

食品安全委員会
化学物質・汚染物質専門調査会
化学物質部会（第3回）会合議事録

1. 日時 平成26年3月11日（火） 10：02～12：02
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - (1) 加熱時に生じるアクリルアミドの食品健康影響評価について
 - (2) その他
4. 出席者
 - (化学物質部会専門委員)
青木座長、浅見専門委員、圓藤専門委員、川西専門委員、川村専門委員、
熊谷専門委員、渋谷専門委員、祖父江専門委員、田中専門委員、野原専門委員、
増村専門委員、村山専門委員、吉田専門委員、吉成専門委員、鰐淵専門委員
(専門参考人)
今井専門参考人、広瀬専門参考人
 - (食品安全委員会委員)
佐藤委員、山添委員
 - (事務局)
畑田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、
今井課長補佐、今井評価専門官、佐藤係長、松崎技術参与
5. 配布資料
 - 議事次第
 - 座席表
 - 化学物質・汚染物質専門調査会化学物質部会 専門委員名簿
 - 資料1 化学物質・汚染物質評価書（案）加熱時に生じるアクリルアミド
 - 資料2 アクリルアミドの実験動物等の毒性試験に対するコメント
 - 資料3 実験動物等の毒性試験の概要
 - 資料4 遺伝毒性試験に対するコメント
 - 資料5-1 ヒトにおける影響
 - 資料5-2 ヒトにおける影響（表）

6. 議事内容

○青木座長 おはようございます。ただ今から第3回化学物質部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、部会の専門委員の14名の先生のうち14名全員の方に御出席いただいているところでございます。どうもありがとうございます。

それから、あと化学物質・汚染物質専門調査会の委員で、生殖・発生毒性の専門家であらせられます田中亮太先生にも御出席をいただいております。田中先生、恐縮でございますが、御挨拶をお願いいたします。

○田中専門委員 公益財団法人食品農医薬品安全性評価センターの田中と申します。どうぞよろしくをお願いいたします。

○青木座長 ありがとうございます。

それから、専門参考人として、ちょっと遅れておりますが、今井先生、広瀬先生に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から佐藤委員、山添委員に御出席いただいております。よろしくをお願いいたします。

本日の議題は、議事次第にありますように、(1)「加熱時に生じるアクリルアミドの健康影響評価について」と、(2)「その他」となっております。

議事に入ります前に、事務局から配布資料の確認をお願いします。

○今井課長補佐 本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに6点ございます。資料1、化学物質・汚染物質評価書(案)加熱時に生じるアクリルアミド、資料2、アクリルアミドの実験動物等の毒性試験に対するコメント、資料3、実験動物等の毒性試験の概要、資料4、遺伝毒性試験に対するコメント、資料5-1、ヒトにおける影響、資料5-2、ヒトにおける影響(表)。以上でございます。

不足の資料はございませんでしょうか。

○青木座長 つづきまして、事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について」、これは平成15年10月2日に食品安全委員会の決定となっておりますが、これに基づきまして、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の報告をお願いいたします。

○今井課長補佐 本日の議事につきまして、平成15年10月2日食品安全委員会決定の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の先生方はいらっしゃいません。

○青木座長 ありがとうございます。先生方、提出いただいている確認書の記載に相違はございませんでしょうか。

では、ありがとうございます。

そうしましたら、早速でございますが、議事(1)加熱時に生じるアクリルアミドの健康影響評価について入ります。

最初に、前回は資料 1 のⅡ. 対象物質の概要及びⅣ. 安全性にかかる知見の概要の中の体内動態について、前回以降の修正点について事務局から説明をお願いいたします。○佐藤係長 それでは、資料 1 に基づきまして説明させていただきます。

最初に 7 ページをお願いいたします。

18 行目、4. 分析方法とありますが、食品、大気、水の順で記載してくださいという前回の審議がございましたので、食品、大気、水の順で記載しておりますので、その移動のため消してあります。

8 ページでございますが、(1) 食品でございます。6 行目から、Mastovska (2006) でございますが、この記載につきましては、11 ページに「前処理」という項目があったのですけれども、そこから、記載の中身が総論なので、こちらに移動しております。

また、21 行目から、「多検体の食品を」というところがありますが、9 ページに農林水産省の分析法のフロー図を示しているのですけれども、このフロー図は全体の基本となる方法で、その原理について記載すべきということがありましたので、こちらに記載しております。

続きまして、11 ページでございます。11 ページの 36 行目、先ほど 8 ページに移動したものを消しております。

そして、12 ページでございますが、23 行目、「アクリルアミドは、ヘモグロビン付加体を形成する性質をもっているが」というところがありますが、この記載につきましては、14 ページの 17 行目から、こちらのほうに移動しています。これは特殊な装置の開発に関することなので、「その他の技術」という項目に移動しております。

また、31 行目、(2) 大気でございますが、先ほどの食品、大気、水という順にするためにこちらに移動したものでございます。

そして、13 ページでございますが、水の分析法について 10 行目から記載しております。「水の分析においては、GC/MS 法と LC/MS 法が上水試験法 (2011) に記載されている」ということで、また、23 行目から、Lucentini ら (2009) も同様の方法について記載しているということを記載しております。

また、14 ページでございますが、15 行目から、(5) 「アクリルアミド及びグリシドアミドの付加体の測定」と表記を変更しておりますが、先ほど 12 ページに 17 行目から 24 行目までを移動したことによるものです。

また、19 ページをお願いいたします。2 行目に「Food Drink Europe」がありますが、この最新版が 2014 年 1 月に出版されたということで、「2013 年に改訂され」というふうに記載しております。

続きまして、体内動態について説明させていただきます。

まず、20 ページでございますが、24 行目から 26 行目まで、前回の審議を踏まえて削除しております。

また、22 ページをお願いします。22 ページ、胎盤通過でございます。12 行目に「容

易に胎盤を通過し」という記述があるのですが、前回、これは審議になったのですが、吉成専門委員に「この論文については、大元の論文には出ていませんが、投与経路が経口投与であり、胎児と母体のラベル濃度が同程度であることから、投与したアクリルアミドは胎盤を通過して胎児に移行し、その量も比較的多いので、「容易に胎盤を通過し」という表現は問題ない。」と御助言いただきましたので、このまま記載しております。

続いて、29 ページをお願いいたします。29 ページの種差のところでございますが、24 行目から 29 行目に JECFA の PBPK モデルについて記載しておるところでございます。これにつきましては、モデルということでございますが、多少重なってしまうところがあるのですが、同じく 33 ページの 23 行目から 34 ページの冒頭部分におきまして、PBPK モデルについて記載しておるところです。現状このような形で記載しておるのですが、また吉成専門員からも、これはモデルの比較なので必要ないのではないかというお言葉をいただいておりますので、後ほど議論いただければというふうに思っております。

そして、34 ページ目、16 行目から体内動態のまとめでございますが、17、18 行目は削除しています。

また、19 行目は「40%~50%」という記述にしております。

26 行目、「ヒト及びげっ歯類におけるアクリルアミドの代謝経路は、ほぼ共通しており、アクリルアミドが CYP2E1 により」という記述にしております。

31、32 行目につきましては、33 から 35 行目に種差として置きかえておりますが、「なお、総代謝物に占めるグリシドアミド由来の尿中代謝物の比率が動物種によって異なり、アクリルアミドからグリシドアミドへの代謝率には種差があることが示唆される。また、ヒトにおける CYP2E1 の発現量に個体差があるとされている。」というふうにまとめております。

以上でございます。

○青木座長 ありがとうございます。

ただ今の御説明について、まず御質問ありましたらお願いいたします。

ございますでしょうか。

そうしましたら、では、ちょっと幾つか個々の項目について。もし、もちろん質問ありましたら、途中で言っていたきたいのですけれども。

まず、構成の大きな変化として、分析法の記載が食品、大気、水の順、従来は違っていたわけですが、食品、それから大気、水の記載順で変更していただいているのですが、このような変更はまずよろしいでしょうか。

では、特になければ、この構成、何ページになるかといいますと、分析方法のところ、8 ページのところから食品から記載され、次に 12 ページで大気を記載し、最後に水のところを 13 ページに記載するという形になっています。では、これはこのような形でさせていただければと思います。

何かございますでしょうか。

なければ、では、次に PBPK モデルの記載をどうするかという問題、これは 29 ページのところに、事務局からの説明の繰り返しで恐縮なのですが、24 行目から PBPK モデル、二重下線が引いてある記載がございますが、重複している内容が 30 ページの冒頭でよろしいのですよね。

○佐藤係長 重複しているのは 33 ページからです。

○青木座長 33 ページか。失礼しました。33 ページから始まるところに、具体的な数に関して、例えば 34 ページの冒頭のアクリルアミド、それからグリシドアミドの AUC の値の記述とか、そういうところが重複しているということなのですが、この記載、幾つか先生方からコメントをいただいているのですけれども、吉成先生のほうからコメントをいただいたようですので、お願いいたします。

