

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 143 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成27年7月10日（金） 14:00～16:35

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 次亜臭素酸水に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

梅村座長、穂山専門委員、石井専門委員、石塚専門委員、
伊藤専門委員、今井田専門委員、宇佐見専門委員、久保田専門委員、
高橋専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、
北條専門委員、森田専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

佐藤専門参考人、高須専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員長、山添委員、熊谷委員、吉田委員、堀口委員

(事務局)

姫田事務局長、東條事務局次長、高崎評価調整官、
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 次亜臭素酸水概要書

資料 2 添加物評価書「次亜臭素酸水」(案)

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第143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、14名の専門委員に御出席をいただいております。宇佐見専門委員は3時半ごろ到着予定と御連絡をいただいております。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をいただいております。なお、祖父江専門委員、中江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143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、事務局から配布資料の確認と「食品安全委員会における調査審議方法等について」（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○高橋課長補佐 資料の確認の前に、7月1日付で食品安全委員会委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

食品安全委員会委員長に就任いたしました佐藤洋委員長でございます。

○佐藤委員長 佐藤でございます。このたび委員長をお引き受けすることになりました。先生方には、これまでも増してよろしくお願ひいたします。

○高橋課長補佐 続きまして、委員長代理に再任となりました山添康委員長代理でございます。

○山添委員 山添でございます。引き続き、皆様、よろしくお願い申し上げます。

○高橋課長補佐 続きまして、引き続き委員を務めます熊谷進委員でございます。

○熊谷委員 熊谷でございます。引き続きよろしくお願いいたします。

○高橋課長補佐 続きまして、新たに委員に就任いたしました吉田緑委員でございます。

○吉田委員 新任の吉田でございます。出身は獣医で、専門は毒性学、特に毒性病理学でございます。どうぞ先生方、御高配のほどよろしくお願いいたします。

○高橋課長補佐 続きまして、新たに委員に就任いたしました堀口逸子委員でございます。

○堀口委員 こんにちは、堀口です。コミュニケーションを中心にやっておりますので、専門は違うのですけれども、消費者の方々にはわかりやすく評価書などを伝えていくにはどうしたらいいかというようなことを考えるために参加させていただいております。どうぞよろしくお願いいたします。

○高橋課長補佐 また、このほか、本日は欠席でございますが、石井克枝委員と村田容常委員が再任となっております。

それでは、資料の御確認をお願いいたします。議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料1「次亜臭素酸水概要書」。

資料2「添加物評価書『次亜臭素酸水』（案）」。

また、塚本専門委員からいただきました論文について、机上配布資料1、2としてございます。

資料につきましては、以上でございます。不足等はございませんでしょうか。

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

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

以上でございます。

○梅村座長 提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

それでは、議事に入りたいと思います。

まず、議事の（1）「次亜臭素酸水に係る食品健康影響評価について」です。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、まず、評価書（案）の御説明の前に、本日の専門調査会より新たに御用意させていただきましたタブレットについて簡単に御説明をさせていただきます。

御存じのとおり、これまで調査会では、食品健康影響評価を審議していただくにあたり、毎回、参考文献等を紙媒体で準備しておりました。今年度より、食品安全委員会として、タブレットを利用したペーパーレス会議の実施に取り組むこととなり、試行的ではありますが、まずは参考文献等の資料をタブレットにてごらんいただくことにいたしました。本日、先生方に御使用いただきまして、使い勝手等、御意見ございましたら、会議の後でも結構ですので、お聞かせいただければと思います。

今のタブレットの状態では、一台一台が独立した形になっておりますが、今後は、システムを導入して、会議室内のタブレット全てで同じ画面を見ることができるようにするなどの利便性向上にも取り組んでいく予定でございます。

何か御不明な点はございますでしょうか。

なお、従来どおり紙媒体も用意しておりますので、もし必要であればお申しつけください。よろしく願いいたします。

○鹿田係長 それでは、御説明いたします。お手元の参考文献につきまして、PDFファイルの1枚目の右肩に「マスキング」と記載があるものにつきましては、要請者等の知的財産等に係る情報であり、その全部が一般には非開示となっております。

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

なお、電子データ、紙媒体上では、全体がマスキングであることから、グレーのマスキングはしておらず、ファイル1枚目の右肩に四角囲みで「マスキング」と記載しているものでございます。

それでは、評価書（案）について御説明させていただきます。資料2、評価書（案）をお願いいたします。

審議の経緯について御説明させていただきます。2ページをお願いいたします。本年6月に厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請がございました。添加物専門調査会では今回初めて御審議いただく品目でございます。

それでは、概要について御説明いたします。5ページをごらんください。10行目の図1に、今回の審議対象である次亜臭素酸水の生成について化学式を記載しております。左側に記載がございますDBDMH、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントインを加水分解することによりまして、右側の式にあるHOBr（次亜臭素酸）とDMH（ジメチルヒダントイン）が生成されます。この図1でHOBrと記載のあるものが、今回審議対象となる有効成分である次亜臭素酸でございます。

「1. 用途」につきましては、14ページにあるように、殺菌料として用いられるとされております。

「3. 分子式」についてでございます。今回、厚生労働省より諮問を受けた際の化学式は「BrHO」との記載がございましたが、こちらにつきまして先生方より御意見を頂戴しておりまして、その結果を5ページから7ページにかけて記載させていただいております。本評価書（案）においては、7ページの2行目に記載があるとおり「HOBr」として記載をさせていただいております。

「4. 分子量」「5. 性状」につきましては、記載のとおりでございます。

続きまして、「6. 安定性」でございます。7ページの20行目「(1) 次亜臭素酸水の安定性」について御説明させていただきます。8ページ、2行目からでございます。指定等要請者によれば、次亜臭素酸の安定性試験が実施されておりまして、原材料であるDBDMHから発生した次亜臭素酸の有効臭素濃度の経時的な変化が測定されております。室温下38時間後でも添加物として次亜臭素酸水を用いる場合の安定性については問題ないことが示されているとのことです。

また、同時に生成されますDMHについては、次亜臭素酸水中において反応を示さないとされております。

なお、ここで用いられます有効臭素と臭素につきまして、佐藤専門参考人より解説をいただきましたので、その旨記載しております。

続きまして、「(2) 食肉中での安定性」、8ページの11行目からでございます。指定等要請者によりまして、次亜臭素酸水の殺菌作用は酸化作用によるものであり、食肉を次亜臭素酸水で処理すると、食肉表面の有機物の存在によって、次亜臭素酸水は、速やか臭化物に分解するとされております。

なお、この臭化物との用語につきまして、7ページの四角囲みに佐藤専門参考人より御意見を頂戴しておりますように、この評価書の中では臭化物という単語を酸化数がマイナス1である臭素の化合物の意味として用いさせていただいております。したがって、最終食品である食肉中には非活性の臭化物及びDMHが残留する可能性があると言われております。

続きまして、原材料であるDBDMHについてです。2008年のFAO/WHOの合同専門家会議におきまして、DBDMHは水又は熱で分解されるため、摂取時において食肉中に存在しないとされておりまして。

続きまして、「7. 不純物、副生成物」について御説明させていただきます。9ページの4行目でございます。まず、不純物として臭化ナトリウムを記載しております。次亜臭素酸水の原料であるDBDMHそのものについても、不純物として最大で2%程度の臭化ナトリウムが含まれる可能性があるとしてされておりまして。

続きまして、副生成物でございます。まず、トリハロメタンでございますが、FAO/WHOによりますと、DBDMHをと体洗浄に用いた場合、DMH及び臭化物のほか、トリハロメタンが残留する可能性があるとしてされておりまして。これらのトリハロメタンの生成はと体洗浄時に用いられた水道水とDBDMHの作用に関係があるとされておりまして。

続きまして、臭素酸でございます。FAO/WHOによれば、臭素酸が生成する可能性があるとしておりまして、臭素酸は強力な酸化剤であるので、喫食時には残留しないとされておりまして。

なお、臭素酸の生成機構につきまして、指定等要請者より説明がなされておりまして、FAO/WHOの評価書に発生機序の記載がないことから、評価書の記載の有無につきまして、専門家の先生方に御判断をいただいております。

続きまして、10ページの脂肪酸プロファイルについて御説明させていただきます。

10ページ、4行目、次亜臭素酸が食肉表面に接触することで、その食肉表面の脂質を酸化又はハロゲン化する可能性があるとしてされておりまして。

それに関して、FCNの知見を引用しております。FCNの説明につきましては、11ページの脚注4に記載がございます。FCNは米国の制度でございます。

まず、脂肪酸プロファイルでございますが、FCN792によれば、次亜臭素酸300 ppmを用いた試験において、脂肪酸プロファイルではコントロールとほぼ同等であったとされておりまして。

続きまして、別のFCN通知を用いて、脂肪酸プロファイルに係る推測の知見がございます。FCN334、これは今回の審議対象品目ではなく、亜塩素酸塩でございますが、亜塩素酸塩及び塩素処理による酸化の影響について測定を行ったものでございます。

その結果として、家きんの皮膚及び筋肉に対する影響は調理による酸化の影響のほうが大きいと結論されておりまして。

14行目以降でございますが、次亜塩素酸と次亜臭素酸の酸化還元電位がほぼ同一であることから、次亜臭素酸を家きん処理場の冷却水に使用した場合の新鮮家きん肉中に生じる可能性のある脂質酸化物の量は塩素処理を行った場合とほぼ同様と考えられ、調理時の加熱により生じる酸化物量と比べ、大きな影響はないと判断されているとされておりまして。

27行目でございますが、これまで食肉又は家きん肉に用いる複数の殺菌剤の評価の中で、脂肪酸プロファイルの有意な変化は見られておらず、脂肪酸プロファイルへの影響はない

ものと判断されるとされております。

12ページの1行目以降でございますが、次亜臭素酸水は食肉表面に接触することで、その食肉表面の脂質を酸化又はハロゲン化する可能性があります。脂質酸化物の量は、調理時の加熱により生じる酸化物量と比べるとわずかであり、脂肪酸プロファイルへの影響はないとされております。

次亜臭素酸水の製造方法につきましては、記載のとおりでございます。

続きまして、「9. 我が国及び諸外国における使用状況」について御説明をさせていただきます。12ページ、10行目以降でございます。我が国においては、添加物としての次亜臭素酸水は未指定でございます。

続きまして、「(2) 諸外国における使用状況」でございますが、15行目、米国においては食肉の加工助剤として、同様に、23行目、カナダにおいても食肉の加工助剤として用いられております。また、13ページの8行目、オーストラリア・ニュージーランドでは、加工助剤として全ての食品への使用が認められております。欧州においては、17行目ですが、次亜臭素酸水及びDBDMHの食品への使用は認められていないとされております。

続きまして、「10. 国際機関等における評価」でございます。25行目、添加物「次亜臭素酸水」、DBDMH、臭化物、DMHの評価は行われておりませんが、13ページの29行目から14ページの19行目にかけて、トリハロメタンであるBDCM、DBCM、ブロモホルム、臭素酸についてTDIが設定され、また、臭素酸については、発がん性を指標とした場合の発がんリスクユニットについても設定がございます。

続きまして、「(2) 国際機関における評価」、21行目以降でございます。

FAO/WHOの評価がございます。27行目以降ですが、DBDMHは水中や熱で分解し、残留しないことから、DBDMHとしての評価はなされず、分解物であるDMH、生成される可能性のあるトリハロメタン及び臭素酸について評価がなされております。それぞれについて詳細な結果を14ページの32行目から15ページの21行目にかけて、DMH、BDCM、DBCM、ブロモホルムについて記載させていただいております。なお、どれにつきましても、ヒトへの健康上の懸念になる可能性は極めて低いとされております。

