

# 食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

## 第 174 回 会 合 議 事 録

1. 日時 令和2年2月27日（木） 14:00～16:57

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 炭酸カルシウムに係る食品健康影響評価について
- (2) L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸に係る食品健康影響評価について
- (3) DL-酒石酸カリウムに係る食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

**【添加物専門調査会専門委員】**

梅村座長、石井専門委員、石塚専門委員、伊藤裕才専門委員、宇佐見専門委員、杉山専門委員、祖父江専門委員、瀧本専門委員、多田専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、北條専門委員、横平専門委員

**【専門参考人】**

伊藤清美専門参考人

**【食品安全委員会委員】**

川西委員、吉田緑委員

**【事務局】**

小川事務局長、小平事務局次長、近藤評価第一課長、  
蛭田評価情報分析官、下位課長補佐、池田評価専門職、杉山係員、新井参与

5. 配布資料

- 資料1-1 摂取量推計に関する過去の事例等について（炭酸カルシウム関連資料）  
資料1-2 添加物評価書「炭酸カルシウム」（案）  
資料2 添加物評価書「L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸」（案）  
資料3-1 L-酒石酸カリウム及びDL-酒石酸カリウムの食品添加物新規指定のための  
概要書  
資料3-2 添加物評価書「DL-酒石酸カリウム」（案）

## 6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻より少し早いですけれども、第174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、誠にありがとうございます。

なお、高須専門委員、高橋専門委員、戸塚専門委員、西専門委員、松井専門委員は、御都合により御欠席との御連絡をいただいております。

また、専門参考人として、伊藤清美先生に御出席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174回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますので、御覧いただきたいと思っております。

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

○下位課長補佐 ありがとうございます。

それでは、資料の御確認をいたします。

まず、御確認の前に、前回の調査会以降の事務局の人事異動について御報告させていただきます。

2月1日付で評価一課に杉山が着任いたしております。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、委員名簿、座席表に続きまして、次第に記載されておりますとおり5点、資料1-1から資料3-2の資料がございます。ただ、資料2につきましては若干差替えがございます。お手元の右手に資料がございますので、こちらは該当箇所になりましたら御説明いたします。

机上配布資料は、タブレット端末以外に2点ございます。

参照文献については、タブレット端末を御参照いただければと存じます。

資料に過不足等がありましたら、挙手をお願いいたします。

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。

前回の調査会と同様ではございますけれども、議事（1）から議事（3）に関する審議の文献のうち、専門委員が、厚生労働省が実施した調査等の資料作成に係る検討会の委員であったもの、食品一般の摂取量推定値報告の研究者であったものが含まれておりますが、これらの文献は、本日の議事の品目に限らず、食品等一般の内容であることから、関与した専門委員が調査審議等に参加されたとしても、中立公正を害するものにはならないと考えております。

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

以上でございます。

○梅村座長 提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

それでは、議事（1）炭酸カルシウムに係る食品健康影響評価についてです。

それでは、事務局から説明してください。

○池田評価専門職 よろしくお願いたします。

議事（1）につきまして、まず資料の取り扱いについて御説明いたします。今回、非開示資料はございません。本日は、前回173回の調査会で宿題いただきました特定集団における摂取量を用いてよいか等につきまして、過去の事例等を踏まえて御説明させていただければと思います。資料1-1を御準備ください。

資料1-1「摂取量推計に関する過去の事例等について」でございます。5行目に、まず栄養ワーキングで議論された硫酸亜鉛について紹介させていただいております。6行目が概要でございます。こちらは使用基準改正に係る食品健康影響評価でございます。改正案に関しましては、下線部でございますけれども、発泡性酒類に関しまして、使用基準が改正されているという内容になります。摂取量につきましては20行目を御覧ください。読み上げます。「規格基準改正要請者は、添加物『硫酸亜鉛』の過剰摂取リスクの高い多量飲酒者を基準として」摂取量を推計しております、具体的には24行目のグレーマーカーです。「全ての発泡性酒類に硫酸亜鉛が亜鉛として1.0 mg/kg使用され、多量飲酒者が一日当たり1.5 L相当の発泡性酒類を摂取すると仮定」してございます。多量飲酒者とはいうところで、2ページ目の1行目でございます。こちらの注釈では、1日当たり純アルコール換算で60 gを超えて摂取する人を多量飲酒者として、1.5 Lの算出を行っているところでございました。

こちらにつきまして、33行目「事務局より」でございます。硫酸亜鉛の評価書において、規格基準改正要請者が、過剰摂取リスクの高い多量飲酒者を基準として、発泡性酒類に係る硫酸亜鉛の摂取量推計を行い、摂取量として採用しております。この事例のように、特定の集団を対象として摂取量推計を個々のケースにおいて実施している例がございました。

したがって、3ページ目でございます。前回調査会で御議論いただいたとおり、平成29年国民健康・栄養調査に基づきまして、飲酒習慣のある者の割合を成人人口に掛けて計算した場合、当該対象者全てがぶどう酒を摂取したと仮定したぶどう酒推定一日摂取量である49.3 mL/人/日を採用することよろしいでしょうかと書かせていただいております。

続きまして、4ページ目でございます。こちらは前回の調査会でも提示させていただいた二炭酸ジメチルでございます。8行目「（2）使用基準策定後の摂取量の推計」でございます。18行目に表63がございまして、国民健康・栄養調査による二炭酸ジメチル対象飲料の平均摂取量が示されておまして、5ページの表64に生産量統計資料による二炭酸ジメチルの平均摂取量が示されております。これらにつきまして、5ページの9行目でございます。指定等要請者は、これらの推計のうち、過小な見積もりを防ぐため、表63の国民

健康・栄養調査に基づく平均摂取量を一日摂取量としてごさいます。

こちらにつきまして、6ページ目の7行目「事務局より」でごさいます。二炭酸ジメチルの評価におきましては、より摂取量が多く推計された国民健康・栄養調査に基づく平均摂取量を一日摂取量として二炭酸ジメチル関連化合物の推定一日摂取量を推計しております。今回、表64における果実酒類の一日推定消費量ですけれども、表64のグレーマーカーで示させていただいたところにつきましては、酒類は成人人口を対象として推計しているということでごさいますので、今回、10 mLではなくて炭酸カルシウムの評価で用いられている49.3 mLに変更したとしても、平成28年国民健康・栄養調査に基づく平均摂取量のほうがより摂取量が多く推計されているという結果には変更ごさいませんので、評価結果には影響がないと考えております。

最後になりますけれども、7ページ目、EFSAの評価例ということで、ワインの安定剤としてのL-アスパラギン酸カリウム塩の単独重合体につきまして紹介させていただきます。こちらは食品安全関係情報より抜粋させていただいております。

7行目、提案されている最大使用濃度の300 mg/Lを使用した場合、摂取量が多いワーストケースシナリオということで、Table 6の右下を見ていただきますと、こちらは年齢別の摂取量と最大使用量を掛け合わせたものが記載されてごさいますけれども、この右下を用いまして、11行目、安全マージンは約550になったとしてごさいます。

また、提案されている用途及び使用濃度に起因した安全性の懸念はないと結論づけられているところでごさいます。

過去の事例等につきまして、事務局からの説明は以上でごさいます。

○梅村座長 前回の議論で一番問題になった部分ではあったのですが、過去の事例の説明は今のとおりですが、これが結局、資料1-2にどのように反映されることになるのでしたか。

○池田評価専門職 資料1-2は、前回確認いただいた評価書案を溶け込ませて、第1版から今回御議論いただいた内容をグレーマーカーで示させていただいております。具体的には、摂取量につきましては91ページ目から記載させていただいております。93ページ目の2パラ目以降に49.3 mL/人/日と推計されるという記載がごさいます。これら事実を述べさせていただきまして、95ページ目から96ページ目に「摂取量の推計等のまとめ」ということで、前回御議論いただいたとおりなのではございますけれども、95ページ目の一番下の行から、飲酒習慣のある者に関する推定摂取量は全てのぶどう酒が飲酒習慣のある者で摂取されるという仮定に基づいた推計であり、過大な見積もりとなる可能性はあるが、推定一日摂取量としてはこのように判断したというまとめ方をさせていただいたところでごさいます。

○梅村座長 ありがとうございます。

この点、いかがでしょうか。今回の評価書は大筋全て了承いただいたもので、その数字の根拠といいますか、このやり方でいいのかというあたりを過去の事例にさかのぼって確認していただいたというのが資料1-1になるのですけれども、いかがでしょうか。何か御

意見ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、今回の資料1-2というのが最終版になるということ。

○池田評価専門職 資料1-2につきましては、先ほど御説明させていただいたとおり、現在の炭酸カルシウムの評価書に前回の御議論と今確認いただいた内容を溶け込ませていただいたものでございますので、こちらを調査会の案とさせていただければと思います。

○梅村座長 ありがとうございます

ただいまの審議結果、最終結論はこれで結構ですか。よろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○梅村座長 それでは、ただいまの審議結果を添加物専門調査会の審議結果とし、食品安全委員会に報告することにします。評価書案の取りまとめは座長に御一任いただければと思います。また、お気づきの点等がございましたら、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。

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。

○池田評価専門職 御審議ありがとうございます。

先生方には、御審議等を踏まえた評価書案につきまして、メール等で御確認をお願いさせていただきます。座長に報告、取りまとめをお願いいたします。また、取りまとめいただいた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委員会に報告させていただきます。了とされましたら、所定の手続を行わせていただきます。なお、その際の対応等につきましては、座長と相談することとさせていただきたいと存じます。

○梅村座長 ここまでよろしいですか。

それでは、議事(2) L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸に係る食品健康影響評価についてです。

それでは、事務局から説明してください。

○下位課長補佐 机上配布資料について御説明いたします。メインで用いますのは資料2でございますが、机上配布資料1「概要書・引用文献の『マスキング』について」及び机上配布資料2「L-酒石酸・メタ酒石酸『⑥その他の試験』について」という資料がございますためご説明します。まず、机上配布資料1につきましては、前回専門調査会と同様の内容になっており、記載しておりますとおり、一部指定等要請者等の知的財産等に係る情報があり、一般には非公開となっているということでございますので、マスキングの部分については御発言をいたしませんように、お取扱いには十分ご留意をよろしくお願いいたします。

それでは、早速、資料2の評価書案の品目概要から体内動態以降について説明をさせていただきます。

まず、資料2の表紙の四角囲みに記載のとおり、23ページまでは主に修辭的な修正や前回の御議論を踏まえたものでございまして、本日主に御議論いただきたいのは23ページ目以降の部分でございます。まずは23ページ目まで、ざっと御説明させていただければと思

います。

8ページを御覧いただけますでしょうか。8ページは「7. 安定性」のメタ酒石酸の最後の部分になりまして、前回専門調査会において記載ぶりについて、より分かりやすく修正するよという事でコメントいただいております、修正をさせていただきました。こちらにつきまして、本日御欠席の松井専門委員からは、ご確認いただき、これで問題はないとご回答をいただいております。7ページ目の2から18行目の記載にはご意見をいただき、ワイン中の記載なのか水溶液中なのかが分かるようにとのことでしたので、修辭的な修正を行い、御了解をいただいております。

続きまして、14ページ目でございます。こちらは「安全性に係る知見の概要」のカリウムイオン部分についてでございます。23行目から31行目を御覧いただきたいのですが、今回の評価対象はL-酒石酸カリウムであり、L-酒石酸とカリウムに体内で分かれるため、カリウムイオンの評価についての整理が必要になるのですが、こちらについては既に体内動態と毒性に係る知見が過去に検討されており、さらに新しい知見が認められていないということのため、そうであれば、体内動態及び毒性の検討は行わないという記載になっております。これは、前例も踏まえたものでございます。前例は、硫酸カリウムの評価書について10ページ目に記載がございまして、硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウムの前例については11ページの5から12行目に記載をしておりますので、こちらを御参照いただきながら、今回このような説明ぶりによいかどうか、御確認をいただければと存じます。

続きまして、15ページでございます。こちらは御欠席の松井専門委員のコメントを御紹介させていただきたく、9行目のSabbohらのL-酒石酸カリウムの排泄の知見なのですが、カリウムという言葉が重複しているとのこと指摘を受け、他箇所を踏まえて修正させていただきました。

体内動態の前までは以上でございます。

○梅村座長 ここまででいかがでしょうか。まず1つ先にちょっとだけ確認しておきたいことは、14ページの23行目から31行目までのカリウムイオンについての取扱い、実際検討しないという結論ではあるのですけれども、書きぶりがこれでよいかというあたり、いかがでしょうか。硫酸カリウムのとときとミョウバンのとときで微妙に事実が、このときには本当にちゃんと毒性まで見て、それ以降は新たな知見がない形で時間的な流れがあつて、そのあたりをできるだけその事実に基づいて記載したという形で、それ以降新しい知見が出ていないから今回は検討しないという結論なのですけれども、このあたりはいかがですか。特に御意見がなければ、このやり方で進めていきたいと思いますが、よろしいですか。

(首肯する委員あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

そうすると、そのほか、23ページの体内動態のまとめの手前まで、で何人かの先生にはコメントもいただき、それは事務局としては全てこの案に反映させている形にはなつて

いるのですが、何かコメントがあれば、よろしいでしょうか。

松井先生からは、今日御欠席なのですけれども、コメントに対応した修正が行われているという返事は頂いているのですが、ほかにございますか。

よろしいですか、頭金先生。

○頭金専門委員 松井先生の修正が7ページに入っており、メタ酒石酸の代謝に関して、より分かりやすい表現になったかと思えます。私としてはこれで結構です。

以上です。

○梅村座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、体内動態のまとめをお願いします。

○下位課長補佐 ありがとうございます。

続きまして、23ページ目からの「(4)体内動態のまとめ」についてでございますが、体内動態の知見を踏まえ、24ページ目の2行目以降に案を作成いたしました。前回調査会での議論を受けた記載の追加や分かりやすさを考慮した記載整備をいたしましたので、修正履歴つきでかなり分かりづらくなってございますが、恐れ入りますが、御確認をお願いしたいと思います。

