

食品安全委員会添加物専門調査会

第12回会合議事録

1．日時 平成16年9月8日（水） 14：00～16：34

2．場所 食品安全委員会中会議室

3．議事

- (1) 添加物 亜塩素酸ナトリウムに係る食品健康影響評価について
- (2) 香料 イソ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、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、吉池専門委員

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員

(事務局)

齊藤事務局長、一色事務局次長、富澤評価調整官、丈達課長補佐

5．配布資料

資料1 - 1 第2回添加物専門調査会における亜塩素酸ナトリウムに係る審議概要

資料1 - 2 カズノコに係わる亜塩素酸ナトリウムの使用許可申請に関する資料（追補版）

資料1 - 3 添加物 亜塩素酸ナトリウム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 - 4 追加関連論文（亜塩素酸ナトリウム）

資料2 - 1 イソプロパノールに関する追加資料（1）

資料2 - 2 イソプロパノールに関する追加資料（2）

資料2 - 3 イソ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 意見聴取要請の概要（ヒドロキシプロピルセルロース）

資料4 アカネ色素及びプロパノールの食品健康影響評価に関する審議結果について

ての御意見・情報の募集結果関係資料

資料5 ポリソルベート80の中枢系への影響について

(参考資料)

- 1 香料78品目の摂取量についての日本と欧米の比較(第8回調査会配布資料)
- 2 ポリソルベート類に関する論点整理(1)(第11回調査会配布資料)

6. 議事内容

福島座長 定刻となりましたので、ただいまから「第12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、江馬専門委員が御欠席です。

食品安全委員会からは、寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員に御出席をいただいております。よろしくお願いいたします。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元の資料の第12回会議事次第を御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いいたします。

丈達課長補佐 それでは、お手元の資料を確認させていただきます。

配布資料1-1としまして、「第2回添加物専門調査会における亜塩素酸ナトリウムに係る審議概要」。資料1-2「カズノコに係わる亜塩素酸ナトリウムの使用認可申請に関する資料(追補版)」、資料1-3「添加物 亜塩素酸ナトリウムの使用基準改正に係る食品健康影響評価について」、資料1-4「追加関連論文(亜塩素酸ナトリウム)」、資料2-1「イソプロパノールに関する追加資料(1)」、資料2-2「イソプロパノールに関する追加資料(2)」、資料2-3「イソ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「意見聴取要請の概要(ヒドロキシプロピルセルロース)」、資料4「アカネ色素及びプロパ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」、資料5「ポリソルベート80の中枢系への影響について」。参考資料といたしまして、1が「香料78品目の摂取量についての日本と欧米の比較」、2が「ポリソルベート類に関する論点整理(1)」。それから、本日本配布させていただいているものに、林委員からご提供いただいた亜塩素酸ナトリウムの変異原性に関する資料をお手元に配らせていただいております。

以上でございます。

福島座長 よろしいでしょうか。

それでは、これから議題1に入ります。まず、「添加物 亜塩素酸ナトリウムに係る食品健康影響評価について」でございます。事務局の方から説明をお願いいたします。

丈達課長補佐 説明に先立ちまして、本件につきましては、第2回の専門調査会で御審議いただいた際にも御説明いたしました。大野先生と林先生の論文が資料中にございますことを御報告いたします。

福島座長 そうしますと、大野先生と林先生は、従来のように、特に求められない限り当該資料についての発言は控えていただくということになります。お願いいたします。

資料について御説明をお願いできますか。

丈達課長補佐 それでは、亜塩素酸ナトリウムに関して御説明させていただきたいと思っております。

前回までの御議論で、亜塩素酸ナトリウムについてADIを設定する方針で審議を進め、引き続きADIを設定するかどうかも含めて審議するという事になってまいりました。そのときの宿題事項につきましては、海外での評価結果について資料をまとめてほしいという御要望をいただいておりますので、今回、その点も踏まえ、資料を整理させていただいたところでございます。

資料1-1を御覧いただきたいと思っております。まず、1としまして「国際的な評価について」でございますが、米国FDAでは既に食品添加物として認められておりますけれども、そのADIの設定がなされているかという御質問がございまして、後の方でも出てきますけれども、米国における酸性化亜塩素酸ナトリウム溶液の申請資料から毒性資料が入手可能でございます。米国EPAの飲料水における亜塩素酸イオン及び二酸化塩素の評価、Reference Doseということですが、0.03 mg/kg体重/日というものを引用しているということがわかっております。

それから、JECFAにおける評価についてでございますけれども、現時点では評価が行われていないということでございます。

それから、WHO、FDAにおける評価、これは先ほどの宿題のところでございますけれども、こういう海外の情報をまとめるという御指示をいただきましたので、後で出てきます資料でまた御説明をさせていただきたいと思っております。

それから、大きな2つ目でございますけれども、WHO、米国FDAにおける評価で、TDI設定の根拠とされているGillらの2世代生殖発生毒性試験について、2つほど御指摘をいただいております。これにつきましても、1-3の方に書かせていただいておりますので、そこで御説明をさせていただきたいと考えております。

それから、「その他」でございますけれども、米国における使用について、この申請の使用の状況との相違点は何かという御質問ですが、米国では、殺菌用途の場合、酸性条件での使用に限定しています。これは、米国の申請者が提案した条件でございます。理論上、より有効な殺菌効果が得られるということが述べられております。なお、今回の申請でございますけれども、カズノコではpH5以下でタンパク変性が起こること等から、pH6前後での使用とされております。

1枚おめくりをいただきまして、もう1点でございますけれども、Karrowらの文献でございますが、この文献についてみられている毒性所見について、最高用量を影響量とみるかどうかについて検討する必要があるのではないかという御指示をいただいております。これも後の方で出てきますので、そこで御説明をさせていただきたいと思っております。

資料 1 - 2 を御覧いただきたいと思います。この資料は、申請者から出てきた、後に添付してございます資料を付けさせていただいておまして、その一番上のところに概要を抜粋しまして事務局でまとめたものを付けさせていただいておりますので、この資料 1 - 2 の一番上の 1 枚目のページを御覧いただきたいと思います。

「亜塩素酸ナトリウムとその類似化合物との関係」でございますけれども、亜塩素酸ナトリウムは酸性条件で二酸化塩素を生成する。この二酸化塩素は水溶液中では加水分解されまして、主として分解物は亜塩素酸イオンであろうということが述べられております。このように、二酸化塩素は水溶液中で容易に亜塩素酸イオンになるという性質から、WHO は両化合物の体内毒性は亜塩素酸として発現すると考え、亜塩素酸イオンの NOAEL を設定し、二酸化塩素においては NOAEL を設定せず、亜塩素酸イオンの NOAEL を参照することで十分に安全性を確保できるということでございます。

それから、2 番目の「米国 FDA における亜塩素酸ナトリウムの認可状況及び毒性評価」ですけれども、(1) で認可状況につきましては、前回御報告させていただきましておあり、この 2 種類という形になっております。

それから、下の方の毒性評価のところでございますけれども、酸性化亜塩素酸ナトリウム溶液について、酸性溶液において解離状態で共存する亜塩素酸イオンを含む 3 種類の化合物の毒性評価が行われておまして、亜塩素酸イオン、二酸化塩素の NOAEL は EPA の評価を引用して 3 mg/kg/day、塩素酸イオンの NOAEL は AWWA の評価を引用しまして 78 mg/kg/day とされているということでございます。

それから、3 番目に「WHO 水質基準ガイドラインにおける毒性評価」でございますけれども、WHO におきまして、やはり亜塩素酸イオンの基準という形で公表されてございまして、耐容一日摂取量が亜塩素酸イオンとして 30 µg/kg。根拠になりましたのが、ラットを用いた 2 世代繁殖試験ということございまして、無毒性量が 2.9 mg/kg 体重/日ということでございます。

4 つ目、「米国 EPA における毒性評価」でございますけれども、これもほぼ同様でございまして、参照用量というものが亜塩素酸イオンとして 0.03 mg/kg 体重/日ということで、根拠となった試験は WHO と同じものということになっております。参考までに、その下に日本における水質基準というものを付けさせていただいております。

続きまして、資料 1 - 3 を御覧いただきたいと思います。これは、前回御議論いただいたものとは、安全性評価の部分を中心に取り入れているということで、書きかえている部分が多うございますので、ざっと 1 から説明をさせていただきたいと思っております。

まず、「1 はじめに」のところでございますけれども、この辺は前回とかなり似通っているところございまして、今回はカズノコを対象とするということで申請がなされているものでございまして、米国におきましては、先ほども御説明しましたけれども、酸性化亜塩素酸ナトリウム溶液で畜肉等について使用が許可されているということ、それから、二酸化塩素についても殺菌料として認められているというものでございます。それから、

EUにおきましては、亜塩素酸ナトリウム及び二酸化塩素の使用は許可されておられません。JECFAにおいても評価は行われていないということでございます。

2の「背景等」のところでございますけれども、厚生労働省から本委員会に対して健康影響評価の依頼がなされたものということになっております。

「3 使用基準改正の概要」ですけれども、これは先ほど申し上げたとおりということになっております。

1枚おめくりいただきまして、2ページ目を御覧いただきたいと思っております。4番は前回同様、名称等を記載させていただいております。

5番の体内動態及び代謝のところでは、亜塩素酸イオンはラットへの経口投与後、直ちに吸収され、各組織に分布する。排泄は主に尿を介するというような論文がございます。

それから、「2) 毒性」ですけれども、まず急性毒性につきましては、ラット等でLD₅₀を求めております。そういう情報がございます。

続きまして、短期毒性試験でございますけれども、これも複数ございますので、ざっと御紹介いたしますと、まず1番目は、ラットを用いまして亜塩素酸ナトリウムの13週間強制経口投与試験を行った結果が記載されておまして、25 mg/kg体重/日の投与群以上の雌で赤血球数の著しい減少等が認められたということでございますとか、有意的な所見が書いてございまして、10 mg/kg体重/日の投与群においては、それらが認められていないということございまして、著者及びWHOは、NOAELは亜塩素酸イオンとして7.4 mg/kg体重/日としているということでございます。