また、臭素酸の評価でございますが、少し戻っていただきまして、9ページの18行目「(2) 副生成物」の「② 臭素酸」で、先ほど御説明させていただいたところではございますが、喫食時には残留しないとされておりますので、今後その旨追記させていただきます。

JMPRの評価でございますが、臭化物のADIとして0～1 mg/kg体重/日を勧告しております。

続きまして、「(3) 米国における評価」でございます。28行目、米国環境保護庁は、DBDMH、DMHを含むハロヒダントイン類につきまして評価を行っておりまして、36行目、cPADという値で評価しております。脚注にcPADの説明がございます。ADIとほぼ同様のものと考えていただいて結構でございます。0～3 mg/kg体重/日と、生殖時期にある

女性に対しても0~1 mg/kg体重/日と設定されております。

「(4) オーストラリア・ニュージーランドにおける評価」については、記載のとおりでございます。

「(5) 欧州における評価」でございますが、16行目、EFSAについては、DMH及び臭化物のいずれについても評価は行っておりません。

「1 1. 評価要請の経緯」は、記載のとおりでございます。

16ページの28行目「1 2. 添加物指定の概要」につきましても、記載のとおりでございます。なお、こちらの使用基準案につきまして、佐藤専門参考人より文言の御示唆をいただいておりますので、その旨、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えさせていただければと思います。

品目の概要の御説明につきましては以上でございます。少し長くなりましたが、御審議のほどよろしく願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、品目の概要について担当の先生に御説明いただきたいのですが、少し長いので幾つかに分けて御説明いただければと思います。まず、用途から7ページの19行目の性状のところまで、一度そこで区切っていただければと思います。

穠山先生、よろしく申し上げます。

○穠山専門委員 今の事務局の御説明で問題ないと思いますけれども、化学式に関しましては、各先生方から意見を述べられていますが、IUPACの書き方の基本原理で、電気的に陽性なものは前、陰性なものは後という向きの化学式の命名原理がありますので、それに従うとHOBrになります。FAO/WHOの評価書でもHOBrという書き方をしていますので、国際的整合性の観点からするとHOBrがいいのではないかと思います。

ただ、我が国では、次亜塩素酸ナトリウムとかはHClOとClを先に書いていますので、それに従うとHBrOになるのではないかと思います。しかし、国際的整合性の観点からするとHOBrがよいのではないかと考えております。

○梅村座長 ありがとうございます。

久保田先生。

○久保田専門委員 それで特にコメントございません。

○梅村座長 佐藤先生から長目のコメントもいただいているので、少し御説明いただけますか。

○佐藤専門参考人 今、穠山専門委員からお話があったとおりです。次亜臭素酸や、久保田専門委員がご指摘された次亜塩素酸水はオキシ酸に含まれます。オキシ酸は、昔から使われており、IUPAC命名法よりも以前から命名のルールがあつて、それは今も使用されています。一方、IUPACの命名法では体系的な命名法が推奨されており、それによると、HOBrとなりますが、どちらを使ってもよいと思います。国際的ということでしたらHOBrでよろしいのではないのでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。命名するところ以外の部分については特にございませんか。よろしいですか。

ほかに委員の先生方で御意見ございますか。よろしいですか。

では、一応このIUPACの原則に従った書き方に直すということでいきたいと思います。よろしいでしょうか。

次に、安定性のところですか。安定性から不純物のところまで行けますか。10ページの1行目までですね。脂肪酸プロファイルの手前まで、穠山先生、よろしく願います。

○穠山専門委員 文章の構成のところである程度は意見を言って、直っているのだからしては特にコメントはありません。

○梅村座長 久保田先生、いかがでしょうか。

○久保田専門委員 これで結構です。

○梅村座長 佐藤先生。

○佐藤専門参考人 安定性のところで、今回、臭化物というのが、もともと臭化物イオンを含む化合物とたしか概要書のほうに書かれていたのですけれども、それだと少し意味がわからないということで、酸化数がマイナス1である臭素の化合物としました。臭化物イオンが酸化数マイナス1なのですけれども、それとあと臭化ナトリウム等の塩化合物も酸化数がマイナス1である臭素の化合物の中に入りますので、一般的には肉の表面で臭化物になるといえばイオンではなくて塩の状態、後ろのほうの摂取量とか残留量の調査のところではイオンクロマトグラフィーで測定するのは塩ではなくてイオンなので、そこは臭化物と書いてあれば臭化物イオンととっていただくといいのではないかと思います。

定量法につきましては、ここでもう一つ言葉として有効臭素濃度というのと、ただの臭素濃度というのは測定方法がそもそも違います。計算式は余り気にされなくてもいいと思いますが、言葉の使い方として、ただの臭素と有効臭素というのは違いますということだけ何となく頭に入れていただければいいかと思います。

以上です。

○梅村座長 臭化物と書いておいて、それはこういう意味だという記載は、これは別に混乱は招かないですか。大丈夫ですか。

○佐藤専門参考人 大丈夫。皆さん、どうでしょうか。

○梅村座長 このあたりはどうですか。よろしいですね。ありがとうございます。

そうすると、その次、不純物と副生成物のところについては、不純物として臭化ナトリウム、副生成物としてトリハロメタンと臭素酸を挙げるということは、これでよろしいのですか。

○穠山専門委員 分け方ということですか。臭化ナトリウムはどうしても入ってしまうということで、副生成物のトリハロメタンは通常入ってはいけないものなので、こういう書き方になっているかと思います。

○梅村座長 これは、そもそもはと体洗浄というところの話なのですね。でも、今回の添

加物の使用状況の中でも副生成物として出てくる可能性があるということなのですか。

○ 穂山専門委員 そうです。一応、海外の評価書ではトリハロメタンの残留を調べております。あと臭素酸ですか。

○ 梅村座長 その臭素酸の生成機構について、10ページの四角囲みに記載がありますが、これは誰が書いてくれたの。

○ 鹿田係長 10ページの四角囲みの中の点線の囲みにつきましては、指定等要請者より発生機構についての記載があったものでございます。この内容を評価書案に記載するかどうかについては、久保田専門委員と佐藤専門参考人より、FAO/WHOに記載がないことから、特段評価書案には記載の必要はないのではないかといただいているところでございます。

○ 梅村座長 指定等要請者からこのような四角囲みの説明があったけれども、FAO/WHOのほうではこの記載はないので、こちらの評価書ではどうしようということですが、久保田先生は要らないと。

○ 久保田専門委員 よろしいのではないかと思います。余りいろいろなことが入ってくるよりは、特に問題になった場合には必要だと思いましたがけれども、ここでの記載のレベルでしたら要らないのではないかと判断いたしました。

○ 梅村座長 佐藤先生も同意見でしょうか。

○ 佐藤専門参考人 はい。こちらの反応機構を見ていただくと、オゾンによる酸化反応とか、紫外線とか、結局実際にと体洗浄のところで起こるのではなくて、別のところではこういう反応で起こりますという例なので、評価書では不要かと思いました。

○ 梅村座長 穂山先生、よろしいですか。

○ 穂山専門委員 教科書レベルの話ですが、評価書に必要かどうかというのは私は判断できないのですけれども、先生方が必要ないということであれば、よろしいかと思います。

○ 梅村座長 ほかの委員の先生で何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

一応、久保田先生、佐藤先生からは記載の必要がないだろうということだったので、記載をしないという方向で行きたいと思っております。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、脂肪酸プロファイルから最後まで行きましょうか。安全性の手前まで、17ページの5行目までです。

どうぞ。

○ 森田専門委員 基本的なこと申しわけないのですけれども、副生成物のトリハロメタンのところに「トリハロメタン（ブロモジクロロメタン、ジブロモクロロメタン及びブロモホルム）ば残留する可能性がある」と書いてありまして、実は後の残留量の測定の際にクロロホルムが検出されたというデータが出ているのですけれども、これは関係がないとみなしていいのでしょうか。それとも、やはり不純物的なものとして測定されたと考えたほうがよろしいのでしょうか。

○ 梅村座長 クロロホルムが出たというのは何ページのところですか。残留のところでは

ね。73ページの「最終食品への残留」の中ですか。

○森田専門委員 77ページのトリハロメタンのところからずっとありまして、この評価書の中には記載がないのですけれども、79ページ「④ 食鳥処理後の冷却水中の濃度」というところでクロロホルムが検出されたというような記載がございまして、これはどう考えればいいのかというところを教えてくださいと思います。

○森田専門委員 79ページの「④」で、概要書だと77ページになります。

○梅村座長 「10)」のところですか。

○森田専門委員 はい。77ページの「10)」の鶏肉のほうです。冷却水処理したときにクロロホルムが検出された部分もあるようなのですけれども、これは今回、無視していいものかどうかはわからなかったのです。

○穂山専門委員 この参考の133の論文によれば、DBDMHで処理した場合、HOBrができますけれども、そこから臭素化、トリハロメタンはできる可能性があります、クロロホルムだと全部クロルですね。クロロホルムは、DBDMH処理由来ではないのではないかと思います。

○森田専門委員 そういうことで考えればよろしいということですか。

○梅村座長 そうすると何由来になるのですか。水道水とかということですか。

○穂山専門委員 水道水ですかね。もう一回133の論文を読みますが、これは余り詳しく書いていないようなのです。

○森田専門委員 そうなのです。結果だけぼんと書いてあって、なぜこのときだけクロロホルムが出てきているのかよくわからなかったのです。

○梅村座長 その辺を確認いただいて、森田先生がおっしゃっているのは、9ページの副生成物のトリハロメタンの中の例示にクロロホルムが入るのかどうかということですね。

○森田専門委員 そうですね。もしくは副生成物ではなくて不純物かもしれないですが。

○梅村座長 そのあたりを確認いただけますか。

○穂山専門委員 確認してみます。

○梅村座長 ほかにございますか。よろしいですか。

その先、脂肪酸プロファイルから最後までなのですけれども、このあたりはいかがでしょう。御担当の先生、何か追加、あるいは詳しく説明いただけるのであれば。

○穂山専門委員 ほぼよろしいかと思います。11ページの「② 脂肪酸プロファイルに係る推測」ですけれども、ここはこの評価書の中で亜塩素酸塩を例に述べているのです。それで、次亜塩素酸と次亜臭素酸の酸化還元電位が同じであるということから、調理時の加熱により生じる酸化物量と比べ、大きな影響はないと判断しているという話であります。ハロゲン化に関しても、多分、臭素が有機物と反応して、脂肪酸と反応して化合物に変化するのではないかと、ハロゲン化が起こるのではないかとという予測をしているのですけれども、この説明でいいのか少し不安な感じがします。ただ、この記述しかないのです。

○梅村座長 というのは、FDAの記述を持ってきたということですね。

○ 穂山専門委員　そうです。

○ 梅村座長　久保田先生、何かコメントございますか。

○ 久保田専門委員　何かあるのかもしれないけれども、こちらでは一般的に、脂肪酸を調理したときにいろな分解が起こる、そのほうがずっと大きいということで、この影響が少ないとここでは判断されているので、それはそれでよろしいのではないかと私も思いましたので、それ以上のコメントはできません。

