

# 食品安全委員会添加物専門調査会

## 第 55 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 2 月 25 日 (月) 14:00 ~ 16:55

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

(1) 亜塩素酸水に係る食品健康影響評価について

(2) ウッドロジングリセリンエステ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、梅村専門委員、  
江馬専門委員、久保田専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、中島専門委員、  
林専門委員、三森専門委員、山添専門委員、吉池専門委員

(専門参考人)

手島専門参考人、松永専門参考人、向山専門参考人

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、蛭田課長補佐、  
大竹係長

5. 配布資料

資料 1 添加物評価書「亜塩素酸水」(案)

資料 2-1 添加物評価書「ウッドロジングリセリンエステル」(案)

資料 2-2 追加関連論文(その 2)(ウッドロジングリセリンエステル)

### 資料3 意見聴取要請の概要

#### 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55回「食品安全委員会 添加物専門調査会」を開催いたします。

先生方には今日は全員御出席ということでありがとうございます。忙しいところ感謝申し上げます。

それから、本日は議題2の「ウッドロジングリセリンエステルに係る食品健康影響評価について」の専門参考人として国立医薬品食品衛生研究所代謝生化学部長の手島玲子先生。藤田保健衛生大学医学部教授の松永佳代子先生。そして同愛記念病院小児科部長の向山徳子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。

それから、食品安全委員会の委員の先生も御出席です。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「食品安全委員会（第55回）添加物専門調査会議事次第」を配布しております。御覧ください。

事務局から資料の確認をお願いできますか。

○蛭田課長補佐 それでは、資料の確認に入らせていただきます。

議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料1 「添加物評価書『亜塩素酸水』（案）」。

資料2-1 「添加物評価書『ウッドロジングリセリンエステル』（案）」。

資料2-2 「追加関連論文（その2）（ウッドロジングリセリンエステル）」。

資料3 「意見聴取要請の概要」でございます。

なお、資料2-2の添付資料につきましては、大部になりますこと等から、傍聴の方々にはお配りしておりません。公表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います。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1「亜塩素酸水に係る食品健康影響評価について」であります。

事務局から御説明をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 資料の説明に入ります前に提出された資料中に林専門委員の論文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、林先生には従来と同じように特に求められない限り、当該資

料についての発言は控えていただくということにいたします。

なお、亜塩素酸水の遺伝毒性の評価に当たりましては、評価のポイントとなる論文に林先生の論文が含まれております。前回の調査会におきましては、専門参考人として財団法人食品薬品安全センター秦野研究所の若栗忍先生に御意見を伺っております。

○蛭田課長補佐 それでは、資料1に基づきまして、御説明いたします。

本添加物につきましては、これまで2回の専門調査会で御審議いただいているところでございます。既にひととおり御審議をいただいているところでございまして、本日お配りしております資料においては、これまでの先生方の御意見を踏まえ、追記及び字句の修正を行っているところでございます。主な変更点について御説明をいたします。

まず7ページの37行目からでございますが、食品処理時の塩素の残留、トリハロメタンの生成、酸素ラジカルの生成について御議論いただいた内容について、追記及び修正をしているところでございます。

8ページの2行目、前回、ラジカルの生成は認められないことが確認されたという記載をしておりましたが、この部分については、実験データに基づいて事実を淡々と記載するという指示をいただきましたことから、8ページの1行目「酸素ラジカルの生成に伴って生じると考えられる還元型アスコルビン酸レベルの低下は認められなかった」と修正したところでございます。

9ページの30行目～32行目の亜塩素酸イオンの赤血球に対する影響のメカニズムの記載でございます。

前回、一般薬理の項に記載をしていたところでございますが、毒性の項に転記するという御指示をいただいております。また、同時に原文に忠実な記載をしているところでございます。

14ページの9行目、EPA試験ガイドラインに従い、GLP下にて実施されたSDラットを用いた生殖毒性試験でございます。これにつきましては、事前に専門委員の御意見を反映できていない部分がございます。26行目の「F0雌及びF1雌雄で肝重量及びその比重量の低下」という記載については、WHOの評価を転記しているところでございますが、原文の方にこのような記載の事実が認められないという御意見をいただいております。ここについては削除するような形でお願いしたいと思います。

15ページの1行目「本調査会としては、WHO及びEPAの評価が妥当であると考え」という記載については、この結果自体には異論のないところでございますが、毒性所見、エンドポイントとしてどのようなものを取るかというところで若干疑義があると伺っておりま

して「WHO 及び EPA の評価が妥当であると考え」という部分については削除をお願いしたいと考えております。

15 ページの 4 行目「③ラット発生毒性試験」の記載でございます。

前回最小用量でございます 0.1% で影響が認められたという記載がありながら、LOEL が最高用量であります 2% の 610 mg/Kg 体重/日という記載がございましたので、ここについて再度確認するようという指示をいただいていたものでございます。

専門委員に御確認をいただきまして、今回配布させていただいたような修正をさせていただきます。

要するに、EPA とこの論文を作成しました筆者の結論が異なっておりまして、当専門調査会としては筆者の結論が妥当と考え、この考え方を採用したいということでございます。

もう一つございまして、現時点でいただいている 18 行目のエンドポイントであります、「2% 投与群でみられた吸収胚の増加に基づいて」という記載をしております、この記載に基づきまして、11 行目の一番後ろでございますが、「胚/胎児死亡の増加」という記載がございまして、「胚/胎児死亡の増加」を「吸収胚の増加」に変更をしていただきたいと思います。

これが生殖毒性のところでございます、18 ページの 14 行目の「(8) 生化学・一般薬理」の項を全削しております。これは反復投与毒性試験の再掲という形になっておりまして、この 15 行目から 16 行目の毒性のメカニズム的なものについては、反復投与毒性のところへ転記をいたしました。その下の部分については、削除ということで指示をいただいております。

以上のような変更を踏まえまして、22 ページの 14 行目に「IV. 食品健康影響評価」の(案)ということになります。

15 行目、本添加物の主たる有効成分である亜塩素酸、これは pH で変動することによって、二酸化塩素、もしくは亜塩素酸イオン等が発生するという記載をしております。

19 行目から、本添加物の直接の毒性データはないものの、我が国で既に使用の認められている関連の塩素化合物の毒性データから、総合的に評価することは可能と判断したということでございます。

24 行目から、別紙としてこの評価書の(案)に添付されております 24 ページ以降でございますが、そこに示しておりますような具体的な安全性に関する試験成績を評価した結果を記載したところでございます。

ここでちょっと修正をお願いしたいのは「亜塩素酸ナトリウムの摂取による最も一般的

で主要な影響は、酸化ストレスによる赤血球の変化と考えられた」という記載がありますが、ここのところについてこの評価書（案）の9ページでありますが、30行目～32行目の記載は「酸化ストレス」という毒性的なメカニズムの部分について文献を確認して、より忠実に記載したものでございます。

ここの記載を見ますと、ヘモグロビンの酸化というより、むしろ赤血球の破壊であることが示唆されているという記載がございますので、一般的で主要なADIは赤血球の破壊であると示唆されているというふうに変更させていただきたいと考えております。

発がん性は認められなかった。

遺伝毒性については、細菌を用いた試験、培養細胞を用いた染色体異常試験で一部陽性の結果が得られているものがございますが、小核試験において陰性であったことから、生体にとって特段問題になる毒性影響はないと考えられたとされております。

以上から亜塩素酸水は添加物として適切に使用され、最終食品の完成前に除去する旨の使用基準が遵守される限り安全性に特段の懸念はないと考えられたということでございます。

34行目につきましては、本日の御議論を踏まえて追記するということになるかと思えます。ADIの関係の事項でございます。

36行目以降でございますが、そこに記載されております塩素系の化合物については、我が国で既に使用実態があるということ。

次のページにまたがっておりますが、食品安全委員会の中で過去に特に添加物専門調査会で亜塩素酸ナトリウムについては評価をした実績がございます。

また23ページの1行目「その後行われた」ということでございますが、これは食品安全委員会の別の専門調査会でございますが、そこにおいて清涼飲料水における亜塩素酸の評価が現在進められているところでございまして、そこに記載のとおり添加物における評価結果を見直す必要はないということでTDIが現在設定され、意見募集に付されているというところでございます。

以上でございまして、本日専門調査会に御議論いただいて、最終的な御評価をいただければと思っております。

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。よろしいでしょうか。これから審議に入りますが、この議題に関しては、前回の調査会でひととおりの審議は終了しております。今説明してもらいましたが、指摘事項の確認と、22ページの食品健康影響評価、ここを議論し、結論

を出すということにしたいと思います。

これから審議に入りますが、その前にコメント等ございますか。これから確認の意味も含めまして、もう一度訂正のあったところを中心に皆さんに審議していただきたいと思っております。

5 ページの「I. 評価対象品目の概要」に関しましては、これはよろしいですね。

7 ページ「II. 安全性に係る知見の概要」でございます。

30 行目～32 行目。この前審議してもらいましたが、こういう表現、そのとおり忠実に表現しようということで、このような表現にしております。これもよろしいですか。いいですね。

次に 8 ページの「1. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）」は、字句の訂正、これもよろしいですね。

「2. 毒性」のところですが、前に戻りまして、7 ページの「II. 安全性に係る知見の概要」、トリハロメタンのこと。それから酸素ラジカルの生成、このような記載、これはよろしいですね。ちょっと間違えております。

先ほどの「2. 毒性」に入りまして、確認いただきましたが、9 ページ目の 30 行目～32 行目のところですが、亜塩素酸イオンによる食品の影響は赤血球の破壊であることが示唆されているということです。

これもよろしいですか。

○廣瀬委員 今のところですが、亜塩素酸イオンによる初期の影響はメトヘモグロビンの酸化というより、むしろ赤血球の破壊であると書いてありますが、このところはヘモグロビンの酸化による赤血球の破壊ということではないのですか。

○福島座長 すみません。聞き漏らしました。もう一度お願いできますか。

○廣瀬委員 メトヘモグロビンの酸化による赤血球の溶血ではないのでしょうかということです。

○福島座長 山添専門委員、前にこれは先生から御意見をたしかいただいたと思うのですが、どうですか。

○山添専門委員 原文の方に記載しているのですが、原文をすぐにお示ししますので、原文どおりに書いております。

○福島座長 原文というのは原著ですか。

○山添専門委員 原著どおりです。

○福島座長 もう一度確認いたしますが、事務局の方から説明があり、原文どおり記載し

ているということです。一応念のために確認いたします。廣瀬委員、それでよろしいですか。

○廣瀬委員 はい。

○蛭田課長補佐 よろしいですか。要請書追加文献 8 の 1496 ページの一番下のパラグラフでございますが、「These data suggested that the primary affect of  $\text{ClO}_2^-$  was dsetruction of the red blood cell rather than oxidation of hemoglobin」という記載がございます。

○福島座長 わかりました。原文どおりということにしたいと思います。よろしいですね。

○廣瀬委員 ヘモグロビンが酸化されていないのに、赤血球の溶血が起こるといのがわからなかったのですが。これがサイエンティフィックであれば構いません。

○福島座長 そうしましたら、ここはあくまで原文どおりにしていくということにしたいと思います。念のためにそののところ、ちょっと調べてもらっても、マイナーなことになってしまいますので、今はこのとおりにしていきたいと思います。一応、廣瀬委員を含めて確認する。ただし、その結果でもってどうこうということは起こらないということにしたいと思います。いいですか。

