

# 食 品 安 全 委 員 会

## 栄養成分関連添加物ワーキンググループ

### 第 5 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成28年11月24日（木） 10:00～12:03

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

頭金座長、梅村専門委員、伊吹専門委員、祖父江専門委員、  
高須専門委員、松井専門委員、横田専門委員、吉田専門委員

(専門参考人)

北條専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員長、山添委員

(事務局)

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、後藤評価専門官、治田係員、新井技術参与

5. 配布資料

資料 栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針（案）

6. 議事内容

○頭金座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第5回「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」を開催いたします。

先生方には、御多忙中のところ、また、本日は非常に足元が悪い中、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、8名の専門委員に御出席いただいております。

また、本日は専門参考人としたしまして、残留農薬研究所の北條仁先生に御出席をいただいております。

なお、石見専門委員、上西専門委員、宇佐見専門委員、合田専門委員、柴田専門委員、瀧本専門委員は、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「食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ（第5回会合）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「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針（案）」。

机上配布資料としたしまして、この資料のうちの四角囲みを除いて、指針本文の案のみにさせていただいたものを先生方のお手元に配布させていただいております。

資料は以上でございます。不足等はありませんでしょうか。

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。

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。

○頭金座長 提出いただいた確認書について、相違はありませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○頭金座長 それでは、議事に入りたいと思います。

まず議事の「（1）栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針について」です。

本日は、この栄養指針案において、これまでの「添加物に関する食品健康影響評価指針」に比べて、特に新しい考え方が導入されている項目としたしまして、「第2章」の「第2 安全性に係る知見」、「第2章」の「第4 食品健康影響評価」及び「第1章」の「第2 定義」について御議論いただきたいと思います。

それでは、まず「安全性に係る知見」について、事務局から説明をしてください。

○後藤評価専門官 ありがとうございます。まず、この栄養指針案でございますけれども、梅村先生の研究班で作成いただいた指針の原案をもとに、既に食品安全委員会が策定した他の指針も参照しながら事務局で体裁等を整えたものであるという旨、申し上げます。

それでは、内容について説明をさせていただきます。「第2章」の「第2」でございます。38ページを御覧ください。2行目からが「第2 安全性に係る知見」です。各論に入る前に1つ四角囲みがございます。事務局からの問いかけとして、安全性に係る知見の項目が3つ

あるのですけれども、その項目の順番について、現在ある添加物指針の項目の順番をいれかえて、今回新しい考え方が導入されており、その最も重きを置くとされている「ヒトにおける知見」を「1」としてはどうかと考えて御提案をさせていただいたところでございます。

石見先生から、ヒトを先に持ってくるというのではなくて、添加物指針の元の順番でよいと思いますという御意見をいただいております。後ほどワーキンググループとして、この項目の順番について御検討をお願いいたします。

それでは、「1 ヒトにおける知見」です。この項目は3つに分かれております。「(1) ヒトにおける影響の1~7の分類」、「(2)」が論文のA~Cの分類、「(3)」として、それらの総合評価となっております。

まず「(1)」です。39ページの1行目からです。この記載につきましては、WHOの許容上限摂取の決め方を参考に事務局で作成をさせていただきました。ヒトにおける影響を「1」~「7」に分類するということですので、その分類する理由がより明確になるようにと考えて、こういう文案にさせていただいております。ほとんど原文の下線を引いている箇所を訳したものです。

石見先生から、ここについて、WHO報告書を参考文献として引用しましたということ、4行目の最後に「(参照3)」と追加をいただいております。

8行目からが「1」~「7」の具体的な分類でございます。下線を引いたところのみ、梅村班報告書から修正をさせていただきました。

「1」につきましては、続発症のない生化学的変化を「続発症を伴わない」とさせていただいております。

「2」につきましては、続発症不明な生化学的変化を「既知の続発症を伴わない生化学的変化」とさせていただいたところですので、それらを含め、文案全体について、修正の御意見等を伺えればと思います。

なお、石見先生からは、続発症という言葉は「後遺症」という言葉としたほうが一般的ではないでしょうかという御意見をいただいております。ワーキンググループとして、この修正案について御検討をお願いいたします。

次の論点です。40ページの1行目の下の四角囲みですけれども、ヒトにおける影響の「1」~「7」の分類のうち、「3」以上を有害影響と判断するという梅村班報告書の方針のままさせていただいておりますが、ワーキンググループとして御審議をお願いいたします。

石見先生からは、本方針「3」以上とする内容は、WHO報告書と同様であるということ、を明記してはどうかという御意見をいただきましたので、事務局からの提案として、その御意見を踏まえまして、例えば、39ページの波線のところですので、**「その結果、WHO (参照3) と同様に」**というような文言を追加することも考えられますが、よりよい修正案について御検討をお願いいたします。

41ページを御覧ください。なお、前回のワーキンググループでは、柴田先生、吉田先生

を初めとして、各先生方から次のような御意見をいただいておりますので、ここに書いている記載内容と同じかもしれませんが、本日も後ほど御意見を伺えればと存じます。

41ページの1行目の下の四角囲みです。この分類の「1」～「7」につきまして、梅村班報告書においても、各カテゴリーの具体的な例を示したほうがよいという意見があったという記載がありました。それを踏まえて、前回のワーキンググループで、その具体例について先生方に伺ったところですが、松井先生から御意見をいただいております。この指針案の中にその具体例を記載するかどうか、御検討をお願いいたします。

42ページです。1行目の下に小さい文字がございます。この指針案の資料の中の「(参考)」として小さな文字で記載している四角囲みがございますけれども、これは梅村班報告書の抜粋ですとか、他の指針の抜粋、また、前のワーキンググループで議論済みと思われる議論の内容を参考情報として載せているものでございます。

続きまして、ヒトにおける知見の「(2)」です。43ページの2行目になります。「(2)エビデンステーブルの作成等(A～Cの分類)」となっております。ここの記載ですが、元の梅村班報告書から記載内容の意味を変えないように文言の修正をさせていただきました。具体的には一部を箇条書きとさせていただきました。全体的にですけれども、このような記載内容でよろしいかどうか。元に戻したほうがよいという御意見もあるかもしれませんが、御検討をお願いいたします。

44ページのところで斜体の数字「1」、「2」、「3」と振らせていただきました。これは最終的には指針からは消えるものですが、今回御議論をいただきやすいようにということで目印として、付けさせていただきました。

「1」は「調査のエンドポイント」と書いてございます。ここにつきましては、前回のワーキンググループで「2」と「3」のように修正してはどうかという御意見を踏まえて修正した案を示しております。伊吹先生と祖父江先生からの御意見をそれぞれ踏まえて、このように修正をさせていただいたのですけれども、今回また伊吹先生から「1」のところにつきまして、修正してはどうかという御意見をいただきました。

具体的には、10行目の「調査のエンドポイント」と11行目の文言に関係するのですけれども、「調査のエンドポイント」の後に、その次のポツの「撰取と反応の関係」云々、括弧した「選択したエンドポイント」云々とあります。その括弧した「選択したエンドポイント」云々のところをそのポツではなくて、その1つ上の「1」のポツ「調査のエンドポイント」の後ろに持ってきてはどうかという御意見です。そのようにさせていただいたほうがよろしいかどうかを御議論いただければと思います。

また、「4」ですけれども、前回のワーキンググループにおきまして、事務局からエビデンステーブルの作成と症例報告について、症例報告はエビデンステーブルには掲載しないけれども、評価には用いるということがわかりやすいように記載内容を検討させていただきましたということになっておりましたので、今回検討した結果、このような文章案にさせていただきます。このような記載でよろしいかどうか御検討をお願いいたします。

す。

「5」でございます。ここはもとの記載はバイアスを考慮した試験デザインとなっておりますけれども、祖父江先生から「偶然性、バイアス、交絡因子を適切に制御した試験デザイン」としたほうがよいのではないかという御意見がございましたので、そのようにさせていただきます。

なお、「A」の初めにその修正をさせていただいたのですけれども、「B」と「C」についてもバイアスという言葉が出てきますので、同じようにバイアスを偶然性、バイアス、交絡因子と修正をしたほうがよいのかどうかというところも御議論をいただきたいと思えます。

その次の行で、「有効である研究」という言葉について、祖父江先生の御意見を踏まえ、「正しく評価された研究」とさせていただきます。

その後に「研究：」があるのですけれども、「7」のところで、日本語としては「：」は余り使わないのかなと思われましたので、例えばということで48ページの1行目の下の四角囲みで「結果が正しく評価された研究であり、次のような特徴がある。」という文言を補ってはどうでしょうかという提案をさせていただきます。ここも後ほど御議論をお願いしたいと存じます。

