

食品安全委員会添加物専門調査会

第 57 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 4 月 15 日（木） 14:00～16:40

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

- (1) ステアロイル乳酸ナトリウムに係る食品健康影響評価について
- (2) 2,3-ジメチルピラジンの係る食品健康影響評価について
- (3) 2,5-ジメチルピラジンの係る食品健康影響評価について
- (4) 2,6-ジメチルピラジンの係る食品健康影響評価について
- (5) その他

4. 出席者

(専門委員)

山添座長代理、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、中江専門委員、中島専門委員、林専門委員、三森専門委員

(食品安全委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

栗本事務局長、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「ステアロイル乳酸ナトリウム」(案)

資料 2 - 1 2,3-ジメチルピラジンの概要

資料 2 - 2 添加物評価書「2,3-ジメチルピラジン」(案)

資料 3 - 1 2,5-ジメチルピラジンの概要

資料 3 - 2 添加物評価書「2,5-ジメチルピラジン」(案)

- 資料 4 - 1 2,6-ジメチルピラジンの概要
- 資料 4 - 2 添加物評価書「2,6-ジメチルピラジン」（案）
- 資料 5 バレルアルデヒドの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料
- 資料 6 イソバレルアルデヒドの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料
- 資料 7 「亜塩素酸水」の食品健康影響評価に伴う「亜塩素酸ナトリウム」の評価書の改訂について

6. 議事内容

○山添座長代理 それでは、定刻になりましたので、第 57 回「添加物専門調査会」を始めたいと思います。

実は、福島座長が御所用で欠席ということです。座長代理というのは、形だけかと思っておりましたが、実はそうではないということを初めて実感しておりますが、よろしくお願ひ申し上げます。

本日は、11名の専門委員の先生に御出席をいただいております。

頭金先生、福島座長、吉池先生は御都合により欠席という御連絡をいただいております。

食品安全委員会からも先生方が御出席いただいて、議論に参加していただくということになっております。よろしくお願ひ申し上げます。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、57回「食品安全委員会添加物専門調査会」の議事次第を配付しておりますので、御覧ください。

議事に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いできますでしょうか。

○蛭田課長補佐 資料を御確認いただく前に、人事異動の御報告だけさせていただきます。

4月1日付け人事異動により、食品安全委員会事務局長が交代をしております。栗本局長でございます。本日、出席の予定でしたが、国会の関係で、まだ、こちらの方に出席いただいております。御紹介だけさせていただきます。

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、専門委員名簿に続きまして、資料1「添加物評価書『ステアロイル乳酸ナトリウム』（案）」でございます。

資料 2 - 1 「2,3-ジメチルピラジンの概要」。

資料 2 - 2 「添加物評価書『2,3-ジメチルピラジン』（案）」。

資料 3 - 1 「2,5-ジメチルピラジンの概要」。

資料 3 - 2 「添加物評価書『2,5-ジメチルピラジン』（案）」。

資料 4-1 「2,6-ジメチルピラジンの概要」。

資料 4-2 「添加物評価書『2,6-ジメチルピラジン』（案）」。

資料 5 「バレルアルデヒドの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料」。

資料 6 「イソバレルアルデヒドの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料」。

資料 7 「『亜塩素酸水』の食品健康影響評価に伴う『亜塩素酸ナトリウム』の評価書の改訂について」でございます。

なお、資料 2-1、3-1、4-1 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。

不足の資料等はございませんでしょうか。

○山添座長代理 ないようでしたら、議題の方に入りたいと思いますが、本日は、議題の 1 に入ります前に「(5) その他」に関しまして、事項の一部の確認をしたいと思っておりますので、事務局の方から御説明いただけますでしょうか。

○蛭田課長補佐 資料 7 を御覧いただけますでしょうか。亜塩素酸水につきましては、第 52 回、第 53 回及び第 55 回添加物専門調査会において御審議をいただきまして、既に評価結果案のとりまとめがなされております。

第 230 回食品安全委員会において報告書（案）を報告した後、本年 3 月 11 日～4 月 11 日まで、国民からの御意見・情報の募集を行ったところでございます。

この亜塩素酸水の評価におきましては、過去に食品安全委員会が評価いたしました、添加物亜塩素酸ナトリウムの評価書をベースに評価をしております。

今回、亜塩素酸水の評価を進めておりましたところ、亜塩素酸ナトリウムの評価書の一部について、見直しが必要となっております。

具体的には、資料 7 の真ん中にごございますカラムを御覧になっていただきたいと思いますが、下線を引いている部分でございます。NOAEL の設定根拠となる部分について、変更が必要となっております。

見直しの前においては、驚愕反応の低下のほか、脳重量及び肝重量の減少を根拠としておりますが、見直し後というカラムの方においては、驚愕反応のみとしております。

更に、驚愕反応について、原著に基づいて聴覚驚愕反応としているところでございます。

今回の NOAEL の設定根拠の変更でございますけれども、簡単にその背景を御説明いたしますと、当該データの評価でございますけれども、見直し前では、WHO の評価書の記載を

基に記載したところがございますが、今回、亜塩素酸水の評価において、原著を御確認いただいたところ、そのような影響の確認が取れなかったことから、原著の記載を優先してエンドポイントの変更をするという御評価をいただいたものでございます。

今回、この専門調査会において御確認をいただいた後、食品安全委員会に御報告させていただき、亜塩素酸水の評価結果と合わせて一部修正した亜塩素酸ナトリウムの評価書の第2版を厚生労働省あてに通知したいと考えているところでございます。

以上でございます。

○山添座長代理 どうもありがとうございました。今、御説明がありましたとおり、WHOの評価書と原著論文との食い違いに基づくことでの修正が必要になったということでございますが、どなたか御意見はございますでしょうか。

特になければ、これでよろしいでしょうか。

では、異議がないということにさせていただきますして、今、お話がありましたように、亜塩素酸ナトリウム評価書（第2版）として出すということにさせていただきたいと思えます。どうもありがとうございました。

それでは、手続は、今、おっしゃっていただいたとおりでありますので、そういうことで進めていただければと思えます。

それでは、今日の本題の議事であります「（1）ステアロイル乳酸ナトリウムに係る食品健康影響評価について」に入らせていただきたいと思います。ステアロイル乳酸ナトリウムに係る食品健康影響評価についての説明をお願いします。

○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。

○山添座長代理 そういたしますと、林専門委員におかれましては、特にこちらから求められない限り、当該資料に関しての発言はお控えいただくようお願い申し上げます。

それでは、資料1について、概要の説明をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 御説明いたします。前回からの変更箇所を中心に、その概要を御説明することとさせていただきます。

まず、資料1の4ページの19行目でございますが、ステアロイル乳酸ナトリウムの構成成分の乳酸でございますけれども、これにはラセミ体が混入することを明記すべきという御意見を踏まえ、修正をしております。

5ページの32行目からでございますけれども、ステアロイル乳酸ナトリウムには、一部パルミチン酸が含まれる可能性がございますが、製造工程のマイナー成分であることから、

関連のデータは不要という整理をしたことを記載しております。

次に7ページの1行目の上のところでございます。予想分解経路でございますけれども、それぞれの反応の種類を明記せよという御意見がございましたので、対応したところでございます。

また、9ページの26行目以降の乳酸及びステアリン酸の記載でございますけれども、あえてここに記載するデータではないという御意見をいただきまして、削除してよいという御指摘がございましたので対応しております。

10ページの10行目からが「2. 毒性」でございます。本日は、ここから御議論、御審議いただくことになるかと思えます。

まず、18行目からの記載でございますけれども、事前に専門委員の方から原著の確認が取れない等、もしくは根拠論文に関する妥当性について議論が必要であるといった御意見がございましたので、座長等と御相談をさせていただきまして、追記をしているところでございます。

そこに記載した内容といたしましては、JECFAの根拠論文は古くかつ非公表とされております。現時点では、確認が困難ということでございますが、ステアロイル乳酸ナトリウムは体内で乳酸とステアリン酸というよく知られた食品成分になる。こちらについては、データがあるということでございますし、欧米諸国においては、ここで約50年と言っておりますけれども、長期にわたって使用されておりますが、安全性に関する特段の問題は指摘されていないということなどから、ステアロイル乳酸ナトリウムの評価については、JECFAの安全性評価を十分参考にして評価を行うことが可能というような追記をしております。

また、25行目からでございますけれども、パルミチン酸の取扱いの整理でございます。体内動態と同じ記載をしております。

次に、11ページの3行目からでございますが、ステアリン酸の記載でございますけれども、これについても信頼性が低いという御指摘をいただいておりますので、削除したいと考えております。

また、13行目からでございますが、反復投与毒性の記載でございます。ステアロイル乳酸ナトリウムのデータが2本提出されておりますけれども、いずれもunpublishedとされておりまして、原著の確認ができておりません。

また、2本目のイヌ1匹に投与した試験でございますが、信頼性に問題があるのではないかというような御意見をいただいているところでございます。

更に進みまして、13 ページの 27 行目からの乳酸の記載でございますけれども、これは原著を引きますと、要約から記載した文章のみということでございまして、削除してもよいのではないかという御意見をいただいておりますので、そのような対応をしております。

また、14 ページの 2 行目からのステアリン酸カルシウムのデータでございますけれども、ロシア語文献ということと、我が国でステアリン酸カルシウム評価をしておりますけれども、その際にも ADI の根拠になっていないようなデータであるということから削除しても問題ないのではないかという御意見をいただいておりますので、対応しているところでございます。

また、18 ページの 17 行目からでございますが「(6) ヒトにおける知見」でございます。

ステアロイル乳酸塩類のものではございませんが、乳酸について生後 3 か月未満の乳児が DL-乳酸及び D-乳酸を摂取すると、代謝が困難であるということで、対応できない事例があるというような記載がございます。

