

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 192 回 会 合 議 事 録

1.日時 令和5年6月26日（月） 14:00～17:13

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) 「メチルセルロース」に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4.出席者

（添加物専門調査会専門委員）

梅村座長、朝倉専門委員、伊藤清美専門委員、澤田専門委員、高須専門委員、
田中専門委員、中江専門委員、西専門委員、北條専門委員、前川専門委員、
松井専門委員

（専門参考人）

頭金専門参考人

（食品安全委員会委員）

浅野委員、川西委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、井上評価情報分析官、
田辺課長補佐、末永評価専門職、福永係長、庄司技術参与

5.配布資料

資料1-1 「メチルセルロース」の規格基準改正要請資料

資料1-2 添加物評価書「メチルセルロース」（案）

6.議事内容

○梅村座長 定刻となりましたので、第192回「添加物専門調査会」を開催いたします。

新型コロナウイルス感染症の感染拡大防止のため、令和2年度よりウェブ会議システムを利用して本調査会を実施しておりましたが、5月8日に新型コロナウイルス感染症が5類感染症に移行したこともあり、本日より、平成15年7月9日食品安全委員会決定「食品安全委員会専門調査会等運営規程」に基づき、会議の開催場所への参集またはウェブ会議シス

テムを利用することにより行います。

また、本調査会は、原則として公開となっておりますが、新型コロナウイルス感染症の感染拡大防止のため、令和2年度より傍聴者を入れずに、また、本調査会の様子について、食品安全委員会のユーチューブチャンネルにおいて、Webexの画面をビデオキャプチャーしたものを動画配信して開催していましたが、本日より会場傍聴者を受け入れ、また、動画配信は引き続き行い、開催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、8名の専門委員に御出席いただいております。

朝倉専門委員、田中専門委員、中江専門委員、前川専門委員は遅れての出席と伺っております。

澤田専門委員は途中で退席されると伺っております。

石塚専門委員、伊藤裕才専門委員、多田専門委員、戸塚専門委員、増村専門委員、横平専門委員は、御都合により欠席との連絡をいただいております。

また、専門参考人として、頭金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192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います。

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。

○田辺課長補佐 事務局でございます。

資料の御確認をお願いいたします。

まず、議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料1-1「メチルセルロースの使用基準改正に関する概要書」。

それから、資料1-2「添加物評価書『メチルセルロース』（案）」。

また、机上配付資料が3点ございます。

不足の資料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。

議事（1）「『メチルセルロース』に係る食品健康影響評価について」に関する審議につきまして、本品目の特定企業は、信越化学工業株式会社でございます。

この議事につきまして、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ございませんでしょうか。

（変更なしの意思表示あり）

○梅村座長 それでは、議事に入ります。

議事(1) 「『メチルセルロース』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。

○末永評価専門職 事務局でございます。

まず、資料の取扱いについて御説明いたします。

今回、非開示の資料はございません。

それでは、資料1-2をお手元に御用意ください。

本日は専門委員の途中入室、退室の御都合を踏まえまして、まず評価対象品目の概要、次に安全性に係る知見の概要の冒頭、体内動態を御審議いただいた後に、通常ですと毒性を御審議いただいておりますところ、先にヒトにおける知見を御審議いただいた後に毒性を行い、続けて一日摂取量の推計等、我が国及び国際機関等における評価について御審議いただく予定でございます。

まず、資料1-2の表紙の「事務局より」の枠囲みに本品目の評価方針をお示ししております。本品目の評価方針につきましては、JECFA及びEFSAにおいて、メチルセルロースは、メチルセルロース(MC)のほか、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)等を含む加工セルロース類としてグループ評価がなされているものの、2005年に食品安全委員会において評価したHPC及び2006年に評価したHPMCは、いずれもグループ評価ではなく単独で評価していることを踏まえ、MCも同様に添加物評価書案「MC」を作成しております。

続きまして、2ページをお開きください。

1行目、審議の経緯のところでございますが、本年5月30日に厚生労働大臣から添加物の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請があり、関係書類を接受していただいたところ、6月20日に関係書類、こちらは概要書でございますが、訂正がございましたので、訂正を踏まえ、評価書案を修正しております。具体の修正につきましては、後ほど後ろの各項目において御説明いたします。

それでは、4ページをお開きください。

1行目、評価対象品目の概要です。本項目につきましては、本日御担当の先生方がともに御欠席でございますところ、後ろの項目における御議論と関連する内容が含まれておりますので、割愛せずに御説明させていただきます。なお、評価書案の記載内容に係る御議論は、次回以降御担当の先生方が御出席されたときをお願いできればと思います。

2行目、メチルセルロースの用途は結合剤等の製造用剤でございます。

5行目、2.名称等及び9行目、3.化学式はお示しのとおりでございます。

次のページをお開きください。

5ページ1行目、分子量でございますが、2行目から、我が国において現在使用が認められている「メチルセルロース」の成分規格において、分子量は規定されておられません。

5行目から、規格基準改正要請者は、食品添加物として一般的に使用されているメチルセ

ルコースは、2%水溶液の濃度の動粘度が4~110,000mm²/sの範囲のものであり、分子量は約1万から約50万程度であると説明しております。

また、脚注5に示しておりますとおり、規格基準改正要請者はメチルセルコース2%の水溶液の密度はほぼ1であることから、動粘度の値はほぼ粘度と等しくなると説明しております。

5行目から8行目の赤字につきましては、先ほど御説明した概要書の訂正を踏まえて修正したものでございます。

続きまして13行目、5.性状等でございますが、成分規格では、含量は「本品を乾燥したものは、メトキシ基25.0~33.0%を含む。」とされております。

続きまして20行目、6.製造方法でございますが、規格基準改正要請者は次のように説明しております。23行目から、高純度パルプを出発原料とし、水酸化ナトリウムと処理した後、塩化メチルと反応させ、粗メチルセルコースを得る。その後、副生成物である塩化ナトリウム及びメタノールを熱水により除去し精製し、乾燥、粉碎すると説明されております。

この点に関しまして、ページの冒頭、「事務局より」に記載しておりますが、反応試薬の塩化メチル並びに副生成物の塩化ナトリウム及びメタノールについて、評価の必要があるか御検討をお願いしておりましたところ、本日御欠席の多田専門委員からは、「いずれも要請者製品や他の流通品における実際の残存量がどの程度であるのかということにもよるかと思えます。塩化ナトリウムに関しては、塩化物の規格値0.57%以下からある程度の量の目安は推測可能だと思います。メタノールに関しては、塩化物規格値からおよその最大値は推測できますが、記載の製造工程によりさらにずっと低レベルになっていると考えられます。概要書では、大半が除去されるとしているものの、この表現では実際の残存量のレベルが分かりません。これらの情報について、量的なレベルの情報がございましたらお示しいただきたい。」という御意見をいただいております。

また、同じく本日御欠席の伊藤裕才専門委員からは、「多田専門委員の意見に同意いたします。原料の塩化ビニルは毒性がある劇物です。気体なので残留はないかと思えますが、何かしらエビデンスが必要かと思えます。塩化ナトリウムもメタノールについても残量のエビデンスがあればと思います」という御意見をいただいております。

御担当の先生方の御意見を踏まえ、本専門調査会として補足資料を求めることでよいか、また、規格基準改正要請者に求める文言等については、調査会後に事務局と御担当の先生方と調整することでよいか御確認をお願いいたします。

続きまして2行目、7.安定性でございますが、規格基準改正要請者は、「メチルセルコースは非イオン性の水溶性高分子で化学的に極めて安定である。」と説明しております。

8.起源又は発見の経緯につきましてはお示しのとおりでございます。

11行目から9.我が国及び諸外国等における使用状況でございますが、13行目、我が国において、MCは添加物として指定されております。また、第9版食品添加物公定書解説書に

よれば、食品のほか、医薬品等でも用いられているとの記載がございます。

続きまして、7ページ3行目から諸外国等における使用状況でございます。

まず、コーデックスではGSFAに収載され、GMPに従って使用できる物質とされております。

9行目、米国における使用状況につきましては、GRAS物質でございまして、GMPの下での使用が認められております。

13行目から、欧州連合における使用状況につきましては、一部の食品を除き、一般食品にGMPの下で使用することができ、広い範囲の食品に必要な量の使用が認められております。

17行目からオーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況でございますが、GMPに従って使用できる物質とされております。

続きまして、21行目から10.評価要請の経緯等につきましては、8ページの表1を御覧ください。表1の右の欄にお示ししておりますとおり、現行のMCの使用基準につきましては、MCの使用量は食品の2.0%以下でなければならないとされており、また、ただし書きとしまして、MCをカルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム又はデンプングリコール酸ナトリウムの1種類以上と併用する場合にあっては、それぞれの使用量の和が食品の2.0%以下でなければならないとされておりますところ、今般、これらの使用量の上限を削るというものでございます。すなわち使用基準を設定しないとするものでございます。

御説明は以上でございます。御審議のほど、よろしくお願いいたします。

○梅村座長 まず概要ですけれども、これは4ページにある化学式とか分子量は、化学式は伊藤裕才先生と多田先生から御意見をいただいて修正は済んでいるということですよ。

それから、分子量については、5ページの1行目からなのですが、概要書の訂正を踏まえ2段落目の記載に関して修正をかけたのですが、ここは事前の御意見はありませんでしたが、分子量等のところ、化学式のところも含めて何か御意見はございますでしょうか。

細かい点は先生方がいらしたときにですよ。多田先生と伊藤裕才先生、今日は両名とも御欠席ということなので、細かい文章等のチェックは後ほどまた御出席された回でということになっているのですが、何かお気づきの点とかはありますでしょうか。よろしいですか。

そうしますと、次に6ページの冒頭からなのですが、前のページの製造方法に書いてあるのですけれども、反応試薬として塩化メチル、それから、副生成物として塩化ナトリウムとメタノールができてくる話があるのですが、このそれぞれについて評価の必要があるかどうかを確認したいということで、今、事務局からも、多田先生と伊藤裕才先生の御意見は6ページの頭のところに書いてありますけれども、御意見をいただいたのですが、これらの御意見に沿って考えると、事務局としては補足資料を求めたいということですが、その辺りいかがでしょうか。何か御意見はございますか。

よろしいでしょうか。補足資料を求めるといふ方向でよろしいですか。

(松井専門委員、頭金専門参考人より同意の意思表示あり)

○梅村座長 頭金先生、ありがとうございます。松井先生もありがとうございます。分かりました。

それで、補足資料を求めるところで、文言等についても、概要書の2-1の(2)において、MCの製造工程で用いる反応試薬及び製造の過程で生じる副生成物の残留性に係る考察を記載しているが、これに係る詳細な情報を求めたいという文章で補足資料の請求をしたいと考えているのですが、ここの点について何か、こんな表現のほうがいいのか、このままでいいとか、その辺り、御意見をいただけるといいのですが、どうでしょうか。よろしいですか。

出席している先生がまだ現在あまりいらっしゃらなくて、化学系の頭金先生、松井先生、伊藤清美先生あたり、御意見を。これでよいということであればもちろんそれで構わないのですけれども、その辺り、いかがでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、事務局案の形で文章を使って、補足資料の。

どうぞ。

○田辺課長補佐 事務局でございます。

多田先生、伊藤裕才先生に御意見をいただいたところということもございますので、おおむねこういったことを求めるということを本調査会でご了承いただいたと事務局として理解しました。求める際の具体的な文言は多田先生、伊藤裕才先生に御意見をいただければと思っております。よろしいでしょうか。

○梅村座長 失礼しました。

そういうことで、基本的な内容については今、私が読み上げた内容なのですが、改めて資料請求の文面は一度事務局案を作ってください、伊藤裕才先生と多田先生に見ていただく形で進めていければと思いますが、よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、その他、この品目の概要について何か追加で御意見等はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、引き続き安全性に係る知見の概要の冒頭部分について事務局から説明してください。

○末永評価専門職 事務局でございます。

評価書案9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。

現在の評価書案におきまして、原著論文未確認の知見を含んでおります。2行目からの枠組みに記載のとおり、松井専門委員より原著論文未確認の知見の取扱い及び評価書での表記方法について御意見をいただきました。

枠囲みの中ほどから「事務局より」と記載しておりますが、本評価書において、事前の

各項目での御意見及び原著の公開状況を踏まえますと、現時点で本評価書案に原著未確認の知見を記載することとなり得るものは、2. (1) の表3中のLitton Bionetics (1974) の知見でございます。

また、10ページの上のほうに、本日途中入室予定の中江専門委員から松井専門委員の御意見に関して御意見をいただいております。内容としましては、「松井専門委員の御意見は大変重要な御意見だと思います。松井専門委員の御意見の第1段落及び第2段落について、同様のことは私も以前からたびたび申し上げてきました。本件に特異的なことではございませんが、一度きちんと議論するのがいいと考えます。」という御意見をいただいております。

また、本日御欠席の石塚専門委員から、机上配付資料2のとおり事前の御意見をいただいておりますが、1ページの5行目から、「評価書評価の原則は生かすべきかと思えます。原著に当たれないものを全て掲載しないのではなく、国際機関で評価されているか、引用されている場合の内容も含めて、各々精査して調査会で取捨選択するのが良いと考えます。原著に当たれないものは全てを引用しないと、多くの剤で審議ができなくなります。農薬調査会では、昨年度、「農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方」を出しております。この議論は度々起こっているもので、必要であれば議論の上、添加物調査会でも出すのがよいかもかもしれません。また、食品安全委員会全体でのコンセンサスに準ずるべきと思えます。」という御意見をいただいております。

また、資料1-2の10ページの中ほど、「事務局より」でお示ししておりますが、記載方法につきましては、原著論文未確認の知見を評価書に記載した先例がございましたので、遺伝毒性の表の記載や体内動態、一般毒性、生殖発生毒性の記載例をお示ししております。

具体的には、遺伝毒性の表の場合ですと、参照欄に記載のとおり、初めに原著が引用されている文献を示し、その後、丸括弧内で原著の記載をしている状況でございます。

一般毒性等の記載の方法でございますが、11ページの2.毒性にお示しのとおり、試験のタイトルを先ほどの遺伝毒性の例と同じように記載し、最後に「原著論文未確認」という文言を付している状況でございます。

