

食品安全委員会

添加物専門調査会第27回会合議事録

1．日時 平成17年12月14日(水) 9:59～12:05

2．場所 食品安全委員会大会議室

3．議事

- (1) アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム及びアルギン酸カルシウムに係る食品健康影響評価について
- (2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース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、石塚専門委員、今井田専門委員、江馬専門委員、大野専門委員
久保田専門委員、中島専門委員、西川専門委員、林専門委員、山添専門委員

(委員)

寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、本間委員、見上委員

(参考人)

太田参考人

(事務局)

齊藤事務局長、一色事務局次長、國枝評価課長、福田評価調整官、丈達課長補佐

5．配布資料

資料1 添加物評価書「アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム
アルギン酸カルシウム」(案)

資料2 - 1 ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)の使用基準改正
要請に関する資料概要

資料 2 - 2 添加物評価書「ヒドロキシプロピルメチルセルロース」(案)

資料 2 - 3 ヒドロキシプロピルメチルセルロースに関する追加資料

資料 2 - 4 平成 14 年 7 月 30 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・
添加物合同部会報告【抜粋】

6 . 議事内容

福島座長 定刻より少し早いですが、今日、出席予定の先生方がすべてお見えですので、これから第 27 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、三森専門委員及び吉池専門委員から御欠席との連絡をいただいております。

また、本日の議題であります「アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム及びアルギン酸カルシウムに係る食品健康影響評価について」の参考人として、東京薬科大学の太田先生に御出席いただいております。先生は「農薬専門調査会」の専門委員でもあります。

「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、本間委員に御出席いただいております。よろしく願いいたします。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に「第 27 回食品安全委員会添加物専門調査会議事次第」を配布しておりますので、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。

本日の資料でございますが、議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料 1「添加物評価書『アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸カルシウム』(案)」、資料 2 - 1「ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)の使用基準改正要請に関する資料概要」、資料 2 - 2「添加物評価書『ヒドロキシプロピルメチルセルロース』(案)」、資料 2 - 3「ヒドロキシプロピルメチルセルロースに関する追加資料」、資料 2 - 4「平成 14 年 7 月 30 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告【抜粋】」でございます。なお、資料 2 - 1 の添付資料につきましては、量の関係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、調査会終了後、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思います。

資料の不足等ございませんでしょうか。

福島座長 よろしいですか。

それでは、議題 1 に入ります。「アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム及びア

ルギン酸カルシウムに係る食品健康影響評価について」でございます。事務局から説明をお願いいたします。

丈達課長補佐 資料の説明に入ります前に、提出された資料中に、林先生がデータの作成に関与された資料が含まれておりますことを御報告いたします。

福島座長 そうしますと、林先生は退出ということになりますが、林先生の御意見は必要と思いますので、関係部分については、求めがある場合のみ発言していただくということで御出席いただき、他の部分については、御発言もいただくということにしたいと思いますがよろしいですか。お願いいたします。

また、当該資料を含めた遺伝毒性に関しまして、先ほど御紹介いたしました太田先生に御意見をお伺いしたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

それでは、次、説明お願いできますか。

丈達課長補佐 それでは、御説明させていただきます。資料1を御覧いただきたいと思っております。

アルギン酸塩3品目に関しましては、前回御審議いただきまして、今回は2回目になっております。前回、一通り説明をさせていただいておりますが、一部、前回審議しませんでした遺伝毒性に関連した部分については、御説明をさせていただいておりませんので、今日、改めて御説明をさせていただきたいと思っております。

前はどこまで進んだかと申しますと、8ページの「遺伝毒性」の前まで御審議をいただいておりますので、本日、御審議いただくのは、8ページの「遺伝毒性」以降の部分になります。

それでは、簡単に御説明をさせていただきます。

「遺伝毒性」。

今回、御評価いただくアルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸カルシウムの3品目のうち、実際に遺伝毒性に関連したデータがありましたのは、アルギン酸アンモニウムとアルギン酸カリウムの2品目のみでございました。その内容も、細菌及び酵母を用いた復帰突然変異試験の試験があるのみとなっております。

その結果でございますが、代謝活性の有無にかかわらず陰性であったというデータがございました。したがって、アルギン酸カルシウムの遺伝毒性の報告というのは見当たらなかったという結果となっております。

その補足ということで、既に認められておりますアルギン酸等々の資料をその後ろに添付させていただいております。

まず、アルギン酸でございますが、マウスを用いた腹腔内投与による優性致死試験において陰性であったというデータがございます。

9 ページを御覧いただきたいと思いますが、アルギン酸ナトリウムにつきましては、以下の情報がございました。

まず、細菌を用いました復帰突然変異試験ですが、S9mix の有無にかかわらず陰性であったというデータがございます。

2 種類のチャイニーズハムスター培養細胞を用いました試験におきましても、陰性であったというデータがございます。

PGA、これは略語でございますが、前の方には出ておりますが、これも既に添加物として認められておりますアルギン酸プロピレングリコールエステルの略称ですが、これにつきましては、まず 1 つ目として、細菌を用いました復帰突然変異試験の結果、S9mix の有無にかかわらず陰性であったというデータがございます。

マウスを用いました host-mediated assay というものにおいて、変異原性は認められなかったという結果がございます。

染色体異常試験におきましても、陰性であったというデータがございます。更に、cytogenetic assay、ラットを用いました優性致死試験においても陰性であったというデータがあったということがございます。

遺伝毒性に関連して得られた情報というのは以上でございます。

あとの部分は、前回、御説明をさせていただいておりますが、10 ページを御覧いただきたいと思います。一番下に「7 わが国における摂取量調査」というのがございますが、前回これについても御説明はさせていただいているのですが、本日御欠席の吉池先生から修正の御指示をいただきました。今回は、その修正した部分を溶け込ました形で、直したものを御提出させていただいておりますので、その部分について御紹介させていただきたいと思います。

10 ページの上の部分は全く手が入っておりませんので、前回と同じになります。この部分は、マーケットバスケット方式により実施された添加物の摂取量調査では、PGA 及びアルギン酸ナトリウムの摂取量データが報告されておまして、PGA につきましては、天然には存在しないと考えられております。したがって、その調査結果によりますと、測定したところ、定量限界値以下であったということで、ほとんど摂取されていないと考えられるという部分につきましては、前回と同じになります。「一方」と書かれた以降が修正の入った部分でございます。

「一方、アルギン酸ナトリウムは、海藻などの天然（未加工）食品に多く存在する物質である。1995～1996年の調査では、アルギン酸ナトリウムの摂取量は、加工食品由来のものが274 mg/ヒト/日、天然（未加工）食品由来のものが582 mg/ヒト/日、合わせて856 mg/ヒト/日となっている。ただし、ここで加工食品由来とされている摂取量には、加工食品の原料となっている天然（未加工）食品に由来する割合が大きいと考えられる。そのようなことから、1995年～1996年の生産流通調査から推定されたアルギン酸ナトリウムの摂取量3.49 mg/ヒト/日からは大きく離れた値となっている」という修正をいただいております。

本日、お休みであります井上先生から御意見をいただいている部分を御紹介したいと思っております。9ページを御覧いただきたいと思っております。

9ページの中段下のところに「一般薬理」という項目がございます。本日、御議論をいただく部分でございますが、この部分につきましては、あまり一般的な試験ではないので、そもそもこういう情報をここに記載しておく必要があるのかどうかという疑問を呈されておまして、調査会の方で御議論していただけたらという御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。

それでは、これから審議に入りたいと思っております。前回の調査会では、先ほど紹介がありましたように、8ページののところまでは終わっておりますので、これから「遺伝毒性」以降について審議したいと思っております。

まず「遺伝毒性」のところですが、このところはいかがでしょうか。太田先生、コメントをいただけますか。

太田参考人 今、御説明のあった概要のとおりなのですが、一部少し表現を変えた方がよろしいかなと思うところがありますので、御説明いたします。

8ページの方は「遺伝毒性」からありますが、このところの文章は特に問題ないと思っております。

9ページにいきまして「（アルギン酸ナトリウム）」について試験が行われておまして、パラグラフの2つ目で「チャイニーズハムスター培養細胞（CHL）を用いた染色体異常試験（最高濃度1.0 mg/mL）及びチャイニーズハムスター培養細胞（CHO）を用いた染色体異常試験（1, 50及び100 µg/mL）」がありますが、これはいわゆるS9mixという代謝活性化を行っていない条件下でやっておりますので、そのところをしっかり記載しておいた方が間違いないのではないかと思います。ということで、この試験において、直接法

