

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 145 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成27年8月5日（水） 14:00～16:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 次亜臭素酸水に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

梅村座長、穂山専門委員、宇佐見専門委員、久保田専門委員、
祖父江専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、
中江専門委員、北條専門委員、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

(食品安全委員会委員)

山添委員、吉田委員

(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145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、11名の専門委員に御出席をいただいております。

また、本日は専門参考人としまして、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に御出席をいただいております。

なお、石井専門委員、石塚専門委員、伊藤専門委員、今井田専門委員、高橋専門委員、森田専門委員は御都合により御欠席との連絡をいただいております。

また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元に第145回「添加物専門調査会」議事次第を配布しておりますので、ごらんいただきたいと思います。

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。

机上配布資料として論文が1報ございます。後ほど亀山先生から御説明をいただけると思います。

資料については以上でございます。不足等はございませんでしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事について、平成15年10月2日委員会決定の2（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。

（「はい」と声あり）

○梅村座長 それでは、議事に入ります。

議事の（1）「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、事務局から説明してください。

○鹿田係長 よろしくお願ひいたします。

お手元の参考文献につきまして、ファイル1枚目右肩にマスキングとの記載があるものにつきましては、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、指定等要請者より、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、評価書案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いません。

それでは、評価書案について御説明させていただきます。資料をごらんください。

まず、審議の経緯でございます。3ページをお願いいたします。7月に2回御審議いただきまして、今回は3回目の審議でございます。前回7月31日の専門調査会では、DMHの毒性試験まで御審議いただきました。今回は引き続き、臭化物の遺伝毒性から御審議いただければと思います。

60ページ、5行目以降、臭化物の毒性の試験でございます。

まず遺伝毒性でございます。臭化物に関する遺伝毒性の試験として、表30のような試験が実施されております。復帰突然変異試験が2つ実施されておりました、どちらも陰性とされております。

61ページの1行目、本専門調査会としては、*in vitro*の細菌を用いた復帰突然変異試験結果が陰性であることから、臭化物については生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断したといただいております。

続きまして、急性毒性でございます。臭化物に関する急性毒性として、表31のような試験結果がございます。

続きまして、反復投与毒性試験です。

12行目、亜急性毒性試験といたしまして、試験がございます。

14行目、ラット4週間経口投与試験でございます。Wistarラットに臭化ナトリウムを混餌投与する試験が実施されておりました、所見が21行目以降に記載がございます。

62ページの9行目より、本専門調査会としての御判断をいただいております、本専門調査会としては、本試験では肝臓、腎臓及び脳のみを試験の対象としており、その他の臓器については対象としていないことから、NOAELの判断はできないと判断したといただいております。

14行目、ラット4週間経口投与試験でございます。こちらにつきましては、64ページの2段落目、塚本専門委員よりコメントを頂戴いたしております、こちらの試験及び「(d)」の試験については低塩化物飼料を用いているため、低Clの作用を考慮しなくてはならないため、参考資料とするほうがいいのではないかと御意見を頂戴しておりますので、参考資料として御用意させていただいております。

Wistarラットに臭化ナトリウムを混餌投与する試験が実施されておりました、63ページの3行目以降のような所見がございます。

続きまして、「(c) ラット90日間経口投与試験」でございます。64ページの2行目でございます。Wistarラットに臭化ナトリウムを混餌投与する試験が実施されておりました、9行目以降に所見がございます。

67ページの2行目、本専門調査会としての御判断をいただいております、本専門調査会としては、試験の詳細を把握するのは困難であり、NOAEL等の判断はできないと考えたといただいております。

7行目、ラット90日間経口投与試験でございます。こちらにつきましても同様に参考資料の形で御用意させていただいております。Wistarラットに臭化ナトリウムを混餌投与す

る試験が実施されておりまして、所見が15行目以降にございます。

続きまして、「(e)」の試験でございます。69ページの2行目でございます。Wistarラットに臭化ナトリウムを混餌投与しまして、この試験については甲状腺機能及び内分泌系パラメータへの臭化ナトリウムの影響を調べる目的で試験が実施されているとのことです。

70ページの先頭から毒性の所見がございまして、2行目に著者の考察、7行目のJMPRの判断、四角囲みに高須専門参考人より試験の取り扱いについてのコメントを頂戴しております。

71ページの3行目より、本専門調査会の御意見をいただいております。本専門調査会としてはNOAELを300 ppmと判断したといただいております。

続きまして、慢性毒性試験でございます。7行目をお願いいたします。

9行目より、ラット2年間経口投与/発がん性併合試験でございます。ラットに臭化カリウムを2年間混餌投与した試験が実施されておりまして、16行目以降のような所見がございます。

各所見につきまして、先生方より御意見を頂戴しておりますので、項目ごとに記載をさせていただきます。

73ページの7行目より、著者の腫瘍に関する考察がございます。

73ページの14行目以降に、本専門調査会としての御判断をいただいております。本専門調査会としては、本試験は単用量の試験であるため、NOAELを得られないと判断したといただいております。

続きまして、発がん性試験でございます。74ページの4行目以降でございます。今、御説明いたしました慢性毒性試験と同じ試験でございますが、6行目、この試験の結果、臭化カリウムを投与したラットにおいては明らかな発がん性は認められなかったとされているとのことです。

9行目から、本専門調査会としての御意見を頂戴しております。本専門調査会としては500 ppm投与群では明確な発がん性が認められないと考えられるものの、本試験は単用量の試験であるため、臭化物の発がん性を判断することは困難であると判断したといただいております。

以上でございます。御審議をよろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、遺伝毒性試験について、主担当の戸塚先生、よろしくお願いいたします。

○戸塚専門委員 今、事務局で御説明していただいたとおりで問題ないと思います。

○梅村座長 これはAmesしかやられていないのですが、そのあたりはいかがでしょうか。

○戸塚専門委員 いずれもバクテリアの系ですけれども、陰性という結果が出ております。ということは、直接遺伝毒性はないと判断いたしますので、この2つだけでも問題ないかなと思います。

○梅村座長 そのあたりは記載にも入れなくても大丈夫ですか。

○戸塚専門委員 入れたほうがよろしいでしょうか。

○梅村座長 どうでしょう。山田先生、いかがですか。

○山田専門委員 確かにこのようにさらっと書くと、もしかしたらということはあると思います。ただ、戸塚先生も言われましたように、ここで*in vivo*の試験がないから、何か要求するかというような、そういう危険性が感じられるものではないと思います。

○梅村座長 染色体がないのは大丈夫ですか。通常のセットがないという意味では。大丈夫というのは、結論は問題ないのだろうと思うのですけれども、何かこのあたりでその辺の記載は必要ないですか。

○山田専門委員 そうですね。今、文章を目にして何か書いたほうがいいとは思いますが、事前にも、事前にそのことに気づかなかったものですから。

○戸塚専門委員 そうしたら、先ほど御説明しましたように、直接変異原性がないということなので、特段問題がないというような一言文言を入れればよろしいでしょうか。

○梅村座長 よろしいですか。

○山田専門委員 それでいいと思います。

○梅村座長 この点について、何か他の委員の先生からコメントはございますでしょうか。通常はいろいろセットになっている変異原性試験があるのですが、今回はAmes試験だけということなので、少し議論させていただきましたけれども、よろしいですか。

山添先生、どうぞ。

○山添委員 多分、戸塚先生と山田先生が当たり前だと思うのだから、これで移動してしまっていると思うのですけれども、これまでの報告で他に遺伝毒性に関する知見も得られていないということもつけ足していただければ、それで全体として、これだけしか見ていないということではなくて、他のものにも報告がないというようなことを少し入れていただければいいのではないかと思います。

○梅村座長 先生がおっしゃっているのは、臭化物の他の臭化物という意味ですか。

○山添委員 というか、このブロムですね。ナトリウムのbromideに関して、その変異原性あるいはいろいろな染色体の異常を示すような知見がこれまで報告されているか、されていないか。されていないければ、されていないということで書いていただければいいと思います。

○梅村座長 戸塚先生、山田先生、よろしいですか。

○戸塚専門委員 わかりました。

○梅村座長 よろしくをお願いします。

他にございますか。よろしいでしょうか。

では、引き続き、反復投与毒性に移りたいと思います。急性毒性と反復投与毒性、発がん性までですけれども、主担当の塚本先生、よろしくお願いいたします。

○塚本専門委員 評価書の61ページのところからですけれども、急性毒性については特に問題ないと思います。

次の反復投与毒性ですけれども、「(a)」のラット4週間の試験ですが、最高用量が19,200 ppmまでの試験ですが、19,200 ppmでここに書いてあるような所見がありますが、肝臓、腎臓、脳だけを対象としておりますので、ここからNOAELの判断は難しいかなとしております。

62ページの「(b)」の試験、ラット4週間の試験ですが、こちらも先ほど御説明があったように、この試験については低塩化ナトリウム飼料を用いていますので、通常の添加物の試験とは異なるということで、参考資料と考えております。

64ページの「(c)」の試験です。こちらも19,200 ppmまでのラットの90日の試験ですが、こちらのほうは私のコメントが間に合っていないのですが、文献の記載が48、61、63とあるのですが、63の1974年のものが一番のオリジナルと思うのです。そちらのほうを参照しますと、19,200 ppmでは、ここに記載があるような甲状腺ですとか種々の内分泌臓器の所見が見られているのですが、その中で4,800以上の雄で甲状腺の活性化とあるのですが、こちらのほうが、もとの文献のFIGUREを見ますと、甲状腺濾胞の縮小と相対重量の増加があるので、恐らくは未熟な濾胞の増生があるということで、activationとなっていると思います。

相対重量は4,800 ppmから増加していますけれども、さらに低用量の群とほぼ同じ数字でして、重量の変化は19,200 ppmをとるのがいいのではないかと思います。組織の変化が4,800 ppmからあるということで、甲状腺に関しては4,800 ppm以上を毒性ととるのがいいのではないかと考えております。

そうするとNOAELが1,200 ppmということになるのですけれども、他の臓器、高須先生のほうから副腎のこととかもコメントがあると思うのですが、私のほうからはとりあえず、そういうことにさせていただきたいと思います。

67ページの「(d)」の試験ですけれども、こちらも低塩化ナトリウム食ということで、参考データとしたいと思います。

69ページからの「(e)」の試験ですけれども、70ページのような毒性が出ているということにして、NOAELは300 ppmとしております。

71ページの慢性毒性試験のところですが、こちらのほうがいろいろな原著のほうにも所見が書いてありますが、背景データ内というようなディスカッションになっておりまして、私もそれでいいのではないかと思います。特に所見はないということでもいいと思います。

74ページの発がん性のところですが、発がん性は認められなかったという記載ですが、これはこれで特に問題はないと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

高須先生、副担当で追加のコメントをお願いします。

○高須専門参考人 今、塚本先生がおっしゃられたこととほとんど同じなのですが、「(c)」

の試験のところにに関して、文献の間で記載の内容が違うかもしれないような可能性を考えたので、そういったところが気になったので、判断できないということをコメントさせていただいております。

○梅村座長 先生、具体的には、どの文献とどの文献の記載が違うのでしょうか。

○高須専門参考人 今、塚本先生がおっしゃられたように、恐らく63番という文献がオリジナルペーパーになっていると思います。histopathologyの欄ですね。副腎でここにも文章で書いてあるのですが、空胞の減少があるということが書いてあって、それを見ると全部の投与群で出たという記載があるのですが、61番という論文は同じ著者たちがその後に出した論文で、低塩の食事を使った試験のいわゆる対照群のような形でこのデータが使われていて、introductionのところにも一部は前にpublishしたものを使っていると書いてあるのですが、その論文の中の病理のデータを見ると、副腎のところが一番上の用量で空胞の減少が出たと書いてあるだけで、他の用量の変化がこちらの論文では記載されていなくて、というところでちょっと違うところがあったので、指摘させていただいたという感じでございます。

○梅村座長 オリジナルの論文では、副腎の束状帯の空胞の減少が全ての投与群で出ていると記載があるのでしょうか。

○高須専門参考人 そうです。具体的には文献63の263ページのhistopathologyの文章なのですが、一番下の英文になるのですが、読むと、全部の投与群で、という読める。

○梅村座長 そういうことで担当の先生から御説明いただいたのですが、この点について、どうでしょう。まず、「(a)」の試験は対象臓器が限定されていて、一般毒性の評価としてNOAELの判断はできないということなのですが、このあたりはよろしいですか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 原著の62の323ページのところに、experimental designが書いてあるのですけれども、ここでは4週間の後に動物を殺して肉眼的に全部調べたと。全部というかmacroscopicallyにexamineしたと。その後で肝臓と腎臓と脳については重量をはかってhistopathologicallyにやったと書いてあるので、少なくとも肉眼的には全身を見えています。

ここから先は文章だけでだとわかりませんが、この人たちはそもそも腎臓を見たかったわけですが、肝と腎と脳をやりたかったらかもしれないのですけれども、それ以外の臓器の組織学的な変化をやっていないのは、肉眼的に何もなかったからと考えてもおかしくないです。だから、必ずしも肝臓と腎臓と脳しか見ていないというのはこの書き方からすると当たらないということになります。それをどうするかは御議論にお任せします。

