

# 食品安全委員会添加物専門調査会

## 第 30 回 会合 議事録

1 . 日時 平成 18 年 2 月 28 日 ( 火 ) 13:30 ~ 16:20

2 . 場所 食品安全委員会中会議室

3 . 議事

( 1 ) ヒドロキシプロピルメチルセルロースに係る食品健康影響評価について

( 2 ) 酢酸 - トコフェロールに係る食品健康影響評価について

( 3 ) 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、中島専門委員、  
西川専門委員、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 )

寺田委員長、小泉委員、本間委員、見上委員

( 事務局 )

齊藤事務局長、一色事務局次長、國枝評価課長、丈達課長補佐

5 . 配布資料

資料 1 - 1 添加物評価書「ヒドロキシプロピルメチルセルロース」( 案 )

資料 1 - 2 申請者からの提出資料 ( 第 27 回専門調査会での審議に関する補足資料 )

資料 2 - 1 添加物評価書「酢酸 - トコフェロール」( 案 )

資料 2 - 2 酢酸 - トコフェロールに関する追加資料

資料 3 評価結果の文言について

## 6 . 議事内容

福島座長 定刻となりましたので、ただいまから第30回「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。先生方には、御多忙中にもかかわらず御出席いただきましてありがとうございます。

本日は、9名の専門委員が御出席でございまして、石塚専門委員、井上専門委員、久保田専門委員、林専門委員からは御欠席との連絡をいただいております。なお、江馬専門委員、吉池専門委員は、少し遅れて出席されるということであります。

また、食品安全委員会の委員の先生方にも出席していただいております。よろしくお願いいたします。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に「食品安全委員会添加物専門調査会（第30回会合）議事次第」がありますので、それを御覧いただきたいと思っております。

まず初めに、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。お手元の資料を御覧いただきたいと思っております。本日お配りしております資料ですが、議事次第、座席表に続きまして、資料1-1は「添加物評価書『ヒドロキシプロピルメチルセルロース』（案）」、資料1-2は「申請者からの提出資料（第27回専門調査会での審議に関する補足資料）」、資料2-1は「添加物評価書『酢酸 - トコフェロール』（案）」、資料2-2は「酢酸 - トコフェロールに関する追加資料」、資料3は「評価結果の文言について」です。

なお、資料1-2の添付資料につきましては、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、調査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、必要な方はお申し出いただければと思っております。

資料の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)ヒドロキシプロピルメチルセルロース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 それでは、お手元の資料1-1及び資料1-2に基づいて御説明をいたします。

まず、資料1-1を御覧いただきたいと思っております。めくっていただき、下のページ数のところを御覧いただきまして、2ページのところを開けていただきますと、そこから評価書(案)が始まっております。このもの自体につきましては、第27回の調査会におきまし

て、全体の内容については既に御説明をさせていただいているものでございます。このものの自体は、どういうものかと言いますと、既に平成15年6月に当時の厚生労働省で食品添加物として指定がなされておりまして、その当時の指定としましては、保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤に限定して用いるという使用基準が設定されて認められたものでございます。

今般出てきておりますのは、その使用基準をなくしまして、使用対象を絞らないような形で認めてほしいという内容になっているものでございます。

先般御議論をいただきまして、その宿題が資料1-2に出てきておるわけですが、先般どういう御議論をいただいたかと言いますと、当時の平成15年の厚生労働省の評価について御議論をいただきまして、結果的にそのときの先生方の評価は、当時の厚生労働省の議論は頭の隅に置きながら、改めてこの委員会で評価をするのだろうという御結論をいただいたと認識しております。

そのときにございましたのが、その当時の評価で、毒性学的に不適当なものが存在するでありますとか、催奇形性試験、繁殖性試験に関しては、データが不足しているのではないかという指摘が当時出されていたことに関して、前回の調査会におきまして、そこら辺に関して申請者の見解を述べるとともに、データが不足している部分については、今、提出されていないデータで不足するような作業も検討しなさいという御指摘をいただいたところでございます。

この回答が、資料1-2という形で帰ってきておりまして、それを御説明させていただきたいと思っております。

お手元の資料1-2の1ページ目のところでございますが、まず毒性学的な当時の評価に不適当なものがあるということに対する見解としてきておりますのが、当時出されている資料にデータが古いものが存在しているということがあったということですが、具体的にどの試験を指しているかというのが、当時の議事録等が公開されていないという関係からも、申請者としてはわからないという回答になっております。

2つ目ですが、催奇形性及び繁殖性試験に関して、データが不足しているのではないかということに対する見解であります。幾つかの整理をしてきておりまして、まず1つ目がJECFAにおける評価を引用しておりまして、1989年のJECFAの評価におきましては、これは化工セルロースという7つの物質を1つのグループとして評価しているのですが、特に繁殖性試験についてはデータがない。それから、催奇形性試験については、その中の一部のメチルセルロース(MC)を始め3つほどのデータが載っているということで確認さ

れているということでもあります。

2 ページ目をおめぐりください。その JECFA の評価については、生殖発生毒性はみられないという判断がされているということが 1 点あるということでもあります。

2 - 2 ですが、食品安全委員会におけるヒドロキシプロピルセルロース (HPC) の評価を既に行っておりますが、過去の委員会で行われました評価を、1 つは類似物質ということで引用してきております。当時の評価でも、類似物質について、催奇形性、繁殖毒性については問題ないという判断がされているということでもあります。

その下の 2 - 3 のところですが、ラットの 90 日間反復投与毒性試験が行われておりまして、ここでは特に生殖系への影響はなかったということも付いてきておるわけでもあります。

3 ページ目に入りますが、したがいまして、以上の 3 つほどのことをトータルして考えた結果、申請者としましては、HPMC が生殖発生毒性を持つ可能性は極めて低いだろうという判断をしているということでございます。

3 つ目、その下であります。HPMC の評価に外挿できるデータはあるかどうか、それからあった場合にはその引用した理由を書くことという指摘に対しまして、回答を寄せてきております。

ここでは、類似の化工セルロースに既に委員会でも評価いただいております HPC でありますとか、MC がありまして、その類似化合物のデータを引用するというので、その後には付けてきております。

4 ページ目、5 ページ目にわたりまして、その類似物の構造式等が書かれております。

それから、日本と欧米での食品添加物、医薬品添加物での前例があるかどうかということをもとめた表になっております。申請者のお考えでは、この化工セルロースのデータというのは、HPMC と同じセルロース誘導体であること。それから、体内動態試験でいずれも大部分が吸収されずに排泄されているということから考えると、HPMC の生殖発生毒性の評価に引用することは可能であると考えられるという説明が付いてきております。

6 ページ目を御覧いただきたいと思えます。今回、補足的に付けてこられたデータが、それ以降に説明としてあるわけですが、ざっと見ますと、大きく分けて 1 つは体内動態試験を HPC、HPMCP、それから HPMCAS というもので引用されております。

これらをトータルとしてコメントされているのが、この HPMC の類似化工セルロースの体内動態試験においては、吸収性が極めて低いという結論を出されているということでもあります。

詳しくは、評価書の方でまた御説明いたしますけれども、9 ページのところを見ますと、

今度は催奇形性と繁殖試験の追加データを付けていただいております。これも HPC でありますとか、MC、CMC・Na などのデータを追加されております。この辺詳しくは、資料 1 - 1 の方で御説明いたします。

資料 1 - 1 を御覧いただきたいと思います。今回、お手元の資料に追加データがあったものについては、すべて太字で記載させていただいております。

まず 3 ページ目を御覧いただきたいと思いますが、安全性試験の体内動態試験のところでは追加がなされております。1 ページおめくりいただきますと、4 ページ目でございます。3 つの物質について追加の情報として上がってきております。

まず、この HPC につきましては、これは委員会で既に御評価していただいている内容をそのままここに載せております。これはもう既に御評価いただいたものであります。それを持ってきているわけですが、ラットを用いました試験で、kg 体重当たり 1.3 g の HPC を経口投与したという実験の結果が付されておまして、96 時間以内にほとんどの放射活性が糞中で認められたということで、その値は雌雄 96~97% ぐらいの値が出ているということでもあります。

この結果からは、HPC は消化管からはほとんど吸収されないという結論がなされております。

その下が、HPMCAS ですが、これもラットを用いた実験でございまして、吸収排泄の試験につきましては、kg 体重当たり 1 g の投与量を設定しまして、組織分布の試験では kg 体重当たり 1.5 g のものを経口投与したということになっておまして、吸収排泄試験における糞中の回収率というのが、雄で 91.4~104.4%、雌で 91.2~101.9% ということでありまして、ほとんどが糞中に排泄されているということでもあります。

組織内分布試験におきまして、よく似た結果でございまして、総合しましてこれらの結果からは、この HPMCAS は吸収されにくいという結論でございます。

一番下の HPMCP というものですが、これはラットを用いた 2 つの試験結果が出ておまして、これも先ほどと同じような、ほとんど 9 割以上のものが糞中から排泄されているというデータが付けられているということでございます。

9 ページをお開けいただきたいと思います。9 ページの下のところから「5) 生殖発生毒性」が始まっております。その一番下のところから追加データを入れさせていただいております。ここでは、HPC、MC、CMC・Na、HPMCAS、HPMCP という 5 つの物質の情報を追加した形になっております。

この追加した情報に関しましては、事前に江馬先生からコメントをいただきまして、既

に御指示いただいたことを修正した文書がこの文章になっております。簡単に御紹介いたしますと、10ページ目を開けていただきたいと思います。まず、このHPCは、先ほどと同様でございますが、既に当委員会で評価済みの文章をここに持ってきて、多少わかりやすいように江馬先生の方で手は入れていただいておりますが、これは既に評価済みのものをまた持ってきたというものであります。

MC、その下ですが、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、複数の動物種での試験の情報が付されておまして、最終的な結論としましても、いずれの動物種におきましても催奇形性は認められなかったという結論になっております。

11ページ目の上のところですが、CMC・Na、これはマウスとラットを用いた試験結果が付されておりますが、これも催奇形性は認められなかったという結果になっております。

その下のHPMCASですけれども、これもラットを用いた複数の試験、それから、1ページおめくりいただきました下のところには、ウサギを用いた試験が情報として付されておりますが、いずれにしても、影響はなかったというデータになっております。