なお、本日御欠席の松井専門委員からのコメントは、24ページ、一番上にございます。読み上げさせていただきますと、内容を確認しましたということで、内容についてコメントはないとおっしゃっていただいているのですが、1点だけ、Downらの報告に関する記載のうち、「可溶性の遊離酸として」という記載が24ページの16行目から19行目のうちの19行目にあり、「可溶性の遊離酸として存在している」の前の「かなりの量が」という文言が、本文に記載があるにも関わらず抜けていたので、そこについては本文と平仄をそろえてくださいという御指摘をいただいております。

あと、事務局から御質問させていただいた「腸内細菌による代謝」という言葉が適切かどうかについては、「分解」が適切ということで、そちらも本文に反映をしているということでございます。

以上、松井専門委員からのコメントを読み上げさせていただきました。

○梅村座長 この部分については体内動態の先生方からコメントいただいていたのですが、松井先生には御確認いただいたのですが、石井先生、よろしいでしょうか。

○石井専門委員 結構です。

○梅村座長 伊藤先生。

○伊藤清美専門参考人 加筆していただきましたので、大丈夫だと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますでしょうか。ちょっと読みにくくなっていて恐縮なのですけれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、ここまで済んだということで、引き続き「2. 毒性」の評価書案について、事務局から説明してください。

○下位課長補佐 では、続きまして、毒性について御説明させていただきます。25ページの33行目からでございます。前回専門調査会において当方から御質問させていただいた、旋光性が不明な報告についての取扱いをどうするかということにつきましては、前回専門調査会にて、旋光性不明なものについて体内動態の若干の差異があるという懸念もあることから、旋光性が明確なものとして記載した上で評価に用いるという方向性になったということでございます。前回御欠席の専門委員もおられますので、御報告させていただきます。

なお、この方向性については、前回の専門調査会の前に、本日御欠席の高須専門委員からも御意見いただいております。旋光性の情報だけでなく資料の量も含めてデータを総合的に考えるべきというご意見でした。なお、当初、事務局からは参考資料にしてはどうかということでお伺いしていたため、参考資料ではなくて分けて記載するという考えに同意しますという御意見をいただいたという経緯でございました。

続きまして、個別の毒性データについて御説明させていただければと思います。

「(1) L-酒石酸カリウム」「(2) メタ酒石酸」「(3) L-酒石酸・酒石酸塩」という構成になっておりますので、順番にL-酒石酸カリウムからポイントごとに御説明させていただければと思います。

まず、26ページ目の2行目から「(1) L-酒石酸カリウム」の報告でございます。こちらにつきましては、L-酒石酸カリウムの遺伝毒性のことでございますが、杉山専門委員から、記載ぶりについてや注釈の追加ということで御意見をいただきましたので、反映をしております。御確認をお願いいたします。

続きまして、27ページ目の9行目からでございますが、これがメタ酒石酸の報告でございます。そのうち反復投与毒性試験について、18行目から同じページに記載がございます。Ingramらの報告でございます。

Ingramらの報告については、28ページ目の26行目から「事務局より」になっておりまして、本文24行目から25行目のように、本調査会としては、JECFAの判断を妥当と考え、本試験の知見をメタ酒石酸の有害影響報告に用いることは適切ではないと判断しても宜しいか、記載ぶり等の御確認をお願いしたいと考えております。

高須専門委員からのコメントを読み上げさせていただきますと、被験物質の水がまずく不快で、飲水量が顕著に減少したという知見である。それに伴う低体重が認められたと考えられます。このような実験条件下での所見をメタ酒石酸の毒性評価に用いることは適切ではないという考えに同意をするということでご意見いただいております。

続きまして、29ページ、8行目、こちらから先ほど御紹介いたしました「(3) L-酒石酸・酒石酸塩」の報告でございます。「① 遺伝毒性」から順を追ってご説明いたしますが、遺伝毒性の部分が表になっておりまして、大部にわたります。整理いたしますと、2つポイントがございまして、1つが資料として掲載すべきか否かという論点がありますので、そちらをお伺いした後に、どのような考察を行うかということをお伺いさせていただきます。

と思います。

早速、32ページの17行目の「事務局より①」を御確認いただければと思います。

Yoshida and Okamotoの報告については、本文における表15として32ページの4行目からお示ししておりますが、加熱条件下で550℃に熱して実施しているものであり、アンモニウム塩の熱分解産物についての評価ということでございます。酒石酸の遺伝毒性を目的としたものではないと考えられますが、こちらについて、どのような扱いにするか、お伺いさせていただきます。

なお、仮に参考としても掲載する場合、一部陽性となった結果がございますので、これについての考察が必要であり、こちらの考察の部分については、戸塚専門委員より、本日は御欠席でございますが、ご意見をいただいたため、読み上げさせていただきます。33ページの一番下に戸塚専門委員からのコメントを書いております。水溶液中のアンモニウムイオンは、加熱条件下で糖などの物質と反応して別の物質が生成されている可能性があります。この陽性の結果は酒石酸そのものの遺伝毒性を示唆するものではないという考察が可能と考えられます。また、加熱条件下でのアンモニアとグルコースの反応性に関し、イミダゾール化合物が生成されるという報告がありますが、これはヘテロサイクリックアミンとも類縁であり、アンモニウム塩を加熱することで変異原物質ができています。ヘテロサイクリックアミンは代謝活性化系存在下でフレームシフトタイプ（TA98）に強い変異原性を示し塩基置換型（TA100）に対する変異原性は弱いことが知られており、Yoshida and Okamotoの論文中で観察されている傾向と類似しています。

なお、このような反応はアミノ基が必要と考えられるため、今回の評価物質である酒石酸カリウムから乖離するカリウムイオンでは起こらないと考えられます。これらと酒石酸そのものでは陰性となっているということから、本報告は、酒石酸そのものの遺伝毒性を示唆するものではないという考察が可能です。

なお、こちらの試験については、参考資料であること、酒石酸そのものの遺伝毒性を示唆するものではないと考えられることを記載の上、一応含めておいて調査会の場で議論してはいかがでしょうかということです。以上、読み上げさせていただきました。

こちらを踏まえ、参考資料として扱うことを前提で、32ページの7行目から16行目に、注釈として、Yoshida and Okamotoの考察を記載しております。

一方で、こちらもYoshida and Okamotoの報告についてですが、34ページの2行目、「事務局より②」に記載のとおり、酒石酸アンモニウムにグルコースを加えて550℃で1分間加熱したという試験結果もございます。こちらについては、加熱した処理のもので、しかも、グルコースとの反応で加熱処理のものを対象にしたものでございますので、掲載の必要性が低いと御意見を頂いており、掲載しないこととしてはいかがかと考えてございます。

続きまして、35ページの1行目、「事務局より③」のとおり、遺伝毒性の考察案を作成しておりますので、ご確認を御願いたします。こちら修正履歴により読みづらくて恐縮でございますが、35ページ、3行目からをご覧くださいければと思います。前回からの修

正点ということで、修正履歴付で記載をしております。御意見を踏まえたものであり、戸塚専門委員からは、修辭的な修正をいただいた上で、その他特に修正をお願いする部分はないとのコメントをいただいております。

念のため、修正部分が多く見えますが、例えば35ページの20行目からについては、注釈だったものを本文に書いたというものでございますし、36ページの11行目からは、先ほど読み上げさせていただいた注釈に記載内容に移したということです。従いまして、それ以外の部分を中心に見ていただければと思います。

続きまして、36ページから急性毒性とありまして、38ページ目、反復投与毒性、Hunterらの報告でございます。Hunterらの報告については、考察の方向性についてと投与量の換算の2点ポイントがございまして、早速、39ページにポイントを記載しております。

8行目「事務局より①」の考察についてでございますが、こちらは体重増加量の減少が認められたのですが、最高用量まで毒性所見を認めなかったというHunterら自身及びJECFAの考察について、それを妥当という方向性で考えているのですが、御確認をお願いしたいということでございます。

高須専門委員からは、御欠席ですけれども、コメントを頂いております、体重増加の抑制については、該当する用量で摂餌量が減少しており、その他毒性を示唆する所見が認められていないということを考えると、最高用量まで毒性が認められないと考えられます。また、5%を超えるかなりの高濃度で試験をしていることも考慮すべきということでコメントをいただいております、こちらを踏まえまして、事務局のほうで41ページの2行目から8行目に、Hunterらの報告についてどのような考察が可能かを書かせていただきました。

投与量の換算につきましては、これは39ページから40ページに書かせていただいておりますが、一応説明させていただくと、Hunterらの換算結果、正確に言うと酒石酸水素ナトリウムを酒石酸量に換算しているのですが、酒石酸水素ナトリウムを使うべきところ、別物質を使って計算してしまったのではないかというのがJECFAの指摘でございましたので、どちらが正しいかを検証しております。その結果、JECFAのほう正しいということで事務局が検証結果を取りまとめて提示しております。今までこちらについては御議論をいただいておりますが、御意見を踏まえまして、38ページの注釈18に、JECFAのほう正しいと記載してございます。

続きまして、反復投与毒性試験のKrop and Goldから以降、3つ試験が続きますが、同じ論点ですので、「b.」のKrop and Goldの報告を代表として説明いたします。41ページの27行目のとおり、本調査会としては、本試験で対照群が設定されていない。単用量で実施された試験であったことから、NOAELを定めることができないと判断したとの考え方で宜しいか、御確認をお願いしたいということでございまして、ほか2つも同様の論点でございますが、高須専門委員からは、特に異論はありませんということでご了解いただいております。

続きまして、43ページ、7行目以降、Fitzhugh and Nelsonの報告でございます。こちら

は四角囲いの中に全て報告を入れさせていただきました。端的に申しますと、掲載をしないこととしてはいかがかということでお伺いしたいと思います。趣旨をご説明します。もともと腎障害を生じやすいOsborne-Mendelラットという系列のラットを用いているということ、最高用量の設定根拠が不明である、かなり古いなどのことも踏まえまして、評価に用いることが適切ではないということで、様々御意見をいただいております。これを踏まえまして、掲載しないこととしてはいかがかということで、お伺いいたします。

御欠席の高須専門委員からは、腎臓病変が好発した場合にこのような特殊な系を使ったことにおける何かは考慮すべきことは重要なのですけれども、そのような系統であることを理由に削除はしないほうが良いとおっしゃっていました。ただ、旋光性が不明だということで、もう一つのHunterらの報告がL体で明らかに旋光性が分かっているということなので、そのHunterらとは区別する必要があるという趣旨のご意見と理解しております。

以上が高須専門委員からの御意見でございます。

続きまして、45ページ以降でございますけれども、45ページは発がん性の報告でございます。Hunterらの報告と先ほどのFitzhugh and Nelson、同じ報告で発がん性を見ているものであり、御紹介いたしますと、Hunterらの考察を踏まえて、45ページの20から21行目「Hunterらの見解を妥当と考え」のように、腫瘍について対照群と有意差がないという結果をもとに、腫瘍の発生は認められなかったとの考察を行うことについて、御確認いただきたいと思っております。

46ページ目、Fitzhugh and Nelsonでございますが、これは先ほど御議論いただいたことと、発がん性で特段留意すべき事項がなければ同じ取扱いということで、石塚専門委員からは、同じ取扱いであればよいという御意見をいただいております。

続きまして、発生毒性試験が46ページの3行目から記載してございまして、こちらについては考察部分のご提案、その他修辭的な修正の御意見を反映しております。48ページ目を代表して読み上げさせていただくと、13から15行目、本専門調査会としては、本試験の詳細を確認できず、NOAELを判断できなかったが、最高用量においても特段の発生毒性がなかったことに留意すべきであると考えたということでございます。この考察について特に御確認をいただければと思っております。

49ページ以降も発生毒性ですが、これは混合物ですので、参考資料としております。

50ページは机上配布資料2を御覧いただきながら御確認いただければと思っております。50ページの13行目です。「その他の試験」として入れておりますアレルギー性についての試験が3つありますけれども、こちらについては取扱い、参考資料とするか、それとも掲載をする必要はないか等々の御議論をお願いしたいと考えております。なお、記載する場合、以下の表形式にはいかがかということで19行目以降に示しております。これは元案を机上配布資料2の2枚目以降につけておりますので、もしよろしければ御参考として御確認いただきながらと思っております。

○梅村座長 まだ毒性はずっとこの後、ヒトの知見もあるのですが、一旦ちょっと長くな

っているので、ここで一回議論を進めたいと思うのですけれども、25ページ、毒性のところからです。まず最初は、L-酒石酸カリウムの遺伝毒性についてなのですけれども、杉山先生、御説明いただけますか。

○杉山専門委員 補足にはなりますけれども、先ほど事務局から御説明があったとおりになります。すなわち、1つはデータの補足ということになります。上段、下段、どちらかは多分追加いただいているはずです。

○下位課長補佐 見づらくて申し訳ありません。こちらは下段のほうを追加しております。

○杉山専門委員 追加ですね。あとは8行目の「*cerevisiae*」は斜体にしてもらおうと。

3点目として申し上げますと、サルモネラ菌の表記につきましては、OECDのテストガイドラインに従った、一般的に全て「*typhimurium*」に関しては小文字の斜体でよろしいのではないかというコメントをいたしております。

○梅村座長 OECDガイドラインの書き方なので、あえて注釈を入れることはまだ必要なのですかね。こちらのほうが当たり前なのですよ。

○杉山専門委員 現状、いわゆる学術論文等々ではこちらは何の表記もなく普通に使われているのですけれども、食品安全委員会で別の専門調査会に出たときに、ここをかなり気にされる先生がいらっしやったので、そういうことが記憶に残って、こちらのほうを一応御提案いたしましたけれども、私としては別にあってもなくてもどちらでもよろしいかと思えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

いかがですか。いつまでも書いているかというのものもあるけれども、もうそろそろ書かなくてもいいのかもしれないし、でも、そのあたりはどうなのですか。どちらでもいいのですけれども。

○下位課長補佐 原案を記載した趣旨は、同様の注釈が記載されているのはデオキシニバレノールの評価書であり、こちらが2019年12月と直近の日付で出ておりますので、参考にしながら追記しました。ただ、自明のことであれば。