また、記載方法につきまして、11ページの下ほど、本日御欠席の増村専門委員からは、「2. (1) 表3中の知見のうち、原著未確認のLitton Bionetics (1974) の知見について、今回の場合、Litton Bionetics (1974) を採用しない場合は*in vivo*試験がなくなりますので、記載すべきと考えます。また、評価書へ記載する場合、参照欄の記載方法は前例に倣った記載で結構と思えます。」との御意見をいただいております。

また、同様に、本日御欠席の戸塚専門委員からは、「原著論文未確認の*in vivo*染色体異常試験に関してですが、MCに関しては*in vivo*染色体異常試験の結果は唯一の*in vivo*試験なので掲載したほうがよいとは思いますが、必須ではないと思えます。既に複数のAmes試験で陰性の結果となっているので、この結果のみで遺伝毒性の評価をしてもよいのではないかと考えます。毒性や代謝などのほかのパートで原著未確認のものは掲載しないという

方針ならば、今回のMCに関してはそれに倣ってよいと思います。また、評価書に残す場合の記載方法は前例に倣った記載でよいと思います。*In vitro* Ames試験の結果が複数ありますので、宿主経路試験を削除しても良いと考えます。」という御意見をいただいております。

続きまして、12ページ1行目から「事務局より」で記載しておりますが、この確認事項につきましては、13ページの2～10行目の記載に関してでございます。今回、Informatics (1972) 及びJECFA (1990) の報告を踏まえ、MCは腸管内で加水分解されにくいと考え、MCの安全性に関する評価を行うことでよろしいか確認いただいておりますところ、松井専門委員、伊藤清美専門委員より事前の御意見をいただいております。

また、本日途中入室予定の中江専門委員からは、13ページの冒頭のところに記載しておりますが、「松井専門委員が指摘されている一連の『低分子化』に関する情報を考えたときに、毒性の観点からは（乳汁への移行可能性を含め）吸収がほとんどされないという結論に疑義が生じないか注目しています。専門の先生方の御意見をお待ちします。この点に関して、Baldini (1958) の知見は大変重要（松井専門委員が想定されているように、乳汁中に移行したとしてもわずかであればいいのですが、そうでないおそれもありますので）ですが、学会発表要旨であり、詳細も不明ということになると、このままでは評価書に記載できないし、評価に用いられない。」という御意見をいただいております。

御説明は以上でございます。

○梅村座長 冒頭ということで、安全性に係る知見の資料の使い方についていろいろ御意見をいただいております。要は評価書評価を使って、だけれども、その評価書のところから原著に遡れないときにどうするのかという議論が一つと、そのことと実際の今回のケースの内容についての議論が混在しているようなところもあるので、その辺り、松井先生、どのようなお考えでしょうか。評価書評価自体はこれまでも受け入れていたというような経緯もあるのですが、その辺り、いかがなのでしょう。

○松井専門委員 松井です。

今回のJECFAともう一つInformaticsの評価書ではMachleの原著を引用していて、この原著が入手されているので私たちは読め、評価書案に収録されているのですが、原著の内容と彼らが原著をまとめた内容にずれがあるのです。9ページの私の発言なのですが、やはり幾ら他の評価書に書かれているからといって、それを安易に受け入れるのは非常に危険な気がします。ただ、例えば石塚先生が農薬の話をしていらっしゃったと思いますが、事務局、あれはどうですか。農薬の場合は企業の非公開情報がかかり入ってきていると思うのです。そういうものは入手できないので、その場合は例えばJECFAが言っているよ、引用しているよということを明瞭にすればいい。だけれども、入手できるものはちゃんと入手してくださいねというのが一番ポイントになる。

基本的に、今回気になったものが1つあったのですけれども、私とその論文を検索したらPDFファイルで買えるよと書いてあるのです。それが入手できていないということです。

実際に購入したわけではないので、本当に購入できるか分かりませんが、やはり原著論文の場合はこの頃Web上で多くのPDFファイルが買えますし、古いものでも結構買えるようになっているので、そこをちゃんとやってほしい。規格基準改正要請者には、引用したものは本当に入手できないのということを確認してほしい。どこまで要求するかというのは難しいですが、プロシーディングは無理だと思いますが、学術誌ですと、よっぽど古いものでよっぽどマイナーな雑誌でない限り、日本の大学、日本の機関はどこかが持っていると思うのです。そういうものをちゃんと検索して、とにかく原著を見ていないというのはなるべく減らさなければいけない。でも、先ほどから申しましたように、やむを得ない場合は、それはしょうがないですということになるわけです。ということは、どうしても評価に必要な情報であって、原著が入手できないものは、それを明記することで対応したらいいと思います。簡単に言うとそういうことです。先ほどのJECFAともう一つ、Informaticsの評価についてはまた後で話をしたいと思います。

これでよろしいでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。

先生、もちろん原著に当たるのが大原則なので、先生のおっしゃることはよく分かりました。ただ、先ほどお話の中で、JECFAのまとめ方と、その内容を原著に当たったら内容が違っていたみたいなお話がありましたよね。そういうときには、やはり原著を優先するというのが当然のことですよね。それでよろしいですか。

○松井専門委員 その辺も難しいところなのですが、簡単に言うと、64番ですか。Machleの論文について、この論文についてはどちらの評価書も腸管内で変化しないと書いてあるのですが、この論文の著者は変化すると書いてあるのです。JECFAともう一つInformaticsが、意図してそれを無視したのか。そういうこともあり得るわけです。だから、その辺は慎重に捉えて審議しないといけないと思いますけれども、今回に限って私はやはりJECFA等は無理があるのかなとは思っています。

ですから、基本は梅村先生がおっしゃるとおりで、原著でこういうふうなことが書いてある。ただし、JECFAはこう言っているよというような書きぶりに多分なりますよね。JECFAと原著のすり合わせがうまくいかない場合はですね。

○梅村座長 ありがとうございます。

頭金先生、何か御意見はございますか。

○頭金専門参考人 座長がおっしゃったように、原著がある場合は原著を準備していただくということを優先するというのは当然のことだと思います。原著についてのJECFAの評価書の記載に専門委員の先生方が同意できないという場合は、原著を確認した結果、食品安全委員会の添加物専門調査会はこう考えるということでもよろしいのではないかと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

伊藤清美先生、いかがでしょうか。

○伊藤清美専門委員 私も松井先生、頭金先生の御意見に全く賛成で、できる限り原著を入手するというのは、もちろんお金をかけてでも入手するべきだと思いますし、それと、もしJECFAなどの評価が違ふとこちらで判断した場合には、やはりこちらの委員会できちんと議論した結果を記載するべきではないかと思ひます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

今は一応原著のある例で御意見をいただいたのですが、今度は原著がない場合、どこまで踏み込むかということではあるのですが、松井先生、この辺りはいかがでしょうね。やはりケース・バイ・ケースになりますか。それとも、評価にすごく重要なことになってしまふのであれば使えないとか、今までもいろいろ、今日もその話があるのかもしれないのですが、その辺りはできれば我々の方針を明確にしておいたほうがいいのかという気はするのですが、いかがでしょうか。

○松井専門委員 やはりこれはケース・バイ・ケースとしか言いようがないと思ひます。今回も1つ出てきますけれども、ミルク中に分泌されるよというようなプロシーディングの結果があります。これは原著を得られていないですけれども、詳しい状況がないと書けないですよ。本当にそれが正しいのかどうか分からないのは書けない。だから、今回の判断でもそれは多分載せないというような判断になっていると思ひますけれども、そういうふうに重要だと思われても原著を見ないとやはり書けないよねというような判断もありますし、このくらいだったら原著がないのだったら要らないよねというような判断もできる。いろいろな判断がその場その場出てくるので、一律にこうだと決めるのはやはり問題だと思ひます。

○梅村座長 ありがとうございます。

今までも学会のプロシーディングレベルの話の評価に使ったことは多分ないのではないかと思ひますので、これは論外かなというような気もしないでもないです。

頭金先生、いかがですか。

○頭金専門参考人 私の記憶でも、学会のプロシーディングだけを根拠にして評価したという経緯はないと思ひます。対象になる評価書の中身を精査して、その記載内容が、例えば具体的なデータを引用しているとか、あるいは他の知見と矛盾しないというような状況であれば、その評価書の考えを採用するということはあると思ひますが、一方で、他の報告と整合性が取れないような結論で、その根拠も明確でないというような場合は、一般的には評価書の意見を採用するというのは難しいと思ひます。基本的には以上のように考えておりますけれども、それを指針等の文章にして残しておくかどうかという点については難しいような気もいたしております。ケース・バイ・ケースというお話が松井先生からもありましたけれども、具体的にはそういう考え方が良いのではと考えております。

○梅村座長 ありがとうございます。

伊藤清美先生もその辺りでよろしいですか。

○伊藤清美専門委員 私も全く同意いたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

そう話してくると、それほど今までのやり方と違ってはいないのかなという気はするのですよね。評価書評価を全否定ではないのですけれども、絶対に使えないみたいな方向になるのかなというところを危惧していたもので、多分石塚先生もその辺りを危惧して先ほどの机上配付資料を出していただいたのだらうなと思うのですよね。

今、3人の先生としかお話ししていないのですが、これは今までのとおりの考え方かなというような印象はあるので、農薬のほうでは何か文書を出したようなのですが、一応添加物のほうでは、今の考え方、もしほかの先生方が御異論なければですけれども、その方向で、ある意味ケース・バイ・ケース、原著があればどんなことをしても必ず原著を取ることと、原著と評価書評価の内容に齟齬がある場合は原著を優先にする。原著が取れないときは評価書評価の内容を吟味して使用できるかどうかを考えるみたいな方向でいければと思います。それでよろしいですか。

ありがとうございます。

こちら、今日御出席いただいている高須先生、何かありますか。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 あと、一番私が気になったのはそのときの表記法なのです。例えば11ページの毒性評価、反復投与毒性でこれは出ていますよね。これは何々で引用で原著未確認というような書き方をしていますよね。ところが、今までの評価書を見ると、この著者が初めに出てきてしまうのです。だから、著者としてGaouらが書いてあって、OECD(2008)で引用というような書き方をしているところがあるのです。誰々の論文でOECDで引用というとき、これは2種類の場合がある。今みたいに原著が確認できていない場合と、それから、原著をちゃんと見て書きました。だけれども、OECDでも引用されていますよというこの2種類のパターンがあったので、そこで実はこの前私はすごく混乱してしまったのが、こういうような書き方です。何々で引用、そして、次いで原著の著者を書いて、原著がない場合、見ていない場合は原著論文未確認というような書き方をさせていただければそこは問題ないですし、この場合の参照番号もちゃんと正確に、この場合はOECD(2008)を引用する。その引用番号を付けると。そういうふうにしていただけたらありがたいと思います。とにかく原著が確認できていないよという場合、どこにこれが書いてあるのというのをはつきりさせていくということが非常にポイントになると思いますので、この事務局のご提案の書き方で私はいいと思いますが、今までこれに沿っていないものもありましたので、そこは事務局に注意していただきたいということでございます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

11ページに例が挙がっていますが、このやり方がベストではないかというのが松井先生の御意見ですが、この辺り、よろしいですか。私もそうかなと思うのですけれども、

よろしいですか。

それでは、ありがとうございます。

高須先生、何かありますか。

○高須専門委員 私もそういった原則論で大丈夫だと思います。

○梅村座長 北條先生、いかがですか。

○北條専門委員 私も特に異論はございません。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局、書き方の部分までいいですか。

分かりました。それでは、評価書評価で原著論文が取れないときの書き方と全体的な評価書評価への対応というか姿勢は、今の話で一応方向性ができたと思いますので、具体的に今度は一つ一つを考えていきたいと思うのですけれども、そうすると、次は9ページのLittonの知見ですよ。これはどちらも欠席なんだ。Littonの内容は変異原の試験になってしまいますので、今日増村先生、戸塚先生は御欠席ですので、中身は先生方が御出席された回でお話ししたいと思います。

それから、10ページの枠囲みは記載方法に関する話でしたので、松井先生から今御意見をいただいたような形で、統一して記載するという方向でいきたいと思います。

そうすると、次は12ページ、InformaticsとJECFAの加水分解だ。松井先生、これはどういう状況なのですか。

○松井専門委員 これを御審議いただく前に、ここでポイントになるのは、結局どちらもMachleらの論文の話なのです。そちらを先に御検討いただいたほうが話がスムーズなかなと思います。ですから、Machleの論文の解釈がどちらも著者と違っているというところ。ここにも書いてありますように、メチルセルロースは消化管で加水分解されない。これは実は2種類の加水分解があって、一つは脱メチルですよ。もう一つは糖鎖が短くなる。2つあるわけです。脱メチルがないということは多分全体的な合意だと思いますが、糖鎖の切断で低分子化が起こるか起こらないかというところが議論があるところだと思います。

これでよろしいでしょうか。

○梅村座長 それで、先生、Machleらの内容とJECFAのまとめ方に少し違いがあるということですよ。

○松井専門委員 Informaticsもそうです。どちらも同じです。

○梅村座長 御専門の立場から、この原著を読むと、やはり低分子化が起きていると考えざるを得ないということではないのでしょうか。

○松井専門委員 そのとおりです。ただ、測定法が物性のみを調べているので、直接的な低分子化の指標を測ってはないのです。それも後で説明しようと思いましたが、その辺は問題ですが、物性が変わっているのやはり変化しているよねと思うのが普通だと思います。ただ、低分子化、どこまでちゃんと言えるかは分かりませんが、著者は

低分子化しているという主張です。

以上です。

○梅村座長 そうすると、それを議論するのは体内動態のところ。では、ここまでは特に、行ってしまっている。そうすると、体内動態に行ってから議論すると。

今、松井先生がおっしゃっていたのは、体内動態の中での議論でということによろしいですか。

○松井専門委員 そのとおりです。

○梅村座長 それでは、そこまでの、つまり、冒頭部分での話は今の結論で皆さん御賛同いただいたと思いますので、評価書評価に対する書き方や処理の仕方等は先ほどの議論のとおりで進めさせていただきますが、改めて今度は個別の問題になりますが、それは引き続きの体内動態のところで個々に議論していただければと思いますので、事務局から引き続き体内動態について説明してください。

