回答を資料 1-1 でいただいております。

資料 1-1 をご覧いただきたいと思えます。資料 1-1 「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」というものでございます。

1 枚めくっていただきまして、平成 24 年 7 月 24 日、味の素株式会社より回答いただいております。「回答」とされている欄でございますが、要点をまとめますと、「肛門は試験計画書において組織学的検査が実施される組織・器官としては指定されておらず、ま

た当該部位に認められた蒼白化及び腫脹についても 32 週以降は回復し、その後肉眼的異常所見は認められませんでしたので、当該試験において肛門の組織学的検査は実施されませんでした。」と。組織学的検査は実施されていないという回答をいただいております。

また、それ以降、このページから裏につきまして、組織学的検査は実施が困難であるということを御説明いただいております。

資料 1-2、評価書案に戻ります。

この資料 1-1 につきまして、担当の塚本先生にコメントをいただいております。塚本先生によりますと、「肛門の蒼白化及び腫脹に関しては、既に評価書案にまとめたように一過性のものであるので、毒性とはとりません。保存してある組織は 52 週屠殺時の検体で、既に肉眼所見が消失している時期の組織なので、4~32 週の間を観察された肛門の蒼白化及び腫脹を組織学的に検索できる可能性は非常に少ないと考えます。以上より、保存してある組織からの肛門の病変を検索する必要はないと考えます。」と塚本先生よりコメントいただいております。

以上より、20 ページ 2 行目にいっていただきまして、担当の先生より、「本専門調査会としては、50,000 ppm 群雄の体重増加抑制については、試験実施者の評価は妥当とみなすことはできず、雄の NOAEL を 10,000 ppm (488 mg/kg 体重/日)、雌の NOAEL を本試験の最高用量である 50,000 ppm (4,009 mg/kg 体重/日) と評価した。」といただいております。

21 ページ、「出生前発生毒性試験」につきましても、担当の先生より文章の修正をいただいております。

以上、前回の審議を受けました評価書案の修正でございます。一旦座長にお返ししたいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、まず評価書を、前回審議していただいた部分で修正がちょっと加わっています。その部分を順次見ていただいて、最後に反復投与毒性のところでも今の評価をもう一度したいと思います。

資料 1-2、評価書を確認してください。それで、御説明がありましたけれども、この部分の審議は済んでいるところですが、前回の指摘に伴いまして修正が加わっております。

最初の概要のところでも若干修正がありますけれども、久保田先生、よろしいですか。

○久保田専門委員 結構でございます。

○今井田座長 では、概要のところはオーケーということにさせていただきます。

次に、「体内動態」、「代謝」のところでも一部、7 ページの「体内動態」のところですが、これに関しまして伊藤先生、いかがですか。

○伊藤専門委員 大まかなことはこれでよろしいかと思っております。

一部、「について」という表現が重なっているのを直していただくようお願いしたか

と思うのですが、8 ページの最初あたりに「について」というのが繰り返して、ただ表現の問題ですけれども、少し読みにくいかと思いましたが、修正していただくはずでしたよね。

○今井田座長 具体的に言えますか。

○伊藤専門委員 例えば 8 ページ、最初の 1 行目に、「総放射能濃度は、投与 0.1 時間後に」とか、「血漿中濃度は」とかでいいのではないかということで、お願いしたかと思ったのですけれども。

○今井田座長 では、修正していただくということで。

○中矢係長 修正いたします。

○今井田座長 よろしくお願ひします。

そのほかよろしいですか。

○伊藤専門委員 はい。

○今井田座長 ありがとうございます。

「分布」のところもあると思うのですけれども。よろしいですね。

では、14 ページ、「遺伝毒性」のところに入りたいと思うのですが、15 ページのところ少し文章が加わっておりますけれども、山田先生、これでよろしいでしょうか。

○山田専門委員 はい。このように修正していただくようお願いしましたので、これで結構です。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、「遺伝毒性」のところもオーケーということで、次に「反復投与毒性」のところに入りたいと思うのですが、一番のポイントは、19 ページのところですか、先ほどありましたけれども、「一年間反復投与毒性/発がん性併合試験」のところ、これで言うところ 19 ページで、行数が 26 行目、「肛門の蒼白化及び腫脹が投与 4~32 週の間観察された」とありまして、これに関しまして、病理組織学的な検討が必要ではないかというコメントを出して、その結果が資料 1-1 で返ってきております。

資料 1-1 を見ていただきたいと思うのですが、結論は、要するに病理組織学的な検討はしておりませんと、これはいいのですけれども、病理組織学的な検討をできるかできないかということで、文章はいろいろ長く書いてあるのですが、決して不可能と言っているわけではなくて、1 つは、やるまでのことはないのではないかというような趣旨にもとれますし、それから、病理組織学的検査を実施すると、最終検査結果がまとまるまでには 3 か月程度期間が必要になるというような記載がございます。

回答書の裏側のところに「①」、「②」と分けてあって、「①」のところ「保存された組織を再度確認する」とあるのですが、「保存後は組織が収縮し、かつ色調も変化するため今回の肛門の蒼白化/腫脹を保存後の組織で検証することは大変難しいと考えられます。」とあるのですが、いかがですか。塚本先生はいいのではないかというようなコメントだったと思うのですけれども、毒性の先生方にコメントいただければと思いますが、順

番にいきましょうか。

梅村先生、いいですか。

○梅村専門委員 私も塚本先生の意見に賛成で、実際残っている標本というのは、最終と殺のときの標本で、この時点ではもう肉眼所見はとれていないので、正確には、一生懸命古い標本を引っ張り出してきてつくったとしても、肉眼所見を説明するような組織所見がとれる可能性は低いのかなと思います。また、それでは一体これをどう評価するかということなのですが、一過性の変化ということで、毒性としてとらなくてもよいのではないかという、塚本先生の意見にすべて賛同します。

○今井田座長 ありがとうございます。

ただ、これは、今、先生が言われた、あるいは塚本先生が言われているようなことを裏づけるために組織学的な変化をして、それを確認してはどうかということだろうと思うのです。例えば、ちょっと線維化が残っていると、慢性の炎症性の変化の跡がちょっと残っていると、そういうことであればそれはそれでいいわけですね。そこら辺の裏づけといいますか、それを確認しておいたほうがいいのではないかという趣旨のコメントだとは思いますが、わかりました。順番に意見を聞いてから。

中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 私は、一過性という言葉は余りよくないと思います。32 週まで見られて、そのあと見られなかったからといって、そもそもこの変化が何であったのかによって、例えば適応したのか、あるいは本当にいわゆる一過性の変化であったのか、そこが何とも判断できないので、判断はできないというのが正しい表現だと思います。

その上で、残っている組織が 52 週のものしかないということに関しては、座長もおっしゃったように、それを見て何らかの変化が出るかもしれないけれども、そこからレトロスペクティブに解釈するということになると、なかなか実際問題として大変だと思います。なので、私個人としては、こういう状況で事実を事実として書いて、判断を保留せざるを得ない。

これは雌雄に出ていますから、もしこれを毒性と考える場合、問題になるのは雌の場合ですね、雄は既に NOAEL が下がっていますから。雌だけが問題なので、ここは今の 20 ページに書いてある結論のままとして、ただし判断は保留するとするか、あるいはいっそのこと、この変化の本質的なことは全くわからないので、むしろ雌を下げてしまうかという判断になると思いますけれども、個人的には判断は保留するのがいいと思います。本質的なことはわからないけれども、一応、32 週以降は見られていない変化であるという事実を述べて、その最終的な判断を保留し、少なくとも深刻な毒性変化ではないだろうということで、この結論をそのまま踏襲するというのが個人的な意見です。

