

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 144 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成27年7月31日（金） 14:00～16:30

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （1）香料の安全性評価の方法について
- （2）次亜臭素酸水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、穂山専門委員、石井専門委員、今井田専門委員、
宇佐見専門委員、久保田専門委員、祖父江専門委員、高橋専門委員、
塚本専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、中江専門委員、
森田専門委員、山田専門委員

（専門参考人）

佐藤専門参考人、高須専門参考人、山崎専門参考人

（食品安全委員会委員）

山添委員、吉田委員、村田委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、
池田評価情報分析官、高崎評価調整官、高橋課長補佐、
鹿田係長、武内係長、新井参与

5. 配布資料

資料 添加物評価書「次亜臭素酸水」（案）

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第144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、13名の専門委員に御出席をいただいております。森田先生は1時間ほどおくれるとの御連絡をいただいております。また、本日、専門参考人として、国立医薬品食品衛生研究所の佐藤恭子先生、同じく国立医薬品食品衛生研究所の高須伸二先生、実践女子大学の山崎壮先生に御出席いただいております。なお、石塚専門委員、伊藤専門委員、北條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「食品安全委員会添加物専門調査会（第144回会合）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います。

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「添加物評価書『次亜臭素酸水』（案）」でございます。

それから、机上配布資料でございます。まず、机上配布資料1として、議題（1）で使っていただく山崎専門参考人の調査研究の資料でございます。

次に、机上配布資料2として【追加4】と書いてありますが、臭素等の摂取量についての論文でございます。

次に、机上配布資料3【追加5】と書いてありますが、amyloidosisに関する論文でございます。

次に、机上配布資料4といたしまして、塚本専門委員からいただいたコメントでございます。

それから、議事（1）に関しまして、先生方のお手元にある机上配布資料1のほかに、関連する資料がございまして、机上配布参考資料1として我が国における現行の香料の評価指針と、机上配布参考資料2として、EFSAにおける現行の香料の評価指針がタブレット端末に入っております。その他の文献等も、前回と同じくタブレットに入っております。

配布させていただいた資料につきましては、不足等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、御報告させていただきます。

本日の議事について、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上でございます。

○梅村座長 提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

それでは、議事に入ります。

まず、議事（1）「香料の安全性評価の方法について」です。

平成26年度の食品健康影響評価技術研究として、香料化合物のリスク評価手法に関する調査研究が実施されました。今回、主任研究者の山崎壮先生をお招きし、本専門調査会において研究成果を御報告いただくものでございます。御発表30分、質疑応答30分程度を予定しております。

山崎先生、よろしくお願いいたします。

○山崎専門参考人 きょうはお招きくださいます、どうもありがとうございます。

実践女子大学の山崎と申します。

昨年度、食品安全委員会の調査研究を行いましたので、その研究の概要を御報告したいと思います。

(PP)

まずメンバーですが、ここにありますように、私が主任研究者を務めましたが、分担研究者として、専門委員でもある山田先生、きょう専門参考人として来ていただいている国立衛研の高須先生、専門委員である穂山先生に加わっていただきました。そのほかに協力研究者として、国立衛研の広瀬先生、静岡県立大学の吉成先生に御協力をいただきました。

(PP)

何を行ったかですが、ここにありますように、国際汎用香料化合物後の香料化合物のリスク評価手法を考えますということがこの調査研究の目的でもあり、また、目標でもありました。

基本方針としましては、ここにありますように、まずは一般毒性評価にTTC手法を導入するということです。

それから、現在、香料化合物の安全性評価を行っている手法は平成15年度に作られています。もう10年たっておりますので、その間に世界での香料化合物の評価法も随分整備されてきておりまして、その中でも特にEFSAが香料化合物の評価手法をガイドラインとして整備しております。それで、このEFSAの評価手法はどのようなものを十分に研究した上で、日本で利用できるものでしたら、そのいいとこどりをしようというのが2番目の方針です。

3番目としましては、構造類似化合物の毒性試験データをできるだけ活用しようということです。現在の食安委で行っている評価指針でも、類似化合物の毒性データの利用はできるとは書いてあるのですが、実際上はほとんど利用されていないと認識しておりますので、それをもう少し実効性あるものに変えるにはどうしたらいいかというような観点での検討が3番目の目標になります。

具体的にどのように調査研究を行っていくかというのがこの下半分なのですが、まずは海外の香料化合物の評価手法の文書を集めます。

それから、遺伝毒性、一般毒性、摂取量推定法をどのようにしたらいいかということの検討を行ってまいりました。

3番目には、ここの基本方針にあります構造類似化合物の毒性試験データを活用するた

めには、この構造類縁化合物をどう定義するのか、あるいはどれは構造類縁化合物にしていいのか、その判断基準を考えないといけないので、この構造類縁化合物のグループ区分の検討を行いました。

(PP)

スライドの3枚目をごらんください。ここにあるのが現在の国際汎用香料化合物の評価法に当たります。これを見ていただくと、一番上に遺伝毒性試験と反復投与試験があります。それに基づいて、そのまま真つすぐ下におりてきまして、推定される摂取量とNOAELとを比較して適切な安全マージンが存在するかの判断が最も重要になりますので、NOAELを求めるという作業が必要になります。それよりも上の両サイドにありますブルーで書いてあるところが、JECFAが一般毒性評価を行う判断樹に当たるところなのですが、この部分は参考情報といいますか、一緒に見るのだけれども、主流の評価ではないという現状にあります。

(PP)

それに対して、次の4枚目のスライドを見ていただきたいのですが、これが現在のJECFAの判断樹であり、TTC手法を採用しています。ここでの特徴は赤字で書いてあるところです。まずは評価対象化合物を化学構造に基づいてクラスⅠ、Ⅱ、Ⅲに分類します。その分類に基づいて、それぞれのクラスごとに閾値が設定されていますので、その閾値と評価対象香料化合物の暴露量を比較して、どちらが大きいのか、小さいかで判断することになりますので、必ずしもNOAELを必要としないということになります。

左半分と右半分で考え方が違いますが、左半分は、ステップのA3、A4、A5とありますが、このA3の評価で終わってしまう場合があります。そうすると、動物試験のデータを必要とせずに安全性の評価をするということもあり得るわけです。下のA5まで行きますと、ここにNOELという語がありますが、実際の毒性試験データを参照するというステップも、ここではありません。

右のフローになりますと、ここでやはり閾値との比較がありますが、安全マージン进行评估するというステップもあります。

判断樹の中でもう一つ特徴的なところがこのA5とB4なのですが、類似化合物のNOELの値を参照してもいいというルールになっています。評価対象化合物そのものでなくてもいいわけですね。ここのところに一つの特徴があります。

(PP)

5枚目の全体的にまとめたスライドをご覧ください。JECFAの評価法、EFSAの評価法、日本の評価法を比較して、違っているところを赤字で書きました。

国際汎用香料化合物の場合ですと、原則としては品目ごとに評価を行うのに対して、JECFAとかEFSAですと、構造によってグループ分けをして、どのグループに入っているかを判断します。そのグループに属している物質の毒性データを参照できるのだったら参

照しましょうという考えがあります。

下のほうですが、国際汎用香料化合物ではNOAELに基づく評価というのを重視しますが、JECFA及びEFSAでは、この判断樹による評価が重要視されるわけです。そういう違いがありますので、今回、この赤字で書いた部分を特に重点的に検討いたしました。

(PP)

スライド7では、まず調査研究の結論を申し上げます。基本は、EFSAの既存香料化合物の評価手法に倣うということです。

では、EFSAの既存香料化合物の評価手法はというと、お手元の資料で言いますと、スライド12です。ちょっとめくっていただきたいのですが。スライド12がEFSAの判断樹で、既存物質の評価手法です。ここが一般毒性に関する部分なのですが、JECFAが行っている判断樹とどこが違うかといいますと、スライド右下に枠が破線で書いてあって中が空白になっているところがあります。JECFAではこのステップがあるのですけれども、EFSAではここを採用していません。

これは何かといいますと、お手元の資料のスライド4を見ていただきますと、この抜けているところはB5というところです。暴露量は1.5 µg/dayより大きいかという、この判断をEFSAでは行っていません。今回の提案でも、この1.5 µg/dayより大きい小さいかというB5のステップは、EFSAと同様に、採用しないほうがいいだろうという提案をしております。

この判断樹ですが、一般毒性の評価です。この一般毒性に先立って、まずは遺伝毒性評価を行います。それがスライド7の2番目の項目にあります遺伝毒性評価です。まずは遺伝毒性評価を行って、遺伝毒性がなければ一般毒性評価を行うという考えに立っています。したがって、遺伝毒性が認められた場合は、もうそこで評価のステップは先に進まないということになります。

3番目。では、その遺伝毒性評価をどのように行うかということですが、ここはできるだけ構造類縁化合物の毒性データを利用しましょうという考えです。遺伝毒性評価では、EFSAの類縁化合物グループ (FGE)、Flavouring Group EvaluationのFGEなのですが、その評価です。そのFGEという分類を採用しましょうということです。同じFGEに属する構造類縁化合物でしたら、その遺伝毒性試験結果を参照した評価を認めるということです。ですから、評価対象化合物そのものの遺伝毒性試験データでもいいのですが、同じFGEに属する類縁化合物の試験データがあったら、それを参照して遺伝毒性評価を行ってもいいということです。

その次の4番目の一般毒性に関しましては、TTC手法によるJECFAの判断樹です。一部不採用の項目があるのは、先ほど申したとおりです。

(PP)

その次に重要なのが、5番目の代謝産物予測です。代謝産物予測は、基本は動物実験による実験データに基づく評価なのですが、皆様方御存じのように、実験動物とヒトとでは

薬物代謝の様式が少し違います。それで、ヒトの代謝産物予測というものも必要なのですが、臨床試験するわけにはいきませんので、これは、現在コンピューターでヒトの代謝産物予測ができるソフトウェアが流通しておりますので、それも利用した専門家判断が必要でしょう。代謝産物予測は基本的には専門家判断なのですが、その専門家が判断する際に、ヒトの代謝産物予測ソフトを利用すると非常に有用な情報になるという考えです。

その次の6番目が摂取量推定法です。摂取量推定法は、現在、国際汎用香料化合物で行っているMSDI法をそのまま基本とします。

そのほかに、現在、JECFAがSPET法というものを併用しています。SPET法ですが、JECFAが採用したのはそれなりの理由がありまして、これは確かに採用する価値はあるのですが、1つ問題点があります。SPET法というのは食生活パターンに影響を受けますので、JECFAが用いている欧米の食生活パターンに合わせたものでは必ずしも日本の評価には適さないで、日本版SPET法を作成する必要があるということです。そのためには、我が国の食生活パターンを反映させた食品分類と一食量、1回の摂食量ですが、その検討が必要だということです。