次に「8」ですけれども、「明白なバイアスがない」につきましては、梅村班報告書には記載がなかったのですけれども、WHOの文献に記載がございましたので、箇条書きの一つとして追加をさせていただきます。記載するかどうかということにつきまして、御検討をお願いいたします。

その次です。「A」～「C」の分類における具体的な研究の例を前回のワーキンググループで先生方に伺い、49ページにありますように、松井先生から具体的な例をいただいたところですが、その例をこの指針案の中に記載するかどうかという点について御議論をお願いいたします。

続きまして、ヒトにおける知見の最後の「(3)」になります。51ページの2行目からになります。梅村班報告書から下線部のところについてだけ修正をさせていただきます。

まず1つ目の「1」です。「困難である場合もある」を「困難である場合が多い」としてはどうかという祖父江先生からの御意見を反映させていただきました。

波線部です。ここも「また、研究デザインや」のところの文章ですけれども、その記述について、意図をもう少しはっきりさせてはどうかという御意見が祖父江先生からございましたので、例えばということで事務局から51ページの下の方の四角囲みで提案をさせていただきます。これに限らず、よりよい修正案につきまして御検討をお願いいたします。

次に「3」と「4」のところは。前回のワーキンググループを踏まえまして、事務局にて文言を追加させていただきました。「原則として」と「摂取量の分布等を考慮し」というところです。摂取量の分布は高用量側にテーリングをすることが多いということで、分

布等を考慮する必要があるということでしたので、「摂取量の分布等を考慮し」という文言を追加させていただき、また、HOIとしては1%、5%に限らないほうがいいのではないかという御意見もございましたので、「3」で「原則として」という文言を追加させていただいたこととさせていただきます。ここにつきましても、このような書き方でよろしいかどうか御検討をお願いいたします。

ヒトにおける知見につきましては、53ページまでになります。よろしくをお願いいたします。

○頭金座長 それでは、まず38ページの「第2 安全性に係る知見」から御議論をいただきたいと思います。ヒトにおける知見ですが、前回、第4回までの案は体内動態試験、毒性試験、ヒトにおける知見という順番で記載がされていたわけですが、今回、事務局からこの順番を入れかえて、ヒトにおける知見、体内動態、毒性試験という順番に変えてはどうかというような御提案がありました。本日御欠席の石見先生からは、体内動態について承知してからヒトにおける知見としたほうが理解しやすいのではないかというような御意見もいただいておりますが、他の先生方はいかがでしょう。

重要度からいうと、この栄養成分関連の添加物については、ヒトにおける知見がより重視されるということではあるとは思いますが「1」に持ってきてはどうかという提案でございますが、いかがでしょうか。

吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 どなたも御意見を言われないうので。私は石見先生の言われる、他のものと同じような順番でいいと思います。

○頭金座長 毒性試験を先に持っていったほうがいいのではないかと思いますね。

○吉田専門委員 はい。

○頭金座長 他はいかがでしょう。どうぞ。

○梅村専門委員 多分その体内動態というか、毒性試験については動物の毒性試験という意味なのですよ。

○頭金座長 そうですね。毒性試験は動物実験データですね。

○梅村専門委員 動物のデータなので、ほとんど評価のときに考慮されないから、それを頭に持ってくるよりは、というのが多分、事務局の意図なのだろうとは思いますが。石見先生の御意見は、毒性について承知してから、ヒトにおける知見としたほうがよいのではないかという御意見だったと、ここに記載されていますけれども、承知しないのですよね。動物における毒性情報はほとんど使われないということなのですよ。違うのでしょうか。

○高須専門委員 動物のデータは多分かなり限定的になるのではないかと。少なくとも大原則として、ヒトの知見を重視していくということであるという印象は、動物は参考にするとかいうことは当然あるにせよ、動物がメインになってくるということはないとは思いますが。

○吉田専門委員 要するに具体的な数値を決めるときには余り使わないけれども、ヒトの

知見云々と言いましても、全く突拍子もないようなことが書いてあるケースだってあるわけで、やはり前段の動物におけるいろいろな知見があって、それと整合するような何らかの報告があるというものを採用するのであると思いますので、最初にまずメカニズム的な、あるいは毒性的なことをきちんと書いておいてから、ヒトではこうですよというような形に普通はするのではないかと思います。

先にヒトの知見を書いてしまうと、後ろのものはどこまで何を書くのでしょうかというような。要は食品安全委員会としては、まずは一般的ないろいろな毒性の情報をきっちり書いてから、その後、具体的な数値を定めるのに必要なものを述べられていくというような手順であったかのように思いますので、余り栄養成分だからと言って、ヒトにおける知見を前に出すという必要はないように私は思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。どうぞ。

○伊吹専門委員 1つ教えていただきたいのですけれども、体内動態というのはヒトでの体内動態なのですか。動物も含むのですか。もしヒトだと、例えば、最初の案はヒト、動物、ヒトとなってしまうと思うのですけれども、体内動態というのはヒトなのか動物なのかを教えてください。

○頭金座長 54ページに「2 体内動態」というところがあります。ここに書いてありますように「実験動物の栄養要求性や吸収性はヒトと異なる場合があることから、原則として、ヒトにおける体内動態を検討した知見を重視する。しかし、ヒトにおける体内動態の知見が十分に得られない場合は、各栄養成分に関してヒトの体内動態を予測するのに適した科学的根拠のある実験動物種の知見、あるいはヒト培養細胞等の *in vitro* の系の知見を用いてヒトでの体内動態を予測する」という位置づけになっています。

○伊吹専門委員 私の理解のしやすさとすれば、あらかじめベーシックな知見を出しておいて、最終的にヒトではこうですよという並びのほうの方がわかりやすいかなと感じます。

○頭金座長 というと、体内動態試験と毒性試験を前に出したほうがいいのかという御意見ですね。今は従来の順番どおりに、体内動態試験、毒性試験の後にヒトにおける知見のほうの方がよろしいのではないかというような意見が多いようですね、そういうことでよろしいでしょうか。

○梅村専門委員 つまり、それは今までももちろんそうで、今までは動物のデータがあって、ヒトの知見が最後に来て、もちろんヒトにおける知見で評価を結果として使う場合はもちろんあったわけです。今までもあったと思うのですけれども、そうではないのだというのが、この栄養成分の評価の大きな違いで、動物のデータは参考にしか使わないのだということを強調するというか、方向性というか、この評価の考え方が今までの添加物とは違うのだということを強く全面に出した評価方法だということをできるだけ強調したいという狙いがあると思います。その動物のデータに対して、それがヒトの知見への情報の補佐にはほとんどならないと極端に言ってしまえば、実験動物で出てきた毒性メカニズム

も体内動態もほとんど役には立たないのだという前提で評価をしていくというのが、この栄養成分の全く今までの添加物との違いである革新的なやり方なので、そこが強調されるほうがいいのではないかと考えて、この順番のほうがいいのではないかとというのが私の意見です。もちろん多くの先生方が、それは今までも添加物は確かにそういう動物の基礎情報を先に出していたのは、もちろんそういう意味であったのはよくわかるのですが、何しろ栄養成分での評価は今までの添加物とは全く異なるのだというところを強く意識した書きぶりではどうですかと。

○祖父江専門委員 ただ、体内動態のデータは動物ではなく、栄養成分に関してはヒトで多く得られるのではないですか。そうすると今の趣旨で行くと、特にヒトにおける体内動態が最初に来て、ヒトにおける知見で、最後に毒性試験というほうがよろしいのではないですか。

○梅村専門委員 私もそれはそうだと思います。

○頭金座長 体内動態も動物を使ったり、*in vitro*の系でヒトでの体内動態を予測するというような位置づけかとは思いますが、そのほかに御意見がありましたらお願いします。祖父江先生からは、体内動態を1番目にして、2番目にヒトでの知見、動物の毒性試験を3番目という御意見だと思います。

○吉田専門委員 毒性試験のことが全く役に立たないと、そこまでは思っていないだけなのですけれども、順番ですから、それほどここでこだわっても仕方がないかなという気はしています。

○頭金座長 どうぞ。

○山添委員 客観的に言うと、確かに栄養のものについては、ヒトのデータでほとんどこれまでも判断してきているというのは事実だと思います。動物実験とヒトで体内動態の使い方の違いは実際の摂取レベルにおけるヒトの体内での動きがヒトの体内動態のデータで、動物実験での体内動態は毒性を示すときに、それがヒトと動物、用量の差でどの程度違うのかということを知るための体内動態です。だから、体内動態の試験と言っても動物実験の場合とヒトの場合とでは、実は濃度とかでかなり違うデータを体内動態と一緒にくたに入れているのが実際の事実です。

