

食品安全委員会添加物専門調査会

第 31 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平成 18 年 4 月 13 日 (木) 10:00 ~ 12:15

2 . 場 所 食品安全委員会中会議室

3 . 議 事

- (1) 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
- (2) 酢酸 - トコフェロールに係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4 . 出 席 者

(専門委員)

福島座長、石塚専門委員、井上専門委員、今井田専門委員、江馬専門委員、
中島専門委員、西川専門委員、林専門委員、三森専門委員、吉池専門委員

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、小泉委員、坂本委員、見上委員、寺尾委員、本間委員

(厚生労働省)

古賀基準審査課長補佐

(事務局)

中山評価調整官、丈達課長補佐

5 . 配 布 資 料

- 資料 1 添加物評価書「ヒドロキシプロピルメチルセルロース」(案)
- 資料 2 - 1 添加物評価書「酢酸 - トコフェロール」(案)
- 資料 2 - 2 酢酸 - トコフェロールに関する追加資料
- 資料 2 - 3 酢酸 - トコフェロール補足資料 (非公表)
- 資料 2 - 4 ヒトでの安全性に関する追加資料 I、II
- 資料 2 - 5 酢酸 - トコフェロールの遺伝毒性 / 変異原性に関して
- 資料 3 ポリソルベート類に関する補足資料について
- 資料 4 意見聴取要請の概要
- 資料 5 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の食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料

6 . 議事内容

福島座長 おはようございます。定刻となりましたので、ただいまから、第31回「食品安全委員会 添加物専門調査会」を開催いたします。

先生方には御多忙にもかかわらず御出席いただきまして、ありがとうございます。

本日は10名の専門委員が出席で、大野専門委員、久保田専門委員及び山添専門委員から御欠席との連絡をいただいております。

また今回、厚生労働省から、医薬食品局食品安全部基準審査課の古賀課長補佐が後になって出席されます。

食品安全委員会からも委員の先生に出席していただいております。

まず個人的なことになりますが、時間をいただきまして御報告したいと思います。

私自身のことですが、この3月31日をもちまして、大阪市立大学を定年退職いたしました。4月1日から厚生労働省の認可法人であります中央労働災害防止協会の日本バイオアッセイ研究センターの所長ということで着任いたしました。

この組織なのですが、労働衛生の向上の観点から、国が労働現場で使用されている化学物質の安全性をチェックするという目的で、国からの毒性試験を受託するという施設で1982年に設立されております。

一方、規定上は他からも毒性試験を受託できるということになっております。その点で私の立場をはっきりさせる必要があるだろうということで、事前に事務局の方に問い合わせしておりました。その結果を事務局の方から御報告いただきたいと思います。

丈達課長補佐 毒性試験の受託ができるということをお伺いしましたが、既に委員会の決定事項におきまして、委員が提出されたデータ作成に関与されたような場合、原則としてその品目の審議におきましては御退席いただくというルールがございます。

したがって、そういうものが仮に出てきた場合におきましては、座長代理に進行をお願いすることになるかと考えられます。

なお、この組織に問い合わせをいたしまして、数年間さかのぼりまして、民間企業からの食品添加物の毒性評価の毒性試験の委託されている実績を確認させていただきましたところ、数年さかのぼっていただいた範囲では全くなかったということでございますので、今後の審議に現段階で支障を来すというようなことはないと考えております。

福島座長 ありがとうございます。

そうしますと、私はこの座長席に座っておりますが、このまま引き続いて座長を務めさせていただいてよろしいかどうか、ちょっと御判断をいただきたいと思います。いかがでしょうか。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、引き続き座長を務めさせていただきます。

本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に「食品安全委員会添加物専門調

査会（第31回会合）議事次第」を配付しておりますので、御覧ください。

議題に入ります前に事務局から資料の確認をお願いいたします。

丈達課長補佐 資料を御確認いただく前に、事務局の人事異動がございましたので、御報告させていただきます。

4月1日付けの人事異動によりまして、評価課の評価調整官が交代いたしましたので、新しく中山調整官が着任いたしましたので、御紹介させていただきます。

中山評価調整官 中山と言います。よろしく申し上げます。

もともと厚生労働省におりまして、4月1日から参りました。食品の分野については全く初めてでございますので、これから勉強してまいりたいと思っております。どうぞよろしく申し上げます。

福島座長 ありがとうございます。よろしく申し上げます。

それでは、事務局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。

本日お配りしている資料でございますけれども、議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料1は「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2-1「添加物評価書『酢酸 α -トコフェロール』（案）」、資料2-2「酢酸 α -トコフェロールに関する追加資料」、資料2-3「酢酸 α -トコフェロール補足資料」、これは非公表ということで、先生方にのみお配りしている資料です。資料2-4「ヒトでの安全性に関する追加資料I、II」というものが含まれているもの。資料2-5「酢酸 α -トコフェロールの遺伝毒性/変異原性に関して」、資料3「ポリソルベート類に関する補足資料について」、資料4「意見聴取要請の概要」、資料5「アルギル酸アンモニウム、アルギン酸カリウム及びアルギン酸カルシウムの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料」でございます。

また、急遽入手した関連する論文を先生方のみにお配りさせていただいております。

三森専門委員 資料2-3がないです。

丈達課長補佐 済みません、失礼しました。今日は資料のボリュームがあるものから、最初に先生方の机の上に置かせていただいておりますものは、HPMC関連のものだけを置かせていただいております。

審議が終わり次第、今の資料2-3も含めまして酢酸 α -トコフェロール関連のものを置かせていただくということにしておりますので、今ちょっとお手元の方に資料がございません。

福島座長 そうしますと、HPMCだけでよろしいですか。

丈達課長補佐 2-3は後で配付いたします。

福島座長 HPMCの資料はございますか。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、議題1に入りたいと思います。「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」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 先ほど途中になってしまいましたが、会場の方には資料 2 - 3、2 - 4、2 - 5、もしくは添付資料につきましては、資料の量の関係等の理由にりお配りしておりません。後で事務局で閲覧できるようになっておりますので、お申し出いただければと思います。

それでは、HPMC の説明に入らせていただきます。本日お手元にお配りさせていただいている資料 1 を御覧いただきたいと思います。

これは前回まで御審議いただいたもので、一とおり御審議が終わっているという状況でございます。先生方のお手元の資料は赤色で修正が入った見え消しのバージョンを置かせていただいていると思いますが、これはすべて基本的には前回までに御指摘いただいた事項を直させていただいているものになります。

その中で前回合意されましたのは、ADI を設定することはできるということが合意されまして、論点として残ってございましたのは、それでは、ADI を特定するかどうかという御議論をいただいたわけなのですが、そこは結論が出ませんで、次回持ち越しという状況になっておりました。それが 1 点でございます。

その ADI を特定する、しないのところに絡みまして、ページで行きますと 9 ページの一番下段から「生殖発生毒性」が始まっておりますが、10 ページ以降に HPMC の類似化合物のデータをたくさん載せております。このデータの取扱いをどういうふうにするかということも論点として残ってございましたので、大きくはこの 2 つがあったかと思われまので、この議論を引き続き行っていただくというのが今日やっていただくことかと考えております。

簡単ですが、以上でございます。

福島座長 それでは、審議に入りたいと思います。ただいま丈達さんから説明がありましたが、ADI の設定については可能であるというような結論までは行っております。今日はその後ディスカッションしていくわけですが、まずもう一度再検討という意味で、この安全性のところについて、字句の訂正を含めまして最終的なものにしたいと思えます。

したがって、まず 3~5 ページ目の中ごろの分解までのところ、そこでは御意見は何かございますか。これはよろしいですか。ここは問題なかったと思います。

ないようでしたら、5 ページの「(2) 毒性」に入りたいと思います。

5~6 ページのところにかけてはいかがでしょうか。

7 ページに入りますが、この 7 ページのところではイヌの試験が行われております。これは前回、三森先生の方から御指摘がありまして、イヌの数、要するに何匹使ってこの試験を行っているかということ調べましたところ、雌雄各 1 匹ということだそうであります。

したがって、ここで御検討願いたいのは、そのような試験系で NOAEL を求めるのかどうかということなんです。私としてはこういう結果だということで、あえて NOAEL を求める必要はないのではないかと思います。その点はいかがでしょう。

したがって、4行目の「HPMC投与による影響は認められなかった」でとどめたいということなのですが、その点はどうでしょうか。よろしいですか。

三森専門委員 はい。

福島座長 それでは、これは削除いたします。その文献だけを付けることになります。

そのほかはなければ、次の7ページの「3) 亜慢性毒性」に入りたいと思います。そこで御意見をいただけますでしょうか。

三森専門委員 前回、このラットの強制経口投与試験で、NOAELを2,100 mg/kg体重/日で、座長としてはよろしいのではないかということだったと思いますが、やはりその根拠になるのは、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が2,100 mg/kg体重/日投与群の雌で認められているということですね。この毒性学的な意味からいきますと、毒性学的意味はあまりないのではないかと思うのですが、この所見があるがためにNOAELが2,100 mg/kg体重/日ということになってしまっていると思います。むしろここに書いてあるように「2,100 mg/kg体重/日以上」という形にされた方がよろしいと思います。