○廣瀬委員 はい。

○林専門委員 1つ提案ですが、今のところはそれで結構ですが、単純に「ヘモグロビンの酸化というよりむしろ」という、その言葉だけを取ってしまえば良いのではないかと思います。

○福島座長 そうしましょうか。なぜそれをわざわざ出さなければならないのか。これは山添先生、前回。

○山添専門委員 覚えていないのです。

もし、そこを直されるのでしたら、破壊というのは強烈なので、損傷に変えていただければと思います。

○福島座長 そうしましたら「亜塩素酸イオンによる初期の影響は赤血球の損傷であることが示唆されている」とします。よろしいですか。

次にいきまして、11 ページ 3 行目～4 行目ですが、削除しております。これもよろしいですね。

○廣瀬委員 1つ戻りますが、10 ページの④の 16 行目～17 行目の辺りですが「80 mg/kg 体重/日投与群の雌では、メトヘモグロビン濃度の有意な減少」となっておりますが、これはヘモグロビンではないかなと思うのですが、これは後でよろしいので、確認していた

だきたいと思います。

○福島座長 わかりました。確認します。

12 ページの「②ラット2年間反復投与」「(3)発がん性試験」、よろしいですね。

13 ページ目の「生殖発生毒性」に入ります。

14 ページの EPA の試験ガイドライン、先ほど事務局から説明がありましたが、ADI の決め手となる試験だと思われま。そここのところを読んでもらいたいのですが、先ほど事務局の方から訂正がございました。赤で書いてあります以外に 26 行目のところで、肝重量の変化を削除する。これは原文にはない。ただし、WHO ではほかのデータを見ているのでしようね。原文以外のデータを。それで WHO では NOAEL の参考等にしておりますが、あくまで原文にはないということで、これを削除するというにしたいと思いますが、この辺りについて、江馬専門委員、いかがでしょうか。

○江馬専門委員 この基になった論文は「Journal of Applied Toxicology」の 2000 年です。この評価書は WHO か EPA の評価書に基づいてつくられているので、肝重量のことまで記載していますが、「Journal of Applied Toxicology」の論文には肝重量の記載はありません。脳重量についての記載があるだけです。なので、原著論文に基づくとすれば、削除してよろしいかと思。その上の 23 行目の「胸腺重量及び脾臓重量の低下」も削除した方がよろしいかと思。

○福島座長 そうすると「体重減少、正向反射」と行って良いわけですね。

○江馬専門委員 そうです。

○福島座長 15 ページの方へ行きまして、先ほど事務局の方からここの記載と訂正のことがありましたが、そのことについて、これはよろしいですか。その前に、江馬専門委員、これは再確認になりますが、「聴覚驚愕反応の低下」を根拠にするということは、これでよろしいですね。

○江馬専門委員 よろしいと思。

○福島座長 NOAEL の根拠にするということは。

○江馬専門委員 はい。

○福島座長 そういうことですが、いかがですか。

そうしますと、15 ページの 1 行目と 2 行目ですが「本調査会としては、WHO 及び EPA の評価は妥当であると考え」というのは削除という形になりますが、それで「聴覚驚愕反応の低下」を根拠にして NOAEL を亜塩素酸イオンとして 2.9 mg/kg 体重/日と評価したという方になります。そういうことで、江馬専門委員、よろしいですか。



○江馬専門委員 はい。

○福島座長 ほかの先生、よろしいでしょうか。

それから、15 ページの「③ラット発生毒性試験」です。ここも訂正がございます。赤で書いてある内容というのは、前回このような記載にした方が良かったらということですが、更に訂正が先ほどありまして、11 行目の「胚／胎児死亡の増加」というところ。

18 行目の、我々としての NOAEL の根拠として、「吸収胚の増加」を採っております。そのこの 11 行目～12 行目のところを「吸収胚の増加がみられた」と直しておりますが、この辺りも、江馬専門委員、どうですか。

○江馬専門委員 言葉の問題で、原著論文には上に「Number of fetuses」と書いてあって、live, dead, resorbed という記載になっています。増加しているのは resorbe のところですので、吸収胚ということでよろしいと思います。

○福島座長 もう一つ確認ですが、江馬専門委員、この 12 行目で「0.1%以上投与群で分娩時の頭臀長の短縮が見られたが、体重には差は認められなかった」、これは毒性影響として見なくても良いという解釈でよろしいですか。

○江馬専門委員 頭臀長というのは胎児の頭から臀までの長さを測るのですが、胎児が動きますし、胎児の姿勢で変化しますので、正確な測定は非常に困難です。信頼できる数値を現すのは難しいと思います。成長の遅れがあれば体重に出てくるはずで、そちらに影響がないので、頭殿長の短縮は毒性と考えなくて良いと思います。

○福島座長 測ったにしても、不確かな数値といたらおかしいが、それをここへ載せること自体はどうですか。

○江馬専門委員 成長のパラメーターではありますので、入れておいても構わないと思います。体重が低下して頭臀長が短縮していれば、それは相関があってそれは毒性として採っても良いと思うのですが、体重が確実に一番良い指標だと思いますので、体重を毒性で評価すべきだと思います。

○福島座長 わかりました。いいですか。

○林専門委員 今のところ「．．．短縮が報告されているが、体重は差が認められなかったことから、毒性とは考えなかった」というような表現をしておけばはっきりするのではないですか。

○福島座長 本調査会としては、毒性と評価しなかったということですか。江馬専門委員、どうですか。

○江馬専門委員 それでいいと思います。

○福島座長 では、そういう言葉を入れます。本調査会としては毒性とは判定しなかったということです。

ほかにはいかがでしょうか。

○山添専門委員 ちょっと戻っていいですか。

○福島座長 ちょっと待ってください。今のところ、③のところでは何か御質問ございますか。いいですか。

それでは、ここは解決したということで、どうぞ。

○山添専門委員 先ほどの10ページの「④ラット13週間反復投与毒性試験」でメトヘモグロビンというか、ヘモグロビンではないかという意見がありましたが、原文を見ますと、両方ともメトヘモグロビンです。ですので、そのままです。

○福島座長 では、ここはそのとおりにいたします。

15ページ～16ページ、そこはいかがでしょうか。

○中江専門委員 廣瀬委員のおっしゃったのは、多分、メトヘモグロビンが最高用量で減少しているのがおかしいというところからの御質問だったと思うのですが、例えば原文自体が間違っているということはありませんでしょうか。

○山添専門委員 数値的にちゃんと表になって数値が書かれていまして、赤血球のトータル量も減っています。

○福島座長 MCVはどうなっていますか。

○山添専門委員 トータルの赤血球そのものがかなり減っているのです。したがって、その数値で割ってしまうと、多分有意差は消えるくらいの程度です。ですから、解釈的にしにくい答えですが、ちょっと見たらそういうことです。

○福島座長 いいですか。それでは、ずっと行きまして、17ページ、18ページ辺りの字句の訂正はよろしいですね。

18ページ14行目～21行目までは削除、これは前回の御意見からそうしています。

19ページに行きまして、20行～25行目までも削除しております。よろしいですね。

「III. 国際機関等における評価」で20ページ～21ページ、このところも字句の訂正を行っております。よろしいですか。

そうしますと、ここまでで何か御意見ございますか。

次に22ページの14行目「IV. 食品健康影響評価」のところを議論したいと思います。前回議論していただきまして、我々のこの食品健康影響評価としては、ここに記載してございますようなことにしております。

一応読みますと「亜塩素酸水は、亜塩素酸 ( $\text{HClO}_2$ ) を主たる有効成分としているが、pHの変動により二酸化塩素 ( $\text{ClO}_2$ )、亜塩素酸イオン ( $\text{ClO}_2^-$ ) 等の副生物も発生しうるものであり、また、生体中では代謝等により亜塩素酸のほか、塩化物イオン ( $\text{Cl}^-$ )、二酸化塩素、亜塩素酸イオン等の生成も考えられる」ということです。代謝の先生方、よろしいですか。

「よって、申請物質の毒性に関する試験報告はないが、既に我が国で使用の認められている亜塩素酸ナトリウムの試験成績のほか、二酸化塩素、次亜塩素酸水または亜塩素酸ナトリウムの試験成績も参考に総合的に評価することは可能と判断した」、これはそのとおりだと思います。よろしいですね。

「亜塩素酸ナトリウム等の安全性試験成績（別紙）を評価した結果、亜塩素酸水ナトリウムの摂取による最も一般的で主要な変化は、赤血球の損傷であることが示唆されている。また、発がん性は認められなかった。遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験でみられた陽性反応は弱いものであり、また、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では、陽性の結果が得られているものの、高用量まで試験された小核試験において、陰性であったことから、生体にとって特段問題になる遺伝毒性はないと考えられた。以上から、亜塩素酸水は、添加物として適正に使用され、最終食品の完成前に除去する旨の使用基準が遵守される限り、安全性に特段の懸念はないと考えられた」。これが我々の結論をまとめたものでございます。こここのころはよろしいですか。中江専門委員、どうぞ。

○中江専門委員 少し戻ってしまうのですけれども、15～16行目について、私の専門領域ではないのでよくわからないのですが、亜塩素酸水はこれを主成分として「二酸化塩素、亜塩素酸イオン等の副生物も発生しうる」と書いてあるのに対して、6ページの存在状態のところの記載を素人目で素直に考えると、副生物が生成するというのではなくて、存在様式がpHで変わるという意味ではないかと受け取れます。その辺について、専門の先生の御意見はいかがでしょうか。

○福島座長 中島専門委員、山添専門委員、その辺いかがですか。

○山添専門委員 中江専門委員の言うことはわかります。おっしゃるだと思います。

○中江専門委員 表記の問題ですか。

○山添専門委員 科学的に言うと、こういう形態を取り得るということです。

○中江専門委員 6ページの方はそういう書き方ですね。

○山添専門委員 そういう表現で科学的に書いてあります。

○福島座長 その「副生物も」というのを取ったらいかがですか。

○山添専門委員 それの方がいいですね。

○久保田専門委員 6ページに書いてございますように、混在し得るという言葉が使っているのですが、そちらの方が良いのではないのでしょうか。

○山添専門委員 多分、文章の先頭に pH の変動によりというのが入っていますので「二酸化塩素、亜塩素酸イオン等を発生しうるものであり」というのではないですか。

○福島座長 久保田専門委員、よろしいですか。

○久保田専門委員 結構でございます。

○福島座長 それでは、「亜塩素酸イオン等を発生しうるものであり」ということにいたします。中島専門委員、よろしいですね。

○中島専門委員 はい。結構です。

○福島座長 まとめところで何が御意見ございますか。

○廣瀬委員 くだいようですが、22ページの25行目、「酸化ストレス」は取るようにしましたが、赤血球の損傷というのがどうもあまりはつきりしていないのです。データを見ると、貧血はあると思うのですが、それが損傷に基づくものがよくわからないということもあって、これは貧血と直すわけにはいかないのでしょうか。その方がわかりやすいと思うのです。