○吉成専門委員 私は前回の委員会をちょっと欠席させていただきましたので、議論の過程をわからないでコメントさせていただいたところもあるのですけれども、この文章の対応するところをちょっと読ませていただくと、これは 3 つの PBPK モデルの比較を行って、その予測値の幅の値が出ているのが大元の文献になるのですけれども、その幅をここでは個人差であるとか、そういうふうに書いてしまっていますので、これは実際にまず、個人差がある——個体差ですね、ここでは個体差をあらわしているのではなくて、例えば 25 行目から 26 行目にかけて、ラットでは 2.4~6.7、ヒトでは 10.4~25.0 というのが、個体差ではなくて、これはモデルの出ってくる値の差になっていますので、この文章そのものが余りよろしくない書き方であると思います。

また、それから種差に関しても、この JECFA の論文で種差を求めているわけではなくて、もう一つ大元の論文がありまして、その論文で、さまざまな実験データから種差のスケーリングファクターを求めていまして、そのファクターで変換して結局この数値を出していますので、この JECFA の引用されている 2011a、b というのが種差を決めているような文献でもありませんし、この値から種差を言えるようなものでもありませんので、まず 4 番の種差、29 ページのところにこの引用が入ってくるというのがおかしいかなというふうに思います。

二つの点ですね。個体差をあらわしているわけでないということと、この値から種差を言えるものではないということから、ここは削除でよろしいのではないかなということでコメントさせていただきました。

○青木座長 24 行目から 29 行目は、これは全体削除のほうよろしいのではないかなという御意見……

○吉成専門委員 個人的にはそう思っています。

○青木座長 ということなのですけれども、ほかに何か先生方。ありがとうございます。よろしく申し上げます。

○広瀬専門参考人 すみません。多分、これは前回、私が入れてくださいというふうにお願ひして、入ったのだと思いますので。

場所として、この場所がいいかということについては、吉成先生の意見に賛成、特に種差として明らかなデータをサポートしているわけではないのですが、JECFA でやったディスカッションの一部ということで引用をどこかに残していただければという意味ですので。例えば、33 ページの冒頭に、そういうこの辺のデータがわかる感じが入っていれば、私はいいのではないかと思います。

○青木座長 ありがとうございます。

ほかに先生方、御意見ございますでしょうか。

そうしましたら、今、広瀬先生のほうから、入れていただきたいというのは広瀬先生のほうからだったということなのですが、34 ページの冒頭の部分に具体的な予測値が入っている。ただ、この場合、ヒトの予測値は入っていないわけですね。では、そうしましたら、例えば私としては、この 34 ページの冒頭のところの記述を生かして、動物の予測値とあとヒトの予測値を書いていただくというような形ではいかがかと思うのですが、いかがでございましょうか。両先生の御提案は生かすとそうなる形が一つかなと思うのですが。広瀬先生、いかがですか。

○広瀬専門参考人 それで。

○青木座長 よろしいですか。

○広瀬専門参考人 ゆくゆくは、多分、血中濃度のグリシドアミドはどうするかというのは割と評価の中心に入ってくる可能性がありますので、いろんな比較したデータとか考察したデータは評価書の中にあっただろうかと思っています。

○青木座長 わかりました。では、吉成先生はいかがですか。

○吉成専門委員 私も後ろのほうに入れていただくということでよろしいかと思います。あと、この数値は、ですから、個体差ではなくて、このぐらいの幅になると予測されているということになるのではないかなというふうに思います。

○青木座長 では、予測値の幅という表現で、ちょっとこの場で修文する時間ありませんので、事務局のほうで、特に今御意見いただいたお二人の先生に御意見をいただきつつ、次回までにまとめていただくということでよろしいでしょうか。

先生方、御意見ございますでしょうか。

では、その点はそういうことでまとめさせていただいて。それで、あともう一つのポイントが、体内動態のまとめのところはこれ結構重要だと思うので、御担当された村山先生と吉成先生とよろしいでしょうか。このまとめというのは、これは 34 ページの (6) でよろしいわけですね。ちょっと御意見いただきたいのですが。では、お願いします。

○吉成専門委員 すみません。私、先ほど胎盤の通過のところ、「容易に通過し」というところなのですが、これも前回の議論をちょっとお聞きせずにコメントをしたところだったので、確かにこれは放射標識体の分布だけでしか見ていませんので、前回アダクトが通過するのではないかという議論があったというお話ですので、そこを踏まえると、確実に言い切れないところもあるかもしれませんので、先生方の御意見、これ

逆にもう一度お伺いしたいなと思うのですけれども。ただ、「容易に」というのと「通過し」を取ったとしても、読まれる方にはそう読まれてしまうのかなという気はしております。それがなくても、経口投与でアクリルアミドを投与して、胎児にかなりの分布をしているということは、胎盤通過というふうに思われてしまうような文章になるのかなとは思っていますので、この記載、今もとに戻していただいた記載でもいいのかなとは個人的には思っています。

○青木座長 今、34 ページの 24 から 25 行目のところの記載でよろしいわけですね。確認なのですが、一応こういう形でよろしいかということの先生方に御確認いただくということで、よろしいわけですね。

そうしましたら、村山先生、いかがでございましょうか。

○村山専門委員 コメントは一応これを拝見して返したのですけれども、最後の行のところで、多分、最初的时候には発現量の個体差というところでヒトということが入ってなかったかと思ったのですけれども、ラットとかに関してではなくて個体差と入れるのだったら、ヒトではないのですかということで、「発現量」という表示と「個体差」という表示を入れるのだったら、「ヒト」という表記を入れてくださいというふうにお願いしたので、反映されていると思いますので、これでよろしいかと思えます。

○青木座長 ありがとうございます。一番最後の 35 行目がポイントでございませぬ。「ヒトにおける CYP2E1 の発現量に個体差がある」という記述を入れていただきたいということで、それは反映していただいているということでございませぬ。

そうしましたら、では、その 2 点になると思うのですけれども。では、35 行目は、個体差の記述は反映していただいているということで。

では、ちょっと戻りますが、24 行目、25 行目の胎盤通過の記述、これは先生方、いかがでございましょうか、御意見あればお願いしたいのですが。

そうしましたら、特にございませぬでしたか。では、この記述、24 行目、25 行目の現在の記述で評価書（案）とさせていただくということでよろしいでしょうか。では、繰り返しますが、「マウスやヒトにおいて、アクリルアミド及びその代謝物が容易に胎盤を通過し、胎児に移行するとされている。」ということでさせていただきます。

ほかにもございませぬでしょうか。

ポイントはそのようなこと、今の三つ挙げた論点、記載順、それから PBPK モデルの記載、それから体内動態のまとめの記載についてなのですが、ほかの論点で何かお気づきの点ございませぬでしょうか。

では、なければ、PBPK モデルの点、これは御担当の先生と相談していただいて、事務局のほうに修正していただいて、次回の会合に出していただくということでお願いいたします。

そうしましたら、では、次に実験動物等における影響について議論をしたいと思えます。では、次に進んでよろしいでしょうか。もちろん、お気づきの点あったら、途中で言って

いただくということにいたしまして。では、事務局から資料 2 について御説明をお願いいたします。

○佐藤係長 資料 2 でございますけれども、右から 2 番目のカラムに第 2 回部会での議論というカラムを追加しております。また、コメント欄にも新たに今井専門参考人のコメントを追加している部分があります。また、一番左の試験系というところの数字が括弧書きであります。これは資料 3 の表とリンクしているものでございます。前回、今井専門参考人が欠席されたということで、それに伴ってコメントを追加させていただいておりますので、その概要を説明させていただきます。

2 ページをごらんください。[3] の試験でございますけれども、判定は△ということなのですが、投与期間が短いということ、ホルモンの影響は 10 ページの生殖毒性試験でもみられるということで△ということなのですが、またさらに、ここには書いてないのですが、追加で NOAEL は設定可能というコメントをいただいております。

続きまして、6 ページでございます。ここでの今井専門参考人のコメントにつきましては、3 ページ、4 ページに NTP の試験があるのですが、その試験との違いはなく、また NOAEL も他の試験で評価できるということでございまして、また、追加でいただいているのは、坐骨神経の病理組織学的変化がみられ、軽微な変化と判断できないので、NOAEL は設定できないというコメントをいただいております。

続きまして、11 ページでございます。11 ページの [21] の試験でございますが、これは、投与期間は前の試験の [20] より長いけれども投与開始時期が同じで、5 mg/kg 体重/日で影響がみられたということが書かれておりますけれども、影響としまして、5 mg/kg 体重/日のところに精巣及び精巣上体の絶対重量の減少など、統計学的に有意な差がみられるので、NOAEL は設定できないというコメントをいただいております。

続きまして、14 ページでございます。14 ページの [31] の試験でございますけれども、これは上の 2007 年の Garey and Paule 2007 と下の [31] 番の試験、2 つ合わせた論文なので、○に変更ということでコメントをいただいております。

続いて、最後、18 ページでございますが、真ん中ぐらいに、脳の組織学的変化を解析した点で類似して、[38] —19 ページの試験でございますが—にてさらに低用量での変化がとらえられているということでコメントをいただいております。NOAEL は設定可能というコメントをいただいております。