あと、最後の留意事項ですが、EFSAとWHOがTTC判断樹とCramerの構造分類を現在見直し中です。今後の国際動向に注目して、このTTC判断樹とCramerの構造分類を、日本でも必要に応じて見直しをする必要があるでしょうということです。

以上が結論になります。

(PP)

では、あとは時間の範囲内で具体的に内訳の説明をしたいと思います。

スライド8です。まずは香料化合物のグループ分けですが、EFSAが採用しているFGEを採用する。では、JECFAとEFSAで香料化合物のグループ分けがどう違うかなのですが、JECFAの場合は構造の類似性で分類しておりまして、59化合物群と9個の個別化合物、合わせて68の分類に分かれています。

それに対してEFSAのほうは、化合物群としては106で、そのうち7群が欠番していますので、実際は99化合物群が現在あります。そのうちの第19群は、 α,β 不飽和カルボニル構造を持つアルデヒド及びケトン、及びその前駆体なのですが、この α,β 不飽和カルボニル構造を持つ化合物は、遺伝毒性があるリスクが高い化合物群というのがわかっております。これに関しては、さらに26群のサブグループに分けています。したがって、全体を合わせると100を超えるグループ分けをしているわけです。このEFSAのグループ分けの特徴は、最後に赤字で書いてありますが、構造の類似性だけでなく、遺伝毒性と代謝産物の類似性を重視しています。それが第19群に特に反映されているのですが、代謝産物が少し違う場合には別のサブグループにする。とにかく、できるだけ遺伝毒性と代謝産物の類似性が高いものを小さいグループにするというのがEFSAの特徴です。

(PP)

スライド9です。この遺伝毒性の評価なのですが、実際にどうやるか。まずは、既存情

報に基づく判断というものを行います。その際は、評価対象の化合物そのもののデータもちろん必要ですけれども、FGEに属する類似化合物のデータもできるだけ集めて、それに関して判断をします。そのデータがもし不足であったら、スライド右上に「化合物について」とありますが、評価対象化合物という意味です。この評価対象化合物について、実際に遺伝毒性試験を実施しましょう。試験としては、まずはAmes試験と染色体異常試験。どちらも*in vitro*の試験ですが、それを実施します。その結果が陽性だったか陰性だったかによって、専門家判断として、遺伝毒性があるのかないのかの判断をします。そこでの判断がつかない場合には、さらに追加で*in vivo*の試験を検討しますが、どういう*in vivo*試験が最も適切かというのは、やはり専門家の判断に基づいて判断をする必要があるので、一義的にこの*in vivo*試験を行いなさいとは評価基準の中では言えないだろうというのが今回の結論になっています。

(PP)

スライド10です。収集する情報は、ここにあるような内容です。今お話をしましたとおりです。

(PP)

スライド11です。今度は一般毒性なのですが、一般毒性に関しましては、基本はJECFAの判断樹による評価です。まず、そうすると、Cramerの構造クラス分類を行いますので、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲの3つのクラスのいずれかになります。その際に、国際汎用香料化合物の評価基準ではステップ33は不採用にしていますが、今回もやはりこのステップ33は不採用でいいだろうという結論になりました。

それから、今度はTTC手法による判断樹ですが、幾つか問題があって、検討しました。まずステップ2、代謝産物予測です。この代謝産物予測は、先ほど申しましたように、基本は実験動物による実験データなのですが、専門家判断も必要でしょうと。この専門家判断は、ヒトの代謝物予測ソフトも専門家が利用して判断するのがいいと結論しました。申請者がヒト代謝産物予測ソフトを十分に使いこなすには、ちょっとこのソフトは難し過ぎると判断しました。薬物代謝の専門家には非常にいい情報を与えるのですが、業界の方が利用するにはちょっと敷居の高いソフトウェアであると感じております。

それから、ステップA5とB4ではNOAELのデータを使うのですが、そのときに何日以上反復投与毒性試験から得られたデータだったら有効か、つまり28日でもいいのかということなのです。そのデータの質を考えると、90日以上反復投与毒性試験が必要でしょうというのが結論になりました。

もう一点は、参照可能な類縁化合物の判断です。類縁化合物の毒性試験データを参照してもいいということになっていますが、この類縁化合物は、一般毒性の場合は遺伝毒性評価よりもさらに高い類似性が必要で、構造的な類似性だけでなく、毒性学的観点からも、あるいは代謝物の観点からも十分な類似性があるということの確認が必要です。

ステップB5は、EFSAと同様に不採用が望ましいだろうと考えております。

(PP)

スライド12が先ほど説明したEFSAの判断樹です。

(PP)

スライド13です。JECFAとEFSAで同じ物質を評価しているのに結果が違っている場合があります。1つは、ステップ1の構造クラス分類の過程に生体の常在成分かどうかという判断があるのですが、ここの常在成分がごく微量の物質の場合に、常在成分とみなすかみなさないかによって判断が分かれた例がありました。

ステップ2、無毒な代謝産物に代謝されるかということで、ここもやはりJECFAとEFSAで判断が分かれた例があります。それは代謝予測の難しさと、予想代謝産物の毒性評価の違いに基づきます。ですから、ここも専門家の意見が割れる可能性があります。

ステップA5とB4ですけれども、参照可能な類似化合物かどうか。ここに関しては、代謝予測あるいは毒性学的な妥当性の判断が必要なので、しかも、客観的な基準がありませんので、類似性があると判断するか、ないと判断するかの考えが割れる場合が実際にありました。

(PP)

スライド14です。その次が、過去に毒性試験から得られたNOAELに基づき評価された香料化合物、つまり国際汎用香料化合物についてです。これをもしもJECFAの判断樹で推定摂取量と該当クラスの閾値との比較で評価したとしたら、安全性に懸念ありの評価結果になってしまう事例があるかというのを念のために確認しました。詳細は省略しますが、そういうものはない、あるいは安全性に懸念はないという結論に最終的には至るという判断になりました。

(PP)

スライド15です。もう一点は、JECFAの評価で判断樹B側、つまりNOAELを参照した化合物に関して、念のためにNOAELを参照せずに、もしも判断樹A側で推定摂取量と該当する構造の閾値との比較で評価を行った場合にはどうなるかという判断もしました。そういう場合も、毒性試験データなしでステップA3で評価を行っても、結局は安全性に懸念はないという結論に至るという結果になっていると判断をしました。

(PP)

スライド16です。摂取量推定のお話をします。

摂取量に関しては、幾つかの手法があります。JECFAでは現在、MSDI法とSPET法を併用しまして、2つの推定摂取量の高いほうの値を採用しております。EFSAは、MSDI法とmTAMDI法、APET法を利用しています。食安委はMSDI法です。今回は、このSPET法に関して検討しました。

(PP)

スライド17です。結論としましては、先ほど言いましたように、日本版SPET法を併用するのがいいでしょうと。MSDI法を基本とし、日本版SPET法を併用するというものです。

このSPET法ですが、JECFAの場合はGSFAの食品分類なのですが、食品分類ごとに食品摂取量と香料の添加率を掛け合わせ、その中で最も高い値を採用する推定法です。

なぜこのSPET法を使うかというと、特定の食品を常に消費するような消費者を想定しています。このSPET法は問題がありまして、生産量が非常に少ない香料化合物の場合には、非現実的な過剰推定値になる可能性があります。もう一点は、食品分類と食品摂取量が食習慣に依存しますので、我が国の食生活パターンを反映させた日本版SPET法の整備が必要です。現在その整備ができておりませんので、すぐに日本版SPET法を適用するというわけにはいきません。今後の整備が必要だということです。

(PP)

では、どういう場合に問題になるかというと、スライド18です。これは横軸がMSDI法による推定値です。MSDI法の推定値は、生産量を反映していると思っていただければ結構です。縦軸がSPET法による推定値です。座標軸の数字を見ていただきたいのですが、左上の丸の部分のグループです。MSDI法ですと0.01とか0.1、多くても1ぐらいの数字の推定摂取量のものが、SPET法で見ますと10、100、1,000という非常に高い値になっています。2桁から3桁、大きな値が出るのです。こういう場合があります。これは生産量が少ない場合にこういう値が出ている。生産量が多い右側には両者の値が極端に違っているものはないですね。つまり、生産量が少ない場合は、このようにMSDI値に比べてSPET値が非常に高い傾向があるということです。

このあたりの問題をどのように評価するかが、今後の検討課題になります。

(PP)

スライド19です。今回我々は日本版SPET法について全部の検討はできませんので、日本の一食量が米国の一食量よりも多くなる可能性のある食品のみの一食量を提案することになりました。その結果、このようになりそうな食品群としては、嗜好飲料、つまりお茶、スポーツ飲料、サイダー等です。これはJECFAでは300 mLなのですが、日本では500 mLペットボトルが非常に普及していますので、500 mLがいいだろうと。それから、しょうゆとみそです。JECFAは15 gなのですが、40 gという値のほうがいいでしょうと。このような結論になっています。

(PP)

スライド20です。そのような形で暫定的な日本版のSPET値と構造クラスの閾値とを比較しますと、ここにあるように、SPET法による推定摂取量が構造クラスの閾値よりも大きくなる化合物が10化合物以上存在しました。これは生産量が非常に少ない香料化合物の場合でした。ですから、生産量が非常に少ない場合にはSPET値が非現実的な過剰推定値ではないかということの検討が必要で、ここが今後の検討課題であるというのがわかりました。

以上です。

○梅村座長 山崎先生、御発表ありがとうございます。

それでは、今の御発表の内容について御質問等はございますでしょうか。今後、報告書をもとに専門調査会でも審議をしていきたいと思っています。今回、主任研究者の山崎先生がいらっしゃっておりますので、忌憚のない御意見というか、今でなければ聞けないような部分もあるかと思っていますので、専門委員の先生方は積極的に質問していただければと思いますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○頭金専門委員 ヒトでの代謝物の予測の際に、代謝物予測ソフトを使うという提案がなされているわけですが、医薬品の代謝物などの予測でこのようなソフトウェアを使っているとはお聞きしているのですが、御説明の中にも敷居が高いというお話もあったと思います。このようなソフトウェアは幾つかあると思いますが、それぞれの程度正確なのか、また、その正確性がどのように担保されているのか、その辺がやはりリスク評価をする際には重要になってくるかと思うのです。この点について何かお考えがあれば、お聞かせいただければと思います。