それぞれの過程のデータを評価するために動物実験の結果は適用できるのか。多くの場合はそのものは適用できないとするから、ヒトのデータでいきましょうという形で判断してきている。栄養物は当然そのレンジがあって、それ以上は使わないということが前提になって上限が決まるわけです。そのところが違っているということから、動態の扱いを含めて考えた上で、ヒトのデータが重視されるということになっているのだろうと思うのです。それはどちらで書いても書けないことはないと思います。

ただ、物質によって、実は栄養物であっても、例えば、ビタミンKであるとか、ああいふ脂溶性の物質になった場合には、多分動物の実験から、それがヒトへも同じように行くだろうと使えますという形で従来のやり方のほうがやりやすいだろうし、例えば、セレン

であるとか、いろいろなもののデータの場合は、ヒトのデータのほうが実際にほとんど使  
うし、動物実験は使えないというようなことになってくると、ヒトのデータでほとんど説  
明ができるので、動物実験は省略とは言いませんけれども、矛盾はしないねということで  
サポートになるということがあるので、そこのところを全部を入れかえるのがいいのか、  
従来どおりでまずいいのか。その辺のところも含めて御判断をいただければと思います。

○頭金座長 それでは、ヒトでの知見と体内動態と毒性試験それぞれを一度議論した後に、  
順番をもう一度考え直すというようにさせていただいてもよろしいですか。これは書き方  
の話だと思いますので、内容を議論せずにどれを前に持ってくるかというのも、なかなか  
議論がかみ合わないのかなと思いますので、後で議論するというようにさせていただき  
たいと思います。

それでは、39ページの1～5行目までが、今回、事務局から新しく追加されているので  
すけれども、石見先生からは5行目下の四角囲みで御意見をいただいております。ほかの先  
生方から、39ページの1～5行目までの追加された文章に関しまして、御意見があればお願  
いしたいと思います。

祖父江先生、どうぞ。

○祖父江専門委員 これは原文だと「**within the causal pathway of an adverse health  
effect**」というのがあるのですけれども、それは余り訳されていないですね。これはもの  
すごく重要だと思うのですけれども、要は単なる生化学的変化をとつてもしようがないわ  
けで**causal change**あるからこそとるわけですね。これも含めて訳したほうが良いと私は思  
います。

○頭金座長 修正案としては、このWHOの原文の2行目の「**within the causal pathway of  
an adverse health effect**」というところですか。

○祖父江専門委員 そうですね。ですから、機能的に重要ではない生化学的影響からの前  
に、その一連の因果関係の中でのとか、日本語に対応するものをつけたほうが良いと思  
います。

○頭金座長 どうぞ。

○後藤評価専門官 確かに祖父江先生のおっしゃるとおり、そこの「**within the causal  
pathway of an adverse health effect**」のところは日本語には反映していないのですけれ  
ども、今いただいた御意見を踏まえまして、そこに対応する日本語訳を祖父江先生と御相  
談させていただいて、新しく追加をさせていただければと思っております。

○頭金座長 わかりました。そこのところは祖父江先生と相談して、この1行目か2行目く  
らいに追加の文章の案を作ってください。それでよろしいでしょうか。

それでは、39ページの8～15行目まで「1」～「7」の分類があります。ここにつきまし  
て、文言の修正が幾つかされているのですけれども、前回の会合に基づいて修正がなされ  
ております。17～21行目まで波線の部分も修正されておりますけれども、まず「1」～「7」  
の下線部については特に問題はないでしょうか。

○佐藤委員長 今の「1」～「7」で、これは言葉の使い方、感じ方の問題なのですけれども、「続発症」というのが、私にとっては何か非常に強い言葉のような気がして、本当にこれは続発症でいいのかなという感じがするのです。英語は「adverse sequelae」というようなことが書いてあって、続発症と言うと、もうちょっと何かちゃんとした病気というか、そういう感じがするのです。「1」の場合には続発症を伴わないだからいいのかもしれないですけれども、「2」もそうですが、続発症という言葉の使い方はどうですか。

○頭金座長 石見先生からは、続発症は後遺症としたほうが一般的ではないでしょうかと御意見が事前にあります。○佐藤委員長 後遺症は全然違うと思います。

○頭金座長 この続発症という言葉に関して、何か御意見がありましたらお願いしたいと思います。続発症は医学用語なのですか。

○祖父江専門委員 何かから派生する、違う症状ですね。

○佐藤委員長 病気の進展具合か何かで、臨床的にはよく使うと思います。恐らく、要するに生体にとって有害な影響がないということを行っているわけですよ。その程度という言葉でもいいのかなという感じがしているのです。

○頭金座長 投与した後に何らかの有害反応に関連する生化学的な変化というような意図かと思います。

○横田専門委員 質問ですけれども、要するにこの栄養素を意図した以外の反応のことを続発症とくくっていると捉えてよろしいですか。薬理学でいうような副反応、副作用みたいな、それとは違うのですか。

○佐藤委員長 それは違うと思います。

○山添委員 多分、今、横田先生がおっしゃったことではなくて、今日の論文のところに先ほど祖父江先生から訳が抜けているとおっしゃったところに関係するのだと思うのですけれども、「causal pathway」と書いてありますので、訳文は結局、栄養物を大量に摂取した後に起こるであろうと想定されることによる有害事象ということですよ。その結果として、後で起きるイベントそのものを全部「sequelae」という形で書いているのではないかと思います。

○梅村専門委員 恐らくこのadverseのところをどう訳すかということだったと思います。それが続発という言葉となったのかもしれないですけれども、今までだとadverse effectsでは有害影響とか毒性影響とか訳していますよね。adverseという言葉日本語で訳すのは非常に難しいのかなとは思っているのですけれども。

○山添委員 一応、医薬品は有害事象と訳しているので、特にここで「causal pathway of an adverse health effects」と書いてあるので、栄養物を大量に摂取した場合に起きるであろうと想定される有害事象のうち、あとは伴うのか伴わないのかということで分類がきているのではないかと思います。

○頭金座長 どうぞ。

○松井専門委員 正確かどうかはわかりませんが、依頼がありましたので、42ペー

ジに例を挙げています。

○頭金座長 これはまた後で御議論をいただこうとは思いますが、これを見ながらということですか。

○松井専門委員 これを見ながら考えたほうが考えやすいのかなと思うのです。特に続発症というのは「3」のところでは議論をしていると思いますけれども、赤血球SOD活性が低下した。これは多分悪いことなのです。けれども、それで具体的にどのような健康被害が起こっているかはわからない。そういうようなことを示しているのですね。こういうことだと思ふのです。

○梅村専門委員 ここのところも多分、それを毒性学的に意義があると判断したということなので、有害事象ではだめですか。有害事象を伴わない。例えば、さっきに戻ると、恒常性の範囲内で有害事象を伴わない生化学的変化というのではだめなのでしょう。

○山添委員 たしかそのときの議論がもし間違っていなければ、例えば、「血漿中のSODまで影響したら実際に健康影響は出るかもしれないね。ここでは血漿は出ていなくて、血球の中だけだよ。だけれども、鋭敏なインディケーターとしては、これを使えば、ちゃんとチェックはできるよね。」というので使ったと思うのです。それが有害事象まで行っているのか行っていないのか。そのところが微妙な判断だったように思いますけれども、松井先生、違っていましたか。

○松井専門委員 自分で書いていて忘れてしまい申しわけありませんが、確かに、SODが低下すること自体は酸化能が低下しているということですから、何らかの悪影響がある可能性はあるということですよ。ですから、私はこれを「3」にしています。

○頭金座長 どうぞ。

○佐藤委員長 今の話で言うと、39ページの上の四角の中でWHOの英語の本文があるのですけれども、2行目の真ん中くらいから「adverse health effects can range from biochemical effects without functional significance」で「(e.g. certain changes in enzyme activity)」というのは今のSODの話ですよ。それから「to clinical effects that signify irreversible impairment」まで含むということを書いてあって、非常に広くとっているのだと思うのです。そういう意味では、有害な事象につながるような影響みたいな、そういう言葉でもいいのかなという感じはするのです。これはかなり幅広くとっていて、松井先生が挙げられた例も多分かなり幅が広いですよ。

○頭金座長 吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 佐藤先生がおっしゃっているのと同じようなことなのですが、要はここで言うおられるのは、このときには有害事象が起こっていないのだけれども、この後に起こるかもしれないという、恐らくこれはそれくらいのニュアンスなのです。だから、将来にわたっても有害事象が認められないということなのだろうと思いますが、それをうまく日本語に落とし込めるのかなというのが難しいなと私は思いました。「1」のところだったら、将来にわたってもというような形容詞を、修飾語をつけたらいけるかなと思う

