

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 7 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成29年1月13日（金） 13:58～17:00

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、石見専門委員、上西専門委員、
柴田専門委員、祖父江専門委員、高須専門委員、
瀧本専門委員、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)

川島事務局長、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、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 年が明けまして最初のワーキンググループです。今年もどうぞよろしくお願
いいたします。

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第7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、御多忙中のところ御出席をいただきまして、

まことにありがとうございます。

本日は、10名の専門委員に御出席をいただいております。

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

なお、伊吹専門委員、宇佐見専門委員、合田専門委員、松井専門委員は、御都合により御欠席との御連絡をいただいております。

また、食品安全委員会からも、委員の先生方に御出席いただいております。

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7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っております。

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

○高橋課長補佐 資料の御確認の前に、食品安全委員会委員の着任について御報告させていただきます。1月7日付で、熊谷委員の後任として、山本委員が着任しておりますが、本日は所用により欠席しておりますので、今回のワーキンググループにて御挨拶をさせていただきますと思います。

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）」。

机上配布資料といたしまして、この資料の四角囲みを除いた指針本体でございます。

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。

本日の議事につきまして、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 ありがとうございます。

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。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、議事に入りたいと思っております。

まず、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」です。本日はこの栄養指針案において、前回ワーキンググループの続きであります「第1章 総則：第4 評価に際しての基本的な考え方」から御議論をいただきまして、「第2章 各論：第1 評価対象品目の概要」まで終わり次第、次の「第2 安全性に係る知見」より、前回までの修正点について、御議論をいただきたいと思っております。

それでは、まず「第1章 総則」につきまして、「第4 評価に際しての基本的な考え方」

以降を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。「第4」以降について御説明をさせていただきます。11ページを御覧ください。10行目からが「第4 評価に際しての基本的な考え方」でございます。7つに分かれておりますけれども、「1」～「3」までが梅村班報告書及びワーキンググループでの御意見を反映させていただいたもの。そして、「4」～「7」までが今の添加物指針から抜粋をし、必要な修正をさせていただいたものでございます。

まず「1」でございます。既に修正が入っておりますが、御議論をいただいていない項目に関する修正につきましては、事前に先生方に御確認をいただいた際にいただいた御意見に基づくもの、若しくは他の項目の御議論を受けまして、連動して修正が必要となったもの等でございます。

11ページの11行目の「1」です。安全性に係る知見については、可能な限り、動物試験の結果よりもヒトにおける知見に重点を置くということでございます。

16行目からの3行につきましては、54ページに「3 毒性試験」という項目がございまして、前回の御議論を受けまして、そちらに移動をいたしました。

12ページでございます。ここで北條先生と上西先生から語句に関する修正の御意見をいただいております。なお、北條先生からの御意見のうち、「動物」と「実験動物」という用語につきましては、前回御議論がございました52ページの代謝のほうで御議論をいたしたいと考えております。

続きまして「2」です。14ページを御覧ください。前回のワーキンググループの御意見を受けまして、乳児等の特定の集団ということで「特定の集団」という用語に統一をさせていただきました。

15ページです。「3」につきましては、必要に応じて、関連物質の知見を参照して評価を行うというところ。15ページの「4」～16ページの「7」までは、添加物指針から抜粋をさせていただきまして、松井先生からいただいた御意見を「4」の「ヒト培養細胞を用いた*in vitro*試験や」のところに反映をさせていただき、現在並行して別の指針案であります酵素に関する評価指針案をもう一つの添加物専門調査会でも御議論をいただいております。同じ項目がございまして、そちらの修正意見も参考にさせていただいております。

16ページに移らせていただきます。「6」で「不純物」という単語が出てきますけれども、前回までのワーキンググループでの御意見を受けまして、不純物に関して、より適切な文案がございましたら御検討をお願いいたします。

19ページを御覧ください。「第5 評価に必要な資料等の考え方」でございます。基本的に現在の添加物指針から抜粋をさせていただいております。

「1」では、要請者の責任について記載をさせていただいております。

「2」では、資料について不足がある場合には、追加資料を要求するという旨。

「3」では、科学的に合理的な理由がある場合には、試験の一部について省略することができるということ。

「4」では、食品安全委員会で評価がなされているものとなされていないもので対応は異なるということ。

20ページの「5」では、具体的な試験についてはOECD等のテストガイドラインに準拠するということ。

「6」では、科学的に信頼できる文献等を提出するということ。なお、「6」のところにつきましては、松井先生からの御意見で、国際機関における評価書でも数値等が間違っている場合があるということで、国際機関における評価書で一旦区切りまして、「国際機関における評価書、科学的に信頼できる文献等」という文章案にさせていただいております。

12行目の「7」では、十分な経験を有する者が推奨されているということ。

「8」では、生データ等の保管について、記載をさせていただいております。このような記載でよろしいかどうかについて御検討をお願いできればと存じます。

22ページを御覧ください。2行目から「第6 再評価」という項目でございます。現在使用できる添加物につきましても、科学技術の進歩等によって新しく有害な影響が指摘された場合には、再度評価をするべきであるという旨が記載されております。

23ページです。3行目以下、「その他の項目について」というところです。この栄養の指針案では、「第1章」は「第1」～「第6」までとなっております。一方、添加物指針では、同じ並びでこの後に2つ項目がございました。「体内動態試験及び毒性試験の解釈」という項目と、もう一つは「リスク判定」という項目です。本指針案では、それぞれ「第2章 各論」に詳細を記載することで代えさせていただきたいと思ひまして、「第1章」には、その項目は設けておりませんが、そのような方針でよろしいかどうか御検討をお願いいたします。なお、伊吹先生と石見先生からは、そういった方針でいいのではないかとというニュアンスのコメントをいただいております。

「第1章」につきましては以上になります。よろしく願いいたします。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、評価書案の11ページの「第4 評価に際しての基本的な考え方」のところから順番に御議論をいただきたいと思ひます。

まず、11ページの11行目に書いてありますが、栄養成分関連添加物につきましては、可能な限り、動物試験の結果よりもヒトにおける知見に重点を置いた評価を行うということでございます。同じく11ページの16～18行目に関しましては、前回のワーキンググループで議論をいただきました「3 毒性試験」のところに移動するという事になっております。

ここに関しまして、北條先生から、「実験動物」あるいは「動物」という表現のどちらかということで修正案を出していただいておりますけれども、これは後の体内動態のところでも議論をしたいと思ひますが、もう一点ありますね。「妊娠期等」というところを「幼少期や妊娠・授乳期等」と修正案が出ていますけれども、北條先生、御説明をいただけますか。

○北條専門参考人 最初の原案どおりの妊娠期だけでもよろしいかと思ったのですが、1

点、動物を使った毒性試験の中でも一般毒性試験とは異なる試験項目を見ているのが、生殖発生毒性試験というのがあります。そちらのほうでの評価を行う特有のステージについて、ヒトで該当するライフステージをもうちょっと詳しく挙げてみたというだけのことです。

○頭金座長 この「妊娠期等」の「等」のところをもう少し例を挙げてみたというところによろしいですか。

○北條専門参考人 そうです。

○頭金座長 ここについてはよろしいですか。では、北條先生の御意見に従ったような修正をお願いします。

もう一点、上西先生から「栄養成分関連添加物を被験物質とした試験と非栄養成分を被験物質とした試験で異なる場合があること等」と「等」を入れて、ここに留意するとしてはどうかという御意見ですけれども、上西先生、簡単に御説明をいただけますか。

○上西専門委員 ここは動物実験を行う際の対照群の設定のことだと思いますので、そのときにこの2つで異なる場合があるだけかなと思ったので、少し広げておいたほうがいいかなということと言葉を追記しました。

○頭金座長 先生が想定されるような具体的な例はありますか。私は何がこの「等」に該当するのかなと、すぐにイメージができなかったのですけれども。

○上西専門委員 すみません、今すぐにこういうものというのは出てきません。

○頭金座長 そうすると「等」は必要ですか。ほかの委員の先生方はいかがでしょう。少し範囲を広げておけばいいということであれば、「等」と入れておけばいいのかなと思いますけれども、対照群の設定方法ですよね。

○上西専門委員 「その際」というのがどこまでかかるかということだと思います。

○高橋課長補佐 この記載につきましては54ページのほうに移っておりまして、上西先生の御指摘の「その際」という文言は「なお」としております。過去の評価の際に、対照群の考え方について御議論いただき、その経緯があり記載された文案でございます。動物試験の評価の際に、さらに留意すべきことがあれば「等」をつけさせていただいて、もし特にないようでしたら、指針には「等」は入れず、その時々で御審議いただくということと思います。「等」を入れることで、これは何ですかと聞かれてしまうこともありますけれども、動物試験の評価をいただくときに栄養成分の添加物なのかそうでないのかで特に留意するようなことがあれば、「等」として入れておいたほうがいいのかなと思いますので、ほかの先生方におかれましても、もし何かあれば教えていただければと存じます。

○頭金座長 どうぞ。

○吉田専門委員 要はこれは留意するかどうかだけのことなので、大事なことがあれば、ここに書いていなくても留意することは留意するわけですから、「等」はなくてもいいのではないかと私は思いますけれども、いかがでしょうか。

○頭金座長 それによろしいですか。具体例が出てきましたら、復活させることもできま

すので、当面これは「等」は入れないということできたいと思います。

次に14ページの2行目の「2」です。「乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の特定の集団」についてです。これは前回のワーキンググループでも議論がありまして、「特定の集団」という表現に統一しましょうということになったかと思いますが、よろしいですか。

それでは、15ページの2行目の「3 評価対象品目の特性や体内動態を十分考慮し、必要に応じて、評価対象品目の関連物質の知見を参照して行う。」ということですね。これは特にこれまで議論にはなっていないと思います。

6行目の「4」と16ページの1～14行目までの「4」、「5」、「6」、「7」の項目です。

6行目の「4」に関しまして、松井先生から *in vitro* 試験についての意味がいろいろあるのではないかとということで追記案がございまして、「ヒト培養細胞を用いた *in vitro* 試験やヒトの代謝酵素を用いた *in vitro* 試験」という具体的な記載を追記してはどうかという御意見が、本日は御欠席なのですが、出されております。これにつきましてはいかがでしょうか。よろしいですか。矛盾はしないと思いますので、これは松井先生の修正案のとおりに行きたいと思います。

「5」は削除になりまして、16ページの6行目の「6」に関しましては、栄養成分関連添加物の分解物あるいは不純物について、この表現でいいかということですか。

○後藤評価専門官 前回までの御意見で、合田先生のほうから不純物に関する御意見がございましたので、もしほかに留意するようなことがあれば、追記修正させていただきたいと思っております。

先生、すみません。「5」は文章の前半のほうは削除されているのですけれども、4行目の「医薬品との相互作用に関する」というところは残っております。

○頭金座長 これは「5」の前半が削除された理由というのは前回議論をしたのでしょうか。

○後藤評価専門官 このワーキングでは今回初めての議論ですけれども、もう一つの調査会であります添加物専門調査会でも同じ項目について議論がされていまして、そちらのほうの御意見を参考にさせていただいたというところでございます。

○頭金座長 2行目の「5」の前半部が削除されたというのは、「医療従事者の監視下にあると考えられることから」というのをあえて書く必要がないという意見が酵素加工助剤の指針の調査会で出されて、削除されたという経緯があります。そこで、当ワーキンググループでも同じような表現なので削除してはどうかということですね。

○後藤評価専門官 はい。もちろんこのワーキンググループとして、元の文章のほうがいいという御意見がございましたら、そちらに従いたいと存じます。

○頭金座長 いかがでしょうか。前半がなくても、いずれにしても医薬品との相互作用に関する事項の検討は必要に応じて行うということは変わらないわけですけれども、ここは削除でよろしいですか。では、削除ということできたいと思います。

先走りしましたが、「6」の不純物の表現がこれでいいかというのは、合田先生の意見を

既に反映されているのですか。

○高橋課長補佐 過去に、合田先生から不純物に関する御発言がございまして、不純物に関する記載として、今の16ページの6行目からの文章を記載しております。これは、添加物本体の指針とほぼ同じ記載でございますので、さらに先生方でお気づきの点があればいただければと存じますが、合田先生からは修正の御意見はいただけていませんので、もしこの案でよろしければ、このままにさせていただきたいと考えております。

○頭金座長 わかりました。いかがでしょうか。6行目の「6」の事項はこの表現でよろしいかどうかということですが、よろしいですか。

では、「6」はこのままでいいということで、10行目の「7」の項目ですけれども、例えば、遺伝子改変動物を利用した試験等については慎重な取り扱いが必要であるということが記載されているわけですが、これも一部を削除したということですか。

