

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 124 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 11 月 20 日 (水) 13 : 59 ~ 15 : 47

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) カンタキサンチン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)

梅村座長、石塚専門委員、伊藤専門委員、宇佐見専門委員、久保田専門委員、
祖父江専門委員、高橋専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、
中江専門委員、北條専門委員、森田専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

印牧専門参考人、米谷専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価第一課長、池田評価情報分析官、
高橋課長補佐、中矢係長、伊藤係員、藤田技術参与

5. 配布資料

資料 添加物評価書「カンタキサンチン」(案)

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、少し時間が早いようですが、ただ今から第 124 回添加物専門調査会を開催いたします。

先生方には御多忙のところ御出席いただきまして、まことにありがとうございます。

本日は、14 名の専門委員に御出席いただいております。また、本日は専門参考人として、麻布大学附属動物病院の印牧信行先生、また埼玉医科大学の米谷新先生に御出席をいただいております。

なお、穂山専門委員、石井専門委員、今井田専門委員は御都合により御欠席との連絡を

いただいております。

また食品安全委員会からも委員の先生方が御出席でございます。

それでは、お手元に第 124 回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますので、御覧いただきたいと思っております。

まず、事務局から配布資料の確認と、「食品安全委員会における調査審議方法等について」、平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定に基づきまして、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○高橋課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、添加物評価書（案）、カンタキサンチンでございます。

以上でございます。資料に不足等はございませんでしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告いたします。本日の議事について、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の (1) に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」の声あり。)

ありがとうございます。

それでは、議事 1、カンタキサンチンに係る食品健康影響評価についてです。本日は専門参考人として、眼科の専門家の先生 2 名にお越しいただいておりますので、まず先生方に御確認いただいたところを審議したいと思っております。事務局から説明お願いいたします。

○中矢係長 議事 1 カンタキサンチンでは、資料、添加物評価書（案）「カンタキサンチン」を使用して御審議いただきたいと思っております。よろしくをお願いいたします。

資料の添加物評価書（案）「カンタキサンチン」を御覧ください。今回、まず専門参考人としてお越しいただいている印牧先生、米谷先生に御担当いただいた眼科領域のところについて、御審議をいただきたいと思っております。

まず、51 ページ 17 行目の (5) から、長期反復投与毒性（眼毒性の確認）をごらん下さい。

19 行目から、サルの実験でございます。

20 行目にサルの 40 か月間経口投与試験がございます。緑内障等の疾患を誘発させたカニクイザルに対して、カンタキサンチンを投与する試験です。詳細については説明を省略いたします。52 ページの 7 行目を御覧ください。本専門調査会としては、通常のプロトコールによる毒性試験ではないことから、NOAEL の判断をすることが適切でないと考え

たとわせていただいております。

印牧専門参考人からのコメントとして、「本試験は疾患モデルを用いており、通常のプロトコールによる毒性試験ではないことから、NOAELの判断をすることが適切でないと考えます。」といただいております。

52 ページ 12 行目、b のサル の 最長 3 年間経口投与試験を御覧ください。カニクイザルにカンタキサンチンを表 18-1 のような用量設定で投与する試験が実施されております。

53 ページの 2 行目にある表 18-2 にありますように、0.6 mg/kg 体重/日以上で網膜全体標本及び凍結切片の鏡検において、偏光顕微鏡下で複屈折を呈する、さまざまな形態の内封物という所見が見られております。そして、49 mg/kg 体重/日や、200 mg/kg 体重/日以上でも、表に示す所見が認められております。25 行目を御覧ください。以上より、JECFA は、高用量群で認められた網膜中の結晶性内封物について、化学分析の結果、カンタキサンチンに関連したものであると判明したこと及び眼の生理的機能及び形態に悪影響を及ぼすような兆候は認められなかったことから、本試験における NOEL を 0.2 mg/kg 体重/日と判断しています。EFSA は、本試験における NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日としております。また、食品安全委員会では、過去の 2004 年の飼料添加物の評価書において、本試験における NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日としております。

54 ページ 6 行目ですが、本専門調査会としても、2004 年の食品安全委員会の評価結果を是認することが適当であると考えたとさせていただきます。

その下に、印牧専門参考人からいただいているコメントを記載しております。「0.6 mg/kg 体重/日以上 の 投与群で、沈殿物が認められています。網膜電図検査では視覚機能に異常が認められなかったとのことですが、通常の網膜電図検査では、沈着物部位及びその周囲における機能障害が認められないと判断できる検査ではありません。網膜の沈着物における機能への影響は不明ですが、機能への影響を及ぼす可能性が否定できないことから、本所見を毒性と判断し、NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日とするこれまでの判断を支持します。」といただいております。

米谷専門参考人からは、「123 回調査会資料では、0.6 mg/kg 体重/日以上 の 投与群で認められた所見を「封入体」と表現していますが、「内封物」のほうが適切と考えます。NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日とする EFSA 及び 2004 年の食品安全委員会の判断を支持します。」といただいております。

続きまして、12 行目、c のサル 2.5、3、4.5 年間経口投与試験をごらん下さい。カニクイザルにカンタキサンチンを、55 ページの表 19-1 のような群設定を行い、投与する試験が実施されております。その結果、各投与群で認められた眼毒性の所見は、表 19-2 のとおりでございます。0.6 mg/kg 体重/日以上におきまして、網膜辺縁部または黄斑に網膜結晶性沈着物が見られ、0.6 から 16.2 mg/kg 体重/日では用量依存性が見られたということです。また、200 mg/kg 体重/日以上で網膜辺縁部に結晶性沈着物があったということでございます。22 行目を御覧ください。以上より著者らは、0.6 mg/kg 体重/日以上で認

められた結晶性沈着物をもとに、本試験における NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日と判断しています。

56 ページの 2 行目からの事務局よりコメントを記載させていただきました。55 ページの 15 行目から 20 行目に、カンタキサンチンの投与により、網膜中のルテインやゼアキサンチン濃度に変化はなかったという記載がございます。これは体内動態の項に記載したほうがよろしければそのようにいたしますので、御指示をいただきたいと思えます。

また、原著論文では、この論文の結論で「結晶沈着の閾値は 0.6 mg/kg 体重/日であった。」とされておりましたが、この評価書案では読み替えて「NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日と判断している。」としております。この点につきまして、御検討をよろしく願いいたします。

また、米谷専門参考人からは、「ルテインとゼアキサンチンは網膜に含まれる構成物質です。カンタキサンチンを投与しても、それらに対して影響はなく、問題がないと判断できます。」といただいております。

4 行目ですが、本専門調査会としては、網膜結晶性沈着物の生成を被験物質に関係した変化と考え、本試験における NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日と判断したとさせていただいております。6 行目から、印牧専門参考人のコメントを記載しておりますが、先ほどの b の試験のコメントとほぼ同じ内容をいただいております。

56 ページの 8 行目から、ウサギの試験がございます。a のウサギ 10 か月経口投与試験をごらん下さい。ウサギにカンタキサンチンを表 20 のような投与群を設定して混餌投与する試験が実施されております。

57 ページ 23 行目を御覧ください。本専門調査会としては、この試験の結論を以下のように考えたとまとめて記載させていただいております。本試験の結果、ウサギの網膜に結晶性沈着物の生成は認められなかったものの、網膜電図変化等の眼毒性が認められていると判断した。ただし、ウサギでは一般的に網膜電図検査の意義は確立していない。そして 3 番、一用量による試験である。これら 1 から 3 の理由から、NOAEL の判断を行うことが適切でないと思させていただきます。

また、57 ページ一番下、印牧専門参考人からのコメントで、「ウサギによる試験については、本文に記載の理由から、評価に用いることは適切でないと思えます。」といただいております。

58 ページの 2 行目からネコの試験です。3 行目、ネコ 6 か月間経口投与試験をごらん下さい。ネコにカンタキサンチンを表 21-1 のような群設定で投与する試験が実施されております。17 行目にあるように、4 mg/kg 体重/日以上で網膜に対する毒性影響が認められております。

59 ページの 3 行目でございますが、EFSA はこの試験におきまして、ネコはカンタキサンチン投与による網膜結晶性沈着物の生成を見る試験に適した動物モデルではないことを指摘しております。7 行目から、本専門調査会としては、ネコは網膜結晶性沈着物を見

るモデルではないという EFSA の指摘には同意するが、4 mg/kg 体重/日以上で認められた所見については、網膜結晶性沈着物の生成にかかわらず、被験物質の投与に関連した影響と考え、本試験における NOAEL を 2 mg/kg 体重/日と判断したとさせていただいております。その下、印牧先生からのコメントで、「EFSA は、ネコを網膜結晶性沈着物の生成モデルとして適切でないとしています。それには同意しますが、本試験で認められた毒性については、結晶性沈着物の生成とは別に評価が可能と考えます。」とさせていただいております。

59 ページ 16 行目からフェレットの試験でございます。フェレットの試験は、17 行目の a、26 行目の b、60 ページの 4 行目の c と 3 つの試験がございますが、いずれも眼毒性は認められないという判断としております。