○福島座長 データ的に貧血の。

○山添専門委員 パクトボリュームを出しているみたいです。赤血球のパクトドボリュームが障害となって、減少して、あと回復するというデータが書いてありまして、それがメトヘモグロビンの値とは一致しない。どちらかという、パラメーターとしてはパクトドボリュームだと。そういうような実験のデータです。

だから、それを貧血と言って良いのかというと、ちょっと難しいかなという気がします。

○福島座長 そうすると、赤血球数、それから MCV なども、その数値も出ていますか。

○山添専門委員 出ています。減ってはいます。

○福島座長 減ってましたら、貧血と言ってもいいですね。

○山添専門委員 全体的に見れば良いのかもしれませんが、著者はそうとは書いていない。そこが問題です。

○福島座長 結局ある面で言うと、これはメトヘモグロビン、血液毒という形にはなっているわけですね。

○山添専門委員 なっています。

○福島座長 そうすると、前の方、9ページのところをもう一度見ますが、ここであくま

でその上の記載のところに関しましては、少なくとも貧血と直接結び付けるような記載にはなっていないで、この記載は赤血球の損傷であることが示唆されているという結論になってしまうわけです。本調査会でそこまで、これは貧血と原文になくても、結論で解釈するかどうかですが、そのところまで踏み込む必要はありますか。廣瀬委員、そのところはどうか。

要するに、我々調査会として、こういうデータがあり、その結果、貧血は確かに示唆されるということですが、その減少の理由というのは赤血球の損傷であるということが示唆されている原文をそのまま反映していると。そのことを結論として素直に書いていくということにするのか。

問題はこの変化を NOAEL の参考には何もっていないのです。そうしますと、あえてこのところに入れ込むかという問題ももう一つは出てくると思うのです。

○廣瀬委員 メインの毒性になるわけですね。そうなると、NOAEL の参考値をとってなくても入れていく必要がまた出てくるのではないですかね。

○福島座長 そうすると、赤血球の損傷であることが示唆されるということで、血液毒であろうということがむしろ理解できると思います。そのままにしたいと思います。

よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 では、そういたします。

ほかにないようでしたら、結論に入りたいと思います。

それでは「亜塩素酸水に係る食品健康影響評価について」、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。

亜塩素酸水について審議を行いました結果、まず初めに ADI を設定できるということでもよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

これは先ほども議論していただきましたが、ADI 設定の根拠としまして、先ほどの 14～15 ページにかけての EPA の試験ガイドラインに基づいた試験です。この試験での NOAEL 2.9 mg/kg 体重/日という値、これは WHO でも TDI の設定の根拠にしております。この試験の値をとるということでよろしいですか。確認したいと思います。江馬専門委員、いかがでしょうか。よろしいですか。

○江馬専門委員 はい。

○福島座長 もう一度確認で、先ほど江馬専門委員から結論をいただきましたが、我々の専門調査会としてはこの試験における NOAEL の根拠というのは聴覚驚愕反応の低下に基づいて NOAEL を亜塩素酸イオンとして 2.9 mg/kg 体重/日とするということでありまして、そういうことでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 もう一度申し上げます。亜塩素酸水の ADI を亜塩素酸イオンとして、これはセーフティーファクター100 をとりまして、0.029 mg/kg 体重/日と設定するというようにしたいと思います。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。ほかに何か御意見がないようでしたらば、この審議結果を食品安全委員会に報告したいと思います。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうしますと、本件に関する評価の作成は、私どもの方にお任せいただいて、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、今言いましたように、私どもに御一任いただき、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、事務局に御連絡していただきたいと思っております。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうしますと、今後の進め方について説明していただけますか。

○蛭田課長補佐 先生方には評価の報告書(案)ができ次第、その確認をお願いしたいと思います。御確認いただいた評価の報告書につきましては、委員会に報告した後、ホームページ等を通じて広く意見等の募集を行う予定でございます。

いただいた意見等につきましてはの対応は、座長と相談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。

それでは、議題の2に入らせていただきます。

今日おいでいただきました専門参考人の先生方、時間を取らせましてすみません。これからよろしく願いいたします。

それでは、議題の2に入ります。

「ウッドロジングリセリンエステルに係る食品健康影響評価について」であります。説明をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 資料の説明に入ります前に、提出された資料中に林専門委員の論文が含

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、林専門委員には、特に求められない限り、当該資料についての発言は控えていただくということにいたします。

○蛭田課長補佐 それでは、資料 2-1 及び資料 2-2 に基づいて概要を御説明させていただきます。

資料 2-1 でございますが、本添加物ウッドロジングリセリンエステルにつきましては、前回の専門調査会において一部御評価をいただいたところでございます。

まず、変更点につきまして御説明させていただければと思います。資料 2-1 の 5 ページ、前回御提出させていただいた資料中には、有効性の記載をかなり踏み込んだ形で記載をしております、このところについては、最終的に厚生労働省の方でどのように評価されるのか、現時点ではわかりませんので、ここを削除させていただいて、我が国における類縁化合物でございますエステルガムでありますとか、既存添加物ロシン、別名ロジンの使用実態があるということに記載させていただいたところでございます。

ここから先の 6 ページからでございますが、本日以降御審議いただくということになりますが、15 ページの 20 行目、既存添加物ロジンの 90 日間の反復投与毒性試験のデータを厚生労働省の方から御提供いただいております。

また、遺伝毒性でございますが、17 ページの 2 行目からと 18 ページの 22 行目から、19 ページの 3 行目から遺伝毒性試験の 3 点セットをそれぞれデータを提供いただきましたので、追記をしております。

また、22 ページの 37 行目以降でございますが、細胞毒性の記載について事前に専門委員の方からコメントをいただきましたので、対応する修正をしております。

その他、事務局にて原文を精査して修正をした部分がございますので、御報告いたします。

以上でございます。

○福島座長 それでは、これから審議に入ります。前回「対象品目の概要」までの審議が終了しております。まずそこまでのところで、御意見ございますか。訂正されております。特に 5 ページの 14 行目～21 行目、このような記載にしたいと思います。よろしいですか。

ないようでしたら、6 ページの「II. 安全性に係る試験の概要」に入ります。本日はこの「1. 体内動態（吸収、分布、排泄、代謝）」の審議をまず進めたいと思います。それが済みましましたら、次に一般毒性を飛ばしまして、「抗原性」について審議を行うということにしたいと思います。

すなわち体内動態の審議をまずして、そして 19 ページの「抗原性」に移りたいと思いません。

抗原性の審議に当たりましては、先ほど申しましたように、専門参考人として、手島玲子先生、それから松永佳世子先生、向山徳子先生に来ていただいておりますので、御意見をお伺いするというにしたいと考えております。よろしいでしょうか。

そうしましたらば、まず「体内動態」ということで、中島専門委員、お願いできますか。  
○中島専門委員 それでは、資料に基づきまして、6 ページから「II. 安全性に係る知見の概要」の「体内動態」について御説明させていただきます。

本化合物でございますが、グリセリンとウッドロジン由来樹脂酸のエステル体でございます。グリセリンには 3 つのエステル化される部分がございます。これ以降、この非標識グリセリンエステルウッドロジンですが、これにはモノエステル、ジエステル、トリエステル体がございます。

分子量でございますが、ウッドロジングリセリンエステルの分子量はシエステル体で 650、トリエステル体では 940 という通常の薬物よりは大きな分子量となっております。このような化合物の場合には消化管から吸収されにくいという特徴がございます。

それでは、資料に基づきまして、試験の内容ですが、まず 3 行目の非標識 GEWR を用いたラット体内動態試験でございます。これらの化合物を、いわゆる ADME と言いますか、吸収、分布、排泄、代謝という試験は行われておりません。本資料中にありますのは、混餌飼料中にこの GEWR のパーセントを加えて、飼育したラットで排泄物が測定されているものです。

7 行目の「①試験 1-1」ですが、ラットに GEWR を 0、または 0.7、2.8% の用量で 1 日間混餌投与したものでございます。

投与開始から糞を回収し、HPLC で測定しております。

本資料中には記載されておきませんが、ラットの体重は約 200 g で、1 日約 15 g の餌を食べたとされております。

12 行目から記載されておりますように、48 時間以内にはほぼ全量が排泄され、72 時間以降では検出されなかったとされております。

700 ppm 群では測定感度の影響で測定し切れなかった可能性がありまして、次の試験からは投与量を 1,400 ppm にして、検討しております。

「②試験 1-2」でございますが、18 行目から記載されておりますが、各群に 0、1,400、2,800 ppm の用量で 10 日間混餌投与しております。



回収率として、ほぼ全量が糞中に排泄されているということになっております。

3つ目の試験ですが、31行目から $^{14}\text{C}$ で標識された GEWR、また非標識 GEWR の併用による体内動態の試験が行われております。

この31行目の $^{14}\text{C}$ の表記ですが、[を1,3-の後に書いていただいた方が統一されるかなという気がしております、1,3- [ $^{14}\text{C}$ ] とした方がよろしいのではないかなと今、考えております。

ラットに非標識体を1,400 ppmの用量で1日混餌投与した後、ラベル化合物を強制経口投与しております。

ラジオクロマトグラフィーで糞中の排泄量を調べるとともに、エステルの加水分解物が検出されるかどうかを検討されております。

7ページの11行目にその結果が書いてあるのですが、120時間以内に95%が糞中に排泄され、1%が呼気あるいは尿中に排泄され、大部分の放射活性が48時間以内に排泄されるとしております。

この結果を示す図といたしまして、8ページにクロマトグラフィーがありまして、図2は標準液のものです。多くの異性体がありますために、この化合物の場合は複雑なピークが出ております。通常の液体クロマトグラフィーですと、ピークの位置が確定されて、1本とか2本とかになるのですが、ウッドロジンの異性体などが入り乱れておりまして、このように複雑なピークになっております。

図3にございますのは、48時間後のラット糞中におけるHPLC分析ラジオクロマトグラフィーですが、図2と図3で異なりますのは、ピークの位置で示してあるのですが、2番、3番、図3では5番、6番、7番の場所にありますピークの位置が少し異なっております。標準品では2番目のピークの位置がデヒドロアビエチン酸モノエステル体で、3番目がアビエチン酸モノエステル体というピークがございますが、これらが図3では消失しているということがあります。

つまり、モノエステル体が一部分解される、もしくは吸収されるということを示しております。

このクロマトチャートですが、大変わかりにくいチャートでございまして、この資料中にこの図があるかどうかということにどれだけの意義があるかということがございます。ですので、この資料中からはこのクロマトチャートは抜いてしまってもよろしいのではないかとこのことを御提案させていただきたいと思っております。この図がなくても、文章中からは本評価書の結論には影響はないかと考えております。

7 ページにあります投与実験でもほとんどが糞中、もしくは呼気中に回収されるということが示唆されております。

8 ページ「②試験 2-2」がございしますが、ここでは GEWR1,400 ppm を 10 日間連続投与しております。120 時間以内に投与量の 98% は糞中に排泄されているということです。排泄量や加水分解の程度は試験 2-1 と同様であるということが示されております。