ステアロイル乳酸塩類に由来する乳酸について、どのように考えるかでございますが、事前に専門委員の方から御指示をいただきまして、乳幼児で影響が認められる摂取量、例えば 18 ページの 37 行目でいうと、0.4 g、19 ページの 2 行目のデータでいうと、0.35 g、12 行目のところでは、0.4~0.5 g というようなものがございまして、後ほど出てまいります、ステアロイル乳酸カルシウムの推定摂取量が 3.9 mg となっておりますので、その 3.9 mg に乳酸が一定量入っていることは、規格の方から確認できますので、そういった仮定を重ねまして、乳幼児で影響が認められる摂取量とステアロイル乳酸塩類に由来する乳酸の量を比較いたしましたところ、約 3,000 倍程度のマージンがあるということを試算しております。

また、20 ページの国際機関における評価以降でございますけれども、毒性の項の変更に伴いまして、見直しを一部行っているところでございます。

主な変更点は、以上でございます。よろしく申し上げます。

○山添座長代理 どうもありがとうございました。それでは、今、御説明にありましたように、本日は、基本的に毒性の項から議論をしていきたいと思いますが、その前に前回議論を行いました項目、体内動態、代謝等のことについて、どなたか御追加はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

よろしければ、ここから毒性のところに入っていきたいと思いますが、今回、反復毒性及び発がん性については、中江専門委員、三森専門委員、それから生殖発生毒性について

は江馬専門委員、遺伝毒性については林専門委員、それから生化学一般薬理については井上専門委員、今日は御欠席ですけれども、ヒトにおける知見、摂取量については吉池先生が担当ということになっておりますので、よろしくお願い申し上げます。

まず、最初に毒性の項目について、今日は中江先生の方から御説明いただけますでしょうか。

○中江専門委員 それでは、御説明させていただきます。

既に、今、事務局の方からお話ございましたけれども、三森先生と共に評価書案を拝見させていただいたところ、一番問題になるのは、先ほどの JECFA の件でございます。問題は、ほとんどのデータが 1950 年代あるいは 60 年代初頭の文献等を引用していて原著の内容がわからず、しかも非公表なので原著を入手できないということでありまして、基本的にそれをそのまま受け入れるかどうかということの本専門調査会で御議論いただく必要があります。事務局の御努力もあって、現在の形ではまとめさせていただきましたので、御議論をいただきたいと思います。

10 ページの「2. 毒性」でございますけれども、30 行目の「(1) 急性毒性」についてはステアロイル乳酸で 35 ページからの記載がありますけれども、LD₅₀ の設定ができないということです。ステアリン酸については削除しておりますので、結果的な文章で行きますと、LD₅₀ はきっちりと出ていないということになります。

ただし、JECFA の参照の 3 番には、ラットの経口 LD₅₀ が 25,000 mg/kg 体重/日以上という表記がございます。参照 3 を見ますと、この数値がステアロイル乳酸ナトリウムについてのもなのか、ステアロイル乳酸カルシウムについてのもなのかが不明ですので、ここには載せていませんが、参考情報としてそういうデータもあることはあるということでございます。ですから、急性毒性は明確でないということなのです。

次に、反復投与毒性及び発がん性にまいりまして、まず、雄ラットを用いたステアロイル乳酸ナトリウムの 28 日間投与試験がございます。

これは、28 日投与して、その後、基礎飼料で 3 か月飼育するという条件で、32、60、90、140 日後に屠殺したという実験でございますけれども、90 日後に屠殺した群を除いて、すべての被験投与物質投与群で肝比重量の軽度な増加が認められたという結果です。

次のデータはイヌの 1 匹での実験ということで、先ほど事務局からお話がありました、JECFA なり原著なりを見ますと、ステアロイル乳酸カルシウムに対してイヌを用いた試験が行われておりまして、そのついでという言葉が悪いのですけれども、要するにおまけのような書き方で書いてあるのです。

ですので、信頼性に問題があるのですが、一応、データとしては、イヌ 1 匹にステアロイル乳酸ナトリウムを最初 7.5% 投与して、それから 12.5% に増加させて 2 週間投与し、更に 15% に増加させて 1 ヶ月投与したという実験なので方法も方法なのですが、結局、異常が認められなかったという結果であります。

ステアロイル乳酸ナトリウムに関しては、この 2 つしかデータがございまして、その下以降は、類縁化合物に関する情報でございます。

ステアロイル乳酸カルシウムについては、ラットで記載のような用量で 43 日間投与したところ、2% と 12.5% で体重増加が抑制され、2% で肝臓の比重量に増加が見られたということでもあります。

ただし、これに関してもややこしいのは、すぐ後に尚書きがございますけれども、参照 2、参照 3 と 49 では記載内容が異なっておりまして、参照の文献の 2 のみにおいて、2% 及び 12.5% での肝比重量の変化が記載されているという、信頼性に問題があるということでもあります。

次のデータは、ラットに同じくステアロイル乳酸カルシウムを 11 ページ 35 行目からの用量で、98 日間混餌投与した実験であります。結果は、12.5% で体重増加抑制あるいは肝臓をはじめとするいくつかの臓器の比重量の増加が認められ、更に脂肪肉芽腫が脂肪組織に発生したということでもあります。

次は、雄のラットにステアロイル乳酸カルシウムを 12 ページ 4 行目からの用量で 1 ヶ月間混餌投与したところ、5% 以上で体重増加抑制と肝比重量の増加が見られたということでもあります。

なお、ステアロイル乳酸カルシウムに関する 2 つ目のデータについて 12 ページ 9 行目からの文章に追記がございますけれども、高用量投与群の肝比重量の増加と脂肪肉芽腫はコーンオイルを同時に混餌投与すると発生しなくなり、通常の飼料に戻すと元に戻るといったようなことがございまして、これらは被検物質の影響というより飼料中にある長鎖脂肪酸の大量摂取に関連した変化であろうと評価されております。

次のビーグル犬のデータでは、ステアロイル乳酸カルシウムの 2 年間混餌投与で、異常が全く見られなかったということでもあります。

ラクチドに関しては、前回、山添先生からもお話がありましたように、一応参考として載せてありますが、説明を省かせていただきます。

13 ページの 12 行目には、乳酸カルシウムのデータがございます。この実験は、Fisher 344 ラットに乳酸カルシウムを 2 年間、13 ページ 13 行目からの用量で飲水投与した後、2

ヶ月間蒸留水を投与したものですけれども、2.5%以上の雌雄で体重増加抑制、5%の雌で生存率の低下が認められております。なお、5%の雌では、腎重量が軽度増加し、組織学的には腎臓の乳頭部にカルシウム沈着が軽度増加しましたが、毒性ないし発がん性を認めていないということでもあります。

21行目からのデータは乳酸についてでございます、これは雌雄のシリアンハムスターに22行目からの用量で14週間混餌あるいは飲水投与しました。

この実験では、24行目に書いてございますように、一般所見、成長速度とともに、う歯が発生するかどうかを見ておりますが、対照群との間に変化がなかったということでございます。

14ページに参りまして、その前に削除してございますのは、先ほど事務局からも御説明がありましたように、原著がロシア語の論文で、和訳のあるものもあるのですが、信頼性が低い上に、14ページの下フットノートの削除してあるところに記載してあるように、結局、ステアリン酸カルシウムのADI設定根拠にも使われなかった内容です。JECFAが引用しているものですが、信頼性があまりにも低いということで、この部分は、三森先生と御相談の上、削除させていただきました。

10行目には、ステアリン酸マグネシウムに関するデータがあります。この実験は、Wistarラットに14ページの11行目にあります用量で90日間混餌投与したもので、20%の雄で、8週時の体重減少、行動散漫、1匹の尿失禁が見られました。

また、同じく20%の雄の4匹が2ヶ月以内に死亡して、これらは、すべて尿路結石が死因であると評価されております。臓器重量では、雌のすべての投与群の腎の比重量が減少し、10%、21%の雄で肝比重量が減少しております。

組織学的には、対照群の雌では全例に腎の石灰沈着が認められまして、うち13匹が重度であり、20%の雌ではそれが軽度あるいは中等度ということでもあります。この石灰沈着の軽減は、飼料中のマグネシウム含量の増加に起因するものであって、それが腎比重量の減少に起因したものであるということでもあります。したがって、これも被験物質そのものの影響ではありません。

この著者らは、肝の比重量を毒性ととらえまして、NOAELを5%、すなわち2,500 mg/kg体重/日と判断しています。

ところが、毒性ガイドライン上は、栄養障害のおそれから、御存じのように5%を超える用量を使わないということがございまして、結局、このデータをADI設定に用いることがなかなか難しいというのが結論であります。

27行目からは、ステアリン酸に関するデータでありますけれども、ラット経口投与実験で、血栓や食欲不振や死亡率増加が認められました。しかし、この実験も同じく5～50%の用量で行われたもので、一番低い用量が5%ですので、これも安全性評価をする資料としてあまり好ましくないということでございます。

毒性については、最初多数の記載内容がございましたが、JECFAの問題等がございまして、いろいろ削除した結果、これだけが残ったというところでございます。

以上です。

○山添座長代理 どうもありがとうございました。毒性の関係で、三森先生から何か追加のコメントはございますでしょうか。

○三森専門委員 1点コメントします。14ページの10行目からのステアリン酸マグネシウムのところですが、これについては御議論いただきたいと思います。用量は0、5%、10%、20%で、現時点でのガイドラインでいけば、5%までが最高用量で毒性試験は実施してよいですが、その上については、栄養学的な問題がありますので、そこから上で変化が生じたとしても栄養学的な問題だということで無視できます。

このデータでは、5%は何も出ていないので、NOAELと考えても良いと思います。すべて適切ではないというように持っていくのか、それとも10%、20%は不適切であるけれども、5%については異常が発現していないので、各群20匹を用いた毒性試験であり、この5%については、NOELと考えもよいと思われます。ここは意見が分かれるところではないかと思しますので、本調査会で御検討いただければと思います。