○後藤評価専門官 これは元の文章は12行目からの「遺伝子改変動物を用いた試験は、現在、食品安全委員会において一部リスク評価に用いられている事例はあるが、JECFA等でもほとんど利用されておらず、慎重な取扱いが必要である。」というものでございまして、前の部分を言いかえて、今の朱書きの文案になっています。

○頭金座長 表現が変わったというだけですね。

○後藤評価専門官 はい。

○頭金座長 この表現でよろしいですか。遺伝子改変動物から得られた結果につきましては、その特性を考えて慎重に扱うというのがこれまでの食品安全委員会での健康影響評価についての考え方とは思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。では、「7」もこのままでいきたいと思えます。

次が19ページの「第5 評価に必要な資料等の考え方」です。評価に必要な資料について、19ページの4行目の「1」から20ページの「8」まで、添加物の指針に倣いまして作成されております。この中で、これまでにいただいております意見につきましては、20ページの6行目の「6」について、特に8行目「国際機関における評価書、科学的に信頼できる文献等を提出するものとする。」の修正案が松井先生から出されているのですが、これも文言の書き方の修正だけですか。意図はあるのですか。

○後藤評価専門官 書き方の修正だけで、松井先生の御意見は21ページにございまして、国際機関における評価書でも参照文献の引用、数値が間違っている場合が見受けられるということで、「国際機関における評価書」という文言が「科学的に信頼できる文献等」につながっているのを変えたほうが良いという意味合いかなと理解しています。

○頭金座長 「国際機関における評価書」と「科学的に信頼できる文献」を独立したものと書くということですね。

○後藤評価専門官 はい。

○高橋課長補佐 評価に必要な資料としては両方が必要かと思えますので、信頼できる文献の例示として挙げるのではなく、それぞれが評価に必要ということと存じます。

○頭金座長 必要な書類としては変わりませんので、これでよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、22ページの2行目「第6 再評価」のところでは、22ページの4行目から「科学技術の進歩等によって有害な影響が指摘された場合は、その栄養成分関連添加物を再評価すべきである。」ということが記載されております。これにつきましては当然のことと思うのですが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

次に、23ページの3行目です。その他の項目ということですが、添加物指針におきましては、「体内動態試験及び毒性試験の解釈」、「リスク判定」という項目があるのですが、栄養成分関連添加物の指針におきましては、「第2章 各論」で書くということ、「第1章 総則」にこの項目は作らないということよろしいでしょうかということが事務局から提案されておまして、伊吹先生と石見先生のほうからはこれでいいのではないかと思います。

○石見専門委員 栄養成分の場合は、例えば、ビタミンの中でも脂溶性ビタミンと水溶性ビタミンで代謝も違いますし、それぞれの栄養素に特異的な代謝もあると思いますので、各論のほうでそれぞれ述べるほうがよろしいのではないかと、このような発言にさせていただきました。

○頭金座長 石見先生からも各論のほうで載せればいいのではないかと御意見ですが、それでよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、「評価に際しての基本的な考え方」からその他のところに関しまして、今まで議論していない項目に関して必要があれば、御意見をいただければと思うのですが、よろしいでしょうか。

それでは、次に「第2章 各論」の「第1 評価対象品目の概要」について御議論をいただきたいと思っております。事務局から説明をお願いします。

○後藤評価専門官 ありがとうございます。25ページを御覧ください。3行目からが「第2章 各論」となっております。次の26ページ以降、「第1」、「第2」、「第3」と続いてまいりますけれども、その前に柱書きとして評価に必要な資料を3点、記載をさせていただいております。

6行目「評価対象品目の概要」が次のページからの「第1」に相当する部分。「安全性に係る知見」が「第2」に相当します。「一日摂取量の推計」が「第3」に相当いたします。今の添加物指針におきましては、25ページの下から26ページにかけて、少し詳細にいろいろな動物試験の種類について記載をしておまして、詳しくなっておりますけれども、この栄養指針では、動物試験の取り扱いが異なると考えられますので、少し記載を簡潔にさせていただき、今のような文章案を提案させていただいております。

26ページの2行目、「第1 評価対象品目の概要」でございます。添加物指針から必要な項目を抜粋し、下線部については修正をさせていただき、また、第6回のワーキンググループをもとに修正をさせていただきました。「3」の項目と27ページの「4」の項目につき

ましては「我が国及び」ということで、既に栄養の添加物については我が国でも使われているものが多いと考えられますので、その文言を補わせていただいております。また、炭酸カルシウムの評価の際にも、酢酸カルシウムですとか酸化カルシウムの知見も用いましたので、括弧書きとして「(関連物質を含む)」と追記をさせていただきました。

前回のワーキンググループを踏まえまして、27ページの10行目では、「ADI」という言葉を「ULS等」という言葉で統一をさせていただいております。なお、このULS等につきましては、後の57ページのほうで御議論をいただきたいと思っております。

また、ここで石見先生から「関連物質」を「関連成分」としてはいかがでしょうかという御意見をいただいておりますが、事務局といたしましては、この「関連物質」のままさせていただきますと存じます。後ほど御意見を伺えればと思います。

「第1」につきましては以上です。よろしくお願いたします。

○頭金座長 ありがとうございます。

各論ですが、資料については「評価対象品目の概要」、「安全性に係る知見」、これはヒトにおける知見と体内動態及び毒性試験が含まれます。それから「一日摂取量の推計」ということになっています。

最初の「第1 評価対象品目の概要」ですが、26ページの2行目から順番に記載がされています。「1」から27ページにかけて概要の項目が記載されていますが、27ページの10行目の「推定されるADI等を比較した結果」ということがあります。これに関しましては、前回のワーキンググループでも議論をいただきましたけれども、ここではULSという表現にしております。これにつきましては、後ほど57ページの健康影響評価のところでも御議論をいただきたいと思っております。1点申し上げておくと、「ULS等」と「等」が入っているということですが、これは後ほど御議論をいただければと思います。

ここにつきましては、その他の部分になりますけれども、石見先生から「関連物質」を「関連成分」としてはどうかという御意見をいただいております。石見先生、御説明をいただければと思います。

○石見専門委員 添加物ということですが、栄養成分を取り扱っているのも、物質というよりは成分のほうが適切ではないかと考えたのですが、必ずしも代謝物等で栄養成分ではないものもあるかもしれないので、事務局案でよろしいかと思っております。

○頭金座長 栄養関連物質でいいということですか。よろしいでしょうか。

○高橋課長補佐 ありがとうございます。追加の御質問で大変恐縮でございますが、関連物質のイメージとしては、ビタミン同族体やエステル体といったものをイメージしているのですが、今の「関連」という文言でわかりやすいかどうかという点で、先生方の印象をお伺いできればと思いますが、いかがでしょうか。

○頭金座長 関連物質という表現でビタミン同族体が含まれるか。

○高橋課長補佐 先ほどカルシウムの例で申しますと、炭酸カルシウムが評価対象の場合に、酢酸カルシウムは関連物質でございます。ビタミンのエステル体ですとビタミンが評

価対象ですけれども、エステル体の毒性試験などの知見があれば参照するということで関連物質でございます。そういう意味の関連物質でございますが、「関連」という文言でわかりやすいのかどうかというところはいかがでございましょうか。

○頭金座長 いかがでしょうか。この関連物質というところに塩の違い、あるいはエステル体のような違いがイメージできるかどうかということかと思えます。どうぞ。

○柴田専門委員 今まで余り考えたことがなかったのですけれども、ビタミンの場合はよく誘導体という言葉を使います。成分、物質、誘導体とか、物質が一番広い意味の言葉ですかね。

○高須専門委員 物質が一番広い。

○頭金座長 どうぞ。

○関野評価第一課長 結果的に今、関連という形で提案をさせていただいていますのは、いろいろ考えた上で思いつくものは確かに、ビタミンであれば誘導体も含めて、あり得ますけれども、逆にこの指針はビタミンのみならず、ミネラルも想定していますので、いろいろと書き足すと、この部分だけが膨らんでしまうということもあって、関連で無難にどうか、落ち着いた感じでまとめています。

一方で、関連というものの捉え方は申請者ですとか、そちらから見て関連すると判断されるものは幅広く資料として出していただくという捉え方もできるので、ある程度は柔軟というか、自由度を持って、一番広めに書けば、何らかの関係があればというような意味合いで、このまとめ方でもいいのかなと思ったのですが、余りにも漠としているようであれば、心配でしたので、この場で改めてお伺いさせていただいたという経緯でございます。

○頭金座長 いかがでしょうか。関連という言葉ですけれども、何でも関連というか、やはり関連している理由はリスク評価のときには明示するというか、こういう理由で関連しているから、関連物質として評価をするということになるわけですよ。

○柴田専門委員 石見先生は「物質」を「関連成分」としたほうが良いという御意見を言われていたのですよね。

○石見専門委員 先ほど申し上げたとおり、栄養成分ですので、物質と言うのは余りにも漠然としているなというイメージがあって、関連成分と最初に申し上げたのですけれども、やはりさっき申し上げたように、代謝物とか誘導体とか同族体とか、いろいろなものがあるって、必ずしも栄養成分でないものになっていることもあり得るということで、より広い「物質」でもよろしいのではないかと考えたのです。でも、イメージとしては成分ですよ。

○頭金座長 どうぞ。

○吉田専門委員 「関連」という言葉は確かに私らも使ったことはないです。例えば、ミネラルで炭酸カルシウムと塩化カルシウムが互いに関連物質かと言われたら、そういう使い方はしたことがないです。では、どう言うのですかと言われると、それこそ考えたこともなかったです。カルシウムはカルシウムであろうという。むしろ後ろの相方のところは

ほとんど気にしていなかったみたいで、気にしているものもあるし、この辺はすごく微妙です。これは難しいですね。真剣に考え出したら、すごく難しいので、だから「関連」にされたということであれば、了解です。

ただ、ここではそれで了解しているのだけれども、要は評価指針が出たときに読まれた人がわかるかという問題は多分残るのだらうと思います。そここのところの対応だけをちゃんとしていただいたらいいのではないかと思います。そういうことですよ。要は亜鉛などのときに硫酸亜鉛と言われても余りデータがなかったから、グルコン酸亜鉛のものも参考にしたということでしょう。

○高橋課長補佐 はい。

○吉田専門委員 それを「関連」という言葉でまとめてしまわれているということで、ここにいけば理解はできるのだけれども、この指針だけを見られて、実際に申請されてくるときに、それがちゃんと意図がわかっているかという、そここのところだけだらうと思います。ただ、私には適切な言葉が浮かびません。

○頭金座長 柴田先生、どうぞ。

○柴田専門委員 今、吉田先生が言われたことで、例えば、カルシウムの安全性を評価するときにビタミンDという関連物質が入っていましたよね。そうすると、関連物質が一番いいのかなと思うようになってきました。

○頭金座長 どうぞ。

○横田専門委員 たしか以前、この指針にプラスして実際の手引書というか、そのようなものもつくられるという話ではなかったのでしょうか。そういうところに細かくこういった例書きみたいな形で入れてあげて、ここは関連物質で収めるとか、何かそのような手は使えないのでしょうか。

○頭金座長 今のところ、その予定はないですよ。

○池田評価情報分析官 よろしければ、やはり今こちらで申し上げたような意図がわかるように、脚注のような形で少し考えさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○頭金座長 私も吉田先生がおっしゃったように、これまで関連成分の評価にかかわってこられた先生はイメージができると思いますが、一般の方にはどうかということがありますので、その脚注の記載内容は事務局のほうで考えてみてください。

それでは、「第1 評価対象品目の概要」につきまして、その他にありましたらお願いしたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

それでは、本指針案については一とおりの御議論をいただきましたので、続いて、前回までの御議論を受けた修正点について、順番にまた御議論をお願いしたいと思います。

まず、「第2章：第2：1 ヒトにおける知見」について、事務局から説明をお願いします。

○後藤評価専門官 ありがとうございます。28ページを御覧ください。「第2 安全性に

係る知見」でございます。

「1 ヒトにおける知見」に入る前に四角囲みがございます。28ページの下の方の四角囲みですけれども、前回までの御審議を踏まえまして、次のような並びとさせていただければと存じますが、御確認をお願いいたします。いただいた御意見としては、「1 体内動態」、「2 ヒトにおける知見」、「3 毒性試験」という順番はどうかという御意見でございました。もしこれでよろしければ、次回にこの順番に並びかえをさせていただきます。

29ページを御覧ください。「1 ヒトにおける知見」でございます。前回までのワーキンググループでヒトにおける知見において、WHOの許容上限摂取量の決め方の考え方を特に参考としたということがわかるように、どこかにクレジットを入れたほうがいいのではないかと御意見がございましたので、タイトルの右肩に「(5)」の脚注を付しまして、脚注を記載させていただきました。御確認いただければと思います。

