

食品安全委員会添加物専門調査会

第 32 回会合議事録

1 . 日時 平成 18 年 5 月 31 日 (水) 10:00 ~ 12:30

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) リン酸一水素マグネシウ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、石塚専門委員、井上専門委員、今井田専門委員、江馬専門委員、
久保田専門委員、中島専門委員、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、中山評価調整官、丈達課長補佐

5 . 配布資料

資料 1 - 1 添加物評価書「ネオテーム」(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 1 - 4 アスパルテームの発がん性に関する資料(第 28 回専門調査会での審議に関する補足資料) (非公表)

- 資料 1 - 5 追加関連論文（アスパルテーム；ネオテーム関係）
- 資料 2 - 1 リン酸一水素マグネシウムの指定に向けた検討のための報告書
- 資料 2 - 2 添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」（案）
- 資料 2 - 3 追加関連論文（リン酸一水素マグネシウム）
- 資料 3 意見聴取要請の概要

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 32 回「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。先生方には御多忙中にもかかわらず御出席いただき、ありがとうございます。

本日は 12 名の専門委員が御出席です。中島先生と今井田先生がまだお見えでないですが、もう少ししたら見えると思います。その先生方を含めまして 12 名でございます。

欠席は大野先生でございます。また、食品安全委員会からも委員の先生方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、お手元に「食品安全委員会添加物専門調査会（第 32 回会合）議事次第」を配付しておりますので、御覧いただきたいと思っております。

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 それでは、お手元の資料の確認をさせていただきます。

本日の資料ですけれども、議事次第、座席表に続きまして、資料 1 - 1 は「添加物評価書『ネオテーム』（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 1 - 4 は「アスパルテームの発がん性に関する資料（第 28 回専門調査会での審議に関する補足資料）（非公表）」。これは非公表資料ということでございますので、専門委員のみにしか配っておりません。資料 1 - 5 は「追加関連論文（アスパルテーム；ネオテーム関係）」、資料 2 - 1 は「リン酸一水素マグネシウムの指定に向けた検討のための報告書」、資料 2 - 2 は「添加物評価書『リン酸一水素マグネシウム』（案）」、資料 2 - 3 は「追加関連論文（リン酸一水素マグネシウム）」、資料 3 は「意見聴取要請の概要」でございます。

なお、資料 1 - 4 は先ほど申し上げましたように非公表でございまして、資料 1 - 5、資料 2 - 1、資料 2 - 3 の添付資料につきましては、量の問題等により傍聴の方にはお配

りしておりません。公表できる資料につきましては、専門調査会終了後、事務局で閲覧できるようにしておりますので、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したら、お申し付けください。

福島座長 どうぞ。

石塚専門委員 資料 1 - 4 がありません。

丈達課長補佐 済みません、これは非公表資料でございます、数量の関係もございまして、物によってはお二人に 1 つということになるかもしれませんが、お手元にあるかと思えます。

福島座長 2 人の先生に 1 冊ずつという形で配付しております。

よろしいですか。

丈達課長補佐 事前にお配りさせていただいております、今日、できればお持ちいただければというお願いはしていたのですが、もし余っているようであれば、足りないところに回させていただければと思っております。

福島座長 よろしいですか。

それでは、議題（ 1 ）に入りたいと思います。「（ 1 ）ネオテーム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 1 - 1 を中心に御説明していきたいと思っております。

これまで、ネオテームにつきましては既に御議論をいただいていたわけですが、前回、最後に御審議していただいたときに 1 つ宿題事項がございまして、本日、お手元の資料 1 - 5 として配付させていただいております、関連物質でありますアスパルテームの発がん性を懸念するような論文がイタリアの方から発表されておまして、前回少し御議論をいただいております。その結果、やはり論文だけではなかなか評価が難しいので、できればその背景にある詳細データが入手できないかという御要望をいただいたわけでございます。そこで厚生労働省をお願いいたしまして、入手できたものが本日の資料 1 - 4 になります。

資料 1 - 5 については、資料を 3 つ付けさせていただいておりますが、特に 1 番目が最初に発表された論文でありまして、2 番目もほとんど変わらないものであります。3 番目が EFSA から公表された評価書になります。

本日は、このアスパルテームの発がん性に関する部分について少し御議論をいただくというのが 1 点でございます。

残りは、それが終わりますと、資料 1 - 1 の 18 ページを開けていただきますと、下の方

に「6. 国際機関等における評価」というところがございます。これ以降はまだ何も御議論をしていただいておりませんので、本日はこれ以降のところを御説明させていただいた後に御議論をいただければと考えております。

本品目については、大きく分けて、この2点があると思います。

まず、1点目でございますが、今、申し上げましたように資料1-5、資料1-4を御覧いただいて御議論をいただければと思っております。資料1-5の3番目、ページとしては19ページ以降ですが、これは詳細データをヨーロッパの評価機関であるEFSAが同じように入手をして、5月上旬に自分たちが行った評価を公表している資料を参考までに付けさせていただいておりますので、これも見ながら御議論をいただければと考えております。

2点目の方は、これが終わった後に御説明をさせていただければと思っておりますので、まずはこの点から御議論をいただければと思っております。

福島座長 ありがとうございます。そうしますと、前回、宿題となっておりましたアスパルテムの発がん性について、このネオテム関連化合物ですので、そのところについて集中的に審議したいと思います。

このアスパルテムの新しい論文ですが、leukemia、lymphomaの増加、それとトータル腫瘍の増加の問題。もう一つは腎盂、尿管の腫瘍の問題。その3点が前回御議論されたと思います。それを中心に審議したいと思います。

今回、EFSAとしての見解が出されております。それも含めまして議論したいと思います。まずleukemia、lymphomaの部分について、いかがでしょうか。御意見いただけますでしょうか。我々として、このデータをどのように解釈するかということでございます。

leukemiaのデータは、このEFSAのデータを見ますと、その右肩の11ページにまとめの表が載っております。

西川先生、何かございますか。

西川専門委員 結論的には、このEFSAの評価を全く支持したいと思います。特に問題なのは、雌のコントロール群でlymphoma、leukemiaの頻度が低いことが投与群での有意な増加という、恐らく見かけ上の変化につながっているのではないかと思います。それから、EFSAが指摘しているように、このleukemiaという診断なのですが、血液学的な検査をしていない等の診断の面での不備もあると考えます。

福島座長 ありがとうございます。

特にこれは雌が問題なのですが、対照群でインシデンスが低いための見かけ上の有意差

が出たのではないかということです。データを見ましても、確かに 80～100,000 mg/kg まで取っておりますが、用量相関が全く見られていないということが一つ大きく指摘できると思います。

そのほか、このことについて御意見いただけますか。

毒性専門の三森先生、今井田先生、どうぞ。

三森専門委員 私も、この「European Food Safety Authority (EFSA)」の最終的な結論を支持したいと思います。

資料 1 - 5 の 15 ページの下に Table 4 が載っておりますが、「a life-span feed carcinogenicity study of APM」ということで、動物が寿命で死ぬまで飼育するという従来の 2 年間の発がん性試験と意味合いが違っておまして、2 年半以上生きている動物もいるわけですので、この lymphoma や leukemia をすべて一緒に腫瘍性病変をとして総発生頻度でまとめたということ自身に問題を感じます。

その Table 4 で、右の方から「Myeloid leukemia」「Monocytic leukemia」「Histiocytic sarcoma」とありますね。さらに、そこから左に行くと「Lymphoimmunoblastic lymphoma」とか「Lymphocytic lymphoma」がございますが、lymphocytic neoplasm とそれ以外のものではオリジンが違うわけですので、分けて考えなければいけないと思うのです。

そのようにみてみると、やはり histiocytic あるいは monocytic、myeloid というバックグラウンドの腫瘍が対照群で非常に少なかったということも反映されてきているのではないかと思います。これを全て一緒にして、リンパ球性、組織球性などをすべて含めた形の総発生頻度で比較するということは適切ではないと思います。リンパ球だけのものをまとめてみますと明らかな有意性はないと思いますし、そういう面では座長がおっしゃるように、投与量に相関した変化ではないですね。

あとは、慢性の肺炎が蔓延していたということでしょうか。それに伴うリンパ球の過形成と腫瘍の病変の鑑別は、難しい面があるのではないかと思います。

以上です。

福島座長 ありがとうございます。

2 点指摘していただきました。1 点は lymphoma と leukemia を分けるべきであろうということ。それで、分けた場合には有意差はないということ。もう一点は、炎症による、この腫瘍の発生を考えるべきではないだろうかということでございます。

今井田先生、いかがですか。

今井田専門委員 私も、西川先生、三森先生と全く同じ意見です。資料 1 - 5 の 8 ペー

ジの lymphoma、leukemia の Table 2 として表がございますが、さっきと同じになると思うのですが、認められている、有意に増加しているところが雌だけであるということと、それから、西川先生御指摘のように、コントロールのところの雌だけがほかと比べて極端に低い。用量相関性は全くないということです。

そして、これは最高濃度が 10 万 ppm です。10%になると思うのですが、最高 10%まで持って行って、なおかつライフスパンで生涯ずっと食べさせるというもので、先ほど三森先生が言われたように、従来の 2 年間の発がん性試験と違う手法でやっているということもありますし、見かけ上の増加になっているのではないかというのは私も思います。

福島座長 ありがとうございます。

先ほど来 의견の追加として、雌雄差があると。雄の方には全く認められていないということ。それから、もう一つは、この発がん性試験で 100,000 ppm という非常に高用量を取っているということ。これは、どうして 100,000 ppm を取ったのですか。10%です。

事務局、その理由は何かわかりますか。

丈達課長補佐 済みません、理由はよくわかりません。

福島座長 西川先生、何かそこら辺は検討されてわかりましたか。

西川専門委員 済みません、わかりません。

福島座長 いずれにしましても、この lymphoma、leukemia の点については、この調査会でもこのデータから発がん性ありとは言えないということにしたいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

そうすると、あと、EFSA の方にも載っておりますが、1 つは腎盂の腫瘍、尿管腫瘍と、それから、その Calcification、石灰化の問題でございます。これについて何か御意見をいただきたいと思っております。

