

食品安全委員会添加物専門調査会

第 8 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平成 16 年 4 月 27 日 (火) 14:00 ~ 16:33

2 . 場 所 食品安全委員会中会議室

3 . 議 事

(1) 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

(2) ポリソルベート 20、同 60、同 65 及び同 80 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

(3) その他

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、三森専門委員、山添専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員、坂本委員、本間委員

(事務局)

村上評価課長、宮崎評価調整官、坂本課長補佐

5 . 配 布 資 料

資料 1 - 1 アセトアルデヒドに関する追加提出資料

資料 1 - 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 1 - 3 追加関連論文 (アセトアルデヒド)

資料 1 - 4 香料 78 品目の摂取量についての日本と欧米の比較

資料 2 - 1 ポリソルベート類の食品添加物指定に係る食品健康影響評価資料

資料 2 - 2 ポリソルベート 20、ポリソルベート 60、ポリソルベート 65 及びポリソルベート 80 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 2 - 3 ポリソルベート類に関する追加資料

資料 2 - 4 追加関連論文 (ポリソルベート類)

6 . 議事内容

福島座長 定刻となりましたので、これから第8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、吉池専門委員が欠席でございます。食品安全委員会からは、小泉委員、坂本委員、本間委員に御出席いただいています。

本日の議事全体のスケジュールにつきましては、お手元の資料に第8回の議事次第がありますので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、「アセトアルデヒドに関する追加提出資料」でございます。

資料1-2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」でございます。

資料1-3は、「追加関連論文(アセトアルデヒド)」でございます。

資料1-4は、「香料78品目の摂取量についての日本と欧米の比較」でございます。

資料2-1は、「ポリソルベート類の食品添加物指定に係る食品健康影響評価資料」、資料2-2は、「ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート65及びポリソルベート80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」でございます。

資料2-3は、「ポリソルベート類に関する追加資料」、資料2-4は、「追加関連論文(ポリソルベート類)」でございます。

本日、お配りしている資料は以上でございます。不足の資料等はございますでしょうか。

なお、本日の資料のうち、資料2-1の添付資料、資料1-1、1-3、2-3、2-4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。資料につきましては、委員会終了後、一部の非公開資料がございますが、それを除きまして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。

以上でございます。

福島座長 よろしいですか。それでは、これから議題1に入ります。「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」でございます。

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1-1から1-4に基づきまして御説明いたします。

資料1-1は、第5回添加物専門調査会でアセトアルデヒドについて御議論された際、必要とされた資料、情報等に関連しまして厚生労働省の方から追加提出された資料でございます。

1枚目から2枚目は、提出された資料に基づいて事務局でその内容を簡単にまとめたものでございます。

資料 1 - 2 は、第 5 回の専門調査会でお配りした事務局作成資料を、前回の御議論及び新たに提出された資料等を踏まえ修正したものでございます。

資料 1 - 3 は、今回、新たに事務局で入手した追加関連論文でございます。

資料 1 - 4 は、前回、香料の摂取量に関しまして御議論がありましたことから、評価対象となります香料の摂取量の推定に関する根拠的なところを整理した資料でございます。

香料全体に関する問題でありますことから、資料の番号順ではなくて恐縮ですが、まず資料 1 - 4 から説明させていただきます。

資料 1 - 4、「香料 78 品目の摂取量についての日本と欧米の比較」といった表題を付けたものでございます。

香料の評価におきましては、摂取量が少ないという点が評価を行う上でポイントになっております。評価の対象となりました香料につきましては、我が国における摂取量の推定を行う際、欧米における摂取量をその推定の根拠に用いております。資料 1 は、その推定のやり方の考え方の根拠について整理したものであります。

個別の香料の参考資料として、それぞれの香料の資料の中に、平成 14 年度の厚生労働科学研究報告「日本における食品香料化合物の使用実態調査」というものを添付しております。アセトアルデヒドに添付されております資料ですと、資料 14 が該当しますが、この資料 1 - 4 は、それらのデータを整理し直したものでございます。

我が国で既に使用が認められている香料 78 品目、これらは欧米でも認められている香料であります。その欧米の使用量と我が国の使用量を比較したものであります。

表題は「78」となっていますが、メントールにつきまして l 体と dl 体を 1 品目として整理しておりまして、整理表では「77 品目」ということになっております。

1 で書いておりますように、「総推定摂取量」は、日本と欧州では大体同じぐらいの摂取量になりますが、アメリカは日本の大体 2 倍ぐらいの香料の摂取があるということでございます。

個別品目について整理してみますと、欧米よりも摂取量が少ないものが 32 品目、大体 42% になります。日本の摂取量が欧米の間に当たるもの、つまり欧米のどちらか一方よりも日本の摂取量が多いものというものが 25 品目、約 32% ございました。それから、日本の摂取量が欧米の双方よりも多いものが 20 品目、約 26% ございます。

この資料 1 - 4 の 2 枚目に、個別の品目について日本の摂取量が比較的多いものから順に並べております。

一番上の l-ペリラルデヒドというもの、このものは表の下に書いてありますが、シソ油中に含まれる香料成分ということで、日本では欧米に比べてこれに関する加工食品が好まれるということで、摂取量に差がみられるというふうに考えられるということでございます。日本独自の食文化が、加工食品にも反映されているものと推察されるところであります。

なお、香料につきましてはあくまでこの年のデータということで、どうしてもその年々で

香りには流行があるといったこともございまして、年によって摂取量の変動はあるということでございますが、この表を見ていただいておりますように、日本における摂取量がけた違いに欧米より多いといったものは少ないわけでございます。今後、認められる香料に関しても、それが使用されるようになる前の推定としては欧米の摂取量をベースに検討することが妥当ではないかということで、欧米の摂取量を基に摂取量の推計を行っているということでございます。更には、推計に際して人口の10%が全量を消費するという仮定を置いて推計をしているということでもあります。

香料の評価法では構造クラス分類を行いまして、各クラスごとの許容暴露閾値、各クラスの物質のNOELの値の累積から求めた値で、各クラスの物質の95%が含まれるであろうという値を設定しております。具体的には、以前、お配りした資料にもございましたが、クラスIでは1,800 µg/日、クラスIIでは540 µg/日、クラスIIIでは88µg/日を超えていないことが一つのチェックポイントとなっているわけです。

更に、新たに指定するには、そのみをもって安全性を評価することが必ずしも十分ではないと考えられるということから、反復投与試験データを求め、推定される摂取量とNOELの安全マージンを求めて、安全マージンについては90日反復投与試験のNOELについては1,000、一生涯にわたる反復投与のNOELにあっては100を目安とするということになっております。そういうやり方の根拠として、こういったデータがあるということでございます。

なお、これまで、この専門調査会におきます御審議では、欧州及び米国の摂取量に基づく推定摂取量のいずれか一方でも構造クラスごとの許容暴露閾値を超えるような場合には、我が国で使用されるようになった場合に欧米のどちらに近い値になるのであろうかといった観点から、米国及び欧州における使用実態等の情報を求めてきているところでございます。

次に、資料1-1について御説明いたします。

「(1)アセトアルデヒドの腹腔内投与以外の投与経路(経口、静脈内、吸入等)による催奇形性試験データ」につきまして、1985年のIARCのレポートに腹腔内投与以外の投与経路による催奇形性試験データとして、ラットを用いた羊水内投与による催奇形性試験、それから、マウスを用いた静注による催奇形性試験についての記載がございました。これらの試験の原著は資料1-3の追加関連論文の3から5が、該当するものでございます。

下の方の「(2)その他」の資料といたしまして、カナダ環境省が2000年にまとめました「優先物質リスト評価レポート-アセトアルデヒド」というものが提出されました。こちらの方は、アセトアルデヒドの環境中における挙動とか生態影響、それから毒性等に関する知見についての総説ということでございます。

1枚めくっていただきますと、「Cantox Health Sciences International」の資料がございました。こちらの方は、食品、化粧品などに関する科学的な情報の解析等を行うカナダのコンサルタント企業ということでございますが、こちらが2003年にまとめました「化粧品からのアセトアルデヒド暴露の毒性及びリスクアセスメント」という資料の提出がございました。

その内容は、「概略以下の記載がある」として、その下に簡単に書いてありますが、ラットを用いました経口投与における亜慢性毒性試験で 625 mg/kg 体重/日投与群で前胃における過角化症発生率の微妙な増加が認められたということから、NOAEL は 125 mg/kg 体重/日とされており。

アセトアルデヒドの発がん性に関しては、「細胞毒性を示さない濃度においては、潜在的な発がん性はほとんど示さないと考えられる」といった記載もございます。

遺伝毒性に関しましては、「接触期間が長期にわたる条件若しくは通常の代謝経路に副経路を形成させるような方法での投与により染色体異常誘発性が示されているが、その遺伝毒性のデータは、ヒトが遭遇しうる潜在的な暴露レベルとの関連性は乏しい」といった記載もございます。

動物実験の結果から得られました「NOAEL 125 mg/kg 体重/日に、安全係数 3,000 を適用すると、RfD あるいは ADI は 42 μ g/kg 体重/日となる」といった記載もございます。このときの安全係数は、種差が 10、個体差が 10、亜急性毒性試験データであることを考慮して 10、それから経口投与による情報の欠如を考慮して 3、それらを合わせて 3,000 を取ったといった記載がございます。

食品からのアセトアルデヒドの摂取については、「科学的な文献に基づく明確な情報はないが、多くの食品において 1 μ g/kg という平均濃度で存在し、ヒトが 1 日に 1,500 g の食品を摂取するとの仮定では、体重 60 kg で 25 μ g/kg 体重/日のアセトアルデヒドを摂取する可能性があり」といった記載もございます。

資料 1 - 2 は、前回御議論をいただきまして、それを踏まえた変更を幾つかしております。

前回お配りしたもからの主要な変更点を簡単に御説明しますと、1 ページの「4 . 安全性」の「(1) 遺伝毒性」のところでは、投与経路を記載しております。

2 ページの「(3) 発がん性」につきましても、吸入量や認められたがんの種類等を追加で記載しております。

吸入試験の用量を経口投与の用量に換算できればといった御指示もございましたが、関連する論文などを調べておりますが、あえて数値を出すべきということであれば計算方法の根拠論文を示しておおよその数値を示すことも可能と考えますが、あくまでもおおよその数値というべき性質のものしか出せないのではないかということで、現時点では換算した数値はここには記載しておりません。

催奇形性につきましては、資料 1 - 1 に基づく修正等を行っております。

続きまして、資料 1 - 3 の方の御説明をさせていただきます。資料 1 - 3 は、アセトアルデヒドについて追加の関連論文が幾つかございましたので、それを添付したものでございます。

1 報目は、ホルムアルデヒドとかアセトアルデヒドの存在状況、遺伝毒性、発がん性等、それからそういったもののリスクアセスメントに関する総説でございます。

アセトアルデヒドについては、この中に「ヒトへの経口暴露の機会は、可能な限り少なくすべきであり、この結論は『一般的に安全と認められる物質（GRAS）』とする FDA の立場と相違しており、アセトアルデヒドを食品添加物として使用するという結論に影響するかもしれない」といった記載がございました。

