

# 食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

## 第 147 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成27年9月9日（水） 14:00～17:08

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 亜塩素酸ナトリウム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、石塚専門委員、伊藤専門委員、  
今井田専門委員、宇佐見専門委員、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、高橋課長補佐、鹿田係長、武内係長、新井参与

5. 配布資料

資料1 食品添加物「亜塩素酸ナトリウム」の使用基準改正に関する要請資料

資料2 添加物評価書「亜塩素酸ナトリウム（第4版）」（案）

参考資料 添加物評価書「亜塩素酸ナトリウム（第3版）」（2009）

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147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いただいております。今井田専門委員は1時間程度おく

れる予定と伺っております。

また、本日は専門参考人として、国立医薬品食品衛生研究所の佐藤恭子先生、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いただいております。

なお、石井専門委員、久保田専門委員、祖父江専門委員、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147回添加物専門調査会議事次第」を配付しておりますので、ごらんいただきたいと思っております。

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

○高橋課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料1、食品添加物「亜塩素酸ナトリウム」の使用基準改正に関する要請資料。

資料2、添加物評価書（案）亜塩素酸ナトリウム（第4版）でございます。

参考資料につきましては前回と同様、タブレットの中でございます。

文献等につきましても通常どおり、タブレットの中でございます。資料は以上でございます。

資料に不足等はありませんでしょうか。

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。

議事1「亜塩素酸ナトリウム」に関する審議についてでございます。本品目の特定企業は、エコラボ合同会社でございます。

文献の追加5にございます「亜塩素酸ナトリウムのラットを用いた経口投与による催奇形性試験」につきましては、宇佐見専門委員が共著者でいらっしゃいますが、本文献は査読を経て公表された科学論文でございますので、調査審議等に参加しないこととなる事由には該当しないことを申し添えます。

以上でございます。

○梅村座長 ただいまの事務局からの報告を踏まえたと、議事1「亜塩素酸ナトリウム」の文献追加5、宇佐見専門委員の件につきましては、当該資料は査読を経て公表された科学論文であり、調査審議等に参加しないことになる事由には該当しないとのことで問題ないと思われませんが、いかがでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○梅村座長 それでは、続いて事務局からお願いします。

○高橋課長補佐 その他の議事につきましては、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。

○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。議事1「亜塩素酸ナトリウムに係る食品健康影響評価について」です。評価書案について事務局から説明してください。

○武内係長 では、文献の取り扱いについてです。参考文献のうち16～19番につきましては、一部要請者等の知的財産等に係る情報であり、グレーでマスキングされた箇所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、評価書への知見の記載は可能でございます。

では、資料2の評価書案に基づきまして御説明させていただきます。

審議の経緯でございますが、3ページをごらんください。これまでに第1版、第2版、第3版と評価をいただいております。今回が第4版になります。2015年8月12日に厚生労働大臣から要請がありまして、今回初めて御審議いただくものです。

続いて、品目の概要について御説明いたします。なお、先ほど御説明したとおり、第3版まで評価書が出ておりますので、第3版の評価書で既に審議済みのものについては今回は説明を省略させていただきます。

では、品目の概要ですが、10ページからごらんください。用途、化学名、分子式、分子量、性状については第3版で審議済みでございます。今回から新たに記載しましたのが20行目の安定性のところです。まず、要請者によれば、亜塩素酸ナトリウムはpHの状態により塩化物イオン、塩素酸イオン、二酸化塩素、亜塩素酸イオンに解離するとされておりまして。また、亜塩素酸ナトリウム水溶液を酸性化した場合には亜塩素酸が生成されるとされておりまして。

28行目から、JECFAによれば、というところですが、こちらも同じように酸性化した亜塩素酸ナトリウムにおいて、以後、ASCと呼びますけれども、亜塩素酸イオンから亜塩素酸、亜塩素酸イオン、塩素酸イオン、二酸化塩素、塩化物イオンが生成されるとされておりまして。

35行目、関連物質等のところでございます。「(1) 塩素酸について」を今回の評価書から新たに記載いたしました。

37行目、JECFAによれば、二酸化塩素は揮発性であるとされておりまして。

11ページの1行目、ASC処理で出てきた塩化物イオンに関しては食品に既に存在する量と比較して無視できるとされておりまして。したがって、JECFAではASCの評価にあたり、亜塩素酸イオンと塩素酸イオンを対象とするとされておりまして。

6行目からFSANZでございますけれども、ASCを食品表面に用いる際には、もとの混合溶液中及び食品表面接触後に塩素酸が生成されるとされておりまして。

10行目から「(2) 臭素酸について」、30行目から「(3) トリハロメタン及び活性酸素種等の生成について」という項目がございますが、中身に関しては第3版の評価書で審議済みでございます。

ここに関して12ページの下あたりに森田先生より御意見をいただいております。本日御欠席ですので、こちらから読み上げさせていただきます。

今回の使用基準の改正で0.50～1.20 g/kgの亜塩素酸ナトリウム水溶液を使うということになっておりますので、第3版評価書内に500 ppmについて亜塩素酸ナトリウムの使用基準上限値であるというような表現がありますが、これを削除してくださいということでした。臭素酸の量や活性酸素種は発生しないという記述は、今回の新たな使用基準上限で使われた場合どうなるかわかりません。必要であれば、使用基準上限量が使われた場合のデータを出してもらうという流れになると思いますといったコメントをいただいております。

後ほど、それに対する回答として佐藤先生より御意見をいただいておりますので、御紹介いただければと思います。

13ページの2行目から「8. 我が国及び諸外国における使用状況」でございます。

3行目から「(1) 我が国における使用状況」ですが、「① 亜塩素酸ナトリウム」につきましても、もともと1963年に指定されまして、1995年、2005年、2010年と使用基準の拡大が認められてきました。

14行目の「② その他の塩素化合物」のところでございますが、亜塩素酸ナトリウム以外にも殺菌、漂泊等の目的で用いられる塩素化合物としまして、次亜塩素酸ナトリウム、二酸化塩素、高度サラシ粉、次亜塩素酸水、亜塩素酸水等が指定されております。

14ページの4行目から「(2) 諸外国における使用状況」です。

5行目の「① コーデックス委員会」では、加工助剤としてASCが登録されております。

9行目から「② 米国における使用状況」ですけれども、米国ではASCはFDAとUSDAによって殺菌料として認可されております。また、二酸化塩素についても殺菌料として認められております。

17行目「③ 欧州における使用状況」ですが、EUでは、現在までのところ殺菌料としては認められておりません。

21行目「④ カナダにおける使用状況」でございますが、カナダでは1999年以降、殺菌料として認められております。

26行目「⑤ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況」ですが、こちらもASCは2004年に認められております。

下のほうの「事務局より」にも書かせていただいておりますが、その他、要請者のほうから、チリ、メキシコ、イスラエル等の国での使用状況も提出されておりましたが、内容に不明確な点がございましたので、ここには記載しておりません。

15ページ「9. 国際機関等における評価」の部分でございます。

2行目から「(1) 我が国における評価」でございます。

9行目からの「① 亜塩素酸ナトリウム」ですが、先ほど審議の経緯のところでも御説明しましたとおり、第3版までの評価書が出ております。その後、24行目からですが、2013年に食品健康影響評価を行っております。このときには悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当すると判断しております。

35行目から「② 亜塩素酸水」でございますが、亜塩素酸水も第2版まで審議をさせていただいております。

16ページの11行目から、次亜塩素酸水につきましても2007年に評価を行っております。

18行目、これは清涼飲料水評価書ですが、「清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価について 塩素酸」ということで、塩素酸の評価を2007年に行っておりまして、TDIが30 µg/kg体重/日と設定されております。

24行目から「(2) JECFAにおける評価」でございます。2007年にJECFAがASCについて評価を行い、29行目、亜塩素酸イオンのADIを0.03 mg/kg体重/日、33行目、塩素酸イオンのADIを0.01 mg/kg体重/日と設定しております。

35行目から「(3) 米国における評価」です。

まず、EPAのほうでは、亜塩素酸イオンの評価を2000年に行っておりまして、17ページの3行目あたりからですが、参照用量を0.03 mg/kg体重/日と設定しております。

また、10行目あたりからですが、二酸化塩素についてはNOAELは設定せず、亜塩素酸イオンのNOAELを設定することで十分としております。

同じくEPAで、塩素酸イオンの評価が2006年に行われておりまして、そこでBMDLを2年間慢性毒性試験からとっておりまして、その値からcPADを塩素酸イオンとして0.03 mg/kg体重/日と設定しております。

22行目「② FDAにおける評価」ですが、FDAでは亜塩素酸ナトリウム及び二酸化塩素の安全性評価はEPAをもとにして行っているとされております。

28行目からの「(4) WHO飲料水水質ガイドラインにおける評価」は第3版で審議済みですので、省略させていただきます。

18ページの6行目から「(5) EUにおける評価」でございます。ASCに関しましては2003、2005、2008年に評価が行われておりまして、2008年の評価につきましては25行目からでございますが、薬剤耐性菌の出現の可能性について評価をし、さらなる資料が必要であると結論しています。

別途、汚染物質としての塩素酸の評価を2015年、今年でございますが、行っておりまして、34行目あたりからですが、過塩素酸で定められたTDIに10倍の係数を乗じて、塩素酸のTDIを決めておりまして、値としては3 µg/kg体重/日と設定されております。

38行目からの「(6) IARCにおける評価」につきましては第3版で審議済みですので、省略させていただきます。

19ページの11行目から「11. 使用基準の改正の概要」でございます。

「表1」の左側のところがつぶれてしまっており申しわけありません。修正させていた

できます。内容につきましてですけれども、改正案では、食肉及び食肉製品にも使えるようになっておりまして、その値が表の下のほうに書いておりますが、1 kgにつき0.50～1.20 gと使用基準の改正案が出ております。

続きまして、体内動態のところまで説明させていただきます。

20ページの3行目から「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」です。

4行目あたりから、亜塩素酸ナトリウムの安全性を検討するというので、この文章に関しては第3版でも記載がされておりました。

今回追記したところとしまして、9行目から、上述のとおり、塩素酸イオンが生成されるとされておりますので、ここでも塩素酸イオンの安全性を検討することとしたとさせていただきます。

13～15行目にかけて、トリハロメタン、活性酸素種、臭素酸に関しても記載がございますが、これは第3版のままでございます。

では、17行目から「1. 体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）」でございます。

18行目から「(1) 亜塩素酸イオン及び二酸化塩素」についてでございます。

基本的には第3版評価書で審議済みなのですが、21ページの19行目からの「③ ASCのラット強制経口投与試験」に関して今回の評価書から追記しております。内容としましては、31行目あたりからですけれども、亜塩素酸イオンを投与したときに塩化物イオン及び亜塩素酸イオンが尿中、糞中に排泄され、塩素酸イオンは検出されなかった。また、呼気中にも検出されなかったとされております。

順番が前後しますが、20ページの下あたりで化学物質名の表記の仕方について、先生方より御意見をいただいております。本日、石井先生は御欠席ですので、紹介させていただきます。本文中の最初に出てくる箇所で両方を併記していれば、その後は化学式でよろしいような気がします。ただ、もっとも一番明快なのは全て両方併記だと思いますが、というコメントをいただいております。

22ページの21行目から「(2) 塩素酸イオン」に関してでございます。

まず、ラットの試験が次のページまで3個ございます。「①」と「③」に関して今回の評価書から新たに記載させていただきました。

「①」についてでございますが、32行目あたりから、尿中の主な代謝物は塩化物であり、その他に亜塩素酸イオン、塩素酸イオンがあるとされておまして、35行目、約40%が尿中、約3%が糞中に排泄され、呼気中には排泄されなかったとされております。

23ページの19行目からもう一つ、こちらのほうが新しい試験で、EFSAで引用されている試験ですけれども、同じくラットの試験でございますが、27行目あたりから、尿中の代謝物は塩素酸イオンと塩化物イオンのみであったとされておまして、主要な消失経路は尿中排泄であったとされております。

33行目から、ウシの試験が「④」、「⑤」とございます。どちらもSmithらの試験でございます。

内容につきましては24ページの3行目あたりですが、塩素酸イオン以外の代謝物は塩化物イオンのみであったとされておりまして、主要な消失経路は尿中排泄であったとされております。内容につきましては「⑤」も同じような内容ですので、省略させていただきます。

24ページの24行目から「⑥ ブタ経口投与試験」を記載しております。こちらでも36行目あたりからですが、尿中の97.4%以上は塩素酸イオン、残りが塩化物イオンであったとされておりまして、糞中についても塩素酸イオンが記載のとおりパーセントあったとされております。

また、25ページの2行目あたりから、亜塩素酸イオンは排泄物中又は組織中に確認されなかったとされております。

25ページの5行目から「⑦ ニワトリ経口投与試験」でございます。こちらでも12行目から、総放射活性の98.5%以上が塩化物イオンであったとされております。

今までの記載ともかぶるところがございますが、21行目からSmithらによるレビューを記載しております。

26ページに記載している「表2」が消化管吸収率、27ページの表が組織中の塩素酸イオンの濃度でございます。

最後になりますが、27ページの2行目から「(3) 体内動態のまとめ」を記載しております。

3行目からの記載につきましては、第3版の評価書で審議済みの試験に関してです。

6行目から、1984年のAbdel-Rahmanらの試験からは、ラットにおいて塩素酸イオンはほとんどが塩化物イオンに代謝されるが、一部は亜塩素酸イオンに代謝される。

一方で、8行目から2007年のHakkらの試験ですけれども、塩素酸イオンの代謝によって亜塩素酸イオンが生成することはないとされております。

これをもとに評価した10行目のJECFA（2008）では、亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンは速やかに吸収された後に全身に分布するが、他の組織中濃度に比較して血漿中濃度が最も高い。また、主に塩化物イオンとして尿中に排泄され、その他、亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの形で排泄されるとJECFAは評価しておりまして、15行目からですが、一方でEFSA（2015）は、塩素酸イオンは主として塩化物イオンに代謝され、尿中に排泄されるとしております。