EFSA の報告では、15 ページのところにもまとめが出ております。

これについても、いかがですか。西川先生、また口火を切っていただけますか。

西川専門委員 これも、EFSA の指摘しているとおりでございます。

刺激性の物質によって腎に石灰化が起こって、その結果としてこういう増殖性の病変が起こったのであろうと。こういう変化はラットに特異的なものであって、ヒトのリスクには関係がないというような考え方でいいと思っております。

それで、この腎腫瘍は、ちょっと確認していなかったのですが、これは有意なものだっ

たのでしょうか。

福島座長 違います。

西川専門委員 ですから、もともと有意でないので、この変化をもって発がん性があるとは言えないと思います。

福島座長 これは、EFSA の方も腫瘍発生は有意ではないですが、特に雌の方ですが、papilloma、carcinoma というものが認められているということで、あえてしっかりディスカッションをしているのだと思います。

それで、今、西川先生が言われましたように、腎盂のところの石灰化による刺激。それからがんが発生するということは、ラットでの発がんのところではよくわかっている事実であります。この点に関しましても、有意差がないと同時に、腫瘍の発生についても用量相関は全く認められておりません。

これはよろしいですか。ほかの先生、この辺について御異議はございますか。

どうぞ、三森先生。

三森専門委員 確認ですが、資料 1 - 5 の 14 ページに Table 3 が載っていますが、雌ラットの腎臓の腎盂の過形成、papilloma、carcinoma の発生頻度が載っていますね。それを見ますと、carcinoma のところが 100,000 ppm の最高用量では 4% であり、# が付いていますね。これは有意ではないのですか。

福島座長 有意ですね。

三森専門委員 これは、コントロールがゼロで、最高用量群が 4 で有意差が付くということですね。付くけれども、今の結論でよろしいのではないかということですね。すなわち、腎盂に石灰沈着が起こるような場合には、ラットの場合はそこから腫瘍性病変に移行するということがありますので、そのような投与に関連した変化としては腎盂の石灰沈着がありますから、それに伴うものであり、特にラットは感受性が高いという、その議論でよいのかもしれませんが、とにかく有意差はついているということです。

福島座長 わかりました。

訂正したいと思います。100,000 ppm のところで、carcinoma で有意差がついている。これは 0、4。それで、スタート時のネズミが 100 ないし 150 匹というようなことで有意差がついたのだらうと思います。しかし、先ほどのメカニズムの面から見ると、ヒトには外挿できないだらうと。また、このような現象はヒトにおいてはほかの化合物でも見られないというようなことが既に指摘されております。

ほかに、御意見ございますか。よろしいですか。

そうしますと、この点についても、この審議会では EFSA と同じ結論になるということにしたいと思います。

それから、もう一点は全ての腫瘍を合わせた場合ということについて EFSA も議論しております。その点について、いかがでしょうか。

これについて、何か御意見ございますか。

EFSA の方では、lymphoma、leukemia 等の腫瘍を除いてみた場合には差がないというふうなことを言っております。トータル腫瘍の場合、それを除外してみた場合に投与群に有意差はないと。したがって、それについても否定的なことを言っております。

ちょっと先生方、もう一度しっかりと見ていただきたいのですが、原著の方では 14 ページ、Table 2 にトータル腫瘍の割合が出ております。

この点はよろしいですね。いいですね。

(「はい」と声あり)

福島座長 そのほか、議論しておきたいところなのですが、いかがでしょうか。

あと、EFSA の方では神経系腫瘍のことについて議論しております。この点についてはいかがでしょうか。

データとしては、資料 1 - 5 の 14 ページ、Table 2 に malignant schwannoma のインシデンスが書かれております。

それから、Table 3 にも同様であります。

これも、西川先生どうですか。

西川専門委員 これも EFSA の言っているとおりだと思います。全体に発生頻度が低くて、しかも、頻度的には有意ではないということですので、これをもってがん原性ありというには不十分であると思います。

福島座長 そのほかにもいかがでしょうか。

今井田先生、三森先生、ほかの先生方いかがでしょうか。

頻度は低いということで、もう一つ EFSA の方では、この診断についてもう少しピアレビューをすべきであるということをもう一つコメントとして出しております。

恐らく、EFSA がこれを出したのは、こういう神経系の malignant schwannoma についていろんなタイプがありますので、そのところをしっかりと調べるべきだろうということだと思います。

三森先生、今井田先生、追加など御意見ございますか。

三森専門委員 とにかく、生涯飼育試験であり、無処置対照群の発生頻度が低過ぎます。

福島座長 みんなそうなんです。

三森専門委員 ですから、無処置対照群における発生頻度の低値によって起こってきたということです。もし投与に起因するのであれば、さらに明確な投与依存性の発生頻度の増加が発現してきてよいと思います。2年間のがん原性試験とはやはり線を引いて評価しないといけないです。

福島座長 今井田先生、いかがでしょうか。

今井田専門委員 特に意見はありませんが、いずれにしろ、この有意差はついていないので、評価しなくてもい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。

今回の発がん性試験という、この試験自体が非常に長期の、今のガイドラインに沿っていない。したがって、恐らく、これは長期生存したためにかえってこのような数値が出たという可能性は十分あると思います。

いずれにしても、このデータから見る限りは、このアスパルテームによる腫瘍の誘発というふうには考えない、また考えるべきでないとも思います。そのほかの先生いかがでしょうか。よろしいですか。

どうぞ。

寺田委員長 本質的なことではないのですが、この『Eur.J.Oncol.』のペーパーと、『Environmental Health Perspectives.』と同じ著者で、データがオーバーラップしていますが、これの位置づけはどう考えておられるんですか。このデータに関してはダブルパブリケーションではないかと。そのことに関して引用するとかそういうふうには書いていませんか。

これは本質には関係ないのですが、この著者たちはどういう位置づけで出しているんだろうかと思ったんです。EFSAはオピニオンだからいいんです。

福島座長 ちょっとダブルパブリケーションになっていますね。

寺田委員長 断っているのかもわかりませんが、全部読み切れませんので結構です。ちょっとおかしいと思っただけです。

福島座長 今、私も寺田先生から指摘を受けまして、もう一遍しっかりと見るとあれですが、よくあるのは、片一方がむしろショートコミュニケーションみたいな形で出して、後でまた詳しくレポートするというような発がん性試験の場合にはあり得ます。そういう位置で著者はしているかどうかということだだと思います。

寺田委員長 結構です。

福島座長 三森先生、どうぞ。

三森専門委員 科学者としてやってはいけないことです。

その他、GLPに準拠していると記載されていますが、GLP試験は実施されていないです。ですから、最高用量を100,000 ppmに持っていった根拠も書いていなければ、餌中の安定性を見ているわけでもないし、被験物質の濃度も測定しておらず、GLP試験というような形ではないわけです。

また、2年間の投与で発がん性は評価できるわけですが、なぜ、2年半まで試験を持っていかなければいけないのか明確ではありません。

福島座長 もう一つ、追加ですが、クオリティーの面から言いますと、肺に炎症が多いと。これは、今のラボのシステム、アニマルファシリティでこれだけの炎症が起こっていいのかという疑問を私は持ちました。

ほかにはよろしいでしょうか。

それでは、この論文に関しまして、この調査会ではアスパルテームによる腫瘍の誘発はないと結論付けたいと思います。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございました。

そうしますと、丈達さん、次の点について説明いただけますか。

丈達課長補佐 ちょっと確認させていただきたいのですが、今、御評価いただいたことについて、このネオテームの評価書のどこに書くかということです。

福島座長 わかりました。

資料1-1で、ネオテームの添加物評価書案が出ておりますが、ここのところで、これまで毒性について前回御議論してきました。それで、ただいま、このネオテームではないのですが、関連するアスパルテームについての審議をしていただきました。したがって、その結果を、この案の方に盛り込みたいと思います。それで、盛り込むに当たって、どこに入れ込んだらよろしいかということでございます。

それで、2点ありまして、1点は、このネオテームの発がん性、14ページに「発がん性試験」というものがございます。ここのところに、参考資料として入れ込むというのが一つの考え方。それから、もう一点は新しく項を起こしまして、この毒性のところの一番最後「ヒトにおける知見」となっております。その後「アスパルテームの発がん性に関する追加試験」という項目を起こして、そこで記載するかということでございます。そのどちらかだと思いますが、御意見をいただきたいと思っております。

ネオチームの発がん性ということで、ぱっと見まして、ついでにアスパルチームは最近こういうデータがあるのかということになりますと、この14ページの「発がん性試験」のア、イとありますが、その後に入れるのが一応見やすいかなと思いますし、全体的なことを考えると、先ほど言いましたように、に新しく項を起こして入れておいた方がいいかということでございます。これはテクニカルの問題です。

いかがですか。

これは、むしろ発がん性の専門でない先生方にお聞きした方がいいかと思いますが、久保田先生どうですか。

久保田専門委員 私は、やはりネオチームとアスパルチームは同じようであっても物質が違うので、むしろにした方がよろしいのではないかと思います。

福島座長 そういう意見をいただきましたが、林先生いかがでしょうか。

林専門委員 私も、今の意見に賛成です。

福島座長 わかりました。

そうすると、新しく項を起こして ということで記載するということがよろしいですか。それで、その記載の詳細に関しましては、私と事務局の方に預けていただけますでしょうか。

あと、西川先生、三森先生、今井田先生にまたそれを見ていただくということでもよろしいですか。御了解いただけますか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。それでは、お願いいたします。

丈達課長補佐 それでは、残りのところを御説明させていただきたいと思います。資料1-1を御覧いただきたいと思います。

その前に、1点訂正がございますので、お手元の資料の訂正をお願いしたいと思います。1ページですが、下のところに添加物専門調査会専門委員のお名前を時期を区切りまして載せているのですが、その期間を示すところが2か所ありまして「2003.9.25 ~ 2006.9.30」となっておりますが、これは「2005」の間違いでございます。

それから、その下の「2006.10.1 ~」となっておりますが「2005.10.1 ~」ということで、ともに「2006」を「2005」に修正していただければと思います。

それでは、18ページをお開けさせていただきたいと思います。「6.国際機関等における評価」です。

まず「(1)オーストラリア/ニュージーランド(ANZFA)における評価(2001)」で

ございます。

これは 2001 年に出しております、ネオテームについて体重増加抑制が認められておりますが、これについては食餌量の減少に伴うものであるということで毒性を示唆するものではないという評価が出ておりました、唯一の所見が血清アルカリホスファターゼの上昇であるということでございます。これについては毒性学的意義は不明であるけれども、これを根拠としまして NOEL を 200 mg/kg 体重/日、安全係数を 100 と考えて ADI を 2.0 mg/kg 体重/日と設定したということです。