○山崎専門参考人 今おっしゃったように、製薬業界では最初から生体内での代謝予測をした上で、代謝されにくいシード化合物を合成して薬理作用を見るのです。では、この代謝産物予測ソフトで出てきたデータがどこまで信用できるかというのは、その予測結果で問題ないと言い切るところまでは、今、行っていないという認識で私はいます。あくまで専門家が判断する場合に参考にはなるのだけれども、それで結論づけるところまでは行かない。

もう一点は、私、2種類の代謝産物予測ソフトを利用したのですが、どちらも化合物のどの原子がP450酵素で反応を受けやすいかということの評価をするのです。あくまで代謝産物予測でもP450だけがターゲットなので、例えばそれより前の加水分解酵素がどうか、あるいは抱合反応がどの部位で起こるかというようなことは予測できません。

もう一点は、P450がどの原子をターゲットにするかは予測できるのですが、それはあくまで確率論の問題で、パーセンテージとして何%の確率でそこがターゲットになるか、例えば80%とか、30%とか、数値化されて表示されますので、どこで信頼度を切るのかというのも専門家の判断が必要です。

もう一点は、多くの場合、P450はそこに酸素原子を導入するのですが、必ずしも酸素原子が導入されるのではなくて、そこを切り離してしまうような反応もあります。あとは、そこが酸化されるだけではなくて、直接ほかの物質と反応してしまう場合もあります。非常に反応性が高いような部位の場合には、酸素原子が入る前にそこが直接反応してしまう場合もあります。この辺は薬物代謝の専門家が自分の知見に基づいて判断をするのです。ですから、結論からいうと、薬物代謝予測ソフトを使うのはあくまでP450反応の予測ではないこと。それから、代謝産物そのものを予測するのではなくて、どこの原子がP450の反応のターゲットになるかという予測だけです。ですから、これはあくまで補助的なものです。

ただ、薬物代謝予測ソフトの支援が全くない状態ですと専門家の頭の中だけの判断になります。専門家にとっては、薬物代謝予測ソフトの支援があると自分の考えが妥当かどうかの評価をするために非常に役に立つと私は感じました。それでお答えになりましたでしょうか。

○梅村座長 この評価手法にもありますように、国際的な香料の評価では、グループで評価をするという形を取っており、遺伝毒性あるいは一般毒性に関して、そのグループの中の代表物質を選んできて、その物質の情報からグループ内の毒性を代替していく手法ですので、代謝というのはものすごく今までよりも比重が重くなっているような気がするのです。そのあたりで何か御意見ございますでしょうか。

○山添委員 今、山崎先生がすごくうまく説明をしていただいたのだと思うのですが、まだ発展途上のツールなので、あくまでもエキスパートが見逃さないように可能性をチェックするための補助的な手段として使っていけばいいのではないかと思います。

それと、こういう推計的な手法で評価ができるものは、最初のころはやはり使用経験があるもので、おおよその範囲がわかっているもので、専門家がそれを確認していくということで使っていって、徐々にそれをどこまで使えるか、これ以上のものは実データが要るとかいうことの判断を、それなりに納得できる方法で使っていくのが一番効率的なのではないかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

どうぞ。

○中江専門委員 中江です。

スライド11の一般毒性評価のところ、ステップA5、B4のNOAELを求めるのに90日以上を要求するというお話でしたけれども、というか、それしかおっしゃいませんですが、ない場合はどうするということですか。今までは一応エキスパートジャッジをしていたわけですね。28日間しかない場合、そういうものは認めないということですか。

○山崎専門参考人 これに関しては、必ずしもNOAELのデータを使わなくても評価ができる場合があります。つまり、構造クラスの閾値と摂取量との比較で、そこで評価ができてしまう場合があるのですが、そこでできなくて毒性試験データが必要な場合、90日以上のもがない場合は90日以上のもを求めるという考えです。

○中江専門委員 私が言ったのはあくまでもA5あるいはB4に進んだ段階の状態ですから、当然NOAELを要求するわけですね。この場合に、今までは90日がなくても、例えば不確実係数を高くするなどの方法も含めてエキスパートジャッジをやっていたわけですが、そうではなくて、90日以上データがない場合は求めるということですね。

○山崎専門参考人 そうです。

○中江専門委員 それと、その同じところの類縁化合物の件で、遺伝毒性評価のときよりも高い類似性を求めるとおっしゃいましたが、具体的にはどのように高い状況を

どうやって求めるのですか。

○山崎専門参考人 これは一律に判断はできません。1つは、類縁化合物と思われるものが、代謝産物も似たような代謝産物になるという判断ができること。もう一点は、似たような毒性発現が出るだろうということを毒性の専門家が一応予測できる、そういう範囲内の構造類縁化合物であるかどうかということが問題になります。ですから、一律にこの場合ですということは、ここでは申し上げられないと思いました。

少なくともFGEが同じグループであることが必要なのですが、FGEが同じであっても、一般毒性の場合に類縁化合物とみなせるかどうかというのは専門家の判断が必要だと思います。

○中江専門委員 つまりそれは、個々の案件について、同じFGEの中でその都度選ぶということですね。

○山崎専門参考人 はい。

○中江専門委員 スライドの14と15について、このスライドに書いてある内容及びお話しになったことが具体的に私は理解できなかったの、ちょっと御説明いただきたいのですが。例えばJECFAについては、普通にやったらだめなものもあったけれども、それを例えばA側で判断したとしたらとか書いてあります。これ、本来的にはA側で判断しなかったわけですね。そうしたらだめだったものを、A側で判断したとしたら大丈夫でしたと書いてあるのだけれども、そもそもA側で判断すべきでないものをA側で判断してみても余り意味がないと思うのですが、どういう意味なのでしょう。

○山崎専門参考人 これはスライドの12を見ていただきたいのですが、左に行くか、右に行くか。つまり、A側に行くか、B側に行くかは、ステップ2の無毒な代謝物に代謝されるかという判断です。この判断が割れる場合があります。だから、同じ物質でもJECFAとEFSAで判断が異なった場合があります。そうすると、B側で判断したJECFAであっても、場合によっては別の専門家が判断するとA側で判断していいよという可能性も否定はできないと思いました。

だから、そういうことがあったとしても、結論は結局、安全性に懸念がないという結論に至ることを一応確認したというだけです。

○中江専門委員 ごめんなさい、よくわからないのですけれども。

○梅村座長 これはそもそも既に我が国で評価が済んだものなので、その際のNOAELを使ってということだと思うのです。だから、A側に行っていないのではなくて、それをA側に行ったとしたらということではないですか。

○山崎専門参考人 スライド14についてはその通りです。一方、A側に行ったら、B側に行ったらというのはスライドの15の話ですね。

○中江専門委員 スライド13で、JECFAとEFSAではエキスパートのジャッジが違ったことがありましたよということをおっしゃって、それはよく理解できます。それはそうでしょうねと思います。

その後の14、15は、JECFAのもので、梅村先生がおっしゃったように日本で既にオーケーになったものをもう一回やってみたらどうでしょうかと検討なさったわけですね。そのときに、JECFAのものが日本のものに全て応用できるかどうかを検証なさろうとしたわけですね。そうではないのですか。

○山崎専門参考人 スライド14と15は全く別の問題ですね。

○中江専門委員 わかっています。

○山崎専門参考人 では、1個ずつ説明します。

スライド14のほうは食安委で評価したのですが、NOAELに基づいて評価していますね。これをもしJECFAの判断樹で評価したときに食安委の評価がひっくり返ってしまっはまずいだろうと。ですから、ひっくり返らないということの確認をしたいというのが目的なのです。ひっくり返らないことを確認するためには何をしたらいいかということなのですが、1つは、その検討結果のところにあります、NOAEL値と該当構造クラスの閾値を比較しますと、NOAEL値のほうが高かった場合があります。そういう場合は、JECFAの判断樹でいきますと、NOAELのほうが高かった構造クラスの閾値よりも低いわけですから危険性が高いと考えたのです。そこは間違っていますか。

○山添委員 そう予想するわけでしょう。

○山崎専門参考人 そう予想するわけですね。そこは中江先生、どうでしょうか。

○中江専門委員 どうぞ、続けてください。

○山崎専門参考人 はい。そのように該当する構造クラスの閾値よりもNOAEL値が低かった品目が幾つかあったので、そうすると、その該当構造クラスの多くの化合物よりも毒性が高いリスクが考えられる。そういう場合は本当に大丈夫だったのだろうかということ、摂取量との間で比較をしたのですが、十分な安全マージンがありました。

それから、毒性所見も重篤な毒性ではないという判断をしました。

以上から、NOAELを使わなくても該当構造クラスに基づく判断樹で判断をしても問題はないでしょうと。それがスライド14の★印の記述なのですね。判断樹のA側で評価したとしたら、毒性試験データなしでステップA3で、ステップA3というのは推定摂取量と構造クラスの閾値の比較なのですが、そこで判断します。あるいはステップA5、安全マージンの評価で行った場合。そのどちらかで判断するわけなのですが、どちらの場合であっても、安全性に懸念はないという方向に結局流れると判断したということなのです。

○中江専門委員 それはわかります。15ページのJECFAでB側でやったものというのは。

○山崎専門参考人 スライド15のB側に関しましては、これはJECFAの中でもNOAELを使って評価したのがあるのです。その中で、我が国ではまだ使用が認められていない化合物を幾つかピックアップしまして、JECFAがわざわざNOAELを見て評価したというのはそれなりの理由があるはずですね。その理由の一つとして何か特別な毒性があるのではないかと推測したので、まずはどういう毒性が認められたのだろうかということを確認しました。

それから、そこで出ているNOAEL値が該当する構造クラスの閾値と比較して高かったのか、低かったのか、そこを確認する作業を行ったのです。その結果、「JECFAの評価（判断樹B側）」と書いてあるところの下に書いてありますけれども、JECFAの評価では、ステップB3で推定摂取量が構造クラスの閾値よりも小さかったので、その場合はステップB4に行きます。そこでは安全マージンの評価になるのですが、安全マージンは十分にありましたので、これは安全性に懸念はないということになったわけです。

我々の検討結果のほうを見ていただきたいのですが、NOAEL値と該当構造クラスの閾値を比較した際に、今回調べた物質に関しては、NOAEL値のほうが発当構造クラスの閾値よりも大きかったです。しかも、毒性所見には重篤なものはありませんでした。ということで、B側で判断したということが何か特別に強い毒性があったからということではないだろうという判断になりました。それだったら、もしも判断樹のA側で毒性試験データなしで評価したとしても問題ないのか、あるいは毒性試験データなしだったらやはり危ないので、NOAELを出さないと十分な評価ができないのかということを考えるための検討が必要ではないかと思いましたので、そこを考えたのです。今回、摂取量とNOAELと該当するクラスの閾値とを全部比べてみると、ここにあるように、たとえばA側で判断したとしても安全性に懸念はないという結論に至ったということです。