以上、御審議をよろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、評価書について担当の先生からコメントをいただければと思います。

まず、品目の概要ですけれども、穂山先生、いかがでしょうか。

○穂山専門委員 文章は事務局に訂正したもので変わっていますので、よろしいかと思えますけれども、森田先生の御指摘で、後ほど佐藤専門参考人からトリハロメタンと臭素酸の件はお話があるかと思いますが、活性酸素種のことですが、本評価書では第3版の亜塩

素酸水あるいは亜塩素酸ナトリウムの実験で、亜塩素酸水の100 ppmで10分間、キャベツで浸漬した後に還元型アスコルビン酸レベルの低下が認められていないことから、亜塩素酸水処理によって生体影響を起こすレベルの活性酸素種は生成しないと推測される。これをもとに活性酸素種は発生しないのだろうと評価しています。

確かに今回、食肉への最大使用基準量の1,200ppmは大丈夫かというところは不明瞭なのですが、活性酸素は一般的にスーパーオキシドアニオン、ヒドロキシラジカル、過酸化水素、一重項酸素だと思いますが、この亜塩素酸ナトリウムの殺菌のメカニズムはいろいろ参考文献を見たのですが、活性酸素種が発生するという、あるいは活性酸素種を介した反応だとかいうことがどこにも書いていない。

確かに食肉の中の金属で、もしかするとラジカルが出る可能性は十分あるのですけれども、基本的に食肉の中の還元物質、例えばグルタチオンとかペルオキシダーゼとかSODとか、そういうのが多量に入っている状況で、もし活性酸素種ができたとしても残るということはほとんど考えにくいと思いますので、ここは1,200ppmでも活性酸素種は発生しないだろうと考えて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。

佐藤先生、活性酸素種の話も出ましたけれども、その他も含めて、よろしくお願ひします。

○佐藤専門参考人 森田専門委員から使用上限値については削除してくださいということで、確かにおっしゃるとおりだと思いましたが、一方、この実験で設定された根拠として、当時の使用基準上限値という言葉を残しておいたほうがいいのではないかと思います、このようにコメントをさせていただきました。

臭素酸につきましては、今回は500 µg/mLで試験をしたときに検出限界以下だったということで、これを1,200 µg/mLに外挿しても、生涯余剰発がんリスクが $10^{-5}$ になるレベルの0.009 µg/mLよりも低くなるので、これ以上の追加するデータは不要ということで書かせていただきました。

私の研究室の内々のデータなのですけれども、酸性化した亜塩素酸ナトリウム中の臭素酸を測定したことがあり、2,000 µg/mLの溶液中で0.005 µg/mLの検出下限で検出されませんでした。このことから、追加のデータは不要と考えております。

次にトリハロメタンなのですけれども、トリハロメタンにつきましてはいろいろ確認しましたところ、亜塩素酸や二酸化塩素は酸化剤として働き、トリハロメタンはできにくいということがJECFAにも書かれておりましたので、追加のデータは必要ないだろうと考えております。

活性酸素につきましては先ほど亀山先生からお話がありましたとおりで、今回対象としているのは肉ですので、活性酸素種がもしあったとしても、すぐに分解されるのではないかなという素人的なコメントをさせていただきました。

以上です。



○梅村座長 その他の部分についてはよろしいですか。この森田先生からの御質問は、前回の第3版では亜塩素酸ナトリウムの使用基準上限値が500 ppmであったところ、今回は1,200 ppmまで引き上げるということで、500 ppmを仮定しての記載部分について変更する必要はないかというような問いかけだったと思いますけれども、今、担当の先生から説明された点について何かほかに、どうぞ。

○中江専門委員 今の御説明は、森田先生の御懸念に答えていないと思います。例えば臭素酸について、現在の第3版で書いてあるのは検出限界以下だったということなので、これは0.002 µg/mLですか。それをもとに500を1,200に計算しても意味がない。なぜかという0.002以下だということしかわからないので、0.002未満の幾らなのかはわかりませんから計算のしようがないのです。

その一方で、佐藤先生が今おっしゃった内々のデータというもの、それはデータなので、それを書くなればよろしいですけれども、内々とおっしゃったので書けるのかどうかはわからない。その辺の表現はともかくとして、データがあるのなら、それはそれを、佐藤先生のところからということが出せないのなら、例えばマスキングの形でそういうデータもありますよと。そういうデータというのは0.005でしたか。という数値を書かなくても、出ませんでしたよというデータがありますと。ただしマスキングですと書いておけば別に構わないので、データがあるのなら、それをもとに言うべきだろうと思います。

トリハロメタンについては、JECFAがそう言っているなら、それでも構わないと思いますが、それを記載すべきだと思います。

活性酸素について、今のお二人の御意見は想像でしかない。これは塩素なので、何が怖いかというと、第3版を見ているとそういう恐れは余りないのかもしれないし、厳密に活性酸素と言えるかどうかかわからないけれども、酸化塩素の活性系であったり、あるいは塩素の活性系であったりという、いわゆる活性酸素に類似した反応を起こすものもあり得るので、科学的にないならならぬと書くべきです。ただ、第3版に書いてあるのはそもそも古いので、これは梅村先生が御専門なのであれでしょうけれども、ビタミンEの低下だとか還元型アスコルビン酸レベルの低下だとか、指標がそもそも古いですよ。それは今さらしようがないとして、森田先生の御指摘はしかるべく対応すべきだと私は思います。

○梅村座長 臭素酸を考えたときに、先生が今おっしゃった検出限界以下なので、具体的な数値かわからないですけれども、ここに書いてあるのは、それを検出限界の一番上の数値と仮定すると0.002になって、それが1,200になってもこの数字は変わらないという、その考え方の流れはどうなのですか。

○中江専門委員 そもそも検出限界以下という言葉に対する扱いが間違っているのです、そのやり方はおかしいです。それから、必ずしも用量相関性が直線的であるかどうかはわからないので、両方の意味で、そういう類推で物を言われても納得はできない。繰り返しになりますけれども、データがあるなら、書きようはマスキングをしてもいいので、大丈夫というデータがありますよということを記載すべきだと思います。

○梅村座長 そのあたりはどうでしょうか。

○佐藤専門参考人 御指摘のとおり、検出限界だと直線性がないので外挿はどうかなどは思っていたところです。もしデータとして書いてもいいということであれば、うちの内々のデータということで書かせていただいても構わないと思います。

○梅村座長 そのあたりは事務局、評価書案にそういう非公表データを出すということ自体はどうなのですか。前例はありますか。

○高橋課長補佐 これまでの前例として、非公表データを引用していることはございまして、例えばどこかの機関にunpublishedとして報告された報告書などでございます。佐藤先生のデータはどういう形でございますか。

○梅村座長 何かそのあたりは、完全に未公表なのかもしれないですけども、どこにも出していないというか、報告書とかもないのですか。

○佐藤専門参考人 報告書とかでもないです。

○梅村座長 でも、先生のデータをお聞きすると直線性があったみたいに思えるけれども、そうでもないのですか。

○佐藤専門参考人 検出限界だと直線性があったかどうかはわかりませんが、自分のデータに基づいて、第3版のデータを外挿しても問題ないのではないかとということで、今、発言させていただきました。

○梅村座長 ほかに何かございますか。そうすると、このところを追加データで埋めていくということになりますか。中江先生はそれをおっしゃっているのですか。

○中江専門委員 少なくとも臭素酸については、どういう扱いをするかを考えていただければいいけれども、データがあるのだから、例えば脚注にするなり、アンパブリッシュデータけれどもそういうものがありますということを書くなり、しかるべく書けばいいのです。データがあるから、これは大丈夫なのですよ。500までは既に第3版まで書いてあることがあって、それを2,000まで上げて、未公表だけれども、ある機関でやってみたら出なかったので問題はありませんと。ただ、それをどう書くか。脚注にするのか何にするのか、それはもう考えていただければいいと思います。

今のお話でも結局、佐藤先生は御自分のデータがおありだから自信を持って言われていますけれども、それが書かれていない以上、読んでいる人はわからないということです。

○高橋課長補佐 データをもとに判断するとの方針をこの場で決めていただければ、データの取扱いや表記につきましては、事務局で引き取らせていただければと思います。

○梅村座長 ただ、そのデータの質が、もちろん先生のところでやられているので質が悪いわけではないのだけれども、公表レベルの中の質という意味で、ここに記載できるレベルなのかどうかということが一番問題だと思います。

○姫田事務局長 記載できるレベルということでなければ、ここで議論があったということ踏まえて、エキスパートとして御意見をいただいて、そのエキスパートジャッジを皆様方で支持していただくということできがかなと思います。

○梅村座長 事実としての確かさは多分そうなので、中江先生もその辺は御賛同いただいているのですね。出せないようであれば、今、局長からもご助言をいただきましたけれども、そういう形で判断したと。でも、何と書くかは考えないといけないかもしれない。

○中江専門委員 今までも企業のインターナルデータとかはありましたね。ただ、それはマスキングをされているから、評価書に例えば何とか会社の何という引用はできないし、しかも社名も出せないけれども、そういうデータがあるから、これは大丈夫ですとか、あるいは大丈夫でないですということを書いた経緯があると思います。

○梅村座長 あるのですけれども、そこまでなっているデータなのかどうかというところですよ。

○中江専門委員 インターナルデータだったら同じではないですか。企業のインターナルデータと衛研のインターナルデータだから。

○梅村座長 でも、企業のインターナルデータはきちんと全部が記録として残って、条件から何から多分全部残っているものですよ。

○中江専門委員 それはあるのでしょうか。研究所内では実験データのノートとかがあるから。もしも万が一出せと言われれば、マスキングをして出せるわけでしょう。そうしたら一緒ではないですか。

○佐藤専門参考人 1回分析してみたという程度のもんです。

○梅村座長 そうですよ。そうになると記録とかが残っていない。

○佐藤専門参考人 記録は残っているのですけれども、クロマトは出せるのですが、データを全然まとめていなくて、ただ分析して、ピークがなかったという、その程度です。

○梅村座長 実験条件等々、全てのデータは残っているということですか。

○佐藤専門参考人 臭素酸の分析条件はうちで持っていて、それはほかのことでもきっちりやっていて、たまたまその原液をはかってみたら、やはり出ないという内々のデータなので、まだまとめたものではないということですよ。

○梅村座長 そのあたりを少し、いずれにしても、そういう事実がある上での2,000 ppmまでというか、今回は1,200ですけれども、問題ないというところは合意いただいているので、書きぶりはもう一度その辺を佐藤先生にも御相談に乗っていただいて、検討させていただければと思います。

○高橋課長補佐 承知いたしました。

○梅村座長 活性酸素はいかがですか。

○穂山専門委員 これは海外のほかの評価書を見ても活性酸素種の議論が見つからなかったのですけれども、第3版でどうして活性酸素種のことを評価しているか私はわかりませんが、評価する必要があるのかというところですよ。

○梅村座長 それはそもそも活性酸素種が出る系ではないのではないかという話ですか。

○穂山専門委員 メカニズムはまだはっきりわからないのですけれども、多分酸化なのでOとして入るので、ラジカルは多分できないのではないかと私は思います。ただ、副産物

としてラジカルができる可能性はあるかなという私の推測です。

○梅村座長 第3版のときの議論はどういうことだったのでしょうか。中江先生の御意見は、量がふえているのだからということですか。

○中江専門委員 まさに今、穠山先生がおっしゃったとおりのことです。そもそも書いていなければ、何も問題はない。でも、書いてしまっているから、森田先生がおっしゃるように、パラメータが古いということは置いておいても、500までは大丈夫ですよと書いてあるわけです。500まで使えますよと。500超はどうなのかというのはどこにもデータがない。言及もない。それは評価書としてやばいと森田先生がおっしゃるのは非常によくわかる疑問だし、そういう疑問が提示された以上はそれに適宜答える必要があるということです。

○梅村座長 その500 ppmのときの議論はアスコルビン酸の変化が。

○穠山専門委員 ここは12ページのところが多分根拠の文章だと思うのですが、亜塩素酸ナトリウムで、カズノコのビタミンE含量の低下で活性酸素は発生しない。キャベツが亜塩素酸水の有効塩素濃度100 ppmの10分間浸漬の還元型アスコルビン酸レベルの低下がないということから、活性酸素はできていないと推測しているわけですね。1,200ppmになったらどうかというところは確かに根拠はないです。

○穠山専門委員 ただ、今回は食肉に1,200ppmということなので、対象物が変わっていますね。確かに御指摘のとおり、そこは追加データを得たほうが本当はいいのですが、そもそも活性酸素種ができるのかというところが疑問です。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 私が言っているのは、データを出しなさいということじゃなくて、言及しているから、森田先生のおっしゃるような疑問が出てくるのが当然なので、出てきた以上それに答えなければいけないということです。そのやり方としては、穠山先生が先ほどからおっしゃっているような、これこれで調査会として活性酸素が出るはずないと、あるいは出ないと強く思われるとか何でもいいのですけれども、出ないのだから、それを評価する必要がないと考えたなら、それでいいのです。そういう何らかの、書かないことの理由をつけないと。そういう疑問が提示されている以上はそれに対応する必要がありますよと言っています。大丈夫だろうから、このままにしておきましょうというのは通らないですよということです。

○梅村座長 今、穠山先生、佐藤先生からいろいろコメントしていただいた内容であれば、特に活性酸素種による影響は無視できるということで、今の議論ではそういう内容を記載する必要があるのではないかという御指摘だと思うのですが、そのあたりは少し文章をつくっていただいてよろしいですか。今の書きぶりのままだと少し問題がある、ということなのだと思います。