○梅村座長 デオキシニバレノールの評価書が初出なの。そういうわけでもないのだよね。

○下位課長補佐 ではないと理解しております。

○梅村座長 でも、そこには注釈が入っていたの。

○下位課長補佐 はい。直近のもので。

○梅村座長 どうしますか。

○蛭田評価情報分析官 そこは食品安全委員会のほかの評価書も同じように遺伝毒性を評価しているものがございますので、ちょっと横並びを確認させていただいて、座長のほうに御相談させていただければと思います。

○梅村座長 それ以外は、杉山先生、特にL-酒石酸カリウムの遺伝毒性に関しては問題ございませんか。

○杉山専門委員 もう追加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。

そのほか、急性毒性と反復投与、発がん性、生殖発生毒性はなくて、ヒトにおける知見もないので、これはここでよろしいかと思いますが、ほかに何かございますか。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 細かいのですが、表の書き方について、26ページの表10とその後で、項目に「試験対象」とあるのですが、試験対象は被験物質という意味なので、試験系が適切だと思います。

それから、細菌の名前について、表10の中の1個目では「*Salmonella*」と書いてあるのですが、2個目は突然「*S.*」になっていて、「*Salmonella*」と「*S.*」が同じだというのが記載からは分かりません。2個目で突然「*S.*」となっても「*Salmonella*」と分かるのであれば、最初から「*S.*」でよいと思います。省略だということが分かるような書き方にしたほうが良いと思います。

ほかの表で、例えば29ページと30ページの表14-1では、試験対象の項目に、細菌を使った場合は「細菌」とだけ書いてあるのですが、その下の不定期DNA合成試験では「ラット初代肝細胞」と書いてある。ここはラット初代培養肝細胞の間違いだとは思いますが、その次も「チャイニーズ・ハムスター」とかの動物種が書いてあり分類のレベルが統一されていません。「細菌」と書くのであれば、小核試験などでマウスと書いてあるのは「動物」という記載でよいのではないかということになってしまいます。ここでは「細菌」ではなくて、全体のレベルを合わせた書き方をしたほうが良いと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

これは今までどうしていたのだろう。先ほど蛭田さんも言われたように、ちょっと横並びで統一した書き方に変えていこうかと思います。よろしくお願いします。

ほかにございますか。よろしいですか。

それでは、メタ酒石酸に移ります。

どうぞ。

○中江専門委員 私も細かい話でというか、これも今までの前例がどうなのか覚えていないですけども、表10の2つ目ですが、用量も分からないわけですね。別に陽性だったわけではないですね。上のほうは一応ちゃんと最高用量が書いてあって陰性ですよ。しかも、細菌の種類というか系統はTA100がこちらは一応入っていますね。

だから、何が言いたいかという、2つ目は必要ですか。

○梅村座長 このあたりは杉山先生、これが入っている理由は何かあったのでしょうか。

○杉山専門委員 最終的にこの酒石酸カリウムというのは、遺伝毒性に関しては懸念がないという結論になるかと考えていますけれども、その補足という意味で、もともとの文献を見ますと、中江先生がおっしゃるように詳細が不明というのが事実でして、そこを多分最初は事務局のほうも、そういう理由もあってということだと思うのですが、私としては、これは遺伝毒性がないということを確認するという意味では、明確に、一応はここま

で読み取れるというところで、書いてもよろしいのかなと思って追記を提案した次第です。

○梅村座長 ここには戸塚先生からコメントは来ていないの。

○下位課長補佐 こちらについては、戸塚先生から特段コメントは頂いておりません。

○梅村座長 この試験を入れるか入れないかの議論というのは、事前にあったのでしたっけ。つまり、中江先生御指摘のように用量も分からないし、代謝活性化の有無も分からない。それは上もそうだけれども。

○中江専門委員 有無にかかわらずと書いてある。

○梅村座長 有無にかかわらずか。陰性なのですけれども、用量等が不明な試験という形で、杉山先生、用量が不明な部分というのはそれほど、つまり、ネガティブだということ補強する一つには一応なるわけですか。用量不明な状態で。

○杉山専門委員 もちろんこれは推測にしかありませんけれども、基本的には恐らくマックス5 mgまでの実験をしていると考えるのが妥当なのですけれども、上記の試験とこの試験はindependentに行われていて、なおかつ株が2つあって、両方とも陰性という結果があるというのは、この結果が酒石酸カリウムに関して、少なくとも1535、1537、1538に関しては陰性だということを強く補強できるものだろうと考えて、一応提案いたしました。

○梅村座長 これまでどうでしたかね。用量不明な試験が表中に載ることはありましたか。どうぞ。

○中江専門委員 あったと思いますよ。あったと思いますけれども。よく覚えていませんが、今までは例えばそれがないと量的に足りないとか、陽性がどうだ、陰性がどうだのという話になるので載せていたのだと思います。今回は、これを外せば1個しかないからというのも分かりますけれども、そもそも2つか1つかですね。だから、どちらにしても少ないわけですね。どちらも陰性だということであれば、そういう不確かな試験をわざわざあえて載せる必要がなぜあるのだろうと思っただけです。先ほども申し上げたように、先例的にこういう場合は載せるというなら、別に強く反対するわけではないですけれども、何であえて載せたのかなと思いました。

○梅村座長 分かりました。ありがとうございます。

一応そのあたりは杉山先生からも、もう一個陰性のだめ押しをしたいという部分もあったのだと思うので、前例にあるのであれば、今は一応これを載せる形にしておいて、一度戸塚先生にも御意見を伺って、最終決定しましょう。よろしいですか。

つまり、中江先生も特にこれがあることがそれほどおかしい話ではないということではあるのですが、一応何のために載せたのかというあたり、今この議論の中で確認はできたと思いますので、これはもう一度、戸塚先生にも御確認いただいて、了であれば、このままでいきましょう。やはり確かにおかしいということになれば、もう一度杉山先生とお話ししていただいてという形を取らせていただければと思います。

ここまではよろしいですか。

次、メタ酒石酸の遺伝毒性ですけれども、ここは表11だけだ。杉山先生、ここは特に大

きな問題なしですか。これはこのままで。

○杉山専門委員 私からはこれ以上追加の補足はございません。

○梅村座長 ほかにございますか。よろしいですか。

そうすると、急性毒性は提出されていなくて、次に反復投与毒性ですね。ここでIngramの試験がひとつ問題になったのですけれども、横平先生、ちょっと御説明いただけますか。

○横平専門委員 Ingramの試験で問題となったのは、この試験自体、データが多い試験ではないのですけれども、体重減少が認められた点をどう考えるかということなのですから、用量設定、最高用量が3%で設定されていて、かなりメタ酒石酸の含有量が多いということで、水がまずくなつただろうと推測されています。高須専門委員も詳しく書いてくれているのですけれども、僕と同じ意見で、ここは端的に水がまずいから飲水量が減って体重が減つたのだろうという推測です。体重減少以外には何も変化が認められていないので、最高用量まで特に毒性は見られないという結論でいいのではないかとこのところでは、

○梅村座長 そうすると、その際のNOAELは。

○横平専門委員 3%以上であると。

○梅村座長 でも、飲んでいないのでしょうか。体に入っていないということではなくて。

○横平専門委員 いえ、体に入っていないというのは。

○梅村座長 忌避して飲んでいない。そういうことではなくて。

○横平専門委員 一切飲んでいないわけではなくて、飲水量が低下しているのです。

○梅村座長 NOAELを出すときは、そこが考慮された数字になるわけですか。

○横平専門委員 Ingramらは、これはたしか体重減少が認められなかった0.1%であると結論されています。

○梅村座長 適切ではないということね。失礼しました。

○横平専門委員 そうですね。3%以上ではないかと。

○梅村座長 分からないからね。

○横平専門委員 0.1%というNOAELがあまり当てにならないということ。

○梅村座長 なるほど。分かりました。

著者たちは体重減少を考えて、体重減少が起きなかった用量を取っただけけれども、専門調査会としては、この体重減少は飲水の忌避によるものだと考えられるので、そうなる評価に用いられないのではないかとこの結論ですが、ほかの毒性の先生方、いかがですか。

どうぞ。

○中江専門委員 結論とかには全く問題ないと思いますけれども、ちょっと気になったのは例えば28ページの2行目から5行目までがこの論文の一応有意な変化を列挙しているわけですね。ここに体重が書いていないのです。にもかかわらず、7行目以降はIngram自身の考察を書いてあって、その後、JECFAがあってというふうになっている。体重が落ちているから、それは水を飲んでいなくて餌も食べていないからということで、この試験が評

価に値しないというのはいいのだけれども、そもそもの有意な変化ところに体重が落ちているということが書いていないのは、論理をすごく分かりにくくしていると思います。

○梅村座長 元論文に書いていないということなのですか。でも、横平先生、体重とか御確認されたのですか。

○横平専門委員 確認しました。確認したと思うのですが、すみません、元論文に書いていますよね。

○梅村座長 書いてあるわけですか。そうすると、ここの2行目から5行目のところにそのまま記載できるのではないの。

○下位課長補佐 こちらは用量依存的で有意なものだけに限って書かせていただいております。

○梅村座長 でも、中江先生の御意見としては、一番キーになっているところなのですが、今の事務局の説明は、用量依存性が多分体重減少にないから外したのだと思うのですが、その場合でも記載したほうが分かりやすいという御意見ですね。

○中江専門委員 はい。それがないと、いきなり体重が落ちていると言われても、これしか見ない人は何のことか分からない。だから、用量依存性があるとかないとか、それはそれで構わないですけれども、そうでないのならここに記載しなかったのは分かりますが、その後その話を使うのであれば、体重が減っていたみたいなのを追加的にというか、追記的に書かないと、読んでも意味が分からないです。

○梅村座長 用量依存性の変化ではなかったけれども、こうこうこうというのが認められたという書き方は今までもあったと思いますので、それはそのように書き加えていけばいいかなと思います。いいですか。

○下位課長補佐 承知いたしました。追記します。ご意見いただきましてありがとうございます。

○梅村座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 それはいいのですけれども、28ページの5行目に書いてある脳相対重量の増加というのは、これは被験物質の影響と考えるということなのですか。

○梅村座長 用量依存で。

○宇佐見専門委員 今までそれだけで書いていたわけではないですよ。被験物質の影響かどうかと判断して、そうである場合は毒性所見として書いていたのではありませんか。

○梅村座長 表に書くときは。

○宇佐見専門委員 表のほうではないからいいということですか。

○梅村座長 多分。

○宇佐見専門委員 分かりました。勘違いしていました。すみません。表ではないから所見ではないということですね。

○梅村座長 そういうちょっとしたルールがあって。

○宇佐見専門委員 毒性所見ではないということですね。

○梅村座長 表ではないので。

よろしいですか。よろしければ次に行きますが、大丈夫ですか。

発がん性と生殖発生、ヒトにおける知見はないので、そのままL-酒石酸・酒石酸塩に移りたいと思いますが、大丈夫でしょうか。

そうすると、この遺伝毒性、いっぱいあるみたいですが、ポイントを杉山先生からお願いできますか。

○杉山専門委員 事務局のほうからも説明があったとおりのですけれども、基本的にはいわゆるL-酒石酸そのもの、もしくはその類縁体に関して、遺伝毒性の結果としてはネガティブ、陰性と考えるのが妥当というのが一連の結果になろうと考えています。

あと、参考資料として酒石酸アンモニウムを加熱した、もしくはさらにグルコースを加えたというところは一つ御意見を賜ろうというところになります。こちらにつきましては、少なくとも単独で加熱をしたものにつきましては参考資料に落として、そこに注釈をつけるというふうにさせていただいております。

また、プラスアルファでグルコースも加えたもの、こちらに関しては今のところ戸塚先生と私の意見としては、特に載せる必要はないのかなということでコメントを寄せているというところになります。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。要は、このYoshida and Okamotoの試験が問題ということですね。これは結局、戸塚先生もおっしゃっているように、試験系自体もこれはグルコースとアンモニアの反応性を見たいという、その遺伝毒性を調べたいという試験なのだろうと思うのですけれども、これを全部載せて、一応今はグルコースを添加するほうは抜いていて、酒石酸あるいは酒石酸アンモニウム単独の部分を参考資料として載せているという状況です。

ただ、実はこれは陽性結果がここには含まれていて、杉山先生も戸塚先生もそれは全くこの酒石酸由来のものではないという考察が可能だという説明はあるのですけれども、それらを踏まえて、参考資料として残すかどうかということと、残すならどこまで残すかというあたりなのですが、いかがでしょうか。今の原案で大きな誤解は生じないだろうということで、載せておいたほうがいいのではないだろうかというのが、多分、今の姿勢なのですけれども、何か御意見ございますか。今のままでよろしいですか。

杉山先生、何か追加にコメントございますか。

○杉山専門委員 おっしゃっていただいたとおりで、追加としましては、あえて申し上げると、やはり被験物質に加熱というところまでは、一応単独の被験物質という理解で、そこまでは参考資料として載せましょうと。プラスグルコースまでいくと、これは何のための試験なのか、やはり整合性という意味でも欠けるかなというのが私の印象でして、今の先生が言っていただいたような、加熱のところまでは載せる、ただし参考資料と。それで

プラスアルファのグルコースに関しては、基本的に掲載する必要はないというところを御提案します。

○梅村座長 よろしいですか。

どうぞ。

○中江専門委員 いいです。分かりました。

○梅村座長 オークーということですか。

○中江専門委員 はい。

○梅村座長 それでは、次に、これに遺伝毒性のまとめが、まとめという項目にはなっていないのですが、一応本専門調査会としての意見をまとめた文章が35から36ページにかけてあります。ちょっと見にくくなっていますけれども、この文章についてはいかがでしょうか。つまり、さっき懸念していたような内容を説明している部分も含めて書いてあると思うのですけれども。書いていないの。これはここには書かないの。

○下位課長補佐 補足いたします。先ほど掲載の可否についてご議論いただいた件での考察については、参考資料なので特段記載をしてございません。ただ、陽性の結果があるものについての考察を、注釈として、32ページの7行目から16行目に書いているということでございます。

一方で、こちらに記載しているのは、30ページを御覧いただくと1つ陽性の結果がございまして、その部分への考察は含めております。Ishidateらの報告で陽性の結果になっており、その続きでHayashiらが報告を出し、これらは、実は原著を確認すると、同じチームが実施しているのですが、最初の陽性の結果はスクリーニング試験のようなもの、それを小核試験でしっかり確認すべきだというのがIshidateらの考察、その後、Hayashiらがそれを受ける形で試験をして、その結果、陰性になったため、すなわち酒石酸は陰性だという考察をしているという、その一連のことを記載しているのが35ページの7から19行目です。