2 番目は、経口投与での遺伝毒性、変異原性試験を採るよというお話が前回の御審議でございまして、いろいろ探しましたところ、ショウジョウバエを用いたものですが、唯一、経口投与のものがございましたので、この論文を付けてございます。我々が見つけられたオーラリーという形のものはいかなったということでございます。

キイロショウジョウバエを用いたアセトアルデヒドを含む 53 化合物に関する変異原性試験で、「アセトアルデヒドは 22,500 ppm の Injection では致死突然変異を誘導したが、25,000 ppm の Feeding では誘導しておらず、また 22,500 ppm の Injection で相互転座は誘導していない」といった記載がございまして。

3 番目から 5 番目は、先ほど御紹介しました催奇形性に関する羊水内投与あるいは静注による試験の論文でございます。

アセトアルデヒド関係の資料の説明は、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、これから審議に入りたいと思います。

今回は、「はじめに」、それから「安全性」も含めまして「JECFA における評価」のところまではディスカッションしております。今回は、そこから進めますと、この資料 1 - 2 の「9 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に基づく評価」というところからであります。前にさかのぼって、これはいろいろな毒性が出ております。したがって、もう一度いろいろな観点からディスカッションをしたいと思います。

何かございましたら、どうぞ。

復習の意味で申し上げますけれども、まず遺伝毒性においては腹腔内投与で *in vivo* の方で陽性の結果が出ているということが一つ。

それから、発がん性のところでは、吸入試験のデータから IARC はグループ IIB という評価をしております。

それから、催奇形性も認められる。この場合も、投与方法としては腹腔内投与とか静脈内投与で催奇形性がみられるということです。

それから、内分泌のかく乱性が疑われる報告はないということでございます。

非常にややこしい問題が出ておりますけれども、先生方から御議論をいただきたいと思っております。

しかしながら、こういう毒性が出ておりますけれども、この物質が生体成分であるという問題があります。その辺りをどう考えるのか。

それから、生体成分ですが、今回、安全マージンの算出を見ますと、安全マージンが 545 ~ 619 ということで 1,000 を切っているという問題もあります。構造クラスに基づく評価では

クラスⅠに分類されます。いわゆるクラスⅠのときの許容暴露閾値というものを見ますと1,800 µg、ところが1,800を大幅に、推定の摂取量が9,700~11,000ということで、1,800を上回っているというようなことがあります。

但し、JECFAにおきましては完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的な範囲を超えないと予測されるということで、安全性の問題はないという結論でございます。

そういうようなのがこれまでの経過で、これについて御議論をしていただきました。今日、追加のデータが出されておりますが、それも踏まえまして御意見をいただきたいと思っております。

西川専門委員 まず、発がん性に関することですが、飲水投与の一生涯試験が参考文献の9です。発がん性が増えそうだとということですが、その文献のデータをよくよく見てみますと、そのデータは参考文献の154ページからあって、実際には169ページにまとめられているところですが、そこで有意な増加があったというのは、総悪性腫瘍の多発性のみで、頻度に関しては全く差がないということです。このような癌原性試験で全身諸臓器の腫瘍の多発性のみで評価するということは余り聞いたことがないんですが、その辺、いかがでしょうか。

福島座長 西川先生が言われるのは、発生率については差がないという問題で、但し、トータルの腫瘍の発生個数を見ると増えているという意味ですか。

西川専門委員 そうです。それがどれほど意味のあることであろうかというふうに考えまして、今、御意見をお伺いしたわけです。

福島座長 その辺り、どうですか。三森先生、今井田先生、何かコメントございますか。

三森専門委員 ちょっと休んでおまして、余り今までの経過がよくわかっていないんですが、逆に西川先生にお伺いいたしますが、JECFAはこういう場合はどういうふうに評価されていたのでしょうか。

西川専門委員 この文献は比較的新しいもので、私の記憶が正しければJECFAにかかった後のデータであると思えます。

三森専門委員 そうしますと、多発性とか、悪性腫瘍がトータルで増えているというものについての評価は、むしろ個別に何か有意に増えている場合には意味のある増加だと私は理解していたのですが、こういうものについてはやはりJECFAも評価の対象にはしていなかったのでしょうか。

西川専門委員 私が出席していた会議に関しては、こういう評価はなかったと記憶しております。

三森専門委員 私もその考え方に大体同意いたしますので、何か特別な腫瘍スペクトラムが増えているということであれば意味のある増加と取るべきだと思います。

福島座長 一般論から言いますと、IARCではある標的性を持った臓器に、要するに、ある臓器に腫瘍の発生が増えているときは発がん性がはっきりしていますが、全体的に見て、合

計で総腫瘍数が増えた場合もそれは発がん性ありと、但し、それは非常に弱いというような判断をしていると思うんです。JECFA の方ではそのようなジャッジメントはしていないというふうに解釈してよろしいですか。

西川専門委員 ですから、私が出席していた会議に関してはという限定付きですけれども。それに関して、非常に大きな表で見にくいのですが、個別の腫瘍の表が 165 ページからありますが、どれ一つとして星印が付いたものはないということであり、特定の腫瘍が増えているということは恐らくないであろうと考えます。

福島座長 それから、西川先生、この文献を読んでいただきまして、腫瘍の発生が早まっているという傾向も同じですね。

西川専門委員 急に言われましても対応できないのですが、ちょっと時間をいただければ回答できると思います。

福島座長 わかりました。今、西川先生の方から JECFA としては腫瘍の発生個数が増えても、それは発がん性があると判断しないというようなことだそうであります。

西川専門委員 いや、あくまでも実際に出席した JECFA に関する限り、これまでそういうことがなかったという事実を申し上げただけであります。

福島座長 いずれにしましても、一番大きいのは、この発がん性のところはハムスターの吸入試験のデータだと思います。評価対象としては、そちらを取って評価した方がいいと思います。

ほかにございますか。

それから、これは前回の会議の後に山添先生からコメントをいただいたんですが、私もこのことについては気になっておりました。今日はちょっと御相談を申し上げたいんですが、それは JECFA における評価のところ、生理的範囲を超えないと予測されるという表現をしております。この生理的範囲というのは、一体どういう意味なのかということです。

この解釈として、一つはある成分、その量が生理的範囲を超えないという意味なのか。それから、もう一つはそういう代謝能力というものが生理的範囲を超えないということなのか。そのときに、生理的範囲という言葉がいいことなのか。山添先生から生理的適応という言葉を入れたらどうかというような助言もいただきました。

そうしますと、生理的適応の範囲を超えないという言葉にするか。これは、恐らく一律にどうということとはできないと思うんですが、その辺りの議論をここで整理したいと思うのです。これは、今までもこの生理的範囲というのを超えないということでさっと来ておりますけれども、この委員会として一度、ここを整理していきたいと思います。というのは、今回、このアセトアルデヒドの評価について一つのキーワードというのか、重要な項目の一つだと思うのです。その点について、先生方の御意見をいただきたいと思います。

いわゆる総論的な意味も含んでいるんですけれども、但し、これは今、御議論をいただいても、それはこの調査会内での結論といえますか、申し合わせということにしたいと思いま

す。一般論としてではなくて、この添加物専門調査会としてこういったものの生理的範囲、生理的適応範囲ということについて、それはまた、先ほど言いましたように量の問題になるのか、それから代謝の能力を含めての話になるのか。

山添先生、その辺りについてちょっと。

山添専門委員 前回のとき、福島先生にちょっと御相談申し上げたんですけれども、やはり生理的な範囲としての濃度ということであれば、やはり何もこういうものを摂取しない場合に比べて明らかに高いということについてどう考えるのか、明らかに高いものは高いのです。それを生理的範囲と言うには、多少無理があるのではないかという気がしました。

但し、我々はアルコールを摂取するとかいろいろなことで、例えば、アセトアルデヒドというのは自分の体でつくっているわけです。そのものについては、実際にはアルデヒドの脱水素酵素、あるいはカタラーゼの系も働きますし、いろいろな生体の適応というのを既に我々の体は持っているわけです。それは、一種の適応といいますか、進化の過程で獲得した機能があって、ある範囲の中にとどめようとする生体の機能が生理的に機能しているのだと思うのです。

だから、そういう場合には、どちらかというといわゆる我々の体に適応能力があるということからして、生理的な適応範囲というふうに考えた方が合理的でもあるし、実際、我々の適応能力の範囲であれば、それはトキシックとみなさなくていいのではないかというふうなことをすこし座長に申し上げたということです。

福島座長 ちょっと誤解があるかも知れませんが、私の理解をちょっと確認したいのですが、そうすると、むしろ代謝能力とかそういうような方には生理的適応の範囲というふうに言うべきだろうと。それで、量、濃度の方においてもやはり適応という言葉の方が。

山添専門委員 実際には、この代謝をする酵素とか生体で処理をする酵素系が、特に異常な変化を示さない範囲でも処理ができていれば、生理的な範囲にという意味で処理ができる範囲であろうというふうに考えたらどうかということです。

能動的にも、多少、実際には生体の中に入っても、その酵素系がずっとレベルが上がるとかという現象は、実際のところ余りみられないです。そういう場合には、通常の処理能力のあるもので処理できる範囲である。つまり、それが生理的な適応能力の範囲であろうというふうに考えたらどうかということなのです。

福島座長 ごめんなさい、そうすると生理的適応能力の…。

山添専門委員 範囲と言う方が、より厳密であるという考え方になります。

福島座長 今井田先生、どうぞ。

今井田専門委員 非常に難しいですけれども、この JECFA の評価の場合だけで言いますと、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。この表現は、代謝されたものが生理的範囲を超えないと取れるのですが、今、山添先生が言われるのは代謝体そのものが生理的範囲を超える超えないとかということよりも、むしろ代謝の過程が生理的

範囲でおさまっているかどうかというところに重きを置いた方がいいのではないかとということでしょうか。

山添専門委員 アセトアルデヒドというのは、通常の場合、酢酸に分解されていくと思うのですけれども、それは実際に、この量で十分に範囲に入っているというふうにも考えられるわけで、しかも、その代謝をする機能、能力においても、この程度だとそれほど大きな変化はしていないと思うのです。

そうすると、生体側の方の適応能力と、それから実際のアセトアルデヒドのレベルの両方で、本当は両方を含めたいわけですがけれども、それをどういうふうに提供したらいいか、私もちょっとはっきりわからなくて、ちょっと言葉の問題を逆にお尋ねしたということになります。

福島座長 今井田先生の言われる各論で、ここのときの言葉としては、かつ、そのレベルはというと、やはり量的なものというふうになるのではないかと思います。

但し、読み方によっては生体成分に代謝されという、ここから続きますと確かに代謝能力の方かなと取れてしまうのです。そういう面では、ちょっとあいまいな言葉になっていると思います。そのあいまいなところを一言で、余りそこでかしまる必要はないかもわかりませんが、もう少し広い言葉でいくと生理的適応の範囲というふうにしておいた方が、一般論としてはいいかもわからないという気がするんです。