○穠山専門委員 森田先生のコメントを昨日いただいたので、探し切れていないのですが、活性酸素種はそもそも本剤でできるのか、文献を探してみます。

○梅村座長 そのあたりを少し入れ込んでいただければと思います。よろしいですか。

そうすると、品目の概要についてまではいいですか。そのほかに品目の概要のところに何かコメント、御質問等がございますか。よろしいですか。

それでは、続いて体内動態のほうに移りたいと思います。体内動態は伊藤先生、お願いします。

○伊藤専門委員 最初にいただきました評価書の文言とかを石井先生と一緒に修正いたしまして、ほぼ修正していただいています。大きなこととしまして、各文献の中身、吸収、分布、代謝、排泄、それぞれいろいろな文献に書かれている内容を、当初案はその項目ごとに、例えば吸収に関して、いろいろな文献の内容を記載していただくような形だったのですが、そうしますと一つの文献の中身がいろいろなところに書かれている状態であったということと、内容によって吸収にも分布にも代謝にも関係するような内容が結構ありまして、その分類というのが難しい場合もありましたので、項目ごとではなくて文献ごとに記載していただいた形になっています。

そのように修正していただきまして、文献ごとにはなっているのですがけれども、もともと項目ごとだったものをただそのままつなげたような形になっていまして、文言的に少し無理があるかなというところもありますので、少しまだ修正が必要かとは思っています。

これは文言のことですが、「されている」というのがこんなにたくさん必要なのかわからないのですが、各文章に全部「されている」がついているのは形式としてはしようがないのかもしれないのですが、少し読みやすく書いていくこともできるかなと思っています。

細かいことで少し、例えば21ページの31行目に「144時間後、 $[^{36}\text{Cl}]$ 亜塩素酸イオンの」とあるのですが、この「亜塩素酸イオン」は削除していただくことになっていたかと思うのですが、幾つかそういう細かいところがまだ少しありますので、済みませんが後で修正をお願いできればと思います。

いろいろな動物種の体内動態が書かれていまして、まとめとしましては27ページに書かれていまして、先ほど御説明がありましたとおりですが、今回追加されました塩素酸イオンに関しましては、主に塩化物イオンあるいは親化合物の塩素酸イオンのどちらかの形で主に尿中に排泄されるというところは、どの動物でもほぼ共通の結果となっています。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

この最初の表記のところはどうなのでしょう。日本語で記載しているところを化学物質名にする。伊藤先生と石井先生でまだ一致していないようにも見えますけれども、書き方の問題なので大きな問題ではないのですが、ただ、全体にかかわってきってしまうので。

○伊藤専門委員 私も別に両方併記でももちろん問題はないと思うのですが、評価書全体として煩雑になるのかもしれないし、そのあたりは私はどちらでもいいかと思

ます。

○梅村座長 そのあたりはどうですか。

○高橋課長補佐 第3版では、一番初めに記載した部分には、日本語の〇〇イオンとの記載の後に括弧で化学式を書いて、その後は化学式のみで書かれております。ただ、最近の別の品目の評価書では、化学式ではなく〇〇イオンと記載されておりましたので、どちらがよろしいか御相談させていただきました。なお、体内動態の項目のみではなく全体に係る話でございますので、また御相談していきたいと思います。

○梅村座長 何かその点、コメントはございますか。よろしいですか。どうぞ。

○山添委員 1つだけ教えてください。今回の評価書で塩化物イオンという表示になっていますよね。穂山先生、これは塩素イオンと標記したらまずいのですか。Cl<sup>-</sup>。あえてずっと統一されて書いているので、こうなのかなと思ったのですけれども。

○頭金専門委員 その点は石井先生からも事前に問題提起をされて、私の方で有機化学の教授に聞いたところ、科学的には塩化物イオンとしか使わないと教えてもらいました。

○伊藤専門委員 私が聞いた話は、文科省の学術用語集で塩化物イオンと定義されているために、高校の教科書とかでも今は全て塩化物イオンと表記されていると聞きました。

○山添委員 古い人間なので済みません。

○梅村座長 よろしいでしょうか。それでは書き方についてはもう少し検討をさせていただければと思いますが、今までは最初だけ日本語と化学式を併記して、その後は化学式だったということですが、そのあたりも含めて検討させていただきます。

○頭金専門委員 まとめのところで、Abdel-RahmanとHakkの論文の結論が若干違うようなことが記載されています。これについては、総合して判断して、矛盾の無いように書いていただくのがよいと思います。

○伊藤専門委員 塩素酸イオンから亜塩素酸イオンが生成するかどうかという点ですよね。

○頭金専門委員 そうです。

○伊藤専門委員 それに関しましては確かにおっしゃるように、Hakkという方の論文のほうが後から出ていまして、その前の1984年の論文と違う結果になっていて、このHakkの論文では、前の論文の結果が違うということを実験的に検証して自分たちの結果が正しいということを書かれていますので、恐らくそちらが正しいとは思うのですけれども、この評価書として、塩素酸イオンから亜塩素酸イオンができるかどうかというのが、そこまで重要なかどうかということがどうかと思ひまして、とりあえず併記でもいいのかなと私は思ったのですけれども、どうなのでしょう。もともと塩素酸イオンの代謝のほうです。そこから亜塩素酸イオンができるかどうかというところが。

○頭金専門委員 対象物質ではないということですか。

○伊藤専門委員 そうですね。

○梅村座長 でも、この動態の結果から、その毒性等を調べる物質を考えていくわけなので、亜塩素酸イオンが出るか出ないかは結構キーではあるような気がしますけれども、そ

うではないですか。

○伊藤専門委員 亜塩素酸ナトリウムの評価書なので、その分解物である塩素酸イオンから亜塩素酸イオンができるかどうかというのは、どこまで必要かなと思ったのです。もともとその分解物としての塩素酸イオンですよ。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 頭金先生がさきにおっしゃったのであれだったのですけれども、そもそも27ページのまとめは、これこれによればこうですということを書いてあるだけで、調査会としてのまとめになっていないので、それを私が質問しようと思っていたのです。

今の話も含めて、ここはまとめなので、JECFAがどう言っているとか別に引用しても構わないけれども、トータルとして調査会としてはこうまとめますということを書いていたかかないといけないのです。今の話でもし塩素酸イオンから亜塩素酸イオンができることが必要ないのであれば、それを記載する必要はそもそもないし、そういうことも含めて、このまとめをもう一度考えていただいたほうがよろしいのではないですか。

○梅村座長 これらの結果から、亜塩素酸イオンは出ないのだと調査会として結論するかどうかということですよ。できないなら、できないでいいのですけれども、もしそうなのであれば、まとめのところで調査会の判断を入れるということですね。

○中江専門委員 全体として、その問題にかかわらず。そうしていただかないと困るといふのがあつし、その中で伊藤先生がおっしゃつたように、もしこの亜塩素酸ナトリウムから塩素酸ができて、それから亜塩素酸ができるかどうかがあつてもいいのであつれば、そもそもまとめでは記載する必要がないということですよ。何もそのことだけを言つてゐるわけぢなしに、ここは、代謝のまとめとして、調査会として亜塩素酸ナトリウムに関してこつういふ代謝をしますよといふのを書いていただければいいので、その中で今の問題が関係ないのなら、そこに書く必要がないということですよ。

○梅村座長 そのあたりはどうですか。今まで通常、体内動態のまとめのあたりはどんな書きぶりでしたか。

○頭金専門委員 体内動態として可能性が考えられるところは全部書いておいていいのではないかとおは思います。

○梅村座長 私もこの体内動態のまとめを読むと、ただサマリーになつてゐるだけかなといふ感じはしたのですけれども、調査会として本物質の体内動態に関しての記述になつてゐないかなとおは思つました。

○高橋課長補佐 これまでは、特にどこかの組織に分布することや蓄積の有無などを書いていただいたとおは思いますので、また先生方と御相談させていただきます。

○梅村座長 今までの書きぶりに沿つた形で今回のデータを取り込んで記載していただければおは思つたのですが、よろしいですか。

○姫田事務局長 つけ加えますと、今、中江先生がおっしゃつたように、このとおりに書いてもいいのですけれども、「本専門調査会は」とか何とかいふ書き方をどこかでしてゐた

だかないと、海外のほかの事象だけを書かれても困りますので、よろしくお願いします。

○梅村座長 伊藤先生、そのあたりはよろしいですか。どうぞ。

○山添委員 要は体内動態のところでは塩素酸のイオンが実際に検出されているのは塩化物イオンとして検出されているわけですね。亜塩素酸を通したときでも塩化物イオンは検出されるということで、ただし、その中間体のものは実際には検出されていないということなのです。

生体の中で代謝を受けたときには必ず塩化物イオンに変わってしまっていて、途中の還元をされているところの中間の状態のものは検出されていないわけですね。それについて2つの研究者の間で、1つは一部酸素が飛んで中間体のものができているという報告もあるけれども、一方はないと言っているわけです。

いずれにしても、体内においては亜塩素酸も塩素酸も実際には塩化物として排泄されることは、伊藤先生もそれはいいわけですね。報告間では一致していないということを書いておけばいいだけの話ですね。書かれている報告もあるが、これらについては一致が見られないが、排泄されるものについては塩化物としてのみ排泄されているということが動態のまとめでいいのではないかと思います。そういう形で伊藤先生と石井先生との間でまとめていただければ、いいのではないかと思います。

○伊藤専門委員 石井先生とも御相談して考えさせていただきます。

○梅村座長 よろしくお願いします。

体内動態はよろしいですか。どうぞ。

○石塚専門委員 今までののを忘れてしまったのですが、EFSAのほうで動物のデータの後にヒトのデータも一応出しているのですが、尿中の塩素酸イオンの濃度の変化だけなので今回は省いているということでよかったですでしょうか。

○梅村座長 ヒトのデータがここに入っていないということですね。

○石塚専門委員 EFSAのほうだとラットとかブタとかのデータの後に、ヒューマンの中毒事故の話の尿中の変化が出されているのですが、評価書の中のヒトに関する知見の部分では、中毒事故は高濃度だから省きますという結論になっていると思うのですが、動態のほうに一部関連するデータがあるかなとは思いました。

○梅村座長 そのあたりはいかがですか。

○頭金専門委員 文献はどれになりますか。

○石塚専門委員 EFSAの2015年のものです。

○武内係長 文献13です。

○石塚専門委員 それの35ページです。

○梅村座長 これまでの評価書では、ヒトのデータとしここに入るのですね。中毒事象だけでも、それが動態としての価値があると考えられるので、ここに入るということですね。この中毒症例を、EFSAはこれを薬物動態の一つの情報としてとってきたということですね。そのあたりはいかがでしょうか。



○高橋課長補佐 この2つの知見はEFSAの評価書の「TABLE13」にあります。それぞれ原著は提出されていないのですがEFSAの引用として記載できるかどうか、担当の先生と相談をさせていただければと思います。

○梅村座長 伊藤先生、いろいろと大変ですけれども、よろしくお願いします。このあたりも見ていただいて、薬物動態としての情報として価値があるかどうかというところで判断していただければと思います。

ほかにありますか。どうぞ。

○宇佐見専門委員 投与方法についての記載なのですが、間違いと思われるところと、統一されていないところがあります。22ページの5行目、これは飲水投与になっていますけれども、強制経口投与ではないでしょうか。読んでいて意味がわからないし、第3版も経口投与したとかは書いていないのですが、この著者たちの他の文献を見ると、強制経口投与と思われます。

○梅村座長 これは強制経口投与と書いてしまっても大丈夫ですか。

○宇佐見専門委員 それはわかりません。経口投与ではありますが、飲水投与だとおかしいということです。その下の記載を見ると単回投与したという記述がありますので、経口投与であろうと思います。

それから、統一されていないというのが22ページの25行目、ここには強制経口投与と書いてあるだけで何回というのは書いていないのですが、また、23ページの7行目でも経口投与と書いてあるだけですが、23ページの22行目では単回強制経口投与とありますね。この辺は強制という記述は要らないから、単回経口投与に統一したほうがいいのではないかと思います。

さかのぼって21ページの5行目にいくと、投与する試験が実施されているというだけで、タイトルのところに経口と書いてあるからかもしれませんけれども、それを言い出すとほかのところも単に投与と記載することになってしまうので、経口投与などに統一したほうがいいと思います。

24ページの27行目、ブタに投与した実験で、これはmg/kg体重を飲水投与する試験と書いてありますが、換算値であればその旨を書いておかないと不適切ではないかと思います。全体を見直していただきたいと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

これはどうなっていますか。わかっているものだけで、間違いもあるのだらうと思えますけれども。

○高橋課長補佐 第3版で審議済みの知見につきましては、今回は第3版を転記しておりますが、ミスもあるかもしれませんので、再度確認いたします。

○宇佐見専門委員 第3版を見たら、書き方が全然違っていました。

○高橋課長補佐 もう一度確認させていただきます。

○梅村座長 転記ミスもあるのかもしれないですけども、書いていないときはどうするのでしょうか。それはつまり、わからないと書くかどうかということです。

○宇佐見専門委員 明らかに違うなら直すべきです。単回とわかるのだったら書いておいたほうがいいと思います。全体の投与量がわからなくなってしまうから。

○梅村座長 よろしいですか。では、第3版のところももう一度見直していただいて、そこに不自然さがあれば、それ自体も直すし、転記ミスもあるのかもしれないですが、そのあたりをもう一回チェックさせていただければと思います。ありがとうございます。

