

食品安全委員会添加物専門調査会

第 23 回 会合 議事録

1 . 日時 平成 17 年 7 月 22 日 (金) 10:00 ~ 11:58

2 . 場所 食品安全委員会中会議室

3 . 議事

(1) ブタノールに係る食品健康影響評価について

(2) ネオテームに係る食品健康影響評価について

(3) その他

4 . 出席者

(専門委員)

福島座長、今井田専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、西川専門委員、
林専門委員、山添専門委員、

(参考人)

長尾参考人

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、小泉委員、坂本委員、寺尾委員、見上委員

(事務局)

齊藤事務局長、一色事務局次長、村上評価課長、丈達課長補佐

5 . 配布資料

資料 1 - 1 ブタノールを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について
(案)

資料 1 - 2 ブタノールの発生毒性に関する考察

資料 2 - 1 ネオテーム指定要請添付資料概要 (抜粋)

資料 2 - 2 ネオテームを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について

(案)

資料 2 - 3 ネオテームの諸外国及び国際機関における一日摂取許容量 (ADI) 設定の評価等

資料 3 意見聴取要請の概要

資料 4 アセトアルデヒドの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料

6. 議事内容

福島座長 おはようございます。定刻となりましたので、ただいまから第 23 回「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。

本日は、井上、三森、吉池の 3 専門委員から御欠席との連絡をいただいております。

また、本日の議題であります「ブタノールに係る食品健康影響評価について」の参考人として、近畿大学の長尾先生に御出席いただいております。よろしく願いいたします。

なお、長尾先生は「農薬専門調査会」「器具・容器包装専門調査会」の専門委員もされております。

それから「食品安全委員会」からは寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員、坂本委員に御出席いただいております。よろしく願いいたします。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきましてお手元の資料に「食品安全委員会添加物専門調査会(第 23 回会合)議事次第」がございますので、御覧いただきたいと思っております。

事務局より資料の確認をお願いいたします。

丈達課長補佐 それでは、資料の確認をいたします。

お手元の資料 1 - 1 は「ブタノールを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について(案)」、資料 1 - 2 は「ブタノールの発生毒性に関する考察」、資料 2 - 1 は「ネオテーム指定要請添付資料概要(抜粋)」、先生方は概要のすべてそろったものということになります。傍聴の方にはその抜粋版をお配りしております。

資料 2 - 2 は「ネオテームを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について(案)」、資料 2 - 3 は「ネオテームの諸外国及び国際機関における一日摂取許容量(ADI)設定の評価等」、資料 3 は「意見聴取要請の概要」、資料 4 は「アセトアルデヒドの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料」でございます。

なお、資料 1 - 2 の別添、資料 2 - 1 の概要全体及びその添付資料につきましては、資料の量の関係から傍聴の方にはお配りしておりません。資料につきましては、調査会終了

後、事務局で閲覧できるようになっておりますので、必要な方はお申し出いただければと思います。

資料の不足等ございませんでしょうか。

福島座長 よろしいですか。

それでは、議題 1 に入ります。「ブタノールに係る食品健康影響評価について」でございます。事務局から説明をお願いいたします。

丈達課長補佐 資料の説明に入ります前に、提出された資料に、江馬先生及び林先生がデータの作成に関係されたものが含まれておりますことを御報告させていただきます。

福島座長 そうしますと、江馬先生と林先生はいつものように退室ということになりますが、先生方の御意見は必要と思いますので、関係部分については求めがある場合のみ発言していただくということで御出席いただき、他の部分については御発言もいただくということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

また、当該資料を含めた生殖発生毒性に関しましては、先ほど御紹介させていただきました、長尾先生に御意見をお伺いしたいと思っておりますのでよろしくをお願いいたします。

なお、遺伝毒性に関しましては第 22 回調査会に太田参考人をお呼びし、議論していただいております。

では、お願いします。

丈達課長補佐 それでは、お手元の資料 1 - 1、1 - 2 を御覧いただきたいと思えます。

まず資料 1 - 1 でございますが、これは前回ブタノールの御審議をいただいたときに使用したものを一部修正したものでございます。したがって、その修正点について簡単に御説明させていただきます。

前回は、発生毒性の部分以外のところについて御審議をいただきました。

まず 1 点目でございますが、2 ページ目を御覧いただきたいと思えます。「反復投与」のところございまして、ラットを用いた 13 週間の反復投与試験を行っているのですが、前回、三森先生から、ここについては最高用量 500 mg/kg 体重/日というものを NOAEL としているのですが、実際に見られた運動失調等の辺りを考慮し、1 つ下の 125 mg/kg 体重/日を NOAEL とするのがいいのではないかという御意見をいただきまして、この文章を修正することについては、宿題という形になっておりました。

そこで、三森先生と御相談させていただき、御指示をいただいて修正したものが、今、見え消しになっている部分でございます。趣旨としては、今申し上げた趣旨の修正を三森

先生からいただいております。

前回、議論ができませんでした「(4)発生毒性」でございますが、この部分につきましては、本日御出席いただいております、長尾先生に事前に御覧いただき、その修文の指示をいただいたものでございます。先生の指示どおりに見え消しで修文をしておりますので、後ほど、先生から御説明はいただけると思います。

先生の方から、もう一つ、資料1-2の資料を提出いただいております。これについても先生の方から御説明いただけると思います。

見え消しにはなっておりませんが、NOAELが変更になったということで、3ページ以降の「安全マージンの算出」等については、NOAELを125 mg/kg 体重/日で計算をし直しまして、修正した数字を記載させていただいております。

全体の修正点としては以上でございますが、前回御議論いただきましたが、発生毒性以外の部分で特段そのほかには変更はないだろうというのが前回の御議論だったと思います。

御欠席の三森先生から、ブタノールについてコメントをいただいておりますので、御紹介します。

「前回の調査会でコメントしましたように、ラット28日間試験で運動失調がみられたことから、NOAELが125 mg/kg 体重/日になることに同意します。また、その根拠となる文章も修正いたしました。したがって、更なるコメントはありません」という御意見をいただいております。

資料については以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、審議に入りたいと思います。大きなことは2点でございます。

1点は、今、説明のありました反復投与のSDラットを用いた13週間試験です。この点につきまして、前回、三森先生から御指摘いただき、ディスカッションいたしました。それで、この調査会としてNOAELを500 mg/kg 体重/日ではなく125 mg/kg 体重/日ということで、先生方から御了解を得られております。細かな文章に関しましては、三森先生にこういうふうに直していただきましたが、この点についてよろしいでしょうか。

どうぞ。

西川専門委員 前回、出張で欠席しましたので、この議論には加わっておりませんが、強制投与後2、3分で見られて1時間以内に消失するという変化について、これは作用ではあるのですが、毒性かどうかということに関する議論というのはあったんでしょうか。

福島座長 その議論をしまして、やはりこういう運動失調という変化、1時間以内に消

失するというような変化であったとしても、この調査会では毒性としてとろうという形で解決はされました。

西川専門委員 わかりました。それはそれで結構ですが、例えばエタノールでも同じように高用量を投与すれば同じような変化が出るのではないかという気もしますが。

福島座長 その考えはありました。しかし、今回、ブタノールの場合は取ろうという形になっています。

西川専門委員 わかりました。

林専門委員 書き方のことなのですが、今の修正された中で「軽度ではあるが有意な減少」として「(対照群に比し5%)」と書いてあるのですが、この5%というのが、何が5%なのかがわかりにくいのですが。

要するに、その前にある「有意な」というのが、有意水準が5%というのか、減少が5%なのか、対照群の5%まで減少したのか、いろいろ取り方があると思うので、適切な表現に直された方がいいのではないかと思います。

丈達課長補佐 明確に記載させていただきます。

福島座長 これは、恐らく対照群に対して5%の減少ということだと思っんです。

林専門委員 5%下がるということですね。95%。

福島座長 95%です。

結局、三森先生は、有意なと言いながら、5%ですよということを言いたいんでしょう。でも、これは削ったらどうですか。「軽度であるが有意」でわかりますよね。だから、括弧も取ってしまうと。よろしいですか。

