

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 180 回 会 合 議 事 録

1. 日時 令和2年9月24日（木） 14:00～17:46

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 亜硫酸水素アンモニウム水に係る食品健康影響評価について
- (2) ポリビニルイミダゾールーポリビニルピロリドン共重合体に係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

【添加物専門調査会専門委員】

梅村座長、石井専門委員、石塚専門委員、伊藤裕才専門委員、宇佐見専門委員、杉山専門委員、祖父江専門委員、高須専門委員、高橋専門委員、瀧本専門委員、多田専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、中江専門委員、西専門委員、松井専門委員、横平専門委員

【専門参考人】

伊藤清美専門参考人

【食品安全委員会委員】

川西委員、吉田緑委員

【指定等要請者】

独立行政法人酒類総合研究所

【事務局】

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、蛭田評価情報分析官、川嶋課長補佐、池田評価専門職、杉山係員、庄司参与

5. 配布資料

資料1 添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」（案）

資料2 添加物評価書「ポリビニルイミダゾールーポリビニルピロリドン共重合体」（案）

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、第180回「添加物専門調査会」を開催いたします。

本日は、新型コロナウイルス感染症の拡大防止のため、令和2年4月9日食品安全委員会決定「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について」に基づき、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。また、傍聴者を入れずに開催することとし、議事録は、後日、ホームページに掲載することといたします。

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。

現在、16名の専門委員に御出席いただいております。

瀧本先生は遅れて、北條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、専門参考人として伊藤清美先生に御出席いただいております。

また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元に第180回添加物専門調査会議事次第を配付しておりますので、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い。

○川嶋課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料1「添加物評価書『亜硫酸水素アンモニウム水』（案）」。

資料2「添加物評価書『ポリビニルイミダゾールーポリビニルピロリドン共重合体』（案）」。

また、机上配付資料が2点ございます。

参考文献等は、タブレット端末又はWeb会議システムで御出席の先生方は事前にお送りしたCD等を御参照いただければと存じます。

資料の過不足等はありませんでしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告いたします。

議事（1）及び議事（2）に関する審議の文献のうち、専門委員が厚生労働省が実施した調査等の資料作成に係る検討会等の構成員であったもの、食品一般の摂取量推定値報告の研究者であったものが含まれておりますが、これらの文献は、本日の議事の品目に限らず、食品等一般の内容であることから、関与した専門委員が調査審議等に参加されたとしても、中立公正を害するものにはならないと考えております。

その他、本日の議事に関しまして、平成15年10月2日委員会決定2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上でございます。

○梅村座長 提出いただいた確認書について、相違はありませんでしょうか。

それでは、議事に入りますが、本日、審議を予定しております2品目につきまして、調査審議の促進を図るため、指定等要請者である独立行政法人酒類総合研究所の出席を求めています。

酒類総合研究所から出席される方は、専門委員及び委員からの質問に答える場合に限り、座長の指示に従って発言するようにしてください。

それでは、議事に入ります。

議事（1）「亜硫酸水素アンモニウム水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。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

まず、資料の取扱いについて御説明いたします。今回、非開示資料はございません。

まず、本品目に関しましては、品目概要から「安全性に係る知見の概要」に関する前回からの修正点等について説明をさせていただきます。

資料1の5ページをお開きください。5ページ1行目の品目の概要です。

4行目、多田専門委員よりコメントいただきまして、亜硫酸水素アンモニウム水の場合、発酵助成剤としての用途が重要であり、概要書の記載順にそろえてはとコメントいただきまして修正をしてございます。

次に8ページ3行目、四角囲みです。多田専門委員より御提案いただいた文を追記すると理解しやすくなると思いますとコメントをいただきまして、いただいた文章を追記させていただきます。

次に13ページ4行目からの「オーストラリア及びニュージーランドにおける評価」です。10行目ですけれども、ワイン製造における加工助剤としての亜硫酸水素アンモニウムの使用については、公衆衛生及び安全性に係る懸念は認められなかったと結論づけたと追記させていただきます。

次に20ページをお開きいただきまして、体内動態でございます。26行目、石井専門委員より、本文の表現が曖昧になっている、修文が必要と考えますとコメントいただきまして、同じページの22行目から23行目のとおり修文をさせていただきます。

続きまして、53ページまでお進みいただきまして、18行目「事務局より」です。前回の調査会における御議論を踏まえまして、飼料中に被験物質のほかにチアミンを添加した混合物を混餌投与した試験であることについて、1ページお戻りいただきまして52ページの12行目からの見え消しのとおり、試験方法の箇所にチアミンに関する記載をしてございます。

こちらにつきましては54ページ下段、四角囲みのとおり、コメントを複数の先生方からいただきまして、下段の中江専門委員のコメントのとおり、もともと評価の際にも十分量以上のチアミンが添加された基礎飼料に被験物質を混合して投与した試験であることに留意する必要があると専門調査会の判断のところに記載をしてございましたが、こ

ちらにつきましては55ページの中段、中江専門委員のコメントのとおりで、チアミンによる毒性のことを懸念するように読めます。「判断した」で止めたほうが誤解等はないという御指摘をいただきまして、本日御欠席の北條専門委員のコメントを読み上げてさせていただきます。

生殖発生毒性の記載を例にすると、前半の試験方法の記載部分に「この試験は、ピロ亜硫酸ナトリウム添加において生じる、飼料中での分解によるチアミン欠乏の抑制を目的に、全群に対して基礎飼料にチアミンを添加している。」と当該試験の留意点を明記しているので、専門調査会の判断の記載部分は「～と判断した。また、最高用量においても生殖毒性は認められないと考えた。」でよろしいのではないかと思いますとコメントいただいております。こちらの内容でほかの先生方からも賛同する旨のコメントをいただいております。

続きまして、59ページ1行目、本日御欠席の北條専門委員よりコメントいただいておりますので読み上げます。2%投与群ではF₁及びF₂世代の親動物に体重増加抑制が見られているので、「体重」の記載は削除するのが適切と思われるかとコメントいただきまして、御指摘のとおり、58ページの4行目のとおり、「体重」の記載を削除させていただいております。

次に64ページ30行目の四角囲みです。「事務局より」、発生毒性に係るNOAELを80 mg/kg 体重/日未満として記載してございましたけれども、LOAELと記載すべきでしょうかと伺ってございまして、本日御欠席の北條専門委員よりコメントいただいておりますので読み上げます。どちらの表記であっても間違いではありませんので、過去の評価書の事例を参照してはいかがでしょうか。「事務局より」です。過去事例を踏まえましてLOAELと修正をさせていただいております。

次に68ページ7行目の「③」の知見につきましては、もともと「参考資料」と記載してございましたけれども、評価対象としましたので専門調査会の判断としまして70ページの19行目以降に記載をしてございまして、このNOAELの値、262 mg/kg 体重/日に関しましては71ページの上段の四角囲み、宇佐見専門委員よりコメントをいただいております。コメントのとおり、EFSAの換算値を用いた記載としてございます。

また、同じ71ページの3行目以降「(6) ヒトにおける知見」に関しまして表31、72ページを見ていただきますと見え消しになってございますけれども、こちらの見え消し内容につきましては75ページ26行目の「事務局より」のとおりでして、前回の調査会での御指摘を踏まえまして、先ほどの表に「基礎疾患等」という項目を追加しまして、今回報告されている試験の対象者がアレルギー性疾患患者等であることを明示しました。

最後に76ページの「毒性のまとめ」についてです。2行目から30行目に関しましては評価対象とした試験結果をまとめさせていただいております。31行目以降です。読み上げます。

以上のことから、本専門調査会としては、亜硫酸水素アンモニア水由来の二酸化硫黄及

び亜硫酸塩の最小のNOAELは71 mg/kg 体重/日と判断したとしてございまして、77ページの1つ目の四角囲み、杉山専門委員からコメントをいただいております。遺伝毒性につきまして「適切な条件下で試験された経口投与の小核試験及び*in vivo*染色体異常試験では陰性の結果が得られている。」を加味した文章のほうがよいとコメントいただいております。もともとはこの「毒性のまとめ」のところで「遺伝毒性のまとめ」の一部を抜粋していたところですが、御指摘も踏まえまして「遺伝毒性のまとめ」におきまして杉山専門委員からいただいた文章を追記させていただいて、毒性も含めた「遺伝毒性のまとめ」の結論である「生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はない」というように記載を変更させていただいております。

次の「事務局より」の四角囲みです。NOAEL設定根拠となった胃での所見については、直接的な影響によるものである可能性も考えると、この影響が重篤な毒性影響ではないと考えてよろしいでしょうか。また、その場合、当該検討結果は「毒性のまとめ」、健康影響評価のどちらか、あるいは両方に記載すべきでしょうかというように伺っております。下段の「事務局より」ですが、この「毒性のまとめ」「食品健康影響評価」に追記をしておりますが、最終的には78ページの「事務局より」のとおりでございますが、NOAEL設定を判断しているところに「毒性所見は～重篤な毒性影響ではない」を書いて、疑問が生じる可能性がないようにということで、「毒性のまとめ」では、当該記載はせずに最後の「食品健康影響評価」のADIに関連する記載のところ、こちらに記載させていただきます内容を記載させていただいております。

事務局からは以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、最初に戻りまして品目の概要のところですが、多田先生、いかがですか。これでよろしいですか。

○多田専門委員 問題ありません。

○梅村座長 13ページに追記が入っていますけれども、オーストラリア・ニュージーランドの評価もこれでよろしいですか。

○多田専門委員 よろしいです。

○梅村座長 裕才先生、いかがでしょう。

○伊藤裕才専門委員 結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうしますと、「体内動態」になりますけれども、20ページ21行目ぐらいから文章が少し分かりにくいということだったので、石井先生、いかがでしょう。

○石井専門委員 文章がこなれていなかったのでも、ちょっと修正させていただきました。

「限られており」のところは分かりにくいので限定的でありという具合に変えさせていただいたのですが、それでよろしいでしょうか。

○梅村座長 この文章でよろしいですか。石井先生。

○石井専門委員 私がちょっと直させていただきました。

○梅村座長 松井先生、いかがですか。ありがとうございます。

そうしますと、ここままで何かございますか。「毒性」に移りますけれども、よろしいですか。

そうしますと、次は「毒性」に入りまして、53ページですか。飼料にチアミンを添加した試験のところですね。横平先生、いかがですか。

○横平専門委員 前回、チアミンの件についてはビタミンB1欠乏を毒性影響と捉えるかどうかで議論があったと思うのですが、その辺は多分たしかビタミンB1欠乏を来すことは毒性影響として大きく捉えないということから今回の評価書案の修正に至ったと思います。その上で、修正されてメールベースで結構議論したのですが、いい文章になっているのではないかなと思います。いかがでしょうか。

○梅村座長 最終的にこれは「判断した」で止めたということですね。留意の具体的な内容が分からないのというような議論になって、これでよろしいですか。

○横平専門委員 私はこれでよろしいのではないかと思います。

○梅村座長 ほかに高須先生、いかがでしょう。

○高須専門委員 私もこの文章でよろしいかと思います。試験条件としてのチアミンを添加しているということも書いてありますし、最終的な文章もやはり「判断した」で終わるほうがよろしいかなと思うので、この文章で同意します。

○梅村座長 中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 これについては54ページから55ページにかけて経緯が何となく分かるように記載されていますけれども、ここに書いてあるとおりにコメントさせていただいて、ほかの先生の御意見もありますが、いい感じで直っていますので私としてはそれで結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

その他、毒性担当の先生、御意見ございますか。よろしいですか。

そうしますと、次は59ページに行きまして体重のところ。北條先生はいらっしゃらないのですが、体重は少し抑制がかかっていたので、それを反映して58ページの4行目、投与の影響が認められなかったところの「体重及び摂餌量」になっていたところの「体重」を削除したということなのですが、北條先生がいらっしゃらないのだが、毒性担当の先生、主担当、高須先生。

○高須専門委員 特に異論はございません。北條先生の御意見でよろしいかと思います。

○梅村座長 横平先生は。

○横平専門委員 私もこの北條先生の意見に同意します。

○梅村座長 ありがとうございます。

他の先生、毒性関連の先生はよろしいですか。

そうしますと、次に64ページ、生殖発生のところ、何とか未満にするか、LOAELにす

るかのところ、64ページ、一番下の事務局からの四角囲みのところなのですが、北條先生からは過去の事例はどうかというようなことで、過去事例を調べるとあまり添加物は何とか未満というのは使わないのがこれまでのやり方ではあったのですが、LOAELにしたということなのですが、この辺りは生殖発生だから宇佐見先生。

○宇佐見専門委員 この記載でいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

この辺り、いかがですか。大丈夫ですか。何か御意見ございますか。よろしいですか。

そうしますと、次が70ページ、参考資料だった試験が復活して、それに関連して70ページのところ、18行目からの記載なのですが、これは宇佐見先生、御意見いただいている。数字だ。宇佐見先生の御指摘のとおり数字に変わっているとは思いますが、宇佐見先生。

○宇佐見専門委員 これはNOAELにするところの換算がこれでいいのかという話で、毒性の書き方に合わせて、EFSAの記載内容にしたということです。

○梅村座長 EFSAの換算値を使ったということ。

○宇佐見専門委員 統一したほうがいいということで、EFSAの換算値にしたと思います。

○梅村座長 この262にという数字ですね。

○宇佐見専門委員 そうです。

○梅村座長 では、これでよろしいですか。

○宇佐見専門委員 はい。

それから、毒性と生殖発生毒性の両方で引用しているのですが、毒性のほうでは57ページの表22で所見表に体重に関する所見がありません。両方で引用するときは最初から毒性のところからすり合わせするようにしたほうがいいということです。

○梅村座長 表22の毒性所見に体重増加抑制が入っていないということですか。

○宇佐見専門委員 はい。

表22には入っていないのですが、北條先生のコメントでは体重増加抑制があるからという話です。

○梅村座長 そうです。

○宇佐見専門委員 何ページでしたか。

○梅村座長 58ページ。57ページの「②」のラットの2年間反復投与の試験で、Tilらの試験で。

○宇佐見専門委員 北條先生のコメントは何ページでしたか。59ページの1行目に北條先生の2%投与群での体重増加抑制が表22にはないのですね。それが北條先生としては生殖発生毒性試験として見たときにこれを見つけたということだと思います。

○梅村座長 多分そうではないか。

○宇佐見専門委員 表22のことは確認していなかったのですが、先ほどの58ページのところで、唐突に記載を消すことになったのは、毒性と生殖発生毒性を別々に見て最終

的にすり合わせたことによると思います。

○梅村座長 今、御指摘のF₁とF₂世代の親動物における体重増加抑制は69ページの表30にまとまっているのです。

○宇佐見専門委員 そうなのですね。生殖発生毒性での所見と一般毒性での所見とが混じってしまっていて、こういう試験は再掲という形ではなく、一括にしたほうがいいのではないかなということです。この品目ではないですけれども、次の品目で生殖発生毒性の併合試験とかあるので、毒性と生殖発生毒性の両方で引用する場合は、併合試験の様な項目でまとめて見てしまうようにしたほうがいいのではないかと思います。

また、今回は再掲したときに表22の毒性所見が生殖発生毒性では引用されていません。生殖発生毒性を評価する場合は親動物の毒性量と児動物に対する毒性量との関係を見るので、まとめて評価を記載するような方法を考えたほうが良いと思います。

○梅村座長 これまでのやり方だと、そういう併合になっているような試験の場合は、もともとF₀の親の所見を毒性側に書いて、F₀の子供以降、F₁の親と子供、F₂の例えば親と子供の所見を生殖発生毒性のほうにまとめるという形で整理していたと思うのですけれども、そのやり方がベストかどうかは分かりませんが、その変更はまた検討するというところにさせていただいて、大きな変更になってしまうので、これも何回目かの審議の品目なので、その議論はもう少し前の段階かなと思いますので、これは少し代謝のところの吸収だ、排泄だというあたりと種類は違うかもしれないですが、それらを含めて書き方の記載の仕方については後日の議論とさせていただければと思うのです。

今の書き方は従来の書き方のまとめなのですからけれども、そのような中で例えばそういう懸念があれば、宇佐見先生がおっしゃるようにF₀の親の毒性影響が生殖発生の評価に関わってくるので、それをどう生かすかという生殖発生項目の中でどうやって生かしていくかという議論にはなると思うのですが、その立場で見たときにこの文章はまずいですか。宇佐見先生。

○宇佐見専門委員 今回はこれでいいと思いますけれども、いろいろな毒性所見が出てきたときに毒性の記載を参照するようにするのか、生殖発生毒性のところと同じ毒性所見を再記載するという事です。先ほどの摂取量の問題などもあり、毒性と発生毒性の記載のすり合わせは早めにやったほうが良いと思います。

○梅村座長 分かりました。

毒性の先生、いかがですか。あまりここで深く議論することはできないのですけれども、毒性の項目のところと毒性と生殖発生併合のところと生殖発生単独のところというように分けては書きづらいという気はするのですが、宇佐見先生、今回はこの形でもということなので、将来的に何かよいアイデアがあれば毒性の先生方、少し頭の片隅に入れておいていただいて、今後の評価書の書き方のところで少しアイデアを出していただければなと思います。よろしいですか。