○梅村座長 肝臓と腎臓と脳は肉眼的に変化があろうがなかろうが見たのですね。

○中江専門委員 と読むのか、それとも肝臓と腎臓と脳には。多分そう読むのでしょうか。

○梅村座長 ただ、いずれにしても一般毒性試験の体裁はとられていないということはいえるのですか。

○中江専門委員 いわゆるガイドラインにのっとった毒性試験ではない。でも、それはこ

ういう学術論文の場合、往々にしてそうですから。

○梅村座長 その中からNOAELを判断するかどうかということなのではけれども、担当の先生はどうでしょうか。

○塚本専門委員 中江先生の御指摘のとおりだと思うのでけれども、判断すれば、最高用量ではいろいろと病変が出ていますので、NOAELは4,800 ppmということになると思いますが、他の方々の御意見をお聞きしたいと思います。

○梅村座長 高須先生。

○高須専門参考人 少なくとも病理の検査は限られたものだとつけ加えて、これは各群4匹の試験ですので、そういった意味ではNOAELを判断するにはちょっと少ないのかなとは思いますが。

○梅村座長 そのあたりはどうですか。きょうは毒性の先生方が少ないのですけれども、いかがでしょうか。今、中江先生がおっしゃったようなガイドラインに沿った試験でないことは確かで、動物の数も今、御指摘いただいたように少ないということで、実際に血液も何も見ていない中で病理の、しかも全身をもし見たとしても、マクロの所見を見ただけという形であると、そこが組織学的に異常がなかったかどうかは実ははっきりはわからないということになりますので、ここからNOAELを出すというのは冒険かなとも思いますが、いかがでしょうか。どうぞ。

○中江専門委員 座長のおっしゃられたとおりだと思います。ただ、62ページの9～11行目の理由でNOAELをとらないというのはまずいということです。

○梅村座長 そのあたりは担当の先生方、もう少し事実にあった形の記載方法で修文をいただけますでしょうか。よろしくお願いします。一応ここからNOAELは取れないという結論ですが、他にこの点で御質問はございますか。よろしいですか。

そうすると、次に「(b)」の試験ですが、これはそもそも対照群にも低塩化ナトリウムの飼料が投与されているということなのですか。そうするとなかなか一般の臭化ナトリウムの毒性評価には適さないのではないかが御担当の先生の一致した御意見なのですが、いかがでしょうか。その試験は「(b)」と「(d)」ですね。一応事前に評価書のほうにも参考資料という形で載せております。位置が今ここに入っていますけれども、一応参考資料という形で恐らく後ろのほうに書くことになるのだらうと思いますが、いかがですか。よろしいでしょうか。

それでは、次に「(c)」の試験は、結局、副腎の病変がどの用量から起きているかがわからないということなのですが、副腎の病変自体は毒性影響と考えてもよろしいということですか。高須先生。可能性として、もしこれが本当に起きているのであれば。

○高須専門参考人 可能性として起きているのであれば、そうだと思います。空胞の減少ということで、例えばlipidが減るような現象が起きていて、最高用量だと臓器重量の増加も伴ってくるような変化で、それが一連の変化であるとするなら、投与に関係しているかなと考えますがけれども、どの用量からというところはあれで、ちなみにJMPRの評価書に

もこの論文が記載されていて、そこには、この反応は用量依存性ははっきりわからないというような感じで書かれていました。

○梅村座長 そのall dosage groupと書いてあったということですね。

○高須専門参考人 そうですね。

○梅村座長 先生は、なので、ここからはNOAELの判断ができないという御判断でしたか。

○高須専門参考人 そうです。

○梅村座長 塚本先生は、少なくとも甲状腺の病変に関してのNOAELは1,200 ppmという意味なのですか。

○塚本専門委員 甲状腺に関しては先ほど御説明したように、文献の63の重量、263ページの「TABLE 5.」のところで、上が雌で下が雄ですけれども、甲状腺重量が1,200 ppm以上で有意に上昇とありますが、4,800 ppmの値が0.0087%で、75 ppmの値とこれは同じです。なので、1,200、4,800 ppmあたりはたまたま有意差がついたとして判断してもいいかと思うのですけれども、19,200 ppmでは有意に上昇があると。

雄のほうのthyroidでも19,200 ppmで0.0102%ということで、有意な上昇があるとしておりまして、組織学的な所見について見ると、次の264ページにFIGUREがありますが、「FIGURE 4.」が正常の甲状腺、「FIGURE 5.」が19,200 ppmで甲状腺がactivationしているといっている写真ですけれども、colloidの成熟というか生成が悪くて比較的幼若な濾胞が増生していて、相対重量も増加しているというような所見がありますけれども、これが4,800 ppm以上で出ているという記載がありますので、少なくとも4,800 ppm以上では甲状腺にこの作用をしているのではないかと考えまして、その下、1,200 ppmをNOAELとしました。

○梅村座長 甲状腺に関してはそうだと思うのですけれども、この試験全体として、今、高須先生が御指摘の副腎の病変についてはいかがでしょうか。

○塚本専門委員 副腎は高須先生が言われたように263ページの一番下の行から書いてあるのですけれども、all dosage groupとあるのですが、strikinglyと書いてありますが、有意差については触れていなくて、この判断が難しいかなと思います。

○梅村座長 もう一つの文献で、61ですか。

○高須専門参考人 もう一個のものは61の文献で、その病理の所見が1,505というところのTABLEにまとまっているのです。1,505にhistopathologicalのサマリーとして、副腎としては同じ所見がとられているのですが、一番上で見られたというようなデータに読めるのです。

○梅村座長 下だとバツがついているということですか。

○高須専門参考人 そういうことです。詳しく一番上しか調べていないと、そういうことも書いていないですし、恐らくこれはオリジナルのペーパーから持ってきたものなので、その齟齬をどうするか、オリジナルはオリジナルで多分成立していると思うのですけれ

ども。

○梅村座長 甲状腺のほうの病変を本当は議論する必要もあるのかもしれないのですが、副腎の空胞の減少がもしネックとなって評価しないのであれば、この実験の甲状腺の病変からのNOAELを判断しても余り意味がなくなってしまうので、まず先に副腎の束状帯における空胞減少に対する記載の不明確な部分をどう考えるかということです。これを無視して甲状腺のほうで、この試験からNOAELをとるとするのか。それとも副腎の病変に対する記載が不備であることを理由に評価に用いないという結論にするかということなのですが、いかがでしょうか。

塚本先生、そのあたりはどのような御意見なのでしょうか。

○塚本専門委員 副腎に関しては先ほども言いましたけれども、**all dosage group**で**strikingly**に空胞が減っているという記載はあるのですが、組織学的なというか、組織所見は写真がないので、どの程度かはわかりませんし、有意差についても記載がないので、これをどの程度有意にとっていいかという判断はしかねると思います。

○梅村座長 そういう状況下で、その不明な部分をどうするか。つまり、それを無視して甲状腺だけでいってしまうのか。

○塚本専門委員 空胞があるとかないとかいうのがどのくらい重要なことなのかという判断ができないので、もしそういうことを御存じの先生がいらっしゃったら、お聞きしたいのです。

○梅村座長 そのあたりはいかがでしょうか。どうですか。

○吉田委員 私が記憶している限りによりますと、非常にストレスがかかった状態では**lipid repression**ということが起きるのですが、そういう場合はまず副腎が肥大する。もともと副腎には空胞があるのが当たり前のことです。これで重量が上がっているのは最高用量だけなので、最高用量の空胞の減少は意味があるかもしれないと普通は見るかと思います。その下につきましては先生方がおっしゃるように、投与の影響かもしれないけれども、毒性とはとらなくてもいいのかなというように思っております。重量が変化しておりません。

○梅村座長 そうすると、あとで別の報告として、結果をまとめた61のほうのサマリーにも合っていると言え合っているわけですね。サマリーのほうは高用量のことだけ書いてあるのですね。

○高須専門参考人 そうです。臓器重量と関連した変化ということでいけば、一番上だけで、この所見をとっているというのは意味があるかもしれないです。

○梅村座長 そうすると、恐らくこの副腎の病変は最高用量にだけ意味のある変化としてあらわれているのだろーと考えると、つまり、この実験からNOAELをとれるということになると、ここで改めて甲状腺の病変についてですけれども、というのは、かなり下のほうまで出ているということなので、下のほうというわけではないか。4,800 ppmまで**second high dose**まで出ているということですね。

○塚本専門委員 4,800 ppmと19,200 ppmで組織所見が出ています。

○梅村座長 重量変化は一番上だけが有意な変化。有意ではあるのだけれども、一番下の用量と同じ数字なのに片方についてはいるけれども、SDが違うのでしょうか。どうぞ。

○中江専門委員 言っていることがよくわからないのですけれども。原著の263ページの「TABLE 5.」を見ると、雄のほうはthyroidの重さを相対重量しか出していないのですが、基本的に変わっていない。けれども、雌のほうは、1,200 ppmまで差がついていますね。絶対重量がわかりませんし、雌の1,200 ppmで組織学的な変化が明確でないらしいのですが、雄はともかくとして、雌では19,200 ppmで明確に組織学的な変化があつて、4,800 ppmでは軽いけれども同じような変化があつて、1,200 ppmになると確かにhistopathologyに変化はないけれども相対重量増加という意味で連続して変化があると。

この場合、profileで見た場合に、この1,200の雌のthyroidの相対重量増加というのは、その上の用量の変化がだんだん軽くなって、その重量というところに残っていると考えるべきであつて、なぜ雌の1,200 ppmの相対重量増加をとらないのかがよくわかりません。

○梅村座長 塚本先生の御説明は、4,800 ppmの数値と75 ppmの数値が同じで、そういうような数字なのでどうでしょう、ということですね。

○塚本専門委員 そうです。

○梅村座長 星はつきましたけれども。

○中江専門委員 だけど、その4,800 ppmは甲状腺の変化があると考えられるでしょう。それはhistologyがあるからでしょう。

○梅村座長 そうです。だから、histologyの変化と、このくらいの臓器重量の変化は全然関連していないということです。

○中江専門委員 このぐらいのとおっしゃるけれども、それはそれでいいのですか。

○梅村座長 それは75 ppmのところと同じ大きさになっていて、75は全く組織の変化がない。

○中江専門委員 コントロールよりは高いですね。

○梅村座長 でも、75 ppmも300 ppmも1,200 ppmも病理には変化が出ていないということです。

○中江専門委員 ということは、4,800 ppmと19,200 ppmの甲状腺の相対重量増加は毒性をとらないのですね。

○梅村座長 そうではなくて、4,800 ppmまでの臓器の重量変化ですね。

○中江専門委員 19,200 ppmは。

○塚本専門委員 有意差という点では1,200 ppm以上ですけれども、19,200 ppmは数値的にも。

○中江専門委員 そういうことでなくて、甲状腺の組織学的な変化が高用量の19,200 ppmで結構あつて、4,800 ppmになるとそれより弱いけれども似たような変化があるというこ

とは、このものの投与によって甲状腺に影響があり、かつ、それに用量依存性があるのだということを示しているわけですね。

この場合、相対重量も上がったと。絶対重量はわからないので何とも言えないけれども。確かに平均値で言えばそういう話になっているかもしれないけれども、そういう場合の重量の変化は片方で組織学的な変化があるのにもかかわらずそれをとらないという。しかも19,200 ppmは増加量が多いからそれだけとって、その下は有意差がついているけれどもとらないというのは、この化学物質が与える影響のprofileということで考えた場合、それは恣意的な判断だと私は思います。

○梅村座長 4,800 ppmはとるのですよ。

○中江専門委員 でも、相対重量はとらないのでしょうか。

○梅村座長 病理の所見をもってとるということ。

○中江専門委員 だからそういうふうに、ここはとってここはとらないというのがおかしいでしょう。甲状腺に対して、この化学物質がこういう変化を起こし、だんだん用量が大きくなるにつれて、だんだん大きな作用を出していく。組織学的な変化もそうでしょうし、重量は大きくなるのもそうでしょうし。何よりこれは絶対重量を出していないから、体重もあわせて考えないといけないのかもしれませんが。体重はどうなのですかね。今ぱっとわからないけれども。だから、片方だけをとって、もう片方はとらない。それはなぜかという、数字が一緒だからと。では、何のために統計学的な推計をするのか。それは恣意的な態度だと思います。

○梅村座長 つまり、重要が用量相関性に上がっていないということと、4,800 ppmのところの数字が一番下の用量と同じような数字でいるということが、この程度の変化は、ということなのでしょう。その重量の変化と4,800 ppmで認められたようなマイルドな病理組織変化は重量に反映されないということですね。

○中江専門委員 コントロールは大きくなっているのですよ。しかも統計学的な有意差があるのですよ。一番下の平均値が同じであったと。SDは出ていないから、ばらつきはわからないけれども、たまたま平均値が同じになっていますけれども、コントロールと比べれば平均値は上がっていて、かつ統計学的な有意差があるのですよ。それを平均値同士が一番下は一緒だからと言って違うというのはおかしくないですか。

○梅村座長 その程度のという意味だと思います。このぐらいの甲状腺の重量の変化が病理組織に反映されないのであれば、それは影響ではないのだろうということとか、毒性影響のマーカーとして、このぐらいの変化はふさわしくないということなのではないですか。

○塚本専門委員 4,800 ppmが0.0087%という値ですね。これと75 ppmの値が全く同じで0.0087%。多分75 ppmのほうがSDが大きいので有意差はついていないと思うのですけれども、ということは、この0.0087%をもって毒性とするかということ、たまたま4,800 ppmのほうはばらつきが少なくて有意差がついたのだと思いますが、この程度の変動は正常で

