

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 126 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 26 年 1 月 21 日 (火) 14:00~17:00

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質（過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素）に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

梅村座長、穠山専門委員、石井専門委員、石塚専門委員、伊藤専門委員、
今井田専門委員、宇佐見専門委員、久保田専門委員、祖父江専門委員、
高橋専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、北條専門委員、
山田専門委員

(食品安全委員会委員)

三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価第一課長、池田評価情報分析官、
高橋課長補佐、中矢係長、伊藤係員、藤田技術参与

5. 配布資料

資料 1-1 添加物評価書「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質（過酢酸、
酢酸、過酸化水素、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン
酸、オクタン酸）」（案）

資料 1-2 食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（平成 26 年 1
月 14 日付府食第 45 号）（過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,
1-ジホスホン酸、オクタン酸及びこれらを含む製剤の食品健
康影響評価に必要な補足資料）

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、ただ今から第 126 回添加物専門調査会を開催いたします。先生方には御多忙のところ御出席いただきまして、まことにありがとうございます。

本日は、15 名の専門委員に御出席をいただいております。なお、中江専門委員、森田専門委員は御都合により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委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元に第 126 回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますので御覧いただきたいと思っております。

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

○高橋課長補佐 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 添加物評価書（案）「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質」でございます。資料 1-2 食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について。

以上でございます。資料に不足等はございませんか。

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

本日の議事について、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上でございます。

○梅村座長 それでは、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

（「はい」の声あり。）

それでは、議事（1）過酢酸製剤に係る食品健康影響評価について議事を進めさせていただきます。

まず、前回の続きから審議を始めたいと思っておりますので、事務局から説明をお願いいたします。

○中矢係長 よろしくお願いたします。

議事（1）過酢酸製剤で用いる資料は、資料 1-1 及び資料 1-2 でございます。

資料 1-1 の 3 ページを御覧ください。審議の経緯でございます。

本添加物は 2013 年 11 月に厚生労働大臣より食品健康影響評価の要請がございました。11 月 26 日に食品安全委員会を経て補足資料の提出依頼、そして昨年 12 月 25 日に 125 回の添加物専門調査会で最初の審議をいただき、そこでいただいた審議をもとに本年 1 月 14 日補足資料の提出依頼をいたしました。そして本日 126 回添加物専門調査会で継続

審議をいただくものでございます。

この 1 月 14 日に提出依頼をいたしました補足資料につきましては、資料 1-2 を御覧ください。裏に具体的な補足資料の内容が書いてございます。前回審議で話題になりましたラット 90 日間反復投与試験につきまして、原著論文を提出していただきたいという内容でございます。

それでは、前回の続きの説明をさせていただきます。

前回は過酢酸製剤の成分全体の体内動態並びに過酢酸製剤の構成成分の一つである過酢酸の毒性の一部を審議いただきました。今回はその続きからでございます。

まず 32 ページを御覧ください。過酢酸の生殖発生毒性でございます。

生殖発生毒性につきましては、前回、時間の都合上先生方の御審議をいただけなかったのですが、事務局の説明については済んでおりますので、今日の説明はごく簡単なものとさせていただきます。

生殖発生毒性については、「a.」「b.」「c.」と 3 種類の試験がございます。

32 ページ 22 行目の「a. ラット多世代生殖毒性試験」、31 行目の「b. ラット、マウス、ハムスター、スナネズミ、モルモットの生殖毒性試験」につきましては、詳細が明らかではございません。

33 ページの 7 行目から始まるラットの出生前発生毒性試験におきましては、原著はありませんが、ある程度の詳細は得られております。35 ページの 6 行目を御覧ください。「本専門調査会としては、本試験における、母動物の NOAEL は詳細が不明のため判断できず、胎児の NOAEL を 30.4 mg/kg 体重/日と判断した。」といただいております。

続きまして 35 ページ 10 行目の「ヒトにおける知見」でございます。

過酢酸の経口摂取によるヒトにおける知見は認められておりません。

13 行目から参考資料ということで、皮膚、眼、呼吸器への暴露に関する知見をまとめております。

ただ、いずれにしても経口摂取ではないので、36 ページの 7 行目以降で、過酢酸のヒトにおける知見は判断できないと考えたと、まとめをいただいております。

12 行目ですが、過酢酸につきまして、先ほど御説明いたしました補足資料も含め、全てがまとまった段階で毒性のまとめということで作成をいただきたいと考えております。

14 行目、過酸化水素につきましては、文案検討中とさせていただきます。

ここまでで審議をお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、担当の先生に御説明いただきたいと思うのですが、まず生殖発生毒性、宇佐見先生、御説明の追加いただけますでしょうか。

○宇佐見専門委員 33 ページのところの 19 行目あたりです。毒性所見には 12.5 mg/kg 体重/日のことしか書いておらず、詳細は不明なのですが、この文献を読んでも 12.5 mg/kg 体重/日で、23 行目あたりからあるように体重が減少していますが、摂餌量は

増加していて、飲水量は減少しています。これに関して、この文献の中では毒性ではないと言っているのですが、体重が減っているのに餌が増えているということは、飼料効率が落ちているのではないかと考えました。しかし、詳細が不明だということで、NOAELの根拠としないというような方向で考えるということです。

その下の赤線が引かれている、34 ページの「(新しいコメントです)」と書いてあるところについては、原文では飼料効率の低下ということは言うておらず、重複しているところもあり、細か過ぎるということで削除したほうが良いということです。

それから同じ試験で34 ページの4行目のところから書いてある「胎児で肝臓に退色が認められた」件については、これも詳細が不明なのですが、中江先生が「毒性としない根拠がわかりません。」とおっしゃっています。私としては、この胎児検査というのは、へその緒の止血をしっかりしないと胎児の血液が失われ、特に肝臓などは退色しやすいので、そういうことがあったのではないかと思います。引用文のほうでは、固定の仕方が悪かったように書いてありますが、そもそも固定してから色を観察するというのはちょっと変な話ですし、そういったことで余り色が変わったということは私自身経験がないので、胎児の血液が減ったためではないかと考えております。

それから35 ページの1行目の下のところで、「生存胎児数の増加に関する記載」が書いてありますが、報告書の中で書いてあるように有意差がないので、削除したほうが良いと思います。

この記載に関しては、33 ページの19行目の48.1 mg/kg 体重/日のところにあるように胎児が低体重となっています。一般的に1腹当たりの胎児数が増えるとその腹の中では胎児の体重が減るといような傾向がありますので、この試験の報告書を書いた人はそういうことの説明をしたかったのかもしれませんが、しかし、有意差もないので、あえてここに記載の必要はないということでコメントさせていただきました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

北條先生、追加に何か御説明ありますでしょうか。

○北條専門委員 特にございませぬ。宇佐見先生のお考えに賛同いたします。

○梅村座長 ということは、OECDのほうでは母動物に対してNOAELをとっているのだけれども、本専門調査会としては、毒性影響に対する詳細が不明であるということで、とらないということですか。先生、それでよろしいですか。

○北條専門委員 はい、それでよろしいと思います。

○梅村座長 ほかにこの点について御意見ございますでしょうか。

これについては中江先生からコメントが幾つか来ているかと思えますけれども、そのあたりはこの今の議論でクリアできているのでしょうか。

○宇佐見専門委員 「実験手技によって用量依存性の変化があらわれませぬ」ということについてですが、私としては多分、胎児の体重の低下していることと原因が関係するので

はないかと思っています。先ほど言ったように、胎児検査で臍帯を切ったときの止血が十分でないと血液が失われて肝臓の色が薄くなるのではないかということですが、その場合、胎児の体が小さいほうが血液が少ないにも関わらず、切り口の断面は同じ大きさなので、失われる血液量が同じで残った血液量が少なくなることにより、用量依存的に肝臓の色が薄くなるように見えるのではないかと思います。詳細がわからないので、あくまで推測でしかないのですけれども、このように考えております。

○梅村座長 わかりました。

そうすると、胎児のほうの NOAEL は 30.4 mg/kg 体重/日と判断したというあたりほどのような根拠になっているのでしょうか。

○宇佐見専門委員 33 ページの表 9-2 に記載があるように、48.1 mg/kg 体重/日の胎児に低体重、骨低形成及び骨過形成が認められたということです。

○梅村座長 わかりました。

ということは、本専門調査会として、33 ページ 7 行目の c の実験から、母動物の NOAEL は詳細が不明で判断せずに、胎児の NOAEL は 30.4 mg/kg 体重/日と判断したということになるかと思いますが、その点で何か御討議、コメントございますでしょうか。

○三森委員 別の件でよろしいでしょうか。

○梅村座長 結構です。

○三森委員 34 ページの 6 行目のところですが、「全投与群の胎児で肝臓に傷害」と書いてありますね。「肝実質の緩み」というのでしょうか。原文はどうなっていたのでしょうか。ちょっと使わない言葉です。これは固定不良による影響なのでしょうね。

○宇佐見専門委員 私としては、胎児を固定するときに、丸ごと固定液につけるだけだと思うので、固定されるのに時間がかかるために死後変化が起きているのではないかと想像しています。その辺は病理の先生の意見も聞きたいと思います。

○三森委員 恐らくそうだと思うのですが、この「肝実質の緩み」という英文がどうなっていたのでしょうか。

○宇佐見専門委員 すみません、その辺までは気づきませんでした。

○三森委員 「肝臓に傷害」の「傷害」を使ってよいのでしょうか。アーティファクトであれば、「傷」という字は使ってはいけないと思うのです。この辺について病理の方でどなたか、OECD の文章を私見ていないのですが、どなたか見ていらっしゃいますか。

○梅村座長 今井田先生、何か。

○今井田専門委員 ちょっと見ていないのでわからないのですけれども。確かに表現は、この用語というのは奇異な感じがしますよね、ここで使うのは。

○中矢係長 文献 36 番の 145/167 を御覧ください。3 段落目の上から 8 行目に「loosening or unrecognisable structure of liver parenchyma」ではないかと思われま

す。

○梅村座長 その固有構造が消失しているみたいなことなのですかね。

- 今井田専門委員 その次の、「unrecognisable structure of liver parenchyma」というのはよくわからないですね。「unrecognisable structure of」、何なのでしょうかね。
- 三森委員 肝臓の構築像が融けてしまったということで形がなくなってきたということだと思います。
- 梅村座長 これは要するに自己融解を言っているのですね。
- 三森委員 そうだと思います。
- 梅村座長 これは例えば、この 34 ページの 6 行目、冒頭にそういうアーティファクトによると思われるとかと記載しなくていいのでしょうか。何か所見が残ると。どうですかね。
- 宇佐見専門委員 私としては、消してしまってもいいと思っていた記載が残っているのですが、必要ないと思っています。
- 梅村座長 投与に起因するものではないのかということですか。
- 宇佐見専門委員 ええ。
- 梅村座長 どうでしょうか。
- 三森委員 要らないのではないですか。かえって誤解を呼びます。
- 梅村座長 そうですね、誤解を呼びますね。
- そうすると、この肝臓の退色もアーティファクトという認識から、ここは残しておいていいですか。
- 三森委員 アーティファクトということになると思うのです。したがって、この辺は全部要らないのではないかと思います。
- 梅村座長 34 ページ 2 行目以下「その他、」全て要らないのではないかといいことですか。
- 三森委員 そうですね。そう思いますがいかがでしょうか。
- 梅村座長 北條先生、いかがですか。
- 北條専門委員 私も文献を読んだときに、もともとは不適切な固定法によるものだろうというふうに想像されましたので、ここの記載は特に毒性評価には不要だと思います。
- 梅村座長 病理の先生、御意見ありますか。
- 今井田専門委員 多分、これは本来であれば、このような報告書とか、論文とかに載せるべき変化ではないと思います。だから、本来であれば取り上げるべきでない変化が表に出てきてしまっているような印象を受けます。僕も削除することに賛成します。
- 梅村座長 高橋先生、よろしいですか。
- 高橋専門委員 「Conclusion」のところを今読んでいますけれども、多分、削除する方向で持っていったほうがいいとは思いますが。
- 梅村座長 塚本先生。
- 塚本専門委員 僕も同じ意見です。
- 梅村座長 それでは皆様の御意見からすると、この 34 ページ 2 行目以下の所見に関する

る記載は削除ということによろしいでしょうか。

○高橋課長補佐 それでは、2行目から7行目までを削除させていただきます。

○梅村座長 そして、胎児についてのNOAELは30.4 mg/kg 体重/日でよろしいということで、そのほか、この生殖発生毒性に関して何か御質問ございますでしょうか。

ないようでしたら、この6行目以下の文章、本専門調査会としての判断をここにこの形で記載するというようにさせていただきます。

引き続きまして、「ヒトにおける知見」ですけれども、祖父江先生、御説明いただけますか。

○祖父江専門委員 ECETOC の報告書の中で、「ヒトにおける知見」としては、皮膚、眼、呼吸器に対しての知見が記載されていますけれども、経口摂取によるヒトの影響というのは記載はなく、知見は認められなかったということで、オクケーかと思えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

一応、参考資料という形で載せるということですよ。

○祖父江専門委員 はい。

○梅村座長 この点について何かコメントございますでしょうか。

よろしいですか。

それでは、本専門調査会としては36ページ7行目から、いずれにしてもこれは経口摂取によるものではないということで、評価できないと判断したとさせていただきます。よろしいでしょうか。

それでは引き続き、過酢酸製剤の構成成分でありますHEDPの毒性について審議をしたいと思えます。

事務局から説明お願いいたします。

○中矢係長 36ページの17行目からHEDPについてまとめております。

まず18行目から「遺伝毒性」でございます。表10に遺伝子突然変異を指標とした試験、染色体異常を指標とした試験をまとめております。

37ページの1行目を御覧ください。担当の先生より「本専門調査会としては、復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウスリンフォーマTK試験、いずれの*in vitro*試験においても陰性の結果であることから、本専門調査会としてはHEDPには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考える。」といただいております。

続きまして、6行目から「急性毒性」でございます。急性毒性につきましては、表11のような試験成績が得られております。

38ページの2行目から「反復投与毒性」でございます。

3行目からの「a.」のラット90日間混餌投与試験でございます。ラットに表12-1のような投与群が設定されておまして、90日間の混餌投与が行われております。認められた毒性所見は、表12-2のとおりだったということでございます。最高用量の2,500 mg/kg 体重/日で死亡や体重減少、消化管障害そして腎相対重量の増加があったとのこと

です。

22 行目ですが、この試験につきましては、本調査会としては NOAEL を 2,500 の下の 500 mg/kg 体重/日と判断したといただいております。

一番下を御覧ください。中江専門委員からコメントをいただいております。

この 2,500 mg/kg 体重/日で認められた腎相対重量について、詳細を検討すべきという主旨のものでございます。

続きまして 39 ページを御覧ください。今井田専門委員から、それに対応する返答になるコメントをいただいております。この 2,500 mg 群の腎相対重量の増加につきましては、統計学的処理がなされておらず、有意差があるかどうか不明である、また、この最高用量の投与実験は普通の 90 日試験と異なり、別試験として実施されている、さらに死亡があって、1 週間で終了とされている、また、ほかに重要な所見として毒性や体重減少が認められている、これらを踏まえて、腎相対重量の増加のみをあえて毒性としては取り上げないという主旨でございます。後ほど今井田専門委員から、また詳細なコメントをいただきたいと思っております。

