

# 食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

## 第 128 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 26 年 3 月 13 日 (木) 13:58~17:03

2. 場所 食品安全委員会中会議室

### 3. 議事

(1) 2, 3-ジエチルピラジンに係る食品健康影響評価について

(2) 過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質 (過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素) 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)

梅村座長、石井専門委員、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、高橋専門委員、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)

高須専門参考人

(食品安全委員会委員)

三森委員、山添委員

(事務局)

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 1-1 2,3-ジエチルピラジンの概要

資料 1-2 添加物評価書「2, 3-ジエチルピラジン」(案)

資料 2 添加物評価書「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質 (過酢酸、酢酸、過酸化水素、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸、オクタン酸)」(案)

### 6. 議事内容

○梅村座長 それでは、少し早いですが、ただ今から第 128 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 12 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国立医薬品食品衛生研究所の高須伸二先生に御出席いただいております。なお、穂山専門委員、今井田専門委員、祖父江専門委員、塚本専門委員、頭金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す。

それでは、お手元に第 128 回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますのでごらん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、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、資料 1-1、「2,3-ジエチルピラジン」の概要、資料 1-2、添加物評価書（案）「2,3-ジエチルピラジン」、資料 2、添加物評価書（案）「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質」。

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（1）2,3-ジエチルピラジンに関する審議につきまして、資料 1-2 の評価書（案）16 ページにある参考文献の 11 番「被験物質 2,3-ジエチルピラジンの確認結果（要請者作成資料）」が、本日御欠席の穂山専門委員が所属する国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部の第一室において作成されたものでございます。

なお、本品目は、国際汎用香料として厚生労働省が自ら指定手続を行うこととして評価依頼がなされたものですので、企業申請品目ではなく、本品目についての特定企業は存在いたしません。

そのほかにつきましては、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 ただ今の事務局からの報告を踏まえたと、本品目は、同委員会決定の 2 の（1）に掲げる場合のうち、企業申請品目ではないため、④の「特定企業からの依頼により当該調査審議等の対象品目の申請資料等の作成に協力した場合」には該当せず、⑥の「その他調査審議等の中立公正を害するおそれがあると認められる場合」に該当するかどうかを検討する必要があると思っておりますが、事務局から当該文献の詳細の御説明をいただけますでしょうか。

○高橋課長補佐 それでは御説明させていただきます。

今回厚生労働省から提出された資料のうち、資料 1-2 評価書案参照文献 11 番は、先ほど申し上げたとおり国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部で作成された報告でございます。穂山専門委員は同部の部長でいらっしゃいます。また、この文献は第三者より査読されていないものでございます。

当該文献の中身ですけれども、被験物質が各種毒性試験に使用されたものと同一であることを分析して確認したという報告でございます。調査審議の中で本報告の適否が関連する議論になる場合には、中立公正を害するおそれがあり、発言を控えていただくべきものと考えられますが、それ以外の部分におきましては、穂山専門委員が審議に参加したとしても中立公正を害するものにはならないのではないかと考えております。

○梅村座長 ただ今の事務局の説明によりますと、同委員会決定の 2 の (1) の⑥の「その他の調査審議等の中立公正を害するおそれがあると認められる場合」に一部該当すると考えられますが、当該報告の適否に関連する議論、つまり遺伝毒性や反復投与毒性試験の被験物質の同一性に関する審議についてのみコメントや発言を差し控えていただくのが適当であり、それ以外、例えば穂山専門委員の御担当の評価品目の概要部分については、審議の参加やコメントの提出があっても問題ないとするのが適当ではないかと考えられますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」の声あり。)

その他、それでは、提出いただいた確認書についても相違ございませんでしょうか。

(「はい」の声あり。)

それでは、引き続き、議事 (1) に入る前に、議事 (3) その他になりますが、事務局から報告があるということで、よろしくお願いたします。

○高橋課長補佐 前回の審議の際に、添加物専門調査会として毒性所見と判断しない知見を評価書にどう記載するかについて事務局から提案させていただきましたが、整理が悪く、わかりづらい説明となって御迷惑をおかけいたしました。調査会の終了後、各先生方にご検討をいただき、意見を伺いましたので、それらを事務局で整理した内容を御説明させていただきます。

まず、そもそも、なぜ前回こういう提案をさせていただいたかということ を 2 点説明させていただきます。口頭のみのご説明となり申し訳ありません。

1 点目は、まず評価書の記載を整理することで、重要な事項をより明確化したいという趣旨でございます。2 点目は、専門調査会での審議の場におきまして、重要な事項の審議に重点的に時間を使っていただきたいという趣旨でございます。前回の審議後、事務局か

ら、例えば用量別、有意差の有無、試験実施者の判断と専門調査会の判断が異なる場合などで整理することを検討いただけないかと提案させていただいたところでございます。その案でもいいのではないかという御意見もありましたけれども、一方で、事務局で可逆性変化と毒性変化の違いというのを整理できるのかとのご意見、例えば高用量で有意差があったけれども、低用量では同じ所見の傾向などが見られたというような場合に有意差の有無のみで判断できるのかとのご意見、用量相関性は常に一次関数的ではないので、その点に留意が必要であるかのご意見、その辺の判断を事務局のみでまず整理ができるのかとの御意見もございました。また、調査会の運営に関しまして、調査会の時間を効率的に使っていただきたいと申し上げましたが、逆に、これを記載するかしないかという審議に余分に時間がかかってしまうのではないかとのご意見を頂戴したところでございます。

以上でございます。

○梅村座長 ただ今の事務局の説明について、何か御意見、御質問ありますでしょうか。どうでしょう。中江先生、何かございますか。

○中江専門委員 今、高橋さんからおっしゃったのはほとんど私のコメントなので、ほかの先生方の御意見も伺えれば。

○梅村座長 ほかの先生、何かございますか。

そもそも昨年10月以前は全て文章での記載でしたので、この種の問題は起きてこなかったのですが、昨年10月以降から毒性所見を表形式に改めるところで、この表の中にどこまで書き入れるのかということが議論になってきたのだと思うのですが、どうですか。ございませんでしょうか。

○中江専門委員 ちょっとだけ補足すると、結局、なされるのは構わないのですけれども、今、高橋さんがおっしゃったようなことが1つあるのと、もう1つはこれもコメントしたのだけれども、表に入れないものを判断はともかくとして全部きちんと網羅してどうのこうのということになると、むしろ事務局の業務というか手間は前よりも激しくなるのではないかということ。もう一つは、事務局が案を書いてきて、担当専門委員なり、あるいは担当でない専門委員なりが何かコメントをして、それに基づいて分けた場合、ほかの専門委員が違うことを言った場合はどうするのとかいう話になってくるわけですね。だから、その辺は、より一層の事務局のコントロールが大変なことになると思うし、我々も、今ですらバージョンがどんどん変わったものが送られてきて、前のバージョンで見ているときに次のバージョンが来てぐちゃぐちゃになることもあるわけだから、さらにそういうことがふえるのではないかということに危惧します。そういう技術的な問題で、より複雑な状態になるのではないかというのが、私の懸念するところなのです。これの前の段階で、毒性変化、というか多分毒性変化であろうと思われるものについては表に入れるとか、そういうところまでは行ったわけですから、その時点で、あとは残りぐちゃぐちゃ言うなということさえ専門委員がわかっているならば、それでいいのではないのでしょうかね。

○梅村座長 つまり、今回問題になったのは、事務局があるルールみたいなものを文章化

して、これに当てはめて取捨選択しようとしたところに問題があったかなと考えますので、実際事務局の趣旨というのは、先ほど高橋さんから御説明があったように、評価書の記載を整理して重要な事項を明確にするということと、審議の重点を絞るというところでありますので、専門調査会のメンバーが、この事務局提案の趣旨 2 点を踏まえて、今後各試験の評価の際にその点を留意していただければよろしいのではないかと私は思うのですが、どうでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、そのように今後はさせていただきたいと思います。よろしく願いいたします。

それでは、議事 (1) 2,3-ジエチルピラジンに係る食品健康影響評価についてです。

事務局から説明をお願いいたします。

○伊藤係員 伊藤でございます。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、事務局より評価書(案)を中心に御説明させていただきます。

まず経緯を説明させていただきます。資料 1-2、評価書(案)の 2 ページをごらんください。審議の経緯がございます。本年 2 月に厚生労働大臣から添加物の新規指定に係る食品健康影響評価について要請をされ、資料の準備が整いましたので、本日、本品目の初めての御審議をお願いするということでございます。

引き続きまして、評価書案の 5 ページをごらんください。「I. 評価対象品目の概要」でございます。4 行目、「1. 用途」は香料でございます。7 行目から「2. 主成分の名称」、「3. 分子式」、「4. 分子量」、「5. 構造式」とございまして、21 行目、「6. 国際機関等における評価」「(1) JECFA における評価」ですが、2000 年、JECFA は、添加物(香料)「2,3-ジエチルピラジン」の評価を行いまして、推定摂取量が構造クラス II の摂取許容量を下回るので、安全性の懸念をもたらすものではないという評価をしております。

続きまして、6 ページ 1 行目、「(2) EFSA における評価」でございます。2008 年、EFSA は、JECFA で評価された香料の再評価を行っております。その結果、毒性の資料、推定摂取量を評価して、JECFA の結論に同意し、安全上の懸念はないとしております。

7 行目、「7. 評価要請の経緯」ですが、2,3-ジエチルピラジンは、各種食品に天然に生成される成分であるということです。既に欧米においては香料として添加されているということでございます。

15 行目から 23 行目につきましては、いわゆる国際汎用添加物、国際汎用香料の説明等ございまして、厚生労働省が主体的に指定に向けての процедуруするという旨を記載させていただいております。

24 行目、なお、香料については、一般的な食品添加物の指針にはならず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理を行うとしておりまして、食品安全委員会におきましても、「添加物に関する食品健康影響評価指針」で、この「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」で評価するとしており

ます。その「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」では遺伝毒性と反復投与毒性のデータは参照するものとする、としております。

以上につきまして、御担当いただきました久保田専門委員と穂山専門委員に事前に御確認をいただき、この記載で問題なしといただいております、本日の評価書（案）の記載とさせていただきます。

ここまで、御審議のほどよろしくお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、御担当の久保田先生からお願いいたします。

○久保田専門委員 この物質は、御説明がございましたように国際的に汎用されている香料ということなので、今おっしゃったことで、それ以上のことはございません。

○梅村座長 ありがとうございます。穂山先生から何かコメントはいただいておりますか。

○伊藤係員 この記載のとおりで問題ないという旨のコメントをいただいております。

○梅村座長 それでは、この評価対象品目の概要について、何か委員の先生方から御質問等ございますでしょうか。

ないようでしたら、次に移らせていただきます。事務局、続けてお願いいたします。

○伊藤係員 引き続き、どうぞよろしくお願いいたします。

7 ページをごらんください。1 行目、「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」、「1. 遺伝毒性」です。遺伝毒性の試験成績の一覧に関しましては、その下の表 1 のとおりとなっております。Ames 試験が 2 つ、染色体異常試験が 1 つ、*in vivo* 小核試験が 1 つ、それぞれ試験結果概要も記載してございます。

続きまして、8 ページの 1 行目から、その *in vivo* 小核試験の結果について、評価要請者が種々の理由により偽陽性ではないかという考察をしている旨を記載させていただきます。

8 行目から、事前に遺伝毒性の担当の専門委員の先生に御確認をいただいて、まとめの文を記載させていただきます。8 行目、染色体異常試験では陽性結果が認められる。17 行目、小核試験の結果の生物学的意義には疑問が残る。また、Ames 試験の陰性結果が認められているということから、20 行目、「少なくとも香料として用いられる量では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えた」と記載させていただきます。

御担当の山田専門委員、戸塚専門委員からは、「記載のとおりで問題ありません」という事前のコメントをいただき、その旨記載させていただきます。

続きまして 24 行目、「2. 反復投与毒性」です。「(1) ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験」、ラットに 90 日間混餌投与を行いまして、毒性影響は認められなかったとされております。9 ページ 1 行目から、本専門調査会としては、単用量試験なので NOAEL は得られないと判断したと記載させていただきます。

4 行目、「(2) ラットを用いた 90 日間強制経口投与毒性試験」。ラットに 90 日間

本品目を強制経口投与する試験が実施されていて、用量設定は表の 2-1 のとおりでございます。そして、各投与群で認められた毒性所見は表 2-2 のとおり、最高用量の 4 mg/kg 体重/日群のみ各種所見が認められたと記載させていただいております。

また、14 行目から血液学的、血液生化学的及び尿化学的データ並びに臓器重量の一部に変化は認めたが、種々の理由により毒性とは判断しなかったと記載させていただいております。

19 行目、試験担当者の判断を記載してございます。NOAEL は 0.4 mg/kg 体重/日と判断したということでございます。

23 行目、本専門調査会としては、4 mg/kg 体重/日投与群で認められた各種所見から、本試験の NOAEL を 0.4 mg/kg 体重/日と考えたと記載させていただいております。

その下から四角囲みで 11 ページまで、事前の御確認を御担当いただいた中江専門委員、高橋専門委員、高須専門参考人の御意見を記載させていただいております。

続きまして 11 ページ 2 行目、「3. 発がん性」です。評価要請者によれば、発がん性試験は行われておらず、各国際機関等においても発がん性評価は行われていないとされております。

8 行目、「4. 一般薬理」、「(1) マウスを用いた 2 日間強制経口投与試験」として、マウスに 2 日間、本品目を強制経口投与したところ、全投与群において体重減少や体温低下が認められたとされております。

こちらも、一般薬理試験ということで石井専門委員に御確認をいただき、その下の四角囲みにコメントを記載させていただいておりますが、この試験報告が毒性試験というタイトルになっておりましたので、毒性担当の中江専門委員、高橋専門委員からも各コメントをいただき、記載させていただいております。

続いて 12 ページ 2 行目、「5. その他」。評価要請者は、本品目について、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する報告は見つからなかったとしております。

以上、御審議のほどよろしくお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、各担当の先生方に御説明いただければと思うのですが、まず遺伝毒性、主担当の山田先生、お願いいたします。

○山田専門委員 今、事務局から御説明いただきましたが、7 ページの表にありますように遺伝子突然変異を指標にしたバクテリアを用いた復帰突然変異試験は陰性という結果が出ています。

染色体異常試験なのですが、陽性という結果が出ておりますが、用量相関性はなくて、一番高い用量のときだけ陽性になるというものですので、あと、D20 値もそんなに小さいものではなかったもので、特に強いというような陽性ではない上に用量依存性がないということから、ちょっとまとめのところには文章には書かなかったのですが、この染色体異常の陽性というのがそんなに重要なものではないというようなことをちょっとまとめに入れてはどうかと思います。

あと、小核試験は出ているのですが、これは低体温の問題がありまして、先ほど最後に説明がありました一般薬理のところに書いてある試験と関係します。この物質のこの用量で投与すると動物の体温が下がるという知見がありまして、小核試験では体温を調べたりしませんので、今回の試験でも特に細かく体温をはかたりはしていないのですが、低体温を示すという記述は一応ありました。それで、この知見とは別に、低体温により小核が誘発されるという報告はありまして、一応小核試験で動物の体温が下がった場合に、その体温が下がるということで小核が誘発されるということは周知のことであるということと考えますと、今回の小核試験の結果、小核が誘発されているという結果が、いわゆる遺伝毒性を示すものであるということには必ずしも言えないという状況です。

