

食品安全委員会添加物専門調査会

第 59 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 6 月 17 日（火） 14:00～17:02

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) ソルビン酸カルシウムに係る食品健康影響評価について

(2) 乳酸カ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、江馬専門委員、
久保田専門委員、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)

森田専門参考人

(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)

栗本事務局長、日野事務局次長、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 - 1 添加物評価書「ソルビン酸カルシウム」（案）

資料 1 - 2 追加関連論文（その 2）（ソルビン酸カルシウム）

資料 2 - 1 乳酸カリウム 指定のための検討報告書

資料 2 - 2 添加物評価書「乳酸カリウム」(案)

資料 2 - 3 追加関連論文 乳酸カリウム

参考資料 1 乳酸カリウムの試験データ一覧

参考資料 2 動物試験データをヒトに外挿する場合の安全係数／不確実係数 (SF/UF) 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 59 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、13 名の専門委員に御出席いただいております。また、専門参考人として、独立行政法人国立健康・栄養研究所の森田明美先生に御出席いただいております。

梅村委員は、御都合により欠席との連絡をいただいております。

また、三森専門委員と今井田専門委員は 4 時に退出されるということであります。

食品安全委員会からも委員の先生方に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「食品安全委員会添加物専門調査会（第 59 回会合）議事次第」を配付しておりますので、御覧ください。事務局より、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、専門委員名簿に続きまして、資料 1 - 1 「添加物評価書『ソルビン酸カルシウム』（案）」。

資料 1 - 2 「追加関連論文（その 2）（ソルビン酸カルシウム）」。

資料 2 - 1 「乳酸カリウム 指定のための検討報告書」。

資料 2 - 2 「添加物評価書『乳酸カリウム』（案）」。

資料 2 - 3 「追加関連論文 乳酸カリウム」。

参考資料 1 「乳酸カリウムの試験データ一覧」。

参考資料 2 「動物試験データをヒトに外挿する場合の安全係数／不確実係数 (SF/UF) について」でございます。

なお、資料 2 - 1 及び 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。

不足の資料等ございますでしょうか。

○福島座長 よろしいですか。

それでは、議題（１）に入ります。「ソルビン酸カルシウムに係る食品健康影響評価について」であります。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、林専門委員及び吉池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 では、林専門委員と吉池専門委員は、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。

お願いいたします。

○蛭田課長補佐 それでは、関連資料は、資料１－１及び資料１－２でございます。

資料１－１に基づきまして、御説明をしたいと思います。

まず、ソルビン酸カルシウムについてでございますが、前回の専門調査会において御審議をいただいております。主な変更箇所を中心に御説明したいと思います。

まず、７ページを御覧になっていただきますでしょうか。

１行目でございますけれども「（１）加熱処理による分解性」の項に、パラソルビン酸を追記しております。

また、５行目からは「（２）微生物による分解」の項でございます。前回幾つか御指摘をいただいております。現在、要請者の方から、それに対する回答（案）をいただきまして、専門委員の皆様には、内容の御確認をお願いしているところでございますが、毒性のところは宿題となっておりますドイツ語の論文の和訳と併せまして、次回審議の際に御評価いただきたいと思いますと考えております。

８ページの６行目でございますけれども、前回、炭酸ガスと二酸化炭素のどちらかに統一するという御指摘がございました。一般的な記述でありますとか、教科書的な記述の部分には、二酸化炭素ということで統一させていただきました。

一方、１７行目でございますけれども、科学論文等から引用しているものにつきましては、分子式として CO_2 ということで整理しております。

また、このページでございますけれども、脚注の４ということで、ムコン酸の説明を新たに追記したところでございます。

その他、会議終了後に専門委員会から御指摘いただいた内容について、記載の修正を行っております。

次に、１０ページの５行目以降の、マウスを用いました発がん性の予備試験でございます

けれども、参照 60 ということで、これについての最終報告書を提供いただきましたので、その内容を反映した形で修正を行っております。

また、21 行目からのラットの試験、更に、11 ページにわたりまして、11 ページの 1 行目からのラットの試験、これにつきましては、前回の会議終了後に専門委員の方から御指摘をいただいております、それに基づいて修正をしております。

なお、10 ページの 21 行目からのラットの試験でございますけれども、実は、印刷の直後に中江専門委員の方から追加で御指摘をいただいております。修正が反映できなくて申し訳なかったのですが、本日、後ほど御説明いただければと思っております。

次、11 ページの 16 行目からの試験でございます。こちらについては、JECFA で評価に基づいた試験でございますが、先ほども触れましたとおり、ドイツ語の根拠論文の和訳を現在お願いしているところでございます。

前回の御審議でございますが、11 ページの 24 行目のイヌの試験、ここまで御評価いただいております。本日は、これ以降から御評価いただくことになると思います。

それ以外で修正をかけたところでございますが、12 ページの 14 行目でございますけれども、マウスの発がん性の試験でございます。前回の段階では、64 週経過時点での記載をしていたところでございますが、その後、最終的な試験結果が提出されましたので、それを基に修正を行っております。

また、13 ページの 12 行目でございますけれども、こちらにつきましては、新たにラットを用いました発がん性の試験の結果が要請者より提出されましたので、それを新たに記載したということでございます。

14 ページ、生殖発生毒性試験の部分でございますけれども、反復投与と毒性の記載の変更を行いましたので、それと同様に、こちらも一部修正、追記をしているところでございます。

最後の変更箇所といたしましては、24 ページの 24 行目からでございますけれども、記載の整理をさせていただいております。

主な変更箇所は以上でございます。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。

そうしましたら、まず、初めに前回審議していただいたところで、訂正になっております。そのところの確認をお願いしたいと思います。

7 ページの 1 行目から 3 行目、パラソルビン酸のことについて記載が入っているということです。よろしいですね。

あとは、23行目の体内動態のところにつきましても、25、26行目のところが訂正になっております。

28ページの1行目の「(1)代謝」も訂正になっております。この辺り代謝の先生、よろしいですかね。

それでは「(2)分布及び排泄のところでございます。「①マウス」「②ラット」、このところは、先ほど蛭田さんの方から説明がありましたけれども、二酸化炭素という日本語で書くのと、CO₂で書くという使い分けをしていくということ、これはこれでよろしいですね。

それから、脚注のところは4ということで、一文が入れてございます。これも良いですか。

ないようですので9ページに入ります。9ページ、それから10ページの方はいかがでしょうか。10ページの「①マウス」のところであります。ここについて、何かございますか。

どうぞ。

○中江専門委員 これは、先ほど事務局の方からも御指摘がありました。前回のときに三森先生から御指摘がありまして、組織学的評価がないという中間報告ではまずいということで、全部見ていただいたのですが、結局、この元資料である参照60というものの、これは一連の厚生労働科研の報告書のひとつなのですけれども、その次の年の報告書にこの予備試験そのものについての記載が既になくて、その後もずっとありません。

最終的な報告書においても、発がん性試験のことについては、後ほど出てきますように記載がありますけれども、この予備試験そのものについては、一切の記載がないので、18、19行目に書いてございますように、組織学的な検査結果は不明であるとせざるを得ないということになりました。これが不都合でありましたら、この試験そのものすべてを削除するしかなく、いずれかを御判断いただくことになるかと思えます。

○福島座長 上の方、これ全体についての記載はあるわけですね。

○中江専門委員 ここに書いてございますだけのことが、参照60に書いてございます。

○福島座長 どうですか、病理学的な検査のことについては、不明であるということですが、ほかのことについては記載があるということで、このような形で良いのではないかと思います。別に削除する理由も何も今のところはないと思えますし、よろしいですね。

ただ、問題は、こここのところで、NOAELをどうするかということなのです。次のラットの方の試験に関しましては、本調査会としては、云々で、NOAELの正確な評価は不可能と

考えるというような注釈を付けております。

そのことから言うと、こちらの方についても、付けておいた方が良いのではないかと
いうことなのです。

13週でこういう試験をやっていて、私は組織学的検査の結果が不明であるということか
らすると、あえて NOAEL は求めなくても良いのではないかと思いますけれども、いかがで
しょうか。

したがって、ここのところも 30、31 行目と同じような、ちょっと文章は変わってきま
すけれども、本調査会としては、何々だから、NOAEL の正確な評価は不可能と考えるとい
うような一文を付けたらどうかということなのですが、そこら辺、中江先生、いかがです
か。

○中江専門委員 結構かと思えます。

○福島座長 これは、中江先生と。

○中江専門委員 本来は、梅村先生です。

○福島座長 よろしいですか。そうしましたら、文章については、中江先生、事務局と相
談していただいて、作成してもらえますか。

どうぞ。

○中江専門委員 次の 21 行目からのラットの件ですが、これは先ほど事務局からお話のあ
った、この文の印刷の後のコメントというのに関して、委員の皆様には、事務局の方から、
私のメールの転送があったと思うのですけれども、ちょっと前回の議論経過と、その後、
見直しました結果が若干ずれておりまして、かいつまんで言えば、1 つは、前回問題にな
った文献 82 というのが、通常原著ではないのではないかと議論に関しでありまして、
文献 82 をちゃんと読むと、ちょっと古いものなので、今の常識から言うと若干形式が違
うのですが、一応、原著のような形式にはなっています。

ただし、いろいろと調べますと、もう一つ大元となる文献があるような情報もあります。
ここのところは、ちょっと不明です。

ただし、82 を読んでも、一応、全部ちゃんとは書いてあります。もうひとつ前回の議論
で問題になった肝臓と腎臓しか書いていないじゃないかという話ですが、これもよく読む
と一文がございまして、すべての動物で、すべての臓器を見たけれども、特に異常はなか
ったという一文があります。

肝臓と腎臓に関しては、重量等に問題があったので別途記載したというような形ですの
で、肝臓、腎臓だけを取ったというわけではありません。その上で、82 に関しては、NOAE

Lという用語でないのですけれども、4%がそれに類するものだと書いています。

ただし、8%での変化というのが、非常に軽微であって、統計学的には有意だけれども、生物学的にはあまり意味がないようであり、したがって、実際のNOAELはそれより上だという書き方をしています。以上が82での記載内容なのですけれども、それを26及び28が引用しておりますが、26での引用は、ひょっとすると、別の論文が元になっている可能性があるのです。28は、82そのものを引用しています。

いずれにしても、このもののアイデアは、そのまま踏襲しているのですが、これはここに記載してございますように、JECFAのADIの判定には使われていないというところ です。

それで、この文章に関しては、私なりの修正案として、一応、梅村先生も了解を得て皆さんに、事務局の方から転送していただいたような文章を作成しておりますが、読み上げますか。

○福島座長 読んでもらえますか。

○中江専門委員 22行目からになります。雌雄のSDラット（各群各5匹）にソルビン酸、濃度はここ一緒ですね、ソルビン酸を90日間混餌投与した試験においては、8.0%投与群の肝臓及び腎臓について比重量の増加を認めた以外、いずれの被験物質投与群でも毒性学的変化は認めなかった。原著論文の著者は、4.0%をNOAELとしながらも、肝臓、腎臓の比重量の増加について、統計学的に有意であるが極めて軽微であり、臓器の組織学的変化もないことから、生物学的意義が少ないものと評価し、8.0%の投与によっても毒性影響が発現する可能性が極めて低いと考察している。

JECFAは、本試験の結果をNOAEL設定の根拠としていない。参照が3つありまして、本調査会としては、それらに加えて、肝臓及び腎臓重量の記載がないことから、NOAELの正確な評価が不可能と考えたと御提案申し上げました。