また、その下の4行目から、要請者が提出する資料ということで「『ヒトにおける知見』においては、エビデンステーブル、症例報告、メタアナリシスといった知見についてまとめ、考察するとともに、NOAELやLOAELの根拠や判断、またそれらに係る考察等について、記載をする。」というまとめの文章を最初に「(1)」の前に記載をさせていただきました。

この項目は「(1)」～「(3)」まで分かれております。

30ページの3行目からが「(1) ヒトにおける影響の1～7の分類」でございます。前回までの御意見を踏まえまして、WHOのほうの英文でございます「within the causal pathway of an adverse health effect」に対応する文章案を事務局で記載をさせていただきました。赤字になっているところ、4行目、5行目のところでございます。当初、直訳したような形で提示をさせていただいたのですけれども、少しわかりにくいということで、今の案のように工夫をさせていただきました。

31ページの2行目以降に「1」～「7」まで項目がございます。梅村班報告書から第5回ワーキンググループをもとに赤字で修正をさせていただきました。ここにつきましても、松井先生は本日お休みですけれども、御意見をいただいております。最初は「適応の範囲内」ということで案文を作成させていただきましたが、少しわかりにくいのではないかと御意見がございましたので、「恒常性（機能）により維持されている範囲」がよいのではないかと御意見を反映させていただいております。

33ページを御覧ください。先ほど項目名の「ヒトにおける知見」にWHOのことを述べた脚注を追記させていただきましたけれども、これに連動しまして、各項目の具体的な文章からは重複しますので、具体的には37ページの27行目、28行目のところですが、「『栄養成分の許容上限摂取量の決め方』（参照3）を参照し、」は削除させていただきました。

36ページが一番下の行です。「(2) エビデンステーブルの作成等（A～Cの分類）」でございます。前回までのワーキンググループの御意見を踏まえまして、37ページ以降に修正をさせていただいております。なお、37ページの23行目、24行目、25行目の3つにつ

きましては、事務局より追記をしてはどうかという提案をさせていただきたいと存じます。

前回のワーキンググループにおきまして、メタアナリシスについて、この項目で言及したほうがいいのではないかという御意見がございましたので、30行目のところでメタアナリシスについて言及させていただき、次の「(3)」の項目でも言及をしてございます。

38ページに移らせていただきます。「A」～「C」のカテゴリーにつきましても前回までのワーキンググループでの御意見、また、今回、事前の御確認の際にいただいた御意見を踏まえ修正をさせていただきました。

41ページを御覧ください。グレードにつきまして、祖父江先生から御意見をいただいております。41ページの1行目の下の四角囲みが1つ目の御意見、2行目の四角囲みが2つ目の御意見になってございます。2行目の下の四角囲みの続きといたしまして、42ページになっておりますけれども、下の半分です。祖父江先生からの御意見は本日、御意見を伺えればと存じますけれども、42ページの下で2行目で「これらを踏まえうえて、本評価書における検討の進め方としては、」ということで「①」から次のページの「④」までステップを分けた記載をいただいております。

初めに「①既存の総括報告で因果関係ありと判断されているendpointを探す」。43ページにわたりまして、「②そのendpointについて中間マーカーも含めて論文を検索し個別研究の質評価をする」。そして、「③NOAELが取れるかを個々の研究について吟味する」、「④NOAELを決定する」というステップが考えられます。ただし、従来の評価書では、そういったステップを経て検討していたかと言うと、必ずしもそうではない場合が多かったような気がします。また、そもそもの因果関係判断を記載した総括報告が存在しないこともあるかと思っておりますということでした。

この記載を受けまして、事務局で文章を追記してはどうかと思ひまして、文章案を提案させていただきたいと存じます。42ページの祖父江先生からの御意見の上のところ2つ文章案を提示させていただきました。まず、1つ目につきましては、「(2)エビデンステーブルの作成等(A~Cの分類)」です。37ページの二文目として「その際、調査のエンドポイントについては、国際機関の評価書等でなされている因果関係の判断を参考とする。」という文章を37ページの3行目、4行目、5行目に追記してはどうかと考えました。

また、「(3)」といたしまして、48ページの第二段落、48ページの9行目の段落でございまして、
「なお、国際機関の評価書等を参考に、当該報告において因果関係ありと判断されているエンドポイントを探索する。当該エンドポイントについて、中間マーカーも含め、(2)で作成されたエビデンステーブルで分類された「A」～「C」の評価を念頭に、個々の知見でNOAEL、LOAELが判断できるか否かについて検討を行い、決定する。」という段落を追記してはどうかと考えまして、提案をさせていただきました。御検討をお願いできればと思ひます。

また、祖父江先生から、「A」～「C」のカテゴリー分けにつきまして提案をいただいておりますので、41ページの一番下でございまして、修正が必要かどうかについて御

検討をお願いできればと存じます。「A. 一定レベル以上の質を有する介入研究」、「B. 一定レベル以上の質を有する観察研究」、「C. 一定レベル以下の質を有する研究」という御提案をいただいております。

48ページを御覧ください。2行目からです。「(3) ヒトにおける知見に係る判断について」でございます。前回までのワーキンググループを踏まえまして、修正をさせていただきました。7行目ではメタアナリシスに関する研究について、また、9行目以降は先ほど御説明申し上げたことについて、それぞれ追記させていただいております。

49ページですけれども、石見先生から文言の修正の御意見をいただいております。48ページの一番下でございます「ヒトにおける知見ではNOAEL又はLOAELが設定できない場合、HOIを検討する。」の「設定できない場合」の後に「でかつ健康への悪影響が観察されない場合は」という文言を挿入してはどうかという御意見です。前回、HOIにつきましては、健康への悪影響があっても使われる場合もあるということでしたので、この石見先生の御提案の文章を挿入する場合には、「原則」を補って挿入するか、もしくは特に挿入せずに現行のままか、どちらかと存じます。御検討をお願いいたします。

以上になります。よろしく願いいたします。

○頭金座長 ありがとうございます。

これはもう2順目になりますので、かなり飛び飛びの修正案が入っております。多少わかりづらいところもありますけれども、順番に御確認をいただければと思います。

29ページの2行目「ヒトにおける知見」ということで、脚注が「(5)」として記載されております。WHOのペーパーを参考にしたということが書かれてございますが、この脚注はよろしいですね。

○後藤評価専門官 すみません。その前に、28ページの並び順はこれでいいかどうかを念のため、御確認をお願いできればと存じます。

○頭金座長 そうですね。すみません、先走りました。28ページの2行目から「第2 安全性に係る知見」ですが、これも前回までのワーキンググループで御議論いただいて、「体内動態」、「ヒトにおける知見」、「毒性試験」の3つの項目の順番はどうでしょうかという議論がありまして、「体内動態」、「ヒトにおける知見」、「毒性試験」という順番がいいのではないかという議論がなされたのですけれども、再度、御確認をいただければと思います。よろしいですか。

では、現在の案では「ヒトにおける知見」が一番最初に来ていますがけれども、この議論が終わった後はこの順番、すなわち「体内動態」、「ヒトにおける知見」、「毒性試験」という順番で変更するというのでいきたいと思っております。

29ページに戻っていただきまして、2行目の脚注はよろしいということですね。

29ページの4行目、5行目、30ページの1行目に関しまして、「『ヒトにおける知見』においては、エビデンステーブル、症例報告、メタアナリシスといった知見についてまとめ、考察するとともに、NOAELやLOAELの根拠や判断、またそれらに係る考察等について、

記載をする。」という一般的な原則が前回までの議論に基づいて追記されておりますけれども、文章としてはこれでよろしいでしょうか。前回までの議論を反映しているということでもよろしいですか。ありがとうございます。では、この文章を追記するということにしたいと思います。

次に30ページの3行目「(1) ヒトにおける影響の1~7の分類」ということです。ヒトにおける影響の程度を31ページの4行目以降に記載しております「1」~「7」に分類するというのでございます。これもWHOの文献を元にして記載してございますけれども、前回も8行目の四角囲みに書いてございます「within the causal pathway of an adverse health effect」をどういう日本語に直すか。直訳すると、前回のワーキンググループでは直訳した案が出てきて、非常にわかりづらいということでしたけれども、事務局案といたしましては、「関連して起こるヒトへの有害影響」という日本語で表現をしております。ここにつきましましてはいかがでしょうか。

○高橋課長補佐 事務局の修正案について、もう一か所だけ修正を申し上げてよろしいでしょうか。30ページの5行目ですけれども、「ヒトへの有害影響は」とさせていただいております。原文は「adverse health effect」ですので直訳すると有害影響かもしれないのですが、この「1」~「7」の分類につきましましては、「3」以上を有害影響とするとの御意見をいただいておりますので、30ページの5行目の「有害」は削除しまして、「ヒトへの影響は」とさせていただきたいと思います。その案で御検討をいただければと思います。

○頭金座長 31ページの3行目の「1」に書いてあります、これも後で議論をいただきますけれども、「恒常性（機能）により維持されている範囲内で、かつ後に続く有害影響が示唆されない生化学的変化」とか、「2」の「恒常性（機能）により維持されている範囲外だが、後に続く既知の有害影響のない生化学的変化」というのは、これは有害影響とはとらないとこれまでの議論はされておりますので、30ページの5行目の「ヒトへの有害影響」というのは有害影響ではないので、単に「ヒトへの影響」と修正したいということですが、祖父江先生、どうぞ。

○祖父江専門委員 これは原文のほうでも、30ページの一番下に原文がありますね。その主語は「adverse health effect」ではなくて「measurable effects」です。ですから、測定可能な効果と言ったほうが原文直訳なのですが、今、修正があったように、「有害な」というのはもちろん除くほうが文脈から言って当然だと思います。ですから、有害影響がある中の一連の効果の中で測定可能なものを主語とするということであって、そのものが有害かどうかの判断はしていないということだと思います。

○頭金座長 このヒトの影響ということでもいいですか。

○祖父江専門委員 これは「有害」をとったら、それでいいかと言うと、やや不満があって、「関連」という言葉は余り因果関係を示す言葉ではないのです。associationですね。「causal pathway」という言葉と余りつながらないので、一連のメカニズムの中で生じる測定可能な変化とか、何かそんな感じの言葉のほうが私はフィットします。

○頭金座長 祖父江先生としては、この「causal pathway」を因果関係があるイベントと
考えて、関連と因果関係とは、また意味が違うということですか。

○祖父江専門委員 普通、疫学の中では、関連と言ったらassociationと言って、因果関係
を意味しないです。

○頭金座長 どうぞ。

○山添委員 多分この文章は、有害事象の発生と関連が既に認められているpathwayの知
見の中でどうこうという話を言っているのだと思います。だから、ある程度の範囲でこの
pathwayが有害事象と関連性があることはわかっているというニュアンスで「within the
causal pathway」というのが入っているのだと思います。これは認知されているというニ
ュアンスだと思います。祖父江先生はどうですか。

○祖父江専門委員 そうだと思います。ですから、因果関係が確立している有害事象につ
いて、それが非常にごく早期のバイオマーカーも対象とするという意味だと思います。

○頭金座長 それはこの単に「関連して起こる」だけではとれないということですか。

○山添委員 祖父江先生は、認められているというニュアンスがもう少し入ったほうがい
いのではないかというお考えではないかと思います。

○祖父江専門委員 ここから「有害」という言葉を除くと、関連して起こる影響だけにな
って、有害なのか何なのかがよくわからないですね。

○頭金座長 瀧本先生、どうぞ。

○瀧本専門委員 それを摂取したことで起こるというイメージが、もうちょっと明確な表
現のほうがよろしいということですか。

○祖父江専門委員 とどのつまり、有害になりますということですか。

○瀧本専門委員 有害になるかもしれないということですかよね。

○頭金座長 どうぞ。

○山添委員 だから、言葉を足せば、後で有害事象につながるようなもので認められてい
ると既によくわかっているpathwayという意味ですかよね。

○祖父江専門委員 そういう意味です。

○山添委員 そういうことが短い言葉で表現できれば一番いいのだと思います。有害事象
につながるとされている反応と言ったらいけないのかな。

○祖父江専門委員 ここでは「measurable effects」と書いていますね。

○山添委員 そういうことですね。

○高橋課長補佐 有害影響につながる「measurable effects」のことですので、「測定可
能な影響」とし、最後のほうで「有害」を削除すれば、趣旨に合致するのではないかと思
いますので、検討させていただければと思います。

○頭金座長 ただいま、御意見をいただいた先生方のイメージとしてはおそらく一致して
いるのかなと思いますので、それを踏まえて事務局のほうで、祖父江先生、瀧本先生とも
相談しながら、文案を考えてみてください。

