

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 137 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成26年12月12日（金） 13:59～17:07

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) 1－メチルナフタレンに係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

梅村座長、穂山専門委員、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、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、
中江専門委員、北條専門委員、森田専門委員

(専門参考人)

高須専門参考人

(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、東條事務局次長、関野評価第一課長、池田評価情報分析官、
高橋課長補佐、鹿田係長、武内係員、山中参与

5. 配布資料

- 資料 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、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）」（案）
- 資料 2－1 1－メチルナフタレンの概要書
- 資料 2－2 添加物評価書「1－メチルナフタレン」（案）

資料3 「亜セレン酸ナトリウム」の添加物指定及び規格基準の設定
に関する食品健康影響評価について

参考資料1 添加物に関する食品健康影響評価指針

参考資料2 国際汎用されている香料の安全性評価の方法について

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第137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いただいております。

本日は専門参考人として、国立医薬品食品衛生研究所の高須伸二先生に御出席をいただいております。

なお、久保田専門委員、山田専門委員は、御都合により御欠席との連絡をいただいております。

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137回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますので、ごらん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「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、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジオホスホン酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素）（案）』」。

資料2-1「1-メチルナフタレンの概要書」。

資料2-2「添加物評価書『1-メチルナフタレン』（案）」。

資料3、平成26年11月18日付「亜セレン酸ナトリウム」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について。

参考資料1「添加物に関する食品健康影響評価指針」。

参考資料2「国際汎用されている香料の安全性評価の方法について」。

以上でございます。資料に不足等はございませんでしょうか。

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。

参考文献集の文献番号14番、*gpt delta*マウスを用いた*in vivo*の遺伝毒性試験に関する報告は、梅村座長が共著者でいらっしゃいますが、本文献は査読を経て公表された科学論文でございますので、調査審議等に参加しないこととなる事由には該当しないことを申し添

えます。

参考文献集の文献番号15番、1-メチルナフタレンのラットを用いた90日間反復投与毒性試験の報告でございますが、梅村座長、高須専門参考人が所属する国立医薬品食品衛生研究所病理部において作成され、お二人が関与されております。

参考文献集の文献番号26番、1-メチルナフタレンの確認結果でございますが、穂山専門委員が所属する国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部の第一室において作成されたものでございます。

なお、本品目の1-メチルナフタレンは、国際汎用香料として厚生労働省が自ら指定手続を行うこととして評価依頼がなされたものであり、企業申請品目ではないことから、本品目についての特定企業は存在しません。

今、御説明させていただきました文献番号14番、15番につきましては、梅村座長が作成に関与されておりますので、本件に係る議事進行につきましては、頭金座長代理にお願いできればと思います。頭金座長代理、よろしくお願いいたします。

○頭金専門委員 それでは、本件に関しまして、座長にかわりまして、議事進行を務めさせていただきます。

まず、文献番号14、梅村座長の件につきましては、該当の資料は査読を経て公表された科学論文であり、調査審議等に参加しないことになる事由には該当しないとのことで問題はないと思われます。

文献番号15、梅村座長、高須専門参考人の件につきましては、本品目は、同委員会決定の2（1）に掲げる場合のうち、企業申請品目ではないため、④の「特定企業からの依頼により当該調査審議等の対象品目の申請資料等の作成に協力した場合には該当せず、⑥の「その他調査審議等の中立公正を害するおそれがあると認められる場合」に一部該当するかどうかを検討する必要がありますが、事務局から当該文献の詳細な御説明をいただけますでしょうか。

○高橋課長補佐 それでは、御説明させていただきます。

文献番号15は国立医薬品食品衛生研究所病理部において作成された報告でございますが、梅村座長及び高須専門参考人が作成に関与されているものとございまして、この文献は第三者により査読されていないものでございます。

当該文献は、被験物質の反復投与毒性試験結果に関する報告でございます。調査審議の中で、当該試験の妥当性に関する議論になる場合には、中立公正を害するおそれがあり、コメントや発言は控えていただくべきものと考えられますが、それ以外の部分においては梅村座長及び高須専門参考人が審議に参加したとしても中立公正を害するものにはならないと考えられます。

なお、1-メチルナフタレンの評価書全体の取りまとめにつきましては、梅村座長に取りまとめいただいても問題ないと考えておりますが、反復投与毒性試験に関する項目の議事進行につきましては、頭金座長代理にお願いできればと考えております。

○頭金専門委員 ただいまの事務局の説明によれば、文献番号15、梅村座長、箆筒専門参考人の件につきましては、同委員会決定の2（1）⑥の「その他調査審議等の中立公正を害するおそれがあると認められる場合」に一部該当すると考えられますが、当該試験の妥当性に関する議論、つまり反復投与毒性試験のうち、当該試験の妥当性に関する審議についてのみコメントや発言を差し控えていただくのが適当であり、それ以外の部分につきましては審議の参加やコメントの提出があっても問題ないとするのが適当ではないかと考えられます。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○頭金専門委員 反復投与毒性試験に関する項目の議事進行につきましては、座長にかわって私が行うこととし、評価書全体につきましては、梅村座長にお願いしても問題ないと考えられます。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○高橋課長補佐 ありがとうございます。

それでは、文献番号26番、穂山専門委員の件に係る議事進行につきましては、梅村座長より議事進行をよろしく願いいたします。

○梅村座長 穂山専門委員の件につきましては、同委員会決定の2（1）⑥の「その他調査審議等の中立公正を害するおそれがあると認められる場合」に一部該当するかどうかを検討する必要がありますが、事務局から当該文献の詳細の御説明をいただけますでしょうか。

○高橋課長補佐 それでは、御説明させていただきます。

文献番号15は、国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部が作成した報告であり、穂山専門委員は同部の部長でいらっしゃいます。同文献は、第三者により査読されていないものでございます。

当該文献は、被験物質が各種毒性試験に使用されたものと同一であることを分析し確認したという報告でございます。調査審議の中で、本試験の妥当性が関連する議論になる場合には、中立公正を害するおそれがあり、発言を控えていただくべきものと考えられますが、それ以外の部分においては穂山専門委員が審議に参加したとしても中立公正を害するものにはならないと考えられます。

○梅村座長 ただいまの事務局の説明によりますと、文献番号26番、穂山専門委員の件につきましては、同委員会決定の2（1）⑥の「その他調査審議等の中立公正を害するおそれがあると認められる場合」に一部該当すると考えられますが、当該試験の妥当性に関連する議論、つまり遺伝毒性や反復投与毒性試験の被験物質の同一性に関する審議についてのみコメントや発言を差し控えていただくのが適当であり、それ以外、例えば穂山専門委員の御担当の「評価品目の概要」の部分については審議の参加や、コメントの提出があっても問題ないとするのが適当かと考えられますが、いかがでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○梅村座長 それでは、異議がないことを確認しました。引き続きお願いします。

○高橋課長補佐 その他の議事につきましては、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 今、御説明がありました、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」と声あり)

○梅村座長 では、まず、事務局より議事(3)その他に関して、説明をお願いいたします。

○高橋課長補佐 本日お配りさせていただいている資料3をごらんいただければと思います。文書は平成26年11月18日付でございますが、11月25日の食品安全委員会において、厚生労働省より、添加物「亜セレン酸ナトリウム」(栄養強化剤)の評価要請がございました。

栄養強化目的で使用する添加物の評価につきましては、参考資料1でお配りしています評価指針において、ヒトにおける知見を踏まえ総合的に評価を行うこと、必要量や摂取量の範囲がLOAEL又はNOAELと比較的近いことなどから、栄養成分によって異なる不確実性因子を適用する必要があることなどと示されてございます。

また、第130回から第133回まで亜鉛の栄養強化を目的とする添加物「グルコン酸亜鉛」について、御審議をいただいたところでございます。

今後、国民の健康志向の高まりなどにより、栄養強化を目的とした食品の流通量が増加する可能性もあると考えられますし、今後、添加物「亜セレン酸ナトリウム」のような栄養強化目的の添加物の評価要請について、幾つか予定されているということでございます。

そこで、今回、このような栄養成分を含有する添加物に関しまして、特にヒトにおける知見や必要性について重点的に審議していただく場として、添加物専門調査会の下に新たにワーキンググループを設置していただくことを御提案させていただきたいと存じます。

なお、ワーキンググループで御審議いただく対象となる添加物の範囲は、日本人の食事摂取基準等で基準が策定されているビタミンやミネラルを含有する添加物等を栄養強化目的で使用する場合であると考えております。

調査会とワーキンググループの審議の進め方につきましては、厚生労働省から諮問があった後に、まずはワーキンググループのほうでヒトの知見や栄養成分の必要性などを中心に御審議いただき、ワーキンググループとして取りまとめをいただきます。その後、添加物専門調査会において、ワーキンググループの結果やヒトの知見以外の動物の知見等々を踏まえて最終的に御判断いただきまして、評価書を取りまとめていただくということでございます。

ワーキンググループにつきましても、本調査会と同様に、公開の場での御審議をお願いしたいと考えております。

以上でございますが、いかがでございましょうか。

○梅村座長 今、御提案いただきました栄養成分ワーキンググループの設置について、委員の先生方から御意見、御質問等はございますでしょうか。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 ワーキンググループをつくることは賛成ですけれども、つくった場合に、どういう人たちがワーキンググループのメンバーに入って、どれくらいの規模でやって、どういう専門の方が加わるのか。そこら辺の情報はどうでしょうか。

○梅村座長 現在、メンバーとしては座長代理の頭金先生、ヒトにおける知見御担当の祖父江先生、森田先生、そして私の4人を中心に、調査会以外の栄養成分の評価に関する専門家の方々に適宜お願いできればと考えています。

○今井田専門委員 ありがとうございます。

○梅村座長 そのほかはございますでしょうか。よろしいですか。

皆様、このワーキンググループ設置の提案に関して、可ということでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 対象する品目ですけれども、例えば、栄養強化剤に限るのか、そうでないものでも、ヒトの知見を結構重視するようなものがありますね。そういうものも含めるのかどうか、その点はいかがででしょうか。

○梅村座長 事務局、どうですか。

○高橋課長補佐 説明が不足しており申しわけございません。対象は、ビタミン、ミネラル等の栄養強化を目的とされている添加物でして、今回は、セレンの栄養強化を目的とした添加物「亜セレン酸ナトリウム」でございます。今のところ、栄養強化の目的でないようなものにつきましては、ワーキンググループで御審議いただく対象とは考えておりません。

○今井田専門委員 私はむしろ柔軟に考えて、ヒトの知見が重視されるような物質に関しては、まずはワーキンググループでやって、とかいうようなこともいいかなと思ったのですが、その辺は特にこだわりません。

○梅村座長 今回提案させていただいているのは、先生のおっしゃったような、ヒトの知見が多くある場合にそのデータを重視していくような添加物全体的話ではなくて、今、事務局から説明があったような、そういう栄養成分にかかわるようなところは、当然、ヒトのデータを主に見るようなことになるので、このようなワーキンググループで事前にそのあたりの意見をまとめておいたらどうかという、専門家に集まっていただき、意見をまとめて、その結果をもとに本調査会で審議をするというような流れにしたいというのが、今回の趣旨でございます。よろしいですか。

○今井田専門委員 結構です。

○梅村座長 ほかにございますか。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、事務局、引き続き。

○高橋課長補佐 ありがとうございます。

それでは、資料3にございます添加物「亜セレン酸ナトリウム」に関しましては、栄養成分に関するワーキンググループで先に審議をいただきましてから、その結果を踏まえ、専門調査会で御審議いただくこととさせていただきたいと思います。

今後、同様に栄養成分のワーキンググループで審議すべき対象となる添加物について評価要請があった場合には、座長と御相談の上、まず栄養成分ワーキンググループで審議いただきまして、その結果を踏まえて、この調査会で御審議いただくこととさせていただきたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○梅村座長 手続の確認ですけれども、栄養成分であったときには、今回本専門調査会で設置を認めていただいたので、自動的にワーキンググループが設置されて、自動的に専門調査会の前に審議が始まるという理解でよろしいですか。

○高橋課長補佐 はい。座長と御相談して、基本的にはその方向で進めさせていただければと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

それでは、議事（1）に進みたいと思います。

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」です。

本品目については、前回も、これまでに審議していた部分で、評価書案に修正のあった箇所について審議することとなっております。前回ちょっと時間がありませんで、過酸化水素の反復投与毒性与発がん性の審議を行いました、その他の部分については時間が足りませんで、継続審議となっております。

それでは、事務局から説明してください。

○武内係員 それでは、資料の取り扱いについて、御説明をいたします。過酢酸製剤補足文献集の中に入っています補足文献1、2、3、4－1、4－2、5、6、8、9、15、大きなドッジファイルの関連文献集1の中に入っている文献28、29、30につきましては、要請者等の知的財産等に係る情報であり、一般には非開示となっております。

これらの情報については取り扱いに注意いただくとともに、調査会では、これらの情報を読み上げる等、非開示情報の公開につながるおそれのある発言を控えていただけますよう、お願いいたします。

では、評価書案、資料1をごらんください。まず、簡単に経緯を御説明します。

4ページ、審議の経緯が書かれておりますが、2013年11月に要請がありましてから、今までに7回、添加物専門調査会で審議いただいております。今回は8回目ということにな

ります。それまでの間に補足資料の提出依頼を4回行っておりまして、これまでに3回分の補足資料の提出がございました。今のところ、まだ2013年11月に依頼をした補足資料が提出されていないという状況でございます。