前後して恐縮ですが、これから申し上げる諸外国、国際機関における ADI 設定の比較表を資料 1 - 2 にまとめておりますので、併せて御覧いただければと思います。

19 ページに進みます。今度は米国における評価でございまして、これは 2002 年に出ているものでございます。

基本的には、実施された試験において毒性学的所見は認められなかったという評価が出ておりました、これも NOAEL ではなくて NOEL という形で通っておりますが、最終的には 52 週間の反復投与毒性試験の体重増加抑制を取っております、NOEL を 30 mg/kg 体重/日、安全係数を 100、ADI を 0.3 mg/kg 体重/日と設定しております。

3 つ目は、フランスの評価でございまして、これは 2004 年のものでございます。

ここにおきまして、毒性は出ていないというような評価になっておりました、根拠がイヌを用いた 13 週間、それから 52 週間の反復投与毒性試験の結果、ALP の上昇が見られたということで、NOEL を 60 mg/kg 体重/日、安全係数を 100。これは暫定という言い方をしておりますが、暫定 ADI を 0.6 mg/kg 体重/日としたとなっております。

この暫定という意味ですが、下段に説明をさせていただいておりますが、どうもフランス当局は、この ALP の上昇の事象について更に追加試験を実施することによって、この肝臓への影響の懸念を払拭できるような可能性があるのではないかとということで、追加試験が提出されることを期待して期限を付けて暫定という形で公表しているということでございます。

4 つ目でありまして、これは JECFA における評価ですが、ここにおいても毒性はないだろうということで、根拠としましては、見られました ALP の上昇は緩やかで可逆性があるということで、ただ再現性、統計学的有意差、それから用量依存性があったということで、ここを取りまして NOEL を 200 mg/kg 体重/日、安全係数 100 で、ADI を 0 - 2 mg/kg 体重/日と設定しております。

「7. 一日摂取量の推計等」で、ここに書かせていただいておりますのは申請者の推計

内容をここに書かせていただいております。まず、それを御説明させていただきたいと思っております。

平成 13 年の国民栄養調査の結果を基にしまして、食品中の砂糖をすべてネオテームに置き換えた場合を仮定して、食品摂取量とネオテームの添加量から算出しますと、ネオテームの推定摂取量は 3.84 mg/ヒト/日になるという推計がなされております。

20 ページ、また、ほかの考え方ですが、平成 14 年度のマーケットバスケット方式によります 8 種類の甘味料の摂取量調査の結果を基にしまして、アスパルテームの結果をすべてネオテームに置き換えるという仮定をした場合に計算をいたしますということでありませう。そうしますと、一応、その甘味度比 40 倍を考慮して計算しますと、ネオテームの摂取量は 0.146 mg/ヒト/日ということになります。

それから、海外での情報を基に推計したものがその次に出ておりまして、英国及び米国のアスパルテームの平均、それから 90 パーセンタイル推定摂取量を基に甘味度比を 31 と考えて計算したところ、英国におきましては平均が 0.01 mg/kg 体重/日。それから 90 パーセンタイルの推定摂取量が 0.05 mg/kg 体重/日ですが、米国では同じように 0.04 及び 0.1 mg/kg 体重/日という推計をしております。

なお、先ほど、これは甘味料として使われているということではありますが、場合によってはフレーバー増強剤、いわゆる香料として用いられることもあるということですが、甘味料に比べて香料での使用というのは更に少ないということなので、上の推計値の中で包括されると考えているということでございます。

それから、事務局で別に、この推定摂取量を考えられるものを出してみたものがお手元の 1 枚紙ですが、資料 1 - 3 を御覧いただければと思います。これも、3 つの場合を想定して出すとこのぐらいになりますという目安にいただければと思ひまして、一応、事務局で計算してみた資料でございます。

まず 1) ですが、基本的に年間の砂糖の使用量でありますとか、甘味物質の使用量を調べまして、これらがすべてネオテームに置き換わったというかなり過大な評価をしてみますとどうなるかということで計算したものが 1) に書いたものであります。

人口として 1 億 2,800 万人という数字を使わせていただくと、結果としては 14 mg/ヒト/日。1) が、この世の中で使われている砂糖でありますとか甘味物質すべてを置き換えるということだったので、2) はそのうちの高甘味度甘味料と呼ばれるものが世の中に幾つか出回っておりますので、それがすべてネオテームに置き換わった場合どうかという計算をしたものということでありませう。そうしますと、同じように計算しまして 0.734 mg/

ヒト/日という結果です。

3) ですが、世の中のアスパルテームがすべてネオテームに置き換わった場合という計算をいたしまして、同じように計算いたしますと、0.11 mg/ヒト/日という、参考までにこういう情報も出させていただいております。

また資料1-1にお戻りいただきたいと思えます。20ページの最後のところでございますけれども「8. フェニルアラニン摂取量に関する考察」というものが出されております。ネオテームは、通常の保存条件下ではフェニルアラニンを遊離しないことからネオテーム摂取によってフェニルアラニンの摂取量が増加するリスクは無視できると考えられると。仮に、ネオテームがすべてフェニルアラニンに変換されると想定した場合、国民栄養調査を基にした一日推定摂取量から我が国におけるフェニルアラニンの推定摂取量を算出しますと、成人で1.68 mg/ヒト/日というような結果になると。これが、フェニルケトン尿症患者の摂取目安量というものが別に出ているわけですが、これの大体0.7%以下に相当するような量であるということでございます。

それから、同様に米国におけますネオテーム摂取によるフェニルアラニンの推定摂取量を算出しますと、成人で2.64 mg/ヒト/日。体重20 kgのお子さんで考えますと、1.5 mg/ヒト/日となりまして、体重20 kgのフェニルケトン尿症児のフェニルアラニン一日摂取量の大体0.4%以下に相当する量だということでありまして。

それから、米国における健常者が食事から摂取するフェニルアラニンの量というものが、2.5~10 g/日というデータがありまして、ネオテーム摂取から推定される暴露量はそれに比べてごくわずかでありまして、この比較に基づいて、米国での評価は、ネオテームに由来するフェニルアラニンの摂取量は安全性上何ら問題ないという結論を出しているということでございます。

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、これから6以降について審議をしていただきたいと思えます。

「6. 国際機関等における評価」のところには、(1)から(4)まで各機関における評価結果が書いてございます。このところはいかがでしょうか。

先ほど、事務局から説明がありましたように、一方で資料1-2ということでもとめられております。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 各国際機関の中でフランスの評価が一番新しいもので、2004年というこ

とになっております。ここで暫定 ADI が設定されていて、追加試験の提出を要求しております。その追加試験の提出があったかどうかというのは確認できますでしょうか。

丈達課長補佐 申請者に確認しましたところ、追加データは提出しなかったと聞いております。

福島座長 よろしいですか。

三森先生、どうぞ。

三森専門委員 資料 1 - 2 で、ADI 設定を行っている各国の表が出ていますが、無毒性量ではなくて無影響量で評価されていますね。ネオチームは、本調査会で既に審議されてきていますが、今の 18 ページよりも前のところの毒性の項では NOAEL という形で最終的に評価してきています。これについては何か議論があったのでしょうか。

福島座長 この調査会ですか。この調査会では、それについての、今回ネオチームについて NOAEL を取るのか、NOEL を取るのかという議論は特別していなかったと記憶しております。

ただ、私の理解ではこの調査会ではできる限り NOAEL を取るという方針で来たと思います。その結果、今回の資料についても NOAEL で表現してきたと思います。

ただ、今回、このネオチームの場合、それでは NOAEL と NOEL と数値が違うかということになってくると、私の記憶している限りにおいては一緒と理解しておりますが、その点についてはどうだったのでしょうか。

これは、アルホスなども取って評価しております。

丈達課長補佐 1 点補足させていただいてよろしいでしょうか。

福島座長 どうぞ。

丈達課長補佐 前回、まず体重抑制を毒性として取るのかどうかという話があって、それで考え方を申請者に提出していただいて、それを基に御審議いただきまして、それについては調査会の考え方としては餌を忌避することによって摂取量が落ちると。それによって体重抑制が起こるというふうに今回は考えようということが決められました。

もう一点が、ALP の上昇をどう評価していくのかというところで、NOAEL か NOEL かというところは微妙なところではあるのですが、否定し切れないということもあって、これは NOAEL という表現でとりあえず進んでみてはどうかということまでは御議論がなされたと記憶しております。

福島座長 ありがとうございます。そういうことだそうです。

三森専門委員 そうしますと、18 ページ、19 ページを見ますと、FDA におきまして、

毒性所見は得られなかったと評価されていますね。それで、影響量ということでアルカリホスファターゼの値は無視できないという形で、NOEL から ADI を設定していますね。その点について、食品安全委員会の添加物専門調査会での整合性というところは議論された方がよいかと思います。

福島座長 いかがですか。三森先生から、ほかのところはすべて NOEL で評価していると。我々、調査会では NOAEL、無毒性量ということで評価してきて、そのところについてももう少し議論をしておいた方がいいだろうということでございます。

どうぞ、石塚先生。

石塚専門委員 前回の審議の方で、JECFA とか FDA が全部 NOEL で、こちらの方で NOEL にするか、NOAEL にするかという話も多分されていらっしまったかと思います。

福島座長 ちょっと待ってください。事務局、その辺りはどうですか。議事録はどうなっていますか。

石塚専門委員 28 回目の議事録で。

福島座長 書いてありますか。

石塚専門委員 はい。読み上げましょうか。

福島座長 ありますか。

石塚専門委員 はい。

福島座長 それでは、読んでいただけますか。

石塚専門委員 多分、長くなってしまいます。

福島座長 いいです。

石塚専門委員 アルカリホスファターゼの上昇ということについて、ちょっと省略しますが、NOAEL を取るか、NOEL を取るかということで、非常に難しい問題であって、JECFA、FDA、海外はすべて NOEL で表現しているということで、座長の方から NOEL でどうかという御提案がありました。