最後のところですが、HPMCP、これはマウス、ラットを用いた試験ですが、これも影響がなかったという試験結果になっております。

以上が今回申請者より追加されたものを評価書(案)に取り込ませていただいた部分ということになります。

それから、本日御欠席の林専門委員の方から、事前のコメントをいただいておりますが、遺伝毒性につきましては、今回提出されている資料で問題がないということで、評価文案についても事務局案のとおりでいいのではないかと御意見をいただいております。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。前回、第27回のこの調査会で出ました疑問点、これはまだ詳細に審議する前ですが、そのときに出ました疑問点について問い合わせをし、そして今、資料1-2のような形で回答をいただいているということであります。その結果も含めて、今、文達さんの方から追加説明いただきました。

今回、これから詳細にこのHPMCについて審議していきたいと思います。まず、資料1-1の2ページから入りたいと思います。先生方、資料1-2の方の回答も頭に入れながら、またこれも追い駆けそちらにも途中でも審議に入るかもわかりませんが、基本的に資料1-1に沿って審議していきたいと思います。よろしいでしょうか。

まず「1.はじめに」「2.背景等」については、よろしいですか。

「3.使用基準改正の概要」、今回は使用を広げるというのが申請理由になっておりま

す。よろしいですか。

「4. 名称等」のところは、いかがでしょうか。よろしいですか。

3 ページ「5. 安全性」「(1) 体内動態」の「1) 吸収、分布、代謝、排泄」のところですが、ここは相当 HPMC 関連化合物のデータが挿入されております。

どうぞ。

山添専門委員 この「(1) 体内動態」の「1) 吸収、分布、代謝、排泄」の 5 行目で、「血漿中の放射活性から、雌雄ともに約 2 時間の単相の半減期を持つことが示された」という記載があります。その記載そのものは間違いではないのですが、後のデータ等を考えますと、これは今回の物質自身の半減期ではなくて、どうも不純物として入ったラベル体の半減期が 2 時間であるというふうに考えた方がいいのではないかと思います。

そこで、血漿中の放射活性は雌雄ともに 2 時間の単相の半減期を持つことが示されたというのはいいのですが、この物質自身ではないということをは何かの形で記載しておく必要があるのではないかと思います。

福島座長 これは、不純物は相当の割合を占めているのですか。寄与率はどのくらいですか。

山添専門委員 放射活性としては、1%とかそれ以下の値です。ただ、投与した量が多いために、半減期として検出はされているということではないかと思います。

あとのところで「ほとんど吸収されず、未変化体として糞中に排泄されることが示された」ということと、多少矛盾をするような感じを与えます。

福島座長 この半減期という現象は、恐らく不純物によるものだろうということを明記するということですね。

山添専門委員 はい。あとで文章を事務局と相談させていただきます。

福島座長 はい、わかりました。ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

大野専門委員 言葉尻の問題なのですが、4 ページの上から 10 行目の「1.5%に減少し」から始まる部分ですが、その後の方に「尿中代謝物の放射活性は完全な分析を行うには不十分な程度であったが」というところで、何となく文章が変なので、「尿中放射活性は低く、代謝物の完全な分析を行うには不十分であったが」としてほしいんです。

その後「グリセロールやグルコースより若干分子量が大きいものであった」と書いてありますが、論文の方ではそれも言っているのですが、不純物として存在するプロピレングリコールではないということも言っているんです。そこもここに入れて、不十分であっ

たが、その後に不純物として存在するプロピレングリコールではないこと、またグリセロールやグルコースより若干分子量が大きいものであると示されているというふうに直していただくと、文章がスムーズにいくと思います。

福島座長 わかりました。よろしいですか。

丈達課長補佐 はい。

大野専門委員 それから、次の HPMCAS なのですが、4 行目のところに「組織分布試験では雌雄各 20 匹」と書いてあるのですが、これはすこしあいまいなので、使った動物は 20 匹なのですが、各時点 4 匹ずつなんです。だから、括弧で各時点 4 匹と入れておいてください。

福島座長 そうですね。

大野専門委員 それと同じように、次の HPMCP のところが、1 行目のところで「各 3~5 匹」となっておりますけれども、これは各群です。

それから、これはどういうふうに直したらいいかわからないところがあるのですが、HPMCAS のところで、上から 7 行目の終わりの方で「組織内分布試験では 120 時間まで組織内および血中に放射活性が痕跡程度存在したが、測定された最大量は HPMCAS に含まれる不純物の量 (0.5%) とほぼ等しい量 (投与量の 0.2%) にすぎなかった」ということなのですが、どういう意味だかよくわからないんです。論文を読むと、この前の方は 120 時間と書いてあるのですが、0.2% にすぎなかったというのは 48 時間までのデータを見てそう言っているのですが、投与量の 0.2% というのが組織中に残っている全体量なのか、それとも特定の組織に残っているものを言っているのか、それがちょっとわからないんです。もうちょっと見直させていただきたいのですが、唾液腺に入っているのが 0.2% ぐらいあるのですが、それは投与直後なんです。それを言っているのかどうかわかりにくいので、もうすこし見させていただいて、後でまた述べさせていただきたいと思います。

福島座長 わかりました。それでは、大野先生、オリジナルの方を見てまた修正してください。

山添先生、先ほどの不純物云々ということですが、この HPC とか、HPMCAS とか、先ほどのものがありますが、これはプロピレングリコールが不純物として多いんですか。

山添専門委員 1 つは、ラベル体を放射活性化したときにできた分子量の異なったものが、一緒に投与された可能性が 1 つ。

それから、生体の中で弱いですが、酵素的、あるいは非酵素的な分解を受けたごくわずかなものが原因となっている可能性と、その両方の可能性が考えられるのですが、区別は

していません。

福島座長 今、修正いただきましたが、この HPMC も含め関連化合物はすべて、どうも難吸収性であるということについてはよろしいですか。

ほかにございますか。ないようでしたら、5 ページの「2) 分解」のところに入りたいと思います。よろしいですか。

そうしましたら、今の安全性のところの体内動態吸収、分解につきまして、大野先生と山添先生に更にもう一度見ていただきまして、マイナーな修正がございましたら、事務局に御連絡いただきたいと思います。

先ほど言いましたように、これらの物質は難吸収性の物質であるということについては、この調査会の皆さんの御意見だと思います。

次に5 ページの「(2) 毒性」に入ります。まず「1) 急性毒性」については、いかがでしょうか。

どうぞ。

西川専門委員 2 行目の「また」から4 行目の「であった」は腹腔内投与のデータですので、あえて入れる必要はないと思います。

福島座長 この文献4 - 3 というのを削除ということですか。上の経口のも入ってしまうんですね。それでは、2 行目の「また」から4 行目の「であった」までを削除ということですね。そうですね、腹腔内投与ですから必要ないですね。削除いたします。

ほかによろしいですか。

そうしましたら、次の「2) 亜急性毒性」に入ります。まず「マウス混餌投与」はいかがでしょうか。

どうぞ。

西川専門委員 最後のところで「NOAEL は 40 g/kg 体重/日とされている」ということで、文献が付いているのですが、これは元の引用文献には書いてないことですので、例えば「と考えられる」と書いた方がいいと思います。これは、以降の多くの試験でも同様だと思います。

福島座長 新規指定のときの厚生労働省の資料は、どういうふうになっていますか。

丈達課長補佐 確かに今、御指摘のとおり、原文には書いてない部分は当然あるのですが、申請者が出してきている資料にこういうものを書いてありましたものですから、申請者が評価されたというか、考えたということで、こういう文章を原文に書いてなかった場合にも追加させていただいているということが1 点と、試験によっては、座長の御指摘の

とおり、当時の厚労省のまとめた資料の中に出てくるものも一部あったかと思えます。

したがって、この調査会でこう考えるという結論にしていれば、それはそれで結構かと思えます。

福島座長 このところは、この委員会として最高用量がこの試験は 0、20、40 g/kg 体重/日ととっておりまして、40 でもあまり変化がないということで 40 g ととっているんですね。この結果、NOAEL は 40 g/kg 体重/日というふうに我々は考えていいのか。どうなんですかね。この上に記載されている変化を、どういうふうに解釈するかということです。

西川先生、この辺り文献の方を見られてどうだったですか。

西川専門委員 少なくとも引用文献 4 - 4 には、NOAEL の記載はないので、この文章そのものは間違いだと思います。

福島座長 そうすると、もしこの調査会としてとるとするとどうかということになると思えます。

西川専門委員 値としては、これでいいのではないかと考えます。

福島座長 確認したいんですが、最高用量 40 g/kg 体重/日、そこで何もないと。それで、NOAEL は 40 g/kg 体重/日ととっている。こういう場合に、40 g/kg 体重/日とするのか、それ以上とするのか、その辺りはどうなんですか。

西川専門委員 正確には、「以上」でいいと思えます。

福島座長 そうしますと、「本試験における NOAEL は 40 g/kg 体重/日以上と考えられる」ということでよろしいですか。

三森先生、いかがですか。

三森専門委員 よろしいと思えます。

福島座長 江馬先生、どうぞ。

江馬専門委員 NOAEL と LOAEL は、実際に試験したドーズで表示するものだと思いますので、私は 40 g/kg 体重/日だと思います。

福島座長 三森先生、いかがですか。

三森専門委員 40 g 投与しても何ら投与に起因する変化がないわけですので、40 g/kg 体重/日とは断定できないと思えます。それより上だということだと思います。

福島座長 生殖毒性の方は、その辺どうなっているんですか。

江馬専門委員 私は、以上とはとらないで、最高ドーズで出なかったら最高ドーズとしております。

福島座長 そうですか。私は一般的に最高用量でも出てなかったら、それ以上という

ような表現で、それが一番正確だと思うんです。そのところは、事務局、この調査会で前にもこういうケースがあったと思うんです。その辺がどういう記載になっているか、ちょっと整合性をとりたいたと思いますので、調べていただけますか。

丈達課長補佐 わかりました。

福島座長 今、一般的に 40 g/kg 体重/日以上という表現を毒性の方ではよくしておりますので、それにしておきたいと思います。一度調べていただいて、それでまた修正することにしたと思います。

丈達課長補佐 調べて先生方に御連絡させていただきます。

福島座長 次に 6 ページにいきまして「ラット混餌投与」です。

どうぞ。

西川専門委員 最初のパラグラフの 4 行目に「盲腸及び結腸において」とあり、それに引き続いて「内容物湿重量及び臓器重量」とありますが、これは盲腸、結腸の重量だと思えますので、「盲腸及び結腸の重量と内容物湿重量に非常に高い相関が認められた」という記載にした方がいいと思います。