のですが、「2」の文章になると、さらにその前に「既知の」がついていますので、何だかもうわけのわからない日本語になってしまうなど。これは翻訳が非常に難しいなと思います。

○頭金座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 今のご議論を踏まえて文言を修正することと承りましたので、難しい案文ではございますが、事務局のほうで引き取らせていただき、また関係の先生に御相談させていただくことでもよろしいでしょうか。

○頭金座長 恐らく多くの先生方は、大体同じニュアンスをお持ちになったのではないかと思います。すなわち、それ自体が有害事象と言い切っていかどうかはわからないけれども、有害事象につながるようなイベントを伴わない生化学的変化ということだと思えます。この点につきましては日本語の問題もあると思えますので、事務局で関連の先生方と御相談をして練っていただきたいと思えますけれども、それでよろしいでしょうか。

それでは、次のところで17～19行目まで波線の箇所に進みたいと思えます。ここも今の議論に関連してくるのですかね。ここは「3」をとればいかどうかという話ですね。この「3」以上をADI設定のための有害事象とするということなのですからけれども、前回の調査会でもいろいろ御議論をしていただきました。本日、参加の先生だと、吉田先生、松井先生から前回も御意見をいただいているようです。「3」の「過剰による有害影響の可能性を示すバイオマーカーによって表わされる恒常性の範囲外の生化学的変化」以上を有害影響と判断するというような記載になっています。

○梅村専門委員 石見先生から、この前に「WHOと同様に」という言葉を入れたらどうかという御提案だったような気がします。

○頭金座長 そうですね。WHOと同じ立場をとるということを入れてはどうかということですね。

○吉田専門委員 石見先生はHOIのときも同様の趣旨のことをおっしゃっておられたのですね。恐らく、ここで勝手に全部判断しているのではなくて、大もとにWHOの判断があるのだよということを折に触れて述べておいたほうがいいのではありませんかという御意見だろうと思えます。それをその都度その都度書いていくのか、あるいは一番最初のところにWHOの報告書も踏まえてという書きぶりだけで収めてしまうのか。恐らくそのところの判断だと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。ここに書くか、全体としてWHOの指針に整合していますよという話ですね。

○吉田専門委員 そういふことですね。だから、それはどちらにされるか。私はどちらでもいいように思います。

○頭金座長 いずれにしても、WHOの考えに従って決めているのだというようなことで、「3」でよろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○頭金座長 ほかはいかがでしょうか。

○松井専門委員 前回議論がありましたように、「2」でもADI設定の根拠として使えるということをちゃんと明記してありますので、これで問題ないとは思いますが。場合によっては「2」を有害影響とすることもできる。ここが書いてあることが重要だと思います。

○頭金座長 波線の後ろに「2」もとってもいいよということは書いてあるので、その結果、「3」以上の変化をADI設定のための有害影響とする。しかし、十分な情報がない場合は「2」をADIの設定のための有害影響とすることができるというような記載でよろしいですか。

そうしますと、WHOと同様にということをごここでは一応入れるということにして、ほかでもあったら一括して書くということでもよろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○頭金座長 では、石見先生の意見をとりまして、40ページの2つ目の四角囲みの下のほうに鍵括弧で書いていますけれども、「その結果、WHO（参照3）と同様に、3（過剰による有害影響の可能性を示すバイオマーカーによって表わされる恒常性の範囲外の生化学的変化）以上の変化をADI設定のための有害影響とする。」ということでもよろしいですか。どうぞ。

○関野評価第一課長 基本的にどこかでWHOと整合がとれていることを入れるという御意見だったと思います。今、座長にまとめていただいたのは40ページの一番下のところの文章をそのままということだと思いますが、全体の見返しをさせていただいて、どこが一番座りがいいか、こちらとしても考えたいと思います。どこかメッセージが伝わるようなところで書き改めて、また次回に見ていただこうと思います。

○頭金座長 吉田先生のおっしゃったようなことで、WHO云々をどこに入れるかは別途検討させていただきたいと思います。それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、39ページの21行目まで終わったのですが、先ほど松井先生のほうからお話がありましたけれども、この分類の「1」～「7」について具体的な例を示したほうがいいのではないかとということで、松井先生のほうから42ページの四角囲みの中で「1」～「7」についての具体的な例を御提示いただきました。先ほど松井先生のほうから少し御説明をいただいたのですが、「3」以外のところも御説明をいただければと思います。

○松井専門委員 私が書いたのは「4」までですけれども、これは今まで食品安全委員会で審議されていたものです。続発症はまた議論する必要がありますけれども、まず「1 恒常性範囲内で続発症のない生化学的変化」は、ここに書いてありますように、かつて硫酸亜鉛の評価を行ったときに、血清中コルチゾール濃度が低下した。これを検討する際、対照群との間に差が認められないということがありますので、このような恒常性範囲内で悪いことがないだろう生化学的変化という例で挙げさせていただいています。

その次が「2」ですが、これも硫酸亜鉛過剰による血清中亜鉛濃度の上昇が議論されており、この場合も具体的な毒性の指標になるかどうかはわからないという議論だった

と思います。

「3」が先ほど申しましたSODの活性の低下です。

「4」がマグネシウム過剰による下痢です。この下痢は吸収されなかったマグネシウムが大腸に到達して、そこで浸透圧が高まって起こる下痢で、これはマグネシウム過剰食をやめるとすぐに直りますので、「4 軽度で可逆的な変化を示す臨床的徴候または症状」ということで入れさせていただいています。

「5」、「6」、「7」は私ではわからないので、このままにしておりますが、先ほどちょうど議論がありましたように、この「1」、「2」、「3」、「4」、「5」、「6」、「7」が具体的にどういうものかが理解しにくいので、こういうような具体例を挙げておいたほうがいいのかと考えます。ただ、これはかなりボリュームが多くなりますので、指針として、入れられるのかどうか。もし指針の説明みたいなものがどこかにあるのであれば、その中にこういうものを入れ込んでいくのがよろしいかと思います。ちょっとボリュームが多過ぎます。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

まず、指針の中にこれだけのものを脚注として入れるかどうかという問題があります。入れるとした場合に、松井先生から「1」～「4」までについては具体的な例を御提示いただいたのですけれども、これがそれぞれ「1」～「4」のクライテリアに合致しているかどうかということが問題かとは思いますが、何か御意見があれば、お願いしたいと思います。

この指針に関しての説明文書をつくる予定はないですね。

○高橋課長補佐 現在のところ、指針以上にさらに解説的な文書を作成する予定はございませんが、関係者の方には、議事録や本日議論に使っていただいている資料をご覧いただきたいと考えております。

○関野評価第一課長 追加です。それとともに、指針に直接書くのは我々も松井先生と同様にイメージとしては持っていないのですが、ある程度それぞれの「1」～「7」に該当するものが具体的に挙げれば、個々の評価をワーキンググループで行う際にも、この議論された部分をそのまま机上配布のような形で用意して、どれに当たるかと言った評価を行う際の参考になるという使い方もあると思っていますので、むしろそういう形で有効利用をさせていただきたいと思っています。

○頭金座長 ありがとうございます。

脚注の中に入れるのはバランス的にちょっと大きいということですが、本日ここで議論している内容が記録としては残って、今後の参考にしてはどうかという御提案かとは思いますが、どうぞ。

○佐藤委員長 指針にアペンディックスはつかないのですか。アペンディックスみたいな形にして、多分1枚か2枚に収まるものだから、それをつけておいていただいたほうが、議

事録を振り返れとか何とかよりもいいのではないかと思います。

○頭金座長 どうぞ。

○関野評価第一課長 アペンディックスを指針につけるということは事務的にはできると思います。ただ、そうしますと「1」、「2」、「3」それぞれの例示が妥当かどうかをもう一度見たりとか、場合によって、審議していく際に「1」が「2」にずれたりとかいうことに対して、どう対処していくかということを考えますと、先ほど申し上げたように通常の評価の際にその都度用意をさせていただいて、それと照らし合わせてみてどうかといったことをこのワーキンググループの今後、栄養成分に関する評価を行っていく際の参照のような形にするのが一番機動性もあって妥当かなと考えた次第です。

○頭金座長 議事録に残すにしても、松井先生から御提案があった「1」～「4」について妥当かどうかは議論しないといけないかとは思いますが、書式としてはどういう形が指針として適当かということになると思います。今日はとりあえず、松井先生の「1」～「4」が妥当かどうかの議論をさせていただくということによろしいですか。

