

食品安全委員会添加物専門調査会

第 18 回 会 合 議 事 録

- 1 . 日 時 平成 17 年 2 月 23 日 (水) 10:00 ~ 12:00
- 2 . 場 所 食品安全委員会大会議室
- 3 . 議 事
 - (1) 香料 アセトアルデヒド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)
福島座長、今井田専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、
西川専門委員、林専門委員、三森専門委員、山添専門委員、吉池専門委員
 - (食品安全委員会委員)
寺尾委員、見上委員
 - (事務局)
一色事務局次長、村上評価課長、富澤評価調整官、丈達課長補佐
- 5 . 配 布 資 料
 - 資料 1 - 1 アセトアルデヒドに係る食品健康影響評価に関する議論のポイント
 - 資料 1 - 2 アセトアルデヒドを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について
 - 資料 1 - 3 アセトアルデヒドに関する追加資料 (推定摂取量に関する情報)
 - 資料 1 - 4 追加関連論文 (その 2) (アセトアルデヒド)
 - 資料 1 - 5 香料アセトアルデヒド摂取後の血中濃度に関する事務局試算
 - 資料 2 意見聴取要請の概要
 - 参考資料 1 発がん性評価 (閾値等) に関する資料
 - 参考資料 2 国際機関等における発がん物質等のリスク評価について

6．議事内容

福島座長 おはようございます。定刻となりましたので、ただいまから第18回「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。

本日は、井上専門委員から御欠席との連絡をいただいております。

食品安全委員会からは、寺尾委員、見上委員に御出席をいただいております。なお、寺田委員長は遅れて御出席とのこと聞いております。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元の資料「食品安全委員会添加物専門調査会（第18回会合）議事次第」がありますので、御覧いただきたいと思っております。

事務局から、資料の確認をお願いいたします。

丈達課長補佐 それでは、資料の確認をさせていただきます。

資料1-1は「アセトアルデヒドに係る食品健康影響評価に関する議論のポイント」、資料1-2は「アセトアルデヒドを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について」、資料1-3は「アセトアルデヒドに関する追加資料(推定摂取量に関する情報)」、資料1-4は「追加関連論文(その2)(アセトアルデヒド)」、資料1-5は「香料アセトアルデヒド摂取後の血中濃度に関する事務局試算」、資料2は「意見聴取要請の概要」、参考資料1は「発がん性評価(閾値等)に関する資料」、参考資料2は「国際機関等における発がん物質のリスク評価について」でございます。

なお、資料1-2の添付資料、資料1-4、参考資料1の論文本体につきましては量の関係等から、傍聴の方にはお配りしておりません。資料につきましては、委員会終了後、事務局で閲覧できるようになっておりますので、必要な方は、この調査会終了後に事務局までお申し出いただければと思います。

資料に不足等ございませんでしょうか。

福島座長 よろしいですか。

それでは、議題1に入らせていただきます。「(1)香料 アセトアルデヒドに係る食品健康影響評価について」でございます。事務局から説明をお願いいたします。

丈達課長補佐 資料の説明に入ります前に、本日お配りしている資料の中に今井田先生、林先生、福島先生の論文が含まれていることを御報告いたします。

福島座長 今井田先生、林先生と私は、当該資料についての発言は、特に求められない限り控えることとなりますので、お願いします。

もし、私に対する質問がある場合、山添先生、進行をお願いできますか。

山添専門委員 承知いたしました。

福島座長 お願いいたします。

それでは、資料に基づいて御説明をお願いいたします。

丈達課長補佐 それでは、資料1-1から1-5までに基づきまして御説明させていただきます。まず、資料1-1を御覧いただきたいと思っております。

これまでアセトアルデヒドにつきましては、2回にわたって御議論をいただいたところでございます。特に4月27日、第8回のときに重点的に御議論をいただいております、前回の議論からかなり時間が経っているということもございましたので、これまでの議論でどういう御意見が出ていたかということをしりでもわかりやすくするために、この資料をまとめさせていただいております。

まず、1つの論点としては「生理的範囲を超えない」とはどういうことかという議論が行われておりました。

御意見としては3つほどあったかと思いますが、「生理的範囲を超えない」とは、生体内における量的な概念と生体が元々備えている適応能力の概念の2つを示すものと解釈できるのではないかという御意見。

それから、香料として経口投与後の血中濃度の推移及び通常血中濃度レベルの関連について整理することは可能かという御意見。

3つ目でございますけれども、新生児、乳児といった集団または代謝酵素の欠損といったハイリスク集団ではどうなるのかといった個体差の議論は必要である。

日本人は、特にアルコール感受性の高い人が多く、アルコール脱水素酵素の活性が高く、アセトアルデヒド脱水素酵素に関しては欠損している人が多い。しかしながら、典型的な欠損の方が代謝できないかということ、補助の酵素系、P-450やカタラーゼ系が働いているという御意見。

それから、遺伝毒性及び発がん性の評価について御議論いただきまして、現状のお話といたしましては、遺伝毒性物質の閾値論は、放射線による傷害からきた確率論によるものであり、化学物質について practical threshold のような閾値論については余り議論されていない。

閾値といっても、確率論的な閾値、生物学的な反応（修復等）を含めた閾値、実験データとして得られる対照群のレベルに潜り込んでしまう値と、さまざまな考え方がある。

遺伝毒性発がん物質については、閾値があるとする研究者は多い。ただし、OECD、IPCS、JECFA、JMPRなどの国際的な科学団体において、種々の安全性評価が行われているが、現時点では閾値はないという前提で評価を行っているものと考えられる。規制とセットであることを考えると、国際的なコンセンサスを得てからでないと結論を出すのは難しいのではないかと。

それから、JECFAは、はっきりとは言っていないけれども、一定の暴露閾値以下であれば、発がん性について考慮する必要がないという考え方を前提として、香料の評価を進めているという御意見。

低用量における閾値については、遺伝毒性の場合には、低用量であって、傷害の頻度がそれほど高くない場合には、的確に修復されるというのが現在考えられていることだと思われるという御意見。

それから、低用量における試験結果を考慮すると、発がん性物質について practical

thresholdがあるものと考えられるという御意見がございました。

評価の分別についてですけれども、遺伝毒性発がん物質の評価として、生体成分であるものと生体成分ではないもの（人工化学物質）を分けて考えることはできないか。生体成分でもある物質については、修復等の防御機構の働きを考慮すべきである。

また、分解して水や二酸化炭素になってしまうような生体成分の遺伝子傷害のメカニズムと人工化学物質のDNA付加体を形成するような複雑なメカニズムは違うと考えてよいのではないかという御意見がございました。

しかしながら、発がんメカニズム等以外に評価を分ける考え方を積極的にサポートするものはないのではないか。

避け得るものと、避けられないものを分けて考えることはできないかという御意見がございました。

資料1-1は、以上でございます。

続きまして、資料1-2を御覧いただきたいと思います。これは、前回御審議をいただいた資料に、前回御指摘いただいた点について修正をかけております。

それから、この後で出てきますけれども、前回、宿題等をいただいた事項につきまして、事務局で調べたものを仮に入れてみるとこのようになりますというものを一部入れさせていただいているというようなものでございます。

ざっと御覧いただきますと、まず1ページ目の一番下のところでございますけれども、これは今回の追加資料の中で関連しそうな部分がございましたので、事務局で入れてみたというものでございますので、間違い等ございましたら御指示いただければと考えております。

2ページ目を御覧いただきますと、真ん中よりも下のところの「(4) 催奇形性」のところで、これは羊水内投与の文献でしたので、削除するよう御指示いただいておりますので、削除しております。

3ページ目を御覧いただきますと、一番上の「5. 摂取量の推定」のところでございますけれども、後で御説明しますけれども、前回出していた数値よりも新しい情報がございましたので、数値を書き直しているというところでございます。

その下のところは、その数値の変更に伴って、また数値が変わってきたという変更でございます。

一番下の「10. その他」のところでございますけれども、一部分は前回も示させていただいている情報でございますけれども、前回の御議論の内容、それから、宿題内容について調べたところの情報を、ここの部分にとりあえず書いてみております。詳細な部分は後ほどの資料に出てきますので、そちらの方でまた御説明をさせていただきたいというふうに考えております。

