

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 127 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 26 年 2 月 13 日（木） 14：00～17：04

2. 場所 食品安全委員会中会議室

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、穂山専門委員、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、祖父江専門委員、高橋専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、北條専門委員、森田専門委員、山田専門委員

（食品安全委員会委員）

三森委員、山添委員

（事務局）

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

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 29 日付府食第 93 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 127 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、13名の専門委員に御出席をいただいております。なお、石井専門委員、久保田専門委員、塚本専門委員、戸塚専門委員は御都合により御欠席との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127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います。

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

○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「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質」（案）、資料1-2、平成26年1月29日付府食第93号「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です。

まず、前回の続きから審議を始めたいと思いますので、事務局から説明してください。

○中矢係長 よろしく願います。

議事(1)で使用する資料は、資料1-1と資料1-2でございます。資料1-1の3ページを御覧ください。審議の経緯を説明いたします。

この添加物製剤「過酢酸製剤」は昨年11月20日に厚生労働大臣から食品健康影響評価の要請がございました。そして、食品安全委員会、添加物専門調査会の審議を経てこれまで3回、直近では、2014年1月29日に補足資料の提出依頼を行いました。直近の補足資料提出依頼の内容が資料1-2でございます。

資料1-2の3ページを御覧ください。厚生労働省に提出を依頼した補足資料の内容が記載されております。内容は、前回審議をいただきましたHEDPの反復投与毒性と発がん性につきまして原著論文の提出を厚生労働省に求めるものでございます。

前回、この過酢酸製剤の成分の一つのうちオクタン酸の遺伝毒性まで審議をいただきました。今回はその続き、急性毒性から御審議をいただきたいと思います。資料 1-1 の 68 ページを御覧ください。2 行目からオクタン酸の急性毒性以降の記載がございます。オクタン酸の急性毒性に関する試験成績としてこの表 31 に記載の 2 報がありまして、LD₅₀ が得られております。

7 行目、反復投与毒性でございます。反復投与毒性試験の項では、オクタン酸の試験成績と、そして 69 ページの 16 行目から記載している、オクタン酸を構成成分として含むトリアシルグリセロールの投与による試験成績をまとめております。

まず、68 ページ 8 行目の a. オクタン酸による試験については、9 行目の (a)、20 行目の (b)、そして 69 ページ 8 行目の (c) がございますが、これらについては詳細がわからず NOAEL は得られないとの判断をいただいております。

69 ページの 16 行目、b. トリアシルグリセロールの試験でございます。まず、17 行目の (a) ラット 91 日間混餌投与試験でございます。ラットにカプレニンというオクタン酸を 23.2%含むトリアシルグリセロールを投与する試験が実施されております。この試験では表 32-2 のとおり、毒性は認められなかったとされております。

また、臓器重量について、用量相関性のない増減や、血液学的検査、血液生化学的検査において、用量相関性がなく、病理組織学的検査のない増減があったとのことでございます。著者らは、NOAEL を本試験の最高用量としております。

8 行目以降、本専門調査会としても同様の結論をいただいております。

その下に専門委員よりいただいたコメント等を記載しております。

中江専門委員から、この試験はトリアシルグリセロールによる試験なので、全てのオクタン酸が遊離するという前提に基づいてオクタン酸として換算値を示すべきと御意見をいただきましたので、ご指摘に基づき対応いたしました。70 ページの下の方にある換算式に基づき、計算をしております。

例えば 9 行目ですが、NOAEL がトリアシルグリセロールとして 15,000 mg/kg 体重/日のであれば、オクタン酸として 1,977 mg/kg 体重/日と換算をしております。

続きまして、15 行目から (b) の試験、そして 71 ページ 14 行目に (c) の試験、28 行目に (d) の試験がございますが、これらにつきましては詳細が不明又は単用量であることから NOAEL は得られないという判断をいただいております。

72 ページを御覧ください。6 行目より発がん性の試験がございます。7 行目 a.ですが、オクタン酸の投与による試験は認められておりません。

11 行目、トリアシルグリセロールによる試験でございます。12 行目 (a) にラット発がん性試験がございますが、17 行目にあるとおり発がん性は認められなかったとされております。

20 行目 (b) にラット 2 年間の強制経口投与試験がございます。NTP による 1994 年の試験で、2009 年の EFSA の意見書でも引用されております。ラット (各群雄 50 匹)

にオクタン酸のみからなるトリアシルグリセロールであるトリカプリリンを表 35-1 のような投与群を設定して 2 年間強制経口投与する試験でございます。

その結果でございますが、73 ページの表 35-2 にあるように、オクタン酸として 7,695 mg/kg 体重/日投与群で生存率の低下、体重減少、昏睡、運動失調、呼吸不全や膵腺房細胞腺腫発生率の増加、オクタン酸として 3,847 mg/kg 体重/日投与群で膵腺房細胞過形成発生率の増加、前胃の増殖性病変、扁平上皮乳頭腫及び基底細胞過形成発生率の増加などが認められております。

72 ページに戻って脚注を御覧ください。この試験について、評価書の本文にはトリカプリリンの投与についてのみを記載しておりますが、原著の報告書の中では、corn oil、safflower oil、または corn oil+ジクロロメタンのみを同様に強制経口投与する試験も併せて実施されております。これらの試験におきまして、膵臓でトリカプリリンと同様の所見が認められております。ただし発生率は異なります。また、前胃には認められておりません。

73 ページ 4 行目を御覧ください。慢性腎症の減少や単球細胞性白血病の減少なども認められていますが、この評価書では毒性影響とは判断しなかったとしております。

「事務局より」欄を御覧ください。EFSA の評価書では慢性腎症の減少、単球細胞性白血病の減少について記載がございます。高用量で認められている所見で、疾病の減少が認められているものであるから、評価書案における記載の可否を御検討いただきたいと思います。しております。

10 行目、EFSA は、本試験における NOAEL を 2.5 mL/kg、トリカプリリンとして 2.4 g/kg 体重/日、オクタン酸として 1.9 g/kg 体重/日としております。

その下、この試験につきましては先生方からコメントを複数いただいておりますので、説明いたします。

まず、73 ページの下、試験全体についてです。石塚専門委員の意見の概要を簡単に説明させていただきますと、本試験ではトリカプリリンの投与で膵臓に所見が認められ、一方、この試験以外のほかの試験で corn oil と safflower oil でポストイニシエーション作用が認められている。だが、単独でのイニシエーション作用は否定されており、トリカプリリンのような飽和脂肪酸では膵臓腫瘍の有意な増強作用は報告されておられません。この NTP の試験ではこれまでの報告と食い違いがありますので、被験物質の投与以外のほかの要因の可能性が大きいのでは、という意見でございます。

また、梅村専門委員、頭金専門委員、中江専門委員から同様の御意見をいただいております。

続きまして、74 ページの中ごろ、膵臓外分泌における所見についてです。今井田先生からは、ヒトに外挿できる所見と考えますといただいております。

中江専門委員からは、この所見は正確には腺房細胞腫瘍であり、ラットはこの疾患モデルとして若干疑問があることから、試験としての NOAEL の判断は可能だが、ヒトへの

外挿はできないと判断することになると思いますといただきました。

頭金専門委員からは、メカニズムにつきまして、TAG の大量投与によりエステル分解のためリパーゼが過剰要求された結果の可能性があります、その結果腫瘍が発生するというエビデンスはありませんといただいております。

続きまして、前胃における所見についてです。

今井田専門委員からは前胃はヒトにはない臓器なので、刺激性のある被験物質では容易に増殖性病変が発生し、ヒトへの有害性評価には適さない場合がありますが、本試験では扁平上皮乳頭腫と重要な所見が認められていますので、ヒトに外挿して評価すべきと考えますといただいております。

石塚専門委員、中江専門委員からは、同様にヒトへの外挿は可能といただいております。

また、この試験を添加物オクタン酸の評価にどう生かしていくかということについてです。今井田専門委員からは、本試験と同様に実施された corn oil、safflower oil での試験においても脾臓でも所見が認められています。このことから、脾臓への所見はトリカプリリン、オクタン酸の特異的な作用ではないと判断できるので、脾臓所見について、添加物オクタン酸の評価には用いるべきではないと考えますといただきました。一方で、前胃における所見は評価に用いることができるといただいております。

中江専門委員からは、脾臓における所見については上述、つまりラットが適したモデルではないという論点から、評価に用いるべきではないといただいております。一方で、前胃は用いることができるといただいております。

発がん性は以上でございます。

75 ページ、2 行目の生殖発生毒性を御覧ください。

生殖発生毒性についても、オクタン酸の試験、トリアシルグリセロールによる試験がございます。

4 行目 (a) の試験では、1,125 mg/kg 体重/日で母動物の死亡や体重増加抑制などが認められております。(a) の試験を含め、以降のトリアシルグリセロールによる 76 ページ 9 行目 (a) の試験も 23 行目 (b) の試験も、用量設定に問題があることや詳細が不明であるということから、全て NOAEL は得られないという判断をいただいております。

77 ページ、10 行目を御覧ください。ヒトにおける知見でございます。

11 行目 a.の介入試験ですが、ヒト 8 例にトリアシルグリセロールを 10 週間摂取させる試験が実施されておまして、一時的な嘔気や腹部膨満感が認められたとされています。

また、19 行目 b.の介入試験では、ヒトにトリアシルグリセロールを単回投与させた結果、毒性影響は認められなかったとされています。

27 行目 c.のレビューですが、ボランティアにオクタン酸を皮膚に適用した結果、刺激性は認められなかったという知見がございます。

オクタン酸の毒性についての説明は以上です。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、評価書それぞれの担当の先生から詳しい

説明をいただければと思います。

急性毒性、反復投与毒性と発がん性は、主担当、今井田先生、よろしくお願いします。

○今井田専門委員 68 ページから急性毒性があつて、これは特に追加等のコメントはございません。

③の反復投与毒性に関しましても、68 ページ、それから 69 ページのところまで特に追加はございません。

それから、問題といたしますか、そこから先のトリアシルグリセロールの投与による試験が 69 ページの 16 行目からあると思います。70 ページのところで 4 行目から 6 行目にかけて、最初、g/kg 体重/日であつたので mg/kg 体重/日で統一したほうがいいのではないかと云つたのですけれども、最初のところ 5 行目ですか、多分 15,000 mg/kg の m が抜けていると思いますので、修正をお願いいたします。反復投与毒性については、それ以上の追加のコメントは特にございません。

○梅村座長 ありがとうございます。副担当の石塚先生、追加で何かございますか。

○石塚専門委員 特にございません。

○梅村座長 それでは、途中、中江先生から換算値についてのコメントをいただいているのですが、この表記でよろしいでしょうか。

○中江専門委員 私は結構です。換算が合っているかどうかについては、体内動態の先生方にご確認いただいていると思います。

ちょっと別のこと言っていていいですか。表記上の問題ですけれども、68 ページの 17、18 行目にあるようなことは、その次の (b) とか (c) の試験にも書かなくてはいけないのではないのでしょうか。

○今井田専門委員 そのとおりだと思います。

○梅村座長 事務局、よろしいですか。

○高橋課長補佐 承知いたしました。担当委員と相談して文章を検討させていただきます。

○梅村座長 換算式については、動態の先生のほうからご確認をいただいたと思うのですが、頭金先生。

○頭金座長代理 カプリリンが、各脂肪酸が全て遊離するという前提で計算をしました。

○梅村座長 今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 今の換算式の件で、オクタン酸が全て遊離するという前提に基づいた換算式であるということですが、脚注、どこかに一言説明か何かあつたほうがいいのではないのでしょうか。

○梅村座長 そうですね、よろしいですか。

○頭金座長代理 では、脚注に全て遊離したという前提で換算したという旨を書くということですね。

○梅村座長 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 伊藤先生、何か追加ございますか。

○伊藤専門委員 ございません。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、発がん性の手前までについて何か御質問ございますでしょうか。

ないようでしたら今井田先生、発がん性についてよろしくをお願いします。

○今井田専門委員 発がん性の試験に関して、まず 72 ページでトリアシルグリセロールの投与による試験ということで (a) が 12 行目からあります。これはこの記載しかできないと思うのですが、20 行目から NTP の試験の記載がいろいろございます。この試験について詳しく説明したほうがいいかと思うのですが、よろしいですか。

○梅村座長 よろしくをお願いします。

○今井田専門委員 ここで 2 年間の強制経口投与ということですから、強制経口投与、gastric tube を用いて強制経口を週 5 日間の割合で 2 年間投与したという試験でございいます。一応 NTP の試験ということで、原著の 37 ページ、38 ページを見ていただけますか。TABLE10 というのがございます。これが問題というか、出てきております膵臓の表記で言うと Exocrine Pancreas of Male Rats のデータです。37 ページの上半分が Corn oil Study、37 ページ、下半分が Safflower oil Study です。38 ページの途中からになりますけれども、Tricaprylin Study がここにあります。

まず、37 ページを見ますと、Corn oil のところの真ん中辺まで下がりますと、Adenoma, Multiple overall rate というのがございまして、これが exocrine の pancreas、正確に言うと、多分 Acinar cell adenoma という表現が普通かもしれないですけれども、その Adenoma の比率が出ております。コントロールが 0%、低用量 4%、中間用量 14%、最高用量 24%、中間用量から有意に増加している。その下に Carcinoma という表記がございいます。Carcinoma は中間用量で 2%、1 例だけ出ているということです。