もあり得ると考えれば、有意差はついていますが、この相対重量だけで毒性と判断するのは行き過ぎなのではないかと思えます。

○中江専門委員 私が言っていることを全然理解していただいていないのでもう一回言いますけれども、ある化学物質をネズミに投与した場合に甲状腺に影響が出たと。その甲状腺の影響を普通は絶対重量、相対重量、なぜかと言うと体重に影響があるから、それから組織学的な変化を総合的に見るわけです。だから、確かにこの相対重量だけを見れば、塚本先生がおっしゃっているようなこともわかります。

私が言っているのは、この化学物質をこの動物に投与した場合に、用量依存性に甲状腺の変化が出ましたと。その影響というのには組織学的な変化もあり、重量の増加傾向もある。したがって、それを分類していて、こっちはこっち、こっちはこっちというのに対して、一つの化学物質が甲状腺に与えている影響をなぜそんなに分けなければいけないのですかというのが私の質問。

それをよく考えれば、重量だけを見ても全ての用量群で少なくとも平均値は対照群よりも大きい。しかも、でこぼこはあるけれども、例えば1,200 ppmは75 ppmより多いし、19,200 ppmは1,200 ppmよりも多い。滑らかな直線で最後だけ、ぐんと上がっているように見える。統計学的な有意差が出るかどうかは、確かにばらつきの問題もあるし、そのばらつき方によって平均値の上下もあるでしょう。でも、総体的にはそういうふうになっている。片方でhistopathologyの変化が上にほうに行くに従って付随してくるのであれば、それは甲状腺に対する一連の変化と見るべきなのであって、こっちはこっち、こっちはこっちと分ける意味が私はわからないと言っています。

○梅村座長 それは恐らく1,200 ppmをどうするかということなのですね。

○中江専門委員 私の意見は、1,200 ppmを毒性影響と見るべきでしょうと言っています。profile的には。

○梅村座長 吉田委員、どうぞ。

○吉田委員 ちょっとブレイクなのですが、恐らくadverseと考えるか考えないかというcriteriaが先生方によって違うのではないかというようにも拝聴していましたが。ただ、今回投与物質はブロムなので、甲状腺はprimary targetなのですが、これが起きる変化がどこからが毒性で、どこからが毒性でないかということを先生方に考えていただければいいかなと思ひまして、ちょっとブレイクです。

この後を見ますと、ほぼ同じ用量で試験が行われておりまして、1,200 ppmというのは甲状腺の影響が出る、いわゆる英語で言うとmarginalな場所なので、ここをadverseと考えるか、これはこの甲状腺以外にプラスアルファの変化が出ていないので、これはeffectではあるけれども、adverseではないと考えるかは先生方の御判断なのかなと思って拝聴しておりました。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。そのあたりは高須先生、どうですか。きょうは毒性担当の先生方が3人しかいないので。

○高須専門参考人 確かに正直悩むところではあります。甲状腺の重量の動きということを考えれば、上がっていく方向ではあるとは思うのです。一方で、一番上は明らかに上がっていて、組織の変化をともなっていて、塚本先生がおっしゃられたように、例えば星がついたのも**range**内とか、いわゆる製法化に影響が認められないような変化であるということであれば、確かに**1,200 ppm**はそういう意味では毒性ではないのかなと思いますけれども、まとまらなくて済みません。

○梅村座長 吉田先生もおっしゃられたように、ちょうどマージンぎりぎりのところなのでしょうね。組織には変化が出ないわけですからね。そのあたりは、この試験からは副腎の空胞減少は恐らく最高用量にだけ起きて、毒性学的に意義のある変化だと考えると、その他の所見で低用量からの変化は甲状腺だし、恐らくこの物質は甲状腺がターゲットなのでしょうということで、そうなるとこの甲状腺の変化をどこでとるかということで、星がついているのだから、重量もここからとるべきだというのが中江先生の御意見ですか。

○中江専門委員 違います。さっきから言っていますように、もし何も**histopathology**な変化がなかったら、臓器重量だけを言うなら、塚本先生の言い方でいいですと私は言ったでしょう。あくまでも、これは甲状腺がターゲットで、吉田先生もおっしゃったけれども、そういうデータが出るときに、どこまでその甲状腺の影響が出ているのでしょうかということを見ているわけであって、甲状腺の変化という意味で重量というのも一つの**parameter**であり、組織学的変化も一つの**parameter**で、どちらも一つの現象の出方の問題で、重量のほうがたまたま先に低い用量で変化をしたということなので、一つの甲状腺への影響の**parameter**として言っているということであって、重量がどうの、組織がどうのということとは言っていない。

○梅村座長 塚本先生、どうでしょうか。

○塚本専門委員 難しいところですが、**1,200 ppm**からもっと**dose dependent**に上昇があれば、私も**1,200 ppm**から毒性という判断をしたのですが、**4,800 ppm**で下がっているんで、このあたりは有意差がついているけれども、変動の範囲内と判断して、重量については**19,200 ppm**以上としましたが、組織のレベルでの所見は**4,800 ppm**から出ているので、**4,800 ppm**が毒性の出る最低の用量と判断したのですが、**1,200 ppm**で重量が上がっているというのが実際にどういうことが起こっていて、**4,800 ppm**でまた下がっているのがどういうことかと、実際にこの投与に関連する有意なことであるという説明が何かできればいいと思うのですけれども、これだけを見ると変動の範囲内かなと私は判断しました。

○梅村座長 そのあたりは中江先生、いかがでしょうか。

○中江専門委員 そもそも平均と標準偏差と統計学的推計というものの理屈から考えれば、おのずから自明だと私は思います。

○梅村座長 どういうことですか。

○中江専門委員 これは用量相関性がある変化ですから、**1,200 ppm**は出ていると、そう

いうふうに見るべきです。

○梅村座長　だんだん上がってくると先生はおっしゃっていたけれども。

○中江専門委員　ばらつきがあれば当然有意差は高くなるし、平均値が例えば、ある程度大きくなっていても、平均値が上に行ったり下に行ったりすることは、そのばらつき方によってあります。4,800 ppmがどの程度ばらついているのか、ここでは標準偏差がわからないから見えませんが、少なくともこの数字はこの平均値ベースでコントロールよりも多くて、かつ統計学的にも有意差があったと。

平均値などというのは、ばらつき方によってきれいに上がれば上がるように必ずしもならないのです。統計学的検定をなぜするかというと、何で私がこんなところでこんなことを今更言わなければいけないのかがよくわからないけれども、こういうばらついているものの変化を統計学的にどういう傾向があるのでしょうかねというのを見ているわけですから。もちろんそこに生物学的な意味のないものもありますが、この場合は何度も言っていますけれども、裏に、もうちょっと用量が上がればというかhistologyの変化、要するに生物学的な変化もありますよというのがバックボーンとしてあるわけです。

そういう場合に、数字が小さいとか大きいとかいうことではなくて。そう言っているのは平均値だけでしかないのですね。それをこっちはこっち、こっちはこっちと。何度も言うように、一つの臓器に対するeffectをparameterで分けるということのそもそもの意味が私には理解できないと言っているのです。

何度も同じことを言っていますけれども、一つの化学物質が一つの臓器に一つの影響を与えていると。その出方の問題だけのことから、そこをどう拾ってあげるかは、それこそ統計学的な検索をなぜ生物学的な毒性試験でするかということの意味です。

○梅村座長　どうぞ。

○山添委員　中江先生がおっしゃるのももっともなのだけれども、やはり大事なのは有意差の問題ではなくて、本当に毒性学的な意義があるかどうかということをエキスパートジャッジしていただければいいので、そのこのところ、これはやはり意味のある変化であれば、そのこのところからとる。その辺のところを専門家の間でもコンセンサスをとるということでもいいのではないかと思います。

○梅村座長　そこが割れてしまっている。

○中江専門委員　余りしつこくは言いたくありませんけれども、まさに山添先生がおっしゃったことを私はさっきから力説をしているわけであって、統計学的などうのこうのとか、数字だけのことを一つ一つのparameterで別個に見るのは生物学的なものを見ていると言えないのです。どんなに小さい変化であっても、あるいはもっと言えば、統計学的な変化があろうがなかろうが、有意差があろうがなかろうが、裏に生物学的な変化があれば、それをとらざるを得ない。逆にどんなに大きな変化で統計学的な有意差があっても、生物学的なバックボーンがなければ、そんなものはとるべきではない。

この場合は、何度も同じことを言っていますけれども、一つの化学物質が一つの臓器に

影響をdose dependentに与えていて、それが拾えた一番低いのが雌の1,200 ppmなのだから、それがLOAELであると。さっきのadverseかeffectかという話に関しても、これも大分前のこの調査会でも私は言いましたけれども、ヒトの病気だって一番最初に軽症で出てくるときは本当に病気かどうか言えないようなもので出てくるわけです。それが悪くなって病気になる。それ自体は病気とは言えないけれども、病気の前段階であることがわかっているのであれば、それを病気ではないからと言って放っておくのかと。それは一連のものではありませんか、というのを前に言ったと思いますけれども、同じ議論を今しましたが、そういう意味でも1,200 ppmからとる。

なぜ1,200 ppmのそれだけを一個の生物学的な現象のうちから、parameterが違うからといって別個のものにするのかが私にはわからない。生物学的な変化を一連のものとして見るべきでしょうと言っているのです。

○高橋課長補佐 見当違いでしたら申しわけないのですが、この後にご審議いただきます、「(e)」の試験も恐らく同じグループでやっているかと思います。投与期間は異なるのですが、こちらも参照いただくことは可能でしょうか。

○梅村座長 「(c)」の試験と「(e)」の試験は、「(e)」の試験の解釈に「(c)」の試験が出てくるのでしたか。

○高橋課長補佐 解釈としては出てこないのですけれども、用量が似ていまして、甲状腺の相対重量の所見もございます。

○梅村座長 同じ用量で問題になっている1,200 ppmのところ。

○高橋課長補佐 そのとおりでございますので、別の試験ではございますが、参考に御検討いただければと思います。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

今、suggestionをいただいたのですけれども、69ページの「(e)」の試験ですね。これはラットの4及び12週間で同じグループなのかな。この中でも1,200 ppmの濃度がありまして、ここではやはり甲状腺の相対重量が増加していて、なおかつT₄が低下しているというような結果が出ているので、こちらは90日ですか。

○高橋課長補佐 「(c)」のほうは90日で、「(e)」のほうは4及び12週間です。

○梅村座長 その中で出ているので、1,200 ppmが恐らく毒性用量であるだろうということとは考えられますね。そのあたりはどうですか。塚本先生。

○塚本専門委員 こちらの「(e)」の試験については、1,200 ppmでお話がいったように、甲状腺の相対重量の増加とチロキシン(T₄)量の低下というのがありまして、NOAELを300 ppmでよろしいのではないかと。

○梅村座長 この「(e)」のほうですね。そういう意味で、それを参考にする。つまり1,200 ppmが毒性用量であるだろうということは推定されていて、今この「(c)」の実験ではなかなか意見が統一できない部分もあるのですけれども、この「(e)」の試験を参考に「(c)」の実験から1,200 ppmまで毒性であるだろうということを類推できますかということです。

どうぞ。

○吉田委員 この「(e)」の試験で甲状腺の変化は4週だけで、12週のタイミングで出ていないというのは、総合的に判断されると確かに1,200 ppmは何らかの甲状腺の影響のある量ということで、conservativeに考えると毒性なのかもしれないですけども、非常にmarginalな変化だということは、この結果からも言えるのではないかと。その後の試験からももちろん言えると思います。総合的に考えると、私はそのように思いますけれども、いかがでしょうか。

○梅村座長 この「(e)」の試験は、1,200 ppmでこの所見がとれたのは4週目だけで、12週目になると消えてしまうのですね。「(e)」の試験の説明をしてもらえますか。

○高須専門参考人 「(e)」の試験は用量が記載されているのですが、ラットに投与して、基本的に内分泌のparameter、もう少し具体的に言うと下垂体と甲状腺と精巣だったかな。そのようなもののホルモン値とか組織のものを調べているということです。それに限って調べていると言ってもいいと思います。

所見としては一番上の用量の19,200 ppmでは4週も12週もいろいろな変化が起きるのですが、お話がずっと出ているように、1,200 ppmで甲状腺の相対重量の増加とT₄の低下があるのですが、これが4週で認められたということで、12週では差はないという報告です。

○梅村座長 少し先走りますけれども、ここではこのNOAELは、でも、一応これはとったのですね。

○高須専門参考人 4週のそれまでの変化ですけども、ラットの甲状腺の機能的に移行した期間ということもあって、4週までの変化だけでも、投与による変化ということで考えて、1,200 ppmまでいいのではないかと私は考えています。

○梅村座長 そこは塚本先生も同じ意見でしたか。「(e)」に関しては。

○塚本専門委員 はい。

○梅村座長 どうぞ。

○山添委員 多分この場合は、thyroxineの場合にはこういうことはたまにあって、視床下部、下垂体系のfeedbackが、loopが複数のloopがかかるので、時として消えて、時として出るのですけれども、弱い作用はあるときにはこういう形が出てくると思います。