そういうことで、総合的に考えますと、Ames 試験が陰性だということもあって、あと香料として用いられる量では生体にとって特段問題となる毒性はないと結論しました。

以上です。

○梅村座長 副担当、戸塚先生、何かございますか。

○戸塚専門委員 今回の山田先生のおっしゃっていただいたことでほぼ同じ意見なのですが、私自身もやはり Ames 試験で陰性であったことというのに加えまして、今回、小核試験で陽性が得られているドーズというのは、実際に香料としてヒトが食べるような、摂取するような量と比べまして非常に多い量での陽性という、そういったことも考慮いたしまして、この結論に書かせていただきましたように、少なくとも香料として用いられる量では生体にとって特段問題はないというふうに判断いたしました。

○梅村座長 そうですね。問題は小核試験の高用量での陽性所見の扱いなのですが、1 つは、低体温になるということが引き金になっているのだというような予想のもとに、別の試験といたしますか、ここでは 11 ページの「4.」の一般薬理のところに入れさせていただいていますけれども、体温低下に着目した試験が行われているわけですが、この試験について、毒性担当並びに動態の先生に御意見をいただいているのですが、そのあたり、説明いただけますでしょうか。中江先生からお願いします。

○中江専門委員 実は、この件に関しては、調査会が始まる前に遺伝毒性担当の先生と議論をしておりました。もともと、この 2 日間試験というか何というか、この試験は、ある意味で小核試験の背景情報を得るつもりでやった試験のようなので、それと一緒に話をせざるを得ないので、私がコメントしてからもう一回見直してみると、かなり高用量で、動物が 2 用量のどちらでもかなりなダメージを受けているのです。体重が減ったり、最高用量の 1 匹死んだり、それから生き残っている動物でも神経症状みたいなものが出ていたり、あるいは腹水みたいなものが出ていたり、かなりなダメージがある。そんなような試験で、そもそも何が言えるのというのが根本的な疑問としてあります。

低体温については確かに統計学的に有意に低いようではありますけれども、私、この時点でもコメントしていますが、このレベルの低体温は統計学的に有意ではあっても生物学的に意義のある低体温ですか、この ICR マウスのこの週齢でこれぐらいは動きませんか



というのが、1つの疑問としてあるわけです。それから、先ほど申し上げたように、この試験条件ははっきり言って異常な条件なので、この異常な条件下で多少体温が低かったからと言って、それが何という話があります。なので、個人的には、この試験そのものに評価に値する意義がないと思います。

ですので、個人的には、この試験を省いたほうがいいし、その上で先ほどの小核試験についても一度遺伝毒性学的に評価をしていただいたほうがいいと思います。けれども、それではいろいろな意味で困るのであれば置いておかざるを得ない。ただ、置いておくとすれば、繰り返しになりますが、こんな条件下で多少体温が低かったからと言って、それが何ですかというのは別途議論しなくてはならなくなるので、その辺は調査会で議論していただきたいと思います。

○梅村座長 つまり、先生の意見は、このマウスを用いた2日間強制経口投与試験ではジエチルピラジンが低体温を引き起こすかどうかを証明していないということですか。

○中江専門委員 厳密に言うとうわらない、ということです。

○梅村座長 わかりました。

高橋先生。

○高橋専門委員 私、最初にこの質問を受けたときに、質問の趣旨がちょっとよくわからなかったのですが、まず小核試験というのがどういう条件で行われているのかというのが、私は詳細がわからなかったもので、こういう条件下でも可とされるならば、実際に体温が低下していますし、質問を受けたときの論理というのは成り立つのかなとお聞きしていました。

体温低下がどういう状況下で起きたかということをお聞きしたいのかと思っただけですけれども、見る限りは確かに毒性変化として捉えるべきものであるし、脱水が多少そこに絡んで体温低下をしていたのだと。かなりやはりハイドーズによって個体のダメージが強過ぎて、こういうものでも小核試験が成り立つのであれば、一番最初にあった低体温での状況下でやれば小核試験が陽性になりやすいということが起き得るのかなというふうに理解しておりましたので、結局何と答えればよろしいのかよくわかりませんが、この実験が成り立つかどうかというのは、小核試験のやり方がこういうものを含めるということであれば、認めざるを得ないのかなと思っています。

○梅村座長 ありがとうございます。つまり、この実験条件というのは、この小核試験の実験条件とほぼ同じになっているわけですね。そういう全身状態が悪化するような投与設定の中で起きてきた小核陽性所見は、この体温低下が、この薬物の直接的な作用であろうがなかろうが、体温は下がっていることは下がっていて、ただ、それが動物の全身状態の悪化に起因している可能性もあるようなところで、そんな状況下で行ったこの小核試験の結果はどう考えればよいのかということなのですかけれどもね。

○山田専門委員 このケースに関しての詳しいことは、ちょっと私もお答えできないのですけれども。

○梅村座長 このケースというのは。

○山田専門委員 今回のように動物の状態が悪化している状況での試験結果が適当かどうかということはちょっとわからないのですが、小核試験自体は最大耐量までするという、最高用量は最大耐量とするというのが基本で、最大耐量というものの定義は、調べたところでは最小致死量に近い量、又は骨髓細胞の増殖抑制により小核の観察が不可能になる一歩手前の量ということ。だから、小核の観察が不可能になれば、もうだめだということだと、それは多分高過ぎるということなのですね。

この小核試験自体は GLP に基づいて実施されている方法ですので、そのあたりが高過ぎる量を使っているということはないはず。小核試験自体がそもそも最大耐量までということなので、2 回しか打たない、短期間で見ると、という試験ですので、そもそもかなりダメージのある状態にした動物で試験をするというのが基本の、そういう手法の試験です。ですから、反復投与の毒性試験とはドーズも違いますしということ。す。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 そのことを実は先ほど山田先生たちとお話をしていまして、遺伝毒性ではそういうことならそれでいいのですけれども、ちょっと違う問題があるのですよ。違う問題というのは、そもそも先ほど申し上げたように、この試験が、「低体温であれば小核が出て偽陽性的に出る」と、はっきり言えば、そのことを証明するために実施した試験であるわけですね。正常に近い動物で何らかの理由で一次的に体温が減る作用のある化学物質を投与すると、その動物では、その化学物質の一次的な影響として体温低下が発生し、したがって小核が出てしまいましたというのならわかるのです。けれども、今回の場合の低体温は、体温だけを見れば低いけれども、もう本当に死にかけとか、かなりシビアの状態の中で、いろいろな、血圧も落ちるだろうし、何もかも状況が変わるだろうし、その一環として低体温になっているわけです。厳密な状況はわからないけれども、この 2,3-ジエチルピラジンが一次的に体温を低下させたとはとても思えない。その低体温と、しつこいようだけれども、primary に体温が低下することとは全然違うことなので。この条件で小核が出ることは構わないし、遺伝毒性試験として成り立っているならそれも構わないけれども、「その結果は偽陽性である、なぜならば低体温だからである」という評価をこの試験で下すのはいかがなものかと思います。

○梅村座長 だから、今、中江先生がおっしゃっていたことは、この低体温は一般的な症状の一つとして、動物の状態が悪化していった一つの臨床症状として低体温が出ている可能性もあるということなのですね。そうすると、今、山田先生が仰っていた小核試験の通常のプロトコルだと、最高用量としてかなり上の用量まで、もうぎりぎりのところまで投与できるということになる訳で、しばしば今回のような状況が起り得ることにはならないのですかね。そんなときに——つまり、陽性結果は一番上だけの用量に出ているので下の用量では問題ないと言っても、結局、遺伝毒性に閾値はあるのかという話になってしまう。つまり、上の用量でも下の用量でも発現メカニズムとしては同じような作用

があるとなると上の用量での陽性結果が消せなくなってしまうので、上の用量では全く別のファクターにより陽性結果で出ているということが言えないと、なかなか問題かなというところはあるのですが、その辺はどうなのでしょう。

○山田専門委員 個別の例でこういう状態になっているというところに関しては、小核試験が御専門の先生に伺わないとわからないのではないかと思います。

○梅村座長 低体温が起きるといふあたり、先生、この試験も見ていただいたと思うのですが、石井先生、コメントをいただけますか。

○石井専門委員 そこにも書かせていただいたのですけれども、低体温になるということとは事実ですね。ただ、その低体温がどのようなメカニズムで起こるかということについては全くわかりません。それで、ここに記載されている、そのほかのデータを見ますと、かなりいろいろなことが起こっているのですね。ですから、どうなのでしょう。どういう状況で低体温になるかというのは私は詳しく知らないのですけれども、高橋先生の先ほどのお話、あるいはここに記述されていることなんかを拝見しますと、どうも脱水が起こって、その結果体重減少が起こったり、あるいはそれに伴って低体温が起こっているのかなという気がしております。

○梅村座長 ありがとうございます。最大耐量という話で言うと、もう最大耐量を超えているわけですね、これ。死亡が出ているということになりますと。

○山田専門委員 そうなりますね。だから、一応 GLP にのっとった試験なので最大耐量ということで実施したのだとは思いますが、予備試験ももちろんしていますし、最大耐量の決め方は、ある程度の範囲で予備試験をして、もちろん高いところは死ぬのですね。死ななかった用量の一番高いものを最高用量にして本試験の用量を決めるというのが小核試験の用量の決め方なのですが、それでも、そのとき使った高い用量が、実際もう一回本試験で同じ用量でやっても、それが実は最大耐量を超えているということはあるかもしれないので、そこはちょっと個別の試験の問題になりますので、それでどこまで調べているかというのもあるので、そこになるとコメントは難しいなと思います。

○戸塚専門委員 すみません。この試験の確かに高用量の部分だけを見ると、試験自体の評価に適するかどうかというところは疑問は残るかもしれないのですが、例えばもう少し低いところの用量の 62.5 mg/kg 体重/日とかいう部分に関して言いますと、この資料 9 番を見ていただくとわかると思うのですが、資料 9 番の 14 ページだと、この 31.3 mg/kg 体重/日と 62.5 mg/kg 体重/日と 125 mg/kg 体重/日という 3 ドーズありまして、これ、一般状態はノーマルになっているのですね、62.5 mg/kg 体重/日で。ですから、解剖して中の状態がどうなっているかということは見えていないのですが、一応一般状態はノーマル。だけれども、小核を見た試験では、Table 1 ですので 10 ページになりますけれども、これで一応統計学的に有意に、非常に弱くではありますが小核陽性という値が出ておりますので、この部分だけ見て評価するということは可能なのではないかなというふうに感じますが、いかがでしょうか。

○中江専門委員 おっしゃるとおりなのです。だから、この表を見ても、62.5 mg/kg 体重/日で1万分の24、125 mg/kg 体重/日で1万分の70、250 mg/kg 体重/日では1万分の62だから、もう寝てしまっていますよね、用量・効果相関カーブが。それで見ていると、こっちの試験でも125 mg/kg 体重/日以上はいろいろ出てきているので、125 mg/kg 体重/日以上はもうへたっているのですよ、こっちの試験でも。

これはこれとして、今、山田先生、戸塚先生がおっしゃったように、別にちゃんと成立している小核試験だと私も思いますよ。それがどうこうは言っていない。ただ、これを偽陽性であると、何となれば低体温であると、何となればこの2日間試験で体温が下がったからであると持ってくるところがちょっと承服できない。しかも、その試験では62.5 mg/kg 体重/日がないので、62.5 mg/kg 体重/日でも低体温だったかどうかはわからない。だから、いずれにしても、この小核試験のことを云々するために、この2日間試験を持ってくるにはちょっと問題が多過ぎるというのが私の趣旨です。だから、そうではなくて、遺伝毒性の評価として、例えばAmesがネガティブであるということだけではダイレクトに言えないかもしれないけれども、そのほかの染色体なり小核なりでの陽性結果がAmes試験で検出できないようなメカニズムで起きていると考えれば、あとは用量の問題になるので、今現在、この評価書(案)に書いてあるように、香料で使う範囲なら構わないのではないかという評価をすることには別に何の無理もない。無理やりに低体温がどうのこうの言う必要は全くないと思います。

○梅村座長 そもそもAmes陰性で、染色体が、先ほどの山田先生の御説明だと、それも少し怪しいかなというようなお話でしたが、一応陽性が出ていてる。そのような場合に*in vivo*の小核が陰性であれば、しばしば遺伝毒性はないものと考えerというような場合がありますが、この小核試験の結果を見たところ、低用量でも有意差がついているということになるのですよね。この組み合わせで、総合的に考えて、この香料に対して遺伝毒性があるかないかの判断を下すということになりますよね。そのあたりは遺伝毒性の専門の先生の御意見を聞かせていただきたいのですけれども。

○山田専門委員 グレーといいますか、一番はっきり結論が出にくいデータが今そろっている状況ではないかと思います。Ames陰性というのは問題ないと思うのですけれども、染色体異常試験は陽性とは出ていますけれども、やはり見る限りは最高用量のところだけ出ていて用量相関性もないということで、しかもD20値を計算してもそんなに毒性が高い値ではありませんので、陽性といってもそんなに重みはないのではないかというふうに考えていいと思います。

小核試験は、今までのお話のように、これが本当に低体温で小核が下がっていることを証明しようと思ったら、動物の体温を通常の体温に保って小核が出ないというような結果を出さない限りは低体温が原因とは言えません。ただ、そういう試験をやり直す必要は多分ないと思いますので、先ほど戸塚先生が言われたように、この2つの低用量と中用量のところを見て、それで、この結果自体はやはり小核試験は陽性というふうに考えていい

のではないかと思います。小核試験が陽性になった場合に遺伝毒性であるかどうかという判断というのは、やはりちょっと難しい。通常なら陽性というふうになると思うのですが、ただ、実際こんな高用量でヒトが摂取することはあり得ないので、香料ですから、そういう意味では問題にはならないという結論で、今まで書いていますような結論にはなるかと思います。

○梅村座長 戸塚先生、いかがですか。

○戸塚専門委員 私も今の山田先生と同じ意見です。

○梅村座長 そうすると、小核試験の高用量で、その試験自体は成立していて陽性に出るということでも、低用量だから大丈夫だということが成り立つのですか。

○山田専門委員 難しいです。でも、この小核試験の今あるデータを見る限り、これは小核が出ていませんということは言えないデータだと思います。やはり小核は陽性と言うしかないデータだと思います。

○梅村座長 そうすると、小核試験の高用量で、その試験自体も成立している中で陽性に出るということでも、低用量だから大丈夫だということが成り立つのですか。

○高橋課長補佐 例えば EFSA の場合、一般的には、構造的に類似した化合物をグループとして評価しております。遺伝毒性に関しては EFSA の評価書の 20 ページの「Table 2.2: Genotoxicity」をご覧ください。黄色く塗ってある部分は「2,3-ジエチルピラジン」ですが、Ames のみです。グループ評価というものもあるかと思いますが、2,3-ジエチルピラジンについては Ames がネガティブであったということで評価されています。今、御議論いただいている試験は、日本の評価ということで特にこの品目についての小核試験が実施されたものでございますので、外国ではこのデータを評価に使っていないものと思われる。