福島座長 すっかり忘れていました。

石塚専門委員 その後に、林先生から、例えばフルセットのデータがあるような場合は NOAEL で、限られたデータの場合は NOEL がいいのではないかとということと、西川先生から JECFA では NOAEL と NOEL を読み替えて評価しているということがあるので、最終的に非常に NOEL に近いニュアンスであるけれども、NOAEL ではどうだろうかという結論に達しておりました。

福島座長 ありがとうございます。

私、前に何を言ったか覚えていませんが、私の、先ほど三森先生に御意見をいただいたそれまでのときは、むしろ今の読替えというような意識でありましたので、先ほどのような発言をいたしました。どちらにしたらいいかですね。

提案者の三森先生、御意見をいただけますか。どうぞ。

三森委員 申請者の大日本製薬の添付資料概要の 148 ~ 149 ページの「ネオテームを投与したイヌに観察された血清 ALP の変動について」に記述が載っております。

イヌに比較的良好に認められた変化であって、由来は肝型であると。しかし、肝障害を示唆するような形態的な変化はなく、「 γ -glutamyl transpeptidase(GGT)」の増加もないということで、この ALP の上昇は可逆的であるとされています。すなわち、形態的に有害作用とみなすものではないという論述がされており、最終的には毒性ではないという表現がされているのですが、FDA あるいは JECFA も、この辺のことを理解した上で NOEL という言葉を使っているのかなという感じがいたします。

しかし、フランス政府のように、暫定 ADI ということでもう少し、この ALP についてのデータを要求しているわけですので、ある面では 100% 毒性はないというようには言い切れないのかもしれませんが、非常に悩ましいところではないかと思えます。

それで、JECFA で読替えができるということであれば、無理やり NOEL という形で評価しなくて、NOEL という形で評価してもよいのかなという気がします。この 148 ~ 149 ページに書いてある文章を読んでも、明確な有害作用という形では取れないような感じがいたしますので、読替えができるのであれば、FDA や JECFA と同じように NOEL という形で評価して、ADI 設定をしてもよいのかなとは個人的には思いますが、御議論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。今の三森先生の御意見に関して、どうでしょうか。我々としては、NOEL ということで評価してきましたが、最終的に読替えができるのならば、ほかの機関の評価と同じように NOEL という形で表現したらどうかということがございます。

いかがですか。

江馬先生、どうぞ。

江馬専門委員 私も、それで構わないと思います。

それから、もう一つ聞きたいのですが、資料 1 - 2 の、今、問題になっている ALP 値の上昇で、オーストラリア / ニュージーランドは NOEL を 200 mg/kg 体重/日にしていますね。JECFA も 200 mg/kg 体重/日ですね。それで、FDA とフランスが 60 mg/kg 体重/日にして、

値が違うのですが、これは何か毒性のデータの評価が違うということでしょうか。

丈達課長補佐 まさに、例えば米国は最終的には 52 週間の反復投与毒性試験を根拠にしています、これは根拠事象としては体重増加抑制を取っているということで、NOEL もほかのところより一番低いということで、30 mg/kg 体重/日ということになっております。

江馬専門委員 資料番号 5 - 1 - 5 のところで、NOEL の値が 200 mg/kg 体重/日と 60 mg/kg 体重/日が出ているんです。

福島座長 どうぞ。

三森専門委員 私が答えていいのかどうかわかりませんが、資料 1 - 1 の 10 ページを見ていただきますと、「ウ」にイヌ 13 週間混餌投与の試験が載っています。この試験の一番最後の行ですが、真ん中辺から「また、200 及び 600 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP の上昇が認められた」とあります。この 13 週では 200 mg/kg 体重/日投与群においても雌では認められたということです。

しかし、次の 12 ページのイヌの 52 週間試験である、「オ」というところです。そこを見ていただくと、その 4 行目のところに、800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP の有意な上昇が認められたということで、この 52 週間では 200 mg/kg 体重/日投与群では ALP は増えていなかったということです。したがって、投与期間は延長されたけれども、200 mg/kg 体重/日投与群では有意な上昇がなかったということであり、そこでとらえ方が変わってきているということです。

それで、13 週で 200 mg/kg 体重/日投与群が出ているので、200 mg/kg 体重/日を影響量というように取られたところと、JECFA は 52 週間まで持っていったら、200 mg/kg 体重/日投与群では有意な上昇がなかったので、無視をしたということで NOAEL が変わってきたということだと思います。

江馬専門委員 わかりました。

福島座長 よろしいですか。ほかにございますか。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 今の三森先生のお話で、補足が要ると思うのですが、実は 52 週間のイヌの試験の 200 ppm の群でも、一応、上昇はあるんです。それは資料概要の 145 ~ 146 ページに書いてありまして、145 ページには 200 ppm でも ALP の上昇があると書いてあります。ところが 146 ページを見ますと、投与開始前に既にその群で高値であったということで、JECFA では、この 200 ppm での変動を無視しているということです。

福島座長 ありがとうございます。そのほかにも、御意見ございますか。

そうしますと、この調査会で最終結論としてNOAELということで評価してきましたが、NOELとして読み替えるという形で最終結論にしたいと思いますが、それでよろしいですか。

その場合に、これはどういう表現をしておいたらいいんですか。何か、評価書のところに一言入れる必要が出てくると思うんです。それについていかがでしょうか。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 新しくNOELという評価をするという考えもあるのですが、イヌのアルカリホスファターゼの上昇がヒトでの影響を全く否定できるかといいますと、必ずしもそうでないという前提に立っていますので、もう一つの方法は、やはりそれをNOAELと考えて処理してしまうという手もあると思います。

福島座長 このままNOAELという形でどうかということですが。

三森先生、それに対してどうですか。

三森専門委員 私は、それでも構わないと思います。むしろ、この調査会としてはこれこれこういう理由でアルカリホスファターゼについては有害作用と認めるといふ形の記述をされておけばよいと思います。

確かに、肝由来であって、ほかの酵素活性はほとんど動いてこない、逸脱酵素も動いていない。しかし、ヒトに本当に外挿するかどうかについては不十分であるので、安全サイドに立って毒性変化とみなしたというような文章をどこかに入れるのであればよいと思います。これはフランス政府も行っているわけですので、むしろそういう文章をどこかに入れないと、肝由来のALPだけの増加で何も変化が出ていないのに、それで有害作用かというようにとられます。このデータは表に出るわけですが、そのときにそのようなことを言われますので、そのためには、当調査会ではこれこれこういう理由で有害作用とみなすと記載すべきでしょう。したがって、最終的なところ、すなわちADI設定の前のところに入れてもよろしいかと思います。

福島座長 その点について、ほかの先生どうですか。直接、繁殖毒性の方とは関係ありませんが、江馬先生いかがですか。

江馬専門委員 今、西川先生と三森先生の言われたことで記載をすればはっきりするので、私はそれでよろしいかと思います。

福島座長 そのほか、毒性以外の先生方いかがでしょうか。

石塚先生、どうぞ。

石塚専門委員 私も、NOAELの方で記載さえすれば構わな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。だんだん、NOAEL 派が優勢になってきました。山添先生、どうぞ。

山添専門委員 体重抑制の方を NOAEL とするのはちょっと問題があるかもしれませんが、ALPの方はやはり懸念は否定できないと思いますので、そういう根拠をきちっと記載すれば、先生方のおっしゃるとおり、NOAEL でもいいのではないかと思います。

福島座長 わかりました。

林先生、中島先生、久保田先生、今井田先生、井上先生いかがでしょうか。

林専門委員 これまで、NOAEL でずっとやってきているので、できる限り、NOAEL で評価していった方が、あまりその場その場で変えない方がいいような気はします。したがって、説明は一言入れておいた方がいいと思うのですが、三森先生がさっきおっしゃったような形でいいのではないかと思います。

福島座長 ほかに、御意見はございますか。

井上先生、どうぞ。

井上専門委員 ALPの上昇については、先生方のお考えどおり、非常に NOEL 扱い NOAEL ということを目記すればいいかなと思います。

それで、私、いろいろとわからなくなってきたのですが、例えば資料 1 - 1 の 11 ページで、赤線で消しているところも含めて上から 13 行目に「本試験における NOAEL は」、597 を消して「59.7 mg/kg 体重/日」としているのは正しいのですか。そこを確認していただきたいということ。

ほかに、ALP ではないところで NOAEL という表記をしているところがすべてにわたってあるのですが、例えば 11 ページの、今、開けていますのでそこで言いますと、一番下に「NOAEL は 1,006 mg/kg 体重/日」と書いてあるのです。これは最高用量が 1,000 mg/kg 体重/日でやっていて、全然、毒性所見が見られなかった。それで NOAEL はこれこれであるというのはよろしいのですか。専門ではないので、専門の方にお教えいただきたいと思えます。

福島座長 下の方で、もっと正確に言えば、今の「以上」を超えるということで「超」という言葉を付けたらいいかもわかりません。

井上専門委員 ほかに、ずっと見ていくと、これはすべて NOAEL で書かれてあるんですが、全体を通してそれでいいかどうか、座長、一応、御確認いただけますか。

福島座長 わかりました。

江馬先生、まず井上先生の最初の質問のところですが、前が 597 となっている 59.7 mg/kg

体重/日という、これはこれでいいわけですね。今の「200 mg/kg 体重/日以上」の投与群における ALP の上昇に基づき」ということですから、その下を取るということで 60。それで計算して 59.7 mg/kg 体重/日。そういうことでよろしいですね。

江馬専門委員 そうなります。

福島座長 あと、井上先生から NOAEL について全体のところをもう一度見直したらどうかと。きちっとした表現にしたらどうかというような御意見をいただきました。

いかがですか。その辺りについて問題のあるところがありますか。

それで、9 ページを見ていただけますか。ちょっと確認したいと思います。9 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。これはよろしいですね。

(「はい」と声あり)

福島座長 イはどうですか。次の 10 ページの「イ・ラット 13 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験」のところですが、これもよろしいですね。

(「はい」と声あり)

福島座長 それから、ウはどうでしょうか。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 これは、先ほど問題にもなったところですが、13 週では、この 200 ppm で ALP が上昇しているのですが、それよりももっと長い 52 週間の試験では変化がないということなので、もしそれが事実だとしても一過性の変化であると考えられますので、ここで NOAEL と明記しない方がむしろいいのではないかと思います。

