

食品安全委員会添加物専門調査会

第 56 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 3 月 24 日（月） 14:00～16:31

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

（１）ウッドロジングリセリンエステルに係る食品健康影響評価について

（２）ステアロイル乳酸ナトリウム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、石塚専門委員、井上専門委員、今井田専門委員、梅村専門委員、
江馬専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、中島専門委員、林専門委員、
三森専門委員、山添専門委員、吉池専門委員

（参考人）

太田専門参考人

（食品安全委員）

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

齊藤事務局長、北條評価課長、猿田評価調整官、蛭田課長補佐、大竹係長

5. 配布資料

資料 1 添加物評価書「ウッドロジングリセリンエステル」（案）

資料 2－1 ステアロイル乳酸ナトリウム 指定のための検討報告書

資料 2－2 添加物評価書「ステアロイル乳酸ナトリウム」（案）

資料 2－3 追加関連論文（ステアロイル乳酸ナトリウム）

資料 3 L-グルタミン酸アンモニウムの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料

参考資料 ステアロイル乳酸ナトリウムの試験データ一覧

6. 議事内容

○福島座長 定刻を少し過ぎましたが、これから、第 56 回「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。私自身ちょっと遅れまして、申し訳ありません。

本日は、13 名の専門委員に御出席いただいております。久保田先生は御都合により御欠席との連絡をいただいております。吉池先生は 4 時半で退室されるということです。

本日は、議題 1 のウッドロジングリセリンエステルに係る食品健康影響評価の専門参考人として、東京薬科大学の太田敏博先生に御出席していただいております。お願いいたします。

食品安全委員会からも委員の先生方に御出席していただいております。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に「食品安全委員会添加物専門調査会（第 56 回会合）議事次第」を配布しておりますので、御覧ください。

事務局から資料の確認をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 それでは、資料の確認に入らせていただきます。

議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料 1 「添加物評価書『ウッドロジングリセリンエステル』（案）」。

資料 2－1 「ステアロイル乳酸ナトリウム 指定のための検討報告書」。

資料 2－2 「添加物評価書『ステアロイル乳酸ナトリウム』（案）」。

資料 2－3 「追加関連論文（ステアロイル乳酸ナトリウム）」。

参考資料「ステアロイル乳酸ナトリウムの試験データ一覧」。

資料 3 「L-グルタミン酸アンモニウムの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料」でございます。

なお、資料 2－1、2－3 の添付資料につきましては大部になりますこと等から、傍聴の方々にはお配りしておりません。公表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、必要な方はこの会議終了後に事務局までお申し出いただければと思います。資料の不足等がございますでしょうか。

○福島座長 それでは、よろしいですか。議題 1 に入ります。「ウッドロジングリセリンエステルに係る食品健康影響評価について」であります。

事務局から、説明をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 資料の説明に入ります前に、提出された資料中に林専門委員の論文が含まれておりますことを御報告いたします。

○福島座長 そうしますと、林先生はいつものとおり、特に求められない限り、当該資料についての発言は控えていただくことにいたします。

では、次をお願いします。

○蛭田課長補佐 それでは、資料1に基づいて、概要を御説明させていただきたいと思っております。

ウッドロジングリセリンエステルでございますが、これまでに2回の審議が行なわれております。これまでに評価対象品目の概要でありますとか、安全性に係る知見の概要のうち、体内動態と毒性に係る部分のうち、抗原性の部分について御評価をいただいております。前回からの変更箇所につきましては、先生方の資料では、赤字で記載しているところでございます。

8ページを御覧になっていただけますでしょうか。体内動態に関する部分でございます。ここに斜線が記載されておりますけれども、図を削除することということで御指示をいただいております。

また、10ページの図についても同様の修正を行っております。併せまして、一部の文章につきましても修正を行っているところでございます。

13ページの4行目からでございますけれども、反復投与毒性に関するデータでございます。専門委員会の方から事前に御指示いただいた部分につきましては、修正をさせていただいております。

32行目からのコメントでございます。今回の評価の対象品目にこのグレードと言いますか、その規格の問題でございますけれども、いわゆる飲料水、アルコール飲料等に用いられるものというのが、ここで作っているところのグレードの8BGというものでございます。今回の評価対象はこのグレードであるということで、それ以外のものにつきましては参考として記載していることを明示しているものでございます。

また、22ページでございます。抗原性の関係でございますが、31行目以降で削除の修正をしております。抗原性に対する要請者の考え方でございますけれども、前回の御議論を踏まえまして、幾つか再検討をしなければいけないような状況になっております。したがって、このところにつきましては、現時点で削除させていただきまして、今後、議論が更に進んだ段階で再度記載を整理しようと考えております。

24 ページを御覧になっていただけますでしょうか。「3. 一日摂取量の推計等」ということで、10～11 行目でございます。ガムベースとしての摂取量が通常 0 mg ということで記載をしておりますけれども、このところにつきましては、ガムベースについては通常、最終的には摂取されないということで、記載の整理をしているところでございます。

以上、主だったところの御説明でございます。よろしく御審議いただければと思います。

○福島座長 それでは、これから審議に入りますが、まず最初に確認として、前回審議していただきました体内動態と抗原性のところ。その部分で何か訂正はございますか。

それから、この一日摂取量について、ここも吉池先生にやっていただいたのですね。このところについても、これでよろしいですね。

もう一つは、前回、抗原性について詳しくディスカッションいたしました。申請者に宿題をということで結論になったのですが、その後、先生方のところの方で、前回の宿題以外にもこういうことをやっていただいたらどうかとか、そういうものはございますか。あったら今、発言をしていただきたいのですが。いいですね。

ありがとうございます。そうしますと、本日は太田先生に来ていただいておりますので、まず遺伝毒性をしまして、それから毒性の方に入りたいと思います。

17 ページの 4 行目「(4) 遺伝毒性」に入りたいと思います。

先ほど、林先生には云々ということを申し上げましたけれども、まず全体的なことについて、林先生に御意見を伺って、それから太田先生に御意見をいただくというような形にしたいと思います。林先生、お願いできますか。

○林専門委員 これに関する遺伝毒性の資料は、ある意味では限られていまして、少なめの資料から、いろいろと考えないといけないということはあると思います。

全体的に見て、特に問題となる点は見当たらないのですけれども、ウッドロジン由来樹脂酸の中で普通の Ames 試験で陽性となってくるようなものが見受けられたのですが、それは存在量も非常に少ないということで、特に全体として問題にすることはないだろうと考えております。細かいところにつきましても、太田先生の方から言っていただいた方がいいのかなと思います。

○福島座長 林先生、今の一部陽性だというのは、17 ページの 34 行目からの実験の話ですか。

○林専門委員 それの前のところで、27 行目のところ。「ネオアビエチン酸については」というようなところで、復帰突然変異試験で高用量で陽性が見られました。

○福島座長 林先生としては総合的に見ると、特段問題となる遺伝毒性はないということ

でよろしいですか。

○林専門委員 そのように考えています。

○福島座長 そうしましたら、太田先生の御意見をいただけますか。

○太田専門参考人 17 ページに遺伝毒性が書いてあります。①の最初のところに、ウッドロジングリセリンエステルについての復帰変異試験はネガティブだということが書いてあります。エステルガムについても同じように陰性だったということです。

ウッドロジングリセリンエステルではなくてロジンで行った場合も陰性であるということが3番目に書いてあります。このロジンの場合、最高用量が20 mg/plate までやってあるというのを御記憶ください。

このようにロジンに関しては、復帰突然変異試験はネガティブですけれども、ロジンの各成分である樹脂酸について1つレポートがありまして、それが21行から書いてあるところにあります。幾つかの樹脂酸について試験をしておりますけれども、さっきも出てきましたように、27行目のところにネオアビエチン酸について、400、1000 μ g/plate で試験を行って陽性だったという報告があります。ほかの成分に関しては陰性であります。

これの原著を読んできましたところ、今から30年前の1979年の試験なのですけれども、確かに用量反応性があるということなのですが、詳しく見てみますと濃度が400 μ g のときにはほとんどネガティブです。それが500 になって急に増えて、600 くらいでピークになる。非常に狭い範囲で急に増えています。普通、変異原性がある場合には、もう少し幅広いところでドーズレスポンスがあるのですけれども、ちょっと異様な増え方をしているということで、これは本当に陽性かなと疑問が残ります。

そうしてみますと、先ほどのロジンのところですね。17行目になりますけれども、ロジンは20 mg/plate までやって陰性である。このロジンの成分の中にネオアビエチン酸はどのくらいあるかということ、添付資料の28ページになりますけれども、ロジンの種類とそれぞれの樹脂酸の組成がございまして、そこにネオアビエチン酸は大体5%と書いてあります。20 mg/plate まで試験をやっていて、そこで5%のネオアビエチン酸があるとすれば、1 mg に相当いたします。

そうすると、このレポートでは500~1 mg で非常に強い変異原性となりますけれども、当然それが検出されてよさそうなものですが、このロジンの試験は平成9年に名古屋の衛研で行った試験でございまして、これは全く陰性であります。このネオアビエチン酸の Ames 試験の陽性にはちょっと疑問が残るデータに思われます。