○梅村座長 本当にぎりぎりの用量だということだと思います。そうなりますと、conservativeとおっしゃっていましたが、300 ppmにとっておいたほうが安全であるということではありますね。いろいろ議論させていただきましたけれども、試験の「(c)」に戻りますが、甲状腺の重量、有意な変化をもって1,200 ppmまで毒性影響が出ていると考えたいと思いますが、いかがでしょうか。塚本先生、よろしいですか。

○塚本専門委員 はい。

○梅村座長 それでは、「(c)」の試験からは積極的にNOAELをとるという形で、副腎の病変は高用量のみと解釈し、甲状腺の重量増加をもって1,200 ppmまで毒性影響が出たという形で、NOAELは300 ppmとさせていただければと思いますが、いかがですか。よろ

しいですか。ありがとうございます。

ただ、「(d)」と「(b)」は低塩化物飼料を用いているからあれですが、問題は私から1つ聞きたかったのは、この「(e)」の試験が内分泌というか、甲状腺の機能だけを調べているのだけれども、先ほどの「(a)」の試験のように完全に一般毒性の試験の体裁にはなっていないわけです。ここからNOAELをとる根拠といいますか、その理論立ては必要ないかということなのです。塚本先生、そのあたりはいかがですか。

○塚本専門委員 それは高須先生ともディスカッションしていただけたのですが、全身を見ていなければとらないということであれば、とれなくなってしまうのですが、一応ここで判断、少なくともこの論文を見る限りで判断できるということで、とってもいいのかなと思います。

○梅村座長 高須先生はいかがでしょう。

○高須先生 コメントをしたとおりで、基本的にいわゆる反復投与毒性を評価する試験ではないので、少なくとも同じ並びにあるのは違和感を感じます。ただ、今、御議論にあったように1,200 ppmで変化が起こるというようなことに関して、これは大事な知見にはなるので、そのNOAELという言葉を使うかどうか。そういうところも含めてですけれども、意味のあるものとして記載は残すべきだと思います。

○梅村座長 甲状腺の病変に対するNOAELという言葉言えば、絶対正しいと思うのですが、それをこの臭化ナトリウムのNOAELとして持っていけるのかどうかというところです。例えばこの臭化ナトリウムのターゲットが甲状腺であるということがわかれば、というか、そういう順序でないと、この実験から臭化ナトリウムのNOAELはとれないのではないかというのが印象なのですが、どうでしょうか。

それをどこかに入れないと、いきなり非常に特殊な試験で甲状腺しか見ていないのに、そこからその物質の全体のNOAELをとるとというのは相当乱暴な話だと思います。どうぞ。

○塚本専門委員 ターゲットという意味からすれば、「(c)」の試験で甲状腺の病変が一番低用量から出ているということでいけば、「(e)」の試験の意味も出てくるかなと思います。

○梅村座長 そのあたりはやはり書き込んでもらわないといけないかなと思うのです。まとめのところで結構ですけれども。

○高須専門参考人 ターゲットがいわゆる甲状腺であろうということと、内分泌への影響も調べたことをあわせて、というような感じで説明を入れる感じではいかがでしょうか。

○梅村座長 この点についてはどうでしょうか。御意見はございますか。どうぞ。

○宇佐見専門委員 反復投与毒性のところに入れるのは違和感があるので、その他の毒性試験とか内分泌毒性とかに分けたほうがいいのではないかと思います。

○梅村座長 事務局、何かアイデアがあれば。

○高橋課長補佐 以前、別の物質の評価書において、眼の毒性が問題になったときに、「反復投与毒性（眼毒性）」のように記載したことがございますので、そのように項目を分けさせていただければと思っております。

○梅村座長　ありがとうございます。

NOAEL300 ppmというあたりはよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、引き続き、慢性毒性です。単用量であるということで、「(a)」の試験からはNOAELをとれないということなのですが、この辺はいかがですか。これは原著のほうからの著者の意見は、病変は全て自然発生だということですが、そうなると書きぶりが少し、74ページの発がん性のところで書いたように、この500 ppm投与群で明確な発がん性が何々と書いてありますね。9～10行目。でも、結局判断は単用量なので、できないのですけれども、少なくとも情報として500 ppmの発がん性では明らかな発がん性はなかったというような文章が入っています。この慢性毒性のほうでもそういう書きぶりが可能かどうかについて討議していただければと思います。

塚本先生のお話は、いずれの病変も自然発生性の病変であるので、500 ppmの慢性投与による毒性影響はないのだというのが御意見で、高須先生もそれはそういうことですか。

○高須専門参考人　はい。同じ意見です。

○梅村座長　この点について何か。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員　コメントに書いておりますけれども、LGLも前立腺も自然発生病変であることはそれでいいと思いますが、自然発生病変であるとか、あるいはヒトに外挿できないということと、そういうものが自然に発生するのをある化学物質が増強したということとは次元の異なる問題で、必ずしもそれが意味のない変化であるということにはならない。

例えば医薬品の申請で、LGLは起こっても当たり前ですね、Fischerを使う場合。でも、医薬品の場合はそういう自然発生なり、あるいはヒトに外挿性のないものなりが明確に増強していれば、それはeffectとして捉えるということをしているので。食品は違うと言われるのなら、それはそうかもしれないけれども、普通に考えて、医薬品と食品でそういうような意味で毒性の評価を変える必要はないと思うので。単用量だけれども、そういう自然発生病変を増悪させる能力を、この化学物質が持っているということは認めざるを得ないと思います。

○梅村座長　塚本先生、そのあたりはどうなのでしょう。

○塚本専門委員　前立腺炎については追加の文献で、この追加2というものでかなり高率に前立腺炎のincidenceがありますので、背景データ内と判断しました。

○梅村座長　これの実験での発生率は相当高いのですか。

○高須専門参考人　前立腺炎に関しては文献122の114ページの中の文章中に記載されているので、コントロール60分の10が投与群だと60分の20ということで、3分の1くらいということです。

○梅村座長　これは有意なわけですか。

○塚本専門委員　significantでincreasedという記載になっています。

○梅村座長　ただ、背景データの60分の20くらいはよく見られるという話なのですね。

○塚本専門委員　はい。追加2の論文の474ページの「TABLE 3.」のところですけども、

「Incidence of inflammation」を見ますと、48～80%、「Dorsolateral lobes」ですが、そういう記載がありますので、背景データ内でいいかと判断しました。

○梅村座長 自然発生の場合は、場所もすごく特定されているのですかね。

○塚本専門委員 自然発生はDorsolateralは多いのですけれども、Ventralですと8.5～18.4%、場所によってもかなり違うようです。

○梅村座長 今回この実験で見られた前立腺炎は、やはりDorsolateralなのですか。

○塚本専門委員 そこまで書いていなかったと思いますが、高須先生、どうでしたか。

○高須専門参考人 場所までは書いていなかったように思うのですけれども、少なくとも病変の程度自体は似たようなものだったというのが、考察中ですが、118ページの右側の欄の上のほうの黄色になっているところにそのような記載があるので、確かにこの直接の背景データというものと比べてではないのですが、程度とか、そういったものに余り差がなかったということを考慮して、自然発生というか、そういうものの変化ではないかとは考えてもいいかなと思いました。

○梅村座長 用量が1つだから、他のが見られないので、なかなか難しいですね。

○高須専門参考人 確かにそうです。

○梅村座長 単用量なので病変の解釈もなかなか難しい部分もありますので、無理に影響がなかったと言いつける必要はないのですが、もし言えるのであれば、有用な情報にはなるので、もし記載できるのであればと思い、提案させていただいたのですけれども、やめておきましょうか。

○中江専門委員 座長のおっしゃったとおりで、これが本当に意味のあるものかどうかを判断するのは難しいです。難しいけれども、背景データの範囲内とは言えるものの、背景データがこれだけばらついていけば何でも入ってしまうので。自然発生病変だからそれでいいではないかという発想なら、それはそれでいいのですけれども、この試験そのものはコントロールの発生頻度がそれこそ背景データの中に落ちているので、これは大丈夫な試験ですよという判断ができて、同じく背景データの範囲といえども、さらに重篤度も大して変わらないと書いてあるけれども、わかりませんが、頻度が2倍になっているわけです。

これは背景データの中からもう別にそんなの、しかも自然発生病変だからいいではないかと言うのなら、用量相関性がわからないのでなんですけれども、それはちょっと乱暴かなという気はします。それは次のLGLの話も同じで、確かにFischerでは出て当たり前です。逆に言えば、コントロールで出ているのは、だから正しいわけです。それが化学物質をやったことによって、頻度がふえたり、程度が悪くなったり、明確にしているのであれば、それはその試験の中において影響したと見るのが普通であって、それも背景データの中ですからと言われても、2倍になったり何倍になっているものをeffectがないと言うのはちょっとつらい。

先ほども言いましたが、医薬品の場合はこういうのは割と重視するので、それは食品でも一緒じゃないかと思います。もちろん、そのNOAELはとりようもないし、これ

が本当に毒性かどうかの判断も難しいですけれども、今のこの書き方では著者らは非常にネガティブな書き方をしているので、それを追認したようになってしまうから、それはそれでどうよ、というのは座長の御指摘のとおりです。私も何か書いてほしいと思います。

○梅村座長 わかりました。担当の先生方からは所見を入れるというような御意見はなかったのですが、あえて議論をしてみたわけですから、原案でも73ページの14行目からですが、「本専門調査会としては、本試験は単用量の試験であるため、NOAELは得られないと判断した。」ということによろしいですか。

高須先生、何か。

○高須専門参考人 そうすると、この病変はいろいろと私の考えとかを書かせていただいたのですけれども、単用量でもあるし、背景データも直接比較できているわけではないので、詳細はわからないという形で。

○梅村座長 単用量なので、どちらにしても、それが病変だとわかったとしても、NOAELはとれないわけなので、ただ、書きぶりの中で少し情報として500 ppmを慢性で投与すると起きるのだとか、何も起きないのだなという情報がここに加えられれば、より良いかなということだけだったので。

○高須専門参考人 結果は結果として書くような形で、結論は判断できないというような。

○梅村座長 それは淡々と原著を写して、何か入れますか。

○中江専門委員 さっきも言いましたが、今の書きぶりのままだと、著者はこれこれの変化があったけれども、それは影響ではないと主張しているということを書いてあるわけです。それについて触れなければ、うちらもそうしたよになってしまうので。

○梅村座長 我々は、その病変についてはわからなかったというようなことを書かないとだめですね。よろしいでしょうか。

○吉田委員 LGLについてもよろしいですか。この次にされますか。

○梅村座長 やらないです。

○吉田委員 そうしたら、もとの122を拝見しますと、これはもともと臭化メチルを投与した試験のpositive controlとして置いているということで1用量なのですけれども、LGLに関しましては、今、拝見していましたら、確かにコントロールが低いです。コントロールが低くて、ある用量では50分だか60分の8というところがあって、有意差があって、増えたよというのが60分の11なので、Fischerですからね、ということをもとに、Fischerの発がん性試験をした人は嫌というほど思っていて、ある意味では脾臓がぱんぱんになって、すぐに死ぬような病変になったのか、脾臓の中で若干出てきたものを拾ったかとか、そういうことによってincidenceは変わりますけれども、私は、これは何か対照群が低かったのかなというのが、Fischerの発がん性試験を見てきた者の印象です。恐らく座長もFischerを随分ごらんになっていますね。

○梅村座長 私は前立腺炎もそういう印象なのです。ただ、それを強く主張できるこれ以上のデータがないし、今ここにその判断を持ち込む絶対的な必要性も今のところはないの

で、不明であれば不明ということでよろしいかなと思いますけれども、よろしいですか。
ありがとうございます。

ここまで読んでもらったので、続いて、よろしくお願いします。

○鹿田係長 続きまして、生殖発生毒性につきまして御説明させていただきます。74ページの13行目をお願いいたします。

15行目から、ラット三世代生殖毒性試験でございます。ラットに臭化ナトリウムを投与する三世代生殖毒性試験が実施されております。

75ページの3行目以下の表38-2のような毒性所見が見られたとされております。

76ページの19行目以降の2段落に、この試験に対する追加情報を記載いただいております。

33行目から、本専門調査会としての御判断をいただいております。本専門調査会としては、親動物に対する一般毒性に係るNOAELは300 ppm、生殖発生毒性に係るNOAELは1,200 ppm、児動物に対する毒性に係るNOAELは1,200 ppmと判断したといただいております。

続きまして、ヒトにおける知見について御説明させていただきます。77ページでございます。介入試験が3つございまして、いずれもJMPRの評価に用いられているものでございます。

4行目でございますが、1つ目の介入試験として、ヒトに臭化ナトリウムを経口投与し、内分泌系に対する影響を調べた試験が実施されております。9行目に投与に関連した影響は認められなかったとされております。

12行目から、本専門調査会の御意見をいただいております。この試験は単用量のみで実施されており、NOAELは得られないと判断したといただいております。

続きまして、2つ目の試験でございます。16行目以降、ヒトに臭化ナトリウムを経口投与する試験が実施されております。22行目のような所見がございます。

こちらにつきまして、本専門調査会としての御意見をいただいております。78ページの6行目、本専門調査会としては、本試験におけるNOAELは臭化物として9 mg Br/kg体重/日と判断したといただいております。