御審議をいただければと思います。

○福島座長 今、中江先生から訂正のコメントをいただきましたが、いかがですか。

上のところには、肝臓、腎臓の重量については記載がないとか、そういうことは書かないで、最後のところだけ書いていくということですね。

○中江専門委員 比重量の増加については書いて。

○福島座長 絶対重量。

○中江専門委員 そうです。

○福島座長 内容的には良いと思いますが、どうですか。

そうしましたら、今、中江先生から提案された一文にして、念のために、また、後でメールで送って、確認を求めるといことにしたいと思います。内容的には良いと思います。よろしいですね。

どうぞ。

○山添専門委員 8ページの22行目の最後のところから「呼気中のCO₂の排泄」と書いてあるのですが「呼気への」として「中」を「へ」にしていただければ意味が通じると思います。

○福島座長 わかりました。呼気へのCO₂の排泄といたします。ほかに、10ページまでよろしいですか。

それでは、11ページに入ります。

11ページのところで、二世世代試験の第1世代として行われた試験ですが、このところはいかがいたしましょう。この試験もそうですが、それから次の試験、16行から20行までの試験、いずれも生殖発生毒性の試験で、これは恐らくどなたかの先生からの提案で、前へ持ってきたと思うのです。これをどうするか、やはりここに置いておくかどうかということなのですけれども、それについて、どうですか、私はちょっと気になったのは、特に2つ目の16行から20行にかけての、この試験です。

この辺りが、このデータと、後ろの方の生殖発生毒性に記載されているのが同じで、ここが結論的にNOAELに非常に重要な文献になるのではないかと思います。

したがって、あえて分けてこちらまで持ってきた方が良いかどうか、かえってわかりにくくなってしまわないかということなのです。その点、いかがですか。

江馬先生、今日のディスカッションに入りますけれども、こういう書きぶりは、先生はどう考えますか。

○江馬専門委員 ちょっと繁殖試験にしては、投与を長くしているのではないかと思いますので、ちょっと違うことは違うのですけれども、反復投与試験と見るか、世代試験と見るかだけで、今までの慣例から言うと、世代試験というのは後ろに書いているので、福島先生がおっしゃる、見にくいというのはよく理解できるのですけれども。

○福島座長 これはどうなのですかね。

○江馬専門委員 現在の評価書は、2世代繁殖試験の反復投与毒性ということに重きを置いたので前へ持ってきたということだと思います。

それで、試験自体が反復投与という意味合いと、繁殖への影響を見るという意味合いがあるので、どちらへ書いても構わないとは思いますが、座長のおっしゃるように、後ろ

に来ているというのが従来どおりだと思います。

○福島座長 そうしましたら、従来どおりに合わせませんか。体裁だけの問題で、その方が理解しやすいと思いますけれども、中江先生、その辺り、よろしいですか。

○中江専門委員 結構です。

○福島座長 それでは、これから 29 行以下、ソルビン酸カリウムについて議論をお願いしたいと思います。

ソルビン酸カリウムにつきましては、まず、毒性として①、12 ページの②でイヌという 2 つがあります。このところでは、毒性影響をいずれも認めなかったということなのですけれども、これだけの記載でよろしいですか。あえて NOEL 論議のところ踏み込みますか。毒性影響は認められなかったというのは、どこまで調べて毒性影響が認められなかったのか、中江先生、チェックされたと思いますので、いかがですか。

○中江専門委員 どこまでというか、普通に組織学的評価まではしています。

○福島座長 そうですか。

○中江専門委員 ただし、これは 26、28 ですから、原典ではありません。

JECFA と WHO のものです。

○福島座長 ということになると、あえて原典に踏み込んでいないから、あえて NOEL まで求めなくて良いですね。

(3) の発がん性は、いかがでしょうか。ソルビン酸、マウス、まず、①の試験では腫瘍の発生は認められなかったということでもあります。

マウスの方では、3 つ行われておりまして、いずれも腫瘍の発生はないということです。この辺り、よろしいですね。

それから、ラットはいかがでしょうか。ラットは、これも腫瘍なしですね。

それから、12 行目～14 行目までの試験が 1 つ入りました。ソルビン酸の F344 ラットでの試験ですけれども、腫瘍の発生を認めなかったということですが、投与期間は明記されていない。

どうぞ。

○中江専門委員 この部分と、それから 1 つ前の 12 ページの 14 行目からのマウスのものが、先ほどの厚生労働科研の最終報告書を事務局で取り寄せていただいたものの結果です。

マウスの方については、そこに書いてございますように、106 週間やりましたというのが明記されているのですけれども、こちらの 13 ページの 12 行目からのラットのものに関しては、残念ながらその明記がございません。

これも、追3、追4というのが、今日、配られてありますけれども、最終的には追4ですか、その方が最終的なのですが、これ以外に論文がありませんので、しようがないという事です。

ただ、追加3の445ページでは、これが途中経過になるわけですが、その時点では、実験開始後、22ヶ月を経過しているという記載があります。それで、最後の追4では書いていないということですので、多分通常のプロトコルでやっているとは思われますが、厚労科研ですので、それ以上の情報はないということです。

○福島座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 この当時、国立衛研で実験された実験ですけれども、ほとんどがアメリカのNIEHSと同じプロトコルなのです。マウスはB6C3F1で、ラットはF344を使っているのです。104週投与というのが原則ですから、期間は書いてなくても104週間の混餌投与という形だと思います。

○福島座長 今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 書き方の問題なのですけれども、そうしますと、104週間投与後に腫瘍の発生を認めなかったということになると、例えば精巣腫瘍など自然発生腫瘍もなかったことになってしまいます。従って、例えば発がん性は認めなかったとか、投与に起因する腫瘍発生は認めなかったとか、そういう表現にした方が良いかと思います。

○福島座長 どうぞ。

○中江専門委員 おっしゃるとおりです。追4の正確な記載は、いずれの動物においても被験物質の投与に基づく有意な腫瘍発生が見られなかったということですので、今、今井田先生がおっしゃったように修正する方が正しいと思います。

○福島座長 そういうことを見ますと、確かに、私もちょっとうっかりしていましたが、13行目の6行目のところには、ソルビン酸の影響による腫瘍の発生はということで、ソルビン酸の影響によるという言葉が入っています。

12ページの方を見ると、マウスのところには、それが入っていないのです。16行目、腫瘍の発生を認めなかったということで、同じになっていますので、ここの辺りを今江先生、全部チェックをしていただけますか。

○中江専門委員 はい。

○福島座長 いずれにしても、ソルビン酸による発がん性はなかったということについては、これは確実に言えるということですね。

○中江専門委員 そうです。1つだけ、これは私のここの委員会での経験の浅さがあるの

ですが、今までの評価書では、やはりそのように記載されていたのでしょうか。

○今井田専門委員 通常は「発がん性はなかった」とか、そういう表現です。

○中江専門委員 わかりました。

○福島座長 発がん性は見られなかったという形ですね。先ほど三森先生からコメントをいただきました、12行目から14行目、これも発がん性試験であることは確実なのですね。ですから、私は、きちんとこれを記載していくべきだと思いますが、ただ、投与期間は明記されていない。入れておいても良いですかね。

どうぞ。

○林専門委員 特にこだわることでないのですけれども、投与期間は明記されていないという文章だけを見てしまいますと、もっと非常に短期ということを書いてしまう方もおられるかもしれないので、これは削除するか、22ヶ月以上、そういうことを書いておかないと。

○福島座長 フットノートのところに書き入れませんか。いろいろな報告書等からすると、これは発がん性試験であるということは明確ですので、調査会としては発がん性試験であると認識している。ただし、投与期間は明記されていない。どこかのところにそういうことを書き入れていけば良いのではないのでしょうか。

事務局、そのところは工夫していただけませんか。お願いします。

どうぞ。

○井上専門委員 この論文自体は、国立衛研か厚生労働省かどこかに保管されているわけではないのですか。

○福島座長 これは一冊になっております。井上先生が言われるのは、元が、という意味ですか。

○井上専門委員 はい、元をたどれば必ず明記されていますね。

○福島座長 恐らく、林先生が担当で、班員が国立衛研、それからいろいろなところの班員がいるわけですね。実際したのは、別の班員の先生がやっているわけですね。ですから、国立衛研にはないと思うのです。

○井上専門委員 評価書としてきちんと残すのであれば、フォローアップ可能なところまで少し追いかけて、投与期間は何日だったみたいな記述があった方が信頼できると思うのですが、少なくとも、投与期間には明記されていないという文言は、あまりよろしくないというような気がします。

○福島座長 先生、これは追跡しますか。追跡しても、本人はもういないと思うのです。

○井上専門委員 先ほど三森先生が言われたように、バックグラウンドが明確になれば、あるいはそういう文言でも良いと思うのです。このままだったら、いかにもいいかげんな研究報告を国の研究班がやったということを、わざわざ残すようなことになります。国立衛研では、きちんとした仕事はやっているのです、誤解を与えないようにしていただきたいというのが言いたかったことです。

○福島座長 どうぞ。

○三森専門委員 これは、厚生労働省のがん助成金の指定研究です。したがってプロトコルは決まっているので、フットノートにそのように書いておけばよいと思っています。ピンクの分厚い本ですね。国立がんセンターが出しているものがありますね。あれに準ずるということで、よろしいかと思えます。

○福島座長 どうぞ。

○中江専門委員 ですから、投与期間は明記されていないということを削除して、先ほど福島先生がおっしゃったように、脚注でこの実験は、厚生労働省がん研究助成金の通常の方法に基づいて行われた発がん実験であるというような脚注を付けなければいかかと思えます。

○福島座長 それは、良いですね。そうしましょう。ありがとうございます。では、このところは削除します。

それで、脚注に中江先生の言われたようなことを記載するということにいたします。その後もそうですが、結論的に言うと、ソルビン酸とソルビン酸カリウムに関しましては、発がん性がないということで良いですね。

そうしますと、次に生殖発生毒性に入ります。まず、ソルビン酸についての記載があります。

1つ目の方の実験について、江馬先生、これでよろしいですか。

○江馬専門委員 はい、よろしいと思えます。

○福島座長 1つ目の方の実験では、NOAELの正確な評価が不可能と、本調査会は判断するというのであります。

2つ目ですけれども、2つ目が、先ほどの11ページの16から20行のところの試験、それと一緒に思うのです。このところ、先ほどのことなのですけれども、この2つをみんなこっちに持ってくるということで良いですね。

○江馬専門委員 はい。

○福島座長 そうしますと、2つ目の実験からNOAELを求めるということになるので、これ

は江馬先生、幾つになりますか。

○江馬専門委員 影響が出ていないので、2,500 mg/kg 体重/日です。

○福島座長 2,500 mg/kg 体重/日で良いですね。よろしいですか。いずれも最高用量のところでも影響がない。実際は、もう少し上を取っても出ていないということになるでしょうね。昔は、こういうときには、2,500 mg/kg 体重/日超という言葉を使いましたね。今は使わないのですかね。最近使わないですね。厚生省のときのこのような同じ会議で、超という言葉を使え。私はそう記憶しています。

雑談が入って申し訳ありません。この実験ですけれども、NOAELは2,500 mg/kg 体重/日ということで、良いですね。もう一遍確認します。ありがとうございました。

どうぞ。

○今井田専門委員 今の点は問題ないのですけれども、14ページの10行目、それから全く同じ記載が先ほどの11ページでこちらの方に移すところにもあるのですが、本調査会としては、JECFAとFDAの評価資料における記載に矛盾がある、という表現になっています。しかし、11ページの12行目にも同じ記載があるので、JECFAとFDAの記載の矛盾というのが、ここの文脈の流れだけ読んでいったらわかりにくいと思うのです。