それと樹脂酸に仮に弱い変異原性があったとしても、そのグリセリン酸エステルになる

ということは、もう変異原性がないだろうと思われまし、実際のところこのウッドロジ
ングリセリンエステルでも変異原性は見つかっていないということで、このネオアピチエ
ン酸の変異原性に関しては、恐らくこれは問題ないのではないかと考えております。

酵母に対しても同じことが出ていますが、これも同じ論文ですので、同様のことが言え
ると思います。

18 ページに行って、Rec-assay の方についてです。7 行目のところに、デヒドロアピエ
チン酸と同定される成分に Rec-assay で陽性というレポートがありますけれども、この Re
c-assay は疑陽性が出やすい試験でありまして、実際の 17 ページのウッドロジンの試験の
方で、24~26 行目の辺りに同一成分が試験してありまして、それが陰性だということが証
明されておりますので、この 18 ページの方の Rec-assay の陽性に関しても、これは全く問
題ないかと考えております。

「④染色体異常試験」は *in vitro* ですね。

19 ページに行きまして、*in vitro* の不定期 UDS 合成試験、SCE 試験、*in vivo* の小核試
験等とやっております、いずれもロジンまたはロジンまたウッドロジングリセリンエス
テルが陰性の結果になっております。総合的に判断いたしまして、樹脂酸も含めてロジン、
ウッドロジングリセリンエステルの遺伝毒性に関しては問題ないものと考えております。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。太田先生から詳しくコメントをいただきました。一
部陽性のところがあるが、それについては信頼性に乏しい。更に、特別問題になる変化で
はないということですが、林先生、そのほかに何か追加することはありますか。

○林専門委員 今ので十分説明されていると思います。

○福島座長 そうすると、遺伝毒性は陰性であるという結論にしたいと思いますが、よろ
しいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、前に行きまして、12 ページの毒性に入りたいと思います。

今回、毒性のところを担当していただきました三森先生、お願いします。先生の御意見
と、あと石塚先生もまた後で御意見をいただきたいと思います。その後にディスカッショ
ンしたいと思います。

○三森専門委員 12 ページをお開けいただきますと、20 行目のところから毒性のデータが
載っております。私たちがまず認識しなければいけないのは「GEWR はラットの体内動態試

験の成績から腸からの吸収がほとんど認められないこと」ということです。それと「ヒト *in vitro* の代謝試験の成績から消化管内で安定であることが示唆されている」ということです。

これをまず頭に入れた上で、この GEWR の毒性試験を考えますと、エステルガムとしてラットの反復投与毒性試験とマウスの遺伝毒性試験、ヒトとモルモットの抗原性試験の報告しかないということですが、加水分解されて、ごく一部、微量ですが、ウッドロジン由来の樹脂酸が吸収される可能性があるということから、今回の GEWR の毒性評価については、ウッドロジン由来の樹脂酸のデータも評価の参考とするという形でまとめてあります。

12 ページの 30 行目から「(1) 急性毒性」がございます。GEWR の急性毒性のデータはございませんが、ウッドロジン、デヒドロアビエチン酸について、このような報告があるということですね。LD50 は 4,100、ラットで 8,400 ということで、非常に毒性は弱いということがわかっております。

36 行目からも SD ラットでデヒドロアビエチン酸についての強制単回経口投与毒性のデータがありますけれども、この資料においてもそれほど毒性が強いということではありません。

13 ページから反復投与毒性試験のデータがございます。GEWR のグレード 8BG、アルコール飲料として使われているのは 8BG ですが、これについての 13 週間反復投与毒性試験のデータがございます。

7～30 行目までにかけて記載がされておりますが、赤字については、本調査会で評価したのか、あるいはこの毒性試験報告で評価されたのかが明確でなかったために、修正したものです。本論文の著者がどのように考察していて、私たちがどう評価しているかを明確にさせていただきました。

大きな毒性は発現してきておりません。前回の調査会で抗原性がかなり問題になってきたわけですが、13 週の反復投与毒性試験においては、29 行目に書いてありますように、NOEL は 2,500 mg/kg 体重/日ということでございました。

それ以外、GEWR については 8BG 以外に 8D の GEWR、あとウッドロジンやロジン、ウッドロジン由来の樹脂酸の毒性試験成績がありましたので、参考データとして 14 ページから記載してあります。

14 ページの 1 行目からは、GEWR のグレード 8D のデータが載っております。いずれにしても、試験が実施されたのが 1960 年代です。GLP の適用を受けていない以前のデータだと

いうことで、致し方ないところはありますけれども、一応内容は見ることはできました。

14 ページの 1 行目のところのグレード 8D の方ですが、毒性は強くありません。1.0% が NOEL と報告されておりまして、私もその NOEL に関しては問題なかろうと思っております。

それ以外に 17 行目からウッドロジンの 90 日間反復投与毒性試験が SD ラットで実施されておりますが、これも 36 行目に書いてありますように、重篤な毒性変化は出ておりません。NOEL は 1 % ということです。

15 ページに入りますと、ラットの 2 年間の反復投与毒性試験がウッドロジンで実施されております。これは 1 % まで混餌投与されておりますけれども、1 % を 2 年間投与しましても、発がん性を示唆する所見は得られなかったということでございます。

17 行目から、イヌの 2 年間の反復投与毒性試験がウッドロジンで実施されております。これも最高用量が 1 % で行われております。もう少しわかりやすくするというので赤字で修正しましたが、ここも直していただきたいと思います。27 行目のところで、左から読みますと「体重増加量は約 50%、平均摂餌量は約 30% 低値であったが」、この後に「本論文の著者は」と入れてください。「有害作用と思われるような影響は認められなかったと考察している」と事務局は修正していただけないでしょうか。報告書を作成した側の言葉を引用させていただいております。

ロジンも 90 日の混餌投与の試験が 33 行目から記載されておりますが、特段問題になるような重篤な毒性変化は発言しておりません。これは広島大学で実施された 13 週間の毒性試験です。厚生労働省からの委託により実施されておるということで、2 % のロジンを投与すると体重増加抑制などが引き起こされるということで、最終的には無毒性量は 6 ページに書いてありますように、雌雄で 0.125% ということです。

もう一つですが、ウッドロジン由来樹脂酸ということで、デヒドロアビエチン酸のラットの 14 日間と 28 日間の反復投与毒性試験が行われております。その結果が 16 ページの 9 行目からに載っておりますけれども、重篤な毒性は起こっていないということです。25 行目のところに書いておりますがアニリンヒドロキシラーゼ活性とアルカリフォスファターゼの活性が 5,000 ppm 群で上昇だということから、NOEL は 500 ppm という結論を出しています。

以上のように、抗原性でかなり問題点がありそうだということでしたが、反復投与毒性試験から発がん性試験までにおきましては、そのような徴候はほとんど見られていないという結果でございました。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。今、三森先生の方から説明してもらいましたが、ひとつひとつ、急性毒性のところから行っていききたいと思います。

先ほど、三森先生が言われましたけれども、この GEWR というのは腸からの吸収がないという前提、消化管内で安定であるということ。そのことを頭に入れて御議論をいただきたいと思います。それから、微量ですけれども、ウッドロジン由来樹脂酸が吸収される可能性があるということでございます。急性毒性のところでは、何か問題点はありますか。良いですね。

そうしますと、13 ページの「(2) 反復投与毒性及び発がん性」に入りたいと思います。まず今回の評価対象物質はこの GEWR のグレード 8BG というものであります。その試験がここに記載されております。ここについて御意見をいただきたいと思います。この試験結果が後々重要なポイントになってきます。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 本質的な問題ではないのかもしれませんが、14 ページの 22 行目、ウッドロジンのラット反復投与毒性試験で、5 % 群で投与 8 日目までに全例が死亡したという記載があるかと思うのです。

この文献を調べたら、結局これは忌避で一切飼料を食わずに 8 日目までに全例が死亡したという記載があったのです。そういう内容についてはここで触れずに、投与 8 日目までに全例が死亡したと書くと、これで毒性が弱いと言われてもというような印象があります。

○三森専門委員 この試験ですが、5 % の投与群が 11.7 % コーン油を入れてしまっているのです。一方、ほかの群では 2.3 % ぐらいしかコーン油は入れていないとのこと。この 5 % 投与群の毒性評価自身が問題だと思います。このように、コーン油を 11 % という高濃度を入れて毒性試験を実施しているということもありますので、通常の毒性評価はこの 5 % ではできにくいということですね。

○福島座長 何でこんなにしたのですか。

○三森専門委員 溶けないのではないのでしょうか。それで無理やり入れたのではないかと思うのです。

○福島座長 前に戻りますけれども、13 ページのグレード 8BG、7 行目のラット 13 週間反復投与毒性試験についてはどうでしょうか。廣瀬先生、どうぞ。

○廣瀬委員 8 ～ 9 行目にかけてですが、この試験は 13 週間の混餌投与と書いてあるようですけれども、投与量を見ると ppm あるいは % ではなくて mg 表示になっておりますので、これは多分このところから勘案しても、最高用量が 5 % で、それを mg 換算するとこうなる

ということではないかと思しますので、それを確認してほしいと思います。

○福島座長 それか、毎週こうなるように餌を調整したか、どちらかですね。

○廣瀬委員 はい。ただ、5%になると、後の方の試験で忌避によって死亡しているということが書いてありますので、どちらか判断できなくなりましたけれども、とりあえず確認していただければありがたいと思います。

