

# 食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

## 第 168 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成30年8月29日（水） 9:58～12:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 「二炭酸ジメチル」に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

梅村座長、伊藤清美専門委員、伊藤裕才専門委員、宇佐見専門委員、佐藤専門委員、杉山専門委員、祖父江専門委員、高須専門委員、頭金専門委員、西専門委員、北條専門委員、松井専門委員、山田専門委員

(食品安全委員会委員)

佐藤委員長、川西委員、吉田緑委員、吉田充委員

(事務局)

川島事務局長、小平事務局次長、中山評価第一課長、池田評価情報分析官、本堂課長補佐、三宅係長、治田係長、新井参与

5. 配布資料

資料1 二炭酸ジメチルの食品健康影響評価に係る補足資料

資料2 添加物評価書「二炭酸ジメチル」（案）

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、少し早いですけれども、委員の先生方がお集まりですので、第168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、誠にありがとうございます。

本日は13名の専門委員に御出席いただいております。

なお、石井専門委員、石塚専門委員、高橋専門委員、塚本専門委員、戸塚専門委員、中江専門委員、森田専門委員は、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が御出席です。

それでは、お手元に第168回添加物専門調査会議事次第を配付しておりますので、ご覧いただきたいと思ひます。

まず事務局から配付資料の確認と、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ひ。

○本堂課長補佐 まず、資料を確認させていただく前に、先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

7月1日付で山本委員を除く6名の委員が新たに就任いたしました。このたび委員長に再任されました佐藤委員長でございます。

○佐藤委員長 おはようございます。7月に再任されて3期目になりました。引き続きよろしくお願ひいたします。

○本堂課長補佐 続きまして、委員に再任されました吉田緑委員でございます。

○吉田緑委員 吉田でございます。引き続きよろしくお願ひいたします。

○本堂課長補佐 新たに委員に就任されました川西委員でございます。

○川西委員 川西でございます。新人ですのでよろしくお願ひいたします。

○本堂課長補佐 新たに委員に就任されました吉田充委員でございます。

○吉田充委員 吉田充です。どうぞよろしくお願ひいたします。

○本堂課長補佐 また、このほか本日は御欠席でございますが、堀口委員が再任され、香西委員が新たに就任いたしました。

なお、委員長代理には山本委員が着任されました。

ここで、佐藤委員長は他の用務のため退席されます。ありがとうございます。

続きまして、事務局の人事異動について御報告いたします。

7月31日付で評価第一課長の吉田が異動のため、後任として中山が着任しております。中山より御挨拶申し上げます。

○中山評価第一課長 中山でございます。どうぞよろしくお願ひいたします。

○本堂課長補佐 それでは、資料の御確認をお願ひいたします。

議事次第、座席表に続きまして、資料1「二炭酸ジメチルの食品健康影響評価に係る補足資料」。資料2「添加物評価書『二炭酸ジメチル』(案)」でございます。

また、審議において参考にしていただくため、これまでと同様に机上配布資料1～3のほか、欠席委員からの追加コメントとして席上配布資料4、5を配付しております。

指定等要請者からの概要書を含む前回までの調査会での配付資料、参考文献、追加文献等は、タブレット端末を御参照いただければと存じます。

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。

専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平

成15年10月2日委員会決定の2（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。

○梅村座長 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。

それでは、議事1「二炭酸ジメチル」に係る食品健康影響評価についてです。事務局から説明してください。

○三宅係長 まず資料の取り扱いについて説明いたします。今回、非開示資料はございません。

本日の審議については、初めに提出された補足資料を受けての評価書の修正箇所について、次いでこれまでの専門調査会での議論を受けての修正点、体内動態のまとめ、毒性のまとめ、摂取量推計について御審議いただき、全体の御審議が取りまとまりましたら食品健康影響評価について引き続き御審議いただきたいと思います。

それでは、補足資料について説明いたします。

補足資料回答に関する説明に入る前に、記載整備について説明します。評価書案、資料2の7ページをご覧ください。7ページ上方の1つ目の枠囲みはカルボメトキシ化合物（CMC）についてです。これまで本調査会では、カルボメトキシ化合物をCMCと称してきましたが、調査会後にIUPAC命名法に沿ってメトキシカルボニル化合物と表記を変更し、統一する予定です。現時点においては2つの表現が混在しておりますが、最終的に記載整理いたします。

その下の枠囲みでございますが、飲料の呼称について、本評価書では「ワイン」はぶどう酒と同様の意味で使用し、赤ワイン、白ワイン等は一般的になじみのある表記としてそのまま記載してございます。海外での使用状況などでぶどう酒以外の果実酒や穀物等を主原料として発行させた日本酒等も含んで英語でwineとされている場合は、本評価書では「ワイン類」と記載し、脚注で補足説明を加えております。

それでは、補足資料の要求に至りました経緯について説明いたします。評価書案の24ページをご覧ください。上のほうに「事務局より」とございますが、DMDCと飲料中成分が反応して生じる種々のCMCについて、個々の化合物の検出値は提出されておきませんが、ポリフェノール、タンニン、アミノ酸等と反応する可能性があると言われております。EFSAの2015年の再評価においては、飲料中の食品添加物とDMDCとの反応性について評価書案に記載のような記述がございましたが、最後、リコメンデーションとして飲料中成分及び併用される添加物との「相互作用から生じる反応生成物の性状と量について、更なる情報を得る必要がある」として、「これらの情報が得られなければ、また、反応物質の生成を制限するために、他の食品添加物はDMDCが完全に分解した後に添加するべきである」としてあります。

第164回専門調査会におきまして、CMCについて安全性の懸念のある化合物が生じる可能性があるほか、DMDCと飲料中成分及び添加物との反応性等について指定等要請者に改めて知見の収集、整理及び安全性についての考察を依頼することが必要とされ、今般、厚

生労働省経由で指定等要請者による回答が提出されました。

資料1をご覧ください。ページ下のページ数で説明いたします。

5ページ目、枠囲みの下からランクセス株式会社の回答が続きますが、DMDCの飲料中成分との反応性等に関する知見、添加物との反応性に関する知見、生体への吸収性、安全性についてEFSAの記述を引用しつつ、基本的には概要書に記載のとおりと結論しております。

6ページの3パラグラフ目からでございますが、飲料にDMDCを添加すると種々の反応生成物が飲料中に生成するため、これまでに資料が提出されておりますオレンジジュースやワインといった飲料、また、それ以外のDMDC添加飲料を用いた試験の知見は、検討に有用と考えたとして、新たに飲料を追加して実施された安全性試験をもとに考察されております。

「(1) 飲料中成分との反応生成物について」、詳細については後ほど評価書案を御確認いただく形で説明いたしますが、13週間反復投与試験として市販の飲料、具体的には本資料の11ページ以降に掲載されている飲料ですけれども、これにDMDCを添加したものをラットに投与する試験が実施されております。既に提出され、本調査会でも評価を行った果実ジュース、ワイン等を用いた他の試験の結果とあわせて代表的な飲料について検討したことになるとして、反応生成物の安全性について考察が記載されております。

「(2) 添加物との反応生成物について」、7ページになります。メトキシカルボニルアスパルテームの反応性に関する試験、また、*N*-カルボメトキシアラニン及びプロニンの排泄に関する知見から、添加物との反応生成物について考察がされております。また、先ほどの13週間反復投与試験に加え、こちらも詳細は後ほど説明いたしますが、代表的飲料に含まれる主要な添加物を多種類混ぜ合わせて作成した飲料A又はBにDMDCを添加して、ラットに投与する4週間反復投与試験の試験成績から、反応生成物の安全性について考察されております。

8ページの下側、「さらに、同提言」のところがございますけれども、飲料の製造工程の最後にDMDCを添加しなければ有効性を確保できないため、DMDCを製造工程の最初に添加することは実質的に不可能であること。また、ページ変わりをまして、実際に欧州では今後とも追加の管理措置を行うことなく使用される見込みであることが説明されております。

最後に9ページのとおり、考察がまとめられております。

なお、10ページに枠の2として、指定等要請者からの見解として使用基準案に残存してはならない旨の規定を設けるとございますが、厚生労働省によりますとDMDCが最終製品に残留しないような管理措置は検討いたしますが、使用基準案とするかどうか、具体的な方法についてはリスク管理機関で引き続き検討してまいりたいとのことでした。

補足資料についての説明は以上で、評価書案に移ります。補足資料を反映し、評価書案に加筆した箇所について説明いたします。資料2の12ページをご覧ください。22行目から

でございますが、EFSAの再評価の際に参照されておりましたDMDCとアスパルテームとの反応生成物に関する文献が補足資料として提出されたため、品目の概要に追記しております。佐藤専門委員、伊藤裕才専門委員よりコメントをいただき、更に必要な加筆を行っております。

21ページをご覧ください。安全性に係る知見の概要としまして、冒頭に評価の考え方をまとめておりますが、最終パラグラフ、22ページに続きますが、CMCについて種々の有機化合物の求核基とDMDCが反応して反応生成物が形成する可能性が考えられるが、指定等要請者から提出された知見は一部の化合物の試験成績に限られており、生成し得る全てのCMCを網羅しているものではないこと、DMDC添加飲料を用いた試験成績も併せることで評価を可能と考えたことについて追記しております。反応性につきましては伊藤裕才専門委員に御確認いただいております。

38ページをご覧ください。体内動態のカルボメトキシ化合物の代謝に、同じくEFSAの再評価の際に参照されていたメトキシカルボニルアスパルテームの*in vitro*での代謝の試験成績の元文献が提出されたため、追記をしております。これについては頭金専門委員、石井専門委員を初め、体内動態の先生方に御確認いただいております。

54ページ、ここから毒性の項になりますが、DMDCの項にラット4週間経口投与試験について追記しております。Wistarラットに表8のような試験群を設定し、4週間飲水投与する試験が実施されております。調製試験飲料としまして54ページ下から55ページにかけて続く枠囲みのような組成の飲料を調製し、これにDMDCを4,000 mg/L、これは使用基準案の上限濃度の16~20倍になりますが、これを添加した飲料を被験物質としております。

55ページ2行目から、記載のとおりその他の所見として、以下の所見が認められております。

59ページ2行目に試験実施者の見解を記載しておりますが、毒性影響は認められなかったとしております。

20行目以下、DMDC添加調製試験飲料Bで認められた血漿ALP活性の増加について、事前に先生方に寄せられた御意見をもとに、本専門調査会としての考察を検討いただいております。枠囲みの中に戻りますが、56ページの頭の「事務局より」のところでございます。認められている所見から一過性の変化、背景データの範囲内の変化と考えられる所見を除いたところ、残りました血漿ALP活性の増加、卵巣の絶対及び相対重量の減少についてどのように考えるか、毒性の担当の先生方を中心に伺った御意見につきまして枠囲みに記載をしております。

本日、御欠席の先生方からの御意見を読み上げます。57ページの2パラグラフ目、中江専門委員からは、「卵巣重量については、生物学的にも毒性学的にも有意な影響と考えなくていいと思います。飲料B群の活性上昇に関して投与に関係する有意な影響ととらえざるを得ません。ただし、この変化の生物学的・毒性学的意義については、考慮する余地があります。ALPの主対象である肝・骨等に異常がありませんし、何より飲料B群のみに見

