

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 24 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平成 17 年 8 月 30 日 (火) 10:00 ~ 12:00

2 . 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3 . 議 事

(1) ネオテームに係る食品健康影響評価について

(2) その他

4 . 出 席 者

(専 門 委 員)

福島座長、井上専門委員、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、三森専門委員、山添専門委員、吉池専門委員

(食 品 安 全 委 員 会 委 員)

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員

(事 務 局)

齊藤事務局長、一色事務局次長、國枝評価課長、福田評価調整官、丈達課長補佐

5 . 配 布 資 料

資料 1 - 1 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 1 - 2 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 (A D I) 設
定の評価等

資料 1 - 3 ネオテームの推定摂取量について

資料 2 意見聴取要請の概要

資料 3 2 - エチル - 3 - メチルピラジン及び 5 - メチルキノキサリンの食品健
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。定刻を少し過ぎましたので、ただいまから、第24回「食品安全委員会 添加物専門調査会」を開催いたします。

本日は現在、今井田先生と井上先生がまだ見えておりませんが、専門委員としては10名の出席の予定でございます。

「食品安全委員会」からは、寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員の4先生に御出席いただいております。

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24回会合）議事次第」というものがございますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、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 資料を御確認いただく前に、事務局に人事異動がありましたので、御報告をさせていただきます。

8月26日付けで事務局の評価課長が交代いたしまして、國枝課長が着任しておりますので、御紹介させていただきます。

○國枝評価課長 國枝です。どうぞよろしくお願いいたします。

○丈達課長補佐 それでは、資料の確認をさせていただきます。

資料1-1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1-2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1-3は「ネオテームの推定摂取量について」、資料2は「意見聴取要請の概要」、資料3は「2-エチル-3-メチルピラジン及び5-メチルキノキサリン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。

A4の1枚紙で本日、急遽準備をさせていただきました「ネオテームの確認事項に対する申請者からの回答」というのを委員だけにはなりますが、お手元に配布をさせていただきます。

資料については以上でございます。関係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、必要な方は会議終了後、事務局までお申し出いただければと思います。

資料等に不足は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、お願いします。

○ 丈達課長補佐 それでは、本日のネオテームに関する資料について、御説明させていただきます。

座長、まず今日は前回宿題をいただいておりますので、その宿題に関するところから入らせていただくということでよろしいですか。

○ 福島座長 どうぞ。

○ 丈達課長補佐 それでは、先ほど御説明しました、本日急遽 A 4 の 1 枚紙を配らせていただいておりますが、タイトルが「ネオテームの確認事項に対する申請者からの回答」という 1 枚紙を御覧いただきたいと思います。

前回、評価書案のネオテームの薬物動態に関連する体内動態に関連するようなところを御審議いただきまして、その審議終了のときに御指示をいただいたものでございます。

その御指示いただいた内容でございますが「体内での吸収に何らかのトランスポーターが介在している可能性があり、かつ、構造が経口セファロsporin系抗生物質と類似していることから、当該抗生物質との併用効果に関する文献・報告やトランスポーターの介在の可能性を示唆する文献・報告などについて調査すること」という指示が出ておりました。

それに対する申請者からの回答がその下に書かれているものでございます。まず申請者におきましては、具体的にはデータベースを用いて、この御指示あった内容について調査をされまして、ヒットしてきた文献は当然あるのですが、今回の御指示についての報告というものはなかったという内容になっています。

この御指摘に関連する申請者の考えがその後段に述べられておりまして、ネオテームの経口投与後の吸収率は 30% と低く、ヒト血漿中動態も投与量 0.1 ~ 0.5 mg/kg の範囲で線形成が認められていることから、ペプチドトランスポーターの基質になっているとは考えにくいと思われます。

また、ネオテームはペプチダーゼの基質にもならず、生体内ではペプチドとして認識されない可能性が考えられます。

更に、ネオテームの推定 1 日摂取量は 3.84 mg とセファロsporin系抗生物質の投与量 1 回が 250 ~ 500 mg に比べて、極めて少ないことも考え合わせると、セファロsporin系抗生物質の吸収に影響を及ぼす可能性は低いと推察されます。

このような考え方を申請者の方は示されております。

これに関しては以上であります。

○ 福島座長 前回の宿題、ネオテームの体内動態についての回答がこのように来ていますが、これについては毒性のところも入っているので、その後もまた絡んでくると思います

ので、そこでまたディスカッションしてみたいと思いますが、現時点で、山添先生、大野先生、何かありましたら、どうぞ。

○山添専門委員 この指摘は、少し私の言葉が足りなかったのかもしれないのですが、構造的に似ていますのはジペプチド、つまりアミノ酸が2つくっ付いた構造に基本的な形でできているのがこの物質ですので、経口のセファロスポリンではなくてセファレキシンのような抗生物質ですね。そのものが経口吸収をされる際にジペプチドのトランスポーターというのが消化管にありまして、ジペプチドのトランスポーターに乗っかって吸収をされるということがよく知られています。その構造の類似性というのは、そのこのところを指したものです。

ただ、MEDLINEで調べて見ましたが、実際にジペプチドのトランスポーターでこのタイプのものが乗っかるという報告はありませんでしたので、内容的には問題はないのですが、文章上、そのセファロスポリンという言葉はセファレキシンの様と訂正していただければと思います。

○福島座長 ありがとうございます。セファレキシンの抗生物質との相互作用はないだろうと。

○大野専門委員 私のところは特にございません。

○福島座長 わかりました。

今、抗生物質の名前が違うということですが、あとの毒性のときにも、これがまた参考になるかもわかりませんので、最終的にはそちらの方でもディスカッションしたいと思います。

今回は毒性から入ります。前回、毒性のところについて、詳しく事務局から説明していただきましたが、もう一度簡単に要点だけを事務局の方から説明していただいて、審議に入りたいと思います。

丈達さん、お願いします。

○丈達課長補佐 それでは、お配りしております資料1-1の8ページをお開けいただければと思います。

8ページの下段「(2)毒性」というところから御説明させていただきたいと思います。

「反復投与毒性試験」ですが、まず1つ目がマウスを用いた13週間の混餌投与試験が行なわれております。投与群は0~8,000 mg/kg 体重/日という用量設定がされているのですが、結果、幾つか変動はあるのですが、投与による影響ではないという考察がされておりまして、結果といたしましては、最高投与群の8,000 mg/kg 体重/日投与群を無毒性量と

して考察がなされております。

9 ページを御覧いただければと思います。次のイですが、ラットを用いました「13 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験」。これも雌雄 SD ラットを用いまして、ネオテームを 0 ~ 3,000 mg/kg 体重/日の投与群を設定して試験を行っております。

ここも幾つか影響が認められてはいるのですが、どれも毒性とはとれないというような考察でありますとか、えさを忌避することによって体重が減少したとか、その本質的な毒性でないという考察がなされております。

ここにおきましても、NOAEL を最高投与群の 3,000 mg/kg 体重/日投与群だという結果を考察しております。

3 つ目、イヌを用いました「13 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験」であります。雌雄のビーグル犬を用いまして、ネオテームを 0 ~ 2,000 mg/kg 体重/日投与群まで当初設定して実施をしております。これにつきましては、2,000 mg/kg 体重/日の投与群というのは投与開始から 14 日目までしかできておりませんで、その後に投与量を落として 1,200 mg/kg 体重/日としているという投与群が 1 つございまして、この投与群についてはその評価に用いるのは不適切であるというのが申請者の考え方でありまして、その下にあります投与群の 600 mg/kg 体重/日の投与群を NOAEL として結論づけております。

ここも個々に出ている影響につきましては、先ほどのラットのところと同じような考察がなされております。

次の 4 つ目ですが、「*in utero* 暴露による F₁ ラット 52 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験」というものであります。これも投与量としましては 0 ~ 1,000 mg/kg 体重/日の投与群を設定しまして、試験を 52 週間、F₁ に対して行なっております。

ここも幾つか所見等の影響は出ているのですが、これにつきましても毒性とは見なさず、その最高投与群であります 1,000 mg/kg 体重/日を NOAEL だという考察がなされております。

5 つ目、イヌを用いた「52 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験」であります。0 ~ 800 mg/kg 体重/日まで投与群を設定しまして、試験が行われております。