○福島座長 グレード8Dと同じところにやっていますので、恐らく濃度換算をされた値かなと思っているのですが、ちょっと調べます。

○廣瀬委員 それと17行目ですが、混合したことによって飼料が希釈されたという言い方は少しわかりにくいかなと思います。恐らくカロリーのことでないかと思うのですけれども、この辺りも確認していただきたいと思います。

○三森専門委員 これはIRDCで実施された毒性試験です。文章中にこの言葉がそのように英語で書いてあるのです。ですから、希釈されたということは、それだけたくさんのもが入ったという意味合いなのですが、原典を忠実に訳すということでこの言葉が使われたということです。

ここにも飼料を希釈と書いていますので、ppm換算にしているのだと思います。ですから、この前に7～8行目のところに2,500 mg/kgと書いてありますから、その前にppm換算を入れておかなければいけないですね。調べさせてください。

○福島座長 石塚先生、そこはppmになっていますか。ppmとしてなっているか、後で換算してこの値にしたのかですね。

○石塚専門委員 もう一回確認させてください。

○福島座長 いずれにしても、著者らは飼料が希釈されたことに起因すると考察しています。表現はそういう表現ですから、考察しているということで正しいと思うのですけれども、普通はあまり使わない言葉です。結局、ニュートリションの問題ということですね。

○三森専門委員 はい。

○福島座長 これは吸収されないということですが、症状はどうなっていますか。軟便だとか何かそういう記載はありませんか。盲腸の比重量の有意な増加がありまして、低吸収性のものの特有な変化だと思われるのです。

ほかに何か御意見はございますか。23～24行目にかけて「2,500 mg/kg 体重/日投与群の雄で盲腸（内容物を含む）の比重量の有意な増加が認められた」ということがあります。

三森先生、一番基本的なことをここで確認したいのですが、今回はNOELでみんな表現してありますね。今までこの調査会ではNOAELということですからずっと来ております。これは

恐らく何らかの理由があつて NOEL という形で表現をされていると思うのですが、それはそれで良いにしても、NOEL ですと先ほどの腸内容の比重量の有意な増加とか、こういうのはとるべきではないかと思われるのです。

そうすると、この NOEL の値はもっと下がってしまうのではないか。NOAEL とすると、この 2,500 で私はいいと思うのです。そこの辺りのところを梅村先生。

○梅村専門委員 さっきの ppm と mg/kg のところの文献を今、調べたのですけれども、個別内で1週間に1回ずつ体重とそのときの摂餌量で mg/kg に換算したと書いてありました。

○福島座長 では、その表現でいいですね。

○梅村専門委員 質問に答えなくて申し訳ありません。

○福島座長 このところで NOAEL は幾つにすればよいですか。

○三森専門委員 ウッドロジンのグリセリンエステルに関する文献集の 1/2の方を見てください。その 5-3 を見ていただけますか。5-3 が IRDC で実施された毒性試験の報告書です。ここでは NOAEL を使っていますね。事務局、NOEL はどこから持ってきたのですか。

○蛭田課長補佐 基本的には JECFA の方の記載をそのまま引用しておりますので、食品安全委員会として御評価いただく際には、これまで NOAEL ということで御評価いただいております。

○三森専門委員 原典は NOAEL で来ていますね。5-3 の 35 ページを見ていただけますか。35 ページに署名というところがありますが、そこに最終結論が載っています。6 行目のところに、NOAEL は 2,500 mg/kg だと、同じ文章がその前の方でも載っています。5 ページのところの第 2 パラグラフに結論がありますが、そこまで NOAEL を使っていますね。ですから、NOAEL とで読み替えても問題ないと思います。

○福島座長 私は NOAEL としたら 2,500 でいいと思うのです。NOAEL に変えます。以後の毒性はすべて NOAEL という表現で変えたいと思います。また、その NOAEL の量がいいかどうかということについての御議論をいただきたいと思います。

そうすると、ここの NOAEL は 2,500mg/kg 体重であると考えられるという、この数値についてはいかがでしょうか。

○三森専門委員 JECFA もこの評価としては 2,500 mg/kg を NOEL と判定していますので、私も個人的にはこれで問題ないかと思います。

○福島座長 三森先生、確認ですけれども、26~27 のところで「しかし、いずれの器官においても組織学的な変化は認められなかったことから、投与との関連はないものと考えられる」ということで、これは盲腸のところも組織学的には変化はないということになります。

すね。

しかし、あくまで、それはその所見で、盲腸のところの脳比重量の有意な増加は当然低吸収性のものによるものであるという解釈。しかし、盲腸の組織学的変化はなかったという事で良いですね。

○三森専門委員 そのように理解しております。抗生物質を投与することによって、げっ歯類で盲腸が腫脹するという意味合いとは違うと思うのです。

○福島座長 よろしいですか。それでは、ここの試験に関しましては、NOAELは2,500mg/kg体重であると考えられたということにいたします。

次に14ページです。ラット90日間反復投与毒性試験。今度はグレード8Dの方です。それについて、いかがでしょうか。ここもNOELをNOAELに読み替えたいと思います。そうしますと、数値が幾つになるかということになります。ここではNOELは1.0となっていますけれども、この点についてはいかがでしょうか。最高用量5%までやっております。ここもコーン油11.7%ですね。

ここの10～12行目のところですが、そこで「5.0%投与群では、対照群及び他の投与群に比べて摂餌効率は幾分高くなったが、摂餌量についてはわずかな低値を示したが」というのは文章が。

○三森専門委員 修文するつもりで忘れていました。

○福島座長 「この差は5.0%投与群のコーン油の混合量が高かったことに起因すると考えられた」という記載になっています。

○三森専門委員 11行目のところですが、右側の「幾分高くなった」のところを「高く、」で切ってほしいのです。その後「なったが」という語句は削除していただいて、その後、「摂餌量は」にしてほしいのです。「について」は削除してください。これはそのように報告書にも書いてございます。

○福島座長 このコーン油は11.7%で異常な量を使っているのですけれども、ここはそうなってくると、NOAELは5%をとってもいいのではないかという議論も出てくると思うのですが。

○三森専門委員 JECFAはこれを無視しています。この11.7%での投与試験であるということで、その下の1%から何も起こっていないということから、NOAELとしてとっているということです。そういう文章を入れますか。

○福島座長 いいと思います。その方が私は妥当性があると思うのです。ですから、NOELをNOAELと読み替えても1.0%と考えられるということによろしいですか。そうします。

今のところで、ほかによろしいですね。

次の 17 行目からの「①ラット 90 日間反復投与毒性試験」については、いかがでしょうか。ここも NOEL としては 1 %ですけれども、NOAEL と読み替えたときに 1 %でいいかどうかという問題です。これも先ほどの話ではないですけれども、11.7%というようなコーン油を使っていますので、読み替えても 1.0%と考えられるということでよろしいですね。

廣瀬先生、よろしいですか。

○廣瀬委員 はい。

○福島座長 では、そうします。

次に 15 ページです。「②ラット 2 年間の反復投与毒性試験／発がん性併合試験」で、発がん性は認められなかったということです。これは慢性反復投与毒性試験としてしまっていますけれども、あえて NOEL の発がん性は求めています、発がん性は認められなかったということだけでよろしいですか。三森先生。

○三森専門委員 12 か月に 1 回と殺していますので、そういう面で慢性毒性並びに発がん性試験というわけですね。ですから、どうしてもというのであれば、1 %の NOAEL という形でとってもよいと思います。ここのエンドポイントは発がん性があるかないかを見ているので、14 行目のところに、こういう文章を入れるくらいでいいのかなと思っています。

○福島座長 そうすると、1 年間のところのと殺の結果はどうなっているのですか。要するに今まで 90 日間ですね。

○三森専門委員 血液検査や尿検査とかを検索しておりまして、異常は認められていないということです。

○福島座長 そうすると、1 年間やった結果の NOAEL を書いておいた方が良くないでしょうか。

○三森専門委員 そうですね。1 年間の慢性毒性での NOAEL は 1.0%で、発がん性は認められなかったという記載が適切でしょうか。

○福島座長 よろしいですか。では、そういたします。

次に「③イヌ 2 年間反復投与毒性試験」です。ここについてはいかがでしょうか。先ほど三森先生の方から文章の訂正が少しありました。それはよろしいですね。ここもこれは NOAEL を 1 %ですか。基本的なことで言いますと、これは NOAEL に読み替えてしまいますけれども、23 行目ですか。「1.0%投与群では、肝重量の高値がみられたが病変は認められなかった」ということで、NOEL とすると、むしろその下になるのではないかとということで、NOAEL であると 1 %ですね。

○三森専門委員 この当時はほとんど病理形態学的な異常がない限りは、すべて有害作用とはみなさないという鉄則で来ていますからね。

○廣瀬委員 このイヌの2年間の試験で、やはり1%投与群というのは0.5%投与群と比べてとなっていますけれども、これはコントロールに比較してというような処理をしていないのですか。もしコントロールに比べて体重増加量がかなり有意に減っているというようなことがあれば、やはり病理組織学的な変化がなくても、何らかの毒性ととった方がよいと思うのです。