○今井田座長 より病理組織学的検討までは必要ないだろうと、そういう意見ですね。

○中江専門委員 必要ないと言われると困るのですが、しても多分、解釈することがかなり困難だと思うということです。だから、やってみないとその結果は、座長が言われたよ

うにわからないですけれども。

○今井田座長 ありがとうございます。

石塚先生はいかがですか。

○石塚専門委員 検索が相当難しいという回答がありますので、とりあえず事実はそのままだと記載すべきだと思うのですが、一過性で非常に軽微ということから、私は基本的には、毒性としてとる、とらないの記載がどうしても必要かどうかは全体的な判断になるかと思うのですが、雌のほうを下げる必要はないのではないかと考えています。

○今井田座長 病理組織学的な評価云々ということに関しては、いかがですか。

○石塚専門委員 もしこの場に出てきていれば判断がついたと思うのですが、これ以上要求をした場合に、果たして出るかがわからないという回答だというふうに私は理解したのです。

○今井田座長 わかりました。

江馬先生、コメントいいですか。

○江馬専門委員 特にコメントはないですが、ADI 設定のクリティカルなところに影響するならば、慎重に考えないといけないと思うのですが、そうでなければ、事実だけ書いて済ますというのもいいかなと思います。

○今井田座長 なるほど。

これは 20 ページのところにありますけれども、今回、50,000 ppm のところで「肛門の腫脹」というのを消しても、体重増加抑制ということであれば、今の江馬先生の質問に関しては、関連すると言えば関連しますね、ADI に。NOAEL のところの評価の一つですから。ただ、だからといって NOAEL の値が変わるわけではないとも言えると。

前回まで専門委員だったのですが、その時に質問を提出されておりますので、三森先生の意見を聞いてよろしいでしょうか。

○三森委員 前回、コメントを出させていただいた根本は、一過性ということを目視的に認めているだけであって、最終的な組織検査を実施してなくて最終決断までいけますかというところがコメントの原点です。

それで、肉眼的な検査だけで毒性学的な評価というのはできないと思うのです。最終的に組織学的な検査を行って、何も異常がないということが確認されたら、これは一過性の変化ということで納得はできると思います。今後のことを考えて、安全性を担保することであれば、最高用量群の各個体には飼育歴が全部ついておりますので、その中で一番重篤な症状を示した個体のみでもいいですから、組織学的検索をされて、52 週経った時点ではほとんど組織学的には異常はないということがわかりましたら、皆さんの疑念も晴れるのではないかと思います。全例検索を実施せよとは言っておりません。代表的な個体のみでも検索したらよいと思います。問題なのは粘膜下に線維化が起こっているかどうか、もし線維化が起こっているということがあった場合は、何らかの炎症性の変化があったわけですので、それが何もないというのでしたら、問題はないと言ってよろしいかと思

います。

○今井田座長 ありがとうございます。

今、三森先生のほうからコメントいただきましたけれども、私としましては、さっき三森先生も言われましたけれども、恐らくこれは炎症性の変化でおさまっているものではないかと思うのです。例えば、線維化とかリンパ球浸潤像だとか、そういうものが粘膜下のところにあるとか、そういうものが病理組織学的に言えば、それはそれで結論がつくと思うのです、落ちつくといえますか。なので、いかがでしょう。今、提案がありましたけれども、最高用量群で、しかも4週から32週の間で肛門周囲の蒼白化/腫脹があった動物、数匹ですね、せいぜい5匹ぐらいでよろしいですか、選んで、それだけ確認してくださいということをして、担保しておきたいと思うのですが、いかがですか、皆さん。

どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 反対はしません。2つコメントがあります。

1つは、するのであれば、対照群も数匹はしておいたほうが。比較という意味では、同じ実験の対照群をしておいたほうがいいと思います。もちろん雌雄ですね。両方とも。

もう1つのコメントは、先ほどの私の意見のときに申し上げましたが、そうやってヒストロジーを見た場合に、例えば何もなかったという場合、52週で確かに器質的な変化がなかったからといって、4週から32週に肉眼的に見られたこの変化が、機能的あるいは器質的にヒトの毒性を懸念させるものでないと、そのことのみで言えるかどうかというのは甚だ疑問である。なぜならば、先ほど申し上げたように、そのときに起こっていた変化が本質的にわからないから。次に、一方、では軽い線維化があったと。ということは、恐らく起こった変化というのが、先ほどから皆さんおっしゃっているように、一過性の炎症性変化であったと考えられると。しかし、だからいいのかという判断はまた違う話なので、結局、少し情報が増えるのでいいとは思いますが、判断はいずれにしても難しくなると思います。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

まず、対照群も見ていくべきだというのはごもっともだと思います。最高用量のところでも5匹であれば、ランダムでいいと思うので対照群のところも、雌雄5匹ずつの病変は見ておいたほうがいいと思います。

それと、これをやってもらって最終的な判断をどうするかということですが、この点に関しては、どなたかコメントございませんか。

○森田専門委員 先ほど中江先生もおっしゃったように、もし組織学的な変化があった、なかったという場合に、体重変化によって雄のみを50,000から10,000 ppmに下げているという点に関してのことなのですけれども、よろしいでしょうか。

前回も申し上げたのですが、原文のほうを見ますと、雌も雄も体重増加抑制が同じ程度見られております。雄のほうのみ、最終週の104週でも統計学的に有意であったという

ことが書いてあるのですけれども、増加抑制分のパーセンテージも、それから標準偏差も雄、雌ほぼ同じ値でありまして、雌のほうが、死亡が出たのかどうかということは詳しくわからないのですけれども、かなり個体数が減っているために、恐らく雌のほうでのみ統計学的な有意差が認められなかったのだらうと判断できるような値です。雄、雌の体重の増加抑制が本質的に差があったというようには、統計学的には少し考えられないと思いますので、病理組織学的な変化がなかった場合でも、50,000 ppm を雌で NOAEL としてよいのかという点に関しては、その時点で結構ですので、また御再考いただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。体重抑制を NOAEL の値としてとる、重要なポイントとしてとるということになると、今、森田先生が御指摘の点を配慮する必要が出てくるのかもしれない。

病理組織学的な検討を先ほど言ったような方法でやるということに関して、いかがですか。そんな要求はしなくてもいいという、塚本先生はそうだったと思うのですが、きょう御欠席ですので意見は聞けないのですけれども、梅村先生、何か。

○梅村専門委員 もともと実験計画書では、肛門を採取するというにはなっていないので、実際は意識的にとられてはいないのですが、腸管を採取するときに、通常、肛門のところから腸管をとるという作業が入るので、恐らく残っているのではないかという申請者の回答だったような気がします。だから、もしかすると、非常に重篤な症状が出ていた個体の肛門部分が組織として残っているかどうか、実はわからないと思います。そのようなときに、もし指示をするのであれば、そのあたりも明確にしておいたほうがいいのかと思う一方で、私は、先ほども申しましたとおりに、あえてとる必要はないのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。困りましたね。意見が分かれました。

石塚先生、いかがですか。

○石塚専門委員 請求をするということに強い反対はしないのですけれども、出てきた結果の解釈はいろいろ議論の余地があるのかなというところと、こちらの提出依頼の日付が17日になっていて、回答が24日になっている気がするのですけれども、なので、今、梅村先生がおっしゃったとおり、十分に保存試料の検索ができていないのではないかと思いますので……。