3つ目の介入試験でございます。10行目から、ヒトに臭化ナトリウムを経口投与する試験が実施されております。15行目以降のような所見が見られたとされております。

本専門調査会の御意見もいただいております。19行目、本専門調査会としては、本試験におけるNOAELは臭化物として9 mg Br/kg体重/日と判断したといただいております。

23行目以降にまとめをいただいております。JMPRはNOAELを9 mg Br/kg体重/日としており、本専門調査会としても、ヒトの知見におけるNOAELは臭化物として9 mg Br/kg体重/日と判断したといただいております。

以上でございます。御審議をよろしくお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございました。

それでは、生殖発生毒性は宇佐見先生、お願いします。

○宇佐見専門委員 生殖発生毒性ですが、親動物に対する影響については、先ほどから反復投与でも出ていましたように、内分泌系への影響でthyroxine濃度と副腎の重量に出ているということでNOAELは300 ppmです。生殖毒性については受胎率の低下などが4,800 ppm以上で出ているということでNOAELは1,200 ppmです。児動物に対する毒性については生まれた児動物の体重の低下などが4,800 ppm以上で出ていますので、NOAELは1,200 ppmということで、76ページの33行目以降にあるような結論になっております。

訂正していただきたいのが、表38-2のところで、副腎相対重量の減少が4,800 ppmと19,200 ppmのところに書いてありますが、19,200 ppmに関しましては臓器重量に関するデータはありません。1,200と4,800 ppmでの副腎相対重量の減少ですので、これらの所見を下にずらして下さい。他との書きぶりの統一ということで、他では用量がどれだけ以上で何とかというような書き方をしているので、ここも1,200 ppm以上で雄のチロキシンとF₀雌の所見を記載して、その上の用量では記載しなくてもいいです。4,800 ppmのところでは受胎率の低下、19,200 ppmでは受胎率0%という表の書き方にしたほうがすっきりして、他との統一感もあるのではないかと思います。

以上です。

○梅村座長 北條先生、追加に何かございませんか。

○北條専門委員 私は特に追加のコメントはございません。

○梅村座長 表38-2の下2つの用量、血清thyroxine濃度が低下していると以前は記載があったのですが、これが消された経緯はどういうことだったのでしょうか。

○宇佐見専門委員 余りにも低い用量でも有意差がでていまして、グラフを見ると対照群が高いのかなというような、なだらかでなくて、ぽこんとなっている感じがします。他の試験と比べても非常に低い濃度での影響ということもあって、再現性がないというのをわざわざこの著者が書いています。

○梅村座長 これは一般毒性のほうの「(e)」の試験ですか。

○宇佐見専門委員 再掲なので多分出てきています。

○梅村座長 そうですね。69ページの「(e)」の試験の中でも同じ試験なのですか。

○宇佐見専門委員 同じかどうかははっきりしないのですけれども、試験をした人は同じです。

○梅村座長 その点、再現性がないという形で、つまり「(e)」のほうの試験では、この用量でこういう変化がなかったのか、ということでしたか。

○宇佐見専門委員 全体的にそのような形で、他の試験も含めてというような感じです。この試験の中だけでもなく、内容的によくわからなかったのですけれども、他の試験でもそんなに低い濃度で出ることはないということになっています。

○梅村座長 そのあたりはまとめの中で述べなくてもよろしいでしょうか。

○宇佐見専門委員 特に私は必要はないと思います。

○梅村座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 宇佐見先生のご指摘の点につきましては、文献60の388ページのevaluationで述べられているかと存じます。評価書案では、76ページの2行目から、著者の考えとして記載しております。

○梅村座長 2行目から書いてあるのは著者らの意見ですね。

○高橋課長補佐 はい。著者らの意見です。いつもと同じ記載方法ですが、所見を記載し、著者が毒性としなかった理由がある場合は、所見に続き、このように記載させていただいております。

○梅村座長 そこに対する調査会の判断は入れなくていいのでしたか。つまり下がったのは事実だけれども、著者たちはこういう理由で、それは再現性がなかったので毒性ととらなかったという判断をしているのですね。そのあたりを調査会として是認したのかどうかというあたりの記載は必要ないのかなと。それはいいのですか。

○高橋課長補佐 通常、著者の判断と調査会の判断が同じ場合は特に記載していないと思います。

○梅村座長 わかりました。

それでは、76ページの33行目からまとめがあるのですが、これを含めて何か御質問はございますでしょうか。親動物とか一般毒性に係るところは先ほどの反復投与と同様の変化も出ていて、NOAELも同じ数値になっているのですが、よろしいですか。「毒性（発生毒性）」という書き方はこれでいいのですか。この前ちょっとそういう話もありましたね。

○宇佐見専門委員 気になるのですが、よく書き方が変わっているので、事務局のほうで全体を見て統一していただければいいです。

○梅村座長 宇佐見先生と北條先生に御相談いただいて、書き方を統一したほうがいいかなと。ちょうど前回の調査会でもそのようなお話があったかと思いますが、よろしくお願いします。

では、生殖発生毒性まではよろしいですか。

それでは、続いて、ヒトにおける知見ですけれども、祖父江先生、よろしくお願いします。

○祖父江専門委員 ヒトにおいて臭化ナトリウムが精神科領域の薬として使われているので、介入実験が可能なわけですが、同じ著者らによって3つ、介入試験がされています。

1つ目が、臭化ナトリウムの用量が1 mg Br/kg体重/日なので、用量関係は検討できないということですが、その他2つの介入試験、「b.」の試験と「c.」の試験、これに関しては用量が0、4、9 mg Br/kg体重/日ととられています。この9 mg Br/kg体重/日というのが薬剤として使われるレベルの大体3分の2くらいの血中濃度になるレベルのようです。

「b.」の試験では若干所見が得られておりまして、4 mg Br/kg体重/日で散発性の悪心、9 mg Br/kg体重/日でT₃、T₄の有意な増加、それから、脳波、さまざまなスペクトルバンド

のパワー及び平均周波数のシフト、これが統計的には有意であるということになっております。

ただ、著者らは特に、まず4 mg Br/kg体重/日のほうは悪心というのがかなり主観的なendpointといいますか、所見なので、これをもってNOAELを設定するということはなかなか難しいと思います。9 mg Br/kg体重/日の所見に関してどう考えるかなのですけれども、著者らはこの変化が全て正常の範囲内であったと。within normal limitと書いてありまして、血清のthyroxine T_3 、 T_4 もそうですし、脳波の所見についてもwithin normal rangeであったということで、生物学的に見て正常な範囲内の変化であるということで、所見としてはなかったというような判断でNOAELを9 mg Br/kg体重/日、病理的なものはなかったという判断をしているようです。

介入試験③のほうも追試のような形で女性だけをとって同じことを行い、脳波について特に所見がほんのわずかなということで、わずかな影響が見られた。ですから、解釈としては何も所見はなかったということで、これも9 mg Br/kg体重/日をNOAELにしているということです。

これはどう考えるかということなのですからけれども、先ほどの議論からすると、 T_3 、 T_4 に関しては動物実験等でも見られている所見ですので、拾うという形の判断もあるかとは思いますが、所見の有意な増加、そこの大きさと濃度の正常範囲ですね。within normal limitの範囲というものの量的な兼ね合いだと思いますけれども、原データを見てもらおうと、資料57の414ページの「TABLE 5.」が T_3 、 T_4 、freeの T_4 も入っています。それから、TBG、binding globulineの値の「TABLE 5.」の上からmale、下からfemaleで、それぞれのが0、4、9 mg Br/kg体重/日というレベルで書いてあり、femaleのほうの T_4 の9 mg及び T_3 の9 mgで前後の変化が有意であったと。115 nmol/Lが111 nmol/Lになり、 T_3 については1.8 nmol/Lが2.1 nmol/Lになっているということです。

正常範囲というのはどの程度かということ、 T_4 に関しては58～161 nmol/Lというのがwebに出てくる正常の範囲であり、 T_3 に関しては0.9～2.8 nmol/Lというところのようです。15 nmol/Lあるいは0.3 nmol/Lといったくらいの変化をどう考えるかということですからけれども、within normal limitであり、生理的な変化であるということを覆すような積極的な理由はないのかなと私は思います。

さらによく見てみると、これは星印が2つついているのが、有意水準としては0.01ですが、どうしてそんなことをしているかというと、恐らく多重性の調整だと思います。星印1つついているのが0.05で有意水準ですけれども、そうするとfreeの T_4 の9 mg Br/kg体重/日のところ、0 mg Br/kg体重/日の T_3 のところも前後で変化しているということなので、0 mg Br/kg体重/日の T_3 も5%有意水準でいけば変化しているというようなところなので、値としてはそれぐらいの変化が対照群でも起こるということで、所見としてはとらないという判断でいいのではないかと思います。

JMPRのほうもそれを反映して9 mg Br/kg体重/日をNOAELと判断しているということ

ですので、それも参考にした上で本専門調査会としても9 mgがNOAELということではないかと判断します。

○梅村座長 ありがとうございます。

このヒトにおける所見は介入試験が3つあるのですけれども、特に2つ目と3つ目の試験で用量が振られていて、そこから幾つかの所見は出ているけれども、正常範囲内ではないかという御判断をいただいているのですが、いかがですか。コメントはございますか。よろしいでしょうか。

JMPRもそのような判断をしたということにはなっているのですが、よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、ヒトにおける知見まで済みましたので、引き続き、DBDMHの参考資料のところですか。

○高橋課長補佐 DBDMHの参考資料の部分と、摂取量の項目も続けて御説明させていただいてもよろしいでしょうか。

○梅村座長 どうぞ。

○鹿田係長 それでは、引き続きまして、78ページの30行目以降、DBDMHの知見でございます。

DBDMHは次亜臭素酸水の原料ですが、これを被験物質としたもので、皮膚への塗布によるものであるということから、参考資料として記載いただいております。

アレルギー性につきまして、79ページの2行目のような2つの知見がございます。また、先ほど御紹介のとおり、DMHのアレルゲンの知見がございます。

続きまして、一日摂取量の推計等でございます。79ページの29行目でございます。

80ページの2行目以降ですが、次亜臭素酸、DMH、臭化物、トリハロメタン、臭素酸塩について品目ごとに残留の試験の知見の記載がございます。

次亜臭素酸が80ページの6行目、DMH、臭化物については82ページの2行目以降にそれぞれ、牛肉における残留量や牛肉を処理したドリップ液中の含有量につきまして、残留試験が記載のとおりでございます。

トリハロメタンにつきましても86ページの14行目以降に記載のような試験がございます。

88ページの6行目から、臭素酸につきまして記載のような試験がございます。

続きまして、一日摂取量の推計でございます。89ページの2行目以降、国際機関等における推計の記載がございます。

まず、FAO/WHOにおける推計ですが、それぞれDMH、臭化物、トリハロメタン、トリハロメタンについてはDBCM、BDCM、臭素酸について、90ページの30行目の記載のとおり、摂取量の推計がなされております。

FSANZにおける推計につきましても、90ページの32行目以降に記載がございます。

91ページの8行目から米国における摂取量の推計が、記載のような方法を用いて推計が

ございまして、まとめといたしましては、95ページの9行目にEPAによる推定一日摂取量のまとめが表46のような形でまとまっております。

96ページの2行目以降、我が国における摂取量推計が実施されておまして、国民健康栄養調査を使い、指定等要請者による推計が実施されておまして、その結果が12行目の段落で、それぞれDMH、臭化物、ブロモホルム、臭素酸について一日摂取量の推計がなされております。

なお、18行目でございしますが、マーケットバスケット法による臭化物の摂取量調査が行われておまして、1人当たり臭化物の一日摂取量は約12 mg/人/日とされております。

なお、22行目以降に本専門調査会としての一日摂取量の推計の判断を記載いただいております。また、天然由来の食事由来の臭化物の摂取量と添加物次亜臭素酸水の使用に由来する臭化物の摂取量についての比較の考察を29行目以降にいただいております。

DBDMHと一日摂取量の推計等に関する御説明は、簡単ではございますが、以上でございます。御審議をよろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、DBDMH、参考資料として載せているのですが、アレルギー性についての審議をしたいと思いますが、亀山先生、よろしくお願いいたします。

○亀山専門委員 参考資料のDBDMHのアレルギー性の論文が2つありまして、123と124です。1つ目はウサギの皮膚一次刺激性試験であります。こちらに関しては3例やっていますが、最初に皮膚刺激性があると認められているのですが、これは実験によって結果が異なっておりまして、最後に24時間後に所見が認められなくなったものもありますし、減少されたとの記載が書かれていました。

ただ、これはDBDMHは分解されてしまいますので、基本的には参考資料ということになっています。モルモット皮膚感作試験は24時間、48時間で後半スコアが0.5以上を示すことは認められなかったという記載で、皮膚感作性物質は考えないと判断されているという結果であります。

あと、机上配布資料で一番最後のほうに添付されておりますけれども、これはDMHですから、分解されて残っていると想定されるものの抗原性試験を膝窩リンパ節assayで測定しているものであります。基本的にはヒダントイン化合物とチオヒダントイン化合物、23化合物を試験しているものでありますけれども、お手元の机上配布資料1の1,000ページで、Hydantoinの「4.」がDMHに当たると思いますが、このDMHだとC57BLとBALB/cで行った場合、PLNのassayがpositiveに起こっていないと判断されます。若干ふえているように思いますが、有意な差ではないと結論しております。基本的にこの論文では、この5-1の2つのフェニル基がこのPLNの増殖には必要だと結論づけておりますので、ここはメチル基でジメチルなので、基本的には抗原性はないと判断している論文であります。