○山添座長代理 ありがとうございます。今、専門の先生方から御意見をいただいたわけですが、今回、事務局からも説明がありましたし、先生方からも説明があったわけですが、JECFAのデータが、1つは扱っているデータが古いということ。それから、原著論文をなかなか見ることが実際には難しいという2点の問題があります。

幾つかのデータについては整理をいただきまして、英語以外のものについては削除する、確認ができないものについては削除するということをしていただきました。

ある程度耐え得ると考えられる、ただし原著論文はわからないけれども、JECFAが採用しているデータについて、ここで示していただいたということになります。

これ以外のデータを探すということは、現実にはちょっと難しいという中で、このJECFAのADIの設定根拠としているデータについては、ある意味ではこれまで我々が食経験の中で、実際にはかなり使ってきているわけでありまして。

そういうことで、この値の安全性は、ある意味では、これまで担保されてきていると考

えて追認せざるを得ないのかということもあるのですけれども、それが1つのポイント。

もう一つは、体重の増加、体重と体重比の問題なのですが、ステアリン酸のような脂肪酸のものを摂取したときに、これは一種の適用かもしれないし、そのものを毒性としてとらえるのかどうかということも、もう一つの問題としてあるのではないかと思います、この点について、先生方、いかがでしょうか。

まず、この点を議論してから、先ほど三森先生からお話がありました、どのデータを採用するかということに行きたいのですが、いかがでしょうか、この JECFA のデータを採用するという点について、今井田先生、何か御意見はありますか。

○今井田専門委員 確かにデータが古いということと、原著が見られないということに関しては、かなり問題あるのですけれども、現時点で、国際機関での評価が一応終了しているデータということと、信用できる評価ということで、ある程度 JECFA のデータも我々の委員会としても参考にせざるを得ないのではないかと思います。

○山添座長代理 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 食品安全委員会のほかの専門調査会、例えば動物薬や農薬の専門調査会の場合には、ポジティブリストを優先するものと、それ以外に既に国際機関で評価が終わったような評価書については、原典を見なくても評価書の科学的な正当性が証明されれば、その内容を承諾するという形で評価が進んでいます。したがって、本添加物専門調査会についても同じ考え方を採用してよろしいかと思います。11 ページの 28 行目のステアロイル乳酸カルシウムのところの評価については、1969 年とその後の 71 年では、考え方が変わってきておりまして、最終的に肝比重量の増加毒性と見なしていないわけです。

それと、問題なのは、用量設定の用量比に一貫性がなく、0.5%の上が2%で公比4倍、その上が2と12.5ですので、6倍強という形になっておりまして、公比が非常にばらついているということです。

このような形での毒性試験ですので、現時点の科学的な評価から考えますと、非常に難しいというところがありますので、これをそのまま ADI にもっていくという方法があります。もう一つの考え方として、12 ページの 4 行目のところからのステアロイル乳酸カルシウムについては、1ヶ月のデータですけれども、かなり用量が細かく振ってあり、匹数も 25 匹使っておりますので、この辺のデータを使うという方法もあると思います。どちらも JECFA で評価したものですので原典は見ることはできませんが、このどちらかを使って ADI 設定にもっていくという方法が適切と私はと思いますが、この調査会で御議論いただけたらと思います。

○山添座長代理 今の三森先生の御意見は、いわゆる JECFA が採用しているデータをそのまま受け継いで、その値を使うか、それとも同じ JECFA のデータなのですけれども、根拠を別の 25 匹を使ったデータで、公比がもう少し細かく取ってあるデータの方から取ってくるのかということになるかと思いますが、一応、先ほど先生方からの御意見をいただきますと、この JECFA のデータを使って評価をしようということで、まず、最初のポイントとしてはよろしいということで、御了承いただいたものというふうにさせていただきたいと思います。

そうしますと、今、三森先生の議論をいただいたどのデータを採用するかということになっていくかと思いますが、11 ページ～12 ページにかけてのステアロイル乳酸カルシウム、これはナトリウムではないのですけれども、基本的にこのものはステアリン酸と乳酸に分かれて実際は吸収されるということで、このステアロイル乳酸カルシウムのデータも信頼に耐え得るということで使うわけですけれども、このデータで最初の 43 日間投与の 11 ページのデータの場合には、2%のところで、肝比重量の増加で最初は取っているのですけれども、そのデータが 1,000 mg で実際には安全係数を 50 倍に取っているという形になります。

2 つ目のデータで、NOAEL のところは、12 ページの 1 行目のデータでは 2,500、98 日間の投与のデータ。

3 つ目、4 行目のデータに関しては、2,000 mg の 1 ヶ月間投与のデータについては 2,000 mg を採用しているということになります。

大体データとしては、2,000～2,500、先ほど三森先生が御指摘になった、14 ページの 2 1 行目のデータについても 2,500 ということで、大体この辺の値が NOAEL のラインになるらしいということで、データそのものとしては、ある程度そろっているかなという気もするのですが、それから、12 ページの 13 行目のところにビーグル犬のデータがありますが、このデータの 7.5%というのが、1,875 mg/kg で、このデータもほぼ 2,000 に近い値ということになっています。この場合は、2 年間の投与ということになっています。ただ、匹数が少ないという問題点がありますけれども、そういうデータかなと思います。

この辺について、いかがでしょうかということなのですが、中江先生は、どのように感じていますか。

○中江専門委員 ここについては、事務局も含め、あるいは座長代理の山添先生も含めて、いろいろディスカッションがあったわけですけれども、結局、11 ページのフットノートに書いてありますけれども、先ほど三森先生がおっしゃった JECFA が途中で評価の方法を変

えたという根拠の1つが、ラットの反復投与試験の結果に一貫性がないというところがあります。これをどうするかという話になりまして、一貫性がないのだと言ってしまうと、どのデータも取りようがなくなってしまうわけですね。

ですので、今、山添先生がおっしゃったように、大体2,000前後というのを採用するのは、全く異論のないところでありますけれども、具体的にどの実験を基準に取るかということが問題になると思います。例えばステアロイル乳酸カルシウムの雄のラットの1ヶ月試験は確かに用量の範囲は狭いし、匹数も多いけれども、期間が1ヶ月であると問題があるということでございます。一方、5%以上の用量があるというところに問題があるわけですが、JECFAが、今、取っている実験は、確かに用量がばらついていて、匹数も1群5匹だが、43日間という期間で実験している長所があります。その辺は、御議論いただくべきところだと思います。

公比云々はまた別の話として、まず、どのNOAELを根拠にするかということになると、多分その2つのどちらを取るかになるかと議論になると思います。個人的には1ヶ月試験の方がいいと思うのですが、それは皆さんで御議論いただいた方がよろしいかと思ひます。

○山添座長代理 林先生、どうぞ。

○林専門委員 ちょっと一般毒性のところは専門ではないのですが、先ほどの三森先生の発言とも少し絡むのですが、現行のOECD等のガイドラインでは、14日間以上の反復投与試験の最高用量は1,000ですね。ですから、その辺のところも視野に入れてしまえば、今、議論しているような2,000とか2,500というのは、かなり高いところなので、これも皆さんのコンセンサスなのでしょうけれども、書き方とすれば、1,000以上という書き方もあるのかなと思ひます。

もう一つ、内容とは直接関係ないのですが、10ページの18行目～28行目まで新しい文章が入っておりますけれども、内容的には、それでいいと思ひますが、19行目のところに「その原著は古く、かつ、非公表とされており、現時点では入手は困難」というふうに書いてあるのですが、24行目のところに「JECFAの同添加物に対する評価を十分に考慮した」というふうに書いてあって、ちょっと流れとして矛盾を感じるころがあるので、24行目のところは、可能な範囲で考慮したとか、参照したというような、何かそういう言い方の方が流れはよくなるのではないかと思ひます。

○山添座長代理 おっしゃるとおりかもしれません。確かに十分というのは、原典に当たっていませんので、それを指摘されるのはおっしゃるとおりだと思いますので、ここは、今、林先生が御指摘くださったように、可能な限りというのがよろしいかと思ひますが、

よろしいでしょうかね。

それで、林先生の御意見は、いわゆる 1,000 mg/kg 以上という形でくくって評価をするというやり方があるという御意見ではあります。

ほかに、毒性の関係の先生で、石塚先生、いかがですか。

○石塚専門委員 林先生のおっしゃることは、それはそうだなと思ったのですが、その上の試験のデータが出てはいるので、一応、できる限りのデータを提示するのは、いいのかなと。

○山添座長代理 その場合、石塚先生としては、どのデータが、もし、採用するとすれば、根拠として、一番ふさわしいかという点では、いかがですか。

○石塚専門委員 それは、やはり 12 ページの細かく用量を振っている方だと思います。

○山添座長代理 ありがとうございます。そうしますと、多くの先生の御意見では、12 ページの 4 行目のデータ、もしくは 14 ページの Wistar ラットを使った、ステアリン酸マグネシウムのデータのいずれかを使うということがふさわしいのではないかという御意見をいただいているかと思います。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 先ほど、一貫性がないという JECFA の見解について申し上げましたが、12 ページの 1 か月試験のデータを取るのであれば、同じ文献に載っている 11 ページの 43 日間試験のデータとの整合性を考えねばならないと思います。用量の取り方がどうだとか、匹数がどうだとかはともかくとして、11 ページの実験では 2 % で陽性所見が出ていると記載されていて、12 ページの実験の方では 2 % で何の変化もないと記載されていますから、同じ文献に載っているふたつの実験の、こっちを取って、こっちを取らないという決断をする場合は、何らかの理由づけが必要だと思います。

