

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

化学物質部会（第5回）会合議事録

1. 日時 平成26年7月23日（水） 9:00～12:11
2. 場所 食品安全委員会大会議室（赤坂パークビル22階）
3. 議事
 - (1) 加熱時に生じるアクリルアミドの食品健康影響評価について
 - (2) その他
4. 出席者
 - (専門委員)
青木座長、浅見専門委員、圓藤専門委員、川西専門委員、川村専門委員、熊谷専門委員、渋谷専門委員、祖父江専門委員、田中専門委員、野原専門委員、増村専門委員、村山専門委員、吉田専門委員、吉成専門委員、鰐淵専門委員
 - (専門参考人)
広瀬専門参考人
 - (食品安全委員会)
佐藤委員、山添委員
 - (事務局)
姫田事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、今井課長補佐、松本評価専門官、佐藤係長、松崎技術参与
5. 配布資料
 - 議事次第
 - 座席表
 - 化学物質・汚染物質専門調査会化学物質部会専門委員名簿
 - 資料1 化学物質・汚染物質評価書（案）加熱時に生じるアクリルアミド
 - 資料2-1 遺伝毒性試験 評価書（案）
 - 資料2-2 遺伝毒性試験に対するコメント

資料 3-1 ヒトにおける影響 評価書（案）

資料 3-2 ヒトにおける慢性影響を調査した疫学研究

参考資料 1 EFSA の食品中のアクリルアミドに関する科学的意見書案

参考資料 2 実験動物の毒性試験のまとめ（NOAEL 等）

6. 議事内容

○青木座長 おはようございます。定刻になりましたので、ただいまから第 5 回化学物質部会を開催いたします。

先生方には、御多忙のところ御出席をいただきまして、ありがとうございます。

本日は、化学物質部会の専門委員 14 名の先生全員の御出席をいただいております。

化学物質・汚染物質専門調査会の専門委員の田中亮太先生に御出席をいただいております。ありがとうございます。

専門参考人として、広瀬先生に御出席をいただいております。今井先生は本日は御都合により、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は、山添委員、佐藤委員に御出席をいただいております。どうぞよろしく願いいたします。

では、事務局のほうから人事異動の報告があるそうでございます。お願いいたします。

○今井課長補佐 事務局で人事異動がございましたので、御報告いたします。

評価第一課長の磯部が異動いたしまして、7 月 11 日付で関野が着任しております。

○関野評価第一課長 関野と申します。よろしく申し上げます。

○今井課長補佐 また、評価調整官の前田が異動いたしまして、7 月 15 日付で高崎が着任しております。

○高崎評価調整官 高崎と申します。どうぞよろしく願いいたします。

○今井課長補佐 以上、人事異動の御報告でございました。

○青木座長 ありがとうございます。

本日の議題は、議事次第にございますように、「加熱時に生じるアクリルアミドの食品健康影響評価について」と「その他」となっております。

議事に入ります前に、事務局から配布資料の確認をお願いいたします。

○今井課長補佐 本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに 5 点ございま

す。

資料 1 「化学物質・汚染物質評価書（案）加熱時に生じるアクリルアミド」

資料 2 - 1 「遺伝毒性試験 評価書（案）」

資料 2 - 2 「遺伝毒性試験に対するコメント」

資料 3 - 1 「ヒトにおける影響 評価書（案）」

資料 3 - 2 「ヒトにおける慢性影響を調査した疫学研究」

参考資料 1 「EFSA の食品中のアクリルアミドに関する科学的意見書案」

参考資料 2 「実験動物の毒性試験のまとめ（NOAEL 等）」

不足の資料はございませんでしょうか。

○青木座長 もしありましたら、事務局のほうにお願いいたします。

続きまして、事務局から「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、報告がございます。よろしく申し上げます。

○今井課長補佐 本日の議事につきまして、平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定の 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の先生方はいらっしゃいません。

○青木座長 提出いただいている確認書の記載に相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青木座長 ありがとうございます。

では、本日の議事に入りたいと思います。議題（1）「加熱時に生じるアクリルアミドの食品健康影響評価について」に入ります。

最初に、資料 1 の評価書（案）の「Ⅱ．評価対象物質の概要」、「Ⅳ．安全性にかかる知見の概要」の中の「体内動態」、「Ⅴ．国際機関等の評価」について、前回以降の修正点について、事務局から説明をお願いします。

また、7 月 1 日より、EFSA がアクリルアミドの科学的意見書案について意見募集を開始しており、この審議の参考にもなると思いますので、その概要の説明もお願いいたします。

○佐藤係長 資料 1 における前回審議以降の修正は訂正線、加筆部分は二重下線となっております。毒性試験以外の主な修正点を説明させていただきます。

参照文献の位置の修正、また、句読点の修正を行っております。

本文の修正でございますが、11 ページの 19 行目、二重下線になっておる部分ですけれ

ども、「また、本法を用いた際のポテトチップスのサンプルからの回収率は」、「と算定された」と座長からの意見により修文をしております。

15 ページの 14 行目、「還元糖の存在下ではアクリルアミド生成へのアクロレインの寄与は無視できると考えられた」と座長の意見により修文をしております。

16 ページの 1 行目、「実際の食品での存在を裏付ける」という文言を削除いたしまして、「本研究の結果を食品の中で確認する必要があるとしている」と座長の意見により修文をしております。

その他、内容には影響のない文言整理を行っております。

それでは、参考資料 1 「EFSA の食品中のアクリルアミドに関する科学的意見書案」について説明させていただきます。

EFSA は 2014 年 7 月 1 日、食品中のアクリルアミドに関する科学的意見書案を公表し、2014 年 9 月 15 日までの意見公募を開始しております。

「1. リスク評価 (案)」でございますが、摂取量評価として、平均値で 0.3~1.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、95 パーセンタイル値で 0.6~3.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となっております。

用量反応評価でございますが、非発がん毒性として、雄ラットの末梢神経 (坐骨神経) 軸索変性で BMDL_{10} を計算いたしまして、0.43 mg/kg 体重/日、これは NTP の 2012 のデータを用いております。

発がん性としたしまして、雄マウスのハーダー腺腫及び腺癌で BMDL_{10} 0.17 mg/kg 体重/日となっております。

MOE でございますが、神経毒性影響として、平均曝露群で 1,433~226、高曝露群で 717~126。腫瘍性影響として、平均曝露群で 567~89、高曝露群で 283~50 としております。

評価でございますが、現在の食事からの曝露量では、非腫瘍性影響に関する懸念はないが、腫瘍性影響に関しては懸念が示唆されているとしております。

「2. 要旨 (Abstract) の仮訳」でございますが、今、説明した部分がほとんどでございますが、下から 2 行目の COMTAM パネルは、2010 年以降に収集及び分析された 43,419 件の食料品の分析結果を評価した。最もアクリルアミドが高濃度に含まれる食品は、「コーヒー及び代用コーヒー類」であり、「ポテトチップス及びスナック類」、「揚げたばれいしょ製品」と続いたとしております。

以上でございます。

○青木座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明について、何か御質問等はございますでしょうか。

まず、評価書 (案) のほうで、特に何か修正すべき点とかございましたら、お願いいたします。

評価書 (案) に関しては特段の御意見がないようですので、次に進みたいと思います。その前に EFSA のパブコメで事務局のほうに聞いておきたいこと等がありましたら、ちょう

どいい機会ですので、何かございますか。

それでは、こういう考え方で EFSA はパブコメをかけたということで、この審議でもぜひ参考にさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

次に、動物実験における影響について議論をしたいと思います。前回、動物実験を用いた試験につきまして、慢性毒性試験及び発がん性試験、生殖・発生毒性試験及び発達神経毒性試験、急性及び亜急性毒性試験に分けて審議を行いました。追加の知見などがありますので、事務局より説明をお願いいたします。

○佐藤係長 毒性試験における部分でございますが、資料 1 の 33～68 ページの部分が該当いたします。

主な変更点でございますが、前回の指摘を受けまして、表中の毒性所見を追加、また、表現をより端的に整理しております。前回の審議において表において毒性所見としなかった理由について、4カ所追記をしております。該当部分が 35 ページの 10 行目、「c. 14 日間亜急性毒性試験」でございます。精子遺残が 2.5 及び 50 mg/kg 体重/日投与群にみられたが、用量反応性がなかったため、本専門調査会としては毒性所見としないと判断したと追記しております。

23 行目、「精巢上体絶対重量の減少が 3 週齢の 8.27 mg/kg 体重/日投与群に、また坐骨神経密度の増加及び精上皮細胞剥離が 3 週齢の 15.73 mg/kg 体重/日投与群にみられたが、用量反応性がなかったため、本専門調査会としてはいずれも毒性所見としないと判断した」と追記しております。

36 ページの 17 行目、「甲状腺絶対及び相対重量の減少及び腎尿細管での石灰化減少が雌の 1.2 mg/kg 体重/日投与群にみられたが、用量反応性がなかったため、本専門調査会としてはいずれも毒性所見としないと判断した。」と追記しております。

45 ページの 21 行目、「また、雄の 2.0 及び雌の 3.0 mg/kg 体重/日投与群にみられた坐骨神経変性は、雄は対照群でも相当数出ていること、雌は用量相関性がないこと、また、高齢ラットでは、若齢ラットの試験で観察されるような末梢神経変性が相当数出てくると考えられることから、本専門調査会としては毒性所見としないと判断した」と追記しております。

44 ページの 9 行目「Beland ら (2013) は」に下線が引いておりませんので、下線をお願いいたします。

「Beland ら (2013) は、NTP で行われた 2 年間飲水投与試験における発がん性試験のデータから、マウスの腫瘍発生において最も感受性の高い組織をハーダー腺とし、BMDL₁₀ を雄で 0.159～0.173、雌で 0.230～0.282 mg/kg 体重/日と算出している」としております。

また、これにつきましては、欄外に 3 として注釈を設けております。「BMDL 値の数値の幅は、モデルの最大値と最小値を示している」としております。

同じく、Beland の試験、先ほどマウスの試験でございましたが、ラットにつきましては

48 ページに記載しております。

48 ページの 8 行目から「Beland ら (2013) は、NTP で行われた 2 年間飲水投与試験における発がん性試験のデータから、ラットの腫瘍発生において最も感受性の高い組織を雄で甲状腺及び雌で乳腺とし、BMDL₁₀ を雄で 0.819~1.512、雌で 0.441~0.650 mg/kg 体重/日と算出している。また、アクリルアミドの投与に関連した非腫瘍性の所見として、用量反応性のみられた坐骨神経の軸索変性の BMDL₁₀ を雄で 0.461~0.791、雌で 1.568~1.895 mg/kg 体重/日と算出している」と追記しております。

57 ページからの生殖・発生毒性、発達神経毒性試験の表の書き方でございますが、前回までは一番上に雄雌別、次に F1、F0 という記載をしておりましたが、親動物、児動物を一番上にして記載しております。

60 ページと 67 ページのその他の試験における 1 用量の試験についてでございますが、前回の審議を受けまして、60 ページの 27 行目に「参考」としまして、28 行目から「1 用量の生殖・発生毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見を表 28 に示す」というような記載にしております。67 ページの 7~8 行目においても同様な書き方にしております。

55~56 ページをごらんいただきたいと思います。前回ペンディングになった試験です。

5 行目の「⑤生殖毒性試験 (ラット) (P)」となっておりますが、表 22 の試験でございます。雌の 25 ppm 投与群の児動物体重増加抑制 (一過性) という、これについて毒性ととるかどうかという議論がございました。その前回の審議が 56 ページの枠の中に書かれております。

前回、渋谷委員より「亜急性毒性で、一過性の体重の変化は取らなかったのも、一過性に体重増加抑制の変化を影響として取るのか慎重になったほうがいい」という意見をいただいております。

また、田中委員より「上の用量で同じように体重増加抑制が出ていて、下の用量に従って、軽度になっていると考えられる。したがって、一過性でも同じような体重増加抑制という毒性所見として取るべきではないかと思う」。

青木座長より「児動物であることも考慮したのではないか」という意見をいただいております。

今回、事前に田中委員よりコメントをいただいております。「基本的に評価の考え方は、上記意見と変わっていない。原文でも低用量の 25 ppm でも雌出生児の哺育 7 及び 14 日の体重増加抑制に ACR の影響が見られるとある。ただし、50 および 100 ppm で認められる体重増加抑制が、雌雄出生児の哺育期間中を通じて離乳後約 3 週間継続するのに対し、25 ppm では雌出生児の哺育初期のみの変化であることから毒性影響としてはきわめて軽微で毒性と判断しないという考え方もある」とコメントをいただいております。

この試験につきましては、Zenick ら (1986) の論文を机上配布させていただいております。その論文の 468 ページが該当する部分になっております。

真ん中に囲ってある枠があるのですが、凡例のところにも 0 ppm、25 ppm、50 ppm、100 ppm

となっております、わかりづらいのですけれども、上から2番目の線が25 ppmとなっております、原文を読みますと、7日と14日に有意というマークがついているということですが、これをどう判断するかということになりますので、よろしくお願ひします。

私からは以上でございます。

○青木座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明に何か質問はございますでしょうか。

生殖・毒性試験の⑤で、田中先生から御意見をいただいているのですが、よろしくお願ひします。

○田中専門委員 今、説明していただいたとおりですが、机上配布資料はグラフで示されているのですが、私としては、実際の数字、体重値があれば、もっと正確な評価ができたのではないかと考えています。ただ、実際の原文には468ページの下線にありますように、「At the lowest dose」と25ppmですけれども、アクリルアミドが雌出生児のみだけれども、体重に影響したと書いてありますので、著者としては、これは軽度だが有意な変化ということで、もともとの考え方として、50 ppmでも100 ppmでも増加抑制がはっきりと出ており、さらに25 ppmでも本当に初期かもしれませんが、一応有意な変化が出ているということで、私としては、これはやはり毒性としてとるべきではないかと考えております。

