

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 111 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 10 月 25 日（木） 14：00～17：04

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 硫酸カリ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) ポリビニルピロリドンに係る食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

(専門委員)

今井田座長、石井専門委員、伊藤専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、
久保田専門委員、高橋専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、
森田専門委員

(食品安全委員会委員)

三森委員、村田委員、山添委員

(事務局)

本郷事務局次長、磯部評価課長、前田評価調整官、高山評価情報分析官、林課長補佐、
中矢係長、伊藤係員、藤田技術参与

5. 配布資料

- | | |
|--------|--|
| 資料 1-1 | 添加物評価書「硫酸カリウム」（案） |
| 資料 1-2 | 追加関連論文「硫酸カリウム」その 2 |
| 資料 2-1 | 添加物評価書「乳酸カリウム」（案） |
| 資料 2-2 | 国際機関等における乳酸及び乳酸塩の評価結果と管理措置（事務局作成資料） |
| 資料 3-1 | 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について（ポリビニルピロリドンの食品健康影響評価に係る補足資料） |
| 資料 3-2 | 添加物評価書「ポリビニルピロリドン」（案） |
| 資料 3-3 | 追加関連論文「ポリビニルピロリドン」 |
| 資料 3-4 | 遺伝毒性発がん物質であることを否定できない不純物を含有する添 |

加物の評価について

資料 4 「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に係る確認書について

参考資料 1 添加物評価書「ステアロイル乳酸ナトリウム」

6. 議事内容

○今井田座長 ちょうど定刻になりましたので、ただ今から第 111 回添加物専門調査会を開催いたします。

先生方には、いつも御多忙中のところを出席いただきまして、まことにありがとうございます。

本日は、11 名の専門委員に御出席いただいております。

なお、石塚専門委員と山田専門委員は御都合により欠席との御連絡をいただいております。

食品安全委員会からも、委員の先生方が御出席でございます。

お手元に第 111 回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますので、ご覧ください。

まず、事務局から、配布資料の確認と「食品安全委員会における調査審議方法等について」、これは平成 15 年 10 月 2 日の食品安全委員会で決定したものでございますが、それに基づきまして必要となります、専門委員の調査審議等への参加に関する事項についての報告を行っていただきます。

○高山評価情報分析官 資料の確認をさせていただく前に、新任の専門委員の先生方を紹介させていただきます。

10 月 1 日付で就任されました石井邦雄専門委員でございます。

同じく高橋智専門委員でございます。

どうぞよろしくお願いいたします。

また、事務局のほうで異動がございましたので、御報告申し上げます。

10 月 1 日付で評価課長が坂本から磯部に代わっております。

○磯部評価課長 磯部でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

先生方の御指導を得て頑張っていきたいと思っております。どうぞよろしくお願いいたします。

○高山評価情報分析官 それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして資料 1-1「添加物評価書「硫酸カリウム」（案）」、資料 1-2「追加関連論文「硫酸カリウム」その 2」、資料 2-1「添加物評価書「乳酸カリウム」（案）」、資料 2-2「国際機関等における乳酸及び乳酸塩のリスク評価結果と管理措置」、資料 3-1「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について（ポリビニルピロリドンの食品健康影響評価に係る補足資料）」、資料 3-2「添加物評価書「ポリビニルピロリドン」（案）」、資料 3-3「追加関連論文（ポリビニルピロリドン）」、資料 3-4「遺伝毒性発がん物質であることを否定できない不純物を含有する

添加物の評価について」、資料 4「「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に係る確認書について」、参考資料 1「添加物評価書「ステアロイル乳酸ナトリウム」。

以上でございます。資料の不足等はありませんでしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

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

なお、本日資料 4 として配布いたしました確認書は、新任の石井専門委員、高橋専門委員より提出いただいたものを専門調査会の資料といたしましたものでございます。

以上でございます。

○今井田座長 提出いただいております確認書等について、相違はございませんね。

（「はい」の声あり。）

ありがとうございます。

新しく専門委員に就任されました石井先生と高橋先生、よろしくお願いします。

磯部評価課長、どうかお手柔らかにお願いいたします。

では、早速ですが、議事（1）に入ります。

硫酸カリウムに係る食品健康影響評価について、審議を始めます。

では、事務局から説明をお願いいたします。

○伊藤係員 添加物係の伊藤でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

本品目、硫酸カリウムの審議について、よろしくお願いいたします。

本品目に関する資料ですが、資料 1-1 の評価書案、資料 1-2 の追加関連論文一覧その 2、過去の審議の資料や追加資料を綴じたファイル、また、硫酸カリウムの添付資料文献及び追加関連論文集のファイル、以上を使用することになりますので、よろしくお願いいたします。

さて、本品目は継続審議品目となっておりますので、審議経緯から改めて説明させていただきますと存じます。

資料 1-1、評価書案をご覧くださいと存じます。

3 ページをご覧ください。これまでの審議の経緯を示してございます。

この品目は、4 月の第 105 回添加物専門調査会において初回の御審議をいただきました。そこでいただいた御指示を評価書案に反映しまして、8 月の第 109 回添加物専門調査会で本品目の審議をいただく予定でしたが、時間の都合上、全くの未審議となりまして、9 月、第 110 回添加物専門調査会において実質第 105 回の専門調査会の続きとして本品目、硫酸カリウムの御審議の再開をお願いし、評価書案の一通りの確認を終えたところです。

そこでいただいた御審議と御指摘の内容を評価書案に反映いたしまして、本日の第 111 回添加物専門調査会で再度の御審議をお願いするところです。

続きまして、第 110 回専門調査会において既に御審議いただき、御指摘のあった部分について、担当の先生方の御指示のもと修正の追記等を行っておりますので、その部分の御説明をさせていただきます。

第 110 回の評価書案から修正のある該当部分につきましては、本日の評価書案では見え消しの形で示させていただいております。

それでは、ページ順に御説明させていただきます。

まず、評価書案の 8 ページをご覧ください。

16 行目が言葉の修正です。

同じく 34 行目からですが、先生の御指示のもと、用語、表現等を修正させていただいております。

44 行目も同様です。

続きまして、9 ページの 2 行目から 4 行目、こちらも先生の御指示のもと修正しております。

同じく 15 行目、20 行目、31 行目、32 行目、36 行目、40 行目、こちらも修正させていただきます。

続きまして、10 ページの 2 行目、9 行目、10 行目、こちらについても、より適切な表現として修正させていただいております。

16 行目からの知見におきましては、前回の御審議の際に表現がわかりづらいという御指摘がございましたので、担当の先生との御相談のもと、よりわかりやすい形になるよう、修正させていただいております。

続きまして、42 行目、用語の修正でございます。

続きまして、11 ページです。9 行目と 10 行目、表現の修正でございます。

続いて 12 ページ、28 行目、36 行目、表現の修正でございます。

同じく 39 行目から 13 ページの 8 行目に係る知見におきましては、「より適切な項目に記載を移したほうが良い」という御指摘がございまして、14 ページの 17 行目、「排泄」の項目に記載を移しております。

戻りまして、13 ページの 10 行目、15 行目、18 行目、22 行目、24 行目について、用語の修正がございます。24 行目後半からは、先生より「文献の中身に代謝に関する考察がある」ということを御指摘いただきまして、追記してございます。

同じく 13 ページの 30 行目からの知見については、削除すべきとの御指摘がございましたので、削除させていただいております。

続きまして、同じく 42 行目と脚注も修正を行っております。

続きまして 14 ページ、5 行目、6 行目、7 行目、11 行目、用語の修正になっております。

続いて 44 行目、こちらも適切な表現ということで修正になっております。

続きまして 15 ページ、2 行目の「(5) 体内動態のまとめ」に関しましては、前回の

御審議の際にまとめがあったほうがといった御指摘がございましたことから、担当の先生との御相談のもと、このように記載させていただいております。

新しい記載ですので、読み上げさせていただきます。

「硫酸イオンはヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質の一つである。経口投与された硫酸イオンは、消化管からの吸収はその一部が吸収される。吸収された場合においても、腎臓からの排泄機構により、血漿中の硫酸イオン濃度の恒常性が維持されている。体内では、軟骨ムコ多糖類の硫酸化、外来異物の硫酸抱合化等に利用されている。

カリウムイオンもヒトの血中、尿中、細胞中及び細胞外液中において広く分布する物質の一つである。経口投与されたカリウムイオンの消化管における吸収は比較的高いが、腎臓の排泄機構によってナトリウムイオンの代わりに排泄され、その恒常性が維持されている。」

以上が体内動態の部分です。

続きまして、遺伝毒性の項の修正に移らせていただきます。

33 行目の脚注 7 番及びその脚注の説明部分につきましては、「硫酸マグネシウム（乾燥）」という表現について前回の専門調査会で御指摘がありましたことから、その言葉の定義について脚注に示したものでございます。

続きまして 16 ページ、同じく 3 行目に脚注をつけてございます。

同じく 16 ページの 26 行目、「姉妹染色分体交換」という表現と「SCE」という表現が混在していることから、この単語について、すべて表記を揃えております。最初の記載のみ「姉妹染色分体交換（SCE）」とさせていただいておりますが、その後はすべて「SCE」と修正してございます。

また、28 行目から 30 行目、34 行目、36 行目、文献を精査した結果、代謝活性化系の存在の有無をより正確に記載してございます。

また、37 行目から新しく追記した部分がございます。

読み上げさせていただきます。

「なお、同報告では塩化カリウムについて CHO を用いた 6 日間のコロニー形成試験（4 時間処理）が実施されており、160 mM 以上の用量でコロニー形成が見られなくなったとされている。」

担当の山田先生から、このように記載するよう御指示をいただいております。

続きまして 44 行目、45 行目、前回調査会で、文献に濃度が記載してあればそれを反映するよう御指示をいただきましたところ、各濃度がわかりましたので、そちらを記載してございます。

続く 17 ページ、1 行目、2 行目も同様でございます。

続きまして 19 行目、CHL を用いたことがわかりましたので、記載してございます。

他は代謝活性化系、SCE 等の記載でございます。

続きまして、急性毒性、反復投与毒性、発がん性の項目ですが、19 ページになります。

8 行目、前回専門調査会で御指摘いただいたところ、文献に記載があることから追記してございます。

また、21 行目から 24 行目、26 行目から 31 行目、前回専門調査会での御指摘を受けて、根拠となる文献とその内容が明示されるよう、また硫酸イオンについての NOAEL を明記するよう、先生の御指示のもと追記させていただいております。

続きまして、20 ページの 23 行目から 28 行目、同様に、御指摘に基づいて担当の先生との御相談のもと、追記してございます。

20 ページの 44 行目、45 行目、本専門調査会の見解ということで追記させていただいております。

続きまして 21 ページ、ラットを用いた 2 年間反復経口投与毒性試験の項目ですが、前回の御指摘で、塩化カリウムについて OECD のデータセットがあるということで確認いたしましたところ、そのデータセットで参照されていたのもこの知見だったということで、4 行目と 35 行目から 37 行目に OECD の件を追記してございます。

また、38 行目からの本専門調査会の見解として、担当の先生の御指示のもと、追記してございます。

続きまして、24 ページです。

24 ページの 4 行目から、発がん性試験について、先生の御指導のもと、改めて専門調査会としての見解を追記してございます。

19 行目から 21 行目も同様でございます。

続きまして生殖発生毒性試験の項ですが、41 行目に、より文献のほうの正確な記載ということで、修正させていただいております。

続いて 25 ページ、専門調査会としてのまとめが 3 行目から 4 行目にございます。

また、15 行目は記載の修正でございます。

22 行目、23 行目は、見解の項目について追記してございます。

続いて 30 行目、33 行目、記載の修正でございます。

40 行目と 41 行目は、専門調査会の見解ということで追記してございます。

続いて 43 行目からの塩化カリウムの発生毒性試験の項目ですが、こちらも前回、御指摘のあった OECD のデータセットを確認したところ、新たな知見があったということで、担当の先生の御指示のもと、その知見について追記してございます。

全く新しい部分ですので、概要を読み上げさせていただきます。

OECD の引用によれば、FDRL は Wistar ラットを用いて塩化カリウム 3.1～310 mg/kg 体重/日を強制経口投与して、妊娠 20 日に胎児を検査する試験を実施しています。その結果、母動物、胎児に異常は見られなかったとされております。本専門調査会として、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 310 mg/kg 体重/日と評価した、とございます。

続いて 11 行目、マウスを用いた発生毒性試験として、同じように、CD-1 マウスを妊

娠 6～15 日に塩化カリウム 2.35～235 mg/kg 体重/日を強制経口投与し、胎児を検査する試験を実施しております。その結果、母動物、胎児に異常は見られなかったとされております。本専門調査会としては、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 235 mg/kg 体重/日と評価した、とございます。

続きまして、前に「(6)」「(7)」としてありました「アレルギー性」「一般薬理試験」ですが、記載がここだけ異なっているという御指摘がございましたので、他の、いわゆる国際汎用添加物の評価書の例に倣い、この項目は削除することとさせていただいております。

続いて 29 行目、ヒトにおける知見です。

こちらで OECD のデータセットを見たところ、ヒトに関する知見がございましたことから、塩化カリウムを被験物質としたヒトにおける知見として 2 つの知見を追記させていただきます。