ありがとうございました。

そのほか、御意見ございますか。

それでは、このような修正で了解したということにいたします。

それでは次。4番の「発生毒性」に入ります。こここのところは事前にも訂正していただいておりますが、長尾先生、御説明お願いできますか。

長尾参考人 資料1-1の評価書の案については、最後に説明ということで、まず資料1-2の「ブタノールの発生毒性に関する考察」について、若干補足説明をさせていただきます。

このブタノールの発生毒性を評価する上で、非常に重要になってくる文献というのが、そこに書いてあります1~3番です。1番、2番というのは、評価書案の文献14番、13番になります。

まず「経緯」ということで、このブタノールの発生毒性がいろいろ評価する上で困難になっている、その経緯ということで説明させていただきますが、かなり以前、今から11年前に、そこにあります Sitarek らのグループが、雌ラットの妊娠前8週から妊娠20日まで、1-butanol を0.24から4%の濃度で飲水投与して、催奇形性を含む胎児毒性を検討しております。その結果、そこにありますような、胎児にかなり重篤な異常が表れております。その例として、クモ網膜下腔、脳室の拡張がすべての投与群で見られたということ。腎盂拡張が中用量群で、水頭症が中・高用量群で観察されております。

ということで、通常このような異常はいろいろな化学物質の発生毒性でも、それほど高頻度に見られるものではないんですが、あまり予想されなかったもので、そこでこれら胎児の異常の再現性が本当にあるのかどうかということで追試をしております。

それが下にあります文献2番なんですが、大体濃度としては同じなのですが、今度はラットの妊娠0日から20日に1-butanol の0.2~5%を飲水投与いたしまして、胎児への影響を見ております。先ほどの試験と今回の追試とで投与期間が違いますが、妊娠前8週間から妊娠までの間の投与というのは、催奇形性には全く影響を及ぼさない、そういう投与期間ですから、試験系としては同じというふうにみなして構わないと思います。

追試でどのような結果になったかと言いますと、先ほどの実験で見られたような胎児への重篤な影響というのは見られておりません。ということで、再現性は得られなかった。

それから、3つ目の文献。これもかなり古いのですが、やはり妊娠ラットに8000 ppm の1-butanol を暴露しまして、胎児への影響を見ていますが、胎児に見られた変化としては頸肋骨のわずかな増加だけで、最初の Sitarek らが報告しております中枢神経系の障害あるいは泌尿器系の障害というものは見られていないという結果になっています。

この中枢神経系の障害が見られた試験と再現性が確認できなかったという試験の結果の大きな違いをその次に、～まで示しておりますが、まず、実験に使用しましたラットの系統が違います。Sitarek らのグループは自家繁殖したラット。そこに「Imp:DKA」とありますが、これは私、いろいろ探したんですが、ほとんど情報が得られませんでした。

追試では、これは「日本チャールス・リバー(株)」のCrj:CD(SD)IGS系のSPFラットを使用しておりますので、～にありますように背景データが非常たくさんある。多くの施設でも実際使っているラットの系ですので、背景データの蓄積が十分である。しかも、チャールス・リバー自身もそういう背景データを蓄積しているということで、その点は何の問題もありません。

3つ目は、追試験はそこにありますようにGLPを遵守し、毒性試験ガイドラインに準拠

して実施されているので、試験成績は保証されています。

しかし、 の Sitarek らの実験では、この 1-butanol の影響ではない動物の不妊が非常に多いということ。それから、そこにあります胎児体重や頭臀長など、そういうものの算出方法が、通常の毒性試験で用いる算出方法ではない。不適切な算出方法を使っている。統計解析もまた不適切だというふうに私は判断いたしました。

ということで、幾つか実験方法に科学的に不備が見られる。

ですが、中枢神経系の障害の 1 つとして、脳室拡張の頻度が上昇しているのですが、脳室拡張というのははっきりした基準がありません。各実験施設でそれなりの基準を設けているというのが現状ですので、論文を読む限り、どれほどの脳室拡張なのかわからないというのが です。

として、hydrocephalus が中用量群、高用量群で見られていますけれども、先ほど 1 番、2 番で申しました背景データにおける、この中枢神経系の障害の異常頻度が全くわかりませんので、対照群で 61 例の胎児に hydrocephalus が見られなかったというだけで、この 1-butanol の投与の影響とは 1 番の文献では、私は断言できなかった。

ということで、こういう考察をしまして、結論としては、そこにあります、文献の 2 番目。2004 年に GLP 条件下で実施した試験の結果から、1-butanol の発生毒性に関する評価をするのが妥当であるというふうに判断しました。

そこで資料 1 - 1 の発生毒性の記述ですけれども、今のような背景で、そこに書きましたように、ラットへの妊娠 0 日から 20 日までの、「飲水」が消えていますが、これはそのまま飲水投与という形で残していただいて結構だと思いますが、そこに投与量、暴露量がありますが、「発生毒性試験において、母動物の妊娠維持に及ぼす影響と胎児の生存に及ぼす影響はいずれの投与群でもみられなかった」。

ただ、最高用量群の 5,654 mg/kg 体重/日の投与群では、母動物への影響として摂餌量と摂水量の減少、体重増加抑制が見られました。また、胎児への影響としては、胎児体重の減少、骨格変異の出現頻度の上昇が見られています。このことから、母動物及び胚・胎児に対する NOAEL は、いずれも 1,454 mg/kg 体重/日と結論することができるのではないかと、ということで、そのように記載しました。

「別の発生毒性試験に関する報告では」というのは、先ほど考察で申しました Sitarek らの報告のことを指していますが、胎児に脳室拡張、水頭症、腎盂拡張などが認められていると報告されていますが、追試ではこれらの異常は認められなかったというふうに発生毒性のところを評価しました。ざっと概要と言いますか、以上です。

福島座長 ありがとうございます。

今、長尾先生の方から御説明いただきましたが、先生方から御意見いただけますか。

どうぞ。

今井田専門委員 内容の点に関しましては全く同感いたしますので、異論はありませんが、本文に採用されている 13 番の文献ですが、これを見ますとイナリサーチから出ている厚生労働省委託試験報告となっています。しかし、資料 1 - 2 の別添 1 のところで、Ema et al.の Food Chem Toxicol.の文献ありまので、この文献を直接参照したほうが客観的ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

長尾参考人 今、先生がおっしゃったとおり、江馬先生の論文をここへ入れた方がいいかと思っております。

今井田専門委員 それと全く同じことなのですが、資料 1 - 2 のページの下の方で、Sitarek らの実験とイナの実験との結果相違を比較していますが、このイナというのはイナリサーチのことだと思うのですが、これもせっかく文献があるので、Ema et al.の文献に変えられて、上の方の 1~3 の 2 のところも Ema et al.の文献の方を上へ上げられてイナのリサーチの方を下げる等、変更した方が客観的ではないかと思えます。 長尾参考人 はい。

福島座長 ありがとうございます。

江馬先生、私の方からお聞きしますけれども、先生のコメントをいただけますか。

江馬専門委員 相違については動物のことは、長尾先生がおっしゃったように情報が得られないのでわからないのですが、それ以外でなぜデータの相違が出たかという一番大きな原因は、奇形の基準も含めたターミノロジーの差ではないかと思えます。

私がこの論文の中で使ったターミノロジーは、IPCS の会議がベルリンで何回か持たれているんですが、そのターミノロジーに従った表現をして論文の記載をしました。

福島座長 ありがとうございます。

今、もう一つ長尾先生が御指摘にならなかったのですが、原著を見ますと、この Sitarek の論文ではハイドロセファレスが見られておりますが、用量相関が全然出ないです。中用量で強く出ているという格好で、そういうデータだということです。

