

# 食品安全委員会添加物専門調査会

## 第5回会合議事録

1. 日時 平成16年3月3日(水) 14:00 ~ 16:48

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 添加物 グルコン酸亜鉛に係る食品健康影響評価について

(2) 添加物 グルコン酸銅に係る食品健康影響評価について

(3) 香料 アセトアルデヒドに係る食品健康影響評価について

(4) 香料 2-エチル-3,(5or6)-ジメチルピラジンに係る食品健康影響評価について

(5) 香料 2,3,5,6-テトラメチルピラジンに係る食品健康影響評価について

4. 出席者

(専門委員)

福島座長、井上専門委員、今井田専門委員、江馬専門委員

大野専門委員、西川専門委員、林専門委員、山添専門委員、吉池専門委員

(食品安全委員会委員)

坂本委員、寺尾委員、本間委員

(事務局)

村上評価課長、宮寄評価調整官、坂本課長補佐

5. 配布資料

資料1-1 グルコン酸亜鉛の使用基準拡大に係る要請資料

資料1-2 添加物 グルコン酸亜鉛の使用基準改正に係る食品健康影響評価について

資料1-3 WHO水質ガイドライン(抜粋)-亜鉛

資料2-1 グルコン酸銅の使用基準拡大に係る要請資料

- 資料 2 - 2 添加物 グルコン酸銅の使用基準改正に係る食品健康影響評価について
- 資料 2 - 3 WHO 水質ガイドライン（抜粋）-銅
- 資料 3 - 1 アセトアルデヒドの概要
- 資料 3 - 2 アセトアルデヒドを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について
- 資料 4 - 1 2-エチル-3,(5or6)-ジメチルピラジンの概要
- 資料 4 - 2 2-エチル-3,(5or6)-ジメチルピラジンを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について
- 資料 5 - 1 2,3,5,6-テトラメチルピラジンの概要
- 資料 5 - 2 2,3,5,6-テトラメチルピラジンを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について
- 資料 5 - 3 追加関連論文
- 参考資料 1 - 1 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会食品添加物調査会における指摘事項
- 参考資料 1 - 2 栄養機能食品の規格基準設定のための情報解析・調査報告書（抜粋）
- 参考資料 2 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について（最終報告・訂正版）

## 6．議事内容

福島座長 定刻より、1、2分早いですが、先生方おそろいですので、これから第5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、三森専門委員が御欠席で、林専門委員は遅れて出席されるということでございます。

食品安全委員会からは、寺尾委員、坂本委員、本間委員にオブザーバーとして御出席いただいております。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元の資料、議事次第を御覧いただきたいと思います。

まず、議事に入ります前に、事務局の方から資料の確認をお願いいたします。

坂本課長補佐 資料 1 - 1 は、「グルコン酸亜鉛の使用基準拡大に係る要請資料」というものでございます。

資料 1 - 2 は、「添加物 グルコン酸亜鉛の使用基準改正に係る食品健康影響評価につ

いて」という資料でございます。

資料 1 - 3 は、亜鉛についての WHO ガイドラインに関する資料でございます。

資料 2 - 1 は、「グルコン酸銅の使用基準拡大に係る要請資料」でございます。

資料 2 - 2 は、「添加物 グルコン酸銅の使用基準改正に係る食品健康影響評価について」という資料でございます。

資料 2 - 3 は、亜鉛と同じく銅の WHO ガイドラインの関係資料でございます。

資料 3 - 1 は、「アセトアルデヒドの概要」という資料でございます。

資料 3 - 2 は、「アセトアルデヒドを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について」という資料でございます。

資料 4 - 1 は、「2-エチル-3,(5or6)-ジメチルピラジンの概要」という資料でございます。

資料 4 - 2 は、「2-エチル-3,(5or6)-ジメチルピラジンを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について」という資料でございます。

資料 5 - 1 は、「2,3,5,6-テトラメチルピラジンの概要」という資料でございます。

資料 5 - 2 は、「2,3,5,6-テトラメチルピラジンを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について」という資料で、資料 5 - 3 は、「追加関連論文」でございます。

参考資料 1 - 1 は、「薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会食品添加物調査会における指摘事項」という表題の資料でございます。

参考資料 1 - 2 は、「栄養機能食品の規格基準設定のための情報解析・調査報告書（抜粋）」でございます。

参考資料 2 は、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について（最終報告・訂正版）」という資料でございます。

なお、資料 1 - 1、2 - 1、3 - 1、4 - 1、5 - 1 の添付資料、それから、資料 5 - 3 の論文本体につきましては大部になりますことなどから、傍聴の方にはお配りしておりません。

また、今回、一部の資料が非公開を条件に別の会社から提供を受けた資料ということで、非公開となっております。

非公開資料を除きました資料につきましては、専門調査会終了後、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。

不足の資料等は、ございますでしょうか。

福島座長 よろしいでしょうか。

それでは、早速、議事に入りたいと思います。

本日は5つありますが、まず、議題1「添加物 グルコン酸亜鉛に係る食品健康影響評価」についてであります。

事務局の方から、説明をお願いいたします。

坂本課長補佐 それでは、資料に基づいて御説明いたします。

資料1-1は、要請者から厚生労働省に提出された資料でございます。

資料1-2は、資料1-1に基づいて事務局でまとめましたものでございます。

資料1-3は、WHO水質ガイドラインの亜鉛に関する部分の抜粋でございます。

本件、それから、この次に御審議いただく予定のグルコン酸銅につきましては、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会の調査会においても数回、審議が行われておりまして、参考資料1-1は、その際の指摘事項をまとめたものでございます。

資料1-1は参考資料1-1の指摘も踏まえて作成されたものでございます。

参考資料1-2は、先般、厚生労働省において検討されました、栄養機能食品の規格基準設定のための情報解析・調査報告書というものからの抜粋でございます。

まず、基本的に、資料1-2に沿って、順に御説明させていただきます。

グルコン酸亜鉛は、人工栄養児の亜鉛強化の目的で、昭和58年に食品添加物として指定され、現在は母乳代替食品への使用のみが認められているものでございます。

米国では、一般に安全と認められる物質、GRAS物質として取り扱われております。EUでは、グルコン酸亜鉛等の栄養強化剤は食品添加物ではなく、食品成分扱いとなっております。

JECFAでは、亜鉛のADIを設定しておりませんが、1982年、亜鉛の最大耐容一日摂取量、MTDIを暫定値として0.3～1.0mg/kgと評価しております。

資料1-3の方、WHOの水質ガイドラインでは、1ページのところ、パラグラフが変わったところの右側、それから、5ページの方の1行目のところに、このJECFAの値が書かれております。

一方、グルコン酸に関しましては、JECFAでは1998年にグルコン酸塩類、グルコノデルタラクトン、グルコン酸カルシウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸カリウム及びグルコン酸ナトリウムのグループADIについて、特定せずという評価がされております。

「2 背景等」でございますが、要請者は、平成13年の国民栄養調査及びマーケットバスケット方式による一日摂取量調査等によると、小児を除く幅広い年齢層において亜鉛が

不足しているとして、厚生労働大臣に対し、グルコン酸亜鉛の使用基準の改正を要請し、厚生労働大臣から食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものでございます。

「3 使用基準改正の概要」でございますが、グルコン酸亜鉛を、栄養機能食品であって、通常の食品の形態をしていない液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末に使用できるような使用基準を改正しようとするものでございます。

また、厚生労働省の方からは、栄養強化を目的とした今回の使用基準の改正は、成人を対象としたものであると聞いております。

2 ページ以降の安全性に関しまして、亜鉛の安全性の検討が中心となっております。

2 ページの上の方から、「5 安全性に関する検討」のところからでございますが、「1) 体内動態」につきましては、グルコン酸亜鉛を人に経口投与した後の皮膚における亜鉛濃度の変化を検討した結果、投与後 72 時間で亜鉛が皮膚に到達したといった報告がございます。

また、一晩断食後と、通常時に食事を摂取後にグルコン酸亜鉛を経口投与した場合などにおける、亜鉛の生物学的利用率への影響等の比較検討から、食事状態の違いが亜鉛の吸収に影響を与える旨、報告されております。

亜鉛と他のミネラルとの相互作用につきましては、亜鉛の吸収に関し、カルシウムと拮抗関係があること、亜鉛は銅及び鉄と吸収が拮抗することが報告されております。

また、亜鉛はカドミウム及び鉛の毒性を軽減すること、それから、セレンと拮抗し、セレンの抗がん作用を低減させるといった報告もございます。

「3) 毒性」のところでございますが、亜鉛の経口摂取による過剰症の報告は少ないということでございますが、銅や鉄の吸収阻害による銅欠乏、鉄欠乏に起因する諸症状の発現が報告されております。

胃腸の刺激は、亜鉛として 100mg/日以上経口投与でみられ、病理的な膵臓の異常は通常摂取量の 100 倍以上でのみみられるという報告がございます。

血清脂質に対する影響は確認されておまして、銅の吸収阻害による影響と考えられております。

免疫能に関しまして、100mg/日以上多量の亜鉛投与で影響がみられております。亜鉛欠乏時にも免疫能は低下するというところでございます。

亜鉛の過剰摂取における最も問題となる症状は、銅及び鉄の欠乏症というふうにされております。

グルコン酸亜鉛を含有しています錠剤を、亜鉛として約 570mg、衝動的に経口摂取した

男性患者で、摂取直後、激しい嘔吐症状が発現したが、下痢、消化管の損傷等の症状はなかったと報告されております。

成人女性のグルコン酸亜鉛、亜鉛として 50mg/人/日でございますが、この 10 週間投与において、血清鉄、ヘマトクリット及びエリスロサイトスーパーオキシドディスムターゼ (ESOD) の有意な減少がみられております。

また、成人男性への 6 週間の投与、こちらの方では 4 週間後に ESOD の減少傾向が認められ、6 週間後に有意な減少がみられたとされております。

成人男性に亜鉛グリシンキレートを亜鉛として 30mg/人/日、14 週間投与したところ、銅の指標、リボタンパク代謝、恒常性、免疫能の指標に有害影響はみられなかったという報告がございます。

成人女性で 3、53mg/人/日の亜鉛を含む食事を 90 日間摂取させたところ、細胞外のスーパーオキシドディスムターゼ活性、血清亜鉛などの上昇があったということでございます。

閉経後の女性で、3、あるいは 53mg/人/日の亜鉛を含む食事を 90 日間摂取させたところ、高用量群では全血グルタチオン濃度、それから、赤血球グルタチオンパーオキシダーゼ活性が低かったといった報告がございます。

13 歳の女性で、7 か月間グルコン酸亜鉛を 120mg/人/日、6 か月後からは 180mg/人/日を投与したところ、銅の欠乏が示唆されたといった報告がございます。

「4) 亜鉛の許容上限摂取量等について」でございます。

我が国では、「第 6 次改定日本人の栄養所要量」におきまして、18 歳から 69 歳の人の許容上限摂取量、UL を 30mg/人/日と設定されております。

成人以外については、データが見当たらないため、UL を設定できないとされております。参考資料 1 - 2、そちらの 4 枚目に記載がございますが、そちらの方でも UL は 30mg となっております。

JECFA では、ヒトにおける試験において 600mg、亜鉛で 200mg 相当の硫酸亜鉛投与で毒性がなかったことから、亜鉛の暫定的な MTDI を 0.3 ~ 1.0mg/kg と設定しております。

米国 EPA は、健康な女性への亜鉛 50mg/人/日の 10 週間投与で ESOD の活性低下がみられたことを基に、通常、食事から摂取する亜鉛量を約 10mg/人/日と想定し、60mg/人/日を亜鉛の最低副作用発現量 (LOAEL) とし、安全係数を 3 として、一日許容曝露量、RfD と言っておりますが、こちらを 20mg/人/日としております。

米国医学学会では、亜鉛の LOAEL を 60mg/人/日、安全係数を 1.5 として、UL を 40mg/

人/日としております。なお、18歳以下の小児等については、別途、ULを設定されております。

米国栄養評議会では、30mg/人/日の亜鉛の摂取では副作用を認めていないことから、この量をNOAELとし、60mg/人/日の亜鉛摂取で銅依存性のスーパーオキシドディスムターゼが明らかに減少するので、この値をLOAELとしております。

EUでは、銅の状態の指標に変化がないことから、NOAELを50mg/人/日、安全係数を2として、亜鉛のULを25mg/人/日とすることを推奨されております。なお、17歳以下の小児につきましては、別途、ULが設定されております。

表に、「UL等設定状況」ということの表を、まとめとして4ページの上の方に追加させていただいております。

「5) 1日摂取量の推計等」でございますが、今回要請の使用基準改正案では、栄養機能食品であって液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末の形態をした食品へ使用できるようにするとともに、亜鉛の当該食品を通じての1日当たりの摂取量が15mgを超えないように使用しなければならないというふうにされております。