60 ページの 19 行目から、ラットとマウスの試験でございますが、ラットとマウスにおける長期反復投与毒性試験においては、眼毒性は認められておりません。

60 ページ 24 行目から、まとめでございます。長期反復投与毒性試験において、サル、ウサギ、ネコ等による試験成績を検討した。このうちサルでは、網膜に被験物質の投与に関連して結晶性沈着物の生成が確認されたとされている。ウサギでは、網膜電図の変化が認められたとされているが、一般的にウサギにおける網膜電図検査の意義が確立していないことに留意が必要である。ネコでは、結晶性沈着物の生成を認めなかったが、網膜の変性等の眼毒性が確認されたとされている。フェレット、ラット、マウスでは、眼毒性が認められなかった。本専門調査会としては、以上を検討し、眼毒性に係る最小の NOAEL を Buser によるサルの最長 3 年間試験成績及び Goralczyk らによるサルの 3.5 から 4.5 年間試験成績に基づき、0.2 mg/kg 体重/日と判断したとさせていただいております。

印牧専門参考人から「各動物で認められた結果についてまとめています。サル、ネコ以外の試験は毒性評価に用いることが適切でないと考えます。最小の NOAEL は、サルによるものとなります。」とコメントをいただいております。

以上です。審議をよろしく申し上げます。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、この部分については、専門参考人でお越しいただきました印牧先生と米谷先生からコメントをちょうだいできればと思いますが、何か。まず、印牧先生。

○印牧専門参考人 特にございませんが、以上のとおりでございます。

○梅村座長 そうですか。幾つかこちらから調査会としての判断みたいなものが示されていると思いますが、少しもし説明をしていただければ、つまり、毒性影響なのかどうなのかのあたりも含めてですけれども、例えばネコでの試験成績等について、もし追加で御説明いただける点があれば。

○印牧専門参考人 まず、サルについてですけれども、やはり普通一般的に毒性で行われる網膜に内封物が認められました。それに対してのいろいろ形態学的な検査は毒性学的なルーチンの検査で行っています。そしてなおかつ、その機能に対しては毒性学でよく使わ

れている通常の網膜電図検査を行っています。ところがこの私が見るところに、毒性あるかなしかというところが一番関心だと思うのです。それで、内封物におけるものが直接的に機能に障害するかどうかというところが関心事でありまして、それについては 0.6 mg/kg 体重/日投与群についての問題は、明らかに網膜電図検査で議論していくというのは、全体の普通は一般的に光を網膜に視野で暴露されているときに発生する網膜電図が、正常な波形を行っているかどうかということが指標になる、評価になります。そうしますと、この内封物というのは局所的な部分が散在しているということですので、それから考えますと、まずは局所的に内封物そのものの部位、もしくはその周囲が障害を受けているかというのが一番関心事かと思うのですが、一般的な網膜電図検査では、それが知ることができないという制約があるということです。

最近では、多局所網膜電図という、それぞれ網膜の局所的な部分を測るということも行われて、実験動物分野においても検討がなされているので、ただし、それが毒性のルーチンの検査になっているかというところではないということでありまして、やはりそれが形態的な変化になっていないという部分の前提であるならば、ここに書いてあるコメントになるのではないかというふうに判断いたしました。これがサルでの問題です。

○梅村座長 その機能への影響を及ぼす可能性が否定できないというのは、そういう意味ですか。

○印牧専門参考人 そういうことになります。

○梅村座長 ありがとうございます。米谷先生、何か追加のコメントございますでしょうか。

○米谷専門参考人 ざっと資料を読ませていただいて、ここに 56 ページに書いてありますように、黄斑には加齢黄斑変性で注目されているルテイン、ゼアキササンチン等の黄斑色素があります。この黄斑色素は生理的に存在しているわけですが、その異性体と申しますか、ちょっと形の違ったカンタキササンチンがどう働くかというところが問題になるかと思えます。β-カロテンの中で、カンタキササンチンだけがこの結晶をつくるようです。しかも用量依存性であって、時間でなくて投与された量が多いと結晶として出てくる。ERG 網膜電図で、b 波が少し低くなるということから、ミュラー細胞という網膜にあるグリア細胞にどうも取り込まれていると推測されます。ですから、今、印牧先生がおっしゃったように、網膜電図というのは広い範囲で網膜が障害されていないと変化が出てこないのですけれども、実際にこの網膜電図でそういった b 波の低下が出ているということは、広い範囲でこれは代謝、どうもほかの β-カロテンと違った代謝系を受けて異物として残っている。しかも、網膜の表面に出てくるわけですね。それが網膜上膜を形成するのですけれども、それはファゴサイトーシスという貪食能を持った細胞が出てきて、それを取り込もうとして、膜を形成すると考えられますが、そういった反応を見るとやはりこれはカンタキササンチンの代謝されきれなかった結晶が異物として反応している可能性は高いなというふうに理解されます。

○梅村座長 ありがとうございます。それが沈着していること自体が毒性影響になるだろうという判断の根拠ということによろしいですか。

○米谷専門参考人 そうですね。

○梅村座長 この点について、一般の毒性は、中江先生、塚本先生、御担当なのですが、何かございますでしょうか。

○中江専門委員 今のところですか。今のところには特にありません。

○塚本専門委員 僕も特に追加とかはございません。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、56 ページの事務局よりというところに関して、代謝の伊藤先生、この 55 ページの 18 行目からの 4 行分の記載がここでいいのかどうかというところについて御意見いただければと思うのですが。

○伊藤専門委員 この論文、36 番の論文は代謝の動態のほうでももう既に引用されていまして、同様の記述がもうありますので、こちらで必要なら残していただければいいですし、動態のほうは特に問題ない、移動する必要はないかと思います。

○梅村座長 場所として毒性のところでもいいのでしょうか。

○伊藤専門委員 もう動態のほうに同じ記載がありますので。

○梅村座長 こちらを削るということですか。

○伊藤専門委員 こちらを削るかどうかは、どうなのでしょう。

○高橋課長補佐 伊藤先生は 55 ページの 17 行目の記載について御指摘いただいていると存じますが、この論文に関しては、動態の項目には記載はさせていただいておりません。

○梅村座長 別の論文で同じような現象に関する記載が動態のほうにあり、こちらは同じような現象の記載が、毒性のほうに置いてあるということなので、もし毒性のほうに置いてしまうのなら両方置くのが良いのではないかということなのですが。

○伊藤専門委員 恐らくなのですけれども、これは同じ内容が *Buser* の 93 年、94 年というのが未公表で、2000 年の 36 番のほうの論文に同じ内容が書かれているようで、その両方を引用しながら、違う内容が記載されているのですけれども、内容的には両方とも動態のほうには既に書いてあるという感じですので、問題ないかなというふうに思いますけれども。

○梅村座長 そうしたら、こちらの部分をこれ削ってしまったほうがいいのかということですか。

○高橋課長補佐 引用論文は違うのですが、カンタキサンチンがルテインやゼアキサンチンに影響を及ぼさないという内容は、2 つの論文にございます。いずれにしても体内動態の項目か毒性の項目かどちらに記載すべきかはご検討いただければと思います。

○梅村座長 そうですね。ですから、この内容はもともと網膜中にある物質に対する影響を見ているので、毒性のほうに置くべきなのか、いやそのまま動態でいいのかというようなところなのですよ。

○伊藤専門委員 23 ページに事務局よりというのがありまして、毒性のほうの審議をし

てから決めるというところがあるのですけれども、きょうのお話でこちらは削っていただいているのではないかと、毒性のほうに残していただければ動態のほうには必要ないのではないかなと私は思いましたけれども、いかがでしょうか。

○梅村座長 わかりました。そうしたらこの部分というか、このもともと網膜中にある物質に対するカンタキサンチンの影響の部分は、毒性のほうに移動するということでよろしいでしょうか。

それでは、そのような形でまとめさせていただきたいと思います。

それから、次に原著論文で、実際は結晶沈着の閾値は 0.6 mg/kg 体重/日であったという記載があるのですが、それを NOAEL に関する記載と読み替えて、55 ページの 22 行目、以上より著者らは、何々が本試験における NOAEL と判断しているとしたのですが、実際この原著論文では、著者らは結晶沈着の閾値は 0.6 mg/kg 体重/日であったとしか書いていないのです。それをこのような形に書きかえていかどうかについて、少し先生方の御意見を伺いたいと思うのですが。毒性担当の先生方、何か。

中江先生、お願いします。

○中江専門委員 この件に関しては昨日ちょっと事務局ともお話ししたのですけれども、私的にはちょっと言葉を加えてほしいと思います。ただし、結論的に、もし皆さんがこのままでいいということになるのなら、議事録にこの議論をしたということが残れば、それで結構かと思えます。

ちょっと加えてほしいと言ったのは、やっぱり書いてあることと違うというのに少し違和感があるので、例えばこの 55 ページの 23 行目の、「沈着物をもとに、」の後に、このドーズを閾値としており、したがって本試験に云々と続ければ、どちらの顔も立つと。

