

食品安全委員会添加物専門調査会

第9回会合議事録

1. 日時 平成16年5月20日(木) 15:28～17:20

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) ステアリン酸カルシウムに係る食品健康影響評価について

(2) 香料 プロパノール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、山添専門委員、吉池専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員、坂本委員、寺尾委員、本間委員、見上委員

(事務局)

宮崎評価調整官、坂本課長補佐

5. 配布資料

資料1 - 1 ステアリン酸カルシウムの食品添加物指定に係る食品健康影響評価資料

資料1 - 2 ステアリン酸カルシウム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(ステアリン酸カルシウム)

資料2 - 1 プロパノールに関する追加資料(1)

資料2 - 2 プロパノールに関する追加資料(2)

資料2 - 3 プロパノールに関する追加資料(3)

資料2 - 4 プロパノール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3 グルコン酸亜鉛、グルコン酸銅、2-エチル-3,(5or6)-ジメチルピラジン、2,3,5,6-テトラメチルピラジン及びイソブタノールの食品健康影響評価に

関する審議結果についての御意見・情報の募集結果関係資料

- 参考資料 1 ステアリン酸マグネシウムを添加物として新たに定めることについて（第 5 回食品安全委員会（平成 15 年 7 月 31 日開催）配布資料：事務局作成資料）
- 参考資料 2 食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告について（第 5 回食品安全委員会（平成 15 年 7 月 31 日開催）配布資料：厚生労働省の審議会報告書）

6．議事内容

福島座長 少し早いですが、専門委員の先生方はおそろいですので、これから第 9 回の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あります。あと、食品安全委員会の先生方ですが、今、ほかの会合ということで、それを終えられたら出席していただけたらと思います。

本日の全体のスケジュールにつきまして、議事次第がありますので、ご覧いただきたいと思ひます。

まず資料の確認をお願いをしたいと思います。

坂本課長補佐 資料 1 - 1 が「ステアリン酸カルシウムの食品添加物指定に係る食品健康影響評価資料」でございます。

資料 1 - 2 が「ステアリン酸カルシウム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 が「追加関連論文（ステアリン酸カルシウム）」でございます。

資料 2 - 1 が「プロパノールに関する追加資料（ 1 ）」、資料 2 - 2 が「プロパノールに関する追加資料（ 2 ）」、資料 2 - 3 が「プロパノールに関する追加資料（ 3 ）」でございます。

資料 2 - 4 が「プロパノール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 3 が「グルコン酸亜鉛、グルコン酸銅、2-エチル-3, (5or6) -ジメチルピラジン、2,3,5,6-テトラメチルピラジン及びイソブタノールの食品健康影響評価に関する審議結果についての御意見・情報の募集結果関係資料」でございます。

参考資料 1 が「ステアリン酸マグネシウムを添加物として新たに定めることについて」、参考資料 2 が「食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告について」という資料でございます。

なお、資料 1 - 1 の添付資料、資料 1 - 3、2 - 1、2 - 2、2 - 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。資料につきましては、委員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、必要な方は会議終了

後に事務局までお申し出いただければと思っております。

不足の資料等はございますでしょうか。

福島座長 よろしいですか。それでは、議題の1に入りたいと思います。

「ステアリン酸カルシウムに係る食品健康影響評価について」でございます。事務局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きまして御説明いたします。

資料1-1は厚生労働省から提出された概要書で、資料1-2は、資料1-1に基づきまして、事務局でまとめた資料でございます。

資料1-3はステアリン酸カルシウムの追加関連論文でございます。

また、昨年7月にステアリン酸マグネシウムについて食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼され、既に「『ADIを設定する必要はないものとする』との評価は、当委員会として妥当と考える」という評価結果を出しておりますので、その際に、食品安全委員会で審議されました資料を参考資料1及び2としてお配りしております。

基本的には資料1-2に沿って御説明させていただきます。

ステアリン酸カルシウムは、ステアリン酸カルシウムとパルミチン酸カルシウムを主成分といたします高級脂肪酸のカルシウム塩の混合物で、低水溶性で粉体の流動性向上・固結防止等の機能を有し、欧米では1920年代ごろからさまざまな用途で食品に用いられてきております。我が国では、医薬品分野で使用されており、日本薬局方に収載されております。

米国ではGRAS物質（一般に安全と認められる物質）ということであり、また、食品添加物の脂肪酸塩の1つとしての使用が認められているということでございます。

EUでは脂肪酸のナトリウム、カリウム及びカルシウム塩の1つとして、一定の食品への使用が認められております。JECFAでは脂肪酸類のADIは「特定しない(not specified)」という評価がなされております。

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ます食品添加物につきまして、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されております。

ステアリン酸カルシウムはこれに該当するということで、今般、こちらに評価の依頼があったもので、使用基準は設定せず、規格を定めた上で新たに添加物として指定しようというものでございます。

2ページ、「名称等」というところでございます。資料1-1では5ページからがこの関係になっております。

ステアリン酸カルシウムは白色の軽くてかさ高い粉末ということで、臭いはないか、又はわずかに特異な臭いがあるということでございます。

安全性に関する検討につきまして、最初の「体内動態」の項目は資料1-1ですと14ペー

ジから記載されております。

雄ラットにステアリン酸 10%を含む飼料を 7 ~ 8 日間投与し、摂食した脂肪と排泄された脂肪酸を測定した結果、ステアリン酸は 24%が消化されたということでございます。

イヌの摘出小腸を用いたカルシウムの吸収に関する胆汁及び胆汁酸の影響の研究では、ステアリン酸カルシウム単独負荷時の吸収は認められなかったが、胆汁を添加するとわずかに吸収されるようであったということでありませう。

ラットで経口投与によるカルシウムの吸収を測定したところ、ステアリン酸カルシウム投与ではカルシウムの吸収はほとんど認められず、ステアリン酸カルシウムがほとんど解離されないため吸収されないと考えられるということでございます。

¹⁴C で標識いたしましたステアリン酸を雄ラットに投与いたしましたところ、標識されたコレステロールは、投与後 24 時間に広範囲に分布しておりました。

また、ステアリン酸は肝ホネジェネート画分におけるアセチル CoA の脂肪酸への取り込みを減少させたという報告もございませう。

毒性試験につきまして、資料 1 - 1 では、16 ページからになっておりました。

急性毒性としては、マウス及びラットに 5,000 mg/kg 体重までステアリン酸カルシウムを単回経口投与したところ、投与後 3 週間に投与に起因する中毒症状の発現は認められなかったと報告されておりました。

また、マウス及びラットにステアリン酸カルシウムを単回経口投与した別の報告では LD₅₀ は、10,000 mg/kg 体重/日以上とされておりました。マウスへの最高用量 10,000 mg/kg 体重/日のステアリン酸カルシウム単回腹腔内投与で異常は認められず、腹腔内投与での LD₅₀ も 10,000 mg/kg 体重/日以上とされておりました。

反復投与毒性につきましては、ラットにステアリン酸カルシウムを 9 ヶ月間経口投与したという実験がございませう。体重増加率の上昇があったということで、特に 250 mg/kg 体重/日投与で著しかったということございませうが、血液学的検査と肝酵素機能検査では明らかな変化は認められず、肉眼的及び病理組織学的検査においても、投与に関係した変化は認められていないということでありませう。

以下、ステアリン酸カルシウムではございませうが、ステアリン酸マグネシウムとステアリン酸に関しましての報告がございませうので、それについて記載しておりました。

ステアリン酸マグネシウムの実験では、ラットへの 90 日間混餌投与で 20%投与群の雄の体重は 8 週間で顕著に減少し、行動は緩慢になったということで、1 匹に尿失禁がみられ、20%投与群の雄 4 匹は 2 か月以内に死亡し、4 匹全例に尿路結石がみられ、これが死因と考えられておりました。全投与群の雌で相対腎重量の減少がみられ、相対肝重量は雄 10%及び 20%投与群で有意に減少し、対象群の雌ではすべてに腎に石灰沈着がみられ、13 匹は重度であったということでありませうが、20%投与群では軽度あるいは中等度であって、これが相対腎重量の変化に影響していると考えられておりました。相対肝重量の減少を毒性とすると、ステアリン酸

マグネシムの NOAEL は 5%投与群の 2,500 mg/kg 体重/日とされております。

ステアリン酸につきまして、これをラットに 209 日間混餌投与したところ、食欲不振、著しい肺感染症や高い死亡率が認められ、平均生存期間は雄で 107 日、雌で 127 日ということでありました。ステアリン酸投与によると考えられる肉眼的あるいは組織学的病変は認められず、肺の感染症は同じ試験でオクタデシルアミンを投与した群でも観察されているということから、肺の感染症や高頻度の死亡はステアリン酸の影響とは考えられていないということで、NOAEL は 0.3 %投与群と考えられ、雄で 45 mg/ラット/日、雌で 41 mg/ラット/日とされております。