○山添座長代理 おっしゃるとおりだと思います。それで、今、中江先生から御意見をいただいたように、2 % のところで、何らかの毒性のサインとしているところの肝比重量の問題です。この肝比重量の問題をもう一つの問題としては、毒性の指標とするかどうかというところ、そのことによって、実際には変わってくるということになります。

肝比重量というものにつきましても、12 ページのところの 9 行目のところにもありますように、これら高用量投与群に観察された肝比重量の増加と、脂肪肉芽腫は同時にコーンオイルを混餌投与すると発生せず、通常の飼料に戻すと正常に戻ることから、飼料中の長鎖脂肪酸大量摂取に関連していると考えられたところでは記載になっています。

この点については、いかがでしょうか。このことによって、肝比重量の増加というサイ

ンを見るか見ないかで変わってくるのではないかと思います。

○中江専門委員 実には体重増加抑制もそうです。むしろ体重増加抑制の方が、43日間試験では2%で出てしまっているの、それを取らないで、1ヶ月試験の4%を取るということの根拠が必要ということです。根拠というか、本調査会でのコンセンサスが必要だということです。

○山添座長代理 三森先生、お願いします。

○三森専門委員 11ページの28行目からの毒性試験ですが、肝比重量の増加というだけでは、現時点での毒性評価から行けば、実重量の増加がなく、比重量の増加だけというのは毒性の指標にはならないですね。この当時の1960年代ではそういう形で評価しているのですが、一番問題なのは、2%の比重量の増加がないとなった場合、無毒性量は、2%~12.5%のどこかだと思います。この毒性試験からは、それがどこなのかがわからないということです。

このようなことから、幾ら議論しても先には進めないと思います。JECFAがこう評価したと明記した上で、当調査会としては、こう考えると記載すればよろしいのではないですか。12.5%と2%の間のどこかにNOAELはあるのですが、わからないということです。12.5%は、現毒性試験ガイドラインでは、投与してはいけない用量ですので、そういう毒性試験のデータから評価すること自身が不適切ですね。ですから、そういうところの理由を挙げるしかないということです。

ということは、12ページの4行目の用量を振った方のデータで評価せざるを得ないということになるのではないかと思うのですが、とにかくデータが古過ぎます。

そういうことで、私としては、12ページの4行目からの25匹を用いた試験からNOAELを出してADI設定にもっていくのが適切と考えます。

以上です。

○山添座長代理 今、三森先生から、やはりJECFAのデータそのものは、現在の基準に照らしてみると、それを毒性の評価の根拠とするには少し問題があるということでもあります。そういうことで、12ページの1ヶ月投与のデータの方がやはりいいのではないかということですが、中江先生、それでいいですか。

○中江専門委員 個人的には、私も1ヶ月試験の方を取りたいので、先ほど申し上げた点について、皆さんのコンセンサスが取れるのなら、それで結構です。

○山添座長代理 ということ、書きぶりにも問題があるわけですがけれども、そのところでJECFAが評価したものについて、現在の評価に照らして、その根拠とするには、ちょ

つと問題があるということで、12 ページのデータを中心に、これも古いデータであるということから、ほかのデータとも合わせて評価をすると、この 2,000 mg/kg 相当にあるというのが妥当と判断できるという形で評価をせざるを得ないのではないかと思います、いかがでしょうか。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 最初の三森先生からの質問で、14 ページのステアリン酸マグネシウムのドーズ設定がガイドラインを大きく超えている部分があるけれども、その中に入っている、例えば 5 %のデータは使えるのではないかという意見、私はそういうデータは使えると思います。

そういう立場に立てば、11 ページの 2 %と 12.5%の投与群においても、12.5%は使えないけれども、2 %のデータについては考察する価値があると思います。

そういう意味で見ると、これが体重減少に伴う比重量の増加であると、2 %を考えれば、この実験に関しては、2 %が NOAEL になると思います。

それで、12 ページの 4 行目からの実験を見ると、やはりこれもオーバードーズの部分を除いた部分で見ると、5 %で肝比重量の増加を伴う体重増加の抑制があるのですけれども、これも同様な考え方でいけば、ここが NOAEL であると考えると、また、14 ページの方に戻ると、これも 5 %が NOAEL でいいのではないかということになって、いずれも 2,500 mg/kg で落ち着くのではないかと思います。

○山添座長代理 今、おっしゃったのは、12 ページの 4 行目のデータでは、2,500 のところでは抑制が認められているわけですね。

○江馬専門委員 NOEL は 5 %です。

○山添座長代理 わかりました。梅村先生の今の御意見では、一応、2,500 のところのラインが複数のデータで NOAEL として評価できるのではないかという御意見だと思います。

そうして、そのデータに関して、ここで評価をするのに異論があるかどうかということになってきましたが、井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 1 点教えてください。今のほとんど使いものにならないデータで、何とか結論を出そうという立場に立てば、皆さんのお考えにすごく賛同いたします。

それで、今の話は、12 ページの 4 行目～7 行目のデータを取る場合に、肝比重量の増加と体重増加の抑制というのは、一応、データとして認めましょうということですね。ところが、その後の、先ほど 9 行目～11 行目にかけて、肝比重量の増加等は、何か問題にならないのではないかという文章もあって、そこについてちょっと教えていただきたいんです。

ここのコーン油を同時に投与すると発生しないことが、どういう理由でこういう結論になるのか、どなたかもう少し教えてもらえませんか。

○山添座長代理 今の井上先生の御質問について、どなたかお答えいただけますでしょうかということなのですが、要するにステアリン酸のみとは言いませんが、非常に立地の混餌投与したときに、どうしてこういう変化が起きて、どうしてコーンオイルのような複数の脂肪酸のソースのものにすると正常に戻るのか、そのところになるかと思えます。

○井上専門委員 しきりに感じていたのですが、もし、そこに対して積極的なリーズナブルな説明がないとすると、これは恐らく参考文献の中での考察にしかすぎないと思うんです。ですから、もし、そうであれば、この3行は特に必要はないのではないかという気がします。

○中江専門委員 先ほどからちょっと混乱があるのですけれども、実は、このような混乱が起きる恐れがあるから、この文章をどうかと思っていたのですが。ちょっと変な言い方になって申し訳ないのですけれども、11ページの109行目からの話で、肝比重量と体重増加抑制は、別個にお考えいただきたいのです。

というのは、先ほどちょっと御説明いたしましたけれども、32行、33行に書いてあります実験に関しては文献番号2番、3番、49番で出ているわけですけれども、文献2では2%と12.5%の投与群の異常について肝比重量の増加のみ記しております。3番と49番では同じ用量で体重増加抑制の記載があります。これが今までのここの議論で混乱を呼んでいる原因でございまして、体重増加の抑制と肝比重量に関して、このステアリン酸類縁化合物のものについては、別のものとお考えいただきたいのです。

そこで、先ほどのお話に戻って、12ページの9行目～11行目がそこで効いてくるのでございまして、体重増加抑制云々は全く無視していただいて、あくまでも肝比重量の増加と脂肪肉芽腫については餌の脂肪酸組成を変えることによって動くのですから、これらに関してはあくまでも餌の脂肪酸組成の問題であって、ステアリン酸類縁物質そのものの影響ではないという評価がされているということでございます。

ですから、今、大勢がNOELの根拠にしていいのでないかという議論になりつつある、12ページの4行目～7行目の記載内容に関しては、5%以上で肝比重量と書いてあるのが話をややこしくさせているのですけれども、むしろ体重増加抑制を指標として取っていただきたいのです。資料2-1、食品化学研究振興財団からの資料、ピンク色の資料2-1の21ページの8番に、検討委員会による安全性評価とADIの試算というものがあると思いますが、その最終段落において、同検討委員会は、4%、2,000 mg/kgを無毒性量と評

価をしています。そこで、先ほどの話に戻っていただくと、12 ページの 4 行～7 行目の記載内容に関しては、あくまでも 5 %以上群の体重増加抑制を毒性であると取っているわけです。肝比重量に関しては、先ほど申し上げたように、別のものとしてお考えいただかないと議論が多分混乱してしまいますので、そういうふうにお考えていただきたいですが、よろしいでしょうか。

○井上専門委員 では、コーン油を入れたということは、その組成比を変えようという理由から入れたということですね。

○中江専門委員 そうです。

○井上専門委員 わかりました。

○中江専門委員 ここで述べている肝比重量の増加というのは、ステアリン酸関連物質である被験物質自体の影響でないというふうに判断するのですから、比重量が上がっていきようが、いまいが、この被験物質の毒性所見とはみなさないということです。

○井上専門委員 ということを書き込むことは無理ですか。

○中江専門委員 恐らく、この文章は、そういうことを示す意図で書いたものなので、わかりにくいということでしたら、事務局の方で、今の御意見を踏まえて書き換えていただくか、削除していただければ、それでよろしいかと思います。

○山添座長代理 では梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 その体重増加抑制が問題になると、11 ページの方の実験だと、2 %投与群でも体重増加が抑制されているのですね。

○山添座長代理 そういうことですね。

○中江専門委員 先ほど申し上げたように、文献 2 番と 3 番と 49 番の中で、そのことに関する記載が不一致であるので、本当にこの実験の 2 %で見られた変化というのが体重増加抑制なのか、肝比重量の増加なのか、あるいはその両者なのか、その点がわからないのです。

○山添座長代理 つまり、その引用されているときによって記載が違うので、このものをどうとらえるかというのを少なくとも 11 ページのデータについては不明確なので、なかなか採用しにくいというのが本当のところ、引用されている原文がないわけですね。そのところで、後のときに記載がその都度違っている。ですから、このデータを根拠にするのは、今、言ったように変わっているので根拠にはできないとせざるを得ないのかなと思います。

林先生、どうぞ。

○林専門委員 今、ここで我々が使えるデータというのは、ここに書いてあるデータぐらいしかないわけですね。これは幾ら議論しても、これ以上どうしようもないと思うのです。実際のデータをながめてこれは毒性だとか、毒性ではないという評価ができないわけです。