あるいは-S9mixとして括弧内に入れるということにして、代謝活性化を行われない条件下では、陰性であったということにして記載を変えた方がよろしいかと思えます。

次の「(PGA)」でございますが、細菌を用いた変異原性試験のところは陰性だというのは、これでよろしいかと思えます。

次の host-mediated assay ですけども、ここも詳しく書いてありますが「host-mediated assay において、Salmonella typhimurium G46 及び TA1530」の後に「S.cerevisiae D3 では変異原性は認められなかった」と簡単にまとめてしまえばよろしいかと思えます。どちらも陰性のことを繰り返して述べておりますので、指標が「復帰変異」と「組換え頻度」の違いはあるのですが、結果としては host-mediated assay で陰性だったということをもとめてここに書けばよろしいかと思えます。

その後の「*in vitro* では」というところも、このパラグラフは要らないのではないかと思います。実際には「D3 では 1% (w/v) (PGA) で分裂組換え頻度が増加し、生存率 4.77%であった」とありますが、これは変異を伴わない正常な組換え反応の頻度が増加しているだけです。他の試験で変異原性が出ていればこれも参考のデータになるのですが、ただこれが増えたというだけでは遺伝毒性としては意味がないと思いますので、記載を残すと誤解を招き兼ねないということです。「*in vitro* では」というところから「4.77%であった」というところまで削除した方がよろしいかと思えます。

福島座長 太田先生、ちょっと確認ですけども、そうするとこの S.cerevisiae D3 では変異原性は認められなかっただけにしてしまうということですね。

太田参考人 読みますと「マウスを用いた host-mediated assay において、Salmonella typhimurium G46 及び TA1530、S.cerevisiae D3 では変異原性は認められなかった」。あとは削除ということです。

福島座長 はい、わかりました。

太田参考人 その次のパラグラフのチャイニーズハムスター培養細胞のことにつきましても、やはり直接法というか、S9mix を入れていない条件下での結果でございますので、そのところは先ほどと同じように書いた方がよろしいかと思えます。

次のパラグラフについてもよろしいでしょうか。

「PGA のラット骨髄細胞」というパラグラフですが、2行目の最後の方に「cytogenetic assay」と書いてありますが、これは染色体異常試験と書いて、上のパラグラフとそろえた方がよろしいかと思えます。

評価ですが、バクテリアを用いた変異原性試験では陰性であったということです。培養

細胞を用いた染色体異常試験については、S9mixがない条件下でしかやっておりませんが、ラットの骨髄細胞を用いた *in vivo* での染色体異常試験、優性致死試験が行われておりますので、これはそういったところで代謝活性化を含めた *in vivo* での評価が行われておりますので、染色体異常試験に関して陰性であったという結論で問題ないかと思っております。

総合的に考えまして、このアルギン酸塩類につきましては、変異原性はないということと考えてよろしいかと思えます。

以上です。

福島座長 ありがとうございます。

太田参考人 それから、ついでに最後の表のところのまとめも関連してくると思えます。16 ページに遺伝毒性の表がございます。これも先ほどの繰り返しになりますが「染色体異常試験」のところ、試験結果として「陰性」とありますが、括弧して-S9mix と書くということですか。

「host-mediated assay」と下のカラムにあります。「動物種」のところ「マウス」と書いてあると、ちょっとほかのものと意味合いが違いますので、ここは *in vitro* として host-mediated assay。その右側に菌の名前ですか、試験結果の書いてある G46 と TA1530、D3 の3つの菌の名前を空欄のところに入れる。それで、試験結果のところは陰性と書いておけばよろしいのではないかと思います。

17 ページの方の表になりますが「CHL細胞」のところの「陰性」のところは、-S9mix となります。

その下に「cyto-genetic assay」とありますが、これも染色体異常試験という日本語名にして、「ラット骨髄細胞及びヒト肺培養細胞」とありますが「ラット骨髄細胞」の方が *in vivo* になりまして「ヒト肺培養細胞」が *in vitro* と2つに分けた方がよろしいかと思えます。その辺りの表のまとめ方を見直した方がよろしいかと思えます。

追加でした。

福島座長 ありがとうございます。

林先生、そのほか何か意見ございますか。

林専門委員 今、太田先生に詳しくレビューしていただきましたので、あまり付け加えることはありません。ただ、ここで評価対象となっているアンモニウム塩、カリウム塩、カルシウム塩についてはほとんどデータがありません。その辺のところをアルギン酸、ナトリウム塩等のデータで外挿して評価をしようというところだと思います。全体的になが

めて全く反応が出ていませんので、その外挿で特に問題はないと考えます。したがって、ここで評価対象となっている3つの塩についても、遺伝毒性については特段問題とするようなものはないという結論でいいかと思います。

最後のテーブルのところなのですが、host-mediated に関しては、私も太田先生の訂正でいいと思うのですが、マウスを経由したというような記載がこのテーブルのどこかにあってもいいとは思いますが、その点につきましては、ちょっと検討させていただいて、あとで事務局の方にお知らせしたいと思います。

福島座長 そうしたら、その点についてはよろしく願いいたします。

このところで、ほかに御意見ございますか。小泉先生、どうぞ。

小泉委員 9ページの Salmonella と、その次のマウスを用いた host-mediated のところで「Salmonella」と書いてあるんですけども、次は「S」だけなんですね。先ほどから「S」だけなので、間違うので入れておいた方がわかりやすいと思います。

福島座長 わかりました。ありがとうございます。

ほかにございますか。

結論的に、アルギン酸及びアルギン酸塩すべてについて、遺伝毒性はないということなのですが、これは小核試験は見当たらないのですが、それも含めて遺伝毒性はないというふうに見てよろしいわけですね。

林専門委員 はい。

福島座長 よろしいでしょうか。

それでは、次 に入りたいと思います。「一般薬理」であります。

先ほど、今日、御欠席の井上先生からコメントをいただいております。このところを記載するのかどうかということです。内容的にちょっと異質ではないかというような井上先生のコメントですが、どうでしょうか。

今井田先生、どうぞ。

今井田専門委員 私、この分野の専門ではないのですが、前回の調査会のときに隣に井上先生がおられて、今日は来られないので是非言っておいてくれということだったので発言をさせていただきます。第1パラグラフ目、第2パラグラフ目ともに出ている内容ですが、井上先生もあまり一般薬理として通常使われているものではないということと、引用されている文献で、文献番号29番の文献は1972年になっているのですが、この論文は Review 文献で、この「放射性ストロンチウムの吸収」云々の論文のオリジナルは、1968年の論文です。その下の「ラットの肝臓の切込み」云々というのは、1941年の論文を引用し

て、Review したのがこの文献番号 29 です。文献自体も古いですし、井上先生の意見でも薬理試験としてあまり一般的に使われ方法ではない、ということですので、この部分はいらないのではないかと私も思います。

福島座長 どうぞ、大野先生。

大野専門委員 大野ですが、私も第 2 パラグラフは通常に食事で摂ったときの影響とは全然関係ないものなので、肝臓に切り込みを入れて塗布したときの影響を見ているとか、そういうことなので、これは削除してよろしいと思います。

ただ、上の第 1 パラグラフは、通常にヒトが摂取したときの吸収に対する影響を見ているので、一般薬理として普通にやられている試験ではありませんが、この情報自身は無視していいものでもないのではないかとしますので、第 1 パラグラフはこのまま残しておいてよろしいのではないかとと思います。ただ、文面でどの動物でやったのかと書いてないので、一番最初にヒトでの放射性ストロンチウムの吸収はという感じで、ヒトでのデータであることを明記していただければよろしいのではないかとと思います。