資料1-3を御覧いただきたいと思います。これは、先ほど申し上げましたように、前回よりも新しい摂取量の情報がございましたので、それについての説明資料でございます。

御覧いただきますと、前回は米国、欧州ともに、この「JECFA」と書かれている、それぞれ上段の方のデータで、推定摂取量で、9,700とか、11,000という数字を使っておりましたけれども、特に米国の方ですけれども、より新しい1995年の情報がございましたので、それと併せて、欧州の方の同じ1995年のデータですけれども、欧州の人口が少し増えているという情報もございますので、改めて計算し直しまして、米国が19,211、欧州が9,618という新たな数字を盛り込まさせていただいております。

資料1 - 4を御覧いただきたいと思います。これは、前回の審議以降に事務局の方に先生方から御指示いただいて調べた資料とか、前回の会議のときに、代謝に関する資料を集めるように御指示をいただいておりましたので、そういうものを収集いたしましてまとめさせていただいている資料でございます。

簡単に御説明したいと思います。

まず「I 代謝」のところに関する資料でございますけれども、1番の文献ですけれども、継続的な飲水投与によってラットに肝障害が起こるかどうかということを確認した文献ということでございます。外因性のアセトアルデヒドは、エタノールの酸化により肝臓内に生成するものよりも強い毒性を示すというようなことが記載されております。

2つ目ですけれども、アルデヒド脱水素酵素以外の代謝ルートというものが存在しているという情報が載っております。

3番目の資料ですけれども、これは血中濃度の情報を探しまして、1つ、これは4名の方の全血の濃度ということですが、1.30 $\mu\text{M}/\text{L}$ のアセトアルデヒドが検出されているという情報でございます。

4つ目も、同じような情報を集めましたところ、正常人の血中濃度として0~20 μM のアセトアルデヒドが検出されているというような情報がございました。

5つ目ですけれども、これは血中でのアセトアルデヒドの代謝の速度的なものをみたものでございまして、実際に60数名の患者さんとか、コントロールとしては健常者38名の実験結果ということで、アセトアルデヒドの血中からの消失というのは二相性であったというような情報が書かれております。

6番目の論文ですけれども、これはヒトの腸粘膜の標本から、腸粘膜にADHとかALDHの活性が存在することがわかったという話でございます。

7番目でございますけれども、肝臓におけるエタノール代謝活性と遺伝子多型の関係を調べた論文でございまして、これも摘出標本で調べておりますけれども、遺伝子多型に関連しまして、エタノールの代謝活性にかなり違いがみられるというような記載がございます。

8番目でございますけれども、アルデヒドの脱水素酵素のイソ酵素について、一部、特にALDH₂の変異しているものを東洋人が多く持っているという、この酵素が不活性となっているという話です。ただ、一方では、そういう方であっても、ALDH₁の活性で不活化しているものの働きを補完するような作用があるというような記載がされているというもので

ございます。

9 番目でございますけれども、これも肝臓標本を用いまして、いろいろな人種の方で調べたということでございますけれども、日本人の肝臓の約 85%が非定型の ADH を持っている。それから、52%がアセトアルデヒドの Km 値が低い非定型の ALDH を持っている。欧米人では、ドイツ人ですけれども、それは低いというような内容が書かれております。

10 番目のものですが、これも人種によつての遺伝子レベル、配列的な相違も含めた調査ということで、新たなサブタイプのものが台湾人の方から認められたという論文でございます。

11 番目でございますけれども、これは前回の宿題で、胎児とか乳幼児の代謝能力というのはどうなのかという御質問がございまして、この辺を調べたものということでございまして、生まれたばかりのラットにおきましては、肝臓のアルデヒド脱水素酵素の活性は低い。ただ、授乳期間中に、そのレベルはかなり上昇するというような記載がございます。

12 番目は、WHO の IPCS の EHC の抜粋ですが、アセトアルデヒドの閾値を超えてしまうと胎児と胎盤の代謝能を超えてしまって、胎児の血中にもアセトアルデヒドが検出されるというような情報がございました。

13 番目ですが、ヒト胎児の肝臓におきましては、成人の約 10 分の 1 から 5 分の 1 のアルデヒドの酸化能力を持っていたというような情報でございます。

14 番目でございますけれども、これも主要な細胞質のアルデヒドの脱水素酵素 (ALDH₁) とか、ミトコンドリアのイソ酵素である ALDH₂ の遺伝子の両方が胎児と幼児の肝臓で発現している。その中でいろいろ調べていくと、この通常のホモ接合を持つ胎児というのは、母親からきますアセトアルデヒドを解毒できるのではないかというような記載がございます。

15 番目ですが、成人の 16 の組織とか胎児の組織を用いた研究でございまして、成人でアセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ、ALDH1 とか、こういうものの濃度がどこの部位で高濃度で存在しているかというようなことをみたものという論文でございます。

16 番目ですが、これは ADH と ALDH の遺伝子多型と、がん患者の発がん環境要因の関係について調べた研究というものでございまして、例えば、ALDH2-2 というのは東洋人でのみ 50% の頻度で見られるとか、そういう人種による差があるというような情報がございました。最終的には、局所的アセトアルデヒド暴露の増加が発がん環境要因の重要な決定因子と考えられるというような記載まで書いてございます。

17 番目でございますけれども、アルコールの代謝酵素とお酒を飲むこととか、喫煙習慣等々と食道・頭頸部がんのリスクに関して記載がされているというものでございます。ALDH2 のヘテロ欠損者では、少量の飲酒で正常の中等量飲酒に匹敵する食道がんリスクが生じるということとか、中等量飲酒で正常者の大量の飲酒により、より高いリスクとなったという記載がございました。

18 番目でございますけれども、ALDH2 の多型との関連で書いてございまして、日本人を

含む東洋人は、大体、この多型によるものが50%ぐらいだけれども、先ほどの論文にもありましたけれども、白人はほとんどゼロだという情報とか、最近の文献を紹介しているようなものということになっております。

19番目でございますけれども、アルコールへの感受性を決定する因子として、ALDH2の変異型というものを取り上げて解説したものでございます。先ほどもありましたけれども、東洋人においてはALDH2活性が低い、もしくは、消失しているために血中アセトアルデヒド濃度が上昇するというような記載がございます。

それから、遺伝毒性のところですが、20番目は、ヒトにおけますアルコール摂取によるアセトアルデヒドのDNA付加体形成に対する影響を調べたという論文でございます。この付加体レベルにはかなり個人差が認められたということでございます。対照群と比べますと、付加体のレベルが13倍とか、7倍とか、かなり高い値が出ておまして、この論文では、アセトアルデヒドのDNA付加体の形成が発がんにおけるアルコール摂取の関わりを説明する妥当なメカニズムであるというような記載がございます。

21番目でございますけれども、これは小核試験において投与経路によってどう結果が違ってくかということを検討した論文でございます。具体的には経口と腹腔内投与についていろいろ検討がなされています。その際に、2種類のマウスを用いまして、17種類の化学物質を投与して結果がどうなったかということで、いずれの投与経路でも陽性という結果になっているのですが、一般的に腹腔内投与ではより低い投与レベルで小核が誘発されているというような結果が出ておまして、しかし、投与量をLD₅₀のパーセンテージとして表した場合には、この傾向が減少するか、逆転するというようなことがみられているというような論文でございます。

簡単ですが、資料1 - 4は以上でございます。

それから、資料1 - 5を御覧いただきたいと思っております。

これは、先ほども御説明いたしましたけれども、血中濃度、代謝に関するものの情報を集めてくださいという御指示を前回いただいておりましたので、それを単純に事務局で試算をしたというものでございます。

まず、(1)のところでございますけれども、先ほど御紹介した論文にあった数字をここでは並べております。1つは、先ほど1.3 μMというものがございました。それから、0 ~ 20 μMという数字もございましたので、血中濃度の数字を2つ挙げさせていただいております。

それから、血中半減期ということで、先ほど二相性ということをお申し上げしましたが、その情報が、この0 ~ 30分と、30 ~ 60分の間で違ってきているというような情報でございますので、これも挙げさせていただいております。

それで、かなり大胆な仮定を置いて計算してみるとどうなるかというところでございますけれども、先ほど資料1 - 3で推定摂取量の数字は修正させていただいておりますけれども、その新しい数字、9,618 から 19,211 μg というところであるということから、我が

国における推定摂取量もそれと同じだという仮定をいたしまして、日本人の平均体重を 50 kg と仮定して求めますと、その推定摂取量というのは 0.192 ~ 0.384 mg/kg 体重/日となります。

香料として 1 日当たりの推定摂取量のアセトアルデヒドを一度に摂取するという仮定で試算をしますと、一応、体液量を 30 L と考えまして計算いたしますと、7.3 ~ 14 μM ということとなります。