それからその下、Safflower oil を同じように見ますと、下から 3 段目、Adenoma のところで言うと 0%、4%、12%、38%ということでこれも同じような傾向でして、そして Carcinoma も最高用量だけで 1 例だけ認められている。

同じように TABLE10、38 ページを見ていただいて、Tricaprylin Study を見ますと、一番下のところが Adenoma とございます。Adenoma を見ると 0、2%、4%、22%ということで、これは最高用量だけ有意に増加している。ですけれども、こちらには Carcinoma の記載はございません。ですので、トリカプリリンのほうでは膵腺房細胞の腺腫は出ているけれども、腺癌はなかったということになると思います。

3 つの Study というか検体を用いているわけですが、corn oil、safflower oil、トリカプリリンもいずれも似たようなというか、同じような膵の腺房細胞の adenoma が出ています。トリカプリリンに関しては、carcinoma はなかったということです。

膵腺房腫瘍のことについてのデータはこれで、それをまとめたのが 39 ページのところで棒グラフで出ています。一番下が Corn oil、Safflower oil、そして Tricaprylin があり

ます。似たような頻度で出ているということがわかるかと思います。

これのデータをどう扱うかということではいろいろあるのですが、62、63 ページに病理組織の写真が出ております。62 ページの右側に病理組織の写真がありまして、adenoma の写真がここに出てきています。それから、63 ページでは、carcinoma の病理組織の写真も出ています。

膵の acinar cell の adenoma、acinar cell の carcinoma で所見があるということで、ヒトの膵がん、多くは ductal carcinoma ですが、まれに腺房細胞の腫瘍も発生し得るということで、ヒトへの外挿はできるのではないかということを思ったのですけれども、膵臓については、中江先生よりコメントをいただいておりますので、中江先生のコメントを聞いたほうがいいと思います。続けて前胃の話も説明いたしますか。

○梅村座長 まず、膵臓だけについて審議をいたしましょう。

では、御指名ですので、中江先生、お願いします。

○中江専門委員 今井田先生がおっしゃったことは、まさしくそのとおりであります。

ただ、最後におっしゃったように、ヒトの場合、acinar cell tumor が起きる可能性というのは極めて低いのに、ラットは何をどうやっても、強い発がん剤をやっても、逆に acinar cell tumor しかできないということが重要なのです。この評価書のところに私のコメントとして書いてあるのとはちょっとニュアンスが違ってくるような気がします。私が言いたいことはそういうことです。

つまり、ラットは、ヒトの膵がんを mimic するモデルとしてはいい動物種ではないということです。だから、御承知のように、いたし方なくハムスターを使うというようなことが実験病理の世界ではあるということです。だからといって、外分泌腫瘍だから無視していいというわけではないわけですが、やはり外挿性という意味ではかなり低いであろう。ただ、これはジクロロメタンを除くとしても、3 つのオイルで、多少の差はあれ、似たような dose-dependent な変化が出ているので、むしろそのこと自体をどう考えるかというほうがこの場合は大きな問題になると思います。

ちなみに、細かく見るとトリカブリンが最も頻度的には少ないのですが、別途コメントした件ですが、オイルの中の脂肪酸の飽和度の問題がひょっとしたらここには表れているのかもしれない。

ただ、いずれにしても、出ているのでこれについてはやはり議論が必要かと思います。

○梅村座長 ヒトへの外挿性という点からはどうでしょうか。

○中江専門委員 ですから、ヒトへの外挿性という点では、繰り返しになりますけれども、今回、ductal cell tumor が全く出ていないので、overall に言うと低いです。この試験結果にどの程度信頼性があるかということとは別の話として、この腫瘍が出ているからといってヒトの膵臓に対して発がんリスクが高いと必ずしも言えないのは事実であります。

○梅村座長 ほかに、高橋先生、コメントをいただけますか。

○高橋専門委員 NTP の試験ですのできちんとした GLP に基づいて行われている試験で

すから、データそのものは信頼できるものだと思いますけれども、やはりトリカブリンと同時に **corn oil**、**safflower oil** も同じように **acinar cell adenoma** ができているということから考えると、今回フォーカスとしてオクタン酸の面から見ているのだと思いますけれども、これを評価するとすると少し問題があるかと思います。

ただ、データそのものはヒトに外挿はできるのではないかと思います。この **acinar cell adenoma** というのは基本的にヒトでは WHO 分類を見ても、ないのです。**Acinar cell cystadenoma** というのが発生することがごくまれにありますけれども、**acinar cell adenoma** というのはほとんどヒトでは見ないものですので、外挿するとしても非常にヒトではなかなか起きにくい腫瘍であるということ念頭に置いておく必要があると思います。

○梅村座長 脂肪をたくさん何年間も投与されて、頭金先生からのコメントにもありますようにリパーゼの過剰要求が起きている。そういう状況に例えばヒトが置かれたときに、こういう帰結はしないのではないかということではないでしょうか。

つまり、この腫瘍発生は、恐らく非遺伝毒性なメカニズムで起きている、多量の脂肪摂取の結果、**overload** で膵臓に負荷がかかって生じてきたと考えられるのであれば、そういうことが最終的にラットの場合は **acinar cell adenoma** という形として表れてくるけれども、ヒトではそういう現象は起きないだろうと考えていいという意味として、ヒトへの外挿をする際に注意するというのはそういう点だと考えていいのですか。

○中江専門委員 ちょっとそれは論点が違うのですよ。私が言っているのは、**pancreatic acinar cell tumor** というもの、今 **adenoma** に関する WHO の話は高橋先生がおっしゃいましたけれども、**acinar cell tumor** というものしかできなかったという場合に、これはそのこと自体がヒトにどういうリスクを持つかという問題であって、オイルがどうこうという問題とはちょっと違う。

ですので、今回の場合はまず出ている、前胃はちょっと置いておいて、膵臓に。それで一番最初に私が言ったように、ラットは、いろいろな化学発がん剤をやっても、ちょっと異常なことをしない限り **ductal cell carcinoma** が御承知のようにできません。マウスもそうですけれども。ですから、ラット、マウスは、少なくとも膵臓がんのモデルとして、いい動物種でない。だけど、だからといってヒトの膵臓リスクを見るためだけにほかの動物を使うということはやらないので、こういう場合、間接的な情報しかないけれど膵臓へのリスクがゼロではないよねというレベルでしか言えない。

ただ、そのゼロではないよねというのは、それ以上ではないですよ、重みとしては。だから、もしも万が一これで膵臓にリスクがあるかもしれないと考えるのであれば、別途、例えばハムスターを使った **ductal carcinoma** のラインを使った実験をしてみないと正確なリスクは言えないということになるというのが大前提です。その後からオイルの話になるということです。

○梅村座長 ほかに御意見ございますでしょうか。

先生、どうぞ。

○三森委員 NTP で実施された経緯は、強制経口投与で corn oil を溶媒として投与すると外分泌腺腫瘍が雄ラットに誘発されやすいということが背景にあって、その原因究明のために NTP が実施した実験です。ですから、雄ラットしか使用していません。それらにはトリアシルグリセロールが入っており、それに corn oil が一番可能性が強いわけですが、同じような部類で corn oil に加えて safflower oil と今回のトリカプリリンもトリアシルグリセロールが入っているわけです。この用量がふえればふえるほど外分泌腺の腫瘍が発生してくるのではないかとすることでこの実験が実施されているという理解でよいと思います。

したがって、ヒトに外挿するよりはこのような条件で実験すると、corn oil の量が 2.5 mg/kg 体重、5 mg/kg 体重/日、10 mg/kg 体重/日と上がっていくと腺腫瘍の発生が増えます。そういうことを見ているのがこの実験ですので、出現してきた腫瘍については結局オイリーマテリアルによって起こってきたものであって、オクタン酸自身が外分泌腺腫瘍を誘発させているという結論ではないと思うのです。ですから、そのところを理解しておかなければいけないと思います。

○梅村座長 当時、NTP がこの実験を行ったときに corn oil を溶媒として、この後続けるのかどうかという議論があったと記憶していますが、そのまま結局、実際今も corn oil を使っていますし、そのあたり、つまり物質側の問題ではなくてオイルとしての性質というか、その問題だというふうに考えていいかと思います。

そうすると、今回この結果をどのような形で評価に使うのかということになるのですが、そのあたりはどうでしょうか。石塚先生、コメントをお願いします。

○石塚専門委員 そちらに記載をしたとおりなのですが、結局 safflower oil と corn oil でもドーズを上げると上がっているということで、オクタン酸自体の評価には難しいかなというふうに考えています。

○梅村座長 不飽和脂肪酸というあたりは、先ほど中江先生がその影響ではないだろうかというようなところでよろしいでしょうか。つまり、実際の corn oil や safflower oil には少し不飽和脂肪酸が入っているけれども、オクタン酸のほうにはないので、その分だけ少し incidence が低いのではないかというようなお話でしたよね、先ほど。

○中江専門委員 先ほど申し上げたハムスターの ductal carcinoma のモデルで、プロモーター段階というか、ポストイニシエーションの段階で使ったときに不飽和脂肪酸があると増強し、飽和脂肪酸だと増強しないというデータがあるので、それと、ひょっとしたら少し関係しているかもしれないねというレベルですこの実験では、そのことを余り重要視する必要はないと思います、それほど差ではありませんから。

○梅村座長 石塚先生コメントをいただいて、少し 73 ページに記載がありますが、そのあたりは。

○石塚専門委員 ちょっと全然別の試験ですけども、ラットのほうで safflower oil と

corn oil を 2 年間投与して、ポストイニシエーションがあるかどうかという実験だったのですけれども、それは確かにあったというデータが出ていました。

ただ、不飽和脂肪酸と飽和脂肪酸で比較したときには、確かに飽和脂肪酸ではポストイニシエーション作用が出なくて、不飽和のほうでは出るという実験が出ていたので、今回、corn oil、safflower oil で発生率がかなり上がっているのも、もしかしたらほかの要因が入っているのかなというふうにちょっと考えていました。

○梅村座長 現在、私も最近の NTP の報告書を調べて、corn oil 対照群の pancreas の腫瘍の incidence を見たのですが、こんなに高くないので、この試験データの信頼性というようにところもあったのですが、いずれにしてもこの試験自体は一応 GLP 下で行われている NTP の報告だということで、データとしては認めるとして、いずれにしてもこの現象は脂肪酸全般に見られる変化であるというふうに考えるとして、次に評価についてですが、その場合はどのように取り扱うべきなのでしょう。

つまり腫瘍発生のない用量、少なくとも膵臓の腫瘍に関してですけれども、そもそもこの試験結果からはそういう安全性評価のための数値を求めないのかどうかということです。つまり、これは中間用量まで腫瘍が出ているわけで、EFSA は一番下をとっているわけですが、前胃の問題もありますのでそこまで言えないのですが、どうでしょう、前胃のほうの話をしてから全体の話の中で評価のほうに進んだほうがよろしいでしょうか。

膵臓の腫瘍に関してほかの先生、何かコメントはございますか。

では、ないようでしたら、一応膵臓の変化についての解釈というのは今整理されたかと思しますので、今井田先生、引き続き前胃についてコメントをいただければと思います。

○今井田専門委員 前胃のデータに関しましては、先ほどの文献 41 ページの TABLE13 というのがありまして、そこに Incidences of Neoplasms of the Forestomach とあります。Corn oil、Safflower oil、それから Tricaprylin Study とそれぞれありまして、Tricaprylin Study のところを見ていただくとわかりますけれども、Squamous Cell Papilloma とありまして、overall rate が対照群 0%、低用量 0%、中間用量が 5%、そして最高用量だと 19%ということですので有意に上がっているというデータでございます。Squamous Cell Papilloma、扁平上皮乳頭腫という診断でこういうふうな値が出ています。

ちなみに、safflower oil はこの Papilloma が最高用量で 1 例、2%、中間用量で 2 例、4%、それから corn oil も中間用量で 1 例あるだけでございます。先ほども言いましたけれども、この実験は gastric tube を用いて週 5 日間、2 年間ずっと継続して投与する実験でございまして、ちょっと私、コメントを書きましたけれども、刺激性のある物質なんかを強制胃内投与をすると前胃のところが反応するといいますか、刺激による増殖性病変を出すことがあるのですけれども、この試験に関しましては corn oil とか safflower oil でほとんど出ていないということと、Squamous cell Papilloma、乳頭腫というはつきりと診断をつけている病変ということもあって、やはりこういう単なる刺激性のものだけにとらえるよりは、被験物質であるトリカプリリンによる影響というようにとらえたほうがい

いと判断いたしました。

これでよろしいですか。

○梅村座長 ありがとうございます。石塚先生、追加のコメントございますか。

○石塚専門委員 今までラットの前胃での病変をヒトに外挿しなかったケースというのには、今先生がおっしゃったように刺激によるものだというのが明らかなとき今までとっていなかったのですけれども、今回に関してはちょっと考慮するべきではないかというふうに思います。

○梅村座長 ほかにこの前胃の病変についてコメントをいただけますでしょうか。

高橋先生。

○高橋専門委員 前胃の病変ですと、通常は **limiting ridge** のところの **hyperplasia** みたいなものが多いとは思いますが、今回ののははっきり **Papilloma** と腫瘍として書いてあるのでやはり無視はできないですし、トリカプリリンに特異的に出ておりますので、これはやはり評価の対象とすべきだと思います。