2番目でございますけれども、ラットに亜塩素酸イオンを30～90日間飲水投与した実験でございまして、90日後には100 mg/Lの投与群で赤血球グルタチオン濃度が対照群よりも40%減少し、50 mg/L投与群では20%以上減少したというものでございます。

3ページ目の一番上のところでございますけれども、WHOはNOAELを亜塩素酸イオンとして1 mg/kg体重/日としているということでございます。ただ、この試験は亜塩素酸の毒性について有用な情報を提供してはいるが、この試験デザインはガイドライン値設定の根拠とするには適したものではないという判断をしているということでございます。このコメントについて、注)を書かせていただいておりますが、この引用文献25)につきましては、幾つかの実験結果が1つの文献に記載がなされておまして、その個々の実験についての詳細な記載が省略されております。WHOの文書には記載はございませんけれども、試験デザインが不相当であると判断した1つの理由ではないかというふうに推定されるということでございます。

3つ目、ネコに亜塩素酸ナトリウムを単回投与いたしまして、メトヘモグロビン血症がみられたという論文が3つ目でございます。

それから4つ目、アフリカミドリザルを用いて、亜塩素酸ナトリウムの30～60日の飲水投与実験をしたというものでございまして、メトヘモグロビン血症と貧血が用量依存的に認められたという論文でございます。

それから3つ目、長期毒性試験でございますけれども、ラットに亜塩素酸ナトリウムを2年間飲水投与した実験でございます。これは論文の入手ができておりません、WHOがそういう評価をしていたものを抜粋させていただいているという形でございます。

4つ目、生殖・発生毒性試験。ここも複数試験がございます。まず、1つ目でございますけれども、雌マウスを用いまして、亜塩素酸ナトリウムを妊娠1日目から授乳終了まで飲水投与したという実験でございます。受胎率に差が出ている。それから、児の離乳時の体重に差が出ているという結果が出ておりまして、このLOAELが亜塩素酸イオンとして22 mg/kg体重/日と考えられております。

2つ目でございますけれども、雄ラットへの亜塩素酸ナトリウムの66～76日間の飲水投与実験でございます。精子の形態異常及び精子運動能の低下が100 mg/L投与群以上で認められております。

4ページの上のところでございますけれども、WHOは、精子への影響についてNOAELは亜塩素酸ナトリウムとして1 mg/kg体重/日ということにしております。それから、米国EPAは、他の研究において、より高用量まで精子の影響がみられていないというふうに評価をしております。また、この試験の別の部分で亜塩素酸ナトリウム投与の雌雄ラットを交配した実験をしております。受胎率等において明らかな毒性は認められていなかったという評価になっておりまして、WHOは、NOAELは亜塩素酸ナトリウムとして10 mg/kg体重/日であると最終的な結論を出しているというものでございます。

3つ目の実験でございますけれども、雌ラットに亜塩素酸ナトリウムを交配前と妊娠中の2.5ヶ月間飲水投与した実験でございます。両投与群で奇形発生率が増加したのですけれども、投与群の匹数が少ないために有意ではなかったということでございます。

4つ目ですけれども、雌ラットへの亜塩素酸ナトリウムの9週間の飲水投与実験でございます。6 mg/kg体重/日の投与群の子どもの探索行動において、受胎後36～39日に一貫した顕著な減少が認められたというものでございます。これについて、WHOは、行動影響からNOAELは亜塩素酸イオンとして3 mg/kg体重/日というふうに判断をしているというものでございます。

5つ目でございますけれども、ラットを用いた亜塩素酸ナトリウムの飲水投与による2世代試験が行われておりまして、5ページ目のところになりますけれども、著者は300 mg/Lの投与群における弱い溶血性貧血及びメトヘモグロビン血症を示唆する血液学的変化を根拠にいたしまして、NOAELは70 mg/L、亜塩素酸ナトリウムとして8 mg/kg体重/日としております。WHO及びEPAにおきましては、70 mg/Lの投与群における驚愕反応の低下、F1及びF2世代における脳重量、肝重量の減少を根拠にして、その1つ低いところでNOAELは亜塩素酸イオンとして2.9 mg/kg体重/日という評価を下しているというものでございます。

6つ目でございますけれども、ウサギに亜塩素酸ナトリウムを妊娠7日から19日まで

飲水投与したという実験でございまして、用量増加に伴う軽度な骨格異常、母動物の飼料摂取量の抑制が認められております。著者は、NOAELを亜塩素酸イオンとして10 mg/kg体重/日としているというものでございます。

「(5) 発がん性試験」でございましてけれども、マウスに250、500 mg/Lの亜塩素酸ナトリウムを85週間飲水投与したという実験でございまして、投与群の雄には肺及び肝腫瘍が認められたものの、対照群の背景データの正常範囲内だった。また、ラットに300、600 mg/Lの亜塩素酸ナトリウムを85週間飲水投与したところ、有意な腫瘍の増加は認められていないというものの、それから、ラットの亜塩素酸ナトリウムの2年間飲水投与試験においては腫瘍は認められていないという論文もございまして。

「(6) 遺伝毒性」でございましてけれども、復帰突然変異試験を行ったデータでございまして、S9mix存在下においてTA100で陽性であったというものの、それから、染色体異常試験において、陽性でした。それに対しまして、マウスを用いた小核試験のデータがございまして、これは陰性という報告がございまして。腹腔内投与をいたしました小核試験においては、陽性の報告がございまして。それから、骨髄染色体異常試験、精子形態異常試験では陰性であったという報告がございまして。

「(7) ヒトへの影響」でございましてけれども、10人の男性ボランティアに飲料水中の亜塩素酸ナトリウムを単回投与した結果、血清中の尿素窒素、クレアチニン及びその両者の割合の変化が認められましたが、著者は、この変化を生理学的意義はないと結論づけております。WHOは、NOAELは亜塩素酸イオンとして0.034 mg/kg体重/日とすることが可能であろうという判断をしております。それから、もう1つですけれども、同じ男性ボランティアに亜塩素酸ナトリウムを約12週間摂取させたところ、平均赤血球ヘモグロビン量の変化が認められたのですけれども、時間経過との関連性がなく、数値は正常範囲内であり、著者はこの変化の生理学的意義を否定しております。WHOは、長期投与によるNOAELは亜塩素酸イオンとして36 µg/kg体重/日相当というふうに評価しております。

「6 国際機関等における評価」でございましてけれども、先ほど申し上げましたように、JECFAにおいては評価されていないということ。IARCにおきましては、亜塩素酸ナトリウムについてGroup 3という分類がなされております。

それから、先ほど簡単に説明させていただきましたけれども、下に各国際機関等における評価について記載をさせていただいております。まず最初がWHOの評価ということで、7ページ目の上のところでございますけれども、先ほど御説明させていただいたとおり、NOAELは2.9 mg/kg体重/日とされているということでございます。

2番目にEPAにおける評価を記載させていただいております。これも先ほど御説明させていただいたとおり、NOAELを3 mg/kg体重/日としているというものでございます。

3つ目の米国FDAにおける評価というところで、先ほど申し上げましたように、酸性化亜塩素酸ナトリウムの溶液について、米国の申請者がFDAに提出した資料におきまして、その安全性評価は米国EPAの評価を引用しているということになっております。

7番目ですけれども、「1日摂取量の推計等」でございます。亜塩素酸ナトリウムの使用が認められている食品というのはここに書いてあるとおりでございますけれども、過剰な見積もりとなることを前提にしまして、「平成13年度統計局食糧需給」の果実、野菜の値をもとに推定いたしまして、カズノコについては、国内生産量をもとに推定したところ、対象食品の1日摂取量は398 g/日と推定がなされております。過剰な見積もりではございますけれども、日本人の平均体重を50 kgとして、今回出てきています検出法の検出限界(1 mg/kg)程度の亜塩素酸ナトリウムが仮に含まれていたとした場合に、1日に摂取される亜塩素酸ナトリウムの量は0.00796 mg/kg体重/日と推定されるということでございます。

最後、「その他」のところでございますが、先ほどからも御説明させていただきましたが、亜塩素酸イオンは、二酸化塩素が水溶液中に急速に加水分解されまして生成する主要な分子種と考えられています。二酸化塩素については、先ほども御説明しましたけれども、WHO、EPAにおいて亜塩素酸の毒性とほぼ同等と考えられているということでございまして、二酸化塩素の飲水投与試験のうち亜塩素酸のNOAELよりも低いNOAELを示す可能性があるものとして幾つかございましたので、念のため「その他」のところに書かせていただいたということでございます。

その次のページを御覧いただきたいと思っておりますけれども、大きく3つほどございます。1つ目がラットに二酸化塩素の水溶液を90日間飲水投与させたというもので、25 mg/Lの投与群以上で雌雄の鼻腔の炎症等の増加が認められたということで、WHOは、著者の判断としてLOAELを2 mg/kg体重/日としておりまして、それに対して米国EPAでは同様の影響は他の試験では報告されていないとされております。

2つ目ですけれども、ラットを用いた2年間飲水投与試験で100 mg/L投与群の雌雄で生存率の大きな低下がみられたというものでございまして、NOAELが1.3 mg/kg体重/日相当とされております。WHOでは、1947年に行われた試験であるため現在の評価より限定的であるという評価をしているということでございます。それから、EPAにおきましては、動物数が少ないということ、感受性の高いエンドポイントが限られており十分でないということから、本試験の解釈は困難というふうにしております。

それから、3つ目でございますけれども、雌ラットに交配前2.5ヶ月から妊娠期間中まで二酸化塩素を飲水投与したところ、母動物当たりの着床数及び出生児数にわずかな減少が認められたというものでございまして、WHOは、NOAELを1 mg/kg体重/日としている。注)に書かせていただいておりますけれども、引用文献29)におきましては、雄の繁殖毒性等に付随する機能のエンドポイントがないので、リスク評価には特に用いないとされております。

申請者に対しまして、これらに対してどういうふうに評価するかということを確認したところ、念のため、ここに記載させていただいておりますけれども、NOAELとされた濃度よりも一段高い濃度は10倍の濃度であるために、WHOの推定したNOAELを否定するものではないというコメントが得られているということでございます。