以上です。

福島座長 このデータは放射性ストロンチウム吸収で、ヒトで経口ですか。

大野専門委員 そうです。

もし用量も書いた方がよろしければ、この 19 番の論文では、1 日当たり 15 ~ 20 g 採っていますので、その用量も入れた方がよろしいかもしれません。

福島座長 ありがとうございます。

今、大野先生からファーストパラグラフのみに一部追加記述したらどうかとの御意見をいただきました。第 2 パラグラフの方は、評価の対象となるデータではないから削除ということはどうでしょうかということなんですね。

山添先生、いかがでしょうか。

山添専門委員 大野先生、私は記載することには何も問題はないと思うのですが、薬理作用というふうに考えますか。それとも、これ自身の持っている物性で、恐らく、金属を錯体でキレートをして体内取り込みは防いでいるわけですね。ですから、薬理作用と書くのか、そこのところがちょっと難しいかなと思います。

大野専門委員 そこは私もどこに入れたらいいのかなと思っていたのですが、ほかに入れる場所が、その他の項目でもあればそこに入れてもよろしいかなと思います。ストロンチウムの吸収を 70% 抑制しているんですね。

山添専門委員 ですから、作用としてはあるのだと思うんです。ですから、それはいい

のですが、私も入れるのは問題ないと思うんです。

福島座長 何か関連するデータとしてとか、何か注釈を加えたらどうですか。あと、一般薬理に関するデータはないわけですね。

山添専門委員 ないです。

大野専門委員 ですから、ヒトにおける知見の中に入れてもいいかもしれません。

福島座長 後ろの方の7番にですね。

そうしましたら、一般薬理のところは評価対象となるデータはないという記載でいいですか。

大野専門委員 それで結構です。

福島座長 そして、このところの記載を に持ってくる形でよろしいでしょうか。

大野専門委員 はい。

寺尾委員 これは、本当にヒトの実験ですか。ストロンチウム 90 の吸収はヒトの実験ですか。

福島座長 はい。

寺尾委員 ヒトなんですか。

福島座長 はい。私も今、確認したんです。

今井田先生、どうぞ。

今井田専門委員 残すとしてしましたら、文献番号 19 だけでよろしいのではないかと思うのですが、どうですか。文献番号 29 は、先ほど言いましたが、Review 文献ですので、オリジナルを引用すればよいと思います。

大野専門委員 今井田先生がおっしゃるとおり、19 の文献の引用だけでよろしいと思います。

福島座長 わかりました。ありがとうございました。

それではいただいたような意見に従いまして、訂正するということにしたいと思います。ほかにございますか。よろしいですか。

それでは、 の方の「ヒトにおける知見」のところに入ります。まず、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムという2つの物質についてのデータがございます。このアルギン酸ナトリウムのところに、先ほどの一般薬理でのデータをこちらへ移すということにしたいと思います。

この記述、また内容について問題となるようなことがございますか。アルギン酸の方では、胃腸障害は見られなかったとの報告があるというのが、セカンドパラグラフの方に

出ております。

アルギン酸ナトリウムの方では、動物の方で認められている糞便での、ヒトのデータが記載されております。よろしいですか。

そうしますと、次「6 海外における使用量」のところに入りたいと思います。このところではいかがでしょうか。このような記述がなされておりますけれども、よろしいですか。

7番に入りますが、吉池先生から御意見をいただいて訂正されております。そのことについて、いかがでしょうか。摂取量の方について、このような量的な記載がされておりますがよろしいですね。

ただ、ちょっと気になるのは、吉池先生の直された一番下の文章のところ「そのようなことから」というところで、主語がないものですからちょっと気になるんです。上記の摂取量はとか何か、そういうような言葉を入れた方がいいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。もう少しいい表現があったら御指摘いただきたいのですが。では、そのようなことから上記の摂取量は1995年云々というふうにしたいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 そうしますと「8 国際機関等における評価」でございます。ここでは、JECFAでの審議内容が書かれております。JECFAでは、アルギン酸、その他の塩というものをグループに扱いまして、グループADIは特定しないと評価しているというのが最終的なことでございます。記述について、また内容について御意見ございますか。

ないようでしたら、ここで最終的に論点をもう一度整理したいと思います。前回の決定事項としまして、今回、申請されておりますのは3品目で、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸カルシウムというような3種類の塩であります。しかし、そのほかに既に使用が認められておりますアルギン酸及びアルギン酸ナトリウムを含めて、5品目をまとめて評価するという形できました。それに従って評価してきたということが1点と、アルギン酸プロピレングリコールエステル(PGA)のデータは、先ほど言いました5品目のデータを補完するものとして記載するということができております。その点の確認をもう一度したいのですが、よろしいですか。

そうしますと、ADIを設定するかどうかということですが、設定するとなると次にグループADIとするかどうかということでございます。グループADIとするときに、今回の案件でありますアンモニウム塩、カリウム塩、カルシウム塩という3品目についてのグルー

ブ ADI を設定するのか、アルギン酸、ナトリウム塩を含めまして、5 品目についてグループ ADI を設定するのかということになります。その点につきまして、御意見をいただきたいと思ひます。

先ほど申しましたように、JECFA の方ではもう 5 品目について扱って、グループ ADI で更にそれを特定しないというような評価をしております。我々の調査会ではどのようにする、またどのようにした方がよろしいですかということでございます。

西川先生、何かコメントございますか。

西川専門委員 提出されています安全性のデータというのが、アルギン酸とアルギン酸ナトリウムが主なものですし、全体的に考えれば、JECFA と同じように 5 品目をグループとして評価した方がいいのではないかとと思ひます。

福島座長 ほかに。今、西川先生からは 5 品目と提案されましたが、林先生はどうでしょうか。林専門委員 私も西川先生の御意見に賛成です。特にこれは分けて評価しないといけないという理由はないと思ひますし、やはり今、西川先生がおっしゃったように、アルギン酸とナトリウム塩のデータをメインに評価したというところもありますので、一括して 5 品目で評価すればいいのではないかとと思ひます。

福島座長 事務局に確認なのですが、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムは ADI がもう決まっているのか、ADI はやはり設定しないという形でできているのか、その辺りどうなのでしょう。

丈達課長補佐 まず、アルギン酸ナトリウムにつきましては、昭和 32 年に食品添加物と指定されております。確認したところ、当時、ADI を設定していたかどうかも含めまして、情報が全くない状況でございますので、ちょっと判断しかねる部分がありまして、入手できる情報はなかったと御理解いただくしかないのかなと思ひます。

アルギン酸は、既存添加物名簿に載っている品目でございますので、恐らく昭和 32 年よりも前から使われていた可能性が高いのではないかと、したがって、既存添加物に関しましては、何ら上限なくこれまでずっと使われてきているということでございますので、当然、ADI も設定されていないということだと思ひます。

福島座長 ありがとうございます。

ほかに御意見ございますか。どうぞ、石塚先生。

石塚専門委員 今のお話とは別なのですが、先ほどの 9 ページのところに戻ってしまっても構わないでしょうか。

福島座長 どうぞ。

石塚専門委員 一般薬理のところ、7番のヒトに移すというふうになったところなのですが、文献 19 だけだと、そこに書かれてあるカルシウムとかマグネシウムは入っているのですが、鉄とかほかの摂取に関しては書かれていないと思うんです。

福島座長 そうすると、29 を入れた方がいいということですか。

削れと主張された今井田先生、どうですか。

今井田専門委員 そういうことでしたら戻していただければ結構かと思います。

山添専門委員 これの参考文献の 19 の 232 ページのところの 4 . 3 というセクションがありまして「Other stable elements 」というところがあって、そこに文字だけで記載されている。鉄とか、いろんな記載があるんです。ですから、記載はされているので。

福島座長 確かに、ファーストパラグラフのところに記載されていますね。

山添専門委員 表には出ていないんです。

大野専門委員 鉄は入っていますか。

福島座長 セカンドパラグラフに入っています。

山添専門委員 ^{59}Fe を使っています。

石塚専門委員 失礼しました。

福島座長 よろしいですか。それでは、先ほどのような 29 を削除ということにします。

もう一度確認したいと思いますが、ADI の設定ということについて、更に御意見がございましたらいただきたいと思います。

そうしますと、ないようでしたら、私の方から審議の結果をとりまとめて提案したいと思います。アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム及びアルギン酸カルシウムについて審議を行った結果、アルギン酸及びその塩類、すなわちアルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸カルシウムが添加物として適切に使用される場合、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。ということにしたいと思いますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