○梅村座長 56 ページの 4 行目で、本専門調査会としては NOAEL は云々であると書いていますが、実際はそのまま淡々と書けばいいのかなと私は思ったのですけれども。

○中江専門委員 私も個人的にはそうです。ただ、お話を事前にしたときに全体の流れの中で、語調を整えたいという意図があると思われて、その意図は別に悪いことではないのですが、ただ言い換えたのだよということがわかるようにしておいたほうがいいのではないのですかと申し上げたのです。言い換えないということであれば、そのほうが私的には結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。ほかの先生、何か御意見ございますでしょうか。

○高橋専門委員 私はこの原著どおり書かれたほうがいいと思います。読みかえが可能であれば、専門調査会としてのコメントで書けばいいだけで、あくまでこれは原著どおり書かれたほうが私はいいと思いますけれども。

○梅村座長 ありがとうございます。ほかにございますでしょうか。

○石塚専門委員 私も原著どおりに書いたほうがここはいいのではないかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。ほかに御意見ないようでしたら、何もわざわざ書きかえる必要もないかと私も思いますので、この 55 ページ 22 行目以下のところは、原著

論文どおりに、閾値云々という形で書いて、次のページで本専門調査会としては、ということ、NOAEL の言葉を出すというふうに変更したいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、一応ここで動物に関する眼毒性、それと全体としてこの動物のところの毒性について、中江先生、お願いします。

○中江専門委員 まず、その眼毒性のことについて幾つかよろしいですか。

何点かあります。1 つ目は 51 ページの 17 行目で、長期反復投与毒性（眼毒性の確認）と書いてありますが、眼毒性の確認という言葉にちょっと違和感があるのと、その前の（4）が長期反復投与毒性ですから、ここは例えば眼毒性とかにしたほうがわかりやすいかと思います。

○梅村座長 何でしたっけ。もう一回。どこですか。

○中江専門委員 51 ページ 17 行目。

○梅村座長 タイトル。眼毒性の確認ですね。

○中江専門委員 眼毒性の確認という言葉の意味がわからないのと、わざわざ反復投与毒性と書く必要もないかと思う。ここは眼毒性の話をしているので、例えばもう素直に眼毒性でいいのではないですか。

○梅村座長 どうでしょう。

○高橋課長補佐 例えば（4）を長期反復投与毒性（眼毒性以外）とさせていただいて、（5）は眼毒性のみとさせていただくのはいかがでしょうか。

○梅村座長 どうですか。

○中江専門委員 別にそれでもいいですけども、「眼毒性以外」も必要ないでしょう。

○梅村座長 長期反復投与毒性には眼毒性というか、全部が含まれてしまうから、そこを抜いたものだということなのだろうと思うんですけども。

○中江専門委員 それはどっちでもいいです。

○高橋課長補佐 「確認」の文言を削除させていただくのはいかがでしょうか。

○梅村座長 4 のほうでは、長期反復投与毒性で眼毒性以外にして、こっちは眼毒性だけにするという形でいいですか。

○中江専門委員 はい。

○梅村座長 事務局、よろしいですか。

○高橋課長補佐 修正させていただきます。

○中江専門委員 2 つ目は、ちょっとこれは私記憶にないんですけども、53 ページの 25 行目から 27 行目にかけてですか、この結晶性内封物について、化学分析の結果カンタキサンチンに関連したものであると判明したというのは、どこに書いてありますか。

○高橋課長補佐 確認させていただきます。

○梅村座長 わかりました。

○中江専門委員 というのは、これその前に何も書いていないので。52 ページから 53 ペ

ージにかけて、そのことは書いていないですよ。

○梅村座長 これはカンタキサンチンかどうかというのは、ヒトのほうの実験で初めて確認したとかという話ではなかったですか。

○高橋課長補佐 確認させていただきますので、ほかの点について御審議いただければと思います。

○中江専門委員 もう一ついいですか。3 つ目は、これは米谷先生にお聞きしたいのですが、56 ページの米谷先生のコメントで、ルテインとゼアキサンチンがそもそも網膜の構成物質であって、カンタキサンチンを投与してもそれらに対して影響がないので、問題がないということですが、この意味は、米谷先生として、この試験で毒性がなかったと判断なさるとい意味ですか。

○米谷専門参考人 いや、私もこれを読んでいて、随分デリケートというか、逆に問題のあるコメントだったなと思っております。ただ、影響がなかったということだけでとどめておいたほうがよろしいのではないかなと思います。

○梅村座長 つまり影響したことによって、二次的な変化が出ているのではないということをお願いいたします。

○米谷専門参考人 そういうことです。そういう意味合いです。

○梅村座長 影響はなかったということ。ここって残らないですよ。議論のための参考資料なので。

○高橋課長補佐 これは、先生からいただいたコメントを、事務局でまとめさせていただいたときに、少し誤解をお招きする表現になってしまったものと考えます。申し訳ございません。先生方のコメントは、評価書の最終版に記載が残るものではなく、審議のお役に立てればと思ひまして、審議時の評価書案に書かせていただいているものでございます。

○梅村座長 ありがとうございます。中江先生、よろしいですか。

ほかに毒性担当の先生、塚本先生、何かございますか。

○塚本専門委員 特にはありません。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにこの毒性、動物実験を用いた毒性のところ。三森先生お願いします。

○三森委員 ネコのところについては、もう説明はしていただいたのですね。58 ページのところ。

○梅村座長 事務局からの説明と、印牧先生から、特段コメント……これからコメントをいただけるのでしょうか。ネコはこれからコメントをいただくということで。すみません。

○三森委員 わかりました。それを聞いてからにします。

○梅村座長 印牧先生、お願いできますでしょうか。

○印牧専門参考人 多分、私の書いてあるコメントはこの事実なのですが、58 ページの表 21-2 についての毒性所見についてちょっとコメントさせていただきたいと思ひます。間接検眼鏡検査といひますのは、簡単に言うと、等像検査法といひまして、レンズと検査

者が自分自身の肉眼的観察をもって眼底検査を見て、所見を記載する内容でございます。そのときにこの所見は輝板という言葉を使っているのですが、これは動物特有な構造でありまして、網膜、ここが光を感受するところですが、その網膜の外層にあります脈絡膜に光の反射板という部分の機能を持っているこの輝板、**tapetum lucidum** という構造を持っています。この部分が一般的に言いますと、輝度が、明るさが上がるというコメントなのですね。私たちは獣医師としてはどういうふうにコメント、所見をとるかということ、明るさが強くなるということ、反射が強くなるということは、網膜が薄くなるというふうな所見をとります。こういう所見が実際、この投与群では 4 mg/kg 体重/日以上で認められたというふうに書かれているので、何らかの要するに肉眼的所見で異常があったのだというふうにこの所見は理解しました。それに対して、実際に 8 mg/kg 体重/日以上では、実際に病理組織学的異常が見られているということで、定性的な肉眼的検査というのは、おおよそ濃度が高くなれば異常所見であると、こういうふうに解釈されるものであります。その辺が問題なのですね。このときに問題になりますのが、網膜電図検査、機能的検査、これは 58 ページの 13、14 行目に書かれているところですが、なお、網膜電図検査においては変化が認められなかったとされているということですので、これは形態的異常と機能が余り一致しないということなので、このモデルとして沈着物のモデルとして適切でないというふうに考えたわけでございます。解釈とそれからその結果に対する私の判断というのを、今、述べさせていただきます。

○梅村座長 ありがとうございます。

三森先生。

○三森委員 網膜色素上皮における変化ですが、ファゴゾームが壊れたことによって網膜色素上皮に退行性変性の像が出ているということですね。ですから、カンタキサンチンにより沈着物が発現するメカニズムとは全然違うメカニズムがあると先生はお考えになっているのですね。

○印牧専門参考人 そういうことなのですね。そのときに、網膜色素上皮は、**tapetum** という構造がある部分の網膜の色素上皮は、色素を持っていない構造でありまして、これが一律に網膜色素上皮、有色であるヒトと同じように同等に解釈できるかどうかというのは、私はちょっと問題があるのではないかとということで、私はここに書かれている判断となりました。

○三森委員 **tapetum**、輝板ですか、これはウシやネコなど、肉食動物に特異であって、人間の場合にはほとんど退化しているのです、そこが違うと思うのですが、このような変化がネコでは色素上皮で起こっているわけです。サルでは起こっていないし、ラットでも起こっていないわけですが、こういうことが継続していくと、色素上皮が壊れるわけです。網膜基底部近くには毛細血管はありませんから、栄養供給は色素上皮から行くしかないと思っているのですが、このような変化が起こると将来的には外顆粒層や内顆粒層のフォトレセプターセルに対して障害性変化が発現するとお考えでしょうか。米谷先生にもその辺