○三森専門委員 ちょっと集約させてください。

○福島座長 石塚先生、何かありましたか。中江先生、梅村先生、毒性はいかがですか。

○中江専門委員 原典を読んだわけでもないのですけれども、この文章の書き方だけから言えば、ここで0.05%に比べているのは、平均体重増加量です。その上の1%投与群について、「肝重量の高値が認められたが」と書いてあるのは、別に何と比べているか特定していないので、普通の場合、対照群と比べてということだと思うのです。

○福島座長 今、広瀬先生が言われるのは、下のところの0.05%と比較してではなくて、対照群と比較したら平均摂餌量はどうなっていますかということだったのです。上は上で、それはそれで良いということなのです。

○中江専門委員 この調査会で肝重量という書き方をするときには絶対重量のことですから、比重量は変わっていない可能性もあるということでしょう。

○三森専門委員 肝重量の増加が見られたということは、絶対重量の高値という意味です。

○福島座長 比重量の数値を出しているかどうかがありますね。恐らく絶対重量だけ出しているのでしょう。

○石塚専門委員 0.05%投与群の体重増加の場合だと、0.05%投与群の体重増加がすごく大きくて、1.0%投与群はむしろコントロールと同じくらいの値になっています。

○福島座長 1%群はコントロールと同じくらいですか。

○石塚専門委員 若干差はあるのですけれども、0.05%投与群が異常に体重増加とかがおかしいなど。

○福島座長 むしろ書かない方がいいかもわからないですね。どうですか。1.0%投与群では肝重量の高値が見られたが病変は認められなかった。病理学的に病変は認められなかったということでしょうか。

○三森専門委員 この資料の5の6に載っていますね。16ページに要約がありますが、0.05%群の体重が大き過ぎたということですね。個体差が対照群とその1%群の体重はノー

マルだけれども、0.05%の体重は大きかったということですね。普通は体重のランダムイゼーションをするのですけれども、それがうまくっていなかったということで、この26行目の「また」は外してよいのではないかと思います。

○福島座長 「また」以下、「以上より」まで全部削除します。

細かいことですが、18行目のところで、対照群に「0」を入れておいてくれますか。

○中江専門委員 この5の6のテーブル22だと、比重量は一応載っています。

○福島座長 肝臓の話ですか。

○中江専門委員 肝臓の話です。

○福島座長 ちょっと高いですね。高いから増加傾向。

○三森専門委員 有意差は付いていますか。

○福島座長 有意差は付いていない。有意差を計算したのかどうかという問題です。

○三森専門委員 6頭使っていますので、有意差検定はできますね。

○福島座長 できるのですけれども、有意差検定をやっているかどうか。でも、先ほどの重量が増加ということだから、当然やったのですね。

○中江専門委員 そうなると結局、肝臓比重量も有意な変化はないということなのですね。

○福島座長 あります。

○中江専門委員 比重量については、増加傾向があるかもしれないけれども、有意差が付いていないのですから、統計学的に最高用量でも肝比重量が変わらなかったということになりますか。

○福島座長 ですけども、絶対重量が大きいですから、体重が変わらないとすると、その値はむしろ増加傾向と解釈した方がよいのではないかというのが私のコメントです。あくまで統計学的に有意でないにしても。

○山添専門委員 テーブル22の数値からさっと見ると、この例数では有意差は出ない数値ですね。

○福島座長 それでないにしても、私としては増加傾向と解釈して良いでしょうということなのです。よろしいですか。中江先生、そこに絶対重量と入れますか。

○中江専門委員 いえ、この調査会では重量と書くときは、絶対重量を意味するわけですから、不要です。

○福島座長 そうですね。では、なしです。

次にいきます。15～16ページのロジンのデータです。ここではNOAELが0.125ということになっております。これは今までのウッドロジン。それらを比較すると相当低い値にな

っていますね。本当にそうなのかな。

○三森専門委員 広島大学の渡辺先生のところで実施された毒性試験です。厚生労働省から委託を受けたものでして、NOAEL が下がった理由として、16 ページの 2 行目のところに「肝臓、腎臓あるいは脂質代謝への影響を示唆する所見が見られた」と記載されていますように、ここのところで有意差が付いていたために NOAEL が下がったということです。

○福島座長 わかりました。よろしいですか。

そうしますと、次は最後のウッドロジン由来樹脂酸、わずかに吸収されるという樹脂酸ですけれども、それについてはいかがでしょうか。50、500、5,000 で公比ですが、これも古いと違いますか。77 年ですね。これだけ公比でたくさん 10 でとっているということは、何かほかの目的もあったのかな。

NOEL が 500 ということですが、これは NOAEL 500 と読み替えてよろしいですか。

○三森専門委員 22 行目のところから、アニリンヒドロキシラーゼの活性が 5,000 ppm で有意に増加しています。アルカリホスファターゼの活性も投与 28 日で増加しているということからです。NOAEL という形で読み替えてもよいと思います。

○福島座長 よろしいでしょうか。それでは、以上のように、毒性に関してはすべて NOAEL で表現するということにいたしました。数値は今ディスカッションしていただいたとおりです。

次に、生殖発生毒性に入りたいと思います。

○梅村専門委員 その NOEL と NOAEL の関係で、戻ってしまって恐縮なのですが、例えば 13 ページの最初の反復投与のラット 13 週間の試験で、29 行目の NOEL を NOAEL に変えたとして、その 2 行前の 27 行目で「投与との関連はないものと考えられる」という記載になります。実際に例えばこの盲腸の比重量の有意な増加は、先ほどの議論ですと飼料の低カロリーが起因して、摂餌量が増えて、盲腸の内容物が有意に増えたという解釈だったと思いますけれども、毒性との関連はないのかもわかりませんが、こういう場合に投与との関連はないと表現して良いのでしょうか。

○三森専門委員 1960 年代には、この物質の吸収率が悪いということがわかっていなかったのではないのでしょうか。ですから、盲腸重量が上がったことに対して、腸管からの吸収がほとんどないということについては、解釈がなされていなかったのではないかと思うのです。あくまでも組織学的な検索を実施したら、盲腸には何ら有害性の変化がないということから、投与に関連しないという表現をされているものと思います。

○福島座長 そういう意味からしますと、ここも組織学的変化は認められなかったという

ことで切った方がむしろクリアーだと思います。梅村先生、いいですか。

○梅村専門委員 はい。

○福島座長 ほかによろしいですね。それでは、生殖発生毒性、16 ページのところに入ります。数は少ないですが、これは江馬先生、いかがですか。

○江馬専門委員 この記載でよろしいと思います。ただ、35 行目のところの卵巣と前立腺を入れ替えた方がいいと思います。それから、発生毒性の報告はないということです。

○福島座長 結局これはあくまで生殖毒性試験を目的とした試験ではないということですね。こういうのは入れておくのですか。

○江馬専門委員 生殖器に影響がないというのは、生殖毒性はないということをどのくらいカバーしているのかわかりませんが、一応の証拠にはなると思います。

○福島座長 わかりました。いいですか。こういう情報は提供しておくということです。

次に行きます。遺伝毒性は終わりましたので、23 ページの細胞毒性に入りたいと思います。ここのところにつきましても三森先生、お願いできますか。ほかの先生でも結構ですけども、石塚先生、井上先生もここの関連があると思うのですが。

○井上専門委員 少し修文をした経緯があるので、最初の段落のところをお話しいたします。このデヒドロアビエチン酸というのは、赤血球膜に対して二面性の作用を持っています。それ自身で溶血作用を示すわけですが、一方で低張液に対する赤血球の脆弱性に対しては、保護作用を示すわけですが、そういうことで、こういう表現になっていて、一見すると矛盾のように感じますが、原著がこういう記載になっています。

あと、その赤血球膜に対する影響をいろんな方法で見ますが、12 行のところに書いてあるのは、この赤血球膜が障害を受けると、その膜の一部が切り出されて、Exovesicle という、これは適切な和訳がないのですが、そういった小胞をつくります。

実はその小胞がどの程度出てきたかを定量するのに、そこに含まれる膜結合型のコリンエステラーゼがあって、その活性をはかることによって定量化をしようという、そんな手法を使っているのです。そして、そこに結果があるように、このデヒドロアビエチン酸は、 $175\mu\text{M}$ 以上の濃度で、その Exovesicle をたくさんつくる作用があるという所見が見られています。

そのほか、カリウムイオンの流出等々を指標にして、膜のいろんなイオンチャンネルに対して、どういう影響があるかも調べております。そういう作用が見られるのは、結局この酸が性質として両親媒性であるということで、赤血球の脂質二重層に入り込んで、その結果、そこに埋め込まれている、いろんなタンパク質の機能を変えるようになっているの

ではないかというようなサジェスションがあります。

そして、22 行以降もいろんな手法で見えておまして、そこについては放射化した Cr の濃度で放出を見てみたりしています。その後、形態学的な評価を電子顕微鏡で行ったということですね。

結局、細胞膜にさまざまなこういった影響を及ぼす。高濃度ではありますが、そういった作用を何によって抑制するかという検討も行っていて、酸化亜鉛が割と抑制効果がありますよということも書いてあります。こういうのは要るのかどうかかわからないですけども、そういう記載があったので書いたというところでしょうか。