資料 1 - 3 につきましては以上でございます。

それから、事務局の方で前回以降に追加的に調べた論文を 1 - 4 という形でまとめさせていただいております。時間の関係からざっと御覧いただきたいと思っておりますけれども、1 つ目ですが、マウスに二酸化塩素を30日間飲水投与したという実験におきまして、血液学的パラメータの変化は認められなかった。それから、亜塩素酸イオンを30日間飲水投与したというものにおきまして、100 ppm投与群で幾つかの変化が認められているのですが、10 ppm以下の投与群では認められなかったという報告でございます。

それから、2 つ目でございますけれども、ラット、マウス等を用いました二酸化塩素等の飲水投与による急性及び慢性試験における血液学的なパラメータ変化に関する総説が 2 つ目のものでございます。

次のページでございますけれども、妊娠 8 ~ 15日のラットを用いた亜塩素酸ナトリウムの飲水投与実験、それから静脈内投与、混餌試験を濃度等を変えて行っているものになっておりまして、0.1%の飲水投与群を除くすべての投与群で雌親の体重の減少等が認められている等の所見が述べられております。

4 つ目ですけれども、健康な成人男性に二酸化塩素等を摂取させたというものでございまして、特に影響は認められなかったという報告でございます。

5 つ目が、G6PD欠損の健康な成人男性 3 名に対して、亜塩素酸ナトリウムを12週間摂取させて、その後 8 週間観察したところの検討結果でございますが、重要な影響は認められていないということでございます。

6 番目が、マウスを用いて亜塩素酸ナトリウムを30日から180日間飲水投与したというもので、腎毒性について検討してみたものでございまして、腎臓の病変は認められないというものでございます。

7 番目が、マウスに亜塩素酸ナトリウムを80週間飲水投与して発がん性について調べたものでございまして、発がん性の明らかな証拠は得られなかったというものでございます。

8 番目でございますけれども、二酸化塩素、亜塩素酸ナトリウムなどを用いた腹腔内投与試験において、小核を誘発したというものでございます。

9 番目は、前回にも示させていただいておりますけれども、飲料水に亜塩素酸ナトリウムをマウスに28日間投与したというものでございまして、0.1~30 mg/Lの亜塩素酸ナトリウムのマウスに対する免疫毒性は少ないことを示唆する試験結果であったというものでございます。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。前回のこの調査会で、添加物としてADIを設定するという方針で検討するというようになっております。そのときに、WHOその他のデータをもう一度詳細に集めて提出してほしいということで、今回、今説明していただいたような資料が出たわけです。

それで、これから審議をしていただきますが、資料 1 - 3 に沿ってもう一度審議してい

ただきたいと思います。資料1 - 3に關しましてずっと説明していただきましたので、復習になるかも知れませんが、もう一度、1の「はじめに」から5の「安全性に関する検討」の1)で何か御質問がありましたらどうぞ。「はじめに」、「背景等」、「使用基準改正の概要」、「名称等」、「安全性に関する検討」の1)のところですか。

では、ないようでしたら、「安全性に関する検討」で2)の毒性に入っていきます。このところで、今、WHOの評価の参考になるようないろいろなデータが出ております。これを細かく議論していきたいと思いますが、御意見があるところからいきましょうか。

三森専門委員 6ページの「(6) 遺伝毒性」のところですが、ここに載せてあるデータはすべて亜塩素酸ナトリウムについてですね。先ほど資料1 - 4の追加関連論文の方では、資料1 - 4の3ページ目、8番のところにHayashiらのデータが載っておりますが、そこで亜塩素酸ナトリウムは小核で陽性という結果が出ています。一方、資料1 - 3ではそのデータを載せていないのですが、整合性を保つためには追加しないといけないのではないですか。

失礼いたしました。私の勘違いです。

福島座長 よろしいですか。

三森専門委員 はい。

福島座長 そうすると、WHOの水質ガイドラインにおける評価において、WHOではNOAELを2.9 mg/kg体重/日というふうにとっている。今、毒性のところを見てきますと、例えば3ページ目の一番初めのところで、WHOは、NOAELを亜塩素酸イオンとして1 mg/kg体重/日としている。ただし、ガイドライン値設定の根拠にはしていない。こういうような考え方をしていきますね。ここら辺を我々としてどういうふうにかと考えるかということですね。こういうWHOの根拠としたNOAEL 2.9 mg/kg体重/日以下の値のところについて御議論していったらいいのではないかと考えています。

まず最初に、私が申し上げました3ページ目のことについてはどうでしょうか。ガイドライン値設定の根拠としていないという、この引用文献(25)を見ていただきたいと思うのですが、山添先生、これはグルタチオンのことですね。私もさっと見ましたけれども、確かにFigureとか、そういうのは載っているのですが、どうも寄せ集めみたいなもので、Materials and Methodのきちんとした記載があまりなされていないですね。これを取るかどうかということで、WHOはこの文献は採用しないというふうに最終的に決めておりますが、その点について御議論していただきたいと思います。

山添専門委員 確かにこの文献では、用量が増えますとグルタチオンの濃度が減少する傾向のデータがテーブル2を含めて出ております。これは30日間の暴露でということですが、このデータそのもので、私はそれが特段問題になるとは・・・。どこが不適切なデザインであるということなのかというのはどうもはっきりしないというのが正直なところですか。データそのものとしてはきちんとなっているのかなと思うのですけれども。

福島座長 1つは、亜塩素酸イオンというものがいわゆる血液系統の毒性を出す。それと関連づけて、こういうグルタチオンに関する毒性データというものをどういうふうに評価したらいいかということですね。

山添専門委員 幾つかの文献を見ますと、血球の皮質のダメージを起こして、結果的に血球内のグルタチオンとか、そういうもののレベルに影響するだろう、血球系に影響するだろうということは、想像できるところだと思っております。ただ、この場合に、グルタチオンの濃度というのはいろいろな薬物を投与したときには一時的に下がります。ただし、リカバリーがあります。だから、どこまでグルタチオンの下がったものを毒性とみなすかどうかということになるかと思っております。このことが結果的には、もう1つ、血液でいえば、グルタチオンが下がって機能が下がるということと、メトヘモグロビン血症をつくることによって酸素の結合状態をつくることで後の毒性に影響するようなことがあれば、これを毒性の指標とみなすということは可能かと思っておりますけれども、一時的にグルタチオンの濃度だけが下がって、あと、投与をやめればすぐ戻るという形になる。比較的高い用量で使って用量依存が出ていますので、その点では、単に下がっただけを毒性の指標として、あまり強い評価をする必要があるかどうかということも1つ考えておかなければいけないかなと思います。

福島座長 ありがとうございます。この文献に関しまして、ほかの先生、御意見ございますか。

大野専門委員 私も、この文献を特に捨てるという理由がよくわかりません。これは反復投与しているわけですね。長期間反復投与していてグルタチオンが20%近く下がっているということなので、結構大きな影響ではないかと思っております。

福島座長 これは反復投与のデータですか。30~90日間ですね。

大野専門委員 このような変化が一過性だったら、そんなに問題ではないかもしれませんが、長い投与期間を通して、ずっとこういうレベルが維持されるということになると、グルタチオンが防御的に働いていますから、他の毒性物質に暴露されたとき、薬物相互作用が起こり、他の薬物の毒性を強める可能性がありますので、これはそんなに軽視していい問題ではないのではないかと思います。ただ、今までグルタチオンの含量の低下ということで安全性を評価したことは多分あまりないと思うので、それで採用されなかったのではないかと思います。実質的にはそういった問題もありますので、きちんと毒性的なパラメータの1つとして捉えてもよろしいのではないかと思います。

福島座長 大野先生は、このデータは今回の審議のときには採用すべきであると。

大野専門委員 特に問題ないとするデータがなければ、そのように考えます。

福島座長 そうしますと、亜塩素酸イオンとして1 mg/kg体重/日を取るということですね。

大野専門委員 はい。ほかの方から特にこの論文が採用できないという意見があっても、納得できれば採用しなくてもいいと思うのですけれども、今のところ、そういうふうには

感じていません。

福島座長 これは、事務局の方で、注)として「引用文献25)では、幾つかの実験結果が1つの文献に記載されており、その個々の実験についての詳細な記載が省略されている」と、ここのところまではWHOの文書には書いてあるのですか。

丈達課長補佐 書いてございません。

福島座長 あくまで事務局の判断ということですか。

三森専門委員 引用文献25)の1497ページを見ていただきたいのですが、「Discussion and Conclusions」というところの第3パラグラフより4行上の「Consequently」というところからの文章です。筆者たちは、ここで50 mgの亜塩素酸イオンがmild but fully compensated hemolytic anemiaを起こすかもしれないということを言っているわけですね。私も山添先生と同じように、この実験データがガイドラインに合わないということではなくて、起こることは起こるのではないかと思うのです。

しかし、用量を見ますと、50 ppmは換算すると5 mg/kg体重/日になります。その下の用量というのは10 ppmで、換算すると亜塩素酸イオンでは1 mg/kg体重/日ですね。5から1が離れていると思います。5で発現しているけれども、その下の1では発現していないので、1がNOAELだという論理はおかしいと思います。むしろ5と1の間にNOAELがあるのではないかというように解釈すべきです。この間にもし3 mg/kg体重/日とか、2.5 mg/kg体重/日の用量を振っていて、そのデータでも同じことが起こっていればいいですが、なければ、そこがNOAELなんです。ですから、実験デザインとして公比5を使用しているために起こっているものと理解した方がよいと思うのです。したがって、NOAELを1 mg/kg体重/日というようにもっていくには無理があると思います。

西川専門委員 今の三森先生の意見は要請者の方も指摘している点であって、私も、それはその方が妥当であろうかと思います。

それから、この実験のテーブル2にグルタチオンの結果が出ていますけれども、動物の数を見ますと、一番少ないのは6匹というふうに読めます。したがって、通常の毒性試験からいけば、動物数がかなり少ないというふうに判断されます。