そうすると、70ページの262という数字はこれでオーケーということですよ。ここま

で動物のところ、一応終わってしまいますが、いいですか。よろしいですか。

そうすると、今度は72ページのヒトのところです。アレルギー性疾患患者であったことを明示というようなお話で72ページの3行目にその記載が入ったのですが、祖父江先生、いかがでしょう。

○祖父江専門委員 これはそのとおりでいいと思います。

○梅村座長 そうしますと、それに引き続き75ページのところで「ヒトにおける知見のまとめ」がありますけれども、ここについてはいかがですか。同じ内容にはなっているかもしれないのですが、祖父江先生、いかがでしょうか。

○祖父江専門委員 このとおりで問題ないと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

瀧本先生、いらっしゃるかな。

○瀧本専門委員 おります。すみません。

○梅村座長 いえいえ。何か御意見ございますか。

○瀧本専門委員 この「ヒトにおける知見のまとめ」のところですが、これは亜硫酸塩に関してはこういったアレルギー反応の報告が多数あるのですが、この品目だけを対象にした報告はないという趣旨ですね。75ページ21行から23行のところ。

○梅村座長 そうです。

○瀧本専門委員 ただ、亜硫酸塩、うまく表現ができないのですが、このヒトにおいて今回の品目と亜硫酸塩はこういうように違うよというのがもう少し分かりやすい表現があるとより伝わるのかなという気がいたしました。今すぐ適切な表現が思い浮かびません。すみません。

○梅村座長 祖父江先生、何かありますか。

○祖父江専門委員 ここは事実を述べているだけなので、違いに関しての特徴を詳細に記述するのはなかなか難しいかなと思うのですが、とにかく事実の記載ということにとどめているということだと思います。

○梅村座長 先生、いかがでしょうか。

○瀧本専門委員 ここはあくまでヒトにおける知見だけのまとめなので、もう少し全体的話は最後のまとめのところに入れればいいのかと思いますので、ここはこれで結構です。

○梅村座長 分かりました。ありがとうございます。その後、その「毒性のまとめ」について御確認いただきたいのです。

「毒性のまとめ」の76ページのところなのですが、77ページのところに杉山先生から遺伝毒性について御意見いただいていたのですが、この辺り、いかがですか。杉山先生。

○杉山専門委員 事務局案どおりで結構でございます。

○梅村座長 先生の御意見は何か文章を加えたほうがというようなお話ではなかったですか。

○杉山専門委員 もともとはそのような御提案をいたしましたけれども、事務局案のほう

からまとめとしてシンプルに書くというようなことの御提案がありまして、私としては、それはそれでまとめということに関しては分かりやすい文章かなと思ひまして特段異論はないというところで判断をいたしたところです。

○梅村座長 それで先生の御意見は「遺伝毒性のまとめ」のほうに反映させていただいたのですね。

○杉山専門委員 そのように理解しております。

○池田評価専門職 46ページでございます。

○梅村座長 46ページの3行目から本専門調査会としてのまとめになっていますが、ここに先生が提案していただいた文章が入っているのですよね。

○杉山専門委員 45ページの25行目からかと理解しております。

○梅村座長 そういふことか。

○杉山専門委員 この文章が入っておりますので。

○梅村座長 先生、46ページの4行目からではないのですか。

○杉山専門委員 おっしゃるとおりですね。最終的には「したがって」という3行目からの先生がおっしゃったところにこれが結びついでこのまとめというところで、私のほうからは特段、もうこれに関しては異論がないというところを申したところです。

○梅村座長 ありがとうございます。

戸塚先生、いかがですか。

○戸塚専門委員 私も事務局案に賛成です。特にここでまたもう一度詳しく述べることもないかなと思ひました。

○梅村座長 「遺伝毒性のまとめ」はこれでよろしいということでしょうか。

そうしますと、また76ページの「毒性のまとめ」に戻りますけれども、ブタの48週間の経口試験で、亜硫酸水素アンモニウム水由来の二酸化硫黄及び亜硫酸塩のNOAELとすることというところは、31行目、以上のことから、亜硫酸水素アンモニウム水由来の二酸化硫黄及び亜硫酸塩の最小のNOAELは、71 mg/kg 体重/日（二酸化硫黄として）と判断したという、この部分についてですが、高須先生、いかがでしょう。

○高須専門委員 ここに関しては「事務局より」というところにもございますように、このブタの試験で出ている変化は胃の炎症ですね。あと胃の上皮の過形成みみたいな変化で、こういった影響が被験物質の直接的な影響の可能性が考えられるというようなことと、その病変の程度を考えると重篤な変化でないと言えるのではないかとということで、そのような意見を述べたということで、これをどのようにまとめるかは先生方の御意見も踏まえながら「事務局より」という部分になっておりますが、そういった状況で胃の変化についてまとめたということです。

○梅村座長 横平先生はいかがでしょう。あと、その書き場所も一遍に話してしまったほうがいいかもしれないのですけれども、つまり、重篤ではない胃炎に関する判断をどこに書き込むかというところ、少し議論になっていたと思うのですが、その辺り、いかがで

すか。今は結局、健康影響評価のところまで述べるにとどめたという形なのですが、その辺り、横平先生、いかがですか。

○横平専門委員 私も現行で基本的には同意なのです。この事務局からの命題について高須先生とかぶるのですけれども、2つポイントがあって、一つは、この胃の所見が亜硫酸塩、この被験物質の直接的な影響かどうかという点と、もう一つは、それが重篤な影響かどうかという、その2点だったと思います。

これが混同されている、ごちゃ混ぜになって1つになっているような文章なので、まずそれを分けて考えたところ、胃の所見は直接的な影響によるものと考えられるというのが一点と、その影響が重篤かという、重篤はどういう定義なのかなと事務局とやり取りしたのですけれども、医薬品の場合、生死に関わるようなものとか、大きな後遺症となって残るようなものを重篤と考えるというのがあったのですが、どうやらこの場合、同様の意味合いで重篤というのを考えていいたらいいと思われそうです。そういうことから、この毒性影響はあるのだけれども、重篤ではない。しかし、胃の影響については直接的な影響なのでNOAELの設定根拠になり得るだろうというのが多分この議論の最終的な結論だと思います。

あまり重篤、重篤でないにポイントを置いてしまうと、中江先生が指摘されているように重篤でないのだったらなぜそれをNOAELの指標として取るのかということの疑問点につながっていくので、これは多分、メインフォーカスは胃の所見、直接的な影響が胃に現れたということが重要なのだと考えています。というところでNOAELの設定として、さらっと胃に直接的な影響があるから、その濃度を根拠にNOAELを設定したという感じで、「毒性のまとめ」のこの感じがいいのではないかと考えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

中江先生、これでよろしいですか。

○中江専門委員 今、横平先生がおっしゃっていただいた通りで、ここの経緯にも書いてあるように、前回の後に蒸し返すような議論を持ち出して申し訳なかったのですけれども、ちょっと気になったということで直していただきました。ほぼこれでいいのですが、1つだけ現在、今おっしゃっている直接作用だとかという表現は健康影響評価のほうだけに書いてあるのですが、「重篤」はともかく、直接作用だと考えるのだということは、78ページの私の意見のところに書いてあるように、そもそもの試験のところ、ですから53ページあたりですか。その最後のところにNOAELの判断が書いてありますが、ここにむしろ記載しておいたほうがいいような気がするのです。

今は普通に1.0%以上で病理組織学的所見があったからNOAELは0.5%で71だというようにさらっと書いてありますけれども、ここに文言はあれですが、直接作用だとかいうことは書いておいたほうがいいんじゃないかなと思います。何もそういうことが触れられていない状況で、健康影響評価でいきなり直接だの重篤だのということが出てくるのも、もしも奇特な方が真面目に読んでいたら何で？と思われるかもしれない。

「毒性のまとめ」に書くのは誤解を生むのでやめたほうが良いというのがもともと私の意見ですけれども、今、直していただいて健康影響評価のほうに移していただく、これはこうしていただいてよかったと思いますが、それに加えて、やはりもともと試験のところ、53ページのところにもその試験の評価として書いておいたほうが良いと思います。それがあれば、健康影響評価で書いてあることがその試験の評価をそのまま引っ張ってきているのだねということである意味、整合性が取れているし、論理的にもよりよいと思うので、そこはお考えいただければありがたいと思います。

以上です。

○梅村座長 ほかにございますか。というのは、私があまり発言しても何なのですけれども、直接的な影響を前に出してしまうと、直接的で軽度となってしまうと毒性と取らないというのが普通ですね。そうすると、NOAELは変わってしまうので、いや、別に変わってもいいのですけれども、今回の所見が直接作用であることをどこまで証明できているかという話にもなってしまうところを少し危惧して、ここは、私は直接作用という言葉は使わないほうが良いだろうという判断をして評価のほうにも直接作用は多分書いていないと思うのです。もう単純にこの胃炎が軽度だということだけで行こうかと考えたのですが、その辺り、いかがでしょう。

○中江専門委員 中江です。いいですか。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 おっしゃるとおりだと思います。私、今、言葉が足らず、申し訳ないです。そもそも直接作用だという議論が出てきたときに私も全く同じことを考えたのです。だったら、NOAELは変わるよね。だけれども、そこは何となく皆さん、スルーなさっていたので、まあいいかと思って申し上げなかったのですが、それも含めて、むしろ重篤ではないということです。重篤という言葉については先ほど横平先生もおっしゃっていましたが、今の文章のように軽度だからというような書き方のほうが洗練されていると思います。座長の意見に賛成です。

○梅村座長 ありがとうございます。

○中江専門委員 ただ、そのことを先ほど申し上げた53ページ、知見そのもののところにも書いておいたほうが良いとは思いますが。

○梅村座長 軽度な胃炎が認められた、軽度な胃炎という言葉が53ページにも書いてしまったほうが良いということですか。

○中江専門委員 それがあったら、それと健康影響評価のところの文章がほぼ一緒になるので。というのは、そこに何も書いていないのにいきなり軽度なとかと言われてもという引っかかりが生まれるかもしれないけれども、そちらに書いてあればその「軽度」はどこから出てきたのだというようなクレームが入らないと思うのです。

○梅村座長 分かりました。

担当の高須先生、いかがですか。これは毒性のところを書く、「毒性のまとめ」に書く、

「食品健康影響評価」で書くの3つの場所があって、この結果をどこに書くかという話ではあったのですが、今、中江先生の御提案は、毒性の所見のところに書いて最後に影響評価のところでそれを踏まえての評価という形にしたほうがスムーズではないかという御提案をいただいたのですけれども、高須先生、いかがですか。

○高須専門委員 私の意見は、いきなり健康影響評価が初出というのはさすがに混乱というか突然感があるので、やはりどこかで軽度であることを述べておく必要はあるかなと思って、個別のところを書くか、まとめのところを書くかということで私はまとめのところかなというような意見を最初、コメントとしては出させていただいたのですけれども、まとめのところでは誤解を招くとなると個別のところに書くしかないのかなというのが意見なのです。少なくとも健康影響評価でいきなり軽度だからと言うのは突然感があるかなと思うので、どこかに言及しておいたほうがいいかなというように考えます。

○梅村座長 横平先生、いかがですか。

○横平専門委員 53ページの15行目以下の部分です。「1.0%以上の投与群で病理組織学所見が認められたことから」と書いてあるのですけれども、この病理組織学所見というのは、その上の表を見てもう胃の所見なのです。胃の所見のことをこの組織学的所見は指しているのです。ここを軽度の胃の所見が見られるのか、何かふさわしい文言に変えるほうがスムーズかなと思います。多分そこが頭の中で読み手にうまくリンクされない部分になるのかなと考えます。

○梅村座長 なるほど。そこに何か一言ではない、今、横平先生に提案いただいたような文言にこの病理組織学所見を入れ替える形でよろしいですか。

○横平専門委員 それを提案します。

○梅村座長 ありがとうございます。

高須先生、それでよろしいですか。

○高須専門委員 はい。それなら同意します。

○梅村座長 中江先生もよろしいですか。

○中江専門委員 (同意札掲示)

○梅村座長 分かりました。

担当ではないのですが、高橋先生、いかがですか。

○高橋専門委員 今までそういう所見のところに程度というのを記載していたのでしょうか。今回だけこういう形で軽度ということを示すということなのですか。

○梅村座長 その辺りはどうですか。やはり軽度はまずいかな。

○高橋専門委員 少し違和感を覚えますけれども、ほかのところはあまりそういう程度というのを記載していないにもかかわらず、ここだけ毒性所見として軽度と入れるのはどうなのかなと思ったのです。

○梅村座長 言葉的に何かいいアイデアはありますか。

ほかに中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今までの事例を完全にはっきり記憶しているわけではないですけども、所見が軽いがNOAELに取ったとか、あるいは逆にあまりにも軽いからNOAELに取らなかった、non-adverseとしなかったとか、そういうことを記載した例が過去にはあったと思います。この場合、高橋先生がおっしゃるように軽度だということを書かないのだということであれば、健康影響評価も含めて全然書かなければいいと思う。だけれども、今回、健康影響評価で何で書いたかという理由があって、その理由が生きているのです。健康影響評価のその部分をなくしても論理が成り立つのならば別に全部書かなければいい話なのですけれども、今のところ、論理を成り立たすためにも軽度であるということが必要だと考えられているわけです。

その前提で話をした場合には、先ほど私を含めほかの先生方もおっしゃっているようにいきなりここで軽度と出ているのはどうよという話になるので、もともとのところを書いておけばいい。それについては、多分前例はあると思うし、少なくとも議論をしたことはあるはずです。繰り返しになりますけれども、これこれという所見があるが、これはあまりにも軽度だからadverseを取らない。もしくは比較的軽いけれども、これこれの理由でadverseを取ったとかそういう議論をした記憶はあります。

○梅村座長 そうすると、もう少し踏み込んでしまって、例えば軽度ではあるものの毒性影響と判断しとまで言うてしまうかどうかということです。専門調査会の判断なので、判断を入れるのはいいのですけれども、実際はそうしているわけですね。現実には軽度なのだけれども、これは一応毒性影響と取っているわけなのでNOAELなのですが、そこまで書いてしまいますか。それとも軽度ではあるものの毒性影響と判断してNOAELを幾つ幾つにしたというようにしますか。

高須先生、いかがですか。ちょっと言い過ぎですか。

○高須専門委員 どうなのでしょう。すみません、ちょっと。

○梅村座長 横平先生は。

○横平専門委員 私、代案として出すのであれば、確かに軽度としてはなかなか病理学的にも軽度の基準はいつも悩むところがあって、論文とかでも軽度はどういう基準で使っているのかとすぐ訊かれているところがあるので、重篤という言葉も使うのはやめましょう的な方向になっているのですが、一方で、あえて軽度でないを言い換えるとすると重篤とは言えないものみたいな言い方がいいのではないかなと少し今、思うのです。例えば重篤ではないものの、胃の影響が見られたみたいな文言にするといいのかなと思いつつ、重篤を使うのがどうかなと思うので悩ましいです。すみません。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 おっしゃっていることは分かりますけれども、重篤というのがlife-threateningという意味であれば、重篤でない変化を毒性と取っているのは当たり前ですよ。例えば肝炎があったとして肝炎の全てがlife-threateningだというわけではないです。もっと言えば、極端な話、良性腫瘍があったとしても、それはlife-threateningかと言われ

たら、そうではないです。だから、何を言いたいかというと、軽度な変化、要は重篤でない変化、**life-threatening**でない変化を毒性と取ることは普通にしていることです。だから、重篤でないからNOAELを取る、取らないというのは**logic**が成り立たないですね。

軽度である、もちろん横平先生おっしゃるように、では軽度とは何だという話になりま
すけれども、学术论文をここで書いているわけではないので、極端なことを言えば、その
時代その時代で変わってくるものだが、ごく普通の日本語として軽い変化。その軽いとい
うことがあまりにも軽い場合、だから、昔からの言い方では軽微とかという言葉を使いま
すけれども、言葉はともかくとしてあまりにも軽い場合は何か所見があるがそれを毒性と
取りませんということで、いわゆる**expert judge**をやってきたわけではないですか。軽度
と言われても、軽度だから毒性ではないというのもまた成り立たない理論ですね。

この問題は、NOAELを取るけれども、これが結局、一番低いNOAELになってしまうが、
その根拠となった変化がはっきり言えば大したことがないから摂取量と比べれば問題ない
ですよという**logic**なわけなので、だけれども、NOAELが出ている以上どうこうというの
を事務局としては懸念なさっているわけです。NOAELが出ているが、そういう評価をして
もいいよという**logic**の一つとしてNOAELの根拠となった変化がそれほど強くないという
ことをわざわざ書いているわけです。

軽度という言葉がどうしても嫌なら「それほど強くない」でもよくて、別に言葉なんか
はどうでもいいわけです。何を言いたいかということがちゃんと伝わっていればそれでい
いので、文言は前例であったり、あるいは今、申し上げた何を言いたいかがはっきり分か
る、行政用語として問題のない、かつ読み物として読んで矛盾のない単語と位置を決定し
ていただければそれでいいと思います。だから、軽いのだ、重くないのだということと言
うべきであって、だけれども、重篤でないからと言ってしまうと、先ほど言ったようにそ
んなものは幾らでもあるので、それでは、よろしくないと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