だから、JECFAがB側で判断したのが実際のところなのですが、もしA側で判断したとしても、安全性に懸念はないという結論になったということを確認しただけです。

○中江専門委員 私はまだちょっとよくわからないのですが、スライドの4ページにJECFAの判断基準がありますけれども、A側に行くか、B側に行くかというのは、ステップ2で無毒なものに行くかどうかで分けているわけですね。その後も、A側に行ってもA4に進むかどうか、あるいはB側に行ってもB4に進むかどうかは暴露量とクラス閾値を比べているわけですね。なぜそれに沿ったことをなさらずに、NOAELとクラス閾値をお比べになったのですか。

例えば、先ほどの2つ目の話が余計に私はわからなかったのは、JECFAがB側でやったのはそれはJECFAの手法にしたがってやったわけでしょうけれども、B側に行ったのはステップ2の判断でB側に行ったのであり、NOAELを使ったのはB3の判断でB4へ行かなければいけないとJECFAが判断したからですね。それに沿った判断をせずに、JECFAの系統樹にはないNOAELとクラス閾値を比べる意味。しかも、その上で、JECFAが自分たちの判断でB側に行ったにもかかわらず、A側でやってみたらこうでしたと言われても、それならA側に行く根拠は何ですかというのがわからないのです。

○山崎専門参考人 NOAELと各クラスの閾値との比較をしたのは、これはその化合物の毒性のポテンシャルが各クラスで想定している毒性と比較して強いかわるかを判断しようという理由です。（専門調査会後に補足：該当する構造クラスに区分された様々な化合物のNOAELの分布の5パーセンタイルに相当する暴露量を、該当する構造クラスの閾値と設定している。）それが毒性学的にどれだけ意味があるのかというのはまたちょっと別問題

で、そんなことは意味がないと毒性の専門家がおっしゃるのでしたら、それは無駄な作業だったと認めます。

もう一点、ステップ2で無毒な代謝物に代謝されるかどうかですが、これは何か根拠があってB側をA側に変えるというのではなくて、もしも逆のほうに行ったら、同じようにフローが流れるので、その場合でも問題なくフローが流れるということを念のために確認しただけであって、このステップ2の判断を変える明確な根拠があったわけではありません。

○梅村座長 恐らくこのTTC手法を導入することの妥当性について検討されたのだろーと思えますけれども、少し時間が押していますので、もうお一方ぐらい、もしございましたらどうぞ。

これは先ほど中江先生からもお話があったけれども、一般毒性の類縁化合物の判断は遺伝毒性評価よりも高い類似性を求めるというところがありまして、遺伝毒性のほうでは、先ほどの代謝ソフトにもかかわるようなことかもしれないですが、QSARによる結果予測みたいなのが参考情報として書かれていますけれども、このあたりの意味はどのようなことなのでしょう。

○山崎専門参考人 QSARを使うのは遺伝毒性についてだけなのですが、QSARの中でもAmes試験に関しましてはデータがかなり集まってきて、そのデータに基づいてAmes試験の結果をある程度予測できるということが、国立衛研の広瀬先生たちのグループの研究成果としてまとまってまいりました。けれども、その予測結果だけで評価できるかといったら、それはできないです。あくまで予備的な段階でしかない。したがって、1つはAmes試験を行う必要性が高いかどうか。優先順位を考えると、これは危ないので慎重にAmes試験をやらないといけないう、あるいはさっと試験をやっても大丈夫な程度なのかとか、ある程度事前の予測をした上で試験を行う、あるいは試験データを集めるというような目的に有用であると考えているのです。

○梅村座長 ほかにございますか。

では、今井田先生。

○今井田専門委員 先ほどの中江先生とダブるかもしれないですけども、JECFAにしる、EFSAにしる、11ページ、一般毒性のところステップA5、B4に行ったときに、NOAELがあるかどうかで90日以上を求めるということなのですが、EFSA、JECFAともにdecision treeのところNOELが存在するかということがあると思うのです。JECFAにしる、EFSAにしる、やはりこれは90日以上のデータでNOELがあるかどうかを見ているということでしょうか。

○山崎専門参考人 JECFAに関しては、必ずしも90日ではなかったですね。28日のデータを使っている場合もあります。ただし、EFSAのほうは90日以上としています。

そこは高須先生のほうが専門なので、ちょっとお答えをいただけますか。

○高須専門参考人 分担させていただいた高須です。

JECFAもEFSAも基本的には90日がいいと理解しているのですけれども、結果を見ると28日からNOAELをとっているという事例はありました。ただ、EFSAに関しては、今後とか、これからは90日以上のもを使うと言っているということです。今回の報告としては90日以上からということにさせていただいたのです。では、28日のものをどう扱っていくかというのはあれですけれども、JECFA、EFSAの状況としてはそういう感じだと理解しています。

○今井田専門委員　ありがとうございます。

要は、これは90日以上にするのが理想的であるということはわかるのですけれども、それによってJECFA等と我が国の判断が異なってくる可能性が出てくるので、その辺はもう少し含みをもたせた表現にしたほうがいいような感じがしました。

○梅村座長　ありがとうございます。

少し時間が押してしまっていますので、まだいろいろと御質問等あるかと思いますが、この課題については、今後この専門調査会で審議をしていきたいと思いますので、今回の発表と質問はこれで終わりにしたいと思います。

山崎先生、どうもありがとうございました。山崎先生におかれましては、ここで御退席いただいて結構でございます。本日はまことにありがとうございました。

続きまして、議事（２）「次亜臭素酸水に係る食品健康影響評価について」です。

前回の調査会の続きを審議したいと思います。

評価書（案）について、事務局から説明をお願いいたします。

○鹿田係長　よろしくお願いいたします。

初めに、資料につきまして、今後の専門調査会では、参考文献のほかに以前、紙媒体で御用意させていただきました過去の調査会の評価書（案）、指定等要請者から提出のあった概要書につきましても同様にタブレット端末を御参照いただければと存じます。また、従来どおりの紙媒体の資料もございますので、必要な場合はお申しつけいただければお持ちいたします。よろしくお願いいたします。

資料の取り扱いについて御説明させていただきます。

お手元の参考文献につきまして、ファイル1枚目の右肩に「マスキング」との表記があるものに関しましては、要請者等の知的財産等に係る情報であり、その全部が一般には非開示となっております。

なお、申請者より、この非開示部分に関しては、専門家が当該品目の安全性を審議する際に必要不可欠とみなしたデータについては、言及又は資料中に記載することを妨げるものではありませんとの申し出がありましたので、本専門調査会において、安全性を審議する際に必要不可欠とみなしたデータについての御発言、評価書への知見の記載は可能でございます。

なお、電子データ、紙媒体上では、全体がマスキングであることから、グレーのマスキ

ングはしておりません。よろしくお願いいたします。

それでは、評価書（案）について御説明させていただきます。

まず、審議の経緯でございます。資料「添加物評価書『次亜臭素酸水』（案）」の3ページをお願いいたします。6行目でございますが、前回7月10日の専門調査会では、DMHの亜急性毒性試験まで御審議いただきました。今回は、引き続き、DMHの慢性毒性試験から御審議いただければと思います。なお、前回の調査会でDMHの慢性毒性試験の部分については御説明申し上げたことから、今回は生殖発生毒性の試験から御説明させていただきます。評価書の56ページの5行目をお願いいたします。

生殖発生毒性試験でございます。

まず「a. ラット二世世代生殖毒性試験」がございます。57ページの1行目から、SDラットを用いて混餌投与する二世世代生殖毒性試験が実施されております。

所見につきまして、13行目から記載がございます。

58ページの1行目から、著者らによるNOELの判断の記載がございます。

8行目から、EPAのNOAELの判断がございます。

21行目から、本専門調査会によるまとめがございまして、本専門調査会としても、本試験における親動物に対する一般毒性、生殖毒性及び児動物に対する毒性に係るNOAELは本試験の最高用量である20,000 ppmと判断したといただいております。

続きまして、25行目「b. ラット二世世代生殖毒性試験」でございます。SDラットに経口投与する二世世代生殖毒性試験が実施されております。

所見につきましては、59ページの2行目、表26-2のような毒性所見また、5行目から所見の記載がございます。

60ページの13行目に、著者のNOAELの判断がございまして、17行目から、本専門調査会としての判断がございます。本専門調査会としては、本試験における親動物に対する一般毒性に係るNOAELは1,000 mg/kg 体重/日、生殖毒性に係るNOAELは10,000 mg/kg 体重/日、児動物に対する毒性に係るNOAELは250 mg/kg 体重/日と判断したといただいております。

続きまして60ページの25行目「c. ラット発生毒性試験」でございます。SDラットに経口投与する発生毒性試験が実施されております。

61ページの16行目から、著者によるNOELの判断、20行目から、EPAによるNOAEL及びLOAELの判断、25行目から、本専門調査会の判断がございまして、本専門調査会としては、母動物に対する一般毒性及び発生毒性に係るNOAELは本試験の最高用量である1,000 mg/kg 体重/日と判断したといただいております。

続きまして61ページの30行目「d. ラット発生毒性試験」でございます。SDラットに経口投与する試験が実施されてございまして、62ページの5行目、表28-2のような毒性所見が見られたとされております。

8行目から、著者らによる考察、17行目から、NOEL、NOAELの判断、そして、63ページ

ジの1行目から、本専門調査会による判断をいただいております、本専門調査会としては、母動物に対する一般毒性及び発生毒性に係るNOAELは500 mg/kg 体重/日と判断したといただいております。

続きまして63ページの12行目「e. ウサギ発生毒性試験」です。ウサギにDMHを経口投与する試験が実施されております、64ページの1行目、表29-2のような毒性所見が見られたとされております。

64ページの4行目から、著者による考察が記載されております。

また、17行目から、著者によるNOAELの判断、21行目から、2004年のEPAにおけるNOAELの判断、25行目から、2007年のEPAにおけるNOAELの判断がございます。

65ページ、3行目から、本専門調査会の判断をいただいております、本専門調査会といたしましても、2004年のEPAの評価を是認し、本試験における、母動物に対する一般毒性に係るNOAELは500 mg/kg 体重/日、発生毒性に係るNOAELは100 mg/kg 体重/日と判断したといただいております。なお、ウサギについての催奇形性については、詳細が不明であるので判断できなかったといただいております。

続きまして、ヒトにおける知見でございます。65ページの10行目でございますが、DMHを被験物質としたヒトに関する試験成績は得られていないといただいております。

以上で御説明を終わります。

御審議よろしくお願いたします。御審議につきましては、41ページの24行目、慢性毒性試験から御審議いただければと思います。

○梅村座長 それでは、評価書（案）について、担当の先生にコメント、御説明いただければと思いますけれども、反復投与毒性と発がん性、塚本先生、よろしくお願いたします。