33 行目から少し趣旨が変わって、それまでは *in vitro* の試験結果だったのですが、ヒトで実はロジン等々を製造する工程で働いていらっしゃる方々に喘息症状が見られたということから、悪い主因は何かと推測した結果、アビエチン酸がそうではないかと考えられる。

そういうわけで、アビエチン酸が肺細胞に対して、どのような直接影響を及ぼすかということとその *in vitro* の系で検討したという実験があります。このときはラット及びヒトの肺胞上皮細胞、あるいはラット肺及び器官組織片を用いていろいろと検討した結果、アビエチン酸は濃度依存的及び時間依存的に肺胞上皮細胞に対して溶解性を示したということですね。

そういうわけで、こういった細胞毒性がありますよという結果ではありますけれども、24 ページの 4 行目のように、これらの結果はつまるところ、*in vitro* の高濃度による暴露実験であって、今回のようにドリンクの中に入っていて、経口摂取して摂るような場合には、直接的な障害性はあまり考えないでもいいのではないかという結論で落ち着いたというところですね。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。井上先生から、わかりやすく説明していただきましたが、何か御意見はございますか。

それで 16 ページの方のウッドロジン由来樹脂酸①の 14 日、28 日反復投与毒性試験の方では、この *in vitro* で見られる多変化がサジェスションされるような血液系とかほかのところの変化は見られておりません。よろしいですね。

○中江専門委員 本質的なことではないのですが、23 ページの 8 行目の括弧内に用量が参考として載っていますが、これは、削除した方がいいかと思います。というのは、原典を読むと、実験によって用量をいろいろと変えているからで、例えばその次の行で 25

0 μ M という範囲外の用量が出てきていますね。この試験では、幾つかの実験をやっていて、それによって全然用量設定が違うのです。

○福島座長 そうすると「デヒドロアビエチン酸の細胞膜への影響」を付けることにします。ありがとうございました。

それでは、次に行きます。24 ページの 27 行目「III. 国際機関等における評価」です。JECFA が何回も会議を開いております。25 ページまでにずっと記載しておりますが、結論的には 24 ページの 30 行目に書いてありますように、最終的に食品・飲料グレードの GEWR として ADI 25mg/kg 体重と設定されたということです。ここのところで事務局の方に問い合わせを依頼するとか、何か御質問はありますか。いいですか。

25 ページの「2. FDA における評価」です。FDA における評価としては、特別 ADI は出しておりませんが、「使用が許可されており、飲料用柑橘油の比重調整では、最終製品中濃度が 100 ppm 以下の範囲内と定められている」ということだそうです。

もう一つ付け足しをしますが、先ほどの JECFA の最終結論です。25 ページの 27 行目です。ラットの GEWR を用いた 13 週間反復毒性試験で得られた NOEL 2,500 より安全係数 100 として ADI と設定したということです。今日も詳しくディスカッションしていただいたものです。

そういうことからすると、ラットの GEWR (グレード 8BG) を用いた 13 週間といいふうに、グレード 8BG と書いた方がいいのですか。蛭田さん、良いですか。

○蛭田課長補佐 はい。

○福島座長 御意見がなければ、26 ページに行きます。

26 ページで「3. 欧州食品科学委員会 (SCF) における評価」でございます。こここのところでは、1990 年の評価と 1992 年の再評価を行っております。

32 行目のところを見ますと、GEWR の full ADI を 12.5 mg/kg 体重/日としたということです。したがって、JECFA の結論とは違っております。

ただし、その違いというのは 31 行目のところを見てもらいますと、JECFA が採用した GEWR のラット 13 週間反復投与毒性試験が 13 週間であるということを考慮して、むしろ安全係数を 200。JECFA は安全係数は 100 ということでとっていますが、この SCF の方は更にかける 2 にして 200 を適用しているということです。

先生方で、安全係数は 200 にしたというようなところの議論をしているか、三森先生、知りませんか。これは普通、かける 2 というのがやはり一般的ですか。

○三森専門委員 慢性毒性試験がなければ、不確実係数は上がってきますね。52 週までの

データがない場合には、10 までかける場合があります。ですから、1,000 まで行ってしまう場合もあると思うのです。SCF がこの 200 で止めた理由が、消化管から吸収されないということも考慮した上での安全係数かと思うのです。ウッドロジンはほかではデータがありますけれども、この GEWR についてはないですね。

○福島座長　しかし、確かに 8BG はないですけれども、関連する試験は発がん性まで行われて、先ほどのディスカッションの中で 1 年のところもありますね。一方では、そういうのを考えると、かける 2 をとらなくもいいのではかという意見も出てくる。しかし、やはり慎重を期すということになりますと、それはそれで理解できます。そういうことです。

何か問い合わせということに結び付くことでもいいですし、何かありましたら、井上先生、どうぞ。

○井上専門委員　ここに私だけが知らないのかもしれないのですが、full ADI と使っていますね。それは SCF のその前の temporary に対する言葉として、full になってきているのですか。先ほどの JECFA は ADI として設定しているわけですね。だから、full ADI というのは責任を持って決めるみたいな決意があって、だから安全係数を 200 としているのかなみたいな、素人的にそう考えたのですけれども、そうでもなさそうですね。

○福島座長　そうではないのでしょうか。

○蛭田課長補佐　26 ページの脚注を御覧になっていただければと思います。

○井上専門委員　ここを読んで、これは ADI は単に temporary ADI に対する対の言葉として使っているとも受け止められる。ただ、先ほどの JECFA の ADI は安全係数 100 ですね。こちらは安全係数 200 というのを適用して、更により安全な数値として打ち出してきたという意味から考えると、単に対の言葉ではなくて SCF の自信作というか決意が表れているのかなみたいに考えたのです。そこら辺はよくわからないので、何で full を付けとかなければいけないのかという議論をしてもらった方がいいかもしれません。

○福島座長　井上先生、SCF は 1992 年ですね。そこで full と使っていますね。JECFA は 25 ページの（5）で最終決定したのは 1996 年ですね。そういう年の違いはあります。ただ、SCF としては、先生の言われるようにあくまで temporary というので、かける 2 というのを非常に強くして full という言葉をつくったのかなと思いました。この full は SCF でよく使いますか。

○蛭田課長補佐　私の知識の範囲では初めて見ます。

○福島座長　こういうことは聞けますか。

○蛭田課長補佐　SCF 自体が今はございません。

○井上専門委員 では、忘れてください。

○福島座長 こういう表現もあるということで理解していきます。そうすると、このところはよろしいですね。

そうしますと、今日は体内動態、抗原性、前回の摂取量のところですね。それ以外のところについてディスカッションしました。新たに今日、申請者側に要請するような事項はございますか。よろしいですか。

ないようでしたら、このウッドロジングリセリンエステルに係る食品健康影響評価に関しましては、前回の議論で必要とされた追加情報がやられた段階で再度審議していただくことといたします。よろしいですね。

○山添専門委員 さっき訂正するのを忘れたのですけれども、9ページの3行目なのですが「加水分解物と推定されるピークの放射活性」の次のところの「ウッドロジン由来樹脂酸」と書いてあるのですが、実はこの試験は放射能のラベルがグリセロールをラベルしているのです。それなので、放射活性のあるものはグリセロールで脂肪酸ではないのです。ですので、この放射活性はそのまま残して「ウッドロジン由来樹脂酸」というのを削ってしまいましょう。

○福島座長 放射活性はということですね。よろしいですか。ありがとうございます。

事務局から、今後の進め方について、説明していただけますか。

○蛭田課長補佐 前回の議論で必要とされました追加情報につきましては、要請者の方にお伝えすることといたしております。それ以外の修正等につきましては、次回、再度審議が再開されるような状況になりましたら、先生方に資料として送付させていただきたいと思えます。

○福島座長 それでは、太田先生、ありがとうございます。御退席していただいて結構です。

今、3時半ですから、ここで10分間休憩をとりたいと思います。40分から開始いたします。

(休 憩)

○福島座長 それでは、これから議題2に入りたいと思います。

「ステアロイル乳酸ナトリウムに係る食品健康影響評価について」であります。事務局から説明をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 資料の説明に入ります前に、提出された資料中に林先生の論文が含まれておりますことを御報告いたします。

○福島座長 そうすると、林先生は特に求められない限り発言は控えていただくということになります。

次をお願いします。

○蛭田課長補佐 それでは、関連資料が資料２－１、資料２－２、資料２－３及び参考資料に基づいて概要を御説明させていただきたいと思います。

資料２－２でございます。添加物評価書（案）でございますが、４ページを御覧になっていただけますでしょうか。

まず、主な「用途」でございますけれども、乳化剤ということでございます。

「化学名」はそこに記載のとおり、ステアロイル乳酸ナトリウムというものでございます。

構造式を御覧いただきたいと思います。18～19行目の間のものがございますが、括弧でくくられておりますけれども、本剤はステアロイル乳酸のナトリウム塩でございます。

この中に製造に由来するような不純物といたしまして、遊離脂肪酸でありますとか、乳酸、もしくはそれらの塩類というものが含まれてくるというものでございます。

構造式の左端でございますが、アルファベットのRという部分があるかと思いますが、これはその下の20行目のところで「R-CO（構造式）」というところがあるかと思いますが、ステアロイル基もしくはパルミトイル基というものがくるということでございます。