では、内容に移ります。これまでに審議していただいた部分で修正の入った箇所を中心に御説明させていただきます。

9ページの下の方にあります「(2) 分子式、構造式」の部分です。穂山専門委員、久保田専門委員から、構造式の書き方を公定書の表記に合わせるということで、側鎖にCH₃という文字を追記しております。

13ページ、8行目の「② 欧州における使用状況」でございます。2009年に欧州理事会で過酢酸製剤に対する判断がなされていますので、それについて追記させていただいております。関連しますので、15ページもごらんください。

15ページの8行目、2008年のEFSAの過酢酸製剤の評価、14行目、2014年のEFSAの過酢酸製剤の評価でございます。2008年のほうの評価を受けて、先ほどの13ページの8行目からの欧州における使用状況が決められております。この時点では、鶏肉に対する過酢酸製剤に使用を認めていないということになっております。まだ2014年のEFSAの評価に対する管理措置は出ていませんので、現時点では、このような書き方にさせていただいております。

15ページの19行目から、以前の審議を踏まえて、EFSA、2009年のオクタン酸カルシウム、オクタン酸マグネシウムの評価に関しては、参考資料ということにさせていただいております。

以上が品目の概要の部分です。

続いて、体内動態の部分に移ります。19ページの11行目から「1. 体内動態」でございます。

14行目から「① 各種酵素による分解試験」がございます。これに関しましては、原著論文【補足10】の提出が厚生労働省よりございましたので、それに基づいて過酸類という言葉が過酢酸に修正しております。

25行目から「② ウシ血清への添加試験」です。

20ページの一番上の行、6番の脚注を追加させていただいております。これも原著論文【補足11】が提出されたのですが、ドイツ語の文献でして、これはECETOCの引用のままの記載にしております。

20ページの7行目から「③ ラット胃液、ヒト唾液による分解試験」です。これに関しましては原著論文【補足14】と【補足13】の両方の提出がございましたが、【補足13】のほうは記載する必要はないと判断させていただいておりますので、【補足14】の内容をもとに修正させていただいております。

21ページの8行目「⑤ 金属イオンの影響について」ですが、先ほどと同じ論文ですけれども、原著論文【補足11】の提出がございました。ただし、先ほどと同じくドイツ語の

文献ですので、ECETOCの引用の記載のままにしております。

続きまして、過酸化水素の部分ですが、23ページの一番上から「③ 代謝」の部分ですが、18行目から「(c) Prxによる代謝」の反応式について追記させていただいております。

25ページ、13行目から「(b) マウスにおけるカタラーゼ活性の系統差」の項目がございしますが、23行目、「十二指腸癌」という記載に関して、以前の御審議を踏まえて、「十二指腸の増殖性病変」という文言に修正させていただいております。

31ページ、33行目から、これまでの議論を踏まえ「(6) 体内動態のまとめ」を追記させていただいております。過酢酸に関しては金属イオンの存在下で速やかに酢酸に分解され、全身への分布も少ない。過酸化水素はカタラーゼ等の酵素や金属イオン等によって速やかに代謝される。カタラーゼ活性については種差及び個体差が知られていて、ヒトにおける無カタラーゼ血症等の症例も報告されている。HEDPに関しては経口投与における吸収率が低いと考えられるものの、一部の吸収されたものについては尿及び糞便中に排泄されるほか、骨に分布する。オクタン酸に関しましては、ほとんどが吸収され、一部は代謝されるが、残りの大半は遊離脂肪酸として存在する。脂肪組織への蓄積も認められると記載させていただいております。

ここまで御審議いただければと思います。

○梅村座長 それでは、評価書案の修正点について、それぞれ担当の先生に御説明いただければと思います。

まず、評価対象品目の概要、過酢酸製剤についてですけれども、穠山先生、お願いいたします。

○穠山専門委員 概要のところでは、先ほど事務局からもお話がありましたように、9ページのHEDPの構造式を公定書の形式に合わせていただいたということであります。また、最初の版では7ページに以下HEDPと書いてあったのですけれども、14ページまではそのHEDPの略が書かれていなかったのも、そこをHEDPと直していただいたところあります。ほかは特にありません。

○梅村座長 ありがとうございます。この評価対象品目の概要のところに関して、ほかの委員の先生から御質問等はございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 15ページの16行目です。その下にコメントが書いてあって「is considered unlikely」を「考えにくい」と訳されていて、必ずしも間違いとは思いませんけれども、「出現しないと考える」とか、「出現しないと考えられる」というのが本来の訳なので、若干のニュアンスの違いがありますけれども、よろしいのでしょうか。

○梅村座長 穠山先生、そのあたりは。

○穠山専門委員 私と久保田先生は、このような訳し方でいいのではないかと考えたのですけれども、そこは違う意味にとったほうがよろしいですか。ちょっとニュアンスが伝わ

りませんか。

○梅村座長 not considerではなくて、considered unlikelyみたいということですね。

○中江専門委員 だから、「unlikelyであると考えられる」わけなので、つまり「ないと考える」と言っているのもあって、「考えにくい」とは言っていないです。

○梅村座長 意味としては同じなのだろうと思いますけれども、そのあたりはどうですか。

○中江専門委員 意味として、「ないと考える」という方は「ない」ということを前面に出すのだけれども、「考えにくい」という方は「ないだろう」と言っているだけだから、「ない」というニュアンスが弱くなります。日本語としてはそうなるので、別に絶対にだめと言っているわけではないですけれども、それでいいですかとお聞きしています。

○梅村座長 もし先生から御提案していただける日本語訳があれば。

○中江専門委員 私だったら、「出現しないと考えられる」にします。

○梅村座長 どうでしょうか。出現しないと考えられる。

○中江専門委員 「過酢酸製剤の使用による薬剤耐性菌の出現はないと考えられる」ですかね。

○梅村座長 強過ぎないですか。

○中江専門委員 でも、「considered unlikely」というのは、「unlikely」であると「consider」しているわけだから、そういうことでしょう。

○梅村座長 unlikelyだから、と考えているということではないですか。

○中江専門委員 起きないわけでしょう。

○梅村座長 起きにくい。起きるとは考えにくい。

○中江専門委員 「何とか is likely」だったら、その何とかが存在するとか起こるということでしょう。「何とか is unlikely」はその逆だから、その何とかがない、存在しない、起きないということだけれども、「considered」が入るので、「ないと考えられる」というのが、普通にそのまま訳せば、そうなります。

何度も言っているように、別に絶対にだめと言っているわけではないので、どちらでもいいのですけれども、どっちのニュアンスが強いかです。

○亀山専門委員 私は、このunlikelyをconsideredにかかると考えているので、そうすると、考えることが難しいと私はとったのですが、この原著から見ると、データから推量しているわけですね。そこから考えて、この薬剤耐性菌の出現は起こり得ないだろうと、つまり考えにくいと私はとって、久保田先生もそれに同意していただいたところがあります。

○梅村座長 意味としては同じということであれば、もし中江先生が同意していただければ、このままの表現ということになりますけれども。

○中江専門委員 皆さんがそれでよろしければ、私はいいです。

○梅村座長 よろしいでしょうか。では、担当の先生方で御意見が一致しておりましたので、本質的に間違いである表現ではないということで、皆さんの意見もそのようなことですので、ここはこのまま変えずに残すということにさせていただければと思います。

ほかにございますか。今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 EFSAの件ですけれども、2008年にEFSAがあつて、2014年にもEFSAがあつた。要するに2014年のEFSAの評価がどの程度なされたかがわからないのですが、13ページのところでは、欧州における使用状況で、2008年のEFSAをもとにして、これらの評価がなされるまでの間、その欧州のほうでは過酢酸製剤の使用を認めていないということですが、2014年のときには、その評価は行われなかったということなのでしょうか。

○高橋課長補佐 EFSAの評価としましては、15ページに記載させていただいたとおり、2008年に、さらなる資料が必要としており、2014年に、提出された資料をもとに薬剤耐性菌の出現は考えにくいと評価されておりますが、13ページに戻りまして、EUの管理措置は、2008年のEFSAの評価を受けて、使用は認められないとされております。2014年のEFSAの評価の後にしようが認められるようになったかどうかとの情報については、今は得られておりませんので、おそらく2008年の管理措置のままであらうと考えております。

○今井田専門委員 わかりました。せっかく2014年の評価も現時点である状況なので、13ページの2014年のEFSAの評価が現時点ではあるけれども、とか何か、要するにそれも踏まえた上で、まだ欧州理事会のほうは決定を下していませんよというようなニュアンスを言ったほうがいいのかと思いました。まあ、そこまではいいですね。言い出しながら、すみませんが、結構です。わかりました。

○梅村座長 今の今井田先生の御意見ですが、どうですか。欧州における使用状況はわからない、つまり昔の評価のままになっているけれども、新しいEFSAの評価が出ているのだというようなところを、それは後ろで書いてあるのかな、出てきますね。

○高橋課長補佐 例えば、13ページの「EFSAの2008年の評価」の文言に脚注を追加し、2014年の評価結果を追記させていただくということでしょうか。

○梅村座長 どうでしょうか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 脚注に入れる場合は、今おっしゃったことだけを脚注に入れるのですか。それとも今井田先生がおっしゃったように、「それに基づくEUの決定はなされていない」までを脚注に書くのですか。どちらですか。

○梅村座長 最後まで書かないとおかしいのではないですか。

○中江専門委員 それを書かずに2014年がありますよと書くだけなら、それはもう書いてあるので、同じことの繰り返しです。ただ、それに基づくEUの施策について、現在情報がないということは、どこにも書いていないので、書く意義はあります。

○梅村座長 それがいいかもしれないですね。脚注で行きましょうかね。最後まで書くと。

○高橋課長補佐 それでは、文末の「認めていない」に脚注をつけさせていただくのがよろしいですか。

○梅村座長 そういうことです。

今井田先生、いいですか。

○姫田事務局長 ただ、認めていないと書くと、2014年の評価を見たけれども、認めていないということになってしまうので、評価を受けて、まだアクションが起きていないということだと思います。そう書かないと、評価があるのだけれども、それをリスク管理側がまだ実行に移していないという状態だろうと思います。

○梅村座長 それを書かないといけないですね。

○高橋課長補佐 誤解を招かないように記載させていただきます。

○梅村座長 よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、ほかにございますか。評価対象品目の概要についてですけれども、よろしいでしょうか。

それでは、引き続きまして、体内動態のまず過酢酸についてですけれども、頭金先生、お願いします。

○頭金専門委員 19ページの体内動態の中の「(1) 過酢酸」であります。補足資料が提出されました。19ページの①の試験、20ページの③の試験につきましては、補足資料に基づいて、石井先生から修文をしていただいています。それ以外の資料も提出されたのですが、ドイツ語の文献であったというような理由で、記載としてはECETOCの引用の記載のままとっております。

○梅村座長 それでは、副担当の石井先生、お願いします。

○石井専門委員 今、頭金先生が御説明になったとおりでございます。20ページにある③の記述がわかりにくい煩雑な記述だったので少し整理させていただいたのですが、いまだにすっきりとわかりやすい表現とは言いがたいかもしれませんが、こんな形に直させていただきました。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

この体内動態の過酢酸のところですが、今、石井先生のおっしゃった、ちょっとわかりにくいかもしれないというような文章も含めて、その他の委員の先生方からコメントはございますでしょうか。

20ページの最初のところに過酢酸の6番の脚注をつけて説明したというのは、新しいところではなかったですか。

○高橋課長補佐 今回、原著の提出がありましたので、それにより脚注の冒頭を移したということございまして、新しい議論によるということではございません。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 よくわからないので教えてください。20ページの9行目と15行目、過酢酸の濃度が0.005～0.02%になっていますが、これはこの間にあるが明確にわからない濃度のものを5 mg又は2.5 mg与えたという意味ですか。

あわせて、もう一つ、ラットの胃内容物懸濁液とありますが、これはラットのどんな状態のものをどうやってとってきたものを言っているのでしょうか。

○梅村座長 これが厚労省に求めて、新しく来た論文の内容ですね。そのあたりをもう少し情報があれば。

○石井専門委員 これはそのようにしか記述されていなくて、要するに胃液ですけれども、それ以外にも何か含まれている可能性がありますよという程度の記述だと思います。

○中江専門委員 例えば、空腹ですよとか、食べさせていますよとか、そういう条件は何も書いていないですか。

○石井専門委員 そういう条件は私もはっきり覚えていませんので、今はお答えできないのですけれども、ちょっとお待ちいただけますか。

○高橋課長補佐 文献集の補足資料と書いてあるものの14でございます。後ろのほうに和訳がございます。ご指摘の点について事務局でも内容を確認させていただきます。

○梅村座長 確認をしていただいている間に、次は過酸化水素になってしまうのだけでも、担当の先生が重なってしまっているから、わかりますか。

頭金先生、過酸化水素は行けますか。

○頭金専門委員 21ページから、過酸化水素になります。これにつきましては、23ページの「③ 代謝」の中の「(c) Prxによる代謝」を修正しています。ここは以前の調査会のときに議論されたところで、反応式を追加したということです。

過酸化水素は以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

伊藤先生、何か御追加のコメントはございますでしょうか。

○伊藤専門委員 今、頭金先生がおっしゃったとおりで、この反応式はたしか1つだけ反応式が書いてあったので、3つ並べたらどうかという御提案をしたと思います。これで問題ないと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○武内係員 補足の文献14の和訳の6ページ目の表3の内容が先ほどの議論のところかと思います。例えば、表3の左側の列、PAA添加%、0.005、0.01、0.02、と3つ数値がございますので、そのように記載する方法もございますが、いかがでしょうか。