ALP (アルカリホスファターゼ) の有意な上昇等が認められているのですが、これも毒性所見ではないという評価がなされてありまして、最高投与群の 800 mg/kg 体重/日の投与群を NOAEL の設定根拠としているということでございます。

続きまして、11 ページ「繁殖試験」でございます。

こことその次にあります「催奇形性試験」の 2 つにつきましては、事前に江馬先生の方から修正意見をいただいております。その修正部分については

見え消しにしておりますので、お間違えのないように見ていただきたいと思います。

まず「繁殖試験」ですが、投与群としては0～1,000 mg/kg 体重/日を設定しております。試験が行なわれております。申請者は、これも特に影響がないという考察の下に最高用量群の1,000 mg/kg 体重/日投与群がNOAELだという評価だったのですが、江馬先生の方から、これについては御修正をいただいております。親動物の一般毒性に対しては300 mg/kg 体重/日、生殖発生毒性に対してはNOAELを100 mg/kg 体重/日だという修正のコメントをいただいております。

ただ、繁殖指標に対する影響は見られなかったというコメントをいただいております。

「催奇形性試験」。これは2種類ございまして、まずラットを用いた催奇形性試験ですが、投与群を0～1,000 mg/kg 体重/日で設定しております。試験が行なわれております。これにつきましては、申請者については認められた所見は毒性とは関係ないということで、これも最高投与群の1,000 mg/kg 体重/日投与群のところをNOAELだとしているのですが、江馬先生の方からコメントをいただいております。母動物に対するNOAELはその下の300 mg/kg 体重/日の投与群のところ。胎児に対するNOAELは1,000 mg/kg 体重/日だということ。それから、催奇形性は認められなかったというコメントをいただいております。

ウサギを用いた催奇形性試験のところですが、これも投与群としましては0～500 mg/kg 体重/日という設定をして試験が行なわれております。

これにつきましては、申請者の方はこれも先ほど来と同様にその最高投与群をNOAELというふうに考えているのですが、修正コメントをいただいております。母動物に対しては、その1つ下の150 mg/kg 体重/日の投与群をNOAELとすると。胎児に対しては最高投与群の500 mg/kg 体重/日としてあります。

結論としては、催奇形性は認められなかったという修正文をいただいております。

13ページに入ります。「発がん性試験」のところであります。

発がん性試験は2つ試験が実施されております。まずマウスを用いました「104週間発がん性試験」でございます。まず投与群は0～4,000 mg/kg 体重/日の投与群を設定しまして、試験が行なわれております。最高用量の4,000 mg/kg 体重/日投与群のところでは幾つかの所見が認められているわけですが、特に有意差のある発がん性はなかったということで、投与の影響はないという判断で発がん性は認められないという結論になっております。

2つ目のラットを用いた「104週間発がん性試験」ですが、投与群としては0～1,000 mg/kg 体重/日の投与群が設定されております。試験が行われております。

最高投与群ではない、その下の 500 mg/kg 体重/日でありますとか、更にその下の 50 mg/kg 体重/日の投与群におきまして、幾つか変化というものがあるのですが、この辺も特に毒性から来ているものという判断ではないという結論を導いておりまして、全体としては発がん性は認められないという考察がなされている試験であります。

「抗原性試験」ですが、モルモットを用いて皮膚感作性の有無について調べた試験であります。試験結果としては特に皮膚反応は認められなかったというものであります。

1 ページをおめくりいただきまして、14 ページでございます。「遺伝毒性試験」であります。

遺伝毒性試験に関連して、ア、イ、ウ、エと 4 つの試験が行なわれております。「細菌を用いた復帰突然変異試験」、「L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験」、「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」、「雌雄 ICR マウスを用いた小核試験」でございます。

いずれの試験においても陰性ということで、遺伝毒性は認められなかったという結論になっております。

その次の「一般薬理試験」であります。

まず 1 つ目ですが、「一般症状及び行動に及ぼす影響」で、ラット及びイヌを用いた 13 週間の混餌投与試験において、その一般症状、行動を観察したところ、特に影響はなかったというものであります。

2 つ目ですが、「中枢神経系に及ぼす影響」で、まず自発運動量に及ぼす影響ですが、ラットを用いた繁殖試験において自発の運動量を見ておりまして、影響はなかったという結果になっております。

「麻酔作用に及ぼす影響」ですが、ラットを用いました試験におきまして、これも影響は特になかったという結果になっております。

「その他」としましては、ラット、イヌを用いました 13 週間混餌投与試験におきまして、中枢神経系に及ぼす影響はなかったという結果になっています。

イヌを用いた 13 週間混餌投与試験において、体温に及ぼす影響はなかったという結果が得られております。

次に「自律神経系に及ぼす影響」。モルモットの摘出回腸を用いた試験が行なわれておりますが、これにつきましても各種の収縮薬誘発収縮、回腸の緊張レベルに特に影響はなかったという結果になっております。

「呼吸・循環器系及び腎機能に及ぼす影響」ですが、これもビーグル犬を用いました試

験で見えておきまして、特に影響はないという結果になっております。

「消化器系に及ぼす影響」ですが、ラットを用いた試験でございまして、特にこれも影響はなかったという結果になっております。

「ラット嗜好性試験」ですが、ラットを用いてえさの嗜好性をチェックしておりまして、50 ppm の雄を除くすべてのネオテームの投与群において、その嗜好性の低下が認められて、5,000 ppm 以上になりますと完全な忌避行動が見られたという結果になっております。

「ネオテーム分解物の安全性試験」が行なわれております。まず1つ目は単回投与試験ですが、ラットを用いて、この分解物 NC-00764、NC-00777、NC-00779 について試験がなされております。特に投与による影響は認められなかったという結果になっております。

1枚おめくりいただきたいと思います。反復投与毒性試験が行なわれておりまして、ラットを用いた試験となっております。これらにつきましても4週間の投与試験ですが、投与による影響は認められなかったという結果になっています。

遺伝毒性試験ですが、ここでは大きく分けると3種類行なわれておりまして、「細菌を用いた復帰突然変異試験」、「ほ乳類培養細胞（AS52/XPRT 細胞）を用いた遺伝子突然変異試験」、「雌雄ICRマウスを用いた小核試験」が行なわれております。

いずれの試験におきましても陰性であったということで、特に問題となるような所見はなかったということであります。

「ヒトにおける知見」のところですが、まず「単回投与試験」で、健常成人男子に単回投与した実験におきましては、特に投与に起因したような異常は認められなかったという結果になっております。

17ページでございしますが、「2週間投与試験」。これは健常な成人男女にネオテームを1日3回、2週間投与したというのですが、特に異常は認められなかったという結果になっております。

3つ目ですが、「13週間投与試験」で、健常な成人男女、各群24名にネオテームを投与しておりまして、1日3回、13週間投与をしております。これにおきましても、投与に起因した異常は認められなかったという結果が得られております。

最後ですが、「インスリン非依存性糖尿病（NIDDM）患者における2週間三期クロスオーバー試験」が行なわれております。インスリン非依存性糖尿病患者、男女各17名ずつにネオテームを投与しているという実験ですが、ネオテーム投与に起因した異常は認められず、血漿中グルコース及びインスリン濃度に影響は及ぼされなかったという結果が得られているということでございます。

毒性の部分に関しては、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、これから毒性のところに関しまして、一つひとつ御審議をお願いしたいと思います。

まず 8 ページの「 反復投与毒性試験」の「ア．マウス 13 週間混餌投与試験」ですが、ここについて、どなたか御発言いただけますでしょうか。

西川先生、どうぞ。

○西川専門委員 「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/日の雌雄で肝重量の増加が認められた」。について、「変動の程度は小さく」というのは、ちょっとデータとは合わないと思います。すなわち、概要の 123 ページを見ただけですと、真ん中辺りに 8,000 mg/kg 体重/日の雄雌のデータがありますが、これを見ますといずれも 15% 以上の増加があるようですので、その「変動の程度は小さく」というのは削除した方がいいと思います。

それ以降の記載はこれでいいと思います。

○福島座長 確かに雌の 8,000 mg/kg 体重/日を見ますと 15.9% 減。雄の 8,000 mg/kg 体重/日を見ますと 15.3% です。余り変動は小さくはないですね。