過去の事例も調べてもらって、その毒性の所見のところにグレードというか、軽度だ、
重度だ、何だかんだみたいなことが書いてあるかどうか、1回確認させてもらいます。論旨
的に今、皆さん、御異論ないのだと思うのです。今、中江先生、丁寧に説明していただい
たとおりの筋なのです。なので、軽度である、軽度という言葉が使われているかどうか分
かりませんが、ちょっと調べさせてもらって、そのような趣旨の言葉をここに入れ
させてもらおうかと思っています。高橋先生、よろしいですか。

○高橋専門委員 それで結構です。

○梅村座長 石塚先生、御意見をお願いします。

○石塚専門委員 軽度という言葉は今まで評価書に実は何度も使われておりました、所見
のところでも例えば軽度な体重抑制だとか軽度な何とか細胞増殖とか何度も使われてきた
ので、所見のところに書くのは、私は何も問題ないのかなと思っています。

今の事務局案で、所見のところにその言葉を追加すればこの後の健康影響評価のところも先生方がおっしゃるとおり、特にそごがないので、私はそうしたほうがいいのかというように思っております。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。貴重な御意見、ありがとうございます。

一応高橋先生、そのような前例もあるということなので、この線でよろしいですか。

○高橋専門委員 私が気にしたのは、胃のほうだけ軽度過形成と書いて食道のほうは書かないのかなとか、そういうニュアンスで聞いたのです。

○梅村座長 これはたしか横平先生、何か全体に言っていませんでしたか。軽度な病変、何でしたか。軽度な胃だけか。

○横平専門委員 胃だけで今まで取り上げてきたと思うのです。でも、食道でもそうですね。胃、食道。食道も取り上げてもいいと思います。胃、食道に病変。

○梅村座長 軽度な胃、食道の病変が認められたことからでいいですか。

○横平専門委員 はい。

○梅村座長 高橋先生、それでよろしいですか。

○高橋専門委員 結構です。

○梅村座長 よろしいですか。ちょっと長引いてしまいました。ごめんなさい。

では、一応「毒性のまとめ」まで修正箇所等を確認いただきましたので「食品健康影響評価」について事務局から説明してもらいますが、ちょっと待ってください。

宇佐見先生、どうぞ。

○宇佐見専門委員 「毒性のまとめ」についてですけれども、次の品目でもコメントしているのですが、ここでこれだけ詳しく書くのはよくないのではということです。遺伝毒性とヒトについては簡潔に述べていますね。それはなぜかという、多分75ページとか前のところでそれぞれまとめがあるからなのですね。そうであれば、この辺の毒性所見についてもまとめるときにここは簡単にしたほうがいいのではないかと思います。

それから、ここで挙げているように何々の試験においてこのようなことが見られたからこのNOAELを採用するというような書き方をしてしまうと、この試験を選択したということになってしまうのではないかと思います。評価に当たってはどの試験を選ぶかというような評価をしているわけではなくて、全体の試験を見たうえで、信頼できる所見と一番下の低い毒性量から、最小のNOAELということだと思います。これまでのもこういう書き方をしているということですが、どの試験だとかというようなことは書いていなかったとように思います。

ここに載っている試験は、ただ単にNOAELが最小だったから載せているだけであって、例えば13行目の1972年の試験よりもっと新しい信頼できる試験があります。ここで詳しく具体的な試験について改めて書いてしまうと、実際の評価のやり方を表していないし、評価の仕方としてもよくないのではないかと思います。

○梅村座長 先生が言っているのは、例えば「毒性のまとめ」の12行目からの1972年のTilらの生殖毒性よりも、より信頼性のある評価に必要な試験があるとおっしゃっているのですか。

○宇佐見専門委員 必要な試験があるということではなくて、ここで特定の試験について詳しく書いてしまうと、この1つの試験がすごく重要だというような取られ方をしてしまうのではないかという話です。

○梅村座長 事務局、どうぞ。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

例えば先生、今、おっしゃっていただいているところだと、76ページの「毒性のまとめ」の4行目から11行目の記載ですと、1つの試験を取り上げているというよりかは、この「反復投与毒性については」の文章を見ていただくと、今回の評価書で引用している反復投与毒性試験、2つありまして、1つ目がブタの48週、7行目を見ていただきますと「また」ということで、並列で今回引用した評価書の試験を抜粋して概要をこのように引用させていただいて簡略に述べさせていただいた上で、最終的に1つの試験という意味では31行目以降の記載かと考えるのですが、いかがでしょうか。

○宇佐見専門委員 そうであれば、ここに書く必要はないということですね。そういうことを書くにしても遺伝毒性については、ここに遺伝毒性はないと判断したと2行目、3行目で書いてしまえば済むように、簡略に書けると思うのです。75ページの「ヒトにおける知見のまとめ」にあるように、ここはあっさりとしたほうが良いという話です。

○梅村座長 先生がおっしゃっているのは、反復投与毒性のまとめみたいにしてしまったほうが良いということ。

○宇佐見専門委員 そうですね。ここに個々の試験について記載することにより、特定の試験の結果が強調されないようにしたほうが良いということです。

○梅村座長 今の書き方だと、反復投与毒性、発がんも含めてですけれども、それを「毒性のまとめ」の中でまとめているわけです。なので、いろいろな試験が出てきてしまうわけ。それがもし不都合だということであれば、切り離さないとなくなってしまうですね。

○宇佐見専門委員 今回は毒性試験のまとめがここ以外にないのです。ヒトとか遺伝毒性はまとめがあるのです。ここでまとめてしまうからバランスも悪いし、ここに個々の試験が出てきてしまうわけですね。だから、ここに書くのであれば反復投与毒性については重要な毒性所見と最小のNOAELのみでいいと思います。

○梅村座長 だから、結局、生殖発生毒性は生殖発生毒性の項で1回まとめる、反復投与、発がん性等は1回そこでまとめるとやったほうが良いということですね。

○宇佐見専門委員 今よりはそれのほうが良いということです。動物の毒性試験ということでまとめをどこかにつくったら一番簡単かとは思いますが。

○梅村座長 そうすると、もう「毒性のまとめ」、要らないということになりますね。それをまとめた評価。要は書く場所の話でしょう。内容ではなくて書いている場所ですね。

○宇佐見専門委員 内容も本当はこの試験についてのこれを取ってというのは以前はやっていなかったと思うのですけれども、今回はまとめのところで、特定の試験について詳しく書くようなことは、ほかの試験を評価しなかったようになってしまっているのがよくないという話です。

○梅村座長 他の毒性の先生方、御意見いかがですか。

横平先生、どうぞ。

○横平専門委員 今、宇佐見先生の話をおなりに解釈すると、宇佐見先生は例えば「毒性のまとめ」として、遺伝毒性についてはないと判断したという文章があって、では、反復投与毒性については、これをぐっと要約すると、NOAELを72 mg/kgと判断したぐらいのシンプルさがいいということですか。

○宇佐見専門委員 極端に言えばそうですけれども、その基になった毒性所見は書いてもいいですが、そのような感じだと思います。

○横平専門委員 多分そうですね。生殖毒性については、最高用量においても生殖毒性は認められなかった。発生毒性は、催奇形性は認められない。発がん性もなかった。ヒトにおける知見は、主にぜんそく云々かんぬん、そういうシンプルにまとめて「毒性のまとめ」としたほうがいいという指摘ですね。

○宇佐見専門委員 そういう感じですか。

○横平専門委員 そうすると、やはり今のこのまとめに書いてある内容は前でちょっとまとめる必要が出てくるのではないかなと思います。それはそれでいいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○宇佐見専門委員 私もそうしたほうがいいということをおほほどから言っているわけで、そのとおりです。

○梅村座長 書き方についての先ほどの併合試験の件でもそうなのですが、もともとのこの評価書の書きぶりというのは前例に倣っていて、だから、前例に倣っているからいいというわけではないのですが、取りあえずは、今は前例に倣って書いているわけです。

その問題点を出していただくのはとてもいいことで、今後の書き方について、このように書いたほうがいいのではないかという、また先ほども例に挙げてしまいましたけれども、代謝のところ、動態のところももしかしたらもう少しいい書き方があるかもしれないというようなことにはなると思うのですが、本来は中身の議論をできれば時間が無限にあるわけではないので、その中身についての話を中心に議論を進めてもらいたいのです。もちろん、御意見は御意見としてありがたいし、今後の評価書の書きぶりについての改善にもつながるのですが、今、ここで最後のこの評価書、「食品健康影響評価」をどうしようかというところまで来ているところで、いやいや、この書き方どうなのかと、ちょっとタイミングが悪過ぎませんか。

○宇佐見専門委員 この品目では「毒性のまとめ」が出てきたのは、この会議が初めてだと思います。

○梅村座長 いやいや、「毒性のまとめ」の書き方はいつもこうやっているわけですから。

宇佐見先生がおっしゃっているのは、今、ここの「毒性のまとめ」を遺伝毒性と反復と生殖とヒトと全部まとめて書くなと言っているわけですね。書くならもっと全部シンプルに書けと、今、横平先生が確認されたと思うのですけれども、書くならば全部シンプルに書けと。それはそれでよろしいのですけれども、そうなれば横平先生がおっしゃるようどこかで「毒性のまとめ」風な細かい話も書かなければならないでしょうという話です。

○宇佐見専門委員 以前、そうしていたと思うのですけれども、そうではなかったでしたか。

○梅村座長 いえいえ、していませんよ。今まで反復投与と発がん性のまとめのところでまとめとしていませんね。それが問題だというのはもちろん、それも問題であるかどうか議論の価値は十分あるのですけれども、今ここでそれはないのではないかと私は思うのですが、いかがですか。毒性の先生、何か御意見ございますか。

今後の問題としてでも結構なのですけれども、今、宇佐見先生は遺伝毒性、反復投与、生殖毒性、発がん性、ヒトにおける知見を1個のところでまとめるのは、もしそれを使うのであれば、もっと全部シンプルに1行、2行で収めるべきだということです。そうであるとすると、横平先生がおっしゃったように反復投与や発がん性のまとめがまた別に絶対要りますね。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 恐らく座長の重ねになってしまうのだと思うのですけれども、未来永劫変えるなどはもちろん言いませんが、ここまでのいろいろな経緯の中で毒性だけに限らず今のまとめの形式は生まれてきたわけですね。これは、**user friendly**という観点からそうしてきたはずなのです。各項目があって、代謝なら代謝、毒性なら毒性というカテゴリーというか、大きなカテゴリーでこういうようにまとめましたよといった、いわゆる小括があれば**reader friendly**であるという概念で、こういうようになってきたのだと思うのです。

それ自体、私は個人的に間違っていないと思います。むしろ今までも何とかのまとめはあるのに何とかのまとめはないよというような指摘を何度かした記憶があります。だから、それに基づいて今はカテゴリーごとにまとめがあるという基本的なスタイルができた。先ほど申し上げたようにこれが絶対的に正しくて未来永劫変えるなどはもちろん言いませんけれども、今までの経緯と意味的に、今の段階では個人的にこの形式でいいと思います。

その次に、それを是としていただける場合において、この内容ですけれども、まとめを書くのならそれなりの内容がないとやっている意味がありません。だから、例えば毒性であれば、遺伝毒性はこうやって決めました、こう判断しました、反復毒性はこれこれこういうことでこう判断しました、生殖発生毒性も同じ、これこれこういうことでこう判断しましたということを書かなければ、ただ単純にこれの場合にはこれですとか、例えば遺伝毒性は問題ありません、反復毒性のNOAEL、これだと、それなら書く意味はありませんし、

読む人の立場に立てば、例えばこれこれ、反復毒性のNOAELは71 mg/kg 体重/日です。何でかということになるではないですか。そうしたら、それは71という数字はどこから出てきたのかというのは最低限書かないといけない。

そういうような形で今の形が成り立っていると思うので、先ほどとまた同じことを繰り返して恐縮ですけれども、これが完璧に正しい形で未来永劫変えるべきでないなどということは私も含めて誰も言えないと思いますが、今の形は少なくとも現時点においては経緯から言ってもuser friendlinessの意味から言っても当面このとおりでよろしいかと私は思います。もちろん、こう変えるべきだということを別途議論するのは、それはそれで有意義だとは思いますが。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

吉田先生、お願いします。

○吉田緑委員 宇佐見先生、ありがとうございます。

吉田でございます。

このところ、ある意味では毒性プロファイルのまとめとそこで見られた無毒性量を書くということなので、確かに76ページを拝見する限り、丸がずっとなかったり、繰り返しの文言、例えば5行目に本試験おける反復毒性に係るというのは、最初に4行目にも反復毒性についてはと書いてあるので、ここは少しコンパクトにはなると思いますが、可能であれば座長と事務局預かりにさせていただいて少し文言の整理をしてということで、一番大切なのは、どういう変化がどのぐらいの量にあって、どのぐらいから見られなかったかということでございますので、大分コンパクトにはなると思うのですが、ここは毒性のプロファイルを表すところなので、少なくともこんな所見を基にと先ほど中江先生がおっしゃいましたけれども、そのぐらいは記載をしないと読み手に分からないだろうと思います。

ただ、発生毒性などについては例えば催奇形性は認められなかったの一言でいいのかもしれないし、一旦、座長と事務局預かりにさせていただいて、どのぐらいコンパクトに簡潔になるかということで、またその後、先生方に見ていただくというのはいかがでしょうか。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

宇佐見先生が御提案されている内容は、またその部分も今後は検討していきたいとは思いますが、ただ、中江先生おっしゃっているようにシンプルに書くなら書かなくてもいい、つまり、そのことだけ書くならNOAEL幾つでしたというのではあまりにもそれこそ不親切だし、その数字、どこから出てきたのと絶対なるわけですので、どこかには書かなければいけないとは思っています。

今の枠組みだと、この「毒性のまとめ」というところにそれを記載する形になっているので、ただ、宇佐見先生おっしゃるように少し長いという部分は今、吉田先生が御提案の

ように預らせていただいて、重複するような部分は削除する形でシンプルにはしますけれども、ただ、もともと宇佐見先生が御指摘いただいたような具体的過ぎるとか試験を特定しているというような部分については、これは今、この状況では「毒性のまとめ」で書くということになっていますので、そこはお認めいただきたいなというように思うのですが、宇佐見先生、いかがですか。

○宇佐見専門委員 是が非でもこの意見を通そうというわけでもないので別に考えていただければそれにこしたことはないです。ありがとうございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

中江先生も何度もおっしゃっていたようにこの形がベストかどうかは分からないので、そういう御意見も大変ありがたいので、将来的にはこの「毒性のまとめ」の書き方というか、まとめの書き方というのを要は場所なのですけれども、検討していきたいと思います。

取りあえず今回はこの形で進めさせていただきますが、重複している部分については適宜削除するなりして、より読みやすい形に座長のほうで預らせていただいて、事務局と相談してまとめさせていただきます。また改めて先生方には御確認いただければと思います。ここまではいいですか。「毒性のまとめ」のところまで終われば「食品健康影響評価」に移りたいのですが、よろしいですか。何か今のうちに言っておきたいことはありますか。大丈夫ですか。

それでは、事務局、「食品健康影響評価」について説明してください。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

84ページをお開きください。2行目の四角囲み、「事務局より」のところですが、体内動態のまとめ、毒性のまとめの記載に基づきまして作成をしております。14行目から21行目に関しましては体内動態、22行目以降、次ページの11行目の結論のところまでは毒性のまとめから基本的に記載をさせていただきます。5行目の「ヒトにおける知見からは」というところですが、亜硫酸水素アンモニウムに関するヒトにおけるアレルギー性の報告はないものの、亜硫酸水素アンモニウム水由来の二酸化硫黄及び亜硫酸塩によるアレルギー性の可能性は否定できないと考えた。ただし、使用方法が本品目に関しましてはぶどう酒の製造にのみ用いられることを考慮すべきと考えたというようにしております。

また、14行目以降、摂取量の推計の結果としましては21行目の0.116 mg/kg 体重/日となると判断したとまとめさせていただきます。

また、方針としましては、お戻りいただきまして84ページ、四角囲みの「また」以降の文章ですが、読み上げます。推定一日摂取量は過大な見積りであり、実際の摂取量はより少ないと予想されることから、NOAELと大きな差があると考えられること、さらにNOAELを求めた試験において認められた所見は重篤な毒性影響でないことを考慮し、添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないとしてさせていただきます。具体的な記載としまし

ては85ページの22行目、実際の摂取量は以下の理由から、上述の推定一日摂取量よりも少ないと考えた。

24行目①、こちらは「遺伝毒性のまとめ」と類似する記載ですけれども、大気中に揮散又は酸化により徐々に消失すること。

28行目②、果汁等の固形分と結合してしまうこと、発酵前に添加した亜硫酸に関しましてはそのようなことがある。

30行目③、亜硫酸の使用時に関しましては、添加前後で分析を行い、使用量が適切であるかを確認することや使用記録を残すこととされているということを記載してございます。

結論としまして、34行目以降、読み上げます。したがって、本専門調査会は、毒性試験成績からNOAELが得られているものの、本試験において認められた毒性所見は軽度の胃炎であり、毒性影響は重篤ではないことを考慮し、亜硫酸水素アンモニウム水の性質、使用方法、実際の摂取量、使用基準案等から、添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと判断したとしてございます。

事務局からは以上でございます。

○梅村座長 それでは、議論していただきたいところは、ヒトの知見の記載、85ページの5行目からなのですが、先ほど少し瀧本先生からも御指摘いただいたのですが、では、先に瀧本先生からお伺いしてしまおうかな。祖父江先生、その後でお願いします。瀧本先生、先ほど少し議論があった点について、この最後の健康影響評価のヒト知見の記載についての書きぶりはいかがですか。