○青木座長 ありがとうございます。

渋谷先生、いかがですか。

○渋谷専門委員 前回こういう意見を申し上げたのは、亜急性毒性試験でとらなかったという経緯のみからですので、著者もこれを毒性ととらえていて、高用量から続く体重増加抑制ということを考えると影響ととってもよいのかもしれないですが、ごく軽微な変化という考え方だと思います。

○青木座長 ありがとうございます。

具体的な懸案として、今回もう一度審議をするということでペンディングになっていた案件ですので、先にこの点から審議した方がよろしいと思いますが、ただいまの生殖毒性試験の⑤のラットのものについて、何か先生方から、ほかに御意見はございますでしょうか。

では、このまとめのところですね。特にございませんようでしたら、⑤の生殖毒性試験ですが、資料1の55ページの22行目からございますように、「本専門調査会としては、本試験のLOAELを、雌ラットの児動物の体重増加抑制に基づき、5.1 mg/kg 体重/日と判断した」ということで評価書(案)をつくらせていただくということよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青木座長 ありがとうございます。

そういうことで前回のペンディングの件は、今、申し上げたような形でまとめさせていただきます。

ほかのところでは先生方から御意見をお願いいたします。

○熊谷専門委員 細かいところでいいですか。1個目は参考資料1の裏のほうです。1つパラグラフが変わって「経口摂取すると」の後からで「AAは、主にグルタチオン抱合により広範囲に代謝され」とありますが、表現が多分これは英語は、acrylamide is extensively metabolised, mostly by conjugation with glutathione か何かだったと思うので、ただ、アクリルアミドは主に「グルタチオン抱合を受け」くらいで、「広範囲に代謝され」というのはよくわからないです。

むしろ「広範囲というのは除いたほうが、「主に」があるので、主にグルタチオン抱合を受け」か、「グルタチオン抱合体に代謝され」のほうがいいのではないかと思います。

○青木座長 ありがとうございます。続けてお願いします。

○熊谷専門委員 16 ページです。今さらですが、下から5行目、「タンパク質中のアミノ酸側鎖の-SH 基や-NH₂ 基と反応して消失するためかもしれないとしている」としていますが、これはわかりやすく言うと、アクリルアミドがタンパク質のアミノ酸側鎖の-SH 基やアミノ基と共有結合してタンパク質付加体を形成する可能性を示唆しているか、そういうことが考えられるということをお願いしたいのではないかと思います。

したがって、その後の最後の文章に保存中のアクリルアミドが高温でリバースマイケルでとれるということを言っているのが、保存中にアクリルアミドのマイケル付加体は隠れたアクリルアミド源となり得るとされていると書いてあるので、消失するというと消えてなくなる感じがするので、むしろ-SH 基やアミノ基と共有結合してタンパク質付加体で一遍入って、それがとれてくるということをお願いしたいのではないかと思います。そのほうがわかりやすいと思います。

○青木座長 ありがとうございます。

この点は確かにわかりにくいと思いますので、熊谷先生とお話をさせていただいて、その点、修正していただくということでいかがでしょうか。

○山添委員 今、熊谷先生がおっしゃっていただいたみたいに、33行目で「反応して消失」

とありますが、「して消失」だけ除いてしまったらどうですか。

○熊谷専門委員 それでもいいです。

○青木座長 では、今の山添委員から御指摘があったとおりに直させていただいて、最終的に事務局とやり取りをお願いいたします。

○熊谷専門委員 山添先生のそれでいいです。どうしても消失するというと、消えてなくなる感じがするので、ただ、それだけです。

○青木座長 わかりました。では、事務局のほうで案文をもう一回協議いただいてよろしいでしょうか。

○佐藤係長 「反応するためかもしれない」と修文するということによろしいでしょうか。

○青木座長 そうです。

○佐藤係長 承知いたしました。

○青木座長 あと、参考資料は確かにそうですね。これはあくまでも参考資料なので審議の対象ではございませんが、もう一回事務局のほうで見てください。

ほかにございますでしょうか。毒性試験の知見にかかわる部分で御意見あるいは御質問等がございましたら、お願いいたします。

先生方、ございますでしょうか。よろしいですか。

後から言っていただくこともありかとは思いますが、これで各毒性試験の所見とNOAELとLOAELについて、何回かに分けて御審議をいただいてきたわけですが、これによろしいでしょうか。これで全く今後審議しないというわけではございませんので、後で言っておいただくことはもちろんありでございますが、ここで約3回にわけて御議論をいただいたと思いますが、これによろしければ、各毒性試験の毒性所見、NOAEL、LOAELについて、この案について一応、御了承いただいたということによろしいでしょうか。

○浅見専門委員 記憶違いかもしれませんが、BMDLについて結構記されていたものもあったかと思いますが、それは今回のここでは、本文に記載されているものは記載するということになるのでしょうか。記憶しているものと若干間違いがあるかもしれませんが、今回はNOAELとLOAELで評価していくということになりますか。

○青木座長 私の認識が間違いだといけないのですが、LOAEL と NOAEL はここで毒性所見で判断して、もと文献に記載があるものは、ここで LOAEL と NOAEL を記載するということが、今後その評価で BMDL を独自に計算するとか、そういうことは次のステップだと理解しているのですが、それでよろしいですか。

○浅見専門委員 わかりました。

○青木座長 この部会として独自に BMDL を計算するとか、それは次のステップだと私は思います。

では、繰り返しになりますが、各毒性試験の毒性所見、NOAEL、LOAEL については御了承いただきました。特によろしいですね。

次に、遺伝毒性試験とヒトにおける影響についての審議を行いたいと思います。

遺伝毒性試験につきましては、増村先生と私が担当いたしました。in vitro の試験は a～g とグリシドアミドの試験。in vivo 試験は a～g とグリシドアミドの試験となっております。4 項目ずつに区切って審議を行いたいと思います。

最初に in vitro 試験の a. 微生物遺伝子突然変異、b. 微生物 DNA 損傷/修復、c. 哺乳類細胞遺伝子突然変異、d. 哺乳類細胞染色体異常について、事務局から説明をお願いいたします。

○佐藤係長 資料 2-1 及び資料 2-2 に基づいて説明させていただきます。

まず、資料 2-2 の 37 ページに判定いただいた基準が書いております。○としては「試験の信頼性があり、評価書に取り上げるべき文献」、△としては「試験の信頼性に疑問があり、判断の難しい文献」、×としては「評価書に記載すべきではない」としております。※ですが、コメント欄は判定の理由やその他、考慮すべき重要な点を記載していただいております。

資料 2-2 の 1 ページ、左から「試験名」、「対象」、「試験結果」、その中には「代謝活性化」のあり、なし、「用量」、「試験条件」、「著者名、発行年」、「判定及びコメント（増村委員）」、「判定及びコメント（青木委員）」、「国際機関」、どの国際機関で引用しているかとなっております。

この判定していただいたものを受けまして、×という判定はございませんでした。ただし、△2 つにつきましては、資料 2-1 の本文には記載しておらず、表に残しているのみでございます。また、○△という、○が 1 つあった試験につきましては、本文に記載しております。

それでは、資料 2-1 の a から d について説明します。

最初に「① in vitro 試験」でございます。

6 行目の「a. 微生物遺伝子突然変異」でございます。サルモネラの菌株または大腸菌

を用いた復帰突然変異試験においては、代謝活性化の有無にかかわらず、陰性であったとしております。資料 2-2 の該当部分が 1～3 ページでございます。その試験結果のところが全てマイナスになっているということでございます。

続きまして「b. 微生物 DNA 損傷/修復」ですが、資料 2-2 においては 3 ページでございます。代謝活性化の有無にかかわらず、umu 試験は陰性であったが、rec アッセイでは陽性であったとしております。

17 行目から「c. 哺乳類細胞遺伝子突然変異」でございます。資料 2-2 では 3～5 ページが該当しております。

18 行目からですが、ヒトリンパ芽球株化細胞を用いた遺伝子突然変異試験において、代謝活性化の有無にかかわらず弱陽性反応が示された。

20 行目の最後ですが、また、ヒト細胞を用いた試験では、代謝活性化なしで弱陽性反応が示された。ヒト前骨髄球性白血病株化細胞を用いた試験において、代謝活性化なしで陽性反応が示されたとしております。

25 行目からですが、チャイニーズハムスター細胞を用いた試験では、突然変異を誘発しなかったが、マウスリンパ腫細胞を用いた試験では代謝活性化なしで陽性反応が示されたとしております。

次に「d. 哺乳類細胞染色体異常」です。資料 2-2 においては 5～8 ページが該当しております。

31 行目からですが、チャイニーズハムスター細胞を用いた試験において、染色体異常、倍数性及び紡錘体障害が誘発された。また、小核試験では、ヒト肝細胞癌由来細胞及びヒト TK6 細胞等で陽性もしくは弱陽性反応を示し、ラット精子細胞では陰性反応が示されたとしております。

説明は以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

ただいまの内容について御質問等ですが、その前に増村先生、補足すべき点はございませんでしょうか。

○増村専門委員 今、事務局の方に説明していただいたとおりで結構だと思います。

○青木座長 私もそうでございますので、何か御意見がございましたら、お願いいたします。

○山添委員 今、説明いただいた 20 行目あたりのデータですが、資料 2-2 の表を見ると、代謝活性化のありとなしのところで、なしのほうがどうも高いような傾向が全体に見られます。代謝活性化のないところのほうがプラスが多くて、代謝活性化がある存在下

では、むしろ低めに出ているような気がします。

もしそれが正しいとすると、20行目のところで、「ラット S9 による代謝活性化よりも強い陽性反応が示された」となっていますが、これは S9 の存在が本当に代謝活性化をしているのかどうか。そのこのところは確かなのかどうか。この記述からは S9 が代謝活性化をしていると書いておるのですが、その事実が一致しているのか。その辺のところを先生に判断いただきたいと思います。

○青木座長 増村先生、その点はいかがですか。

○増村専門委員 該当するのは、表の 5 ページの一番上の試験だと思えます。こちらの試験ですと、今の評価書（案）の書き方ですと、評価書（案）の資料 2-1 の 1 ページの 20 行目ですが、「代謝活性化で」と書かれてしまっているのですが、実際の論文のデータをそのまま読みますと、ラット S9 の存在下とヒト肝臓マイクロソームの存在下の結果の比較ということですから、代謝活性化されているのだと評価書（案）のほうで書かれてしまっていることについての違和感があるという御指摘だったと確かに思います。

全体的に見まして、*in vitro* の試験ですと代謝活性化のありとなしの条件で、なしのほうでも結構陽性の結果が出ていて、しかもそのときに比較的高い細胞毒性のある用量で陽性ないしは弱陽性の結果が出ているという結果が多いと見受けられますので、そういった意味からは、試験の結果をそのまま書くとすれば、ラット S9 存在下あるいはヒト肝臓マイクロソーム存在下での結果であるということを書くにとどめて、代謝活性化されてこうなったというようなところまでは踏み込まないような書き方に抑えるというのも 1 つかなとは思いますが、いかがでしょうか。

○青木座長 先生方、いかがでしょうか。確かにこれはあくまでも存在下でこういう知見が得られているというものでございます。文言はもう一回考えるとして、代謝活性化という言葉を使うよりも、「S9 存在下で」あるいは「添加により」という書き方に直したほうがいいのではないかと思いますので、よろしくお願いします。

○山添委員 例えば、簡単にしようと思えば、19 行目の「ヒト肝臓マイクロソーム」から変更するとして、そこにラット S9 よりもヒト肝臓マイクロソーム存在下で強い陽性反応が示されたと、単純に事実だけを記載すれば、いいのではないかと思います。

○青木座長 ありがとうございます。私も山添委員の御指摘のとおりでよろしいのではないかと思いますので、そういうことで直していただければと思います。ヒト肝臓マイクロソーム存在下では、ラット S9 存在下よりも高い陽性反応が示されたという形でやっていただければ、よろしいかと思います。最後の確認は後でお願いします。

○佐藤係長 承知いたしました。

○青木座長 ほかにございますでしょうか。お願いします。

○吉成専門委員 資料2-1の今、御指摘があった次の行の文章ですが、「ヒト AHH-1 及びヒト h2E1v2 株化細胞を用いた試験」とあります。不勉強ですけれども、これは非常によく知られた細胞なのでしょうか。

資料2-2のほうには、P450を高発現している細胞株だという文章がありますので、もしそれほど有名でない細胞であったら、そういうことを記載しないとわかりにくい点と、これは代謝活性化なしで弱陽性反応が示されたと書いていますが、これはS9を添加していない意味ということだと思います。

ただ、実際には、この細胞はCYP1A1だったり2E1を発現していますので、親細胞と比べていけませんのでわかりませんが、このP450で特に2E1のほうは代謝がかかわるという試験があり、代謝を受けている可能性は否定できないと思いますので、「代謝活性化なしで」という言葉は違和感があるように思います。

この細胞ではS9存在下、非存在下で弱陽性反応が示されたという文言なら問題はないような気がします。代謝活性化なしとはこのままだと書けないような気がいたします。

今、山添先生から御指摘があったところですが、これは用量の記載がないときに「よりも」と比較をしいかと思ったのですが、いかがでしょうか。ヒト肝臓ミクロソームとラットS9というのは、ミクロソームとS9で用量を比較することができないので、「よりも」と量を比較していいかが気になります。

以上、2点です。

○青木座長 さきの点ですが、私は御指摘のとおりだと思いますが、増村先生、いかがですか。

○増村専門委員 最初の点は御指摘のとおりだと思います。資料2-1の17行目から始まるcの段落の中で、先ほどの山添先生のコメントにもあったとおり、代謝活性化でとか、代謝活性化という言葉が結構たくさん使われてしまっていて、今、御指摘があった21行目の「代謝活性化なし」という言葉や23行目の「代謝活性化なし」、27行目の「代謝活性化なし」、これは要するに「S9 ミックス存在下の実験条件で」という表現が正確なので、S9 ミックス存在下あるいは非存在下という言葉に変えないと、メカニズム的に代謝活性化がされているのだという断定した書き方になっていますから、もう少し実験に即した書き方に変えられるとよろしいのではないのでしょうか。