概要を読み上げさせていただきます。

OECD にも引用されている Barden らの報告によれば、ボランティアの女性 43 例を 2 グループに分け、塩化カリウム 80 mmol/日；85 mg/kg 体重/日相当）又は同量のプラセボを 4 週間経口投与し、その後被験物質を入れ替えてさらに 4 週間経口投与するという試験が実施されております。その結果、明確な有害変化は認められなかったとされております。OECD は、本試験の塩化カリウムの NOAEL を 80 mmol/日と評価してございます。

27 ページに参りまして、同様に、OECD にも引用されている Matlou らの報告によれば、ボランティアの女性 32 例を 2 グループに分けて塩化カリウム（65 mmol/日；69 mg/kg 体重/日相当）又は同量のプラセボを 6 週間経口投与し、その後投与物質を入れ替えてさらに 6 週間経口投与する試験が実施されております。その結果、明確な有害変化は認められなかったとされております。OECD は、本試験における塩化カリウムの NOAEL を 60 mmol/日と評価しております。

続いて 28 ページに移りまして、39 行目からの国際機関における評価の部分ですが、前回の御指摘から、39 行目から次のページの 1 行目にかけて追記してございます。

以上となります。

○今井田座長 評価書に手が加わっておりますので、順番に見ていきたいと思っております。

一番最初は 8 ページになりますか、「安全性に係る知見の概要」の「体内動態」からだと思います。

これは頭金先生が担当ですが、何かコメントございましたらお願いします。

○頭金専門委員 前回の調査会で議論させていただいたところを修正しました。10 ページの 16 行目からの臨床試験に関しましては、先ほど事務局から御説明がありましたように、これはいわゆるクロスオーバー試験ですが、この研究内容が非常にわかりづらいということでしたので、前回の調査後、事務局と相談して修正したということになります。

もう一点、15 ページの 2 行目から 11 行目までに「体内動態のまとめ」ということで、

これにつきましても事務局と私で相談させていただいて、このようにまとめさせていただきました。

1 点追加があるのですが、2 つ目の段落にカリウムイオンについて「腎臓の排泄機構によってナトリウムイオンの代わりに排泄され、その恒常性が維持されている」と当初こういう案を出していたのですが、その後、事務局を通じまして、カリウムイオンとナトリウムイオンの関係について、ナトリウムイオンの排泄を促進するためにカリウムイオンを吸収するという考えもあるというコメントをいただきまして、ナトリウムイオンとカリウムイオンの関係についてはまだ議論の余地があることがわかりました。

そこで、追加でございますが、この部分を「腎臓の排泄機構によって排泄され、その恒常性が維持されている」と修正をお願いしたいと考えております。「ナトリウムイオンの代わりに」という部分を削除してはいかがかという御提案であります。

○今井田座長 まとめの最後のところですね。「ナトリウムイオンの代わりに」を削除してはどうかという御提案でございました。

伊藤先生、副ということで担当してもらっていますが、何か追加はございませんでしょうか。

○伊藤専門委員 非常に細かいことで恐縮ですが、今のまとめの 2 行目「経口投与された硫酸イオンは、消化管からその一部が……」でいいのではないかと思います。

○今井田座長 「消化管から」の後の「の吸収は」を削除ということですね。「消化管からその一部が吸収される」ありがとうございます。

皆さん、いかがでしょうか。今の修正、まとめのところが一番ポイントになるかと思いますが、何か御意見ございますか。

硫酸イオンとカリウムイオンに分けて体内動態ということでまとめていただきました。すっきりしているかなと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり。）

では、体内動態のところは、こういう形で一部修正を加えて採用したいと思います。

続いて毒性に入りまして、まず遺伝毒性です。

今日は山田先生が御欠席ですが、内容は山田先生と事務局で詰めていただいたと聞いております。これは山田先生にも確認してもらって反映しているものということでよろしいですね。

○伊藤係員 そのとおりでございます。

○今井田座長 遺伝毒性に関しまして、先生方、何か御意見ございますか。よろしいですね。

遺伝毒性のまとめとしては 17 ページから 18 ページにありまして、硫酸カリウムには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないというまとめでございます。よろしいですね。

○塚本専門委員 細かいことですが、16 ページの 26 行目、姉妹染色分体交換（SCE）とあって、30 ページの SCE の欄に「姉妹染色分体交換」と書いてありますが、他の欄はち

やんとフルの英語で書いてありますので、「Sister Chromatid Exchange」と記載したほうがわかりやすいのではないかと思います。

○今井田座長 30 ページの略称一覧の中で、SCE のフルスペルアウトする、「Sister Chromatid Exchange」と入れるということによろしいですね。

○塚本専門委員 はい。

○今井田座長 あとは、よろしいですか。

では、遺伝毒性のところはよろしいということにさせていただきます。

続きまして、急性毒性、反復投与毒性に入ります。

幾つか修正点がありまして、これは石塚先生に見ていただいたのですが今日は御欠席ですね。梅村先生が副担当なのですが、コメントいただけると助かります。

○梅村専門委員 毒性のほうは、18 ページの「①」の「a」の実験の記載内容にもとの文献と少し違いがあったので、8 行目、9 行目で訂正させていただきました。

その他は、この調査会としてのコメントについては特に指摘がなかったかと思いますが、そのままの記載になっているかと思います。

もう一つ、一番大きな点は 1 ページの塩化カリウムの 2 年間反復経口投与毒性試験についてですが、NOAEL の評価の基準となった胃炎が前胃に限定されているのか、あるいは腺胃にまで含まれているのかというあたりの記載が明確になっていないということで、この実験自体を評価することは適切でないということを調査会の意見として、38 行目以下、記載させていただきました。

○今井田座長 毒性のところを含めて、特に前回御指摘がありましたが、21 ページに 2 年間の反復経口投与毒性試験の記載がありますが、この論文の取り扱いをどうするかということがありました。まとめとしては 21 ページの 35 行目から、赤でアンダーラインが入っているところのように、結論から言いますと、この NOAEL をとることに関しての評価にこの論文を使うのは適切ではないという判断でございます。

この点につきまして、いかがですか。皆さん了解していただけますでしょうか。

中江先生、いかがでしょうか。

○中江専門委員 これで結構かと思います。

○今井田座長 毒性の先生方、他にはよろしいですか。

「ノー」という意見が出ないのですが、三森先生、前回これに関連して御発言いただいているのですが、胃の所見のこと、それから OECD ではもう少し高い用量での試験の報告を基に評価をしているのではないかと、とのコメントをいただきました。結論から言いますと、結局は同じ試験を採用していたのかと思いますが、ここはこの記載でよろしいでしょうか。

○三森委員 私もこの文章でよいのではないかと思います。

○今井田座長 では、結論はこのとおり、この試験を NOAEL の評価にすることは適切ではない、という結論とさせていただきたいと思います。

その他、よろしいでしょうか。

なければ次に進みます。

今の硫酸イオンのところで、各試験の最後に「NOAEL はこうである」という知見がまとめとして記載してございますが、硫酸イオンとしての NOAEL をどうとるかにに関して言いますと、13 週間の試験で 1.5%として投与した試験、18 ページから 19 ページにかけて。ここでの NOAEL、19 ページの 27 行目から 30 行目ですが、この NOAEL、3.0%で観察された下痢を考慮して 1.5%、換算して 650 mg/kg 体重/日としているのですが、梅村先生、これを NOAEL としてよろしいですね

○梅村専門委員 はい。

○今井田座長 それでは、硫酸イオンとしての NOAEL は、毒性試験の結果からは今、言いましたようなことかと思えます。

続きまして、発がん性のところですね。

梅村先生、コメントをお願いいたします。

○梅村専門委員 発がん性のほうで 1 つ問題になったのは、塩化カリウムに関する幾つかの試験で、特に 2 つ目と 3 つ目の試験について調査会からの意見を記載するという指示でありまして、ラットを用いた 32 週間反復経口投与毒性試験、「b」の試験について、もと論文のデータを当たって検討しました。著者らは単純性過形成が有意に増えて——それは DBN でイニシエーションした後の話ですけども——乳頭状や結節状の、いわゆる前がん病変と考えられているような過形成については増加傾向だったのですが、この結果を弱い発がんプロモーション作用と結論しております。

ただ、私がデータを見させていただいたところ、結局この前がん病変に対する促進効果は有意なものではありませんので、24 ページの 4 行目から、まとめとして「発がんプロモーション作用を有していない」と記載させていただきました。

それに続いて「c. ラットを用いた 30 カ月間反復経口投与試験（再掲）」ですが、この中でも、全体の発がん性はなかったのですが、やはり膀胱に単純性過形成の病変が認められていて、著者ら——先ほどと同じ著者です——は、先ほど來說明した弱い発がんプロモーション作用がこの単純性過形成に影響したのだろうと考察しているのですが、本調査会としてはその前の発がんプロモーション作用も否定したという立場で、19 行目からの 3 行のような書きぶりにさせていただいたということでございます。

○今井田座長 今、説明がございましたように、23 ページの「b」塩化カリウムを用いた試験で、膀胱発がんの 2 段階発がんですね、BBN を用いた膀胱発がんの 2 段階発がんプロモーション作用を検討したが、結論から言いますと、発がんプロモーション作用はないと我々としては判断しようということでございます。

まず、この点いかがですか。御意見ございませんか。

高橋先生、いかがですか。このとおりでよろしいでしょうか。

○高橋専門委員 今、論文を見ているのですが、これは追加の 15 でよろしいのですよね。

○今井田座長 はい。

○高橋専門委員 これを見ると、確かに雄のほうでは単純性過形成だけのようですが、雌の場合は PN 過形成が少し増加しているように見えます。この点は何も考慮しなくてよろしいのですか。

○梅村専門委員 著者らは多分その辺を「弱い発がんプロモーション作用」と表現したのだと思いますが、有意な変化ではないという結論にさせていただいたわけです。

○高橋専門委員 この表ですと有意差がついているように……。あ、これは 4%ですか。

○伊藤係員 ファイルの赤いタグの 15 番になります。

○高橋専門委員 あ、15 番のほうですね。すみません、14 番を見ていました。

○梅村専門委員 そこの 1,735 ページの上の表です。

○今井田座長 テーブル 1 ですね。

○高橋専門委員 失礼しました。隣を見ていました。

○今井田座長 では、よろしいですかね。

○梅村専門委員 この 15 でも、確かに PN 過形成が少しは増えているのですが、有意ではないということで、このような結論にさせていただいたということです。

○今井田座長 よろしいですか。

いわゆるシンプルハイパープレシシアは膀胱の前がん病変と認識されないということになっていると思いますので、それは促進していったとしても、前がん病変として認識されている PN ハイパープレシシア異常のところでは有意に増加していないということのようでございます。発がんプロモーション作用を有していないと判断したという結論になるかと思います。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり。)

○今井田座長 もう一点、「c」の 30 カ月間反復経口投与試験で発がん性を見ているわけですが、これに関しても塩化カリウムに発がん性はないと判断したということでございますが、これについてもよろしいですか。御意見ございましたらお願いします。

では、このような判断ということでここに記載させていただきたいと思います。

それでは、また御意見あったら後で言っていただければと思います。

生殖発生毒性に入ります。

江馬先生、コメントいただけませんか。

○江馬専門委員 主な追記は 26 ページの上のほうですが、これは OECD SIDS の文章を入れたということです。

FDRL (1975) とは何ですか。私の渡した原稿には書いていませんでしたが。

○伊藤係員 すみません、元の文献を確認し、主語として、実施機関の名前を入れたということでございます。

○江馬専門委員 OECD SIDS からですか。

○伊藤係員 はい。

○江馬専門委員 書いてありましたか。

○三森委員 すみません、今日の資料 1-2 の 46 ページ、OECD SIDS の引用文献の 39 番を見てください。FDRL として一番後ろに「Food and Drug Research Laboratories Inc.」と書いてあります。

○江馬専門委員 わかりました。

「OECD SIAR」と書いてありますが、以前は「OECD SIDS」と書いていたと思いますので、前の評価書を調べて合わせておいたほうがいいと思います。

○伊藤係員 確認して、より適切な形ということで御相談させていただきます。

○三森委員 江馬先生、資料 1-2 の 24 ページにある「SIDS Initial Assessment Report」で SIAR、これではないのでしょうか。

○江馬専門委員 SIDS というのは Screening Information Data Set で、その中に SIDS Initial Assessment Profile と SIDS Initial Assessment Report と、SIDS Dossier があります。「SIDS」とすれば全部入るので「SIDS」でいいのではないかと思います。

○三森委員 「SIDS」だけでいいということですね。

○江馬専門委員 はい。

○今井田座長 江馬先生、それぞれの試験のところに NOAEL をどう判断するか入れようということで、例えば 25 ページの 21 行目から 23 行目に入れていただいています、例えば「a. ラットを用いた発生毒性試験」では「妊娠 8 日～14 日まで強制経口投与」とありますから、この 8～14 日間の間だけ投与した試験ですよ。

○江馬専門委員 そうです。

○今井田座長 そして生まれた子供云々というところを見ていって、一応最高用量を NOAEL としているのですが、どうですか、投与している期間が 8 日～14 日というと 6 日間……、7 日間ですか。それだけの期間の投与なのですね。しかも母動物への影響についてはほとんど記載がなくて、生まれてくる子供の云々——発生毒性ですからそうなのですが——影響がなかったということで、NOAEL を最高用量のこれにとるということは、どうですか、添加物のこれを評価する場合において。