○瀧本専門委員 この書きぶりであれば特段誤解はないのではないかと思いますのでけれども、6、7行目、添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」由来の二酸化硫黄及び亜硫酸塩によるアレルギー性の可能性は否定できないと考えた。その否定できないと考えたのがヒトの負荷試験とかの結果からこういう記載になっているのですけれども、何と言ったらいいですか。摂取量としても、この負荷試験とかに比べれば量も全然少ないわけですね。なので、これで大丈夫だと思いますが、祖父江先生、いかがでしょう。

○梅村座長 祖父江先生、お願いします。

○祖父江専門委員 亜硫酸水素アンモニウム、そのものについてのチャレンジテストとかはないわけですがけれども、亜硫酸塩類については幾つかそういうチャレンジテストがあってdoseがちゃんと分かっている上でアレルギー的な反応が起きる。これは事実のようなのですけれども、それによって亜硫酸水素水由来のdoseに当たるところが特定できるかという、そういうことはできないわけですね。この実験、一連の実験というか、一例一例の実験ですね。だから、doseの値はあるのだけれども、亜硫酸水素水には当てはまらないということですね。ただ、アレルギー性の可能性は否定できない。ここのところはそのとおりだと思います。

使用法によってdoseに関しての限定というのがなかなか特定できないので、可能性は否

定できないけれども、これから使用量に関する限定ということではできませんというのがヒトの知見だと思うのです。そういうようなことが書いてあるので、この記載でいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

瀧本先生、よろしいですか。

○瀧本専門委員 大丈夫です。

○梅村座長 その他の先生で何かこの部分について御意見ございますか。

西先生、よろしいですか。

○西専門委員 結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

もう一点、この点はもう十分、途中でいっぱい議論してしまったのですが、ADIを特定する必要はないというところへの論旨なのです。先ほど来、たくさん議論してしまった部分だとは思っています。軽度の病変だというような話を中江先生からも詳しく筋立てを説明していただくことになってしまったのですが、この筋、摂取量はまず過大な見積りであるということと、NOAELとの大きな差がある。その過大な見積りと比べてもNOAELと大きな差があり、NOAELを求めた試験において認められた所見は軽度なものだったということでADIを特定する必要はないとしているわけですが、この点について何か御意見ございますでしょうか。よろしいですか。

そうしますと、大筋オーケーなのですが、もっと細かい点でこの影響評価の文言等について何か御意見ございますか。

宇佐見先生、どうぞ。

○宇佐見専門委員 85ページの35行目ですけれども、「本試験において認められた毒性所見は軽度の胃炎であり」というのは、認められた所見が軽度の胃炎だけの様な感じがするので、「NOAELの根拠となった毒性試験は軽度な胃炎であり」というような表現がいいと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。そのほうがよろしいですね。

ほかにございますか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 すみません、後で修正されると思うのですが、先ほどの話でブタのところ胃腸以外に食道も入れるというお話だったので、多分文言は少し修正されるのかなと思いました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

高須先生、それでよろしいですね。

○高須専門委員 (同意札掲示)

○梅村座長 ありがとうございます。

○横平専門委員 (同意札掲示)

○梅村座長 横平先生もありがとうございます。

ほかにありますか。よろしいでしょうか。そうしますと、ありがとうございました。

それでは、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。

評価書の取りまとめ、一部、言葉も変えないといけない部分もありますので、その辺りは座長に御一任いただきたいと存じます。

また、お気づきの点等ございましたら、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。

(同意札掲示)

○梅村座長 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してください。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

御審議ありがとうございます。

先生方には、御審議を踏まえた評価書案につきまして、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させていただき、了とされましたら、所定の手続を行わせていただきます。なお、その際の対応等につきましては、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、議事(2)に移ります。

議事(2)「ポリビニルイミダゾールポリビニルピロリドン共重合体に係る食品健康影響評価について」です。

それでは、事務局から説明してください。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

資料2を御準備ください。

まず、資料の取扱いについて御説明いたします。

机上配布資料1「概要書・引用文献のマスキングについて」です。机上配布資料1に記載のとおり、一部指定等要請者の知的財産等に係る情報がございまして、一般には非開示となっております。

具体的には概要書の網かけ部分や参考文献につきまして、記載してお示しした部分がマスキングされてございますので、こちらにつきましては指定等要請者からは、当該部分についての御発言及び資料への掲載は避けていただくよう申出がございましたので、お取扱いには十分御留意いただきますようお願いいたします。

では、品目の概要の前回からの修正点と「安全性に係る知見の概要」の「体内動態」までについて説明をさせていただきます。

9ページをお開きください。9ページ2行目、四角囲み、多田専門委員より、表1と表2の記載方法につきまして、合わせるほうが良いというコメントをいただきましたので、そのとおりに修正をさせていただいております。12行目につきまして多田専門委員よりコメントいただきまして、表現が分かりにくいところを修正させていただいております。

10ページの13行目、多田専門委員から、「g/hL」というような記載がされていたのですが、こちらを書き下した方法として修正案をいただきまして、そのとおりに修正をさせていただいております。

次、15ページをお開きください。「安全性に係る知見の概要」でございます。

共重合体の不純物としましては「安定性」の記載のとおり、NVP、NVI、DVI、2-ピロリドン及びイミダゾールがございます。このうちDVIに関しましては、ワイン中でアセトアルデヒド、尿素及びエチレングリコールに分解します。こちらにつきましては、7行目、10行目、14行目のとおり、それぞれについて検討しているところでございますけれども、アセトアルデヒドに関しましてはワインに含まれる物質として、DVI由来の最大量としましては0.64 µg/Lで、こちらにつきましてはワインに通常含まれるアセトアルデヒドの量と比べ、十分に少ないもの。また、10行目、尿素に関しましては最大で0.43 µg/Lでございまして、検出限界値以下であったことが報告されてございます。また、エチレングリコールに関しましては同様に計算しまして0.45 µg/Lであり、検出限界値以下であることから十分に少ないものとしてございます。

18行目、これらを踏まえまして、共重合体の不純物であるDVIに関しましては、ワイン中で分解され、分解生成物であるアセトアルデヒド、尿素及びエチレングリコールに関しましては、共重合体及使用基準案に基づき適切に使用される場合には、残存量が十分に少ないこと等から、安全性に懸念はないと判断した。

以上より、本専門調査会としては、安全性の検討に当たっては、PVI/PVP共重合体に加え、不純物であるNVP、NVI、2-ピロリドン及びイミダゾールについて検討することとしたとしてございます。

ですので、「体内動態」以降に関しましては、この5つの物質に関してそれぞれの項でまとめさせていただきます。

27行目「体内動態」「(1) PVI/PVP共重合体」。共重合体の特徴としまして、水及び有機溶媒に不溶性を示すこと、pH3.0～11.0の水溶液中でも安定であること。また、安全性データの生体蓄積性の項には記載のとおり、生体蓄積性はないと考えられるというような記載がございまして、FSANZでも不溶性の共重合体であることから、消化管からの吸収は無視できるというようにさせていただきます。

2つ目、6行目「(2) NVP」に関しまして「吸収、排泄(ラット)」の知見です。

10行目、絶食させたラットにNVPを単回強制経口投与し、血漿中のNVPを測定した結果、13行目です。C_{max}は投与後0.5～3時間、半減期は約3～4時間、絶対的バイオアベイラビリ

ティは約80%。

また、20行目「吸収、排泄（ラット）」の知見、22行目、ラットにNVPを単回経口投与又は反復投与し、血漿中のNVP量を測定した結果、 C_{max} は0.5時間、絶対的バイオアベイラビリティは投与量の26%であったとございます。

また、29行目以降にEU Risk Assessment Reportの記載もさせていただいてございまして、こちらの記載につきましては17ページ上段のとおり、松井専門委員よりコメントいただきまして、御指摘いただいたとおりに修正をさせていただいてございます。

また、2行目「c. 吸収、排泄（イヌ）」の知見ですけれども、先ほどの知見と同様に C_{max} に関しては9行目、0.25～0.75時間に認められ、半減期に関しましては12行目、0.3～0.6時間であったというように記載されてございます。

また、17行目以降にEU Risk Assessment Reportの内容をまとめてございます。

19行目、これらの結果はNVPが消化管から吸収されやすいことを示しているというように記載されてございます。

続きまして、18ページ「分布」の知見です。

4行目、絶食させたラットに $[^{14}C]$ NVPを強制経口投与し、臓器中の $[^{14}C]$ の放射線量を測定した結果、8行目、ほとんどの組織では放射線量の値は1%未満で経時変化は示さなかったが、肝臓では経時的に増加し、7時間後に10.4%という結果が出てございます。

17行目の「分布（イヌ）」の知見に関しまして、血漿タンパク結合率を調べた試験でございまして、20 mg投与群では約10%という結果がございまして、

また、24行目以降の試験についても類似した結果が得られています。

34行目「代謝」に関しましては、胃内環境のような酸性条件下におけるNVPの加水分解について19ページの1行目のとおり、NVPの半減期はpH1.2では1.5分、pH3.5では6時間以上というように記載されてございまして、また、3行目、 $[^{14}C]$ -ビニルで標識したNVPを用いて同定された主要加水分解産物は2-ピロリドン及びアセトアルデヒドが全体の約95%を占めておりました。

8行目「排泄」、11行目のSDラットに $[^{14}C]$ NVP水溶液を投与した試験でございましてけれども、16行目の表4、排泄量としましては尿中に約70～80%程度検出がされてございます。

続きまして、20ページ10行目、排泄の知見でございましてけれども、絶食させたラットに標識したN- $[^{14}C]$ -ビニル]-2-ピロリドンを静脈内投与し、尿中及び糞便中の放射線量を測定した結果、尿中排泄としましては90%が2日間、2日目までに回収され、未変化体は12時間ではいずれも0.3%未満であったこと。糞便中排泄は6日目までで5～8%でした。

28行目、3つ目のNVIに関しましては体内動態に関する知見は提出されてございませんが、ECHAの報告ではオクタノール/水分配係数は0.54であり、生物への蓄積は想定されないと報告がされております。

35行目「(4) 2-ピロリドン」に関しましては同様に知見は提出されてございませんが、ECHAの報告が提出されてございまして、分配係数は非常に低く、水生生物への蓄積は無

視できるとされてございます。こちらにつきましては「事務局より」、このECHAの報告から、体内動態について何か言及できることはございますかと伺ってございまして、松井専門委員より、ヒトの体内で蓄積されにくいと想定はできますが、断言はできませんとコメントいただきまして、現在の記載のまま体内動態に関してこちらの報告からは特に言及しないというようにさせていただいております。

5行目「(5) イミダゾール」、吸収の知見ですけれども、9行目「事務局より」です。こちらの知見は、サリチル酸イミダゾールを使用した試験ですが、評価対象とすることでよいか伺ってございまして、松井専門委員よりコメントいただきまして22ページの上段のとおり、サリチル酸イミダゾールは胃内で速やかにサリチル酸とイミダゾールに解離し、それぞれ異なるメカニズムで吸収されると考えられるので、サリチル酸イミダゾールとイミダゾール投与後のイミダゾール動態には大きな差はないとコメントをいただきまして、評価対象として記載をさせていただいております。

サリチル酸イミダゾールをヒトに単回又は反復投与した試験ですけれども、13行目、表5のとおり、 T_{max} としましては1~2時間、半減期、消失半減期に関しましては約3時間というところでございました。なお、4行目の「イミダゾールとして106 mg」という記載に関しましては換算方法を改めて御担当の先生に御確認をいただきまして、こちら、「264 mg」に訂正をさせていただきます。

この結果としまして17行目、Kuemmerleは、イミダゾールは C_{max} への到達が速いので吸収が素早く、 C_{max} 到達後、素早く消失するとしてございます。

8行目、吸収、排泄の知見ですけれども、サリチル酸イミダゾールの錠剤、坐剤をクロスオーバーで投与した試験でございますが、先ほどのような表5と類似した結果が表6のように得られてございまして、18行目、Nosedaらは動物を用いた結果と同様であり、イミダゾールが腸で素早く吸収されることを示唆するとしてございます。

また、21行目にはラットの知見がございまして、28行目「分布」に関しましては、イミダゾール、リン酸バッファー、ヒト血清アルブミンを混合し、結合率を調べた結果、24ページの1行目のとおり、ヒト血清アルブミンと結合したイミダゾールは5~15%であったという結果が得られてございます。

4行目「代謝」の知見に関しましては、先ほどのKuemmerleらの試験の結果、15行目です。ヒダントイン及びヒダントイン酸は血漿及び尿中において、ともに検出限界であったということでございます。

最後に25ページの「体内動態のまとめ」でございまして、先ほどまでの知見を踏まえ、まとめさせていただいてございまして、10行目、PVI/PVP共重合体に関しましては、本専門調査会としては、不溶性の共重合体であることから消化管での吸収はほとんど起こらないものと考えた。

NVPについては、16行目、経口投与後、急速に吸収、排泄され、蓄積性は低いと考えた。

19行目、イミダゾールについては、経口投与後、急速に吸収、排泄され、蓄積性は低い

と考えたとしてございます。

20行目の冒頭に「約3時間以内」とございますけれども、こちらは2時間以内の誤記でございました。失礼いたしました。

事務局からは以上でございます。

○梅村座長 それでは、品目の概要のところから進めていきますけれども、9ページ、多田先生、これでよろしいですか。

○多田専門委員 大丈夫です。

○梅村座長 表2のところとポリマーの化合物の表現とかあたりは大丈夫ですか。

○多田専門委員 問題ないと思います。

○梅村座長 あと引き続きなのでございますけれども、10ページの単位のところですが、この書き換えでよろしいですか。

○多田専門委員 結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

裕才先生、何か追加のコメントはございますか。

○伊藤裕才専門委員 別にないです。

○梅村座長 ほかにこの概要のところ何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、続いて「体内動態」のほうに入ります。

まず15ページなのでございますけれども、いつものことなのですが、この評価を進めるに当たって一体何を対象にするのかというあたりなのですが、15ページの2行目から25行目までですが、今回の評価対象は残存量等を考慮してPVI/PVP共重合体、NVP、NVI、2-ピロリドン及びイミダゾールで評価をしていくという方向性についてなのですが、いかがでしょうか。動態の先生以外でも構いませんが、頭金先生、いかがですか。

○頭金専門委員 不純物としてDVIがあります。DVIはアセトアルデヒドと尿素とエチレングリコールになるということです。それぞれ生成量等が推定されており、安全性に懸念はないと判断するのでよいと思います。以上のことから、DVIは評価対象から外すということによいと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

松井先生、いかがでしょう。

○松井専門委員 私も事務局案に同意いたします。

○梅村座長 伊藤清美先生はいかがですか。

○伊藤清美専門参考人 ポリビニルピロリドンの評価書を作成したときにはNVPというのは動態がなかったみたいなのですが、毒性のほうでは評価されるのですが、なぜか動態はないみたいなのですが、今のおっしゃったことに関しては同意します。それでいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

その他の先生もよろしいですか。

それでは、16ページに行きます。松井先生からコメントをいただいている17ページの上になりますけれども、これは最後の29行目のところかな。松井先生、お願いします。

○松井専門委員 そのとおりです。訳が混乱しているところがありましたので、17ページの枠囲みに書いてありますように提案させていただきまして、そのとおりに修正されています。ですから、これで結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

頭金先生、これでよろしいですか。何かございますか。

○頭金専門委員 NVPのところですね。

○梅村座長 そうです。

○頭金専門委員 松井先生の修正で結構です。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

次は21ページに移ります。

どうぞ。

○伊藤清美専門参考人 今の松井先生の御修正はそれでいいと思うのですが、16ページ8行目に「吸収、排泄」とあるのですが、排泄は要るのかなと、吸収だけでもいいかなと思ったのが一つと、それから、12行目に「血漿中NVP量」とあるのですが、濃度のほうがいいかと。細かいのですが、何か所かこれは出てくるのですが。あと14行目に「投与用量」という言葉がありまして、これも何回か出てくるのですが、ほかに投与量という言葉もありますので投与量に統一していただいてもいいかと、すみません、細かいことなのですが、思いました。

○梅村座長 ありがとうございます。

○伊藤清美専門参考人 16ページでもう少しいいですか。

○梅村座長 どうぞ。

○伊藤清美専門参考人 「b.」のほうの論文なのですが、26行目に「その値は絶食させたラットでの試験の約半量」、これも量ではなくて濃度だと思うのですが、この試験が絶食させていないということが書いていないので、元の文献を見ますとfed ratとか書いてありますので、絶食させていないということをどこか方法のところに書いておいたほうがいいかなと思いました。

このページに関しては以上です。

○梅村座長 この「b.」のほうも排泄は外してしまったほうがいいということ。

○伊藤清美専門参考人 そうですね。吸収だけでもいいのかなと思いますが、どうでしょうか。ほかの先生方、よろしいでしょうか。

○梅村座長 頭金先生、いかがですか。

○頭金専門委員 吸収がメインで、たしかに排泄のことは書かれていないです。半減期の

ことが少し書かれているのですけれども、これはむしろ代謝のほうに影響する話だと思います。この試験のタイトルは、吸収だけでもよいと思います。

以上です。

○梅村座長 松井先生、いかがでしょう。

○松井専門委員 この記述内容からは伊藤先生の御指摘のとおりだと思います。ですから、やはりこれは吸収でよろしいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここまではよろしいですか。そうしますと、21ページに移りますが、よろしいですか。どうぞ。

