

食品安全委員会

器具・容器包装専門調査会

第5回会合議事録

1. 日時 平成16年9月28日（火） 10:00～12:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装に関する食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

山添座長、井口専門委員、大久保専門委員、加藤専門委員、河村専門委員、清水専門委員、広瀬専門委員、堀江専門委員、渡辺専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員、本間委員

(事務局)

村上評価課長、大石評価課課長補佐

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請

資料2 ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装に関する食品健康影響評価用資料（厚生労働省提出）

資料3 ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具・容器包装に関する食品健康影響評価（案）

資料4 ポリ乳酸樹脂の添加剤に関する情報

6. 議事内容

○ 山添座長 それでは、定刻となりましたので、第5回の「器具・容器包装専門調査会」の会合を開催したいと思います。

本日は、小泉委員、永田委員、中澤委員、長尾委員が御欠席ということで、9人の専門委員の先生に御出席いただいております。また、食品安全委員会から、小泉委員、本間委員の御出席をいただいております。よろしくお願い申し上げます。

それでは、早速議事に入りたいと思います。お手元に「第5回器具・容器包装専門調査会議事次第」が配布されておりますが、本日の会議は開催通知でも御連絡をいただいておりますように、非公開ということになっております。

その経緯について、事務局の方から御説明願えますでしょうか。

○大石評価課課長補佐 おはようございます。それでは、御説明いたします。

本日、審議予定の案件につきましては、この委員会に対して食品健康影響評価についての意見要請がございました際に、いずれも厚生労働省を通じて資料提出者より資料の取り扱い、特に知的財産該当部分に配慮してくれるようにという依頼があったものでございます。主な資料は、各専門委員に事前に送付させていただいておりますが、座長に当該資料を確認していただきましたところ、公開することにより企業の知的財産等が開示され、特定の者に、不当な利益、もしくは不影響をもたらすおそれがあるものに当たると判断できますので、「食品安全委員会の公開について」という規定がございます。これは、第1回のときに御説明したかと思いますが、それに基づきましてこの会議は非公開とさせていただきます。

会議自体は非公開になりますが、国民への説明責任や透明性の確保の観点ということから、本日、当専門調査会が非公開で開催されることは、あらかじめホームページ等を通じてお知らせをしております。

更にそのほか、議事次第の一番の※の下に3つ、1、2、3と書いてございますが

①議事録は、企業の知的財産を侵害する恐れがある箇所などを削除したものを速やかに公開します。

②審議に用いた各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を作成することとし、評価書（案）は専門調査会での評価終了後に食品安全委員会へ報告して公開します。

③原則として、企業が作成した資料概要については、企業の知的財産を侵害するおそれがある箇所などを除き、承認と同時に公開します。

承認となっておりますが、今回の場合は基準の設定というふうになるかと思いますが、それと同時に公開するという措置を図って、情報提供を行っていくことになっております。それから、今更ではございますけれども、専門委員の方々、非常勤国家公務員という御身分になりますので、国家公務員法による守秘義務が課せられております。専門委員在任中は勿論、退任後も守秘義務がかかりますので、改めて申し上げます。

なお、本日の会議には、厚生労働省、農林水産省も出席しておりますので、あらかじめ御了承いただきたいと思っております。

○山添座長 よろしいでしょうか。ただいま事務局から、非公開の理由について説明をいただきました。よろしければ議事に入りたいと思います。本日の議事として予定されております

す(1)は「ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装に関する食品健康影響評価について」。

(2)は「その他」となっております。

では、議事に入ります前に、資料の確認をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○大石評価課課長補佐 資料として本日お手元に配布させていただきましたものは、今、御覧いただきました議事次第と座席表、それから委員の名簿、そのほか配布資料一覧という紙が1枚あ

ります。資料としては、資料1、資料2、資料3、資料4となっております。資料1は2枚紙で、平成16年8月30日付けで厚生労働省から提出された、ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装に係る食品健康影響評価の依頼文でございます。2枚目が、その説明となっております。

資料2は、今回の評価要請に際しまして、厚生労働省から提出された資料でございます。

添付資料として、あらかじめお送りしておるものと同じものがございますが、中に新聞記事等、直接関係しないというものがございましたので、その部分は除きまして、それから新たにお送りした後に提出された資料もでございますので、それを加えたものを配布させていただいております。

新たに加わった主なものを御説明いたしますと、この大きなドッチファイルで黄色の紙が入っているところと、緑の紙が入っているところに、カーギルとトヨタの追加資料というように書いてありますが、その部分が新たに提出された資料でございます。

資料3は、1～16ページになりますけれども、「ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂の器具・容器包装に関する食品健康影響評価（案）」ということで、座長と御相談の上事務局にて作成したものでございます。

資料4は、このポリ乳酸の製造工程で使用される触媒。それから、添加剤に関する情報をまとめたものでございます。この部分は、資料4の表紙の右上に書いておりますように、CONFIDENCIALな情報を含むというものでございます。

そのほか追加情報として、ピンクの紙ファイルを1冊お配りしておりますが、これは事務局で集めましたものにとじたものでございます。資料3の中に参考資料として出てきております。

配布資料の説明については、以上でございます。

○山添座長 どうもありがとうございます。今回は、後でこのポリマーを製造している2社の情報が資料2として入っていますので、少し膨大なものが新しく入ってきたわけですが、一応今回の追加資料を用いてこの評価をしていきたいと思っております。

早速、今回その評価書（案）に基づいて審議を進めていきたいと思っております。

資料3については、事前に配布をいただいているものですが、一部変わったところがございましたか。

○大石評価課課長補佐 はい、若干修正が入っております。

○山添座長 後で御説明をいただくということで、一応この案に従って話を進めていきたいと思っております。

今回のポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具・容器包装は個別審査ということになるわけですね。

○大石評価課課長補佐 個別審査というよりも、ちょっと資料1の方を御覧いただきたいと思いますが、これは先ほど御説明しましたように、厚生労働省から食品健康影響評価について依頼がされたという文章でございますが、その「記」のところを御覧いただきますと、「食品衛生法（昭和22年法律第233号）第18条第1項の規定に基づき、ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装につき新たに規格を設定すること」と、それに際して食品健康影響評価について意見が求められたものでございます。

○山添座長 わかりました。私の誤りですね。済みません。では、そういうことで話を進めたいと思っております。

そうしますと、この案に従いまして、この順序に従って話を進めていきたいと思っております。

まず「1. はじめに」というところの部分はいかがですか。

○大石評価課課長補佐 座長、私からざっと説明いたしましょうか。

○山添座長 一応、説明していただけますでしょうか。

○大石評価課課長補佐 資料1は、今、御説明したとおりでございますが、この調査会で新しい素材、4回まで御審議いただきましたけれども、前回まではPETのリサイクルということで、2品目を御審議いただきましたが、今回は新しい素材と、その評価を行うということもあまして、どのような評価が必要かということも考えながら進めていただければと思います。

座長と御相談しながら資料3を作成したのですけれども、河村委員のとりまとめられた評価ガイドラインというのを前回お配りしておりますが、それを参照しつつ、今回、厚生労働省から提出された具体的な資料、これを基に評価書案として資料3を作成しております。

では、資料3を中心に説明を進めていきたいと思っております。まず、1ページ目ですけれども、「1. はじめに」のところですが、「はじめに」としてポリ乳酸の簡単な説明、国内外での使用あるいは承認状況を最初の部分、それから2段落目に記載しております。ざっと説明しますと、ポリ乳酸は国内においては、既に食品の器具・容器包装、あるいは整形外科に用いる器具で使用されております。

それから、諸外国では米国のFDAで、カーギル・ダウ社のポリ乳酸がFCN申請で使用が認められております。今のFCN申請、2段落目の1行目でございますが、FDAのFCN登録申請制度というものの説明は、脚注の2番で簡単な説明をしておりますが、一般的な登録とは異なりまして、その製造販売を申請者に対してのみ認めるというような限定的なものでございます。多岐にわたって認めるというものではございません。

EUの現状ですが、2段落目の真ん中辺りになりますが、容器包装に関してモノマーで規制しておりますため、直接ポリ乳酸というのが登録されているわけではなくて、原料モノマーとして乳酸に関して使用を認めているという状況でございます。

それから、国内では、先ほど申しましたように、惣菜や弁当のトレーとして使用されておまして、その使用頻度の増加が認められるといったような判断がございますので、厚生労働省の方で個別の規格の作成に着手するため、食品健康影響評価が依頼されたというのが今回の経緯でございます。