○梅村座長 これはそのDMHの項に入れなくてもよろしいのですか。

○亀山専門委員 アレルギー性のDMHに入れてもいいのではないかと思います。

○梅村座長 それは改めて後ろに戻って書き加えるということになりますか。

○ 穂山専門委員 アレルゲン性のところの括弧でDMHです。

○ 梅村座長 アレルゲン性でまとめるのですか。

○ 高橋課長補佐 項目のまとめ方は、穂山先生と相談させてください。

○ 梅村座長 この情報というか結果は、入れ込むことは入れ込むのですね。

○ 穂山専門委員 情報としてはいいのではないかと思います。

○ 梅村座長 ありがとうございます。

参考資料として提示させていただいたDBDMHのアレルゲン性と、今、紹介していただきましたDMHの抗原性の内容について、何か質問はございますか。よろしいですか。

それでは、一日摂取量の推計等に入りたいと思います。これも済みません、穂山先生、よろしくお願いします。

○ 穂山専門委員 一日摂取量の推計に関しましては、事務局からの御提案の文章を直したところでよろしいかと思っています。森田専門委員から幾つかコメントがありますけれども、佐藤専門参考人のほうで答えになっています。

○ 梅村座長 佐藤先生、森田先生からの御質問で、森田先生はいらっしゃらないので、質問等も含めて御説明いただけますか。

○ 佐藤専門参考人 私のほうでご質問の意図が一部わからないようなところもあったので、失礼します。

まず、79ページ、森田先生から「①残留量の計算に、結局は、牛肉と鶏肉の水分吸収率しか用いておらず、各実験における残留量の推定値はどうしたのか、なぜ、それらの値を無視したのかは、不明です」ということに関しまして、資料を拝見しますと、水分吸収率を用いているのはFDAの評価で用いられた資料の記載でありまして、指定要請者はFDAの評価を尊重して、それをもとに米国のDMH、臭化物、プロモホルム、臭素酸の一日摂取量について推計されているので、そういうことかなと。それ以上のことはちょっと。自分たちの結果よりもこちらのほうが過大な見積もりとなると考えて、こちらをとったのではないかと思います。

「②抽出液が検出限界以下だった時の食肉中残留量の求め方も、単にサンプル重量などから求めているだけなのではないでしょうか」という御質問で、確かに「②」につきましてもそのとおり、サンプル重量から求めているということになるのですが、検出限界よりも低い場合は結局、検出限界の値を過大な見積もりとして計算に用いるのは、殺菌料では一般的な方法なのではないかと思います。

「③抽出液が検出限界以下だった場合、逆に食肉中に取り込まれるといった可能性は、この成分に関してはないのでしょうか」という御質問に対して、私が実験をしたわけではないので証明しなさいと言われても困るのですが、一般的に考えると表面の殺菌を行う場合水溶性のDMHや臭化物は、表面よりも中にどんどん浸透していくとかいうことは考えにくいのではないかと思います。

「④単純に重量比のみで水分吸収率を求めておりますが、そのような計算でよいのでし

ようか」という御質問につきまして、ここはどこの部分なのか、森田先生に直接お話を聞いてみないとわからないところでした。

「⑤現状では、残留量計算が妥当であるかどうかの判断が難しいと考えております」という御質問なので、先生がそうお考えだとすると、どういうデータでどういうふうに判断をすればいいのかというのは、先生にお示しいただければということで、このような回答をさせていただきました。

○梅村座長 先ほども御説明いただきましたけれども、殺菌剤等で使われているやり方としては一般的なものなのですか。

○佐藤専門参考人 一般的というのはなかなか難しいのですが、この方法が否定されるものではないのではないかと。こういう考え方で、こういう計算をするのはある意味、妥当なのではないかなと。まず、次亜臭素酸は非常に分解性が高いので、そこは問題なくて、臭化物も一般的にあるものなので、ということで、今回読んだところでは特に問題はないかと思いました。

○梅村座長 その他に全体を通して何か御説明をここはしておきたいということとか、表記は後のほうですか。

○高橋課長補佐 森田先生からの御質問に佐藤先生からお答えいただいている部分が、冒頭以外にも幾つかございますので、もし必要であれば御説明いただければと思います。

○梅村座長 御説明いただけますか。一つ一つに丁寧にでなくても、ポイントだけでもよろしいので、お願いします。

○佐藤専門参考人 今回、内容について全然説明されていないような気がするのですが、そこはよろしいですか。

○梅村座長 説明をしてもらったほうがいいのかと思います。

○高橋課長補佐 記載内容につきましては、事前に先生方にご覧いただき、修正をいただいた上での記載でございますことから、時間の都合もあり、詳細な説明を省略させていただき、申し訳ありません。森田先生はきょう御欠席でございまして、審議の結果をフィードバックさせていただきたいので、御質問の回答について簡単にご教示頂ければと存じます。

○梅村座長 だから、通常の方法でやられているのだろと思うのですが、ある人から見ると少し、ここはどうなのかみたいなのところがあるのだろと思うので、そのあたりを重点的に説明していただければと思います。

○佐藤専門参考人 うまく説明できるかどうかわかりませんが、81ページの森田専門委員の御質問で、「『筋肉組織及び脂肪組織とも、次亜臭素酸濃度は急速に減衰すること』が明確にされないと、食肉中に残存するかどうか不明と考えます」という御質問ですが、実験自体が結局、肉を入れた浸漬液中の次亜臭素酸の有効臭素濃度が急速に減少するというを示している実験ですので、肉の外側にある次亜臭素酸がどんどん分解されているということは、肉片には残存しないと考えていいのではないかと思います。

○梅村座長 それ自身がもう不安定だということですね。

○佐藤専門参考人 はい。次に82ページの一番下の囲みですが、「以降、表面抽出液のDMH残留量が検出限界以下という結果から、食肉中の残留量を計算できる根拠が不明です」ということですが、先ほど御説明したとおりで、DMHは水に溶けるので、まず表面に付着している部分が抽出されてくるので、そこも検出限界以下ということは食肉中の残留量はそれよりもさらに低いと考えていいのではないかと考えております。

さらに84ページの「③牛肉を処理したドリップ液中の含有量」の報告から、結局これはDMHがどこに行くかということ調べていると思うのですが、そのドリップ液中にほとんど理論値に近い量が移行していますということなので、DMHに関しては食肉に残るということはないのではないかと考えております。

83ページにつきましては、「文献153では、それぞれの食肉における農薬等の汚染についてまでは、不明であるので、国内の自然状態の食品の濃度もこの程度かどうかは不明」という御質問なのですが、今回の153につきましては、臭化物がDBDMH以外に由来だということを裏づけるものとして引用されているので、御質問の意図がわからないということで回答させていただきました。

大体そんなところですよ。

○梅村座長 あと、82ページの5行目の佐藤先生からの注意というか。

○佐藤専門参考人 これは単に、臭化物は最初に議論があったと思うのですが、臭化物では Br^- だということを念のために書いたということで、臭化物と書いてある場合に、臭化ナトリウムみたいに実際の塩という場合とイオンという場合の両方があるのですが、大体実験においてイオンクロマトグラフィーで分析するときはイオン Br^- なので、ということを書いております。

○梅村座長 ここのあたりは事務局。

○高橋課長補佐 佐藤先生がおっしゃるとおり、冒頭の「品目の概要」の項目での「臭化物」は、臭化ナトリウムや臭化カリウムを念頭においた「臭化物」ですが、残留及び摂取量の項目での「臭化物」は、臭化物イオンのことかと思しますので、また先生方と相談しながら、残留等の項目の記載にはイオンをつけるなどをして、改めていきたいと思っております。

○梅村座長 よろしくをお願いします。

亀山先生、追加で何かございますか。

○亀山専門委員 特にありません。

○梅村座長 この一日摂取量の推計等について、その他の委員の先生から何か御質問はございますでしょうか。駆け足で進んでしまいましたが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、評価の最後まで行ったのですが、前回まで一度審議している内容は修正を受けていますので、今回改めて修正の確認等をしていきたいと思っておりますが、今回、事務局よりその点の説明をお願いできますか。

○鹿田係長 御審議ありがとうございました。それでは、一番最初に戻っていただきまして、品目の概要のところから、また御説明させていただければと思います。

6ページをお願いいたします。品目の概要等につきましては、記載場所の移動等の形式的な修正等が主でございまして、例えば11ページのFCNに基づく知見についての追記などをいただいております。

続きまして、体内動態でございます。20ページ以降でございます。こちらにつきましても臭化物の体内動態のまとめを追記いただきまして、24ページの6行目に記載のような形でまとめを追記いただいております。

26ページの2行目以降の遺伝毒性につきまして、まとめの文章を御修正いただいております。

以上でございます。御審議をよろしくをお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

まず、品目の概要のところです。穂山先生、修正箇所等について御確認いただけましたか。

○穂山専門委員 かなり修正が適切に行われていると思います。特にコメントはありません。

○梅村座長 ありがとうございます。

久保田先生はいかがでしょう。

○久保田専門委員 TBAの書き方のところだけなのですが、11ページの4行目を佐藤先生と中江先生が御議論いただいて、チオバルビツール酸反応物質に修正されてよかったと思います。上のところに反応性物質と「性を」入れたほうがよいのかという佐藤先生からの御質問があるので、ここはこれでよろしいかどうか、中江先生に御意見をいただければと思います。その下の6行目もTBARSに修正され、はっきりしたのではないかと私も思います。それ以上の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。

先に中江先生に聞いてしまいます。TBARSのところの日本語。

○中江専門委員 どちらでもいいです。余り「性」は入れませんが。

○梅村座長 わかりました。それでは、この記載ということで、佐藤先生、何かございますか。

○佐藤専門参考人 特にありません。ありがとうございます。

○梅村座長 よろしいですか。他の委員の先生で、この品目の概要について、何かお気づきの点等はございますでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、引き続いて、体内動態ですけれども、頭金先生、よろしくお願いします。

○頭金専門委員 体内動態については、先ほども御説明がありましたように、20ページからになります。まず、DMHに関しましてはほとんど修正はありません。

22ページ目からの臭化物については、まとめのほうで先ほどの反復投与毒性試験のとき

にも議論になりましたように、低塩化物飼料を投与したときの臭化物の動態につきまして、24ページの6行目から、ここの部分を少し修正しました。塩化物の摂取量が低いほど、臭化物の血漿中濃度が高くなり、塩化物が臭化物の排泄に影響を及ぼすと考えられたということです。これが先ほどの反復投与毒性試験で参考データとした根拠になるということで、ここを書き加えたということでございます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

この体内動態のところで、他の委員の先生で御質問等はございますか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

○梅村座長 遺伝毒性は戸塚先生。

○戸塚専門委員 前回の審議を踏まえて指摘した箇所、例えば括弧が抜けているとか、カンマがないとか、そういったところを中心に訂正していただきました。まとめの文章は単に文言を修正したというだけですので、特にこの記載で問題はないと思います。

○梅村座長 山田先生、いかがですか。

○山田専門委員 こちらは試験もたくさんありますので、これでいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。どうしますか。

○鹿田係長 引き続き御説明をよろしいでしょうか。

それでは、引き続きまして、反復投与毒性以降の部分について御説明させていただきます。一度御審議をいただいたものであり、また、修正箇所につきましても事前にご確認を頂いておりますので、前回までの調査会で議論になった点のみ御説明させていただきます。

まず、慢性毒性試験の「(c)」の試験でございます。43ページ以降でございます。こちらにつきまして、生存率に関しての所見の取り扱いが御議論になったかと思いますが、こちらにつきまして、高須専門参考人より45ページのような御意見を頂戴しておりますので、後ほど御審議をいただければと思います。

続きまして、生殖発生毒性試験に関しまして、56ページの「d. ラット発生毒性試験」と57ページの21行目「e. ウサギ発生毒性試験」につきまして、催奇形性という文言を評価書案に記載するか否かというところで、前回の調査会で議論になったかと思いますが、こちらにつきまして、先生方に御審議いただければと思います。特に、こちらの2点につきまして、よろしくお願いします。

簡単ではございますが、御説明させていただきました。他の修正部分につきましては、事前に、先生方に御確認、御了解をいただいている修正でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、反復投与毒性のほうは、今、事務局から説明がありましたように、前回のペンディングにしてしまったことですが、(c)の試験です。

この試験から顎下リンパ節の過形成を毒性影響として、その結果、NOAELは300 mg/kg 体重/日で皆さんの同意はいただきました。他の書きぶりとは符合させるためにNOAELの根拠をこの顎下リンパ節過形成ともう一つ、生存率が少し下がっているということで、そのことを入れるのかどうかというところの判断がペンディングになっていたのです。その点はいかがでしょうか。

高須先生、データを書いているので、まず先に説明をいただけますか。

○高須専門参考人 そのときに実際の数値がどれくらいかというお話もあったかと思うので、原著というか文献に書いてある数字を基本的にコメントに書いてあります。下がっていると言っているのが、雄の数字としては60分の19というものです。これと平均の生存期間の626日というのが下がっている。ちなみに統計学的事実としては、その生存期間の626日というのが有意に短いという報告であります。