○今井田座長 この文章のどこかに、確認はできていないようなことを書いてあったと思います。難しいのではないかというコメントだけで、まだ確認はとれていないですね。

○石塚専門委員 そうですね。ですので、もし確認をかけるのであれば、個数とかいろいろ指定をする必要があるのかなと思います。

○今井田座長 どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 森田先生が先ほどおっしゃった体重の件は、実は大変重要な問題だと思います。それは私も忘れておりましたが、これを本日議論して、では雌の50,000 ppm も

体重増加抑制を毒性としてとるということであれば、NOAELが1つ下がりますから、雌雄とも10,000 ppmになるので、この場合、結果オーライになってしまいますけれども、別に肛門の蒼白化に関する本質を議論する必要が実はなくなってしまいます、実質的には。それで、それに関しては、先ほどの自らのコメントの繰り返しになりますけれども、組織学的な解析をすることに反対はしませんが、出てきた結果がどちらであろうが、それを再議論するのはなかなかには実は困難だろうと予想されるので、むしろ体重のことをここで議論したほうがよろしいのではないかと。もちろん、肛門の変化が肉眼的変化だけで終わっているということに対する三森先生の懸念は、当然のことだとは思いますが。

○今井田座長 ありがとうございます。

体重の話は体重の話で議論しましょう。それと別のところで、今問題になっている肛門の腫脹のことに病理組織学的な検査をするかどうかというのは別の話ですよ。ですので、体重のところではNOAELが動くか動かないかということで、NOAELが動かなかつたら、これはいいのではないかと、そういう議論ではなくて、これを本質的に、腫脹したものは何であったかというのを確認しておいたほうがいいのではないかと。と思うのです。でも、NOAELにかかるかかからないかは重要なポイントではありませんけれども。

どうしましょう。体重の話は後からにさせていただきます。それで、病理組織学的な検査をするかどうかということについて、三森先生、もう一度コメントをもらっていいですか。専門委員がこういう意見なのですけれども、先生としては、やはり確認しておいたほうがいいという意見ですね。

○三森委員 これから使っていく剤ということを考えて、ヒトに対する安全性を担保するという事は大事な事だと思います。肉眼的な異常があつて、それが消えてしまったから異常はないのだという論理は成り立たないと思います。毒性試験では、最終的には、肉眼的な異常部位が過去にあつたら、それについて病理組織学的に検索した上で、それが異常がないのかあるのか、これを確認するのは当然の措置だと思います。それを見逃した形で、この剤については安全性は担保されていると断言してよろしいのでしょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。やはり確認したほうがいいという御意見だろうと思います。

どうぞ、お願いします。江馬先生。

○江馬専門委員 確認できなかつたらどうするのですか。実験というのは、すべてのことの安全性を確認すればそれが一番いいわけですが、それができない場合もあつて、現在のこの件についてもできないかもわからない。だから、少なくともできるかできないかを確認して、できない場合はどうするかを考えておく必要があると思います。

ある dose 以下ならそういうことは起こり得ないということは、今でも言えるわけですね。

○今井田座長 そうですね、これは。できるかできないかの議論、できない場合ももちろ

んあると思いますし、できないものはできないで仕方ないと思うのです。ただ、今は、病理組織学的検査をしていないと、だから一度病理組織学的検査をやってみてはどうですかということをおっしゃっているわけですね。それができなければできないという返事でも、僕はそれはもちろんあり得ると思うのですけれども、それを確認しないで、このまま肉眼的な所見だけで話を進めてしまっているという、確認のステップだけでも踏んでおいたほうがいいのではないかとということだろうと思うのですが。

○江馬専門委員 確認するのは、常に今までもしてきたと思いますし、今後もそれはすべきだと思います。できない場合はできない場合でまた議論しないといけないと思います。

○今井田座長 それはそうですね。だからこれを確認すればよろしいですね。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 例えば、実験途中で認められた肉眼所見に対して、この試験実施者がそこに重きを置いていたと仮定すると、たとえそのときには検査はできなかったけれども、実験のプロトコルのほうには肉眼所見で異常の認められた部位は採取するという形になっているわけですから、しかし、最終解剖時にその所見がなかったため、現実にはとっていないわけですね。ですから、現実にはこの部分をとっていない。たまたま腸管を採取するときにくっついていてのではないかとということ、見ることができるということなので、非常に厳密に考えると、この専門調査会がこの肉眼所見に重きを置くべきであると判断すると、その部分の臓器をとっていないわけですから、そうすると、この試験自体が評価に値するのかわからない話になってしまうのではないかと考えるのです。つまり、やるべきことをやっていない試験であると判断することになる。

○今井田座長 そんなことはないと思います。

○梅村専門委員 安全性をこの試験で担保できないということになるのではないですか。実際は、中江先生がおっしゃるとおり、このところをとってきたところで、この病変の本当の病理学的な性格を知ることはできないわけですね、その場をとっているわけではないので。線維化があろうがなかろうが、実際に腫脹して色が変わったという、この肉眼的な病変を病理組織学的に解明することは不可能なわけだと思うのです。

○今井田座長 確認だけしていきたいのですが、この試験のことにに関して、この試験がプロトコルから逸脱して云々ということをおっしゃるつもりは毛頭ありませんので、それだけは。要するに、最終と殺時のところで肉眼的に変化があった臓器をとって、病理組織学的な検討をしましょうということですね。でもこれは……

○梅村専門委員 毒性学的に試験途中で見られた変化は意味がなく、最終的に認められた肉眼所見だけが意味あるものではないというのが、今の専門調査会の委員の先生たちの意見だということです。そういう視点から見ると、この試験は、途中で認められた肉眼所見を意味ないものとしてしまったわけですから、この試験自体の評価は低いという結論になるのではないかと考えるのです。

○今井田座長 そうですかね。最終的なところでのやるべきことはちゃんとやってある試

験なので、この試験のことにに関してどうのこうの言うことは毛頭ないと僕は思うのですが、最終的なところでの肉眼的な変化がなかったわけで、それを病理組織学的検討をしていないからといって、それをとやかく言うつもりは毛頭ないですね。

○江馬専門委員 僕も今の梅村先生のおっしゃることに賛同するのですが、確認を依頼して、なかった場合どうするかということを慎重に考えておかないと、なかったらしようがないですね。済み問題では多分ないだろうと思います。ということは、この所見が ADI 設定に重大な意味を持つ所見であるかどうかを依頼する前に合意を得ておかないと、返事によっては、今おっしゃったように、この試験が成立し得ないということになりうる可能性があると思うのです。

○今井田座長 余りこの問題ばかり長く時間をとることはできないのですが、どういたしましょうか。どちらかというところを確認したほうがいいのではないかと……。どうぞ。

○江馬専門委員 確認したらいいことはいいと思うのですが、この病変が最悪、追加の係数を必要とするような所見でなければ、今設定している一番低い NOAEL の範囲内に入るのですね。そうすると、現実的にこの調査会の最大の目的である ADI を設定するというには支障を来さないわけですね。もちろん、委員の中にストレスは残ると思うのですが。

○今井田座長 ちょっと残りますね。

○江馬専門委員 依頼するのは構わないけれども、なかった場合どうするかということを考えておく必要があると思うのです。

○今井田座長 どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 それは私が先ほどから申し上げているように、何らかの組織変化があるかなんか、それはそのときにその変化を見て、たとえ結果があったとしても、それがそもそも 4 週から 32 週まで肉眼的に見られた変化の毒性的な評価に値するかどうかをそのとき評価せざるを得ない。