についてお伺いできたらと思います。

○米谷専門参考人 基本的に、網膜の色素上皮というのはとても重要な役割を果たしております。その中で色素上皮の貪食能があります。視細胞は光が当たると壊れ、その一部が脱落していくわけです。それを貪食をして、そしてその老廃物を脈絡膜のほうに流していくという役割を果たしております。ですから、もともとが網膜には貪食能があります。網膜の中に貪食能があるのは、ミュラー細胞と色素上皮です。ですから、そういう意味では貪食は日常行われているわけですがけれども、カンタキサンチンの貪食で色素上皮が壊れるのは意外な結果かなと思われまます。実際、壊れるとすれば、臨床的にはゆゆしき問題になります。ですから、**tapetum** があるということが特殊事情でネコの眼ではそういうことがたまたま起こったのか、そのパーセンテージ的に何例中の何眼にそういう網膜色素上皮が壊れたというか、変性した所見があったのかというのが一番問題になるかなというふうには思いますけれども、臨床的には少なくとも色素上皮が壊れますと、これはいろいろな所見が出てきますので、今までのヒトの報告にはなかったわけですので、そこら辺がちょっとネコとヒトとは違う反応があったのかなというふうに思っております。

○三森委員 文献の 46 番を見させていただいたのですが、色素上皮のファゴゾームが変性している像が載っています。米谷先生おっしゃるように、人とネコの動物種の違い、この辺のところが反映されているのかもしれないですね。

○米谷専門参考人 ここに出ている……。

○三森委員 文献 46 の 690 ページを見ていただくと、電子顕微鏡の写真がありますが、これは色素上皮……。

○米谷専門参考人 これは色素上皮ですね。これ色素上皮の中のファゴゾームがあるのは、特に問題があるわけではなく、異常所見ということには私はならないと思います。ごく普通に存在する所見というふうに思います。

○三森委員 投与群でこれが増えているという表現がされています。

○米谷専門参考人 ですから、ファゴゾームが増えているからといって、それが色素上皮の変性につながるという所見ではないと思います。

○三森委員 この著者は空胞変性ということで、退行性変性をとっているのですね。考察を読むと人間の場合にも要注意というような表現がされているので、その辺は疑問に思いました。

○米谷専門参考人 電子顕微鏡の所見の読み方というのは、非常にデリケートでして、組織の固定の問題から始まりまして、きちんとそれがされているかどうか、それとこれがクリスタルですから、ちゃんと固定されて組織内に残る性質のものなのか、そういったことがあります。組織を電顕用にプロセスする間に、脱落してしまう可能性があるわけですね。ですからファゴスティックアクティビティといいますけれども、それが増加していることはあるのかもしれませんが、それが一定量を超えて **pathological** であるかどうかということはまた別問題なので、これが空胞変性だといきなり決めつけてしまうのは、ち

よっと私は早計かと思います。特にここの Figure.5 を見ますと、空胞の中に拡大した intact の図の中にあるのは、これは明らかに視細胞、外節が食べられた像なのですね。ディスクが何枚かここに見えているのですけれども、これはごく自然に起こっている所見でありまして、特にこれが pathological であるということには当たらないというふうに、人間の電顕所見では、我々はそう判断しております。

○三森委員 そうしますと、ネコでこの所見が出現していますが、これから重篤な網膜障害に移行するとはとらなくてよいということですね。

○米谷専門参考人 この所見だけからは、ちょっと私は結論しがたいなというふうには思いません。

○三森委員 評価書の 59 ページの 7 行目からの本専門調査会としてというところですが、ここの文言のところは「被験物質の投与に関連した影響と考へ、」としているのですが、この辺については御議論いただくということになりますでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。この部分の書きぶりですけれども、どうでしょうね。これ以上のことは言えないかなと思いますけれども、そのあたりは先ほど御説明いただいたような内容から、この書きぶりにされたということによろしいでしょうか。12 行目だと思いますけれども。

○三森委員 網膜の結晶性沈着物が出ていないということですね。しかし、この空胞変性により網膜変性は生じているというように、59 ページの 7 行目から 14 行目のところはそのような形になっています。NOAEL の根拠はその網膜の結晶性沈着物の生成ではなく、網膜の変性のことを言っているのではないかと思うのです。

○梅村座長 ですから、4 mg/kg 体重/日から出た変化と、さらに病理組織学的にも変化が見られた 8 mg/kg 体重/日が連続的な病変の可能性があるというふうに考えているということですよ。ですので、その下が NOAEL だという表記でよろしいですよ。

○三森委員 4 mg/kg 体重/日から見られた変化というのは 58 ページの表 21-2 の間接検眼鏡検査のほうですね。

○梅村座長 肉眼的な変化で。

○三森委員 8 mg/kg 体重/日以上で生じた網膜色素上皮の変化を言っているのではないという理解でよろしいでしょうか。

○梅村座長 印牧先生、この 4 mg/kg 体重/日の肉眼的な変化と。

○印牧専門参考人 そういうふうに解釈します。先ほどのことに関連しまして、ネコの構造なのですが、ネコが全ての網膜の全面に輝板を持っているわけではありません。やや外側の部分のところの三角形の状態に輝板を持っていて、その輝板がないところは人間と同じ構造になります。この論文または試験では、それについての議論を何もしていないところが、実際はその毒性として評価し得ません。要するにヒトと同じ構造の網膜がネコにも存在するのにかかわらず、輝板の肉眼的所見だけを異常所見として評価しているということに着目しまして、私はだからこの肉眼的に異常が認められたら認められたと、異常と判

断し、その異常がなかった部分であるここではネコの場合では 2 mg/kg 体重/日というふうに判断して妥当ではないかというふうに解釈したわけです。

○梅村座長 つまり NOAEL は NOAEL でよいとしても、動物モデルとしてヒトの眼毒性のリスクを評価するには適していないと考えるということによろしいですか。

○印牧専門参考人 そういうことになります。

○中江専門委員 我々がかなり前に見たときには、この 59 ページの 7 行目から 9 行目の消してある文章になっていたと思うのです。これ実は事務局の方がわざわざいらしていただいて、ちょっといろいろ議論をして、結論的には私も専門ではないので、そのときも含めて眼科の専門家の方をという話が出てきたわけです。それより前の時点の話としてお聞きいただきたいのですけれども、なぜこうしたかということ、要は EFSA も早い話これははっきりしないと。どう評価していいかわからんというような論調であったということもあり、それから先ほど来、話が出ている件ですけれども、もしこの間接検眼鏡の結果と病理の結果が、一連のものであるとすれば、肉眼のほうが下の用量で出ているというのはちょっと微妙ですねというのもあり、もし違うものであるとすれば。

○梅村座長 いやこれプラスなのでは。肉眼プラス病理でも出たということなのではないですか。

○中江専門委員 8 mg/kg 体重/日以上で病理では、所見が出たのですよね。肉眼では 4 mg/kg 体重/日ぐらい出ているから、肉眼のほうが低い用量で出ている。一連のものだとすればちょっと、あれっというところもあり、逆に違うものだとすれば、よりわけわからないということがあったわけです。そういったことを前提に、また、繰り返しになりますが、いずれ眼の専門家の先生に見てもらおうという前提もあって、さらに EFSA の評価のやり方も念頭に置いて、このものはよくわからないので評価すべきでないという判断をしていたわけです。ですので、今の一連の議論を伺っていると、そこへ戻したほうがいいような気がしないでもありません。ただ、現時点で既に専門家の御意見を伺っているわけですから、それをもとに議論していただきたいですけれども、今の一連の議論を聞いていると、特にヒトのことを考えた場合には、余りこれを毒性として重要視すべきでないのかもしれないとも思います。

○梅村座長 だから、印牧先生としては、ネコのこの試験のこの病変の毒性学的意義を説明していただいたのだと思いますが、さて、ではそれをこの評価書としてどうするか。評価書の中でどんな位置づけにするかということなのだろうと思うのですね。多分、中江先生がおっしゃっているのは、NOAEL の判断はやめようと。NOAEL の判断はしないでという御意見なのだと思いますが、どうでしょうか。ただそういう報告がある以上、それに対する毒性学的意義について記載することには、僕は記載したほうが良いと思うのですが、そうだけれどもネコは適切ではないので、動物モデルとして適切でないので、NOAEL を判断しなかったという終わり方ではどうでしょうか。

○中江専門委員 ですから、一応その辺のことを暗示する形で、もともとの文章は、ネコ

に眼毒性を認めるけれども、詳細がわからないから NOAEL を判断しないと書いていました。EFSA が言っているように、動物モデル、少なくとも網膜結晶性変化、つまりヒトの毒性に通じるようなものを見る動物として、ネコは適切でないという書き方を、もともとはしていたのです。

○米谷専門参考人 ちょっと余分なことを言うようなのですけれども、先ほど挙げられた 46 番の文献で、ネコを 5 匹使って実験をしているわけですね。一応、光の当て方というか、ちゃんと周期性の光を exposure をしているというところまではいいのですけれども、屠殺する前に 30 分の暗順応をされたというのですけれども、これは不十分なのですね。やはりデイリーリズムがありますので、例えば錐体と杆体は時間帯が、貪食され始める時間が違うのです。杆体は夜活発に貪食されるようになるので、ただ、30 分では多分不十分だろうと思うのです。そこら辺の、ですから 5 匹が全部同じ条件で屠殺されているかどうかという、そこら辺も今の実験レベルでは要求されるのですけれども、これは残念ながら昔の論文なので、非常に基準が甘いということになりますので、これはこの一つの文献だけで、その毒性を判断するというのは、ちょっと色素上皮を判断するのはちょっと危険かなというふうに思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。印牧先生、よろしいでしょうか。そうなるこのもともとの文章ですけれども、詳細が不明であり、NOAEL の判断を行うことが適切ではないというのがいいのかと。