大野先生、どうぞ。

大野専門委員 生理的適応の範囲であることをどういう基準で判断するかということが難しいと思います。例えば、薬物代謝酵素が誘導されても、一般的な指標で毒性が観察されないところと定義するのかどうかということです。

福島座長 晴れか、薄曇りかですね。

大野専門委員 今、おっしゃったことがもともと、その物質を飲まなかったり食べたりしなくても、普通に体の中に生じているものについての議論ですね。

福島座長 林先生。

林専門委員 非常に難しいのですけれども、今回のものについては特に遺伝毒性は一応あるというふうに考えないといけないので、この辺のところが決定的な評価のキーになってくると思うのです。

それで、生理的適応の範囲、能力の範囲、意味的にはそれはわかるのですけれども、実際に JECFA でも言っているように、それを超えないということを使うのであれば、それをどうやって証明するかというか、どういうふうなデータでそれを裏づけるのか。その辺のところが必要で、かなり難しい。そうなってくると、やはり量的なもので考えていかざるを得ないのかなというふうに思います。

福島座長 確かにそうです。

そのほか、ここのところで御意見ございますか。江馬先生。

江馬専門委員 いえ、今、おっしゃられた以外に、特にはありません。

より広い意味の言葉がいいと福島先生がおっしゃられるわけですが、生理的範囲を超えないという意味も余り厳格な意味はなさそうなので、これでもいいのではないかというふうに、人の取りようによってかなり違うと思いますので、これでも構わないのかなとは思いますが。

福島座長 西川先生。

西川専門委員 特にないのですが、逆に、この物質が明らかに変異原性ポジティブで、ヒトに対しても変異原性がありそうだと、最終的にこれを使ってもいいというようなことになれば、変異原性試験をやる意味があるかどうか非常に悩ましいことになると思うのですが。

福島座長 それで、生理的範囲の方はどうですか。

西川専門委員 それはよくわかりません。

福島座長 井上先生、どうですか。

井上専門委員 何か、言葉のあやのような感じです。それを超えないと予測されるというところにポイントがあるわけで、要はというのか、意味をわかってくれみたいな言葉です。

ですから、そこを様々にいろいろ手を入れてみても、結局その域は超えられないのではないかというような気がします。

大野専門委員 山添先生の提案は非常に重要な提案だと思っています。西川先生がおっしゃるのに関連していますが、変異原性のあるものでも生理的に修復酵素とかそういうのがあるわけですから、それで適応できる範囲であれば、安全性に問題がないと判断することにつながると思うのです。非常に重要なところかなと思ったんです。それを受け入れないと評価できないという、限界ラインまで来てしまっているわけです。

福島座長 三森先生、長らく御欠席だったということでございますけれども。

三森専門委員 大野先生のお考えに賛同します。遺伝毒性発がん物質というレッテルを張っているわけですが、それが生理的な範疇でもアルデヒドは私たちの体に生じているわけですから、そこのところを超えない限りは遺伝子変異が起こったとしても修復するということですね。したがって、何かそのようなニュアンスの言葉を入れなければいけないと思います。

例えば数値的なものが入ればどうでしょうか。JECFA では、この生理的適応能力の範囲について何か数値化されているのですか。

坂本課長補佐 なかったと思います。

三森専門委員 この文章のままでいくと、どのくらいなのかわかりませんね。それで、暴露量と比較しても非常に少ないんだということであれば理解されるのではないかと思うのです。何か数値的なものを入れることはできないでしょうか。

福島座長 難しいのではないですか。事務局、どうですか。

坂本課長補佐 数値的なものということであれば、例えば前回お配りしている厚生労働省の方から来ている資料の中にも書いてありましたが、正常時の血中濃度の報告とか、あと、

本日お配りしていた資料の中でもヒトの組織中の濃度とか、今日の資料 1 - 1 の IARC の資料でいきますと、例えば 109 ページでは「Human tissues」云々というところで、全血中の濃度が 57 $\mu\text{g/l}$ との記載がございます。資料 1 - 1 の IARC の一番最初の方の資料の 109 ページです。そういった生体組織中濃度といった論文は幾つかあるようですので、ちょっと JECFA の方で、どれだけこういったものを引用していたか、今整理できておりませんので、そういった整理ということは一つあるかなと思います。

もう一点は、これもお配りした資料中にも書いてありますように、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、意図的に添加をされた本物質の 4 倍との報告もあるといった論文も添付されておりますので、そういった意味でのアセトアルデヒドの存在量のデータといったものは多少整理可能かもしれないということがあります。あとは山添先生がおっしゃっていたところのアセトアルデヒドの代謝といいますか、代謝能に関する論文がどれだけあるか、今回見たものの中でも幾つか書いてはあったんですが、そういう数値的なところまでどれだけ整理できていたかは、ちょっと事務局では、今、ここがといったのを申し上げられないのですが、数値的にと言われますと、今、思いつくのはその程度でございます。

山添専門委員 今の推定摂取量が、11,000 μg /ヒトと書いてありますね。これが急速に代謝されて、血中レベルでどの辺まで落ちているかということと、今の IARC の血中濃度との関連性というのは明確にはできないのでしょうか。

その推定の 11,000 μg が血中レベルでどのくらいだというふうなのは、それはわからないのでしょうか。すぐ代謝されて、なくなってしまう。それがほとんど、今の IARC の 109 ページのそのレベルよりも下にいつてしまうのだということであれば。

坂本課長補佐 要は、アセトアルデヒド経口投与後の血中アルデヒド濃度の推移のデータということでございますね。

三森専門委員 それがほとんど正常範囲の中に入っているというのであれば、ほとんど問題にしくても良いと思います。もともと遺伝毒性があり、発がん性のあるものに関して、これはどうにも逃げることはできないわけです。私たちが通常暴露されているという論理でいけない限りは、逃げようがないと思うのです。もし暴露レベルを考えるのであれば、ほかに対応はないのではないかと思うのです。

福島座長 山添先生、薬理面から見たそういう代謝のデータというのはありますか。

山添専門委員 アセトアルデヒド暴露時のデータということでは、ほとんどの場合がアルコール摂取での酵素の含量とか機能のデータであればあるのですが、アセトアルデヒドそのものからスタートしたデータというのは非常に難しい。血中アセトアルデヒドのレベルとアセトアルデヒド脱水素酵素のレベルの関係とかのデータはあると思いますけれども、スタートの物質はほとんどの場合がアルコールだと思うのです。

福島座長 それと、アルデヒドでのということでもいいと思うのです。

その辺、事務局で調べられますか。

坂本課長補佐 正直、今まで見た記憶があまりございませんが、確認しないで何も言うわけにはいきませんので、アセトアルデヒド経口投与後の血中動態あるいは組織中動態のデータといったことで調査してみることは可能でございますので、調べます。

福島座長 それと、今、山添先生が言ったアセトアルデヒドの代謝ですね。

坂本課長補佐 むしろ、先生がおっしゃっていたように、エタノールを投与した後のデータというのは結構あったような気がするのですが、それでは何か物がずれてしまっていますので。

井上専門委員 今、9番の国際的に汎用されている云々の評価のところ、アセトアルデヒドが安全マージンが545しかない。それで、問題なんですよというところで今、議論が進んでいるんですか。

福島座長 最終的にはそういうものですが、その前にまず、生理的範囲という言葉が一体何だろうというようなこと、特に、このアセトアルデヒドの場合、何だろうということからスタートしているんです。

井上専門委員 たしか、前も何かこれに似た議論をしましたね。その生理的範囲内というのをどう考えるかと。この調査会ですね。

福島座長 この調査会では、まだディスカッションしていません。前、推定摂取量ということで、大野先生から想定されるとか、そういうことに付け足したりするような議論はありました。

井上専門委員 生体成分に代謝されるものについては、特別の考え方を導入すべきではないかという議論がたしかありましたね。

福島座長 それはありました。

井上専門委員 それと、アセトアルデヒドなら、その問題と代謝されたものが生理的範囲内であるかどうかという2つがカップルしてきているわけですね。

ただ、11,000 μg は大量との印象を受けますが、アルコールは無制限に個人の判断で摂取させているわけで、恐らくこの1万倍とか10万倍ぐらいの量を平気で取っているのに、安全マージンのところから言うと、摂取量がこれだけ超えているから大問題であるみたいに議論をしていくのはどうでしょうか。アセトアルデヒドにものを絞って言えば、この字句にあまり拘泥する必要はないのではないかという気はします。

福島座長 わかりました。先生の言われる余りこだわらないでということですが、定義として生理的範囲というのがちょっとあいまいな言葉になっているから、そのところをまずどういうふうに解釈しますかということです。

どうぞ。

井上専門委員 要するに、量の問題と、あとは代謝機能を含めてどこまでキャパシティーがあるかという問題、大きく分けたら2つですね。この2つの概念を持っている言葉として生理的な範囲というふうに考えたらいかがでしょうか。それだと、何かとてもまずいことが

起きますか。

福島座長 2つの考え方を入れると、むしろ生理的適応範囲という方がいいのではないのでしょうかということなんです。

山添専門委員 今日の資料1-1の、先ほどお示しいただいたように、最初のアセトアルデヒドの資料の109ページに、先ほど紹介いただいたところですが、そこに「Human tissues and secretions」というところがありまして、アセトアルデヒドのヒトでのレベルが絶食をしたノーマルなヒトのところでの全血での濃度の57 µg/lというのが出てくるんです。

「Table 4.」「Table 5.」と書いてあるところの下の続きの(h)の項目です。一番最初の論文の、ちょっと裏でページ数が見にくいのですけれども、そののところに(h)のところがありまして、その第2段落のところに「1.30 µmol/l (57 µg/l)」というのがあるのです。

そうすると、もしこれを単純に計算して体重を60 kgにしますと、大体3,500ぐらいということになるわけです。そのときは絶食時です。要するに、外から余りないところ、体の中の量というところ。そうすると、それを11,000と計算すると、大体3分の1から4分の1ぐらいということになるんです。だから、そんなにべらぼうな数字ではないというのが、根拠としてはこの数字を挙げることは可能かもしれません。

三森専門委員 この11,000が暴露された場合にすぐ代謝されてどのくらいのレベルに落ちているのかわかればよいですね。その値が今の計算した3,500 µg/ヒトぐらいに落ちついているということであつたら正常な範囲に入ることになり、数値的なことでは言えるのではないかと思います。そのデータは無理ですか。

坂本課長補佐 先生、これは血液のデータですから、血液量で計算しないといけないのでは。

山添専門委員 本当は血液なので、体重全体に拡張するのは無理だと思うのですけれども、大ざっぱなラフな推定として、つまり全体を血液中の濃度と同じように考える、分布すると仮定するという考え方でしか取りようがないと思うのです。全体重が取れませんので。そうすると、単純にということを取ってみるとそういうことになるということです。

福島座長 三森先生の言われたデータ、何か出ますか。

坂本課長補佐 血液と、それから組織中濃度のデータがどれくらいあるかといった点はちょっと調べてみて、そういう大ざっぱな計算でいいかどうかといったところも今の文献でわかる範囲で調べてみた上で、どのくらい体の中にあるのか示せるか検討してみます。