更に、右の方に行っていただきますと、nというものがございます。括弧でくくられておりますけれども、括弧の中は乳酸に当たる部分でございますが、通常１もしくは２個の乳酸が結合しているものでございます。

JECFAによりますと、通常は２個乳酸の部分が含まれるということでございまして、したがいまして、25行目に当たりますけれども、R-COがステアロイル基というものに来て乳酸側に入っているものが、恐らく主要なものではないかと考えられております。

32行目以降で「５．評価要請の経緯」という部分でございます。ステアロイル乳酸ナトリウムにつきましては、いわゆる国際汎用添加物というものでございまして、欧米においても広く乳化剤として使用されているものでございます。

５ページの２行目以降でございます。我が国においては、1964年になりますけれども、塩違いのステアロイル乳酸カルシウムというものが添加物として指定されまして、乳化剤として、色々な食品、パンや菓子類、めん類等の食品に広く使用されております。

また、それ以降に記載しておりますが、類縁化合物ということで、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウムということで、特に記載しておりますけれども、こういったものにつきましては、我が国でも使用が認められておりますし、食品安全委員会の評価も行われているものでございます。

16 行目は「6. 添加物指定の概要」でございます。厚生労働省は食品安全委員会の評価の後、パンでありますとか菓子類、めん類ということで、恐らく既に使用が認められておりますステアロイル乳酸カルシウムというものに準じた形で使用基準が設定されると聞いております。また、成分規格については、JECFA 等の規格を参考に定める。その上で、添加物として指定をするとしております。

5 ページの 22 行目以降に「II. 安全性に係る知見の概要」ということで整理がされております。ステアロイル乳酸ナトリウムにつきましては、ステアロイル乳酸カルシウムと同様に、胃の中で容易にステアロイル乳酸となり、更にステアリン酸等の脂肪酸部分と乳酸部分に遊離した後に吸収されるというような予測がされております。この考え方に従いまして、体内動態について記載の整理がされているところでございます。

5 ページの 30 行目の「(1) 吸収及び代謝」でございます。まず、*in vitro* の試験からステアロイル乳酸カルシウムがリパーゼにより加水分解され、ステアリン酸と乳酸に生成、分離するということが報告されています。

また、35 行目以降でございますけれども、食品安全委員会の器具・容器包装専門調査会において、ポリ乳酸の評価が過去に行われておりまして、そこでの知見等についても整理をしているところでございます。

6 ページでございます。ステアロイル乳酸ナトリウムの分解機構ということで、7 ページに図示しているところでございます。乳酸が 1 個の場合、乳酸の数が 2 個の場合ということで整理をして記載しておりますが、図を見ていただいた方がわかりやすいと思いますので、7 ページの上の方の推定分解経路を御覧になっていただけますでしょうか。

今回、ステアロイル乳酸ナトリウムの予想分解経路としては、この点線の中のように予想がされております。まず、ステアロイル乳酸ナトリウムのナトリウム塩が分離いたします。その次に、このステアロイル乳酸がステアリン酸と直鎖のラクチドに分離するというところでございます。

分離されたステアリン酸はそのまま吸収されまして、脂肪酸の代謝経路に入る。更に、直鎖のラクチドにつきましては、基本的には乳酸モノマーに更に分解された後に吸収されると予想されております。

一方、この点線の外のところでございますが、参考でございますけれども、ポリ乳酸の分解経路を記載しております。ポリ乳酸からは、一番上のところでございますが、1分子として分離する系と、更に2分子として分離する系があるということでございます。

このポリ乳酸から2分子が分離いたしまして、先ほどは直鎖のラクチドと記載しておりましたが、このポリ乳酸の方からは、環状のラクチドが生成するとされております。

食品安全委員会におきましては、過去にこのポリ乳酸の評価の際に、この環状ラクチドのデータを基にいたしまして、ラクチドのADIを設定したという経緯がございます。このところについては後で出てまいりますけれども、御留意いただければと思います。

8ページの5行目から「(2) 分布及び排泄」という記載でございます。

「①マウス、モルモット」のところでございますが、¹⁴Cで標識しましたステアロイル乳酸カルシウムもしくはこの乳酸をラット及びモルモットに投与したデータでございます。各臓器への分布はマウス及びラットとも同様な結果が認められたという記載がございます。更に大部分が二酸化炭素として呼気中に排泄され、糞中への排泄についてもステアロイル乳酸カルシウムと乳酸モノマーで大きな差は認められなかったという記載でございます。

9ページの4行目「②ラット」においても同様の試験がなされておまして、こちらも分布及び排泄に差はなかったという記載でございます。

26行目以降の記載でございますが、先生からの御意見をいただいております。24行目の「乳酸類」26行目以降の乳酸ナトリウム及び乳酸については、データが古いというようなこともあり、必要ないのではないかと御意見いただいておりますけれども、現状版で反映されておられません。後ほど御検討いただければと思います。

10ページの8行目から「2. 毒性」の記載でございます。こちらもステアロイル乳酸ナトリウムのデータでございますが、一部を除きましてほとんどございません。したがって、関連物質のデータを基に整理をしているところでございます。

「(1) 急性毒性」につきましては、ステアロイル乳酸、ステアリン酸、環状ラクチドでデータを整理しております。

11ページの1行目から「(2) 反復投与毒性・発がん性」の記載でございます。まず、ステアロイル乳酸ナトリウムにつきまして、2つのデータが報告されております。

1本目でございますが、コントロール群と2,500 mgの投与群で行われたものでございまして、28日間投与いたしまして、基礎飼料に戻して3ヶ月飼育する。その後にと殺をして試験をするというものでございます。

また、7行目でございますけれども、イヌ1匹にステアロイル乳酸ナトリウムを7.5%

投与いたしまして、一定期間の後に用量を増加させていくという試験でございます。

ステアロイル乳酸ナトリウムのデータは以上でございまして、JECFA 等でステアロイル乳酸ナトリウムも含む、いわゆるステアロイル乳酸カルシウム及びステアロイル乳酸ナトリウムの評価の根拠として、以下がステアロイル乳酸カルシウムのデータでございまして、17 行目からの試験、更に 22 行目からの試験、26 行目からの試験と主にこの 3 つのデータを基に JECFA で評価がされております。

まず 17 行目からの試験でございます。1953 年のデータということで、1969 年の JECFA において NOAEL を 0.5% ということで評価がされています。しかしながら、1973 年に JECFA において 再度評価されておまして、22 行目以降のデータなども評価しまして、肝比重量の影響等に一貫性がないということで NOAEL を 2 % と評価が変更されているところでございます。

後ほど JECFA のところで出てまいります、JECFA ではこの NOAEL にイヌなどの動物での感受性なども考慮いたしまして、セーフティーファクター 50 ということで ADI を設定しております。

12 ページの 5 行目以降は参考になりますけれども、環状ラクチドということで評価されたデータを記載しております。

12 ページの 22 行目以降でございますけれども、食品安全委員会におけるポリ乳酸の評価の中でラクチドの ADI を設定した際の根拠になっております。

14 ページの 23 行目から「(3) 生殖発生毒性」という項目でございます。関連物質の乳酸というものをここに取り上げておりますが、この乳酸のデータの範囲では特段の影響はないということでございます。

14 ページの 32 行目から「(4) 遺伝毒性」の記載でございます。こちら関連物質のデータがメインになっております。ナトリウムの試験成績は確認できなかったということでございます。

しかしながら、15～16 ページということで関連物質のデータが記載されておりますけれども、いずれも陰性ということでございまして、結論といたしましては、16 ページの 33 行目以降になりますけれども、生体にとって特段の問題となる遺伝毒性はないとの記載をしているところでございます。

17 ページの 15 行目から「(5) 抗原性・局所刺激性」ということでございまして、ここではステアロイル乳酸ナトリウムのデータは報告されておりませんが、いわゆる環状ラクチドということで記載をしているところでございます。

「①局所刺激性」につきましては、回復性はあるようでございますが、局所刺激の記載がございます。また、②といたしまして、33 行目でございますが、皮膚感作性は認められなかったとの記載でございます。

18 ページの 1 行目から「(6) ヒトにおける知見」でございます。

いずれも関連物質でございますけれども、特に乳酸が問題になるかと思えます。18 ページの 21 行目以降の新生児の報告でございますとか、34 行目の生後 3 か月までの乳幼児のデータ等から代謝の関係になるかと思えますけれども、乳幼児では D - 乳酸を対応できない例が多いということでございまして、JECFA では D - 乳酸及び DL - 乳酸は 3 か月未満の乳幼児は使用してはならないというようなことも言われております。

19 ページでございますが、摂取量の推計でございます。12～13 行目を見ていただきますと、E U においては使用量の過大な見積もりが原因ということでございますが、対 ADI 比が 100%を超えるような場合も推定されているということでございまして、現在、実際の使用量に基づく摂取量の調査が進められているということを聞いております。

また、米国においてはその情報のとおりでございますが、35 行目の我が国における推定でございますけれども、マーケットバスケット調査から、我が国で使用が認められておりますステアロイル乳酸カルシウムの推定摂取量が 3.9mg でございますので、今回のナトリウム塩が認められた際には、その程度になるのではないかとということでございます。また、関連物質でございますが、乳酸の推定の摂取量についても 20 ページの方に記載をしているところでございます。