ほかにございますか。

そうしますと、この発生毒性に関しては、NOAEL はいずれも 1,454 mg/kg 体重/日ということによろしいですね。

ありがとうございます。

大きな2つが終わりましたけれども、3ページ目いきまして「6.安全マージンの算出」のところですか。先ほど丈達さんの方からも説明がありましたが、数値が変わりまして3,811~7,813が得られるという形になります。

あと、前回、既に御議論いただきましたが、7~9番のところをもう一度確認だけしたいと思います。

7番では、構造クラスIに分類されるということです。

8番の「JECFAにおける評価」では「本物質は完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されることから、香料としての安全性の問題はないとされている」。

9番の「『国際的に汎用されている香料の我が国における安全性の評価法』に基づく評価」では「本物質は、生体内において遺伝毒性はないと考えられる。また、クラスIに分類され、安全マージンは(3,811~7,813)は90日間反復投与試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ想定される推定摂取量(800~1,640 μg/ヒト/日)はクラスIの摂取許容値(1,800 μg/ヒト/日)を超えていない」ということですが、よろしいですか。

その他、何か御意見ございませんでしょうか。

ないようでしたら、この案件に関しまして「添加物専門調査会」の審議の結果をとりまとめたいと思います。

ブタノールについて審議を行った結果、本物質を食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられるということでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

その他、ございませんか。よろしいですか。

それでは、ただいまの結果を「添加物専門調査会」の審議結果としまして、「食品安全委員会」に報告したいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

では、本件に関する評価の報告書を作成して「食品安全委員会」に報告することにいたします。評価の報告書の原案の作成は座長に御一任いただきたいと思います。また、本日の審議を踏まえ、報告書に盛り込むべきとお考えの事項については、事務局に御連絡いただくようお願いいたします。よろしく申し上げます。

事務局から今後の進め方について御説明いただけますか。

丈達課長補佐 本日、一部修正点がございましたので、修正をいたしまして、原案ができましたら、先生方に御確認をいただきたいと考えております。それで、御確認いただいたものを「食品安全委員会」の方に報告いたしまして、そこでお許しが出ますと、4週間のパブリック・コメントに移っていきたいと考えております。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、今、説明がありましたような要領で進めていきたいと思えます。

長尾先生、お忙しいところ御出席いただきましてありがとうございます。このブタノールの審議を終了いたしますので、御退席していただいて結構でございます。どうもありがとうございました。

(長尾参考人退席)

続きまして、議題2「ネオテームに係る食品健康影響評価について」、御審議をお願いいたします。

事務局から説明お願いいたします。

丈達課長補佐 お手元の資料2-1、2-2、2-3を用いて、資料の説明をさせていただきます。

まず、資料2-1でございますが、これは申請者であります、大日本製薬株式会社さんの方でおまとめになったネオテームの資料概要というものでございます。

資料2-2でございますけれども、基本的には資料2-1に書かれていることを事務局の方で要約をさせていただいたものでございます。一部、事務局が見て間違い等があるのではないかとということがあったものについては、修正も一部させていただいているものでございます。

資料2-3は、最後の方にもありますが、既にネオテームが幾つかの諸外国、国際機関におきまして、評価が終了しております。そのそれぞれの評価について、見やすいように一覧表にまとめたものが、この2-3となっておりますので、御審議の際の参考にしていただければと考えております。

それでは、説明自体は資料2-2を用いて説明をさせていただきたいと思えます。

座長、済みません。資料2-2はかなりボリュームがあるのですが、説明の仕方として、一通り全部やってしまった方がよろしいでしょうか。

福島座長 今回、非常にボリュームが多いですから、途中で打ち切って、説明を3つぐらいに分けて説明していただいて、そして審議するという形を取りたいと思えますが、先

生方よろしいですか。

そうしましたら、8ページの「(2) 毒性」とありますが、そのところまで。代謝のところですね。そこまでをまず説明していただいて審議したいと思います。

お願いいたします。

丈達課長補佐 それでは、お手元の資料2-2を御覧いただきたいと思います。

まず、今回、御審議いただくネオチームでございますが、1ページ目の下の方に「4名称等」というところがございます。

本品はネオチームという名称でございますが、構造式はここに書かれたとおりでございます。これは、既に甘味料として認められているアスパルテムの、この図でいきますと一番左のところですが、N-アルキル化をしているという、基本的な構造はアスパルテムとほぼ同じですが、一番左端のところはN-アルキル化して得られているような特徴を持っております。

次のページの上のところに記載させていただいておりますが、性状として白色から灰白色の粉末で、においはなく、強い甘みがあるという性状を持っておりまして、これもアスパルテム同様、高甘味度の甘味料として開発がされたものでございます。

「はじめに」のところに記載させていただいておりますが、実際、砂糖の7,000~13,000倍。アスパルテムと比べましても約30~60倍の甘味度があると申請者側は言っております。

もう一つの特徴としましては、アスパルテムに比べて安定性に優れておりまして、通常の保存条件下ではフェニルアラニンを遊離しないとされております。

先ほどの資料2-3にもありましたが、まず米国では既に評価が終わっておりまして、2002年に甘味料及びフレーバー増強剤として一般食品の使用が認められております。

2004年6月現在ですが、米国ですとかオーストラリア、ニュージーランドなどを含めますと、世界19か国で既に使用が許可されておりまして、使用実績としては飲料などを中心として用いられているものでございます。

国際機関の評価ですが、2003年に開催されております、第61回のJECFAにおきまして評価が終了しているところでございます。

この背景につきましては、個別の申請者がいらっしゃるということで、事業者の方から厚生労働省に対して指定要請がなされ、当方の方に評価依頼が来たものでございます。

1枚おめくりいただきまして2ページ目でございます。「安全性」の「(1) 体内動態」のところの御説明をさせていただきます。

大きく2つに分けておりますが「非臨床データ」の方でございます。

まず「ア．吸収」のデータでございますが、ラットを用いました単回投与試験ということで、雌雄のSDラットを用いましてネオテームを¹⁴Cで標識しまして、単回強制経口投与試験を2投与群で行っております。それから、併せて静脈内投与も行っているという試験でございます。

経口のデータですが、中段にあります。経口投与は高用量群においてみたところ、ネオテームは投与後速やかにNC-00751という、これは代謝物の分別をするためのナンバリングをさせていただいたものですが、この主要代謝物と考えられるNC-00751に変換されているというものでございます。

済みません。話が前後してしまいましたが、この代謝物はかなりたくさんございまして、その省略名と化学物質名、構造式の一覧表にしましたものが資料2-2の26、27ページに記載させていただいておりますので、こちらのナンバー等の関係を御参考にしていただければと思います。

元に戻らせていただきます。

ネオテームは、投与いたしましたところ、速やかに主要な代謝物でございますNC-00751に代謝されたというデータでございます。経口投与の吸収率というのは24～30%だったというデータがございます。

生物学的利用率でございますが、経口投与後に血漿中にほとんど未変化体が認められなかったということでございまして、これはラット体内において脱エステル化を極めて受けやすいと考察がなされております。

同じくイヌを用いた単回投与試験ですが、これは雌雄ビーグル犬を用いまして、先ほどのラットと同様の試験がなされているというものでございます。

イヌにおきましても、ネオテームが投与された後、速やかにNC-00751に代謝がなされているということでございます。経口投与後の吸収率でございますが、低用量で32～34%。高用量で約47%という値が得られております。生物学的利用率については、低用量で約8%、高用量で19～32%と推定がなされております。

続きまして、「イ．分布」ですが、まず「(ア)器官内及び組織内濃度」についてでございます。

有色の雄ラットを用いまして標識されたネオテームを単回強制経口投与して、投与48時間後までの組織中濃度を測定しております。

ラットの消化管、リンパ節、前立腺、副腎を除きました各組織の放射濃度というものは、

経口投与 1 時間後に最大となっているというデータが出ております。

肝臓、腎臓、膀胱におきましては、血漿中の放射能よりも高濃度というデータになっておりまして、その他の組織におきましては、放射能濃度は血漿中の濃度を大きく下回っておりまして、その後速やかに減少していったというデータでございます。