福島座長 ありがとうございます。私もそのところをもう一度チェックいたしまして、やはりここは「以上」という言葉を入れるべきだろうということが1点。

それから、ここにNOELを取っておりますが、NOELを付ける必要はないのではないかとということでもあります。この上に出されているデータから見ると、NOELはむしろ取りづらいということで、その方が正確ではないかということ。したがって、「NOAELは2,100 mg/kg体重/日以上と考えられる」という表現の方がいいのではないかと考えています。

このところで下を調べますと、血液検査では白血球数の低下などが見られておりますけれども、骨髄の方には異常がみられていないというのも一つの大きな根拠にはなると思います。

これは最高用量だけでその下のドーズはどうかということですが、やや用量相関的なものも見られるかどうかということでしたが、やはり最高用量だけに認められるという変化で、どれだけこれを重要視していいかということも1つはあると思います。

あまり毒性学的に意味あるものとは見られないというのが私の解釈ですが、その点はいかがでしょうか。よろしいですか。

三森専門委員 結構です。

福島座長 それから、このところでもう一つ、文章のことなのですが、2~7行目の「血液検査では」の前までのところは、丁寧さから言えば入れておいた方がいいと思うのですが、削除するか入れておいた方がいいか。どうでしょうか。入れておきましょうか。ここだけある面で言うと丁寧に、「有意ではないが」という言葉で断りながら表現を入れています。こういう変化があったということから言うと、入れておいてもいいのですが。

三森専門委員 統計学的に有意性がないものに対して、それを明記する必然性は毒性評価上必要ないと思いますので、座長のおっしゃるような傾向というものについて明記する必然性はないと考えます。

福島座長 そうすると今までどおり、これは削除でいいですか。ほかのところはみんな削除できています。これを削除すると非常に簡単な文章になってしまいます。そこがまた私自身も悩んでいるところなんです。

三森専門委員 この調査会としての評価ですので、それに対して毒性学的に有意で意味があるということであれば、それは明記すべきであると思いますが、毒性として評価するに値しないということで結論が出れば、その傾向という文章は削除しても別段問題はないと思います。

福島座長 わかりました。そうしますと先ほど申したところはすべて削除して、2行目の「経口投与した」から「血液検査では」に一気に行ってしまいます。よろしいですか。では、そういたします。

次の「ラット混餌投与」はよろしいでしょうか。ここも直しまして、結論のところですが、「以上より、本試験における NOAEL は 5%以上と考えられる」と直したいと思います。「以上」という言葉を入れたいということでございます。「されている」というのも「考えられる」に直しています。

どうぞ。

西川専門委員 細かいところで、これは毒性試験の全般に関わることなのですが、最後に、「以上から NOAEL と考えられる」とあるのはこの調査会で考えていることでありますので、その文献の番号はそれ以前のところまでだと思います。だから、すべてそのように直した方がいいと思います。

福島座長 西川先生から指摘を受けましたが「投与の影響は認められなかった」、そのところに文献番号を入れる。「以上より本試験における NOAEL は・・・と考えられる」としたいと思います。前のところも文献番号をすべてそういう形に直してください。よろしいでしょうか。

それでは、8 ページの方はいかがでしょうか。8 ページのところでは御意見はございますか。このところは SD ラットの一番最後の実験ですが、そこも「以上・・・と考えられる」というふうに変えています。よろしいですか。

それでは、次に行きます。「イヌ混餌投与」であります。これはよろしいでしょうか。

それから「4) 慢性毒性 / 発がん性」の試験。

井上専門委員 済みません、7 ページに戻って申し訳ないのですが「ラット混餌投与」の、血液学的検査で「赤血球数の有意な低下がみられる」と書いてあるところで、これはどういう理由で消していいということになったのでしょうか。

もう一つ、ささいなことなのですが、臨床化学的の「化学」が「科」になっています。

福島座長 違ってきますね。

これは恐らく、私もはっきり記憶していませんが、1%の投与群の雄で認められたということで、5%投与群で変化がないということで、用量相関が見られていないということではないかと思うんです。その点御記憶のある先生はおいでですか。

石塚専門委員 前の議事録ですと、87日目と88日目に血液化学的検査で87日目だけ有意な差が付いていて、88日目で付いていないはおかしいのではないかと再現性がない試験だったのではないかと前回の方ではされていたようです。

井上専門委員 ありがとうございます。では、その「臨床科学」の科学だけ直して修正してください。

福島座長 事務局、訂正しておいていただけますか。

丈達課長補佐 わかりました。

福島座長 どうぞ。

西川専門委員 8ページ、2つ目のパラグラフにアルビノラットのデータがあるのですが、これは1961年に報告されたもので、しかもその中で呼吸器の感染症によって死亡例が多発したということが書いてあります。NOAELを決めているのですが、これはNOAELを決めるにはふさわしくない試験だと思いますので、この試験については「以上より」から最後まで削除してはどうかと思います。

福島座長 わかりました。いかがでしょうか。

非常に古いデータである。それから、感染症、恐らく肺炎中心だと思いますが、みられたということで、NOAELを求める試験には適さないということですが、よろしいですか。

三森専門委員 同意します。

福島座長 それでは、ここは削除いたします。

議事録には、なぜここを取らなかったということはきちんと載りますので、ここで後日なぜここを取っていないかということは議事録を見ていただければわかるということにしたいと思います。

そうすると生殖発生毒性の前まではよろしいですか。

それでは、次に「5)生殖発生毒性」に入ります。このところは江馬先生に大幅に直していただきました。江馬先生の方から、もし何かコメントがあったらお聞きしたいのですが、いかがでしょうか。

江馬専門委員 この一連の文章の書き方のスタイルを整えるために、各投与量を入れて、NOAELを表示としたというのが主な変更点です。

所見については有意差があって毒性所見と考えられるものを列挙していったということになっています。

溶媒を書いてありますのは、溶媒としてコーンオイルを使ったときに毒性所見が出ている。濃度は別として、高いところでの毒性が出ている傾向があったので書いたというところ です。

この文章全体のスタイルとかは、この調査会でこれについて最終的な方向が決まれば、その方向に合わせて書き改める必要があると思っています。

福島座長 ありがとうございます。

ほかの先生方からないようでしたら、私から1つ提案を申し上げたいのですが、この生

殖発生毒性のデータ、HPMCに関するデータが乏しいということで、類似の物質についてずっと記載しております。この取扱いなのですが、ここから読み取れることは比較的高用量でも毒性がないのではないかというようなこと。一部では低い値が出ておりますが、先ほど、江馬先生が言われたようなこと。それから、種特異性とかそういうのもありまして出ておりますが、全体を通して見ると毒性に関してはみられないのではないかということ。

そういうことと、HPMCのデータではないので、あくまで参考データとしたいということとあります。その点について、まず御議論いただきたいのですが、ここからHPMCのNOAELを求めるかどうかにも絡んでくるわけとあります。

三森先生、どうぞ。

三森専門委員 座長のおっしゃるように、HPMCのデータはないわけですし、それ以外のHPC、MC、CMC・Naなどの生殖発生毒性試験の値からADIを算定していくということは、やはり適切ではないと思います。したがって、あくまでも参考データとすべきです。

先ほど、江馬先生がおっしゃいましたように、この類似加工セルロースの中ではMCが一番NOAELが低いです。これに関しては溶媒としてコーンオイルを用いた懸濁液で投与したのがどうも影響しているようですので、このデータのNOAELが低いので、これからADI設定というのも非常に科学的ではないと思います。あくまでも参考程度にして、高用量暴露でも重篤な毒性は出ないという形でまとめられた方が私もよいかと思います。

福島座長 ありがとうございます。ほかに御意見はございますか。

井上先生、どうぞ。

井上専門委員 私も基本的にそれに賛成です。しかも、こういうところに書くべきではないと思います。本評価書はヒドロキシプロピルメチルセルロースに関する評価書でありまして、そこに類似品をだたら並べるのはかえって誤解を招くし、これまでの評価書でそういう記載をしたのはなかったと思います。

sodium ionとかpotassium ionだけの差でも別品目として処理してきたわけで、データがないからと言ってこういったものを並べたって、あくまでも参考資料というか、要するにないものと私はほとんど同等かと思っていますので、それをわざわざここに並べるといった積極的な意義というのが私には理解できません。だから、ここからは全部外してもらった方がいいように思います。