○中江専門委員 全く一緒の意見です。膵臓の場合と若干意味が変わります。

ただ、**overall** で見る場合に、こいつはオクタン酸特異的な変化であるけれども、膵臓の場合はまさに話していたようにオクタン酸特異的とは言えない。しかしながらさっき座長もおっしゃったように最近の **corn oil** は **NTP** でも出ていないというところがありますので、1994 年であったということも考慮に入れなければいけないかもしれません、膵臓に関しては。でも、この試験においては、オクタン酸特異的でないけれども、トリカプリリンを含むオイルを 2 年間やれば一定程度膵臓の外分泌腫瘍が出ますよねと言わざるを得ない、とらざるを得ないです。

だけど前胃のほうは、そうでなくてオクタン酸特異的な変化であると。これはとらざるを得ないでしょうね。

○梅村座長 非常に難しい質問にはなるかもしれないのですが、例えば今膵臓の腫瘍は恐らくはそういう脂肪酸全体としての反応という形である程度発がんメカニズムも予想はできるのですけれども、この前胃の発がん機序をどのように考察してどのようにヒトへの外挿性を考えるのかという。つまり、例えば先ほど来お話にありましたようにヒトにない臓器での腫瘍発生ですし、メカニズムもある程度考えられる範囲ではありますけれども、そのあたりはどうでしょうか。

三森先生。

○三森委員 文献 66 ページを見ていただきたいです。今回の前胃の腫瘍についての考察が記載されています。左側のカラムの 3 番目のパラグラフ、「**There was a clear increase**～」というところです。そこのところを読んでいると **10 mL/kg** を投与した群でパピローマがふえていて、**basal cell hyperplasia** も同じように **10 mL/kg** 群だけでふえていて書いてあり、評価書のほうはその下の **5 mL/kg** から発現しているとなっていますので、違う解釈をされています。いずれにしてもそこを読んでいくと後段のところ、

第 3 パラグラフの半分以下のところには前胃への irritation response はないと書いてあるのです。困ったことに、その後の最後の 3 行のところに mutagenic という用語が出てきており、評価書の 67 ページでは特段問題となる遺伝毒性はないと専門調査会では評価しておりますので、この部分も議論しておかなければいけないのではないかと思います。

あと、用量はどこから起こっているのか。中江先生、高橋先生もおっしゃるようにこれはやはり無視できない。前胃だからといって無視できるものではないし、やはり投与によって、オクタン酸が入っているものによって生じていることは間違いのないと思うのですが、どの用量から生じているのか。非遺伝毒性メカニズムなのか、mutagenic なメカニズムなのか、その辺を御議論いただけたらと思います。

○梅村座長 Mutagenic なメカニズムかどうかというのは大きな問題になってしまいますけれども、これは山田先生どうですか、NTP がどうしてこのところを mutagenic と言ったのかちょっとわからないのですが、変異原性試験のほうでお心当たりはありますでしょうか。

○山田専門委員 67 ページの表にオクタン酸に関する遺伝毒性の試験はまとめていただいているのですけれども、ここで陽性になっているのは酵母を使った試験で陽性になっているだけで、Ames 試験で高い用量まで実施したものでは出ていないです。酵母で出ているというところが一つあるのはあるのですけれども。

○梅村座長 この酵母の試験、1 個目は結局削除することになったのですけれども、どういう経緯でしたか。

○山田専門委員 原著がたしかこれだったと思うのですけれども。学会発表の要旨みたいなもので、レビューに書いてある内容の根拠となっているのがその要旨で、要旨は本当に短いものなのでその中にこの物質が含まれているのかどうかはわからない。レビューにやったと書いてあるのは多分、たくさん物質をやった中にオクタン酸も含まれているだろうということでそれ以上追えなかったので、ここに記載するには根拠が弱いということで削除することにしたのでありますけれども。

○梅村座長 中江先生、お願いします。

○中江専門委員 この NTP の報告書の 248 ページ、Appendix E の genetic toxicology に関するものです。Appendix E そのものが、今回この試験で使った corn oil、safflower oil、トリカプリリン、それからジクロロメタンのいわゆる遺伝毒性を見ているものです。

これサルモネラのものを使った試験が 248 ページの Results の第 2 段落に書いてあり、トリカプリリンは、mutagenic であり、TA1535 のハムスターカラットの S9 の存在下でポジティブだと言っています。ただし、6,666~16,666 µg/plate という高用量のみです。そのほかの TA97、98、100 では、S9 があろうがなかろうがネガティブというデータがあります。これは、入れないといけないかもしれません。

○高橋課長補佐 今御議論いただいているのは、NTP の TAG そのものの遺伝毒性試験でございますが、67~68 ページの山田専門委員のコメントにあるとおりオクタン酸の遺伝

毒性のところで TAG の試験成績までを評価いただく必要があるかというところがまずあるかと思います。

○梅村座長 それは代謝されないでそのまま投与するのと、代謝されているのとでは全然違うでしょうということですか。

○中江専門委員 そうではなくて私が言っているのは、あくまでも NTP の試験についてです。先ほど三森先生が言われたように、NTP は、トリカプリリンについて、**mutagenic** であると言っているわけですね。あくまで、トリカプリリンについてはですけども。その根拠が NTP の報告書の Appendix E であって、これもトリカプリリンの Ames 試験であるわけです。NTP の報告書の中では、非常によく完結している。TA1535 で S9 がある状態でやったときに、それがオクタン酸を出すか出さないかは私も知らないし、NTP の報告書は一切それについて触れていないので、オクタン酸があったかどうか私は知りませんが、それはともかくとして、あくまでも NTP の報告書の発がんリスクを話している中では、三森先生も言及なさったように、前胃の発がん性をどう見るかというところには記載すべきかもしれない。

ただ、Appendix E の書き方は、先ほど私読み上げましたけれども、1 種類の strain だけで、かつ S9 があり、かつハイドーズだけで出ていますよというものです。この事実は、遺伝毒性の専門家の先生に、それで **mutagenic** と呼んでよいかどうかというのを、また別途な話として議論していただいたほうがいいかもしれないです。

○梅村座長 トリカプリリンは **mutagenic** である。トリカプリリンを投与すると腫瘍ができる。だけど、その腫瘍の原因はオクタン酸だと考えられ、オクタン酸には変異原性がないというときにこの発がん機序に遺伝毒性メカニズムが関与していないと言えるのかどうか。

○中江専門委員 ですから、まず Ames 試験の *in vitro* で S9 がある状態でトリカプリリンからオクタン酸が出るのか出ないのかというのがまず第一ですね。

○梅村座長 ただ、オクタン酸自身でやるとネガティブになってしまうわけですよ、一応。

○今井田専門委員 だから、トリカプリリンは全体で見ると **mutagenic** が 1 種で、トリカプリリンでやると forestomach にパピローマができる、原因はそれだろうと。ただ、トリカプリリンをやった場合に、腫瘍ができる原因がオクタン酸かどうかというのはわからないですよ。だから、我々としては、事実は事実なのでそれは記載すると。だけど、先ほど山田先生が言われたけれども、オクタン酸自身だけでは **mutagenic** である証拠は何もない、だから **non mutagenic** だという理論で進めればよろしいのではないかと思います。

○梅村座長 前胃の腫瘍を評価するときに。

○中江専門委員 それから、もう一つ追加。これも私言いましたけれども、appendix E には 6,666 µg/plate 以上でないと出ませんと書いてあって、現在、評価書のほうのオク

タン酸に関する遺伝毒性の Ames は最高用量が 50 mg/plate。用量の関係がどうなのかというのはチェックしていただいたほうがいいかもしれません。

○梅村座長 例えばトリカプリリンを用いた発がん性試験の結果をオクタン酸の発がん性試験に読みかえていったときに、この発がん機序が遺伝毒性なのか、非遺伝毒性なのかというのはこの先、評価を進めるにあたって、かなり大きく違ってきてしまうので、そのあたりは判断をしていかないといけないのではないかと思います。つまり、起きなかった用量を NOAEL としてとるにしろ、もし例えば遺伝毒性であるということになればそういう話にはならなくなってしまいます。

○中江専門委員 ですから、先ほどもお聞きしましたがけれども、S9 のある状態で *in vitro* でトリカプリリンが存在した場合に、動物が飲んだり食べたりしたときと同じようにオクタン酸が分離されるのかどうかというのは、いかがなものでしょうか。

○梅村座長 そのあたりは動態の先生、何かコメントをいただければ。

○頭金座長代理 直線私は調べたわけではないのですが、リパーゼの特異性は余り高くないと思います。ですから、ヒトでも出るのではないかと思いますけれども、どうでしょうか。

○梅村座長 S9 が入るとトリアシルグリセロールから脂肪酸が切れるのかどうかということなのですが。

○山田専門委員 肝臓の S9 ということですね。

○梅村座長 ですから、NTP が実施したトリカプリリンの変異原性試験の liver S9 だと思います。

○山田専門委員 ハムスターとラットの liver の S9 なので、肝臓の S9 にリパーゼが含まれているかどうかということだと思います。

○山添委員 リパーゼでなくてもトリグリセリドは切れます。カルボキシエステラーゼの CES2 が入っていますので切れます。ですが、切れたとしてもオクタン酸の変異原性の試験ではネガティブなので、オクタン酸が原因になってミューテーションを Ames の系で出しているとは判断できないわけです。そうすると、corn oil なり、トリオクタノインの中に含まれているカルボン酸以外の成分がミューテーションに寄与したと考えるほうが自然だと思います。

このころの製品の純度が一つはどうなっているかということも考えなければいけないし、皆さん御存知のようにジアシルグリセロールの件のところで一部から生成の過程とかで 3-MCPD とかグリシドールができていたわけですね。そういうものはミューテーションを出す可能性は考えられなくはないので、むしろカルボン酸の部分が出しているよりも、切れてできた残りの部分が何らかの形で出てきた可能性も考える必要がある。

○梅村座長 どうでしょうか。山田先生、こういう形の試験というのは今まで、例えばトリアシルグリセロールの状態のものとそれを構成する脂肪酸を使った試験の御経験はありますか。

○山田専門委員 私自身は経験がありませんし記憶にもないのですけれども、ただ、今評価したいのがオクタン酸だということであれば、ここの NTP のところに書いてあるトリカプリリンの Ames の結果が **mutagenic** だというのは、直接関係ないということです。これでオクタン酸が出ているということもわかりませんし、そもそもオクタン酸自身には一応変異原性がないという結論が出ているので、この試験でトリカプリリンから分解してオクタン酸が出ていたとしても、オクタン酸ができてそれ以外のものが全くなくなってしまうわけではないのだったら、分解された、山添先生が言われたみたいにオクタン酸ではない方の物質に **mutagenicity** があるというふうに考えるのが妥当かなと思います。

オクタン酸の評価をするのだったら、Ames 試験に関してのトリカプリリンの結果を載せるのはどうかなと考えます。

○梅村座長 Ames 試験自体は成立していますか。

○山田専門委員 Ames 試験自体は普通に行われて、この結果を見る限り、結果が陽性だというのはそうだと思います。

○梅村座長 ほかにございますか。

三森先生。

○三森委員 追加関連文献の 8 番を見てください。EFSA の評価書です。14 ページからディスカッションになっていて、そこの第 1 パラグラフの次から今回の Ames 試験のことが記載されています。15 ページに入ると一番上のところから Ames 試験で TA1535 だけが S9 存在下で **mutagenic** であるが、非常に高い濃度だけと言っています。それ以外の TA97 や TA98、TA100 は全て陰性ということで、次のパラグラフで EFSA のパネルは結論しています。No structural alert for genotoxicity と言っていて、EFSA も今井田先生と同じような考えと思うのです。

ということから、オクタン酸自身には遺伝毒性はないという形で評価してよいのではと思うのですが、caprylic acid 自身に何か別のものが入っている可能性も考えなければいけないと思います。

○梅村座長 TA1535 だけ出て、普通、一番よく使われるような TA97、TA98、TA100 が出ないなんていうときに、通常どういうふうに考えるのですか。

○山田専門委員 その場合は陽性と考えます。TA1535 しか出ないからネガティブという判断ではなく、これを見る限りは特別強くはないとは思いますが、数倍出ているのでギリギリ陽性というような曖昧な結果ではなと思います。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

そうなりますと、また本論に戻りたいと思うのですけれども、オクタン酸というか、これが構成成分であるトリアシルグリセロールで出た前胃の腫瘍に対してどのような考察というか、どのような評価をするのか。今回一応前胃の話もある程度議論しましたので、脾臓のことも含めて今回の NTP の知見をもとにしたオクタン酸の評価をどうするかというところにちょっと話を移していきたいと思うのですが、いかがでしょうか。

今井田先生、そのあたりはどうでしょう。

○今井田専門委員 オーバーオールで腠臓も含めて、forestomach の変化も含めて評価を進める。今座長が言われたのはそういうことですか。

○梅村座長 つまり出ないところを NOAEL としてとるかということでもいいのですか。

○今井田専門委員 それでよろしいのではないのでしょうか。

○梅村座長 非遺伝毒性メカニズムだろうということですか。

○今井田専門委員 という結論ですよね、今のディスカッションは。要するにオクタン酸に関しては。少なくともこういう添加物で使うような用量においては云々、問題になる遺伝毒性はないという結論ですよね。だから、オクタン酸の評価に関して言うと非遺伝毒性の物質として評価するということでもいいと思うのですけれども。