○梅村座長 ありがとうございます。

杉山先生、35ページからの今説明のあった7行目からの文章だと思うのですけれども、これはこれでよろしいですか。

○杉山専門委員 少し補足いたしますと、先ほど事務局から説明があったとおりで結構でして、染色体異常試験で最高用量で陽性、これはよく考えられるのですが、やはり浸透圧の関係で、これはちゃんと明確に本文中に明記いただいています。なおかつそのフォローアップの試験として上位試験である*in vivo*の小核、こちらで明確に陰性が出ているということで、それに関しても本文に言及されているということで、特段問題はないと考えます。

○梅村座長 それはよしとして、さっきまた、私がこだわってもしようがないのですけれども、Yoshidat and Okamotoの陽性結果に対する解釈は、32ページの7行目から注書きで説明しているのだと思うのですけれども、これはここでいいですか。

○杉山専門委員 私としては、一応参考資料の考察ということで、ここでよろしいかなと

考えます。

○梅村座長 ここまででいかがでしょうか。

どうぞ。

○中江専門委員 細かいというか、表記上の問題なのですけれども、35ページの14行目から始まる文章ですが、これは非常に読みにくいです。17行目までで何とか何とかと報告されており、その後「この結果は妥当であると考察されている」と締める文章になっているのですけれども、誰が妥当と考察しているのですかと思いますが、いかがですか。

○下位課長補佐 ありがとうございます。

すみません。日本語として適切な分かりやすい表現ではないため、書き直すべきと考えます。こちら、Hayashiらが自身らの結果を妥当としているということでした。省略してしまったのですけれども、原著には、複数用量で実施して陰性の結果も出たのでこの結果は妥当だ、とHayashiらが再確認しておりましたため、それをそのまま書かせていただきました。

○中江専門委員 この消す前の複数用量がどうたらこうたらというのが残っていれば、今おっしゃったようなことを言っているのだろうなと分かるし、あと、妥当であると考察されているというのは、自分たちのこれがこういう理由で大丈夫なのですよと、よく論文で書くタイプの書き方だけです。それを他人が、この場合は食品安全委員会が引用して言う場合に、妥当とされているとすると、食品安全委員会が妥当とされているとされているように読めないこともなくなるのですよ。だから、この「妥当とされている」というのはあまり意味がないのです。もし複数用量云々を消すのならね。それであれば、別に普通に陰性であったと報告されている、で素直に終わっておいたほうが、文章としてはきれいだと思います。

どうしても強調したければ、複数用量でやっているということに戻して、その前に入れば、複数用量でやっていることでもあり、妥当とされているみたいな、そのほうが文章としてはすっきりすると思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

その辺は修文をお願いします。

○下位課長補佐 ありがとうございます。報告されている、のほうに修文させていただきたいと思います。

○梅村座長 「本専門調査会としては」という36ページの5行目からが本専門調査会の結論なのですが、ちょっとこれは見にくくなっているからちらちらしてしまうけれども、そのあたり、著者の意見と専門調査会の意見を明確に分けた記載ぶりをしないと、またいろいろ問題が起きてしまうので、気をつけてつくっててください。

ほかにございますか。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 35ページの11行目から12行目にかけて、一次スクリーニングと二次ス

クリーニングと書いてあることについて、スクリーニングの次に本試験があるのかと思ってしまうのですが、そのあとの試験はなくても普通ですか。

○杉山専門委員 私のほうから補足いたします。

これは多分、事務局が原著のほうをかなり尊重してお書きになったというところでのこのような表記になっていると思いますけれども、おっしゃるように、こういう表記は特になくてもいいかなと思います。つまり、これはあくまでHayashiのグループがそのような考え方で行ったということを明記しているだけであって、この評価書に特に記載する必要はないと考えます。

○宇佐見専門委員 一般的にこういう二次スクリーニングをやるとかという言い方をするのはですか。その辺はちょっと興味があって教えていただきたいのです。

○杉山専門委員 この論文ではそういう表記をしていますけれども、これが別に一般的に使われているということではなく、人によってはフォローアップという言い方もしますし、少なくとも一次・二次スクリーニングというのは一般的ではないとお考えいただいて問題ないと思います。

○宇佐見専門委員 ありがとうございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

では、もう一回ここをきれいな形に直して、杉山先生と戸塚先生にもう一度見ていただいて固めましょうか。言葉遣いとかもありますし、よろしくお願いします。

内容的には、つまり、一部の陽性結果は生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示すものではないという結論は、委員の先生方も異論はないと思いますので、書きぶりを誤解のないような形にしていいただければと思います。

ここまででほかにございますか。今は酒石酸・酒石酸塩の遺伝毒性まで行きました。よろしいですか。

そうすると、毒性まで行ってしまいませんか。L-酒石酸と酒石酸塩の急性毒性もあるのだけれども、特にコメントもいただけていないようですが、反復投与のほうですね。これは横平先生、議論すべき場所あたりを御説明いただけますか。

○横平専門委員 反復投与毒性のNOAEL算出根拠となる論文としてHunterらの報告があるわけですが、この実験は結構しっかりやられていて、76,800 ppmを最高用量として、濃度を振って実験されています。結構しっかり尿検査、血液検査、肉眼所見、病理所見を取って各群の変化を見えています。42,240 ppm以上投与群で用量依存的な体重増加抑制と、全部相対重量なのですが、臓器重量において脳と心臓と腎臓が増加していた。それをどう考えるかというところが問題点だと思います。そのほかの病理検査や血液検査、尿検査に関しては、全用量においてコントロール群と比べて有意な差があったというものが認められません。

この著者らも、42,240 ppm以上で見られた体重増加抑制に関して、摂餌量の低下だろうと。毒性による影響ではないのではないかと考察はされているのですが、摂餌量は

確かに下がっているのですが、それだけで説明するには摂餌量の低下幅が小さい。これはL-酒石酸ナトリウムを混餌投与されているのですけれども、残念なことに飲水量のデータがないのです。飲水量も多分抑制されているのではないかという推測があるのですけれども、いずれにしても体重増加抑制は、摂餌量、飲水量の低下によるものではないかと。被験物質のまずさによるものが考えられるというところで、臓器重量もそれに伴って、いずれも相対重量の増加なので、体重が減ったことによって各臓器重量も増えたのではないかなど。

ということで、結論としては、最高用量群まで毒性的な異境は認められなかったと考えます。高須先生も同意見を示していると思われま。

○梅村座長 いかがでしょうか。

これは評価に値する。

○横平専門委員 はい。評価に値すると思います。

○梅村座長 先ほどは忌避で飲まなくなって評価に値しないという結論になりましたけれども、今回は摂餌量が下がっているけれども評価には値すると。

○横平専門委員 先ほどと矛盾してしまいますね。

○梅村座長 いかがですか。

○横平専門委員 評価に値するというか、76,800 ppmまでは大丈夫だろうという一つのデータとはなり得るのではないかなど。

先ほどの論文はそもそももうちょっと低いところで、毒性用量は無影響量だったかな。低い0.1%とかで、ここより濃度を上げると影響が出るよと訴えているのですけれども、先ほどのデータはその結論を却下するという。

○梅村座長 吉田先生、どうぞ。

○吉田緑委員 大変恐縮なのですが、評価書案を拝見する限り、先ほどの実験は飲水投与でございますね。次のは混餌投与なので、飲水投与が減りますと端的に体重は減ってまいりますので、このような大量投与をして、体重増加抑制が腎臓等の変化を起こしているということは先生方がおっしゃるとおりなのですけれども、恐らく飲水投与の場合と、このようなおいしくないものかもしれませんけれども、混餌投与でした場合だと、最後の結果が違ふというような、その程度の差ではないかなと思われるのですが、いかがでしょうか。

○梅村座長 水を飲まないと極端に餌を食べなくなりますから、すごく影響が大きいですね。ただ、この評価書の一連の中で、1つは取らずに、今度はそこからはNOAELまで出すということになると。

○吉田緑委員 あと、先ほどのIngramさんたちのを拝見しますと、脳だけでなく心臓など、よく体重増加抑制がありますと比体重としては反対に何も変化がないけれども上がってしまうというようなものが、同じようなものが上がっていますので、投与によって同じような傾向が出ているかなと私は思います。

○梅村座長 今回の試験は、脳の比重量とかは変わりましたか。

○横平専門委員 Hunterらの。

○梅村座長 そうです。

○横平専門委員 脳の相対重量の有意な増加を認めています。だから、同じような傾向なのです。先ほどのIngramが結論しているのは、0.5%から変化が認められたので、そこからはNOAELが飲水で0.1%であると結論づけているのですけれども、その結論がのみ込めないよと。我々として、その0.1%の結論は、直接被験物質の毒性が現れたのではなくて、まずさからくるものだろうと。だから、いわば3%でも大丈夫ではないかというのが僕らの意見です。

○梅村座長 だけれども、評価に用いることは適切でないと判断したわけですね。

○横平専門委員 そうです。そこら辺ですね。

○梅村座長 では、こっちは上が安全だと取ってしまう。

○横平専門委員 もう一つ、このIngramらの論文には、たしか組織所見とかがなかったのではないですか。たしかあまり細かいデータがなくて、組織像とかがなく、臓器重量だけで判定されていたような。

○梅村座長 もしそういうことであれば、データの充実性が低いというか、種類が少ないことも入れておいたほうがいいと思います。もう一回確認していただければと思います。

○横平専門委員 再確認します。

○梅村座長 本題のほうのHunterらの試験なのですけれども、これはふだん絶対比重量が変わらないような脳だとかいろいろなところも動いていて、恐らく体重減少による影響だと。その体重減少の原因が摂餌量だということなのですね。

○横平専門委員 はい。摂餌量は少ないのですけれども、下がっています。

○梅村座長 最高用量では、病理組織学的にも何も変かが出ていないということですね。

○横平専門委員 そうです。

○梅村座長 そうした場合に、ちょっと先走っているかもしれないのですけれども、この最高用量をNOAELにするということなのですが、このあたりはいかがですか。毒性の先生、何か御意見ございませんか。現状は、最高用量と次の高い用量のところでは体重減少が認められているのですね。

○横平専門委員 はい。

○梅村座長 だけれども、それは摂餌量の減少に起因しているもので、毒性影響ではないと。なので、この最高用量をもってNOAELとするということなのですから、それでよろしいのですか。

○横平専門委員 一応、組織学的にだと。

○梅村座長 ない。

○横平専門委員 はい。あと、血液生化学でもない。尿検査でも有意差がない。その辺を考えて。

○梅村座長 摂餌量はもう記録されているのですね。

- 横平専門委員 記録があります。
- 梅村座長 そうすると、摂取量換算は摂餌量に基づいて行っているということですか。
- 横平専門委員 その先に換算表があるので、また次に説明があると思います。
- 梅村座長 換算表は、分子量を間違えて何とかかんとかという話ですよ。
- 下位課長補佐 仰るとおりです。換算表は酒石酸水素ナトリウムから酒石酸に換算した表でございまして、Hunterらは表18のとおり換算して、JECFAが表19のとおり換算したというのが、38ページと39ページの表18、19です。
- 梅村座長 ただ、いずれにしても、混餌した用量から導き出しているの。つまり、最高用量が例えば76,800 g/kgと、投与は76,800 ppmか。これからグラムを出して、分子量でやって、酒石酸としての量を出してきたのですね。その最高用量をもって安全量ということではないのですか。
- 横平専門委員 これは摂餌量からg/kg 体重/日を論文の中で出していたと思います。
- 梅村座長 そこをやっておかないと、だって、摂餌量が下がっているわけでしょう。食べていないわけです。
- 横平専門委員 摂餌量が下がった分は加味されていると思います。
- 梅村座長 分かりました。
- 了解ですが、いかがでしょうか。
- 宇佐見専門委員 摂餌量が下がっているというのは影響ではないと考えるのですか。
- 横平専門委員 おいしくないんで下がり、毒性影響とすると摂餌量が低下することは毒性とは考えにくいのではないかなと。
- 宇佐見専門委員 おいしくないからと判断した理由は何ですか。
- 横平専門委員 毒性というのは、やはりあくまでも臓器に障害を与えるとか生体組織に障害を与えるような変化なので、何も体に影響がないので、摂餌量の低下自体は毒性にはならないのではないかと考えます。
- 宇佐見専門委員 摂餌量の低下というのは、組織的な変化がなくても現れるものであって、毒性ではないということは言えないと思います。
- 横平専門委員 組織的に毒性が捉えられない場合に、摂餌量が医学的に低下する、例えばメンタルとかそういうことですか。
- 宇佐見専門委員 そうですね。薬理的な作用みたいなものとかで抑えられる可能性はあると思います。
- 横平専門委員 そこに関しては考察が困難だと思うのですけれども。
- 梅村座長 私が間に入ってしまってあれですけれども、摂餌量が落ちたときに食欲中枢に作用してとか、そういう考え方を取らないのが普通で、やはり忌避ということをもっと最初に考えますね。なので、可能性がゼロではないけれども、そのあたりが科学的に予想されないのであれば、全く知らない化学物質ではないので。
- 宇佐見専門委員 そうですか。知らない化学物質ではないという前提があるからという

ことで、摂餌量だけが下がった場合は毒性とは取らないという考えを取っているということですか。

○梅村座長 忌避による摂餌量の低下はというのがくつつくのです。忌避かどうかは、完全に証明することは、ネズミさんに聞いてみないと分からないところはあるわけですね。

○宇佐見専門委員 今回その可能性が高いからと判断したということなのですね。分かりました。

○梅村座長 吉田先生。

○吉田緑委員 私は今までの経験上、横平先生の御意見を強く支持したいと思います。

あと、特にものすごい高用量ですよ。中にこれだけのパーセント、本来の餌と違う成分が入っていたら、栄養学的にだって足りなくなりますね。ですから、そういうところも体重に影響しているというように、今まで毒性試験の解釈では考えられてきましたし、この剤のプロファイルとして神経毒性をにおわせるようなものはないと思うのです。そのあたりは先生方の御専門性をもって御判断いただければありがたいと思いますし、横平先生の先ほどの90日の最高用量までアドバースドされない、今回のものも最高用量までというのは非常に毒性学的な解釈としてはリーズナブルなものではないかと私は思います。