○梅村座長 今、事務局の提案は何ですか。

○頭金専門委員 用量が3用量しか使っていないので、0.02、0.01、0.005というように3つ記載したほうがいいのではないかと思います。

○梅村座長 過酢酸のところですね。中江先生、どうですか。まず内容物ではないほうですけれども、用量。

○中江専門委員 ほかのやつは使っていないのですか。0.0025以降は使っていないのかな。

○高橋課長補佐 この試験に関しては記載が少なく、この部分と、メソッドとして2ページの真ん中あたりのVIのところのみかだと思いますので、評価書の記載内容につきましては、担当の先生と相談させていただければと思います。

○梅村座長 この胃内容物懸濁液というところも含めてですか。もしそのあたりの詳細がわからなければ、仕方がないのですけれども、もう一度そのあたりを頭金先生と石井先生に御確認いただけますでしょうか。

○石井専門委員 わかりました。

○梅村座長 それでは、この点について、体内動態は次にまとめに入るのですけれども、個別の問題でもよろしいのですが、これまでで御質問等はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、体内動態のまとめのところを頭金先生、お願いできますか。

○頭金専門委員 体内動態のまとめですけれども、31ページの（6）に記載しました。過酢酸、過酸化水素、HEDP、オクタン酸についてのそれぞれのまとめを記載したということです。

以上です。

○梅村座長 石井先生、追加コメントはございますか。

○石井専門委員 特にコメントはございません。

以上です。

○梅村座長 伊藤先生は。

○伊藤専門委員 特にございません。

○梅村座長 ほかの委員の先生方で、この体内動態のまとめ、31ページの34行目からですけれども、この記載内容について、何かコメント、質問等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、評価対象品目の概要と体内動態のところの修正点については、審議はここまでにさせていただいて、引き続き、事務局から説明をお願いいたします。

○武内係員 では、先ほどの続きですが、32ページの7行目から「2. 毒性」のところに移りたいと思います。

8行目からの「(1) 過酢酸、過オクタン酸」について、まず御説明させていただきます。

16行目から遺伝毒性がございますが、修正したところとしては、34ページの遺伝毒性の表のうちの一番下の*in vivo*の小核試験のカラムの陰性の下に書いてあった、全投与群で用量依存的な骨髓毒性という記載を削除させていただいております。

35ページ、1行目から、その遺伝毒性のまとめが書かれていますけれども、山田先生、戸塚先生より、*in vivo*小核試験で認められた一般毒性については遺伝毒性の評価に必ずしも必要ではないということで、その記載を削除させていただいております。その他、文言の修正もさせていただいております。

36ページの5行目から、急性毒性です。

12行目「b. 過オクタン酸」のところで補足文献【補足15】の提出がございました。この文献は非公開資料ですけれども、それを確認いただいて、修正の必要はないと判断いただいております。

19行目から「③ 反復投与毒性」です。

20行目から、次のページにもわたりますが、「a. ラット、ブタ 5、28日間亜急性毒性試験」につきましては、原著論文【補足12】の提出がございました。

37ページの一番上の表 7 の群設定の脚注としまして、被験物質の安定性について速やかに分解される旨、記載させていただいております。

37ページ、21行目からの「b. ラット 7 日間飲水投与毒性試験」です。

38ページの四角囲みに書いてありますとおり、先ほどもあった論文ですけれども、原著論文【補足14】の提出がございましたので、その旨、修正させていただいております。

38ページの21行目から39ページにわたる「c. ラット、マウス、モルモット、ハムスター、スナネズミ 10か月間飲水投与毒性試験」です。

39ページの四角囲みにありますとおり、これも同じ文献【補足14】の提出がございましたので、それに伴って修正をしていただいております。

なお、38ページの24行目にあるラットの系統ですけれども、これも宇佐見先生、北條先生より御指摘いただきまして、BDIXの書き方を修正させていただいております。

39ページの17行目から40ページ、41ページにもかかる「d. ラット 8 週間飲水投与毒性試験」ですが、41ページの四角囲みにありますとおり、この文献の日本語訳について差し替えがございました。それに基づきまして、41ページの 1 行目から、専門調査会としての判断を記載させていただいております。

41ページの 5 行目からの d の試験については、修正ございません。

42ページの 4 行目、f の試験ですけれども、43ページの下の方に四角囲みをつけておりますが、このラット13週間飲水投与試験に関しましては、原著論文の提出を依頼しましたが、入手できなかったということで、OECDの評価に基づく判断というものをさせていただいております。

その判断の結果ですが、43ページの18行目から、専門調査会としては本試験の詳細は不明であるが、NOAELを0.75 mg/kg体重/日と判断するということで、OECDの判断を是認するという形で、石塚先生、今井田先生より御判断いただいております。

44ページの 7 行目から「④ 発がん性」の項目に移ります。ここは文言の修正だけで、特に大きな修正はございません。

27行目から「⑤ 生殖発生毒性」です。

28行目から45ページにまたがるところですが、「a. ラット多世代生殖毒性試験」に関しましては、45ページのほうの四角囲みにありますとおり、これも先ほどと同じ原著論文、【補足14】の提出がございましたので、その内容に従って修正をいただいております。

その結論としましては、45ページの 3 行目から、専門調査会としてはNOAELは得られないと判断いただいております。

45ページの 8 行目から、先ほどと同じ論文ですが、「b. ラット、マウス、ハムスター、スナネズミ、モルモット 10か月間飲水投与生殖毒性試験」です。これも提出された原著論

文に基づき記載を修正させていただいております。

この試験に関する判断に関しては、45ページの16行目から、これも詳細が不明であり、NOAELは得られないと判断いただいております。

最後になりますが、47ページの16行目から「⑥ ヒトにおける知見」のところでございます。

28行目の「障害」という言葉を原著の記載に基づいて、「炎症」と修正させていただいております。

以上で過酢酸・過オクタン酸の毒性に関して説明を終わりますので、ここまで御審議をいただければと思います。

○梅村座長 それでは、評価書案の修正点等について、担当の先生からコメントをいただきたいと思いますが、まず最初は、過酢酸と過オクタン酸の遺伝毒性について、戸塚先生、お願いいたします。

○戸塚専門委員 今、事務局に御説明いただいたとおりですけれども、1カ所の変更点というのが34ページの一番下のカラムの陰性というところに書かれていた、骨髄毒性に関する文言を削除いたしました。これは小核試験で認められた一般毒性については必ずしも必要な情報でないため、削除しても構わないと考えて、削除することにいたしました。

まとめの文章は、内容はほとんど前回審議したものと変わらないのですが、文言を修正したという程度になっています。

○梅村座長 これは遺伝毒性のまとめの項目は入らないのですか。

○高橋課長補佐 遺伝毒性の結果は表に記載させていただいており、本文がまとめの文章になっております。「遺伝毒性のまとめ」とするかどうかにつきましては、検討させていただきます。

○梅村座長 この点、過酢酸・過オクタン酸についての遺伝毒性なのですが、一部、表のところに骨髄毒性の記載があったけれども、余り遺伝毒性学的に意味はないということで削除ということと、35ページの1～17行目まで遺伝毒性のまとめの形で文章が記載されていますが、この内容について、そのほかの委員の先生方から何か質問等はございますでしょうか。

*in vivo*の染色体異常試験で一部陽性でしたか。詳細や分析法が明確でないと書いてありますけれども、このあたりは。

○戸塚専門委員 これは細胞応答の二次的な影響を受けたものと推測できましたので、生体内での*in vivo*のほうは、試験の詳細や分析法については明確でないので信頼性が乏しいと考えまして、このような結果にまとめたと思います。

○梅村座長 どうでしょうか。よろしいですか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 35ページの1～4行目のところで、遺伝子突然変異の*in vitro*の細菌のものです。「代謝活性化系が非存在下でのみ陽性であって、活性化系がある場合は陰性で

あるから、生体内での遺伝毒性を懸念する必要がない」というのは、それで構わないのですか。

○戸塚専門委員 直接的なDNAダメージというものを想定すると、この場合は陽性にとらざるを得ないと思うのですが、食品添加物の場合は多くの場合、口から投与されるものになりますので、そうすると大抵の場合は何らかの酵素等によって分解されたりするというようなことが想定できますので、この場合は代謝活性化系が存在する場合で変異原性が認められなかったのもので、その生体内での遺伝毒性に懸念をする根拠にはならないと考えたということだったと思います。

○梅村座長 これは、実際は過酢酸が引き起こすDNA損傷等に対して、代謝活性化酵素がそれを代謝させてしまって、遺伝毒性を発揮させなくなっているという状況を表しているわけですか。

○戸塚専門委員 そのように考えました。

○梅村座長 山添先生、どうぞ。

○山添委員 過酸化物質というのは酸素のドナーになりますので、ヘムがあると結果的にヘムのほうにわたって過酸は分解されて、酸と活性酸素になって、結果的にそれは何らかの基質に伝搬されて、この場合はS9があれば、非特定のノンスペシフィックなものに伝搬されて、結局は除去されるから消失したと考えればいいのではないかと思います。

○梅村座長 そういう意味では、生体内での影響については、この文章で述べているということですか。

○戸塚専門委員 はい。

○梅村座長 中江先生、どうですか。よろしいですか。ありがとうございます。

そのほかにもございますか。

それでは、続きまして、急性毒性、反復投与毒性、発がん性の過酢酸と過オクタン酸についてです。今井田先生、お願いします。

○今井田専門委員 記載したとおりでございまして、特に追加のコメントはございません。

○梅村座長 安定性が議論になったのでしたかね。

○高橋課長補佐 安定性につきましては、以前、御審議いただいた際に、文献から安定性が確認できるものはその旨を記載し、確認できないものは不明と記載するとのご指示がありましたので、事務局で整理させていただきました。今回、担当の先生方に新しく御確認いただいている点は、39ページからのdの試験の和訳が差し替えられたということと、fの試験の原著が提出されなかったということですのでけれども、前回、時間の関係で御審議いただけなかったということでございます。

○梅村座長 わかりました。

今井田先生、何か追加はありますか。

○今井田専門委員 特にないのですが、別の話になるかもしれないですけれども、いいですか。

○梅村座長 どうぞ。

○今井田専門委員 37ページの脚注の話です。表7の群設定で(7)とあって、(7)のところを読むと、「原著論文では、速やかに分解されるとされている」、これは群設定のところに脚注で速やかに分解されるというのは、ちょっと表現としてはよろしくないので、(7)の位置を用量設定のほうに移すか、あるいは原著論文に過酢酸は分解されるとかいう表現で、どちらかに変えたほうがいいかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

どうでしょうか。

○武内係員 ほかの部分では、用量設定というタイトルにしており、そこに書いていますので、ここはその次の行の「用量設定(過酢酸として)」に移させていただきます。

○梅村座長 今井田先生、それでよろしいですか。

○今井田専門委員 それで結構です。

○梅村座長 石塚先生、今、過酢酸と過オクタン酸の毒性、反復投与、発がん性までですけども、何か追加のコメントはございますでしょうか。

○石塚専門委員 特に追加はありません。

○梅村座長 では、そのほかの委員の先生方で何かこの点について、御質問等はございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 42～43ページにかけての「f. ラット13週飲水投与試験」ですけれども、これは既に議論があったのですが、この用量の決め方というか、この用量設定と42ページの脚注11に書いてあるような事情をもとに、表11・2の毒性所見が得られたと。43ページの四角の中に、石塚先生、今井田先生、御両名ともコメントをなさっていますが、何かお言葉はないのでしょうか。

○梅村座長 今井田先生、お願いします。

○今井田専門委員 これは多分、前も議論をしたと思うのですが、42ページの用量の設定のところを見ていただくとわかるのですが、ここで紹介されている論文では非常にこれは複雑な投与というか、用量設定がなされています。例えば2群のところは1～22日までが0.75をやって、23日以降は0.25に変えている。3群ですと2.5 mgを23日以降は0.75に変えている。4群は2回も用量設定を変えている。そういう複雑な用量設定をした実験系です。

それを変えた理由が、高用量で投与した群で、死亡動物が出たということです。それがどうも投与用量そのものというよりは、投与方法に問題があったのではないかというような記載がOECDの評価書にありました。結論として、OECDの判断として、NOAELとNOELをそれぞれとっています。

43ページの14行目にありますが、NOAELを0.75にして、NOELを0.25と評価していますが、どうしてこういう判断をしたのかというのも、よくわからないところがあります。で

すけれども、原著がはっきりしたところがわからないところもあって、OECDのほうで判断をされているということで、それを尊重して是認をしたということです。

○梅村座長 石塚先生は。

○石塚専門委員 その強制投与の際の手技は、OECDのスペキュレーションが出ているのですけれども、原著が読めない以上、これ以上のコメントをしようがなく、この書きぶりになっています。

○梅村座長 原著が入らなかったということで、限定された情報の中でいいのではという判断ですね。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 ルール上は、もちろん評価書評価なのですけれども、原則としては、その評価書の内容だけでよくわからない場合に原著、あるいは必要に応じて原著をとりましよう。原著があれば、それでいいわけですが、今回は原著がなかったと。ということは評価書の内容しかない。で、評価書評価をするわけなのですけれども、評価書評価だから評価書に書いてあることが、この調査会として了解できるかどうかという評価をするわけですね。