続きまして 39 ページ 2 行目の「b.」のラット 90 日試験でございます。ラットに HEDP を表 13-1 のような投与群を設定してこれに投与する試験が実施されております。得られた毒性所見は、表 13-2 のとおり、最高用量が 1,500 mg/kg 体重/日で、これらの影響が認められております。

40 ページの 12 行目ですが、本調査会としては、詳細が不明であることから、本知見における NOAEL は得られないと判断したといただいております。

また、中江専門委員から、前項の、先ほどの「a.」の試験との違いについてもっと評価書案に明記すべきであるという主旨のコメントをいただいております。

今井田専門委員からは、「a. の試験は原著論文を得られており、詳細が確認できたので NOAEL の判断が可能ですが、この b. と後の c. については原著論文が得られておらず、詳細が不明のため NOAEL は得られないと判断しました。」といただいております。

41 ページ 1 行目を御覧ください。「c. イヌ 90 日混餌投与試験」でございます。表 14-1 のような投与群を設定して 90 日間投与する試験が実施されております。表 14-2 のとおり毒性は認められませんでした。

中江専門委員から、表の「毒性所見」を「なし」とするのはやめるべきですというコメントをいただいております。事務局で検討いたしました。毒性所見が見られなかった試験については、この記載のように整理させていただきたいと考えております。

なお、この 16 行目以降のような所見か認められたとされておりますが、これらについては現在の案では毒性と判断していないとしております。

中江専門委員から、泌尿器系で認められた機能的障害については、JECFA は病理組織学的変化がないことをもって毒性所見でないとしているのですが、それだけでは毒性所見

でないと判断できないと。そのような可能性も含め、判断をすべきであるというコメントをいただいております。

また、42 ページの 2 行目なのですが、雌で脳重量の増加、3 行目雄で精巣、甲状腺重量の増加などが認められております。JECFA は、病理組織学的検査において変化が認められていないので、被験物質に関連したものではないとしています。FSANZ は、精巣に変化が認められたとしております。

中江専門委員から、この生殖器系に係る影響に関する FSANZ と JECFA の評価が異なることについて疑問と、原著論文を確認すべきという旨のコメントをいただいております。

その下、今井田専門委員から、組織重量変化について、JECFA・FSANZ の評価書に明記されていないため、原著を取り寄せて判断すべきですとコメントをいただいております。

43 ページを御覧ください。1 行目に、本専門調査会としては、詳細が不明であることから、NOAEL は得られないと判断したといただいております。

43 ページ 5 行目を御覧ください。「d. ラット 1 ヶ月間混餌投与試験」でございます。ここからは、医薬品の有効成分としての HEDP・2Na の非臨床試験成績を引用しております。

SD ラットに表 15 のような用量設定をして、1 カ月間混餌投与する試験が実施されております。24 行目に、本専門調査会としては、インタビューフォームのみの記載で詳細が不明であり、NOAEL は得られないと判断したといただいております。

中江専門委員より、さらなる詳細情報を問い合わせることが可能ですとコメントをいただいております。

44 ページを御覧ください。今井田専門委員から、「可能であれば、原著論文を取得して詳細を確認したいと考えます。」といただいております。

その次、「e. ラット 3 か月間試験」そして、22 行目の「f. ラット 12 か月間混餌投与試験」、そして 45 ページ 20 行目の「g. マウス 3 か月間試験」につきましては、同じく医薬品の非臨床試験、インタビューフォームから引用しているものでございまして、詳細は不明なので NOAEL は得られないとしております。

こちらについても中江専門委員から、さらに詳細を議論すべきである、そして今井田専門委員からは、「可能であれば、原著論文を取得して詳細を確認したい」といただいているところでございます。

46 ページの 12 行目を御覧ください。「h. イヌ 3 か月間混餌投与試験」でございます。

こちらにも医薬品の非臨床試験成績ですが、原著論文が得られております。表 19-1 のような投与群を設定して、13 週間の混餌投与試験が実施されております。認められた毒性所見は、19-2 のとおりです。40 mg/kg 体重/日以上で、便潜血陽性や生存例が、嘔吐、軟便等が認められています。いずれも休薬期間で回復したとされております。

47 ページにあるとおり、最高用量の 160 mg/kg 体重/日で御覧の所見が出ているという

こととございます。

著者らは、本試験における NOAEL を 10 mg/kg 体重/日としております。6 行目をご覧ください。本専門調査会としても同様に NOAEL を 10 mg/kg 体重/日、また HEDP とし換算し 8.24 mg/kg 体重/日と判断したといただいております。

48 ページ 1 行目の「i.」の試験を御覧ください。イヌ 52 週間混餌投与試験でございます。

ビーグル犬に表 20-1 のような投与群を設定して 52 週間の混餌投与試験が実施されております。認められた毒性所見は、表 20-2 のとおりです。8.0 mg/kg 体重/日で、雌で便潜血陽性、また骨端軟骨の厚さの増加、オステオイド様物質の出現、軟骨細胞の配列の乱れというものが出ております。その上の 40 mg/kg 体重/日で御覧のような所見が見られております。

12 行目、著者らは NOAEL を 1.6 mg/kg 体重/日としております。

本専門調査会としても同様に 1.6mg/kg 体重/日、HEDP とし換算し、1.31 mg/kg 体重/日と判断したといただいております。

また 48 ページの 18 行目に参考資料を記載してございます。皮下投与試験がございましたので、評価書案に記載しております。説明は省略させていただきます。

また、49 ページの中ごろに中江専門委員のコメントを記載しております。申請者が提出した資料に、HERA (2004)、FDA (2001) から引用したものがございました。しかし、HERA (2004) は表紙にドラフトと記載されており、FDA (2001) は記載が余りにも乏しいので、引用すべきものではないとのことです。このコメントに従いまして、この評価書案に HERA (2004)、FDA (2001) に記載された反復投与毒性試験成績は記載しておりません。

13 行目を御覧ください。「発がん性」でございます。マウス、ラットの発がん性試験でございます。こちらにも医薬品の HEDP・2Na の非臨床試験でございます。表 21-1 のような投与群を設定して、マウスとラットに 18 カ月、24 カ月の試験が実施されております。発がん性は認められなかったとされておりますが、今井田専門委員、石塚専門委員から原著論文を確認したいと考えますとコメントをいただいております。

24 行目から「生殖発生毒性試験」でございます。25 行目、「a.」のラットの生殖発生毒性試験でございます。50 ページの 1 行目御覧ください。表 22-1 のような投与群を設定して二世代生殖毒性・出生前発生毒性併合試験が実施されております。

10 行目の表 22-2 のような毒性所見が認められたということとございます。7 行目には「表 14-2」とありますが、これは「表 22-2」の間違いでございます。失礼いたしました。最高用量の 250 mg/kg 体重/日で生まれた産児数の減少、死産児の増加などが認められたということとございます。

51 ページを御覧ください。11 行目から、本専門調査会としては、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と判断したといただいております。

14 行目の「b.」が、ウサギの出生前発生毒性試験でございます。ウサギに表 23-1 のように投与群を設定して投与する試験が実施されております。毒性所見は、表 23-2 のとおりです。最低用量の 100 mg/kg 体重/日及びその上の 500 mg/kg 体重/日でも所見が認められております。この所見をもとに、用量を再設定し、次のような試験が実施されております。

52 ページを御覧ください。表 23-3 のような投与群を設定して投与がされております。認められた毒性所見は 23-4 のとおりでございます。100 mg/kg 体重/日で胎児の体重減少があったということです。

53 ページを御覧ください。7 行目ですが、本専門調査会としては、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と判断したといただいております。

続きまして「c.」の試験です。53 ページの 10 行目、「ラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試験」でございます。表 24-1 のような投与群を設定してラットに投与する試験が実施されております。認められた毒性所見は表 24-2 のとおりでございます。雄の 300 mg/kg 体重/日の親動物で体重増加抑制や摂餌量低下、着床率低下などがあったとされております。

また、54 ページの表ですけれども、雌の 300 mg/kg 体重/日で、妊娠時体重増加抑制、着床率低下があったとされております。

また、雌の 1,000 mg/kg 体重/日以上所見のうち、表の右列下から 6 行目あたりに、500 mg/kg 体重/日投与群の雄との交配によって、交尾率と着床率の低下があった旨を記載しております。これは雄に起因する影響であると著者らは考察しています。

54 ページの 10 行目を、御覧ください。本専門調査会としては、被験物質に胎児の発育抑制作用及び催奇形性作用はなく、本試験における親動物の一般毒性に係る NOAEL を雌雄で 100 mg/kg 体重/日、生殖能に係る NOAEL を 100 mg/kg 体重/日、胚・胎児に係る NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と判断したといただいております。

次のページですが、55 ページの 2 行目を御覧ください。「ラットにおける器官形成期投与試験」でございます。表 25-1 のような投与群を設定して投与を行う試験が実施されております。認められた毒性所見は表 25-2 のとおりです。300 mg/kg 体重/日の胎児で波状肋骨（骨格異常）が認められております。

56 ページを御覧ください。14 行目、本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断したといただいております。

17 行目、「ラットにおける周産期および授乳期投与試験」でございます。ラットに、表 26-1 のような用量設定をして、投与を行う試験が実施されております。認められた毒性所見は、57 ページの表 26-2 のとおりです。300 mg/kg 体重/日の児動物で、腎重量の増加が認められたということでございます。

57 ページ 13 行目ですが、著者らは、母動物の NOEL を 300 mg/kg 体重/日、児動物の NOEL を 300 mg/kg 体重/日、児動物の NOEL を 300 mg/kg 体重/日、児動物についての

300 mg/kg 体重/日としております。本専門調査会としては、母動物の NOAEL を 300 mg/kg 体重/日としております。児動物についての NOAEL は、この評価書案ではまだ記載をしておりません。

宇佐見専門委員からコメントをいただいております。「児動物に毒性は認められないので、NOAEL は最高用量の 600 mg/kg 体重/日で問題ないと思います。」といただいております。北條専門委員からは、「児動物の 300 mg/kg 体重/日投与群で腎重量増加が認められているので、NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えます。」といただいております。

58 ページの一番上ですが、中江専門委員は、母動物は 600 mg/kg 体重/日でいいかもしれませんが、児動物の NOAEL はもっと低いでしょうといただいております。

58 ページ 2 行目を御覧ください。アレルギー性でございますが、モルモットのアレルギー性試験で陰性の結果だったということでございます。

9 行目から一般薬理でございます。マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコを用いて経口投与、静脈内投与、十二指腸内投与や摘出組織に HEDP・2Na を適用する *in vitro* の一般薬理試験が行われており、その結果はこの 20 行目以降のようなものだったとされております。

59 ページの 3 行目を御覧ください。

担当の先生から、本専門調査会としては、上記の一般薬理で観察された薬理作用は、いずれも静脈内で 10、経口で 300 mg/kg 体重/日、あるいは 10^{-4} g/mL (*in vitro* 試験) 以上の高用量または高濃度で認められていることから、HEDP を食品添加物として使用する限り、生体への影響は少ないと考えたといただいております。

9 行目から「ヒトにおける知見」でございます。

HEDP・2Na を有効成分とする医薬品が承認されております。用量は効能によって異なるが、200~1,000 mg/kg 体重/日とされております。使用上の注意として、腎障害のある患者、消化性潰瘍またはその既往歴のある患者、腸炎のある患者には慎重に投与することとされております。

15 行目の「a.」、20 行目の「b.」、27 行目の「c.」につきましては、医薬品医療機器総合機構再審査報告書から引用しております。

「a.」「b.」の市販後安全調査で使用成績調査が行われておりまして、主な副作用というのはいずれも非重篤症例であったとされております。

27 行目の「c.」ですが、介入試験では 55 例に実施されているのですが、悪心や胃部不快感が各 4 例、下痢、腹部膨満感が各 3 例認められたということでございます。医薬品医療機器総合機構としては、安全性に特段の対応が必要な問題点は認められなかったとされております。

また、35 行目「d.」ですが、「健康成人を対象とした任用性試験」が実施されております。健康成人男性、各群 3 例に、最大で 20 mg/kg 体重の HEDP・2Na を単回経口摂取させたところ、特記すべき所見は認められなかったということでございます。

また 60 ページの 2 行目ですが、健康成人男性 6 例に同じく HEDP・2Na を 10 mg/kg 体重、1 日 1 回 5 日間経口摂取させる試験においても、特記すべき所見は認められなかったということでございます。

6 行目ですが、「本専門調査会としては、HEDP・2Na を有効成分とする医薬品による副作用は医薬品としての用法・用量に基づき使用した場合に認められるものであり、食品添加物としての少量の摂取に係る安全性の懸念は認められないと判断した。」といただいております。

以上までのところで御審議をお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、それぞれの担当の先生にコメントをいただきたいと思うのですが、ちょっと私気がついたのですけれども、毒性所見の書き方で、48 ページの表 20-2、投与量の記載順が逆の、高い順、低い順になっていたような気がしたのですけれども、違いましたか、どこか。すみません、では、またそれは気がついたら。

それでは、それぞれ担当の先生にコメントいただきたいと思います。「遺伝毒性」です。主担当は、戸塚先生、御説明いただけますか。

○戸塚専門委員 遺伝毒性の部分ですけれども、今回、HEDP に関する遺伝毒性は全て *in vitro* の試験が行われておりまして、この表に記載されていますように、結果の概要のところは全て陰性というふうになっておりました。したがって、事務局でまとめていただきましたように、本専門調査会としては、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないというふうに考えるというふうにまとめさせていただきました。

○梅村座長 ありがとうございます。

山田先生、何かコメントございますか。

○山田専門委員 結論はそれでいいのですが、まとめの文章 37 ページの 1 行目から 4 行目までで「本専門調査会としては」というのが 2 回出てくるので、1 行目の最初のほうを削っていただくのがいいかなと思います。

以上です。

○梅村座長 事務局、よろしいでしょうか。

○高橋課長補佐 承知いたしました。

○戸塚専門委員 1 点気づいた点で、すみません。

今のまとめの文章のところで、「*in vitro*」というところをイタリックに直してください。

○梅村座長 よろしくお願ひします。

○高橋課長補佐 修正させていただきます。

○梅村座長 この遺伝毒性に関して、何かコメントございますでしょうか。

○石塚専門委員 36 ページのほうの表 10 に書かれてある一番最後の試験なのですけれども、用量等のところで「最高用量 10～5,000」と書いてあるのですが、これは多分

「5,000」の間違ひではないかというのと、単位が「 $\mu\text{L}/\text{plate}$ 」になっているのですが、多分、原著のほうは「 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 」ではないかと思しますので、御確認をいただければと思います。

○梅村座長 よろしいでしょうか。事務局、今確認します。

○高橋課長補佐 参考文献 67 でを確認いたしましたところ「 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 」でございますので修正させていただきます。また、最高用量 5,000 でございます。失礼いたしました。

○梅村座長 石塚先生、それでよろしいですか。ありがとうございます。

ほかにコメントございますか。では、ないようでしたら、その数字のあたりを少し訂正いただいて、あと「本専門調査会としては」という 37 ページ 1 行目から 4 行目は言葉が重複していたり、イタリックになっていないというようなところも訂正したいと思います。

それでは続きまして、急性毒性、反復投与毒性等から発がん性まで、主担当、今井田先生お願いします。

○今井田専門委員 急性毒性に関しては記載のとおりでいいと思います。

38 ページの反復投与毒性ですけれども、まず「a. ラット 91 日間混餌投与試験 (Nixon ら)」の件についてちょっと説明します。

この文献はまず、内容を理解する上で、非常に悩ましいといえますか、読みにくい論文ですけれども、ちょっと見ていただけますでしょうか。文献集の 60 番が、これの Nixon らの原著論文になります。