○梅村座長 ありがとうございます。この点、ほかの委員の先生、何か。戸塚先生、いいですか。

○戸塚専門委員 すみません。今の話とはちょっとずれるのですが、2,3-ジエチルピラジンそのものに遺伝毒性があるかどうかということに関しては、まず Ames 試験がネガティブですので、恐らくこのもの自身に遺伝毒性はほとんどないのではないかとこのように考えていいとは思いますが。ただ、*in vivo* の小核で非常に弱いけれども陽性を出しているという場合は、ダイレクトに遺伝子に傷をつけるというもの以外のものも、小核試験の場合は、例えばタンパクだったりとかいったようなものに作用しても小核が誘発されるケースも考えられますので、現在のこの *in vivo* の小核陽性ということだけでは、2,3-ジエチルピラジンそのものに遺伝毒性があるとは言い切れないというか、現時点ではその辺は評価は難しいというか、わからないと思います。

○梅村座長 そうなのですから、今は白とも言えないということですね。

ほかにございますか。

○宇佐見専門委員 記載についてですが、8 ページの 13 行目の最後から「低体温が

MNPCE を誘発するという知見」と書いてありますが、これは具体的にどの程度の体温で、どの程度の誘発をするかが記載されていないので、比較できるような知見なのかということが判断できません。また、その後の 16 行目から「しかし、現時点で得られている知見からは」という記載では、この知見が何を指すのかわからないので、この書き方は論理的ではないと思います。

○梅村座長 今回の議論は、小核の陽性結果に対して低体温を理由に却下することは無理ではないかというところなのですが。

○宇佐見専門委員 こういう書き方は、良くないと思います。

○梅村座長 これは、前に作られた文章なので、今の議論の内容はこれから反映されると思います。

○宇佐見専門委員 そうなのですか。今の議論の後にまとめた文章は、どこにあるのでしょうか。

○梅村座長 この時点では、低体温を理由に小核試験の陽性結果を却下して、小核は認められないという形でおさめていくという方針だったのですが、よく調べると、中江先生の御指摘のように、これが低体温を起こすかどうか不明であり、しかも一番下の用量については体温に関する情報は何も無いわけですからね。

○宇佐見専門委員 ということは、この配られている評価書案の文章は、今の議論を受けて修正されるので、今は見る必要はないという理解でよろしいのですね。

○梅村座長 どうでしょうか。その辺、つまり Ames 試験の結果が陰性であれば小核が出ても、それは DNA 傷害に起因していないかもしれない。

○中江専門委員 横でお話をしていたのですけれども、今ちょっと戸塚先生がおっしゃったことですが、Ames 試験が陰性で、例えば一番簡単な例としては、我々の専門である酸素ラジカルを介した機序でも adduct ができますよね。シングルストランドブレイクもできる。けれども、それはいわゆる indirect な DNA reaction であって、その場合は dose dependency があり threshold があるという概念で規制上も扱っている。それをそのまま当てはめられはしないけれども、今、この 3 つしかデータがない。染色体異常については、先ほどおっしゃったように、一応無視できないかもしれないけれども、余り評価しなくていい。Ames は、明確にネガティブである。in vivo の小核試験は陽性ととらざるを得ないけれども、これは in vivo であり、かつ小核であるので、indirect mechanism によるものであっても DNA reaction をとってしまう可能性があるということがわかっている。そうであれば、この場合は、Ames が明確にネガティブであるということを基本として、確定できないにしても、恐らくこの in vivo 小核の陽性が indirect な DNA reaction である可能性がある。そうであるならば閾値を想定することができるわけであり、かつ、小核試験が陽性である用量は極めて高い。だから、閾値はあるのかないのかもわからないし、あるとしてもどこかわからないけれども、小核試験が陽性であるのが極めて高い用量であるということからすると、常用量レベルなら大丈夫でないですかという類推はできる。

それ以上やれと言われれば、それこそ **super low dose** で、しかも体温を保って小核をや  
りなさいと言わざるを得なくなってしまうので、それは避けたいでしょうから、かなり厳  
しい仮説ではあるけれども、そういう議論をせざるを得ないでしょうね。

○梅村座長 先生がおっしゃることはよくわかるのですけれども、科学的には多分そう  
なのだろうけれども、評価をする際にその概念を入れられるのかどうかということですよ  
ね。それは結構難しい話かなとは思いますが、どうでしょうか。これ、例えば、科学的な見  
地では恐らくその理論で通るのだろうとは思いますが、評価の手段というか、順序とし  
てその論法を使っていけるのかどうかということなのですが。これ、前例というのはあり  
ますか。つまり、Ames 完全陰性で、恐らく DNA 傷害を起こさないであろう物質が小核  
試験に対して高用量で陽性を示した場合に、これは恐らく二次的な DNA 傷害等々による  
ものであって、それには閾値があるので、低用量で使う香料の評価には、この遺伝毒性は  
ないものと考えられるという筋立てです。

○磯部評価第一課長 そういう意味では、山添先生にお伺いした方がよいかも  
しれませんけれども、メカニズムをいろいろ考えて、小核をどう見るか、小核の試験の解釈、この試  
験の用量設定とかも含めた細かい解釈の議論も含めた上で、例えば小核で一部陽性があ  
ったとしても、そのメカニズムは、例えば遺伝子への直接的な傷害性ではないので生体にと  
って問題となるものではないというような判断をした前例がないわけではありません。た  
だ、ないわけではありませんけれども、今回のケースの場合にはデータが少ないので、こ  
ういう中でどうメカニズムも、どこまで推測を書き得るのかというのは議論はあるだろ  
うと思います。遺伝毒性があるものでも、メカニズムをいろいろ考えて閾値の設定をした  
というものは、最近でも幾つか事例はございますので、そういう考え方をとったものがない  
わけではありません。

○梅村座長 この点について、どうぞ、宇佐見先生。

○宇佐見専門委員 *in vitro* の試験で代謝活性化の有無にかかわらず云々という試験結果  
についての質問です。*in vivo* との対応を考えたときに、代謝活性化がない場合でも陽性  
である場合には、代謝活性化系とは異なる作用で陽性の物質ができる可能性というのは一  
般的にどの程度あると考えられるのか、また、代謝活性化の有無にかかわらず陰性である  
場合には、*in vivo* でも代謝活性化が起こることはないと考えていいのかについて、専門  
家の先生はどう考えているのか、教えていただきたいです。

○梅村座長 戸塚先生、お願いします。

○戸塚専門委員 この Ames 試験で使っている代謝活性化酵素というのは、ほとんどが  
CYP できて、要は解毒系に働くようなものが主に使われております。例えばなのですけ  
れども、そういった酵素とは関係なく何か有害化してしまうようなケースも全くゼロでは  
ないということは存じ上げているのですけれども、そういった場合は、この *in vitro* の  
Ames 試験で代謝活性化酵素の存在があってネガティブだったとしても、それをヒトが摂  
取した場合に変異原性が出てきてしまう可能性も考えられることはありますけれども、た

だ、一応この Ames 試験というのは、全てのあらゆる化学物質を網羅して簡便に試験する方法として非常に一般的に有用とされているものですので、大抵のものはこの試験系の結果がベースとして評価しているというふうに考えられると思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

この物質について、この情報以外、例えば DNA に対する反応性だったりとかのデータってないのですよね。類似物質を含めてですけれども。

○高橋課長補佐 「2,3-ジエチルピラジン」ではここにお示しした情報のみですが、類似物質では、JECFA や EFSA がグループの評価をしていますので、その関連がございました。また、過去に添加物専門調査会で何品目かのピラジン類の香料の評価をしていただいておりますが、特に、遺伝毒性で問題になったピラジン系の化合物はなかったかと思えます。

○梅村座長 現時点で判断はなかなか難しいかなという気もするのですけれどもね。少しここはちょっと慎重に考えるべきで、もう少しその他のデータで、本当にこの変化が DNA 障害に起因していないということを傍証でもいいからもう少し加えて判断するべきではないですか。今は Ames の結果でしか DNA への傷害性を否定できていないので、もしそれで判断できるとすると、Ames とセットになっている変異原性試験というものの意義がどんどん薄くなっていってしまって、セットにする必要もなくなってしまうような結果になってしまうので、もう少し、できれば DNA に対する影響を否定する傍証があれば、それを基に、中江先生がおっしゃっていたような筋立てでいけるのではないかなとは思っています。

○高橋課長補佐 過去のピラジン類については、小核試験結果で陰性だったもの、染色体異常試験が陰性のため小核試験が実施されていないものなどいろいろなケースがございますが、過去のピラジン類の評価結果の整理はできるかと思えます。

○梅村座長 どうでしょうかね。私自身は、もう少しそこはちょっと慎重に考えたほうがいいような気もするのですがね。Ames が陰性だという事実だけで——これは、本専門調査会の結論として、小核試験は成立している場合、それは体温低下では説明できないということが前提で、Ames 陰性で、小核が弱いながら陽性に出たときに、これをどう処理するかということなので、少し慎重にいかないと、Ames が陰性だからといって遺伝毒性の懸念がないとしてしまったら、では、もう Ames だけでいいではないのという話にもなってくる。

○山田専門委員 小核試験が出るということは染色体異常が起きているということになると思うのですけれども、それで染色体異常、もちろん強いものではないし、最高用量だけなので、これも、中用量で数的異常が出ているのですね。最高用量だけで出ているのは構造異常なので、中用量では数的異常も出ているというので、だから、むしろ Ames がマイナスなだけに、DNA に何か傷をつけているというよりは、染色体異常を起こすような作用を持つということ、そういうふうに考えたほうが筋が通るかもしれないと思います。先ほど言ったことと矛盾するかもしれないのですけれども。



○梅村座長 そうすると、染色体に影響を与えるというのは、それは二次的ということではないのですか。

○山田専門委員 二次的な、ただ、それが何かというメカニズムがわかるほどのデータは、今ここにどこにもない。ただ示唆されるという点では、どちらも余り強くないということなので、小核にしても余り強くなって、染色体異常にしてももちろん強いものではないので、弱い何か染色体異常を誘発するような作用があるというように解釈したほうが筋が通るデータ。今の段階ではそういうデータではないか。もっといろいろ調べれば別のことがわかるのかもしれないのですけれども。

○梅村座長 ただ、この物質そのものに対する新たなデータは多分出てこないとは思うのですよね。そうすると、類似物質まで調べて、それで少しは論拠が強くなりますかね。なければ、もうここでどちらかにしてしまおうし、もし調べて、類似物質でもいいから、そういう DNA 障害に関するような陰性データがそろったときのほうが、それでも役に立つのかどうか。そのあたりはどうでしょうかね。

○山添委員 直接その話ではないのだけれども、この物質が体の中に入っていったときにどういうふうに変化をするかということなのです。ダイレクトにこのものはないのですけれども、構造との関連で代謝の機能でわかっているのは、メタ位に置換のあるピリジンないしピラジンは N-oxide を蓄積する可能性が共通する代謝経路としてはあるのです。ですから、この化合物も恐らく香料の評価のときのクラマーの分類でいくと、側鎖に水酸基が入るというのですけれども、実はそれはこれは当てはまらなくて、恐らく N のところの oxide、N-oxide ができる又は代謝抑制がおきるかが主要な代謝経路で、そのほかに芳香環のところの  $\alpha$  位に水酸基が入るのが 2 番目で、側鎖に入る可能性は 3 番目だと思います。僕、予測系をつくっていて、それに放り込んでみるとそういう結果が出てきます。だから、ほかのメチル基のものも基本的に同じ形になるので、代謝が特にこの物質だから特異的な代謝をする可能性はそれほどはなくて、ほかの化合物と同じように、生体内での変化も同じように起きると一応判断した上でどう見るかというふうに判断をされたらいいと……。

○梅村座長 そうすると、類似物質の情報も有用だということになるかと思うのですけれども、そうすると、今もう既に EFSA とかではグループで調べているので、ある程度もう情報はそろっているのでしょうか。

○高橋課長補佐 EFSA 評価書の 20 ページあたりから、ピラジン類の遺伝毒性に関する評価が記載されておりますが、メカニズムに関する文献については、今のところ手元にはございません。

○梅村座長 そうすると、恐らく生体内では同じような挙動を示すだろうと考えられる類似物質については、ほぼ陰性な結果が出ている中で、この物質だけが弱いながらも小核と染色体、数的異常を含めた染色体異常が出ているという場合に、これを香料に用いる場合に生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと結論できるかどうかなのですが、いかが

でしょうか。

○北條専門委員 ちょっとよろしいですか。最近、遺伝毒性を調べるときにコメントアッセイとかというのがありますけれども、そこら辺を使って追加のデータを得るとかやれば、それが役に立つかどうかというのはいかがなものなのでしょうか。

○梅村座長 ですから、可能かどうかはわからないのですが、もし追加の試験を要求するとなると、コメントも含めて何が一番有効なのかというのはご助言いただいたほうがいいと思うのですけれどもね。

○中江専門委員 もし万が一追加の試験を要求するのであれば、先ほど申し上げたように、ほかの試験をしてしまうと混乱のもとなので、どうせ実施するなら、小核試験の *in vivo* でもっと低い用量まで振って、しかも体温を測定したものにするべきでしょう。少なくとも一般状態は見るべきです。

○梅村座長 この物質が体温低下を起こすという事実はもともとあって、だからこういう考察になったのですかね。一番下の用量から陽性が出ていて、この用量では一般状態は正常となっている中で、申請者側が体温低下に根拠を求めたのは、何かもともとそういう薬理作用が知られていたからなのですか。であれば、今、中江先生がおっしゃったように、もしかするとこの下の用量でも体温低下が起きているかもしれないわけですよ。

○高橋課長補佐 この「2,3-ジエチルピラジン」で体温低下が認められたというのは、先ほどから議論になっている 2 日間の試験です。そのほかの報告は、2,3-ジエチルピラジンが被験対象物質ではありませんが、*in vivo*、*in vitro*、いろいろな小核試験において低体温が偽陽性を示す原因となるという文献でございます。

○梅村座長 結構突拍子ないわけですよ。この薬物に対する特異的な薬理作用という認識でそう思ったのではなくて、小核がしばしば低体温で陽性に出るからというので、これも低体温に根拠を求めたということなのですよ。低体温になってくれているならば、もうこれ、本当に簡単な話で済んでしまうと思うのですけれどもね。

○山添委員 山田先生、きょうの追加の資料のところで Table 2.2 のところをさっと見ていくと、いろいろな化合物のところで染色体の異常のところだけポジティブに出てくる化合物が幾つか出てきますよね。Table 2.2: Genotoxicity (*in vitro*) EFSA/FGE.17 というやつ。いろいろな化合物で出てきていますよね。これは機序的には何らかははっきりしているところがあるのですか。Ames はいずれもマイナスであるのだけれども、染色体のところだけでポジティブに出ていますよね。