平成13年度の国民栄養調査の結果では、1日1人当たり10mg弱の亜鉛を摂取ということになっております。この値に、今回の使用基準改正要請の添加最大量15mgを加えますと、1日の亜鉛の摂取量は25mg程度ということになります。

なお、飲料水からの亜鉛摂取についても、平成12年度の調査では99.2%地点で亜鉛が0.1mg/L以下であったということですので、1日3Lの飲用を仮定しましても、水道水からの亜鉛摂取量は0.3mg以下で、一日摂取量に対して大きく影響する因子ではないという推察がされております。

事務局からの説明は、以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、今の説明の下に、これから審議に入りたいと思います。幾つかに分けて、審議したいと思います。

まず「1 はじめに」「2 背景等」「3 使用基準改正の概要」、このところで、御質問ございますか。

よろしいでしょうか。使用基準の改正の概要としては、「栄養機能食品であって、通常の食品の形態をしていない液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末に使用できるよう」ということであります。それで、成人を対象とするということだそうですが、よろしいですか。それでは、次に、「4 名称等」のところですが、これはよろしいでしょうか。

ないようでしたら、「5 安全性に関する検討」に入りたいと思います。

まず、「1) 体内動態」と「2) 亜鉛と他のミネラルとの相互作用について」、このところについては、どうでしょうか。

どうぞ。

大野専門委員 この体内動態の2行目のところに、「投与後72時間で亜鉛が皮膚に到達したとの報告がある」と書いてあります。単に吸収されていることを示すということでは、それでいいのですが、普通だと血漿中の濃度が高まるとか、そういう表現をするのが普通です。データを見てみると、実際に24時間で血漿中濃度が有意に上がっています。

だから、この前に「投与後24時間での血漿中濃度の上昇がみられ、72時間で亜鉛が皮膚に到達したとの報告がある。」というように、血漿中のデータを表現の中に付け加えていただけたらと思います。

福島座長 わかりました。よろしいですか。

どうぞ。

大野専門委員 終わりの方で、「経口投与した場合等における」というところがありますが、このデータだと、この実験がヒトの実験か動物実験かわからないので、経口投与したヒトにおける、「ヒトに」を入れていただくとありがたいと思います。

それから、その次の「生物学的利用率」というところなんですけれども、バイオアベイラビリティは、利用率と訳す場合と、利用性と訳す場合があるんですけれども、前、医薬品の薬物相互作用についてのガイドラインをつくっているとき、どちらにするかという議論がありまして、単に吸収の割合を示すだけではなくて、吸収の速さとか、そういったものを含んだ概念がバイオアベイラビリティであるということで、利用性とする方が良くとされ、そのように統一した経緯があるんですね。

そういう意味では、利用率ではなくて利用性としていただければいいなと思います。

山添専門委員は、ちょっと別の考えがあるかもしれませんが、いかがですか。

山添専門委員 この亜鉛については、それで結構です。

福島座長 利用性でいいわけですか。

大野専門委員 それから、その次のところの「食事状態の違いが亜鉛の吸収に影響を与える旨報告されている」というところなんですけれども、どういうふうな影響を与えるのかというのは、ちょっと具体的に入っていた方が良くと思います。

データを見てみると、絶食状態で吸収が速くなっているの、そういう表現ですね、「絶食状態で吸収が速くなり、 $C_{max}$ も高くなり」と。それで、食事状態の違いが亜鉛の吸収に

影響を与える旨という表現に修正してほしいと思います。

福島座長 わかりました。大野専門委員の方から4点、追加をいただきましたが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。そのほか、ございますか。

ないようでしたら、次の「3) 毒性」に入りたいと思います。そのところで、ございますでしょうか。

まず最初に、私の方からですが、マイナーチェンジなんですけど、毒性のところの上から6行目です。「多量の亜鉛投与で影響がみられているが、亜鉛欠乏時にも免疫能は低下することから」というのを、「する」で切って、「ことから」を削除したいと思います。

この毒性のところにつきまして、どうでしょうか。

どうぞ。

今井田専門委員 3行目の、病的に膵臓の異常は云々とあるんですけども、これは膵臓の異常が出てきたということですが、オリジナルの39番の資料を見ますと、資料1-1の7ページの上から、「(3) 毒性に関する資料」の4行目から5行目にかけての記載に相当すると思います。この「膵臓の異常」と書いてある部分を見ますと、膵腺房細胞の異常ということになっていると思います。膵臓の異常といった場合、ラ氏島等もありますので、この場合、膵の腺房細胞と明記した方がいいのではないかと思います。いかがでしょうか。

福島座長 私は、いいと思います。

今井田専門委員 それから、この資料1-1の方で、この文献として39の文献を引いています。これはレビュー文献ですので、やはり、これのオリジナルの文献を資料1-1の方は引いた方が、より正確ではないかと思われれます。

福島座長 ありがとうございます。

膵腺房細胞の異常ということで、もう少し膵臓のどこの障害かというのを限定するというようなコメントであります。

西川専門委員、どうぞ。

西川専門委員 ここに書かれているのは全部、ヒトのデータでして、動物のデータがないんですけども、全くないのか、あるいはあっても評価に値するものではないのかわからないので、私、今回、全部網羅的に調べたわけではないので何とも言えないんですけども、その辺、もし事実であれば、データがなければならないという記載をした方がいいのではないかと思います。

福島座長 事務局、今のどうですか。

坂本課長補佐 全くないというわけでは必ずしもなかったと思いますけれども、提出されたものは、基本的にはヒトのデータとなっておりますので、事実関係になりますので、確認いたします。

動物実験のデータがあった場合には、付けた方がよろしいでしょうか。その内容にもよるとは思います。

福島座長 この評価に重要なポイントになるとなったら、付け加えた方がいいと思います。

ただ、基本的には、恐らく大多数がヒトのデータだろうと思います。恐らく、動物のデータがこの評価に影響を及ぼすことはないと思います。

坂本課長補佐 事務局で動物データにつきまして、その存在をわかる範囲で確認いたします。

福島座長 ほかに、毒性に関しましてございますでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、次の4)に入ります。「4) 亜鉛の許容上限摂取量等について」であります。

西川専門委員、どうぞ。

西川専門委員 JECFA での評価について、600mg (亜鉛 200mg 相当) の硫酸亜鉛の投与で毒性がなかったことから、暫定的 MTDI が 0.3 ~ 1.0mg/kg となっておりますけれども、これはこの値で問題ないということによろしいでしょうか。

200 をどのように処理すれば、0.3 ~ 1.0 になるのでしょうか。

福島座長 西川専門委員、暫定的 MTDI を設定した根拠ですか。

西川専門委員 そうです。根拠というよりも、NOAEL から MTDI の算出が妥当であるかどうかという質問です。

坂本課長補佐 例えば、添付資料の2番ですと33ページというところですが、ここでも200というところと1mg、結局、必須元素でございますので、下がゼロにならないという、必要量があるということがありますので、今回、0.3の方は議論する必要はないと思いますが、そこに1mgという記載があります。あと、今、経過が詳しく出ていたところは思いつきません。資料3の方にも多少書いてあったと思いますが、結果的には、そういう結果だけ記載されていたかと思います。

西川専門委員 資料3では、200という数値からTDIが1.0ということになっていますが、体重60kgで割ってもそうならないので、何かアディショナルファクターがかか

っている可能性があります。その辺、この文献だけでは何とも判断できなかったのも、質問しました。

福島座長 わかりました。西川専門委員として、1.0 は認めるけれども、そのところの計算上、どうして1.0が出たかということですか。

西川専門委員 認める前に、これらの計算過程が正しいかどうかを知りたいということです。

福島座長 わかりました。

これは、事務局、どうですか。今、出てきますか。

坂本課長補佐 JECFA の関係について、公表されている以上のは、なかなか調べても出てこないのではないかなと正直思っておりますので、資料2と3、今、付いている文献以上のものは、問い合わせてみることはできるんですが、多分出てこないのではないかなと思います。

福島座長 わかりました。今、事務局から説明いただきましたが、一応、JECFA から出されている暫定的 MTDI を 0.3 ~ 1.0 と設定していくという、この数字に関しては、ここでこれから深く詰めても議論が進みませんので、それはそれで進めていきたいと思います。

ほかに、ございますか。

吉池専門委員、どうぞ。

吉池専門委員 今回、対象となっているのが栄養素ということなので、「栄養所要量」、「食事摂取基準」という概念の中での UL というものが使われています。

これは、アメリカでの整理からいうと、一般集団でのほとんどの個人にとってアドバースエフェクトがない最大の日常的な摂取量という意味合いとなり、ADI が設定されないような栄養素については、そういうアプローチになるんだろうと思われれます。基本的には、栄養所要量という大きな枠の中では、ヒトでのデータのみが参照されます。従って、UL については、NOAEL を重視することになるかと思えます。そのとき、LOAEL、NOAEL、UL というような数字が出てくるのですが、例えば「安全係数」という表現があったり、一方では UL の議論の中で "uncertain factor" という恐らく「安全係数」とは違う意味合いの言葉が使われています。従って、少し用語を整理した方がいいという印象を受けました。

もう一つは、IOM、CRN、EU 等での見解が書かれて、その次のページにはテーブルできれいに整理してあるのですが、この辺の概念的なこととか考え方も進化しながら進んでいるので、年代の古い順に整理していった方が良くと思います。例えばアメリカですと、CRN のレポートが出された後、しばらくして、新たなデータを含めて IOM のレポートが出てい

るので、その辺の表現の仕方を工夫していただけるといいかと思いました。

福島座長 2点ございましたが、ちょっとごめんなさい、もう一度、1点目を簡潔に、私、100%理解できなかったので、申し訳ありません。

吉池専門委員 今後ULという概念を議論にするときに、「ULとは何か」ということがもう周知のこととして始まって良いのか、それとも何か整理や定義が必要なのかということです。そうしたときに、ULの議論の中では、「安全係数」という言葉ではなくて、「uncertain factor」という言葉が使われているので、その辺の整理が必要なのかどうかということです。

もう一つは、いろいろなレポートを紹介するに当たって、年代順に並べた方が、考え方や数字の変遷が、文書上より良く読み取れると思います。

福島座長 わかりました。今の吉池先生のコメントについて、どうですか。

坂本課長補佐 年代順整理は、事務局の方でいたします。ULのお話は、事務局からはなかなか言いにくいところがございますけれども、考え方はまさに今、先生がおっしゃったことですので、それをこの中で注か何かで盛り込んだ方がいいということであれば、原典的にこれを引くのが一番よろしいという御指示をいただければ、引用いたします。これの定義を引用しているという形の方がいいのかなという気はいたしますが、その辺はいかがでしょうか。

福島座長 吉池先生として何かベストな定義とかございますか。

吉池専門委員 栄養所要量、食事摂取基準のフレームとして一番理論的かつ明確に整理されているのが、アメリカのIOMのレポートかと思います。それを引いていただければと思います。

福島座長 そうしたら、今の吉池先生のリコメンドされた文献として、IOMのところから、このULの定義を後日しっかりとするというところで議論を進めていきたいと思います。よろしいでしょうか。

そのほかございますか。4ページ目にULと設定状況ということで、一覧表にまとめられております。ULに関しましては、アメリカ、EU、日本と3つみんな違った値が出ております。この辺りについて、吉池先生、何かコメントございますか。

吉池専門委員 日本の今の「30」という数値となっている状況を申し上げますと、1997年のCRNのレポートを参照し、その当時としては一番優れ、網羅的な総説のレポートから「30」という数字がなっていると思います。

ただし、CRNのレポートとIOMのレポートを比べると、IOMの方が原典までトレースでき

る根拠データが整備されていますので、現時点でどちらをより重視するかというと、少し判断が難しいという印象を受けています。

福島座長 日本のULとして30と取った根拠について、先生何かコメントございますか。

吉池専門委員 その部分深く関わったものではないので、細かい個々のデータまでは把握はしておりません。他の栄養素も含めて、ちょうどアッパーレベルというような概念が出始めたときに、日本でも栄養所要量の中でそれを採用したので、このCRNのレポートでの「30」という数字を重視して参照したのではないかと思われます。

(林専門委員着席)

福島座長 ありがとうございます。そのほか、コメントございますか。

大野専門委員 先ほど言いそびれてしまったんですけども、元へ戻ってよろしいですか。

福島座長 どうぞ。

大野専門委員 2ページ目の「2 体内動態」の亜鉛と他のミネラルとの相互作用のところですけども、その1行目で亜鉛の吸収に関してカルシウムと拮抗関係があるということで、その次に亜鉛は銅及び鉄と吸収が拮抗することが報告されているということで、同じ内容を並べて書いていますが、ちょっと内容が若干違ってきます。カルシウムと拮抗作用が出ているのは、フィチン酸塩の存在下でカルシウムと拮抗しているのです。それで体重増加が促成されているのですけれども、そこまで詳しく書く必要はないと思いますので、「亜鉛の吸収に関してカルシウム、銅及び鉄と吸収が拮抗することが報告されている」程度でいいと思います。