○末永評価専門職 事務局です。

評価書案13ページをお開きください。

12行目、1.体内動態でございます。

13行目からの囲みでいただいた松井専門委員の御意見を踏まえまして、Letzig (1943)の知見について記載案を作成しております。記載案の具体につきましては、14ページの上のほうからお示ししております。

この記載内容につきまして、松井専門委員、中江専門委員、前川専門委員から事前の御意見をいただきまして修正しております。追加の御意見等がないか御確認をお願いいたします。

なお、本日途中入室予定の中江専門委員からいただいた御意見につきましては、本知見に含まれる毒性試験に係る御意見でございますので、後ほど毒性の項において御紹介したいと思います。

続きまして、20ページをお開きください。

1行目、「事務局より」の囲みで記載しておりますが、体内動態の知見において、各試験に用いたMCの分子量若しくは粘度又はメトキシ基の含有量が全部又は一部不明でございますが、評価をすることは可能かを御確認いただいておりますところ、松井専門委員、伊藤清美専門委員、前川専門委員から事前の御意見をいただいております。いずれの委員からも評価不可とする御意見は提出されていない状況でございます。

続きまして、21ページ2行目からBauer及びLehman (1951) についてでございます。松井専門委員の御意見を踏まえ、記載を修正しております。追加の修正等ないか御確認をお願いいたします。

次に、22ページ17行目から(2) Braunら (1974) の知見でございます。松井専門委員、伊藤清美専門委員、前川専門委員から事前の御意見をいただきまして評価書案を修正しております。追加の修正等ないか御確認をお願いいたします。

続きまして、24ページ31行目から(3) Machleら(1944)の知見でございます。

25ページをお開きいただきまして、冒頭部分、伊藤清美専門委員よりヒトの体内動態に係る知見の記載場所について御意見をいただいております。体内動態のこれまでの記載方法につきましては、「事務局より」の2)に記載のとおり、ヒト及びその他の動物の体内動態に係る知見を記載した最近の評価書では、ヒト以外の動物の知見を記載した後にヒトの知見を記載しております。

また、30ページに記載しております(5) Knight(1950)の知見につきましても、ヒトの体内動態に係る知見でございますので、併せてこちらで御確認いただければと思います。

また、27ページをお開きください。

9行目の枠囲みでございますが、松井専門委員から、「その結果、」から始まる段落中の「ろ液及びその残渣からも未変化体のMCが回収された」について、記載内容を確認したいという旨の御意見をいただきましたので、御確認をお願いできればと思います。

また、伊藤清美専門委員から、「Machleら(1944)は、」から始まる段落中の記載について記載案をいただいております。御意見を踏まえ、本文を27ページの4行目からのとおり修正しております。

また、28ページ1行目、松井専門委員から、本知見についてMCの断片化が生じることにに関して評価書に記載するかどうかが審議をする必要があるとの御意見をいただいておりますので、御審議のほど、よろしく願いいたします。

続きまして、29ページ1行目から(4) Baldini(1958)の知見でございます。こちらにつきましては原著入手不可とされており、本評価書への記載の要否について検討をお願いしておりましたところ、事前の御意見として松井専門委員、伊藤清美専門委員、前川専門委員、石塚専門委員から御意見をいただいております。

本日御欠席の石塚専門委員からは、机上配付資料2の1ページ17行目にお示しのとおり、本知見は「重要な文献ですが、要旨は記載が難しいと思います。」という御意見をいただいております。

また、29ページの3行目から中江専門委員の御意見を再掲しております。この御意見は安全性に係る知見の概要においても御紹介しておりますところ、Baldini(1958)に係る御意見が含まれておりましたので、改めてお示ししております。

乳汁中への移行可能性に係る記載の要否についても、併せて御確認をお願いいたします。

続きまして、30ページ6行目、(5) Knight(1952)の知見でございますが、8行目から本評価書への記載及び原著の提出の要否について確認をしておりましたところ、松井専門委員、伊藤清美専門委員、前川専門委員から事前の御意見をいただき、いずれの先生からも原著の提出を求めたほうがよいとの御意見をいただいております。

また、31ページ中ほどでございますが、松井専門委員から原著未確認の表記方法について御意見をいただいておりますが、先ほどの御議論を踏まえ、適宜対応させていただきたいと思っております。

その他、松井専門委員、伊藤清美専門委員、前川専門委員から本文に係る記載について事前の御意見をいただいております。追加の修正があるか御確認をお願いいたします。

続きまして、32ページ8行目、(6)体内動態のまとめでございます。現在、33ページの2行目からのとおり、「本専門調査会は、MCは、腸管内でセルロースとメタノールとに加水分解されることなく、また、ほとんど吸収されず糞便中に排泄されると考えた」とまとめておりますところ、こちらにつきましては個別の知見での議論次第ではございますが、MCの断片化に係る記載、また、母乳中への移行可能性に係る記載について本項目に記載するか否か、御確認をお願いいたします。

御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。

量が多いですけれども、体内動態の先生、大変なのですが、すみません。ずっと戻って、13ページからなのですが、最初、Letzigの記載方法ですけれども、松井先生、これはいかがですか。

○松井専門委員 これは、JECFAが引用している論文なのですが、実際に入手はできています。JECFAの概要説明のところにこの論文の名前が出てくるのに、本評価書の知見でこのLetzigの論文が書かれていなかった。これはJECFAが重要だと思って概要説明に書いているのでしょうということで、このLetzigの論文はちゃんと知見として正確に書いてほしいというのが私が要求したものです。

あと、これはあまりにもボリュームが多いので、予備試験の結果とか、先ほども御説明ありましたように、有害影響でネズミに投与した試験もありますので、そういうものは削除してくださいねとお願いしてこのようになっています。これで問題ないと思います。

それで、1点だけここで強調しておきたいのは、これはJECFAがちゃんと引用しているのですが、17ページの糞便抽出水によるMC分解の確認試験というのがあります。これは、実はこの糞便というのはドイツ語論文なので、私も原著に当たったのですが、よく分からなかったのですが、糞便の動物種が書いていないのですけれども、とにかく糞便でMCを培養すると粘度が変わったという知見なのです。これをちゃんとJECFAは自分たちの評価書に書いています。だけれども、この粘度が変わったというのは結局は分子量の低下だと思うのですが、JECFAはそれを無視しているというのが一つありました。ですけれども、*in vitro*の試験として物性が変わる、粘度は多分低下するということはちゃんと示されていて、JECFAも書いていますが、まとめにはそれを無視しているということです。後でまた話がありますので、そこだけ強調しておきたいと思います。

内容につきましては、Letzigの場合はこの修正案でよろしいかと思っております。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

伊藤清美先生、これでよろしいですか。

○伊藤清美専門委員 この論文について記載することは、松井先生の御指摘のとおり重要なことだと思います。

すごく細かいことで申し訳ないのですが、16ページの③の本文のほうの1行目に2.2% Filtragolとかというのがあるのですけれども、この後2.2%というのが何回か出てくるのですが、恐らくこれは全部2%ではないかなと思われまので、一応御確認いただけたらと思います。

ほかの記載内容につきましては問題ないと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

まだ前川先生は入室されていないですか。分かりました。

それでは、まず1つ目はここまででよろしいですか。何か御意見はありますか。よろしいでしょうか。

多分あれですよ。JECFAは難吸収性で済ましてしまったのかもしれないですね。それは余談ですが、次に20ページです。ここは試験に用いたMCの分子量もしくは粘度またメトキシ基の含有量が全部または一部不明だが、評価することは可能かどうかという辺りについて御意見をいただければと思うのですが、松井先生、いかがですか。

○松井専門委員 体内動態ですと、多分全然情報がないのは1報だけなので問題ないのですが、多分*in vitro*の発がん性試験とか全部これはMCの情報はなかったと思います。

事務局、そうですね。

○末永評価専門職 そうです。遺伝毒性についてはMCに係る情報はございません。

○松井専門委員 動態でその理由で外したら遺伝毒性は書けないですよ。ということで、そういうことも鑑みて、これはそのままでもいいのではないかとというのが私の判断です。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

伊藤清美先生、いかがですか。

○伊藤清美専門委員 動態を評価するに当たっては、分子量の情報とかはなくても評価は可能と思いましたが、問題ないと思いましたが。情報がないものを全て削るとか、そういう必要はないのではないかと思いました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

これは前川先生のコメントは紹介しましたか。

○末永評価専門職 前川専門委員の御意見の紹介が漏れておりましたので、御説明いたします。

メトキシ基の含有量に関する御意見につきましては、21ページの上の囲みに記載のとおりでございますが、「評価は可能ではないかと思えます。不明な情報は注釈に記載しておくのでよいと思えます。概要書には『MC分子量は数万から数十万程度になる。』とあり、

メトキシ基の含量%は『25～33%』とあります、Informatics (1972) のMC規格のところでは分子量4万～18万で、メトキシ基の含量%は『27.5～31.5%』とあります。成分規格などが論文公表時（1951年～）から現在まで変化しないのであれば、規格にあったMCを用いた試験では体内動態が大きく変化することはないように思います。ただ、きちんと調べたわけではありませんので、ほかの先生の御意見をうかがいたい。」という御意見でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

その辺りによろしいですか。ほかに御意見はございますか。

頭金先生、よろしいですか。

○頭金専門参考人 物性に関する情報がないデータを全部落としていけば、評価に使えるデータが少なくなってしまうという観点から、仕方がないとは思いますが、体内動態試験や毒性試験の評価では、試験に用いたメチルセルロースの分子量がどの値であったのかというのは重要な情報だと思います。物性に関する情報があるものは漏れなく記載するというスタンスは必要だと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうすると、いつもの議論になってしまいますけれども、もし分かっている試験があったときに、今度は分かっているほうは例えば分子量不明みたいな記載をするかどうかということになってくるのかなと思うのですが、その辺りはいかがでしょうか。

○頭金専門参考人 物性が分からないのであれば、不明であることを明示しておく必要があると思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

その辺り、松井先生、いかがですか。

○松井専門委員 これにつきましては、事務局が22ページの脚注に原著等において各試験に用いたMCの分子量もしくは粘度またはメトキシ基の含有量は記載されていないと明示されていますので、これで十分だと思います。必要もないかなとは思いますが。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここまでよろしいですか。何か御意見はありますか。大丈夫ですか。

そうすると、次は21ページです。吸収、代謝、排泄の話なのですが、これは一応松井先生からの御指摘を受けて修正しているのですが、松井先生、これはこれでもうよろしいですか。

○松井専門委員 私のコメントに従いまして適切に修正されていると思います。

あと、伊藤清美先生からもたしかコメントがあったと思いますが、伊藤清美先生、それも大丈夫ですね。

○伊藤清美専門委員 (1) については特にコメントしなかったかもしれませんが、今、どこ

まで対象でしたか。

○梅村座長 先生、では、(2)まで行ってしまってください。

○伊藤清美専門委員 (2)は、細かいことでしたけれども、指摘させていただいたとおりに修正していただいていると思いますので、結構かと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここまでほかにございますか。

今、22ページのBraunらの試験について話をしていますけれども、今、一応終わらせて(2)まで行ってしまったのですけれども、先ほどから言っている分子量等の情報は脚注に入っているし、その他の文章の細かい部分は既に先生方から指摘いただいた内容で修正しているということですが、ここまでよろしいですか。

それでは、引き続きですけれども、24ページ、吸収、排泄、これはヒトの試験だ。それで、伊藤清美先生から御意見ですよね。伊藤清美先生、お願いしてもいいですか。

○伊藤清美専門委員 これと幾つか排泄だけになっていたものが、排泄のデータから吸収を評価していると思いましたので、吸収も入れていただければということで御提案しました。あと、記載の順番について、私、失念しておりましたので、ほかの評価書と合わせていただいて、動物が先ということでしたらそのように統一していただくことで問題ないと思います。

以上です。

○梅村座長 分かりました。ありがとうございます。

それでは、これまでもヒトの試験がある場合でも、一応動物を先に書いてその後ヒトという形にしていますので、何らかの大きな理由がなければ今の形のままで、もしそれで問題ないのであれば今の形で行こうかと思っていますが、よろしいですか。

そうすると、次は26ページの18行目から、ろ液及びその残渣から未変化体のMCが回収されたという辺りの記載ですよね。この記載についてなのですけれども、伊藤清美先生、この点についてコメントをいただけますか。

○伊藤清美専門委員 27ページに松井先生の御指摘が書いてありまして、このとおりにかと思えます。MCそのものではなくてメトキシ基含有物質として定量されていると思えますので、未変化体ではないと思えますので、26ページの18行目の未変化体のMCというのはメトキシ基含有物質であると思えます。

○梅村座長 そうすると、ここの表現は未変化体のMCのところをメトキシ基含有物質と書き換えたほうが正確だということでしょうか。

○伊藤清美専門委員 そうですね。

それと併せて、25ページの表2なのですけれども、試験方法で一番右に糞便の処理方法というのがありまして、注釈に「試験番号5～10においては」とあるのですけれども、この処理方法が試験番号1～4は冷水のみとなっているのですが、恐らく1～10全て冷水と温水

と両方で処理をされていまして、処理方法としては同じだと思います。試験番号5～10のみ先ほどのろ液とその残差からメトキシ基含有物質を定量している。そこだけが違うようですので、処理方法というところはこの表からは削除していただいてもいいのではないかと思います。もし松井先生、御追加がありましたらお願いいたします。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

松井先生、その辺り、まず未変化体の表現が不正確なので、メトキシ基含有物質にしたほうが良いという辺りの御意見と、それから、今御指摘いただいた表2の糞便の処理方法について御意見をいただけますか。

○松井専門委員 伊藤清美先生がおっしゃっているとおりです。

それで、理解を深めていただくために分析をちょっと説明させてください。これは、まず糞から熱水で抽出するのでしたね。温水で抽出すると、MCは沈殿するのです。そして、未変化体のMCの場合は上澄みにはないので、それは捨てる。そして、今度、沈殿したものを冷水で処理します。そうするとMCは溶けてくるのです。その溶けたもののメトキシ基を測ってMCの量を測定しています。これが1～10全部の共通です。ですから、初めに温度をかけてやって沈殿させて、低温にして溶解する。溶解してくるものを測ってくるというのがこの方法なのです。