以上でございます。

○梅村座長 横平先生、確認なのですけれども、これは39ページの高須先生の御意見の中で5%を超えるかなりの高濃度と書いてあるのですけれども、この最高用量は5%を超えているのですか。そうすると、そこを取ってしまっているの。

どうぞ。

○石塚専門委員 私もちよっとそこが気になっていて、用量60,000以上はもう5%を超えてしまっているの、そもそも本来であれば取らなくてもいい値かなとは思いますが。しいてNOAELを入れるのであれば、おっしゃるとおりの最高用量ということにはなると思うのですけれども。

○梅村座長 試験が成立している。今、吉田先生も危惧されていた栄養バランスのことも含めて、5%を超えないというのが一応ルールですね。そのルールを超えた試験系のその最高用量を取ってしまうのですか。

○横平専門委員 確かにそうですね。でも、試験が成立していますよね。

○梅村座長 でも、一応みんなが認めた5%を超えているということは、栄養バランスが崩れていると考えてもいいということですね。もしかしたらそれで体重が減少しているかもしれないし。

どうぞ。

○吉田緑委員 でも、この試験では何らそういう器質的な、あるいはアドバースな変化がないと先生方に御確認いただくことが一番大切なのではないかなと私は思うのですが、いかがでしょうか。そういったようなかなり大量の投与であっても出てこない。

○梅村座長 先生、それで例えばガイドライン上禁止されている5%以上の濃度を投与した

実験のその最高用量をNOAELとして取ってしまっているのですか。

○吉田緑委員 これは個人的な見解ですけれども、この試験としては、もしこれが成立して、この試験でのNOAELは、**Highest Dose tested**のこのppmであると。

あと、問題は、**Health based guidance value**を設定するときに、これをもとにUFで書けるのか、いや、これはこんな用量でも何も起きていないよねと御判断いただくのかは、先生方の御判断のように思うのですけれども。これは1977年ですから、ガイドラインとかができる前のことですから、Hunterさん、これだけ丁寧に試験をしていただいていると、うぐらいのところしか言えないのではないかと思います。いかがでしょうか。

○梅村座長 どうぞ。

○石塚専門委員 一応、食品安全委員会の指針だと、5%以上は実施する必要はないという指針で、してはいけないということにはなっていないと思います。

○梅村座長 以前、5%を超えている試験は評価に値しないとやったような気もするけれども、それは私の記憶違いか。これは42,240を取るのではダメなの。

○中江専門委員 42,240は取れないですね。なぜならそこも既に出ているから。それを問題にするならこれも取れないから、その下になってしまいますね。

今の議論は皆さんのおっしゃるとおりなのだけれども、ただ、1つだけ、栄養学的に言うとならばこれはダメですね。だって、まず栄養が崩れていると皆さんおっしゃるわけですし、それは栄養学的によろしくないことですね。ただ、毒性学的にはあまりそこを問題にしないから、その辺は若干玉虫色になるかと思えます。毒性学の扱的には今の皆さんの議論のようにならざるを得ないというか、なるでしょうが、栄養学者が入っていれば文句を言うと思います。

○梅村座長 毒性学的に成立していて、しかも毒性試験として成立していて、最高用量に器質性の変化もなく、毒性影響が認められていないので、この最高用量は、たとえ5%を超えていてもNOAELとして成立するということがいいのですか。

○中江専門委員 今、吉田先生も石塚先生もおっしゃっていたように、そもそも行われた年代が年代であるし、現在のガイドラインに即しても別に禁止されているわけではないから、ガイドライン以降はみんなやらないだけで、それはそれとして成立していれば、この実験の毒性学的なNOAELは最高用量とせざるを得ないでしょうね。ただ、これも吉田先生がおっしゃったように、その後、最終的な評価をする場合にそれをそのまま採用するとか、あるいはそれをそのまま、いわゆるADIを決めるのだとかいう話になるときは、再度考慮する必要が出てくると思います。

それはそれとして、先ほど座長が考えておられた例のIngramのほうとの書き方の整合性をきっちりすることがかなり重要だとは思っています。

○梅村座長 Ingramのほうを採用しなかった理由のところの文章は、もう一度毒性の担当の先生に見ていただく形で確認してください。

○中江専門委員 これは先ほど横平先生がおっしゃっていたように、Ingramのものは、

Ingramが言っているNOAELの設定が間違っているというか、間違っていると言ってはいけないのか、何というのか、我々としては違うと考えるのであるというような書き方にしておいたほうがいいでしょう。今の書き方だと、確かに座長が懸念なさるように、体重減少しているから評価に値しないとっておいて、確かに普通に考えればそうですよね。だから、向こうはNOAELの評価がおかしいから、試験自体の評価が落ちる。あるいは用量の問題とかをそこに入れられればいいかなとは思いますが。

○梅村座長 そのあたり、もう一度文章をつくっていただいて、横平先生と高須先生が御担当なので、お二人にもう一度見ていただくことにいたしましょうかね。

少なくとも、このHunterの試験は、5%を超えてはいましたが、栄養学的な問題が毒性的影響を示していないように見えるので、この最高用量をもってNOAELにするという論法になっています。それをADI等のHealth based guidance valueに持っていくときにはちょっと考慮しよう。するかどうかは分からないですけども、それは毒性のまとめのあたりでもう一回議論したいと思います。

まず、ここまではよろしいですか。

換算のほうはいいのですよね。分子量が間違っていたのですよね。40ページに書いてある換算式のほうの話です。投与量の換算のときに分子量が違うのでしょうか。38ページの脚注18に書いてあるのですが、ここはこれでよろしいですか。

これは、ちゃんと摂餌量を使って数字を出してきたことをどこかに書いてくれないと、このままだと不安なのですけれどもね。

○横平専門委員 表18のg/kg 体重/日としてというところに、摂餌量から算出した結果みたいな感じで補足説明が必要です。

○梅村座長 よろしくお願ひします。

○下位課長補佐 承知いたしました。

○梅村座長 体重減少を起こしている実験から取ってくる数字は、やはり気をつけないといけないと思うのです。5%を超える、超えないという問題も含めて。なので、ここはちょっと慎重にいきましょうかね。

ほかにございますか。

その後は、今度は単用量の試験が続くのですね。

横平先生、もう一回いいですか。このあと試験というか。

○横平専門委員 40ページからですね。

○下位課長補佐 41ページの10行目からでございます。

○横平専門委員 この辺は、事務局からの意見に基本的に異論はないのです。いずれもNOAELとして使えない試験ばかりで、単用量なので、もともと毒性試験としてNOAELを出す試験には該当しないということで、単用量の試験自体がずっと続いていて、最後に用量を振った試験が出てくるのですけれども、参考資料のところに。

○梅村座長 参考資料に入っているものですね。

○横平専門委員 ここまで行ってしまっているのですか。

○梅村座長 どうぞ、お願いします。

○横平専門委員 これは用量を振っていて、2年間の反復毒性/発がん性併用試験みたいに、一見毒性試験のようなのですが、これは最高用量がかなり低くて、さっきの試験で毒性があまり見られなかった量よりもごく少ない量で試験されていて、結果は陰性なのですけれども、あまり参考にならないデータという印象です。なので、単用量の試験はNOAEL決定にはあまり寄与しないし、最後の用量を振ったデータも、低用量で影響がないというサポートにはなるけれども、NOAEL決定にはあまり有用ではない文献だという意見です。

○梅村座長 この試験については、中江先生からも御意見が。

その前に、単用量のほうの試験はよろしいですか。ここからNOAELは取れないという解釈で、「b.」「c.」「d.」の試験です。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 41ページの「b.」の試験ですが、対照群もないというのはせいぜい参考資料だと思います。動物数が4匹で性別不明という試験は評価できないと思います。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 そのこともありますけれども、今の41ページの21行目から23行目の文言を残してしまうとすごく誤解を招くのですよ。これは死亡個体ですから、何で死んだのか知りませんが、そこで死んだものの腎臓が悪かったと。だから、その用量で腎毒性があるかもしれない的なことが書いてあるので、それはこの人がどう言おうが勝手ですけれども、これは1945年ですから終戦の年ですね。それはともかくとして、それをここに残してしまうと独り歩きというか、そういう可能性もあるので、今おっしゃったように、そもそも今の考えからすれば不備な試験を入れる必要はないと思います。

○梅村座長 性別不明で、対照群がなくて、死亡所見が載っているという形になってしまうのですけれども、横平先生、いかがですか。これは削除でいいですか。

○横平専門委員 削除でいいと思います。

○梅村座長 これは削除しましょうか。よろしいですか。

「b.」は削除で、「c.」と「d.」は残って。

どうぞ。

○石塚専門委員 「c.」なのですから、残すのは全然いいと思うのですが、専門調査会として、単一用量以外にも、ちょっとコクシジウムはまずいのではないかと思います。感染症が認められたことから、という点も追加したほうがいいかなと思いました。

○梅村座長 そうですね。単用量だけではなくて、実験の質を問われてしまうようなことが書いてあるので、その辺も併記しましょうか。残すのはいいですか。コクシジウムを残しますか。どうしましょう。

○中江専門委員 消してしまっているのではないですか。

○梅村座長 横平先生、いかがですか。

○横平専門委員 残すメリットが分からないので。

○梅村座長 御異論なければ、コクシジウムも削除しましょうか。

そうすると、「d.」は大丈夫ですか。

○中江専門委員 これも1942年ですね。しかも、これは6匹やって3匹死んで、3匹生きていました、ザッツオールです。

○梅村座長 要りますかね。

どうぞ。

○横平専門委員 これも不要だと思います。

○梅村座長 一応、今のところいろいろな実験の質だったりとか、年代があまりにも古くて、本当の情報としてどんな価値があるか分からないので、「b.」「c.」「d.」は削除という方向ですが、よろしいですか。

そうしますと、最後の参考資料の「e.」ですけれども、ここについてもどうですか。

横平先生は。

○横平専門委員 これが最も、残すのだったら残す。なくてもいいと思いますけれども、今まで出てきたものよりかはまだまともな実験で、これを入れる意味はあまり大きくはないのですけれども、ゼロではなくて、低用量での無毒性量を別実験でサポートしているという根拠にはなると思いますので、残しても別にいいのではないかなと。

○梅村座長 中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 私はそこにコメントしたように、別に積極的に残す必要はないんじゃないかと思いますが、寂しいのであれば参考資料で残しておいてもいいとは思いますが、いろいろ問題がないではないので。これも古いですからね。

○梅村座長 例えば残すとなると、ここからNOAELを一応は取るということですね。

○中江専門委員 これは参考資料です。

○梅村座長 参考資料だから取らないのね。分かりました。

石塚先生は。

○石塚専門委員 例えばTransgenicだったり、今までも系統が違うものを参考資料で残すことはあったので、理由をつけて、私は残したほうがいいのかと思います。

○梅村座長 分かりました。

さっきのように全員一致で削除ではないので、これは残しておきましょうか。参考資料ということですし、参考資料にしたというこちらの意思もちゃんと出ていますので、これは残すことにいたしましょう。

そうなりますと、最後、発がん性まで行って休憩に入りたいと思うのですけれども、どうですか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 45ページの発がん性は、特にこの案で異論はありませんでした。

○梅村座長 この案というのは何でしたっけ。

○石塚専門委員 発がん性の根拠を認めなかったと。

○梅村座長 分かりました。

横平先生、いかがですか。

○横平専門委員 同意見です。特にこれからは発がん性を認めないので。

○梅村座長 ほかにございますか。

これは参考資料もくっついている。

どうぞ。

○蛭田評価情報分析官 44ページの石塚委員の最後のところで、理由記載の上、参考として残してもというコメントをいただいていますので、その理由のところをもう一度お示しただけですと幸いです。

○梅村座長 それは、参考資料にするときは、一応理由をつけてから参考資料にするのでしたっけ。まとめではなくて、参考資料の手前ですか。

○蛭田評価情報分析官 はい。その手前で、先ほど横平委員から、低用量でも毒性が認められていないというのは一つのサポートになるのではないかという御意見がございましたので。

○梅村座長 こうこうこういう理由で、以下の実験は参考資料としたみたいなことを書くのでしたっけ。

○蛭田評価情報分析官 はい。

○梅村座長 その文章ですけれども、理由づけはいかがですか。

まず、横平先生、お願いします。

○横平専門委員 一番大きなのは、このラットが特殊なラットを使っているというところがあります。腎腫瘍の好発系ですね。なので、今までの実験とちょっと毛色が、解釈が難しくなるというところですよ。

○梅村座長 あと、最高用量の設定根拠が薄いということですね。それはさっき石塚先生がおっしゃった遺伝子改変と同じような扱いという意味ですね。

○石塚専門委員 そうです。

○梅村座長 ですから、2点。

○横平専門委員 もう一つ、酒石酸の旋光性不明という、その3つ。

○梅村座長 よろしいですか。事務局、いいですか。

○下位課長補佐 承知いたしました。ありがとうございます。

では、また案を作成いたしまして、御確認いただければと思いますので、よろしく願います。

○梅村座長 それを参考資料に入れる前のところに一文入って、この理由で以下の試験は参考資料としたというふうになるということですね。よろしいですか。大丈夫ですか。

発がん性にも参考資料があるの。これは何でしたっけ。

○下位課長補佐 46ページのところでございます。

○梅村座長 46ページのこの試験。

○下位課長補佐 こちらに記載のあるFitzhugh and Nelsonも今のものと同様に参考資料とするということで、いかがでしょうか。

○梅村座長 理由も同じですか。

○下位課長補佐 理由も同じということで提案させていただきたいと考えておりますが。

○梅村座長 そこは。

○石塚専門委員 46ページの2行目の直前で書いているのですけれども、前の文献と同じ取り扱いで理由を述べて参考でいいと思います。

○梅村座長 横平先生、それでよろしいですか。

○横平専門委員 はい。

○梅村座長 ほかにいいですか。

どうぞ。

○中江専門委員 このものはちゃんと読んでいないので申し訳ないですが、ただ、43ページもそうだし、今の46ページもそうなのだけれども、表22のところで「ラット（若）」「ラット（老）」と書いてあって、注記が振ってあって、2年間だから恐らく若齢である可能性は低いということがわざわざ、原著には記載がない、両方記載しましたというのが書いてあって、かつ、その根拠として脚注22でJECFAの換算値が出ているのですけれども、年齢が分からないときにこんなことをいつもしていましたか。