○塚本専門委員 反復投与毒性ですけれども、まず、41ページの「(a)」ですが、私のコメントが机上配布資料4に入っておりますので、そちらも御参照ください。

amyloidosisについてなのですけれども、【追加5】という文献にも記載があるのですが、この論文のTABLE IIIのところ、12～24か月のamyloidosisの発生incidenceです。死亡個体のほうではかなり高率にamyloidosisがありまして、32～38%程度で卵巣にamyloidosisが見られたという記載があります。「(a)」の本試験の場合にamyloidosisの発生頻度の上昇があったという記載があるのですけれども、具体的な発生頻度が不明でして、著者らも偶発的なこととしていることから、投与による影響と断定するのは難しいのではないかと思います。そういうことから、雄の体重減少を有意にとってNOAELを300 mg/kg 体重/日と判断いたしました。43ページの「(b)」の試験も同じくCDマウスを用いた18か月の試験ですけれども、こちらについてはamyloidosisの記載はありません。

次の「(b)」のほうですけれども、体重減少が数%ということで、わずかであるということから、私としては毒性とはとらずに、NOAELを1,000 mg/kg 体重/日と考えました。

45ページの「(c)」のところですけれども、前回のときにNOAELを300 mg/kg 体重/日と判断すると記載しておりますが、生存率の差が背景データの範囲内ということで、有

意な変化とは判断せずに、リンパ節の過形成があるということですが、これも著者らが毒性とはしていないことから、NOAELを1,000 mg/kg 体重/日ということでもいいのではないかと考えております。

次が、48ページの「(d)」の試験ですが、前回のときにはEPA、FAO/WHOの判断を追認してNOAELは320 mg/kg 体重/日でいいのではないかと記載しましたが、Naasらの所見で、320及び1,000 mg/kg 体重/日で会陰部の黄色着色が見られるけれども毒性とは言えないとしておりまして、NOAELを1,000 mg/kg 体重/日と判断しているということ。それから、EPA、文献【71】では、高用量群で尿量の増加、腎尿細管の拡張などの尿路系の所見があるということです。それから、52週で下垂体腺腫の発生があるということです。105週では有意な差が消失しているということで、52週の慢性毒性試験ではNOAELを320 mg/kg 体重/日としておりますけれども、105週ではEPAの文献の中では評価していないということで、この下垂体腺腫について毒性ととるのか、投与に関係があるとも言えないとするのか、この点については皆さんの御意見を伺いたいと思っております。

「(d)」の試験について、48ページの脚注のところに、100匹のうち、20匹は慢性毒性試験、80匹は発がん性試験に用いたと記載されているのですが、53週までに屠殺した群をchronic subgroup、慢性毒性試験、104週以上の群をoncogenicity subgroup、発がん性試験としているので、試験期間によって呼び方を変えているということなので、その旨を評価書の本文の中に入れて、脚注は要らないのではないかと思います。

次が、52ページの「(e)」のところですが、こちらは事務局案で問題ないと思います。

54ページの「(f)」も問題ないと思います。

54ページからの発がん性試験「a.」、次の「b.」、「c.」のところについても発がん性はないということで、問題ないと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

副担当は高須先生、お願いします。

○高須専門参考人 塚本先生の御意見と基本的には一緒なのですが、ちょっと私の出したコメントと異なるところがありますので、そこを御説明させていただきたいと思っております。

まず、42ページの「(a)」の試験に関しては、amyloidosisの話なのですが、確かに著者たちはこの系統で頻発するということですが、これは【103】が原著というか生データが載っているものでありまして、それを見て、有意に増加して、その程度も2,3倍ぐらいふえているので、こちら毒性変化として考えていいのではないかというコメントをさせていただきました。

次の「(b)」に関しては、体重変化と摂餌量の変化があるのですが、その程度が5%程度だという所見もございましたので、そちらのものについて変化がわずかだからとい

うことで、塚本先生と一緒に意見でございます。

「(c)」のラットに関しては、生存率の低下と顎下リンパ節過形成の発生率も有意に上昇しているということもありましたので、こちらも毒性所見として挙げていいかと思えます。

「(d)」の試験に関しては、会陰部の発生率が用量依存的に増加したとあるのですが、**dose dependence**かわからないところが私的にはありましたので、今のこの情報からだけだと判断するのは困難だというコメントを出させていただきました。

それ以降の試験に関しては、特にコメントはございません。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、1つずつ議論していきたいと思いますが、まず「(a) マウス18か月経口投与/発がん性併合試験」ですが、今、議論になっているのは、**amyloidosis**の変化をどう考えるかということなのですが、中江先生から何か御意見いただいていると思います。

○中江専門委員 今、高須先生がおっしゃったことと基本的には一緒で、**amyloidosis**がどうであるかというより、その発生率が1,000 mg/kg 体重/日のみで増強しているということは少なくとも**amyloidosis**の発症に対してこのものの1,000 mg/kg 体重/日の投与が影響したのであろうと考えれば、これは投与による影響だと。高須先生と基本的には同じであります。

○梅村座長 そのあたり、塚本先生は、そもそもこのマウスでは頻発するのではということですか。

○塚本専門委員 特に【追加5】の文献を見ますと、経時的に**amyloidosis**の発生が上がってきていまして、先ほども言ったように、本試験は18か月ですけれども、卵巣では12~24か月で30%以上に**amyloidosis**があるということで、本試験の場合、上昇があるということなのですが、本当に背景データ以上に上昇があるのかとか、人に外挿できる所見であるか判断しかねるということで、毒性とはとれないのではないかと考えたということです。

○梅村座長 これは国際的には、例えばEPAはとっていないのですか。FAO/WHOのほうが**amyloidosis**の変化を毒性ととっているのでしょうかね。EPAは体重増加抑制をとっているのですね。FAO/WHOのほうが**amyloidosis**をとって、体重も含めてなのか、そのあたり、毒性の先生方は御意見ございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 繰り返しになりますけれども、この系統で自然発生すると、それはそのとおりなのでしょう。これがもっと飼っていれば出てくるでしょうということと、この試験でDMHを与えたら1,000 mg/kg 体重/日のみで**amyloidosis**の発生頻度が上がったということとは次元の異なることなので、それが自然発生であろうがなかろうが、そういうものに対して増強効果を示したというのは明確に投与による影響なので、それをとらないというのは好ましくないと私は思うということです。

○梅村座長 塚本先生の意見は、もしかするとこれはたまたまこの対照群が低く出たかも

しれないということですか。

○塚本専門委員　そうですね。次の「(b)」の試験もほぼ同じよう試験だと思うのですが、こちらはではamyloidosisのことは全く触れていないので、所見として何も出ていなかったかと思うのですが、そうすると再現性がないようにも考えて、とりませんでした。

○梅村座長　そのあたりはどうでしょうか。再現性については中江先生、何か御意見ございますか。

○中江専門委員　この試験ではあり、この試験ではなかったというだけなので、それ以上のことを判断する材料が私にはありません。

○梅村座長　ほかに毒性の先生方、御意見ございますか。

高須先生、どうぞ。

○高須専門参考人　原著を見ると、対照群が60匹の群を2群置いていて、例えばそれは生存した雌の発生率なのですが、2つの群から見てもどちらからも有意な上昇なので、その程度も40匹中2匹ぐらいがコントロールなのが、40匹中10匹ぐらい出ているみたいなこともあるので、私は投与の影響かと。対照群がそれなりに群を置いて、そこからもふえているということなのでと考えました。

○梅村座長　そういう自然発生性の病変の変化のときに対照群が、この動物が持っているもともとの自然発生率に比べると、今、40匹中2例とおっしゃいましたか。

○高須専門参考人　ちょっとそこを足します。文献【103】の196ページが、これは79週後の雌の生存マウスの所見のちょうど心臓のところだそうですが、今、数字を申し上げたのは、ここの数字であります。

○梅村座長　具体的に幾つですか。

○高須専門参考人　コントロール1の生存が48分の2で、もう一個の対照群が44分の2、amyloidosisがあったということなのですが、最高用量群では47分の10あったということです。

○梅村座長　塚本先生が心配されているのは、塚本先生が御用意していただいた論文の対照群の発生率に比べて非常に低いということですね。投与群の上昇も、この用意していただいた論文だと対照群の数字の中に入ってしまうのではないかとということですね。

どうぞ。

○吉田委員　先生方へのインフォメーションとして、先生方は御存じだと思うのですが、amyloidosisは個別ケージで飼っている場合と、fightingをいたしますのでケージ飼っているときと全く違うことと、ICRで非常にしやすい。そして、出るときは大体全身なので、確かにincidenceを個々にとっていくとばらつきはございますけれども、amyloidosisというのは全身疾患、特に皮膚に炎症などが起きやすいということだけ、先生方へのインフォメーションとして申し上げます。

ちなみに、最初の試験は1群に群飼だということが記載されていました。

○梅村座長　そうすると、やはりしやすい。1個目は群飼なのですか。

○吉田委員 群飼だと出やすい。

○梅村座長 出やすいですね。そのあたりはどうでしょうか。意見がまだ分かれたままになっているのですけれども、毒性の先生、ほかに御意見ございますか。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 どう判断するか難しいと思うのですけれども、やはり一つの試験の中で、特に今、高須先生が言われたのだけれども、2つコントロールをとって、そのコントロールと比較して云々ということがあるので、やはりそれは有意に増加しているのであれば、偶発所見でも投与に影響すると判断してよろしいのではないかと私は思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

塚本先生、反対意見がございましたらどうぞ。

○塚本専門委員 ちょっと判断しかねるところで、毒性と判断していいとは判断できなかったのこういうことにしたのです。皆さんの御意見もお聞きしたいと思ったのですが、この実験群ではそうかもしれないけれども、これでヒトに外挿できるのかどうかというところもまたどうなのだろうというところです。

○梅村座長 これは、FAO/WHOはamyloidosisの発生率をとっているわけですね。高須先生、そのあたり。

○高須専門参考人 そうですね。結果、EPAとFAO/WHOの判断として一番上の変化をとっているのですけれども、その根拠が、EPAだと体重の変化をもとにしていて、FAO/WHOは体重変化とamyloidosisの発生をもとに判断しているということです。