○伊藤清美専門参考人 ごめんなさい、17ページとかもあるのですけれども、続けてしまってよろしいですか。

○梅村座長 どうぞ、お願いします。

○伊藤清美専門参考人 17ページの「c.」の内容なのですけれども、14行目に「イヌの絶対的BAは」とあるのですが、その上の行に「絶食させたイヌの絶対的BAは」とありまして、つまり、14行目は絶食させていないイヌのBAの話で、それが同用量投与の絶食させたイヌと比較してというように続くと思いますので、これは「イヌの」が続いてしまうので、ここも絶食させていないイヌではみたいな何か言葉を補う必要があるのかなと思いました。

その次の15行目の「胃排出量が僅かに減少していた」とあるのですが、これは食後で排出速度、原文を見ますとgastric emptyingがreducedと書いてあるのでどちらにも取れると思うのですけれども、恐らく「排出速度が僅かに減少していた」のほうが自然かなと思いました。

あと、これは原文どおりなのではないのですけれども、この17行目から20行目あたりの考察なのですが、食後でBAの減少が認められなかった、イヌでは認められなかったというのが、考察として食物の存在によりpHが上昇していたから加水分解や重合化が阻害された可能性と書いてあるのですが、前のページのラットのほうでは最後のほう、30行目あたりで胃排出時間の増加で加水分解が盛んに、加水分解がきつと高くなってBAが低くなったのだらうと言っていて、ラットではそういう考察で、イヌでは逆の結果だから違う考察をしているのですが、何となく整合性がないような気がして、でも、元の文章がそうでしたのでしようがないのですが、違和感があるように思いました。

代謝のところもいいですか。

○梅村座長 どうぞ。

○伊藤清美専門参考人 34行目、35行目からの「代謝」と書いてあるところなのですけれども、これは胃内での加水分解、先ほど文献にあったみたいな胃内の加水分解のことが書かれていると思いますので、必ずしも代謝という言葉ではないのではないかなと。今、吸収、分布、代謝、排泄というと体内に入ってから代謝のイメージがありまして、それは

この文献は違うのかなと思います。むしろ代謝に関しては20ページの10行目からの「排泄」となっているのですが、この論文がいろいろな代謝物について書かれていまして、NVPの代謝の情報としては、この論文を代謝のところに載せてはどうかと思いました。

続けてもいいですか。すみません。

○梅村座長 どうぞ。

○伊藤清美専門参考人 19ページなのですがすけれども、表4の説明なのですが、注1というところに「投与量及び個体間で測定した期間に相違があるため、共通の期間について累積値を記載した」とあるのですが、注1がそうで、ただ、注4を見ますと、注4というのは呼気中なのですが、それぞれの投与群で累積54時間と48時間で違うようなのです。なので、注1と注4はつじつまが合っていないような気がしましてよく分からなかったというところがあります。

20ページまでは以上です。すみません。

○梅村座長 そこまででよろしいですか。

○伊藤清美専門参考人 はい。20ページまでは。

○梅村座長 伊藤先生の疑問に頭金先生、いかがですか。

○頭金専門委員 一つは、16ページのラットの試験のEU Risk Assessment ReportとイヌのEU Risk Assessment Reportが同じメカニズムが違った現象で説明されていて矛盾があるのではないかという御指摘で、確かにそのとおりだと思います。ただ、これはEU Risk Assessment Reportの引用なので、こういう結論を彼らがやっているということの紹介ですので、修正できないと思います。

○梅村座長 18ページの「代謝」のレビューで書いてある内容がこれは代謝ではないという御指摘だったのです。

○頭金専門委員 そうですね。代謝というと代謝物ができるとということと捉えると、胃で加水分解されて生成されるものですので、広い意味では含まれると思います。代謝を酵素等による代謝と捉えると、代謝ではないです。代謝でないと考えた場合は、これはどこに入れるのですか、よくわかりません。

○伊藤清美専門参考人 そうなのです。私もこれはだからといってどこに入れたらいいかわからないのですけれども、先ほどの加水分解が進んだのではないかみたいなのに、でも、文献が違いますからね。吸収に影響する話だとは思うのですけれども、ただ、吸収というタイトルで入れるのもちょっと違う気がするので、関連はありますが、入れる場所としては難しいですね。代謝になるのでしょうか。代謝というのでしょうか。

○頭金専門委員 これは、記載場所だけの問題ですので、どこかに記載してもらえればいかなと思っています。

○梅村座長 松井先生、何かアイデアはございますか。

○松井専門委員 私にとっては消化管内で起こる変化も代謝なのです。だから、私は全然違和感がなかったのです。

○梅村座長 分かりました。

伊藤先生、そんな状況なのです。

○伊藤清美専門参考人 分かりました。それで結構です。ありがとうございます。

○梅村座長 すみません、その次の20ページの「排泄」の「b.」の試験ですね。これがむしろ代謝ではないかという御指摘もあったのですが、その辺りは頭金先生、いかがですか。

○頭金専門委員 そうですね。ここは確かにいろいろな代謝物のことが書かれていますので、伊藤先生の意見に同意して、これは代謝のところに入れることに私は賛成します。

以上です。

○梅村座長 松井先生、いかがですか。

○松井専門委員 やはり排泄になるので、これは本当だったら再掲になるのですか。でも、近過ぎますので伊藤先生、頭金先生の御意見に従います。微妙なところですよ。

○梅村座長 ありがとうございます。

スムーズな議事進行に協力いただいているようで、すみません。ありがとうございます。

では、ここまではよろしいですか。20ページまでは何かよろしいですか。次、21ページに行きます。

よろしいようでしたら、21ページ、松井先生、2点、物質が変わってしまうからやめようか。最初のほうのオクタノールの水の分配係数のところですが、松井先生、ちょっとよろしいですか。

○松井専門委員 この分配係数というのは、いわゆる生物濃縮指標として使われているのですけれども、これはどこまでヒトで当てはまるのかというのが私、自信がありません。さらに、これは代謝されないことが原則になっていますけれども、その辺も曖昧なような気がします。さらに、脂溶性の物質の場合でもtransporterがかなり見つかっていて、そういうことをいろいろ考えますと、これがヒトにおける生体濃縮の指標であるというような断言はできないので、ここに書いてあるように論文の記述だけに収めるということがよろしいかと思えます。ですから、原案どおりでいいとは思いますが。

○梅村座長 頭金先生、いかがでしょう。

○頭金専門委員 オクタノールの水分配係数というのは膜透過性には影響するのですけれども、transporterを介するようなactive transportの場合だと、この係数とは関連しないこともあると思いますので、単純にこの係数からヒトでの動態を推定することは難しいと思います。

○伊藤清美専門参考人 私もそれで問題ないと思います。

○頭金専門委員 よろしいですか。

○伊藤清美専門参考人 はい。

○梅村座長 ありがとうございます。

では、一応言及しないでそのままの記載でよろしいということでもいいですか。

○頭金専門委員 それで結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうすると、次、イミダゾールに関してなのですが、ここを松井先生、いかがですか。

○松井専門委員 この四角囲みに書いてあるとおりです。サリチル酸イミダゾールを投与しても、イミダゾールもサリチル酸も速やかに吸収される。容易に吸収されるということですね。

それと、サリチル酸イミダゾールとイミダゾールの投与後の血中イミダゾールの動態に差がない。さらにサリチル酸とイミダゾールはどうも吸収メカニズム、もっと言うと吸収される場所が違うことがここに書いてありますので、したがって、サリチル酸イミダゾールを投与すると消化管の中でイミダゾールができ、そのできたイミダゾールが吸収されるというようなメカニズムが想定できます。ということで、サリチル酸イミダゾールの知見をイミダゾールの動態の知見として扱っても問題はないというように考えます。

以上です。

○梅村座長 頭金先生、いかがでしょうか。

○頭金専門委員 21ページに松井先生が根拠を詳しく列挙していただいている内容に賛同します。イミダゾールとサリチル酸に分離して、また吸収メカニズムも違いますので、イミダゾールの吸収の実験と捉えて私もよろしいかと思えます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

伊藤先生、よろしいですか。

○伊藤清美専門参考人 私も問題ないと思えます。

22ページ、細かいことをちょっとだけよろしいですか。

○梅村座長 どうぞ。

○伊藤清美専門参考人 今のところは全く問題ないと思えます。

22ページの細かいところなのですが、5行目で「イミダゾールの薬物濃度」というのは血中濃度でしょうか、「イミダゾールの薬物濃度」という表現が気になったので。あと9行目の「それぞれ経時的に行い」という、これは多分採血を行ったのかと思うのですけれども、言葉を補ったほうがいいかなと思いました。

このページは以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

この4行目の「106」の数字は「264」ということなのですが、松井先生、それでよろしいのですね。

○松井専門委員 頭金先生も御指摘なさっていますが、この数字の変更は正しいと思えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここままで薬物動態が一応終わるのですけれども、ここままで何か。

○伊藤清美専門参考人 すみません、もう一つだけいいですか。

○梅村座長 どうぞ。

○伊藤清美専門参考人 24ページの19行目「b.」とか27行目の「c.」、34行目「d.」とあるのですけれども、これは「代謝」となっているのですが、代謝酵素への影響だと思うのです。前にも品目は忘れてしまったのですが同じようなことがありまして、これ自身の代謝ではないのでこの場所は違うのではないかとということで、たしか一般薬理とかそういう項目に入れていただいたりしたことがあったと思うのです。

これ自身の代謝ではないと思いましたので。以上です。

○梅村座長 事務局、何かありますか。

○池田評価専門職 伊藤先生、ありがとうございます。

例えばここの「代謝」と書いてある19行目とか27行目、34行目に関しまして「代謝酵素」という書き方は亜硫酸でもさせていただいたのですけれども、そのような形でよろしいですか。

○伊藤清美専門参考人 そのものの代謝酵素とかではないので、むしろそのものが及ぼす影響ですね。なので、「代謝」ではなくて、この部分、体内動態ではないので、「体内動態」とは違う項目に移動したほうがいいのかと、それで一般薬理とかに前は移したような気がしたのです。

○梅村座長 頭金先生、いかが。

○頭金専門委員 一般薬理の項目を立てたらいかがですか。

○梅村座長 事務局、オーケーだそうです。

○頭金専門委員 ADMEの中に。

○梅村座長 ありがとうございます。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 その場合は動態ではないですね。動態にするとまずいと思います。

○梅村座長 先生、もう一回。

○松井専門委員 酵素に及ぼす影響ですね。だから、これは動態ではないです。

○頭金専門委員 確かにそれは先ほど伊藤先生おっしゃったように一般薬理というところがあるのだったらそこに入れるのが一番いいと思ったのですけれども、その他の場所でも結構です。

○梅村座長 では、その辺、記載方法なので、記載場所なので、事務局、どうぞ。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

ありがとうございます。

たしか過去の品目で代謝酵素に及ぼす影響というのが書かれた品目があったと思います。また、体内動態の項ではなかったという御指摘のとおりだと思いますので、そこを確認させていただいた上で評価書のどこかで記載させていただくようにさせていただきます。ありがとうございました。

○梅村座長 よろしいですか。

そうすると、動態のところまで一応終わった状態なのですが、ここままで何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、今、ちょうど4時5分なので、4時15分まで10分間の休憩を取りたいと思います。よろしく申し上げます。4時15分から再開いたしますので、それまでに席にお戻りください。

(休 憩)

○梅村座長 それでは、時間になりましたので、再開いたします。よろしいですか。

引き続き「毒性」について事務局から説明してください。

○杉山係員 評価書案の26ページからご説明いたします。

まず「(1) PVI/PVP共重合体」について「① 遺伝毒性」ですが、表7のとおり、復帰突然変異試験が提出されております。

11行目、本専門調査会としては、遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性は認められないと判断したとしております。こちらの記載について御確認ください。

「② 急性毒性」については表8のとおりでございます。

「③ 反復投与毒性」につきましてラットの28日間試験が行われておりまして、表9のとおり1,000 mg/kg 体重/日までの用量で投与されています。

27行目、指定等要請者は、いずれの用量でも被験物質投与に起因する変化は認められず、NOAELを1,000 mg/kg 体重/日としたと説明してしております。調査会としては、こちらの説明を踏まえ、NOAELを1,000 mg/kg 体重/日といたしました。

「④」の発がん性と生殖発生毒性につきましては知見が提出されていません。

「⑤ アレルゲン性試験」につきまして、マウス局所リンパ節試験が提出されております。こちらは、感作性は陰性と判定されたとしております。

20行目、本専門調査会としては、本試験結果からは、アレルゲン性に関する懸念は認められないと判断したとしております。

PVI/PVP共重合体については以上です。

○梅村座長 まずは「PVI/PVP共重合体」から始めますけれども、「遺伝毒性」のところ、戸塚先生、いかがでしょう。

○戸塚専門委員 評価書にありますようにAmes試験の結果しかありませんけれども、陰性ですので問題ないというように判断いたしました。

以上です。

○梅村座長 この11行目からの書きぶりはこれでよろしいということでもいいですか。

○戸塚専門委員 問題ないと思います。

以上です。

○梅村座長 杉山先生、いかがでしょうか。

○杉山専門委員 私も事務局案で結構でございます。

○梅村座長 「試験成績は限られているが」の前書きがついてということでもいいですか。

○杉山専門委員 そのとおりで私も結構かと存じます。

○梅村座長 ありがとうございます。

何かほかにここの「遺伝毒性」に関して御質問等ありますか。よろしいですか。

そうしますと、「毒性」のところですけども、特に何も出ていないのですが、これは石塚先生。

○石塚専門委員 石塚担当です。

こちらの内容については特にコメントはなかったのですが、今、気がついたのですが、27ページの2行目なのですが、こういうときは、概要書を参照している評価書、確かに前も見ることがあってあれと思ったのですが、これはオリジナルというか、そこまで持っていなくてもこのままでも問題なかったでしょうか。

○梅村座長 事務局、どうぞ。

○杉山係員 こちらの試験につきまして、元のデータのBASF（2005）が非公表資料でして、そちらを概要書で引用しています。その概要書で引用された記載を基に評価書を記載させていただいておりますので、評価書で参照しているものとしては概要書という意味で参照は概要書にさせていただきました。

○石塚専門委員 分かりました。ありがとうございます。

○梅村座長 先生、そのほかには。

○石塚専門委員 ここに関しては大丈夫です。

○梅村座長 横平先生。

○横平専門委員 特に懸念事項はございません。そのとおりだと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

発がん性と生殖発生はないので何ともないのですが、宇佐見先生、いかがですか。

○宇佐見専門委員 別にないですけども、急性毒性のところは分かりにくいなとは思いました。

○梅村座長 この書き方。表8。

○宇佐見専門委員 引用元が概要書なのかよく分からないなというところがあると思いました。

○梅村座長 分かりました。

北條先生、欠席ね。この毒性のところはよろしいですか。アレルギー性試験がありますけれども、この結果と20行目からの調査会としての判断のあたりは、石塚先生、よろしいですか。

○石塚専門委員 特に異論はありません。

○梅村座長 横平先生も。

○横平専門委員 異論はありません。

○梅村座長 それでは、ここまでで毒性関連の先生方、いかがですか。何かございますか。

(同意札掲示)

○梅村座長 中江先生、同意ね。

高橋先生もよろしいですか。

○高橋専門委員 結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここまで、いいですか。

それでは、引き続き「毒性」について事務局から説明してください。

○杉山係員 27ページの「(2) NVP」からご説明します。2013年の「ポリビニルピロリドン」の評価書において一度評価が取りまとめられておりまして、26行目からはその引用でございます。

次の28ページ目の4行目から「本専門調査会としては」と今回の判断を記載しておりますが、基本的に2013年の内容を踏襲する形にしております。

下のほうの「事務局より」の囲みで論点としておりますのは、今回、NOAELの根拠としている飲水投与試験、Klimischらの知見について、指定等要請者は、75 ppmでは所見が認められるとしてNOAELを1つ下の30 ppmとしております。2013年の評価書ではNOAELを75 ppmとしておりますが、今回も同じ75 ppmということでもよろしいか、御確認をお願いいたします。

これにつきまして横平先生からは75 ppmということで同意いたしますということでした。

中江先生からは、記載についてNOAELを75 ppmと判断した根拠について、具体的な減少程度が分からなかったということを加えたほうがよいという御意見をいただきましたので、本文中で反映させていただきました。

また、次の石塚先生の御意見ですが、毒性と取る臓器重量の変化に対する考え方も変わってきているので、今回、改めてこちらの知見について議論してもよいと思いますということでした。石塚先生のコメントにつきましては、机上配布資料2として別途配付させていただいております。こちら、非公開箇所がございますので、発言される際には御留意願います。

「NVP」については以上です。

○梅村座長 毒性担当、まず、遺伝毒性は戸塚先生、いかがですか。戸塚先生、このNVPの遺伝毒性についてなのですからけれども、もう一度やっていることなのではあります。