ほかにございますか。よろしいですか。

それでは、引き続き説明のほうをお願いします。

○武内係長 では、28ページの2行目から、亜塩素酸イオン、次亜塩素酸水、二酸化塩素に関する毒性のところを最後まで御説明させていただきます。

4行目から「① 遺伝毒性」ですけども、北條先生、宇佐見先生から、第3版で遺伝毒性の項目にあったマウス精子形態異常試験については生殖毒性の項目に移すということで、遺伝毒性からは削除して生殖発生毒性の項目に記載させていただいております。

遺伝毒性で今回の評価書から追加したのが、29ページの表の上から4つ目のカラムの *in vitro* の小核試験、結果は陰性のものでですけども、これを追記しております。

まとめとしましては、30ページの2行目から記載いただいておりますが、基本的に第3版の評価書の内容から変わっておらず、亜塩素酸イオンについては、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないといただいております。

30ページの12行目から「② 急性毒性」ですけども、ラットのLD<sub>50</sub>：105のもの、ウズラのLD<sub>50</sub>：493のもの以外を幾つか追記しております。一方で、LD<sub>50</sub>が求められていない試験については、第3版に記載のあったものでもここでは削除させていただいております。

31ページの3行目から「③ 反復投与毒性」でございます。ここに関しましては36ページの「g」の試験までございますが、全て第3版評価書で審議済みですので、省略させていただきます。

36ページの27行目から二酸化塩素に関する試験も参考資料として記載させていただいております。

38ページの32行目から「④ 発がん性」でございます。こちらに関しましても39ページまで「a」、「b」、「c」と3つ試験がございますが、全て第3版評価書で審議済みです。

39ページの25行目から次亜塩素酸ナトリウムに関する試験もございましたが、参考資料として記載しております。

40ページの11行目から「⑤ 生殖発生毒性」でございます。「a」から46ページの「h」までの試験に関しましては、第3版評価書で審議済みでございます。

47ページの2行目から「i」の試験がございますが、これが今回、北條先生、宇佐見先生から文献を追加いただいたものでございます。ラットを用いた亜塩素酸ナトリウムの催奇

形性を見ている試験でございます。

結論としましては、47ページの16行目から、母動物の一般毒性に係るNOAELは50、発生毒性に係るNOAELは最高用量の100 mg/kg体重/日と判断いただいております、ラットにおける催奇形性は認められないと判断をいただいております。

同じく47ページの22行目から参考資料としまして、先ほど遺伝毒性のところから削除しましたマウス精子形態異常試験について、記載を移しております。

48ページの6行目からは、これも二酸化塩素に関する試験ですが、参考資料として記載をしております。

49ページの33行目から「⑥ その他」として、細胞毒性に係る試験、50ページの11行目から「⑦ アレルゲン性」に係る試験がございますが、どちらも参考資料であり、第3版評価書で審議済みのものがございます。

最後、「⑧ ヒトにおける知見」ですが、50ページの28行目からでございますが、「a」、「b」、「c」の介入試験に関しましては第3版評価書で審議済みでございます。

今回追加しましたのが52ページの7行目から、参考資料ではございますが、飲料水の副生成物としての亜塩素酸イオン、塩素酸イオンに関連する知見が提出されておりますので、10行目から症例対照研究、53ページの2行目に疫学試験としまして、2つ試験を追記させていただきます。

以上、御審議をよろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、担当の先生に御説明いただければと思います。まずは遺伝毒性ですけれども、山田先生、お願いします。

○山田専門委員 29～30ページにかけて「表4」に遺伝毒性試験がまとめられています。*in vivo*、*in vitro*両方の試験がありまして、*in vitro*のAmes試験は陽性のデータが1つあるのですが、これは最高用量でのみ、ぎりぎり2倍になる程度の結果でしたので、そんなに強いものではなくて、そのほか、*in vivo*の試験がどれも陰性の結果です。腹腔内投与の試験は陽性のものが一番最後に書かれているのですが、これより投与量が多い条件で経口投与のものが陰性だということもありまして、総合的には第3版と結論は変わらないということです。

1つ事前に見落としていたのですけれども、2つ目の微酸性次亜塩素酸水を使った実験で用量のところの有効塩素濃度が書かれているのですが、これは後ろに回していただいて、実際に使った用量である3.91～1,000 mL、溶液を使っているのもLの単位になっているのだと思います。3.91～1,000 mL/plateというのを先に書いて、括弧に入れて有効塩素濃度50～80 mg/kgを後ろに書いていただくほうがいいと思います。これは前の第3版のときの記載をそのまま写されたのだと思うのですけれども。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

戸塚先生、何か追加でコメントはございますか。

○戸塚専門委員 特に追加のコメントは、今、山田先生が御説明いただいたとおりでいい

と思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

遺伝毒性に関して何かほかに委員の先生方からコメント、質問等がございますでしょうか。よろしいですか。一部、復帰突然変異試験でも陽性はあったのですが、最高用量のみの弱い陽性所見であったし、*in vivo*のほうではいずれも陰性だということで、特段問題となる遺伝毒性はないとの結論でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、続いて、急性毒性、反復投与毒性、発がん性ですけれども、中江先生、お願いします。

○中江専門委員 ここのところはほとんど第3版で評価済みなので、特にコメントはないです。

○梅村座長 新しい試験は一つもないのですか。

○中江専門委員 もっと後のほうですから、40ページまでの範囲では特にコメントはないです。

○梅村座長 副担当は石塚先生。

○石塚専門委員 同じく審議済みの部分で特に追加のコメントはないです。

○梅村座長 この点、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、亜塩素酸に関してですけれども、ここまでで特に何か御質問等がございますか。よろしいでしょうか。第3版からそのまま既に審議済みの試験だけということですので、担当の先生方からも特にコメントはございませんでしたが、よろしいでしょうか。

それでは、生殖発生毒性、北條先生、お願いします。

○北條専門委員 生殖発生の方では、ほとんどが第3版の評価書で審議済みということだったのですけれども、今回一番最後の「i」の項目に宇佐見先生が共著に入っておられるラット発生毒性試験の項目を追加させていただきました。これの結果に関しては最後の結論として述べているようなNOAELが得られて、ラットにおいては催奇形性はないという判断を記載させていただきました。あとは特に主だった変更点はなくて、問題ないと思っております。

○梅村座長 宇佐見先生、何か追加のコメントはありますか。

○宇佐見専門委員 私どもで実施した47ページの「i」の試験ですけれども、第3版に入っていなかったというのが何でかなど。食品安全委員会ができる以前の試験ですけれども、これはまさに食品添加物として試験しているものです。ラストオーサーとして入っている当時の部長の名前が第3版とか第2版の辺の委員として入っているので、単に忘れていただけと思われまので、ここに入れさせていただきました。マウスの精子形態異常の試験については、遺伝毒性のほうに入っていたということですのですけれども、遺伝子関係のことを全然調べてなくて形態だけを見ている試験ですので、生殖発生毒性試験の欄に記載する方が妥当であろうということです。

○梅村座長 ここは山田先生もコメントをいただいておりますが、これでよろしいですか。

○山田専門委員 はい。聞かれたのでお答えしました。遺伝毒性とは関係ない試験なので、省いていいと思います。

○梅村座長 生殖発生毒性まで見ていただきましたけれども、ここまでで何かございますか。よろしいですか。

そうすると引き続き、アレルギー性なのですけれども、穂山先生、お願いします。

○穂山専門委員 これも第3版の評価書で審査済みの部分で、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。

このアレルギー性については何か御質問等がございますか。よろしいですか。

それでは、ヒトにおける知見なのですけれども、両担当の先生が御欠席なのですが、何かコメントは来ていましたか。

○武内係長 亜塩素酸に関しては特段コメントはいただいておりません。

○梅村座長 そうすると52ページの10行目からの症例対照研究が新たに加わったということですが、ここも含めて、ヒトにおける知見で御質問等がございますでしょうか。

この症例対照研究も含めて、よろしいですか。

それでは、どうしましょう。休憩を少し入れましょうか。一応切りがいいので、次から塩素酸に移りますので、ここで10分程度休憩を入れたいと思います。

(休 憩)

○梅村座長 それでは、時間になりましたので、審議を再開したいと思います。

それでは、事務局から説明をお願いします。

○武内係長 では、評価書の53ページの22行目から「(2) 塩素酸イオン」の毒性の部分、発がん性まで御説明させていただければと思います。

23行目から「① 遺伝毒性」でございます。

26行目から「表33」として「塩素酸塩に関する遺伝毒性の試験成績」をまとめておりまして、陽性になっているものだけ御説明しますと、1つ目のコメント試験で最低用量で陽性が出ています。そのページの一番下のAmesでTA1535のみで陽性が出ております。この結果を踏まえまして、56ページの2行目から山田先生、戸塚先生にまとめを記載させていただいておりますので、後ほど御説明いただければと思います。

57ページの1行目から「② 急性毒性」でございます。ここに関しましては投与経路が不明なものもございましたが、経口投与とはっきりわかるもののみ記載しております。

57ページの8行目から「③ 反復投与毒性」ですけれども、今回重要なエンドポイントとして甲状腺毒性が挙げられますので、それは別途「④」として記載をし、ここでは甲状腺毒性を除くものだけを記載しております。

57ページの15行目から「a. ラット90日間経口投与試験」で、これに関しましては58ページの22行目からNOAELを塩素酸イオンとして、79 mg/kg 体重/日と判断いただいております。

ります。

58ページの25行目から同じくラット90日ですけれども、これが清涼飲料水の評価書でTDIを算出した根拠になっている試験ですが、結論としましては60ページの13行目からですが、NOAELを雄雌で分けて30 mg/kg 体重/日と41 mg/kg 体重/日と判断いただいております。この雄雌で分けるかどうかという点については中江先生からもコメントをいただいておりますので、後ほど御議論いただければと思います。

60ページの18行目から「c. イヌ90日間経口投与試験」でございます。これに関しましては61ページの13行目から、メトヘモグロビン血症に関する詳細が不明であるため、NOAELを判断できないといただいております。ここに関してもコメントをいただいておりますので、後ほど御議論をお願いします。

61ページの17行目から「d. サル30～60日間経口投与試験」です。こちらは結論としまして62ページの10行目ですけれども、同一個体を用いた用量漸増法による試験ということで、NOAELは判断できないといただいております。

62ページの13行目から、これは同じく「④ 反復投与毒性」ですが、甲状腺毒性だけをまとめたものでございます。

14行目からの「a. マウス21日間飲水投与試験」、63ページの9行目から「b. マウス105日間飲水投与試験」ということで、マウスに関する試験が2つございます。

まず1つ目の「a」のほうに関しましては63ページの4行目から結論として、NOAELを最高用量で、雄で塩素酸イオンとして273 mg/kg 体重/日、雌で285 mg/kg 体重/日と判断いただいております。

「b」のほうの試験は63ページの23行目からですが、甲状腺に毒性所見がないことを除き詳細が不明であるためNOAELは判断できないといただいております。

63ページの27行目から「c」、「d」、「e」、「f」と4つ、ラットの甲状腺毒性に関する試験がございます。これらに関しては同じ人の文献の中に載っておる試験でございますので、まとめて御説明させていただければと思います。

まず「c」の試験では64ページの26行目あたりからですが、LOAELとして塩素酸イオン、16 mg/kg体重/日といただいております、その中でも甲状腺毒性に係るNOAELは別途設定していただいております、65ページの1行目ですが、NOAELを16 mg/kg 体重/日と判断いただいております。

65ページの4行目からの「d」の試験でございますが、こちらにつきましては22行目に結論がありまして、NOAELを16 mg/kg 体重/日と判断いただいております。

25行目から、今度は90日の試験でございます。66ページの20行目から、LOAELを一番下の用量でございますが、0.07 mg/kg体重/日と判断いただいております。

67ページの2行目からの「f」の試験でございますが、15行目からNOAELを70 mg/kg 体重/日と判断いただいております。これらの試験で出ている甲状腺の病理組織学的変化等の考え方についてですが、67ページの18行目から甲状腺毒性のまとめを記載するようにして

おります。まだ中身は記載できておりませんが、中江先生、石塚先生、吉田委員、山添委員からもコメントをいただいておりますので、後ほどこのあたりを御議論いただければと思っております。

68ページの2行目から「⑤ 発がん性／慢性毒性」でございます。

3行目から「a. マウス2年間発がん性／慢性毒性試験」でございますけれども、69ページの28行目から結論がございまして、LOAELを雄で125 mg/kg 体重/日、雌で23 mg/kg 体重/日と判断いただいております。ここに関しましても69ページの「表45-2」に出てくる膵島の腺腫及び癌合算での増加傾向という所見に関して御意見をいただいておりますので、後ほど御議論をお願いします。

70ページの4行目から、今度は「b. ラット2年間発がん性／慢性毒性試験」でございます。こちらに関しましては71ページの22行目から、一般毒性のLOAELを4 mg/kg体重/日と判断いただいております。一般毒性か発がん性のどちらのLOAELかというような書き方のところについてもコメントをいただいておりますので、後ほど御議論をお願いします。

発がん性の最後の試験ですが、71ページの26行目から「c. ラット27週間二段階発がん性試験」でございます。こちらに関しては72ページの14行目から二段階発がんモデルを用いているので、NOAELは判断すべきでないといただいております。

以上、御審議をよろしくお願いたします。

○梅村座長 それでは、53ページの遺伝毒性からですが、御担当の山田先生、お願いたします。

○山田専門委員 53～55ページにかけて「表33」に遺伝毒性試験をまとめていただいております。陽性になっているのが最初に書いてある*in vitro*のコメント試験、あとはAmes試験が4つ実施されているうちの1つが陽性になっている以外は*in vivo*の試験を含めて全部陰性の結果です。

この陽性になっているAmes試験のほうから説明します。Ames試験は4つで、陽性になっているのは2つ目の53ページの下に書いてある1981年の論文に記載されていたもので、TA1535で陽性になっています。これが古い試験だということと、GLPの試験が2005年にNTPで実施されているものがあって、これは最高用量も高い。GLPで実施されている試験で陰性になっていますので、この陽性の1981年試験よりも信頼できるのではないかと考えて、Ames試験は陰性と考えていいと思います。