られた影響であって、飲料A群においては無影響です。後者の事実はDMDCの分解物・不純物等のプロファイルが飲料中で共存する化学物質の組成によって異なることを示唆し、飲料Bとの共存下ではALP活性を上昇させた「なにか」が飲料Aとの共存下では生成されなかったか、されたとしても量的にALP活性を上昇させ得るレベルに達しなかったと推察されます。これらのことを勘案すると、飲料BにおけるALP活性上昇については、「DMDC投与に関係する影響であるものの、その生物学的・毒性学的意義が不明確である」というのが私の見解です。」

2つ下、塚本専門委員からの御意見です。「Charles River社SDラット長期モニタリングデータの血液生化学的検査では、30週齢雄のALP=508.9±215.0（平均±標準偏差、n=10）と非常にばらつきが大きいです。主だったALP isozymeの由来である肝、骨に組織学的な異常は認められていませんし、今回のデータでは有意差がついていますが、背景データ範囲内と判断したいと思います。

卵巣重量について、本試験の文献において29日時点での体重は200 g前後です。田所ら（1962）の文献では、体重200 gのときの卵巣重量は62 mg（range 約48-76 mg）です。

以上のことから、本試験の水道水群の卵巣重量が高すぎると思います。組織学的に異常がないなら、敢えて異常所見と取る意義は少ないと思います。」

石塚専門委員からの御意見です。「飲料Bの変化について、所見について、二炭酸ジメチルに起因すると考えますが、毒性所見としては考えにくいと判断いたしました。他のマーカーおよび組織学的に変化がないこと、ALPについては比較的変動しやすいパラメーターであるためです。」

塚本専門委員からは、「UNAKAMIら（1989）ではALP値は成長と共にbone ALPが低下していきませんが、食事摂取によってintestinal ALPの上昇があるようです。組織学的にはいずれの臓器にも特段の異常は無いようなので、DMDC4,000 mg/L添加 調製試験飲料Bによる反応性のintestinal ALPの上昇の可能性も考えられるかと思えます。

ヒトでintestinal ALP高値の家系があるようですが、特に症状を引き起こすわけではないようです。胎盤由来のALPは、この場合考慮する必要はないと思います。」

中江専門委員からでございますが、「本試験ではWistar系の4～5週齢から8～9週齢までが用いられているのに対し、Charles River社のデータはSD系のデータであり、かつ、雄30週齢では塚本専門委員の御指摘のとおり標準偏差が大きいものの、雄のその他の週齢や雌の標準偏差は通常見るレベルであって、それほど大きなものではなく、また、系統・週齢を無視して本試験の結果をこのデータのものと同引に比較したとしても、本試験の飲料B+DMDC群のALP活性は高値と言わざるを得ません。したがって、背景データ範囲内という塚本専門委員の御意見には、残念ながら同意できかねます。

また、食事による腸管ALP過剰発現についても、その情報そのものは重要ですが、評価書に記載すべきかどうか判断するためには、評価書の該当試験とどう関係するか、そもそもその試験の結果を解釈することに用いることが妥当かどうか、専門調査会で検討が必

要と思います。」

高橋専門委員からは、「個体差、腸管ALPの情報について、本試験とどう関係するか判断できるだけの情報もないため、本試験に係る考察には記載しないほうがよいと思います。」

以上の御意見をいただいております。

調査会としてどのような考察を記述することがよろしいか、後ほど御議論いただければと思います。

61ページ、ラット13週間経口投与試験について記載しております。5行目からでございますけれども、Wistarラットに表10のような試験群を設定し、13週間飲水投与する試験が実施されています。12行目、記載のような所見が認められたとしております。

62ページ、13行目から試験実施者はDMDCに由来する影響は認められなかったとしております。

19行目、本専門調査会としては、試験実施者の結論を是認できると考えたとして記載しております。

69ページ、DMDCの毒性のまとめとして、DMDC添加飲料について遺伝毒性はないとの記述の後、DMDC添加飲料を被験物質とする毒性試験において毒性所見が認められなかった旨を記述しております。

91ページ、CMCの毒性のまとめでございます。急性毒性試験に関する記述の後、反復投与毒性試験について記述をしております。反復投与毒性試験では、「市販されている多様な成分を含有する飲料及び多種類の添加物で構成された調製試験飲料を対象にして実施していることから、飲料中成分と反応し生成される可能性のあるCMCの生体への影響を調べたものと考えられる」こと、「提出されている試験成績からは、CMCの安全性に係る懸念は示唆されなかった」ことを記述しております。

枠囲みの中にありますが、本日、御欠席の中江専門委員、高橋専門委員を初め、専門委員の先生方からいただいたコメントを受けて修正したものを記載しております。

説明は以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

補足資料を要求して、その回答があったということで、その点を中心に少し議論を進めたいと思いますけれども、まず最初は12ページのところです。アスパルテームについての記載がありますが、佐藤先生と伊藤裕才先生からの御意見があつて、これが反映されているということでよろしいですか。ここの点、何かコメントございますか。よろしいでしょうか。

引き続き22ページは安全性に係る概要のところですか。これは伊藤裕才先生に御確認いただいたことになってはいますが、これで何か問題ありますか。よろしいですか。ありがとうございます。何かここで御質問、コメントありますか。大丈夫でしょうか。

次は代謝の問題です。38ページです。ここは頭金先生と石井先生からの修正案を反映さ

せた形になってはいますが、石井先生御欠席ですが、頭金先生、何かございますか。  
○頭金専門委員 補足資料で提出された資料の中に、アスパルテームとDMDCを併用した場合にメトキシカルボニルアスパルテームを生成するということが記載されていました。この物質自体は消化管から吸収されたとしても、速やかに代謝を受けるというデータも提出されましたので、その旨を記載いたしました。メトキシカルボニルアスパルテームが吸収されたとしても、分解されやすいということを追記いたしました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

松井先生、何か追加のコメントは。

○松井専門委員 特段ございません。

○梅村座長 伊藤清美先生、どうでしょう。大丈夫ですか。

他に何かございますか。

○梅村座長 36ページの代謝の部分も含めて松井先生、これでよろしいですか。

○松井専門委員 はい、結構です。

○梅村座長 他にこの代謝の部分で何かコメントございますか。よろしいでしょうか。

そうしますと、厚生労働省から提出された補足資料における審議が必要な内容が説明されたということですが、次は毒性試験が幾つか新しく入ってきまして、54ページ、反復投与毒性でラットの4週間の経口投与試験があります。これで一番問題になっていたのは調製試験飲料Bで起きてきた、卵巣の重量もあるのですが、特に調製試験飲料Bで認められたALP上昇についての考え方、解釈の仕方になるのですが、多くの先生方、今日ちょっと毒性関係の先生方は欠席が多くて、ただ、多くの先生が毒性影響として問題になる所見ではないというあたりはコンセンサスが得られていると思いますが、このあたり唯一、御出席の高須先生、何か御意見ございますか。

○高須専門委員 今、説明していただいたように、いろいろ有意差がついた所見の中から背景データとか、もろもろを勘案した中で残ってきたのが卵巣とALPの値ということで、両方とも事務局に四角囲みで数値自体を記載してしまっていて、このBでの上昇についての御意見を毒性の専門の先生方とやったということですが、基本的に肝臓とか骨とかのALPが上がるときに障害が起きるだろうところに組織の異常がないということ等々を踏まえて、積極的に毒性と考えるという先生はいらっしゃらなかったもので、毒性所見とはしませんでした。ただ、投与の影響、特にBですね。この組成とかにかかわってくるかもしれないという御意見があったので、その辺の記載を考察として少し書いているという形です。59ページになります。

○梅村座長 多分、投与に起因した影響であるという点は皆さん同じ意見なのですが、今、高須先生からも説明があったように、本来、骨とか肝臓での障害像が見られない中でのALP上昇については、毒性学的意義は少ないと考えたと59ページの最後のところに書いてある。この意見で集約されているのだと思うのですが、ここまではいいとし

て、その次のページに、本専門調査会としてはPoppの結論を是認できると一歩またちょっと踏み込んだ形の記載になっているのですけれども、このあたりはいかがでしょうか。何か御意見いただければと思うのですが、これは必要ですか。踏み込んだほうがいいですか。吉田先生、何かございますか。

○吉田緑委員 私も梅村座長と同意見で、毒性学的意義はこれで結論が出ているような気がいたします。

○梅村座長 PoppはALP上昇を毒性と認めなかったわけですね。

○三宅係長 認めておりません。

○梅村座長 そうであれば、この調査会での結論は、意義は不明ながらも毒性学的異議は少ないという意見なので、積極的に毒性とはとらないというのとはが少し違うかもしれないので、60ページの2行は踏み込み過ぎかもしれないです。そのあたりいかがですか。

○高須専門委員 私も同意します。

○梅村座長 このあたり、他の先生、何か御意見ございますか。どうぞ。

○宇佐見専門委員 ALPはマーカーなので、増加した場合に、NOELの根拠にはしますが、NOAELの根拠にはしなくて良いと思います。さらに高い用量での毒性影響の先行マーカーとしての意味があるかもしれませんが、4,000 mg/Lはかなり高い用量なので、毒性影響ではないと考えてよいと思います。

○梅村座長 そのあたりの積極的にとらないと仰っている先生もいらっしゃるのですけれども、それはPoppたちもそういう方向では考えたのですが、この調査会の毒性の担当の先生方の意見を集約すると、59ページの最後、毒性学的意義は少ないと考えたというあたりが統一見解かと考えますので、この記載で留めておきたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、引き続きラットの13週間の経口投与試験なのですけれども、これは何か御意見ございますか。特に大きな問題はなかったようにも思いますが、高須先生ばかり聞いてしまって申しわけないのですが、先生しかいないので。

○高須専門委員 こちらも単用量で有意差がついた中から背景データ等を加味しまして、可能性などもピックアップしましたが、こちらは余り影響のあるような変化はなかったということです。

○梅村座長 そうすると、62ページの19行目「本専門調査会としては」というところあたりは、これで結構だということでもよろしいですか。

他に御意見ございますか。13週間試験については特段の影響は認められなかったということから、毒性影響が認められなかったとするWolterbeekの結論を是認できると考えたという結論を62ページの20行目に記載したのですが、何かございますか。よろしいですか。

それでは、引き続き69ページ、これはDMDCのまとめを21行目から記載してありますが、ここについてはいかがでしょうか。前段の特段問題となる遺伝毒性はないというあたりはよろしいですね。山田先生。

○山田専門委員 はい。

○梅村座長 それから、下ですけれども、いかがでしょうか。これは欠席の先生方も一度、目を通されているのですね。

○三宅係長 はい。先生方に事前にお送りしましたが、特に御意見ある先生はいらっしゃいませんでした。

○梅村座長 ありがとうございます。

何かこの場で御意見ありますか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうすると、一応DMDCの毒性のまとめまで行かまして、次はCMCの毒性のまとめです。91ページ。このあたりはいかがでしょうか。御意見いただいた先生は、この意見をここに反映されているのですか。

○三宅係長 反映したと思っておりますが、これで大丈夫でしょうか。

○梅村座長 山田先生から何か入っていますか。

○山田専門委員 元の文章がないので、どう変えたかはこのままだとわからないと思えますけれども、元の文章を読んだときは、今の文章だと2つ目のパラグラフの初めに「関連物質として」とあります。これは私が入れてくださいと言いました。これがなかったので、CMCのまとめのところなのに、いきなり種々のDMDC添加飲料を被験物質とするということが書いてあったのです。それでCMCのところは何でDMDCのことを書いているのかというのを、それだけではわからない表現だったので、追記しました。ただ、試験の数が少なかったので最初の3行だけでは毒性のまとめとしてはやはりこれだけでいいのかという疑問もあると思います。書くことはいいと思ったのですが、CMCのところDMDCのことが書いてある理由がわかるようなパラグラフに、2つ目はしてもらっています。