ただ、正直言いますと、幾つかの論文を見ても結構、値がばらついていますので、集めた論文のデータからいろいろな仮定をおいて処理したものをまた先生方に見ていただくというプロセスを踏まないとちょっと整理ができないかとは思いますが、論文を集めてやってみることは可能だと思います。

福島座長 わかりました。今、井上先生からも指摘されたんですけれども、その言葉から今、実際の暴露の量はどうかということに入っておりますけれども、ちょっとこだわるよ

うですが、ここのところについては、そのレベルは生理的範囲を超えないという量、それから能力も含めたことと総合してという形に解釈したいと思います。

それでは、実際問題としてどれだけの量が、例えば 11,000 μg を暴露したときに、それが実際どれだけ、この 11,000 という量を短期間に取りの場合と分けて取る場合といろいろあると思うんですけども、そここのところ、三森先生の疑問点に答えるという意味で一応データを探していただきたいと思います。

それから、これは私の方からの質問があるんですが、前回のときに閾値論についてディスカッションしたいというようなことを申し上げました。そのときに、これまでの閾値論そのものについてディスカッションをしても、これはエンドレスのディスカッションになるだろうと。したがって、実際的にはどうなんだという practical threshold という概念がありません。それについて、皆さんの考え方をお聞かせいただけたらありがたいと思います。非常に難しい問題ですけども、そこら辺について皆さん、どうお考えかということでもあります。

林先生、今回、いろいろな会議にも出られて、その辺りはどうなんですか。

林専門委員 実際には厚生労働省の科学研究費をいただいたり、学会レベルでも今のことに關する検討会を持って少し時間をかけて検討をしているところです。

それで今、全体の流れがどうかと言われると、まだ非常に難しいところはあるのですけれども、これまでの閾値論というのはやはり放射線から来た確率論に基づくものがほとんどでして、化学物質で今、先生がおっしゃったような実際の practical threshold というようなことについては余り議論されてきていないのが現実だと思います。

今、遺伝毒性の場合には DNA に傷が付きましても、それは修復されるのがほとんどで、特に低用量、傷の頻度がそれほど高くない場合にはかなりの確に修復されていくというのが現在、皆さんが考えておられることだと思いますし、実際にはそのようになっているのだろうと思います。

閾値といってもいろんな考えがあって、先ほど言いましたように確率論的な、理論的な閾値から、あとはもう少し生物学的なレスポンスを含めた閾値、それから実際に実験データとして得られるコントロールレベルに潜り込んでしまう値というようないろいろな面での閾値というのがあると思うのですけれども、後者の生物学的閾値、それから実際の実験的なデータでの閾値、やはりその辺を今後は考えていかないと、単に閾値がないというような話だけでは済まなくなってきたらというふうに思います。

福島座長 ありがとうございます。ちょっと申し遅れましたけれども、今回の場合、遺伝毒性物質であるということで、その観点から今、あえてこの practical threshold ということについて考え方をいただいているということでもあります。

江馬先生、今、発がん性のところで私が申し上げているんですが、催奇形性について閾値はありということによろしいんですか。

江馬専門委員 普通は、そう考えると思います。

福島座長 西川先生、何かお考えはございますか。

西川専門委員 遺伝子障害性発がん物質について、遺伝子障害性そのものに閾値があるかどうかというのはよくわかりませんが、その発がん性については閾値があるという信念で研究を進めております。ですが、それを実際のリスクアセスメントに使えるかどうか判断することは、まだ時期尚早かもしれません。

福島座長 三森先生、何かお考えはありますか。

三森専門委員 私も、遺伝毒性発がん物質というものについては発がん性の面からいくと、やはり閾値はあるのだらうと思っております。

しかし、本調査会で答えを出す前に、やはり国際的なレベルで周知された上で動いた方がよいのではないかと思います。特に OECD、あるいは IPCS、JECFA、JMPR などの国際的な科学者団体が安全性評価をしておりますが、現時点では閾値はないという形でほとんど規制していると思うのです。そこに参加されている先生方も、この遺伝毒性発がん物質については閾値はあるだろうと推察しておりますが、やはり各国の規制がバックに付いてきていますので、これを乗り切るにはやはり皆さんのコンセンサスを得るところにいかないと難しいのではないかと思います。

福島先生は座長である立場から非常に申しにくいところがあるのかもしれませんが、先生のグループで実施しているデータについてはかなりの研究者が見ていらっしゃるって、発がん性については閾値はあるという認識度は非常に高まっていると思います。私もそういう意見ですけれども、100%すべての研究者が同意しているわけではないですので、その辺についてはもう少し検討する必要があるのかなと思っております。

福島座長 ありがとうございます。

今井田先生、何かありますか。

今井田専門委員 今、この遺伝毒性物質での閾値の話が出てきたということは、具体的に遺伝毒性物質であるアセトアルデヒドに関して、実際に同様の問題が出てきているから討論をしておくということですね。

福島座長 まず、一点はそうです。また後で申し上げますけれども、それでは生体成分ならどうなるかということです。いろいろなのが出てくると思うんです。

今井田専門委員 ますます難しくなるんですが、科学的に言うと、三森先生が言われた言葉ですべて集約されていると思います。遺伝毒性物質に関しても恐らく閾値はあるだろうと思います。ですけれども、それをこのようなレギュレーションの場面で応用することに関しては、非常に難しい問題ではないかと思います。先ほど、三森先生が言われた言葉にかなり集約されているのではないかと私は思います。

福島座長 今、発がんをやっている先生方にお聞きしたんですけれども、そのほか、山添先生、大野先生、井上先生、江馬先生、その辺りの御意見をちょっとお聞かせいただきたいのですが。

どうぞ。

大野専門委員 JECFA ははっきり言っていませんけれども、閾値があるということを前提に評価していると思うのです。というのは、この香料の評価のときに、正確な値は忘れましてけれども、1 µg だったか、1.5 µg だったか、その値以下のものに関しては発がん性について考慮する必要はないという前提で、香料を評価しています。多分、そのところで閾値があるんだというふうな前提の下でやっていますね。

福島座長 ありがとうございます。ほかにもございますか。

私は、先ほど三森先生が言われましたけれども、この低用量のところですと実験しております、その実験結果からすると、主張したいのは practical threshold というのがあるだろうと。それにはやはり、生体の修復システムが働いているということを我々は一つ見出しておりますし、理論的な閾値論から1歩進んで、最近、生体の反応というのはいろいろな動きをするということがわかってきていますから、そういうデータも含めるとやはり実際の閾値というものは存在するというのを主張したい。それは、このアセトアルデヒドに限らず遺伝毒性のある発がん性物質というものについて一般的にということです。

あと問題は、今、三森先生の御意見、もっともだと思えます。現実にそういうものはレギュレーションに適應するのかどうかというようになると、ここだけでそれをジャッジしていくというのは非常に早計かも知りません。だけれども、今日のこの問題については現実問題として、どうしてもそれを頭に入れざるを得ないんです。そうすると、今度は生体成分であるということ。それから、先ほど言いましたもう一つは生理的範囲、生理的適應範囲ということ。その辺りも頭に入れると、どうなのかというようなことにまたなってくると思います。

非常に難しい問題ですけれども、このアセトアルデヒドで結論を出さざるを得ません。出さざるを得ませんとまでは言っただけとはいかないのかもしれませんが、出さなければなりませんので、その辺りも考慮して我々としてはいきたいと思えます。というのは、もう少し原則論に入りますと、遺伝毒性発がん性物質は一昔前ですとそれですべて禁止ということだったわけです。ところが、現実にこういうものがあるわけです。ですから、そうしたらどうしたらいいんだろうかということに入ってきております。

どうぞ。

江馬専門委員 生体成分と、そうでないものを分けて考えるということは不可能なのか。遺伝毒性なもので生体成分、それから生体成分でないもの。

福島座長 それは可能だと思います。

江馬専門委員 この場合は生体成分であるということですね。そういう区分けで処理することは、不可能なのでしょうか。

福島座長 不可能ではないと思えます。だから、それを皆さんがどう考えるかということです。

現実問題として、我々もこれのみならず、ほかのものにもいろいろな生体の成分に暴露されているんです。生体成分であるなしにかかわらず、例えばヘテロサイクリックアミンなどが非常にいい例です。食べることによって、いや応なしに摂取してしまう。それをやめたら、もう食べるものがなくて死ぬしかないというような状態になってしまう。そんなものがあるわけです。

だから、どうしても、リスクアセスメントに当たり practical threshold というものを、三森先生が言われるように、この調査会だけで結論は出すことはできないにしても、それを頭に入れて評価するという姿勢が我々に今求められているのです。

そうすると今度は、それでは暴露形態がどうなのか、暴露量はどうかという先ほどのディスカッションですけれども、そこに入ると思います。

どうぞ。

三森専門委員 やはり、生体内物質という形で発生するものについては私たちの防御機構があるわけですので、そのように暴露されていても遺伝子障害性のもので修復が可能であり、がんにはならないと思います。一方、人工化学物質については線を引かざるを得ないと思うのです。

その人工化学物質については、今まで世界の科学者の考え方では閾値はないとのコンセンサスが得られております。一方、生理的物質については実質的な閾値はあるというような形で規制しない限り、どちらも同じ箱に入れてしまうと、このアセトアルデヒドは評価することができなくなり、禁止するしか他に方法はないということになります。

私のように、酒をたくさん飲むヒトは非常に高い濃度のアセトアルデヒドを産生しており、その結果としてがんになるのかもしれない。このようなリスクの高いポピュレーションもおりますが、実質的な閾値があるとの規制をして、あるところで線を引くべきではないでしょうか。そうでない限り、いつまでたってもディスカッションは平行線だと思えます。

内因性のものについて、例えばヒドロキシノネナールには OH ラジカルとか、酸化ストレスで DNA 損傷が生じますね。やはり生体内物質については線を引いた方がよいのではないかと思います。提案です。

福島座長 江馬先生も言われましたけれども、三森先生、むしろ提案というか、私はこう思っていますということでもよろしいわけですね。

ほかに、今、その点についてどうでしょうか。

林先生、どうぞ。

林専門委員 私は、ちょっと今の三森先生、江馬先生と違うんですけれども、こう思います。最初考え始めたときには、生体成分という言い方ではないんですけれども、避けられないものと、避けられる化学物質について、この閾値についての考え方を分けないといけないのかどうかということを議論したことがあるのです。最初は分けた方がいいというように考えていたんですが、いろいろ考えていくうちに分けることに対する理論的な根拠というのが

余りないような気がしてきました。今、三森先生がおっしゃったように生体成分だから、要するに、生体自身が持つ防御機構が人工のものと違うのではないかというような議論は当然あってしかるべきだと思うのですけれども、それ以外に積極的にそれをサポートするようなものがないということになれば、余りその辺を区別しないでも、先ほどちょっとお話ししましたような practical な閾値というものをもう少し積極的に考えていってもいいのかなというふうに私は考えています。