○ 梅村座長　佐藤先生、少しコメントいただいでいて、つまり、FCN792というのは次亜臭素酸についてのものなのだけれども、FCN 334は実際は次亜塩素酸塩に関する記述で、ただ、FDAはそれを使って、次亜臭素酸に対してこの推測を入れてきたのですね。その点の御意見だったと思うのですけれども。

○ 佐藤専門参考人　もともと次亜塩素酸のほうの文章がすごく詳しくて、次亜臭素酸に対する記載が弱かったなので、そこははっきり書き分けたほうがいいのではないですかということで指摘しております、そのように先に次亜臭素酸に関して書いていただいでいるので、この書き方で私はよいかと思います。

○ 梅村座長　それは、この「プロファイルに係る推測」という言葉がそういう意味だということなのですか。

○ 佐藤専門参考人　そういうことです。

○ 梅村座長　どうでしょうか。ほかの委員の先生方、何かコメントございますか。一応FDAの記載に沿った形で記載したのですが、実際の次亜臭素酸に係るものはFCN792で、FCN334は亜塩素酸塩に関するものなのです。今、佐藤先生からも御説明ありましたけれども、記載が非常に少なくなってしまうので、実際にFDAも後ろに次亜塩素酸の話をつけているので、それに倣って記載しようということなのですが、その違いをちゃんと区別しようということで「①」「②」という形で、「②」のほうには推測という言葉をつけたということなのです。どうでしょうか。よろしいですか。

それでは、この記載でいきたいと思います。

どうぞ、山添先生。

○ 山添委員　確認だけなのですが、11ページの29行目で「次亜臭素酸で認められた所見は偶発性のもので」と書いてあるのですが、この所見というのはこの文章だけを読むと何を指しているのかははっきりしないような気がするのです。それは本文に書き足す必要性があるのかなのか、その辺のところをお伺いしたいです。

○ 梅村座長　穂山先生、いかがでしょうか。

山添先生がおっしゃっているのは、29行目の「次亜臭素酸で認められた所見」とは一体何なのだという話ですね。

○ 山添委員　そうです。

○ 梅村座長　久保田先生、どうぞ。

○ 久保田専門委員　これは10ページの9行目のリノレイン酸が減ったということの意味

して、それがほかのところではないのに、これが今回だけあった。そして、一般に今までの次亜塩素酸とかそういうものでもないのに、これは偶発的ではないかと、ここの部分を指していると思うのです。

○梅村座長 それでよろしいのでしょうか。

○穂山専門委員 多分そうです。久保田先生のおっしゃるとおりです。

○梅村座長 そうすると、少しこの書き方は確かにわかりにくい。結局、27行目からはまとめの部分になっているわけですね。どうしましょうか。

どうぞ。

○高橋課長補佐 先ほど佐藤先生がおっしゃったように、構成につきましては、FCN792を先に持ってきて、FCN334を後にしておりますが、再度文献を確認し、段落構成も含めて、書き方がわかりやすくなるように担当の先生と相談させていただくというのでもよろしいですか。

○梅村座長 結構です。ただ、27行目から31行目みたいなまとめの文章を入れるということはどうするのですか。「まとめ」とは書かないですね。

○高橋課長補佐 次の項目で対象物質を御議論いただくと思うのですが、その部分で何か書けるかどうかも含めて担当の先生と相談させていただきたいと思います。

○梅村座長 わかりました。では、よろしくお願いします。

諸外国の使用状況等まで、国際機関における評価もありまして、17ページの5行目までですけれども、特に担当の先生方からは大きなコメントはいただいているのですが、ほかの委員の先生方で何か御質問は。

どうぞ、今井田先生。

○今井田専門委員 12ページの「8. 製造方法等」というところの書き方のことで少し気になるのですけれども、12ページの7行目です。この添加物云々は、専用の機器を用いて、一定量を水に溶解して製造されるという表現があるのですね。専用の機器を用いてというと、何か特定の社の特定の機械を用いたものしか添加物として認めないようにとれなくもありません。この表現ではなくて、概要書の17ページに「(2) 製造方法」というところがあって、「専用の機器(次亜臭素酸発生・添加装置)を用いて」とある、この括弧書きの表現のほうがわかりやすいし、特定の機器だということを指定しないわけで、誤解を生まないような気がするのですけれども、いかがですか。

○梅村座長 どうでしょうか。久保田先生。

○久保田専門委員 151というところにも書いてありますから、括弧して「次亜塩素酸発生・添加装置」というのを入れたらよろしいと思います。

○梅村座長 それでよろしいですか。

どうぞ。

○高橋課長補佐 または、機器に関して特に記載の必要がないようでしたら、機器については記載せず、次亜臭素酸水は、DBDMHの一定量を水に溶解して製造されると、簡潔に

記載いただく方法もあるかとは思いますが。

○梅村座長 それでよろしいですか。

○久保田専門委員 よろしいと思います。

○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。

よろしいですか、穠山先生。

○穠山専門委員 それでよろしいかと思えます。

○梅村座長 ほかにそのあたりはいいですか。概要書のほうではDBDMHの製造方法まで書いてあるのですが、これを今回は事務局判断で省いたのですが、そのあたりもよろしいですか。よろしいですね。わかりました。ありがとうございます。

それでは、「安全性に係る知見の概要」の手前まで行ったということで、ここまで品目の概要全体について何か御質問等ございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、引き続き「安全性に係る知見の概要」に行くのですが、体内動態に入る前に事務局から説明があるのですね。お願いします。

○鹿田係長 体内動態の御審議の前に、評価対象物質につきまして御議論いただければと思います。資料2の17ページをごらんください。

まず、誤記についておわび申し上げます。四角囲みの2行目です。「そのもの又は次亜塩素酸」となっておりますが、「次亜臭素酸を被験物質とした」が正しい表記でございます。本文の10行目についても同様の修正がございまして、「次亜臭素酸についての知見は提出されなかった」ということとございます。資料に不備がありまして、申しわけございません。

それでは、評価の対象物質について説明させていただきます。四角囲みの記載がございますように、添加物「次亜臭素酸水」そのもの又は次亜臭素酸を被験物質とした試験成績というものは提出されておられません。そこで、安全性（体内動態、毒性）の試験の評価にあたりまして、評価の対象となる物質の特定について、御審議いただければと思います。

先ほど御審議いただきましたように、品目の概要の記載や性状、安定性に係る知見より、添加物「次亜臭素酸水」の安全性を検討するにあたりまして、以下の物質が評価の対象となると考えられます。また、添加物「次亜臭素酸水」の使用基準案では、食肉の表面殺菌の目的以外に使用してはならないとされております。指定等要請者によれば、食肉中での安定性に係る知見では、食肉を次亜臭素酸水で処理すると、食肉表面の有機物の存在により次亜臭素酸は速やかに臭化物に分解するとされているとございます。あた原料DBDMHから次亜臭素酸水を生成する際にできます副生成物であるDMH及び臭化物につきまして、指定等要請者より試験成績が提出されております。

先ほどの副生成物のところで御議論いただきましたトリハロメタン及び臭素酸につきましては、食品安全委員会が2008年、2009年にかけて評価しており、指定等要請者により、それ以降新たな知見は認められなかったとされております。

また、次亜臭素酸水の原料であるDBDMHにつきましても、アレルギー性の試験が提出されております。

そこで、添加物「次亜臭素酸水」の安全性を検討するにあたりまして、DMH、臭化物及び次亜臭素酸水の原料であるDBDMHに関する試験成績を参照することで問題ないか、御議論いただければと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○梅村座長 今、事務局から説明がありましたように、この添加物「次亜臭素酸水」の評価にあたって実際どの物質を評価するのかということです。というのは、次亜臭素酸自身は肉の表面で分解されて、認められなくなるということなので、実際に残ったもの、あるいはその原料になっているもの、つまりDMHと臭化物及び次亜臭素酸水の原料であるDBDMHに関する試験成績をもとに評価するということが今回の提案なのですが、いかがでしょうか。何か御意見ございますでしょうか。

頭金先生。

○頭金専門委員 DMHと臭化物については残留する可能性がありますので、これを対象にするということでもよろしいかと思えます。それから、その原料のDBDMHにつきましても、加工するプロセスによって食肉中にはほとんど存在しないとされており、FAOの評価書などでは前提としています。したがって、これを含めるかどうかは議論のあるところかと思えますけれども、アレルギー性の試験成績が提出されているということですので、評価してもよろしいのではないかと思えます。

○梅村座長 このDBDMH自身、残ってくる可能性はあるのですか。

○頭金専門委員 これは、先ほど評価されました8ページの10行目「(2)食肉中での安定性」の「②」でと体洗浄に用いた場合の評価がなされておりまして、「DBDMHは、水又は熱で分解されるため、摂食時において食肉中に存在しないとされている」とされています。

○梅村座長 そのあたり、まず、DBDMHを評価の対象物質に含めるというあたりはどのような考え方でいけばいいのですか。DBDMHについては、このアレルギー性の試験成績以外はないのですか。

○高橋課長補佐 要請者からの提出はございません。

○梅村座長 そうなると、このアレルギー性の試験を加えるかどうかということですね。そのあたりはどうでしょうか。つまり、次亜臭素酸そのものは消えてしまうから評価せずに残ったものを評価すると言っておいて、片や、DBDMHは残らないと言っているのに今度は評価に使う、アレルギー性のデータがあるからそれも加えるというのは、何となくそれでいいのかというところはあるのです。

どうぞ。

○鹿田係長 評価書(案)の71ページにDBDMHの知見がございまして、原案としては参考資料ということで記載をいただいておりますが、こちらにつきましても、記載の必要があるかどうかをお願いいたします。

○梅村座長 どうぞ。

○穂山専門委員 これは皮膚感作性試験なのですけれども、製造する人がDBDMHを取り扱う際の安全性ということでやられているのではないかと思います。だから、添加物としての経口で摂取したときのアレルギー性ではないと考えられます。

○梅村座長 そうすると、次亜臭素酸自身も、そういう立場からいけば触れる可能性もあるわけですね。位置づけは同じなのですね。つまり、私が少し疑問に思ったのは、片方が残留しないからと評価から外して、片方も残留しないと言っているのに評価に出してくるのがおかしいのではないかと思ったのです。穂山先生がおっしゃるように、そうすると完全にそれは参考資料ですね。そのあたりは誤解がないような書きぶりにしたほうがいいのではないかと思います。

○高橋課長補佐 DBDMHの知見については、掲載するのであれば参考扱いとし、不要であれば記載しないということかと思いますが、現在の評価書案では参考としています。

○梅村座長 そうすると、17ページの書き方で、つまり、どれを対象物質にするかという中に挙げてしまうのは問題かと思いますが。

○高橋課長補佐 わかりました。載せるとしても参考資料となりますので、この冒頭の17ページには記載しないということでしょうか。

○梅村座長 私が言いたかったのはそういうことです。そのあたりはどうでしょうか。アレルギー性の話をするときにも、穂山先生がおっしゃったような想定の中での話であることを誤解なきように書いていかないと矛盾してしまうかと思いますが。そのあたりは少し工夫をしていくということで、そうすると、やはり17ページの12行目からの記載は少し問題があるかもしれないので、ここからはDBDMHを外すということによろしいですか。では、そういう形でここを修文させていただければと思います。

それでは、引き続き、体内動態のほうを事務局、お願いします。

○鹿田係長 御審議ありがとうございました。

それでは、今、御審議いただきました方針に沿って、今後、安全性に係る知見を御説明させていただきます。

まず「1. 体内動態」、17ページの19行目以降でございます。DMH、臭化物について、それぞれ試験が実施されておりまして、DMHにつきましては、18ページの1行目から、ラットを使った吸収、分布、代謝及び排泄の試験が2つ実施されております。