資料 2 につきましては以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

そうしましたら、今井先生、コメントはございますでしょうか。

○今井専門参考人 いえ、今、御説明いただいたとおりで、コメントを全て網羅されていきますので、特に私からは現時点ではございません。

○青木座長 よろしいですか。

では、渋谷先生、お願いします。

○渋谷専門委員 18 ページ、19 ページの [37]、[38] の文献ですが、これは私どもで行った実験ですけれども、たしか [38] のほうがより低用量まで見ていたような気がするのですね。実験としてはこちらのほうが母動物も多く確保しておりますので、こちらのほうが割と正確に解析した。つまり、[37] の成果を得て、次にもう少し細かく精査した研究でございます。

○青木座長 ありがとうございます。

野原先生は何か追加ございますでしょうか。

○野原専門委員 私は前回のこの会議に出席しまして、○と△のつけ方というものを自分自身確認いたしましたので、前回△とつけてあったものが○に変更してある面はあります。そのとき認識しましたことは、データを幅広にとって検討するということかと思いましたので、最後の問題についても入れておいて、それを検討材料にすればいいのではないかなというようにも感じました。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

ほかに、先生方、何か御意見ございますでしょうか、あるいは御質問でも。

お願いします。

○今井専門参考人 渋谷先生からコメントのございました [37]、[38] の文献につきましては、もしも両方合わせたほうが全容がより明らかになるということであれば、両方採用していただいて、[37] も○ということによろしいかというふうに思います。

○渋谷専門委員 すみません、間違っておりました。[37] のほうが後に行った実験ですね。

○青木座長 わかりました。そうしましたら、鰐淵委員、お願いします。

○鰐淵専門委員 今おっしゃったように、[38] の試験でやって、最高用量の 14.56 でも毒性が出ているので、いわゆるもう一つの [37] のほうの試験でより高いところとより低いところという形を見て、[37] のほうで NOAEL を出しているということではないかと思うのですよ。だから、[37]、[38]、両方とも採用する必要があるというふうに僕は思います。

○青木座長 ありがとうございます。

[37] と [38]、両方採用したほうがよろしいのではないかという先生の御意見だったのですが、そうしましたら、今幾つかの先生方の議論を伺いまして、やはり両方採用ということでさせていただければと思います。事務局のほうはよろしいですね、それで。

ほかに先生方、御意見ございますでしょうか。

では、なければ、この点、前回も随分時間かけて御議論いただいたということがございますので、まずこの判定、◎から始まりまして、○、△、×も記載はあるのですが、21 ページに判定の基準、これ、資料 2 の 21 ページですね、一番最後のページになると思うのですが、判定の基準がございまして、○、◎は NOAEL、LOAEL、BMDL の検討や設

定が可能であると。それから、△というのが、NOAEL、LOAEL、BMDL の検討や設定がこのデータからは難しいという判断をいただいたものでございます。今井先生の御意見にもありましたように、○と△に意見が分かれた四つの試験につきましては、比較的高い用量での影響ということもありますので、試験の概略及び表を評価書のほうに記載するというのでさせていただければと思いますが、よろしいでしょうか。

特に御異議ございませんでしょうか。では、そういうことでさせていただきたく思います。

前回の審議で、先生方から◎をいただいた試験については、評価書に試験の詳細と表を記載する。それから、○を含む試験については試験の概要及び表を記載する。それから、△が三つつけられた試験については表のみを記載するというので、前回そういうことで議論をまとめさせていただいたのですが、その議論を踏まえてまとめたものがこの資料 3 になります。

では、この資料 3 について事務局のほうから御説明をお願いします。

○佐藤係長 資料 3 について説明させていただきます。

先ほど座長からありましたように、◎ 三つは試験の詳細と表を記載しています。○を含むものについては、試験の概要と表を記載しています。△ 三つにつきましては、これは 30 ページをちょっとごらんいただきたいのですけれども、30 ページにその他の生殖・発生毒性試験ということで表 29 としてまとめております。ここで、前回の議論で、真ん中の試験で「25µg/kg 体重/日」というのがあったわけですが、これは著者のほうに問い合わせたところ、間違いで、「25 mg/kg 体重/日」であったということでございます。

また、40 ページにその他の発達神経毒性試験ということで、△ 三つのものはこのように記載をさせていただいております。

また、全体としまして、単位を mmol 等が書かれていたりとか mg/kg 体重/日というような記載があるわけですが、全て mg/kg 体重/日という記載で統一させていただいております。

また、各表の後に本専門調査会における NOAEL、LOAEL 等について記載をしております。例えばなのですけれども、2 ページをごらんいただきたいと思っております。2 ページの 2 行目から、「本専門調査会としては、本試験の雄の LOAEL を体重増加抑制に基づき、13.3 mg/kg 体重/日、雌の 83.1 mg/kg 体重/日における体重増加抑制及び神経毒性等に基づき、NOAEL を 31.4 mg/kg 体重/日と判断した。」というような記載を全ての表において行っております。

続きまして、各試験の NOAEL、LOAEL の設定につきましては、最初に非発がんについて低い用量で影響が出た試験について概略を説明させていただきます。

最初に 9 ページをごらんください。9 ページの表 8、ラット 90 日間亜急性毒性試験でございますが、この試験、Burek ら (1980) の試験でございますが、13 行目から、「本

専門調査会としては、本試験の NOAEL は、雄の 1.0 mg/kg 体重/日における坐骨神経の軸索・ミエリン変性及び軸索脱落等に基づき、0.2 mg/kg 体重/日と判断した。」と記載しております。この試験につきましても、10 行目からありますが、JECFA は、末梢神経障害に基づき、非発がん影響の NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日としている試験で、最も低い濃度で影響がみられた試験でございます。

続いて、2 番目に低かったものにつきましては、16 ページをごらんください。表 14 でございますが、ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験ですが、16 ページの 7 行目から、「非発がん毒性についての NOAEL は、本試験の雄の 0.66 mg/kg 体重/日群における包皮腺拡張症に基づき、0.33 mg/kg 体重/日、雌の 0.88 mg/kg 体重/日における生存率の低下に基づき、0.44 mg/kg 体重/日と判断した。」としております。

続きまして、3 番目でございますが、34 ページをごらんください。表 32、ラット発達神経毒性試験でございますが、8 行目から、「本専門調査会としては、本試験の F₁ の LOAEL を体重増加抑制に基づき、1 mg/kg 体重/日、NOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日と判断した。」としております。

3 番目に低かったのは 3 つありまして、今一つ紹介しましたがけれども、あと 2 つですが、14 ページをお願いいたします。14 ページ、表 13、ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験でございます。17 行目から、「非発がん毒性については、本試験の雄雌の 2.0 mg/kg 体重/日における生存率低下及び神経線維の局所的腫脹等に基づき、NOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日と判断」としてあります。

もう一つでございますが、17 ページでございます。17 ページの 9 行目から、「非発がん毒性についての NOAEL は、本試験の雄の 2.0 mg/kg 体重/日における生存率低下及び体重増加抑制に基づき、0.5 mg/kg 体重/日」と判断しております。

また、続いて発がん毒性につきましてもですが、一番低かったのが 15 ページの試験でございます。15 ページの表 14、先ほど非発がんでも紹介しましたがけれども、ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験でございます。16 ページに記載がありますが、10 行目、「発がんについては、発がん頻度の有意な増加がみられた最低用量は、雄では精巣上皮腫及び精巣上皮/精巣上皮腫等で 2.71 mg/kg 体重/日、雌では陰核腺癌で 0.44 mg/kg 体重/日であった。」としてあります。この記述につきましては、4 行目にもありますが、JECFA (2011) は、雌ラットの乳腺種の BMDL₁₀ を 0.31 mg/kg 体重/日としております。

もう一つの試験、御紹介させていただきます。12 ページをお願いいたします。12 ページの表 13、マウス 2 年間慢性毒性及び発がん性試験でございます。13 ページに記述がございます。13 ページの 10 行目です。「発がんについては、発がん頻度の有意な増加が見られた最低用量は、雄ではハーダー腺腫/腺癌で 1.04 mg/kg 体重/日、雌ではハーダー腺腫で 1.1 mg/kg 体重/日であった。」としております。4 行目に、JECFA は、発がん性試験から、雄マウスのハーダー腺腫の BMDL₁₀ を 0.18 mg/kg 体重/日としております。

以上でございます。

○青木座長 ありがとうございます。

そうしましたら、本日は田中先生、御出席いただいておりますので、何かコメントがありましたら、この評価書（案）というか、資料 2、資料 3 に関しましてコメントがありましたらお願いいたします。

○田中専門委員 すみません。今回からということで。それで、特に生殖試験を中心に見るということでしたので、そちらのほうを見させていただいたのですが、時間がなかったものですから事前にコメントを出せなかったのですが。

何点か用語の使い方といいますか、表とかに載っている用語でわからない、あるいはこういう使い方はしないというのがあります、それを今ここで説明してもいいですか。それとも、本当であれば事前に修正案をお送りして、直していただいていたほうがよかったのかと思うのですけれども。