福島座長 カルシウム、銅、鉄をもう並列に並べてしまうということですね。

大野専門委員 もっと短い文書にしてですね。

もう一つ、これは吉池先生にお伺いしたいんですけども、この中で副作用という言葉を使っています。銅のところでも同じ言葉を使っています。医薬品だと疾患への有効性という本来の目的があって、それ以外の作用であることで副作用と表現しているのですが、この亜鉛とか銅の場合は副作用というよりも有害作用と言った方がいいのかなと思うんですけども、いかがですか。

吉池専門委員 言葉のとらえ方としては、特に栄養素については、「副作用」というのはやはり落ち着きにくい言葉だと私も思っています。「有害作用」という方がよりよいと思います。

大野専門委員 ここではこういうふうに訳しているわけですね。では、有害作用でよろ

しいですかね。害作用だけですか。

吉池専門委員 その辺の用語は、栄養機能食品の規格・基準を担当される厚生労働省での用語とのすり合わせも必要だと思います。事務局の方で整理していただいた方がいいのではないかと思います。「副作用」という表現は、ここではなじみにくい言葉だと思いますが、「有害作用」なのか何なのかということは、もう少し調整をお願いした方が良いでしょう。

大野専門委員 ありがとうございます。

坂本課長補佐 事務局の方で、これまでの言葉の使用例とか確認しまして、直した案を御提示させていただくということによろしいでしょうか。

福島座長 それは検討していただいて、直すという形でお願いいたします。

ほかにございますか。それでは、ないようでしたら、次の「5）1日摂取量の推計等」でございます。どうぞ。

吉池専門委員 1日摂取量の推計について、この要請書と、資料1-2の背景等のところで、今回の要請の根拠として平成13年国民栄養調査とマーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量調査の2つがあるようです。添加物の場合は従前より行われているわけですが、このマーケットバスケットのための摂取量の表というのは、これはマーケットで実際に買い上げを行うために、千幾つもの食品をくくって200ぐらいにしてから摂取量を出しています。食品成分表によるデータが完備されていないものについては、それを基にして添加物の摂取量の推計等に利用しているわけです。今回は五訂の食品成分表も新たに出され、国民栄養調査から摂取量が算出され、公表されているので、これらを二重に示すことはいかかなものかだと思います。マーケットバスケットから得られている数字よりも、平成13年国民栄養調査成績の方がより精度が高く、食品の範囲もすべてカバーされているということを見ると、マーケットバスケットからの摂取量成績は外した方がいいのではないかと思います。

福島座長 シンプルに、平成13年国民栄養調査だけで十分ではないかということですか。

吉池専門委員 マーケットバスケットでたまたま食品添加物に関連する栄養素について実測をしている場合については、参照値として非常に有意義だと思いますが、今回についてはそういう意味では余り大きな意味のないデータではないかだと思います。

福島座長 わかりました。ほかにございますか。

ないようでしたら、評価に入りたいと思いますが、今回先ほど吉池先生も言われましたが、ADIではなくULを設定するということですが、この設定するということについてよ

ろしいでしょうか。

設定するとすると、それでは数値をどこに求めるかということになると思います。日本の UL は今まで 30 ということになっております。EU は 25、米国は 40 というような数値になっておりますが、従来の形でいくと 30 ということになりますが、ここの辺りについて先生方の御意見をいただきたいと思ひます。

先ほど、吉池先生のお話しですと、日本の UL は CRN の NOAEL から取っているというようなコメントをいただいております。どうでしょうか。御意見ございますか。

西川先生、何かございますか。

西川専門委員 特にありません。

福島座長 大野先生もよろしいですか。

大野専門委員 30 でよろしいのではないかと思います。

山添専門委員 特に何らか変えなければいけないという事情がない限り現時点では、従来の値を取ってはいかがかと思ひます。

福島座長 よろしいでしょうか。それでは、グルコン酸亜鉛に係る食品健康影響評価に関して、この専門調査会の審議の結果をとりまとめたいと思ひます。

グルコン酸亜鉛について審議を行いました結果、グルコン酸亜鉛の許容上限摂取量、UL は、亜鉛として 30mg/人/日ということにしたいと思ひますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。その他、このグルコン酸亜鉛につきまして、御意見ございますか。ないようでしたら、この審議結果を食品安全委員会に報告したいと思ひますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。それでは、本件に関する評価の報告書を作成して、委員会に報告することにいたします。報告書の原案について御相談ですが、原案の作成は私と事務局に御一任いただきたいと存じます。勿論、本日の審議を踏まえまして、この概要の方も訂正いたします。報告書に盛り込むべきことを入れましてつくりたいと思ひます。

報告書の方に関しまして、今日意見は出ませんでした。マイナーなこと、ここはこういうふう直した方がいいんじゃないかということがございましたら、事務局の方に御連絡いただきたいと思ひます。

ないようでしたら、事務局の方、今後の進め方について説明していただけますか。

坂本課長補佐 まず、本日の御議論を踏まえまして、座長の御指示の下で報告書の案を

作成いたします。それができ次第、その確認を先生方をお願いしたいと思っております。これが初めてになりますので、ちょっと作成に時間がかかるかもしれませんが、でき次第先生方に御連絡させていただきます。

そして御確認いただきました評価の報告書につきましては、上の委員会に御報告いたします。そして、その後ホームページ等を通じまして、広く意見等の募集を行う予定でございます。いただきました意見等につきましては、当然対応しなければいけませんので、その対応につきましては、座長と相談させていただきたいと存じております。

以上、よろしくお願いたします。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、議題の1を終わりたいと思います。次に、議題の2に入ります。次はグルコン酸銅に係る食品健康影響評価についてでございます。説明をお願いいたします。

(山添専門委員退席)

坂本課長補佐 それでは、資料に基づきまして説明いたします。

資料2-1、こちらの方が要請者から厚生労働省の方に提出されました概要でございます。

資料2-2は、資料2-1に基づいて事務局でまとめました資料でございます。

資料2-3は、WHOの水質ガイドラインの銅に関する部分の抜粋でございます。

基本的には、資料2-2に沿って順に説明させていただきます。

「1 はじめに」というところから「3 使用基準改正の概要」までにつきましては、先ほどのグルコン酸亜鉛とほぼ同様でございますが、JECFAに關しましては、同じく銅のADIをJECFAは設定しておりません。1982年に銅の最大耐容一日摂取量(MTDI)を暫定値として0.05~0.5mg/kgと評価しております。

資料2-3、WHOの水質ガイドラインの方の1ページ、パラグラフでいくと4つ目の1行目のところ、あるいは5ページの「13.13.7 Provisional guideline value」というところの3行目でございますが、そちらの方でも0.5mg/kgというJECFAの値が記載されております。

資料2-2の2ページの方に移らせていただきます。「安全性に関する検討」でございます。変異原性に関しましては、サルモネラを用いました試験でS9mixの存在に有無にかかわらず、グルコン酸銅濃度1mg/plateまで変異原性は認められていないということでございます。

「体内動態」に關しまして、約23及び45mg/kg体重のマウスへの腹腔内投与後4時間で、

肝臓中の銅濃度が高まったという報告がございます。銅とほかのミネラルとの相互作用につきまして、銅の吸収に関して亜鉛は拮抗関係があり、銅は鉄の吸収や利用を助けるというところでございます。

動物実験等におきまして、銅がカドミウムの毒性を軽減するとの報告もでございます。そして、食事中的銅濃度が低い場合、鉛の吸収が増加するという知見もございまして、銅と鉛も拮抗関係があるといったことが示唆されております。毒性に関しまして、亜鉛と同様銅の毒性を中心に検討されております。グルコン酸銅の Maus での急性毒性として、LD<sub>50</sub> は雄で 1,350mg/kg 体重、雌で 1,250mg/kg 体重との報告がございます。

ラットの硫酸銅を銅として 200ppm、14 週間混餌投与したところ、肝臓、腎臓、大腿骨の銅濃度の軽度な上昇がみられております。

ラットにグルコン酸銅を銅として 1,600ppm、40 - 44 週間混餌投与で 12 週から摂餌量、及び体重増加度の低下がみられ、35 週までに 83% の死亡が認められたというところでございます。また、肝臓に著明な銅の蓄積といったことが認められます。

ラットに硫酸銅を銅として 530、1,600ppm を 40 - 44 週間混餌投与したところ、1,600ppm 投与群において、12 週より摂取量及び体重増加度低下がみられ、肝臓に銅が蓄積し、35 週までに 25% の死亡が認められております。

イヌに、3、15、60mg/kg 体重相当のグルコン酸銅を、6、12 か月間混餌投与しましたところ、60mg 投与群で、肝臓、腎臓、及び膵臓に銅の蓄積がみられて、それから 60mg の 12 か月投与群で 12 匹中 1 匹に肝障害がみられております。

ウサギに硫酸銅の 1% 溶液を 479 日間経口投与したところ、肝障害がみられたという報告もでございます。

銅の過剰症に関しまして、先天性の銅代謝異常を有するウイルソン氏病の病態モデル動物、これは LEC ラットというものでございますが、そちらに食餌中に銅濃度を変えて 10 - 16 週齢飼育しました結果、通常食餌群と銅の過剰食餌群では黄疸症状が生後 16 週で現れましたが、同欠乏食餌群の LEC ラットに現れなかったという報告がございます。

同じく、このラットに 0.126mg/日の銅を与えましたところ、16 週齢以降で黄疸が現われております。

80 日齢の同じラットに 3 mg/kg 体重の銅を 3 日間連続投与では、4 匹のうち 2 匹が死亡したということでありませう。

それから、銅代謝異常を約 4 分の 3 が有するというベドリントンテリアというイヌに関しまして、肝臓への銅の蓄積量が、肝臓の乾燥重量当たり 400 µg/g、通常のイヌですと

200 µg/g ということでございますが、それを超えますと肝臓の組織学的な変化がみられて、375 µg/g より少なければ、ベドリントンテリア犬特有の症状は出ないといった報告がございます。

牛の胸腺で DNA を用いましたカテキンと、各種金属共存下の DNA の損傷の検討におきまして、銅と銀に DNA 損傷が著明に起こることなど、銅はポリフェノール類の存在下で *in vitro* において酸化的遺伝子障害を惹起することが報告されております。これらは、いずれも試験管内の試験であって、銅濃度は銅として数 ppm とそれほど高くはございませんが、ポリフェノール類の方の濃度は数百 ppm と高く、ポリフェノールの代謝を受けずに生体内で存在することは考え難く、また銅がフリーのイオン状態で試験されておりますが、体内にはフリーのイオン状態の銅は存在したいと考えられることから、ヒトの体内でこのような酸化的遺伝子障害の反応が起こることはないといった推察がなされております。

ヒトへの 12 週間グルコン酸銅 10mg/日投与による影響は認められていないということでもあります。

ヒトにおける銅の過剰摂取における症状は、ウイルソン氏病の症状に近い症状と言われておりまして、肝臓障害、眼球等の臓器への銅の沈着等が起こり、腎毒性は特にないと報告されております。

成人で銅を摂取した際の副作用の報告が見当たらないことから、銅について LOAEL は確立されていないということでございます。仮に銅を多量摂取しても、上腹部痛や吐き気、嘔吐、下痢などの副作用がみられて、多量の銅吸収を予防し、銅の過剰摂取を防ぐとされております。

また、インドにおいて、銅が溶出したミルク、おなべでミルクを温めていたようですが、銅が溶出したミルクを長期間にわたり飲用した子どもたちが、肝硬変を発症した事例が報告されております。このときの銅の摂取量は、0.9mg/kg/日と報告されております。

4 ページの 5 番の「銅の許容上限摂取量等について」というところに入らせていただきます。

我が国では、「第 6 次改定日本人の栄養所要量」において、18~69 歳のヒトの許容上限摂取量 (UL) を 9 mg/人/日と設定しております。その他の対象者ではデータが少ないということで、UL は設定しておりません。

参考資料 1 - 2 の方でございますが、そちらの 2 枚目でも UL は 9 mg とされております。

JECFA では、イヌにおける 1 年間反復投与毒性試験の結果から、NOEL を約 5mg/kg/日として、これに基づいて、銅としての暫定 MTDI を 0.05~0.5mg/kg と評価しております。