私は、個人的に、この変化が肉眼的にしか見ていないので、看過していいと一切思っていない。ただ、先ほど申し上げたように、組織学的な検索をしたとしても、評価できるかどうかはまた別問題。ただ、別問題であるからといって、やめましょうとは言っていないということです。

○今井田座長 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 それで現実的には、ADI というか、NOAEL が変わるのかどうかというところに帰着して、そうすると、今の体重変化のところを先に議論して、もし雌の体重も、森田先生がおっしゃるように、たまたま例数の問題で有意差がつかないだけで、雄と同じような減少傾向というか、増加抑制傾向を示したとなれば、雌雄ともに 1 つ下の用量である 10,000 ppm を NOAEL にするということになれば、あえてここで肉眼所見について議論する必要はないのではないかと私は現実的には思います。

○今井田座長 確かに現実的にはそうだと思うのですが、NOAEL に絡むか絡まないかというところの話と、実際に肉眼的に見られたものがどうであったかというのを病理組織学的に評価するというのは、ちょっと違うような気がするのですが。

○梅村専門委員 できるのであれば、もちろんそうなのですが、今回はそこをとっていなかったわけなので。

○今井田座長 わかります。だから現実的にはということですね。

山添先生、お願いします。

○山添委員 先生方がおっしゃること、確かにどちらの論理も通っていると思うのです。ただ、病理の組織を見るというのは、実際に見た場合にどういうふうに振れるか。さっき中江先生もおっしゃっていたように、そのときの結果は、得られるデータの中から確認をして、今予想しているのは、恐らく一過性のものだろうという想定にあるから、そういうふうな判断をしているけれども、病理のサンプルがあった場合にどう変化をするかということは、やはりわからない。それが、ただでさえ少ない試料の中から判断しているわけですから、得られるものは得ておくべきだというのが三森先生の話だし、そのところは、照会をしてみて、得られるならばそのものの確認といえますか、確証の度合い、**weight of evidence** だと思うのですが、それが増えれば、それはこしたことはないから、一応聞くというのも一つの方法ではないかと思えます。

ただ、そのことが、恐らくは結果には、このものから変更することはないということは、皆さん、先生方の間で恐らくそうは思っていらっしゃるとは思いますがけれども。

○今井田座長 ありがとうございます。まさにそうだと私も思うのですが、いかがでしょうか。確認をさせていただくということによろしいですか。組織学的な変化、最高用量群の変化と対照群の変化を確認するということで、よろしいですか。

三森先生、それでよろしいですか。

○三森委員 はい。

○今井田座長 ありがとうございます。

ちょっとややこしい話になってしまいましたけれども、体重の話、森田先生から御指摘があった点を議論したいと思います。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 参照文献の 102 番の S39 ページの、グラフがあって表があって、その下に本文があって、その右側のカラムのセカンドパラグラフに体重のことが載っております。その上の表 4 が体重の絶対値ですが、ここを見ますと、実を言うと雄で統計学的有意差があるというのは体重の増加度合いでありまして、それがセカンドパラグラフの 5 行目ですか、括弧内にありますけれども、要は雌雄で 93%と 94%であるということでありまして、雄のほうだけが統計学的有意差がありますと書いてあるのですけれども、その後続く文に書いてあるように、しかしながら絶対体重値は統計学的に有意でない。それはその上の表 4 を見てもそうです。森田先生がおっしゃったように、統計学的なマ

ジックがここであるわけで、93%と 94%がどう違うのかというのは当然の疑問なので、これをとるなら雌雄ともに変化ととったほうがいいと私は思いますし、絶対値が変わっていないからとらないのだということになると、今度は雄もとるべきでないということになってしまう。そこでもう一度議論していただければと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。いかがですか。この評価書の書き方だとそうはとれないですね。

○中江専門委員 いや、とれます。体重増加抑制だから、まさに **body weight gain** に対する **retardation** ですから、それはそれで文言としては正しくなります。だから、その文言を国語的に正しくとるなら、やはり森田先生がおっしゃるように、雌も同様にとるべきだと思います。

○今井田座長 ただ、統計値のマジックがあるのですけれども、統計値で有意があるのは雄だけということですよ。

○中江専門委員 そうです。

○森田専門委員 よろしいですか。これも前回も申し上げたのですけれども、統計値で言うと、摂餌量とか飲水量とかに関しても、その後、日本語の評価書では、増加が認められたとか書いてあるのですけれども、それに関して、統計的に有意であったとも何とも書いていないのですね。それなのに、増加抑制だけが統計で有意である雄のみをこの評価書で述べて、そこからあとの文章は、統計学的に全く判断せずに、これはもともと要請者が書いてきた文章だと思うのですが、書いてしまっているので、文章中の統一をとるのであれば、ここはあくまで雌雄で増加抑制が見られ、摂餌量が増加し、飲水量は増加したというふうに書くほうがよろしいかと思います。そして、専門調査会の判断として、有意であるからこの部分だけとると言い方はあり得るとは思います。

○今井田座長 さっき森田先生が言われたように、どちらかだと思うのですが、いずれにしても明記したほうがいいですね。統計学的な有意差があるのはこれだけだと。あるいは統計学的な有意差があることだけを記載してあとは記載しないとか、そういうふうに統一は確かに必要だと思います。

どうでしょうね。ここは、先ほどの話ではないけれども、NOAEL に影響するところですので、慎重に議論したいと思うのですが。

お願いします。どうぞ。

○中江専門委員 事務局、どなたか計算機を持っておられますか。持っておられたら計算を2つしていただきたいのですが。

何を言いたいかというと、統計学的な有意差はないのだけれども、絶対値量が雄の場合は 615 に対して 579、雌の場合は 396 に対して 378 なので、これがどの程度、要するに雌雄差があるのかどうか。どちらにしても統計学的有意差はありませんから。

○今井田座長 絶対値ではですね。

○中江専門委員 絶対値では。なので、要はこれが生物学的に有意かどうかの判断になり

ます。先ほどから申し上げているように、body weight gain について統計学的な有意差は雄であり、雌ではないけれども、数値上はほとんど変わらないので。

○今井田座長 だんだんややこしい話になって、細かいところに入ってしまったのですけれども、どうでしょうか。

どうぞ、お願いします。

○頭金専門委員 森田先生に確認したいのですが、さっきもおっしゃっていましたがけれども、雌のほうが n 数が若干少なくなっています。そのことで統計的な微妙な差が出てきて、n 数が少なくなり、パワーが落ちてきているということですよ。

○森田専門委員 はい。

○頭金専門委員 そうすると、今の統計学的に有意云々という議論にどの程度の意味があるのかと疑問に思います。

○森田専門委員 頭金先生のおっしゃるとおりで、雌雄で n 数が、特に 50,000 ppm は大きく違いますので、雄で統計学的に有意であり、雌で有意でなかったということが、本当に統計のマジックであるという可能性が高いと私は思っております。

○中江専門委員 今、計算したら、雄の場合は 94%。雌の場合は 95%。ほとんど変わらない。だから body weight gain の場合とほぼ同じ。むしろちょっと逆転ですか。

それで、今、頭金先生のおっしゃった雌のほうが死亡率が多いということは、逆に言えば雌のほうがやばいということを示唆しているのかもしれない。死亡率は有意差が出ていませんから、本当のところはわからないけれども、死亡数だけで言えばそういう考え方ができる。ということは、やはりこれは生物学的には有意であると。有意というか、意味のある変化であると考えたほうがいいだろうとは思いますが。