○青木座長 事務局のほう、どうでしょうか。

○今井課長補佐 では、メモか何かいただければと思いますが、よろしいでしょうか。終わった後にでも、御相談させていただきます。

○田中専門委員 わかりました。では、それでということで。

○今井課長補佐 ありがとうございます。

○青木座長 ただ、もし何か議論の上で重要と思われる点があったら、御指摘をしておいていただけると。用語上の問題だけではなくて、議論の流れで重要なポイントがあるといけませんので、もしありましたらその点御指摘いただきたいのですが。

○田中専門委員 そうすると、一つあったのが、NOAEL、LOAEL の根拠のところ、資料 2 のほうがいいのか。資料 2 の 13 ページですね。Field さんたちの実験（1990）があるのですけれども、これで、こちらの評価書（案）のほうで——評価書（案）はどこになるのかな。

○佐藤係長 28 ページの表 26 です。

○田中専門委員 申しわけありません。そうですね。28 ページのマウスの発生毒性試験で。それで、本専門調査会としては、過剰肋骨の発現頻度の増加ということで、一応 LOAEL を 3 mg/kg 体重/日と一番下のものとしてとっているのですけれども、この過剰肋骨の発現頻度、実際、元文献を当たってみますと、そもそも過剰肋骨というのは奇形として扱ってなくて、変異として扱っているのですね。これについては、実際のその数値を見ると、一番上の 45 mg/kg 体重/日は確かにかなり上がっているかなというふうには思うのですが、15 mg/kg 体重/日とか 3 mg/kg 体重/日については、全体の変異を保持する子供の数にしても、それほど対照群に比べて差がないものですから、この指標だけで本当に LOAEL を 3 mg/kg 体重/日にしているのかなというのが、ちょっと私は疑問でして。私としては、胎児のほうの影響量は、LOAEL は 45 mg/kg 体重/日ではないかなというふうに思っているのですけれども。

○青木座長 わかりました。どうでしょう、お願いします。

○前田上席評価調整官 このように著者の意見と専門調査会の意見が異なる場合には、例えばこの 28 ページの 10 行目のところで、「3 mg/kg 体重/日、15 mg/kg 体重/日で見られた過剰肋骨の発現頻度の増加を毒性とみなせなかったので、LOAEL は 45 mg/kg 体重/日、NOAEL は 15 mg/kg 体重/日にした」というふうに、専門調査会の判断を記載するということはほかの調査会でもございます。

○青木座長 わかりました。では、そういう方向で事務局のほうで文章案をつくっていただいて、次回までに、LOAEL、NOAEL の根拠というのは重要なことですので、先生と御相談いただいて書き直していただくということでよろしいでしょうか。

お願いします。

○広瀬専門参考人 今のは、過剰肋骨の頻度だけと言いますが、確かに奇形ではないと思いますが、有害性という観点からはちょっと重要だと思いましたので。それは生殖毒性としてそれでよろしいでしょうか。奇形ではないとは思いますが、有害性というはあるという判定で評価するということで。

○田中専門委員 そうですね。過剰肋骨、先ほどもちょっと言いましたように、実際の論文を読みますと、これ数字が書いてあるのですけれども、その数字の多さといいますか、すみません、いただいた文献を見ますと……。

○前田上席評価調整官 文献集④の 465 ページでございます。文献集④の 465 ページがこの Field らの論文（1990）でございます。

○田中専門委員 例えば、表 2 を見ますと、確かに extra ribs を有する腹の割合ということで、数的にいうと、一番下ですけれども、対照群が 47.8% に対して 57.7、53.8、70.8% となっているのですけれども、確かに一番上の 15 mg/kg 体重/日は、これは動いているかなという気はするのですけれども、7.5 mg/kg 体重/日とか 2.5 mg/kg 体重/日については、これは私としてはそれほど、指標としての extra ribs の重大さというか重篤度を考えると、大した差ではないというふうに判断するのですけれども。

○広瀬専門参考人 私が言いたいのは、頻度の差と重篤度を別々にして。15 mg/kg 体重/日は、だから、過剰肋骨発現頻度の増加は、有害事象ではあるけれども頻度が少ないので有害性ととらないという言い方なのか、それとも過剰肋骨そのものはもうとらないのかは、はっきりしないと、いろいろなところでこういう影響がありますので思っただけです。

○青木座長 お願いします。

○山添委員 田中先生、バックグラウンドでもこれ出ているのですよね。だから、そのところを、先生、それを踏まえて判断をされたということでもいいのではないですか。

○青木座長 という御意見ですが、

○広瀬専門参考人 それだけ確認したかっただけです。

○青木座長 では、最終的にこの文言をどうするかというところは、田中先生と、御意見をいただいた広瀬先生と御相談していただいて、事務局のほうでまとめていただくという

ことでよろしいでしょうか。ほかの先生方、御意見ございますでしょうか。今のことで。

○圓藤専門委員 ちょっといいですか。職業性疾病で生殖毒性の判定をするときに、過剰肋骨だけだったら今のところ私どもは入れてません。

○青木座長 入れてないという御意見なのですから、ここは広瀬先生、いいですか。

○広瀬専門参考人 それは明らかにしていただければ、私としてはいいので。

○鰐淵専門委員 多分、NOEL と NOAEL の違いで、広瀬先生は、これは NOAEL なのか、NOEL なのかというところを、毒性なのか単なる反応なのかというところを専門家の先生に明らかにしていただきたいということを言われているのだと思うのですけれども。今の圓藤先生の答えて、これは毒性変化としてはとらないという答えていいのかなとは思いますが。

○青木座長 そうでしたら、田中先生、いかがですか。

○田中専門委員 そもそも、生殖のほうで変異と奇形というふうに分けているのは、変異というのは普通にある程度の割合で出るのですけれども、それについて一つの生殖上での定説というか摂理がありまして、変異でもある用量でものすごく上がった場合には、それは一応、奇形を最終的には示唆するみたいなどころがあって、それである程度の頻度の高さで、それを毒性ととるかとらないかという考え方があるものですから。それで私はそういう意味で、これは背景として大体 50%近く対照群でも出ていて、それで、低用量と中用量などは大体 50%ぐらいなのですから、一番上だけは 70%とちょっと上がっているんで、それについてはもしかしたら影響が出ているのかなという、そういう解釈です。

○青木座長 ほか。お願いします。

○広瀬専門参考人 今の説明が反映されて記述されれば、それでいいと思います。

○青木座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、今の点に関して御意見ございますでしょうか。圓藤先生はよろしいでしょうか。

そうでしたら、では、事務局のほうで、今御意見いただいた先生方と調整していただいて、記述の変更をいただいて、次回までにそれを出していただくということでお願いいたします。よろしいでしょうか。

お願いします。

○渋谷専門委員 この Field らのグループは次のラットでも同じような所見を出しておりますけれども、これはいかがなのでしょう。

○田中専門委員 同じでして、過剰肋骨というのは、本当に別に種差といいますか、それについては、基本的にはラットがメインなのですから、げっ歯類に関しては——げっ歯類というよりも哺乳類ですね、人間でも変異でそういうちょっと肋骨が 1 本多いとかって、そういうのは普通にあるものですから、過剰肋骨そのものについての扱いは変異という言葉でくくって構わないと思います。ですので、同じ解釈で構わないのかなというふうには思いますけれどもね。

○青木座長 ということは、表 27 に関する記述も変更が要るということになりますでしょうか。

○佐藤委員 すみません、ちょっと座長、よろしいですか。

○青木座長 はい。

○佐藤委員 今の件で、extra ribs が有害性とどう関係するのかっていうのはいろいろ議論があるところだと思うのですけれども、原著の 469 ページ、この青いファイルの 469 ページに表 2 というのがあります。文献集④の通しのページの 469 です。Field さんたちの論文。これはラットのほうのデータだと思うのですけれども。下のほうですね。この表の一番下の 2 行を見ていただきますと、% fetuses with extra ribs per liter と、それと % liters with extra ribs というの、数値があって、これは確かに 15 のところだけが上がっているような感じなのですね。コントロールも 11.1%とか 47.8%とかありますし。

それから、472 ページに表 5 というのがある、こっちが上のほうのマウスのデータだと思うのですけれども、これも下の 2 行を見ていただきますと、% fetuses with extra ribs per liter が 3.4 から、dose-dependent に 13.9%まで上がっているのと、これは一応トレンドとしては有意であるということだろうと思うのです。% liters with extra ribs もトレンドとしては有意で、ゼロよりもみんな投与群が高いような感じなのですから、こういうのでも影響なしというふうにとらえてよろしいのかなというのをちょっと議論していただけますか。

○青木座長 では、佐藤委員のほうから御指摘あった点なのですが、いかがでございましょうか。このような最高用量では extra ribs について非常に明確な上昇がみられるのだけれども、ほかのより低用量のほうでももちろん数字としては上がっている、これをどのようにとらえるかということで先生方の御意見をいただきたいということなのですが。まず田中先生、また改めていただければと思います。

○田中専門委員 すみません。表 2 に関しては、私、先ほど言ったとおりでいいと思うのですけれども。表 5 のほう、これはマウスのほうですけれども、この数字だけ本当に見ると、ドーズレスポンスで上がってきているという形はあるのですけれども。