JECFAのことに関しては、11ページの脚注にもあるので、FDAとの記載で何が矛盾しているのかというのがわかりませんし、ここの本文であえてJECFAとFDAの記載に矛盾がある、という記載がここで必要な、と思います。

書き方としては、そこの文章を削除してしまって、本調査会としては、ここに記載されている試験結果が非公開であり、詳細が確認できないことから、NOAELの評価が困難である、という表現でも良いのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○福島座長 江馬先生、どうですか。この内容から見て、今の今井田先生の書きぶりの方が良いですか。

○江馬専門委員 私も今、急にどこに矛盾があったのか、ちょっと思い出せない。

○福島座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 この点は前回の議論の際に、今の11ページの方の2つの記載に関する御説明のときに御指摘申し上げたところですが、前回の議論ではそういうことを踏まえていただいた上で、そういうことをごちゃごちゃ記載するのは文章的にもあるいは評価書としても好ましくないで、それをまとめた表記としてこうなったという経緯であったと記憶しています。ですから、前回の議事録には、何かどう違ったかという議論については記載されています。

ただ、今、今井田先生がおっしゃるように、そのあたりを丸めてしまうと、これだけ読むとわからないというのは、そのとおりですので、逆にそれがどこが違うというと、非常に長くごちゃごちゃしていますので、委員の皆さんの御意見がそれによろしければ、今、今井田先生がおっしゃったように、矛盾があるという部分だけ取っても意味はおおると思います。議論したという事実は前回の議事録で残っております。

○今井田専門委員 11 ページで今回削除したところですが、8 行目ぐらいの「ただし」以降に、矛盾点に関して記載がありますが、上を消してしまうことになると、よけいわかりにくくなるかなと、こだわりませんがね。

○福島座長 いや、こだわりますよ。今井田先生、もう一度言っていただけませんか。

○今井田専門委員 「本調査会としては、」の記載の後の「JECFA 云々の矛盾点」の箇所を全部消してしましまして、本調査会としては、本試験結果は非公開で、その詳細を確認できないことから、NOAEL の正確な評価が不可能と考えられる。それではちょっと弱いでしょうか。

○福島座長 そうすると、先ほどこれを内容的に江馬先生にお聞きしましたね。

○江馬専門委員 一応、1 つは公表論文になっているのです。ですので、非公開ということが当たるかどうか。詳細がわからないということは確かなのです。

○中江専門委員 14 ページの 3 行目、今で言えば、12 行目までのものは非公表、その次のものは、今、事務局で和訳をしてもらっている文です。ですから、上の方は非公表です。

○福島座長 ドイツ語のものは。

○中江専門委員 今、和訳してもらっています。あります。

○福島座長 それは、むしろ、2,500 云々。

○中江専門委員 同じです。結果に関しては同じなのですが、2 つあって、1 つは非公表で 1 つはドイツ語文献があると。ですから、14 ページ 3 行目から 12 行目のものに関しては、あくまでも原著は非公表であるというのは、そのとおりであります。

○江馬専門委員 実験の詳細が不明であるぐらいの程度ではいけないのですか。

○福島座長 非公表であり。

○江馬専門委員 非公表は書かずに、本試験の詳細は不明である。

○福島座長 不明であることから、NOAEL の正確な評価は不可能と考える。

○中江専門委員 ただ、現在の 11 ページの 1 行目から、あるいは 14 ページの 3 行目から書いてありますように、JECFA 並びに、FDA というのは私の間違いで WHO ですけども、そこには、一応、これだけの条件は書いてあるので、本当の詳細というと、非公表なのでわ

からないのですけれども、どういう実験であったかは一応、JECFA 及び WHO のところに書いてある、それがここに記載してあるということですから、詳細がわからないだけにしてしまうと、わかっているじゃないかという可能性があるのですが、その意味ではやはり非公表であるから裏が取れないということの意味で記載が必要かと思います。

もっと言えば、そういう裏が取れないものは、もう一個ありますから、この裏の取れないものは調査会として評価に耐えないということであれば、むしろ取ってしまわないと、ここで公表していないということだけを取ると、詳細がわからないわけではないでしょうと言われるパブコメが入る可能性がありますので、そこは御考慮いただいた方が良くかと思えます。

○福島座長 そうすると、今井田先生が言われるように、非公表で、その詳細を確認できないということで、そういうことでよろしいですね。

結局、JECFA としては、非常に重きを置いている試験なのですね。ですから、これを削除することはできないのです。ただ、詳細として我々としてはわからないということ。

そうすると、ここでむしろ JECFA では NOAEL の根拠として要るかという言葉を入れますか。入れるとすると、下の本試験結果は非公表で、その詳細は確認できないと、本調査会の方について、その言葉が強くなるか、弱くなるかということですね。

○中江専門委員 JECFA がこの試験を ADI の設定根拠としているというのは、現在、場所が移動しますけれども、今のこの評価書では、11 ページの脚注の 7 に書いてございます。

○福島座長 そういうことですね。そうしましたら、今井田先生が言われるようなことで行きましょう。良いですか。いちいち矛盾がありということについては、もう言わない。

それで、本調査会としては、本試験結果は非公表であり、その詳細を確認できない。それで良いですか、今井田先生。

○今井田専門委員 それで結構だと思います。

○福島座長 NOAEL の正確な評価は不可能と考えるということにします。

あと、先ほど NOAEL ということにしましたが、一応、ドイツの和訳がしっかりしたのが出て、もう一度確認ということにいたします。

次に行きまして、あと、ソルビン酸カリウムの方、ここは江馬先生、いかがでしょうか。

○江馬専門委員 これは、マウスの催奇形性実験で、460 mg/kg 体重/日まで影響がなしという結果と、ラットで 340 mg/kg 体重/日まで影響がなかったという実験結果です。

○福島座長 これはどうなのですか、NOAEL は求めなくても。

○江馬専門委員 影響がないので、NOAEL は NOAEL なのですが、先ほどのところで 2,500

という数字とあまりにも違うので、この実験の最高投与量として十分であったかどうかというのは、わかりません。多分投与量が低過ぎたという可能性があると思います。

○福島座長 ですから調査会としては、あえて書かないでおこうということですね。これが460 mg/kg 体重/日なのか2,000 mg/kg 体重/日なのか3,000 mg/kg 体重/日なのかわからないということですね。良いですか、あえて求めないで行くということにいたします。

ここまでで何かございますか。良いですか。

それでは、次に15ページに入ります。「(5) 遺伝毒性」です。このことにつきまして、林先生、いかがでしょうか。

○林専門委員 事前に文案をお送りすることができなくて申し訳ございませんでした。この部分につきましても、個々の内容は特段コメントすることはないのですが、書き方として、ほかの発がん性とか生殖発生毒性と同じように、もので分けた方が見やすいのではないかと思います。今、ここはエンドポイントごとに分けてやって、復帰突然変異なら復帰突然変異の中でケミカルが並んでいるのですけれども、そうではなくて、ソルビン酸ならソルビン酸としてすべてのエンドポイントを並べていった方が見やすいのではないかと考えます。

それで、細かいところで、少し反応の出ているようなところはあるのですけれども、最終的には、これも生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないというふうな結論を最後のところに付けておけば、よろしいのではないかと思います。

そういうことで、もう一度並べ替え等をやってみたいというふうに考えます。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。結論として、遺伝毒性はないということ、これでよろしいですね。

記載方法について、林先生、事務局と相談して処理していただけますか。

○林専門委員 はい、わかりました。

○福島座長 ほかにコメントはございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 質問なのですけれども、15ページの4行目から5行目「なお」以下の記載について、林先生、これはどういう意味なのでしょう。

○林専門委員 これは、言うのを忘れていたのですけれども、恐らく書かなくても良いのではないかと思います。これは、IRC だとか EPA では評価していないということだけで、評価の重みを付け加えてやるだけだと思いますので、特にこれは今ここで強調しなくても

良いと思います。要するに、この委員会としての結論がきちんと書いてあれば、それで良いのではないかと思います。

○福島座長 わかりました。そうしたら、なお以下を削除しますか。よろしいですね。

一般論として、EPA、IRCはこのようなスタンスであるということですね。

そうしますと、次に17ページの29行目「B. ソルビン酸類に由来する副生成物」に入ります。

30行目のところに、ソルビン酸類は、食品中において化学変化を受け、種々の反応性物質を生成することが報告されているということでもあります。それを受けて発がん性が、パラソルビン酸についての発がん性試験が行われております。これの発がん性に関しましては陰性で、JECFAにおいても、発がん性の懸念はないと判断しているということです。

どうぞ。

○中江専門委員 毒性の部分で、これを見せていただいたときに、実は問題がありまして、調査会で御議論いただきたいのですが、それは18ページの2行目と3行目、JECFAにおいても云々というところの一文なのですけれども、実はこの試験について、その前の文献47で書いてございますように、コントロールがありませんので、あくまでもソルビン酸の発がん性あるいは毒性に関するパラソルビン酸の修飾影響を見た実験でありまして、パラソルビン酸の発がん性が云々、あるいはソルビン酸の発がん性が云々ということを見た試験ではありません。

にもかかわらず、JECFAは確かにパラソルビン酸の経口投与による発がん性の懸念はないという表現を付けているのですが、ここの文献28において、この点に関して文献47を含むいかなる文献も引いておらず、コンクルージョンの後のコメントにいきなりこの文章が書いてあります。

ですので、私、個人的には、これは削除すべきだというふうに指摘いたしましたが、一応、梅村先生あるいは事務局と相談した結果、調査会で御議論いただくということで、このまま残してあります。ですので、この一文に関して残すか取るかということは御議論いただきたいと思います。

○福島座長 パラソルビン酸そのものはないわけですね。

○中江専門委員 パラソルビン酸単独群とか、そもそも対照群がありません。

○福島座長 ただ、2つの、合わすだけの実験。

○中江専門委員 ソルビン酸群とソルビン酸及びパラソルビン酸があるということです。

○福島座長 そうしましたら、中江先生、どうなのですか、与えなかったということで、

これはそのとおりですね。

○中江専門委員 はい。

○福島座長 JECFAにおいては、パラソルビン酸の経口投与による発がん性の懸念はないとしている。

○中江専門委員 そうなのですが、その根拠が何もない。

○福島座長 だけれども、JECFAは。

○中江専門委員 JECFAは書いています。

○福島座長 ですから、そのとおりにしていくということ。

○中江専門委員 それでよろしければ、それで良いですけれども。

○福島座長 どうぞ。

○林専門委員 ここの書き方として、JECFAの評価はということを出るようにして、JECFAにおいてもではなくて、JECFAではこれこれ発がん性の懸念はないとしている。

○福島座長 良いですね。JECFAはそうしているということで、淡々と行きませんか。

2番目の遺伝毒性です。遺伝毒性、ここは何かいろいろなことが書いてございます。陽性結果を示すとか書いてございますけれども、林先生、ここはどうですか。

○林専門委員 これを聞かれるのを非常に恐ろしく思っていたのですけれども、ここに書いてあるのは、書いてあるような事実があるということなのですから、これはどこまで書くかというのは、私も非常に悩んでいるところです。もう少し短い表現でも良いのではないかと思います。

それで、最終的には、SCFはこういうふうの評価しているし、それをここでも支持するというような書き方にすればどうかと考えています。

○福島座長 ほかに遺伝毒性のところを事前に見られて、コメントはございますか。今、林先生からのコメント、こう思うけれども、ちょっと宿題にさせてもらいたいということなのですが、いかがですか。

そうしましたら、ここはまだドイツ語の和訳のものも出てきていませんし、このところ、林先生のみならず、もう一度先生方、見ておいていただけませんか、宿題という形にしたいと思います。お願いします。