その1ページ中段のところに「参考」として記載しておりますが、これは「器具・容器包装に関する現行法令上の規格基準」ということで書いておりますが、ポリ乳酸に関しましては、そのこの表の下の部分、個別規格というのがまだないということなので、現在は一般規格だけが該当する規格ということになります。

2ページ目に入らせていただきます。「2. ポリ乳酸について」ということで、ポリ乳酸の性質、製造方法、原材料等について、2ページから4ページまで記載しております。まず、ポリ乳酸の構造ですけれども、乳酸同士がエステル結合を繰り返しているというような構造になっております。構造式の下に記載しております、「表1. ポリ乳酸の基本スペック」と書いてありますが、これは今回情報が得られた2社のスペックでございまして、それを比較して書いてございますが、例えば、この分子量に限定されるというようなものではございません。

それから、先に製造方法を説明した方が、全体を理解していただきやすいかと思っておりますので、4ページ目「2-4. 製造方法」と記載しておりますが、そこを見ていただきたいと思っております。

乳酸からポリ乳酸を製造する工程としまして、そのこの図の2に流れ図を示しておりますが、ここにありま

すように、乳酸を単純に縮合・重合しているというわけではなくて、一度環状二量体のラクチドをつくって、これを精製しております。このラクチドを原料として分子量の大きいポリ乳酸を製造するという方法を取っているようでございます。

この工程は文献でも一般的に報告されている方法でございます、今回情報が得られました 2 社とも同様な製造方法を取っているということでございます。

また 2 ページに戻っていただいて、このような製造方法で製造されたものの特性といたしまして、先ほどお示しましたように、表 1 に分子量、残留ラクチド、水分、相対粘度、D - 乳酸含有率といった情報を記載してございます。

この D - 乳酸含有率でございますけれども、これも多少によりまして性質が若干異なってくるということがあるようですので、区別して記載しております。

それから、その表の下の文章になりますが、ポリ乳酸は生分解性樹脂ということでございますので、分解性について記載しております。

その表 2 のところは、「食品擬似溶媒を用いた浸漬試験」というのをしておりますので、その結果をまとめたものを表にしてございます。食品擬似溶媒の中での分解挙動を、分子量の変化で示しているものでございます。

表の下「その他」のところから、次の 3 ページの上までにかかりますけれども、幾つかポリ乳酸の分解、あるいは溶解性に関する報告がございましたので、それに関して記載をしております。

ここに書いておりますように、条件によっては著しく分解、あるいは溶解が激しく進むということが予測されるという報告がございました。

3 ページの「2 - 2 . 製造用原材料」というところに入りたいと思います。製造用原材料といたしましては、ここに A、B と書いてありますが、乳酸、それからそれを環状体にしたラクチド、この 2 つが製造用原材料というようにとらえられるかと思えます。

そして「2 - 3 . 製造用添加剤」として、一般的にポリ乳酸の製造に使用されている、重合触媒として使われておりますスズ、2 - エチルヘキサン酸錫 (2 +) 塩についての性状を、それぞれについて分子構造あるいは性状ということで記載してございます。

それから、スズについてですが、これは資料 4 の方にも記載をしておりますが、資料 4 は先ほども申しましたように、ポリ乳酸樹脂の添加剤に関する情報としてまとめた資料でございます。ページは 17 になりますが、A . 2 - エチルヘキサン酸錫 (2 +) 塩、これは重合するために一般的に用いられる触媒ということでございます。

それから、21 ページに B. n-デシルアルコール という、これは分子調整剤として使われるものでございます。それから、23 ページからは、Octadecyl 3,5-Di-(tert)-butyl-4-hydroxyhydrocinamate という物質が、酸化防止剤として使われます。また、26 ページの D. ポリアクリル酸及び亜硫酸水素ナトリウム、この混合物が反応制御剤ということで考えられる添加剤でございます。

こういった原材料を用いまして、先ほど説明しました、4 ページの 2 - 4 の製造方法で製造されますが、このポリ乳酸樹脂から溶出してくる物質の量等の検討を行った結果を、5 ページ「3 . 溶出試験について」ということでまとめて記載しております。主に表で説明いたしますが、3 - 1 の「食品擬似溶媒を用いた

溶出試験」というタイトルでございますが、ここの内容は表. 3 を見ていただきますが、括弧のようにF D A ガイダンスに準拠して試験したということでございますが、これは先ほど説明しました、米国F D A のF C N 申請に使ったデータということでございます。

この表. 3 では、D - 乳酸を少ししか含まないポリ乳酸樹脂、それからD - 乳酸を若干多く含むポリ乳酸樹脂を用いて溶出試験を実施しております。

この表を見ていただくとわかるかと思いますが、アルコール性の食品擬似溶媒の場合は、乳酸の溶出が多いという結果が得られております。特にD - 乳酸を多く含むポリ乳酸樹脂におきましては、下の段になりますけれども、比較的低温の条件においても、例えば、50 % エタノールのところを見ていただくと49.7 と、約50 ppm 程度の乳酸の溶出が認められております。これは、D 体の乳酸含有量が多いことによりまして、ポリ乳酸の結晶性が低下していることによるものと考えられるのではないかと思います。

それから、5 ページの下の部分ですが、3 - 2 の、6 ページに入りますけれども、表. 4 と5 は、ここの部分については、ポリオレフィン等衛生協議会という業界団体がございまして、そこが定めている基準に準じて溶出試験を行った結果が報告されております。6 ページの表. 4 を見ていただきたいと思いますが、試験は2 回ずつ行っておりまして、その2 回の測定結果の平均値をここに示しております。

表. 6 でございますが、触媒であるスズ化合物について溶出試験を行った結果を示しておりますが、結果はすべて溶出量のところを書いてありますが、検出限界以下だったということでございます。

その後の、先ほど資料4 の中で説明しましたほかの添加剤については溶出試験は実施されておられません。

7 ページに入りまして「3 - 3 . 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）の試験結果」ということで、厚生省告示第370号というものがございまして、その方法に基づいて溶出試験、あるいは材質試験をした結果をここに示してございますが、現行規格にいずれも準拠しているという結果であったということでございます。

7 ページの真ん中「3 - 4 . 溶出試験のまとめ」としてありますが、「ポリ乳酸の溶出試験等の結果、乳酸（乳酸オリゴマーを含む）及びラクチドが溶出し、その溶出濃度は乳酸が最も多く、D - 乳酸含有率が6 % 以下のポリ乳酸（低D 体樹脂）では、10% エタノールを擬似溶媒として用いた場合、100 °C 、2 時間、その後40°C 、10 日間保存に34.3 ppm、D - 乳酸含有率が16% 以下のポリ乳酸（高D 体樹脂）では、50% エタノールを擬似溶媒として用いた場合66°C 、2 時間、その後40°C 、10 日間保存に49.8 ppm の溶出量であった」と、一番代表的なところの結果をまとめたものでございます。

それから、8 ページ以降が毒性試験についてまとめてございますが、毒性試験については、ポリ乳酸そのもの、それから製造用原材料である乳酸、それからラクチド、それから製造用添加剤の触媒であるスズという順で知見を整理しております。

まず「4 - 1 . ポリ乳酸」でございますが、①の急性毒性試験ではラットの経口投与でLD 50 値が2000 ppm 以上、あるいはウサギの経皮投与のLD50 値が2000 ppm 以上となっております。

②の遺伝毒性試験、これは細菌を使った試験でございますが、1 行われております。③として、細胞毒性試験が実施されております。

9 ページでございますが、特殊毒性試験として、眼一次刺激性試験、皮膚一次刺激性試験、それから皮膚感作性試験というものが、特殊毒性試験として行われておりますが、いずれも所見はなかったということでござ

います。

9 ページの後半になりますけれども、「4 - 2 . 製造用原料」として「①乳酸」、ここは乳酸脱水縮合物、乳酸オリゴマーも含むということで理解していただきたいと思いますが、それについての毒性試験について整理しております。

「乳酸の現状について」と書いておりますが、ここは既存の評価についてというつもりで書いてございます。乳酸につきましては、J E C F A で既に評価が実施されておまして、その結論を申し上げますと、括弧から後を書いておりますように、「ヒトにおける通常の摂取後の代謝経路は十分に確立されており、乳酸は炭水化物の代謝の重要な中間体である。しかし、最大耐容量の確定は出来ていない」、出来ていないと言うか、確定する必要はないということであると思います。ただ、生後3 か月の乳児では、少量のDL-乳酸またはD-乳酸を利用することが困難であるという幾つかの証拠があるというようなコメントが付いた上で、結論としては乳酸のADI は設定する必要はない。今、10 ページに入っております。しかし、乳児用の食品にD-乳酸、DL-乳酸を使用するべきではないというような結論になっております。