福島座長 臓器重量を盲腸及び結腸に特定するということですね。

西川専門委員 そうですね。

福島座長 わかりました。

それから、この場合もう一つお聞きしたいのは、これはワンドースだけということで、こういうときに以上より試験における NOAEL は 10%とされているということですが、NOAEL をワンドースだけで求めますか、どうですか。普通は求めないと思います。

これも恐らくオリジナルには書いてないでしょうね。

西川専門委員 書いてないですね。

福島座長 ワンドースでもなければいいですか。その辺りは、その後にも恐らくワンドースだけのデータが出てくるのではないかと思うんです。その辺りをしっかりとしておく必要があると思います。

私は、ワンドースのときにはとらないで、こういう変化であったというぐらいにとどめておきたいと思います。そうしたいと思いますが、よろしいですか。

そういうことでしたら「以上より」以下を取ってしまいまして、「組織肥大と考えられる」という単なる記載だけにしたいと思います。よろしいですか。

次の離乳ラットに HPMC を 30 日間混餌投与したというのは、こちらは用量をとっておりますので、NOAEL は 10%ということになっております。これはそれでよろしいですね。

ここも「考えられる」という表現ですか。

西川先生、それでよろしいですか。

西川専門委員 はい。それでいいと思います。

福島座長 ほか、よろしいですか。

それでは、次に「ウサギ混餌投与」に入ります。丈達さん、ここに見え消しで訂正がしてあるのは、どなたかの御意見をいただいて訂正しているのですか。

西川専門委員 私のコメントですが、低用量で体重が増えたのは当然であって、一番高い用量で体重増加が認められなかった方が問題なので、したがって、高い用量の25%投与群で体重増加抑制が認められたというふうに直した方がいいと思います。

福島座長 そうしますと、このところで、西川先生、NOAELを削除したのは何か意味があるんですか。

西川専門委員 これも「考えられる」という表現でもいいのですが、とにかく元の引用文献には書いてなかったということです。だから、「考えられる」に直していただければ結構だと思います。

福島座長 そうしましたら、「以上より、本試験におけるNOAELは10%（3 g/kg体重/日）と考えられる。」としたいと思います。

その辺りを見ますと、求められるNOAELは相当高い用量が求められると思います。

「イヌ混餌投与」に入ります。いかがでしょうか。

このところは、25、50 g/日という2つの用量でやっております。50 g/日の方では下痢、難吸収性ですから、そうでしょうね。更に体重減少などが認められるということで、25 g/日の方では投与による影響は認められなかった。

そうしますと、「この実験でのNOAELは、2.5 g/kg体重/日と考えられる」としたいと思います。

どうぞ。

丈達課長補佐 済みません。今のでお伺いしたいのですが、これはイヌ2頭それぞれでやっている実験でございまして、その場合にNOAELというのは、どうなのでしょう。私もよくわかってない部分があるのですが、n数が少ないときでもとってしまうのかどうかというのがよくわかってないんです。

福島座長 イヌの場合、確かにいつも2~3頭ぐらいというのが多いですね。その場合にNOAELを求めていますね。ですから、そういうことから言うと、これは雄、雌両方やっているのですか。

三森専門委員 雄、雌各2頭です。

福島座長 そうすると、求めておいてもよろしいのではないですか。

丈達課長補佐 わかりました。

福島座長 よろしいですか。

そうしますと、7ページにいきまして「3) 亜慢性毒性」に入ります。まず「 のラット強制経口投与」についていかがでしょうか。

どうぞ。

三森専門委員 の下から8行目の、血液検査で2,100 mg/kg 体重/日の雄で白血球数の低下、その次に1,020 mg/kg 体重/日投与群の雌でプロトロンビン時間の延長があります。これは、投与用量に関連していません。引用文献4 - 7の39ページを見ていただくと、プロトロンビンの方は1,020 mg/kg 体重/日のみです。その上の2,100 mg/kg 体重/日では延長がありませんので、読んでいくとこれも変化かというような感じにとれてしまいます。したがって、その血液検査の白血球数の低下の雄、これはよいと思います。その次の2,100 mg/kg 体重/日の雌での活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、これは最高用量で認められていますので、これは影響ととってもよいと思うのですが、今のプロトロンビン時間の1,020 mg/kg 体重/日は削除するなりしないと、ちょっと意味がわかりません。

その次の血液生化学的検査で、塩素イオン濃度の上昇、これは505 mg/kg 体重/日でみられておりますが、これも505 mg/kg 体重/日だけの変化です。高用量では同様の変化は起こっておりません。最後に、以上からNOEL1,020 mg/kg 体重/日と書いてあるのですが、そのNOELを1,020 mg/kg 体重/日にした根拠は、今の白血球数の低下と活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮だけです。それ以外のものは、投与に関連しないので削除された方がよいと思います。

福島座長 わかりました。そうしますと、2,100 mg/kg 体重/日のところの雄での白血球数の低下、それから活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められたと。

三森専門委員 後者は雌ですね。それが認められたという形で、あとは削除された方がよいと思います。

福島座長 それで、血液生化学的検査ではのところはすべて削除ですね。

三森専門委員 はい。

福島座長 要するに、この辺りは用量相関はないということですね。それでいいと思います。

それから、臓器重量のところはこの記載でいいですか。

三森専門委員 臓器重量までかかってきますね。これも臓器重量で 505 mg/kg 体重/日だけです。ここも削除して結構です。

福島座長 全部削除していいですね。

三森専門委員 はい。白血球数と活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮だけということになります。

福島座長 それがみられたと。それ以上からということにします。  
どうぞ。

西川専門委員 最後の部分で、NOAEL は 2,100 mg/kg 体重/日と書いてあるのですが、これは用量設定がある意味低過ぎたからこの値になっている可能性もありますので、この場合はやはり「以上」を付けるべきだと思います。

三森専門委員 あくまでも、今のトロンボプラスチン時間というのはマイナーな変化です。

福島座長 問題は、トロンボプラスチン時間の短縮とか、そういうものを意義あるものと見るかどうかだと思うんです。

西川専門委員 ですから、影響ではあるのですが、毒性影響とは断言できないような変化だと思います。したがって、こういう NOEL、NOAEL の数値が上がってきていると思います。

福島座長 そうすると、西川先生、NOAEL はむしろ 2,100 mg/kg 体重/日以上ですか。

西川専門委員 以上にすべきだと思います。

福島座長 NOEL としては、2,100 mg/kg 体重/日でいいということですね。

西川専門委員 それはいいと思います。

福島座長 あくまで「以上」とする必要があるですか。

西川専門委員 厚労省の以前の評価では、これを基に ADI を設定したという経緯がありますので、ちょっとこだわっているんです。

福島座長 微妙な小さな変化ですけれども、トロンボプラスチン時間の短縮とか、こういうところに変化が出ている以上、私はやはりこの場合 NOAEL は 2,100 mg/kg 体重/日というふうにしておいた方がいいのではないかという気がするのですが、三森先生、どうですか。

三森専門委員 西川先生がおっしゃるように、2,100 mg/kg 体重/日は少し低いですね。もっと上の用量を投与してみるべきであったと思います。ひょっとしたら、もっと上の用量でも何も発現してこない可能性があると思います。もし最終的な ADI を設定するとなる

と、この 2,100 mg/kg 体重/日に引っ張られるわけです。私もそこに関しては西川先生と同じ意見です。

福島座長 問題は、最後に ADI をとるときに、以上としておいても、2,100 mg/kg 体重/日と断定しておいても一緒ではないですか。

三森専門委員 もし ADI を設定する場合ですか。

福島座長 そうすると、ここのときのこの変化から、あくまでここに「以上」という言葉を入れるのか、入れないのかということに私はこだわっているんです。私はあえて入れなくてもいいのではないかと。

三森専門委員 座長の権限で結構でございます。

福島座長 そうしましたら、今、三森先生から温かい言葉をいただきましたので、今井田先生いかがですか。私は NOAEL は 2,100 mg/kg 体重/日と考えられるとしたいと思えますけれども、江馬先生、その辺りいかがですか。

江馬専門委員 それで結構だと思います。

今井田専門委員 私はこだわりません。

福島座長 いずれにしましても、文献を調べて、これが一番新しくて、一番しっかり調べた実験であることは事実なんです。

それでは、NOAEL は 2,100 mg/kg 体重/日と考えられる。ということにいたします。次に「ラット混餌投与」はいかがでしょう。

どうぞ。

西川専門委員 まず、5行目に「赤血球数の有意な低下」と書いてあるのですが、元の引用文献 4 - 8 を見てみますと、その 4 ページ目に TABLE 1 というのがあって、これは実際には 90 日試験なのですが、87 日と 88 日で血液学的検査をしております。

それで、雄の場合、87 日で有意な差が付いているのですが、88 日では付いてないんです。1 日違うだけでこんなに違うというのは、何か再現性がないのではないかと思います。いかがでしょう。

福島座長 確かにあまり意味はないと思います。しかも、コントロールの値からしても、それほど大きく外れているものではありませんので、これはあまり意味がないですね。

そうしましたら、ここは「血液学的検査では」というところを全部消しますか。

西川専門委員 そうですね。それはそれでいいと思います。

臨床化学的検査でも、先ほどの三森先生の指摘と同じように、ここに書いてある変化というのは、1%という中用量のところだけでみられている変化ですので、これも全部削除し

の方がいいと思います。

福島座長 わかりました。この1%での成長抑制というのは、どうなんでしょうか。5%でどうなんでしょうか。1%も5%もあまり意味ないですね。ここはこのままにしておきましょうか。事実は事実ですね。

「以上より、本試験におけるNOAELは5%と考えられる」。これでいいですね。

西川専門委員 これは言ってないので、「考えられる」でいいと思います。

福島座長 どうぞ。

丈達課長補佐 そうしましたら、例えば、今の修正案だと、最後のところの「肉眼的及び病理組織学的検査では、投与の影響は認められなかった」とありますので、その前に何か、例えば血液学的検査、臨床化学的検査でそこにつなげて、投与の影響は認められなかったという形の方がよろしいでしょうか。

福島座長 そうしましたら、「血液学的検査及び臨床化学的検査で意義のある変化は認められず、肉眼的及び病理組織学的検査でも、投与の影響は認められなかった。」そのようにしていただけますか。よろしいですか。

次にいきます。どうぞ。

今井田専門委員 次の段落のところなのですが、10%と30%やって、10%から成長抑制があったという記載があります。そのことに関しましては、下から3行目「影響は認められなかったことから、HPMCが栄養の利用を阻害する、すなわち腸の蠕動運動を促進する物質となっていることによるものと考えられている」という文面があるのですが、これをわざわざ入れる必要がありますか。私は、下から3行目の「投与の影響は認められなかった」で止めてしまって、あとはずっと削除でいいのではないかと思います。いかがでしょうか。