○鰐淵専門委員 すみません、よろしいですか。僕、この分野は全然専門ではないのですけれども、先生がおっしゃるように、最高用量だけではやはりどう見ても上がっているように見えるし、ドーズレスポンスがあるので、普通、これは表に直したときには、最高用量だけこの記載を過剰肋骨の発現増加というのを残すというのが一般的ではないかなというふうな。その下の二つは削っておかないと、これだったら一番下から全部あるように見えてしまいますので、この二つは削ると。下の二つは削ると。一番最高用量、それぞれマウスは 45 mg/kg 体重/日、ラットでは 15 mg/kg 体重/日だけ残すと。この所見を残すという形でいいのではないのでしょうか。そういうふうにされたほうがわかりやすいのでは。

○青木座長 という御提案があったのですけれども、先生方、いかがでしょうか。圓藤先生、いかがですか、先ほど御意見いただいて。

○圓藤専門委員 ほかの **malformed** とかを見ていると、別にそんなにほかの群でも上がってないので、たまたまこの **extra ribs** だけトレンドがあるように見えるだけではないかなと思います。

○青木座長 渋谷先生、いかがですか。

○渋谷専門委員 頻度としては統計的有意差が出てないのですよね、下の用量も含めて。ですので、本当はこれはフィッシャーの直接確率法でやったほうが良いような気がするのですが、**Dunnett** と **Williams** でいいのかというのはちょっと私はわからないのですけれども。ですので、下の用量は有意ととるのはちょっと難しいかもしれないですね。

○青木座長 下の用量は有意ととるのは難しいかもしれないということですか。わかりました。

○渋谷専門委員 ただ、フィッシャーの直接確率法等で統計し直すことができれば、それでちょっと有意性を見てみたほうが良いと思いますけれども。

○青木座長 そうですか。データを再解析したほうがよろしいのではないかという御意見ですか。どうでしょうか。ここは議論全体の流れの中で非常に重要な点なのですが、ここで時間を使ってしまうのも……、重要な点なのですけれども。もう一回、専門の先生方で御議論いただく時間をとったほうが良いかなという気もするのですけれども、どういたしましょうか。

○山添委員 青木先生。

○青木座長 お願いします。

○山添委員 これオリジナルに戻れないですよ、データとして。

○青木座長 ええ。

○山添委員 ですから、フィッシャーの直接確率は、あればいいのですけれども、とれないので、このとこできちっと判断をこの場でもうやっちゃわないと、先へ進めないと思うのですね。

○青木座長 わかりました。という御意見もあります、先生方いかがでしょうか。いろいろ御意見があるところなのですが。

お願いします。

○川村専門委員 どこからを問題視するかという問題で、統計学的な処理の問題ではないように思うのです。つまり、トレンドがあるかないかということではなくて、過剰肋骨ということが生体に対する有害作用で防がなければならないものなのか、一つの生体反応であって、**negligible** なものなのかということを決めるのかなというふうに思っていたのですが、アウトカムを持つ重要性で判断されるのかなと思ったのですが、その点はいかがなのでしょう。

○青木座長 では、田中先生、お願いします。

○田中専門委員 変異という区分ですが、もともと小奇形ということになるのですけれども。要は、奇形というのは、本当に個体が生存していくことに対して非常に障害になるよ

うなものということで奇形という分類にするのですけれども、変異の場合は、普通にあっても実際の生体としてそれが障害になるというものではないということで、重みとしてはそんなでないものというふうに考えているというか、そういう分類になっているのです。

○川村専門委員　そこをどう位置づけるかだと思います。僕自身は今まで、リアクションとして起きて、つまり悪いことが起きないようにするために、バッファーとして吸収する例えば白血球が増加するとか。だけれども、しばらくたつと戻って大事には至らずに済むというような、そういうリアクションとしてあって、事を重大化させないために防衛反応として起きたことであれば、これはリアクティブなもので、有害作用とは思わず、むしろ有害作用を起こさないための防衛システムだというふうに認識しますが、**anomaly** というのは起きちゃったら戻らないし、それがリアクティブ、プロアクティブな作用ではないと思うので、一つの現象、アウトカムとして起きてしまった **irreversible** な現象だというふうに思います。ただ、その中に本当にクリティカルなものと、起きても起きなくても大勢に影響がないというものとあると思うのですが、この過剰肋骨というものが過剰肋骨にとどまらず、ほかの **anomaly** の誘発と非常に密接な関連があるもので、マーカーとして重要なものなのかどうかという認識によるのではないかという気がします。

○青木座長　ほかの先生方、御意見がありましたらお願いしたいのですが。

お願いします。

○圓藤専門委員　ですから、私たちも、過剰肋骨というのが何本か書いてないからわからないのですけれども、それだけでしたら大したことではない。その先に高濃度にしたらやはり奇形が出ることを思わせるようなことがあるならば、それを毒性ととるとというのがスタンスです。

○青木座長　ありがとうございました。

そうしましたら、ほかの先生は何か御意見ございますか。先ほど、鰐淵先生のほうからかなり具体的な御意見があったのですけれども、いかがでございましょうか。

○鰐淵専門委員　要は、この材料を毒性の評価としてどこの部分で切るかということに使う道具なので、だから、先ほどちょっと言いましたけれども、これは全部外してしまっても構わないのです。体重増加抑制が F_0 で、最高用量でそれぞれ出ているので、ここの部分は毒性変化としてあると。ただ、下だから、それより下は **NOAEL** ととれますし、逆に、先ほど私少し言いましたけれども、過剰肋骨自体が一番高いときでは、有意差があるのかどうかわからないのですけれども、かなり目立っているところなので、そのバックに何があるのかということも含めて、所見としてとっておくのだったら、最高用量だけ残しておくという形にしておけば、ここでのこの試験での **NOAEL** はとれるのではないかなというふうには思います。

○青木座長　先生方、ほかに御意見ございますでしょうか。

私としては、鰐淵先生の御意見、確かに所見として残すこと、やっぱりこういう観察が

ある以上、それを全く無視するというのはちょっといかがかなと思います。やはりそこで明確な所見が出ているこの最高用量のところを残して記述することが、今、先生方の御意見を伺ったところでは妥当かと思うのですけれども、何か先生方、御意見ございますでしょうか。

では、そうしましたら、そういうことで、具体的な文言は先生方とまた協議していただいて、今いただいた方向で事務局に修正いただくということで、事務局のほう、よろしいでしょうか。

では、その点、非常にたくさんの議論をいただいて、ありがとうございました。NOAEL はどこにするかという、この部会で重要な点ですので、比較的高い用量の議論だとは思いますが、ちょっと時間をとらせていただきました。

委員の先生方、山添先生、それから佐藤先生、ちょっと今のまとめでよろしいでしょうか。

では、そういうことで事務局のほうでまた御判断いただいて。ただ、その御議論の過程でまたいろいろありましたら、また戻していただくということもありということで、この辺にさせていただければと思います。では、そういうことでお願いいたします。

そうしましたら、今非常に重要な御議論をいただいたと思います。

それでは、評価書（案）に記載して評価において用いることになった試験について、NOAEL、それから LOAEL の議論を時間の許す範囲でさせていただきたいと思います。確認でございますが、評価書（案）に記載した試験のうち非発がん性について最も低い用量で見られているのが、資料 3 の 9 ページ、Burek の……。

○鰐渕専門委員 すみません。そこにいく前に、まず記載のところを一つ一つつぶしていかないと、なかなか難しいかなと思うのですけれども。一つ一つつぶしていただいたほうがいいのではないのでしょうかね。評価書をつくるという意味では、それぞれ一つ一つやっていったほうがいいのではないのでしょうか。

○青木座長 よろしいでしょうか。

○姫田事務局長 ぜひ鰐渕先生の方でお願いしたいと。

○青木座長 では、そういうことで一個一個つぶしていくということでさせていただければ、よろしいでしょうか。

では、そうしましたら、番号順で。これはどちらを見たほうがよろしいのかな。

○今井課長補佐 最初からいきますと、資料 3 の 2 ページの 2 行目から 4 行目です。

○青木座長 そうしましたら、まず表 1 ですね、本調査会としては、ここに、LOAEL を——ちょっと読み上げるのは。では、この記載についていかがでございましょうか。

○圓藤専門委員 一ついいですか、質問。

○青木座長 はいどうぞ。

○圓藤専門委員 体重増加抑制を毒性ととるわけですか。

○青木座長 ここでは毒性ととるという判断をされたと思うのですけれども。

○鰐渕専門委員 一般的に、体重増加抑制は毒性ととることのほうが多分多いと思いますけれども。

○今井専門参考人 一つ、今の御議論なのですけれども、もともとの根拠になっている表 1 の記載について、0.14 mmol/l の枠にある雄の体重増加抑制が「毒性所見なし」と訂正されているのですけれども、この具体的なデータを見て議論すべきですけれども、もしここが「毒性所見なし」ということになるのであれば、下の 2 行目から 4 行目までの記載について、雄は LOAEL ということになっているのですけれども、これ NOAEL になります。