今お二人の御意見を聞いていると、私もそのとおりだと思いますけれども、その評価書の書いている内容が理解できない。なぜこれでNOAELが0.75になり、NOELが0.25になるのか、その理由がわからない。それはOECDに聞けばわかるのかもしれないけれども、そんなのは普通聞かないので、わからない。

OECDが、こういうことが起こった原因は手技もあるとスペキュレーションをしているけれども、そのスペキュレーションが何を根拠にしている、それが正しいのかも我々にはわからない。ということは、今までのルールからすれば、43ページの16行目までは内容として書いてあるとおりですけど、その内容を是認する根拠が私にはわかりません。

○梅村座長 今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 根拠はないと言え、ないということになってしまうのですけれども、誤解があるといけないので、私がわからないと言ったのは、NOAELとNOELを分けたところの理由がわからないと言っている、この根拠としては42ページにあるように、毒性所見で表11-2にあるように、2.5のところで死亡例が出ているということですね。多分これが一つあって、NOAEL、NOELの設定をしていると思いますが、石塚先生、それ以上は読めましたか。

現時点で言えることは、それだけしかわからないので、根拠が乏しいから、これは判断しないほうがいいということであれば、それはそれで私は構いません。

○梅村座長 0.75で投与22日間をやっても何もなかったことだけは事実ですね。毒性所見の②でいくと0.75 mgで22日目までやっても、これは死亡数がないというだけですか。死亡動物の毒性所見がないと書いてあります。どのあたりを根拠にOECDが、この0.75をNOAELにしたかは全くわからない状態ですか。

○今井田専門委員 その群のところで死亡例が出ているので、死亡した動物を剖検して、非常に肺に強い障害があつて死亡していると、そういうところの所見までは確認できました。各群でどういう死亡例があつて、その原因ということまでは記載があつて、確認できるのですが、群の投与時期と投与が何回も変えているとかいうところもあつて、そこら辺の判断が難しいということです。

○梅村座長 OECDもそのあたりはコメントが入っているのですね。

○今井田専門委員 かなり詳しくコメントをしています。

○高橋課長補佐 文献でございますが、文献集1の36番の118～122ページでございます。

○梅村座長 今井田先生、ちょっと確認したいのですけれども、用量をいろいろ変更しているということで、根拠にしているのは、その0.75でスタートした群には結局、毒性影響がなく、しかし用量が減ってしまっているので、最初の数字を使ってNOAELにしていいたかどうか分からないということですか。それとも、この群の変化自体も余り明瞭になっていないのでしょうか。ここを見るといろいろと書いてあつて、この群がNOAELであることは、まず間違いないだろうということなのではないでしょうか。その群の用量が途中で変わってしまっているので、NOAELとしての数字を出すときにどうしようかという話なのではないでしょうか。

○今井田専門委員 後者だと思います。そういうふうに理解しました。119ページの上段に表がありますね。これが評価書のほうに反映されているものだと思います。右側のところでMortalityで死亡例があると書いてあります。表で、f、mはfemale、maleですが、死亡例が出ていると記載されています。そして、結論としては122ページの左下のほうにconsequentlyとあつて、ここで最後の結論を出しています。ここにNOAELとNOELの表現があつて、0.75、0.25と数字を決めています。このところが何を根拠でNOAELを0.75にし、何を根拠でNOELを0.25にしたということが理解できませんでした。

これは投与方法としては強制胃内投与していますが、その時にガスが発生して、それが逆流して、肺のほうに入つて、肺の障害を起こして、それで死亡しているということでした。あとは誤投与のことも記載されていました。OECDの評価として、この試験はGLPで行われた試験だったのですが、それにしても動物への投与ミスがあつたというコメントもありました。

○梅村座長 強制経口すると揮発性が高いものは誤投与がしばしば起きます。ちゃんと胃内に入っていないような場合だと、すぐに肺のほうに行つてしまつたりとかして、事故は起きやすくなりますね。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 これは前回も今まで2回くらい議論があつたのですが、この用量を変えたのは、この一番上のドーズでばたばた死んでしまったのですね。下の3群までは、1匹死んでいるけれども、そんなに死んでいない。3群までのものが最後まで濃度を変えなかったのだったら、4群だけを無視すればいい話なので、それでいいのですけれども、途中

で変えてしまっているのです、確かに22日までとそれ以降での死亡動物の毒性所見は見えますけれども、これを13週間投与試験と考えた場合に、では、例えば第3群の用量は何ですかというのが言えない。

43ページの12行目までは、これでももちろん結構ですよ。OECDではこう言っていますよ。それはいいです。だけれども、それをベースに、先ほどの繰り返しになるけれども、原著がない状態で、これだけしか情報がないのに、普通に考えて13週試験としてのNOAELとかNOELとか、用量による評価をやらないほうがいいと思います。

○梅村座長 この用量設定の②の群がNOAELであることはわかるのだけれども、数値として用量が変わってしまっているから、幾つにするのかという話になってしまうと、明確な数字が出せないという面はありますね。

○今井田専門委員 おっしゃるとおりですね。ですので、特に判断しないということであれば、私はそれでもいいと思います。確かにわかりにくいです。

○梅村座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 追加でご説明させていただきます。44ページの一番上のまとめでございますが、赤字で記載すべきところ、黒字としており申しわけございません。また、反復投与毒性試験において、もしこのGaouの試験でNOAELの判断ができなくなると、NOAELがとれる試験としましては、eの7日間投与試験のみとなります。この点も踏まえて、まとめの部分まで含めて御議論をいただければと思います。

○梅村座長 それはそうなのですから、どうぞ。

○中江専門委員 だから、何ですか。

○高橋課長補佐 eの試験しかNOAELが判断できないとなった場合、まとめのところはどういうふうに判断していただいたらよろしいでしょうか。

○中江専門委員 fのものをNOAELをとらないという前提で話をすれば、NOAELを取れる試験はeになってしまって、しょうがないでしょう。ただし、それは今おっしゃったように、短期間の試験なので、もし万が一これで例えば、ADIを決めるとかTDIを決めるとか、そういう話になるのなら、短期間なのだからということで、別途考えることになりまされども、それは今、云々することでないですね。そういう事情があるからfで無理やり決めるとするのは本末転倒です。

○梅村座長 23日以降、90日まで0.25でいったのですね。だから、NOAELとは言えないのだけれども、0.25で影響が出ないことだけは確かですね。

○今井田専門委員 そうですね。その前に0.75という、それよりも高い投与濃度でやっても影響は出ないし、その後0.25でも影響が出ていません。

○宇佐見専門委員 それがNOAELという言葉を使ってしまっているのかどうかはわかりませんが、少なくとも0.25 mgでは影響が出ないことは確かだと思います。それより大きい投与を20日間以上やっているわけですから。

○今井田専門委員 そう言っていると思います。

○梅村座長　それが例えば、eのほうの試験だけを使って出てきた数値をNOAELにするのが良いのかどうかということになってしまいますね。

宇佐見先生、どうぞ。

○宇佐見専門委員　NOELとNOAELが異なることに関してですが、42ページの4行目から記載がある所見ですけれども、これが関係しているのではないかと思います。2行目から、毒性と判断しなかったということで書いてありますが、毒性と判断しなかったけれども影響として考えていて、これが0.75で出ているからNOELは0.25にしたのかなと、この文章だけを見ていると、そういうふうにもとれると思います。

○梅村座長　多分OECDは、こんなことがあるのでNOAELにしたのですね。それも出ていないところをNOELにしているのではないですか。

○宇佐見専門委員　先ほどNOAELとNOELの差がわからないということがありましたので。

○今井田専門委員　ありがとうございます。先ほど理解できなかったのですけれども、そういう説明がつくのであれば、NOEL、NOAELのところの判断は、そういうことで説明がつくかと思います。

○梅村座長　0.25がNOELということですか。

○今井田専門委員　少なくとも用量とする0.25以上のところで、0.25あるいは0.75のところでは毒性影響が出ていないということは言えるかと思います。ただ、確かにNOELとかNOAELとかいう表現をその数値に当てはめていいかどうかはわかりません。

○梅村座長　中江先生、何かありますか。

○中江専門委員　私はこれで見る限り、第2群の条件であれば、13週間で何も出ないということで、ザッツ・オールだと思います。それ以上は何も言えないですし、言うべきではない。

○梅村座長　そうなのですけれども、引き続いての評価に進むとすると、例えばeの試験の7日間の値のNOAELと比べてどうでしょうか。

○中江専門委員　非常に正直にルールに従うなら、この場合はeをとらざるを得ない。だけれども、一応fのことがあるので、実際のNOAELはもっと少ない可能性があると思うのがもうせいぜいです。それが最大限です。ただ、それはエキスパートジャッジだから別に構わないですけれども、これを0.75にするとか、0.25にするとかいうのは根拠が全くない。

○梅村座長　NOAELとしてね。このeの試験からだ、それは7日間だから、数値が高くなってしまうわけですね。

○中江専門委員　eだと29とか38なので膨大に高いです。そうなるけれども、それは7日間試験だし、より長い試験で、NOAEL、NOELはとれないけれども、それよりもかなり低いところまで毒性が出ていないということは明らかなので、もっと言えば、これは単に低いNOAELをとわれればこのeの試験をとらざるを得ないけれども、それを最終的な評価に使うべきではないというジャッジです。

○梅村座長 つまり e のほうでいくと、一番普通の方法で判断していくと、この e の試験しか残らないので、そこから出てくるNOAELは、7日間ですから非常に高い値になってしまう。一方で、その用量よりも低い、より長期の f の試験では、少なくとも7.5とかでは死亡が出ているわけですね。でも、これも毒性でないと言っているのですか。死亡はいちおう出ているので、これは毒性と判断されていますか。

○今井田専門委員 とっていると思います。

○梅村座長 ということは、それを使って、この e のNOAELは評価には使えないということにはなりますね。それはそうだと思うのですが、そうすると評価に使えるNOAELがなくなってしまうのだけれども、0.25は少なくとも毒性影響の出ない用量である事実は一方であるわけですね。ここはNOAELと書いていかなければいけないですか。

宇佐見先生、どうぞ。

○宇佐見専門委員 私が厚生労働省で化学物質の安全性評価をしているときには、しばしば投与量の設定が高すぎたことによる死亡のため、試験の途中で投与量を変えることがあります。そういうときはとりあえず低いほうの値をとっていけば、それより多い量を必ず投与しているわけですから、その数値としてはNOAELとかNOELでとって構わないという方針でやっているのですけれども、この場合はいけないということになりますか。

○梅村座長 そのケースでNOAELという言葉を使っていますか。

○宇佐見専門委員 最終的には使っていると思います。ここでNOAEL、NOELにするかという話は、先ほどの0.25と0.75を区別しているので、そこをどうするかという話になると思います。

○梅村座長 0.25を投与した群は、最初に0.75を投与してしまっているのです。

○宇佐見専門委員 0.25は投与しているわけだから、構わないのではないかとということです。

○姫田事務局長 確認しないといけないのですが、私の記憶では、農薬で同様の場合で、0.25をNOAELでとったことがあると思います。

○梅村座長 0.25が安全であるということには多分どの先生も異論はないと思うので、そういうことでNOAELという形で出していいのか、その他の調査会との整合性もありますけれども、どうぞ。

○中江専門委員 この前、器具・容器のところで、佐藤先生がこういう話になったときに、一個一個の試験で必ずしもNOAELを云々しなくてよくて、最後のジャッジのときに決めればいいのだということをおっしゃっていました。ここの調査会是一个一個で出せるときは出しているのです、別にそれはそれで構わないと思いますけれども、こういう場合において、今、農薬という話がありましたけれども、佐藤先生のおっしゃるような方法をとってもいいと思います。

具体的にどうするかというと、あくまでも f の試験ではNOAELはとらないほうがいい。この第2群の用量設定ではadverse effectが出なかったけれども、これをいわゆるNOAEL

とすることはできないと、このfに関しては書くべきです。だけれども、その次のまとめのところでは、試験として一番低いNOAELはeの試験だけれども、先ほど座長がおっしゃったように、それよりも明らかに低い用量で影響がないものがあると。したがって、こちらのほうが正しいと。それをエキスパートジャッジしたところ、先ほどの0.75は0.25を包含しているから、では、そうしますということをして、「実質的なNOAELを」とかいう書き方で、まとめのところで書くというのはありだとは思いますが。

○梅村座長 どうですか。

○高橋課長補佐 それでは、43ページの18～19行目はNOAELという文言ではなく、先ほどの先生方の御議論を踏まえた書き方を検討させていただきます。また、44ページのまとめのところは、0.25という数字を使いつつも、文言を工夫させていただくよう、先生方と御相談して記載させていただければと思います。

○梅村座長 その際に、0.75ではなくて0.25でいいですか。今の議論でいけば、0.25ですね。0.75は0.25を含んでいるからということですね。よろしいですか。

ほかによろしいですね。それでは、一応そういう形で少しこのあたりは、この試験からはNOAELをとらないけれども、まとめの評価のところで無毒性量をジャッジできるということで、評価につなげていくという流れでいきたいと思います。ありがとうございました。

次は、生殖発生毒性、過酢酸と過オクタン酸についてですけれども、宇佐見先生、御説明をお願いします。

○宇佐見専門委員 44ページの下の方になりますけれども、追加資料を見ましたところ、若干の訂正があったということです。44ページの30行目ですが、「匹数不詳77匹」とありますが、提出された資料を見てみますと、文献番号の追加の40の和訳の5ページになりますが、77匹というのはどうも子供の数のようで、親の数は15匹らしいのですが、変な書き方をしてありまして、どっちがどっちというのがはっきりわからなかったのが断定はやめて、匹数不詳にしようということにしております。そのほかは補足資料を見て、細かくわかったところを追加しているところです。