体重 50 kg のヒトの場合、30 L の体液量だという仮定と、それから、先ほども言いましたけれども、摂取したアセトアルデヒドが 100% すべて吸収されて、なおかつ、初回通過効果等の影響は受けないという仮定の下で計算しているということとなります。

アセトアルデヒドの生体内生成量については、個人差があるということもございまして、やはり、その測定値には大きなばらつきがあるものと当然考えられます。

先ほど、上に血中濃度の情報がございましたけれども、0 ~ 20 μM 、20 μM 以下という情報が通常のヒトの血中濃度だと仮に仮定しますと、香料のアセトアルデヒドを摂取した場合の推定血中濃度は、通常の血中濃度を超えるものではないというようなこととなります。

しかしながら、今度は 1.3 μM という血中濃度平均値を取りますと、この半減期も上記のもので当てはめて考えてみますと、推定血中濃度というのは、摂取後 9.7 時間後には、1.3 μM 以下に達するというようなこととなります。いずれにしても、この話はヒトのばらつきによってかなり結果が違ってくるといような結果になっております。

資料の説明は、以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。それでは、ただいま資料の説明をしていただきましたので、これから審議に入りたいと思います。

まず、審議に入る前に、先ほど説明ありましたが、資料 1 - 2 「アセトアルデヒドを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について」を見ていただきたいと思います。これのところの「4 . 安全性」から後のところを、一応、復習の意味もありまして、キーワード的にちょっと確認をしたいと思います。

そういうことで進めたいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 それでは、資料 1 - 2 を見ていただきたいと思います。

まず、「4 . 安全性」の「(1) 遺伝毒性」ということですが、この遺伝毒性、いろいろやられておりますが、これは陽性の結果が得られているということで、陽性ということではよろしいかどうかということです。

林先生、その点についていかがでしょうか。

林専門委員 このものについては、Ames 試験では陰性の結果が報告されているのですが、そのほかのものでは *in vivo* を含めてかなり広範囲の試験で陽性の結果が報告されているということもあり、これは定性的には陽性と評価せざるを得ないと思います。

また、今回、追加していただいているものは、これはアセトアルデヒドを直接投与した

わけではないのですが、アルコール摂取の方の末梢の白血球から DNA 付加体が見つかったというようなものです。お酒を飲まないコントロールの方ではほとんど検出限界以下であったのですが、お酒を飲んでいるヒトの白血球からはアダクトが検出されたという報告で、実際に人体、生体内でもこういうアダクトができているということを示しているものだと思います。

したがって、遺伝毒性は、あると言わざるを得ないと思います。

福島座長 その場合、経口投与による方法を取った場合でも、遺伝毒性があるというふうに解釈してよろしいのですね。

林専門委員 ここで実際に *in vivo* で出ていますものは、ほとんどが腹腔内投与のものです。先ほど、事務局の方から御紹介がありました、これは私の名前が載った論文なので発言を控えた方が...

福島座長 どうぞ、言ってください。

林専門委員 最後の論文ですけれども、日本環境変異原学会の下部組織であります MMS 研究会というところで、いろいろな作用機作を持った化合物に対して、*i.p.* と *p.o.* で小核の出方というものを比較したことがございます。

結論から申しますと、先ほど、事務局の方からも紹介がありましたように、絶対値としては *i.p.* の方が低い値で小核を誘発するのですが、それを LD_{50} との割合で換算し直しますと、ほとんど差はなくなったというようなことですので、この場合でも、これが *i.p.* であるがために出てきたというふうに結論づけるのはちょっと難しいかと思います。

投与部位であれば良いのですが、これは、骨髄の細胞をみているわけですから、やはり、そこまでは到達するという必要があるので、そういう意味では、*i.p.* の特異的な現象ということにはならないかと思います。

福島座長 わかりました。遺伝毒性のところ、そのほか、御質問ございますか。

それから、林先生、もう一つ、今、経口投与のことをお聞きしましたが、この遺伝毒性を示す量、量的には、これは何と比較かという問題が出てきますけれども、用量として高いのか、非常に低い用量で出ていると解釈するのか、その辺りはどうなんですか。

林専門委員 かなり難しい質問だと思うのですが、これは非常に大量に投与してとか、大量処理して初めて出てくるというものではないと思います。というのは、これはかなり細胞毒性が強いですし、*in vitro* ではキリングというか、細胞を固定する作用が非常に強いわけですから、それが出てくる前の用量ということになりまして、量的には高いものではないと思います。

福島座長 わかりました。そうすると、高い用量ではないということですね。

林専門委員 そうです。

福島座長 それから、もう一点、確認したいのですが、この遺伝毒性のところ、白血球を用いたアセトアルデヒドの DNA 付加体形成があるという記載がありますが、この記載をどこへ持っていくかということだと思うのですが。

私も事前に見させていただきまして、この記述を実は持っていく場所がないなというのが正直なところですが、ここに記載せざるを得ないと思うのですが、こういう考え方をしているかどうか。要するに、DNA付加体形成イコール遺伝毒性とみなない方がよいのではないかとということなんです。その点について、ちょっと確認したいと思います。

林専門委員 座長のおっしゃるとおりでして、付加体の形成というのは確かに遺伝毒性の最初のステップであるということには違いないとは考えるのですが、やはり形成された付加体のほとんどのものは修復されてしまって、最終的な遺伝子突然変異とか、染色体異常とかにつながるものまで検出しているという事実はあります。

したがって、これは暴露証明的なニュアンスで今は考えられることが多いというふうに理解しております。

したがって、この現象をどこで議論するかというのは難しいところはあるんですけども、DNAとのインタラクションがありますという事実を述べるという意味では、この部分でも良いかとは思っています。

福島座長 わかりました。私も、今の林先生の御意見に賛成しますが、よろしいでしょうか。記載はここにしておきますということです。ただし、遺伝毒性の変化としてはみないということでもあります。

いずれにしても、このアセトアルデヒドのDNA付加体形成というものがみられるということが、これは最近の文献なんです。1997年です。比較的新しい文献、恐らく、JECFAが評価した後の話だと思えます。JECFAが評価したときには、この文献は恐らくまだ使っていなかったと思います。そういう文献があるということです。

ほかに、遺伝毒性のところはよろしいですか。

それでは、次「(2)反復投与」のところに入りますが、ここでは2つの実験系が行われておりまして、1番目の実験では、NOAELが120 mg/kg体重/日、2番目の実験では、NOAELが125 mg/kg体重/日というようなデータが出ているということです。

これについては、よろしいですか。何かコメントございますか。

毒性関係の先生、よろしいですか。西川先生、よろしいですか。

西川専門委員 結構です。

福島座長 今井田先生もよろしいですね。

今井田専門委員 結構です。特にございません。

福島座長 三森先生、よろしいですね。

三森専門委員 はい。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、次「(3)発がん性」でございます。

この発がん性のところですが、3つの実験結果が書かれております。1番目の実験は、ラットの吸入試験を用いまして、その結果として鼻粘膜にがんの発生が認められています。もう一つはハムスターの吸入試験が行われておりまして、これでも喉頭、要するに、ラ

ット、ハムスター、両方とも吸入試験によって、上気道にがんの発生が認められています。言ってみますと、アセトアルデヒドに暴露された部位にがんの発生が認められたということです。IARCでは、グループ 2B ということに分類しているということです。

3つ目の実験は、これはラットの飲水投与で一生涯ですから、2年だと思いますが、結論として、標的性を持った発がん性はなかったと。しかし、腫瘍の発生が増えていきますということです。

しかし、ここでもう一つ、よく見てみますと、総腫瘍の発生増加とかそういうのが認められたとしても、どうも用量相関がはっきりしないということがあります。私の経験もそうですけれども、こういうトータルの腫瘍の発生がみられたが、そういうときもやはり用量相関があるんです。ところが、この実験系については用量相関がないということであります。

したがって、この結果をどのように評価するかということなんですが、私としては、この実験系からみると、発がん性があるとしても非常に弱いだらうと解釈するのか、それか、むしろないというふうにみた方が良いのかということになると思います。

そういうことからすると、前に戻りますけれども、グループ 2B というような IARC の分類は、2つの実験系で陽性が出ていれば、実験的な発がんにおいては十分というような評価をしておりますので、あえて、この3つ目の試験系を我々は重くみなくても良いのではないかと思います。

私、勝手に申し上げておりますけれども、そういうふうに解釈しておりますが、先生方の御意見をいただきたいと思えます。

どうぞ。

三森専門委員 私も、座長のおっしゃっていることに賛成でして、ラットの吸入とハムスターの吸入で上部気道に、かなり暴露量は高い条件ではありますが、がんが誘発されるという明確な証拠が得られています。