それと、もう一つですけれども、全体に及んでくるところなのですけれども、それぞれ一つ一つの試験について、現時点では雄と雌と別々に NOAEL を記載しているのですけれども、雄と雌、合わせて一つの試験として NOAEL を設定するかどうかという議論も必要かというふうに思いますが、いかがでしょうか。

○青木座長 その点なのですが、要するに NOAEL を雄雌で別々に記載しているけれども、それをどちらかより低いほうの値を LOAEL あるいは NOAEL としたほうがよろしいのではないかという御意見なのですけれども、先生方、いかがですか。実は私としてもそのほうがいいかなとも思うのですが。

御専門の先生方、いかがですか。

○渋谷専門委員 ええ。私もそれでいいと思います。

○青木座長 では、そうしましたら、実際に記載していくときには、つまり「本専門調査会としては」というところの記載は、LOAEL あるいは NOAEL のより低い値を記載していくということで、以降させていただくということをお願いします。

○鰐渕専門委員 すみません。あと、今、今井先生が御指摘になったところなのですけれども、0.14 mmol/l で雄が体重増加抑制がないとした根拠というか、ここがどういうふうになったのかということ修正された先生、多分、ドーズレスポンスがないからということで、たまたまという形で外したのではないかと僕は思うのですけれども、この外した理由を教えてくださいらと思うのですけれども。

○渋谷専門委員 私は表には残しておいたほうがいいかなと思って、事務局に伝えたのですけれども。それで、用量反応性がないので、上の用量が影響ととらえたほうがいだろうと判断しました。

○姫田事務局長 すみません。ぜひ原著データにちょっと当たっていただけませんかでしょうか、今この場で。

○青木座長 文献は何番になりますか。というか何ページになりますか。

○佐藤係長 文献集③の 603 ページです。680 ページの、原著でいうと左上に 76 ページと書いてある部分です。

○青木座長 データでいうとどこのデータになりますか。

○前田上席評価調整官 681 ページの表 21 で、雄の 0.14 mmol/l が比較に比べて 89%。

一番右のカラムだと思いますが。

○青木座長 用量依存性がないということで、これは棄却したわけですね、事務局案つくっていただくときには。

○佐藤係長 すみません、こちらがもしかしたら間違えていたかもしれません。渋谷先生からいただいたコメントで、体重増加抑制を削除したと認識したのですけれども。そこを確認しなくて申しわけありませんでした。

○磯部評価第一課長 ただ、先ほど渋谷先生なので、毒性とは見ないのだけれども書くというのは、多分この表のつくりそのものをどう考えるかなのですね。やっぱり基本的には **adverse** な **effect** の用量反応を見やすくするために表にすることだと思うので、毒性と見ないのであれば、例えば原著上、差が出てくるのだけれども、そういうことこそ本文中に記載をして、こういうことがあったのだけれども、こういう点は毒性とこういう理由で見なかったとか、そういう形のほうが……。表にするのは、毒性の用量反応関係を見やすくするために、どういう用量でどういう毒性が出ているかということ。それが結局は積み重なって行って、全体としての **NOAEL** の判断になってきますので、そのほうが評価書のつくりとしてはわかりがいいように思います。

○青木座長 実は私も同意見で、これはあくまでも **NOAEL** あるいは **LOAEL** を示すための表になりますので、そこは **NOEL** に当たるものは本文に書いて、それで **NOAEL** に当たるところはこちらの表に書くということの整理でよろしい……。ということで一般的には議論するのだと理解しているのですが。それでよろしいでしょうか。

としますと、これは渋谷先生の御意見、これは見ていただいたのは渋谷先生に見ていただいたのでしたっけ。

○渋谷専門委員 先ほど申し上げたとおり、用量依存性がないということで、上の用量を **NOAEL** にとった次第ですけれども。

○青木座長 わかりました。

ということは、整理としては、実際に影響が出たと思われるのが、**0.7 mmol/l** からということで判断するというふうに……

○鰐淵専門委員 いや。すみません。これは表を見ると、やっぱり最高用量の **86%** というのは明らかだとは思いますが、その **1** 個下、**91**、**92**、**95**、**89** というのは、はっきり言ってここは有意差検定も全然何もされてないですし、ここは所見としては最高用量だけ体重増加抑制というのをに入れて、あとは抜くというのがわかりやすいのではないかなという気はしますけれども、いかがでしょうか。

○青木座長 では、ほかの先生何か。

○熊谷専門委員 僕も抜くほうがわかりやすいと思います、こういうデータなら。さっきちょっと出ていたのですけれども、やっぱり体重減少を鰐淵先生が言うように毒性とみなすということだったら、抜くでいいのではないかと思います。

○青木座長 どこで切るかですね。これはできるだけいろんな先生の御意見をいただいた

ほうがいいと思うのですけれども。

○鰐淵専門委員 これは逆に言うと、どこで切るかがわからなければ、先ほど課長がおっしゃったように、文章中に入れて、ここには入れないほうがいいのかもしいですね。そのほうがわかりやすいですね。

○青木座長 お願いします。

○圓藤専門委員 そのときに有意な体重抑制みたいのがないと、やっぱりまずいのではないですかね。

○青木座長 ここは何らかの統計的な処理はしているのでしょうか。

○野原専門委員 文章中にどこから有意というのは、書いてあるのですよね。

○青木座長 どこですか。

○野原専門委員 例えば、今の文献でしたら原著 76 ページ、メソッドにもスタティスティクスは書いてありますし、文章中、例えば 76 ページの左半分下のほうに、体重については幾つのドーズから有意であるというようなことが書いてはあります。76 ページ、左の 2 段落目に、370 ppm から有意であるというふうな記述は、拾っていくと出ています。ppm じゃない、370 mg ですね。

○青木座長 mg ですね。

これはちょっと事務局に確認なのですが、私の理解としては基本的に、統計的に有意差があるものを記載していくというスタンスでいると思っていたのですが、必ずしもそうではないということなのですか。この表に記載して、もちろん統計的な有意差が出ても、それが生物学的な意義に関しては違うという議論はあるので、その理解しているのですが。でないと、これ全部、一個一個、有意差があるかという話をしていくと、これは時間が無限にかかるような気がするので、まず確認したいのですが。

○今井課長補佐 基本的には、原著で有意と書いてあるものを入れていきます。有意差があると書かれている所見を表に記載しております。

○熊谷専門委員 ちょっとすみません。表 20 にはアスタリスクがあって、それが統計的に有意ということを示しているのです。表 21 はないですね。そうすると、文章が間違いなのかということになるのではないですか。普通書きますよね、アスタリスク。表 20 には書いているのです。

○青木座長 ただ、ちょっとこれは非常に現実的な話なのですけれども、とにかく記載があったものは書いていくという立場でないと、悩み始めると切りがないので。とりあえず記載があるものを書いていくという立場で私はよろしいのではないかなと思うのですが。どうしましょう。事務局のほうで何かありますか。

○磯部評価第一課長 そのところはもう一度事務局でも。今の書き方でよろしければ。多分いいと思うのですね。原著論文で有意差検定をしたりしてなかったり、してないのもあると思いますが、原著論文でそのあたりを毒性と見ているとか、これはあるという形の書いてあるものは、それに従って書いていくという形で、まとめはもう一度確認します。

○青木座長 この表にあって、影響があると書いたものは、文献上で、それが熊谷先生が指摘されたように、もしかしたら間違いがあるかもしれないけれども、少なくとも書いてあるということは、著者の考え方に従って整理していただくということでよろしいですよ。

○姫田事務局長 ですから、基本的に事務局としてやれることは、原著論文で毒性と書いたものを掲載させていただくということです。ただ、それについて、物によっては有意差検定してあったりしてなかったり、あるいは、これのように体重増加抑制がいわゆる忌避によるものかどうかはわかりませんので、そういうことについて再度やはり原著論文、特に NOAEL なり LOAEL にひっかかるようなところ、あるいは重要なところについては、時間かかるかもしれませんが、先生方に見ていただいてエキスパートジャッジしていただく必要があるかと思います。

ですから、原著論文そのままを全部うのみにするというのではなくて、この場で確認していただくということが必要になるかと思います。もちろん、上のほうの用量とか、そういうものについてはそんなに気にされる必要がないのかもしれませんが、こういうところ、微妙なところについては全部確認していただくことが必要になってくるというふうに思っています。

○青木座長 わかりました。ちょっと私が言ったのは、この表の整理としてまずどうするかという問題と、でも専門家が見てやっぱりおかしいのではないかという判断は当然あるわけだから、そこはこの場の先生で御議論いただくということだと思えますね。

○姫田事務局長 最終的には、さっきお話しいただいたように、表の整理としては、影響ではなくて毒性と考えられたものについて表に整理させていただくということだと思えます。

○青木座長 わかりました。

では、お願いします。

○渋谷専門委員 このマウスの試験に関しましては、文献集④の 810 ページの表の E7 に解剖時の体重データが出ておりまして、やはり 0.14 mmol/l と 0.35 mmol/l を除く用量で体重に統計学的な有意な低値が出ております。