ここに書いてあった文章については、中江先生も高橋先生も同じところをもう少し書きかえたらどうかという御提案だったので、事務局の方は高橋先生の提案された文章をここに書いていらっしゃいます。今これを読んだときに特にひっかかることはなかったので、私はこれでいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

他に何かございますか。一応、毒性担当の先生方からの意見を反映させる形でまとめを書かせていただいて、山田先生からも具体的な指示があって、それに沿っての修文にはなっているわけですが、何か御意見ございますか。大丈夫ですか。ありがとうございます。それでは、これまでの調査会での議論を受けての修正点です。まずは体内動態について事務局から説明してください。

○三宅係長 これまでの調査会での議論を受けて修正した主な箇所について、先生方には御確認いただいているところがございますが、改めて説明させていただきます。

25ページから始まる体内動態につきましては、細かな文言の修正を石井専門委員を中心にいただいているところがございますけれども、内容的に大きな変更点としまして、48ページ、体内動態のまとめとなります。本項の文章についてこれまでの調査会では特に

議論しておりませんで、今回の調査会での議論が初めてとなります。枠囲みの中にありますけれども、専門委員の先生方からのコメントは記載のとおりです。石井専門委員、頭金専門委員、松井専門委員から御意見をいただいております、後ほど御議論をいただければと思います。

体内動態については以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

今回、中心の審議になるのは48ページの体内動態のまとめということになりますけれども、このあたりは頭金先生いかがでしょうか。

○頭金専門委員 これまでの議論をまとめていただいたところです。DMDCは飲料に添加後、速やかに二酸化炭素とメタノールに分解されるということから、メタノールについての記述を2番目のパラグラフでしております。ここでは、メタノール代謝に種差がある点が毒性の評価にも影響する可能性があるということに記載しております。

それから、DMDCとアスパルテムの反応生成物であるメトキシカルボニルアスパルテムについての分解についての記載をしております。MCについてはマウス及びラットを用いた試験から、未変化体又は代謝物として二酸化炭素として排泄されることを記載しております。

私からは以上になります。

○梅村座長 ありがとうございます。

松井先生、何かございますか。

○松井専門委員 48ページの25行目、26行目ですけれども、脂肪族アミノ酸由来のCMCは比較的加水分解されやすいが、それ以外の芳香族アミノ酸由来のCMC、この「それ以外の」の意味がよくわからなかったです。脂肪族以外の芳香族アミノ酸というのがちょっと表現はおかしくて、これらは全く別の分類です。

その次のページの四角囲みを見ていただきたいのですが、ここに書いてありますように分解されにくいアミノ酸としてトリプトファン、ヒスチジン、チロシン、更にヒドロキシプロリン、アルギニン、リシン、システイン、トレオニンが出ているのですが、実際に芳香族はトリプトファン、ヒスチジン、チロシンだけで、その他ヒドロキシプロリン等は芳香族ではないので、それ以外の芳香族アミノ酸由来ではなくて、それ以外のアミノ酸由来としたほうが適切ではないかと考えて、コメントさせていただきました。

○梅村座長 ありがとうございます。

頭金先生、いかがですか。

○頭金専門委員 松井先生の御指摘のとおりだと思います。

○梅村座長 事務局よろしいですか。

○三宅係長 修正いたします。

○梅村座長 他に何かございますか。

○松井専門委員 これと、体内動態のまとめの前に同じような文章が確か掲載されていた

と思いますので、そちらももしここを修正するのでしたら同様に御修正をお願いします。

○三宅係長 評価書全体を見直して、修正いたします。

○松井専門委員 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。

他にございますか。どうぞ。

○宇佐見専門委員 36ページの始めに記載されている、カルボメトキシ化合物をCMCと表記していたのを、N-CM-AAとかN-CM-Alaに変えるということについてです。そうすると、7ページでの説明のように、カルボメトキシ化合物を今後はMCCと記載するのであれば、36ページ以降はMCに変わるのですか。MCは他の化合物の略称ですすでに使っているので、ここはMCCにしたほうがよいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

統一感が今のところなくて、この後、整理することになっているのですが、事務局そのあたりよろしいですか。

○三宅係長 御指摘のとおりカルバミン酸メチル（MC）と混乱が起きないように考えたいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。よろしいですか。

他にいかがですか。どうぞ。

○伊藤清美専門委員 細かいところですが、体内動態まとめの48ページのMCのところなのですが、34行目でMCについては「ラットでの二酸化炭素として排泄される量はマウスと比較して少なく」とあるのですが、これはある一定時間までの排泄量が少ないということで、全て排泄されるまで経過を追っていない論文のようですので、二酸化炭素として排泄される速度がマウスよりもラットのほうが遅いという表現のほうが正確かなと思いました。

それと関連するようないないようなのですが、41ページの表4なのですが、タイトルを表5と合わせてシンプルにということで、経口投与後と静脈内投与後の区別をわかりやすくしていただいたと思うのですが、表5は経過を追って時間ごとの値になっていますが、表4は24時間後だけだと思いますので、その24時間後という言葉だけは表のタイトルか本文かどちらかに残していただいたほうがいいのかと思いました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。そのあたり今の御指摘でよろしいですか。

○頭金専門委員 41ページの表4にはタイトルとして24時間後というのが記されておりますが、これは復活させるということですね。経口投与24時間後のMCの組織内分布と記載していただければと思います。

それから、48ページのまとめの35行目に、MCについてはラットとマウスにおいて毒性で種差があるので、この点についての考察に参考になるような体内動態の特徴を記載しています。これは、量というよりも代謝速度の違いということの御指摘かと思いますが、

伊藤先生御指摘のように速度が違うという内容に修正し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。

他にございますか。事務局、今のところはいいですか。

○三宅係長 修正いたします。

○梅村座長 他に御意見ございますか。体内動態のまとめのところですけども、よろしいでしょうか。

それでは、次に毒性に係る修正点について事務局から説明してください。

○三宅係長 毒性について説明いたします。51ページをご覧ください。DMDCの評価の考え方について冒頭にまとめております。前回の調査会で記載内容の大枠はこれでよいけれども、表現ぶりについて再検討したほうがよいとされたことに伴いまして修正しております。枠囲みの中に専門委員からコメントをいただいております。

続きまして53ページ、DMDCの遺伝毒性について説明いたします。前回の調査会の議論を反映しまして、53ページ3行目からでございますけれども、本専門調査会としての評価を修正してございます。

69ページ、先ほど御確認いただきましたDMDCのまとめでございますけれども、先ほど説明した全体の大枠のところと遺伝毒性について修正がございましたら、ここについても修正が入るかと思えます。また、DMDC添加飲料を投与した試験をもとにDMDCのNOAELを求めることは適切でないと考えたことなども記載してございます。

メタノールについて説明いたします。メタノールでございますが、71ページ10行目から反復投与毒性試験につきまして、吸入試験の試験結果を参考資料として記載しております。

73ページ25行目、ラット6週間吸入毒性試験でございますが、下の枠囲み、高須先生から本試験について記載は不要ではないかとコメントをいただいております、後ほど御議論いただければと思います。

また、78ページは発がん性試験でございますが、吸入による、反復投与毒性試験・発がん性併合試験の結果をこちらに再掲してございます。

79ページから生殖発生毒性試験です。11行目からのマウス発生毒性試験については、前回の調査会では参考資料としておりましたが、試験の質等に問題がある場合であっても評価書に記述するのであれば、本試験を参考資料とはせずに評価資料として取り扱い、試験に関する本調査会としての考察を記述することが適切とされました。

24行目から考察を記述いただいております。枠囲みの中にありますが、本日、御欠席の中江専門委員、石塚専門委員からもコメントをいただいております、御意見を反映しております。

また、80ページ2行目からのラット発生毒性試験につきまして、81ページから枠囲みがございますけれども、中江専門委員より毒性所見の表に記述の変異ですとか異常の記載について質問がございまして、宇佐見専門委員より御回答をいただいております。御説明いただいた内容について、本文中に補足説明を加えたほうがよいかどうかを御確認いただけ

ればと思います。

83ページから吸入試験について参考資料として記載しております。

89ページはメタノールの毒性のまとめでございます。毒性試験の試験成績だけでなく海外機関の評価書、総説などについて記載を幅広にしております。

CMCについての毒性のまとめにつきましては、先ほど御確認したため説明を省略いたします。

95ページ、MECの毒性のまとめでございます。9行目から毒性のまとめでございますけれども、遺伝毒性につきましては前回調査会で御確認いただいております。16行目からは反復投与毒性試験について結果を記載してございまして、中江専門委員、高橋専門委員、石塚専門委員より異論ない旨コメントをいただいております。

次のページからカルバミン酸メチルでございますが、99ページ、反復投与毒性試験がこのページから始まりますが、MCの毒性試験につきまして第166回専門調査会の資料では、統計学的有意差のついた所見を中心に毒性所見の表に入れておりましたが、第166回の調査会での議論も踏まえ、高橋専門委員、高須専門委員に毒性所見として表に入れるべき所見、その他の所見が何か改めて検討いただき、評価いただき、修正してございます。

99ページ、マウス13週間経口投与試験です。Questら及びNTPの記載をまとめております。毒性所見とされたものはなく、その他の所見とされたものは記載のとおりです。

101ページでございますが、中江専門委員からいただいたコメントを受けて、高橋専門委員、高須専門委員に修正いただいております。

101ページの15行目から、マウス6カ月、12カ月、18カ月間経口投与試験について記載があります。103週間発がん性試験の継時的観察を目的に実施された試験でございますが、103週間試験とは用量が異なるため、分割して反復投与毒性試験に記載することとされたため、記載を移しております。

102ページ、23行目からラット13週間経口投与試験でございます。毒性所見は表49-2のとおり、その他の所見は104ページの7行目から記載しております。

106ページの17行目から、本専門調査会としての考察及び結論について記述をしております。本試験におけるNOAELは、雄で200 mg/kg体重/日、雌で250 mg/kg体重/日と判断されております。枠囲みの中でございますが、中江専門委員よりいただいたコメントを受けて高橋専門委員、高須専門委員に表現等を修正いただいております。

107ページ、ラット13週間経口投与・飲水投与試験です。毒性所見は表50-2、その他の所見は109ページ3行目から記載をしております。111ページの18行目から本専門調査会としての考察について記述がございまして、108ページの表50-2でございますが、強制経口投与群の場合、200 mg/kg体重/日、最低用量で血漿中ALT活性の増加が認められているとされていることについて御意見がありました。ALTに関して具体的な数字につきましては、112ページの枠囲みの一番上に表としてまとめております。112ページの枠囲みの中でございますが、石塚専門委員からの御意見の3パラグラフ目でございます。「ALTの200 mg/kg