福島座長 林先生が言われるのは、人工的なものにしても、我々の体内には修復機構が働いているんだということを前提にして、ですからもう少し広げてもいいのではないかということですね。

三森先生、どうぞ。

三森専門委員 アセトアルデヒドの分子構造を見たら、CHO だけなんです。一方、今、問題になっている人工化学物質の場合では、DNA アダクト形成やアルキル化などが生じ、遺伝毒性のメカニズムが生体内物質とは異なっております。したがって、そのような人工化学物質については、現時点で閾値を設けることについてはやめた方がよいと思います。

もともと分解してしまえば酢酸から更に水や二酸化炭素になってしまうようなものが遺伝子を傷つけるメカニズムは、DNA アダクトを形成するような複雑なメカニズムとは違うと私は理解しています。そういう面で、生体内で起こっているようなものについては、閾値を取っても実際には問題はないのではないかと思います。このような方向で議論しない限り、2時間、3時間議論しても答えは出ないと思います。

福島座長 いや、何時間やってもいいです。

どうぞ。

井上専門委員 この調査会ができて、こういったものを扱うときには基本的にはそういった生体が許容できる範囲をある程度想定してやっていますね。それがないと、恐らくレギュレーションはできないと思うのです。

それでは具体的にというか、それこそ practical にどういうふうに切り分けるかというのをまず考えなければいかぬとすると、さっきのような仕分けの方がいいと思うんです。そういったことを具体的にやっていかない限りは議論が進みません。閾値がないという人は閾値があるという意見を認めないと思うのです。むしろ先ほど言われた内因性のものと、我々があえてつくったものとをきちっと分けるとかも可能かと思うのです。

確かに、世界的なコンセンサスを得るといのはまだまだ時間がかかると思いますけれども、ここの添加物の調査会としては、作業を進めていくための一つ指針みたいなものを持っておくべきかなとは思っています。

福島座長 ありがとうございます。

私自身は、基本的な考え方としては林先生と同じ考え方をしています。ただ、そこに行く過程においてもう一つ考えていくのは、正直に申し上げまして、一気にそこに行けないだ

ろうと。

そうすると、今、これが生体成分なのかどうか、それから避けられないのかどうかということ。そこで、ひとまずラインを引いて、そして評価して、次のステップでまた、次にいろいろなこと、更にサイエンスのいろいろなウエート・オブ・エビデンスでいろいろなデータが出てきたときに評価をまた考えていくということかなと思っているんです。

何か、ほかに御意見ございますか。

それから、もう一つは、今のアセトアルデヒドに関しますと、先ほど三森先生が言われました、代謝が非常に早くて最後は H_2O と CO_2 になってしまうということ、それが先ほどの三森先生の最初のときの質問事項にも当てはまるんですけれども、代謝のスピードとの関連で量的にどれだけですかということ。です。

今井田先生、どうぞ。

今井田専門委員 ちょっとその点に関してなんですけれども、先ほど三森先生が酒を飲むからアルデヒドが高いと言われました。私自身、酒は非常に弱いんですが、むしろ逆に耐性ができなくてお酒を少ししか飲まないのに、その後アルデヒドが高いレベルのままずっと維持されているのではないかと考えているのです。個人的な話はどうでもいいのですが、要するに言いたいことは、人によって代謝の速度にかなり個体差があるのではないかと。ですから、生体のレベル云々という話が少し前にディスカッションされましたが、かなり個体差のばらつきがあってその評価が難しいのではないかとということ。先ほど三森先生の話聞きながら思いました。

福島座長 三森先生、どうぞ。

三森専門委員 私もそれは言えると思います。したがって、最も感受性の高いポピュレーションで規制を実施すべきだと思います。新生児や乳児は酒は飲みませんので、そういうレベルのポピュレーションのことも含めた上で考えないといけないのではないのでしょうか。アルコール耐性の方とそうではない方がいるのは事実だと思います。

アルコール脱水素酵素がない方はどうなのですか。アルデヒドはつくらないのですね。

山添専門委員 遺伝的多型で、そういう意味では確かに日本人は特に典型的に感受性の高い民族です。ポピュレーションの半分ぐらいの方が欠損と呼ばれる方で、アルコール脱水素酵素は異常に機能がなくて、しかもアルデヒド脱水素酵素に関しては欠損。ですから、アセトアルデヒドのたまりやすいポピュレーションが多い。日本人は非常に高いです。そうなんですけれども、確かにかなりのばらつきがあります。

私は、学生にこの20年ぐらいウイスキーをいつも飲ませて測ってきましたので、非常に差があることは理解をしていますが、但し、それでは欠損の方、遺伝的にジェノタイプをして、両方のタイプで典型的な欠損の方が代謝をしないかということ、実は代謝をするんです。それは補助の酵素系がありまして、一つはP450という酵素系と、カタラーゼという系があって、そちらの分が効くものですから、実際には処理をできているということがあります。ですか

ら、安全なのです。

要するに、メインの酵素系がなくなっても、その補助系が何とか働く機能があるという、だからこのことは低い濃度であっても、その欠損の方に対しても親和性は低くてもたまってくれば処理をするであろうということで、一応の除去の機能は働いているというふうに、当然、それを含めた上での判断をしなければいけないと思います。

今井田専門委員 わかりました。

福島座長 ほかにございますか。

もう9番のところに入っているわけですが、それが先ほど今井田先生の質問にもありましたアルコールに弱いと分かっている飲酒しない成人がどうするかというようなことが、ここに入ってくるわけですね。

今井田専門委員 そのとおりです。

福島座長 そのほか、この安全マージンが確保されていないということですが、先ほど来ディスカッションをされています生体内での成分で、そして三森先生の質問事項に答えが出てからの話ですが、代謝も早いだろうと想定されるということから、我々の評価としてもある程度の一定の線は出せると思います。

しかし、まだ何か一つ、このアセトアルデヒドに関してはきちっとした形で我々としては評価したいと思います。ですから、三森先生が言われた点について答えが出てからですが、御意見がないようでしたら、私はもう一度アセトアルデヒドについて議論したいと思います。我々としてはきちっとした形で、特に暴露レベルのところはどういう状態であるかというデータを詳細に調べて、そして判断するというのが賢明だと思います。

その意味からしますと、もう一度審議したいと思いますが、よろしいですか。

そうすると、追加事項でこういうことも調べておいていただきたいということはございますか。ありましたら、どうぞ。

どうぞ。

三森専門委員 今井田先生のおっしゃったお酒が飲めない方の暴露で血中レベルがどこまで落ちてくるのかについてのデータはあった方がいいと思います。

小児は酒を飲みませんし、アルデヒドを実験的に投与することもできないわけですが、そのような若齢の方に対して何らかのデータがあるとよいですね。食品添加物としてのアルデヒドを含むチューインガムを食べたりするわけですので、そういう場合の血中レベルはどのくらい落ちるのかというデータがあれば、それほど問題はないというところに落ちつければよいと思います。その辺のデータは必要になると思います。

福島座長 三森先生が言われたのを調べていただけますか。

坂本課長補佐 逆に、山添先生かどなたか、そういったデータはありそうでございませうか。

山添専門委員 アルデヒドの脱水素酵素のヒトでの生後発達の肝臓でのデータはあるかも

しれません。ですから、その酵素機能がどの程度成人と違うのかという点での評価は可能か
と思います。

福島座長 そのデータがあると、確かに参考になります。よろしいですか。
どうぞ。

本間委員 一つだけ質問をお許しいただけましようか。

資料1 - 4で、「摂取量比較」というのがありまして、特に日本人の場合ですけれども、
こういうふうな摂取量というのは生産量か何かから取ってくるのでしょうか。

坂本課長補佐 基本的には、それをベースに。

本間委員 それでは、要するにベースは生産量そのものですね。

坂本課長補佐 このものは、たしかそうだったと思います。

本間委員 生産量と、それから使用実績。実績というのは、どういう。

村上評価課長 同じ化学物質でもいろんな用途がありますので、工業用にいわゆるフレグ
ランスとして使われている場合もあるので、食品用にどれだけ使ったかという統計資料を基
に、大体それを人数で割るとこれぐらいと。

坂本課長補佐 今、レポートの中の記載を確認しますと、「78品目を中心に国内での生産
使用量を把握するとともに推定摂取量を明らかにした」という文章がございますので、基本
は生産量のデータだと思われまます。

本間委員 それが、かつ食品用途。わかりました。

福島座長 それと、私も質問があるんですけども、誤解があるかも知れませんが、「1.
総推定摂取量」の方では日本と欧州はほぼ一緒です。

2番目に、「欧米に比べ摂取量の少ないもの」というのは欧州または米国という意味なの
か、どういう意味なんですか。

坂本課長補佐 済みません、これは、その次の表を見ていただいた方がわかりやすいか
と思うのですが、ここで順位というふうに書いてありますが、要は日本が1番になっているか、
2番になっているか、3番になっているかということでもあります。

ですから、先ほどの「欧米に比べ摂取量の少ないもの」というのは、欧州と米国の両方と
比較して摂取量が少ないもの。

それから、「欧米の中間の摂取量にあたるもの」、米国が上か欧州が上かは問わず、欧州
と米国の間に日本があるもの。

それから、「欧米に比べ摂取量の多いもの」、欧米両方の上に日本が来ているものという
形でございます。

福島座長 わかりました。そうしますと、もう一度繰り返しますが、このアセトアルデヒ
ドに関しましては再審議ということにいたします。

今日、2番目の議題ですが、どうぞ。

江馬専門委員 遅れて済みません。4番の催奇形性のところなんです、2パラグラフ目

に追加資料のことを書いていただいたのですが、これは羊膜内投与の実験で経胎盤暴露ではないので、参考資料程度でいかがかと思えます。ほかの3つも、実際の暴露形態とは違うのですが、それにしても違い過ぎるので、これの論文を入れるのならほかのものに入れ替えた方がいいかと思えます。

福島座長 事務局、よろしいですか。

坂本課長補佐 はい。記載について、後で、江馬先生と御相談させていただきます。

福島座長 それでは、次に「ポリソルベート 20、同 60、同 65 及び同 80 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」ディスカッションしたいと思えます。但し、あと 30 分でありますのでどこまで行けるかということがありますが、ディスカッションしたいと思えます。

まず、事務局の方から説明をお願いしますか。

坂本課長補佐 それでは、資料 2 - 1 から 2 - 4 につきまして、前回御議論で宿題とされました点も含めて説明させていただきます。

資料 2 - 1 は、前回もお配りしたものでございますが、厚生労働省が作成された資料概要で、第 1 回の添加物専門調査会の配布資料の 7 番と同じものでございます。

資料 2 - 2 は、資料 2 - 1 及び第 1 回の専門調査会での御議論に基づきまして事務局で作成した資料でございます。こういった資料は、第 1 回の専門調査会での御指示によって第 2 回の専門調査会の資料作成のときから始めておりますので、第 1 回の審議の際にはこの資料をお配りしておりません。第 1 回に御審議いただいた品目ですので、記載の内容についての事務局の説明は簡単にさせていただきます。