福島座長 わかりました。それでは、そういたします。それで「また」というところにいけばいいですね。

今井田専門委員 はい。

福島座長 8ページにいきます。いかがでしょうか。

8ページのところは、メトセル70HG、90HGと2つの異なるHPMCを使っておりまして、それぞれのNOAELが出ております。

どうぞ。

西川専門委員 その段落の3行目「一般症状の観察並びに体重」から「算出した」までは、ほかの試験の書きぶりとは違いますので、「混餌投与した」で切ったらどうでしょう

か。

福島座長 「一般症状の観察並びに体重」から必要ないということですね。

西川専門委員 そうです。

福島座長 そうすると、どこまで消せますか。

西川専門委員 「算出した」まで消せると思います。

福島座長 その下も要りますか。「呼吸器等の感染によるものであった」、これは引用文献 4 - 10、1961 年のデータですね。入れておきますか。

西川専門委員 そこを入れるのはいいのですが、5 行目の雌 2 匹、雄 1 匹は雄 2 匹、雌 1 匹の間違いだと思いますので、訂正された方がよろしいと思います。

福島座長 わかりました。数値の変更ですね。

西川専門委員 それから、死亡動物は対照群にもみられておりますので、その旨記載した方がいいと思います。

福島座長 ここは、どうなんですか。そうしましたら、「対照群を含む種々の群に死亡が認められたが、これらの多くは呼吸器等の感染症によるものであった」ということで、いちいち数値を挙げる必要は全然ないですね。そのような形にしたいと思います。いずれにしましても、この年代の試験だということですね。事務局ちょっと直していただけますか。

丈達課長補佐 はい。

福島座長 ほか、よろしいでしょうか。

NOAEL の確認ですが、NOAEL は、70HG は 3%、90HG は 10%、これはこれでよろしいですか。いいですね。

西川専門委員 そのパーセントはいいのですが、3% (1.5 g/kg 体重/日) とあるのは、平成 14 年の薬事・食品衛生審議会では 3% (2.1 g/kg 体重/日) となっており、どちらがより正確な値なのか教えていただきたいと思います。

福島座長 事務局、ここは数値が変わったという意味は何か根拠があるんですか。西川先生、その 3%の方が 2.1 g/kg 体重/日ですか。

西川専門委員 はい。3% (2.1 g/kg 体重/日) となっております。

福島座長 もう一つ、90HG の 10%はいかがですか。

西川専門委員 これは、そのまま 7.9 g/kg 体重/日です。

丈達課長補佐 事務局では、この下の 2 のところを書いてあるのですが、実験終了時の体重、平均摂餌量より算出してこの値になったということで書かせていただいております。

す。

福島座長 そうしましたら、これはあくまで混餌投与での実験で、3%ということについてはいいと思いますので、それを換算したときの数値というのは、また調べておいていただけますか。わかりましたか。

丈達課長補佐 済みません。この 2.1 g/kg 体重/日というものは、当時の厚労省時代のものもそうなのですが、申請者がこの試験のラットの平均体重と摂餌量をおある数値に仮置きされて、それを仮置いたときにこうだったという数字が当時は出ていたということでございまして、今般新たに JECFA の計算ルールを用いて算出させていただいたということです。

福島座長 そうすると、前の方は根拠のある算定方法なんですか。

もしはっきりしないようなら、一応 1.5 g/kg 体重/日ということにしておきまして。どうぞ。

西川専門委員 調べていただくついでに、同じような数値の違いといえますか、先に言っておきますが、次の段落の SD ラットの試験ですが、10% (6.5 g/kg 体重/日) となっていますけれども、平成 14 年の審議会では 8.8 g/kg 体重/日になっております。

その下のイヌの試験ですが、5% (1.25 g/kg 体重/日) となっておりますが、以前の記載では 0.8 g/kg 体重/日となっております。

福島座長 今、西川先生が言われましたところは、恐らく先ほど丈達さんが言われました、2 のところの JECFA の算出方法で出されている可能性があると思います。いずれにしましても、ここのところはきちっと調べておいていただけますでしょうか。

丈達課長補佐 はい。

福島座長 SD ラットのところの NOAEL10%は、これでよろしいですね。

それでは「イヌ混餌投与」に入ります。ここはいかがでしょうか。先ほど西川先生の言われました、ビーグル犬の最初の方の試験系で、NOAEL は 5%、これはこれでいいと思います。それで換算値を検討していただくということです。

それから、2 つ目の試験で投与による影響は全く認められなかったということで、先ほどの議論からすると、「NOAEL は 1.5 g/kg 体重/日以上と考えられる」ということになると思います。よろしいでしょうか。

それでは、9 ページにいきまして「4 ) 慢性毒性 / 発がん性」に入ります。まず「ラット混餌投与」の試験系について、どうでしょうか。

どうぞ。

西川専門委員 3 行目に「死亡」についての記載がありますが、最初の実験の引用文献

を見ますと、こういう死亡というのは、customarily seen、つまり日常的にみられていると書いてあるわけですから、古い実験ですし、死亡はあまり意味がないと思います。

福島座長 そうすると、この実験系では変化なしということですね。ただ、一番最初の1年間混餌投与したところ、両投与群ともに用量に相関して成長抑制がみられたというところはどうなんですかね。

西川先生、これは調べられてどうですか。

西川専門委員 確かに抑制がかかっておりますので、これを毒性と考えれば NOAEL は 20%未満ということになると思います。

福島座長 先ほどの話ではないですが、難吸収性のものを 20%投与すれば、体重抑制が起きることは当たり前のことであって、本試験における NOAEL は 20%未満と考えられるにしたいと思います。

もう一度繰り返しますが、3行目の「20%投与群では」の文章は全部削除いたします。成長抑制がみられた。その他、尿検査、病理組織学的検査等云々という形にしたいと思います。

次の2年間の発がん性試験の方は、いかがでしょうか。

どうぞ。

三森専門委員 そのこの3行目の右端から「病理組織学的検査では」と書いてあります。内容を見ましたが、データがそれほど載ってないんです。1950年代のデータですので、乳腺、精巣とか、いろんなところに腫瘍が認められたと書いてあり、この系統では生じやすいので、対照群と差がないとか、いろいろ書いてあるのですが、ここまで書く必要がありますか。投与に関連すると思われるような腫瘍の発生頻度における増加は投与群にみられなかったぐらいでよろしいのではないかと思います。

福島座長 そうですね。今、三森先生の言われた文章にして、最後のところで「発がん性はみられない」という一文を入れたいと思います。よろしいですか。

この試験で、NOAELを5%というところにとっております。ですから、発がん性がみられないということと、この試験における NOAEL は 5%ということであります。よろしいですね。

「イヌ混餌投与」です。いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは「5)生殖発生毒性」に入ります。ここは、冒頭に丈達さんから説明がありましたが、データが不足しているということで、HPMC以外のデータ、相当数のものを加えていただきました。それで、前もって江馬先生にも見ていただいたということですが、そ

れから一つひとついきたいと思います。

まず、最初の実験、HPMC について御議論いただきたいと思います。

江馬先生、この最初の実験ですが、この実験も 0.5% という、ワンドース投与しているんな変化を見ているんです。そういう実験に NOAEL は 25 mg/kg 体重/日という数字を求めますか。なしではだめですか。

先ほどの話ですと、ワンドースの場合には NOAEL は求めないということで済ませたのですが、私も 0.5% というワンドースだけで毒性は認められなかったことから、NOAEL はこれとされているとなりますが、実際にもっと高い用量をやったらもっと出るのではないかという気がします。

江馬専門委員 これは、報告自体が SOT の 97 年の発表要旨です。溶媒として適しているかどうかを調べた実験で、横隔膜ヘルニアが出たという記載があるのですが、何例中何例出たとか、それがどういう意味を持っているかというのは一切書かれておりません。NOAEL もここには書かれておりませんので、福島先生おっしゃったように、削除しても構わないと思います。

この実験だけでものを判断するということは、できないと思います。

福島座長 NOAEL は削除するということによろしいですか。それでは、そういたします。「毒性は認められなかった。」そこで打ち止めにいたします。

次に 10 ページについていかがでしょうか。江馬先生、この辺り、まず HPC について御意見いただけますか。

江馬専門委員 HPC につきましては、以前に評価された文章です。それをいただいたので、若干修正して元の記載はこの実験での NOAEL が幾らという記載をされていたのですが、母体に対して NOAEL が 5,000 mg/kg 体重/日、胎児に対しての NOAEL が 1,000 mg/kg 体重/日というふう書き改めました。

それから、ヒマラヤンウサギのところもそうです。

HPC の Wistar ラットのところは、NOAEL が親で 5,000 mg/kg 体重/日で何も影響が出ていません。胎児が 1,000 mg/kg 体重/日、これは着床後の胚死亡率が上昇していることによるということです。一番高いドーズで着床後の胚死亡率が上昇したので、胎児の NOAEL が 1,000 mg/kg 体重/日、すなわちこの実験の NOAEL が 1,000 mg/kg 体重/日ということです。

ヒマラヤンウサギでは、母体で一番高用量 5,000 mg/kg 体重/日で体重の低下がみられておりまして、胎児には影響がないということで、母体の NOAEL が 1,000 mg/kg 体重/日、

胎児は NOAEL が 5,000 mg/kg 体重/日、この実験としての NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日ということになります。いずれも、催奇形性はありません。それが HPMC の結果です。

福島座長 それでは、MC に入ります。

江馬先生、どうぞ。

江馬専門委員 MC は、マウスの 1 つ目の実験では、700 mg/kg 体重/日で生存胎児数の減少。2 番目の実験では、1,600 mg/kg 体重/日で妊娠マウスの死亡、胚致死作用、胎児体重の低下等がみられております。

ラットでは、1,200 mg/kg 体重/日まで投与した群では影響がみられておりません。別のラットの実験では、1,320 mg/kg 体重/日以上で、胎児に骨格の変異がみられております。

ハムスターの実験では、1,000 mg/kg 体重/日まで、母体及び胎児に影響がみられておりません。

ウサギの実験では、685 mg/kg 体重/日で、母動物の死亡率が上昇しておりますが、胎児には影響はみられておりません。

いずれの動物につきましても、催奇形性は認められないという結果です。

福島座長 江馬先生、細かいことなのですが、用量の記載方法は、70～700 mg/kg 体重/日という記載がベターなんですか。前を見ますと、200、1,000、5,000 mg/kg 体重/日とか。これは、いろいろ途中に変えているからこういう記載になるんですか。