その後の「急性毒性」以下の記載、11 ページまででございますけれども、ここはJ E C F A の評価書、あるいは米国のE P A のデータシートもございまして、それも引用して知見を整理したものでございます。

それから、12 ページにまいりまして、「B ラクチド」ということでラクチドの毒性試験について整理しております。ラクチドにつきましては、急性毒性試験、それから亜急性毒性試験として、イヌを用いた2 週間の亜急性毒性試験と、12 ページの下の方4 行目ぐらいになりますが、(b) イヌを用いた13 週間の亜急性毒性試験、それから13 ページに移りまして、遺伝毒性試験、それから特殊毒性試験として、眼一次刺激性試験、皮膚一時的試験、皮膚感作性試験が行われております。

こういった毒性試験の結果でございますが、ビーグル犬を用いた2 週間、13 週間の経口投与試験において、胃粘膜に炎症が見られるというようなことから、NOAEL を設定するということを試みております。

それから、遺伝毒性試験については、13 ページのところですが、細菌を用いる試験と、哺乳動物の細胞を用いる試験、それから *in vivo* のマウス骨髄小核試験を行っておりますが、いずれも陰性と報告されております。

14 ページの中ほどまでは、ラクチドの毒性の知見の整理をしております。

14 ページの中ほどの4 - 2 のところからは、製造用添加剤として2 - エチルヘキサン酸錫(2+) 塩の毒性試験を記載しておりますが、触媒の2 - エチルヘキサン酸錫(2+) 塩につきましては、先ほど説明を忘れましたが、胃酸環境下では2 - エチルヘキサン酸錫(2+) 塩と塩化スズとに分かれますので、それぞれについて毒性試験を整理しているということでございます。

まず、i) の2 - エチルヘキサン酸錫(2+) 塩については、遺伝毒性試験が *in vitro* の試験が2 つ、*in vivo* の試験が1 つ行われておりますが、いずれも陰性ということでございます。

それから、スズについては、これもJ E C F A の評価を参考に記載しておりますが、J E C F A での評価が実施されておまして、ヒトに対する有害作用の知見を基に、暫定耐容1 週間摂取量(P T W I)として、14 mg/kg bw という数値が設定されております。

このJ E C F A の評価のより詳しい内容は、資料4 の17~ 20 ページに毒性試験を整理してございます。

資料3 の15 ページ、最後に「5 . 食品健康影響評価について」ということで、まとめを書いてございま

すが、ここではまず器具・容器包装材料の食品健康影響評価においては、ヒトが食品を介して摂取する可能性のある物質は、今回の場合ポリ乳酸樹脂から溶出する乳酸及びラクチドであるということを明記して、それぞれについて考察するというスタイルになっております。

まず、5 - 1 の方ですが「乳酸（脱水縮合物も含む）について」でございますが、先ほど御説明しました毒性試験の結果、あるいは乳酸は既に食品添加物等で広く使用されているということから結論としては、先ほどのJECFAの評価結果をエンドースすると申しますか、5 - 1 の下から2行になりますが、「『乳酸のADIは設定する必要はない、ただし、乳児用の食品にD-乳酸、DL-乳酸を使用すべきではない』とする。JECFAの評価は妥当であると考えられる」という結論になっております。「5 - 2 . ラクチドについて」でございますが、得られた毒性試験の結果から、ビーグル犬の13週間亜急性毒性試験での結果から得られているNOAEL、これを100 mg/kg bw/day といたしまして、それに種差10、個体差10、それから13週間で短期の試験であるということから、更に10を加味した安全係数1000を取りまして、ADIを0.1 mg/kg bw/day というふうに設定するのが妥当ではないかという結論になっております。

16 ページの方でございますが、「5 - 3 . その他」といたしまして、このADIの設定のほかにも、留意すべき点といたしまして、「ポリ乳酸は、本質的に生分解される物質であり、食品擬似溶媒を用いた試験の結果、使用される条件によっては著しい分子量の低下や外観変化が認められている。また、アルブミン又はγ-グロブリンの存在下では、分解速度が加速するという報告もあることを考慮すると、長期保存には不適切な材質であると考えられる。

また、高D体（≤16%）ポリ乳酸に関しては、溶出試験結果から、低D体（≤6%）ポリ乳酸以上に分解、溶出する傾向が示唆されていることから、使用条件を十分考慮する必要があると考えられる」ということで、その他、留意すべき点について考察しているというスタイルになっております。

その上で「5 - 4 . 結論」としてまとめてありますが、「ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装に関する食品健康影響評価として、溶出物である乳酸及びラクチドのADIの設定について検討した結果、以下の結論が考えられた」。

乳酸については、ADIを設定する必要はない。

ラクチドについては、0.1mg/kg bw/day ということでADIを示す。

「また」として、「ポリ乳酸は生分解性の樹脂であること、D-乳酸が分解物として溶出する可能性があることから、使用期間、用途等については適切な管理措置の設定が必要であると考えられる」というような案になっております。

説明は以上でございます。

○山添座長 どうもありがとうございました。

それでは、早速審議に入りたいと思います。この3つ目の樹脂ということで評価に入るわけではありますが、最初に今、説明いただきました「はじめに」のところ、皆様いかがでしょうか。

河村先生、どうぞ。

○河村専門委員 米国でFDAがポリ乳酸を認可しているわけですが、これはポリ乳酸すべてではなくて、D体含量が6%以下のものを現在承認していますので、この書きぶりは、D体含量が6%以下のものが承認されているということを入れる必要があるのではないかと思います。

今回の評価資料の中には、D 体含量が6 % 以下のものと16% 以下のものが両方書かれておりまして、16 % 以下については現在F D A に承認申請中であると聞いておりますし、毒性面で何か問題があるというふうには聞いておりませんが、F D A の承認はまだ得られていない状態であるということは、念頭に置いておく必要があるかと思えます。

○山添座長 ありがとうございます。確かに、今、御指摘のとおり認可をされているのがそういう事情であれば、そのところの書きぶりを少し修正する必要があるかと思えます。

○大石評価課課長補佐 わかりました。

○山添座長 そのほか、ここの「はじめに」の書きぶりを含めて、御指摘を願えればと思います。

渡辺 先生、どうぞ。

○ 渡辺専門委員 私はちょっとよくわかってないんですけども、ここで話し合うべきことのゴールとして、この参考という表では一般規格というのが出ていて、ポリ乳酸に関しては個別規格がないわけですけども、ここを設定するところまで、ここの委員会では行かなくていいわけですね。

最終的に結論を見ると、結論はほとんど、いわゆるリスク評価になっているわけですけども、しかも別に容器の特性を考慮したリスク評価というわけではなくて、成分に関するリスク評価になっているわけですけども、かなり距離がありますから、それでよいかどうかを確認していただきたいんですけども。

○山添座長 もう一度、今回の会合の意図を事務局の方から少し説明をしていただければと思います。

○大石評価課課長補佐 繰り返しになりますけれども、その1 ページ目の参考に、今の現行法令上の規格基準と書いてありますように、ポリ乳酸樹脂については、今、一般規格だけが適応される。今後、汎用性が見込まれるので、個別基準を厚生労働省がつくることを考えているということで、個別規格を実際につくるのは厚生労働省になりますが、その前提として、健康影響評価について意見を求められたということでございますので、委員御指摘の樹脂の特性、今回の場合、ポリ乳酸樹脂から溶出試験の結果出てくるものが乳酸、あるいはラクチドでございますので、その物質評価をするのが第一義的に我々この委員会の仕事ではないかと思っております。

○山添座長 よろしゅうございますか。

○ 渡辺専門委員 私はよくわからないですけども、ポリ乳酸の製造工程で、今回はスズの化合物を使って最終的につくるような形のものを使っているわけですけども、ほかのもので触媒に使われる可能性というのものもあるわけですけども、そこまでは行かなくていいわけですか。

○ 山添座長 その点について、確かにこの文章の中で、ラクチドから重合するのにほかの溶媒というのが、確かに4 ページのc) のところに記載があるわけです。ですから、渡辺委員がおっしゃるように、ほかの触媒を使ってつくられる可能性はあるんですけども、実際のところ工業化されているものでは、どういう触媒、さまざまなものが使われているのか、そういう点についての情報は事務局の方でお持ちでしょう。