○梅村座長 この点についてコメントをいただけますか。

石塚先生、その点についてはどうですか。

○石塚専門委員 同じ意見で。

○梅村座長 ほかに。今は、つまりオクタン酸自身の変異原性試験ではネガティブだということで、今回認められた腫瘍発生がもしオクタン酸が原因であったとしても、それは非遺伝毒性メカニズムになるだろうということで、それが起きない用量をもって NOAEL とするということだと思いのですが。

○中江専門委員 その結論には反対は全くないですけれども、今議論した遺伝毒性云々のことについて、EFSA がどう言っているかはともかくとして、NTP 自身は mutagenic と言っていて、かつ今山田先生もおっしゃったように、NTP 自身がやったものでは非常に限られた、1 strain でハイドーズという条件だけでしか出ない、しかも S9 存在下でないと出ないというところに恐らく問題があるのだらうと思います。EFSA もそう言っているような気がしますけれども。ただそういうものがある以上、NTP は、オクタン酸とは言っていないですよ、NTP はトリカプリリンの遺伝毒性メカニズムがあると評価しているわけだから、それを無視するわけにはいかない。だけれども、先ほど山田先生がおっしゃったように、オクタン酸自身については別途調査した中で遺伝毒性はないと評価できるので、トリカプリリンの遺伝毒性をもってオクタン酸の遺伝毒性があるというふうに我々は判断しなかったということを、どこかに書いておかないとまずいかなと思います。

○梅村座長 そうすると、変異原性のところに NTP の試験結果を載せるのですか。

○中江専門委員 そうではなくて、これはあくまでもこの NTP のものを評価する上でどこかに書く。そんなのずらずら書く必要はないのであって、NTP ではトリカプリリンに遺伝毒性を認めているけれども、これこれの理由で我々としてはオクタン酸に遺伝毒性があると考えないと、その一言を書いておけばいいと思います。

○今井田専門委員 参考になることですが、NTP のレポートの 15 ページに materials and methods としてトリカプリリンの純度が出ているのですね。ちょっとそれを見ていただくと、15 ページの左下にトリカプリリンとありまして、ロットナンバーが

A15、A11 and 8812-806876 などとあるのですね。右側の第 2 パラグラフに A15 の purity が 94%とあります。それから、下のほうの第 3 パラグラフになりますが、A11 の purity が 97%という表現であります。

ですので、トリカプリリンとしての純度ですけれども、A15 でいうと 6%は unknown があるし、A11 でいうと 3% unknown の物質が含まれていたということがあるので、一応参考までですけれども、その中に何らかのものが含まれていた可能性は否定できない。

○梅村座長 山添先生がおっしゃっていたように、今の技術ですらそういうものが入ってきている、mutagenic なものも混じってきている状況下で、この時代ではそういうものが混入している可能性は十分考えられるのですが、ただ評価書の中にどこまで書き込むかというところはまた別の問題であるのですけれども、そのあたりはどうでしょう。

先ほど中江先生のお話であれば、純度については触れないで、そのまま評価にいつてしまうのですか。

○中江専門委員 触れてもいいですけれども、余り書くと長くなってしまうので、それを余りしつこく言う必要はないのです。NTP がやったトリカプリリンの試験では mutagenic であったけれども、それは何度も言っているように 1 strain の S9 存在下のハイドーズだけのことであったということとか。純度のことも書いてもいいと思いますけれども。

それから、何よりも、今回の我々の評価でオクタン酸については mutagenicity がないという評価をしていることから、NTP の genotoxicity の positivity がオクタン酸に依存するものでないと我々は判断したのであるということがわかればいいと思います。

○高橋課長補佐 今いただいた意見をもとに、まとめ文の記載ぶりについて、また、脚注のほうが適当な部分なども検討して、また先生方と相談させていただきたいと思います。特に遺伝毒性の項目と、脾臓と前胃については前胃をとるという方針と承りました。

○梅村座長 脾臓と前胃に関してはまとめて、その起きない用量のところでは非遺伝毒性メカニズムといいますか、オクタン酸自身に変異原性がないという結論なので NOAEL をとれるという方向でまとめるということでもいいですか。違いますか。

○中江専門委員 オクタン酸に specific な変化としては前胃である。ただ、pancreas の変化はオクタン酸に specific ではないですけれども、少なくともこの時代のオイリープロダクトのものではあるので、間接的に関与はしているだろうという感じです。

○梅村座長 だから、NOAEL の根拠は前胃のほうでとるということでもいいですか。

どうぞ、三森先生。

○三森委員 その方向性でよろしいと思いますが、どこの用量から前胃の変化が生じているのかは確認されたほうがよいと思います。

NTP は最高用量の 12 mL だと言っているわけです。その下にはないと言っているのですが、評価書の 73 ページの 2 行目の表 35 には、下の 5 mL のところでも前胃の増殖性病変が増加していると言っていますので、どちらをとるかの。

根拠資料はあるのでしょうか。

○今井田専門委員 あります。NTP の資料の、先ほど紹介しましたけれども、41 ページです。

41 ページの左下の TABLE13 がありまして、これと Tricaprylin Study の TABLE13 で Squamous cell Papilloma、オーバーオールでいきますと最高用量が 53 分の 10 で 19%、これは有意に増加しているということですが、その下の用量が 50 匹中 3 匹、6%ですが、発生が認められている。その下の用量及びコントロールは 0、0 ということになります。ですので、統計学上の有意があるのは最高用量だけですが、コントロールにない病変が中間用量でも 3 例ですが、認められているということです。

○三森委員 Safflower oil は対照群に 1 例出ていて、5 mL/kg 群で 2 例出ていますね。これはとらないのでしょうか。5 mL/kg 群で 50 例中 2 例、これはとらない。

○今井田専門委員 多分先生、safflower oil のオイルのほうはコントロールと比べた場合に 10 mL/kg 群でも両方とも 2 例、2 例とれているので、恐らく統計の差はないという判断ではないでしょうか。

○三森委員 私が知りたいのは、前がん病変の過形成がどこから生じているのか。basal cell hyperplasia が生じているらしいのですが、どこにデータがあるのか見つけられないのです。

○中江専門委員 203 ページ、Table C4 の真ん中よりちょい下です。Stomach, forestomach で、hyperplasia, basal cell の diffuse 及び focal というのがありますね。これだと非常に微妙な話になりますが、例えば hyperplasia basal cell は、統計学上の話を書いていないのでよくわかりませんが、恐らく 10 mL/kg 群が 38%なので、コントロールの 2 例 4%に比べて有意でしょうね。でも、5 mL/kg が 10 例 20%で 2.5 mL/kg が 5 例 10%。だから、統計学上の有意差がどこからつくのかはちょっと微妙ですが、dose-dependent な変化であると言ってしまうと NOAEL がとれなくなってしまう。

○梅村座長 ただ、対照群にも出ているという意味からすれば、統計でばさっとやってもいいのかもしれないですね。

○中江専門委員 この 5 mL/kg 群の 10 例 20%が有意なのかどうかはちょっとわかっていない。

○梅村座長 どうするのですか。こういうときは、専門調査会で統計をかけてということをするのでしょうか。計算はできますよね。

○高橋課長補佐 また御相談させていただきたいと存じます。なお、203 ページの例数については、EFSA は、4 例、7 例、12 例、21 例というように例数を足してカウントしているようですので、その点も御相談させていただきたい思います。

○梅村座長 今井田先生、そのあたりよろしく願いいたします。

○山添委員 今前胃のところについて、オクタン酸ということで原因ということを持っていきそうですが、実際試験をされているのはトリオクタノインですね。

それでなぜ疑問を呈しているかというところ、前胃というところにオクタン酸がどの程度暴露する確率があるかということです。経口で投与した場合、トリオクタノインを暴露します。だけど、吸収の際には、吸収された後はグリセリドと、最終的にはモノアシル体になって膜を通して、再度結合してトリオクタノインになるわけです。それ以降について、前胃に暴露する機会がどれだけあるのかを考えると、オクタン酸がもう一度胃酸と一緒に戻ってきて暴露するようなことが本当にあるのかどうか。機序的な面で矛盾を生じませんか、それもちょうと議論しておかないといけないのではないですか。

○梅村座長 強制経口投与であるから特にそうだということですか。この試験、実際に反復投与毒性の話で恐縮ですが、69 ページの b からトリアシルグリセロールの投与試験としてずっと記載されているわけですが、最初のほうは混餌の試験だったのですが、その後からは強制経口の試験もあり、この発がん性試験については強制経口投与試験なので、そのあたり、実際トリアシルグリセロールの試験をオクタン酸の安全性評価として使うことができるのかどうかということに戻ってしまうことはあるのですか。

○今井田専門委員 山添先生、胃の中でトリカプリリンが分解してオクタン酸になる可能性は比較的少ないということですか。

○山添委員 多分、胃酸で切れることはほとんどなくて、やはり消化液と混じったところで切れるというのが一般的に考えられることだろうと思います。そうすると、少なくとも胃の部分のところで遊離の有機酸と接触するチャンスは一旦吸収されたものが血流を介して胃酸とともに分泌されるということ以外、ちょっと考えにくい。

○梅村座長 そのあたりを評価のところで考察に入れていくかどうかということになりますかね。

○山添委員 もちろん安全を図ってその確率、たとえ万が一そういう経路で暴露したとしても数値的には出ますから、これで安全域をとってもいいわけですが、ただやみくもに何も考えないでやったら、後で言われると困るので、そこもわかった上で安全の側に立ってこれを採用するというのも考え方だと思います。

○梅村座長 そのあたりの文章も入れて、そうなるとうしても少し長くなりますね。ちょっとそのあたり一度文章をつくっていただいて、もう一回ここで皆さんに見ていただくという形にさせていただければと思います。

それでは、一応発がん性のところまでは議論が済んだということで先に進みたいと思うのですが。

○高橋課長補佐 73 ページの 8 行目と 9 行目の間にある事務局欄につきまして、議論をいただけませんか。

○梅村座長 73 ページの 8 行目と 9 行目の間に「事務局より」ということで提案があるのですが、毒性所見の記載方法についてですが、今回、EFSA のほうでは最高用量のところでは認められた慢性腎症の減少とか単球細胞性白血病の減少というような記載があったのですが、こういうもの、つまりここでは高用量のみで認められている所見であり、

疾病の減少が認められているものであることから、評価書に記載をする必要があるのかどうかということの提案ですが、そのあたり御意見を伺えればと思うのですが。

どうでしょうか、毒性担当の先生方。

今回、73 ページの表 35-2 の毒性所見のところにはそういう部分を消した形というか、抜いた形で記載しているのですけれども。

○今井田専門委員 表のところは、あくまでも毒性所見ということで書くのですよね。この慢性腎症の減少とかというのは毒性とか、生体にとって悪いほうに動くことではなくて、むしろ逆に良い方向に動いていることなので、少なくとも毒性所見として四角の中に入れるのは適切でないと思います。

ただ、記載として毒性影響と判断しなかったら確かにそのとおりでむしろいいというか、ワーストではなくてベターな方向ということなのですね。だから毒性の話をしているのだからこれは取ってしまうというのはあり得るかもしれないですけれども、ただ有意にこういう変化が起こっているわけだから、これはこういう形で残していったらどうですか。

○梅村座長 つまり表に載せないけれども、6 行目、7 行目みたいな記載は残すということですか。事務局は 6 行目、7 行目は削除したい。

○高橋課長補佐 この試験に限った話ではなく、一般的な考え方として御議論をいただきたいのですが、今回、特にこの試験のこの箇所について御議論いただきたいと思ひまして書かせていただきました。これ以外にも NOAEL 等に影響のない場合、例えば高用量、中用量で毒性が出ていて、高用量で他に毒性と判断するかしないかといった所見があるような例ですね。そういう場合、毒性と判断しない所見を評価書に最終的に残す必要があるのかなということについて御議論いただきたいと考えております。

ただ、一番低用量で出ていた所見についてあえて毒性と判断しなかったというような場合は残していただきたいと思うのですが、最終的に NOAEL の判断に影響を及ぼしにくいようなことにお時間を使っていたくのは申しわけないと思ひましたので、今後、この場合で言うと高用量で出て毒性とは判断しないような所見、今回は慢性腎症の減少、単球細胞性白血病の減少という明らかに毒性でないものでございましたが、その他の試験で、例えば減少でない場合であっても、最終的に毒性と判断しないような所見について評価書に記載を残す必要があるかどうかという一般論としてとらえていただければと思います。

○今井田専門委員 2 つ、ちょっと違う観点から質問されているので。要は、今までずっと表の下のところこういう所見はあったけれども、毒性と判断しなかったというのはずっとやりましたよね。それを全部外してしまおうかという、そういう話ですね。

○高橋課長補佐 NOAEL の判断を左右しないような用量で出ているものについてご議論いただきたいと思ひます。今回で言えば、高用量とか中用量の所見になります。

○今井田専門委員 ちょっとそれ全般的な話なので。

○高橋課長補佐 全般につきましても、議論いただければと思ひます。

○梅村座長 1 つは、つまりそれをどの時点で判断するかというところもあるのですよね。

事務局任せにするわけにはいかないと思うのですけれども、事務局がどの時点でこれ要らないですか、要りますかというのを、例えば担当者の先生とのやりとりの中で決めてしまっているのかどうかということなのですけれども。

○今井田専門委員 ほかの方の意見を聞いてください。

○中江専門委員 要は、毒性であると判断すればそれは NOAEL とのジャッジメントになるのでそれは全部書くと。ただ、何らかの変化が出ているのだけれども、それを毒性と判断しない場合、それがハイドーズだろうが、ロードーズだろうが、NOAEL のジャッジメントに関係しないのであるということまではいいですか。