ただ、下に背景データとして一緒に載っていたのが、雄の生存率が33～63%ぐらいで、生存期間としてはそのようなrangeがあるとも書かれているということと、死因としては全体として下垂体腫瘍が最も多くて、他に雄で慢性腎症みたいなものがあったということがありますが、いずれの群でも割合としては大体40～50%ぐらいです。

○梅村座長 先生の御意見は。

○高須専門参考人 背景データの60分の19、数字だけを言うとぎりぎり入らないという感じになってしまうのですが、死因のほうで何か特定のものが著しくふえているような感じもなかったですし、生存期間でも有意だということですが、このhistoricalなrangeからいくと、ちゃんと中に入っているということから考えて、塚本先生の御意見を支持するような形でいいかなと思います。

○梅村座長 今お話がありましたけれども、塚本先生もそのような御意見ということですね。この点についてコメントはありますか。いかがでしょうか。

繰り返しになりますけれども、NOAELの根拠を顎下リンパ節過形成以外にも求めるかということですが、よろしいでしょうか。担当の先生方は程度が低いし、historical dataから比べれば、その範囲内に入っているし、死因の特定も偏りが無いということなので、顎下リンパ節過形成の発生をもってNOAELを判断したという書きぶりにするという御提案ですが、よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、もう一つの点は生殖発生毒性なのですが、実験の「d.」と「e.」、ラットの発生毒性試験とウサギの発生毒性試験で認められた催奇形性についてですが、宇佐見先生、よろしくお願いします。

○宇佐見専門委員 「d.」の試験ですが、57ページになります。まとめのところをいろいろ書いていただいているのですが、57ページの1行目にも書いてある催奇形性につきましては、著者の結論を是認するというでよいと思います。この奇形が具体的にどのような奇形であったのかは書いていないのですが、投与量が4,500 mg/kg体重/日と非常に高いことと、一般的に肋骨が曲がっているような奇形というのは、生まれてから治ってしまうよう

なものであると言われているものが多くて、余り奇形ととることもありませんので、これを是認していいかと思います。

そういったことを考えますと、11行目からのまとめにつきましては、このように細かく書かなくても、「本専門調査会としては」の後から、2,000 mg/kg体重/日まで削除してしましまして、「本専門調査会としては、2,000 mg/kg体重/日以上」と続けて下さい。また、ここに母動物のことにについて書いていなかったのも、母動物の体重減少というののも加えてください。「胎児における体重の減少及び各種変異の出現頻度に基づいて、」の後もまた削ってもらって、母動物に対する云々の最後まで何々と判断したというような書き方でよいと思います。催奇形性につきましては、催奇形性については認められないと判断したと結論していいと思います。

ウサギの試験につきましては、59ページの14行目からのまとめですが、かなり高い投与量でしか出ていませんので、ここに事務局案で書いてありますような内容でよいと思います。ただ、催奇形性を生じさせる可能性というところの文章が引っかかりますので、催奇形性を示す可能性があると考えた、というような結論でよいと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

北條先生、何か追加でありますか。

○北條専門委員 宇佐見先生のお考えで、特に追加のコメントはございません。

○梅村座長 この点については何か、どうぞ。

○中江専門委員 57ページのラットの11～15行目までの書き方が今の御説明だとよくわからなかったのですけれども。12行目以降の肋骨の湾曲については催奇形性を示す可能性があると考えたのですね。その前の肋骨形成を骨格変異と考えたという書き方は、催奇形性があると書いているように読めますが。

○梅村座長 今、先生がおっしゃったところは削除です。本専門調査会としては、2,000 mg/kg体重/日というところから始まるのですね。

○宇佐見専門委員 はい。11行目の途中から15行目の途中までは削除です。

○梅村座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 前の56ページの表に入れていただいた所見が、調査会として毒性所見と判断したものになりますので、通常、御判断の文章は数字のみを書いていただくという形かと思います。したがいまして、母動物の一般毒性については数字のみを本文に記載いただき、何を毒性所見と判断したかは、56ページの表28-2でございます。

○梅村座長 ここに肋骨の湾曲が残っていてもいいのですか。

○宇佐見専門委員 というか、NOAELを書くときに根拠にしたことをわざわざ書かないという話ですね。さきほど76ページを見たときに、繁殖成績並びに何とかかんとかを書いてありましたから、どの程度まで書くのかがわからないのですが、その辺は事務局で調整していただいて、統一感があるようにしていただければいいと思います。

○高橋課長補佐 通常、反復投与毒性の記載ぶりも同様でございまして、毒性所見は表に記載し、本文には、NOAELの数字を書いていただくということかと思えます。

○梅村座長 NOAELの根拠は書かないのではないでしたか。

○高橋課長補佐 表に出てくる所見が、専門調査会の判断の根拠の所見として整理させていただいております。

○梅村座長 ただ単純にNOAELは何々でしたという。

○高橋課長補佐 反復投与毒性の項目ではそのように記載させていただいております。

○梅村座長 では、さっきの顎下リンパ節の過形成に生存率を加えるか加えないかは関係なかったのですか。

○高橋課長補佐 先ほどのご審議で、NOAELの根拠所見がどの所見であるかのご判断を頂いたと思えますので、生存率が毒性でないと判断されましたら、表から生存率という文言を削除させていただきます。

○宇佐見専門委員 76ページの33行目以降のまとめのところに、何かを根拠にしてと書いてあったから、それに合わせて言っただけなので、全体を統一していただければいいですということです。

○高橋課長補佐 個別の記載ぶりにつきましては、後日、御相談させていただきます。

○梅村座長 表に書くのは毒性影響と考えたことですね。

○高橋課長補佐 全体につきましても、あらためて確認いたします。

○梅村座長 そうでしたか。

○中江専門委員 混乱しているのですけれども、器具・容器のほうでは逆になっています。あちらでは添加物のことをよくあっちと違うと言っているのですけれども、どちらが正しいのかがよくわからない。何がわからないかという、表にする、しないというのは私も記憶が曖昧になっているのですが、個々のエピソードについて、著者はこう言っていますよとか、あるいはEPAはこう言っていますよということは書いてありますね。それに対して、それを調査会がそのまま、はいと言う場合は別に問題はないけれども、そうでない場合はたしか書いたと思います。

○梅村座長 そういう場合はそうですね。著者の判断と違ったときだけ書くということですね。そのままのときは黙ってNOAELを書くから、それはもうそれを是認したということになるということですね。

○高橋課長補佐 申し訳ありません。座長と中江先生のおっしゃるとおりでございまして、先ほどの私の説明が足りておりませんでした。

○梅村座長 中江先生、よろしいですか。

○姫田事務局長 文章のほうは専門調査会で多少違うかもしれませんが。ただ、表の中に入っているのはあくまでも毒性影響ととったものということで、そこだけは全部統一です。

○梅村座長 わかりました。高須先生。

○高須専門参考人 戻ってしまっただけで申しわけないのですけれども、42ページのマウスの慢

性毒性試験の項で、amyloidosisの発生率をどうするかという議論をしているときに、私が2つの対照群から有意になるというような御説明をさせていただいていたのですけれども、そこは説明不足で、誤解とか間違えた説明になってしまった可能性があるので、改めて、心臓と卵巣において2つの群から有意に発生率が増加したというのは、生存個体のデータとして上がっているということで、死亡個体、つまりoverallで全部含めたときですと、心臓だと上昇はするのですけれども、有意ではなくて、卵巣ですと片方のコントロール群から有意差がつくという変化になりまして、そこを私はごっちゃにして説明してしまった可能性があったので、コメントをしました。

○梅村座長 その線でいくと、今の表の書き方の議論に重なるのですけれども、42ページの表19-2の書きぶりはどうなのですか。これでいいのでしょうか。

○高須専門参考人 私の考えとしては、生存個体の結果ではありますが、長く最後まで生きたものでは確かに有意には高いし、全体をトータルとしても2〜3倍高いということで、私は所見としては入れてもいいと思います。

○梅村座長 この言葉もこのままで、生存個体で比較すると、などということは書かなくて、そのままでいいですか。

○高須専門参考人 ちゃんと書くなら、そうかなとは思いますが、いかがでしょうか。

○梅村座長 読みにくいですか。

○高橋課長補佐 記載方法につきましては、例えば脚注に記載するなど、また高須先生と相談させてください。

○梅村座長 よろしくをお願いします。結論は変わらないということですね。

○高須専門参考人 私はそう考えています。

○梅村座長 よろしいでしょうか。ありがとうございます。

他の修正部分も含めてどうでしょうか。全体としても何かございますか。よろしいでしょうか。

○高橋課長補佐 59ページ18行目のウサギの試験の催奇形性のご判断の記載でございますが、前回の調査会で、同腹児であるといったご議論もあったかと存じますが、その辺について、さらに修正が必要かどうかをご教示いただけますでしょうか。

○梅村座長 宇佐見先生、どうですか。

○宇佐見専門委員 同腹児だからとかいう話ですか。書くか書かないかという話なのか、その判断でいいのかという話なのですか。

○高橋課長補佐 そういった御議論が前回あったように思いましたが、特に修正いただくなくともよろしいでしょうか。

○宇佐見専門委員 私はいいのではないかと思います。

○梅村座長 北條先生、何かありますか。

○北條専門委員 今、手元にある現有の資料から判断すると、1,000 mg/kg体重/日以上ですか、かなりの高用量を投与した場合には、そういう可能性があるというような文言でよ

ろしいかと思います。

○梅村座長　そこで終わってしまうと印象的に何か問題はないですか。つまり閾値とか低用量とかいうようなことを加えると言い過ぎになってしまいますか。

○宇佐見専門委員　この文章で非常に高い用量を投与した場合に、ということにしていますので、その安全性から考えて、その下の用量がNOAELになっていることから、いいのではないかと思います。

○梅村座長　このままの文章でよろしいですか。

○宇佐見専門委員　はい。

○梅村座長　事務局、それで問題はないですか。これは高用量で、と書いてあるので、可能性は高用量でしかないけれども、実際はNOAELがあつて。

○宇佐見専門委員　試験の用量設定として、低い用量で試験をしてしまえば、催奇形性を示唆するようなデータを出さないで試験をすることが可能なような影響が出ているので、高い用量で出たからと言って問題になるものではないと思います。

○梅村座長　そのあたりはどうですか。それでいいですか。

○高橋課長補佐　先生方がよろしければそのようにさせていただきます。

○梅村座長　どうぞ。

○中江専門委員　催奇形性と発がん性は違うのかもしれませんが、発がん性あるいは遺伝毒性などの場合に、あるとした場合に、特に遺伝毒性ではこれこれのメカニズムだから閾値があるのだとか、secondaryだからいいのだとかいう判断をそこに書いています。発がん性の場合も非遺伝毒性であることが明確であった場合、発がん性については別にあるの、ないの、NOAELだのという話で淡々と載せますので。この場合、今のところは遺伝毒性がないので、基本的に催奇形性が遺伝毒性と関係があるかどうか、ダイレクトなつながりはわからないけれども、閾値があると考えるのであれば、ここは単純に高い用量で出ましたよというだけで、最後のところに書くのなら、高い用量ではあるけれども安全ですよという書き方をすることが多かったと思います。

ついでに言うと蒸し返すようで申しわけないのですが、よくわからないのは、ウサギのほうはそういう書き方をされていて、ラットのほうは消すとおっしゃった分で、どこでしたか。

○梅村座長　57ページの11行目。

○中江専門委員　消すとおっしゃった分なのであれだけれども、肋骨形成は骨格変異じゃないと考えるのですか。

○宇佐見専門委員　肋骨の湾曲ですか。

○中江専門委員　第十四肋骨形成。

○宇佐見専門委員　十四肋骨ですね。一般的には変異として捉えていて、これがたくさんふえてくると、さらに高い用量を投与したときに奇形が出るような物質もありますけれども、必ずしもそうではなくて、はっきりしません。その辺は北條先生のほうが詳しいかも

しれないので、説明していただければと思います。

○北條専門委員 肋骨の数がふえたりするというのは、ラット、ウサギともに背景的に結構、高頻度で出るような所見でして、通常は奇形とは判断しない所見で、通常は変異というような扱いに分類しております。

○梅村座長 中江先生、よろしいですか。

○中江専門委員 ということは、毒性所見じゃないのですか。

○北條専門委員 毒性所見ではありますけれども、奇形とは分類しておりませんので、催奇形性のpotentialの指標ではないと言えます。

○宇佐見専門委員 ですから、表28-2には所見として入っているのですけれども、著者が言っていることをここに書いているから、そういう話になってしまっているのだと思います。

○梅村座長 先ほどの話だと、ここは調査会の判断が入って取捨選択されている所見なので、抜くということですか。毒性所見はいいのですね。

○中江専門委員 発生毒性だけでも、催奇形性ではないということですか。

○宇佐見専門委員 著者らがそう判断しているということです。この所見から。

○中江専門委員 著者の話ですけれども、先生もそう判断しているということですか。

○宇佐見専門委員 そうです。だから、是認という形になります。

○梅村座長 どうぞ。

○吉田委員 宇佐見先生に1点御確認いただきたいのですが、58ページの表29-2ですけれども、高い用量だとウサギだと催奇形性が出る可能性。ただ、これは母毒性の発現量であるということでもよろしいですね。実を申しますと、他の物質でも催奇形性が出ることはあるのですね。でも、それが母毒性量だったか、胎児、母毒性がなかったかというのがある程度は目安になるので、これは母毒性のある量で出たということを議事録としてとどめたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○宇佐見専門委員 書く必要があるなら、書いてもいいと思います。