○梅村座長 そうすると、この専門調査会の意見として、体重の変化についてはどうなのですか。

○高須専門参考人 私としては、体重変化も毒性だと思います。

○梅村座長 塚本先生は。

○塚本専門委員 体重変化については、こういう結果であれば毒性でいいかとは思いますが。

○梅村座長 ということは、FAO/WHOの判断にほぼ準じるという形になりますか。どうでしょうか。よろしいですか。

それでは、「(a)」の試験については、ほぼFAO/WHOの判断基準に沿った形で、最高用量の体重増加抑制とamyloidosisの発生率の上昇をもってNOAELをその下の用量にするということで本専門調査会としての結論にさせていただきますが、よろしいですか。

次に「(b)」の試験ですけれども、ここの争点は体重ですか。塚本先生も高須先生も、体重の変動が非常に少ないので、NOAELは最高用量にということなのですが、中江先生から御意見が出ているのでしょうか。

○中江専門委員 皆さんがそうおっしゃるならそれでもいいのですけれども、一応。確かにわずかといえはわずかだけれども、片方で摂餌量がふえているのですね。なので、摂餌量が増えているのに体重が減っているということは、結果的にそれがわずかであっても、ちょっと気にはなりますねと思ったということです。同じことを考えたかどうかは知らな

いけれども、FAO/WHOはその体重を、これぐらいの変化であっても一応とっているので、多分同じように考えたのではないかと推測したわけです。だから、それで議論していただければいいのですけれども、例えば今の一つ前の「(a)」の18か月でも、これは体重と体重増加量の軽微な変化なのですね。それが何%か私は把握していませんけれども、どちらにしても、これは長くやっても少ししか減らないのです。でも、片方ではとり、片方ではとらないので、とらないかもしれないものの摂餌量はふえているということになると、やはりちょっと気にはなりますね。繰り返しになりますけれども、多分、FAO/WHOも同じように考えたのではないかと思ったので、ここで御議論いただければ、その結論には従います。

○梅村座長 FAO/WHOのほうはNOELでとっているので、これをNOAELだと考えるかどうかは、また少し違うかと思います。

ほかに御意見ございますか。一応、担当していただいた先生方には軽微な変化であるということで、EPAの判断に準じたという形で、上の用量でのわずかな体重変化はとらないということではいきましたが、それでよろしいですか。

どうぞ。

○中江専門委員 マウスの「(a)」の試験の体重の変化量はどのぐらいですか。

○高須専門参考人 「(a)」は、先ほどの群なので2群コントロールがあるのですけれども、わずかと言えはわずかですが、最終体重で見ると大体7～9%の体重減少ではあるのです。前の文献のほうはかなり詳細な結果が書かれていて、ある意味ずっと週齢を追って、体重のデータを全部、生データが見られる感じなのですから、投与初期というか、15～16週目ぐらいからずっとそれぐらいの程度で、最高用量群だけ下回っている状況が「(a)」の試験になるので、やはりそれは毒性として考えていいのかなというのが「(a)」でもあります。

ということで、程度としては最終的には7～9%ぐらいの減少率です。

○中江専門委員 それは摂餌量が増えていないですね。

○高須専門参考人 ちょっと確認しますが、それほど変化していなかったように記憶しています。

○中江専門委員 しつこいようではありますが、7～9%と3～5%を比べれば3～5%のほうが低いけれども、片方で、それは摂餌量が増えている。7～9%減っているほうは摂餌量が増えていない。そうしたら、それは重みがそんなに違いますかねというのもあるので、そこは議論していただきたいのです。

○梅村座長 「(a)」のほうは、今、高須先生が御説明されたように、生データを見ることができて、非常に早期から体重の有意な減少が見られているというのも一つ大きな判断の要素にはなるのだらうと思います。一方で「(b)」の試験は最終体重のところしか出ていないのですね。だから、それをすごく重くにとって判断できないとまで言うのか、EPAはとっていないので、しかも5%以下、一部の評価機関では10%ぐらいを基準に設けていると

ころもあると聞いていますけれども、5%も切っている。40 gが39 gになったのが変化なのかということにもなってしまうので、そのあたりなのですが、いかがでしょうか。

それをとって1つ下げるという選択肢と、とらずに1,000 mg/kg 体重/日でいくという選択肢と、その判断を少し重目にとって、時期的な変化がわからないので、判断しないという3つの選択肢はあると思います。

○中江専門委員 ただ、途中の変化がなくても今までは判断していましたから。「(a)」のほうの試験が正しいというか、重みがあるということには別に議論がないので、そのことはいいです。私が言いたかったのは、「(a)」のほうで「(b)」よりちょっと多いとはいえ、やはり減っている。だから、このものは結構な量を食べさせれば体重が減る傾向にありますよというのを「(a)」で証明できますねという話で持っていくか。それと、「(a)」でも一応軽微と書いてあるので、どれぐらいなのですかとお聞きしたということであって、「(a)」がだめだと言っているのではないです。

もう一つ、EPAはそうかもしれないけれども、FAO/WHOはこう判断しているので、どちらをとりますかというのは、やはり公平に見ていただければと思います。

○梅村座長 ただ、先ほども言いましたけれども、FAO/WHOはNOELで出したので、NOELとNOAELでは大分違うと思うのです。

○中江専門委員 でも、FAO/WHOの場合はNOAELもNOELとするのでしょうか。

○梅村座長 しません。NOELとNOAELの判断は全く別です。

○中江専門委員 別にしますか。

○梅村座長 別にしています。非常にとりやすいという、NOELの判断は意外と安易に出来るということはありません。それがadverseかどうかの判断を入れないので。

ほかにございますか。

一応、担当の先生方からは一番上をとるという御提案をいただいて、中江先生も強い反対をされているわけではないと思いますけれども、そのあたりを議論していただければというところだったと思うのですが、御意見ございますか。毒性の先生方、どうですか。もしないようであれば、御担当の先生方、最高用量ということで5%も行っていない軽微な変化という形でよろしいですか。

それでは、「(b)」の試験は、あえてここからNOAELをとらないという方向ではなくて、一応、EPAに沿った形のNOAEL1,000 mg/kg 体重/日ということでよろしいですね。

引き続いて「(c)」の試験ですけれども、これは顎下リンパ節過形成、それとまた体重増加抑制ですか。塚本先生、ここはどこが論点でしたか。

○塚本専門委員 生存率とリンパ節の過形成です。

○梅村座長 塚本先生はどちらもとらないということで、高須先生はどちらもとる。

○高須専門参考人 どちらをとってもいいかと思います。

○梅村座長 塚本先生、これをとらない理由は何ですか。

○塚本専門委員 原著の記載のほうでとっていないということで、それを追認したという

形です。

○梅村座長 著者らはとっていないということですか。ただ、EPAはとっているのですね。EPAは体重増加抑制とリンパ節過形成の発生率をもとに1つ下の数値を出しているのだけれども、このあたり、ほかに毒性の先生。

中江先生から御意見をいただいていたか。

○中江専門委員 私、これはもともとNOAELを分けていたので、それはいかなものでしょうかねというコメントをその時点ですしたのです。今のお話については特にコメントは出していませんでしたけれども、どちらかというと高須先生に賛成です。

○梅村座長 ほかに毒性の先生、何かコメントございますか。

塚本先生、リンパ節過形成をとらない理由は何でしたか。著者がとっていない。著者はなぜとっていないのですか。

○高須専門参考人 著者の理由は、私がコメントのところに書いた理由だそうで、生存率は背景データの範囲内で、リンパ節過形成に関しては、その発生頻度は高くないからというような理由で書かれていました。

○梅村座長 これは有意なのですか。

○高須専門参考人 有意に高いはずです。

○梅村座長 つまり、毒性影響ではない可能性は、この病変については何か考えられることはあるのですか。偶発的な可能性みたいな、先ほどの闘争等々で皮膚に裂傷が起きて、近傍のリンパ節に何かそのようなことで起きてきたというような、毒性でない可能性がこの病変についてはあるのでしょうか。もしないのであれば、積極的にこれを毒性でないという説明がなかなかつかない気がしますけれども、いかがでしょうか。

リンパ節の過形成はちょっと置いておいたとしても、生存率のほうはどうなのでしょう。一応、塚本先生は背景データの範囲内ということだったのですけれども、高須先生、そのあたりの御見解は。

○高須専門参考人 最終的にはこの試験では結構な数、コントロールで半分ぐらいしか生存しないのですけれども、数字としては確かに生存率は一番、最高用量で下がっているのと、あと、有意差的なことと言うと、生存期間は有意に下がっているというところで、その生存率の低下は変化だと考えました。

ただ、例えば死亡の原因みたいなところに何か変化があるかということ、著者たちは、全体としては下垂体が原因となったものが多かったとはありました。その群間というか、投与群でのばらつきはなかったという所見はあったのですけれども、そういった感じで、生存率が低下したというのは、私は変化としてとっていいかと考えました。

○梅村座長 対照群で50%ぐらいの生存率だったのが、投与最高用量群でどのぐらい落ちたのでしょうか。

○高須専門参考人 今、原著のページを探します。

○梅村座長 塚本先生は、この生存率に関してはどうですか。背景データ範囲内というこ

となのでしょうか。

○塚本専門委員 著者らの意見をそのまま持ってきたので、ちょっと調べます。

○梅村座長 ほかにこの点、毒性の先生方、何か御意見ございますか。

どうぞ。

○高須専門参考人 生存率の話ですけれども、文献【105】の20ページがそのデータになります。対照群で60分の33や31が、投与最高用量群で、60分の19だったということだそうです。

○梅村座長 一番上をとらずに下をとるにしても、その根拠を示さないといけないので、リンパ節の過形成をとるにせよ、生存率のところにも調査会の判断を入れられないといけないのですけれども、いかがでしょうか。御意見ございますか。

どうぞ。

○吉田委員 事務局にお伺いしたいのですが、このpathologyのテーブルは、この中のどちらに記載されていますか。

○高橋課長補佐 確認させていただきます。

○梅村座長 なかなか生存率のほうは数字が出てこないもので、私が戻してしまったのだけれども、リンパ節のほうの話はどうでしょうか。顎下リンパ節の過形成が出るというのは、何か突発的、偶発的な可能性も考えられますか。

どうぞ。

○塚本専門委員 生データは見えていないのですけれども、文献【105】の7ページには、生存率は「within the range of historical controls」となっていて、リンパ節過形成については、172ページの「Nonneoplastic Lesions」というところで「high frequency」でないという記載があって、これをそのままとって、生データは調べていないです。

○梅村座長 そのあたりはどうでしょうか。高須先生は、それでもリンパ節の病変はとるべきだということなのでしょうか。

○高橋専門委員 私としては、リンパ節の発生頻度を今、見まして、それが255ページになるのですけれども、顎下に関して言えば、hyperplasiaみたいな病変は基本的にほとんどこの対照群では出ていないので、それに比べれば明らかに増えていると思ったのです。ただ、ほかのリンパ節で同じものが出ているかという、実はなかなかhyperplasiaみたいなものは認められていないというところはあるのですが、対照群からの変化を見ると、これは変化として考えていいのではないかというのが私の考えです。