まず、この投与群のことについてなのですけれども、それをめくっていただいてオリジナルの論文で 663 ページ、3 行目に「*Subchronic toxicity*」とありますが、これがこの試験になるのですけれども、ここのところでまず 2 行目に、0、0.2、1.0%で実験をしたという記載があります。そして、段落でいうと 4 つ下、ちょうど真ん中辺ぐらいになるのですけれども、4 段落下のところで「In a separate study」から始まる段があると思います。要するに、「separate study」、別試験としてという表現があって、ここで 0%と 5%、これのいう最高用量を試験しているのですけれども、これが全体を 1 つの試験のような形で記載しているのですが、原著論文ではこれは「In a separate study」として、別試験としています。それをまず 1 点説明しておきます。

それで、667 ページを見ていただけますでしょうか。6 行目下ぐらい、新しい段落として「*Subchronic toxicity*」とあります。その 2 行目ですね。5%の投与群は、「terminated after 1 wk because of mortality and severe weight loss」とあります。これは本来 91 日間試験として開始したが、この 5 %の投与群に関しては投与開始 1 週間、要するに 7 日後で試験を終わらせているということです。死亡率が高いし、非常に多い体重減少があったという記載があります。それで、その下のほうに Table 4 があると思います。Table 4 のところの記載で、0、0.2、1.0%とあって、そしてまた 0%、5.0%とあります。下のほうの 0 と 5.0%がいわゆる「separate study」のほうで、最高用量群です。右のほうに「No. of survivors」とありますけれども、これは予定した 91 日後の生存匹数

ということではなく、恐らく 1 週間後に屠殺したときの匹数がここに出ているだけということだろうと思います。

ちょっと後で問題になると思いますので、少し細かく見ますと、この「organs/body weight」の「Liver」と「Kidney」の欄がありますよね。そのところで有意差がついているのは、「Kidney」の 1.0%で有意に相対重量が増加したというふうに記載があります。ですけれども、最高用量のほうは、すぐ上の 0 %と比較するわけですけれども、統計学的な有意差はついていないのですね。ですので、その点をまず説明いたします。

それから、中江先生のコメントがあるのでちょっと言っておきますけれども、今、667 ページを見てもらっていますので、一番下のほうに腎重量の相対重量の増加という表現があるのですけれども、一番最後のところで「all parameters in the study were normal」という表現がございます。

ここで何を言いたいかという、病理組織学的な結果がどうかというのがわからないということなのですけれども、663 ページ、4 ページ前に戻っていただきますと、subchronic toxicity study のところの説明の 2 段落目ですね、「At the conclusion of the study」のところの最後のところに、organs specimens were taken for histologic examination」とあります。ですから、一応、organs specimens に関しては病理組織学的な検討をしたと。それで、一番最後に先ほど言ったように、「all parameters in the study were normal」という表現で病理所見は一応見たけれども、変化がなかったと解釈できないわけではない、ということです。ただ、それ以上のことはわかりません。

そこまで理解していただいたとして、評価書に戻っていただきますと、それで一応 5 %までの用量を振った試験という形に記載がありますけれども、先ほど言ったように 5 %というのは最高用量 2,500 mg/kg 体重/日ですけれども、これは「別試験」として行われているものであるし、実験期間も 1 週間の期間だけであると。この評価書にも表 12-2 毒性所見のところ、2,500 mg/kg 体重/日、これ死亡とか重大な体重減少が出て、脚注で 11 とあって、一番下のところに 1 週間で終了したということの記載がございます。

毒性所見のところ、相対重量の増加とありますけれども、私、これは削除すればいいと思います。理由は先ほど言ったように、統計学的な有意差はありませんし、これは 39 ページで中江先生のコメントと私のコメントがございますけれども、500 mg/kg 体重/日のところで相対重量の増加があった。これは毒性としてとっていないということと、腎相対重量の増加、統計学的な有意差はないし、もっと重大な病変が起こっているわけで、この腎の相対重量だけというのは、これだけをあえてここで取り上げる必要はないだろうということでございます。

私の意見はそういうことで、これで 500 mg/kg 体重/日を加えるとして、とれないことはないだろうとは思いますが、ちょっとすっきりしない論文です。

○梅村座長 先生、これはちょっと複雑なので 1 個ずつやっていきましようか。

○今井田専門委員 そうしましよう。お願いします。

○梅村座長 副担当の石塚先生、お願いします。この「a.」についてですけれども。

○石塚専門委員 詳細に解説していただいたので特に追加はないのですけれども、別試験だということを結構最初誤解されると思うので、その注意事項のところに1週間というふうに書いてあるのですけれども、ちょっとどこかにわかるように用量設定のところの記載があったほうがいいかなと思っています。

○梅村座長 これはこのまま書いてあると、やっぱり絶対誤解しますよね。

○今井田専門委員 ただ、今、原著のほうで、「in a separate study」とある言葉をもって別試験として言っているかどうか、ちょっと僕はわからないのですけれども、コントロールも別に1個持っているような試験なのですよね。だから、もうちょっと表現を工夫したほうがいいかもしれません。

○高橋課長補佐 今井田専門委員から御指摘があったとおり、別の試験ということは承知いたしました。

ただ、JECFAとSCPVHが91日間の試験として1つにまとめていましたので、これらの記載を参考にして、1つにまとめております。

2つの試験として「a.」「b.」とするのがいいのか、今の案では毒性所見のみに注釈を書いておりますので、用量にも注釈を書いたほうがいいのか、御判断いただければと思います。

○今井田専門委員 原著論文も1つの実験として、1つの原著論文として発表されていることなので、試験としては分ける必要はないと思うのですね。ただ、この中でコメントをもう少し加えたほうがいいのかも。その程度だと思います。

○高橋課長補佐 では、5%投与群については1週間で終了したということ、注釈ではなく、例えば38ページの6行目の「91日間混餌投与する試験が実施されている。」の後に本文に書かせていただくですとか、わかりやすい形に修正させていただくというのでいかがでしょうか。

○今井田専門委員 賛成です。

○梅村座長 一緒にスタートして体重が下がったからやめてしまったのではなくて。

○今井田専門委員 ではないと思います。

○梅村座長 コントロールが別にあるということは、全く別の試験として最初から始めているので、ちょっと誤解のないような書き方をしたほうがいいと思います。

○今井田専門委員 今の意見に賛成です。

○梅村座長 ありがとうございます。

○宇佐見専門委員 55ページですけれども、よく似たというか、生殖発生の用量設定に失敗して、追加試験とかの同じような状況があります。表25-1ですが、ここでは追加試験ということで完全に別の用量設定ということでやっているのです、今の場所も別にしてしまったほうが全体として統一がとれる気がします。

○梅村座長 今、そのような形で項目は同じ…今先生おっしゃったの「d.」の試験の中

で、書き方のところですか。これも「a.」の試験の中で表を少し変えたりするという
ことだと思うのですが。

それでは、まず 5%で認められた変化の中から、腎相対重量の増加というのは、この原
著の 667 ページの表 4 にありますが、この 5%の変化には有意差はないのですよね。

○今井田専門委員 ないですね。この上のすぐ対照とすべき対照群との間では有意差がな
いのですね。

○梅村座長 そもそもこの変化に判断を下すまでもなく。増加傾向にはあるのだろうけれ
ど、これは有意でないのです。

○今井田専門委員 これは多分、ほかのところでこういう引用しているのではないですか。
違いますか、事務局。この腎相対重量どうかという表現で。

○高橋課長補佐 JECFA と SCPVH でこの試験を引用しておりまして、確認いたしまし
たところ、最高用量の腎相対重量の増加について記載がございました。

○今井田専門委員 だから、これは中江先生も指摘していますが、この下の用量、500
mg/kg 体重の評価書 38 ページの 18 行目にあるように、500 mg/kg 体重/日の雌で相対重
量の増加が認められたとあるけれども、これは毒性所見と判断しなかったという話ね。同
じ腎相対重量の増加があるのに、片や毒性所見として判断し、片や毒性所見と判断してい
ないというのは確かに変なので、上のところはそもそも相対重量に関しては、書かなくて
もいいことだと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

石塚先生、そのあたりはどうですか。よろしいですか。

○石塚専門委員 はい。

○梅村座長 ほか、高橋先生どうですか。

○高橋専門委員 削除することに対しては特に問題ないと思います。

ほかのことでコメントしていいですか。

○梅村座長 はい、お願いします。

○高橋専門委員 この言葉使いですけれども、毒性所見の表 12-2 ですね。まず、「重大
な体重減少」という言い方がおかしくて、「高度な体重減少」あるいは「重度な体重減
少」だと思いますし、「消化管のびらん」というのが非常に不明確で、この文献を見ると
「線維のびらん」と書いてあるので、はっきり「線維のびらん」と書いていただいたほう
がいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

塚本先生、腎相対重量、最高用量の部分については、この解釈でとらないというか、記
載をしないという解釈で。

○塚本専門委員 はい、僕も削除ということでいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうすると、それはそれでよしとして、その次は 1%のほうの雌で見られた腎の相対重

量の有意な増加について、病理組織学的には恐らく所見は出ていないということなのですが、今井田先生の御説明だと、ここはそういう理由から毒性所見とはとらないというふうなことでよろしかったですね。

○今井田専門委員 そう思うのですけれども、この本文中には記載がないのですけれども、60番の文献の一番最初のタイトルの下に abstract がありますね。abstract の2段目のところに、「high levels」のところで kidney の tubule dilation という表現が出てくるのですね。これは本文中に出てこないのに、abstract でいきなりこのように出てきているので非常に悩ましいのです。この文献を理解するには時間がかかります。Method を見ていてわからなくて、結果を見て、そしてやっといろいろ細かいことがわかって、もう一度 method に戻ってという。それで、なおかつ本文にないことが abstract に出てくるという感じです。

そういうことがあるのですけれども、これは「high levels」という意味は、これは恐らく5%のことを言っているのだらうと思いますので、その下の用量群にははっきりとしたものは多分ないということだらうと思います。

○梅村座長 この5%のほうではなくてですかね。

○今井田専門委員 多分この今言った話は、「high levels」というのは5%のほうの最高用量のほうの変化なので。

○梅村座長 そうですね。

そうすると有意な差ではないけれども増加傾向が認められて、しかもこういう病理所見が認められているので、腎毒性としてとっているというか、その最高用量の1週間の試験ですけれども、毒性ととったということなんでしょうか。

○今井田専門委員 そうかもしれませんね。そう解釈すれば、腎臓の相対重量の増加ではなくて、腎の病変の変化とか、あるいはこういう tubule dilation ですね、尿採管拡張とか、そういうのもとればいいかもしれないですね、ここで。

○梅村座長 そうすると、667 ページ最後のところの「all parameters in the study were normal」というところが。

○今井田専門委員 また変な話になりますね。そのとおりです。こういうのが悩ましい文献です。

○高橋課長補佐 先生の今おっしゃった summary の記載につきましては、acute についても記載している可能性もあるかと存じます。

○今井田専門委員 そうかもしれませんね。この文献には、イヌの実験もあるし、acute のもあるし、全部まとめてこれ1つの文献に入っていますので。すみません、その可能性はあります。

○梅村座長 そうすると、この文書の中だけで判断すると、やっぱり all parameter は normal ということからすると、病理組織所見は出ていないというふうに判断していいのでしょうかね。Subchronic のほうに限って。

- 今井田専門委員 そう解釈できなくもないということですね。
- 梅村座長 そうだとすると、一番上の用量のところから「腎相対重量の増加」を省くとして、もともと有意差もないし。問題は、1%のほうの有意差はついているけれども、組織学的な変化はない、この変化について毒性ととる必要はないのではないかとというのが、今井田先生の御判断ということですよ。
- 今井田専門委員 そうです。相対重量のみの増加ですし、ほかの所見はないというふうに判断しますので、いかがでしょうか。
- 梅村座長 石塚先生、そのあたりは確認されていらっしゃる。
- 石塚専門委員 私、ちょっとそこまで複雑に解釈していなくて、2,500 mg/kg 体重/日では毒性所見が出ている、1%までは normal というふうにそのまま解釈をしていたので、最終的には同じ意見です。
- 梅村座長 ほかの病理の先生、高橋先生、塚本先生、御意見いただけますか。
- 高橋専門委員 500 mg/kg 体重/日の件ですか。
- 梅村座長 そういうことではなくて、1%のほうの、この Table 4 でいくと……。
- 高橋専門委員 1%、500 mg/kg 体重/日ですよ。
- 梅村座長 はい、そうです。500mg/kg 体重/日です。
- 高橋専門委員 この 18 行目に書いてあるこの一文についての件でしょうか。この腎相対重量の増加が認められたと。
- 梅村座長 これは事実なのですけれども、これを毒性ととるかどうかです。
- 高橋専門委員 毒性ととるかどうかとなると、やっぱり組織所見が特になければ問題はないと判断できるのではないかと思いますね。
- 梅村座長 ありがとうございます。
- 塚本先生、御意見いただけますか。
- 塚本専門委員 ほとんど同じ意見ですけれども、abstract に書いてある、その……。
- 梅村座長 そうなんです。何か書いてあるんですよ。
- 塚本専門委員 「convoluted tubule dilation」とか、「digeneration」というのがどこのものかわからないので。
- 梅村座長 ちょっとそこを一度確認していただいて。
- 今井田専門委員 そうですね、もう一度確認したほうがいいかもしれないのですけれども。その abstract のところは、ちゃんと確かに、acute and subchronic でのまとめという形で書いてあるので、ひょっとしたら acute のほうだけのことなのかもしれません。
- 梅村座長 もしそうであれば、今ずっと仮定の話として進めてしまったけれども、病理学的に変化がないということであれば、ここを毒性ととらないでいいと判断してもよろしいですかね。
- 塚本専門委員 はい。
- 梅村座長 ありがとうございます。

それでは、このあたりは 1 度確認していただいて、もしこの病理組織所見が acute のほうを指しているのであれば、今の議論で結論は出たかと思えます。つまり、一番上の 2,500 mg/kg 体重/日のところの腎相対重量は、もともと有意差もないということから削除する。その下の 500 mg/kg 体重/日については、腎相対重量に有意差はついているのですが、病理組織学的所見等の変化がないことから、毒性とはとらずにそこを NOAEL にするでいいのですね。よろしいでしょうか。

何かほかに御質問ありますか。この「a.」についてなのですが。

もしないようでしたら、先生申しわけないですが、その続き「b.」をお願いします。
○今井田専門委員 「b.」の試験、39 ページですね。これも 90 日間のもので、この試験は説明があったとおり、原著論文が未確認の論文です。それからついでにと言ったらあれですが、41 ページの「c.」の試験、これはイヌの 90 日間試験になりますけれども、これも原著論文が未確認の試験になります。ですので、原著論文が見れるか見れないかということになるかと思うのですけれども、一応、先ほど議論していただいた Nixon らの試験の「a.」の試験で、一応 NOAEL をとっているのですけれども、「b.」と「c.」のほうは原著論文を確認できないということで、私としては NOAEL はとれないということ。原著論文がとれば、それでディスカッションすればいいというふうに私は思いました。

○梅村座長 ありがとうございます。

石塚先生、追加に何か。

○石塚専門委員 同意見です。

○梅村座長 ありがとうございます。

中江先生からは、詳細が不明というところがもう少し具体的に、つまりこういう点が明らかになっていないので NOAEL はとれないというふうにするべきではないかとの御意見だったと聞いておりますけれども、そのあたりどうでしょうか。