3番目のSDラットの試験については、総合計の悪性腫瘍で増えたということであって、発がん標的性という面からいくと、かなりばらついてます。用量相関性もあまりみられないということから、この3番目の発がん性試験については、あくまでも参考程度ぐらいでよろしいかと思います。

福島座長 ありがとうございます。ほかに、御意見いただけますか。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 私も全く、今の三森先生の意見に同感です。個々の腫瘍の発生頻度をみましても有意差があるという記載はないですし、トータルの悪性腫瘍の発生率が最高用量で有意に増えているということですが、座長も言われたとおりに用量相関性が全くないということで、発がん性があるとしても、非常にマージナルな影響であろうと考えます。

福島座長 今井田先生、いかがでしょうか。

今井田専門委員 私も、今までの意見に全く同感でございます。

福島座長 ほかの先生方、御意見ございますか。よろしいですか。

そうしますと、この3番目のデータに関しては、あくまでも参考とするということにしたいと思います。

ほかに、この発がん性のところでいかがでしょうか。今、三森先生から高用量であるというような御発言がございました。それについて、皆さん、どうでしょうか。

発がん実験というものは限られた動物数でいたしますので、当然、高用量での発がん実験になります。それを実際にリスクアセスメントをするにあたり低用量の方へ持っていくわけです。したがって、この実験においても高用量であるということは、私も言えると思いますけれども、ほかの先生方、高用量ということで、高用量での発がん、しかも、これは非常に長いですね。吸入試験、当然、こうすべきですけれども、1日6時間、吸入装置の中で受けているわけですから、相当の負荷がかかった試験ということになります。

しかし、実験上はやむを得ないと思います。サイエンスとしては認めるわけですが、ヒトの暴露形態からすると高用量ということになると思います。よろしいですか。

ほかに何かこの発がん性のところでの御意見がございましたか。これは、また後で代謝の方とも絡んできますけれども、ここの発がん性のデータだけに限って御議論いただきたいと思います。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 それでは、次に行きます。次は、「(4) 催奇形性」でございます。

この催奇形性試験、ここでも3つ行われておりますが、結論として催奇形性が認められるというような結論にしてよろしいでしょうか。

江馬先生、どうぞ。

江馬専門委員 投与方法がラットへの腹腔内投与、それから、マウスへの静脈内という試験ですが、催奇形性は認められるという結果だと思います。

福島座長 江馬先生、このアセトアルデヒド、こういうような生体成分で腹腔内投与とか静脈内投与、そういう方法を行うのは一般的なことなんですか。

江馬専門委員 この実験は多分、アルコールの催奇形性の活性代謝物を調べるという実験なので、こういう実験になっていると思います。アセトアルデヒドの安全性を確かめるための実験ではないと思います。

福島座長 そうすると、アルコールだったら、腹腔内はなぜやられますか。

江馬専門委員 代謝物という観点での実験です。

福島座長 それでも、先ほどの話ですと、アセトアルデヒドは、肝臓で代謝されて血液中には、大循環系には回らないというようなことだったんですけれども、こういう静脈内や腹腔内とかはやるんですか。

江馬専門委員 どう答えていいかわからないのですが。

福島座長 先生がやられたのではないですから、別に先生を責めているわけではないですけれども。

いずれにしても、催奇形性はあるということによろしいですか。

そのほかのところですけども、(5)のところでは、内分泌かく乱作用はないだろうということでもあります。

ここまでで、あと、5から少し飛ばしまして、10のところ。10に代謝がありますので、そのところについて、これから御議論いただきたいと思います。

そういうことによろしいでしょうか。発がん性が一番大きなメインテーマだと思いましたが、代謝をきちっと議論していく必要があると思います。

どうぞ。

西川専門委員 発がん性のところで。

福島座長 戻ってですか。

西川専門委員 ちょっと戻らせていただきたいと。

福島座長 (3)ですね。

西川専門委員 はい。SDラットの発がん性試験のデータのところでいろんな腫瘍が書いてあるのですが、例えば「外耳管」と書いてあるのは「外耳道」に直したのではなかったでしょうか。

ほかにもいろいろありますので、ちょっと、この辺は見直した方が良いと思うのですが。

福島座長 わかりました。例えば、西川先生が言われるように、下から2行目の「リンパ網状腫瘍」というあいまいな表現ですね。

単純にリンパ性白血病なんですか。私、このデータ、今、記憶にないんですけども。

西川先生、申し訳ありませんが、ここの病理組織学的な診断名を確認していただけますか。

西川専門委員 それと、個々の腫瘍をみれば有意な変化はないので、こういうのは挙げる必要があるかなという気もしますが。

福島座長 ここを見ますと、対照群に比較して発生した臓器の腫瘍が恐らく挙げてあると思うんです。そういう意味からすると、挙げざるを得ないのかなと思うのですが。

三森先生、今井田先生、どうですか。私はこのときのコントロールの値がどうだったのかなという気が一つはせざるを得ないんです。

三森専門委員 やはり、個々の腫瘍で有意な差が出ていないわけで、トータルの悪性腫瘍で有意な差が出ているだけの話です。本来であれば、個々の腫瘍において統計学的に有意差がない場合は述べる必要性はないわけですね。

福島座長 データをはっきり記憶していないのですが、有意ではないのですか。単なる増加傾向だけですか。

西川専門委員 個々の腫瘍については、ないと思います。

今井田専門委員 この資料の165ページに一覧表があるのですが。

福島座長 星が付いていないんですね。

今井田専門委員 個々の腫瘍に関しては有意差がなく、169ページに「Total Malignant

Tumors」というのがあって、ここで初めて有意差が出てくるようです。ですので、先ほど西川先生が言われたように、わざわざここで挙げなくても良いような感じもいたします。

福島座長 わかりました。そうしましたら、SDラットのところですが、確認しますが、その3行目は、「2,500 mg/L 群で悪性腫瘍の発生率が有意に高くみられた」、そこで切ってしまう、あとは削除ということにいたしたいと思います。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 「有意に増加した」にしましょうか。普通、こういうときには「有意」と入れていませんね。ですから、「発生率」ですか。「発生が」にしましょうか。「悪性腫瘍の発生が増加した」。

よろしいですか。先ほど出しました結論は変わらないと思います。

ありがとうございました。

今まで議論したところで、ほかの項目の字句の訂正、ちょっとこれは直した方がいいと思われるところがありましたら指摘していただけますか。よろしいですか。

どうぞ。

林専門委員 これは、後で統一的に修正されると思うのですが、1ページ目の「(1) 遺伝毒性」のところの追加分の文献の番号が、たしか、20番だと思imasるので、それだけ修正してください。

福島座長 文献番号は、すべて訂正してもらうことにいたします。

そうしましたら、3ページの「10. その他」のところに入ります。そこに代謝が書いてございます。

アセトアルデヒドの代謝経路というものが4ページに、参考として「アセトアルデヒドの主要な代謝経路」と書いてありますけれども、このほかにもチトクロム P-450 とか、キサンチン酸化酵素系が働くことによる代謝経路もあるんだということです。

代謝のことについて、山添先生、大野先生、いかがでしょうか。

大野先生、どうぞ。

大野専門委員 4ページが一番上のところに「ALDH 以外にもチトクロム P-450E1 (CYP2E1)、カタラーゼ及びキサンチン酸化酵素による代謝とった別のルートも存在する」というふうに書いてあるのですが、ヒドロジェンパーオキサイドが出るような条件だとアルデヒドが生成します。

それはキサンチンオキシダーゼで示されています。ミクロソーム分画を用いた代謝実験という、*in vivo*とは異なる特殊な条件で活性酸素が生成しますので、CYP2E1がアルデヒドの代謝に関与するというのも間接的な結果ではないかと思imas。このように申しますのは、CYP2E1がアルデヒドの代謝に働いているというのはちょっと記憶にないからです。山添先生の御意見を伺って、もし、それが特殊な条件下とか、それほど一般的ではないということでしたら、これは削除した方がよろしいのではないかと思imas。山添先生、いかがでしょうか。

山添専門委員 大野先生のおっしゃるとおりだと思います。むしろ、P-450 やカタラーゼはアルコールからアルデヒドに持っていく活性が高いと思うのですが、アルデヒドからの酸化に関してはそれほど強くないので、このところは「ALDH以外にもキサンチン酸化酵素等による代謝といった別ルートも存在する」という一文に切り替えた方が良くかなと思うんです。