それから、事前にこの資料を送らせていただきましたが、その後、事務局の方で見ましてテクニカルタームの修正等、細かいところを少し修正しておりますので、こちらの方を御覧いただきたいと存じます。

まず、「1 はじめに」、「2 背景等」というところは、前回御説明したとおりで経緯とかを書いてございます。

基本的に、こちらのポリソルベートの 4 品目について、この「3 添加物指定の概要」というところにありますように、JECFA の規格等を参考に規格を定めて新たに添加物として指定しようといったことを、これまでの例にならしまして記載しております。

「4 物理化学的性質等」につきましても、厚労省から来た資料をベースにまとめたものでございます。

3 ページのところから、「5 安全性に関する検討」となっております。

まず、「(1) 体内動態」、それから 4 ページのところから「(2) 毒性試験」という項目を起こしまして、単回投与毒性、反復投与毒性、それから 6 ページで変異原性、7 ページで発がん性、8 ページでその他の発がん性、9 ページに生殖発生毒性、10 ページに局所刺激性、11 ページに感作性につきまして書いております。そして、11 ページから国際機関等における

ADI の設定状況について書いてございます。

前回、御議論いただいたわけですが、このものを作成してしまして事務局で気になりました点といたしましては、⑥の生殖発生毒性の中の 10 ページのところでございますが、こちらの上から 4 分の 1 ぐらいのところでございますが、「約 85 mg/kg 体重/日」と比較的低い用量のポリソルベート 80 の飲水による経口投与で、新生児の探索行動と身体活動が促進したというデータがございまして、こちらは比較的低い用量の所見ということになるのではないかと思います。前回、この点につきまして御議論がなかったかと思ひまして、少し事務局で気になった点でございます。

それから、11 ページのところ、(3) というところで「国際機関等における ADI の設定状況」ということを書いてございます。こちらは前回は御説明しましたので簡単に申しますと、下痢がこのものの毒性指標になるのですが、JECFA では、2,500 mg/kg 体重/日を無毒性量として安全係数 100 を適用して、グループ ADI を 0~25 mg/kg 体重/日という設定がなされております。

欧州連合食品科学委員会 (SCF) では、JECFA が有害影響としなかったラット 5% 投与群での軽度の下痢を考慮に入れております。そして別の試験も見た上で、12 ページに移りますが、ポリソルベート類のグループ ADI として 0~10 mg/kg 体重/日を設定しているところでございます。

米国 FDA は、JECFA と同じ設定をしております。ヒトで 1,500 mg/日、これは 60 kg 換算で、0~25 mg/kg 体重/日ということで、JECFA と同じ値を設定しているところでございます。

原則、事務局の事前作成資料には評価結果というのは書かないことにしておりますが、今回は第 1 回で御議論がありましたので、第 1 回で御議論をいただきました点につきまして、12 ページの「6 評価結果」というところで、事務局の方で記載可能と考えられた範囲での記載をしております。

資料 2 - 1 の 46 ページの④で、ラットのポリソルベート 80 の 2 年間経口投与発がん性試験で副腎髄質褐色細胞腫のメカニズム等について、この専門調査会での見解を評価した内容をきちんと整理すべきといった御指摘が前回ございました。そういった御指摘を踏まえまして、NTP のレポート、引用文献の方ですと 6 - 2 - 25 になりますし、後ほど御説明します第 46 回 JECFA の報告書などの記載も参考にして、今回はこの 12 ページの評価結果というところと、7 ページの方に事実関係の記載をしております。

資料 2 - 3 は、こちらは追加資料でございます。前回、JECFA の 46 回の結果の確認をというお話がございました。報告書の抜粋を付けております。

本日、2 - 3 の 1 番に JECFA の 46 回のレポートの抜粋を付けておりますが、この 46 回の会議ではポリソルベート類について直接的な評価が行われたわけではございませんでした。ポリオール及びその他の消化されにくい炭化水素を与えたラットにおける副腎髄質の増殖病変の毒性学的意義について議論されております。

「ラットとヒトを含めた他の動物種では副腎髄質に機能的差異があり、高カルシウム血症から推察されるように、ポリオールやラクトースの摂取は、カルシウム吸収の増大に結びつく。カルシウム吸収と副腎髄質病変の発生との間には合理的で明確な関連がある一方、カルシウム吸収の増大がラットで褐色細胞腫を発生させる実際のメカニズムはまだわかっていない。ポリオール及びラクトースを与えたラットにおける副腎髄質の増殖病変は、種特有の現象であり、ヒトに対するこれらの物質の毒性評価には関係しない。」といった記載があったということでございます。

2点目の方が大きな宿題になっておったところですが、欧州連合食品科学委員会（SCF）がADIの設定根拠としておりますBIBRA 1981、このものにつきましては、この試験結果が評価に必要なという御議論が前回ございました。資料2-1の方でも、その内容が書かれておりますが、資料2-1ですと37ページの②の1行目から3行目のところでございます。ポリソルベート60に関してのところでございますが、こちらの方で「Bibra, 1981」ということで記載されてはいますが、この原典が添付されていなかったもので、その入手ということについての御報告をさせていただきます。

これが最も重要とされましたので、厚生労働省にこれが必要だということを御連絡いたしました。厚生労働省はBIBRAに対しましてレポートの提供を依頼されましたが、部外秘であり公表されていない旨の連絡があったということで、当方にそういった趣旨の御連絡を厚生労働省からいただきました。

その後、事務局の方から外交ルートで欧州委員会に当該資料の提供を依頼いたしました。その際に、ポリソルベート類に関する評価結果が記載されていますEUレポート、こちらは資料2-3の2でございますが、そちらの方に、BIBRA 1981のほかにも「BIBRA, 1983 A review of the status of the polysorbates prepared for the ad hoc Polysorbate Group, April 1983.」といった記載がございましたので、こちらにつきましても提供をEUに依頼いたしました。

この依頼につきましても、EUの方から1回、これらは開示できないという御連絡がありましたけれども、更にこちらの方から、EUの方の異議申し立ての手續等もございましたので、食品安全委員会には守秘義務もあるということで再度申し入れをいたしましたところ、今般、欧州委員会の方から報告書の商業的な秘密が尊重されること、非公表を条件として、資料提供に応じる旨の回答を得たものでございます。

しかしながら、EUからの回答によりますと、BIBRA 1981に関しましてはEUの方でいろいろ探したが、残念ながらどうしても発見できなかったということで、また、BIBRA 1983は今回非公表と書かせていただいておりますが、資料2-3の3ということですが、非公表を条件にするということで、こちら側にも守秘義務があつて外には出ないといったことを条件とするということで、この資料のみ入手できたということでございます。

肝心のBIBRA 1981の方は、そういう経緯で入手できておりません。また、こちらの資料につきましても、そういった条件が付されておりますので、申し訳ございませんが、御発言に

は御留意いただきたく、よろしくお願いたします。

3番目の資料は、「A review」というふうに表題にございますように、いわゆる原著論文ではございませんで、レビューした文献といったことでございます。こちらの方も、先ほど申しましたように2番のEUのレポートで引用されているということでございます。

それから、宿題事項的なものですが、資料2-1の概要の35ページ、表1、単回投与毒性のLD₅₀につきまして、こちらの本文中、同じページの上の方でBIBRA 1992の記載になるのですが、ポリソルベート80を22g/kg投与したラットで異常症状の発現がなかったといった話は、この表1のどこにあるのかという御質問がございました。

事務局で確認しましたが、表1で一番下に記載されているデータがマウスで20ml/kg以上となっておりますが、この原典がBIBRA 1992が引用している文献で、その文献を見てみますとラットでの急性毒性に関する記載はありますが、マウスに関する経口の急性毒性の記載がなく、ここのマウスがラットの間違いではないかと考えられたところでございます。

あと、資料2-4というものがございますので、こちらの方につきましても御説明いたします。

資料2-4の1番目の文献は、雄ラットにポリソルベート80を胃内投与したところ、1及び10%投与群で糞中トリアシルグリセロール濃度が減少したが、10%投与群では糞中の水分含量が有意に増加した、下痢っぽくなったのかということが読み取れた文献でございます。1及び10%のポリソルベート80は、消化器系の餌中の脂肪吸収を改善し得るが、10%では胃腸系に毒性影響あるいは刺激を与える可能性があるとしております。

2番目が、ラットへポリソルベート80を経口投与して、RIを用いて腸からのカルシウムの吸収に関する論文で、*in vivo*では腸からのカルシウムの吸収量及び血清カルシウム濃度の明らかな低下、それから腸からのカルシウムの排泄量の低下が認められた。*in vitro*で、ポリソルベート80を投与したラットから取り出した腸切片へのカルシウム流入を測定したところ、カルシウムの受動拡散は変化せず、総カルシウム流入の減少は、能動輸送のみよることが示されたといった趣旨の論文でございました。

3番目は、水溶性ビタミンの筋注で炎症を生じた患者さんのポリソルベート80の皮内テストで遅延性の反応がみられたといった論文でございます。

最後の論文が、マウスとラットへのポリソルベート80の静脈内投与と経口投与で、運動性が低下して、傾斜板試験での影響等を伴う穏やか(mild)から中程度の中樞神経の抑制があったという論文でございました。

「ポリソルベート80は、静脈内又は経口投与で1ml/kgを超えない用量では、神経薬理学試験に安全に用いることができる」となっておりましたので、少し用量的に目を通しておいた方がいい論文かなということであえて付けさせていただいております。

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、審議に入る前に、前回は申し上げましたが、江馬先生と私の論文が資料中にございます。それから林先生が、論文作成者ではないですがデータの作成のアレンジに関係されているということで、江馬先生と私は先生方から求められない限り、そのこのところの資料、例えば私のペーパーですし、それから江馬先生のペーパーについては本人の発言は控えるということにしたいと思います。

それから、林先生は退席となるのですけれども、林先生の御意見は非常に必要ですので、このままここにいていただいて、私の方から指名したときのみ発言していただくということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

これは相当前の審議になりますが、大まかに言いますと、前回、JECFAの46回のデータなどをもう少し詳細に知りたい。それから、BIBRAのデータを詳細に知りたいという2点、前回、ADIを設定するというにもなって、ADI設定に必要なだということで、そこをきちっとディスカッションしたいということで再審議になったものであります。

但し、先生方、非公表の資料の問題にもう一度戻りますが、これだけのデータでこれから審議に入りますが、まず確認したいのは非公表となっておりますので、やはり非公開で議論すべきなのかということです。公開でもいいですが、但し、非公開のところは我々の頭の中だけに入れておいて、このディスカッションのところでは表に出さないという形でいくのかということですが、その内容には余り大きな問題はないと思いますので、私としては一応、これは非公表資料ですから、それを我々は頭に入れて、そのこのところはここで発言しないということで審議できたらと思っています。その点、よろしいですか。

ありがとうございます。

それから、もう一つ、今、事務局の方から説明がありましたが、追加資料の方で神経毒性が出ているのではないかというような、神経薬理のデータが出ております。それについても、後でまたコメントをいただきたいと思います。

そのほかに関しまして結構ですので、改めて御議論していただきたいと思います。ADIの設定に入る前に御議論をしたいと思いますが、先ほどの追加関連論文、資料2-4の4、「1 ml/kgを超えない用量では、神経薬理学試験に安全に用いることができる」ということで、その上でいろいろな変化が出ているということですが、これはどうですか。このデータを使うかどうかということです。

これは山添先生か、それから江馬先生、何か御意見ございますか。

江馬専門委員 Life Science...