江馬専門委員 いえ、これは影響が出ているところは一番高いドーズでしか影響が出ていなかったんで、こういう記載にただけで、ほかのところと記載を合わせるなら、それは可能だと思います。

福島座長 今までは、ほかの毒性のところもすべて設定した用量を全部記載しているものですから、そういう意味からするとここもすべての用量を記載した方がいいと思いますが、どうなんですか。

ただ、私はよくわかりませんが、13 とか変な数字が出てきますね。

江馬専門委員 全部ドーズがありますので、一つひとつ全部書けるとと思います。

福島座長 そうですか。そうしましたら、また後で全部埋めていただくということをお願いいたします。基本的には、先ほどの HPC と同様、この MC においても催奇形性は認められないということはよろしいですね。

そうしますと、次に CMC・Na について、お願いします。

江馬専門委員 ここも投与量のところは一つずつ記載をするということで、マウス及びラットでいずれも母体、胎児への影響はみられておりません。これは器官形成期投与試験

です。

雄ラットの交配前、雌ラットの交配前に投与しても、雌雄のラット、あるいは繁殖成績、胎児への影響は認められておりません。

福島座長 よろしいですか。それでは、CMC・Naについても変化はないということでもあります。影響はないということでもあります。

次に HPMCAS は、いかがでしょうか。

江馬専門委員 これは、SDラットの妊娠 7～17日に投与して、3分の1を分娩させて児を検査して、残りの3分の2を妊娠末期に解剖して催奇形性を検討した実験ですが、最高用量 2,500 mg/kg 体重/日で母体毒性はみられておりません、胎児への影響もありません。奇形の発現も増加しないということです。

若干、化骨遅延が認められているという結果が出ております。

自然分娩させたものでは、F<sub>1</sub>の成長には影響がなく、F<sub>1</sub>の感覚機能検査でも影響はみられておりません。F<sub>1</sub>の繁殖成績でも影響がみられませんが、そのときのF<sub>2</sub>の胎児にも影響はみられておりません。

この試験の結果は、2,500 mg/kg 体重/日でF<sub>1</sub>の化骨遅延を引き起こしましたが、その他の影響はみられなかったという結果であります。

福島座長 そうしますと、これのNOAELは。

江馬専門委員 これのNOAELは、2,500 mg/kg 体重/日の下ですので、1,250 mg/kg 体重/日になります。

この HPMCAS は、昔の発生毒性の医薬品のガイドラインで行われている試験で、交配前の投与では交配前の投与から妊娠 7日まで投与した結果では、母体、胎児に影響はないという結果になっております。

用量は、先ほどの実験と同じです。

次は、妊娠の 17日から分娩後 21日までの投与で、これも用量は前の実験と同じです。親動物には影響がありません。分娩及び哺育にも影響はなかったという結果です。

F<sub>1</sub>の 2,500 mg/kg 体重/日で、肝臓重量の増加がありましたが、F<sub>1</sub>の成長、感覚機能、生殖能には影響がみられておりません。したがって、これも NOAEL を書くなら 1,250 mg/kg 体重/日となります。

福島座長 その前のところは、2,500 mg/kg 体重/日でいいんですか。

江馬専門委員 その前は、2,500 mg/kg 体重/日です。

もう一つの実験がニュージーランドホワイトウサギの器官形成期に投与した実験であり

ます。用量もラットの場合と同じですが、母体及び胎児に影響はみられておりません。

福島座長 こういう試験もやはり NOAEL を求めていくんですか。こういう試験は認めなかったぐらいでいいんですか。

江馬専門委員 NOAEL を記載する必要があるなら、2,500 mg/kg 体重/日です。

福島座長 わかりました。今、NOAEL を求めたのですが、前のところへ戻りまして、MC は NOAEL が書いてないですが、幾つにしたらよろしいですか。

江馬専門委員 MC の実験は、全体を通して見ますと、ウサギの実験で 685 mg/kg 体重/日と、用量設定がほかの実験よりも低いんですが、ここで母動物の死亡が出ておりますので、用量は 685 mg/kg 体重/日の下が 148 mg/kg 体重/日なので、NOAEL は 148 mg/kg 体重/日になります。

福島座長 わかりました。ここはいろんな実験をやっているんで、全体を通して NOAEL は 148 mg/kg 体重/日という書き方でよろしいですね。

江馬専門委員 一番低い実験の NOAEL が 148 mg/kg 体重/日ということです。

福島座長 次に CMC・Na の上の方はどうですか。これは 1,600 mg/kg 体重/日ですね。先ほどの話になりますと 1,600 mg/kg 体重/日以上ですが、一応 1,600 mg/kg 体重/日にしておきますか。

江馬先生、次の HPMCP、お願いいたします。

江馬専門委員 これは、ddN マウスの妊娠 7~12 日投与で、一番高いドーズで 4,000 mg/kg 体重/日で母動物の体重の低下がみられているだけで、胎児には影響がみられておりませんので、NOAEL は 200 mg/kg 体重/日となります。

Donryu ラットの妊娠 9~14 日投与では、母動物及び胎児に影響はみられておりませんので、NOAEL は 2,400 mg/kg 体重/日です。

福島座長 ほかに、この生殖発生毒性のところでも御意見ございますか。

ないようですと、今回の検討の化合物であります、HPMC に関するデータというのは、生殖発生毒性には、しっかりしたものがございません。したがって、その関連の化合物について、ずっと検討しました。それから推察すると、この HPMC の生殖毒性には懸念するものがない。何と言ったらいいですか。特段注意すべきものはないと言ったらいいの、江馬先生、どう言ったらいいですか。要するに、ないということでもいいですね。

江馬専門委員 催奇形性はないということは言えると思います。

福島座長 催奇形性はないですか。そのほかは。

江馬専門委員 もうちょっと言うと、重篤な生殖発生毒性はないということは言えると

思います。

福島座長 重篤な生殖発生毒性はないと考えられると。

江馬専門委員 はい。

福島座長 そういうことでよろしいですか。そうしますと、前回懸案になっておりました、この催奇形性のところの HPMC での評価、結論が出ました。

次に入りたいと思います。「6) 遺伝毒性」ですが、これは前もって林先生の方からコメントをいただきまして「細菌を用いた復帰突然変異試験」、「ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験」、「マウスを用いた小核試験」は、いずれも陰性ということで、遺伝毒性は認められないということであります。よろしいですか。

それでは、12 ページの「7) 抗原性」に入ります。ここでは、抗原性の試験においてはいずれも陰性であったということであります。よろしいですね。

以上、ヒト以外のところの毒性をやりましたが、何か追加の御発言ございますか。

どうぞ。

大野専門委員 先ほどの代謝のところ、4 ページの HPMCAS の下から 7 行目からの文なのですが。

福島座長 先ほど訂正すると言ったところですね。

大野専門委員 そうです。その下の(投与量の 0.2%)というところが、臓器に含まれている量なのか、残留している量の全量なのか、それがわからなかったんです。

それで確認したら、どっちを見ても 0.2% 以下ということなので、ただ投与 3 時間目以降でそうだったということなので、投与 3 時間以降で投与量の 0.2% 以下というふうに変更してください。

先ほど言い忘れてしまったのですが、その次の 5 ページの「2) 分解」の 4 行目のところに「ほぼ完全に分解されることなく」と書いてあるので、これはちょっと変なので、「ほとんど分解されることなく」と、「ほとんど」にしてください。

以上です。

福島座長 丈達さん、よろしいですか。

丈達課長補佐 はい。

福島座長 ほかによろしいですか。ないようでしたら、13 ページの「8) ヒトにおける知見」のところに入ります。ここについては、いかがでしょうか。

吉池先生、御意見がありましたらどうぞ。

吉池専門委員 特にはございません。HPMC との関係は特になくしているという所見

でよろしいと思います。

福島座長 特段問題となるような徴候はないということでもよろしいですか。

2つ目の方では、コレステロールのことを言うておりますね。この辺りはどうなんですか。HPMCの一番下のところに「HPMCのコレステロール低下作用は、胃腸管からのコレステロール吸収の低下によるものとしている」。

どうぞ。

吉池専門委員 今回、この検討の目的のために、コレステロールレベルについてここまで詳細に書かなくてもよろしいのかなと思います。

福島座長 一般的に、このHPMC以外に、前に評価したHPCとか、こういう関連のものというのは、大体同じような作用を持っているんですか。コレステロールの低下とですね。吉池先生、その辺はどうなんですか。

吉池専門委員 そこは剤による違いというのはフォローしておりませんので、お答えできないのですが、今回コレステロール低下作用云々ということよりも、このぐらいのドーズで、例えば腹部の症状が起こるということを書いた方が焦点がぼけないのではないかと思います。

福島座長 そうすると、全面的に書き直した方がいいということはあるですか。要するに、ここはコレステロール低下剤としての効力という、この実験は恐らくそういう実験だと思っんです。

吉池専門委員 引用文献4-18で腹部症状についてのことが書かれていて、それと同じような形でどのぐらいのドーズで、どのぐらいの期間投与したときに腹部症状が表れたということをもとめた方がよいのではないかと思います。

福島座長 そうしましたら、こここのところ、これは2つ目の4-19の試験なんですけど、むしろ有効性というものをみた実験かもわかりませんが、効果、効力というよりか、むしろヒトでの毒性という観点から書き直しするということにしたいと思います。ただ、基本的なこととして、特段問題となる変化はないということでもよろしいですか。

吉池専門委員 この引用文献の4-19で日本語訳を付けていただいております。その最後のページで、ドーズとしては10、20、30 g/日と振っているわけですが、10では消化管に対する影響はない。20からこういうものが現れてくるということなので、こここのところをそれぞれのドーズで消化管に与える影響がこうだったということで整理した方がいいと思います。

福島座長 それでは、吉池先生、事務局と相談して直していただけますでしょうか。

吉池専門委員 はい、わかりました。

福島座長 お願いいたします。ほかよろしいですか。

次に「6. 摂取量の推定」に入ります。丈達さん、このところもう一度簡単に説明していただけますか。

丈達課長補佐 「6. 摂取量の推定」のところでございますが、大きく分けて2つございまして、まず1つ目は海外における状況と、それからその海外における状況から推定した1日摂取量を記載させていただいております。このHPMC自体は、海外、欧米を中心に一般食品用の添加物、もしくはダイエッターサプリメント用のカプセル基剤、錠剤の結合剤等として広く使用されてきておりまして、一般食品用としても冷凍ピザでありますとか、いろんな食品に応用がなされているということでございます。