○印牧専門参考人 そのほうが私としてはすごくスムーズに、私が言っていることが何か堂々巡りしているので、このほうがすっきりします。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、このところは前に戻りまして、ネコに眼毒性が認められたものと判断したというところについては、印牧先生の御判断もいただいたということで、しかし、詳細が不明なので、NOAEL の判断を行うことは適切でないと考えたということにさせていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

ありがとうございます。それでは、一応、ここで動物を使った眼毒性に。

どうぞ。

○中矢係長 先ほどの中江先生からの御指摘、53 ページの 25 行目以下の部分について説明いたします。この記載は、JECFA の評価書の記載のとおりでございますが、「以上より」という文言があることにより、25 行目までの文章をまとめたものであるかのような誤解を招いてしまうかもしれませんので、「以上より」を削除させていただければと思いますが、いかがでしょうか。

- 中江専門委員 それはそれでいいのですけれども、だとするとさっき私がお聞きした、化学分析に関連したものというのは、どういう意味で言っているのでしょうか。もうかなり前なので、はっきりしていませんけれども、それを見た記憶がなかったので。
- 石塚専門委員 化学分析の結果のところを、ちょっとここの今の 54 ページに書かれてある文献に入っていないかもしれないのですけれども、ヒトの分析を使った 28 番の参考文献では、NMR とかを使って割と構造をかなり詳しく。
- 梅村座長 それはだからヒトのほうの眼毒性の中で紹介してあるのですよね。
- 石塚専門委員 はい。
- 梅村座長 それはそうなのですけれども、多分、中江先生がおっしゃっているのは、この動物実験に関する記載が続いて、その動物実験の中では沈着物をカンタキサンチンと同等したような内容が出てきていないのに、なぜここに出てくるのかということだと思えるのですけれども。
- 高橋課長補佐 この記載につきましては、JECFA の評価書をもとに書かせていただいております。参考文献 6 番の JECFA の評価書、8 ページの一番下の段落、下から 3～4 行目において、「by chemical analysis」で、カンタキサンチンだとの記載がございます。ここをもとに記載させていただいております。
- 中江専門委員 それでは困るのです。何のことかわからないのです。だからこれしかないでしょう。
- 高橋課長補佐 原著が未公表のため評価書を踏まえて記載させていただいているものがございますので、これ以上は。
- 中江専門委員 だとしたらやっぱり 26 行目から 27 行目の「化学分析」から「及び」まではとってしまったほうがすっとしますよ。何ですかこれは、というふうに答えられないです。
- 梅村座長 しかし JECFA の記載だと、出典はわからないけれども、この記載があるということですよ。
- 高橋課長補佐 JECFA は原著を確認した上で記載したものと思いますが、評価書の記載ぶりについては次回までに御相談させていただいてもよろしいでしょうか。
- 梅村座長 わかりました。よろしいですか。
- 中江専門委員 まずそれを拝見してから。
- 梅村座長 わかりました。それでは、何度も言っていますけれども、動物実験のほうについては、一応これで審議が……。
- 中江専門委員 先ほどのネコの話を変えると、60 ページの 31 行目からの文もそれにつれて変えるということでもよろしいですか。
- 梅村座長 そうなりますね。いいですかね。それは連動して。
- 高橋課長補佐 31 行目からは、もとの文章の、「詳細は不明ながら・・・」に変更させていただくとのこと、承知いたしました。

○梅村座長 よろしいですか。では、一応動物実験のほうはこれで審議が終了したということで、ヒトの知見に移らせていただきます。

○石塚専門委員 ちょっと今回の件ではないのですが、動物実験のところ、51ページの3行目なのなのですが、細かいところでちょっと言葉の問題なのですが、雄1匹で肝中心部と書いてあるのですが、これは原著というか、もともとが midzonal なので、zone 2 か小葉中間帯のことかなとちょっと思ったのですが、いかがでしょうか。

○梅村座長 小葉中間帯がいいですかね。事務局、よろしいですか。

○中矢係長 修正させていただきます。

○梅村座長 よろしく願いいたします。

ほかにございますか。ないようでしたら、事務局、ヒトのほうの知見について、説明お願いいたします。

○中矢係長 69ページの10行目から、ヒトにおける知見のうち網膜への影響をまとめています。

まず、16行目からの症例報告レビューですが、カンタキサンチンを摂取したヒトに網膜結晶性沈着物が認められた症例報告が複数ございます。26行目の一番最後あたりに、用量または投与期間との間に明確な関係を見出すことはできなかったと記載しております。

70ページの1行目、メタアナリシスを御覧ください。公表文献25報、未公表文献7報をまとめ、7行目にありますとおり詳細な評価が可能な411例について分析をしているものでございます。10行目にありますように、網膜結晶性沈着物の生成が認められたものは95例で、その用量と発生率の関係は、表27-1及び表27-2のとおりであったということでございます。表27-1のとおり、30 mg/人/日未満のヒトでは、発生率は0%で、それ以上では発生率は用量依存的に増加していくというものでございます。

71ページ2行目を御覧ください。以上より著者らはこのメタアナリシスにおけるNOELを30 mg/人/日未満であり、服用量合計が3,000 mg/人と評価しております。食品安全委員会は2004年過去の評価で、著者らと同じように、NOAELを30 mg/人/日としております。

EFSAはBMD解析を行っておりまして、BMDL₀₅を12から20 mg/人/日、PODを0.3 mg/kg体重/日として、後述の介入試験のNOAELも含めて、ADIを0.03 mg/kg体重/日としていただいております。なお、11行目に介入試験(p69)とありますが、これは誤りで、正しくはp75です。失礼いたしました。15行目、本専門調査会としてはJECFAや2004年の食品安全委員会の判断を是認して、NOAELを30 mg/人/日、体重50 kg換算では、0.6 mg/kg体重/日と判断したとさせていただきます。

事務局よりのコメントを記載させていただきます。表27-1、表27-2で示されている分布以上の詳細な分布はわかりませんでした。米谷専門参考人からは、「原著論文やJECFA、EFSAの報告だけでは、各症例の背景が明らかではありません。エビデンスとしては、後に記載のArdenら(1989)による介入研究のほうが強いと考えます。」とコ

メントをいただいております。

21 行目の②から、73 ページの 10 行目まで、結晶性沈着物の発生部位及び用量に関する報告をまとめております。個別の報告について説明は省略させていただきますが、72 ページの 19 行目、1987 年の症例報告をごらん下さい。この報告では、26 行目にありますように、多数の大きな結晶が肉眼観察されておりまして、その結晶はカンタキサンチンだと同定されたということでございます。

続きまして、73 ページの 11 行目から、網膜結晶性沈着物の可逆性に関する報告をまとめております。ここにありますように、a、b、c と 3 つの報告がございますが、服用の中止によってその結晶が減少していたり残っていたりと、結果はさまざまとされております。

74 ページの 1 行目から、網膜機能への影響に関する報告をまとめております。まず、米谷専門参考人からのコメントを紹介いたします。「カンタキサンチンを摂取したヒトにおける網膜機能障害の報告が複数ありますが、これらの報告においてカンタキサンチンの摂取との因果関係は特定されていません。」といただいております。例えば網膜機能への影響として報告されているものは、3 行目の a の症例報告ですと、5 行目から 6 行目にあるように、目の眩み、かすみ、視野障害があります。9 行目の b の症例報告では、12 行目の眼電図検査における暗順応のわずかな遅延、まぶしい光にさらされた後の暗所視の視野が狭くなることがあります。25 行目の d の症例報告では、28 行目にあります網膜電図検査において、b 波振幅のわずかな減少などが挙げられております。

75 ページの 30 行目から介入研究がございます。カンタキサンチンをこれまで 0～10 年間、合計 170 g 服用した症例を含むポルフィリン症症例の 13 例にカンタキサンチンを 76 ページの表 28-1 の①、②、③の摂取方法で、順番に用量を増加させ、投与する試験が実施されております。その結果が 76 ページの表 28-2 でございまして、60 mg/人/日以上で、暗順応 b 波振幅の減少があったということでございます。また 90 から 120 mg/人/日まで用量を増加させると、さらにそれは増強されたということでございます。

76 ページ 24 行目を御覧ください。本試験における NOEL は 15 mg/人/日とされておりますが、短期間摂取に基づくものであることに留意すべきであるとされております。28 行目、JECFA は本試験における NOEL 0.25 mg/kg 体重/日をもとに ADI 0.03 mg/kg 体重/日を設定しております。