そのときに、後者について書くか書かないかを区別するというのは、どういうジャッジメントで区別するのでしょうか。ちょっとそこが私はわからなかった。

そういうものは一切書かないというならそれはそれで、よしあしはともかくとして一つのポリシーですけれども、そこをさらに分ける根拠、どこで分けるのかという話が私には見えないのですけれども。

○高橋課長補佐 今考えておりますのは、例えばですが、事前にたたき台を御覧いただく際に、評価書案の本文に書くのではなくて「事務局より」の欄に書かせていただいて、主担当、副担当の先生と相談の結果、評価書案に記載する必要がないということであれば、評価書案にはその所見について記載しないという方法はいかがでしょう。

○中江専門委員 僕の質問は、そこでない。僕の質問は、今のやり方だと、こういう変化があったけれども、これこれの理由で毒性ととらなかったとかいうことを書いていますよね。それは毒性ととっていないのだから、NOAEL のジャッジメントには関係しないですよ。そのカテゴリーの中では全部書かないという意味ですかと聞いている。

○高橋課長補佐 そのときの毒性所見の用量と比較して判断していただきたいと考えております。

○中江専門委員 違う、違う。それをどういう、事務局が最初に担当者に聞く、聞かないはどっちでもいい、ってことはないか。毒性ととらないよとするカテゴリーの中のものは、NOAEL に、そもそも関係ないわけです。毒性ととっていないのだから。だから、そういうものはもう書きませんというのであれば、そのよしあしは今僕言っていませんよ。いいとも悪いとも言っていないけれども、一つの考え方として理解はできる。けれども、そのカテゴリーに入るものを、さらに載せるものと載せないものを分けるというのは、どういう判断で分けるのかわからないと言っているのです。

○磯部評価第一課長 食安委が今評価書案に書いているのは、例えば他の評価機関による評価書案や原著論文において記載があるものについては、仮にその評価機関や著者が毒性影響と判断していないものであっても、専門調査会でどう判断したかは記録として残したほうがいいのではないかと書いてきているのだと思います。

それがこれまで食安委の判断基準でやっていたのですけれども、一方、中江先生がおっしゃっているように、そもそも毒性影響と判断しないのであれば、他の専門調査会でもそ

ういう方針のところがあるのですが、そもそも何も記載しなかったら、そう判断しなかったというだけで終わりなので、言わずもがなだからそもそも評価書に書かないという判断もあるので、そこは事務局でも方針を検討しているところです。特に、NOAEL に近い低用量で出てくるような所見はクリティカルになって判断をはっきりしたほうがいいからそれは書くべきだけれども、それに関わらないところは、例えば記載しないというやりかたもあるかなということを申し上げています。

○梅村座長 要は、例えば慢性腎症は減少だったですけれども、慢性腎症が増加だったとして、それが高用量に認められて、だけど下の用量にもいろいろな所見が出ていて、その結果、その所見を使って、その所見が出ていない下の用量を NOAEL ととったときに、高用量のいろいろな病変の中の慢性腎症の増加は書くのかどうかということですよね、最初のニュアンスは。

○中江専門委員 ごめんなさい。まず、私個人の名誉のために言っておきます。私は、「よしあしはともかくとして」と何度も言っています。そういうものを書かないというのが私の意見だというわけではないので、まずそれははっきりしておきます。

その上で、何を言っておられるのかがコロコロ変わっていくから、よくわからない。今回の場合とは違うのでしょうか、高橋さんのおっしゃっているのは。今回の場合がどうこうではなく、要は今後こうしましょうかという話をしておられるのですよね。今回の場合は、たまたま減少というのが何をもって減少したのかわからないから、毒性であるのかないのかもわからない。普通に **beneficial effect** なのか、あるいは何らかの毒性で結果的に減ったのかわからないから、ちょっとそこまでわからないのでわからないです。けれども、それとは違う話として、一般的に今後こういうことがあればこうしますよという話なので、それはオール・オア・ナッシングしかしようがないでしょう。

○梅村座長 だから最初は、EFSA とかの評価書や原著論文にある記載は、これまではそれを全部書いていたのだけれども、それは意味ないのではないかというところから多分スタートして、その中の本当に毒性影響であると考えられる部分だけにしようかという考え方が進んで、さらに NOAEL の判断基準になった病変以外のものまで記載する必要があるかという 2 段階になっているのだと僕は理解したのだけれども。

○中江専門委員 では、毒性変化であっても、NOAEL の、あるいは LOAEL のジャッジメントに関係ないものは書かないということを言っているわけですか。違うのですね。

○高橋課長補佐 今回、御議論をお願いする例示がわかりにくく申し訳ありませんでした。もう一度整理し、わかりやすい例をお示しして説明させていただきたいと存じます。

○山添委員 だから、きょうのこの記載だけをどうするかだけ判断してもらえば。

○梅村座長 まず最初の 1 段目の、例えば EFSA とかの評価書の中に書いてある記載を全てそのまま書く必要があるかどうかという点にまず一回そこでとめて議論しましょうか。その点はどうですか。

○中江専門委員 専門調査会では EFSA なり、JECFA なり、WHO なり、どこでもいい

ですけれども、そういう評価書等を書いてあることと、それから評価書に書いていなくて原著が集めていただいたものと、あるいは評価書に書いてあるものでも必要なものは原著をとって見ているわけですから、別に EFSA に書いてあるから、JECFA に書いてあるからというのは関係ない話ですよ。たまたま JECFA の評価書に載っていましたよ、たまたま EFSA の評価書に載っていましたよと引用しているだけであって、例えばそれに載っていない、非常に新しい、今年出た文献を拾ってきてその結果を言っているのと同列に、そういうものに得られてきた評価の中でこれこれこういう変化が出ていましたと。だけど、そのうちこれだけは毒性と我々がみなさない、したがってそれは NOAEL、LOAEL のジャッジメントに関係ない。でも、こっち側は毒性だからそれらの中で NOAEL、LOAEL を決めましょう。ところが、その中にハイドーズでしか出ていないものもあるけれども、それは書かないということになるとちょっと話が違う。毒性でないからジャッジメントに関係ないと判断したものを一切書かないならそれはともかく、その中から、さらにこれは書くけどこれは書かないと決める、それは非常に恣意的になるのでよろしくないですよ。

○梅村座長 今までは文章で、NTP の報告によればみたいになーっと記載していたのですよね。それを今度は表にまとめるという段階になったときに、今まで文章に出ていた全ての変化について何もかも全部書くか、それともそこから毒性影響と判断されたものだけをピックアップするかというのではないのですか、第 1 段階は。

○磯部評価第一課長 全くそのとおりです。そういう整理を今回しております。

○梅村座長 例えば今回で言えば、慢性腎症の減少というのも今までだと文章だから、そのまま、「EFSA の評価では慢性腎症の減少が高用量で認められ…」みたいなことが書いてあったけれども、それを表にまとめて、この表 35-2 にそのことまで書くかどうかということ。

○中江専門委員 違う、違う。この表 35-2 は毒性所見としてとったものは表にしましょうとこの前、決めましたでしょう。それ以外の毒性ではないと評価したものが、今回のように文章にしてあるわけですよ。

○梅村座長 そのままのほうがいいということですか。

○磯部評価第一課長 時間も限られておりますので、この件についてはもう一度整理して、改めて相談させて下さい。

添加物の評価書には毒性影響と判断したものを書くのが基本だと思うので、毒性影響と判断しなかったものを、どこまで記載するのかというのは整理が必要だろうと思っております。ただ、中江先生がおっしゃるように例えば原著論文に出てくるような現象をどう見たのかとか。原著と違う判断をしたら書かなければいけないと思うのですが、原著にあるけれども、原著においても毒性と判断されていないであろう所見をどこまで書くのかという判断について、事務局でも検討させていただいて、また提案させていただくようにしたいと思います。

○梅村座長 では、この点についてはちょっとペンディングということで、整理してからもう一度議論にかけたいと思います。

それでは、少し時間を使ってしまいましたけれども、これまで発がん性のところで追加コメントございませんか。

ないようでしたら、生殖発生毒性のほうに移りたいと思います。主担当、宇佐見先生、お願いいたします。

○宇佐見専門委員 75 ページからの⑤の a. (a) において、76 ページの 4 行目から結論が書いてあります。「本試験は最低用量を含めた用量設定が高く」につきまして、この試験では対照群を入れて 3 用量で、いずれも母動物が死ぬような用量で実施しているということです。普通、生殖発生毒性というのは母動物が死ぬような用量でやるようなものではないので、そういう意味で用量設定が高くて評価できないということです。さらに検討したところ、1,500 mg/kg 体重/日で生存哺育児数の減少という児動物に対する影響が出ていますが、1,125 mg/kg 体重/日ではそれが出ていないので、児動物に対する影響ということでは NOAEL が決められるかもしれないと思いました。しかし、この試験は 15 種類の脂肪酸について行ったスクリーニング試験であり、児動物に対する検査が、死亡動物と外表異常が認められた動物についてしか内臓検査や骨格検査をしていないので、やはり NOAEL の判断はできないと思います。

結論としましては、4 行目からのところにさらに、「児動物に関する検査が不十分なため」というような文言を入れていただいて、最終的には「生殖発生毒性の評価は困難と判断した。」としてはどうかと考えます。

そのほかの 76 ページの b. の試験の (a)、(b) につきましては、特に追加のコメントはありません。この表現でいいと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。北條先生、追加コメントございますか。

○北條専門委員 特にありません。宇佐見先生のお考えに同意いたします。

○梅村座長 a. の試験については、もう少し不備な部分を記載しますか。

○宇佐見専門委員 なぜ NOAEL をとらないかもうちょっとはっきりしておいたほうが、誤解がないと思います。

○梅村座長 この点について御質問ございますか。

ないようでしたら、一応ここで生殖発生毒性試験については終わりにさせていただいて、引き続いて、ヒトにおける知見ですけれども、祖父江先生、お願いします。

○祖父江専門委員 ちょっと原資料を見ているとやや記載が不備なところがあったのですが、介入試験 a. の EFSA の Hashim ら (1960) のところのドーズの情報がもうちょっとあって、総カロリーが 40% fat になるような食事でオクタン酸 77% から成るということでした。そこをちょっと追加したほうがいいと思います。

それから、2 番目の b. 介入研究の CTFA というのは 1960 年ではなくて 1980 年です。

CTFA というのは Cosmetic Toiletry and Fragrance Association だそうですが、
そういうところです。

あとはこれでいいと思います。

○梅村座長 森田先生、追加にコメントございますか。

○森田専門委員 「事務局より」に 3~4 日、3±4 日なのでちょっと気にされているよう
なので、それでしたらもう「投与 3 日程度」というふうに文章をしていただければい
いと思います。

○梅村座長 事務局、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 そのほか、ヒトにおける知見についてコメントございますか。

それでは、一応オクタン酸、毒性の残りについてはこれで討議が終了したということ
よろしいですか。全体で何か御質問等ございますか。

ないようでしたら、ここで一旦休憩をとりたいと思います。

(休 憩)

○梅村座長 それでは、審議を再開いたします。

次に、過酸化水素の検討を始めたいと思います。事務局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。

資料 1-1 の 20 ページを御覧ください。過酸化水素の体内動態について説明させてい
ただきます。まず、EU が 2003 年に過酸化水素について報告書をまとめておりまして、
そこで引用されている知見を中心にまとめております。18 行目を御覧ください。内因性
の過酸化水素についてです。19 行目 a.に、過酸化水素がヒトの血清や肝臓で検出される
ということ、細胞内で生成され、高性能に分解されるということ、細胞内濃度が 10^{-9} ~
 10^{-7} M であることなどを記載しております。

27 行目の b.では、過酸化水素はスーパーオキシドジムスダーゼにより作成されること、
生成式を記載をしております。

35 行目から吸収と分布についてまとめております。36 行目の a.の記載ですが、過酸化
水素は生体膜に吸収されると同時に速やかに代謝されるので、どの程度が血液循環に入る
かよくわかっていないとされています。また、赤血球は過酸化水素を分解する高い代謝能
を有しているとされております。

21 ページ 4 行目、イヌの腸の切開術で過酸化水素を結腸、小腸、大腸に洗浄液として
添加する試験が実施されております。

0.75%未満の被験物質の添加では、循環血液中に気泡が発生せず、それ以上の濃度だと
気泡が発生したとされています。

16 行目から代謝です。17 行目 a.ですが、代謝の酵素としてカタラーゼとグルタチオン

ペルオキシダーゼがあるとされています。カタラーゼはペルオキシソームで生成する過酸化水素を代謝し、GSPx は、細胞質及びミトコンドリアで過酸化水素を代謝するものがございます。その代謝の化学式も記載しております。

33 行目 b.ですが、これら 2 つの酵素以外にビタミン E 等でも代謝や無毒化が行われているとされております。

22 ページの 2 行目 c.ですが、鉄イオンの触媒作用により過酸化水素が反応してヒドロキシルラジカルが生成するとされております。通常はこのヒドロキシルラジカルを生成しないそうですが、pH の低下やキレート剤の存在によってたんぱく質から鉄イオンが分離し、ヒドロキシルラジカルが生成する可能性があるということでございます。また、生成の式を 12 行目、13 行目に記載しております。