消費量のデータにつきましては、米国のデータがございまして、米国の一般食品用と医薬品用のデータがあるということでありまして、14ページを御覧いただきたいと思っております。これは残念ながらHPMCだけのデータというのはございまして、HPMCとMCを併せた消費量の推移というデータがございまして、これで見ますと、一番新しいものを御覧いただきますと、2003年のデータですが、このHPMCとMCを足した消費量としまして、一般食品用で2,000トン、医薬品用で4,000トンで、医薬品用として消費されている量の方が多いということになりますが、これを併せまして6,000トンの消費があったというデータがございまして。

このデータ自体を、仮にHPMC単独だという仮定を置きまして計算いたしますと、その下にありますように、0.945、約1 mg/kg 体重/日という、米国における1日推定摂取量を求めております。

2つ目でございますが、一方、日本においてどうかということで書いているものでございまして、まずこのもの自体は今までのこの調査会でのやり方として考えたときに、欧米で求めた数値をそのまま日本でも将来はそうなるだろうと、同等ぐらいにはなるだろうということで考えますと、先ほどの0.954という数字を日本でも将来はそこまでいく可能性は当然あるということで、1つは考えた数字であります。

それから、現状、最初にも御説明しましたが、このHPMCというのは限られた剤形で既に日本で食品添加物としての使用は認められているという現状がございまして、ただ、ほとんど消費されていない。売れている量が少ないというふうに聞いておりますので、ほとんどゼロに近い量だということでございまして、その代わりに現在日本で医薬品用として消費されているものが320トンという数字がございましたので、これから計算いたしまし

たところ、押しなべて日本人の方で考えた場合には、0.137 mg/kg 体重/日という数字になるということでございます。

福島座長 ありがとうございます。アメリカでの消費から推定すると、約 1 mg/kg 体重/日だろうということでございます。それから推定すると、最大見積っても同じような量になるだろうということでもあります。何かこのところで、吉池先生、ございますか。

吉池専門委員 まず(1)の米国での見積りということは、現時点ではこういう形で最大のシナリオを考えたときの数字を示すしかないだろうと思います。

その米国のデータを日本に外挿したときにどうなるかということで、いろいろ工夫されて書かれています。食文化の差異というのがなかなか表現が難しいわけで、実際に使用されているものが、冷凍ピザ、ナッツ、肉製品、フライドポテト等が主なものということなので、現状ではこういうものの摂取量の違いということで考えようということです。

ですから、ここで今後も含めて現状の米国よりも食文化等の差異を考えると、それを越えることはないだろうという比較をした上で、1日推定量は最大見積ってと少し表現ぶりを整えれば、推計自体はこれでよろしいかと思えます。

また、医薬品の 0.137 mg/kg 体重/日というのをあえて出すかというところがあるわけです。米国の例を見ても錠剤等のカプセルで使われているよりも食品での量が今のところは少なく、実際にセルロースでおなかいっぱいになるほど錠剤を飲んでいる人は少ないだろうと思われまます。日本でもそういう食品と医薬品の割合を今後考えていくと、そんなに多くはならないと考えられます。参考データとしては 0.137 mg/kg 体重/日という数値は有用だとは思いますが、参考程度のものだということをお書きで書いてありますが、表現ぶりは事務局と相談させていただきたいと思えます。

福島座長 わかりました。字句の訂正は、また事務局の方と相談させていただきたいと思えます。よろしいでしょうか。

それでは、次に「7. 国際機関等における評価」でございます。ここについても、もう一度文達さんの方から説明をお願いできますか。

文達課長補佐 「7. 国際機関等における評価」ということで、ここでは大きく分けて3つ示させていただいております。

まず1つ目ですが、JECFA における評価ということで、JECFA におきましては、過去最終的には7つの加工セルロースをグループとして評価しているわけですが、そこに至るまでの経緯については、最初4つから始まってということで、その途中経過ではグループ A DI で数値も示されていたということもあるのですが、1989年に最終的な評価が出ており

まして、この今回御評価をいただきたい HPMC を含めた 7 つの加工セルロースの ADI について特定しないという評価がなされているということでございます。

それから、EU ですが、EU の SCF におきましては、1992 年ですが、5 つの加工セルロース、ここに HPMC も含まれているわけですが、この 5 つについて ADI は特定しないという結果を出しているということでもあります。

最後のところの日本における評価というのは、最初から御説明しておりますとおり、当時の厚労省の評価をそのまま示させていただいております、最終的には先ほど出てきました 90 日間の反復投与毒性試験を根拠としまして、無毒性量を 2,100 mg/kg 体重/日としまして、安全係数 100 から A D I を 21 mg/kg 体重/日としたという情報がございましたので、これもここに記載させていただきました。

簡単ですが、以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

このところで何か御質問ございますか。今の御説明でよろしいですか。

そうしましたら、このデータで評価できるかどうかということに入りたいと思います。その前に 1 つ確認したいことは、今回この HPMC ということで我々は今ずっと審議してきております。JECFA の方では、むしろグループという形で最終評価しております。そのところについて、我々として HPMC について評価するのか、グループも含めて評価するのかということについてまず御意見をいただきたいと思います。

私は、今回出されてきている資料からしますと、JECFA とは異にして、あくまで HPMC についてのみ今回は評価していきたいということは、私個人的には思っております。しかし、先生方の御意見をいただきたいと思います。いかがでしょうか。

ないようでしたら、HPMC に限って評価することにしたいと思います。そうしますと、今回出されたデータから、ADI を求め得るかどうか、評価可能かどうかということでございます。そのところについていかがでしょうか。

全体を通しますと、特段問題となるような毒性はなくて、特に催奇形性のところも関連する化合物での毒性データも出していただきましたので評価は可能だと。そういうことからすると、ADI の設定は可能ではないかと思いますが、それでよろしいでしょうか。

そうしますと、この ADI の数値を求めるのか、JECFA では「Not specified」、特定しないというふうに言っております。しかし、先ほど丈達さんの方から話がありました、厚労省での評価の方では、ADI の数値を求めております。この調査会としては、どちらにするかということですが、それについて御意見いただきたいと思います。

数値を求めるとすると、どの NOAEL をとるかということになります。厚労省の方の以前の見解では、1999 年の最新の 90 日間のデータをとって 2,100 mg/kg 体重/日という NOAEL をとっております。そこから ADI を設定してきているということになります。

江馬先生、どうぞ。

江馬専門委員 座長は、今、HPMC の評価をするとおっしゃったのですが、それで催奇形性については、関連化合物から重篤な催奇形性、発生毒性はないなどという想定をしているわけですね。NOAEL でいくと、MC のウサギの NOAEL は母体動物ですが非常に HPMC と比べて低い 184 mg/kg 体重/日という NOAEL が出ている。片や、HPMC は 2,000 幾らということなのですが、そこらの整合性といいますか、その考え方というのはどう整理をつけるのでしょうか。

福島座長 私の意見は、生殖発生毒性に関するデータは、あくまで H P M C の生殖発生毒性を補完する、今ないデータを補完するという意味にとらえております。したがって、特段問題がないということから、そこで先ほど求めました NOAEL は、あくまで参考意見にすぎないと。したがって、生殖発生毒性のところでの NOAEL の比較はしない方がいいだろう。あくまでも問題がないというだけでとらえております。

先生の言われるように、非常に幅があると、それから推測してどうなんだということまでは踏み込めないのではないかと考えています。勿論、先生の専門領域からの御意見をいただきたいんですけども、その辺りはどうなんですか。

江馬専門委員 発生毒性について重篤な影響がないと、関連化合物から導き出して、想定をして、NOAEL がえらく違うのに NOAEL に関してはそれを考慮しないというのは、何か欠けているような気がするんですが、そこで整合性がつくのか。考え方として、理屈が立てばいいと思うんですが、そこが私はわからない。片方にとって、都合の悪いのをとらなかったということにとられると困るわけで、その整合性をどうつけるのかということが疑問です。

福島座長 いかがですか。どうぞ。

三森専門委員 今回の 1999 年のデータ、強制経口投与、反復、13 週ですが、先ほども議論になりましたが、2,100 mg/kg 体重/日で発現している変化を毒性ととるかということなんです。活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮と白血球数の低下は、重篤な毒性とはみなし難いです。それでも、先ほどでは影響量ということで行くと、NOEL は 1,020 mg/kg 体重/日になりますが、NOAEL としては 2,100 mg/kg 体重/日だということになります。資料 1 - 1 の 9 ページ、データは古いのですが、1 年の慢性毒性試験では 20% 以上の混餌

投与をしているわけです。本来であれば、食品添加物の最大投与量は栄養学的な問題がありますので、5%以上の用量で実施する必要はないわけです。それでも20%までの用量で実施しても1年の慢性毒性ではNOAELは20%で、すなわち10 mg/kg 体重/日ということですね。

発がん性試験においても、体重が落ちており、セルロース量が多くなるわけですから、栄養吸収が悪くなりますので、体重増加が抑えられるのは仕方がないわけです。これも結局NOAELは5%だということで、通常の食品添加物の毒性試験でいけば最高用量だと思うのです。5%まで投与しても発現しないということがあって、そういうことからいくと、この13週間反復投与のラットの試験における活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮と白血球数の低下が、それほど重篤な毒性なのかということになると思います。

江馬先生の話で、MCでウサギの母動物については影響が出ていますね。LOAELは685 mg/kg 体重/日という値が出ておりまして、この話まで入ってくるとこの値はMCのデータなので最終的なADI判定には使わないというような形に持っていったら、私も江馬先生と同じであり、どちらか肩透かしを受けているような感じがして、これをとるならとらざるを得ないではないですかということになってしまうと思います。

私は、個人的には5%以上まで投与して発現してきた変化については、毒性とみなすべきものではなく、むしろJECFA、あるいはEUが評価しているNot specified、特定しないというところに入れてもよろしいのではないかと思います。

既に前回この調査会で、もう一つのセルロースを評価しています。何でしたっけ。

福島座長 HPCですか。

三森専門委員 それについてもADIの設定は必要ないというようになっていたのではないかと思います。この物質についてだけADIを設定するという形も整合性がない気がいたします。したがって、私はJECFA、あるいはEUの考え方でよいのではないかと思います。