○江馬専門委員 ここに生殖発生毒性試験として載っているのは、いわゆる催奇形性試験です。催奇形性試験は、現在、農薬とか添加物では、着床から妊娠末期まで続けて投与することになっていますが、以前は器官形成期投与だけだったのです。今、座長から御指摘があった 8 日～14 日というのは一日二日短いと思います。投与の開始が少し遅いのですが、ほぼ器官形成期はカバーしているだろうと思います。

OECD SIDS に載っている妊娠 6～15 日、これが大体標準的な器官形成期投与の期間だと思います。なので、それほどイレギュラーな実験ではないと思います。

○今井田座長 こういう場合に生殖発生として影響はなかったということで、これを NOAEL としてとることは、いいわけですよ。

○江馬専門委員 催奇形性試験としての NOAEL ということだと思います。

多分、2 世代繁殖試験みたいな生殖能を調べる実験がないということをおっしゃっているのだと思いますが……

○今井田座長 それも含めてですが、長期的な試験だとかそういうものがない状態で NOAEL というものをこのように指定していいのか、ちょっと懸念するのですが。

○江馬専門委員 これはタイトルに書いてありますように、発生毒性試験としての NOAEL ということです。

○今井田座長 なるほど。では先生、これは「発生毒性としての NOAEL を」という表現でもいいですか。

○江馬専門委員 ええ。「生殖発生毒性の NOAEL」ではないのです。

○今井田座長 なるほど。

○江馬専門委員 生殖発生毒性の中の発生毒性の NOAEL という意味です。

○今井田座長 これは最高用量でも毒性というか、なかったということは、「発生毒性はなかった」とい結論でもいいですよ。

○江馬専門委員 ええ。

○今井田座長 いかがですか。

要は、NOAEL として数字を出すことは、後々いろいろと重要な数字になったりしますが、この表現を「発生毒性はなかった」という表現に変えるのはいかがでしょうか。

○江馬専門委員 それでもよろしいと思います。

○今井田座長 かなり強引に誘導しましたけれども……

○江馬専門委員 例えばデータの欠如ということで、後で安全係数を考えるといったこともあり得ると思います。

○今井田座長 では、どういたしましょう。

提案としまして、私は「本調査会としては、本試験で発生毒性は認められなかった」としてもいいかと思うのですが、皆さんいかがですか。その他の方に意見をお聞きしたいのですが。

○江馬専門委員 それでいいと思います。ドースを振ってあるところで全然影響がなかった場合に「NOAEL を……」と表現しているわけです。なので実際にはもっと高いかもわからないし、そこのところは不正確ですので、今井田先生がおっしゃるように「この試験では、発生毒性は見られなかった」というのがより正確かもわかりません。

○今井田座長 では、そのような表記に変えたいと思いますが、よろしいですか。

これは多分「a. ラットを用いた発生毒性試験」の 21 から 23 行目の記載と、「b. マウスを用いた発生毒性試験」の 40 から 42 行目も同じでよろしいですね。同じことだと思うのですが、「本試験物質での発生毒性はなかった」という結論に変えたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり。)

○今井田座長 ありがとうございます。

塩化カリウムのほうはどういたしましょうか。26 ページの 8 行目から 9 行目、19 行目から 20 行目ですが、これはこの記載でよろしいですか。

○江馬専門委員 これも「発生毒性は認められなかった」という表現でいいと思います。

○今井田座長 では、26 ページの 8 行目、9 行目、それから 19 行目、20 行目もそのような記載とさせていただきたいと思います。

○梅村専門委員 そうすると、25 ページの 3 行目と 4 行目ではこの試験は一用量だから NOAEL がとれなかったという文章になっていますが、その後はみんな用量が振られているのに……、ここも直さないで。

○今井田座長 では、25 ページの 3 行目、3 行目の書き方も統一してもらおうということ。事務局、よろしいですか。

○伊藤係員 また御相談の上、適切な形ということで修正させていただければと存じます。

○今井田座長 文面はまた相談して。よろしくお願いします。

生殖発生毒性のところまで、何かコメントございますか。

それでは、ヒトにおける知見に入りまして、森田先生、コメントお願いできますか。

○森田専門委員 これも新たに加えられた部分でありまして、先ほどからお話がある OECD SIDS のデータに引用されているものです。

2 つの介入研究がありまして、いずれも血圧が降下するかどうかを見たような試験でございます。

この結果から、特に adverse effect が見られなかったということで、実は一方は効果も全く見られなかったのですが——ということで、OECD としては本試験における塩化カリウムの NOAEL を 80 mmol/日 (85 mg/kg 体重/日 ; カリウムとして 45 mg/kg 体重/日) と評価しているということになっております。

ただし、あくまで塩化カリウムの NOAEL をこのように評価しているのは全く問題ないと思いますが、カリウム摂取量としましては、日本人の日常のカリウム摂取量よりも少ない程度の量にしかになっておりませんので、これをもって栄養素としてのカリウムの評価として NOAEL や耐容上限量を決めるようなデータにはならないと考えております。

○今井田座長 ヒトにおける知見のところで、何かコメントございませんかでしょうか。

○中江専門委員 OECD の評価を 26 ページの 42~44 行目、あるいは 27 ページの 7~9 行のように書くのは OECD の評価をそのまま書いているので問題ないのですが、調査会としてはどうするのですか。

というのは、これ両方ともワンドーズですよ。ヒトの場合はそれでいいのであればそれでいいですが、そうでなければ、調査会としていかがかというのはまた……。

○今井田座長 森田先生、どういたしましょう。

○森田専門委員 ヒトの場合、栄養素の上限量などの検討はワンドーズで評価することもあります。先ほど申し上げたように、こういった形では NOAEL の評価には使えませ

るので、本調査会としては、本試験の結果は 1 ドーズであり、なおかつ非常に低い摂取量であるので、評価しないという結論でいいかと思います。

○今井田座長 では、これも最後に「本調査会としては」云々という言葉を加えたいと思います。文言に関しては、また森田先生と相談させてください。

○高橋専門委員 もう一つ確認したいのですが、27 ページの 5 行目に血圧低下というのが明確に書かれていても、なおかつ有害事象ではなかったということでしょうか。

○森田専門委員 これはもともと血圧が、特に 2 件目の Matlou らは正常高値血圧の方の低下を目的としてやっておりまして、低下程度は一応有意ですがわずかなものですので、有害事象とは見ておりません。

○今井田座長 よろしいでしょうか。

これは一応、両方とも明確な有害変化は認められなかったということになっていますよね。ただ、カリウムイオンとしてはそんなに高いものではなかったということでしょうか。

○森田専門委員 カリウムの摂取量として、全く多くありませんので。

○今井田座長 わかりました。

ヒトにおける知見のところで、他にコメントございますか。よろしいでしょうか。

では、ここまでは確認できたということにさせていただいて……

○中江専門委員 私、ちょっと混乱しているので確認していただきたいのですが、先ほどの生殖発生毒性のところ、戻って申しわけありませんが、25 ページの 3～4 行目の評価文言はそのままよろしいのですか。

○今井田座長 いえ、これも変えるということです。

○中江専門委員 どう変えるのですか。

○今井田座長 どうしたらいいですかね。要するに、本試験に関しての発生毒性は認められなかったという……

○中江専門委員 NOAEL という表現は、全く書かないということですか。

○今井田座長 はい。

その他、よろしいですか。戻っていただいても結構ですが。

○伊藤係員 森田先生すみません、ヒトの試験 2 法ですが、こちらはカリウム摂取量とすると、50 を掛けると大体 1,800 から 2,000 ぐらいになって普通の摂取量かと思いますが、普通の食事に加えて増加したカリウムと考えると、多いといったお話は。

○森田専門委員 ただ、両試験とも、いわゆる食事からの摂取量はきっちり調べておりませんで、特に最初の試験は、もともとカリウム摂取が足りないと考えられるような人たちをターゲットにしてやっておりますので、いわゆる過剰症を生むような試験とは考えられないと評価しました。

○今井田座長 先生、カリウムというのは普通の食事からたくさん摂っているわけですね。その摂っていると思われる量と同じくらいの量をさらにプラスして投与したような実験だ

とした場合、それはそれなりの量のカリウムを摂取しているとはとれませんか。

○森田専門委員 食事摂取基準のほうの判断であれば、一般の食事からの摂取では、現在のところ有害事象はみられていないということで、耐容上限量を定めていません。実際問題として、これも後から出てきますが、高血圧予防のためには 3,500 mg 程度以上を目指そうということになっております。この試験では、3,500 mg を 10 倍するような摂取量をとるといった形での試験ではないので、これを NOAEL としてしまうと、それに安全係数を最低……、最低といいましても栄養成分ですから 3 とか 5 の場合も考えられますが、一般的な 10 分の 1 となりますと実際の摂取量とか摂取を目指すとしてされている目標よりも下回ってまいりますので、この実験からは NOAEL を設定できないという形になります。

○今井田座長 わかりました。NOAEL の設定云々にこれが使えないというのは理解できると思いますし、それでいいと思うのですが、ある程度の用量を負荷した状態においても有害性の変化はなかったという結論に関しては、一応よろしいですね。

○森田専門委員 結構だと思います。

○梅村専門委員 何かこだわってしまって申しわけありませんが、25 ページの生殖発生毒性のところ、この発生毒性試験自体は、今、江馬先生がおっしゃったように発生毒性試験としては成立しているわけですよ。そうすると、例えば「本試験の発生毒性に対する NOAEL は……」という記載ではだめなのでしょうか。

○今井田座長 いや、それでも……

○梅村専門委員 そうすると最初の実験、このページの 3 行目と 4 行目の記載は一用量なので NOAEL がとれないという形で、その他の毒性試験と書きぶりは一致するのかなと思うのですが。

○今井田座長 いかがでしょうかね。特にこだわるつもりはありませんので。当然ですが、あくまでも「発生毒性としての NOAEL」云々という表現でもよろしいかとは思いますが、ちょっと私が懸念したのは、NOAEL としてこの数字が出てくると、全体をバツと見渡したときの NOAEL が、この数字が出てくるので、その点は大丈夫かなと思ったのですが、いかがですか。

○中江専門委員 さっき私が言ったのは、まさに今、梅村先生がおっしゃったことと同じことを考えたので確認したのですが、基本的にどちらかというと私は梅村先生の意見に賛成です。

確かに、他のものと NOAEL を並べたときにという座長の懸念はわかりますが、他の調査会等を考えても、普通、並べてどの試験の値を全体の NOAEL に決めましょうといった場合に、例えば「数字だけから言うところの試験の値を取るべきだが、これこれの理由で、それを取る事が望ましくない」と述べて、別の試験の値を取ると決めていると思うので、今回の場合についてもそのようにすれば御懸念には及ばないかと思います。

○今井田座長 先生がおっしゃるとおりだと思います。

そうしたら、25 ページの 21 行目、40 行目等、発生毒性はなかったとしましたが、今ある文章を生かして、ただ、NOAEL の前に「発生毒性としての」という文言を追加していただく。それでよろしいですね。江馬先生、よろしいでしょうか。

○江馬専門委員 私はどちらでもよろしいと思います。

○三森委員 25 ページのグルコン酸カリウムに関しては相当の用量を投与しているので、これを NOAEL と言ってもよいと思うのですが、26 ページの OECD SIDS については、一番上でも 310 mg ぐらいが最高用量であって、ここでは発生毒性の異常がないということで NOAEL なのですが、NOAEL はもっとずっと上だと思うのです。ですから、書きぶりをかなり考えないとこれがひとり歩きする可能性があると思います。その表現は気をつけられた方がよいと思います。

○今井田座長 これは最高用量云々なので、本来であれば NOAEL は「〇〇以上」なのですよね。当然ながら。

○梅村専門委員 その辺をカバーするために「最高用量である」という言葉がついているのだと思います。

○今井田座長 わかりました。

では、どういたしましょうか。25 ページのグルコン酸カリウムの 21 行目、40 行目は「発生毒性としての NOAEL を」とする。そして 26 ページ、塩化カリウムの表現はどうしたらよろしいですか。

○江馬専門委員 今、梅村先生がおっしゃったように、後で「最高用量である」ということが書いてあるので、これも同じでいいと思います。

○中江専門委員 そうではなくて、それは 25 ページも同じなので。

要は、26 ページも 25 ページも問題点はともかくとして、評価としては同じにせざるを得ない。同じにしないのであれば「これこれの理由でしない」と書かないと、それは恣意的になる。ですから基本的な文章は、先ほどからおっしゃっているようにどれも「発生毒性に関する NOAEL は、最高用量であるコレコレである」とせざるを得ないと思います。ただ、先ほど申し上げたように、最初に NOAEL を並べて決めるときに、例えば 26 ページのものがとられてしまうようであれば、これは「コレコレの理由でこれを全体の NOAEL とするわけにはいかない」と。これは今までの案件において、この調査会でも他の調査会——私が関係したのは 1 つだけですが、そういう調査会でもやっておられることなので、それを普通に踏襲すればいいのかと思います。

○今井田座長 わかりました。

これだけに余り時間をとれないので、全部統一して、NOAEL の前に「発生毒性としての」という言葉を追加していただくということでおさめたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり。)