○山田専門委員 だから、これだけいろいろそうになっているところを見ると、DNA に損傷を起こす、DNA の付加体をつくるような作用ではないメカニズムがあるのかなということは確かにここから推測はできます。推測の域は出ないですけれども、そう思います。

○梅村座長 ただ、コメントのところに、全部ポジティブの横にはコメントがついていて、何か **strong limitation** とありますよね。

○山添委員 EFSA 特有の、理由はよくわからないのだけれども記載があるということな

のですけれども、恐らく理由はそう簡単ではなさそうだと思うのですけれども、何らか学会でそういうところに対してこのタイプの傾向というのがあって、それはあくまでもこれを考えなくてよいというようなコンセンサスが得られているのであれば、もう余り考慮なくて、同じ続きだと、小核も高いところだけで見れば、ある程度クリアできるのかなと思うのですけれども。

○高橋課長補佐 今、山添先生から御指摘があった EFSA 評価書の Table 2.2 に記載によりますと、「2,5-ジメチルピラジン」、「2,6-ジメチルピラジン」の染色体異常試験はポジティブです。しかし、添加物専門調査会でこれらの品目を評価いただいたときには小核試験結果も確認しており、陰性でございました。なぜなら、日本では EFSA と異なり、各品目の試験結果が必要ですので、小核試験も実施された上で評価依頼があり、小核試験は陰性であったということでございます。ただ、その小核試験は、日本での評価依頼のために実施された試験ですので、EFSA は、そのデータは見えていないものと思います。

○梅村座長 さて、どうしましょう。

○高橋課長補佐 ピラジン類で過去に評価いただいたものの整理は可能かと思います。

○梅村座長 山添先生のお話からすると、その他の類の結果も体内動態を考えると評価できるのではないかというようなお話を伺っているので、そのあたりを少し遺伝毒性の担当の先生に見ていただいて、それらを含めた考察をすることによってどうでしょうかね。よろしいですか、それで。事務局、いいでしょうかね。

○高橋課長補佐 では、ピラジン類の過去の評価書の遺伝毒性の部分を整理して、考察が可能かどうか先生方に一度御相談させていただきたいと思います。

○梅村座長 そのあたりは最終的には評価書にも記載した形で説明していかないと納得いかないのではないかなと思いますので、よろしく願います。遺伝毒性の担当の先生、よろしくお願いたします。

それでは、一応ここで遺伝毒性に関する議論は、継続審議になってしまいましたけれども、次に行きたいと思います。

反復投与毒性のところ、主担当の中江先生、願います。

○中江専門委員 これについては、8 ページから 9 ページまでの文章が、9 ページから 11 ページにかけて私も含めて 3 名の専門委員あるいは専門参考人のコメントが出ておりますけれども、それらを反映したものだと思うので、基本的にこれで構わないと思います。非常に個人的には、9 ページの 23 行目から 25 行目の結論というか、調査会の評価のところですが、わざわざ血清中グルコース高値を上げる必要があるかと思いますが。というのは、4 mg/kg 体重/日で出たいろいろな変化をとって NOAEL を決定しているので、雌雄と雌だけという差がありますけれども、血清グルコースの高値というのもほかのものと一緒にいいはずですよ。だから、できれば 23 行目を「雄又は雌」とかなんとかしていただいて、この血清グルコース云々を省いていただくのが個人的にはありがたいですけれども、基本的にはこの線で結構かと思います。

○梅村座長 副担当、高橋先生。

○高橋専門委員 現時点でのこの記載で特に問題はないと思いますけれども、実際にいろいろデータは動いているのですが、余り組織学的な所見というのは出てきていないので、また背景データの範囲内ですし、特に記載を必要とするものはないと思います。ですので、毒性所見のこの表の範囲内で評価できれば十分かと思います。

○梅村座長 先生のコメントの中でも、好中球比の高値にところについてコメントをいただいているのですけれども、その点は。

○高橋専門委員 これについては、試験担当者のコメントというのは鼻腔の炎症と絡めるように書いてありましたけれども、ここに書いてありますように、組織写真がないので程度がわからないのですが、少なくともそれに影響するようであれば白血球数というのは相当上がってくるはずですので、そこに結論を持っていくのはかなり難しいと私は判断します。ですので、試験担当者の考え方には私は合意できないと思っていますので、その部分は外せばいいのかなと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。その点、高須先生からもコメントが出ていますが。

○高須専門参考人 私のほうでは、記載されてあるとおりののですが、4 mg/kg の投与群の雄において好中球比が高値を示していて、それが鼻腔の病変と関連したと推察されていたのですが、もしそういう推察をするならば、雌でも同様に病理組織学的な変化が出ていて、統計学的に有意な高値を示していたということで、雌の好中球比も高値であるということで考慮すべきかなというふうに思いました。

○梅村座長 ただ、実際、今、高橋先生がおっしゃったように、この好中球比の高値がその病理所見に起因したものかどうかについてはどうなのですかね。

○高須専門参考人 その辺に関しては、推察できるかもしれないというような程度と考えています。

○梅村座長 中江先生は、その辺はもうわからないから……。

○中江専門委員 そうです。私、コメントで書いていますけれども、これはあくまでも試験担当者の考察であって、そうかもしれないねとしか言いようがない。それ以上の何もないので言うべきではないと思います。

○梅村座長 「言うべきではない」というのは、この表に載せるべきではないということですか。

○中江専門委員 いや、好中球比の高値は載せるべきだけれども、それが鼻腔の炎症と関連しているかどうかは言うべきでないと。

○梅村座長 高橋先生も、それでよろしいでしょうか。高橋先生、いいですか。

○高橋専門委員 問題ありません。

○梅村座長 そうすると、一応この表の記載方法で、血清中のグルコースの高値をここに入れるのはいいのですよね。

○中江専門委員 表はいいのです。

○梅村座長 表はいいのですね。記載のところ、専門調査会としての NOAEL の根拠にわざわざこの血清中のグルコースの高値だけ入れるのはどうかというあたりはどうか。高橋先生、いかがですか。なぜここだけにこれを入れているのか。

○高橋課長補佐 これまでの書き方を確認いたしまして、「本専門調査会としては本試験の NOAEL を 0.4 mg/kg 体重/日と判断した」とさせていただければと思います。

○梅村座長 高橋先生、よろしいですか。

○高橋専門委員 そのほうがよろしいかと思えます。

○中江専門委員 それでもいいのですけれども、何々をメルクマールとしてとか、クライテリアとしてとかということを書くことはありましたよね。

○高橋課長補佐 毒性所見の表の所見が全て毒性ととられたので、NOAEL が 0.4 mg/kg 体重/日になったということかと思えます。

○梅村座長 それは表記載とする以前の評価書だと思います。

○中江専門委員 では、それでいいです。

○梅村座長 よろしいですかね。ほかにこの反復投与毒性のところ、表の中の書き方等も含めて、何かほかに質問はございますでしょうか。

では、ないようでしたら、この形で、ここはもう、だから余り訂正がないのですよね。「血清中グルコースの高値」というところを省くだけということになります。先ほどちょっと言い忘れてしまいましたけれども、遺伝毒性のほうについては、先ほど宇佐見先生からも御指摘がありましたけれども、内容ががらっと変わるので、それはまた改めてということにさせていただきます。

それで、反復投与のところはこれでよいということで、発がん性はないですよ。そうすると一般薬理。この一般薬理として低体温になったというような記載がここにあるのですが、実際これをここに載せるような試験なのかどうかということが議論でしたし、これで体温低下を証明したことにはなっていないのではないかと。一時的な作用としての体温低下を証明してはいないのではないかとというような議論だったと思うのですが、そのあたりを含めて石井先生。

○石井専門委員 私、ちょっと、前回の議論ですか。

○梅村座長 この実験自体をここに実際載せるべきかどうか——先ほどの変異原性の評価の議論のときには、もう低体温の議論はやめましょうと。少なくともこの試験をもって低体温が起きている、一時的な作用として低体温が起きているとは言えないのではないかと。結論から、小核試験はそのまま陽性にしようというところまで議論は進んだと思うのですが、そこまで行ったときに、今度はこの試験自体をここに載せておく必要があるのかどうかということなのですが。この試験自体が低体温を証明する実験になっていないのではないかと。ということなのですが、そもそも。

○石井専門委員 これは実験事実としては低体温が起こっていると、それは事実ですよ。ですから、薬理作用としては、この物質にはこういう作用があるということは事実だと思

います。

○梅村座長 それが、先ほどの議論ですと、一般状態が悪化してしまっていて、悪化した状態の中で起きてくる幾つかの臨床症状のうちの一つとして低体温が起きたときに、これがこの物質の薬理作用と言えるのかということなのですから。

○石井専門委員 これが全身状態の悪化に伴って起こっているということはわからないわけですね。

○中江専門委員 そうでないこともわからないです。

○石井専門委員 そうでないこともわからない。もちろんそうです。

○中江専門委員 そうであるかないかを判断する材料は我々にはないのだけれども、片方で明らかにこの動物たちはかなりのダメージを全身的に受けている。それを示す臨床徴候も出ている。その状況で体温が低かったとあって、それが **primary** な変化かどうかかわからないので、そんなものをわざわざここに載せる必要がないということが、我々、というか私の意見です。

○石井専門委員 それは作用機序はわからないですからね。なぜこういうことが起こっているのかわかりませんよね。

○梅村座長 通常の一般薬理の試験という立場で見たときに、それほど、例えば死亡動物が出てしまうような状態の悪化を条件にした中で調べたものというものはあるのでしょうか。

○石井専門委員 この高用量側の体温、7℃ぐらい低下しているわけですね。正常のマウスの体温は37℃ぐらいですから、20℃台まで落っこちてしまっているわけですから、それも死ぬほどの条件にあれば、それは落ちるのは当然かと言われれば、そうかもしれないですけれども、それ以外にも何らか中枢神経系に影響を与えて体温中枢を抑制するとか、あるいは、骨格筋の活動を抑制することによってそういうことが起こっているかもしれない。だから、死ぬほどの条件だから体温は低下して当然だろうというふうに、その可能性もありますけれども、そうではなくて何らかの薬理作用を反映している可能性もあるのかもしれない。そういうことで、わかりません。

○梅村座長 そうしたときに、この11ページの9行目からのこの記載の中に、そういう全身状態の悪化に関する記載がないですよ。これだけ読んでしまうと、明らかにこれは薬理作用として体温低下があったかのように読めてしまうのですが、その点は。

○石井専門委員 ですから、私、コメントのところで書かせていただいたのですけれども、それ以外の所見もいろいろあるわけですね。ですから、薬理作用をもし記述するのであれば、やっぱりそういうことを全部ひっくるめて、この薬物がどういう薬理的な効果か、プロファイルを持っているのかということ、やっぱり全部示さないと評価できないのではないかなというふうに考えております。

○梅村座長 わかりました。そうすると、そういう意味では残す意義もあるということではないですか。

○石井専門委員 ただ、中江先生がおっしゃるように、これだけ残すと、取り立ててこれ

が体温低下作用を持っているかのような印象を与えるということですので、ですから、私はボックスの中に書かせていただいたように、一般薬理として載せるのであれば、わかっている作用をもうちょっと網羅的に載せていったほうがいいのではないかなというふうに考えております。そういった中から体温低下のメカニズムの推測、それもできるかもしれないということだと思っております。だから、一部だけ取り出すと、あたかもそれが **primary** な作用であるかのような印象を与えるという点は、私も中江先生と同じ意見です。

○梅村座長 これ、ほかに薬理作用的な試験というのはやられているのですか。あるのでしょうかね。

○石井専門委員 少なくとも、この参照 15、11 番の文献の中にはいろいろな所見が出ていますので。

○梅村座長 この試験ですよ。

○石井専門委員 はい、このペーパーですね。そこに載っている所見をいろいろと載っけていけば、ごく限られた観察ですけれども、ある程度の全体的な概要というのは得られるかもしれないというふうに思います。

○梅村座長 どうでしょうか、中江先生。

○中江専門委員 私は、載せるべきでないと思います。なぜかという、今おっしゃったのはよくわかりますけれども、結局全部 **speculation** なのです。しかも、たかだか 1 日 1 回で 2 回打って、へたへたになった動物の試験からの。それは、動物がへたへたになっているのだから、いろいろな変化が出るに決まっているので、だから出ているわけですよ。だけれども、それが、何度も申し上げるように、体温低下だけではなく、例えば中枢神経に対する影響なら影響で、その変化が **primary** にあったのか、それとも全身状態の悪化による **secondary** な **outcome** の一つとして出てきたのかは誰にもわからない。誰にもわからないようなのを、そうかもしれない、ああかもしれないというのは、この食品安全委員会で、この物質の食品健康影響評価をすることの趣旨と全然関係ないのです。**Scientific** にそういう論文を出されるのなら、それは御勝手になされればいいけれども、こんなところにそんなものを載せる必要は何もない。そもそもこれは、何度も申し上げるように、小核試験のことを説明するために持ってきた試験なのだから、それに使わないのであれば、こんなものを載せる必要が全くないです。

○梅村座長 石井先生、この実験自体が、つまりそういう状況下に置いてしまうような用量を使っているということの一つとして、この試験の質がどうなのかなと私は思うのですけれども。つまり、中江先生がおっしゃっているように、結局どれが本当の結果なのかわからない。先生がおっしゃるように、どれも原因かもしれないけれども、どれもわからないような、そういう試験・実験条件で実施した試験が評価書に載せるべき質に到達しているのだろうかというところだと思っておりますよ。

○石井専門委員 そうですね。それは質的には問題はあると思います。ただ、いわゆる一般薬理試験という項目でチェックされるような内容というのは、必ずしも一般薬理試験の

中だけでは作用機序が明らかにならないような項目を羅列している場合が多いのですね。ですから、もしその中で注目する薬理作用があるのであれば、さらにそれを明らかにするような試験をやるのが普通であって、普通一般薬理試験といって提出されるようなデータというのはこの程度のレベルかなという、そういうふうに思います。

○高橋課長補佐 試験の目的については、確かに中江先生がおっしゃるとおり、一般薬理試験とは異なる目的で実施されたという可能性があるかもしれませんが、動機はともかく、試験として仮に成り立っているのであれば記載は残していただいてもいいのではないかなと思いますが、いかがでしょうか。

○梅村座長 少なくとも記載するには、体温低下のことだけ書いてはまずいですよね。

○高橋課長補佐 はい。石井先生御指摘のように一般的な他の作用も含めて記載させていただきたいと思います。

○中江専門委員 だから、それは何のメッセージですか。食品健康影響評価結果を見たくてこの評価書を見た人に対して、この論文のこの質の結果をずらずら並べて、こんなにハイドーズでへたへたになっている動物でいっぱい変化が出ています、姿勢もおかしいです、動かないです、体温も低いです、1匹死にました、体重が減っています、それらをここに載せて、何のメッセージを出しているの。何を言いたい、それで。何が言えますか、逆に言えば。例えば遺伝毒性試験の評価書文言は、Ames がネガティブですよ、これがこうですよ、あれがこうですよ、そしてそれらをこう評価しましたというメッセージを出している。反復毒性も、これこれこれで、こういう変化が出て NOAEL がこうですよと、そういうメッセージを出している。書くのは構いませんよ。書くのはいいけれども、それで何の評価をするのですか。