○下位課長補佐 ありがとうございます。

これは私の前例の調べ方があまりよくないのかもしれないのですが、調べた限りでは、週齢が書いておりませんでした。前例では書いてある若しくは推測可能ということ、どちらかに特定をしているというものがございました。一方で、これは週齢が分からなかったので、平均としての摂餌量をJECFAが示していて、それから引用しております。このように引用している前例もございます。ただ、週齢が分からない以上、若い場合と老齢の場合ということで、2つパターンを記載させていただいております。

これに対して高須専門委員からは、2年間なので若齢ということはないでしょうということで、老齢の可能性があると記載しております。

○梅村座長 いかがでしょうか。

○中江専門委員 よく意味が分かりません。これは混餌から体重に換算しているときにという話ですね。もちろん2年間だけれども、通常はyoung adultから始めて2年間やりますよね。もちろんラストのときは老齢だけれども、普通はそうしますよねという話なだけで、そもそも1947年だから、どうしているか、そんなのもちろん書いていなければ分からない。そういう場合に、例えば「(老)」の場合は、「(老)」として設定しているもので全部換算したらという意味ですか。

○下位課長補佐 そうです。

○中江専門委員 それはあまり意味がないですね。だって、young adultから始めて、老齢で終わっているわけだから、本当に換算したければ、換算値が違うという根拠で2つ挙げているわけでしょう。

○梅村座長 どうぞ。

○吉田緑委員 このEHC240の換算値は、ほかの専門調査会でもよく使う手法でございます。というのは、文献によっては必ずしも摂取量を記載しているわけではないので、そういった場合は、恐らくは事務局の後のyoung adultの換算、young adultだと体重が100 gぐらいでございますから、恐らく当てはまりませんので、より体重の大きなほうの「(老)」で換算するというのは、比較的国際評価でもいたしますし、ほかの専門調査会でも使っている指標ということをお伝えいたします。

○梅村座長 要は、短い試験を換算するとき、90日間試験を換算するとき若いほうを使って、長期の試験のときは「(老)」のほうを使うという、JECFAではよくやっている方法なのです。それが本当に、今、中江先生のそもそもの疑問で、最初に若くてだんだん老齢になってくるからという。

○吉田緑委員 もちろんそれがベストですけれども、データがないわけなので。でも、やはり換算しないとmg/kg 体重/日が出てこないのということです。

○中江専門委員 前にこの専門調査会で、そんな例のときに、そういう議論になって、たしかえいやでしょうがないねといって、そのときは、摂取量と体重の経時的な変化がわかるグラフがあったので、試験開始時と終了時の中間をとろうという話になったことが1回ありました。

○吉田緑委員 ここの重要な点は、若い時は体重が軽く、年を取ってくると体重が重たいものですから、より摂取量というのが、mg/kgが低くなるので、高い値よりも低い。だから、同じパーセントであっても、よりコンサバに取るということだと、体重が重いほうを取らないと保守的な値にはならないということだと思いますので、むしろ間よりも通常は梅村先生がおっしゃったように「(老)」のほうの体重の重いほうで割るとしていると思います。

○梅村座長 短期の試験と長期の試験を分けたときの感覚なのですよね。だから、実際、もちろん極端に短期の試験だって老齢ラットを使うことがあるでしょうといったら、それは置いておいて、通常試験はみんな5~6週齢で始めるから、短期の場合は若いままで終わってしまうから若いほうを使い、長期にしたら老齢のほうの400 gぐらいを基準値にして考えるという考えなのですね。

だから、実際の年というより、試験の期間で普通は分けて考えているのが実際だとは思うのです。これは通常は長期の試験ですので、そのよしあしは別として、今までのやり方は、これは「(老)」を使うという形ですね。

そのほか3つの問題点があって、これも参考資料にするということですが、いかがですか。そこまではいいですか。

そうすると、一応生殖発生毒性の手前まで議論しましたが、  
どうぞ。

○宇佐見専門委員 表22で、ラットの若いほうでゼロの記載がないのは原著のほうにもないからという話なのですか。

○下位課長補佐 すみません。これは記載漏れですので、ゼロでございます。ありがとうございます。

○梅村座長 実際のネズミの週齢を見て決めているみたいに見えるから、いろいろ問題点も出てしまうけれども、要はこれは短期の試験か長期の試験かで数字を使い分けているのが実際です。2年間の試験を1年からの動物でやれるわけがないので。その辺はよろしいですか。何かございますか。

○中江専門委員 ちゃぶ台を返すようで申し訳ないですけども、そもそもこれを参考資料として残す意義は何ですか。

○梅村座長 どうぞ。

○吉田緑委員 データのconsistencyではないですか。だから、ほかの特殊な系統を使ってもという。

○梅村座長 中江先生御懸念の、例えば週齢も書いていないというのが4つ目にあつたら、もうこれは外すべきではないかという議論はまた別にあると思います。

その辺、横平先生、いかがでしょう。難しくなってから聞くのもなんですけども。

○横平専門委員 やはり僕は最初の吉田先生が言われるように、無毒性量を証明するもう一つのデータとなるので、これがないと参考情報が寂しいイメージが、そういうところのみです。

○中江専門委員 でも、これは最高用量1.2%でしょう。片方はさっきから言っているように異常なまでに高い話でオーケーだということを議論しています。古くて、特殊なラットを使っていて、それに比べればかなり低い用量までしかやっていなくて、そりゃあ毒性なんて出ないよねという話が、consistencyという議論に繋がりますか。何でそこでconsistencyが要とおっしゃるかといったら、2つあつたほうがいいよねというのもありますけれども、片方のHunterのほうは先ほど議論になったような問題があるけれども、もう一個やっても大丈夫でしたよという意味なのでしょうけれども、それにしても用量が低過ぎるので、consistencyを担保するだけの価値があるかという点はいかがですか。

○吉田緑委員 確かに中江先生がおっしゃるように高くはありません。ただ、1.2%というのは、ヒトが添加物として摂取する量に比べてどのぐらい多いかということですね。餌に1.2%入っているのですよね。これは実際のヒトの摂取量ということを先生方も御議論いただきたい。摂取量ということを考えると、確かに5%というリミットはあるかもしれませんが、それでこの結果でもやはりないというのは、consistencyという言葉が悪かったですね。サポートするといいますか、複数の試験で物を見るほうが私はいいと思っているタイプの人間なのですけども、そのような形で見られる。

多分、横平先生もそのようなお考えかなと思ったので、申し上げました。

○梅村座長 中江先生、週齢が分からない状態で、換算の値がすごくラフになっているところを気にされているのではないのですか。

○中江専門委員 違います。そうではないです。

○梅村座長 用量が低いから。

○中江専門委員 いろいろな問題がある。

○梅村座長 4つ目ね。

○中江専門委員 週齢ではなくて、既にいろいろ問題があって、これがあることで新たなデータが出るならともかく、そうでないのなら、少なくとも議論はしたということで議事録にも残るわけですから、わざわざ評価書に残すだけの意義があるのかと思ったということです。

○梅村座長 その辺は、だから、参考資料で落として載せておきたいというのものもあるのです。理由を書いて、参考資料に落として、評価には使わない。ただ、サポートする。ここまでは出ていないのは確認されているというような意味になると思うのですけれども、十分最高用量が低いということを述べてからの参考資料になるのだと思うのですけれども、いかがですかね。

中江先生、絶対に載せたくないわけではないですよ。一応、参考資料というのが多数派ではあるので、ここは参考資料の理由をきっちり明記して、参考資料に載せるということでもよろしいですかね。いいですか。すみませんが、それでいきましょう。

どうぞ。

○蛭田評価情報分析官 先生、その場合にちょっと確認ですが、どちらも2年間の反復と発がん性、長期の試験ですので、「ラット（若）」の場合と「ラット（老）」の場合と2段になっていますけれども、これは2つ残しておいたほうがいいのでしょうか。「ラット（老）」のみにしたほうがよろしいでしょうか。

○梅村座長 私の意見は「ラット（老）」だけでいいと思うのですけれども、いかがですか。

○蛭田評価情報分析官 そこは決めていただければと思います。

○梅村座長 通常の評価の際には「(老)」のほうを使う試験だと思うのですけれども、書いてあるといたって、スタートのところが5週齢と書いてあるだけですからね。なので、それでは「(若)」で使うのではないのですよ。2年間なのでこれは「(老)」のほうを使わないとだめというか、今までのやり方としてはそういうことなので、そこはよろしいですか。なので、これは「(若)」は外してもらって、もう括弧なんて要らなくて、JECFAの換算式を使ってというだけで十分だと思います。

ここまでよろしいですか。

ちょっと長引いてしまったのですが、生殖発生毒性の手前まで一応議論を進めたということにしますが、いいですか。

では、ちょっと休憩を挟んで、引き続きの議論にしたいと思いますので、短いですが、

あの時計で5分のところまで一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、再開したいと思います。

今、46ページの生殖発生毒性の前まで終わったので、続いて、生殖発生毒性について議論していきたいと思うのですが、北條先生、議論のポイント等があれば御説明いただけますか。

○北條専門委員 生殖発生毒性については、ECHAでの毒性情報からマウスの発生毒性試験とラットの発生毒性試験が報告されておりますけれども、ECHAの情報だけだと詳細がよく分からないということでしたので、これらの試験からはNOAELを求めることはできないと判断したほうがよろしいのではないかと思います。

ただ、一番高い用量でもいずれの試験も母体毒性と催奇形性とかを含む発生毒性がなかったということは評価に値するかなというので、一応調査会の判断としてそこら辺は留意すべきであるという文言を入れさせていただきました。

その後の参考資料にした試験が幾つかありまして、これらの試験を評価品目のほかにその他の化合物を含んだ混合物を被験物質として扱った試験でしたので、それでは正しく評価ができないということで参考資料に落とし込んだ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。

宇佐見先生、追加に何かございますか。

○宇佐見専門委員 北條先生のおっしゃるとおりで、原著に当たれなかったということですが、ほかに資料がないのでこれで評価できるだろうかと考えたときに、評価できると判断したということです。

それから、この四角囲みの中に記載があるように、OECDガイドラインに沿った試験であるという表現があったのですが、時系列的にこの年の試験でOECDガイドラインに沿っていることはないだろうということで、書きぶりを修正してもらいました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

生殖発生毒性の部分ですけれども、2つの試験で発生毒性があって、いずれも原著に当たれなかったのであまり詳細な情報が得られなかったということで、ただ、結果については意味あるものだというので、47ページの21行目からの3行と48ページ、13行目からの3行を記載したということだと思います。

そのほか参考資料に入っていた試験は混合物だということで2試験を参考資料にしたという内容になっていますが、何か御質問とかコメント等はございますでしょうか。特に問題がなければこのままの形にさせていただきますけれども、よろしいですか。

どうぞ。

○石塚専門委員 原著に当たれなかったから評価できないというよりも、JECFAでもその情報がなかったからという意味で、原著に当たれないのを全部NOAELは判断できないというのは多分成立しないものが出てくると思うので。書きぶりだけの問題だと思うのですが。

○梅村座長 何行目あたりに問題が。

○石塚専門委員 いえ、問題ではなくて、47ページだと21行目で「詳細を確認できず」というところと、あと48ページの13行目の同じ文言。

○梅村座長 このあたりを国際評価機関、これは実際はJECFA等での評価が行われていないの。

○北條専門委員 JECFAで行われておりますけれども、本当に試験の詳細が分からなかったということで、JECFAでは一応、論述が47ページですと12行目、あとは48ページだと5行目のところでJECFAの評価も一応書いてあります。

○梅村座長 こういう場合はどうするのですか。評価書評価は。

○中江専門委員 これは大分昔に議論して、こういう場合、評価書評価しましょうということになっていたはずですが。

ただ、今、この書きぶりは、JECFAは最高用量でも取れなかったとしているという書きぶりで、本調査会としてもNOAELを取れなかった、はちょっと置いておいて、同じように最高用量でも毒性がなかったことに留意すべきであるという書き方になってはいますが、評価書評価をするのであれば、最高用量で毒性がないなら、それがNOAELになってしまいますね。

○梅村座長 そんな気がしますが、事務局、何か意見はないですか。逆に言えば、評価書評価ができない場合というのは、どういう場合でしたが。

○下位課長補佐 すみません。一言補足させていただきたいのですが、まず、これは確かに私どもとしてはJECFAで本文献が引用されていると考えてはいるのですが、例えば48ページの5行目にありますとおり、当該試験と考えられるものとしてと。つまり、原著がFDRLというところを引用元としていて、非公開の研究がありというようなただし書きで引用されている。つまり、この知見、報告と同一かどうかははっきりと記載はされていないような状況でございます。ただ、当該試験と同一の試験条件のため、当該試験と考えられるものとして、ご担当の先生方にご相談の上とりまとめさせていただいたということでございます。

なお、JECFAの報告を見る限り、これら報告からNOAELを評価していないと考えられます。更に試験の詳細も確認できないということなのですが、これら2つを評価に用いられないと、知見が一つもないということになり、それも適切な評価に支障を来しますのでということで取り扱いを御相談させていただいた経緯がありました。その結果、詳細を確認できないが、NOAELはさすがにできないものの、最高用量では何もなかったというこ

とに留意すべきという結果については評価を参照にできるということで御意見をいただいたというのが今までの経緯でございます。補足させていただきました。

○梅村座長 JECFAもNOAELは取っていないのね。

○下位課長補佐 JECFAは取っていないです。

○梅村座長 「本試験の詳細を確認できず」というのは石塚先生も気にされたとおり、この書き方が不正確なのかな。例えば試験の詳細が。

○北條専門委員 この書き方は一応、箱書きで私が書いたように、硫酸アルミニウムアンモニウムとかでの評価書も同じような状況でしたし、そういうのも参考にして提案させてもらいました。