○吉田委員 書く必要がないのですけれども、議事録でそこを皆さんが確認しましたよということが。

○宇佐見専門委員 母動物に影響がある量での催奇形性であるかということですか。それはそうです。

○吉田委員 ありがとうございます。

○梅村座長 それはそうですというのは、母動物にも影響があったということですか。

○宇佐見専門委員 母動物に影響がある濃度でしか出ないような毒性であるということです。

○梅村座長 それはここに記載しなくて、議事録だけでいいのですか。

○宇佐見専門委員 吉田先生が議事録を残したいので発言して下さい、という話です。

○梅村座長 わかりました。

○中江専門委員 では、表29-2で、500 mg/kg体重/日投与群の仙椎前椎骨数27にわざわざ「骨格変異」とまで書いていますが、これは母動物の毒性が出ている量ですか。一般毒性のNOAELは500 mg/kg体重/日ですから、出ていない量ですね。

○宇佐見専門委員 これは奇形ではないので、それが低い用量で出るとことはしばしばあります。奇形が母動物に対する毒性より低い濃度で出るというのは、母動物に何も毒性兆候がないのに生まれてきたら児動物に異状があったというのは問題になるので、特に重視されるわけですがけれども、変異が発現するということしばしばはあります。

○中江専門委員 「骨格変異」とわざわざ書いていますが、いいのですか。

○宇佐見専門委員 それは、仙椎前椎骨数27というのは動物種によって奇形とするか変異とするかが違うからです。

○中江専門委員 そういう意味ではなくて、「骨格変異」とわざわざ書いてあって、それが変異でないと読んだ人はわかりますかという質問です。

○北條専門委員 変異だけれども、胎児に対する影響ではあるのですが、奇形ではないというのがわかるように一応変異というように、注釈の意味合いとして書いております。

○梅村座長 変異だけれども、催奇形性をあらわす病変ではないという意味ですね。

○宇佐見専門委員 胎児に対する形態的な影響は、外表に出てくれば奇形なのですが、骨格などで出てくるのは正常の動物でもかなり高頻度で出てきます。それは変異として区別していますので、そういうものの一つであるということと表記しているということです。

○梅村座長 よろしいでしょうか。全体に対して何か御質問はございますでしょうか。訂正部分を確認いただきましたけれども、一部こちらで御預かりしての修文も入っていますが、他にないようでしたら、添加物の次亜臭素酸水に係る食品健康影響評価について、添加物専門調査会の審議の結果を取りまとめたいと思います。

厚生労働省から食品安全委員会に対して意見を求められた添加物「次亜臭素酸水」は、DBDMHを水に溶解して得られる次亜臭素酸を主成分とする水溶液です。添加物「次亜臭素酸水」中には、主成分である次亜臭素酸の他、DMHが含まれます。食肉を添加物「次亜臭素酸水」で処理すると食肉表面の有機物の存在により、次亜臭素酸は速やかに臭化物に分解することから、食肉表面には臭化物及びDMHが残留する可能性があります。また、FAO/WHO2008年において、トリハロメタン、BDCM、DBCM、ブロモホルム及び臭素酸についても検討されています。

本専門調査会は添加物「次亜臭素酸水」について審議を行い、安定性及び関連物質等に係る知見等より、添加物「次亜臭素酸水」の安全性を検討するに当たって、DMH及び臭化物に関する試験成績を参照いたしました。また、トリハロメタン（BDCM、DBCM及びブロモホルム）及び臭素酸については、食品安全委員会でそれぞれ2009年及び2008年に評価が行われており、それ以降、安全性に懸念を生じさせる新たな知見は認められていないとされております。これらの知見を踏まえ、総合的に添加物「次亜臭素酸水」の安全性に関する評価を行うことといたしました。

それでは、DMH、臭化物、トリハロメタン、臭素酸それぞれについて、審議結果を取りまとめたいと思います。なお、臭化物については臭化物イオンとして取りまとめたいと思います。

まず、DMHについてですけれども、DMHは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、ADIを設定することができるということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、ADIを設定できると判断いただきましたが、次にADIの特定の必要性を検討したいと思います。

我が国において添加物「次亜臭素酸水」の指標が認められた場合のDMHの国民平均の推定一日摂取量0.014 mg/kg体重/日を勘案すると、ADIを特定することが必要と考えられますが、いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

それでは、DMHの急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性及びヒトにおける知見の試験成績を検討した結果、どの試験でしたか。

○高橋課長補佐 数字としては、今、御議論いただいていた、ウサギの発生毒性試験において一番低いNOAELをいただいております。

○梅村座長 それは幾つでしたか。

○高橋課長補佐 100 mg/kg体重/日です。

○梅村座長 ウサギの生殖発生毒性から100 mg/kg体重/日をDMHのNOAELとし、ADIは安全係数を100ですか。

○高橋課長補佐 通常ですと100ということだと思うのですが、高い用量ではございますが、催奇形性の可能性があるとのことでしたので、追加係数が必要かどうかということにつきまして、御議論をいただければと思います。

○梅村座長 そうすると、この安全係数について、どう考えるかということですがけれども、いかがでしょうか。その催奇形性の危険性。

○高橋課長補佐 催奇形性につきましては、100 mg/kg体重/日ではなくて1,000 mg/kg体重/日が出る可能性があるとのことでした。

○梅村座長 1,000 mg/kg体重/日になっているのですね。

○高橋課長補佐 発生毒性のNOAELは100 mg/kg体重/日でいただいているのですが、催奇形性は高用量の1,000 mg/kg体重/日で認められたかもしれないという結論でしたので、追加係数につきまして、確認をお願いします。

○梅村座長 そのあたりはいかがですか。催奇形性が出た用量と、それは先ほどの閾値の話にもなってしまうのですが、非常に高い用量で出た催奇形性の可能性と、今、求められているADIを求めるためのNOAELの数値100 mg/kg体重/日では、そのような可能性もないという中で、安全係数を通常の100でいいのかどうかということですが、よろしいです

か。

それでは、ADIは安全係数を100として、1 mg/kg体重/日と評価したということによろしいですか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、続いて、臭化物についてです。臭化物は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、ADIを設定することができるということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、ADIを設定できると判断いただきましたので、次に、ADIの特定の必要性を検討したいと思います。我が国において添加物「次亜臭素酸水」の使用が認められた場合の臭化物の国民平均の推定一日摂取量は0.017 mg/kg体重/日で、それを勘案するとADIをやはり特定することが必要と考えられますが、いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 そうしますと、臭化物の急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性及びヒトにおける知見の試験成績を検討した結果、これはヒトの介入試験、9 mg/kg体重/日を臭化物イオンのNOAELとし、これはヒトのデータですので、ADIは安全係数を10とし、1 mg/kg体重/日、0.9ですか。

○高橋課長補佐 0.9か1 mg/kg体重/日かの前に1点ご確認をお願いいたします。ヒトの知見の数値が一番低いのですが、JMPRはヒトの知見と同時に、先ほどご議論いただきました甲状腺の動物試験も参照されているようですが、ヒトでの知見が根拠とのことによろしいでしょうか。

○梅村座長 ヒトのデータとしてきちんとしたデータがあるので、議論の余地はないのかなと思います。

○高橋課長補佐 わかりました。

○梅村座長 よろしいですね。そのあたりは祖父江先生に検討いただいて、しっかりしたデータであり、そこからNOAELがとれるという判断をいただきました。皆さんにも同意いただいたと思いますが、よろしいですか。

そうなりますと、先ほど少し先走ってしまいましたが、ADIは安全係数を10として、0.9か1 mg/kg体重/日かということなのですけれども。

○姫田事務局長 食品安全委員会のルールは、FSCJのルールは0.9 mg/kg体重/日です。

○梅村座長 ヒトの介入試験の9 mg/kg体重/日から出てきたNOAELを使って、安全係数10として0.9 mg/kg体重/日と評価したということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 それでは、続いて、トリハロメタン及び臭素酸について。

まず、トリハロメタンのうち、BDCM及びDBCMについては残留試験の結果、検出限界

以下であったことから、トリハロメタンについてはブロモホルムについて検討いたしました。添加物「次亜臭素酸水」の使用によるブロモホルムの推定一日摂取量は0.0039 µg/kg体重/日と判断し、2009年の食品安全委員会のTDI、17.9 µg/kg体重/日を下回ることを確認いたしました。

次に、臭素酸についてですけれども、添加物「次亜臭素酸水」の使用による臭素酸の推定一日摂取量は0.0037 µg/人/日、kg体重換算で0.00067 µg/kg体重/日と判断いたしました。2008年の食品安全委員会の臭素酸の評価では、発がんリスクレベル 10^{-6} に相当する摂取量は0.0357 µg/kg体重/日とされていることから、臭素酸の推定一日摂取量は発がんリスクレベル 10^{-6} を下回ることを確認いたしました。

以上を踏まえますと、本専門調査会としては、添加物「次亜臭素酸水」は添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと考えられますが、いかがでしょうか。

（「はい」と声あり）

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、添加物「次亜臭素酸水」に関して、添加物専門調査会の審議の結果を取りまとめたいと思います。事務局から食品健康影響評価案を説明してください。

○鹿田係長 御審議をいただきまして、ありがとうございます。

食品健康影響評価につきましては、評価書案の97ページの5行目以降でございます。中身につきましては、今、座長が御説明いただいたとおりでございますので、省略させていただきます。98ページの「1. DMH」の試験につきましては、空欄になっている試験につきましては、今、座長の御説明があったとおりに埋めた形で御用意させていただきます。

25行目の「2. 臭化物」に関しまして、今は「臭化物」という記載がございますが、先ほどの御審議を踏まえまして、「臭化物イオン」という形に改めさせていただきます。同様にADI設定の根拠となった試験につきましても、ヒトの知見ということで数値等を埋めた形で御用意させていただきたいと思います。

98ページの35行目でございますが、臭化物イオンの発がん性に係る記載につきましては、先ほど御議論がございましたので、また御担当の先生方と文章につきましては御相談させていただきます。

以上でございます。

○梅村座長 ヒトのデータと動物のデータという話だったのだけれども、動物のほうのデータで甲状腺をとるというのではないか。お願いします。

○中江専門委員 私もよくわからないのですが、事務局の方が気になさっていたのは、ラットの4、5及び12週間のものを甲状腺でとった場合にNOAELが12 mg/kg体重/日なので、12 mg/kg体重/日はヒトの1 mg/kg体重/日よりもちろん高いけれども、安全係数で割るとこちらのほうが低くなってしまいうから、どちらにしますかという、そういう御懸念だったのかなと思って、私はそういう場合どうしたらいいのかなと思ったのです。

○高橋課長補佐 先生のおっしゃるとおりなのですが、JMPRの評価書、文献48には、安

全係数は具体的に書いていないのですが、根拠になる知見の項目と考えられる部分に、このラットの試験とヒトの試験と両方記載がございます。また、ADIとしては1 mg/kg体重/日と書いてありまして、JMPRは両方の試験から1 mg/kg体重/日にしたように見受けられましたので、念のため、御報告させていただいた次第です。ただ、係数についてはJMPR評価書に記載がないので、比較したのかどうかとの詳細はわかりません。

○梅村座長 動物実験のデータから出てくる仮のADIとヒトから出てくるADIを比較して、どちらかをとるといような手法はとらないですね。

○中江専門委員 普通はその場合、そもそも論としてNOAELはどちらがとれますかというところから始まるので、これはヒトだから1 mg/kg体重/日でいいと思うのですけれども、多分そこが気になったのかなと思っています。

○梅村座長 ありがとうございます。少し議事録に残ったので、これでよろしいかと思います。

○高橋課長補佐 また、98ページの35行目から、発がん性の記載がございますが、これは、発がん性の項目における現在のまとめの文案をそのまま転記させていただいております。先ほどのご審議において、慢性毒性/発がん性併合試験で500 mg/kg体重/日での所見の判断について不明ということでしたので、発がん性のまとめの文について担当の先生と相談させていただいた後、評価の項目の記載もあわせて修正したいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

今、事務局から説明いただいた案についてはどうでしょうか。御意見はございますでしょうか。私が長々としゃべった内容と、今、少し修正が入った部分ですけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

では、ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果として、食品安全委員会に報告することにいたします。評価書案の取りまとめは座長に御一任いただきたいと存じます。また、本日の審議を踏まえ、評価書に盛り込むべきとお考えの事項については、事務局に御連絡いただくよう、お願いいたします。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、事務局から今後の進め方について説明してください。

○鹿田係長 御審議いただきまして、ありがとうございます。先生方には評価書案ができ次第、その御確認をお願いし、座長に報告取りまとめをお願いいたします。取りまとめいただいた報告評価書案につきましては、本専門調査会の審議結果として食品安全委員会に御報告とさせていただき、了とされましたら、ホームページ等を通じてのパブリックコメント募集とさせていただき予定でございます。いただいた御意見等への対応については、座長と相談することとさせていただきたいと存じます。どうぞよろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、全般を通じてでも結構ですけれども、何かございましたら、どうぞお願いいたします。

特になければ、本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了いたします。

事務局から次回の予定等について、何かありますでしょうか。

○高橋課長補佐 次回は8月31日月曜日、10時からの予定でございます。よろしくお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。 それでは、以上をもちまして、第145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。