○今井田座長 ありがとうございます。

だから、最後に評価するときにはそれを考慮するということですね。

では、ヒトにおける知見も終了とさせていただいて、一日摂取量のところですが、ここは特に変更はありませんね。

ただ、先ほどのヒトにおける知見ということがあって、もう一度これは確認なのですが、27 ページの 38 行目以降、我が国における摂取量のことが書いてあります。28 ページの 3 行目ぐらいにカリウムの摂取量が書いてありまして、「国民全体では 2,200 mg/人/日」とあります。それから 28 ページの 9 行目から 10 行目に、これは「日本人の食事摂取基準」からですか、「18 歳以上の男女におけるカリウム摂取の目標値が 2,700～3,000 mg/人/日」という数字が出ています。普段、我々が普通にとっているカリウムの量としてこういう数字があることを確認させていただきます。

それから、国際機関における評価に関しましては一部修正が加わっておりますが、久保田先生、お願いします。

○久保田専門委員 これにつきましては前回、その前に認められていたものをわざわざ消したのですが、復活させたということで一部表現を変えたものですので、このままで、よろしくをお願いします。

○今井田座長 ありがとうございます。

一応これで全体を見てきましたが、全体を通して何か御意見ございますか。

もう一点数字の確認をしておきたかったのですが、28 ページ、先ほどのカリウム等の摂取量で、24 行目から 27 行目に「仮に、添加物「塩化カリウム」の使用量の半量が、添加物「硫酸カリウム」により代替されるとすると」云々とあって、「（カリウムイオンとして 33.4 mg/人/日相当、硫酸イオンとして 41.0 mg/人/日相当）となる」とあります。ですので、先ほど言いましたが、食事中から普通にとっている量が 2,200 とか 3,00 とかいう数字に対しまして、添加物としてのカリウムイオン 33 mg という数字が加わるだけといえますか、相対的に見てみると非常に低い値だと言えるかと思います。

ここまで来ましたが、全般を通して何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。追加等なければ、一応これで評価書を全部見てまいりました。ここまで来ましたので取りまとめたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり。）

○今井田座長 ありがとうございます。

では、取りまとめということでどのように評価していくかということですが、通常の添加物の評価、最終的な食品健康影響評価に則りまして、まず、ADI を設定することができかどうかというところから始めたいと思います。

まず遺伝毒性試験に関して言いますと、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないという結論が出ておりますので、ADI を設定することができるということにしたいのですが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり。）

○今井田座長　ありがとうございます。

では一応設定できるということで、次に、ADI の値を特定する必要があるかという点でございます。先ほどから NOAEL の対応をどうするかといった議論がいろいろ出ております。

硫酸イオンに関しましては、先ほど 13 週間の試験の値で 1.5%投与群であったということなので、硫酸イオンとしては 650 mg/kg 体重/日という値があると思います。

問題は、カリウムイオンの NOAEL をどうするかということですね。カリウムイオンは他のところでもいろいろ出ておりますし、先ほどから何回も出ておりますが我々が日常的にとっているものですし、我々の体内とか細胞内にいっぱいあるものでございますし、そういうものをどうするかという点なのですが、いかがですか。御意見ございますか。カリウムイオンに関して ADI の値を設定する必要があるかという点に関して、御意見があればお願いします。

ないようですので、カリウムイオンに関しては、今までの長い食経験もいろいろございますし、先ほどちょっと議論になりましたが、ヒトにおいての試験ですね、カリウムイオンとしてはそんなに高いものではなかったのかもしれませんが、一応負荷した状態で有害影響は出ていなかったということ、そして、先ほど数字のところを確認しましたが、カリウムイオンに関して、添加物としてこれをとった場合も 33 mg ぐらいが追加されるだけ。そうすると、これは一日摂取量が 2,200 mg ぐらいでしたね。それで計算しますと $33 \div 2,200$ ということで、約 1.5%の増加にすぎないということがございます。

そのようなことを総合的に考えますと、少なくとも添加物として適切に使用されるのであれば ADI の値を特定する必要はないのではないかとということになるかと思いますが、いかがですか。

○三森委員　26 ページの OECD SIDS で、発生毒性試験がありますね。この NOAEL は最高用量である 310 mg/kg 体重/日であり、これは塩化カリウムとしてですね。

○今井田座長　そうですね。

○三森委員　これがカリウムの値になると何 mg/kg 体重/日になるのですか。

○今井田座長　事務局でわかりますか。

○伊藤係員　16 分の 9 ぐらいですので、おおむね半分でございます。

○三森委員　そうすると、カリウムとしては 150 mg/kg 体重/日ですか。

○伊藤係員　170～180 mg/kg 体重/日ぐらいかと思われます。

○三森委員　かなりの量ですね。一日摂取目標量が……、28 ページの 10 行目ですね。目標量は 2,700～3,000 mg/人/日ですから、50 kg 換算でキログラムにすると、3,000 mg/人/日でも 60 mg になりますね。

○今井田座長　キログラム単位で言うと、そうですね。

○三森委員　そうすると、それに比べても発生毒性 150 mg/kg 体重/日というのはかなり高いところまでほとんど毒性は出ていないということですね。そういう理解でいけば、カ

リウムでは大きな問題はほとんどないということになりますね。

そうすると、26 ページのヒトにおける知見のところで、一用量しかありませんが、カリウム 45 mg/kg 体重/日で異常がないというのはとても大事ということになりますか。

○今井田座長 どうでしょうか。これはあくまでも 45 mg/kg 体重/日がプラスされた、オンされたということですよね。それを考えると、今の三森先生がおっしゃったことも踏まえていかがですか、森田先生。

○森田専門委員 OECD のデータを見ますと、一応ヒトの事故の死亡例も載っていています、オーラルは 1 件だけなのですが、2 カ月の乳児に塩化カリウムで 1.5 g で体重キログラム当たり 938 mg の塩化カリウムなので、今の 16 分の 9 で言うと、500 mg/kg 体重/日程度になります。これは LDL のゼロとなると思いますが、これがオーラルとしては 1 例だけの死亡例なのですね。ただ、乳児ですし、この値からは設定していないのですが、先ほども申し上げましたように、45 mg/kg 体重/日というのは 60 kg だとするとプラスで 2,700 mg/人/日の追加となりますので、添加物としてのカリウムをそこで設定するべきかということは、これは本調査会の判断になると思います。

ただ、基本的には、特にヒトですので、ヒトのこのようなデータで NOAEL と言い切るのは、私は難しいと考えております。

○今井田座長 その他、いかがですか。

三森先生、今の森田先生の話を読まえると、結局どうですかね。ADI として値をとるかどうかにして先生はいかがですか。

○三森委員 限られたデータしかありませんが、もともと生体にあるものですから、その用量を下回るぐらいのところ動物実験で毒性が出ているなら話が違うと思いますが、ほとんど出ていませんので、その辺のことを総合的に解釈されるということではないかと思います。専門調査会で御検討いただけたらと思います。

○今井田座長 他に御意見ございませんか。

私の意見としては、あえて ADI の値を特定する必要はないのではないかと考えているのですが、先生方の御意見をお聞きしたいと思います。

梅村先生、いかがですか。

○梅村専門委員 私も ADI の設定は必要ないと思います。ただ、ちょっと確認したいのは、ヒトにおける知見は評価をしないというか、調査会としてはという……、先ほどのような文言になるとおっしゃいましたか。使わないと……。NOAEL を使わないということですか。

○今井田座長 はい、NOAEL としてはとらない。よろしいでしょうか。

それでは、この専門調査会の結論として、硫酸カリウムが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられる、添加物「硫酸カリウム」については ADI を特定する必要はないという結論にしたいと思います。よろしいでしょうか。

○中江専門委員 カリウムのことはずっと議論いたしましたが、硫酸はいかがですか。

○今井田座長 失礼しました。硫酸イオンに関してはいかがでしょうか。

カリウムに関しては先ほどのような考え方でいきたいと思いますが、これは硫酸カリウムの評価でございますので、硫酸イオンに関してももちろん議論しなければなりません。

先ほどちょっと言いましたが、一応ラット 13 週間の反復投与毒性試験での下痢というところで、NOAEL として 1.5%という値が取れています。これは硫酸イオンとしては 650 mg/kg 体重/日になりますが、ヒトに換算しますと体重 50 kg 換算で 32,500 mg/人/日という非常に高い値が出ます。ですので、硫酸イオンを含めても特定しなくてもいいのではないかと思います。いかがですか。

ありがとうございます。

では、もう一度確認いたしますが、先ほど申し上げたとおり、硫酸カリウムが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられて、添加物「硫酸カリウム」については ADI を特定する必要はないという結論にしたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり。)

○今井田座長 ありがとうございます。

ここまでの議論で最後のところ、食品健康影響評価のことになるわけですが、今までの評価をもとに案を作成しておりますので、事務局で配布してもらえますか。

(資料配布)

○今井田座長 今、配っていただいているのはあくまでも案でございます。前回までの審議から私が想定してつくったものです。ですので、今日の審議が反映されていないので、少し修正しなければいけないところが出てまいりますが、こういう評価の案を考えておりました。

では、事務局から説明してもらえますか。

○伊藤係員 それでは、まとめの「食品健康影響評価」の文案ということで、全文を読み上げさせていただきますので、御確認いただければと思います。

お配りした資料の 2 行目からです。

硫酸カリウムを被験物質とした十分な試験成績を入手することはできなかった。しかしながら、強酸と強塩基との塩である硫酸カリウムは、添加物としての使用時においてはその他の硫酸塩類、カリウム塩類と同様に胃液中で硫酸イオンとカリウムイオンに解離すると推定されることから、本専門調査会としては、本評価対象品目の安全性評価において、硫酸塩類及びカリウム塩類を被験物質とした試験成績全般を用いて総合的に検討を行うことは可能であると判断した。

本専門調査会としては、硫酸塩類及びカリウム塩類で構成される物質の安全性試験成績を評価した結果、添加物「硫酸カリウム」については、遺伝毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はないと判断した。

硫酸アンモニウムを被験物質としたラットの 13 週間反復経口投与試験の結果、雄の

3.0%投与群で見られた下痢を投与に起因する毒性と考え、硫酸アンモニウムの反復投与毒性に係る NOAEL を 1.5%（硫酸イオンとして 650 mg/kg 体重/日）と評価したが、本品目からの硫酸イオンの推定一日摂取量が 41.0 mg/人/日と低いことを考慮し、添加物として適切に使用される場合、本品目に由来する硫酸イオンは安全性に懸念がないと判断した。

入手したカリウム塩を被験物質とした毒性試験成績からは、NOAEL を評価できる知見はないと判断したが、カリウムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質であること、多くのカリウム塩が既に添加物として指定され、長い食経験があること、ヒトに塩化カリウムを投与した試験において特段の有害影響が認められなかったこと及び栄養素として摂取すべき目標量（18 歳以上の男女で 2,700～3,000 mg/人/日）が定められていること、本品目が添加物として認められた場合の推定一日摂取量（カリウムとして 33.4 mg）は、現在のカリウムの一日摂取量（2,200 mg）の約 1.5%と非常に少ない量であることから総合的に評価し、添加物として適切に使用される場合、本品目に由来するカリウムイオンは安全性に懸念がないと判断した。

以上から、本専門調査会としては、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、本品目の ADI を特定する必要はないと評価した。

以上でございます。

○今井田座長 少し修正しなければいけないところが出てきていると思いますが、結論としては一番最後のところで、「ADI を特定する必要はないと評価した」ということになしたいと思います。

硫酸イオンとしての結論、それからカリウムイオンとしての結論がそれぞれございます。カリウムイオンのところでは、例えば 23 行目以降ですか、「ヒトに塩化カリウムを投与した試験において特段の有害影響が認められなかったこと」とありますが、これをこのままここに入れていいかわかりませんので後でコメントをいただきたいと思いますが、そういうことがございます。

その他、直したほうがいい点がございましたら意見をお願いしたいのですが。

○江馬専門委員 文言ですが、11 行目の「生殖」を削除してください。

○今井田座長 失礼しました。

森田先生、ヒト云々の話は削除したほうがよろしいでしょうか。

○森田専門委員 実際に試験において特段の有害影響が認められなかったというのは事実ですので、このままで結構だと思います。

○中江専門委員 16 行目と 25 行目の「本品目」というのは、硫酸カリウムのことをおっしゃっていると思いますが、殊に 16 行目のほうは文章として、ここにいきなり「本品目」と出てきたら、これが硫酸カリウムだとは思わないです。だから私、初めに読んで何を言っているのだろうと思いました。硫酸アンモニウムから何で 41 mg/人/日が出てきてどうのこうのなのかが理解できなかったのですね。よく考えれば「なるほど、これは硫酸

カリウムのことを言っているのだな」とわかりましたが。考えないとわからないような文章はよくないです。

○今井田座長 例えば……

○中江専門委員 「硫酸カリウム」と書けばいいのです。

○今井田座長 17 行目に「添加物として適切に使用される場合」とあるのですが、その「添加物」の後に「添加物「硫酸カリウム」……」あ、違うな。何かこの辺に「硫酸カリウム」という言葉を入れればいいわけですね。

○中江専門委員 いや、例えば 16 行目や 25 行目にいきなり「本品目」が出てきたらわからないと言っているのです。

○今井田座長 「本品目」を「硫酸カリウム」に変えればいいのですね。

○中江専門委員 そうです。

○今井田座長 その他、いかがですか。

では、もしまだ文言に関してあれば、後からでも結構ですので連絡していただければと思います。

あと文言の細かい修正等は座長に一任いただけますか。

(「はい」と声あり。)