ですから、今、ここで我々がしないといけないのは、JECFA がこういうデータを基にして JECFA として評価した。ですから、その JECFA の評価を我々は受け入れることができるかどうか。受け入れることができると判断するならば、それをそのまま受け入れるより仕方ないと思います。ここで、新しいデータが出てきて、そのデータに基づいた評価ができるのであれば別ですけれども、そのデータの入手が困難ということであれば、この記述にある程度の情報からは、プラス α の情報というのは出てこないと思うのです。そういう意味では、JECFA の評価を受け入れるのであれば、それを受け入れて尊重するということが仕方がないのではないかと思います。

○山添座長代理 今、林先生がおっしゃる JECFA のデータを受け入れるというのは、ADI の設定の根拠を含めて受け入れるのか、それとも記載されている個々のデータの中身を判定した結果を認めると、どちらの意味ですか。

○林専門委員 前者です。

○山添座長代理 わかりました。林先生は、JECFA のデータをそのまま引用しましょうということになる。そうなると、JECFA の場合は、特に 11 ページのデータについては評価を後で変えているわけです。その点も含めて認めるということになるわけですね。

○林専門委員 ですから、JECFA の一番新しい評価で。

○山添座長代理 それも一つの考えです。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 文献の 2 番と 3 番と 49 番で違っていることについては、私たちはわからないのです。初めに引用した 2 番のときの文献引用をして記載された文章の内容と、中江先生がおっしゃったように、その後で記載が違ってしまったということだと推測されます。しかし、どちらが正しいということは、私たちにはわかりませんので、11 ページの 28 行目から 33 行目については、その理由を書いて評価から外すということです。

○山添座長代理 三森先生と林先生で、そこでは意見が分かれていますので、その点について、今井田先生、石塚先生辺りはいかがですか。

結果的に言いますと、幸いにして、JECFA の評価と、例えば 12 ページの 4 行目の評価とでもっていても、実際に値としては、結果的に ADI は変わらないのです。

○井上専門委員 お二人は矛盾していないと私は聞こえたのです。つまり、林先生は、JE

CFA の後年の結果を尊重する。そして、三森先生は、最初からそうおっしゃっている。ですから、お二人は同じことをおっしゃっているわけですね。

○三森専門委員 でも、記載に矛盾があるので、そのところだけです。

○井上専門委員 お二人が問題としているのは、JECFA の当初の判断であるところの、ここでいう 11 ページの 29 行目～33 行目のところのデータの取扱いですね。これは、調査会として、これまでもいろいろデータは、明確な根拠があったときに削除していましたので、これはもう先生の采配で、これは削除してよろしいのではないのでしょうか。

○山添座長代理 それを一任されてもということもあるのですけれども。

○井上専門委員 皆さんのコンセンサスは、もうそこに行っているなので、早く結論を出してしまってくださいというお願いです。

○山添座長代理 私としても、11 ページのデータそのものは、削除する方が実際にははつきりして明解ではないかと思いますが、そういう点では、いかがですか、よろしいですか。それで後のデータを採用するというのでいきたいと思いますが、いかがでしょうか。

ここの項目のステアロイル乳酸のカルシウムについては、そうしますと、11 ページの 29 行目から 33 行目のデータを除くということで、いかがでしょうか。

○蛭田課長補佐 確認でございますが、これを全面的に削除してしまうのか、今、いろいろな御意見をいただきましたので、そういった理由を並べさせていただいて、NOAEL の設定根拠にはしなかったという記載をするということですか。

○山添座長代理 基本的には、記載は残して、根拠とはしないという理由を書いた方がいいと思います。というのは、海外とのいろいろな意味での整合性もあると思いますので、混乱を招かないためには、そうした方がいいと思います。

では、今、申し上げたようなことで、理由を述べて根拠とはしないということにして、後半のものについて定めるということにさせていただきたいと思います。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 そうしますと、12 ページの 4 行目～7 行目ですが、ADI 設定の根拠となってくるので、この後に以上の結果から NOAEL は幾つと判定されたという文章を入れるべきではないでしょうか。

○山添座長代理 そうですね。よろしいですか。

○三森専門委員 これは、どうなるのですか、4 %ですか。

○山添座長代理 4 %になりますね。

○三森専門委員 2,000 mg/kg が NOAEL だということですね。

○山添座長代理 はい。梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 JECFA は、今、削除された 12 ページの 28 行目～33 行目までの実験を基に 2% というふうにしているのですね。これを削除して、4% にするということは、JECFA に準じていることにはならない。数値を準拠するのではなくて、何を JECFA に従うということなのでしょうか。

○三森専門委員 ADI の設定にもっていく考え方と、そこに記載されている内容について、原典が見られないわけですので、読んでいて科学的にも内容が理解できて、納得ができれば、それは採用してもよいかと思いますが、そこに到達しないものについて目をつぶって同意するということは、それはやめた方がよいかと思います。

○梅村専門委員 JECFA の考え方を尊重するということですね。

○山添座長代理 そういことです。それから、今のところで出てきました、12 ページの 9 行目～11 行目の文章については、いかがでしょうか、残すか、先ほど井上先生は取ってしまった方がいいという御意見もあったのですが。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今の一連の議論で NOAEL とは関係なくなりましたがけれども、ここの前までに脂肪肉芽腫あるいは肝比重量増加という記述がたくさん出てきますので、これらが被検物質と関係ない変化であるのだということ、何らかの形で残しておいた方がいいと思うのです。

ただ、先ほど井上先生がおっしゃったように、よくわからないということがありましたので、それについては、もう少しわかりやすく意味のあるように事務局の方で修文していただければありがたい。削除してしまうと、後で見た人が、この脂肪肉芽腫が何なのかとか、肝比重量の増加というのがたくさん出てくるけれどもどうしたのかという疑問が出るかもしれないので、そこは担保しておいた方がいいと思います。

もちろん、この文書があることで、よりわかりにくくなるのであれば、削除するという選択肢もありますが。

○山添座長代理 この点につきましては、一応、それでは残すということにして、どうしてこういうことが起きるのかという生化学的な根拠について、ちょっと文献的に調べて記載をしていただければと思います。

多分、入っている位置によって、そのことで、実際には脂肪肝に行く傾向と代謝が促進する、そういう脂肪酸のデータについてはあると思いますので、ステアリン酸について、どちらがどうなっているかというのは調べられると思いますので、それを事務局の方で検

討していただくと、お願いしたいと思います。

○蛭田課長補佐 御相談をさせていただきながら、修正させていただきたいと思います。

○山添座長代理 よろしく申し上げます。

○梅村専門委員 わからないと言っているのに聞くのも何なのですけども、この高用量の投与群に観察されたのは、肝比重量の増加と脂肪肉芽ですけども、同時に体重増加の抑制も起きているわけですね。これにコーン油を混餌投与すると、発生せずというのは、この比重量の増加と肉芽だけが発生しないで、体重増加抑制は抑制されたままということですか。

○中江専門委員 そうです。体重増加の抑制と肝比重量の増加を別のものとお考えいただきたいというのは、そういう意味です。

○井上専門委員 書いてもらいたいですね。ここで議論して、こういう結論になったということを、先ほどの4行目～7行目までの文章とともにきちんと書いていただけますか。我々は議論したから肝比重量と体重増加抑制というのは全く別のものですよということが、今、このときには理解できていても、議事録というか、ここに残さない限り、この調査会がどういう判断をしたのかというのが後でうやむやになってしまう。そこに何か明確な、きちんとした議論がありましたということをお願いしたいので、今、先生がおっしゃった文章を入れ込んでいただければありがたいです。

○山添座長代理 そうしましたら、中江先生、申し訳ありませんけれども、事務局と相談して、そこについての区別、片一方は毒性の評価に使っているということを含めてお願いしたいと思います。

そうしますと、今のところで、毒性の件については、ほかに先生方、御意見はございませんでしょうか。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 先ほどの14ページの10行目～25行目の、特に22行目から「しかしながら」の文章をそのまま残すのか、削除するのか、どちらなのでしょう。

○山添座長代理 この点については、実際には切っても全体の文章としては、あまりスタイルが変わらないのですね。今回の評価の中身についてはね。いかがですか。

○三森専門委員 NOAELが2,500ですので、先ほどの2,000の方が下ですから、これはあくまでも準拠するデータ。でも、その下は適切とは考えられないということは、本調査会の決定事項になりますのでね。

○山添座長代理 いかがですか、「しかしながら」以下を削除するか、このまま残すか。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 先ほども言いましたように、削除した方がいいと思います。つまり、この試験の中の5%は有効だということです。

○山添座長代理 では、一応「しかしながら」から「考えられない」までを削除するというのでいかがでしょうか。よろしいですか。

では、削除させていただきます。

ほかに、毒性に関してコメントはございますでしょうか。

それでは、なければ生殖発生毒性の方に進みたいと思いますが、いかがでしょうか。

江馬先生、どうぞ。

○江馬専門委員 生殖発生毒性の記載は、このとおりで結構だと思います。ただ、乳酸のところの参照18の記載が間違っています。オリジナルの論文は、38gで、の記載はこのとおりですので、参照18という記載が間違っているということになります。ポリ乳酸の文章です。

○山添座長代理 そうしましたら、江馬先生、事務局と文章の整合性の方をお願いいたします。

そのほか、江馬先生以外の先生方から、生殖発生毒性の方について、何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、次に遺伝毒性の項についてですが、林先生、どうぞ。

○林専門委員 これは、発言してよろしいのですか。

○山添座長代理 先生以外にはコメントができませんので、こちらからお願いしたいと思います。

○林専門委員 了解しました。このもの自身についての遺伝毒性試験というのは見つかっておりません。それで、カルシウム塩、その他乳酸の塩類というようなものからのカテゴリーとして類推するというような手法が取られております。