以上です。

○梅村座長 北條先生、追加のコメントはございますか。

○北條専門委員 追加コメントはございません。

○梅村座長 それでは、この生殖発生毒性のところは大きな修正はないかと思いますが、文献を取り寄せて、少しわかる部分は加えていったというようなことだと思いますけれども、ほかの先生方は何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、最後になりますけれども、ヒトにおける知見の過酢酸と過オクタン酸、祖父江先生、お願いします。

○祖父江専門委員 47ページのirritationの略ですけれども、「炎症」ではなくて「刺激性」くらいがいいのではないかと思います。

○梅村座長 「障害」を「炎症」に変えたところを、実はここがirritationなので、ということですか。

○祖父江専門委員 原文を見ましたが、irritationとかrespiratory effectsと書いていますので、inflammationではないと思います。

○高橋課長補佐 承知いたしました。

○梅村座長 それだけでよろしいですか。

森田先生、追加のコメントはございますか。

○森田専門委員 特にございません。

○梅村座長 このヒトにおける知見のところで、ほかの委員の先生方、何か御質問等がございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、今、事務局から修正点を説明いただいた過酢酸と過オクタン酸の遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見の修正点のところは御確認いただいたということでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 確認ですけれども、48ページの3行目に「⑦ 過酢酸、過オクタン酸の毒性まとめ」が出ていますが、これはこの2つだけをつくるのですか。それとも、ほかの過酸化水素とか、そういったところもつくっていくのですか。

○高橋課長補佐 まとめ方につきましては、今後、御相談させていただければと思います。

○梅村座長 よろしくをお願いします。

石塚先生、よろしいですか。

ほかにごございますか。どうぞ。

○山添委員 32ページの3行目「大半の遊離脂肪酸として存在すると考えられ」とオクタン酸のことですが、「脂肪組織への蓄積も認められる」と書いているのですが、内因性の物質がオクタン酸なので、蓄積ではないと思います。要するに、一部は脂肪組織にも取り込まれる、ではないかと思います。

○梅村座長 頭金先生、どうでしょうか。

○頭金専門委員 これは内在性の物質ですので、蓄積という言葉は不適當で、取り込まれるに修正していただければと思います。

○梅村座長 石井先生、よろしいですか。

○石井専門委員 はい。

○梅村座長 伊藤先生もよろしいでしょうか。

○伊藤専門委員 はい。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにごございますでしょうか。

それでは、ここで一旦10分ほど、あの時計で45分まで休憩をとりたいと思います。

(休 憩)

○梅村座長 それでは、時間になりましたので、審議を再開したいと思います。

次は、過酸化水素のところを事務局、お願いいたします。

○武内係員 では、48ページの5行目から「(2) 過酸化水素」に移りたいと思います。

6行目から「④遺伝毒性」です。

49ページから、過酸化水素の表が*in vitro*と*in vivo*に分けて書いてあります。*in vitro*の試験については、コメント試験のところで「低下」を「減少」と直しただけですので、特に大きな修正はございません。

50ページの2行目、表13-2の*in vivo*の試験についてです。以前の審議を踏まえまして、Liarskiiらの知見は削除させていただいて、Keckらのところを一部修正させていただいております。

51ページ、4行目から、遺伝毒性のまとめが書いてあります。以前、反復投与毒性及び発がん性のところで議論をしたとおり、「カタラーゼ欠損」という文言を「低カタラーゼ活性」に修正しております。ほかのところも表の内容に合わせ、修正しております。

52ページ、15行目からの「② 急性毒性」は、修正はございません。

21行目から「③ 反復投与毒性」です。

22行目から53ページにかけてのaの試験につきましては、53ページにございますように、前回の議論を踏まえ、毒性所見を表形式から本文に移しております。

53ページの20行目から54ページにかけてのbの試験ですが、これも同じく毒性所見を本文に移しております。

54ページの16行目から55ページにかけてのcの試験ですけれども、同じく表形式から本文に移すと同時に、過酸化水素の安定性が不明である旨、結論に追記しております。

少し飛びまして、57ページ、一番上からfの試験ですが、毒性所見は見られておりませんが、表形式から本文に移しております。

57ページの19行目から58ページにかけてですけれども、gの試験。これも同じく毒性所見を表から本文に移し、それから前回の御議論を踏まえまして、専門調査会としての判断の部分に、「以上のように」という文言を追記させていただいております。

59ページの2行目から60ページにかけてのhの試験に関しても毒性所見を表形式から本文に移すとともに、被験物質の安定性が不明である旨、結論に追記しております。

60ページ、15行目からiの試験ですけれども、61ページにかけてですが、これもhの試験と同様、被験物質の安定性のこと、毒性所見を表形式から本文にすという修正をしております。

61ページの7行目からjの試験ですが、これも同じく毒性所見を表から本文に移しております。

先ほどと同じく、赤字見え消しになっておらず申しわけないのですけれども、62ページ

の2行目から「k. 反復投与毒性のまとめ」を書かせていただいております。NOAELを得られた試験がdとeですが、より低いNOAELが得られたeの試験の結果をもとに、まとめを追記させていただいております。

62ページの8行目から、低カタラーゼ活性マウスの反復投与試験です。ここに関しては文言の修正をさせていただいているだけで、大きな修正はございません。

63ページの11行目から「⑤ 発がん性」の項目に移ります。

12行目からの「a. マウス30～740日間飲水投与試験」ですけれども、64ページのところで毒性所見を表形式から本文に移しております。

65ページの「b. ラット18か月間飲水投与試験」ですが、前回の議論を踏まえ、19行目から書かれている専門調査会の判断の中に、この試験が一般的な発がん性試験と異なる理由について、追記させていただいております。

66ページの2行目からcの試験ですが、67ページの上の部分、毒性所見を表から本文に移しております。

68ページの9行目から「e. 発がん性まとめ」を書かせていただいております。

68ページが一番下から、低カタラーゼ活性マウスの発がん性の話に移ります。

70ページの3行目からのaの試験。これは被験物質の安定性が確認されていないということでしたので、毒性所見を表形式から本文に移しております。

71ページの21行目から「⑦ 生殖発生毒性」ですが、74ページの7行目の「e. ラット発生毒性試験」については毒性所見を本文に移すとともに、過酸化水素も安定性が不明である点についても判断のところに追記させていただいております。

ヒトにおける知見の修正はほとんどございませんので、以上で過酸化水素の毒性の説明を終わります。ご審議よろしくをお願いします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、評価書案の修正点等について、担当の先生からコメントをいただければと思います。

まず、過酸化水素の遺伝毒性についてですけれども、戸塚先生、お願いいたします。

○戸塚専門委員 今、御説明いただいたとおりで、1つは記載の方法を変えていただいたのと、もう一つは、不完全な報告のため評価できないとされているといったような論文を削除していただいたということです。

○梅村座長 まとめのところが随分消されたようになってはいますが、これは。

○戸塚専門委員 宿主試験に関して長くつらつらと説明文を書いていたのですが、本試験は、このバクテリアをそもそもあらかじめお腹の中に投与しておいて、それに対する遺伝毒性を見るといったものに対する詳細な説明書きが書いてあった部分をわかりやすくというか、短くいたしました。

○梅村座長 結論的には、生体にとって特段問題となるものはないですか。

○戸塚専門委員 先ほどの過酢酸のときと同じように考えまして、*in vitro*等で陽性を示し

ているものがありましたけれども、生体に入りますと、ここに記載がありますように、代謝分解を受けてしまうために、特段問題となるような遺伝毒性はないとまとめました。

○梅村座長　ありがとうございます。

この点について、ほかの委員の先生方から御質問等がございますか。表の記載は特に問題もないのですが、まとめの部分を少し整理したということですが、よろしいですか。

それでは、引き続き、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、過酸化水素についてですが、石塚先生、お願いいたします。

○石塚専門委員　毒性の急性反復は52ページから結構分量があるのですが、前回の議論を踏まえて、表形式等々の表現が変わったところが多くありましたので、そこらは事務局から既に説明をいただいているので飛ばそうと思いますが、低カタラーゼ活性のマウスの試験の扱いをどうするかというところはヒトにもかかわってくるので、ちょっと議論をいただいたほうがいいかなと思っています。

○梅村座長　それは記載の場所ですか。

○石塚専門委員　記載の場所というか、試験そのものの取り扱いです。

○梅村座長　表から普通の記述に変わったというのは、どのような理由でしたか。もう一度ちょっと。

○石塚専門委員　例えば、過酸化水素の安定性が不明である場合とか、その試験自体からNOAELが得られない場合、あるいは毒性所見としてとられなかった場合が表から外れて、普通の記載に戻っていると思います。

○梅村座長　ありがとうございます。

中江先生、お願いします。

○中江専門委員　追加のことはありません。

○梅村座長　低カタラーゼ活性マウス試験の書きぶりというか、位置というか、先生の御意見はございますか。

○中江専門委員　大分前の議論のときに申し上げたかと思いますが、いわゆるジェネラル・パブリックについてのことをやった後に、ヒトのところでは低カタラーゼ血症なり、無カタラーゼ血症なりの話をするので、それに対する注意喚起が別途必要であるということ担保するために、動物ではこういう所見がありますというのを、その時点でつけたほうが、読んでいる人があっちに行ったり、こっちに行ったりしなくていいですねということです。そのときも申し上げていたことなので、ここにも四角の中に書いてありますが、私としては特にヒトの低カタラーゼ血症の話をする場合に再編していただいたほうがわかりやすいと思います。

○梅村座長　石塚先生がここで御懸念されているように、通常の毒性試験と一緒に扱わないほうがいいということとすると、例えば、ここは参考資料にしておいて、一回書いておいて、ヒトのところでもう一回それを使うというのはどうですか。

○中江専門委員 それは別に構いませんけれども。読んでいるときに一回戻らないといけないのは面倒くさいですね、という話だけです。

○梅村座長 事務局はその辺の整理の仕方はどうですか。

○高橋課長補佐 現在の評価書案では、動態の項目にヒトの個体差の知見についても記載させていただいておりますが、この部分も含め、最後のまとめのときに項目の御相談もさせていただきたいと思います。

○梅村座長 何かこのままだと確かに、石塚先生が御懸念されているようなことも生じるかなと思いますので、このあたりは改めての整理とさせていただければと思います。

引き続いて、発がん性のところですけども、石塚先生、お願いします。

石塚専門委員 発がん性の部分も事務局から既に御説明いただいたとおりで、ここでも低カタラーゼ活性マウスの試験が入ってきますので、それについては整理のときに、こちらのほうも整理をしたいと思います。

○梅村座長 中江先生。

○中江門委員 追加コメントはないです。

○梅村座長 ここまで急性毒性、反復投与毒性、発がん性、過酸化水素についてですけども、ほかには。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 68ページの9行目「e. 発がん性まとめ」のところよろしいでしょうか。そこの9～12行目に書いてある表現ですが、「マウスの30～740日間までの飲水投与で十二指腸がんの発生については、統計学的解析が行われておらず、明確な発がん性が認められているとはいえない」と記載されております。さらに改行されて15行目から「マウスの試験で十二指腸がんが発生している一方で」と、これは矛盾していると思います。上では、発がん性はあるとは認められないと言っていて、15行目で十二指腸がんが発生している一方で、ラットやハムスターでは発がん性は認められていないというところは、論旨に一貫性がないです。

これは、低カタラーゼのC57BLマウスにおいては十二指腸がんが発生してくるわけですが、高カタラーゼのマウス、先ほどの740日間の試験では、評価書63～64ページにかけてですが、DBAとBALB/cでは確かに過形成までは発現しますが、がんには至っていないのですが、C57BLでは十二指腸がんが発生しているわけです。この辺との関連性で、68ページの発がん性のまとめのところが、この記載でいくと矛盾した形で終わっていると思います。この点をもう少し御議論いただかないといけないのではないかと思います。低カタラーゼマウスと高カタラーゼマウスがmix upして評価されてきているような感じがします。

それに関連して64ページのところで、今の740日まで投与したマウスの試験でDBAマウスとBALBとC57BLを使っていますが、その結論が18行目から「本試験において」と書いてあり、そこに「明確な発がん性が認められるものではないと考えた」という文章が反映

されているのではないかと思います。統計学的な解析が行われていないから明確の発がん性がないという論理もおかしな論法であり、この辺についても4月に議論したと思いますが、こういう文章になったまま、本日まで来てしまったということについて、もう一度、専門調査会で御議論をいただけませんかでしょうか。

○梅村座長 このあたりは、石塚先生。

○石塚専門委員 先生のおっしゃるとおり、この部分はかなり前に議論がされているのですけれども、私の記憶だとたしか、こちらに書かれてあるとおり、明確な発がん性は認められるものではないという結論にそのときにはなつたと記憶はしているのですが、もう一度議論を。

○梅村座長 そうだとすると、この発がん性のまとめで2段落目の「マウスの試験で十二指腸癌が発生している一方で」という文章と矛盾をするのではないかというのが三森先生の御指摘だと思います。

○石塚専門委員 15行目の「マウスの試験で十二指腸癌が発生している」という、このセンテンスを修正するべきかと思いますが、そういう意味ではないですか。

○三森委員 ことしの4月にこの専門調査会で議論して、64ページのところについては、ありのままを書きましょうという形で終わっていたと思います。私はそのように理解して、発がん性云々については低カタラーゼの件もあるからということで、後述しましょうということであったと思います。