○今井田座長 では、結論としてこのような形で、あと細かいところは座長に一任いただいて、事務局と進めたいと思います。

○高山評価情報分析官 1 点だけ確認させていただきたいのですが、大分議論になりました 25 ページから 26 ページの発生毒性試験の最後の表現として「これについての NOAEL は最高用量であるコレと評価をした」という表現になったかと思いますが、最終的にとらないということです、どこかで触れておかなければいけないのではないかなというお話があったかと思いますが、それも先生と相談の上、こちらに盛り込むか、どこかに書く形のほうがよろしいでしょうか。

○今井田座長 どういたしましょう。もし盛り込むとしたら、どこがいいのですかね。最後の評価のまとめのどこかに入れますか。

○中江専門委員 多分、今、おっしゃっているのは私が言ったことだと思いますが、私が言ったのは一般論として、NOAEL から ADI を設定したりするときに、例えば「この NOAEL はとらない、これをとる」というのはおかしいから、そういう場合、今までは「コレコレの理由でとらない」と書きましたよと言ったまでであって、今回の場合は ADI をとらないので、要らないです。

○高山評価情報分析官 すみません、ありがとうございました。

○今井田座長 確認いただきました。ありがとうございます。

その他、よろしいですか。

では、この案は座長に一任いただきましたので、もし先生方でお気づきの点等ございましたら私にでも事務局にでも御連絡いただきたいと思います。よろしくお願いします。

それでは、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。

○伊藤係員 御審議ありがとうございました。

先生方には評価書案ができ次第、その御確認をお願いし、座長に報告させていただきまして、取りまとめをお願いいたします。

取りまとめいただいた評価書案につきましては、本専門調査会の審議結果として委員会に御報告させていただき、了とされましたらホームページ等を通じてパブリックコメント募集とさせていただく予定です。

いただいた御意見等の対応については、座長と相談させていただきたいと存じます。

○今井田座長 では、無事議事（１）を終了とさせていただきます。

次に、議事（２）に入ります。今度は乳酸カリウムでございます。

事務局から説明をお願いします。

○伊藤係員 引き続きどうぞよろしくお願いいたします。

本品目「乳酸カリウム」の審議についてでございます。使用する資料を御説明させていただきます。

資料 2-1 の評価書案、資料 2-2 の事務局作成資料、過去の審議の資料や追加資料を綴じてあるファイル、また、乳酸カリウムの当初からの添付文献のファイル、補足文献のファイル、以上を使用することとなりますので、よろしくお願い申し上げます。

さて、本品目は継続審議品目となっておりますので、その経緯をまた御説明させていただきます。

資料 2-1、評価書案をご覧いただきたいと思います。

3 ページをご覧ください。これまでの審議の経緯がございます。

この品目は 5 年前、2008 年の添加物専門調査会で 2 回御審議いただき、補足資料の依頼、本年資料の接受を経まして先々月 8 月の第 109 回で審議を御再開いただき、先月 9 月の第 110 回添加物専門調査会で引き続き御審議いただき、一通りの確認を終えたところかと存じます。

そこでいただいた御審議と御指摘の内容を評価書案に反映し、本日の第 111 回添加物専門調査会で再度の御審議をお願いすることとなったところです。

続きまして、これまでに御審議いただき御指摘のあった部分について、担当の先生の御指示のもと修正と追記を行っておりますので、その御説明をさせていただきます。

第 110 回、前回の評価書案から修正がある部分につきましては、見え消しとさせていただいております。

では、ページ順に御説明させていただきます。

まず体内動態の項、11 ページになります。

22 行目から、文献を確認したところ乳酸の異性体の特定ができましたので、項目を 12 ページの③DL-乳酸と移ただけでございます。

続いて 12 ページの 12 行目、「尿中排泄速度」を「尿中排泄量」と修正させていただきます。

いております。

続きまして急性毒性の項、17 ページの 19 行目から 33 行目の 3 つの記載につきまして、前回の御審議での御指摘のもと、より適切な形に修正させていただいております。

続きまして、反復投与毒性の項です。

18 ページの 20 行目は、「5.0%」の後に具体的な数字を挙げたほうがよいという御指示がありましたので、記載してございます。

続いて 21 ページ、ヒトにおける知見の項でございます。

1 行目から乳酸の D・L について、一つ一つの項目について D・L を記載するという御指摘が前回ございましたことから、文献を確認いたしまして記載してございます。

14 行目も同様でございます。

また、26 行目から 35 行目の知見につきましては、どういった試験をしているかわかりづらいという御指摘がありましたので、担当の先生の御確認のもと、記載を変更させていただいております。

続いて 22 ページです。

24 行目からの L-乳酸添加調整粉乳を投与した試験について、元文献をより詳しく記載してございます。特に 27 行目から、代謝性アシドーシスがみられた試験について FASEB の見解を追記させていただいております。

33 行目と 36 行目は、DL-乳酸というのが文献から確認できましたので、書いてございます。

続いて 23 ページの 26 行目、27 行目、24 ページの 15 行目からの表につきましては、より適切な記載ということでございます。

修正に関しましては、以上です。

○今井田座長 今回余り修正はないようですが、一応確認していきたいと思います。

一番最初は、代謝のところの一部修正がありますが、体内動態のところ。これは伊藤先生に見ていただいておりますが、何かコメントをお願いします。

○伊藤専門委員 このとおりで、特に問題ないと思います。

○今井田座長 次に毒性のところ、17 ページの急性毒性のところは石塚先生が担当ですが、今日は御欠席です。中江先生に副担当をお願いしてあると思いますので、コメントをお願いします。

○中江専門委員 このとおりです。

○今井田座長 あとはヒトにおける知見で一部修正がありますが、森田先生、コメントをお願いできますか。

○森田専門委員 これで結構だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。非常にすんなりと来ましたが、一応これで評価書として全文見たこととなりますが、全体を通して何か御意見ございますか。

○中江専門委員 御意見ではなく、さっきの硫酸カリウムと一緒にですが、前回「カリウム

入れますか」という話がありましたから。

○今井田座長 いずれその点に関しましては、先ほどの硫酸カリウムでは、カリウムイオンに関して細かく書いて議論しました。今回は乳酸カリウムで、カリウムについてのことが入っていないわけですが、提案としましては、カリウムイオンに関しては先ほどの硫酸カリウムのほうで詳しく議論しておりますし、評価書にも反映させていますので、どこかに——どこがいいかというところとあれですが、どこかに一言「カリウムイオンに関しては、硫酸カリウムの評価書で詳しく評価している」という文言を加えてはどうかと思うのですが、いかがでしょうか。

加える場所ですが、9 ページに「安全性に係る知見の概要」とございます。ここで、乳酸カリウムのうちカリウムイオンに関しては、硫酸カリウムのほうで評価を行っているという趣旨の文言を書いておいてはいかがかと思うのですが、いかがでしょうか。

○中江専門委員 ちょっと……、どう言ったらいいですかね、2 つの立場からちょっと疑問があるのでお答えいただきたい。

1 つの立場は、これは事務局に伺うべきなのでは、そういうやり方でいいのかという話ですね。今までとの整合性の問題。というのは、硫酸カリウムと同時進行ということは、例えばこれがこのまま今日なり何なりにフィックスした場合も同時進行で行きますよね。だから、硫酸カリウムの評価書は、現在はまだない状態ですよね。ないものを引くというのはパブリックコメントに対してありますということ。それから、今までの～カリウムあるいはカリウムの評価書があるのかどうか、私、知りませんが、そういうものの整合性の面から、要は制度上の問題として、そういうやり方はいいのですかというのが1つ。

もう一つは、たまたま我々は硫酸カリウムを先にやったから「さっきやりましたから」という話になっていますが、現実にはこれは別々の品目として諮問されているわけで、硫酸カリウムのほうは体内動態のところ、硫酸とカリウムに分かれるからそれぞれにやりましたということを書いて、それぞれ書いている。乳酸カリウムも、体内動態のところ、乳酸イオンとカリウムイオンに分かれますと書いてあるのに、こっちは乳酸だけしかやらず「カリウムは硫酸カリウムを見ろ」あるいはさっきの話で、硫酸イオンを見ていいのかわからないが他のものを見ろと書く、それはいかがなものかと思いますが。

○今井田座長 まず、私からいいですか。後で事務局から補足してもらった方がいいと思いますが。

これは先生が言われるように、確かに現時点では硫酸カリウムをフィックスしていないので、これはたまたま同時に進行しているということもありますが、もし硫酸カリウムのほうが先にフィックスされているのであればここでこう書いて、そちらの評価書を参照してもらおう。「評価書を参照してもらえば「カリウムの評価についてはこう評価しました」と詳しく出ているから、それを見てくださいね」と言えると思うのですね。

ただ、先生が言われるように時間的にちょっと空白の期間があるので、その点をどう扱

ったらいいのか確かに難しいところだと思いますが、事務局のほうから御意見を。

○前田評価調整官 類似の事例として、遺伝子組換え食品と遺伝子組換えの餌の評価がございますが、あちらの事例でいくと、遺伝子組換えの食品についての評価結果がまとまって、リスク管理機関に通知して、その次の週に遺伝子組換えの餌の評価書について食品安全委員会で議論していただいて、そちらはパブリックコメントなしで通知するというケースがあります。そのときは、餌の評価書の中に「食品については何月何日に評価結果を通知している」という形で明記しているという事例はございます。

それは遺伝子組換えの食品と餌の関係が硫酸カリウム、乳酸カリウムと同じように使えるかというところは、また御議論あるかとは思いますが、一応そういうふうに行っている事例はございます。

○中江専門委員 これまでに～カリウムという添加物の評価書はなかったのですか。

○今井田座長 ありますよね。多分……

○中江専門委員 あるとすれば、それにおいてはカリウムの評価はしたのか。そして、そのカリウムの評価と先ほどの硫酸カリウムで行ったカリウムの評価には相当程度の違いがありますか。

そこを確かめないと、先ほど私がどうしたらいいと思っているか言いませんでしたが、私はごく単純に、さっきの硫酸カリウムでやったカリウムの部分をここに入れればいいのかと思うのですよ。そうすればどうであろうが関係なくなるし、そんな大したことではないのでね。

ただ、引用するのであれば、今、私がお聞きしたことがクリアされなければ「では、なぜ硫酸カリウムは書いたの」という話になってしまうので。要はそういうシステミカルな問題をきっちりしておかないとまずいと思うので、それをお聞きしています。

○今井田座長 まず、過去にカリウムイオン絡みで添加物として評価した事例について、説明してもらえませんか。

○伊藤係員 以前、食品安全委員会において審議されているカリウム塩については、アステルファムカリウム、ピロ亜硫酸カリウム、アルギン酸カリウムです。この 3 つがございますが、その際には、カリウムに関する議論はなされないままで来ておりますし、評価書にもカリウムに関する評価は特に書いてございません。

○中江専門委員 ということは、カリウムに関する評価は硫酸カリウムで初めてやったと考えていいですか。

○伊藤係員 おっしゃるとおりかと存じます。

○今井田座長 さあ、どうでしょう。中江先生が言われるように、ここにカリウムの話をボコッと入れてもいいと思いますが、完全に同じことの繰り返しになると思うのですね、もし入れるとしたら。

そうするか、あるいは硫酸カリウムの評価なり硫酸カリウムのパブコメを先にフィックスしておいて、時間差でこちらを後から出すという方法もあるかなと。ちょっと苦し紛れ

ですが、そういうのもどうかなと思います、どういたしましょうか。

○磯部評価課長 今の中江先生のコメントに関して、事務局内で相談させていただきました。

どちらかというと我々のテクニカルな問題に近くて、先生方の頭を悩ます話ではないと思っているのですが、どこにどう入れ込むか、ちょっと大部にもなっていますので、事務局的には、中身はよく見ていただいておりますので、カリウムの部分についてはできれば引用する形にさせていただければと思ってございます。

中江先生の御心配については、審議が最終的にどうなるかにもよりますが、例えばもし今日乳酸カリウムの議論が終わるのであれば、現時点では、引用についてはとりあえず案のものを引いた形で書かせていただいて、最終的に硫酸カリウムの決着がつけば、その瞬間にその引用が成り立つという形は技術的にはできると考えてございます。

現実には、引用そのものは、確かにフィックスしたものでなければできないのはおっしゃるとおりですが、それまでの間は案での引用案にしておいて、こちらが決まった瞬間にこれも決まるという形で、そのときにはフィックスする。多分同日の形になるのかもしれませんが、技術的には、そういう形は可能であろうと考えてございます。

○今井田座長 では、今日のところは多分、大きな問題ではなくて、このとおりを全部入れるか、あるいは案として引用するかという問題だけだと思うので、その点は事務的にも考えていただくことにしたいと思いますが、とりあえずそれでよろしいですか。保留といった形ですが。

いずれにしろ、カリウムの問題についても乳酸カリウムの評価書の中に一応入れて、引用する形にしろ全文を入れる形にしろ入れて、カリウムに関しては先ほどの審議と同じような結論でいけると思うのですね。

○梅村専門委員 今回の評価で、同時進行だった硫酸カリウムをカリウムの評価で済ませることについては異論はありません。ただ、中江先生が御指摘のとおり、これはたまたま同時進行だったので、恐らく今後、この種のもののカリウムの部分は以前の評価をそのまま使う形になるので、その際には、やはりその評価が終わってから次の評価に移る間に新しい知見が出ていないといった文言を入れて、調査会としては以前のカリウムの評価書をそのまま踏襲するような形にしていっていただく方がいいのではないかと思います。