福島座長 わかりました。

大野専門委員 今の三森先生のお話ですけれども、25番の文献の1491ページのテーブル2を見ていただきたいのですが、これでは用量が50の下が10になっていますね。それで、10倍ではなくて5分の1ですね。だから、それほど大きな差ではないですね。

三森専門委員 でも、公比5というのは必ずしもわからないわけです。

大野専門委員 もちろんそうですけれども、普通の3倍でやっているのと比べると、そんなに大きな差ではないと私は思うのです。

三森専門委員 しかし、わからないわけですよ。

大野専門委員 結局、今までの3倍の場合でも、そういった形でその下の用量をNOAELで取っていますから。

三森専門委員 実験で公比3のデータがあった場合は、そうかもしれませんが、今回の場合はないわけですから、そこはわからないわけですよ。NOAELが1だというふうに、この実験系ではそうかもしれませんが、その間に例えば2.5という用量を取っておけば、そこで異常がなければNOAELは2.5になると思います。

大野専門委員 もちろんそうです。それは、3倍の場合でもそういうふうになるわけですね。

三森専門委員 だから、1というふうに言い切っているかということについては議論があるのではないのでしょうか。

大野専門委員 それは、3倍の場合でも同じような議論になるわけですので。

福島座長 同じ議論になりますけれども、一般的に毒性のときの公比の取り方として、マキシマム3倍ぐらいですね。そうしますと、このところで公比5を取っているところに少し無理があるのではないかというような三森先生の御意見だと思います。

三森専門委員 ですから、総合的な評価をすべきだと思います。このデータにこだわる必要はないと思います。

福島座長 わかりました。三森先生が言われるのは、1 mg/kg体重/日という数値にこだわる必要はないと。この1という意味は理解しておきましょうということですね。

三森専門委員 そうです。

福島座長 大野先生、そういう御理解でよろしいですか。

大野専門委員 考え方ですけれども、10倍となると非常に大きな差で、その場合、10分の1の用量をNOAELで取るのはちょっと問題があると思いますけれども、この場合はそれほど大きな差ではないということ。ただ、差があっても、ほかのデータで、5と1との間で影響がないというデータがあれば、もちろんそちらを優先するということでは了解します。

三森専門委員 資料1 - 3の12ページの短期毒性のところには投与期間30~90日間試験というのがありますね。これが今の25番の文献ですが、そこを見ていただくと、亜塩素酸イオンのところで用量が振ってありますが、0、10、50、100、250、500 mg/Lですね。これを換算にすると、0、1、5、10、25、50 mg/kg体重/日です。これは公比が一定だと思いますか。0から1で、1の次が5で5倍になっていますね。5の次の10は2倍でしょう。10から25になったら2.5倍です。25から50で2倍ですね。公比が一定になっていません。ですから、1から5のところになぜ持っていったか正当な理由が見当たりません。通常の毒性試験であれば公比は一定の値で、公比3を取るなり、2を取るなりして実施するのが毒性試験だと思いますが、この場合は、一番下のところが空き過ぎていますね。公比が5の後に2になっている。これはおかしいと思います。

福島座長 私は、必ずしも公比をきちんと均一にする必要はないと思いますが、今、三森先生が言われたのは、低用量のところでもう少し細かい公比を取るべきではないかというふうに理解しました。低用量のところ公比が空き過ぎているという御意見だと思います。

す。

それで、今の25の文献に関しましては、一応、1 mg/kg体重/日という値が出されているという理解にとどめて、次のところにいきたいと思います。

ほかを見ますと、あと、こういう1という低い数字が出てくるのは4ページの一番上の「精子への影響について」のところですか。これは文献26ですが、これを皆さんはどういうふうに解釈されるかだと思います。

西川専門委員 これこそ公比が10ですので、それが問題だろうと思います。

福島座長 それと、この文献26の243ページを見ていただきたいのですが、テーブル5です。実験が3つ行われておりまして、実験1の方では何ら影響はない。そして、実験2の方で高用量の100、500 ppmのところには有意差が出てくる。ただし、用量相関はない。実験3のところを見ますと、今度は500 ppmは取っていません。最高が100 ppmですけども、S.D.は大きいですが、そこで有意差をもって高くなっているというデータです。この実験も匹数はみんな12匹ですね。それから、文献*28)の方においては高用量まで……。事務局、この「高用量まで」というのは幾つかわかりますか。

丈達課長補佐 資料1 - 3の13ページを御覧いただきますと、そこに表がございまして、上から2つ目が*28)の概略になっております。用量としましては、ここに書いてございませぬ一番高いところが300 mg/Lで、換算しますと、その下に書いてある20.0 mg/kg体重/日とか、28.6 mg/kg体重/日ですね。

福島座長 そういうことだそうであります。このときのNOAELをWHOは1 mg/kg体重/日としていますが、最終的にはWHOはこれを採用しておりませぬ。これをどういうふうに考えるかということであります。

林専門委員 追加ですけども、マウスを用いた精子形態異常試験というのが別にありまして、それは22番の文献ですけども、それではネガティブという結果が報告されております。それは、今の1 - 3の資料の6ページの「遺伝毒性」のところの一番最後に書かれています。今これを見ますと、用量としては100 mg/Lとなっております。

福島座長 文献22)で、40 mg/kg体重/日ですね。

今、林先生の方から追加がありましたが、高用量のところでもやはりネガティブだということでもあります。

三森専門委員 私も西川先生と同じ意見です。このデータはやはり公比が空き過ぎていますね。したがって、10では出ているわけですが、その下の1は出ていない。だからNOAELだと。むしろ総合的に評価すると、最終的にWHOは3 mg/kg体重/日を取っているわけですが、その辺のデータがないわけですか。ですから、いきなり10から1になってしまうということについては信用していいですかということになると思います。むしろそうであれば、ラットに精巣毒性があるかどうかについて、3 mg/kg体重/日でのデータを要求することになりますね。

福島座長 それからもう1つは、ほかのデータを見ると、やはり影響がないというデ

ータが出ているというのがもう1つ大きな参考になると思います。このデータは、ほかの精子影響のところの濃度とか、motilityにも影響は何もなしですね。精子の異常だけが出ているということのようですね。これは本当にそうなのか。

三森専門委員 それは大丈夫だと思いますけれども。

丈達課長補佐 御欠席の江馬先生からこの論文について御意見をいただいております、NOAELはこの文献では10 mg/kg体重/日でいいのではないかという御意見をいただいております。

福島座長 この文献というのは26の文献ですね。

丈達課長補佐 はい。

三森専門委員 理由は何ですか。

丈達課長補佐 理由は特にコメントに記載がなかったです。

福島座長 この例に関してはこれまでにして、ほかのところでは何か疑問点がございませぬか。

そうしますと、今、NOAELの取り方として2つ意見が出ていると思います。1つは、WHOが取ったNOAEL 2.9 mg/kg体重/日の下のところの値、1 mg/kg体重/日というディスカッションですが、それを1~5 mgの間にあるというふうに大きく捉えるべきであって、1 mgには拘泥する必要はないという意見。それから、むしろ1 mgというのはやはり重視すべきではないかというような御意見だと思います。その点についてご議論いただきたいと思います。WHOは、結論的には2.9 mg/kg体重/日という値の方を取っているということでありませぬ。先ほどの議論の繰り返しになりますけれども、どうでしょうか。

大野専門委員 今、26番の文献に関しては、公比が大き過ぎるということで、その文献から1 mg/kg体重/日を取るというのは不適切だと私も思います。

福島座長 ただし、前の方についてはやはり・・・。

大野専門委員 そうですね。微妙なところですが。

吉池専門委員 25の文献で、1と5の間はデータがないので何とも判断しがたいのですが、ここでConclusionのところの、溶血に対して感受性の高い個人では一層の注意が必要というようなことをこの著者らはかなり強調しているのですが、例えばG6PD欠損のようなハイリスク者に対する配慮は今後の議論で考えなくてよいのか、いかがでしょうか。先ほど山添委員の方から、この辺のエンドポイントとして何を意味するかというようなお話もありましたけれども、こういうハイリスクグループに対しては十分な配慮をしなければいけないというデータがあれば、それはそれで考えなければいけないと思うのですが。

福島座長 済みません。私、聞き漏らしてしましまして、もう一度お願いできますか。

吉池専門委員 25の文献で、論文の抄録の最後のところに1行書いてあるのですが、特にhemolytic anemiaに感受性の高い個人に対して特段の注意を払うべきであるというのがこの論文の結論で、これは本文の最後のところにもConclusionで書いてあるわけです。これは著者の1つの意見にすぎないとは思いますが、どう考えればよろしいのかというこ

とがちょっと気になっております。

林専門委員 今の実験のデザインの問題は今後にも影響すると思うので、真剣に考えておいた方がいいというふうに思います。私も、大野先生がおっしゃったように、こういうふうに完全にこの実験のデザインを否定し得ない限り、やはり今の場合でも、出ている1つ下の用量をNOAELと見るというのが一般的にこれまでもされていることだと思えます。だから、山添先生が最初におっしゃったように、その影響が本当に生物学的に相関があるのかないのか、その辺の議論。それから、ほかの試験で今の2.9 mg/kg体重/日が出てきているような、そちらの方が生物学的相関性が高い。それで、評価にふさわしいというような、そういうケース・バイ・ケースで見ていかざるを得ないのではないかとというふうに思います。そうしないと、公比で今の10倍では広過ぎるけれども、5倍ではどうか。では、3倍ではどう、4倍ではどうと、その辺の線引きが非常に難しくなってくると思うので、何かその辺のところは考え方を決めておいた方がいいのではないかと思います。

福島座長 要するに、亜塩素酸イオンの毒性として、先ほど山添先生が指摘されました赤血球の膜に作用して、それに対するレスポンスとしていろいろな毒性が出てくる。そこから辺の毒性を今回はどれだけ重視するかということだと思っております。そういう目で、むしろほかのデータのところで、貧血とか赤血球系に関するデータで、そういう値を取ったとしても、もっと高い値が出てくるのがあるのかどうかという目でも見たいと思っております。今は低い値の方ばかり見えていますけれども。