大野専門委員 次、よろしいですか。

福島座長 ちょっと待っていただけますか。

今、大野先生、特殊な経路ということを言われましたが、こういうキサンチン酸化酵素系による代謝というのはどういう条件のときに起こる、そこまでわかっているのですか。例えば、通常の状態ではこういう酵素は働かないけれども、非常に高用量のときにのみ働くのか、その辺りのことはわかっているのか。通常の状態でもやはり起こっているのか。

通常の状態というのは、この ADH とか ALDH が働いて、ここに図で書いてあるこれがやはり主であって、通常の暴露レベルでは、この経路を取ると。しかし、非常に高用量の時には、こういうキサンチンオキシダーゼ系の酵素を補完する意味で働くというふうに解釈していいのか。その辺のところを、わかったら教えていただきたいんです。

大野専門委員 私が特殊な条件と申し上げたのは、P-450 の代謝で、*in vitro* でやっていると、ミクロゾームで NADPH とインキュベーションをしていると、ラジカルができてしまうんです。そのラジカルが活性酸素を生成させ、その経路で代謝している可能性もあるということをお願いしたかったんです。

キサンチンオキシダーゼに関しては、Km 値がどのくらいかわからないのですが、山添先生、御存じでしょうか。

山添専門委員 キサンチン系といいますか、金属でモリブデンを含んでいるこういう酵素系は、ある程度の範囲でアセトアルデヒドの酸化活性を持っています。だから、一部では機能していると思います。

だから、全体のキャパシティー、量的なものから言うとどの程度かというのはそれほど高くはない。当然 ALDH の方が高いと思います。

福島座長 というのは、この文献 2、Nakao の文献の 14 ページのところにもラジカルができると書いてありますね。ここにキサンチン酸化酵素系が絡んで起こるということですが、この投与条件を見ますと、8 ページのところ「acetaldehyde (1 g/kg)」というような非常に高い用量を一気に injection しているわけです。だから、そういう条件を見て、これはどういうことかなと思ったんです。

1 g/kg を一気に胃内注入して、そして、消化管から吸収されたものの胆汁のラジカルをみているんです。ですから、こういうキサンチン酸化酵素系というものはどういうときに起こるのかという疑問を持ったものですから。要するに、そういう非常に異常な条件下だけに起こる現象かどうかということが知りたかったんです。

山添専門委員 本来の基質ではないかもしれないです。生体内の基質としてではないか

もしれないけれども、アルデヒド類は比較的、このキサンチン系の酵素系では基質になるということは昔からよく知られております。

福島座長 ほかにいかがでしょうか。そのほかのところ、ずっと行っていただいて結構です。

大野先生、どうぞ。

大野専門委員 やはり4ページの第2パラグラフの2行目なんですけれども、「正常人の血中濃度として1.3 μM 及び20 μM 程度のアセトアルデヒドが検出されるとの報告がある」ということですが、元の論文を見直してみましたら、また、今日の資料1 - 5でも「0 ~ 20 μM 」とありますね。

そのところで、福永先生の論文を見直してみましたら、これはそういうふうには書いていないんです。今日配っていただいた追加の関連論文の福永先生の論文のTable 1を見ていただくと。

福島座長 何ページ目でしょうか。

大野専門委員 26ページにTable 1があるのですが、その表の中の5行目のところで、「Washed cells with PCA precipitates」が 3.9 ± 0.8 、「Washed cells without PCA precipitates」が0.6とあります。アルコールを飲んだ場合でも、それぞれ2.7と0.6です。

その下に「During intoxication」ということで、27.0と27.8とありますけれども、この論文は、アルコールを飲んでから血液を採取したときのアルデヒドの測定値が非常にばらつくので、それを、どんなところに問題があるかという方法的な部分をチェックした論文なんです。

それで、採取してからそのまま血液を放置していくと、アルコールが *in vitro* でどんどん代謝されてアルデヒドになってしまう。それがアーティファクトになっているという論文なんです。

最後の28ページの下最後の結論のところ、「Considering the problems of ethanol oxidation during blood treatment」というところにも、PCAでの処置をrecommendedするということなんです。

ですから、このTable 1のところのデータは、このPCA処置したデータを中心として見るべきだと思います。そういう意味で、この20 μM という値は削除した方がよろしいのではないかと思います。そういうわけで、4 μM 以下、最大で、4 μM 程度ということになります。

福島座長 そうすると、「及び20」ではなくて、そこを「20」の代わりに「4」と置き換えるということになりますか。

大野専門委員 そうです。「4 μM 程度」です。その方がよろしいのではないかと思います。

山添専門委員 ここの文献の27ページのところの「DISCUSSION」の一番手前の行のところに、「precipitates, no increase was observed and acetaldehyde levels were very low

($0.6 \pm 0.3 \mu\text{M}$)」という記載があるんです。

大野専門委員 「DISCUSSION」の手前のところですね。

山添専門委員 そうです。

福島座長 山添先生、「On the other hand」以下のところですか。

大野専門委員 これは血漿の結果なんです。全血の値だと3.9、血漿だと0.6です。

山添専門委員 全血の方が2から6ですね。済みません。

福島座長 事務局、ここの辺りのところの20という数字というのは、何か根拠ありますか。

丈達課長補佐 不適當だったということであれば、修正はさせていただきます。

福島座長 そうしましたら、「 $4 \mu\text{M}$ 」ということに変えてよろしいですか。

大野専門委員 その方が正しいのではないかと思います。

福島座長 ここのところの記載として、「正常人の血中濃度として $1.3 \mu\text{M}$ 及び $4 \mu\text{M}$ 程度のアセトアルデヒドが検出されるとの報告がある」ということでよろしいですか。このようにはっきりした数字を出していくのか。

たまたまこういう文献、それを目的としない文献のそこを取って、その数値を出していくのが良いのかということなんです。これは、どうも実験目的と違ったところからの数値です。

大野専門委員 そういう意味では、追加の3でLynchらの報告では、 $1.3 \mu\text{M}$ 程度というふうになっております。そちらの方が、値としては良いかもしれません。

福島座長 どうぞ。

今井田専門委員 私、専門外なんですけれども、この論文、25ページのところにある「Fig. 4」の一番上のところで「Whole blood」というのがあって、アセトアルデヒドが $20 \mu\text{M}$ ぐらいまでいっていますが、これは違うのでしょうか。

その文章のところでも、次の26ページの一番最初のところで「0 and $20 \mu\text{M}$ in whole blood」という表現があるのですが、これは、今、ディスカッションのお話とはちょっと違うことなのでしょうか。

大野専門委員 これは、60 でサンプリングしてからインキュベーションしているんです。その間にアーティファクトでアルデヒド値が上がってきってしまうということだと思います。

今井田専門委員 失礼しました。

福島座長 どうぞ。

山添専門委員 経口で投与した場合には、初回通過効果で、アセトアルデヒドは基本的には除去されるというふうに考えていますね。経口で消化管と門脈を通して、肝臓を通る間までに基本的に除かれるはずというふうに、アセトアルデヒドに関しては考えられています。

そうした場合に、投与時に $20 \mu\text{M}$ というのはかなりの濃度です。それが血中に出てくる

ということ自体、初回通過効果があまり効いていないということになるので、私、20 μM はやはりちょっと高いのではないかと思います。

福島座長 そうしますと、どうでしょうか。1.3 μM 及び、あくまで4という数字を入れるかどうかということになりますか。

そのときに、単に4と入れるか、高くても4というふうな表現をするか、正確に反映する表現をお願いしたいと思います。

大野専門委員 そういう意味だと、この値だと、飲まないときには3.9 \pm 0.8という値ですから、それをそのまま引用するのがよろしいのではないかと思います。

福島座長 しかし、一般的にこういうところにあまりSD付けていませんね。ここだけ、なぜSDの数字を付けたんだという...