福島座長 私はちょっと違いまして、むしろ入れておいて、ここのはあくまで参考意見ですから、NOAELをわざわざ出す必要はないのではないかということなんです。

井上専門委員 勿論それは全然必要ない。

福島座長 こういうデータがありますよというのは、我々としては今までディスカッションとしてきたという、むしろ事実を述べることの方がいいのではないかと考えているんですが、いかがでしょうか。江馬先生、どうぞ。

江馬専門委員 これは最終的にこのものについてどうするかということと大きく関わってくる問題だと私は思うんです。西川先生のメールで国際的評価との整合性から見て、特

定しないでよいと考えますというメールが回っていたのですが、私も西川先生の御意見に賛成なのですが、そうした場合、恐らくこのものの実験系のデータというのは全部が参考データになるように思うんです。

例えば、ヒトのデータから取る場合でも、動物実験というのは参考データとしての扱いに近い状態になると思いますので、最終的な評価として特定しないということになれば、このデータは必要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。

ただ、江馬先生、私はこれを見まして、今回確かにヒトのデータがありますが、このヒトのデータでもって ADI に問題が持っていけるかどうかという、そのデータの内容の問題だと思うんです。そこの辺りを皆さんはこの化学物質の場合にどう評価するかということになると思うんです。

それともう一つ、正確なヒトのデータがあったとしても、動物でのデータがある限りはやはり記載しておいた方がいいのではないかと私は思うんです。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 この物質の生殖発生毒性試験のデータが少ないということですので、類縁物質の生殖発生毒性に関してはそれほど危惧するところはないということを示すためには、参考データとしてこういうのが必要だと思いますが、その MC で NOAEL が非常に低いというのは、母動物の死亡率が上昇したということであり、これは生殖発生毒性とは違いますね。むしろ一般毒性に近いものだと思いますし、もしこれを載せるとしても、二次資料から取ってきたデータですので、やはり NOAEL をあえて明記する必要はないのではないかと思います。

福島座長 西川先生からも先ほど私が申し上げたような、載せるとしたら NOAEL はこの類似物質のところをすべて削除するというような御提案をいただいております。

まずこれを入れるかどうか。そこについてどうでしょうか。ほかの先生方、御意見をいただきたいと思います。

井上先生、どうなんでしょう。ケース・バイ・ケースでここを入れておいてだめですか。我々は真剣にディスカッションをしてですね。

井上専門委員 最終的には、私は座長先生のお考えに別に異論はありません。ここに入れておいてもいいのですが、もしも私だったらどうするかということをおっしゃっていただくと、やはり後の参考資料のところにもまとめて入れるだろうなと思います。

福島座長 どこか別のカラムをつくってですね。

井上専門委員 はい。その一文を本物質についての評価に値する資料は見当たらなかったと。しかし、我々としては類似物について多くの情報を得て、それを参考資料として後段何ページかに載せるとか、そういう記載をしているぐらいはいいかと思います。

福島座長 わかりました。そうすると、むしろ別の項目のところで動物とヒトにおける知見、そちらの方をむしろ後ろに持っていくということですか。新しく項目をつくって。

井上専門委員 類似物についての情報を一まとめに、本剤の評価の後ろにまとめて載せた方がいいのではないかと思うんです。

福島座長 もう少し簡略化してということですか。

井上専門委員 このままで、どんと載せてもいいです。

福島座長 10 ページのところの4行目で「毒性は認められなかった」と。先生の言われるのは、そこにもう一つ付け足すわけですね。

井上専門委員 私たちが本当にきちんと審議して公表したりして、その資料を読まれる人が誤解することがいっぱいありますね。だから、そういう誤解を避けたいというのがまず第一なのです。

本文の中に全部入れ込んでおると、何か数字が勝手に一人歩きするようないきりもあって、誤解が一度生じると、その誤解を修正するのはものすごく大変なので、これは公文書に近い取扱いになると思いますので、そういった誤解は極力テキストから外しておいた方がいいだろうということなのです。

それでも、座長の見解として、私はこうしたいと言われるのであれば、私はそれにあえて異を唱えるほどの理由はないです。

福島座長 わかりました。私としては、認められなかったということで、しかし、ここでとどめるには、やはりサイエンスの面からすると欠ける面があるだろうと。あくまでこのところに参考データであるということをお願いして、類似のものについて記載するという形でしたいと思いますが、よろしいですか。

その体裁のことに关しましては、事務局と私の方に任せていただけますでしょうか。よろしいですか。

井上専門委員 参考データとしてきちんと書いて、黒枠でも囲ってくれれば安心します。

福島座長 告別式みたいですね。事務局、その表現の仕方を考えていただけますか。

丈達課長補佐 わかりました。

福島座長 ありがとうございます。

もう一度確認いたしますが、更に先ほどのディスカッションにありましたように、NOA EL はすべて削除いたします。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。

そうしますと、次に「6) 遺伝毒性」から「7) 抗原性」まではよろしいですか。

林先生、よろしいですか。

林専門委員 はい。

福島座長 ありがとうございます。

14 ページに入りまして「8) ヒトにおける知見」のところ。ここはいかがでしょうか。ここは吉池先生に詳細に検討していただきましたが、コメントをお願いできますか。

吉池専門委員 この試験自体が、高コレステロール血症者に対するエフェクトを調べるものであり、実際に LDL コレステロール等が、健常者、すなわちコレステロールレベルが正常な者でも下がるのですが、それを積極的にアドバースエフェクトととらえるかということが論点になると思います。

最初はそういうことが書かれていたのですが、基本的に試験の目的からすると、消化管の自覚的な症状や下痢等がアドバースエフェクトとしてとらえているので、それらを記載し再整理をしたものでございます。

アドバースエフェクトとして更に記載をすればしたら、1 kg 程度の体重減少が見られたということは足してもいいのかなと思っております。その辺も御意見をいただけたらと思います。

福島座長 ありがとうございます。

吉池先生から最後に御提案がありましたことについて、どうでしょうか。体重の変化のことなんですが、このままの表現で行くか、それを足すかどうかということです。

どうなんですかね。結局、下痢による体重減少ですね。あえて入れる必要はないのでしょうか。よろしいですか。

それでは、またありましたら、後で御意見をいただくとしまして、6 に入りたいと思います。

6 の「(2) 日本における一日推定摂取量」のところ。ここでやはり修正が加わっております。ここも吉池先生、お願いできますか。

吉池専門委員 これも表現ぶりのことで、内容的には特には変わりありません。結局、アメリカのデータから類推するしかありません。また、日本では HPMC のデータとしては医薬品のものしかありませんので、医薬品における使用量、消費量が米国のデータと比べると十分の一ですから、それを見てもそれほど多くはならないのではないかと書いてあります。

福島座長 ありがとうございます。よろしいですか。

あと 15 ページの「7. 国際機関等における評価」、16~17 ページの方は訂正されておられません。ここについて新たに修正した方がいいということはございますでしょうか。よろしいですね。

そうしますと、最終的なことなのですが、前にも申しましたように、ADI を設定することは可であるということまでは結論が出ております。今回それではその ADI を特定するのもしないのか。

まずその特定するのかどうかという言い方をしましたが、前回の議論のときに西川先生の方から安全性に懸念がなければ ADI を設定せずという言葉で我々是对応してきましたが、そのときの「設定」というのを「特定」、「not specified」にすべきではないかという提言をいただいて、御議論をいただきました。

それについて、その後も私どもは検討いたしまして、最終的には言葉として、「設定せ

ず」というのを「特定せず」ということの方が誤解を招かないだろうということで結論に達しました。

その点について、まず確認をお願いしたいのですが、事務局は追加することはございますか。

丈達課長補佐 前回までの整理としましては、今、座長が御説明されましたように、本調査会としては、今後こういう品目が出てきた場合の表現ぶりとして、**「特定」という言葉を使おうという御議論がなされたという認識をしております**、ただ、他の調査会との整理がどうかということもありましたので、事務局で一旦引き取らせていただきましたが、事務局内での検討の結果、特に影響を及ぼすことはないで、こちらの決定を尊重していただくということになっております。

したがって、この HPMC かどうか分かりませんが、今後出てきた場合には**「特定」という言葉で、また新たにスタートしたいと考えています**。

福島座長 ありがとうございます。ということで、これからは今までの**「設定せず」というのを「特定せず」という表現で行きたい**と思います。

それで本題に入りまして、今回の HPMC について ADI を特定するのか、また数値を求めるのか。そここのところの御議論をお願いしたいと思います。

三森先生、どうぞ。

三森専門委員 今回実施された毒性試験を見ましても、ほとんどの場合 5%以上の投与で行っております。例えば、NOAEL が 5%とか、あるいは 10%など、通常の食品添加物の毒性試験での混餌投与の最大限を超えた用量まで実施して、それでも毒性が発現していないということです。