○青木座長 まず、その点ですが、御指摘のとおりで、書き方は考えるとして、いわゆる操作上のことをそのまま記載して、例えば 21 行目でしたら「S9 非存在下で弱陽性が示された」とか、そういう形でほかの代謝活性化なしの部分について、全体を見たほうがいいですね。

よく見てみると、a のところでも 8 行目が「代謝活性化の有無にかかわらず」となっています。これは確かに御指摘のとおりなので、事務局のほうで全体を見直していただくということでもよろしいでしょうか。

○佐藤係長 承知いたしました。

○圓藤専門委員 教えていただけますか。いわゆる微生物の場合は S9 で代謝活性あり、なしとやるのですが、こういう哺乳動物の細胞系もやはりそういうのが当然なのですか。これを見ていると、ありのほうはほとんど ND になって、そういう操作をしないのが当然のようになってしまうのですけれども、教えてください。

○青木座長 増村先生、一般的には、試験としてやる場合は比較的ありますね。私はそういうふうに認識しているのですけれども。

○増村専門委員 哺乳類培養細胞を使った遺伝毒性試験ですと、株化された細胞では代謝活性化能を失っている場合が多いものですから、同様に S9 ミックスの存在下と非存在下のセットで試験をやるというのはスタンダードになっております。学術文献ではないですけれども、いろいろな化学物質の審査のときには、そのセットでやるという形になっていきます。

○圓藤専門委員 もしそれが基本だとしましたら、両方あるものだけ選ぶというやり方でなくて、片方だけでもいいのですか。

○増村専門委員 学術文献ですと片方しかやっていないもの、特に今回の場合はかなりそういうものが多かったです。どちらかのデータがあれば、一応この表には記載するような形ではとりました。

○青木座長 よろしいでしょうか。確かにいわゆる試験のときには両方やっているケースがよくありますが、学術文献のときはそれぞれの著者の考え方によると思いますが、なしのみで報告されている場面は結構多いような印象があります。試験としてきちんとしているものは記載しているという観点でまとめさせていただきましたので、そういう形になっております。

21 行目、委員のコメントに書いてありますように、AHH-1 が CYP1A1 の高発現細胞株であるし、さらに h2E1v2 というのが CYP2BE1 の高発現株であるということがあるので、それを記載したらいかがということですが、増村先生、どう思われますか。

○増村専門委員 記載したほうがわかりやすいと思いますが、どこまで細かく記載するかというのはあるかもしれませんが、少なくとも CYP を発現している株であるというようなことは書いてあってもいいかと思います。

○青木座長 ここで作文をやってしまいますと時間をとってしまいますので、加えさせていただくということで。次回までに事務局と相談して加えさせていただきたいと思います。

もう一つ、確認ですが、要するに定量的なデータがないのに「よりも」という記載はどうかという御意見だったと私は理解をしたのですが、それでよろしいですか。

○吉成専門委員 恐らく、ヒトのマイクロソームを足した条件下とラットの S9 を足した条件下の数字の比較はデータには多分あると思います。ただ、S9 のドーズとマイクロソームのドーズをどの程度振っているかというのは、そこまで確認していませんので、わかりませんが、それが同等である条件下で比較しないと、そのときに出てきた数字だけを比較しても余り意味はないのかと思ったのですが、ラットの S9 を加えたことによって全く陽性率が増えていないのであれば、ヒトのマイクロソームを入れたときに増えているのであれば、「よりも」と書いてもいいかもしれませんが、ラットの S9 でもある程度陽性率が増えて、ヒトの肝マイクロソームの陽性率が増えたときに、それは多分 dose-dependency があるでしょうから、適切なドーズでヒト肝マイクロソームとラット S9 は比較できているのかという多少疑問は残るかと思います。

もちろん細胞でやっていますので、至適条件ではやっていると思うので、比較してもよいのかもしれませんが、試料が違うというだけに比較できるのかということ、種を比較していいかということ、ちょっと気になりました。

○青木座長 御指摘の点は非常になるほどな、と思う御指摘です。増村先生、どうですか。

○増村専門委員 元データを確認しないとわからないのですが、御指摘のとおり、文献内の実験同士の比較で、こちらが高いということは文献内ではやるかもしれませんが、こういう形に評価書で一般化したときに、それはマイクロソームの量はちゃんと反映しているのかということについては御指摘のとおりだと思うので、そこは書き方を考えなければいけないかと思いました。

○青木座長 この点の書き方は、原著論文等を見て確認して論文の表現をそのまま持って

くる場合と、評価書で持ってくる場合がちょうど適切な表現かどうかというのは、しばしば問題となる点ではありますので、確認させていただくということでもよろしいでしょうか。

では、この表現が適切かどうかということは確認させていただくということをお願いいたします。

○佐藤係長 承知いたしました。

○青木座長 ありがとうございます。

ほかに御指摘はございますでしょうか。資料 2-1 の 1 ページ目、a の試験から d までございますが、よろしいでしょうか。

そうしましたら、*in vitro* 試験の e から g について、参考のグリシドアミドの試験についても事務局から説明をお願いいたします。

○佐藤係長 資料 2-1 の 2 ページ冒頭からの説明です。

「e. 哺乳類細胞姉妹染色分体交換」でございます。資料 2-2 につきましては、8 ページをごらんください。チャイニーズハムスター細胞において姉妹染色分体交換が誘発されたとしております。

「f. 哺乳類細胞 DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成でございます。資料 2-2 につきましては、8~10 ページが該当してございます。

6 行目、ヒト Hep G2 細胞を用いたコメット試験は陽性であり、マウス精巣細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いたコメット試験は陰性であった。また、ヒト乳腺上皮細胞を用いた不定期 DNA 合成試験は陽性であったが、ラットの培養肝細胞を用いた試験では陰性であったとしております。

11 行目、マウス胚線維芽細胞、ヒト気管支上皮細胞において DNA 付加体が形成されたが、チャイニーズハムスター V79 細胞及びヒト TK6 細胞では弱陽性、マウスリンパ腫細胞では検出されなかったとしております。

17 行目から「g. 哺乳類細胞形成転換」でございます。資料 2-2 につきましては、11 ページでございます。

マウス株化細胞及びシリアンハムスター胚細胞で細胞形質転換が誘発されたとしております。

参考でございます。資料 2-2 につきましては、32~34 ページが該当しております。

グリシドアミドの *in vitro* 試験においては、アクリルアミドで陰性結果が得られた試験においても陽性の結果が示されている。復帰突然変異試験、umu 試験はいずれも陽性であり、ヒト TK6 細胞及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験において陽性であった。

チャイニーズハムスター細胞を用いた試験において、染色体異常及び姉妹染色分体交換

が誘発され、ヒト TK6 細胞を用いた小核試験においても陽性であった。

32 行目、マウス精巣細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた DNA 損傷試験は陽性、チャイニーズハムスター株化細胞で DNA 鎖切断が確認された。ヒト乳腺上皮細胞及びラットの培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験は陽性であり、チャイニーズハムスター細胞、マウスリンパ腫細胞及びヒト TK6 細胞において DNA 付加体が形成されたとしております。

以上でございます。

○青木座長 ありがとうございます。

今の御説明の範囲に対して、御質問をお願いいたします。その前に増村先生から何か補足はありますか。

○増村専門委員 ありません。

○青木座長 私のほうからもございませんので、先生方、お願いいたします。

○山添委員 文章だけの問題ですけれども、2 ページの 14 行目のところで「弱陽性」という言葉が入っています。この段落のところでは DNA の付加体のことを多分記述しているのだと思いますが、用語が統一されていないので、例えば 12 行目で「付加体が形成されたが」というのは、本当はできたかできていないかはわからないので、「検出されたが」ということにしたほうがいいのかと思います。

そうすると、弱陽性はどう記述するのか。最後のところは「検出されなかった」で、何かそのところは若干統一をしていただければと思います。

○青木座長 わかりました。先生方はいかがでしょう。

12 行目は「DNA 付加体が検出されたが」ときて、14 行目は例えば、わずかに検出されたとか、そういう書き方があると思うのですが、これはオリジナルを見てみないとわからないですね。これは確認をして、最後に「検出されなかった」というような形で整理するとして、ただし、これもオリジナルに当たって見ないとささか不安がありますので、見ていただいてということで、事務局はいかがでしょう。

○佐藤係長 承知いたしました。

○青木座長 増村先生はどうですか。

○増村専門委員 原文だと、induced trace amounts ですね。弱陽性というよりは、わずかに検出されたとか、そういう言い方もできるかなと思います。

○青木座長 わかりました。もう一回、事務局で確認していただくとして、そういうことで修正をお願いします。

ほかにございますでしょうか。

このあたりの試験は陽性が多い。トレンドとして見ると哺乳類細胞を用いたのは確かに陽性が多いということで、ほかになれば、また後から言っていただくということもありございますので、*in vivo* 試験にまいりたいと思います。

では、*in vivo* 試験の a～d まで、事務局から説明をお願いします。

○佐藤係長 資料 2-1 の 3 ページからございます。

5 行目、「a. 遺伝子突然変異」でございます。資料 2-2 の該当する部分は 11～16 ページでございます。リンパ球の TK 遺伝子座等に突然変異の増加がみられたが、トランスジェニックマウスに腹腔内投与した試験では、突然変異の増加はみられなかった。

12 行目、TG マウスに飲水投与した試験においては、リンパ球の遺伝子座、肝臓、精巣の遺伝子座に突然変異の増加がみられた。TG ラットに飲水投与した試験において、ラットでは精巣の遺伝子座に突然変異の増加がみられたが、肝臓の遺伝子座には増加が見られなかった。また、Big Blue ラットではリンパ球の遺伝子座等に突然変異の増加がみられたが、精巣等の遺伝子座には増加がみられなかったとしております。

21 行目、「b. 染色体異常」でございます。資料 2-2 につきましては、16～23 ページまでとなります。

マウスに腹腔内投与した染色体異常試験においては、精母細胞及び一次分裂受精卵で陽性、脾臓で陰性、骨髄及び精原細胞では陽性及び陰性の両方の結果が示されました。また、マウスに混餌投与した試験では、精母細胞で陽性、骨髄で陰性の結果が示されました。ラットに腹腔内投与した試験では、骨髄で陰性でありました。

30 行目からですが、マウスの腹腔内投与試験において、骨髄及び精原細胞で倍数性及び異数性が誘発されたが、骨髄での紡錘体障害は誘発されなかった。また、マウスに混餌投与した試験でも倍数性及び異数性が誘発されたとしております。

35 行目、マウスに腹腔内投与した小核試験では、骨髄、脾臓、精子細胞で陽性、網状赤血球又は正染性赤血球で陽性又は陰性の結果が示されました。強制経口投与した試験でも網状赤血球及び正染性赤血球で陽性であり、飲水投与した試験でも網状赤血球で陽性でありました。

5 行目、ラットの腹腔内投与試験では、精子細胞で陽性、骨髄では陰性の結果が示されました。

強制経口投与した試験では、骨髄で陽性、また、飲水投与した試験では網状赤血球で陰性、骨髄では陽性及び陰性の両方の結果が示されました。

「c. 優性致死」ですが、資料 2-2 におきましては、23～25 ページが該当いたします。
13 行目、マウス及びラットに飲水、腹腔内又は皮下投与した優性致死試験において、どの投与経路においても陽性でありました。

「d. 遺伝性転座」でございます。資料 2-2 は 25 ページでございます。

マウスに腹腔内または皮下投与した試験において、精子細胞または精母細胞に遺伝性転座が見られたとしております。

以上でございます。

○青木座長 ありがとうございます。

では、先生方の御意見を願います。増村先生、何かございますでしょうか。

○増村専門委員 「a. 遺伝子突然変異」のところで何点かですが、7 行目に「出生児被毛色遺伝子座」と書いてありますが、できたらマウススポット試験という単語が入るような文章にさせていただいたほうがいいのかと思います。

同じように 8 行目の後半の「精原細胞」と書いてありますが、これもマウス特定座位試験という言葉が入るような文章に変えていただければと思います。

11 行目の冒頭、「lacZ 遺伝子座」とありますが、この文章だけ臓器が書いていないので、肝臓の lacZ 遺伝子座と修正いただければと思います。

とりあえず、それぐらいです。

○青木座長 ありがとうございます。試験名に入れ替えたほうがいいのかということでしょうか。

○増村専門委員 どうでしょう。試験名で書いてあるところもあるのですが、a の段落は遺伝子突然変異を指標とした試験でまとめられていますので、どの遺伝子が標的になっているかという情報が書いてあるのですが、試験法自体の名前を書いたほうが、読む側にとっては理解がしやすいと思います。

○青木座長 例えば、括弧の中に著者の名前が入っていますが、その前に試験名を入れていただくとか、そういうわかるような形にすればよろしいでしょうか。

○増村専門委員 そうですね。また作文については工夫したいと思います。

○青木座長 その点、事務局と相談してください。

特に私のほうからは、11 行目の肝臓が抜けていましたね。その点を加えていただくということで、先生方から御意見あるいは修正すべき点がございましたら、お願いします。

○渋谷専門委員 4 ページの 19 行目と 21 行目ですが、これは遺伝子転座ではなくて、遺伝性転座でよろしいですか。

○青木座長 増村先生、ここはどうでしたか。

○増村専門委員 多分、遺伝性転座という用語になっていたと記憶していますが、確認していただきたいと思います。

○青木座長 確認をお願いします。

ほかにございますでしょうか。

そうしましたら、また言っていただくとして、残りの部分の御説明を事務局からお願いします。

○佐藤係長 4 ページの 23 行目から「e. 姉妹染色分体交換」でございます。マウスに腹腔内投与した試験において、精原細胞及び脾臓に姉妹染色分体交換が誘発されたが、骨髄及び精原細胞では陰性の結果が示された。