大野専門委員 最大でも4というSDが付いていますから、そのぐらいいきますので。

福島座長 何かいい表現は。

大野専門委員 その前が1.3 μM ですから、「及び3.9 μM 程度のアルデヒド」で良いのではないですか。

福島座長 このところはそういたしましょうか。それでは、今の結論としてはそういうような数字ということにいたします。ほかのところはどうでしょうか。

どうぞ。

大野専門委員 その変更に伴って、その次のパラグラフで、「この値は、正常人の血中濃度(20 μM)を超えるものではないが」という、そのディスカッションを変えないといけなくなります。「正常人の血中濃度を超えるものではあるが...」とかにしないと、これは後で落ち着いて文章を修飾した方がよろしいのではないかと思います。

福島座長 わかりました。今、大野先生から指摘のあったところですが、全体として「血中濃度は1.3 μM 以下にまで低下すると考えられる」。最後のところの文章を変えるといたしましても、そのことについてはよろしいですか。

大野専門委員 そのまま100%吸収されて、初回通過も代謝も受けずに体内に分泌されたときの血中濃度の推定値が14 μM です。ただ、それは実際にあり得ないわけです。だから、あり得ないということをごここに書いた方がよろしいのではないかと思います。

福島座長 そうすると、むしろ血中濃度は14 μM に達すると算出される。しかし、これは現実的にこういうことはあり得ないんだという文章をつくるということですね。

大野専門委員 はい。

山添専門委員 血中にそのまま現れたとするという形ですね。

福島座長 わかりました。今、大野先生の御指摘があったように、14 μM というのは非常に異常な条件下での血中濃度だと。こういうのはあり得ないんだと。したがって、次のパラグラフのところは、それに対する、このあり得ないからというようなことで、要するに、実際的ではないというようなことを書き加えるということによろしいですか。

大野専門委員 はい。

福島座長 そのこのところ、そうすると、現実的にこういうことはあり得ないという文章を、大野先生、山添先生、ちょっと考えていただけませんか。

大野専門委員 わかりました。

福島座長 よろしいですか。

山添専門委員 はい。

福島座長 ほかにはございますか。

三森先生、どうぞ。

三森専門委員 4 ページのところですが、第3パラグラフのところ、20 μM ではないと。正常人の血中濃度は、3.9 μM になるんですか。

それで読んでいくと、その後の消失過程が二相性であるとして、血中半減期 46 分、198 分を試算に用いると、摂取後 9.7 時間後には血中濃度が 1.3 μM になると書いていますね。しかし、最高値というのがこれからは読み取れないんですが、どのくらいの値になるのですか。

福島座長 このページ、みんな削除になってしまうわけですね。大野先生、違いますか。

大野専門委員 これ、全部削除で。

福島座長 ここの文章、全部削除になってしまうんです。

三森専門委員 なくなるんですか。

福島座長 なくなるんです。

大野専門委員 この 14 μM という推定はあり得ないということ述べさせていただいて、その後、血中半減期がどのくらいだからという、更に少なくなるとかそういう表現に。

三森専門委員 ここの論旨で、正常の方でも 3.9 μM は入っているということを言っているわけですね。しかし、このアセトアルデヒドを無理やり摂取させた場合にはどのくらい上がるかということがやはり知りたいのではないのでしょうか。これは出てこないですね。3.9 μM よりも上ですか、下ですか。

福島座長 だから、この推定摂取量から計算すると、14 μM に達すると算出されると。これは残るわけです。

三森専門委員 しかし、これは実際上あり得ないということですね。それでは、どのくらい、実際だったら入るのか、そこが大事になります。

正常のヒトでも、3.9 μM 見つかるということですね。しかし、その中に入っているというのであったら良いと思うのですが、それを超えているとなるとさっきの閾値のところに入りますので、そこがちょっと見えません。

福島座長 現実的に、そういうデータはないです。

大野専門委員 そこが、その他の最初のところに、「アセトアルデヒドは水にも脂にも極めて溶けやすく、経口で容易に吸収されるが、初回通過効果によって大部分が肝臓で代謝、若しくは肝細胞の膜表面タンパクとの結合等により除去されることから」という文章がありますね。その根拠となっているのが文献 6 ですので、それを見直させていただいて、

どの程度吸収があるのか、それで全血中に行くのはどの程度なのか、それを見させていただいて、それでこの文章を修飾させていただけたらと思うのですが、実際は血中濃度の推定値を出したら良いのではないかと思います。

福島座長 三森先生、そういうことでよろしいですか。

三森専門委員 そうですね。

福島座長 それをまた皆さんで見させてもらうという格好にしたいと思います。それで御議論したいと思います。

ほかにはどうでしょうか。

山添専門委員 先生、下の参考の図のところなんですが、「コエンザイム A」と書いてあるのが、実は1つ下の欄の酢酸とアセチル CoA のところに入りまして、コエンザイム A のところは ALDH が入ると思います。

福島座長 そうすると、その前の、アセトアルデヒドから酢酸のところへ ALDH ですね。そうすると、その前のアルコールデヒドロゲナーゼは入れなくても良いのですか。

山添専門委員 ADH を入れますか。

福島座長 あと、こここのところで、先ほどの説明で言いますと、今の文章の下から7行目のところで「ただし、香料として使用される量（濃度）程度のアセトアルデヒドを含む食品を日常の食生活において摂取する状況は、この仮定とは大きく異なる」ということで切っておりますね。そここのところに、こういうものを、要するに通常の摂取状態の場合には肝臓で代謝されてしまう。

したがって、血液中におけるアセトアルデヒドのレベルというものは考慮される、要するに生理的範囲内にあるとか、そういう言葉を入れた方が良いのかどうかということなのですが、それについてどうでしょうか。

これは大野先生と山添先生にお願いした文章との絡みが出てきますけれども、後でリスク評価をしますが、今、この試算そのものが非常に異常な条件下での計算に成り立っている話をずっとしてきているんです。したがって、代謝のところ、私が最初にお聞きしたのが、そういうこともちょっと頭にあったんです。

大野専門委員 そうすることで、アセトアルデヒドを直接投与した場合でも、この 14 μM には達するという事はあり得ないことだということ、それから、今、先生がおっしゃられた香料として使用される状況では、更にそういう条件とはかなり違っているということの両方を踏まえてディスカッションすればよろしいのではないかと思います。

山添専門委員 基本的に、アセトアルデヒドのデータで得られているのは、ほとんどエタノールを投与した結果ですね。ですから、アセトアルデヒドを投与した場合には、消化管において ALDH が存在するために、現実にはそこの代謝の寄与が考えられる。

そのために、この仮定とは変わるけれどもとか、何か具体的に、なぜ変わるのかという、そここのところを一文入れておけば良いのではないかと思います。

福島座長 そうしましたら、これも山添先生と大野先生にお願いできますか。

大野専門委員 はい。

福島座長 ほかにございますか。よろしいですか。

どうぞ、三森先生。

三森専門委員 山添先生の「消化管を通過するときに ALDH でアセトアルデヒドから酢酸になってしまう」ということをもっと強調した方が良いのではないのでしょうか。

結局、皆さん、アルコールを飲んでからの話を考えているので、アセトアルデヒドを消化管から入れた場合は、ほとんど消化管でなくなってしまうわけです。初回通過効果で肝臓で全部代謝されて、水と CO₂ になってしまうということを明確に言わないと。

山添専門委員 そうですね。心配してしまいますね。

福島座長 ほかはよろしいですか。

どうぞ、吉池先生。

吉池専門委員 正常人の生体内生成量についての表現ですが、「個人差もあいまって、測定値に大きなばらつき」という表現になっています。

福島座長 どこですか。

吉池専門委員 4 ページの 2 パラの、「正常人の 1.3 μM、3.9 μM」というところです。その前に「個人差と測定値のばらつき」という表現がありますが、ここで個人差と言うと、ALDH の欠損あり・なしといった背景因子も読めてしまうのですが、実際に、実験を見ますと、追加文献 3 は 4 例で、15 の方もどうも 4 例のようで、この実験結果からは個人間のばらつきが示されるようなデータではないと思います。もし、こういうことを言うのであれば、どのぐらいばらつくかというデータがあった上で、表現をした方が良いのではないかと思います。

そういう意味では、個人差についてはここではあまり触れることはできないような感じもしますが、いかがでしょうか。

福島座長 そうしますと、生体内生成量については測定値にはばらつきがあるものの、という…。

吉池専門委員 それともう一つは、1.3 μM はイギリスで行われている実験で、3.9 μM というのが日本人を対象としていて、この差が人種差的なものと言えるかどうかは解釈が難しいと思うのですが、その辺、それぞれ対象となった人種を明記しておく必要があるかどうかとも考えなければいけないと思います。

福島座長 ここからそれを言うというのは、非常に難しいと思います。

大野先生、どうぞ。

大野専門委員 これは測定方法が違いますので、必ずしも個人差とか人種差とかは言えないと思います。

福島座長 結局、あるレベルというのは測ったときによってもまた違うということもありますし。

山添専門委員 うちの学生にいつもウイスキーを飲ませて、アセトアルデヒド測ってい

るんですけれども。

福島座長 学生は、ものすごくハッピーですね。

山添専門委員 飲む役はハッピーです。いつもはかつてはいるのですが、やはり日本人は、結構、アセトアルデヒド濃度の差はあると思うんです。

その数字を、具体的な数字を覚えていませんので帰って見てみますけれども、かなりの個人差はあると思います。学生は遺伝子の診断でジェノタイプを決めてからウイスキーを47 mL 飲んでいます。

