

食品安全委員会添加物専門調査会

第 13 回 会合 議事録

1 . 日時 平成 16 年 10 月 5 日 (火) 10:00 ~ 11:50

2 . 場所 食品安全委員会中会議室

3 . 議事

- (1) 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
- (2) 亜酸化窒素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、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、寺尾委員、本間委員、見上委員

(事務局)

丈達課長補佐

5 . 配布資料

資料 1 - 1 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 1 - 2 イソプロパノールに関する追加資料 (1) 【修正版】

資料 2 1 亜酸化窒素を添加物として定めることに係る食品健康影響評価について

資料 2 2 亜酸化窒素に関する論点整理

資料 2 3 亜酸化窒素に関する追加資料 (1)

資料 2 4 亜酸化窒素に関する追加資料 (2)

(参考資料) 短期毒性と長期毒性の関連について

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 13 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、井上専門委員と三森専門委員が御欠席で、今井田専門委員と吉池専門委員は、少し遅れて出席との連絡をいただいております。

それから、食品安全委員会からは、小泉先生、寺尾先生、見上先生、本間先生に御出席いただいております。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、本日の全体会議のスケジュールにつきまして、お手元の資料に「食品安全委員会添加物専門調査会（第13回会合）議事次第」というものがございますので、御覧いただきたいと思っております。

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、資料の確認をさせていただきます。お手元の資料を御覧ください。

資料1-1は「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1-2は「イソプロパノールに関する追加資料（1）【修正版】」です。

資料2-1は「亜酸化窒素を添加物として定めることに係る食品健康影響評価について」、資料2-2は「亜酸化窒素に関する論点整理」、資料2-3は「亜酸化窒素に関する追加資料（1）」、資料2-4は「亜酸化窒素に関する追加資料（2）」、参考資料は「短期毒性と長期毒性の関連について」、それから、1枚紙で「亜酸化窒素の吸入試験からの摂取量換算」というものをお配りさせていただいております。

なお、資料1-2、2-1、2-2、2-3、参考資料の論文本体につきましては、量が多すぎますこと等から、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、必要な方はこの会議終了後に事務局までお申し出いただければと思っております。

不足の資料等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。説明をお願いいたします。

丈達課長補佐 イソプロパノールにつきましては、前回の調査会でも御議論をいただきまして、大きな論点としては、繁殖試験について、その毒性をどのように考えるかということで、江馬先生の御意見を伺った上で、更に議論しようということになっておりました。

その他につきましては、欧米におけるイソプロパノールの推定摂取量について再確認することでありまして、評価書中に記載しております、イソプロパノールの代謝等に係る試算につきまして、前提条件が実際の状況とはかなりかけ離れているので、その旨をもっと明確に記載すべきではないかという御意見等で、修正について御指示をいただいたところでございます。

それでは、資料に基づいて御説明させていただきたいと思っております。

まず、お手元の資料1-1を御覧いただきたいと思っております。これは、イソプロパノールの食品健康影響評価についてという評価書案でございます。内容につきましては、これまでに御説明しておりますので、詳細な説明は省略させていただきますけれども、見え消し

となって、前回御指摘等いただいたところを修正させていただいております。

例えば、3ページ目の「7. 構造クラスに基づく評価」のところでございます。ここを修正させていただいております。

それから、一番大きな、先ほど御紹介した中にもございましたけれども、その一番下の「10. その他」のところで、修文をさせていただいております。

1ページおめくりいただきまして、4ページ目の一番上段のところですが、**「イソプロパノールは、消化管内での抱合及び肝臓における初回通過効果による」という、ここを大きく修正をさせていただいたというところでございます。**

それから、資料1-2を御覧いただきたいと思えます。これは、イソプロパノールに関する欧米の推定摂取量という資料でございます。前回も示させていただきまして、前回御指摘いただきましたのは、米国の推定摂取量のところでございまして、1987年と1995年、2つのデータが出ておりますけれども、その摂取量に誤りがあるのではないかという御指摘を受けたところでございます。

その下の方を御覧いただきたいと思えますけれども、実は前回は欧米における香料の生産量の調査の報告率というものが、60%というふうに書いていたのですけれども、よく調べてみますと、調査データの報告率というものは、2000年にまとめられたものにおきまして、米国は80%、欧州が60%とされておりまして、それ以前の1987年のデータは、米国は60%だったということで、この2つの時点での調査の報告率が違っていたということでございますので、結果といたしましては、前回お示ししている推定摂取量で間違いなかったということでございまして、訂正をさせていただきたいと思えます。

簡単ですが、以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。これは前回のこの調査会で、繁殖試験のところの毒性の強さの程度をどうするかという問題、それから、米国での摂取量がこれで正しいのかどうかという問題がありました。

それから、もう一つ、今、代謝のことについて説明を受けましたが、その3点について確認していきたいと思えます。

(今井田専門委員着席)

最初に、これは大野先生からだったと思うのですが、繁殖試験のところの程度の強さをきちんと一度確認する必要があるだろうという御意見をいただいております。そのときに、江馬先生の御意見をいただきましょうということになっております。早速ですが、江馬先生のコメントをいただけますか。

江馬専門委員 論文は「Journal of Applied Toxicology」の2世代繁殖試験のところですが、2世代繁殖試験が、100、500、1,000 mg/kg 体重/日で行われていまして、著者らは1,000 mg/kg でみられた交尾率の低下で、生殖毒性のNOAELが500 mg/kgであると結論しています。

表を見ていきますと、この論文の238ページにテーブル1、それからテーブル2があり

ますが、500 mg/kg のところで、親世代の雄の肝臓重量が増加、それから、体重比も増加しております。テーブル2 のところでも、雌のデータですが、500 mg/kg で肝比重量の増加、1 世代目の親の肝比重量の増加、2 世代目の親の肝比重量の増加がみられています。

テーブル3 のところでは、先ほど言いましたように、1,000 mg/kg という一番高いところで交尾率の低下がみられております。

テーブル4 では、有意差がばらばら出ていまして、500 mg/kg 以上で、4 日までの生存率の低下が F1 でみられておりまして、F2 では離乳率、授乳中の生存率の低下、これは値としてはそんなに悪くはないと思うのですが、対照群が 99%とか 100%なので有意差が出たのだと思います。500 と 1,000 mg/kg で有意差が出ております。

テーブル5、テーブル6 では、一番高い投与用量でしか児体重の低下はみられておりませんが、このようなことを総合して考えますと、500 mg/kg でいろいろな指標で有意差が出てきておりますので、私はここが LOAEL として NOAEL が 100 mg/kg と抄録を訂正した次第です。

問題になるのは、テーブル1、2 の肝臓の重量のところと、それからテーブル4 の生存率の低下を影響とするかどうかだと思います。一番高い投与用量では、交尾率がコントロールの 93%から 73%に落ちていますし、児体重もテーブル5、6 で低下がみられますので、ここを影響が出ているとするのは問題ないと思いますが、500 mg/kg のところの影響をどうみるかということになるかだと思います。

福島座長 どうぞ。

大野専門委員 私が気にしましたのは、こここのところがセーフティー・ファクターを考えると、生殖毒性を重視した場合には、普通の 100 ではなくて 300 とか 1,000 とか、そういうプラスのセーフティー・ファクターをかけることがよくありますね。プラスのセーフティー・ファクターをかけないといけないような重篤な生殖毒性として、この生存率の低下をみる必要があるかどうかということなんですけれども。