○高橋課長補佐 確かに今、中江先生がおっしゃったように、この試験から何かメッセージを直接出すということではないのですけれども、得られている知見の一つということに残していただくということと理解しております。

○梅村座長 そういう意味では、一般薬理という新しい項目立てをしたわけですね。

○中江専門委員 いやいや、メッセージという言葉がちょっと理解していただけなかったようだけれども、メッセージを出すというのは、そもそもここで評価に耐える論文であるからメッセージを出すわけですよ。だから、例えば一見ほかのものとはかけ離れていても、これは載せておかなければしょうがないよねと、ちゃんとやられている試験で、きちんとした質のデータなのだから、これは無視できないよねというのはありますよ。だけれども、意味のないデータを出す必要は何もないのですよ。これがあったから何が言えるわけですか、このデータで。

○梅村座長 だから、これが意味がないかどうかというところが、ちょっと今、石井先生にお伺いしたのはその点だったのですけれども。つまり、これが載せるべき質ということなのか。

○石井専門委員 要するに、この試験はすごいハイドーズでやっているわけですね。です



から、それ自体対象とするべきかどうかというのは私自身ちょっとよくわかりません。ただ、添加物として使用される場合を想定すると、こんな量はとてもではないけれども体内に入らないので、そういった極めて高用量の反応を、死ぬほどの量をやったときに見られる生体の反応を記述することにどういう意味があるかというのは私もよくわかりません。余り意味がないのかなというふうに、そういった意味では思います。

ただ、先ほどから、私、ちょっと議論をフォローできなかったのですが、小核試験において低体温が原因であるということは、そうではないという結論になるわけですか。○梅村座長 つまり、評価依頼者は体温低下に小核陽性の根拠を求めてこの試験を追加してきたということです。この試験自体が、今、先生もおっしゃったように、皆さんおっしゃっているように、これが本当に primary な影響かどうかわからないので、体温低下にその原因を求めることは無理だというのが結論だったのですけれども。小核試験の陽性のデータを……

○石井専門委員 ちょっとよくわからないのですけれども、体温が低下したということは事実は事実ですよ。体温が低下すると小核があらわれるということも事実なわけですよ。

○梅村座長 だから、この小核が出ている用量をこの試験で行っていないので。この試験では 125 mg/kg 体重/日までしか実施していないのですよね。それで 62 mg/kg 体重/日の体温変化はわからない。だから、もし仮に追加をやるのであれば、この 62 mg/kg 体重/日を含めたところで体温低下の有無をきちんとやるべきだという、もし追加をやるのであればね。ただ、やらないという条件の中で話すと、体温低下に根拠を求めることは無理だというのが結論だったのですけれども、先ほどの議論は。

○石井専門委員 だから、ここで体温低下が小核の反応に意味がないというのであれば、あえて載せる必要はないだろうと思います。

○梅村座長 いや、体温低下自体は、もし起きれば小核が陽性に出ることはしばしばあるらしいことは、今、遺伝毒性の先生方から話がありました。ただ、今回の 62.5 mg/kg 体重/日で小核が陽性になったが、そのときに体温が下がっているのかどうかは情報がない。そのもっと上の用量になったら、確かにこの試験で見られるように体温は低下しているのだけれども、もう動物は瀕死だということ。動物はもう全身状態が悪化している。62.5 mg/kg 体重/日は全身状態が悪化していない。その状態で体温が低下しているのかどうかはわからない。しかし小核は陽性に出ている。

○磯部評価第一課長 今の中江先生のコメントに関して私、思いますのが、今回のこの資料は、この評価をしてもらうためにやった試験なので、逆にこれに全く触れないと、このデータを我々がどういうふうに解釈したかなど、記録が残らなくなってしまうというのが一つあるかと思うのです。評価をするという意味では、このデータは、彼らはこういうことが主張したいのだらうと思うのですけれども、我々としては、こういう主張について、こういう考察でこういう判断をせざるを得なかったと、彼らがやったデータについて、

この食品安全委員会としてはこういう判断をしたというのは何らかわかるようにしておいたほうが良いという意味の話はあろうかとは思いますが。

○梅村座長 だから、この一般薬理試験の下に、専門調査会としての意見を入れて、この試験に対する評価を入れろと。

○中江専門委員 その点に関しては、調査会前から事務局や担当の先生方と相談もしましたけれども、そういう意味でなら記載する意義があるのです。ただし、それは、遺伝毒性試験の項において、「このデータに関して、こういう試験をやって低体温だと言っている人がいるけれども、専門調査会としてこうこうであるから、それが正しいかどうかはわからないとした」という言葉を載せればいいのであって、この試験のために一項を設けてやるのが無意味だと言っているのです。だから、先ほど申し上げた事前の話でも、そういうことを私もコメントしていました。

○梅村座長 どうでしょうかね。そのあたりでいいかもしれないですね。よろしいですか。ほかに御意見ございますか。

ないようでしたら、まだ遺伝毒性のほうがかまどまっていないので何とも言えないのですが、いずれにしても評価依頼者側は小核陽性結果を解釈する上で、低体温を根拠にするためにこの実験を出してきたわけですけれども、調査会としては、この試験自体が低体温を証明しているものにはならないというような記述を遺伝毒性のほうのどこかに入れていくという形でまとめていきたいと思えます。よろしいでしょうか。

○高橋課長補佐 はい、承知いたしました。

○梅村座長 すみません。そうしたら、一応ここで次。読んでもらったところまでは終わりましたね。では、引き続き事務局、お願いします。

○伊藤係員 それでは、引き続きよろしく願いいたします。

評価書案 12 ページ 6 行目をごらんください。「6. 摂取量の推定」、JECFA が採用している PCTT 法で、1995 年の米国、欧州の推定摂取量を計算すると、それぞれ 1  $\mu\text{g}$  及び 2  $\mu\text{g}$  でございます。

14 行目からですが、香料については欧米の摂取量と我が国の摂取量というのはほぼ同程度という情報があるので、同様の推定摂取量になるという旨の記載をさせていただいてございます。森田専門委員からは、御確認を御担当いただき、この記載で問題ありませんといただいております。

続きまして 19 行目、「7. 安全マージンの算出」です。事前の検討で NOAEL を 0.4  $\text{mg/kg}$  体重/日、推定摂取量を 1~2  $\mu\text{g}$  と御担当の先生からいただいておりますので、それを比較して、安全マージン 10,000~20,000 が得られると記載させていただいております。

続きまして 13 ページ 2 行目、「8. 構造クラスに基づく評価」です。「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づいて、14 ページの別紙 1 のように、YES、NO でフロー図をたどっていきますと構造クラス II に分類されます。

6 行目から、本物質の生体内での代謝の直接の知見はないけれども、類似化合物の報告をもとに、記載のような代謝の経路が推測されるとさせていただいてございます。伊藤専門委員、石井専門委員、頭金専門委員にこの記載を御確認いただきまして、問題ありません、別紙 1 についても適切という旨のコメントをいただいております。

以上でございます。御審議のほどお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、一日摂取量の推計等のところ、森田先生、お願いいたします。

○森田専門委員 今、事務局のほうから御説明がありましたように、本文と、あと少し脚注のほうに 1995 年と 2005 年のデータがありましたが、最大値のほうの 1995 年をとったということを追記していただいております。実際のデータ計算に関しましては、資料 1-1 の 5 ページの脚注に計算式が書いてありまして、基本的には生産量からの計算ですので、香料の場合は年次によって非常に大きな差があるというのは今までもありましたので、その中の最大値をとって摂取量を求めたということでございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

摂取量の推定について、何か御質問ございますか。

ないようでしたら、これ、遺伝毒性の判断がまだなのですが、クラス分類の審議まで進みましょうか。安全マージンに関しては、森田先生から御意見はございますか。特に問題ないですか。

○森田専門委員 現状の NOAEL から考えるとこれだと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。そうすると、構造クラスに基づく評価、構造クラス分類フロー図については、伊藤先生、お願いいたします。

○伊藤専門委員 御説明がありましたように、一応確認いたしまして、頭金先生にも修文していただきました。ですが、こちら、側鎖の水酸化とピラジン環の水酸化と、あとそれらの抱合代謝ということなのですが、先ほど山添先生がおっしゃっていました N-oxide については触れられていなくて、確認した論文には見つけられなかったのですが、何か追加したほうがよろしいでしょうか、山添先生。

○梅村座長 どうですか、山添先生。

○山添委員 Cramer さんというか、Munro さんの方法でやると、こういう形式になるのですよね。あくまでもそういうスキームだと。あのスキームは完璧なものではないので、今申し上げたような N-oxide みたいなものがずれてしまうのですよ。それはもう仕方がないので、国際的に汎用されている分類からいくとこの形式なので、それはそれでいいかと思えます。

○伊藤専門委員 では、このままでお願いいたします。

○梅村座長 わかりました。

石井先生、何か追加は。

○石井専門委員 このままで結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。ほかにこの点、構造クラスに基づく評価、分類、フロー図のこの流れに対して御質問等ございますか。

ないようでしたら、遺伝毒性のところにとまってしまいましたので、今回はここで 2,3-ジエチルピラジンについての調査審議は継続ということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

では、次回以降、引き続き調査審議することといたします。ありがとうございます。

事務局から今後の進め方について説明してください。

○伊藤係員 御審議ありがとうございました。必要な資料の整理ができ次第、改めて御審議をお願いしたいと考えております。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、必要な資料の整理ができ次第、改めての審議ということにさせていただきます。

それでは、ここで一旦 10 分間、この会議室の時計で 15 時 50 分まで休憩をとりたいと思います。

(休 憩)

○梅村座長 よろしいでしょうか。時間が参りましたので審議を再開したいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、引き続きまして議事の(2)過酢酸製剤について、過酸化水素の毒性からです。それでは、前回の引き続きから審議を始めたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○中矢係長 よろしく願いいたします。前回に引き続き、過酢酸製剤の審議をお願いいたします。用いる資料は資料 2 の過酢酸製剤の評価書(案)でございます。

まず 3 ページ、審議の経緯でございます。このページについては今回、説明を省略させていただきます。

前回、過酸化水素の体内動態について御審議をいただきました。前回の調査会終了後、過酸化水素の体内動態のうち代謝について、専門委員の先生方から、もっと記載を充実させてはどうかと御助言をいただきましたので、文献等も提供いただき記載を追加しておりますので、その点についてを説明させていただきます。

20 ページの 3 行目から、過酸化水素の代謝についてまとめております。

最初の「a.」では、前回、代謝酵素としてカタラーゼとグルタチオンペルオキシダーゼがあるという説明をさせていただきましたが、追加でもう一つ、ペルオキシレドキシシンという酵素があるということを追加させていただいております。

22 行目に、このペルオキシレドキシシンによる代謝、この Prx には複数のサブタイプがありまして、何個か反応機構があるようなのですが、そのうち 1 つを例として、この 23 から 24 行目に挙げさせていただきました。

また、酵素以外による代謝なのですけれども、34 行目から 35 行目にあるように、ミオグロビンが過酸化水素を代謝するという報告もございました。

21 ページをごらんください。ラットの消化管におけるカタラーゼ活性について知見を追加いたしました。22 ページの表 3 のとおりでございます。

また、22 ページの 2 行目から、代謝の種差及び個体差について記載を追加しております。まず 4 行目の「(a)」ですが、赤血球中のカタラーゼ活性について、ヒトが最も高い活性を示し、ラットとマウスは中間の活性を示したという知見がございました。また、10 行目の「(b)」の報告では、マウスは系統の差によってカタラーゼ活性の違いがあるということもございました。

また、19 行目から 20 行目にかけて記載しておりますが、カタラーゼ活性の低いマウスでは、十二指腸癌の発生率が高かったということもでございます。

次、23 ページの個体差のところでございますが、ヒトの健常人と無カタラーゼ血症患者のカタラーゼ活性の差について記載を追記しました。23 ページから 24 ページにかけての表 5 に記載がございます。例えば血液では、健常人にカタラーゼ活性が認められているところ、無カタラーゼ血症患者では検出限界以下であるということもでございます。

体内動態に関する追記は以上でございます。

続きまして、過酸化水素の遺伝毒性について御説明をいたします。

40 ページの 6 行目から過酸化水素の遺伝毒性について記載しております。過酸化水素の遺伝毒性については、多数の報告があり、全てを記載すると大部になるため、一部の報告を記載するのに留めております。そのことについて、この 40 ページに説明を記載しておりますので簡単に説明いたします。

まず、これまでに IARC が 1999 年、EU が 2003 年に過酸化水素の遺伝毒性についてまとめております。両報告とも、過酸化水素は細胞における脂質の過酸化による DNA 障害及び細胞死の原因になるとしております。

13 行目、IARC は、認められた知見を総括しまして、16 行目の後半ですが、*in vitro* 試験では復帰突然変異や染色体異常が認められたとしておりますが、*in vivo* のマウス小核試験においては染色体異常は認められなかったとしております。EU も同じく *in vitro* では遺伝毒性だが、*in vivo* では遺伝毒性を示す知見は見られなかったとしております。

23 行目からが専門調査会としての判断でございます。過酸化水素によりヒドロキシラジカルが発生し、DNA 傷害の原因になるという IARC、EU の考察を是認し、過酸化水素は *in vitro* 代謝活性化系非存在下における試験では遺伝毒性が認められると考えた。一方で、添加物としてヒトが過酸化水素を摂取した場合に懸念される遺伝毒性を評価するために、*in vitro* 代謝活性化系存在下の試験と *in vivo* 試験を中心に検討を行ったとしております。それらの試験を表 13-1 と表 13-2 にまとめております。これらに該当しない試験も申請者は提出しておりますが、これらについては評価書(案)に引用しておりません。

41 ページの表 13-1 に *in vitro* での代謝活性化系がある試験をまとめております。結果については、陽性のものも陰性のものもあり、さまざまでございます。

42 ページ表 13-2 に *in vivo* の試験をまとめております。1 つ、一番上の宿主経由試験でのみ、牛乳中に過酸化水素を溶かしたものをマウスに投与したものでは陰性ですが、水に過酸化水素を溶かしたものをマウスに投与したものでは陽性であったという結果でございます。その下の小核試験については、いずれも陰性の結果が得られております。

43 ページの 3 行目をごらんください。調査会としてのまとめを記載しております。過酸化水素は *vitro* では遺伝毒性を示すものの、*vivo* では陽性は宿主経由試験が 1 報あるだけで、マウス小核試験においては全て陰性であった。

宿主経由試験は、マウス腹腔内に投与した被験物質が体内で代謝され、あらかじめ投与しておいた細菌がそれに暴露された結果生じる突然変異を評価する試験である。過酸化水素の水溶液による試験では陽性が認められたが、過酸化水素を牛乳に混合した溶液による試験では陰性が認められた。通常、ヒトが添加物「過酸化水素」水溶液の暴露を受けることはなく、肉、野菜等何らかの食品に添加物「過酸化水素」が接触した後、暴露されることを勘案すると、過酸化水素を牛乳に混合した溶液による試験の結果のほうが、ヒトが適切に使用された添加物「過酸化水素」を摂取した場合の遺伝毒性の評価により資するものと考えられる、また、全ての *in vivo* では陰性をが確認されている、といただいております。