西川専門委員 今の座長の評価ですけれども、ADI は設定して、それを特定しないということではないでしょうか。

福島座長 ここの文章面の問題ですが、今、西川先生が言われるのはそうなんです。JECFA の方では特定しないということで、先生はそれを意識して言われたんですか。これまでの文章が ADI を設定しないという表現できているんです。これは、これからここで書いてもよろしいのですが、そのところをもし一度変えたとしたら、議論する必要がある

と思います。

事務局の方でこのところの説明をお願いできますか。「食品安全委員会」としての返すときの言葉ですね。

丈達課長補佐 これまで、確かに評価書の中には、特に JECFA のところの説明はこれと同じように、これまでもずっと書かせていただいて、ただ、この調査会の最終結論並びに、委員会での本当の最終の結論を厚生労働省に返すときの文言としては、これまでは、今、座長が御説明されたような、何々が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を設定する必要がないという、どちらかという、実質的にする必要はなかったんだという説明を返してきている。もし、もっといい表現があるんだと、変えるべきだという皆さんの合意がなされるのであれば、今後、また変えていくということはあるのかなと思います。

福島座長 どうぞ。

西川専門委員 今の説明に対してですが、ADI を設定しないという意味には、非常に安全だから設定する必要がないという意味と、安全データが不足しているから設定できないという両方にとれる可能性があると思うんです。ですから、JECFA は 2 とおりの評価をしているわけです。「No ADI allocated」と「ADI not specified」。ですから、どうなんでしょうね。その辺、この調査会でもきっちり定義した方がいいのではないかと思うんです。

福島座長 言葉として我々は西川先生が言われるように、まず ADI を設定できるかどうかということで、設定する。そうすると、設定する場合に特定の数値を求めるかどうかという形できましたね。それは、最終的な表現のときには設定しないという表現でこれまで結論づけているというところで、今、西川先生が言われますように、もう少し言葉を選んでしっかりと定義づけて、きちんとした結論、きちんとした表現をすることにしたらどうですかということですが、いかがでしょうか。

確かに、最終的な言葉の設定をする必要はないというところの言葉に、この調査会としての定義はないんですね。先ほどの 11 ページを見てもらいますと、「JECFA における『ADI を特定しない』の定義の概略は以下のとおり」という形で、こういう文章があるんですね。ところが、我々の調査会では、ここの辺りのところが慣例できてしまっているというのが現状ではないかと思います。

その点について、御意見いただけますか。言葉の違い。今回は、別に定義をそこまでしなくても、やはりもう少し Specified して、特定としないという表現の方が、むしろいいのではないかということでしたら、今回からその方にしてもいいと思うんです。

いかがでしょうか。新しく「添加物専門調査会」に入ってくださいました、中島先生、久保田先生、石塚先生、御意見いただくとありがたいと思います。

大野先生、江馬先生、今井田先生、いかがでしょうか。

どうぞ。

大野専門委員 混同して使っているようなところがあるのですが、非常に言葉は近いのですが、変異原性があつたりして ADI を特定できないというわけです。今回は、安全であるから特に特定しないということなので、その定義をきちんとしておけば、これから同じ言葉を使わないようにしていけばよろしいのではないかと思います。

これに近いですが、ADI を特定できないというのと、特定しないという形で分けられたらどうかと思います。

福島座長 そうすると、大野先生は、今回からむしろ西川先生と同じような形で特定しないという方でいった方がいいのではないかと思います。1つはそういう考え方ですね。

江馬先生、どうぞ。

江馬専門委員 今までとの表現が違ってくると、これまでの文章が一人歩きするということになれば、私は変えた方がいいと思います。これまでのものと、これからのものの整合性といえますか、それはどのようにとらえるかということがもう一つわかりません。

福島座長 ですから、1つは、今回は今までと表現を同じにして、その後にはきちんとする。今回の表現としては、今までどおりですが、特定しないという意味を十分に含んでいるという形で対応するというのも1つの方法だと思うんです。

どうぞ。

丈達課長補佐 事務局的には、今の江馬先生の御疑問については、きちんと考え方をお示しいただいて、なおかつこれまで回答してきた文章がございますので、その文章も今後、新たに決める表現と解釈としては同じだということを明確にしていただければ、今後、統一されるのかなというふうにも思いますので、もしかするとやり方は複数あるのかもしれませんが、今、急にちょっと思いついたのは、そういうやり方もあるのかなというふうには思います。

福島座長 今井田先生、どうぞ。

今井田専門委員 この ADI を設定するのは、この専門調査会だけではないですね。ほかの調査会との整合性もあると思いますが、その点は大丈夫なのでしょうか。

私も今回のケースでいいますと、議論することは最後まできちんとして、その結論とし

てこれは毒性がないから ADI を設定しない、としているわけですので、それをきちんと明記するという西川先生の意見に賛成なのです。ただ、表現の仕方を変えることによって、ほかの専門調査会での ADI の表現と整合性がない、ということも少し問題ではないかと思えます。

ですから、定義をしっかりとしてからやった方がいいような気がします。

國枝評価課長 恐らく、前段には理由は書いてあると思うのですが、できないか、しないかのところの部分については、農薬とかほかの部分調べてみて、西川先生の御指摘のような形に直した方がいいのか、あるいは単に理由が書いてあるのであれば同じ表現でいいのか、もう一度調べてみます。できれば、本当は変えた方がいいと思うのですが、もしよろしければ、ちょっと調べてさせていただいて、次回、結果を報告させていただくという事で。

福島座長 わかりました。そうしますと、今回の結論としては、今までどおり設定する必要はないということにしておいて、そしてもう少しトータル的に見て、きちんとした見解を出していただきまして、次回からはそちらの方の表現という形を、我々調査会としても議論して認めましたら、その表現にするという形にしたいと思います。

ですから、ほかの調査会との絡みもあるでしょうから、一度事務局の方できちんと整理していただけますでしょうか。

丈達課長補佐 はい。

福島座長 よろしいですか。

そうしますと、もう一度申し上げます。

アルギン酸及びその塩類、すなわちアルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸カルシウムが添加物として適切に使用される場合、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いうことにしたいと思います。

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。

そのほか、ございませんでしょうか。もし、ないようでしたら、どうぞ。

大野専門委員 細かいところなのですが、1つは 10 ページのところの「6 海外における使用量」のところ、一番最後の行のところ「人口 56 百万人」と書いてあります。報告書はいつもこういう表現で書くんですか。何かすごい違和感があって、そのカラムの 2 行目では「人口 210 百万人」。2 億 1000 万人。有効数字の問題もあるのかなと思

うのですが、非常に違和感があって。

丈達課長補佐 済みません。これはもう一度原本も確認した上で、適切な表現に変更させていただきます。

大野専門委員 それから、前回、欠席してしまって申し訳なかったのですが、4ページ目の3行目のところで「アルギン酸は一部消化されるが、この見かけ上の消化性は細菌の作用によるものであろうと結論している」とあるのですが、吸収とか消化は全部腸内細菌も含んで考えた方がいいと思うので、この文章の「消化されるが」の後「この見かけ上の消化性は」というところ、これは細菌の作用によるものであろうと結論しているという方がよろしいと思います。

福島座長 わかりました。では、そのように訂正いたします。よろしいですか。

ありがとうございました。

ほかにご覧いませんか。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「食品安全委員会」に報告して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。

それでは、本件に関する評価の報告書を作成して、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、私に御一任いただきたいと思います。また、本日の審議を踏まえ、報告書に盛り込むべきとお考えの事項については、事務局に御連絡いただきたいと思います。よろしくお願いします。