ところが、5以降はどういうことやったかという、一番初めに温水で処理してそれで沈殿させるのですが、そこで沈殿しないものができてくるのです。それが先ほどの18ページのろ液です。ですから、正確に言うと、このろ液というのは温水抽出のろ液です。ですから、これは彼らの方法からいうと未変化体のMCではないということだと思います。後で出てきますけれども、熱凝固性という物性が変わっているよと彼らは言っているわけです。さらに、残渣の中には本当は未変化体のMCはない。冷水で溶かすとMCは溶けるわけですが、それが見つかったよと。これは溶解性が違うよねと彼らは言っているわけです。というようなことがあるので、先ほどの記述ですと誤解を受けるような記述になっていますので、そこは伊藤清美先生がおっしゃったように修正しなければいけないなと思っています。

今のところはそこまでです。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうすると、表2の糞便の処理方法は削除でよろしいですか。

○松井専門委員 それでちゃんと論文の中にこういう方法でやりましたと書いていただけたら、それでいいですね。

○梅村座長 分かりました。ありがとうございます。

事務局、大丈夫。

○末永評価専門職 事務局です。

今、松井専門委員から御発言いただいたとおり、分析のところについてはもう一度原著を確認して対応したいと思いますところ、今ご発言いただいたとおりですと、温水でまず

沈殿させて、上澄みを廃棄し、上澄みをさらに冷水で処理してMCを溶解させた後に、そのMC中のメトキシ基を測定している。5~10についても温水で処理しているというこの2点について本文で記載するということがよろしいでしょうか。

○梅村座長 それでよろしいですね。

○松井専門委員 私は同意します。

○梅村座長 ありがとうございます。

伊藤清美先生、それでよろしいですか。

○伊藤清美専門委員 よろしいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうしますと、次は27ページの4行目、「また、」から始まる文章なのですが、伊藤清美先生、これはいかがですか。

○伊藤清美専門委員 もともとの文章に「万一MCの吸収があったとしても」とありましたので、これは本文を読んでみますと多分MCの吸収を考えているわけではなくて、修正案を書きましたように、MCを大量に摂取した場合でもメタノールとして吸収され、メタノールのまままたはギ酸に酸化されて排泄される量が少ないというような意味かと思いましたが、修正案を御提案いたしました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

松井先生はこの辺りはこれでよろしいですか。

○松井専門委員 コメントしております。同意しております。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうしますと、次に28ページ、中江先生が御入室なようですが、毒性のほうでまたいろいろ御意見を伺いますので、評価書評価の部分も先ほど議論して、その辺り、中江先生、安全性の毒性のほうのところ御意見を伺いますので、よろしくお願いします。

どうぞ。

○松井専門委員 ここで十分に検討していただかないといけないことがありますので、ですから、JECFA、Informaticsとの違いというのがここに出てくるわけです。それが今、私が感じています動態での一番重要な審議内容だと思っておりますが、具体的に言うと27ページの1~2行目です。これは食物繊維と書いてありますが、これは実際はブランですね。ぬかが多い食事をすると、溶解性や熱凝固性が変化したMC消化物が増加するというので、ですから、これはJECFAもInformaticsも無視しているのです。よろしいですか。27ページの1~2行目です。これがこの試験の肝になる。

それで、この背景について少し情報共有をさせていただいておりますので、それについて説明させていただいてよろしいでしょうか。

○梅村座長 よろしく申し上げます。

○松井専門委員 机上配付資料があります。これを全部説明していると長い時間がかかり

ますので、見ていただく時間を節約して、簡単な概要を説明しようと思います。

まず、ヒトはセルロースを消化できるのという話なのですが、ヒトの酵素では消化できません。ですけれども、消化管内の微生物はセルラーゼを持っている。これによって分解はしますということなのです。**Robert**らは、セルロースを、これはヒトの糞だっただと思いますけれども、それと培養してやる。そうすると、低分子化が起こった、断片化が起こったということを示しています。ただ、この**Robert**らの断片化の評価法が還元性なのです。糖鎖ですから糖が並んでいるわけなのですが、一番端っこは水中で開環するのです。環状構造から開裂するのです。そうすると、そこで還元能が生まれるのです。つまり、端っこが多ければ多いほど、還元性が生じてくるわけです。ですから、還元性の変化を見て分子が本当に断片化したというのが分かる。実際はこれが一番いい方法だと思います。とにかく**Robert**らはそのような方法で糖鎖の断片化が起こっているということを示しています。

さらに、彼らは同じような方法で、メチルセルロースではないのですが、カルボキシメチルセルロースを基質に加えている。これも分解するよとしています。だから、とにかくヒトの大腸内の微生物はセルロースを分解するよね、セルラーゼを持っているよねということなのです。

もうちょっと補足しますと、セルロースの分解というのは実は3段階、一つはエンド型のセルラーゼが作用して、結構大きい断片がたくさんできます。それがもうちょっと分解されて、セロビオースというセルロースから生まれる二糖類ができます。マルトースと違ってセロビオースも人間の酵素、厳密に言うとラクターゼは切るのだけれども、ラクターゼ以外の酵素は切りません。そうすると還元能が上がるわけなのですが、その後でセロビオースを分解するエクソ型のセルラーゼが作用して、グルコースになる。そして、そのグルコースを使って発酵するのです。

とにかくセルロースの消化管の代謝はそうなるわけなのですが、その次の論文、**Parkson**らの論文ですが、これは発酵能を調べている。これはどういうことをやるかというと、発酵最終産物は短鎖脂肪酸ですので、先ほどと同じように糞を接種してやって培養する。そうすると、セルロースからそれなりに短鎖脂肪酸は出てきます。ところが、メチルセルロースを基質に使ってやると、短鎖脂肪酸はほとんどつくらないのです。つまり、メチルセルロースは恐らく断片化はするけれども、最後までグルコースのようなものまではいかない。だから発酵できないよということです。ある程度MCの糖鎖は切断されるが、消化はそこまで発酵されないということだと思います。

そして、さっきの**Machle**らの論文は、残念ながら還元能は調べていません。多分還元能に影響が出るまで断片化は進んでないと思います。先ほど申しましたように、熱凝固性低下、すなわち熱処理ろ過液のメトキシ基が増加している。恐らくこれで粘性が変わっているのだろうと彼らは評価して、粘性が変わるということは低分子化が起こっているよねというのが彼らの考察です。手法としては堅牢性には欠けますけれども、物性の変化という

ことでそれなりの結果が示されています。

それから、EFSAはMCは未消化体として糞中に排泄されるとしています。これも机上配付資料にあります。その元になるのがEFSA（2008）なのですが、ここでは発酵しないと書いてあるけれども断片化しないと書いていないのです。断片化が起こらない。つまり、ヒトの大腸の発酵によってMCの糖鎖は切れるか切れないかという証拠は全くないのです。少なくともEFSAは示していません。

Informaticsも、今回の評価書で参照している評価書ですが、これはMachleらを引用して、MCは未変化のまま消化管を通過するとしている。これは確実に著者らの話を全く無視している。そして、考察を無視している。少なくとも粘性は変わっているよね、未変化ではないよねというのが一つです。

JECFAはどういうふうに書いてあるかという、MCは通常は微生物の作用に耐性ありと書いてあるのですが、この評価書の中で、JECFAは先ほどのLetzigの論文を引用しています。MCに糞尿抽出物を加えてやると粘性が変わると書いてあるのです。それに書いてあるのに、それを無視している。また、Machleらの論文も参照していますが、これも原著者らの意見は無視しているというような状態です。

結論から言うと、堅牢性があるデータという意味では、糖鎖の断片化が起こっているとはなかなか言いにくい。ですけれども、それを示す傍証はin vitroの試験でも、今、問題になっていますMachleらの考察にありますようなヒトのデータも出ているよということなのです。さあうちの調査会はどう考えるかというところで、私としては、やはり断片化がある程度起こっている。そんなに多くはないかもしれないけれども、起こっているよねと考えるのが普通だとは思いますが、多分評価する人たちによってその取り方がかなり違っているのではないかなということは感じています。

ここはということです。よろしいでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。

食物繊維が多い食事を取るとという辺りがそうやって細菌叢に変化を与えているということでもあるのでしょうか。それでMCの消化物が増加するという形の文章を作らせていただいたわけですか。26ページの36行目の最後のところからですけれども、今、松井先生から御丁寧に説明していただいた内容を反映する形としての文章案なのですからけれども、伊藤清美先生、いかがでしょうか。

○伊藤清美専門委員 Machleらの論文というのは、確かにサマリーの最初のところにはほとんどがそのまま未変化体として糞便中に排泄されるというようなことが書いてあるのですけれども、2つ目の項目として食物繊維が多い場合に溶解性とか凝固性が変わるということが記載されていて、その部分、ちょっと曖昧な結論にもなっているのかもしれないと思うのですけれども、そのことについて、今、27ページの最初の行に記載していただいていますように、26ページの最後の行から27ページにかけた赤字の部分というのが、今、このMachleさんの論文の結論とほぼ同じ表現になっていると思いますので、このような記

載でよろしいのではないかと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

今、松井先生からこの調査会としてどこまで同意していくのかみたいなのところもあるので、それはまとめのところで議論していただくかなと思っていて、というのは、今話しているのはMachleの論文の内容の記載ですよね。これは先生方がお読みになってこのように書いてあるのだということ、それはそれでよいのかなと思うのですよね。それをJECFAたちはスルーしてしまっていて、全く消化管からは吸収されないという論理立てで多分評価を進めているのだと思うのですけれども、そこを我々としてどうするかというのは体内動態のまとめのあたりでもう一回議論していただければなと思うのですが、少なくともこのMachleらの論文に関しては、頭金先生、これはこれでよろしいですか。

○頭金専門参考人 26ページ36行目から27ページ2行目までの記載内容ということでしょうか。

○梅村座長 そういうことです。

○頭金専門参考人 松井先生の説明をお聞きしまして、断片化が一定程度進んでいることは理解しました。全体の摂取量の中でどのぐらいが断片化しているのかというのについては、松井先生の御説明ではよく分からなかったのですけれども、その点はいかがでしょう。例えば全体のうちの1%が断片化しているのか、あるいは全体の7割、8割が断片化しているのかという点についてのデータというのは、この論文に記載はあるのでしょうか。

○梅村座長 お願いします。

○松井専門委員 ここでMachleらの分析法によると、先ほど申しましたように熱水で沈殿して冷水で溶解するメトキシ基を測ったと。これは多分6割から8割。伊藤清美先生、そうでしたよね。その方法で出てくるのは6~8割ぐらいでしたよね。ですから、残りは熱水抽出液に入っていたり、残渣に入っていたりして、それを全部合計すると100くらいになるというのが彼らのデータなのです。通常の彼らの分析法でやった場合は、確かに50%以上は未変化のまま消化管を通過します。実際は6~8割くらいだったので、大体そんなものだと考えます。

頭金先生、よろしいですか。

○頭金専門参考人 ありがとうございます。

そうすると、一部が断片化されたというわけではなくて、摂取したMCのかなりの量が、断片化していると考えて良いということでしょうか。

○松井専門委員 このMachleらはin vivoの試験です。

私もそこで迷うところなのですが、これはほとんどないとは言えないような量だったと思います。ですから、低い場合は60%ぐらいが未変化体として定量されて、残り4割が違うもの。

断片化だけかどうか分かりませんが、とにかくそういうようなデータですので、

そんなに少ない量ではなくて、これは無視できないよねというのが私の判断でした。

以上です。

○頭金専門参考人 分かりました。

この記載で良いと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

前川先生、御入室されたと聞いていますが、御意見をいただけますでしょうか。

○前川専門委員 先ほど入室したので、まだ把握できていないところがあるのですが、**Machle**らの論文を記載した26ページから27ページのところですが、確かに熱水で溶けなくて冷水で溶けるもののメトキシ基を測っているけれども、食物繊維をたくさん摂取すると熱水で溶けてくるものが増加するというところだったと思うので、やはり熱凝固性とかが変化したものができているのだと思いますので、この文章で私も賛成しています。

ただ、これが吸収されるかどうかというのはまた別の問題になるのかなど。まだ理解が及んでないかと思うのですが、その辺りというのは、この論文では溶解性や熱凝固性が変化したMCは吸収されるかどうかまではやっていないということよろしいでしょうか。

○梅村座長 松井先生、お願いします。

○松井専門委員 ですから、これはメトキシ基を含む全ての物質の回収率は100%、場合によって100%を超えていますので、断片化したとしても吸収はされていない。もう一つは、脱メチルによるメタノール産生は生じていないという結果がこの論文です。

○前川専門委員 分かりました。

この文章で問題ないと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうしますと、この28ページのところまではよろしいですか。よろしければ、29ページ、**Baldini**のほうの試験に移りたいと思うのですが、大丈夫でしょうか。

それで、2行目から事務局が本知見の評価書への記載の要否を確認したいということで、松井先生、この辺りはいかがなんでしょうか。

○松井専門委員 コメントしていますが、これは実は場合によっては毒性評価で非常に重要なポイントになる論文なのです。ところが、詳しい情報がない。ただミルク中に出てきたよということで、中江先生にご意見いただいています。私は本当にわずかですよねと思ってしまったのです。これはもともとトレーサー試験で体の中に入るのはほとんどないので、ミルクに出てくるのもほとんどないでしょうといういいかげんなコメントをしましたが、もしミルクに出てくるのだったらどのぐらい出てくるのというようなデータがないと、やはり毒性評価には使えないですよ。ということで、あまりにも情報が不足していますので、ここでは採用しないほうがいいと思います。

あと、ラットのミルクを取るわけですよ。これはいろいろな方法がありますけれども、多分キャピラリーか何かでごく少量取るのですが、トレーサー試験ではないかもしれませ

るので、これは何を測ったか分からないのだけれども、試料量が少ないのでメチルセルロースは測れないよね。トレーサーだったらいけるかもしれないけれども、その辺の情報が全然ないということで、やはりこれは方法の記述があまりにも不明瞭ですので、やめたほうがいいよねと私は思いました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。これはプロシーディングというさっきの話のものですよね。