米国医学学会（IOM）では、グルコン酸銅 10mg/人/日の 12 週間投与で肝機能への影響がなかったことから、この値を銅の NOAEL とし、安全係数を 1 として UL を 10mg/人/日と算出しております。なお、18 歳以下の小児等については、別途 UL が設定されているということでございます。

米国の栄養評議会では、NOAEL を 9 mg/人/日としております。

EU では、米国医学学会と同様に NOAEL を 10mg/人/日として、安全係数を 2 として、銅の UL として 5 mg/人/日を推奨しております。なお、17 歳以下の小児等については、別途 UL が設定されているということでございます。

今回要請されております、使用基準改正案では、栄養機能食品であって、液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末の形態をした食品へ使用できるようにするとともに、「当該食品の 1 日当たりの摂取量を勘案し、銅の当該食品を通じての 1 日当たりの摂取量が 5.0mg を超えないように」使用しなければならないこととされております。

摂取量調査での最大値である 3.6mg に今回使用基準を拡大要請するグルコン酸銅の添加最大値 5.0mg を加えますと、一日の銅の摂取量は 8.6mg 程度になるということでございます。

なお、飲料水からの銅の摂取につきまして、平成 12 年の調査で 99.8% の地点で銅は 0.1mg/L 以下でありまして、1 日 3 L の飲用を仮定しても、水道水からの銅の摂取量は 0.3mg 以下で、銅の 1 日摂取量に対して大きく影響する因子ではないと推察されております。

事務局からの説明は以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。それでは、また御議論をお願いしたいと思います。「1 はじめに」「2 背景等」「3 使用基準改正の概要」「4 名称等」のところで、御意見ございますか。

これは、使用基準改正の概要のところですが、先ほどと同じように成人に限定するというところでよろしいですね。

よろしいですか。それでは、次に「4 安全性に関する検討」に入ります。変異原性試験、体内動態、銅と他のミネラルとの相互作用について、どうでしょうか。

こちらの方は、毒性も含めて動物、基礎的なデータが主体でございます。林先生、変異原性についてはよろしいですか。

林専門委員 データは非常に限られているんですけども、データが入手できた範囲でその遺伝毒性を疑わせるような知見はないということです。

福島座長 その他、体内動態、よろしいですか。

大野専門委員 体内動態の2行目のところで、マウスへの腹腔内投与後4時間で、肝臓中の銅濃度が高まったということですが、腎臓もかなり高まっていますので、「肝及び腎臓中の」と入れていただけたらと思います。

福島座長 腎臓を加えるわけですね。

大野専門委員 はい。

福島座長 相互作用の方はよろしいですか。

大野専門委員 はい、結構です。

福島座長 それでは、次に4)の毒性に入ります。動物のデータ、それからヒトのデータがありますが、このところで御議論をいただきたいと思います。

ここで、LECラットを使ったデータがありますが、このデータはこういう事実があるというふうに私は理解したいと思います。それでよろしいでしょうか。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 2ページの一番下のパラグラフにイヌのデータがあり、3ページの一最初の方に、「及び脾臓」とあるんですが、これは原著では脾臓ですので、訂正した方がいいと思います。

福島座長 腎臓及び脾臓ですね。

西川専門委員 これに関連してコメントを続けると、このデータがJECFAにおけるMTDIの根拠になったということなんですが、この文章だけでは、一番高い用量の0.24% (60mg/kg体重相当)でしか影響はないように読めます。そうすると、15mg/kgのところはNOAELになって、JECFAの記載と異なってしまうと思います。よくよくその原著の48番の文献を読みますと、その下の0.06% (15mg/kg体重)のところでも、脾臓における銅の蓄積が有意に上がっており、それが恐らく根拠になっていると思います。したがって、それがわかるような記載に直した方がよろしいのではないかと思います。

福島座長 西川先生、お聞きしますが、そうするとJECFAとしてはこの0.06%、そこをNOAELか何かの根拠にしているんですか。

西川専門委員 JECFAでは、約5mg/kgという表現をしているんですが、これは恐らく一番下の用量が3mg/kgですので、それをまとめて約5というふうに判断していると思います。

福島座長 そうすると、この場合にお聞きしたいのは、こういうグルコン酸銅を高用量まで投与して、そして蓄積がみられたと。それを根拠にしているかどうかということなん

ですけれども、西川先生は、JECFA はもともとそれを根拠にしているということですが、先生も同じようにやはり根拠にしていいたろうというふうにしていいわけですか。

西川専門委員 実には、組織の変化を伴っているかどうかというのが、もっと重要なところだと思うんですけれども、その 48 番の文献におきましても、組織学的な変化はないというふうに書いてありますので、確かにこれを有害影響と判断していいかどうかというのは、議論のあるところだと思います。

福島座長 わかりました。いずれにしても、JECFA としては先ほど言った結論を出しているということですね。わかりました。

そのほかございますか。

invitro のところで、この銅がポリフェノールの類の存在下で、酸化的遺伝子障害を惹起するというので、ヒトの体内では酸化的遺伝子障害の反応が起こることはないと推察されると。この結論はよろしいでしょうね。先ほどの変異原性のところでも、陰性ということになっております。

それから、ヒトのところですが、副作用と出てきますが、大野先生、ここもやはり有害作用というふうに書いた方がよろしいですか。

大野専門委員 そうしていただくとうれしいです。

福島座長 副作用のところ、もう一度調べて最適なタームにしていきたいと思います。

ほかよろしいでしょうか。ないようでしたら、5 に入りたいと思います。銅の許容上限摂取量についてということでございます。

我が国では UL を 9 mg と設定しているということですが、ここの摂取量等につきまして、コメント、また意見がありましたらどうぞ。

吉池先生、ここ何かございますか。

吉池専門委員 これも先ほどの亜鉛と同じように、日本は CRN のレポートを参照しての数字になっているかと思えます。10 と 9 ということもあります。EU が NOAEL10 に対して UL5 で、これも特に栄養のところでは uncertain factor の取り扱いがかなりまちまちであると。同じアメリカ、IOM のレポートを見ましても、栄養素によって 1 だったり、1.5 だったり、2 だったりということがあるので、これ自身はまだ、世界的にも少し未整理な印象はあります。どれを取るかというのは、ある意味ではクリアーな判断はしにくいところかなと思えます。

福島座長 念のためにお聞きしますが、グルコン酸等とは別のことなんです、そのと

きの1を取ったり、1.5を取ったり、それはどのような根拠があるんですか。

吉池専門委員 それぞれの栄養素によって、例えばこの銅の場合については、多くのヒト試験があるということを言っておりますが、どうもそれを比較的幾つか集めて記述的に述べたようなレポートであっても、そこがどういう場合に1.5を取るとか、そこはまだよく見えない部分かと思えます。

ですから、ここでの多くのヒト試験があるから1というのは、これは1つの考え方で、アクセプタブルなものだろうというふうには思います。

福島座長 わかりました。要するに、ヒトに対する影響の、どれだけしっかりしたデータがあるかどうかということが、1つの基準になるということですね。ありがとうございました。

ほかにございますか。どうぞ。

大野専門委員 ここのCRNのNOAELを9としているのですけれども、その根拠がどうもよくわからないんです。データはほかのところと同じデータを使っています、そこでヒト実験のNOAELは10なんですね。なぜここで9としたのか、元の引用したものを見てもよくわからないのですけれども、いきさつ御存じの方おられますでしょうか。

福島座長 吉池先生、どうですか。

吉池専門委員 ここのCRNの9というのも、私も関連の研究者等にも若干聞いたりはしましたけれども、余り見えてこないところかと思えます。

大野専門委員 何かのデータでこうしたのかと思うんですが、そういうことを原本に書いてなかったのですね。

福島座長 事務局の方、何かございますか。

坂本課長補佐 事務局でも、読める範囲の資料を全部読んだ限りは、まさに大野先生おっしゃった、紙に出ているものでは根拠データが10ということがあって、結論がNOAEL9となっており、その経過を書いたところは見つけられておりません。

福島座長 何か、サムシング・ハプンですか。

大野専門委員 そうすると、日本で9と決めたことが、その根拠が薄弱になるんじゃないかと思ったんです。

福島座長 むしろ10の方が適切ではないかというようなことですね。

大野専門委員 そうですね。9とするなら9とする理由がないといけないと思ったんです。

福島座長 これは、また後のディスカッションになりますけれども、吉池先生、こうい

うディスカッションになってきましたので、どうぞ先生のコメントをいただきたいと思います。

吉池専門委員 日本の栄養所要量は5年ごとに改定されており、再来年度からの適用予定の数値について、今、個々の栄養素について検討されています。その結果現状の「9」が変わるという可能性については、具体的な数字がどうなるか私はまだ把握はしておりません。しかし、仮に「9」よりは「10」の方が基データあるいはエビデンスが十分にあるということであれば、「10」を採択する可能性も出てくるかと思います。

福島座長 後でもしこのULの設定が可というときに、この数値をどれだけするかというときに、今の9にするか10にするか、勿論EUの5にするかという問題が出てきますけれども、少なくとも日本のデータとしてULが9ということについて、どうもひとつしっかりしない、その数字だけがどうも一人歩きしているというような印象を受けます。

そこはどうなんですかね。これ以上何かこの数値について、御意見の先生お見えですか。林先生、ありますか。

林専門委員 先ほど山添先生がおっしゃっていたんだけど、これを変える積極的なデータなり、それを示すようなものがない状況では、このままでいくのが適当ではないかと思います。

福島座長 事務局としては、調べ上げたデータでは、少なくとも9という数字でいいわけですね。現状の段階では。

坂本課長補佐 いい悪いというよりは、既に9というのが設定されているということしか申し上げられません。

福島座長 どうぞ。

今井田専門委員 それは何年に設定されているんですか。

福島座長 1999年です。

今井田専門委員 わかりました。私としましては、設定されている理由がはっきりしないのに9をあえてまた取るというのは、何かしっくりこないものがありまして、だったらなぜ9と10という数字になるかという気がするんですけども、いかがでしょうか。

坂本課長補佐 根拠としては、先ほどの文献で確かにNOAEL9といった文献があるということです。ただその文献を読んでも文献の中の流れがずっと10で、最後で9になっていて、ちょっと理解しにくいと言いますか、そういう状態になっているということでもあります。全く根拠なく9ということではなくて、参照した文献はわかっているという状況です。

福島座長 わかりました。この議論はここで解決しそうがありません。現段階では、こ

の日本での UL も 9 ということになっておりますので、それでいきたいと思いますが、よろしいですか。それに対して何もここであえて 10 にするようなデータ、また根拠もないように思います。

ほかによろしいでしょうか。どうぞ。

吉池専門委員 (6) もよろしいですか。

福島座長 それでは(6)に入ります。吉池先生、どうぞ。

吉池専門委員 先ほど亜鉛のときに申しましたように、マーケットバスケットにおける摂取量の推計は外した方がいいだろうと思われま。

もう一つ摂取量の 5 行目のところで、「摂取量調査での最大値である 3.6 プラス 5 で 8.6」という記述がされております。亜鉛については「平均摂取量が 10 プラス 15 で 25」という書き方をしています。この辺、平均値を取るか、あるいは分布の中で何を取るかということについては、規格・基準の際の主な議論になるかとは思いますが、少なくともこの並びで評価書を見たときには、同じような形で記述をした方が良く、あえて表わし方を変える理由はないと思います。

ですから、ここの銅についても、平均の摂取量が仮に 1 程度であって、プラスの 5 で、そうすると 6 mg 程度になるという記述でも良いのではないかと思います。

福島座長 事務局よろしいですか。

坂本課長補佐 はい。

福島座長 それから、先ほどの背景の方のマーケットバスケット方式云々というところも削除ということをお願いいたします。

そのほかございますか、この摂取量の推計等のところでありますが。

ないようですと、ここで先生方にお諮りしたいのは、UL の設定をしてよろしいかどうかということでもあります。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。そうすると、UL の設定をしますと、UL を銅として何 mg 取るかということですが、先ほど来議論のありました日本での数字は 9 ということですが、その 9 mg/人/日ということでもいいのかどうか、EU は 5、米国は UL を 10 と取っております。そのこのところについて御議論いただきたいと思います。

先ほどの亜鉛の方では、日本の従来 UL のデータを採用しております。ないようでしたら、私の方から提案させていただきたいんですが、9 mg/人/日にしたいと思いますが、御意見はございますか。よろしいですか。

それでは、グルコン酸銅に係る食品健康影響評価に関して、調査会の審議の結果をとりまとめたいと思います。グルコン酸銅について、ULは銅として9 mg/人/日ということにしたいと思います。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。それでは、この審議結果を食品安全委員会に報告したいと思いますが、よろしいですか。

どうぞ。

西川専門委員 今までの評価はいいんですけども、例えばIOMでは18歳以下の小児等については別途ULを設定しているとあり、そういうことは考慮する必要はないのでしょうか。