「(イ)胎盤及び胎児への移行性」ですが、まず 1 点修正をお願いしたいのですが、この部分の 5 行目に「また、肝臓、腎臓及び膀胱で高濃度の放射能が認められた」という文章が入っておりますが、これは事務局の手違いでミスをしておりまして、この文章は削除していただければと思います。

それでは、(イ)ですが、妊娠 15 日目の雌ラットにラベルしたネオテームを単回強制経口投与した実験でございます。投与後 0.5 及び 2 時間で、胎盤において他の末梢組織や血管内における濃度と同程度の低濃度の放射能が検出されましたが、胎児への移行というものは認められなかったという結果が出ております。

投与後 24 時間におきましては、胎児、胎盤、その他の組織においても検出はされなかったということでございます。

「(ウ)血漿中のタンパクとの結合」ということで、イヌ、ヒトの血漿中におけるタンパク結合率というものを *in vitro* の試験で検討したものであるということになります。

ネオテームのタンパクへの結合というのは、早くて 10 分以内に平衡状態に達しているというデータが得られておりまして、次のページをおめくりいただきますと、ヒトの血漿中でございますが、タンパクの結合率が 94~98% であり、その大部分がヒトアルブミンとの結合であったというデータが得られております。

「(エ)血球への分配」でございますが、ラベルしたネオテームを用いて、ラット、ビーグル犬を用いた実験をしています。

イヌでは静脈内投与をした後の血漿中の放射能は 50% 強。経口投与では 27%、40% というような濃度であったということでございます。

ラットでは赤血球中の濃度は全般的に低かったというデータになっております。

「ウ・代謝」に入らせていただきます。

以下に(ア)~(エ)というものがありますが、この結果より本物質の代謝経路は、主として脱エステル化によりメタノールと NC-00751 に代謝され、また、NC-00751 はその一部がペプチドまたはアミド結合の加水分解により、NC-00754 へと代謝されるとともに、一部は酸化された後にグルクロン酸またはカルニチンによる抱合を受けると推定されます。

その(ア)~(エ)ですが、まず「(ア)ラットにおける代謝」ということで、これも

ラベルしたネオテームを用いて実験が行われておりまして、血漿中では主要代謝物というのは NC-00751 であり、経口投与後では未変化体はほとんど認められなかったという結果が出ております。

尿中でも未変化体はほとんど検出されておらず、主要代謝物はやはり NC-00751 であり、経口投与において投与量の 5~7%、静脈内投与では雄で投与量の 31.1%、雌で 26.4%。これが NC-00751 であったということでもあります。

その他の代謝物、NC-00754 を含めた 4 種以上の代謝物が尿中に検出されておりますが、いずれも投与量の 1.6 % 以下という結果が出ております。

糞中でも未変化体は検出はされておらず、ここでも主要代謝物は NC-00751 であったということで、経口投与におきましては投与量の 7~8 割。静脈内投与では約 5 割がこの NC-00751 だったという結果になっております。

(イ) ですが、これはイヌを用いまして今のラットの実験と同様の実験を行ったというものでございます。全体的な傾向としてはラットとよく似た経口の結果が出ているという結果になっております。

5 ページ目、(ウ) を御覧いただきたいと思えます。

まず、説明の前に訂正をお願いしたいのですが、1 行目のところに投与量が記載されておりますが、0、100、300、1,000 ですけれども、300 と 1,000 の間に「、」が抜けておりますので、「、」を入れていただけたらと思えます。

「(ウ) ラット肝における生体異物代謝酵素活性等」でございまして、雌雄ラットにネオテームを 14 日間強制経口したという実験でございまして、陽性対照としてはフェノバルビタールを用いております。

その結果ですが、チトクローム P450 含量ですとか、各種酵素の活性等に対して投与による影響は認められなかったという結果が得られております。

この結果から、本物質については生体異物代謝酵素系に影響を及ぼすものではないという考察がなされております。

(エ) ですが「人工胃液及び人工腸液における安定性」を調べた試験であります。ネオテームを人工胃液のペプシンを入れたもの、入れないもの、人工腸液のパンクレアチンを入れたもの、入れないものを用意しまして、安定性を調べたというものでございます。

ネオテームはペプシンの有無にかかわらず安定でありましたが、パンクレアチンを含む人工腸液では 15 分以内に完全に NC-00751 に加水分解されたという結果が得られております。

「エ．排泄」でございます。

まず「(ア)ラットにおける排泄」でございますが、雌雄ラットを用いましてラベルしたネオテームを経口投与または静脈内投与、2つの方法で投与して尿中及び糞中の排泄率について調べた実験でございます。

投与後72時間までに尿中の排泄率は経口投与で8.5～10.8%、静脈内投与で34.6、35.9%。糞中排泄率につきましては、経口で84.5～87.2、静脈内投与で58.1～59.2という結果が得られております。

次のページの(イ)ですが、イヌにおける実験も今のラットを用いた実験と同様の試験が行われておりまして、これも若干数値が違いますが、全体的な傾向としてはラットとよく似た傾向が認められているという結果になっております。

「オ．その他」のところですが、今度は主要代謝物でありますNC-00751の体内動態について調べたものでございます。

まず(ア)ですが、ラットにおけるラベルしたNC-00751の単回投与試験でございます。雌雄ラット及び胆管カニュレーションを施した雄ラットにラベルしたNC-00751を単回強制経口投与したものでございまして、投与後の0.5及び2時間における血漿中の主放射成分というものはNC-00751であって、総放射能の6～8割を占めたというデータが出ております。

胆汁、尿、糞中においても、主要な放射成分というのはNC-00751であったということでございます。

投与後72時間までの尿中及び糞中への排泄は、尿中が投与量の1～2%、糞中がほとんどという形になったという結果であります。

「(イ)血漿中のタンパクとの結合」でございますが、イヌまたヒトの血漿中におけるタンパク結合率をラベルしましたNC-00751を用いて*in vitro*の試験で調べたというもので、ヒトの血漿中のタンパク結合率というのは85～91%で、これも本物質と同様の傾向を示しております。ただ、ヒトアルブミンとの結合率は29～37%だったということで、本物質よりも少し低めだということだと思えます。

「(ウ)人工胃液及び人工腸液における安定性」ですが、これもNC-00751を人工胃液、人工腸液を用いて安定性を調べたというものでございまして、NC-00751は酵素の有無にかかわらず安定であったという結果が得られております。

7ページに移ります。今度は「臨床データ」でございます。

「(ア)血漿中濃度」でございまして、まず1つ目が単回経口投与試験でございます。

健常成人男性にラベルしたネオテームを単回経口投与したというものでございます。

ネオテームは速やかに吸収され、投与後約 0.4 時間で $C_{max}95.7$ ng/mL に達して、半減期 0.6 時間で消失したというデータが得られております。

NC-00751 の血漿中の濃度は投与後 1 時間で $C_{max}236$ ng/mL に達しまして、半減期は 1.5 時間であったというものでございます。

もう一つは、健常成人男性にラベルをしていないネオテームを単回経口投与して濃度の推移というものをみるという実験がございまして、ネオテームの C_{max} 及び AUC というものは検討した濃度範囲でほぼ線形性を示したというようなデータが得られているというものでございます。

「(イ) 8 回反復経口投与」で、これも健常成人男性を使いまして、1 時間おきに 8 回反復経口投与をしてみたという試験でございまして、最終の 8 回目を投与し終わった後にネオテームの血漿中濃度は 0.35 時間で $C_{max}67.36$ ng/mL に達した。その後、半減期 0.88 時間で低下していているというデータであります。

NC-00751 については 0.69 時間で、 $C_{max}875.94$ ng/mL に達した後に二相性で低下し、消失相半減期は 12.88 時間であったという結果が得られております。

3 つ目は、14 日間反復投与したというものでありまして、これは健常人の男女にネオテームをカプセルとして投与したという実験であります。

トラフ時の血漿中ではネオテームは検出はできなかった。一方、その主要代謝物である NC-00751 が測定可能で、投与量に対して線形性が認められたというデータが得られているということでございます。