○山添委員 何かで残すということでしょう。

○頭金座長 はい。何らかの形では残すということです。

○関野評価第一課長 先ほど申し上げたのは、その中身の妥当性の詰めた議論をしてしまうと指針の審議をする時間がなくなってしまうと言ったらおかしいですけれども、ほかのところを優先していただいたほうがいいと思っております、むしろその妥当性は個々のこれから栄養成分のワーキンググループで一つ一つの評価を行っていく際に、ある程度、この松井先生から御提案いただいた内容が今の段階で明らかに該当する場所が違うということであれば、その都度の評価の際に参照していくという扱いでいかがかと思っております。ですので、本日のワーキンググループにおいては、それぞれの例示の「1」～「7」に対する妥当性といったところの審議は必要に応じて、次回以降ということでもいいのかなと思っております。

○頭金座長 では、明らかにここは違うのではないかとこのころがあったら、お願いします。私が見る限り、特に大きな違いはないのかなと思いますが、大きな点での松井先生の「1」～「4」の例示に関して御意見がありましたらお願いしたいと思います。

○吉田専門委員 例示はこれでいいと思うのですが、「1」は生化学的変化とはっきり書いてある。ところが評価書の最後は、差はないという言い方にしているので、「試験期間を通して」の前に、低下の程度について、それは一時的なものであり、ということは何か入れておいたほうがいい。要は、下がるという報告はあるのだけれども、トータルで見たら、差はないというような判断をしたと、たしかそういうことだったと思います。

○松井専門委員 これは硫酸亜鉛過剰を摂取した被験者の経時的な変化を見ると、摂取によって確かにコルチゾールは有意に下がっているけれども、その下がっている範囲が対照群との範囲と結局は統計的な差がなかった。だから、群のみを見ると確かに下がっている。けれども、それは正常な範囲内であったというようなことだったと私は理解しております。

○頭金座長 どうぞ。

○梅村専門委員 この部分は硫酸亜鉛の評価のときにも、大きな議論になったと思うのですけれども、そもそも「1」～「7」にこの変化が入るのかがどうかがある意味、評価のときの一番重要なポイントになるので、それはそのときの議論だと思うのです。そこに具体的な例示を挙げるのではなくて、その時々本当にヒトで出たこの変化がどれに入るのかがある意味、エキスパートの判断になるのかと私は思っていたので、ここの「1」～「7」に対する具体例をつけずにWHOの記載をそのまま写したという背景です。どれに入るのだろうかという議論は、ここで今する議論ではないような気がするのです。

○頭金座長 むしろ具体例を書かないほうが良いということですか。

○梅村専門委員 そこを議論するのは評価のときの話なのかなと思うのです。例えば、今まさにコルチゾールの濃度低下をどう考えようかと、硫酸亜鉛のときにみんなで議論したのだと思うのです。それで松井先生がおっしゃったような理解が正しいという結論になり、そう考えると、多分これはこの「1」に入るだろうというのがそのときの評価の結論だったような気がするのですけれども、その評価はそのときにやるべきものであって、指針の文言に対する議論ではない気がするのです、具体例を書かなかったということです。

○頭金座長 どうぞ。

○佐藤委員長 梅村先生がおっしゃることもごもっともだと思うし、さっき課長が言った、余り外に出さないで自分たちの手持ちにしておいたほうが良いというもの、評価のやり方としては多分事実だと思うのです。ただ、それは先ほどの「1」～「7」が比較的わかりやすく書ければ、それでも良いと思うのです。ところが、読んですんなり理解できるかどうかは結構難しいです。我々はここで議論をしているから、まだいいのでしょうかけれども、指針として外に出したときにわかっただけのだったら、私は別に例示をしなくてもいいと思います。だけれども、わかっただけないのだとすると、**transparency**というか、食安委が何を考えているのかという立場から言うと、わかりやすくするための例示は必要ではないかと。それもちゃんとした形での例示が必要ではないかと考えています。

ただ、それが先の評価を縛ってしまう恐れがあるというのが、多分、梅村先生の御意見だと思うのです。だとすれば、今までの評価書の中から拾えるものくらいにしておいても仕方がないのかなと、そういう感じがします。世の中に出したときにどう理解していただけるかどうかというのも、我々としては重要な立場ではないかと思っております。

○頭金座長 ありがとうございます。

例示した具体的な品目の記載が今後どのくらい実際の今後に行われる評価を拘束するかという点について御意見をいただきました。個々の物質ごとによって特性が違いますので、原則として、そのときのエキスパートジャッジによって品目ごとに判断されるべきものということについては、確認しておきたいと思います。

○梅村専門委員 そうですね。例示するのであれば、きちんとどんな条件だったのかとい

うことがわかるようにしておかないと、吉田先生が御指摘されたような2行の文章だけが残ってしまうと、結果として、今、松井先生が丁寧に説明していただいたことがあったから、これを「1」に我々は考えたわけなので、その考察した情報全てをちゃんと載せない、それこそ透明性には当たらないかとは思いますが。そうすると、その書き方をどうするかというのが事務局に考えていただくことになるのかはわかりませんが、少なくとも普通に脚注や何かで済ませられるような問題ではないですよ。

○頭金座長 どうぞ。

○関野評価第一課長 イメージとしては、この指針ができた後に実際に個別の評価を行っていく段階では当然「1」、「2」、「3」で、例えば「2」と「3」だという判断がされてきますから、それは明らかにワーキンググループのきちんとした結果としての軌跡だと思うのです。ただ、既に評価が終わったものを後から見返して、それがどれに該当するかということを追いかけていくのは結構大変な、これもワーキングで事実上一つ一つやっていたただかないといけない話になってきてしまいますので、わかりやすくというような課題があるということは一応承知の上で、とりあえず指針としては例示なしにまとめていただく方向で考えていただいて、よりわかりやすくするために補うものとして、過去の評価結果というものが「1」、「2」、「3」、「4」、「5」、「6」、「7」のどれに当たるかといったところは、必要があれば、改めてワーキンググループでどこに該当するかということ、きちんと一つの評価としてやっていただかなければいけないかなと思っています。

○頭金座長 ありがとうございます。

恐らくこれは載せるにしても、脚注では多過ぎるという話もあったのですが、例示する場合でも留意して出していないといけないという御意見が梅村先生と課長のほうからもあったわけですね。この点につきましては、本日は過去の評価品目を一個一個、その妥当性を議論する時間もございませんので、記載の仕方というか、どうやってこの「1」～「7」の文章を御理解していただければというように、この指針の中でどう位置付けるかにつきましては、後でまた議論をしていただければと思いますけれども、それでよろしいでしょうか。一応こういう議論はしたということはもちろん議事録に載せていただくということで、次に進みたいと思います。「(1) ヒトにおける知見の1～7の分類」は以上でよろしいですか。

次は43ページの「(2) エビデンステーブルの作成等 (A～Cの分類)」についてです。事務局のほうから「知見の科学的水準をA～Cで評価し、エビデンステーブルを作成して検討する」というところで、まず項目を箇条書きにしたというところがあります。この箇条書きにしたところで、こういう書き方がまず、いかどうかということ。それから、箇条書きにしたときに44ページの10行目に「調査のエンドポイント」が書かれています。ここについて、伊吹先生からコメントをいただいております。

まず箇条書きにしているところで、この箇条書きの内容でよろしいかどうか、抜けているところがないかどうかについて御議論をいただければと思います。これは「2」と「3」

が追加されているのでしたよね。

○高橋課長補佐 記載方法については、梅村班報告書の内容を箇条書きにさせていただいております。また、「1」「2」「3」との番号は、先生方から御意見をいただいた部分でございまして、例えば「1」であれば、伊吹先生の御意見をもとに御議論いただきたいということでございます。

○頭金座長 わかりました。

では、「1」につきまして、「調査のエンドポイント」について、伊吹先生から御意見をいただいているようですが、御説明をいただければと思います。

○伊吹専門委員 ここは「調査のエンドポイント」と書いてあるのですけれども、その下に「（選択したエンドポイント（バイオマーカー又は臨床的に観察される作用）の妥当性及び質的基準）」と書かれています。この調査のエンドポイントの妥当性を「A」、「B」、「C」という形で評価するのかなと感じましたので、下の文章を上側に持ってきたらどうかと思いました。

○頭金座長 下側の文章というのは「（選択したエンドポイント（バイオマーカー又は臨床的に観察される作用）の妥当性及び質的基準）」ですか。

○伊吹専門委員 もうちょっと文章を変えてもいいのかもしれませんが、上側の「調査のエンドポイント」と書かれているところと「（選択したエンドポイント（バイオマーカー又は臨床的に観察される作用）の妥当性及び質的基準）」が重複するような気がしたので、本来だったら、調査のエンドポイントの妥当性だと思うのです。