では、具体的な7つの分類について、31ページの3行目から7つ記載されてございます。ここで松井先生のほうから、前回までの案では「適応の範囲内」という表現になっていた。原文といたしましては「homeostatic range」ということなのですが、これが「適応の範囲内」というような表現ではわかりにくいということでしたので、松井先生よりの提案としましては、「恒常性（機能）により維持されている範囲内」という御提案があるのですけれども、これにつきましてはいかがでしょうか。

○山添委員 まず1つ目は、機能というのはいれられないような気がします。「homeostatic range」と書いてあるだけですし、何らかの恒常性の機能だけのことを言っているわけではないと思うのです。つまり、一般集団の中で多く見られていて、その範囲の中を単に指しているのが「homeostatic range」だと思うので、この場合では、多くの集団の中で認められている範囲は逸脱していませんということを言っているのだらうと思います。その辺のことを踏まえて、言葉を考えていただければ、ありがたいです。

○頭金座長 そうですね。恒常性（機能）というのが何を意図しているのかが私もつかみづらいなという印象はあったのですけれども、ほかの先生方の御意見はいかがでしょうか。

横田先生、どうぞ。

○横田専門委員 恒常性が維持されるという言い方が一般的かどうかには私は引っかかって、恒常性は「保つ」とか「保たれている」という言い方をするかと思うのです。私は一つの個体の中で恒常性が保たれている範囲内で起こる生化学的変化という受け取り方をしていたのですが、先ほどの山添先生のお話だと、個体ではなく集団ということですか。そうすると全然意味が違ってくるので、これはどちらか明確にしないと間違えるのではないかと思います。

○吉田専門委員 私も今、山添先生が言われたことと同じイメージを持ってしまして、いわゆる参照範囲とか、血清生化学検査で言うところの参照の範囲内での変化というくらいの意味だろうと私はとっておいたのです。ただ、それを恒常性という言葉で言っているのかどうかは原文がそうなっているので、一つの個体から見れば、それが「恒常性の範囲内」ということなのですかね。

○横田専門委員 どちらなのですかね。

○頭金座長 いかがでしょうか。集団と考えたときに、正常な範囲内という意味ですか。

○吉田専門委員 そうです。あるいは、要は栄養成分をたくさん摂るのをやめたら、すぐにもとに戻ってしまうとか、そういうくらいの意味ですよ。だから、恒常性という言葉を使っているのではないかと思います。

○頭金座長 柴田先生、お願いします。

○柴田専門委員 イメージはそうだと思います。例えば、日本の20歳の人の身長・体重のイメージを私らは持っています。やはり、これは集団ではないかと思えます。個人ではなくて集団で、集団の正常範囲内というか、恒常性と言うよりも適応の範囲内もいいかもしれませんが、正常の範囲内と言っていいのか、参照値の範囲内というか、そのような言葉

だと思ふのです。

○頭金座長 何かそういうイメージにぴったりするような。

○柴田専門委員 私らが想定するのはビタミン、ミネラルとかで血清とか尿中の値が正常の範囲内に維持されていれば、結構幅がありますから、低い人が上のほうの値に行っても、それは有害事象ではなくて、そんなものはいいのではないのという、そういうイメージを持っています。上に行っても、まだ正常の範囲内であればよいと思います。身長でも3 mを超えたら、これはないだろうけれども、2 m30 cmだったら、まああるかもしれないとか、そういうような値ではないかと思ひます。正常の範囲内と軽く使ってしまうようなものではないかと思ひます。「homeostatic range」と英語では書くけれども、これは多分、正常範囲内という言葉を使って、日本語にしたのではないかと思ひます。

○頭金座長 非常にシンプルに正常の範囲内というような御意見が出たのですけれども、瀧本先生、どうぞ。

○瀧本専門委員 正常という言葉が非常に使いづらいし、これが広く出るということに若干抵抗を感じます。

○頭金座長 瀧本先生、何かいいtermはないですか。今のニュアンスを表現するような。

○山添委員 例えば、恒常的に観察される範囲内とか、そういうようなニュアンスですかね。

○佐藤委員長 私は主にもっと素直に「恒常性の範囲内」でいいと思ふのですけれども、恒常性というのは生理学の基本的な概念であって、ヒトが通常に生活しているときの生きていく上で必要な機能の維持されている範囲だろうと思ひます。適応という話もあったのですけれども、適応というのはあくまでも環境が変わったところで、その機能が若干変わって、その中で恒常性は大きく崩れないようにするという概念だと思ひますので、これはもう素直に「恒常性の範囲内」で十分だと思ひます。

正常という言葉は御指摘もあったように、なかなか使いにくい。多分「恒常性の範囲内」というのは、正常を頭の中にイメージとして浮かべるのだと思ふのですけれども、使いにくいから、やめておいたほうがいいのかなど。素直に「homeostatic range」をそのままやっても、生理学的には全然間違いはないだろうと思ひます。

○頭金座長 佐藤委員長より、恒常性の範囲という御提案がありましたけれども、いかがでしょうか。

吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 私も佐藤先生の意見に賛成です。だんだん文章がややこしくなってきた、科学的に正確にしようという意識が働き過ぎて、難しい日本語になってきてしまっているようなイメージがあるので、私はその次の「3」の文章が非常に気になってはいるのですけれども、「1」、「2」は大もとの事務局が一番最初に示された「恒常性の範囲内」というのが一番素直で問題がないのではないかと思ひます。「2」も「恒常性の範囲外」ということで十分であろうという気がするのです。

○頭金座長 ほかにいかがでしょうか。よろしいですか。いろいろ議論して、またもとに戻るといふ形ですけれども、ここはとりあえず「恒常性の範囲内」として進めたいと思います。

私は、その後の「1」に関して、「かつ後に続く有害影響が示唆されない生化学的変化」というところも、これは原文を見ると、31ページの脚注のほうに書いてございますので、原文を和訳して間違いではないかと思うのですが、この日本語の表現でわかりやすいのかなという点もあるのですけれども、ここはよろしいですか。「後に続く有害影響が示唆されない生化学的変化」という文案です。

どうぞ。

○石見専門委員 32ページのところに意見として書いたのですけれども、普通に考えると後遺症ではないかと考えたので、意見を出させていただきました。

○頭金座長 後遺症は違うような気がします。後遺症と言うと、不可逆的な疾患に基づくような疾患の名前で使うのではないかと思うのです。32ページのほうにこれまでの議論の経緯が記載されてございますけれども、続発性というのも祖父江先生から、これは違いますということですよ。

○柴田専門委員 一過性という言葉とは違うのでしょうか。私がイメージしているのは、例えば、ニコチン酸を200 mg、300 mgを一気に飲むとフラッシングという、皮膚が赤くなるというよりも痛くなるような症状があるのですけれども、それを通り過ぎたら、後は何も起こらない。そういうような意味合いかなと思ったのです。だから、一過性にぼんと血液中のニコチン酸が上がって、一連の反応が起きるのですけれども、それが下がってしまったら、後は何も無いよというのを「1」はイメージしていたのです。私らでしたら、一過性という言葉を使ってしまいます。

○頭金座長 どうぞ。

○梅村専門委員 それは恒常性の範囲内のことですか。

○柴田専門委員 その通りですね。恒常性の範囲外ですね。

○梅村専門委員 これを書いた側から言うと、WHOの内容はそれを参考にしただけなので、できれば専門的な判断で、例えば「恒常性の範囲内」という言葉がいいというお話でしたが、その中でどんな場合を除かなければいけないかというような観点で言葉を選んでいただきたいという希望があります。WHOの使っている言葉に振り回されないで、専門的な観点でこの例外を入れておいたほうがいいのか、そういう言葉が何かあればと希望しています。

○柴田専門委員 私がいいましたのは「2」のことで、「1」のことではないです。

○吉田専門委員 この「1」というか、「後に続く」というのは、要は今も臨床的には問題がないし、将来にわたっても、そういうことは起こらないという意味ですよ。

○頭金座長 ここは第5回のワーキンググループでも議論をして、それを踏まえて、事務局のほうから「後に続く有害影響が示唆されない生化学的変化」という文言が出されてい

るのですけれども、横田先生、どうぞ。

○横田専門委員 私は先ほど出た「一過性」という言葉が一番素直のような気がしてきました。恒常性の範囲内で、かつ一過性に生じた生化学的変化ということだとわかりづらいでしょうか。

○頭金座長 一過性には限らないような気がするのです。ただ、私のイメージとして、現在は恒常性の範囲外で、その後に将来的に起こるイベントとして何があるのかなというのが、正直イメージがつかないのですけれども、何かそういう例を御存じであれば、教えていただければと思います。

○柴田専門委員 後ろの文章は要らないのではないかという気がします。

○吉田専門委員 私もそう思います。あえて入れるのなら、かつ臨床的に問題もない変化とか、それくらいでしょうね。「後が続く」とか、要するに今も未来も今後にわたって何の問題もないような変化だというニュアンスですよ。未来のことはわかりません。

○頭金座長 非常にかみ砕いて言えば、将来にわたっても有害影響が起こるとは考えられないような変化。

○瀧本専門委員 軽微な変化ですかね。軽微という言い方も余りよくない。

○頭金座長 軽微というか、有害反応に関しては軽微な変化も起こらないということではないですか。

○瀧本専門委員 恒常性の範囲内だからということですよ。

○吉田専門委員 恒常性の範囲内で、変化で後に何か予測されてしまったら「1」にならないですよ。

○頭金座長 そうですね。

○吉田専門委員 でも、そうすると、いろいろな論文があって、例えば、金属などの濃度のときに、みんなはこの辺まで大丈夫だと言って、私はこの辺からもうだめだと。将来こんなことが起こりますよということを言っている人は時々出てきます。こういう人たちを将来追いかけてみたら実はこうだったとかね。よく疫学の研究などで血清の微量元素の濃度で何等分かしてやられているときの一番濃度の高い人たちは、特に問題のあるような濃度の方たちでもないのだけれども、将来こんなことになっていますよとかということが実は論文としてはあるので、かえって、ここにこういうことを入れてしまうと、この「1」に入れられなくなってしまふものが出てくるのではないかと思います。

○柴田専門委員 それについては仮定が間違えていただけではないですか。それで片づけるのが普通だと思います。恒常性の範囲外だった。私らの研究が足りなくて間違っていましたということになると思います。

○頭金座長 どうぞ。

○上西専門委員 例えば、摂取している期間はある程度、恒常性の範囲内、いわゆる基準値の範囲内で少し高めのところ動いているのですけれども、例えば、その摂取をやめたときにそこから、どんと落ちる。いわゆる基準値から外れてしまうようなこともないとい

うのが「1」ですよね。だから、摂取をやめたときに何か基準値を外れるようなことがあれば、それは有害影響があったと判断するということだと思うのですが、そういうことも起こらないというのが「1」だと思います。

○頭金座長 瀧本先生、どうぞ。

○瀧本専門委員 「かつ後に続く有害影響が示唆されない」をとってしまえば、恒常性の範囲内で起こる生化学的変化。起こらない場合もある。でも、変化は起きているのですよね。何らかの変化は起きているけれども、恒常性の範囲内であるということだけをただ言いたいだけであれば、「後に続く有害影響が示唆されない」という文言はとってしまっても大丈夫ですか。

○頭金座長 でも、上西先生がおっしゃったように、これは摂取を中止した後も何も起こらないという意図ですよね。そのニュアンスを踏まえて、かなりかみ砕いたような表現に変えていただいたほうがいいのではないかと思います。今までの議論を踏まえて、事務局で、もう一度、案を考えてもらえますか。

○関野評価第一課長 少し考えてみたいと思いますが、考えるに当たって、さらに混乱を増してしまうようなことをお伺いするかもしれませんが、クリアにしておきたいと思ったのは、今、御議論をいただいている31ページの「1」のクライテリアのところ、今は「かつ」以下を切ってしまったらという御提案があったと思います。それは私も比較的リーズナブルだと思うのですが、そもそもある原案の「1」の裏返しの部分を考えたときに、恒常性の範囲内だけれども、後に続く有害影響が示唆される場合はどこに属するかというと、あるようでないのかなという気もしているのですが、そういうケースはどこに入りますか。

○柴田専門委員 今、上西先生とも話したのですけれども、この場合は栄養素をたくさん摂っているわけですから、受動拡散でも結構入ってくるわけです。能動輸送のトランスポーターがサボっていて、しばらくの間、眠っていると、元に戻したときに吸収率が下がってきて不足気味になってしまうということも考えられるなと思いました。排泄量が高まったままになっていたら、不足になる可能性があるかもしれないなということです。