福島座長 それは、要するに小児に対する対応をどうしたらいいかということですね。それは、むしろ終わってしまいましたが、先ほどの亜鉛の方でも同じことが言えると思うんですね。その点について、事務局何かございますか。

坂本課長補佐 資料2-1の11ページの「その他」というところで、要請者側の資料にも記載されておりますが、11ページの「その他」の最後のところです、「しかしながら、成人用として摂取量が設定された栄養機能食品の表示には、小児の銅摂取に関しても何らかの注意喚起が必要であると考えられる」というふうにされております。今回のULがあくまで成人を対象にしているということと、あとは先生方の御意見として、この辺をどの程度報告書に記載すべきかというところが、1つのやり方としてあるのではないかと思います。

福島座長 ありがとうございます。これはあくまでも成人を対象にしているという形で、このままでいくのか。今の西川先生のコメントをいただいて、報告書の中に小児に対する対応を記載した方がいいというふうに考えるかどうかだと思います。その点についてどうでしょうか。

これはさかのぼりますが、前の亜鉛と同じ報告書の形態を取ることになります。どうでしょうか。現実問題として、これは成人を対象としておりますけれども、小児がこういうサプリメントとして取る可能性は十分あるわけですね。そういうことから西川先生はおっしゃっているわけですね。どうでしょうか。御意見ございますか。

大野専門委員 そのこのところは、報告書にきちっと明記しておいた方がよろしいと思います。

福島座長 わかりました。今井田先生、どうぞ。

今井田専門委員 私も明示した方がいいと思います。それと、ひとつこの審議と直接関係ないかもしれませんが、例えば銅の場合ですと肝硬変が実験で出てきたとか、肝障害があるという記載があります。前の亜鉛の場合も、鉄の吸収が不足するということがあって、亜鉛の場合ですと鉄欠乏性貧血のヒトの場合はどうかとか、銅の場合ですと肝障害を持っている人、特に肝硬変のヒトに対してはどうか、そのような特定の疾患の人に対する対応をこの食品安全委員会として何か特別に挙げる必要はあるのか、ないのか、そこら辺お聞きしたいのですが、いかがでしょうか。

坂本課長補佐 それはもうまさにデータとして言う必要があることは、科学的に必要があるということであれば言うし、ULの設定で、その中に含まれ得るものであれば、先ほどのULの定義にもよると思うのですが、そういったものも入ったULの値というふうに言うべきなのか、ULの値で考慮され得てないから言うのかということになってくると思います。

先ほどの吉池先生のお話では、大多数の方が入るということであれば、そういうことも踏まえて注意喚起が必要なものかどうかといったところで判断するしかないのではないかと思います。

今井田専門委員 わかりました。では、小児の方だけは記載があった方がいいと思います。

福島座長 そうしますと、先ほどの報告書の中に、更に小児に対する注意喚起の一文を入れる。その文章はお任せいただきたいと思います、それを入れるということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。もう一度確認ですが、先ほど審議を終了いたしました、このグルコン酸亜鉛の方も同様に、小児に対する注意喚起の一文を入れることにしたいと思います、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

それでは、この評価の報告書ですが、先ほどと同じように原案の作成は私の方に御一任いただきたいと思います。ここでいただきましたコメントを盛り込みまして、報告書を作成することにしたいと思います。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

今井田専門委員 細かいことですが、番号の数字の問題です。2ページ目の「安

全性に関する検討」、これは4番になっています。前のページの一番最後の「名称等」が4番ですので、これは5番ではないかと思いますが。

福島座長 (4)ではなくて(5)ということですね。ありがとうございます。いや、重要なことです。そうすると、ずっと番号がずれてくるということでもあります。

それでは、事務局の方、今後の進め方について。

坂本課長補佐 座長と御相談して事務局の方で評価の報告書の案の作成をいたしますので、先生方からはお気づきの点、盛り込むべき点とかございましたら、御連絡の方よろしくお願いいたします。

そして評価の報告書の案が、でき次第先生方にその確認をお願いいたします。御確認いただきました評価の報告書につきましては、委員会に報告した後、ホームページ等を通じて広く意見等の募集を行う予定でございます。いただいた意見につきましては、亜鉛と同様、その対応は座長と相談して進めさせていただきたいと存じますので、よろしく願いいたします。

福島座長 ありがとうございます。それでは、続きまして、香料の審議に入ります。今回香料の審議、議題として3つございます。この香料の審議につきましては、前回に「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」という、今日の参考資料の2がございます。これに基づきまして審議を行い、個別品目についてはその評価方法をベースにケース・バイ・ケースで審議していくこととなっております。

議題の3番目に「アセトアルデヒドに係る食品健康影響評価について」となっておりますが、この3番、4番、5番という審議順は何か理由があるわけですか。

坂本課長補佐 事務局の方では、受け付け順に並べたというだけで、それ以上の理由はございません。

福島座長 そうしますと、私の方で事前にチェックいたしまして、評価方法に準拠したものをから審議していった方がよいと思いますので、審議の順番を代えさせていただきまして、資料4「2-エチル-3,(5or6)-ジメチルピラジン」、続きまして「2,3,5,6-テトラメチルピラジン」、そして最後に「アセトアルデヒド」、この順番で審議したいと思いますが、御了解いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 それでは、4番の「2-エチル-3,(5or6)-ジメチルピラジン」の審議に入ります。事務局の方から説明をお願いします。

坂本課長補佐 個別品目の御説明に先立ちまして、前回の専門調査会で御検討いただい

た香料の評価方法に関する資料につきましては、誤記があったということで、本日参考資料2として「最終報告・訂正版」をお配りしておりますので、こちらの方への差し替えをお願いいたします。あと香料の方の個別品目の資料につきましては、厚生労働省において作成された資料という御連絡をいただいております。

それでは、資料に基づきまして説明いたします。

資料4-1は、厚生労働省が整理されました概要で、資料4-2は資料4-1に基づいて事務局の方でまとめた資料でございます。基本的には、先ほどと同様資料4-2に沿って御説明させていただきます。

2-エチル-3,(5or6)-ジメチルピラジンは、アーモンド様の加熱香気を有し、食品中に天然に存在、または加熱により生成し、欧米ではさまざまな加工食品に香りを再現するために添加されております。

背景等でございますが、厚生労働省はJECFAで国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて、国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示しております。今般この要件に該当する香料の成分として、2-エチル-3,(5or6)-ジメチルピラジンについて評価資料がまとまったということで、当委員会の方に食品健康影響評価を依頼されたものでございます。

前回の専門調査会で御議論いただきました、国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について、こちらの方に基づいて資料の整理がされているということでございます。4番の安全性というところでございます。遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験、及びラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験においてともに陰性であったということでございます。

反復投与の関係でございますが、ラット90日間反復投与試験、18mg/kg体重/日において、コントロールとの間で差は認められておりません。無毒性量(NOEL)は18mg/kg体重/日と考えられております。

IARC、ECB、米国EPA、NTPでは、発がん性の評価はされております。その他、内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらないということでございます。

「摂取量の推定」でございますが、本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定するJECFAのPCTT法に基づく、米国及び欧州における1日1人当たりの推定出生量は、それぞれ9µg及び44µgでございます。正確には、認可後の追跡調査による確認が必要と考えられますが、既に認可されている香料物質の我が国と欧米の

推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国での本物質の推定摂取量は 9 ~ 44  $\mu$ g とされており、米国では、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加されたものの 98 倍といった報告もあるといったこととさせていただきます。

90 日間反復投与試験の NOAEL 18mg/kg 体重/日と、推定摂取量 0.00018 ~ 0.00088mg/kg 体重/日と比較して、安全マージンが 20,454 ~ 100,000 が得られるということとさせていただきます。

「構造クラスに基づく評価」というところとさせていただきますが、メチル基置換のピラジン類の主な代謝産物は、メチル基が酸化された水溶性のピラジンカルボン酸類、あるいはピラジン環も水酸化されたヒドロキシピラジンカルボン酸類ということとさせていただきます。ピラジン - 2 - カルボン酸はヒト及びイヌなどの動物で、また 5 - ヒドロキシピラジン - 2 - カルボン酸は動物において、抗結核剤のピラジナミドの主要代謝産物として報告されており、尿中へ排泄されるということとさせていただきます。

本物質、その推定代謝産物は生体成分ではございませんが、効率のよい代謝経路が存在し、経口毒性が低いことが示唆されることからクラス II に分類されております。

JECFA では、2001 年にピラジン誘導体のグループとして評価されて、クラス II に分類されております。推定摂取量 9 ~ 44  $\mu$ g/人/日は、クラス II の摂取許容量が 540  $\mu$ g/人/日で大幅に下回るため、香料としての安全性の問題はないとされております。

我が国の安全評価法に基づきますと、本物質はクラス II に分類され、生体内において特段問題となる遺伝毒性は考えられ、また 90 日間反復投与試験に基づく安全マージン (20,454 ~ 100,000) は、90 日間反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回り、かつ推定摂取量は構造クラス II の摂取許容量 540  $\mu$ g/人/日を超えていないということとさせていただきます。

最後に、香料構造クラス分類に関しましてのスキームでどこに行くかといったことを示すものを、事務局の方で作成して付けております。

資料の説明は以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。それでは、審議に入りたいと思います。「1. はじめに」「2. 背景等」「3. 名称等」、このところでコメントございますか。よろしいでしょうか。

ないようでしたら「4. 安全性」に入りたいと思います。遺伝毒性、反復投与、発がん性、その他内分泌かく乱性というところですが、この毒性のところと御意見ございますか。発がん性はない、また遺伝毒性もないということとあります。

どうぞ。

林専門委員 特に追加することはないんですけども、我が国の評価方法として具体的には *in vitro* で微生物及びほ乳類の細胞を用いて遺伝毒性を評価するというふうになっていまして、それについてはここで細菌を用いた復帰変異試験とラット肝細胞を用いた *in vitro* でのほ乳類の細胞を用いた試験がなされていて、両方とも陰性であったということで、この部分はクリアーしているものと考えます。

福島座長 ありがとうございます。

あと反復投与は 90 日間の試験ということでありまして。発がん性については、評価はされていないということでありまして。この IARC、ECB、EPA、NTP では、発がん性は評価されていないということでありまして。

どうもコメントしようもないようなデータですね。5 番はどうでしょうか。摂取量の推定ですから、5 番、6 番の安全マージンの算出というところ。

どうぞ。

大野専門委員 細かい言葉の問題ですけども、摂取量の推定のところの下から 2 行目のところで、「 $9\mu\text{g} \sim 44\mu\text{g}$  とされている」と。これは我が国の推定摂取量なんですけれども、これはまだ使われてないはずなので、使った場合に想定されるということ、「想定される推定摂取量」とした方がいいんじゃないかと思えます。

福島座長 わかりました。ありがとうございます。

ほかにございますか、安全マージンは非常に高い結果が出ておりますけれども、よろしいですか。

それでは、次の「構造クラスに基づく評価」についてどうでしょうか。クラス II に分類されているということですが、構造クラス分類はこの評価方法を見ますと I ~ III がありまして、そのうちの II ということでございます。大野先生、よろしいですか。

大野専門委員 結構です。

福島座長 それから、8 番の「JECFA における評価」ということですが、ここも推定摂取量はクラス II の摂取許容量を大幅に下回るため、香料としての安全性の問題はないとされているという結論が出ております。よろしいですか。

9 番はどうでしょうか。この参考資料 2、これが安全性評価の方法ですが、このところで実際に評価をするわけですが、今ここでしておいてもいいんですけども、参考資料 2 の 6 ページを見ますと「我が国における香料の評価方法」というのが記載されております。そのところから見ますと、7 ページ目の構造クラスの分類の方法というところで、

これはクラス II に分類されるということでございます。

あと毒性面においては、特段問題となるものはないし、それから in vitro、in vivo の遺伝毒性に関しても、問題はないということであります。

ここの評価方法の 6 ページから 7 ページをずっと検討し、具体的には表になっておりますので、21 ページを見ていただきますと、今回の安全性評価の流れというのが記載されております。ここのところを御参考にしていただきたいと思いますと思いますが、まず今の 9 番のところに関しましては、これは問題ないということによろしいですね。

そうしますと、先ほど言いました参考資料 2 の評価方法に基づいて審議をしていただきたいと思いますと思いますが、この課題の物質に関しましてはすべて満たしていると言えると思います。先生方の方から御意見をいただきたいんですが、6 ページの大きな 4 の 1)、2)、3) というところです。

何か御意見ございますか。結論としましては、21 ページの別添 8 を見ていただきたいんですが、評価対象物質は安全性に懸念がないと考えられるとするのか、追加データが必要かということであります。