それで、サルモネラ菌を用いる復帰突然変異試験を中心に、染色体異常試験、in vivoの小核試験等がいろいろ行われておりまして、結果は、すべて陰性ということであります。

それで、本体はないのですけれども、17ページの20行目にまとめがありますように、25行目です。「以上より、ステアロイル乳酸ナトリウムには生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた」という結論でございます。

それで、この表現というのは、普通データがある場合には、in vitroで陽性で、in vivoでは、それが全く発現しなかった場合に使っている表現なのですけれども、今回の場合

は、このもの自身についてのデータが全くないということから、少し慎重な表現として、こういうふうな書き方がいいのではないかと考えます。

以上です。

○山添座長代理 どうもありがとうございました。今、林先生の方から、当該物質そのものについてのデータは欠けているけれども、類縁物質からのデータでこのナトリウムについても評価ができるということで生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと判断されるという御意見でした。いかがでしょうか。

○林専門委員 あと、もう一点書き方の問題なのですけれども、ここの評価書案の中で用量の書き方が、遺伝毒性のところに関してなんですけれども、最高用量何々%とか、～で零コンマ何%とか、あとは5、15、50、150と全用量を書いたもの等がありますので、これはどれかに統一していただければと思います。

○山添座長代理 表記の仕方は、どちらがよろしいでしょうか。

○林専門委員 一番簡単なのは、最高用量、最高濃度がわかればいいので、最高用量は幾らという表現でいいかと思います。

○山添座長代理 では、後で修正の方をよろしくお願いします。

ほかに御意見がなければ「(5) 抗原性・局所刺激性」のところに入りたいのですが、これにつきましては、中江先生、お願いします。

○中江専門委員 これは、実に簡単でございまして、17ページの30行目にございますように、要するにないということでございます。33行目以下、環状ラクチドに関しては3つほどデータがございましてけれども、これはあくまでも参考ということで、それ以外の類縁化合物も含めて報告はないということでございます。

○山添座長代理 どうもありがとうございました。ほかの先生から、ここの点につきまして、御意見がございましてでしょうか。

そうしましたら、次のところの人における知見なのですが、本日は、吉池先生が御欠席なのですが、コメントはありましたでしょうか。

○蛭田課長補佐 ヒトにおける知見と一日摂取量の推定という部分についてコメントをいただいております。

今回、検討の対象となっているステアロイル由来の乳酸の推定摂取量は、加工食品及び未加工食品全体からの乳酸摂取量並びに乳児に対して影響が認められた乳酸の投与量を比較して極めて少ないと考えられる。

したがって、本調査会でのステアロイル乳酸ナトリウムのリスク評価において、乳幼児

に対する特段の基準の設定等は必要ないと思われる。

ただし、容器・包装に関して、乳幼児用の食品への D-乳酸、DL-乳酸の使用について考慮が必要であるとされたことと同様に、リスク管理側において、必要があれば、今後、乳幼児用食品への D-乳酸、DL-乳酸の使用に関して検討を行う必要があると思われるということで、ステアロイル乳酸ナトリウムのリスク評価においては、乳幼児に対する特段の基準の設定は必要ないだろうという御意見でございます。

○山添座長代理 どうもありがとうございます。吉池先生からのこのようなヒトにおける知見、特に乳酸の DL-体に関してのことについてのコメントがございましたら、どうぞ。いかがでしょうか。

実際には、使用量から考えると、安全のマージンはという部分があるということで、この点については、問題ないという御意見です。

今のコメントでよろしいでしょうか。

それから、実際の評価書の記載について、ここのところまできちんと書いておく必要があるかどうかも含めてコメントをいただければと思います。

ここところで、乳酸について大半のところを書いてありまして、今回のものについてのステアロイル乳酸ナトリウムについて、一応、何か文章をきちんと 1 行書いておいた方がいいかなという気がします、いかがでしょうか。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 やはり、吉池先生が書かれてきた文章、とても大事なことだと思いますので、本調査会としては、こういう議論もした上で評価したということですので、DL-乳酸のことについての安全性についてはやはり明記しておいた方がよろしいかと思います。

○山添座長代理 ということで、やはり最後のところにきちんとした評価をして、問題ないという記載をした方がいいのではないかと思いますので、吉池先生と相談して、文章をそこに入れるということでいかがでしょうか。そういうことでお願いします。

○蛭田課長補佐 はい、対応させていただきます。

○山添座長代理 そうしますと、ここまで来ましたので、一日摂取量のところになります、それについてもコメントは来ていますでしょうか。

○蛭田課長補佐 いわゆる文章でのコメントはございません。記載内容の修正等について、事前に御意見をいただき、反映をさせていただいているところでございます。

その点が下線部ということですね。

○蛭田課長補佐 はい、おっしゃるとおりでございます。

○山添座長代理 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 ミスタイプだけ申し上げます。20 ページの 4 行目 1,070,000 ポンドですね。それから、同じく 12 行目、これも 287,000 ポンドですね。

○山添座長代理 年というところがポンドですね。御指摘どうもありがとうございます。修正をお願いいたします。

そのほか、修正を含めてございますでしょうか。

もし、後で見つかりましたら、事務局の方に御連絡をいただきたいと思います。

あとは、国際機関の評価のⅢになります。ここについてはいかがでしょうか。これは事前に一部のところが削除されておりますが、いかがでしょうか。

それから「4. わが国における評価」というところで、ステアリン酸マグネシウム、ポリ乳酸の記載がここに入っております。

ということで、一応、全体のところの評価書を見ていただいたわけですが、そうしますと、全体を見て評価の内容はということになるかと思いますが、1つは、今回は原著になかなか当たれないということがありますが、これまでの使用経験からして、かなり使用されている物質です。

ということで、今回の物質について、ADIを設定できるか否かということ、まず最初に決めなければいけないのですけれども、いかがでしょうか。今、実際には、こうすることでADIを設定できるということで、まず、基本的にはよろしいかと思いますが、いかがでしょうか。

それでは、ADIを設定できるということにさせていただきたいと思いますが、1つの考え方としては、実際に添加物として使用する際に、適切に使用されれば、安全性に懸念がないとして、ADIを特段設定する必要はないという考え方と、もう一つは、実際に論文内容等が完全に確定できないということもあって、ADIを幾らに定めるという書き方にするか、設定するという形にするかの2つの考え方があると思いますが、その点については、いかがでしょうか。

私の考えを述べますと、極端なことを言うと、実際に原著論文に今回は当たっていないわけですね。そうしますと、ADIを特定する必要はないということができるのかどうかということ、やはり幾らと定めていくのがいいのかなと思います。と言いますのは、国際的にもそういう形で評価をされていることもあって、そういうふうにした方がいいのではないかと思います。逆に設定する必要はないという意見の先生はいらっしゃいますでしょうか。

林先生、どうぞ。

○林専門委員 私は、先ほども言いましたように、現行のガイドラインに照らし合わせると、要するに上限以上で見られている影響ばかりなので、それも考慮する。あと、JECFA が実際に結論を下した量等も考慮しても ADI を特定する必要はないとしても問題ないのではないかと思います。逆に数値をきちんと出してしまうということは、それは特に今回の場合、JECFA が言っている 1,000 mg/kg という値を 2,500 に変えるわけですから、このデータから 2,500 に変えたという根拠をきちんと示さないといけない。その辺がかなり難しいのかなという気はいたします。その辺は、毒性の方の専門の先生方の御意見に従いたいと思います。

○三森専門委員 2,500 ではなくて 2,000 ですか。

○林専門委員 2,000 です。

○三森専門委員 私は、やはり DL-乳酸のこともありますし、暴露量からいけば問題はないのですが、これで ADI の設定が必要ないと考えた場合には、乳酸の問題が出てきますね。適切に使われる限りには問題ないけれども、そこで規制を外してしまった場合に、その辺のことも引っかかってくるわけです。やはり ADI を設定せざるを得ないと思います。JECFA も FDA も EU もみんな ADI を設定しておりますので、我が国だけがそれを外すという理由はないと思います。やはり、NOAEL 掛ける 100 分の 1 という形で ADI を設定していくべきだと思います。

○山添座長代理 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 私は、三森先生の意見に基本的に賛成で、先ほど来から議論していた 12 ページのどの実験を採用するかというところで、実際に 5% では肝比重量の増加が認められて、これを毒性であると認識した以上は、その下の 4% を基に 2,000 というのが妥当だと思います。

○今井田専門委員 賛成です。

○山添座長代理 今井田先生も賛成ということですが、そうしましたら、林先生、定めるということよろしいでしょうか。

○林専門委員 はい、全く問題ありません。

○蛭田課長補佐 定めるということでしたので、そういう方向の御議論になると思うのですが、1つ御議論いただきたいことがございます。安全係数でございますけれども、今、三森先生の方から 100 ということで御提案があったかと思いますが、実は JECFA の方で、理屈がよくわからないのですが、50 ということで設定しておりますし、今

回、JECFA の評価の中で、このステアロイル乳酸ナトリウムに由来するステアリン酸であるとか乳酸が既存の体内に吸収されて代謝プールに入って分解されるということで、長期のデータは要らないということを言っておりますが、一応、今回、1ヶ月の試験でございますので、追加の安全係数を加える必要があるのか、ないのか、そういったことも御議論いただいで確定いただければと思います。

○山添座長代理 安全係数の問題ですが、いかがでしょうか。今、三森先生がおっしゃったのは、2,000 に対して安全係数を 100 で、スタンダードで掛けるということです。これは、ある意味では動物実験が複数の、データとしては、原典はわからないけれどもある。それからビーグル犬の長期のものをどう考えるか。それから、ヒトでの使用経験の問題と色々なことがあると思いますが、いかがでしょうかということで、三森先生、100 というのは、どういう考え方ですか。