28 行目からの「f. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成」でございます。資料 2-2 につきましては、26~31 ページまでが該当しております。

マウス及びラットに腹腔内投与、強制経口及び飲水投与した試験において、多くの臓器で DNA 損傷及び不定期 DNA 合成が誘発されたが、一部で陰性の結果も見られた。

35 行目、また、マウス及びラットの多くの臓器で DNA 付加体が形成されたが、一部で陰性の結果もみられたとしております。

5 ページに行っていただきまして、「d. 非哺乳類遺伝子突然変異」でございます。資料 2-2 につきましては、31 ページが該当しております。

ショウジョウバエ幼虫の混餌投与試験において、体細胞突然変異及び組換えが誘発され、伴性劣性致死が混餌投与で陽性、腹腔内注入で陰性であったとしております。

8 行目からの参考でございますが、グリシドアミドの *in vivo* 試験においては、アクリルアミドで陰性結果が得られた試験においても陽性の結果が示されております。資料 2-2 の 34~37 ページが該当しております。

11 行目、マウスに腹腔内投与をした試験においてリンパ球の遺伝子座に突然変異の増加がみられ、飲水投与した試験においては、リンパ球の遺伝子座、肝臓及び精巣の遺伝子座に突然変異の増加がみられた。TG ラットに飲水投与をした試験において、リンパ球の遺伝子座、骨髄及び甲状腺の遺伝子座に突然変異の増加がみられたが、精巣、乳腺及び肝臓の遺伝子座には増加はみられなかった。マウスに腹腔内投与した小核試験では、網状赤血球及び正染色赤血球で陽性であり、飲水投与をした試験では、網状赤血球で陽性であった。

ラットに飲水投与した試験では、網状赤血球で陰性であった。マウス及びラットの多くの臓器で DNA 付加体が形成されたとしております。

以上でございます。

○青木座長 ありがとうございます。

増村先生から何かコメントはございますでしょうか。

○増村専門委員 私からは、この部分は特にありません。

○青木座長 私からもございません。 *in vivo* 試験のほうでは陽性の試験結果が多いようですが、e～g もそうなのですが、全体を通して先生方から何かコメントあるいは修正すべき点がありましたら、お願いします。

○野原専門委員 教えていただきたいのですけれども、これまでの試験で毒性試験などでは用量が書いてありました。こちらの書きぶりとしては用量が全く書いていなくて、これはこの分野では用量を書かなくても、最高のところまで行っても陰性であったとか、陽性であったとか、そういうような慣例的な書き方になっているということでしょうか。

○青木座長 一応この試験条件として、こちらの表には書いてありますね。ただ、これは一つの決めのところですね。御指摘のところはもっともだとは思いますが、いかがでしょうか。

○増村専門委員 遺伝毒性試験ですと、いわゆる閾値なしモデルで現在取り扱いがされていますので、陽性判定が出ているということは遺伝毒性ありとみなされて、用量が低くても遺伝毒性を示すリスクがあるという形で解釈されている取り扱いですので、通常は遺伝子突然変異に関しては、もちろん評価の段階では用量依存性とかも考慮しますが、最終的な判定としては陽性または陰性という形でまとめさせていただいているのが現在の扱いだと思います。

○青木座長 少なくとも *in vitro* 試験に関してはそうでありますし、*in vivo* 試験もそのような書き方が多いと思いますので、データとして資料 2-2 は評価書に載ることになるのでしたか。

○佐藤係長 先生方のコメントと国際機関を除いた部分、3つのカラムを除いた部分の表が、本文の後に載ることになります。

○青木座長 わかりました。

○姫田事務局長 このスタイルは他の専門調査会も全部同じスタイルでございます。

○青木座長 わかりました。統一性もある意味で大切ということもございますので、そのような形で、もし用量が知りたいければ、表を見ていただくということになると思いますので、そのスタイルで統一させていただければと思います。

ほかにございますでしょうか。

○山添委員 評価書(案)のときに遺伝毒性は3点セットみたいな感じで、*in vitro*のAmesと、染色体異常、*in vivo*の試験で特に小核試験の判定を項目別に書いていたと思いますが、今回この小核のところを別けて出てこないのは、何か意味合いがあるのですか。

○青木座長 深い意味合いはなかったと思いますが、事務局のほうでこれを整理するときには何かありましたか。*in vivo*試験のところでは小核試験という形で、特に項立てをしていないという理由は何かあったのでしょうか。何かありましたら、お願いします。

○佐藤係長 特にないですが、もしそうしたほうが良いというのであれば、そうします。

○青木座長 増村先生、いかがですか。

○増村専門委員 恐らくこれは、まず *in vitro* と *in vivo* に2つ大きく分けて、それぞれについて遺伝子突然変異、染色体異常、DNA 損傷の3つに分けて、2×3の大体大きく分けて6分類という形にしているのだと思いますけれども、遺伝毒性試験の中にはきれいにそこに収まらないようなものもあって、それについてはそこから切り出すように別の項目立てをさせていただいた試験も幾つかございます。通常のAmes試験、染色体異常試験、小核試験という3点セットとは今回ちょっと別口で、アクリルアミドに関しては非常に文献が多いですから、それぞれについて今の大きく分けて6つくらいのカテゴリーに分けて並べたようなところはありますが、きれいにそのとおりに並んでいるかというのは、現在の感じでははみ出ているものが幾らでもあるかと思います。

ただ、小核試験だけを切り出して特別扱いする必要は、今回のアクリルアミドについてはないかなと思っています。*in vivo*試験でも遺伝子突然変異を対象とした試験ですとか、かなりたくさん試験がやられておりますので、*in vivo*試験の中で評価するという形でもいいのかなと思っています。

○山添委員 章立ては別にいいのですが、最終的なまとめのときに結局必要な項目、今、

言っていただいた *in vivo* での項目がうまくパートに分けて記載をしていただければ、それで皆さんに理解できるのかなと思います。

○青木座長 わかりました。例えばデフォルトで小核試験だけを特出しにするという必要がないなら、一応この形でまとめさせていただいているので、これでよろしいかと思います。

ほかに御指摘、御意見はございますでしょうか。このように *in vivo* 試験のほうでは陽性の知見が数多く得られているという物質なのですが、そういう点まで含めて何か御意見がありましたら、お願いします。

○増村専門委員 前に戻ってしまうかもしれないのですが、先ほど圓藤先生の御質問にあった培養細胞の試験で S9 のありなしの試験が偏っているという御指摘で、全部の説明にはならないのですけれども、試験のやり方として、まず最初に S9 なしの条件でやって、その時点で陽性が出た場合に、もうこの物質は陽性であるという判定をして、そこで試験を終了して可能性がありまして、もちろんそれで全部は説明がつかないのですが、そういう場合は S9 なしの結果だけが積み重なっていく傾向があることは追加でコメントをさせていただきます。

○青木座長 ありがとうございます。

そうしましたら、よろしいでしょうか。

○今井課長補佐 先生、済みません。先ほど遺伝性転座の文言の確認をする御指示をいただきましたが、原著は Heritable Translocations Test となっておりますが、遺伝性転座でよろしいですか。

○増村専門委員 遺伝性転座でいいのではないのでしょうか。一応、確認は私もしてみますが、邦文で用語になっていたと思います。

○青木座長 用語集を確認してみればわかると思うので、いろいろな学会でも使っていますので、それを見ていただければと思います。

ほかにございますでしょうか。そうしましたら、これでまとめでしょうか。後からこの事項を言っていただく機会もあると思いますので、遺伝毒性試験のまとめについて、事務局より説明をお願いいたします。

○佐藤係長 5 ページの 26 行目「③遺伝毒性試験のまとめ（案）」でございます。

アクリルアミドは、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であったが、*in vitro* の遺伝

子突然変異試験、染色体異常、姉妹染色分体交換、DNA 付加体など多くの試験において、若干例を除き陽性を示した。また、*in vivo* の試験系では、多くの試験で陽性あるいは弱陽性を示した。したがって、本専門調査会は、アクリルアミドは遺伝毒性を有すると判断した。

以上でございます。

○青木座長 ありがとうございます。

まとめの記載では、アクリルアミドは細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性でありましたが、多くの試験、特に *in vivo* 試験では、さまざまな試験で、お互いに試験の原理は関連性があるわけですが、陽性を示したということでございます。このまとめについて、御意見はございますでしょうか。

これは後の有害性の評価を行っていくときに、特に発がん性の評価をどのように行っていくかということで重要な点となると思うのでございますけれども、いかがでございますでしょうか。

特に *in vivo* 試験のほうでアクリルアミドについては多くの試験で有害性の知見が見られているところが重要な点だと思います。それによりまして、本専門調査会は、アクリルアミドは遺伝毒性を有すると判断したという結論の評価書（案）でございますが、先生、お願いいたします。

○山添委員 今回のところでグリシドアミドが参考資料でついていますね。結果的にこれを遺伝毒性の評価のときに、そのアクリルアミドの評価のときにどう使うのか。参考資料で入っていますが、今のところは何もそれとの関連で記述はないですね。

勝手な想像で言いますけれども、基本的にはアクリルアミドの作用は細胞の近くに行った場合に、解毒としてはグルタチオンの抱合によって S9 などがあるときは解毒をされてしまうと、それで細胞の中に入ると P450 の 2E1 などによってエポキシサイドになってグリシドアミドになって、そこのところで細胞内のグルタチオンで解毒されるか、あるいはエポキシサイドがそのままくっつくかという概念で考えた場合で、もしそれでよければ、それとの関連でグリシドアミドの参考文献の記述を一緒に何かを取り入れて、遺伝毒性のまとめのところに反映させるのか。その辺のところが必要があるのか。あるいはグリシドアミドと独立させて、全くアクリルアミドの結果だけでいいのか。そこのところがどういう関係になっているのか、見ていただければと思います。

○青木座長 今の御指摘の点は非常に重要だと思います。もちろん、まとめ（案）には記載しておりませんが、繰り返しになりますが、このアクリルアミドの代謝生成物であるグリシドアミドに関しては Ames 試験を含めて *in vitro* で陽性、*in vivo* 試験でも多くが陽性という結果になっておりまして、それを最後のまとめのところに反映させるかどうかと

ということになるかと思いますが、事務局案としては、アクリルアミドの評価書なので、それはあくまでも参考として、最後のところには書かないという形でまとめていただいたのだと思いますが、増村先生の御意見を伺っておきたいのですが、どうですか。

○増村専門委員 私は山添先生の御指摘のように、グリシドアミドに関する記述を加えたほうが良いと思います。具体的には、33行目の前に2つ目の段落として、グリシドアミドあるいはアクリルアミドの主要代謝物であるグリシドアミドはという形で始まって、その後ろに同様に各遺伝毒性試験の結果を要約されるというのがわかりやすいかと思います。

○青木座長 ほかの先生方の御意見はいかがでしょうか。

まとめのところの文言なのでありますが、2つに分けて、結局最後のアクリルアミドの遺伝毒性を要すると判断したという、ここは非常に重要な点になると思いますが、どうですか。ほかの先生方の意見はいかがでしょうか。

先生方の意見を踏まえすと、まとめのところにグリシドアミドの説明を加えていたほうがよろしいのではないかと思ったのですが、いかがでしょうか。

○圓藤専門委員 山添先生に教えていただきたいのですが、グリシドアミドはS9の代謝系でできるのですか。この結果だと、できないということですか。

○山添委員 Amesテストが非常に不思議な結果を出しますね。これは昔から有名ですがけれども、本当のことはよくわかりません。恐らくS9として加えた場合にアクリルアミドのグルタチオン抱合が優先するのか。それともエポキサイドに持つていくための活性化のほうが優先するのか。そのバランスで多くの場合はどちらかというところと解毒側、グルタチオンの解毒のほうが優先してしまうことが多い。

そのためにさっき、S9プラスで出ないですねという話をしました。恐らくそういうことが優先するのではないかと想像されていて、そういうふうには考えられています。その解毒の寄与率にも種差があって、恐らくラットとヒトでは多少差があるし、組織間でも差がある。それが標的を決めているのではないかと大体考えられています。

細胞の中に入るとP450によってエポキサイドになって、そちらが優先して、その細胞内のグルタチオン・S-トランスフェラーゼの活性が低いところでは活性側のほうが優先になって、遺伝毒性が発現する。細胞内、細胞外で吸収からの過程で標的に到達するまでの間とで解毒と活性化のバランスが非常に相前後しているという物質なのだろうと思います。

ですから、解釈して、どちらかになっていくのですけれども、グリシドアミドを出発物質として使ったものとアクリルアミドを使った実験の両方が行われていて、その結果で基本的には活性化の経路はアクリルアミドがグリシドアミドになってエポキサイドになって、その標的をアタックするというメカニズムが提唱されて、おおむねアクセプトされている

ということではないかと思えます。

○圓藤専門委員 ありがとうございます。

○青木座長 ありがとうございます。

先生方、ほかに何か御質問あるいは御意見はございますでしょうか。

そうしましたら、2つあると思いますが、まずグリシドアミドについての記述を加えていただくということをお願いしたいと思います。

もう一つ、結局最後の33行目ですが、グリシドアミドの記述が非常に重要なのですが、この結論は今までの議論の中で特に御異論はないと理解させていただいて、まとめの文言はもう一回グリシドアミドを加えた文言を事務局に提案していただくこととしまして、本調査会としてはアクリルアミドは遺伝毒性を有すると判断したというところに関しては、これでお認めいただけるかどうかというところですが、いかがでしょうか。

○姫田事務局長 こういう汚染物質ではないですけれども、通常の農薬や食品添加物などの場合に代謝物があれば、そこは参考とかではなくて、代謝物も含めて毒性を確認いたしますね。そのときに取りまとめとしても、代謝物も含めた取りまとめをしていただいているのですが、これはあえてグリシドアミドを評価の外に出してしまうという理由が何かあるのか、お伺いしたいです。