44 ページの 2 行目をごらんください。従って本専門調査会としては、過酸化水素は代謝を受けていない形態では遺伝毒性を示すものの、適切に使用された添加物「過酸化水素」としてヒトが摂取するに当たっては、代謝・分解を受けるため、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性の懸念はないと判断したといただいております。

ここまでで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、まず、評価書のそれぞれの担当の先生にコメントをいただきたいと思いますが、まず 20 ページの体内動態のところですが、主担当、頭金先生がお休みですので、副担当の伊藤先生、お願いいたします。

○伊藤専門委員 御説明いただきましたとおりで、追加された文献につきまして中身を確認して幾つか修正をお願いした結果が反映されているかと思えます。

1 つだけ、20 ページの 22 行目からの Prx による代謝の様式ですけれども、1 つを選ばれたということだったので、3 種類だけのようですので、もし特に理由がないようでしたら 3 つ並べていただいてもいいのかなと思えますけれども、いかがでしょうか。ほかは特にございません。

○梅村座長 ありがとうございます。どうでしょうか。この 1 種類の記載を全ての記載にすることなのですが、よろしいですか。ほかの動態の先生、よろしいでしょうか。

○石井専門委員 あと 2 つ追加するだけですので、大した分量ではないと思えますので、

そのほうがよろしいかと思えます。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは事務局、そのようにお願いいたします。

○高橋課長補佐 承知しました。

○梅村座長 ほかに、この体内動態のところでは御質問ありますでしょうか。

ないようでしたら、引き続き遺伝毒性、40 ページからになりますが、主担当、戸塚先生、お願いいたします。

○戸塚専門委員 先ほど事務局から御説明いただいたものに少し補足をさせていただきます。この表をごらんいただくとわかりますように、過酸化水素は *in vitro* の試験系では陽性だったり陰性だったりというか、両方の結果が出ていると思います。したがって、*in vitro* の試験系におきましては遺伝毒性が陽性というふうに考えていいと思います。そのメカニズムは、ここに書かれていますように、やはりヒドロキシラジカルが発生し細胞膜にアタックしたりとか、あとは直接ヒドロキシラジカルから活性酸素みたいなものが出て直接 DNA に作用するためというふうに考えていいと思います。

一方で、*in vivo* 試験におきましては、そのほとんどが陰性であります。1 つ補足しますと、唯一陽性が出ております試験系としまして表 13-2 の一番上の宿主経路試験というものがあります。これに関してですが、まず過酸化水素水溶液を用いた場合に陽性として出ておりますのは、これはちょっと特殊な試験として、実験動物の腹腔内に試験の評価に用いますバクテリアを腹腔内投与したのに対して過酸化水素水を経口投与するというような実験になっています。その結果を見ますと、バクテリアに対しては過酸化水素水を処理した場合に陽性として出ておりますが、しかしながら、これに牛乳と過酸化水素を混合させた状態で宿主動物に処理しますと、その陽性というのが陰性になるというような結果が得られております。

同様に行いました小核試験というものがあるのですが、これは、その下の 2 つ目の染色体異常試験の部分になりますけれども、ここには記載してありませんけれども、小核試験におきましては過酸化水素水溶液を用いた場合でも陰性という結果が元文献で得られております。こういったところを考慮いたしまして、過酸化水素水は宿主経路試験ではバクテリアに対しては陽性が出ておりましたけれども、実際、過酸化水素水というものをそのまま人間は直接飲んだりするわけではありませんので、大抵の場合は食品添加物として使われますので、そういったことを考えますと、牛乳と混合した試験結果のほうがより適切にこの遺伝毒性を評価できるものというふうに考えまして、この評価書に書かれたような内容にまとめさせていただきました。

○梅村座長 山田先生、追加のコメントはございますか。

○山田専門委員 追加のコメントはございません。

○梅村座長 それでは、今のこの遺伝毒性のところについて何か御質問ございますでしょうか。

○宇佐見専門委員 牛乳と混ぜたときという考え方についてですが、牛乳と混ぜたときと

というのは、どういうことが起こって陰性になっていると考えているのですか。

○戸塚専門委員 恐らく牛乳中に存在するタンパク質か何かで代謝もしくは分解されて遺伝毒性を示さなくなったのではないかというふうに考えています。実際これ、投与しているのが牛乳と過酸化水素を混ぜて、たしか高温で、52℃か何かで何時間かおいたものをマウスに投与しているという実験になっています。

○宇佐見専門委員 牛乳中の特異的な成分が作用している可能性というのは考えなくていいのですか。牛乳は、例えばラクトペルオキシダーゼをたくさん含んでいると思うのですが、牛乳と混ざっているほうが普通の食品に近いと考えることに妥当性があるのかということ。牛乳みたいな食品であれば何でもいいと考えられるということを経験した方が良くないのかということ。牛乳と混ざっているほうが普通の食品に近いと考えることに妥当性があるのかということ。牛乳みたいな食品であれば何でもいいと考えられるということを経験した方が良くないのかということ。

○戸塚専門委員 それ以外の試験でも、ほとんどの *in vivo* の試験の場合は陰性になっているというのが1つと、あとは過酸化水素自体の安定性というのがすごく不安定というか、分解がすごく速いということがたしか前のほうに出ていると思いますけれども、そういったところで、恐らく食品中に添加された場合は、速やかにその中で分解なり何かをして、実際に人間が摂取する場合にはほとんど遺伝毒性を示さない状態になっているのではないかというふうに考えられるのではないかと。

○宇佐見専門委員 牛乳だから過酸化水素の分解が起こっているのではないというのがはっきりわかるような文章のほうがいいということ。牛乳だからと誤解されるかもしれないので。

○中江専門委員 この宿主経路試験は、被験物質も水も牛乳も、どっちも腹腔内投与でしょう。

○戸塚専門委員 いいえ、被験物質は水も牛乳も経口投与です。バクテリアを腹腔内投与しています。

○梅村座長 宇佐見先生が御指摘なのは、43ページの13行目から記載されている肉、野菜へ添加した場合と、この試験のように牛乳へ添加した場合が同じとみなせるかどうかということですね。

○宇佐見専門委員 その点を、はっきりさせたほうがいいと思います。単に、牛乳と混ざっているのが近いという書き方は、科学的ではないと思います。牛乳のような、いろいろなものが含まれているようなものと接触するほうが食品へ添加した場合に近いという書き方をしたほうが良いと思います。牛乳と混ざっているのは肉や野菜に近いと言われると、牛乳と成分が同じなのかなと疑問に思うということ。大したことではないですが。

○梅村座長 どうでしょうね、そのあたりは。

○山田専門委員 肉、野菜等というのと牛乳とが離れているという、そういう意味ですよ、宇佐見先生が言われているのは。

○宇佐見専門委員 そうですね。畜産食品という意味では同じなのかもしれないですけども。



○梅村座長 牛乳にはラクトペルオキシダーゼが入っていると今おっしゃいましたけれども、何かそういうところがあるので、牛乳への添加は、そういう意味では特殊と言えれば特殊ではないかということなのですけれども。

○山田専門委員 何らかの食品にという、「肉、野菜等」があるから特に矛盾を感じるのではないかと思うのですけれども。食品であれば特に「肉、野菜等」と書く必要はないのではないか。

○宇佐見専門委員 そうかもしれないですね。「食品と接触することを考えると」と書いたほうがいいかもしれません。この書き方では、牛乳と肉などの食品との違いが強調されてしまうと思います。

○山田専門委員 食品に例を挙げることはないと思います。

○宇佐見専門委員 「食品と接触することを考えれば」ということでいいのかなと思います。

○石塚専門委員 これ、この後に多分毒性試験のほうに入ってくると思うのですけれども、これをここで書くと、この後の毒性試験は水溶性だったり、ごく一部で混餌が入ってくるのですけれども、そのあたりの扱いをちょっとどうしたらいいのかなと今思ってしまったのですが。

○梅村座長 どうですかね。先生がおっしゃっているのは、毒性試験では水溶液としての投与があるのにということですか。

○石塚専門委員 水溶液よりもというふうなのと、あと、水溶液が出てきたら、後の試験を何か余りちゃんとしていないみたいな意味合いになってしまいますね。

○梅村座長 ただ、これ、小核のほうは、戸塚先生、水溶液でも陰性とおっしゃっていませんでしたか。

○戸塚専門委員 はい。同じ論文で宿主経路試験と小核試験の結果が報告されているのですが、小核試験は水溶液でも陰性として出ていました。この評価書案の表の中には小核試験で牛乳中の投与結果が陰性であった結果だけしか書かれていなくて、水溶液の投与結果が陰性であったことが漏れています。

○梅村座長 それは入れたほうがいいですね。

○戸塚専門委員 はい。だから、それを入れておけばよろしいのではないですか。

○梅村座長 だから、そうしておいて、この 43 ページの 8 行目からの試験の書きぶりが、これはもう完全に水溶液と記載は出来ないけれども、何も記載しないと全部大丈夫なように読める。そうすると、後ろの毒性のほうの試験では水溶液を使っていると記載されているというのが石塚先生の御指摘ですよ。

○中江専門委員 先ほど戸塚先生がおっしゃった、そのままだと思うのだけれども、結局これは牛乳に溶かしたのか水に溶かしたのかということが問題なのでなくて、先ほど宇佐見先生が言われたように牛乳の中に含まれているものの問題なのです。要は相手がサルモネラだと出るかもしれないという話のほうがより重要な問題であって、先ほどおっしゃっ

ているように、小核の、つまりホストのリアクションとしては水だろうが何であろうがネガティブなのだから、そちらのほうを強調して speculation でない考察をしたほうがよろしいかと思えますね。

ちなみに、私がさっき間違ってしまったのは、43 ページの 8 行目に、「マウス腹腔内に投与した被験物質」と記載されているためです。

○戸塚専門委員 それはすみません。書き方を改めたほうがいいですね。

○高橋課長補佐 この点については担当の先生方から事前に御指摘いただいていたのですが、修正しておらず申し訳ありませんでした。被験物質の投与は経口投与でございまして、腹腔内投与されているのはバクテリアでございます。その点を修正させていただきます。

○梅村座長 話がそれてしまうのかもしれないけれども、腹腔内投与したサルモネラ菌に経口で投与した過酸化水素が作用しているのですか。

○山田専門委員 これ、使っている菌が、ここに TA1530 と G46 というのを使っているのですけれども、これは通常の Ames 試験に使っている菌株と違ひまして、通常 Ames 試験で使っている菌株は *rfa* という mutation で膜が削れているので、腸管に吸着できない病原性のない株なのですけれども、それだと試験ができないので、ちゃんと腸管に吸着するようにこの菌株を使っているのです、多分それで何か腸内細菌として、そのまま多分腸にい続けるのではないかと思います。そういうふうになっている試験なのではないか。

○梅村座長 では、回収は腸管内からするのですか、菌は。

○山田専門委員 そこ、すみません。そのはずですけれども。

○戸塚専門委員 腹腔内投与ではないのですか。

○中江専門委員 実はそれがちょっと気になっていて、腹腔内投与だから腹腔内にいるものだと私たちは思っていたのですけれども、投与は腹腔内であっても、このものは腸に来るのであれば、すごく意味がよく通るのですよ。というのは、毒性の試験もそうなのだけれども、飲ませた過酸化水素の影響というのは腸管内のダイレクトなリアクションのほうが主なものなので、今の話のように腸管内でバクテリアに作用したのであれば、水が作用してもおかしくはない。要は *in vitro* と同じことになるのでおかしくないし、牛乳で出ないのは、先ほどおっしゃったように、ラクトフェロキシンでしたか、その作用だとすればすごく説明がしやすいのですけれども、どっちなのですか。

そもそも論として、私、不思議に思っていたのは、もし腹腔内だったら、梅村先生も同じことをおっしゃりたかったと思うのだけれども、飲んだやつがそんなところまで再分散して、どれほどこのチフス菌が sensitive かという話になるので、今の説明のほうが筋は通るような気がしますけれども。

○山田専門委員 文献集 166 番をごらん下さい。本当の元文献はドイツ語なのですけれども、その後ろに訳がついておりまして、日本語のページの 5 ページに「3.4 宿主経由試験」というのがありまして、菌懸濁液を注射器によって採取しているのは腹膜切開によりなので、腹腔内ですね。腹腔内に注射して腹腔内から採取しているのです、さっき私が言

った腸管内で定着しているわけではないです。すみません。

○梅村座長 最初の疑問になってしまうのだけれども、過酸化水素は腹腔内に届いているということになるのですか。

○山田専門委員 腹腔内に届いているかどうかというと、どうなのでしょう。

○梅村座長 そもそも、こういう試験は結構一般的なのですか、変異原性試験として。

○山田専門委員 本来はケミカルを腹腔内に注射する。経口試験というのはそんなにメジャーで頻繁に行われている試験ではないですけども、やる場合は、どちらも腹腔内なのではないかと思うのです。今回は添加物なので経口投与にしたのではないかと思うのですが。

○梅村座長 同時に静脈内又は皮下にも投与しているのですよね。

○山田専門委員 そうですね。経口、全部やっています、静脈内。

○梅村座長 これ、全部陽性が出ているのでしょうかね。

○戸塚専門委員 この試験の場合、これは多分上に書かれているのは一般的なことが書かれているのであって、本試験では経口で、胃ゾンデで経口投与した溶液量はと書いてあるので、腹腔内にバクテリアを注射した後に経口で胃内強制投与していると。確かに梅村先生が御指摘された点は、私自身もすごく不思議だなと思っておりまして、こんなことが本当にあるのかなとは思いましたが。

○梅村座長 だから、むしろ試験デザイン的に何か疑問があるのであれば削除してしまってもいいだろうし、そのあたりを判断するのもいいかなとは思いますが。

○戸塚専門委員 確かにそうですね。そもそも宿主経口試験というものの自体がポピュラーなものかどうかということについては、どうでしょう。

○山添委員 昔はポピュラーなものでした。

○梅村座長 昔はそうだったのですね。

○山田専門委員 今までも評価書にそんなに出てきた試験ではない。

○梅村座長 僕は初めてみました。どうしましょかね。この陽性に対して、溶液の状態で議論すると、いろいろ何か後々の毒性試験等のところで問題があるという一面もあり、この試験自体がちょっと、もし本当に専門家の先生たちが見てもちょっと理解が難しいのであれば、あえて載せなくてもいいだろうし。

○山添委員 多分梅村先生ほか皆さん方が疑問に思うのは当然だと思うのですが、実際にはポジに出てしまっているわけですよね。それを本当だとすると、例えば過酸化水素がトリグリセリド中の脂肪酸のパーオキサイドをつくって、それが取り込まれて、それが中で作用して何らかの変異原性を示したとか、ダイレクトに過酸化水素が腸管膜を透過して腹腔の中に入るとはちょっと考えにくいので、恐らく間接的に何らかの反応物が膜を透過して作用したと考えるほうが自然なのではないですか。