○戸塚専門委員 すみません、それをそのままここに引用しているということで、中身はちゃんと見ておりません。

○梅村座長 分かりました。

○戸塚専門委員 すみません、杉山先生、何かありますでしょうか。

○杉山専門委員 私も基本的に事務局案で問題ないと考えます。株のほうも、先ほどもそうでしたけれども、いわゆるデフォルトの5株を使った試験でございますし、あと最高用量のほうも十分、基本的には5 mg/plateなのですが、先ほどの試験も5 mg/plateだったのですが、これは10 mg/plateまで行っているというところもございますので、いわゆる遺伝毒性試験のgolden standardの試験、陰性ということでございますので、特段問題はないかなと。

あと細かいことを申し上げますと、この表記、非常に細かいところですが、試験対象の細菌、*E.coli*WP2と書いてありますが、ここは一応半角空けて書いていただければ。

私からは以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

先生、どこをおっしゃったのか。

○杉山専門委員 表11の試験対象の細菌の表記の書きぶりだけの問題です。*E.coli*のところとWP2の間を半角空けていただければという程度です。これは多分ほかのところも恐らくそれで統一されているかと思っておりますので。

○梅村座長 分かりました。

先生、それは次だ。「NVI」。

○戸塚専門委員 すみません、表7のPVI/PVPのところにも*E.coli*WP2uvrAがあるので、ここも間を空けろということですよ。

○杉山専門委員 今、議論されているのは。

○梅村座長 「NVP」だから。

○杉山専門委員 そうですね。表11ですね。

○梅村座長 表11は「NVI」ではないか。

○杉山専門委員 失礼いたしました。

○梅村座長 でも、指摘は分かりました。それは今、戸塚先生がおっしゃったように表7にも当てはまるということ。

○杉山専門委員 今の点に関しては入っているのかな。入っているのかなというのは、スペースが入っているのかなというように考えておりましたので特に問題がなければ、失礼いたしました。

○梅村座長 よろしいですか。

事務局、大丈夫ですか。分かりましたか。

それでは、今、話しているのは「NVP」のところですか。毒性で石塚先生、いかがですか。28ページのNOAELが指定等要請者と判断がずれているという部分で、それは前回もそうだったのですが、石塚先生、その辺りをお聞かせいただけますか。

○石塚専門委員 前回の判断と今回の概要書で違うところは事務局から説明がありましたとおり、7.5 mg/kg 体重/日の変化を毒性と取るか、取らないかという点なのですが、この7.5 mg/kg 体重/日のところの変化というのが。

○梅村座長 この机上配布資料2を見てもらったほうがいいですか。

○石塚専門委員 はい。28ページと、あと机上配布資料2を見ていただければと思うのですが、すけれども、机上配布資料2のところ、事務局から記載がありますが、問題となるのは多分病理組織学検査の点だと思います。前回、評価した調査会では7.5 mg/kg 体重/日のところは毒性と取らなかったのですが、概要書ではそれを取っているという点なのですが、29ページの中江先生の御意見の一番上にあるのですが、こちらのほうに具体的な減少程度が分からなかったというのが実際そのとおりでして、それがいないために前回の評価を覆すだけの根拠にはならないかなというように私も思っております。

1点気にしたのが、参考文献としてもう一つ出てきている点ですけれども、そこが似たような感じの現象が出ているというのが気になったのですが、実際には具体的なデータが出ておりませんで、やはり前回の判断を覆すだけの根拠にはならないというのが私の今回の結論になります。

以上です。

○梅村座長 ということは、前回と同じ評価値ということになりますね。

○石塚専門委員 そうですね。前回を変えるのであればそれだけの根拠が必要かなというように思いまして踏襲ということになりました。

○梅村座長 横平先生、いかがですか。

○横平専門委員 私も同意しますが、これはかなり理解するのに前回の評価書までひもといて見ていて出した結論なのです。ここに今回、何か補足でいっぱい書かれているので分かりやすくなったとは思いますが、石塚先生のおっしゃるとおり、この前回の評価書を読んで、それをさらに文献を繰り上がろうとしても具体的な数値とか根拠がなかなか見られない状況で、前回の評価書の判断を踏襲するしかないのかなという印象があります。逆に覆す根拠はないです。

以上です。

○梅村座長 中江先生から御指摘いただいた部分を一応反映させた形での記載ぶりにはなっているというように説明してあるのですが、中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 それで結構だと思います。どこでしたか。

○梅村座長 28ページ。

○杉山係員 28ページの8行目になります。

○中江専門委員 「詳細不明であること」と加えていただいたところですね。石塚先生がずっと御説明いただいたので、28～29ページの私のコメントを読んでいただければ経緯もお分かりいただけると思います。原著にないので、どれだけかが分からない。そのこととその前文を考えればということでもいいかと思えます。

○梅村座長 高須先生、いかがでしょうか。よろしいですか。何かコメントはございますか。どうぞ。

○高須専門委員 (同意札掲示)

○梅村座長 同意で、高橋先生は。

○高橋専門委員 これで結構だと思います。前回の評価書を見てもきちんと議論されていますし、それをひっくり返すだけの根拠資料が乏しいということなので、これでよろしいのではないかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。ここまでは大丈夫ですか。

どうぞ。

○戸塚専門委員 すみません、遺伝毒性のところ、先ほど「ポリビニルピロリドン」の評価書を確認いたしましたら、遺伝毒性、特に問題ないことを確認いたしました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

そういうことで「NVP」についてはここまでになりますか、いかがですか。よろしいですか。

それでは、引き続き「毒性」について事務局から説明してください。

○杉山係員 次に「NVI」に参りまして、評価書案は29ページの「(3)」からになります。「① 遺伝毒性」につきましては表11のとおり、復帰突然変異試験が提出されています。また、このほかにFSANZにおいて細菌及びほ乳類培養細胞に変異原性を示さなかったということが記載されております。

11行目から、本専門調査会としては、遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性は認められないと判断したとしております。こちらの記載について御確認をお願いします。

次に、30ページ「② 急性毒性」につきましては表12のとおりです。

「③ 反復投与毒性」につきましては、「a.」のラットの併合試験ですが、ラットに表13のとおり35 mg/kg 体重/日までの用量で投与した試験になります。認められた所見は表14にまとめてございます。

31ページ9行目から、ECHAは、NOAELを5 mg/kg 体重/日としております。

16行目から、本専門調査会としては、臨床症状、体重減少、体重増加抑制が認められたことから、反復投与毒性に係るNOAELを5 mgと判断したとしております。

次に「b.」のラット90日試験ですが、表15のとおり、180 mg/kg 体重/日までの用量で90日間強制経口投与した試験です。認められた毒性所見は表16のとおりでございます。

32ページ3行目、ECHAは、LOAELを90 mg/kg 体重/日としております。

本専門調査会としては、肝臓の酵素活性の変化が認められたことから、LOAELを90 mg/kg 体重/日としております。

「④ 発がん性試験」につきましては、知見が提出されておられません。

「⑤」の生殖発生毒性につきましては、先ほどの併合試験の再掲になります。結果は21行目からで、親動物の生殖能に関しては、被験物質の投与の影響は見られませんでした。児

動物に関する毒性所見は表18のとおりです。

33ページ、ECHAは、生殖毒性に関するNOAELを最高用量の35 mg/kg 体重/日、発生毒性に係るNOAELを5 mg/kg 体重/日としております。

7行目から、調査会としては、生殖毒性に係るNOAELを最高用量の35 mg/kg 体重/日と判断した。また、児動物において周産期死亡率の増加、体重減少、体重増加抑制、大動脈・拡張/動脈瘤の発生率増加が認められたことから、児動物の発生毒性に係るNOAELを5 mg/kg 体重/日と判断したとしております。

「(3) NVI」については以上です。

○梅村座長 「NVI」について、まず「遺伝毒性」ですけれども、戸塚先生、いかがでしょう。

○戸塚専門委員 こちらもAmes試験と、あと *in vitro* の試験のみの報告ですけれども、Ames試験が陰性ですので特段問題ないという評価で賛同いたします。

以上です。

○梅村座長 杉山先生は、この表11は先ほどの御指摘。

○杉山専門委員 もうこれ以上の追加のコメントはございません。よろしく申し上げます。

○梅村座長 このAmesというか復帰突然変異試験だけのような場合に「遺伝毒性に関する試験成績は限られているが」という表現方法で問題ないですか。ずっとここはこれで行っているみたいですが、よろしいですか。もう一度確認させてください。

○杉山専門委員 戸塚先生、いかがですか。

○梅村座長 戸塚先生、いかがですか。

○戸塚専門委員 私もこの書きぶりで、事務局案でいいかと思えます。

○梅村座長 杉山先生もよろしいですか。

○杉山専門委員 私も特段問題ないと考えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

引き続きの「毒性」ですけれども、石塚先生、お願いします。

○石塚専門委員 「急性毒性」は特に修正ないと思えました。

30ページの「反復投与毒性」のところからなのですから、*a.* のほうの試験は私のほうからは特にはないのですが、*b.* のほうの試験なのですが、細かい点なのですが、*b.* の試験、実は肝臓しか見ていないのですが、そういうときは調査会としてのNOAELは何か出さなかったように記憶しているのですが、その点だけ気になりました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

横平先生はいかがですか。

○横平専門委員 私も今、*b.* の石塚先生の話聞いてちょっと疑問を感じるのですが、その点以外は特に問題ないと思えます。これは肝臓しか確かに見ていない試験ですね。

○梅村座長 石塚先生御指摘のように今までは多分取っていないと思うのです。一般毒性試験ではないので、ここに書いてあることは間違っていないのかもしれないのです。肝臓に対するNOAELかも分からないのだけれども、この辺り、いかがでしょうか。

中江先生、何か御意見ございますか。これは肝臓しか見ていない。肝臓への影響しか見ていないのだけれども、NOAELを取っていいかどうか。

○中江専門委員 これは何回かもめましたね。

○梅村座長 前にもめましたね。

○中江専門委員 何回かもめて、どうしましたか。これは肝臓については病理も一応やって異常はなかったと書いてありますね。こういう場合は多分求めていなかった場合が多かったと思います。統計的な記憶はないです。

○梅村座長 例えばその他のNOAELと比べ、これはLOAELでしたけれども、低かったらどうするのみたいな話にもなってしまいますね。

○中江専門委員 これはしかもというか、 γ -GTPなのでね。 γ -GTPだけです。

○梅村座長 はい。

○中江専門委員 だから、今まではこういうのは参考資料にしていたかもしれないけれども、総合的なNOAEL分析には入れていなかったのではないかなと思います。

○梅村座長 私もそういう記憶なのですが、石塚先生、いかがですか。これはそもそも先生、一応主担当なので決めていただくと助かります。

○石塚専門委員 ECHAのほうではLOAEL、記載しているので、専門調査会としては、今回は無理に記載をする必要はないのかなというように思っております。

○梅村座長 つまり、32ページの5行目から6行目を削除するということですか。

○石塚専門委員 そのように考えました。

○梅村座長 横平先生、いかがでしょうか。

○横平専門委員 石塚先生の意見に同意です。

○梅村座長 ありがとうございます。

高須先生は、声が入っていない。

○高須専門委員 (同意札掲示)

○梅村座長 同意。高橋先生。

○高橋専門委員 同意いたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 全然いいのですけれども、いいのですけれどもというのは今の結論に同意するという意味なのですが、記載方法の問題で、これは先ほどから申し上げている系統的な記憶がないというか、定かではないのではっきり申し上げられないのですが、そういう場合、参考資料に落とさなくてもよかったのでしょうか。

○梅村座長 そうですね。その辺りはもう一回、過去の例を見て、それに合わせていくというのでよろしいですか。

○中江専門委員 (同意札掲示)

○梅村座長 ありがとうございます。一応そういう形でこの試験は処理させていただければと思います。

発がん性試験はなかったのですが、生殖発生毒性なのですけれども、宇佐見先生、いかがでしょうか。

○宇佐見専門委員 この記載でいいと思います。併合試験なので一般毒性のほうを参照したかったというものはあるのですが、仕方ないですね。今回、実際31ページでは、反復投与、一般毒性のNOAELが5なのですけれども、この33ページにあるように生殖に関するNOAELは35 mg/kg 体重/日で、一般毒性で出るようなものでは生殖には影響が出ないというようなことで判断できるのですが、自分でページをめくらないと分からないというところが残念だなということで、今後、検討してもらえればということです。

○梅村座長 ありがとうございます。

北條先生、御欠席なので、何か御意見はないですか。

宇佐見先生、もう一回確認ですけれども、この33ページの7行目から11行目までの本専門調査会としての判断はこれでよろしいですか。

○宇佐見専門委員 結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここまでで何かございますか。ないようでしたら、引き続き「毒性」について事務局から説明してください。

○杉山係員 続きまして「2-ピロリドン」につきまして、33ページの「(4)」からご説明します。

「① 遺伝毒性」につきましては、表19のとおりでございます。一番上の試験になりますが、異数性誘発試験で試験結果が陽性となっております。これにつきまして34ページの四角囲みになりますが、陽性の結果がございますが、適用濃度で細胞毒性が認められていることから、試験法が適切でないこと、また、染色体異常誘発性が認められていないことから、「生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。」と記載させていただきました。

こちらについて、御担当の杉山先生、戸塚先生に御確認いただいております。35ページ、一番上になりますが、この試験は評価書に残しておくのがよいと思います。酵母の陽性結果があったとしても、その他の試験では陰性の結果が出ているので、最終的な判断は変わらないと思いますということでしたので、この試験は残させていただきました。こちらの記載について御確認をお願いいたします。

「② 急性毒性」は表20のとおりです。

「③」の反復投与毒性試験ですが、ラット90日反復投与試験が提出されておまして、

表21のとおり、15,000 ppmまで試験されておりまして、毒性の所見は次のページの表22のとおりです。

これにつきまして36ページの10行目から、NICNASは、NOAELを2,400 ppm、207 mg/kg 体重/日としております。

調査会としては、摂餌量、飲水量の減少、体重増加抑制、血液生化学所見、尿量減少が認められたことから、NOAELを207 mg/kg 体重/日といたしました。

「④ 発がん性試験」については知見が提出されていません。

「⑤ 生殖発生毒性」につきまして、まず「a.」のウサギの試験ですが、妊娠ウサギに表23の用量で最高1,000 mg/kg 体重/日まで投与した試験です。認められた毒性所見は表24のとおりです。

37ページの19行目から、ECHAは、本試験の母動物及び胎児に対するNOAELを250 mg/kg 体重/日と報告しています。

本専門調査会としては、母動物の一般毒性及び胎児の発生毒性に係るNOAELを250 mg/kg 体重/日と判断した。また、本試験において、500 mg/kg 体重/日以下の投与群では認められていないが、最高用量である1,000 mg/kg 体重/日を投与した場合には内臓奇形が認められたことから、著しく高い用量ではウサギにおいて催奇形性があると考えたと記載しております。催奇形性の記載について特に御確認をお願いいたします。

次の38ページの「b.」のラットの発生毒性試験ですが、妊娠ラットに表25のとおり、1,900 mg/kg 体重/日までの用量で投与した試験で、毒性所見は表26のとおりです。

次の39ページ、8行目から、ECHAは母動物に対するNOAELを190 mg/kg 体重/日、胚胎児毒性/催奇形性に係るNOAELを600 mg/kg 体重/日と報告しています。

11行目から、調査会としては、母動物の一般毒性及び生殖毒性に係るNOAELを190 mg/kg 体重/日と判断し、胎児の発生毒性に係るNOAELを600 mg/kg 体重/日と判断した。また、本試験において、600 mg/kg 体重/日以下の投与群では認められていないが、最高用量である1,900 mg/kg 体重/日を投与した場合には奇形胎児の腹数及び発生率の増加が認められたことから、著しく高い用量ではラットにおいて催奇形性があると考えたとしております。こちら最後の催奇形性の記載について御確認をお願いいたします。

その下の四角囲みですが、宇佐見先生から、妊娠子宮重量のところ、生殖毒性と取ることを御意見いただきましたので記載を変更させていただきました。また、「母体毒性」という表現を改めさせていただきました。御確認をお願いいたします。

「2-ピロリドン」につきましては以上です。

○梅村座長 「2-ピロリドン」、まず「遺伝毒性」なのですけれども、戸塚先生、お願いします。

○戸塚専門委員 「遺伝毒性」は表19の3つの試験がありまして、事務局が先ほど説明していただきましたように、酵母を用いた試験で陽性という結果が出ております。こちらは論文中では大体300～450 mMぐらいのところ、陽性というように取っておりまして、確かに

この用量だと細胞毒性がかなり出ているのですけれども、この用量よりも低い用量でも恐らくそんなに有意になるような陽性ではないのですが、陽性の傾向、異数性を示す数値の上昇が観察されていることもありまして、これはそういったものだけではなく、恐らく2-ピロリドン自身による異数性増加というものも示しているのではないかなというように考えまして、評価書からは削除せず、このまま残しておいたほうがよいのではないかというように考えました。

しかしながら、この結果、この試験を残したとしましても、ほかの*in vitro*、*in vivo*の染色体異常試験が陰性という結果が出ておりますので、特段問題がないという評価自体には大きく影響しないというようにも考えての結果になります。

以上です。

○梅村座長 これにはAmesはないのですね。

○戸塚専門委員 ないのです。

○梅村座長 先ほど来、Amesしかなかったですけれども、それであれば遺伝毒性はないとか、限定的ながら遺伝毒性はないと判断されていましてね。今回はAmesがなくて、その辺り、評価の何を見て何と言っているのだろうみたいなところはどうかのでしょうか。もう少し詳しく。