「イ . 代謝」でございまして。ヒトにおけるネオテームの代謝は脱エステル化が主経路で、実験動物と同様の代謝物が認められたという結果になっております。

次の 8 ページを御覧いただきたいと思っております。

「ウ . 排泄」ですが、まず 1 つ目が単回経口投与したものでございまして、これも 1 つは、ラベルしたネオテームを健常人男性に投与したということでございまして、投与後 168 時間までに投与したものの 34.3% が尿中に、63.7% が糞中に排泄されている。ラベルをしていないものを経口投与したときの結果ですが、尿中には投与後 84 時間までに投与量の約 1% が未変化体として、約 20% が NC-00751 として尿中に排泄されているという結果が得られております。

「(イ) 8 回反復経口投与」でございまして、ネオテームを 1 時間おきに 8 回反復経口投与したというものでございまして、初回投与後 168 時間までに総投与量の約 3% が未変

化体として、約 23% が NC-00751 として尿中に排泄されたというデータが得られているというものでございます。

「(ウ)製剤の生物学的同等性」ということで、ヒトを用いてネオテームをカプセル剤として投与した場合と溶液として投与した場合の血漿中濃度の薬物動態パラメーターを調べたものでございまして、カプセル投与した場合の生物学的利用率は、溶液と同等かそれ以上というデータが得られたということでございます。

体内動態については以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、ひとまずそこまでの説明で、これからディスカッションをお願いしたいと思います。

1 ページ目に戻りまして、まず「はじめに」というところですけども、このところでは何か御意見ございますか。よろしいですか。

2 番はよろしいですね。

3 番もよろしいですか。

4 番「名称等」。これもよろしいですか。

それでは、5 番の「安全性」で、まず「(1)体内動態」に入ります。

このところで「(ア)ラットにおける¹⁴C 標識ネオテーム単回投与試験」。ここについて何か御意見ございますか。

私、きちんと調べていないのですが、C_{max} から AUC で雌雄差が出ているんですが、どういう理由なのですか。わかりますか。吸収率はこの記載からいうと同じような感じなんですね。

大野先生、山添先生いかがですか。

山添専門委員 統計のデータが載っているのは資料の 264～265 ページのところなんですけど、この 264 ページの資料によりますと、投与経路にかかわらず性差が若干見られているということで、吸収のところではなくて、消失側のところでの差があって、何らかの原因で雌のラットの方が排泄が早い。

1 つ考えられるのは、ラットの場合にはカルボン酸系のものについては、能動的な排泄機序があって、雌の方が早いというものが化合物によっては見られる、ということはおそらく知られていることなのですが、この物質が脱メチル化を受けてカルボン酸体になったものが、たまたまこれに乗っかるのかどうか、これについては検討していませんのでわかりませんが、そういうことで尿中排泄が出ているのかもしれない、というふうには考えられま

す。

福島座長 後の方を見ますと、イヌでは出ていないんですね。そうすると、今、先生の言われる説明が1つの可能性としてはありますね。

ほかにございますか。2ページから3ページに当たっての(1)のところはどうでしょうか。よろしいですか。

そうしましたら、3ページ「イ・分布」のところに入りたいと思います。

御意見があったらいただきたいんですが、まず「(ア)器官内及び組織内濃度」です。

特別、肝臓、腎臓及び膀胱という、特に腎臓、膀胱などは排泄臓器でいつもたまるところですし、あまり大きな問題ではないと思うんです。

神経系ですが、神経系もたしか非常に低い値を示したと思っています。

269ページにずっと単回投与したときの臓器、組織内分布が出ていますが、とり立てて大きな問題、特異的に臓器にたまるということはなさそうです。

「(イ)胎盤及び胎児への移行性」ですが、胎児への移行認められないということです。こちら辺も、山添先生、大野先生よろしいですか。

大野専門委員 はい。

福島座長 特異的に蓄積した組織は認められなかったということでもあります。

次の(ウ)(エ)に入りますが、ここはどうでしょうか。

「(エ)血球への分配」のところでも赤血球への移行は低いということが記載されています。

よろしかったら、次の「ウ・代謝」に入ります。

このところで御意見いただきたいのですが、全体的に最初にサマリーのようなことが書かれておりまして、主として脱エステル化により、メタノールとNC-00751に代謝されるということだそうでございます。最終的には、グルクロン酸またはカルニチン抱合を受けると推定されるということでもあります。

まず(ア)ですが、ここに経口投与、静脈内投与らが記載されておりますが、この代謝のところはいかがでしょうか。ラット、(イ)の方ではイヌによる代謝が書いてあります。イヌの方もラットとほぼ同様であるというようなことでもあります。

この辺りは問題ありませんか。山添先生いいですか。

山添専門委員 代謝のところの(ア)(イ)に関しては、特段問題となることはないと思います。

福島座長 大野先生もよろしいですか。

大野専門委員 はい。

福島座長 そうしますと、5 ページ目の「(ウ)ラット肝における生体異物代謝酵素活性等」ということで、これも本物質は生体異物代謝酵素系に特段重要な影響を及ぼすものではないと考えられるということでもあります。

よろしいですね。

山添専門委員 このところで、グルクロノシルトランスフェラーゼのことが資料の 27 6 ページにあるのですが、そのところで、雄のラットのグルクロノシルトランスフェラーゼに関しては用量相関的に一様に下がっているんです。

下がり方としては、少し下がってはいるけれども、というところかなと思うんです。それが、この程度下がったことが大きな影響を及ぼすかというところかなというふうに思います。

福島座長 そうですね。下がっています。そういう傾向を示しています。

ありがとうございます。

今、山添先生の方から雄の方で UDP-GT 活性が用量相関性を持って下がっているけれども、特段問題にはしなくていいでしょうということです。ほかによろしいですか。

それでは、そういう解釈でいきたいと思います。

「(エ)人工胃液及び人工腸液における安定性」です。人工胃液のところ、これはペプシンの有無に関わらず安定であったという記載であります。

「エ．排泄」を見ていただけますでしょうか。「(ア)ラットにおける排泄」「(イ)イヌにおける排泄」のところで御意見ございますか。

ラット、イヌともほぼ同じ排泄だというようなことでもあります。よろしいですね。

そうしますと、次は 6 ページの「オ．その他」に入ります。代謝物である NC-00751 についての体内動態が記載されております。

(ア)～(ウ)のところで何か御意見ございますか。よろしいですか。

ありがとうございます。

全体を通しまして、これは吸収率は比較的悪いですね。悪いという言い方がおかしいのか、あまり吸収されないということです。

山添専門委員 今、先生がおっしゃったように、大体 30% ぐらいは未吸収のまま排泄されているのかなと、ヒトを含めて、そんな感じがします。

この血中濃度などの全体を見て、1 つだけ気にかかることは、この吸収が受動的な移送というか、物質の濃度に従って膜を移行して消化器官から吸収されているのか、それとも

何らかのトランスポーターに乗かって吸収をされているのか。と申しますのは、構造的に見るとジペプチドの構造によく似ているんです。ジペプチドの構造というのは、薬物でいいますと経口のセファロスピンの吸収がジペプチドの吸収によって乗かって入ることがよく知られています。

そこで、その系と競合するのかがどうか1つのポイントなんですけれども、この資料を見ても、用量を上げると後で吸収率が線形ではない場合が、動物だったかヒトだったか私も確認はしていないんですが、多少そういう傾向があるので、もしそういうデータがあれば、化学療法剤との併用に影響があるかどうかの試験をしていけば、その資料をいただければはっきりするだろうと思います。