事務局から今後の進め方について説明をしていただけますか。

丈達課長補佐 確認をさせていただきたいと思いますが、一応、本日の結果としましては、従来の表現ということで収めさせていただいたのですが、これから他の調査会との整合性の表現ということを含めて確認した後に、すべての先生方にその結果を御連絡して、もし変更した方がいいとなった場合には、その結果を待って委員会に報告するということがよろしいでしょうか。

福島座長 そうではなくて、今回まではこの表現。従来の表現。

丈達課長補佐 従来の表現でいくということですか。

福島座長 はい。

丈達課長補佐 わかりました。次からもし新しい表現にする場合は、そうするということですね。

福島座長 はい。

丈達課長補佐 失礼しました。

そういったしましたら、この表現のまま、今日の修正御意見いただきましたものすべて直しまして、直ったものを一旦すべての先生方に確認をしていただくよう、御連絡をさせていただきます。そこで、すべての先生に御了承いただいたものを委員会の方に御報告いたしまして、そこでお認めいただければ、4週間のパブリック・コメントに入りたいと思います。そのパブコメ後に意見がありました場合には、再度先生方に見ていただきまして、どのような回答をするのか御検討いただきたいと思いますと思っております。

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、議題1を終了いたします。太田先生、お忙しいところ、どうもありがとうございました。

続きまして、議題2。添加物「ヒドロキシプロピルメチルセルロース」の使用基準改正に係る食品健康影響評価について、御審議をしていただきたいと思います。

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、お手元の資料2-1、2-2、2-3、2-4に基づきまして、御説明をさせていただきます。

まず、お手元の資料2-1でございますが、これは厚生労働省からいただいた資料概要。今回の場合は、実際にこの使用基準改正を要請されている申請者がいらっしゃることとございますので、申請者がおまとめになったものというものでございます。したがって、それらを参考にまとめたものが資料2-2になっておりますので、資料2-2を中心として御説明をさせていただきますと思っております。お手元の資料2-2を御覧いただきたいと思います。「添加物ヒドロキシプロピルメチルセルロースの使用基準改正に係る食品健康影響評価について」でございます。

本品、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、略称としまして HPMC と呼ばさせていただきますが、この HPMC は既に食品添加物の公定書に記載されておりますメチルセルロースにヒドロキシプロピル基を導入しましたセルロースエーテルでございます。その他類似物質としまして、既にカルボキシメチルセルロースナトリウムでありますとか、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどがございます。

この HPMC につきましては、我が国におきましては、平成15年6月に食品添加物として初めて指定がなされております。これは現在に至っているわけですが、現在の指定の際に使用基準が設定されておまして「保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤以外の食品に

使用してはならない」という使用基準が定められているところでございます。

欧米の状況でございますが、欧米におきましては、この下にも書いてございますが、こういうカプセル剤、錠剤以外にも一般の食品に添加物として使われているという情報がございます。

今般、申請者からの申請の理由ですが、先ほど申し上げました使用基準が、対象食品が限定されているということがございますので、要はその限定を外して欲しい。この HPMC の使用を一般の食品に広げたいという希望があったものですから、今回の申請に至ったという経緯がございます。

一番下の 4 のところですが、ここは英名の名称を記載させていただいておまして、3 ページを御覧いただきますと、構造式を載せております。

分子量につきましては、JECFA の情報をここに記載させていただいているものでございます。

性状は、白色の粉末の固体でございますが、この辺はもう既に規格が定まっておりますので、そこを参考に記載をさせていただいております。

「5 . 安全性」でございます。

まず「(1) 体内動態」で「1) 吸収、分布、代謝、排泄」でございますが、ラットを用いましてラベルした HPMC を単回、若しくは 5 日間反復強制経口投与した実験がございます。

単回投与の結果でございますが、糞中に 99% 以上排泄されたという情報がございます。5 日間反復投与したものの情報でございますが、糞中への排泄が雄で 97%、雌で 102 % ということで、これらの結果から、ラットにおきましては、ほとんど吸収されずに糞中に排泄されているという情報がございました。

ヒトにおける情報でございますが、健常人 11 名に対して、比較的高用量の HPMC、大体 3g ~ 8.9g となりますが、経口投与しました結果、回収率を測定しまして、その回収率は 89 ~ 110% という結果が出ております。96 時間以内に糞中に排泄される量が、平均しますと 97% だったということでございます。

それから、分解でございますが、これは *in vitro* の試験が行われておまして、ほとんど分解がされなかったというデータが出ておまして、7 日後でも 5% 程度が分解されたのみであったという結果でございます。

「(2) 毒性」に入りたいと思います。ちょっと見にくいかもしれませんが、本日お手元にお配りしております、資料 2 - 4 を見ていただきたいと思います。この資料 2 - 4 は、

この HPMC が当時厚生労働省で最初に審議されたときの最終的な評価結果がございまして、その報告書の安全性に関する部分を抜粋したものを、資料 2 - 4 として提出させていただいております。

資料 2 - 1 の中にも書いてございましたが、今回提出されている資料というのは、当時の資料とほとんど変わらない、全く同じということでございますが、この資料 2 - 4 におきましては、当時の厚生労働省の薬事・食品衛生審議会（薬食審）の食品衛生分科会毒性・添加物合同部会の検討結果となります。したがって、今、御説明させていただいております資料 2 - 2 は、申請者の主張をベースに記載させていただいております。当時の薬食審で評価された独自の評価内容が盛り込まれている部分が当然ございまして、当時の厚生労働省独自の評価だと思われる部分については、アンダーラインを引かせていただいておりますので、できる限り当時の厚生労働省独自の評価だと思われる部分については、併行しながら御紹介させていただきたいと考えております。

それでは、元の 4 ページにお戻りいただきたいと思います。

まず「1）急性毒性」でございますが、11 匹のラットを用いた試験がございまして、4 g/kg 体重の投与量で特に影響がなかったという結果がございまして、

その後ろの「また」というところなのですが、これもラット 67 匹、マウス 138 匹に腹腔内投与したデータがございまして、LD₅₀ がそれぞれ 5 g/kg であったということでございます。これにつきましては、いつものとおりかもしれませんが、情報としてこういう腹腔内投与のデータをここにしておくべきかどうかというのは、また後ほど御議論をいただければと考えております。

3 つ目ですが、マウスを用いまして、HPMC の高置換体と中置換体については強制経口投与、低置換体については混餌投与しているというデータでございます。

一般症状では、死亡例は認められておりませんで、投与後 1~2 日間で軽度の下痢が認められたという結果が出ております。雄の高用量投与群で、3 種類とも HPMC において体重増加抑制が認められておりますが、これは一過性の下痢によるものと推察されております。

続きまして「2）亜急性毒性」でございますが、まず 1 つ目はマウスを用いた試験でございます。マウスに、またも 3 種類の HPMC を 2 か月間混餌投与したと。投与量の設定としては、0、20、40 g/kg 体重/日というものでございまして、高置換体と中置換体の投与群で軽度な下痢が認められております。しかしながら、あと投与の影響はないということで、NOAEL としては 40 g/kg 体重/日と申請書ではなっております。

資料 2 - 4 の 1 ページ目の一番下のところに、この同じ試験の当時の厚生労働省の評価が載っておりまして、下線を引いてございます。「結腸において流動性便の充満、拡張が観察されたが、本剤の浸透圧性緩下作用により惹起されたものと考えられ、また、その他体重、腸における病理組織学的検査等において明らかな影響は認められていないことから、HPMC 投与に起因する毒性とはみなさなかった」という、恐らくこれが当時の主たる評価と思われる記載がございました。

したがいまして、後で御審議いただく場合には、当時のこういう評価が妥当なのかどうか、妥当であれば当然この評価書に盛り込むかどうかというところを、後ほど御議論いただきたいと考えております。

また、お戻りいただきまして、次に 4 ページの一番下のラットの試験でございました。ラットに 12 日間食事と一緒に投与したという試験でございまして、その結果、投与群に肉眼的に盲腸の肥大が認められ、盲腸及び結腸において内容物、質重量及び臓器重量に非常に高い相関性が認められたという結果が出ております。