山添専門委員 先ほどG6PDの欠損の方で、多分これは黒人の鎌状赤血球の方だと思っておりますけれども、今回用意してくださった資料1 - 4の5番が、ヒトにおけるボランティアで、亜塩素酸ナトリウム5 ppmを12週間での影響を調べているデータがあって、結果的には臨床上の影響はないというふうに出ているわけですね。そういう意味では、ヒトの濃度をきちんと計算し直さなければいけないですけれども、ヒトで一応のデータは取られているかと思うのですが。

三森専門委員 5 ppmというのは摂取量でいくとどれぐらいですか。

大野専門委員 摂取量でいくと、計算したところ、大体41 µg/kg体重/日ですね。そういう感受性の高い方でもその用量では出ないということで、ディスカッションの上では非常に重要なデータになると思います。ほかのデータと合わせて、例えばNOAELを3 mg/kg体重/日としても、100分の1で30 µgですね。それより高い用量でヒトで出ていない。それも、感受性の高いヒトでも出ていない。だから安全かもしれない。無理に1 mg/kg体重/日を取らなくてもいいだろうと。

吉池専門委員 そうすると、この論文は資料1 - 3には引用されて整理されていないのですね。これは健康ボランティアのデータについてですから、重要な根拠になると思うので、1 - 3のところ引用する必要があると思います。

福島座長 事務局、「ヒトへの影響」のところ追加していただけますか。

丈達課長補佐 了解しました。

福島座長 そうしますと、今のお話を総合すると、ADIの設定として、先ほど1 mgというような御意見もありましたが、ヒトへのボランティアのデータを含めると、実質的にNOAELはWHOの2.9 mg/kg体重/日にしてもいいのではないかなというようなことになると思いますが、その点についてはどうでしょうか。御意見ございますか。

大野専門委員 先ほどの16番の文献はLOAELを2 mg/kg体重/日としていますね。その議論は、WHOのをそのまま受け入れるということですか。

福島座長 文献は何番でしたか。

大野専門委員 16番です。北海道水産物加工連合協同組合というところでまとめた資料に載っていたのですけれども、鼻腔に対する作用でみるとLOAELは2 mg/kg体重/日ということになってはいますが、他の同様の実験では認められていないことから、私としては、これは飲水中に入れているので、飲んでいるときに直接そのものが鼻の中に入ったりして刺激してこういう作用を起こしているのではないかと推定しています。だから、今回のADI設定のためには考慮しなくてもいいのではないかと思います。

丈達課長補佐 今のコメントにつきましては、二酸化塩素の「その他」のところに書いてございますので、まだ御議論がそこまでいっていないのかなというふうに思われますけれども。

福島座長 8ページの「その他」のところですね。今回、我々が議題としておりますのは、亜塩素酸ナトリウムに係るということで、「その他」の方の二酸化塩素についてはまだ議論しておりません。

大野専門委員 わかりました。

福島座長 よろしいですか。

三森専門委員 そうすると、資料1 - 3の3ページの上のところにある「WHOは」云々というパラグラフのところはどうされるのですか。

福島座長 ここは書き直す必要があると思います。

三森専門委員 そうですね。あくまでもデータから得られたことを述べるということでは止めておいて、後ろの方に総合的な評価を付けたらどうでしょうか。そのところで当調査会としてはこう考えるというような文面を入れた方がよいかと思います。

福島座長 ありがとうございます。先ほど来、議論がありました2点のことについてはどこに入れますか。5ページの「(5) 発がん性試験」の前のところに入れましょうか。そこまでの議論ですね。林先生も遺伝毒性のところでも云々と言われましたが、そこでよろしいですね。

林専門委員 はい。

福島座長 それでは、この調査会でのキーワードは何でしたか。用量の問題ですか。しかし、それについては今、大野先生が言われて、ヒトでの毒性のデータに重きを置くということで、1 mg/kg体重/日の方は参考にしたということにしたいと思います。

そうしますと、あともう1つの御提案は二酸化塩素の扱いですね。7ページの「8

その他」からずっとありますが、これをどうするかというのを御議論いただきたいと思えます。「その他」のところで、二酸化塩素のデータが8ページのところに一部載っておりますが、これを我々はどういうふうに評価したらいいかということですね。私も事前に読みまして、二酸化塩素に関するデータをこれだけにとどめて載せるのは、むしろ今回は、あくまでテーマとしているのは亜塩素酸ナトリウムということで、そこに二酸化塩素のデータを一部だけ載せるのはどうも不釣り合いかなと。不釣り合いという言い方はおかしいですが、これだけなのだろうかということですね。そういう意味からすると、むしろこれは削除したらどうかと思うのですが、そうではない、こういう低いデータで値が出ているのだから載せておくべきだということなのか。そのあたりを御議論していただきたいと思えます。

三森専門委員 二酸化塩素は、亜塩素酸ナトリウムイオンが分解したものです。それについての毒性評価も本来はせざるを得ないと思うのですが、これだけのデータから安全性の評価はできないですね。遺伝毒性はどうなのかと、そのところもわからないような状態で評価はできません。こういうデータがあるということですから、一応記載はしておいてもいいのではないかなと思うのですが、「当専門調査会としては、これだけのデータからは最終的な評価はできない」とか、そういう文章を入れるなりして、この調査会ではやはり亜塩素酸イオンという形でADI設定をしたという形でよろしいのではないかなと思えます。削除してしまうと意図的にと解釈されるかもしれません。データがあるのであれば載せておいた方がよいのかなと思えます。

福島座長 私は、むしろ8ページの上の6行目ぐらいの「これまで得られている情報から、亜塩素酸の毒性は二酸化塩素と同程度であると考えられるとしている。」という、WHOの記載をそのまま淡々と述べておくぐらいにしておいた方がいいのではないかな。三森先生は、載せて、しかも、ここにコメントを付けておいたらどうかということですがけれども、私は、二酸化塩素としては、いろいろなデータから、なぜここだけをあえて載せるのかなと。そうすると、これに対する本当にこうなのかというディスカッションが必要になってくるという気がするのです。

三森専門委員 そうしたら、不十分なデータだということを書いたらどうですか。この3つの毒性試験のデータしかないわけですので、幾つかあるけれども、安全性評価をするには不十分であるというような文言をつけるなり、今のEPAのところでは、「亜塩素酸の毒性は二酸化塩素と同程度であると考えられている」というところに結びつけてもよいと思うのですが。

福島座長 ほかに御意見ございますか。載せておきますか。西川先生、どうですか。

西川専門委員 あえてこれを削除するというのもちょっと問題ありかなと思えますので、載せて、何か注釈のようなものをつけた方がいいのではないかなと思えます。

福島座長 わかりました。三森先生と同じような御意見ですね。では、そういうことでよろしいですか。

大野専門委員 私も西川先生と同じ意見ですけれども、結局、二酸化塩素に関する安全性データは今回提出されているわけですね。そのうちで、今回評価するものについて、その評価に影響を与えるような毒性データはここに挙げられているものですよ。もしかしたら影響を与えるかもしれない。それを挙げて、それについて特に今回の亜塩素酸ナトリウムの毒性のADI設定に影響を与えるものでないというようなニュアンスの文章を入れておけばいいと思うのです。

福島座長 そうしましたら、8ページのところの「なお、WHO・・・試験は以下のとおりです。これらのデータは、亜塩素酸ナトリウムのADI設定に影響を与えるものではないと調査会は結論した」という内容の文章を入れるということによろしいですか。

それで、先ほど大野先生がここのところで御質問を1つされましたね。

大野専門委員 今の8ページの1行あけた「ラット（雌雄各群10匹）に」から始まるころの文章の次のパラグラフですが、「WHOは、著者の判断として、最低毒性量（LOAEL）を・・・」という文章がちょっと気に入らないということです。

福島座長 「米国EPAは、同様の影響は他の試験では報告されていないとしている。」、そのところですか。これは、WHOの判断はどこですか。WHOとしては判断していないのですか。

大野専門委員 そうなんです。著者の判断で、自分たちは関係ないと突き放したような文章なので、ここは先ほど私が申し上げたようなことを踏まえて、ちょっと注釈していただければと思います。

福島座長 大野先生、どういうふうにしたらよろしいですか。

大野専門委員 すぐには出てこないの、後で文章で送らせていただければありがたいと思います。

福島座長 そういうことによろしいですか。

ほかに。今井田先生も、ここのところで先ほど御意見がありましたね。

今井田専門委員 言いたかったことは、17番の文献の件で、まず3ページ目のところの「(3) 長期毒性試験」という記載がありまして、これは17番の文献から引用しているものですが、まず、17番の文献がないのです。だから、そのデータはどのようなものか確認できないわけですが、今聞きましたら、これは事務局で入手ができないということですね。

丈達課長補佐 はい。

今井田専門委員 17番の文献を引用しているのは、ここと、それから発がん性試験のところ、5ページの一番下の行になるのですけれども、これも17番の文献を引用して、発がん性はないと結論しています。

それから、さっき少し言いかけてましたけれども、8ページの二酸化塩素のところですが、下から2つ目のパラグラフのところ、この文献のことにしてWHOの1947年という古いデータであるとか、動物数が少ない等で解釈は困難であるという意見を出してい

ます。まず、3ページの長期毒性試験の方に戻りますが、ここで「8 mg/L (0.7 mg/kg体重/日相当) 投与群以下では影響はみられなかった」という言葉がありますね。ただ、その下のところで、それ以上の投与群では腎における病変が認められたと。けれども、この腎における病変というのは、著者らは塩による非特異的な影響であると解釈しているというコメントがついているのです。ですから、これは被験物質による直接的な影響ととらなないと読めるのですけれども、まず第1に、文献番号17の文献は、1947年で古い論文です。しかしながら、この文献を採用するとしまして、こういうデータはあるけれども、これは著者らが言っているように、塩による影響で非特異的な病変だからいいですよと判断する。この点に関しましても、ここの調査会としてそのように解釈して、このデータは取らないということをコメントとして残した方がいいのかなという気がいたしました。