あとはその上に平成25年の添加物調査会の審議の進め方というのも一応参考にして、それで一応、提案した書き方であります。

○梅村座長 石塚先生、いかがですか。

○石塚専門委員 アルミニウムの場合に、本当に2~3行だけだったりとか、そういうのはさすがにちょっとというのはあったような気がするのですが、あとは専門の先生方の御判断次第だと思うのですが、評価書評価はJECFAだけなのですか。ECHAのものは評価書評価としても難しいということなのですか。

○梅村座長 ECHAのほうだと余りにも情報が少ないということなの。

○北條専門委員 そうですね。箇条書き程度のものしかなかったの。

○梅村座長 でも、JECFAのほうでは一応、未公開資料を使って。

○北條専門委員 JECFAのほうも同じように箇条書きで、結局は催奇形性がなかったとかそういうのがちょろっと書いている程度の書きぶりしかありませんでした。

○梅村座長 そういう場合は「本試験の詳細を確認できず」と使うのが今までのやり方なのですね。

○北條専門委員 そうかなと判断しました。

○梅村座長 事務局もそのあたり、言葉が、評価書評価をどこまで取り入れて、どういう場合は取らないみたいなものをもう一回整理してもらっていいですかね。これは微妙なのですよね。例えばJECFAがNOAELをつけていたらどうなっていたのみたいな話になる。ケースをいろいろ挙げてもしようがないけれども、今までのやり方をもう一回ちょっと確認してもらえますかね。

「本試験の詳細を確認できず」というこの言葉がそれらを全て意味しているのであれば、もちろんそれでいいのですが、そのあたり、何人かの先生から、きっと、ここを読むと、えっと思うのですよ。なので、そのあたりはもう一回整理してもらっていいですかね。お願いします。

○下位課長補佐 承知いたしました。

○梅村座長 生殖発生毒性のところまで行きましたが、ほかにいかがでしょうか。

参考資料にした混合物の試験について、混合物であるということを理由に参考資料にし

た点はよろしいですかね。

そういうことですが、いかがでしょうか。ここまではよろしいですか。

よろしければ、その次なのですけれども、その他の試験という項目の中にアレルギーに関する試験成績が書いてあるのですが、これは誰が担当になるの。担当はいないのだね。

つまり、ガイドラインでは、指針では、アレルギーが疑われるような場合にアレルギー性試験をつけなさいというスタイルになっているわけです。だけれども、この申請者は丁寧にアレルギー性試験を探してきてつけてくれたわけです。その取り扱いについて、ちょっと事務局は苦慮してしまったということなのです。というのは、これまで何でもかんでもアレルギー性試験を求めているわけではないので、低分子で御覧のとおり陰性でみた場合、さて、どうしましょうという話なのです。

通常、アレルギーが疑われるような場合、アレルギー性試験が重要な評価になる場合は、専門参考人というか専門の先生をお呼びしての評価をするケースが多いのですが、今回の場合、特にこれは陰性ですし、そもそも疑わしくもないのではないかとということなところがあったので、あえて今回はアレルギーの専門の先生もお呼びしていないのです。それは相談されて、座長判断でそうさせていただいたのですが、さて、それではこの記載をどんな形で収めればいいのかということなのです。

今は、事務局案としては、表にすれば一番軽いのではないかとという意味で、ここにその他の試験として、表のとおりであるとさらっと言ってしまうかと考えているわけです。それで委員の先生方の御意見をお聞きしたいということなのですけれども、いかがでしょうか。

○北條専門委員 机上配布のところ、私だけが評価したほうがいいのではないかとコメントを書いたと思うのですが、今の梅村先生のお話を聞いて、評価品目自体がアレルギー性の疑いがあるとか、そういうのは全く頭になしに、あと、ガイドラインの解釈自体ちょっと誤っていたふうに思っていたことがこの発言に至ったと思いますので、この発言については、そういう点では撤回させていただきたいなと思っております。

○梅村座長 今、お話しになった机上配布資料2に事前に頂いた御意見がいろいろあるのですが、一番多く書いてあるから横平先生に聞いてみよう。

○横平専門委員 僕の意見は、毒性から離れて一般臨床医として述べたものなのですけれども、列記するのはいいと思うのです。でも、これをどう解釈するかというのは個人個人でかなりばらつきが出るというのが懸念されます。これを見てアレルギーがないから、アレルギー素因のあるヒトが摂取しても大丈夫かということ、そうではなくて、実際にはこれは全部陰性だったとしても、ヒトが摂取してみないとアレルギーが出るかどうか分からない。これぐらいで書かれるのだったらいいのですけれども、あと、これは全然評価がないので、もうこれは評価すべきではないと思います。これだけ陰性だったとしても、アレルギー性がないという担保はできないので、これぐらいにとどめたほうがいいのではないかとというのが僕の意見です。

○梅村座長 「その他の試験」という項目でいいかどうかというのもあるのですけれども。

○横平専門委員 僕の極論からいうと、アレルゲン性を評価しなくていいのだったら、もうこれは全部削除したほうが誤解を与えないでいいのではないかと思うのです。

○梅村座長 通常だと、ホモロジーを見たりとかいろいろなことを幾つかやって、それでも不十分だから今、問題なのだと思いますけれども、この試験だけで何も言えないのではないかという話ですかね。

○横平専門委員 そうですね。臨床でも、例えばスギ花粉とか食物、カニとかエビとかでも特異的IgEというのを測るのですけれども、それが高くなくても、食べてアレルギーを発症するヒトはいるのです。何がどうなってアレルギーを発症するかというのは、大体分かっているのですけれども、まだ未知の部分があって、実際に摂取して本当にしんどくなるかというのが一番の目安になっているので、そういう意味から、これは幾ら試験が積み重なって、陰性データが積み重なっても、実際に摂取して疫学データを取って見ないと、本当にアレルゲン性が高いのか、低いのか。それをどこで高い、低いをカット、閾値を設けるのかというのも難しいですので、これを議論すると底なしになる印象があります。

○梅村座長 でも、それはそもそも怪しいと思われる場合ではなくてですか。つまり、構造から怪しくて。

○横平専門委員 摂取して見ないと分からない。何にでもアレルゲン性はあるので。僕の知っている限り、水以外全部アレルギーを発症されている人がいます。

○川西委員 今回のポイントは、これはあくまでも添加物評価指針に書かれているようなアレルゲン性試験をやったときにどうだったかということであって、全てのことをいうというわけでは、意味合いとしてはないのだろうと思います。

実は、私は、アレルゲン性試験の指針の記述は難解だなと思って、作成に関わった方の一人にどう解釈するのというふうに問い合わせしてみました。ここの皆さんと多少認識は違うのかもしれないけれども、何が紛らわしいかという、「添加物に関わる知見、使用形態等と考慮した上で、専門家が適切と判断した監査及び惹起方法で試験を実施するべきである。当面は---」、さらに、「何とか試験法でやるべきである、何々試験が利用することできる」というような書きぶりになっているので、アレルゲン性試験を求めているのか、やったほうがいいよと言っているのか、その辺がよく分かりません。特に「添加物に関わる知見、使用形態等を考慮した上で」というところの心というのは、少なくとも私が聞いた、既にここの場にはいない先生なのですけれども、そのお話ですと、その心は、化学物質として既に化粧品などで使われていて、アレルゲン性について懸念があると言われているような物質、あるいはそのような物質と類似の化学構造を持った物質、あるいはタンパク質と反応性があるような物質とか酵素類のようなものに関しては、やりましょうねということのようで、それ以外に特段にそのようなことが化学物質として言われていないようなものまで試験すべきということではないという解説をいただきました。

ただ、ここのメンバーの皆さんがそのように今まで御理解していたか、私は知らないで

すけれども、その上で考えたときに、今回の場合がどうかというのは、これは酒石酸ですね。構造的にアレルギー性の懸念が考えられるかを考えると、基本的には多分、考えにくいということなのだろうと思うので、あとは参考データとして、この試験でこの用量でやったらどうかということの情報提供。これはどうも私は調べてもほかに載っていないので、参考情報として一応今回のものに入れておくか、さもなければ今の御懸念のように除くか、どちらかの選択ではないかなと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○横平専門委員 僕も同意見で、構造的にはアレルギー性は非常に低いという印象で、金属も含まれていないですし、たんぱくもないです。でも、これは本当に世の中に広まってみんなが摂取しないと分からないというのが結論なので、これが陽性だったら載せる必要があると思うのですけれども、陰性ばかり積み重ねてもあまり意味がないデータという印象があって、なくてもいいのではないかと。

○川西委員 それには私は異論があって、今までやったものでも陰性という結論で出しているものは添加物でもあるので、そこは、この試験の意味合いということをも十分理解してもらった上で行っている試験であり、アレルギーの場合は人によっては、出やすい人の場合は分からないから、その結果はそこまで保証していることではないと私は思います。

○横平専門委員 であれば問題ないと思います。

○梅村座長 そうすると、載せ方がすごく微妙になりますけれども、その他の試験という形でいいのかどうかということなのですが、ほかの先生方、どのようなお考えですか。

どうぞ。

○石塚専門委員 私は、参考資料まで落としたほうがいいのではないかと思います。

○梅村座長 その考え方はあると思うのです。

どうぞ。

○瀧本専門委員 同意です。

○梅村座長 祖父江先生、何か言いたそうな。

○祖父江専門委員 何もありません。

○梅村座長 ほかにどうですか。

どうぞ。

○頭金専門委員 食品添加物に関するアレルギー性に関してのリスク評価は、高分子あるいは類似物質で懸念がされるものについてリスク評価をやるということではなかったかと思います。構造上の類似物質でアレルギー性が疑われている物質はなくて、また高分子でもない物質について、あえてアレルギー性のリスク評価というのをこれまでしてこなかったと思います。従って今回の剤については、アレルギー性のリスク評価としてはなじまないのではないかと思います。

○梅村座長 酵素のときとか、それは大分アレルギー試験がメインに出てくるようなこと

で、今もいろいろ大変なのですけれども、ただ、これを載せておくかどうかというあたりはいかがですか。これを評価に使わないというのは、多分、毒性のまとめの部分に入っていないみたいなことですよ。

○頭金専門委員 毒性のまとめには入れる必要はないと思うのですが、参考資料として載せるかということではどうでしょうか。ただ、参考情報とした時に、評価書の中でどこに載せるのでしょうか。例えば反復投与毒性試験の項の中の参考資料というのはこれまでもあったと思うのですけれども、どこに記載すればよいのでしょうか。

○梅村座長 どうぞ。

○吉田緑委員 御提案ですけれども、これはLLNA法だし、比較的新しい試験だしというので、その他の情報みたいな形で、評価には使わない値だとしても情報はあるよというのを載せるというのは、一つの御提案としてはございます。

○梅村座長 その他の情報などというのはありましたか。そこのタイトルというか、これを載せるときの頭につけるものが何かなみたいな。「その他の試験」は今のですね。そうすると、これは試験として認めていてみたい、一歩前に出てしまっている感じ。

○吉田緑委員 恐れ入りますが、これは結局、感作性試験ですよ。だから、よくほかの化学物質では、眼刺激、普通のbatteryの一つとしてLLNAがぼんと出てくる程度のものというように考えますが、それほど。

○梅村座長 参考資料として落とすということですね。

○吉田緑委員 我々は食品経由なので、これは皮膚ですよ。なのでということもございます。

○梅村座長 そのあたり、今、載せ方というか、載せるのを前提に参考資料のように、情報として載せておいたらどうだろうかというような意見で、どう載せようかという話をしているのですけれども、そもそも載せなければいいのではないかと考えていらっしゃるほうがもし多数であれば、削除することも選択肢なのですから、皆さんいかがですか。どっちでもいい。

どうぞ。

○蛭田評価情報分析官 過去の評価書の構成も確認をします。実際に参考資料として情報提供するということまでお決めいただければ、前例も確認し、最終的に先生方にご確認をいただければと思います。

○梅村座長 それも載せるのを前提の話なのですから、それはそれでいいですか。

どうぞ。

○横平専門委員 いいところがあれば載せてもいいと思います。あくまでも僕が思うのは、これがアレルギーを起こさないよと誤解されたらまずいと思うので、だから、本当になり方をひそめて、いい居場所があれば載せるのはありだと、情報としては重要だと思います。

○梅村座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○中江専門委員 そんなに強い意見じゃないですけども、どちらかというとな載せないほうがいいと私は思います。というのは情報があるから何でも載せましょうというのがあまりよろしくないと思うからです。今のガイドラインでも、先ほど座長と頭金先生がおっしゃいましたけれども、今のこのやり方では、おそれがある場合にやっってくださいね、だから、おそれがあるのでやりました。それで陽性でした、陰性でしたというのは、これはもちろん評価に使うわけだし、データとして陰性であろうが陽性であろうが、それは要求しているので載せないといけない。でも、これは先ほど来おっしゃっているように、そもそもそれほどこちらから、横平先生の言うことは分かるけれども、一般論として強くアレルギー性を云々しなければいけないと思われるものではないので、それについては特に要求していないわけです。

これはデータとしてあるわけだから、サービスしてくれてありがとうだけでも、だからといってそれをそのまま載せなければいけないかという、そういうわけではない。皆さんおっしゃるように、そもそも評価に使わないのであれば、どうやって載せるの的なことについてそんなに苦勞をしてまで載せるべきものかという話になりますね。あまりアレルギー性がないと思うけれども感作性をやってみたら陰性でした、それで？、ということになるので、いろいろな要らない考えが、要らないところから出てくることがないとは言えないから、これだけ議論したからいいのではないかと思います。

○梅村座長 多分それを事務局も一番心配していて、出してしまうと、これは懸念があってやってみて陰性だったのと皆さん御心配されている、これだけのデータだしというところがあって誤解を生むのではないかという話なのですね。

一方で、何か超裏技があって、すごくひっそりと情報提供みたいな部分がもしできるのであれば、それもありがたかというところなのですけども、載せてしまうと、やはり主張してしまうかなというところはあることはありますね。どうですか。いかがでしょうか。