9 ページ「③試験 2-3」で、吸収、胆汁排泄及び肝臓への分布が調べられております。強制単回投与後放射活性が測定されています。投与後全投与量の 1.6~2.9% が胆汁中に検出されております。これは加水分解したグリセリンが吸収されて、排泄されたものであるとされています。

血中レベルは投与量の 0.1~0.2% 以下であったとされております。

9 ページの 24 行目~27 行目までには、ごく微量であるが吸収されるということ。

ほとんど吸収されないが、加水分解物が微量吸収されるということが示されております。

(3) *in vitro* 代謝試験の結果でございます。

資料としてヒトの糞便抽出物と、人工胃液を用いて代謝実験をしております。結果ですが、分解物は少ないということが報告されております。詳細はここに書かれておるとおりです。

10 ページの 11 行目以降にも、標識 GEWR の HPLC 分析ラジオクロマトグラフィーがございしますが、ここでもいろいろピークの同定がされておりますが、大変複雑ですので、この図についてもここに置く必要はないのではないかという御提案をさせていただきたいと思っております。

10 ページの 22 行目~25 行目にも、やはり吸収が非常に少ないということが述べられておまして、*in vitro* の代謝実験の成績でも消化管内で安定したエステル体であるだろうということが示されております。

11 ページ 3 行目以降に (4) として、ウッドロジン由来樹脂酸のラット体内動態試験がございします。これは参考のデータとして挙げられていると思いますが、ウッドロジン由来樹脂酸のもので、デヒドロアビエチン酸であるとか、12 ページにありますテトラヒドロアビエチン酸、イソピマル酸、テトラヒドロエビアチン酸及びイソピマル酸の体内動態が記載されております。いずれも糞中に出るという記載が多いのですが、これらはウッドロジングリセリンエステルの元の化合物でございしますので、エステル体になる以前の由来樹脂酸のデータでございします。

参考程度かなと私は考えておりますが、ほとんどが未変化体で吸収されないでいるとい

う御報告でございました。

体内動態の概要としまして、以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。中島専門委員から説明していただきましたが、結論として、ほとんどが吸収されないということで、実際にわずかに吸収されるということですが、排泄のデータから言いますと、どれくらいで、それはどういうものが吸収されると言っているのですか。教えていただけませんか。先ほど言われたと思うのですが、もう一度お願いします。

○中島専門委員 まず HPLC の条件としまして、低容量で行った混餌投与の実験では、HPLC の定量範囲が実測にかなわないものでしたので、信頼できるデータとして、700 ppm のものよりも、1,400 ppm、2,800 ppm の用量で投与されたものの方が信頼できるデータであると思われま。

そのデータといたしましては、試験データとしまして、1-2 のものがあるかと思いますが、6 ページの 23 行目～26 行目にあるデータといたしまして、グリセリンエステルウッドロジンの摂取量に対する糞中の排泄量の割合は 1.4% 投与群では 92%、2.8% 投与群では平均 89% というふうになっております。

90% 回収率というのが少ないかということですが、普通これを 100% 回収するというのはかなり難しいところもありますので、これだけ回収されていれば、ほぼ 100% に近いのではないかと私は考えます。

試験 2-1 ですが、7 ページの場合ですが、11 行目には 120 時間以内に投与量の 95% が糞中から排泄されている。1% が呼気あるいは尿中に排泄されているということですが、これらのデータも糞中に 95% 以上が出てくることを示しているものでございます。

液クロのピークからごくわずかのウッドロジングリセリンエステルが加水分解されて樹脂酸として吸収される可能性が示唆されております。その可能性は 7 ページの 25 行目に書いてございますが、糞中に出てきた定量値がジエステル体トリデヒドロアピエチン酸とか、トリエステル体が少し減少しているということから示されております。

以降のデータも 8 ページの 18 行目に「②試験 2-2」がありますが、98% 以上が糞中に排泄されているというデータから、ここに示された試験の内容から少なくとも 90% 以上、98% までの GEWR が糞中に回収されているということから、消化管の吸収率は少ないと思われま。

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、6ページに戻っていただきまして、御意見、それから吸収についての結論は今、中島専門委員から説明していただきました。

そのことについて、更には内容的なことについて御審議をお願いしたいと思います。山添専門委員、井上専門委員、久保田専門委員から御意見をいただけるとありがたいと思います。

6ページの「(1)非標識 GEWR を用いたラット体内動態試験」ですが、いかがでしょうか。

中島専門委員、最初に言われましたが、非常に分子量が大きいということが結論として吸収の問題に絡んでくるということによろしいわけですね。

○中島専門委員 そう思います。

○山添専門委員 この樹脂がグリセリンのトリエステルになっているということで、多分そのままの形では吸収されないということは、ほかの化合物からも予想はされると思います。

問題点は、これが消化管でどの程度加水分解を受けるのか。受けた場合には、ある程度吸収される可能性が出てくるということだろうと思います。

非標識の GEWR の回収率がほぼ90%くらいであるということは、実験誤差も含めますが、最大吸収されたとしても、10%以下であろうということになります。

次の実験の放射能でグリセリンにラベルしたものについては、グリセリンで見えていますので、アビエチン酸がどの程度入ったかどうかについては、実はわからないのです。だから、このものの糞中への回収率がいいということは、加水分解はあまり受けてないのだろうということをこのデータはある程度示しているということだろうと思います。

それと、最後のトリチウムのアビエチン酸の投与実験の結果で、ほぼ7~8%くらいが最大で吸収をされるというデータが出ているところを見ると、この3つを総合すると、実際にこの投与量のうち最大限10%以下しか利用されていないと考えて、あと毒性との判断をしていくということになるのではないかと思います。

○福島座長 わかりました。ほかの先生方いかがでしょうか。

先ほど中島専門委員の方から、8ページの図3、10ページの図4、これを削除したらどうかという御提案をいただきましたが、この点についてはどうですか。

○山添専門委員 削除してもいいと思います。

○福島座長 削除したときに、むしろ加えていくことはありませんか。ただ削除するだけ

で内容的によろしいですか。その辺りが。

○頭金専門委員 基本的に先ほど中島専門委員が御説明されましたが、標準液で検出されたモノエステル体がラット糞中では消失していること、およびグリセリンがラット糞中では標準液より多く検出されていることは文章中に記載されていますので、図3は削除しても、さらに付け加えることは特にないと思います。

○福島座長 削除したいと思います、よろしいですか。

○山添専門委員 この実験データはグリセリンのところをラベルしたデータなので、我々が関心を持っているアビエチン酸のラベルしたものではないので、重要度から言うと逆の方にラベルをしているので、アビエチン酸の方をラベルしているものであれば意味があったかもしれないが、そのところがちょっと問題かと思います。

○福島座長 わかりました。削除いたします。

ラベルした位置が違うということですが、データの内容そのものに関しましてはいいですね。

○山添専門委員 はい。

○福島座長 頭金専門委員、何かございますか。

○頭金専門委員 山添専門委員がおっしゃったとおりですが、樹脂酸は基本的にはアビエチン酸が主要成分だと思いましたが、一応混合物ですので、この位置の標識以外には方法がないと思います。

○福島座長 混合物ですからね。ほかによろしいでしょうか。この体内動態ですが、この知見が今日この後ディスカッションしていただきますが、「抗原性」のところ大きく関わってくる問題であります。いいですね。

そうしましたら、12ページから飛びまして、19ページ「(5)抗原性」というところで、まず動物でのデータがございます。そのあとにヒトでのデータがございます。このところにつきまして、先ほど申しました手島先生、松永先生、向山先生に御議論していただきますが、かいつまんでこの内容を吉池専門委員、非常に御足労ですが、ちょっと説明していただけますか。

○吉池専門委員 それでは、ヒトの方から先に説明させていただきます。

19ページ下からで、日本国内、また海外からの論文について、個別論文について簡単に整理がされております。さまざまな対象者に対してパットテストを行い、陽性率を調べているわけですが、抗原性を有するものとしては、口紅など化粧品香料を含むものであったり、歯科の口腔材料が中心となっています。22ページの一番最後の「8歳の男児が」と

いうものについては、これはチューインガムですから、これだけが食品に当たるものであります。

これらのものに含まれている、エステルガム、ロジン、アビエチン酸について、それぞれパッチテストが行われております。

対象となるヒトも、これらのものについて陽性所見が疑われるヒトも含めたさまざまな集団ですので、何%の陽性率というのは余り意味がないかと思いますが、ロジン、エステルガムについては、臨床的にも、あるいはパッチテストの成績にしても、接触性皮膚炎を示す根拠はたくさんあります。

しかし、これらについて食品として GEWR を摂取したときの経口的なルートからの感作、あるいは臨床的な所見を示すものがなく、22 ページの 23 行目から御覧いただきたいのですが、少なくとも要請者の整理としては、GEWR が抗原性を有する可能性は低いということを整理しております。

その理由として、①、今説明しましたように、経口摂取アレルギーの臨床的な例の報告がないというところであります。

モルモットの知見については飛ばしてしまいましたが、アビエチン酸、それ自体には抗原性がないのではないかとすることを要請者は言っております。

③について、食品用には精製されているということで、その純度の違いがあり先ほど動態のところでも話がありましたが、吸収、分解をほとんど受けないという整理になっております。

個々の論文については、どちらかという、単発なレポート列挙してある状況ですので、参考人の先生方の御意見をちょうだいした後、この報告書としてどのような整理をしていくかということになると思います。

19 ページのモルモットについて説明することをあまり想定していなかったもので、きちんとフォローはしておりませんが、3つの試験で、これもロジン、エステルガム、あるいはウッドロジン由来樹脂酸について試験がされています。

3番目のウッドロジン樹脂由来樹脂酸については、これはアビエチン酸がアレルゲンではないということで解釈をしているようです。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。吉池専門委員から概要を説明していただきました。これからこの「抗原性」のことについて御議論していただきたいと思います。

まず最初に①のモルモットのデータについて、また、これに基づくいろいろな問題があ

ると思いますが、そのところを基礎の面から手島先生にコメントをいただきたいと思います。お願いいたします。

○手島専門参考人 それでは、私の方から化学構造、または動物実験の部分について考察させていただきたいと思います。

コメントは主に2点となりますが、1つは、評価書の22ページの28行目から書かれている「抗原性」の項目のまとめの部分の②に関してですが、ここで「モルモット及びヒトにおいてロジンのアレルギー成分が研究され、ウッドロジン由来樹脂酸の主成分であるアビエチン酸それ自体には抗原性がなく」という表現がされているのですが、この申請者の方々は文献の5-19あるいは5-20のスウェーデンのカロリンスカ大学のカール・ベルグ博士らの論文を引用されています。確かにアビエチン酸は保存中に酸化を受けて、酸化の方が抗原性が高い。感作も惹起も強いということが示されておりまして、アビエチン酸そのものについて、惹起機能が弱いということは示されているのですが、感作性、いわゆる抗原性がないということは言い切れていない。

お手元に参考資料といたしまして、2枚つづりでお配りしているもので、参考資料1は、ドイツのHausen博士らのグループのアルビノのモルモットを用いた感作性試験です。これはモルモットのMaximization試験、GPMTと呼ばれているものの結果を示したものであります。