福島座長 ほかに御意見ございますか。私は先ほど江馬先生の質問のところとは別に、今の三森先生の最後のNot specifiedでいいのではないかという御意見ですが、それとはちょっと違っていて、これまでの一応使用状況として、使用を限定して、そしてADIを設定してきていると、そういう状況からして、今回いろんなディスカッションをして、やはり先ほどの生殖毒性のところを除きますと2,100 mg/kg 体重/日という数値については問題ないのですが、確かにHPCの方についてはNot specifiedということではいきましたが、この物質に関しましては、まだ一気にそこまで広げることは必要ないのではないかと。これがク

リアーできるのだったら、現在の ADI をそのまま踏襲してひとまずいけばいいのではないかと考えています。

また、むしろこれは Not specified の方がいいのではないかとということになりましたら、それは 2 段階目としてまたここで審議すればいいのではないかと考えています。

そこら辺、私のコメントなのですが、西川先生のコメントをいただきたいと思います。

西川専門委員 議論の途中でも申し上げたのですが、ADI の設定根拠となった 1999 年の試験で求められた NOAEL というのは、2,100 mg/kg 体重/日ですが、実際にはこれは以上であるはずだと思います。したがって、平成 14 年に薬事・食品衛生分科会で決められた ADI そのものは、それほど大きな根拠がないのではないかと考えています。したがって、Not specified でいいのではないかと考えています。

福島座長 今井田先生、どうぞ。

今井田専門委員 西川先生にお聞きしたいのですが、厚労省時代のときに、これで設定したわけですが、そのときにはそういう設定をするかしないかという議論はなかったのでしょうか。

西川専門委員 それは、以前に配られた資料に書かれていますが、要するに、今申し上げた試験の NOAEL が 2,100 mg/kg 体重/日であるので、単純に 100 で割って 21 mg/kg 体重/日にしたということだけのことです。

ですから、2,100 mg/kg 体重/日そのものがもっと大きいはずであろうと思いますので、この 21 mg/kg 体重/日という ADI そのものの意味は、そんなに厳密なものではないと思います。

福島座長 別の見方をすると、ADI を 21 mg/kg 体重/日として、先ほどの摂取量と比較しまして、実際にどれぐらいの開きがあるのかということになるとは思います。その辺り、丈達さん、いかがですか。

丈達課長補佐 今回、1 日推定摂取量というのは、最終的な表現ぶりは別として、最大見積ってということにはなりますが、体重 1kg で 1 日当たり約 1mg という数字が数字としては出ているということでございます。設定する必要がないということになると、そこを最終的には、そういう状況で使用量的な制限をかけるかどうかというのは、管理機関が最終的にはお決めになるということではあります。21 mg/kg 体重/日以上という ADI と推定摂取量の関係は、そのぐらいのオーダーにある。現状は正確にはわかりませんが、最大限見積った 1 日推定摂取量との関係は、そのぐらいのオーダーにあるのかなというふうには考えております。

福島座長 そのほか、山添先生、中島先生、大野先生、いかがでしょうか。

もう一つは、先ほど江馬先生の言われた MC との関係を、どういうふうに説明づけるかということですが、西川先生、どうぞ。

西川専門委員 そのデータですが、これは元の引用文献ではなくて、何か評価書みたいなものではないのでしょうか。

江馬専門委員 これは、JECFA だそうです。

西川専門委員 ですから、母動物の死亡率が上昇したとありますが、一体何匹死んだかとか、全然わからないんです。ですから、それに基づいて LOAEL を設定するのはちょっと正確性に欠けるのではないかと思います。

福島座長 江馬先生、そこら辺のところいかがでしょうか。HPC のところについては、はっきりと最初から NOAEL は幾つという数値は出されています。MC のところについては、単に催奇形性は認められなかったということで、私の方から全体としてどうですかということをお聞きしたんです。先生は、最初から NOAEL を書かなかったという理由は何かありますか。

江馬専門委員 それは、私の考えがあったからではなくて、送られてきた評価書に沿って直していったということで、初めの HPC だけは NOAEL の表示があったので、それに従って直したということです。

今、西川先生おっしゃったように、これは二次資料に当たると思いますが、別にこれは資料の信頼性を評価して書かなかったという意味ではないです。単に事務局から送られてきた評価書のスタイルで直していったということです。

福島座長 それで実際問題として、MC のところは NOAEL を重要視するかどうかということなんですが、そこについてはいかがでしょうか。この文献の質から見てですね。

江馬専門委員 それは、私にとっては非常に重たい問題で、確かにおっしゃるように二次資料で元の HPMC につきましても、生殖発生毒性のところはアブストラクトしかないということです。これは、二次資料といっても JECFA の文書なので、SOT のアブストラクトと同等に扱えるのかどうかというのは、ちょっとよくわからないところです。

福島座長 西川先生、そこの辺はどうですか。

西川専門委員 結局、これは 1989 年の資料でして、JECFA はこれに基づいてグループ A DI として Not specified と言っているんですね。ですから、これにはあまり重きを置いていないような気がするのですが、どうでしょうか。

福島座長 JECFA が Not specified としたのが、1989 年ですね。今、問題になりました J

ECFA でのコメントはいつの話なんですか。

西川専門委員 89年です。

福島座長 同じときですか。

西川専門委員 そうです。

福島座長 同じときに出しておいて、Not specified しているということは、JECFA 自体としてはあまり重きを置いてないという形ですね。ただ、なぜということになるとわかりませんね。

江馬先生、要するに、HPMC 関連のほかの化合物を見まして、この MC だけが特異的に低い値ですね。

江馬専門委員 それは確かにそうですね。

福島座長 そういうことからすると、この値を HPMC での推測の方の値に持っていけるでしょうか。ほかの生殖毒性は、2,500 とか、1,250 とか、1,600 とか、そういう数字なんですね。恐らく 1,000 のオーダー。この MC だけが 148 という非常に低い値ですね。そういうことからすると、やはり HPMC も相当高い値だろうというふうにむしろ推測した方がいいのと違いますか。したがって、むしろこの MC のところの 148 と求められた試験そのものについては、もう参考データとするということで、あくまで NOAEL の算定にはしないとした方がむしろ科学的ではないかと思うのですが、どうでしょうか。

その点いかがですか。三森先生、どうぞ。

三森専門委員 JECFA の資料を見ていますが、最終的なコメントのところは、生殖発生毒性で特段と問題となるようなものは MC、HPC ではないと結論しています。この根拠になっているデータが、Food & Drug Research Laboratories, Inc 1973 年、これは米国 FDA から JECFA に提出されているものです。未公表報告と書いていますが、このデータを JECFA で見ていると思います。それを見た上で、最終的には今の MC についての生殖発生毒性については、大きな問題はないと評価しているのではないのでしょうか。どうしてもそれということであれば、この資料は手に入らないのでしょうか。資料 2 - 7 はモノグラフですか。

個別別データが付いている評価書が JECFA にあるのではないですか。これは、毒性評価書と書いていますので、ブルーブックの方ですね。概要の方です。イエローブックというのがあって、もっと詳しく書いた資料があるはずですよ。ですから、この食品添加物シリーズの 26 に対応したイエローブックがあるはずですよ。それを入手されたらどうでしょうか。そうしたら、江馬先生がそのデータを見られると思います。

福島座長 江馬先生、今までの経験でどうなんですか。私はそういうのは見たことがありません。

江馬専門委員 私の中の気持ちをどう整理するかの問題ですが、何かそういう理由を見つけないかと思えます。

福島座長 西川先生、衛研にもあるんですか。

西川専門委員 私が持っているのは、もっと新しいのしかないんですけども、ひょっとしたら衛研の図書室にある可能性はあるのですが、ちょっと確実ではありません。

三森専門委員 座長、やはりあると思えます。

福島座長 江馬先生、衛研にあるようですから、一遍それを調べていただけますか。

江馬専門委員 はい。

福島座長 そうしましたら、一度詳細なところを江馬先生に調べていただくということで、少なくとも ADI を求めることは可能であるということまでにはしたいと思えます。その後については、また次回、その江馬先生に調べていただいた結論を参考にしながらまた決めたいと思えます。

そのときに、Not specified にするのか。あくまで求めるのか、そのところまで考えておいていただきたいと思えます。よろしいでしょうか。

そうしますと、この件に関しましては、早急に先生お願いいたします。また、できるだけ早い時期に審議するというようにしたいと思えます。

あと 30 分ありますので、案件としては「(2) 酢酸 - トコフェロールに係る食品健康影響評価について」ということになっておりますが、これを割愛いたしまして「(3) その他」に入りたいと思えます。

それは、先日、西川先生から御提案をいただきました表現の問題であります。今、たまたま Not specified という言葉がずっと出ましたので、そちらの方について入っていきたいと思えます。「(3) その他」の議事のところについて、事務局から説明していただけますか。

丈達課長補佐 それでは、お手元の資料 3 を御覧いただきたいと思えます。アルギン酸塩類の評価をいただいたときに、現行での評価文について少し修正を加えた方がいいのではないかという御意見をいただいて、前回御議論いただいたわけですが、それで事務局としては、これまで本調査会としてどういう表現をしてきたかということと、JECFA でどういう考え方がされているかということをもとめた資料を出させていただいて、更に御議論をいただいた方がいいのかなというふうに思いまして、この資料を出させていただきまし

た。

それから、先般御議論いただいたときに、この調査会で先走った場合に、ほかの調査会の評価内容について影響を及ぼさないのかという御指摘をいただきましたので、そこも併せて御報告できることが少しございますので、御報告したいと思っております。

まず、我々調査会の現状のページが資料3の2枚目を御覧いただきたいと思いますが、これを見ていただきますとわかりますように、評価資料が来まして、データが十分な場合には当然評価可能となるだろうと。その下ですが、データ不十分な場合には当然評価が不可能ということになるかと思うのですが、これまでは追加資料なり何なりを要求することによって、下の評価不可能で、したがって評価できないという結論で返したものは、前例としては全くございません。ただ、本当にこういうものが来て、前例はありませんがこういうものが来た場合には、データが十分なくて評価することができないという返し方をするのではないかと事務局では考えたものですから、これは仮の言葉としてこういう表現をここに入れさせていただいております。

一方、これまでの前例としましては、評価可能のものばかりだったということでありまして、その場合に最終的に厚生労働省に返した文章というのは、この 、 、 という3種類がございました。