福島座長 丈達さん、その文献があるかどうか調べていただけますか。

丈達課長補佐 はい。確認いたします。

福島座長 そうしますと、今、実験動物を用いたところでは、もうよろしいですか。あと、コメントございますか。今、山添先生から1ついただきましたが。

ないようでしたら、次の7ページの臨床データに入りたいと思います。

まず「(ア)単回経口投与」ですけれども、このところでどうでしょうか。

これは私、ちょっと別の話ですけれども、先にどうぞ。

大野先生ありませんか。

大野専門委員 ちょっとラットと比べて血中濃度の上がり方がヒトで高いというところが気になるのですが、用量で活性化すると、単純に用量で比較してしまうと、大体ヒトの方が20倍ぐらい血中濃度が高く上がります。RIとしてですね。

福島座長 何が上がるかわからないですね。

大野専門委員 代謝物のNC-00751が関係しているんだと思うのですが。

福島座長 ほかにございますか。

ないようでしたら、私、ちょっと雑談でお聞きしたいのですが、こういう日本でも¹⁴Cをヒトにこうしているのですか。大野先生、その辺りはどうなんですか。

大野専門委員 日本ではまだほとんど行われていないと思います。ただ、日本でもこういう試験をできるようにしないと、薬品開発が非常に不便なので、これからはやれるようなシステムをつくっていかなくてはいけないと思っています。

福島座長 これ、たしかイングランドですよ。

大野専門委員 イギリスです。

福島座長 いつごろからやっているのですか。

大野専門委員 もう大分、何十年も前からです。国でR Iを検討したときに、それは安全かどうかをチェックする機関があるんです。そこでお墨付きを与えておいて試験をやるんです。

福島座長 ありがとうございます。

ほか、ございませんか。

あと(イ)(ウ)の辺りがよろしければ、「イ・代謝」に入りたいと思います。

その代謝のところでは、脱エステル化が主経路で実験動物と同様の代謝物が認められたということです。先ほどの大野先生のコメントですと、血中濃度がヒトではちょっと高いということですが、代謝経路としては同じようなものだということだそうです。よろしいですか。

8ページにいきまして、「ウ・排泄」のところでございます。

ここに(ア)~(ウ)がありますが、ここもよろしいですか。御意見ございますか。

ないようでしたら、全体を通しましてここまでのところで、もう一度復習でコメントをいただけたらありがたいと思いますが、ないようでしたら、次の「(2)毒性」に入りますがよろしいですか。

それでは「毒性」のところを説明していただきますが、これも17ページの「6.国際機関等における評価」の前のところで切っていただけますでしょうか。

では、お願いいたします。

丈達課長補佐 それでは8ページ、下の段を御覧いただきたいと思います。

まず「毒性」のところ。「反復投与毒性試験」。

まず「ア・マウス13週間混餌投与試験」。雌雄のマウスを用いまして、ネオテーム0、100、1,000、4,000、8,000 mg/kg 体重/日の投与群を設定いたしまして、13週間混餌投与がなされております。

4,000 mg/kg 体重/日投与群以上で、雌で平均赤血球容積の有意な低下が認められておりますが、これにつきましては、変動の程度が小さく、他のパラメーターに影響が見られなかったということから、投与による影響ではないと考察がなされております。

4,000 mg/kg 体重/日投与群以上の雌雄で肝比重量の増加、8,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝比重量の増加が認められておりますが、これも変動の程度が小さくて、背景データの範囲内であって、他に関連する異常が認められないということから、投与による影響ではないという考察がなされております。

以上から、本試験における無毒性量は8,000 mg/kg 体重/日投与群、これは8,016 mg/kg

体重/日となっておりますが、提出されたデータから、これ以降、ほかの試験もそうですが、実際に摂餌量等から更に詳細な投与量がわかった場合には、事務局ではそちらを採用させていただいております。これについても何かコメントがございましたらお願いしたいと思います。

この試験におきましては、投与群としては 8,000 mg/kg 体重/日投与群。詳細なものとしては 8,016 mg/kg 体重/日と考えられるという記載をさせていただいております。

次のページを御覧ください。「イ・ラット 13 週間混餌投与及び 4 週間回復試験」ということで、雌雄ラットを用いましてネオテームを 0、100、300、1,000、3,000 mg/kg 体重/日投与群を設定しまして、13 週間混餌投与をしております。その後、0、1,000、3,000 mg/kg 体重/日投与群につきましては 4 週間の回復試験を行ったというものでございます。

3,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重、体重増加量、摂餌量の減少というものが認められておりますが、この体重増加量の減少というのは摂餌量の減少に伴うもので、それらは本物質の高濃度添加によるラットの嗜好性の低下によるものという考察がなされております。

100、1,000、3,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で MCV の低下、3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で赤血球、これは数だと思いますが、後で確認しますが、上昇が認められている。

1,000 及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で総コレステロールの減少。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でアルカリホスファターゼ (ALP) の上昇。3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でグロブリンの減少が認められた。

以上の血液学的及び血液生化学的検査において認められた変化というものは、いずれも対照群の背景データの範囲であって、毒性学的な意義は乏しいという考察がなされております。

それから、3,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で臓器重量の減少、脾臓の比重量の減少、脳及び精巣比重量の増加が認められておりますが、これらの変動は体重減少に付随するものだという考察がなされております。

1,000、3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で腎臓の皮髄境界部石灰化が認められておりますが、これは性成熟と関連して雌ラットで頻繁に観察される病変で、4 週間の回復期間終了時には認められなかったというものでございます。

これらの結果から、本試験における NOAEL は、最高用量投与群の 3,000 mg/kg 体重/日ということで、詳細に見ますと 2,925 mg/kg 体重/日と考えられるとされております。

ウ。今度はイヌを用いまして、今と同様の 13 週間の投与実験、4 週間の回復試験という

ものでございます。

雌雄ビーグル犬を用いましてネオテーム 0、60、200、600、2,000/1,200 mg/kg 体重/日群というもので、これはスタートは 2,000 mg/kg 体重/日で行ったのですが、15 日目から実験上問題がありまして、1,200 mg/kg 体重/日に投与量を下げたというものでございます。これを 13 週間行っております。

まず、最高投与群の 2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群ですが、雌雄で体重減少、摂餌量の低下が認められております。体重減少というのは摂餌量の減少に伴うものであって、摂餌量の低下というのは高濃度のネオテームを含む餌を忌避したものに起因するという考察がなされております。また、最高用量投与群の雌雄で RBC 数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低下が認められております。

200、600 mg/kg 体重/日投与群の雌、最高用量投与群の雌雄で ALP の増加が認められております。これらの変化についても、規則性がないことから、投与による影響ではないという考察がなされてありまして、ALP の変動につきましては別途、イヌの 52 週間投与のところに併せて記載をさせていただいております。

600 mg/kg 体重/日投与群の雌、最高用量投与群の雌雄で肝比重量の増加、最高用量投与群の雄で副腎比重量の増加、肺、精巣上体重量の減少が認められておりますが、これらの変化は摂餌量の低下に伴う体重の変化によるものと考察がなされております。

600 mg/kg 体重/日、最高用量投与群の雌雄で、肝細胞グリコーゲンの増加が認められておりますが、これは毒性学的意義に乏しいという考察がなされております。

本試験の結果、申請者は最高用量投与群で認められた明らかな摂餌量の低下というもの、血液学的な変動というのは、この忌避行動の結果であって、こういうものについては毒性を評価するには不適切な用量であると評価をしてありまして、実際に NOAEL は最高用量投与群の 1 つ下の 600 mg/kg 体重/日の投与群であるという評価をしているところでございます。

エ。 *in utero* 暴露による F₁ ラット 52 週間混餌投与試験と 4 週間回復性試験も行っているというものであります。雌雄ラットにネオテームを 0、10、30、100、300、1,000 mg/kg 体重/日という投与群を設定しまして、交配前から投与し、妊娠期間中投与して、その得られた児 F₁ にも同じ用量を投与して 52 週間実験を続けたというものであります。

300 mg/kg 体重/日投与群以上の雄で対照群と比べ、興奮がやや高い頻度で認められておりますが、これは高齢の雄ラットで一般的に観察される所見で、更に長期の、後で出てきます、発がん試験においては、このような所見が認められなかったということから、投与