NOAEL は、5 g/kg 体重/日とされております。

それから、5 ページの上のところですが、ラットを用いました試験でございまして、HPMC を 0、2、10、25% の投与群を設定しまして、30 日間混餌投与したというものでございます。25% 投与群におきまして、激しい下痢及び成長抑制が観察されまして、雄 3 匹、雌 6 匹が死亡したということでございます。他の投与群では、下痢は認められていないということ。それから、10% 投与群ではわずかな体重増加抑制が認められたということでございまして、全体の NOAEL としては、10% 投与群を取るということでございます。

それから、ウサギの試験でございまして、ウサギに対しまして、HPMC (0、10、25%) 投与群を設定しまして、30 日間混餌投与したという実験でございまして、25% 投与群以外の 2 群では体重増加が認められたのに、25% 投与群では認められなかった、体重増加抑制が認められたということだと思っております。

この試験では、NOAEL が 10% 群だとされております。当時の厚生労働省側の考察ですが、資料 2 - 4 の 2 ページ目をお開けいただきまして、上から 2 つ目の試験がその部分になります。そこでは、25% 投与群において観察された対象群と比べ、約 22% の体重増加抑制に関しましては、統計学的考察が行われていないので、本試験における無毒性量は評価できないという結論が出ております。

お戻りいただきまして、その次はイヌの試験になります。これは、2 匹のデータとなりますが、HPMC を 25、50g/日で 30 日間混餌投与したというものでありまして、50g/日を投

与した群におきましては、下痢が認められていたということでございます。

続きまして「3）亜慢性毒性」の試験に移りたいと思います。

まず「ラット強制経口投与」の実験ですが、これは強制経口投与で投与量としましては、505、1020及び2100 mg/kg 体重/日という投与群を設けておまして、認められた変化というものを毒性として取るという考え方はないということで、NOAELを最高投与量の2100 mg/kg 体重/日と考えているようでございます。実際にこの部分も厚生労働省の資料に考察がされておりまして、先ほどの資料2 - 4の2ページ目をお開けいただいて、真ん中に「(イ)亜慢性毒性試験」というのがございまして、その一番最初の部分がこれと同じものになっております。そこに下線を引かせていただいておりますが、当時の血液学検査では有意な変化として、雌2100mg/kg 投与群でヘマトクリット値とヘモグロビン濃度の増加及び活性化トロンボプラスチン時間の短縮、雄2100mg/kg 投与群で白血球数の減少、雌1020mg/kg 投与群でプロトロンビン時間の延長が認められておりますが、いずれも軽度な変化であり、他の試験では一貫して認められていないということから、毒性試験とはみなさなかつたという評価が当時はなされております。

結論的には、同じ2100 mg/kg 体重/日をNOAELとして取るという評価でございます。

またお戻りいただきまして、6ページをお開けいただきたいと思ひます。「ラット混餌投与」でございますが、まず1つ目、ラットを用いまして、HPMC(0、1、5%)投与群を設定しまして、90～91日間混餌投与したという実験でございます。

その結果、1%投与群の雌で対照群に比べて有意な成長抑制が認められたと。しかし、5%群では認められなかつたという結果が出ております。

それから、血清学的な検査におきましては、5%投与群の雄、1%投与群の雌で対照群に比べて、赤血球数の有意な低下が認められているというような結果がございまして、ただ、これは毒性とは取ってないということで、NOAELは最高投与群の5%という結論になっております。

その部分について、当時の評価がまたございまして、2 - 4の2ページ目、下から2つ目の段落のところですが、下線を引かせていただいておりますが、先ほど御説明したような赤血球数の有意な低下が認められておりますが、変化は軽度であり、用量相関性も認められないということから毒性とはみなさなかつたという評価が当時はなされているということでございます。

また、6ページにお戻りいただきたいと思ひます。その中段のところですが、2つ目のラットを用いた試験ですが、HPMC(0、1、3、10、30%)投与群を設定しまして、121日間

混餌投与したという実験でございます。30%投与群で有意な成長抑制等々が認められているという結果が出ております。

それから、投与期間中に30%投与群で雄4匹、雌6匹の死亡が確認されておりますが、これはほぼ餓死に近い栄養状態の悪化が考えられるということでもあります。

1%、3%では、投与による影響は全くないということで、NOAELとしては10%群を取っているという結果になっております。

その次のラットを用いた試験ですが、2種類のHPMC投与群ですが、まず70HGと90HGの2種類のものを用いているということでありまして、70HGと90HGについて、それぞれ(0、0.3、1、3、10、20%)投与群、すなわち(0、0.15、0.5、1.5、5、10 g/kg体重/日)投与群を設定しているということ、70HGは90日間、90HGは84日間混餌投与したというものであります。

その結果でございますが、70HG10%投与群で雌の2匹、雄1匹、20%投与群で雌雄各3匹、90HG20%投与群の雄で死亡例が出ているということですが、これらの多くは感染症によるものだという考察がなされております。

70HGでは、20%投与群で明らかな成長抑制が認められている。10%投与群でも、雄で有意な成長抑制が認められているという結果が出ております。

90HGでは、成長抑制が10%投与群の雄で出ていまして、20%投与群の雄で有意に認められているということでありまして、20%投与群では雌雄ともに摂餌効率の有意な低下が認められているという結果になっております。

最終的には、NOAELとしては、70HGのものが3%、90HGのものを10%投与群がNOAELだという結論とされております。

当時の厚生労働省の結論もこれと同じような結果になっているということでもあります。

次のラットを用いた試験ですが、高粘度のHPMCについては(0、3、10%)投与群を設定して、低粘度のHPMCについては(0、1、3、10%)投与群を設定して、それぞれ90日間混餌投与したというものであります。高粘度のもの、低粘度のものともに10%投与群で軟便でありますとか、かさばった便が認められたということでございます。特に毒性ととっておりませんで、NOAELは10%群とされております。

当時の厚生労働省の評価ですが、資料2-4の3ページ目中段から下のところに同じ試験が載っておりまして、下線を引いてあるところですが、今、言った症状につきましては、浸透圧性緩下作用により起こったものだということが考察されておりまして、特に病理的検査において影響がなかったということから、毒性とはみなさなかつたというのが当時の

評価でございます。

続きまして、また 7 ページへお戻りいただきまして、今度はイヌに投与した試験でございます。イヌに HPMC (0、1、5%) を設定して、90 日間投与したというものでありまして、血液生化学的検査の結果、尿素窒素量において 5% 投与群の雄が対照群よりも有意に低下したという結果が出ています。それを特に毒性ととっておりませんで、NOAEL は 5% 投与群であります。

もう一つイヌを用いた試験ですが、HPMC (0、2、6%) 投与群を設定しまして、90 日間投与した試験がありまして、これにおいては投与による影響はなかったという結論になっております。

「 4) 慢性毒性 / 発がん性 」のところですが「 ラット混餌投与 」であります。20、25 % 投与群を設定しまして、1 年間反復投与した試験が出ております。死亡例が投与群で認められているのですが、死亡率は対照群と同様だったということで、問題がないという判断がなされているということでありまして。

次のラットの試験ですが、これは (0、1、5、20%) 投与群を設定しまして、2 年間の混餌投与試験を行っております。20% 投与群の雄で体重増加抑制、それから同じ投与群の雌雄で赤血球数とヘモグロビン値の低下が認められたと。発がん性は特に認められておりませんで、NOAEL としては 5% 投与群という結論になっております。

8 ページを御覧いただきたいと思っております。次は、イヌを用いた試験ですが、(0、0.1、0.3、1、3 mg/kg 体重/日) 投与群を設定しまして、1 年間反復投与したということですが、これも毒性と考えられるような影響はなかったということで、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日投与群だという結果になっております。

生殖発生毒性につきましては、事前に江馬先生から修正の御指示をいただきまして、御指示どおり修正したものを御配りさせていただいております。

まずラットを用いた試験ですが、1% ポリソルベート 80 存在下もしくは非存在下で 0.5 % HPMC を投与したというものですが、母体に対する毒性は認められなかったと。それから、胎児においてその両群で横隔膜ヘルニアが認められたというような結果が出ております。

それから、ウサギに対する試験も行われてありまして、0.1% ポリソルベート 80 存在下で、0.5% HPMC を投与しております。母体、それから胚 / 胎児に対する毒性は認められなかったということで、NOAEL が 25 mg/kg 体重/日とされております。