○今井田専門委員 まだ、これ原著論文がとれないとはっきり決まったわけではないのですよね、これは。

○高橋課長補佐 この原著論文は「b.」「c.」とも非公表の論文でございますが、最終的に評価に必要であれば、改めて提出をお願いするということになります。

○梅村座長 ただ、先生つまり、今まで原著がとれないと評価しないということでもなくて、原著がとれなくても評価はとっていたことはあったと思うのですよね。そうすると、原著がないという理由だけ NOAEL は取れないでということはおかしいのではないかと、言うのが、多分、中江先生の言いたいことなのだろうと思うのですけれども。

○今井田専門委員 そうですね。ただ、一応それでその試験をもって NOAEL を特定する場合においては、一応原著を確認しましょうというのが原則論だったと思うので、もし原著がとれないのであれば、こういうディスカッションしなくてもいいので、まず原著をとっていただくことをお願いして、その後で文章を考えたらいかがでしょうか。

- 梅村座長 どうですか、それでよろしいですか。
- 今井田専門委員 それとも、もうやっていったほうがいいですか。
- 梅村座長 この文章を、だから細かく言葉をいろいろいじってもしようがないのですよね。原著がとれないので評価をしなかったと結論したわけではなくて、原著を要求するというだけなので、これはその言葉をごちゃごちゃしても。
- 今井田専門委員 現時点でごちゃごちゃしなくても、どっちみち表としてとれたら、また後からやらなければいけないからという思いがあるのですけれども、いかがですか。
- 梅村座長 それでよろしいですか。それで中江先生の疑問も解けているのかしら。
- 高橋課長補佐 実際に原著を入手できるかどうかはわかりませんが、先生からは「c.」と同様に原著の提出を依頼すべきという御意見と承ってよろしいでしょうか。
- 今井田専門委員 はい。
- 梅村座長 ということです。
- その点は、石塚先生もよろしいですよ。
- 石塚専門委員 はい。
- 高橋課長補佐 すみません、再度お伺いしたいのですが、原則として原著を見て御判断いただくということは当然だとは思いますが、評価書などが非常に詳細に書いてあって、原著がなくても御判断いただける場合というものもあるかと思えます。この試験に関してはそうではなくて、やはり原著が必要であるということでしょうか。
- 梅村座長 でよろしいのですよ。NOAEL を判断したいのでということでもいいのでしょうか。
- 今井田専門委員 どうですか、いかがですか、そういう。
- 梅村座長 それが文章に残るわけではないので、何が必要なのだから原著を要求するという文章が残るわけではないですよ。
- 高橋課長補佐 文章に残るということではございません。
- 梅村座長 なので、とりあえず要求してみて、もし、とれなければそこで今度はどう判断するのかというのは具体的に NOAEL を判断する毒性所見等々の詳細がわからないと言ったような文章をつくっていくということになるのではないかと。
- 今井田専門委員 そうですね。いかがですか。
- 梅村座長 いいですか、それで。
- 高橋課長補佐 承りました。
- 梅村座長 よろしいでしょうか。今「b.」と「c.」、「c.」またちょっと話があって、これは JECFA と FSANZ の判断が割れているものですよ。この点についてはどうなのでしょう。
- 今井田専門委員 これも全く同じことで、なぜそれが判断が分かれたかということもわからないというか、よく理解できないのです。中江先生も言っているように、これも原著を取り寄せて判断すべきですと言われているのです。全く同じ意見なのですけれども、

いかがでしょうか。

○石塚専門委員 ちょっと個々のデータを見ていないので、相対重量と絶対重量かというのも、どちらがどちらかわからないような状況なので、やっぱり原著があればそちらを見たいと思います。

○梅村座長 そういう理由でよろしいですか、原著請求。

○高橋課長補佐 すみません、先ほどと同様に非公表の試験結果ですので、出てくるかどうかはわかりませんが、提出を依頼することにさせていただきたいと思います。

○梅村座長 出なかったら出なかったで、その時点でわかる範囲内で NOAEL の判断をする、しない等も含めて議論するのでよろしいですか。

○磯部評価第一課長 一つだけよろしいですか。

今の今井田専門委員のお話で、今、高橋からも申し上げましたけれども、原著がとれるケース、とれないケースいろいろ出てくると思うのです。なるべく詳細を確認して評価することは、当然、このような審議ですから必要なことだと思うのですが、できれば、原著論文が非公表のものについて書くような場合について、特にこの部分が確認できないとこのように NOAEL 等が判断しにくいと、先ほど石塚専門委員もおっしゃられましたけれども、そういった御指摘も含めて言っていただくと、なぜ必要なのかとか、とにかく試験の詳細を全部見ないとわからないというだけではなくて、どうしてもクリティカルな判断においてこの部分が非常に必要なのだというようなことがもしわかりますと、我々としても、また要請者のほうもわかりやすいのかなと思いますので、その辺りもまた御指摘いただければと思います。

○梅村座長 わかりました。基本的には、その NOAEL の判断に必要な毒性データが確認できないということではないのでしょうかね。

○磯部評価第一課長 はい、それで、御指摘の点は、中江専門委員が明確に質問を出されていて、臓器重量云々の話ですね。石塚専門委員からもありましたけれども、臓器重量云々があつて、どれをもって毒性を判断しているか、つまり精巣の重量ですとか、それから甲状腺の重量のことを明確に質問されているので、その点を特にこの試験に関しては知りたいという理解でよろしいでしょうか。

○梅村座長 では、そういうことでよろしくお願ひします。

○三森委員 FSANZ が精巣の胚上皮の変性を毒性ととっているのですが、JECFA は病理組織学的には異常はないと言っているわけですね。ですから、発生が対照群からあるものであれば JECFA が正しいと思うのですが、FSANZ がこれをとっているという、発生頻度のデータがない限りは、これはずっと平行線と思うのです。したがって、原典に到達できない場合はここは評価できなくなるでしょう。どちらが正しいかということ客観的に専門調査会では評価できないですね。そういうことも考えないといけないと思うのです。

○梅村座長 そうですね。だから、つまり原著を請求するということは、原著がないときには基本的には毒性評価の判断ができない確率が高いということかとは思いますがけれども。

判断ができないという形になってしまうということなので、それを回避するために 1 つ原著を請求するという方法ですね。

○今井田専門委員 そうですね。

○梅村座長 ですので、とれなかった場合にはクリティカルな情報がとれなかったということなので、判断ができなかったという結論になってしまう可能性が高くなる。

○三森委員 すみません、ついでに用語なのですが、42 ページの 7 行目のところです。「精巢上体の間質性浸潤」、これ病理をしている方たちは理解できない言葉です。「間質性浸潤」と言いますでしょうか。

○梅村座長 病理の先生。

○三森委員 JECFA にはどのように書いてあるのですか、英語で。

○梅村座長 ちょっとそこまで確認していないのですけれども、どこかわかりますかね、これ。

○高橋課長補佐 FSANZ の評価書、文献 24 でございます。44 ページ Result の第 3 パラグラフの下から 2 行目になりますので、適切な文言をご指示いただければと存じます。

○三森委員 何か抜けているような気がします。

○高橋専門委員 これは普通に細胞浸潤のことだと思います。

○三森委員 ですね。何細胞かが抜けているのではないですか。

○高橋専門委員 それはわかりませんが、単純に炎症性細胞浸潤ですね。

○三森委員 リンパ球……。

○高橋専門委員 「infiltration」でそういう表現になると思いますけれども。

○三森委員 「lymphocyte」が抜けているのではないかと。いや、それはわかりません。

○磯部評価第一課長 先ほどの梅村座長のおっしゃったとおり、原著をなるべくとっていただければと思っているのですけれども。そうしないと個々の試験の詳細がなかなか判断しにくいというもおっしゃるとおりかと思えます。

ただ、現在の資料で評価要請を受けていることもございまして、例えば、単純に「判断できない」という、個々の試験に関する一定の判断というのは、どこかで総合的には必要かもしれないと思うのですね。個々の試験はいろいろあろうかと思えますけれども、総合的に、ではどう全体の評価を見るのかということについては議論があろうかと思えますので、その辺り、今は 1 個 1 個の試験を積み上げておりますので、総合的にどうするかは御議論いただければというふうに思います。

○梅村座長 だからそのあたり、中江先生の御指摘もそのあたりを言っているんだらうと思うのですね。どこが足りないのか、どこを見たいのかということも記載しておいたほうが良いというのが、多分中江先生の御意見かなと思いますけれども。

○磯部評価第一課長 ありがとうございます。

○梅村座長 それでは、ここは細胞の炎症までくっつけていいのでしょうか。

○高橋専門委員 「炎症」をつけないと意味が通じないと思いますけれども。

○梅村座長 「炎症性細胞浸潤」。

○高橋課長補佐 では、そのように修正させていただきます。

○梅村座長 一応これで「c.」までの試験については議論は済んだということでよろしいでしょうか。

でしたら先生、次は続けていけますかね。「d.」から「i.」までお願いします。

○今井田専門委員 「d.」「e.」「f.」、それから先ほどの「g.」までですね。

これはいずれも大日本住友製薬がインタビューフォームで提供しているデータから起こしているという評価書になっているのですけれども、これはインタビューフォームに記載だけなので、これも先ほどの議論と似たような話になるのですけれども、恐らくこれは日本のデータですし、製薬メーカーのインタビューフォームなので、私、原著論文と書きましたが、論文ではないかもしれないのですけれども、もとになっている報告書といいますか、そういうのはあると思うので、そういうそれぞれの試験のもととなっている報告書あるいは原著論文、そういうものを見て確認したほうがいいと私は思います。

○梅村座長 石塚先生お願いします。

○石塚専門委員 こちらのほう、今の御説明あったとおりに、ちょっと数量の個々の細かいデータが出ているわけではなくて、ちょっと評価は難しいのではないかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ただ中江先生からは、例えば最初の「d.」の試験に関しては、むしろ詳細不明なのであれば削除したほうがいいのではないかというようなことなのですか、これは。

○高橋課長補佐 さらに詳細な情報がわからなければ削除、ということかと存じます。

○梅村座長 そうですか。わかりました。

そうするとまた、これはみんな詳細なデータが必要という形でおさまってしまいますが、いいのでしょうか。

○高橋課長補佐 この4つの試験は、先ほどの「a.」「b.」「c.」に比べて低い用量で投与されている試験であり、低い用量で毒性が出ているので、さらに詳細な確認が必要と承ってよろしいでしょうか。

○今井田専門委員 結構かと思えます。

○梅村座長 例えば、さっき事務局からのお話あったように、全体として1個1個NOAELをとる必要もなく、もう例えば試験のデザイン自体が既にほかの試験のNOAELより高いような設定であったときには、原著請求せずに、むしろもうそこで判断してしまうほうがいいということにするのかどうか。現実的な全体の評価としては、それで何の影響も受けないのだろうけれども、どうするのかというところはちょっと詰めておかないといけないですよ。

原著論文を時間をかけて取り寄せて、ほかのNOAELよりはるかに高いところの数字を一生懸命出しても時間の無駄だということも確かな意見かなというふうにも思うのですが、そのあたりはどうなのでしょう。

○姫田事務局長 今、座長の言われたとおりでお願いしたいと思っているのですけれども。

基本的に、ADI の設定等に関わってくるものについては、きちっと最後まで追いかける必要があると思います。そして、今、石塚専門委員がおっしゃったように、この試験は ADI 設定等に関わるかどうか現時点で判断できないよとおっしゃるのであれば、そこは最後まで追いかける必要があるのだらうと思います。

その試験が ADI 設定等に関わってこないような用量の高いもので、それを JECFA、FSANZ、又は EFSA 等の評価内容で容認していただけるのであれば、そこはそれぞれの評価機関の評価を支持していただいて、そのまま進めていただくということが可能なのではないかなと考えております。

○三森委員 それと、これは医薬品として使用されていて、骨粗鬆症を治すために使う薬ですね。ですから、毒性試験を実施していますが、薬効の延長線上で NOEL を出しているのです。しかし、食品安全委員会は NOAEL を出すのであって、この骨の変化をどこから毒性ととるか、とらないのか。これも議論してすべきです。かなり低いところまで薬効作用が出ています。ですから、そこを NOAEL の根拠にするのか、しないのか。そこも注意しないといけないのではないかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

○今井田専門委員 先ほどの姫田局長の言われたことなのですけれども、確かにそのとおりだと思うのですけれども、ただ、こうやって、では、どの試験は ADI 設定の根拠に使わないだらうということになるかというのは、それぞれの試験全部見てみて最後にならないとわからないですよ、全体を見ないと。だから、この試験は ADI 設定には使わないだらう、これは使うかもしれないという判断が、個々のところではできないですよ。難しいのではないのでしょうかね。

御指摘はごもっともなのですけれども、例えば、今の大日本住友製薬の用量が、ひょっとしたら ADI 設定の根拠に使うかもしれない。でも、それはもっと後のほうのデータが、それよりももっと明らかに低い用量で NOAEL がとれるとかいうことであれば、またそれは変わってくるわけですよ。だから難しいように思うのですけれども。

○梅村座長 だから記載したままというか、姫田局長のおっしゃったように追認できるのか、できないのかわからないわけですよ。それで請求して、追認したけれども ADI には全く関係ないような量だったみたいなことになるのがどうかということなのだと思います。ただ、そうすると判断のしようがないので、記載しておけなくなってしまわないかと僕は思うのですけれども。

○高橋課長補佐 恐らくケース・バイ・ケースの御判断なのだと思います。今回の申し上げますと、この反復投与試験のうち「a.」から「c.」は比較的高用量のところになされている試験で、「d.」から「i.」が低い用量で実施されている試験かと存じます。後ほど生殖発生試験なども御議論いただくと思うのですが、全体を見ても「d.」から「i.」は、低い用量で実施されている試験かと思います。

○梅村座長 難しい話ではあるのです。だから、ADI に関係しないのは、詳細に検討しなくてもいいのかということになってしまうと。

○今井田専門委員 だから、今の話だと、「a.」から「b.」は原著を請求するまでもないですよという話になるのですかね。

○姫田事務局長 1つは、今の「a.」「b.」「c.」という3つの試験の中で、例えば「a.」の試験についてはデータがあるわけですよ。つまり原著があるわけですね。「b.」「c.」がないけれども、例えば「a.」の原著が1本あれば、それで「b.」「c.」については、いわゆる JECFA なり FSANZ なりの評価を追認しても良いと判断していただけるのでしたら、それで良いのではないかなということ。ですから、当然この場合は「a.」の原著が1本ありますから、そこでその後、どうしても「b.」「c.」が原著まで要るのかどうかということは御判断いただく必要があるかと思えますけれども。

それで、かつ、「a.」「b.」「c.」の試験については、今申し上げたように ADI に関係なさそうなところで、そこまで追いかける必要があるのかということ。

○梅村座長 つまり判断する必要があるのかどうかということですよ。調査会として結論を出す必要があるのかどうか、評価を下す必要があるのかどうか。そうすると、例えば JECFA でこうだった、FSANZ でこうだったとの記載だけで終わるということもあり得ることになってしまいますよね。