まとめにつきましても、19ページの11行目以降に、体内動態のまとめとして「DMHは速やかに吸収され、代謝を受けず未変化体のまま主に尿中に排泄されると考えられる」といただいております。

続きまして、臭化物につきましては、19ページの15行目以降で、マウスにおける吸収、分布及び排泄試験、また、20ページの3行目から、ラットにおける吸収、分布、代謝試験が実施されておりまして、ラットにつきましては3種類の試験が実施されております。

まとめといたしまして、21ページの12行目より、臭化物につきましては「血中に長くと

どまり、一部は中枢神経系及び、甲状腺に蓄積したが、組織内濃度は血中濃度より低かった。臭化物は胎盤を通過し、母動物から胎仔へと移行した。塩化物摂取量は臭化物の吸収速度に影響し、食餌中の塩化物濃度が低いほど臭化物の吸収速度が速くなると考えられた」といただいております。

御審議よろしく願いいたします。

○梅村座長 それでは、体内動態を担当の頭金先生、お願いします。

○頭金専門委員 先ほどの評価対象物質での議論で、DMHと臭化物を対象にするということですので、それぞれについての体内動態の試験結果が掲載されています。副生成物でありますDMHにつきましては、ラットの試験が2本掲載されておりまして、両方の結果をあわせると、DMHそのものは速やかに吸収され、代謝をほとんど受けずに、大半が未変化体のまま尿中に排泄されるということが2つの試験から示されております。

一方の臭化物につきましては、「①」の試験でマウス、「②」の試験でラットの試験が3つ出されています。まず、マウスの「①」の試験では蓄積性について述べられておりまして、胎盤を通過するというのと、中枢神経系と甲状腺に比較的蓄積性があるということです。

また、20ページの「②」のラットの試験ですけれども、これは塩化ナトリウムの摂取による臭化物の吸収の違いということ調べている試験でありまして、結論といたしましては、先ほどまとめのところでもありましたけれども、塩化物の摂取量が臭化物の吸収速度に影響をして、食事の塩化物濃度が低いほど臭化物の吸収速度が速くなるという結果がこのラットの試験から示されているということになります。以上を21ページの11行目から「③ まとめ」の中で記載しているといいます。

以上です。

○梅村座長 伊藤先生、お願いします。

○伊藤専門委員 DMHに関しましては、今、頭金先生にお話しいただきましたとおりで全く問題ないと思います。臭化物のほうでコメントが残っているところ、19ページの22行目の下のコメントにつきましては、ほかの大体の文献は投与量が記載されていると思いましたが、もし記載するとしたらこのように記載してはどうかということでコメントさせていただきました。今、下の注釈のほうに入れていただいております。

それから、まとめのところなのですけれども、「塩化物摂取量は臭化物の吸収速度に影響し」ということなのですが、20ページの「②」の「a.」の報告では、臭化ナトリウムを3週間投与した後に塩化ナトリウムの摂取量を変えた実験で、それで血中濃度に差が出ているということで、恐らく吸収はもう終わっていると思いますので、消化管からの吸収に影響を及ぼすということではなくて、腎臓での再吸収を阻害しているということが、「c.」の論文にそのような考察がちらっと出ていまして、その詳細については調べられていないのですけれども、大きく言うと吸収ではなくて、臭化物の排泄に塩化物が影響するということなのかと私は判断したのです。

○梅村座長 その辺、頭金先生はどうなのですか。

○頭金専門委員 吸収率というのは、吸収のフェーズだけに特定する根拠はないと思います。「吸収率」を「吸収」にすればよろしいですか。

○伊藤専門委員 吸収ではなくて、私は排泄にしたほうがいいかと思ひまして。

○梅村座長 この「②」の「c.」の試験もそういう形で、同時に投与しているのではなくて、臭化物を投与してから、何ですか。

○伊藤専門委員 「c.」はたしか同時だったと思うのですけれども。

○梅村座長 そうすると、これは何か吸収を早めているように読めてしまうのですが、そんなことはないですか。吸収も早めるし、排泄も遅くするのではなくて、排泄を遅くするだけなのですか。

○伊藤専門委員 plateauになる時間がという実験で、排泄が遅ければplateauになるのが遅くなりますので、それを言いたいのかなと、この「a.」と「c.」は同じことを言いたい実験なのかと私は思ったのです。

○梅村座長 石井先生、何かございますか。

○石井専門委員 特にございません。

○伊藤専門委員 たしか「c.」の論文のほうに腎臓での再吸収の阻害ということが書かれていまして、コメントが消えてしまっているのかと思うのですけれども。

○梅村座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 そこの文言につきましては、また先生方と相談させていただいて必要であれば修正するというだけでもよろしいですか。

○梅村座長 わかりました。少し事実を確認していただいて、事実に沿った形の記載にさせていただければと思います。

ここまで、体内動態に関して何か御質問ございますか。

「②」のラットの「a.」は括弧書きで「(摂取塩化ナトリウム量による変動)」とあって、「c.」のほうは「ラットにおける吸収、代謝」となっているのですが、これはこれでいいのですか。

どうぞ。

○鹿田係長 「c.」のところで、「a.」の記載にある「(摂取塩化ナトリウム量による変動)」という記載が抜けておりましたので、後ほど追記させていただきます。

○梅村座長 わかりました。

そのほかに、体内動態に関してですが、ここまでで何かございますか。

どうぞ。

○石井専門委員 まとめのところで、21ページ「③」の2行目「中枢神経系及び、甲状腺に蓄積したが」と書いてありますが、組織内濃度は血中濃度より低かったということですので、蓄積というと血中濃度よりも高い濃度が検出されたような印象を与えると思うのです。ですから、中枢神経系及び甲状腺に移行したがとか、そういう言葉にしたほうがよろ

しいのではないかと思います。

○梅村座長 そのあたりはよろしいですか。では、それらの点も含めて、このまとめのところはもう少し事実に忠実な記載の仕方をしていただくということで、ほかにございますか。よろしいですか。

それでは、引き続き、毒性の部分に行きたいと思いますが、事務局から説明してください。

○鹿田係長 以降の毒性につきまして、まず、DMHにつきまして遺伝毒性、急性毒性等を御審議いただきまして、その後、臭化物につきましても同様に御審議いただくような構成としております。

まず、DMHについて御説明させていただきます。遺伝毒性でございます。21ページの一番下の行から、22ページから23ページにかけて、表7としてDMHに関する遺伝毒性の試験成績が記載されております。

23ページの2行目以降にまとめを記載していただいております。DNA損傷、遺伝子突然変異、染色体異常についての*in vitro*の試験及び*in vivo*の染色体異常試験の結果がいずれも陰性であったことから、DMHについては生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断したといただいております。御審議よろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、DMHと臭化物を分けて記載されているということですので、まずDMHのほうからなのですが、遺伝毒性、戸塚先生、お願いします。

○戸塚専門委員 今、事務局で御説明していただいたとおりで特に問題ないと思いますけれども、補足でここに書かれていることをお話ししますと、今回こちらの表7にまとめました試験は、*in vitro*、*in vivo*全て陰性でしたので、結果としては特段問題となるものではないと、結果としては変わらないのですが、文言にいろいろと変更とかがありましたので、その経緯を説明させていただきます。

1つ目は、山田先生からの御指摘で、バクテリア等を用いる場合はよく復帰変異とか前進変異というものがありますので、そういう言葉を記載いたしますけれども、培養細胞等を用いる場合は復帰変異なるものがないので、最初ここに前進突然変異試験というのが書いてあったのですけれども、それは取って、マウスリンフォーマアッセイというアッセイ自体の名前にしたほうがいいのではないかとということで、そこを変えました

それが1点、その部分がちゃんと直っていない部分がありますので、23ページのコラム上から4番目に前進突然変異試験というものが残っておりますので、そこをマウスリンフォーマアッセイ、その上と同じように直していただければと思います。

あとは、ここに書かれているように、メジャーな試験で全て陰性なので。

1つお話しするのを忘れましたけれども、申請書には形質転換試験というものが入っていたのですが、Ames試験とかそれ以外のメジャーな試験で全て陰性でしたので、取り立ててそれをここに引用することはないと判断いたしまして、そちらに関しては抜かすということにいたしました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

山田先生、何か追加のコメントはございますか。

○山田専門委員 戸塚先生に今、言っていただきましたように、私も、同じ試験ですので、もう一つのほうも前進突然変異試験というのは直していただいて、あと、細かいのですけれども、MLAというのを後で使わないのだったら「(MLA)」と書く必要はないと思います。書くのだったら「)」が抜けているというのと、同じところで、用量の1,000にコンマが抜けているという、それだけです。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局、フォローできましたか。

○高橋課長補佐 はい。修正しておらず申しわけありませんでした。修正させていただきます。

○梅村座長 形質転換試験を除いたところはどうですか。

○山田専門委員 形質転換試験は厳密に遺伝毒性試験と言えるかどうかというのは、ほかの調査会でも議論があったように聞いています。実際に形質転換するかどうかを見る試験ですので、参考にならなくはないのですが、特に今回それを入れる必要はないのではないかと思います。

○梅村座長 わかりました。

遺伝毒性のところはどうでしょうか。ほかに何か御質問ございますか。全て陰性だったということで、特に大きな問題はないのですが、書き方の部分と形質転換試験というのを省いたということです。今の山田先生の御説明からすると、純粋な変異原性試験の中に、遺伝毒性の中に入れるかどうかとも問題だというような試験なので、今回は主要な試験がそろっているんで、それだけの記載にとどめたということですが、よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、引き続き、急性毒性以降をお願いします。

○鹿田係長 それでは、急性毒性及び反復投与毒性の御説明をさせていただきます。

23ページの7行目以降、DMHを被験物質とした急性毒性試験が行われておりまして、24ページ、表8にございますように、DMHのLD₅₀が5,000以上とされております。

続きまして、反復投与毒性試験でございます。

まず、亜急性毒性試験でございます。マウス28日間経口投与試験が行われておりまして、13行目のような所見が認められたとされております。

また、20行目に筆者の考察が記載されており、23行目以降にEPAのNOAEL、LOAELの判断が記載されております。

25ページの1行目より、本専門調査会としましては、本試験におけるNOAELを最高用量である50,000 ppmと判断したといただいております。

この試験につきまして、専門委員の先生方より御意見をいただいております。本日は

御欠席でございますが、中江専門委員よりもコメントをいただいております。 続きまして、25ページの6行目以降「(b) マウス28日間経口投与試験」が実施されております。

26ページの6行目に著者のNOAELの判断が記載されておりました、11行目以降に、本専門調査会としては、本試験におけるNOAELを本試験の最高用量である7,000 ppmと判断したといただいております。

続きまして、「(c) マウス90日間経口投与試験」でございます。

27ページの3行目のような所見が認められておりました、18行目に著者によるNOELの判断が記載されております。こちらにつきまして、中江専門委員よりコメントを頂戴しており、評価書の反映が間に合っておらず、口頭での御説明とさせていただきますが、中江専門委員の追加のコメントといたしまして、「50,000 ppmにおける副腎の変化が対照群を含む全群で同様の頻度で起こっている上に、被験物質投与による当該変化の増強も不明確なので、毒性ととれないかもしれない」との御趣旨のコメントをいただいております。