伊藤清美先生、これは不要という御意見でよろしいですか。

○伊藤清美専門委員 プロシーディングで、今の松井先生のお話にもありましたように、細かい実験方法が不明な中で、投与経路は経口投与なのか静脈内投与なのかということも不明だと思いますので、記載は不要ではないかと思いました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

前川先生はいかがでしょう。

○前川専門委員 私も松井先生、伊藤清美先生に賛成で、方法論も分かりませんし、入手するのも難しいと思いますので、記載は不要でないかと思えます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

毒性のところで聞くと言っておきながらですけれども、中江先生、いらっしゃいますか。

○中江専門委員 遅れてすみませんでした。講義終わりで参加させていただきました。

これはコメントが難しいです。皆さんおっしゃっているとおり、また、石塚先生も机上配付資料2でおっしゃっていますけれども、やはりプロシーディングであって、情報の不備といいますか、というよりも情報そのものがほとんどないわけですから、前例から言ってもこれをそのまま載せるわけにはいかないですよ。

ただ、ちょっと気になっているのは、乳汁に出てしまうとしていることです。これはプロシーディングなので、もちろん査読もしていないでしょうから、正否も分からないし、松井先生がそもそもおっしゃっているように量もわずかかもしれないし、その辺があるので、要らないと言えば要らないのですけれども、これを我々は見たということが議事録に残っていればいいですかね。こういうのがあったけれども、これはプロシーディングだし情報もよく分からないしということで評価書にも入れないという議論をしたという議事録が残るので、私もそれでよろしいかと思えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

低分子化の話ともあって、吸収されるのかどうかというところが、またこの後体内動態のまとめのところで議論していただきたいなと思えますので、その辺りとも関連しているのかなと思えます。でも、少なくともこの内容は不確定要素が多過ぎるということで、プロシーディングを今まで評価の中に入れたことはなかったと記憶していますので、これは

先生方の合意もいただきましたので、削除という形で進めていきたいと思っております。ありがとうございます。

それから、続いて30ページの5番の吸収、排泄の話なのですが、これは原著が提出されていないのですよね。なので、これは原著の提出を求めるかどうかという辺りなのですが、これは求める方向でよろしいですか。

ありがとうございます。

そうしますと、先ほどと同じように、規格基準改正要請者に資料を請求する際の文章についてはまた改めて担当の先生方に御確認いただいてという形にさせていただきたいと思っております。よろしく願いいたします。

どうぞ。

○松井専門委員　ここで、先ほどの29ページの1行目です。Baldiniです。それとこのKnightらの報告ですが、これは一番初めに御説明いただいたように、もし原著を入手できない場合は順番がKnightで引用ですよ。ですから、この記載法を必ず励行していただかないと非常に混乱するので、ここのチェック等はよろしく願います。今回は多分原著が来たらこのままで問題ないのですが、原著がもしない場合載せるとなると、これではいけないということです。

以上です。

○梅村座長　ありがとうございます。

その辺りは事務局も確認しておりますので、以降は引用先を先に書き、その後、評価書の中で引用している著者名を書き、それがもし手に入らない場合は取れなかったという旨の記載をする方向で、書き方は全部に通じて統一して行いたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

それで、次は32ページ、今まで何度も言っていた体内動態のまとめのところなのですが、特に今までの議論の中でMCの断片化が生じること、もしかするとそれによって吸収があり、母乳中への移行の可能性みたいな辺りなのですが、松井先生、その辺、どうでしょうか。

○松井専門委員　先ほども申しましたように、まず确实なところを申しますと、消化管内でメトキシ基が切れることはないよね、ほとんど切れないよねというのは确实です。それから、メトキシ基を含有する何らかのものの回収率はほぼ100%。だから、ほとんど吸収されないよね。だから、トレーサー試験をやって少し吸収されるというような書きぶりもありますけれども、それもちょっと怪しいかなと思っています。だから、ほとんど吸収されない。

問題は、消化管内での代謝を考えると、糖鎖が切れるか切れないかというところ。そして、私の考えとしては、これはJECFAが引用しているLetzig論文ですが、これはin vitroで切れるよ。実際の測定は切れるよではなくて、粘度が変わるのです。それから、先ほどのMachleらのものはin vivoでヒトの糞中のMCの物性が変わるよね。これらを考える

と、やはり断片化している可能性は書いておいたほうがよろしいかなと思います。特に先ほども議論しましたように、物性が変わるのにはそんなに少ない量ではないので、一言書いたほうがいいのではないかなと。そうしますと、EFSA、JECFA、Informaticsにも示されていないことを書くことになりますけれども、それはそれでよろしいかと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それは特に問題ないなとも思うのですが、そうすると、今、33ページの2行目に「本専門調査会は」というようなことが書いてありますが、松井先生、これでは不十分だということではないですか。

○松井専門委員 ここに低分子化ということを入れる、または、もうちょっと正確に言うと物性が変わるよねということを入れるのがいいと思います。コメントに書いてありますように、これ自体は正しいのですが、これだけでやはり不十分だよねと私は思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

伊藤清美先生、いかがでしょうか。

○伊藤清美専門委員 松井先生がおっしゃいますように、今までの体内動態のまとめとのバランスも考えても、もう少しいろいろな知見から言える物性の変化についても、このまとめにも記載があってもいいかと思いました。

ちょっとだけ戻ってしまって申し訳ないのですが、先ほどの松井先生と前川先生の議論をお聞きして、26ページあたりで、例えば先ほど18行目のところを議論していただきましたけれども、ろ液とか残渣からもメトキシ基関連物質でしたか、含有物質でしたか。検出されていますけれども、結局それらが糞便中に検出されたということで、吸収されていないということだと思いますので、それを合わせますとほぼ100%にどれかなるのですよね。原著論文の図を見ますと、その定量的なことがここに書いていないのですけれども、先ほどの議論にありましたようにほぼ100%が吸収されていないということがこのグラフから分かるように思いますので、それはこの26ページあたりに追記していただいてもいいのかなと思うのですが、松井先生、いかがでしょうか。

○松井専門委員 それでいいと思います。書きぶりはちょっと難しいかもしれないけれども、未変性体は少ない。だけれども、全部合わせると100だよねというような書きぶりになりますよね。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうすると、その辺り、もう一度事務局案を提示して。ではなく、書きぶりをもう少し具体的に言ってほしいそうなのですが、伊藤清美先生、お願いします。

○伊藤清美専門委員 すぐにはあれですが、18行目の「ろ液及びその残渣からも」

というところを未変化体ではなくてメトキシ基含有物質と多分書き換えていただくと
思われるのですが、回収され、その合計値でほぼ何%というのはグラフから読み取るしか
ないと思うのですが、そこに一言、試験5~10の範囲でグラフから読み取った値を書い
ただいてもいいのかなと思うのですが、それが吸収されなかった証拠にきちんとなるかど
うかは別として、グラフから読み取った値をただ単純にここでは記載してもいいのかな
と思うのですが、いかがでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。

前川先生、この辺りの議論はいかがでしょうか。

○前川専門委員 私も松井先生や伊藤清美先生に賛成で、もう少しまとめとして文献から
分かることを動態のまとめにもう少し反映させないといけないと思いました。それは *in*
*vitro*の文献と *in vivo*のヒトの文献から、それから、もう一つ今から要請して取るヒトの文
献がありますけれども、その3種から物性は変わる。*in vitro*では粘度が変わるし、*vivo*の
実験ではMCの熱溶解性が変わったものが糞便中に出てくるということから、吸収は分か
らないですけれども、100%そういうものが伊藤清美先生が言われたようになるので、物
性が変わったものはあるということをもとめを書く必要があるかとは思いました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

体内動態のADMEはこちらで案を作る。一応事務局案、今、先生方からいただいた内容
を含める形で体内動態のまとめの文章をまた案としてお示ししたいと思しますので、その
節はよろしく願いいたします。

澤田先生が御退室になる前にヒトにおける知見を進めたいと思しますので、一度61ペー
ジまで飛んでいただければと思います。

それでは、ヒトにおける知見について事務局から説明してください。

○末永評価専門職 事務局です。

評価書61ページ20行目からヒトにおける知見でございます。

まず、62ページ冒頭に記載のとおり、メトキシ基の含有量、粘度の情報が不明ですが、
評価は可能かと確認しておりましたところ、御担当の両専門委員から事前の御意見をいた
だきまして、本日途中入室予定の朝倉専門委員からは、「メトキシ基の含有量及び粘度の
違いによって健康影響がどれだけ違うのかヒト（もしくは動物試験）において確認されて
いるのでしょうか。ヒトにおける知見の前にある記述に関しても同様の問いかけが何度か
されていますので、その議論を踏まえて検討したい。」という御意見をいただいております。

続きまして、63ページ17行目からでございます。Bauerら（1945）、次に64ページ2行
目からSchweig（1948）、また、65ページ2行目からBargen（1949）、さらに66ページ2行
目、Craneら（1969）について、事前にこれらの知見の取扱いを御確認いただいております。
担当の両専門委員からは記載不要との御意見で一致しております。本日途中入室予

定の朝倉専門委員からは、まず(2) Bauerら(1945)の知見につきましては、64ページの囲みのおり、「確かに、対象者の特性や投与頻度、症状の強さなどが不明なので、こちらは掲載しなくてもよいように思います。」という御意見をいただいております。

続きまして、64ページ2行目のSchweig(1948)の知見につきましては、65ページの冒頭の囲みに記載のとおり、「この報告は投与量や投与期間、下剤を併用しているかなどの条件がバラバラで効果の評価が難しいです。掲載しなくてもいいと思います。」という御意見です。

続きまして、65ページ2行目の(4) Bergen(1949)の知見につきましては、朝倉専門委員から、こちらは(4)と記載しておりますが(3)と訂正させていただきます。「(3)と同様の理由で掲載しなくても良いように思います。」という御意見をいただいております。

続きまして、66ページ2行目(5) Craneら(1969)の知見につきましては、67ページ16行目からの囲みに記載のとおり、朝倉専門委員から、「1.体内動態の章で、MCはほぼ糞便中に排出される、とあります。本研究はMCに腸管内の水分が吸収されることを狙ったのか、MCが吸収され血清浸透圧が上がることを狙ったのか、どういう作用を期待したのかが今一つ理解できません。いずれにせよ、特殊な病態への応用を念頭に置いたもので、掲載しない手も良いように思います。」という御意見をいただいております。

続きまして、68ページ(6) Hamiltonら(1988)についてでございますが、69ページの20行目から、これにつきましても知見の取扱いを御確認いただいております。朝倉専門委員からは、「こちらは、記述が明確なので参考資料として掲載して良いと思います。」という御意見をいただいております。

また、70ページ中ほどに記載のとおり、朝倉専門委員から、「本研究については、以下の理由と一緒に参考資料として掲載してはいかがでしょうか」ということで、理由をいただいております。

また、下のほう、朝倉専門委員から、この理由の文案については、「提示された『掲載内容は現在の評価書案のままで参考資料の扱い』を前提としたものです。同じ文献中に健常者も便秘患者も併記されておりますので、文献を引用するのであれば両者に触れるが、食品添加物としてのメチルセルロースの評価という点では少し焦点がずれた資料である(健常者も含め)、という書き方をすれば良いかと考えました。澤田専門委員がおっしゃるように健常者のみについて記述するという方法もあり得ると思います。」という御意見をいただいております。

澤田専門委員、朝倉専門委員の御意見を踏まえまして、試験Ⅰ及び試験Ⅱともに参考資料として記載する理由を「事務局より」で記載しておりますので、御確認のほど、よろしく願いいたします。

続きまして、72ページ1行目、(8) ヒトにおける知見のまとめでございます。

本日御欠席の朝倉専門委員からは、「現在の記述は(7)の知見に基づいていると思います。(6)については触れてよいと思います。」という御意見をいただいておりますところ、

「事務局より」でこれについて記載しておりますが、(6) Hamiltonら(1988)の知見については、事前の御意見で参考資料として掲載してよいという御意見をいただいておりますところ、最近の添加物評価書では参考資料の扱いとした知見をまとめの項において言及した事例はございませんでしたので、本項においても(6)に関する情報を記載するに及ばないのではないかと回答している状況でございます。

また、現在のまとめでございますが、4行目からのとおり、MC 1.75~10g/人/日を摂取させる試験について記載した後、また、ヒトにMC 250mg/kg体重/日を摂取させる試験について記載し、これらのことから、ヒトがMC 250mg/kg体重/日を摂取しても毒性影響は認められないと判断したとまとめております。

御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。

最初にですけれども、澤田先生、今回のヒト試験の全てがメトキシ基の含有量とか粘度についての情報がないのですが、これで評価は可能かどうかの判断をまずお聞きしたいのですけれども。

○澤田専門委員 可能かどうかと言われると、決め手となる判断ができないのですが、その中で判断せざるを得ないというところなのかなと思います。

○梅村座長 その他の試験のほうでは、情報がないことを明示して評価していこうかというような辺りに進んだかと思うのですけれども。

○澤田専門委員 そのようなことでよいと思います。明示されていない中での判断ということでもいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうしますと、63ページの17行目の症例報告から、これの取扱いについてなのですけれども、参考資料としてどうかという辺り、澤田先生、御説明いただいてよろしいですか。

○澤田専門委員 症例報告が7つあると思いますが、そのどれも、朝倉先生の御指摘のように対象者の特性とか投与頻度、症状の強さ、あと、対象者の属性とか、そういうものが不明なので、評価するには難しいので、(1)から(5)までは記載しなくてもよいのではないかと思います。(6)の前後比較研究は割と詳細に書かれているので、こちらは採用して参考資料として掲載していいのではないかと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

最初に御意見をいただいたときは、これも参考資料というようなお話。この(6)。

○澤田専門委員 (2)からでした。はい。

○梅村座長 先生、今のは、これは参考資料ではなくて普通の資料として残すべきというお話ですか。

○澤田専門委員 (2)から(5)は削除、(6)については参考資料です。なぜならば、食品添加物としてではなく便秘改善薬としての作用を検討したものなので、参考資料ではい