餌の半分をステアリン酸として与えた試験結果では、雄ラットは平均で 8.2 日、雌ラットは 10.2 日で死亡しております。ステアリン酸の含量を当初の 10 分の 3 に減少すると、動物の死亡時期は延長し、また、飼料に 5%割合でコーン油を添加すると、ステアリン酸高濃度群で観察された有害作用は著しく減少したということがございます。

4 ページ、「発がん性」でございます。ステアリン酸カルシウムの発がん性に関する試験報告はございませんが、先ほどの 9 か月間投与試験で病理組織学的検査で投与に起因した変化は認められないと報告されております。

ステアリン酸に関しましては、マウスへの皮下投与で 10 匹中 4 匹の注射部位に肉腫の発生が認められておりますが、同一プロトコールで 2 つの研究グループによるマウスの皮下投与試験では、いずれも肉腫の発生は認められていないということでありました。

ステアリン酸を 0.3%混ぜた飼料で 209 日間飼育した 10 匹のラットに腫瘍の発生は認められていないということがございます。

ステアリン酸カルシウムの繁殖試験や催奇形性試験についての報告は見当たらないということがございます。ステアリン酸マグネシウムを含む混合物投与の催奇形性試験が報告されておまして、ウサギの妊娠 70 時間あるいは 192 時間に、ステアリン酸マグネシウムを 5.5 %含む錠剤を単回経口投与したところ、妊娠 70 時間投与で妊娠 11 日の胎児身長に影響があったが、妊娠 11、17 及び 30 日の着床率、生存胎児数及び奇形の発生率等において有意な増加は認められていないということでありました。

このもの自体の変異原性に関する報告は見当たらないということがございます。ステアリン酸マグネシウムでは、微生物を用いた復帰突然変異試験とか、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、それから雄マウスを用いた骨髄小核試験については、いずれも陰性であったという報告がございます。

5 ページの「⑥その他」のところでございますが、ステアリン酸カルシウムは国内では医薬品添加物として長年使用されておりますが、安全性に関する問題は報告されていないということがございます。

また、ステアリン酸カルシウムは皮膚や眼粘膜に刺激作用を誘発せず、感作性も示さなかったという報告があるということでありました。

「海外における使用量」については、資料 1 - 1 では 2 ページから 3 ページのところに記載されております。海外の摂取量の推計については、幾つかの試算のやり方がございますが、ここでは、米国の 1970 年における食品向け使用量は 280 トンというデータがありましたので、それを記載しております。この値から人口を 2 億 500 万人として計算しますと、平均 4 mg/ヒト/日に相当するということでございます。

JECFA における評価でございますが、JECFA では 1969 年、1973 年、1985 年に、ミリスチン酸、パルミチン酸及びステアリン酸の塩類について評価してありまして、ステアリン酸カルシウムも評価されております。

1969 年にはミリスチン酸、パルミチン酸及びステアリン酸が、動物性脂肪及び植物性脂肪の天然構成成分であり、脂肪に由来する通常の代謝物であって、その体内における動態も既知であるという立場で評価されており、その結果、これら脂肪酸を塩類として用いる場合、その陽イオン部分の量が生体に対して重大な負荷にならない限り、生体に有害影響を及ぼすことはないという観点から、「ADI を制限しない (ADI not limited)」という評価がなされ、1973 年にもこれが受け入れられております。1985 年にこの評価の用語が「ADI を特定しない (ADI not specified)」に変更されております。ADI を特定しないということの説明をその後を書いてございます。

続きまして、資料 1 - 3 は「追加関連論文」ということございまして、ステアリン酸カルシウム、同バリウム、同亜鉛、同カドミウム及び同鉛について、ラットを用いて研究したという論文でございまして、ラットへの胃内投与の結果では、急性毒性の閾値レベルはステアリン酸カドミウム、同バリウム、同亜鉛、同鉛、同カルシウムの順に減少したといった記載がございました。

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。いつものように順番に審議したいと思います。まず番号の 1 「はじめに」から 2 「背景等」、3 の「添加物指定の概要」、このところで何か御質問ございますか。

よろしいですか。それでは「4 名称等」もよろしいですね。「5 安全性に関する検討」に入りたいと思います。

「(1) 体内動態」のところでまず御質問ございますか。

大野専門委員 吸収・排泄の 2 行目のところで「ステアリン酸は 24% が消化された」となっているのですが、消化という意味があいまいです。論文を見てみると、吸収された量が 24% だということなので、「吸収された」にしておいてください。ほかはありません。

福島座長 私から 1 つお伺いしたいのですが、この吸収・排泄のところのサードパラグラフの 3 行目のところで「ステアリン酸カルシウムはほとんど解離されないために吸収されないと考えられる」と書いてありますけれども、普通塩類というのは、消化管内で解離される

と書いていましたし、参考資料のステアリン酸マグネシウムを見ますと、マグネシウム塩の場合には解離すると書いてあるのです。ここのところの解離されないためにという辺り、大野先生、山添先生何か御意見ございますか。

山添専門委員 カルシウム塩というのは、相手方の物質によりますけれども、全く不溶性になることが結構あります。1つは結晶の問題等で、多分ステアリン酸カルシウムもそういう例になったと。事実上ほとんど不溶性になっていて、論文を見ていても、実際、胆汁を入れるとわずかに吸収という論文が出ていますけれども、胆汁酸でも溶解しないと言っていますから、その辺のところは不溶というのはあり得ることだと思います。

大野専門委員 吸収実験だとカルシウム単独だとかステアリン酸単独だと吸収することが示されていますが、両方同時に投与したときには、イヌでは0.9%とか、1%くらいしか吸収されていけませんので、やはり解離されていないと判断するのがよろしいのではないかと思います。

福島座長 この辺り私も全く素人なものだから、教えてもらいたいのですけれども、先ほど大野先生が指摘されましたところで、ステアリン酸は24%が吸収された。下の方を見ますと、ステアリン酸カルシウムは吸収されないと考えられたということなんです。この辺りは一体全体どの程度吸収されたのか。

山添専門委員 ステアリン酸カルシウムとして投与した場合には吸収されない。

福島座長 ステアリン酸そのものだと24%吸収される。

山添専門委員 24%がトリグリセライドの形として検出されるわけです。

福島座長 大きくなってしまふから吸収されないということですか。

山添専門委員 先生のお考えは、多分、胃のpHが酸性であれば、当然解離はするであろうということで、そうすれば、消化管の段階で吸収をされて、リンパや血流で運ばれて血中に入っているのではないかとということと想像しますが、多分、この物質は事実上溶けない。そのために事実上はそのまま排泄されてしまうというふうに考えればいいのではないかと思います。カルシウムの中には、実際、薬で使われているものであっても、ほとんどの場合吸収は検出されていないと思います。

福島座長 よくいろいろなカルシウム塩でカルシウムを摂りなさいとか言っても、実際には吸収されないというのがありますね。

山添専門委員 それは相手方の物質とどういう塩の形になっているかで、実際はカルシウムが吸収される形のものとして、例えば、胆汁酸のカルボン酸のところはカルシウム塩となって胆汁酸とともに入ってもいいし、あるいはカルシウムが特殊なトランスポーター、ビタミン、血流に関するもので入ってもいいし、それは別の経路で相手方の塩をどういう形にして投与するかが問題になります。

福島座長 ありがとうございます。勉強になりました。

今井田専門委員 今のことをお聞きして思ったのですけれども、後程、ステアリン酸カル

シウムに関連して、ほかにステアリン酸マグネシウム、それからステアリン酸のそれぞれのデータが参考データで出てきます。今のお話ですと、ステアリン酸カルシウムの場合はそのままでは吸収されないだろう、となると、後で出てきますステアリン酸マグネシウムだとかステアリン酸だけの毒性とかいうことを比較しているのですけれども、それはステアリン酸カルシウムの毒性を考える場合には、同じステアリン酸が骨格としてあるわけですが、毒性的にはそれぞれ別々の化合物として考えた方がいいというふうに理解してよろしいのでしょうか。

山添専門委員 私もそこは読んでいて思ったのですけれども、最大値としての見方をするか、胆汁とミセルをつくった場合にわずかに吸収されるようであるがという記載のある文献がありますね。だから、わずかにはそういう形で入る可能性はあると思います。非常にわずかだろうけれども、そういう形として見たときのマキシマムの安全性をどうやって保証するかということになるのではないかと思います。