それから「C. ソルビン酸類と他の食品添加物等の相互作用」ということで、発がん性に関しまして、それから遺伝毒性、生殖発生毒性について相互作用にする試験が多数行われております。

まず、発がん性についていかがでしょうか。24行目のところには、ソルビン酸と亜硝酸

ナトリウムの反応生成物に遺伝毒性等が見出されることが報告されている。そういうことから始まって、そのような記載になっております。それで結局、相互作用のところがきちんと調べられていると思うのですが、①ソルビン酸と亜硝酸ナトリウムです。この試験においては、相乗効果を認めなかった。ここでは相乗効果を認めなかったということになると、ほかの効果はあったのですかという話です。

これは、中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 ちょっと覚えていないので、詳細も大分前なので忘れてしまいましたけれども、文献 78 がそもそも相乗毒性試験というタイトルなのです。

○福島座長 シナジスティック。

○中江専門委員 そうです。それで結局、そもそも亜硝酸ナトリウム群、それからソルビン酸群のいずれも投与による影響はなかったということで、かつ両者の併用でも何もなかったと。そういう意味で相乗作用という意味を、0と0なのだけれども、足しても0だったというので、足すことによって相乗効果がなかったのですというのが、これは螺良先生の教室で行われたものですが、そういう結論ですので、そのように記載を変更しましょうか。それぞれ単独でも被験物質には影響はなかったし、相乗効果もなかった。

○福島座長 どうぞ。

○山添専門委員 今ので単独では問題ないと思うのですけれども、ただ、18 ページの C の 24 行目のところにソルビン酸と亜硝酸ナトリウムとの反応生成物に遺伝毒性があるというのがありますね。これはある意味では、相乗効果ではなくて、いわゆるコンバインド・エフェクトなのです。何かと一緒に投与してできてくるものが反応するという意味なのです。

今、中江先生がおっしゃったのは、シナジスティックな効果で、それはそっちの面で見ているのだけれども、両方投与するという事は、胃の中で亜硝酸か何かで反応して、別のものができる、そのことも合わせて見ているわけです。

○中江専門委員 それに関しては、例の亜硝酸ナトリウムとソルビン酸を含めて、遺伝毒性物質ができるという文献があったと思います。

恐らく、この文献 78 の論文もその知見をベースにしてなさっていると思うので、相乗効果というのは、あくまでも 0 と 0 でプラスしても 0 であるということをおっしゃっているのだと思いますが、結果的には、今、山添先生がおっしゃった反応生成物を念頭に置いた実験ですので、いずれにしても何も出なかったのだということ。

これは、少し横にそれますが、亜硝酸塩の疫学調査で、莫大な量をアミンと食べさせて

も結局何も出なかったという知見がございますから、そういうものの一環というか、そういう一つの学問的な流れの中に入る文献だと思うのです。

ですから、ここに相乗効果とここに書いてございますのは、あくまでも元文献が相乗云々と書いてあるので、それを踏襲しているだけのことから、概念として、おっしゃっている反応生成物のことを念頭に置いているということです。

○福島座長 そうしましたら、簡単に被験物質投与による発がん影響は認められなかったという一般的な書き方にしたらどうですか。全部含んでしまいますね。

良いですか。発がん性のところですから、発がん影響は認められなかったということにしたいと思います。

②には、今度はソルビン酸とパラオキシ安息香酸エチルも行われている。そちらもやはり相乗効果、これも津村先生のところですよ。

○中江専門委員 同じです。

○福島座長 こちらも同じような表現にしたいと思います。いずれにしてもネガティブデータだということでもあります。

次にソルビン酸とナイシンです。ナイシンは、山添先生、どういう効果もたらずのですか。

○山添専門委員 チーズに関してですね。

○福島座長 それで評価しましたね。

○山添専門委員 評価しましたね。多分グロースのコントロールか何か、それで一緒に混ぜているのではないですかね。

○福島座長 中江先生、結構です。腫瘍発生を認めなかったということです。

次に、発がん性のことについてはよろしいですね。次に「(2) 生殖発生毒性」です。ソルビン酸とナイシンとの総合作用に関し、以下の報告があるということでもあります。

これは、内容的には江馬先生、どうですか。

○江馬専門委員 内容的には、これで良いと思うのです。2行目のところの文章がおかしいので、ちょっと調べて書き直します。8ヶ月間混餌投与した後、F1～F4までというのは、ちょっと意味がわからないので、書き直します。

○福島座長 お願いします。ほかによろしいですね。

そうしますと「(3) 遺伝毒性」に入ります。ここについても非常にたくさんの試験が行われております。まず、①ですけれども、ソルビン酸類と亜硝酸塩ということで、DNA損傷試験がまず行われています。ソルビン酸と亜硝酸。

それから「b. 復帰突然変異試験」。この辺り、林先生どうでしょうか。

○林専門委員 ここもいろいろな試験が行われています。そして、先ほど山添先生もおっしゃったように、反応生成物として出てくるものに遺伝毒性があるということも、それも明らかな事実だと思います。

ただし、それらが出てくるというのは、かなり極端な条件下というか、非常に高用量でもあるし、通常の条件ではないような場合にのみ認められるというようなことで、21 ページの e のところに *in vivo* の試験結果が書いてあるのですけれども、これも少し修文は必要だと思いますが、最終的に *in vivo* では両方同時に投与しても、そういう小核の誘発というのは観察されなかったというようなことがありますので、実際に生体の中に入って、それでなおかつ動物が生きておられるような状況下では、この遺伝毒性というのは、*in vivo* では発現しないというふうに考えても良いと思います。

それで、21 ページの 18 行目から書いてありますように、SCF では云々で、正常な条件下ではヒトの健康に対するハザードがないとしているという考え方を我々も支持して良いのではないかと考えます。

○福島座長 林先生、21 ページの 13 行目に書いてございます結果ですが、その試験においては有意な小核出現頻度の増加が見られたということがありますが、これも高い用量のところという意味ですか。

○林専門委員 いや、これはもう少し生のデータが見られれば、それを見ないといけなと思うのですけれども、低用量を除いてというのですけれども、それで本当に用量相関があったかどうかというのも、ちょっとはっきりしないし、ソルビン酸の先ほどのところでは出ていないのです。ですから、そういう意味で、データの再現性というような面も少し見てみないといけないとは思いますが。

48 時間後だけにそういう反応が出てくるというのは、非常に考えづらいところでもあります。これはもう一度データに戻れば、データに戻って見てみたいと思います。

○福島座長 もう一度先生、見ていただけませんか。ソルビン酸塩と硝酸塩に関しましては、21 ページの 18 行、林先生からコメントをいただきましたけれども、SCF では正常の条件下では、ヒトの健康に対するハザードがないとしている。この正常条件下というのは、もう一度繰り返しますけれども、こういう表現をするのですか。

○林専門委員 いや、あまり聞かないですね。

○福島座長 組み合わせのことを言うのか、それとも用量のことを言うのか、林先生、このところを調べてもらえませんか。事務局もまたチェックをお願いします。

ほかの先生は、よろしいですか。

そうしましたら、21 ページの②、ソルビン酸と 5 種のアミン類です。5 種のアミン類についてのデータがあります。ここもやはり何らかの変化が出ております。③のソルビン酸カリウムとアスコルビン酸及び 5 種の鉄塩ということで、ここについて林先生、どうですか。何かアスコルビン酸が少し違った動きをしていますね。

ここでは、鉄塩で DNA 損傷が、鉄塩を加えることによって DNA 損傷を起こすということ。どうぞ。

○林専門委員 ソルビン酸と 5 種のアミンの方は特に問題がなかったと思います。

○福島座長 Rec-assay を行った鉄塩で DNA 損傷が認められた。これは鉄の影響ですかね。

○中江専門委員 これは、鉄とアスコルビン酸ですから、要するに、そこにも書いてありますけれども、活性酸素が出ているので、それによる DNA 損傷です。

○福島座長 そうですね。6 行目から細菌を用いた復帰変異試験、S9mix 非存在下で弱いながら陽性結果が得られており、これは先ほどの鉄の話ですかね。反応日数の増加に伴い毒性が高まる傾向が見られたが、強いものでも陰性対照群に約 2.5 倍である。これはアスコルビン酸の話なのかな。鉄の存在下でアスコルビン酸を投与すると、こういう結果が出るということですね。

強いものでも陰性対照群約 2.5 倍であると、この辺りは、林先生、どうなのですか。

○林専門委員 TA100 の場合で 2.5 倍というのは、これはきっちりした反応ということとはできると思うのですけれども。

○福島座長 ここはこういう結果であるということですか。

○林専門委員 最高濃度が 100 μ L というのがよくわからないですね。

○福島座長 いずれにしても、どうも鉄がフェントン反応で何かいろいろな影響を及ぼしている可能性が強いですね。

林先生、ここはまた見ておいていただきと思いますけれども、こういう記載だということにしていきたいと思います。字句も含めて、再検討をお願いします。

よろしいですか。

次に「4. ヒトにおける知見」であります。ここについては、吉池先生、いかがですか。

○吉池専門委員 この評価書で記述されている内容は、1994 年の EC のレポートと 1990 年にこれに関わるシンポジウムが行われたようで、そのプロシーディングス的なものをもう一度整理をし直しているといいます。

実際にアレルギーの過敏症については、その後も症例報告的なものはあるのですが、そ

をどこまでこの評価書の中で、これはソルビン酸単独ですけれども、深く追求するのかわかるところを考える必要があると思います。

当面、EC等のレポートの記述の範囲で収めるということであれば、このとおりだと思います。またこの記述として、「正確な評価は困難であり、明確にするには、さらなる研究が必要である。」とされています。さらなる研究が必要だと仮に考えると、もう10年～20年ほど経っていますので、その後の研究の進展等を追う必要があれば、詳しい文献を収集する必要もあるのかもしれないと思っています。

○福島座長 報告が必要であるとされて、そういう報告があるということですか。

○吉池専門委員 ケースレポートやショートコミュニケーションなどが生じ単発的にしか出ない状況で、系統的な検討がしにくい状況ではと予測しています。

ソルビン酸単独での過敏症については、この評価書の文脈の中で、それほど深く追求しなくてもよいのであれば、この程度の記載でよいと思います。

○福島座長 こういう報告があるということ、だけれども、どうなのでしょう、この反応ですけれども、過敏性反応ということについて、いかがでしょうか。

非常にソルビン酸塩についても長い歴史がありますね。長い歴史があつて、それに由来するものももっと起こるとしたら、もう少ししっかりとしたデータもあると思いますけれども、こここのところについて、ほかに御意見はございますか。

○福島座長 森田先生、よろしいですか。

○森田参考人 はい。

○福島座長 どうぞ。

○井上専門委員 21ページの18行目のところは、林先生が修正されるのですね。その本文を見ると、19行で、一部のデータにややコンフリクトがあるので、コンビニングな結論は得られない、その文章で終わってしまつて、一方、ノーマルコンディションではヒトの健康に対するハザードはないものと思われるというのは全く別のセンテンスなのです。ですから、ここは続けないでいただきたいと思います。

これが理由で、相互矛盾があるからハザードがないと、どうしても読めてしまつて、不思議に思って原文をチェックしたら、全く違う、そういう記載ではないのですね。よろしくお願いします。