○大石評価課課長補佐 今、聞いているところでは、確かにここの4 ページに製造方法のc) のところに「触媒 (S n 、 T i 、 Z n 、 A l 等) 」と書いてございますが、ここは事務局の方で文献を集めまして、どんな方法があるかということ調べて入れておりますが、工業的に実用化されるという意味では、スズが一番効率的で、反応がよくて、これが一般的に使用されております。また、現在つくられているものも、スズが使われているということは聞いております。

○山添座長 広瀬 専門委員、どうぞ。

○ 広瀬専門委員 今の質問に関連するんですけども、ゴールとしてアメリカの場合は個別申請で、業者がつくった製造工程で出てきたもので、これを承認するということだと思います。今回のこの委員会では、そういう意味が多分メインだと思うんですけども、さっきの厚生省の規格ということになると、幾つかのガイドラインがあるでしょうけれども、業者がこのポリ乳酸をつくとすると、触媒も規定するのか、規定しないのか。でも、多分この触媒はコンフィデンシャルに当たる部分なので、触媒を規定することは多分できないかもしれないんですけども、そういうことを念頭に置いた評価をここでしなければいけないのかということをお聞きしたいのですが。

○大石評価課課長補佐 今回のケースについて御説明しますと、触媒の種類はコンフィデンシャルにしなくてもいいようがございますので、具体的に言うとスズまでは評価書の中に書けるということがございます。

○山添座長 どうぞ。

○ 厚生労働省 厚生労働省でございますけれども、先生方ご検討いただきありがとうございます。先生方の御質問、容器関係の基準等どうなっているのかという話でございますが、各国いろいろな制度を取っているのが事実でございます。

先ほど、米国の制度については、会社の申請により個別製品毎の承認を取っていると説明がございました。一方、E U についてはどうなっているかという、大石補佐の方から説明がありましたように、個別製品として承認を取っているわけではなく、モノマーなどの原材料として登録されております。容器に用いられる樹脂はいろいろな触媒、それから添加剤等々が使われますので、それぞれについて添加剤なら添加剤、触媒なら触媒というような原材料について基準を設けているのが、E U の制度だと思います。

日本の現状はどうなっているかと言いますと、1 ページに書いてありますような規格基準ということになっておりまして、個別製品ではなく樹脂としての規格基準を定めるという、どちらかというE U と米国の間隔的な形になっているというのが現状でございます。

したがって、今、個別の製品を見るという形にはなっていない状況でありますので、樹脂としては大まかな規格、更に必要があるのであれば個々のものについて検討するというのが、日本のスタイルではないかと思えます。

○山添座長 どうもありがとうございました。ただいま厚生労働省の方から御説明があったのですが、渡辺専門委員、広瀬専門委員、いかがでしょうか。御理解いただけましたでしょうか。

○渡辺専門委員 大体わかったので、話し合っていくうちにもう少しクリアになっていくような気がいたします。

○山添座長 一応この案で議論を進めながら、またご意見がありましたら御質問いただければと思います。一応この「1. はじめに」のところはこれくらいにしまして、次に「2. ポリ乳酸について」のところ、特性から製造方法について御意見をいただきたいと思えます。

大久保先生、どうぞ。

○ 大久保専門委員 先ほど事務局の方からも補足の説明があったんですけども、ポリ乳酸の特性として、分子量やD - 乳酸の含有量等がこういう形で書かれているんですけども、これはこのところの製造者を規定した形での分子量であったり、D - 乳酸含有量であったりというふうに理解するということですか。一般論と

して書くのが適切かどうかということです。

○大石評価課課長補佐 これは、得られた情報、こういうものであるということを書いたものでございます。例えば、8万ダルトンのものが出てくるかもしれませんし、ただこの6万5000以上、10万以上というものが存在する、あるいはD-乳酸がたくさん含まれたもの、あるいは少し含有量の多いものもあるということをお理解いただくために、ここに整理させていただきました。

○山添座長 大久保先生、よろしゅうございますか。

○大久保専門委員 はい。

○山添座長 確かに、今、大久保委員から御指摘がありましたように、分子量、それからD-乳酸の含有率等で、それぞれ違いのある製品が出てくる可能性があつて、そのため分解性にも幅があるということではないかと思ひます。そのために、そういう幅を考慮した上での判断ということが必要になるかと思ひます。

それから、先ほど話がありましたように、触媒については、可能なのは幾つかあるけれども、多くはスズが使われているということでもあります。

堀江先生、どうぞ。

○堀江専門委員 合成の仕方によりまして、このD-乳酸の含有率というのは、表1で米国の場合は6%と16%と大まかに分かれておりますけれども、基本的に日本の場合には、瀬田製の場合には1%以下ということですが、国内においては大体6%以下ということと考えてよろしいのですか。それとも、やはり高D-乳酸含有率ということで、米国と同様に10%ぐらいとか、そういうものもあるということなんでしょうか。

○山添座長 現在のところ、この製造をしているものというのは、事務局の方で把握はできているのでしょうか。

○大石評価課課長補佐 現在、もう既に使われていると先ほど申しましたけれども、それについては6%以下のものがほとんどだと思いますけれども、今後成型性などを考えて16%のものも考えているという情報があったということでございます。

○山添座長 となりますと、一応この範囲の中のもの全体を含めた上での規格をとということになるということですね。ということで御理解いただければと思ひます。

清水先生、どうぞ。

○清水専門委員 ちょっと質問ですが、このポリ乳酸の分解性ということで、ここでは加水分解と溶出試験で結果が出ておりますけれども、これは、例えば、紫外線とか、普通の日光とか、そういうものによる影響というのはないのかどうか。

それから、事前にいただいている、ポリ乳酸という資料の最後の方に、熱水では使用してはいけないというようなことも書かれておりますけれども、このポリ乳酸の用途というのは、そういう熱い温度で使うことはあり得ないというふうに分かるとはよろしいのですか。

この辺、本来の用途がよくわからないのですが。

○大石評価課課長補佐 用途は、まだ確定というか、これだけに使うというような確定の仕方はしていないというふうに分かっています。今、先生がお示しされたものは、多分アメリカでの規制というか、使われ方だと思います。

今後、熱いものに使われないかという、それは耐熱性を高めるといような操作をされると、その可能性もあるかもしれません。

○ 清水専門委員 例えば、乳児にはある濃度以上は使えないということが最後の方に書かれていますね。乳児まで、この辺には余り好ましいものではないということがありますし、やはり何かその辺で考えなければいけないのかなという気がいたします。

○ 大石評価課課長補佐 それから、紫外線、日光については、ちょっと情報がございません。

○ 清水専門委員 そうですか。

○ 山添座長 そういう面についての文献的な情報は、調べる限り今のところ見付からないということなのですが、例えば、試験の結果等は、どこから情報を手に入れることは可能ですか。

○ 大石評価課課長補佐 必要であれば入手致します。

○ 山添座長 問い合わせは可能ということですね。清水先生、そういうものが必要ですか。それは、やはり安全性にとって、何か問題になることがありますか。

○ 清水専門委員 例えば、スーパーでは、場所によっては紫外線の照射を受けるということもありますね。あるいは、いわゆる光分解性、そういうものまでも考慮する必要があるのかどうか。その辺のデータがもしあればお示しいただければと思います。安全であれば一番いいわけですね。

○ 山添座長 わかりました。

そのほかの、ポリ乳酸の関連のところでございますでしょうか。

河村 先生、どうぞ。

○ 河村専門委員 今の清水 先生の御質問の分解性のことですけれども、例えば、光分解性といった問題になると、プラスチックはほとんどどれも光分解します。酸化防止剤、紫外線吸収剤等を入れることで防いでおりますけれども、どういったものでも分解してくるので、恐らくこの構造のものが光によって分解しないということはないと思います。

ただ、ポリ乳酸で特徴的なのは、それよりはるかに早いスピードで加水分解が起こるということで、光分解が起こってくるよりもっと早い時点で加水分解が起こるということになると思います。

だから、安全性を評価するときに、光分解を考える前に加水分解の方を押さえれば、まず当面の安全性評価ができるのではないかと思います。

表. 2 に書かれていますように、20% エタノールでは40℃ で30 日置いて半分近く分解しているという状況ですし、1 日、2 日でも分解してくる可能性はあると思います。もしくは、これは温度が40℃ で置いておりますけれども、ガラス転移点が五十数度だったと思うんですが、それを越えた温度ですと、もっと非常に早い時間で加水分解が起こるといことが報告されております。