○頭金座長 ありがとうございます。

次の「摂取と反応の関係」のところについても連動して修正されるのですか。

○伊吹専門委員 そうですね。「摂取と反応の関係」、「重要な有害影響の性質」、これは括弧書きが要らないのかなと思いました。

○頭金座長 ここについては括弧書きを削除するということですね。

○梅村専門委員 ここはもともとはエビデンステーブルに載せる項目を羅列しているのです。だから、わかりにくいのはわかるのですけれども、この調査のエンドポイントは何だったのかというのもエビデンステーブルの項目に挙げて記載してくださいという意味で、エビデンステーブルはそうやって作成してくださいという意味です。

50ページの参考のところのヒトにおける有害影響の知見で「A」、「B」、「C」の手前に書いてある文章がそのまま事務局のほうで項目にして書かれているのですけれども。

○高須専門委員 今、先生がおっしゃったとおり、エビデンステーブルをまとめるときにどういう情報が必要かということを書いたつもりで、これのものはWHOの栄養素上限の決め方の英文という資料の49ページに書いてあるものです。これを基につくったということです。Box4-4というものが大元になっています。

参考文献3でWHO栄養素の上限量の決め方（英文）の49ページ、タブレット上は70ページ目になっているみたいですが、Box4-4が「Information Important to the Review

of Individual Studies」というものです。

○頭金座長 49ページのBox4-4、「Information Important to the Review of Individual Studies」ということですね。

○高須専門委員 そうです。こういう情報を基にエビデンステーブルをつくるということで、ここにまとめたということです。

○頭金座長 このボックスの中の上から8番目に「Endpoints investigated」というのは、この調査のエンドポイントに該当するということですね。

○高須専門委員 該当するもので、その妥当性とかいうのは、その下だと思います。

○頭金座長 その下に「Relationship between intake and response」と書いて、「adverse health effect」とあります。

○高須専門委員 その後の「Nature of critical adverse health effect」で、括弧の中に「validation and quality criteria for the selected endpoint」。この辺がこういうふうに反映されているみたいなことですね。

○頭金座長 WHOのガイドラインによると、「Nature of critical adverse health effect」の後に、この括弧書きに該当する部分が入っているということですね。御確認いただければと思いますけれども、伊吹先生、御確認いただけましたか。

○伊吹専門委員 これを見ると、単純に2つ目の行の括弧書きが要らないのかなと思います。

○頭金座長 2つ目の行というのは。

○伊吹専門委員 「摂取と反応の関係」、「重要な有害影響の性質」だけでいいのではないですか。

○頭金座長 WHOの2つのポツがこちらの指針では1つにまとめているから、ちょっとおかしい感じがするということですか。「重要な有害影響の性質」を別の項にするということではよろしいですか。

○伊吹専門委員 そういうわけではなくて、私は最初よく理解していなかったのですが、ここに羅列されたもので「A」、「B」、「C」の評価をそれぞれつけていくのだと思ったのです。「評価のエンドポイント」と書いてあるところの次の行に、また、選択したエンドポイントの妥当性及び質的基準と書かれていたので、そこが重複している感じがして、評価のエンドポイントのほうが妥当性及び質的基準を「A」、「B」、「C」で判断するのかなと考えましたので、括弧の部分を上を持っていったほうがいいのかないとコメントさせていただいたのですけれども、今のWHOの記述を見れば、その下の括弧書きがない状態がいいのかなと思いました。

○頭金座長 そうするとWHOのほうには「Nature of critical adverse health effect」という形で括弧書きに該当するような言葉が入っているのですけれども、これ自体が不要というお考えですか。

○伊吹専門委員 この「adverse health effect」という言葉と、ここに書かれている表記

が違っているのではないかと思います。

○東條事務局次長 これはポツが改行できていないから。

○伊吹専門委員 わかりました。すみません、ここを改行すればいいのですね。私だけが勘違いしていたかもしれません。

○頭金座長 改行してはどうかということ为先ほど来、言っているつもりだったのですが、よろしいですか。

○伊吹専門委員 それで納得しました。大丈夫です。

○頭金座長 ほかに何か箇条書きの内容につきまして、御意見がありましたら、よろしいですか。

○吉田専門委員 ものすごく細かいことになってしまうと思いますけれども、最初の「被験者の年齢」から始まるものは、2つ目の「人種・民族などの背景」まで全部ひっくるめて1つではないかと思います。もとの英語を見ても、人種・民族、これを2つに分ける必然性は多分ないだろうということ。

「Background diet」は背景食としか翻訳のしようがないのかな。これは、要はその人たちが摂取してきた食事の内容というくらいの意味ですよ。その次の「intakes from」も摂取源とか、そういう言い方のほうが、それぞれの研究においては該当する栄養成分を何から摂っていたのかという意味合いだろうと思うので、摂取源とか、そういうことのほうが、もとのままでも意味はわかるのですけれども、すっきりするかなという気はいたします。

もとの梅村班報告書の50ページを読んでいくと、ここに書いてある箇条書きのことを念頭に置いてエビデンステーブルを作成し検討するという意味合いですが、ここの箇条書きにされてしまうと、それぞれの項目について何か「A」、「B」、「C」を見ていくような雰囲気が変わってしまっていて、確かに途中からはそういったことが必要な部分もあると思いますが、前の段階は「A」、「B」、「C」の評価ももちろんそうなのでしょうけれども、ちょっと何かニュアンスが変わってしまっているような気がするのです。

そもそもの50ページのもの44ページのところで少しニュアンスが変わってしまっているような気がするのです、そのあたりはもともとのWHOのほうがボックスの中に入っていたのだから、こういうふうにしたというだろうと思うのだけれども、それぞれの項目について、それぞれ「A」、「B」、「C」とするというのではなくて、これを念頭に置いた上で「A」、「B」、「C」という判断をするのだというような書きぶりに。

○頭金座長 どうぞ。

○池田評価情報分析官 今の吉田先生の御指摘のとおりかと思いますので、多分43ページの下3行の「次のような項目について情報をまとめるとともに」となっているところを1回切るなりして、今のような誤解がないように修正をさせていただくということで、文案はまた御相談させていただくことでよろしいでしょうか。

○頭金座長 確かにこれを見ると、伊吹先生が誤解されたのも理由はわかりますので、こ

こは事務局で誤解できないような文章に修文し直してください。この項目についてもWHOのガイドラインの原案を参考にしつつ、もう一度ここは整理をし直していただければと思いますけれども、それでよろしいでしょうか。

○高須専門委員 これは訳すときになかなか、ポツの4つ目の「対象とする栄養成分の性質」が「Nature of nutrient substance studied」とかがあるのですけれども、わかるようなわからないような表現になって直訳をしたということなのですが、何かもう少しわかりやすい表現があったらということで、一緒にあわせて検討していただければと思います。

○頭金座長 それも吉田先生や松井先生と御相談しながら、事務局のほうで案をつくっていただければと思います。

○山添委員 これは性質と書いてあるからわかりにくいのではないですか。

○頭金座長 性質というと、何でもありというような感じでしょうか。

○山添委員 特性でしょう。

○頭金座長 対象とする栄養成分の特性ですか。

○山添委員 それは物性も入るだろうし、生体影響の特性とか特徴付けるものを含めて、全部がここに入っているのではないですか。

○頭金座長 ほかに何か今の段階で、この表現はこうしたらいいのではないかとというところがありましたら、御指摘いただければと思います。一つ一つ検討していくのも大変だと思うので、事務局のほうで修正案を出して下さい。

○高橋課長補佐 WHOの原文を再度確認いたしまして、指針案の表現を検討し、先生方とご相談させていただきたいと思います。

○頭金座長 では、関連する先生方はよろしくお願ひいたします。

「4」につきまして、事務局のほうからの検討事項が46ページの2つ目の四角囲みの中に書かれています。44ページの20行目から「また、症例報告に関しては、エビデンステーブル作成の対象には含めず、別にとりまとめ、評価を行う」という文章が新たに追記されたのですね。

○後藤評価専門官 これは趣旨がわかりやすくなるように修文をさせていただきました。

○頭金座長 ということなので、ここについても御確認をお願いしますということですので、これにつきましても何か御意見がありましたら、お願ひしたいと思います。

もう一回言いますが、44ページの20～21行目について、趣旨がはっきりするようになるといって修文をされたということですが、いかがでしょうか。よろしいですか。

では、ここはこういう修文でよろしいということです。次に「A」、「B」、「C」の分類になっていくわけですが、まず「A」です。

44ページの23行目「A 偶然性、バイアス、交絡因子を適切に制御した試験デザインが用いられており、結果が正しく評価された研究」というところで、具体的な条件が次に書かれています。「5」、「6」、「7」のあたりが修文されているのですけれども、ここは