わからないですね、それ以上。でも、それは全体の評価には何も影響は、多分ない。どうするのですかね。

○高橋課長補佐 まず「i.」まで議論いただければいかがでしょうか。

○梅村座長 わかりました、すみません。

では、とりあえず、先生、今「h.」まで……

○今井田専門委員 「g.」までですね。

○梅村座長 では、「h.」と「i.」をお願いできれば。

○今井田専門委員 「h.」と「i.」に関しては、特にコメントはありません。記載のとおりでいいかと思えます。

○梅村座長 比較的しっかりした試験なのでしょうか。

○今井田専門委員 と思いますし。原著とれますし、それで確認とれると思います。

○梅村座長 そうなりますと、一応、ここまでの間で何かほかの先生方で御質問ある方いらっしゃいますでしょうか。どうでしょうか、今の話は続けますか。

石塚先生、今の。

○石塚専門委員 はい、毒性所見、ちょっと前のもので、いや、ここはこうではないですかというお話をしたのがそのまま直っているのです。

○梅村座長 はい、どうぞ。

○山添委員 この薬物、この物質のちょっと特殊なところを念頭に入れて毒性の評価して

おかなければいけないのが、この物質は、投与量を上げていくと急激に血中濃度が上がるポイントがあるのですよね。高い用量のほうが AUC が高くなってしまうという、通常の物質ではちょっと考えにくい現象が起きることが知られていて、それはどうしてかという、恐らくこれはキレーターなのですよね、もちろん金属のキレーターなので、消化管のところで金属とキレートをしている部分は血中濃度に寄与しない。したがって、低用量のときは血中移行が悪くて、突然吸収率がキレートの部分がなくなってしまうところから血中移行率が上がっているのです。

先ほどの毒性のときに、1%と 5%でしたっけ。あそこのところで、急激に毒性が出ているのも、恐らくあそこの付近のところから 2 番目のところあたりで、恐らく金属キレートを超えて血中に入ってくるという特殊性があるので、高い用量のデータをとることが今回の評価のところを見るのに本来要るかどうか、その辺もちょっと毒性の先生に議論いただければと思います。

○梅村座長 どうでしょうか、今の山添先生の御意見に毒性の先生方、何かございますか。

今回のような特殊なものに対する取り組みというのは、もちろん個々にあるのだけれども、どうしてもやっぱりこれっていつも起きてくる問題なのですよね。原著の請求する基準というあたりは少し詰めておいたほうが。極端な話、全部原著があれば何も問題はなくて、全部原著を請求したいわけですが、基本的には。そうなのだけれど、それでは時間ばかりかかってしまうし、評価の中心になっているところには議論が進まないということもあるので、どのあたりで線を引いて、言葉は悪いですが、流すのかどうかというところなのですが。その流すという、つまり評価をしないというところを、皆さんが賛成していただければ、例えば今回の場合の高用量の部分とかは、1 本試験が「a.」に入っているの、「b.」「c.」については原著を求めずに、この場で評価を済ませてしまうという方法もあるのかなとも思うのですが、そのあたりどうでしょうか。

なかなか納得していただけないでしょうか。やはりそのまま「b.」も「c.」も原著請求ということになりますか。

○今井田専門委員 要するに、調査会でそれでいいということになればそれで判断して、結局とれなかったということと同じことになりますので、それでいきましょうということになると思うので、ここで決めていただければと思いますけれども。

○梅村座長 特に毒性の先生方、何かありますか。

○塚本専門委員 僕もこれ、最後までやって表か何かにして、そしてどうしてもクリティカルなところは原著まで求めるかどうかというところを考えたほうがいいと思いますけれども、そうでなければ記載だけでいいのではないかと思います。

○梅村座長 高橋先生、御意見ございますか。

○高橋専門委員 私の考え方は、最初この専門調査会に入るときに、IARC のモノグラフのイメージでいたものですから、全ての文献を完全に評価するという感覚でいたので、そこで取捨選択をして高用量のものは外して力を抜いて評価するという感覚は余り持ってい

なかったのですね。ですので、もしそういうことであれば、もう最初から抜いていただいたほうがいいのかと思うのですけれども。もう記載も要らないのではないかと。本当に重要な部分だけをきちんとやればいいのかと思っているのですけれども、記載がある以上は、やはり評価すべきなのではないかなと思うのですね。

ただ、スピードを求めるのであれば、そういう評価の仕方もあるのかなと思っているのですけれども。その場合は、そうすると、もう記載だけで調査委員会の意見は記載しないということになるのでしょうか。

○梅村座長 私の感覚はそうなのですよね。判断はできないのだと思うのですよね。判断できないから請求したいと考えるわけなので。そこで請求をとめるのであれば判断しないということになって、例えば JECFA の評価をただ記載して、調べた努力の結果をここに書くだけみたいな形になっていかざるを得ないですね。

○今井田専門委員 そうですね。それでいいのかということですよ。

○梅村座長 それでいいのかということですよ。

だから、評価のことに関しては何の影響も受けないのだろうと思うのですが、この調査会から出てくるこういう評価書案の体裁がそれでいいのかということですよ。

この話は、もうちょっと時間をいただくことにして、とりあえず今回、これはこのまま請求する形でよろしいですか。事務局のほう、いいですかね。

○磯部評価第一課長 全体をざっと見て、どの辺りがクリティカルになるか等をいろいろ見ながら進めていただいているところは思いますが、確かに評価要請を受けている話ではありますので、基本的には本品目にはタイムクロックがあって、それが 1 年ということもございますので、その中でどれだけポイントの部分をちゃんと見ていくのかということも 1 つの考え方だと思うのです。

先ほど塚本専門委員がおっしゃったような進め方というのは 1 つの考え方だとも思いますし、ただ、今、今井田専門委員がいろいろおっしゃって、特にこの辺りが重要ということであれば、それは請求して、その結果がどうなるかわかりませんが、それはそれでできよう御議論もいただいたので、その部分の判断はいただいて、でき得れば事務局でざっとまた見させていただいて、特にこの辺は重要になるなど考えられるところを先生方に共有していただいて、特にここはよく詰めて審議をしようとか、あとは先ほど言ったように、例えば JECFA の結果だけ書くということも、それは極論かもしれませんが、1 製剤とは言え、その成分として検討が必要な部分も非常に多いものですから、少しメリハリをつけることも考えないと何年もかかってしまうのではないかと懸念もあります。今後全体を見ながらどのように審議をしていくのかについて、議論を進めていただければありがたいと思います。

○梅村座長 今まで原著がとれない場合に評価はしなかったというのは、そういう文言を残す場合もあったわけで、JECFA はこうだったけれども、詳細がわからないので調査会としての判断はしなかったと。まあ、それでも別にいいのかとは思いますが。

わかりました、では……。

○三森委員 よろしいですか。

事務局に聞きます。この「a.」「b.」「c.」のデータはどこに依頼するのですか。

○高橋課長補佐 厚生労働省からの評価依頼のあった案件ですので、厚生労働省を通じて資料提出を依頼いたします。厚生労働省なり申請者なりがこの文献を提出したラボへコンタクトできれば、そこに聞くのかなと思われま。

○三森委員 JECFA の評価書、文献集 20 番の文献の後ろを見ると、114 ページにこの文献がどうやのうに得られたのか書いてあるのですが、未公表データですね、これ。JECFA に提出されたデータです。

○高橋課長補佐 JECFA にアンパブリッシュで提出されたデータと思います。一般論ですけれども、JECFA に直接依頼しても入手は難しいのではないかと思います。

○三森委員 出てこないと思います。

○高橋課長補佐 したがいまして、コンタクト先なりがわかれば、直接ラボに依頼するのかと思います。

○三森委員 このコントラクトラボはもはやありません。閉鎖されてしまって、ないですね。ですから、入手しようがないです。資料をくださいと言っても、事実上存在してないです。手に入りません。

114 ページの上から 2 番目、3 番目に毒性試験を実施した会社名が載っていますが、1975 年の a、b はとれないです。あと、この毒性試験を依頼した会社名がその下に載っていますが、その会社は実在していますが、まず無理ではないでしょうか。1975 年ですよ。

○梅村座長 だからその辺、例えば結果としてとれないということがわかれば、その時点で判断せざるを得なくて、その結果として調査会としては判断しないという結論にするかもしれないということなのですよ。

○高橋課長補佐 先ほどから課長も申ししていますが、このデータセットで評価をしてほしいという依頼を受けているわけですので、追加資料がどうしても必要なのかというところの御判断は必要かと思います。

○梅村座長 だから、その実験の評価をするには絶対必要なのかどうか、そこに全体の評価として必要性があるのかどうかを 1 度加味していただいて、専門委員の先生方は毒性の判断のときにコメントしていただければと思います。そうすると、少し次回からは原著請求が減るかもしれない。どうでしょうか、わかりませんが。

ただ、高橋先生がさっきおっしゃっていた高用量云々というのは、例えば山添先生がおっしゃったような、そういう機序がある前提の場合なのだろうとは思うのですけれども。

よろしいでしょうか。ちょっとこのところで時間を使ってしまいましたが。

それでは、請求して取り寄せが難しそうなものも含まれていますけれども、一応、「c.」から「g.」までは原著を請求するでよろしかったですね。「b.」もとるので

したっけ。一応請求することにしましたか。

○高橋課長補佐 先ほど「b.」も必要との御指示を頂いたかと思います。

○梅村座長 わかりました。それでは、一応「b.」から「g.」までの試験については原著を請求して、請求してとれない場合には、その時点で判断するというので、今井田先生よろしいですか。

○今井田専門委員 はい、結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは引き続いて発がん性をお願いします。

○今井田専門委員 評価書の書き方のことでちょっといいでしょうか。

49 ページの 11 行目ですか、中江先生のコメントがあるので、「引用すべきものではない」ということで、評価書からも削除したという説明でしたよね。載っていないのですよね。

○高橋課長補佐 申請者の提出資料に HERA 等の評価書で引用した知見がありましたので、これらを引用すべきかについて御相談をしたところ、「引用すべきものではない」御意見をいただきましたので、評価書案には記載しておりません。

○今井田専門委員 評価書には、元のあれがもうないのですよね。

○高橋課長補佐 はい、今の案には記載はございません。

○今井田専門委員 であれば、この中江先生のコメント自体も要らないのではないですか、ここでは。

○高橋課長補佐 最終的な評価書では、コメント自体は削除させていただきます。今回、申請者から提出された資料にあった知見について評価書案へ引用しなかった経緯として、中江専門委員からいただいたコメントを掲載させていただきました。

○今井田専門委員 わかりました。

発がん性のところ、これも同じなのですけれども、これ全部この大日本住友製薬からの評価なのです。これ、また話が前後しますけれども、これも一応発がん性が認められなかったということだけなのですけれども、同じく私としてはこの原著も確認して、その発がん性がなかったことを確認したいというふうに思いました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

石塚先生もそれでよろしいですか。

○石塚専門委員 はい。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、発がん性については、少し今までの NOAEL の話とはちょっとまた違う議論になるのだらうと思いますので、この辺は請求していただくということよろしいですか。

○高橋課長補佐 承知いたしました。

○梅村座長 それでは、この反復投与毒性と発がん性全体について何か御質問ありますか。

ないようでしたら、今までの議論をちょっとまとめると、つまり毒性試験ごとの評価をする際に、その試験を評価するためだけに原著論文を請求するというスタンスではなくて、その先の、この物質全体の評価についてここの判断が必要かどうかというところも毒性担当の先生方には考慮に入れていただいて、その都度、判断をしていただければと思います。そのあたりは意見も完全に一致したとも言えないので、まだこの後も少しいろいろなことがあるかと思いますが、一応そういうスタンスで進めていければと思います。

それでは、続きまして生殖発生毒性に移りたいと思いますが、主担当、宇佐見先生、よろしくをお願いします。

○宇佐見専門委員 では、49 ページからのラット二世世代試験ですが、51 ページのほうにコメントが書いてあります。51 ページの 2 行目から「以下の所見が認められたとされている。」というところは、書かなくてもいいのではないかと思います。ほかのところも含めて、ずっと疑問に思っていたのですが、毒性としてとらなかったときに「以下の所見が認められたとされている。」と書くものが何を書くかという話です。特に、対照群で「胚死亡数の高値」というのは明らかに被験物質の影響ではないですが、そういうのを載せるべきなのかどうかということです。これは要らないのではないかと思います。生殖発生毒性以外のところにもいろいろとそういう毒性以外の所見があるのですが、所見と言っても意味のないものについて、少し書き過ぎている感じがします。

それから、3~5 群における産児数の高値に関しましては、これはもしかしたら子どもの死亡率を減らすような影響があるのかもしれないので、被験物質の影響による所見として載せてもいいかと思いますが、1 群の胚死亡数の高値というのは明らかに被験物質の影響とは違うので、これは少なくとも削除したほうがいいと思います。

その辺の基準がよく分からないのですが、ほかのところも含めてどういう判断されているのでしょうか。

○高橋課長補佐 先生から御指摘いただいたとおり、2 つ目の「・」については対照群に関するものであり記載すべきものではないと思います。失礼いたしました。

ただ、一つ目は、何らかの影響が認められたが最終的に毒性ととらなかった所見として記載させていただきました。

○宇佐見専門委員 被験物質の影響かどうかということで判断しているわけではないということですか。ただ認められている、その事実があったからということで書いているのかどうかという話です。毒性とは認めなかった、つまり NOEL のほうではとるけれども、NOAEL ではとらないというような意味で書いているのかどうかということです。被験物質の影響を考えたからここに載せているのかという話です。

○高橋課長補佐 1 つ目ですが、NOEL ではなく、NOAEL を御判断いただくということでございます。

2 つ目ですが、被験物質の影響と思われるが、最後は毒性所見としてはとらないものも

記載しております。評価書案に「以下の所見が認められた」として書いてあるものは、最終的には毒性とはとらないけれども、被験物質の影響ではあると思われるものになります。

○宇佐見専門委員 ということは、被験物質の影響だからとっているという解釈ですか。ほかのところも全部そういう解釈でいいということですか。

○高橋課長補佐 基本的にはそのように考えています。

○宇佐見専門委員 では、その 1 群の「胚死亡数の高値」というのは削除で、その上の記載については影響だから残していくということにさせていただければと思います。

○磯部評価第一課長 ちょっとよろしいでしょうか。

すみません、事務局の整理がまだ十分できてなくて申し訳ないのですが、もともと食品安全委員会の役割としては安全性を評価するのがその役割でございますので、**adverse** の **effect** を中心に見ていただくということになるのだと思います。事務局のほうも、提出資料にいろいろなことが書いてあるので、どういうふう整理していくかまごつきながらやっているところもございまして、逆にもう **adverse** のものに絞って見ていこうということであれば、先ほどからこの部分の議論が圧倒的に多くなり、時間を使っていますので、毒性として評価できるものを記載していこうということであれば、そういった整理でもいいのではないかなと思っているのですけれども。

○梅村座長 ただ、投与に起因する変化について、それが **adverse** なのかどうかを判断するのが、ある意味一般的ジャッジなので。

○磯部評価第一課長 わかります。

○梅村座長 その投与に起因すると思われる影響は書いていったほうがいいと思うのですよね。その中で、調査会としてどれを **adverse** ととるのかということを書いていくような形にしていけないといけないと思うのですよね。

○磯部評価第一課長 そうですね。

○姫田事務局長 座長のおっしゃるとおりで、事務局としては影響と考えられるものはある程度記載させていただきますが、そこをむしろ先生方で毒性かどうか評価していただいて、それから落としていただければいいかと思います。それで、毒性ではないものについては削除ということでやっていただければいいのではないかなと思います。