○梅村座長 そうすると、普通の *in vivo* 試験と、下に書いてある小核試験投与量と比べると、でも、余り変わらないのか。

○山添委員 変わらないです。

○梅村座長 変わらないですね。一応これはこれで成立していると考えerべきなのではないか。

○戸塚専門委員 もしそういうことであれば、むしろ私は、牛乳中のデータというのを抜いてしまって過酸化水素水だけで、宿主経路試験の遺伝子突然変異は陽性と出ているけれども、その説明としては、今、山添先生がおっしゃっていただいたような何らかの代謝物がより強固な毒性を示すようなものに一時的に変わって、それが腹腔内まで届いてバクテリアにはダメージを及ぼした。だけれども、同じ試験系で行っている *in vivo* に対する小核はネガティブだったというふうに書いて *vivo* では全部ネガティブだから問題ないというふうにまとめればいいのかと思うのですが、いかがでしょうか。

○梅村座長 どうでしょうか、今の戸塚先生の御意見。山田先生はよろしいですか。

○山田専門委員 そうですね。そもそも最終的にバクテリアで見ている試験ですので、*vivo* の試験と言えるかどうかもちよつと疑問な試験ではないかと思ひます。

○梅村座長 そうしたら、このまま牛乳中のものを残しておいて、考察のところ牛乳中の陰性結果を持ち出さずに小核の陰性のほうで説明するということですね、今、戸塚先生がおっしゃったのは。

○山田専門委員 牛乳も削除するのですよね。

○戸塚専門委員 私は牛乳を削除してしまってもいいかなと思ひました。なぜかという、牛乳とまぜるということに関しましては、先ほど宇佐見先生が御指摘されたように、牛乳の中に過酸化水素を入れると、牛乳中の成分が例えばさらに遺伝毒性を示したりするような場合が考えられて、そもそものこの実験、もとの実験はそれを期待してやられた実験であったので、何もそれは入れておくことはないかなというふうには思ひています。

○梅村座長 わかりました。この点について御意見ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、この表の中から牛乳に関する部分は省いて、水溶液として投与した部分だけ残して、つまり小核のほうは牛乳の部分だけしか記載していないのでこれを省いて、水溶液の部分の陰性データを入れる。よろしいですか。事務局。

○高橋課長補佐 それでは、牛乳の部分の記載は削除し、戸塚先生がおっしゃったようにまとめの文を修文いただくということによろしいでしょうか。

○梅村座長 それで、小核のほうも、小核のほうは牛乳のことしか書いていないので。

○高橋課長補佐 それでは、牛乳ではなくて水溶液として投与した場合に陰性であったということを書かせていただきます。

○梅村座長 陰性であるということを書く。よろしいでしょうか。

○石塚専門委員 2点なのですが、そうすると43ページの記載も変わるということですか。

○梅村座長 そうです。43ページの記載は、今、戸塚先生がお話ししたような内容ですよ。

○戸塚専門委員 はい。

○梅村座長 つまり、通常の *in vivo* の試験では陰性だったということにするということ  
です、小核の陰性をもって。よろしいですか。

○石塚専門委員 あともう一点なのですけれども、すみません、聞き逃してしまったと思  
うのですが、43 ページの山田先生の 1983 年の小核試験は、これはもう表から削除する  
ということによかったでしょうか。

何のために伺っているかという、42 ページの表の数字が、1/00 が、多分これは 100  
分の 1 が原著になっているのでという細かいところの確認です。

○梅村座長 わかりました。すみません。そこを少し議論していなかったです。

山田先生、この 1983 年の、この 42 ページの表の一番下の試験ですけれども、こうい  
う理由で削除したほうがいいのではないかという御意見ですよ。

○山田専門委員 ちょっと記載が不完全。1/00 ですね。この表ですよ。そもそもこれ  
を削除してはどうかということです。

○梅村座長 戸塚先生、どうでしょう。

○戸塚専門委員 いいと思います。マウスの種類とか、細かいことが全然わからないので  
抜いてしまっていいと思います。

○梅村座長 わかりました。この点について御意見ございますか。よろしいですか。事務  
局、よいですか。ここは削除で。

○高橋課長補佐 石塚先生の御指摘を事前にいただいておりましたが、反映されておらず  
申し訳ありませんでした。この試験については削除させていただきます。

○梅村座長 それで一応遺伝毒性のところまでは行ったのですが、ここまでで何か御質問  
ございますか。

ないようでしたら、引き続き説明をお願いいたします。

○中矢係長 44 ページをごらんください。過酸化水素の急性毒性でございます。急性毒  
性については表 14 に示したような LD<sub>50</sub> が得られております。なお、過酸化水素の急性  
毒性については、2012 年 8 月の専門調査会で別の申請者から評価依頼のあったものにつ  
いて一度審議をいただいておまして、当時の評価書案では皮内投与と静脈投与の試験の  
記載があったのですが、今回、エビデンスの高い経口投与の試験があるため、それらにつ  
いては削除しております。

続きまして、45 ページの反復投与毒性をごらんください。

46 ページの「a.」の試験、46 ページの「b.」、「c.」の試験については、試験  
法が適切でない、詳細不明等の理由により NOAEL は得られないといただいております。

47 ページの 16 行目、「d.」の試験、ラット 12 週間強制経口投与試験でございます  
が、この試験では最高用量の 506.0 mg/kg 体重/日で摂餌量減少や体重増加抑制その他血  
液学的検査、臓器重量、病理組織学的検査の異常が見られております。調査会としまして  
は、NOAEL を 168.7 mg/kg 体重/日といただいております。

49 ページ 2 行目をごらんください。の「e. ラット最長 100 日間強制経口投与試験」でございます。この試験につきましては、最高用量である 60 mg/kg 体重/日で体重増加抑制や血液生化学的検査の数値の変化が認められております。専門調査会としては、NOAEL を 30 mg/kg 体重/日といただいております。

続きまして、50 ページの「f. 」と「g. 」、そして 51 ページの「h. 」、そして 52 ページの「i. 」と「j. 」、これらにつきましては、いずれも投与量が不明ですとか詳細不明という理由により NOAEL を判断できないといただいております。

また、53 ページの「k. 」にはカタラーゼ欠損マウスを用いた 90 日間の飲水投与試験がございます。その結果、最高用量で体重増加抑制、その下の中用量以上で十二指腸粘膜の過形成等、その下の 300 でも十二指腸粘膜過形成が出ております。著者らは、NOAEL を最低用量である 100 ppm、雄ラット 26 mg/kg 体重/日、雌ラット 37 mg/kg 体重/日としております。

「添加物における食品健康影響評価指針」におきまして、遺伝子改変動物を用いた試験は慎重なり取り扱いが必要であるとされていることを申し添えます。本試験成績はカタラーゼ欠損マウスによるものであり、この試験に基づく慎重な審議が必要となると考えられます。

「④発がん性」にまいります。54 ページの「a. 」、そして 55 ページの「b. 」、56 ページの「c. 」の試験は、1980 年代に日本で実施されたカタラーゼ欠損マウスの試験でございます。カタラーゼ欠損マウスでは、十二指腸粘膜、十二指腸癌の発生率の増加など十二指腸に関する作用が見られております。

56 ページの「c. 」では、カタラーゼ活性の異なるマウスによる十二指腸癌の発生率の違いが比較されておまして、57 ページ 4 行目をごらんください。十二指腸癌の発生率について、高カタラーゼ活性のマウスは低く、低カタラーゼのマウスだと高いというような知見が得られております。いずれも専門調査会としては、詳細が不明であることから、本試験における発がん性の判断はできないと判断したといただいております。

58 ページの「d. 」をごらんください。「a. 」から「c. 」まではマウスの試験でしたが、「d. 」はラットの試験でございます。ラットの試験では、先ほどのマウスの試験で見られておりましたような十二指腸癌の発生は認められていないとのことです。ただ、13 行目にありますように、EU は、報告内容が不完全で確かな結論は得られないとしております。これについても、これは原著論文が得られておらず詳細が不明であることから、本試験における発がん性の判断はできないと考えたといただいております。

58 ページ 21 行目の「e. 」の試験、59 ページの「f. 」の試験、いずれも詳細が不明であり、本試験における発がん性の判断はできないと考えたといただいております。

また、60 ページの 13 行目から参考資料としてハムスターの頬袋に添加する試験が 2 報ございます。参考試験ですので説明は省略させていただきます。

事務局から、過酸化水素の発がん性について以上でございます。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、急性毒性のところから、44 ページですかね。御担当は石塚先生、お願いいたします。

○石塚専門委員 急性毒性試験に関しましては、御説明がありましたとおり、今回経口の試験が結構載っていますので、皮内と静脈内投与試験については削除してもよいのではないかと考えております。あとは事務局の説明のとおりです。

○梅村座長 副担当、中江先生。

○中江専門委員 急性毒性について追加はありません。

○梅村座長 それでは、反復投与毒性も続けてお願いします。

○石塚専門委員 反復が、どこから説明をすればよいのか迷うのですが、今回議論というか、課題になっているかなと考えているのが、まず水溶液の強制投与なのか混餌の投与なのかという点が1つです。それで、例えば50 ページのところでは混餌の投与試験が行われておりまして、中江先生のほうから御意見をいただいているのですけれども、混餌の扱いをどうするものかというのを私自身も迷っておりました。

それともう一つ、ちょっと鍵になるかなと考えているのがカタラーゼの欠損マウスの扱いなのですけれども、これ、事前にちょっと事務局にお伺いを何気なくさせていただいたのが、これを反復投与毒性試験のところでは評価の対象として扱うのが適切かどうかというのをちょっと疑問に思っていました、中江先生のほうであちこちに、多分同じ趣旨でよろしかったですよ——挙げていただいております、ヒトのことを検討する際には有用データだと思うのですけれども、普通の一般的な反復投与毒性試験として扱うにはちょっと適切ではないのではないかと考えております。

あとは、細かい各論のところに入ってしまうのですが、それはどういたしましょう。

○梅村座長 そのままお願いします。

○石塚専門委員 それでは、最初の試験。45 ページからが反復投与毒性試験になっておりまして、詳細がわからないところが多かったので、評価できないというようなこともあちこちで書かせていただいております。

それで、47 ページの「d.」の試験なのですけれども、これに関しましては肝酵素の GOT がわずかに下がっているという結果が出ているのですけれども、実際には低用量群でわずかに下がったというのが出ているのですけれども、ちょっと用量相関性が少ないことと、上昇ではなく低下ということと、ほかの変化を伴っていないということで、これは毒性してとらずに、506.0 mg/kg 体重/日の所見を毒性ととって NOAEL を 168.7 mg/kg 体重/日という中間用量というふうに考えました。

それと、その後の試験については記載のとおりなのですが、50 ページのところ、先ほども申し上げましたが、これが混餌の投与になっていまして、この試験だけで確かに評価はできるのですけれども、過酸化水素の安定性が確かに混餌だとわからないと思いますの

で、中江先生からコメントをいただいているのですが、不明であるから判断できないというふうに記載をさせていただいております。

それから、ちょっとここまでで。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

まず最初の問題は、水溶液で投与した場合と混餌で投与した場合があって、この混餌投与のときの餌の中での安定性が担保されていないのではないかという御意見なのですが、中江先生、そういうことでよろしいですか。

○中江専門委員 厳密に言うと、数はちょっとともかくとして、強制経口と混水と混餌と3種類あるのです。強制経口は強制経口ですから投与量が担保されますけれども、混水投与と混餌投与はどちらも安定性の問題が必ず出てくる。特に混餌投与はそうです。ただし、それに関するデータがないので、例えばさっきの50ページの試験は、EUがそう言っていて、多分そのとおりではあるだろうけれども、そうだとしてしまうと、先ほど申し上げた強制経口を除く全て、混水であろうが混餌であろうが、全部の安定性を担保しなければいけなくなるので、これだけ云々するのはちょっと問題がある。だから、その辺をどうするかで、例えば安定性に問題がある、あるいはそれがわからないから、今回は強制経口だけで議論をしますというのであれば、それは一つの方針です。

○石塚専門委員 一つは、過酸化水素が例えばシステインとか、そういったものですぐ不安定になるというのがあるので、飲水の中も確かに安定性を調べているところはなかなかないのですけれども、混餌の中の安定性とはちょっと比較にならないのではないかとちょっと思いました。

○中江専門委員 比較はできないし、おっしゃるとおりですけれども、そうすると逆に程度問題であるということになってしまうのですよ。だから、混餌はよくなくて混水はいいというのは——強制経口ではないですよ——というのは、どこからどこまではいいということを行っているだけのことなので、それは恣意的な判断になるし、そもそもそのデータがないのでわからない。恐らくそうだろうと、それは私もそう思いますけれども、「そうだろう」では話ができないので、この場合は、どちらかです。混水である、あるいは混餌であるということを前提に書くわけですから、安定性のことは不問で話をするか、もしくは混餌、あるいは混水は、先ほど申し上げたことの繰り返しですけれども、強制経口と違って安定性の問題で用量が担保できないので評価から除く、もしくは参考データとする。そのどちらかを選ばないとしようがない。科学的な立場からは後者が望ましいと思います。

○梅村座長 ただ、今までほかの物質の場合でも、餌にまぜて投与していたときに、その餌の中での安定性が必ずいつも担保されているわけではないということですよ。なので、それだけでその試験をの評価から外すわけにはなかなかいかないのだろうなというふうには思うのですけれどもね。

○中江専門委員 ただ、これは過酸化水素なので、例えば餌の場合、石塚先生の御懸念のようにいろいろなものが入っていますから、そんなものですぐ分解してしまうでしょうし、



水だってそれは同じことです。水道水ですからね、これ、恐らくは。DW の場合もあるかもしれないけれども。だから、そこはもうどっちかにしましようと言うしかないのですよ、それは。あるいはもう一つ、第三の手としては全部の試験について安定性のデータを要求するのがありますが、それは無理でしょう。なので、もう安定性は不問にして今までと同じようにするか、もしくは過酸化水素であるから安定性に懸念があるという立場を取る。必ずしも全部評価書から省けと言っているわけではなく、参考資料としてこういうデータがあるよというのは構わないけれども、安定性に懸念があるのでそれを評価には入れないというのは一つの方針だと思います。

○高橋課長補佐 今、中江先生の御指摘について、2 つ追加で説明させていただきたいことがございます。まず、以前、過酢酸について、この評価書の中で御議論いただいた際にも安定性の御指摘がありまして、原著で安定性が確認できないものは「確認できない」と書くとのことでした。ただ、過酢酸の場合は新しい試験も古い試験もありますが、過酸化水素は基本的に古い試験ばかりなので、おそらく、安定性が確認できるものは難しいとは思いますが、並びをとるとすれば、安定性は確認できていないといった脚注をつけて基本的に評価いただくことは可能でしょうか。次に、飲水と強制経口に関するご指摘ですが、その後の項目の発がん性も飲水投与が多いので、その辺も考慮して御判断いただければと思います。