15 行目 d ですが、ヒトの培養線維芽細胞に過酸化水素とカタラーゼや GSPx の阻害剤を添加する試験が実施されております。

過酸化水素 10 μ M 未満であると、その 80~90%が GSPx により分解され、過酸化水素濃度が上昇すると用量相関的にカタラーゼの寄与の上昇が認められたされています。

24 行目 e.ですが、赤血球に過酸化水素と各酵素の阻害剤を添加する試験が実施されています。過酸化水素の分解にはカタラーゼの寄与度が高く、GSPx の寄与はわずかであることが認められたということでございます。

32 行目 f.ですが、ラットの消化管ホモジネートでカタラーゼと GSPx の活性を測定する試験が実施されておりまして、GSPx 活性が最大となる部位は胃で、カタラーゼ活性は試験した全ての消化管で一定値だったということでございます。

23 ページ 3 行目を御覧ください。代謝の遺伝的多型についてです。カタラーゼの発現と GSPx の活性に寄与するグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G6PD) の発現には遺伝的多型があるということでございます。

カタラーゼについては、活性によって低カタラーゼ血症や無カタラーゼ血症の方がいらっしゃるしまして、そういうヒトでは、10 行目にあるように、過酸化水素が代謝されないことによって口腔内潰瘍 (高原病) が認められるということでございます。

13 行目ですが、1989 年の時点では、無カタラーゼ血症のヒトが 90 例であったとされていますまた、日本人全体で 0.23%が低カタラーゼ血症であったとされています。

18 行目から G6PD の遺伝的多型でございますが、G6PD の欠損によって GSPx による過酸化水素の代謝が不十分になるとされています。

23 行目を御覧ください。89 年の時点で G6PD 欠損症のヒトは人口比 0.1%であるとされております。

下の「事務局より」欄を御覧ください。要請者からは、今まで紹介させていただきました文献以外にも、下記のとおり文献が過酸化水素の体内動態に関連する文献ということで提出されていますが、今回この評価書の記載には引用をしておりません。

以上です。

○梅村座長 それでは、担当の先生にコメントをいただきたいと思います。

体内動態は主担当、頭金先生、よろしくお願いします。

○頭金座長代理 ただ今事務局から、過酸化水素の特徴は説明があったとおりです。

簡単にまとめますと、過酸化水素は細胞内のペルオキシソーム等で発生する内在性の物質であるということでもあります。

それから、生成した過酸化水素はカタラーゼ、あるいはグルタチオンペルオキシダーゼという酵素によって分解がされるということもよく知られている事実であります。

酵素以外にも、いわゆる抗酸化剤のようなもので無毒化されるということもあります。

一方、金属イオンと反応するようなことがありますと、ラジカルができる可能性もあるということでもあります。

それから注意点といたしましては、先ほど申しました過酸化水素の分解酵素でありますカタラーゼ等には、ヒトにおいて遺伝子的な多型がありまして、ヒトによっては無カタラーゼ血症のような方もいらっしゃるということには留意すべきであろうと思います。

私からは以上です。

○梅村座長 それでは、副担当、伊藤先生、追加のコメントございますか。

○伊藤専門委員 今頭金先生がお話くださったとおりで、記載内容に関しましてはそれぞれ文献を一応確認いたしました。ちょっと細かいことすみません、気づかなかったことですが、20 ページの 28 行目、スーパーオキシドジスムターゼだと思います。あと 32 行目も同じく修正してください。`

○梅村座長 事務局、よろしくお願いします。

○高橋課長補佐 修正いたします。補足をさせていただいてもよろしいでしょうか 23 ページの事務局欄に、引用していない文献のリストのみ書かせていただいて理由を付しておりますので、その理由を説明いたします。これらの論文は、過酸化水素の生成、分解に関する反応速度や、吸入暴露による影響を評価するのが目的と考えられる試験など、添加物として過酸化水素を評価するにあたって、必ずしも必要ではないと考えられたものでございます。担当の先生方にお伺いしたところ、これらの論文を評価書案に記載することが必要という御示唆はなかったのでこの案とさせていただいております。

○梅村座長 その辺はよろしいですか。

○頭金座長代理 吸入暴露を想定したデータとかがあるということでしたけれども、食品としては吸入暴露のデータは不要であると思いますので、引用する必要はないと判断をいたしました。

○梅村座長 この点というか、過酸化水素の体内動態のところについて何かコメントございますか。

高橋先生。

○高橋専門委員 略語の件ですけれども、グルタチオンペルオキシダーゼというのは多分、ジーンシンボルだと GPx だと思うのですけれども、この S は本当に入るのでしょうか。

○伊藤専門委員 一応もとの論文でこうなっていたということで、統一が必要でしたら。

○高橋専門委員 恐らくジーンシンボルが GPx で、この S は多分どこからも出てこないと思うのですけれども。

○中江専門委員 私、この分野は専門家ですけれども、高橋先生がおっしゃるように、これは GPx です。GSPx とは書かないです。Glutathione peroxidase ですから、高橋先生がおっしゃるように S はないです。

もう 1 個いいですか。22 ページの 4 行目と 8 行目、「ヒドロキシラジカル」は「ヒドロキシルラジカル」です。

○梅村座長 事務局、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 そのほかございますか。よろしいでしょうか。

それでは、一応過酸化水素の体内動態については以上とさせていただきます。

それでは、引き続きまして、前回、前々回の審議事項、過酢酸と HEDP についての審議。前々回と前回の審議を踏まえた修正点について審議したいと思いますので、事務局から説明をお願いいたします。

○中矢係長 よろしく願いいたします。

昨年 12 月の第 125 回と本年 1 月の第 126 回調査会をいただいた際に、評価書案の内容について審議をいただき、修正の指示をいただきました。修正後の評価書案について御確認をいただきたいと思います。

6 ページ 13～18 行目を御覧ください。当初の評価書案では、評価対象品目の概要の項では過オクタン酸については記載しないとされておりましたが第 125 回でいただいた議論の結果、過オクタン酸についても概要に記載することといたしました。

10 ページ 9 行目ですが、過酸化水素の概要について記載をしております。名称、分子式、分子量、性状等、現在規定されている性状を記載しました。

28 行目、先ほど申し上げましたとおり、過オクタン酸について、名称と分子式を記載いたしました。

続きまして、14 ページ 19 行目を御覧ください。EFSA が 2009 年にオクタン酸カルシウム、オクタン酸マグネシウムを EFSA が評価した内容について追記しております。

2009 年に EFSA はカルシウムとマグネシウムを補給するためのサプリメント成分として、オクタン酸カルシウムとマグネシウムの評価を実施しております。サプリメント成分として使用されたとすると、EU でのオクタン酸の推計摂取量は 9 g/日、145 mg/kg 体重/日となるとされています。本意見書内におけるオクタン酸の NOAEL は 1,900 mg/kg 体重/日でした。この NOAEL は、先ほどオクタン酸の毒性で先生方に審議いただいた、NTP による 94 年のトリカプリリンからなるトリアシルグリセロールを被験物質とした発がん試験に基づくものです。EFSA はこの NOAEL と推計摂取量が十分な差が認められないということから、オクタン酸カルシウム、オクタン酸マグネシウムを安全と結論する

にはまだ不十分だとしています。

「事務局より」欄を御覧ください。説明しました EFSA の 2009 年意見書は、過酢酸製剤やオクタン酸の評価結果ではなく、サプリメント成分としてのオクタン酸カルシウム、オクタン酸マグネシウムに関する評価です。オクタン酸の評価の参考になると考え、この評価書に記載しております。

サプリメントの評価ですので、摂取量が 9 g/日と高いです。一方、今回食品安全委員会が諮問を受けている過酢酸製剤の成分であるオクタン酸としての摂取量は、まだ摂取量推計は資料が不足しているために正確な値は判断できないのですが、指定等要請者が提出された資料だけを見てもみると、認可後は 126 mg/日ということで、9 g と 126 mg/日を比べると 70～80 倍ほど異なります。

今回の評価依頼における使用基準では、オクタン酸をサプリメントとして使用することというのは想定されていません。摂取量も大きく異なりますので EFSA が 2009 年にオクタン酸カルシウム、オクタン酸マグネシウムへの懸念が呈されているということをもって、過酢酸製剤の成分としてのオクタン酸にも同様の懸念があるということにはならない、必ずしも適切ではないと考えられますということを記載させていただきました。

なお、厚生労働省はオクタン酸の使用基準案を、「オクタン酸は、着香の目的及び過酢酸製剤として使用する目的以外に使用してはならない」としておりますので、サプリメントの成分としての使用は現在のところ想定されていないと考えてよいと思われます。

穂山専門委員、久保田専門委員、中江専門委員からコメントをいただいております。

穂山専門委員は、今回のオクタン酸の記載というのはあくまでオクタン酸カルシウムの評価であって、過酢酸製剤の評価ではないので、これを評価書案に記載するかどうかは NTP 試験の議論を踏まえ、品目の概要に残すかどうか検討したいということでございます。

要請者の申請資料によると、推定摂取量は 126 mg/人/日なので、サプリメントへ使用しないよう制限すべきだといいただいております。

久保田専門委員からは、NTP 試験の議論を踏まえ残すかどうか検討いただければといいただいております。

中江専門委員からは、議事録に議論したことを残して、評価書から削除したほうがよいといいただいております。

品目の概要で修正点は以上でございます。

続きまして、18 ページの安全性に係る知見の概要を御覧ください。26 行目下の「事務局より」欄を御覧ください。第 125 回専門調査会でまとめ方、順番など項目の整理について再検討することとされましたが、文案検討中のところが多い過酸化水素も含め、全評価対象品目の毒性等の審議を終わった後に項目の整理については改めてまた御相談させていただきたいと思いますので、今のところこの項目の整理については修正をしております。

体内動態です。19 ページの 14 行目③でございますが、16 行目と 20 行目に修正がございます。当初の案では「過酢酸溶液」としていたところについて、議論を踏まえ「溶液」を削除しました。

なお、28 ページ以降になりますが、遺伝毒性で、被験物質が過酢酸、過酸化水素、酢酸等との混合物である試験成績があります。それらのように被験物質が混合物であるものについては、「過酢酸混合物」と記載することといたしました。

25 ページ 9 行目を御覧ください。HEDP の体内動態について、前回の添加物専門調査会における山添委員の御意見を踏まえ記載いたしました。

ラットに HEDP を 5～500 mg/kg 体重経口投与する試験の結果、総放射能の Cmax について 5、50 mg/kg 体重投与群を比較すると投与量の増加と一致した増加（10 倍）が認められたが、50、500 mg/kg 体重投与群を比較すると、投与量の増加より高い（20 倍）増加が認められたとされている。また、血清中濃度の減少速度について、500 mg/kg 体重で遅れが認められたとされています。

○山添委員 補足します。前回のときにキレートの話をしたのですが、それは本質的には間違いがないのですけれども、多分、生体内では骨に最初吸着していたものが、量が多くなると実際にはもう飽和を超えてきているために血中にたくさん出てくるというふうに、その寄与のほうが大きいうふうに考えたほうがいいと思います。

前回は吸収能と言ったようですが、実際には多分骨に吸着していたものがもう飽和をして血中に出てきたと考えたほうがいいと思います。

○中矢係長 27 ページ 8 行目を御覧ください。

参考試験として静脈内投与試験を追加しております。参考資料ということで、読み上げは省略させていただきます。

また、25 行目から体内動態のまとめですが、現在、文案検討中でございます。ここまですべて御審議をお願いします。

○梅村座長 それでは、評価書のそれぞれの担当のところでは先生にコメントをいただければと思います。

まず最初は、6 ページからの評価対象品目の概要について、主担当、穠山先生、お願いいたします。

○穠山専門委員 まず、8 ページですけれども、HEDP の別名ですが、最初、JECFA の評価書というか、JECFA の規格では、9 ページに書いてありますが、Editronic acid と書かれています。これは Scifinder で調べたら、こういう言葉はないです。Etidronic acid、薬局法でもそういうふうになっていますので、恐らく JECFA の間違いだと思いましたので、別名は Etidronic acid にいたしました。

あと 10 ページの過オクタン酸ですが、英名が別名と逆になっていたのですけれども、通常、Scifinder で調べて IUPAC 名の表記だと、過酢酸とか過オクタン酸の過は Peroxy が一応接頭語につくのが一般的なので、Peroxyoctanoic acid が正式な英名で、別名とし

て Peroctanoic acid にいたしました。

ただ、過酢酸だけは名称として 7 ページに書いてあります Peracetic acid、これは Peracetic acid で通称、例外として使われているようです。

そして、オクタン酸カルシウム、オクタン酸マグネシウムのところですね。これは事務局に書かれた表記、EFSA のサプリメントの記載、これは私は御議論いただきたいのですが、先ほどの NTP 試験の結果から考えると、サプリメント使用で EFSA の要求の 9 g/日を摂取してしまうと多分、仮に先ほどの結果の NOAEL が 1,900 mg/kg 体重/日だとしますと、その 100 分の 1 で 19 mg/kg ですね。そうすると当然摂取量は軽く超えるので、サプリメントとして使用するべきではないような気がします。使用基準案として、サプリメントに使用するべきではないような気がします。その意味で、コメントはここに残しておいたほうがよろしいのではないかと思います。

あと、我々今オクタン酸の分析をやっていますが、結構天然食品に入っています。そういった意味では、余りサプリメントで入れると摂取量がどんどん超えてしまうような気がするので、ここはその表記を載せるべきかなというふうに考えています。