それ以外に例えば、先ほどのラットの 90 日試験ですか、2,100 mg/kg 体重/日の強制経口がございしますが、これも NOAEL は 2,100 mg/kg 体重/日以上ということでやって、特定ができていないわけです。したがって、非常に高用量暴露を行っても安全性に問題がないということです、ADI の設定は必要がないということで、**「特定せず」ということ**でよろし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。三森先生から、「特定せず」ということの御意見をいただきました。ほかの先生方はいかがでしょう。私も三森先生と同じ意見で、非常に高用量の実験がなされておりますが、やはり毒性学的変化はないということで、**「特定せず」ということ**でいいと思っております。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、「特定せず」ということで、この審議結果をまとめたいと思います。

「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」に関して、添加物専門調査会の審議の結果をとりまとめたいと思います。

申し上げます。「ヒドロキシプロピルメチルセルロース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を特定する必要はない」という表現にしたいと思います。よろしいでしょうか。

もう一度後半を申し上げますと、「安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はない」ということでございます。よろしいですか。前はこここのところは、「設定する必要はない」となっていたのですが、そこを「特定する必要はない」という表現に変えるということでございます。

(「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。

三森専門委員 この評価書の16ページの一番下に「(3)日本における評価」というところで、薬事・食品衛生審議会での評価が記載されています。ここではADI設定されていますので、最終的にそのADIを設定する必要はないと本調査会は結論しましたので、そこに至った経緯について、最後のところに今までの要約のようなものを入れておく必要があるのではないかと思います。

2月28日のときの調査会の資料が横にあり、HPCの評価資料が記載されています。ここに非常によい文章がございます。ちょっと読んでよろしいですか。

「HPCについて提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的なものではないが、本物質及び類縁の加工セルロースを用いた試験結果から総合的に判断すると、遺伝毒性及び発がん性を有しないものと考えられる。また、体内動態に関する試験結果から、本物質はほとんど体内に吸収されないと考えられ、かつ、毒性試験で認められた主な所見は難消化性の食物繊維を大量摂取した際にみられるものと同様、軟便等の消化管への軽度な影響であり、本物質は極めて毒性の低い物質であると考えられる。さらに、限られたデータではあるが、既に使用が認められている海外における使用量と反復投与試験の結果から得られたNOAELとの乖離も大きい。

なお、本物質はわが国において医薬品分野で使用経験があり、これまでに安全性に関して特段問題となる報告もない。

JECFAではHPCを含む7種類の加工セルロースについて、1989年に『ADIを特定しない』と評価している。

以上から、HPC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評価した。」

こういう文章が載っておりまして、非常によくまとまっていると思いますが、HPMCも同じような形の文章が書け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。

今、三森先生が言われた内容を我々のこの調査会の結論として入れたいと思います。いかがでしょうか。

その点は事務局、またお願いできますでしょうか。

丈達課長補佐 わかりました。

福島座長 それでは、ほかに御意見はございますか。ないようでしたら、ただいまの結果をこの調査会の審議結果としまして、食品安全委員会に報告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 ありがとうございます。

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、私座長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、事務局の方に御連絡をいただきたいと思います。よろしく願いいたします。

全体を通じまして、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、事務局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は、原案ができましたら、先生方に再度御覧いただきまして、最終原案を作成した後に委員会に報告する手続きを取りたいと考えております。

そこでもし御承認いただければ、その後、広くホームページ等を通じまして、意見募集等を行うといった段取りになろうと思います。また、その意見募集等で意見が出てきた際には、再度、先生方と御相談をさせていただきたいと思っております。よろしく願いいたします。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、議題2に入りたいと思います。「酢酸 α -トコフェロールに係る食品健康影響評価について」でございます。

丈達課長補佐 資料を置き換えますので、しばし時間をいただきたいと思います。

福島座長 それでは、少し休憩にいたします。

(休憩)

福島座長 よろしいでしょうか。この案件に入る前に追加ですが、先ほどの案件の10ページのところでHPCに関する記載のところで、例えば、HPCの最初の実験では3行目の「アラビアゴム容積に懸濁して」というこの容積を溶液にと、その下の方も変換ミスがありますので、変えておいてください。

丈達課長補佐 わかりました。済みません。

福島座長 ほかはよかったですね。

中島専門委員 はい。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、資料の確認はよろしいですね。もし途中でない方がいましたら、手を挙げてください。すぐに内容に入りたいと思います。

資料の説明をお願いできますか。

丈達課長補佐 それでは、本日お配りしております資料 2 - 1 ~ 2 - 5 を用いて御説明をさせていただきたいと思えます。

これも既に御審議をいただいております、この資料 2 - 1 を御覧いただきますと、全体で行きますと資料の 8 ページの上から 6 行目のところまでは、一応一とおり前回までに御議論いただいたという形になるかと思えます。

ただし、前回その中で 2 点宿題が出ておまして、6 ページを御覧いただきますと、6 ページのところには 2 つラットを用いた反復投与毒性試験がございます。文献番号が 22、23 と振られているものがありますが、実は前回御審議いただいたときには、この資料はサマリーしかなかったため、その中身をより精査するために更に詳しいデータを取ってほしいという宿題をいただきまして、本日、ちょっと分厚くなるかと思えますが資料 2 - 3 という、非公表資料を用意させて頂いております。事前にも先生方のところに郵送はさせていただいておりますが、資料 2 - 3 でこの 22、23 の詳しいデータをお配りさせていただいておりますので、それを参考にさせていただければと思えます。それがまず 1 点目でございます。

7 ページ目の下のところ「5) 遺伝毒性」がございますが、前回その *in vivo* データがない、という御指摘をいただきまして、我々としても申請者にもお願いしまして、更に関連した *in vivo* データがないかどうか検索してほしいということをお願いしましたのと、事務局でも調べて出てきておりますのが、資料 2 - 5 でございます。

これは申請者が出てきた資料でございます、こういうものが出てきているのですが、使えるような *in vivo* データはなかなか見つけることができなかつたのですが、昨日、石塚先生の方から、使えるかもしれない文献を御指示いただきまして、今日は皆様の机の上に、表紙が「Cancer Cell International」と書かれている論文と Pub Med のアブストラクトを急遽お配りしておりますので、これを使えるかどうかも含めて、検討の際に見ていただければと考えております。

これまで審議いただいたところの宿題事項関連は以上でございます、本日はこの「7) ヒトにおける知見」のところ以降の御審議も併せていただくわけですが、ヒトのところの知見で前回御指摘いただきましたのは、事務局で提出された資料以外の資料として検索して、前回追加関連論文(酢酸 - トコフェロール)というドッジファイルで 39 本ほどの論文を新たに見つけたということで御紹介をさせていただいた経緯がございますが、その際に時間が少し経っていたということもあって、直近まで調べたかという御質問をいただきまして、2003 年ごろくらいまでは調べていたのですが、その後が抜けていた部分もありましたので、再度その 2003 年以降の検索をいたしまして、申請者にもそこもお願いしてやっております。

それで出てきておりますのが資料 2 - 4 の部分でございます。資料 2 - 4 は先生方には文献としてブルーの紙ファイルにてお手元の方に配らせていただいておりますものでございます。

これをごく簡単に御説明いたしますと、直近の2年間を調べたものでございまして、まず酢酸 α -トコフェロールで検索をしていただいたものについては、ヒトへのデータというのがよく検討されたものはあまり見当たらなかったというのが1点でございまして、酢酸体でない α -トコフェロールで検索をかけたもので幾つか新たに資料が見つかったということで、この10番までの試験が添付されてきているということでございまして、これも併せて御覧いただければと思います。これもメタアナリシスなども含んだものでありまして、概要はそこに書いてあるとおりでございまして、御覧いただけたらと思いますが、有害作用がなかったというような報告が多いというのが1つの特徴かと思っております。ものによってはあまり今回の議論とは関係のないようなものも一部含まれているようなところもありますが、一応これもヒトでの資料ということで、10報またここで追加されてきております。

したがいまして、この「7)ヒトにおける知見」のところにおきましては、前回お示ししております39報からなる論文でありますとか、今回の10報の論文でありますとか、こういう論文でヒトにおける知見として、この評価書にどれを盛り込むべきかというところを先生方に御議論いただくのかなと考えております。

9ページで、これも赤で修正を加えている部分でございまして「10 一日摂取量の推計等」というところではありますが、これは厚生労働省で出されている資料を基に記載を修正させていただいております。

その基となっているのが、お手元に配らせております資料2-2、これは平成15年の国民健康栄養調査結果の概要についてというものでありまして、それを抜粋させていただいた資料で、そこにビタミンEの摂取量についての情報がございましたので、この情報を基にもう少しわかりやすく記載をさせていただいたというのがこの10番の部分の訂正であります。