HPMC の試験としてはこれだけで、申請者からのデータでは、その類似物と考えられま

す、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）というものに関する報告が添付されておりますので、その情報を以下に付けております。

まず、これは長いですが1つの試験です。ラットを用いまして、投与群としては625、1250、2500 mg/kg 体重/日投与群を設定しまして、HPMCASを投与しております。母体の体重には投与の影響は見られなかったが、妊娠20～21日の摂餌量は2500 mg/kg 体重/日投与群で有意な減少が認められた。黄体数等々の影響はなかったということでありまして。胎盤重量は、625、2500 mg/kg 体重/日投与群で有意な減少があった。

それから、生存胎児の形態学的検査の結果ですが、頸椎体数の有意な低下が最高投与群で認められておりますが、その他については影響はなかったという結果になっております。

3分の1の妊娠ラットを自然分娩させて得たF₁におきましては、離乳後の摂水量、摂餌量、体重増加に特に影響はなかったという結果になっております。

F₁世代の繁殖を更に行っておりますが、特に影響がないと。用量相関性も認められているような毒性はなかったということでありまして。

F₂胎児の形態学的な検査におきましても、投与の影響はないと。これらの結果をトータルしますと、HPMCASは本実験下では、母体の分娩、授乳、子どもへの雌雄の成長、それから繁殖能に影響を及ぼさないと考えられるとされております。

「6）遺伝毒性」のところでありましてけれども「細菌を用いた復帰突然変異試験」がなされておまして、S9mixの有無にかかわらず遺伝毒性は認められなかったという結果になっております。

「ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験」でございますが、染色体の異常誘発性は認められなかったという結果になっております。

「マウスを用いた小核試験」の結果ですが、これも小核の誘発はなかったという結果になっております。

「7）抗原性」のところですが、疎水性及び粘度の上昇した修飾したHPMCのデータだけが添付されているということでありまして、データの的には陰性だったという結果が添付されております。

10ページを御覧いただきたいと思っております。その次に、ヒトにおける知見というのが添付されております。特に胃腸に異常がない健常人25例に対して、1週間以上の間隔で3段階の投与量のHPMCを経口投与したものがありまして、11例が緩下作用、16例では便秘が認められているが、いずれも程度は緩やかで、激しい下痢、便秘の持続は認められなかったということでありまして。

副作用として、幾つか症状があるようにも書かれているのですが、これは HPMC 投与によるものではないという考察がなされております。

高分子量の HPMC のコレステロール低下剤としての効力等を評価するために、容認性試験、健常人 10 名を使いました試験です。それから、効力試験、これは軽度の高脂血症患者 10 名を使った試験、それから、用量・反応試験、これも軽度の高脂血症患者 12 名を使った試験が行われておりまして、32 例中 30 例において HPMC の 1 週間摂取により総コレステロールレベルがプラセボに比べて低下したというデータが付されております。

「6. 摂取量の推定」ですけれども「(1) 海外における使用状況と EDI」ということで、HPMC はメチルセルロースと同様に、欧米を中心として一般の食品添加物、もしくはサプリメントの基剤等々に広く使用されておりまして、一般食品用については、ここに書かれてあるような可食性のフィルムとか、そういうものとして使われているという応用例が記載されております。

米国におきましては、一般の食品用ということと、医薬品用ということの情報がございまして、その代わりに HPMC だけの情報ではございまして、メチルセルロースを併せた消費量の推移というのがわかっているということで、情報が提出されております。

表を見ていただきますと、一番新しい情報としては 2003 年の情報で、一般食品用が両者合計で 2000 トン、医薬品用として 4000 トン、計 6000 トンが 2003 年に消費されている。HPMC 単独の情報がないので、これを仮に HPMC 単独と仮定いたしますと、ここに計算式が出ておりますが、多く見積って 0.945 mg/kg 体重/日が米国では消費されているということでもあります。

「(2) 日本における一日推定摂取量」であります、現行としてはほとんど使われていないということございまして、医薬品用としては認められておりますので、その医薬品用の消費量が年間に 320 トンだと。これを、日本の人口でそのまま割ってしまうと、0.137 となりますが、申請者としてはこれが認められると米国と同じ程度になると仮定をすると、米国の 0.945 と同程度という内容になっております。

「7. 国際機関等における評価」でございますが、まず JECFA ですが、これは何回か検討が重ねられておりまして、最終的には 1989 年の 35 回会合において評価がなされてございまして、この HPMC だけではなくて、7 種類の加工セルローストータルとして ADI を特定しないという評価がなされているというものでございます。

12 ページの中段「(2) EU における評価」ですが、EU においては、この 5 種類の加工セルロースについて ADI を特定しないという結果になっております。

最後のところですが、この HPMC が平成 15 年に指定されておりますが、実際に評価が行われた平成 14 年の段階の考察をここに載せておりました、当時の評価はどうだったかと言いますと、各種毒性試験データがそろった上での ADI 評価ということで、ラットの 2 年間の混餌投与試験の結果から、NOAEL は 2500 mg/kg 体重/日だと。そこに安全係数 100 とすることが基本となるだろうと。

これに考察として、本品には置換度や粘度の異なるもの等の多くの種類が存在し、これらの種類による毒性の差はないと推察されるものの、無毒性量の採用に当たっては多種に及ぶ HPMC の毒性試験の結果も考慮することが適当と考えられる。

本品は、ほとんど体内には吸収されず、試験期間が長くなっても新たな有害反応の増減・増強が見られないことから、蓄積毒性はないと考えられる。

一連の毒性試験において認められる変化は、本品の物理化学的性質に起因すると思われる下痢、体重増加抑制等であり、経時的に増悪する性質の変化ではないこと。を考慮しまして、90 日間の反復投与毒性試験のデータをもって、古い試験である慢性毒性 / 発がん性併合試験での NOAEL の評価・設定をサポートすることができると当時は考えられておりました、また本品の特質から、この毒性試験における無毒性量、これは 90 日間の結果ですが、2100 mg/kg 体重/日という値を参考にして、最終的な結論としては、無毒性量はその 90 日間の 2100 mg/kg 体重/日という数字をとって、安全係数としては 100 という数字をとって、ADI を 21 mg/kg 体重/日と結論したということでございます。

もう一つ御紹介しておかなければいけないのは、先ほどの資料 2 - 4 の最後の 5 ページのところですが、当時の厚生労働省の考察にこういう文章が載っております。中段のところからですが「調査会においては、提出された試験成績の中には毒性学的な評価には不適当なものも存在すること。また、催奇形性試験及び繁殖性試験に関してはデータが不足していること等、一般食品に対する添加物として評価するためにはさらなる試験成績が必要であることを指摘した。しかし、評価可能であった試験成績については『保健機能食品であって、カプセル、錠剤等通常の食品形態でない食品の成分となる物質の指定及び使用基準改正に関する指針について』（平成 13 年 3 月、食発第 115 号厚生労働省医薬局食品保健部長通知）で添付を要求する試験成績を満たしていること、且つ、HPMC は医薬品としての使用経験があり、これまでに安全性に関する特段の問題は生じていないこと、さらに本品は体内にはほとんど吸収されないと考えられることから、保健機能食品に係るカプセル剤及び錠剤用途に使用を限定する場合にあってはこれらをもって評価可能であると判断した」。という当時の評価があるということも、今回の評価に当たって御検討いただく 1 つ

の課題なのかなと考えております。

長くなりましたが、以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。長時間にわたって説明を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。御議論いただきたいのですが、細かいところの議論の前に、ちょっと気になるのは、最後に説明された5ページの厚生労働省の部会での結果を、どういうふうに我々は解釈したらいいかということがまずあると思います。

「調査会においては、提出された試験成績の中には毒性学的な評価には不適當なものも存在すること。また、催奇形性試験及び繁殖性試験に関してはデータが不足していること等、一般食品に対する添加物として評価するためにはさらなる試験成績が必要であることを指摘した」。