江馬専門委員 その点につきましては、テーブル1 と 2 で、有意差のあるところを見ますと、500 mg/kg で親の肝臓に影響が出ています。それで、100 以上のセーフティー・ファクターを用いる場合は、親に毒性が出ていない用量で児に影響が出ているとか、親の一般毒性よりも低い用量で生殖毒性が出るといふときだと思います。この場合は、親に影響が出ているところで子どもにも影響が出ていること、児の生存率についてはそれほど大きな低下ではないので、余分のセーフティー・ファクターをかける必要はないのではないかと、いうふうに私は思います。

福島座長 よろしいですか。

大野専門委員 結構です。

福島座長 そうすると、NOAEL の安全マージンとして 100 ということを目安にするということでもいいということですね。

大野専門委員 はい。

福島座長 江馬先生、もう一つ、気になっているのは、この国際的に汎用されている香料の安全性評価のところ、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ところで、こういう試験を生涯にわたる反復投与試験にみて良いという理解でよろしいですか。

もう一方では、90 日反復投与試験の NOAEL については 1,000 とか、そういう目安が書いてあるんです。この場合、生涯にわたる反復投与試験の NOAEL というカテゴリーの方にを入れていいかどうかということなのですが。

江馬専門委員 それには正確にお答えはできないのですが、2 世代繁殖試験は、2 世代にわたって投与されていますので、投与期間にすれば十分な期間に対象物質を与えていると思います。ですが、反復投与試験と調べるパラメーターが違いますので、鋭敏に出ることもあるし、出ないこともあると思います。

福島座長 わかりました。この場合には生涯にわたる反復投与試験と解釈するというところでいきたいと思います。

江馬先生から、繁殖試験に関するコメントをいただきました。それが 1 点と、それから、もう一つは、米国での推定摂取量というものについて、やはり前回の数値が正しいということをお願いしております。そうしますと、その推定摂取量、それから今回の NOAEL から考えまして、安全マージンが 457 という数値が出ております。これが、十分と言えるかどうかということ、そこについて御議論をいただきたいと思います。

この点についてどうでしょうか。いわゆる、今回のイソプロパノールが生体成分で、更に、その代謝物も生体成分であると。こういう物質の場合に、今の 457 というものをどのように考えるかということなのですが、その点について御意見をいただきたいと思います。

山添先生か西川先生、コメントございませんか。

山添専門委員 生体成分にほとんどのものが代謝をされるということ、それから、先ほどの繁殖試験のデータのところで、肝重量の増加が江馬先生から指摘をされましたけれども、恐らくあれは適応で、酵素誘導がかかっている、アセトン系の方に行ったものが代謝するために必要な、肝の代謝系の酵素の誘導が出ているために、肝重量が上がったのだらうと思います。高い用量、500 mg/kg 以上ですね。500 mg/kg のところだけと考えられますので、肝臓での代謝のキャパシティーは十分に適応できる範囲の中にあるのではないかと思います。

福島座長 ありがとうございます。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 繁殖試験に基づく安全マージンの考え方としては、江馬先生の意見に異論はありません。

ただし、これはクラス分類でいくと、クラス I ですので、推定摂取量はその暴露許容値を超えているということに関して、例えば安全マージンが適正値を超えているとか、生体内での正常の物質に代謝されるみたいなことでクリアーできるかについては、議論が必要

ではないかと思えます。

福島座長 一度確認したいと思いますが、繁殖試験からの安全マージンが 100 ということからすると、この 457 というのはクリアーできていると思えます。

それから、山添先生から、生理的範囲を超えないだろうという発言がありました。そういうことから見ると十分な安全マージンが確保されているだろうということですが、西川先生としては、クラス I という物質の摂取許容量からすると、推定摂取量は許容量を非常に超えているということで、そのところについてはどう思うかということによろしいですか。

西川専門委員 はい。

福島座長 わかりました。その点について、どうでしょうか。

推定摂取量が米国のデータを参考にすると、10,968 μg で、クラス I の摂取許容量は 1,800 μg でございます。そこをどのように解釈するかということになるわけです。

JECFA では、本物質またはその代謝物は完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるためということを言っております。

大野先生、どうぞ。

大野専門委員 このクラス I の摂取許容量というのは、あくまで、今、座長が言われたような範疇のものについて、毒性データとかそういったものがない場合の摂取許容量と考えているんですけれども。

この場合には、毒性データが完全とは言いませんけれども、十分に近いぐらいありますので、あくまで安全マージンを基準にしてディスカッションした方がよろしいのではないかと思います。

福島座長 わかりました。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 そうしますと、そのクラス I の摂取許容値を超えているが、繁殖試験に基づく安全マージンは 457 であり、適正な云々と、そういうような文言に書えるべきではないでしょうか。

大野専門委員 そうですね。

福島座長 ちょっと待ってください。西川先生、今、457 というのは、わかりました、そうですね。

それから、ちょっと話がずれますが、これは山添先生にお聞きした方がいいんですかね。このイソプロパノールの代謝なんですけれども、JECFA の方で「本物質またはその代謝物は完全に生体成分に代謝され」とありますけれども、この「完全に」と言っているのかどうかということなんですけれども。

山添専門委員 完全にという意味が、私も完全には理解してないのかもしれないんですけれども、一部はそのままの形で恐らく呼気とともに出ていっていると思うんです。ですから、代謝を受けないで、一部はそのまま体外に呼気とともに出ていきますので、完全に代

謝されているというのが、どういうことを意味するのかちょっとわからないんですけども、少なくとも残留したり、あるいは生体の中に長くとどまるということではなく、速やかに出ていくという意味での恐らく完全という言葉が使われているんだと思います。

そういう意味では、十分に適用されて、グルクロン酸抱合なり、あるいはアセトンに変化をして、アセトンに変化をすれば、更に末端が水酸化をされて、通常の代謝経路、TCA サイクルに入って行くと思います。

福島座長 それで、一応「完全に」と使っていいだろうということですか。

山添専門委員 はい。言葉の意味としては、残留はしないということ在意図としたのだろうというふうには理解できます。

福島座長 わかりました。どうぞ、今井田先生。

今井田専門委員 もし、先ほど言われたように、安全マージンの算出のところで、クラスⅠ云々という表現を加えるのであれば、この成分が完全に、（完全にという言葉を使っていかどうかわかりませんが、）代謝されるということも文章に加えたらいかがでしょうか。

福島座長 西川先生、どうぞ。

西川専門委員 賛成ですけれども、今の生体成分に代謝されていることに基づく評価というのは、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の中には入っていないんです。

福島座長 今井田先生、よろしいですか。

今井田専門委員 はい。

福島座長 わかりました。

そのほか、御意見ございますか。

再確認いたしますが、遺伝毒性のことに关しまして、これは遺伝毒性はないと考えてよろしいですか。

林専門委員 はい、その話も前回終わっていると思うんですけども、問題ないと考えます。

文達課長補佐 先生、今回御欠席の先生のコメントを御紹介させていただきますと、井上先生からは、「前回指摘した米国における推定摂取量については了解いたします。それから、その他の報告書案の記載については了承いたしました。」ということでございます。