ですから、ここではDBAとかBALBでは発がん性はないけれども、C57では4.0%投与群で5%の発現があったということについては事実を書くまでにしておきましょうということであったと私は理解をしていたのですが、そのところでかぎのかけ違いが生じてきているのではないかと思います。

○梅村座長 山添先生、どうぞ。

○山添委員 そのときに先生方が混乱された一つの理由は、低カタラーゼのC57BLというものがあるかのように思って、つまりC57BLの中にね。そういう表現のところの問題もあって、結局そのままの状態でもって御議論をいただいたものだから、非常に判断が揺れたと思うのですけれども、実際にはC57BLというストレイン自身が低カタラーゼのマウスであるということなので、結論になります。

もう一つ、このカタラーゼのレベルを評価するときに、このマウスは十二指腸のところで、腸管でのカタラーゼのレベルが低いマウスなのです。つまりターゲットサイトで。普通のヒトのカタラーゼの欠損というのは、血球のカタラーゼは欠損していますが、全部が欠損しているわけではないです。だから、カタラーゼの欠損あるいは低カタラーゼの場合には、どの組織を意味するのかをきちんとわかった上で判断しないと問題になる。特にヒトでの外挿のときには、それが問題になるので、それぞれの試験でその確認をして、その上で判断をいただいたほうがいいのかもしれないなと思います。

○梅村座長 この過酸化水素の発がん性が十二指腸内のカタラーゼ活性にすごく依存して

いることは事実ですね。そのときにヒトはどうかというところで、この議論がずっとあって、カタラーゼに関する記述がそれほど多くななくなってしまったという経緯があります。一方で、このC57BL系統のマウスの十二指腸腫瘍をどう考えるかというところに少し重点が行って、統計学的解析が十分にされていないということで、そこから明確な発がん性がないというのが多分、今までのこの調査会の流れだったような気がします。

今、山添先生がおっしゃったように、ヒトの無カタラーゼとか、あるいは低カタラーゼの人たちの十二指腸でのカタラーゼの分布は、私はよく存じ上げないのですが、そのあたりも含めて、ヒトへの外挿のところで議論をするためには、やはりこのマウスの発がん性試験においてカタラーゼ活性との関連性については記述しておいたほうがいいのかと私も思います、どうでしょうか。

中江先生、どうですか。

○中江専門委員 これは結局、議論が何回も同じところをぐるぐる回っているのです。最初のときの議論も結局、十二指腸がんに関しては、C57BLに関しても例えば今、山添先生がおっしゃったとおりですが、25ページにマウスの系統差の十二指腸と全血と肝臓のカタラーゼ活性が載っていますが、こういうことで起こっているわけです。あとは、過酸化水素ががんをつくった場合に、どういうメカニズムで、ということを69ページでコメントしているのですが、そういうこともあったので、前のときにも議論をかなりしたのだけれども、その辺のことをごちゃごちゃ書くのは好ましくないということで、ぱっさりいって、この文章になったと思っております。

十二指腸がんのものに関しては5%であるということと、かつC57であるということが問題なのであって、まれな腫瘍だということで、たしか議論の中では記載しないわけにはいかないということだったと記憶しています。だから、「まれな」という表現がここに入っているわけです。

本来的に言うと、63～64ページにかけてのものは淡々と事情を書けばいいと言えはいいけれども、なぜC57だけで、たった5%だけれども、まれなものが出ているのということに関しては書くのなら先ほど申し上げた25ページの表を引くなりして、このC57BL/6Nの十二指腸におけるカタラーゼ活性がほかの系統に比べて低いことが関与していると思われる、あるいは、「かもしれない」でもいいですけれども、そういうことを書いた上で、そうでない、十二指腸にカタラーゼ活性が普通にあるものについては、がんはできていないのだと書くべきです。

それ以上のことは書かなくもいいかもしれないけれども、そういう意味では一般的なのとか、intactのアニマル、C57はintactですけれどもそういう意味でなくて、カタラーゼがintactなレベルであるマウスでは発がん性はないと。少なくとも2系統のマウスで証明されているというニュアンスもあったほうが私はいいと思います。

長くなって申しわけないですけれども、68ページのほうは、実を言えば、15行目以下が先ほどの議論と同じで、要通常の動物の発がん性のまとめということで言えば、文言が変

わるにしても、14行目まででいいわけです。15行目以降のことはカタラーゼの話をしているので、先ほど議論があったように、ヒトを含めて総合的に、過酸化水素とカタラーゼとヒトと動物という話は、まとめたほうがわかりやすいと思います。それ以上、ここに何回も何回もカタラーゼの話が出てくるので、ややこしくなっていくのだと思います。

以上です。

○梅村座長 つまり、この発がん性のまとめの1段落目のところに、例えば、系統間でカタラーゼの低いマウスで明確な有意差は認めないものの腫瘍は発生するけれども、その他の系統では認められなかったというまとめをここに入れておいて、後ろのほうで、どこに入るかはわかりませんが、過酸化水素の十二指腸腫瘍発生と、カタラーゼとの関連性、さらにはヒトのカタラーゼ活性の話を後段のところでまとめるということですね。

○中江専門委員 それが64ページのマウスのItoらの試験のまとめであり、かつ、68ページの発がん性のまとめと、ほぼ同じ文章でそれはいいと思います。今、座長がおっしゃったような形にすれば、よろしいかと思います。

○梅村座長 石塚先生、どうですか。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 やはりC57BLでは発現しているということであって、64ページではDBAとBALBに関しては過形成までは発現しているけれども、がんには至っていないです。そのところを区別して記載しておいたほうがよいと思います。BALBやDBAが高カタラーゼマウスかどうかはわかりません。データがないです。25ページにはDBAとBALBは載っていないです。C3H/HeNとB6C3F₁、C57BLとC3H/Cですから、ここには載っていないです。

○梅村座長 2系統のマウスのカタラーゼ活性が、系統の中で高いか低いかわかりませんか。

○三森委員 64ページの試験では、DBAとBALBでは、発がんに至っていないということとは言えると思います。ただ、低カタラーゼマウスのC57BLでは低頻度だけでも、十二指腸がんが発現しているわけです。それをサポートしているのは。

○梅村座長 でも、C57BLで腫瘍は出ているけれども、C57BLのカタラーゼ活性とDBAのカタラーゼ活性の違いがもしわからないのだとしたら、C57BLに「低カタラーゼである」とつけてしまうと、何かDBAは低カタラーゼではないように聞こえてしまいませんか。

○三森委員 しかし、それを調べても、なかったのですね。

○山添委員 要は先ほど申し上げたように、十二指腸とか標的での活性を正確に見ている論文というのは、このItoの論文くらいです。C57BLでは、例えば61ページのEUの論文、マウスのjの論文、14日間投与を見ていただくと、これは多分Du pontが提出している資料だと思いますけれども、その17行目を見ていただくと、やはり十二指腸粘膜の変性と出ています。C57BLは出やすい傾向にあることは、別の試験でも一応出てきているので、そのデータについては系統に特有の性質の可能性が高いということは、ここからでも見え

ると思います。

○梅村座長 ただ、この十二指腸発がん性試験で用いられた3系統の中のカタラーゼ活性の比較がされていない。

○山添委員 私が調べた限りでは、データは出てきませんでした。

○梅村座長 そうすると、このC57BLだけで発生した腫瘍の原因をカタラーゼの違いに求めることはどうなのでしょう。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 恐らくDA2とかだと出ていると思うので、文献を調べ直したら、恐らくこの系統は出てくると思います。

○梅村座長 わかりました。そのあたりは、もし発がん性試験で使われている、この系統のマウスの中で、やはりC57BLが一番低いということがわかれば、その発がん性とカタラーゼ活性の関連性についても記載することが可能かと思います。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 70ページの3行目から「a. カタラーゼ活性マウス100週間飲水投与試験」、これもItoらの試験ですが、これでは明らかにC57BLは低カタラーゼ活性と言っています。これで明らかに十二指腸がんが増加しているわけですので、ストロングエビデンスだと思います。

○梅村座長 ですから、C57BLが低カタラーゼで、C3Hが高カタラーゼで、F₁が中くらいだというのはわかるのですが、DBAとかBALBがどうかというあたりがわからないと、その二つもC57BLより高ければいいのですが、そのあたりの情報がないとなかなかどうなのでしょう。それでも言えているのかな。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 少なくともDBAはC57よりカタラーゼ活性は高いので、BALBはわからないのですが、文献をもう一回調べ直します。

○梅村座長 わかりました。そのあたりは少し、石塚先生にも調べていただいて、そのような文献があれば、今の議論の進め方というか、今の考え方で整理できるかと思います。

そのほかに何かございますか。

どうぞ。

○三森委員 そうすると、68ページの発がん性のまとめの15行目からのところに関しては、これは低カタラーゼマウスの記載だと思います。ここで書くのか、あるいは64ページのところでDBAとBALBは高カタラーゼで発がんしてこない。低カタラーゼのC57BLでは発がんしてくるということを64ページに書いておけば、それに従って68ページの発がん性のまとめのところはもう少しクリアな記載になるのではと思います。

○梅村座長 それでよろしいでしょうか。ほかに御意見はございますか。

石塚先生に今後調べていただいて、その2系統についてのカタラーゼ活性がC57BLとどのような関係にあるかについて明らかになれば、今、三森先生がおっしゃったような形で

まとめることが可能かと思います。

どうぞ。

○高橋課長補佐 記載の場所についてご相談させていただきます。ただ今、御議論いただいている740日間試験は、今は普通のマウスの項目である⑤に分類して記載しております。ただ今のご議論を踏まえ、この740日間試験が低カタラーゼマウスに関する報告であるとすれば、68ページの32行目からの「⑥ 発がん性（低カタラーゼ活性マウスによる試験）」に記載したほうがよろしければ、そのようにさせていただきますので、御指示いただければと思います。

○梅村座長 この辺はどうですか。全く本当に低カタラーゼのマウスです。それは系統ということではなくて。

○石塚専門委員 後半のほうで使っているマウスはC57も入ってきているのですけれども、私は逆に十二指腸がここに何で残っているのかが、済みません、その経緯を忘れてしまったのですが。

○梅村座長 C57BLを低カタラーゼ活性マウスというくくりにしようという話になりましたか。

○石塚専門委員 strainとしては低カタラーゼなので、ノックアウトみたいな欠損ではないので、そこで言葉を修正しようという話にはたしかになったと思います。

○梅村座長 アカタラーゼマウスはありますよね。ああいうのとは違うわけですか。

○石塚専門委員 本当にナチュラルというか、それとは別にC57自体もNと6Gで違うのですが、今回の場合は低いというデータは。

○梅村座長 それはそうですよね。それを普通のマウスから分けた形で、低カタラーゼマウスとして記載するほうがいいのかと。

○高橋課長補佐 それでは、担当の先生と御相談させていただきます。

○梅村座長 この発がん性のところについては、整理の仕方もまだ混乱をしているところもありますので、担当の先生方にも御相談をしながら、少し変更をかけたいと思います。繰り返しになりますけれども、発がん性試験で使われた3系統のマウスのカタラーゼ活性の比較が今のところはまだ明らかになっていないので、そのあたりは石塚先生にお願いして調べていただいて、今、予想されたとおりの結果であれば、まとめる方向は今の御議論ですけれども、場所だったりとか、分類の仕方とかを少し工夫させていただければと思います。

ほかに何かございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、引き続いて、生殖発生毒性の過酸化水素のところを宇佐見先生、お願いします。

○宇佐見専門委員 修正のところは表から出したりしたもので結構だと思いますけれども、引用の仕方とかを見ていて気になったところがあります。例えば、73ページの9行目ですが、「EU（2003）で引用（Antonovaら）」とか書いてありますが、その前の71ページのと

ころを見ると、「Walesら（1959）（EU（2003）で引用）と書いてありまして、順番が違うので何か変だと思って、いろいろとさっきから見ていました。引用を先に書いてあるものと、ほかのところでは、原著論文不明のときに逆になっているので、cは原著論文が不明というのが抜けているのではないかと思います。

それにしても、71ページのaのほうも原著論文は入手できていないと思いますので、これもこの書き方が逆で、原著論文に関する記載が抜けているという気がしますので、その辺を確認していただきたいと思います。

あと73ページの21行目のdの試験ですけれども、この場合、EUとSCTEEで引用と書いてあるのですが、もとの論文が全然書いていなくて、どうも先ほどの記載と同じかどうかははっきりはしませんけれども、Antonovaらの書いた論文をEUでは引用しているようです。SCTEEのほうでは引用文献に関する記載が全然なく、結果のようなものを書いてあるだけで、ここのEUで引用しているのとSCTEEで書いてあることが一緒であるかどうかとも確信がありません。一緒だとしてもSCTEEでは引用はしていなくて、記載がしてあるだけなので、引用という記述は変ではないかと思います。その辺の書き方と文献の一致性を確認したほうがいいと思います。