コメント試験が最低用量で陽性という書き方をしていますのは、2008年のFerettiらの論文ですけれども、小核試験も同じ論文にあるのですが、この人たちはいろいろな試験をしていて、「表8」にコメント試験の結果が書いてあって、「表9」に小核試験の結果が書いてあります。この小核試験は陰性なのですが、コメント試験が最低用量だけ陽性で、あとは陰性に出ています。

四角囲みのところに書かせていただいたように、著者らの考察としてはクロスリンクが起きているとこんな結果になるのではないかとということを考察していて、クロスリンクが

起きますと、(四角囲みに) 書いたように電気泳動の移動度がおくれるからということなのですけれども、これについては戸塚先生がここに著者らが示していた1994年の論文を読んでくださって内容が違うということを言われていたので、戸塚先生、詳しい説明をお願いします。

○戸塚専門委員 今、山田先生からお話がありましたような、DNAクロスリンクが起こると comet の移動度が遅くなる。要はテールモメントが低くなって減少していくという現象が起こると書いてあったので、HartmannとSpeitという人たちの論文を引いたのですけれども、全然そのようなことは書いていなくて、全く違う亜ヒ酸ナトリウムとカドミウム塩の comet アッセイをしていて、それは用量依存的に comet のテールモメントが上がっていくというデータが出ていました。

違うなと思ひまして、実際にクロスリンク剤が本当にそのテールモメントを減少させるのかどうかということについて幾つか文献を引いて調べてみたのですけれども、実際にテールモメントが減少するというシスプラチンを用いた試験だとデータは出ているのですが、そもそもの comet アッセイのやり方が異なっておりまして、通常のアルカリ条件下で行うのではなくて、クロスリンクを調べる場合は comet アッセイをする前に、例えば放射線照射をしたりとか、あとはDNA strandが切れるような薬剤で処理をして、コントロールに相当する通常状態ではぶちぶちにDNAの切断がおこるけれど、クロスリンクが起こると、そういった処理に対して断片化が起こらないというものを利用して、テールモメントが濃度依存的に下がっていくというような減少を見るというのが一般的なようでした。

したがいまして、そうしますと、ここに書かれている今回の評価書で引用しています、最低用量だけで陽性が出ていたというものは恐らくクロスリンクが原因ではないのかなと考えられると思ひまして、そうしますと、この引いている論文のデータを見てみますとネガティブコントロールではテールモメントが3.68とかいう値になっていて、最低用量で7.13と上がっていて、あとはみんな下がっているというデータだったのですが、こういうふうに考えますと、たまたまこのときだけ何か出てしまって、用量依存性もないので余りこれは信頼性が高くないというか、そういうデータなのではないかと私は判断いたしました。

○梅村座長 ほかにありますか。

○山田専門委員 陽性なのは、記載されている陽性のデータを否定するわけにもいかないので、このような書き方で残しておいて、まとめの文章はこのように書いておけば、遺伝毒性は特段問題がないという結論だということでもいいのかなと考えておりますが、いかがでしょうか。

○梅村座長 この部分というのは、56ページの2行目からの文章の中のどれに当たるのでしょうか。

○山田専門委員 「最低用量でのみ観察され用量依存的に減少するDNA損傷が突然変異に結び付くとは考えにくいと判断した」という部分です。 comet アッセイという言葉は出



しておりません。

○梅村座長 ありがとうございます。どうぞ。

○吉田委員 私は遺伝毒性の専門家ではないのですが、この「表33」は文献のいろいろなところからのソースをまとめた、調査会の判断を入れたものではないというわけですね。そうであれば、今、戸塚先生と山田先生が、これについてはこうだったということはこの調査会のまとめのところで入れていただいたほうが、この表だけを見た方が、これは最低用量でも出るのとか、そういった間違っただけの判断をしないためにはありがたいのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○梅村座長 ほかにございますか。陽性に出ている部分に対しては少し丁寧に調査会の判断を入れるというのは今までもやってきたことだと思いますので、もう少し具体的に書かれたほうがいいかなという印象はありますけれども、それでいいですか。

○山田専門委員 長くなりそうな気がするのですが。簡潔になかなかできない。

○梅村座長 もし長くても論旨がそれで明確になるのであれば、良いと思います。簡単過ぎるという気もしないでもないです。

○山田専門委員 もう少し考えさせていただきます。

○梅村座長 ほかにございますか。突然変異に結びつくものではないというあたりはよろしいですね。

○山田専門委員 クロスリンクと考えた場合に、そもそも塩素酸イオンでクロスリンクができるのかなという疑問があるので、そうすると、どういうふうにも否定をしていいのかが迷うところです。塩素酸イオンでDNAがクロスリンクできるかなという。

○梅村座長 クロスリンクではないというのは、今、戸塚先生の御説明だったのですね。

○戸塚専門委員 なので、単に用量依存性が見られないので、ということと、あとはAmes試験が直接変異原性を起こすようなものではないということが考えられるので、という文言を入れたらどうかと思うのですけれども、それでいかがでしょうか。

○梅村座長 結構かと思えます。よろしいですか。そのあたりは少し山田先生と戸塚先生でもう少し丁寧に、この陽性所見が生体にとって問題となる遺伝毒性とはならないという点を詳しく説明していただくということでよろしくお願ひします。

○山田専門委員 承知しました。

○梅村座長 遺伝毒性に関してですけれども、ほかにございますか。四角囲みの中の最初に古い時期のものであることから記載していないという事務局からの話がありますが、そのあたりはこれでよろしいですか。この表に載せた試験の選び方といいますか、特に問題ないですか。

○山田専門委員 一とおりの試験が記載されておりますので、問題はないと思います。

○梅村座長 先ほどAmesは古い試験だけだったというような話で、非GLPで陽性が出ていて、最近のものでは陰性だったので、というお話があったけれども、これは古いけれども、陽性だったから載せたということですか。古いのは除いていると書いてあったので。

○武内係長 古いものを除いているのは、いわゆる3点セットではないものに関してで、3点セットは記載しております。

○梅村座長 わかりました。ほかにございますでしょうか。

ないようでしたら、続いて急性毒性と反復投与毒性、発がん性まで、中江先生、お願いします。

○中江専門委員 57ページの急性毒性については先ほど御説明があったように、6行目と7行目の間の四角囲みの中に書いてありますが、そういうことだということです。

反復投与毒性はそもそも論として、まず2つほど決めていただかないといけませんけれども、今のところは甲状腺毒性について言及しているものと、特に言及をしていないものに分けていると。それでいいですかという話。

それから、これは後のほうになって出てきてしまうのですけれども、雄と雌でNOAELなりLOAELなりが違ふとき、今は雄と雌を分けて書いてありますが、これは案件によってそうしなかったりしていると私の経験上思うので、どちらがいいですかねと。個人的には別に分けたっていいけれども、どうせそれをTDIだADIだ、あるいはほかのものだというのを決めるときに低いほうをとるなら、別にどちらでもいいではないかという気持ちはしなくてもいいですが、そこは皆さんでお決めください。

もう一つは、これは発がん性のところになりますけれども、先ほど事務局からお話がありました、発がん性に関するLOAEL、NOAELと非発がん毒性に関するそれを分けるかどうか。これもその案件によってばらばらだったと思いますし、現在のこの評価書でも実を言うと1個しか分けていない。ほかは特に分けていないので、分けるなら分ける、分けないなら分けないで統一しないといけないし、私がこれを気になったのは、あとでコメントが書いてありますけれども、もし例えば分けますよということにするのなら、第3版以前のものも含めて全部見ないといけませんねということがあって、そこも含めてお決めください。その3点をまず内容に入る前にお決めいただきたいです。

○梅村座長 その点、石塚先生は何かコメントはございますか。

○石塚専門委員 まず、甲状腺を分ける分けないのところにつきましては、今回はやはりエンドポイントのメインが甲状腺ですので、一般の方にとっても恐らく分けたほうがわかりやすいのではないかと思います。

雄雌のNOAELに関してですけれども、低いほうをとるので最終的にはどちらも同じことなのですが、一応そのscientificな評価をしているということで、雄と雌の記載は、例えば低いほうをとったとしても、それが雄なのか雌なのかというのは一言書いたほうがいいのかと個人的には思っております。

発がん性のNOAELの部分なのですけれども、ここであえて分けて書くと中江先生がおっしゃったように、恐らくこの先も今までのも分けて書くべきだとは思いますが、そこは悩みどころです。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 発がん性に関して分ける分けないというのは、先ほどちらっと言ったのですけれども、私の経験上も、この調査会に限らずという意味ですが、分けている場合もあります。でも、分けていないこともあるので、必ずしも食品安全委員会はそういう意味で一定していないと思いますけれども、これに関して分けるのなら第3版以前のところも全部見直さないといけませんねということです。

もう一つ、雄雌、NOAEL、LOAELを分けるのも、別に分けたって構いませんけれども、事務局との事前の打ち合わせのときに第3版以前のほうは基本的に見ないということになっていたのでも余りちゃんと見ていませんから、これについても、もし雄雌を分けるということであるならば、第3版以前のところももう一回見直して、少なくともこの評価書では統一しないとまずいということです。

○梅村座長 ありがとうございます。

では、1点目、甲状腺毒性と甲状腺以外の毒性を別々に分けて整理するというあたりはいかがでしょうか。何かコメントはございますか。毒性の先生はどうですか。高須先生、何かありますか。

○高須専門参考人 私も通して見ると、甲状腺に対する影響が結構重要なポイントになってくるので、そこをまとめて整理するというのはいいかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

塚本先生、どうぞ。

○塚本専門委員 私もこれは分けて記載するというので、わかりやすくいいのはいかと思えます。

○梅村座長 ほかにございますか。

今井田先生、よろしいですか。

○今井田専門委員 賛成です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、まず1つ目の御提案は、分けて記載するという形でまとめさせていただければと思います。

2点目ですけれども、NOAELは雄雌で分けて記載するかどうかについてはいかがでしょうか。どうぞ。

○吉田委員 これはほかの部会とのこともあるのですが、例えば雌雄で全然毒性の違うものもございますし、私は石塚先生のように、本来はこういうのは多分混餌とか飲水とかで同じ用量だけれども、chemical intakeが違うということによく起きますし、強制経口でも雌雄の毒性が違ったりというのがありますから、やはり雌雄を書かれるというのが、片性しかやっていなければ仕方がないのですけれども、一般的なのかなというのが私からのコメントです。

○梅村座長 ありがとうございます。

この点、第3版はどんなふうになっているのですか。今まではやったりやらなかったり

しているのですかね。

○中江専門委員 飲水なり混餌なりで例えば5 ppmですというのが、雄雌によって摂取の体重換算で値が違う場合は載せています。例えば5 ppmですと。それは雄では何とかmg/kg体重/日で、雌ではこれですよというふうに。それは、今までも常に載せているはずですよ。だけれども、ある毒性試験で、雄では5 ppmの下で何か毒性変化があったけれども、雌では10 ppmの下であったという場合。そうするとNOAELが雌雄で変わりますよね。この時NOAELを、雄で5 ppm、雌で10 ppmとするとときと、単純に5 ppmとするときがあった。案件によって今までは違ってたということです。どちらがいいとか悪いとか言っている場合ではなしに。少なくとも先ほど申し上げたように、この評価書でどうするかを決めていただければいいと思います。

○梅村座長 石塚先生もおっしゃっていたように、もし用量がそれぞれでNOAELが違っていた場合にも、それが全く意味のないわけではないので、最終的に下の値をとることにするのですけれども、記載しておいたほうがいいかなとも思いますが、どうですか。よろしいですか。

○高橋課長補佐 第3版の亜塩素酸ナトリウムの個別の試験に関する判断につきましては、本専門調査会の判断が書かれている試験は、ADIの根拠の試験をはじめ数個でございまして、残りの試験は、著者の判断やWHOの判断のみが書かれているという状況でございまして。

○梅村座長 それは書き直さなくてもいいということですか。ただ、今の議論だと意味ある場合もあるということであれば、記載をしておいたほうがいいだろうということで、情報として調査会の判断を雌雄それぞれ、もしかするとエンドポイントすら違う場合もあるわけなので、記載をしておいたほうがいいということでしょうか。

わかりました。では、そうさせていただきます。

続いて、一般毒性のNOAELと発がんに対するNOAELを併記するかどうかということですが、どうですか。

○石塚専門委員 今どちらにしてもNOAELの根拠は書くので、非発がんか発がんかという書き方ではなくて、根拠はどちらにしても載せることにはなるのではないかとは思っています。

○中江専門委員 事務局からは、それを分けたいという話があったので、分けるのなら全部分けないとね、という話です。

○梅村座長 多分出てきたNOAELに対して、その判断根拠が発がん性なのか、一般毒性なのかで、その先、数字を評価に持っていくときに安全係数等の問題で違いが出てくるので、という意味合いなのですね。そもそも2つに分けて併記するかどうかというところは、そのあたりで議論していただければと思います。いかがでしょうか。

中江先生自身はどちらですか。

○中江専門委員 どちらでもいいと言うと怒られてしまうのだけれども、別に分けるなら

分ければ、という話なのですが。例があるほうがわかりやすいと思うので、後先になりますけれども、70～71ページを見ていただくと、これは一応そもそも発がん性と慢毒の併合試験なのですが、70ページの下に「表46-2」に毒性所見としてとっているのが書いてあり、このよしあしは後で議論していただくとしても、このままと考えれば、腫瘍性変化という意味では2,000 mg/Lの雄の甲状腺濾胞細胞癌、雌の濾胞細胞腺腫・癌の合算があるわけですね。だけれども、非腫瘍性の変化ということでいくと、この表に関する限り、雄は125の甲状腺濾胞上皮肥大がありますし、雌でも1,000の濾胞上皮肥大と石灰化の増加というのがあるわけです。