○関野評価第一課長 ですので、そういう場合があり得るとした場合に、「2」以下のどこにそれが該当するかを考えると、あるようでないのかなと思ったりもしたのです。

○頭金座長 どうぞ。

○梅村専門委員 課長のおっしゃるとおりで、これは「1」を恒常性の範囲内で、摂取をやめたのちに異常になるような場合を除いたら、「2」は恒常性の範囲内だけれども、異常が出る場合と恒常性の範囲外で、というのを足さないで大丈夫です。

○頭金座長 これは「2」の記載内容もまだ不十分な点があるということですか。

○梅村専門委員 「2」ではこの恒常性の範囲外の場合いきなり言及してしまっているけれども、今の議論だと、恒常性の範囲内だけれども、その後に異常になる場合があるのであれば、それを「1」からは除いて、休薬後も変化のない、異常にならないのを「1」と

して、「2」では恒常性の範囲内だけれども、その後に異常になる場合と、恒常性の範囲外で何か起きる場合としていかないと。ただ、有害影響の定義は「3」以降にしているのですが、それは問題ないですか。つまり、休薬してその後に欠乏症状が現れた場合、それを今は有害影響ととらないという「1」の定義の中に入れ込んでいるのですけれども、それで問題はないでしょうか。

○頭金座長 例えば、摂取中は有害影響は出ないけれども、摂取を中止した後に有害影響が出た場合を有害なほうに入れるのか。そういう例はないですか。

○山添委員 そういう例ではなくて、私が当たっているかどうかはわかりませんが、動物実験みたいに発がん性が10年後に出るとか、人間と同じと想定した場合に、そういうことが想定されないということではないのではないのですか。実際に有害事象が後で起きるかどうかはわからないのだけれども、そういうほかのエビデンスから見ても、使用によって後発のずっと後でのことが想定されないような場合にということでもないのではないのですか。恐らくWHOで書いた人も、具体的なヒトで起きている事象があるかないかはわからないけれども、念のために書いておこうというようなニュアンスのように私は思います。

○頭金座長 私もどういった具体的な例がこれに該当するのだろうと考えたときに、正直、思いつかないです。

○梅村専門委員 そうすると、恒常性の範囲内というか、そういう平均値の中に入っているけれども、高値のほうにシフトしていて、それがある程度の期間がたってやめたときに、のちに何らかの影響が出ることがあるのでしょうか。

○柴田専門委員 やはり、その場合は恒常性の範囲外ですね。

○山添委員 外だと思います。マウスの実験でありましたよね。ビタミンAを投与すると肺がんができる。ああいうような感じで、後々から出てきてしまうようなことが動物実験で出ている場合には、それはヒトの場合においてもオーケーとしないというような感じではないですかね。具体的なものではなくて、そういうイメージで念のために書いておこうというような気がします。

○吉田専門委員 「1」のイメージは、当該の栄養成分の血中濃度云々よりもたくさん与えたときに、例えば、臨床検査の値でコレステロールの値がちょっと上がったとか、そういう程度の話ではないかと理解していたのです。それはいわゆる臨床検査で参照範囲の中での変化であって、臨床上それは何の問題もないよという。集団として比べてみたら、ちょっと上がっている。統計的有意差はついていないのだけれども、それは特に毒性学的には大きな問題はないというのが「1」で、検査の参照範囲の範囲外まで上がっているのだけれども、それも問題はないでしょうというのが「2」と理解をしておいたのです。個々の栄養素そのものの濃度が増える、減るといったイメージはなかったです。

○頭金座長 どうぞ。

○池田評価情報分析官 そうすると、いわゆる恒常性の範囲内というか、基準値的なもの

から考えるとその範囲内だけれども、ある程度は高値になっていて、有害影響につながり得ると考えられるような場合は「3」以下になってしまって、恐らく「1」のような場合には入らないという考え方でよろしければ、それを踏まえて、また文言を考えさせていただくということでもよろしいですか。

○頭金座長 どうぞ。

○梅村専門委員 瀧本先生のおっしゃったように、後ろをなくしてしまえばいいのではないですか。

○池田評価情報分析官 今お伺いして懸念があったのが、先ほど御議論があったように、例えば、数値的には正常範囲なのだけれども、その動き方を見て、有害事象につながり得るかもしれないときは「3」という判断をするのだとすれば、恒常性の範囲内だけれども、先ほど山添先生が言われたように、念のために有害事象にはつながらないというニュアンスの言葉を入れておいたほうが無難なのかもしれないというふうに思ったのですけれども、そういうことではないですか。要らないということであれば、削ります。

○梅村専門委員 つまり今の議論だと、そういう状態は恒常性の範囲内ではないとおっしゃっていたので、だったら恒常性の範囲内という言葉だけでいいのかなと思ったのです。

○池田評価情報分析官 なくてよいという御議論で収まっているようであれば、そのようにします。

○頭金座長 どうぞ。

○柴田専門委員 結局「1」、「2」、「3」、「4」、「5」、「6」、「7」をトータルで見たら、うまいこと書いているなということですよ。「1」はおっしゃったように範囲内の変化であるということで収めて、あと「2」、「3」、「4」、「5」、「6」、「7」と順番に書いてあるので、「1」だけを議論しているとおかしくなってしまうのではないかと思います。

○石見専門委員 私もそう思います。あくまでも生体に起こる変化について言っているので、最後は変化とか有害影響とか、そういう文言が入っていないと、全体の並びで比較ができないと思います。

○頭金座長 そうすると、具体的には「1」のところをどういうふうに修正したらよろしいですか。

○石見専門委員 修正というか、このままで私はよろしいかと思えます。あくまでも生体に起こる変化を言っているので、そこは有害影響があるかないかというところが焦点なので、その文言は入れておかないと、ぼけてしまうと思います。

○頭金座長 どうぞ。

○関野評価第一課長 文章を考えてみたいと思えますけれども、恐らく「1」のところは「かつ」があるために、「かつ」がなかった場合の主語の部分がどこに入るかというところが私は少し引っかかっていたのですが、ひと続きで、「恒常性の範囲内で有害影響が示唆されない」と続ければ、2つの条件が「かつ」で両方の条件を満たした場合に限って、

この「1」があるという捉え方をしないような書き方ができるのではないかと思いましたが、考えてみたいと思います。

○頭金座長 そうですね。この「かつ」は並列の同格のような印象があって、明らかに前半に重きがありますよね。このニュアンスは前半に重きを置くべきことだと思います。すみませんが、それを踏まえて、次回までに事務局のほうで案をお考えいただければと思います。これは何回もすみません。

○関野評価第一課長 それでもう一度、見ていただいて、最終確認していただければと思います。

○頭金座長 この並びの中で「3」の項目についても、吉田先生から問題があるという御発言があったと思うのですけれども。

○吉田専門委員 何かすごく長くなってしまって、「過剰摂取による潜在的な有害影響のバイオマーカーとなる、恒常性範囲外の生化学的変化」。要は、これは「1」と「2」を受けた後ですから、何らかの生化学的変化があって、しかも、それは有害影響を示唆するものというニュアンスですよね。なぜここにバイオマーカーとか、わざわざこういう言葉が入っているのかなという気はするのです。

○頭金座長 有害影響に関連するような何らかの指標が動いたということだと思いますけれども、有害影響そのものというか、そのものではなくても、それに関連しているようなバイオマーカーが動いたということを含めまして、バイオマーカーを入れているのかと思います。

○柴田専門委員 私もそう思ったのです。例えば、GOTとかGPTがばっと上がったとか、そんなことではないかと思います。

○頭金座長 肝障害そのもののエビデンスを出すのではなくても、GOT・GPT値が上がれば、有害影響と見るということだと思います。

○関野評価第一課長 もし勘違いをしていなければいいと思っているのですが、「3」のところはむしろ「2」との対比で語っている部分だと思いますので、言い回しも前後を入れかえるとかすれば、少しくリアになるかなという気もします。ここも文章を工夫できるかなと感じておりますので、また改めて見ていただいたほうがいいかなと思います。

○頭金座長 そちら辺は吉田先生と御相談をしていただきながら、わかりやすいようなところで書き直していただければと思います。趣旨としては、ここから有害反応をとるということで問題ないと思いますけれども、よろしいでしょうか。

それ以外に、「3」以上の変化をULSの設定のための有害影響とするということになっております。ここの部分に関しましては、何か追加のコメント、御発言がありましたらお願いしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。ないようでしたら、次に進みたいと思います。

36ページの2行目の「(2) エビデンステーブルの作成等 (A～Cの分類)」になります。ここはかなり修正がございますが、まず37ページに、ヒトにおける有害影響に関する知見

について、次のような項目について情報をまとめるということで、いろいろな項目が記載されてございます。

27行目、科学的水準の評価については、各知見のエビデンスレベルに基づき、以下のようA～Cに分類するというので、この辺から祖父江先生の御意見をいっぱいいただいているのですけれども、ここら辺について、わかりやすく御説明をいただければと思います。
○祖父江専門委員 後でいっぱい文句を言って申しわけないのですけれども、幾つか参考文献もつけてもらっているの、それを見ながら説明したいと思います。

まず、ここでエビデンステーブルをつくり、それをグレーディングするという事になっていきますけれども、これはあくまで個別の研究に対するグレーディングです。それを踏まえた上で、あるテーマに関しての疫学的知見を総合して、その科学的根拠のグレードと、だから、複数の研究をまとめた上でのグレーディングというのもあるのです。それがグレードというもので、そうすると一個一個の研究でチェックするポイントはあくまで **chance, bias, confounding** という形なのではけれども、複数の研究を集めた上でのエビデンスの強さということになると、幾つか違う視点が出てくるのです。このiBookを見ていただくと、参考文献1かな。見られますか。

○頭金座長 祖父江専門委員からの資料（参考文献1）。

○祖父江専門委員 そのページ404あたりです。テーブル2とかテーブル3とかありますね。特にテーブル3などが幾つかの論文をまとめてグレーディング、結局その「Quality of body of evidence」を「High」、「Moderate」、「Low」と区別する際に、何か最初に randomized controlled trialがある場合とそうでない場合というところから始まって、「Risk of bias」、「Inconsistency」、「Indirectness」、「Imprecision」、「Publication bias」、こういうようなファクターで加算していくとか減点していくみたいなことをやっています。「Inconsistency」は要するに結果が論文によって異なるか、一致性があるかということだと思えます。「Indirectness」とか「Imprecision」は私も余り正確にはわかっていないのですけれども、「Publication bias」などは細かい case-control studyなどが有意でないと出さないとか、そういったものでバイアスがかかるとか、要するに複数の研究をまとめる際のクライテリアみたいなものです。そういうものがある。だけれども、今回はそれではなくて、個々の研究に対するグレーディングであるということです。

さらに戻って、疫学のほうで気にするのは、相対としての body of evidence に基づいて、疫学から言えること、動物実験とかメカニズムから言えることを相対を踏まえて、因果関係があるかを判断するというのが、疫学研究の一番最後の目的みたいな感じになっているのです。そのことのクライテリアはまた別にあって、それがiBookの参考文献3です。「How to assess epidemiological studies」のページをめくっていただくと、145ページのテーブル2です。「Example of the cause effect relationship with the human papillomavirus」云々と書いています。そこのクライテリアのところ、これは多くは疫学からの情報、先ほどとダブるところもあるのですけれども、その中に「Biological plausibility and

coherence」とか、要は疫学以外の情報も含まれた上での因果関係の判断ということをするのです。

これをやった上で因果関係ありと判断できたものについて、次にリスクアセスメントをするというような形のものが普通かなと。その例がこの間、実はたばこ健康影響に関してやったのが参考文献4ですけれども、たばこについてはいろいろな疾患と因果関係があるかないかということ厚労省のほうでまとめて、レベル1、2、3、4とか、因果関係があるかないという判断を全部して行って、各疾患について、そんなことをやっている。

たばこについてはこんなこともやっていますが、食品に関して、がんについては参考文献6にWorld Cancer Research FundとAmerican Institute for Cancer Researchというところが、フィジカルアクティビティーも含めてですけれども、がんとの関連を検討していて、これをざっと見ていくと因果関係に関して、60ページ目かな。

○頭金座長 参考文献6ですよ。

○祖父江専門委員 これはちょっと長いので到達するのに時間がかかりますが、Box 3-8に「Criteria for grading evidence」とあって、「Convincing」、「Probable」、「Limited — suggestive」、「Limited — no conclusion」、これを食品に関して、がんとの関係については判断している。

ページをさらにめくっていくと、4-1、「Cereals(grains), roots, tubers, and plantains」とかあって、具体的にこのcerealなどについてconvincing evidenceの反応が「INCREASES RISK」に関して「Aflatoxins」、「Liver」とか、「probable」のところ「Foods containing dietary fibre」で「Colorectum」とか、こういったことを判断しているのです。これのうちのconvincing evidenceと判断されたものについて、リスクアセスメントをするということがいいかなという感じなわけです。