どう修文しましたか。事務局、説明してください。

○後藤評価専門官 ここは前回のワーキンググループで祖父江先生からいただいた御意見を踏まえて修文させていただいたのですけれども、初めの記載はバイアスを考慮した試験デザインとなっていたのですが、それを今の表現、「偶然性、バイアス、交絡因子を適切に制御した試験デザイン」とさせていただき、次の行で、結果が有効である研究というところを「結果が正しく評価された研究」とさせていただきます。

○祖父江専門委員 バイアスを考慮したという表現でまとめることも可能ではあるのですけれども、結果に対して攪乱する要因が一応3つあるというのが疫学の大原則でありまして、交絡因子はバイアスに含めることもあります。偶然性のことは放っておけということであれば、バイアスだけでもいいのですけれども、オーソドックスな言い方に変えると、この3つが攪乱要因であるということです。それを適切に制御するというのが研究デザインの目的なわけです。

「正しく評価された」としていただいていますけれども、これは私の趣旨としては「A」、「B」、「C」とランクをつけるわけですね。そうすると「A」が適切に制御されたものというのは質が高いという言い方をします。「B」が中等度の質であり、「C」は悪い。有効、無効という言葉は余り使わないほうがよくて、質の高い、中等度、低いというふうにランクをしたほうがいいのではないかと、そういう趣旨です。

○頭金座長 そうすると「偶然性、バイアス、交絡因子を適切に制御した」という表現はこれでいいですか。それから、「6」の「正しく評価された」というところが不適ではないかということですか。

○祖父江専門委員 48ページの私の意見に書いているように、正しく評価された研究と書いたもので、それをそのまま用いておられるのですけれども、「A」、「B」、「C」とランクするのであれば、質が高い、中等度、低いという記述の仕方のほうがいいと思います。

○頭金座長 そうすると、先生の御意見は44ページの24行目のところが「結果が正しく評価された」ではなくて、「質の高い」ということになりますか。

○祖父江専門委員 高い質の研究。

○頭金座長 高い質の研究という表現がいいのではないかとということですか。いかがでしょう。高い質の研究というのが次のポツに書いてあるような条件に該当するという理解ですか。

○祖父江専門委員 そうということですね。「B」のほうは中等度の質の研究。

○松井専門委員 中等度の質の研究というのは逆にわかりにくくありませんか。高い質のほうはいいのですけれども。

○祖父江専門委員 3つ書いたから、それはしょうがない。

○松井専門委員 高、中、低にはなるのですけれども、どちらかというところ、この結果が無効にならない研究のほう表現としてはわかりやすいのかなと思います。

○北條専門参考人 毒性試験のサイドから見ますと、そういう場合は信頼性が高いとか、

そういったような表現を使われているので、例えば、一番上は信頼性が高い研究にして、2番目が一応採用できるような試験であれば、妥当な信頼性のある研究とか、3番目が信頼性に乏しい研究というような表現ではいかがでしょうか。

○頭金座長 ありがとうございます。恐らく専門分野によって質の高い、低いとかの捉え方がそれぞれ違ってきているのかなという印象を持ちました。確かに非臨床試験などでは信頼がおけるとか、GLPとかはそういう感覚でよく使われるかと思えますし、疫学では質が高いとか、質が低い研究というのは普通に用いられますよね。

○祖父江専門委員 普通に用います。

○頭金座長 ただ、これが全体の栄養成分関連添加物を評価する方にとって、わかりやすい表現が何かということが重要とは思うのですけれども。

○高橋課長補佐 WHOの原文は、資料の50ページの四角の下のほうにございます。「A」については「*Least bias, results are valid.*」のみですが、指針案は、少し文言を補足いただいており、44ページの23行目、24行目にお示ししてございます。

「B」につきましては、指針案の51ページの「B」でございます。「B」は原文の斜体部分とほぼ同じ内容でございます。

○佐藤委員長 WHOの原文は何ページですか。

○高橋課長補佐 指針案の資料50ページの四角の下のほうです。タブレットですと原文の46ページのボックスでございます。

○頭金座長 タブレットのほうですと、46ページのBox4-2というものです。ここに「A」～「C」が書かれています。本日、お配りした資料ですと、50ページの参考という四角囲み、50ページの下から51ページの上にかけて書かれているということになります。

○高橋課長補佐 おっしゃるとおりでございます。

○頭金座長 祖父江先生はいかがでしょう。

○祖父江専門委員 原文自体が何かちょっと、疫学などはそのバイアスがないわけではないので、明らかにバイアスがないなどと言われても、大体ありますよ。要は程度問題です。それは3つに分けましたくらいの感じだと思います。疫学のほうでいくと、こういうグレーディングはこういうものだけではなくて、ほかにも幾つかあって、もっと分析的に研究デザインのことから、大体は研究デザインです。それをいかにきちんとやっているかという研究の実施の質に関して、その2つから考えるわけですが、そうすると、ここで無作為割付試験とか書いていますね。要は研究デザインというのがまず大きくあって、RCTですとか、コホートとか、ケースコントロールとか、それでケースシリーズ、ケースレポートとありますね。それともう一つ、きちんとやっているかというファクターがあって、それをかけ合わせてクオリティーというような形で分類するというのが大体普通のグレーディングです。

○高橋課長補佐 1点補足させていただきます。資料の44ページの「A」のうち、31行目まではWHOの原文をもとに箇条書きにさせていただいたものですが、32行目、33行目につ

きましては研究班のほうで、例えば「A」に該当するものの事例としてRCT、二重盲検法により実施された研究を示していただいたものでございます。

○祖父江専門委員 この趣旨でいくと、「B」とか「C」とかにも研究デザインの記述をするという感じですか。ただ、「A」をRCTだけにするとものすごく限られますし、質の高いコホート研究とかケースコントロールスタディーとか、もっと採用すべきだと思います。やれるか自信はないですけれども、何か提案しますかね。

○頭金座長 どうぞ。

○吉田専門委員 すみません、1点だけ。WHOのほうでは、摂取量のことについては明確に記述されていればいいということが書いてあるのですが、一般的な栄養素に関する疫学研究は対象者を摂取量ごとに幾つかの4つか5つのグループに分けられて、それを追跡されるか、あるいは栄養素に関するバイオマーカーか何かを測られて、それでグループ分けをしているような研究がほとんどだろうと思いますが、実は摂取量の評価を適切にやっているかどうかはすごく大きな問題で、要はある栄養素を多く摂れば、がんの予防になるのか、あるいはがんを促進するのかという話であれば、絶対量というのはそれほど問題にならないと思うのですけれども、ここでの評価は多分その摂取量をどれだけ摂っているかというのすごく大きな意味になってきてしまうので、そうすると摂取量の評価を適切にやっているというところは、きっちり見ていただけるといいかなと思います。

例えていいますと、摂取頻度調査を最近よくやられるのですが、そこから出てきた摂取量は相対値としては使えるけれども、絶対値としては使えないというのが専門にやっておられる方の今のところのコンセンサスです。いわゆる摂取頻度調査がありまして、要はある食品を1週間に何回摂っているとか、そういう頻度で聞かれて、1週間に1度というのはどれくらいの摂取量に相当するのとか。ポーションサイズというのを決められて、そこから摂取量が数値化されていかれるのだけれども、どうしてもそれは他の調査の結果と合わないということが出て、今のところは相対評価でしかできていないだろうというコンセンサスが得られているので、そういったところのどういうふうにして摂取量の評価をしているのかということも一応はポイントとして見ていただけると、グレードが高いとか低いとかいう判断には使えるだろうと私は思うので、そこだけWHOにはありませんけれども、抜き出しておいていただけるといいかなと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

吉田先生から御指摘をいただいたような点も考慮しながら、ここは祖父江先生を中心にもう一度御検討下さい。私が気になるのはエビデンステーブルを作った「A」、「B」、「C」の結果が指針の最後のほうの「食品健康影響評価」に反映します。そこで、「A」と判断したときに、それがどのように「食品健康影響評価」に影響するかという点について、梅村先生にも修正のところに関与していただいたほうがよいと思います。これらの先生方を中心に「A」、「B」、「C」の書き方について、もう一度御検討をいただきたいと思えますけれども、それでよろしいでしょうか。では、そういうことで関係する先生方、よろし

くお願いいたします。

そうすると、「(2)」はこれで全部終わりましたか。エビデンステーブルの作成は「A」～「C」をもう一回書き直すということで、事務局のほうは大丈夫ですか。

○後藤評価専門官 例えば「8」の「明白のバイアスがない」を追加するかどうかともあわせて検討させていただければと思います。

○頭金座長 44ページの31行目の「明白なバイアスがない」というのは、WHOのほうにはないけれども。

○後藤評価専門官 逆です。WHOのほうにはあるのだけれども、梅村班報告書になかったところですよ。

○頭金座長 ここも先ほど祖父江先生から、バイアスがない疫学研究はないという御意見もありましたので、「8」のところについても御検討をいただければと思います。よろしいですか。