○三森専門委員 今までの過去の長い使用経験で問題は出てきていないというのが1つあると思いますけれども、それとイヌのデータもあるわけですね。さらに、体内に摂取された場合に、乳酸とステアリン酸はどちらも TCA サイクルに入ってしまうということもあって、蓄積性という問題をほとんど考える必要性がないです。よって、そのようなことから、動物種差 10 分の 1、個体差 10 分の 1 という 100 分の 1 を掛ければ十分ではないかということです。JECFA の 50 分の 1 というのは理解できません。

○山添座長代理 私も JECFA の 50 分の 1 というのは、多分肝比重量とか、そういうところの問題、いろいろなところで経緯があって、多分そういうところが払拭し切れずに 50 という値になったのではないかと推察はいたしますが、私も中身についてはよくわかりません。

ほかの先生方、いかがでしょうか。井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 21 ページの 19、20 行目にかけて、JECFA の判断は種差に配慮したものと思われる。それで、ステアロイル乳酸塩に対する感受性がイヌでより低いというデータを基に、安全係数を 50 としてあるというのは、何かおかしいのではないかと思うのですが、彼らは、感受性がより低いイヌでのデータだから、本来ならば、安全係数はもっと取るべきではないじゃないですか。そこはよく理解できませんが、彼らはそういう判断で安全係数を 50 としていると言うのですね。それはどういうことなのか。

○山添座長代理 わからない。だから結果としてよけいにわからないのです。

○井上専門委員 ということは、三森先生が自信を持ってここの調査会の判断とされると、それでよろしいのではないですか。

○山添座長代理 そういうことだと思うのですが。

○三森専門委員 自信を持って言っているわけではないですよ。

○山添座長代理 ストレートに2,000 mgのデータを使って、それに対して10掛ける10の100ということで判断をしておかかと思いますが、いかがでしょうか。先生方に御異論がなければ、そのデータを使って、100倍の安全係数を使う。結果としては、20になりますので、これまでの値と変わらないのですが、一応、どういうふうに判断をしたかという根拠としては、そういう形として残したいと思います。

では、そういうことでよろしくをお願いします。

そうしましたら、一応、今日、ADIを設定できるということで、数値も20 mg/kgとさせていただきます。ありがとうございました。

そのほか、何かございませんでしょうか。

そうしましたら、ただいまの結果を添加物の専門調査会の審議結果として、食品安全委員会の方に報告してよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山添座長代理 では、異議がないと判断させていただきます。ありがとうございました。

そうしましたら、本件の評価書を修正等加えて作成して、委員会に報告することにいたします。

原案の作成は、一応、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て、報告書に盛り込む必要がある場合には、事務局の方に御連絡いただきたいと思います。よろしくお申し上げます。

そうしましたら、事務局の方から、今後の進め方についてお願いします。

○蛭田課長補佐 本日、幾つか宿題をいただいておりますので、そういった対応をさせていただくとともに、若干この評価書自体がステアロイル乳酸ナトリウムの評価書といいながら、いろいろなデータを使っている関係上、若干見づらくなっておりますので、そういった形式上の修正もさせていただきたいと思います。

その作業ができ次第、先生方には事前にお送りいたしまして、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案につきましては、食品安全委員会に報告した後、ホームページ等を通じまして、広く意見の募集等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、座長と相談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。

○山添座長代理 どうもありがとうございました。そういたしましたら、一段落をしたと

ころで、10分間休憩をして、3時50分から始めたいと思います。

(休 憩)

○山添座長代理 それでは、再開したいと思います、今日の議事の2つ目は2,3-ジメチルピラジンに関わる食品健康影響評価についてでございます。

それでは、この議事2につきまして、事務局の方から説明をお願いできますでしょうか。

○蛭田課長補佐 それでは、御説明をいたします。関連資料は資料2-1、資料2-2でございます。添加物評価書でございます資料2-2に基づきまして御説明いたします。

4ページ、まず「1. 用途」は香料でございます。

「5. 構造式」が16行目でございますけれども、ピラジン環を有するものでございまして、ピラジン環の2位と3位にメチル基が結合したものでございます。

20行目を御覧になっていただきますと、この物質は生の落花生でありますとか緑茶など、天然の食品に存在する成分でございます、これを加熱調理でありますとか、コーヒー、カカオなどを焙煎すると生成すると言われる成分でございます。国際的にさまざまな食品に使われておまして、香りを再現し、風味を向上させるという目的で使われているというものでございます。

25行目以下は、国際的に汎用をされている添加物ということで、厚生労働省が資料を収集して申請をしてきたというものでございます。

5ページを御覧になっていただきますと「II. 安全性に係る知見の概要」でございます。

まず、2行目から「1. 反復投与毒性」でございます。我が国で行われております90日の反復投与毒性試験のデータが提出されておまして、その結果でございます。最高用量群になりますけれども、32 mgの投与群で腺胃の暗赤色巣と大腸粘膜の過形成が認められたということでございます。この所見を基にNOAELは3.2 mgということで、この報告書では記載をされております。

なお、この報告書によりますと、先ほどの暗赤色巣と大腸粘膜の過形成でございますが、その性状及び出現状況から偶発的な変化であると考察がなされているところでございます。

10行目から「2. 発がん性」でございます。発がん性を示唆するような知見はないということと、国際的にも評価は行われていないということでございます。

「3. 遺伝毒性」でございます。これにつきましては *in vitro* のデータのみが提出されておまして、いずれも陰性ということでございます。以上の結果から、本物質には生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたというまとめを、現時点でおるところでございます。

26 行目から「4. その他」でございますが、皮下投与の試験が報告されております。経口投与の試験ではないということですので、あくまで参考ということで記載をしているところでございます。

31 行目から「5. 摂取量の推定」でございます。JECFA が行っております PCTT 法に従いまして、米国及び欧州の推定摂取量がそれぞれ 4 μg と 16 μg という推定をされているところでございまして、我が国においても同等レベルの摂取量が推定されているところでございます。

6 ページの 4 行目の中盤以降でございますけれども、米国においては食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量を、意図的に添加されたものの約 280 倍であるとの報告がなされております。

8 行目から「6. 安全マージンの算出」でございます。先ほどの 90 日の試験の NOAEL 3.2 mg が正しいということで行きますと、推定される摂取量が 4～16 μg /ヒト/日ということでございます。日本人の平均体重で割って推定摂取量が出ますので、先ほどの NOAEL と比較いたしますと、安全マージンが 10,000～40,000 ということでございます。

14 行目から「7. 構造クラスに基づく評価」ということでございます。7 ページを御覧になっていただきますと、香料の構造クラス分類ということで記載をしているところでございますが、最終的に構造クラスは II というところに分類されます。この代謝につきましては、ピラジン環自体が水酸化されるということと、ピラジン環についているメチル基の酸化というものが知られているようでございます。

「8. JECFA における評価」でございます。2001 年に評価されておりました、香料としての安全性の問題はないということでございます。

最後に、我が国の評価法について記載をしておりますけれども、クラス II に分類されまして、安全マージンが 90 日の投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回って、かつ推定摂取量が JECFA の定めるクラス II の摂取許容値を下回るということでございます。

以上でございます。

○山添座長代理 どうもありがとうございました。

それでは、この物質の審議に入りたいと思います。今回、この品目について担当していただきますのは、概要については久保田先生、反復毒性、発がん性については石塚先生と今井田先生、遺伝毒性に関しては林先生、生殖発生毒性については江馬先生、生化学、一般薬理については井上先生、摂取量に関しては吉池先生、代謝クラス分類については中島先生と山添ということになっておりますが、まず最初に、今日は久保田先生お休みでいら

っしゃいますね。

○蛭田課長補佐 急遽、お休みという御連絡をいただいております。ちなみに、概要部分について、事前コメントはいただいております。

○山添座長代理 わかりました。化合物につきましの概要につきましてはここにも記載をされておりますし、もし、今日審議が終わらなければ、次回のときにでもコメントをいただくということで、そこを飛ばしまして、毒性のところにも入りたいと思います。石塚先生、いかがでしょうか。

○石塚専門委員 毒性なのですけれども、先ほど説明がありました反復投与毒性についてデータがございます。SD ラットの雌雄を用いて 10 匹ずつなのですが、たしか雄の方が投与間もなくして 1 匹死亡しておりますので、9 匹 10 匹で試験を行っております。

90 日間の反復投与試験の中で、ポイントというか気になるところが、まず、最高濃度なのですけれども、腺胃の暗赤色巣が見えたということが 1 点です。もう一つ、大腸粘膜の過形成が見られたという、この 2 点が、毒性というか、こちらの方に変化として記載されております。

それで、まず腺胃の暗赤色巣なのですけれども、先ほど事務局から偶発的という御説明もあったかと思うのですけれども、同じ個体かどうかはわからないのですが、前胃の方でも出血している個体がありまして、この化学物質によって起こっているかどうかにつきましては 10 匹中 1 匹の反応です。最高用量で 10 匹中 1 匹というのと、前胃で出血も見られているということで、もしかしたら、この化学物質による毒性ではないのではないかと考えております。

それで、今井田先生ともお話をしたのですけれども、この暗赤色巣の部分について、もし偶発的と判断されるのであれば、この記述は削除してもいいのかなと 1 つ考えました。

それと、もう一つの大腸（結腸）の粘膜の過形成なのですけれども、こちらは雄で 10 匹中 7 匹、雌で 10 匹中 1 匹に大腸粘膜の過形成が見られたということで、最初いただいたデータでは非常に軽微な変化であるということ。それと、最高濃度の 32 mg/kg より以下では特筆な変化がないということで、最初は毒性学的変化にしてもそれほど重要ではないかもしれないということで、NOAEL として 32 の下の 3.2 mg/kg をとるのでいいのではないかと、今井田先生ともお話をさせていただいたのです。