体重/日投与群での変化は400 mg/kg体重/日投与群に出ていないのですが、その他の所見や濃度依存性を考えると毒性を否定する根拠がないと考えました。」

机上配布資料4と5をご覧ください。

机上配布資料4でございますが、中江専門委員からの御意見です。「石塚先生に賛成です。雌においても400 mg/kg体重/日投与群で統計学的有意差が得られていないといっても、200 mg/kg体重/日投与群と800 mg/kg体重/日投与群で統計学的有意差があり、平均値が200 mg/kg体重/日以上以上の投与群で同程度なので、200 mg/kg体重/日以上以上の投与群で軽度ながら同程度に増加していると見るべきです。用量依存性がないと言っても200 mg/kg体重/日で既に効果がプラトーに達したと考えればいいだけのことです。」

また、配布資料5をご覧ください。塚本専門委員から御意見をいただいております。「400 mg/kg体重/日投与群で統計学的有意差が得られていないこと、病理組織学的な異常がないことなどを考えると、200 mg/kg体重/日のALT活性増加は毒性としてなくてよいと思います。」

高須専門委員には高橋専門委員と御相談の上、御意見をいただいております。後ほど高須専門委員から御説明いただければと思います。

また、本所見について毒性所見の表に残すかどうか、どう記載するのがよいか、後ほど御議論をいただければと思います。

114ページ、ラット6カ月、12カ月、18カ月間経口投与試験でございます。これについては116ページの枠囲みでございますけれども、発がん性に関する考察は103週間の発がん性試験でまとめて記載することがよいと専門委員の先生方から御意見をいただきましたので、記載を移しております。後ほど説明いたします。

121ページ、マウス103週間発がん性試験でございます。本試験につきましては122ページの14行目から専門調査会としての結論について記述しております。枠囲みに中江専門委員から御意見をいただいておりますが、中江専門委員、高橋専門委員のコメントを受けて注釈50、51を追記しております。また、石塚専門委員より異論ない旨コメントをいただいております。

126ページ、ラット103週間発がん性試験でございます。

127ページの35行目から、専門調査会としての考察、結論について記述をしております。

128ページ3行目以下でございますが、ラット6カ月、12カ月及び18カ月間経口投与試験で見られた所見、発がん性に関する考察についても、本項で一緒に考察を記述してございます。石塚専門委員より、異論ない旨コメントをいただいております。

131ページ31行目からでございますが、形質転換試験につきまして中江専門委員から「陽性所見があるので、試験の意義も含め本専門調査会としての評価が必要です」との意見を受けまして、遺伝毒性の担当の先生方と御相談し、131ページの31行目から33行目になりますが、「試験方法として評価が定まっていない試験方法であるため、参考資料として記載する」こととしております。石塚専門委員より異論ない旨コメントをいただいております。

す。

133ページ、MCの毒性のまとめを記載しております。現在の案はWistarラットの13週間試験で認められました血漿ALT活性の増加を毒性ととった場合の案でございます。

136ページ、DMC、炭酸ジメチルでございますが、5行目から吸入試験が行われた生殖発生毒性試験について記述をしております。参考資料です。

33行目から毒性のまとめとして、これまでに確認いただきました遺伝毒性の記載に続きまして、反復投与毒性試験についての記載をしております。本日、御欠席の中江専門委員、高橋専門委員、石塚専門委員より異論ない旨コメントをいただいております。

毒性について主な修正点は以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

量が多いので大変なのですが、まず51ページ、DMDCの毒性です。51ページで評価の考え方の前書きがあるわけです。この書き方はどうでしょうか。何か御意見はございますか。

○宇佐見専門委員 13行目からです。遺伝毒性の件ですが、「DMDCのばく露量が不明であるが」という表現が遺伝毒性試験にかかるのは不相当だと思います。Ames試験はNOAELを求める試験ではないから、ばく露量が不明であるという表現は要らないと思います。陰性だということだけ入れればいいのではないかと思います。

○梅村座長 山田先生いかがでしょう。遺伝毒性のばく露量が不明というのを遺伝毒性と他の毒性試験の一番前に持ってきて、ばく露量が不明であるというのを遺伝毒性試験にもかけて今の記載があるのですけれども、そのあたり、遺伝毒性の試験もばく露量が不明という言葉をかけておいたほうがいいのかどうかということなのだと思うのです。

○山田専門委員 まずばく露量については、不明というのは間違いのないと思うのです。ただ、Ames試験については細胞毒性があらわれているので、そもそも細胞毒性が現れたらそれ以上濃い濃度はできないので、1,000 µg/plateまで実施しているというところで、試験は別にばく露量がわからないとしてもちゃんと細胞の中に、菌の中に入っていることはわかるので、成立はしているのです。それはそうなのですけれども、51ページの13行目からのところは、もう一回ちゃんと読み直したらばく露量が不明であるということが最初に書いてあって、遺伝毒性試験は評価が可能と書いてあって、その後ろの反復投与毒性試験などでは評価ができるできないは書いていないのですが、NOAELは求めることが適切ではないと書いてあるので、最初にばく露量が不明ということについての関係がぼんやりした感じになっています。だから、宇佐見先生が言われるように13行目に書いてある「DMDCのばく露量が不明であるが」という表現は取ったほうが良いような。ばく露量が不明であっても不明でなくても、遺伝毒性の一定の評価はできると書かなくても文意は通ると思うので、ここは取ったほうが良いと思っています。一方で、その後ろについては、NOAELを求めることが適切でないとする根拠を何か書かないといけないので、だから後ろに持っていくというのでここはいいのではないかと思います。

○梅村座長 そうすると本専門調査会としてはとって、いきなり遺伝毒性試験の成績か

ら遺伝毒性の一定の評価を行うことは可能と考えたということでもいいということですね。

○山田専門委員 いいかなと思っています。

○梅村座長 その後にDMDCのばく露量が不明であるから、NOAELを求めることは適切ではないということでしょうか。

○山田専門委員 そうです。どのように入れるかはもう少し修正しないといけないと思いますけれども、DMDCのばく露量が不明というのは、NOAELを求めることが適切でないということの理由としては必要なのではないかと思います。

○梅村座長 ただ、今の話ですと遺伝毒性に関しては「ばく露量が不明であるが」という修飾語は要らないということですね。

○山田専門委員 要らないとまでは言いにくいですが、あってもなくても一定の評価ができるという、「一定の評価を行うことは可能」という表現にしてしまったら、ばく露量が不明かどうかというのは特に必要ではないのではないかと思います。

○梅村座長 ただ、いきなり一定の評価が可能だというのは、何も頭がないのに一定の評価が可能というのも変ではないですか。そのあたり宇佐見先生どうですか。

○宇佐見専門委員 DMDCについては、一定の評価ではなくて通常の評価でいいと思いますが、添加飲料についても評価するので、一定と言う表現を残すということでよいと思います。

○山田専門委員 そうですね。DMDCだけだと何で一定の評価なのかということになります。それでいいと思います。

○梅村座長 どういうことですか。

○山田専門委員 だから今、言われたようにDMDC単独での遺伝毒性試験の成績からというように書き出した場合には、実際にはDMDCの添加飲料を使って遺伝毒性の一定の評価を行うことは可能と考えたということになる。添加飲料というものを使っているので、通常と違うけれども、評価はできるという意味合いにするわけなので、別に一定の評価を行うことが可能な理由として、ばく露量が不明であるが、などと書かなくてもつじつまは合うのではないかと思います。いかがでしょうか。

○梅村座長 どうでしょうか。DMDC添加飲料と書いてあるから、後ろの一定の評価を行うことは可能という言葉は別に問題ないのではないかと思います。言っている意味はよくわかるのですが、読んだときにこれはDMDC添加飲料だから。どうぞ。

○宇佐見専門委員 外せばすっきりすると思います。

○梅村座長 そのあたりはどうですか。「一定」を取ってしまうのはどうですか。

○山田専門委員 「一定」を取ったとしても遺伝毒性の評価を。

○宇佐見専門委員 この遺伝毒性試験で飲料の評価もしようとしているのかということですね。山田先生としては飲料の評価もしているのだという認識ですね。

○山田専門委員 そうですね。

○宇佐見専門委員 ばく露量に関する表現をなくしたほうがいいのかという話は、そもそ

もAmes等の遺伝毒性試験はNOAEL等を求める試験ではないということです。追加で飲料の試験を実施したというようなことだと思います。本来はDMDCについてのデータさえあれば、代謝活性化系も用いているので、通常の評価で充分だと思います。

○梅村座長 要はDMDCの添加飲料の中のDMDC量がわからないということですよ。

○宇佐見専門委員 わからなくてもAmes試験としては殺菌作用を確認しているので、普通の試験です。だから飲料のデータというのは本来、要らないものだと思います。

○梅村座長 そこはこの遺伝毒性が成立していることは誰も異議はないのです。要はDMDC添加飲料自体を被験物質としたときのDMDCのばく露量がわからないということですね。だからそれをDMDC添加飲料の前に持ってくるのはだめですか。つまりDMDC添加飲料を説明してしまうというか。

○山田専門委員 このパラグラフの前にばく露されたDMDCの量は不明であるということが説明してあるので、だから「以上より」みたいな、上のパラグラフを受けて、みたいな表現で始めたらどうでしょう。「以上より、本専門調査会としては」。遺伝毒性の評価はできるけれども、NOAELは求められないということが書きたいわけですよ。だから多分15行目の「また」という表現が違うのではないかと私は思うのです。

○梅村座長 例えば「以上のことを考慮して、本専門調査会としては」みたいな文章にするということでしょうか。

○山田専門委員 そうです。そう書いたらばく露量が不明ということが以上のことなので、ここに書かなくてもよくて、すっきりするような気がします。

○梅村座長 それでいいですか。宇佐見先生いかがですか。

○宇佐見専門委員 よくわからないですが、13行目をなくしてしまうという話ですか。

○山田専門委員 「DMDCのばく露量が不明であるが」という表現のかわりに、そのことは前のパラグラフに書いてあるので、それを受けてとか、だからとか、以上のことを考慮してということを書いたら、それがDMDCのばく露量が不明であるからというのと同じ意味になると思うのです。

○梅村座長 以上のことを考慮して、本専門調査会としてはDMDC又はDMDC添加飲料云々と言って、一定の評価を行うことは可能と考えたということです。

○本堂課長補佐 そうすると今の御意見を踏まえた修正案を、今、話してみますと、13行目からのところは「以上を考慮すると」とか「以上を踏まえると」、「本専門調査会としては、DMDC又はDMDC添加飲料を被験物質とする遺伝毒性試験の試験成績から、一定の評価を行うことは可能と考えた。一方で、DMDC添加飲料を被験物質とする反復投与等の試験成績からNOAELを求めることは、適切でないと考えた」というのが、最低限の修正をした文案になるでしょうか。

○梅村座長 そんな感じですか。どうでしょうか。宇佐見先生、いいですか。

○宇佐見専門委員 ここのところはこれでいいですが、53ページの4行目、5行目も別々にしたほうがいいと思います。表6の一番上のデータに4行目の「実際のDMDCのばく露量が」

とひっかかってしまうのはよくないと思います。通常の試験であるのに「不明であるもの」がかかってしまうのは気になるので、一番上のデータが先で、2番目のデータはわからないけれども、陰性だというのだったらいいですけれども。

○梅村座長 御指摘しているのは53ページの3行目からの記述ですか。

○宇佐見専門委員 はい。「実際のDMDCのばく露量は」とか、5行目の「少ないと考えるものの」とかいう記載です。これらの記載は一番上のデータに関しては要らないということですよ。

○三宅係長 補足させていただきますと、3行目のところは「DMDC添加飲料を被験物質とした」がわかりますので、表の2番目と3番目の試験のことを指してしまっていて、「さらに」の後に続く文章はDMDCを用いた復帰突然変異試験ということで、こちらは表の一番上の試験のことを指している。表の順番と文章の順番が逆なので見にくくなっているのかなと思います。