いのではないでしょうかと。

○梅村座長 分かりました。すみません。間違えました。

(2) から (5) までは削除ですね。

○澤田専門委員 そうです。

○梅村座長 分かりました。今の御提案は (6) を参考資料ということですよ。

○澤田専門委員 はい。

○梅村座長 分かりました。

そうすると、(7) になりますか。70ページの囲みの下、そうすると、この試験 I 及び II ともに参考資料、試験 I と II が (6) なのか。試験 I、II ともに参考資料にしたときに、理由を最近の評価書では書くことにしているのですけれども、その事務局案が70ページの囲みの一番下から始まる場所なのですが、この文章について御意見をいただければと思うのですが。

○澤田専門委員 私としてはこの事務局案で問題ないと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうしますと、次にヒトにおける知見のまとめのところに移りますけれども、4行目からの文案ですが、先生、ここはいかがでしょうか。

○澤田専門委員 ここは (7) に基づいてのまとめを書かれていると思うのですが、(6) は参考資料として、(7) をまとめにしたのですが、(6) も (7) も7日間の摂取なのです。このまとめに短期間しか投与していないということは書かなくてもいいのかなということはお意見を伺いたいなと思っていましたところ。事務局から、(6) については参考資料なので、それをまとめに加えることは今までなかったですという御返答で、そのとおりでしょうとは思ったのですけれども、(7) も7日間なのですが、特に短い期間だということを示さなくてもよいものでしょうか。あまりにも証拠が少ないので、これだとどんなに食べても大丈夫ですよというまとめのような記述になっているところを懸念したところではあります。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうすると、先生、このまとめの中にそういう投与期間に関する記述も入れたほうがいいという御意見ですか。

○澤田専門委員 ヒトがMC 250mg/kg体重/日を7日間摂取してもと入れてもいいのではないかなと思ったところ。

○梅村座長 分かりました。ありがとうございます。

朝倉先生はまだ入っていらっしやらないかな。

そうすると、ここまでで何か御意見はございますか。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 72ページの事務局からのコメントで、参考資料はまとめに言及した事例はないという話ですけれども、私、うろ覚えなのですが、ネズミの経膈投与か何かの試験

があったような気がするのですけれども、そこで参考資料をまとめに入れたような気がするのですが、事務局、非常に曖昧なことなのですけれども、そういうことはなかったでしたか。投与経路が経膈なので参考資料にしたけれども、まとめに記述したという例はなかったでしたか。

○梅村座長 あれですね。ポリビニルアルコールの発がん性試験でしたか。

○松井専門委員 だったと思います。

○梅村座長 評価に使わなかったのか、まとめに使わなかったのか、今、もう一回確認させてください。

○松井専門委員 まとめに使ったというような認識が私にはありました。

○梅村座長 分かりました。

○松井専門委員 またこれは結構です。今度、次の評価とかにも全部これは影響してきますので、確認だけはしておいていただけたらありがたいと思います。

○梅村座長 分かりました。ありがとうございます。

一度休憩を入れさせていただきますので、その間に調べさせていただきます。今、4時ちょい前なので、4時10分まで休憩に入りたいと思います。

澤田先生、どうもありがとうございました。

○澤田専門委員 ありがとうございます。失礼します。

(休 憩)

○梅村座長 それでは、再開したいと思います。

先ほど澤田先生がいらしたときに、ヒト試験の(6)も(7)も1週間投与なので、期間が短いことを一応この調査会のまとめの中に入れたらどうかと御提案いただいたのですけれども、今、事務局で確認したところ、評価に使おうとしている(7)の試験は23日間接種になっているみたいなのですが、朝倉先生、ちょうど入室されてのところで申し訳ないのですけれども、その辺り、どのように処置したらよいでしょうか。

○朝倉専門委員 あれですね。評価書の71ページの試験のことですか。

○梅村座長 そうです。

○朝倉専門委員 これは評価に使う知見にしようという話だったと思います。

投与の期間について記述するべきかどうかということですか。

○梅村座長 澤田先生が、この(6)も(7)も1週間投与だったのではないかというような御意見だったのです。実際のところ、(7)は23日間だったのですけれども、読み間違えられていたのか分からないのですけれども、もし両方とも7日間であれば、調査会のまとめのところにも7日間摂取させる試験においてみたいな形で投与期間が短いことをちゃんと入れたほうがいいのではないかという形で一応休憩のため、この調査会は一度締めさせていただきますので、澤田先生その後御退室されてしまったので、その辺の訂正をどうしたらいいも

のかなというところがあって、もし朝倉先生がこちらは23日間なので投与期間は必要なくて、この原案どおりでいいというのであればそのままにしますし、改めて澤田先生がいらっしやったときに議論したほうがいいということであれば、またもちろんそれはそれでよろしいのですけれども、朝倉先生的にはいかがかなと思って御意見をと思ったのですが。

○朝倉専門委員 今、知見のまとめのところは日付が書いていないということですよ。

○梅村座長 そうです。

○朝倉専門委員 (7)の研究に基づいて記述がされていると。23日ですか。

○梅村座長 そのように記載されています。

○朝倉専門委員 23日であっても、とても長期だったかというところでもないのかもしれませんが、なので、ここは7日間摂取してもというところを23日摂取してもに直すというのも一つの方法かなとは思いますが。

○梅村座長 分かりました。一応その形で提示させていただきますので、また改めて、次回以降でもいいですけれども、澤田先生がいらしたときに御意見をいただきたいと思しますので、よろしく願いいたします。

それから、松井先生、ポリビニルアルコールの膈内投与試験の件はやはり参考資料に落として以降はまとめのところにも記述はしないで、もちろん評価のところにも使用しなかったという形になっています。

○松井専門委員 うろ覚えで申し訳ありません。ありがとうございます。それでしたら結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、引き続き2.毒性について事務局から説明してください。

○末永評価専門職 事務局でございます。

評価書案33ページをお開きください。

6行目、(1) 遺伝毒性につきましては、御担当の先生方がともに御欠席のため、次回以降に御議論いただきたく、事務局からの説明は割愛させていただきます。

36ページをお開きください。

17行目から(2) 急性毒性でございますが、こちらは18行目の囲みに記載のとおり、経口投与以外のみ知見が37ページからの記載のとおりでございますが、提出されており、これらの知見の取扱いについて御確認をお願いしておりましたところ、38ページの中ほどから高須専門委員、中江専門委員、横平専門委員、石塚専門委員から事前の御意見をいただいております。本日御欠席の横平専門委員からは、「いずれも記載不要と考えます。以下は理由です。1.いずれも経口投与でないため、参考にならないと思います。2.MCは分子量が大きく、そのままでは用意に血管内外の往来が難しいと推測します。経口投与の代わりに腹腔内投与で評価を行うなら、腹腔内投与した場合や腹腔内投与した場合の血中濃度のデータが必要で、それと比較して検討する必要があると思いますが、そのようなデータはなく、これから解析する意義も低いと思います。3.後に反復投与毒性の文献が記載されて

おり、これで急性毒性の知見を補うことができると考えます。また、Stebens及びSilver (1966) は『亜急性毒性試験』に分類されると思いますが、この文献も経口投与ではないため、記載なしで良いと考えます。」という御意見をいただいております。

また、石塚専門委員からは、机上配付資料2の1ページ、22行目からの記載のとおり、「内容と経口ではないことを考えると、参考資料でよいかと思います。」という御意見をいただいております。

続きまして、38ページ2行目、(3) 反復投与毒性でございます。こちらもこれまでの議論と同様に、試験に用いたMCの分子量若しくは粘度又はメトキシ基の含有量全部又は一部不明の知見がございますが、評価は可能かということで御確認をお願いしておりましたところ、一般毒性の先生方からは、高須専門委員、横平専門委員から事前に御意見をいただいております、いずれも評価可能という御意見をいただいております。

また、今回、反復投与毒性のところ生殖毒性と併合する試験がございまして、生殖毒性の先生方の御意見も御紹介させていただきます。52ページ18行目に記載のとおりでございますが、北條専門委員から、反復投与での御判断に従いたい旨の御意見をいただいております。

また、39ページ1行目からでございますが、安全性に係る知見の冒頭において簡単に記載しておりましたLetzig (1943) の知見につきましては、体内動態の知見のほかにマウス4週間経口投与試験がございましたので、記載案をお示ししております。

また、この知見について取扱い及び記載内容を御確認いただいておりますところ、事前の御意見として中江専門委員、横平専門委員から御意見をいただいております。

本日御欠席の横平専門委員からは、「『低分子でも健康影響が出なかった』という情報は参考資料として残すことにはなっていると思います。」という御意見をいただいております。

また、40ページの枠囲みの2) でございますが、仮に本試験を参考資料として記載する場合がございますが、いただいた事前の御意見を踏まえまして、事務局のほうで参考資料として記載する理由の案をお示ししておりますので、こちら併せて御確認のほど、よろしくお願いたします。

この理由案につきまして、本日御欠席の横平専門委員からは、「本資料ではなく参考資料という根拠は毒性試験の体裁をなしていないからです。各臓器の検索（病理組織学的検索も含む）の情報が欠落しており、どの程度詳細な検索を行ったか分かりません。外観のみで健康被害なしとしている可能性もあると思います。」という御意見をいただいております。

続きまして、41ページをお開きください。

7行目からでございますが、Deichman及びWitherup (1943) の知見でございます。

こちら、41ページの25行目、中江専門委員、横平専門委員の御意見を踏まえまして評価書案を修正しております。本日御欠席の横平専門委員からは、「『病気の兆候は認められ

ず』を『いずれの群も実験期間中に異常状態は認められず』へ変更することを提案します。」という御意見をいただいております、いただいた案を踏まえ修正しております。追加の修正等がないか御確認をお願いいたします。

続きまして42ページ2行目、Bauerら（1944）の知見でございます。

こちら、43ページ3行目からの囲みのところでございますが、1点目としまして知見の取扱いについて御確認いただいておりますところ、高須専門委員、中江専門委員、横平専門委員、石塚専門委員から事前の御意見をいただいております、本日御欠席の横平専門委員からは、「詳細情報が欠落し過ぎている印象です。記載なしで良いと思います。」という御意見をいただいております。

石塚専門委員からは、机上配付資料2の1ページの28行目からのとおりでございますが、「JECFAやEFSAで採用されていますが、要旨であることから記載しなくてよいと思います。するとしても参考でよいのではと思いました。」という御意見をいただいております。

続きまして、2点目としまして所見について御確認をお願いしております。具体的には、本試験で認められたミネラルオイル様の糞便について毒性所見と取るか否かについてでございます。

高須専門委員、横平専門委員、中江専門委員、石塚専門委員から事前の御意見をいただいております、横平専門委員からは、「経口摂取されたMCはほとんど糞便中に排泄され、そのためにミネラルオイル様の便になったと推測します。毒性所見として考えなくてよいと思います。」という御意見をいただいております。

また、石塚専門委員からは机上配付資料2の1ページ32行目からのとおりでございますが、「ポリマーや難消化性の剤で起こる軟便は、体重減少や腸基質への影響が起らなければ、毒性として取らなかったと記憶しています。」という御意見をいただいております。

続きまして、44ページ2行目からBauer及びLehman（1951）の知見でございます。こちらにつきましては、まず高須専門委員、北條専門委員から本知見の記載場所について御意見をいただいております、この御意見を踏まえ、事務局より90日間試験の記載の可否を御確認いただいております。また、仮にこの試験の記載を残す場合につきましては、記載場所と記載方法についても併せて御確認をお願いしておりますところ、横平専門委員から、「90日間試験（試験Ⅱ）については一用量のみの実施で、NOAELを得ることができないため、記載は不要ではないかと思っております。」という御意見をいただいております。

また、46ページ18行目の枠囲みについて、こちらは試験の中身の話でございますが、1)ラット3世代生殖毒性試験について、毒性所見及びNOAELについて御確認いただいておりますところ、北條専門委員から事前の御意見をいただいております。

また、47ページの枠囲みの2)でございますが、こちらはラット90日間経口投与試験について、これを仮に記載する場合は本専門調査会の判断について御確認をお願いしておりますところ、中江専門委員から事前の御意見をいただいております。

続きまして、47ページ2行目からMcCollisterら（1973）の知見でございます。

49ページをお開きください。

49ページの中ほど、中江専門委員から事前の御意見をいただいております、このMcCollisterらの知見については「評価に用いないほうがよく、そもそも評価書に記載すべきかどうか、記載するとしても参考資料とすべきではないかを議論する必要があると思います。」という御意見をいただきましたので、まず本知見の取扱いについて御確認をお願いできればと思います。

なお、この知見につきましては、本項目の試験のほか、次の⑥ラット2年間経口投与試験及び(4)発がん性試験でも同様の知見を引用しておりますので、併せて御確認をお願いできればと思います。

この点につきまして、本日御欠席の横平専門委員からは、「これは判断が難しいところでは。この文献は、方法に『複数（具体名あり）の臓器を病理検索した』とあり、結果に『臓器に目立った変化はなかった』と記載されています。これをもって、検索した全ての臓器に異常所見なしとすることも可能と思います。一方で、『すべての臓器に異常所見なし』は対照群にであっても通常はまれです。きちんと細部まで観察したのか疑問が残ります。当日の議論によりますが、個人的には中江専門委員の『評価に用いない方がよい』に賛成です。」との御意見をいただいております。

また、石塚専門委員より、机上配付資料2の2ページの14行目からでございますが、「本文中に記載されている毒性所見のデータが論文に提示されていないので、参考資料でもよいと思いました（EFSAには引用されていますが）。もし掲載するとしても注意書きは必要かと思いました。」という御意見をいただいております。

また、ページを戻っていただきまして、47ページ5行目からでございますが、仮に本知見について評価書に掲載することとなった場合につきましては、毒性所見について御確認をお願いしたいと思います。

事前の御意見としましては中江専門委員、横平専門委員からいただいております、横平専門委員からは、「McCollisterら（1973）の実験ではいずれの濃度投与群でも毒性は見られないと考えます。」という御意見をいただいております。

また、石塚専門委員からは、机上配付資料2の2ページ5行目からのとおり、「毒性所見ではないと考えます。」という御意見をいただいております。

また、2) NOAELについてでございますが、こちらにつきましても、高須専門委員、中江専門委員、横平専門委員、石塚専門委員から御意見をいただいております、横平専門委員からは、「NOAELは2,700mg/kg体重/日と思います。」という御意見をいただいております、石塚専門委員からは、机上配付資料2の2ページ10行目、「この軟便は毒性所見ではないと考えます。」という御意見をいただいております、また、本専門調査会の判断の記載につきましても、「この記載も修正して良いかと思っております。」という御意見をいただいております。