○青木座長 評価の外に出すというよりも、まとめとして加えさせていただいて。

○姫田事務局長 ストレートに申し上げますと、この<参考>のかぎ括弧を外していただいて、通常の評価の中でされてもいかがかということと、最終的に遺伝毒性試験のまとめの中にも当然グリシドアミドはきちんと結論の中に入ってくるのではないかと私は考えました。

○青木座長 今、局長のほうからそういう御意見があったのですけれども、いかがでしょうか。もし御提案のとおりであるとすると、参考とした部分についても同じような記述に直すという御提案と理解してよろしいのでしょうか。

○姫田事務局長 <参考>という言葉だけを落としていただければと。

○青木座長 それでよろしいですか。評価をするということになれば、各項目に分けてという記述にするのかなと思ったのですが、もしそれでよろしければ、落としていただいて、それを評価として位置づけるということになると思いますが、いかがでございましょうか。

○山添委員 事を重大に考えなくてもよくて記述だけで、要は代謝物を用いた試験という
ような感じで、それについて、こういうデータがあるという記載だけの中に入れていただ
いて、要はこのアクリルアミドの活性化の機序をどういうふう全体として我々がとらえ
たのかということに関連するのですが、グリシドアミドが結局、活性中間体であると判断
をするのであれば、それを代謝物として、ここに記載をして、最終的な結論の中にもそれ
の役割を含めた上での記述が必要になると思います。

それで全く独立の物質として評価をするべきだと考えるのであれば、分けて、そのグレ
ードを変えるなり、関連物質として置くという考え方もあると思うので、その辺のところ
は先生方でどう判断するかということになると思います。

○青木座長 了解いたしました。いかがでしょうか。＜参考＞を外して、グリシドアミド
の遺伝毒性とか、そういう形で項目立ては必要かと思うのですけれども、先生方から御意
見はいかがでしょうか。

○広瀬専門参考人 発がん性のところもグリシドアミドは項目を立てて1つで評価してい
るので、同じ程度くらいで遺伝毒性を入れてもバランス的にはおかしくないと思います。

○青木座長 わかりました。＜参考＞は2ページと5ページにございますが、ここは例え
ば項目立てとしましたら、番号をどう振るかという操作上の問題は置くとして、2ペー
ジの＜参考＞は、グリシドアミドの *in vitro* 試験。5ページの＜参考＞は、グリシドアミド
の *in vivo* 試験というようなことでまとめていただくことでいかがでございましょうか。
よろしいでしょうか。

そのようなことで、事務局のほうで御検討をお願いします。

ほかにごございますでしょうか。

そうしましたら、資料2-1の5ページの26行目のまとめでございませう。アクリルアミ
ドに関しては、27～32行目までは御了解いただいたと。さらにそこにグリシドアミドの記
述を加える。

33行目、したがって、本専門調査会は、アクリルアミドは遺伝毒性を有すると判断した
という形でのまとめ及び修正でございませうが、これでよろしゅうございませうか。

(「はい」と声あり)

○青木座長 そうしましたら、事務局のほうでグリシドアミドの遺伝毒性の部分を追加し
ていただいて、次回に示していただくということで、最終的に案とさせていただきますとして、
アクリルアミドは遺伝毒性を有すると判断したところと、その前提となりましたアクリル

アミドの遺伝毒性のまとめは御了承いただいたとさせていただきますと思います。

もちろん後でいろいろと御意見をいただくとしまして、次の課題でございます。次に「ヒトにおける影響」についての議論を行いたいと思います。

事務局より資料3について説明をお願いいたします。

○今井課長補佐 疫学研究と職業曝露につきまして、事前に圓藤先生、川村先生、祖父江先生に、各試験の重要性の判定とコメントをいただいております。

その判定の基準につきましては、資料3-1の21ページに記載してございます。○が「評価書に試験内容を記載すべき重要な文献」、△が「評価書において参考データとなる文献」、×が「評価書本文には記載せず、巻末の文献一覧に、著者と文献名のみ記載すべき文献」という観点で御判定をいただきまして、各試験の概要の記載の後に先生からいただきました判定とコメントを枠囲みの中に記載させていただきます。

○青木座長 では、ヒトにおける影響は、急性及び亜急性、①経口曝露、②吸入及び経皮曝露（職業曝露）。慢性毒性及び発がん性、①経口曝露、②吸入及び経皮曝露（職業曝露）という構成になっておりますが、疫学的な試験の数が多いので、幾つかに分けて議論を進めさせていただきます。

まず、急性及び亜急性影響について御説明をお願いします。

○佐藤係長 資料3-1の2行目からでございます。

4行目、急性影響として、末梢神経障害及び肝毒性が報告されているとされています。

9行目、亜急性影響として、歩行障害等がみられたが、4カ月後には回復したと報告されております。

14行目、「②吸入及び経皮曝露（職業曝露）」でございます。

職業的に吸入及び経皮曝露された労働者に中枢または末梢神経系の機能障害が報告されております。これにつきましては、判定はいただいておりますが、×というのもあるのですけれども、既にこれはまとめた形で記載してございまして、試験内容は記載する必要がないとの判断をいただいております。

23行目からは、細かい試験内容を記載しております。

最初にCallemanら（1994）の研究でございます。

23行目、中国で平均3年間吸入及び経皮曝露された41名の労働者に対して、神経影響とバイオマーカーとの関連が調べられました。

2ページの2行目、神経影響とメルカプツール酸濃度及びヘモグロビン付加体濃度に相関がみられ、特にヘモグロビン付加体に強くみられたとしております。判定はこのようになっておりますが、川村先生より「症状と付加体濃度等に相関が認められる」などのコメントをいただいております。

8行目、これはHagmarら(2001)の研究でございます。スウェーデンで2か月間吸入及び経皮曝露された210名の労働者に対し、バイオマーカーとしてアクリルアミドのヘモグロビン付加体を測定したとしており、脚の知覚麻痺とヘモグロビン付加体濃度との間に有意な用量反応相関がみられたとしております。

18行目、著者らはこの結果から、NOAELの代わりとなる閾値線量の信頼上限値を0.51nmol/g グロビンとしております。判定は○3つでございます、NOAELあり等のコメントをいただいております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

御担当の先生方からコメント、補足等をお願いします。圓藤先生、いかがですか。

○圓藤専門委員 特にありません。

○青木座長 川村先生いかがでしょうか。

○川村専門委員 特にありません。

○青木座長 祖父江先生。

○祖父江専門委員 特にありません。

○青木座長 先生方から御意見あるいはコメントがありましたら、お願いします。

では、もし何かありましたら戻っていただくということにさせていただきます、慢性毒性と発がん性について、事務局より説明をお願いします。

○佐藤係長 2～6ページまで説明させていただきます。ここからの研究は資料3-2にあります、ヒトにおける慢性影響を調査した疫学研究ということで、表を研究ごとに作成しております。

資料3-2を見ていただきたいのですが、左から「対象集団、性別・人数」、「追跡期間・症例数」、「FFQによる推定摂取量」、「HR (hazard rate ratios)」、「文献」、「国際機関」ということで、どの部位で影響が出たかどうか、細かく記載しております。

資料3-1の説明をさせていただきます。最初に27行目の「①経口曝露」でございます。

3ページ、「a. オランダコホート研究」でございます。

2行目、オランダにおいて、アクリルアミド摂取とがんのリスク増加との関連を調査するコホート研究が行われ、62,573名に対して11.3年の追跡期間で子宮内膜癌、卵巣癌、

乳癌患者に対して解析を行いました。

8行目、食物摂取頻度調査（FFQ）の結果からアクリルアミドの平均摂取量を五分位群に分け解析を行ったところ、第1五分位に対する第5五分位のハザード比（HR）は、卵巣癌で1.78でありました。また、非喫煙者のみで同様に解析したHRは子宮内膜癌で1.99、卵巣癌で2.22でありました。

判定のところでございますが、FFQによる摂取量把握には限界があるとか、FFQからの絶対量推定は難しい等のコメントをいただいております。

22行目、これはPedersenら（2010）の研究でございますが、上述の研究と同じ集団を対象に13.3年の追跡期間中に確認された2,225名の乳癌患者に対して解析を行いました。

26行目からですが、HRから全体の乳癌ではリスク増加は見られなかったとしております。

4ページ、判定につきましては、ネガティブデータとして必要であるとか、FFQによる摂取量把握には限界がある等のコメントをいただいております。

3行目からでございますが、上述の調査とともに、12万852名に対して同様の調査を行っております。

10行目、Hogervorstら（2008a）の研究でございますが、13.3年の追跡期間中に腎細胞癌、膀胱癌、前立腺癌患者に対して解析を行いました。腎細胞癌にはHR1.59のリスク増加がみられました。しかし、非喫煙者のみで解析すると腎細胞癌のリスク増加は有意ではなくなつたとしております。判定につきましては、先ほどのa-2と同様でございます。

22行目、Hogervorstら（2008b）の研究でございます。結腸直腸癌、胃癌、膵臓癌、食道癌患者に対して解析を行った結果、リスク増加はみられなかったとしております。

5ページ、判定につきましては、a-3と同様でございます。

4行目、Hogervorstら（2009a）の研究です。肺癌患者に対して解析を行いました。男性にはリスク増加はみられなかった。一方、女性ではHRが0.45であったとしております。判定につきましては、a-4と同様でございます。

16行目、Hogervorstら（2009b）の研究です。16.3年の追跡期間中に確認された原発性脳腫瘍に対して解析を行いました。リスク増加はみられなかったとしております。判定についてはa-5と同様でございます。

24行目からの研究は、Schoutenらの2009でございます。16.3年の追跡期間中に確認されました頭頸部癌、口腔癌、中咽頭及び下咽頭癌、喉頭癌、甲状腺癌患者に対して解析を行ったところ、リスク増加はみられなかったとしております。判定はa-6と同様でございます。

以上でございます。

○青木座長 ありがとうございます。

御担当の先生方、何か補足はございますでしょうか。

○川村専門委員 1つだけ、全体を通してのコメントは後で述べるのですが、表現として2カ所。1つがオランダのコホート研究ということで3ページの冒頭の本文の2～3行目ですが、これはアクリルアミドとがんリスク増加との関連を調査するコホート研究というわけではなくて、一般的なコホート研究においてアクリルアミドとがんリスクについても検討をしたということで、これを目的にしたコホート研究ではないので、ここだけこういう表現になっているものですから、これだとアクリルアミドをターゲットにしたような研究に見えてしまうので、ちょっと修正が必要だということ。

もう一つ、各項目に何々ががん患者に対して解析を行ったと書いてあるのですが、がん患者を選んで、そこで解析をしているわけではなくて、肺癌とか、子宮癌とか、頭頸部癌とかを転帰として解析を行ったわけで、何々ががん患者に対して解析を行ったところは、何々ががんを転帰として解析を行ったと表現を変えたほうが誤解は生じないと思います。

○青木座長 そうしますと、3ページの冒頭ですが、オランダのコホート研究においてアクリルアミド摂取量と発がんリスク増加との関連についての調査が行われたというようなイメージでよろしいですか。

私もそう思ったのでありますが、確かに先生の御指摘のとおりでございまして、がん患者に対する解析ではないというところがわかるように直してほしいということでございます。事務局のほうでお願いします。

祖父江先生。

○祖父江専門委員 特にありません。今の意見に賛成です。

○青木座長 わかりました。

では、先生方から御意見、御質問等がございましたら、お願いいたします。

オランダのコホート研究が大きいので、そのところの御説明をお願いしたわけですが、また後から言っていたとということで、次に「b. スウェーデンのマンモグラフィコホート研究」、「c. スウェーデン女性の生活習慣及び健康に対するコホート研究」、「d. 英国での女性に対するコホート研究」について、事務局から説明をお願いします。

○佐藤係長 6ページの12行目から説明させていただきます。

Mucciら(2006)の研究でございます。スウェーデンの66,651名の女性に対して、結腸直腸癌との関連が調査されました。FFQの結果からアクリルアミドの摂取量が推定されまして、アクリルアミド摂取量による結腸直腸癌のリスク増加はみられなかったとしております。判定につきましては、ネガティブデータとして必要であるとか、FFQによる摂取量把握には限界があるとのコメントをいただいております。

26行目からの研究ですけれども、上述の研究と同じコホートを対象に子宮内膜癌、乳癌、

卵巣上皮癌について追跡調査を行いました。

5行目からの研究は、Larsson ら (2009b) の研究でございます。17.7年の追跡期間中に61,226名を対象に子宮内膜癌の人に対して解析を行いました。子宮内膜癌のリスク増加はみられませんでした。コメントはb-1と同様でございます。

15行目からは、Larsson ら (2009d) の研究でございます。17.4年の追跡期間中に61,433名に対して浸潤性乳癌の解析を行ったところ、リスク増加はみられませんでした。コメントはb-2と同様でございます。

24行目からは、Larsson ら (2009e) の研究でございます。17.5年の追跡期間中に61,057名を対象にして浸潤性上皮性卵巣癌の解析を行いました。リスク増加はみられませんでした。

8ページ、コメントはb-3と同様でございます。

5行目からは「c. スウェーデン女性の生活習慣及び健康に対するコホート研究」でございます。

6行目からの研究は、Mucci ら (2005) の研究です、スウェーデンでのコホート研究において乳癌との関連が調査されました。FFQ からアクリルアミドの平均摂取量が推定されました。43,404名に対して追跡調査を行ったところ、乳癌のリスク増加はみられませんでした。判定につきましては、b-4と同様でございます。

18行目、「d. 英国での女性に対するコホート研究」でございます。この研究につきましては、Burley ら (2010) の研究です。英国では乳癌との関連が調査されました。

22行目、11年間の追跡期間中33,731名を対象にして解析が行われましたが、乳癌との明確な関連はみられませんでした。しかし、閉経前の乳癌については、弱い関連が示唆されたとしております。コメントにつきましては、cと同様でございます。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