○ 山添座長 そうすると、現実的にはこのポリ乳酸については、加水分解のところ日光での分解を含めておおよそ評価できるというふうを考えてよろしいのでしょうか。

○ 河村専門委員 日光の分解を含めてかどうかはわかりませんが、ただ分解物として同じようなものができてくるとい思います。

○ 山添座長 わかりました。ありがとうございます。

そのほかのところ、製造方法を含めた部分、溶出試験等を含めて御議論をいただければと思います。

加藤先生、どうぞ。

○加藤専門委員 表 3-1 の表、3 を見ますと、右側に乳酸の溶出濃度というのが出ています。議論になっているのは、河村先生がお話しになった、D 体が F D A では 16% だということです。

それから、もともと乳児が余り乳酸を利用できないということで、特に D 体はよくないのではないかという議論だと思うのですが、溶出濃度と書いてありますが、これは D 体ですか、L 体ですか、特異的に D 体だけ出てくるとか、そういうことはないのでしょうか。

○山添座長 表、3 の右側の濃度が L 体と D 体とを区別しているのかどうかという御質問ですが、いかがでしょうか。

○大石評価課課長補佐 分析は、高 D 体を区別して分析したものではありません。乳酸としての量でございます。

○加藤専門委員 物性としてそういうことがあるのかどうかわかりませんが、心配なのは高 D 体、例えば、16% の方を使ったときに出てくるものが、より D 体などで出てきてしまうのではないかと思ったのですが、つまり、基準は 16% か 6% かの 2 種類があるわけですね。

ですから、6% にするかどうかはまだ議論しなければいけないと思うのですが、そのときに出てくる溶出濃度で、高 D 体を使ったときにより D 体が出てくるということであると、ちょっと心配かなと思うのですが。

○山添座長 確かに、そういうふうに D 体がどれだけ出てくるかによって基準を決めるというやり方が 1 つあると思いますし、もう一つは、実際に 16% のものから全体のもので、毒性試験等の結果から全体を含めて最大限度の方を考慮して、全体としてまとめて判断するというやり方があると思います。その辺のところはどちらにするかによって、加藤専門委員のおっしゃったどの考え方に従うかどうかということになるかと思いますが。

どうぞ。

○河村専門委員 まだ公開してないデータですが、私の研究所の方ではあったところでは、溶出してくるときには同じ比率で出てくるというふうに、あまりたくさん知見ではありませんけれども、D 体乳酸が特に溶出するという事はないと思います。

○山添座長 あまり考えられないと。ありがとうございました。

○河村専門委員 同じ比率というのは、材料の比率ですね。ですから、高 D 体の方が D 体は勿論多いので、その分は多く出ます。

○山添座長 ページの 5 ~ 6 にかけてのところで、いろんなものの溶出試験の結果、乳酸ラクチド、オリゴマー等のデータ、それからスズの溶出の結果等が出ております。

広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門委員 ちょっと 1 つ質問なんですけど、溶出物質で 2-エチルヘキサン酸スズの溶出は、検出限界以下であったことが報告されておりますが、ちょっと化学的によくわからないのですが、この検出はスズでやっているようなのですが、2-エチルヘキサン酸は別に溶出するとか、そういうことはあり得るのでしょうか。

○山添座長 これは物質の安定性に関わるんですけど、これについて事務局の方で資料等お持ちでしょうか。この文章では、金属を含んだ形で安定に存在するのか、あるいはもう溶出した場合にイオンと有機物の形に完

全に分離して存在するのかということになるかと思いますが。

○大石評価課課長補佐 ちょっとお時間をください。

○山添座長 はい。

○広瀬専門委員 よろしいですか。

○山添座長 広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門委員 聞いた意図は、特に2 - エチルヘキサン酸が出たとか、出ないとかということではなくて、例えば、今回はこういう触媒だったということとこのポリ乳酸を使うかどうかわかりませんが、今回は可塑剤とかスタビライザーとかという類のものは使っていないということもありますけれども、例えば、ずっと後の規格を考えると、そういった分析のときにこういった物質を規格として分析する必要があるかどうかということに少し関係するのではないかというふうに考えましたので質問させていただきました。

○山添座長 確かに、今回は原材料については共通するかもしれないけれども、触媒、それからほかの抗酸化剤とか、いろんな物が共通するかどうかはわからないという点が1 つはあるかと思いますが。

ですから、そのところで安全性の評価に関われば、何らかの形でいるかもしれないということが想定される可能性はゼロではないと思いますが。

どうぞ。

○大久保専門委員 それに関してはずっと考えておまして、渡辺先生の話もそうだったかもしれませんが、渡辺先生の話もそうだったかもしれないのですけれども、今回溶出試験で得られたものの主成分はわかったと。これの個別の評価をするかどうかという問題であるので、今これをこの場で議論するのがよいのかということも、少し判断できないのですけれども、主成分以外のものに関して、これは全く評価するような姿勢になっていないんですね。ですから、これで作られたポリ乳酸のプロダクト、それによって溶出されてくるものが、たまたま合成の過程でできてきた、予測できないものが入っている可能性もあると思うのですが、それに関しては今回は評価の対象にしていない。そういうような方向でこれを今回評価してもいいのかということをお聞きしたいのですが。

○山添座長 つまり、大久保先生のおっしゃるのは、実際の溶出物についての試験のデータが必要なのではないかということでしょうか。

○大久保専門委員 そのとおりです。予測されたものを個別に、その次に行ってしまうんですけれども、毒性試験にはそれを回しているんですが、溶出そのものでなぜしないのかということなのでもう少しですけれども。

主成分の毒性を調べることは、大変に重要かと思うんですけれども、今までいろいろところで問題になってくるのは、マイナーな成分が毒性に関与していて問題になったものというのは、多々あると思うのです。今回の規格というのは個別のものではないから、そのところを評価しなくていいという態度でこの委員会が進むのか。

今回の委員会には個別のものが出てきたときには、個別の製造法によってでき上がってくるマイナーなプロダクトも含めて評価をすべきなのかということに立ち入らなくて議論してもいいのかということなんです。

○山添座長 これを評価する上に、従来似たものとしてはP E T のようなものがあつたわけなんです。そういうときには、以前のシステムというのはどうなっていたのでしょうか。その辺のところは事務局で御説明の点

がありますか。

○村上評価課長 従来は、厚生労働省が管理と評価を一緒にやっていたわけでありますけれども、当時は基本的にこういう個別規格をつくらうとする場合には、まず最初にどういう物に対しての規格をつくるのか。物のアイデンティフィケーションについての議論をしていただきました。だから、どの範囲のものを評価の対象とするかということで、今回の場合であれば、D 体含量のどのぐらいのもので、かつ個別に利用する可能性のある添加物はどんなものがあるのかということも含めて議論していただくことになると思います。

ただ、マイナーコンポーネントの添加剤については、基本的に全部登録制にするのは余りにも繁雑過ぎるだろうということで、その部分は業界の方が自主的にポジティブリストによって自主規制しております。つまり、使う可能性のあるもののリストというのは、業界の方が持っていて、その中で問題になりそうなものを専門家がチェックするということになったわけです。それがアイデンティフィケーションです。

その次に、そのアイデンティファイされたものについて、安全評価をどうするかという議論になりまして、そのときにはまず一番最初に溶出試験をやりまして、溶出物中にどんな成分が出てくるのかということをチェックをする。

今回も、それはやってあるわけですが、溶出条件をいろいろ設定いたしまして、溶出物がどういう条件でどんなものが出てくるのかというデータを見た上で、そのうちの問題となりそうな成分についての御議論をしていただいて、その問題となりそうな成分について、必要であれば規格にするということです。

あるいはある特定の使用条件によっては、使用にたえないというようなことが明らかになれば、使用の制限をかける。すなわち規格基準を設定するという手順だったと思います。今回の場合ですと、使用条件をどうするかとか、規格をどうするかというのは、この本委員会の業務外ですけれども、どのような前提において、どのような項目について安全性を考慮すべきか、その考慮した結果として、例えば、A D I を決める必要がある、あるいはこの点については条件の考慮が必要だという指摘をするということを本委員会でやっていただければと考えております。

○山添座長 ありがとうございます。確かに、規格を決める方と、安全性を評価する方と別になっておりますので、想定される使用、製造物はどういう範囲のものというのは、少しわからないとなかなか評価もしにくいというのが現実の問題ではないかと思いますが、我々のところを今、考えますと、基本的には、先ほど、例えば、D 体の含量の話が出ましたけれども、これもやはり今、つくられている最高の限度のものの範囲を含めて我々は一応評価するという態度でやらざるを得ないのではないかというふうに思います。