それから、三森先生からは、イソプロパノールについては特にコメントありませんという御意見をいただいております。

福島座長 ありがとうございます。どうぞ。

山添専門委員 さっきの「完全に」なんですけれども、別に「完全に」という言葉を入れなくても文章は成立すると思いますので、紛らわしければ取っても良いかと思います。

福島座長 わかりました。いずれにしましても、このイソプロパノールに关しまして、良ということにしてよろしいでしょうか。そのほか御意見ございますか。

もしないようでしたら、審議の結果をとりまとめたいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 わかりました。そうしますと、この審議の結果をとりまとめますと、本物質は生体において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられることが1点でございます。

それから、本物質の想定される摂取量は、クラスIの摂取許容量を超えているが、本物質及びその代謝物は生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を著しく超えることはないと予想されることから、本物質を食品の着香の目的で使用する場合にあっては、安全性に懸念がないと考えられるということにしたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

どうぞ。

西川専門委員 先ほど、国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について、もう一度流れ図を見てみましたら、最初のところで物質は安全な産物に代謝されると予見できるかというのがありますので、もしこれが今、議論されているものに一致するのであれば、やはり入れてもいいのかなという気がしてきましたので、提案させていただきます。

福島座長 西川先生、この物質は安全な産物に代謝すると予見できるかというのは、これはもうイエスということで、今までの事情がそうですね。

西川専門委員 ですから、今井田先生の意見は、その他のところに書いてある事柄を含めて、この9番のところに書いてはどうかと。そういうことを指摘されたと思うんですが。

福島座長 今井田先生。

今井田専門委員 要するに、6番の安全マージン算出のところで語句として入れるかどうかということなんですけれども。

西川専門委員 私が先生の意見を誤解していたかもしれないのですけれども、私が理解していたのは、生体成分に代謝されるということを国際的に汎用されている安全性評価法に基づく評価の1つに加えてもいいのではないかと理解したのですが。

今井田専門委員 済みません。私の方も間違えていたようです。この物質が結局はクラスIに分類されるだろうと。ただども、生体成分に完全かどうかわかりませんが、分解されるという言葉を加えてはどうかということを申し上げたわけです。従って、その文を9番のところにに入れてはどうかと私も思います。

福島座長 今井田先生、済みません。もう一度言っていただけますか。

今井田専門委員 9番の最後のところで、クラスIの許容摂取量を超えているけれども、この物質は生体成分に完全に代謝され得るものであるという文言を加えてはどうかということなんです。

福島座長 これは、事務局、ここに加えることはどうなんですか。

事務局 別途、毎回審議結果を作成する場合に、評価結果という項を1つ起こさせてい

ただきまして、そちらに今、福島先生がおまとめいただいた内容ですとか、今井田先生がおっしゃられた代謝の話のところを、1つまとめた文章で書かせていただきますので、そこは9番に加えるというよりは、別途評価結果の項目に書かせていただき、それでまた御相談させていただければと思います。

福島座長 どうぞ。

西川専門委員 ですが、これは9番にも該当することではないですか。

事務局 こちらの9番の記載内容につきましては、厚生労働省から提出されている報告書のまとめの記載を、ある意味転記した形になっておりますので、基本的にはここはあまり変えないほうが良いかと思えます。

福島座長 わかりました。そうしたら、今の西川先生と今井田先生のコメントに関しましては、この調査会として改めて項を設けて、そのところで記載するという形にしたいと思います。

それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

その他、ございませんでしょうか。ないようでしたら、ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果として、食品安全委員会に報告することにいたします。評価の報告書の原案の作成は、座長に御一任いただきたいと存じます。また、本日の審議を踏まえ、報告書に盛り込むべきとお考えの事項については、後日で結構ですので、事務局の方に御連絡いただくようお願いいたします。

よろしいでしょうか。

西川専門委員 一つだけ気になるところがあるんですけども、資料1-1の「1.はじめに」のところで、1行目に「イソプロパノールは、アルコール様の香気を有し」とあるんですけども、これはアルコールに決まっているので、他の表現にした方が良いと思います。

福島座長 例えば、先生、ありますか。

西川専門委員 いえ、この実態がよくわからないので、ほかのものですとフルーツ様とかいろいろ別の表現がしてありますけれども。

福島座長 何かまた考えていただけますか。その点は、事務局に一任するというにしたいと思います。お願いいたします。

それでは、ありがとうございます。事務局から、今後の進め方について御説明いただけますか。

丈達課長補佐 今後、最終的な評価案をとりまとめまして、この資料1-1に盛り込みます。それから、今いただいたアルコール様の話とか、その辺も修正したものをつくりまして、一旦座長に御確認していただいた後、すべての先生方にも御確認いただくという手続でまいりたいと思っております。

それができ上がりましたら、食品安全委員会の方に報告しまして、ホームページ等を通じまして広く意見等の募集を行いたいと考えております。

その際に、意見等が出てきました場合におきましては、また再度座長と御相談をさせていただきたいと考えています。

(吉池専門委員着席)

福島座長 ありがとうございます。続きまして、議題の2に入らせていただきます。「亜酸化窒素に係る食品健康影響評価について」でございます。事務局の方から御説明をお願いできますか。

丈達課長補佐 それでは、御説明させていただきます。まず、前回の本調査会におきまして、亜酸化窒素につきましては、一部の毒性試験を除きまして、亜酸化窒素の評価書案に沿って御検討をいただきました。その後、ADIの設定の可否等について御議論いただきましたが、これについては一旦各委員が持ち帰って検討するということになりました。

更に、後半ではフリートキングのような形で、各委員の先生方がお考えになっている意見を出し合っていたいただいたというような経過になっております。

それでは、お手元の資料を御覧いただきたいと思います。

まず、資料2-1を御覧いただきたいと思います。この資料につきましては、一部を除きましては、前回議論をしていただいております。この一部と言いますのは、催奇形性試験のところにつきまして、前回、当日に配布した資料等もございました関係から、次回、議論をするということになっておりましたので、それにつきましては本日御議論いただければと考えております。

それから、前回、細かい修正を御指示いただきましたところにつきましては、既に修正をしております。大きく内容が変わっている部分について御説明させていただきたいと思っております。

8ページを御覧いただきたいと思います。8ページの上から3行目のところで、「5) 国際機関等における評価」というところを今回追記をさせていただいております。

まず、1番としまして「JECFAにおける評価」というところでございます。29回のJECFAにおいて、亜酸化窒素の毒性について広範囲にわたり研究されておりますけれども、影響が認められる用量は、エアゾール噴射剤により食品に分散する量よりはるかに大きいとされ、亜酸化窒素の噴射剤としての食品への使用は「acceptable」と評価されたということでございます。

2つ目、米国FDAにおける評価でございますけれども、米国FDAは、1982年に以下のように評価をしているということございまして、「亜酸化窒素は比較的安定な気体であり、哺乳動物において代謝されることを示す証拠はほとんどない。亜酸化窒素に曝露された食物を摂餌させる試験がなく、吸入投与によって実施されたものだけである。これらの曝露はヒトの食品を介する摂取とは程遠く、食品に添加した亜酸化窒素を曝露に外挿することは困難である。吸入による亜酸化窒素の毒性所見はあるが、その用量は曝露された食品由

来の推定摂取量と比べるとはかるに大きい。

ほとんどの気体は食品として噴射調理される間、又は噴射後、おそらく拡散する。歯科医や口腔外科医を対象とした疫学調査では、週3時間以上麻酔時に曝露された場合、有害作用を示したが、特異な作用は亜酸化窒素の使用に起因したものではなかった。