御担当の先生方、いかがでございましょうか。

そうしましたら、先生方から御意見がございましたら、お願いします。

疫学のほうで個人摂取量の推定とか、そこら辺が課題である御指摘が続いているのですが、また続けて、e～hまでお願いします。

○佐藤係長 9ページの6行目、「e. 看護師に対する健康調査」でございます。

7行目からの研究は、Wilson ら (2009b) の研究です。米国では閉経前の女性の乳癌との関連が調査されました。FFQ から摂取量が推定されております。

11行目からですが、90,628名に対して14年間の追跡調査を行ったところ、リスク増加はみられませんでした。

コメントにつきましては、ネガティブデータとして必要であるとか、FFQ による摂取量

把握には限界がある等のコメントをいただいております。

21 行目からの研究でございますが、これは Wilson ら (2010) の研究でございます。米国での看護師 121,700 名に対して、乳癌、子宮内膜癌及び卵巣癌との関連が調査されました。FFQ から摂取量の推定がされております。26 年間の追跡期間中に相対リスク、relative risk (RR) でございますが、乳癌ではリスク増加はみられませんでした。しかし、子宮内膜癌では RR が 1.41 とリスク増加がみられました。

7 行目から、BMI が 25 kg/m² 以下の女性に子宮内膜癌で RR が 2.51、卵巣癌で RR が 1.81 のリスク増加がみられました。コメントにつきましては、乳癌でネガティブであるが、子宮内膜癌と卵巣癌でポジティブといただいております。

19 行目からの「f. スウェーデン男性のコホート研究」でございます。スウェーデンの男性を対象にしたコホート研究において、前立腺癌及び結腸直腸癌との関連が調査されました。FFQ の結果から摂取量が推定されております。

27 行目からは、Larsson ら (2009a) の研究でございます。9.1 年の追跡期間中に 45,306 名を対象に解析した結果、前立腺癌のリスク増加はみられませんでした。

11 ページ、コメントにつきましては、e-1 と同様でございます。

6 行目、Larsson ら (2009c) の研究です。9.3 年の追跡期間中に 45,306 名を対象に解析をした結果、結腸直腸癌のリスク増加はみられませんでした。判定につきましては、f-1 と同様でございます。

15 行目の「g. 医療従事者に対する健康調査」でございます。これは Wilson ら (2012) の研究でございます。米国で 47,896 名に対して前立腺癌との関連が調査されました。FFQ の結果から摂取量が推定されております。20 年間の追跡期間で解析を行いました。

23 行目、前立腺癌のリスク増加はみられなかったとしております。判定につきましては、f と同様でございます。

12 ページの「h. α トコフェロール/ β カロテンがん予防試験」でございます。これは Hirvonen ら (2010) の研究でございます。

4 行目、フィンランドにおいて α トコフェロール/ β カロテンがん予防試験に参加した喫煙男性 27,111 名に対して調査が行われました。FFQ から摂取量が推定されております。

11 行目、10.2 年の追跡期間中に肺癌、前立腺癌、尿路上皮癌、結腸直腸癌、胃癌、膵臓癌、腎細胞癌及びリンパ腫との関連が調査されました。肺癌リスクと正の相関がありましたとしております。判定につきましては、喫煙者の肺癌リスクが有意に増加したということをお願いしております。

以上でございます。

○青木座長 ありがとうございます。

御担当の先生方、いかがでございましょうか。ありませんか。

では、前をさかのぼっていただいても結構なのですが、ただいま御説明いただいた疫学

研究に対して、何か御質問あるいは内容に対する御意見等がございましたら、お願いいたします。

○浅見専門委員 非常に難しい調査を広範にされている研究をたくさんレビューしていただいて、非常に興味深く拝見いたしました。人数も多いですし、食物摂取頻度調査を使っているということで、なかなか結果が出にくいという御指摘がたくさんある中、一番最初のオランダのコホート研究と 10 ページ目の看護師さんの研究で有意差みたいな形で出ているというように拝見したのですが、この調査の中では交絡因子の調整があると記されているのですが、どのような交絡因子を調整されていたのか。ライフスタイルとか、そういったものをどの程度見て解析をされているのかを教えてくださいました。

特に BMI で整理をすると差が見えているということもあるようですので、これを見るとやせている方がポテトチップスとかコーヒーとかをいっぱい食べていると、そういうときをよく見ると若干影響が出るとか、そんな形の解釈なのか。交絡因子はどのような検討をされているのかを教えてくださいました。

○青木座長 御担当の先生から、いかがでしょうか。

○祖父江専門委員 一般的には、がんのリスク要因の強力なもので BMI とかスモッキングとかアルコールとかいうところですが、あとは乳癌などですと個別のリスク要因として、reproductive factor ですね。初潮年齢とか初産年齢とか、そういう大きな影響を持つようなリスクについては、個々のがん部位に対しての調整を行うというようなことをしています。

○青木座長 よろしいでしょうか。

○浅見専門委員 そういうものに関しては特に差がないといえますか、特に記すほどの影響があるものはなく、調整をすることで済んだというような解釈でよろしいでしょうか。例えば、オランダのコホート研究のほうは BMI での違いで数値が違ふとかいうことは、特にないような感じがします。

○祖父江専門委員 調整するという意味と交絡作用といいますか、BMI の高い人と低い人でアクリルアミドの影響が違ふということは区別をしたほうがいいのですが、そういう交絡作用を見ているということも中にはあるかもしれません。ただ、調整というのは、要は影響を見る際に第三の因子がかく乱要因として作用しているかどうかを、影響を排除してアクリルアミドの影響を見ている。その意味で全般のコホート研究ですね。アクリルアミド特有のものではなくて、全般のがんの影響を見るようなコホートなので、そういう調整

因子に関しては情報が割と豊富にあります。それに関しては十分に調整しているという評価でいいと思います。

○青木座長 ありがとうございます。

佐藤先生、お願いします。

○佐藤委員 質問させてほしいのですが、12 ページに記載されている α トコフェロールと β カロテンを使った介入試験みたいなものだと思いますが、これで β カロテンを投与していて、喫煙者の肺癌とのリスクが上がっているということですが、これでアクリルアミドと言っているみたいですが、これは著者たちの解釈なのですかね。こういうことを言っているのかなという感じがするのですが、どうなのでしょう。

○青木座長 お願いします。

○祖父江専門委員 きちんと確認していませんが、全体で見ていると思いますけれども、 β カロテンは確かに喫煙者のほうでリスクを上げるというような結果になっているスタディです。そののところを β カロテンの投与されている集団で見るとするのは、やや変かなという気はしますが、それでも一応その投与状態されている人の中でのアクリルアミドの影響を見るとか、そういうことをしているので、比較性は一応保たれているのかなとは思いますが。

○青木座長 よろしいでしょうか。

○佐藤委員 ポテンシーの問題みたいな気もします。

○青木座長 ありがとうございます。

ほかに何かございますでしょうか。まだ先もありますね。

では、先に進ませていただくということで、お願いします。

○佐藤係長 13 ページ、「i. 母親及び子どもに対するコホート研究」です。

2 行目、StoleviK ら (2011) の研究です。ノルウェーでは、195 名を対象に妊娠中のアクリルアミド曝露と出生児の免疫疾患との関連が調査されました。FFQ から摂取量が推定されております。妊娠期のアクリルアミドの摂取による 1 歳未満の子供の湿疹及びぜんそくなどの症状のリスク増加はみられなかったとしております。

コメントといたしましては、「コホートの規模が小さく、個々の転帰の発生も少数」等のコメントをいただいております。

13 行目、「j. ヘモグロビン付加体を指標としたコホート及びコホート内症例対照研究」でございます。

14 行目、Olesen ら（2008）の研究です。デンマークでは 24,697 名を対象にヘモグロビン付加体と閉経後の女性の乳癌との関連が調査されました。4.2 年の追跡期間中にコホート内症例対照研究のために 374 組の症例対照ペアを対象に回帰分析を行いました。

23 行目、AA-Hb で 47 pmol/g グロビン、グリシドアミドのヘモグロビン付加体で 28 pmol/g グロビンでありました。

25 行目からですが、アクリルアミド及びグリシドアミドのヘモグロビン付加体濃度 10 倍増加当たりの乳癌罹患率比（IRR）は有意ではなかったが、喫煙歴で調整すると、ER 陽性の IRR は 2.7 に上昇したとしております。

14 ページ、コメントとしましては、「バイオマーカーを用いている」。しかし、閾値は設定できない。「生体指標を用いて摂取量評価をしている点で重要」等のコメントをいただいております。

4 行目、Olsen ら（2012）の研究です。上述と同じコホートを対象に乳癌診断以前のアクリルアミド曝露と閉経後の女性の乳癌患者の致命率について解析を行っております。420 名の追跡調査を行い、アクリルアミドのヘモグロビン付加体濃度 25 pmol/g グロビン増加当たりの乳癌による死亡の HR は 1.31 と ER 陽性のみで上昇しております。

コメントといたしましては、「死亡について追加したのみ」であるとか、「罹患ではなく、がん患者の予後因子としての解析」等のコメントをいただいております。

19 行目、「k. スウェーデン人口ベースの症例対照研究」でございます。これは Lin ら（2011）の研究でございます。

スウェーデンでの症例対照研究では、食道腺癌、胃食道接合部の腺癌及び食道扁平上皮癌患者と対照群について調査が行われております。

15 ページ、FFQ の結果からアクリルアミド摂取量を推定しております。

4 行目ですが、第 1 四分位に対する第 4 四分位のオッズ比は食道扁平上皮癌で 1.56、 P_{trend} で 0.02 であり、用量反応関係がみられました。過体重又は肥満患者に制限した解析では全ての食道癌の OR が 1.88 と上昇しております。非喫煙患者に制限した解析では食道扁平上皮癌で OR は 2.82 でありました。

コメントにつきましては、「食道癌のリスク有り」であるとか、「曝露（20 年前の食事）の思い出しに問題」等をいただいております。

15 行目、「l. その他の FFQ を指標とした症例対照研究」でございます。口腔癌等のリスク増加はみられなかったとしております。

16 ページ、判定でございます。「Pelucchi ら（2011a）はもう少し詳しく書いても良いのでは？」というコメントを圓藤先生からいただいておりますので、15 ページの 25 行目から細かく記載しておるところであります。

6 行目、Michels ら（2006）の研究です。就学前の食習慣と女性の乳癌リスクとの関連

を調査した結果ですが、就学前にフライドポテトを頻繁に摂取していた女性に乳癌のリスクが増加することが示唆されたとしております。

12行目、これにつきまして、EPAは30～50年前の就学前の子供の食習慣を正確に思い出すことができるかどうかは疑わしいこと等から、この結論は限定的であるとしております。コメントにつきまして、「思い出しに問題」とか、「AAの個人摂取量は推定されていない」等をいただいております。

18行目、「m. ヘモグロビン付加体を指標とした症例対照研究」でございます。これはWilsonら(2009a)の研究でございます。スウェーデンの前立腺癌調査におきまして、FFQ及びAA-Hbと前立腺癌との関連を症例対照研究により調査されております。前立腺癌と診断されました1,489名及び1,111名の対照群についてFFQを行い、AA-Hbはその一部の者に対して測定を行っております。

26行目、非喫煙者でのFFQによるアクリルアミドの摂取量とAA-Hb濃度の相関は0.25であったとしております。アクリルアミド摂取による前立腺癌のリスク増加はFFQ及びAA-Hbどちらの指標からもみられなかったとしております。

別表mのコメントですが、「FFQとAA-Hb付加体との相関もあり有用」、また「FFQから個人摂取量推定に加え、一部の対象者について生体試料を同時に測定」等のコメントをいただいております。

9行目、<総説>です。

11行目、586文献から重要な結果を示している25文献を用いてメタアナリシスを行った結果、アクリルアミド曝露がさまざまな部位で起こるがんのリスクを増加させないことが示唆されたとしております。

以上でございます。

○青木座長 ありがとうございます。

御担当の先生方からございますか。お願いします。

○川村専門委員 コホート研究あるいは一部介入試験や症例対照研究を通してコメントをしたいと思っております。何点かあります。

まず、全体を通しておわかりのように、関連の一貫性が見られないということです。中には肺癌を増加させるというものもあれば、肺癌を減らすというものもあって一貫しておりません。これらの原因としては、多仮説検定の問題が根底にあります。アウトカムが多様でさまざまな種類のがんをアウトカムにしている問題と、特定のがんに絞ってもサブグループアナリシスといって、喫煙歴や遺伝的な特性に応じて、かなり細分化して解析するので、結局、仮説がたくさんできる。下手な鉄砲も数を撃てば当たるわけで、たくさん検定をやると偶然陽性に出るものが出てくる。ここに出たものが全てではなくて、きっとサブグループ解析などはたくさんやって割と目立つものだけ挙げる人が多いので、実際に陰

でどれだけたくさん検定がやられているかはわかりませんが、そういった multiple testing、あるいは multiple hypothesis testing といった問題が生じます。

2 番目に FFQ に対していろいろと批判的なことを 3 人の評者から書かれています。もともこのコホート研究における FFQ、Food Frequency Questionnaire、食物頻度調査というのは、一般的な食傾向を知るためのもので、疫学研究ではよく使われております。これがいろいろな食品からアクリルアミド摂取を推定しているのですが、もともと一般食生活傾向を知るためのもので、アクリルアミド用に開発されたものではないわけです。

そうなるとポテトチップスとかフライドポテトとかコーヒーとか、そういった揚げたものや炒ったものの食品の摂取から推定するわけですが、例えばポテトチップス一つにしても、どのくらいこんがりしているのかは FFQ からは全然わかりようがないわけで、頻度だけですし、手の込んだ FFQ だとポーションサイズまで調べるのですが、そういう量と頻度から摂取量を推定することもきちんとやられているとは限らないということで、FFQ からアクリルアミドの摂取量を個別に設定するのは大変難しい問題があります。