○青木座長 ただ、用量依存性がないことに関してはどう考えたらよいですか。

○渋谷専門委員 ですので、記載はこのままで僕はいいいと思ひまして、それで、「用量依存性がないところから」という文言を入れればよろしいかと思ひます。

○青木座長 わかりました。

○磯部評価第一課長 すみません、確認なのですが、今の渋谷先生の御意見で、用量、結局は記載は残すということで行くと、今のこの論文で行くと、0.14 mmol/l のところの体重増加抑制を残すということになるわけですね。そうすると、これを毒性と見るということになるのですか。

○渋谷専門委員 そういうことではなくて、統計学的な有意差のある所見として、やはり

尊重しておかなきゃいけないと。

○磯部評価第一課長 統計学的有意差はあるのだけれども、もし毒性ととらないのであれば、統計学的有意差はあるけれども、用量依存性のこの問題でこれは毒性所見として見なかったということを本文中に記載したらどうかと。

○渋谷専門委員 私もそういう意見です。

○磯部評価第一課長 そういうことでよろしいですか。

そうすると、今のところでいくと、0.14 mmol/l は毒性所見では見ないということなのですが、0.70 mmol/l のところはどうかでしょうか。上のほうにもあるので。

○青木座長 ちょっと私からも。ただ、そのときに、結局 LOAEL とか NOAEL というのはどういう値かというところが問題で、私としては、あくまでも一般論として申し上げますが、確かに統計学的有意差が低いところではあるのですが、実際には用量依存性があるところの一番低いところでどうかというふうに見るのが一般的だと思うのですが。ですから、そちらが生物学的に意味があるかどうかという議論に多分なってきた、私が持っているイメージとしては、確かに統計学的有意差がこの場合一番低い用量で出ているのだけれども、実際に LOAEL とか NOAEL、この場合は NOAEL というのが 0.35 ととることもあるのではないかというふうには思うのですね。それこそ、これは先生方の御判断になると思っている。

ですから、そうすると、この記述、表としては、繰り返しますが、あくまでも論文の記述のサマリーであるので、統計的有意差があるものを記述すると。ただし、そのときに本調査会としてどう考えるかというところの議論、記述として、私の今ちょっと個人的意見として、例えば NOAEL というのは 0.35 mmol/l ととれるというような記述にするのが一つの整理かと思うのですけれども、いかがでしょうか。ちょっと先生方からも意見いただきたいのですが。

お願いします。

○今井専門参考人 我々も事務局もすごく今回のこの試験で混乱しているのは、0.14 mmol/l のところで体重が下がっている理由が、ひょっとしたら表 21、文献集④の 681 ページになりますけれども、Week 0 のところの、本当であれば体重に基づいた群分けの操作のところ、もう少し体重がそろそろ私は経験的には思うのですけれども、それが結構、群間でこぼこして、たまたま 0.14 mmol/l のイニシャルがコントロールと比べて少し低いのがひょっとしたら影響しているかもしれないというふうに、この場での評価としてはそこも見たほうがよいかというふうに考えていまして、先ほど渋谷先生が御指摘されました剖検時の体重で有意差が出ているのが、1.4 mmol/l のところから有意差が出ていて、今の理由が正しいとすれば、0.14 mmol/l のところの有意差というのを無視すると、最終的な結論としては、原著の 680 ページ、76 ページのところの著者らの記載にありますように、上二つについて影響ととるとというのが妥当のような気がいたします。

○青木座長 という御意見だったのですけれども、上二つですね。体重増加抑制について。

今の御意見に対してほかの先生、御意見ございますか。

確認ですが、上の二つというのは。

○今井専門参考人 すみません。今、広瀬先生から御指摘があって、私、上の 2 つというのは、1.4 mmol/l と 3.52 mmol/l という意味で申し上げましたけれども、先ほど渋谷先生が御指摘された剖検時体重で有意差がついているのが、0.7、1.4、3.5 mmol/l の上 3 つでついているので、ここも本文と齟齬があって、どうしたものかということで迷うところであります。

○圓藤専門委員 すみません。

○青木座長 お願いします。

○圓藤専門委員 ネクロプシーの体重というのはそのままを比べているだけであって、スタートからの体重増加抑制とは違うと思うのですね。ですから、体重増加抑制というのはその前のページの表になるので、そうすると、文章の significant decrease というのしかないと思います。

○今井専門参考人 私も今の圓藤先生の御意見に賛成で、本文どおり。といいますのは、ちょっと科学的ではない部分も出ますけれども、この 13 週の試験で 2 年間の発がん性試験の用量設定をしているということもございますので、それも踏まえまして、著者らの評価というのを尊重するというのが——尊重するといいますか、今、圓藤先生がおっしゃったように、in life のパラメータとしての体重増加抑制というのを根本的な評価にするという形で、本文どおりでよろしいかと思えます。

○青木座長 では、お二人の先生から今、本文どおりでどうかという御意見があったのですが、ほかに先生方、いかがでしょうか。

ということは、今井先生、恐縮なのですが、体重増加抑制に関して NOAEL の値はどうなりますか。

○今井専門参考人 NOAEL というか、本文の記載を申し上げますと、雄に関しては 1.41 mmol/l と 3.52 mmol/l 、雌については 3.52 mmol/l のみという記載になっています。

○青木座長 わかりました。

では、それに合わせて本調査会の意見をちょっともう一回、再確認していただくということでもよろしいでしょうか。

そうしましたら、お願いします。

○前田上席評価調整官 では、この 2 ページの 2 行目から 4 行目でございますが、先ほど LOAEL を NOAEL に変更ということで、雄の NOAEL が体重増加抑制に基づき、13.3 mg/kg 体重/日、雌の 83.1 mg/kg 体重/日の体重増加抑制、神経毒性等に基づき、NOAEL は 31.4 mg/kg 体重/日という、この表現でよろしいかどうかということです。

○青木座長 そうですね。では、今の事務局の御発言のとおりでここはさせていただくということでもよろしいでしょうか。

お願いします。

○山添委員 今の2ページの表のところで、1.4 mmol/l の用量のところで、肝臓の相対重量の減少と出ているのですけれども、絶対重量は変わってない場合でも、これ毒性の指標にするのですか。

○青木座長 失礼しました。ちょっとその点はどうですか。

○鰐淵専門委員 一般的には両方そろわないとしないというのが、評価の仕方だと思います。これは削ったほうが良いと思います。

○青木座長 これは削ったほうがよろしいですか。では、そういう御意見なのですが、先生方、いかがでしょうか。

そうしましたら、この表でいう 1.4 mmol/l のところの雄の肝相対重量減少は、削るでよろしいわけですね。では、削るということをお願いします。

では、このまず a の試験に関してはよろしいでしょうか。

時間が実は 15 分しかないのですが。ちょっとどういうやり方でやっていきますか。

○鰐淵専門委員 すみません。あと、全体的な記載の仕方で、発がん性のところ、ありますよね。慢性毒性と発がん性のところは、非発がんと発がんに分けて表をつくる、記載も非発がんと発がんに分けるといふことのほうが一般的だと思いますので、そういう記載にちょっと形を改めていただいたほうがわかりやすいかなというふうに思います。

○青木座長 という御意見で、これは私が事前に言ったほうがよかったかもしれないのですが、そこを分けておいたほうがよろしいですね、確かに、発がん影響と非発がん影響と。1 回目の議論だと思うので、混ぜていいかなと思っていたのですけれども。私もちょっと気になっていたんで、発がん影響と非発がん影響と分けて表をつくっていただくということで、次のときまでに整理をお願いします。もちろん、評価書としての仕上がりはちょっとまた考えるとして、議論の場ではそうしたほうがわかりやすいと思うので。よろしいですね。

お願いします。

○前田上席評価調整官 具体的には、今の御指摘は 12 ページから 13 ページの例えば表 12 ですが、非発がん毒性が○で発がんが●となっていますが、これを表 12 という形ではなくて、表 12 の 1 が非発がんの表、表 12 の 2 が発がんの表、そういうふうに分けるといふことをございますか。

○青木座長 そうです。

○佐藤係長 すみません。文章も一緒に分けるということ、前段の文章も分けるということよろしいでしょうか。

○鰐淵専門委員 はい。そのほうがわかりやすい。

○佐藤係長 承知いたしました。

○青木座長 お願いします。

そうしましたら、では一個一個という先生の御指摘があったので、次にいきますか。ち

よっと時間が実はあと 10 分しかなくて。次回以降、これをどうするかということも考えなくてはいけないと思うのですが、そのところを確認してから。ただ、もちろん時間をかけてよろしいなら、これは一個一個やっていくのは、私としては必要なものならやるべきだと思うのですが、ちょっと後のスケジュールもあるでしょうから、そこをどういうふう考えていくかですね。