福島座長 その辺り、毒性のところでは議論が必要になってきますね。ほかにございますか、よろしいですか。

それでは、(2)の毒性の方に入りたいと思いますが、急性毒性、それから反復投与毒性、まずそのところまででどうでしょうか。御議論いただきたいと思います。

急性毒性はLD₅₀について高い値が出ております。反復投与毒性の方では、ラットのステアリン酸カルシウムを9か月間投与実験で、これは投与量が250 mg、1,000 mgですが、血液学的、それから肝酵素検査、肉眼、病理組織学的にも投与に関係した変化は認められていないということが出ております。

下のところは、先ほどの今井田先生の質問にもありましたが、マグネシウム塩のところのデータとステアリン酸そのもののデータでございます。

山添先生、このステアリン酸とは別ですけれども、先ほどの議論の延長線上で、ステアリン酸マグネシウムの場合には、マグネシウム塩としての毒性はどうかということも検討されたと思うんです。

今回の場合は、カルシウム塩の場合には、カルシウム塩の毒性はどうかという検討は必要なのか必要ないのかどっちなのでしょう。マグネシウムとカルシウムそのものを比較しますと、カルシウムの毒性というのはマグネシウムに比較すると弱いだろうと一般的に考えますけれども、トータルとして見てきたときに、それではカルシウムの毒性はどうかという、ここになると微妙になってくるのですけれどもね。

山添専門委員 要するに、ステアリン酸マグネシウムとステアリン酸カルシウムと解離をしている形の物質がどれだけの比率を占めているかということだと思っております。ほとんどが塩の形で存在をして、10⁻⁹くらいの量の部分がフリーで存在する。つまり、ステアリン酸とカルシウムになっている。マグネシウムであれば、例えばその100倍量が存在する。そういうことで平衡がずれると、その一部が吸収されるとなると、マグネシウムとステアリン酸両

方の毒性を評価しなければいけないわけです。

そのときにカルシウムがほとんど無視できるのであれば、そういう形でカルシウムは入らないとすると、不溶性だとすると、先生おっしゃるように、この物質そのものをどういうふうに評価をしていいのか。

福島座長 そうすると、カルシウムの毒性というのは無視してもいいのでしょうか。

山添専門委員 そちら辺のところは、私も理屈から言うと、ほとんど解離しないものであれば、それで糞中にそのまま出てしまうものであれば、直接的な刺激とか、下部消化管に対する刺激とか、そういうものを除けば、あまり直接的に評価をする必要性があるかどうか、私もはっきりしたことは言えませんが、私も疑問を持っていたのです。

福島座長 その点、ほかの先生方どうでしょうか。

今井田専門委員 先ほど質問したことにも絡みますので、ついでに質問させていただきませんが、反復投与で毒性で今回のステアリン酸カルシウムを投与した場合には、体重増加率が上昇、特に 250 mg/kg 群では著しい上昇が認められています。一方、ステアリン酸マグネシウムの方は資料の 3 行目くらいで「体重が顕著に減少し、行動が緩慢となり」ということです。その理由は腎臓で尿路結石、石灰沈着があって、腎障害が起こるからという理由になっているのですけれども、ステアリン酸そのものの試験結果ではそのようなことはないということで、ステアリン酸マグネシウムの場合には、明らかにマグネシウム塩があるからこのような毒性が起こっている。

今回のステアリン酸カルシウムの方ではそういうような影響がないということで先ほどの議論に戻りますが、結局ステアリン酸カルシウムを摂取した場合には、カルシウム塩が解離しているかどうかはわからないのですけれども、少なくともマグネシウムの場合にみられたような腎臓の変化はない、ということは理解されます。カルシウム塩などが、解離するかどうかというのは重要なポイントかもしれません。しかし、少なくとも生体の方では影響は出ていないという解釈でよろしいのでしょうか。

西川専門委員 今の今井田先生の御意見ですけれども、投与量が全然違うわけです。したがって、それでマグネシウムとカルシウムの比較というのはちょっと無理だろうと思います。

福島座長 ステアリン酸マグネシウムの方では 10%、20%の混餌の投与群のところでの変化が認められているんですね。この場合は 1,000 mg だから、投与量が違いますね。

井上先生、どういうふうに考えたら。

井上専門委員 あまり難しく考える必要はないのだと思うのです。こういったものが食品添加物として使われるかどうかということを想定して、経口投与で実験する。このステアリン酸カルシウムは溶けないので吸収されない。だから、こういった用量で実験した場合には毒性は出ない。それをシンプルにそのように評価したらいかがですか。この文書のようにステアリン酸マグネシウムとかステアリン酸という、それぞれに異なる化合物での結果を並列で並べてもさほどの意味はないと思います。

福島座長 わかりました。一番リーズナブルな説明ですね。ほかにどうでしょうか。

結局これは摂取しているけれども、みんな流しているということですね。ですから、毒性が出ないんだと。したがって、「ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸に関し」というのは、この資料というものは、あくまで参考程度ということで解釈していくということによるしいですか。

それでは、今の反復投与毒性のところまででございますか。よろしいですか。

それでは、次のページに行きまして、発がん性、それから生殖発生毒性はどうでしょうか。

江馬先生、生殖発生毒性のところはよろしいですか。見当たらないということで、またステアリン酸マグネシウムのデータが入っていますが。

江馬専門委員 影響は出ていないということです。それで言葉だけなのですが、このパラグラフの後ろから2行目の生存胎児のところを、「胚/胎児」にさせていただいた方がいいかと思えます。

生殖発生毒性のステアリン酸マグネシウムのパラグラフの最後から2行目、「30日の着床率、生存胎児」を「胚/胎児」にさせていただいた方がいいと思えます。

福島座長 わかりました。発がん性のところは9か月間の投与試験で病理組織学的で投与に起因した変化は認めないと報告されているということで、きちっとした発がん性試験がなされてはおりませんが、こういうステアリン酸という成分を考えると、発がん性は否定するというところでよろしいですか。

変異原性は、林先生どうでしょうか。

林専門委員 変異原性についても、生殖発生毒性等と同じように、カルシウム塩についてはデータはありません。ほとんど吸収されないということであれば、生体内で遺伝毒性が発現することはまずないだろうと思われまし、たとえごく微量吸収があったとしても、ステアリン酸マグネシウムのデータでは全く出ていない。In vitro でも in vivo でも出ていないということを考え合わせると、まず問題になるような生体内での遺伝毒性というのは考えられないだろうというふうに解釈しております。

福島座長 in vitro、in vivo で遺伝毒性は陰性であるということですが、よろしいですか。

林専門委員 このもの自身についてのデータはないのですけれども、マグネシウム塩では全く出なかった。

福島座長 「⑥その他」のところですが、このところではよろしいですか。ステアリン酸カルシウムで、安全性に関する問題となるということはないということなのですが、この議論は、また先ほどの議論になるのですが、要するにマグネシウムの方ですと、小児とか慢性腎不全患者に対しては、何か書いてありましたね。「小児、慢性腎障害患者に配慮すべきである」と JECFA はそういうコメントを付けておりますが、少なくともステアリン酸カルシウムに関してはそういうことはなさそうだというか、今のところはっきりしないと言った

方がいいんですかね。今まで報告されていないということで、それで結局塩化マグネシウムとかの毒性試験が出てくるわけですけれども、この場合には解離しないということからあえてカルシウム塩そのものについてあまり言及しなくてもいいだろうと思います。よろしいですか。ありがとうございます。

そうすると、6番、7番の方ではどうでしょうか。JECFAの方では、ADIを特定しないというようにしております。この調査会においてもまずこのADIの設定の可否ということも含めまして、まず御議論いただきたいと思うのですが、吉池先生どうですか。

吉池専門委員 今の点ではありませんが、6番の「海外における使用量」で、このデータが1970年ということであるわけです。これが一番いいレポートなのだろうということで引用されていると思うのですが、それでは、現在どうなっているのだと言われたときに、その変化に関する情報を入れておかなくて良いものかについて伺いたいと思います。

福島座長 より最近のデータというのはありますか。

坂本課長補佐 最初こちらに持ち込まれたデータにより記載しておりますので、確認をしてみないと何とも言えませんが、簡単に出てくれば最初から書いてあったと思われる。その後のデータを見てみますと、用途別の使用量になっていたりしますので、これと同じような新しいデータがあるのかどうかは確認してみないと今は何とも申し上げられません。