○梅村専門委員 先ほど、祖父江先生を中心に吉田先生と私もということだったのですが、ここは松井先生も関与されていたので、取りまとめのときに松井先生にも一緒に御苦労していただければと思います。

○頭金座長 松井先生、申しわけないのですがけれども、こちらのほうにも関与していただければと思いますので、お願いします。

○松井専門委員 わかりました。

○頭金座長 「(2)」はそれでいいですか。

○後藤評価専門官 1点だけ、48ページの一番下の四角囲みで「A」～「C」に分類における具体例について、指針案中に記載すべきかどうかというところが1点残っているのですが、いかがでしょうか。

○頭金座長 ここにも具体例を入れるかどうかということですか。

○関野評価第一課長 それも先ほどと同じように、この後にどうするかというのは別途相談させていただければと思います。

○頭金座長 先ほどの症例の具体例と同じ観点かと思いますが。もちろん、ここで具体例を書いたとしても、後の個別の評価に影響することはないとは思いますが、これにつきましては、別途検討させていただきたいと思います。

○松井専門委員 これで指針ができますよね。そうすると要請者がいますよね。要請者は「A」、「B」、「C」をつけてこないといけないのですか。

○高橋課長補佐 栄養関連添加物に限らず一般の添加物も同じですが、指針ができれば、指針を参照して要請がなされるものと考えます。また、要請者は要請する添加物について、健康に影響を与えないと考えるからこそ要請するものであると考えています。したがって、食品安全委員会の評価指針が策定されれば、この指針をもとに資料をまとめて、要請者として安全に懸念がないという考察がされた上で提出されるものと考えられます。

○松井専門委員 そうすると、要請書をつくる段階である程度の情報を流してあげないと、

要請書をつくるのが大変ですよ。

○頭金座長 そこは先ほど委員長もおっしゃったように透明性も関与してくると思うのですが、そこも含めて、うまく両立させるためにはどうしたらいいかを別途検討させていただきたいと思います。

○松井専門委員 ありがとうございます。

○頭金座長 それでは、時間が押していますので、51ページの「(3) ヒトにおける知見に係る判断について」というところで、今回も前回の議論に基づいて幾つか修正されているのですが、特に51ページの7行目の「また」からですね。7～10行目の文章について、前回の議論に基づいてつけ加えられたのです。これが必要かどうかということについて御議論をいただきたいと思います。ここをもう一回、事務局のほうから簡単に説明していただけますか。

○後藤評価専門官 はい。まずこの全体的な記載ですけれども、梅村班報告書を基本的に抜粋させていただきまして、前回のワーキンググループの御意見を基に下線を引いているところについて修正をさせていただいてございます。そのような修正でよろしいかどうかということ、波線のところは修正をさせていただいたというわけではありませんけれども、祖父江先生から、この記述が余り整理されていないので、意図をもう少しはっきりさせたほうがよいのではないかという御意見がございましたので、修正案について御検討をいただきたいということでございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

まず、下線部の「J」は文言の修正ですけれども、これでよろしいでしょうか。

では、この修正はいいということですが、7～10行目の波線の部分に関しましては、祖父江先生の前回の御意見からということですが、祖父江先生、何かコメントがありましたら、お願いしたいと思います。

○祖父江専門委員 これは言葉が混乱して使われていると思うのですが、まず科学論文としての質のところにはバイアスという話が出てきます。それが適切に制御をされているものが高い質であると。それはそれでいいわけです。今度は「人種/民族や地域」云々に関して、恐らく食品成分というか、栄養素の効果が人種によって違うとか、効果の大きさが違うという話があるのだろうと。それは効果修飾と言います。effect modifier。その話をきちんと考えておかないといけませんよということをお願いしたいのではないかと思います。要因がバイアスとなる可能性についてもとか言われると、何かさっぱりわからなくなるのです。

○梅村専門委員 言いたかったことは、先生がおっしゃったとおりでございます。

○頭金座長 こども祖父江先生と梅村先生を中心に修正していただいて、趣旨が明確になるようにお願いします。何となく疫学的な文章、termが並んでいて、よくわからないところかと思っておりますので、修正をお願いしたいと思います。

○高橋課長補佐 1点確認させていただきます。51ページの5行目に「(1) 及び (2) を踏

まえて」判断するという文言を追加させていただきまして、先ほど御議論いただいた「1」～「7」の区分と「A」～「C」の区分を踏まえて御判断いただくという流れになってございます。

今、御議論いただきました7行目の波線の「また」以下の記載は、「(2)」の「A」～「C」の区分にも関連がある内容とは思いますが、特にこの部分を指針に記載することにより、この点については、さらに留意した上で最終的に御判断をいただくという理解でよろしいかどうか、念のために確認させていただければと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。よろしいですか。

○梅村専門委員 私がわからなかったのは、効果修飾がある人種に対して行った実験対して、「A」、「B」、「C」に影響があるのかということです。そのスタディーだけを判断して、それが「A」になっているのであれば。

○祖父江専門委員 バイアスというのは制御すべきものですが、効果修飾というのは事実としてあるもので、きちんとレポートすべきだと思います。効果修飾をきちんと示しているかについても、また「A」、「B」、「C」があるかもしれません。

○佐藤委員長 多分、外国のデータをそのまま我が国に適用していいかどうかという、そういう話ですよ。違いますか。もっと具体的に言ってしまうと。

○祖父江専門委員 要は栄養素の効果ですね。生体影響に関してgeneticな意味での効果修飾があるかどうかというのが恐らく言いたいことなのだろうと思います。それはバイアスとは言わないわけです。

○梅村専門委員 それが「A」、「B」、「C」に影響しないのであれば、「A」であっても、そういう修飾効果のあるようなデータでは、もう一回そこも考慮したほうがいいのではないかという意味です。

○祖父江専門委員 そういう意味です。それは理解できます。

○頭金座長 では、ただいまの議論も踏まえて、波線のところの修文ということでよろしいですか。事務局からの問いもそれでよろしいですか。

もう一点、同じく51ページの12行目にHOIをとるときの上位1%か5%かという議論のところから派生しているのですかね。12行目のところに「原則として」という単語を入れて縛りを少し緩めたということなのですか、ここについても御意見をいただければと思います。

○高橋課長補佐 補足で説明させていただきますと、「3」の「原則として」と「4」の「摂取量の分布等を考慮し」は、前回、先生方からいただいた御意見を踏まえまして、今回、挿入させていただいたものでございますが、この修正案で進めさせていただいてよろしいでしょうか。

○頭金座長 ここの修文はこれでよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 点の位置だけ気をつけていただいたほうが。「原則として」はどこまで

かかっているのかが、これでは読み取れないと思います。この書きぶりだと「健康な」のところだけかかってしまうのだと思います。意図されているのは後ろというか、全体にかけたいわけですよね。この点の位置を変えるだけでどういう解釈になるかというのは、法律とか条文みたいなものになってしまうのだけれども、その辺をお考えいただけませんか。私も明確に自信を持っては言い切れないのですが、現状だと、どれにかかっているのかが不明確だろうと思います。

○高橋課長補佐 先生の御指摘のとおり、「原則として」は、1%か5%かという記載に対する修飾と考えておまして、「健康な」の修飾ではございません。

○吉田専門委員 その1%のところだけにかけるのだったら、いっそのこと「4」のところに入れたほうがより明確にはなると思います。

○頭金座長 場所を移していただくということでもよろしいでしょうか。

○高橋課長補佐 検討させていただきます。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、「(3)」のところも、これで全部終わりました。

以上で、ヒトにおける知見のところについて、今日は御議論をいただいたのですけれども、何かここで残った問題はありますか。大丈夫ですか。

それでは、本日はここまでとさせていただきます。全般に関しまして、御意見がありましたらお願いしたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、今回は「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」(案)の策定に向けた議論はこれまでにしたいと思っております。同指針案について、本日の議論も含めて、次回以降、引き続き審議することにしたいと思っております。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○頭金座長 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をお願いいたします。

○後藤評価専門官 本日は先生方よりいただいた御意見につきまして、整理をさせていただき、次回改めて御審議をお願いしたいと考えております。

○頭金座長 では、よろしくをお願いいたします。

それでは、全般を通じてでも結構ですけれども、何かございましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

特になければ、本日の栄養成分関連添加物ワーキンググループを終了いたします。事務局から次回の予定等について何かありますか。

○高橋課長補佐 次回は、12月22日(木)14~17時を予定しております。どうぞよろしくをお願いいたします。

○頭金座長 それでは、以上をもちまして、第5回「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」を閉会といたします。どうもありがとうございました。