福島座長 費用、アルコール代がかかるのではないですか。

山添専門委員 動物実験代よりウイスキーを飲ませる方が安いと思いますので、ヒトに飲ませています。

福島座長 今、吉池先生から出されたコメントですが、我々としては、そこまで個人の程度の追求というのはちょっと無理だと思いますので、ここは測定値にはばらつきがあるものの、こういうことだという形で収めたいと思います。

ほかにございますか。

そうしましたら、戻りまして、時間が経ってしまっておりますが、リスクのところにかかる問題として、3ページの「5. 摂取量の推定」というところに入りたいと思います。ここでは、「本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定するJECFAのPCTT法に基づく」ということになっていますが、これはいつもの公式に従っての推定摂取量の算出であります。

こう見ると、現実的に非常に大きな量ということなんですけれども、私がここで思ったのは、それでは、香料として食品以外に何に使っているか。例えば、化粧品にも使っているわけですね。そういうのもみんな入れての話なのか、単に食添としての香料としての算出なのか。その辺のところは、事務局の方で。

丈達課長補佐 これは、アセトアルデヒドだけではなく、いつも、ほかの香料を評価するときにも用いているものでございまして、基本的には食品で使われているものの数字を持ってきているというふうに考えております。

福島座長 わかりました。ここはよろしいですか。本物質の摂取量は、最後、意図的に添加された本物質の4倍との報告もあるということだそうです。

あと、6番のところ、安全マージンが313~625得られているということ、それから、7番では、クラスIに分類されるということでもあります。

「8. JECFAにおける評価」としては、クラスIの摂取量は上回るが、完全に生体成分に代謝され、かつ、そのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため、香料として安全性の問題はないとされているということでもあります。

9番の、日本での「国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法」に基づく評価では、クラスIに分類されておりますということで、安全マージンは適切な安全マージン1,000を下回るということと、それから、推定摂取量はクラスIの摂取量を超え

ているということになっております。

この辺、よろしいでしょうか。何か、訂正とか御質問ございますか。

吉池先生、いかがですか。よろしいですか。

吉池専門委員 特にございません。

福島座長 わかりました。そうすると、ちょっと時間を取りましたが、もう一度確認いたしました。

それで、基本的に今回の大きな問題は、発がん性の問題だと思います。遺伝毒性のある発がん性に対してどうするか。これは、以前にも閾値論のことについて、我々は我々内で個人的なコメントも入りましたが、御議論をいただきました。

今日、これからもう一つ御議論いただきたいのは、そうすると、これは非常に難しく、最終的に結論は出ないかもわかりませんが、考えられる範囲内で発がんメカニズムということについて、御意見がいただけたらと思います。

非常に難しい、発がんそのもののメカニズムがまだはっきりしていない状態で、このアセトアルデヒドの発がんメカニズムはどうですかということになるとより難しいかもわかりませんが、IARCでも、現在までにわかっている範囲内で発がんメカニズムをディスカッションすることになっておりますので、このリスク評価にとって、やはりメカニズムを議論するというのは重要だと思います。その点について、御議論いただきたいと思います。いかがでしょうか。

これは、生体成分で、先ほど言いました4ページの参考のこういう主要な代謝経路というものがありますけれども、一方、ラジカルが形成されるという報告もあります。それから、アセトアルデヒドのDNA付加体が形成されるという文献も最近出てきております。

したがって、こういうことから見て、一方、生体から代謝されてしまうということから考えると、いわゆる遺伝毒性というものを、遺伝毒性物質でもありながら、遺伝毒性を考える必要はないのではないかという考え方も出てきますし、それから、DNA付加体形成がみられるということから見ると、遺伝毒性、要するにDNA損傷、それから、複製という過程を考えるべきではないか。しかし、それもこの通常での範囲内で見ると、そういうことは起こらないのではないかという考え方もできると思うんです。そこら辺、非常に難しい問題があります。

三森先生、どうぞ。

三森専門委員 議論が進まないのので、私からお話をいたしたいと思います。

このアセトアルデヒドは、もともと生体内成分として発現し、通常でもそういうリスクを負っているわけですね。

アセトアルデヒドを経口投与した場合には、ほとんど消化管のところでALDHによって分解されてしまい、ほとんどそれが正常の範囲の中のところで動いているということであれば、今の遺伝毒性発がん物質ということについては、もともと内因性にもあるわけですので、その範囲以上の値には行かないという、そのところで線を引くしかないと思います。

したがって、通常の香料として摂取している限りは、ほとんどが消化管粘膜で分解されてしまっ、血中レベルにはアルデヒドという形では入らないことが前提条件になると思うのです。そういうことであれば、この物質については、遺伝毒性発がん物質ではありませんけれども、その発がん性は高用量暴露の場合に起こることであって、正常の範囲内にある場合にはそういうことは考える必要はないという形の評価をして良いのではないかと思います。

福島座長 その場合、それは評価として、私も、三森先生の意見には賛成します。ただ、あくまで肝臓でも代謝されてしまうんだという条件下で、始まっているんです。しかし、動物発がんの方で、一方では、吸入によって上気道に発がん性がある。そうすると、その発がん機序は何ですかというようなことが、もう一つはお聞きしたいのです。

三森専門委員 ホルムアルデヒド、あるいはアセトアルデヒドですけれども、かなりの用量を鼻腔内に投与しますと、まず粘膜が細胞毒性影響のために、かなりの損傷を受けます。その粘膜がはがれて、また再生してというときには、遺伝子変異が起こりやすくなりますので、このような高用量暴露で起こる細胞障害が持続する発がんというように理解しなければいけないと思うんです。

何ら鼻粘膜に対して形態学的な損傷なしに核の DNA 傷害、更にはそれが突然変異にいくというようなものではないと思います。もし、そういう作用機作であれば、用量を下げてても発がんは起こると思います。

しかし、これを見ると、やはり高用量暴露のときには起こるけれども、用量を下げればその発がん性はなくなってくるものだと思います。したがって、細胞障害性というものがやはり加わった上での遺伝子の突然変異が起こってきたのではないかと思うのですが、そこは推測がどうしても入ってくるということです。

IARC のモノグラフを見ましたけれども、その初期状態の変化は記載されていないのですが、3ヶ月間ほどの吸入試験をしているときに鼻粘膜がどうなっているのか知りたいですね。ホルムアルデヒドのデータはたくさんあります。そのときの鼻粘膜の炎症の程度は、非常に激しく、アセトアルデヒドもおそらく同じであると推測します。

福島座長 私、はっきり覚えていませんが、前のデータに、このアセトアルデヒドの亜慢性吸入試験で、やはりサイトトキック、細胞毒性の変化がみられたというのがあったと思うのですが、そういう記載がどこかに...

西川先生、覚えていませんか。

西川専門委員 いや、ちょっと覚えていません。

福島座長 今井田先生、どうですか。

今井田専門委員 済みません、記憶にありません。

福島座長 いずれにしても、三森先生の御意見としては、アダクト形成はみられるものの、それから、遺伝毒性はあるものの、そういうときにチャート式に、すぐそれは、それによるミューテーションが起こるといえるように考えないで、これは高用量による細胞毒性

で、その結果による細胞増殖の結果として起こったのでしょうかというふうな解釈ですね。ホルムアルデヒドの場合には、そういうような解釈がなされているのは事実だと思います。

林先生、どうぞ。

林専門委員 私も、今の三森先生の御説明で良いのではないかと思いますのですが、このデータだけを見てしまいますと、どうしてもやはり遺伝毒性はありということですし、発がんもありというようなことになってくると、そのスキームからは結論は1つしかないというような形なのですが、今の場合、やはり問題となるのは、吸入でできてくる上気道での実際の遺伝毒性の証明は一切、今のところですけれども、そのデータはない。

それから、やはり遺伝毒性発がん物質というのは、その発がんが起こる部位での遺伝子傷害がきちっと証明されて、初めて遺伝毒性発がん物質だというふうなことが言えると思います。それが1つ。