続きまして、52ページ17行目から(5)生殖発生毒性試験でございます。

25行目の②ラット発生毒性試験、また、55ページ2行目の③ラット発生毒性試験、56ペ

ページ12行目の④マウス発生毒性試験、また、57ページ18行目の⑤マウス発生毒性試験、58ページ18行目の⑥ハムスター発生毒性試験、59ページ11行目の⑦ウサギ発生毒性試験につきまして、いずれも本知見の取扱いについて御確認しておりましたところ、御担当の専門委員から事前に御意見をいただいております、記載不要との御意見で一致しております。

続きまして、60ページをお開きください。

12行目から(6)毒性のまとめでございます。現在のまとめとしましては、61ページの2行目からでございますが、まず遺伝毒性について記載した後、3行目から反復投与毒性、9行目で発がん性はないというところをまとめております。また、10行目から生殖毒性についての知見を述べており、16行目から、以上のことから、本専門調査会は、MCの摂取量NOAELはラット3世代生殖毒性試験の最高用量である5%から算出した雄親動物での690mg/kg体重/日と判断したとまとめております。

これにつきまして、中江専門委員から、61ページの枠囲みに記載のとおり、「McCollisterら(1973)の知見について、毒性評価に用いないほうがいいと思います。」という御意見をいただいておりますので、これの知見の記載の可否について御確認をお願いできればと思います。

また、61ページの生殖発生毒性の修正につきましては、事前の御意見を踏まえ修正しております。追加の御意見等がないか御確認をお願いできればと思います。

御説明は以上でございます。

○梅村座長 それではまず、遺伝毒性は御担当の先生がいらっしゃらないので、今日はスキップさせていただいて、毒性のほうに入りますけれども、36ページ、急性毒性の扱いなのですが、これは高須先生、いかがでしょうか。

○高須専門委員 急性毒性に関する試験に関しては、経口の知見がなくて、提出されていたのは静脈内投与の試験が1個、腹腔内投与の試験があるといった感じです。もちろん経口投与の試験ではないので、評価に使うということ、本文に記載するというのは難しいと思いますが、参考資料として載せる価値があるかというところで少し検討してみると、このMCは基本的に経口で投与したときに体内にほとんど吸収されないということがあるので、実際に静脈内とかに投与する試験の意義というのがほとんどないのではないかと思うので、経口投与の試験を参考資料として載せるのもあまり意味がないのではないかと考えて、いずれの試験も記載しなくていいと考えました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

中江先生、いかがでしょうか。

○中江専門委員 高須先生がおっしゃっていただいたことそのまま、それから、38ページの横平先生のコメントも非常に当を得たものだと思いますので、私も全然必要ないと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

一応今は記載不要というお話になっていますが、石塚先生は参考資料でもよいのではないかと御意見ではあったのですが、多数決というのも変ですけれども、毒性担当の先生方は多くは不要という御意見ですが、ほかの先生方で何か御意見はございますか。

よろしいですか。そうすると、不要ということで、削除ということにさせていただければと思います。

引き続きですけれども、38ページの2行目から始まる反復投与毒性ですが、これは今まで何度かほかの項目のところでお話しさせていただいたのですが、試験に用いたMCの分子量もしくは粘度またはメトキシ基の含有量が全部または一部不明の知見ということなのですが、これを評価することができるかどうか、そのたびに先生方にお尋ねしているのですが、高須先生、この点はどうですか。

○高須専門委員 毒性のほうも先ほどの議論とも同じだと思いました。重要な情報だと思いますが、そういったものが分からないものを削除、除いていくと、ほとんど評価できるものはなくなってしまうというのもあるので、情報が分かる限り、分かる情報に関しては追記する。ただ、評価にはいずれも用いて評価できるのではないかと考えます。

○梅村座長 今までとおり、どこか脚注に分子量とかそういうのが不明だというような記述が必要ということでもいいですか。

○高須専門委員 今、全部は確認できていないのですが、もしそういうところが必要なところはそうやって補足する必要があると思いますが、評価はできるかなと思います。

○梅村座長 この議論は一般毒性だけではなくて生殖発生毒性にも関わってくるようなのですが、北條先生、どのような御意見でしょうか。

○北條専門委員 私としては、反復投与で評価可能と判断されているのであれば、発生毒性のほうも生殖発生毒性のほうもそれに倣うことでよろしいかと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

脚注等はこれまでの体内動態から一連のやり方を踏襲するというか、統一するということがよろしいですか。

田中先生、いかがですか。

○田中専門委員 田中です。

これは(5)生殖発生毒性試験に持っていくとして、①ラット3世代生殖毒性試験及びラット90日間経口投与試験というものに該当するのですよね。後で出てくるかと思えますけれども、反復投与と生殖と両方絡んでいるものですね。

○梅村座長 全体として、試験に使われたMCの分子量等の情報がない中で評価ができるかどうか、まずその辺りを確認させていただいているのですが、よろしいですか。

○田中専門委員 分かりました。

詳しい分子量、粘度等がなくても評価できると思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

脚注等でその情報を入れるということで、これまでのその他の項目と同じ形にすることによってよろしいかなと思います。

次に、39ページの1行目、Letzigの知見の中でマウス4週間経口投与試験ですかね。これの扱い方なのですが、まずは主担当の高須先生、いかがですか。

○高須専門委員 ここはあまりフォローできていなかったところなのですが。

○梅村座長 では、先にまず中江先生、どうですか。

○中江専門委員 書いたとおりなのですが、この4週間試験に関しては毒性のほうに移したほうがいいでしょうということが一つであります。とは言っても、内容を見ると普通に評価に使うようなものではないと思うのですが、低分子だけ健康影響は出なかったという記載がありましたので、それは一つの情報としては残したほうがいいのではないかと。したがって、それを理由に参考資料に落とすというか、参考資料として記載したらどうかというのが私の意見です。

○梅村座長 ありがとうございます。

高須先生、大丈夫ですか。

○高須専門委員 今御説明いただいたとおりで、もちろん試験の体裁としては、横平先生もおっしゃっているように、なかなか毒性試験として難しいのですが、参考資料とする一定の価値はあると思います。低分子の話ということで、その辺を理由にして参考資料とするのはいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうすると、40ページの四角囲みの中に参考資料として記載する理由案というのがあるので、これはいかがですか。

○高須専門委員 基本的にはこういう感じでいいと思うのですが、影響をどの程度見ているかということもあるので、細かい修正は要るかなと思いますが、基本的にはこういう試験としては適切ではないのだけれども、低分子の影響を確認している試験だという理由でいいかと思います。

○梅村座長 もうちょっと具体的に教えてください。

○高須専門委員 つまり、投与したときのマウスの健康状態への影響を確認したまで言えている試験かなということもあったので、低分子のものを投与した試験であるので、ぐらいの表現のほうがいいかなと。

○梅村座長 分かりました。ありがとうございます。

中江先生、そんな感じでいいですか。

40ページの、一応これは参考資料に落とすということには。

○中江専門委員 だから、この文面ですね。

○梅村座長 そうです。今、高須先生から、マウスの健康状態への影響を確認したまでは

言えないのではないかということで、低分子物質を投与した影響ぐらいにしたらどうかという御提案をいただいたのですけれども。

○中江専門委員 MCの低分子加水分解生成物を投与した影響を確認した、ということで結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうなりますと、次は②ラット8か月間経口投与試験です。これは41ページの7行目からですけれども、病気の兆候の訳が不適切だという話なのですが、高須先生、これはいいですよ。

○高須専門委員 御提案いただいた修正で問題ないと思います。

○梅村座長 これはよろしいですか。いいですね。

それで、次が③ラット184日間経口投与試験（要旨）というものなのですけれども、これの扱いなのですが、高須先生、どうですか。

○高須専門委員 これは、私、コメントを出したときに要旨だということを忘れていたとか失念していて、評価書に載っているものだから評価にというコメントをさせていただいたのですが、これまでにあったとおり、評価書に載っている知見をどうするかというところで、その内容を吟味してということで、実際に見てみると、この試験は学会の要旨ということで、内容を確認しても情報が欠けているというところなので、評価するのは難しいかなという意見かなと思います。

○梅村座長 記載不要。

○高須専門委員 なくてもいいかなと思います。

○梅村座長 中江先生もこれは記載不要ということでよろしいですか。

○中江専門委員 それでいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

学会要旨を評価に使ったことはないのですが、この辺りは最初の冒頭で話していた評価書評価のやり方の一つかなと。これは評価書には出ているのですよね。だけれども、その中を見て専門調査会が独自に判断するという方向に行こうということで、今日の会議の冒頭で合意いただいた一つの例ということかなと思います。

次に、ミネラルオイルの軟便は記載しないから関係なくなったのね。ごめんなさい。

そうすると、今のは記載不要になったので、③に関する別の案件は議論しませんので、次に④に移ると、ラット3世代生殖毒性試験（試験Ⅰ）及びラット90日間経口投与試験（試験Ⅱ）についてなのですけれども、4行目から、これは高須先生、御意見をいただいています、ちょっといいですか。

○高須専門委員 最初のまず一個は記載場所をどうするかということで、最初に見たときに、生殖毒性も見ている試験なので、生殖毒性の先生の御意見も伺ったほうがいいかなというのがコメントです。その中で、生殖毒性に関わる点といわゆる反復投与に関わる点が混在していて、そういうのをどうやって記載するかというところが僕が懸念したところで

あって、その辺に関しては北條先生からコメントをいただいているので、その辺も併せて少し考えられればと思います。一つはそれです。

それと、あともう一個は、反復投与に関しては試験Ⅱというものが該当するのですけれども、その内容がどうかということで、実際にその試験というのは試験Ⅱで、単用量の試験になってしまうので、NOAELを求めることが結果的にはできないとは思うのです。あと、中身を見てみると各群3匹を使った試験ということで、かなりn数も少ないので、あまり記載する価値はないなというのが個人的な意見です。ただ、試験の中の一部だけを記載しないということをするのかどうか。それをするかによってどこに記載するかというのが変わってくると思うので、その辺は先生方の御意見を伺えればなと思います。

○梅村座長 つまり、北條先生、これは結局どういうふうに。これは分けてしまうの。

○北條専門委員 私としては、44ページの箱書きでコメントさせていただいたとおり、90日間試験に該当する試験Ⅱのほうですか。こちらが生殖毒性試験から出てきた動物を用いて実験しているものなので、こちらの90日間試験の試験Ⅱを評価対象にするのであれば、こちらの反復投与毒性のほうに書いた上で、生殖発生毒性のほうはこのページを引用するような形がいいのではないかとコメントさせていただきました。

もし90日間試験の試験Ⅱが、要はNOAELを得られない、あまり評価対象にならないということであれば、いっそのこと試験Ⅱのほうの記載はやめるのであれば、生殖毒性試験の部分は反復投与には載せないで生殖発生毒性の項に持って行って、そちらだけ記載するのがよろしいのではないかと提案させていただきました。

○梅村座長 分かりました。ありがとうございます。

1用量でも普通に今までも載せていて、ただNOAELを取らなかっただけなのですから、ただ、高須先生がおっしゃるように動物数が少ないとかということになってくると、今度はそれは試験の質に影響してきてしまうので、それをそのまま本資料みたいな形にするかどうかなのですけれども、中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 まさにそのとおりで、この90日のほうは記載する必要はないと思います。ただ、高須先生がさっきおっしゃっていた半分というか、こちらは出せるけれどもこちらは出せないというのをやっていいかどうか、そこは分かりません。載せる載せないという内容的な話をすれば、この90日の部分は載せなくていいと思います。

○梅村座長 そうすると、例えば参考資料にするとして、その参考資料にする理由は、同じ試験内の生殖発生毒性部分は使っているので載せたというような理由にしてしまうということですか。

○中江専門委員 それは技術的な話なので、評価書の参考資料にする理由にはならないと思います。科学的な理由ではないですから、文面的にはまずいと思います。やはりどちらかを部分的に載せていたら載せないといけないのですけれども。

○梅村座長 それはどうなのだろう。つまり、生殖発生毒性で出てきた動物を90日間使っているのですよね。生殖発生毒性部分だけを評価に使って、出てきた動物の数が少ない

から、一般毒性としての価値はないので参考資料にすればいいのか。参考資料にしておく分には何も問題ないと思うのだけれども、参考資料にしないで削除してしまうときに一部だけ削除してしまっただけというのですよね。中江先生。

○中江専門委員 だから、それが事務局的というか委員会的にいいのかどうか。個人的にはいいと思うのですけれども、無理やり載せる必要はないので。ある論文のいいところだけ取るのはどうかと言われる可能性はゼロではないので、委員会的にというか事務局的にそれがルール上駄目だということであれば、それは参考資料にせざるを得ない。その理由はごく普通に試験として基準を満たしていない、不十分だということなので、参考資料としたということにすればいいと思いますけれども、参考資料にした場合に、90日のほうは結局何があるのですか。90日のほうは、何か所見があったのですか。

○梅村座長 何も出ていないです。

○中江専門委員 ですね。では、要らないんじゃないでしょうか。載せるのはやめておいたほうがいいんじゃないでしょうか。

○梅村座長 そうなのですけれども、一部除くのが、例えば今、中江先生がおっしゃったように恣意的にこちらだけ外していいところだけ出しているのかということと疑われるということも含めると、つまり、 $n=3$ というのが参考資料にも劣るかどうかというか、参考資料として載せるかどうかの判断に関わっているというか、評価のための知見にならないのは分かったのですけれども、落として参考資料になるかどうかというところで、 $n=3$ だどうなのですか。

○高須専門委員 やはり $n=3$ は少ないなというのが個人的な感想です。

あと、そうやって参考資料の理由を考えていくと、結局この試験で生殖毒性の結果があるから一般毒性の結果も載せておくみたいな理由になるということで、そうすると、あまり載せる積極的な理由にもならないなと思って。

○梅村座長 それは今、中江先生に明確に否定されています。

○高須専門委員 なので、確かに載せなくてもいいかなというのが個人的な意見です。

○梅村座長 分かりました。

どうなの。そういう事務的な話で、試験の一部、2つがコンバインしたというか、時系列的に縦に並んでしまったような試験なのですけれども、後を消して、後ろだけはきちんとしているから後ろだけ載せるみたいな。特に問題なければ、それが一番簡単なのですけれども。急に言われてもね。