福島座長 いかがでしょうか。

どうなんですか。この試験はこの試験で取っていくという考え方で、むしろ、その考え方でいけませんか。

三森先生、どうぞ。

三森専門委員 13 週の毒性試験でのデータ、52 週間のデータを加味すれば、そのような形で否定をすることができるかもしれませんが、13 週では発現していることには間違いありませんので、一応、書いておいて、最後の ADI 設定のところでは否定するというようによろしいと思います。

福島座長 それでは、ここのところはこのまま、この試験での NOAEL はこうだという形で記載していきたいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 次の 11 ページ、エのところですが、暴露雌ラットのデータであります。これ

についてはいかがですか。

これは、江馬先生いかがいたしましょうか。

江馬専門委員 書き方ですか。

福島座長 書き方です。

江馬専門委員 私は、先生方と違って「超」は付けない方がいいと思っているのですが「以上から」のところに、要するに、これは最高投与量でも影響が見られなかったという評価で NOAEL が 1,000 mg/kg 体重/日となっているんですね。

福島座長 これは、我々の調査会では今まではどうしていましたか。

丈達課長補佐 前回、HPMC の議論のときに「以上」を付けるか付けないかで議論をしていただいて、最終的には最高投与量で何も出ていなかったときには最高投与量の次に「以上」というふうに一応付けるということで付けたという経緯がございます。

福島座長 そうということになると、これに「超」が入るということになりましたが、その点はいかがですか。よろしいですか。

江馬先生はどうですか。

江馬専門委員 例えば LD₅₀ などは計算値が出てきますから、何々以上とかという表現でいいと思うのですが、こういう実験では影響はみられたドーズを明確に表現するという意味では「超」とか「以下」とかは要らないと思います。

だけれども、OECD の文書などでも「以上」という表現をする人もいますし、「以下」という表現をする人もあります。私はどれが一番よいのかはわかりません。

福島座長 三森先生、林先生、西川先生、それからほかの調査会に出ておられる先生方、ほかのところではどうされていますか。

三森専門委員 あまり記憶にないです。しかし、最終的な ADI 設定をするときに「超」が出るか出ないかで全然評価の仕方が違います。この場合、1,000 mg/kg 体重/日というのはかなり上の量ですので、どちらでかまわないと思います。

福島座長 これは統一の問題ですね。

三森専門委員 ですから、統一しているとなれば 1,000 mg/kg 体重/日以上ということではよろしいのではないかと思います。

福島座長 ほかに、御意見はございますか。

ないようでしたら、今までで、江馬先生、前回でも「超」を付けているということから見ますと、すぐ次の回に今度は取ってしまうというのは変ですので、ここはやはり「超」を付けて表現していきたいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 それでは、そういうことでお願いいたします。

12 ページ、オのイヌ 52 週間。ここは 197 mg/kg 体重/日ということになっておりますが、よろしいですか。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

福島座長 次の「繁殖試験」です。

ここのところでは、2 つですか。12 ページのところでは、NOAEL は 96.5 mg/kg 体重/日。それから、13 ページの方を見ますと、親動物の一般毒性としての NOAEL が 96.5 mg/kg 体重/日となっております。

これもよろしいですか。

江馬先生、よろしいですね。

江馬専門委員 はい。

福島座長 それから、13 ページの「催奇形性試験」です。こここのところの NOAEL ですが、96.4 mg/kg 体重/日ということになっております。

これも、先ほどの議論からいきますと「超」を入れるということになるとと思いますが、江馬先生よろしいですか。

江馬専門委員 はい。

福島座長 ほかの先生方、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 それから「イ・ウサギ催奇形性試験」です。ここに関しましても、NOAEL は 500 mg/kg 体重/日ということになっております。毒性が出ておりません。

そうすると、これは 500 mg/kg 体重/日超でいいんですね。事務局、こここのところはきちり 500 mg/kg 体重/日という数字でいいのですか。

三森専門委員 強制経口投与です。混餌ではありませんから、そのままです。

福島座長 ごめんなさい、そうですね。2 行目に「強制経口投与」と書いてあります。失礼しました。

14 ページに行きます。14 ページは「発がん性試験」で、マウスでは発がん性はないということでございます。

それから、ラットについても発がん性はないということでございます。

あと「抗原性試験」です。

そうしますと、先ほどの議論に戻りますが、この調査会では NOAEL という形で表現す

る。そして、それについてのコメントを記載していくということにいたします。それが1点。

それでは、NOAELを幾つに取るかということでございます。これについて御議論いただきたいと思います。

結論的に申しますと、先ほど来、議論のありました11ページのイヌの13週間のデータを取ってNOAEL59.7 mg/kg 体重/日を取るのか、12ページのイヌの方のデータを重要視するのかということになると思います。

どうぞ。

三森専門委員 先ほどの議論からいきますと、13週の200 mg/kg 体重/日投与群のアルカリホスファターゼの上昇については一過性のものであり、再現性という面では無視できるということから、52週の200 mg/kg 体重/日値からということになるのではないかと思います。

福島座長 それと、1つは恐らくトレラブルということになってしまうんです。

ほかはどうでしょうか。やはり13週の方のデータをそのまま素直に、13週で毒性が出たんだから、それはそれで取るべきではないかという意見もあると思います。その点について、いかがですか。

今井田先生、井上先生いかがでしょうか。

もう一つ、江馬先生、お聞きしたいのは繁殖試験です。先ほど飛ばしましたが、13ページのところで、生殖発生毒性試験に対しては96.5 mg/kg 体重/日。これでもよろしいわけですね。

江馬専門委員 そうですね。300 mg/kg 体重/日で新生児の体重の低値が出ていますので、その下がNOELになるという評価をしました。

福島座長 そうしますと、この後をずっと見ていただきまして、先ほどのイヌのデータの13週を取るのか、52週を取るのか。それから、繁殖試験の生殖発生毒性に対するADIを取るのかということでしょうか。

ほかにありますか。いかがですか。

私の意見としては、先ほど13週、52週というイヌのデータのADIの差について議論がありました。むしろ52週の方、長期の方のデータを取るべきではないかというような意見を西川先生からいただきましたが、この13週のデータも、このデータの信頼性を見ると、1995年のデータということで、相当、信頼性は置けるのではないかと。そうすると、やはり13週で見られたら、それはそれで評価すべきではないかということも思うんです。

それで、私としてはイヌの 13 週の方を取りたいと思います。皆さんの御意見をいただきたいと思います。

山添先生、どうぞ。

山添専門委員 その前に、1つ質問なのですが、追加の実験のときの対照群の ALP の値が高かったために後ろのデータが結果的に消えてくるわけですね。こういうことをどう評価したらいいのか。それが背景のバックグラウンドとしては、後の追加実験の場合に、私は明らかに対照群よりちょっと高めかなと思うんです。

福島座長 その追加実験と言われますのは、どういうことでしょうか。

山添専門委員 この提出されている添付資料 1 - 1 の 146 ページのデータでしたが、200 mg/kg/日の雌の ALP という、そここのところの投与開始前の値が高いわけですね。それで、投与期間中にむしろ減って行って回復して行っているという傾向を示しているわけですね。こういう場合の評価というのは、毒性の場合、どういうふうに扱われるのかということをお聞きしたいんです。

福島座長 三森先生、どうぞ。

三森専門委員 ビーグルを使っているわけですが、やはりかなり個体差がありますので、試験開始前の値がベースになりますから、投薬している間に上昇したとしても、開始前のときのデータが上がっていれば、そこは無視するという形になってしまいます。

したがって、今回の 52 週で動いたものについては否定的になるのではないかと思います。

山添専門委員 この辺の、要するにこのぐらいの値というのは、いわゆるバックグラウンドデータとしては十分あり得るデータという評価だと考えております。

福島座長 要するに、生物学的にどう解釈したらよろしいですかということですね。それを背景病変、バックグラウンドデータとして解釈するのか。この実験での特異性によるものなのかどうかということだと思っておりますが、三森先生、その辺りはどうですか。

三森専門委員 形態的な変化が伴ってくるとか、GGT などの逸脱酵素が上がってくるといふことであれば何らかの影響ということは考えざるを得ないのですが、今回はこれだけなのです。肝由来の ALP だけで投薬前から動いているということがありますので、非常に評価しづらいということになります。

福島座長 先生、御承知のように、アルホスというのはよく動きます。

三森専門委員 肝臓での ALP の動きについて、まだ不明瞭なところがあるということですね。ヒトへの外挿という面からも完全に無視できないということであれば、一つの安全サイドに立った評価の仕方、すなわち、フランス政府が行っているように NOEL は 60 mg/kg

体重/日ということで、200 mg/kg 体重/日は危ない可能性があるという形で評価するのも座長がおっしゃるような方法だと思います。しかし、これについては追加データが出ておりません。そういうことになりますと、安全サイドに立って評価するというのも一つの方法かと思います。

福島座長 山添先生、よろしいですか。

山添専門委員 はい。

福島座長 そうしますと、先生のお考えはどのようなことでしょうか。

山添専門委員 そうしますと、例えば 13 週のデータは突発的なものを拾っているときに逆に見ることもできてしまうということになるわけです。そうすると、長期の毒性と関連がないもので、さっきの議論で NOAEL というふうにしようということになっていくと、少し 13 週のデータを取るの難しくなってくるという気もします。

福島座長 その辺りについて、いかがでしょうか。

吉池先生、どうぞ。

吉池専門委員 146 ページの投与開始前の値の違いについて、この表の少し上のところに書いてありますが、共分散分析で前値の補正をすると、26 週での統計学的な有意差が消えると。通常、ヒトの試験ではなかなかバックグラウンドは合わないので、介入前の値を調整するという事は通常やるので、調整をして、やはり差がないということから、そこを NOAEL とする解釈は少し難しいかなと思います。

福島座長 吉池先生、そうしますと、結論として全体の ADI を取るときに、この 52 週間のデータの方について、これを採用するのは少し慎重になった方がいいということですか。