また、現実に使われている触媒等についても、先ほど事務局から説明がありましたように、スズを使った系がメインであるということであれば、共通するものは一応含めて、全体の範囲を決めるという方向で定めておいて、更に何らかの溶出物で問題なものがあれば、そのものは別途に必要性、安全性にとって問題があればそれを決めるという方向に進めざるを得ないのではないかと思います。

河村先生、どうぞ。

○河村専門委員 先ほどからの加藤先生とか、渡辺先生おっしゃっていることは、本当にリスク評価をする上では当然のことではないかと思うんです。

例えば、FDA は個別申請で、それにどういったものが入っているかというのは完全に網羅した上で審査していますし、それからE U に関しては、先ほど厚生労働省の方から説明がありましたけれども、少なくとも

も不純物まではいきませんが、添加物に関しては使ってもいいもの、すべて安全性評価されたものしか使わないという前提でポリ乳酸が使える状況にあるというわけで、日本ではそういったポジティブリストが全くなくて、何が使われるかわからない状況で審査をしなければいけないというところに非常に問題があるかと思えます。

先ほど、事務局から説明があったように、ポジティブリストを作成するのは非常に膨大な作業で、それは非常に困難であるということで現在こういうやり方でされているわけなのですが、例えば、先ほどの事務局のお話の中にあつたように、業界のリスト、業界のポジティブリストがあるということを前提にしてチェックをしているということであるならば、やはりここの審議の中で、日本でしたらこのポリ乳酸はポリ衛協が今、許可しているわけなのですが、どういった添加剤を許可したかということは、もう公表しておりますので、そういったものが使われる可能性がある添加剤であるということを前提としておいて話をしているのかどうか、そうであるならば、一応使われる添加剤についてはある程度の限定がされるのではないかと思います。

今回の資料の中には、そのポリ衛協の許可リストは入っていなかったように思っただけですけれども。

もう一つ、付け加えますと、ポリ衛協の方は現在のところ、6%以下のものについては許可しておりますけれども、16%のものに関してはまだ審議中ではないかと思えます。

○山添座長 どうもありがとうございました。

その資料というのは、実際にはどこかで、委員の先生方にご覧いただくことは可能でしょうか。

○大石評価課課長補佐 それを入手することは可能です。

○山添座長 今、1つ問題になってきましたのは、やはり実際に使われているもので、全部のものでチェックができていないということだろうと思えます。そういうことになってきますと、1つは溶出試験で出てくるものか、出てこないものか、出てこないものまで規制をしてもしようがないと思うんですけれども、例えば、溶出試験等で、先ほど原材料とスズの話まで出たんですけれども、そういうような他のものについての溶出のデータ等というのは、実際にはどのようになっているのでしょうか。そういうものについて入手することが可能でしょうか。

○大石評価課課長補佐 それは、必要であるということであれば要求はできると思えます。

○山添座長 皆さんの御意見をお伺いしますと、やはり多くの規格を定める際に、一応最初でもあるし、どういったものが出てくるかというのを把握すべきだという御意見が多いかと思えますが、その点についてはいかがでしょうか。

それから、先ほど広瀬委員の方から、スズの測定方法の件があつたのですが、これについてはどうでしょうか。

○大石評価課課長補佐 資料としましては、カーギルの追加資料、黄色の色紙の部分からです。その79ページ、これは2-エチルヘキサン酸を検出していると。それで検出されなかったということかと思えます。

○山添座長 そうすると、このデータは有機酸の部分として定量しているということになりますね。

○大石評価課課長補佐 そう理解していいと思います。

○山添座長 広瀬先生、よろしゅうございますか。

○広瀬専門委員 はい。

○山添座長 そういたしますと、この溶出試験については、もう少し詳しいほかのものを含めた資料が可能

ならば入手していただくということで、いかがでしょうか。

河村 先生、どうぞ。

○ 河村専門委員 1 つ補足させていただきたいのですけれども、表. 3 の F D A のガイダンスに準拠した溶出試験の表の上半分の方の 50% エタノールで、低 D 体の乳酸の溶出量が 10% より低く見えているのですけれども、これについては試験条件として沸騰殺菌を考慮したコンディション B で実施しているのですけれども、この場合ほかのものは 100 °C で 2 時間で実施しているのですが、50% エタノールについては F D A が 71°C で実施するように指定していますので、10% エタノールより溶出量が少なくなっていると考えられます。ここは星印か何かを付けていただき、温度条件が違うことを明らかにしていただいた方がいいかと思えます。

それから、表. 4、表. 5 で幾つか気になる点あります。ここで溶出物の中身が何であるかオリゴマーをいろいろ測定しています。これは、この分厚い資料の中の資料 17 から資料 21 で材質、溶出、それからこれをアルカリ分解したもの、それから食品添加物の乳酸についてのデータがあり、資料 19 がこの溶出試験の基になっています。この資料を見ていて、いろいろ数値的に合わないというか、気になる部分が多いデータです。

例えば、この資料 19 の次にアルカリ分解をして測っているのですが、それでも低分子のオリゴマーが出ている。普通この乳酸のオリゴマーというのは、アルカリ分解で非常に簡単に分解するはずなのに検出されている。試験条件を見てもみたら、600 ml の溶出液をエバポレーターで濃縮をして、最後は窒素気流ですけれども、乾固させて、それからアセトニトリルに溶かすという操作をしているのですけれども、多分そこでもう一回重合を起こしてしまっている可能性があるのではないかという気がします。それで、乳酸とかラクチドを入れて、この実験をしても十分回収ができるかどうかということを確認する必要があるのではないかと思います。もし本当にオリゴマーがこのようにたくさん出来てきて溶出するのであれば、オリゴマーの毒性評価を当然するべきだと思うのです。今回いただいた資料を見たのですが、クロマトグラフが入っていない上に、測定のコンディションのところは全部消してあります。ちょっと分離にも問題があるのではないかという気がします。それで、バリデーションデータを要求していただきたいと思えます。

○ 山添座長 よろしゅうございますか。

○ 大石評価課課長補佐 わかりました。

○ 山添座長 確かに河村委員おっしゃったことは、溶出試験での安全性にも関わる問題で、多分実験手法の問題であると思いますが、その辺の確認をお願いしたいと思います。

では、溶出試験についてかなり時間を取りましたが、溶出試験につきましては、今、河村委員の方から御指摘のありましたように、実験の手法、特にオリゴマーについてのそう

いう問題点についてももう少しきちっとしたバリデーションの形を取っているのかどうかということ、また、できれば分離、分析のチャート、そういうものできちんと確認できるような資料の提出ができるかということ、

それから、前半のところでは、ここに出てきたもの以外の溶出物について、どういうものがあるか。そういうデータの提供をお願いするというので、溶出試験のところは一応このぐらいにして、宿題として残しまして、毒性試験の方に移りたいのですが、毒性試験の方はいかがでしょうか。

広瀬 先生、どうぞ。

○ 広瀬専門委員 細かいことで恐縮ですけれども、今回の毒性実験は特に問題ないんですけれども、多くの毒性試験はL 体がほとんどの物質で、D 体の毒性試験はほとんどないはずなので、少なくとも記載の上でL 体の乳酸についての試験であると。要するに、この毒性試験はD体、L 体、何%。パーセントまでは入れなくてもよいのですけれども、L 体の乳酸の急性毒性はこうであったというような、全体をそういうようにしていただいた方がクリアになるのかなと思うのですが、いかがでしょうか。難しいでしょうか。

○山添座長 今、広瀬 委員のおっしゃられたところは、モノマーの乳酸の実験のところですね。

○広瀬専門委員 ラクチドも 18 対 1 で、L 体が 18 に、D 体が 1 と、ほとんどL 体のラクチドだと思うので、D 体のラクチドという意味では、実はないのですけれども。

○山添座長 確かに、乳酸についても、天然のものはL 体で、合成のものはラセミになっていますので、どちらを使った実験かは、確かに記載しておいた方が安全かもしれませんね。

○大石評価課課長補佐 わかりました。

○山添座長 それでよろしゅうございますか。

○広瀬専門委員 はい。

○山添座長 井口先生、どうぞ。

○井口専門委員 例えば、8 ページの (c) ウサギのところで、「紅斑反応が認められたものの投与に起因する病変等も認められなかった」とあり、この反応は投与に起因したものではないということを言っているんですけれども、これは何か矛盾があると思います。

この書きぶりですと皮膚の反応は、投与したからできたんじゃないということになりますね。ですから、少し書きぶりを書えていただいた方がいいと思います。そういうところで他にも何箇所か気になるところがあるのですが。