○今井田座長 整理しますと、やはり表記を、評価書の中に書く場合においては、統計学的な有意差があるかないかというところをちゃんと明記するようにして、書き方を統一すると。統計学的な差があるものだけを書くか、あるいは書いておいて、統計学的な有意差があるのはこれだけですという書き方をするとか、それと、それとは別に、実際に生物学的に意味があるかどうかというのは、最終的な判断になると思うのですけれども、少なくとも統計学的に有意の差があるということは、NOAEL をとるための最低必要条件ですよ。

○中江専門委員 違う違う。

○今井田座長 違いますか。

○中江専門委員 だって、さっきから言っているように、統計学的な有意差がなくても、生物学的に意味のある場合は NOAEL 判定の根拠になりますから、必要条件ではない。

○今井田座長 そういう意味で。わかりました。となるとここの書きぶり……。

○中江専門委員 私が添加物の専門調査会に関与した範囲においてのことですから、そのほかの専門調査会での事情を知りませんが、通常は、統計学的に有意である変化だけを多いとか少ないとか書いて、必要な場合、統計学的な有意差がないけれども多いとか、多い

傾向にあるとかという書き方をしていたと思います。

○今井田座長 そうですね。

どういたしましょう。これは收拾がつかなくなったような感じがするのですけれども、きょう、この専門調査会で今の結論まで持っていきますか。もう一度、毒性を担当してもらっている塚本先生に戻して、書き方、統計をどうするかとかというところも含めて、もう一度検討してもらおうということにしたらどうですか。

お願いします、山添先生。

○山添委員 きょう先生方が一番気にしていらっしゃるのは、体重の変化というのが意味のある変化かどうかということ、きょう一応先生方から意見をいただいて、それについて、全体の意見はこうだけれども、塚本先生はどう思いますかという形にしておかないと、塚本先生が困ってしまいます。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

では、体重のところ、雄の体重、それから雌の体重、中江先生から詳しく説明がありましたけれども、その辺のところ、体重の増加抑制をどうとるか。有意としてとるのか、雄と雌を別々にするのか、同じような変化としてとるのかということ、ある程度ここでコンセンサスを得ていきたいと思うのですけれども。

どうぞ、お願いします。石塚先生。

○石塚専門委員 匹数が圧倒的に少ないので、参考にならないかもしれないですけれども、イヌの 13 週例の混餌投与試験でも体重増加の抑制というのが出ていまして、雄のほうはかなり顕著に下がっていて、雌のほうは余り、下がってはいるのですが、有意差がつかないとか、匹数が少ないのでつきようがないと思うのですけれども、そういう結果も一応出てはいるので、あわせて見る必要があるかどうかというのをもうちょっと御検討いただければと思います。

○今井田座長 先生の考えでは、イヌのほうでも同じような体重増加抑制が出ているので、同じように評価したほうがいいだろうということですね。要は雄も雌も、ラットだけではなくてイヌもということなので。

○石塚専門委員 イヌのほうでは、評価者らが栄養成分の……

○今井田座長 イヌは何ページに出ていますか。

○石塚専門委員 体重抑制の原因は、18 ページの 11 行目から 12 行目に、非栄養成分を比較的高濃度で添加したために体重が抑制したのだらうということが書かれてありまして、具体的な体重抑制は、緑のファイルの 46 ページに、平均だけのデータですけれども。

○今井田座長 イヌでは有意にとっていないということですね。

○石塚専門委員 評価書の中では、雄のほうの 50,000 は、専門調査会のほうでは、50,000 の体重抑制を毒性ととって 15,000 にしています。

○今井田座長 とっているのですね。

○石塚専門委員 はい。

○今井田座長 ありがとうございます。

さあ、どういたしましょう。

お願いします。どうぞ。

○三森委員 グリーンのファイルの 55 ページのところを見てください。そこにラットの発がん性試験の表 5-2-7 があると思います。そこを見ていただくと、死亡例数が上から 4 行目のところに載ってまして、確かに 50,000 ppm の雌では 55 例中 26 例で、死亡例は多いです。雄のほうは 55 例中 16 例ということで、生存動物数が、雄のほうは多かったけれども雌は少ないということで、統計学的なパワーは落ちていると思います。

そのさらに 3 つ下のラインのところですが、体重のところを見ていただくと体重増加値が載っていますが、上の段が雄で下の段が雌です。雄の段のほうを見ていただくと、0 ppm では 536、50,000 ppm では 501 ということで、増加値では有意に落ちていることがわかります。しかし、雌のほうに関しては、星印がついていないということですが、明らかに 322 と 304 です。

これは投与開始から 104 週間のすべてに対する増加値を見ているので、各週で体重増加値は出ると思うのです。それで統計学的な処置を試みたらいかがでしょうか。雌のほうに対してもです。

それで、つくのつかないのかを見て、体重値だけで見るとほとんど有意差はつかないのですが、そこを御担当の先生にお願いするなり、事務局がお手伝いするということになるかもしれませんが、増加量をもう少し週を区切って解析されたらいかがでしょうかということです。

○今井田座長 ありがとうございます。三森先生のほうから提案いただきましたけれども、いかがでしょうか。

どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 先ほどの灰色のファイルの 102 番の、先ほどお話しした Table 4、これが隔週の、今まさに三森先生がおっしゃった体重データです。それをぱっと見だけで、統計学的云々はもちろん言えませんけれども、雌のほうを見ても途中からは一貫して低いです。それから、1 つめくっていただいた S40 ページのところに、Figure 3、Figure 4、これがボディウェイトカーブですけれども、これで見ても明確に、雄も雌も最高用量だけがくっと下がっています。あとの dose は何となく対照群と一緒。

だから、三森先生が言われた統計学的な処理は意味があると思いますので、ぜひやっていただきたいですが、これを見れば同等の変化が起こっている。雌の死亡率が高いということは、要は生き残った動物だけを見ているので、統計学的なパワー云々のことと別に、生き残っている動物だということですよという話ですから、その辺のことも考えれば、結論的には同等なのかなと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。では、多分、体重の増加抑制の雌のほうは生物学的な有意な変化だろうという推察のもとに、途中経過のところの、細かいデータがあると

思いますので、隔週なり、この Table の表に出てくるのは 4 週単位ですか、4 週間隔単位で出てきていると思うのですけれども、例えば 4 週間隔単位でのそれぞれの体重増加等の統計学的な評価をしてもらおうと。そして、統計学的に有意があるかどうかをそれぞれで見るということを依頼するというので、いかがでしょうか。

どうぞ、梅村先生。

○梅村専門委員 つまり、たとえ統計学的に有意でなくても、体重増加曲線を見ると、最高用量の群だけ雌雄ともに投与の途中から下がってきて、最終的な体重は有意ではなかったかもしれないけれども、明らかにこの最高用量群に対して、体重増加抑制が投与に起因した変化として出ているのは明らかではないかと私は思います。もしそうであれば、あえてそこに統計学的なものを持ち込まなくても、例えばこちらは有意、こちらも減少傾向があり、どちらも投与に起因した変化でというふうな形で……