最初に、事務局から説明していただいたデータというのは、以前と同じデータであるということだったと思いますが、それでよろしいですか。

丈達課長補佐 本日お配りしております資料の2 - 1の31ページをお開けいただきたいと思います。そこに、申請者からの安全性に関する資料の最初のページが付されておりますが、その最後のところです。「HPMCを新規食品添加物として要請した際に提出した“HPMCに関する資料概要”(4-2)と同じ内容を記載する」。ということで、当時提出されている資料と今回は変わっていないということでございます。

福島座長 そうすると、また安全性のところでも御議論すればいいことかもしれませんが、安全性のところの記載に関して、どのように我々として対応していったらいいかという問題が出てくるわけですね。その点について、御意見ございますでしょうか。今回のデータはそのまま、以前は以前という形で今回審議していくのか。以前の調査会での見解を重要視するのか。また、ある程度重要視するのか。ということもあると思います。

それから、JECFAとしては一括審議しているということなのですが、我々としては、もう一つこの前にヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPC)について審議しております。そのときの対応は、どうだったんですか。覚えていますか。

丈達課長補佐 HPCですか。

福島座長 HPCです。

丈達課長補佐 今年の初めごろ、もう約一年ぐらい経つかもかもしれませんが、評価は既にさせていただいておまして、結論としましては、ADIは特定しないという形で結論して、厚生労働省にお返ししたというふうに記憶しておりますが、必要であれば当時の評価書をお配りすることはできます。

福島座長 御意見いただけますか。この安全性のところに関して、どの程度前回の評価結果を重んじてこれから評価していったらいいかということになるとと思いますが、根本的には今、丈達さんの方から御説明がありました、以前の評価を一度見せていただいて、HPCのデータを参考にするという考え方も1つはできると思います。

江馬先生、ここの「催奇形性試験及び繁殖性試験に関してはデータが不足していること等」とありますが、この辺りはどうですか。

江馬専門委員 まず、催奇形性試験については、ラットとウサギで、溶媒として実験に適しているかどうかという検討をした実験で、SOTのアブストラクトしかありません。それで、ウサギの試験では、ドーズが投与群1群となっていて、横隔膜ヘルニアが観察されたというところまでの記載しかありません。ウサギでは母体/胚/胎児に影響がなかったというまでの記載です。

したがって、ラットの試験では横隔膜ヘルニアが投与の影響によって発現したのか、それとも自然発生的なものかという記載がないので、催奇形性についてはわかりません。

それから、繁殖試験は、HPCの試験でなくてHPCASの2世代繁殖試験があります。これが、HPCとして考えていいのかどうかで、繁殖試験があるかどうかとなると思います。

福島座長 そうしますと、あと西川先生、今井田先生、毒性関係で林先生、いかがでしょうか。

西川専門委員 平成14年に「薬事・食品衛生審議会」で、この物質の評価がなされているのですが、その毒性の評価について、ちょっと私なりに違った考えもありますので、その報告書は当然重視すべきだと思うのですが、それを頭に入れながら、やはり新規に評価するという形でどうかと思います。

福島座長 わかりました。

あと、林先生、いかがですか。

林専門委員 今の西川先生の意見と似たようなものなのですが、前回の評価はあくまで参考として、この場はこの場で評価していくべきではないかと思います。

ほかの農薬等の調査会でも、以前に評価したものがたくさんあるのですが、やはり農薬の調査会として新たに評価していますので、その辺の整合性も考えておく必要があるのではないかと思います。

福島座長 今井田先生、どうぞ。

今井田専門委員 原則的には今、お二人の言われたことと同じなのですが、ただ、平成

14年に行われている調査会でこの文章が残っておりますので、「提出された試験成績の中には毒性学的な評価には不適當なものも存在すること」という表現なのですが、これが具体的にどの実験のことで、どのデータの何を指しているかというのが、もしわかるのであれば教えていただいて、そしてその意見も参考にしながら、この審議会の方で新たに評価していくということがいいかと思うのですが、その点はいかがでしょうか。

丈達課長補佐 そこは事務局でも確認をしたのですが、どの試験というのは、もうこの時点ではよくわからなくて、ただ厚生労働省から聞いた話によりますと、全体的なのか一部分なのかわかりませんが、要は、評価するにはかなり古い論文を用いなければいけないというところが、多少なりとも当時、話に出ていたということの意味でこういう文章を書いたのではないかなという情報は得ております。

福島座長 ありがとうございます。

私は、この前の部会でこのような報告が出ている以上、やはりここを尊重するということが重要だと思うんです。ただ、それをどこまで我々がリクエストするかだと思うんです。そういうことから言うと、少なくとも、前のHPCのときの評価データを参考であるにしろ、もう一度出してもらおう。そして、それも踏まえて議論することが必要ではないかと思うんです。JECFAの方でも、先ほどの御報告で7種類すべて一括に扱っているということを見ますと、少なくとも前のデータをそのままだけでなく、HPCのときのデータも踏まえて、我々としては審議していくべきではないかと思えます。

その点について、いかがでしょうか。毒性以外の方の先生の御意見もいただきたいのですが、どうぞ。

石塚専門委員 染色毒性とか、そちらの方を先ほどおっしゃられたのですが、アブストだけしか出ていないという点は、別に構わないんでしょうか。生殖発生毒性とかのデータが基本的にアブストだけとか、ほとんどデータが出ていないというのは。

福島座長 アブストラクトだけで評価できるかどうかということの御質問です。

江馬専門委員 以前の検討会で結論したデータが不足しているということの意味は、先ほど私が言いましたように、催奇形性試験のデータが不十分であるということと、繁殖試験がその対象となっている検体を使用して実施されていない実ということだと思えます。これで十分かどうかというのは、申請するときの必要条件、すなわち催奇形性試験と繁殖試験が必須か否かということだと思えます。

その点はいかがでしょうか。

丈達課長補佐 ちょっと今、厚生労働省が申請者に対して申請時に求めている通知。ま

ず、新規指定時の通常の食品添加物というものに関しましては、添付すべき資料という位置づけになっております。

平成 13 年に出ています保健機能食品で、カプセル、錠剤等通常の食品の形態でない食品の成分として新規に指定する場合は、原則として添付すべきであるが、医薬品としての試験成績やその他合理的な理由がある場合には省略することができると考えられる資料という位置づけになっております。

福島座長 基本的に、このヒドロキシプロピルメチルセルロースは医薬品の方で許可され、そして更に保健用食品の方へきて、そしてまたカプセルに限定されたものが今、一般の方に広げてきているということですね。

ほかに御意見ございますか。ないようでしたら、安全性のところのデータに関しましては、いろんな御意見をいただきました。どうも 1 つに絞るといのは不可能だと思います。それで、私の提案ですけれども、先ほど申しましたように、今回のデータではやはり以前の部会でも指摘しておりますようなことから踏まえまして、データの追加が必要だろう。それに対しまして、やはりそれではデータとしても前、HPC のときの評価のときのデータを出して、参考に付けてもらう。それも加えて、我々のこの委員会で審議していきたいと思いますが、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。

それでは、そのような対応にしたいと思います。今日はちょうど時間ですので、細かいところには入らないで、この案件に関しましては、これで打ち切りたいと思います。

「添加物ヒドロキシプロピルメチルセルロースの使用基準改正に係る食品健康影響評価について」は、追加情報が得られた段階で、再度審議するということにいたします。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。

それでは、今後の進め方について、事務局の方から説明いただけますか。

丈達課長補佐 今、御指摘いただきました追加情報が必要だという部分につきましては、申請者にもそういう指示が出たということをお伝えしまして、どういう追加ができるのかということを検討しまして、きっちり安全性について追加した新たなものが提出された場合には、改めて調査会の方でお諮りし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。よろしいですか。

それでは、その他の議事について、何かございますか。

丈達課長補佐 特にございません。

福島座長 ありがとうございます。

そうしましたら、本日の「添加物専門調査会」の議事はすべて終了いたしました。

事務局から、次回の予定をお願いできますでしょうか。

丈達課長補佐 次回、来年になります。1月19日木曜日午前10時を予定しております。

福島座長 1月19日午前10時ということでございます。

それでは、以上をもちまして、第27回「食品安全委員会添加物専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。