例えば、10 ページの真ん中辺で、S D ラット、これも (c) のところですが、ここには「絶対的脳重量と相対的腎重量が増加していた」ということしかないのですが、こんなことが起こったら結構なことだと思うのです。体重の低下が起こっているとか何かというと、こういうことが出てくるんでしょうが、これを書いてあっても何も影響がないということを最後にまとめていることになっているのですけれども。

それから、その下のフィッシャーラットでは、「生化学的パラメーターが変化していたが、顕微鏡的検査において、傷害は認められなかった」。これでは一体何を見たのかということがわかりませんね。

その上の (c) のところも、「顕微鏡的検査では傷害は認められなかった」とあり、これも一体どこを見てということが簡単に書いてあるので、よくわからないと思います。

○山添座長 どうもありがとうございました。

○井口専門委員 それから、これもこの前も指摘しましたけれども、復帰突然変異なんかに使った菌体の名前の記述をイタリック体にしていただいた方がいいと思います。一番最初の表の記述だけはイタリック体になっていたのですけれども、後では通常になっております。

○山添座長 今の御指摘は、変化の背景要因で、どうしてこれが結び付かなかったという、理由の記述をもう少し加えるということですね。ありがとうございます。

渡辺 先生、どうぞ。

○渡辺専門委員 10 ページの一番頭のところなのですけれども、「乳酸の A D I は設定する必要はない」

という引用の部分です。それから、そのすぐ下で、「国内においては、既に食品添加物、医薬品製材原料としての使用が認められている」というふうになっているのですが、国内で食品添加物、あるいは医薬品に関して、乳幼児に関して何か特別な考慮をしているのでしょうか。

○大石評価課課長補佐 国内では、現在特別な制限はないと思います。

○渡辺専門委員 それは、既にこういう判断がされているということは知っているけれども、そこは問題ではないというふうに考えているということですか。

○大石評価課課長補佐 食品添加物については、昭和 32 年に指定をされておまして、その後そのままになっているんだと思います。

○山添座長 これについては、許可の後の部分でそのままになっているので、この場では何ともし難いんですけども。一応、D 体の問題については、後で出てきた資料等のことで、ここではそれを含めた上で議論をすることになるかと思えます。

渡辺先生、どうぞ。

○渡辺専門委員 もう一点は、11 ページの (b) の生後 3 か月の乳児にという、これは一つの実験レポートだと思うんですけども、ここら辺で結構体重増加割合の低下とか、食品摂取量の低下なんていうのが出てきており、これは割に意味がある変化だと思うんですけども、もう少し詳しく、例えば、ここで与えているミルクによって、乳児の方で取り込み量としてどれぐらいになるのかとか、後々安全との関わりを健康影響として考えるときにここら辺のデータがあった方がいいんじゃないかと思うのです。

○山添座長 (J E C F A) と括弧で記載をされていますが、この原文は入手が可能ですか。

○大石評価課課長補佐 J E C F A の評価書は、このピンクのファイルの 197 ページ以降がその原文でございまして、199 ページのところでしょうか。「OBSERVATIONS IN MAN」というところの「Infants」と中段ぐらいに書いてありますが、その知見をここに記載しておるんですが、その基文献はまだ取っておりませんが、レファレンスを見るとかなり古くて、次のページにレファレンスが載っておりますが、「Droese, W. & Stolley」という 1962 年、1964 年の文献になろうかと思えますので、ちょっと調べて入手可能なら集めたいと思います。

○山添座長 渡辺先生おっしゃったことは、これはトータルとしての摂取量とか、そういうもののデータをこの文章の中に含めた方がよいということですね。

○渡辺専門委員 はい。

○山添座長 それと米国でもこの個別の審査をされているということなのですが、その際のこの文献等の資料、あるいはこのデータそのものが何らかの形で引用、あるいは審議の対象になっているかどうかということは、調べることは可能なのでしょうか。

○大石評価課課長補佐 この乳酸についてですか。

○山添座長 ポリ乳酸のときの評価の資料の際に、この D 体の乳酸を含んだものの、1962 年の資料というものが、議論の対象になっているかどうかということですね。

○大石評価課課長補佐 基文献まで見ているかどうかわかりませんが、J E C F A での評価はこうであるというような書き方はしてあります。

○山添座長 それでは、それを含めた上で評価をされていると考えられるわけですね。

清水先生、どうぞ。

○清水専門委員 細かなことですが、11 ページの (b)、上から 2 行目で、生後 3 か月の乳児にミルクを投与しているのですが、その 3 行目に今度は幼児という言葉が使われて、乳児と幼児というのは一応区別しなければいけないですね。乳児は 1 歳未満ですが、この 3 行目の幼児は乳児ではないかと思うのです。

(c) の方は、今度はこれは食事から乳酸を除いたところという、ここでは幼児なんですが、これは実際の文献ではどうなっていますか。

○大石評価課課長補佐 乳児です。

○清水専門委員 乳児ですか。その辺、用語を統一した方がいいかと思います。

○山添座長 御指摘ありがとうございます。そうなりますと、基本的には原文に戻ってチェックの必要性が出てくるので、やはり原文を入手して対象となった赤ちゃんの年齢を確認する必要があるかもしれません。

○大石評価課課長補佐 はい。

○山添座長 今回の問題では、特に乳酸に関してはかなりのたくさんのデータがあって、ダイマーのラクチドについては、溶出するもの等で比較的可能性があるということで、そのデータも加えられていますが、ラクチドについてはいかがでしょうか。

渡辺先生、どうぞ。

○渡辺専門委員 結論にちょっと関わってくるころだと思えますけれども、13 ページの上から 6 行目のところに N O A E L が 100 mg というのが出ていて、そのちょっと上は同じデータをもともと 20 mg というふうに解釈していたと、それが局所的な刺激要因にするのか、そういうことによってこれは 100 mg でいいだろうというように判断されたと出ているんですけども、この判断はもうこれでいいということになったのかどうか。最終的にこれを判断したのかがよくわからないのですが、結局その判断に基づいて、今回いろんなところでは 100 mg という計算をされていると思うのですが、ここはどうなのでしょう。

10 mg でなくても本当にいいのかという点について少し確認していただければと思います。

○大石評価課課長補佐 それは大きなドッチファイルの資料 34 をごらんいただきたいと思いますが、資料 34 の最初の部分が先ほどの 13 ページの※ から後に書かれていたレポートとしてジャーナルに出したときには、100 となっていたということなのですが、もともとの試験をした後の報告書の段階では、100 mg/kg bw のときの胃の病変を傷害と、有害事象ということで 20 になっていたのだと思います。ですから、その辺の判断は、このレポートを書いた人が判断していると思います。これが御議論をいただきたいところではございます。

○山添座長 20 と 100 とかなり大きな値の違いだと思うのですが、今すぐに読んで判断するというのは難しいかもしれませんが、広瀬先生、いかがですか。

○広瀬専門委員 多分病的に 4 例で 1 匹だけ一番高用量で、雌が潰瘍の所見が出ていたと、それはすごい狭い領域の部位だけだったということで、投与の方は多分カプセルで投与したということなので、たまたま動物の胃の中でのカプセルの状態等が、恐らく関与したということで、スポット的に弱い刺激性があるのでそこだけ刺激が出たという解釈で、その 1 例のものだけは物質の影響なのでしょうけれども、例えば、食事中

に混ざったりとか、そういった状況は恐らくあり得ない反応であろうということで、ここはN O A E Lと見ていいのではないかという判断だと思います。私もそれでいいと思います。

○山添座長 広瀬先生はそういう御判断なのですが、渡辺先生はどう判断されますか。

○渡辺専門委員 例えば、4匹中1匹だったとか、局所的であったということは局所的な接触という言葉が出てきますけれども、実際の所見自体が局所的だったということが加えられれば、これは多分、広瀬先生と同じような判断になると思います。

○山添座長 ですから、もう少しこれは実験手法的な問題であるということを示すための書きぶりを少し変えるということでもよろしゅうございますか。

○渡辺専門委員 そうですね。今、広瀬先生がおっしゃったような、4匹中1匹ですか、そのことと、それから所見自体が非常に局所的であったということですね。その2点が加われば納得しやすい内容になると思います。

○山添座長 局所的という言葉は、局所的に炎症が摂食部位で起きたという、局所の位置を変えるとまたかなり変わるのかもしれませんが。あと少し広瀬先生にもお助けいただいて、文章を少し訂正していただければと思います。

河村先生、どうぞ。

○河村専門委員 この1996年の報告で20とみなしたのはカーギルが報告したということですか。それとも、どこか他の機関がしたということでしょうか。

その次の文献の方は、カーギルが自分たちの文献の中でこうみなしたということだと思います。このラクチドについては多分F D Aでも評価の対象になっていたと思うのですが、F D Aの見解はどうだったのでしょうか。