また、27ページの四角囲みで中江専門委員よりコメントを頂戴しております。

続きまして、28ページ、2行目「(d) ラット4週間経口投与試験」でございます。

29ページの2行目に、著者のNOELを5,000 mg/kg体重/日とするとの判断が記載されておりました、また、29ページの5行目から、本専門調査会としては、本試験は9,000及び12,500 mg/kg体重/日において子宮拡張等の病変が認められているものの、その発生程度が不明であり、組織学的検査や統計学的な解析が行われていないなどのことから、NOAELの判断は困難であるといただいております。こちらにつきましても、中江専門委員よりコメントを記載のとおり頂戴しております。

続きまして、「(e) ラット90日間経口投与試験」でございます。30ページの2行目以降です。

31ページに毒性所見を記載いただいております、32ページの4行目に、論文の著者によるNOELの判断を記載しております。

こちらにつきましても、表13-2に記載されてある所見の取り扱いにつきまして、専門委員の先生方より御意見を頂戴しております、また、塚本専門委員より、一番最後のコメントでございます、SDの系統の記載の文献につきましては、机上配布資料1として専門委員の先生方の机上にお配りしております。また、塚本専門委員より、先生方の御意見を踏まえ、判断をしたいと考えますとコメントいただいております。

続きまして、「(f) ラット90日間経口投与試験」、33ページの2行目でございます。12行目のような所見が認められたとされておりました、本専門調査会としてのまとめとしまして、NOAELを最高用量である2,000 mg/kg体重/日と判断したといただいております。

続きまして、「(g) ラット90日間経口投与試験」、34ページの7行目でございます。21行目のような所見が認められたとされておりました、35ページの7行目から著者の考察が記載されておりました、10行目から、本専門調査会としては、本試験におけるNOAELを1,000 mg/kg体重/日と判断したといただいております。

続きまして、「(h) イヌ28日間経口投与試験」、35ページの14行目以降でございます。36ページでございますが、表16-2の毒性所見、脚注23が抜けておりまして、大変失礼いたしました。脚注23は、「病理組織学的な所見は認められなかった。」という脚注でございます。資料に不備があり、申しわけございませんでした。

8行目でございますが、論文の著者によるNOELの判断を記載しておりまして、12行目、本専門調査会としては、NOAELを雄で1,000 mg/kg体重/日、雌で2,000 mg/kg体重/日と判断したといただいております。

続きまして、「(i) イヌ8週間経口投与試験」でございます。37ページの2行目に文献の著者による考察が記載されておりまして、中江専門委員より、四角囲みにあるような訳の御示唆をいただいております。

本専門調査会としては、7行目から、NOAELを本試験の最高用量である40,000 ppmと判断したといただいております。

続きまして、「(j) イヌ13週間経口投与試験」でございます。27行目から、本専門調査会としては、本試験におけるNOAELを1,000 mg/kg体重/日と判断したといただいております。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

引き続き、慢性毒性試験について御説明させていただきます。

38ページの3行目以降「(a) マウス18か月经口投与/発がん性試験」につきまして、中江専門委員より、文献の訳についてコメントをいただいております。

また、16行目以降のような所見が認められたとされておりまして、39ページの1行目から、文献の著者の考察とNOELの判断、5行目にはEPAのNOAELの判断、10行目からはFAO/WHOのNOELの判断を記載しております。本専門調査会としては、本試験におけるNOAELを300 mg/kg体重/日と判断したといただいております。

続きまして、「(b) マウス18か月经口投与/発がん性試験」、19行目以降でございます。こちらにつきましては、40ページの6行目に著者によるNOAELの判断、9行目にFAO/WHOによる判断がございまして、14行目以降、本専門調査会としては、体重の変化はわずかであり、統計学的に有意であるかどうか不明であることから、本試験におけるNOAELを最高用量である1,000 mg/kg体重/日と判断したといただいております。

続きまして、「(c) ラット104週間経口投与/発がん性併合試験」でございます。19行目以降でございますが、41ページの10行目以降に著者による考察がございまして、23行目に著者らによるNOELの判断がございまして。また、42ページ、1行目ではEPAの判断、8行目にはFAO/WHOの判断がございまして。12行目以降、本専門調査会としての御判断をいただいております。本試験におけるNOAELを300 mg/kg体重/日と判断したといただいております。

続きまして、「(d) ラット24か月经口投与/発がん性併合試験」でございます。42ページ、25行目以降のような所見が認められたとされておりまして、43ページの2行目以降に

著者による考察、13行目以降に著者によるNOEL、NOAELの判断、18行目にEPAによるNOAEL、LOAELの判断、25行目以降にFAO/WHOによる判断の記載がございます。こちらの所見の取り扱いにつきまして、御担当の先生方より御意見を頂戴しております。

続きまして、「(e) イヌ1年間経口投与試験」、44ページの6行目以降でございます。45ページの4行目に著者によるNOELの判断がございまして、8行目以降、本専門調査会としては、本試験におけるNOAELを12,000 ppmと判断したといただいております。

続きまして、「(f) イヌ1年間経口投与試験」、45ページの13行目以降でございます。45ページの24行目にACCによる判断、46ページの1行目からEPAによるNOAELの判断、4行目以降に、本専門調査会としても、EPAの評価結果を是認し、本試験におけるNOAELを最高用量である1,000 mg/kg体重/日と判断したといただいております。

以上、少し長くなってしまいましたが、反復投与毒性について、簡単ではございますが、御説明させていただきました。御審議よろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、御担当の先生に御説明いただくと思うのですが、少し長いので、亜急性に関しては3種類の動物を使っていますけれども、マウス、ラット、イヌと、それぞれ区切って議論をしていこうかと思っております。ですので、マウスの試験が3つあるかと思っておりますけれども、まずそちらから御説明いただけますか、塚本先生。

○塚本専門委員 23ページからですけれども、亜急性毒性に関しては、特にこの記載で問題ないと思っております。

24ページ「③ 反復投与毒性」からですが、「a. 亜急性毒性試験」でマウスの試験についてです。これは、50,000 ppm投与群で血中のアルカリフォスファターゼの上昇があるということですが、変動が大きくてサンプル数が少ないということで、これだけで毒性学的意義があるとは言えないということで、NOAELを最高用量50,000 ppmとしております。

25ページの「(b)」の試験です。こちらはDMHを28日間投与しておりますが、特に投与に関連した影響はないということで、この記載でいいと思っております。

26ページの「(c)」のマウスの試験ですけれども、50,000 ppm投与群の副腎で脂質の沈着が増えているということです。加齢性変化と実験の著者は記載しているのですが、90日の試験で既に加齢性変化というよりも、被験物質による反応かということも考えられると思ひまして、50,000 ppmの副腎病変を有意にとって、20,000 ppmをNOAELと考えましたけれども、先ほど事務局から御説明があった中に中江先生からのコメントもありまして、全群で脂肪の沈着が出ているので、それを有意とするかどうか、その点については皆さんの御意見も伺いたいと思ひます。

マウスはここまでです。

○梅村座長 ありがとうございます。

高須先生、追加で御説明いただけますか。

○高須専門参考人 基本的には今の塚本先生の御説明と同じなのですが、「(c)」の試験に関して、今、御説明いただいた脂質の沈着の変化です。これは、もとの文献は要約が簡単

に書いてある程度で、余り詳しい情報は探れないところなのですけれども、頻度は投与群と対照群で同じ程度で、ただ、重篤度が投与に関係してふえていたというような所見もあるということで、ただ、本当にどの程度のincidenceで、どの程度の上昇なのかというのは、その要約からはわからないというのが私のコメントです。

○梅村座長 ありがとうございます。

亜急性毒性のところでは何か御質問がなければ反復投与のほうに移りますけれども、何かございますか。よろしいですか。

まず反復投与、マウスの3つの試験なのですけれども、最初の試験は、著者たちはアルカリフォスファターゼの上昇を毒性学的意義のあるものと考えているのですね。けれども、本調査会は、これは意味がないと判断したということなのですが、そのあたりはどうでしょうか。ほかの委員の先生方、御意見ございますでしょうか。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 ここの四角囲いのところにも説明があるのですけれども、ALPの活性上昇の書き方としまして、24ページのところの流れでは、ALPを有意な上昇としたEPAの判断があるのですが、25ページでいきなり、結局有意とはとらない、と判断しています。先ほど塚本先生が少し説明されたようなことを、本専門調査会としての判断理由として評価書には記載したほうがいいのではないかと、思います。

○梅村座長 それは全体に言えることかと思えます。著者と意見が違っているのであれば、そうではない、ここはとらなかったとか、ここはこうだから専門調査会としてはこの値をNOAELとするというような一文がないと、それは少し問題かと思いました。

○今井田専門委員 流れとして合わないです。

○梅村座長 そうですね。アルカリフォスファターゼの変化をとらないということ自体はよろしいですか。

○今井田専門委員 私はいいと思えます。

○梅村座長 ほかにございますか。よろしいですか。

では、まず1個目のマウスの試験は、著者たちの主張している血中アルカリフォスファターゼ活性の上昇は、高須先生、何%とか書いてあるのですか。

○高須専門参考人 たしか記憶では、これはEPAの文献71番にも同じようなことが記載されていて、そちらで何%だと書いてあったと思うので、それをコメントさせていただいたのです。

○梅村座長 つまり、今、今井田先生がおっしゃったように、専門調査会としてはこう考え、この変化はとらなかったというのを書かないといけないと思うのです。だから、アルカリフォスファターゼの上昇をなぜとらなかったかをここに記載してもらわないといけないと思うのです。そのあたりはどのような内容を考えていらっしゃるのかと思ったのです。

○高須専門参考人 私の考えとしては、著者たちの意見も、もともと変動が大きいとか、サンプル数がとかがあるのですけれども、もう一個、組織学的には変化がないということ

も書いてあるので、そういったことを含めて毒性ではないという判断です。

○梅村座長 塚本先生、どうでしょうか。

○塚本専門委員 それでいいと思います。

○梅村座長 よろしいですか。

○今井田専門委員 結構です。

○梅村座長 では、そのような記載を25ページの1行目のところに入れ込んでいただいて、本専門調査会としては最高用量の50,000 ppmをNOAELと判断したという形でよろしいですか。ありがとうございます。

次に、「(b)」は特に問題ないのでしたか。

○塚本専門委員 「(b)」は特に問題ないと思います。

○梅村座長 こういうときも、何とかを了とするとかと言うのではなかったですか。文言的には、専門調査会としては是認してというような書き方をしますので、よろしくお願ひします。

ほかにいいですか。この点はよろしいですか。

どうぞ。

○高橋課長補佐 「(b)」の試験につきましては報告書が提出されていて、それをもとに御判断いただいたということですので、特に何々を是認するとの記載がなくても、今の原案でもよろしいかと思うのですがいかがでしょうか。

○今井田専門委員 それでいいのではないですか。その結果のところ、2から4行目のところで「投与に関係した影響は認められなかった」ということになっていますね。あとは、その云々によればというのが出てきているのですけれども、だから、本調査会としてはこのままの結論で、これは問題ないのではないのでしょうか。

○梅村座長 わかりました。そこまではよろしいですね。

では、次に「(c)」の試験ですけれども、これは副腎のところ。

○塚本専門委員 doseが0、5,000、20,000、50,000とあるのですが、50,000 ppmで副腎で脂質の沈着が増強しているということなのですが、そういう脂質の沈着自体はほかの群にもあるのだけれども、50,000 ppmでは増強しているということなのですが、詳細は不明ということですか。