そうすると71ページの22行目で、一般毒性のLOAELは4ですよと。4というのは125なので、これは雌雄は分けていませんけれども、雄の125をとっているわけです。先ほどの決定に従えば、雄はLOAELが125になって、雌はNOAELが125になる。だけれども、発がん性は2,000でないと有意には出ていないということなので、そこで分けられる。それが例です。座長が言われたように、この後の総合的な判断をする場合に情報にはなるので、分けておいて悪いわけではないと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 中江先生が例に出された70ページの2年間発がん性／慢性毒性試験、併用試験のことですが、以前に審議した評価書では、同じ試験のうち、非発がん性のデータだけを反復投与毒性試験という項目の中に持ってきて、そこで非発がん性の評価なりをして、別項目で発がん性だけを評価したという、そういう書き方をした時もあったと思います。

なので、これは書き方としてどうするかというところはあると思うのですが、いづれにしろ、その病変としては発がん性の評価と非発がん性病変の評価をやはり分けた形の書き方がい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。

ほかにございますか。よろしいでしょうか。そもそも一般毒性と発がん性では病変の質も違いますし、だから、その後の評価も違ってくるわけなので、分けて記載するほうがいいのかとは思いますが、それでよろしいですか。ありがとうございます。

○中江専門委員 もう一つ、私は見ていないのでわからないのですが、3版以前のものを直すか直さないかというのを。もう3版以前は触らないと、今回に関しては新たなデータのことについてだけやりますということを決めていただくとすごく楽になるので、ありがたいです。

○梅村座長 そのあたりはどうでしょうか。

○今井田専門委員 3版以前のものを触るということはないのではないですか。

○高橋課長補佐 3版でしっかり審議いただいているので、今回、また原著を見ていただいて同じ知見の再評価をお願いする、とのことではございません。

○今井田専門委員 これは4版で出していて、3版のものも持ってきているかもしれないですけれども、これは新たに4版として載せることなので、例えば評価の仕方とか微妙に3版と4版で違って、書き方が変わったりすることもあるかもしれないけれども、やはり3版のものを触るといというのは違うような気がします。

○梅村座長 3版の記載がこちらに移ってきたときに、それを今の書き方でもし直す場合があれば、直すということですか。

○今井田専門委員 4版のほうに手を出すのは、もちろんそれは我々が今できることです。

○梅村座長 それを3版に戻って直すことはない。

○今井田専門委員 それはないでしょう。

○中江専門委員 ありがとうございます。

○姫田事務局長 基本的に3版の記載様式を今風に直すのは全然問題ないと考えています。ただ、その中身についてということでは。

○梅村座長 ありがとうございます。よろしいですか。

そうすると、3つのことは一応結論が出ましたので、引き続きお願いします。

○中江専門委員 それでは、57ページに戻っていただいて、甲状腺毒性については特に触れていないものの反復投与毒性試験、これは「a」と「b」と「c」と「d」までかな。

○梅村座長 先生、ごめんなさい。その前に1個、投与方法の不明なものに関する事務局からの問い合わせで、57ページの四角。

○中江専門委員 それは急性のもんですね。さっきオーケーということになった。

○梅村座長 どちらにオーケーでしたか。

○中江専門委員 今のやり方で。投与方法が不明なものはのけるということで先ほど御了承を得ました。

○梅村座長 不明なものについて記載しないということですか。石塚先生、それはよろしいですか。

○石塚専門委員 はい。

○梅村座長 わかりました。

○中江専門委員 「d」まで4つがあります。まず「a」のラット90日、これに関しては、JECFA、EFSAとほぼ同じで、100 mg/kg体重/日、塩素酸イオンとして79をNOAELとしますということでもあります。これは雌雄で変わらないので、どちらもです。

「b」の試験もラット90日ですけれども、これが雌雄で変わるわけですね。60ページの13行目にありますけれども、NOAELは雄で30というのは30 mmol/Lなので、これは「表36-2」に基づいております。雌で41、これは換算で変わるというだけで、基本的な実験群としては3 mmolがNOAELになるということでもあります。これはWHO、JECFAとほぼ同じ、それらを踏襲する形に結果的になっています。

「c」がイヌの90日です。これは60ページの26行目から61ページにかけて、メトヘモグロビン血症のことが書いてありますけれども、著者はその続きに書いてありますように、

正常範囲で投与に関係しないと言っておりますが、わからない。なぜかという原著がないので、WHO、JECFA、EFSAは360 mg/kg体重/日なので、最高用量をNOAELとしております。これらの評価においては、メトヘモグロビン血症に関する著者の意向をそのまま尊重している。ただし、我々としては原著がないので、WHO、JECFAその他に関してはどうしてそれを毒性ととらなかったかに関する詳細が書いてございませんので、よくわからないので判断しない。もし判断しろというなら原著をくださいというのが私のコメントです。

「d」のサルですけれども、これはサルなので、という話がありまして、いわゆる漸増法を使っています。これは厳密に言うとサイロキシンの話になるので甲状腺なのですけれども、同一個体なのでNOAELは判断できないと62ページの10行目にしております。ちなみにEFSAは実験手法に不備があるとしています。

まず、ここまでお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

石塚先生、何か追加のコメントはございますか。

○石塚専門委員 1点だけですが、これはどちらかというと事務局への確認になるのですが、「c」のイヌの試験で確か清涼飲料水の評価ではこの論文を採用してWHO、JECFAと全く同じ結論に達しているのですが、本調査会では詳細が不明で評価できないという、そちらのほうは私も賛成なのですが、そこが微妙に違っているのは事務局的には大丈夫ですか。評価自体は全く中江先生に賛同しています。

○梅村座長 いかがですか。

○高橋課長補佐 添加物専門調査会では、基本的には原著を御確認いただくという方針で審議いただいております。今までの評価においても原著を見ないと判断できないといったような場合は、詳細は不明であると判断されてきていたかと思っておりますので、これはこのままでやらせていただくのかと思っております。

○梅村座長 つまり、汚染物質専門調査会との判断に違いが出ているけれども、それでもいいのではないかということでしょうか。

○関野評価第一課長 少し補足させていただくと、その都度どれだけのデータ量が調査会における評価において存在するかということにも依るかと思っておりますので、その結果として違うことはあり得るかなと思っております。

○梅村座長 そうなると、添加物専門調査会として独自に判断してもいいというお墨つきが今ありましたけれども、どうでしょうか。NOAELの判断に対する所見に不明な点がある場合は原著を求めるとというのが原則でしたかね。それでいけば、中江先生と石塚先生がお話になったように、ここからはNOAELはとれないという形になってしまうのですが、そのあたりはどうでしょうか。

ただ、一方でWHO、JECFA、EFSAはそこで判断しているという一面もあり、汚染物質専門調査会もそこで判断したというところもあるのですが、いかがでしょうか。どうぞ。

○吉田委員 一般論から言わせていただいても恐縮なのですが、今回イヌのデータがもしないとしても、イヌでげっ歯類ということである意味では重要ですが、サルもございますし、もしイヌの試験をとったとしても高い用量なので。これがもしイヌの低い用量ならば、それなりの評価機関が評価しているので、と御判断を願うところでございますが、それより低い用量でげっ歯類の甲状腺をターゲットにしたエンドポイントがとれているので、というのが私の考えです。

○梅村座長 評価には直接的には影響を受けないという部分も確かにありますね。ほかに御意見はございますか。ないようでしたら、このNOAELに係る病状の具体的なことがわからないという理由で、今回はNOAELを判断しないという形で結論させていただければと思います。よろしいですか。ありがとうございます。

○中江専門委員 それでよろしければ、この項はよろしいですか。ちなみに私は気がつかなかったので申しわけなかったのですが、58ページの「b」の90日試験と61ページのサルの試験は、甲状腺の変化が関係しておりまして、特にラット90日のほうがそれでNOAELをとっていますので、甲状腺毒性のほうに回すべきだと思います。

○吉田委員 その点について1点お伺いしたいのですが、甲状腺が非常にセンシティブなエンドポイントということは理解するのですが、反復投与毒性で一般毒性の中の一部として甲状腺を見ているものが「③」ですね。反復投与で甲状腺の部分だけをピックアップしているわけではないのですか。ですから、一般毒性全てを見た中で甲状腺のものが出てきたものが「③」で、それ以外の甲状腺を標的として試験をしたものが甲状腺毒性なのか。私はそれがわかりません。

○梅村座長 これはどんな定義のされ方をしていますか。

○中江専門委員 先ほどの事務局の説明には不足があるのですが、例えば62ページの「④」の「a」のマウス21日試験がありますね。これ以降、「a」、「b」、「c」、「d」、「e」、「f」まで全てHoothら（2001）となっていて、同じ方がというふうに先ほど御説明がありましたけれども、これ、実はそれぞれ、それ以外にNTPだとか何だとか書いてあります。実際にはそういう別々の試験です。それをこのHoothという人が、どういう経過か私は知りません。著者の一人だったのかもしれませんが、それらをまとめて、2001年のペーパーと、総説的にどうか、甲状腺に関してまとめているということです。

ですから、これは「a」にしても「b」にしても、要は「④」の試験にしても、あくまでももとは一般毒性であって、私はそういう形で見えています。例えばNTPの一般毒性を見て、かつHoothらの甲状腺に関するレビューもあわせて現在の評価書に直していますので、そういう意味では先ほどの58ページのラットの90日と書き方が同じです。

甲状腺しか出ていなければ甲状腺のデータしかないのです、甲状腺以外の毒性がなければ書いていないし、あれば書いていますから。そういう意味でこれとサルの試験も同じですが、甲状腺に関するデータがあるという意味では、「④」に書いてあるものと本質的に差がありません。



○梅村座長 どうぞ。

○吉田委員 一般毒性として、ほかの試験も調べた結果、甲状腺にしかなかったのと、甲状腺しか調べないけれども、というのは大きく違うので。

○梅村座長 中江先生のご説明だと、「④」反復投与毒性、甲状腺毒性と書いてある以下の試験は、多くは一般毒性まで調べていて、そこから甲状腺毒性のところだけをピックアップしたのだということですね。

○中江専門委員 ピックアップしたのではなくて、例えばNTPの試験では、NTPが普通に一般毒性試験としてやっているのです。それらのうちの甲状腺に関して複数の試験のデータをHoothという人が捉えて、改めて分析をしている。例えば「④」の「a」を私が見ているときは、HoothだけではなくてNTPのものも見ているので、結局一般毒性も、つまり甲状腺であろうがなかろうが全部見えています。それで甲状腺以外の毒性があれば書いてあるし、なければ書いていない。それはさっきの「③」のラット90日と扱いは変わらない。

○高橋課長補佐 以前、別の品目の評価の際に、一般毒性と眼の毒性を別の項目に分けて書かせていただいておりますし、先ほどの今井田先生のご指摘にもありました、慢性毒性と発がんを分けて別の項目に記載していたというのはまさにそのとおりでございますので、工夫させていただければと思います。

○梅村座長 私もそこは説明が悪かったかもしれないけれども、つまり今回はターゲットが甲状腺なので甲状腺毒性の変化をまとめて議論するかということで問いかけてしまいましたけれども、昔は一般毒性に入らない試験を後ろにまとめて一般毒性と特殊な毒性かはわからないですが、ある臓器に焦点を当てたような試験をまとめるみたいな形にしていたのですね。例えば眼毒性だけとか。

○高橋課長補佐 そのときは同じ試験を2回記載しております。つまり、一般毒性の部分だけを先の項目に書いて、眼毒性は後の項目で書いております。

○梅村座長 そうするとNOAELが変わって、今回は例えば甲状腺に係る。

○中江専門委員 例えば64ページを見ていただくと、「表41-2」には、例えば2,000 mg/Lで心臓重量の減少をいかたり、一番下の125 mg/L以上は好中球の話ですので甲状腺毒性でないです。ここで「④」の甲状腺としてまとめたものに関してもNOAELだLOAELだとなっているのは必ずしも甲状腺でとっていません。これは67ページのところに書いてありますけれども、反復投与毒性の甲状腺に関しては別途まとめようということになっているので、各試験のNOAEL、LOAELの判定と甲状腺毒性としてのまとめとは現時点で別途のものとして考えています。

そういう意味で私がさっき言ったのは、甲状腺の毒性があるものとないものに分けましたと私は言ったのであって、甲状腺を見ているものと見ていないものに分けているとは言っていない。だから、「b」と「d」、ラットとサルはそういう意味でこちらに移すべきものでしたねという意味で言ったわけです。

○吉田委員 標的が非常にセンシティブなものというのは、例えばいろいろな剤で、ここ

の部会だけではないので。全部見ているなら一般毒性は一般毒性でまとめて、甲状腺だけの評価がさらにピックアップするならば、その中から後で甲状腺のまとめというような形で先生方に、2回同じことを書くことになるかもしれませんが、甲状腺だけの影響を引いたって、甲状腺だけの二次的な影響はどこに書くのかということにもなりますし、特に生殖発生ではそういうことが出てまいりますので、余り甲状腺と分けないほうがわかりやすいので、先生方のお手間もかからないのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○梅村座長 私もそのあたりは勘違いをしていたかもしれないのですが、先ほど言ったように一般毒性に入らないものを分けて記載していたというような印象だったのだけれども、この後ろ側の試験も一般毒性の一部だったのですね。そうすると本当に分けて書く必要があるかどうかというところもあるのです。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 私の理解はまたちょっと違っていて、これは要はHoothの論文だけ抜き出して甲状腺のほうに分けて、もともとHoothの前半がレビューで今までの論文とかを集めた形で、中江先生から御説明があったとおりでだったので、それだけ特別に分けたのかなと勝手に理解していたのですけれども、もし甲状腺に毒性が出ているものだけをよけるということであれば、逆に甲状腺の毒性を記載していない論文は2報だけになりますので、分ける意味が逆になくなるのかなと思うので、今、吉田先生がおっしゃったように全部まとめるというのでもいいのかなと思います。そのHoothという論文は別扱いをしていたのだと勝手に理解していました。