○山添座長 それは、いかがでしょうか。

○大石評価課課長補佐 少し時間をください。

○山添座長 はい。確か今の論文のすぐ後ろに付いているものですね。1996年の13週の毒性試験ですね。

○大石評価課課長補佐 河村委員の御質問ですけれども、1996年の報告は、資料34のペーパーの4枚のペーパーで、その後ろに付いているものですが、この「SOUTHERN RESEARCH INSTITUTE」というのが、カーギルかどうか、今ははっきりわかりませんが、こっちのペーパーの方はカーギルの方の所属の人が出されておりますので、その著者がそういうふうな主張をしているということなのだと思います。

それから、F D Aの判断はどうかということでございますけれども、最初の概要の部分の63ページに、F C N申請をした内容が書かれております部分ですけれども、62ページから衛生性の考察というところがございまして、63ページの下の方に、「一方、ラクチドの許容摂取量(A D I)は」というふうに、先ほどのNOAELの100を使って考察をしているということで、F D Aがこれを許可しているのです、この考え方が認められているものと考察されますが、ただ安全係数は2000になっております。

○山添座長 最初のポイントで、96年の報告と99年の報告で、結果に違いを生じたんですか。

どうも同じ著者ですので、多分後のところで評価を見直して、御本人たちが論文提出をしたということであろうというふうに判断されるのですが、その結果を見ますと、一応99年のものを取ってもよいのではないかと考えられるのですが。

ですから、河村 先生、F D A の件についてはよろしゅうございますか。

○ 河村専門委員 はい、ありがとうございます。

○ 山添座長 それでは、大分時間も過ぎてまいりましたが、毒性のことに、どなたかほかにございますか。

もしなければ、一応いろんな宿題が残ったんですが、5 の「食品健康影響評価について」を議論しておきたいと思うんですが、この点についてはいかがでしょうか。

一応、基本的には、今日御議論いただいた中では、いろんな溶出物の中のもので必要があればそれを含めて議論しなければいけないというのは当然なのですが、ここでは大きなモノマー、ダイマー、それからポリ乳酸についてのデータを見て、この流れの中でどう判断をするかということで、まずディスカッションしておきたいと思います。

この流れの中で、乳酸に関して、ここでは脱水縮合物も含むとありますが、ここでは一応A D I の設定は必要なくて、D 体だけの問題について言及すればよいという結論が、ここでは案として出ていますが、それについてはいかがでしょうか。

もしこの案で問題がなければ、ラクチドについては、先ほど問題になりました、イヌの 13 週間の亜急性の毒性試験の結果から、ここでは一応安全係数を 1000 という形で試算をされたデータが記載されています。

先ほどの議論にもありましたが、20 ではなくて 100 を採用するというので、よろしゅうございますか。堀江先生、どうぞ。

○ 堀江専門委員 毒性のことはよくわからないのですが、これでこちらの方では安全係数 1000 を取っておりますけれども、概要の方の 63 ページでは、安全係数を 2000 に取っておりますが、この辺は何か事情があるのでしょうか。

○ 大石評価課課長補佐 事情というのはないのですけれども、F C N の申請のときには、申請者が安全係数 2000 を使って考察したということだと思います。

この委員会では、種差 10、個体差 10 で安全係数として 100 というのは定番なのですが、あとそのほかに試験が足りないとか、短い試験だったとかいうことで、更に安全係数を加味するというのは考えられることなので、2000 か 1000 かというのは、ここで決めていただいてもいいと思います。

○ 山添座長 可能性としては、先ほどの 20 か 1000 という議論で、確定のところでは中間を取ったという可能性も考えられると思いますけれども、その辺の審議のところは記載がなかったらよくわかりません。理由については。

どうぞ。

○ 広瀬専門委員 申請者の理由としては、げっ歯類 2 種類を通常短期試験でやるので、それが 1 種類しかないということで 2000 にしていたと、説明だけです。特にここで 2000 にするというのではございません。

○ 山添座長 いかがですか。これを、1000 ではなくて 2000 にする必要がありますでしょうか。

○ 堀江専門委員 いいえ、そういう意味ではございません。

○ 山添座長 この辺のところは、広瀬先生が一番お詳しいんですが、どういうふうに一般的には判断をされるのでしょうか。

○広瀬専門委員 安全係数というのは、すごく主観的な要素が多くて、これをやり出すと切りがない話で、この場合は生殖発生毒性のデータがないとか、そういったことを言い出すともっと安全係数が実は上がる話もあります。ただ、物質的なことを言うのもなんですけども、私自身が特にこれでいいという意見があるわけではないんですけども、ほかの医薬品とか食品添加物とか、かなりデータがそろっている場合は別にして、いろんな汚染物質の場合、こういった状態で評価しなければいけないということもありますし、結局経験的というか、いろんな状況でこういったものが使われてきているかということ参考にするしかないと思います。

私自身の個人的な見解で言えば、特に1000を2000にするという根拠はそれほどあるようには思いません。

○山添座長 私もこの物質そのものが乳酸に分解されるということを考えると、それほどリスクを特に上げる必要はないかなと個人的には思いますが、もし異論がなければ一応1000ということで、まだ最終的な結論ではありませんので、そうしておいてまた御議論をいただければと思います。

それから「その他」のところで、今回の場合については特殊性のポリ乳酸の性質に関して、その他について付け加えるところがありますが、その辺のところはいかがでしょうか。どうぞ。

○広瀬専門委員 結局、最初から一番気になっているところの問題になるのではないかなと思うんですけども、ここで出てきた資料の中では、スズとか抗酸化剤の記述がなかったということです。

○山添座長 一応、後で確認をします。

○広瀬専門委員 結局、厚生労働省の方に返す結果として、これだけでいいのかなと思います。

いろんなことを想定して、例えば、今回ラクチドのADIしか出していませんけれども、ADIまで出すかどうかは別として、スズはこうだったということは、結局基準をつくるときに溶出試験として一般的に重金属試験で保証するわけですね。スズが出たか、出ないか。ほとんど出ないのだろうけれども、万が一間違っただけの場合は、これでちゃんと規格基準を押さえられるのかどうかは少しわからないんですけども、重金属試験でスズが保証できるかどうかわからないんですけども、そういったことを含めて、少なくともここで出てきた物質についての何らの評価なり、値なりは、結果で必要なのではないかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○山添座長 今、広瀬委員からお話がありましたように、確かに、溶出試験での結果を皆さん心配していらっしゃるのではないかと思います。

そこで、一応この点については、この文章そのもの、その他のところが問題ではなくて、全体としてその部分をどう加味するかということになろうかと思いますので、それはそのデータが出てきた時点で、皆さんともう一度内容について詰めたいと思います。

結論のところも当然ながら、この2つだけでいいのかも含めて、次回に回したいと思いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山添座長 それでは、今後のスケジュール等について、事務局から御説明を願いたいと思います。

○大石評価課課長補佐 その前に、宿題事項の確認をさせていただきたいのですけれども。

○山添座長 そうですね。結構出ましたので。

○大石評価課課長補佐　まず、覚えていることから、乳酸の先ほどの乳児に関する文献を入手するという
こと。それから、溶出試験のバリデーションデータを確認するという。あとは、スズの毒性については、
一応資料4の方にスズに関する毒性情報としまして、乳酸とボリューム的に同じ程度の毒性試験は整理して
あるんですが、これも評価書の中に入れるというスタイルでよろしいでしょうか。案をつくる段階ですが。

○山添座長　スズが基本的にこの製造に常に入るものであれば一応入れられれば入れた方がよろしいかと思
いますので、その内容については次回議論することではいかがでしょうか。

○大石評価課課長補佐　わかりました。

○山添座長　それと、もう一つは、先ほど河村先生が実験手法の問題、アルカリ等で本当にオリゴマー等が
出こないはずではないかとおっしゃいましたが、そういうところの測定のバリデーションを含めて確認をして
ほしいと思います。

○大石評価課課長補佐　わかりました。それで、今いただきました宿題を早速資料要求するということ
にいたしまして、資料がそろい次第改めてお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○山添座長　そうしますと、一応これで継続審議ということにいたしまして、今回の第5回の器具・容器包
装専門調査会を閉会いたしたいと思います。どうもありがとうございました。

○大石評価課課長補佐　次回ですが、資料がそろい次第ですので、また事務局の方で調整させていただき
たいと思います。

○山添座長　よろしく願いいたします。