○今井田座長 我々がそう判断したと。

○梅村専門委員 したということにすれば、いいのかなと思います。

○今井田座長 それも十分にありですね。いかがでしょうか、先生方。統計学的な有意差というお墨付きがあったほうがいいかもしれないのですけれども、確かにこれは、中江先生と森田先生が言われているように、雄と雌、生物学的には同じ変化だということで、今、梅村先生から提案があったように、我々専門調査会として、統計学的な云々をやるまでもなく、生物学的に有意な、雌においても有意な変化だという判断で、体重増加抑制に関しては雌雄とも同じような評価をするということではいかがですか。それでいいかと思うのですけれども。

どうぞ、お願いします。

○頭金専門委員 私が先ほど言ったことの繰り返しになるのですけれども、統計学的な判断というのは客観的で非常に重要な指標にはなるとは思いますが、今回の場合がどうかということは、計算をきちんとしてみないとわからないのですけれども、例数が違っていると、統計学的な判断をしたとしても、同じベースに立った判断にはならない可能性があると思います。従って、先ほどの座長がおっしゃったような判断で私はよろしいのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、体重増加抑制のことに 대해서는そういう判断にさせてもらってよろしいですか。ですから、評価書 20 ページのところの書き方が、雄と雌で NOAEL を変えていますけれども、それは同じ値になるということでは、それでよろしいでしょうか。

では、そういうことにさせてもらいます。だから、この専門調査会として、体重増加抑制を雌雄とも生物学的に有意な変化であるととらえるということにしたいと思います。

それを踏まえた上で、先ほど指摘があったのですけれども、「発がん性試験の結果」云々と下にある文章、森田先生、これは変えなくていいですか。これもやはり検討したほうがいいですか。有意差があるかないかという言葉を入れるか入れないかというのは。

今の判断でいけば、これはこのままでよろしいですか。

○森田専門委員 8行目からの。

○今井田座長 8行目から16行目までの間のところ。表現を統一したほうが良いと先生が言われたと思うのですが、統計学的な評価をしているかしていないかというようなことも加えたほうが良いのではないかと言われたと思うのですが。

○森田専門委員 表記が統一されてしてあるのであれば、それは良いと思います。これは認められなかったというようなことしか書いてありませんので。逆に言うと、もしつけ加えるならば、以上、すべてについて統計学的にも有意な変化は認められなかったという意味であれば、問題はないと思うのですが。

○今井田座長 ありがとうございます。わかりました。

3行目から4、5、6行目のところの書き方、事務局のほう、よろしいでしょうか。

○中矢係長 また塚本先生とも御相談して、調整させていただくということにさせていただきますと思います。

○今井田座長 よろしくお願ひします。

○前田評価調整官 確認でよろしいでしょうか。

20ページの4行目の雄のNOAEL10,000 ppmが488となっておりますが、488は発がん性群で、反復投与群は592でございますが、こちらは488でよろしいでしょうか。

○中江専門委員 おっしゃるとおりですね。これは雄と雌はNOAELがどちらも10,000 ppmになるので、雄は592、雌は740 mg/kg 体重/日になりますね。8行目以降が発がん性試験のほうの評価になるという感覚なので、今の御指摘のとおりだと思います。

○今井田座長 そうしますと雄では592 mg/kg 体重/日、それから雌のほうは740 mg/kg 体重/日ということですね。ありがとうございます。

想定外に時間をとってしまいまして、申しわけありませんでした。

では、次の「生殖発生毒性」のところで修文が加わっていますけれども、これは江馬先生、よろしいですね。

○江馬専門委員 はい。

それから、項目のところの「(6)」、今までの評価書はどうしているか僕も記憶がないのですが、これは「(6)」が「生殖発生毒性」、「(7)」が「出生前発生毒性試験」と、「生殖発生毒性」という大項目をつけて、中項目に生殖毒性と出生前発生毒性、あるいは二世世代生殖毒性、前の評価書と合わせていただいたほうが良いと思います。

○今井田座長 よろしいですか。

○中矢係長 はい。そのようにいたします。

○今井田座長 確認してください。お願いします。

では、評価書の22ページの「アレルギー性試験」の前のところまでは、終了しているということでよろしいですか。一部積み残しはございますけれども、続きの「アレルギー性試験」のところ、これはまだ審議していないですね。これからだと思いますので、ここ

に入りたいと思います。

事務局のほうから説明をお願いいたします。

○中矢係長 よろしくをお願いいたします。時間の都合上、簡単な御説明とさせていただきますと思います。

22 ページの 7 行目からでございます。「アレルギー性試験」です。

マウスの耳にアドバンテームを 3 日塗布する試験が行われております。その結果、11 行目の後半ですが、最高用量の処置群で陽性の閾値をわずかに超える反応が認められたとされております。

続きまして、19 行目の「一般薬理試験」でございますが、中枢神経系、呼吸・循環器系及び消化器系にアドバンテームを与える影響は認められなかったということでございます。

26 行目、「ヒトにおける知見」でございます。

27 行目、健常人 8 例にアドバンテームを単回投与する試験が実施され、投与に関連した変化は認められなかったということでございます。

32 行目、健常人にアドバンテーム含有カプセルを 1 日 3 回、0.375 から 0.5 mg/kg 体重/日を 4 週間投与する試験が実施されております。その結果、2 例で軽度な搔痒が認められ、1 例について投与との関連が否定できないと判断されたとされております。

23 ページでございます。1 行目、インスリン非依存性糖尿病患者にアドバンテームを 1 日 3 回、0.375～0.5 mg/kg 体重/日を 12 週間投与する試験が実施されております。その結果、14 例の患者で合計 19 例の有害事象が観察され、1 例に認められた症状については、アドバンテーム投与との関連が否定できないと判断されたが、投与終了時点までに回復したとされております。

10 行目、「一日摂取量の推計等」でございます。

13 行目から 14 行目でございますが、現在の食品からの糖類推定摂取量がすべてアドバンテームに置き換わると仮定した場合、推定一日摂取量は 2.42 mg/人/日 (0.0484 mg/kg 体重/日) とされております。

また、22 行目でございますが、砂糖、異性化糖、加糖調製品の年間需要量をもとに、これらがアドバンテームに置き換わると想定しますと、24 行目の最後、推定摂取量は 3.57 mg/人/日 (0.0714 mg/kg 体重/日) とされております。

27 行目以降、「フェニルアラニン摂取量に関する考察」でございます。

このアドバンテームを摂取したことによるフェニルアラニンの摂取量を算出いたしますと、34 行目から 35 行目でございます。フェニルケトン尿症患者の摂取目安量の 0.42% に相当するというところでございます。

38 行目から、「国際機関等における評価」でございます。

24 ページ 1 行目、本品目は、新規甘味料として各国で申請、評価中でありますので、JECFA 等の国際機関等における評価実績はないとされております。

5 行目、2011 年、オーストラリア、ニュージーランドは、本品目につきまして、生殖発生毒性の試験成績に基づきまして、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日として、安全係数 100 により ADI を 5 mg/kg 体重/日としております。また、推定摂取量の 90 パーセントイル値が ADI の 3%以下と低いことから、本品目の使用は問題ないと結論づけております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、22 ページの「アレルギー性試験」のところからですが、森田先生、コメントをお願いできますか。

○森田専門委員 こちらは、ヒトではなくてマウスの耳介投与に関するものでありまして、私は直接的には、この内容まで判断できるということはなかったのですが、ここに書かれているとおりでと思います。