○福島座長 では、林先生、お願いします。

○林専門委員 はい。

○福島座長 次に「5. 一日摂取量の推計等」に入ります。今、ヒトにおける知見という

のは、このような報告例があるというぐらいにとどめておきたいと思います。

「5. 一日摂取量の推計等」については、いかがでしょうか、吉池先生。

○吉池専門委員 我が国における評価に関して、マーケットバスケット、生産量調査による推計については、このとおりの記述で問題はないと思います。

米国についても2つのデータが示されています。第1は使用量調査で、これは参照33です。第2は摂取量を体重 kg 当りで示した推計が書かれています。ここについては、もう少し確認が必要かと思うのですが、参照文献22は、代謝についてフォーカスを当てた実験的な論文であり、緒言のところで、摂取量の実態について、数字を引用しています。この引用文献がもう少し広くこの剤についてレビューをしたペーパーのようですので、この文献までさかのぼれるのであれば、その内容を確認して記述した方がより良いと思います。

最後の EU における記述が重要と思われ、「また」というところから記載がございます。23 ページの 19 行目からですが、EU 等の幾つかの国から摂取量データを集めてデータベース化し、そこから推定された摂取量と ADI を比較して、添加物を類型化しています。それによりますと、この剤については、最大の積み上げをした際にも、比較的体重 kg 当りの摂取量が多い「young children」のグループであっても、ADI の 76% というデータが出ています。そういうことを考えると、更に個々に摂取量の細かい調査をする必要はないという判断が EU ではなされています。そういう意味では、日本等で今まで確認されているような摂取量データで判断することで差し支えないと考えます。

○福島座長 ありがとうございます。森田先生、何か追加のコメントはございますか。

○森田参考人 特にございません。

○福島座長 22 ページに戻りますけれども「(1) わが国における評価」のところを見ますと、23 年の調査では ADI 比は 1.8% と非常に低い値であるということです。

23 ページへ行きまして、生産量調査による ADI を求めますと、それも 2.5%、ちょっと高いですけれども、高いというのは、マーケットバスケット調査の ADI 比に比べますと高いですけれども、いずれにしても低い値であるということです。

それから、2 番目の米国における評価ということで、そうすると、吉池先生ちょっと修正していただけますか。

○吉池専門委員 参照 22 の文献について、引用された元文献に当たっていただき、本文そのものの記述は問題ないと思います。

○福島座長 そうですか。事務局、ちょっと当たっていただけますか。

あと、3 番目の EU における評価、最終的には一番最後の 22 行目ですけれども、詳細な

調査は必要ないと判断されておりますということです。

○吉池専門委員 最後のところがポイントと申しましたが、ちょっと舌足らずの発言でしたので補足します。我が国では、まだ剤としてはソルビン酸と同カリウム塩のみですので、ADI比は極めて低い値ですが、ソルビン酸カルシウムを含めて流通している国々、特にEUでの暴露評価においても特段詳細な暴露量評価までしなくて良いというレベルであるという流れです。

○福島座長 わかりました。ありがとうございました。よろしいですか。

どうぞ。

○中江専門委員 質問になるのですけれども、ここの一日摂取量推計等で何度もADI比、ADI比と書いてございますけれども、このADIというのはJECFAのADIという意味ですか。

○吉池専門委員 日本のは、ソルビン酸及びソルビン酸カリウムに対するADIですね。そう私は理解しています。

○蛭田課長補佐 ベースは、今、先生がおっしゃったように、JECFAのADIをベースに、我が国ではソルビン酸及びソルビン酸カリウムの使用が認められておりますので、その推定摂取量をJECFAのADIで割ったという対ADIになるかと思えます。

○中江専門委員 要するに、私の質問は、これは日本で別途設定したADIではないという意味ですか、ということです。

○蛭田課長補佐 おっしゃるとおり、日本で別途設定したものではないです。ここで言っているADIというのは、JECFAのADIを持ってきております。

○中江専門委員 そういう場合に、この調査会の文章では、いちいちそういうふうに明記しないのがルールなのですか。

○福島座長 要するに、JECFAという言葉を入れた方がわかりやすいのでしょうかということですよ。

○中江専門委員 そうでないと、少し違和感があるので、これで最終的にADIを決めるのかどうか知りませんが、決めることになれば、この調査会としてのADIが出るわけなので、その前にADIがあるというのはおかしいのだけれども、今までそうなっていたのかどうかは私にはわからない。

○福島座長 そこは、わかりやすく入れましょう。

○蛭田課長補佐 はい。入れることにしたいと思います。

○福島座長 後はよろしいですか。

それでは「Ⅲ. 国際機関等における評価」であります。中江先生のJECFAが出てきます。

○中江専門委員 これも「JECFA の」と書いてありますね。

○福島座長 ここのところはいかがでしょうか。JECFAにおける対応が1961年、古いです。それから1965年、1973年、そして最終的には1985年というような書きぶりになっております。

いずれも最終的にはソルビン酸もまとめまして、グループADIということで、取り扱っております。こういうことだということです。よろしいですね。

それから、24ページに行きまして「2. FDAにおける評価」であります。FDAとしては、GRAS物質ということで扱っているということでありまして。その下で、適正製造規範の下での加工食品への使用が認められているということでありまして。

「3. EUにおける評価」。1974年のJECFAによるモノグラフを基に、デンマークのナショナル・フード・エージェンシーにより提出されたデータも加味して、1994年に評価を行って、その結果が(1)～(6)までということですが、(5)が、これは修文になっているわけですね。ここら辺りのところ、修文していただいたのは吉池先生ですか。森田先生ですか。

○森田参考人 いえ、違います。

○蛭田課長補佐 遺伝毒性のところと併せて修正をかけられていますので、先ほどの井上先生の御指摘を踏まえて、もう一度再整理をしたいと思います。

○福島座長 はい。文章を、今、井上先生が言われた、正常条件下ではヒトの健康に対するハザードはないというのと、前とは違うということで、そここのところの修正をしていただきます。

それから、32行目～36行目であります。ラット、マウスの試験が行われておりますけれども、用量がラットでは750 mg/kg 体重/日、5,000 mg/kg 体重/日、マウスでは700 mg/kg 体重/日と1,400 mg/kg 体重/日というような試験が行われておりますけれども、JECFAでは1974年当時のNOEL5.0%、これは2,500 mg/kg 体重/日になります。これを変更する理由はないとされたということでありまして。

ここも最高用量が750 mg/kg 体重/日から急に5,000 mg/kg 体重/日に飛んでしまっているということですね。そこに試験の問題があるということでありまして。

そういうことから、25ページに行きますと、最終的にSCFでは、ADIを0～25 mg/kg 体重/日と設定しているということでありまして。

こここのところについて、いかがでしょうか。

JECFAでは、グループADIとして25 mg/kg 体重/日というのを取っております。それか

ら、FDA では GRAS、それから EU では ADI を 25 mg/kg 体重/日ということに設定してごさいます。

よろしいですか。これまでを通じまして、何か追加のコメントはございますか。

ないようでしたら、前に出ておりますドイツ語の論文の和訳と、これは宿題になっております。今日も幾つかのところ再検討が必要ということが出ております。それがきちんと出た時点で、また審議したいと思います。よろしいですか。

どうぞ。

○三森専門委員 そうすると、ADI の設定は、ドイツ語の文献だけということになりますね。

○福島座長 基本的にはですね。

○三森専門委員 それで、評価書の 13 ページの 22 行目からのパラグラフがありますね。参照 83 というものですが、これは食薬センターで実施されている 2 年間の発がん性試験です。ソルビン酸のカリウム塩なのですが、これは入手できないのでしょうか。血液生化学検査もすべて行っております。さらに、投与量は 5 % までの濃度で実施されていて、5 % でも異常はないし、発がん性もないというしっかりとしたデータなのですが、1980 年のデータです。

参照 83 の秦野研究所年報というのがあるのですが、これは入手できないですか。年報の基になるものが。

○福島座長 年報ではなくて、むしろ報告書。

○三森専門委員 それがあれば、もっとしっかりしたデータですね。

○福島座長 年報ですから、これは相当詳細に書かれているのではないのですかね。

○三森専門委員 血液生化学に異常はなかったとしか記載がありません。

○福島座長 いやいや、それで実際に年報を見ますと、数値が出ているのと違いますか。

○三森専門委員 ここに年報があるのですが、3 ページぐらいしかないです。

○福島座長 事務局、これはちょっと努力していただけませんか。

○蛭田課長補佐 ちょっと確認をしてみます。

○福島座長 そうすると、非常にしっかりした、新しいというか、ソルビン酸関係に関してはということ。

○蛭田課長補佐 フルレポートということですね。

○福島座長 そうです。

○蛭田課長補佐 確認しておきます。

○福島座長 恐らく、食薬で持っていると思います。

林先生、聞いてくれませんか、お願いします。

そうしますと、先ほど申しましたように、何もないようでしたら、ソルビン酸カルシウムに関わる食品健康影響評価については、追加情報が得られた段階で再度審議することになります。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 それでは、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 必要とされました追加情報が入手され、資料の整理ができ次第、先生方に関連資料を送付させていただきたいと考えております。

以上でございます。

○福島座長 そうしましたら、次に、今度は乳酸カリウムがありますが、10分休憩したいと思います。

(休憩)

○福島座長 それでは、時間になりましたので、議題2に入ります。「(2) 乳酸カ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専門委員、三森専門委員、吉池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 林先生、三森先生、吉池先生は、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。

お願いします。

○蛭田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料2-1から資料2-3及び参考資料1が関連資料でございます。

資料2-2に基づきまして、御説明をさせていただきたいと思います。4ページを御覧になっていただけますでしょうか。

「1. 用途」でございますが、調味料、pH調整剤でございます。

「5. 構造式」は18行目に記載されておりますが、L-体、D-体及びDL-体が存在するものでございます。

「6. 性状等」でございますが、水やエタノールによく溶けるということでございます。

また、吸湿性、潮解性が強いということでございます。

5ページの17行目から「8. 添加物指定の概要」でございます。

20 行目からでございますが、JECFA では生後 3 ヶ月未満の乳児向け食品には D-体及び D-L-体を用いるべきではないとしておりますが、厚生労働省としては、現在、業界の自主規格により乳児用食品に乳酸塩類が使用される可能性は少ないと考えているということでございます。

27 行目から「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」でございます。

乳酸カリウムの体内動態に関するデータはございませんが、乳酸カリウムが食品中でイオンに解離していることや胃液中では乳酸になると予測されておりますので、乳酸カリウムの体内動態は、乳酸とその塩類のデータから評価可能と考えられると整理しております。

「1．体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）」の記載でございますけれども、一部直前になりまして、頭金先生から御指摘をいただいているところでございますが、後ほど関連部分について御説明いただければと思います。

具体的なデータの御説明は省略させていただきますが、1 点だけ 7 ページ 32 行目からと 35 行目からの記載でございますけれども、ヒトにおいて D-乳酸の代謝は L-体に比べて低いという知見があるということと、3 ヶ月までの乳児は、D-体及び DL-乳酸の代謝能が L-乳酸に比べて劣るということが知られているということでございます。

8 ページの 35 行目から「2．毒性」の項に入らせていただければと思います。

乳酸カリウムにつきましては、遺伝毒性のデータが一部報告されているのみでございます。しかしながら、体内動態のところで記載したような考え方から、乳酸や乳酸の塩類のデータから乳酸カリウムの評価は可能と考えて整理しております。

9 ページの 1 行目以降でございますけれども、乳酸カリウムが体内で食品成分である乳酸に分解されること、乳酸が生理的な中間代謝物であること、長年にわたって欧米諸国で使用されている中で、安全性に関する問題も指摘されていないということで、本物質の評価に当たっては JECFA の考え方を可能な限り考慮したという記載を入れております。