福島座長 吉池先生、むしろ最近になると、もう少し増えているのではないかとか、そういうことですか。

吉池専門委員 後の議論を考えると、これはどの時点のものであっても、それほど大きな問題ではないと思うのですが、仮に「何で1970年のデータなのか？」という疑問が湧いたときに、何らかの答えが出せるようにしておいた方が良いのではないかとということです。

福島座長 わかりました。全体の評価には影響及ぼさないが、より最新のデータがあったら、それを加えた方がベターでしょうというコメントであります。ほかにございますか。

大野専門委員 前に戻ってしまうのですが、反復毒性のところでは気になったのが、3ページの②の3行目のところで、250 mg/kg 体重/日の投与量で体重の著しい上昇が認められたと書いてあるんですけども、そんなに副作用があるのかなと思って原報を見ました。ロシア語の文献で読めないのですが、その翻訳では、亜鉛イオンが作用した結果によると思われるということと、カルシウムが抗酸化作用を表しているのだというディスカッションをしており、そこに文献6を引用しています。元のロシア語でもそれらしい6という数字があるんですけども、文献6は元の論文に記載されていません。何か作用があるようなのですけれども、元のデータは、グラフも示されていないので、どこまで信用できるのかなという気がします。動物を用いた毒性実験をよくやられている先生に、こういう可能性があるのかどうかということをお聞きしたいと思います。

福島座長 西川先生、今井田先生、今の質問に何かお答えできますか。

西川専門委員 大野先生の指摘されたように、実際の数値的なデータがほとんどないとい

うことから、現在の毒性評価における試験データとしては不十分ではあるとは思いますが。しかし、この記載を信用すれば、組織学的な変化がなかったということは評価してもいいと思うのですが。文献については、亜鉛による体重増加のメカニズムを考察しているだけですので、そういう現象が起こり得るのかどうか知りませんが、この文献を更に取り寄せてチェックするということがあまり意味のないことではないかと思えます。

福島座長 大野先生のお答えになるかどうかは別ですが、体重の増加というものの、この原因をきちっと調べる必要はありますが、今のところあまりそれをきちっと説明するようなデータはない。あとは一般的に、そうすると、こういう上昇というものは毒性学的変化として認めるのかどうかということがポイントになると思えます。

そのほかの肉眼的、病理組織学的検査も含めて、ほかのところ、血液の変化もないということから見ると、全体を通すと、毒性はこの 250 mg、1,000 mg とともに毒性はなかったのだろうと見ていいだろうと思えます。大野先生の言われる疑問は確かに残ります。

大野専門委員 これだけはっきりした表現で報告書に載せていいのかと思ったのです。そういう報告があるとか、データに疑問はあるけれども、ちょっと弱めておいた方がよろしいのではないかと思ったんです。

福島座長 そうしたら、そのところはもう一度私の方もしっかりと、日本文の方を読んで、検討してみます。預からせていただけますか。

大野専門委員 お願いします。

坂本課長補佐 文献につきましては、ロシア語の原著のところを見ても、1～5までしか参考文献のナンバーは振っておりませんので、これは原著をもう一度訳してみても、恐らく6は何かという情報は多分取れないのではないかと思います。

福島座長 ほかによろしいでしょうか。

そうしますと、今の大野先生の意見もございましたが、全体の評価のADI設定の可否には影響を及ぼさないということと思えます。先生方の今までの御意見を伺いますと、ADI設定は可能であるということできたいと思えます。そうすると、後はADIを求めるのか。JECFAの言いますような形にするのかということをお議論いただきたいと思えます。

非常に安全性の高い物質であることは確かであります。いかがでしょうか。

御意見がないようでしたら、5ページの下のところ「ADIを特定しない」というところに説明が書いてございます。そのところを読んでいただきますと、この物質に関しては、ADIを設定しないという形が望ましいと思えますが、それでよろしいかどうか、御意見をいただきたいと思えます。

よろしいですか。わかりました。

それでは、この専門調査会では審議の結果、ステアリン酸カルシウムにつきまして、ADIを特定しないということできたいと思えます。よろしく願いいたします。

今井田専門委員 ADIを設定しないことに全く異議はございませんが、資料1-2の文献

の後、8、9ページのところで表が出てきます。先ほど議論がありましたけれども、ステアリン酸マグネシウムとかステアリン酸と区別してステアリン酸カルシウムの件で今回は議論を進めています。文中では、ステアリン酸マグネシウムとかステアリン酸の記述をしている部位が括弧付きで出てきています。しかし、表を見ますと、すべてのデータが出てきて、例えばステアリン酸マグネシウムのデータ等も同じような扱いで見えてきてしまいます。ですから、これはステアリン酸マグネシウム等のデータはあくまでも参考データだという形を括弧でもいいですので、何か参考データであることをわかりやすく表現した方が紛わしくないのではないかなと思います。

福島座長 わかりました。この表のところを工夫いたします。

今井田専門委員 はい。それともう一点は、試験物質のところ、例えば一番上の行「ステアリン酸カルシウム(Ca)」とあって、そのほかは括弧なしで出てきていて、9ページの一番上のところもステアリン酸マグネシウムのところも、(Mg)とある。これも統一していただいた方が良くと思います。よろしくをお願いします。

福島座長 ありがとうございます。

江馬専門委員 細かいことですが、文献の挙げ方なのですが、例えば生殖発生毒性のところ(17)、(37)、(38)となっていて、これはオリジナルなレポートは(37)で、(38)は訳で、(17)は二次資料です。こういう場合は多分オリジナルだけ挙げれば良いのではないかなと思うのですが。

坂本課長補佐 その点も整理いたします。

江馬専門委員 それから、通しの番号が飛んでいます。

坂本課長補佐 通しの番号はこの資料だけで通し番号にしますと混乱しますので、審議中は文献集の番号をここに書いています。最終的にこの審議が終わった段階で通し番号に直します。審議中はこちらの文献集と見比べる必要があるので、あえて文献集の番号を使っております。

西川専門委員 引用文献のことで、19番と21番は反復投与毒性および急性毒性を含めてのデータですが、年号が書いていないので、19番が1992年、21番が1976年と明記された方がいいと思います。できればほかの文献にもすべて付けた方がいいと思います。

福島座長 お願いいたします。ほかにお気づきの点ございますか。

寺尾委員 非常に細かいことで申し訳ないのですが、3ページの下から4行目に「グルコース、ブドウ糖」と書いてあるのですが、これは何かの間違いではないかなと思うのです。資料1-1に既にこう書いてありますので、これは何かほかの化合物を書くべきところを間違えて書いたのではないかなと思うので、確認をしていただければと思います。

福島座長 調べていただけますか。

山添専門委員 先ほどの議論と一緒にカルシウム塩とほかのものを区別するという意味で、安全性の5の(1)体内動態の①の吸収・排泄のところ、最初にステアリン酸の投与実験

のデータが出てくるのですが、ここはやはり第2段落の方を先にして、「ラットで経口投与によるカルシウム石鹸からのカルシウムの吸収を測定してところ、ステアリン酸カルシウム投与では、カルシウムの吸収はほとんど認められなかった」というのを文頭にもってきて、参考として、ステアリン酸を通じた場合にこうこうであるというふうに順序を入れ替えていただきたいと思います。

福島座長 ファーストパラグラフのところを一番下に持ってきます。そうですね。

山添専門委員 はい。

福島座長 ありがとうございます。

坂本課長補佐 1点確認でございますが、8ページのところですが、これまではNOAELが確認できた実験はNOAELを書き込んでおります。ステアリン酸カルシウムにつきまして、9ヶ月間投与試験のNOAELをどう取っていいかということがありまして、事前に書いておりませんが、先ほど来の御議論で、カルシウムとそうでないものをしっかり分けますと、これが一番重要になりますので、今の表現のままで行くのか、一応この試験についてもNOAELを取ったとするべきなのかという点はいかがでございましょうか。

福島座長 どうでしょうか。250 mg、1,000 mgという2つの用量で、少なくとも変化がないというところから見ると、あえて取ると1,000 mgを取るということになると思うのですが、記載しておいた方がいいですかね。どうですか。

それでは、これは記載するというにしたいと思います。

ほかにございますか。

ないようでしたら、審議の結果を食品安全委員会に報告することといたします。評価の報告書の原案の作成は、座長、私に御一任いただきたいと思います。

また、本日の審議を踏まえまして、報告書に盛り込むべきものは盛り込みますので、更にまたお気づきの点がありましたら、事務局の方に御連絡いただきたいと思います。よろしくをお願いします。