もう一つ、この 16%。これだけ減して、これも「背景データの範囲内」では実際にどうなんですか。15% も増加していて、「背景データの範囲内である」というのは、どれぐらいの変動。ここのバックグラウンドのデータがどれぐらいかとなってきます。

○西川先生 そこまではチェックしていません。それは事実だと思いますが、必要であれば、そのデータを提出していただければと思います。

○福島座長 ほかの先生、今、西川先生から、むしろそうしたら背景データというものを
出してもらったらどうかという御意見をいただいたんですが、その点についてどうですか。

事務局から要求して戴き、もし背景データが出してもらえるものなら、出していただけますか。確認したいと思います。今、西川先生の言われた「変動の程度は小さく」というのは削除して、「背景データの範囲内であり」云々というところを確認するために出せるものならば、データを出していただくということをお願いしたいと思います。

○丈達課長補佐 了解しました。

○福島座長 ほかはよろしいですか。この平均赤血球容積 (MCV) の有意な低下が見られたが、投与による影響ではないと考えられたという、ここについてはどうですか。MCV はよく動きますが。

確かにほかの赤血球パラメーターには影響がなかったということと、代謝のところでの物質の赤血球の移行性は低いというようなことがあるということから見ると、これはこれでいいのではないかと思います。よろしいですか。

もう一つは、私がこれを読んで気が付きましたのは、肝重量の増加が絶対重量、比重量とも見られると。この場合に病理組織学的にはどうも変化がないということもあります。

先ほどの肝重量の辺りも皆、背景データの範囲内だということで書いていますが、ここの辺のところも単にすべて背景データ内だけでできてしまっているのかですね。何か御意見があったら伺いたいと思います。組織学的に変化がなかったというのは、1つの重要な所見ではあると思いますが。

ほかにございせんか。どうぞ。

○井上専門委員 教えてもらいたいと言いますか、NOAELの数値が8,016 mg/kg 体重/日となっています。そのほかにも散見されるのですが、これは何か特別な算出方法を取っているのですか。

○福島座長 これはこのインテークを考慮しての話と違いますか。

○丈達課長補佐 そうです。そこを考慮していただいて、事務局でこちらの方がいいかなということで、このように書かせていただいたのですが。

○井上専門委員 個々の個体のコンサプションを後で補正してという意味ですか。以下のデータも全部そのようになっているのですか。

○丈達課長補佐 申請者はそう書いていないのですが、事務局で見たときに、更に細かいデータがあるのであれば、そちらの方がいいかと思ひまして、記載をさせていただいております。

○井上専門委員 ありがとうございます。

○福島座長 どうぞ。

○林専門委員 今の件なのですが、資料2-1(第23回調査会配布資料:ネオテーム指定要請添付資料概要)の毒性に関する資料の総括のところの表は、申請者どおりというか、8,000 なら 8,000 mg/kg 体重/日というような値になっているので、その辺はちょっと整合性を取っておかれたらいいのではないかと思います。

要するに今、事務局の方でおっしゃったように、実際の摂餌量から換算されて計算されたのであれば、その旨を一言付け加えておいた方がいいのではないかと思います。

○福島座長 フットノートかどこかに換算値だということを付けておくということですね。

これはこういう取り方でよろしいですか。その申請者されたとおりに行くのか、今のこの

数値でいくのかということです。

井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 これまでのデータの取り扱い方は載っていましたか。それと今後はずっとこういうことをほかの調査会でも取っていかなければいけないと思います。

○福島座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 やはりデータに基づいた表示がないと、どちらを信用していいかわからないわけですので、混餌投与ですから 8,000 mg/kg 体重/日という数値は出ているのですが、実質量は幾つかをちゃんと明示しないといけないと思うんです。どちらを信用していいのか。あくまでも 8,000 mg/kg 体重/日というのは目安ですので、それはちょっとまずいかと。

○福島座長 井上先生、今まであったデータはよく IG とかそういうデータが主体だったように、私は記憶しているんですね。ですから、投与した量をそのまま書いているということだと思います。

今回のこの試験はすべて混餌で行なわれているということで、確かにそこら辺の統一性は必要だと思いますが、今回のインテーク、特にこの試験はなぜかよく食べているんです。実は後のを読みますと。

○井上専門委員 甘いから。

○福島座長 いえ、ほかは忌避行動を起こして食べていないんです。この試験だけ食べているんです。不思議なんです。この 8,000 mg/kg 体重/日をよく食べたなと思われるんです。

そういうことから言うと、それを 8,000 mg/kg 体重/日と、もしそういうデータだけで書いてしまうとコンフューズが起こる可能性があると思います。

いずれにしても、NOAEL は 8,016 mg/kg 体重/日ということで、一応こうしておいて、先ほど、背景データをもう一遍調べるという宿題が出ましたね。それで結論づけでいいですか。

もうこのデータからもっと低いところを取るべきとか、ほかに御意見ございますか。

ないようでしたら、一応 NOAEL はこの数値として、もう一度背景データを調べて確認したいと思います。よろしいですか。

それでは、次のイに入ります。「イ．ラット 13 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験」です。ここについて、御意見をいただきたいと思います。

この実験系では 3,000 mg/kg 体重/日のところで体重とか体重増加量及び摂餌量の減少が認められ、それらはラットの嗜好性の低下によるものと考えられるということで、15 ページのラット嗜好性試験でも 5,000 ppm 以上の濃度では完全に忌避行動を示したという

のもあります。とにかく高用量では嗜好性の低下というのが起こるということでございます。

どなたか御意見ございますでしょうか。西川先生、どうぞ。

○西川専門委員 こういう摂餌忌避による体重減少は、毒性とはとらないということが JECFA の考え方でありますので、これ以降の試験についても、そういう考え方をしていいものかどうかをまずディスカッションしていただきたいと思います。

この試験の 2 つ目のパラグラフで「体重、体重増加量及び摂餌量の減少」とありますけれども、以前にも同様のことがあったのですが、体重の減少というのは別に試験開始時から減少したわけではなくて増加量が減ったから最終体重が減ったということで、単に体重の減少という言い方は誤解される可能性がありますので、例えば、体重の代わりに最終体重という言葉を使うとかにした方がいいと思います。

以降の試験にも同様の言葉が出てきます。

○福島座長 今のところは、体重というのを最終体重及び体重増加量ということでいいわけですね。

○西川専門委員 そうです。

○福島座長 その方がクリアーかもしれません。

最初に西川先生から提案されました、今の最終体重、体重増加量の減少というものがある。そして、それは摂餌量の減少に伴うものであるから、毒性と取らないということにしたいかどうかということ。これについて、皆さんの御意見をいただきたいと思います。

江馬先生、どうぞ。

○江馬専門委員 繁殖試験と催奇形性実験でも一番高いドーズで摂餌量の低下と体重増加の低下が起きていまして、申請者はそれを西川先生が言われたように、毒性ととらなかったの、最高用量を NOAEL としていたわけですが、私は毒性ととして NOAEL を下げたと。それで修正をしています。

毒性とするのかどうかというのは、私もはっきりした理由はないのですが、ただ影響としてとらえないと、それに関連するいろいろな変化が出てきますので、そうすると突き詰めて考えると非常に難しくなってきた、一つひとつのエンドポイントについて、かなり詳細に検討していかないと薬物の影響なのか摂餌量が落ちた影響なのかというのは判断できかねるようなことが出てくると思ったので、それは毒性として取ってしまったということで修正しました。

○福島座長 江馬先生は毒性という観点から評価したということですか。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 摂餌量の減少に伴う体重増加抑制というのはわかるのですが、隠れた毒性というものがあった場合に、えさを食べなければ体重が落ちるのだから、それは全部毒性ではないのだという考えはちょっと難しいと思うんです。

確かにえさを食べなければ体重は増えないのはわかるのですが、それ以外に毒性が発現している可能性は否定できないと思うんです。JECFA がそのような方向性で評価されているということがあるのですが、厳密な意味で、えさを 30% 減らした場合にどんなパラメーターが動くのか。そういうコンカレンタルなフィーリングの量を減らしたようなデータと比較しない限り、わからないと思うんです。