簡単ですけれども、以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

以上、説明をいただきましたが、まず最初に7ページまでのところで再検討した結果について議論したいと思います。

4ページ目の「7 安全性に関する検討」の「(1)体内動態」というところですが、これは前回たしか山添先生から御指摘を受けて、このようなことになったと思っております。ここはよろしいですか。

そのほかのところ、5ページの「(2)毒性」までのところで変更すべきことがありましたら御指摘いただきたいと思いますが、よろしいですか。

それでは、次に行きます。「(2)毒性」であります。ここのところは6ページのところで一部、これは西川先生から御意見をいただいたと思いますが、赤で訂正されております。ここのことについて、更に何か訂正することはございましてでしょうか。

西川先生、6ページのラットの試験ですが、何かございましてか。

西川専門委員 この雌雄各 15 匹を 10 匹にしましたのは、試験の開始時は 15 匹ずつだったのですが、5 匹は 6 週の時点でと殺しておりますので、13 週間投与した実験では 10 匹が正確な数字だと思います。

福島座長 そのほか、内容的にも何か御意見はございますか。よろしいですか。

西川専門委員 内容的にはいいのですが、次の 23 につきましては、「他社品」は「別の」と変えています。こういう表現は今までなかったと思いますので、この方がいいのではないかと思います。

もう一つ、プロトンピン時間の短縮というところがあるのですが、これは先ほど三森先生が言われたのと同じような観点から、本当にこれは毒性学的意味があるか非常に疑問しいと思います。延長については非常に意味があるのですが、短縮についてはどうでしょうか。

福島座長 その点、三森先生どうぞ。

三森専門委員 今、西川先生がおっしゃったとおり、この雌におけるプロトンピン時間の短縮は毒性学的な意味はないですので、削除されたいかがでしょうかということです。

別のところでよろしいでしょうか。

福島座長 どうぞ。

三森専門委員 その今の短縮から次の行のところですが「これらの変化は、ビタミン E とビタミン K₁ の吸収が競合することによるビタミン K₁ 欠乏防止のため、ビタミン K₁ を補充したことによる凝固因子の影響であると考えられている」と書いてあるのですが、ちょっと理解しにくいところだと思います。

確かに、そのビタミン E とビタミン K の吸収が競合することによって起こっているの、今回ビタミン K₁ を人為的に加えていたということですが、もし加えていれば、このプロトンピン時間の延長とトロンボプラスチン時間の延長は抑えられているはずで。

ということは、この 2,000 mg/kg 体重/日投与群においてはビタミン K の補充が不十分だったということです。その辺を記載すれば、もう少しこの文章はわかりやすくなると思うのですが、事務局からお配りいただいた資料 2 - 3 を見ていただけますか。

資料 2 - 3 の文献番号 23 ですが、その 37 ページのところを見ていただけますか。右下に通しページが書いてあります。37 ページのところプロトンピン時間の話が載っているのですが、ここにも明確に記載してあります。

「11.2.1 HEMATOLOGY」のところ。その第 3 パラグラフのところ。そこにプロトンピン時間が延長した理由として「Since tocopherol competes」と書いてあります。その次のセンテンスのところですが「The vitamin K supplement may not have been sufficient for males but it was considered enough for females」と書いてありまして、実験者も 2,000 mg/kg 体重/日の α -トコフェロール投与群において、ビタミン K を補充したのだけれども、ビタミン K の投与量が足らなかったためにプロトンピン時間を延長していると記載

しておりますので、この辺の文章を加えておいた方が、評価書 6 ページの文章はわかりやすいのではないかという提案でございます。

福島座長 ありがとうございます。確かにそうですね。

そうしますと、事務局はこのところを三森先生と相談して修正しておいていただけますでしょうか。

丈達課長補佐 わかりました。

福島座長 2000 年のデータですね。新しいことは新しいデータですね。

ほかに御意見はございますか。よろしいですか。

それでは、次に行きたいと思えます。発がん性まではよろしいですか。7 ページの「4) 2 年間反復投与毒性 / 発がん性」なんですが、江馬先生、生殖発生毒性のところはよろしいですね。

江馬専門委員 はい。

福島座長 発がん性のところで、マイナーなチェンジを御検討いただきたいのですが「4) 2 年間反復投与毒性 / 発がん性」のところで、上から 9 行目です。その文章の下から 3 行目です。

「用量相関性は認められなかった。その他に対照群と投与群との間に差は認められなかった」となっておりますが、この試験は発がん性を調べておりますので、「腫瘍の発生に関しては対照群の差はない」という一文を入れたいと思うんです。

ですから、そのところに「腫瘍の発生に関し対照群と投与群との間に差は認められなかった」というふうに、「その他」をむしろ「腫瘍の発生に関して」ということに直したいと思えます。

以上のことから、発がん性はないものと考えられるとしたいと思えます。よろしいですか。

そうしますと「5) 遺伝毒性」に入りたいと思えます。先ほど事務局からの説明で、この遺伝毒性に関するデータ、*in vivo* の試験のデータの追加ということを求めて、それに対するお答えをいただきました。

石塚先生の方から文献をいただいたということですが、石塚先生、御説明をお願いできますか。

石塚専門委員 資料の一番最後の部分に論文が添付されているのですが、両方の論文ともビタミンあるいは酢酸 α -トコフェロールの遺伝毒性の試験を主目的とした論文ではありません。

データの一部として酢酸 α -トコフェロールあるいは α -トコフェロールが DNA に対してどのように影響を与えるかというのが小核試験とコメットアッセイの結果として、データの一部に含まれています。おととい事務局の方からいただいたメールの中に酢酸 α -トコフェロールとその類似物質の α -トコフェロールに関して、両方とも *in vivo* のデータがなかったということでしたので、主目的の論文ではないのですが、一部データとして参考

になるかもしれないと考えて、事務局に連絡をしました。その辺の御判断を先生方にいただければと思います。

「Cancer Cell International」の方の論文はテーブル5なのですが、このビタミンEというのは酢酸 α -トコフェロールではなくて、 α -トコフェロールになります。これをマウスに投与したときの小核試験の結果がテーブル5に載せられておりまして、ドキシソルピシンに対する影響が主目的なのですが、「vitamin E supplement」のところのマイナスとプラスで差がなかったというようなことがテーブル5から読み取れるという感じになります。

もう一つの方の論文に関しましては、PubMedのアブストラクトだけが先生方のお手元に添付されているかと思えます。こちらの論文に関しては、やはり主目的はビタミンEではないのですが、酢酸 α -トコフェロールをビタミンEとしてラットに投与して、そのコメントアッセイのデータが一部に載せられていましたので、そちらのデータを見ますと、コメントアッセイの試験結果でビタミンE、酢酸 α -トコフェロール投与群、非投与群の間で差がなかったというデータがありました。

先生方のお手元にこちらのデータは多分ないと思うのですが、主目的は酸化ストレスの方をいろいろ調べておりまして、8-OH-dGの結果なども載せられているのですが、その一部としてコメントアッセイの試験データが含まれておりました。

以上です。

福島座長 ありがとうございます。今、石塚先生から御意見をいただきましたが、林先生はどうでしょうか。

林専門委員 これは前回からいろいろ文献を集めてもらったりしまして、実際にはこの酢酸 α -トコフェロールの遺伝毒性に関する文献がほとんどなくて、ここにある *in vitro* の試験結果ぐらいだけでした。

生体内に入ると、どちらも α -トコフェロールになるということで、ほかの塩にまで広げている文献も探してもらったのですが、結局それだけで、その遺伝毒性を見ているような文献というのはほとんどなかったということです。

昨日、石塚先生の方からいただいた論文を見せてもらったのですが、これについてもある意味ではコントロール的な位置づけでして、それでこのテーブル5の vitamin E supplement プラスでドックスマイナスというところを見ていただくと、5.6というような値が書いてありまして、2,000 赤血球に対して 5.6 ですので、これは標準的なコントロールの値だと思います。

この場合も用量としては1用量だけなので、毒性評価のデータとしては不十分なのですが、参考データとしては使えるのではないかと思います。

事務局の方で実際のヒトが摂取する可能性のある量とどれぐらいの開きがあるのかを調べてもらったのですが、二桁近い開きがあるというようなお話を先ほど伺いました。

コメントアッセイの方に関しては、私の方にデータがなかったのですが、このアブストラクトだけなのですが、それについても差がなかったということと、コメントアッセイの方が

用量はたしか高かったと思います。

先ほど言ったように、用量はかなり高いところの1点の試験ですが、何も異常は出ていなかったというようなことが言えるかと思います。

また、このものにつきましては、実際には細胞培養のメディウムの中にも添加されているようなものでありますし、出てくる論文の多くのものは、ほかの遺伝毒性を抑えるというような作用を調べるために使ったものがほとんどでして、このもの自身の遺伝毒性を見たというのはあまりないのですが、このものについての遺伝毒性に対する懸念というのはほとんどないであろうと考えております。