それでは、今後の進め方につきまして、事務局の方から説明お願いできますか。

坂本課長補佐 お気づきの点等あれば、事務局の方まで御連絡をよろしく願いいたします。

事務局で本日の御議論を踏まえ、座長の御指示により評価の報告書の案を作成いたしますが、その際、個別に先生方に御相談することがあるかもしれませんので、その際にはどうぞよろしくお願いいたします。

評価の報告書の案ができ次第、その確認を先生方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(案)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の対応は、座長とまた相談させていただきたいと存じております。

よろしくお願いいたします。

福島座長 それでは、続きまして、議題の2「香料 プロパノール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お願いできますか。

坂本課長補佐 それでは、資料2-1から2-4がプロパノールの関係でございます。資料に基づいて御説明いたします。

プロパノールにつきましては、第5回の添加物専門調査会で御議論いただきまして、幾つかの宿題事項等があったものでございます。資料2-1、2-2、2-3は前回の御議論で必要とされた情報を含めました追加資料ということでございます。資料2-4は前回の議論及び追加資料等から得られた情報等に基づきまして修正した事務局作成資料でございます。

資料2-1について御説明いたします。

前回の御議論でNOAELの設定根拠となったプロパノールの引用文献の7、Hillbomらの文献が、雄のみの実験で肝臓についてのみ検討されたのではないかといった疑義が出されております。

また、当該論文のコピーが不鮮明で、特に肝心な投与量の記載等の確認が必要ではないかといった御指摘がございました。

当該論文につきまして、鮮明なコピーを入手しました。そちらが資料1-1の1番でございます。

更に同一著者の同様の内容の別な文献があるということで、2番の文献を入手しております。しかしながら、投与量は1番の文献からは3 µg/kg 体重/日、2番の文献からは3,000 mg/kg 体重/日と考えられ一致しなかったということがございます。

なお、投与されています飲水中のこのものの濃度は60 mg/Lということになりますが、JECFAの方で言うておりました60 mg/kg 体重/日といった投与量は、検討しましたが、導き出すことができませんでした。

この論文には既に評価結果案に関する意見の募集をしておりますイソブタノールに関する記述もありまして、結果のところには記述されていないものですが、イソブタノール投与での消化管出血といった記載もございました。この論文の投与量につきましては、WHOのIPCSのEnvironmental Health Criteria、こちらが3番になりますが、こちらの方でも検討されておまして、こちらの方の判断では投与量は3,000 mg/kg 体重/日と考えることが適切ということになっております。

4番の文献は、米国EPAにおけるイソブタノールの評価関係の文献でございまして、イソブタノールの評価の際、資料として付いていたものでございます。こちらでは2番目の文献に当たるものは、アブストラクトしか入手できていないので、実験計画の適正さなどを評価するのに十分な情報はなかったというふうに書かれています。そして、もともと付いておりました文献につきましては、単一の濃度のみでイソブタノールの影響をみており、イソブタノールの消化管損傷をLOAELみなすことはできるが、この研究はリスクアセスメントの目的としては適切なデザインではなく、より詳細、かつ実験的な1986年のEPAの研究における小腸

及び大腸の病理学的検査では、この論文の用量の5～6倍でもそういった影響は再現できなかったとされており、イソブタノールの方にも影響しかねないので、この辺のことも書いてございます。

5番及び6番は、発がん性に関する報告について資料で、第7回専門調査会で、イソブタノールの追加資料としてお配りしたものと同じものでございます。

5では、純度の高い原液を用いたと判断され、これと理化学辞典にありました比重、0.8035から投与量を記載しております。

6では、発がん性に関する評価について JECFA の評価であることが確認できております。

資料2-2は、前回の御議論で必要とされました欧米の使用実態に関する報告であります。欧米で使用実態に大きい差があるといったことがございまして、そこを確認しようということでございます。

プロパノールは1987年のデータでは米国では比較的多量に使用されていたことになっておりましたが、1995年の米国における使用量のデータは欧州の値に近いことを示す情報が厚生労働省から提出されております。この下の表でございますが、1995年の使用量調査に基づいて摂取量は米国で549 µg/ヒト/日、欧州で360 µg/ヒト/日ということで、もともとありました欧米での大きな差というのがなくなった形になっているということでございます。

資料2-3は「吸収・分布・代謝・排泄に関する情報」でございます。プロパノールは肺及び腸管を通して速やかに吸収され、プロピオン酸を経由して、最終的に容易に二酸化炭素まで代謝されるといった論文。それから、イヌに経口投与された1,600 mg/kg 体重/日のプロパノールは、15,800 mg/kg 体重/日を投与されたイソブタノールの2倍の速度で血中から排泄されるという論文。また、ラットへの2,000 mg/kg 体重/日の経口投与を行った場合のプロパノールの血漿での濃度は90分で最大で、8時間後に消失するといった論文。それから、プロパノールのプロピオンアルデヒドへの酸化の程度は、エタノールが酸化されアセトアルデヒドとほぼ同程度といった情報。それから、プロピオンアルデヒドが酸化されて、細胞内の脂肪酸代謝系に入るプロピオン酸塩となり、クエン酸回路において完全に代謝が行われるといった情報の文献でございます。

資料2-4につきまして、主な修正点といたしましては、4の(1)遺伝毒性のところ、2つの復帰突然変異試験を分けて記載しております。

それから、遺伝毒性についての評価を追記しております。

4の(2)の反復投与のところでございますが、体重当たりの用量の換算をしております。

それから4の(3)の発がん性につきまして、ラット経口投与試験の体重当たりの換算用量を追記しておりまして、ラット経口投与試験の JECFA の評価につきましても追記しております。

「5. 摂取量の推定」のところでは、1995年の摂取量調査に基づく推定値に修正して、ほかの香料同様、推定摂取量の範囲表記を修正しております。

それから、反復投与の用量換算とか、推定摂取量の修正に伴う修正をしております。

関係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。これは再審議の件ですが、今、説明していただきましたことを中心に御議論していきたいと思います。

まず最初に Hillbom の反復投与試験の結果ですが、前回、西川先生から質問が生まれて、これは雄だけではないか。もう一つは、肝臓だけの変化が記載されているが、ほかはどうなんだということの質問が寄せられております。

もう一つ、たしか大野先生と山添先生から量、nmol と mmol と、同じデータを使いながら違っているというところで疑問点が出されております。それを中心に御議論していただきたいのですが、要するに、この Hillbom の反復投与試験の信頼性といったらおかしいですが、こういうデータをどのように我々として取り上げるかということも大きな今日の案件の 1 つだと思います。

西川先生、あとでこれを読まれました、どのような。

西川専門委員 最初に疑問を持ったとおり、雄のラットだけを使っているということで、それ自体、代謝に雌雄差がなければある意味では問題ないという考えも成り立つと思うのですが、その辺、御議論していただきたいと思ひますし、肝臓のみかと言いますと、肉眼的に消化管の状態を見ているようですので、そこまではやっていると理解しております。

それに関連するのですけれども、追加資料の 1 番ですが、ここに振ってあるページはオリジナルのページなのでしょうか。178 ページと 179 ページを入れ替えるとスムーズにつながります。ですから、あまり見ないミスなのですから、どうなのでしょう。これをもってデータの信憑性を議論するのは変かもしれませんが、あまりないようなことだと思います。

福島座長 今、西川先生言われたのは全くそのとおりで、私もこれを読みまして、177 を読んで、178、これは全然続かないなと見て、179 ページを読むと、次の 180 にいかないんですね。よく見てみると、179 を読んで 178 の方に行くという論文です。しかも、このところのテーブル 1 の nmol が次の文献 2 の方では、先ほど説明がありましたように mmol になっているということです。

もう少し詳しく言うと、今、西川先生が消化管の所見のことを言われましたが、文献 2 の方もサマリーには出てくるが、リザルトには書いていない。ただし、ディスカッションの方にちょっと書いてあるんです。そういう奇妙きつな論文です。

先ほど説明していただきましたように、用量換算のところはいろいろな経過がありまして、基本的には最終的にはこのデータを使おうとすると 3,000 mg/kg 体重/日となるようなことです。

それと、もう一つ、これの大きな問題点は、先ほどの 4 番なんですけど、US・EPA がこのイソブタノールの評価のところ Hillbom の文献は適切なデザインではないということも言っているんです。したがって、我々がこの文献をアクセプトするかどうかということが結

局出てくると思うのです。

アクセプトするかどうかというのは、我が国における香料の評価方法のところを見ますと、対象物質の毒性試験データのところで、短期間の反復投与試験であっても、評価対象物質ごとの反復投与試験における NOAEL が求められることがより適切であるので、反復投与試験データを求めることとする、となっています。ですから、この反復投与試験、Hillbom の試験をこのところと言う反復試験データということで認めるかどうかということです。まずその点から御議論いただきまして、そして、後の方に行くことにしたいと思います。