○梅村座長 それで、先生方の御判断は、議論をお願いしますということでしたか。

○塚本専門委員 加齢性変化、age-related changeと書いてあるのですけれども、90日の試験なので、もう既にこの時点で加齢性変化が強くなっていると考えれば、投与に関連している可能性もあるかと思いますが、その程度が不明なので、今、ペンディングにしている状態です。

○梅村座長 高須先生。

○高須専門参考人 私も似たような意見で、基本的に細かい数字みたいなものは見られない状況で、記述だけで見ていくと、頻度は同様なのだけれども、程度がhigh doseでふえて

いるという記載があって、ただ、**age-related**な病変だとも書いてあって、なので、それがどの程度ふえているとか、どの程度ひどかったかというのが確認できたほうが良いということで、私は、この記載からで少し判断が難しいと思ったという感じです。

○梅村座長 ほかに御意見ございますか。

今井田先生、どうでしょうか。

○今井田専門委員 判断しなければいけないのですね。

○梅村座長 別に、判断できないということでも良いと思うのです。情報が少ない結果、判断できなくても全然問題ないかなど。そうでもないのですか。判断したほうが良いのですか。

○高橋課長補佐 今回、詳細にご説明しておりませんでした、HPVISと書いてある知見は、報告書そのものではなくて、EPAのサイトにある要約的なものが提出されているというものでございます。各試験の原著は非公開資料と思われまますので、提出がなされなかったというものでございます。

○梅村座長 NOAELの判断の基準となっている病変に対しての情報がもし足りなくて判断できなければ、判断できないとなってしまうし。

○高橋課長補佐 おっしゃるとおりかと思えます。また後で御議論いただくとおもうのですが、慢性毒性試験でもっと低い用量での御議論になるかと思えます。

○梅村座長 問題ないと言ったのはそういう意味だったのです。そのあたりはどうでしょうか。

高橋先生、何かございますか。

○高橋専門委員 この文面を読む限りは程度がよくわかるので、これだけで判断するのはかなり難しいと思えます。

○梅村座長 どうぞ。

○石塚専門委員 今までも、データの確認が難しいものを無理に判断するのはやめたほうが良いのではないかと思います。

○梅村座長 今、事務局からもありましたけれども、慢性のほうでもう少し低い値のところ議論になるので、この判断自体が評価全体には影響しないので、そこが影響するのであれば原著までということもあるかと思えますが、今回はそういうケースにあたらないので、今あるデータだけでの判断となると、判断ができないという形になるかと思えますが、そのあたりでよろしいですか。

それでは、ここのところは書きぶりをどのようにするのですか。NOAELの判断はできなかったということにするのですか。

○高須専門参考人 そうすると、今、申し上げたような、例えば程度が確認できないのでNOAELの判断はしないとか、できないということにするかと思えます。

○梅村座長 それでよろしいですか。

○今井田専門委員 詳細が確認できないので。

○梅村座長 よろしいでしょうか。

どうぞ。

○今井田専門委員 細かいことなのですが、27ページの3行目「(16)」があるのですが、「(16)」というのは「加齢に伴い認められる所見である」ということがあるのですが、これは「・」の前のところに括弧があるべきですね。

○高橋課長補佐 おっしゃるとおりです。申しわけございません。

○今井田専門委員 あとついでに、5行目の一番最後の「)」も要らないですね。

それと、ついでといっちはなんですけれども、26ページの22行目で体重換算の数字がここだけ「～」で範囲を指定していますね。27ページの四角のところ、これはHPVISの要約をそのまま記載したとあるのですが、これもここだけこういう書き方をすると少し変ではありませんか。他の同様な記載とここだけ異なっています。

○高橋課長補佐 おっしゃるとおりなのですが、HPVISにしたがってこのように記載しております。

○今井田専門委員 概要書には云々と書いてありますね。27ページの最初の四角のところに、概要書では云々という記載があると。

○梅村座長 何の27ページ。

○今井田専門委員 評価書の27ページの22行目からの「事務局より」の最初のところに、概要書には云々という記載がされておりましたが、とあるのですが、この表現ではいけないのですか。

○高橋課長補佐 概要書の記載は、要請者が、この幅を平均して記載した可能性もありますので、記載ぶりについては検討させていただきます。

○梅村座長 よろしく申し上げます。

○今井田専門委員 でも、もしこれでNOAELをとるのだとしたら、数値はどれをとるか悩んでしまいますね。

○梅村座長 今、今井田先生がおっしゃった「(16)」は、何でここだけ急にこんなことが書いてあるのですか。今までこんなことを書いたことはなかったような気がするけれども、何でここだけ加齢に伴う所見であるなどという注釈がついているのですか。

○高須専門参考人 これは、注釈かあれかは別として、文献情報があったのでそれをつけ加えているということです。

○今井田専門委員 では、そのように書かないと、これは誤解を生みます。

○高須専門参考人 わかりました。では、誤解のないような表現にしたいと思いますが、これはこの報告書の中にこういう記載があったということです。

○梅村座長 よろしいでしょうか。

どうぞ。

○石井専門委員 2点ほど質問させていただいてよろしいでしょうか。例えば7,000 ppmとか50,000 ppmというのは、混餌したときの餌の中の濃度ですね。それをNOELとかに使

っても別に構わないということなのですか。投与量としてどのぐらい入っているかということとは別問題だと思うのですが。

○梅村座長 通常、摂餌量から計算し直すのです。

○石井専門委員 それが投与量になるわけですね。ですから、餌の中の濃度を記述するというのはよろしいのかなと少し疑問として思ったのが1つです。

もう一つ、概要書の中に、例えば7,000 ppmの場合には1.247 mg/kg体重/日だとか書いてあるのですけれども、有効数字という観点からいうと、そんなに細かい数字は出るわけがなくて、概要書はそう書いてあるのだけれども、概要書の数字をそのまま記述したということだと思うのです。

○梅村座長 具体的に何ページですか。

○石井専門委員 いろいろなところで、例えば「事務局より」の27ページの囲み記事の中で「概要書には、0、962、3,949、10,552 mg/kg体重/日と記載されておりましたが」とありますけれども、概要書は何千ppmとか何万ppmとかいう餌の中の濃度から計算上こういう数字になるということを出してきているのだと思うのですが、その数字をそのまま、こんなに細かい有効数字を採用してこの評価書に書くのがいいのかどうか、その辺がよくわからないものですから質問させていただいたのです。

○梅村座長 どうでしょうか。通常、摂餌量から計算し直して、出てきた数字をそのまま使うとは思っています。摂餌量のほうの数字の有効数字がもっと低いので。

○石井専門委員 せいぜい1桁ですね。有効数字5桁もやっても数字自体には全然意味がないと思うのですけれども、ただ、そういう習慣で書かれているというのでしたら、そういうものなのかと思います。

○梅村座長 これは出せないのですね。

○高須専門参考人 これはそうですね。例えば「(c)」とかですと、一枚の要約があるだけなので、細かい有効数字、どれくらいの実測データか、そこまでは確認できないはできないです。

○梅村座長 摂餌量とかがわからないときに、餌の濃度をそのままNOAELとして表示するという点はどうですか。

○高橋課長補佐 これまでは、著者の換算値があればそれを記載し、なければ、EHCの値を使って換算したりしておりますので、専門調査会の判断以外は記載のとおりには書かせていただいているというところは、御了承いただければと思います。

○梅村座長 それはそうですね。よろしいですか。

○石井専門委員 ですから、この概要書の記述そのものがおかしいのですね。その場合にもこの評価書でもそれを踏襲して同じ数字を書くのかということ、少し疑問を感じたのです。

○高橋課長補佐 再度相談させていただきたいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。マウスは一応ここまでですが、どうでしょうか。マウス全体について、よろしいですか。

では、引き続きラットのほうなのですけれども、説明をしてもらっていなかったの。
○塚本専門委員 28ページから「(d)」の試験です。これも0~12,500 mg/kg体重/日のDMHを4週間強制投与しています。

毒性所見として表12-2にまとめてありますけれども、12,500 mg/kg体重/日で死亡個体があったと。2匹あるのですけれども、その2匹については胃に弛緩がある。9,000 mg/kg体重/日のほうで個体の沈鬱と流涎、子宮内に液体の貯留があったという記載があるのですけれども、いずれにしても詳細がよくわからないということもありまして、それから組織学的な検索もしていないということで、これでNOAELを判定するのは少し難しいかという判断をしております。

30ページの「(e)」の試験ですけれども、DMHを90日間、0~10,000 mg/kg体重/日投与しております。

これはSDラットを使った試験ですけれども、31ページの表13-2に毒性所見のまとめがありますが、最高用量の10,000 mg/kg体重/日から一番低いdoseの2,000 mg/kg体重/日のところまで、このような所見があったということです。

机上配布資料1の530ページから尿路結石の頻度についてのデータがあるのですが、SDの場合、かなり尿路結石の発生頻度が高いようでして、ここで31ページに挙げてある所見も、尿路結石あるいはそれに関連するような腎病変、尿所見というのが主なものではないかと考えています。こういう尿路結石を差し引いて、どれほどの投与に関連する影響があるかという判断が少し難しいのではないかと思います、ここも皆さんの御意見をお聞きしたいところです。

33ページからの「(f)」の試験、これは特に問題ないと思います。

34ページの「(g)」の試験、これも特に問題ないと思います。

とりあえずラットは以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

高須先生。

○高須専門参考人 私としては、最初の試験は塚本先生と一緒にの意見で、組織学的な検査等がされていないということで、この試験でNOAELを判断するのは難しいかと思います。

済みません、その判断のところと同じことが2回書かれていますので、ここは整理します。組織学的検査が行われておらず、困難であると2回書いてあるので、これは訂正いたします。

次に、「(e)」のラットの件なのですが、私、コメントさせていただいたのですが、今、塚本先生から御説明があったように、SDラットで結石が多いという記載等が確かにあるのですが、今回見られている毒性所見で、これも要約の中に書いてあったのですが、用量依存的な腎重量増加を伴う所見だというようなことも書いてあったので、私としては、こう

いったものが毒性変化ではないかと書いているということです。あと、コメントの中には尿の性状、そういったものも、これを毒性とするならば考える。もしそういう知見があるならば、考慮していく必要もあるかもしれないというようなコメントであります。

残りのラットの試験に関しては、特に追加のコメントはありません。

○梅村座長 そういうことなのですが、最初の「(d)」の試験については、子宮の中の液体貯留についての判断で、頻度もわからないし、程度もわからないし、病理組織学的な記載もないから、この肉眼所見に対しての毒性学的判断ができないということですね。

○高須専門参考人 そうです。

○梅村座長 それで、NOAELはこの試験からはとれないだろうというのが御担当の先生の御意見なのですが、ほかにどうでしょう。

吉田先生、子宮についてはご専門家と思いますが、いかがでしょうか。

○吉田委員 考え方といたしまして、これを拝見すると、**a uterus**と書いてあるので、ひょっとしたら各群1匹ずつで、可能性としては、**proestrus**だった可能性があるかと思っています。先生方の御意見を承りたいと思います。