ですから、体重増加抑制を毒性とみなさないという結論を出すには、例えば、摂餌量を 40% 減らした場合にはどんな変化が起こっているのか。そういうデータもお見せいただかないと評価できないと思うんです。

それともう一点よろしいでしょうか。今の 9 ページの第 3 パラグラフのところに 3,000 mg/kg 体重/日投与群でアルカリホスファターゼの増加が見られているんですが、これはイヌでも出ているんです。では、これもえさを食べないから、それによってアルカリホスファターゼが上がるのかというのは論理性に欠けていると思うんです。

このデータから見ると、そのアルカリホスファターゼも変動の範囲内であって、投与とは関係しないというふうに否定しておりますが、やはり何かにおう感じがいたしますので、この辺ももう少し精査された方がよろしいかと思います。

○福島座長 ほかに御意見いただけますか。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 最初の、えさを食べないから体重減少が起きているという問題に関してですが、私も原則的には、三森先生が言われたことと同じ意見なのですが、少なくともえさを食べないから体重増加の抑制がおきているということを結論づけるには、摂餌量の減少している量と体重抑制している量がパラレルになっている等、具体的なデータをもって議論すべきだと思います。

○福島座長 ほかに御意見いただけますか。

今いただきました御意見をまとめると、この最終体重の減少。要するに体重増加量の減少というのはどうも、えさのインテーク量と照らし合わせて評価する必要があるだろうということが 1 点。

それから、それが関連性が認められれば、これは体重の減少というものはえさを食べな

いということに見てもいいのではないかというのが1点あると思います。これは確かにフードリストラクションの実験をやりますと、確かに体重は減る。えさのインテークに相加して体重が減るということはもうわかっております。

3件目の三森先生から言われました、それでは、ほかのパラメーターはどうするかということに関しては、私自身もやはりすべてえさのインテークが下がったから体重減少。そして、ほかのパラメーターもそれに付随するものだということについては、やはり慎重に判断する必要がある。

ほかのパラメーターが出たものに関しましては、このネオテームによる毒性的な変化として取られるべきかどうかということについては、我々はそれぞれ評価していく必要があると思います。

そういうようなことで行きたいと思いますが、よろしいでしょうか。

西川先生、どうぞ。

○西川専門委員 今の座長の意見でいいと思うのですが、摂餌量が少ない、体重が少ないということだけで、それを毒性影響とはとらないというのが、JECFAの考え方ですが、毒性であれば何らかの毒性変化がほかの臓器にもあってしかるべきという考え方もわかりますので、その点を考慮して、総合的に判定していただければと思います。

○福島座長 わかりました。ありがとうございました。

どうぞ。

○大野専門委員 今の点なんです、今回の摂餌量の減少そのものは薬理作用に基づくものであって、それは毒性影響としてみなさないということはよろしいですね。

薬理作用に基づくものであって、本来この製品の使用目的にのっとったものなわけですね。だから、それによる摂餌量の減少は嗜好性の変化によるものであって、毒性影響としては見ないということはよろしいんですね。

○福島座長 そうです。

○大野専門委員 わかりました。

○福島座長 そうしますと、先ほど、この場合、三森先生が指摘されましたアルカリホスファターゼの変化ですね。これをどういうふうにするかということ。これは大きな変化だと思います。これはアルカリホスファターゼのところについては、この申請では、どうも毒性としてはとられていないというような考え方でNOAELをとってきております。

この調査会ではどうするかということなんです、この場合もたしかデータを見るときれいに動いていたと思うんです。概要の127ページの表を見ますと、雄では1,000 mg/kg

体重/日投与群、雌では 3,000 mg/kg 体重/日投与群のところ動いているという、こういう動き方です。それぞれ雄雌とも 20～37% というようなコントロールを比較しての増加率を示しております。

それから、総コレステロールの減少というのは、どういうふうにとらえるのですか。教えてください。

○三森専門委員 通常は摂餌量の低下に伴って、肝臓でのコレステロールの合成も一緒に落ちるとするのが通常の考えですので、その辺のことかなと思うのですが、これはアドバースを取るかどうかということです。

○福島座長 私もそう思ったのですが、これは約 20% くらい減なんです。

○三森専門委員 ここのアルカリホスファターゼの変化ですが、127 ページでは単に増加したという記載だけです。これがアイソザイムのどこから来ているのか。骨由来なのか肝臓由来なのか。これがわからないのですが、イヌの試験で 144 ページでしょうか。52 週間のイヌの慢性毒性がありますが、こちらではやはりアルカリホスファターゼがきれいに動いていまして、145 ページを見ていただくと 800 mg/kg 体重/日のところは経時的にずっと上がっていますね。

このアルカリホスファターゼの増加というもののオリジンが 148 ページのところに書いてありますが、下から 4 行目。アイソザイムの分析を行なったら肝型であることが判明したということで、イヌの方はどうも肝臓由来だということらしいんですね。

しかし、149 ページのところを見ていただくと、4 行目のところに「肝障害を伴わない非特異的な ALP の上昇をビーグル犬に來す」というようなことが書いてあって、この申請者としては、どうもアルカリホスファターゼというのは肝型だけれども、肝障害を伴わないものだという形で、最終的には全部を否定してきているんです。ここに帰着すると思うんです。

しかし、肝障害が起こらないから毒性作用がないんだという考えには、私はちょっと反対でして、組織学的なレベルですべてわかるわけではないですので、何らかの変化がやはりこの物質を投与することによって起こっていることは否定できないと思うんです。

そういうことから行くと、127 ページのラットのアルカリホスファターゼの増加というのも、やはり簡単に、もうこれは却下というのは難しいのではないかと思います。

○福島座長 ありがとうございます。

西川先生、どうぞ。

○西川専門委員 今のアルカリホスファターゼの動きですが、52 週間の投与の実験ではそ

ういう変化はないということが出ています。

○福島座長 ラットとイヌのどちらの方ですか。

○西川専門委員 ラットです。10 ページの工のところです。

それから、これを否定しているのが「背景データの範囲内」という根拠に基づいているようですので、可能であれば、背景データも出していただければ、このアルカリホスファターゼの変化をネグレクトできるかどうかを判定できると思います。

○福島座長 アルカリホスファターゼに対する背景データを出してもらおうということですか。

○西川専門委員 そうです。

○福島座長 それはそうすると 13 週、52 週の両方ともということによろしいですか。

○西川専門委員 13 週だけでいいと思います。

○福島座長 お願いできますか。ラット 13 週試験のアルカリホスファターゼの背景データを出していただくということです。

○丈達課長補佐 はい。

○福島座長 西川先生はその背景データを見て、それからこのアルカリホスファターゼの毒性かどうかということ判断したいという御意見。

三森先生はこれだけいろいろなところで動いている以上、病理組織学的には変化ないと言っても、それは毒性変化としてとるべきではないのだろうかという御意見でございます。

○三森専門委員 背景データを見せていただけるというところは大事だと思います。どのくらいばらついているのか、わかりませんから。

○福島座長 わかりました。

そうしますと、ここのところはラット 13 週間のアルカリホスファターゼの変化をどういうふうにとらえるかということは、背景データを見てから、また審議したいと思います。このアルカリホスファターゼに関しましては、ずっと後からも出てまいります。

その結果を 1 つは踏まえて、NOAEL の設定ということに入ると思います。

そのほか、ここの試験のところ NOAEL の設定上、必要な変化について疑問点がありましたら、発言をお願いしたいと思います。

あと、ここで「以上から」の前のパラグラフのところで「雌で腎の皮髄境界部石灰化が認められたが、これは性成熟と関連して雌ラットで」云々と書いてございます。この点についてはよろしいですか。よく見られる現象ということによろしいですね。

それでは、ここのところ、NOAEL は今回未決定ということで行きます。

「イヌ 13 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験」に入ります。このところで御議論いた
だきたいと思います。

ここも西川先生の言われる、このところもずっと最終体重とした方がいいですか。

○西川専門委員 それか体重増加抑制とか、そういうような言葉の方がいいと思います。

○福島座長 例えば、セカンドパラグラフのところで「雌雄で体重減少」というのを最終
体重減少とするのか、ここはもうこのままで、ずっと減ってきているのを体重減少とする
のかですね。