私は個人的な意見ですが、これだけいろいろな疑問点がある論文を、先ほど言う NOAEL を求める反復投与試験データとみなすには、ちょっと疑問があるのではないかということなのです。そうではないんだ。これは認めてもいいのではないかということがあったらお聞かせいただきたいと思います。どうでしょうか。

今井田専門委員 非常に難しい判断だと思うのですけれども、いろいろと疑問点が出てきたり、例えば nmol と mmol の違いはあまりにも大きい違いでありますし、私もこの論文のデータの信憑性からして、もし採用するとなると、それが NOAEL を設定するのに準拠していくことを考えますと、信頼性という点で採用すべきではないのではないかと私も思います。

福島座長 毒性関係、西川先生、先ほど言われましたけれども、もう一度。先生は最初の疑問点としては、雄だけではないか。ただし、性差がないようだったら、この雄から雌の方も評価できるだろうということなんですね。そうすると、これの代謝とかについての性差のデータがあるかどうかということが大きな問題になってくると思うのですが、その辺も含めまして、もう一度コメントがありましたら、いただきたいのですが。

西川専門委員 代謝については、やはりそういうデータによって判断しないとしようがないと思いますけれども、EPA がこの試験に対して適切なデザインではないと判断したのが 1987 年で、その後、EHC の方で投与量が 3,000 mg/kg 体重/日というふうに評価しております。

更に、今日出かける前にインターネットで調べましたら、これは当然皆さんお持ちでないと思うのですが、1996 年に、このドキュメント自体にどれほど重みがあるかはわかりませんが、その出典は英語ではないのですが、中身は全部英語で書いてある文献によりますと、そこでもやはり NOAEL は 3,000 であろうということが書いてあります。

したがって、それで決め手になるような情報ではないのですが、そういう流れを見ると、Hillbom の文献に基づいて、ごく最近においても評価されているという考えも成り立つと思います。

したがって、どこまで厳密に実験条件等を求めるかにもかかわってくるのですけれども、状況証拠と言いますか、客観的な流れから見ますと、必ずしもこのデータをリジェクトするということが最善であるとは私は思っておりません。

今井田専門委員 JECFA は結局このデータを採用しているのですか。

西川専門委員 JECFA の方法を説明しないといけないのですけれども、これは化学構造的

にクラス 1 に分類されており、その分類に対応するいわゆるヒトの暴露閾値と比べてどうかということから評価が完了しているわけです。したがって、反復投与毒性から得られる NOAEL はあくまでも参考データになってしまうという評価です。

福島座長 日本における香料の評価方法、今、我々がそれに沿ってやっているわけですが、そここのところの NOAEL を求めるに適切な試験であるかどうか。そこが私は基本だと思うのです。

確かに JECFA もそういう判断をしておりますけれども、それはあくまでも結果論であって、評価方法のところでは問題はないかということです。雄だけのデータ、しかも、きちっと調べてあるのは肝臓だけ、ほかの臓器は全く調べていない。腸管のことが出ましたが、これは調べていないと見て私はいいと思うのです。

それと更にいろいろな疑問点があるこのデータを、この調査会でアクセプトするかどうかということでもあります。私はこれはアクセプトできないというのが意見です。

要するに、もう一度 90 日の毒性試験のデータをもって、このプロパノールについては評価したいということでもあります。

ほかに御意見いただきたいのですが。

大野専門委員 Alcohol consumption のところなのですけれども、n-プロパノールが 120 のときに 4.8 nmol/100 g/日ということなのですけれども、これは論文をもう一度見直してみると、1モルの溶液でそのまま飲ませているという方法になっていますので、それ以外に飲み物は与えていないんですね。そうすると、このままいくと、1日当たり 100 g の動物が 4.8 nL しか飲まないということになると、生きていられないので、やはりこれは mmol の単純なミスだと思います。そうすると、100 g 当たり 5 cc くらい飲んでいるということで、ちょっと多いかなという感じがしますが、アンリーズナブルなことでもないと思いますので、この用量は単純なミスということで、それ以外のことは信じてもいいのではないかなと思います。

福島座長 その量的なことはいいでしょうということですね。

大野専門委員 はい。

福島座長 あと試験の、先ほど EPA が言っているデザインのことについてはどうでしょうか。要するに、NOAEL を求めるデータに値するかどうかということですね。林先生どうでしょうか。

林専門委員 確かにこういう質を評価するというのは非常に難しいのですけれども、私は毒性の専門ではないのですけれども、実際に ADI という値を求めるということになれば、それなりの質のデータでないといけません。その質を保証するのは何で保証するかというのは非常に難しいのですけれども、それがそのまま当てはめることはしなくていいと思うのですけれども、現行で使われている試験の現状のガイドラインからどれくらい乖離しているかというところも 1 つの目安としては使えるのではないかと思います。

それを考えると、この文献の場合はかなり乖離度が大きいということで、座長がおっしゃったように、その評価指標としての使用はかなり難しいのかなと思います。

西川専門委員 今の林先生のコメントについてですけれども、反復投与毒性試験のデータを求めている、つまり NOAEL のデータを求めているというのは、別に ADI を求めるためではないと理解しているのですが、それはどうなんでしょうか。

福島座長 基本的には今、NOAEL のとらえ方というのはいろいろな検討をなさっておりますけれども、勿論、どういう標的性を持った毒性があるかということ調べるのは当然のことですけれども、それに派生して、その結果としてそれでは NOAEL はどうなんだということになってくると思うのです。

西川専門委員 NOAEL を求めるのはいいとして、ADI までを求めるわけではないと思いますが。

福島座長 それはそうだと思います。非常に微妙なところがあるのですが、確かにいろいろなところからもデータが出てくると思うのですが、古いデータのときには、なかなか現在のガイドラインに完璧にマッチするデータというのは出てこないと思うのです。ですから、どの辺りところで我々は妥協点を見出すかということになると思うのです。

そうすると、今回のこの試験が、私がいつも言っています晴れか曇りかという、どの辺りになってくるのかということになるんです。そういう意味からすると、私は非常に曇りに近い状態だと。わからないと。だから、もう一度きちっとしたデータをこのプロパノールに関しては求めてもいいのではないかと。それから評価してもいいのではと思っています。同じことの繰り返しになりますけれども。

吉池専門委員 一般論として私も林先生のおっしゃったことに賛成です。ヒトを対象とした疫学的な研究では、エビデンスのレベル、特に研究デザインからそれが吟味されて、ガイドラインとして評価されるということになっています。

動物実験でどこで線を引くかというのは、また、更に難しい問題かと思いますが、理想を言えば複数のデータがあって、メタアナリシスの量的な議論ができればいいのですが、そうではない場合、その質のところと、そのデータが全体の判断においてどういう価値を持つのかを考える必要があると思います。全般の議論を考えると、ここである1つの結果が示されているけれども、これをいろいろな問題がある中で捨てる価値があるかどうかというのと、どうも今までの議論を伺うと、座長のおっしゃるようなリジェクトという判断ができるのかと思っております。今後、こういうケースが生じたときに個々に議論しながらやっていかなければいけないのかなと思いますが、研究デザインのところが重要ではないかというふうには考えます。

西川専門委員 お伺いしたいのですけれども、いろいろなところで不十分なデザインで実施した実験であることは間違いないと思うのですが、どこが一番いけないのですか。

福島座長 この試験に関しては、肝臓に標的を絞った検査結果しか出ていないのではない

かというのか私の指摘したところなんです。やはり毒性ということから見ると、もう少し幅広く調べるべきではないだろうかということです。

西川専門委員 別にこの論文をサポートしようという気はさらさらないので、恐らく肝臓にターゲットを絞ったというのは、肝臓が一番センシティブな高い臓器であるという何らかの情報があって、それで見ている可能性は高いと思うのです。

そうすると、肝臓のほか見ていないのではないかという議論はちょっと妥当かどうか吟味する必要があるのではないかと思います。

井上専門委員 私も毒性という見方からすると、ちょっと難しいと思いました。まず、nmolというのは、さっき大野先生が言われたように、私も計算したのですが、この容量は核内にマイクロインジェクションする程度の量なので、これは普通の毒性実験下ではほとんど測定できないです。だから、mmol で正しいだろうと。