「（1）急性毒性」については、そこに記載のとおりでございます。

18 行目から「（2）反復投与毒性」でございますけれども、乳酸及び関連の塩類のデータは、JECFA での評価でも一部使われておりますが、古くは 1910 年代のデータも用いられているということで、かなり古いものでございます。

22 行目からのデータと 26 行目からのデータは、JECFA の評価書に記載されている内容でございます。

31 行目から「乳酸カルシウム」のデータでございます。これは国内で実施されたものでございますが、担当の専門委員から事前に幾つかの問題点を指摘いただいております。後

ほど御説明いただければと思います。

10 ページの 25 行目以降のデータも国内のデータでございます。乳酸ではなくて、鉄に由来する毒性ということで報告がなされております。

35 行目以下は「(3) 発がん性」の記載でございます。ここから以降、発がん性のデータはステアロイル乳酸ナトリウムの御評価の際に御議論いただいているものでございます。

11 ページの 10 行目の「乳酸鉄」の試験では、過形成が一部認められておりますが、これについても鉄イオンに起因するということで考察がなされているものでございます。

11 ページの 21 行目から「(4) 生殖発生毒性」でございますが、こちらもステアロイル乳酸ナトリウムの評価のときに御評価いただいた内容と同様のものでございます。

11 ページの 30 行目から「(5) 遺伝毒性」でございます。こちらの乳酸及び乳酸の塩類のデータについても、すべてステアロイル乳酸ナトリウムの際に御議論いただいた内容でございます。

結論でございますが、13 ページの 5 行目に記載がなされております。生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないということで、前回、御評価いただいております。

8 行目からでございますが「3. ヒトにおける知見」です。

これもステアロイル乳酸ナトリウムの際に御議論いただいたものでございますけれども、後ほど御議論いただきたい乳幼児の影響ということで、13 ページの 34 行目から 14 ページの 17 行目辺りまで、JECFA で評価された情報を記載しているところでございます。

14 ページの 24 行目から「4. 一日摂取量の推計等」でございます。

「(1) わが国における評価」ということで、マーケットバスケット調査と生産量からの調査ということで提出されております。

マーケットバスケットにつきましては、2 つ出ておりまして、29 行目の後ろの方に加工食品、未加工食品から合計で約 1,200 mg が推定されております。

31 行目からはまた別の年の調査でございますが、こちらは年齢別のデータが提出されておりました、後ほど御議論されるかと思っております乳幼児の関係で、1～6 歳で約 1,500 mg という推定がされております。

35 行目以降は生産量を基に推定しておりますが、こちらの推定でいいますと、38 行目で乳酸換算総量として約 120 mg という推定がなされております。

15 ページにいただきますと「(2) 米国における評価」「(3) EU における評価」でございます。

18 行目から「Ⅲ. 国際機関等における評価」でございます。乳酸及び同アンモニウム塩、

カルシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩については、ADIを制限しないと評価しています。

「ただし」ということで、23行目の後ろの方でございますが、新生児でD-乳酸を利用することが困難との知見があることから、生後3ヶ月未満の乳児向け食品にはD-体及びDL-体を用いるべきではないとしております。

29行目から「2. FDAにおける評価」でございますけれども、こちらもGRASでございます。

「ただし」ということで、こちらも33行目の後ろの方からでございますが、JECFAに準じて乳酸類の生後3ヶ月未満の乳児向け食品への使用を認めていないということでございます。ただ、こちらについてはFDAでは違ったことをしてまして、理由は現時点で明確になっておりませんが、L-体も含めて認めていないということでございます。

16ページにいただきますと、1行目からFASEBという学会でございますが、FDAに対して十分な科学的根拠がないと報告しておりますが、FDAは先ほどのような規制をしているということでございます。

16ページの6行目は「3. EUにおける評価」でございます。一連の乳酸の物質について使用が認められておりますが、こちらはD-体及びDL-体でございます。こちらは3歳までの乳幼児向け食品への使用は認められていないということでございます。こちらも科学的根拠というのは、現時点で公表されているものの中にはないということでございます。

最後は「4. わが国における評価」でございますが、ここに記載されております乳酸について使用が認められておりますが、乳幼児向け食品への特段の使用基準は設定されていないという状況でございます。

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たいと思います。

4ページを見ていただけますか。まず「I. 評価対象品目の概要」の「1. 用途」からであります。そこにつきまして、久保田先生、コメントいただけますか。

○久保田専門委員 今、御説明にあったとおりでございますけれども、4ページの下から2行目に「乳酸縮重合物」というものがございまして。一応、皆さん御存じかと思いますが、付加的に御説明させていただきますと、乳酸の分子の中にはOH基とCOOH基を両方含んでおりますので、2分子間でお互いにエステルをつくる。あるいは更にそれがまた別の分子ともつくったようなものが乳酸縮重合物として原料の中に入っている。それが水溶液にな

っていますと、徐々に分解して乳酸になるということで、ナトリウム塩あるいはカリウム塩に原料として入っているのですけれども、この部分が分解すると酸のままなので、中性から酸性を呈することがあるということでございます。それが参照 48 の文献に説明がございまして、構造式もございますということで、御参照いただければと思います。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。

何かコメントございますか。よろしいですか。

それでは、次に 5 ページに入ります。「7. 評価要請の経緯」です。ここはよろしいですね。

セカンドパラグラフのことは、いつもの記載であります。

「8. 添加物指定の概要」で、その 20 行目のところですが、JECFA では生後 3 ヶ月未満の乳児向け食品には D-及び DL-体を用いるべきでないとしているという記載がここに入っております。乳酸カリウムの食添としての歴史は非常に海外では古いのですけれども、3 ヶ月未満の乳児向けに対しての JECFA での対応が記載されております。このことに関しましては、乳児に対する扱いをこの調査会でもしっかりと議論したいと思っております。このところはよろしいですか。

「II. 安全性に係る知見の概要」であります。このことに関しましては、35 行目のところで「乳酸カリウムのほか、乳酸またはその塩類のデータを基に検討することとした。」ということで、その理由が 28 行目から 34 行目のところに書いてあります。

代謝の先生方、ここはこのようなことでよろしいですか。山添先生、頭金先生、中島先生いかがですか。今回、乳酸カリウムの審議に当たりまして、乳酸またはその塩類のデータを基に検討することにしたいのですけれども、その理由として上の方の記載があるということですか。よろしいですか。

6 ページに入ります。「1. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）」のところになります。この担当は、頭金先生と山添先生のどちらですか。山添先生ですか。お願いします。

○山添専門委員 乳酸は我々の体の中でできてくる物質です。体内に外から加えた場合には、乳酸は比較的速やかに吸収されると言われています。恐らくモノカルボン酸のトランスポーターを介して吸収されます。生体にとって利用しやすい L-体と D-体については、それほど差はないとなっています。若干差があるかもしれませんが、どちらのものも吸収されると考えられています。

体内に入りますと、体内における乳酸に関しましては、実際にはいわゆる脂肪酸あるいは

は糖との代謝によってできてくる乳酸、正常の代謝経路からできてくるものと、微生物、腸内細菌等でできてくる乳酸が血中の乳酸を構成していると考えられています。最終的には炭酸ガスとして呼気中に出ていくというのが正常な経路だとされています。それはL-乳酸です。

D-乳酸に関しましては、乳酸が酸化をされまして、ピルビン酸になっていくという経路があります。ピルビン酸になってしまいますと、DL-体の区別が消えてしまいます。したがって、その経路からは正常の経路に入ってしまうこととなります。したがって乳酸を脱水素してピルビン酸に変換する酵素系の能力がどの程度生後発達しているかということが1つわかれば、はっきりするのですが、現時点で私が探した限りでは見つかりませんでした。

報告によりますと、D-体に関しましてはそのままの形で、尿中に出てくることがあると報告されています。

それから、ヨーグルトの菌体では乳酸からD-体ができると言われていまして、ヨーグルトを摂取すると血中にD-体が増えると報告されています。恐らくラクトバチルス菌がD-体をつくるために、こういう形になるのだろうと言われています。

ラセミ化という点で、L-体からD-体、あるいはD-体からL-体への変化、つまり乳酸同士でのラセミ化が起きるといふ報告は知られていません。したがって、先ほど言いましたように、脱水素の経路が必要であると考えられます。

そこでヒトにD-体を付加した場合、条件下において消失を見たデータでは、L-体に比べてD-体では5分の1程度であるという報告もあり、D-体の場合は飽和が速いためにこういう結果が出ていると考えられます。添加物としての使用の場合に、このデータが適用できるかどうかは少し問題があるかもしれません。

D-体あるいはDL-体を通した場合に懸念されるのは、乳酸アシドーシスが起きることです。ラットで実験がされていますが、一時的に乳酸値が上がり、pHも若干低下する。しかし24時間後には問題が出なかったと、ここには記載がされています。

そういうのが大体のところではないかと思えます。

○福島座長 以上ですか。

○山添専門委員 はい。

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、審議をお願いしたいと思います。

「(1) 吸収」ですけれども「乳酸ナトリウム」のところ「D-及びL-異性体は腸からほぼ同じ速度で吸収された」となっています。山添先生、ここら辺の吸収に関してはアダ

ルトと乳児では違いはないのですか。先ほどの代謝の方のスピードが、乳児と新生児では違うだけですか。

○山添専門委員 ヒトで、消化管の発達についてのデータがないのです。小腸で、モノカルボン酸の吸収のトランスポーターの生後発達がどうなっているのかとのデータは得られなかったもので、今のところ、わかりません。

○福島座長 JECFAでもDL-体のいろいろな制限をしているのです。制限している理由として、まだ私は何がよくわからないのですけれども、恐らくこういう吸収や代謝などを含めてだろうと思います。その点でお聞きしたのです。

○山添専門委員 ちょっとずれるかもしれませんが、今回D-体のことで制限をしているということに関して読んでいた過程で、ヨーグルトは乳幼児への使用を制限しているのですか。していないですね。

今回の記述等を読んでいくと、例えばヨーグルトを摂るとD-体の血中濃度が上がるという報告があって、実際にヒトでやられているわけです。そうすると、乳酸はD-体に添加物としてではなくて、実際は食品として入っている。恐らく乳幼児にヨーグルトが入った場合に、D-体が上がっている可能性がある。多分そんな事故があったという報告は聞いたことがないので、そのレベルと今回の添加物の使用レベルについてのデータが出てくれば、乳幼児のD-乳酸を処理できる能力をある程度はかれるという気がしたのですけれども。

どのくらいヨーグルトを摂取していて、そのものでどのくらいの濃度のD-乳酸が血中にあり、体の中に取り込まれていて、そのものと添加物の量が議論できれば、直接的に代謝能力があるかないかを評価しなくてもいけるという気がしました。

○福島座長 JECFAの対応と、今、山添先生が言われた6ページの30行目のところに「ヨーグルト等から」と書いてありまして、私もあっと思いました。私も孫に一生懸命ヨーグルトをやっているから、良いのかなと思いました。喜んで食べるしね。

どうぞ。

○井上専門委員 8行目です。

○福島座長 何ページですか。

○井上専門委員 6ページの今の吸収のところですか。「D-及びL-異性体」というのは、乳酸のことですね。

○山添専門委員 そうです。

○井上専門委員 乳酸ナトリウムではなくて、乳酸ですね。

○山添専門委員 乳酸の場合には、ほとんどの場合、ナトリウムで通しても、カリウムで

通しても、胃のところで塩が外れて、多分乳酸として吸収されると思います。だから、先生がおっしゃるように、乳酸として吸収されていると思います。

○井上専門委員 そのように書いた方が間違えないと思います。

○山添専門委員 「乳酸の D-及び L-異性体は」という表現にさせていただきたいと思います。

○福島座長 これ以外の試験でもそうですけれども、24時間絶食したラットというのは、当然アダルトのラットということですね。

○山添専門委員 そうです。

○福島座長 「(1) 吸収」のところは、よろしいですか。

それでは「(2) 分布」に入ります。分布は 23 行目から 25 行目のところに書いてありまして、最終的には二酸化炭素と水になるということです。L-乳酸の場合です。