福島座長 ありがとうございます。ほかに御意見はございますか。

結論としまして、*in vivo*によるデータとして α -トコフェロールにおいて、コメットアッセイ、小核試験とも陰性ということから、総合的に遺伝毒性はないと見ることができるということですが、よろしいですか。

石塚先生、ありがとうございます。こういう文献を見つけていただきまして、感謝申し上げます。本当は申請者が見つけてくださると一番いいのですが。

ほかによろしいでしょうか。

そうしますと「7）ヒトにおける知見」に入りたいと思います。今日はここからディスカッションしたいと思います。

先ほど、文達さんの方から説明をいただきましたが、このヒトにおける知見のところ、ここに記載してある内容のことについて、まず御議論をお願いしたいと思います。そして、その後でどのような文献を更に追加するかということについても、また御議論いただきたいと思います。

吉池先生、お願いいたします。

吉池専門委員 今回、ヒトに関する最新の論文まで集めていただきまして、大変ありがたいと思います。安心して議論ができます。

今回ここに挙げていただいているものの中で、結局、酢酸 α -トコフェロールとしてはほとんどないので、栄養素としてのビタミンEなり α -トコフェロールの文献をどう整理するかということで、恐らくどれを取り出すかというのかなり恣意的な判断にならざるを得ない。恐らくここでまたヒトに対する栄養素としてのものをシステマティックに集めてというようなことは、ここの調査会の範囲ではないかと思えます。

今この7)で挙げていただいている37の文献というのは、日本の食事摂取基準2005年版を引用して800 mgということが書いてありますが、これは基の文献は日本で行われた研究でありまして、日本における食事摂取基準のULを定めるにあたっては多数の試験があるけれども、その中で日本の比較的新しい健常者に対する知見を取ったということで、このデータを引用して800 mgということになっております。

そういう意味でこの論文は、食事摂取基準2005年版の報告書だけではなくて、元文献も含めて引用すべきことだと思います。

福島座長 そうしますと、ここの追-21)というのを引用文献として加えるということですね。

吉池専門委員 はい。あと、お許しいただければ、もう少し全体的な話を。

福島座長 どうぞ。

吉池専門委員 前回、事務局から御説明いただいた論文で、19のクリニカルトライアルのメタアナリシスで400IU以上のトライアルを統合すると総死亡のリスクが上がるというようなことがありました。これは日本の食事摂取基準のULが定められた後に出た論文です。

その後、この論文を受けていろいろな検討がされて、今回、事務局の方でお集めいただいたヒトでの安全性に関する追加資料の1番、American Journal of Clinical Nutrition 2005年のメタアナリシスがよくまとめられた論文で、それでは比較的高用量まで毒性がないだろうという結論になっております。

恐らく個々のものを拾い上げるというよりは、今、御説明した2つの系統的また量的な総合データを検討した論文を挙げながら、この調査会としての整理をすべきだと私は思っております。

少し長くなりますが、前回、事務局から御説明をいただいた400IU以上の投与でリスクが上がるということについては、きちんと理解をしておく必要があると思いますので、その文献について説明をさせていただいてよろしいでしょうか。

福島座長 どうぞ。

吉池専門委員 今日の追加関連論文の資料37の文献がそれに当たります。

福島座長 よろしいですか。この冊子の後ろをずっと見ていきますと、右肩に37と書いてあります。299ページです。

では、お願いいたします。

吉池専門委員 その結論部分だけを見ますと「High-dosage (400 IU/d) vitamin E supplements may increase all-cause mortality and should be avoided」ということで、この400という数字がやや一人歩きしているような感じを私は受けております。

この数字について、もう少し中身的なところを御覧いただくと、303ページのFigure2が個々の研究における総死亡のリスクの増加が示されています。右に行くともリスクが上がるということで、個々の研究の信頼区間が示されております。

19のクリニカルトライアルについて、ビタミンEのドーズ16.5~2,000までを並べています。何で400かというと、この19のうちのドーズの真ん中が400なので、ロー・ドーズとハイ・ドーズとに、400で分けたということでもあります。

このひし形の下にある2つがメタアナリシスの結果であり、一番下がTotal for all studiesで19のトライアルを合わせたもの、下から2番目がハイ・ドーズ400以上のトライアルを合わせたものです。400以上のトライアルを合わせると有意にリスクが多少上がるということです。

ただし、ここで明確にしなければいけないのは、400 という数字がスレッシュフォールドではないということです。400 以上のものを合わせたときに、よりハイ・ドーズのものも含めてメタ分析をすると有意になるということです。個々の研究を見ると例えば、400 とか 500 とか 600 とかありますが、また対象者数も 1,000 以上のものもありますが、単独で 400~500 ぐらいで有意にリスクが上がったという報告はありません。

実際にどの程度でリスクの上昇が観察されるかということが、304 ページの下にございます。こういうデータを統合的に見まして、ドーズ・レスポンスとして 20~2,000 まで振って、そのときのリスクの増分を見たものであります。

右側がいろいろなビタミン、ミネラル等の他の因子を調整してということで、一番右の Risk Ratio というところ見ていただければよいと思います。このリスク比も 1.0 幾つという本当にわずかなものであります。1,000 以上のドーズで統合的に見て有意になるということになります。400 を超えると急に何かリスクが上がるということではなくて、これらを見ると 1,000 以上のものでは統合的に見てリスクが上がる傾向にあるということになります。

そういうことを頭に置いて、今回新たにお調べいただいたメタアナリシスや、個々の論文等、また個々の研究では 1,000 ですとか、そういうようなところまでは安全だろうというようなことが書かれております。これらを統合的に見ると現在、日本で UL800 mg というのがありますが、これを何か早急に見直しをして、もっと低めにしなければいけないということではないというのが私の見解です。

福島座長 ありがとうございます。

そうしますと最初の方のところ 8 ページなのですが、内容的にはこれでいいでしょうということで、文献の追加の指摘がございました。

1 つは、もう一度繰り返しますが、37 という文献のところにもう一つ文献追加として追-21) Morinobu T の文献を加えるということによろしいですね。

吉池専門委員 はい。

福島座長 もう一つ、これは記載も加える必要があると思いますが、今、吉池先生から御指摘がありました American Journal of Clinical Nutrition ですか。

吉池専門委員 新たに追加していただいた論文の 1 番です。

福島座長 これはこの内容も加える必要がありますか。

吉池専門委員 これはこの後にメタアナリシスをして、ここでの結論は 1,600 以下であれば安全であろうという結論であります。

福島座長 そうしますとそこところは、先生、ちょっと事務局と相談して文章を入れていただけますでしょうか。丈達さん、よろしいですか。

丈達課長補佐 はい。

福島座長 そのほか、ヒトにおける知見のところ御意見いただけますでしょうか。今の吉池先生のお話ですと、日本で採用している UL を 800 mg/日としているということに

ついて妥当であるというコメントでございます。

ほかはよろしいでしょうか。どうぞ。

今井田専門委員 非常に細かいことで申し訳ないのですが、この上から3行目「出血時間の延長を認めたとする報告もあるが、追試試験をしてみても」とあるのですけれども、追試試験というよりは追加試験の方がよくないでしょうか。

それと、2段目のところですが「出血傾向が上昇することが一部示されているが」で「が」が続くので少し変更したほうが良いと思います。

福島座長 「出血傾向の」にしますか。

今井田専門委員 そうですね。「出血傾向の上昇することが一部示されているが」と変えられた方がいいのではないかと思います。

もう一点よろしいですか。今、議論しているのは酢酸 α -トコフェロールで*d*体及び*dl*体に限るということで議論しておりますね。ヒトにおけるデータは α -トコフェロールに関するデータだけを示している。体内に吸収されれば同じということなのですが、ここではヒトに対する酢酸 α -トコフェロールそのものによるデータはないけれども、 α -トコフェロールに関しては人に対するデータとして次のような記載がある、というような表現は必要ないでしょうか。

福島座長 吉池先生、その辺りはどうですか。

吉池専門委員 そこは書いた上で、 α -トコフェロールでこのような知見を整理したとした方が良くないかと思います。

福島座長 それでは、今の意見を取り入れまして、また修正したいと思います。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 ヒトのデータで1つだけ確認しておきたいのは、新しい文献の中の9番に600 IUを10年間摂取させた実験がありますが、鼻出血が増えているというようなことが書いてありますが、これは問題ないのでしょうか。

福島座長 吉池先生、いかがでしょうか。

吉池専門委員 どこまで取るかというのは難しいところだと思います。ヒトを対象とした長期の観察試験ですとバイチャンスを動くこともありますし、逆に有意なものだけを取り上げていくと多くのネガティブ、別の言い方をすれば安全だったというデータが相対的に薄くなってしまいます。慎重にとらえるのであれば、大きな有害作用ではないけれども、こういう研究があったということについて、特に2つのメタアナリシスがされた後のものですので、付け加えておくことより丁寧かとは思いますが。