○武内係員 済みません、では、確認させていただいて、ほかのところとあわせて修正させていただきます。

○梅村座長 よろしくをお願いします。

北條先生、ほかにコメントはございますか。

○北條専門委員 追加のコメントはございません。

○梅村座長 その他の先生方で、この生殖発生毒性の部分についての修正箇所ですけれども、何か御質問等はございますでしょうか。

ないようでしたら、ヒトにおける知見、過酸化水素ですが、祖父江先生、お願いします。

○祖父江専門委員 特にコメントはありません。

○梅村座長 何ページからでしたか。

○祖父江専門委員 75ページです。

○梅村座長 そうですね。森田先生、何か追加はございますか。

○森田専門委員 特にございません。

○梅村座長 その他の先生方、ヒトにおける知見、過酸化水素ですが、よろしいでしょうか。

それでは、引き続いて、HEDPとオクタン酸について、よろしくお願いします。

○武内係員 76ページの6行目からHEDPの毒性に関してです。

7行目からの遺伝毒性に関してはGLPの記載整備をただけです。

77ページ、5行目からの急性毒性は、特に修正はございません。

11行目から反復投与毒性ですけれども、78ページの14行目からbの試験ですが、79ページにもまたがりまして、毒性所見を表から本文に移しております。

80ページの25行目、「d. ラット3か月間混餌投与試験」ですけれども、もともと対照群が書かれていなかったのですが、非公開資料ということで厚生労働省に確認をし、対照群が設定されている旨を追記してよいということでしたので、追記させていただいております。

81ページのところでは、毒性所見を表形式にしております。

81ページの17行目からeの試験ですが、これも先ほどと同じく対照群が設定されている旨を追記し、毒性所見を82ページで表形式にしております。

82ページの20行目から83ページにかけてのfの試験ですが、これに関しましても毒性所見を表形式にしております。

83ページの20行目からgの試験ですけれども、84ページの表42-2で一部文言を修正させていただいております。

85ページの7行目からのhの試験も同様に文言修正をしているだけです。

86ページの16行目から、発がん性ですが、これも先ほどと同様に対照群が設定されている旨を追記しております。

86ページの29行目から、生殖発生毒性です。ここに関しては毒性変化なのかどうかというところを宇佐見先生、北條先生に確認いただきまして、結論としましては、88ページの7行目から書かれてある所見は記載する必要はないということで、記載を削除させていただいております。

かなり飛びますが、次に修正のある箇所が95ページの8行目、これは文言を修正しております。

以上でHEDPに関するところは終わりました、98ページの24行目からオクタン酸のところに移ります。

99ページの8行目、遺伝毒性のところですが、これはGLPの記載を整備しただけです。

100ページの3行目からの急性毒性は、特に修正はございません。

9行目から、反復投与毒性ですけれども、101ページのところですが、100ページの22行目からまたがっておりますが、bの試験と101ページの12行目からのcの試験に関して、専門調査会としての判断をどちらもNOAELが得られないと記載させていただいております。

101ページの30行目からの表に関しては、中身は変えていないのですが、形式だけ事務的に修正をしております。

102ページですが、18行目の32番の脚注を追加しております。

103ページの29行目から104ページにかけてのdの試験ですけれども、これに関しては被験物質の投与に関連した影響は認められなかったということで、体重増加抑制の所見については削除させていただいております。

104ページの10行目から発がん性のところです。

16行目から書いていましたラット発がん性試験に関しては以前の議論を踏まえて削除

させていただきます。

105ページの16行目からのところは、若干文言の修正をさせていただきます。

一番下、30行目から生殖発生毒性です。

106ページに移りまして、2行目の「(a) ラット生殖発生毒性試験」に関しましては、毒性所見を表から本文に移しております。

107ページの34行目から、ヒトにおける知見ですけれども、以前の御指摘を踏まえ、一部文言の修正をさせていただきます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、評価書の修正点等について、担当の先生にコメントをいただければと思います。

まず、HEDPについてですが、遺伝毒性、戸塚先生、お願いします。

○戸塚専門委員 先ほど事務局から御説明があったとおりですので、特に追加のコメントはございません。

○梅村座長 ありがとうございます。何ページになりますか。

○戸塚専門委員 76ページからです。

○梅村座長 GLP等の記載だけですね。このところで何か御質問はございますか。

ないようでしたら、引き続き、HEDPの急性毒性、反復投与毒性、発がん性についてですけれども、今井田先生、お願いします。

○今井田専門委員 特に記載したとおりで、コメントはございません。

○梅村座長 記載が表になったということですね。

石塚先生は何かございますか。

○石塚専門委員 特にありません。

○梅村座長 その他の先生で、HEDPの急性毒性、反復投与毒性、発がん性に関して、何かコメント、御質問等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。大きな変化はないと思います。

それでは、引き続いて、生殖発生毒性、宇佐見先生、お願いします。

○宇佐見専門委員 特に変更が必要なところはないのですけれども、今、見ていて気がついたのが、NOAELに関しまして、88ページの15行目のように単にNOAELを50 mg/kg 体重/日とか書いてあるのと、91ページの11行目のように、一般毒性に係る、生殖能に係る、胎児に係ると分けてあるというのがあるので、分けて書くように統一したほうがいいかと思います。

ここでの一般毒性については、反復投与毒性の評価との関係でNOAELの決定に影響する場合、例えば、先ほどの88ページの15行目の50 mg/kg 体重/日は、胎児には影響が出ていて親には出ていない場合などにおいて、胎児についての低い値を採用しても問題はないと思いますが、問題になる場合もあるかもしれないので、分けて書くように統一したほ

うがいいかもしれないと思います。多分もとの論文に書いていないから、そうなっているのだと思いますが、書いていない場合はとらないという方針でしたか。

○梅村座長 ただ訳すだけではないので、事務局、違いましたか。書いてあるままに書くのでしたか。判断が入るのですね。

○高橋課長補佐 先生方の御判断に従って記載させていただいております。

○梅村座長 ですから、そこで専門家の判断が入っているのだと思います。

○宇佐見専門委員 それでは、分けて書けるものは書いておいたほうが良いと思います。

○高橋課長補佐 その点につきまして、御指示いただければと思います。

○梅村座長 よろしくをお願いします。

北條先生、何かございますか。

○北條専門委員 特に追加のコメントはございません。

○梅村座長 書きぶりも、そのほうがよろしいですか。

○北條専門委員 そうですね。親動物と子供に対する影響をそれぞれ評価されたほうがよろしいかと思います。

○梅村座長 では、事務局、後でよろしくお願いします。担当の先生方もよろしくお願いします。

生殖発生毒性について、何かその他の委員の先生から御質問、コメント等はありませんか。よろしいですか。

それでは、ヒトにおける知見、HEDPについてですが、祖父江先生、何かございますか。

○祖父江専門委員 これはどういう状態なのか忘れてしまったのですが、前回から特に変化はないのですね。高用量での薬の有害事象というのは書いてはいますけれども、これは添加物としてはどう書くかをペンディングということだと思います。

○高橋課長補佐 ヒトにおける知見の部分は、今回は修正はございませんので、もしさらに特段の御指示があればということでございます。

○梅村座長 では、このままでよろしいでしょうか。

森田先生、何かございますか。

○森田専門委員 本質的なところではないのですが、97ページのb、c、dが、参照番号が111と104と違うのですが、括弧内の追加は全部、再審査報告書になっているので、ここだけ確認をしていただいたらと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。事務局、よろしくお願いします。

ヒトにおける知見に関して、HEDP、何か御質問はほかにございますか。

それでは、引き続いて、オクタン酸の遺伝毒性ですが、戸塚先生、何かございますか。

○戸塚専門委員 こちらもGLPの記載を変えただけですので、特にコメントはございません。

○梅村座長 ありがとうございます。

オクタン酸の遺伝毒性について、何か特にコメントはございますか。

ないようでしたら、引き続いて、オクタン酸の急性毒性、反復投与毒性、発がん性。急性毒性に修正はないのですが、今井田先生、何かコメントはございますか。

○今井田専門委員 これも特に追加のコメントはございません。

○梅村座長 これはNOAELを判断しなかったという文が新しく入ったのでしたか。

○今井田専門委員 そうです。

○梅村座長 102ページの脚注にトリアシルグリセロールの換算の方法。これはどんな指示でしたか。

○高橋課長補佐 この部分につきましては、第127回に御議論いただきまして、このように仮定をして換算した旨を追記すべきという御指示がありましたので、それを追記させていただきます。

○今井田専門委員 ありがとうございます。

○梅村座長 そのほか、発がん性までないですか。今井田先生、よろしいですか。

○今井田専門委員 はい。

○梅村座長 石塚先生は。

○石塚専門委員 特に追加はありません。

○梅村座長 105ページのTAGのところで少し文言が、前胃への影響というのが入っただけですけども、このあたりはよろしいですか。

今井田先生、お願いします。

○今井田専門委員 TAGの議論をもとに前胃への影響云々があるので、前胃へのということを確認にしたということです。

○梅村座長 そのほか、発がん性までですけども、何かコメントはございますか。よろしいですか。

それでは、オクタン酸の生殖発生毒性について、宇佐見先生、お願いします。

○宇佐見専門委員 修正された部分が反映されただけですので、特にコメントはありません。

○梅村座長 北條先生は。

○北條専門委員 特に追加のコメントはございません。

○梅村座長 この生殖発生毒性、オクタン酸について、その他の委員の先生方、大丈夫でしょうか。コメントはございませんか。

最後は、ヒトにおける知見ですけども、祖父江先生。

○祖父江専門委員 特に追加のコメントはありません。

○梅村座長 総摂取カロリーの40%量とかいうのが入ったのでしょうかね。

森田先生、よろしいですか。

○森田専門委員 特にございません。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、ヒトにおける知見まで、ここまでで何か質問はございますか。実はまだ残留のところ修正が入っているのですが、資料がまだそろっていないということなので、過酢酸製剤の評価はきょうはここまでにしたいと思っておりますが、何かございますか。

それでは、今回この過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質についての調査審議はこれまでにしたいと思っております。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。

事務局から、今後の進め方について説明してください。

○武内係員 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 よろしく申し上げます。

続いて、議事（２）１-メチルナフタレンです。事務局から説明をお願いいたします。

○鹿田係長 よろしく申し上げます。

資料の取り扱いについて御説明いたします。お手元の参考文献について、文献番号１、２については要請者等の知的財産等に係る情報であり、一般には非開示となっております。

これらの情報については取り扱いに注意いただくとともに、調査会では、これらの情報を読み上げる等、非開示情報の公開につながるおそれのある発言は控えていただけますよう、よろしく申し上げます。

それでは、内容について御説明いたします。資料２－２の２ページでございます。

審議の経緯でございますが、2014年11月に厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請があり、関係書類の接受を行いました。

概要でございます。５ページをご覧ください。１-メチルナフタレンは、香料として用いられるものでございます。主成分の名称、分子式、構造式等につきましては、記載のとおりでございます。

５ページの22行目の６番、JECFAにおける評価でございます。JECFAにおいては23行目以降のような評価がなされております。

６ページ、欧州における評価でございます。2011年、EFSAは１-メチルナフタレンについて、本物質が無毒性物質に代謝されると結論づけられないとして、NOAELを設定できる毒性データが得られるまで評価は保留するとしております。なお、EFSAでは詳しくは後述の反復投与毒性試験の知見は参照していないことを申し添えます。

９行目、米国における評価でございます。ATSDRにおきまして、記載のような評価がなされているとのことです。

評価要請の経緯につきましては、６ページの18行目以降のような経緯によって、今回、評価要請がなされたものでございます。

概要については以上でございます。遺伝毒性も引き続き御説明させていただきます。７ページの10行目以降でございます。１-メチルナフタレンの遺伝毒性の試験成績は、８ペー

ジの表1にまとめております。このうち、陽性が2つ出ておりまして、1つは上から6列目ですが、細菌を用いた*in vitro*の前進突然変異において陽性が得られております。9ページの4つ目の四角ですが、チャイニーズ・ハムスター、雌肺由来細胞の染色体異常試験、*in vitro*の試験で、陽性の結果が出ております。

*in vivo*の試験につきましては、8ページの7列目のトランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験で陰性の結果が得られており、9ページの一番最後の列ですが、マウスを用いた小核試験につきましても陰性の結果が出ております。

これらを踏まえまして、9ページの2行目以降にまとめの文を記載をいただいております。

遺伝毒性につきましては、以上でございます。御審議をよろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、今、説明のありました評価書案について、担当の先生からコメントをいただければと思います。

まず、概要についてですけれども、主担当は久保田先生なのですが御欠席ですので、穂山先生、お願いいたします。

○穂山専門委員 先ほどと同様に、構造式を公定書に合わせたところだけ変更させていただきましたが、そのほかは特に意見はありません。

○梅村座長 概要について、何かほかの委員の先生方から御質問等はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、遺伝毒性に移ります。主担当の山田先生が御欠席ですので、戸塚先生、お願いいたします。

○戸塚専門委員 遺伝毒性の部分です。ただいま事務局の方から御説明がありましたように、*in vitro*の試験で2つ陽性に出ています。まず、8ページのカラムの真ん中のあたりですけれども、細菌を用いた前進突然変異の試験で陽性と出っていますが、これはもとの文献がお手元の資料の7番になります。

この7番の文献を見ていただきますと、4,156ページにデータが載っておりまして、チャート6の右側のデータですけれども、下側の白丸が遺伝毒性を示しておりますが、確かに陽性にはなっておりますが、上側の黒丸を見ていただきますと、**relative survival**といいまして、細胞毒性が強く出ている、全体の1%しか生き残っていないというような条件での陽性になっています。これをとらえまして、この著者たちは4,155ページの表中の上から8項目目に1-メチルナフタレンがありますが、**positive**にとらえていまして、濃度が6 mMとなっています。