77 ページ 4 行目、食品安全委員会は過去の 2004 年の評価で、NOAEL を 0.25 mg/kg 体重/日とし、これをもとに ADI を 0.03 mg/kg 体重/日としております。EFSA も同様に本試験の NOAEL を 0.25 mg/kg 体重/日としておりまして、先ほどご説明いたしましたメタアナリシスの結果も考慮し、ADI を 0.03 mg/kg 体重/日としております。

ただし、11 行目から 14 行目までに記載されているように、この網膜電図変化が軽度で臨床上の意義がないということ、市販錠剤に含まれる β-カロテンの寄与について不明であることなどもあわせて指摘されております。17 行目からですが、本専門調査会としては、

これら国際機関や 2004 年の食品安全委員会の判断を是認して、本試験における NOAEL を 0.25 mg/kg 体重/日と判断したとさせていただきます。

米谷専門参考人からは以下のように、「結晶性沈着物の生成や暗順応 b 波振幅の減少だけでは、必ずしも視力等の機能障害が認められたとは言えませんが、機能への影響を及ぼす可能性が否定できないことから、本所見を毒性と判断し、NOAEL を 0.25 mg/kg 体重/日とする JECFA や 2004 年の食品安全委員会の判断を支持します。」といただいております。

ヒトにおける知見については以上でございます。御審議をお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、米谷先生から、特に 71 ページの 19 行目にあります、特に問題になっています報告が、この b のメタアナリシスの試験と、これ g が h の間違いなのですけれども、介入試験、この 2 つの試験を国際機関では評価に使用しているのですが、米谷先生からのお話ですと、エビデンスとしては後者のほうが強いということ、それから後者のほうの試験で認められた病変の意義などについて、御説明いただければと思いますが、よろしくをお願いいたします。

○米谷専門参考人 明らかに薬物を服用してその評価をする場合には、コントロールが必要なのですね。腎がんの場合には臨床においてはコントロールがとれない。これが一番に問題になります。投与前の状態が確かにこうであった、投与後にこうなったということが説明がつかないと、それを直接的にその因果関係を同定するということはできないわけですね。特に網膜変性ということになりますと、diffuse などというか、びまん性の変化がきているとすれば、そういう薬物の影響も考えなくてはいけないのかと思うのですけれども、スポットで例えば来たど、たまたまそういう変化があったということも否定できない。これはそういうスポットで来るような変化というのは、臨床上、日常よく経験することですので、それとその薬物の服用と直接関係づけるというのはちょっと早計というか、危険を伴うであろうというふうに私は判断をしました。

それからそういう意味で、きちんとコントロールのある Arden らの報告のほうが、信憑性が高いというふうに判断したという次第です。

○梅村座長 続いてこの介入試験に出てきた病変の意義について、EFSA のほうは少しそれに否定的な見解が出ていますので、そのあたりについて御意見いただければと思うのですが。網膜電図変化等ですかね。

○米谷専門参考人 網膜電図は非常に鋭敏な反応ですね。ただ、先ほど動物実験の毒性のところでもお話しさせていただきましたけれども、網膜全体に影響が及んでいなければ、網膜電図への影響が出てこない。基本的には。そういう性質があります。それから、例えばここに書かれているまぶしさとか、非常に定量ができないものなのです。ですから、定量、客観的なその評価のできないものをもってその評価をするというのは、なかなか難しいだろうと。それから、暗順応検査というのは非常にデリケートなこれも検査で、長時間かかります。少なくとも 45 分以上はかかる検査ですので、その個体の被験者の体調に

も影響するでしょうし、しかも夏と冬で結果が違うということ自体がなぜと、理解のできない記載がされているわけで、そういうことからすると、やはりもしそうであるならば、科学的な説明がなされなければいけないわけですがけれども、そこら辺がちょっと曖昧なように思いました。ということです。

○梅村座長 ただ、機能への影響を否定することはできないということですか。

○米谷専門参考人 ええ。ですから、網膜電図の b 波に明らかに影響があったという、Arden、これは本当の網膜電図のプロ中のプロですので、そういう意味ではこの彼らのペーパーは、私は信用していいだろうというふうに思っております。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに、森田先生、コメントいただけますでしょうか。

○森田専門委員 先生にお聞きしたいのですが。一応、この介入試験以外の部分では、毒性所見として結晶性沈着物のことを記載しているのですがけれども、もちろんこの Arden らの介入試験でも、結晶性沈着物のあるなしという記載はあったとは思いますが、その部分はこのペーパーでは毒性所見のところに書かなくてもよろしいのでしょうか。

○米谷専門参考人 その辺りの判断はわかりませんが、少なくとも薬物を投与した、b 波が変化したという事実は、薬物の影響ということになりますので、それを毒性ととるかというのはまた立場によって違うと思いますけれども、少なくとも薬物の影響はあったというふうには判断。

○梅村座長 沈着物が……。

○森田専門委員 評価書本文の中にも、76 ページの 14 行目に網膜内に結晶が認められた例では、特に程度が大きかったというふうに書いてありますので、記載があるのに評価書の毒性所見に何も表記がないのは、ほかのところと見比べたときに気になるかなと思っております。実際、ざっと見ただけなので私は専門ではないので理解が足りないかもしれないのですが、論文中にもやはり 60 mg/人/日から結晶物がふえたというような記載はあったと思っておりますので、それも同時に書いていただいても。ただ先生がおっしゃるように、ここではやはり毒性学的な大きな意義としては、この暗順応 b 波振幅の減少をもって NOAEL と判断としたというふうな形ではいいかと思うのですが。

○梅村座長 はっきりと沈着物が 60 mg/人/日から見られたというような記載にはなっていないのですよね。

○森田専門委員 そうですね。増えたというような感じで、そこに有意差があったとか、そういう記載にはなっていないですね。

○梅村座長 それを例えば表の中に書いてしまうと、少し原著からはみ出ているかなという気もしないでもないですが、それであれば本文のほうでその記載をそのまま書くとか、例えば沈着物の認められた例では、より強い変化があったというような形で記載するというのはどうですかね。

○森田専門委員 沈着物が認められたということからも、やっぱり本文のほうには少し書いていただいたほうが、評価書の 76 ページに急に出てきますと、少し唐突な感じがしました。

○高橋課長補佐 ご指摘を踏まえ、沈着物に関する記載については検討させていただき、先生と相談させていただければと存じます。

○梅村座長 毒性の記載に、はっきり書いていない部分で、想像で表にまとめるのはよくないという気もします。ちょっとその辺は確認していただいて。

○高橋課長補佐 確認の上、ご相談させていただきます。

○森田専門委員 全体に、症例報告なんかのところは、全部 1 つ 1 つ表にはしていませんよね。だから書きぶりの問題だとは思ったので、特に大きな問題とは捉えていなかったのですけれども。

○梅村座長 わかりました。

それでは、一応今のところは表の記載はこのままにして、文章のほうに少しそのあたりを詳しく記載するという形にしたいと思うのですが、米谷先生、それで結構でしょうかね。ありがとうございます。

よろしいですか。祖父江先生、お願いします。

○祖父江専門委員 70 ページのメタアナリシスのほうなのですけれども、この表 27-1 の発生率が一番上の 30 mg/人/日未満がゼロと書いてあるのですけれども、例数が何か 7 例なのですね、ここの部分だけ。全体としては 411 なのですけれども、ほかの群が例えば 2 番目の 30~44 mg/人/日だと 135 例とか、次の 45~59 mg/人/日が 79 例とか、極端にここの部分が少ないのですね。それで本当にゼロかということ、ややどうかなというところがあって、なので結論としてはこれでいいのだと思うのですけれども、やっぱり高用量のところのデータをある程度は見て、何か傾きを考えて、イベントゼロのところはどれぐらいようなことが、ある程度は必要ではないかと思うのですけれども、そういうこと……。

○梅村座長 それで多分、EFSA は。

○祖父江専門委員 EFSA がそれをやっていると。

○梅村座長 BMDL を導入したというのはそういうことなのだろうと思うのですが、もともと数値は未満なので、NOAEL は 30 mg/人/日ではないのですよね、実際。

○祖父江専門委員 はい。だから、ちょっとここの表に例数を書き加えて、ちょっと要注意みたいな感じの、少なくともそこは見ていますよというところを、ちゃんとこの評価書に入れたほうがいいのではないかと思うのですけれども。

○梅村座長 よろしいですか。

○高橋課長補佐 それでは、表に症例数を追記させていただきます。

○頭金座長代理 結論としては、やはりメタアナリシスよりも介入試験のほうを重視すべきという結論でよろしいのですか。

○祖父江専門委員 やっぱり相当バックグラウンドが違うものを比較していて、オッズ比

なんか計算していますけれども、そんなことしたって別に背景因子のインバランスというのは全然変わっていないので、この発生率自体の計算がかなり注意を要するものと思います。