これは2つの論文がありまして、1989年のCont.Dermatitisに載っている論文を1とラベリングさせていただきました。

もう一つ、1990年のCont.Dermatitisの論文を2とさせていただきました。

真ん中の左側にアビエチン酸の構造式を示しています。

構造式の下に赤字というものは、惹起の10%のときの48時間後の反応の強さを、0～3のスコアで表したときの値です。3に近くなればなるほど強くなるということになります。緑というのは、惹起濃度が1%のときの反応の強さを表しています。

このようにHausenらの報告では、1番の論文ではアビエチン酸そのものにも感作性があるという結果で、強さでは弱という形で分類されています。

同じく1989年の1の論文では、アビエチン酸のほかに、類縁化合物6個の感作性も調べていて、アビエチン酸の右側に示していますアビエチン酸メチルエステル、レボプラミン酸で感作性が強く、これらは中程度の感作性物質に分類されています。

文献2では、アビエチン酸またはその酸化物の感作性を調べていますが、一番上になりますが、7-oxodehydroabiatic acid、右下の8,12-peroxydo- $\Delta$ -dihydroabiatic acid、左

下の 13,14-epoxyabiatic acid、これらが中程度の感作性を示しているということで、感作性は酸化体の方が高くなっているということを示しています。

この図から言えることとしては、酸化体の方が感作性は強いのですが、アビエチン酸にも感作性がある、メチルエステル体になっても感作性の低下は見られないこと。

それから、アビエチン酸の 13,14 の二重結合が何らかの感作性に関与していると思われるということでもあります。

次に参考資料 2 の方の説明をさせていただきます。

これはマウスの局所リンパ節試験、LLNA 法でアビエチン酸の感作性を調べた結果をまとめております。これは Local Lymph Node Assay の略ですが、この LLNA 法は遅延型の接触性過敏性を調べるために用いる試験ですが、250 種程度の化合物のデータが、ICCVAM というアメリカの代替法学会の方でまとめられています。

LLNA では、感作物質を塗布することによって、リンパ節中のリンパ球が増殖するわけですが、それが対象に対して 3 倍以上に増加する、最低薬物濃度、これを EC3 という言葉で表し、この EC3 を用いまして、感作性の強さを表します。アビエチン酸に関しましては、参考資料 2 の文献 1 のイギリスの Ashby 博士らの実験データから、EC3 が 14.7% という値になりまして、weak に位置づけられる感作物質とされております。

同様の結果をイギリスの Basketter 氏らの文献 2 にでも報告されておりまして、文献 3 のアメリカの NTP の Haneke 氏らの報告では、LLNA とモルモット試験、GPMT、並びにヒトのパッチ試験 HPTA で陽性の報告がある旨が示されています。

以上から弱いながらアビエチン酸に抗原性、感作性があると考えの方が妥当と思ひまして、申請者の方が引用している論文に別のグループの論文も加えた考察が必要と考えます。

2 つ目は、まとめの①、26 行目で「ヒトにおいて市販ロジン及びエステルガムの経口摂取時のアレルギー症状は報告されていない」という表現ですが、これはエステルガムで口の周りの皮膚炎症状か疑われるケースが参考文献の 5 - 30 で報告されていますので、口腔でのアレルギー発生の可能性についての記述は必要と思われます。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。2 点、今、発言していただきまして、22 ページのところでは事業者がまとめたところの①、②、③、④とありますが、1 点はアビエチン酸それ自体には抗原性がなくということなので、弱いけれどもあるということによろしいわけですか。

○手島専門参考人 はい。そう思います。



○福島座長　そういうことです。

それから、それに伴って文献の追加が必要でしょうということ。

もう一点は、①の方も経口摂取時のアレルギー症状は報告されていないということですが、経口摂取時のアレルギー症状の報告はある。この経口摂取というのは、どういう意味の経口摂取を言うのか。例えばチューインガムのようなものでも経口摂取と言うのか。今回清涼飲料水とかいうものですね。

○松永専門参考人　次に述べることになっている藤田保健衛生大学皮膚科の松永ですが、今の5-30の文献の口の周りの皮膚炎ですが、腸管吸収をして、全身に薬剤アレルギーのように発疹が出ているという反応ではなく、ガムを食べていると、口の周りに物が付きますね。粘液も含めてですが、まざったものが付きまして、恐らくこれは唇のところとその周りに皮膚炎が起こっていますが、口腔内は特に変化がなかったと記憶しておりまして、これらは接触皮膚炎という範疇に入れても良いのではないかと思います。

ただ、行為としては摂取、食べてということになります。

今のようなのは、食べるものではありませんが歯みがき粉の場合と似ています。粘膜の中に使いますが、口唇に接触して皮膚炎症状が出るものになります。食べ物、例えばリンゴを食べると口がいがいがするというものは、口腔粘膜の接触じんましんであり、口腔内から摂取して腸管で吸収されて全身に症状が出ているものではなく局所の反応という考えでいます。

○福島座長　わかりました。いずれにしても、一言で言うと経口摂取時ということになるのですか。

○松永専門参考人　経口接触です。

○福島座長　手島先生の言われるのは、経口接触時のアレルギー症状の報告はあるということでもいいわけですか。

○手島専門参考人　そうです。

○福島座長　いいですか。

○手島専門参考人　結構でございます。

○福島座長　ほかに基礎的なデータに関しまして、松永先生、向山先生から御意見をいただけたらと思います。臨床のことは後でお聞きしますので、今の基礎のモルモットについて、今、手島先生から御意見をいただいたのですが、ほかに、いや、こういう面からこういうことも考えられるのではないとか、基礎的なこととしてはこれだけのデータで良いのか、追加するデータが必要だとか、何でも結構ですが、よろしく願います。

○向山専門参考人 同愛記念病院小児科の向山と申します。

全くの臨床畑ですので、基礎的な実験過程に関しましては全く素人で、申し上げる資格はないのですが、確かにいろいろな成分に分けて考えると、抗原性云々という話がございますが、この製品を GEWR として添加するというお話が出てきている場合に、やはり臨床家としては、GEWR を用いたパッチテストと申しますか、できればそんなに多数例でなくても、何例かのヒトを用いたパッチテストのデータで本当に感作性がないのか。あるいは 100 例、200 例やったときに 1 例くらい出てくるのかもしれないし、普通の健康成人とアトピー性皮膚炎を持っている方と比較すると、多少の頻度の差が出てくるのかもしれないしということ臨床家としては非常に知りたい部分ではございます。

こういったような申請が出てきたときに、果たしてそれをそこまで要求しなければいけないのかどうか、私自身はよくわかりませんが、臨床家としては、その辺が気になると思いますか、もし、できればそういったようなデータが提示していただければ、また、別の面で参考になるのかなという思いはいたします。

○福島座長 私は基礎的なことをお聞きしているのですが、基礎的なところでパッチテストというのは、モルモットでということですか。ヒトですね。

今、先生がおっしゃられた、このものに関して、調べる必要があるだろうということですが、動物の方で、今、ここには 3 つ試験があつて、こういう結果が得られているのですが、このところで追加する必要があるのか。

19 ページの 15 行目を見ますと「ロジンは 5 % 以上で紅斑を示したが、浮腫は見られなかった」という紅斑を示したということは、浮腫は見られないが、紅斑を示したということは意味があることだと解釈すると、更にもう少し実験が必要なのか。これはあまり意味がないようですということなのか。そこら辺臨床の先生から見られて、こういうのはどう判断して良いか手島先生にもお聞きしたいのですが、その辺りはどうでしょうか。

○松永専門参考人 今回のモルモットその他の基礎的な感作の実験のことですが、当該のエステルガムである GEWR では感作実験はしていないデータです。文献を読むと、トリグリセリンエステルで感作した実験、ですが、感作性がないというデータです。問題なのはジとかモノが GEWR には含まれています。そのもので安全性チェックをもし一度もやっていないものであれば、それはできたら欲しいというのが正直なところです。

と申しますのは、後ほど臨床の方で意見を言いますが、20 ページの 22 歳女性の例は、私も共同著者ですが、論文の中では、エステルガムでは陽性ですが、アピエチン酸、テルペン油、ペルーバルサムに反応していません。

つまり、エステルガムの構造になったものが感作性を持つ可能性があるのですが、そのときも原因抗原がジなのかモノなのか、あるいはトリグリセリンエステルなのか、確認されていないのです。以上は重要な点であると思います。

この事例からもエステルガムの感作性は正直言ってあると思うのです。どれくらいあるかというのは問題ですが、ただし、データからは摂取しても非常に吸収性がない。幾ら吸収しても10%は超えないし、もっと少ない量でしょう。その中に感作性がある抗原がどれくらい含まれていて注意しないとイケないか、その点問題になると思うのですが、GEWRそのものの感作性がないのではないかという結論にするのは危険なのではないかと考えます。皮膚に塗布すれば感作できると思います。

○福島座長 ありがとうございます。この基礎実験に関して、GEWRのデータがないのではないか。そのデータを追加してもらったどうかという意見をいただいています。手島先生、その辺りどうですか。

○手島専門参考人 今、松永先生がおっしゃったのですが、5-32の論文というのは、モルモットを使って、トリエステル体のMaximization testをやっている論文ではあるのですが、今回トリ以外のジ体というものもありますし、今回のGEWRで実際、モルモットのMaximization testで結果がどうなるのかというデータが出てきておりませんので、でき得るならばモルモットの感作性試験、あるいはマウスのLocal Lymph Node Assayというので動物実験のデータを出すのが望ま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。専門委員の先生方でいかがでしょうか。御意見を今いただきましたが、どなたかございますか。少なくとも今日の専門参考人として来ていただいた先生からは、動物を用いた追加試験が必要であるという御意見をいただいております。

○三森専門委員 手島先生にお伺いします。私の理解が足りないのかもしれませんが、mouse Local Lymph Node Assayを実施するということは、GEWRについてだけということでしょうか。アビエチン酸やエステルガムのようなもので、先に感作しておいて、その後GEWRで攻撃するという、いわゆる免疫交差性があるかどうかを検索するということですか。免疫交差性ではなくて、まず抗原性があるかどうかを見るということですか。

○手島専門参考人 まず、抗原性があるかどうかということでは、マウスのLocal Lymph Node Assayは感作性しか調べられませんが、こちらを用いることができます。交差反応性を調べる実験は、モルモットのMaximization testで組むことが可能です。

○三森専門委員 両方必要だということですか。マウスの方だけではなくて、モルモット

を用いた Maximization test を実施することもあった方が良いのではないかという御意見ですか。ご指摘のように、GEWR については感作生も交差反応性もわからないところですね。

○手島専門参考人 そうですね。

○三森専門委員 ヒトにこういうパッチテストを実施すると発現してくる可能性がありますね。

○手島専門参考人 そうですね。

○松永専門参考人 ヒトの方から考えますと、例えばロジンは、ヨーロッパも日本も検討してみますと、皮膚科に来て、パッチテストが必要であると判断された対象の中の2%前後から3%前後が陽性に出ます。エステルガムも、やはり2%弱から2%くらいです。