○宇佐見専門委員 毒性のことについては毒性の所見ということで書いてあるので、その他の所見のところの話ですね。そこに書いてある項目が一応報告書に書いてあるから所見が認められたということで、多分被験物質の影響ではなくてたまたま出ているものなのにも関わらず、「以下の所見が認められた」ということを書くことに意味はないと思います。その辺は書くならば、毒性ではないけれども、被験物質の影響であるということで、はっきりした基準はつくっておくべきではないかと思います。

○梅村座長 一応基本的には投与に起因する部分だけを記載して行って、その中から。でも、事務局で書いてきた文章に専門家の先生が見て、いや、これは要らないでしょうということであれば、それはコメントに出していただいて削除のような方法で。

○宇佐見専門委員 それがずっとわからなかったもので、とりあえずここで確認はしておきたいなということです。それで、この場合で言うと、上の 3~5 群というのは残して、では 1 群のほうは削ったほうがいいですねという話をしたいなというふうに思っただけです。

○梅村座長 そうですね。

○高橋課長補佐 それでは、そのようにさせていただきます。

○宇佐見専門委員 次のほうもいって大丈夫ですよ。

○梅村座長 はい、お願いします。

○宇佐見専門委員 「b.」のほうですけれども、ウサギの、51 ページの 14 行目からです。無処置コントロール、群設定のところで混餌投与では無処置設定の対照群があったと思いますが、表 23-3 で抜けているのと思いますので、その辺確認しておいていただきたいです。

15 行目からの「骨格異常はほとんど認められず、」というところに中江先生がコメントされているのですが、これは引用文を読みますと、よくある骨格変異ですし、もともと群間で発現頻度に差がないことですので、これは微妙なところですね。先ほどの判断から言うと影響がないのですけれども、骨格変異が認められたという部分の記載はどうするべきかということです。

○梅村座長 投与に起因する変化かどうかというあたりなので。

○宇佐見専門委員 起因しない変化ですよ。対照群にも差がないということなので。そこで記載を抜いてしまってもいいのか、それとも骨格変異はこれだけ出ていましたという意味でとっておくのかということになると思うのですけれども。発生頻度に差がなかったので、毒性変化ではなかったということです。よくある変異で中江先生の心配されているような異常ではないと判断しました。

それで、次ページにありますように NOAEL は 50 mg/kg 体重/日でいいと思います。

○梅村座長 では、一回「b.」のところまでで切らせてもらっていいですか。ちょっとここと次のは試験として少し種類が違いますので。

この「a.」と「b.」について NOAEL 50 mg/kg 体重/日ということなのですが、その記載の部分も含めて北條先生、コメントいただけますか。

○北條専門委員 私もこの評価書案をいただいたときに、まず文献もしくは報告書に従った内容について結構列挙されているような感じで作られてきて、それについては添削するような感じでコメントを返させてもらったのですけれども、確かに宇佐見先生おっしゃるとおり 51 ページの 4 行目の対照群の変化というのはあえて載せる必要はないかなというふうに思われます。

あと、52 ページの 14 行から 18 行目までの、このウサギの試験では背景的に対照群も含めて肋骨と胸骨については変異が背景的に出ていたというのは、恐らくこの原文を読むと言いたいのだろうなと思いました。確かに中江先生が御心配されたようなことは、少な

くともこの文献からはそういうふうに取り取れないというふうに思われますので、一応、投与とは関係ない変化としてこんなのがあったということに記載していくのであれば、52 ページの 14~18 行目の記載はあってもいいのかなとも思いました。

○梅村座長 原則は、その投与に起因する変化を記載していくというスタイルなのですが、ただ、そうはいっても何か特異的な何か記載しておいたほうが、その実験の質を保證するようなものである場合とか、今回のケースがそれに当たるかはちょっと僕はわかりませんが。

○北條専門委員 すみません、でも、そういう点からいくと、ここの記載自体は特には評価書には要らないかなというふうに思われます。

○梅村座長 わかりました。

この点、ほかの先生方ありますか。よろしいですか。対照群にもあるような投与に起因するとは明らかに思われない記載については、削除するというところでよろしいですか。

○山添委員 従来は、さっき皆さんおっしゃったように、試験の精度の評価のためにここの判断は書きますけれども、実際にある程度有意な差は認められなくて、だからこれが逆に投与薬物に由来するものと判断しなかったとか、そういうことを記載していたのではないかと思います。

○梅村座長 対照群にも含まれるような変化も含めて記載してということですか。

○山添委員 していたと思います。対照群のみのもを書くというのではなくて。

○梅村座長 対照群のみではなくて、対照群も含めて、今回のこの 52 ページの 15 行目みたいに、対照群にもあるし投与群にもある変化。

○山添委員 だから結果的に判断としては、投与に由来するものとは判断しなかったというような記載をしていただければということです。

○梅村座長 とすると、対照群にだけ認められたような変化は書かないけれども、対照群も含めて投与群に認められた変化も記載して、対照群にも認められているからこれは投与に起因した変化ではないという書きぶりにするということでしたかね。

○山添委員 というのは、試験にもよりますけれども、催奇形性とかあった毒性の場合、用量相関性が必ずしもとれない時点があって、そういう場合についてはここの委員会ではどう判断したかというのをちゃんと書いていたように思いますけれども。

○梅村座長 その辺どうでしょうか。

○北條専門委員 そうしますと、対照だけに偶発的に出たような変化は一応書かないということにして、少なくともその使った実験系のバックグラウンド的なので出てくるような、対照群を含めて、投与群を含めて出たような変化については一応記載して、そこで判断を下すというような形がよろしいということですよ。

○梅村座長 どうですか。

○宇佐見専門委員 基本的にそれでいいと思いますけれども、とにかくそういうのも何でもかんでも書くのではなくて、やっぱりこれは催奇形性試験の場合においては、骨格変異

だから載せるというような、ほかの余計なものは載せないというような、試験に応じてケース・バイ・ケースでやるのがいいと思います。評価書を見たときに、この試験ではちゃんと検査が行われているということがわかるようなものであるとかですね。

○梅村座長 そうですね、試験の質を保証するという。そうですね。

ただそのあたり、ちょっと事務局だけで判断も難しいので、ある程度書かせていただいて、先生方でそのあたりは適宜削除というようなことでコメント出していただければと思います。よろしくお願いいたします。

○宇佐見専門委員 では、ここは残しておくということで。

○梅村座長 よろしいですか。ありがとうございます。

ここまでよろしいでしょうか。「a.」と「b.」の試験について。一応 NOAEL も出ていますが、NOAEL の判断も含めましてよろしいでしょうか。

であれば、「c.」「d.」「e.」について説明をそのまま続けていただけますか。

○宇佐見専門委員 53 ページ、「c.」の「妊娠前・妊娠初期投与試験」で、これも用量設定がうまくいかなかったのか、わかりにくいなと思ったのは、毒性所見で括弧している、例えば 54 ページの雄の 1,000mg/kg 体重/日のところで、自発運動とかいろいろ書いてあって、さらに括弧して「(一般症状)」とあるのは、これがどういう意味で書いてあるのかと。一般症状としてこれらをとらえたということでもいいのですか。この書きっぱなしのようなものは何ですか。

○北條専門委員 すみません、この添削、私がやっております。

この「自発運動」以下で一般症状としてこんなのがあったというふうに列挙というのを書かせていただきました。

○宇佐見専門委員 その上のほうのは「(剖検所見)」とあって、ちょっと一般症状のところの言葉の意味と違うような気がします。そういう一般症状というのは、剖検所見ではなくて病理所見とか何とかということになるのでしょうか、「剖検」で「一般症状」というのは少し違うように思います。

○梅村座長 はい、どうぞ。

○磯部評価第一課長 今の宇佐見専門委員と北條専門委員の議論で、多分、最終的な評価書には一般症状や何分の幾つという記載は多分要らないのだと。審議の上で、この数字を横で見ながら、これを書いているのだなというのがわかるようにはしてあると良いと思いますけれども、多分、最終的な評価書には、審議した上で何を判断したのかというのが残ればよろしいのではないかという気がしますけれども。

宇佐見専門委員、そのように、これまでの評価書との整理でいけばそんな感じかなと思いますけれども。

○宇佐見専門委員 今まで書いていなかったものがいきなり出てきたから、意味をはかりかねたのでそういう話をしたのですけれども、皆さんよろしいならそれでいいです。では、これはそういうことで。

ここで問題になったのは、その下にある 54 ページ 3 行目のところで、切歯の一部白色化についてです。これは私としては NOAEL をとったときに、普通だったら有害影響と
考えなくてもいいということで、NOAEL は 300 mg/kg 体重/日でいいのかなという話な
のですが、昨今の美白の製品で白斑が生じてしまい問題になっているということなので、
これはどうなのかなという気がしたのですけれども、その辺どうなのですか。

○梅村座長 北條先生。

○北條専門委員 原著を見ましたら、歯の白色化というのは一応薬理作用、薬効作用とか
と書いていましたので、そういう点では有害作用と考えなくてもいいのかなとも私は思い
ました。

○宇佐見専門委員 それで皆さんいいならいいのですけれども。

○梅村座長 ほかに御意見ございますか。

普通の一般毒性で言えば、薬理作用が出たときには毒性ととらないというのが普通です
よね。

○宇佐見専門委員 というか、実際は歯に白い点々が出てきたら困らないかな、困るかな
という話なのですけれども。

○梅村座長 その薬理作用であれば、有害作用とはとらないということをおっしゃってい
るのかなと思うのですが。

○高橋課長補佐 これは医薬品の非臨床試験ですので、先生がおっしゃったように薬効作
用は有害作用とはとらないとかということかもしれないですが、添加物としての評価の際
にどう扱うかというのは御議論いただきたいと思います。

○梅村座長 そのあたりどうでしょうか。

○三森委員 一般毒性試験でもこれがあるわけですね。オステオイドが生じたり、骨化し
たりとか、どこから毒性ととるかということについては今回まだ議論していないわけです。
ですから、医薬品としての登録申請では、確かにこのような変化は薬効ということで、投
与に関連する影響だととっているわけですが、有害作用とはとっていないのです。その
ところは、今回全部できないと思うのですが、次回のときまでにどのように整理するのか、
検討しておいたほうがよろしいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

○宇佐見専門委員 これは健康に有害かどうかという点では、とらなくていいと思います。
ただ、歯が実際に、何か食べていたら歯に白い点々が出てきたら困らないかという話なの
で、気にしない人はしないのかもしれないのですけれども、そういう意味でどうとらえるの
かなという話だけで、とらなくていいというならとらなくていいです。

○梅村座長 そのあたりは、それでは今ここではちょっと議論する時間はないということ
なので、これは次回送りということで。つまり食品添加物の毒性を考えるときの、その物
質に薬理作用があったときの現象をどうとらえるかということですよ。かなり大きな
話ではあるのですが。そのあたりどうしましょう。機会を設けてお話をしますか。

○宇佐見専門委員 薬理作用というよりは、健康には影響しないけれども、ほかの作用がというのはどうなのかという話だけで。薬理作用という大きな意味でとらえて議論するという意味ですか。

○梅村座長 そういうことになるのかなと思うのですがね。

○梅村座長 石塚先生、お願いします。

○石塚専門委員 今、「c.」のお話でいいですか。54 ページの雌 1,000mg/kg 体重/日のところなのですが、真ん中ぐらいに「消化管傷害」とあるのですがけれども、「粘膜の出血」とかというふうに原著のほうに書かれてあるので、ちょっとそちらの書き方のほうがいいかなというふうに思いました。

○梅村座長 何行目ですか。

○石塚専門委員 54 ページの。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

○中矢係長 了解しました。

○高橋専門委員 先ほど 100mg/kg 体重/日で切歯の一部白色化というのがあったと思うのですがけれども、そうすると、表 24-2 の雄の 500 で毒性所見の中に「切歯一部白色化」と書いてあるのは、これは削除するということなのですか。

○梅村座長 そこを、ですからどうしようかということですね。

○高橋専門委員 そういう議論なのですね。

○梅村座長 先生、その点についても御意見いただければと思います。

○高橋専門委員 薬効としてとらえられるのであれば、ここから抜いて所見のほうに、毒性のところではないところに記載をすればいいのではないかとはい思うのですがけれども。

○高橋課長補佐 HEDP は骨への作用があるものでございますので、歯も含めて所見が見られております。生殖毒性のところでも御議論いただいているところですが、ほかの試験につきましても確認の上、薬効をどう扱うのかということについて整理し、御相談させていただいて、次回以降にその判断をいただくことでもよろしいでしょうか。

○梅村座長 わかりました。そういうふうにしていきましょう。ありがとうございます。

それでは、高橋先生、今その部分も含めて、その後の議論でこの切歯の一部の白色化についても結論を出していきたいと思えます。

そうすると、次は「d.」ですね。

○宇佐見専門委員 55 ページからの「d.」になります。

これはここに書いてあるように、骨に影響が認められるということですが、大きくなるとその影響は消えるから問題はなく、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日にしたということでもいいと思えます。

ここでまた試験が変わりますが、「d.」「e.」は今やりますか。

○梅村座長 「e.」までいってしまいましょう。

○宇佐見専門委員 「e.」について、56 ページからですが、用量設定がうまくいかなかったようで、追加試験で最初の試験をカバーするような試験を行っています。ここで問題になるのが 57 ページの下の 17 行目からありますように NOAEL を幾つにするかという話です。最初の評価書案では記載のところに、広橋らは 600mg/kg 体重/日とすると何か書いてあったのです。それで 600 mg/kg 体重/日になっていると思うのですが、先ほど原著をちょっとまた確認してみたところ、すごくややこしい書き方がしてあります。文献集 66 番です。

ここで、子どもの臓器重量のことが載っているのですが、66 番の文献の 82 ページの右のカラムの、3 つ目の段落で臓器重量は 100 mg/kg 以上で、離乳時の肝臓及び腎重量の低値を、生後 56 日では 300 mg/kg 以上で腎重量に用量相関性のある高値を認めたということです。そのため、300 mg/kg 体重/日で腎重量を毒性としてとっていると思うのですが、そのさらに下の段落に行きますと、追加試験では 30 mg/kg 体重/日で子体重の低値を認めたのみでありというふうに再現性がありません。最終的にこの人たちがどう判断しているかという、89 ページの左のカラムの「3. 子に及ぼす影響」の 2 つ目の段落で、「以上のことから子に対する無影響量は 100 mg/kg 体重/日であった。しかし、子の繁殖能に影響を及ぼすものではなく、子の生殖能及び次世代の子についての無影響量は 600 mg/kg 体重/日である。」というふうに、ここではなぜか 100 mg/kg 体重/日をとっている、その根拠がよくわからないのです。

再現性がないということで、私はとらなくてもいいのかなと思っていたのですが、先ほど山添先生おっしゃっていたように、この被験物質は急激に吸収が変わるような投与量があるということが、再現性がないとか、1 回目の試験でうまく出なかった点に関して、吸収がいろいろな状況で変わってしまうために、こういう結果が出るのかなという気もします。また、先ほどの慢性毒性のところでは腎重量の増加もありましたし、キレート作用により電解質の代謝に影響があるようです。結論として、児動物の腎臓にも影響があるだろうということで、表 26-2 の 300mg/kg 体重/日以上で腎重量の増加を毒性としてとって、NOAEL は 100 mg/kg 体重/日でもいいのかなと思います。