○梅村座長 症例数も少ないですしね。どうでしょうか。

○中江専門委員 今の御議論を聞いていて思ったのですけれども、そうすると、71 ページの 15 行目から 17 行目に、一旦メタアナリシスのことに関して本調査会は云々と書いてありますけれども、これを外してしまっ、眼毒性に関する話が全部終わる 77 ページの 17 行目から 19 行目に、現在、これは Arden らの介入試験のことだけを書いているわけですけれども、それを全部のまとめという形に変更して、先ほど米谷先生がおっしゃったようなことを含めて書かれたほうが、誤解が少ないと思います。

○梅村座長 動物のほうにも最後まとめという形で入れさせてもらっているの、ヒトのほうの報告についても、まとめという形で入れていきたいと考えています。この議論を踏まえての結論みたいな形で、まとめを書かせていただきたいと思っています。

○高橋課長補佐 中江先生の御意見を踏まえ、71 ページの 15 行目からのメタアナリシスのまとめにつきましては、削除させていただくことでしょうか。

○梅村座長 書かないというのは、だからつまり NOAEL と判断しないからです。

○中江専門委員 今、71 ページの 15 行目から 17 行目、及び 77 ページの 17 行目から 19 行目までは削除したほうがわかりやすいです。そうでないと混乱します。それを削除した上でまとめという形で、先ほど来の議論を踏まえた形で、ヒトにおける眼毒性の全体のまとめを書くほうが、誤解がないです。

○梅村座長 それは書く予定ではあるわけですね。項目立てして。

○高橋課長補佐 ヒトの眼毒性に関する全体のまとめにつきましては、動物試験の項目のように書かせていただく方向で考えておりましたが、各試験の御判断につきましては、全部削除してしまってよろしいのでしょうか。

○中江専門委員 何でそういうことを言うかということ、通常は各試験で書いているわけですね。ところが今回の場合もそれをやってしまうと、メタアナリシスのところで一旦判断を書いてしまうことになります。だけれども、ここのコメントにもあり、また議論にもあったように、メタアナリシスのことでどうこう言うことは、必ずしも望ましくないということなのです。そういうことはわかっているのに、これを書いてしまうと、ここだけがひとり歩きする可能性がある。どうせ後でまとめるのなら、このメタアナリシスのことにも触れるわけですから。それは介入試験についても同じです。普通ならこれはこうです、これはこうですとひとつひとつについて判断を言っても大丈夫なのだけれども、今回の場合はこちらの試験に問題があって、それよりこっちの試験のほうが良いというような議論がされているのに、問題があるほうについてまでも、一々まとめる必要は全くないというか、屋上屋を重ねて混乱を招くだけです。しかも、それぞれの試験についてまとめをするというのなら、それぞれの症例報告についてしていないでしょう。する必要はない

ですけれども。だから、通常とは違うパターンだということを認識してください。

○梅村座長 つまり、例えば動物実験のときのように、NOAEL を評価しないとか、この形のこの報告に対して、専門調査会としての疑問点を書くというのはだめなのですか。ただ、まとめの中でまた同じ文章が出てくることは否めないけれども。

○中江専門委員 いや、ですから繰り返し言っていますけれども、通常はそれでいいのでしようけれども、今回のヒトの眼毒性の場合はそれをやってしまうと混乱することがあるので、今回に限ってはそうしないことにしたらいかがかと申し上げているのです。

○高橋課長補佐 先生のご指摘のとおりとは存じますが、先生方のご議論を踏まえますと、メタアナリシスの方は NOAEL を記載するのではなく、本試験から NOAEL は判断できないといったふうにまとめさせていただくという方法もあるかと思えます。

○梅村座長 実際、NOAEL はとれないですよ。未満だから。

○中江専門委員 私の意見は言いました。

○梅村座長 どうでしょうか。ほかの先生方。

○頭金座長代理 本専門調査会としてはというところに、先ほど米谷先生と祖父江先生からいただいたコメントを記入して、このデータから NOAEL をとることはできなかったというようなまとめを本専門調査会としてしたということではいかがでしょうか。

○梅村座長 通常のパターンですよ。だから中江先生、ちょっとそれだと混乱が起きるのではないかというお話でしたが、ほかの先生、何か御意見ございますでしょうか。一応、通常パターンでつくってみて、もう一度皆さんにお目通しいただくので、中江先生もそのあたりもう一回見ていただいて、御感想をいただければと思いますが、よろしいでしょうか。

となると、ここのところに少し今祖父江先生や米谷先生から伺った内容について記載をする必要が出てくるのですけれども。もともとメタアナリシスのほうではなくて、介入でいいかということあたりは、これでよろしいでしょうか。専門調査会として、今回は介入試験の結果を評価に用いるというあたりは、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そういう形で、このメタアナリシスのほうには少しその問題点等を列挙していただいて、NOAEL は評価できなかったという形で結んでいただければと思います。よろしいですか。

それで、介入のほうはこのままでいいのでしたか。それで改めて項目を立ててまとめの文章を入れ、まとめの文章の原文は、事務局のほうで。

○高橋課長補佐 まとめ文章につきましては、今、いただいたこの 2 つの試験のご判断に加えて、米谷先生から、各症例報告に関しても、例えば 74 ページの冒頭などに書かせていただいているように、幾つかコメントを頂戴しておりますので、これらをまとめた形で案を作らせていただければと存じます。

○梅村座長 各委員の先生に見ていただくという。

○高橋課長補佐 はい。また次回御審議頂くときにお願いいたします。

○中江専門委員 何度も同じことを申し上げてあれですけども、もし、各試験について、本専門調査会の云々とするのであれば、先ほど申し上げたように、症例報告全てにおいてそれをしないと、片手落ちになります。症例報告については、今事務局がおっしゃったように、米谷先生のほうからコメントがあるのでしょうか。私が全部今回に限り、全部まとめたほうがいいのかというのは、そこも含めての話だということ、御承知ください。

○梅村座長 ありがとうございます。どうでしょうか。

○高橋課長補佐 各症例報告に個別にまとめを書くということではなくて、特にこの2試験は各試験にもまとめを書かせていただきつつ、全体のまとめを最後に書かせていただければ。

○中江専門委員 だから、ではどうして2つだけまとめるの。

○梅村座長 先生、本当にそうすると、混乱するかしらね。

○磯部評価第一課長 すみません、ちょっといろいろこだわりもあるみたいなのですけども、結局、中江先生がおっしゃっていることは、ヒトの試験の場合に、エビデンスレベルは非常に下がると。そういったものを一個一個全部コメントをつけるのかということ、動物試験の場合にはそれほどエビデンスレベルに差はない。ただ、そうは言っても、プロトコール上の問題があって、参考資料にしたりすることはあるけれども、今回は特に症例報告と、メタアナリシスとは言っても、事実上、メタアナリシスになっていないというデータですよ。それからあと介入試験とあって、非常にエビデンスレベルが違うものがある場合について、一個一個言うよりは、まとめてエビデンスレベルの差も含めながらどういうふうに全体として見たらいいのかというほうが、まとめとしてははっきりするのではないかということだと思うので、そうであればまた少し事務局で相談させていただいて、うまいまとめをちょっと考えさせていただきます。

○中江専門委員 まさにおっしゃるとおりです。

○梅村座長 ほかに御意見ございますか。

○森田専門委員 あと、先ほどからもありましたように、結晶生成物の内容がカンタキサンチンであるという報告は非常に重要だと思いますので、まとめの部分でも、ヒトではこういう症例報告で確認されているので、カンタキサンチンの毒性として、このように考えたというふうにまとめていただければと思います。

○梅村座長 それはそう思います。石塚先生、先ほどおっしゃっていたのは、この内容でよろしかったですか。

○石塚専門委員 そうです。それで、論文の原著のほうには、カンタキサンチンそのものではなくて、リポたんぱく質の結合体であるというような書き方があるので、そこをちょっと詳しく書いておいたほうが親切かなと思いました。

○梅村座長 ありがとうございます。ほかにございますでしょうか。

以上で、印牧先生、もうこれで結構でしょうか。それ以上のことは、米谷先生も特に。それでは、眼毒性についてはこれで審議を終了したいと思います。

それでは、前回まで審議していた部分で、評価書案に修正のあった箇所について審議したいと思います。事務局、説明お願いいたします。

○中矢係長 8 ページを御覧ください。評価対象品目の概要でございます。15 行目から 16 行目の間を修正させていただきました。前回の、石塚先生のご指摘に基づきまして、*trans* の書き方をアルファベットに統一いたしました。

次、9 ページ 10 行目の起源又は発見の経緯を御覧ください。前回の資料で、12 行目から 13 行目まで自然界のカンタキサンチンについて、定量データが得られていないとの記載がありましたが、穂山専門委員より、ウニやブドウ科の果実に定量的にカンタキサンチンが含まれているという文献があるとのことご指摘をいただきまして、15 行目から 16 行目までのとおり、追記させていただきました。あわせて定量的なデータが得られていないという記載を削除いたしました。

概要の変更は以上です。

続きまして、安全性でございます。15 ページを御覧ください。15 ページの安全性に係る知見の概要で、25 行目の食品中での安定性、16 ページ 7 行目の栄養成分に及ぼす影響、12 行目の体内動態とございますが、特にこちらにつきまして大きな変更点はございませんので、説明は省略させていただきます。