○梅村座長 だから宇佐見先生が懸念しているのは、DMDCだけで投与している試験は十分に成り立っているでしょうということですよ。なので事務局が言ったように頭に、先にこちらを持ってきてしまえばいいのではないですか。5行目の「さらに」が最初に、「さらに」からは始まらないけれども、DMDCを用いた復帰突然変異試験は実施され、陰性の結果である。その次にDMDC添加飲料はと続いたほうが、表のとおりになるので、それを先生は言っているのですか。

○宇佐見専門委員 そういうことです。本来、遺伝毒性試験としては一番上のデータだけあればよいと思います。

○梅村座長 今の順序でよろしいですか。

○宇佐見専門委員 結構です。

○梅村座長 遺伝毒性の先生方、これでいいですか。問題ありますか。

○山田専門委員 問題ではないですけれども、書き方としては大体もやもやしたものを最初に書いておいて、でも実際はちゃんとしていますよというのを最後に書くという順番が多いので、それでこういう順番にされたのだと思うのです。評価書の表現はネガティブなことで終わるようにはしないので、だから大体において、もし陽性があったら、陽性はあるけれども、これが陰性だから安全ですよみたいな書き方をするのと同じ理屈でこう書いてあるのだと思います。この順番は表とは違いますが、3つしかないのだからちゃんと読めば誤解はないだろうと思うのです。

○梅村座長 どうですか宇佐見先生、そのような思慮深い意味が、この文章には深い意味があるわけです。

○宇佐見専門委員 今までそういう書き方でしたか。

○山田専門委員 私が考えた文章ではないのですけれども、大体そのように今までなっているのだから、それにならって順番は考えられているのだと思います。

○宇佐見専門委員 どちらでもいいですよ。

○梅村座長 内容的には、宇佐見先生が懸念されていた1個目の物質の陰性結果というのは順序は別にしても、後ろにしっかりと書いてあるので、一応これはこのままということにさせていただきます。そういうもやもやが先に来るとい形が普通のやり方だということなので、よろしいですか。他にここはありますか。大丈夫ですか。

そうすると次は69ページです。DMDCのまとめということになりますか。これはやったのでしたっけ。

○三宅係長 特に今の議論を踏まえても追加の意見がなければ、論点はございません。

○梅村座長 特にございませんか。よろしいですか。

そうすると次はメタノールになります。メタノールは吸入の試験が多くあって、この扱いというか、参考資料として今、入れてあるわけですけれども、この参考資料にしているというところはこれでいいのですかね。一応、吸入試験ということなので、経口ではないのでということになりますかね。このあたりはよろしいですか。

そうすると73ページの試験で(d)の試験です。25行目、ラット6週間吸入毒性試験なのですが、この試験自体が何か通常の一般毒性的なものではないのではないかというのが高須先生からの御意見なのですが、ちょっと説明いただけますか。

○高須専門委員 (d)のラットの吸入試験ということなのですが、これはエンドポイントとして肺の重量とか量っているのですが、基本的にたんぱく量とかRNA量とかサーファクタントのとか、余り毒性を調べるエンドポイントでもないなということなので、余りこういう試験を毒性の資料としてこなかったのではないかと思ったので、コメントさせていただきました。

○梅村座長 削除が適当ということでしょうか。

○高須専門委員 私はそう考えます。

○梅村座長 一般毒性的な情報よりも、そうでないような毒性学的には余り関連しないような項目を主題にした試験だということで、削除をしたほうがいいのではないかという御意見をいただいているのですけれども、何か、どうしても入れておいたほうがいいのではないかという御意見があれば、よろしいですか。それでは、削除ということにさせていただきます。

その後は78ページです。22行目、ラット24カ月吸入毒性・発がん性併合試験です。これは何でしょうか。

○三宅係長 発がん性試験は反復投与投与との併合試験のみです。議論いただきたい点としましては生殖発生毒性試験について今回修正がございますので、御確認いただければと思います。

○梅村座長 マウスの18カ月吸入毒性・発がん性併合試験はいいのですね。ラット24カ月吸入毒性・発がん性併合試験の吸入毒性も問題ないということでいいですか。

○三宅係長 吸入試験ということで参考資料として記載させていただいております。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

特にここまでよろしいですか。メタノールの吸入試験での種々の試験なのですが、吸入ということで全て参考資料に落とさせていただいていますが、よろしいでしょうか。

そうしますと、その続きで79ページの生殖発生毒性なのですが、これはもともとオリジナルは参考というふうに担当の先生方からは話があったのですが、これを復活させて通常の試験の中で扱ったらどうかということなのですが、そのあたり宇佐見先生、北條先生いかがですか。

○宇佐見専門委員 前は、参考資料としていましたが、単用量という理由のみでは参考資料にしないということで、評価資料として記載して評価出来ない理由を詳しく書きました。79ページの24行目以下から、所見として認められた奇形はマウスにおいてストレスだけでも発現しうることで、1群当たりの動物数が少ないということ、および単用量で行われているということから、被験物質による毒性所見としての判断ができないということです。これらの複数の理由で評価できないと判断した旨を詳しく書きました。

80ページ目にやりとりが書いてあります。

○梅村座長 北條先生、何かございますか。

○北條専門委員 特に私から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。参考資料だったものを、その理由がこれまでの参考資料にする時の理由には該当していなかったもので、普通書き込んで、そのかわりその試験の問題点を23行目から、本専門調査会としてという形で少し詳しくコメントをいただいたということですが、このあたりいかがでしょうか。大丈夫ですか。よろしいですか。

では引き続き、次の試験です。80ページの2行目のラット発生毒性試験なのですが、ここで言葉の定義とといいますか、意味を中江先生から質問を受けていて、宇佐見先生がお答えになっているのですけれども、これはどんなことなのですか。

○宇佐見専門委員 81ページの表34の中にある記載について、1,000 mg以上のところで「変異を持つ胎児の発生率の用量依存的な増加」があり、その下に「変異又は異常を持つ胎児の発生率の用量依存的な増加」があります。これらの違いがわからないということでした。この試験では、「変異を持つ胎児の発生率の用量依存的な増加」が認められたのですが、さらに異常を持つ胎児の発生率の用量依存的な増加というものが認められたので、変異又は異常を持つ胎児として計数したものが、「変異又は異常を持つ胎児の発生率の用量依存的な増加」です。

単純に変異と異常を持つ胎児を足して求められる数値ではなくて、個別別データから数えなければ重複してしまう場合がありますので、表の中に別の指標として出されています。これらの違いが分かり難いので、質問があったのだと思います。四角囲みの中の下から4行目に、単純に表中の**Total fetuses with anomalies**と**Total fetuses with variations**の合計にはならないので、個別別データから計算して書いてありますと回答して、納得していただいたということです。

○梅村座長 では特に脚注に説明する必要もないということでもいいですか。

○宇佐見専門委員 書き出すと長いことになってしまうことや、両方合わせた意味はあまりないので、変異又は異常を持つ胎児の発生率は要らないのかもしれませんが。

○梅村座長 北條先生、何か御意見ありそうですが。

○北條専門委員 特にはないのですけれども、あくまで論文に載っていたとおりに有意差があったところを上げてきたというところなので、そこら辺は事実、反映させたほうがよろしいかなと思います。

○梅村座長 書き方は例えばこのようなことが起きた場合、2つを書いていくこと自体には発生毒性の試験の中では普通にやられていることと考えていいのですか。

○北條専門委員 そうですね。

○梅村座長 であれば特に脚注で説明する必要もないということですか。

○宇佐見専門委員 単純に合計できるものではないから計算しているみたいなことを記載してもいいかもしれませんが。これは、どちらかというとなんか発生毒性を示したい人が、いろいろと計算してみる指標の一つです。良性腫瘍と悪性腫瘍を足したみたいな感じだと思います。

○梅村座長 でも、書くこと自体はそれほど奇異なことではないですね。

○宇佐見専門委員 一応、指標として見ることもあるということですか。

○梅村座長 その次の中江先生からの1,000 mg/kg体重以上で云々というあたりはどうなのでしょう。

○宇佐見専門委員 これは一見、用量依存的な影響に見えるのですが、内訳をみても、特定の異常が用量依存的にふえているのではなくて、散発的な異常が用量別に増加しているだけです。何らかの異常の合計として計算すると、用量依存的に増加しているように見えるというだけなので、意味がないかと判断しました。

○梅村座長 その意味を81ページの10行目からの「本専門調査会としては」の中に説明されているわけですね。そうですね。

○宇佐見専門委員 ここには書いていなくて、低用量で有意差がついている所見をとらなかったのはなぜかという中江先生の質問に対しての回答です。一見、用量依存的に見えますが、低用量で出ている異常というのは高用量で全然出ていないので、その所見は取りませんでしたという話です。

○梅村座長 単純に見てしまうと毒性所見の表34-2で、1,000 mg/kg体重以上でこれこれの毒性所見が出ているという中で、いきなりNOAELではなくて極めて高い用量の4,100 mg/kg体重だけを催奇形性を有すると判断したというところが飛んでしまっているみたいに読めてしまうということなのです。なぜ1,000 mg/kg体重を催奇形性を有すると判断しなかったのかということあたりを、もしそれが事実であれば、それを専門調査会としての意見として入れるか、あるいは毒性所見から1,000 mg/kg体重のところを外してしまうかです。4,100 mg/kg体重だけを毒性所見として見せて、そこに催奇形性ありにするかということなのだと思うのです。

- 宇佐見専門委員 先ほどの変異又は異常を持つ胎児の発生率の用量依存的というのは、異常という記載が含まれるので表中にあるのだと思います。
- 梅村座長 普通の一般毒性のほうだと、表に載せる所見は意味がある所見だけを入れてるので。
- 宇佐見専門委員 異常と言っても催奇形性としては考えていません。消したほうがいいですね。
- 梅村座長 では、ここはなしにするということですね。
- 宇佐見専門委員 はい。
- 梅村座長 ただ、一方で最初に載せていた1,000 mg以上の所見はどこかに残すかどうかなのですけれども、残さなくてもいいのですか。残したほうがいいのですか。
- 宇佐見専門委員 変異を持つのは残したほうがよいと思います。
- 梅村座長 文章の中にも残さないのですか。
- 宇佐見専門委員 私が言ったのは表34-2の1,000 mg/kg体重以上の中に所見が3つありますね。その一番下の所見を消すということです。
- 梅村座長 用量依存的な増加を持つ所見ですね。
- 宇佐見専門委員 変異は奇形ではないので、催奇形性の判断には関係ありません。
- 三宅係長 確認ですけれども、表から落とした場合に評価書から一切記載をなくすのか、その他の所見で、その他この所見が認められたみたいな形で、認められたこと自体は書いたほうがいいのか、どちらでしょうか。
- 宇佐見専門委員 完全になくしてしまっていていいと思います。
- 梅村座長 1,000 mg/kg体重以上のところの所見は何か残るのでしたっけ。
- 宇佐見専門委員 「体重の非用量依存的な減少」と、「変異を持つ胎児の発生率の用量依存的な増加」というのは残します。「変異又は異常を持つ」の方には異常は入っているのだけれども、内訳を見ると異常というのは散発的なもので毒性影響としては認められないので、誤解を防ぐために外すということです。
- 梅村座長 「体重の非用量依存的な減少」も必要なのですか。
- 宇佐見専門委員 それは確認します。
- 梅村座長 先生方が懸念されている全部から消さなくてもいいのですけれども、どこかに残すのはいいのですが、表に載せるかどうかということなのです。だから表に載せてしまうと先ほど中江先生が指摘されたように、何でそこから取らないのかという議論になっていってしまうということなのです。だから催奇形性に関係するような所見だけを載せるなら載せて、その他の所見は、先生たちがこれは残しておくべきという所見は文章の中に入れるなりするということは可能だと思うのです。そうではなくて表に載せてしまうと何でとになってしまうのです。
- 宇佐見専門委員 毒性所見とその他の所見との区別については、79ページの表33にも関連すると思います。表33は全てその他の所見に全部してしまうことになるのですか。