○梅村座長 これで言えば、DMHの何か作用で顎下リンパ節に炎症なのでしょうか、過形成が出ている。発生機序はもちろんわからないでしょうけれども、その可能性があるのではないかということなのでしょうか。

○高須専門参考人 少なくとも、なぜ顎下だけと言われるところまで説明できないのですが、対照群でほとんど出ていなかったのが最高用量群だけで出ているところにちょっと重きを置いて、変化とは考えましたが、いかがでしょうか。

○梅村座長 中江先生。

○中江専門委員 そのとおりだと思います。

○梅村座長 それがたとえ頻度が低くて。

○中江専門委員 頻度が低いというけれども、60分の1に対して60分の11でしょう。

○高須専門参考人 最終的なトータル数としてはそうです。

○中江専門委員 では、それは無視できないです。6分の1だもの。

○梅村座長 たとえ非常に局所で、その他のリンパ節に変化がなくてもですか。

○中江専門委員 可能性はあるでしょう。むしろ逆に言えば、例えばあちらのリンパ節で幾つかあって、こちらのリンパ節で幾つかあるという場合も、それは全身のlymphomaだとかしたらあり得ますけれども、この場合はhyperplasiaだから。むしろsubmandibularだけに起こったという機序が何もわからないけれども、何かあるのかもしれないと逆に思われますね。ほかのリンパ節に影響しなそうだから。

○梅村座長 塚本先生、いかがでしょうか。

○塚本専門委員 ちょっと考えがまとまらないですけれども、これで投与による影響とは考えにくいというのと、とにかく総数を増やせば関係ないものでも有意差がついてくることはあるので、有意差がつけば絶対毒性と評価しなければならないというのはどうかと思います。

○梅村座長 もちろんそうだと思います。ただ、今度、逆側に立つと、否定するのに何か根拠があるかということにもなってしまいますね。

どうぞ。

○吉田委員 今、見つけました、TABLE 15ですね。TABLE 15を拝見しますと、確かに顎下腺が増えていたりはするのですけれども、そのほかの所見を見ますと、塚本先生がおっしゃるように、高かったり低かったりというのがどのリンパ節でもいろいろ、リンパ節は所見を挙げ出すと、例えばここは、mastocytosisは少ないけれどもというような感じなのかな。

私のがん原性試験上の経験からいいますと、顎下リンパの炎症は結構出やすい。だからといって顎下腺に炎症があるわけではないというのは経験しておりますけれども、御参考までに。

○梅村座長 なかなか難しい判断になってしまいましたけれども、ほかに毒性の先生、コメントございますか。今、担当の先生方で意見がすり合っていないので、そのあたりなのですけれども、どうでしょうか。

どうぞ。

○中江専門委員 このデータを見せられて、先ほども言ったように60分の1に対して60分の11が起こっているのと、他の群にはそれがいないのを見て、何もないですねというのは難しいですね。それこそ60分の1に対して、例えば60分の5だったというのであれば、それは今のお話のように炎症性の変化であるしということもあるのですけれども、これぐらいの

差があるにもかかわらずそれをとらないのなら、こういうデータを出したこと自体を問うべきであって、それを問わないのならとらざるを得ない。

○梅村座長 ある意味、積極的に否定することができないということですね。

どうですか、今井田先生。

○今井田専門委員 これも先ほどと全く一緒で難しいのですけれども、このTABLE 15を見ると、group1がゼロコントロールで、group5がセカンドコントロールになっているようです。コントロール群のほうは両方とも60分の1で、最高用量のgroup4のところだけ60分の11になっているという、この数字だけとると、やはりコントロールが2つあって、2つとも60分の1のデータが上がっているということなので、これがどの程度意味を持つかはともかくとして、やはりとらざるを得ないのではないかと思います。

ただ、唾液腺のhyperplasiaは先ほど吉田先生も言われたのだけれども、例えば被験物質にちょっと苦味があるとか何かで唾液がふえているとかいう状況だけでもすぐ変化があらわれますね。hyperplasiaを起こしやすい。そういう状況かもしれないので、それをどうとるかは別問題です。ただ、TABLE 15だけから判断すると、これはとらざるを得ないのではないかというのが私の意見です。

○梅村座長 どうでしょうか、塚本先生。

○塚本専門委員 おっしゃるのはわかりますけれども、そうするとmastocytosisもコントロールより減少していますが、病変ととるという考えですか。

○梅村座長 だから、それは先ほど中江先生がおっしゃっていた、60分の1が60分の4とか5だったらだけれども、60分の11であれば、これをとらない根拠はないのではないかと思います。

これは有意なのですね。統計学的な数値だけが問題でないことはもちろんそうなのですが、この程度の変化という際に統計学的有意性は一つの材料にはなるかと思います。どうでしょうか。よろしいですか。

それでは、一応、一番上の用量に起きたリンパ節の過形成と生存率。

○中江専門委員 生存率は169ページにデータがありますね。Malesはコントロールが55%及び52%なのに対して1,000 mg/kg 体重/日投与群が32%、femalesはコントロールが60%及び68%に対して42%、微妙ですね。ただ、雄は半分になっています。半分にはなっていないのか。60%ぐらいです。

○梅村座長 これはNOAELの判断のときにどこまで言うかという話なのですから、今、一応リンパ節の過形成は毒性としてとろうということになったので、そこに生存率の減少も入れるかどうかです。この試験のNOAELは決まったので、どうしましょうか。先に行ってしまうでしょうか。次回のときまでに、データも見ていただいて、生存率のほうの意見だけはもう一度確認させていただきますので。

それでは、「(c)」の試験は、EPAの根拠の中のひとつ、少なくともリンパ節の過形成はと

って、生存率に関しては次回のときにもう一度確認させていただきたいと思います。

続いて「(d)」ですけれども、どこが問題なのでしたか。

○塚本専門委員 まず、48ページ、5行目からの24か月混餌投与する試験というところですね。それについて脚注36がありますが、慢性毒性試験を52週、発がん性試験を105週としていますので、全てが24か月投与というわけではないので、ちょっとここだけ修正をお願いしたいと思います。

所見については、文献【106】Naasらは、320 mg/kg 体重/日と1,000 mg/kg 体重/日の群で会陰部黄色着色が見られるけれども、毒性とは言えないとしておりまして、NOAELを1,000 mg/kg 体重/日としています。私もそのように判断しています。

EPAの文献【71】で下垂体腺腫の記載があるのですけれども、52週の段階では下垂体腺腫の上昇がありますが、105週では差はない。高須先生のコメントにもありますけれども、これを投与に起因するものとするのか、105週で差がなくなっているのも毒性ととらなくてもよいのか、この辺のディスカッションをお願いしたいと思います。

○梅村座長 わかりました。どうでしょうか。まず、会陰部のところですね。これは2つの報告書で矛盾しているのですか。ここではないのですか。

○高須専門参考人 会陰部は、用量からすると320 mg/kg 体重/日と1,000 mg/kg 体重/日で用量依存的な増加があったという記載があるということで、ただ、著者は、ほかに毒性的所見がないから毒性所見ではないとしていて、EPAも、その記載はあるのですけれども、数値的にそれを毒性変化とはしていないような記載ぶりです。ただ、FAO/WHOに関しては、NOELですけれども、これは投与に起因する変化だと判断しているということです。

○梅村座長 FAO/WHOは、NOELだけれども。

○高須専門参考人 NOELだけれども、変化としては発生率は増加しているということでNOELを判断したという。

○梅村座長 EPAはとっていない。

○高須専門参考人 EPAはそうですね。

○梅村座長 どうでしょうか。会陰部が汚れただけだと、どのような病変になって、裏に何があるのかなかなか想像が。尿の着色なのですか。

○高須専門参考人 記載として、EPAのところの中に、尿量が増加したことや、比重が減少したとか、52週で腎臓の尿細管の拡張のような所見が出ているということがあって、何か関連づけるものを考えるとすれば、尿というのは1個可能性があるとは思ったのですが、どの辺までこれが原因になって反映しているかというところまでは情報をつかみ切れなかったもので、私としてはちょっと判断が難しいというコメントです。

○梅村座長 判断できないということですか。

○高須専門参考人 はい。

○梅村座長 ほかにありますか。ラットの104週のほう、先ほど生存率の減少をとるか

らないかはまだペンディングになりましたけれども、一応NOAELの数値としては300 mg/kg 体重/日というのをこの場で皆さんに同意いただいているので、このラット、同じように24か月のほうの試験から無理にNOAELをとる必要もないとは言えるのです。いろいろ想像を膨らませて議論しても、情報がない中で話してもしょうがないので、評価に適さないという形にすることもあります。いかがでしょうか。よろしいですか。

塚本先生、どうでしょうか。

○塚本専門委員 前回の議論でもありましたけれども、尿路結石ができやすいということだったので、そういうことで尿量の増加とか尿細管拡張などの変化もそれに関連したものかと思います。会陰部の着色は尿による汚れとかそういうことかだと思いますので、会陰部の着色についてはここでNOAELはとらなくてもというか、最高用量でいいと思います。下垂体については皆さんの御意見をいただきたいと思います。

○梅村座長 そうすると、一応NOAELを1,000 mg/kg 体重/日でとるということですか。塚本先生の御意見は1,000 mg/kg 体重/日で行くということですか。下垂体の話は別としても、少なくとも会陰部の汚れは。

○塚本専門委員 それに関しては、NOAELとして毒性所見とはとらないと考えています。

○梅村座長 1つ、下垂体の腫瘍のほうの話なのですが、途中で見ると多くなっているみたいに見えたけれども、最終的に見ると発現率は変わらなかったということだったのですが、このことに関してEPAはとっていないのです。

○高須専門参考人 今、梅村先生がおっしゃったとおりで、下垂体の変化について整理しますと、52週だと投与群で有意に高かったのだけれども、それらの変化は用量依存性がなかった。52週ではなかったという記載がありました。

○今井田専門委員 何が高かったのですか。

○高須専門参考人 下垂体前葉におけるadenomaの発生率が、52週間の解剖群では有意に高かったのだけれども、それらの変化は用量依存性ではなくて、105週では投与群と対照群の間には差がなかったと。

EPAが所見として挙げているのは、その後です。52週以降から、たしか70数週までの間で死亡率が高くて、死亡した個体に下垂体の肥大の発生率が有意にふえていたということが所見としては挙げられています。ただ、105週で全部まとめると差はなかったというような、所見の流れとしてはそういう感じです。