福島座長 そうしますと、ヒトにおける知見の記載のところはこの文献を簡単に要約したものを入れるという形でよろしいですか。西川先生、いかがでしょうか。

西川専門委員 その方がいいと思います。

福島座長 この文献も引用するというところでよろしいですね。ほかにはございますか。

そうしますと、そこを終えまして「8 国際機関等における評価」。そのところは

かがでしょうか。こういうことだということでございます。いずれもいいと思います。

「9 ビタミンEの許容上限摂取量(UL)について」。ここのところで御意見をいただきたいと思います。

ここでは日本の対応の仕方、アメリカの対応の仕方が2つあります。それから、EUの対応の仕方、英国の対応の仕方、それぞれ書いてあります。

私自身わからないのは、ここのところの不確実係数が1とかいろんな数字が出ていますね。これはなぜこういう数字を取ったのか、よくわからないんです。吉池先生、その辺りはどうなんですか。

吉池専門委員 実際には海外でも使用されているものがまちまちで、なかなか横に並べて比較できるようなものにはなっていないというのが現状です。

福島座長 どうぞ。

三森専門委員 米国IOMのULが36というのは、私も非常に気になりまして、調べました。その結果、次の11ページに表3がありますね。表3のところではIOMのLOAELから取っているんです。LOAELが500 mgということで、これに対してLOAELからNOAELに不確実係数として2をかけています。亜急性から慢性のデータがないということで、そこで2をかけています。動物からヒトに外挿するというので3をかけていまして、個人差があるということで2をかけています。結局、合計36倍とのことであり、不確実係数について特別の取り決めはないのではないかと思います。

日本はUFは1だけですので、いろいろ設定方法があるんだなという感じであり、このULは私たちの今回のリスクアセスメントには直接関係するものではないですので、こういう記載なのかなというところで私も終わってしまい、座長と同じ意見です。なぜこういう値が出るのかわかりませんでした。

福島座長 今のを聞いて、なぜ2かける2かける3かける3かわかりません。何かあるんでしょうね。

吉池専門委員 栄養の世界で系統的にやっているのがアメリカのIOMで、ULに関する専門のコミッティーを立ち上げて検討しても、まだよくわからないというのが現状です。その辺は三森先生がおっしゃったようなことは、ヒトでの安全性に関する追加資料の1番 American Journal of Clinical Nutrition の742ページにも説明が書いてありますが、読んでみてもその理由はわかりません。

福島座長 ということであります。そのほかはよろしいですか。

そうしますと、今回このビタミンEの許容上限摂取量という形でULというのを取っておりますが、まず基本的なことでお聞きしたいのですが、今回の酢酸 α -トコフェロールに関しまして、ADIを求めるという観点から、これはULで行くのか、あくまでもADIとして今までのmgというもので行くのか、そこら辺は吉池先生、何か御意見はございますか。

吉池専門委員 栄養機能食品という前提ですので、栄養学的な意味合いでの上限につい

ては、むしろリスク管理側に委ねて、ここではどうしても必要であれば ADI ということではあるかと思いますが、もし ADI を毒性学的に定める必要がなければ、ここでは定めず、リスク管理側に実質的な上限は任せるの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。ADI を採用したときに例の「特定せず」とかどうかという議論も頭に入れての話ですね。

その点について、いかがでしょうか。

三森専門委員 吉池先生と同じ意見で、ADI は特定しないと。あくまでもリスクマネジメントを行う厚生労働省で UL を設定していただければ、それでよろしいのではないかと思います。

福島座長 ほかに御意見はございますか。

そうしますと、この UL の設定根拠となる試験はどの試験を取ったらいいかということなのですが、動物とヒトのデータがございますね。吉池先生、いかがでしょうか。

吉池専門委員 ここでどの根拠試験ということを示さなくても、ここでこういうことがあるという整理だけをしておいて、これもまたリスク管理側に委ねてよいのではないかと私は思います。

福島座長 いずれにしましても、UL を日本では 800 mg/日としているということですね。この事実が非常に大きいと思います。いかがでしょうか。

あともう一つ、私がお聞きしたいのは、今の UL を 800 mg/日としているということに基づいて、10~11 ページにかけまして、表 2 にビタミン E の日本人の食事摂取基準 2005 年版というのがございます。そのところで若い人に対する対応という、これは年齢によってずっと数値が違ってきますね。その前の表 1 もそうなのですが、そこら辺を踏まえまして、この年齢ということ、特に子どもについて考慮する必要があるのかどうか。そこについて、吉池先生、これはどうなんでしょうか。

吉池専門委員 α -トコフェロールに関してはほかの栄養素の UL と比べまして、例えば、先ほど、新生児という話がありましたが、小児でのデータが多少あるのでこういう数字をとっていると思います。

これもまた実際の食品強化での使用をどうするかということですので、ここで細かく議論することなのかなという感じは持っております。また他の栄養素については、小児については十分に説明できない部分もありますので、上限がどこまでいいということではなくて、現実的にはリスク管理で考えていかなければいけないことだと思います。そこまでの議論はここでは、しにく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。済みません、今「10 一日摂取量の推計等」のところへもう入ってしまいましたけれども「10 一日摂取量の推計等」について、更にお願いたしたいと思います。ここは大幅に文章の訂正が加わっております。よろしいですか。

そうしますと、すべての議論が済みました。そのほか、総合的に見まして、更に御意見をいただけますでしょうか。どうぞ。

丈達課長補佐 1点、今の御議論を聞いていて、過去こういうのがありましたという事例だけは念のため御紹介をさせていただきたいと思いますが、もう2年ぐらい前になるかと思いますが、グルコン酸銅・亜鉛をこの調査会で評価していただいたことがございます。

論点は銅・亜鉛のいわゆるミネラルの評価になったわけなのですが、その当時の御議論におきましては、当時も厚生労働省がULをやはり示していた経緯がありまして、それもその当時ULを公表してからそんなに時間が経っていない中での検討をいただいたということでした。

そのときには御検討いただきまして、厚生労働省が示している数字は妥当であろうということで、委員会の方から厚生労働省に対してはそのULを数字としてはお返ししたということが1点でございます。

もう一点が、その議論の中で特に乳幼児から小児についてはその摂取量調査の結果から、基本的に不足がないだろうという情報があったものですから、なお書きで今回評価を行ったULは成人を対象にしたものであり、乳幼児から小児が過剰に銅を摂取することがないよう適切な注意喚起が行われるべきであるというなお書きも更に付けて返した経緯がございますので、こういう必要があるのかないのかというのは、また念頭に置きながら御議論いただければと。念のため、過去にはこういうことがあったという御報告だけさせていただきたいと思います。

福島座長 ありがとうございます。先ほど、私が吉池先生にお聞きしたことなんですが、銅、亜鉛というような金属の場合とビタミンE、 α -トコフェロールというものを同列に扱うかどうかという問題になってくると思います。

吉池先生、その点について更に何かございますか。

吉池専門委員 銅、亜鉛の議論のときは、そもそも栄養機能食品として銅、亜鉛を新規に認めるということで議論をしたように思います。

今回、 α -トコフェロールについては酢酸という剤以外はもう既に広く栄養機能食品として用いられて、こちらの酢酸 α -トコフェロールについての数値が α -トコフェロール全体にかぶるようなものを出すと、かえってマネジメントがしにくくなるのではないかという懸念も生じると思われます。酢酸 α として何かリジットなADI設定の根拠があれば、それは示すべきかと思いますが、 α -トコフェロール全体の数値をもって酢酸 α -トコフェロールとして何か数字を出すと、ほかの剤との関係でマネジメントがやりにくくなるということも考えての発言です。

福島座長 したがって、銅と亜鉛のような対応とは別の対応でいいでしょうということですね。

吉池専門委員 はい。

福島座長 ありがとうございます。ほかに御意見はございますか。

ないようでしたら、この酢酸 α -トコフェロールですけれども、 α -トコフェロールと酢酸に加水分解されてしまうということで、 α -トコフェロールという観点からも踏まえま

して、検討していただいたと思います。

今までの御意見をいただきますと、ADIを設定するという事は可であると。更にそれではADIの数値を求めるかどうかということですが、御意見をいただきますと特定する必要はないということになると思いますが、その点について御意見いただきたいと思います。よろしいですか。

それでは、この酢酸 α -トコフェロールについて審議を行いました結果、「酢酸 α -トコフェロール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を特定する必要はない」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。そのほかに御意見はございますか。