○梅村座長 確かに今、中江先生がおっしゃったように、甲状腺毒性と言っておいても毒性所見の中には、心臓重量の変化やそれこそ好中球の減少等の一般毒性の部分が入っているわけです。そうすると石塚先生がおっしゃったように、あえて分けて書かなくてもいいのかなと思うのですが、どうですか。書き方の問題なので大きな問題ではないのですけれども、よろしいですか。

○中江先生 では、「③」と「④」を1つにまとめて普通に書いて、今は「⑤」になっていますけれども、それを「④」という形で、甲状腺毒性のまとめと書きますか。それはそれで構いません。

○梅村座長 それでいきましょう。

そうすると、その後には続きがありますか。

○中江専門委員 62ページ、現在「④」の「a」になっているものが「③」の何とかになりますけれども、マウス21日飲水投与ということで、これはNTPがやったものです。もろもろがありまして、結局これは62ページの25行目にありますが、若干何かあるけれども、ほとんど投与に関与するものはないということで、63ページの4行目からになります、NOAELは最高用量ということにしております。

その次、マウス105日ですけれども、これは16行目に甲状腺に関して毒性所見がありま

せんでしたと書いてありまして、19行目にあるようにEFSAもそれはなかったけれど詳細がわからないということで、実際に詳細がわからないので、23行目にあるように甲状腺に毒性所見がないということは書いておいた上で、ほかはわからないから試験のNOAELは決められませんという判断にしております。

27行目、ラット21日試験もNTPでしたが、これについては64ページの「表41-2」のような毒性所見がございます。

7行目からありますけれども、そのほかに2,000 mgの雄でこういう変化、わずかな減少があったということでもあります。

一番下の分葉核好中球数の減少ということですが、これについては13行目から原因は明らかでないとしつつ、再分配があったのではないのでしょうかねという考察がNTPのレポートには書いてありました。

そのほか、EFSAでその後いろいろあります。EFSAに関しては雄で35、雌で40ですから、2つ目をとっています。250 mg/LをNOAELとしてとっていますけれども、先ほどの好中球減少が毒性でないとする根拠がないので、それをLOAELとしてとっています。ですから、ここでは甲状腺毒性にかかわるというのをに入れておりますけれども、今の話だとこれは省いて、後で甲状腺のところを持ってくるということなるかと思えます。

その次、「d」のラットの4日、21日、90日と段階的に経時的に見ている試験です。これは「表42-2」にあるような毒性がございます。これは全部、甲状腺に関するものです。EFSAは16なので最低用量0.125 g/LをNOAELとしておりまして、それは今回の「表42-2」とも合いますので、我々としても同じく16 mg/kg体重/日、すなわち0.125 g/LをNOAELと判断しております。

「e」が後で議論になるとは思いますが、これはラットの90日間飲水投与であります。これについては、66ページの「表43-2」のような甲状腺の変化がございます。その下11行目に、Hoothらは甲状腺のコロイド枯渇の頻度が1 g/Lで一番下の用量の雌雄で同等であったとしていて、肥大の頻度について用量依存性でないとしていますが、66ページの脚注に甲状腺の肥大に関しては1,000 mg/Lにおいて統計学的な有意差が認められていないということで、これは実際に認められていません。EFSAは16行目からありますけれども、過形成の発生及び重症度の上昇をもって1,000 mg/L以上で有意に増加しているという判断をしていますが、甲状腺肥大に関して、頻度は確かに1,000 mg/Lは統計学的な有意差がありませんけれども、1 mg/Lで既に統計学的にも有意に上がっていて、それ以上の濃度で余り変わりがありません。すなわち、1 mgで振り切っています。ですから、たとえばらつきの関係で1,000だけ統計学的有意差がなかろうが、生物学的な有意性は消えないので、それはそうですかというだけです。ということで、この試験に関しては、甲状腺の組織学的な変化をもって、最低用量がLOAELということで判断しております。

その次の67ページの「f」ラット105日ですが、これに関しては「表44-2」のように、これも甲状腺の変化があります。これについては、15行目からのように、70 mg/kg

体重/日ですから1,000 mg/LをNOAELとしたということでございます。

ここまでのそれぞれの試験のNOAEL、LOAELはこういう形になりますけれども、甲状腺毒性に関して御意見もいただいております、そういうことも含めて、甲状腺毒性に関してまとめを設定する必要があるであろうということになっています。

例えば「e」の試験が一番問題になるわけですが、変化としては先ほどの話のように一番下から変化が出ておりますが、これは頻度の話でありまして、Hoothらが別途、重篤度並びに限局性に関する分析もして、これが1,000及び2,000、上2つのみで重篤度が有意に増悪して限局性も失われているというデータがございます。

「f」の試験では、2,000、4,000、6,000、上3つになりますけれども、比較的高い用量では毒性所見があるけれども、下ではない。より長い試験でということですが、より長いと言っても90日と105日だから大して変わりませんが、そういうことがあります

さらに「c」の試験で、125 mg/Lでは甲状腺の毒性影響がない。

ということを総合的に判断すると、低い用量では毒性変化はあるけれども、ある用量になれば質的にそれが変わる。しかも、その質的な変わり方というのは、上のほうになると重篤度も上がるし、限局性も失われるし、ホルモンの異常を伴うし、何より最後まで残る。低い用量では、それらが全てないので、一過性であったり、ホルモンに異常がなかったり、重篤度が低い、あるいは限局しています。

というような質的な変化があるので、同じ毒性変化ではあっても上と下で違いますねと、現時点では考えています。

発がん性まで行きますか。

○梅村座長 まず毒性の部分までなのですが、今の御説明で、一番議論になるところは「e」試験のEFSAの判断と専門調査会で今、御提案いただいた判断が違うところなのですが、最終的には、つまりLOAELとした判断ではあるけれども、最終的にまとめのところでは、そこで認められた変化は中江先生のお言葉そのままですが、恒常性、進展性を獲得した高用量での変化とは質的に違うということで、そこはとらないで上の値ではありますがそちらでNOAELをとるということでしたよね。

○中江専門委員 NOAELはとれないです。

○梅村座長 何をとるのでしたか。

○中江専門委員 本質的に違うので。ヒトの健康に対する影響として、下のほうは余りないであろうと。上のほうはそれがあるでしょうと。

○梅村座長 どうぞ。

○吉田委員 ラットにおけるThyroxine binding globulinの問題も考えますと、このHoothらの形はよくまとめられています。非常に甲状腺に関してラットはsensitivityが高いので、影響ではないということはむしろLOELなのではないかと思えます。これに関して、むしろ増殖がかかってくるhypertrophyからhyperplasiaのような変化が出てきた場合において、ある意味ではこれはadverseかなと。

さっき中江専門委員のおっしゃった、ちょっと高い用量でToxicologic Pathologyに出ている2001年のものを見ますと、きれいにホルモンをはかっているのですが、ホルモンをDay4、Day21、Day90をはかっているのを見て、先生たちのお手元にあると思うのですが、非常にadaptationという言葉がきれいに一致するのかなと思います、むしろDay4のほうがT<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>の下がり著しくて、Day90になると低い用量は見えなくなります。TSHも上2つできれいに上がっている。

それもだんだん見えづらくなるといいますと、これは恐らく影響ではあるけれども、むしろ質が違うというよりもラットは非常にsensitivityが高いのでこういうことが起きるけれども、高い用量になれば、いろいろなadverseなeffectが起きてくるけれども、それは高い用量でのことであり、むしろ時間とともにこういうのが見えにくくなっていくというのが見えているのかなと解釈をするのはいかがかなと。

イヌでは余り甲状腺が出てこないということは、イヌではこういうのは起きない。むしろげっ歯類が非常にsensitivityが高いために、きれいにこういうことが出てきたのかなと私は考えたのですが、いかがでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますでしょうか。

○石塚専門委員 前々から思っていたのですが、adaptationを毒性ととるかからないかというところは多分何回か議論はあったと思います。今までのところは一応とる方向になっていたと思うのですが、個人的にはそこは本当はとらなくてもいいのではないかと考えております。

今回の件に関しては、吉田先生が今おっしゃったようにイヌの論文もあり、ほかの幾つかの論文を総合的に判断してということなので、個々の論文で結論は出して、最後のところで中江先生が説明された内容を記載するのがいいのかなと個人的には判断しました。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。どうぞ。

○今井田専門委員 さっき吉田先生が言われたことなのですが、論文を見てもらったほうがいいかと思うのですが、文献46のHoothらの論文です。さっき吉田先生が言われたことは、この253ページのところにグラフがあって、Day4、Day21、Day90ということでT<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>が用量依存性に下がって、それとは逆にTSHが上がっています。Day90になるとそれが余りはっきりしなくなるというデータですね。この論文の中でHoothたちが言っているのですが、252ページの右側のRESULTSのHistopathologyとあると思いますが、その一番最初の文章に、マウスは何も影響がなかった、と書いてあります。

「Thyroid alterations were not present in male or female B6C3F<sub>1</sub> mice (data not shown).」ということは、これが起こっているのはラットの変化だということが1個あって、ラットの甲状腺は御存じのように、ホルモン（TSH）絡みでよく腫瘍ができたり、腫瘍ができたりするということがあり、なかなかヒトには外挿できないねということがあります。

そういうこともあるし、今回のものもマウスにはない。ラットでもはっきりしないということもあるので、特にその低用量のところの話は、ホルモンの影響に伴う一過性の変化というような形で評価して、結果としてはそれぞれの個々の実験の結果として記載し、最後にまとめて、この専門調査会の意見として、こうだと書いてはどうかと思います。

○梅村座長 中江先生ご自身もそのことについて、質が違うのではというお話をされています。高用量の変化と低用量の変化は質的には違うということに関して、いろいろな表現を使っているので話が食い違っているようにも見えますけれども、ある意味みんな同じことを言っていると思うのです。それほど意見が今ずれているわけではないです。

ただ、今adaptationという話もありましたけれども、私のほうからの意見で言わせていただくと、そもそもNOELからNOAELに評価を変えようという国際的な動きは、NOELという言葉を使わなくしようという意味ではなくて、評価に使わないと言っているだけで、何を見なければいけないのかというとadverse effectを見ましょうという話なので、まさに中江先生がおっしゃったような進展性とか恒常性のある変化をとっていきましょうという意味が本来のadverse effectです。それが日本に入ってきたときになぜか毒性影響という言葉に置き換わってしまって、毒性影響がadverse effectで、それ以外の投与に起因する変化がNOELの根拠になるeffectだという解釈になってしまっている。実際はそうではなくて、毒性全部がadverseなわけではないので、ある毒性は一過性にあらわれて消えていくかもしれない。あるいは進展性がないかもしれない。そういうものを排除してadverseのところで見ましょうというのが、このLOAELやNOAELに評価を切り変えていくときの根本だと私は理解しています。

そういう意味で言うと、皆さんの意見は何も違ってないかと思うのです。ただ、言葉が、これは我々にも責任があるのですけれども、毒性影響と言ってadverse effectをずらずらと書いている一方で、そうなるそれ以外は毒性ではないのかとなって、毒性なのか毒性でないのかという議論をしてしまうと全然話が食い違って、adverseかadverseでないかという点では意見が一致しているわけなので、そういう意味では本来は我々から適切なadverse effectとeffectに対する本当の日本語を当てはめていかなければいけないのですが、それはそれとして、少なくとも今回のこの「e」の試験に対する考え方は、まさにこれはadverse effectをとりましょうという意見だと、私は中江先生の御意見もそういうふうに理解をしたのですが、よろしいですか。

そういう意味では、ここの部分は皆さんが一致した御意見ということでよろしいですか。どうぞ。

○塚本専門委員 この文献46の255ページの「TABLE5」と257ページの「TABLE6」ですが、「e」と「f」の試験だと思いますが、これを比べると、decreased colloidとかhypertrophyとかいう病変が出る濃度が余りにも違っているので、「TABLE5」だと0.001から出ていますし、「TABLE6」だと2 g/Lから出ています。ディスクッションにも書いてありますが、塩素とヨードが拮抗して甲状腺ホルモンの産生が悪くなって、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>が下が

ってTSHが上がるということなのですからけれども、そのときの動物のロットとか餌のロット、餌の中のヨード含有量など、そういうものが影響していて、この「e」の試験ではこんなことになっている可能性はどうかと思ったのです。そうすると実際の影響ということで見ると、「TABLE6」、「f」の試験のほうが妥当な結果なのではないかと考えました。

○梅村座長 ありがとうございます。そういう見方ももちろんあります。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 それは根拠がない。推測にすぎません。

○梅村座長 それはそうかもしれないですが、そういう見方もできなくはないかもしれないです。いずれにしても、今の議論は低用量で認められた変化は毒性影響ではあるけれども、adverseな変化ではないので、そういう意味では吉田先生がおっしゃったように、私は「e」の試験の一番下の用量はLOELなのだと思います。ここに「A」をつけてしまうのは、その試験だけで判断するのであれば、それはそれで結構なのですが、最終的にはどこかでこの「A」をちゃんと外してもらわないと議論が先に進まないと思います。中江先生がおっしゃっていたように、質的に違うというのは確かで、だからこそ、ここはLOAELではなくて、これがLOELなのだろうと思います。