そして、もしそうであるならば、同じ著者の、日本の雑誌ですか、むしろこちらを採用した方がよりいいのではないかと思ったのです。

そのイントロダクションを見てみると、この人はもともと全ての毒性をみようとしたのではなくて、アルコールは肝毒性が顕著であるから、他種類のアルコールについて肝毒性があるのかどうかを検討してみようと思ったと、そういう目的でやった実験なんですよ。

座長が新たなきちんとした毒性データを手に入れようということは、もしなければ、新たに実験を課すという意味なのですか。

福島座長 そうです。

井上専門委員 わかりました。もし、それならばそっちの方が安心ですね。

福島座長 例えば、イソブタノールの中には、もう少しきちんとした 13 週間の試験があったと私は記憶しているのですが、その点どうですか。

坂本課長補佐 本日の資料 3 の 52 ページのところで反復投与がございませう。

宮崎評価調整官 資料 3 の後ろから 2 枚目、52 ページです。

坂本課長補佐 そちらで反復投与として Wistar 系雌雄ラットへの 3 ヶ月投与試験、それから別のラットへの 13 週間反復投与試験がございませう。

後段の方の値を取りまして、13 週のデータの NOAEL の 316 mg/kg 体重/日を採用しております。こちらの群は運動失調が 1,000 mg/kg 体重/日で出たということで、そちらの値を取っております。

福島座長 同じアルコールということから見て、このイソブタノールの方については、比較的きちんとしたデータがあるということでありませう。

江馬専門委員 先ほど西川先生が言われたのは、JECFA ではプロパノールをクラス 1 として ADI は参考程度だというお話だったのですが。

西川専門委員 言葉足らずだったかもしれないですけども、JECFA では香料に対して ADI を求めないのです。

江馬専門委員 プロパノールは日本ではどうするのですか。

福島座長 もし日本でこれを認めて、審議をしていくとすると、結論は日本では評価対象物質は安全性に懸念がないと考えられる。

江馬専門委員 ADI を出すわけですか。

福島座長 出しません。

江馬専門委員 福島先生が言われているのは、毒性プロファイルがはっきりしないから、毒性実験をすべきだということをおっしゃっていますね。

福島座長 香料に対して最低1つはNOAELを求められるような実験が必要でしょうというのが我が国における香料の評価方法として入っているわけです。

江馬専門委員 そのNOAELを求められる実験というのは、投与期間が4週間であったり、催奇形性試験であったりするわけですね。試験によっては目的が検出しようとする毒性指標が全く違うので、そこで同一の試験でないものであるものは催奇形性試験でNOAELを求め、あるものは…。

福島座長 反復投与毒性試験です。

江馬専門委員 いわゆる催奇形性試験の反復ですから、反復という解釈をするわけですね。

福島座長 私はそうではないと思うんです。いわゆる一般毒性試験という解釈です。一般毒性試験が90日であってもいいし、極端に言えば慢性毒性試験でいいということです。

坂本課長補佐 こちらの方にデータを持ってこられている厚生労働省の方が整理された考え方ですと、対象物質の毒性試験データの範囲という考え方の中で、「推定される摂取量と比較する許容量については、JECFA法で採用されている構造クラスごとの許容量が参考となるが、新たに指定するにはそのみをもって香料の安全性を評価することは必ずしも十分ではないと考えられることなどから、短期間の反復投与試験であっても、評価対象物質ごとの反復投与試験におけるNOAELが求められることがより適当であるので、反復投与試験データを求めることとする。その際、JECFAや欧米における取り扱いも踏まえ、推定される摂取量とNOAELの安全マージンについては、90日反復投与試験のNOAELについては1,000、生涯にわたる反復投与試験のNOAELにあっては100を目安とする」というふうに整理されております。そういうふうにデータを整理して持って来られているということになっております。

NOAELが求められますと、欧米での情報も踏まえて、どのくらい日本で摂取されるかという推定値と、NOAELと、構造クラス分類でのもともとの閾値、その辺を総合して最終的な判断をしようということになっておりますので、1つのチェックポイントとして、何らかのNOAELをデータセットとして必要としているということです。そういう整理をして持って来られておりますので、この委員会としてそのNOAELを、今言った意味のNOAELとして取れるのか、取れないのかといった判断は要ということでございます。

このNOAELで、さっき読み上げた趣旨のNOAELに沿っているということであれば、それで進められますし、これではさすがに難しいということであれば、もう一度新たに試験をやる

ということも視野に入れて、別の NOAEL を求めるデータはないのですかといったお話を厚生労働省の方に返すということになるのか。どちらになるのかということでございます。

福島座長 ほかに御意見ございますか。大野先生どうでしょうか。

大野専門委員 一応4か月の反復投与試験のデータを信頼するとすれば、NOAELが3,000くらいになるということです。それで計算すると安全マージンが27万から40万くらいになるということで、例えば雄だけしかやっていなくても、雌が例えば10倍感度が高くて、まだ2万くらいの安全マージンが見込めると。反復投与が不十分だと言っても、それを見込んででもまだ十分な安全マージンが確保されているのではないかと思います。

ということで、この4か月の反復投与特性実験の結果は不十分ですけれども、それで判断されても、よろしいのではないかなと思います。

福島座長 山添先生、御意見をいただきたいと思います。

山添専門委員 大野先生のおっしゃることは体内動態面とかいろいろな面からは納得はできて、性差の問題は多分そのマージンの範囲で吸収できる範囲であろうとは思いますが。

むしろ毒性を先ほど肝臓だけしか見ていないのではないかとということで、それで本当にターゲットが肝臓が一番センシティブな臓器であればそれは納得するのですが、その辺は毒性の先生方がいいかなんですか。

今井田専門委員 恐らく一番のターゲットが肝臓ということで見ているということですし、もし毒性が認められるのであれば、肝臓がまずはあるだろうということだろうと思います。だからといってほかの臓器がないということは言い切れないとは思いますが。返事にならないのかもしれませんが。ちょっと話題をそらしていいですか。

福島座長 どうぞ。

今井田専門委員 Hillbomらのデータの件で、信頼性に関して議論がなされています。その一つとして、デザインが適切でないという評価をされたということがありました。何が適切でないかということを見ていたのですけれども、Materials and Methodsで見ますと、Four-months-old male rat (Wistar origin) を使ったとあります。ですから、実験開始時に4か月齢、16週齢のものを実験開始として使っているということがあります。通常の毒性試験ですと、6週齢とか、その近辺を使うと思うのですけれども、なぜ、通常用いないであろう週齢の動物を使ったのか、という疑問が1点あります。そこから始めているからということがデザインとして適切ではないと判断されたのかと推測するのですが、4か月齢と言うと16週齢から開始ということになるのですが、だからといって毒性が出ないということは勿論ないわけですけれども、通常のプロトコルからちょっと外れているかなという点がデザインとして適切でない判断されたのではないかと私は推測しますが、もし、デザインが適切でない根拠みたいなのはどこかにあるのでしょうか。

坂本課長補佐 今回お配りした資料では、事務局では見つけれられておりません。

今井田専門委員 わかりました。それ以上コメントできません。

福島座長 これまでに御意見がありましたように、確かにアルコール類ということで肝臓を標的として実験が行われたと思うんです。それでは、イソブタノールを見てみますと、肝臓以外のところにも変化が出ているのですね。そういうところでむしろ評価をしてきている。イソブタノールの結果を見ますと、精巢の毒性とか、運動失調というようなことが観察されている。そういうことから見ると、私は毒性ということから見ると、頭から肝臓だけにフォーカスを絞った実験というのはいかがかと思います。

そういう点から見ると、この時代の一般的な毒性試験というのは、現在のガイドラインからは、外れるデータが多いのですけれども、あくまでもこれは一般の毒性試験として取り扱えないのではないかという気がするんです。

西川専門委員 この場合、NOAELを出すということはADIの設定が主目的ではなくて、安全マージンの目安を求めるとのことだと思っております。不十分な条件を考慮して、安全マージンがどれだけ小さくなるかわかりませんけれども、どうも現在記載してあります安全マージンから見ますと、多少不適切なところがあってとしても、そんなに大きく変わらないような気がしています。

したがって、本当に厳密な試験としては1年間でしょうけれども、そういうものを要求するかというと、ちょっとどうかなという気がします。

坂本課長補佐 先ほど大野先生から御指摘がありましたように、資料2 - 4の2ページで、ここでは安全マージンの算出のところ、既にNOAEL 3,000という仮定を置いております。それで3ページの上の方ですと、摂取量も変わってまいりましたので、アメリカの摂取量が下がってきていますので、その値で計算すると、安全マージンは272,727~416,667という値でございます。ちなみに、前回のイソブタノールの方ですと、28,727~54,483ということで、ここで適切な安全マージンとして1,000を求められているということから考えれば、先ほど大野先生が言われましたように、NOAELが3,000 mg/kg 体重/日ということになれば、安全マージンは大分取れてはいるということになります。

