

## 専門委員からのコメント

- 1- ポリソルベート20、60、65および80に対してグループADIを設定することに異論はありません。
- 1- 発がん性試験結果の解釈について、最も重要なNTP試験（1992）で副腎髄質腫瘍の発生増加傾向がみられているが、発生頻度はコントロール群21/50 (42%)、2.5%投与群19/50 (38%)および5.0%投与群 29/50 (58%)であり、Fisherの直接確率法などで有意差のある増加ではない。仮に有意の場合でも、難吸収性物質の大量長期投与に起因するラットに特異的な反応と考えられ、がん原性は否定的である。一方、反復経口投与によるラット胃発がんプロモーター作用がポリソルベート20および60で認められており、投与濃度がいずれも0.4%であることから、ADIの試算に関わってくる可能性がある。強力な発がん物質であるMNNGとの併用投与という特殊な実験条件下に実施されており、直ちにヒトには外挿できないことには同意しますが、多少の議論は必要かと思われます。
- 1- ADI設定について、下痢の発現をより重視したSCFの根拠となる文献（Bibra, 1981）がどこにファイルされているのか不明です。もし、それがFitzhugh et al. (1959)と同一の文献であるとしたら、5%の2年間投与でごく軽度の下痢が見られたに過ぎず、腸管の組織変化を伴っておりません。3%の8週間投与で軽度の下痢を認めたKrantz (1943)の文献でも組織変化はなかったと記載されています。いずれにしても、NTP試験（1992）において、5%の13週間投与および2年間投与で下痢は認められていないことから、5%をNOAELとすべきことに異論はありません。（厳密に言えばSCFがADI設定の根拠としたBIBRA (1981)の文献がないと、そのデータを無視してよいかどうか判断できませんので、可能な限り取り寄せ願います。）
- 2- ポリソルベート60の13週間経口投与試験の資料（Bibra, 1981）が見当たりません。5%群で下痢が発現しており、この用量をEUは毒性量とみなしており、ADIがJECFAのそれと異なってくる根拠となるデータですので、目を通しておきたいです。
- 2- ポリソルベート類の食品健康影響評価資料の発癌性の項（P.44）：ラットのポリソルベート80の発癌性試験で5%群で副腎褐色細胞腫が誘発されているが、「その誘発は本物質による直接的なデータではなく、ヒトで通常みとめられない形式である。」と記載して、ラットの発癌性をヒトには外挿しないというニュアンスの結論になっている。しかし、この内容では、その誘発メカニズムが明確にされておらず、このままでの評価は消費者の誤解を招くので、NTPの報告で記載されているように、本物質がソルビトールと同様の物質であり、カル

シウムの吸収増加などがその誘発に關与する旨の記述を詳細にしておくべきである。これに加えて、JECFAの最終結論（ヒトへの発癌性のリスクない）に至った経緯の資料（資料5-2）が一部しかなく、JECFAを支持するには資料が不足しています。

- 2- ポリソルベート類の食品健康影響評価資料のADI設定の試算(P.62)：JECFAは、ポリソルベート60のラット13週間経口投与試験での5%での下痢の発現は毒性的意義がないと判断し、また、ラットのポリソルベート80の発癌性試験の5%群で下痢がみられないことから、ポリソルベート60のラット13週間経口投与試験での5%での下痢をADI設定の根拠から削除していますが、その根拠がこの食品健康影響評価資料では不明確です。JECFAでそのような結論に至った根拠（ヒトはオレイン酸やステアリン酸の高用量暴露に耐性である。）を詳細に記述すべきです。

以上のように、ADI設定の根拠としてEUとJECFAの考え方が異なっており、当調査会においてもこれをどのように解釈するかが論点になると思います。すなわち、オレイン酸を多く含むポリソルベート80やステアリン酸を多く含むポリソルベート60は、ラウリン酸を多く含むポリソルベート20（親水性が高く、下痢を起こしやすい。）に比較してヒトは耐性であると断言できるか否かだと思います。もしそうならば、JECFAの考え方に同意できると思います。もし、そうでないならば、EUの考え方をとって、ADIは10mg/kg/dayということになると思います。

- 3- 生殖発生毒性のテクニカルタームの訳が適切でないものがある。

《誤植などの細かい点》

- ・ 2ページ（まえがき）、林祐造→林裕造。
- ・ 本文35ページ4-5行目に「ポリソルベート80を22 g/kg投与したラットにおいて・・・」のデータが表1のどれに相当するのか不明。
- ・ 本文45ページ8行目、特殊な動物実験の特殊条件下→特殊な動物実験条件下。
- ・ 本文45ページ19行目、発がん試験→試験（59日間試験であるので）。
- ・ 本文46ページ、下から9行目、1996→1997？ 下から4行目、腺維腺種→線維腺腫。
- ・ 本文47ページ下から11-12行目、胃線腺がん→腺がん。
- ・ 本文51ページ14行目、今回の世代試験→この3世代試験。
- ・ 本文54ページ下から1行目、軽度な→軽度の。
- ・ 本文60ページ下から8行目、Faderal→Federal。

《参考》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（平成15年4月28日開催）における指摘事項

- (1) 成分規格については、諸外国における規格を参考に再整備を行うこと。
- (2) 安全性に関する資料については、変異原性試験の情報を再確認するとともに、長期投与試験結果の評価を再考察すること。