亜酸化窒素が現在使用されている含量又は将来予測される含量で、加圧容器中の乳等の噴射剤として使用される場合、消費者への危険を疑わせる合理的な根拠を示唆する入手可能な情報はない。

米国 FDA は亜酸化窒素に関する全ての入手可能な情報を評価し、現行の GRAS 指定に変更がないと評価している」。というところを追加させていただいております。

その下の1日摂取量のところも、今回試算をし直した内容で修正させていただいておりますので、これは後の方で詳しい資料が出てきますので、そちらの方で御説明させていただきたいと考えております。

資料2 - 2を御覧いただきたいと思っております。これは、前回議論していただいた、各論点をできる限り事務局の方で整理したペーパーになっております。事務局の方では、大きく5つほどに分けて整理をさせていただいております。

まず1つ目ですけれども、ADI設定の可否についてということで、前回ADI設定をするか、しないかということで、いろいろ御議論をいただいたところでございます。前回ございましたのは、十分な安全マージンが確保されるということであれば、ADIを設定する必要はないのではないかという御意見がございました。

その際に、やはり推定摂取量が本当に少ないと言えるかどうかということを検討することで、更に詳細な、前回御提出させていただいているものよりも詳細な摂取量がどのくらいになるかということ、再度精査をするという御指示をいただいております。

それから、ホイップクリーム中に実際に溶存している量について、実際に使われている形態からはかった資料があるとなお良いのではないかと御指摘をいただいております。これにつきましては、資料2 - 3で資料を提出させていただいております。

その他、この関係でございましたのは、28日間の経口投与試験につきまして、安全マージンをどのくらい取れば良いのかということの検討が必要だという御指摘もございました。それから、ヒトでの使用経験があるこの物質について、ある程度安全性というのがわかっているのだろうということで、ADIを設定する必要はないという考え方もあるのではないかと御意見です。

それから、実際に JECFA や JMPR では、ADI 設定の際にヒトのデータがあればそのデータを採用しているという情報もあったということでございます。

それでは、資料2 - 3の御説明させていただきたいと思っております。まず、1番目でございますけれども、JECFAにおける曝露量の評価でございますけれども、第63回、2004年の時点でございますけれども、亜酸化窒素の曝露量に関する情報は公表されていないということでございます。2000年のレポートでは、パッケージングガスとしての使用における摂取

量の情報というのは入手できなかったというような記載がされているということでございます。

それから、一日摂取量の推定でございますけれども、欧米で亜酸化窒素含有ホイップクリーム缶というものから摂取される亜酸化窒素量に関する情報を入手できなかったということでございまして、現在ホイップクリーム缶が最も多く消費されていると考えられている米国のホイップクリーム缶とクリームの販売量から亜酸化窒素の一日量を推定しております。なお、欧州市場における情報というのはございませんでした。

その御説明の前に、用語の定義というものと、その前提条件について簡単に御説明させていただきます。まず、クリームと一言言った場合の定義というものがございますけれども、日本と米国におきまして、クリームとは乳脂肪を18%以上のものと定義はされております。しかしながら、日本では植物性脂肪100%や、乳脂肪と植物性脂肪の混合物で、乳脂肪が18%以下のものもクリームとしてとらえられているということでございまして、使用基準案、これは申請者が出してきているものでございますけれども、乳脂肪18%以上のクリームだけではなくて、植物性脂肪と混合させている乳脂肪18%以下のもの、それから植物性脂肪100%のものも同じく対象としているということでございますので、資料概要中では乳脂肪18%のものについても同じくクリームとして記載をしているということでございます。

その辺が区別できるように、クリームと書いた後ろに、前者は乳脂肪18%以上と、後者は乳脂肪+植物性脂肪と区別して記載をさせていただいているということでございます。

それから、一日摂取量に関する計算方法につきましては、クリーム販売量を総人口と、1日当たりですから365で割り、更に平均体重としては、アメリカのものについては60kg、日本では50kgとして割算をしているという前提条件がございます。

1ページおめくりいただきます。まず、ステップの1としまして、ホイップクリーム缶中のクリームの推定一日摂取量ということでございまして、まず①で、米国におけるホイップクリーム缶市場から推定した場合という考え方でございます。米国における2003年のホイップクリーム缶生産量が、184,860,000本であったということで、これがクリームに換算しますと、約43,489トンになります。これを米国人1人当たり直しますと、6.8という数字が出てきます。

仮に、日本においてホイップクリーム缶の摂取量が米国と同程度となると仮定した場合は、同じく日本人1人当たり一日摂取量は6.8mg/kg体重/日と推定されるというものでございます。

2番目に、日本と米国におけるクリーム摂取量の差を考慮した推定ということでございます。先ほど申し上げましたように、日本におきましては、植物性のものがかなり入ってきているという情報がございまして、米国では植物性のものの摂取量は少ないという情報がございまして、生産量等については不明ということでございます。

クリーム摂取量に関しまして、2003年の米国のクリーム、これは乳脂肪18%以上というものの生産量が、約15万トンになっておりまして、これを1人当たり換算しますと、236

という数字が出てきます。

一方、日本のクリーム生産量、これは乳脂肪と植物性のものを足し合わせたものということになりますけれども、これが 157,000 トンということですので、1 人当たり直しますと 67.5 という数字が出てきます。

これらを比較しますと、日本の国民 1 人当たりの摂取量が米国の約 30% になりますので、先ほど①に出てきました米国の 6.8 の 3 割と仮定しますと、日本国民 1 人当たりのホイップ缶中のクリームの摂取量が 2.0 mg/kg 体重/日という数字が出てくるというものでございます。

3 ページでございますが、今度は、亜酸化窒素の推定一日摂取量ということでございますけれども、ホイップクリーム缶から吐出する際に、クリームと一緒に缶から放出される亜酸化窒素というものには、大きく分けて 3 種類ほど考えるということございまして、まず 1 つが、ホイップクリーム缶を吐出した際に、瞬時に大気に放出される亜酸化窒素の量、これを拡散 N_2O と書いておりますけれども、これが一つ、それから、吐出されたホイップクリーム缶中に含有され、徐々に大気に放出される亜酸化窒素、これが泡中の N_2O というものでございます。

それから、3 つ目がホイップクリーム缶中に溶解して亜酸化窒素ということで、溶解 N_2O 。

この 3 つがあるだろうということございまして、これを実測をしていった結果が、下に書いてあるものでございます。

泡中の N_2O の量は、1.7~2.1 mg/g クリームと、それは資料概要の 23 ページのところでございますけれども、それから、もう一つが、2.01~4.57 とのデータがございます。これの下限と上限を幅として考えるというものでございます。

それから、別途参考資料の 25 では、溶解 N_2O というのは、1.06 mg/g だろうというものがございまして、缶から吐出直後のクリーム中には、 N_2O としては足し合わせますと、2.76~5.63 mg/g クリームと推定されるというものでございます。

これらを用いまして、結論のところ先ほどのクリーム摂取量のところと合わせて考えますと、まず米国におけるホイップクリーム缶市場から推定する場合ですけれども、クリーム摂取量 6.8 mg としまして、亜酸化窒素の推定一日摂取量は 0.02~0.04 という数字、それから、日本と米国のクリーム摂取量の違いを考慮して推定する場合におきましては、クリーム摂取量が 2.0 というものでございましたので、亜酸化窒素の推定一日摂取量が 0.006~0.011 という数字が算出されるということでございます。ただし、缶から吐出したクリーム中に含まれている亜酸化窒素は、徐々に大気に拡散していくということでございますので、実際の摂取量はこれよりも更に少なくなるのではないかとこのまとめになっております。