福島座長 それは、1 - 3の資料に入れるという意味ですか。

今井田専門委員 どうでしょうか。

福島座長 今の今井田先生の意見が議事録にきちんと反映されていればよろしいですか。

今井田専門委員 それで十分だと思います。

福島座長 わかりました。

今井田専門委員 それともう1点、確認ですが、17の文献のところを見ますと、引用文献が載っている9ページですが、17のところではパブリッシュデータが1949年になっていますけれども、8ページのところでは、WHOの判断は1947年に行われた試験ということで「1947 study has serious limitations」としているのですが、これは年を確認していただいた方がいいかと思います。

福島座長 では、それは事務局、お願いいたします。

丈達課長補佐 はい、確認します。

福島座長 49年なのか、47年なのか、どちらかということですね。

今井田専門委員 はい。

福島座長 わかりました。ありがとうございます。よろしいでしょうか。

ほかに何か御意見ございますか。

吉池専門委員 7ページ目の7番「摂取量の推計」のところ、意見ではございませんが、コメントを述べます。

通常、こういう暴露試算をするときに国民栄養調査等の摂取量データを使うのですが、これは趣を異にした推定を行っています。といいますのは、さくらんぼ、ぶどう、ももという個別的なものが対象となっており、11月の摂取量調査では季節変動のために、データとして解釈しがたいというようなことがあり、かなりラフではありますが、果実、野菜という大括りのデータを食糧需給の方から持ってきています。これは非常に過大な推計となりますが、この目的にはまあかなっているのかなと思います。

福島座長 わかりました。ありがとうございます。

井上専門委員 亜塩素酸ナトリウムの影響評価について、ここの調査会でやったという

最後の結論がないですね。これはこれから付けるのですか。これは途中経過ですか。

福島座長 今、御議論いただきまして、それでNOAELが2.9 mg/kg体重/日という、結論的に我々が評価するのはその数値を出すことですね。

井上専門委員 だから、そういう記述がここには一切ないですよ。ずっと読んでいくと、WHOはこうでした、EPAはこうでしたとの記載しかない。

福島座長 今日の御議論をもとに、別途評価結果を付けるわけです。

井上専門委員 それならわかりました。了解です。

それから、6ページで、ヒトの場合、最終的に0.034 mg/kg体重/日というのが一番低いNOAELの値という結論になるのですか。

福島座長 今、全体で議論していただいている結論としては、NOAELは2.9 mg/kg体重/日というのを前提にしております。

三森専門委員 JECFAでは、動物実験データとヒトのボランティアのデータがあった場合には両方を考慮しますが、最終的にヒトのデータから取るということもあります。ですから、このNOAELがそのままADIという形になる可能性もあるわけですが、ここは動物データでも、先ほど座長がおっしゃったように、2.9 mg/kg体重/日に安全係数の100分の1を掛けると29 µg/kg体重/日で、大体同じところなんですよ。

井上専門委員 了解しました。動物のデータから100倍の安全率を設けて、それをNOAELとするということですね。

三森専門委員 ヒトの場合にはそのまま安全係数をかけないケースもありますが。ですから、それを比べた上で、当調査会としてはどちらを取るのかということ議論されればよいのではないのでしょうか。

福島座長 ありがとうございます。ほかにはよろしいですか。

そうしますと、今、三森先生から指摘がありましたように、動物のデータとしてNOAELは2.9 mg/kg体重/日となります。ADIとしては、安全係数100をとりまして、0.029 mg/kg体重/日となります。今、井上先生が指摘されましたヒトのデータの方を見ますと、12週間の摂取の試験でNOAELが36 µg/kg体重/日というふうになっております。そういう意味からすると、この動物のデータのNOAELをとってADIを0.029 mg/kg体重/日というふうにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

西川専門委員 0.029というよりも、丸めて0.030がいいのではないかと思うのですが。

福島座長 2つの考え方がありますね。

三森専門委員 食品安全委員会の取り決めで丸めるというふうにすれば、それでよろしいのではないのでしょうか。

福島座長 今まではそのまま取っていますね。

三森専門委員 農薬とか、ほかはどうですか。

福島座長 農薬もそのままです。

三森専門委員 では、0.029ですね。

福島座長 よろしいですか。

西川専門委員 結構です。

福島座長 それでは、先ほど決定していただきましたように、ADIを0.029 mg/kg体重/日ということにいたします。それで、まずこの結果を食品安全委員会に報告いたします。

丈達課長補佐 確認させていただいてよろしいでしょうか。

今御議論いただきました2.9 mg/kg体重/日ということでございますけれども、資料1-3の4ページから5ページ目にかけての論文*28)というところを今、御評価していただいたわけですが、5ページ目の上から10行目のところから書かせていただいているのですが、2.9 mg/kg体重/日というふうにとった根拠のところでございます、「WHO及び米国EPAは」というところで根拠を書かせていただいておりますけれども、基本的にこれでいいということによろしいでしょうか。

福島座長 これでいいと思います。よろしいですか。

そうしますと、この報告書の原案は私、座長に御一任いただきたいと思います。それから、報告書に盛り込むべき内容のことがございましたら、先生方から事務局の方に直接御連絡をお願いいたします。

今後の進め方について、事務局から説明をお願いできますか。

丈達課長補佐 今後ですけれども、幾つか先生方からこの評価書をまとめるに当たって御意見をいただくということでございますので、その御意見をいただきまして事務局の方で整理いたします。その整理が終わりましたところで、先生方に再度御確認をいただきたいと思っております。それで、最終的に御確認いただいた評価書の報告書につきましては、委員会に報告しまして、その後、広くホームページ等で御意見等を募集する予定にしております。そこでいただいた意見等につきましては、座長はじめ先生方と再度ご相談させていただきたいというふうに考えております。

福島座長 ありがとうございます。よろしいですね。

それでは、次の議題2に入らせていただきます。「香料 イソ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。事務局から説明をお願いいたします。

丈達課長補佐 それでは、イソプロパノールについて御説明させていただきます。

これまでの検討の中で、繁殖試験の結果につきましてNOAELを100 mg/kg体重/日とするということを前回御判断いただいております。それから、前回、もう1つ大きな議論でございましたのは、香料の評価におきまして、生体成分に代謝されるものであって、それが生理的な範囲を超えないものについて何か一律な基準を決めることができないかということについて御議論をいただきまして、そのときの結論といたしましては、現段階では一律の指針を設けず、個々の物質についてケース・バイ・ケースで評価を行い、中長期的には、判断事例が集積されたときに指針を設けることも含めて、そのときには再度検討しようということでございます。

それと、前回の宿題事項としましては、1点目がJECFAにおける評価において、そのレ

ベルが生理的範囲を超えないと予測されるというコメントがございまして、これについて根拠があるのかどうかということと、生理的範囲を超えていないというところがどういうふうに考えられるのかということ整理するという御指示をいただきました。それから、日欧米の添加物摂取量の比較データについて提出することという御指示をいただいたところでございます。

それでは、資料2-1を御覧いただきたいと思います。

前回、このイソプロパノールの表にございますJECFAと記載してある部分について御報告をしたところでございまして、再度新たな情報がないかどうか調べまして、それぞれの下の段にございます追加資料のデータを今回、記載を追加させていただいてございます。

米国におきましては、前回の1987年のデータよりも新しい1995年のデータがございましたので、こちらの方は生産量が約80,000 kgというふうになっているデータがございましたので、最新情報として付けさせていただいてございます。それから、欧州のデータにつきましては、前回と同じ1995年のデータで、前回のデータが今回追加資料として書いてございますデータを丸めたものということでございましたので、端数まで正確なデータを今回追加資料として出させていただいております。人口がそれぞれのところで少し違う部分もございますので、最新のものとして情報を取りまして、ヒト当たりの推定摂取量というものを再計算したというようなことになっております。

その下のところの使用実態ですけれども、欧米では焼き菓子、ソフトキャンディー等々の調合香料として使用されておまして、ものによっては1,250 ppm前後というようなものもあるという情報がございます。

それから、参考資料1というものを付けさせていただいておりますが、これも前回、御議論いただきまして提出することになったものでございまして、これは第8回の専門調査会でもお示しした資料でございますけれども、香料78種類の摂取量を日欧米で比較したものでございます。2枚目に細かいデータが付いておりますけれども、この2枚目を要約したら1枚目のものになるというものでございまして、1番の総推定摂取量につきましては、日本と欧州はほぼ同等ぐらいで、米国が日本の約2倍の摂取量であろうというものでございます。それから、その中身をもう少し詳しく見てみると、摂取量の比較というところで、欧米に比べ日本の方が少ないというものが全体の約42%ぐらい、欧米に比べて日本の方が摂取量が多いというのが全体の約26%というデータがございまして、前回にも御説明させていただきましたが、摂取量の推定におきまして、欧米と日本で使用される量はほぼ変わらないだろうという推定のもとに、欧米の消費量を持ってきて使っているということでございます。

資料2-2を御覧いただきたいと思います。

これは、体内動態に関する情報を調べましてまとめさせていただいたものでございます。これを簡単に御説明させていただきますけれども、全部で7つほどございまして、まず1つ目が2-プロパノールの吸入によるヒトの体内動態における性差について、9名の女性、

8名の男性の暴露データに基づく研究の論文でございます。結果としまして、2-プロパノールの吸入後、体内動態における幾つかの性差が示されまして、これらが男女の体重や体脂肪量といった解剖学的な違いと一致するものであったという論文でございます。

2つ目が、イソプロパノールを含めまして、揮発性物質を169名の急性アルコール患者の血中から検出したというものでございまして、アルコール中毒患者の血中には一般的にこういうものが存在しているという論文でございます。

1ページおめくりいただきまして3つ目ですけれども、これは代謝でグルクロン酸抱合体が尿中に排泄されてくるというふうな情報でございます。

4つ目が、2名のイソプロパノールの急性中毒患者において血中半減期が155分、187分であったというものの、5つ目は、血中半減期が平均4.2時間という情報が出ております。

6つ目が、3名の健常人における0.6 mL/kgの70%イソプロパノール摂取後の血漿中のイソプロパノール及びアセトン濃度を分析をしているというものでございまして、薬物動態学的なパラメータを比較した結果、統計学的には類似しているというような情報、それから、体内の分布容積が0.448~0.472 L/kgという数値が述べられております。