○梅村座長 例えばそれがそういう性周期にかかわることだったとしても、多分これ以上の情報が入らない中でNOAELを判断できないという結論についてはいかがですか。

○吉田委員 私も高須先生の御意見でよろし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。

ほかによろしいですか。

どうぞ。

○高橋課長補佐 毒性所見を表にしておりましたが、NOAELの判断ができないということをお知らせしたので、表ではなくて文章にあらためたいと思います。

また、専門調査会の判断のところを二重で書いておまして、申しわけございませんでした。

○梅村座長 よろしいですか。

どうぞ。

○高須専門参考人 大きくは全く問題ないのですが、そもそもこの**method**のところ**histological**な検査をしたとは書いていないので、全部やっていないのだと思います。その可能性があるということで、そういう検査をしていないからということはどうでしょうか。

○梅村座長 わかりました。もちろん、組織学的な情報がないということは一つの理由にはなると思います。

このところはよろしいですか。

そうすると、引き続き、2個目のラットの試験は腎臓の結石の関係で、塚本先生は、SDラットで好発するということから考えると、それが影響していて、投与に起因しているものではない可能性もあるのではないかと御意見で、高須先生は、随伴して腎臓の重量が用量依存的に上がっているので投与に起因した変化であるというお考えなのですが、そ

の点について、ほかの委員の先生方はどうでしょうか。

高橋先生。

○高橋専門委員 90日という短期でできるということを考えると、少し影響があるのかと思いますけれども、ここに書いてある机上配付資料1のこれは、どのぐらいの時期でできる発生率かというのは。

○塚本専門委員 この記載だけを見るとわからなくて、原著に行かないとわからないので、そこまで調べて切れていないので申しわけありません。

○高橋専門委員 素因としてそういうものがあっても、この文献97を見ると、雄の場合は全ての群で結石ができていますね。表13-2には雄のところでは一番下の2,000しか記載はないですけれども、実際に文献を見ると、中間doseで雄の場合はあって、high doseとlow doseにも同じ所見が見られたと書いてあるので、全ての群に結石ができていますということなのですね。ですので、結石自体は恐らく全ての群で出ているということですし、確かにSDは頻度が高いですけれども、90日という短い間でできていると考えれば、毒性所見と捉えたほうがいいのかと思っています。

○梅村座長 ありがとうございます。

今井田先生、何か御意見ございますか。

○今井田専門委員 多分この机上配布資料1で、先ほど高橋先生が言われたのですけれども、慢性毒性の長期の試験結果のデータではないかと思うのです。

○塚本専門委員 私もそうかなとは思ったのです。

○今井田専門委員 記載がないのでわかりません。だとすると、確かにSDではそういう傾向が強いかもしれないのですけれども、90日間反復投与毒性試験ですので、必ずしも全例で出ているかもしれない。

確認したいのは、対照群ではどうなのですか。この試験で対照群でのデータというのは出ているのですか。対照群の記載はなさそうですね。わかりません。そうすると、どうとっていいかわかりません。

○梅村座長 山添先生、どうぞ。

○山添委員 これは物性に由来している可能性がすごくあって、というのは、この物質はアルカリ側で溶解度が上がりますけれども、酸性になると溶解度が極めて落ちてくるのだと思うのです。投与の際にこれだけ高いdoseを使っていますから、若干pH調整してアルカリで投与していると思うのです。それでまぜて溶かす。多分、尿中のpHが若干酸性側に来た場合には一気に析出して、こういう症状を呈している可能性が高いと思います。

○梅村座長 そのあたり、高須先生御指摘の尿のpH等を調べる情報があればということだったのです。

○高須専門参考人 そうです。そういった情報があれば、この変化とかも少し考えられるかなという感じです。

○梅村座長 ラット特有の結石病変の場合はヒトには外挿しないというのが一応は定説で

はあると思うのです。ただ、今回の場合は、そういう情報がない中で判断するか、あるいはその可能性があるのかと判断しないとするのかということなのではあると思いますが、そのあたりはいかがでしょうか。

今井田先生。

○今井田専門委員 今、山添先生が言われたような可能性も書きながら、だけれども、詳細なデータがわからないので今回は判断できなかったというのは筋が通るといいますか、書きやすいかと思うのです。

○梅村座長 そうすると、その可能性を少し重目にとって、判断できないとする。

○今井田専門委員 はい。いかがでしょうか。

○梅村座長 そのあたり、御担当の先生方はどうですか。

どうぞ。

○高須専門参考人 私もそういう感じで、可能性として物性が影響しているということも加えながら、判断できないということで、判断しないということですね。

○梅村座長 情報がなくても、病変として腎重量も上がっているのも毒性ととるという判断も一つはあると思いますし、一方で、かなり仮説が幾つか入ってしまうけれども、この腎重量も結石のせいにして、結石も尿pHのせいにしてとやってみて、仮定を積んでいって、可能性があるから判断できないとしてしまうのかどうかということですね。評価のほうには大きく影響しないのですけれども、考え方としての筋が通らないといけないと思うのです。

どうぞ。

○石塚専門委員 本当に紙一枚しか書かれていない中で判断しなければいけないので難しいのですけれども、**clinical change**と**histopathological change**が**dose dependent**だというのがかなりはっきり書かれてあるので、前のALPが少し変わったとかよりは重いかと思えます。これをもしとらないのであれば、尿のpHだけのものでも説明できるのであれば構わないと思うのですけれども、**histopathological change**が具体的に中身もわからない状況ではあるので、一応毒性ととるほうがいいのかと個人的には思ったのです。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに御意見ございますか。

高橋先生はどちらとおっしゃったのですか。

○高橋専門委員 私は、結石が。

○梅村座長 とるとのことですね。

○高橋専門委員 はい。もちろんpHの関係で説明がつけばいいのですけれども、現状では多分無理だと思いますので、これだけでどちらか決めろということであれば、組織学的な所見も出ていますし、一応とったほうがいいのかと思っています。

○梅村座長 とらないというのは、この所見を毒性ととらないのではなくて、この試験からNOAELをとらないという選択肢なのです。

○高橋専門委員 そこはなかなか情報が限られていて難しいですね。

○梅村座長 石塚先生は、可能性はあるにせよ、とってしまおうということですか。NOAELを出してしまおうと。

○石塚専門委員 そうですね。もちろん原著がとれば一番いいと思うのですが、2,000という数字がまた微妙だと思うのですが。

○梅村座長 ただ、詳細がわからないのでとらなかったというのは常套ではあるのです。

○石塚専門委員 今までの場合だと、データが見られないのでとらなかったというのはよくあったと思うのですが、毒性かもしれないけれども、詳細がわからないのでとりませんというのは、今までありましたか。

○梅村座長 そうなのです。だから、このネズミにとっては明らかに毒性なのですが、それがヒトへの外挿性を考えたときにというのがあるので、ラット特有のメカニズムの可能性を考えたときに、そこが明らかになるような情報がないのを、詳細がわからないと言うかどうかということです。どうでしょうか。今、山添先生から御説明があったような化学的な性質からも、それを示唆するメカニズムがあるのではないかとこのところは一方であるのですね。

○石塚専門委員 例えば、そういう山添先生がおっしゃってくださったようなことも否定できないので、NOAELとしては判断ができないという。

○梅村座長 穏便なものはそうですね。どうですか。それでいいですか。

○今井田専門委員 賛成です。

○梅村座長 高橋先生はどうですか。毒性をとらないというのではなくて、判断をしないということです。

○高橋専門委員 あるいは、ここの部分では一度NOAELを書いておいて、先ほどのコメントを添えておいて、一番最後のまとめのときに、これをピックアップされるようなことがあれば、そういうコメントをつけて落とすとか、そういう形はないのですか。

○梅村座長 ここの値はかなり高目に出ているので。

○高橋専門委員 そうすると、これを取り上げられることはないのですね。それであれば、一度とっておくのもいいかと思います。

○梅村座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 前例は余りないのですが、今、高橋先生がおっしゃったように、数字はNOAEL、LOAELと書いていただいて、なお書きなどで追記いただくという方法はありますでしょうか。

○梅村座長 そんなものはあるのですか。

○高橋課長補佐 前例としてはございませんけれども、御検討いただければと考えた次第です。

○梅村座長 だから、石塚先生がおっしゃったように、この試験自体は病理もできているし、ちゃんと所見が出ているのにもかかわらずということですね。試験としては十分なのではないかと。つまり、追加の試験がないだけであって、この試験自体は通常に行われて

いるということですね。そうしたら、そういう形にしますか。今、事務局提案なのですが、一応NOAELは出して、なお書きにするかと。

どうぞ。

○関野評価第一課長 質問というか確認なのですが、時間がない中で済みません。今回のケースは、たまたま値が大きかったから今のような考え方で場合によってはいくかもしれないのですが、その逆だった場合を想定した場合に、今回の試験の設計ですとか情報量、そういったものから考えて、よりシリアスな状態になるのかということを考えて場合には、NOAELをとりあえず置かずに、毒性だということの判断だけしておいていただいて、最後まで行っていただいて、またどうしてもここの部分が何か関係してくるのであれば立ち戻るというやり方もあるだろうと思っているのですが、いかがでございましょうか。

○梅村座長 一つ一つの試験にNOAELを判断するか、NOAELを判断しないかは書いていくのではなかったですか。

○関野評価第一課長 基本は書いていくと思います。ただ、この場合は値を見た段階で比較的高目だからというところがあるということで、今のような一つの方向性を議論されていると思うのですが、背景として、試験の設計ですとか情報量の多い少ないというところに立ち返った場合に、結果は結果として小さい値の場合、大きい値の場合が出てきってしまうと思うのですが、今のこの試験に対する基本的な見立てとして、どちらかというところの基本だけを考えたときに、果たしてどちらの判断が妥当かということも考えていただけたらと思います。

今、何を言わんとしているかということ、とりあえずNOAELを判断せずに置いていただいたらどうかと思った次第でございます。

○姫田事務局長 多分、今、課長が言ったように、データ、それから情報量の問題と、いわゆるNOAELの数字の高さ低さではなくて、その後の「(f)」「(g)」の同様の試験があるかどうかということも一つではないかと。もちろん、「(f)」「(g)」がなかったら、情報量が少ない中でも必死でとらないといけないと思うのです。ただ、その後の情報量がしっかりあるものがあつた上で、あえて情報量が少ないものを採用されるのかどうかというのは、今の情報量と「(f)」「(g)」との情報量、あるいは正確性から比べてどうするかというのはお考えになられたらいかがかと思ひます。

○梅村座長 今、そういう要素もあるので、意外と余り深刻には議論していないのです。

○姫田事務局長 NOAELの数字がここで上だからいいではないかというのは、やはり今後のことを考えると。

○梅村座長 そうなのです。だから、こういうケースの場合にどう判断していくかというのは前例になってしまいますし、この病変に対してどう調査会が判断したかはちゃんと明記しないとイケないとは思ひます。そういう意味では、山添先生がおっしゃつたような可能性や、病理の専門家が考えるようなラット特有の病変の可能性は必ず記載しないと、

この病変に対する調査会の判断はちゃんと書くべきではあると思います。結論はできなかつたかもしれないですけども、可能性として記載する必要はあると思うのです。

その記載があった中で、NOAELを数値として残すのか、あるいはそういう可能性をもって今回は判断しないにするのかということです。

どうぞ。

○高須専門参考人 今回は、例えばpHとかの情報が全くわからないという状況は多分そうだと思うのですけれども、参考になるかわからないですが、今までは、pHの状況がわかるようなものはNOAELを一回引いて、でも、こうだからというような。