これが、先ほどの資料 2 に戻っていただきますと、前回宿題としていただきました、更に詳しい摂取量の推定資料があれば出すことという御回答になっております。

それから、資料 2 - 2 の大きな 2 番目のところでございますけれども、今回得られてい

るデータというのが、大半が吸入試験のデータであるということについて、どのように考えるかという御議論を前回いただいております。吸入試験の用量を経口投与の用量に換算するというのは、非常に難しいところがございますので、吸入試験のデータはあくまでも参考データとして考えるべきだという御意見が前回ございました。

この物質にADI設定が必要かどうかを検討した上で、やはり必要だということであれば、この参考データも十分吟味する必要があるのではないかという御意見がございました。

2ページを御覧いただきたいと思います。「3.低用量で影響がみられる追加関連論文[第3回調査会配布資料3]について」ということで、4つほどピックアップをさせていただいております。これは、この資料のeという資料に論文を付けさせていただいておりますけれども、このページの下半分にごございます考え方で、換算式を用いまして、事務局の方で換算を仮にしてみると、それぞれこういう値になりますというものを示させていただいたものというところでございます。

その次のページを御覧いただきたいと思います。4つ目で「遺伝毒性について」ということで、前回御議論しましたのは、提出されている突然変異試験のデータについては、問題ないという議論がございまして、もう一つの変異原性の指標でございまして、染色体異常試験に関するデータはないだろうかという宿題をいただいております、これが今般資料2-4として提出させていただいているものというところでございます。

資料2-4を御覧いただきたいと思いますが、1枚紙で概要を付けさせていただいております。

1つ目が、ヒトの健常人から得たリンパ球を用いました染色体異常を評価した論文でございまして、結果といたしましては、亜酸化窒素は染色体異常に対して悪影響を示さなかったという結論のものでございます。

2つ目の論文でございまして、植物、これはライムギでございまして、これの分裂細胞を用いまして、亜酸化窒素の長期処理による染色体異常及び細胞分裂障害について検討したということで、亜酸化窒素は変異原性を持つ可能性が高いというような論文でございまして、これを今回御提出させていただいております。

また、戻っていただきまして、資料2-2の3ページ目でございます。「5.使用状況まで考慮して評価するのか？」という御議論を前回していただいております。缶から出てきた亜酸化窒素ガスそのものの曝露を、どのように考えるかというところで、今まではJECFA等でもあくまで口から、経口で入ったものに対する安全性という形で評価がされてきているのではないかという御意見、それから、想定できる曝露状況を広げて、安全性について考えた方がよいのではないかと、これは乱用も含めてということでございます、そういう御意見がございました。

それから、その他の意見を参考のところでも示させていただいておりますけれども、前回ございましたのは、食品添加物として認められれば、幼児や老人も接触するということになりますので、現在のデータでは評価が難しいと、もう少しデータが必要ではないかとい

う御意見が1つ。

一般家庭にこのホイップクリーム缶が出回ると、缶から出たガスそのものに曝露されるということも十分考える必要があるのではないかと。吸入毒性のデータも見た上で判断する必要はあるというご意見。

それから、マヨネーズを直接チューブから吸う人がいるように、ホイップクリームが好きな人が直接缶から食べてしまう人がいるかもしれないので、安全性上想定できる状況は広げた方がよいという御意見。

ニュージーランド等で、乱用する人がいると参考文献にあるため、そういう可能性も含めて考えるべきだという御意見。

この辺につきましては、フリートキングの中で各先生がおっしゃられたものをまとめさせていただいたものということでございます。

1枚紙で本日配布させていただいております資料でございますけれども、亜酸化窒素の吸入試験からの摂取量換算というもので、先ほどの資料2-2の2ページ目にごさしましたeの論文の換算の方法を用いて換算した場合、どうなるかということをご参考にとまとめさせていただいたのが、この1枚紙の資料でございますので、後ほど実際に提出されている毒性試験の摂取量が、換算するとこうなりますというものでございますので、御参考いただければと思っております。

それから、最初に御欠席の委員からいただいている御意見を御紹介させていただきたいと思っております。

井上委員からのコメントでございますけれども、ホイップクリームから摂取するレベルであれば問題ないものとする。ただし、薬理作用がある物質であることから、不適切な摂取の仕方、どういうものかと言いますと、直接口腔内に注入しないとか、そういう不適切な摂取の仕方をしないよう注意が必要なのではないかというコメントをいただいております。

それから、三森先生からのコメントでございますけれども、「亜酸化窒素についてはヒトでの使用経験があり、ホイップクリーム缶からの曝露により乱用を引き起こすような大量曝露の可能性はないので、ADI設定の必要はないと思っております。

吸入試験データにつきましては経口投与データではありませんので、あくまでも参考データと考えるべきと思っております。

使用状況を考慮すべきかにつきましては、食品安全委員会ではあくまでも食品中に残留しているものについて消費者安全を評価すべきであると思っておりますので、ホイップクリーム缶から排出されるガスによる吸入曝露については別途、規制当局で考えるべきと思っております。」という意見を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。前回出ました意見について、いろいろと再度、事務局の方で調査していただきまして、その結果を報告していただきました。これから審議

に入りたいと思います。

それで、順序ですが、まず最初に、今、遺伝毒性のデータの追加がございました。遺伝毒性に関しまして、もう一度ここで、再確認の意味も含めまして御議論したいと思います。林先生、何か御意見いただけますか。

林専門委員 この資料2 - 1の5ページの⑥のところに、前回お話しさせていただきました変異原性試験のまとめががございます。Ames試験とか、チャイニーズハムスターの培養細胞を用いた姉妹染色分体交換試験とか、あとは、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験等が行われておりまして、それらの結果はすべて陰性であったということでした。しかし、遺伝毒性のもう一つの大きな指標となる染色体異常に関する情報がないということで、その文献を探していただいたような次第です。

それで出てきましたのが2つの文献でして、今回の資料2 - 4のものであります。その文献を見せていただいたんですけども、最初の吉田らの論文では、このものについてはハロタンをメインに検討している論文ではあるんですけども、その中で1つだけN₂Oの影響を見た実験があります。用量は1用量しか取っていないんですけども、かなり高用量の試験でして、その試験条件下ではヒトのリンパ球に対して染色体異常誘発性を示していません。これはかなり信用しても良いデータではないかと思えます。

2番目の文献ですけども、これはライムギの種を発芽させまして、その根端細胞を使っている染色体異常等を見ている論文です。

手に入った、この論文の写真が非常に見づらいというところはあるんですけども、染色体異常を誘発している可能性を示唆はしております。ただし、このライムギの根端細胞の情報というのが、実際、ヒトの健康を評価する上でどういう位置づけにあるのかというのはかなり難しい問題ではないかと思えます。やはり、植物と哺乳類ではかなりの違いはあるように思いますので、先ほど、最初に紹介させていただいた1番の方の論文の、ヒトのリンパ球を用いて試験をして、それで染色体異常誘発性がみられなかったという情報の方がウエイトは大きいのではないかと考えております。