○今井田座長 おっしゃるとおりだと思います。新しいデータが出たら、常にそれに基づく評価をし直すのが大原則だと思います。だから、今、カリウムイオンについての議論だと思いますが、カリウムイオンに関しましても一応先ほどの硫酸カリウムのところで結論を出しましたが、それを今後踏襲することは出てくると思うのですね。その場合も、今日の審議以降カリウムに関する新しい知見があるかどうか確認した上で、「ないよ」ということで、それを踏襲しますという形ですね。今後そのようにしたいと思います。それでよろしいですね。

それでは、その点はちょっと保留にさせていただいて、乳酸カリウムに関しましては前

回から議論がございましたが、特に乳児ですか、4 歳までのところで代謝の問題もあって、指摘されたのは D-乳酸に関してですが、アシドーシスの問題があるかと思います。D-体と L-体との区別云々、これは新しく……、22 ページですか。

森田先生、この追加されたところは、今まで例えば D-乳酸について言っていたが L-乳酸のこともいいとは言えないよという書きぶりだと思いますが、そういう理解でよろしいですか。

○森田専門委員 実はこの infant の場合は、既に DL-乳酸でいろいろなデータが出ていることもありまして、D-体のみで調査をしたというのが逆にないのですね。FASEB が最もまとめているとは思いますが、DL-か L-かということで、FASEB では、DL-体は明らかにいろいろな adverse effect が出ているので注意喚起しています。L-体に関しては全部で 4 報しかなくて、4 報のうち 1 報でのみ有害事象が報告されているのですが、FASEB ではその「4 報のうち 1 報出ている、ただし、それが必ずしも L-体のみであったということは確証を持つては言えない」としながらも、それを一応危険ととって、L-体を除いている。その同じ結果をもってして、JECFA や EU 体は L-体は大丈夫と判断しておりますし、FDA は L-体は避けるべきだという判断なので、判断の根拠が違うわけではなく、結論が違うということです。このように書いていただいたのも、L-体がだめといった判断をするかどうかをご検討いただきたいということで、実質としては DL-体が 7 試験、L-体のみが 4 試験、そして D-体のみの試験はなしという結果であったということです。

DL-体のほうでは 7 試験中 6 試験で、しかも premature ばかりで代謝異常が、アシドーシスが見られた。L-体では 4 報中 1 報で、premature でアシドーシスが見られたというのが結論であります。

○今井田座長 そうしますと、3 歳以下の子供たちへの注意といいますか、それを出すときに、D-体、L-体の区別云々はどうしたらよろしいですかね。

○森田専門委員 これはもう管理側のことになるとと思いますが、すみません、少し私の理解が足りないのかもしれませんが、実際にこの添加物が使用されたときに、D-体、L-体をそこまで区別して製造されることが予想されるのかどうか、がまず 1 点だと思います。

○今井田座長 その点どうですかね。事務局で何か情報ありますか。

○伊藤係員 申しわけございません、即答できない状況です。

○山添委員 合成としては、今は D-体、L-体のものをつくっていると思います。ただし、L-体であっても、乳児の消化管の中にどれだけバクテリアが生着しているかわかりませんが、L-体から D-体への変換も起きていることはある。ただし、その量がどれだけかという情報はない。だから、L-体であったとしても生体内で D-体に変換される可能性は否定できないと理解したほうがいいのではないかと思います。

○今井田座長 今の山添先生のお話ですと、乳児への警告云々という場合は特にそういう L-体、D-体に限ったような表現ではなくて、どちらにしろ 3 歳以下の子供たちへはある程度警告は出したほうがいいということでよろしいですかね。

○山添委員　　というか、実物を見たとき、実際に L-体、D-体の区別がつかないわけですよね。それと、混入率というのは事実上いろいろなパーセンテージで可能なわけですよね。どちらの率がどうということもなく。市販にすればある程度落ち着くのだと思いますが。ですから、物質としては乳酸として規定するほうが、実際の使用においては安全は保てるような気がします。先生方の御判断ですが。

○今井田座長　　どうですか。製造過程というか、つくるところにおいて D-体、L-体の区別がつくかどうか。わかりませんか。わからなければわからないで結構ですが。難しそうですね。

○林課長補佐　　緑色のファイルをお手元に御用意いただけますでしょうか。

この第 59 回と書いてあるところの資料 2-1「乳酸カリウム指定のための検討報告書」となっている資料の 4 ページから 5 ページをご覧ください。

そこに製造方法の記載がございますが、4 ページの一番最後の行に「原料の乳酸は化学的合成法による光学的に不活性な DL-体、若しくは、微生物を用いて製造される発酵法乳酸(L-乳酸若しくは DL-乳酸)が用いられる」という記載が、また、その下の「(6) 成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠」のうち成分規格案の含量のところで「本品は、乳酸カリウムとして 50%以上でその表示量の……」という記載があります。しかし、DL-の割合についての記載、DL-体なのか L-体なのか、そういう内容が成分規格案に入ってございませんので、実際、本添加物「乳酸カリウム」の場合どのような形のものなのか、D-体なのか L-体なのか DL-体なのか、そういうことはわからない状況でございます。

○今井田座長　　ちょっと区別が難しいということだと思います。

乳児で代謝性アシドーシス云々という問題があるかと思いますが、これは乳酸に起因することだと思いますが、D-体、L-体に関してはちょっと区別が難しいということですね。であれば、余り区別した状態でのリスク評価なり結論は出さないほうがいいのではないかという印象であります。

この乳酸に関してですが、今までに添加物として乳酸が絡んだ評価を行った事例はないのでしょうか。事務局でわかりませんか。

○伊藤係員　　参考資料 1、ステアロイル乳酸ナトリウムという添加物の評価書をご覧いただければと思います。そちらは過去に食品安全委員会のほうで評価を行っている添加物なのですが、こちらの最後、食品健康影響評価の項ということで 23 ページをご覧いただければと思います。

このステアロイル乳酸ナトリウムの ADI としては、20 mg/kg 体重/日という評価がなされております。また、このステアロイル乳酸ナトリウムには規格案の上で、40%まで乳酸が含まれるといったことで評価を行っております。ですので、その 40%含まれるという乳酸についても評価を行うこととなったのですが、下のほうのパラグラフに「ステアロイル乳酸ナトリウムの摂取に由来する D-乳酸の摂取については、以下の理由から安全性

に特段の問題はない」という評価を過去には行っております。

その理由の一つは、海外における長年の食経験があつて乳幼児食品への使用制限はないこと、もう一つが、ステアロイル乳酸ナトリウムの推定摂取量が **3.9 mg/人/日**ということ、そこから乳幼児の **D-乳酸**摂取量を推定すると約 **0.16 mg/日**と算出されて、これが非常に少ない量であることから無視できるという論理で、**D-乳酸**は問題ないという評価がなされております。他に、特に乳酸について食品安全委員会で評価を行ったことはございません。

○今井田座長 ステアロイル乳酸ナトリウムで乳酸のことを評価していて、**ADI** を設定している。それと、**D-乳酸**の摂取量も一応加味しているのですが非常に少ないという記載が最終的な評価のところにもございます。

ただ、乳酸の量としては、今回の乳酸カリウムの使用の量と比べた場合はどうなのか。これは量的にはどうですかね。どこを見ればいいのかね。

○伊藤係員 乳酸カリウムの評価書案の **25** ページに一日摂取量の推定がございます。

○今井田座長 乳酸としての一日総摂取量は **209.1 mg/人/日**ですか。

○伊藤係員 乳酸すべてとして考えると **209.1 mg/人/日**、乳酸カリウムだけからと考えますと **76.9 mg/人/日** 乳酸が増えるという推定となるかと思います。

○今井田座長 その数字はどこに出てきますか。これを計算するとそうなるということですか。

○伊藤係員 **24** ページの **26** 行目に記載してございます。

○今井田座長 とすると、ステアロイル乳酸の場合と比べると量的にはかなり多くなるということですね。だから、前の事例をもってこれをというわけにはいかないということだと思いますが、それでよろしいですね。

○伊藤係員 **76.9 mg/人/日**という増加量とステアロイル乳酸による乳酸の **0.16 mg/人/日**という数字との比較かと存じます。

○今井田座長 ということでございます。

一応過去の事例がございますが、前のステアロイル乳酸に関しましては、今回の乳酸カリウムと比べると量的に、乳酸の値としては非常に低い値であったということですね。

今のステアロイル乳酸ナトリウムの件に関しても、今回の乳酸カリウムのところに何らかの形で少し記載しておいたほうがいいのではないかと思いますのですが、どうですか。記載するとしたら、どこに記載したらいいですかね。

事務局側で、どこに記載したらいいかわかりますか。

○伊藤係員 過去の例ですと、過去に食品安全委員会で評価している物質については「国際機関等における評価」の項で「我が国における評価」として書くことが多かったとは存じますが。

○今井田座長 では、そこに「我が国における評価」としてステアロイル乳酸ナトリウムのところを追加してもらうことにしたいと思います。それでよろしいでしょうか。あとは

久保田先生と相談してもらって文章をそこに入れてもらう。よろしいですか。国際評価というところに。よろしくお願いします。

一応これで全部終わったということでいいですね。

最終的に、先ほどのカリウムをどうするかというのがあったのですが……、ちょっと待ってくださいね。

——失礼しました。

一応一部、カリウムの評価書を入れるか入れないかという問題は残っているのですが、この乳酸カリウムに関しても最終的な取りまとめに入りたいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり。)

○今井田座長 それでは、先ほどと同じことになりますが、ADI 設定ができるかどうかという問題です。

これも遺伝毒性に関して言いますと、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないということでございますので、ADI は設定できるということになるかと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり。)

○今井田座長 では、一応 ADI は設定可能ということですが、ADI の値を特定する必要があるかどうか御議論いただきたいと思います。

これは乳酸カリウムですが、乳酸塩に関して言いますと、ラットの 13 週間反復投与毒性試験、これは乳酸カルシウム水和物を用いた試験の結果ですが、NOAEL が、最高用量として 5%というのがとれております。これは何ページになるのかな。

○林課長補佐 18 ページです。

○今井田座長 乳酸カルシウムでの結果です。

これでいきますと、乳酸としては 1,440 mg/kg 体重/日、人の体重 50 kg に換算しますと 72,000 mg/人/日となります。非常に高い値ではないかと思います。

カリウムイオンに関しては、先ほどの議論のとおりでございまして、安全性は確認されていると理解しております。

としますと、ADI の値を特定するかどうかということで、乳酸のほうが非常に高い値ということもありますので、特定する必要はないのではないかと思います。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり。)

○今井田座長 それでは、厚生労働省から食品安全委員会に対して意見を求められました添加物「乳酸カリウム」について審議を行った結果、乳酸カリウムが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、添加物「乳酸カリウム」については ADI を特定する必要はないということにしたいと思います。

ただ、先ほどから議論がありますが、4 歳以下の乳児に対する注意惹起の件がござい

す。その点も踏まえまして、一応これも前回までの議論の結果をもとに私の推定の範囲で最終的な評価案をつくっておりますので、配布していただいて、皆さんに御議論いただきたいと思います。

(資料配布)

○今井田座長 それでは、事務局のほうで説明をお願いします。

○伊藤係員 座長より御指示いただきまして、最後の食品健康影響評価案をお配りいたしました。

最後のまとめの部分ですので、先ほどと同じように全文読み上げさせていただきます。
2行目からとなります。

乳酸カリウムを被験物質とした十分な試験成績を入手することはできなかった。しかしながら、弱酸と強塩基との塩である乳酸カリウムは、添加物としての使用時においてはその他の乳酸塩類と同様に胃液中で乳酸になると推定されることから、本専門調査会としては、添加物「乳酸カリウム」の安全性評価において、乳酸（L-、D-及び DL-体を含む。）及びその塩類を被験物質とした試験成績全般を用いて総合的に検討を行うことは可能であると判断した。

本専門調査会としては、乳酸カリウム並びに乳酸及びその塩類の安全性試験成績を評価した結果、本品目については、遺伝毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はないと判断した。また、反復投与毒性試験では、安全性に懸念を生じさせる、乳酸に由来する特段の毒性影響は認められないと判断した。

乳酸は L-体、D-体のいずれも生体内で合成され検出される物質であり、生体内において代謝分解することが可能である。

しかし、乳幼児に乳酸を添加した調整粉乳を経口摂取させることにより、代謝性アシドーシスがみられ、尿中乳酸濃度が増加したという知見がある。これについて、乳幼児の乳酸の代謝能が特に低いために、代謝の限界量を超過した乳酸が代謝性アシドーシスを引き起こし、尿中に多量に出現したものと判断した。

また、D-乳酸の尿中排泄量が 1 歳児に最も高く、4 歳頃までに減少するという知見がある。これについて、D-乳酸の代謝能が乳児期に特に低いことを反映しているものと判断した。なお、乳幼児に代謝性アシドーシスが認められた知見の中には、乳酸の L-体、D-体の区別がないものがあるため、L-体における安全性の懸念を無視することは難しいと考える。それ以外に、乳酸の体内動態において、添加物としての使用において安全性に懸念を生じさせるような知見はないものと考えた。