今、御議論していただきましたことから見ると、これまでの EU、JECFA、いろいろなところの御意見も含めますと、この評価対象物質は安全性に懸念がないと考えられるというような結論になると思いますが、御意見ございますか、よろしいですか。

そうしますと、この剤に関します専門調査会の審議の結果をとりまとめたいと思います。2-エチル-3,(5or6)-ジメチルピラジンにつきまして、先ほどこの表の一番下の別添 8 を見ていただきたいんですが、評価対象物質は安全性に懸念がないと考えられるということにしたいと思います。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。それでは、本物質に関しまして、食品安全委員会の方に報告したいと思います。御了解ください。

本件に関する評価の報告書を作成して、委員会に報告いたしますが、これも先ほどと同様に私と事務局に御一任いただきたいと思います。また、報告書に盛り込むべきことが後でございましたら、事務局の方に御連絡ください。お願いいたします。

それでは、今後の進め方について、事務局の方から説明をいただけますか。

坂本課長補佐 座長と御相談して、評価の報告書の案ができ次第、先生方にその確認をお願いいたしますので、よろしくお願いいたします。

御確認いただいた評価の報告書につきましては、委員会に報告した後、ホームページ等

を通じて広く意見等の募集を行う予定でございます。いただいた意見等については、その対応は座長と相談させていただきたいと存じます。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。

本当はちょっと疲れぎみで休憩したいんですが、このまま進めてよろしいですか。できるだけ時間内に終わるようにします。

次に、2,3,5,6-テトラメチルピラジンの食品健康影響評価について御議論したいと思えます。事務局の方から説明お願いいたします。

坂本課長補佐 それでは、資料5 - 1、5 - 2、5 - 3に基づいて御説明いたします。資料5 - 1は、厚生労働省が整理されましたものでございます。資料5 - 2は、資料5 - 1に基づいて事務局でまとめました資料でございます。資料5 - 3は、事務局の方で入手いたしました、2,3,5,6-テトラメチルピラジンに関する追加論文2報でございます。基本的に、資料5 - 2に沿って御説明いたします。

2,3,5,6-テトラメチルピラジンは、ローストナッツ様の加熱香気を有し、食品中に天然に存在、または加熱により生成し、欧米ではさまざまな加工食品に香りを再現するために添加されております。

「2. 背景等」につきましては、先ほどの品目と同様でございます。

「4. 安全性」でございますが、遺伝毒性につきましては、細菌を用いた復帰突然変異試験及びラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験において、ともに陰性であったとのことでございます。

反復投与試験については、ラット90日間反復投与試験において、雌の55mg/kg体重/日投与群で、体重増加抑制、食事効率の低下は認められておりますが、病理学的な所見は認められなかったということで、NOAELは50mg/kg体重/日と考えられております。

発がん性につきましては、IARCなどでは評価されておられません。

内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらないということでございます。

摂取量の推定について、我が国での本物質推定摂取量は、8～19 $\mu$ gとされております。ここも想定というふうに直させていただきます。

米国では、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の54倍という報告もあるということでございます。

90日間反復投与試験成績のNOAEL 50mg/kg体重/日と、推定摂取量を比較した安全マージン、こちらの方としては131,579～312,500が得られております。

本物質は、先ほどの2-エチル-3,(5or6)-ジメチルピラジンと同様、ピラジン誘導体に分

類される食品成分でございます。本物質は、ピラジン環の4つの置換位置すべてにメチル基が置換しているため、他のアルキルピラジン類に比してその酸化が遅いと考えられています。

本物質、その代謝産物は生体成分ではありませんが、ほかのメチル基、置換誘導体と同様の代謝経路が存在し、経口毒性が低いことが示唆されることから、クラス II に分類されます。

JECFA における評価では、2001年にピラジン誘導体のグループとして評価され、香料としての安全性の問題はないとされております。

我が国における安全性評価法に基づきますと、本物質はクラス II に分類され、生体内において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられています。

また、90日間反復投与試験結果に基づく安全マージン、131,579 ~ 312,500 は、90日間反復投与試験の適切な安全マージンとされる1,000を大幅に上回り、かつ推定摂取量8 ~ 19  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ では、クラス II の摂取許容量540  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ を超えていないということでございます。

資料5 - 3の方につきまして、説明させていただきます。こちらは、2,3,5,6-テトラメチルピラジンにつきまして文献検索したときに、ちょっと気になる記載があるものとして見つけたものでございます。

1番の方は、虚血時の冠動脈の拡張への影響をモルモットの摘出心臓を用いて検討した論文ということでございます。1 mM のテトラメチルピラジンの存在によって、2-deoxyglucose による冠動脈灌流圧の減少が大きく弱まり、実験によってはその軽度上昇も観察されているということでもあります。テトラメチルピラジンは、膵臓細胞の ATP 依存 K<sup>+</sup>チャンネルの阻害剤であり、また動脈平滑筋細胞の ATP 依存 K<sup>+</sup>チャンネルの阻害剤の可能性があって、虚血に対する冠拡張を阻害するという結論が書かれていると理解しております。

そして、この論文の最後の方、サマリーの方にもございますが、本物質は冠動脈疾患を有する患者にとっては、さらなる検討に値するとともに、食品添加物としての使用には疑義が生じるかもしれないという考察がございました。

もう一つの追加関連論文は、こちらはラット90日試験で NOAEL が 50mg/kg/日でございますが、それよりも低い用量であります、30mg/kg/日の経口投与で、抗炎症及び鎮痛作用を示したという論文でございます。こちらの方は、安全マージンが数万以上というのはありますけれども、一応 NOAEL よりも低いところで何か作用があったということを示してい

る論文と理解できましたので、前回の御議論でもケース・バイ・ケースで御審議を行うということでございましたので、こういった薬理作用もあるということも踏まえる必要があるかもしれないということで、事務局の方から追加関連論文として用意させていただきました。

事務局からの説明は以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。それでは、これから審議に入りたいと思います。まず「1. はじめに」～「3. 名称等」まではよろしいでしょうか。

コメントがないようでしたら「4. 安全性」に入りたいと思います。遺伝毒性、反復投与のデータですが、これにつきましても、林先生、何かございますか。

林専門委員 特にありません。先ほどのものと同様、これも問題ないものと考えます。

福島座長 反復投与ですが、NOAELが50mgと出ています。この根拠などにつきまして、西川先生、今井田先生、何かございますか。

西川専門委員 御指名ですので一言申し上げますと、結果としてよろしいと思うんですが、この試験そのものが雄ラットに50mg/kg体重/日の単一用量、雌ラットに55mg/kg体重/日の単一用量という、ちょっと変則的な試験で、雌ではちょっとした影響がある、雄では何もないということで、雄の値をNOAELとして算定しているところは、現行での毒性試験のスタンダードからはかなり外れていると思うんですけれども、内容的にはアクセプタブルであろうと思います。

(山添専門委員再度着席)

福島座長 ありがとうございます。今、西川先生から、現在の毒性試験のガイドラインからはちょっと及ばない試験結果であるが、全体としてアクセプタブルであろうということでもあります。よろしいですか。

発がん性については、評価されていないということでございます。

ないようでしたら、5番の摂取量の推定のところに入りたいと思います。6番、安全マージンの算出、その辺りのところでどうでしょうか。

先ほど大野先生から御指摘受けましたように、今、事務局も訂正されましたけれども、「とされる」を「と想定される」というふうに直していただきたいということでもあります。安全マージンは、ここに書いてあるように非常に高い値が得られております。よろしいですか。

7番の構造クラスに基づく分類ですが、ここはいかがでしょうか。本物質、代謝産物は、生体成分ではないが、経口毒性が低いことが示唆されることから、クラスIIに分類される

ということであります。

8 番の JECFA における評価のところですが、ここも香料としての安全性の問題はないとされているということでもあります。よろしいでしょうか。

そうしますと、評価ですが、9 の国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法、先ほどの参考資料 2 ですが、それに基づく評価をしますと、このような評価になるということでもあります。先ほど来申し上げておりますように、遺伝毒性はないと、それから安全マージンは非常に高いということでございます。このところで何かございますか。この文章で御相談したいんですが、本文の 3 行目のところで「かつ推定摂取量」ここを「かつ想定される推定摂取量」としてよろしいですか。

大野専門委員 はい。大変申し訳ないんですけども、前に言わなければいけなかったんですけども、事務局から追加された論文、K + チャンネルに対する論文のところなんですけれども、これについて言わないとまずいですね。

福島座長 どうぞ。

大野専門委員 それは、1 mM の濃度でそういう作用があるということなんです。この論文では 1 つの濃度しか実験していないのですけれども、1 つで完全にブロックしているので、かなり強い作用という結果になっているのですけれども、この引用文献の 1 mM の濃度を設定した理由が、ほかの論文で 0.74 ~ 1.84 mM のところにちょうどいいオプティマムな濃度だということです。だから、それ以下になるとどんどん減ってきてしまうということが書かれておりますで、せいぜいその 10 分の 1 か、極端に見積っても 100 分の 1 ぐらいの濃度では作用は出ないと考えていいと思います。

ところが、この推定摂取量が 6 番のところに書いてありますけれども、8 ~ 19 μg/人/日となると、全身にそのまま分布することを想定したり、また血中にのみ分布すると仮定しても、10 nM とか 20 nM のオーダーです。そうすると、もう全然かけ離れていますので、香料として使う上ではそういう危惧はないのじゃないかと思えます。

福島座長 ありがとうございます。追加論文の先ほど薬理作用が出てきたということについての、安全性の面からの考察をいただいたわけですが、今の解釈、私は非常にリーズナブルな解釈だと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

山添先生、また再度来ていただいて御苦労様でございます。今、追加論文、その他について何かコメントございますか。今、大野先生からいただいたわけなんです、薬理作用

との関係で、何か御意見がありましたら。

山添専門委員 薬理作用ではないんですが、このテトラメチルピラジンなんですけれども、多分これで問題はないと思うんですが、私もちょっと調べてみて、代謝のデータがなく、このままで排泄されるのかどうか、本当は知りたくてちょっと見たんですけれども、そのデータがないんですね。ただ、量的に少ないので、恐らくこのままの形でも排泄されると、脂溶性の具合を計算して、多分問題はないというふうに私は考えていますけれども。

福島座長 山添先生、ページ2の7.のところですが、そこに一部代謝がちょっと書いてあるんですが。

山添専門委員 というか、これは代謝がテトラメチルですね、されるかどうかの確定はないんですね。そのこのところだけは気になったんですけれども、ただ、極性からして多分尿中にそのまま出ていくんだろうというふうに想像しています。

福島座長 わかりました。

坂本課長補佐 先生、そうしますと7.の表現は少し変えた方がよろしいでしょうか。

山添専門委員 そのこのところをどう評価するか。テトラメチル体の部分のところだけの表現について「酸化が遅いと考えられている」なんですが、これは本当にデータがあるのかどうか、それが本当にあれば、酸化が遅くても排泄されれば問題はないと思うんですけれども、だから、ここのところの表現で置換しているためにというふうを書くべきなのか、あるいは尿中に排泄されるというデータがあれば、そういう形で代謝の項は削ってしまった方がいいような気がするんです。不確定なことを書くよりはという気がしたのですが、今、コメントさせていただいていますけれども、本当にされるのかどうか、ちょっと不確定なところがありますね。

福島座長 ここの辺りのデータは取り寄せることはどうなんですか。

坂本課長補佐 資料5-1では、文献資料7を引用している形ですので、恐らくこの資料以上のものは多分出てくる可能性はそんなに高くないと思います。出ないとまではなかなか言いにくいんですが。

福島座長 そうしましたら、一応事務局で調べていただくと。ただ結論について大きくは変わらないということではよろしいですね。

では、お願いいたします。

今の9番のところ、よろしいでしょうか。

ここのところが先ほど言いました、評価に当たりまして、2ページからずっと7ページ

までのところの評価と重なってくるわけでございます。

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、この2,3,5,6-テトラメチルピラジンについて検討した結果をまとめたいと思います。

2,3,5,6テトラメチルピラジンについてですが、21ページに記載しておりますチャートから言いますと、評価対象物質は安全性に懸念がないと考えられるということにしたいと思います。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。それでは、この結果を、やはり食品安全委員会に報告いたしますが、その報告書は、先ほど来と同様、私と事務局に御一任いただきたいと思います。今後の進め方につきまして、事務局の方からコメントがありましたらどうぞ。

坂本課長補佐 こちらについても、これまでのものと同様に座長と相談いたしまして、報告書の案を作成し、それができ次第、先生方に確認をいたします。確認いただいた報告書は、委員会に報告した後に、ホームページ等を通じて広く意見等の募集を行う予定でございます。