吉池専門委員 いえ、26 週での上昇が有意かと解釈しようとする、前値を考慮すると、これは有意でないのとらえていいのではないかと思います。

福島座長 そうしますと、ごめんなさい、私は理解できなかったのですが、結論として、どこのデータを取るというふうにお考えですか。

吉池専門委員 52 週のところです。

福島座長 52 週を取るということでよろしいのではないかとということですか。

ほかに、いかがでしょうか。

どうぞ。

三森専門委員 今の生殖毒性の試験でしょうか、ここの NOAEL が 96 mg/kg 体重/日ですね。これが引っかかってきますね。ですから、これを取るべきだと思います。ALP ではなく

て、この生殖毒性の 96.5 mg/kg 体重/日が NOAEL ということになりますね。

福島座長 その 13 週を無視すればといたしますか、13 週を取らないと決めれば、今度はそこになってきます。

三森専門委員 そこに行くということになります。

福島座長 先ほど申し上げたのですが、そういうことです。その前に、13 週とこの 52 週でいくかどうかという部分ですね。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 それについては、先ほどの資料 1 - 2 の表に、FDA が、この繁殖試験について評価を行っておりまして、データとしては 300 mg/kg 体重/日で児体重の低下があるのですが、にもかかわらず、NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と取っています。ですから、この辺の経緯について知りたいのですが。

福島座長 事務局、その経緯ということなのですが、わかりますか。

江馬先生、どうぞ。

江馬専門委員 経緯で、正確なところはわからないのですが、私の推定ということで、1,000 mg/kg 体重/日になりますと児体重の低値あるいは行動検査での影響とかが出てきて、かなり毒性指標がいろんなところに影響が出てくるので、そこを取ったということだと思います。

児体重の低値につきましては、156 ページです。大日本製薬の資料の概要の 156 ページの出生児のところの、F₁ の生後 1 日の 300 mg/kg/日と 1,000 mg/kg/日で有意差マークが付いています。それから、21 日で有意差マークが付いています。

F₂ につきましても、生後 21 日に有意差マークが付いているということで、これは離乳前に体重の低値が 300 mg/kg/日以上であったというふうな解釈をして、NOAEL を 100 mg/kg/日と設定しました。

福島座長 西川先生、正確なところはわかりませんが、我々のところでの江馬先生の NOAEL の取り方というのは、今説明していただいたことだと思います。

井上先生、どうですか。

井上専門委員 ちょっとサイエンティフィックではないのですが、ALP で NOAEL という数字を出してしまうことに、やはりどうしても抵抗があるんです。コメントつきで書いても、結局、数字が独り歩きしていつています。

一方、今の江馬先生の御説明を聞くと、それは NOAEL でもいいかなみたいな感覚はありまして、そこに落ち着かせていただいた方が私としては気持ち的に何かすっきりするん

です。

福島座長 その前に、この調査会で ALP などを指標として、NOAEL として個々の試験で取っているわけです。ですから、問題は 13 週のデータを取るのか、52 週のデータを取るのか。その解釈をまずすべきだと思うんです。それで、どちらを取ったかということ。そして、その次に今度は生殖毒性のデータをどうするかということなんです。

井上専門委員 この調査会でも、前回と今回で随分考え方が違って、前回の数字、ALP 上昇という現象と、NOAEL の数字を見てみると、前は変化はあるが、毒性としては考えないということで NOAEL を設定してあります。例えば、さっきの質問、11 ページの、前は 597 mg/kg 体重/日としてあるのは、ALP の増加はあったけれども、それは毒性所見ではないので、それがあっても、その数字を NOAEL にしましょうとしたんです。

ところが、今回、やはりイヌでのそういった上昇というのはヒトに外挿した場合に、安全だと言い切れないから、それをやはり疑似毒性所見としてみましようということで、数字を 1 つ下のドーズのところ NOAEL を選んでいるわけです。

福島座長 前回はそうですね。

井上専門委員 いや、前は 597 mg/kg 体重/日という数字ですよ。

福島座長 前回の議論で、597 を消して 59.7 mg/kg 体重/日になったんです。

井上専門委員 これは前回の变化でしたか。

福島座長 はい。

井上専門委員 最初の 597 mg/kg 体重/日としたのはいつなんですか。

三森専門委員 ドラフトです。

井上専門委員 事務局のですか。

福島座長 はい。それを議論しまして、59.7 mg/kg 体重/日に落としたんです。

井上専門委員 そういうことであれば、ALP の変化ということだけで言えば、やはりイヌの 13 週になるのかもしれませんが、したがって 59.7 mg/kg 体重/日となるのですが、各国の対応を見ても、これは決して NOAEL とはしていませんね。ALP の上昇ということでは NOAEL としていないんです。

福島座長 フランスが何か暫定ということで。

井上専門委員 2 年間の条件付きのが出ているんです。だけれども、追加試験はまだ 2004 年ですから、出るとしても 2006 年度以降になると思うんです。

ただし、フランスもたしか NOEL になっていませんか。

福島座長 みんな NOEL です。

井上専門委員 それで、我が方は同じ現象をつかまえて、それを根拠として NOAEL としましよとしてしているわけですね。

福島座長 基本的には、最終結論としては NOAEL とするのか、NOEL とするのかという先ほど議論のことです。それで、NOAEL でも表現してもいいのではないかというのが、先ほどのこれでの最終結論です。

井上専門委員 今、ここで 59.7 mg/kg 体重/日という数字を取ってしまうとそれで淡々と決まっていきますね。

福島座長 そうです。

井上専門委員 それが腑に落ちないとしても、議論を差し戻すことはできないわけですから、どちらを取るんだと言われたらしようがないですね。

福島座長 要するに、バイオロジカルにみたときの判断の仕方なんです。やはり 52 週の方を取るべきではないかという考え方が一方と、それから、私が最初に申し上げたのは、やはり 13 週でも変化があったのだったら、それを取ったらどうですかという考え方。皆さんがどちらの方に毒性学的な意義を見出すかということだと思っんです。

三森先生、どうぞ。

三森専門委員 動物薬の調査会での判定の仕方を御説明します。

13 週と 52 週のデータがあって、どちらを取るかですね。13 週では低用量で発現してきたけれども、52 週では消えてしまったというものについては、52 週のデータから評価しています。

ただ一つ、例外があります。キノロン系の抗菌剤は幼若動物の方が感受性が高いです。したがって、キノロン系抗菌剤の場合には 52 週よりも 13 週などの若い年齢の動物で起こった変化の方が有害作用としてヒトに起こり得るということで、そちらを取っております。しかし、通常のものについては、52 週間は反復投与期間が長いわけですので、長くなっても毒性が発現しないということについては、13 週の一過性のデータについては無視してもよいという形で ADI を設定している経緯はあります。

一方、蓄積性のあるような物質であった場合、これはやはりさらに気をつけて評価しなければいけないと思います。しかし、52 週間投与しても、200 mg/kg 体重/日では有意な増加ではないと統計学的にも証明されていますので、13 週で生じた変化については偶発性のものということから 200 mg/kg 体重/日を取ってもよいのではないのでしょうか。

福島座長 井上先生、どうぞ。

井上専門委員 ありがとうございました。

そのロングタームの試験をやるときに、途中経過でショートタームと同じピリオドを通過しますね。そのとき、変化は今回出なかったんですか。

三森専門委員 145 ページを見ていただくと、52 週のデータは 13 週、26 週、39 週、52 週と生きている動物から採血して検査しています。しかし、800 mg/kg/日はすべての時期において有意な増加をしていますので、これは間違いないと思います。

井上専門委員 その下の 200 mg/kg/日とかはどうですか。

三森専門委員 その下は、26 週と 52 週は付いていると。しかし、それは先ほど、試験開始前から、その個体の ALP の値が高かったということで否定していますので、52 週だけしか測定していないといったら問題はありますが、13 週、26 週、39 週、52 週と 4 回、イヌから採血して測定しております。

福島座長 結局、再現性の問題ということに今回は片付けられるということですね。

井上専門委員 わかりました。

薬理では、あるフェーズで作用が出てきて、それが自然消滅することがあって、ここでの現象は、やはり薬理作用としてきちっと、私らの 1 回目の研究とかはきちんと通るんです。だから、今のような御説明で説明ができるのであれば、それは偶発的なものであってということは了解します。そうすると、13 週を取るのか、52 週を取るのかという選択肢では、先生方の御判断で 52 週を取ってもいいかなと思います。

福島座長 山添先生、どうぞ。

山添専門委員 それから、もう一つ、この物質自身が比較的吸収がよくないですね。しかし、ある程度の血中に入った先験性があるのと、それから蓄積がないということが繰り返しのとおりで出ていますので、13 週と 52 週で入れた物質の動態が変わったとは思えないということもあって、再度の実験でネガティブなデータが出ていれば、それを取ってもおかしくはないと私は思います。

福島座長 わかりました。

そうしますと、もう一度繰り返しますと、まず基本的に ADI 設定を取る蓄積性がないということ。これは、今、山添先生の御意見があって、皆さん、それは同意できると思います。

あと、13 週、52 週のデータ、どちらを取るかということで、再現性を見るということになると 13 週でのデータについて考慮するよりか、むしろ 52 週の方のデータを採択した方がいいだろうということになります。私が最初に言いましたのは、撤回になります。

それで、イヌのデータを 52 週間取るということになりますと、今度は先ほど来、問題に

なっていました繁殖試験。ここでの生殖毒性発生に対する NOAEL96.5 mg/kg 体重/日が一番低い値になります。ですから、この調査会ではこの値を取ることになると思いますが、よろしいですか。

御意見がないようでしたら、我々の調査会としましては、繁殖試験での生殖発生毒性での NOAEL を取って ADI を設定するということにしたいと思えます。

その他、ございませんか。ほかに何かありますか。

どうぞ。

丈達課長補佐 先に、今の議論をしていただいたわけですけれども、18 ページ、19 ページの記述がこれでいいかどうかというところがまだ御確認をいただいていないと思えます。

福島座長 飛ばしました。ごめんなさい。

「6. 国際機関等における評価」のところで、ディスカッションするのを飛ばしてしまいました。これは、今の6番は済みとしまして、特に「7. 一日摂取量の推計等」についての先生方の御意見をいただきたいと思えます。

吉池先生、いかがでしょうか。

吉池専門委員 評価書の案として示してあるものと、先ほど事務局から御説明いただいた資料1-3については、どちらの方法も理屈としては誤ってはいないわけですが、どう考えるかが問題です。