に起因するものではないという考察がなされております。

100 mg/kg 体重/日投与群以上の雌で体重減少、摂餌量低下、300 mg/kg 体重/日投与群以上の雌で体重増加量の減少が認められておりますが、これらも、いわゆる忌避行動が起因しているのだろうという考察がなされております。

100 mg/kg 体重/日投与群以上の雌で心重量の低値を示しておりますが、これも体重の変動に由来するものだという考察がされております。

病理組織学的検査では、30 mg/kg 体重/日投与群の雌で下垂体腺腫の発生頻度が有意に増加しておりますが、用量依存性というものが認められておりませんので問題なかろうという評価であります。

これらを総合して、本試験では毒性を示唆する所見は認められなかったという考察がなされておまして、NOAELは最高用量投与群の1,000 mg/kg 体重/日と考えるということになっております。

オ。イヌを用いまして、52週間混餌投与、4週間回復性試験を行ったという試験であります。

これは、ネオテームを0、20、60、200、800 mg/kg 体重/日という群を設定しまして、52週間投与をしております。その後、各2匹について4週間の回復試験を行った。

結果としましては、800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で摂餌量の低下、投与期間中いずれの検査時期においてもALPの有意な上昇が認められたという結果が出ております。ALPアイソザイムは肝由来のALPで、ALPの増加は回復期間中に正常値に戻る可逆的なものであったということでございます。

肝重量、肝の病理解剖学的また病理組織学的検査では、投与の影響というのは認められなかったという結果が出ておまして、以上から、毒性の所見はないという判断の下でNOAELは最高用量投与群800 mg/kg 体重/日ということになります。

「繁殖試験」であります。ラットを用いまして、ネオテーム、0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日投与群を設定しまして、二世世代繁殖試験というものを行ったというものであります。

まず、親動物ですが、100 mg/kg 体重/日投与群の雄、これはF₀のみですが、それと1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄、雌はF₀のみになりますが、摂餌量の低下、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で摂餌効率の低下。済みません「交」という字が入っておりますが、これは消していただければと思います。摂餌効率の低下が交配前期間に認められたという結果になっております。

交配前期間に 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、交配前及び妊娠期間に 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重及び体重増加量の減少が認められております。

主に、1,000 mg/kg 体重/日投与群の各臓器の絶対重量の減少と相対重量の増加が認められておりますが、これも親動物の体重低下に伴うものという考察がなされております。

その他、性周期、交尾能等々につきましては、投与による影響は認められなかったとなっております。

説明し忘れてしまいました。この繁殖試験、次の催奇形性試験につきましては、事前に江馬先生から修正の御提案をいただいておりますので、御指摘があったところを見え消しで示させていただいておりますので、確認をいただければと思います。

今度は子どもの方ですが、F₁、F₂ということで、まず F₁ の 300 mg/kg 体重/日投与群の雄、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の生後 1 日の体重、F₁ の 300 mg/kg 体重/日投与群以上の雌雄及び F₂ の 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の生後 21 日の体重が減少した。

F₁ の学習能を水迷路で検査した実験が行われておまして、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で有意な水泳時間の延長が認められておりますが、これについては変動が小さく、背景データの範囲内だという考察がなされております。

その他、一般状態、出産児数等々につきましては、投与による影響は認められなかったということで、以上から、繁殖能力に影響は認められておりません。NOAEL は 100 mg/kg 体重/日だという修正を江馬先生の方からいただいております。

この両括弧のところを追記していただいておりますが、一般毒性の NOAEL は 300 mg/kg 体重/日、生殖発生毒性の NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられたということでございます。

「催奇形性試験」でございますが、ラットを用いました催奇形性試験で、ネオテームを 0～1,000 mg/kg 体重/日の 4 投与群を設定しまして、試験を行っております。

母動物については、1,000 mg/kg 体重/日投与群で投与開始 1 週間の総摂餌量、体重及び体重増加の減少が認められております。

妊娠率、黄体数等々につきましては、投与に影響が認められなかったという結果になっております。

胎盤重量、生存胎児の体重、外表、骨格等々につきましては、投与に影響は認められなかったという結果になっておまして、本試験における母動物に対する NOAEL は 300 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日と考えられるということで、催奇形性は認められなかったという結果になっております。

「イ．ウサギ催奇形性試験」ですが、これは雌ウサギを用いまして、試験をしておりません。

全胚、胎児死亡が対照群及び 500 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例に認められておりますが、500 mg/kg 体重/日の投与群の例では、1 個の胚のみが着床し、死亡した例であるというものでございまして、検体の投与に関連するとは考えられなかったということでございます。

その他、500 mg/kg 体重/日の投与群の 1 例に死亡、2 例に流産が認められておりますが、いずれも摂餌量の顕著な減少、それに続く体重の減少によるものと考えられたという考察がなされておまして、群平均の摂餌量、体重増加量に対照群との有意な差はなかったということで、母動物の体重増加に投与の影響はみられなかったということでございます。

胎児数、胎児生存数等についても投与の影響は認められておりません。胎盤重量等々につきましても同様でございます。

この結果から、本試験において、母動物、胎児に対する NOAEL は 500 mg/kg 体重/日ということで、これも催奇形性が認められなかったという結果になっております。

13 ページ「発がん性試験」ですが、まず、マウスを用いた発がん性試験ですが、ここに記載したとおり、幾つか変化は見られるのですが、背景データの範囲であるというようなもの等々で、最終的な結論としては、発がん性は認められなかったという考察がなされております。

イのラットを用いた *in utero* の 104 週間の発がん性試験というものですが、これも 0、500、1,000 mg/kg 体重/日投与群を設定しまして、そこから交配によって得られた子どもに対して 104 週間の試験を行っております。

500 mg/kg 体重/日投与群の雄で有意な死亡率の低下が認められているのですが、これは体重増加抑制に付随したものだという考察がなされております。

病理組織学的検査で 50 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎腺腫の発生頻度が有意に増加しておりますが、用量依存性及び前腫瘍病変が見られないことから、偶発的なものという考察になっておまして、非腫瘍性病変として、いくつかの投与群で肺胞タンパク症の発生頻度などが有意に変動しているということですが、これも投与に関連がないということで、毒性学的に意義のある所見はなかったという考察になっており、全体としては、発がん性は認められなかったという考察がなされております。

「抗原性試験」でございますが、モルモットを用いました皮膚感作性の有無について実験が行われておまして、基本的には皮膚反応は認められず、アレルギーを示唆するような所見はなかったという結論になっております。

「 遺伝毒性試験」でございますが、まず 1 つ目「細菌を用いた復帰突然変異試験」で、株としては TA98、100、1535、1537、1538、WP2*uvrA* という標準的なものを用いて試験がなされておりまして、その結果、S9mix の有無に関わらず陰性であったという結果になっております。

2 つ目が「L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験」でございますが、これについても S9mix の有無に関わらず変異誘発は認められずという結果になっております。

3 つ目ですが「チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来細胞を用いた染色体異常試験」でございますが、これも試験結果は S9mix の有無に関わらず、染色体異常の誘発は認められなかったという結果が得られております。

マウスを用いた小核試験ですが、これも結果としては小核の誘発は認められなかったという結果になっております。

「 一般薬理試験」ですが、まず、ラット、イヌを用いて 13 週間混餌投与したものにおいては、投与に起因するような一般症状、行動に及ぼす影響というものはなかったという結果が得られております。

「イ．中枢神経系に及ぼす影響」であります。まず、自発運動に及ぼす影響として、ラットを用いた繁殖試験において自発運動量に及ぼす影響をみております。

その結果、影響はなかったということでございまして、ただ、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で低下傾向が観察されておりますが、これは体重減少によるものだという考察がなされております。

2 つ目「麻酔作用に及ぼす影響」ですが、ネオテームを投与した 30 分後にヘキシバルビツールを投与しているというものであります。特に睡眠時間への影響というものは認められなかったということでもあります。