「III. 国際機関等における評価」でございます。JECFA においては、1969 年にステアロイル乳酸ナトリウム及びカルシウムにつきまして、暫定 ADI をゼロから 2.5 mg/kg 体重/日ということにしております。

「その後」でございますが、26 行目でございますけれども、1971 年ステアロイル乳酸エステルに由来する乳酸が、体内ですべて代謝プールに入るという考え方に基きまして、ステアロイル乳酸塩の安全性評価には通常長期毒性試験のデータは不要と判断しております。

更に追加で出されました試験成績も評価した上で、前回の評価の根拠に用いたデータの見直しを行いまして、具体的には NOAEL を 0.5%から 2%、これは約 1,000mg 相当でございますが、これにいたしまして安全係数を 50 といたしまして、ADI はゼロから 20 mg というように設定しております。

21 ページの 13 行目からは関連物質でございますが、乳酸についてもそこに記載をして

おります。

米国もしくはEUにおいてはそこに記載のとおりでございますが、EUにおいてはこちらの JECFA と同じでございますけれども、同じ ADI の 20 mg ということで設定しております。

「4. わが国における評価」でございますけれども、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウムについては ADI を特定する必要はないということでございます。

22 ページの 11 行目からでございますけれども、先ほども少し触れましたが、ポリ乳酸の評価の際、ラクチドということで ADI が 0.1mg 設定をされています。

また、16 行目以下でございますけれども、容器包装からの D- に有産の溶出による乳児への健康影響は極めて小さいものと考えられることから「乳酸の ADI は設定する必要はないが、乳児用の食品に D- 乳酸、DL- 乳酸を使用することについては、考慮が必要と考えられる」というコメントがついております。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、これから審議に入ります。いつものように順序に従っていきますが、最初の用途から、要するに品目の概要のところをいつも久保田先生に説明していただいておりますが、今日は欠席であります。したがって、今、蛭田さんが詳しく説明されたと思います。どうぞ。

○蛭田課長補佐 久保田先生から事前にいただいたコメントは反映をしているのですが、1 点だけ失念をしております。4 ページの 18~19 行目までの構造式でございますが、後々、乳酸の D 体、L 体、そういった光学活性が論点になるのであれば、それを明確にするような構造式の記載をした方がよいのではないかといただいております。

ほかのところの記載を見ますと、この乳酸のメチル基のところに波線をしているような例がございますので、もしよろしければ、そのような記載をさせていただきたいと思いますが、いかがでございましょうか。

○福島座長 ここに詳しい山添先生、頭金先生、井上先生、いかがですか。

○山添専門委員 メチルの下のところに CH とあります。そのところに米印を入れていただければ。不斉炭素つまり対称型でないという意味合いを入れればと思います。

頭金先生、いかがですか。

○頭金専門委員 それで光学活性体だということがわかるのではないかと思います。

○福島座長 こういう D 体、L 体のとき、ほかの調査会ではどうなっているのですか。

○蛭田課長補佐 不勉強で済みません。確認しておりません。申し訳ございません。

○山添専門委員 実際には、これは製品の中で両方が混じっているわけですね。だから、乳酸についてはどこか1か所の文書の中にラセミ体という表現があれば、以降は混じっているというのがわかると思います。

○福島座長 それは先ほど山添先生が言われた米印を付けておいて、更に文章中にということですね。

○山添専門委員 そうしておけば、まず間違いがないと思います。

○福島座長 よろしいですか。ほかにいかがですか。

○蛭田課長補佐 失礼いたしました。先ほどの山添先生の御意見を中心にいたしまして、ほかの調査会でどういうふうに書いているかも確認をさせていただきまして、その上で改定案を御提示させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○福島座長 ほかの調査会の記載も一遍調べて、食品安全委員会としての統一性をとった形で出してもらいたいと思います。

○中江専門委員 ほかのことでいいですか。

○福島座長 このところですね。どうぞ。

○中江専門委員 事務局にはお伝えしてあるのですけれども、今の分子式のRのところですね。ここだけでパルミトイル基が出てきて、その上の15行目にもパルミチン酸という文言が出てきますけれども、その後は全然出てこないのです。

以前にいただいた論点ペーパーの中に事務局のコメントが、ここの後でパルミチン酸という文言が出てこないことの理由として大変わかりやすかったので、その文書を本文に入れてはいかがかということなのです。

○福島座長 どうですか。私にわかりやすいようにしてください。

○中江専門委員 ちなみにその論点ペーパーに書いてあったのは、「パルミチン酸はステアリン酸と炭素数にして2しか変わらず、ステアリン酸と同様に食品成分であり、一般的な脂肪酸代謝を経て分解され、また要請者によると、製造工程のマイナス成分とされていることから、体内動態成績、毒性試験成績は不要として整理している」というコメントです。

ここまで長々と書かなくてもいいかもしれないけれども、私には、ここの後でパルミチン酸に関する記述が一切出てこない理由がこの文章で非常によくわかったので、できればこの部分に、そのよう記載を入れていただければありがたいと思いました。

○蛭田課長補佐 これは事前に整理してお送りした資料でございますが、この記載でよければそれは追記をさせていただきたいと思います。

○福島座長 検討してくれますか。

○蛭田課長補佐 はい。これを記載した価値で再度先生方に御確認をいただくということで整理をさせていただければと思います。

○福島座長 分子式、分子量、構造式のところでほかに御質問ございますか。

ここの構造式、分子式などを理解していただいて、このステアロイル乳酸ナトリウムの審議に当たっては、代謝が非常に重要になってくると思います。そこは私自身、ポイントと思っていますので、ここのところで何かありましたら御発言いただきたいと思います。いいですか。

5 ページの方にまいります。2 行目のところで、ステアロイル乳酸カルシウムが乳化剤としても、我が国では指定されている。ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウムが製造用剤または強化剤として指定されているということでもあります。ここまでよろしいですね。

それでは、5 ページの 22 行目「II. 安全性に係る知見の概要」に入りたいと思います。まず、体内動態ということについて、本日は山添先生、詳しく説明していただけますか。

○山添専門委員 では、そのところからいきます。

ステアロイル乳酸ナトリウムは、このエステル体は比較的に数分解を受けやすいと考えられていまして、ステアリン酸、一部には材料から混じってくるパルミチン酸、乳酸に分離をするとされます。乳酸については恐らく大部分が L 体でしょうが、一部 D 体が混じってくる可能性が在るということになろうかと思います。

加水分解については、リパーゼによる酵素的な加水分解によって切れるということも知られていますし、先ほど言いました胃液のところの酸でも切れる。ですから、酵素的な反応と非酵素的な両方で切れると考えられます。

ポリ乳酸というものが実際には先ほどの n についてのところなのですが、加水分解のところで乳酸がポリマーになった形のものが一部できていて、そのものが直鎖のポリマーとダイマー、2 量体になると環状のものになると考えられています。

これらのものは、基本的には吸収する前の段階で環状のものは切れて吸収されるであろうと考えられます。ダイマーについては後のところの動物実験の結果では、ダイマーで吸収される可能性も一部指摘をされていますが、大部分はモノマーになって乳酸として吸収されるのであろうと考えられています。

吸収されたものにつきましては、6 ページのところでは、基本的にエネルギー代謝に用いられるということで、乳酸についてはほとんどエネルギー、グルコース代謝経路、TCA

サイクルのところからラクトオンになってという、いわゆる正常の代謝経路のところに組み込まれるということで、炭酸ガスとして出ていくものが大部分だろう。

脂肪酸については当然のことながら、 β 酸化で処理をされていくという経路ですので、時間的には分解された後には2つのタイプのものは別個の回路。ただし、両方とも難溶性の処理の経路として処理をされると考えられます。

ここのところが大体の話になりますが、加水分解の速度についての話なのですが、それが7ページのところにありまして、動物では種差は若干見られていまして、人は加水分解の速度はげっ歯類に比べると若干遅いですが、速度的には結構な量が加水分解をされるということが腸管粘膜で調べられていますので、結構切れるのであろうと理解されます。

組織の分布ということが8ページのところにしております。そのところで表1が出ているのですが、これは放射活性のデータなのですが、これは基本的には乳酸のところをラベルしてあります。

したがって、多分この表現のところで、 ^{14}C 標識ステアロイル乳酸カルシウムとありますが、多分ステアロイル- ^{14}C 乳酸カルシウムと表現した方が間違いがない。乳酸部分をラベルだということを見た方が良いと思います。表1のところでステアロイル乳酸カルシウムとありますが、ここのところでは実際に放射活性として見えていますので、乳酸のホットとして、元のままの形をしたものの分布という形で見の方がいいかと思います。

いずれにせよ、際立って高い値がみられる臓器はないと、比率的に見ると放射活性の分布ではそれほど多くはなくて、比較的速やかに出てきているのではないかと一応考えられます。

9ページのところでは、炭酸ガスとしての排泄率という形で比較をされています。これは基本的にはここにもありますように、エステル体として投与した場合と個々の別個のものとして、混合物として投与した場合で差がないということで、その利用率には差がないだろうということをここでお示しをしまして、大部分の乳酸については呼気として出ていくということを述べています。というのが大体の吸収、分布、排泄かと思います。