福島座長 資料2-4の4です。これをADIの設定のときの資料にするかどうかということでございます。

どうぞ。

山添専門委員 これは投与の経路が、i.p.とp.o.でやられているのですけれども、少なくともi.p.のデータはそのまま使いにくいと思うのです。明らかに投与経路が想定されるもの

と違いますし、用量がかなり高いということで、それは少し難しいのではないかと思います。

そういうふうになってきますと、その経路のものがメインに出ていますから、データの結果から見ると、あまり毒性に関しての有用なデータは経口のものからも出ておらず、あまり参考にならないかなという気がいたします。

福島座長 西川先生、どうぞ。

西川専門委員 今の文献に関してですが、投与量を見ますと 1 ml/kg ということは、1 g/kg という事なのでしょう。そうすると、決して低い用量ではないような気がしますが、1 g/kg ですか。

江馬専門委員 両先生が言われたことに賛成です。それで 1 ml/kg なので、これよりも低い用量の実験を、もうちょっと投与実験の長いものもこの評価書に入っていますので、これは特に私は要らないと思います。

福島座長 わかりました。そういうことでよろしいですか。

それから、字句の方でも結構ですが、我々が見ているのはこの資料 2 - 2 ですか、そこについて何か御意見ございますか。

今井田専門委員 戻って申し訳ないです。今の資料 2 - 4 の 4 番目の文献の件で、説明のところの一番上に「マウス及びラットへのポリソルベート 80 の静脈内投与 (i.p.) 」とあるんですけども、これは静脈内投与だと「 (i.v.) 」ですね。v の間違いです。

福島座長 i.v. でよろしいですね。事務局、調べておいてください。

井上専門委員 腹腔内投与では、i.p. です。和訳が間違っている。

福島座長 腹腔内投与でいいわけですね。

江馬先生、どうぞ。

江馬専門委員 字句の間違いで、生殖発生毒性の字句の間違い、不適切な訳が。

福島座長 何ページですか。

江馬専門委員 資料 2 - 2 の 9 ページの⑥です。訳の不適切さがありますので、これは後で事務局と訂正してもよろしいでしょうか。

福島座長 わかりました。本質的に内容が変わらなければ。

江馬専門委員 内容、数値は変わらないと思います。字句だけです。

福島座長 結構です。それで事務局、江馬先生と相談して書いていただきますか。

坂本課長補佐 済みません、今の項目で、先ほどの Life Science と江馬先生がおっしゃっていた 85 mg/kg 体重/日の投与について 10 ページに記載がございましたが。

江馬専門委員 この実験は、1.25 ml/l の水を飲ませたという投与群が一群なのですが、論文の著者の書いたもの、あるいは図を見ますと、探索行動とロコモーターアクティビティーが投与群で増加しているという結果になっております。投与量が 1 つなので、用量依存性とかはわかりませんが、この論文を見た限りでは書かれているとおりだというふうに理解しました。

福島座長 よろしいですか。

三森先生、どうぞ。

三森専門委員 7ページが一番下のパラグラフですが、上から2行目、一番右端に「線維腺種」とありますが、これは字が全然違っていています。「乳腺に偶発腫瘍として線維腺種の発生数のわずかな増加」というところです。

西川専門委員 余計なことですけれども、最初の会議で指摘させていただきました。

福島座長 直しておいていただけますか。

三森専門委員 「線維」の「線」も、糸へんです。「腺種」の「種」は、「種」ではなくて「腫」の方です。

福島座長 ほかにございますか。

私から発言を許していただきたいのですが、私の論文のところなんですけれども、よろしいですか。「6 評価結果」の方に入るんですけれども、12ページのところで下から7行目のところで、要するに「6 評価結果」の第3パラグラフのところなんですけれども、「同時投与で胃腺がんの発生増加と肉腫の発生及び発がんの増強と悪性度の亢進が報告されているが、その程度は大きくなり、試験の規模が小さいこと、in vivo」云々とありますけれども、この「その程度は大きくなり」というのを私は削除したらどうかと思うんです。自分自身で言うのはなんです、ADIを設定するには、規模が小さ過ぎて、これは私が研究生生活に入った一番最初のペーパーで、動物の匹数も少なく、やはりこういう評価には使えない論文だと思います。そういうことでお許しただけたらと思います。

どうぞ。

西川専門委員 まず一つは、12ページの「6 評価結果」の2つ目のパラグラフで、「褐色細胞腫の発生率の増加が報告されているが」とありますが、これは実際、統計学的にFisherの直接確立法で意味のある差ではないので、例えば、増加傾向が報告されている、というような記載ではいかがでしょうか。

福島座長 よろしいですか。

どうぞ。

西川専門委員 4ページが一番最後の段落で、ここは参考文献が記載されていないんですが、これは恐らくBIBRA 1981の文献のはずです。もし参考としなければ、この文章を削除しても何ら影響はないのではないかと思います。

福島座長 どうでしょうか。今、西川先生からの御提案ですが。

西川先生、あえて削除した方がいいというもう少し強い理由は何があるのですか。

西川専門委員 実際の原文は見ていないのですが、1983年のBIBRAのアブストラクトを見ますと、一番高い用量でもマイルドな変化ということのようで、ほかの試験に比べて非常に強い下痢があったということではないようです。

したがって、ほかの試験でも5%、あるいは一番低い用量では3%でも下痢があったという

報告がありますので、そういう意味から原文の所在を確認できないようなデータをあえてここに書く必要はないのかなと思います。

福島座長 わかりました。それでは、削除ということによろしいですか。

西川専門委員 それから、もう一つですが、それに対して。

福島座長 何ページですか。

西川専門委員 11 ページに、「(3)国際機関等における ADI の設定状況」ということで、最初の段落に JECFA の評価が書いてあり、JECFA が評価の基にしたデータというのが 6 - 2 - 14 です。その記載が 5 ページの一番上に少しだけ触れてあるんですが、先ほどの BIBRA を削除した代わりに、ここにもう少し ADI 設定につながるような数値を記載し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。そのところは、そういうように西川先生と話をしつけて付け加えていただけますか。

ほかにございますか。どうぞ。

大野専門委員 神経毒性に関する 6 - 5 - 12 の論文、Brubaker の Life Science の論文です。その論文で、活動性の増加作用が結構低用量で出ています。それについて議論しておいた方がよろしいのではないかと思います。

福島座長 済みません、どこにありますか。

坂本課長補佐 こちらの資料 2 - 2 でいきますと 10 ページの上の方、3 分の 1 ぐらいのところからあります、「妊娠及び授乳期間を通してポリソルベート 80 (1.35 g/L (約 85 mg/kg 体重/日)) の飲水による経口投与試験で、新生児の探索行動と身体活動が促進された」ということで、文献としては 6 - 5 - 12 という文献になります。

江馬専門委員 それで、先ほど事務局に聞かれて私がお答えした Life Science の論文です。

大野専門委員 用量が低いところで出ているので、毒性学的な意味について考察しておかないといけない。

福島座長 先ほどの江馬先生の話ですと。

江馬専門委員 ものの投与群が 1 群なんですけど、記載と表ではこの評価書に書かれているような差は出ているので、私は影響があるというふうに考えてもいいだろうというふうにお答えしました。

大野専門委員 わかりました。他の作用がもっと低い用量で出ているので、特に問題とすべきではない、という意味に聞いてしまったので。どうも失礼しました。

福島座長 影響があるのですか。

江馬専門委員 私はあると思います。

福島座長 それは ADI 設定とすると。

江馬専門委員 これは換算値が 85 mg/kg 体重/日で、数値は厚生省の文書に出ていたらしいので、今、事務局に確かめるようお願いはしたんですが、この 85 mg/kg 体重/日が影響

があるとすると、これが LOAEL になるんです。下のドーズがないので、それが全体を通してどうなのか、ちょっと私も今のところ、把握していないんです。

福島座長 それで今、それをチェックしておいていただけるんですね。

江馬専門委員 数値は、事務局の方でチェックをしていただくようお願いをしました。

福島座長 それから、前のときの問題にありました BIBRA 1983 のことに関しまして、内容的にも御理解していただきましたでしょうか。よろしいですか。

これは西川先生からのコメントだったんですか。三森先生ですか。

三森専門委員 そうすると評価文書の資料 2 - 2 の 11 ページに欧州連合の SCF が評価したところがあります。「(3) 国際機関等における ADI の設定状況」というところがありますが、その第 2 パラグラフで欧州連合食品科学委員会の評価は BIBRA 1981 を取っているわけですね。3 行目のところに、JECFA が有害影響としなかったラット 5% 投与群での軽度の下痢を考慮に入れて ADI を設定しているわけです。これを却下するということですね、今のお話でいくと。当調査会としては 5% の下痢は、毒性影響とは認めないということになるわけですね。

福島座長 ちょっと私は理解できていないのですが、今の先生のお話、BIBRA 1983 ですね。

三森専門委員 4 ページのところの一番下を削除すると言いましたね。ここが一番下のものは、13 週間の混餌投与のデータです。西川先生がおっしゃるには、5% の下痢は問題はないということになります。

西川専門委員 ちょっと頭を整理しますと、SCF の評価は BIBRA 1981 のデータに基づいて 5% に軽度の下痢があったので、それを毒性影響と取って ADI を設定しています。ところが、ほかの試験でも 5% とかでは下痢が結構頻繁にみられているわけです。

そうすると、BIBRA 1981 の実験で、下痢がほかの実験と比べて非常に強いものであったかどうかは私は疑問に思っていたのですが、どうも BIBRA 1983 を調べるとそうではなさそうということから考えると、5% を殊更取る必要もないし、先ほどちらっと言いましたけれども、ほかの実験では 3% でも下痢がみられたというデータがあります。

要するに、下痢を積極的に取ろうとしたら 3% を毒性量と取らなければいけないということになってしまって、最終的には下痢のメカニズムみたいなことを多少議論しないといけないと思うのですが、そういう意味で下痢を積極的に毒性影響と考える必要はないのかなというのが私の意見です。

三森専門委員 先ほど、4 ページの一番下のパラグラフを削除することについては、私がフォローアップしていなくて言ってしまって申し訳なかったんですが、これを削除することは今の SCF の評価を却下するということになりますね。

西川専門委員 ですから、そこは非常に関連があるのですが、5% で下痢があったという試験データはほかにもあるわけですから、SCF が評価した結果だけは残しておいてもいいかな