それで、まず事務局に質問をさせていただきたいのですが、この「需要量」という表現はどういうことでしょうか。

丈達課長補佐 済みません、元のデータが、実際にどういう計算をされているかというのがよくわからないのですが、例えば砂糖は砂糖の需要量ということで、農林水産省の食料需給表というものが既に公表されていまして、そこで粗食料供給量という、括弧は付いているのですが、表のタイトルとして需要量という表現があったものですから、そのまま使ってしまったということが1点。

それから、砂糖以外の甘味料のものにつきましては、情報としてはある新聞社がお調べになったものを基にさせていただいておりまして、そこでも一応、需要量という記載がなされていたものですから、それをそのまま書かせていただいたということでございます。

吉池専門委員 細かいことは結構なのですが、こういう推計をするときには食品生産側、すなわち供給サイドと、消費サイドの話に分かれるわけで、これは「需要量」と名前が付いていますが、恐らく生産サイド、供給サイドからの話だろうと思っております。

これに対して、申請者が算出したものはできるだけ実際に国民が口にしているものとし

て、摂取量を求めようとしており、より実態に近いのだらうと考えられます。国民健康・栄養調査で砂糖として直接把握しているもの以外に、例えば加工されて売られている煮物があれば、そこには砂糖が使われています。漬物の中には、というようなことも含め、ある一定の条件・仮説の下に、例えばお菓子には何%砂糖が含まれているとかを考慮しながら、砂糖として一日当たりどのくらい摂っているかという推計をしています。そういう意味では、かなり細かく実態に近い形での推計をしているものと思っております。

それに対して、事務局がお調べいただいたものは供給サイドであり、かなり大まかな、過大推計というお話をいただきましたが、そのようなものとして解釈すべきだと思います。そうしますと、結論から言いますと、資料1 - 3は頭に置きながら、この評価書にある形のもので基本的に進めていっていいのではないかと思っております。この推計自体に大きな問題点はないと思います。

ただし、少し整理していただきたいのは、この評価書でネオテーム、アスパルテームの甘味度比が40倍であったり、31倍と書いてあったり、あるいは事務局サイドの甘味度比7,000と換算すると、恐らく、この3つは違う係数を使って算出されているように感じられますので、その辺は何か約束事があった方がいいのかなと思っております。

それと、もう一点、細かい点ですが「8. フェニルアラニン摂取量に関する考察」について、これも計算で出ているものですが、ここの表現で1つ訂正をお願いしたいこととしては、最後のパラグラフの「同様に」ということがあります。ここに出ている数字がネオテームの平均ではなくて、90パーセンタイル摂取量から出ている数字のようなので、「米国における90パーセンタイルネオテーム一日摂取量から推定されるフェニルアラニンの摂取量は、成人で」という形で表現を変えていただけたらと思います。

以上です。

福島座長 ありがとうございます。

まず、1点目のことなんですが、摂取量の推計のところ、先生、何らかの約束事をと考えると、それはどういうふうに表現したらよろしいですか。

吉池専門委員 表現上ですが、31だったり、40だったり、同じ一つの評価書の中で違う係数で計算しているというのが統一できないのかということ、

もう一つは、これは確認だけなのですが、事務局で、特に資料1 - 3の3)でネオテームの甘味度7,000で、アスパルテームも何らかの甘味度を置いて計算していると思うのですが、結果として、ここの計算がネオテーム、アスパルテームの比率として幾つになっているかということを確認させていただきたいと思っております。

福島座長 そうすると、基本的にここの資料 1 - 1 の記載はこれでよろしいということですか。

吉池専門委員 完全な推計などできませんので、これはこれとして判断に必要なデータになっているとは思っています。

福島座長 それから、お聞きしたいのですが「食品中の砂糖をすべてネオテームに置き換えた場合を仮定し」と書いてありますが、やはりこういうものは必要なのですか。現実的にはあり得るのか、と私は思うんです。

吉池専門委員 現実的にあり得ない話で、すべて過大側に見たときにということをやらざるを得ないわけです。これが恐らく ADI との関わりで、余裕があるからできることなので、これは今回は成り立つと思うのですが、すべてに対してこのような極端な過大推計を求めるとなると問題が生ずると思います。

福島座長 事務局、そうすると吉池先生の意見を入れて整理していただけますか。吉池先生と御相談していただけますか。

丈達課長補佐 わかりました。

福島座長 ほかに、この 7 番のところについてよろしいですか。

それで、8 番、吉池先生から御意見をいただきました。米国におけるネオテーム摂取のところに 90 パーセントイルということを入れたらどうかということでございます。

このフェニルアラニン摂取量に関する考察で、ほかの先生方、御意見ございますか。特に、フェニルケトン尿症患者のことについても記載されております。

よろしいですか。

そうしますと、もう一度確認ですが、これまで、この評価書の 1 から 8 まで議論していただきました。何か追加すること、それから、もう一度再検討することはございますか。よろしいですか。

どうぞ。

丈達課長補佐 済みません、確認だけをさせていただきたいのですが、10 ページを御覧いただきたいと思います。その上のところに「イ・ラット 13 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験」の記載が出ていると思います。

それで、前回、いろいろ御議論いただいて、この真ん中の「血液学的及び血液生化学的」云々、「毒性学的な意義は乏しいものと考えられる」という 2 行を削除するという事になったのですが、後からざっと読み返して、本当にこれでいいのかと思ったのは、この 2 行を消している上のところに、見られた減少をアルホスも含めて複数ざっと書かせていた

だいているのですが、MCVの低下のところは100 mg/kg 体重/日も一応出ているという記載になっていて、何となく、素人がぱっと見ると、では、この下で取るべきではないかというようなことも考えられるのですが、前回、実は座長の御発言においてはMCVとかはよく変動するものなので、これだけで毒性と取る必要はないのではないかというような御発言もあったかと思うのですが、この2行の消し方と、上のところがこのままで本当にいいのかどうかということを経務的に確認させていただきたいと思いました。

福島座長 ありがとうございます。

毒性のことについて、表現のことなのですが、西川先生いかがですか。

西川専門委員 このデータは、ALP以外は背景データの範囲内で毒性学的意義が乏しいということになると思いますので、わかりやすく書くとしたら、ALPを除いて全部削除したらどうかと思います。

福島座長 ALPを除いて全部削除といいますと、どこからどこまでですか。

西川専門委員 今のイの3つ目の段落です。

福島座長 「100、1,000」からすべてですか。

西川専門委員 はい。それで、ALPも背景データの範囲内で毒性学的意義はないと概要には書いてあるのですが、イヌでも上がっているということで、これを取ったという経緯があると思います。

福島座長 全部削除するとなると、下のNOAELの根拠のところ、「以上から」云々というところも入りますね。

西川専門委員 ですから、ALPだけは残します。

福島座長 ほかは削除という形ですね。それだったら、わかります。

よろしいですか。ALPだけ残して、ほかはすべて削除するということですが、今井田先生どうですか。

今井田専門委員 これは、ALPのことがあるので判断が難しいところなのですが、本来であれば、やはりこれは統計的な有意な変化があるのであれば、それを記載しておいて、その判断はここでの判断を記載して、前に取らなかったという表現を起こせばいいと思うのですが、先ほど言われるように、これはALPの判断も入ってしまうので非常に難しいので、これに関しては西川先生が言われるように、ALPのところは残して、ほかのところは削除でもいいかと思います。

福島座長 確かに、こういう点ですが、減少とかそういうようなことは有意差があったとしても意味がないということで、消しますか。どうですか。そのようにすれば、あと、

これを見たときにクリアーにはなりません。バイオロジカルに意味がないということで、よろしいですか。

そうしましたら、このところずっと、アルホス以外のところの変化については削除するということにしたいと思います。それで、最後「以上から 1,000 mg/kg 体重/日以上」の投与群における ALP の上昇に基づき」という形にしたいと思います。

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。

ほかに、御意見ございますか。

どうぞ。

丈達課長補佐 済みません、もう一点だけ確認させていただきたいと思います。

13 ページの「イ・ウサギ催奇形性試験」の記載について確認させていただきたいのですが「イ・ウサギ催奇形性試験」の 6 行目辺りのところなのですが「その他、500 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に死亡、2 例に流産が見られたが、いずれも摂餌の著減及びそれに続く体重減少によるものと考えられた。群平均の摂餌量及び体重増加量に対照群との有意差はなかった」という表現があります。

それで、最後の「以上から」のところですが、この 500 mg/kg 体重/日投与群の死亡例、流産例を根拠として 150 mg/kg 体重/日という NOAEL を求めているのですが、事務的にわからなかったのが、先ほどの文章のところで死亡例、流産例が認められたが、いずれも体重減少によるものと考えられたという、これはこのままでいいのかどうかというのがよくわからなかったので、教えていただきたいんです。

福島座長 どうぞ。

江馬専門委員 言葉不足か、あるいは書き過ぎのどちらかなんですが、平均値では差がなかったのですが、特定の動物で著しい減少があったということに基づいていまして、書き方は御指摘のように悪いと思いますので、修正をしたいと思います。

福島座長 それでは、江馬先生と相談して修正していただけますか。いいですか。

事務局、ほかにはよろしいですか。

丈達課長補佐 はい。

福島座長 先生方、ほかによろしいでしょうか。

そうしますと、先ほどとちりましたが、最終結論に入りたいと思います。

先ほど、ADI の設定根拠としまして、繁殖試験の生殖毒性の 96.5 mg/kg 体重/日を NOAEL

ということで、これを採用することにいたしました。したがって、ネオテームに関わる食品健康影響評価に関して、我々の調査会で ADI を設定するというので、この 96.5 mg/kg 体重/日を取りまして、0.965 mg/kg 体重/日。1.0 mg/kg 体重/日ということでもいいですか。みんなそういう表現の仕方です。ADI を 1.0 mg/kg 体重/日としたいのですが、よろしいですか。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 その試験というのは 1997 年に出ておりまして、JECFA でも、ほかの国際的な機関でも当然、目を通しているはずですよ。にもかかわらず、あえてこれを取るといふには少し慎重であるべきだと思います。

福島座長 そういうことになりますと、また議論が前に戻ってしまうことにはなりますが、そうすると、西川先生としては、そのこともあくまで求めないということなのですか。

江馬専門委員 ちょっとよろしいでしょうか。この繁殖試験の資料は、1997 年に申請用の資料としてやられたわけですね。それが公表されていけば JECFA 等の評価で用いることができると思うのですが、そうでなければ手に入らなかったという可能性があるのではないのでしょうか。