いただきました意見等についての対応は座長と相談させていただきたいと存じますので、よろしく願いいたします。

福島座長 ありがとうございます。よろしいですか。

それでは、続きまして、最後の議題に入ります。

アセドアルデヒドに係る食品健康影響評価についてでございます。

事務局の方からお願いいたします。

坂本課長補佐 それでは、資料に基づきまして、御説明いたします。

資料3-1は、厚生労働省が作成されたもので、資料3-2は資料3-1に基づいて事務局でまとめたものでございます。基本的に資料3-2に沿って御説明させていただきます。

アセドアルデヒドは、フルーツ様の香気を有し、果実等の食品に天然に含まれておりますのでございます。欧米では、清涼飲料、キャンディー等、さまざまな加工食品に香りを再現するために添加されております。

背景等につきましては、先ほどの香料2品目と同様でございます。

「4. 安全性」に進ませていただきます。

遺伝毒性につきましては、細菌を用いた復帰突然変異試験では、陰性の結果が報告されておりますが、酵母を含め真核生物においては多くの試験系において陽性の結果が報告されております。

動物個体を用いる試験系では、DNA鎖切断、姉妹染色分体交換試験、げっ歯類を用いた小核試験で陽性の結果の報告があり、一方、生殖細胞の小核試験において陰性との報告もあるといったこととございます。

反復投与につきましては、ラットへの11週間反復投与試験において、500mg/kg体重/日では、肝臓の小胞性脂肪滴変性などが認められておりますが、120mg/kg体重/日投与群では影響は認められなかったとのことで、本試験におけるNOAELは120mg/kg体重/日と考えられております。

ラット4週間反復投与試験では、625mg/kg体重/日投与群の雄で、腎重量が有意に増加し、625mg/kg体重/日投与群において、前胃の粘膜肥厚がみられ、そのうち雌1例のみ組織学的に乳頭状過形成を示したということで、NOAELは、125mg/kg体重/日と考えられております。

発がん性に関しまして、ラット吸入試験で鼻粘膜に、ハムスター吸入試験で咽頭にがんの発生が認められるため、IARCであるグループ2B（ヒトに対して発がん性があるかもしれない）に分類されております。

また、飲水投与によるラットでの発がん性試験では、雌の50mg/L及び雌雄の2,500mg/Lで悪性腫瘍の発生率が有意に高かったという報告があるということとございます。

催奇形性につきましては、ラット腹腔内投与試験において、奇形発現及び胚死亡の増加が認められておりますが、腹腔内、静脈内、もしくは吸入など速やかに血管内にアセトアルデヒドが分布するような投与形態に特有の影響と考えられております。なお、母動物には悪影響は認められていないということとございます。

その他、内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらないとされております。

神経毒性に関しまして、ラットを用いたエタノール溶液のタンパク付加体の生成が確認されておりますが、タンパク付加体についての生物学的影響に関しては今後の研究課題であり、現段階での判断はできないとされているということとございます。

続きまして、摂取量の推定でございますが、我が国での本物質の推定摂取量は9,700～11,000µgとされております。なお米国では、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は意図的に添加された本物質の4倍といった報告もございます。

安全マージンの算出につきまして、11週間反復投与試験から得られる NOAEL 120mg/kg/日と推定摂取量 9,700 ~ 11,000  $\mu$ g/人/日からの計算では、安全マージンとしては 545 ~ 619 が得られるということでございます。

構造クラスに基づく評価ですが、本物質及びその代謝物は酢酸でございます、更に二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に比較的速やかに排泄されるので、クラス I に分類されております。

JECFA における評価でございますが、1997年に飽和脂肪族非環式鎖状一級アルコール類、アルデヒド類、酸類のグループとして評価され、クラス I に分類され、NOAEL は 125mg/kg 体重/日 (ラット) が採用されております。推定摂取量 11,000  $\mu$ g/人/日は、クラス I の摂取の許容量 1,800  $\mu$ g/人/日を上回るが、完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため香料としての安全性の問題はないとされております。

我が国の安全性評価法に基づく評価でございます。こちらの方は、資料 3 - 1 の記載を、評価に関わるような点も多少ございますが、今回はこちらの方に記載させていただいております。

本物質はクラス I に分類されますが、推定される摂取量 11,000  $\mu$ g/人/日は、クラス I の摂取許容値 1,800  $\mu$ g/人/日を超えており、11週間反復投与試験に基づく安全マージンは 545 ~ 619 ということで、1,000 はございません。

アセドアルデヒドは化学反応性物質であり、高用量 (高濃度) では生体物質と反応し、毒性を発揮することが予想され、投与条件次第では遺伝毒性を示すこともあり、腹腔内投与の小核試験で陽性を示しております。IARC の評価では、ヒトへの発がん性を疑わせる物質、グループ 2 B に分類されており、また腹腔内投与の催奇形性試験では奇形及び胚死亡が発生しているということでございます。

更に、アセドアルデヒド添加量が多いと指摘されるチューインガムなどによる口腔粘膜からの直接吸収による暴露、小児等の食品中からの摂取量の一般成人との異同、体質的に飲酒できないと感じて成人が好んで摂取する食品中からアセドアルデヒド平均的摂取量など、今までに疫学的に考察されていないと考えられる食経験問題は、今後、食品安全の面から考察する必要があるとされております。

アセドアルデヒドはさまざまな食品に含まれているもので、食品に含まれている程度の量は長期にわたり摂取されてきており、かつ、欧米では既に香料として汎用されておりますが、アセドアルデヒドを含む食品による健康被害は報告されていないということでございます。

個々の食品における濃度は、物によって大きなばらつきがございますが、香料としての使用料は食品と同等かそれ以下とされております。

アセトアルデヒドは、生体内における中間代謝物であり、アセトアルデヒド暴露は本来避け得ないとされており、アセトアルデヒドの生体内生成量の測定値に大きなばらつきがあるものの、正常人の血中濃度として0～15 $\mu\text{M}$ 程度が検出されるという報告がございます。香料としてのアセトアルデヒドの濃度は、多くて4 $\mu\text{M}$ 程度あり、標準的には数 $\mu\text{M}$ 程度ということでございます。一方、アセトアルデヒド脱水素酵素のI型の $K_m$ 値は30 $\mu\text{M}$ 程度、II型の $K_m$ 値は0.3 $\mu\text{M}$ 程度と、基質濃度が低くとも代謝能を示すということであります。

アセトアルデヒドは、水にも油にも極めて溶けやすく、膜透過性も高く、蓄積性はございません。また、経口摂取の場合、初回通過効果によって大部分が肝臓で代謝され、循環血中に入る量は極めて少ないとされております。アルコール感受性が高いヒトの場合は、II型アセトアルデヒド脱水素酵素の欠損により、感受性が低いヒトと比較して血中アセトアルデヒド濃度は上昇しやすい可能性はございますが、毒性を現すと考えられるような高濃度(数十 $\text{mM}$ )まで、一時的にせよ体内濃度が上昇するとは考え難いとされております。事務局からの説明は以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。全体の概要を説明してもらいましたが、これについても一つ一つ議論していきたいと思っております。

まず、初めに1～3までのところで御意見をいただけますか。果実等の食品に天然に含まれているということで、欧米では清涼飲料とかキャンディー等の加工食品に使われているということでございます。

よろしいですか。

それでは、4の「安全性」を御議論いただきたいと思います。内容を見ますと、非常にいろいろな毒性が出ております。しかも、その毒性につき、特に遺伝毒性、反復発がん性、催奇形性、こここのところが大きな問題だと思っております。

御議論いただきたいんですが、まず、遺伝毒性につきますでしょうか。

林先生、コメントいただけますか。

林専門委員 このものは、遺伝毒性物質と呼んで間違いのないものと思っております。原核生物に対しては、Ames試験の結果からもわかりますように、遺伝子突然変異を誘発しておりません。陰性と評価していいと思うんですけれども、酵母以上の真核生物を用いたかなり多くの試験系で評価がされておりました、更にかなり多くのもので陽性の結果が出ておりま

す。

in vivo の試験に関しましても、幾つかの試験がなされておりまして、陽性の結果も報告されております。

しかし、ここで考えないといけないのは、このもの自身の性質としては、遺伝毒性物質であると言わざるを得ないんですけれども、実際にそれが最終的にヒトに対してどれだけの影響を与えるかというところを、評価せざるを得ないというふうに思います。

これは、生体成分でもありますし、実際にアルコール飲料等を喫しますと体内にできてくるといようなことも当然ありますので、避けることの出来ない (unavoidable な) ものというふうに考えることができるかと思えます。

それで実際にこれを香料として摂取したときに、どれだけリスクを上げるかということここでは考えながら評価せざるを得ないのではないかというふうに考えます。

そのときには、非常に速やかに生体内で代謝されて酢酸になってしまうということとか、あと催奇形の方でも出てくると思うんですけれども、投与の形態によって、かなり結果がばらついてくるといようなことがあると思えます。

先ほど、in vivo での小核試験が陽性になっているといいますが、それも腹腔内投与というヒトの暴露形態では考えにくい投与形態の条件の下での陽性ということでもあります。アルデヒド類全般に関しましては反応性の高いものでして、それが実際に血中に乗って、今の小核試験の場合ですと、骨髄まで到達して、そこで小核を誘発するということは、腹腔内では認められたのですけれども、経口的な摂取の場合には、たしかないという報告があったというふうに記憶します。それはもう一度確認します。

ということで、物としては、遺伝毒性物質なんですけれども、これを香料としてヒトが摂取した場合に、実際にヒトの中で遺伝毒性の作用というのが起こるかどうかということについては、かなり疑問があるというか、それほど強い作用は起こらないのではないだろうかというふうに考えたいと思っております。

少し歯切れが悪いですけれども、以上です。

福島座長 わかりました。

先生、もう一度確認したいんですが、小核試験などで、経口でのデータはあるんですか。

林専門委員 p.o.のデータがたしかあったというふうに記憶しているんですけれども、今回データを持ってきていないんですけれども、IARCのモノグラフでまとめられたときに、小核試験で1つ陰性というデータが報告されています。この報告が経口投与であったように記憶しているんですけれども、ちょっと海外に行っていたもので、データを実際に入手

できなくて、本日そのまま来てしまいました。これはすぐに確認できると思います。

福島座長 わかりました。それはちょっと確認していただきます。

ほかに、今の遺伝毒性のことに关しまして、実際に果物の中に入っていたり、我々が生体内でアルコールから生成するというので、そういう物質です。

どうぞ。

大野専門委員 その点は、非常に重要なことなので、この遺伝毒性の有無とか、どういう条件で起きるかとか、それは非常に重要なことなので、1ページ目の遺伝毒性の項目のところに、単に陽性とか、そういうことだけではなくて、どういう条件で陽性だったとか、どういう条件では出なかったのか、そういうことを書いていただけるといいのではないかと思います。

福島座長 そうですね。この細菌を用いた云々というところから始めて、すべて投与経路を書いていただけるといいと思います。

今のところは、in vivoの方はすべてi.p.のデータでよろしいんですか。

林専門委員 少なくとも陽性になっている小核試験はi.p.です。陽性の方がi.p.です。

福島座長 ヒトに対して遺伝毒性を示すかどうかということが、1つの大きな課題といえますか、我々がどのように解釈するかということだと思えます。

林先生のコメントですと、起こりにくいのか、先生どちらですか、可能性が大なのか。

林専門委員 難しいですけれども、起こりにくいと思えます。

福島座長 そのほかございますか、よろしいですか。

それでは、反復投与のところですが、無毒性量、これは11週間の反復投与試験ですが、無毒性量が120mg/kg体重/日というふうに出ております。

次の4週間の方では125mg/kg体重/日と、ほぼ同じような値が出ておりますが、この部分についてはよろしいですか。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 まず、11週間の試験ですけれども、これは雄だけの実験データです。したがって、11週間という実験期間と雄だけという条件から、適正な安全マージンを、ほかの13週間雄、雌をやっている試験と同様に、1,000ということで評価していかどうかは、やはり検討すべきだと思います。

更に同じような数値ですけれども、4週間の試験の場合は、更に適正な安全マージンが幾らかということ、検討に値することであると思えます。

福島座長 この11週間の方は、いつごろのデータですか。

西川専門委員 11週間の方は、結構新しいものです。1996年です。

福島座長 何でこんな試験やったんですか。何か事務局の方コメントありますか。

坂本課長補佐 原著を添付しているという以上のコメントはございません。

福島座長 また今のところは、西川先生、安全マージンの算出のところでも御議論したいと思います。

発がん性のところはどうか。IARCではグループ2Bというふうに結論づけておりまして、ヒトに対して発がん性があるかもしれない、possible carcinogenicityという形になっています。