ところが、がんについてはこんなことをしているかもしれませんが、ほかのadverse eventsに関して、因果関係ありなしを詳細にグレーディングして判断しているものばかりかと言うと、そうでもないで、そここのところの整理を一手にこの委員会でやるかという、荷が重いです。なので、因果関係ありなしの判断をどの程度重視してエンドポイントと言いますか、バイオマーカーを定めていくのかということの取り組みの程度を皆さんに議論していただきたいというところでもあります。

○頭金座長 ありがとうございます。

○祖父江専門委員 それが決まった後で、個々の研究についてグレーディングをし、特にグレーディングをする際に、WHOのもとになっている文献の「A」、「B」、「C」をそのまま採用するというだったら、それもいいですけれども、それよりはdose-responseに関して言及する、しない、しやすさ、しにくさということで行くと、「A」、「B」、「C」を介入、観察、質の低いと分けたほうがいいのかないかと思いましたが、それは次の話かもしれませんが、あくまでここに出てきているのは、今、言った位置づけの中の個別の研究のグレーディングということでの位置づけです。ただ、それに至るまでに因果関係判断をどう

位置づけるかというところは議論が必要かなと思いました。

○頭金座長 ありがとうございます。

祖父江先生から御提案いただいている四角囲みの42ページの下から2行目あたりです。祖父江先生としては、総論としての評価を議論すべきだろうということですね。

○祖父江専門委員 そうです。

○頭金座長 その総論としての評価をするときに42ページの下から2行目から43ページの上のほうに書いてあります「①」～「④」というステップが考えられる。その中で「①」の「因果関係ありと判断されているendpointを探す」というのをどのレベルでやるかをまず議論してもらいたいということですね。そういう理解でよろしいですか。

○祖父江専門委員 そのとおりです。

○頭金座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 先ほども説明させていただいたのですが、祖父江先生の御提案を受けて、そういった何らかの総括報告を参考にしつつ、エンドポイントを探していくというような構成に修文をさせていただいています。ただ、総括報告という文言は今まであまり使っていないことから、これまで参照いただいたものとして国際機関の評価書がございますので、それを祖父江先生から御提案いただいた総括報告の代わりの文言として、国際機関の評価書等を参考にエンドポイントを探索するというふうに追加させていただいておりますので、この点もあわせて御審議を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。

事務局からもお話がありましたように、具体的には42ページの上段のところ「(文章案)」と書いてありますけれども、「(文章案)」の中の2つ目のポツの「(3)」ヒトにおける知見に係る判断について」の第二段落。具体的には48ページの第二段落「ヒトにおける知見に係る判断について」に挿入されている文章になりますけれども、「なお、国際機関の評価書等を参考に、当該報告において因果関係ありと判断されているエンドポイントを探索する。当該エンドポイントについて、中間マーカーも含め、(2)で作成されたエビデンステーブルで分類されたA～Cの評価を念頭に、個々の知見でNOAEL、LOAELが判断できるか否かについて検討を行い、決定する。」というような文章案が事務局で提案されてございます。

祖父江先生、この文章案の評価はいかがでしょうか。

○祖父江専門委員 これで大体、私の言いたいところは伝わっているというか、含んでいただいていると思います。

○高橋課長補佐 もう一点補足でございますけれども、37ページの3行目、エビデンステーブル作成につきましても、エンドポイントについては、国際機関の評価書等があれば、それを参考にしながらまとめることが可能であるような記載させていただいております。

○頭金座長 エンドポイントの因果関係はどう評価するかにつきましては、37ページの3行目から「調査のエンドポイントについては、国際機関の評価書等でなされている因果関

係の判断を参考とする。」という記載がされているのですけれども、祖父江先生、どうですか。こういうような考え方でよろしいですか。

○祖父江専門委員 IARCのmonographのグループ版とかが、因果関係の判断としてはなじみが一番深いですね。それをイメージして「国際機関の評価書等でなされている」ということで。

○高橋課長補佐 がんに関してはIARCとのことかもしれませんが、これまでの栄養成分関連添加物の評価で申し上げますと、エンドポイントの評価がされているということでは、国際的にはIOMの評価書、国内では摂取基準策定の報告書といった、機関等で総括的にまとめていただいたものの例として書かせていただいております。

○頭金座長 どうぞ。

○梅村専門委員 これはエビデンステーブルを作成するときに、既にエンドポイントの因果関係を考慮して、因果関係ありというエンドポイントを使ってエビデンステーブルをつくるのですよね。

○祖父江専門委員 そうですね。

○梅村専門委員 その後にまた後ろで、それを念頭に置いて探索するというのはどういうことですか。つまりエビデンステーブルをつくるときに、探索して適正なエンドポイントを決めてエビデンステーブルをつかって、またエンドポイントを探索するのですか。

○高橋課長補佐 ここは重複しているかもしれませんので、因果関係がありそうなエンドポイントに絞ったエビデンステーブルからスタートする場合は、37ページの記載を残したほうが明確になると思いますし、御判断の部分のみでエンドポイントを探索するのであれば、37ページの最初の記述は削除して、48ページの記載のみを残すというほうが明確になるかと思います。

後者の場合、エビデンステーブルを作成する際にエンドポイントに当たりをつけずに全てを羅列するというにはなりませんので、ある程度、因果関係が明らかなものがあれば、念頭に置きながらまとめていくというやり方もあるのかなと思ひまして、37ページに書かせていただいたのですが、その点は先生方の御意見を承れればと思います。

○頭金座長 現実問題として、エビデンステーブルにエンドポイントの候補を全部羅列するというのは現実的ではないような気がします。

○池田評価情報分析官 少し補足させていただきますと、最初の37ページのほうは、エビデンステーブルの作成に際してエンドポイントが多数あるときに、ある程度、ここで先に関連がありそうなエンドポイントに絞って作成していただくという方法もありにしておくために書いてあるのです。ただ、そこでエビデンステーブルをつくった後に48ページの評価の部分が出てくるので、そこで恐らくエンドポイントの妥当性の判断をしていただく場面もあるのかなということで、ここにも書いてあるという形になっています。

○頭金座長 梅村先生、よろしいですか。

○梅村専門委員 わからない。ダブっているようにしか思えない。

○池田評価情報分析官 エビデンステーブルを作成するときにエンドポイントの因果関係の有無にかかわらず、全て網羅的に作成するということを前提にするのであれば、37ページのほうは不要で48ページだけでよいということになるのだと思います。

○梅村専門委員 例えば、情報が少なく、エンドポイントをある程度羅列しておいて、全体を見ながら適正なエンドポイントを探すということもあるということですか。今だとエビデンステーブルをつくる時にエンドポイントを選択するのか、その辺がどういう手順になっているのかがよくわかりません。

○頭金座長 石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 例えば、この前のカルシウムときはミルクアルカリ症候群にするのか、腎臓への影響にするのか、いろいろなエンドポイントがあって、それを全部エビデンステーブルに並べて、ミルクアルカリ症候群が適切でしょうという妥当性を判断して決めたわけですが、物にもよると思います。栄養成分でしたら、エンドポイントと決まっているようなものもあると思うので、ケース・バイ・ケースなので両方の場合があるのではないかと思うのです。けれども、普通は全部を挙げて、その中からどれをエンドポイントにするかを選ぶのではないかと思います。

○祖父江専門委員 カルシウムときに違和感があったのは、前立腺がんが出てきていたのです。前立腺がんに関しては別にカルシウムと因果関係があるなしに関しては、まだprobableの段階なのです。だけれども、リストには挙がっていましたよね。そのセレクションのときに因果関係に関してはどう判断されているのかを参考に、もしエビデンスが低いものであれば、もう採用しないこともありかなということですね。

○頭金座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 今の案では、37ページのほうは「因果関係の判断を参考とする」と、完全に「する」にしていますが、カルシウムの評価では、祖父江先生がおっしゃるように、ミルクアルカリや前立腺がんも含めて最初に4つくらいエンドポイントの候補がある中で、最後にご判断いただいたので、その際の流れを踏まえますと、37ページのほうは「判断も参考にできる」といった、ある程度目星がつけられるような形にして、48ページのほうは、最後の判断についてはしっかりお決めいただくというような形で、37ページを参考にできるというような形にさせていただく。

○関野評価第一課長 参考にして、エンドポイントと絞り込むこともできる。

○高橋課長補佐 そのあたりの文章を考えてみたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○頭金座長 いかがでしょうか。梅村先生はよろしいですか。

○梅村専門委員 はい。

○頭金座長 では、文案をもう一度、37ページのほうを事務局のほうで考えてみてください。

今のは総体としての評価になるのですけれども、個々の疫学調査の評価について、「A」～「C」に分類するという点についても祖父江先生のほうから、41ページの一番下のと

ころに「A」、「B」、「C」を3つ御提案いただいているのですが、指針案のほうでは38ページの「A」、「B」、「C」ですけれども、祖父江先生、38ページの「A」、「B」、「C」と祖父江先生が御提案になっている41ページの「A」、「B」、「C」は何か齟齬があるのですか。

○祖父江専門委員 大分違うものです。ここで原案になっている「A」、「B」、「C」というのは、あくまで質が高い、中くらい、低いという感じですが。それでもいいのですけれども、実際にdose-responseというか、NOAELを決める際に介入研究であるか、観察研究であるかは割と大きなポイントで、実質上は介入研究でないとなかなかNOAELは決まらないと思うのです。観察ではdoseが要は研究者が決めるわけではないので、そこでの何というか。

○頭金座長 ばらばらですよ。

○祖父江専門委員 さらにrandomized controlled trialになってしまうと、今度はそんなに幾つもドーズを振れないです。恐らく2群比較みたいな感じになってしまってますね。なので、實際上、この「A」に当たるような分はほとんどないと思うのです。むしろ介入で質が高いもの、観察で質が高いもの、そうでないものと分けたほうが、次のNOAELの決定に関しては研究のグレーディングとしては実質的ではないかなと思ったわけです。ですけれども、WHOの原案とは全く違うものでなので、WHOのやり方でやりますと言うのであれば、全く無視していただいて結構ですし、この委員会でそちらのほうが良いと判断するのであれば、そのようにしていただけたらいいです。

さらに、ここは細かく書き過ぎていると思うのです。研究の質などですので、いっぱい書くことはありますけれども、高い低いで、それでいいと思うのです。ちゃんとコントロールされているとかですね。質が高いとか低いとかいう判断は、ほかにガイドラインとかがあって、こういうチェックリストもあって、それを参照してくださいと書いておけば、それでおしまいのような気がします。

○頭金座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。

○梅村専門委員 これは屁理屈っぽくなってしまうかもしれませんが、質の低い介入研究の場合はどうすればいいですか。そういうイメージでつくったのです。同じ介入試験としてもいろいろな質があるだろうというようなイメージだったのです。

○祖父江専門委員 だから、一定レベル以上の質を有する介入研究と。

○梅村専門委員 一定レベルというか、介入研究だけでも、質が悪いと思われるような場合は。

○祖父江専門委員 それは一定レベル以下の質を有する研究。

○梅村専門委員 「A」とか「B」とかはどうすればいいですか。

○祖父江専門委員 「C」です。

○梅村専門委員 「C」になるということですね。

○頭金座長 いかがでしょうか。瀧本先生、何かございますか。

○瀧本専門委員 難しいですね。

○高橋課長補佐 事務局が申し上げるのは恐縮ですが、45ページの四角内に分類の具体的なイメージを松井先生が書かれておられるのですが、この内容が、祖父江先生からいただいた観察研究は「B」で介入研究は「A」との分類と、同じような「A」、「B」、「C」のイメージをお持ちなのかなと感じたのですが、これはまた違うものなののでしょうか。

○頭金座長 松井先生の御意見と祖父江先生の御意見が一致しているという意味ですか。

○高橋課長補佐 松井先生は梅村研究班の検討の際に、もともとこの分類について御提案いただいております。

○祖父江専門委員 松井先生の提案はどこですか。

○頭金座長 45ページの四角囲み。

○高橋課長補佐 松井先生の例示の御提案のうち、「B」は介入研究ではないと思いますし、「C」は少しバイアスのある介入研究というイメージで例示を挙げられたのかなと思いましたので、祖父江先生から分類いただいた質の高い介入研究が「A」で、観察研究が「B」で、質が低いものは「C」という分類と同じような範囲になるのかなと思いました。