西川専門委員 FDA は、既に 2002 年の 7 月にこれを評価しております。したがって、それ以降、JECFA でも当然、目を通しているはずだと思います。

福島座長 JECFA のこの資料はいつですか。

西川専門委員 2003 年です。

福島座長 2-11 ですね。2004 年ですか。

西川専門委員 2003 年 6 月と書いてあります。

福島座長 どうなんでしょうか。今、西川先生から JECFA の ADI の数値と異なるということで、やはり少し慎重にした方がいいのではないかなという御意見をいただきましたが、JECFA はあくまでイヌの 52 週のデータを取って ADI を設定しております。そのときに、繁殖試験のデータも当然入れて評価しているだろうということで、その繁殖試験の方のデータを取るのはいかがかというような意見ですけども、それについてはどうでしょうか。この調査会としましては慎重に対応してきまして、先ほど繁殖データを採用するというに決まったわけですけども、どうでしょうか。

林先生、山添先生いかがですか。何か御意見はございますか。

林専門委員 これは、やはり専門の江馬先生の御意見を尊重するより仕方ないと。私自身にはそれを判断する経験もありませんので、そのために専門の委員の方がおられるわけ

ですから、その専門の先生の御意見を尊重すべきだと思います。

福島座長 ありがとうございます。

この調査会で、我々はきちっと審議して、先ほどのような結果を得ましたので、これはこれ、日本は日本のスタンスで結論を出せばいいのではないかと思うのですが、その点どうなんですか。

三森先生、どうぞ。

三森専門委員 この JECFA の評価書として、ブルーブックがありますね。あれは今回、私たちは目を通したのでしょうか。モノグラフと両方ありますね。

福島座長 資料は、各専門委員に出ていますか。

丈達課長補佐 一応、お渡しはしているというふうに聞いております。

三森専門委員 今回は入っていますか。

丈達課長補佐 入っています。先ほどの御指摘のものも、JECFA では引用されております。

三森専門委員 それを落とした理由は何ですか。生殖毒性の NOAEL96.5 mg/kg 体重/日を採用しなかった理由は何ですか。

福島座長 どこかに書いてありますか。

吉池専門委員 153 ページです。

福島座長 この指定要請添付資料概要ですか。

吉池専門委員 はい。その資料です。

153 ページの「結果」というところがありますね。その上から 10 行目辺りのところでした。

三森専門委員 これは、江馬先生に御判断いただいた方がよいのですが、F₁ 胎児の体重の低値なのですが、平均値で 10% 以内であり、その後、生後 14 日まで有意差が見られなかったという、これが引っ張ってきているのではないのでしょうか。

JECFA では、この結果の文章も考えた上で評価されたのか、この 10% 以内というところで、最終的に 1 段落目の一番最後に「したがって、F₁ 世代に見られた低体重は検体投与に関連した影響ではないと考えた」という、こここのところに行くのではないかと思います。

福島座長 江馬先生、いかがですか。

江馬専門委員 156 ページを見ていただきますと、生後 1 日、雄の F₁ のところです。生存児体重のところ、生後 1 日の体重が 300 mg/kg/日 で 6.7g が 6.2g、それから 1,000 mg/kg/日 が 6.1g となっています。雌は 300 mg/kg/日 で有意差は出ていないんです。ところが、生

後 21 日のところを御覧いただくと、61.1 g が 55.2 g と 53.1 g で、6 g ぐらい、10%を超えるぐらいには低下しています。

それから、同じような傾向が F₂ にも出ていまして、F₂ では 1,000 mg/kg/日しか有意差が出ていないんですが、これは理由はわかりませんが、同じような傾向が見られるということで、毒性として取ってもいいのではないかと考えます。

三森専門委員 江馬先生、153 ページの今の「結果」の第 2 段落目のところ。「生後 21 日の F₁ 離乳児の体重が 300 及び 1,000 mg/kg/日投与群の雌雄で減少し」と書いてありますね。

この理由づけをこう書いているんです。「離乳前に出生児は固型飼料即ち検体の摂取を開始することから、これら離乳時で見られた体重減少は検体投与による一時的な摂餌量の低下によるものと考えられた」と。21 日は 3 週間ですから、離乳時ですね。もう検体投与はしているのですか。

江馬専門委員 そうです。14 日ぐらいからは餌を食べるようになるのですが、こう書いてあるのですが、これの証拠はどこにも見つけられなかったので、この書いてある根拠はわかりません。

福島座長 江馬先生、この平均値の 10%以内であるという、これはやはり許されることなんですか。どうなんですか。今ので言いますと、21 日齢の体重を見ますと結構大きな差だと。

江馬専門委員 どこで影響と取るかというのは、背景データとかいろんな絡みがあるわけですが、例えば生殖発生毒性で、一番高いドーズを設定するとき 10%程度の母体重の減少があるところを取るというようなことをするわけで、そのぐらいでは通常取ってもいいのではないかと思います。

私は、基本的には有意差ベースで取るべきだとは考えています。それがあまりにも小さければ、やはり背景データとの比較はすべきだとは思いますが、この場合は中間のドーズでぽつぽつと出たのではなくて、300 mg/kg/日と 1,000 mg/kg/日に影響が出ていますので、毒性としてもいいのではないかと考えているわけです。

福島座長 用量に相関して、確かに減少しているということにしたいと思います。

あと、この 153 ページのところは、確かに江馬先生の言われるように、この JECFA で評価した検体投与の一時的な摂餌量の低下によるものと考えられたというのは何も証拠がないですねというような、こういうところなんです。JECFA は、どうしてまたここをこういうふうに解釈したか。

このオリジナルの方は、どうなっているんですか。

どうぞ。

三森専門委員 添付資料 -10 の JECFA の資料の 111 ページの一番下「There were decreases in total body weight」と書いてありますね。ここのところの一番最後の行ですが、21 日目の 1,000 mg/kg 体重/日で 15% 以下の減少が起こったと書いてありますね。それで「This」と書いて、次の 112 ページの「This effect was probably because the treated groups」と書いてありますね。これは、投与群の飼料摂取量、摂餌量が対象群に比べて離乳前の 14 日から 21 日で少なかったことによるものだということのように JECFA は評価しているようです。

したがって、21 日目の低体重ですので、餌食いが悪かったために体重が落ちているのではないかと。それで投与に起因するという形では取らなかったということでしょうか。

福島座長 その解釈の違いですね。

三森専門委員 そこですね。

しかし、生まれたときの生後 1 日というのは明らかに落ちているわけですね。

福島座長 どうぞ。

江馬専門委員 摂餌量の低下、例えば体重低下がなくて摂餌量の低下だけで毒性指標と取るかどうかというのは、程度にもよると思うのですが、意見が分かれるところでもあるとは思いますが。

私は、トータルに考えれば、1 日に低値というのは生後 1 日にも出ているし、トータルに考えれば毒性所見としてもいいのではないかと考えます。

福島座長 江馬先生の御意見として、今、飼料の摂取量の問題が出ているが、生後 1 日目の低体重をやはり考慮すべきだろうというようなことであります。

ほかに、御意見ございますか。

西川先生、今の江馬先生の御意見ですが、いかがですか。

西川専門委員 そういう考え方も成り立つと思いますが、私としては JECFA が判断した考え方の方に近い考えであります。

福島座長 2 つの意見が出ておりますが、この調査会として専門の江馬先生の方の御意見というのを私としては重要視したいと思っております。

ほかの先生方は、いかがでしょうか。

井上先生、どうぞ。

井上専門委員 私もその考えに賛成です。これは、きちんとドーズレスポンス的に見えますし、江馬先生の御意見を尊重したいと思っております。

福島座長 ほかの先生、また別の意見はございますか。

ないようでしたら、やはり、この調査会としましては繁殖毒性の試験を採用して ADI を決定したいと思います。よろしいですか。

したがって、いろいろなところ、資料 1 - 2 にありますように、ADI の設定は各国いろいろな取り方をしております。日本もまた別の取り方をしたということできたいと思います。

それで、数値ですが、先ほど私が申しました NOAEL が 96.5 mg/kg 体重/日ということで、安全係数 100 を取って、0.965 mg/kg 体重/日となります。それを 1.0 mg/kg 体重/日という形にまとめたいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

そうしますと、再度お諮りいたします。ネオチームについて審議を行いました結果、ネオチームの ADI を 1.0 mg/kg 体重/日と設定するというにしたいと思いますが、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、御意見ございませんか。

ないようでしたら、この結果を添加物専門調査会の審議結果として食品安全委員会に報告したいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

それでは、いろいろな細かいところの修正点をいただきました。これらをまとめまして、本件に関する評価の報告書を作成して委員会に報告することといたします。その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まして、更に報告書に盛り込むべきということがありましたら事務局の方に御連絡をいただきたいと思います。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。

それでは、事務局から今後の進め方について説明をお願いいたします。

丈達課長補佐 原案ができましたら、先生方にまた見ていただきまして、最終的にでき上がりましたものを委員会にお諮りしまして、御了解が得られましたらパブリック・コメントの方に入っていき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。

福島座長 ありがとうございます。

本日、もう一つ、議題にリン酸－水素マグネシウムが残っておりますが、これは次回以降にしたいと思います。

事務局の方から、連絡事項がありましたらお願いいたします。

丈達課長補佐 御報告事項が2点ございます。

1点目は、資料3でお配りさせていただいておりますが、本年5月22日付けでサッカリンカルシウム、L-グルタミン酸アンモニウムを新たに添加物として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。事務局で整理でき次第、御審議をお願いすることとなりますので、よろしくお願いいたします。

2点目ですが、HPMCについて御審議をいただきまして、現在パブリック・コメントを募集しているところでございます。

報告は、以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。ただいまの報告で御質問等ございますか。

ないようでしたら、ほかに全般に通じてですが、御意見があったらお聞きしたいと思います。

よろしいですね。

それでは、本日の「食品安全委員会添加物専門調査会」を終了いたします。次回の予定について説明していただけますか。

丈達課長補佐 次回は、6月28日水曜日午後2時を予定しております。よろしくお願いいたします。

福島座長 よろしくお願いいたします。

それでは、本日の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。