○梅村座長 だから、それがラット特有であればとらないので。

○高橋課長補佐 私が先ほど少しあいまいなことを申し上げてしまったのが申しわけなかったのですが、今の御議論を伺って、例えばこの腎臓の所見が毒性である可能性もあるが、何々の可能性もあるのでNOAELは判断できない、としていただく。つまり、今の議論を理由として書いていただいて、数字としてはとらないというのはいかがでしょうか。

○梅村座長 もちろんそうなのですけれども、一方で、この試験のどこが悪いのですかということですね。この試験自体のデータセットが通常の毒性試験にかなっていないのではないかというのが意見としてあるのです。

高須先生、実際にこの試験はそういう意味では、つまり、尿検査はないかもしれないけれども、普通の試験。

○高須専門参考人 毒性所見としては、私はとっていいというか、なっているとは思いません。

○梅村座長 クオリティーとしてはあるということですね。

○高須専門参考人 そうですね。記述からはそういう判断はできるかと思っています。

○梅村座長 でも、そこで出てきた所見を、追加試験が必要だから、それがないと結論できないというのは、それはそれでも成立しているかなど。それがちゃんとした試験であっても、そこで出てきた病変が追加試験をしなければ本当にわからなければ、そこでストップして、まだわからないというのもありではないですか。つまり、この試験が不備だからNOAELをとらないのではなくて、出てきた病変に対する情報をもっと必要だからNOAELをとれない。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 病変としてこういう変化があるというのは確かだし、それから、それがこの投与に起因するものかもしれない。だけれども、先ほど山添先生が言われたような理由で結石等ができるかもしれなくて、それはラット特有の病変かもしれない。そこら辺のところは、可能性だけなのです。変化としてはあるかもしれないけれども、これはその発生メカニズムというか、それをヒトに外挿する場合にちゃんと十分なデータがあるかどうかということまでは、このデータからはまだはっきり言えないので、これは今回はNOAELとして判断しなかった。先ほど事務局が言われたように、そういうことでどうで

しょうか。

○梅村座長 石塚先生、どうですか。

○石塚専門委員 いいと思います。

○森田専門委員 実際問題もっと厳しい状況でNOAELなりLOAELを判断しなければならない場合に、このように一応データセットがそろっていて、専門家の先生も毒性所見だとはとれるといった場合に、最終的な判断としてヒトに当てはまらないとか、遺伝的な他の病態が関係しているかもしれないというのは最後の判断であって、やはりこのセットの場合で、今、逆に言うと、高い値だからとらなくてもいいという議論になっているのです。そうではないですけども、高い値だからというのがかなりあるのですけれども、もっと厳しい値で、評価書評価の場合に、ここまでそろっていてとらないという事例を、しかも毒性評価だとみなしている場合にとらないというのを前例として残していいものかというのは少し疑問に思うのです。

○梅村座長 それが、ちょうどたまたま今回のこの病変が、ラット特有病変のシナリオに乗かってしまっている可能性があるということなのです。だから、通常の病変ではないということなのです。先生方が外挿できない可能性を重くとっているということです。

高橋先生、どうですか。今、今井田先生の御説明の筋は。

○高橋専門委員 私はそれで結構だと思います。

○梅村座長 森田先生、納得いただけましたか。

○森田専門委員 ここでそういうことを書いた上で、これはLOAELかNOAELかというような話も書いてありますので、そういうことも書いた上で判断していただいて、最終的な判断には使わないというのは私はもちろん賛成です。けれども、非常にラット特有の病態という説明のほうにこの可能性が幾つもかけられていて、評価書評価として見ると、この文章の中にはきちんとdose dependenceがあつてというようなことが書いてあるので、今後、これで判断できないとしてしまうと、ラットでは判断できないとか、マウスでは判断できないという事例がたくさん出てきてしまうのではないかという懸念だけなのです。

○梅村座長 ラットの尿結石とただただで、もう我々は普通、これはpHはどうなのと思ってしまうぐらいに典型的なヒトへ外挿できない病変が、それ以上の情報がないために、ここからNOAELをとるのを躊躇しているということです。どうでしょうか。そこはもう書き方で、少し丁寧にそのあたりの、山添先生のお話も、化学的な性質のところも加味して、これがラット特有病変である可能性が非常に高いという書きぶりで、なのでNOAELの判断はできないという記載。

山添先生、どうぞ。

○山添委員 後ろの試験のことで先ほどから先生方からお話がありましたけれども、「(f)」とか「(g)」の試験を見ていったときに、やはり2,000 mg/kg体重/日の同じ容量、つまり「(e)」の試験で雄では2,000 mg/kg体重/日に出ているわけです。ところが、後の試験では再現性がないわけです。だから、むしろ個別の試験、1つの試験では出ているの

だけれども、ほかの2つの試験では出ていないということで総合的に判断をするというやり方も、1つのやり方かと思います。

○梅村座長 それは塚本先生がおっしゃったようなSDラットの感受性にも起因しているのかもしれないですね。

○山添委員 そういうことで、結局そのことから考えると、SDラットで、しかも尿のpHに敏感なところから出てきたということ、逆に言うとサポートするというやり方です。

○梅村座長 よろしいですね。わかりました。

○石塚専門委員 少し細かいのですが、31ページの表の5,000 mg/kg体重/日以上の括弧書きの小さい「(16)」は、前の「(16)」の参照ではないですね。少し後で確認を。

○高橋課長補佐 申しわけありませんでした。確認させていただきます。

○梅村座長 一応ラットのところまで行ったと考えて、イヌの3つの試験、少し簡単に、ポイントの議論があるのであれば、そこを塚本先生、御説明いただけますか。

○塚本専門委員 イヌは35ページからで「(h)」、それから次のページの「(i)」「(j)」とありますが、特に問題ないと思います。

○梅村座長 高須先生、いかがですか。

○高須専門参考人 特に追加するコメントはありません。

○梅村座長 全て反対意見にならなかったということですか。そのとおりですということですか。その文献の値というか、著者らの考えというか、報告書の考えそのままということですか。

○高須専門参考人 結果的にはそうです。後ろ2つは基本的には何も出ていないので、最高用量になって、最初の「(h)」の試験は所見が雄で出ているので、それをとってという著者たちの意見と一緒にするという形です。

○梅村座長 わかりました。

このイヌの試験について、御質問ございますか。よろしいですか。ありがとうございます。

そうすると、森田先生、もう一度私のほうから説明したいと思うのですがけれども、今議論していたことは、この試験のデータが足りないと言っているのではなくて、出てきた所見に対してさらなる情報が足りないという意味なのです。なので、これを前例としてこのようなデータでは足りなくなるということにはならないのではないかと思います。これがすごくcriticalな用量のときにでも、criticalだと余計判断がつけられないと思うのです。それぐらい今回認められた病理変化は、今、山添先生がおっしゃったような化学的な性質や、他の系統のラットで認められず、結石が好発するSDラットで出ていることなどを加味すると非常にラット特有病変の可能性が高いので、しかし、それを確かめられないから、ここではNOAELはとらないという形にしたいと思うのですがけれども、いかがですか。よろしいですか、森田先生。

○森田専門委員 だから、例えば「(g)」ではSDラットでもっと低い用量で全く出ていないですね。そういったことも含めてと理解すればいいのでしょうか。「(g)」を同じSDラットで低い用量では何もそういった病理学的変化とかが全く述べられていなくて、非常に高い用量では出たけれども、やはりそれはSDラット特有な、同じように90日間投与していても。

○梅村座長 感受性が高いというだけであって。

○森田専門委員 感受性が高いだけであってと理解すればよろしいのですか。

○梅村座長 1,000 mg/kg体重/日では出ないけれども、2,000 mg/kg体重/日では出たということですね。別々の試験ですけれども。

○森田専門委員 別々の試験だけれどもという、それは用量、毒性ではない可能性がそこもあるかもしれないと考えればいいのですか。

○梅村座長 投与物質に起因しているということは間違いないのですけれども、その起きてくるメカニズムがラット特有だということです。

○森田専門委員 そういう意味ですね。わかりました。

○梅村座長 今日はまだ途中なのですけれども、今回の次亜臭素酸水についての調査審議はこれまでにしたいと思います。

次回以降、引き続き調査審議することといたしますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

どうぞ。

○今井田専門委員 完全に戻ってしまって申しわけないのですけれども、16ページ「12. 添加物指定の概要」というのがありますね。ここのところで29行目から、厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物云々についてはこうこうということで、17ページ上のほうで数字が書いてありますね。これは少し理解できないのですけれども、食品健康影響評価の通知を受けた後とは、今これをやっていることを受けた後、こういうことをしますということですか。

○池田評価情報分析官 そういう意味です。いつもこのような形で書かせていただいています。

○今井田専門委員 でも、もう数字まで挙がってしまうのですか。我々が評価する。

○池田評価情報分析官 基準の案として、こういうものが出てきていますという御説明です。

○高橋課長補佐 通常と同様ですが、諮問にあたって、厚労省として定める予定の残留値などの使用基準を示した形で諮問されております。この品目に限らず全部その形でございます。

○今井田専門委員 あらかじめ数字も挙がってしまっているのですか。

○高橋課長補佐 もちろん、数値の確定は食品安全委員会の健康影響評価の後なのですが、あらかじめ、基準とする予定の数値について、諮問前にいただくことになっております。

○今井田専門委員 わかりました。

○姫田事務局長 基本的には、assessmentするときに、要するにADIを教えてくれと言ってくるのか、それともこういうリスク管理をやるからいいですかねと言ってくるのか、それは諮問側の考え次第なので、こういう考え方でリスク管理をやるけれどもいいのかと聞いてくる。だめという返し方も当然あるのですけれども、要するに向こうから条件をつけてくる、むしろそのほうが丁寧な考え方なのだろうと思っております。

○今井田専門委員 そうすると、返すときは、この値でよろしいですと返せばいいのですか。

○姫田事務局長 この場合は、ストレートに聞いてきたことを返してやらないといけないので、ADIをつけてやって、それが向こうでリスク管理をやるものと合っていればいいという形になるかと思えます。

○今井田専門委員 だから、返すときは普通にADIを返せばいいわけですね。

○姫田事務局長 はい。例えばBSEなどだと、30か月齢以上は全部検査しますとか、それでいいのかという聞き方、あるいは米国産牛肉の輸入をどのぐらいにするか、30か月齢以下でとって、基本的に全部とるからこれでいいかというような聞き方もしてきていたりしています。ですから、それは聞く側のあれで、それでリスク管理の方法もあわせて出したほうが、むしろ丁寧なのだと思います。

○今井田専門委員 わかりました。

○梅村座長 それでは、審議は次回以降ということにいたします。ありがとうございました。

事務局から今後の進め方について説明してください。

○鹿田係長 御審議ありがとうございました。

必要な資料の整理ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。

○梅村座長 よろしく申し上げます。

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

どうぞ。

○塚本専門委員 細かいことなのですが、2ページが2枚あるので、修正を。

○鹿田係長 修正させていただきます。

○梅村座長 よろしく申し上げます。

ほかにございますか。よろしいですか。

特になければ、本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了いたします。

事務局から次回の予定等について何かありますか。

○高橋課長補佐 次回の予定の前に御報告させていただきます。この専門調査会で御審議いただきました添加物「1-メチルナフタレン」につきましては、平成27年5月19日付で、また、「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質」につきましては、平成27年6月30日付

で、それぞれ食品健康影響評価を食品安全委員会から厚生労働省あてに通知いたしましたので、御報告させていただきます。ありがとうございました。

次回の会合は、7月31日金曜日14時からの予定でございます。どうぞよろしくお願いたします。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第143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。