そうすると、今のようなアピエチン酸も含めて酸化物であったにせよ、そんなに多いものではありませんが、GEWR の含まれる食品を飲んで大丈夫なのか指標になる動物実験などをしておいた良いのではないか。そうしていただければ臨床医としては患者の生活指導においてとても助かります。

○福島座長 確認しますと、今、三森専門委員が提案されましたマウスとギニアピッグ、その2つは必要ですねということによろしいですか。手島先生、松永先生、向山先生、よろしいですか。

○手島専門参考人 はい。

○福島座長 梅村専門委員、どうぞ。

○梅村専門委員 もしモルモットを使って、抗原性が明らかになったときに、結局それを飲料水に低濃度に入って吸収の悪い状態で体内に入ったときに、どう評価するかという問題は依然として残ってしまうような気もするのですが、そのところを解決しない限りね。

抗原性は非常に今のところ疑わしいという状況だとすれば、その先、食品添加物でどう評価するかという方の議論に力を入れた方が良い気がするのです。私にアイデアはないのです。

○福島座長 まず入り口をきっちりする必要があるのではないかと私は理解したのです。このものを清涼飲料水に使うかどうかということ。実際問題として、海外では使っている状況です。だからといって、我々もOKという意味ではないです。ロジンに関するアレルギーという問題は確かに大きな問題ですので、我々としても慎重にディスカッションしていく必要があると思います。ただ、梅村専門委員のところのディスカッションに入ると、ある程度哲学的な部分も入ってきますので、どうですかね。現実問題として、専門の先生からデータが不足しておる。そこをまず補填してもらおうということ。それでもってまたデ

イスカッションするということではいかがでしょうか。そうしたいと思います。

○林専門委員 私も梅村専門委員の意見に賛成なのですが、これから臨床の方の話もありますので、その話をもう少しお伺いしてから今のポイントにもう一度戻ってもい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。そうしましたら、先ほどの結論は、現在までの結論としまして、梅村専門委員、林専門委員からいただいた御意見も頭に入れながら、臨床の方に入りたいと思いますが、基礎的なことについてももう一度確認いたします。何かほかにございませんか。

松永先生、この感作性のことで、先ほど量的なことを言われたのですが、私も古いというか、知識がないものですからお聞きしますが、感作性に関しまして、閾値というものは私はないと教わったのですが、あるというふうに見ていいのですか。

○松永専門参考人 今は感作性の話は、私は腸管の感作というのはあまり専門ではないので、向山先生にお聞きしたいと思いますが、あくまでも皮膚の感作というのは、LLNA の強度だとか、Maximization test である程度測れるものであり、閾値があると思います。

非常に角層の弱いヒトに化学物質が付いた場合と、強い角層を持つ皮膚のヒトに付いた場合、経皮吸収という問題がもう一つ皮膚ではありますから、それは個人個人で相当違いかもわかりませんが、閾値はあると思います。

○福島座長 ありがとうございます。

○三森専門委員 手島先生にもう一回お伺いしますが、今の LLNA とギニアピッグの Maximization test ですが、その実験で今までの免疫原性試験を実施されて、そちらでは陰性だったが、ヒトでのパッチテストでは陽性に出たというような、両者の検出率に違いが見られたということは経験されていますか。実験動物を使った免疫毒性試験という面から言っても、動物実験ではどのくらいの検出力があるのか、私はわからないので、お教えください。少なくとも検出率が 100% ではないのですね。

○手島専門参考人 100 ではないです。大体今は LLNA とギニアピッグの Maximization test の相関性が 80% 台で、それから LLNA とヒトのパッチテストの相関も約 80% 程度です。

○三森専門委員 ありがとうございます。

○松永専門参考人 気合いを入れて、絶対これはかぶれるのだ、ヒトにかぶれが出ているからと思って、一生懸命感作試験をやってもらおうと、感作できるが、通常気合いでやっていると、できないものも弱感作性のものでは今まで多々経験しております。

○福島座長 魂が必要ですね

○松永専門参考人 はい。何に溶かすとか、工夫が必要なものがありますので、普通の方法でやると出てこないが、アルコールに溶かしてやると出たと。そういうものがあります。

○福島座長 溶媒との関係ですね。

○松永専門参考人 そうです。

○福島座長 よろしいですか。ありがとうございます。

そうしましたら、次 19 ページの「②ヒト」のところに移りたいと思います。松永先生、ます。御意見いただけますか。

○松永専門参考人 今回の話は外から点眼液で感作されたヒトが同じ薬剤を内服した場合がモデルになります。

例えばケトチフェン、アンレキサノクス点眼液が眼瞼皮膚に付いて感作する頻度は、内服して薬疹が生じる頻度より多いです。

今まで接触皮膚炎を発症したことの無いヒトが、GEWR を含む飲料水を飲んでアレルギー一疹を出してくるという確率は、吸収も低いし相当低いのだろうと推測します。

ただ、問題は皮膚からかぶれるだけの汎用されているものでありますので、皮膚感作を起こしたヒトがどのように注意していくべきなのかというところが問題だろうと私は正直言っています。

このエステルガム、ロジン、ウッドタールというものを外用薬として使っているヒトもいらっしゃって、ここ 1 年間で確実に 2 例はすごくひどいかぶれを経験しました。

ですから、侮れないかぶれです。このエステルガムの 20 ページの症例の場合も、0.1% 白色ワセリンの薄い濃度までしっかりアレルギー反応が出ています。要するに、現場では接触皮膚炎は今もある。

それから、世界も日本もかぶれやすいヒトの中の 2～3% くらいがこのものにアレルギーを持っている可能性があることになります。

そういう方がいるので、皮膚で感作されたヒトが飲むときには注意が要るでしょう。しかし、そのような目で医者が見ていないものだから、原因がわからない湿疹だとか、そういうものの中にもしかしたらそういう事例が今までもあるのかもわからないけれども、気を付けておりませんでした。よく検討してみたいと思っております。

○福島座長 まだまだ時間は十分あります。

いかがでしょうか。3% ですね。

○松永専門参考人 前後です。3% くらいコンスタントにアレルギー、陽性率があります。

○中江専門委員 今の、皮膚で感作をされたヒトがそのものを飲んだ場合にどうなるかと

いう御話に関してお聞きしたいのですが、皮膚で感作をされたヒトであっても、飲んで吸収される量はそうではないヒトと変わらないはずですね。

○松永専門参考人 そうです。薬疹のアレルギーも、経口負荷をかけるときの最低惹起濃度は100分の1よりももっと多いただろうと思います。今回問題になっているのは遅延型のアレルギーです。遅延型では抗原量が即時型に比べて多く必要としています。100分の1の内服試験で陽性に出るのは少なく通常は10分の1量あるいは1回内服量を必要とします。遅延型のアレルギーの場合も閾値はあります。ですから、経口的に吸収が少なければ、アレルギーであったとしても、臨床症状が出ないということは十分あります。

○中江専門委員 このものの吸収率を考えた場合、皮膚に感作されているヒトがこの吸収率のものを飲んだ場合に、そのヒトがアレルギーを発症する可能性は低いということですね。その可能性は、ほとんどないと考えても良いのか、それとも、無視できない程度に危ないかもしれないと考えるのか、どちらでしょうか。

○松永専門参考人 それは正直言うと今答えられません。というのは、今までにそのような報告がないので、相当安全だろうと推測はできるが、証拠がないです。ですから、恐らく大丈夫だろうが、きちっとした実験もやっていないので、そここのところのコメントが難しいと思います。

○福島座長 ヒトでのデータを取る必要があるでしょうと。しかし、それは非常に難しいですね。

○松永専門参考人 難しいです。レトロスペクティブには、例えばロジン陽性だった方たちに、こういうものが入っているけれども、食べてみてどうだったという質問は倫理委員会を通ると思いますが、それをプロスペクティブに、どれだけ食べたら出るのかという試験をしようと思うと、ちょっと難しいのではないかと思います。

それよりはモルモットで Maximization test をして、陽性になったモルモットにどれだけのものを食べたら、皮膚症状などが出現するのかの方が倫理委員会は通ります。

○福島座長 要するに、ヒトでの臨床試験は非常に難しいということですね。

先生ちょっとお聞きしたいのですが、吸収されにくい、逆の言い方をすると、わずかに吸収されるということですが、吸収されないとしても、食道からずっと腸管を通るわけですね。そうすると、接触する局所でのアレルギーというのはどうなるのですか。吸収された結果起こるアレルギーと。

○松永専門参考人 難しい問題ですが、例えば逆に即時型みたいな反応のものであると、腸管も反応しやすいのかもわかりませんが、遅延型の場合にどうなのかというのは、私に

は答えられません。向山先生の方に振ります。

○福島座長 向山先生、今の点を離れて、まず先生の今回のデータについての御意見をもう一度いただいて、先ほどちょっと述べられましたが、もう一度繰り返していただいて結構ですので、先生、これから何分でも結構ですので、おっしゃっていただけますか。

○向山専門参考人 松永先生とダブるかもしれませんが、前の経口摂取時のアレルギー症状は報告されていないという点ですが、これは私自身も上の症例にあります8歳の男のお子さんのチューインガムで皮膚炎を起こしたということは、厳密には接触ということになるかもしれませんが、私小児科医としましては、やはり経口して唇から先に入った場合には、食物アレルギーの範疇として広くとらえておりますので、症状が接触皮膚炎の形としても、何らかの形で経口的に体内に入ったものがアレルギー反応を起こしているという理解をしておりますので、こういう経口摂取時にアレルギー症状は報告されていないということは、言い切れないと思います。

それから、吸収の問題が出ておりますが、基礎的なデータを拝見しますと、数%から多いものでは10%近くは吸収されているというふうに理解もできますので、やはり少しでも吸収されると、それは生体内においてアレルギー反応を起こす可能性はあると思います。

これまでもいろいろ低分子化合物のアレルギー反応がかなり報告されておりますし、実際には血清のIgE抗体も測定できる段階になっておりますので、もし、こういう形のもの、IgE抗体を測定するというのを考えると、そういった面からもとらえていかなければいけないのではないかなと私自身は思っております。

それから、閾値の問題が先ほどから出ておりますが、皮膚の接触とか薬物アレルギーというのは、ある程度閾値はあるかと思うのですが、アナフラキシー反応を考えた場合には、閾値ということは設定できないことの方が多いですので、本当にごく微量の、例えば吸収が1%以下であったとしても、体質的にアナフラキシーを起こす方は起こし得るわけですので、こういったものが全くそういう反応を起こさないということは言い切れないと思います。

ただ、これまでも諸外国で非常にたくさん使われていて、そういう報告はないということと、吸収とか分解をほとんど受けないということから考えると、頻度としては非常に少ないんだろうとは思いますが、全く皆無ではないと考えております。

それから、消化管の吸収ということも同じようなことになりますが、多少でもそこに物質が残っていれば吸収されてアレルギー反応を起こす可能性はあるわけですし、我々、小児科の立場からしますと、健康な方とアトピー性皮膚炎を持っている方と比較しますと、