分かりました。では、もう一回そこは、載せると載せないで大分大きいのだっけ。

○田辺課長補佐 事務局です。

論文等の評価書で参照する文献には様々な知見が記載されています。その中で評価書に必要な情報を探し出して引用しているのだと理解しています。言い換えますと、評価書に関係ないのであれば、データ等が参照する文献にあったとしても、そのデータ等は評価書で引用してはいないと思います。

今回の特殊なところというのは試験に一連の流れがあるところかと思います。仮に、試験の一連の流れがあるために、一部分の試験を切り出しては全体像がなかなか分からないといったことがあれば評価書に必要な限度で全体像はこういうふうなものと触れたりするということは恐らく必要になってくるのだろうなと思います。一方、まさに先ほどご議論いただいたとおりに、単に試験が一連のものになっているという理由だけであれば、評価書に関係ない方の試験は参考資料等にする必要がないと思います。お答えになっているでしょうか。

○梅村座長 分かりました。

それでは、削除ということで、試験Ⅱは削除。これはⅠが削除で後の試験のⅡを採用と言ったら多分もっと複雑になってしまうけれども、幸運にもⅠは成立していてⅡは成立しないので、それならそれでよいかと思います。何か御意見はありますか。大丈夫ですか。いいですか。

縦続き、縦になっている試験なのだけれども、手前の試験は成立しているわけなので、逆だといけないけれども、先の試験がさっき高須先生がおっしゃったように追加的にやったような一般試験なので、そこだけ削除ということではよろしいですか。

そうしますと、次は46ページの18行目、NOAELの判断。これはもう生殖か。北條先生、今言っているのは46ページの18行目からの。

○北條専門委員 それで、ラットの3世代生殖毒性試験（試験Ⅰ）のほうについては評価に値するかなと思いますので、それぞれ各種の文言ですかね。文章を修正させていただいたのが45ページから46ページにかけての赤字の部分の修正となっていて、これでよろしいかと思います。

以上です。

○梅村座長 これは摂餌量の増加とか何かがあって、そこを判断されたのですよね。

○北條専門委員 摂餌量の増加については、特に毒性と取らなくていいのではないかなと思いますので、投与の影響とはしなくてよろしいかと思います。

以上です。

○梅村座長 分かりました。投与の影響かもしれないけれども、毒性影響ではないみたいな感じですよ。

○北條専門委員 そうですね。すみません。

○梅村座長 分かりました。

田中先生、いかがでしょうか。

○田中専門委員 田中です。

事前に北條先生の修正も見させていただいたので、本当にこれは同意しておりますし、ちょっと試験も古いし、普通やらないことをやっているもので、非常に載せなくてもいいのではないかというものが多いため悩んだのですが、摂餌量の増加についてはおっしゃるとおりで、これは影響が出ているのかもしれないけれども毒性ではないというので賛

同しておりますので、今、北條先生が言われたとおりでよろしいかと思ます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

次に47ページに移って、ラットの90日間、これはないのか。試験Ⅱだからこれはなしね。

それで、⑤ラット90日間投与試験で、49ページの枠囲みで、これは中江先生に先に聞いてしまおうかな。

○中江専門委員 これだけすごく分かりにくかったのですけれども、いろいろ事務局とやり取りをさせていただいて、私のコメントの結論的なことは49ページに書いてありますが、そもそもというか、まず評価に用いるべきではない。評価書に記載するべきかどうかは正直どちらでもいいと思ますし、参考資料にするのであれば、理由は所見の詳細が明らかでないからということになるかと思ます。結局、いろいろ見ましたけれども、書いてあることが非常に不十分で詳細が分からない。特にこれは重量のこととか、その辺が確認が得られないことが多いです。原文を読みましたが、これではどうにもならないなというところだったと思ます。ですから、あとは参考資料として、個人的には残さなくていいと思ますけれども、残すとしたら、繰り返しになりますが、所見の詳細が明らかでないからの理由で、皆さんが残すほうがいいと言われるかどうか、御議論いただければ幸いです。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

高須先生、いかがですか。

○高須専門委員 この試験は経口投与の90日間試験で、その長期の試験をやったのが⑥で、基本的には同じ、期間が違うだけの試験になっていて、これは最大10%までの低粘度と高粘度の2つのMCを90日間経口投与したということで、実際に今、中江先生から御説明があったように不明確な部分があるにはあって、例えば臓器重量が減ったと書いてあるのですけれども、どういった臓器でどれくらい減ったかも分からないというのと、基本的に心臓とか肝臓とか特定の臓器しか重量は評価していない。あと、体重も空腹時の平均重量が減ったと書いてあるのですけれども、テーブル中の文章の記載は違うこととか、少し指しているものが違うような感じがするというようなところで、あと、病理というところがちょっと難しい。血液も血清も一応調べてはいるのですが、すごく限られた項目だけだというところが懸念点としてあるというのが印象です。

ただ、ほかの試験とのバランスで、そういったところももちろんあるのですけれども、もしかしたら評価できないかなと思ったのが、ほかの試験と兼ね合いもあって、そうするとほとんど評価できるというか、ちゃんと90日やっている試験というのはほかにないということで、あと、病理の検査に関しては比較的全身の病理の検査をしているようなので、そういったところも含めて、情報としての価値はあるし、体重減少を毒性として評価できないかなというのが個人的な意見ですが、ただ、試験の詳細が分からないというところに

関しては確かにおっしゃるとおりで、ちょっと難しいなと感じているところです。そういった意味もあって、評価に用い得ないとしても、参考資料には載せてもいいのかなというのが意見です。

以上です。

○梅村座長 これは原著に当たれているのですよね。

○高須専門委員 原著に当たれています。

○梅村座長 中に詳しく書いていないわけ。

○高須専門委員 これぐらいの記載があるという感じですね。

○梅村座長 分かりました。

石塚先生からも、参考資料でもよいと思いましたが、これはEFSAでは引用されているわけなのですが、何度も繰り返してしまいますが、そういうのをそのまま受け止めずに、原著に当たれるときは当たって、専門調査会の審議を尽くすということを冒頭にお話しさせていただきました。それで、それに沿って考えると、参考資料でもよいと思いましたが、もし掲載するとしても注意書きが必要かと思えますというのが石塚先生の御意見で、中江先生は載せなくてもいいのではないかなというところですよ。載せるのだったらそれでもいいけれどもぐらいな感じですか。

○中江専門委員 個人的には載せないほうがよいと思います。

○梅村座長 分かりました。

高須先生、どうでしょうね。

○高須専門委員 本当に難しい。ただ、やはり先生方の御意見を聞くと、まずそういう詳細が分からないところがあるので、判断を下すには難しい試験だなというところはおっしゃるとおりかなと思います。参考資料として積極的に載せる理由があるかというところをいくと、私個人としては、一応これだけの濃度をやって幾つかの臓器を調べて、その辺のところには影響はなかったぐらいの情報は読み取れるかなと思っているので、そこに価値を見出していただけると載せる必要はあるかなというところでもあります。

○梅村座長 浅野先生、どうぞ。

○浅野委員 ありがとうございます。食品安全委員会の浅野です。

こういう限られた情報で御判断いただいて、本当に申し訳なく思っているのですが、この試験に関しましては、内容としては到底NOAELを判定できるようなものではないのですが、その前の50ページの下、それから、51ページの1行目まで、EFSAでの判断というのが認められるとしているというその文章で止めることにして参考資料、つまり、参考資料の情報としては毒性試験の様々な条件等がしっかりと確認されないためというように判断で、参考資料として載せていただくというのも一つの方法だと思います。今、高須先生に御説明いただいたような形で進めていただきますと、海外の評価書とも連携しながら評価できるのではないかと考えます。

以上です。どうもありがとうございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

今日の調査会のずっと大きなテーマになっているところで、国際機関等の評価とうちの調査会の評価をというところもあったのですが、もちろんEFSAはNOAELをここから出してしまっているの。だから、それは全く受け入れられないので、それはそれでよいとしても、しかし、高須先生もおっしゃるように、少ないとはいえデータは出ているので、情報として載せておいたらどうかしらという辺りなのですけれども、よろしいですか。参考資料というところ辺りで収めるというのはいかがでしょうか。それでよろしいですか。

そういうことであれば、当然EFSAとは評価が違うので、そこはそこで我々の独自性はちゃんと出せているかなと思いますので、参考資料という形にさせていただければと思います。よろしいでしょうか。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 参考資料とすることに関しては異議がありませんけれども、中江先生もお書きになっていますが、bulkyかな。かさ高くて柔らかいというのは、参考資料としても表10の毒性所見で書かれるわけです。これを毒性所見としていいのかというのは大きな問題だと思います。今まで軟便は生理学的な反応として毒性所見としては取りませんでしたよね。これは消化できないものを結構たくさん食べさせていますので、糞の量は増えても当たり前というような生理学的な反応のような気がします。また、かさという言葉が非常に曖昧な表現なので、厳しいのではないかなというような気はします。いかがでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。そのとおりだと思います。

高須先生、どうぞ。

○高須専門委員 多分糞便が本来もっと前で議論されているのが削除になってしまったので、議論がすっ飛んでしまったのだと思うのですけれども、こういうものはそのまま糞便が出ているだけで、当然毒性として取らないと考えるのが普通だと思いますので、軟便というか糞便ですか。基質の変化が起きていない糞便は毒性としないと考えますので、この柔らかい便に関しては毒性とは取らないのが妥当だと思います。日本語でかさ高いをどう訳しているかは私も分からなくてそのままにして、何かいい訳語があればよろしく願いします。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 結局、松井先生のおっしゃったとおりで、これ多分原文でもbulkyになっているのですよね。事務局、これはそうですよね。だから、この言葉がどうであるかというのは和訳がどうこうではなくて、これはそもそも毒性所見としては取らないというのは、今、高須先生もおっしゃったとおりですし、ほかの先生方もおっしゃっていることです。だから、これは参考資料に落とすのなら落とすでいいですが、次の問題は記載の方法になるのです。毒性所見と書かれているもののほとんど全部は毒性所見ではないので、そうなると、確かに病理は見ているとは書いてありますけれども、リザルトのところには「Gross and histopathological examination of tissues revealed no lesions attributable to the

ingestion of test samples.」ですから、つまり何もなかったとは書いているけれども、結局、毒性所見は何もなしなのです。だから、毒性がないですよという参考資料にするということになるのでしょうかけれども。とにかく確かに病理所見はこれこれこれこれを見た。その結果は何もなかった。割と論文として成り立っているのはそこぐらいです。ほかは、先ほど座長も言われたし、皆さんもおっしゃっていましたが、便のことはともかく、体重がどうか、あるいは臓器重量がどうだとかの書き方が、ここの部分は論文の体を成していない。だから、私は個人的に省くべきだと思っていますが、それをもろもろの事情で参考資料に残すというのであれば、特にそれに反対はしませんけれども、書き方はすごく気にしていただかないといけないと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

石塚先生にもそのようなコメントをいただいていますので、書き方、内容はもう一回精査させていただいて、時間が過ぎてしまっているのですけれども、一応生殖発生のところまで何とかお付き合いいただければと思います。すみません。よろしく願います。

そうすると、まだ毒性のほうは完全に全部議論し終えていないのですが、そこをやっているとどんどん時間がたっていってしまうので、全く時間を見ずに進めてしまって申し訳なかったのですが、まず一回飛んでもらって、生殖発生毒性試験のところ、52ページの17行目からなのですが、多くの試験が不要ということになっているのですが、この辺り、北條先生、御説明いただけますか。

○北條専門委員 生殖発生毒性の②から⑦ですが、発生毒性試験については、EFSAの評価書を見ますと、投与に使う媒体自体のコーンオイルが投与ボリュームが著しく多量ということで、媒体自体によって、要は下痢とか体重、摂餌量の減少等が起こるとというのが一般的に知られていますので、そういったような試験方法に問題があるような試験から出てきたデータ、あとは詳細も分からないということでしたので、この②から⑦の発生毒性試験については評価には使えないなと思われまして、評価書には記載しないのが適切ではないかと思われました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

田中先生、いかがですか。

○田中専門委員 田中です。

①はさっきの試験Ⅰというものになると思いますので、これは使えるかなと思います。今、北條先生が言われたようにコーンオイルの件がありますので、出てきている所見がMCなのかコーンオイルなのかというのは分からないなという話の一つと、それから、②～⑦ですが、これは原著に全く当たれないのです。JECFAのほうは使えるデータがないと書いてあって、EFSAのほうで使っているようですけれども、これは書いてあることをうのみにしるというのだったら使えるのですが、原著を当たれないので、何が書いてあるか分か

らないので、こちらとしてはこれは使わないで記載しないというのが妥当なのではないか
と思います。ですから、①の試験Ⅰというのだけをどうするかというのが問題になろうか
と思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

北條先生、一回だけ確認なのですけれども、今までも評価書評価で使われていたものの
原著に当たれないときに、内容によっては記載もしていたわけですが、それにも当
たらないと考えていいですか。

○北條専門委員 実験条件からすると、これはかなりひどい実験条件だったと思われるの
で、そこから出てきた結果は記載しないのが適切だと思います。

○梅村座長 分かりました。ありがとうございます。

座長の不手際でどんどん時間がオーバーしてしまって、今日まだ毒性も全て終わって
いないのですけれども、一応事務局から説明された部分については一通り議論が進みまし
たので、大変中途半端で申し訳ないのですが、今回のメチルセルロースについての調査審議
はこれまでにしたいと思います。

本日の審議で修正追加があった点も含めて、次回以降引き続き調査審議することといた
しますが、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。

○末永評価専門職 事務局です。

必要な資料の整理ができ次第、改めて御審議をお願いしたいと考えております。

○梅村座長 それでは、議事（２）に移ります。その他、全般を通じてでも結構ですが、
何かございましたらお願いいたします。

特になければ、本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了いたします。

事務局から次回の予定等について何かありますか。

○田辺課長補佐 事務局でございます。

次回につきましては、日程等が決まり次第御連絡させていただきます。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして第192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。