そのLOELというと毒性でないでと解釈するのが間違いであって、adverseでない毒性もあるのだということは、できれば認識していただければと思います。いずれにしても「e」の試験で低用量で認められた試験は、評価の際の基準の用量にはならないというところで皆さんの御意見は一致したかと思いますが、よろしいでしょうか。書きぶりについては、まとめの書きぶりは一度、今の議論も踏まえて、担当の先生に書いていただくのですか。

○高橋課長補佐 本日の御審議を踏まえて、担当の先生に御相談させていただきます。

○梅村座長 中江先生、よろしく願いいたします。

それでは、どうぞ。

○中江専門委員 では、68ページの発がん性です。これについては68ページから「a」の試験があります。これはNTPのものですけれども、マウスです。69ページの「表45-2」にございますけれども、先ほどもちらっとお話が出ましたが、腫瘍性変化としては雌の500 mg/kg体重以上の睪島の腺腫及び癌合算での増加傾向があるということで、これは背景値云々という話が下のほうに書いてあるのかな。いわゆる背景値を超えるのは、2,000で背景値を超えると書いてございます。そのほかは過形成云々であるので、これは今のところ発がん性と非発がん性を分けていませんけれども、分けるなら分けるということになります。

「b」、70ページのラット2年間、これもNTPですけれども、これについては13行目の「表46-2」にこのようにあります。その結果として、71ページの22行目は一般毒性のLOAELだけ書いてありますが、これは4 mgになっていますが、要は最低用量ですね。「表46-2」に戻っていただければ、これは先ほどの話で変わるのかもしれませんが、2年間ですから125以上で雄は濾胞上皮肥大があります。雌は1,000 mg/kg以上になります。腫瘍性のもの

としては最高用量の2,000で、雄で甲状腺濾胞腺癌、雌で腺腫プラス癌合算の増加があるということなので、これが発がん性の指標になるということです。

71ページ、「c」二段階発がんです。これはEHENをイニシエーターとして用いたときの二段階発がん性試験でありまして、72ページの14行目から判断を書いておりますけれども、塩素酸ナトリウムに腎がんのプロモーション作用がないということはこの結果からわかりますので、それは記載すべきでしょうけれども、これからNOAELだ何だという話をするべきではない。これはいつもそうしているので、ということでもあります。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

石塚先生。

○石塚専門委員 試験の「a」に関してはコントロールがそもそもゼロで、確かに用量依存性になっているのと、EFSAの判断を引っ張り返すだけの根拠がないと考えていまして、用量依存性ということで、これはとっていいのではないかと思います。

「b」のほうは特に追加はないのですが、二段階発がん性試験なのですが、今までもこれはプロモーションの試験は発がん性試験のところ、参考ではなくて評価対象として入れていたかどうか記憶が定かではないので、そのあたりを事務局のほうから。

○梅村座長 参考で入れたのですか。

○高橋課長補佐 前例を確認いたしまして、御相談させていただきます。

○梅村座長 石塚先生、EFSAは腫瘍を使ってNOAELとしているのではないのですか。

○石塚専門委員 結局、NOAELは設定せずにLOAELとしてとっているのです、発がん性としてとるかという話ですか。それは用量依存性ということで、とったほうがいいと考えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

この点で今、一番問題になるのは、恐らく「a」の試験のマウス2年間発がん性／慢性毒性試験で認められた脾島の腺腫と癌のところですが、この辺はどうでしょうか。コントロールがゼロで、次が2で、49分の2、49分の4くらいなのですけれども、背景データに戻れば1例から2例くらいは出るという話ではあります。どうぞ。

○吉田委員 私のマウスBCF<sub>1</sub>の経験ですと、こんなものが出てしまったわという腫瘍ではないですね。大体1試験に1~2匹はマウスで見えてくるかなという。ラットほどはcommonではないですけれども、事務局に調べていただいたら、NTPの背景データがずらっとありまして、一番高いのは多分6%くらいの時期も若干あったと。そこは事務局でフォローしていただきたいのですが、となると今回たまたまコントロールがゼロだったということには引きずられていないでしょうか、というのを御議論いただければ。NTPの背景データは事務局のほうがよく知っているかもしれません。

○梅村座長 このあたりはどうでしょうか。どうぞ。



○塚本専門委員 文献41の48ページの「TABLE13」のところにも書いてありますけれども、脚注の「c」のところはhistorical incidenceというので、range0～4%とありますので、全てこの背景データ内ということではないかと私は考えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますか。どうぞ。

○高橋課長補佐 先ほど吉田先生からありましたNTPの背景データですが、2009年あたりから、それぞれの5年分ごとにまとめた資料を調べました。6%という数字もございました。

○梅村座長 今回の試験は一番下が2例、次が2例、上が4例の中で、それを用量相関性があると見れば、当然どれも意味があるという担当の先生方からの御意見ですけれども、一方で背景データから見ると、経験上もそうですけれども、豚島の腫瘍はしばしば見られる変化で、0例であったほうが驚きみたいな部分もなくはない。それを裏づけるように背景データも6%くらいまである場合もあるという中で、この物質が豚島に発がん性があると言いかどうかということです。

○吉田委員 もう一点、これはもう私の概念が古いのかもしれないのですが、多段階発がん説というのを私はずっと習ってきて、そうなってくると立ち上がってくる場合はhyperplasiaからふえるだろうということなのですが、このNTPのデータは「TABLE13」、48ページを見ますとむしろ対照群のほうのhyperplasia、多分これはfocal hyperplasiaだと信じたいのですが、いわゆる前腫瘍病変が多くて、最高用量は3ということはむしろ、もしこれが本当に多段階的に、例えば肝臓の腫瘍などは必ずその前にaltered fociが出てまいりますので、そういうのが出てこないということはひょっとしたら、これは偶発的なものの可能性もあるのかなというように見ておりました。

○梅村座長 特にnon-genotoxicな発がん過程だと、前がん病変を考えるのは大変大切で、さっきも少しお話ししましたがけれども、発がん性と一般毒性を分ける、そもそもは性質が違いますから、腫瘍は出るか出ないかなので、段階的な病変を追いにくい病変です。一般毒性はそういう意味では段階的な変化を読み取れるので、だからこそ腫瘍の場合にしばしば背景データの議論をする。背景データというのは腫瘍が出るか出ないかの病変なので、その意味で一つの大きな情報源ですし、前がん病変の動きも大切かとは思いますが。その辺も含めて議論いただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

中江先生、石塚先生は意味ある変化、つまり豚島に500 mg/Lで発がん性があると御評価いただいたのですが、塚本先生はないのではないかと、あるかないかの話になってしまいますけれども、いかがでしょうか。

○中江専門委員 これは69ページの「表45-2」に書いてありますけれども、2,000 mgの最高用量で背景値を超えると書いてあるのですね。そうすると70ページの四角に囲んでありますけれども、それより下が背景値以内だとしても、用量に相当して規模がでかくなっている変化なので、その背景値、背景値とおっしゃるのであれば、これは背景値を超えていますよと、少なくともこの人たちは言っているのです、それをとるなら下をとらないのはおか

しいでしょうという話になるということです。

下が背景値の中であることはもちろんNTP自身が言っているのですが、それはそのとおりです。ただ、NTPが一番上は背景値を超えていますよと書いているので、それをとるのであれば、単純にそれより下はたまたま低かったから背景値の中に入ったというだけなので、この試験でということになれば、こういう考え方をせざるを得ないと思います。

○梅村座長 どうでしょうか。

○吉田委員 NTPではなく、この専門調査会としてはどう考えられるかということをお判断いただければというのがいいと思います。EFSAはEFSAの考え、EPAはEPAの考えで判断をしていると思うのですけれども。

○梅村座長 いかがでしょうか。

○中江専門委員 ですから、私はEFSAの考え方は正しいと判断しました。

○梅村座長 ほかにいかがですか。

○今井田専門委員 私も今の中江先生の意見に賛成です。これはNTPのデータは試験期間をfull termでやっています。いわゆる長期発がん性試験ということでfull termでやっているの、その最終的なところで腫瘍性の病変、例えばadenomaとか、carcinomaというところで評価されているわけです。豚島の腺腫及び癌の合算で云々ということであるので、そういうふうに考えればいいのではないかと思います。

○梅村座長 こういうときには、統計学的な差は余り意味がないということですか。

○今井田専門委員 それは難しいところですが、増加傾向ということは統計学的な有意差がなかったということですね。

○梅村座長 これは上もなかったのですか。

○中江専門委員 0.065だから、ないです。

○梅村座長 上でもない。

○中江専門委員 NTPとそれを追認したEFSAの判断は、統計学的有意差がないけれども、先ほど申し上げましたように一番上で背景値を超えていて、そこまで用量相関性の増加傾向が見えるからということ。増加傾向はtendency、英語でもそうになっていましたが、それがNTP及びEFSAの判断であり、私もそれを是としたということです。

○梅村座長 そうするとNTPは、この物質の2,000 mgでは発がん性があったというふうには判断していないのですか。

○中江専門委員 NTPはしていない、EFSAはしている。

○梅村座長 発がん性ありと。

○中江専門委員 22～26行目に書いてあるのがEFSAの判断です。

○梅村座長 豚島に発がん性ありとしたということですね。

○吉田委員 NTPはclearlyにno evidenceとしていると思います。ラットのほうはsome evidencesとしてだと思いましたが、no carcinogenicityとハザードの評価においては否定をしているということです。

- 梅村座長 膝島に対する発がん性ですよね。
- 中江専門委員 NTPはそう判断した、EFSAはこう判断した。私はEFSAのが正しいと言っているということです。
- 梅村座長 その点についての議論をしていただければと思います。石塚先生もそれよろしいですか。今井田先生は。
- 今井田専門委員 これは難しいですね。
- 梅村座長 通常、49分の2で発がん性ありと言うかということにはなる。EFSAは発がんをとらずに、ではないのですか。
- 高橋課長補佐 EFSA評価書は文献13番でございまして、41ページの2段落目In conclusionのところでございます。equivocalなevidenceでLOAELを取ったと書いてあるように思います。
- 梅村座長 equivocal evidence。
- 中江専門委員 Femaleはequivocal evidenceと書いてあります。
- 吉田委員 海外ではequivocalは比較的白に近いと考えていますが、それ以上のエビデンスがないという表現で使用されていると理解しています。少なくともWHOは使っている場合が多いです。
- 梅村座長 どこも有意差がなく、背景データを越えたというだけで発がん性ありとしますか。
- 吉田委員 少なくとも中間用量はhistorical dataも超えていない。
- 梅村座長 上も超えているけれども、有意ではないわけですよ。それで発がん性ありと言いますか。背景データを越えただけで発がん性ありというのは、私は聞いたことがないですが、どうでしょうか。
- 今井田専門委員 IARCなどの発がん性評価のところで言うと、統計学的な変化がない状態で発がん性ありと言うのは苦しいと思います。
- 梅村座長 中江先生からは統計学的なものよりも生物学的なものが大切であるというお話もあって、確かにそれもおっしゃるとおりだとは思いますが、一番上で有意差がついて、例えば、その下の用量を評価するときに、有意差がついていないからといって、ここに影響がないとは言えないのではないかという議論はできるかとは思いますが、どこにもついていないときに発がん性ありという評価は下せますか。
- 吉田委員 もう一点、さらに先生方に考慮していただきたいのは、これが物すごく珍しい腫瘍であれば、判断は別だと思うのですが、比較的マウスにおいてもcommonな腫瘍であるということもあわせて御配慮をいただけるといいのかなと思います。IARCはたしか、かなりそこは厳しく統計学的にというのは言うように、以前、IARCに参加した先生から伺ったことがございます。
- 梅村座長 少し時間も過ぎてしまいましたが、ほかにございますか。どうぞ。
- 石塚専門委員 EFSAは結局そのマウスだけではなくて、F344の試験もひっくるめて、

それでsome evidencesがあるというような言い方はしています。

○梅村座長 何らかの影響はありそうで、ラットにでもあるということであれば、まさにequivocalなのかもしれないですね。

○吉田委員 ラットは甲状腺ですね。

○石塚専門委員 そうです。

○梅村座長 ほかはいかがでしょうか。

○中江専門委員 今、石塚先生が言ったのは、さっきのEFSAのものですけれども、このequivocalな結果とラットのthyroidをあわせて考えると、このもののcarcinogenesisに関してsome evidencesがあるという書き方です。

○梅村座長 ですから、この豚島に対する判断ではないのですね。

○中江専門委員 それはequivocal。

○梅村座長 どうぞ。

○今井田専門委員 equivocalの定義というか解釈によるかと思うのですが、こういうものこそ、まさに私の思っているequivocalなことだと思います。これに関しては、これだけこの専門調査会としてディスカッションしているし、このディスカッションをしたことを丁寧に、我々の意見として書いてはどうでしょうか。頻度としては、増加傾向にあるけれども、最終的なところの発がん性云々という判断においては不明である、でもいいですし、発がん性ありとは評価できなかった、というような表現でもいいと思いますが、そういう表現にされてはどうかと思いますが、いかがですか。

○梅村座長 そのような御意見をいただいたのですが、どうでしょうか。よろしいですか。大変貴重な御意見をいただきました。そのような形で今のところは修文していただくという形でいいですかね。ありがとうございます。

ほかに何か御意見はございますか。よろしいですか。

それでは、時間もオーバーしてしまいましたので、きょうの審議はこれまでにしたいと思いますが、次回以降、引き続き調査審議を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。

○武内係長 御審議を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。

○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ございますか。

○高橋課長補佐 次回の予定の前に1点御報告させていただきます。本専門調査会で2008年10月に一度御審議をいただき、補足資料の提出依頼中でした、添加物「5-メチルテトラヒドロ葉酸カルシウム」につきましては、平成27年9月8日に厚生労働省より食品健康影響評価の依頼を取り下げるといふ旨の説明がありましたので、御報告いたします。

次回の会合は9月30日水曜日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 それでは、以上をもちまして、第147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す。