○西川専門委員 ですから、体重増加抑制のような言葉がいいのではないかと思います。

○福島座長 体重減少ではなくて体重増加抑制ですか。「及び摂餌量の低下が認められた」
と。それで「体重増加抑制は摂餌量の減少に伴うものであり」云々ですね。

それから、このところでもやはりその次のパラグラフを見てみますと、2,000/1,200
mg/kg 体重/日のところでアルカリホスファターゼの増加が認められたと書いてあります。
やはりアルカリホスファターゼがここにも影響してくるということになります。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 資料概要の 133 ページですが、イヌを用いた 13 週の試験ですが、そこに
アルカリホスファターゼの増加の表が載っていると思います。それを見ますと雄の方では
2,000/1,200 mg/kg 体重/日でしょうか。ここで 6 週、13 週ときれいに上がってきていると
思います。

雌の方では 200 mg/kg 体重/日の 13 週、600 mg/kg 体重/日の 13 週、更に 2,000/1,200
mg/kg 体重/日のところで 13 週。何か用量相関性があるような形で上っているように見え
るのですが、こちらの資料 1 - 1 の「食品健康影響評価について（案）」の 9 ページのと
ころを見ますと、今のウのところがいヌの 13 週試験の説明ですが、第 3 パラグラフのと
ころに今のアルカリホスファターゼの話が載っております。

その 4 行目のところですが、「これらの変化については、規則性がないことから、投
与による影響ではないものと考えられる」というふうに断定しているのですが、なぜこれ
が規則性がないとしたのか、明確ではないです。

○福島座長 これはアルカリホスファターゼは除いたのと違いますか。アルカリホスファ
ターゼの変動については別途検討されているということ。

○西川専門委員 今の件ですが、多分、この記載は間違いだと思います。133 ページの 1
行目を見ますと、「その他の変動は規則性はなく」と書いてありますので、これと記載が
ちょっとちゃんぼんになってしまった可能性があるかと思います。

したがって、アルカリホスファターゼ増加は認められたというのはいいのですが、「血液生化学的検査におけるこれらの変化については、規則性がないことから、投与による影響ではないものと考えられる」というのは削除すべきだと思います。これは間違いだと思います。

○福島座長　そうですね。ただ、それなのか、このところはこれを削除しますと、上のところで「ヘモグロビン濃度（Hb）及びヘマトクリット値（Hct）の低下が認められた」云々と書いてあります。赤血球数（RBC）とかいろんな。これはそれが低下があるということは認められたが、規則性がないことから投与による影響はないものと考えられるとなったということと違いますか。

○西川専門委員　概要を見る限り、そうではないと思います。その血液学的な変化は一応ありと判定されるので、したがって NOAEL がその下の用量になっていると考えられると思います。

○三森専門委員　ちょっとフォローアップできないんですけども、資料概要の 132 ページのところに血液学検査も載っておりますが、RBC、Hb、Hct が 2,000/1,200 mg/kg 体重/日に落ちていきますね。この変化はその次の 133 ページの一番上のところから読むと、低下したけれども、規則性がなく偶発的なものと考えられたということで否定しているんです。

○福島座長　そうすると、これは否定していいかどうかということになるんですね。

○西川専門委員　低下したのは認めるけれども、その他の変動については規則性がなく偶発的なものと考えられるというふうに読めますけれども、違いますか。

○三森専門委員　そうすると RBC、Hb、Hct は低下したということですね。

○西川専門委員　10 ページの一番最後の段落に、この最高投与群は途中で用量が変更したこともあって、毒性を評価するに不適切な用量であるとして書いてありますので、最高用量の所見は無視するという形ではないでしょうか。

○福島座長　そうすると RBC、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値についての低下も認められたというのは確かにそのとおりですね。また、「200 及び 600 mg/kg 体重/日」云々のところのアルカリホスファターゼの増加が認められた。これもいいですね。

血液学的、これらの変化についてはということで、そのほかにも例えば、MCA 値とか、これは 13 週のデータではないのか。

○三森専門委員　やはり西川先生がおっしゃっているように、その「これらの変化については」というのはデリートした方がしたいと思います。

○福島座長 そうしたら、ここのところは「血液学的」から「投与による影響ではないものと考えられる」までを全部削除するということによろしいですか。それで ALP の変動については別途検討されているということにしたいと思います。

どうぞ。

○西川専門委員 今、座長の言われた ALP の変動については別途検討されており、5-1-5 の試験を参照するとなっていますが、実はこの 13 週の試験についての ALP の変動については何ら触れられていないので、この第 3 段落の一番最後の文章を削除して、別の文章を追加しないと意味が通らないと思います。

○福島座長 西川先生、何か提言していただけますか。

○西川専門委員 イヌの ALP の変動は JECFA もそれを採用しておりまして、毒性学的意義は低いであろうと思われるけれども、それを完全に否定するだけの科学的根拠がない以上、これを影響と採らざるを得ないという判断に基づいています。

したがって、それを採ることはいいのですが、13 週で見られた 200 mg/kg 体重/日の所見は JECFA ではとっておりません。その理由については、それよりも長い 52 週間試験の 200 mg/kg 体重/日の群ではそういう変動はなかったからです。

その変動そのものは小さいものであったと書いてありますので、その辺りを書けば、論理的にスムーズな文章になるのかなと思いました。

○福島座長 わかりました。そうしたら、ここのところも先ほどと一緒に、このアルカリホスファターゼのきちんとしたデータを一遍見せていただいて、背景データを見せていただいて、そうしてもう一度、どのように入れ込むかということについて、また御議論したいと思います。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 それに付け加えてですが、今の資料概要 133 ページにあります雌の 200 mg/kg 体重/日の投与群はアルカリホスファターゼが 48.9 上がっているという値なんですね。これを JECFA の方はとらなかったということらしいですが、資料 1 - 2 を見ていただくと「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」というのがありますが、ここの米国の FDA を見ていただくと、たしかとっておりますね。

○福島座長 とっています。FDA だけはとっていますね。それから、イヌの 13 週間、フランスもとっています。

○三森専門委員 ですから、諸外国の評価においても、そこでばらつきがありますので、当調査会としてどれを取るのか。確かに JECFA が評価しているように、毒性とはみなさな

いけれども、投与に関連する変化であるという評価の仕方はうまいやり方だなというふうに私は思うのですが、FDA とはちょっとそこで整合性がなくなりますので、西川先生がおっしゃるように、その辺のところもバックグラウンドデータをよく見て、変動の範囲内に入るものかどうか、よくチェックされた方がよろしいかと思います。

○福島座長 西川先生、どうぞ。

○西川専門委員 今、資料 1 - 2 の説明があったのですが、FDA が考慮してるのは 52 週間の試験であって 13 週間の試験ではないんです。ですから、その辺はちょっと誤解がないように。

○三森専門委員 でも、52 週間は 60 mg/kg 体重/日ととっているんですか。

○西川専門委員 52 週のもの、またそのときに議論すればいいと思うのですが、簡単に言いますと 200 mg/kg 体重/日でも一応アルカリホスファターゼが上がっているのですが、それは投与開始前から既に上がっていたということですので、その群の変動は無視しているということになっています。

○福島座長 フランスの方は 13 週と 52 週と両方併せて 60 mg/kg 体重/日ととっていますね。恐らく EU は EU でまたやっていると思うのですが、フランスとしてはそういう値をとっています。

いずれにしても、これはもう一度このアルカリホスファターゼに関する背景データをお願いしたいと思います。そうするとラット、イヌのアルカリホスファターゼの背景データですね。今のところ 13 週のです。その結果に基づいて、また NOAEL の決定をしたいと思います。

ほかにこのところはよろしいですか。

そうしますとエの方に入りたいと思います。「エ、*in utero* 暴露による F₁ ラット 52 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験」。

これも先ほど発言がありましたが、ここの後から下の、次のオとかそういうところがいわゆる NOAEL、NOEL の参考として、イヌをとっているところでございます。

まずエのところではいかがでしょうか。江馬先生、どうぞ。

○江馬専門委員 ここの文章は私は直さなかったんですが、ちょっとわかりにくいので修文した方がいいと思います。

これは 1,000 mg/kg 体重/日でドーズが濃過ぎるので、途中から 300 mg/kg 体重/日に落として投与して、生後 26 ~ 28 日からまた 100、300、1,000 mg/kg 体重/日で 52 週間混餌投与をしたという試験だと思います。修文して、あとで渡しておきます。