あと、もう一つは、確かにDNAアダクトが見つかったということですが、これもアセトアルデヒドを投与して見つかったのではないんです。だから、先ほどのヒトの話も、アルコールを飲んでいるヒトの体内で見つかったということで、それも生体成分としてのアセトアルデヒドがアダクトをつくっていたということで、先ほどの山添先生のお話にもあったように、もし、アセトアルデヒドとして体内に入った場合に、それがほとんど血中にも出てこないというのであれば、それはゼロ曝露に近いものというふうなことが考えられるのではないかと思います。

従いまして、JECFAの評価も、遺伝毒性発がん性とはせず、曝露量の話と生体成分ということで結論付けていると思うのですが、このアセトアルデヒドの場合には、私もそういうふうな筋道で結論づけて良いのではないかと考えております。

福島座長 今、林先生が言われるのは、そういうふうにとというのは、JECFAの考え方に乗って評価して良いのではないかとということですか。

林専門委員 そうです。生理的範囲を超えない、要するに、曝露量の話だと思うのですが、それと、なおかつ、生理的成分物質であるということかだと思います。

福島座長 今、発がんの機序のところから曝露評価のところも含めてディスカッションに入っておりますけれども、林先生、念のためにちょっとお聞きしますが、今回、鼻粘膜とか喉頭に発がん性がみられたのですが、そういうところの細胞を集めて変異原性をみるのは可能ですか。

林専門委員 1つ考えられるのは、トランスジェニック動物を使ってという話ですが、数多くの動物から寄せ集めて初めてみられるかどうかという、かなり難しいところではないかだと思います。

あとは、DNA付加体を見る方法もありますが、それでも結構大変だと思います。

福島座長 そのアダクトをみる場合、確かに上気道のところではなかなか大変だと。そうすると、経口投与した場合に肝臓とか血液でのアダクト形成をみるというのは、ある程度、傍証としてアクセプトになるのかならぬのか、その辺はどうでしょうか。

林専門委員 それは、先ほどからの話のように、アセトアルデヒドとして経口的に摂取した場合に、どれくらいシステムティックな暴露があるかをみる一つの指標とはなると思っています。

福島座長 ほかに、御意見はどうでしょうか。

基本的には、三森先生が言われましたようなメカニズムだろうと。しかし、そうはいつでも、通常のいわゆるジェノトキシクなメカニズムというものはどうしても頭の隅にあるというのは、林先生の御意見だと思えます。

したがって、メカニズムでもって、このアセトアルデヒドのリスク評価をするのは難しいであろうと。むしろ、そうでなくて、JECFAが取っているこういう生体成分であるということ。そこから見ると、JECFAが取っている手法が最終的なリスク評価として、我々が取るべき方向ではないかというのが林先生のコメントだと思えます。

もう一つは、今、リスク評価のところも入ってきましたけれども、食品として、これは摂取しているという現実があるんです。だから、その食品として摂取しているレベルと、食添として加えたときのレベルがどれくらいかということが一つ大きな議論になると思うんです。

先ほど、アメリカのデータでは、食品と、食添と加えた場合については4対1ということで、食品からの方が多というような報告もあるということなのですが、実際問題として、その辺りはどうかなということがあると思えます。

どうぞ。

林専門委員 今の問題なんですけれども、確かに米国では4倍の報告もある。あと、アセトアルデヒドの場合は、かなり果物等からの摂取があるのではないかとこのように考えられるのですが、そうすると、先ほどのヒトの体内でのアセトアルデヒドのDNA付加体のデータのコントロールの人たちというのも、当然、果物は通常食べているだろうと思えます。従って、平均的な量のもは経口的に摂取しているだろうけれども、アダクトがほとんど見つからないというようなことからすれば、先ほど山添先生もおっしゃった、経口的にアセトアルデヒドを摂取した場合にはほとんど血中には出てこないという一つの傍証になるのかなというふうに思いました。

福島座長 確かに、どうも果物でも非常に高用量に含まれている果物があるようです。例えば、グレープフルーツとかオレンジ、あれにはものすごく多く含まれて、あの香りがそうらしいですし、いろいろケースがあると思えます。

そうしますと、ここでもう一度確認したいのですが、これまでのデータを見てディスカッションして、ある程度の我々の方向性が見えてきたと思えます。

1点、私が気になりますことは、今、林先生がちょっと言われたことの、これは非常に難しい、ちょっと言われたといえますことは、その部位での遺伝毒性を調べるとのことです。むしろ、それも非常に難しいことではないかと思っ、それを現実に実施するのは不可能ではないかと思えます。

そうすると、最近出てきましたアダクト形成とかラジカル形成というもののとらえ方。今日の御議論ですと、どうも高用量、アダクト形成に関しては高用量での話だろうと。しかも、それは暴露評価としてのツールとしては有用であろうというようなことにもなると思います。

それでは、このアセトアルデヒドを食添として添加した場合に、通常量では生体内、特に肝臓でも代謝されてしまうというようなこと、それから、我々が動物実験で行われた用量、この極端な用量で暴露されるのかということ、そういうことから見ますと、皆さん、この問題に対してある程度の結論めいたものが出てきたのではないかと思います。

しかし、そうといっても、やはりこういう遺伝毒性というものに対する考え方、それと、発がん性の考え方ということについては、やはり皆さん、非常に重く受け止めているところがあるわけです。

それで、一方では、生体成分であると。それで、食品として取っていますと。これまでも欧米で使用されて、長い期間の経験があると。それで、特別な副作用と申しますか、危険情報もないのではないかとか、そういうことを考えますと、これのとらえ方というのは、普通、一般的な遺伝毒性発がん性物質のとらえ方とはちょっと違った考え方ができるのではないかと申します。そういうことが、どうも今日の結論ではないかと思えます。

そのところまでについて、ちょっと御意見をいただけますでしょうか。大体、そういうような方向性でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 わかりました。

しかし、そうでありますけれども、私としては、これも3回目で相当議論いたしました。念のために今回のサマリー、先ほど大野先生の方から代謝のところでの書き直しのコメントをいただいて、大野先生と山添先生にお願いいたしました。そのところも、我々としては確認する必要がありますし、それから、今日の議論のサマリーを事務局でまとめていただきまして、そして、我々としてそれをもう一度確認して、次回に結論を出すという方向がベストの方向ではないかと思えます。

ただし、次回といっても、私としましては、スケジュールがあるでしょうけれども、比較的早い時期にディスカッションした方が、皆さん、頭がクリアーなときにした方が良いと思います。

それで、事前に事務局にまとめていただきました内容をしっかりとそれぞれの先生方にチェックしていただきまして、そして、また、この調査会に出席してディスカッションしてもらおう。そういう形を取りたいと思えますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 それでは、大野先生と山添先生、早急にまとめていただきまして、また、事務局の方でも、今日の出ました意見を早急にまとめていただきまして、私としてはできる

だけ早いところに、順番はあるでしょうけれども、何か組めるのでしたら、皆さんの記憶がはっきりしているときに結論を出したいと思います。そういうことにします。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

それでは、本案件に関しましては、再度審議することといたします。そのほか、コメントがありましたら、事務局の方にまた連絡していただきたいと思います。

事務局から、今後の進め方について、御説明いただけますか。

丈達課長補佐 今後ですけれども、先ほどの代謝関係の部分につきましては、大野先生、山添先生から御意見等をいただきまして、いただいたものを先生方と相談しながらつくり上げていきたいと考えております。最終的にできましたものを、再度、先生方に確認していただきまして、資料がそろい次第、再審議させていただきたいというふうに考えております。よろしく願いいたします。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、その他の議事について、何かございますか。

丈達課長補佐 それでは、「(2)その他」でございますけれども、まず、本日お配りしております資料2についてでございます。

1月31日に、ネオテームを新たに添加物として指定することにつきまして、それから、次亜塩素酸水の成分規格を改正することにつきまして、厚生労働省の方から意見を求められております。

また、これらにつきましては、事務局で資料が整理でき次第、御審議をお願いすることとなりますので、その際にはよろしく願いしたいと思います。

もう一点でございますけれども、第16回の本調査会におきまして御審議いただきました、2,3,5-トリメチルピラジン、アミルアルコール、イソアミルアルコールにつきましては、審議結果の案を2月10日の食品安全委員会に御報告しまして、同日より4週間のパブリックコメントを求める手続きに入っております。

以上、御報告させていただきます。

福島座長 ありがとうございます。

専門委員の先生から、何かほかに、全般を通じてでも結構ですが、御意見ございますか。ないようでしたら、本日の調査会の議事を終了いたします。次回の予定について、お願いできますか。

丈達課長補佐 次回は、3月23日水曜日午前10時からを予定しておりますので、よろしく願いいたします。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、本日の第18回「食品安全委員会添加物専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。