D-乳酸もですが、乳酸は最終的に二酸化炭素と水になるということで良いのですね。

○山添専門委員 古い論文では、乳酸を通した場合に 85%が ^{14}C のラベルでは呼気などで出ていますので、ほとんどそういう形になります。

○福島座長 7 ページに入りまして「(3) 代謝及び排泄」であります。ここについて、どうでしょうか。どうぞ。

○頭金専門委員 8 ページの 3 行目から 13 行目までの箇所で、後半の実験結果に実験群とコントロール群という記載があるのですけれども、その実験群が何を指すかということがこの文章ではわかりづらいと思います。その点を考えて書き直した方が良いと思います。

以上です。

○福島座長 実験群がというのは、何か言葉を入れて明確にさせるということですね。

○頭金専門委員 そういうことです。

○福島座長 お願いします。

先ほどの議論に戻りますけれども、代謝のところで、やはり乳幼児に対する対応と吸収、代謝のところの絡みをどういうふうに解釈するかだと思います。この前のデータで乳幼児の方についてもそのまま解釈して良いかどうか。そこの辺りは、もう一度確認したいと思います。どうですか。何かわかるのでしょうか。

今アダルトとしてのデータを見ましたが、一部ヨーグルト云々ということで書いてありましたがけれども、要するに、この場合はスピードが遅いと乳酸アシドーシスになるということですね。そういうことですね。

○山添専門委員 これは 14 ページの 12 行目のところに「生後 3 ヶ月までの健康な乳児に DL-乳酸を添加したミルクを 10 日間摂取させたところ、尿の pH のみが低下した」というこ

とです。

それで高濃度というのは、DL-乳酸のパーセントの高濃度のミルクを摂取した乳児は、より低濃度のミルクを摂取したよりも尿中の酸性度が2倍高くなり、アシドーシスになったということです。

それから、上の2行目に書いてありますが、尿中へのD-乳酸の排泄が12倍増加したという記載があって、恐らくこれは、乳酸が正常な代謝経路でピルビン酸になって、最終的に炭酸ガスと水、エネルギー代謝経路に行く量を超えたために、尿中にそのままの形で出てきたと理解できます。そうすると、生後10日から12日目の乳児の場合には、この量は正常な代謝能力を超えているという判断をされたのだと解釈できます。

このことと、アシドーシスに関し、乳酸に対しての耐用性が乳児で低いということが出てきている。

○福島座長 そうすると、JECFAでは生後3ヶ月未満という数値を出していますね。その3ヶ月未満というのは、特に14ページの12行目から書いてあるところでもって3ヶ月ということなのですね。

○山添専門委員 ここに出ているということだと思います。

○福島座長 吉池専門委員、どうぞ。

○吉池専門委員 今、山添先生が御指摘になったものは、評価書では参照4ということで1974年のWHOのレポートです。

個々の論文については、特に2～9行目のところはアンパブリッシュレポートということで、詳細については追えない状況です。

また、ほかのものも1962年とかなり古い論文で、恐らくその程度の根拠データで今まで判断されてきたのかなと思います。

そういう中であって、16ページで比較的新しく判断されたのがEUの1995年で、95年時点でも、このような非常に古い根拠データだけで議論されたのか、あるいはもう少し新しいデータも含めて議論されたのかということは、少し見ておいた方が良いでしょう。

恐らくこの評価書で説明している以上の情報は、乳幼児ではないのかもしれない。もしあれば、もうちょっとデータ入手も必要かと思います。

○福島座長 ここは一気に飛びましたけれども、そういえばこのEUにおける評価は3歳までとなっています。

○山添専門委員 拡大されているのですね。

○福島座長 拡大されています。

評価に当たって、ここの調査会でも今度は何歳までにするかということが、また後で出てきます。そこを頭に入れて置いていただきたいと思います。

それをするためには、基本的に1つの吸収・代謝のところですか。そのしっかりしたデータがあれば、ここの調査会でも、例えばおよそ何歳までとかということが言えると思います。

今のところ、基本的にアダルトでのデータしかないということだと思います。

ほかに何かございますか。井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 8ページの3行目からのデータなのですが、この群だとどう見ても、実験群とコントロール群で同じものが与えられているのです。本文を調べたら随分違っていて、実験群やコントロール群に与えたのは¹⁴Cで標識したL-乳酸とD-乳酸です。実験群には、更にはDL-乳酸のラセミ体をこの量だけ投与したということになっているのです。だから、そこをきちんとわかるように書いていただきたいと思います。それはどういう意味があるのか私には理解できないのです。

○山添専門委員 多分D-体がL-体の代謝を阻害している。競合しているという感覚で、ほかの論文も書いているものが幾つかありました。それが酵素的に本当に阻害するのかというデータはないのです。ですけれども、記述としては、脱水素酵素の段階を阻害することによって、結果的に遅い方が遅れる。

○井上専門委員 そのときに何でラセミ体を投与するのですか。ラセミ体の方が割とスポンテニアスにある表現系なのですか。

○山添専門委員 化学合成すると基本的にラセミで、あとは分割しないとか、天然物でないとL-体が取れない。それから、D-体をつくるのは高度な技術で高くなってしまいうことで、現時点ではDL-体を使っているのだと思います。

○井上専門委員 要するに、この実験は、そういうきちんとした差があるのだということですね。

○山添専門委員 実験としては、D-体を入れると確かに遅れるのだということを言いたいのだと思います。

○福島座長 どうぞ。

○頭金専門委員 山添先生の解釈は私もそう思います。この実験の目的はこの記載だけだと私にも非常にわかりにくいので、先ほど指摘しました。大量に非標識のDL-体の乳酸を与えている群が実験群で、非標識のDL-乳酸を与えていないのがコントロール群ということですか。

○井上専門委員 原著ではそうなのです。これではわからないのです。

○頭金専門委員 それではわからないので、ここは修文が必要だということなのですけれども、D-体を含んだ形の非標識乳酸をたくさん入れているときに pH が低下したということは、先ほど山添先生がおっしゃったように DL-乳酸の代謝が遅くて、アシドーシスが起こるという解釈が成り立つことをサポートしているデータになると思います。

○山添専門委員 井上先生、多分 L-体も D-体も別個に代謝をされて、独立の系で処理をされるのであれば、D-体を入れたときは単に遅いだけです。だけれども、実際は同じ酵素で競合するらしいと考えていて、そのために正常な我々の体の中にたくさんできる L-体の代謝を抑えるがためにアシドーシスになっているのだらうと思います。

○井上専門委員 ラセミ体というのは、移行されないのですか。

○山添専門委員 移行はしないとされています。

○井上専門委員 L-体を代謝する酵素で、ラセミ体の L-部分だけを代謝するという事なのですか。

○山添専門委員 本来それであれば、L-体から乳酸がたまることはないです。ところが、L-体を代謝している酵素と D-体を代謝している酵素は、多分同じです。

○井上専門委員 ラセミ体にですか。

○山添専門委員 ラセミ体の代謝にです。恐らくここからは想像ですが、D-体がかっ付いてしまとなかなか外れないので、結果的に L-体の代謝が遅れてしまう。そのことで乳酸がたまってしまう。そのことが問題になるために、懸念しているのだと思います。

○井上専門委員 ありがとうございます。

○福島座長 そして、更に乳児ではどうなるかということになってきますね。

そうしましたら、修文のところは、頭金先生にお願いしてよろしいですか。事務局と相談して、直してもらえますか。

○頭金専門委員 わかりました。

○福島座長 私たち毒性屋にとって、まだ D-体、L-体の辺りはどうもぴんとなくて、何でそんなに代謝のスピードが違うのかと思っています。これは一般論としてそうなのですか。

○山添専門委員 代謝の個々のものが遅いのは、別に良いのです。

○福島座長 例えばトリプトファンなどを見ましても、D-トリプトファン、L-トリプトファン、DL-トリプトファンとあるけれども、そういうものもやはりそうなのですか。

○山添専門委員 アミノ酸の場合には、基本的にケト酸という形をとって、アミノ基が脱

アミノをされて、アミノ酸が入れ替わるという反応が起きるわけです。そのところは、比較的アミノ酸は幾つかありますけれども、タイプによってグループがあって、キャパシティーが大きいので、ケト酸の変換は結構速く起きます。

ですから、アミノ酸の場合にはあまり起きませんが、先生もよく御存じのように、アミノ酸代謝系で肝性脳症が起きます。だから肝機能が低下した場合には、そういうところが問題にくるので、代謝異常が起きますから、そこもキャパシティーの限度があるのはたしかなのです。

○福島座長 よろしいですか。どうぞ。

○中江専門委員 ページがものすごく飛んでいますけれども、先ほどずっと皆さんが指摘されてきたヒトの乳児のところで、血中の話が出てくるのが14ページの一番上の血中重炭酸塩のところ以外はないのです。これは先ほど未公表だとおっしゃっていたので、あとは尿中に乳酸がいっぱい出るという記載があるのですが、このことが血中のアシドーシス、アシドーシスというのは血中の話ですね。アシドーシスであるという根拠になるのですか。

○山添専門委員 考え方としては、代謝能力の範囲内であれば、乳酸はファイルベートンの形になって、更に経路に行って、炭酸ガスと水になってしまうということで、アシドーシスにならない。

ところが、乳酸がたまって、この経路で代謝をされないとなると、次の経路として血中から尿中に移行して、そのままの形で排泄しようとするという形になっていって、尿中にD-体が出てくるということは、アシドーシスのサインというふうに一応受け取っている。

○福島座長 良いですか。ほかにございますか。

代謝のところを何度も繰り返しますけれども、また評価の最終的な乳児の扱い、何歳までにするかというところにも関わっていきますので、しっかりと考えておいていただきたいと思います。

それから、8ページの「2. 毒性」に入ります。

このところでは、乳酸またはその塩類のデータを基に毒性を検討するということです。これは先ほど代謝のところでも出ましたけれども、それでよろしいですね。

そうしましたら、9ページから入りたいと思います。

「(1) 急性毒性」に入る前に、1～4行目にイントロダクションとして、このようなことが書いてあります。このようなことというのはJECFAの評価について書いてありまして「なお、乳酸カリウムは、体内で食品成分である乳酸に分解されること、乳酸は生理的な中間代謝物でもあること、長年にわたり欧米諸国等で広く使用されており、その間安全

性に関する特段の問題は指摘されていないことを踏まえ、本物質の評価にあたっては、JECFA の同添加物に対する評価を可能な限り考慮した」ということを加えたいのですが、よろしいですか。ここで長年にわたりということですが、これはどれぐらいだということでも聞きましたら、最初が 1910 年だそうです。それで良いのですね。

○蛭田課長補佐 毒性試験が行われている古いものは、1910 年のものがございます。

○福島座長 要するに、非常に長く使われているということです。ということで、これはこの形でいきたいと思います。

「(1) 急性毒性」に関しましては、三森先生が帰られたのですが、石塚先生コメントいただけますか。

○石塚専門委員 急性毒性の方に関しては特にこのとおりで、コメント等はないです。

○福島座長 反復投与はいかがですか。

○石塚専門委員 反復投与なのですが、先ほど 1910 年からの試験と説明があったのですが、反復投与毒性試験のイヌの試験が 1910 年の試験になりまして、その後、乳酸ナトリウムのラットの試験が 1930 年の試験になります。特にイヌが 2 匹というのは仕方ないと思うのですが、ラットに関しても各群 2 匹ということで、ここからまず NOAEL を設定するのは非常に厳しいと、三森専門委員とお話しさせていただいたのです。