○三宅係長 生殖発生毒性試験ですと、生殖毒性ですとか母動物に関する毒性についても毒性所見の表に入っているのので、毒性試験イコール催奇形性だけというわけではないと思いますが。

○宇佐見専門委員 それはいいのですけれども、表33ではNOAELは得られない判断なので、全てその他の所見に移すような整理が必要だということでしょうか。

○梅村座長 ただ、表33-2は毒性所見はあったけれども、単用量だからとれないのではありませんか。単用量だからNOAELがとれなくて、単用量の中には毒性所見はあったのです。だからこれはこれでいいのではないですか。そうではないのですか。表34-2の中には今、事務局の説明だと、何も催奇形性に絞った所見でなくて一般の毒性試験も全部書くということですね。

○三宅係長 表34-2ですと4,100mg/体重の一番上が「母動物の体重増加の減少」になっています。

○梅村座長 そういうものも入っていますね。だからそういう意味で見て、「体重の非用量依存的な減少」というのが毒性所見なのかどうかということです。

○吉田緑委員 御提案なのですが、表33-2では専門調査会の判断は先ほど御議論、79ページの後半でしていただきましたので、ただ、この中に口蓋裂等のいわゆる発生率がふえたということについては、ここで考察していただいたので、むしろこれは毒性かどうか判断できないというならば、一般毒性と同じようにその他の所見ということで記載して、表から外して記載していただく。表34-2につきましては、変異又は異常を持つ胎児の1,000 mg だけですけれども、ここの所見についてもその他の所見として記載していただく。非用量依存性の体重の減少をどうするかというのはまだ御議論の途中ですが、そういうことでその他の毒性で記載されている書きぶりとは統一されると理解しておりますのが、いかがでしょうか。

○梅村座長 そのとおりです。その整理の仕方でいいですか。今までそのような書き方をしてきたので。結論は何も変わらないのですが。

○宇佐見専門委員 表に入れるか入れないかということですか。

○梅村座長 そういうことです。いつも問題になることなのですが。

○宇佐見専門委員 表33-2の催奇形性に関する所見は表から出したほうがいいですね。表34-2の体重については確認します。

○梅村座長 そのあたり、もう一度これは見直していただいて、事務局のほうに伝えていただければ、ここを議論する場所では多分ないので。

○本堂課長補佐 あとは書きぶりだけということで引き取らせていただければと思います。

○梅村座長 ですね。一度引き取らせてもらっていいでしょうか。事務局のほうに改めて整理したところをお伝えいただければと思います。ここまでよろしいでしょうか。

そうしますと、次は参考資料になったマウスの吸入毒性が来て、89ページのメタノールの毒性のまとめのところですが、ここについて何か御意見ありますか。いかがでし

ようか。ここは皆さんに目を通していただいているのですか。今、言っているのは89ページの毒性のまとめです。

○三宅係長 一度お送りしておりまして、高橋専門委員からは異論ない旨の御意見をいただいております。

○梅村座長 他に何かございますでしょうか。高須先生、大丈夫ですか。

○高須専門委員 はい、特には。

○梅村座長 あと宇佐見先生、北條先生も、生殖毒性に係るNOAELは得ることができないと判断したみたいになってはいますが、よろしいですか。

○宇佐見専門委員 特に問題ないと思います。

○梅村座長 他にございますか。よろしいでしょうか。

そうすると、次にCMCの毒性のまとめは先ほどやったのですね。なので次は95ページのMECの毒性のまとめです。ここについても欠席の先生方からは特に問題ないというコメントをいただいておりますが、何かございますか。高須先生いかがでしょうか。

○高須専門委員 特に、こちらはNOAELが試験からとれているので、それをまとめていただいたという感じです。

○梅村座長 宇佐見先生、北條先生よろしいですか。

○宇佐見専門委員 はい。

○梅村座長 そうすると次に99ページのマウス13週間経口投与試験があつて。

○本堂課長補佐 マウス13週間経口投与試験等々の結論部分を見ていただければと思います。101ページの11行目でございます。

○梅村座長 このMCの反復投与のマウス13週間経口投与試験、いろいろな所見が出ている中で、101ページの11行目から本専門調査会としてはという形でまとめさせていただいているのですけれども、この急性多巣性肝細胞壊死の程度等とか、このあたりどうなのでしょう。高須先生、どうぞ。

○高須専門委員 これは前回までに御議論した内容を反映させたのですが、これともう一個、ラットの試験にもあるのですが、1個複雑だったのが、QuestとNTPという、恐らく同じ試験なのだけれども、2つレポートが出ていて、ところどころ記載が、というかまとめ方が違うという点が幾つかあったので、誤解を招かないように、その所見がどちらかに載っていたか、両方載っていたら、つまり所見の出どころをちゃんと書いたほうがいいのではないかということで、基本的に何かの所見が出たらQuest又はNTP、その両者というふうに全部書いていったということです。その内容から毒性として判断できるものということで、表とその他ということである程度、担当の高橋先生とまとめ直したということです。

その判断のときに病理の所見を一緒にしていたり、ばらばらにしていたりとか、体重の計算の仕方が違ったりとか、そういったことで少し判断が難しいところがあるので、そういったものは注釈でその詳しい内容を入れたということで、結果としては基本的に表中から全部なくして、全てその他の所見ということでまとめてあるという状況です。なので最

終的なまとめの文章も、十分な情報を参照できないということで。

○梅村座長 それで十分な情報が参照できないということにしたということですね。

これは中江先生からの御指摘も結局。

○高須専門委員 反映させている形です。

○梅村座長 表から外したほうが良いということですね。結局、表には何も残らなかったのですね。わかりました。

いかがでしょうか。ここまでよろしいですか。

そうしますと次は高須先生、マウス6か月間、12か月間及び18か月間経口投与試験は何か。

○高須専門委員 このbの試験は発がん性試験がされているのですが、その中間というか6、12、18カ月という間でやっているものの記載をどうするかということ。確か前は全部一緒にして記載しているのですが、この試験、中間のものに関しては反復投与のところも記載したほうが良いのではないかとということで、それに関わるものだけを抜き出して、こちらに移ってきたという形になっています。

○梅村座長 全部単用量でNOAELがとれない。

○高須専門委員 はい。これは単用量でやっているものなのでNOAELは得られないということで、所見もその他の所見になっています。

○梅村座長 わかりました。引き続きラットの13週間経口投与について説明いただけますか。

○高須専門委員 このcのラット13週間経口投与試験は先ほどのaのマウス13週間経口投与試験と同じ試験で102、103ページから104ページあたりまで行くのですが、これもQuestとNTPの2つのレポートがあるので、その出どころを記載することと、表中の毒性とその他というものを記載をもとに分けたということです。毒性と判断できるものを表中に残したということです。

あと、その中で1個、今回MCの毒性を考える上で肝炎が出てくるのですが、それが肝炎と言って少し病理の細かい組織像みたいなものを説明されているのですが、「肝炎」だけでまとめるとイメージもしにくいのではないかと意見もあったので、肝炎に関しては注釈をつけてNTPではToxic hepatitisということでこういう変化ですよということを注釈を加えて、「肝炎」という言葉を使って毒性としているということです。

○梅村座長 その注釈はどこに出てくるのですか。

○高須専門委員 それは104ページの表49-2の注釈2というところで肝炎について説明したということです。

最終的な結論は106ページでありまして、その肝炎についての調査会としての考察を書いて、肝臓の変化までを毒性と捉えまして、NOAELは一番最後、雄で200 mg/kg体重/日、雌で250 mg/kg体重/日と判断しているということをもととして書いたということです。前回、議論のあった肝細胞の好塩基性の封入体というものも所見としてあるのですけれど

も、こちらの毒性学的な意義がよくわからないということで、それを外した理由をまとめにも書いたということです。

○梅村座長 わかりました。他の毒性の先生方は、このあたりは御意見いただいていますか。

○三宅係長 中江専門委員からは現在、肝炎と書いていますけれども、最初、肝炎像という案を出したときに肝炎としたほうがいいという意見があり、それを受けて高須先生、高橋先生に御相談いただいて現在の記載になっております。

○梅村座長 このあたりいかがでしょう。よろしいでしょうか。特にコメントございませんか。

○吉田緑委員 13週の試験の件でございますね。高須先生に1つ御質問があるのですが、104ページのコメントの件なのですが、変異肝細胞巣はQuestの試験のことでございますけれども、これはNTPの試験では所見として記載されていないということでしょうか。

○高須専門委員 たしか記載されていなかったと記憶しています。好塩基性、その他、好酸性と分けているのはQuestではっきり書かれています。

○梅村座長 NTPでは肝変異巣については一切言及されていないということですか。

○高須専門委員 ちょっと確認させていただいていいですか。

○梅村座長 もしそうだったら、吉田先生の御指摘はどういうことでしょうか。

○吉田緑委員 実を申しますと、その後に出てくる他の系統のラットの試験では、これを毒性所見と入れられているので、その用量もほぼ同じでございますので、一貫性ということから申しますと、先ほど高須先生から御説明があったのですが、どうもQuestの文献とNTPの試験では記載に違いが見られるということから、このような判断したというような専門調査会の御判断の基準をこの評価書のどこかに記載していただくと、読む人が何でこのときのこれは外に出ているのかなというのがおわかりになるのかなと思ひまして。

○梅村座長 そうすると、それは106ページの「本専門調査会としては」の中に、先ほどの好塩基性封入体の説明を入れるのと同じように今回、今ちょっと高須先生に確認していただいていますけれども、変異肝細胞巣を毒性所見から例えばとらなかつたら、とらなかつた理由を入れるとかいうことですよ。よろしいですか。

○高須専門委員 13週はHepatitisとしか書いていないみたいなので。

○梅村座長 つまりNTPはとっていなかったということですね。なので、それを理由に毒性所見に入れないということになるとすれば、それを106ページの17行目からの「本専門調査会として」の中になぜ入れなかったかの理由を入れたほうが、統一性があるのではないかとというのが吉田先生からの御指摘です。よろしいですか。

○高須専門委員 はい。

○梅村座長 ありがとうございます。そこはまた修正していただいて、その理由を追加するというところでよろしいですか。

次に行きますと、ラットの13週間経口投与・飲水投与試験というものです。ここはまた

高須先生なのですが、血漿のALT活性のところですよ。

○高須専門委員 そうです。

○梅村座長 このあたり説明いただけますか。

○高須専門委員 108ページの表50-2の強制経口投与の雌の200 mgで入れている「血漿中ALT活性の増加」というもの、表中に残すか、その他の所見にするか、つまり毒性として判断するかどうかということ毒性的先生方と議論していて、実際の数値としては112ページに事務局の方が用意してくださったものが数値になります。その変化というのは200 mg/kg体重/日で有意差がつくのですけれども、その上の用量だとかなくなると、最高用量でまたつくという考えで、基本的に他の、肝臓は病理を見ているのですけれども、肝臓では200 mg/kg体重/日とかいうのが所見が出ていないような用量になります。ということで、この200 mg/kg体重/日の変化は担当の高橋先生とお話したときに、外していいのではないかというようなお話をしていたのですけれども、他の先生も含めると議論が分かれています。