ないようでしたら、この結果を調査会の審議結果としまして、食品安全委員会に報告したいと思います。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。本件に関する評価の報告書を作成いたしまして、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、事務局に御連絡いただくようお願いいたします。よろしくをお願いいたします。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。それでは、今後の進め方について説明いただけますか。

丈達課長補佐 本日は幾つか修文も含めまして、御指摘いただいた部分がございますので、事務局で御担当の先生といろいろ御相談をさせていただきながら、案を煮詰めていきたいと思います。でき上がりましたら再度、先生方に御覧いただきまして、最終的にでき上がったものを委員会報告とさせていただきたいと思っております。

委員会で御承認いただければ、30日間のパブリックコメントを取るということになると思いますし、そこでまた意見が上がってきた場合には、先生方に再度御相談をさせていただきたいと考えております。よろしくをお願いいたします。

福島座長 ありがとうございます。ただいまの御説明のようにしたいと思いますが、よろしくをお願いいたします。

それでは、次に「その他」の議題に入りたいと思います。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、本日まず1点目でございますが、過去にこの調査会でポリソルベート類について御審議をしていただいたことがございまして、その審議では追加試験が必要だろうということで、その追加試験の結果を待っているような状況でございます。

そのことにつきまして、厚生労働省の方から現状について御報告したいというお申し出がございましたので、説明をお願いしたいと考えております。

福島座長 それでは、古賀さん、説明をお願いできますか。

古賀基準審査課長補佐 お手元の資料3「ポリソルベート類に関する補足資料について」を御覧ください。今の御説明にもありましたとおり、本添加物専門調査会におきまして、御審議をいただいておりますポリソルベート類でございますが、それらにつきましては審議の中におきまして、中枢神経系への影響を示唆する Brubaker からの報告について、再現性の確認が必要であるとの御指摘をいただいたところでございます。

「2.その対応について」でございますが、この再現性を確認するに当たりまして、OECDのガイドライン及びGLPへの準拠、適切な投与量の設定、あるいは自発運動量測定条件の設定といった3点に留意しつつ、本試験の条件設定に向けた予備試験につきまして、江馬先生に御検討をお願いしておったところでございまして、本日のその状況につきまして、報告をするものでございます。

詳細につきましては、江馬先生から御説明をお願いしたいと思っております。

福島座長 それでは、江馬先生、お願いできますか。

江馬専門委員 実験をするように言われてから時間が経っていますので、それで説明をしるということだと思えます。

(P P)

これは追試を必要とする根拠となった論文の結果を示しております。今、古賀さんの方から紹介がありました Brubaker の 1982 年の論文で、雌の SD ラットの妊娠前 14 日間、交配・妊娠中、授乳期の 21 日まで 0.125% の Tween80 を飲水中に混じて投与しましたところ、生後 10 ~ 20 日、離乳前の新生児の探索行動と運動量の増加が観察されたという論文であります。

使いました装置を示しておりますが、Crofton の 1980 年の論文に記載されている装置で、A という方に母体と子どもを入れまして、C の児だけが通れるような穴を通して B の箱に入ったところを D のビームで行動量をカウントしたという結果であります。

右にグラフを示しておりますが、これは投与群が 0.125% だけの投与群の実験でありまして、探索行動、運動量が増加したと。特に昼間の運動量が増加したという結果であります。

したがって、これで NOAEL が設定できないということで、追加試験を仰せつかったものだと解釈しております。

(P P)

追加試験を行うに当たりまして、どのような実験をしたらいいかということで考えたことを示しております。一番信頼できる実験というのはオーソライズされたガイドラインに沿って GLP 下でやることだと思えます。

これはドラフトガイドラインですが、EPA では既にガイドライン化されておりまして、OECD ではほぼ同様のガイドラインのドラフトをつくっております。神経発生毒性のガイ

ドラインに沿って実験を実施するのが一番現実的だろうという判断をいたしました。

これによりますと、動物数は1群20匹で投与量は若干の母体重増加の低下が起きるところ。投与日は少なくとも着床時期から授乳中を通じて。先ほどの Brubaker の実験では、妊娠前からやっておりますが、妊娠前の投与が児の行動異常を起こす要因になるとは考えられませんので、投与期間は妊娠0日から離乳まででよろしいかと判断いたしました。

このガイドラインでは児の観察につきまして、運動では離乳前に3回以上、自動化した装置で個々の動物で試験を行うことが望ましいという記載があります。これに沿って実験計画を立てております。

(P P)

これも雌雄の20匹ずつについて運動量をはかることが望ましいという記載がされております。

(P P)

これもそうです。

(P P)

予備実験ですが、まず安定性を確認しております。5日間ではポリソルベートの0.01%溶液では5日間安定だということを確認しております。

(P P)

投与量の設定について検討した結果をお示しいたします。

まず検討1番目としては、0.125%~12.5%までを検討しまして、その次に5%~10%の用量で検討しております。

(P P)

一般状態ですが、12.5%を与えますと動物がやせてくる、あるいは軟便が起きるといったような症状が見られましたが、10%以下では異常は見られておりません。

(P P)

これは体重ですが、12.5%では著明な減少がありまして、7.5%~10%で若干減少する。5%以下では異常が認められておりません。

(P P)

これは2つ目の予備実験ですが、10%以上で摂餌量の減少、7.5%では軽度の減少、5%で異常なしという結果になっております。

(P P)

飲水量ですが、飲水量は7.5%以下では異常なし。10%以上では減少が認められました。

(P P)

被験物質の摂取ですが、7.5%以下では濃度に相関して増加しますが、10%から上では飲水量が減少しますので、摂取量が増加しないという結果になっております。

(P P)

投与量としては、最高投与量を7.5%。これは自発運動の更新が報告されております投与

量の約 60 倍に相当します。この量では摂水量に影響がなく、母動物の摂餌量あるいは体重に軽度な影響が出ると予想される量であります。

公比 7.5 を取りまして、1.0、0.13、0.08% に設定しようと思っております。0.13% がほぼオリジナルの論文の 0.125% に相当する量として設定しております。対照群は水だけの投与。投与は妊娠 0 日から分娩後 21 日までとする予定であります。

(P P)

自発運動の測定ですが、これは母体数が 1 群 20 匹で、測定する子どもの数が雌雄各 100 匹になります。大数の児について測定することになりますので、自動化して測定しないと測定は無理でありますので、このような装置。これはオープンフィールド 1 つを示しておりますが、同時にこれを 4 台置いて測定することが可能ですので、この装置を使って測定するつもりであります。

(P P)

運動量の測定は生後 14～15 日、17 日～18 日、20 日～21 日。離乳後では生後 33～37 日、60～70 日。測定時間は暗期として夜の 8 時、午前 2 時、明期として午前 8 時と午後 2 時としております。測定時間は 10 分に設定します。この測定期間というのは、OECD のガイドラインのドラフトで推奨されている時期であります。(P P)

最終的な報告書を今年中に出すためには 6 月 6 日に動物の入手、それには 5 月 2 日の発注日ということになります。

以上です。

福島座長 ありがとうございます。ポリソルベート 80 についての実験計画について、江馬先生の方から説明を受けました。何か御意見はございますか。

GLP 対応ですね。

江馬専門委員 そうです。

福島座長 GLP 対応でやるということでございます。よろしいですか。

それでは、江馬先生、よろしく願います。

江馬専門委員 もう一度計画書を確認して、この日程で進めさせていただきます。

福島座長 この調査会としては、そこはどうぞとしか申し上げる立場にございません。調査会での結論を出すものではありませんので、どうぞよろしくお願いいたします。

そうしますと、ほかに何かございますか。

古賀さん、今、私どもは説明を受けたということでございます。よろしいですか。

古賀基準審査課長補佐 はい。それでよろしいかと思えます。

福島座長 ありがとうございます。

では、丈達さん、願います。

丈達課長補佐 2 点ほど御報告させていただきます。

資料 4 をお配りさせていただいておりますが、本年 3 月 9 日に水酸化マグネシウムを新たに添加物として指定することについて、厚生労働省の方から意見を求められております。

また準備ができ次第、御審議をお願いすることになると思いますので、よろしくお願いいたします。

もう一点ですけれども、資料5をお配りさせていただいておりますが、これは既にこの調査会で御審議いただきました、アルギン酸アンモニウム、カリウム、カルシウムの塩類つきましては、パブリックコメントをかけましたが、特段の意見等はございませんでした。このものにつきましては3月30日の食品安全委員会におきまして報告いたしまして、同日づけで評価結果を厚生労働省に通知いたしました。

以上でございます。

福島座長 ただいまの御説明に対しまして、何か御質問、御意見はございますか。よろしいですか。

そのほか全般を通じまして、何かございましたら、どうぞ。ないようでしたら、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知らせいただけますか。

丈達課長補佐 次回は5月31日水曜日午前10時からを予定しております。よろしくお願いいたします。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、以上をもちまして、第31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。