○祖父江専門委員 このセレンの例のことですか。

○高橋課長補佐 理解が間違っていたら、申しわけありません。

○祖父江専門委員 このセレンの例で「A」はどこにありますか。

○高橋課長補佐 「A」は例示として頂いてないのですが、これまで御評価いただいたものでは、「A」に該当するものは恐らくなかったのではないかと思います。

○頭金座長 どうぞ。

○山添委員 先生方にないものねだりをするみたいなのですけれども、私は祖父江先生のものです、実際にやる場合はそういうのがプラクティカルだと思うのです。ただ、食品安全委員会のこういうガイダンスをつくっていくときに、何かサイエンスベースの判断基準をちょっと入れていただくと、私としてはうれしいなというのが気持ちです。その辺は難しいのでしょうか。

具体的に言うと、一定のレベルというのはわかるのですけれども、それは実際に判定をするときに専門委員の中で、これは「A」、これは「B」、これは「C」という形で、具体的にはいつもの形でやると思うのですけれども、その基準にある程度のラインというか、みんながわかるような範囲が少し入っていれば、すごくわかりやすいのかなと思っています。

○頭金座長 私も一定の質以上というのが、恐らく疫学の専門家の間ではコンセンサスが得られるかもわからないですけれども、専門が違くと非常にあいまいなのかなという印象はあります。

○祖父江専門委員 ここの「A」とかに記述されているポツの内容があると安心するということですか。

○山添委員 先生は別に、その基準を別のシートで見えない形でいいではないかとおっしゃっていたと思うのですが、そういうの見えないのではなくて、ちょこっとどこかに入れられないか。大筋こういう考え方に基づいているくらいでいいと思うのですけれども、そういうものを少し入れていただくと見たときに、ふーんというような感じになっていくかなと思います。

○祖父江専門委員 なるほど。そうですね。観察研究に関しては「STROBE」というのがあります。介入研究についてはRCT的なものに今度はなってしまうのです。臨床試験的なものなので、ちょっと条件が厳しいですね。

○頭金座長 既存のガイドラインにこだわらずに、先生のほうで、栄養関連成分のほうとしての質を担保するための介入研究としてはこのくらいだというような形でお考えいただいてもいいのかなとは思いますが。

○祖父江専門委員 さっきのW&Aの中に多少その質に関する記述があるので、あれを参考にまとめてみましょうか。

○吉田専門委員 これのときに、この条件として適切であるとか、あるという条件で書かれてしまっていると、それが外れてしまうと即下へ落ちてしまうというようなことをすると、ちょっとしんどいかなと思うので、例えば、以下の点に留意をするとか、そういうような基準でしていただくと、例えば、1つくらいという言い方はよくないのでしょうけれども、1つくらいクライテリアから外れているのがあっても、総合的に見て質が高いと持っていけるように思うのです。これでないといけないとしてしまうと、後々これに縛られて、全部下のグレードという判断。今ここで議論しているメンバーがずっとしていくのであればいいのですけれども、私たちが永久にするわけではありませんので、そのあたりの表現を少し考えていただけるといいかなと思います。

○高橋課長補佐 今の吉田先生からの御指摘については、「次のような特徴を有する」との記載に、「例えば」といった文言を追記するなど、これらの項目を全て満たしていなければならないというように読み取れないような文言とすることで工夫できるのではないかと考えます。

○頭金座長 そうですね。38ページの条件だと厳しいというか、限定的過ぎるという印象もありますので、そこら辺は記載内容を検討していただきたいと思います。

大分時間がたってしまったので、まだヒトにおける知見の議論の途中ですけれども、ここで休憩を入れていいですか。議論が結構盛んでしたので、クールダウンをするためにもここで10分間休憩を入れて、次は25分から再開したいと思いますので、よろしく願いいたします。これで一旦休憩に入りたいと思います。

(休 憩)

○頭金座長 それでは、時間になりましたので、再開したいと思います。

先ほど議論しておりました38ページの個々の疫学研究の質の評価、「A」、「B」、「C」というランクづけがあるのですけれども、これにつきましては祖父江先生のほうから御意見がありまして、もう一度この「A」、「B」、「C」につきまして、ある程度具体的な指標がわかるような形で、祖父江先生のほうに案を考えていただくということでよろしくお願いたします。

○祖父江専門委員 努力します。

○頭金座長 それ以外に、このヒトにおける知見におきましては、石見先生から49ページの四角囲みの「ヒトにおける知見ではNOAEL又はLOAELが設定できない場合、HOIを検討する。」というところで、追加として「かつ健康への悪影響が観察されない場合は、HOIを検討する。」という御意見が出されているのですけれども、石見先生、簡単に御説明をいただけますか。

○石見専門委員 これはWHOの原文を訳すところなるということで、WHOの原文では、健康への悪影響が観察されない場合についてはHOIを採用するというような記述になっているので、忠実に書くところなるのではないかということですが、前の議論で必ずしもそうではない場合もあるのではないかということなので、私としては原則というのをつけたほうがよいかと思います。国際的にそういう定義があるのであれば、食品安全委員会だけがそれを外すというのはまずいのではないかと思います。

○頭金座長 該当するのは48ページの19行目からですね。いかがでしょうか。「原則として、健康への悪影響は観察されない場合は」という文を追加するということですが、よろしいでしょうか。では、石見先生からの御提案のように修文したいと思います。

それ以外に、このヒトにおける知見につきまして、コメント、御意見がありましたらお願いたしますので、どうぞ。

○高須専門委員 先ほどまでのエビデンステーブルとかエンドポイントの選別の仕方ということで、もちろんヒトにおける知見でNOAELを求めていくことが一番の目的なので、そうやっていますけれども、場合によってはHOIを検討することにもなるわけですね。そのときにそういう資料からHOIを判断するのか。HOIの判断として1%、5%という考え方があるのですけれども、さっきつくったエビデンステーブルからHOIを使っていくのですか。それか、HOIを使うのだと決めたときはHOI用のデータを評価するのかどうかというところが、実は読んでいてわからないなと思ひまして、その辺を御議論いただければと思います。

○頭金座長 いかがでしょうか。HOIを使うというところは、先ほどの48ページの19行目からのところの記載ですよね。

○高須専門委員 そうです。19行目から「NOAEL又はLOAELを設定できない場合」ということで、HOIを使いますと。そういうのは観察研究とか介入研究から求めてくるというような考え方はあるのですけれども、この介入研究とか観察研究はさっきのある意味、エンドポイントと絞ったものから調べてくるのか。もっと範囲を広げて、本当にその栄養成

分を摂取した、いろいろなデータから持ってくるのか。それをエビデンスのレベルみたいなものを評価していくのかというのが、実は余り詳しく書いていないなと思ひまして、突然ですが、そういったコメントをさせていただきました。

○頭金座長 HOIに関する記述はここだけでしたか。あとは定義のところくらいですか。HOIを設定するような場合になったときに、どのレベルの質のデータを根拠にするかどうかということですね。

○祖父江専門委員 NOAELを検討する際の研究とは、ちょっと違うものですよね。新たなデータを探しに行くということはやはり必要だと思います。

○頭金座長 つまり、このエビデンステーブルとは別に考えるということですね。

○吉田専門委員 報告書みたいな、それぞれのものに対して実際にやるとなると、ここで突如として、では、HOIに関する文献をやりましょうという書きぶりだと、何かバランスがすごくおかしいですね。

○石見専門委員 全体の中で摂取量に関するデータを集めるというのがあるので、そこに入ってくるのではないですか。

○頭金座長 どの辺に記載されていますか。

○石見専門委員 一日摂取量とかありませんでしたか。それとRCTのデータを組み合わせて考えていくということではないですか。

○頭金座長 56ページの2行目の「第3 一日摂取量の推計」というところですか。ここでデータを収集してくるということですか。

○石見専門委員 摂取量はここでわかりますね。HOIは必ずしも日常的な摂取量だけではなくて、RCTで介入したものも入るというので、RCTのデータを集めているわけですから、ここで統合すれば、できるのではないかと思います。

○頭金座長 そうすると、どこかにこのHOIの設定に使うときの文献の範囲というものの記載が必要になってくるということですか。今、石見先生からおっしゃっていただいた内容は、特に記載しなくてもわかりますか。

○高橋課長補佐 HOIの定義では、「適切な科学的水準の研究（介入研究も含む）」とふわっと書いておりますが、実際は介入研究のうちの最高用量NOAELがとれたものですか、観察研究の一部の地域、例えば高濃度地域で有害影響がなかった場合ですとか、摂取量のデータなど、いろいろなものから御判断をいただくのだと思います。しかし、エビデンステーブルを作成するとなると、参考にするものも得るのが難しいように思いますので、細かく書くのは難しいのかなと考えております。提出に必要な資料というような観点で、NOAEL等がとれない場合はHOIを算出できるデータを提出するといった書き方など、何か書けないか検討させていただきたいと思いますが、詳しくは書けないとは思いますが、そのような感じでもよろしいでしょうか。

○頭金座長 いかがですか。

○高須専門委員 今のお話でいくと、これらの評価したものと摂取量の評価から総合的に

判断をしていくというようなことでよろしいのですよね。それをどこに書くかということだと思うので、そういう意味では、それ用に新しくデータを集めてくるということではないということですか。すみません、私が理解していないだけかもしれないです。

○頭金座長 HOIを設定するという事になれば、HOIを設定するためにデータを集めてくる必要が生じるのではないですか。そうではないのですか。

○高橋課長補佐 追加で必要な資料として、NOAEL等が得られない場合は、HOIの設定に係る必要な資料を提出することや、考察をすることなど、そういった記載は必要になってくるのかなと思います。

○高須専門委員 それだったら結構です。

○梅村専門委員 そうすると、ヒトにおける知見という中にそういう影響の出ないようなヒトにおける知見は、最初は漏れているということですか。

○頭金座長 多分、質が高い研究でないのも入ってくる可能性はありますよね。それはないですか。NOAEL、LOAELを出すためには、エビデンステーブルで文献の精査をする。

○梅村専門委員 これをつくったときのイメージは、エビデンステーブルをつくってみたけれども、結局その有害事象の出ないようなデータしか残ってなくて、では、そのときはその最高用量をとりましようと言う趣旨で、NOAEL、LOAELがとれないときはHOIを使うという文言にしたのですけれども、もともとHOIを求めるためのデータがヒトにおける知見というデータセットの中に入ってこないのだとすると、高須先生が言っているように、それ用のデータをまた集めるのかという話になってしまいますよね。

○高橋課長補佐 今までエビデンステーブルに入ってきたものからHOIが得られそうであれば、改めて別の資料を提出してもらわないといけないのではないかと思います。エビデンステーブルの中で最高用量のNOAELがとれたものですか、高濃度地域の摂取で特に何も有害影響がなかったものなどがあれば、そこから検討するという事なのかなと考えております。

○吉田専門委員 単なる摂取量だけの調査はあると思います。それはここまでの流れだったら、絶対に落ちていますよね。

○高橋課長補佐 エビデンステーブルに載ったもので不十分であれば、吉田先生が御指摘のように、要請者が、摂取量調査の知見を追加して、HOIはこれだと思おうとして提出するというのが、必要な資料の考え方ということかと思えます。

○石見専門委員 吉田先生がおっしゃった、それは一日摂取量の推計のところには入ってこないのですか。

○吉田専門委員 そこで拾ってもらえるのですかね。

○高橋課長補佐 国民健康・栄養調査などの調査は拾われると思います。

○吉田専門委員 あとはこれの全体の流れとして、順番として、ここはもうHOIを使いますという形で終わってもらって、後から最後の話になるのですか。評価書などの書き方のストーリーとして。もうこの時点でHOIの数字が出ていないと、何となくしんどいかなと

いう気が。後ろの推計量のところで当然出てくるから、何か話が前後してしまうようなイメージがするのです。一日摂取量は多分一番最後ですよ。要は添加物として使う場合のこの値が妥当か、妥当でないかの判断のところで使ってくるものなので、この時点でHOIというのが既にある程度わかるような形にしておいたほうが、話の流れとしてはやりやすいかなと思います。

○頭金座長 例えば、評価に必要な資料という中に、HOIを決める場合はこういう資料が使えるというようなことを入れておけば、この段階でHOIをもし決めるのだったら、こういう資料からHOIを求めるのですということがわかっているわけですよ。摂取量については今までの評価書の順番からいって、最後のほうに出てくるのですけれども、そういうものも参照するという書きぶりではどうでしょうか。

○佐藤委員長 私は、ヒトにおける知見のところで当然、現状の摂取量というのは入っているのだろうなと思っていて、結局、最終的には現状はリスクがあるかないかみたいな話になるわけだから、当然入っているだろうと思いますし、NOAEL、LOAELを求められるような論文だけを最初に集めるというのは、はなから無理なのではないかと思うのです。最初のデータを集めるときはかなりざっくり大きくとって、そこからLOAEL、NOAELが出せそうなものを選ぶのだろうという、それが多分エビデンステーブルをつくるということのかなと理解しておったのです。ただ、最初に集めた中には当然、ヒトにおける知見の中で現状の摂取量はいろいろなところのものが入っているべきなのではないだろうかと考えておりましたが、それはちょっと違うのですか。