3 つ目「その他」ですけれども、ラット、イヌを用いた 13 週間混餌投与試験において、中枢神経系に及ぼす影響というのは認められなかった。

イヌを用いた 13 週間混餌投与試験においては、体温に及ぼす影響というのを見ておりますけれども、それは認められなかったという結果になっております。

「ウ．自律神経系に及ぼす影響」で、モルモットの摘出回腸を用いた試験がなされておりまして、各種収縮薬を用いて、その作用を見ておりますが、特段影響はなかったという結果になっております。

「エ．呼吸・循環器系及び腎機能に及ぼす影響」ということで、イヌを用いた試験で、

十二指腸内投与をして、血圧、心拍数、呼吸数等について測定をしておりますが、いずれも投与による影響はなかったという結果になっております。

「オ．消化器系に及ぼす影響」で、ラットを用いて投与後 30 分後に炭末を水に懸濁させたものを経口投与していますが、その結果、幽門括約筋と盲腸間における移動距離に影響は認められなかったという結果が出ているものであります。

8 番目「ラットの嗜好性試験」ですが、雌雄 SD ラットを用いてネオテームを 0、50、150、500、1,500、5,000、15,000 ppm の濃度で混合した餌を自由に摂取させて調べております。

その結果、50 ppm の雄を除くすべての投与群でネオテームを混合した餌に対する嗜好性の低下というものが見られておりまして、5,000 ppm 以上では、完全な忌避行動を示したという結果が得られております。

続きまして「ネオテーム分解物の安全性試験」であります。

まず「ア．単回投与毒性試験」ですが、ラットを用いて NC-00764、NC-00777、NC-00779 を投与しております。投与して 14 日間観察したが、影響はなかったという結果であります。

次のページで「イ．反復投与毒性試験」ですが、これもラットを用いて、NC-00764、NC-00777、NC-00779 の混合物を用いて 4 週間投与したというものであります。これも投与による影響というのは認められなかったという結果になっております。

「ウ．遺伝毒性試験」ですが、NC-00751、NC-00764、NC-00777、NC-00779。試験によって選択している株は多少違うのですが、ともに結果としては陰性であったという結果が得られております。

「ほ乳類培養細胞（AS52/XPRT 細胞）を用いた遺伝子突然変異試験」ですが、これにおいても NC-00751、NC-00764、NC-00777、NC-00779 の試験を実施しておりまして、S9 mix の有無に関わらず陰性であったという結果が得られているというものであります。

小核試験も行われておりまして、NC-00764、NC-00777、NC-00779 について試験が実施されております。いずれも小核の誘発は認められなかったという結果になっております。

「ヒトにおける知見」で、まず、ヒトに単回投与したものであります。6 名で試験をしておりますが、特に投与に起因した異常というのは認められないという結果になっております。

次のページ、2 週間投与したものの結果ですが、これも特に異常はなかったという結果になっております。

3つ目。13週間投与したのですが、これについてもネオテームの投与に起因した異常はないという結果になっております。

4つ目、最後ですが、インスリン非依存性糖尿病の患者さんに2週間三期クロスオーバー試験を行っております。

これについても、投与に起因した異常は認められず、血漿中のグルコース及びインスリン濃度に影響は及ぼさなかったという結果が得られております。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

今、毒性のたくさんのデータについて紹介していただきました。これから審議ということなのですが、あともう10分しかありませんので、今日はこれで打ち切って、後日。

大野専門委員 さっきの薬物動態のところで言い忘れたところがあるのですが、よろしいですか。

福島座長 はい。そちらの方をやってください。

大野専門委員 6ページの一番最後の行から7ページの最初の行にかけて、このものの安定性について書いてあるのですが、このNC-00751ですね。これが安定だと言うのですが、このネオテームについてはそこに触れていないんです。ネオテームはパンクレアチンを含む人工腸液中では速やかに分解されるので、それをちょっと書いておいていただきたいと思います。そうしないと、ほかのところのことがどうしても理解できないところがありまして。

福島座長 済みません。今のは6ページですね。

大野専門委員 (ウ)のところに「人工胃液及び人工腸液における安定性」と書いてありますが、この安定性についてNC-00751についてだけしか書いていないのですが、ネオテームが人工胃液中では安定なんですけど、人工腸液の中では非常に不安定だということを書いておいていただきたいと思います。

丈達課長補佐 先生、それは前の5ページの方に。

福島座長 5ページの(エ)です。

丈達課長補佐 (エ)で記載させていただいているんです。

大野専門委員 わかりました。どうも失礼しました。

福島座長 よろしいですか。

そうしましたら、先ほど申しましたように、審議については、また後日ということにさせていただきますと思いますがよろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 それでは、そういたします。

あとの手続につきまして、事務局の方から説明をお願いできますか。これは、後日再審議ということにしまして、その他の議事についてです。

丈達課長補佐 その他の議事に入ります前に、今日、全然御説明できなかった部分で、後の方で推定摂取量。

福島座長 その前に三森先生のコメントがありましたですね。

丈達課長補佐 失礼しました。

三森先生のコメントにつきまして御紹介いたしますと「イヌ 52 週間投与試験においては、800 mg/kg 体重/日投与群でみられた ALP の増加については毒性を示唆するものではないと判定していますが、この考え方には賛同できかねます。ALP の上昇が可逆性であり、形態学的異常は見られないことは事実です。しかし、その上昇の毒性学的意義が不明であります。各時期に一貫して明確な上昇が見られていることから、本物質の投与に起因する変化とみなさざるをえません。したがって、NOAEL はその下の用量である 200 mg/kg 体重/日と判定すべきです。

遺伝毒性は陰性、発がん性も陰性ですので、閾値が求められる評価、すなわち ADI 設定が可能と思います。その ADI 設定としては、JECFA と同様、イヌ 52 週間混餌投与試験における NOAEL200 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を除して、2 mg/kg 体重/日を ADI として判定してよいと思います」というコメントをいただいております。

今日、御紹介できませんでした推定摂取量のところにつきまして、御欠席の吉池先生から少しコメントをいただいております。中で 2 つ推定の根拠が示されておるのですが、1 つはかなり過大な摂取になるかなと思われるような推定がなされている。

もう一つは、むしろ過小の可能性があるというようなものがありまして、もう少しいろいろ検討してみてもどうかということで、もう少し事務局で整理できないかという宿題のようなものをいただいておりますので、次回、審議するときには、この吉池先生の趣旨に沿ったものを検討しまして、また、先生方に見ていただきたいと思っております。

福島座長 そういうことでよろしいですね。お願いいたします。

次の議事に行ってください。

丈達課長補佐 「その他」に入らせていただきます。

御報告させていただきたい点は 2 点ございます。

1 点目は資料 3 でございますが、本年 6 月 20 日にポリビニルピロリドンという新しい添

加物を指定することについて、厚生労働省から意見を求められております。

これにつきましては、事務局で整理でき次第、御審議をお願いすることになると思いますので、よろしくお願いいたします。

2点目でございますが、資料4でございますが、本年6月16日～7月13日まで広く一般の方から御意見等を募集しておりましたアセトアルデヒドにつきましては、特に御意見等ございませんでした。

本件につきましては、昨日の「食品安全委員会」に報告いたしまして、評価結果を厚生労働省に通知したところでございますので、御報告させていただきます。

もう一点でございますが、前回、第22回に御審議いただきました2-エチル-3-メチルピラジン及び5-メチルキノキサリンにつきましては、現在、パブリック・コメント中でございます。御報告させていただきます。

以上でございます。

福島座長 そうしましたら、そのほかの御質問、御意見ございますか。

ないようでしたら、事務局から次回の予定をお願いいたします。

丈達課長補佐 次回は、8月30日火曜日、午前10時を予定しておりますので、よろしくをお願いいたします。

福島座長 わかりました。

それでは、以上をもちまして、第23回「食品安全委員会添加物専門調査会」を閉会いたします。

どうもありがとうございました。