○福島座長 先生、もう修文していただいているんですか。

○江馬専門委員 はい。あとで事務局に渡します。

○福島座長 わかりました。そうしたら事務局の方にお渡しいただけますか。

○江馬専門委員 はい。それで内容のことなんですが、ここの第2パラグラフのところで、300 mg/kg 体重/日以上以上の雄で興奮がやや高い頻度で認められて、「本所見は高齢の雄ラットで一般的に観察される所見であり」という記載があるんですが、私はわからないのですが、こういうことがあるんでしょうか。

○福島座長 私もこれを読んで、こういうことがあるのかなと思って。どういう興奮のかなと。

これはケージが木くずなんですかね。金網なんですかね。1匹飼いで興奮しているというのは。

また、ここのところも一遍、事務局に調べていただきたいと思います。今ここでディスカッションしていてもわかりません。

○江馬専門委員 もう一点ですが、このエのところの下から第3パラグラフのところで、「100 mg/kg 体重/日投与群以上の雌では心重量の低値を示したが、これは体重の変動に由来するものと考えられる」。

評価書の書き方なんですが、考えられるとすると、ここの委員会で考えたということになりますね。低体重になれば心臓重量もある程度下がると思うんですが、果たしてそんなパラレルなものかどうかかわからないので、例えば、書き方として、「由来するものとして」とかにすれば、この申請者が考えたという意味になるので、そういう表現の方がいいのではないかと思います。それか文章を削除する。

○福島座長 「体重の変化に由来するものとしている」。この心重量の低下をどういうふうに考えるかということですが、これはなかなか難しいと思います。薬剤によっては確かに降圧剤などによって心重量が低下するということもあります。

西川先生、どうぞ。

○西川専門委員 今の点ですけれども、概要141ページの一番下を見ますと、「心重量が低値を示したが、対体重比は対照群と同等である」云々なので、「対体重比は対照群と同等であった」で止めればいいのではないのでしょうか。

○福島座長 そうすると、この心重量の低下も書かないで削除するということですか。

○西川専門委員 「心重量の低値を示したが、対体重比は対照群と同等であった」、それ以下は削除すれば、よろしいのではないのでしょうか。

- 福島座長 だから、「体重の変化によるものであった」と。
- 西川専門委員 というふうには書かなくても、対体重比が同じだからと、読む人が想像してくれるのではないのでしょうか。
- 福島座長 ちょっと待ってください。そうすると「低値を示した」だけでもいいのではないかということですか。
- 西川専門委員 ですが、対体重比は対照群と同じであったということが必要です。
- 福島座長 わかりました。では、対照群と同じであったというふうにします。

三森先生、どうぞ。

- 三森専門委員 また今の 10 ページのところですが、第 3 パラグラフの 2 行目の「これらの変化は嗜好性の低下を裏付けるもの」という、その嗜好性を裏づけるということをこの調査会は認知するのでしょうか。

嗜好性が低下したために起こったいろいろな変化はみんなこれに帰着するんだということになりますね。

- 福島座長 これは一番最初のところの議論でありましたが、フードコンサンプションをきちんと調べる必要がありますが、基本的には最終体重の減少というのは、えさを食べない。その原因が嗜好性の変化ということで、一応このところでの了解は得られていますね。

結局ある面で言うと、パラレルかどうかというのをきっちり調べないといけないですが、基本的な考え方としては、むしろフードリストラクションの実験をやっているということだと思っんです。ただ、厳密にそうなのかということになると、そこをきちんと調べる必要があります。

- 三森専門委員 申請者がどこをもってこういう結論を出してきているのか。そのところの根本をやはり知りたいのですが。フードリストラクション・スタディーをして、これぐらいのところまで落ちるんだよというデータを持った上ですべて言っているのであれば、それは納得いたしますが、当然えさを減らせば体重が落ちるのはわかりますが、短絡的にただそうだという形で、それをただ又聞きして、私たちもそれを信用するというのは別問題だと思います。

- 福島座長 要するに三森先生が言われるのは、フードコンサンプション以上に体重減少が起こっているのではないかという可能性がありますということなんですね。だから、毒性の変化も加わって体重減少が起こっているということ。

そうしますと、そのところのことについても、全体について、もう一度御意見を伺いま

しょうか。この体重減少とフードインテークとの関連性ですね。

○ 丈達課長補佐 そこについてはもう一度全体の考え方がわかりやすいとりまとめをして、次回もう一度お示しできたらと考えております。

○ 福島座長 わかりました。

そのほかはよろしいですか。ここも NOAEL はまたペンディングであります。

ほかにはないようでしたら、「オ・イヌ 52 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験」に入りたいと思います。

ここで御意見いただけますか。ここもやはりアルカリホスファターゼの有意な上昇が認められたということで、ここでは「ALP アイソザイムは肝由来の ALP であり」云々というふうに書いてございます。

三森先生、どうぞ。

○ 三森専門委員 先ほど申し上げましたが、資料概要の 145 ページを見ていただいて、そのアルカリホスファターゼの増加が 800 mg/kg 体重/日投与群できれいに上がっておりますので、これが肝由来のものであると、この概要の方で書いてあります。最終的にはこの食品健康影響評価案の方の 11 ページのところは、それを無視しておりますね。アルカリホスファターゼがやはり 800 mg/kg 体重/日で動いていますので、この変化を JECFA が言うように毒性とはみなさないけれども、投与に関連する変化ということで NOEL という形をとっていると思うのですが、ここも御審議いただいた方がよろしいかと思います。

○ 福島座長 今、三森先生が言われるのは、NOAEL をとるか NOEL をとるかということですか。

○ 三森専門委員 それもひとつ話さなければいけないのではないのでしょうか。形態学的な肝異常は出ていないということですが、これだけきれいに上がっておりまして、肝由来というアイソザイムとしてもわかってきておるわけですから、投与によって発現していることは事実だと思います。

そういう面で、作用量という形になるのかもしれませんが。そこはこの調査会で御審議いただければと思います。JECFA はこれに対して NOEL という言葉で、NOAEL ではないわけです。

○ 福島座長 それを今ディスカッションするか、先ほどの体重の件もありましたね。

○ 三森専門委員 次回でも結構です。

○ 福島座長 次回にその NOAEL なのか NOEL にするかということについて。

○ 三森専門委員 すべてデータとかそういうのに関連します。

○福島座長 関連しますので、そこで御議論したらいいと思いますが、どうでしょうか。よろしいですか。そのことについては、頭にまた入れておいていただきたいと思います。

ほかのことについてはどうでしょうか。ここもアルカリホスファターゼの件が解決しないことについては進めないということになります。

それでは、次の方に入りたいと思います。11 ページの「繁殖試験」でございます。

このところは既に江馬先生から訂正をしていただいております。100 mg/kg 体重/日と考えられたということになっておりますが、先ほどの江馬先生のお話を聞きますと、体重減少。

○江馬専門委員 摂餌量の低下と体重減少は毒性影響だという考えで見ていったわけですが、繁殖試験につきましては 1,000 mg/kg 体重/日で摂餌効率の低下がありましたので、1,000 mg/kg 体重/日は毒性影響が出ているんだろうと思います。

したがって、NOAEL は 100 mg/kg 体重/日でいいのではないかと。一番最後に括弧で書きましたのは、以上からの文章をもう少し詳しく書いたものです。

体重低下、先ほど西川先生から話がありましたが、低体重ということに直せばいいのではないかというふうに思います。繁殖試験とか催奇形性試験では、ある時点時点の体重を対照群と比較して体重が減少したという表現になっているのだろうと思いますので、低体重という意味だと思います。

○福島座長 江馬先生が言われるのは、この繁殖試験のところでは低体重という表現がいいのではないかと解釈していいのか、全体的に。

○江馬専門委員 ほかの試験でどの時点で量って、何と比べて減少したかということなんです。繁殖試験とか催奇形性試験は例えば、妊娠の何日が対照群に比べて低かったということで、体重減少という表現方法になっていると思います。