したがって、染色体異常誘発性の可能性をゼロとすることはできないですけども、生体にとって影響が出てくるようなものというのは非常に考え難いのではないかというふうに考えております。

以上です。

福島座長 ありがとうございます。

そうすると、もう少し表現を変えると、結論として特段問題となる遺伝毒性はないというふうに解釈してよろしいですか。

林専門委員 それでよいと思います。

福島座長 わかりました。

ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

わかりました。それでは、今、遺伝毒性に関する結論が出ましたので、これから、もう

一度、前回、想定される 1 日推定摂取量をもう少し正確に値を出してほしいというような、そして、その結果、ADI の設定をする必要があるのか、ないのかということにしたいというようなコメントをいただいております。

その推定摂取量について、詳しく計算していただいた結果を報告していただきましたが、1 日の推定摂取量に関しまして、何か御意見いただけますか。

吉池先生、ございますか。

吉池専門委員 大変、丁寧な推計をしていただいて、基本的には、この考え方でよろしいかと思えます。

米国、日本とも、生産量から 1 人当たりの体重キログラム当たりの摂取量を推定しているわけですが、日本においては国民栄養調査による個々の食品をどれだけ口にしているかのデータはあるのです。しかし、ホイップクリームということまで詳細には分類されていないということ、もう一つは、ホイップクリームとして直接調査されるものよりはシュークリームとかショートケーキといった組み合わせたものとして認識されているものが多いので、直接的な摂取量データが得難いことから、生産統計を使うということは理にかなっていると思っております。

今回の推計のポイントは、ホイップクリームそのものについて日本のデータがないので、クリーム全体の摂取量に関してアメリカと日本でどのくらい差があるのかということから外挿をして、推定をしているということになるかと思えます。

今日いただいた資料 2 - 3 の 2 ページ目の のところでございます。先ほど事務局からお話がありましたように、表 2 のところで日米を比べると、日本のデータは約 30%であるということから、ホイップクリームもその割合だろうと推定しているわけですが、恐らく、これは更に過小評価になると思われれます。表 2 の中で、アメリカは乳脂肪 18%以上、日本では乳脂肪 + 植物性脂肪ということになっていきますので、日本の方が範囲が広くて、しかも摂取量が低いということになっていきます。

この辺のことを踏まえて、今日、御提案いただいた評価書の 8 ページ、「6) 一日摂取量の推計等」を御覧いただくと、8 ページの下 の 2 行目の「また」というところからの記述がございます。ここで、今、お話ししたようなところから、「米国の約 30%に相当する」というふうに書かれておりますが、これはむしろその「30%を超えることはない」というように、過小の推定というふうな表現があった方が良いのかと思えます。「相当する」というよりは、むしろそれより下だという意味合いが強いと思えますので、少し表現を変えたら良いのではないかと考えているところです。

もう一点、評価書の「ただし」のところでございますが、「缶から吐出したクリーム中に含まれている」というところで、時間とともに拡散していくということです。実際にはいろいろなお菓子などに加工されて、しばらく時間を置いてから摂取されるということが想定されますので、非常に重要なポイントだと思うのですが、ここについての具体的なデータ、時間経過とともにどのくらい減るかということについては、どこかで説明とか資料

がございましたでしょうか。そこを教えてくださいたいのですが。

福島座長 事務局、どうですか。

丈達課長補佐 お答えになっているかどうかわからないんですけども、その資料2
3の3番の資料が、缶から一定量出したデータというものがございます。

吉池専門委員 例えば、クリームでケーキをつくった後、しばらく置いておいたらどの
ぐらいとかいう経時的な変化のデータというのがもしあれば、ポイントとしては重要だと思
いますけれども、はっきりとしたデータがないようであれば、記述も少し表現を変えな
ければいけないのかと思います。

丈達課長補佐 お手元の前回資料の資料1の22ページにクリームの重量の経時変化の
データでございます。

福島座長 22ページから23ページにかけてですかね。その時間経過というのは、この
22ページのところからある程度推定ということですかね。そういうことでよろしいですか。

吉池専門委員 はい。

福島座長 何かこのデータからもう少し踏み込みますと、吉池先生としては、どうい
ような表現にしたら良いかという御意見ありますか。

吉池専門委員 この22ページのデータから10分間の変化というのは、このガスの拡散
による減少ととらえるのであれば、これではっきりとしたデータがございますので、今回
の案の表現でよろしいかと思います。

福島座長 わかりました。

それから、もう一点、先ほどの8ページのところで、米国の約30%に相当すると推定さ
れるというところの表現を少し検討したらどうかというような御意見をいただいたので、
ここも何か、先生、案はございますか。

吉池専門委員 「30%より少ない」とか「満たない」とか、何かそのような表現でよろし
いのではないかと思います。

福島座長 30%より少ないと推定されるということですか。

吉池専門委員 最大見積もっても、30%程度であろうということだろうとは思いますが。

福島座長 むしろ、最大というようなことを入れたらよろしいですかね。

そこの辺りの表現は任せていただけますか。

吉池専門委員 表現は事務局の方で整理していただければと思います。 福島座長 わ
かりました。ありがとうございました。

吉池先生の御意見を反映するよう、事務局でちょっと表現を考えていただけますか。

この推定摂取量に関する追加データについて、そのほか何か御意見ございますか。

よろしいですか。

どうぞ。

吉池専門委員 今、ここにも関わることなのでお話をさせていただきますが、この推定摂
取量の議論というよりは、管理側の問題である直接吸うことによる曝露とかは本調査会で

は考えなくて良いと思うのですが、メーカー側からの資料をこの件について拝見をしまして、ホイップクリーム缶使用時に放出される亜酸化窒素量で、ここでは「ガス噛み」という表現ですが、そのタイミングではその前の段階から、泡中のガスが増えるということが読めます。この辺については、通常の摂取でこういうものを食べることは大変少ないということは書かれていますけれども、むしろ直接何か吸うとかいうことよりは起こり得ることだと思しますので、この辺については何らかの考慮が必要ではないかと思いました。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、前回の御議論でもう一度この2-1の資料の方に戻りますが、ヒトの経口投与に関する安全性のデータというものが28日間の反復経口投与試験、詳細なものはこれしかないわけなんです。前回、28日間の反復投与試験、これを採用して、このNOAELは67.1mgとするというような結論をいただいておりますが、それと今の推定摂取量、それを比較しますと、十分なマージンがとれるというように解釈してよろしいかどうかということなんです。それによってADIを設定する必要がある、「ある」、「ない」ということになっていると思えますね。十分なマージンがとれば、この前の御意見ですと、もういいのではないかといいことをいただいておりますね。

その辺りについて御意見いただけたらと思います。

西川先生、何かございますか。

西川専門委員 今のNOAEL 67.1 mg/kg 体重/日と今回新しく算定していただきました摂取量との関係からいきますと、安全マージンはこの28日間試験に関する限り、3,360ぐらいになると考えられますけれども、問題はこれは28日間試験ですので、この3,000幾つという数値で適正かどうかというのはちょっと判断に迷うところです。

福島座長 ありがとうございます。

今、西川先生が言われますのは、我が国の安全性評価法で求められている90日間の試験でなくて、むしろ28日間の試験であるから、そのときの係数を加味して、どうするかということだと思えます。それについて、どうでしょうか。