どうぞ。

今井田専門委員 発がん性のデータは、重要なデータだと思います。1つは、50mg/Lの雌のデータで悪性腫瘍の発生率が有意に高かったという記載がございます。最高用量2,500mg/Lでは雌雄とも、ということは、一番低い用量の50mg/Lでむしろ悪性腫瘍の発生率が高かったと。

オリジナルは見えていないので恐縮なのですが、悪性腫瘍、具体的にどんな悪性腫瘍なのか。50mgの方で出てきたときに悪性腫瘍のデータをしっかりと確認する必要があると思います。

福島座長 わかりますか、もしあれでしたら、今井田先生、悪性というのは、どのような悪性というのをテーブルなんかを簡単に付けたもらった方がいいですか。

今井田専門委員 その方がいいと思います。特に悪性腫瘍のデータですので、具体的にどういう悪性腫瘍かということを明記した方がいいのではないかと思います。

もう一点、50mg/Lというのは、実際の飲水投与のデータだと思うんですけども、これが概算で何mg/kg体重/日に相当するか、その概算値も付け加えた方がいいのではないかと思います。

福島座長 事務局よろしいですか。

坂本課長補佐 はい。

福島座長 西川先生、発がん性のところはどうか。

西川専門委員 50mgが本当に意味があるかどうかというのは別にして、一番高い用量で悪性腫瘍が有意に増えたという事実は雄、雌ともありますので、これは紛れもない陽性の所見であると思います。

福島座長 ありがとうございます。そのほか、発がん性に関しては、吸入試験の方でラットで鼻粘膜に、それからハムスターで喉頭にがんの発生が認められているということ

であります。

どうぞ。

山添専門委員 この香料ということを見ると、鼻粘膜から入る可能性があるわけですね。それをどういうふうに評価したらいいのかなと、私はちょっと気にかかるんですけれども。

福島座長 先生が言うのは、どう評価したらいいかということですね。

山添専門委員 濃度の問題ですね。実際の香料として使うのは低いんですね。ただ、実際の暴露される形態としては、比較的似ているのではないかという気もするんですけれども。

福島座長 我々が摂取するにしても、これは当然口の中に入っていきますから、喉頭の方も暴露される可能性というのは十分にあります。

ただ問題は、用量をどのように解釈するのか、それをもっと行き詰めていますと、やはり閾値論に入ると思うんです。ですが、実際に閾値論をここでディスカッションしても始まらないと思います。

ただし、重要なことは、いわゆる practical threshold、実際の閾値を我々はどう解釈するかということだと思えます。それは、またこれに関しましては、後で皆さんとディスカッションしたいなと思っています。また、そのときにしたいと思います。

事務局にお願いしたいんですが、ラットとハムスターのデータでがんの発生が認められたということですが、用量を書き加えていただくとありがたいと思います。

どうぞ。

林専門委員 先ほどの私の発言を少し修正させていただきます。今、手元に IARC のモノグラフのコピーがありましたので、それをもう一度見てみますと、小核試験で陰性だったというのは、やはり i.p. 投与なんですけれども、生殖細胞に対する小核試験が陰性であったということです。

福島座長 そうすると、ここに書いてあります生殖細胞のと、このことですね。

林専門委員 そうです、そのことです。

あと、大野先生が先ほどおっしゃった各投与経路の話なんですけれども、DNA の架橋形成に関しては、これはインハレーションの試験です。

それから、姉妹染色分体交換で、陽性の結果が出ているんですけれども、これも i.p. です。

福島座長 そうしますと、経口のデータというのはないということですか。

林専門委員 少なくとも IARC が評価した時点では、p.o.のデータはないということです。

福島座長 事務局、これはもう少しデータを調べることはできますか。要するに経口での遺伝毒性試験のデータがあるかどうかということですが。

坂本課長補佐 要は、経口投与での遺伝毒性という限定をかけて調べてみることは可能です。

福島座長 では、調べていただけますか。

坂本課長補佐 はい。

福島座長 そのほかに、発がん性のところはよろしいですか。

催奇形性は、いかがでしょうか。

江馬先生いかがですか。

江馬専門委員 腹腔内投与のデータが出ているんですが、これは私も文献検索してみたんですが、経口投与のものは見つからなかったです。

アルコールは、fetal alcohol syndrome で、その原因物質だという考えでやった試験だと思います。

それで、アルコールはかなり低い量で影響が出まして、ヒトの場合は1オンスのピュアアルコール、1オンスは30mL弱になるとと思いますが、それが一応デイリーインテークの安全量だということが、アメリカのヘルス・エデュケーション・アンド・ウェルフェアでプロポーズされているそうです。それを超えると異常の危険度が増してくるということで、体重換算すると0.5グラム程度になるのではないかと思います。

アセトアルデヒドのデータは、腹腔内投与で、むしろ NOAEL は出ていないんですが、ちょっと経口投与のことにに関して、先ほどの遺伝毒性と同様なんですが、もう少し慎重に探した方がいいのかと思います。

この文章なんですが、催奇形性の2番目のところの静脈内投与、あるいは吸入などの速やかなというのは、これはデータがあれば書いてもいいんですが、なければ削除した方がいいのかなと思います。

それで、静脈内投与の実験もありましたけれども、私が見たのは、投与直後で胚を調べると異常があるけれども、妊娠末期までおいておくと奇形はなかったと、要するに奇形を持ったものは死んでしまったというようなデータだったと思います。

そのデータを調べて、腹腔内投与、静脈内、吸入試験のデータがあれば入れて、なければここは削除した方がいいと思います。

それから3行目の「投与形態に特有な」というのも、ちょっと表現を変えた方がいいか

と思います。

母体毒性についてですが、この引用している論文は、そののところをはっきり書いていないんですが、投与後すぐに鎮静作用があって、えさと水の摂取量と体重増加が relatively reduce というふうに書いております。有意差があったかどうかは書いていないので、そういうことを書いてありますので、親動物に悪影響は認められないとは言えないので、この文章も削除した方がいいと思います。

以上です。

福島座長 そうすると、母動物に対する影響、むしろわからないと言った方がいいのか。

江馬専門委員 わからないというより、はっきり書いていないですけども、あるんでしょうね。若干はあったと思います。

福島座長 悪影響は認められないというのは、ちょっと言い過ぎでしょうということですね。

江馬専門委員 だから、なお以下を削除した方がいいと思います。

福島座長 それから、もう一度、腹腔内、静脈内、吸入などというデータを確認する必要がありますということですね。

江馬専門委員 はい。それで後ろの方の9番のところの「国際的に」と書いてある最後の文章は腹腔内投与のことしか書いていないので、ここもデータがあれば静脈内投与、吸入試験のデータがあれば、そこに入れておいたらどうかと思います。

福島座長 事務局よろしいですか。

坂本課長補佐 たしか、催奇形性試験は腹腔内投与であって、投与形態で腹腔内とか、静脈内とか吸入などという投与形態では速やかに血管内にアセトアルデヒドが分布するという意味で、5 - 1の方に記載されていたと思いますので、内容をもう一度確認いたします。

福島座長 どうぞ。

江馬専門委員 催奇形性のところに、この論文が引用された理由というのは何かありますか。一番古い論文でもないし、データがいいデータが出ている論文でもなさそうな気がするんですが。

坂本課長補佐 そこは確認しておりません。ほかにも付けるべき論文があるということであれば、御指示いただければ、この報告書作成の際には、こちらの方で付けることは可能でございます。

福島座長 そうしていただけますか。

江馬先生、催奇形性試験も腹腔内投与をしているというのは、やはり代謝が非常に短いということから、これをやったんだろうということですか。

江馬専門委員 そうですね。大体試験の目的が fetal alcohol syndrome の原因物質を探るという目的だと思うんです。それで特に経口でやる必要もなかった。それから経口のデータがないというのは、経口投与で出なかったからなのか、やっていないのか、多分ないとは思いますが、そこは確認のしようがないですね。

福島座長 わかりました。催奇形性のところでもう少しデータを調べる必要があるということですが。

今、林先生の方から、IARCでのディスカッションのデータ、141ページの後に書いてございます。それをまた後で一度整理してもらいます。

そのほか、催奇形性ついてよろしいでしょうか。

大野専門委員 先ほど江馬先生の言われたアルコールの催奇形性に関するのですが、それについてここに記載する必要はないのでしょうか。

体重換算すると0.5mg/kg/日ということですが、そうすると低いとおっしゃいましたけれども、結構高いなど。香料で使うことを考えれば、それとその用量と比較するのですね。アセトアルデヒドになるわけですから、いいディスカッションの材料になると思うんですけれども。

江馬専門委員 出典は、はっきりしているようなので。

福島座長 江馬先生、事務局の方と相談して加えていただけますか。

その他の方はよろしいですか。

次に5番目に入りたいと思います。

毒性に関しては、今、いろいろな問題があり、更に追加の文献検索の提言もありましたが、摂取量の推定のところで御議論いただきたいと思います。安全マージンの算出、先ほど西川先生の方からもラットのデータで安全マージン、あのデータからこの安全マージンでいいかどうかというような御議論もいただきました。

どうぞ。

西川専門委員 通常の90日の試験において、適正な安全マージンが1,000ということですが、この時点で既にそれを下回る値になっており、その段階をクリアーできていないということなので、これを除いたアプローチで評価すべきだと思います。

福島座長 という意味は、むしろ安全マージンをここに求めないということですか。

西川専門委員 試験の条件云々以前に、適正な安全マージンを下回っているということ

ですので、必要であればそれ以外のアプローチで評価しないといけないということです。

福島座長 わかりました。摂取量のところはよろしいですか。

米国では、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の4倍との報告もあるということです。

それでは、次に7番「構造クラスに基づく評価」でございます。このところでございますが、呼気、それから尿中で比較的速やかに排泄され、クラスIに分類されるということでございます。

これはよろしいですね。

8番 JECFA における評価ですが、これについてはいかがでしょうか。JECFA における評価の結論として、クラスIの摂取許容量を上回るが、完全に生体成分に代謝され、かつ、そのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため、香料としての安全性の問題はないとされているということでございます。

よろしいですか。

そうしますと、9番なんですけど、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価ということに、これから時間を取りたいんですが、実はもう4時45分に達しております。

それで、今、いろんな宿題をいただきましたので、そのところをきちんと埋めないことには、この評価に入れないと思うんです。

そういう意味から、このことについては、次回以降に回し、先ほど事務局の方に調べていただきたいというようないろんな宿題を先生方からいただきました。それをきちんとして、そしてこの評価に入りたいと思います。このところは、恐らく相当時間をかけると思います。そういうことにしたいと思いますが、よろしいですか。

それでは、あとは継続審議という形にしたいと思います。

そのほか、事務局の方に、この件に関しまして、もう少し深く調べていただきたいというようなことがありましたら、提案していただきたいんですが。

山添専門委員 先ほどの発がん性のデータの追加が、今井田先生からおっしゃられたんですけども、アセドアルデヒドの資料の169ページのニューヨーク・アカデミック・サイエンスのところの一応サマリーが出ていまして、その表の下のところに(6)(7)(8)(9)というところがありまして、そこに一応どういう部位に支障があったかというのが記載はされていますので、事務局の方で、これを見ながら少しまとめていただければと思います。

福島座長 ありがとうございます。それでは、事務局の方にお返しいたしますが、今の宿題をまた整理していただいて、我々の方にデータをいただきたいと思います。

何かそちらの方からございますか。

坂本課長補佐 いただいた宿題を整理している過程で、個別に先生方にこういう資料の調べ方でよろしいでしょうかとか、こういうやり方でよろしいでしょうかと御相談させていただくことがあろうかと思しますので、その節にはどうぞよろしく願いいたします。

福島座長 ありがとうございます。それでは、全体を通じまして、何か御意見をいただけたらありがたいんですが、ございますか。

坂本課長補佐 事務局から、その他の事項の御連絡をさせていただきたいのですが、第1回の専門調査会で御審議いただいて、その結果、補足資料が必要とされましたポリソルベートにつきまして、今回までに1度報告するというを以前に申し上げましたので、現在の状況を御報告させていただきます。

12月の第3回の専門調査会で御報告させていただきましたけれども、厚生労働省から当該資料の入手を試みられましたが、BIBRA International Ltd.に問い合わせたところ、当該資料は部外秘であって公表されていないものということから入手できていない旨の御連絡をいただいております。

その後、事務局から外交ルートでEU委員会に当該資料の提供を要請しましたが、今のところ色よい返事をいただけておりません。現在、再度EU側に資料提供を申し入れているところでございます。

したがいまして、交渉中ということで、今、しばらく時間がかかりそうな感じがございますが、今後、進捗に応じて、また御報告させていただきます。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。では、よろしいでしょうか。

坂本課長補佐 次回の会合につきましては、3月24日水曜日午後2時からを予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

福島座長 それではどうもありがとうございました。