それから7番目、抜粋となっておりますけれども、体内の分布から未変化体及びアセトンとして、主に肺から排泄される、また、唾液や胃液においても排泄されているというふうな情報が出ております。また、半減期について2.5~6.4時間となっております。

その次のページを御覧いただきますと、これらの7つの論文で体内動態に関するデータがそれぞれに出ていたわけですけれども、まず(1)として、それぞれの論文から求められている血中濃度でありますとか、分布容積でありますとか、半減期の情報等々をピックアップさせていただきました。

それで、前回の御議論で、代謝がどういうふうになるかというところで、かなり粗い計算として事務局で試算をさせていただいたものが(2)のところになります。この上のデータを用いまして、体重50 kgのヒトの場合に、追加論文1にございます報告に基づいて、仮に分布容積を22.5 Lとして計算をしまして、我が国における認可後の推定摂取量を、先ほど御説明させていただきましたデータの最新版の方で、米国レベル11 mg/ヒト/日というものをいまして、香料として1日当たりの摂取量を、イソプロパノールを一度に摂取する、一気に血中に入れてしまうというような大胆な前提を置きまして計算いたしますと、大体0.49 mg/Lということになります。当然これは100%吸収され、体内で代謝されずに分布した場合という想定をしているということでございまして、血中半減期については、追加論文2の報告に基づいて仮に4.8時間というふうにしますと、摂取後、大体9.8時間後には通常の血中濃度1.95 μM に達すると考えられるという資料をまとめさせていただいております。

それから、資料2 - 3を御覧いただきたいと思っております。これは大部分、前回までに御議論していただいたものでございますので、変更点のところについて御説明をさせていただきたいと思っております。

3 ページ目を御覧いただきたいと思いますが、6 番「安全マージンの算出」というところでございます。先ほど推定摂取量を新しいものにさせていただいておりますので、約11 mgという新しい数字にさせていただいております。それによりまして、安全マージンのところが457という新しい数字になっているというところでございます。

それから、その下の9番のところの2行目、「繁殖試験に基づく安全マージンは457であり」云々と書いていますけれども、前回は「適切な安全マージン」という記載を入れさせていただいておりますけれども、今回、適切な安全マージンをどういうふうに考えるかというところは御議論いただきたいと考えておりますので、その辺は抜かさせていただいております。

最後の10番の「その他」のところが、先ほどの資料2-2を受けてまとめさせていただいているものでございまして、事前に何人かの先生にお目通しいただいて、御意見をいただきながら新しくつくった文章が10番の「その他」というところになっております。これは先ほど粗々説明したものですけれども、読ませていただきますと、「イソプロパノールの通常の生体内における血中濃度及び体内動態に関するパラメータは、個人差もあいまって、大きなばらつきがあると考えられるが、正常人において1.95 μM 以下の濃度で検出されたという報告がある。一方、我が国におけるイソプロパノールの一日当たりの想定される推定摂取量を一度に摂取したと仮定し、かつ摂取したイソプロパノールが100%吸収され、また、代謝されずに体内に分布したとすると、血中濃度は8.1 μM に達すると算出される。

入手資料から得られたイソプロパノールの血中半減期のデータにはばらつきがあるものの、経口摂取の場合の平均的なレベルと考えられる4.8時間を試算に用いると、摂取後9.8時間後にはイソプロパノールの血中濃度は正常人の血中濃度レベル以下にまで低下すると考えられる。

香料として使用される量（濃度）程度のイソプロパノールを含む食品を日常の食生活において摂取する状況は、この仮定とは大きく異なり、また経口摂取の場合、初回通過効果により肝臓において代謝を受けることから、体内でイソプロパノール濃度が異常に上昇することは考えられない。」という文章を追加させていただいております。

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、ただいまの説明のあったところだけについて審議をお願いしたいと思います。

まず、欧米での使用状況、追加データを出していただきましたが、これはよろしいですか。

井上専門委員 生産量が約80,000 kgですね。これから推定摂取量を計算したら10,968と書いてありますが、これは計算が間違っていないですか。15,000近くにならないかなと思うのですが。

丈達課長補佐 その下に書かせていただいておりますけれども、PCTT法による算出法

というものをういておりました、香料の60%のみが調査され、人口の10%のみが摂取しているとして算出して求めた数字でございますので。

井上専門委員 生産量が仮に1.6倍になると、人口が若干増えても、 0.6×365 とか、その辺は変わらないわけだから、1980年代の約1.5~1.6倍になりませんか。それはきちんとしないと、後の安全マージンにも係ってきて、私の今のざっとした計算では安全マージンは300近くに落ちるのです。これは単純な計算なので、どこかでちょっとしたエラーではないかと思うのですが、御確認いただけたらと思います。

福島座長 今、ちょっと計算してもらえますか。

井上専門委員 先に別の議論を進めてください。

福島座長 井上先生から1995年の推定摂取量の間違いではないかという御指摘で、これは今、計算してもらっています。

丈達課長補佐 別の御議論をしていただきまして、その間に再度計算させていただきま

す。

福島座長 ほかにございますか。

それから、摂取後の推定血中濃度についても計算してもらいました。そのあたりもどうでしょうか。資料2-3の方では10の「その他」に入るわけですがけれども、それから、資料2-2の方では3ページ目に血中濃度の試算案として書いてもらっております。非常に極端な条件で計算して、このようになりますということですね。よろしいですか。

それからもう一つ、3番目は6番の「安全マージンの算出」のところ、457、これは今の推定のところに係わってきますから違ってくる可能性は十分ありますけれども、そのところに入りたいと思いますが、計算が出ていないと入れないですね。この想定される推定摂取量抜きのところの議論で、ほかに何かありませんか。

山添専門委員 「その他」のところの計算ですがけれども。

福島座長 間違いですか。

山添専門委員 間違いではなくて、これで結構です。多少追加として、文章はこのままで全く結構ですがけれども、実際の香料として体の中に経口で摂取した場合には、ほとんど消化管で硫酸抱合などでイソプロパノールは処理をされますので、これは非常に過大な値として見積もっている。一度に吸収をし、しかも肝臓だけで代謝をする。消化管での代謝も考慮していない。ですから、非常に極端な例であってもこういうことになるということ、そういう場合には、明らかにイソプロパノールを摂取すると、その半減期からみると、正常のラインに戻るまでに時間がかかる。ここでは約10時間かかると。かなり高いように見えますけれども、実際のシチュエーションとはかなりかけ離れた数値だということ。

福島座長 ありがとうございます。ほかによろしいですか。

そうしますと、先ほど事務局の方から説明がありました、繁殖試験から得られたときの適切な安全マージン、前は100というふうにとっていたのですが、一般的に適切な安全マージンを100と考えていいかどうかということ。そのところについて御議論いただき

いと思います。

というのは、「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」では、我が国の方法で基本的に90日の反復投与試験のNOAELについては1000、生涯にわたる反復投与試験のNOAELについては100を目安とするということになっていて、繁殖試験云々という言葉は出てこないですね。それを、生涯にわたる反復投与試験の範疇に入れて、適切な安全マージンを100と考えていていいのかどうかということです。三森先生、西川先生、このあたりについて何か御意見ございませんか。

西川専門委員 江馬先生がいないので、最終的には江馬先生の御判断をいただくというのがより正確かと思うのですが、これもやはり試験の種類によって一律には決められないのではないかとこのように思います。

福島座長 そうしますと、今回の場合、安全マージンはどういうふうに……。大野先生、何かございますか。

大野専門委員 生殖毒性関係で、強い生殖毒性とか、そういったものが出たときには、100に+ のセーフティファクターを掛けて評価するというのが一般的だと思うのです。この場合はちょっと複雑で、F2まででも500 mg/kg体重/日が最低毒性発現用量だということなので、その下をNOAELとして、セーフティファクターは100でもいいのかなと思ったのです。ところが、このときに出てくる毒性が生存率の低下という形で、結構シビアな毒性が出ているわけですね。そういう意味では、普通のセーフティファクターが100のままでもいいかとなると、ちょっと考えて、今までのこういう場合の対応の仕方を、JECFAとか、そういうところからも情報を集めて決めた方がよろしいのではないかと思います。

福島座長 要するに、毒性の種類をもう一度きちんと精査してということでしょうか。

大野専門委員 そうですね。

福島座長 それによって適正な係数を100にするのか、それに+ して300 にするか、1000にするかというふうに決めていいのではないかとこのことですね。これに対して、江馬先生のコメントはきていますか。

丈達課長補佐 これに対しては、きておりません。

福島座長 一般論として、この繁殖試験はどうなんですか。三森先生、適正マージンで係数を100ととるケースが多いのか、300というのが多いのか。

三森専門委員 ADI設定のときの安全係数は100でいいんです。ですから、それと同じ考えでいくと、今、457ぐらいです。

福島座長 一般の場合、安全マージンの係数は100と考えて、それとの比較になりますので。

三森専門委員 慢性毒性の2年間とか、発がん性試験を100とした場合と、2世代の生殖毒性試験で同じレベルかというのと、やはり暴露が違うんですね。ですから、同じにはもっていけないのではないかとこのように思います。と、いって、幾つがよいのかというのは。

大野専門委員 これがF1で500だったら、私は100では危ないかなと思ったのですが、F2

でも500ですね。だから、100でもいいのではないかという議論はできると思うのです。ただ、生存率の低下というところもどれだけ重くみるかというのがどうもわからなかったのです。

井上専門委員 ADIが100というのも、どこから出てきたか、根拠はあまりないわけですよ。

三森専門委員 それは昔からの取り決めですね。

井上専門委員 100ぐらいだったらいいだろうぐらいの感覚ですよ。

三森専門委員 個人差と種差で、10分の1と10分の1を乗ずる。これは昔からのWHOの考えでできていますので、その正当性を科学でということになったら、これは誰もわかりませんよ。そのディスカッションになったらエンドレスだと思います。

井上専門委員 言いたかったことは、100は別に金科玉条ではないだろうということです。科学技術が進歩すれば、それに見合った安全マージンといいますか、そういった値の求め方を打ち出していてもいいのではないかということと言いたかったのです。