続きまして、32 ページを御覧ください。14 行目から毒性、15 行目から遺伝毒性でございます。次の 33 ページを御覧ください。新しい表を追記しております。前回の評価書案では、遺伝毒性の知見は全て文章で記載しておりましたが、今回の評価書案からこのような表形式にさせていただいております。内容の変更はございません。

35 ページを御覧ください。35 ページの 13 行目の急性毒性、20 行目の短期反復毒性ですが、こちらに大きい修正はございません。なお、修正履歴が多く含まれていますが、内容の修正ではなくて、用量設定や重要所見を表にしたという修正でございます。細かい説明は省略させていただきます。

40 ページの 3 行目から、長期反復投与毒性でございます。41 ページの一番下あたりを御覧ください。石塚先生の御指摘に基づき、このサルの試験におきまして、「色素封入体につきまして詳細が不明のため、毒性かどうかの判断ができないことから、NOAEL を判断した」との記載を、現在の評価書案のとおり「詳細が不明ながら毒性と考えることが適切であると考えたことから、NOAEL を判断した。」と修正させていただいております。

続きまして、45 ページの下あたりを御覧ください。高橋先生からいただいた指摘に基づき、26～27 行目について、「JECFA は可逆性の肝細胞空胞化を根拠に、この試験の NOAEL を評価した」との記載を、「肝細胞への影響を根拠に NOAEL を判断した」と修正させていただいております。

次、47 ページの 17 行目を御覧ください。こちらも同様に高橋先生からの指摘に基づき、同様の修正をさせていただいております。

続きまして、61 ページから発がん性でございます。62～63 ページの試験ですが、今井

田先生のご指摘に基づき、結腸発がん試験との記載を大腸発がん試験と修正させていただいております。

64 ページの 9 行目から生殖発生毒性でございますが、大きな修正はございませんので、説明は省略させていただきます。

67 ページのアレルゲン性、一般薬理でございますが、こちらも修正ございませんので、説明は省略させていただきます。

最後、77 ページのヒトにおける知見の眼毒性以外のところでございます。23 行目の肝臓への影響については、修正はございません。30 行目のアレルゲン性につきまして修正がございます。78 ページの 5 行目からでございます。この試験は蕁麻疹の既往歴のある人 42 例にカンタキサンチンを摂取させたところ、6 例が蕁麻疹を再発したというものでございましたが、この 6 例のうち、カンタキサンチンで反応することを知らなかった 3 例に再度負荷を行ったところ、その 3 人中 3 例で蕁麻疹が出たという記載を追記させていただきました。EFSA は、カンタキサンチンは高用量では蕁麻疹再発を誘発するかもしれないが、アレルギー反応を引き起こす可能性は示されていないとしております。13 行目にありますように、本専門調査会として EFSA の判断は妥当と考えた、とさせていただいております。

修正については以上でございます。また 22 行目からの一日摂取量の推計等につきましては、前回の調査会で、厚生労働省より使用基準案を修正するという連絡があったので、変更後の案を踏まえて御審議いただく点について、ご説明させていただきましたが、その状況に変わりはありませんので、今後、変更後の使用基準案が提出された後に御審議いただきたいと考えております。

以上です。御審議をお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、順を追って評価書のそれぞれの御担当の先生にコメントをいただければと思います。まず評価対象品目の概要について、久保田先生、ちょっと変更箇所等について、御説明をお願いします。

○久保田専門委員 トランスというのを一般的に IUPAC で書く *trans* という英表記にさせていただくということにいたしました。

また、穂山委員が前回天然物中の存在量が記されている文献を探してみるということでした。実際に見つけていただいたようで、それを追記させていただいているということです。

よろしく申し上げます。

○梅村座長 ありがとうございます。この項目について、その他の先生で御質問ございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、体内動態について、伊藤先生、変更箇所等についての御説明を簡単をお願いいたします。

○伊藤専門委員 特に、追加はございませんけれども、一つだけすみません、細かいことで恐縮ですが、29 ページの 25 行目に未公表とあるのですが、これは削除していただいてもいいのかと思うのですけれども。

○梅村座長 事務局、よろしいですか。

○高橋課長補佐 承知いたしました。

○梅村座長 そのほかは。移動するのはどうなったのですかね。

○伊藤専門委員 移動といたしますか、23 ページにつきましては最後のところの文章を削除していただければ、25 行目の「一方、」から 28 行目「されている。」というところまでを削除していただいてもいいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○梅村座長 これ、移動ではなくて。

○高橋課長補佐 この記載につきましては、動態の項目から削除させていただきまして、眼毒性の項目のこの論文のところに移動させていただくということによろしいでしょうか。

○梅村座長 ほかにこの体内動態のところ、その他の先生でコメントはございますでしょうか。

では、ないようでしたら次に遺伝毒性のところ、32 ページ、山田先生。

○山田専門委員 表にするということになりましたので、真っ赤になっていますけれども、この文章の部分を表に簡潔にまとめていただきました。これでよろしいと思います。

ちょっと、今気づいたのですけれども、用量等のカラムのところにマイナスと書いてあるのは、不明ということなのではないでしょうか。

○中矢係長 その主旨で記載させていただいております。

○山田専門委員 記載がないということですよ。

○中矢係長 はい。

○山田専門委員 それならそういう書き方のほうが。つまり、多分、書いていなかったのだらうとは思いますが、記載なしか何かそういうふうな書き方のほうがいいかなど。「不明」とか。

○高橋課長補佐 修正させていただきます。

○山田専門委員 以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。戸塚先生、追加で何かありますでしょうか。

○戸塚専門委員 私も山田先生と同じところを思いましたので、それ以外は追加ではありません。

○梅村座長 ありがとうございます。その他の先生で、この点について、遺伝毒性の項目について、何かコメントございますでしょうか。

ないようでしたら、次に急性毒性、反復投与毒性の眼以外ということで、中江先生。

○中江専門委員 特に追加することはありません。

○梅村座長 塚本先生は。

○塚本専門委員 僕も特に追加はありません。

○梅村座長 ありがとうございます。反復投与のところに（眼以外）ということにさせてもらって、後ろに眼毒性という形で書き直すというのは先ほどお話ししたとおりかと思えます。

それでは、ほかに先生方でこの急性毒性、反復投与毒性等のところで、御質問ございませんでしょうか。

ないようでしたら、次に生殖発生毒性のところですが、宇佐見先生、変更箇所等について、追加の御説明とかありますでしょうか。

○宇佐見専門委員 追加の説明は特にないのですが、修正としまして、「てにをは」を少し直ささせていただきました。具体的には例えば 64 ページの 14 行目にあるような、「Wistar ラットにカンタキサンチンを、表 23 のような投与群を設定して、」というのは、「カンタキサンチンを」の後に読点がなかったもので、それはほかの急性毒性のところもみんな直していただいたようなのですが、それがないと「を」がダブってしまって、意味がわかりにくいので入れてもらったというのが一つです。それから「とされている」という表現が今回あちこちで削除されていたので、全体で削除するのかなと思ったので、それはみんな消してしまったほうが統一されていいのではないですかとかという話だったのですが、今日の資料を見ていると、新しく追加されているところにも「とされている」というのがあって、どういう方針でやっているのかわからないのですが、「とされている」というのは、基本的にいらぬ表現だと思うので、全体を通して削除してしまったほうがいいのではないかなという、そう思った次第でございます。

以上です。

○梅村座長 事務局、どうでしたか。何か理由があるのですよね、これ。書き方として。

○中矢係長 検討させていただきます。

○梅村座長 北條先生。

○北條専門委員 私のほうから特にコメントはございません。

○梅村座長 ありがとうございます。

その他、ほかの先生方から何かコメントございますでしょうか。

それでは、次にその他の試験について、欠席の石井先生から事前にコメントはありましたか。

○中矢係長 特にいただいておりません。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでヒトにおける知見について、眼以外の部分ですけれども、森田先生、お願いします。

○森田専門委員 穂山先生から詳しく付け加えていただいたようで、これで結構だと思います。

○梅村座長 祖父江先生。

○祖父江専門委員 特にありません。

○梅村座長 ありがとうございます。この部分について他の先生方で御質問等ございますでしょうか。

ないようでしたら、一応前回まで審議していた部分で評価書案に修正のあった部分は御承認いただいたということにさせていただきます。

その他、ございますでしょうか。全体として何かコメントがございましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、今回カンタキサンチンについての調査審議はこれまでにしたいと思います。次回以降引き続き調査審議することといたします。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

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。

○中矢係長 必要な資料の整理ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、カンタキサンチンについての議事は終了し、議事の2、その他について、事務局より何かございますでしょうか。

○高橋課長補佐 特にございませぬ。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、全般を通じてでも結構ですが、何かございましたらお願いいたします。

特になければ、本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了いたします。事務局から次回の予定等について、何かありますでしょうか。

○高橋課長補佐 次回の会合は、12月25日水曜日、14時からを予定させていただいております。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第124回添加物専門調査会を閉会いたします。

どうもありがとうございました。