消化管の吸収というのは、アレルギー反応を持っている方の方が吸収されやすいという報告もありますので、それは一般の健康な方と、そういう素因を持った方と比較すると、反応の出方の違いというものはあるだろうと考えております。

○福島座長 先ほど私も聞きましたが、吸収とは別に腸管で接することによって、その部位でのアレルギー反応というのはどうですか。

○向山専門参考人 それも勿論あると思います。ただ、この物質がそういうものを起こしやすいかどうかというのは別ですが、消化管で多少吸収という動きがあれば、そこで炎症を起こして、症状を起こし得るということは十分に考えられると思います。

○福島座長 ほかにいかがでしょうか。ヒトではどうも臨床試験はできない。しかし、先生方のお話ですと、いろいろなことを起こす可能性というのは否定できないということでございます。ひとまずは基礎の方で確かめることが大事でしょうという御意見だと思います。

○中江専門委員 すごくナイーブな言い方ですけども、先ほど IgE 云々という御話がありました、それを動物への経口投与実験で測定することはできないのですか。

○手島専門参考人 低分子の単独感作により動物に IgE 抗体を作らせるのは非常に難しいのが、現状です。低分子の接触皮膚炎の試験系は確立されていますが、I 型（即時型）アレルギーに關与する抗体を作らせる低分子の感作試験系というのは、難しく、ペニシリンなどのように、強い抗原性がある場合、ペニシリンを動物に投与して、それで IgE 抗体を測定したという例はあります。

ただ、そのような強いアレルギー性があるものでないと、動物実験で IgE 抗体まで測定するというのは難しいのではないかと私は思っています。

○中江専門委員 感作性なり、アレルギー原性を動物で見ようと思うと、現時点では、先ほどの御話に出ていたようなラットとモルモットを用いたモデルしかないのですか。

○手島専門参考人 そうですね。あとは I 型に近いものとして、同じマウスを使った

Popliteal Lymph Node Assay というのがありまして、それは足の踵に抗原を打って、膝下のリンパ節の増殖を見る。それはかなり即時型のアレルギーを見られる実験系だということがありますが、何回か投与を繰り返すと抗体が測定できるという報告もあるのですが、PLNA、今は即時型を考えると、それが一番使い得る方法だとは思っています。

○松永専門参考人 臨床的に即時型の症状というのは報告がほとんどないのではないですかね。接触蕁麻疹も含めて、ショックになった報告はないですね。それよりも遅延型の今のアレルギーの方が多いものだから、遅延型を重点的に検討したら良いのではないかと

う意見です。即時型というのは結構難しいですね。動物モデルも感作能力が弱いものを調べるのはすごく難しいのではないかと思います。

○手島専門参考人 即時型の動物モデルとされる PLNA でも、ヒトで抗体産生を伴うアレルギーの事例と、動物モデルの相関性がまだ 30%くらいですか、ちょっと低いので、確かにまだ動物実験が難しいという状況ではあります。

○福島座長 先ほどの三森専門委員の質問と違って、今 30%くらいと。それは弱いから検出しにくいという解釈でいいのですか。

○手島専門参考人 弱いということ、それと種の差等もあります。

○福島座長 種の違いですね。

○三森専門委員 向山先生にお伺いしたいのですが、もし、この GEWR に感作性があることが示された場合、一般的な論理上の面から、この剤をつくっている製造工場の従業員に対して疫学的な調査はできないのですか。

○向山専門参考人 それを飲むことによって起こる症状とかですか。

○三森専門委員 あるいは接触する可能性もありますね。工場労働者が直接それに暴露されるのではないかと思います。そういうこと考慮して調査することは難しいのですか。

○松永専門参考人 気道に入ってくるというか、揮発するものであったとしたら、吸い込んでおきますし、感作性があるなら、症例が出ていないといけないかもわかりませんね。

○三森専門委員 動物実験に限度があって、100%の検出力がないという現状があります。そのようなことを考えた場合に、もし GERW が悪さをしているということが疑われるのであれば、その工場労働者に対して労働安全上の面からチェックするという事は難しいのでしょうか。申請者サイドの問題なのかもしれませんが。

○福島座長 むしろ今までにそういうような文献があるのかどうかということもポイントです。そういう文献検索をするということ。勿論、最近の労働衛生の面からすると、予防対策は厳しくしていると思いますから、どの時代の文献かということにもよると思うのです。

いずれにしても、そういう面から言いますと、いろいろな角度からの文献検索をするということが求められると思います。

もう一つ、松永先生と向山先生に、くどいようですが、もう一度お聞きいたしますが、皮膚感作されたような例、接触にしても経口でもいいですが、経口での感作性というのはどれくらいあるのですか。要するに一致率です。

○松永専門参考人 今のは皮膚で感作されているヒトが、そのものを食べたら発疹が出るかということですか。

○福島座長 発疹が出るかということとは別に、それは除いて、そういう感作された物質、そういう体質のヒトというのは、経口摂取した場合においても、必ずほかの部位のところの接触によっても出るのだと。感作性があるのだということですか。

○松永専門参考人 化学物質によりけりだと思います。皮膚でかぶれていても、食べても平気というものはあると思いますし、今の話で閾値というのがあって、ニッケルのアレルギーなどは世の中に多いわけですが、微量元素でみんな体の中に持っていますが、普段は何も発疹は出ませんが、負荷試験をかけて飲んでもらえば、ある閾値を超えれば出るヒトもあります。

ですから、閾値の問題がもう一つあるのと、どんな化学物質によるのか。食べていけば、逆に抑制をかけてくるようなものもありますので、それは今全部をここで話すことはできないけれども、化学物質によるし、そのヒトが持っている遺伝子にもよるのだらうと思います。皮膚感作と腸管感作は必ずしも一致しません。

○福島座長 わかりました。吉池専門委員、どうぞ。

○吉池専門委員 松永先生、向山先生に伺いたいのですが、接触性皮膚炎を起こすハイリスク者に対してのチャレンジテストというのは倫理上できないという話で、レトロスペクティブ、あるいは観察的に見ていくといったときに、欧米では既に添加物として使用経験がある。それで欧米からの報告を見ると、接触性皮膚炎を起こす症例というのはそれなりにいそうだと。

そうしたときに、皮膚の症状が強くあって、何らかの飲料の摂取を契機に、臨床症状が疑われたときには、要は臨床的な診断で、そのヒトがこれを含んでいた飲料をかなりとっているとしたら、チャレンジテストをするというのは临床上は考えられるのでしょうか。

○松永専門参考人 考えられますね。実際に発疹を起こして、その原因が飲料水によるのかと本人が知りたいし、生活指導のためにやりたいと医者が言って、十分安全性は担保してやりますから、良いですかということでOKを取ればできます。

○吉池専門委員 欧米でどういう議論がこれまでされていたかよくわかりませんが、仮に同様の問題について議論の中でした、あるいは臨床家の間で問題意識があるとしたら、そういう症状が疑われた場合積極的にチャレンジテストもやり、陽性であればレポートされていると考えられるかを伺いたいと思います。

○松永専門参考人 可能性はあると思うし、また、国際接触皮膚炎研究班の班員ですから、

ヨーロッパの先生方に内情を聞いてみることもできます。

○吉池専門委員 摂取量の話になってしまうのですが、今、アメリカでどのくらい生産量からの推定で暴露されているかという試算の数字を見ます。日本の場合、使用される飲料は一日当たり 300mL くらいを想定して計算をして、その飲料 1 kg 中マックスで 100 mg が入っているという値があります。

アメリカでの生産量から同じ試算をした値というのが、日本の数値の約 100 分の 1 ですから、恐らく使用の可能性のある飲料のうち 100 分の 1 くらいに使われているという状況がある中で、臨床的なチャレンジテストで陽性になっているレポートは今のところはないという解釈ではないかと思えます。

○福島座長 今、吉池専門委員が言われたような解釈でよろしいですか。

ほかにございますか。いろいろディスカッションがまだ続くと思うのですが、どうぞ。

○林専門委員 先ほどの閾値のことで質問させていただきたいのですが、私も遺伝毒性の分野を担当させられていまして、その閾値があるないでいつも議論になるのですが、今のお話でも、閾値は考えてもよさそうだというお話と、アナフィラキシー等については、それは考えられないのではないかというお話があったと思うのですが、実際にこのものについて今後議論していく場合、先ほどの喫食量との関係も考えないといけないですねという話も含めて考えた場合に、閾値問題というのはかなり重要な位置を占めてくると思うのです。今、このものについてはどうでしょうかというのが質問ですが、先ほど先生もおっしゃったように、いろいろ化学物質によって反応というのはかなり違うということですが、今ここで問題としているこのものについては、どういうふう考えたらいいか、もしヒントでもあれば教えていただきたいと思うのです。

○松永専門参考人 自分自身は、今この質問に答えられないですね。というのは、答えるだけの十分な根拠がないので、私自身がこれについて答えることは今のデータではできません。申し訳ありません。

○福島座長 総論的に言うと実際の閾値はあるでしょうということですね。

○松永専門参考人 あるでしょう。それは遅延型のアレルギーについて言うと、今、向山先生がおっしゃったみたいに即時というものは、非常に微量のものでも雪だるま式に反応していきますので、閾値が設定しにくいものだと思うのです。個人差もすごくある。

遅延型の方もある程度の個人差はあるとしても、幾らあったとしても、濃度として 1,000 分の 1 くらいまでの程度だろうと。それ以上にばらつくことは余りなくて、そういう意味では可能性はあると思いますが、今このものについてどうかと聞かれると、答えは今出

せません。申し訳ありません。

○福島座長 そうすると、我々がここで、これから議論するときに、即時型の方も頭に必ず入れて議論をすべきことでしょうか。向山先生、どうでしょうか。

○向山専門参考人 危険性としては、全くゼロにすることはできないと思うのです。ただ、今、吉池専門委員から非常にたくさん使われているということと、その中でそういった特殊なケースの報告が、今のところは出てきていないということからすると、非常に少ないのだらうとは思いますが、全くゼロとは言い切れない部分はあると思いますので、そこは頭に置いていただいた方がいいのではないかなと思っています。

○福島座長 いずれにしても、これはどの物質にでも言えることですが、現実問題としてゼロということは言えませんね。そこら辺は我々としても、そのところについては頭に入れて評価していく必要はあると思います。

いかがでしょうか。安全性の面から見て、そのほかに御意見をいただけたらと思います。

我々はいつも、そのものの持つメリットとリスクを考えて評価しております。その面から、特にここではリスク評価について評価しております。そういうことで、今日はアレルギーの問題でずっと討議してきておりますが、三森専門委員、いかがですか。

○三森専門委員 JECFAでの今までの食品添加物についての評価で、アレルギー性をどのように評価したという経緯はないのではないかと思います。同じ JECFAでも動物薬についての JECFAでは、既に免疫原性については閾値があるという形で1品目評価されております。御参考までに、ペニシリンについてお話しておきます。