したがって、低体重とすれば別に減ったという意味ではないので、対照群に比べて低かったという意味で低体重という表現にすればいいのではないかとはいいますが、表現は、ほかの試験でどの時点で体重をはかっているかによると思うんです。最終体重が低かったというような意味かどうかということ。

○福島座長 そうすると、ちょっとくどいようですが、繁殖試験の 5 番目のパラグラフですか。例えば、その 3 行目ですと「雌雄の生後 21 日の体重が減少した」というのを「生後 21 日目では低体重が見られた」とするということですね。

江馬先生はここのはあくまで低体重というものを毒性として見られたんですが、ここのも先ほどの議論、フードコンサンプションと体重の関連から見て、ここのと

ころだけ毒性としてとっていいのかどうかということですね。

○江馬専門委員 いえ、ここの表現が「摂餌効率の低下が交配前期間に認められた」という文章がありますので、食べたえさの効率が悪いということですね。体重に反映する。

○福島座長 どここのところですか。

○江馬専門委員 例えば、コントロール群は 10g 食べて、10g 体重が増えたけれども、実験群で 10g 食べたけれども、5g しか増えなかったという意味ですね。摂餌効率が悪いというのは。

1,000 mg/kg 体重/日で摂餌効率が悪かったという文章がありますので、これは毒性影響ととっても構わないと思います。したがって、摂餌量の低下あるいは体重の低下に関する文章は削除して、摂餌効率の低下という文章だけにすれば毒性影響を表している。

○福島座長 どここのところですか。

○江馬専門委員 第 2 パラグラフです。「親動物では 100 mg/kg 体重/日」から 2 行目の「摂餌量の低下」まで削除します。それで「1,000 mg/kg 体重/日の雌雄で摂餌効率の低下が交配前期間に認められた」と。これだけの文章にすれば、毒性影響を表しているの、NOAEL の設定の根拠になる文章になると思います。

○福島座長 そうしますと、先生が NOAEL を 100 mg/kg 体重/日ととっているところは体重の減少。

○江馬専門委員 100 mg/kg 体重/日ととったのは、親動物の一般毒性に対しての NOAEL は 300 mg/kg 体重/日で、生殖発生、次世代以降に対する NOAEL が 100 mg/kg 体重/日で。

○福島座長 その 100 mg/kg 体重/日ということの根拠は。

○江馬専門委員 100 mg/kg 体重/日というのは 300 mg/kg 体重/日で F₁ の体重が低下するということです。

○福島座長 それは先ほどの議論ではないですけども、体重減少、親がえさを食べないと。

○江馬専門委員 300 mg/kg 体重/日は 1,000 mg/kg 体重/日で摂餌効率の低下が起きて、摂餌量も体重も落ちているんですが、300 mg/kg 体重/日で親の体重、摂餌量の低下はないんです。したがって、そういう影響は出ていないのだろうと思います。それで体重が低下していますので、投与された検体の影響が体重低下に反映されたのだろうと思いますので、ここの NOAEL は 100 mg/kg 体重/日だというふうに考えました。

事務局からいただいた文章の「以上から」というところは、この試験全体の NOAEL を書いているということなので、括弧以下に親動物と生殖発生についての文章の下に参考に付

けたということです。

○福島座長 どうぞ。

○吉池専門委員 ここで摂餌効率というのが重要なポイントであるとしたら、他例においても同じような評価ができれば良いと思うのですが、その摂餌効率は、摂取量と体重の増加量や最終体重とどういう関係にあるかを前提にしているのでしょうか。

完全な比例関係ということは考えられないと思うのですが、一次線形回帰的なりニアな関係を想定して、予想される体重増加量に比して観察された体重増加が少ないとかいうような意味合いになるのでしょうか。

○江馬専門委員 多分この中ではそれほど複雑な考えはなくて、さっき言いましたように食べたえさに対しての体重の伸びが実験群で劣ったという意味だと思います。

○吉池専門委員 すると体重増加に直接反映されない基礎代謝分とかその他の要因が出てくるので、食べた量と体重増加というのが傾き1で動くというふうには思えないので、その指標自体がミスリーディングを招く可能性というのも考えなくてはいけないのではないかと思います。

○三森専門委員 通常、毒性試験で混餌投与の試験の場合は、対照群の体重増加量と1日の飼料摂取量も必ず測定するはずですね。その飼料効率というのは比率で来るわけですが、その対照群で飼料効率が幾つだとなった場合に、例えば、投薬群の最高用量では餌食いが悪くて体重も伸びなかった場合には、その飼料効率の値を出します。そのパーセンテージがイコールであれば、ほとんどえさを食べなかったことによって体重が伸びなかったんだという評価を通常しているわけです。

そういう形で飼料効率のパラメーターを動かしていつているのですが、今回データを見ますと今まで問題になっているものでは、この資料概要で行くと138ページ。ラットの52週間の試験しか、この飼料効率ははかっていないんです。その前の13週のデータもそういうデータはないのでわからないんです。

この138ページの下から3行目のところを読むと、52週間の投与では「成長期における飼料効率には検体投与の影響は認められなかった」と書いてありますので、えさを食べなかった分、体重が減ったんだということだろうなというふうには解釈できるんです。でも、ここだけなんです。その前の13週のデータはわからないんです。イヌではこういうことはわかりませんので、わからないんです。

そういうことで、先生のおっしゃるような、強烈な線形のこれがあるべきだというふうな形の評価までは行っていないです。

○福島座長 江馬先生、300 mg/kg 体重/日のところでは摂餌量には変化ないということな
んですね。ただし、体重は親も減少したと。

○江馬専門委員 親は減少していません。

○福島座長 子どもだけが減少していると。したがって、ここが 100 mg/kg 体重/日という
ことになるわけですね。

○江馬専門委員 はい。

○福島座長 他の先生方、どうでしょうか。御意見ございますか。

今の江馬先生の御意見でよろしいですか。また一度きっちりと全体を通して見る必要が
あると思いますが。

それでは、このところは江馬先生に直していただいた数値ということになります。た
だし、これはあとですけれども、一番低い数値に恐らくなると思うんです。そのところで
またディスカッションをきちんと再確認したいと思います。

次は「催奇形性試験」はいかがでしょうか。ここも事前に江馬先生に直していただきま
した。

○江馬専門委員 ここの体重のことにつきまして、事務局からいただいた評価書では、よ
り長く見ると対照群との間に統計学的な差はなかったということで、NOAEL を 1,000 mg/k
g 体重/日としていたわけですが、投与開始 1 週間の総摂餌量、低体重、体重増加が見られ
たということで、私は NOAEL を 300 mg/kg 体重/日にしたということですが、先ほどからの
議論がどう集約するかわからないのですが、いずれにしても NOAEL が 300 mg/kg 体重/日と
いうことなので、その毒性影響ととっても 300 mg/kg 体重/日ということになりますので、
100 mg/kg 体重/日より低くなることはないんですが、次回の摂餌量と体重をどう考えるか
というところでペンディングということではよろしいでしょうか。

○福島座長 わかりました。では、このところに関して、NOAEL についてはデータを再
検討して、次回のところでもう一度ディスカッションするということにしたいと思います。

「イ、ウサギ催奇形性試験」はいかがでしょうか。江馬先生にここも直していただい
ておりますが、ちょっとコメントをお願いできますか。

○江馬専門委員 これは 500 mg/kg 体重/日で母動物が死んでおりますので、しかも流産が
出ていますので、これは毒性が出ているのだろーと想着て、NOAEL を 150 mg/kg 体重/日に
しています。胎児には特段の影響が出ておりませんので、NOAEL が 500 mg/kg 体重/日とい
うことでいいのではないかというふうに考えました。

○福島座長 こういうときに、先ほどと同じようにすべて母動物に対して、胎児に対して

どれだけというふうな求め方で、最終的に評価のときには低い方をとるという考え方であるらしいですか。

○江馬専門委員　そうですね。一般的にはこういうふうな書き方をしたいと思います。

○福島座長　例えば、こういう催奇形性試験の場合には、あくまで胎児に対する毒性の数値をとるということではだめなんですか。

○江馬専門委員　例えば、妊娠動物の場合はいろんなストレスがかかると思いますので、非妊娠動物と同じような毒性が出るとは限らないことがありますので、母体毒性も考慮する必要があると思います。