○梅村座長 いかがでしょうか。

どうぞ。

○姫田事務局長 「(c)」があるので、この試験をとるのか、参考資料にするか、お考えいただければいいかと思います。

○梅村座長 ちょっと提案させていただいたのですけれども、「(c)」のほうで数字が出ているので「(d)」のところで無理やりNOAELを求める必要もないかと思うのですが、そのあたりはどうですか。よろしいでしょうか。いいですか、塚本先生。

そうしたら、「(d)」の試験は、今いろいろ議論はありましたけれども、不明な点も幾つかあって、一方で「(c)」の試験である程度しっかりした数値も出ているので、この「(d)」の試験からはNOAELを判断しないという形にさせていただければと思います。

あと、イヌの試験が2つありますけれども、これは特に問題はなかったですか。イヌの試験について何か御質問はありますか。ないですね。よろしいですか。

生殖発生までは行きたいと思うのですが、宇佐見先生。

○宇佐見専門委員 56ページ5行目からの生殖発生毒性のラット二世代です。囲みに書いてあるところなのです。GLP試験で最終報告書が入手できた場合には、その旨を記載してはどうかということです。これは今まで特に問題ではなかったのですが、今回は特に多くのGLP試験が評価に使用されたということで提案しました。特に「a.」の試験は最終報告書が入手されているという珍しいケースで、それに基づいて詳細な評価ができました。この他に最終報告書が入手できた試験はもう一つあるかもしれませんが、それ以外の最終報告書が入手されていない試験では、GLPとは書いてあっても、もとのデータがほとんど見られないようなものが多くあり、それを同じようにGLPと書いてしまうのは抵抗があるということです最終報告書が入手できたものはその旨を表記したほうがいいのではないかとこのことをこの囲みに書きました。

GLPで信頼性が保証されているのは最終報告書までで、その後のpublishされたり、データベースに入っている情報はGLPの対象外ですので、GLPによる信頼性が保証されたデータとして入手できるのは、正確には最終報告書が入手できた試験だけです。そういうところははっきりしたほうがいいということで意見を書かせていただきました。

その他に、囲みに書いてある系統の件につきましては、全体を通していえることですが、今回はGLP試験が多いため、より気になったことですが、マウス及びラットの動物試験において、SDラットについてCDラットと書いてあったり、ICRマウスについてもCD-1又はCDとの二通りの書き方がされてるので、統一したほうがいいのではないかとことです。事務局の方からは、多分、原著にそう書いてあったからと言われると思います。それでもいいですが、逆にまた直さなければいけないところが出てくると思います。というのは、CDラットと書いてあったところを、GLP試験なので系統が詳しく分かったので、Crj:CD(SD)と直したものを、さらにSDに直されてしまったところがあるからです。それがどこだったか探したくないということもあり、SDならSDに統一していただきたいということです。

○梅村座長 あともう一つ、催奇形性と発生毒性を別々にというあたりはどうですか。

○宇佐見専門委員 一般的に、生殖毒性試験の場合、催奇形性について特に言及する必要はないのですけれども、発生毒性試験として実施している試験につきましては、催奇形性があるかどうかを調べるのが目的ですので、催奇形性についての判断を結論に書くべきであると思います。生殖毒性試験については、特に催奇形性について調べることを目的にしたものではないので、言及しなくてもいいのですが、発生毒性試験とか催奇形性試験とい

うことで実施している試験については、別々に言及しておいたほうがよいと思います。

○梅村座長　それで、結果のほうの問題点といいますか、議論すべき点とかいうものはありましたか。

○宇佐見専門委員　このところでは、ウサギの試験は入っていましたか。

○梅村座長　最後の試験ですね。

○宇佐見専門委員　何ページでしたか。

○梅村座長　63ページ「e.」の試験です。

○宇佐見専門委員　63ページ、催奇形性についてです。結論が65ページに書いてありますが、指が短くなったり、なくなったりする奇形が用量依存的に出ています。GLP試験ですが、詳細なデータが見られません。最終報告書においてこれらの奇形が確認できていたならば、おそらく、催奇形性ありと判断したと思いますが、データベースのデータのみからは判断できないということです。

一応、データベースには発現率についても記載されているのですが、EPAの評価書では催奇形性については全然触れていないので、明らかな奇形ではないのかもしれないということです。私としては催奇形性について判断してもよいかと思ったのですが、北條先生が慎重に判断した方が良くとおっしゃったので、ここでは判断できないということにしています。

○梅村座長　そうすると、今、先生が御提案なのは、発生毒性試験に対する評価というか結果は、母動物に対する一般毒性と、発生毒性に係る数値と、催奇形性に係るNOAELがもしあれば、3つ並べて記載すべきだという御提案ですか。

○宇佐見専門委員　3つというか、NOAELについては、催奇形性の所見は発生毒性に入ってしまうので、NOAELを出すのは生殖毒性についてですね。それは前から言っていると思いますが、今回はなぜか催奇形性についてのコメントが事務局のほうから来たので、そのように説明をただけであって、今までもそうしています。

○梅村座長　母動物の一般毒性と、生殖毒性と。

○宇佐見専門委員　評価書内で統一されていないのですが、児動物に係る毒性又は発生毒性を含む3種類です。一般的にそのように記載していると思います。

○梅村座長　御専門の先生からの御提案なのですから、書きぶりはそれでよろしいですか。

○高橋課長補佐　私の認識が違っていたら大変申しわけないのですが、今までは催奇形性と発生毒性を特に分けていなかったように思いましたので、先生方に御確認しましたところ、分けたほうがよいというご意見でしたので、先生方がよろしければ、今後そのようにさせていただきたいと思います。

○梅村座長　一応そういう形で今後は記載を改めていきたいと思います。

それで、宇佐見先生、討議すべき判断のところは特に問題なかったですか。結果の評価というか。

○宇佐見専門委員 特にこの辺ではなかったと思います。

○梅村座長 今の表記の仕方にかかわるところで、65ページの5行目以降「催奇形性を有することが示唆されたが、詳細が不明であるので判断はできなかった」という文章が入ったのですけれども、宇佐見先生からも御説明いただきましたが、もともとEPAのほうでは発生毒性に係るNOAELという形で書いてあって、あえて催奇形性の詳細は不明だということはないのですけれども、そのあたりはどうでしょうか。そのあたりを先生、ちょっと説明いただけますか。

○宇佐見専門委員 催奇形性に関しては国によって見方が変わるとも言われています。日本では特に気にするが、諸外国では余り気にしないという話もきいたことがありますので、EPAの評価で触れていないというのは、その辺が関係しているかもしれません。

○梅村座長 北條先生と宇佐見先生の御意見からは、この書きぶりがいいのではないかということでしょうか。

○宇佐見専門委員 そうですね。もとの論文を見ていないのではっきりわからない、というのが結論になってしまいます。

○梅村座長 吉田先生、どうぞ。

○吉田委員 今、とても重要なポイントで、催奇形性について書き込むのはすごく賛成です。ただ、EPAはかなり催奇形性について厳しい考え方を持っていると認識しています。それが書いていないということは、これは推測ですけれども、催奇形性がないと判断した可能性が高いと私は判断するのですが、いかんせん書き込みがないので、そのあたりは宇佐見先生、いかがですか。特に1腹に出た、これは用量依存的に増えているという書き方もわからないので、このあたりを北條先生と宇佐見先生で、催奇形性があつたかないかという書き込みは重要なポイントなので、もしお時間があれば、次回までにもう一度判断してきていただくことはできますか。

○宇佐見専門委員 この試験については微妙なところがありまして、本試験では最高用量だけで奇形が出ているのですが、予備試験のほうでは、さらに高い用量で用量依存的に奇形の発現率が増えています。その予備試験の値については具体的に何mgの用量で何%の発現率ということが書いてあります。それを見ると奇形の発現率が用量と共に増えていると判断されますので、催奇形性ありにしようと思いました。しかし、北條先生との相談において、EPAでも触れていないのは取り上げる程の意味があるデータでない可能性があるということになりました。奇形の写真や他の異常に関するデータもないので、やはり判断できないという話になりました。

○梅村座長 そういう意味では、示唆されたけれども不明であつたというあたりでいい気がします。

どうぞ。

○姫田事務局長 これは国際汎用添加物ではなくて企業申請品目なのです。ですから、詳細が不明であるので判断できなかったという記述は難しいと思うのです。もし今のデータ

の中で判断できないのであれば、何らかの要求をするか、場合によっては最終的に安全係数を掛けるとか、そういうことが必要になってくるのではないかと思います。今まで国際汎用のときは、このデータの中で何とかやってくださいということだったのですけれども、これは企業申請品目ですので、その辺は御議論いただければと思います。

○梅村座長 そのあたり、先生、もう一度データを北條先生と見て、その辺の危険度がどの程度あると感じるのか。つまり、EPAは実際に何も書いてこなかったわけですね。ただ、こちらとして予備データも含めて可能性があるのであれば、今、局長がおっしゃったような方法もなくはないわけですね。

○宇佐見専門委員 データを入手したから見ろと言われれば見ますけれども。

○梅村座長 そういうことではなくて、要求するかどうかということです。今の内容、予備試験等を見たときに、そこはどうしても押さえておかなければいけないことだと専門の先生方が思うかどうかです。

○宇佐見専門委員 NOAELが出ていますので特には必要は無いかと思います。催奇形性が認められたとしても、その用量はNOAELより高いので、問題はないだろうという感じです。

○梅村座長 そうすると、この記載をする必要があるのかどうかということになります。どうぞ。

○高橋課長補佐 EPAは、この知見から、安全係数100で割って生殖期の女性に関する数値を出しておりますので、追加係数は用いていないということかだと思います。

もしよろしければ、先ほど委員が御提案されたとおり、先生方に次回までに御相談いただくということでいかがでしょうか。

○梅村座長 そんな形でよろしいでしょうか、宇佐見先生。

○宇佐見専門委員 結構です。

○梅村座長 よろしくをお願いします。

ヒトにおける知見について、祖父江先生何かございますでしょうか。

○祖父江専門委員 何もないです。

○梅村座長 わかりました。

DMHのヒトにおける知見は今回特になかったので、祖父江先生、森田先生からも、この記載で問題ないとコメントいただいておりますので、そこまでにしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、必要な資料等々そろいましたら、次回以降、引き続き調査審議することといたします。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

事務局から、今後の進め方について説明してください。

○鹿田係長 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、改めて審議をお願いしたいと考えております。どうぞよろしくお願いいたします。

○梅村座長 よろしくお願ひします。

それでは、全般を通じてでも結構ですけれども、何かございますでしょうか。

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 次回でございますが、8月5日水曜日14時からの予定でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第144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。