動物薬としてペニシリンが使われております。それを治療目的で投与された牛や豚では食肉組織に鼻梁ですが残留しますが、その食肉をペニシリンに感作された患者さんが接食することによってアレルギー性ショックを起こす可能性があるということが JECFA で懸念されました。そのような消費者への健康評価をどのように評価したかということ、人間のボランティアからのデータから評価したということです。ペニシリン・アレルギーに罹患している患者さんを集め、ペニシリンによる攻撃試験を実施して、どのくらいの摂取レベルで、アレルギー現象が誘発されるかを検査したというヒトのデータを引用しております。それについては結局ペニシリンの用量を下げていくとそのアレルギー現象は発現しなくなるとの知見が得られていることから、そのアレルギー現象が発現しな用量に対して ADI 的な考えを入れて、ヒトへの安全量を算出したという評価が過去に1つあります。

したがって、動物薬についての JECFA では抗原性や免疫原性の評価は一度実施されているということですが、かなり古い時代の評価ですので、現時点でどのように評価すべきか

専門家の意見を聞きたいところです。今まで食品添加物では、このような議論が余りされてきていないですが、今後、このようなアレルギー性についての懸念が消費者から湧き出してくるのかなと思います。以上のように、ペニシリンについては、皆様へのジャスト・インフォメーションです。

○福島座長 ありがとうございます。閾値問題について JECFA ではペニシリンの例がありますということで、それは我々にとって一つの大きな材料であることは事実だと思います。

○今井田専門委員 手島先生にお聞きしたいのですが、今の閾値の問題に関連するのですが、例えば guinea pig の Maximization test の結果を基にして、閾値というのを設定する、数値を出すことは可能でしょうか。

○手島専門参考人 そういう実例があるかということで見ましたのですが、実際にそういう形で閾値を出した例はないのですが、ギニアピッグの場合は、定量的と言うか、強い弱い中くらいという形でしか出していないのですが、どちらかと言いますと、LLNAの方が EC3 という概念を持っていて、感作性のカテゴリーを出しています。仮にアビエチン酸などが Weak になるということで、その EC3 の値を指標にして、または全く感作性を起こさないという濃度でもよいのですが、例えばそれらの値の 100 分の 1 とかいう値を使うことができるのであれば、一つの指標にもなるかと思うのですが、そういった形で評価している例はないと思います。

○福島座長 今井田専門委員、よろしいですか。

○山添専門委員 手島先生、変な質問をしてすみません。先ほどこの表を見せてくださったのですが、私は構造を見ると代謝屋さんなので、感作性の強さと構造との関係で、この化合物を見ると、 $\alpha$   $\beta$  不飽和の化合物で、一番最初の 1, 2, 3, 4 と二重結合が連続してつながっている化合物で、1 番目と 4 番目のところのどちらかが 2 プロトンが付いている化合物が全部 + です。つまり、グルタチオンの攻撃を受けやすいというか、そういう SH 基のアタックを受けやすい化合物のみが +R になっていて、例えばネオアビエチン酸も  $\alpha$   $\beta$  不飽和ですが、1 要因が両方とも結合してプロトンがないのです。上の段の 2 段目の一番左です。ほかの化合物を見ていただくと、みんなプロトンが付いていて、グルタチオン酸塩がアタックできる構造です。

エポキサイドについても、結局グルタチオンに反応できますので、 $\alpha$   $\beta$  でなくても、全部そういう SH 基がアタックできる構造のものだけが全部 + になっているのです。

そうすると、グルタチオンも結合しているような動物を使って感作性が上げられるというもので比較ができるのか。そういうような実験みたいなことがやれているのかどうかと

いうことです。

○手島専門参考人 文献的にはそういった話はありません。

○福島座長 山添専門委員、それはグルタチオンで解毒されたものが、生体の高分子と結合して何か起こすのではないかということですか。

○山添専門委員 むしろ逆で、グルタチオンは多分解毒に効いていて、除去に効くのだと思うのですが、グルタチオンのレベルか低いか、グルタチオントランスフェラーゼが欠損の方は日本人でもたくさんおられますので、そういうヒトが体内では解毒がゆっくりしかいかない場合には、ほかのSH基、タンパク質のSHがアタックすることでそれが発展をする可能性が残っているのなかと思うのです。

○手島専門参考人 低分子の場合は、タンパクとの結合のしやすさということがかなり抗原性になり得るかどうかということの指標になりますので、そういうSH基との反応のしやすさというのは、抗原性を考えるうえで、重要な要因になると思われれます。

○山添専門委員 変なことを言ってすみません。

○福島座長 ほかにございませんか。難しいですね。よろしいですか。

○石塚専門委員 繰り返しの質問になってしまうかもしれないのですが、皮膚感作に定量性は取れるという話だったのですが、経口のときというのはどのくらいまで定量性というのは一般的に取り入れることが可能でしょうか。ギニアピッグを使ったときに、最初に皮膚感作を起こさせてやっているその後に、経口で実際に起こるのかどうかということを見ることに、もし実験するとしたらなと思うのですが、そういった場合の定量性というのはどのくらいでしょうか。

○松永専門参考人 十分に調べてみていないからわからないのですが、例えば今のだと、よく調べてから返事をしたいと思います。十分なデータを見たことがないと思うので、でも私が知らない範囲でデータがあるのかもわからないです。

○福島座長 ありがとうございます。ほかにございますか。時間も刻々と迫ってきております。

ないようでしたら、本日のディスカッションでGEWRのアレルゲン性の問題について基礎的なデータ、追加データが必要でしょうということ。

同時に、もう少し文献をきちっと、これは基礎、臨床もそうですが、もう一度文献をきちっとする必要があるのではないかということだと思います。

あと、基礎の実験をやるとしたら、どういう実験をやるかという提言もいただきました。今日いただいたのを一度事務局の方でまとめさせていただきます。先生方にそれで見えてい

ただくということにしたいと思えますし、今日は発言しなかったが、その後よく考えてみたらこういう問題が出てきたとか、ありましたら、事務局の方へ、今日、来ていただきました手島先生、松永先生、向山先生に申し訳ありませんが、もう一度お考えいただきまして、こういうところについて問題があるか。そこについて検討してもらいたいとか、この問題は解決しますねという追加のコメントがいただけましたら、事務局の方へお寄せいただきたいと思えます。よろしくお願ひします。

ほかの先生方もじっくり考えていただき、事務局の方へ御提言いただきたいと思えます。

そういうことでよろしいでしょうか。

○吉池専門委員 ヒトでの暴露状況に関わることで、一日摂取量の部分について、今、簡単に御説明しておいた方がいろいろなことにつながりが良いと思えますので、もしよろしければ説明をします。

○福島座長 してください。

○吉池専門委員 24 ページ「3. 一日摂取量の推計等」ということで簡単に説明します。

エステルガムとしては、ガムベースということで、かなりの量が出荷されておりますが、基本的にかんで捨てられるということで、暴露量ゼロということになっております。しかし、コンタクトということを見ると、違う結果になると思えます。

先ほど少し御説明しかけたものが、飲料からのものです。使用基準案 1 kg、100 mg については多くの国で採用されているものです。我が国の 0.626 mg/kg 体重/日というのがどう計算されているかということ、例えば果汁、ビール、洋酒、その他、コーヒー、ココア、その他の飲料という、使用される可能性があるものを幅広くとらえると、一日 350mL くらいの国民平均の量であり、そのすべてにマキシマムに含まれているときにどうなるかと計算すると 0.626 mg/kg 体重/日になります。

これが平均であります、飲料ですから、1 kg くらいある 1 つのものを摂る可能性があります。従って、1 回に 100 mg くらいの暴露というのは、この基準では考えられるとも言えるわけです。

既に使用されている米国の話ですが、年間使用量、これは生産の統計からによると思うのですが、0.04 mg/Kg 体重/日ということで、先ほど日本でマキシマムシナリオを考えたときの 100 分の 1 以下ということです。仮に対象とする飲料を同じように日本で取っていたとしたら、300mL にフルに使われているのではなく、その 100 分の 1 くらいにこれが使われているという暴露状況であると考えられます。

以上です。



○福島座長 ありがとうございます。吉池専門委員が説明されましたが、それについて何か御質問ありますか。

そうすると、それを頭に入れてお考えいただきたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そのほかございますか。

○井上専門委員 恐らく抗原性の問題というのは、最終的にはどれだけ体内に摂取されるかという話になっていくと思うのです。先走って、外国ではどういうふうに判断しているか、ずっと見ていたら、25 ページに5-38 という資料を基に、これで non-bioavailability と判断しています。

そこで中島専門委員に、この5-38の資料を使って、non-bioavailability ということと言えるかどうかを、次回で結構ですので、お教えてください。こんな in vitro の試験でこんなことが言えるとは私は思えないのです。ここは次回にものすごく大切になるので、御検討をお願いできればと思います。

○福島座長 ありがとうございます。中島専門委員、よろしいでしょうか。次回、先生の検討結果をいただくということです。

○中島専門委員 わかりました。これまでの御検討で、ウッドロジンであるとかエステルガムとか、いろいろな名前が出てきているのですが、GEWR に限って調べるということでしょうか。

○井上専門委員 具体的には今ここにある、25 ページの26行目の記載がこれで正しいのかいうことを御検討いただければと思います。

○中島専門委員 では、GEWR に限って検討させていただきます。

○福島座長 お願いいたします。ほかによろしいでしょうか。

ないようでしたら、まだほかの毒性もたくさん残されておりますので、先ほど申しましたように、今日ディスカッションした内容をきちっとまとめまして、それについて再度御議論いただくと同時に、残されたところについて次回評価を行いたいと思います。

それでは、今後の進め方について事務局から説明お願いできますか。

○蛭田課長補佐 本日の御議論いただいたところで、幾つか必要とされるような情報について御提示いただいたと思います。座長から御指示のように、事務局で整理をいたしまして、先生方に確認をさせていただきたいと思います。

それ以外の修正等につきまして、資料の整理を速やかに行いまして、次回御審議までに先生方にお送りさせていただきたいと考えております。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。

それでは「その他」の議事に入りますが、何かございますか。

○蛭田課長補佐 2点、報告事項がございます。

まず1点目でございますが、資料3を御覧いただければと思います。

本年2月8日付けでございます。いずれも香料でございますが、2,3-ジメチルピラジン、2,5-ジメチルピラジン及び2,6-ジメチルピラジンを新たに食品添加物として指定することについて、厚生労働省から意見を求められております。事務局で整理でき次第、審議をお願いすることになりますので、よろしく願いいたします。

2点目でございますが、前回第54回の本専門調査会において御審議いただきましたバレラルデヒド、イソバレラルデヒドにつきましては、審議結果案を2月21日開催の食品安全委員会に御報告いたしまして、同日より30日間広く一般の方々からの御意見等の募集を開始したところでございます。

以上でございます。

○福島座長 よろしいでしょうか。何か全般を通じてございますか。特にないようでしたら、本日の添加物専門調査会の議事を終了したいと思います。

本日は手島先生、松永先生、向山先生に来ていただき、議論に加わっていただき、活発な議論ができたと思っております。大変厚く感謝申し上げます。ありがとうございました。これにこりずによろしく願いいたします。

次回の予定をお願いできますか。

○蛭田課長補佐 次回でございますが、3月24日月曜日午後2時からを予定しております。よろしく願いいたします。

○福島座長 それでは、以上をもちまして、第55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。