○頭金座長 このヒトにおける中に一日摂取許容量の情報も入れておいたほうがいいと。

○佐藤委員長 現状どうなっているのかというのは当然入っているから、もし作業の途中でLOAEL、NOAELが出なかったら、HOIに行こうかと言ったら、今まで集めたデータの中で十分できるはずだろうと理解しておったのです。

○頭金座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 HOIを出そうとしたときには、提出されたデータの中に摂取量関係のものも入っていると思いますので、その時点で摂取量のデータも参照することはできると思います。ただ、提出するときにはヒトのNOAELのほうではなく、摂取量に関するデータとして出されていると思いますので、HOIを検討する際には、摂取量の知見として提出されたものを参照するということになるのかなと思います。

ただ、評価書の項目の順番として、これまでは、NOAELを出すという項目の後に摂取量の項目との順でしたので、場合によってはどちらを先に検討をいただくかという順番の前後はある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 多分、評価書のつくり方は具体的にやっていく中で妥当なところに落ち着くとは思っているのですけれども、実際にヒトにおける知見として集めた情報以外に摂取量の統計だとか、そういったところのデータを集めたとして、それを使うかどうか

といった判断をする場合に絡んでくるのは、この指針におけるHOIの定義のところになるのですけれども、現在の定義として書いてある案は原則としてなのですが、ヒトにおける有害事象が出ていないことを前提に用いるという言葉が含まれています。ですので、その摂取量として、どこまで摂取したかという別の統計とか、そういったところからの数字があったとしても、それが有害事象と結びついているかどうかをどうやって確認するかが、実際に使ってくる際には結構難しいのではないかという気もしていますので、そうすると、自ずとヒトにおける知見として集められた中で、実際に摂取された量の中の最大というところに結局落ち着いていくのかなという一つのイメージもあります。

ただ、これは今の段階で決めつける必要はないのですが、何を申し上げたいかと言うと、実際に定義をどう定めるかというところとも若干リンクしてくるのではないかということの問題提起というか、指摘をさせていただきたいと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

恐らくHOIにどういう資料が決定するかという話があったら、定義のところにもそれは反映されることになるかと思いますが、いかがでしょうか。このHOIの設定に必要な資料をどういうものにするか。そこをどのように記載するかということなのですが、どうぞ。

○高橋課長補佐 HOIにつきましては、どのような資料が必要かに関連し、定義も重要かと思いますが、定義は今後の御議論とは思いますが、御意見を踏まえてまとめられないか、検討させていただければと思います。

○頭金座長 一応、今までの議論を踏まえて、事務局のほうでHOIの必要な資料はどのようなものがあるかということをもとめて、それをどこに記入するかということも含めて検討してもらいたいと思いますので、それでよろしいですか。何か意見がありましたら、事務局のほうにお伝えいただければと思います。

それ以外に、このヒトにおける知見でコメント、意見はございますか。よろしいですか。

それでは、あと15分くらいなのですが、次に「2 体内動態」と「3 毒性試験」について、事務局から説明をお願いします。

○後藤評価専門官 ありがとうございます。52ページを御覧ください。「2 体内動態」です。「(1)」～「(3)」までございます。

「(1)」につきましては、前回の御議論を受けまして、「動物」と「実験動物」のどちらの用語を用いるかということで、他の指針も参考としたほうがいいということでしたので、事務局のほうで他の指針を確認させていただきました。「動物」と「実験動物」の両方の記載がございまして、とりあえず現状の案では「動物」という言葉で統一をさせていただいておりますが、「実験」という言葉が必要でしたら、「実験動物」で統一をさせていただきたいと存じます。

53ページです。「(2)」につきましては、前回の御議論を踏まえまして「化学構造」とさせていただき、その脚注の「(7)」について、修正をさせていただきました。

その下の「(3)」ですけれども、「特定の集団」という用語で統一をさせていただき
ました。ここまでが体内動態になります。

54ページをおめくりいただきまして、2行目「3 毒性試験」です。前回のワーキンググ
ループの御意見を踏まえまして、下の約3行分のところを11ページからここに移動をさせ
ていただきました。

以上、よろしくお願いいたします。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、52ページの「2 体内動態」のところですが、これは北條先生のほうから先
ほど出てきましたけれども、動物のデータとするか、あるいは実験動物のデータとするの
かということですが、いかがでしょうか。北條先生から前回もコメントをいただいたと思
いますけれども。

○北條専門参考人 事務局に調べていただいた文言も考えますと、ほかの指針では「動物」
であったり「実験動物」であったりとばらばらということにして、あとはよくよく考える
と、毒性試験だけを見れば「実験動物」にしたほうがいいかなと思って提案させてもらっ
たのですけれども、関連する情報を広範囲から収集するという考えに基づけば「動物」で
もよろしいかなと思われました。

○頭金座長 「動物」のままでいいのではないかという御意見です。いかがでしょうか。
確かに毒性試験以外では実験動物と考えにくいのですけれども、代謝の場合はほかの動物
から得たデータも使うのではないかというような意見が前回も出ていたかと思うのですが、
よろしいですか。では、ここは「動物」という形でいきたいと思います。

53ページの2行目です。「化学形態」という言葉がそぐわないのではないかというこ
とで、「化学構造」という文言に変えておりますけれども、いかがでしょうか。関連して、
53ページの脚注の中で「光学異性体など」というものを削除しておりますけれども、ここ
につきましてはいかがでしょうか。これでよろしいですか。では、この「化学構造」とい
うことで修正をしたいと思います。

あとは54ページの2行目から「3 毒性試験」がございます。ここは6行目から追記され
ています。これは先ほど事務局から説明がありましたように、総論のところから各論に移
したということですが、ここでもよろしいですか。

よろしければ、「2 体内動態」と「3 毒性試験」につきまして、御意見、コメントが
ありましたらお願いしたいと思います。

横田先生、どうぞ。

○横田専門委員 さっき言い逃してしまったのですけれども、先ほど「(2)」の化学構
造の脚注「(7)」のところ「光学異性体など」を消しているのはなぜでしたか。

○頭金座長 ここは前回、合田先生から。

○高橋課長補佐 53ページの真ん中あたりの四角にございますが、合田先生から、光学異
性体は例示として適切でないのではないかという御意見を承りました。

- 横田専門委員 私は、その除いたほうが良いという理由がよくわかりません。
- 柴田専門委員 実際には活性系しか使用していないのではないのでしょうか。
- 横田専門委員 例えば、前に不純物とかいう話もありましたように、生成して入ってくる場合があったりとか、そういうことはないのですか。
- 柴田専門委員 それは不純物でいいのではないですか。
- 横田専門委員 不純物のほうにということですか。わかりました。
- 頭金座長 よろしいですか。佐藤先生、どうぞ。
- 佐藤委員長 戻って申しわけないですけれども、「実験動物」か「動物」というところで北條先生に伺いたいのですが、「実験動物」はどのような範囲をお考えになっていますか。「動物」のほうが良いというのがよくわからないのですけれども。
- 北條専門参考人 最初に「実験動物」と御提案したときには、牛とか家畜のデータですね。毒性試験自体では家畜は使ったりはしないので、「実験動物」で統一されたほうがいかなど意見を出させてもらったのですけれども、毒性に限らず、その他の例えば、先ほど頭金先生がおっしゃったように代謝試験とか、実験動物ではない動物を使ったデータとかも参考になるかもしれない情報を集めるという意味では、実験動物の枠で狭くしておかないで、広い範囲での動物に関する情報を集めたほうがいかなど思いましたので、「実験」はとっていいかなど再考しました。
- 佐藤委員長 別に動物だからと言って、野生の動物を考えられるということではないですね。
- 北條専門参考人 はい。
- 佐藤委員長 代謝実験などをしているのだと「実験動物」でもいいような気もするのですけれどもね。
- 頭金座長 どうぞ。
- 山添委員 ヒトと動物を考えた場合、多くの動物のデータを利用する場合は、その動物種が均質の特性を持っていて、同じように変動の幅が小さいものとして利用するわけですよ。それで動物種のものヒトとの類似というか、ヒトは雑種ですから、ばらつく。そうすると、基本的に野生の動物とか、余り汎用されない動物のデータは、ほとんど利用できないと思うのです。ほとんど実験動物種のデータでないと、要するにほかとの比較ができないので、私は実験動物種でもいいのかなという気はしています。
- 頭金座長 いかがでしょうか。柴田先生、どうぞ。
- 柴田専門委員 誤解を招いてしまうのではないかと思うのです。実験動物の栄養吸収はヒトと異なる場合があるということで、では、ほかの野生動物はヒトと一緒にですかと、いまいかをつけれないかなと思うので、ここは「動物」ではないかなと思います。
- 山添委員 そこはおっしゃるとおりだと思います。ただ、そういうデータを実際に比較に使いようがない。つまり、実験動物種であるということは、ラットなりマウスの系統がわかっている、そういうものであれば、こういうbehaviorをするし、吸収とか動態の違い

はサイエンティフィックに、例えば、トランスポーターの発現がラットとヒトでは違うとか、そういうエビデンスがほかにバックグラウンドにあるから、その違いの根拠がわかるわけですね。野生動物なり、余り汎用されない動物のデータを使ったところで、実際のところは外挿性に何もできないのではないかと思います。

○柴田専門委員 あえて実験動物と言わなくても、動物と書けば、それを想定すると思うのです。水に溶かしたというときに、水道水などで試薬を溶かしませんよね。それと同じくらいの言葉だと思うのです。何々を水にて溶解する。

○山添委員 ここは全く逆のことを考えて、動物だとカエルを使う、イモリを使うという話なのです。当然このところで哺乳動物を想定していますよね。

○頭金座長 どうぞ。

○石見専門委員 栄養成分に当てはまるかどうかはわからないのですけれども、野生動物でもこういう餌を食べていると不妊になるとか、割と実験動物でなくても、野生動物でこういう草を長期間摂取すると不妊になるというデータは結構使われることがあるので、それが栄養成分に対応するかどうかはわからないのですけれども、全くないということはないと思います。

○山添委員 もちろんそうです。ただ、そのことのデータをヒトへの外挿性のときに使えるかということ、それは使えないですね。

○石見専門委員 外挿はしないとします。

○山添委員 例えば、動物実験のデータはあくまでもヒトとのデータに最終的に何らかのサポートなり、補助的な情報を提供する意味で動物実験を使っているわけですね。だから、私はそれに使えるものだけでいいのではないかと思います。あえて栄養成分の場合は、ほかの化学物質と違って、ヒトのデータを重要視しましょうと最初に言っているわけです。そのこのところの違いを含めると、私は実験動物でもいいのかなと思ったのです。

○頭金座長 いかがでしょうか。

○佐藤委員長 何かイメージの違いみたいな感じですね。

○頭金座長 そうですね。ここに「実験動物」か「動物」だけにするかと言って、この指針の大きな方針が変わるといえることはないと思いますが。

○柴田専門委員 お任せします。

○山添委員 別にどちらでもいいです。

○佐藤委員長 そういうイメージでやっているのだったら、いいと思います。

○山添委員 要は確認でコンセンサスを得て、皆さんは哺乳動物を想定されているでしょうし、その辺のところの確認だけをして、議事録には残っていますから、どういうものを想定しているか発言をしておけば、それで確認がとれると思います。

○頭金座長 それでは、ここで使うデータというのはあくまでも通常、我々が実験に使うような動物を想定しているというのが基本になって、非常に例外的に何か、データがないときには、ほかの動物について参照することはあるかもしれないけれども、基本このリ

スク評価に使うデータは実験動物であるということを先生方がコンセンサスとして持っておられるということで、ここは「動物」ということにしたいと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

その他、この「2 体内動態」と「3 毒性試験」のところで何かございましたらお願いしたいと思うのですけれども、よろしいですか。

それでは、全般に関しまして、本日議論をいただいたところに関しまして、何か追加でコメント、御意見がありましたらお願いしたいと思うのですけれども、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をこれまでにしたいと思います。

それでは、同指針案につきましては、本日いただきました議論、これまでのワーキンググループでの議論を踏まえまして、非常に重要な点につきましては、議論がなされたと思いますので、次回に関しましては、本日の議論で積み残した点、指針案全体の確認を中心に審議をすることにしたいと思います。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、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、よろしく申し上げます。

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。よろしいですか。

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、平成29年2月1日水曜日14～17時の予定でございます。よろしく申し上げます。

○頭金座長 それでは、以上をもちまして、第7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。