○福島座長　母動物に対して 150 mg/kg 体重/日、胎児に対しては 500 mg/kg 体重/日というようなことで、むしろ胎児よりか母動物に非常に強く毒性が出ているということなんですね。

どうぞ。

○林専門委員　ちょっと1つ教えてほしいのですが、これは 500 mg/kg 体重/日で流産が見られているわけですね。その流産というのは胎児毒性に基づく流産ということは考えられないんですか。普通は親の方だけの毒性影響というふうに考えていいんですか。

○江馬専門委員　それは明確にはわからないんです。生殖発生毒性試験で生殖毒性と発生毒性を分けること自体わからないことを分けているわけで、便宜上記載の仕方として分けているので、厳密に言えば、どちらの影響かわからないです。

もっと現実的に言うと、指標で分けているんです。母体の毒性に関する指標で影響が出たら母体毒性。胎児側の影響と考えられる指標に影響が出たら発生毒性と、極論するとそういうふうな記載の仕方をしますので、正確には生殖発生毒性が幾らというふうにした方がいいんだろうと思いますが、いろんなところでこういうふうに分けて記載をしているのが現状です。

○福島座長　江馬先生、繰り返しますけれども、しゃくし定規ではないですが、確かに繁殖試験になりますと親もとるのですが、やはり催奇形性の方でも基本的に母動物に対して求めるというのは基本ということでもいいわけですね。

○江馬専門委員　スクリーニング試験では一般毒性と生殖毒性との関係、母体毒性と一般毒性との関係、母体毒性と催奇形性を含めた発生毒性との関係が重要になりますので、その母体毒性より低いところで発生毒性が出ているか、あるいは催奇形性が出ているかというのが、その化学物質の毒性、生殖発生毒性を表す特徴的なことになりますので、そういう関係でスクリーニング試験は記載をされるのが一番いいと思います。

○福島座長 わかりました。

そうすると、この NOAEL、母動物に対して 150 mg/kg 体重/日と数値したところの確認なのですが、これはあくまで上の方から見ると、胎児の死亡、流産が根拠なわけですね。

そのこのところでもう一つ確認なんです、この理由というものがここでは体重減少によるものと考えられるかと。そのときの体重減少は先ほどの議論ではないですけども、えさのインテークの問題だけなのか、体重減少はやはり毒性が入っている話なのか、そこら辺のところを、この場合も一遍きちんと調べて、それから NOAEL を出すということではダメなんですか。今ここでもう出しておいた方がいいですか。その辺のところは。

○江馬専門委員 私はえさの摂取量がよくこういう文書では流産が起こった、胎児毒性があった、胎児の体重が減ったというのは親の摂取量の低下、体重低下のせいにするんですが、実際にペアフィーリングの試験をやると、繁殖というのはそんなに弱くないんです。大抵、薬物の影響というふうな結果になる。

論文を査読する機会がありまして、正常の親に対照群の 20% に相当するえさを器官形成期から妊娠末期まで与えて、やっとならば胎児体重に差が出ると。50% では差はないんです。対照群の 20% というのは影響としてはものすごい量なんです。そういう結果もあります。

私はそれだけ摂取量が減ってもその程度の影響しか出ないというふうな読み方をしました。繁殖への悪影響を摂取量低下に結びつけようとするのですが、必ずしもそんなうまくつじつまが合うような説明はできないと、私は感じています。

○福島座長 どうぞ。

○吉池専門委員 この概要資料の 162 ページの中ほどに、500 mg/kg 体重/日投与群での母動物の 1 例と 2 例の流産の摂取量の記載があります。この 3 例は対照群 167 g/日に比して、1 日 1~7g とかなり極端な状況で、ほかのセッティングでは嗜好性の変化でここまで摂取量が落ちるといことは考えられないので、それ以外、例えば妊娠中に起こり得るメカニズムというのやはり考えないといけないのかと思います。それが嗜好性の変化ではなくて、体調の著しい不良のために二次的に絶食状態に陥ったと考える方が自然なのか、あるいは妊娠中の独特の嗜好の変化が更に加わってなのかということを考える必要があり、これを最初に摂取の減少があってというのは、ちょっと説明が付きにくい量なのではないかと思います。

○福島座長 ほかの先生方、よろしいですか。

ないようでしたら、そのこのところは江馬先生から御意見をいただきましたが、今、吉池先生からもこの絶食状態というのをどういうふうに解釈するかというような御意見もいた

だきました。先生方は専門外でも、このところをもう一度考えていただいて、また次回に御議論していただきたいと思います。

その結果、この NOAEL をどうするかということも、また決めたいと思います。それでよろしいですか。ありがとうございます。

ほかにこの催奇形性試験はよろしいですか。

そうしましたら、もう時間がありませんので、今回はここまでの審議で打ち切りたいと思います。また次回に今日の宿題、また発がん性試験以降に入りたいと思います。

事務局から何かございましたら、説明をお願いいたします。

○ 丈達課長補佐 本日いろいろ御指摘をいただきましたので、一応間違い等があると困りますので、厚生労働省を通して申請者側に投げる当調査会の指摘事項を事務局でとりまとめまして、事前に先生方に御一読いただき、問題のないものを正式に申請者の方へ渡したいと考えております。

申請者からその回答が得られました段階で、再度御審議をしていただきたいと考えております。よろしくお願いします。

○ 福島座長 よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、「その他」の議事について、説明をお願いいたします。

○ 丈達課長補佐 2点について御報告させていただきます。

まず1点目でございますけれども、お手元の資料2を御覧いただきたいと思います。これは平成17年8月15日に、ケイ酸塩類ということで4つのケイ酸塩類について新たに添加物として指定することについて、厚生労働省の方から意見を求められたものでございます。今後、事務局で整理をいたしまして、でき次第、御審議をお願いすることとなりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

2点目。資料3を御覧いただきたいと思います。7月7日～8月3日まで、広く一般の方からの御意見等を募集いたしました、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、特段の御意見、情報等はございませんでした。

本件につきましては8月18日に開催されました「食品安全委員会」にて報告いたしまして、同日付けで評価結果を厚生労働省に通知いたしました。

第22回、第23回の本調査会において御審議いただきました、ブタノールにつきましては審議結果案を8月18日開催の「食品安全委員会」に御報告いたしまして、同日より4週間のパブリック・コメントに入っているところでございます。

御報告は以上でございます。

○福島座長 ありがとうございました。

ただいまの報告に対しまして、御質問はございますか。また全般についてでもよろしいですが、ございますか。

ないようでしたら、本日の議事は終了いたします。次回の予定の説明をお願いできますか。

○丈達課長補佐 次回は9月30日金曜日午前10時から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 どうぞ。

○井上専門委員 次回はちょっと出席できないので一言。

10ページ目のエの興奮というのがありましたね。あれが気になって調べてみたのですが、内容はボーカリゼーションとかイリタビリティー、非刺激性の増大ということで、言わば興奮性を示す行動が高い頻度で認められたという意味合いです。

○江馬専門委員 そうすると嗜好性にそれは関連するんですか。

○井上専門委員 普通そういうことはないと思います。というのも、まず同じ試験の雌では認められていないです。更に長期間のがん原生試験では認められておりませんので、そのシチュエーション、そのときの何か特殊な状況で起きてきたのだと思います。

これは個別飼いをしておりますので、飼っている人がきちんとケージをケアしていなかったとか、何か理由はわかりませんけれども、そこにおいて特殊な何かの要因があってというふうになったのだと思います。それはもうコントロール群から高用量群まで大体、イリタビリティーについては認められております。

ただ、ボーカリゼーションが認められるのは高用量群なのですが、そういう意味合いで、ただ興奮とだけ書くのはちょっと困りものだなと思います。高齢の雄ラットに多いとなると問題が。

○福島座長 わかりました。事務局、井上先生とそこを相談して表現を考えていただけますか。

○丈達課長補佐 わかりました。

○福島座長 それはその点を解決したということにしたいと思います。

それでは、よろしければ、第24回の本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。