ただ、FFQ が意味がないかという、そういうものではなくて、FFQ というのは基本的に多い人たちには多く出て、少ない人たちには少なく出れば足りるわけです。だから、一人一人を正確に推定するというよりは、多い集団は多く、少ない集団は少なく表現をされて、大体摂取量をだまかにグループ単位では反映するという狙いで使うものですから、一人一人においては誤分類、misclassification というのは必ず起きていて、明確に一人一人を推定することはできないわけです。

そうなると一人の推定に幅ができるので、ピンポイントで閾値を設定するということは、もともと向かないわけです。そういう限界があるので、我々の、ここで閾値を決めて ADI を設定するというような目的には向かない方法で調査をされるということです。もともとそれ用ではないものをアクリルアミドについても解析がある程度できるであろうから、やってみたということで、これが主眼の研究ではありませんので、FFQ を使うこと自体にもともと限界があると思います。

先ほどの御質問にもありましたけれども、交絡因子の問題です。交絡因子はもちろんコホート研究では補正をされていて、ここで登場するコホート研究はコホート研究としては極めてオーソドックスで正当な手法でやられているので、交絡因子の補正についても十分な配慮がされていると思います。ただ、やはり交絡因子はわかっているものしか補正のしようがないわけです。

特にアクリルアミドとの関連となると、例えば喫煙とかありますし、それ以上にポテトチップスをたくさん食べる人たちが持つ性格傾向とか、そういうのがありますが、ポテトチップスをたくさん食べて、コーヒーを飲んでというところに何か隠れた因子がありそうなのですが、そういうものはあらわにはならないので、純粹にアクリルアミドではないものを一緒に評価してしまっている可能性があります。だけど、それが何であるかはもちろんわからないわけで、そういうところが観察研究の限界でもあるのですが、特にこのアク

リルアミドにフォーカスを絞ると、少し行動のパターンというようなものが残っていると感じております。

次に、付加体についてです。付加体は有力なサポーターだと思います。ただ、付加体は喫煙の影響を強く受けて、ここに書かれているように喫煙者は非喫煙者の3倍前後の値を示しますので、これで気をつけなければいけないのは、付加体が多い人で発がんが多かったとしても、アクリルアミドが原因かどうかまではわからない。つまり、たばこにはさまざまな毒性物質が含まれているので、アクリルアミド以外が効いていてもアクリルアミドの高い人はがんが多いという結論になりますから、アクリルアミドの付加体が高い人がすなわちアクリルアミドの影響とは言いにくいところがあります。

それを排除するためには、非喫煙者だけに絞って、しかも能動喫煙だけではなくて、受動喫煙も排除してやらないと厳密にはアクリルアミドの評価にはならない可能性がある。食事由来を考えれば、そういうフォーカスを絞ってやらないと意味がないかもしれないので、これについては今後行われるコホート研究への宿題だと思います。

最後に、メタ分析の結果が出ています。メタ分析はコクランのシステマティックレビューでよく知られていますが、系統的にやれば、相当強い力があります。食品安全委員会の評価では、割と今まで単体での評価が多かったのですが、今後メタ分析をどうするかということが一つの宿題だと思っています。

ただ、メタ分析はもともと介入試験で発達してきた経緯があって、コクランのレビューもほとんどが介入研究のレビューです。観察研究でも理論的にはできるし、現にやっているので、どうしても介入試験と違って、その曝露の仕方が規格化されにくいとなると、なおのこと heterogeneity が大きくなる。多様性が大きくなるので、評価が難しいというか、統合がどこまで可能かという課題が残ると思います。

これは疫学者のほうの宿題ですけれども、ただ、今後はそういうことも積極的に必要で、食品安全委員会ではたくさんある研究の中の一番シビアなものを持ってきて閾値を決めているのですが、臨床の世界ではそうではなくて、メタ分析の結果で有効性を評価したり、閾値を決めたりすることがありますから、そうすると個別の研究のばらつきをある程度調整することができるという意味で、可能性としては大きいと思っています。

以上から、FFQ の問題、多仮説検定の問題、交絡因子の補正の問題など、あわせて結局はこれで閾値を決めるというのは困難であったというのが、祖父江先生のお部屋を借りて疫学グループで検討したときの結果であります。

以上です。

○青木座長　すごく詳細なレビューをしていただきまして、ありがとうございました。

一般集団の食事中からの摂取の疫学のおまとめをしていただいたところで、御専門の先生方としては、この疫学の知見から閾値を決めることはできなかったという御判断をいただいたということです。コメントをいただいたところなので、御担当の先生方からの御意

見も踏まえて、何か御質問、御意見がありましたら、お願いいたします。

○鰐淵専門委員 結局まとめて言うと、アクリルアミドは初めのほうのデータでは卵巣癌とか子宮内膜癌が増加する可能性があるというのが出ていたのですが、後のほうでは、ないということのほうが多く出ていて、結局はどちらになるという感じなのでしょうか。

○祖父江専門委員 ですから、こういうものは複数の結果を総合して見て、一致性があるようであれば、その関連があるという判断をしますし、ないようであれば、その関連はあるとは言えないという結論になると思います。

○鰐淵専門委員 動物試験では陰核癌であったりとか、マウスの腺腫とかいうのがあったので、そこと相対する人のデータが明確にあるのであれば、そういう形になるのかなと思って見ていたのですけれども。

○祖父江専門委員 ですから、そういうターゲットを絞って、きちんとメタアナリシスといたしますか、個々のコホート研究で卵巣癌をターゲットとしているものについてのリスクの推定値を集めて、どうなのかということのを次の段階ではすべきかもしれません。複数の研究があるので、それをやってもいいかもしれませんが、先ほど川村先生がおっしゃったように、観察研究の場合は個々の研究の質がばらばらです。それを均一に扱うかということ、やや懸念材料ではありますが、観察研究でもそれなりにやります。

○青木座長 よろしいでしょうか。評価値を決めるときの知見として疫学が使えるか、研究の成果が生かせるかという観点からまとめていただいたところもあると思いますけれども、疫学の知見として、個々の知見について見てみると、確かにポジティブなものもあるが、同時にネガティブなものも結構あって、そこで一貫性がないというようなお話だったと私は理解したのですが、そういうことでよろしいでしょうか。

○川村専門委員 今ここで取り上げたがんは極めていろいろな因子が絡むので、相対的にアクリルアミドが強いわけではない。しかもアクリルアミドも摂取量の測定がややあいまいであるとなると、潜在的にもし発がん性があったとしても、検出し切れないと思います。ですから、ここまでの検討では発がん性を人で確認できたかということ、できなかったということで、結果は確かにいろいろあるのですが、Pelucchi らも一応メタアナリシスでやって、はっきりしたことは結局言えないと言っているわけです。極めて切れ味が悪いのですけれども、今のところ、このがんを増加させると結論づけるところまではいかないということです。

今後、何が必要かということ、もうちょっとアクリルアミドに特化したベースラインの調

査をしないと、ほかに主要ながんの発がん因子を十分にコントロールして、あるいはそういう因子がない集団を選んで、特に喫煙はものすごく影響が大きいので、受動喫煙も能動喫煙もない人だけで見るとか、相当入念にやらないと因果を結ぶには難しいと思います。

○鰐渕専門委員 我々ががんをやっている人間で、疫学から出てくるデータで将来、その発がん性の有無で一番重要なのは、職業曝露で長年どれくらい曝露されたかというところが一番重要な仕事になってくると思うのですが、今回の調べていただいた疫学データの中で、職業曝露でポジティブに出ているというようなものはあったのでしょうか。

○青木座長 では、ちょうどグッドタイミングな御質問だったので、食事摂取の部分はまた議論をさらに加えていただくとして、職業曝露のところを事務局で御説明をお願いします。

○佐藤係長 17 ページの 17 行目からが職業曝露でございます。

「a. 米国コホート研究」です。1955～1979 年まで米国のミシガン州の 371 名の労働者の死亡率について調査されております。

18 ページの 3 行目、アクリルアミド曝露と総死亡率、全ての悪性新生物、又はいずれの特定のがんとの間に関連があるという裏付けはできないとしております。判定につきまして、コメントは「集団が小さい」であるとか、「転帰発生数が少なく、検出力が弱い」であるとか、「作業環境濃度×従事年数で個人曝露量を推定」等をいただいております。

10 行目からは Sobel ら（2007）の研究ですが、Sobel らの追跡調査として 1955～2001 年まで労働者 696 名に対する研究が行われました。

23 行目、著者らは、アクリルアミド曝露とがんによる死亡率または他の疾患による死亡率リスクは増加しないとしております。

コメントにつきましては、「膵癌 SMR の有意ではない上昇、糖尿病 SMR の有意な上昇有り」等をいただいております。

19 ページの 2 行目、「b. 米国及びオランダコホート研究」でございます。Collins ら（1989）です。1925～1973 年まで米国の 3 地域及びオランダの工場の男性労働者 8,854 名に対して死亡率が調査されております。

13 行目、全ての死因または特定の死因による死亡率の有意な増加はみられず、アクリルアミドが人における発がん性物質であることの裏付けはできないとしております。コメントについては、「膵癌 SMR の有意ではない上昇あり」、「転帰発生数も比較的多い」等のコメントをいただいております。

20 行目、Marsh ら（2007）の研究です。Collins らの追跡調査として、1925～2002 年まで米国の 3 工場の労働者 8,508 名及び 1965～2004 年までのオランダの 1 工場の労働者 344 名における死亡率調査が行われております。

28 行目、全ての悪性新生物による死亡率は、米国では有意な影響はみられなかった、オランダでは期待死亡数より少なかったとしております。

20 ページ、Shurtz ら (2001) です。Marsh ら (1999) の調査の報告では、膵臓癌による死亡リスクが増加したが、用量反応関係はみられなかったとしておりますが、曝露の分類を 4 群から 3 群にすると、膵臓癌の SMR は曝露濃度と比例した増加となったという報告もあるということでございます。

10 行目、Marsh ら (2007) でございます。アクリルアミド曝露者の膵臓癌の SMR は 1.41 と有意な上昇ではなく、喫煙歴で調整した累積曝露の RR も有意な用量反応関係は得られなかったとしております。

17 行目、著者らはアクリルアミド曝露とがんによる死亡リスクの上昇には関連がないと結論しております。コメントにつきましては、「転帰発生数が少ない、喫煙情報がないなどが問題」等をいただいております。

26 行目の<総説>でございます。

職業曝露の影響として上述の Swaen ら及び Marsh らの研究を用いてメタアナリシスを行っております。著者らは、これらの 2 つの研究は交絡因子の調整が不十分であるとしており、労働者のアクリルアミド曝露が膵臓癌及び腎臓癌による死亡を増加させることは確認できなかったとしております。

21 ページの 3 行目、<参考>でございます。

JECFA (2011a, b) は、疫学研究のデータについて、一貫したエビデンスを与えていないとしております。

9 行目の最後ですが、FFQ による曝露量推定では食品中のアクリルアミドの濃度のばらつきをとらえることは難しく、FFQ を用いた疫学研究には限界があること、アクリルアミドのリスクを評価するためには、アクリルアミドのヘモグロビン付加体など長期間の曝露のバイオマーカーを使った大規模な前向き研究が必要であることを指摘しております。

以上でございます。

○青木座長 ありがとうございます。

御担当の先生方、何かコメントはございますでしょうか。

○祖父江専門委員 一般集団のコホートに比べると、職業コホートは曝露の定義が割とはっきりしています。作業環境の濃度と従事年数などでその曝露量を推定するわけですが、逆に交絡要因に関してはほとんど情報がない場合が多いです。喫煙ですら情報がない場合が多いので、交絡要因に関しての調整ということはどうしても不十分になるというような欠点があります。そんなことはありますけれども、これも重要な結果であります。

ただ、このところで膵癌と糖尿病がややリスクがあるのかなというところが非常に気になるところですが、そういう交絡要因等々の調整が不十分であることもありますし、ほ

かの要因が考えられるかもしれないし、一般の住民のほうでも膀胱癌、糖尿病のリスクの上昇が余り確認されていないということを考えると、この点についての因果関係があるかというところも躊躇されるかなというところですよ。

○青木座長　お願いします。

○圓藤専門委員　この職業性曝露の報告は、いずれも企業側が出しているものですから、よくあることですがけれども、曝露群の設定をどうするかによって、ドーズレスポンスがあるのか、ないのかがすごく変わります。先ほど言いましたように、コホートをした後にもともとはネガと言っていたのが、4群を3群にしたらポジになったみたいな、その辺のところはいつも企業側の発がんデータのときほどのように曝露群を設定するかというのが問題になって、企業側のデータは割合とネガデータというのが多くて、研究者がやるとポジデータになるという傾向がございます。

○青木座長　ありがとうございます。

ほかの先生方、ございますでしょうか。先生、お願いします。

○佐藤委員　質問ですけれども、17ページにあるアメリカのコホートの研究で27行目、「以前に有機染料に曝露された労働者によるがんと考えられた」と書いてありますが、有機染料は何か特定されているのですか。

○圓藤専門委員　芳香族アミンだったと思います。

○佐藤委員　βナフチルアミンですか。

○圓藤専門委員　βナフチルアミンと書いてあったかは、ちょっとわかりません。

○佐藤委員　普通は膀胱癌だと思うのですが、膀胱癌ではないですね。だから、もし特定できたら、何か書いておいたほうがいいのかと思います。

○圓藤専門委員　コメントでこのように書かれているだけなので、多分書いていなかったのだと思います。

○青木座長　ありがとうございます。恐らく書かれていないですが、事務局のほうと相談して、もし情報があったら加えていただくということをお願いします。

○圓藤専門委員 それしかなかったと思います。

○青木座長 わかりました。

ほかの先生方からございますでしょうか。職業曝露のほうからも評価値算定のために使える知見は特に得られなかったということなののでしょうか。お願いします。

○川村専門委員 まず、職業曝露のほうは、一般人口との対比をする SMR、standardized mortality ratio という指標を使っています。これは標準的な大きな集団、人口全体とかをレファレンスにして、それに対してどうかということですが、実を言うと、この職業集団のほうは全体としてはがんの発生がトータルすると1より小さいので、アクリルアミドに曝露されたほうが全体としては死亡率が少ない傾向にあります。