○磯部評価第一課長 私ども、今、先ほど局長のほうから申し上げた、評価書にする以上は、それをどういう判断をしたのかということについて、この調査会での議論というのは必要だということだと思います。それについて、ただ、毒性の所見の見方とか疑義がないものもいろいろあるでしょうから、スピードはいろいろ試験ごとにまちまちで、先ほどたまたま体重増加抑制という、言ってみれば毒性影響として見るか見ないかとか、一番下の用量で一応出ているのをどう見るかとか、そういうところの判断があったので、御議論が多分あったのだと思います。事前にはいろいろこれはお送りして見ていただいでいて、それをいろいろ修正バージョンで見えていますので、特に担当で見ていただいた先生のコメントを中心にこの調査会で、一つ一つ確認はしていただいでいて、この毒性の見方、NOAEL のとり方でいいのかというのは、ざーっと見ていただいでいただくのはお願いはしたいと思います。

その中で、事務局から事前にちょっといろいろ申し上げたのは、特にほかの評価機関で最終的なこの TDI といいましょうか、BMDL といいますか、そこのクリティカルになったポイントのハーダー腺腫の問題とかいろいろありますので、そのところは特によく、よりまた見ていただくような形で進めていただければなと思っておりますので。きょうは若干進め方で議論もありましたので、思ったところまでいかなかったと思いますけれども、もう一度ちょっとまた内容をいろいろ見ていただいでいて、次回はまた一応順番には見ていただくような形をお願いできればと思います。

○姫田事務局長 あと、お願いなのですが、例えば表 1 のところの 3.52 mmol/l のところに、所見で「軸索萎縮を伴うミエリン鞘の拡張及び空胞化を伴う神経線維の変性を特徴とする坐骨神経及び腰髄での神経症」と書いてあるのですけれども、これをできるだけ要約して、1 行ぐらいの言葉に直していただいでように御示唆いただければ、こういうものを全体についてお願いしたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

○青木座長 1 行ぐらいに。

○姫田事務局長 これの 1 行ぐらい。

○青木座長 わかりました。ただ、なかなか御専門の先生からすると、正確さという観点から書いていただいたと思うので、いかがですか。

○渋谷専門委員 これは 1 行でできます。

○青木座長 できますか。

○渋谷専門委員 神経根神経症と言うまとめ方で十分です。

○青木座長 わかりました。そうですか。

○渋谷専門委員 はい。あと、先ほど来話していた体重増加抑制ですけれども、これ最終体重の低値です。アブストラクトにそう書いています。なので、体重増加抑制という話で議論していたから、議論が非常に混乱したのかなと思います。

○青木座長 お願いします。

○圓藤専門委員 ちょっと飛びますけれども、資料 3 の 32 ページからラット発達神経毒性試験とありまして、34 ページに表 32 があるのですけれども、これ発達神経毒性の試験で陽性というのは、やっぱりそれなりの発達神経毒性が出ていたところをとるべきではないかなと思うのですけれども。体重増加抑制で LOAEL をとっているというのは、これでいいのでしょうか。

○前田上席評価調整官 ほかの調査会の事例で、発達神経毒性試験で見られた一般毒性の試験の結果に基づきまして、この発達神経毒性試験による NOAEL は幾つであったと。ただし、それは一般毒性によるものであって、発達神経毒性は認められなかったというふうに記載する場合と、発達神経毒性がもう少し高い用量で見られた場合には、発達神経毒性の NOAEL は幾ら、一般毒性の NOAEL は幾ら、それをこの 1 つの試験について 2 段書きするというケースもございます。ですから、このケース、もしこの表 32 の所見がよければ、一般毒性による NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日で、発達神経毒性は見られなかったというふうに書くことがあるのかもしれませんが、もう少し高い 10 mg/kg 体重/日で発達神経毒性が出ているとすれば、発達神経毒性の NOAEL は 5 mg/kg 体重/日で、一般毒性の NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日であったというふうに書くということも考えられるのかなと思います。これはほかの調査会の例でございます。

○青木座長 整理させていただきますと、まず発達神経毒性の試験として実施したのだけれども、エンドポイントが必ずしも神経等への影響ではなかったと。そういう場合の記述をどうするかという問題だったと思うのですが、ほかの調査会の例としては、必ずしもこの場合の発達神経毒性でないものをエンドポイントとして NOAEL あるいは LOAEL を設定したという書き方にするということですね。

○前田上席評価調整官 そういうケースはございます。

○青木座長 そこは一つのフォーマットの問題でございますので、そこはそういうことで整理していただくということでいいのではないかと思います。

○佐藤委員 ちょっとよろしいですか。今の体重増加抑制と発達との関係なのですけれども、これはある時点で見ると、体重増加抑制がかかっている子供というのは発育・発達がおくれている可能性があるので、体重というのは発達神経毒性においてやっぱり見ておかなきゃいけないパラメータの一つだろうと思います。その上で評価をするというふうに私は思いますけれども。

○青木座長 わかりました。非常に重要な御指摘ありがとうございました。では、そこはそういうことで整理していただくことでよろしいでしょうか。

では、次回以降、これを続けていくということなのですけれども、よろしいでしょうか。

○磯部評価第一課長 すみません。事務局のほうも座長にいろいろ御迷惑かけて申しわけないと思うのですが、先ほど事務局長から申し上げたように、評価書に書く試験について、評価については一つずつ見ないといけないと、こういうふうに思っておりますので、ちょうど亜急性毒性、最初のところは先ほど言った毒性の見方とかどういうふうに記載をまとめていくかということをお議論もいただいたので、これから 2 番目以降はもう少しスムーズにいけるのではないかなというふうに思うのですけれども。

次回、座長、よろしければ次の資料 3 の 2 ページ目の b の試験から一応確認をしていただければと思います。あと、確かに、先ほど座長がおっしゃったように、この場でみんなで文献見ていると、それは一個一個 1 時間ぐらいのスピードになってしまいますので、それでは何年かかるのだという議論もあると思いますので、基本的には担当の先生方に確認していただいておりますので、毒性の見方とか調査会としてどういうふうに考えたらいいかということにつきまして、個々の試験ごとに事前にコメントいただいて、それをもとに全体の議論もしていただくような形で次回進めていただければ、ある程度の時間で議論が進められるのではないかなと思うのですけれども。

○青木座長 今、御提案があったのですが、私もやはりちょっとこのペースでいくと非常に厳しいなというところを思ったこともあり、御担当の先生には、そうしましたら、非常に恐縮なのですが、やはり NOAEL あるいは LOAEL を設定した一応根拠というか考え方を御説明いただいて、それで先生方に御意見をいただいていくというプロセスでさせていただくのが非常に現実的な進め方ではないかと思っておりますので、ではそういうことでさせていただくことで、次回以降また続けさせていただくということでもよろしいでしょうか。

○磯部評価第一課長 あと、それともう一つ。すみません。一応は事務局でつくって先生方に見ていただいたのが資料 3 でございますので、資料 3 を順次、見ていただく範囲としては資料 3 の範囲を一応は見えていただきたいなど。全部が全部次回終わるかどうかなというのはあると思っておりますけれども、それは時間を見ながらということで、しかたがないと思うのですけれども、事前に見ていただいて、その場で言うていただく範囲としては、資料 3 の範囲は一応お目通しいただいて、コメントは整理をしておいていただけるとよろしいかなと思うのですが。そういうふうにお願ひできればと思います。

○青木座長 では、今、課長のほうからお話あったのですけれども、そういうことで先生方、それからほかに、ぜひ御関心のある先生方は積極的に、お忙しいところと存じますが、見ていただければと思います。

今日の議事としては、NOAEL、LOAEL にどれを採用するかという議論をする予定で、さらに言いますと、遺伝毒性のところとそれから場合によってはヒトへの影響にいけるかなということを考えていたのですが。やはり先生方から詳細な御意見をぜひここでいただくべきであるという委員の先生方からの御提案があったということで、そういうふうにしていただきました。

次回以降、まず資料 3 あるいは必要に応じて資料 2 に基づいて議論を進めていただい

て、多分、1回かかりますね、今の感じで言うと。

○磯部評価第一課長 多分、資料3を全部見ていただくとすると、1回は楽にかかるとは思います。

○青木座長 1回で終わらせるということを目標にさせていただいて。ということは、全体から見ると、回が2回ぐらいおこなわれてしまうことになると思うのですが、これはあくまでも先生方の御意見で進めることだと思いますので、そういうふうに、以降、進めさせていただくということによろしいでしょうか。

先生方、ちょっと座長の不手際もございまして、大分予定よりもかなりおこなわれてしまいました。お許しいただければ、そういうことで次回以降は進めてさせていただければと思います。

では、そうしましたら、その他事項をお願いします。その前に、先生方から何か御意見ございますでしょうか。

なければ、では、その他事項、お願いします。

○今井課長補佐 次回は、日程調整させていただいた上で御連絡させていただきます。

○青木座長 了解いたしました。では、次回の日程調整をよろしくお願いします。4月以降ですね。

そうしましたら、まず座長の不手際がございまして、ちょっと議論が十分先に進めることができなくて、申しわけございませんでした。ただ、おかげさまで、しっかり議論をさせていただくことができたと思っております。

では、そうしましたら、特に先生方、ございますでしょうか。

なければ、以上で第3回の化学物質部会を閉会させていただきます。

本日はどうもありがとうございました。