どうぞ。

西川専門委員 続きですけれども、この28日間試験で用いた用量と言いますのは、ラットに与えるぎりぎりの量を与えていて、実際には、投与可能であれば高くなる可能性があるということは考慮しなくてはいけないと思うのですが。したがって、この試験から得られる安全マージンが妥当かどうかというよりは、先ほど、三森先生のコメントがありましたように、ヒトでのデータがあるということで、それと推定摂取量が非常に低いということから考えて、ADIの必要はないというような考え方で良いのではないかと思うんですが。

福島座長 今、西川先生から別の意見、この28日の反復投与試験というものは、むしろ参考データとした方が良いのではないかというような御意見をいただきましたが、どうなんでしょうか。

確かに、ヒトのデータについて十分にいろいろあれば、それを使用すべきだと思うのですが、今回、ヒトのデータも 100%受け入れるかどうかということが、私としてはちょっと気になるところがあるんですね。その点の御議論、御意見がありましたら。

確かに、これは臨床でよく使われて、そういうヒトでのデータはあるんですけども、何かもう一つちょっと、こういう評価をするときにはもの足りなさを感じるんですね。そういう意味からすると、それも参考にし、この 28 日間の反復経口投与と試験も考慮するというような考え方の方がむしろ良いのではないかなと。その辺、どうなんでしょうか。

そして、ヒトでのデータ、もう一つは 28 日間反復投与試験の NOAEL からすると、安全マージンは十分とれるという解釈にするのかですね。

その辺り、御意見いただけますか。どうでしょう。

大野先生、どうですか。

大野専門委員 ヒトでの作用はほとんど単回投与の麻酔時のデータですね。1つ、歯科医や口腔外科医を対象とした疫学調査というのがありますけれども、この辺はちょっと内容がよくわからないんですけども、そういうことで単回投与を中心の結果とここで想定される慢性的に食べたときにどうなるかというのは、やはりかなり違うところがありますので、その 28 日間の反復投与のデータをかなり重視して評価をすべきだと思います。

福島座長 そのほか、ございますか。

どうぞ。

西川専門委員 大野先生の意見は勿論賛成ですけども、そうしますと適正な安全マージンはこの場合、幾つというふうになるんですか。

大野専門委員 西川先生が言われた 3,000 というのはちょっとわからなかったんですけども、9 ページで日本での摂取量の推定値が 0.006 ~ 0.01 mg/kg となっていますので、そうすると安全マージンが 0.01 としても、6,700 ですか。そういうふうに私は計算したんですけども、それも何か間違いがあるのでしょうか。

丈達課長補佐 資料 2 3 の 3 ページの一番下段を見ていただきたいと思います。

先ほど、2つの想定をしておりますけれども、それぞれでその 67.1 という NOAEL と安全マージンを計算を仮にしてみますと、数字を両方とも幅記載でありますけれども、で 1,678 ~ 3,355。では、6,100 ~ 11,183 となっております。

福島座長 わかりました。西川先生はこれらの の方の計算方法をとってということで、大野先生は の方ということですね。

大野専門委員 日本での推定値の値から計算したマージンとして、6,000 以上ということですので、十分な安全性を確保されるのではないかと思うわけです。

福島座長 わかりました。

どうぞ。

西川専門委員 28 日間試験で、6,000 で良いかどうかというのは、やはり議論があると思うのですが。

福島座長 西川先生としては、もっと高い値が必要だろうということですか。

西川専門委員 28日間試験で実際にこういう評価をしない方がいいというふうには思っております。

福島座長 しかし、例えば香料の我が国における安全性評価法のところでは、一定のこういう毒性データを求めておるわけですね。しかし、今回は28日間という非常に短いデータではありますが。

西川専門委員 それは香料の話ですので、これとは関係がないとは思いません。

福島座長 確かにこれは香料とは違うのですが、実際に量的に非常に少ないですね。そういうことから見て、私はある程度、香料の評価法も頭に入れておいた方がいいのではないかなという考えで言っているということなんです。

西川専門委員 ですから、例えば、28日試験の場合は、5,000以上で大丈夫だというような取り決めを一応しておかないといけないのではないかと思います。

福島座長 そのこのところはどのようにでしょうか。マージンのとり方ですね。ここで今、急に5,000とか何かとれるかどうかということなんです。

そういうことが取れないとすると、むしろADIを設定するかという問題も、もう一つは考えに入れる必要が出てくるんですね。ただ、このように、私は、摂取量からすると微量なものについて、ADIを設定するのかというようなことももう一つ頭の中にあるんですね。要するに、ADIを設定する必要があるのかどうかということなんです。

御意見、ほかございますか。

いろいろなことを考えてADIを設定する必要があるのか、ADIを設定する必要はないのではないかとこのところなんです、究極的には。そのときのそれぞれの根拠と言いますか、どういう根拠に基づいて、そういう結論を出すかということになると思います。

どうぞ。

大野専門委員 28日間の結果から評価するとき、セーフティー・ファクターを5,000だったらいいか、そこはちょっとはっきり申し上げられないんですけども、今回はそういうデータも見て、しかもヒトでのデータで短期的には、事務局が最後に言われた、反復投与が予想されるような、そういう疫学的な調査でも週3時間以上、特異な作用は亜酸化窒素の使用に起因しなかったというような疫学データも併せると、安全性に関して、この使用状況では懸念することはないのではないかと思います。

今日出していただいた参考資料も詳しく検討しないと何とも言えないかもしれませんが、最小影響量では90日と2年間反復投与の比較で0.5~20倍の差があるとか、最大無影響量では、0.5~12の間にあるという、こういう資料も考慮すると、余り安全性の懸念は少ないのではないかと思います。

福島座長 ありがとうございます。

大野先生からは、ヒトのデータ、動物でのデータを総合的に判断していったらどうか、それで、ADIの設定について考え方を整理できるのではないかとこの意見ですが、ほかに

ありますか。

どうぞ。

小泉委員 この亜酸化窒素というのはガス物質ですので、本来的には吸入曝露だとほとんど100%体内に入るわけですね。食事で入る場合は腸管吸収ですね。28日間試験とかを見ていますと、胃が膨満したりということで、単に腸管内にとどまっているというだけで、本来の生体影響という腸管吸収というのはほとんど行われていないのではないかと思います。だから、生体影響という場合は、その腸管内にあるとかないとかというような問題ではなくて、体内に吸収されるかどうかの問題なわけです。吸入曝露実験では、こういうガス状だったら中枢神経とかに影響を与えるということはわかります。

ですから、腸管ではこの動物実験を見る限り、体内にほとんど入っていないと理解できるんです。吸収率が書いていないのでわからないんですが、恐らく全くないだろうということになると、生体内に入った物質による影響はないと推測されるように、私は思いますので、ADIを考える際に参考にさせていただければと思います。

福島座長 ありがとうございます。

今、小泉先生から、経口摂取したときの腸管内の吸収に対する御意見をいただきました。それも非常に大きな参考意見だと思います。

ほかにございますか。あと、今井田先生、江馬先生、林先生、山添先生、どうでしょうか。

ないようでしたら、この亜酸化窒素に関しまして、先ほど大野先生の言われましたようなヒトでのデータ、動物のデータ、今、小泉先生からいただきましたようなことも考慮に入れて、ADIの設定の必要はないというようなことにしたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 いいですか。わかりました。