○福島座長 ありがとうございます。山添先生に非常にわかりやすく説明していただきました。そのところで更に疑問の点がありましたら、御質問をお願いしたいと思います。

5ページの体内動態です。ここの吸収及び代謝というところで、6ページにかけてですが、よろしいですか。理解していただけたでしょうか。

林先生、どうぞ。

○林専門委員 内容的には問題ないのですが、今のデータもほとんどカルシウム塩での話がずっとされているわけですね。いろいろ読むとそれがわかるようにはなっているのですが、今回の評価対象はナトリウム塩なので、その差がないというか、この文章のどこかに、カルシウム塩で十分評価ができるのだということを全体として書いておくと、その毒性の方のデータを見るときにも見やすいのかなと思いました。

○山添専門委員 5 ページのところの「1. 体内動態」の最初のところに一応書いてくださっていると思います。

○福島座長 ここを確認しますと、ステアロイル乳酸ナトリウムは、ステアロイル乳酸カルシウムと同様に胃液中で容易にステアロイル乳酸になり、更にステアリン酸等、パルミチン酸の脂肪部分と乳酸部分に遊離した後に吸収されるということで、いずれにしてもステアリン酸、パルミチン酸となって、それから乳酸が直鎖ラクチドという形になっているわけです。

一方では、今回はナトリウムということです。そういう面から言うと、これは毒性部分については、既存のもので相当カバーできるということでもいいわけですね。林先生としては、そこら辺のところをもう少しはっきりと書いておいたらどうかということですが、山添先生、頭金先生、それを考えていただけませんか。

○山添専門委員 そういたしますと、今の「1. 体内動態」については、ステアロイル乳酸カルシウムのデータを基にというふうな形でいいかと思います。カルシウムのデータを基にステアロイル乳酸ナトリウムの挙動について考察したというような表現があればいいかと思います。

○福島座長 ありがとうございます。事務局、このところを整理していただけますか。

○蛭田課長補佐 はい。

○福島座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 後出の毒性部分との絡みが非常にあるのでお願いするのですが、既にいろいろと書いてあるのですが、環状ラクチドとD体に関して、この調査会として結局どういう態度を取るのかということを、代謝部分で先に書いておいていただくと、毒性の説明がしやすいです。

例えば環状ラクチドは全部外してしまうとかですね。今、毒性部分では参考として残していますけれども、もう良いのだという話になれば、それらが全部削除してしまえますし、それではやはりまずいということなら、今のまま参考として残すということもできます。D体のことも後の方で出てくるのですが、これについても、今の段階できっちり態度

を決めておいていただけると、後が楽ですので、よろしくお願いします。

○山添専門委員 これは毒性の話かなと思っていたのですが、1つはおっしゃったラクチドについては、以前に容器・包装のところでデータとして使えるものが乳酸のものがないので、ラクチドを利用しているということがあります。

ですから、正確に評価をしているものがこれしかないので、避けて通ることはしない方がいいのかなと。既存のものとしては問題がないと思うけれども、例えばダイマーの毒性を見るときにラクチドを評価して、それよりは安全なので、その数字を見て、これで安全ならばOKとしましょうという考え方でいったらいかがでしょうかということです。

D体とL体については、乳児のところでの問題があって、アシドーシスが起きる可能性があるということは報告がある。ただ、全然排泄が行かないものではなくて、L体に比べると遅れるということなので、その量的な問題をどの程度ならOKとするかということによって判断すればいいのではないかと、動態的に考えます。

○福島座長 どうぞ。

○頭金専門委員 山添先生にお伺いしたいのですけれども、先ほど先生がラクチドとおっしゃったのは、環状ラクチドあるいは直鎖状のラクチドのどちらを指して想定されたのでしょうか。

○山添専門委員 多くの場合は、今回のものから生成するのは多分、直鎖だと思うのですが、環状ラクチドができないとは限らない。その点で、しかしながら、環状ラクチドでも毒性について、ある程度の評価がなされているので、環状の場合も想定した上で評価をしても可能なので、それを両方含んだ形で見てはいかがですか。

○頭金専門委員 わかりました。

○福島座長 山添先生、後の毒性の方でいろいろ出てきますけれども、それは参考データとして、やはりここにきちんと載せておいた方がいいという理解でいいですか。例えば今の直鎖ラクチドや環状ラクチドの話もあったのですけれども、ポリ乳酸からの絡みから言う。

○山添専門委員 そうだと思うのです。1つに動態のデータとして、本当にヒトで完全に加水分解をされているのかどうかというデータについては、我々は知らないわけですね。血中にエステル体が検出されているか、されていないかというデータはない状態で判断をしなければいけないという不確定要素が1つある。

恐らくは切れているでしょう。それは動物実験の結果とかがあるので、このデータはある程度残しておく。ダイマーとしても吸収されて、動物実験のデータで一部ありますので、

そのダイマーとしての形もある程度見ておいた方がいいのではないかと思います。

○福島座長 頭金先生、よろしいですか。

○頭金専門委員 別件になりますが、9 ページの 24 行目に乳酸ナトリウムで、ラットに乳酸ナトリウムを 14 日間投与して、生態への蓄積は認められなかったという表現があります。また、10 ページの 4 行目のステアリン酸のところも、ラットに ^{14}C のステアリン酸を投与して、広範囲に分布したという記載があります。これらの記載は、両物質の教科書レベルの性質ですので、あえて評価書に記載する必要は、私はないのではないかと思いますので、いかがでしょうか。

○福島座長 私もそう思います。

○山添専門委員 先生のおっしゃるとおり、これについては難溶性の物質ですから、なくても皆さんは理解できるのではないかと思います。

○福島座長 ちょっと飛びましたけれども、頭金先生が言われるのは、9 ページの 24 行目～10 ページの 6 行目までですね。そこは全部削除いたします。

この代謝のところの結論として、今回出されておりますステアロイル乳酸ナトリウム自身の毒性データというのは多くはないと。しかし、その代謝から見て、ほかのもので十分評価できるということでよろしいですか。

○頭金専門委員 はい。

○福島座長 それでは、そういたします。

ほかに御質問はございますか。どうぞ。

○中島専門委員 本質的なところではないのですが、7 ページの「図. ステアロイル乳酸ナトリウムの生体中」です。この図をそのまま載せるのであれば、例えば 2 番から 7 番に行くニュートラルは OH^- というような大変専門的な略語が使われておりますので、このところをもう少し中性 or アルカリ性とか。2 番から 4 番、4 番から 5 番のところもケミカルな反応というような chem という言葉が使われておりますので、もう少しわかりやすく書いた方がよろしいのではないのでしょうか。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。事務局、このところは修正していただけますか。

○蛭田課長補佐 はい。確認をさせていただきます。

○福島座長 どうぞ。

○今井田専門委員 誤字だけなのですが、7 ページの 5 行目「Wister」は「Wistar」の間違いです。

それと 17 行目からなのですけれども、さっきの議論になると思いますが「ステアロイル乳酸ナトリウムがヒトに有害影響をもたらすことは考えにくい」。これは両方の分解から言うとそうなのですけれども、ステアロイル乳酸ナトリウムがヒトに有害影響をもたらすと考えにくいと、ここに書いてあるのはどうなのでしょう。

○山添専門委員 結論を書いてしまうのはまずいですね。

○福島座長 分解されるということですね。

○山添専門委員 「分解される」まででいいですね。

○福島座長 ほかにございますか。よろしいですか。

もう 4 時半ですので、これから後ずっと毒性が続きます。このステアロイル乳酸ナトリウムの審議はここでストップということにしたいと思います。次回か次々回かわかりませんが、次にこのものが出てきたときに毒性から審議することにはしたいと思います。よろしいですね。

それでは、事務局の方から、今後の進め方について説明していただけますか。

○蛭田課長補佐 本日の御議論をいただきました内容を踏まえて、資料の整理を行いたいと思います。資料の整理ができ次第、先生方に資料を送付させていただきたいと思います。

○福島座長 ありがとうございます。

次に「その他」の議事ですけれども、何かありますか。

○蛭田課長補佐 2 点報告事項がございます。1 点目でございますが、第 52 回、53 回及び 55 回の 3 回にわたって本調査会において御審議いただきました亜塩素酸水につきましては、審議結果（案）を 3 月 13 日開催の食品安全委員会に御報告し、同日より 30 日間広く一般の方々からの御意見の募集を開始しております。

2 点目でございますが、資料 3 でございます。1 月 31 日～2 月 29 日まで広く一般の方々の御意見を募集しておりました L-グルタミン酸アンモニウムにつきましては、御意見、情報はございませんでした。本件につきましては、3 月 13 日開催の食品安全委員会にて報告し、同日づけで評価結果を厚生労働省に通知したところでございます。

以上でございます。

○福島座長 そのほかに全般を通じて、何かございますか。特になければ、本日の添加物専門調査会を終了いたします。

次回の予定をお願いできますか。

○蛭田課長補佐 次回でございますが、平成 20 年 4 月 15 日火曜日午後 2 時からを予定しております。よろしくお願いいたします。

○福島座長 それでは、第 56 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。