○梅村座長 この点についてコメントをいただけますか。石塚先生はいかがですか。

○石塚専門委員 私は飲水投与試験も残したほうが良いと思っています。

○梅村座長 餌もですか。

○石塚専門委員 記載する分には残していいのではないかと考えています。ただ、多分注意書きをすると、またその程度問題になってしまうので難しいのですが、今、この評価書案からそれを全部抜くと、ちょっと評価が難しいのではないかなと思います。

○梅村座長 これ、NOAEL に関係している「d.」と「e.」は、これはいずれも強制経口。そういう意味では、一応とりあえずは評価のところには関係していないということなのですけれども、どうでしょうかね。過酢酸のほうの書きぶりと合わせるのであれば。

○中江専門委員 だから先ほど申し上げたように、私が言っているのは、必ずしも評価書から除けと言っているわけでないので、ただ評価に使うかどうかが別途の話だから。今、高橋さんがおっしゃるように、過酢酸混合液との流れがあるから、データは書いておいて、ただ混水ですよ、混餌ですよとはもう既に書いてありますけれども、安定性は不明であるという言葉を書いておけば、あとは梅村先生がおっしゃったように、そもそも NOAEL を判断するときは結果論として書けなくなるので、そうしておけば評価書全体としての consistency は保たれるし、科学的にもちゃんと見ているねということにはなるでしょうね。

○梅村座長 その辺を記載しておかないと、何かそのところに全然注意がいていないように思われてしまうのもいけないと思いますので、今、高橋さんがおっしゃったような

形で、安定性を見ているか見ていないかのところを記載して、全体としてはこのままの形でいくということでもよろしいですか、石塚先生。

では、投与経路の問題はそれで 1 つ終わって、その後は、それこそ「d.」と「e.」から NOAEL がとれて、それ以外はとれなかったという点についてはどうでしょうか。よろしいですかね、その点。特に問題はありませんか。

それでは、ここにありますような「d.」と「e.」の試験から NOAEL がとれて、「e.」のほうが低いということで「e.」のほうの数字が残るのかもしれませんが、どうぞ。

○中江専門委員 個人的にはそれで賛成ですけれども、そうしますと、その書きぶりが。例えば「g.」なら「g.」は、今、詳細が不明で NOAEL を判断できないと考えたと 51 ページの 8 行目に書いてあるわけですよ。これについて、私は、「自分的には要らないと思うけれども、何なら原著を見ないといけないかもしれませんね」というコメントを出していますけれども、この試験が混水なので、安定性の問題でどっちにしろ NOAEL をとらないということであれば、この 51 ページの 8 行目から 9 行目の「なぜ NOAEL を判断しないか」という文章について、安定性をベースにして決めたことに変えていただいて、原著を要求しないというコメントに変えたいと思います。もちろん、それは、単に一つの例として「g.」を挙げて言っただけで、あと同様の試験の全部に該当しますけれども、そういうふうにしていただければ了解です。

○梅村座長 これ、例えば一番下の用量から増加抑制が出ているから、ここから NOAEL をとるともっと低くなってしまうということですか。石塚先生、どうでしょうか。この実験「g.」については。

○中江専門委員 実験「g.」についてではなく、それは単に例として言っただけで、要は強制経口以外のものに関して NOAEL をとらない理由を詳細が不明とかいうだけにしないでほしいということです。評価書案には詳細不明ですと一応書いてあるので、これを評価すべきかしないかということについて、もし評価するなら原著をとらなければいけないかもしれませんねというのが私のコメントであったわけですよ、このときは。だけれども、今の議論で、結局強制経口以外は、安定性の問題があるから試験について書くけれども、NOAEL の評価に関係させないということにするなら、そういう理由で NOAEL を判断しないというふうに書いてほしいと言っているのです。「g.」だけではなく、全てにおいて。

○梅村座長 ほかの例では、例えば安定性が担保できていないような試験でもとっていたのですよね、そこから NOAEL を。だから、今回は過酸化水素が不安定であるということがあってということでもいいですか。

○中江専門委員 もちろん。

○高橋課長補佐 今、反復投与毒性のところをメインで御議論いただいているのですが、発がん性のところは、基本的に全て飲水投与かと思しますので、もし過酸化水素の飲水投

与はだめだとのことであれば、発がん性のところも併せて考えていただくことは可能でしょうか。

○中江専門委員 だめとは誰も言っていません。NOAEL を評価できるかどうかという話であって、発がん性に関しては、先走った表現になるけれども、結局ノーマルな状態で発がん性がないという評価になるので、飲水だろうが何であろうが関係ないです。

○梅村座長 どうでしょうか、そのあたりは。過酸化水素が非常に不安定な物質でありながら、水にまぜたり餌にまぜたりして投与した実験の数値にどこまで信頼がおけるかということなのですけれども、御意見ございますでしょうか。特に今、この飲水投与試験が不安定な過酸化水素なのに安定性が担保できていないので NOAEL の判断はしないという方向でいったとしても、特にこの後の発がん性試験等々にはとりあえずは影響はない。

○中江専門委員 もうちょっとその辺を楽にしようと思えば、例えば混餌投与及び混水投与に関しては、先ほどから話があるように、一応調べてもらった上で安定性はわからないという文言は入っていますから、その「本調査会としては」のところを、詳細が不明とかなんとか言わずに、単に、例えば今の私が例に挙げた 51 ページでいけば、「本専門調査会としては、本試験における NOAEL は判断できないと考えた」と、それだけにしておけばよいのです。別に、安定性が悪いからどうのこうのということは、一々書かなくてもいいです。ただ、私が言っているのは、詳細が不明だから NOAEL を判断しないのでないということです。もし詳細が不明なのが理由なのであれば原著をとらなければいけなくなるということを言ったのです。

○梅村座長 どうでしょうか、そのあたり。よろしいですかね。事務局、大丈夫ですか。

○高橋課長補佐 安定性が確認できるかどうかを確認させていただきます。

○梅村座長 どうぞ、石塚先生。

○石塚専門委員 やっぱりちょっと発がん性のところが気になるのですけれども、ノーマルの場合に発がん性がないというのは全然いいのですが、その場合は、ある、ないというのは結局この試験から判断するということですよ。反復投与のほうでは評価の対象に、不十分というか安定性が担保されていないということを書いて、発がん性のほうでも担保されていないけれども評価に用いるという話になりませんか。

○中江専門委員 反復投与毒性では、評価に用いるとか用いないでなく、NOAEL の評価をしない。餌であれ水であれ、まぜていくと分解していくから、例えば 100 ppm が本当に 100 ppm かどうかわからないから NOAEL はとれない。もし、ある混餌投与なり混水投与なりをした試験で何の毒性も出ていなければ、それは残っている実際に投与された過酸化水素で毒性がないのか、あるいは極端な話、餌なり水なりの中で完全に分解してしまっただけで何もないのか、それはデータの範囲でわからない。だから、それに関しても、わからないことを議論しても仕方がないから、NOAEL の判断には用いない。逆に、毒性が何らか出ていれば、ドーズとの関係がわからないけれど、そういう反応が出たと認められるという評価ができる。がんに関してがまさにそれであって、カタラーゼがノーマルな状態に

においては、非常に少数例で十二指腸の腫瘍が出ているけれども、少数例でしかも多分直接的刺激によるものなのではないかとありますけれども、いずれにしてもそういうものが出るけれども、問題がないという評価をしているのであって、用量を問題にしていなくて、全く問題はないと思います。NOAELをとっていないわけですから。

○石塚専門委員 先生が今おっしゃった、完全に分解されているかもしれないし、極端な話ということですよ。それで発がん性試験は成立しているというふうな考え……

○中江専門委員 そうではなくて、水に混ぜて飲ませたという条件下で、少数例とはいえ十二指腸癌ができていますよね。あれの背景メカニズムが刺激であるのかどうかはちょっと置いておいて、何らかの変化は出ている。ということは、逆に言えば完全に分解していないということです。だから、毒性であれ発がん性であれ、全く何もノーマル、ネガティブであれば、過酸化水素が残っていたけれども毒性なり発がん性がないのか、あるいは完全に分解したからないのかは判断できないけれども、少数例であれ何であれ、コントロールにない何らかの変化が出ていれば、そのものの意味がどうかという判断は別として、過酸化水素が残っていたということを逆に示しているわけですよ。でも、そこに関してはそもそも安定性に関するデータがないので云々してもしょうがないから、先ほど来言っているように、反復投与毒性のほうはこういう試験をしてこういう結果が出ましたという記載を残しておいて、だけれども NOAEL の判断をしない。発がん性に関しては、そもそも NOAEL の判断をする必要がなくて、発がん性があるかないかを評価すればいいのですから、それを判断すればいいと、そういうことです。

○石塚専門委員 定量はとれないけれども定性をとるという考え方。

○中江専門委員 そういうことです。

○石塚専門委員 わかりました。

○梅村座長 よろしいですか。そうすると、書きぶりのところ、だから詳細が不明ということではなくて……

○中江専門委員 何も書かない。

○梅村座長 何も書かない。本試験における NOAEL は判断できない。本専門調査会としては、本試験における NOAEL はとらない理由は。

○中江専門委員 例えば「h.」の試験、これも飲水投与なのだけれども単用量なので、そもそもそれを理由に 52 ページでは NOAEL を評価していないわけですね。そういうはっきりした理由がある試験は書いておいてもいいですよ。でも、安全性に関してはそこを言ってしまうと——いや、書くなら書いてもいいのですよ。書くなら書いてもいいけれども、でも、安全性に関するデータがないのでいいですかね。

○高橋課長補佐 安定性については原著に書いてあるかどうかを確認しますが、ただ、NOAEL を判断できない理由は書いたほうがいいのかと思います。何か書けるかどうか、また文献を見て御相談させていただければと思います。

○梅村座長 例えば数値を出さない定性判断として、発がん性がそれでクリアできるので

あれば、安定性の担保がなくても発がん性のありなしは評価できるということであれば、それで良いとして、今度は毒性評価として安全性の数字を出すというほうは安定性がわからない中で出せないということであれば、その経緯をちゃんと書いてしまったほうが良いような気がしますけれどもね。

○高橋課長補佐 文献を確認してから御相談させていただきます。

○石塚専門委員 反復投与毒性で、カタラーゼ欠損マウスによる試験の扱いについてはどういたしますか。

○梅村座長 欠損マウスから今言っているような数値を出すという、NOAELの値を出すというのは、もともと事務局的にも慎重にあるべきだということではありますよね。

○高橋課長補佐 先生方のおっしゃるとおり、一般の、カタラーゼが普通にあるヒトのNOAELに直結するかというのは重要な点かと思います。ただ、過酸化水素に関しては、2年前の御審議の際に、カタラーゼ欠損症のヒトに関する議論も必要という御意見がありましたので、一般のヒトへではなく、カタラーゼ欠損症のヒトへの議論の際には、この試験を踏まえて検討いただくのかもしれないと思います。

○梅村座長 ただ、それはメカニズムが少しわかるという話だけで、カタラーゼ欠損マウスがヒトのカタラーゼを代表したモデルであるかどうかの検証もされていないと思うので、それは参考の資料という意味では必要なもので、このように並列に書くことには少し問題があるのではないかという御意見ですよね。石塚先生、そのあたりは、先生の御意見のほうはどのようなのですか。

○石塚専門委員 事務局のほうに申し上げたのは、参照データにしたほうがよいのではと、普通の毒性試験とは分けたほうが良いと思います。

○梅村座長 中江先生、それはそれで結構ですか。

○中江専門委員 ですから、カタラーゼの低い場合と動物の場合は一括で参考資料としておいて、先ほどちょっと梅村先生がおっしゃいましたけれども、ヒトのときに懸念があるとするのかどうか、それはそのときだけでも、多分するでしょうから、そのときにこういうデータもあるので云々ということを書いておけばいいと思います。だから、NOAELはとるべきでないです。

○梅村座長 この点について御意見、よろしいでしょうか。いいですかね。

○高橋課長補佐 それでは、御意見を踏まえて項目を整理させていただきます。

○梅村座長 発がん性まで行けますか。

○石塚専門委員 54 ページのところから発がん性試験です。カタラーゼ欠損マウスの扱いは今お話に出ましたので、「a.」の試験はちょっと飛ばします。「b.」の試験が、カタラーゼ活性がさまざまな幾つかの種類の系統のマウスを用いたという試験で、これ、たしか前回の議論のときにも、直接の刺激によるものではないかという話が出たと思います。そのあたり、56 ページに中江先生からもコメントをいただいています。

その次の「c.」の試験も、これはカタラーゼ活性が異なるマウスの話になります。発

がん性試験のほうで恐らく生きてくるのが 58 ページのラットからの試験になると思うのですけれども、こちらのほうは、コメントでは細かい詳細データが出ていなかったのので、割と削除をしてしまっています。マウスのほうで、発がん性の感受性がちょっとラットとマウスで異なるということもあるのですが、すみません。私のコメントで、ほとんど全部発がん性の判断ができないと記載をしてしまっております。

○梅村座長 わかりました。中江先生、追加といいますかコメント。

○中江専門委員 マウスについては、よしあしはともかく、この「b.」の試験、55 ページの試験、それぞれのカタラーゼレベルがよくわからないのですけれども、これがあります。結果的に、私、コメントで書いていますけれども、十二指腸の癌について、これが慢性刺激であるかどうかはともかく、恐らく統計的には発現頻度が有意に高くはないです。それから、その次の「c.」はちょっと難しいですね。「d.」のラットの試験、これは先生もコメントで原著論文を確認すべきとおっしゃっていますけれども、そうですね。少なくとも EU で書いてある限りは、この内分泌腫瘍というのがちょっとわかりませんけれども、ライディッヒ細胞腫瘍が完全に自然発生腫瘍なので、自然発生病変しか出ていないということだと思うのです。「e.」以降は、ノーマルなというか、真っ当な発がん性試験でないのだから、やっぱりその意味でも、この「d.」は、先生がおっしゃるように原著をとったほうがいいかもしれない。これしか多分使えないです。これでネガティブであれば発がん性はないと言っていいと思いますね。マウスのほうは、これはちょっとややこし過ぎて判断できるかどうかわからないですね。

○梅村座長 わかりました。ちょっと発がん性の議論は、もう時間がなくなりましたので、これは継続ということにさせていただいて、ただ、1 つだけ今ちょっと議論になりました、この「d.」の試験、ラットの 18 カ月間の試験は、ある意味これは、マウス以外の種でもしこれで陰性になれば大きな情報になると思いますので、原著論文のほうを確認するというところでよろしいでしょうか。

それでは、すみませんが、「d.」については原著論文を請求するという形で。

○高橋課長補佐 それでは、この試験につきましては原著を請求したいと思います。

○梅村座長 すみません。発がんの手前までということで、きょうは審議を終了させていただきたいと思います。

今回、引き続きの審議ということで、よろしいでしょうか。すみません。ちょっと不手際で時間がオーバーしてしまいましたが、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してください。

○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 議事の(2)のその他は、先ほどやったのだけれども、ほかにありますか。

○高橋課長補佐 事務局からは特にございません。

○梅村座長 それでは、全般を通じてでも結構ですけれども、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 次回は4月17日木曜日、午前の予定でございます。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして第128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。