そうすると、あとは1つ残りますのは、井上先生でしたかね、御意見いただいております、その附帯意見を付けるかどうかということが問題ですね。

どうぞ。

丈達課長補佐 その前に、催奇形性のところだけ、この評価書のところにはほかに何か加筆訂正をする必要があるかどうか、その辺のコメントだけいただければと思っております。

福島座長 2-1の資料の5ページに、催奇形性試験のデータが載っております。これは前回、追加ということで出されて、御議論していただいております。これで良いかどうかということをおちょっと御確認いただきたいと思います。

江馬先生、どうぞ。

江馬専門委員 追加の資料がありまして、今、評価書に載っているのは、投与期間が限られた期間のものなので、投与期間が妊娠中とか、器官形成期にわたって投与しているデータを入れた方が良いのではないかと思います。

福島座長 それは追加データとしてということですね。

そのデータが、その催奇形性の試験から、先ほどの結論に異なったことになりませんか。結論としてはもうよろしいですか。

江馬専門委員 換算値としまして、一番低い NOAEL が 296 mg/kg になっています。そのいずれの論文も胎児の方の影響を主眼にして見ているもので、それと母体毒性との関係が私は読み取れなかったのが、胎児への影響がどのくらいであるかということで NOAEL が設定されているのですが、それが母体毒性との関係でどうかということが問題になりますので、そのところは論文になれば、ほかの反復投与か何かのデータから引いて比べてみるという必要があるのかもしれない。

福島座長 いずれにしても、追加試験は経口のデータですか。

江馬専門委員 いや、経口ではないです。全部吸入ですので、参考データです。

福島座長 わかりました。

それでは、今、江馬先生の言われました試験の結果も参考データという形にとどめたいと思います。

大野先生、何かございますか。

大野専門委員 この資料 2 1 の⑦で、評価書なんですけれども、ちょっと修正させていただいたらというところがあるんですけれども。

福島座長 わかりました。どうぞ。

大野専門委員 5 ページの⑦のところ、「一般薬理」と書いてあるんですけれども、今まで余り気にしないで読んでしまっていたので、気が付かなくて申し訳ないんですけれども、一般薬理というと普通、主作用以外の作用ということですね。一般的には医薬品ではないのでこれでいいのですけれども、これは医薬品なので、主作用はあるわけですね。主作用がどのくらいの濃度で出るかということを書かないと、食品健康影響評価としては不十分なんです。もうずっと低いところで作用が出ていますので、例えば、この一般薬理の第 2 パラグラフのところ、グッドマン・ギルマンを引用していますけれども、20% くらいの濃度で鎮痛作用が出てくるわけですね。30% で意識を失う人もいるとかいうこともありますので、そういうことも含めてここに書くということで、修正させていただきたいのですけれども。

福島座長 わかりました。そうすると、そこは事務局の方で大野先生で打ち合わせていただけますか。

大野専門委員 よろしいですか。

福島座長 結構です。

それでよろしいですね。

大野専門委員 あと一つ。次の 6 ページの方の⑨の上のところ、グッドマン・ギルマンはこの論文から引用したのだと思うんですけれども、そのところも若干修正させていただきたいと思います。特有の感覚というのが、何か非常に何の感覚かと、ちょっと追加

した方がよろしいのではないかと思います。

福島座長 わかりました。では、そこも事務局と打ち合わせをお願いいたします。

ありがとうございました。

よろしいでしょうか。そうすると、先ほどのところに戻りますが、適切に使用した場合というのは、先ほど御意見いただいたのですが、むしろ不適切な使用をする場合があるのではないかという懸念があると。それをどうするかということなんですけれども。そこについて、附帯意見というのを報告書のところに入れるかどうかということです。それについてどうでしょうか。

大野先生、どうぞ。

大野専門委員 私の記憶が間違いでなければ、この使い方にクリームの中に直接入れてしまうのでなくて、ポンペみたいなものがあって、それを使うときにまず装置に付けて、それで使用するというようなことで、ポンペが亜酸化窒素そのものという御説明があったのではないかと思うんですけれども、私もそれがちょっと気になったんです。使用実態とかの懸念を附帯意見みたいな形で出しても、私はよろしいのではないかと思います。

福島座長 事務局、どうぞ。

丈達課長補佐 今、先生から御指摘いただきましたけれども、今回、申請者の方はあくまでもホイップクリーム缶だけに加圧して入ってるものとしております。今、先生がおっしゃったものも外国には別途そういうものがあるらしいのですけれども、今回はそれを対象にしていないということでございます。

福島座長 わかりました。

山添専門委員 ただ、私は書いたら、多分悪いことを考える人がいて、むしろ気が付かないなら、みんなそのまま放っておいた方が良いような気もしますが。

福島座長 2つの考え方がありますね。書かない方がむしろ良いというのと、積極的にこういうケースで気を付けてくださいということで、むしろ知らせた方がいいという意見ですね。

吉池先生、どうぞ。

吉池専門委員 先ほどもちょっと申しましたけれども、そういう乱用その他については、主にリスク管理者側で議論をしていただければ良いと思うのですが、先ほど申しましたように、「ガス噛み」をする直前では泡中の濃度が高まるというデータは明示されています。そこは食べないのだろうと言いながらも、そこまで食べてしまうという可能性もあります。今回のデータで出ているものですから、そこについては、摂取量の推定のところで、こういう条件では泡中の濃度が高くなるとかというようなことは事実としては書いておいた方が良いのではないかと思います。

福島座長 ありがとうございました。

ほかに御意見ございますか。よろしいですか。

そうしますと、今の結論として、何らかの附帯意見を報告書の方に付けるということに

したいと思います。それをどういう内容にするかということは、座長と事務局の方にお任せいただいて、一度検討したいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

そうしますと、結論としまして、亜酸化窒素について審議を行いました結果、申し上げます。

本物質を乳脂肪及び/又は植物性脂肪のエアゾール缶入り加工食品(ホイップクリーム)缶に添加物として適切に使用する限りにおいては、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを設定する必要はないと評価したということであります。

そして、附帯意見を報告書に盛り込むということでございます。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

その他ございませんでしょうか。

ないようでしたら、ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果として、食品安全委員会に報告することにいたします。

評価の報告書の原案の作成は、座長に御一任いただきたくと存じます。本日の審議を踏まえ、報告書に盛り込むべきとお考えの事項については、後日で結構ですので、事務局の方に御連絡いただきたくと思います。

よろしいですね。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

それでは、事務局の方から、今後の進め方について、説明をお願いいたします。

丈達課長補佐 本日、御指摘いただきました点を再度修正等させていただきまして、それで座長に御確認させていただくとともに、すべての先生にも再度御確認させていただきたくと考えております。

その後、完成しましたものにつきましては委員会に報告いたしまして、そこで御了承がいただければ、ホームページ等で広く意見募集を行い、意見があった場合には再度、先生方と御相談させていただくという手順を進めていきたいと考えております。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、その他の議事について、事務局の方から御説明をお願いできますか。

丈達課長補佐 その他の項目では、特にございません。

福島座長 そうすると、今日はこれで終わりましたけれども、何か先生方の方で意見がございますか。

ないようでしたら、本日の添加物専門調査会を終了したいと思います。

次回の予定について、事務局の方からお願いいたします。

丈達課長補佐 次回でございますけれども、11月16日火曜日、午後2時からを予定し

ております。よろしくお願ひいたします。

福島座長 11月16日火曜日、午後2時ということでございます。

それでは、以上をもちまして、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。