ということで、北條先生も御意見何かありましたらお願いします。

○梅村座長 その前に、ちょっと戻ってしまって恐縮なのですが、「c.」の試験に対して中江先生から、投与方法に問題があるので、NOAEL の評価はすべきではないとの御意見があるのですが、この点についてはどうでしょうか。

○宇佐見専門委員 これは、多分ウサギで経口投与したときに何か投与操作による影響があったようなニュアンスがあるので、その辺のことではないかと思います。それで多分、このウサギの試験では強制経口と 2 つの試験になってしまっているのだと思いますけれども、特に評価する上では問題はないと思います。

○梅村座長 北條先生もそれでよろしいでしょうか。

○北條専門委員 「c.」の試験自体は特に実験法としては問題ないふうに思われますの

で、その中江先生が御指摘したのがちょっとよくわからないので何とも言えません。

○梅村座長 では引き続き、その他「d.」と「e.」について御意見いただければと思います。

○北條専門委員 「d.」の試験ので、子どもの NOAEL、私は 300 mg/kg 体重/日と読んだのが、実はこの実験自体が本体の試験と追加で再確認のためにとやっているのですけれども、その本体の試験のほうは、妊娠、哺育中に投与して、その後も生まれてきた子どもを生育させて、その時点で 56 日齢の子どもについても腎臓の重量とか量って、そこで変化というのをやっていたみたいなのですね。

追加でやった実験自体は、哺育の 21 日齢で全部殺してしまっているみたいで、その 56 というのは全然見ていないみたいな実験のように読み取りましたので、そういう点ではよくよく見ると、追加実験で再確認できていないから、そういう点では安全性をとれば、56 日齢で腎重量が高かったのは影響ととったほうがよろしいのではないかというふうに思いました。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうすると、中江先生の意見もそういうことでよろしいですね。児動物についてはもっと低いでしょうと書いてあるので、そういことだと思いますが。

この点について、ほかに毒性担当の先生方、御意見ございますでしょうか。

300mg/kg 体重/日で認められた腎重量の増加を判断して、NOAEL はその下の 100mg/kg 体重/日だということですね。よろしいでしょうか。

そうすると、ここは宇佐見先生と北條先生、意見一致されたということでもいいのですね。

○宇佐見専門委員 はい、結構ですけど、ちょっと気になるのは、先ほど腎重量の増加を毒性のところで見ていたときに、病理で変化がなかったからとらなくていいとかということでしたが、ここは増加だけでとってしまっていていいのかなという疑問がちょっとあるのですけれども。

○梅村座長 生殖発生毒性のほうではどうなんですか、そのあたりは。

○高橋専門委員 私はこれに関しては、組織は調べたとは全く書いていないので、未確認の状態だったら、むしろ安全側に立って、その下を NOAEL とされたほうがいいのではないかというふうに思われますけれども。

○宇佐見専門委員 わかりました。未確認だからということで、確認していればとらなかったという意味ですか。

○高橋専門委員 そうですね。一般毒みたいに組織までやって異常がないのであれば、また話は違って来るかなと思います。

○梅村座長 数値的にもそれなりの大きさになってしまうのでしょうか。

○高橋専門委員 実際に詳細なデータは全く載っていないので、記述だけですので、ちょっとそこが判断できません。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

○高橋課長補佐 ただ今、宇佐見専門委員から御紹介いただきました文献 66 の結論の 89 ページでございますが、著者は兎動物の 300mg/kg 体重/日における腎重量の増加を毒性ととって NOAEL は 100 mg/kg 体重/日としている一方で、生殖能や次世代への無影響量は 600 mg/kg 体重/日としております。つきましては、生殖毒性というよりも一般毒性のほうでとって NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と判断していただいたとのことでよろしいでしょうか。

○梅村座長 つまり、生殖毒性のほうでとるか、一般毒性項目での変化なのだけれども、それでとっていいのかどうかというところですか。

○宇佐見専門委員 これは離乳時に出ていないので、一般毒性になってしまうのですかね。

○高橋課長補佐 これまでも一般毒性のところ御判断いただいていることもあるかと思いますが、念のため、原著について申し上げた次第でございます。

○梅村座長 例えば書きぶりも、一般毒性のほうでとっていてもこのままの表現でいいかどうかも含めて、ちょっと北條先生お願いします。

○北條専門委員 一応、生まれてきた子どもがちょっと大きくなって行って、そこで出てきた変化なので、一応次世代への影響と言えは影響かと思しますので、兎動物にしておいたほうが無難かなというふうに思われます。

○梅村座長 ありがとうございます。

○宇佐見専門委員 兎動物なのは確かなのですけれども、繁殖に及ぼす影響かどうかですよ。これも餌を食べかけてから出ているわけです。つまり、一般的な毒性として出ているのかどうかという話ではないかと思うのですけれども。事務局の方が聞いたかったのは、生殖に対する影響ではないですね、ということだと思います。

○高橋専門委員 そうですね、繁殖能力に対しては影響はなしと。兎動物の一般毒性兆候に影響ありというふうなことかなと思いますけれども。

○梅村座長 その辺は、この記載のままでいいのでしょうか。

○宇佐見専門委員 特に問題ないと思います。

○梅村座長 それであればありがとうございます。

○高橋課長補佐 現在の案では、NOAEL は空欄にしてありますが、100mg/kg 体重/日と追記させていただきます。

○梅村座長 お願いします。

それでは、一応動物に関する毒性はここまでなのですが、何かまとめて御質問ございませぬか。

○今井田専門委員 すみません、ちょっと戻っていいでしょうか。

反復投与毒性のところ、Nixon たちの論文の件なのですけれども。

○梅村座長 すみません、何ページですか。

○今井田専門委員 38 の「a.」ですね。この Nixon の試験のところ、原著に戻って

いて、私、この原著の summary のところに腎臓の tubule dilation があるとかということを行いましたけれども、中身を確認しましたら、これは acute toxicity のデータですので、この私が言ったのは削除といいますか、subchronic のほうではこのことは書いていないので訂正させていただきます。

○梅村座長 ありがとうございます。そこを確認していただければ、一応 subchronic のほうには病理所見が出ていないということで、先ほどの議論で一応成立しているかなと思います。ありがとうございました。

それでは、引き続いてヒトの……。

○今井田専門委員 すみません。先ほどの生殖発生毒性のところでは腎重量の件で議論があったのですが、この文献番号 66 番の先ほど 89 ページに最後の summary の話があったのですが、ちょっと今確認しましたら、82 ページの右側のカラムの上から 3 行目、「また臓器重量では」という表現があって、3 行目、300mg/kg 体重/日以上で、腎臓重量に用量相関性のある高値の認められたほかという、こういう表現なのですね。だから、これは用量相関性があるということは非常に重要なことだと思うので、これはちょっと加えるか、単なる 1 つだけ有意差がとれたとかそういうことではないと思いますので、具体的にどこに反映できるか。ちょっとどこでしたっけ。

○高橋課長補佐 57 ページの表 26-2 の所見につきまして、用量相関性のある腎重量の増加というふうに修正させていただきます。

○梅村座長 ありがとうございます。

よろしいでしょうか。

○石塚専門委員 ちょっと細かい話なのですが、「e.」の試験のところの 56 ページのほうの表 25-2 の、さっきと同じなのですが、「消化管傷害（死亡例・屠殺例の剖検所見）」という、ここだけちょっと括弧の中身が違和感があるのと、57 ページのほうの表 26-2 もそうなのですが、これも全部、出血とかいろいろ原著のほうに書いてあるので、そちらのほうを記載したほうがいいかなと思いました。

○梅村座長 大丈夫でしょうか。括弧書きの中が統一されていないということですか。

○石塚専門委員 はい。あと、それプラス「消化管傷害」とか具体的にもう少し書かれてあるので、それを書いてもいいかなと思いました。

○梅村座長 よろしいでしょうか。

○高橋課長補佐 では、原著を確認の上、担当委員と相談して追記させていただきたいと思います。

○梅村座長 よろしくお願ひします。

ほかにございますか。

それでは、ないようでしたら、

アレルゲン性は穂山先生。

○穂山専門委員 原著論文を確認したところ、この同じ記載でよろしいかと思いますが、

結論としては抗原性は有していない、あるいは有していないとされているというふうに書いたほうが良いのではないかなと思います。

○梅村座長 ちょっと事務局のほうと相談して、文章を少し直していただければと思います。

○高橋課長補佐 承知いたしました。

○梅村座長 アレルゲン性について、ほかに御質問ありますか。

ないようでしたら、一般薬理のほうに進みたいと思います。

では、頭金先生お願いします。

○頭金座長代理 一般薬理試験も医薬品としての HEDP・2Na の開発過程で行われた非臨床試験の結果であると思われます。原著論文もありますので、原著論文のデータを確認しました。一般薬理試験として中枢神経に対する作用、呼吸・循環器系に対する作用、それから消化器系に対する作用、自律神経系に対する作用等について、それぞれ *in vivo*、それから *in vitro* の試験が行われておりまして、評価書案に示しておりますような用量で一定の薬理反応が出ているということでもあります。

まとめとして 59 ページの 3 行目から案を書かせていただきました。私としては薬理作用の程度、それから使用したときの投与量を考えて、食品添加物として使用する限りにおいては、生体への影響は少ないのではないかと考えております。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

石井先生、副担当で。

○石井専門委員 今、頭金先生が御説明されたとおりでございます。

この原著論文を見てみますと、ちょっと統計処理に問題がありまして、多群の比較を t 検定でやっている、その当時は認められていたのかもしれないのですけれども、今現在ではちょっとそういった処理は認められないというような、ちょっと統計処理に問題があります。

それから、ここにこのような形で一般薬理のいろいろな所見が箇条書きのような形で書かれておりますけれども、やはりこれもほかのところのように表でまとめたほうがよろしいのではないかというふうに思います。

それから、ここではいろいろなこれ以外の実験もなされているのですけれども、所見の認められた試験の結果しかここに書かれておりませんが、薬理試験の場合はどういう試験をやって、それでこういう結果が得られたということと同時に、結果はネガであったというようなことも、やはり同時に記述したほうがいいのではないかと思いますので、ちょっと書き方を改めたほうがいいのかないかなという気がいたしました。

○梅村座長 それは事務局が原案つくる形になりますか。

○高橋課長補佐 表への変更については、先生と御相談しながら検討させていただきたいと存じます。。

なお、ネガティブな結果についても、一般薬理の項目では追加したほうが良いということでしょうか。

○石井専門委員 一般薬理では追加したほうが良いのではないかというふうに思います。

○梅村座長 あと先生、統計で、例えば t 検定で出てしまっているけれども、それは事実として記載すべきでないかもしれない可能性もあるということなのですか。

○石井専門委員 そうですね、最近が多群の場合には、まず分散分析やって、それで有意だという結果が出れば、その後でポストホックテストというのをやって、では、どことどここの間に有意差があるかというのを検定するのですけれども、これは多群であるにもかかわらずコントロールと何ミリ処置群とか、そういう処理をしているのですね。ですから、ここに出てきている有意差というのは、現代の基準からいうとちょっと認められない、そういう有意差であると思うのですね。

ただ、それにもかかわらずこれしかデータがありませんので、その有意差は。

○梅村座長 表にまとめるときに、作用としての項目に 2 群の統計結果で上がった変化を記載してしまうこと自体は問題はないのですかね。全部やり直さなくてはいけなくなってしまふとちょっと大変。

○石井専門委員 ですから生データがあればやり直すということも可能だと思うのですけれども。

○梅村座長 そのあたりはどうやって整理すればいいのだろう。

○今井田専門委員 言われるとおりでと思うのですけれど、ただ、文献が古いのではそういうデータが結構報告があると思うのですね。ですから、先生言われたように、これは多重比較をやろうと思えばできるかもしれないのですけれども、生データがないとできないのですよね。結局、多分できないので、有意差がないともまた言い切れないのではないかと思います。だから、当時の記載の有意差でいくしかないのではないかと思いますね。

ただ、コメントとしてそういうのをどこかに書いておくのはいいと思うのですけれども。そう思いますけれども。

○梅村座長 文献の年代も入るわけなので、多分、そのあたりでということにもなるのかもしれないですけれどもね。1 度表をつくってもらって。

○高橋課長補佐 ボリュームもかなりありそうですので、どういうふうに整理していくかにつきましては、原著を確認の上、担当委員と御相談させていただきたいと思います。

○梅村座長 頭金先生、それでよろしいですか。

○頭金座長代理 はい、それで結構です。

統計に関して、事前のチェックで見落とししていましたけれども、多重性の問題があるというのは明らかです。

○梅村座長 ありがとうございます。

一般薬理に関してほかに御質問ございますか。

では、ないようでしたら、次、ヒトにおける知見について、祖父江先生お願いできます

か。

○祖父江専門委員 薬剤として使われているので、ヒトに対しての比較的高用量で、しかも長期間の暴露による安全性のデータがあるということで貴重だと思います。

「a.」「b.」「c.」「d.」とありまして、「a.」「b.」「c.」に関しては、市販後の調査だと思います。「d.」は恐らく市販前の調査だと思いますけれども、「a.」ですと 3,523 例で割と大きなサンプルで観察がされていると。「b.」「c.」は割と計画的に集められた例のようではありますが、200 例とか 55 例に対して 13 クールというのが 3 年間ですね、156 週ですから。3 年間投与されて、その安全性が確認されていると。「d.」に関しては各群というのが 3 群だったかな、3 例とか、割と少数なのでありますが、これは健康なヒトに対しての投与データです。

いずれも重篤な副作用は認められなかったというような記載なのですが、では、非重篤なというか、重篤でないものはあったのかというと、あるわけですね。特に、「c.」ですと、悪心、胃部不快感とか、下痢、腹部膨満感とか書いていますし、それから「a.」の 3,523 例のほうですと、原資料によると、胃腸障害ですとか、臨床検査上の異常ですとか、代謝栄養障害ですとか、下痢、腹部不快感、上腹部痛とか、ある一定頻度でそういうのが観察されている。そういう状況です。

こういうことで次の 60 ページの第 2 パラグラフで、本専門調査会としては、云々で、薬品としては副作用は認められると。「食品添加物としての少量の摂取に係る安全性の懸念は認められないと判断した。」とありますけれども、薬品として使用される場合のベネフィットリスクバランスと、添加物として使用される場合のリスクベネフィットバランスはちょっと違うと思います。

注目すべき重篤者のレベルが、やはり添加物の場合のほうがちょっと重篤でないところも注目すべきだと思いますし、その点に関して言うと、やはり非重篤な症状というのをきちんと記載をして、低用量で使った場合にこういうような有害事象が発生し得るというような記述のほうが正確ではないかなと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

最初の 3 つのものはいずれも骨粗鬆症の患者に対するデータかと思うのですが、例えば安全性評価を考えたときに、これらのデータも有効と考えるのでしょうか。

○祖父江専門委員 もちろん、ですからこれは安全性についてのデータだと思いますので、それが因果関係がと言われると、ちょっと詰めるべきところはあるかもしれませんが、詰められないというか、可能性があるというところだけで終わってしまうかもしれませんが、少なくとも事実としてこういうものがあったということなので、比較的高用量で長期投与の場合にこういう症状が出たということは記述すべきであるし、低用量の場合にそういう症状に注目してやっぱり評価をすべきではないかという参考にはなるというふうに思いますけれども。