○今井田座長 マウスを用いたアレルギー性試験のことについて、コメントをお願いしますか。お願いします、中江先生。

○中江専門委員 簡単に言えば結論がわからない。だから何だという話でありまして、白のファイルの 72 番がこれの元ネタですが、ここでは淡々と、SI を 3 なら一番上が 3.3 なので、出てしまいますよと。ただ、SI を 3 にするというのは非常にセーフティマージンをとった話なのであって、普通は 3.6 でもいいので、それだとネガティブになってしまいますねと。だから、要は結論として weak sensitizer ですねという、非常に事実に基づいた淡々とした評価がこのものではなされている。きちり結論も出ているので、非常によろしいかと思えます。それに対して、現在の 22 ページの書きぶりは、緑のファイルの要請資料そのものの引き写しで、だからどうだというのが全然わからない。

だから、私もアレルギーの専門家ではないから、この程度のものは用量的な問題もあるので、いいと言ってもいいのかもしれないですが、その判断ができません。ここはむしろ、専門的に、これぐらいならいいですねと書いていいのかどうかを、判断すべきかと思えます。ここにもし専門家がおられないなら、どなたかに照会する必要があるのではないかと思えます。

○今井田座長 ありがとうございます。

この結果のことについて、動物のアレルギー性試験にお詳しい方はおられますか。

皆さん、静かなので、中江先生の御指摘もあったのですが、ヒトのほうの所見のところも後から出してもらいますが、そこでも非常に微妙なあれがあると思うので、それを含めて、一度専門家のほうに、先ほど中江先生が言われたような形で確認をしておいたほうがいいかもしれないですね。そういうことでよろしいですか。

ありがとうございます。

続いて、「一般薬理試験」のことで、これは特に何も記載がないので、これはよしとして、「ヒトにおける知見」に入りたいと思うのですが……。

失礼しました。お願いします。伊藤先生。

○伊藤専門委員 「一般薬理試験」のところですが、4つの文献が引用されていますが、その内容が緑のファイルの71ページに書かれているのですが、中枢神経系と呼吸・循環器系に関しては、評価書案に書かれているとおりののですが、3番の消化器系に及ぼす影響というところで、2段落目になります。10及び100 mg/kg 体重投与群では、経口投与した後にチャコールの動きで消化管の運動を評価しているのですが、10及び100 mg/kg では有意差がなかったのですが、1,000 mg/kg 体重投与群ですと有意な減少が認められたということで、ここには、投与した物質の物理化学的性質に起因するもので、薬理作用を示唆する変化ではないと考えられたということで、影響は認められないと判断したとあるのですが、これに関しましては、私、申しわけないですが判断できなくて、専門の先生に伺えればと思うのです。

○今井田座長 今のは、少なくとも記載はしておいたほうが良いような感じはしますけれども、この件に関しまして意見ございませんか。頭金先生、コメントは。

○頭金専門委員 私も適切な判断ができません。

○今井田座長 どういたしましょう。

山添先生、お願いします。

○山添委員 今、今井田先生がおっしゃったように、一応、これは物性に基づいて消化管に対して粘性物質の共通する作用ですが、作用があったということは記載しておけばいいのではないかと思います。

○今井田座長 記載どおり、薬理作用を示唆する変化ではないという、その判断も妥当ということでしょうか。

○山添委員 薬理作用ではないというか、これは薬理作用だと思うのです。そういう粘性物質の持っている生体に対する。だからといって特にこのものが危険だと、そういうことではないと思うのですが、それは作用だと思います。

○今井田座長 なるほど。ここの結論をどういうふうに……。有害性事象を示す変化ではないということですか。

○山添委員 特段の有害な作用を示すものではないということです。

○今井田座長 ありがとうございます。ただ、御指摘があったような形で、この文章を追加してもらって、今の結論を、伊藤先生、また事務局のほうにその文を送っていただけませんか。

○伊藤専門委員 わかりました。

○今井田座長 お願いします。

よろしいでしょうか。今の点。ありがとうございます。

では、次に「ヒトにおける知見」に入りたいと思います。これこそ森田先生、お待たせしました。お願いします。

○森田専門委員 「ヒトにおける知見」に関しましては、余り詳しいデータというのが文献上は示されておりません。味の素のレポートというような形でありましたけれども、基

本的にはここに書いてあるとおりで、ヒトに対して搔痒や、23 ページを見てもらいますと消化不良、有害事象が観察されており、なおかつアドバンテームとの関連が否定されないという結論でございます。アドバンテームに関連した有害事象が観察されたという結果でございます。

○今井田座長 これは結論としては、アレルギー性の変化として搔痒が出ているということでしょうか。

○森田専門委員 いえ、アレルギー性とは限定できないと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。わかりました。でも、いずれにしろそういう有害性の変化が出ているということですね。

これは、こういう事例も起こりましたよということを書くだけでよろしいですか。

○森田専門委員 ヒトに対する試験でありますし、それから有害事例というのが少ないということで、これをどのように取り上げるのか、これをもって、有害事象が出ているのでその値も考慮してというように書くのかどうかという点で、難しいところではあると思います。ただ、関与が否定できないということであって、それ以上、直接的にアドバンテームがこのような事態を引き起こしたというところまでは検索しておりませんので、結論として述べるのは難しいと考えています。

○今井田座長 わかりました。これは先生、動物でのアレルギー性試験ははっきりしないのですけれども、ヒトでの変化を、例えばどなたか専門の方に確認するという、そういう必要はございませんか。この搔痒感が、例えばアレルギー性の一環として出ていないかというようなことの判断なのですけれども。

○森田専門委員 専門の方に御確認いただけるのでしたら、御確認いただければと思いますが、恐らく、このような試験からは、そういう判断は難しいのではないかと考えます。

○今井田座長 わかりました。では、ここは淡々と書くということによろしいということですね。

この点、ほかによろしいですか。ありがとうございます。

では、「一日摂取量の推計等」のほうに入ってよろしいですか。

森田先生、お願いできますか。「一日摂取量の推計等」ですけれども。

○森田専門委員 こちらのほうは、先ほど御説明がありましたように、糖類の推定摂取量がすべてアドバンテームに置き換わると仮定した場合、それから、国内の砂糖、異性化糖、加糖調製品の需要量がすべてアドバンテームに置き換わるとした場合ということで、前回の調査会におきまして、過剰な見積もりと考えられるとしていると要請者のほうでは言っておりますので、調査会の結論としての文章をつけ加えたほうが良いという御指摘がありました。

今回、その分はまだ追加文がありませんが、調査会の結論としましては、「本調査会としては、推計値が過小になるのを避けるという原則から、本品目の推計一日摂取量を3.57 mg/人/日とした」という一文を加えていただければと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。事務局、よろしいですか。

○中矢係長 了解いたしました。

○今井田座長 それでは、一日摂取量のところ、何かコメントございませんか。

では、次の 23 ページの 27 行目、「IV フェニルアラニン摂取量に関する考察」というところで、今回は、フェニルケトン尿症の人の場合を視野に入れてといいますか、検討したところ、フェニルケトン尿症の摂取目安量で言うと 0.42%に相当するということです。これはフェニルケトン尿症という特定の疾患の方の場合のことを記載してあるわけですが、この点に関しまして何かコメントございますか。よろしいですか。

なければ、こここのところはこういうコメントを入れるということにさせていただきたいと思います。

あと、「国際機関等における評価」ですけれども、これは最初のところでやっている。失礼しました。これは済んでいますね。

では、一応最後まで来ましたが、二、三宿題といいますか、残りましたので、これは継続審議ということにさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。事務局のほう、よろしいですか。