一方、健康なヒトにおいて、食品中に含まれる乳酸摂取による代謝性アシドーシスに関する報告はみられていない。

以上の体内動態とヒトにおける知見より、本専門調査会としては、乳幼児期には乳酸の代謝能が低いことに加え、摂取する乳幼児向け食品は単一のものになりやすいことから、その乳幼児向け食品に乳酸を添加することにより過剰摂取になり、結果として代謝性アシ

ドーシスをもたらす懸念があるものと考えた。

添加物「乳酸カリウム」に由来するカリウムイオンについては、食品安全委員会による添加物「硫酸カリウム」の評価において安全性が確認されており、本品目が添加物として認められた場合の推定一日摂取量（カリウムとして 42.7 mg）は非常に少ない量と考えられ、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと判断した。

以上から、本専門調査会としては、乳酸カリウム並びに乳酸及びその塩類の安全性試験において、安全性に懸念を生じさせる、乳酸に由来する特段の毒性影響が認められなかったこと並びに乳酸及びその塩類が添加物として食経験があることを勘案して、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、添加物「乳酸カリウム」の ADI を特定する必要はないと評価した。ただし、乳幼児向け食品には添加物「乳酸カリウム」並びに乳酸及びその塩類を主成分とする添加物を使用した場合、代謝性アシドーシスをもたらす懸念がある。

以上でございます。

○今井田座長 これも議論いただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○江馬専門委員 さっきと同じなのですが、10 行目の「生殖」、これはどうなのですか。

○今井田座長 いや、とりましょうか。

○江馬専門委員 成績はないのでとったほうが正確だと思うのですが、ここは生殖にも毒性の懸念はないとしてこれを書くわけですよ。あれば書けないですよ。だから、この書き方はよく考えると非常に難しくて、どうしたらいいのか。

○今井田座長 それは「生殖」を入れるか入れないかという問題ではなくてですか。

○江馬専門委員 ここの段落は、乳酸カリウム、それぞれの食品添加物が安全だろうという判断をしたということを書いているわけですよ。

○今井田座長 そうですね。

○江馬専門委員 そうすると、「生殖」をとるということはよくないことにならないのかなと。そこまで細かく考えなくていいということであれば気が楽なのですが。

○今井田座長 先生は御専門なので、ちょっと……。どうですかね。これは先ほどと同じで、生殖発生毒性の試験をやっていないからということですよ。

○江馬専門委員 そうです。

○今井田座長 でも、「懸念はないと判断」……。どうですかね。先生としては、どうですか。あるとちょっと気持ち悪いですか。

○江馬専門委員 あると気持ち悪いです。

○今井田座長 では、外しましょう。

先生の意図は、それを見ていないからということですよ。外せば問題ないと思いますので、外しますね。先ほどと同様ですね。

その他、よろしいでしょうか。

○中江専門委員 幾つもありますが、いいですか。

○今井田座長 順番にどうぞ。

○中江専門委員 要はカリウムのことでありまして、これを見れば「こういう結論であったのだろうな」ということはいささか思うところがありますが、それはともかくとして、まず 3 行目から 5 行目にかけて「添加物としての使用時においてはその他の乳酸塩類と同様に胃液中で乳酸になると推定される」ここはあくまでも乳酸カリウムの食品安全健康影響評価なので、これだと、乳酸になるということで、カリウムはどこかへ行くのですかというふうに感じます。

それから、今さらに申しありませんが、評価書 9 ページの 13 行目から 15 行目も若干おかしいです。「弱酸と強塩基との塩である乳酸カリウムは、他の塩類と同様に胃液中で乳酸になる——おかしいですよ——と予測されることから、乳酸カリウムの体内動態は、乳酸及びその塩類と同様に扱うことが可能と考えられる」これは、結果的にカリウムをここに書き込まないにしても、この段階でこの文言はおかしいです。ですから、それをもとにした食品健康影響評価の 3 行目から 5 行目も修文する必要があります。

○今井田座長 まず評価書 9 ページのところを直したほうがいいと思うのですが、これはどうしたらいいですかね。具体的に言うと「胃液中で乳酸及びカリウムに分解する」という表現ですか。

○中江専門委員 そうでしょうね。

「弱酸と強塩基」とわざわざ書く必要があるかどうか知りませんが、「乳酸カリウムは胃液中で乳酸とカリウムに分解……」これは硫酸カリウムのものを踏襲されればいいかと思います。そして「乳酸カリウムの体内動態の乳酸部分については」とか何か、変な書き方になりますよ、カリウムを入れないから。しつこいようですが。

○今井田座長 これはどなたに聞いたらいいかな、頭金先生、どうですか。乳酸とカリウムに分解されるという表現にすればよろしいですか。

○頭金専門委員 「乳酸とカリウムに電離し」云々となって、そして「本調査会においては、電離した乳酸とカリウムについて知見をとりまとめた」としてはいかがでしょうか。そしてカリウムに関しては、先ほど御紹介ありましたように、硫酸カリウムのデータを引用するという流れになるのでしょうか。

○今井田座長 ここはそういうことでよろしいですね。

○中江専門委員 多分、毒性とかその辺が全部そうなるのではないのでしょうか。

○今井田座長 では、ちょっとその目で全般を見直すということですね。

○中江専門委員 それで食品健康影響評価に戻ると、今の 3 行目から 7 行目は、それを反映した形に直していただきたい。

2 つ目は、9 行目から 12 行目も同じことですね。それで、「本品目」がここでは何だかわかりません。特にわかりません。ここの場合は硫酸カリウムよりも。なぜかという、9 行目が「乳酸カリウム並びに乳酸及びその塩類の安全性試験成績を評価した結果、本品目……」と。では、これは乳酸と塩類のことを言っているというふうに普通は読めます。

なので、9 行目から 12 行目も修文が必要です。

○今井田座長 「本品目」を「乳酸カリウム」に変えればいいですね。

○中江専門委員 それではだめです。9 行目から 12 行目を全部日本語としてわかるようにしてもらわなければいけません。それは 3 行目から 7 行目と同じで、カリウムを抜いてもわかるようにしてください。

これは今パツと言えと言われてもわからないので、とにかく事務局でやっていただいたほうがいいと思います。

3 つ目ですが、これはよくわからない。23 行目から 24 行目「L-体における安全性の懸念を無視する」意味はわかりますが、文言的には違和感があります。日本語的にこなれていない感じがありますので、ちょっとお考えいただきたい。

それと、全く同じことで、31 行目から 34 行目も言っていることはそのとおりですが、カリウムに関して一切書かれていないので、要は本調査会として乳酸の代謝が低いから云々でということになります。

○今井田座長 カリウムに関しては、36 行目から……

○中江専門委員 それはそうなのですが……、代謝の話だけですよね。

ここはともかく、42 行目以降の話も同じことです。文章がこれでは、幾ら 36 行目から 40 行目で既に引いているからといって、その後、一切無視して乳酸の話しかしていません。

42 行目からは乳酸カリウムの最終的な結論を言っているのに、乳酸とかその塩類がどうしたこうしたはどうでもいいことです。それは既に言っていますから。だから、42 行目からの文章も適宜修正してください。

○今井田座長 ありがとうございます。もう一度しっかり見直せということだろうと思います。

文章の見直し等は必要だと思いますが、まずお諮りしたいことは、乳酸の代謝のところの記述ですね。20 行目からの段落において、先ほど中江先生から「L-体における安全性の懸念を無視することは難しい」という表現はわかりにくいということがありましたが、この段落の書き方について、このような書き方でよろしいでしょうか。この点いかがでしょうか。

伊藤先生、何かコメントございませんか。山添先生に聞いたほうがいいですか。

○山添委員 評価の 20 行目ね。

○今井田座長 20 行目からの文章と、一番最後のところですね。要するに、こういう言葉で注意喚起ということなのですが。

○山添委員 中江先生のおっしゃっているところで、まず 23 行目「乳酸の L-体、D-体の区別がないものがあるため」と抽象的な表現になっているのですね。これは「区別のないアシドーシス報告があるため」とすれば一番明確になるわけですね。「報告があるため L-体が安全であることを確認することはできなかった」といった表現にしたほうがはっき

りする。中江先生、そういうことですよ。そういうことだと思います。

42 行目でいくと「本調査会としては、乳酸カリウム並びに乳酸及びその他塩類の安全性試験において、乳酸カリウムの使用に関して安全性に懸念を生じさせる……」と、ここで「乳酸カリウムの使用」と明確に言っておけばいいわけですよ。それがないから何について言っているのかよくわからんという話になるわけです。

そうすると、最後まで乳酸カリウムと続くのかなと。読んでみるとまだ不自然かもしれませんが、そうすると一応筋は通るかなと思います。

○今井田座長 先生、最後のところで「乳幼児向け食品には」云々という言葉が出てくるのですが、我々の食品安全委員会の添加物専門調査会からの最後の言葉として、このような言葉でよろしいですかね。何が言いたいか伝わるとは思いますが。

○山添委員 要するに、懸念というのは懸念するだけかということですよ。

○今井田座長 それも含めて。

○山添委員 具体的なことに関しては、恐らく管理機関がきちっとお定めになるのだと思います。ただ、その際に考え方を食品安全委員会からもう少し具体的に「こういうことが望ましい」といった形で入れるか、入れないかということですよ。今井田先生がおっしゃるのは。

○今井田座長 それを含めてですが。

○山添委員 「乳幼児向け食品の添加物としての使用については何らかの対応をとる必要があると考える」とか。

○今井田座長 いや、そういった言葉……、具体的には、言いたいことはそういうことなのですよ……

○山添委員 多分過去にもあったと思いますので、「必要があると考える」程度で、実際の措置の数値的な問題は、何カ月にするのかという問題は具体的にこちらから書く必要はないかもしれません。あとは、例えば参考として過去、他機関ではこういう方法をとっているといった情報提供みたいな感じですね。そういう表現をとる……もあるかなと。それは先生方に考えていただければいいのかなと思います。

○今井田座長 管理するようなことまで踏み込んだ文章は、やはりちょっと行き過ぎかなという懸念があったものですからお聞きしたのですが、ありがとうございます。

となりますと、結論としてはこういうことでいいと思いますが、かなり文章も修文が必要だろうと思いますし、大まかな結論は大体いただいたと思いますが、文章を含めてやはりもう一度つくり直して、この健康影響評価のところだけでも次回か次々回かに上げたほうがいいのかと思いますが……

○磯部評価課長 いろいろありがとうございます。

この調査会もたくさん審議する案件がございますし、今日も大分お時間使っていただいて文言のほうもいろいろ見ていただきました。ただ、先生方の御趣旨は我々もよく理解できますし、事務局のほうも精一杯汗をかいて、文言についてはなるべく先生方の意図が反

映されるような形で、先ほど山添先生からもいいアドバイスをいただきましたし、そのあたりを、安全性の中身について話を詰めなければいけないのであれば、当然よくやっていただかなければいけないと思いますが、文言ベースであれば、もし可能であれば、メールなりのやりとりで確認することで済ませられるのであれば、そういうやり方もあるのではないかと私は思います。

○今井田座長 事務局からそういう意見がございましたが、いかがですか。それでよろしいですか。次回もう一回かけようかと思ったのですが、そういうことでよろしければ、また皆さんとメールのやりとりで最終的にフィックスしたいということですね。もうこれで一応おさめよう、そういうことですよね。

○磯部評価課長 今日の先生方のお話を伺っていると、そういう形のほうが効率的かなと。

○今井田座長 ありがとうございます。

一応、結論としてはそういうことで皆さん問題ない、あとは文章のことだけだろうと思いますが、いかがですか、皆さん。それでよろしいですか。

○梅村専門委員 例えば、このステアロイル乳酸のときには具体的な数値を出して、乳幼児に対する影響は恐らく見られないだろうと言う形で最終の評価を出しましたね。今回は、それに比べるとかなり数字が近くなってくるということを途中で審議しましたが、そのあたりを具体的な数字で示したほうが健康影響評価という意味ではいいのではないかなと思うのですが。

○今井田座長 こくら辺の数字が具体的に示せますかね。

○梅村専門委員 3.9 mg/人/日からの 40%で約 0.16 mg/日ということでしたよね。

○今井田座長 それはどこの……

○梅村専門委員 ステアロイル乳酸。

これがつまり乳幼児で影響が見られる約 0.4~0.5 g/日に比べて十分少ないということでしたよね。今回は、この 0.4~0.5 g/日に対してかなり近い数字になっていたと思うのですが。乳児が摂取する推定量というか。それで危惧したのではありませんでしたか。

○今井田座長 量的にもかなり高いということは……

○森田専門委員 今回のものは量的にどうこうということではなくて、もう D-体、L-体は乳幼児には使わないほうがいいという、懸念としては使わないほうがいいという結論だと思います。

○今井田座長 数値としては余り出せないというか……

○森田専門委員 もう一つ、前回は ADI が設置されたのでこのような議論になったのかとも思いますが、今回は ADI を特定しないので、その摂取量も現在の乳酸と全部置き換わったというような形ですので、乳児の摂取量を特定して数値を出すのは今回は難しいと思います。

○今井田座長 よろしいでしょうか。

○石井専門委員 蒸し返してしまって申しわけありません。健康影響評価の文章をまとめ

る姿勢なのですが、生殖発生毒性で、発生毒性には懸念はないが生殖毒性については具体的にデータがないわけですね。それで「特段の毒性影響は認められないと判断した」と言ってしまうのかということですが、いかがでしょうか。