○梅村座長 わかりました。

このヒトにおける知見について、コメント、御意見ございますでしょうか。

ないようでしたら、一応ここまでで……

○高橋課長補佐 すみません。先ほどの一般薬理に関してお伺いさせていただいてもよろしいでしょうか。

先ほど専門委員から、検定の方法などが古いとのご指摘がありました。この知見はそもそも評価書に記載したほうがよろしいものでしょうか。

○梅村座長 頭金先生、お願いします。

○頭金座長代理 統計手法が不適切だから、もう除くということですか。

○磯部評価第一課長 すみません、結構なボリュームがあるものなので、まとめようとするとうちのほうもかなりワークロードがあると思っております。ただ、先ほど石井専門委員から御指摘があったように、検定上不適切な点があるものなので、今では評価に使えないのだと言われてしまうと、そのような作業に結構な労力をかけてやる必要があるのかということをお聞きしたいということです。

ですから、きょうもたくさん宿題をいただいております。特に HEDP の件は大変申し訳ございませんが、正直、事務局の資料の出来も、先ほどからいろいろな御意見をいただいておりますけれども、不十分なところが多いので、その辺りはきちっとやらなければいけないと思っているのですが、先ほどみたいに評価になかなか耐えられないのだよね、という知見に関する作業をやって、記載する必要があるのかどうかという点は、御議論いただきたいなと思った次第です。

○山添委員 先ほどヒトでの知見のときの副作用についてある程度の記述をすべきだということがあったのですけれども、その工程内の機序的な背景でリーズナブルにこれはやはり入れるべきだというときに、薬理作用というのは実験動物のデータがやっぱり要ると思うのですよね。だから、それは全部を載せろとは言いませんけれども、その辺のところやはり必要なもの、その辺のところを必要なものは少なくとも載せなくてはならないかと思えます。

○梅村座長 石井先生、御意見ございましたら。

○石井専門委員 統計手法、以前はこのやり方でやられていたのですね。ただ、やはりこれは正しいやり方ではないということで、最近、90年代ぐらいからは、こういったやり方ではない、いわゆる分散分析で解析するというやり方が行われております。

ただ、以前のデータ、t 検定ですけれども、t 検定によって有意差が出ているという事実はありますし、やはりそれはそれなりの重みがあるというか、意味があるだろうと思うのですね。ですから、これは t 検定であるので、一応 t 検定での評価であるということに記載した上で、有意差をつけるということであればよろしいのではないのでしょうか。それ以上は、ちょっと踏み込んで解析するということはできないと思えます。

○梅村座長 よろしいでしょうか。事務局のほうは覚悟ができましたでしょうか。

○高橋課長補佐 それでは、先生方に御意見を伺いながら進めてまいりたいと思います。

t 検定の問題については、結論のところは、何らかの形で御判断として入れていただければ記載として残るのではないかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

○頭金座長代理 検定方法が t 検定であるところに問題があるという認識は、この調査会としては持っているということです。しかし、それで全部除いてしまうという一般薬理のデータが全くなくなってしまうと、それはそれでやはりこのエチドロン酸の安全性評価にとっては、マイナスになると思います。したがって統計手法については、問題があるという認識はある旨の記載をしていただいたうえで、一般薬理のデータを記載していただくのがよろしいのではないかと思います。

○石井専門委員 非常に多項目にわたる一般薬理試験が行われていますが、ただ、これ表にまとめていきますと、それほど大変なボリュームではないだろうと思いますので、まとめには協力させていただきますので、ぜひよろしく願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

よろしいですか。

○磯部評価第一課長 あと、先ほど祖父江専門委員から御指摘いただいた、今回の HEDP について、通常の添加物と大きく違いますのは、医薬品として使われていることもありまして、被験対象が患者さんではありますけれども、たくさんのヒトの知見があるということだと思うのですね。当然効果が出る量で投与していますので、食品添加物で使うような低いレベルのデータがないのは事実だとは思いますが、先ほど先生がおっしゃったように、どういうプロトコルで、重篤、非重篤の症状の基準もはっきり決めているはずで、そうでないと、特に製造販売後臨床試験の場合にはそれを決めないと後で解析できませんので、ですので、どういうプロトコルかも確認して、そして判断がどうだったのかということを書けるようにしておきたいと思います。ヒトの知見は重要だと思いますので、そこからまたあとはどのぐらいのことを言えるのかということで、先ほどから非臨床のデータでもなかなか判断が難しいというような部分もありますので、ヒトの部分も含めてどのように評価できるか、我々も確認して取り組みたいと思いますのでよろしく願いします。

○梅村座長 ありがとうございます。

非臨床のデータと臨床のデータ両方あるので、どちらのほうで考えていくかということも大きな問題になりますので、それはまた次回、次々回以降の議論にさせていただきたいと思います。

○今井田専門委員 ちょっとよろしいですか。

ヒトにおける知見のところは、「b.」「c.」は、用量を 200 mg/人/日ですね。「c.」が 400 mg/人/日とあるのですが、けれども、「d.」は「5、10、20mg/kg 体重」という、多分、それがもともとの表現であろうと思うのですが、これは例えば

「b.」と「c.」も mg/kg 体重で換算値というか、そういうのを入れたほうがほかとの兼ね合いでわかりやすいのではないかと思うので、いかがでしょうか。

○祖父江専門委員 実際にその各個人の体重のデータがないとだめですね、そうすると。

○高橋課長補佐 一般的に 50 kg で割ることはできると思うのですが。

○祖父江専門委員 恐らく投与量は……

○高橋課長補佐 原著を確認いたします。

○今井田専門委員 それと「a.」はそれがないのですけれども、これはわからないということなのではないでしょうか。

○祖父江専門委員 これはかなり多数の例の市販後調査なので、種々雑多な用量が入っているのだと思います。

○今井田専門委員 わかりました。

○梅村座長 よろしいでしょうか。

○磯部評価第一課長 体重の件も、特に製造販売後臨床試験については、データをとっていると思うので、どこまで書けるかはあると思いますけれども、調べてみたいと思います。

○梅村座長 よろしく申し上げます。

ほかにございますか。

ないようでしたら、一応ここで HEDP の審議は終了させていただき、引き続きオクタン酸について事務局、よろしく申し上げます。

○中矢係長 60 ページ 11 行目を御覧ください。ここから、本製剤のもう一つの構成成分のオクタン酸でございます。

12 行目から、オクタン酸を評価するにあたっての評価の方針をまとめておりますので、読ませていただきます。オクタン酸を被験物質とする反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性に係る十分な試験成績は得られておりません。

15 行目、オクタン酸から成るトリアシルグリセロールは、大部分が胃液中のリパーゼにより加水分解を受け、体内に吸収される前にオクタン酸を産生すると考えられます。

19 行目、このため、トリアシルグリセロールを被験物質とした試験においても、試験動物はオクタン酸の暴露を受けるものと考えられるため、オクタン酸の反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性を評価するに当たって、トリアシルグリセロールを用いた試験もあわせて参照したとしております。

24 行目、遺伝毒性でございます。

遺伝毒性につきましては、表 27 のとおり DNA 損傷、遺伝子突然変異、61 ページの染色体異常を指標とした試験がございます。このうち 61 ページの染色体異常を指標とした試験の 2 つでは、Bingham (2001) では、性染色体損失、染色体不分離、また Zimmermann (1983) では、陽性の所見が得られております。

遺伝毒性の先生方よりまとめをいただいております。

以上より、オクタン酸については酵母を用いた遺伝毒性試験において陽性を示すデータ

が出ているが、オクタン酸等の脂肪酸は細胞膜の成分に作用を持つ可能性があるため、陽性のデータは二次的な反応の結果であって直接的な遺伝毒性でないと考えられる。細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳動物細胞を用いた UDS 試験では陰性であったことも考慮し、本専門調査会としては、オクタン酸は生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと考えるといいただいております。

また、その他コメントをいただいております。

JECFA が引用している Heck らの 89 年の試験、これが UDS 試験と、遺伝子突然変異の試験の 3 つ目なのですが、これらについて詳細がほとんど記載されておらず、判断ができません。

また、染色体異常の 2 つについては、上のほう、Bingham (2001) は詳細が確認できず、原著論文が確認できない状態です。下の 83 年の試験と同じ試験である可能性があります。

その他、この表には記載しておりませんが、微生物を用いる遺伝子組み換え試験成績がありました。陽性対照でも反応が認められなかった試験でありまして、試験が成立していないと考え、評価書案では引用はしていません。

事務局よりということを書いております。Heck、JECFA が引用している 1989 年の試験については、詳細を厚生労働省に確認しようと考えております。

まず遺伝毒性についてお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

オクタン酸については、ちょっと前段のところで「トリアシルグリセロールを被験物質とした試験においても、」というような記載が 19 行目からありますが、遺伝毒性試験は全てオクタン酸で行われているのですよね。ですので、ちょっとこの議論は飛ばして、遺伝毒性のほうについてお話をお願いします。

○戸塚専門委員 それでは御説明させていただきます。

今回、この表にまとめていただきましたように、オクタン酸に関しましては全て *in vitro* の試験になっております。Ames 試験及び UDS 試験等では陰性にもかかわらず、酵母を用いました有糸分体の組み換えの試験におきまして陽性というふうに出ているものがありました。そこで評価をちょっと迷ったところがあったのですが、この一番下の項目の Zimmermann という人たちの書かれた原著論文を見ますと陽性だったのですが、そのメカニズムとしまして、オクタン酸自身がダイレクトに染色体なり遺伝子に傷をつけるという傷害よりも、むしろ細胞膜に作用することにより二次的な反応でこういった遺伝毒性というものを出しているということが書かれておりましたので、恐らく我々としてオクタン酸が直接的な遺伝毒性作用はないだろうというふうにとらえました。

また、生体に特段の問題となるような遺伝毒性はないというところを担保したいというふうを考えまして、それ以外の JECFA が引用しております Heck の試験の原著に戻って、その陰性だった部分を確認しようというふうに試みましたが、この引用している

Heck の原著論文というのは、何かの学会発表の要旨みたいなものでして、オクタン酸という言葉が全然出てこないというような状態でしたので、今、多分確認をお願いしているというところになっていると思います。

いずれにしましても、JECFA のほうではオクタン酸の遺伝毒性は陰性というふうにとっておりますことも考慮いたしまして、今回のこの結論はオクタン酸は生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないというふうに考えるというふうにまとめさせていただきました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

山田先生、追加のコメントいただけますでしょうか。

○山田専門委員 事前に話し合っただけで、このままで結構です。

○梅村座長 この点について御質問等ございますでしょうか。

○高橋課長補佐 すみません、事務局よりとさせていただいている点につきましてご説明いたします。ただ今、戸塚専門委員、山田専門委員からございましたとおり、この Heck の引用文献、文献 98 番を見ていただくと、右下に 1031 との記載がございます。ここに、63 のフレーバリングを試験したと書いてあり、恐らくはオクタン酸も含まれているのだと思うのですが、今のところこれしかわかりません。詳細が入手できるかどうかわかりませんが、確認したいということでございます。なお、入手できない場合もありますので、御了承いただきたいと思います。

○梅村座長 これは、この Heck の結果がなかったとしても結論的には問題ないというふうに。

○戸塚専門委員 そのように考えております。確認だけしたいなと思います。

○梅村座長 わかりました。

山田先生、それでよろしいですか。

○山田専門委員 それで結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、一応遺伝毒性については評価を終了したということで、どうでしょうか。もう、そろそろやめておきましょうか。

問題は、1 つこのオクタン酸の評価については、ここに 60 ページの 19 行目にもありますように、トリアシルグリセロールを被験物質とした試験も含めて、オクタン酸の評価にしようという試みになっているのですが、このあたり動態の先生方、もしコメントいただけると次回以降の議論が少しスムーズになるかなと思うのですが、どうでしょうか。

石井先生どうですか。

○石井専門委員 私は、これの代謝はよくわからないのですが、ちょっと生化学の教科書で調べてみたら、トリアシルグリセロールは消化管内でリパーゼによって分解されてグリセロールと脂肪酸になるというのと、それからもう 1 つは、脂肪酸が 1 個つ

いたモノアシルグリセロールと脂肪酸に分解されて、モノアシルグリセロールも細胞内に吸収されると、そういうことが書かれているものがあるのですね。

ですから、トリアシルグリセロールが分解された結できるオクタン酸を評価するというのはいいのですけれども、オクタン酸が 3 個ついたトリアシルグリセロールが分解された結果、消化管内ではモノアシルグリセロールもできて、それも入っていくということもあるようなのですね。ただ、教科書によってその記述が分かれていまして、どちらが本当なのか私はよくわからないのですけれども。

だとしたら、モノアシルグリセロールの評価も必要なのかなという感じがしております。

○山添委員 今、石井先生答えてくれたのですけれども、多分、後者の先ほど言ってくれたモノアシルグリセロールになって、実際膜を透過した後、普通の脂肪酸をもう 1 度再エステル化を受けてトリアシルグリセロールに戻ってしまうのですね。

ところがなんですが、C8 は実は切れますと、そのままリンパ系に行かずに門脈系を通過して肝臓に入ります。ですから、基本的に脂肪酸として、長い脂肪酸のものは再エステル化をしてトリアシルグリセロールに戻って、リンパ系を介して胸管のところから血液と一緒にになりますけれども、C8 までは行きます。それからもう 1 つは、C8 までは細胞膜を通過します。だから、その 2 つだけが、C8 はちょっと特殊だということです。

○梅村座長 ほかに御意見ございますでしょうか。

そうすると、実際問題として、そのトリアシルグリセロールの毒性試験成績を使って今回のこのオクタン酸を評価できるのかどうかということですが。

○山添委員 基本的には切れて門脈系に入っていきますので、基本的には切れると考えていいと思います。実際にはすぐに β 酸化に入りやすいという特性があるということなので、基本的に同じと考えればいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

○頭金座長代理 ここに書いてあるようなオクタン酸のみから成るトリアシルグリセロールというのは、山添先生のコメントのとおりでいいと思うのですけれども、63 ページの反復投与毒性試験の中で使われているカプレニン、これはオクタン酸とデカン酸とドコサン酸という異なった脂肪酸からなるトリアシルグリセロールですが、脂肪酸が遊離したとしても 3 種類の脂肪酸が遊離してくるわけですし、それぞれがどの程度の毒性の発現に寄与しているかということもわかりません。したがって複数の脂肪酸が入っているトリアシルグリセロールはオクタン酸の評価には難しいかなと思います。

○梅村座長 ほかに代謝の先生、御意見ございますか。

伊藤先生、何かございませんか。

特にございませんでしたら、一応、この先はまた改めての議論になるとは思いますが、一応、時間も来ておりますので、今回はこの過酢酸製剤についての調査審議はこれまでにしたいと思います。

必要な資料がそろいましたら、次回以降引き続き調査審議をすることといたします。よ

ろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

ありがとうございます。

それでは、事務局から今後の進め方について説明してください。

○中矢係長 必要な資料の整理ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。

○梅村座長 それでは、もう時間も来ていますが、議事の 2、その他については事務局より何かありますでしょうか。

○高橋課長補佐 昨年 10 月の第 123 回添加物専門調査会で審議をいただきました添加物「ビオチン」につきましては、パブリックコメントの募集を経て、1 月 20 日付で厚生労働大臣あてに評価結果を通知させていただきました。

以上でございます。

○梅村座長 それでは全般を通じてでも結構ですが、何かございましたらお願いいたします。

特になければ、本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了いたします。

事務局から次回の予定等について何かありますでしょうか。

○高橋課長補佐 次回は、2 月 13 日木曜日、14 時からの予定でございます。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第 126 回添加物専門調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。