その次の乳酸カルシウムに関する試験なのですが、これがかかなり長い説明文になっているのですが、この乳酸カルシウムのラットの F344 の試験でポイントとなったのが、まず 10 ページの 6 行目からで、投与に関連した所見は 5.0% 投与群の腺胃粘膜において、糜爛等が見られたというところの説明なのですが、5% というのは乳酸カルシウムが水に溶けるぎりぎりの濃度でありまして、それ以上の高用量試験をするときには混餌で試験を行っています。

混餌の方では、高用量でも同じような組織変化が胃では見られませんでしたので、恐らくこれは高濃度のカルシウム塩によるものではないかと考えまして、こういったような水溶液で高濃度にしたときに胃に変化が出て、混餌にすると出ないということは塩を使ったような試験でよくありますので、それによって胃の粘膜に変化が出たのだろうということで、10 ページの 8 ~ 9 行目には、カルシウム溶液による直接の刺激作用であると考えられたと記載を追記しました。

その次に、高濃度の混餌試験を行っているのですが、この混餌試験の中ではさまざまな変化が出ていまして、それが主に全部カルシウム沈着等によるものなのですが、20 行目からなのですが、その混餌試験で用いた飼料だけを用いてラット試験を行った

ところ、それだけでもカルシウム沈着が出たということが行われておりまして、その混餌試験に使っていた配合粉末飼料というのを別の飼料に変えたところ、このカルシウム沈着がなくなったということでしたので、恐らく 10 ページ目の 10~19 行目でなされている試験で得られたカルシウム沈着の毒性変化というのは、乳酸カルシウムによるものよりも恐らく飼料によるものではないかという考察が本文にもされておりました。

恐らくそのとおりだと考えまして、この乳酸カルシウムの一連の試験をどう扱うかということなのですけれども、短く省略した記載でも良いのではないかという意見がいただけるようであれば、ここまで詳しく説明をせずにもう少し短く省略した形で記載ができるのではきないかと考えております。

NOAEL をどうするかということなのですけれども、その前のイヌとラットの古い試験からは NOAEL が想定できないということで、この試験をもし仮に NOAEL に用いるとすれば、10 ページの 10~19 行目の試験で 5%、10%ということについて、恐らく NOAEL がとれるのではないかと考えるのですけれども、その 5%以上の試験というのが非常に高濃度になりますので、実質反復投与試験で 5%以上の濃度が不要ないと考えますと、NOAEL が 5%以上という設定の仕方もあるのではないかと、三森専門委員とお話をさせていただいております。

その後が乳酸鉄になるのですけれども、乳酸鉄に関しては発がん性試験の方でも乳酸鉄のデータは出ているのですが、この乳酸鉄の試験に関しましては、いずれも毒性が幾つか出ているのですが、それは臓器の過酸化脂質が上がったりだとか、褐色色素の沈着が認められたということが 10 ページの 26~33 行目に書いてあるのですけれども、これは恐らく乳酸によるものではなくて、摂餌量に起因するものだろうと考えますので、33 行目には、いずれも摂餌量に起因すると考えられたという言葉を入れました。反復投与毒性試験は以上です。

その 1910 年とか 1930 年の論文をどうするかということと、乳酸カルシウムに関して配合飼料が原因で起こっているカルシウム沈着がありますので、こういった記述をもうちょっと短く簡潔にすることが可能かどうかということについて、皆さんの御意見をいただければと思います。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。反復投与試験の方で 9 ページの 22 行目、26 行目の試験は非常に古い試験ですが、それをどうしましょうかということですが、いかがですか。古いですけれども、異常は認められなかったということで、これはこういうデータだ

ということで、先ほども長年にわたりとありますし、入れておいたらどうでしょうか。あえて、とてもではないけれども、NOAELの参考にはならないのは事実です。

2点目、乳酸カルシウムの試験で、カルシウムの動向において、水で与えた場合と餌で与えた場合で違うということ。しかも更には餌が絡んでくるというコメントであります。その解釈はそれで良いのだらうと思うのですけれども、内容的にもう少し簡略化するかどうかということで、石塚専門委員はどうですか。わかりやすくなるのでしたら、その方が良いと思いますが、やはりそのカルシウムの動向ですね。そこのことについては記載が必要だと思います。それをNOAELは参考にするのかしないのかを含めまして、中江専門委員、いかがでしょうか。

○中江専門委員 今おっしゃったとおりですけれども、結局先ほどのお話だと、結論として、この試験のNOAELは5%超であると。概念としてはわかりますが、5%超と本当に打って良いでしょうか。要するにNOAELは取れなかったというのが正しいのではないのでしょうか。

○石塚専門委員 データの方から考えると、無理やりNOAELを出さなくても良いのではないかという結論の方が実は個人的には思うのですけれども、もしそれが構わないということであれば、強いてここでNOAELを出す必要はないのではないかと考えております。

○福島座長 後でADIを設定の可否ということをして、可としたらば、それでは幾つですかということになります。そのところになると、これは非常に重要になってきますので、ここでADIを決めるか決めないかということについては、我々は慎重に対応した方が良いと思います。

いずれにしても、2つ目の実験は30%という実験が行われています。これは現在は栄養学的そのほかの観点から見て、餌の場合は5%を最高用量にするというガイドラインがあるのですが、この時代はまだそれがなくて、これは恐らく発がん性試験の予備試験でやっていたのです。

そのときはこういう実験では、セーフティーのものはできるだけとれという方針だったのです。ですから、この実験は30%とか20%とかですね。そんな実験で発がん性試験をやったことがあります。その時代のデータだということです。ですから、とんでもないデータがまた出てしまっているということですね。

問題はここのところで、あとはカルシウムがそのような解釈をしていっても、今日は時間がないですから、もう結論は出さないで、皆さんに考えておいていただきたいのは、今、石塚専門委員が言われたような内容で良いのかどうかということが1点。

もう一つは、この2つ目の実験もそうですけれども、20%以上のところで体重増加抑制が認められ云々とあります。我々はこれを有意とみなすかどうかということだと思っております。そこに入ってくると思います。

そこの辺りを考えておいていただきたいと思います。石塚専門委員も三森専門委員と相談して、担当の先生としてのコメントをもう一度整理して、この文章も直していただいて結構ですので、直して出していただきたいと思います。

○石塚専門委員 わかりました。

○福島座長 どうぞ。

○中江専門委員 その話はその話で、9ページの最初のイントロのところで、座長のおっしゃったことはそのとおりだと思うのですが、そうは言っても、この3行目の終わりから4行目にかけてのJECFAの評価を可能な限り考慮したという文章は必要ですか。その前の安全性に関する特段の問題は指摘されていないことを踏まえて調査会として評価した、だけではないでしょうか。わざわざJECFA云々というのはね。

例えば今の話でもJECFAだけではないので、違うソースの情報も入ってきているので、そこは取った方が良いのではないかと思うのです。

○福島座長 私が思ったのは、結局、先ほどJECFAでは3ヶ月云々とありました。そういうことも意識したのですけれども、確かにここは毒性のところだけということから見ると、今、中江専門委員が言われる意見でも十分です。あえてここにJECFAと持ってくる必要はないかもわかりません。

いかがですか。今のようにしましょうか。

○林専門委員 最近、同じような表現を使ったことがありますね。

○福島座長 ありますか。

○蛭田課長補佐 これはステアロイル乳酸ナトリウムと全く同じものになります。

○林専門委員 ここの可能な限りという表現が良いのかどうかはわかりませんが、JECFAの評価を参考にするのであれば、したと書いておけば良いと思います。

○福島座長 あとの毒性で、ステアロイルのときにもみんな同じでできているものですので、そういう意味からすると、前に合わせて書いてみましましょうか。私もふらついています。

○井上専門委員 それも一緒に次回の検討事項で。

○福島座長 わかりました。では、そこも考えておいてください。乳酸鉄のところについては、どうですか。

石塚専門委員、10ページの25行目からの乳酸鉄のところ、先ほど何か言われましたか。

○石塚専門委員 10 ページの 32 行目の乳酸鉄のところに書かれてあるいろいろな毒性があるのですけれども、過酸化脂質だとか褐色色素の沈着だとかそういったものが乳酸によるものではなくて、鉄イオンに起因すると考えられたという一言を追記した方が良いのではないかと思って、そのように修正をしました。

○福島座長 わかりました。褐色色素の沈着というのは鉄イオンだと思います。

そうしましたら、今日はもう時間ですので、ここで審議を打ち切りたいと思います。

中島専門委員、どうぞ。

○中島専門委員 語句の問題なのですけれども、10 ページの上から 5 行目で、GOT という語句があります。論文では GOT なのですけれども、最近ではこれは AST に推奨をされておりますので、AST にするかどうかを決めていただきたい。

○福島座長 今、言っているのは、AST で良いのではないですか。ありがとうございます。ほかはよろしいですか。

そうしましたら、この案件については、継続審議ということにいたします。

そうすると、あとは議事「(3) その他」ですけれども、何かありますか。

○蛭田課長補佐 2 点ございます。

1 点目でございますが、参考資料 2 を御覧になっていただけますでしょうか。

安全係数につきましては、各専門調査会において、先生方に御評価いただいて、付けていただいているところでございます。食品安全委員会の現時点における考え方として、資料としてまとめられましたので、御紹介させていただければと思います。

参考資料 2 の 1 ページ目でございます。現時点においてはこのように清涼飲料水／水道水の関連につきましては、食品安全委員会の専門調査会において考え方がまとめられておりまして、基本的にそれに基づいて設定をされております。

一方、添加物・農薬・動薬・飼料添加物につきましては、国内で特段の取組はなされておらず、国際的な評価も参考に、こちらの「(1) 清涼飲料水／水道水」のところで決められた範囲で係数が定められております。これまでの食品安全委員会による評価の事例といたしましては、基本的にはセーフティーファクターは 100 ということで用いられているケースがほとんどでございます。

2 ページ目「3 今後の方針(案)」でございますけれども、現在、食品安全委員会におきましては、調査事業、研究事業といたしまして、国立医薬品食品衛生研究所の長谷川先生に、動物実験による毒性試験結果からヒトへの外挿過程に用いる不確実係数に関する研究をお願いしているところでございます。

今後でございますけれども、我が国のリスク評価に適した不確実係数についてとりまとめいただく予定でございます。今後、食品安全委員会におきましては、この研究結果を踏まえまして、各調査会における統一した安全係数の考え方を整理して御評価をお願いしたいと考えております。

「なお」以下でございますけれども、現時点における取扱いにつきましては、各専門調査会において、これまでどおり御評価いただき、専門委員の判断に委ねるということでお願いしたいと考えております。

もう一点でございます。第 57 回及び第 58 回の調査会において御審議いただきました 2,3-ジメチルピラジン、2,5-ジメチルピラジン、2,6-ジメチルピラジンにつきましては、審議結果案を 6 月 5 日の食品安全委員会に御報告して、同日より 30 日間の意見の募集を開始しております。

以上でございます。

○福島座長 何かコメントございますか。よろしいですか。

そうしましたら、本日の調査会を終了いたします。次回の予定についてお願いします。

○蛭田課長補佐 次回でございますけれども、7 月 18 日金曜日の午後 2 時からを予定しております。よろしく願いいたします。

○福島座長 以上をもちまして、第 59 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。