○梅村座長 先生がおっしゃっているのは、つまりサプリメントとしては余り好ましくないということを記載しておいたほうが良いという意味ですか。

○亀山専門委員 そうですね。摂取量の使用基準案をこの評価書で出されるときに、その根拠としての記述が必要なのではないかな。

○梅村座長 使用基準案自身は厚生労働省が担当だと思うのですが。

久保田先生が御欠席なので、中江先生から少しコメントを伺ったので、いかがでしょうか。

○中江専門委員 先ほどのオフラインのときの話のことがあるのでまたちょっと話が変わるのかもしれませんが、今の段階ではここに書いてあるとおりで、あくまでもこれは添加物に関する評価書なので、今のお話も含めてこういう議論をしましたよということを議事録にとどめれば良いのではないかと。

というのは、評価書に書いてしまうと、これはサプリメントだよということを書いたにしても、それを引きずったというか、それを考慮に入れた結論にしなければいけないので、ちょっとそういう意味でややこしくなるかなと思ったということです。

ですから、さっきのオフラインの話が入ってくると事情が変わりますけれども、今の段階では議論をしたよ。今亀山先生がおっしゃったような、サプリメントとしては確かに問題あるねということは認識していますよという段階でよろしいのではないかと思います。

○梅村座長 あえて評価書案には載せないほうが良いということですか。

○中江専門委員 そのほうが混乱がないであろうと。

○梅村座長 亀山先生は、意外と摂取量がどちらにしても多いのでということでしたか。つまり、それはまだわからないですが、この後出てくる、天然にもあるというようなお話から考えて、摂取量が意外と高いので注意喚起をしたほうが良いということですか。

○ 穂山専門委員 そうですね、多分こういう記述がないと、どの辺まで摂取できるかという話には結びついていかないような気がするのですが。

○ 梅村座長 その点について。

○ 高橋課長補佐 一つの案なのですが、余り前例はないのですが、中江先生の御意見を踏まえ、③の評価は評価対象が特殊な用途ですので、削除するのが良くないようでしたら参考情報のような形で残していただくというのはいかがでしょうか。

穂山先生からの御懸念は、最後に摂取量なども含めて御議論いただいた後どうするかというのをお考えいただくことかと思います。したがって、概要の項目に書くというよりも、最後に何かメッセージが必要なかどうかというところで御議論いただくのかなと思います。

○ 梅村座長 その点どうですか、穂山先生。

○ 穂山専門委員 別にここに書く必要はないと思いますので、後で摂取量のところで書くのもいいかと思います。

○ 梅村座長 ADI との関係での議論が、多分後ろの最後の評価のところに出てくると思いますので。

この文章を参考の情報として残すかどうかの点については、中江先生、どうですか。

○ 中江専門委員 それは皆さんそれでよろしければいいですし、あるいは今の話であれば、最後のまとめのところにむしろこういうこともあるけどということを記載する。ここは書かないで、そういう情報もあるけどという書き方もあります。

○ 梅村座長 ほかに何かございますか。

では、そのあたり少し事務局で検討していただいて、どのような形で。どちらにしてもこの情報を評価書のどこかに残すということは一応皆さん御了解いただいたと思いますので、残し方の問題ですのでちょっとそのあたりは検討してください。

○ 高橋課長補佐 承知いたしました。

○ 梅村座長 評価対象品目の概要について御質問、コメント、ございますでしょうか。

久保田先生からは何かコメントはございましたか。

○ 中矢係長 今回のこの記載で問題ないといういただいております。

○ 梅村座長 それでは、引き続き、体内動態に移ります。

主担当、頭金先生、お願いいたします。

○ 頭金座長代理 まず、18 ページからの (1) 過酢酸でありますけれども、このところは 19 ページに修正をしていただきました。これは過酢酸混合物と過酢酸を明確に分類するという意味で明確にしたほうがいいのかという議論が以前ありましたので、それに従って修正をしていただいたということになると思います。

それから、(2) 過酸化水素は先ほどの議論のとおりで、24 ページの (3) HEDP でありますけれども、先ほど 25 ページに薬物動態の非線形性についてのコメントが山添先生からありました。50 mg/kg 体重、あるいは 500 mg/kg 体重を投与したときに血中濃度が

一挙に増加する、いわゆる非線形性を示すということがここに追加をされたということでもあります。

あとは(4)のオクタン酸が26ページから始まっておりますけれども、27ページにオクタン酸の静脈内投与ということですので参考資料という形で追記がされているということになります。

まとめは後ほどということになっております。

以上です。

○梅村座長 副担当は石井先生ですが、何かコメントをいただいていますか。

○中矢係長 特に問題ないいただいております。

○梅村座長 それでは、ここの体内動態について何か委員の先生からコメントございますか。

どうぞ、今井田先生。

○今井田専門委員 25ページの今頭金先生から説明があった5、50、500 mg/kg 体重の件ですけれども、事実を書いているのですけれども、この文章だけだと本来言いたいことがわからないかと思うのですけれども、だから何という言葉、結果を書いているのだけれども、結論を書いたほうがいいような感じがするのですけれども、それは要りませんか。

要するに、投与量とある程度の用量以上だと非線形的にぐっと上がってということですよ。そういうことがわかるようなことは要りませんか。

○頭金座長代理 そういう解釈をつけ加えておくということですか。

○今井田専門委員 この実験の結論という、解釈になるのですか。我々、今山添先生とか皆さんの意見でわかるのですけれども、これだけだと事実だけ書いてあるだけなのでわかりにくいと思うのですが。

○頭金座長代理 高用量で非線形性が見られるというのが HEDP の特徴であることを追記すればいいということでしょう。

○今井田専門委員 どうですか、不用であればよいのですけれども。

○高橋課長補佐 動態のまとめの項目で、全部の評価対象品目の総合的なまとめをつくっていただく際に、この文献のことも含めた内容にさせていただくという方法もあるかと思えます。

○梅村座長 ほかにございますか。どうぞ、石塚先生。

○石塚専門委員 ちょっと細かいところになってしまうのですが、23ページの20行目のGSHがほかのところだと片仮名でグルタチオンになっているのと、24ページの26行目の「腸管循環」は「腸肝循環」のことですか。

○高橋課長補佐 修正いたします。

○梅村座長 以上ですか。ありがとうございます。

○宇佐見専門委員 用語についてです。25ページの22行目に「胎仔」と書いてありますが、最近では「胎児」を使うようになっていきます。56ページでは「胎児」という表現を

しているので、「胎児」に統一していただきたいと思います。

○高橋課長補佐 修正いたします。

○梅村座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

それではないようでしたら、一応体内動態のところまで前回、前々回審議事項で訂正の入ったところを確認していただきました。

引き続き、遺伝毒性、よろしくお願いします。

○中矢係長 よろしく願いいたします。

30 ページを御覧ください。表の下から 2 番目にある Wallat (1984) による小核試験につきまして、陰性の結果が得られておりますが、全投与群で用量依存的な骨髄毒性が認められております。

中江先生から、小核試験で認められた毒性影響については一般毒性のほうで審議が必要だと思いますというコメントをいただきました。それに基づき、32 ページの 9 行目、急性毒性の項にマウス小核試験における毒性影響について記載しております。しかし、30 ページにある今井田専門委員、石塚専門委員の意見に基づき、これだけでは詳細がわからず、32 ページ、3 行目の a の試験で LD₅₀ が得られていることもあり、この項については削除しております。

また、31 ページの 2 行目から遺伝毒性のまとめについて、担当の専門委員と相談して、以下のように修正しております。戸塚先生から、32 ページのように意見をいただいております。

遺伝毒性は以上でございます。

続きまして、過酢酸の急性毒性、反復投与毒性でございます。

急性毒性につきまして、32 ページの 9 行目ですが、先ほど申し上げましたように小核試験で認められた毒性に関する記載を削除しております。

続きまして、35 ページの 15 行目を御覧ください。ラット 8 週間飲水投与毒性試験でございます。試験期間についての議論を踏まえまして、当初の案では 4 週間試験としていたところを 8 週間試験と修正しております。

また、36 ページの「事務局より」欄を御覧ください。本試験はチェコ語の文献で、日本語訳の信頼性について議論がございました。このことについては、再度確認を依頼しているところでございます。調査会の結論については現時点では削除としております。

39 ページを御覧ください。発がん性につきまして参考資料として、塗布による試験を記載しております。参考資料ですので、説明は省略させていただきます。

では、過酢酸の発がん性までについては以上でございます。ご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、遺伝毒性のところからいきたいと思いますけれども、主担当の戸塚先生がきょうは御欠席ですので山田先生、少し説明を加えていただけますか。

○山田専門委員 まとめの文章のところだけだと思うのですが、それまでの表の部

分の修正というのは文言の修正ですのでこれでいいと思います。

まとめの文章も大分直してスッキリしたと思うのですが、戸塚先生のほうから「一般毒性は観察されているものの」という文章を削除してもいいと思いますと言われていたのですが、削除しても残してもどちらでもいいと思います。これに関することので 32 ページのところを書いたり消したりしているという経緯もありますので、このあたりに「一般毒性は観察されているものの」というような文章を入れておいたほうが私はいかなというふうに考えます。必ず記載するというものではないですが、なんとなく小核試験で結果は陰性だけれども、毒性影響がある程度見られているというところが気になっていたというのが、この文章を入れておけば残るかなというふうに考えます。

○梅村座長 この小核試験に認められた毒性影響に関する扱い方ですが、毒性のほうに項目を別にして書くほど内容がよくわからないということで、今回は削除という形になっているのですが、この点について中江先生。

○中江専門委員 多分これ私のコメントから始まった話で、前回この議論のとき私はいなかったものであれですが、その前に評価書案の形でいただいていたときに、消してあるやつですね。この形でしかわからないのなら消してくれというようなコメントを私はしておいたのでそのまま、消したのはそれでいいのです。けれども、そうすると、30 ページの問題の小核試験のところ、用量依存的な毒性影響がわざわざ骨髄毒性に変わっているのは、骨髄毒性であるということがわかったのかというのが、ちょっと気になります。そうであれば戸塚先生がおっしゃっている 20 行目「一般毒性は観察されているものの」というのも骨髄とするのかという話。

さらには、今の文章を読んで考えたのは、遺伝毒性が陰性であるというのが文章としては明確ではないので、一般毒性が観察されているもののという文言を残すのであれば、遺伝毒性は陰性であるを書くべきであるし、どうでもいいなら取った方がいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。事務局、骨髄毒性について、戸塚先生から何か詳細を聞いていますか。

○高橋課長補佐 もう少し具体的に戸塚先生と相談しておきます。

○梅村座長 ではそのあたり戸塚先生に確認いただいて、骨髄毒性は明らかなのかどうかというところですね。

○高橋課長補佐 本試験は ECETOC の引用です。原著は 31 ページの事務局コメント欄に書いてございますとおり、非公表でドイツ語と思われるものです。これ以上詳細はわかりません。

○梅村座長 ただ、戸塚先生がわかる範囲で得た情報でこれを骨髄毒性と判断できるのかどうか。

○高橋課長補佐 再度ご相談させていただきます。

○山田専門委員 追加文献集の 5 番の 92 ページの真ん中のパラグラフに小核試験のことが書いてあって、下から 6 行目に General bone marrow toxicity was detected as the

inhibition of proliferation」と書いてあるのでこのことではないでしょうか。

General bone marrow toxicity was detected」と書いてあるので、これが骨髄毒性の一般毒性ということかなと思います。

○梅村座長 このことと、一般毒性も認められたこととは別の話なのですか。一般毒性というのは、この骨髄毒性のことを言っているということですか。

○山田専門委員 これを指して骨髄毒性というふうに書いたのかなと思ったのですが。

○中江専門委員 その上に clinical signs」と書いてあるから違うと思いますね。

○梅村座長 ほかのもあったわけですね。そうするとそこはわからないので、今度はまとめの文章の中で「一般毒性は観察されているものの」という文章を残すのか、あるいはここを「骨髄毒性は認められているものの」に置きかえるのかというところですけども。

○高橋課長補佐 戸塚先生と御相談させていただきます。

○梅村座長 そのあたりちょっと論点になりましたので、よろしくお願いします。

ほかにコメントございますか。

ちょっと先になってしまうのですが、小核の毒性の記載、次の 32 ページの b ですが、これは削除したのですが、今井田先生、石塚先生、このあたり削除する方向ではよろしかったですか。事務局によると、今井田先生、石塚先生の意見に基づき削除したとのことですが。

つまり 32 ページの小核試験というか、その前の遺伝毒性の小核のところでは一般毒性が認められたというのがあったので、ではそれは毒性の項に移しましょうということになったのですが、中を見たら全く一般毒性の具体的な記載がなかったので、それであればここにわざわざ毒性の項に残す必要もないだろうという意見の中で今井田先生と石塚先生にもそのあたり了解いただいたというふうに聞いています。この理解で正しいでしょうか。

○高橋課長補佐 専門委員から頂いたコメントの記載場所がわかりにくく申しわけありません。30 ページの小核試験の下に今井田先生と石塚先生の御意見を書かせていただいています。32 ページの急性毒性の項に記載した文章の削除は、その御意見に基づくものです。