というふうには思います。

三森専門委員 そうしますと、当調査会ではそういうことも考慮した上で5%でみられた下痢については毒性影響とはみなさないという文章を、最後の12ページの「評価結果」のところに入れるなりしないと、どっちなのですかということになります。JECFA、FDAの評価を当調査会は支持するのか、SCFなのかがわからないと思うんです。何らかの言葉を入れた方がよいと思います。

座長、要求としてはわかりますか。

福島座長 結論についてはわかります。

私も今、三森先生からの御意見でもう一度考え直したんですけれども、このBIBRAの方のデータでは無毒性量を飼料中濃度2%であると結論しています。それは下痢がみられたということで、この下痢に関しては、私としてはこの論文だけから見るとやはり毒性影響と判断したいんです。

西川専門委員 ですから、下痢が毒性影響であれば3%でもみられたという試験結果があるわけですので、それを毒性量と取らないといけないということになります。

三森専門委員 その3%というのは、どこの論文ですか。

西川専門委員 4ページの②の。

三森専門委員 資料2-2ですね。

西川専門委員 そうです。その一番最初の実験、4ページの「②反復投与毒性」の最初の実験です。

三森専門委員 3%でも下痢と成長抑制がみられたと。それで、80ではなくて20でも出てくるということですね。したがって、それを取らざるを得ないということですね。

西川専門委員 そうです。

江馬専門委員 済みません、先ほどLife ScienceのLOAELの投与量なんですけど、1.25 ml/lの飲水投与で厚生省からのデータでは、これが85 mg/kg 体重/日になるというのが資料2-2の10ページの上の3分の1ぐらいのところにあります。括弧のところですよ。

福島座長 どこですか。何行目ででしょうか。

江馬専門委員 11行目です。「1.35 g/L (約85 mg/kg 体重/日)」というのがありますので、これをLOAELとすると、今の下痢の話よりもずっと低い量になってきます。

福島座長 問題は、そうするとこれをADIの算出に使うのか。このデータそのものを評価して我々は取り上げるかどうかということですね。

江馬専門委員 そうです。

福島座長 その点について、最初の山添先生の話ですと、このデータは参考にはするけれども、取り上げないのでもいいのではないかという御意見だったと思います。

坂本課長補佐 山添先生が言われていたのは、別の論文です。

福島座長 そうすると、これについて江馬先生、どうですか。

江馬専門委員 先ほどから言っていますように、Tween の投与群が 1 群であるというのがこの論文の最大の欠陥かと思いますが、これが取り上げない理由になるかどうかということだと思のですが、私の意見としては取り上げない積極的な理由は見つけれないという感じはします。

福島座長 ほかの先生、どうでしょうか。

山添専門委員 このデータで、年齢を変えてやっている分のデータそのものにそれほど矛盾点はないですね。Life Science のこのペーパー自身の中での矛盾点は、互いに矛盾したデータはないと思います。データとしては、その中では少なくともこのデータが出てくると思います。

福島座長 ほかに御意見ございますか。私自身、このデータはしっかりと読んでいないから、きちっとしたことを申し上げられないので申し訳ないんですけども、このデータをしっかりと読まれた先生、他にお見えですか。どうでしょうか。

これは、6 - 5 - 12 はいつの論文ですか。

山添専門委員 1982 年です。

福島座長 そうすると、少し前の話になります。何だかそうすると、またこれを取らなかった根拠はわかりませんね。JECFA にしろ、SCF にしろ。

坂本課長補佐 JECFA は 1973 年でございます。

福島座長 いや、その後、またやっていますね。

坂本課長補佐 その後の評価は先ほど説明しましたように、そういったものを投与したときの話であって、ポリソルベートそのものの議論ではないようです。

福島座長 SCF がこれを評価していないという理由は何か、わかりませんね。それから、FDA。

坂本課長補佐 もう一度、FDA、SCF のその辺の記載、いわゆるそのレファレンスに入っているかどうかを事務局で確認いたしましょうか。

福島座長 そうですね、それは調べていただけますか。

事務局の方で SCF、それから FDA がどのような評価をしているか、今、江馬先生が指摘された論文についてどのように評価しているかを調べていただけますか。それによって、ADI が相当変わる可能性があります。

それは別にしまして、先ほどの西川先生の御指摘のところなのですが、どうなんですか。私も覆して申し訳ないんですけど、あえて入れておいてもいいのではないですか。どうなんですか。

西川専門委員 そうすると、参考文献はどういう番号にするのですか。参考文献としてどういう番号を付するわけですか。

坂本課長補佐 非公表文献を付けるということはありませんので、参考文献の番号は BIBRA 1983 に付けて、こちらが資料もらったときの条件を満たした記載ということであれば、

書き得ると考えております。

西川専門委員 それで、下痢を取るか取らないかという判断について、米国のFDAの判断というのは12ページの第2段落に書いてあるんですが、一つの根拠はNTPの2年間の試験で下痢は全然なかったこと。それから、ハムスターの方が下痢に対しては感受性が高いのに、同用量でも下痢がなかったというようなことを根拠にしています。

それに対して、SCFは1992年の再評価でNTPのデータを見た上でも更に現在のADIをキープしています。その辺の理由が逆に言うとうからないんです。

福島座長 西川先生、それは調べてほしいという意味ですか。

西川専門委員 SCFのレポートにははっきり書いていないものですから、恐らく調べようがないと思います。

福島座長 だから、そうすると西川先生、我々としてはこれはどういうふうに解釈をするんですか。

西川専門委員 ですから、軽度の下痢をどういうふうに解釈し評価するのがこの会議の大きな目的ではないでしょうか。

三森専門委員 済みません、前回の資料を見ているのですけれども、5%で下痢が起こったということについて、オレイン酸とかステアリン酸の高用量に対してはヒトは耐性であるという文章がJECFAの1972年の評価書に載っていると思います。

福島座長 先生、何ページのところを言っているんですか。

三森専門委員 第1回目の調査会のときのメモを見ているんです。オレイン酸はTween80に多いのだそうです。ステアリン酸はTween60に多く、これらの物質によって起こったものについて下痢があったとしても、それはヒトは耐性であるとJECFAは述べていることがここにメモとしてあるのですけれども、それが、資料2-3のどこかに書いてあるのではないですか。

福島座長 今、この膨大な資料をずっと全体を探すのは無理です。これもそうしたら事務局、三森先生ともう一度きちっと煮詰めて、どこかにその記載があるかどうか調べていただけますか。

坂本課長補佐 前回のファイルの方にあったかと思うのですが、ちょっと確認いたします。

三森専門委員 座長、やはりその下痢のところをどうするかをこの調査会で考えないといけないと思うのです。JECFAの考えでいくのか、あるいはSCFでいくのか。SCFの考え方でいくと、更に低くなりますね。西川先生の考えでいくと3%でも出ているわけですから、そうするとADIはもっと低くなるというところに入ります。

福島座長 でも、SCFは2%としているわけですね。

三森専門委員 5%。

坂本課長補佐 NOAELが2%です。

福島座長 そうだと思います。

三森専門委員 5%の下痢を取っているということですね。

福島座長 そういうことです。それに、先ほどの江馬先生の提案のこともあります。

もう一つ、それはそれで別に置いておいて、下痢だけの取り方をすると JECFA、FDA の方を取るか、それから SCF を取るかとなると、NOAEL をどこに取るかということです。

この下痢ということに関しては、私はそれは軽度であろうとやはり SCF の方を取るというように解釈しております。皆さんの御意見をいただきたいんですけども。

坂本課長補佐 先ほどの三森先生の御指摘、厚いファイルの 6 - 2 - 29 というところが JECFA の 1974 年の資料でございまして、上の方にページ数を振っております。260 ページの一番下、Further more というところから、この辺の記載だと思われま。

三森専門委員 そうですね。ここですね。オレイン酸が Tween80 に多いですね。ステアリン酸の方が Tween60 に多く、ここで起こった変化については無視したいというのが JECFA の考えだと思うのです。

したがって、JECFA は 80 と 60 で起こっている下痢はヒトには外挿できないということだと思ふのです。しかし、このときには BIBRA の 1981 年のデータはなかったということです。その後に出てきたのが BIBRA のデータで、それを SCF は注目しているということです。

よって、Tween20 のラウリン酸、親水性が非常に高いものについて評価すればよいのではないですかというのが JECFA の考えのようです。それを当調査会においても同じように考えるか、あるいはやはり下痢については有害影響だということで取るべきかについては、私は個人的には座長に賛成です。積極的に切る理由が、これだけでは無理だなという気がするのです。

福島座長 その点、西川先生、先ほどのところ、どうですか。

西川専門委員 もう意見はすべて言い尽くしました。

福島座長 それで、このポリソルベートに関しては包括的に ADI を設定するというふうになっているわけです。そういうことからすると、Tween20 から 80 までやっていますけれども、いろんな毒性学のデータがありますが、私としてはやはり SCF の考え方に賛成したいというのがコメントであります。

しかし、先生方、それについてどういうふうにもた思われて、また別の論理があれば伺いたいのですけども、それでこのディスカッションをしていますが、先ほどの江馬先生のところのことでまた変わってしまうわけです。ですから、これはここで一遍、ちょっと考えておいていただいて、先ほどの江馬先生からコメントをいただいたデータについて検討したいと思います。これをどういうふうにも解釈するかということです。これも今、ここで出ますか、いろんな宿題ももらいましたけれども。

時間ももう 30 分過ぎました。今、事務局の方にいろいろなコメントも行っていますので、それを整理していただいて、それからこれをもう一度再審議したいと思います。

いずれにしても、ADI を設定するというについては認められておりますので、あと、

ADI の値をどうするかということ、そこにフォーカスを合わせて考えておいていただきたい
と思います。それでよろしいですか。

そうしましたら、あと、何かございますか。

坂本課長補佐 今、御議論あった内容につきまして事務局の方でほかでの評価の状況とか
整理できるところを整理いたします。

そのほか、事務局の方で作業をしておくべきお話がございましたら、後日でも結構ですの
で、事務局まで御連絡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、次回には結論を出したいと思っています。
そのほか、御提案ございますか。何か他にありますか。

坂本課長補佐 事務局から一点、御報告事項がございます。

3月24日の第6回専門調査会で御審議いただいたイソブタノールにつきましては、4月
15日の食品安全委員会に報告いたしまして、現在、広く意見等を求めておりますので御報告
させていただきます。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、本日の調査会合を終了いたします。どうもありがとうございました。

坂本課長補佐 次回の日程の御連絡でございますが、次回の日程としては5月20日木曜日
午後3時30分から予定しております。午後3時30分からということでございます。よろし
くお願いいたします。

福島座長 わかりました。

今井田専門委員 次回、これは審議内容は少ないということで時間が遅いと理解してよろ
しいのでしょうか。大体の終了時間もわかると助かります。済みません、私、遠いところな
もので飛行機の最終便の時間の関係がありまして。

坂本課長補佐 2時間ということで。

今井田専門委員 わかりました。

福島座長 今日はちょっと30分オーバーしてしまいましたけれども、これは座長の不手際
です。次回は2時間で終わるようにします。

今井田専門委員 わかりました。

福島座長 ありがとうございました。