1つ目ですが、要はADIを設定するということで、例としてはナタマイシンでありますとか、亜塩素酸ナトリウムがりましたが、例えば表現としてはナタマイシンのADIを0.3 mg/kg 体重/日と設定するという言葉で返したという実績がございます。今まではこのパターンが一番多いかとは思いますが、例としましては亜酸化窒素、ステアリン酸カルシウムなどということであります。「添加物として適切に使用する限りにおいては安全性に懸念がないと考えられ、ADIを設定する必要はない」という表現で今までは返してきております。

3つ目ですが、発がん性の問題で例としてはアカネ色素だけですが、遺伝毒性及び腎臓への発がん性が認められており、アカネ色素についてADIを設定できないという言葉で返してきたということになります。

これが、これまで添加物調査会の前例の整理ということになります。

ページをお戻りいただきまして、JECFAの方ですが、JECFAにおきましては、まず評価結果としてADIを設定できると考える場合。それから、ADIを設定できないとなる場合。現在の使用を認めるというのもあるそうですが、今回議論になっているのは、この 、 の中身の話ということになるかと思いますが、 のADIを設定できると考えたときに、

そこから派生して2つありまして、実際に数値を求める場合がaの「ADIを とする」ということ。一方、ADIを特定しないということで、「Not specified」という言葉がもう一方であるということでもあります。

のADIを設定できないという、「No ADI allocated」というところですが、ここでこういうものが含まれてくるかと言いますと、その後ろにありますように、データが十分になくて未評価の場合でありますとか、JECFAが求めた追加データが提供されなかったというような場合。それから、添加物としての使用は不相当と考えられた場合ということで、これをすべて のところの表現で設定できないとしてきているということだそうです。

この後また問題点を御指摘いただければと思いますが、今回は2ページ目のADIを設定する必要はないという表現を変えた方がいいのではないかというふうに御提案いただいたということでございます。

簡単ですけれども、以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

これから、ディスカッションしていただきますが、その前に先ほど議題2を飛ばしました。それについて、ちょっと舌足らずでありましたので追加させていただきますが、議題2の酢酸 - トコフェロールは、今日御審議していただくつもりで用意しておりましたが、このデータに関しては、前回の調査会で我々がコメントを出しまして、調べてもらいたいところがありました。そのデータがまだ全然出ておりません。したがって、今日は続きをやったとしても、そのデータが出ておりませんので、やはり審議未了ということになってしまいます。それともう時間が30分しかないということから、むしろ「(3)その他」の方の案件に移ったということでもあります。御理解いただきたいと思います。

今、丈達さんの方から説明をいただきましたが、いかがでしょうか。基本的に、内容、意味は変わらないと思うんです。表現の問題だと思います。私自身も、今日もそうですが、ADIを設定できるかという可否から入っております。それで最後に、先ほど丈達さんが言われましたように、JECFAでいうNot specifiedを安全性に懸念がないと考えてADIを設定する必要はないという表現にしたんです。このところを西川先生から御意見をいただいたということでございます。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 今、先生が説明されたとおりで、全くそれ以外のことはないのですが、ポイントは、JECFAでは「ADI Not specified」というADIを設定するという前提でものを言っているわけです。ところが、ここでの評価結果では、ADIを設定する必要はない、要

するに設定しないということなので、その辺 JECFA との違いがあるのではないかと思います。

だから、 のところで ADI を特定する必要はないというような表現にすれば、一応 JECFA と同じような表現になるかと思います。

福島座長 ただ、西川先生、誤解ないようにしていただきたいのは、我々のところでは、その前にあくまで安全性に懸念がないと考えられという言葉が入っているんです。

西川専門委員 それを承知の上で申し上げているのですが、最終的に設定するかしなが問題であって、設定するのであれば、設定する必要はないなんていう言葉は非常に紛らわしい表現ではないかと思います。

福島座長 紛らわしいということは言えると思います。紛らわしいというか、誤解を招く可能性があるということだと思います。

今井田先生、どうでしょうか。

今井田専門委員 これは、我々の日本の食品安全委員会で設定して関係省庁に出した場合に、我々のコメント等はもう英語に訳して海外の方にもオープンになるのでしょうか。質問は、もしそうした場合にどういう表現で返すかということなんです。

丈達課長補佐 管理省庁側がどう取り扱ってらっしゃるかということは、確認してみないとわかりませんが、今、現状として当委員会で出した結論を今のところまだそれを英訳して、表に添加物に関して出しているものありません。一方で、ほかの専門調査会で、唯一かもしれませんが、農薬の調査会は自分たちの評価書を英訳されて。失礼しました。完全な評価書をうちの委員会として英語版で表に出しているのは、農薬だけなのですが、うちの調査会でもホームページに今まで幾つかは、完全なものをやるとかなり時間がかかるものですから、いわゆる要約と言いますか、本当の核となる部分だけ少し過去に載せていた経緯があるのですが、最近その作業が遅れている関係もあってできてない部分もあるのですが、当然出していくときには正確に出さなければいけないという認識もございます。

福島座長 今、それで実際はどう言いますか。英語にしたときに、Not specified としているか、Not established としているか、そこら辺はどうですか。

丈達課長補佐 済みません。ちょっと記憶が定かではないので、今、見に行けばすぐわかりますので確認します。

福島座長 ほかにいかがですか。三森先生、どうぞ。

三森専門委員 農薬と動物薬は、ADI を設定するか、あるいはできないか、このどちらかだと思います。もう遺伝毒性発がん物質であったら設定できないわけですので、今の 2

番目の ADI を設定する必要はないというジャンルは出てこないと思います。これは食品添加物だけのことだと思います。したがって、恐らく農薬でも英文のものには、今の ADI Not specified という言葉は使用されていないと思います。設定できなければ、更なるデータを提出しなさいという形で規制していると思いますので、最終的には ADI 設定まで持っています。動物薬も同じです。

福島座長 あくまで ADI の値を求めているということですね。

三森専門委員 そうです。

福島座長 ほかにいかがでしょうか。どうぞ。

江馬専門委員 よく聞いてなかったので理解してないのかもわからないのですが、ADI を設定する必要はないという表現にこだわっているわけですか。

福島座長 いや、こだわっていません。

江馬専門委員 JECFA と同じようではいけないのですか。

福島座長 いいと思います。こだわるとか、こだわらないとかということではなくて、この際同じことを言っているにしても、よりきちっと皆さんが納得できる表現にしましょうというのが西川先生の御提案なんです。

ですから、「特定しない」と。確かにこの JECFA の Not specified という言葉の方が、誤解は招かないと思います。それは間違いないと思います。ここの調査会でそういうことになれば変更できます。また従来通りでいいということもできますし、もし変更するとした場合にもほかの調査会にもう一度お聞きしたり、表現が変わりますので、また食品安全委員会の方に出してそちらでも御議論していただくということになります。

山添先生、どうぞ。

山添専門委員 先生おっしゃるとおりなのですが、Not specified と英語で聞けばわかるんです。ところが、日本語の「ADI を特定しない」というと、意味がぼけるんですね。恐らく皆さんの疑念は、そこのところだと思うんです。だから、日本語と英語で、英語で考えると非常にクリアーな気がするのですが、日本語でいったときにどうするかも考えておかなければいけないと思います。

福島座長 どうぞ。

中島専門委員 この表に出していただいた、2 番目の ADI を設定する必要はないという、これが Not specified という形ですね。

福島座長 そういう形に変える。だから、特定しないという形に変えたらどうでしょうかということですね。特定する必要はないということです。

中島専門委員 特定する必要はないということの方が、より Not specified に近いかなという気がします。

それで、この添加物専門調査会の文言の案として3番目で、ADIを設定できないと、これはJECFAでいえば、No ADI allocatedの分類のうち一番下の安全性評価の結果不適当とされた場合というものに相当するかと思うのですが、そうしますとこれはAcceptableの部類になるのでしょうか。

福島座長 英語で言うと、そういうことですね。

中島専門委員 そうしますと、このJECFAと添加物専門調査会の評価結果の文言について、JECFAの方の左側の でAcceptableというのがあるのですが、この部分が今後この評価結果の文言のところに欠けているような気がするのですが、どこに入ればよろしいのでしょうか。

福島座長 ちょっと先生、それはまた検討課題にしてもらえますか。

吉池先生、どうぞ。

吉池専門委員 「特定する必要はない」が一番中身が伝わると思います。結局、リスク管理者側に委ねたときに青天井というわけではなくて、実質的には天井はあるけれども、あえて値として安全側から示すまでもなくということです。そういう意味で特定しないということではなく、必要がないとなります。その後きちんと管理がされるという意味で特定する必要がない訳です。「特定」というのは、値として具体的に示すという意味合いにとれます。

福島座長 わかりました。丈達さん、資料で何かわかりましたか。

丈達課長補佐 あまり格好いい資料ではないのですが、本当に箇条書き程度に書いてまして、例えば、過去のHPCで、ADIのところADI not specifiedということを書いていたりしています。

三森専門委員 それはどこに載っているのですか。

丈達課長補佐 ホームページの、英語版というほどではありませんけれども、本当の結果部分だけということになります。

福島座長 わかりました。そうしましたら、今まで「ADIを設定する必要はない」という表現をしておりましたが、その設定というのを、JECFAでいうそれを日本語版に直しまして、「特定する必要はない」という形にしたいと思います。ただし、ここでお願いしたいのは、やはり今もその前に安全性に懸念がないとか、そういういろんな言葉を付けております。その辺り全体的にどういう文章にするかということについては、一度事務局と

私の方で検討させていただきたいと思います。恐らくこれは西川先生にも考えていただくことになるかも知れませんが、そしてまた先生方に御相談いたします。

それで、先ほど言いましたように、ただ、ここで今こう決めましても、今までとの整合性をきちっとする必要がありますし、ほかの調査会との関連もございます。ですから、もう一度事務局の方でその辺りを調整していただいて、そして食品安全委員会の方でまた議論させていただきたいと思います。それでよろしいですか。

そうしますと、今日議論することはそのほかにもございますか。

丈達課長補佐 御報告させていただきますが、第 26 回、第 27 回の本調査会におきまして御審議いただきました、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸カルシウムにつきましては、審議結果案を 2 月 23 日の食品安全委員会に報告いたしまして、同日より 4 週間の意見募集に入ったことを御報告させていただきます。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

そのほか、全般を通じてでも結構ですので、御意見ございますか。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、本日の添加物専門調査会の議事を終了いたします。次の予定をお願いできますか。

丈達課長補佐 次回は、4 月 13 日木曜日午前 10 時を予定しております。よろしく願いいたします。

福島座長 それでは、以上をもちまして第 30 回の「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。