福島座長 井上先生の言われることは、皆さんが思っていることだと思うのです。今のところ、みんな10×10で100というふうに機械的にとっているというのが現実の姿ですね。適切な安全マージンというのは、大野先生は生存率が少し気になるということですが、この場合の繁殖毒性というのはそれほど強いものでないというふうに解釈してはいけませんか。

大野専門委員 これは江馬先生にきっちりその判断をしていただいた方が。私はこういうデータをあまり見ていませんので。

丈達課長補佐 済みません。再計算をしたのですけれども、細かい部分まではもう一度検算が必要かとは思いますが、先ほどの約11mgというふうになっていたところが約14 mgになりまして、それを用いて安全マージンを457としていたのが341ぐらいになるということでございます。失礼いたしました。

福島座長 井上先生が言われるように、ここは追加資料の方の推定摂取量が14,000ぐらいですか。

丈達課長補佐 はい。

福島座長 それからしますと、安全マージンは341ということですね。

丈達課長補佐 はい。

福島座長 この数字はまた変わるかもわかりませんが、大体そのあたりだということです。そうしますと、6のところの安全マージン457を341に直していただきまして、9のところも繁殖試験に基づく安全マージンは341ということにいたします。これは十分確保されているというふうに見るかどうかということになってくるわけですが、繁殖試験に基づく安全マージンがこれというのは、江馬先生に御出席願わないといけませんね。

大野専門委員 そうですね。

福島座長 わかりました。それでは、大野先生からコメントがありましたように、繁殖

試験の毒性を江馬先生にもう一度きちんと精査してもらいます。それで、適正の値との比較をしてみたいと思います。それが1つの追加になります。もちろん、もう一度、推定摂取量もきちんとしていただくということになります。

林専門委員 10番の「その他」のところですけども、先ほど山添先生がいろいろ説明されたような、非常に過剰見積りしているという、その説明をもう少し書き加えておくということは必要ないのでしょうか。4ページの上のところにもそのようなことが多少は書いてありますが、先ほど説明されたようなことをもう少し詳しく書いておいた方がいいのではないかというふうに思います。

福島座長 山添先生、そのあたりはどうですか。

山添専門委員 4ページの2行目のところで、「また経口摂取の場合、初回通過効果により肝臓において代謝を受けることから、体内のイソプロパノールは異常に上昇すると考えられない。」という、このニュアンスで大体わかるかなというつもりではあったのですが、もう少し過大な見積りだということをごどこかに入れるべきであれば、ちょっと文章を考えなければいけないかなとは思いますが、たぶん、大体わかるのではないかと思いますけれども。

福島座長 むしろ林先生が言われたのは、「その他」のファーストパラグラフのところに何か入れるということですか。

林専門委員 そうですね。

福島座長 一遍、事務局に返して、整理していただきます。もう少しクリアになるかどうかですね。

そうしますと、これに関しましてはペンディングという形にして、もう一度きちんとした形で再審議をお願いしたいと思います。それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

山添専門委員 7の箇所の「構造クラスに基づく評価」の2行目のところに「及び/もしくは」と入っているのですが、これは「及び」でいいと思うのです。それで、グルクロン酸抱合だけではないので、「等により」という文章にしていればそれでいいと思います。

福島座長 「及びグルクロン酸抱合等により」ということですね。

山添専門委員 はい。

福島座長 それでは、このイソプロパノールに関しましては再審議といたします。事務局から今後の進め方について説明をお願いできますか。

丈達課長補佐 本日御指摘いただきましたことを修正しますこと、並びに、江馬先生の方から安全マージンに用いる係数について、次回の会議までに考え方をまとめいただき、会議の場で御報告していただけるよう手配をしたいと思っております。その上で、再度、皆様方に御審議いただきたいと思っております。

福島座長 わかりました。もう1つ、「その他」の箇所に、今、林先生が言われた内

容のちょっとした文章を入れるかどうかについてもお願いしたいと思います。

丈達課長補佐 はい。

福島座長 それでは、この件はこれで終了いたします。

続いて、次のことについて事務局お願いいたします。

丈達課長補佐 それでは、数点御報告させていただきたい事項がございますので、御説明させていただきます。

資料3を御覧いただきたいと思います。これは、8月16日に、ヒドロキシプロピルセルロースを新たに添加物として指定することについて、厚生労働省から意見を求められたものでございます。事務局で整理でき次第、御審議をお願いすることとなりますので、どうぞよろしくお願いしたいと思います。

資料4を御覧いただきたいと思います。これは、本年の7月5日から広く一般に意見を募集していましたアカネ色素につきまして、7月30日に意見募集が終了いたしました。1件、御意見をいただきましたけれども、回答につきましては、8月19日開催の食品安全委員会に報告したものでございます。御報告をさせていただきます。

それから、資料4の7ページ目でございますけれども、前回、調査会で御審議いただきましたプロパノールについて、8月5日に審議結果案を食品安全委員会に報告いたしまして、9月1日まで広く一般に意見を募集いたしましたけれども、特段御意見がなかったというものでございます。これについても御報告させていただきます。

福島座長 今の資料4まで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、続いて次をお願いいたします。

丈達課長補佐 それでは、前回、専門調査会において御審議いただきましたポリソルベート類についてですけれども、問題となりました文献を参考資料2で配布させていただいております。前回の御審議におきましては、この著者に対して質問をしてみてもどうかという御意見をいただきまして、事務局の方でその作業をさせていただきました。

資料5がその問い合わせに対する返答ということで取りまとめさせていただいたものでございます。著者としては3名いらっしゃいまして、この回答につきましては、EPAに当時お勤めになっておられたBull博士の方から御回答をいただいたものという形になります。それから、マイアミ大学にいらっしゃったTaylorという方にも問い合わせをかけたのですが、その方からは残念ながら返答が得られなかったという状況になっております。

この資料は事前に先生方にお配りさせていただいておりますので、長くなりますのでざっと御説明しますと、この資料の点線部分が直接的な質問という形で投げかけたものという形になっております。

1つ目でございますけれども、子どもへの影響ということで、対照群に比べ、行動が有意に高まったということがございましたけれども、他の研究では反対の影響が認められているようなものがある。それについてどういうふうに考えるかということに対して回答がきておりまして、結局、試験のデザインが全く違うということで、1つの研究結果がもう

片方の研究結果をすべて否定するものではないというような回答が得られたというものでございます。

2 ページ目のbのところでございますけれども、このもの自体が吸収されにくいのではないかということから、子どもへ移行した可能性が極めて低いと考えるけれども、それについてどういうふうを考えているかということに対しては、この方は、Tween80の薬物動態に関する知見を持っていないので、それについて述べることはできないというような回答をいただいております。

それから、昼間のみ運動性に有意な差がみられたことについてどういうふうにかかるとかということですが、昼間のリズムを乱しているということですが、原因についてはよくわからないといった回答です。

それから、2)ですけれども、今回の試験について追試等を行ったという追加の情報について聞いたわけですが、残念ながら追加の情報はないという御回答でございます。

最後に、我々がADIを求めるという作業の中で、この論文を採用するというものについてどういうふうにかかるとかということに対しての御回答が、認められた影響のメカニズムがわからないということから、これらのデータをADI設定に用いることは進められないということが回答として返ってきているというものでございます。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。何かこの点について御発言ございますか。前回のときには、再実験をします。ただし、その前に著者らのコメントを求めましょうということになっておりました。それで、今回このようなコメントがきたわけですが、これで、どうも再実験をする必要はないというふうにはならないと思うのです。そういうようなことを私は思っているのですが、先生方はどうでしょうか。

井上専門委員 これはよく調べてくださって、事務局に感謝いたします。このBullさんという方は、さっきの亜硝酸のところでも文献25)であまり評判の良くない論文を書かれているんですね。例えば、追加の試験は行ってないと言っているのですが、再現性がないデータを一発試験で出すという発想はどうかと思います。

それで、つまるところ、聞きたいところはお答えいただけていない。そして、ADIに用いることにしても、言及を避けているわけで、だから、たぶんFDAもこの論文を評価しなかったのかなと思うのです。気持ちとしては、こういったものは無視してもいいのではないかと思います。

ただ、問題は次世代に及ぼす影響であって、そういうことに特別に注意を払う人たちがいますので、座長がおっしゃられるように、実験をした方が後々のためには安全なのかなという気がします。どうも歯切れが悪い言い方ですが。

福島座長 そうですね。この前、寺田先生からもコメントをいただきまして、これを再実験するならきっちりした評価項目のもとにしてほしいというようなコメントをいただいております。結論的には、やはり次世代に及ぼす、しかも神経系ということで、このまま

のデータを完全に無視するわけにはどうしてもいけません。だから、私としては、やはり再現性を確認する試験を実施して、その結果をもって再度審議したいと思っておりますが、よろしいですか。

西川専門委員 再試験をするのはいいのですけれども、それがネガティブであった場合、この論文のデータは削除していいということになるのですか。

井上専門委員 私が答えるべきではないと思っておりますけれども、私は問題ないと思っております。これは1982年ですね。それから20数年間、進歩した科学技術を使って、現在、厳しいクライテリアでやった実験で、その結果がもしネガティブであるとすれば、この調査会として我々はどちらを取るべきかという判断をすべきだと思うのです。そうしたら、答えは歴然としてくるかなと思っております。

西川専門委員 わかりました。

福島座長 井上先生、まとめていただきましてありがとうございます。よろしいでしょうか。

それでは、そういうふういたします。

あと、全般を通じて何かございましたらどうぞ。

ないようでしたら、本日の調査会合を終了いたします。事務局から次回の予定をお願いいたします。

丈達課長補佐 次回、10月5日、火曜日、午前10時からを予定しております。

なお、先ほど言い忘れましたが、本日お配りしている資料で、資料1-2、1-4、2-1、2-2、参考資料2の論文等につきましては、資料が多かったこと等から傍聴の方にはお配りをしておりません。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、必要な方は事務局までお申し出いただければと考えております。

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、本日の調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。