でも、それは一見しておかしいのは、もともと異質な集団ですので、バックグラウンドがそろっていないと絶対値に余り意味がないと思っておりまして、相対的な評価はできるのですが、もともと特定の事業所における労働者集団と一般人口をそのまま比較するのはちょっと難しい面があって、曝露したほうが長生きできるということになってしまうので、ちょっと違和感があると思います。

その中で祖父江先生が言われたように、膵癌が両職業集団に共通して高めにできて、有意には達しないということではあるのですが、これは見過ごすことができなくて、示唆される重要な知見だと思います。ただ、膵癌自体が比較的数が少ないものですから、このサンプルサイズではきちんと証明に至っていないというところが1つ問題で、これも宿題になります。

関連して、糖尿病がふえているという知見も書かれています。どちらも膵臓の問題なので関連があるのかなと思ったりするのですが、よく考えると交絡因子が書かれていないので、糖尿病の発生というと圧倒的に食習慣とか運動習慣のほうが支配的、もちろん遺伝因子があっても、そういうのがよくわからないし、何となくポテトチップスをたくさん食べて運動不足になっている像が目に見えてしまって、補正していないと評価できないということがかなり苦しいということで、やはり膵への影響は忘れてはいけなし、記載しておくべきだとは思いますが、だから結論づけるというところまでは、やはり行かなかったということだと思います。

○青木座長 ありがとうございます。

お願いします。

○鰐淵専門委員 結果的には、疫学的にはアクリルアミドがヒト発がん物質であるという可能性は少ないという形では言えるのですか。動物試験ではあると出ているけれども、IARCでは2Aとかで、1にはならないというたぐいのものなのかなと印象を受けるのですけれど

ども。

○祖父江専門委員 疫学でリスクを同定するというか、差を出すには、きちんと曝露に差がないと無理です。あまねく曝露されているような因子は差が出てこないです。こういうアクリルアミドがどの程度、人によって曝露の差があるのかというのを、一応ヘモグロビンアダクトでは見てはいるのでしょうけれども、その差がなければ、疫学的にリスクの差として検出が非常に難しい。

だから、曝露の差が個人レベルでどれだけあるのかということをもまずはきちんと把握しないと、本当にアクリルアミドが悪いのかどうなのかというのは、ちょっとわかりづらいところはあります。

○川村専門委員 ということで、発がん性がないという結論はもちろん出せませんが、疑わしい面はあるけれども、証明ができない。閾値を設定する材料には使えないということです。

○青木座長 ありがとうございます。

要するに疫学でいろいろな知見が出ているけれども、この場では定量評価という言葉を使うことが多いと思うのですが、いわゆる評価値の算出を疫学の知見から出してくることは難しいかなと、そういうことなののでしょうか。私の理解も間違っているところがあるかもしれないですが、ほかのことに関して、先生方から御意見はいかがでしょうか。お願いします。

○広瀬専門参考人 細かい質問でもよろしいですか。13 ページのヘモグロビン付加体を指標としたコホート研究は一番定量性があるかなと思ったのですが、この中で確かにまず喫煙者で高くなる理由がわからなかったのはあるのですが、この論文は喫煙で調整したと書いてあるのですが、非喫煙者だけでやるとどうだったかというのがもしあったら、聞きたかったです。

○圓藤専門委員 ほかに人から混じったのではないですか。1対1で選んでいますね。患者が喫煙者だと、マッチングで喫煙者を選ぶと思います。性別・年齢と喫煙で多分マッチングをしていると思うので、どうしても1対1だとそうになってしまう。

○広瀬専門参考人 では、喫煙歴のない人だけで、ヘモグロビンのアダクトの濃度と発がん性の比較は通常はしないのでしょうか。

○圓藤専門委員 できたらしたいのですが、多分Nが小さくなってしまいうからではないです

か。

○広瀬専門参考人 今さらながらで、なぜ喫煙で付加体がふえるのかはちょっとわからなかった。これは代謝の問題かもしれないですが。

○佐藤委員 煙の中に。

○広瀬専門参考人 たばこも曝露源だということですか。

○佐藤委員 そうです。ホルムアルデヒドもあるし。

○青木座長 いっぱいありますね。

せっかくの機会なので、ほかに何か。

○佐藤委員 この章の全体的な構成のことでよろしいですか。1 ページに「(1) 急性及び亜急性影響」となっていて、23 行目からの記述が平均 3 年間の曝露とあります。これは曝露だからいいのかなとも思うのですが、ヒトで急性及び亜急性影響と慢性影響と分けるのは、分け方としてはヒトのデータは余りよくなくて、これは職業曝露とそうでないのを分けているから、この分け方を変えたほうがいいのではないかと思います。

最初に確かに事後的な曝露は多分急性曝露の問題だと思うのですが、職業曝露の場合に恐らく 14 行目からのもので、例えば、感覚異常とかが出てくるのは、もしかすると急性影響かもしれないですが、急性、亜急性というよりも職業曝露か一般生活での曝露かのような、そういう構成に変えておいたほうがいいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○青木座長 今まで食品安全委員会でのまとめ方のこともあると思いますけれども、先生方、いかがですか。

○祖父江専門委員 あとのコホートは全部発がん影響のことを扱っていて、ここは神経症状ですね。その意味でエンドポイントがちょっと違うわけですが、そういう分け方もあるかもしれません。

もう一つ、13 ページに出てくる母親と子供に対するコホート研究のエンドポイントが全く違います。胎児とか小児への影響ということで、またちょっと違う取り扱いをしたほうが良いような気がします。

○青木座長 では、幾つか課題がございますね。ヒトへの影響のまとめのところを考えて

いただくと同時に、章立ても整理していただいたらどうかなと思ったのですが、先生方はどうですか。

実はまだ見ておわかりのとおり、ヒトへの影響のまとめの文章がないので、それに合わせて章立ても考えていただくということによろしいでしょうか。

あと5分ですが、ほかに先生方から御意見はございますか。まだまとめが残っているということから、今後御意見を出していただく機会は出てくると思いますが、本日の議論を踏まえて、事務局のほうで影響のまとめを作成していただくということによろしいでしょうか。章立てもそれに合わせて、もう一回考えていただくということをお願いします。

ただ、今の議論の中でもはっきり見えてきたと思いますが、ヒトへの影響のいわゆる疫学の結果から、それは職業曝露のデータと一般の食事からの摂取のデータも、アクリルアミドの定量評価、有害性の評価値を決めていくことに、もちろん発がんを示唆するデータは幾つか得られているということはあるのですが、それに用いることはできないのではないかと、御担当の先生からいただいております。

したがって、ここで定量評価については実験動物を用いた試験結果に基づいて行うということを考えていく必要があると思うのですが、その点は先生方はいかがでしょうか。

○圓藤専門委員 私どもがこれをいただいたときに、ついアクリルアミドの発がん性評価みたいな気になって見てしまいましたので、実際にアクリルアミドはヒトで慢性曝露によって神経影響があると思います。ただ、その論文がここには全部拾えていますか。私は全部見なかったのでも悪かったですけれども。だから、非腫瘍性変化として、動物で神経影響を出しているの、それと一緒にヒトの影響を出すとしたら、吸入曝露ですけれども、どのくらい体内に入っているかというのはあり得ると思います。論文を一度探してみたらいいのではないかと思います。遅くて済みません。

○青木座長 ほかの先生方はいかがですか。その御指摘は重要な点だと思うので、基本的に拾ってきたはずですが、先生から御指摘をいただいたこともありますので、もう一回レビューしていただいて。

○圓藤専門委員 JECFA だと、どうしても経口投与を先に見てしまうので、吸入曝露は落ちてしまうと思います。

○青木座長 それは念のために文献をもう一回見ていただくということで、それに合わせて、まとめも少し変わってきますね。それを見ていただくことと、ただ、まとめはまとめとしてもう一回つくっていただくのですが、そこで大きな知見が出そうな場合には、まとめもペンディングになるということによろしいでしょうか。まとめの部分は特に神経影響に関して、もう一回文献をさらい直していただくということも含めて検討していただく、

次に、動物実験を用いた定量評価に向けた準備が必要かと思えます。そこは準備に入っていただくということは、先生方はよろしいでしょうか。

少しでも先に進めたほうが良いということもございますので、進めさせていただいて……。今日御議論をいただいた毒性試験のほうから、このアクリルアミドは遺伝毒性ありという判断をいただいたわけがございます。アクリルアミドはDNA付加体を形成する、アクリルアミドと代謝物のグリシドアミドの特に実験動物を用いた発がん性試験の結果を合わせると、DNAと直接反応して遺伝毒性を示す発がん物質であるということが否定できない。直接DNAと反応して遺伝毒性を示す可能性が示唆される物質であることから、閾値なしと考えてリスク評価を行っていくべき物質ではないかということが考えられると思いますが、その点はいかがでございましょうか。

○浅見専門委員 海外の知見等から導出するとき、遺伝毒性ありなので全て外挿してという形にするのか。それともベンチマークを使って値を評価するのかというところは、必ずしも遺伝毒性ありなので使わないということではなくなってきているのかなと思うのですが、そのあたりはどうなるのでしょうか。

○青木座長 御質問の趣旨がよくわからなかったのですけれども、つまりエンドポイントとして発がん以外のものでもBMDLの導出が必要ではないかという意味でおっしゃられたのか、それとも。

○浅見専門委員 もし発がんのことだけを考慮して出た値と非発がん性の毒性のBMDLで出た値とを比較して、BMDLのほうが低ければ、そちらのほうも見る必要があるということになるのではないかと思います。

○青木座長 非発がん影響に関してBMDLは、NOAELとLOAELの議論はこれからでございますが、仮に低いということが出た場合には、それで考えることになると思います。ただ、発がんというのは非常に重要なエンドポイントでありますので、それをもとに定量評価が必要であると思われまますので、そこに関して少し先に進めたらいかがかという御提案ですが、いかがでございましょうか。

○浅見専門委員 わかりました。

○青木座長 定量評価に入るということで、それに先立って、発がんに関して動物実験からBMDLの計算が必要になると考えるので、そのプロセスに入らせていただくということはよろしいでしょうか。

○広瀬専門参考人 それは先ほどの浅見先生の話ですけれども、発がんであろうが、発が

んでなかろうが BMDL は計算しますので、ベンチマークドーズは非発がんだけに使う話ではありませんので、EFSA の意見書を見ていただければ、どちらもベンチマークドーズを計算しているので、あとはマージンを幾らにするか、UF を幾らにするか、直線外挿するかという話になるので、それはまた別の議論だと思います。

○浅見専門委員 そのときに閾値ありにするか、なしにするかというのはベンチマークドーズに関係なくでいいですね。

○広瀬専門参考人 ベンチマークドーズに関係ありません。

○青木座長 幾つか具体的な試験のどれを採用するかということは、これは広瀬先生、具体的な試験はこれを扱うとか、当然低いベンチマークドーズが出るのが予想されるので優先してやるということになると思うのですが、そういう考え方でよろしいでしょうか。

○広瀬専門参考人 そうだと思います。できないものもエンドポイントにありますので、感受性の高いエンドポイントを幾つか選んで、多分神経毒性とマウスかラットの発がん性を幾つかエンドポイントに選んで、ベンチマークドーズをすることになるのではないかと思います。JECFA はそうしています。

○青木座長 了解しました。そうしましたら、発がん性のエンドポイントのうち NTP の試験で陰核腺癌のデータが一番低い値が出ていたと思うのですが、ほかの試験も大きな差はないという状況なので、全ての試験についてやっていただいて、その中で BMDL を計算してみても考えていくということではいかがでしょうか。

広瀬先生、4つの試験があって、それを全て計算していただくということではよろしいわけですね。

○広瀬専門参考人 はい。

○青木座長 そういうことで進めていきたいと思いますが、先生方から何か御意見はございますでしょうか。

計算結果をいただいて、議論をしていくということになると思うのですが、よろしければ、そういうプロセスに入って、少しでも先に進めさせていただくということではよろしいでしょうか。

BMDL の計算については事務局のほうで、広瀬先生に相談して、次回までで準備は大丈夫ですか。広瀬先生、よろしくをお願いします。

では、事務局のほうでも、今日は随分議論がございましたけれども、次回までに毒性試

験における BMDL の算出、毒性試験全体のまとめの案の作成、特に今日は遺伝毒性のところ
で随分御意見が出ていたので、それを反映させていただきつつ、まとめていただくこと
になると思います。

ヒトへの影響に関するまとめの案でございますが、これは文献をもう一回さらってみる
という御意見もありましたので、もし何かそこで反映すべきものがあつたら、この場で議
論が必要ですが、そこも含めて、ヒトの影響もまとめをつくっていただくということ
でいかでございましょうか。事務局もそういうことでよろしいですか。

次回は曝露評価のところも行くのですか。

○今井課長補佐 また座長と御相談して、やっていきたいと思ひます。

○青木座長 わかりました。毒性試験の積み残し案件が多いので、そこは事務局と私のほ
うで相談をさせていただくことにさせていただければと思ひます。先生方、よろしいで
しょうか。

では、続きまして、その他の事項で事務局よりございますでしょうか。

○今井課長補佐 次回は日程調整をさせていただいた上で、開催案内をお送りさせていた
だきます。

○青木座長 では、次回は日程調整をまたいただくということでございますので、よろし
くお願いいたします。

10 分ほど延びてしまひまして、座長の不手際をお許しください。

これで第 5 回「化学物質部会」を閉会いたします。

本日はお忙しい中、どうもありがとうございました。