○梅村座長 他の先生はどのような意見になっていますか。

○三宅係長 石塚専門委員からの意見は112ページの枠の3段落目になりますけれども、毒性所見とALTの200 mg/kg体重/日について400 mg/kg体重/日が出ていないが、その他の所見、濃度の依存性を考えると否定する根拠がないと考えた。机上配付資料の4番目が中江先生でして、中江専門委員は石塚専門委員に賛成ということで、200 mg/kg体重/日で既に効果がプラトーに達したと考えればいいという考えでございます。塚本専門委員が机上配付資料5で、毒性としなくてよいと思えますとのことでした。

○梅村座長 いかがでしょう。どうでしょう。ALTの動きはこのぐらいしか動かないものなのですか。そのことを言っているのですよね。58.7が69.2とか65.7とか、70.5ですらいいような気もしてしまうのですが、そうでもないですか。先生たち、一番上をとることは誰も文句は出ていない。否定してはいない。

○高須専門委員 今のところそうですね。一番上は病理ですごく強い壊死とかあるわけではないのですが、ちょっと重量が変化したり、ASTとかも上がってきたりということが、一番上はそれもすごく弱いと言えば弱いのですが、一番上は動いてくる。ただ、200 mg/kg体重/日はALTだけ動いているという状況になります。この200 mg/kg体重/日に関しては毒性と判断しなくてもいいのではないかというのが、今のところ高橋先生と私としてはそのように考えていたということです。

○梅村座長 その毒性と考えなくていいという根拠は何なのですか。

○高須専門委員 つまり明確な用量依存性がないような反応なのでということで、この用量だということです。400 mg/kg体重/日ではなくなってしまう。

○梅村座長 だけれども、70.5はとるのですよね。どれもとらないならわかるのだけれども。

吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田緑委員 まず中江先生がおっしゃったプラトーに達したというのは、これを言い出

してしまうとかつちりとした動態の試験が行われていない限り、低用量だろうが何だろうがとるということになりますので、恐らく毒性評価としては使わない理論だろうと思います。

また、先ほど頭金先生からあったように、ラットのほうで毒性が強く出ているということも、各種毒性試験からクリアだろうと思います。

ただ、ここでNOAELをクリアにしておかないと、更に長期でとても支障が出るかどうかということ全体このMCの毒性ということを考えていただきますと、100 mg/kg体重/日あたりで恐らく切れるかなというのはその後、出てくるのであれば、マージナルな変化として軽微なものがあるとされて、今回のターゲットが肝臓であることは明らかなのでいいですし、その上では下がっているのだからこれだけしかない、病理もないということで切るということも十分可能なかなと思いますけれども、MCというものの毒性のプロファイルを考えたときに、ここできりっと決めなければいけない程度のものなのかどうかということになるのではないかと私は思います。

これは13週試験ですよ。104週ではないので、ただ、ALTというのは比較的厳し目に毒性評価ではとってきているという現実はあると思いますけれども、気になるのは用量相関性がないという点で、通常であれば多分800 mg/kg体重/日あたりからとるとというのが通常なかなと思いますけれども、400 mg/kg体重/日というのは発がん用量でもございますので、長期になりますと、その辺はエキスパートジャッジ。玉虫色の回答で済みません。マージナルな変化であろうというような私は捉え方です。

○梅村座長 総合的に考えると確かにそうなのですけれども、1個の試験について何かを結論させざるを得ないというこの方法に大きな問題があるだろうと思うのですが、それは今までもそのようにやってきたので、そうするとこの69.2 U/Lをどうしても判断してしまわなければならないということはあるのです。そういう意味では400 mg/kg体重/日が発がん用量である中で、13週ですからそれでいいのですけれども、NOAELとするのかということあたりですよ。ただ、肝臓がターゲットだということでもありますし、その辺がやり方的に矛盾してしまっているのです。積極的にこの69.2という200 mg/kg体重/日の値を毒性所見ととってLOAELにすると、全体の評価の中では何もそれで変わらないのですが、これをとるのかどうか。用量相関のないこの動きをとるのかどうかということに、そうしなくても本当はいい、つまり総合的に評価するので、本来であれば一個一個の試験のこの数値で考えなくていいのだと思うのですが、日本流でいくとしようがないので、どうしましょうか。LOAELでとってしまいませんか。

○本堂課長補佐 LOAELをとったとして、後段の記述も整理させていただいております。

○梅村座長 もし毒性担当の先生方が69.2 U/Lを一応、有意差がついているし、とってもいいだろうというのであればここをLOAELとさせていただきますけれども、いかがでしょうか。

○高須専門委員 1個つけ加えておくと、この試験は肝臓メインだと思うし、ターゲット

を考えれば肝臓なのですけれども、基本的にこの試験は肝臓だけを見ている試験なので、そういった意味では他の臓器は全然見ていないので、それはNOAELの判断にもかかってくると思うのですが、そういった試験だということでは結論としては肝臓の毒性は評価できるけれども、それ以外はわからないということで、NOAELは判断できないという結論にはしています。ただ、これをとってLOAELとするかどうかというところ。肝臓の毒性として。

○梅村座長 それでどうするのですか。他に何か御意見ございますか。どうぞ。

○吉田緑委員 そうしますと111ページの書きぶりということになりますか。

○高須専門委員 そうです。

○吉田緑委員 ですから先ほど高須先生がおっしゃったように、この試験は肝臓所見しか見ていないということは、試験としての無毒性量をとるというのには適した試験ではないので、むしろLOAELというよりも高須先生や高橋先生の御意見をとるのであれば、軽微な肝臓への影響が見られたが、病理所見は見られなかったというようなふわっと感で書いておくというのが1つではないのでしょうか。LOAELというのは肝臓に対するLOAELということですね。

○梅村座長 そういうことになってしまいますよね。つまり数値を求めていくような試験ではないということですね。だから肝毒性に関するLOAELかもしれないという話になるので、緩く書くというか、LOAELを使わずにそこでどうしますか。

○三宅係長 肝臓に対してそういった所見が認められたけれども、全身に対して調べていないので試験としてのNOAELは設定できない。LOAELも設定できないという形でまとめるということでしょうか。

○梅村座長 それでどうでしょうか。いいですか。吉田先生、そういうことですね。では、そのような形でいきましょう。そもそもこれは肝臓しか見ていないので一般毒性のNOAEL、LOAELはとれないということではあるわけですね。それでよろしいですか。ちょっと玉虫色ですが。

○本堂課長補佐 事務局で修文させていただきます。

○梅村座長 済みません、時間が来ているのですけれども、もう少しやらせてもらっていいですか。次は116ページでいいですか。

○本堂課長補佐 そうです。eのラット6か月間、12か月間及び18か月間経口投与試験の最終結論です。

○梅村座長 ここは高須先生、何か問題点はありますか。

○高須専門委員 これは先ほどのマウスと同様発がん性のやつの記載を移したということになります。

○梅村座長 わかりました。よろしいですか。その後に今度はマウスの103週間の発がん性試験が来るわけですけれども、121ページですね。これでその次のページの122ページで14行目から本専門調査会としての記載がありますが、このあたり何か、高須先生、説明

していただけますか。

○高須専門委員 マウスに関しては、ラットのほうは中間的に多段階的な変化があるのですけれども、マウスではないこと。あと、この試験で見られた変化というのが有意差が見られなかったということと、背景データとかそういうことと総合して発がん性の懸念はないということで、注釈として背景データ等の情報を追記したということです。

○梅村座長 その他の毒性の先生方からも、これはオーケーですか。

○本堂課長補佐 本日御欠席の先生方からは、特に異論はありませんでした。

○梅村座長 よろしいですか。そうすると引き続き126ページ、ラット103週間の発がん性試験が来て、これらをまとめて127ページの「本専門調査会としては」の記述が次のページにわたって入りますね。このあたりは特に何か、高須先生、議論があるような場所はあるのでしょうか。

○高須専門委員 内容としては、前回までに議論していただいたものを反映した形です。

○梅村座長 結論としては。

○高須専門委員 結論としては雌の200 mg/kg体重/日で発がん性があるという判断になっていて、その根拠を書いた。

○梅村座長 ここまでよろしいですか。

○松井専門委員 1点お伺いしたいのですけれども、127ページの21～23行目、眼の影響についてなののですけれども、これが読んでいて理解できないのです。蛍光灯の影響である。その影響の受け方が投与した群と対照群では違うわけです。

○三宅係長 この場所はNTPに書かれた記載をそのまま訳しただけなので、不適切であれば削除します。

○松井専門委員 ですから毒性と捉えなくてよろしいのでしょうか。

○高須専門委員 アルビノ系のラットは蛍光灯に近いところと遠いところで眼の影響の違いが出やすいというのはよく知られていることで、NTPは投与だけではなくて投与群がどこにあったかというのは、その情報はないのですけれども、NTPはケージの位置に関係しているのではないかという考察ということです。

○松井専門委員 わかりました。NTP試験では処理区は上のほうにあって、光がたくさん当たったという考え方をしているということでよろしいですね。ありがとうございます。

○梅村座長 ローテーションしたりとかするような施設もありますので、意外と大きな影響を受ける場所ではあるわけです。古い試験ですし、当時はそのようなことをやらずに、このような病変が出て結構話題になったということはありません。よろしいですか。

そうすると、一応ここまではいいですか。ラット、マウスの長期まで行きましたけれども。

○本堂課長補佐 次は131ページです。

○梅村座長 形質転換試験です。これは山田先生、どうなのですか。

○山田専門委員 もともと遺伝毒性試験に入っていたのですけれども、遺伝毒性を見てい

る試験ではないので、その他の試験にしてくださいということで移していただきました。それについて中江先生から、その他の試験に入っているけれども、陽性なのだから何か議論をしなければいけないのではないですかという御意見をいただいたのですが、もともと確立した試験ではないというか、この試験法自体の評価が定まっていないものなので、陰性だったら多分載せないと思うのですが、陽性なので残しましょうという意見だったと思います。遺伝毒性の中で、事務局が調べてくださって、他の調査会でのこの試験の扱いというのをお聞きしたら、参考資料にしているというところがあったので、131ページの32行目、33行目のところにこういう記載をして、参考資料とすることにしました。

○梅村座長 わかりました。

杉山先生、このあたりいかがですか。この試験について。

○杉山専門委員 私から特にコメントはないのですが、山田先生がおっしゃった陽性の結果というのが、ラットの細胞で行われた試験であり、後々再度毒性の検証が必要となった際、情報の1つとして参照できる記載ぶりとなっている点で望ましいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。ここまでよろしいですか。

そうすると、これらを踏まえて133ページに毒性のまとめと書いてありますが、ここについてはいかがでしょうか。

○三宅係長 先ほどのWistarラットの13週間試験について書きぶりが変わりますので、7行目の「一方」のところになりますが、ラットの13週間試験は一般毒性という意味ではNOAEL、LOAELをとる試験ではなかったけれども、肝臓でこういう所見が見られていたといったようなことを記載するのかと思います。