○江馬専門委員 さっき申し上げたのもそういうことなのですが、ただ、反復経口投与毒性試験とか発がん性試験で生殖器への影響はない、それは言えます。ですが、通常の生殖試験のエンドポイントについてはわからないということです。

でも添加物の場合、往々にして生殖発生毒性がないものも審議してきました。

○今井田座長 そうですね、データがないものが多いですからね。どうしても。

○江馬専門委員 一応生殖器への影響はないとは考えるのですが、実際のところは試験をやってみないとわからないわけです。

○今井田座長 石井先生の懸念はわかるのですが、例えば農薬ですとかそういうものの評価ですと、フルセットのデータ等がありますので細かくできると思いますが、添加物の場合はどうしても少ないデータだけで評価せざるを得ないところもあって苦しいところはあるのですが。

○石井専門委員 この生殖発生毒性の「生殖」をとってしまうと、結論として、では、生殖毒性はどうかのだということにはならないのですか。

○今井田座長 どうですかね……。ここに書いてあること以外は見られていないわけですので。これだけではなくて、他にもいろいろありますよね。それらがすべて大丈夫かということはここでは審議できないところもありますので、書き方としてはこういう書き方で、これは確認していることですので、こういう書き方になるかと思います。

○石井専門委員 では、ここで「特段の毒性影響は認められない」とこの委員会が判断しても、ここに書いてある限りにおいてはそうですが、それ以外の毒性が出る可能性はありますよという意味を含んでいるわけですか。

○今井田座長 available のデータに関しては、一応我々はすべて評価して、現時点で available のデータすべてでは毒性はありませんでした、ということを言っているのであって、他は知りませんよと言っているつもりは毛頭ありません。一応調べられるものはすべて調べて、現時点でわかっている毒性データをもとに評価しているということだと思いますが。

先ほどもちょっと議論がありましたが、今後新しい知見が出て、何らかの有害性のデータ等が出れば、それはもう一度評価し直すという姿勢だと思います。

○石井専門委員 もう一点、39 行目に「非常に少ない量と考えられ、」と書いてありますが、これは何に比べて非常に少ない量なのか。比較する対象がないのですが、例えば食品から摂取される量に比較してという意味でしょうか。

○今井田座長 そういうことだと思いますが。

○石井専門委員 でしたら、そのように具体的に書いたほうがよろしいかなという私の印象です。

○今井田座長 では、事務局のほうで。

○伊藤係員 修正します。

○今井田座長 それでは、これはまた皆さんにメール等で評価やりますが、一応最終的には結論を得たということで、最後のところはこの評価書案を含めて座長に一任いただくということでよろしいですか。

(「はい」と声あり。)

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について事務局からお願いします。

○伊藤係員 御審議どうもありがとうございました。

評価書案は事務局のほうで調整させていただき、それができ次第、先生方にその御確認をお願いして、最終的に座長にその取りまとめをお願いしたいと存じます。

取りまとめいただいた評価書案につきましては、本専門調査会の審議結果として委員会に御報告させていただき、了とされましたホームページ等を通じてパブリックコメント募集とさせていただく予定でございます。いただいた御意見等への対応については、座長と相談することとさせていただきたいと存じます。

○今井田座長 それでは、もう時間が少ないのですが、少しだけでもポリビニルピロリドンに入りたいと思いますので御協力をお願いします。

議事(3) ポリビニルピロリドンについて事務局から説明をお願いします。

○中矢係長 時間が限られておりますので、手短に御説明させていただきます。

使用する資料は資料 3-1 と資料 3-2、資料 3-3、資料 3-4 の 4 種類でございます。

まず、資料 3-2「添加物評価書 ポリビニルピロリドン(案)」をご覧ください。

2 ページ、審議の経緯でございます。

2005 年に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請をいただき、2006 年の第 37 回添加物専門調査会から 2007 年 1 月の第 40 回添加物専門調査会まで 4 回審議をいただきました。その後、補足資料の提出依頼を行い、審議が中止いたしまして、5 年後の本日、第 111 回添加物専門調査会で審議を再開いただくものでございます。

前回までの審議におきましては、資料 3-2 評価書案の 6 ページの 18 行目以降に「5. 性状等」とございますが、この添加物「ポリビニルピロリドン」には、「残存モノマー 0.001%以下」、「ヒドラジン 1 mg/kg 以下」が含まれているため、主成分であるポリビニルピロリドンに加えて、残存モノマーとヒドラジンの 3 種類の毒性を評価してまいりました。

その中で、主成分であるポリビニルピロリドンにはアレルギー性が、残留モノマーの NVP にはメカニズム不明の発がん性が、そしてヒドラジンには遺伝毒性及び発がん性があるのではないかという議論がありまして、補足資料の提出依頼になったものでございます。

今般、厚生労働省から補足資料の提出がありましたので、その内容を説明させていただきます。

きます。

資料 3-1 をご覧ください。

まず、1 ページをご覧ください。

上のほうに I 「補足資料要求 1 について」とあります。平成 18 年 10 月 17 日付の資料要求 1 は、日本薬局方のポリビニルピロリドンについて、収載時どのような評価がなされたのか、ヒドラジン 1 mg/kg 以下という規格について、設定の経緯や評価の内容の提出を求めるものでございます。

その回答が以下にございます。3 行目に「日米欧による薬局方の国際調和」によるものと記載があります。さらに、その次のパラグラフでは米国薬局方でもポビドンにヒドラジン 1 mg/kg 以下の規格はありますが、詳細経緯は不明だということでございます。

同じページの II 「補足資料要求 2 について」でございます。

JECFA においてポリビニルピロリドンのヒドラジン 1 mg/kg 以下という規格がありますが、その経緯や評価内容を御教示いただきたいというものでございます。

その下から回答が並んでおりますが、主な回答のポイントは 2 ページの 3 パラ目、「以上のことから、」と書いてあるところです。

ヒドラジンが微量混在する PVP 製品を高濃度に添加した飼料による長期毒性試験において発がん性が認められなかったこと、また、PVP 最終製品の製造管理濃度が 1 mg/kg 以下であったこと、この 2 つを総合的に評価して規制値を 1 mg/kg 以下と定めたものと考えられると回答をいただいております。

次に、平成 18 年 12 月 5 日の補足資料要求 1 でございますが、日本薬局方 PVP に入っている NVP の規格 0.001%とあるが、その経緯や評価内容を求めるものでございます。また、JECFA でポリビニルピロリドンの評価において NVP の規格が 1%とある経緯や評価内容を求めるものでございます。

回答の 2 行目をご覧ください。先ほどのヒドラジンと同様に、日米欧による薬局方の国際調和によるものとされております。

さらに、3 ページの 2 パラ目です。JECFA が NVP の含有量を 1%と設定した経緯については、公表資料から確認することはできなかったと回答をもらいました。

続きまして補足資料要求 2 でございます。NVP の発がんメカニズムを考察することは困難であることから、これに関連する資料を収集し、考察することというものでございました。

これについて回答をいただいておりますが、5 年前に添加物専門調査会で評価した NVP の吸入試験や経口毒性の成績を再提出しているもので、新しい内容はございませんので、説明は省略させていただきます。

9 ページをご覧ください。

補足資料要求 3 でございます。PVP の摂取によりアナフィラキシーが発症している例が見られるので、文献検索をし、結果を考察すること。海外ではどのような評価がなされ

ているか確認することというものでございます。

以下に、検索の結果、認められた文献を紹介いただいています。

16 ページをご覧ください。「3. 海外における評価」でございます。

本品のアナフィラキシーについて国際機関及び公的機関における評価についての情報は得られなかったとのことでございます。

続きまして、補足資料要求 4、PVP の海外における使用量に関して、1987 年以降の情報があるか確認することというものでございます。

回答は、PVP と PVPP を合わせた値があり、製造業者から資料が提出されたというものでございます。

同じページの一番下、補足資料要求 5 でございます。「1）」PVP の代替品にはどのようなものがあるか、それぞれの長所と短所があれば教えてくださいということ、そして 17 ページの「2）」PVP が添加物として認められた場合、生産量、流通量等々の割合はどのぐらいになるか検討されたいというものでございました。

5 の「1）」につきましては、既に厚生労働省が提出したとおりだという回答をいただきました。

5 の「2）」につきましては、割合の推計は困難であるという回答でございました。

最後に、補足資料要求 6 でございます。関連する資料があればあわせ提出することというものでございます。

これにつきましては、ヒドラジン 1 mg/kg の規格設定云々に関する資料として、新しい資料をいただいております。EFSA が 2010 年に PVP と類似の添加物 PVP-VA を評価した際の報告でございます。こちらはヒドラジンを PVP と同じ用量含む添加物ということで紹介されております。この報告によりますと、最終製品中のヒドラジンについて、1970 年のマウスの発がん試験による硫酸ヒドラジン及びヒドラジンによる BMDL₁₀ が硫酸ヒドラジンで 2.3 mg/kg 体重/日、ヒドラジンで 0.57 mg/kg 体重/日とされておりまして、これと EFSA の計算での成人及び小児の曝露量 0.024 µg/kg 体重/日、0.016 µg/kg 体重/日との曝露マージンを計算したところ、硫酸ヒドラジンでは成人で 96,000、小児で 140,000、ヒドラジンでは成人で 23,000、小児で 36,000 といずれも 10,000 を超えていることから、EFSA はヒドラジンの残留限度 1 mg/kg という規格について、ヒトの健康への懸念は低いと考えられると結論したというものでございます。

以上が資料 3-1、補足資料の内容でございます。

さらに、資料 3-3 で、2007 年の審議終了後に専門委員の先生方から御提供がありました遺伝毒性の文献、発がん性の文献や、ヒトにおける知見等を紹介しております。

とりあえず、座長にお返しいたします。

○今井田座長 先ほど説明がありましたが、このポリビニルピロリドンに関しましては平成 19 年の専門調査会ということですので、5 年ぐらい前にこの専門調査会から厚生労働省に資料提供を求めたところでした。それに対して今回、回答があったということです。5

年という年月をどう考えるかということもありますが、ようやく回答が来たということでございます。

ヒドラジンに関しては遺伝毒性や発がん性が報告されている、ということでありますので、先ほど最後の説明で、EFSA が MOE を用いた手法で評価をし直しています。この問題はポリビニルピロリドンの評価に関しての一番大きい問題だろうと私は思うのですが、こういう問題に関しまして、今後議論をするわけですが、この評価に関しましてはその専門家を呼んでその意見を聞きながら評価を進めていかないと、ちょっとこれは難しいのではないかなと思うのですが、いかがですか。

すみません、もう時間もありませんので今日のところは、次回以降、この MOE ですか VSD ですか、そういう評価の専門家をぜひ呼んでいただいて、それについて意見を求めながらヒドラジンを含むポリビニルピロリドンに関して発がん性評価を行っていきたいと思いますが、いかがですか。

とりあえず、今日のところはそれで幕を引きたいのですが、よろしいですか。

(「はい」と声あり。)

○今井田座長 ありがとうございます。

では、次回以降、いつになるかわかりませんが、まず専門家の方をお呼びして意見を求めながら議論を進めていきたいと思います。

○山添委員 ヒドラジンについてはちょっと懸念がありまして、前の坂本課長が移られる前に相談していたことがあります。なぜかという、これは *in vitro* の試験では明らかに遺伝毒性が明確な物質なのですよね。ところが、なぜ EFSA が MOE の手法をとったのか、遺伝毒性物質であるのか私たちは疑問があって、いろいろなものを調べてみると、どうも *vivo* では核酸のメチレーション、DNA のメチレーションが相関すると変わってきているのですね。

それが疑われたのは、恐らくヒドラジンを投与するとマウスの肺に腫瘍ができる。ハムスターも非常に弱いラットはできない。非常に種差も大きいのですね。その理由をどうやって説明するのかというところに 1 つは疑問が出て、それで謀っていくと DNA のメチレーションという話が出てきた。ただ、結論はついていないのです。申し上げておきます。だから、機序的に遺伝毒性物質、*vivo* で、実際の生体の中で遺伝毒性物質として作用しているのか、あるいは DNA のメチレーションのようなエピジェネティクスな作用とも思えるような作用を介して作用しているのかが不明確だと思うのですね。

そういうことも、恐らく EFSA が MOE のような手法を使った背景を考えなければいけないので、そういう面も踏まえて先生方に御判断いただくことをお願いしたいと思います。

○今井田座長 EFSA のそういう背景等は、ドキュメントなりで見ることにはできるのですか。

○山添委員 見たいと思って EFSA の資料、書いてあるそれを読んだのですが、そのス

トーリーは、遺伝毒性があつて、さっきのメチレーションがあつて、突然 MOE に移っているのです。そここのところに何かがあつたはずなのですが、その部分は紙の上では抜けているのです。だから、恐らく結論が出せていないと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

ちょっと難しい問題も孕んでいるかもしれませんが、その点を含めて、次回以降、専門家を呼んで議論を進めたいと思います。

それでは、今日のところはポリビニルピロリドンの評価はここまでにしておきたいと思っています。

事務局から、次回についてお願いします。

○中矢係長 次回以降、資料の準備ができ次第審議をお願いするということで、よろしくお願いいたします。

○今井田座長 他に何かございますか。

○高山評価情報分析官 次回の会合の日程だけお伝えいたします。

ちょっと近いのですが、11 月 15 日木曜日、14 時から御審議いただくことを予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○今井田座長 では、これで第 111 回添加物専門調査会を終了いたします。

皆さんありがとうございました。