○戸塚専門委員 今回は、Ames試験はないのですけれども、Ames試験というのはもうダイレクトに化学物質をDNAに付加することによって引き起こす変異原性を見る簡便な方法ですので、*in vitro*、Ames試験しかなく、でも、陰性であれば恐らく直接的なDNAの作用はないだろう、遺伝毒性はないだろうというように考えてよいというように思っています。

一方、今回に関しては、Ames試験はないのですけれども、*in vivo*の小核試験というものが陰性というように出ておりまして、判断基準としましては*in vivo*の小核試験が陰性のものはほかの*in vitro*の染色体異常試験等が陽性でも、この試験をもって陰性、特段問題がないだろうというように考えてもよいとされていると思いますので、そういったところから判断をいたしました。

杉山先生、いかがでしょうか。

○杉山専門委員 戸塚先生のおっしゃるとおりかと考えます。今回は確かに梅村先生がおっしゃるように、いわゆるAmes試験というものはございませんが、特にこの*vivo*の小核の試験が陰性という結果がございますので、これは上位試験と考えて、結果、陰性というように判断するという考え方は基本的に大きな間違いはないというように判断します。

○梅村座長 その書きぶりというか、今回、そういう評価の結果として、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないというような結論をいただいておりますけれども、先ほど来からは遺伝毒性がないという言葉だけだったではないですか。そこの辺り、少し何か違うのですか。これと言い回しが違うではないですか。その辺りは何か含みがあるのでしょうか。戸塚先生、いかがですか。

○戸塚専門委員 確かに先ほどまではAmes試験のみでしたので遺伝毒性はないというようにしていると思うのですが、今回は2-ピロリドンに関しましては生体にとって特段問題となるという文言が入っているのではという御指摘でしょうか。

○梅村座長 そうです。何か違いが、何か含みがあるのかなと。

○戸塚専門委員 いや、特に。すみません、であれば前のほうにも生体にとって特段問題となるという文言を入れていただいてもいいかなと思うのです。

○梅村座長 その辺りをちょっと確認したかった。

○戸塚専門委員 それは、私自身は問題ないと考えますが、杉山先生、どう思われますか。

○杉山専門委員 食品安全委員会としてこれまでどうだったかということまで私、把握できていないかもしれませんが、もし仮にAmes試験しかなかった場合は基本的にAmes試験のデータをもって陰性とするにはあるはずですが、したがって、梅村先生が懸念されている文言が少し違う。例えば26ページの最初の表7、Ames試験だけのもの場合は生体にとって特段というのは省いた形で確かに書いてあるのですけれども、もちろん戸塚先生がおっしゃるように結果的にこの単独の試験でそういう判定をすることもありますので、梅村座長として少しここに違和感があるというようにお考えであれば全てのところに関して生体というのをに入れていただいても問題ないかなとは考えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

この辺り、どなたか御意見ございますか。生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないというほうが今まで多分多く使われていた言葉だったと思うのですが、先ほどの中から抜けていたので、それはAmesしかないから抜いたのかなと、その辺りがよく分からなくて、今回、入ってきたので陽性所見があるから入れたのかなと思って、その辺りの遺伝毒性の専門家の先生方の御意見が聞きたかったということなのです。

これは過去の例にも倣いますけれども、事務局、どうですか。これは生体にとって特段問題となるというも入れていませんでしたか。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないという記載をさせていただいた最近の例ですと、一部陽性で出ていたというときにはこのような書き方をさせていただいて、陰性であったというものに関しては先ほどのような記載をさせていただいていたところではございますが、先ほどの話を踏まえると26ページのところに生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断したというような文章にした方がよいということでしょうか。

○梅村座長 吉田先生、どうぞ。

○吉田緑委員 ありがとうございます。

恐らく専門調査会によって若干表現の違うところだと思いますが、一部では例えば必ず*vivo*と*vitro*があって、両方とも真っ白な場合は、遺伝毒性はないとし、一部陽性はあるけれども、*vivo*で陰性の場合は生体にとってというパターンが比較的多いです。でも、この専門調査会がどうされるかというのはある程度決めて表現をされると読む方には親切かも

しれないというのが私からのコメントです。

以上です。

○梅村座長 川西先生、どうぞ。

○川西委員 今の吉田先生と同じで、調べて、少なくとも、この添加物の調査会では基本的な表現、ということを確認してから入れたらどうかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

戸塚先生、杉山先生、いかがですか。よろしいですか。

○戸塚専門委員 事務局のお考えに従いたいと思います。

○梅村座長 杉山先生、よろしいですか。

○杉山専門委員 私も事務局の御提案に従っての書きぶりというところで統一的な見解を示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。

ここまで、ほかの先生方、何かございますか。

宇佐見先生、どうぞ。

○宇佐見専門委員 表19の試験結果のところですが、この試験で細胞毒性があったとかということなのですが、このところに細胞毒性ありと書いたほうが分かりやすいと思います。

以上です。

○梅村座長 事務局、どうぞ。

○池田評価専門職 「注1」、34ページのところで記載をさせていただいておるところでございます。

○梅村座長 「注1」。次のページに移ってしまっている。

○宇佐見専門委員 分かりました。

○梅村座長 それから、戸塚先生、これは細胞毒性にかかわらず、そういう何かポテンシャルがありそうだというような御発言がありましたけれども、その辺りはこのままでいいですか。つまり、何も記載せずに、むしろ書いてしまったほうがまずい。まずいというのは言い方が変かもしれない。

○戸塚専門委員 いや、まずくはないと思うのですが、確かにそう言われるとこの当該試験では細胞毒性が発現しており、試験法が適切でないからというのは該当しないかなというようにも思っていたのですが、この辺、まとめ方に関しましては、また事務局と一緒に考えてみてもよろしいのでしょうか。

○梅村座長 分かりました。

杉山先生、どうですか。よろしいですか。

○杉山専門委員 戸塚先生がおっしゃるような最終的な34ページの4行目からに関しては、少し書きぶりは戸塚先生の案文をいただきながら、もし私もコメントがあれば少し細かいことを申し上げますと、この試験法が適切でないという言い方も、これは多分解釈の問題

だと思いますので、試験方法が適切ではないということよりも、どちらかというところと恐らく考え方としては得られた結果に対する解釈だと私は理解していますので、そういうところもありますし、あと戸塚先生に今、確認いただきたいのですけれども、表19の1番目の最初の試験、酵母の試験ですが、これは指標、遺伝子突然変異のままでもよろしいですか。

○戸塚専門委員 これは倍数体だと多分遺伝子突然変異ではなくて染色体異常試験ですね。

○杉山専門委員 そうですね。では、やはり指標のほうは全て染色体異常になると考えますので、それも含めてこの本文の書きぶりを変えないといけないところが出てまいりますので、これは戸塚先生の案文をいただいてそれからのもう一度の練り直しというところでもよろしいでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。よろしく申し上げます。

ここまで「遺伝毒性」に関してはよろしいですか。次、「毒性」に移ります。

そうしますと、「毒性」は石塚先生。

○石塚専門委員 「毒性」に関して「急性毒性」と「反復投与毒性」については、内容についてはこのままでよいかというように判断しております。

確認なのですが、細かい点なのですが、36ページの表22で投与群がppm記載になっているのですが、大分前にこれはppmにするのか、mg/kg 体重/日にするのかとか、1回軽い議論があったように記憶しているのですが、前例に倣ったということであればこのままの記載で構わないと思います。

以上です。

○梅村座長 ちょっと確認させてもらいます。

横平先生はいかがですか。

○横平専門委員 内容は特に問題はないと思いますので、同意します。

○梅村座長 その他、高須先生、いかがですか。

○高須専門委員 特に異論はございません。

○梅村座長 高橋先生も。

○高橋専門委員 事務局案に同意いたします。

○梅村座長 では、そこの数字の書き方は後で前例に倣う形で訂正させていただきます。このままかは分かりません。

引き続き「生殖発生毒性」なのですが、宇佐見先生、お願いします。

○宇佐見専門委員 この記載でいいと思います。38ページの中江先生からのコメントの、催奇形性に係るNOAELは出していないのはなぜかという話についてですが、催奇形性は生殖発生毒性に含まれるということと、催奇形性単独のNOAELは出すのが難しく、発生毒性のNOAELよりは上だろうということで今の表記でいいと思います。催奇形性の有無が書かれていればいいと思います。

39ページの妊娠子宮重量の減少については、胎児体重が減っているのですが、その影響ではないかということなのですが、子供の体重が減るのも原因がいろいろありまして、

母動物を介する場合もあり、どちらの影響か分からないので、母動物の生殖毒性のほうとして取っていますということです。

○梅村座長 先生は今、37ページの23行目から本専門調査会としての意見と試験「b.」の39ページの11行目からの調査会としての意見について説明してくれたのだと思うのですけれども、中江先生、質問の形で伺っていたのです。

○中江専門委員 これは私ももちろん専門ではございませんので、宇佐見先生がおっしゃったように何度か同じような議論なりお教えいただいたことはあったとも思いますけれども、フラットに読んだ場合にちょっと引っかかったので改めてお聞きしたというところですね。というのは、専門的にあるかないかを判断するということができないということなのであれば、もちろんそれでそうなのでしょうが、ここでは例えば著しく高い用量では催奇形性があるという書き方なので、しかも、その根拠は1,000 mg/kg 体重/日で内臓奇形があったから。この試験の場合で言えば500 mg/kg 体重/日以下ではなかったからという判断だと思うのです。

厳密に催奇形性のNOAELに相当するものがあるのか、ないのかとか、ある場合の判断の仕方は、もちろん私には分からないのですけれども、字面だけを見ると1,000 mg/kg 体重/日で内臓奇形があって500 mg/kg 体重/日以下ではないから、著しく高い用量では催奇形性があったというのは、ほかのものとの文言上の違いがあるので、それでいいのでしょうか、あるいはそれはなぜでしょうかという、これまでも何回も聞いたかもしれないのだけれども、素朴な疑問を持ったということです。

○梅村座長 宇佐見先生、いかがですか。だから、これは1,000 mg/kg 体重/日で催奇形性があるとは言えないのですよねということなのです。

○宇佐見専門委員 すごく高い用量を投与したときは出るのだということを言いたいたいのだと思いますが、今までの書き方があって、1,000 mg/kg 体重/日ぐらいで出ているときはこのように書くということです。その前の500 mg/kg 体重/日では認められていないがというのは別になくてもいいとは思いますが。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 例えばですけれども、極端な例を言いますが、この例で言った場合にこの物質で500 mg/kg 体重/日が最も低いNOAELであった場合はどうなるのですか。これがNOAELと言っただけとはいけないのかもしれないけれども、奇形性が出ない最大量が、この試験では500 mg/kg 体重/日ですね。その500 mg/kg 体重/日という数字が大きいかどうかは置いておいて、仮にこの物質で行われたほかの全部の毒性試験をみたときに最小のNOAELあるいはNOAELに相当するものがこの試験の500 mg/kg 体重/日であった場合もNOAELと言っただけとはいけないのですか。

○宇佐見専門委員 催奇形性がなぜNOAELを出すのが難しいかと言うと、連続投与と単回投与では奇形の発生の仕方が変わるので、この試験だけでNOAELと言ってしまうのは抵抗があるということです。催奇形性以外の発生毒性が出ていないのだったら連続投与で

NOAELは取っていいだろうというような感じす。

発生率の高さにもよりますが、1,000 mg/kg 体重/日での奇形発生率が高くなければ、すごく高い投与量のときだけ発生するといっただいのではないかと思います。ただし、低用量で高い頻度で胚死亡が起きていたら、連続投与による胚死亡のために催奇形性がマスクされている可能性があるように、ケース・バイ・ケースで評価が変わります。今回は1,000 mg/kg 体重/日でも高い頻度では奇形が認められていないということもあり、著しく高い用量では出るのはないのかという話ですね。

○梅村座長 吉田先生、どうぞ。

○吉田緑委員 吉田です。

宇佐見先生、ありがとうございます。

ほかの専門調査会でも今、催奇形性という毒性の種類の重篤性に鑑みて、宇佐見先生が御解説いただいたような表現を使うパターンが多い。

あと1点、宇佐見先生にお尋ねしたいことがあるのですけれども、よろしいですか。大動脈拡張は内臓奇形の一つということの判断でよろしいのでしょうか。すみません、私、専門ではないので存じ上げないものですから。

○宇佐見専門委員 形態的に見て分かる異常であることと、生存に影響がある異常であるということで、奇形でいいと思います。

○吉田緑委員 ありがとうございます。

○梅村座長 ここまでよろしいですか。

それでは、次は40ページの妊娠の子宮重量の減少、宇佐見先生、このところ、もう一回だけ説明してもらっていいですか。

○宇佐見専門委員 妊娠子宮重量の影響というのは子供の数や胎児の体重などに影響を受けるものですが、一般的には母動物の卵巣などに影響があっても起こりうることであり、その原因がはっきり分かるような状況でなければ生殖毒性と取っていいのではないかとということです。

一腹の全部の胎児が死んでしまうような場合は母動物に対する影響だろうというようなことは言われていますけれども、一概には判断が難しいことと、妊娠子宮重量というのを児動物の所見としても取るのは変な感じがするので、母動物生殖毒性としているということです。

○梅村座長 そうすると、この事務局案、御指摘を踏まえての修正で、これでよろしいということでしょうか。

○宇佐見専門委員 いいです。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここまで、いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、引き続き「毒性」について事務局から説明してください。

○杉山係員 続きまして「イミダゾール」に参ります。評価書案は39ページからご説明い

たします。

「① 遺伝毒性」につきましては、表27のとおりでございます。

40ページの4行目から、調査会としては、遺伝毒性に関する試験は限られているが、イミダゾールには遺伝毒性は認められないと判断したとしております。

「② 急性毒性」につきましては、表28のとおりです。

「③ 反復投与毒性」につきましては、「a.」のラット28日間試験ですが、次の41ページ、表29の500 mg/kg 体重/日までの用量で28日間強制経口投与したものです。毒性所見は表30のとおりです。

41ページの15行目から、OECDは、NOAELを62.5 mg/kg 体重/日としております。

19行目から、調査会としては、肝臓、腎臓、血液の所見が認められたことから、NOAELを62.5 mg/kg 体重/日としました。

「b.」のラット90日試験ですが、次の42ページ目、表31のとおり、180 mg/kg 体重/日までの用量で投与されています。毒性所見は表32のとおりです。

42ページの17行目から、OECDは、NOAELを60 mg/kg 体重/日としております。

22行目から、調査会としては、肝臓、腎臓の所見が認められたことから、NOAELを60 mg/kg 体重/日としました。

「④ 発がん性」につきましては、試験成績は提出されていません。

次に43ページの「⑤ 生殖発生毒性」につきましては「a.」のラットの試験ですが、妊娠ラットに表33のとおり180 mg/kg 体重/日までの用量で投与した結果、毒性所見は表34のとおりです。

43ページの16行目から、OECDは、母体毒性、発生毒性、催奇形性に係るNOAELを60 mg/kg 体重/日としております。

18行目から、調査会としては、母動物の摂餌量減少、体重増加抑制、妊娠子宮重量減少、胎児の体重減少が認められたことから、母動物一般毒性、生殖毒性、胎児の発生毒性に係るNOAELを60 mg/kg 体重/日と判断した。また、本試験において、60 mg/kg 体重/日以下の投与群では認められていないが、最高用量である180 mg/kg 体重/日を投与した場合には、外表奇形及び骨格奇形が認められたことから、ラットにおいて催奇形性があると考えたと記載しております。最後の催奇形性の部分につきまして記載を御確認ください。

次に44ページの「b.」のラット90日反復投与試験ですが、反復投与毒性の再掲になりますが、生殖器の病理検査と、あと精子の検査を行っておりますので、こちらにも記載させていただきます。

13行目から、OECDは、雌雄の生殖器に係るNOAELを180 mg/kg 体重/日としております。

15行目から、調査会としては、雌雄の生殖器に対する毒性に係るNOAELを180 mg/kg 体重/日と判断したとしております。こちらの「b.」の試験の取扱いについて、宇佐見先生に御確認いただき、評価対象としてよいと思っておりますと御意見をいただいております。

次に45ページ、「毒性のまとめ」につきましては、今まで出てきたPVI/PVPとその不純物4つにつきまして、それぞれまとめさせていただいております。各物質に関してそれぞれの試験結果をまとめて、それぞれの物質における最小のNOAELを記載する形にしております。

なお、「⑤ イミダゾール」の最小のNOAELとしては、ラット90日反復投与試験と、ラットの発生毒性試験のそれぞれで求められた60 mg/kg 体重/日が該当しますが、発生毒性試験だけではなく90日という試験期間を考慮しても反復投与毒性のほうもその根拠として記載することでよいか、御確認をお願いいたします。こちらについては47ページのとおり、宇佐見先生から御意見いただいております。

「毒性」については以上です。

○梅村座長 「遺伝毒性」からですけれども、戸塚先生、お願いします。

○戸塚専門委員 これまでと同様に、イミダゾールに関しましてはAmes試験がネガティブで、そのほかの試験も全てネガティブとなっておりますので、遺伝毒性に関しては認められないと判断したという結論でよろしいかと思っております。

以上です。

○梅村座長 こだわってばかりいるのですけれども、今度はAmes以外にも少し試験があるではないですか。UDSとか*in vitro*ですけれども、染色体異常試験がある中で「遺伝毒性に関する試験は限られているが」の言葉を使われましたが、この辺り、先ほどの今後の添加物調査会の書きぶりを統一するという中につながってしまうので、今、はっきりさせなくてもいいのかもしれないのですが、この辺り、どんな感じでしょうね。