○梅村座長 そこが変わるということですね。まとめの中の第2段落といたしますか、遺伝毒性の次の毒性のところの書きぶりがLOAELをあえて言わないという形にしましたので、少しこの書きぶりが変わりますが、それ以外の内容について何かありますか。大丈夫でしょうか。どうぞ。

○高須専門委員 その書き方を変えるということはもちろんそうでいいのですが、それに伴って変わると思うのですが、ALTの増加が認められたのでNOAELが得られなかったというのがそうではないので、試験自体がNOAELを設定できるような試験ではないので、この意味合いは残らないように修正したほうがよいように感じます。

○梅村座長 これは先生から書いてもらうのですか。

○三宅係長 とりあえず事務局でたたき台をつくって、見ていただくことを想定しております。

○梅村座長 わかりました、了解です。

ここまでよろしいですか。次は136ページまで行くのですかね。DMCの生殖発生が書いてあって。

○三宅係長 炭酸ジメチルについては、生殖発生毒性試験の参考資料として吸入試験を足しましたが、参考試験ですので毒性のまとめには触れておりません。

○梅村座長 わかりました。それで毒性のまとめが入る。ここのあたりはいかがですか。136ページの33行目から137ページの6行目までです。遺伝毒性と反復投与と発がん性あたりまでが書いてありますが、それぞれの担当の先生方、何かコメントがあれば。よろしいですか。

次に、摂取量推計に係る修正点について事務局から説明があります。

○三宅係長 一日摂取量の推計等につきましては138ページでございます。具体的な修正箇所は139ページの赤字のところでございますけれども、167回専門調査会におきまして、食品、果実ジュースやアルコール飲料に含まれるメタノール、MCの情報についてわかる範囲で記述することとされましたので、139ページに果実ジュース、アルコール飲料からのメタノールの最大での摂取量の推計、また、MCについてのぶどう酒からの摂取量の推計について記載しております。

西専門委員、森田専門委員からは事前に御確認いただいております、特に問題ない旨、御意見いただいております。

主な修正箇所については以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

西先生、このあたりいかがでしょうか。

○西専門委員 特に追加の意見はありません。

○梅村座長 この記載ぶりでよいということでしょうか。

○西専門委員 はい、結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうしますと、これで一応、一通りの審議が終了したということで、食品健康影響評価についてまとめておりますので、事務局から説明してください。

○本堂課長補佐 食品健康影響評価につきましては、これまでに毒性等のまとめの項において、化合物ごとにまとめてきた文章が、基本的に転記される形で、そこに最終的なまとめの文章がつけ加わっているというものですので、簡潔に御説明差し上げたいと思います。

○三宅係長 146ページはDMDCについて、分解物等関連物質も含めて評価することについて説明をしております。

147ページから化合物ごとの記載になりまして、二炭酸ジメチルにつきましては3行目、4行目は安定性に係る知見から「DMDCは数時間以内に全量が加水分解され、最終製品では検出限界値未満となると考えた」。その後、毒性のまとめ、摂取量のまとめについての文章を転記、記載しております。

19行目から、調査会としての結論について記載をしております。御確認いただければと思います。

メタノールにつきましては23行目からですが、体内動態のまとめ、毒性のまとめ、摂取量のまとめについて転記、記載を行いまして、本専門調査会としましては27行目からになりますけれども、「DMDC由来メタノールは」からの文章で体内動態等を踏まえ、ヒトに

おける知見、通常の食習慣でのメタノールの摂取量、FDAにより設定されたADIも考慮して、メタノールの安全性に懸念がないと考えたという旨の案を記載してございます。

149ページはカルボメトキシ化合物でございます。同じく体内動態、毒性のまとめ、摂取量のまとめを記載し、17行目から本専門調査会としての結論を記載することを考えております。

150ページ、炭酸エチルメチルです。体内動態、毒性、摂取量に続きまして、21行目でございますけれども、NOAELと推定一日摂取量との間のマージンを算出し、それにつきまして十分なマージンが存在すると記載してございます。

カルバミン酸メチルでございます。体内動態、毒性、摂取量について記載をした後、30行目からになりますけれども、非発がん毒性のところではNOAELが出ておりますのはFisherラットの13週間試験ですので、NOAELである200 mg/kg体重/日とのマージンを算出しております。

32行目以降、Wistarラット13週間試験のLOAELについても記載がございましたけれども、ここは先ほどまでの議論を踏まえて削除いたします。

36行目からは発がん性用量が200 mg/kg体重/日ですので、その下の100 mg/kg体重/日について推定一日摂取量とのマージンを算出してしております。結論としましては、3行目のLOAEL云々に関しましては削除したとして、マージンとしましては十分なマージンが存在するといった記載をしてございます。

153ページが炭酸ジメチルでございます。これにつきましても18行目になりますけれども、NOAELと推定一日摂取量との間のマージンを算出し、十分なマージンが存在すると記載してございます。

23行目からは、これらの知見を踏まえまして添加物二炭酸ジメチルとして安全性に懸念がないと判断できるかどうかについて、御確認いただければと思います。

説明は以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

今日の審議の中で大きくこの内容が少し変わるの、LOAELの部分と思いますが、そこは本文の変更にして内容も少し変わると思いますが、大筋は今、事務局から説明があったとおりになりますけれども、いかがでしょうか。151ページ30行目の「非発がん毒性」という言葉はあるのですか。

○本堂課長補佐 過去の調査会で使った事例はあるということは調査しました。

○梅村座長 非発がん毒性って余り聞いたことがないですね。

○三宅係長 過去の事例ですけれども、153ページの枠囲みの下に書いていますが、2009年の清涼飲料水評価書「クロロホルム」でして、余り最近の事例では見つけることはできませんでした。

○梅村座長 添加物だとそもそも発がん性って余り出てこないのが慣れていないのですけれども、通常、農薬とかその他だと発がん性の評価が入ってくる中で、普通の毒性のこと

を何て呼ぶのですか。

○吉田緑委員 農薬だとジャスト毒性でございます。

○梅村座長 だからそうだと思うのです。正確に言えば毒性は発がん性を含んでいるのだけれども、こういうときには発がん性と毒性と言うのではないかなと思うのですが。

○三宅係長 それで誤解がないようでしたら、毒性とさせていただきたいと思います。

○梅村座長 農薬の評価書も参考にしながら、それでよければ、私はそのほうがいいと思いますので、非発がん毒性はちょっと聞き慣れなさ過ぎてしまって。私からの意見はそうです。

その他ありますでしょうか。最後のまとめのところなのですが、内容については今までの議論がそのままこちらに転記されているということにはなっているのですが、何かお気づきの点があれば。途中で西先生、松井先生からの御意見がありました。これは反映されていると考えてよろしいのですか。

○三宅係長 西専門委員からの意見は反映しておりますけれども、松井専門委員の意見につきましては、他の体内動態の先生と相談したほうがいいかなと思って反映していません。

○梅村座長 なるほど。松井先生、ちょっと御説明いただけますか。149ページのところです。

○松井専門委員 ここでは2点指摘しております。メタノールのところで「ギ酸の代謝反応速度については、げっ歯類と霊長類との間で大きな差が認められ」というのは曖昧な表現で、どういう差なのかをちゃんと書いたほうがいい。げっ歯類の代謝活性が高いですよね。それをちゃんと書いたほうがいいというのがこの論旨です。

もう一点、次のページは先ほど議論していただきました脂肪族アミノ酸の使い方です。ですから芳香族アミノ酸以外の芳香族アミノ酸ではなくて、「以外のアミノ酸由来の」という表現。これは先ほど議論したとおりですので、そのように修正していただけたら問題ないと思います。

○梅村座長 先生おっしゃったのは、147ページのメタノールの最初の段落の中に出てくる言葉、26行目です。このあたりは代謝の先生よろしいですか。

○頭金専門委員 先ほどのげっ歯類のほうが高いという御指摘ですよね。そういうことを書いたほうがいいということで、それでよろしいかと思えます。本文のメタノールのまとめもそうなのですか。

○三宅係長 現在は同じ記載を並べていますので、こちらを修正したら体内動態のまとめも修正します。

○頭金専門委員 そちらも両方修正してください。

それから、149ページの6行目も先ほど議論したとおり、芳香族削除をお願いします。

○梅村座長 ありがとうございます。

他にございますか。よろしいですか。どうぞ。

○杉山専門委員 1点だけコメントなのですが、事務局に確認したい件なのですが、要約

で二炭酸ジメチルの5行目、DMDC添加物云々かんぬんということで知見等に関するものであるということなのですが、例えばDMDCに限っての話ですが、これは毒性のまとめはDMDCの添加飲料についてのみ基本書かれているという理解ですけれども、ここの理解は大丈夫ですか。要は要約でDMDC単剤のような書きぶりがある中で、毒性のほうは結局はDMDC飲料についてのみの話になろうかと思いますが、この辺について今後、まとめ方で何かお考えはございますか。

○本堂課長補佐 済みません、理解し切れていないのですが、修正するとしたらどういうことをお考えですか。

○杉山専門委員 多分、お書きになっていることというのは、要約のほうは正しいかと思うのです。炭酸ジメチル単剤での急性毒性とか試験結果もあった上での書きぶりなので、厳密には間違っていないと思うのですが、ぱっと読むと要約のほうで単剤のことがメインで、DMDC添加飲料が附属的な書きぶりになっているにもかかわらず、実際の本文中は恐らくDMDCに限って言いますと飲料メイン。DMDC添加飲料メインの話になっていると思うので、その辺の違和感みたいなところなのですが。

○本堂課長補佐 各箇所温度感が変わらないようにするべきなので、そこは全体を見て最終的に確認させていただきます。

○梅村座長 例えば今、言っているのは147ページの最後もDMDCの安全性に懸念がないとなってしまうところあたりがということですか。

○杉山専門委員 それも含めてです。

○梅村座長 そのあたりはどのように考えていますか。適切に使用される場合に含まれている。

○本堂課長補佐 その前提があって、DMDCの安全性に懸念がないとしているところです。

○梅村座長 一応それで納得していただきましたでしょう。

他にございますか。よろしいでしょうか。一応もうすぐ締め切りますけれども、御意見いいですか。随分長くなってしまいましたが、済みません。よろしいですか。もしこれで議論が出尽くして皆さん合意いただけたということであれば、ただいまの審議結果を添加物調査会の審議結果として食品安全委員会に報告することにします。

評価書案の取りまとめは座長に御一任いただきたいと存じます。また、本日の審議を踏まえ、更に評価書案に盛り込むべきとお考えの事項については、事務局に御連絡いただくようお願いいたします。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。

○三宅係長 御審議ありがとうございました。先生方には本日の御審議を踏まえた評価書案ができ次第、その御確認をお願いし、座長に報告、取りまとめをお願いいたします。取りまとめをいただいた評価書案につきましては、本専門調査会の審議結果として委員会に報告をさせていただき、了とされましたらホームページ等を通じてのパブリックコメントの募集とさせていただく予定です。いただいた御意見等の対応については、座長と相談す

ることとさせていただきたいと存じます。

○梅村座長 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。

特になければ、大変時間を延長してしましまして申しわけございませんでしたが、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か。

○本堂課長補佐 次回会合は御審議いただく品目、日程等が決まり次第、御連絡させていただきたいと思います。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして第168回「添加物専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。