どうぞ。

○瀧本専門委員 私は、これは経口投与でもないし、必要かなと思います。

○横平専門委員 怒られそうなのですけども、結局、人のパッチテストなのですね。パッチテストで反応がなかった人も、食べるとだめな人はいっぱいいるのです。なので、これを企業の人とか消費者が見て誤解を与えてはまずいと思うので、僕は本当は削除したい。

○梅村座長 ただ、これはそんな古いデータではなくて、局所リンパ節アッセイが最先端かどうかは知りませんが、別にこれは古い試験系ではないですね。なので、新しいデータという考えで、捨てる度はどうかというところが多分あるのだと思うのですけれども、いかがですか。やはり削除。

○横平専門委員 そうですね。網羅的にアレルギーを検査した方法ではなくて、一つの方法でしかないですね。結局、網羅的にはできないので。

○梅村座長 ほかに御意見はございますか。

どうぞ。

○中江専門委員 これを載せて積極的に何を言いたいのか、というのがそもそもあるわけですよ。逆に、載せなければ何らかの、どこかのステークホルダーにとってよろしくないことがあるのかというと、それも別にないし、何のために載せるのかがよく分からない。さっきも言いましたけれども、せっかくデータがあるから、それは一つの情報だから載せておきましょうねというレベルのことであれば、あまり載せるべきではないと思うし、そもそも例えばこれを載せてしまえば、次の同じようなものときにも、スポンサーが、ひょっとして調査会は必要と思っているのかと誤解する事態を招きかねない。

しつこいようですが、積極的に載せるべき何かがあるならともかく、そうでないなら、いろいろなところでいろいろなところに問題があるかもしれないことをしないほうがいいと思います。

○梅村座長 おっしゃるとおりです。

どうぞ。

○多田専門委員 概要書の56ページには掲載があるのですが、この概要書が何らか、食安委のホームページには掲載がないかと思われませんが、部会等の資料として示されるのであれば、アレルギー性についても載っているというようなことにはなるのかなと思ったのですが。

○梅村座長 どこに載るの。資料3-1。

○多田専門委員 要請者が提出しているL-酒石酸及びDL-酒石酸カリウムの概要書です。その56ページに載っている情報が同じ内容のものだと思われま。

○下位課長補佐 資料3-1でございます。

○梅村座長 ここに載っているから、もう載せずに。

○多田専門委員 評価書には掲載されなくとも、何らかの形で載っていればよいのではないかという御意見もあったので、そういった意味で、この概要書が何らかの形でアプローチできる状態になっているのであれば、この情報の確認はできるのかなと思うのです。

○梅村座長 これが残っているのだったらということ。これは残るのでしょうか。

○池田評価専門職 ホームページ上で公開されています。

○梅村座長 それはいいかもしれないな。どうですか。

○蛭田評価情報分析官 この議論も最終的には議事録で公開されますので、きちんと議論した上で載せる、載せないという御判断をされたということにはなります。

○梅村座長 それはそうですね。よくやるわざですけれども、そうしましょうか。もし御異論なければ、強く、載せないことには問題があると。

川西先生、いかがですか。

○川西委員 私が思うのは、個人的にはどちらでもいいなとは思っています。ただ、実は今回も、世の中でこの物質についてアレルギー性試験がやられているのだろうかという私個人でいろいろ探っても、どこもデータなしとなっているのですね。もっと深掘りすれば、どこからか見つかるかもしれないけれども、そういう意味で、こういうデータがある

ということを示していてもいいかなとは、個人的な思いとしてあります。

2点目としては、少なくとも、私の文章理解能力がないのかもしれないのだけれども、この添加物評価指針のアレルゲン性試験のこの書き方から、積極的にやるべきと言っているのか、やらなくていいよと言っているのか、想像するにこれは最初につくった方たちがすごく苦労して、結局こういうことが言われているので何らかやる必要があるよねというようなことも表したくて、苦肉の策の文章だと思うのだけれども、それが時間がたつと他の方たちにはよく分からなくなってくるので、今回はともかく、後日、指針のアレルゲン性試験の書き方は検討の余地があるのではないかと個人的には思いました。

以上です。

○梅村座長 それが何かのメッセージを発していなければいいがというのも懸念されているわけです。評価書にデータを表として載せたときに、中江先生もさっきおっしゃっていたけれども、求めているのかということにはならないかなと。それをそんな、そういう全てのものを排除した形の書きぶりがあるならば、それこそひっそりと。

○川西委員 ただ、この指針だけ読むと、求めているんだか求めていないんだか、少なくとも私には分からない。

○梅村座長 ですよ。だからなおさら、ここでぽんと出てくると、あれ、これってそう読むのという話にならないのですかと。それはもともと事務局もそれを心配して、この取り扱いを非常に困っているわけですね、という状況です。なので、すごく書きぶりが、ウルトラCがあればいいのですけれども。

○蛭田評価情報分析官 ウルトラCをこの場でお伝えできないのですが、ガイドラインの書きぶりにつきましては既に御議論いただいているところかと思えます。いろいろな評価依頼品目が来ておりますので、それを優先的に御議論いただいておりますが、ガイドラインの部分につきましては、また追って御議論いただければと思います。

○梅村座長 今回の場合は、もうそうしたら座長が決めるしかないもので、今の概要書の中にアレルゲン性についての記載があって、それは一応公開されるということなので、今回これは外しましょう。これは削除にしましょう。すみません。いろいろと問題をクリアできないのであれば、それで何の情報をこれが与えているのかという意味も曖昧になってしまうのであれば、外すことでよろしいですか。

どうぞ。

○石塚専門委員 外すことに異論はないのですけれども、確かにアレルゲンはヒトのデータを重視するというふうになっていると思うのですが、でも、LLNAを外す、これだから外すというのが議事録に残ると余りよろしくない。

○梅村座長 ちゃんと発言して。

○石塚専門委員 評価のところで動物実験しかデータがないときにLLNAを使っているという事情が現状もあるので、LLNAを理由に外すのは避けたほうがいいのかと思いました。

○梅村座長 ありがとうございます。

もう議事録残しになってしまいました。何か御発言があれば、よろしいですか。  
どうぞ。

○宇佐見専門委員 机上配布資料2のように記載しなくてよいと思います。品目ごとに評価の方針を決定しているにも関わらず、申請者が何らかの資料を出してきたからといって、単純にそれに応じて評価の方針を変えていったらきりがないので、最初に決めた方針で評価を進めれば良いと思います。もしアレルギー性を調べなければいけないということになったら、その時点で評価の方針を変更すれば良いと思います。

○梅村座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。もう議事録に残りませんけれども、結局、全部出されたデータを書き載せなければいけないわけではないので、まさに議事録でこのデータの扱いを十分議論したということで今回はいきたいと思いますが、よろしいですか。

(首肯する委員あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局、これはまとめに行かなくてもいいですか。

○池田評価専門職 ヒト知見のところは51ページで。

○梅村座長 ヒトまで行って。了解です。

すみません。不手際でどんどん遅れてしまったのですけれども、次に、ヒトにおける知見について、事務局から説明してもらえますか。

○下位課長補佐 では、51ページ以降を説明させていただきたいのですが、お手元に資料2の差替えて、51から52ページについてはご意見を反映できていない部分がありましたので、お手元にお配りさせていただいたもので説明させていただきたいと思います。

こちらはヒトにおける知見がChadwickとGold and Zahmと並んでおりまして、事務局より御確認させていただきたいのが「c.」と「d.」の知見、お手元の52ページのものでございますが、2つ知見を並べさせていただきまして、四角囲みのところでございます。「c.」のほうのPostの報告については、「2~6グラム」ではなくて資料が「ドラム」になっておりまして、ドラムをグラムにする換算式が不明です。また、人ごとに投与スケジュールが異なる等、不明点が多いので、どのような扱いにしたらいいかということで御相談をさせていただいて、記載しないことで差支えないということで、御意見いただいているものでございます。

「d.」の知見につきましては、こちらは摂取量が明確なので、記載していいのではないかと。これはお手元の資料の53ページに戻ってしまうのですが、御意見をいただいているということでございます。

それから、資料2に戻っていただいて、53ページ、6行目は、ばく露経路が明確ではないものが続きまして、総じてどのように考察したらいいかというのが53ページの28行目で、ヒトにおける知見のまとめという原案を書かせていただいております。ヒトの知見からは安全性の懸念を示す根拠はないと判断したという、こちらについて御確認をいただきたい

ということで、事前にコメントをいただけていない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。

主担当、瀧本先生、何か議論のポイントみたいなものがあれば御説明いただければと思うのですが。

○瀧本専門委員 結構古い研究が多いのですけれども、結論のところについて、先ほどちょっと祖父江先生とも御相談していましたが、安全性の懸念を示す根拠はないと言い切ってしまうていいかどうか。症例報告ではあるのですけれども、有害事象が出ている例もあるので、どう書くかはちょっと難しいなど。安全性の懸念を示す根拠はないと言い切るのはちょっと抵抗があります。

○梅村座長 祖父江先生も御意見を。

○祖父江専門委員 ヒトでまず介入研究が行われているのですけれども、有害性を判断するのに介入研究というのは、そんな目的ではしないですが、酒石酸というのはどうも緩下剤、下剤として使われるという状況で行われたものが1つあるわけですね。それが2番目の、これは症例報告というか、介入報告と書いています。僕は介入研究のつもりでした。そういうものがされています。

それから、排泄のほうでヒトに対して行われた投与実験の結果があって、これは一応ペーパーの上ではネガティブな、毒性はなかったという感じで書かれているのですね。あとのものは症例報告なので、事故とかいった類いのもので腎障害が出たり、あるいは死亡例がありますということですね。症例報告はそうです。

それから、最後に、コホート研究は職域におけるばく露と。ただ、これは残念ながらイタリア語で原著が書かれていて、ドースの情報は全く分かりません。

そういう状況で、恐らく薬剤として投与される10 g/回というのは割と高レベルなばく露であろうと。ほかに事故で起こっているものも結構高レベルなのですね。こういうところで有害事象が起こっているということは、安全性に関して参考になるデータではあるので、そういうことは書くにせよ、安全域に関しての情報としてどうなのかと。

一方、ネガティブの介入研究があるのですね。最初の「排泄（ヒト）」という、このレベルが1.5 mmol/kg 体重/日と、これはどのぐらいのレベルなのか。これは分子量を掛けたらいいのですか。そうすると20 g/日ぐらいの感じなのですから、結構な量なのですね。こんなことよくやったなという感じなのですが、これはもともとは大分古いデータでしたよね。1978年ですね。これがもしネガティブだというのであれば、ここまでは用量として認められるということでの情報にはなるのかなと思ったりします。

だから、全体としてどうまとめていいのかよく考えないと、単に安全性に関する懸念はないというわけでもなさそうだとということです。

○梅村座長 添加物としての使用範囲でとか、添加物として使用される限りとかとよく使う言葉だと思うのですけれども、そんな形でもしまとめていただければ、もう少し細かく

書いてもらってもいいのですよね。別に2行でなくても何行でもいいのですけれども、ちょっと文章をつくっていただくことはできますか。

○祖父江専門委員 はい。瀧本先生と相談して考えます。

○梅村座長 すみません。よろしくお願いします。

ここまで何かございますか。実験動物を使った毒性とヒトにおける知見まで、一応毒性をやったのですが、もう一つ皆さんに聞きたいのは、この後に、一応事務局案はここでこのまま終わって、食品健康影響評価のところに毒性のまとめらしきものが出てくるのですけれども、毒性のまとめは要るか要らないかということです。さっき「体内動態のまとめ」というのがあったと思うのですけれども、どうですか。

○横平専門委員 反復毒性試験に関してここでまとめられているので、前のページを読むと少し情報が散逸している印象があるので、ここでまとめてあるのは分かりやすくいいのではないかと思います。

○梅村座長 どこにまとめてあるの。

○横平専門委員 62ページですかね。

○梅村座長 だから、そこには出てくるのですけれども。

○横平専門委員 その前にですか。

○梅村座長 そう。毒性の項目が終わった後に毒性のまとめ。今回、体内動態が終わったときに「体内動態のまとめ」という項目をつくってまとめましたね。毒性に対してそういうまとめの文章が必要かどうかというあたりです。後では出てくるのですけれども。

○横平専門委員 判断が難しいです。なぜかという、これはADIの設定につながっていくのですね。

○梅村座長 そういうことです。

○横平専門委員 その場合には、毒性だけで機械的に算出していくと。

○梅村座長 違って、毒性のほうだとNOAELを出していくことになります。

○横平専門委員 NOAELであれば、まとめをつくってもいいかもしれません。何せ散逸している印象があるので、まとめがどこかではあったほうがいいと思います。

○梅村座長 ほかに毒性の先生たちはいかがですか。

石塚先生、いかがですか。

○石塚専門委員 簡単なまとめがあるといいかなと思います。

○梅村座長 ほかによろしいですか。私の印象は絶対必要だと思っているのだけれども、毒性のまとめがあったほうがいいのではないかなと思うのです。本当は今日そこまで議論したかったのですけれども、そんなことを言ったら大変なことになってしまいそうなので。ということは、逆に言うと、いろいろまだちゃんと議論しておく場所を、評価の前にみんな整理しておいたほうがいいのではないかなと思うのです。なので、その方針でよろしいですかね。

そうすると、次回、毒性のまとめのあたりから入っていくことになると思うのですが、

どうしますか。本当はもうちょっとやりたかったのですけれども、座長不手際で時間が延びてしまいまして、今日はここまでにしたいと思います。

ここまででまとめて何か言っておきたいこととかはございますか。まとめのところで全体として何かあれば。

もしなければ、今回は、L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸についての調査審議はこれまでにしたいと思います。

本日の審議で修正、追加があった点も含めて、次回以降、引き続きの調査審議をすることとしたいと思いますが、いかがですか。よろしいですか。

○下位課長補佐 必要な資料の整理ができ次第、改めて御審議をいただきたいと考えております。よろしくお願ひいたします。

○梅村座長 分かりました。

その他、ございませんか。全般を通じてでも結構ですけれども、何かございましたらお願ひいたします。よろしいでしょうか。

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。

議事3には行きませんでした。次回以降ということで、事務局から次回の予定等について何かありますか。

○下位課長補佐 次回会合は、日程が決まり次第、御連絡させていただきます。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第174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。