○中矢係長 それでは、必要な資料の準備ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。

○今井田座長 ありがとうございます。よろしく申し上げます。

○江馬専門委員 よろしいでしょうか。

一般毒性、反復投与、発がん性はウイスターハノーバー・ラットを用いて実施していますが、生殖試験と出生前発生毒性は SD ラットを用いて試験を行っています。系統をそろえて実験を行うのが常識だと思うのですが、こういうことはどこに言えばいいですか。事務局から注意喚起をするのですか。

○今井田座長 どういたしましょう。そういうようなガイドラインとか何かで、できるだけ統一した strain を使いましょうというようなことはないですよ。

○江馬専門委員 ないですね。

○今井田座長 だとすると、むしろ、いろいろな試験は同一の strain を使ったほうが望ましいというようなガイドラインを追加するとか、そういう対応のほうが……。どうなのですか。

○江馬専門委員 我々の一般常識としては、試験間の比較をするということを考えると、同じ系統の同じブリーダーの動物を使うというのが常識だと思うのです。

○今井田座長 三森先生、どうぞ。

○三森委員 そのように 1 つの系統でできればいいのですが、今までも、例えば SD ラットで一般毒性試験をやりますけれども、発がん性試験はフィッシャーラットでやるとか、あるいはウイスターハノーバーでやるとか、系統を統一すべきとのガイドライン化はされていません。確かに毒性評価からいけば、先生のおっしゃるとおりだと思いますが、各

毒性試験ごとにいろいろな条件があるのではないのでしょうか。従いまして、統一という形はできないのではないかと思います。

○江馬専門委員 例えば、発がん試験をフィッシャー・ラットを用いて実施したが、生殖試験はフィッシャー・ラットで行うのは非常に困難ですので、それなら理由があつてわかります。今までの評価書では、評価に影響するかどうかは、多分影響しないでしょうけれども、今後なるべく合わせてほしいということだけです。

○今井田座長 ありがとうございます。要望というよりは希望と言ったほうがいいですか。評価をする場合は、できるだけ同じような strain でやったほうがいいことは確かですので、我々のコメントという形でしか、ここでそういうディスカッションがあつたというところを記録に残してもらおうということまでだろうと思うのです。ありがとうございます。

では、大分時間が押していますけれども、やれるところまで行きましようか。いいですか、事務局は。

○中矢係長 先生方のお時間は大丈夫でしょうか。

○今井田座長 あと 20 分弱。

お願いします。

○中江専門委員 この間みたいに無制限にやられると私も困るので、(3)の「その他」にあるのでしょうかけれども、そちらのほうが割と淡々と済むと思うので、そちらを先にさせていただきませんか。ここで過酸化水素に入ってしまうと、どう考えてもあと 15 分で終わるわけではないですから。

○今井田座長 終わらないですね。

では、過酸化水素に入るのをやめまして、これは次回以降の評価にしたいと思うのです。そうすると、その他のところですね。

事務局、お願いします。

○高山評価情報分析官 時間も限られていますので、要点のみ説明させていただきます。

その他の議事で、資料 3、4、5 と提出してございますのをご覧ください。

これは、先生方にいろいろと御負担をおかけしております、いわゆる国際汎用添加物の審議の関係につきましての資料でございます。全体の流れにつきましては、次回の専門調査会で少し時間をいただきまして、御説明いたしたいと考えてございますが、今回は、事務局で整理した結果をもとに、このようなものを、座長とご相談させていただいて提出したのについて御審議いただきたいと思います。

3 点、現在御審議中のものがございます。資料 3 にはケイ酸カルシウムアルミニウム、資料 4 には β -apo-8'-カロテナル、資料 5 にはカンタキサンチンとございますけれど、審議の円滑化を図るために事務局のほうでそれらの資料を整理していたしましたところ、資料 3 のケイ酸カルシウムアルミニウムと資料 5 のカンタキサンチンにつきましては、EU で公式に公表している文献によりますと、EU のほうでは使用実態がなくなっているようなことが書いてありまして、例えば、資料 3 のケイ酸カルシウムアルミニウムにつき

ましては、3 つ目のマルですけれども、添加物リストから削除すべきというような文言も認められますし、1 つ飛びまして資料 5 のカンタキサンチンの 3 つ目につきましては、使用されていないので添加物リストに含まれるべきではない、ただし、医療分野では使用されると書いてある関係から、このようなことで、欧州連合のほうで使用実態がなくなったということであれば、国際汎用添加物として評価していくのに関して、どうなのかということもありますので、評価に影響を与える可能性があることから、厚生労働省のほうに使用実態調査をお願いして報告いただくとともに、それについてあわせて取り扱いを考察いただければということの補足資料要求案でございます。

それと、資料 4 につきましては、3 月 27 日の添加物専門調査会で御審議いただいたところ、当時の評価書案の一部にも記載がございましたけれども、2012 年に EFSA において新しい ADI が設定されております。ただし、それに関する文献等については厚生労働省のほうから提出がございませんでしたし、それについての考察もなかったように記憶しておりますので、改めて、下にありますように、2012 年の EFSA における添加物「β-apo-8'-カロテナール」の評価結果である ADI 0.05 mg/kg 体重/日の設定根拠となった NOAEL 等に係る試験成績や重要な毒性所見が認められている試験成績について、引用されている原著論文等を提出していただいて、それに関して考察をしていただくということを補足資料要求として出してはどうかというものでございます。

以上、事務局のほうで整理させていただいて、座長と御相談しました。、本日、このような形で補足資料要求をすることについて御検討いただければということでございます。
○今井田座長 ありがとうございます。

今、説明がありましたけれども、資料 3、4、5、これは国際汎用添加物の審議をできるだけ円滑に進めようということで、この資料をつくっていただいたわけですけれども、この形で厚生労働省のほうに資料請求を出そうかと思っているわけですけれども、皆様方、御意見はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、この形で進めさせていただきたいと思います。事務局のほう、よろしく願いいたします。

○高山評価情報分析官 わかりました。ありがとうございました。

○今井田座長 そのほか、ございますでしょうか。

○高山評価情報分析官 2 点御報告がございます。

1 点は、前回御審議いただきました添加物「亜塩素酸水」につきまして、7 月 9 日に開催されました 438 回の食品安全委員会で御審議いただきまして、この専門調査会の結論をもちまして了承いただきまして、同日付で評価結果を厚生労働省に通知いたしました。

2 点目は、資料 6 という形で提出しておりますけれども、同じく前回御審議いただきました添加物「ひまわりレシチン」につきまして、前回の専門調査会での議論を踏まえまして、このような形での補足資料要求を厚生労働省のほうにお願いしているものでございます。

以上、報告 2 点でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。今の御報告の件、何か御質問ございますか。よろしいでしょうか。

なければ、そのほかは、事務局のほうからよろしいですか。

○高山評価情報分析官 特にございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、ないようですので、本日の専門調査会の審議はこれで終了したいと思います。皆さん、何か御発言ございますか。よろしいでしょうか。

ないようです。熱心な議論、ありがとうございました。これで第 108 回の添加物専門調査会を閉会とさせていただきます。ありがとうございました。

○高山評価情報分析官 すみません。次回の御予定だけ御報告申し上げます。

次回会合につきましては、8 月 21 日火曜日、14 時から御審議をいただくことで予定しております。また事前に資料等をお送りさせていただきますので、よろしくお願い申し上げます。

○今井田座長 失礼しました。では 8 月 21 日、よろしくお願いいたします。今回は通常どおり午後 2 時からということですので、よろしくお願い致します。

ありがとうございました。