このことを考慮いたしまして、この文献では陽性にとらえているのですが、非常に細胞毒性が強いところでの結果であるということと、陽性であったとしても、濃度と変異原性の強度から考えまして、非常に弱い変異原性であるだろうということを推測いたしました。ということですので、*in vitro*では陽性ですけれども、あまりそんなに重みがあるような結果ではないと判断いたしました。

同様に*in vitro*の染色体異常試験でも1つ陽性が出ているのですけれども、これは短時間のときで陽性が出ておりまして、同じ試験で24時間処理を行った場合では陰性になっているという結果と、あとはそれ以外のヒトリンパ球を用いた結果では全て陰性になっております。*in vivo*の小核試験では陰性になっているということもあわせまして、遺伝毒性は特段問題がないと。

追加いたしまして、後述、後ろに発がん性試験で細気管支肺胞腺腫というものが観察されて、肺においての遺伝毒性をトランスジェニックマウスを用いて恐らく確認した試験だと思われますけれども、これに関しましても陰性であるという結果が得られておりますので、これらを総合して考えまして、1-メチルナフタレンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断いたしました。

以上です。

○梅村座長　ありがとうございます。

今、遺伝毒性について詳しく説明していただきましたけれども、この点について、どなたか御質問はございますでしょうか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員　8ページの脚注4は、記載があるというのは、この文献に記載があるということですか。先ほど御説明があった、一番強い毒性があるときの陽性で云々という話ですね。それは「陰性であるとの記載がある」とここでは書いてあります。

○戸塚専門委員　済みません、これは最終的に山田先生と相談しまして、この文章は変更をした形になっておりますが、それが反映されていないみたいですので、ここは修正させていただきます。

○中江専門委員　9ページの文言でいいのですね。

○戸塚専門委員　はい。

○梅村座長　実際の記載は、論文中に記載があるのではなく、ということですか。

○戸塚専門委員　そうです。

○梅村座長　わかりました。では、そこのあたりは適切に反映させていただければと思います。

○鹿田係長　確認の後、修正をさせていただきます。

○梅村座長　ほかに何かございますか。どうぞ。

○宇佐見専門委員　8ページの脚注5ですけれども、「単回投与ではなく、反復投与されている」というのは、13週間混餌投与の脚注としては何か変ではないかと思います。混餌投与しているのに反復投与しているという脚注は変だと思います。強制経口投与で反復投与という脚注ならわかるのですけれども。

○梅村座長　混餌の試験も反復投与毒性試験と言いますね。

○宇佐見専門委員　言いますけれども、こういう試験では単回投与でやるというのが通常なのに反復投与をしているから、わざわざ書いたのではないかと思うのですけれども、も

うちちょっとほかの書き方にしたほうが良いと思います。何か変な感じがします。

○梅村座長 「単回投与ではなく」と先に書かれると、反復投与は強制経口投与を何回か反復したかのように見えてしまうかもしれないですね。

○宇佐見専門委員 それも通常の単回投与ではなく、何とか投与とかいうなら、わかるのですが、単回投与ではなくて反復投与であるというのは、混餌投与の説明で書くのは変だと思います。

○戸塚専門委員 そうすると、特に説明は要らない、脚注は要らないということでよろしいでしょうか。

○宇佐見専門委員 単回投与ではないと強調するならば要るかもしれないですけども、そうでないなら要らないと思います。

○戸塚専門委員 もう混餌投与でわかるということでもよろしいでしょうか。

○宇佐見専門委員 何のために書いてあるのかが分からないということです。

○梅村座長 ガイドライン的にはどちらですか。

○宇佐見専門委員 単回投与で評価するのが普通なのに混餌投与で実施しているから反復投与なのですよということを強調したいなら、ほかの書き方をしたほうが良いと思いますし、混餌投与で実施しても特段問題ないというのであれば、特に脚注は必要ないと思います。

○戸塚専門委員 では、その辺はGLPの関係等を調べてみまして、対応したいと思います。

○梅村座長 13週間混餌投与⁽⁵⁾と書いてあって、単回投与ではなく、反復投与というのは何か変な感じがしないでもないです。

○高橋課長補佐 それでは、先生方と相談して検討させていただきます。

○梅村座長 よろしくをお願いします。

そのほかにございますか。幾つか陽性が出ているけれども、科学的にそれを解析すると毒性の出ているところだということにもなりますし、その他の試験と総合的に勘案すると、特段問題となる遺伝毒性は生体にはないのではないかという結論ですが、それでよろしいですか。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 10ページの5行目ですが、後段のほうで発がん性の評価がなされていますが、1-メチルナフタレンについては発がん性はないと評価しているので、6～7行目は書かないほうがよいと思います。

○梅村座長 発がん性のほうはこの後の議論になるので、ここはそれを受けてということになりますか。

○三森委員 はい、御審議いただいて、発がん性はないということになったら、自動的にこれは消えるということですね。

○梅村座長 そうですね。戻って、そこは変えるという形になります。一応まだ発がん性のところは議論を行っていないので、どちらに出るかはわからないというところもあります。

すので、その結果を持って、この部分は少し変わる可能性もあると考えてください。

ほかにございますか。ないようでしたら、反復投与毒性の審議に進んでよろしいでしょうか。

○鹿田係長 反復投与毒性の御審議の前に、事務局から御報告がございます。先ほどの御報告のとおり、参考文献集の文献番号15番「1-メチルナフタレンのラットを用いた90日間反復投与毒性試験」の作成には、梅村座長及び高須専門参考人が関与され、当該報告の適否に関する議論、つまり反復投与毒性試験のうち、当該報告に関する審議についてのみコメントや発言を差し控えていただくのが適当であるとされたところでございます。

反復投与毒性の項目に係る議事進行は頭金座長代理にお願いすることとされたところでございます。

頭金座長代理、よろしくお願いいたします。

それでは、反復投与毒性について御説明いたします。

10ページの14行目、「(1) ラット90日間反復経口投与毒性試験」でございます。SDラット各群雌雄10匹に1-メチルナフタレンを表2のような投与群を設定して、90日間強制経口投与する試験が実施されております。

その結果、21行目以降に、以下のような所見が認められたとされておりますが、いずれも用量相関性がないため、毒性と判断しなかったといただいております。

まとめでございますが、32行目、本専門調査会としては本試験におけるNOAELを最高用量である2 mg/kg体重/日と判断したといただいております。

中江先生から、この件に関してコメントをいただいております。

続きまして、「(2) 参考資料」でございます。以降の試験についてはトランスジェニックマウスを用いた試験であることから、1-メチルナフタレンの反復投与毒性を検討する資料には適当ではないのですが、参考資料として記載させていただいております。

「a. *gpt delta* マウス13週間反復投与毒性試験」です。

9行目、B6C3F1系*gpt delta*（雌雄各10匹）に1-メチルナフタレンを表3のような投与群を設定して、90日間混餌投与する試験が実施されております。

結果として、12ページの10行目のような所見が認められたとされておりますが、いずれも軽微な変化で用量相関性はなく、対照群にも認められたため、本専門調査会としては、毒性とは判断しなかったといただいております。

反復投与毒性につきましては以上でございます。御審議をよろしくお願いいたします。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

それでは、反復投与毒性試験に関しましては、座長にかわりまして、議事進行を務めさせていただきますと思います。

ただいま冒頭に説明がありましたように、10ページの(1)のラット90日間反復投与経口毒性試験につきましては、梅村座長と高須専門参考人がかかわっておられるということです。この御報告に関しての審議についてはコメントや発言を差し控えていただくと

いうことになります。

それでは、2つの試験がなされておりまして、90日間の反復経口投与毒性試験と、11ページでは参考資料として、トランスジェニックマウスを用いた試験がなされています。これにつきましては、ただいま御説明があった評価書案につきまして、担当の先生にコメントをいただきたいと思います。

反復投与毒性試験は主担当の塚本先生、コメントをお願いいたします。

○塚本専門委員 (1)のラット90日間の試験ですけれども、10ページの24～29行目までのような所見が認められておりますが、用量相関性がなく毒性と判断しませんでした。このようにしたのですけれども、中江先生から病理組織学的な変化についてというコメントをいただいておりますので、それも追加しまして、用量相関性がなく病理組織学的変化がないということで、毒性と判断しなかったというふうに修正したいと思います。NOAELについては最高用量の2 mg/kg体重/日とまとめております。

(2)の*gpt delta*のマウスについてですが、これをトランスジェニックであるということで参考資料としたのですが、中江先生から、これも*in vivo*遺伝子変異の検出が目的の動物であり、ということでコメントをいただいております、調べてみるとOECDテストガイドラインの488に、*gpt delta*やBig Blueのマウスとラットの使用についての記載がありましたので、参考資料ではなくて、正式に評価ということでもいいと思います。

評価の内容ですけれども、こちらについても12ページに所見について記載を書きましたが、いずれも軽微な変化ということで毒性ととりませんでしたけれども、雄と雌で若干この反応性に差がありまして、12ページの所見の雄で、3個目と4個目、13行目からと16行目からのAST、ALTと肝臓の単細胞壊死の増加というのが挙げてありますが、雌のほうではどちらもAST、ALTの増加は見られずに、雌のほうでは肝臓の単細胞壊死はコントロールから見られていまして、投与群で上昇があるというような所見ではないので、これも含めまして、毒性と評価しないと結論しました。NOAELについては、最高用量ということで追加したいと思います。

以上です。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

それでは、副担当の高橋先生、コメントをお願いいたします。

○高橋専門委員 (1)のラット90日反復経口投与毒性試験についてですけれども、これはここに記載してあるとおりですが、中江先生の意見に沿いまして、病理組織で全く変化がないという報告でしたので、これを加えて評価したいと思います。

次の*gpt delta*マウスですけれども、中江先生のほうから、これは被験物質の生体影響が変化しないことが実証されているということを書かれています、もしそうであるならば、この文献が必要ではないかと私はと思いますが、文献はあるのですか。

私は個人的には、実際にどのくらいのchemicalで評価をされたかはわかりませんが、このケミカルに関してはどうなるかがわかりませんので、あくまで参考データでいい

のではないかと考えていますけれども、もしこちらの専門調査会でこれを評価すべきだということであれば、評価した上でNOAELを出すべきだとは思いますが。

先ほど塚本先生も言われましたけれども、雄のマウスの最高用量0.15%でALT、ASTが高くなっておりまして、組織学的にも単細胞壊死が増えているということですので、私はここは毒性ととるべきかなと思います。雌では出ておりませんが、もしこれをNOAELをとろうとすると、雄では0.075 mg/kg体重/日となるのではないかと考えています。

以上です。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

(1)のラット90日間反復投与毒性試験に関しましては、病理組織学的な変化がないことも理由に加えるというふうなお二人の先生方のコメントがあったと思います。

11ページの(2)の参考資料に関しては、これは*gpt delta*マウスという遺伝子改変マウスを用いた試験になりますが、塚本先生からNOAELをとれるのではないかというお話がありました。これまでの遺伝子改変マウスを使ったデータという扱いについて、今井田先生からコメントをいただければと思います。

○今井田専門委員 先ほど塚本先生から、OECDも使っているという説明がありましたね。*gpt delta*マウスとかBig Blue云々。今までいろいろなデータが出ていますが、*in vivo*の遺伝毒性だけでなく、それが慢性毒性試験の結果もとれるというデータはいろいろ出ていると思うので、これは普通に毒性試験の結果としてとってもいいのではないかと私は思いますが、コメントをいただければと思います。

○頭金専門委員 どうぞ。

○石塚専門委員 塚本先生がおっしゃったTG488は反復投与毒性試験ではなくて遺伝毒性試験ですね。遺伝毒性試験に関しては、確かに今までトランスジェニックをBig Blueとか入れてもいいのではないかという意見はこの調査会でも出ていたと思いますけれども、反復投与毒性は今まで参照データにするという話にはなっていたと思います。

○頭金専門委員 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 この調査会で遺伝子改変動物のデータを参考資料にするというのは、例えば、p53ヘテロノックアウトマウスの発がん性のように、エンドポイントの発生にかかわる感受性を変えている遺伝子改変動物のデータのことです。今回の*gpt delta*の場合、あるいはBig Blueでも何でもいいですけども、そういうものは変化させているエンドポイントが遺伝毒性であって反復投与毒性でないものでありまして、少なくとも過去に、これは梅村先生のほうがお詳しいと思うのだけれども、国立衛研を初めとして、大阪市大等、複数の施設で遺伝毒性と反復投与毒性を同時に見ることができるシステムとして使っているのです。ここの調査会で言っているところの「遺伝子改変動物にかかわるデータは参考とする」というものの本分とは違うところのものなので、それを同一視されては困るのが私の意見です。

○頭金専門委員 この遺伝子改変動物を使った毒性評価をどう扱うかについては、これまでの経緯もあると思うので、事務局に過去の事例を調べていただきたいと思います。予定の時間を過ぎてしまいましたので、過去の事例を調査していただいた上で、次回、引き続き議論をしていただければと思います。

反復投与毒性試験のところは、本日はここまでとしていただきたいと思います。よろしいですか。

○梅村座長 その他の審議は、一応、継続ということですので、1-メチルナフタレンについての調査審議は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。

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。

○鹿田係長 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 よろしく願いいたします。

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、どうぞお願いいたします。

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 次回会合は1月14日水曜日、10時からの予定でございます。よろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第137回「添加物専門調査会」を閉会いたします。

どうも活発な議論をありがとうございました。