○今井田専門委員 私は、そのとおりでよろしいかと思います。石塚先生、どうですか。

○梅村座長 石塚先生。

○石塚専門委員 はい。

○梅村座長 では、ここは削除ということでよろしいですか。ありがとうございました。

それでは、一応遺伝毒性までは御討議いただいたということで急性毒性以降、反復投与、発がん性まで、主担当の今井田先生、何かコメントがございましたらお願いします。

○今井田専門委員 現時点ではいろいろまだ資料を待っている状況ですので、現時点で特にコメントはございません。

○梅村座長 石塚先生、いかがですか。

○石塚専門委員 特には。

○梅村座長 ありがとうございます。中江先生。

○中江専門委員 39 ページの発がん性について、ECETOC のものを参考資料としてわざわざ出しておいて、それにもかかわらず、その結果がよくわからんから評価に資するものではないと。これがいわゆる普通の経口のものであればそれはそういう書き方もあるのだけれども、そうでないのだから、よくわからないから評価に資するものではないという結論なのであれば、わざわざ参考資料を出す必要があるのでしょうかというのが若干疑問です。

○梅村座長 塗布試験ということで参考資料として扱うのか、あるいは塗布ではあるけれども、データがしっかりしていたら評価に資するのかということです。

○今井田専門委員 ですので、一応こういうデータも発表されていますよということで我々は一応議論したということを残す。塗布で代謝されて体内に入り得るわけですので、一応これも確認させてもらったけれども、結論としては結果的には書いてあるような感じで評価できないのでやめましたけれどもということで、見ましたという記録を残したということですが、不要ということであれば。

○梅村座長 この試験全体が不要という話ではなくて、この参考資料に対する専門調査会としての意見というか、これを評価に資するものであるかどうかを判断するのかどうかということです。

○中江専門委員 今おっしゃっている意味は理解します。そのために残されたのだろうなとは思いますが、それならごく単純にさらっと、経口によるものはないと。そのほかに非塗布によるものがあつたけれども、評価に資するものではなかったというそれだけでもいいのではないかと。要は、試験方法や結果を詳細に書く必要までないというのが、私の意見だということです。

○今井田専門委員 たしかこの前も議論があつたと思うのですが、塗布してその結果、それが口から吸収されていることによって代謝されて体内に入るかもしれないという議論があつたと思うので、一応そこら辺の議論も踏まえてあるので残しておいてもいいのではないかとというのが私の意見です。

○梅村座長 残すことに関しては、別に中江先生も特に問題はないのかと思いますが、その下の書きぶりではないでしたか。いいですか、これはこれで。

○中江専門委員 残すならこのままで結構です。残すならというか、9 行目から 14 行目までの内容をここまで書くことを残すのであれば、この書き方でいいしという意味です。

○梅村座長 わかりました。一応代謝の関係で必要だというようなことが議論されたのでしたか。

○今井田専門委員 そういう議論だつたではなかったでしたか。

前々回、ちょっとそういう話があつたかと思うのです。

○梅村座長 では、議論を踏まえての形ということなので、このままの形に残させていただきます。

それでは急性毒性発がん性までについて何かコメントございますか。

ないようでしたら、ではお願いします。

○中矢係長 生殖発生毒性です。40 ページの 23 行目を御覧ください。毒性と判断しなかった知見について、削除するとの御意見をいただきましたので、削除しております。

41 ページ 9 行目のヒトにおける知見については修正はございません。

41 ページの 34 行目から、HEDP の説明をさせていただきます。HEDP の遺伝毒性につきまして、文言修正や単位の修正などございますが、大きな修正はございません。

42 ページの 7 行目からの急性毒性ですが、こちらも修正はございません。

43 ページの 4 行目からの反復投与毒性でございますが、反復投与毒性では、原著論文がないものについて資料 1-2 で説明いたしましたとおり、補足資料として厚生労働省に提出を求めているところでございます。補足資料を求めている試験については、本評価書案においては調査会の判断を削除しております。そのほか文言修正等ございますが、補足資料の提出があれば御審議をいただきたいと思います。ここでの詳しい説明は省略させていただきます。

53 ページ 19 行目を御覧ください。発がん性でございますが、発がん性についても原著論文の提出を依頼しているところでございます。また提出があれば御審議をお願いいたします。

30 行目からの生殖発生毒性につきましては、調査会での指示をいただきましたところについて修正をしたところでございます。58 ページの 2 行目から 4 行目を御覧ください。ラットの妊娠前、妊娠初期投与試験の中で認められた切歯の一部白色化について、専門委員と相談したところ、毒性とは判断しないといただいております。

続きまして、61 ページ、HEDP のアレルゲン性でございますが、文言修正の指示をいただきましたので、そのとおり修正しております。

62 ページの 6 行目、一般薬理でございます。記載を表にし、陰性であった試験項目について本文中に記載をしております。

また、11 行目に統計処理の方法に疑問があると考えられたということを記載しております。石井先生から、この記載で記載ないといいただいております。

64 ページ、ヒトにおける知見でございます。ヒトにおける知見におきまして、HEDP・2Na を有効成分とする医薬品について、64 ページの表 28 や 29 にあるとおり医薬品の禁忌や慎重投与に関する情報、また重篤な副作用がどのようなものがあるかということに記載いたしました。

また、脚注に、重篤な副作用以外にその他副作用として腹部不快感が 5%以上等があると見られるとされているということを記載いたしました。

65 ページを御覧ください。65 ページ a、b、c に医薬品医療機器総合機構がこの医薬品の再審査に基づいた使用成績調査や介入試験等の結果を記載しておりますが、認められた副作用について追記しております。

例えば a の試験であれば、5 行目からありますように副作用発現率が 8.3%、頻度の高い副作用として胃腸障害があったということを記載しております。b 以降も同様でございます。

では、HEDP の毒性までは以上でございます。ここで審議をお願いします。

○梅村座長 ありがとうございます。まず、過酢酸の残りですけれども、生殖発生。主担当、宇佐見先生、お願いします。

○宇佐見専門委員 先ほど気がついたのですけれども、p39 の 31 行目からの試験についてです。34 ページの試験の再掲らしいですが、p34 の 28 行目において、スナネズミが抜けているので追加してください。

それから、39 ページの 34 行目の最後に「生殖や繁殖に対する」と書いてあるのですが、「生殖や繁殖」と書く意味がわかりません。「生殖」だけでいいと思いますので、「繁殖」を消してください。

40 ページで、前回消してもらった 23 行目以降のところについて、先ほど、毒性と判断したのかというものを書くか書かないかという話がありましたが、これとどう違うのか私にはわかりませんでした。しかし、この場合についてはテクニカルな問題なもので、所見とは言えないので、ここは削除していただきたいと思います。

一応、ここの⑤のところについては、そういうようなものです。

○梅村座長 一度ここで。北條先生、何か追加ございますか。

○北條専門委員 特に追加コメントございません。

○梅村座長 それでは、過酢酸の生殖発生毒性について修正箇所が幾つかありましたが、この点、何か御質問等ございますか。

○中江専門委員 「テクニカルな」というのはどういう意味ですか。

○宇佐見専門委員 前回のときにいろいろ説明したのですが、対照群で含められた全群の胎児の肝臓の退色というのは恐らく、確証はないですが、胎児検査するときに胎児の止血が十分でなくて血がたくさん出たために退色したと考えられるということです。

用量依存的ということもあるのですが、胎児が高用量群で小さくなっていますので、流れ出る血液の量が同じでも薄くなるのではないかと、推測にしかすぎないのですが、思います。実験者は固定の仕方が悪かったと言っていますし、いずれにしてもテクニカルな問題があつてできたアーチファクトと考えられるということです。

それから、その下に記載されている肝臓の傷害というのも、固定するときに、普通の組織切片を見るときのように小さく切って固定したわけではなくて、胎児を固定機にぼんとつけるだけなようなので、死後変化が起きていて、被験物質の影響ではないと考えられます。本来毒性所見としてとるべきものではないという判断で、消していいのではないかとということです。

○梅村座長 ほかにございますか。

ないようでしたら、ヒトにおける知見、祖父江先生、お願いします。

○祖父江専門委員 この記載で問題ないと思います。

○梅村座長 この点、御質問があれば。森田先生、どうですか。

○森田専門委員 特にございません。

○梅村座長 それでは、HEDP の遺伝毒性です。戸塚先生が御欠席なので、山田先生、お願いします。

○山田専門委員 ちょっと文言の修正と単位、用量を変えただけです、これで結構です。

○梅村座長 何か御質問ございますか。

ないようでしたら毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、今井田先生、お願いします。

○今井田専門委員 特にこれも現時点では追加のコメントございません。

○梅村座長 石塚先生。

○石塚専門委員 特にありません。

○梅村座長 何か御質問ございますか。

ないようでしたら、生殖発生毒性、再び宇佐見先生、お願いします。

○宇佐見専門委員 特にここでコメントはありませんが、先ほども言いましたが、毒性と判断しなかったことについての記載が 56 ページの 17 行目にあります。前回、この記載を消さなかったのは、書いたことによってこういう検査においても異常がなかったことを調査会として確認したという意味で残す、ということだったと思います。ところが、先ほどの議論でまた同じ話になりましたので、違いがどの辺なのかははっきりしないと良くないと思います。

○梅村座長 前回、対照群でも認められた変化でもそれが試験の質にかかわるような場合の議論をしましたが。

○宇佐見専門委員 対照群のほうでだけ認められたのは完全に意味がないから消そうということで、そのほかに認められたようなものは、その試験に対する信頼性とかの確認というような意味で、参考になるかもしれないから残そうということでしたよね。

だから先ほどの議論なんかもそれで書いたことによって何か意味があるならよいと思ったのです。病気が減ることについては、意味を考えないで書くのだったら意味がないと思ったので、ここと同じ議論なのかなと思ったのですが、違いがよくわかりませんでした。

○梅村座長 これはこれまでの議論を踏まえてこういうような形にさせていただいたということでしょうけれども、この書き方は今日の一つの大きな宿題になっていますので、事務局でそのあたり整理してもう一度改めて議論させていただければと思います。

それ以外に北條先生、何かございますか。

○北條専門委員 特にございません。

○梅村座長 それでは続きまして、一般薬理。頭金先生、お願いします。

○頭金座長代理 62 ページの⑦の一般薬理ですけれども、前回、一般薬理の結果を羅列

していたのを石井先生の意見で表形式にまとめるということで、63 ページのほうにまとめていただいたということです。

それから、63 ページの 11 行目のところに、これも前回議論をしたところですが、統計処理が多重性を考慮していないのだけれども、検定方法には問題があるのだけれども、結果としては残すべきだろうということでこういうような記載を 63 ページの 11 行目、12 行目のような記載を追記したということになります。

以上です。

○梅村座長 石井先生がこれを確認されているということですので、その他、この点一般薬理に関して御質問ございますか。よろしいでしょうか。

では、引き続きまして、アレルギー性について、亀山先生、少し文章を加えられているのでしょうか。

○亀山専門委員 これでよろしいかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、アレルギー性について何か御質問ございますか。

ないようでしたら、ヒトにおける知見。祖父江先生、お願いします。

○祖父江専門委員 前回から追加の記載をしていただいたのですが、表 28 の禁忌、慎重投与というのはそれ自体、有害事象というか副作用ではないので、これはつけ加えるべきかどうかちょっと判断をしていただきたいと思います。

あとの表 29、それからそれ以降の記載に関しては重篤なもの、重篤でない副作用の記載がきちんとされているように思います。

○梅村座長 森田先生。

○森田専門委員 特にございません。

○梅村座長 禁忌、慎重投与の記載の有無はどうでしょうか。

○森田専門委員 先生のおっしゃるとおり、実際に副作用がもう下に並べてありますので問題はないと思いますし、ただ使用上の注意で妊婦、または妊娠の可能性のある婦人とか小児とかも禁忌に入っているの、この辺はどうなのでしょう。一般の文章のところに残す必要というのは。

○梅村座長 どうでしょう。

○高橋課長補佐 医薬品の場合、妊婦や小児に対してデータがないことから禁忌とされている場合もあるのではないかと思いますので、そのあたりを確認してご相談させていただきたいと思います。

○梅村座長 基本、この禁忌、慎重投与の部分は削除ということで、妊婦等のところは実際そういう情報があるのかどうかを確認してつけ加えるかどうかを判断したいと思います。

森田先生、それでよろしいですか。

○森田専門委員 お願いします。

○梅村座長 どうぞ、石塚先生。

○石塚専門委員 ヒトにおける知見の 64 ページの記載、インタビューフォームの参照番号が書いていないので、入れたほうがいいかなと思いました。

○梅村座長 よろしいですか。

○高橋課長補佐 添付文書の参照番号について追加させていただきます。

○梅村座長 よろしいですか、石塚先生。

そのほかに何かコメントございますでしょうか。HEDP 全体についてでも、今回訂正をした部分を確認いただきましたけれども。よろしいでしょうか。その他ございますでしょうか。

ないようでしたら、今回は過酢酸製剤についての調査審議をこれまでにしたいと思います。

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。ありがとうございます。

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 ありがとうございます。それでは、少し時間をオーバーしましたが、議事(2) その他について、事務局より何かありますでしょうか。

○高橋課長補佐 昨年 9 月の第 122 回添加物専門調査会で御審議いただきました添加物「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」につきましては、パブリックコメントの募集を経て 1 月 27 日に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ことを御報告いたします。

○梅村座長 それでは、全般を通じてでも結構ですが、何かございますでしょうか。

特になければ本日の添加物専門調査会のすべ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 次回会合は 3 月 13 日木曜日、14 時からの予定です。

○梅村座長 それでは以上をもちまして、第 127 回添加物専門調査会を閉会いたします。