福島座長 わかりました。この議論を続けていても、らちがあきません。ちょっと頭を冷やしたいと思います。申し訳ないですが、先生方、この試験のことについて、それから、我が国における香料の評価方法、もう一度お読みいただいて、この審議に関しましては次回に回したいと思います。そういうことでよろしいでしょうか。

西川専門委員 勿論それで結構ですけれども、先ほど途中で言いました1996年の評価文書らしきものがありますので、これを参考資料として提出させていただいていいですか。

福島座長 提出してください。

坂本課長補佐 事務局にいただければ、あとで事務局から各先生方にお送りいたします。それから、事務局の方でもほかにデータとかがあるのかとか、その辺本日の御議論を踏まえて、もし追加で御参考になるようなものが準備できるのであれば準備させていただきます。

福島座長 そのほか事務局から今後の進め方について説明していただけますか。

坂本課長補佐 西川先生からいただいた資料及び事務局で本日の御議論を踏まえて準備できる資料を整理させていただきまして、それをまた先生方に送らせていただくことにいたします。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、そのほかの議事について、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3につきまして、御説明いたします。

平成16年4月1日から広く一般に意見等を募集しておりましたグルコン酸亜鉛、グルコン酸銅、2-エチル-3, (5or6)-ジメチルピラジン、2,3,5,6-テトラメチルピラジンにつきまして、意見募集が終了いたしましたので、その結果、それから意見募集開始前の4月1日の食品安全委員会において出されましたコメント、更には4月8日に開催されました厚生労働省の薬事・食品衛生審議会の添加物部会の審議において出されたコメント等についても、併せて説明させていただきます。

なお、4月15日から5月12日まで広く一般に意見を募集しましたイソブタノールにつきましては、御意見・情報はございませんでした。

こちらにつきましても、先ほどの論文が仮にnmol単位で投与という評価でしたら、値が全然違ってくるのですが、mmol単位で投与という評価であれば、イソブタノールの評価には影響しないということで、現在、イソブタノールの評価の方には例の論文について書いておりませんが、このままで、修正は必要ないものと考えております。

1ページ目でございますが、意見募集を開始する際の食品安全委員会で指摘された事項について指摘事項として書いてございます。例えばカキ等の食品の摂取により、既に亜鉛や銅を多く取っているような場合、さらにサプリメントから摂取するようなケースについては注意が必要、特殊な疾病（ウィルソン病）をもつ人に対する注意も必要ではないか、若い世代では鉄と銅の摂取量が問題になっており、亜鉛の過剰摂取による鉄、銅の接種不足について危惧する、こういったコメントがございました。

座長と御相談いたしまして、この過剰摂取につきましては、一般的に注意が必要な事項であると考えられるため、審議結果の中に「7. その他」という項を起こしまして「成人においても、今後、過剰摂取が生じないように注意が必要であり、実際の摂取量の把握及びその結果を踏まえた措置の検討も必要と考えられる」といった追記をする案となっております。

また、グルコン酸亜鉛の体内動態及び2-エチル-3, (5or6)-ジメチルピラジンの構造クラスに基づく評価に関しまして、専門委員からの御連絡により、一部表現の適正化をしているところをここにお示ししております。

2ページからは、御意見・情報の募集結果でございます。

グルコン酸亜鉛、グルコン酸銅が2ページ目、3ページ目でございます。共通の御意見として、使用基準案に関する御意見を5通いただいております。その概要をこちらに記載しております。

この内容につきましては、リスク管理に関する御意見でありますので、担当のリスク管理機関である厚生労働省に転達することを予定しております。

回答につきましては、こちらに書いてありますように、「食品安全委員会では、科学的に食品健康影響評価を実施しております。当委員会の審議結果を受け、リスク管理機関である厚生労働省がグルコン酸亜鉛及びグルコン酸銅の使用基準の改正について検討を行い、適切な措置を行うこととなります。頂いた御意見は、リスク管理に関する御意見であり、担当のリスク管理機関である厚生労働省にも転達いたします」ということでございます。

続きまして、4ページ、5ページに2-エチル-3,(5or6)-ジメチルピラジン。それから、2,3,5,6-テトラメチルピラジンに関する御意見がございます。これも2品目共通の御意見を1通いただきました。

こちらの内容につきましても、リスク管理に関する御意見でございますので、担当のリスク管理機関である厚生労働省に転達する予定でございます。

回答の趣旨は、先ほどと同様でございます。

6ページ目はイソブタノールでございますが、こちらの方には御意見は来ておりませんでした。

7ページでございますが、4月8日に行われました厚生労働省の薬事・食品衛生審議会の添加物部会の審議におきまして、グルコン酸亜鉛及びグルコン酸銅についてのコメントがあったという連絡を厚生労働省よりいただきました。

まず、グルコン酸亜鉛の背景等に関しまして「亜鉛は肉類、乳製品等、主に動物性の食品に多く含有され、動物性食品を多く摂取する欧米人に比べ、日本人は亜鉛が摂取し難いと推察され、一部の食品に食品添加物として亜鉛を強化する必要があるとして、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た」とされておりました。この記載は要請者の考えがいただいた資料中であって、そこを背景ということで書いたものでございますが、「亜鉛については、日本人の主食である米をはじめ、魚や豆の寄与が多いことが知られていることから、誤解を招くことが懸念されるので、御配慮をいただきたい」というコメントがあったということでございます。

印で書いておりますように、こういう審議があったことを受け、要請者から提出された資料概要が差し替えられるということで、差し替えの資料概要をいただいております。それが9ページから付いております。

本記載の根拠となりました要請者からの提出資料の該当部分は、安全性に直接関係する内容ではありません。これが修正、つまりは該当部分が削除されて今回再提出されておりますので、審議結果の中から「また、亜鉛は肉類、乳製品当、主に動物性の食品に多く含有され、動物性食品を多く摂取する欧米人に比べ、日本人は亜鉛が摂取し難いと推察し」という部分を削除する案となっております。

それから、グルコン酸銅の評価結果につきましては、「ヒト(男性3名、女性4名)への12

週刊のグルコン酸銅 10 mg/日（5 mg 銅/カプセル、1日2回）投与では、投与による影響は認められていない」という記載をしたところでございますが、そちらにつきまして、血液生化学検査など、何を調べたのか、記載がないとわかりにくいといったコメントがあったということでございます。こちらにつきましては、この試験の原著に基づきまして、当該審議結果案の該当箇所につきまして、こちらに書いてありますように、「血清、尿又は毛髪中の銅濃度に変化はみられず、また、血清亜鉛、マグネシウム、トリグリセリド、SGOT、GGT、LDH及びアルカリホスファターゼ等の変化もみられず、吐き気、下痢等は対照群と同様であり、投与による影響は認められていない」と修正をする案でございます。

以上を踏まえました審議結果の修正案は、修正のあるところを見え消しの形として、23ページ以降に添付してございます。

最後 51 ページのところからは、4月15日から5月12日まで、広く一般に意見を募集しておりましたイソブタノールにつきましての資料がございまして、こちらの方に修正は特にございません。

本日、以上5品目につきまして、最終的な御確認をいただければと思っております。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。ただいまの説明につきまして、御質問、御意見ございますか。よろしいですか。

それでは、グルコン酸亜鉛等5品目につきまして、食品安全委員会に評価の結果を報告することにいたします。

事務局から今後の進め方についての説明をお願いいたします。

坂本課長補佐 こちらの方は次回5月27日の食品安全委員会への報告を予定しております。

福島座長 そのほか、先生方から何か御意見ございますか。全体を通じてで結構です。

ないようでしたら、今日の議事を終了したいと思います。

今後の予定についてお願いします。

坂本課長補佐 次回の日程につきましては、議題の調整等がございました段階で事務局から先生方に御連絡させていただきます。現時点では次回の日程につきまして、具体的に申し上げられませんので、おって事務局から連絡をさせていただきたいと思っております。

もう一点、前回御審議いただきましたポリソルベート類につきましては、下痢、中枢系への影響に関して、追加で参考となる論文等も調査中でございますので、前回の御議論を踏まえた論点を整理した資料という形のものの作成も検討しております。こちらの方は資料ができました段階で、そういう論点整理でよろしいかどうか等の相談をさせていただくことになると思いますのでどうぞよろしくお願いたします。

福島座長 それでは、以上をもちまして、本日の専門調査会を終了いたします。

どうもありがとうございました。