○戸塚専門委員 私の考え、印象からいいますと、恐らく*in vivo*の試験がないので限られているという文言を使っているのではないかなと思っておりますが、その辺はこれまでの評価書の書きぶり等を見ながら整理していければと思っております。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

杉山先生、いかがですか。

○杉山専門委員 私も戸塚先生と基本的には同じ考えでございまして、*vivo*がないというところからこのような文言でということかなというように理解しておりました。

あと、戸塚先生とも事務局とも御相談なのですけれども、私の理解では、この細胞の形質転換試験、これは表27の最後の試験になりますが、これは私の記憶では、ほかの恐らく対象の評価書では遺伝毒性には含まないというような判断をされていたような記憶がありまして、その場合は、たしかその他の毒性に、もちろん、このまま添加物として使うというのは使うという形で問題ないと思うのですが、少なくとも染色体異常にはならないということで、その他の試験というような指標を書き換える必要があるのかなという印象を持っておりますので、これはまた戸塚先生と御相談しながら、事務局とも相談して修文をする必要があるかなというのと、あと忘れないように念のために申し上げておきますと、

この注は全て基本的には試験結果のほうに付すという理解でよろしいですか。そうすると、ほかの先ほどの試験も一部、処理濃度のほうに注が付されていたところがあります。ここは統一、これも含めて改めて相談させてください。

あと梅村座長が御懸念されていることを一応補足しますと、この試験、特に *in vitro* の戸塚先生もおっしゃった、いわゆる Ames 試験ですね。これは2試験あります。もちろん、試験の行っている機関が異なりはするのですが、これはこの株を全部合わせますと、いわゆる OECD のテストガイドラインの株を全部含みます。したがって、結果としては非常に妥当な結果が得られているというように私は判断しています。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

今後、添加物調査会の遺伝毒性の記載の仕方は、先ほど川西先生からも御意見いただいたとおりに統一をしていきたいというように思いますので、その際にはよろしく願いいたします。

○戸塚専門委員 すみません、1ついいですか。

○梅村座長 どうぞ。

○戸塚専門委員 杉山先生、形質転換試験は亜硫酸水素アンモニウム水のほうでは評価書からは削除する項目の中にも入っておりますが一応遺伝毒性として取り扱っているようです。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

よろしいですか。それでは、「毒性」のところ、石塚先生、いかがでしょう。

○石塚専門委員 40ページと41ページ、42ページになるのですが、40ページの13行目からの反復投与毒性試験については、コメントが今のところないです。

すみません、これは本当に細かい点なのですが、「b.」のほうの42ページの18行目なのですが、 $\alpha 2\mu$ グロブリンを久々に見たなと思ったのですが、これは μ -ミクログロブリンでいいのでしょうか。昔の評価書を見るとミクロを消してあったのですがすみません、久々に出たので判断に迷いました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

普通、ミクロはないですね。つかないと思うのだけれども、 $\alpha 2$ グロブリンとしか私は言ったことがない。その辺、確認させてもらって訂正します。

○石塚専門委員 原著はついたりつかなかったりしているのです。すみません、お願いします。

○梅村座長 分かりました。

横平先生。

○横平専門委員 内容、特に大きく気になるところはないですが、表32の血清グロブリン

のところだけ血清がついているのです。これは血清がなくてもいいのではないかなと思うのですけれども、ほかのところは全部血清がないので細かくてすみません。表32の「血清グロブリン及び塩素の有意な低値」というところ、ここだけ血清が使われているのですけれども、これは消したほうがいいのではないかな。ほかのところ、全然全部ついていないので。

○梅村座長 分かりました。

○横平専門委員 あと内容は特に問題ないと思います。

○梅村座長 毒性の先生方、よろしいですか。

一応、「生殖発生毒性」の1個手前のところまで今、来ているのです。

高橋先生、どうぞ。

○高橋専門委員 細かいことですが、先ほどの $\alpha 2u$ だと思いますが、42ページの18行目、 $\alpha 2u$ 、ミクロは出典元を書いてあるのではないかと思いますが。

それから、これは集簇ではなくて蓄積だと思います。

○梅村座長 そうですね。ありがとうございます。

ほかにございますか。よろしいようであれば。ここまでよろしければ生殖毒性に行きますけれども、よろしいですか。

それでは、生殖毒性のところ、44ページなのですが、宇佐見先生、御説明いただけますか。

○宇佐見専門委員 記載は事務局の案でいいと思いますけれども、中江先生に答えさせて頂きましたが、先ほどの記載と合わせる意味で残していいと思います。私としては特に意味を感じません。

○梅村座長 中江先生、これは。

○中江専門委員 これは先ほどのとちょっと違います。この文言がこの試験だけ抜けていたのには何か特に意味があるのですかということを知りたいです。

○梅村座長 宇佐見先生、これは残すので統一感というか。

○宇佐見専門委員 そこに関しては気になる方がいるなら残していいと思うぐらいしか私は感じていないのです。

○梅村座長 先生、あえて抜いた理由がもしあるのであれば。

○宇佐見専門委員 それはないと思います。

○梅村座長 分かりました。

○宇佐見専門委員 ついでに、すごく本当に細かいことで表34の一番下のところ、骨格変異の発生率の増加、ここだけ「の」が2回出てきてしまっているので、最初の「の」は抜いて骨格変異発生率の増加にしておいてください。すみません、細かいことです。

最後の45ページの病理検査はせつなくなかったという結果なので残していいと思いますけれども、繰り返しになりますが、これは再掲なので前のところで合わせて載せてしまえることができれば一般毒性との関係もぱっと見で分かるということで、それだけです。

○梅村座長 分かりました。

一応、今、ここを残す形でいるわけですね。先生がずっと今日、お話しされているように通常の経口投与試験とのエンドポイントが違うだけのというか、それが重なったような試験が幾つか出てきたときの掲載の仕方については、また後日、今後の検討課題にさせてもらえればと思います。

ここまではよろしいですか。そうしますと、「毒性のまとめ」についてですけれども、「毒性のまとめ」に関して遺伝毒性の部分に関しては戸塚先生、いかがでしょうか。

○戸塚専門委員 遺伝毒性は認められないというのでいいのですけれども、先ほどの評価書の続きから考えると非常に簡単に簡便に書いてしまっていていかなと思いますので、「遺伝毒性に関する試験成績は限られているが」という文言は要らないかなと思いました。

以上です。

○梅村座長 杉山先生もそれでよろしいですか。

○杉山専門委員 戸塚先生と同意見でございます。

○梅村座長 毒性の部分ですけれども、特に47ページのところなのですが、評価対象の物質ごとの試験結果のまとめのやり方をしているのですが、この点、「⑤ イミダゾール」の最小のNOAELとしてはラットの90日間の反復投与経口とラット発生毒性試験でまとめられた60 mg/kg 体重/日が該当しているのだが、発生毒性試験だけではなく試験期間を考慮して90日間のほうの反復投与の試験からのNOAELというような形でここは記載されているのですが、この点についていかがでしょうかということなのです。

つまり、投与期間の違う別々の試験があって、より長期のほうの試験のほう、90日間の反復投与の試験からのNOAELを根拠としたという書きぶりになってはいますがよろしいですかということなのですが、石塚先生、何か御意見ございますか。

○石塚専門委員 長期間のほうを優先することには異論はないです。

○梅村座長 エンドポイントが違うわけですね。

○石塚専門委員 これはすみません、今までどうしていたのかということのを失念してしまっ。

○梅村座長 両方書くのはどうですか。毒性の先生方、どのようにお考えかしら。

副担当なので横平先生に振ってみよう。

○横平専門委員 気持ちは分かるのです。同じNOAELなので根拠が2つあるとは思うのです。今までどうだったのかというところですね。

○梅村座長 なるほど。

どうぞ。

○石塚専門委員 すみません、石塚です。

やはり数字が小さいほうを選ぶというのがたしか慣例だったので、取りあえず事務局案に異論は、この点に関してはないです。

○梅村座長 数値は同じなのですよ。エンドポイントの違う2つの試験で同じNOAELが出

てきているということです。そのときの何を根拠にNOAELにしたかの書き方が、この事務局案だと試験期間の長さで判断したのだけれども、本当にそれでいいかという話なのです。

○石塚専門委員 すみません、やはり今までどうしていたかを取りあえずいただいてもいいでしょうか。

○梅村座長 これは事務局、何かあるのか。

○池田評価専門職 事務局でございます。

今の事務局案としては、47ページの10行目ですけれども、特に並列とといいますか、両方を併記して書いているのが事務局案で、先ほどおっしゃっていただいたとおり、最小のNOAEL、それぞれが出たよということで何か優劣を特につけるような書き方はしてございませんので、こういった書き方をさせていただいているところです。

○梅村座長 なるほど。ごめんなさい、間違えて言ってしまった。

宇佐見先生からも御意見いただいているのです。

○宇佐見専門委員 勘違いしていたみたいです。値が違うと思ってコメントを書いたのですけれども、値が同じなので並列して書くことでいいと思います。

○梅村座長 なるほど。ほかにいいですか。

今、並列で書かれているのですね。なので、この事務局の書きぶりでよいかどうかの確認を取らせてください。よろしいですか。

(同意札掲示)

○梅村座長 ありがとうございます。

そうしますと、もう随分時間もたっているのですが、あともう一步なので、もう少しだけ延長させてもらっていいでしょうか。引き続きの「食品健康影響評価」に入りたいと思うのですが、この「毒性のまとめ」まではよろしいですか。何かコメントはありませんか。大丈夫ですか。

それでは、引き続き「食品健康影響評価」について、事務局から説明してください。

○池田評価専門職 ありがとうございます。

事務局、池田でございます。

51ページをお開きください。「食品健康影響評価」、2行目からの四角囲みです。「事務局より」です。今回、検討対象としましたものにつきましては、完成前に取り除かれることや成分規格案等を踏まえると摂取量が少ないと考えられることからばく露マージンによる評価を実施することとし、過去の評価書等の記載を参考にし、各物質で得られた対象のNOAELと摂取量を比較するような記載とさせていただいております。

構成としましては、同じ51ページの4行目からは評価対象としたものについての記載で、おめぐりいただいて52ページからは3行目以降に関しまして、私、先ほど申し上げたとおりのことが記載されてございまして、8行目からそれぞれの物質に関しまして体内動態のまとめからの抜粋、さらにはNOAELを特定したものについての記載、一日摂取量、それを踏まえて例えばPVI/PVP共重合体ですと18行目ですが、本専門調査会としては、NOAEL

である1,000 mg/kg 体重/日と推定一日摂取量との間には十分なマージンが存在することから、添加物として適切に使用される場合、安全性の懸念がないと判断したとしてございまして、これらそれぞれの不純物に対して同様の記載方法をさせていただいてございます。

最後の結論としましては、54ページの8行目、本専門調査会としては、共重合体及び共重合体の不純物に対する評価を踏まえ、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと判断したとしてございまして、こちらにつきましては51ページに戻っていただきまして四角囲みに中江専門委員から「十分なマージン」と判断した根拠を示す必要がないのかとコメントいただいております。また、「事務局より」でございますが、過去の評価書で十分なマージンが存在するからと記載した品目としましては、こちらに記載させていただいているものがございまして、共重合体、今回の品目に関しましては、PVI/PVP共重合体は最終食品の完成前に除去されるものの、添加した量が全て残存した場合で推定一日摂取量を推計し、また、分解物に関しましては、規格値の上限量が全て残存した場合で推定一日摂取量を推計して、ばく露マージンを算出した結果としまして、こちらが一番低いものでPVI/PVP共重合体、2,288、一番大きいものと8,700,000ということから「十分なマージンが存在する」というような記載をさせていただいているところでございます。

事務局からは以上でございます。

○梅村座長 評価のやり方は、ばく露マージンでやるということと、その計算方法としては、各物質で得られた最小のNOAELと摂取量を比較するという、この方法で行くということなのですが、この点については何か御意見ございますでしょうか。そのところはよろしいですか。

その結果がこの健康影響評価の文章なのですけれども、これが終われば終わるのですが、いろいろ幾つか直さなければいけない部分も出ているので、今回はそういうのは後で議論ではなくて例えば記載場所だったり、科学的な内容に踏み込んでいない文字の書き方とか、そういうことであればメール等でのやり取りで審議をする必要はないだろうというように私は思うので、できるだけ今回のこの健康影響評価の内容について議論しなければいけない部分を中心にコメントをいただければと思うのです。

そうすると、この議論で内容は固まるので、そういう視点からで、一つは中江先生からコメントいただいた「十分なマージン」という部分なのですが、中江先生、これはいかがですか。

○中江専門委員 終わろうとしているときに申し訳ない。今さらで本当に申し訳ないので、事務局がお書きのように今までもこういうように普通にやってきたのだけれども、疑問に思ったというだけのことです。

今日も何度か申し上げているreader friendlinessという点からは「十分なマージン」はどれだけというのは普通に思う疑問なので、かぎ括弧の中に、もちろん、ケース・バイ・ケースもあるのですけれども、用語集においては云々というのは例えば書いてありますね。これをこのままでいいのかどうかはあれですけれども、例えばこんな感じで脚注でも何で

もいいですが、これだけあったら十分なのだよと、今回十分なのだよというようなことが書いてあればよりいいのではないかと思った次第です。これだけ読めば分かったと申し上げているのは、知りたければ用語集を自分で勝手に引けとかというのは非常に reader friendliness に欠けるなと思ったということです。

○梅村座長 どうでしょうか。なかなか100という数字がまた出てしまうのも問題かなというところもあるのです。というのは、そうすると「十分なマージン」はいくつだとなってしまうのですが、そもそもが摂取量の推計の部分はかなりラフになっているのです。実際、全部残ってしまうみたいな形での計算をしている中で数字を出すことに意味があるかというところもあって、これまでの前例に倣っているというところもあり、十分なマージンが取れているという表現をさせてもらっているのです。

ほかにございますか。

川西先生、どうぞ。

○川西委員 摂取量のほうの数字自体がかなり多めに見積もっているということがあるので、そこは強調していいのではないかと思います。今回の数字というのは重合体のものは毒性と言っても別段問題になるようなものではない。ただ、胎児毒性を有するものなどは少し注意深く表現したらいいと思います。いずれにしても数字的にはもう十分なマージンと言っていい。ただ、具体的に幾つのマージンなら十分ということを示すかどうかというのは注意したほうがいい。用語集を引用することはできますけれどもね。

○梅村座長 そうなのです。なので、そういう背景もあって、現実はずっと何10倍もマージンが取れている中での「十分なマージン」という表現にとどめているというところがあるわけなのです。

中江先生、いかが。

○中江専門委員 いや、私は知っていますけれども。ずっとそういう話を伺っているので、私はというか、ここにおられる方々は皆さん御存じなのです。私が言っているのは、私が分からないと言っているのではなくて、読んだ人が分からないかもしれないと言っているだけです。皆さんがそれでよろしければ別にそんなに強く言いませんが、ただ、読者のことは考えておいてほしいなというのを常々申し上げていることなので、一言申し上げておきます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますでしょうか。議論しておくべき部分があれば、先走って申し訳ないのですが、ここで一度、もうこの議論を閉じてしまうというか、科学的な内容に関する部分ではできればここまで延長したので、これで終わりたいなというところがあります。でも、必要な議論は絶対尽くしておかなければならないと思いますので、お気づきの点があればコメントを出していただけると助かるのです。もしよろしければ、この形で進めさせていただきますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○頭金専門委員 川西先生の御指摘にあった摂取量が過大になっていることも踏まえ、十分なマージンがあるということは追記されたほうがいいのではないかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。

そのほか、ございますでしょうか。基本的にばく露マージンで行くということでお認めいただきました。あとは実際、NOAELも推定ばく露量と比べるとはるかに高いというデータが出てきているので特に議論になる場所はないと思うのですが、ただ、一部、催奇形性の話も出てきましたので、真っ白というか、何の問題もなく来たわけではないので、その辺りがちゃんと反映されているのであればもちろんこれで結構なのですが、遺伝毒性も含めてよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、皆さんに御同意いただいたということで、ただいまの審議結果を添加物専門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、たくさんいろいろな修正がありましたけれども、座長に一任していただいて、各専門の先生方にもメール等で御確認いただきたいと思いますので、この後もよろしくお願いいたします。

ただ、繰り返しになりますけれども、内容的に踏み込んだ話はもうここで終わっていますので、できるだけそういう点、もしまだ何かあったらこの場で御発言いただければと思います。その辺はよろしいですか。

それでは、そのほか、お気づきの点等ございましたら、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。

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。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

御審議ありがとうございました。

先生方には先ほど座長からございましたけれども、御審議を踏まえた評価書案につきまして、その御確認をお願いし、取りまとめをお願いいたします。取りまとめ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させていただき、了とされましたら所定の手続を行わせていただきます。なお、その際の対応等につきましては、座長と相談することとさせていただきたいと存じます。

以上でございます。

○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、大変超過してしまって申し訳ございませんでしたけれども、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。

○川嶋課長補佐 次回については、日程等が決まり次第、御連絡させていただきます。

以上です。

○梅村座長 それでは、長時間、ありがとうございました。

以上をもちまして第180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。