しかし、後日、事務局の方から悩ましい写真を送っていただきまして、こちらの方の写真を拝見しまして、最初軽微な過形成というか、非常に軽微なのかなと考えたのですけれども、これに関しましては病理の先生方の御意見も聞かせていただければ、非常にありが

たく思います。

それで、もしもこれが重要な変化であるということであれば、この後の林先生の御説明があると思うのですけれども、遺伝毒性の方の試験がこれで十分かどうかということにもつながるのではないかと考えておりますので、その辺について、先生方の御意見をお聞かせいただければと考えております。

以上です。

○山添座長代理 どうもありがとうございました。

今の御意見では、腺胃の暗赤色巣に関しては偶発的に出てきたものと判断できる。ただし、大腸の粘膜の過形成については専門的な判断があるという御意見だったと思いますが、今井田先生、梅村先生辺り、いかがでしょうか。

○今井田専門委員 一応、私は今回の副担当ということですので、まずラットの腺胃にみられた暗赤色巣の件ですけれども、私もこれは文章として削除しても可能かと思えます。もしこの部分を残すとしましても、暗赤色巣という表現は肉眼的な評価を記載しているだけですので、この部分は病理組織学的にも確認されていまして、病理組織像で、雄で10例中1例、雌で10例中1例ですけれども、腺胃の出血あるいは糜爛が確認されています。ですので、残すとすれば、腺胃の出血あるいは糜爛が10例中1例ということで残してもいいかと思うのですけれども、私としてはここの部分は削除してもいいのではないかなと思っております。

それから、大腸の過形成に関してですけれども、先ほど石塚先生がおっしゃられたように、昨日、病理組織の写真、組織像が送られてきました。対照群の大腸と最高用量群で過形成と診断されている組織像が送られてきましたけれども、この病理組織像の写真を見させていただいて、この写真からは過形成という病理診断が適切かどうかというのは意見が分かれるところではないかと思えます。というのは、1つは粘膜自体の層の厚みが対照群と比べて、あまり厚くなっていません。陰窩自体の高さもそんなに変わっていないと思うのです。ですけれども、かなり細胞密度が高くなっているように思われます。核がかなり濃縮しているようにも見えるということ、それから、核分裂像もありそうです。雄で10例中7例も見られているということがありますので、これをどう考えるか、非常に悩ましいところではあります。

ただ、テーブルを見ますと、雄で最高用量群だけ10例中7例。一つ下の3.2 mg/kg以下の群は完全にゼロになっているのです。ですので、病変としては最高用量32 mgで認められているだけですので、最高用量群だけしか見られないと解釈できると思えます。ほか

の方も意見もお聞きしたいと思います。

○山添座長代理 梅村先生、いかがですか。

○梅村専門委員 私も写真を見せていただいて、今井田先生の意見と基本的には同じです。過形成病変と呼んでいいのかなという気はしています。

ただ、写真を見せていただいた場所が、大腸の部位としてはあまり適切な場所ではないように思えて、もう少し通常の粘膜褐色や何かが全部と見えている、比較的平坦な場所での所見を見せていただけたら、もう少し情報があったかなとは思いますが。ただ、細胞密度の高くなっている部分は確かに気になるころではあるのですが、私の印象としては、これを前がんの病変であるとは考えられないのではないかとはいえます。

○山添座長代理 ありがとうございます。

この点につきまして、まず1つ目は、腺胃の暗赤色巢の項目についてなのですが、このところをお伺いしますと、出血、糜爛というところで1例ずつということで、それと用量相関性がないのですが、いかがいたしましょうか。

この部分のところは削除するというのでいいのでしょうかということなのですが、いかがでしょうか。反対の御意見がなければ、この点については削除をするということにさせていただきたいと思えます。

次の大腸の過形成の問題なのですが、性差があって、雄で多くて雌で低いということも含めて、しかも雄では10分の7ということはかなり多い。ただし、過形成というには肥厚が少なくという御意見で、それを過形成と判定するかどうかは判断がはっきりしないという御意見でしたが、表現としては全くこれを無視してしまうわけにもいかないと思えます。そうしますと、どういう形で残すかということなのですが、その点について、今井田先生、何かお考えありますでしょうか。

○今井田専門委員 報告書の方では過形成(Hyperplasia)という表現を使っていますので、ここであえて表現を変えてしまうというのは問題があるかもしれません。ただ、何となく私もここで確かにいわゆる前がん病変という状態ではないと思うのですが、かなり細胞密度が高くなっているということと、恐らく細胞分裂も起こっていると思うのですが、その点を記載しておくしかないのですかね。もう少し一歩踏み込んで、これに関連して何か追加試験を行なって、この点を明らかに追加データでも得られるのであれば非常にありがたいと思うのです。

○山添座長代理 1つは、これを過形成ときちっと判断できるかどうかということもあるのですが、そこはいかがなのですか。

廣瀬先生、どうぞ。

○廣瀬委員 私も写真をコンピュータで送ってもらって、実際に強拡大にして見せていただいたのですが、オリジナルの診断は過形成でありまして、私も程度は軽いと思いますけれども、過形成でいいと思います。

理由はいろいろあるのですが、全体にゴブレットが少なくなっていたり、核の密度がかなり高くなっていたり、強拡大で見ると核分裂層も増えております。それから、核にも若干大小不同が出てきて、配列も少し不整になっているということで、過形成、増殖性の病変であるということは間違いないと思うのです。

それで、原因ですけれども、もしこれが非遺伝毒性的なメカニズムですと、例えば潰瘍があったり、炎症があったりして、その2次的な反応ということになると思うのですが、そういう潰瘍や炎症が全く見られませんので、プライマリーな病変と考えられます。プライマリーな病変が90日で出てくるということを考えると、これは無視できないのではないかなと思うのです。

あとは、変異原の方にも関わると思うのですが、変異原性試験でAmesと染色体異常しか試験してなくて、これでは一応ネガティブになっていますが、こういう変化が出てきたということを考えて、例えばin vivoで念のために小核試験をしてみるということができれば、NOAELがとれるということになります。そういうことが一案ではないかなと考えています。

○山添座長代理 ありがとうございます。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 例えば、これ以外の写真とかというのは、見ることはできないのですか。

○山添座長代理 その点はいかがなのでしょうか。実際の表は入手できるのですか。

○蛭田課長補佐 確認をしてみますが、一応、該当部分が載っている写真を提出していただきたいということでお願いして、これが出てきたという状況になっています。これしかないらしいです。

○山添座長代理 わかりました。済みません。

そういうことだそうで、これしかないのだそうです。梅村先生。

○梅村専門委員 確かに私もこれは再生性の病変ではないと思います。ですから、粘膜に対する障害の後に起きてきた病変ではないと思います。プライマリーであることはプライマリーだとは思いますが。

○山添座長代理 そういたしますと、ここの表現としては、粘膜の過形成が見られている

ということで、これを表現ということで、線維の方の項目だけを除くということにさせていただきます。

そういたしますと、ほかの先生方から、この毒性に関したところで何か御意見はございますでしょうか。

なければ、次に、今回については、発がん性、遺伝毒性のところ、林先生、お願いできますか。

○林専門委員 このものにつきましては、遺伝毒性試験として、Ames 試験と *in vitro* の染色体異常試験が行われておりまして、これは陰性と十分評価できるものだと思います。

それで、今の話に絡みまして、ここで *in vivo* の試験が必要かどうかということになると、いろいろな考え方があると思うのですが、このものは、一応、国際的に汎用されていると香料であるという点。それで、我が国での香料の評価スキームからすると、特に *in vivo* の試験が要求されているわけではない。

というようなことを考えますと、先ほどの過形成という表現でいいとしましても、それが非常に高い用量の最高用量だけの反応であるということも見ると、特に追加試験は必要ないのではないかと。 *in vitro* の2つの試験で、これはかなり感受性の高い試験なので、それで十分カバーはできているのではないかと。担保できているのではないかと考えます。

○山添座長代理 ありがとうございます。林先生の御意見は、過形成はあるけれども、遺伝毒性としての2つの試験に *in vitro* の試験として、それは陰性であって、*in vivo* の小核試験をする必要がないのではないかと。その1つとしては、用量があまりにも違う、香料として使う分としては問題がないのではないかとという御意見だと思います。

そうしますと、遺伝毒性について、ほかに御意見がなければ、その他の項目について、どなたかこの記載についてコメントをいただけますでしょうか。

江馬先生、生殖毒性等の記載については、いかがでしょうか。

○江馬専門委員 記載は、生殖毒性はないという記載がもともとされていたのですが、このように修正いたしました。生殖器への影響はなかったということです。

○山添座長代理 その変更の理由というのは、データの質の問題。

○江馬専門委員 一応、化学物質の初期評価では反復投与毒性で、生殖器あるいは副生殖器に影響がなければ、生殖毒性はないというふうに書くのですが、この評価書にそこまで書くのはいかがなものかと思いましたが、この表現にとどめておきました。

○山添座長代理 ありがとうございます。今井田先生どうぞ。

○今井田専門委員 書き方の問題なのですが、4の「その他」のところ、従来、

遺伝毒性の前に書くべきデータが、ここでは、逆にその後で遺伝毒性が来ているのではないかと思います。そういう順番の方がいいかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○山添座長代理 今までのところでは、各項目について、この内容については先に来ていたと思うのです。

これを章立てして、別の生殖発生毒性というふうにできるならば、前にもっていくということができると思いますが、その点のところ、江馬先生、これを生殖発生毒性の試験があると見ていいのでしょうかということなのですが。

○江馬専門委員 それは、無理だと思います。

○今井田専門委員 わかりました。

○山添座長代理 ということで、多分、その他の項目と一緒に入っているのだと思います。

そうしますと、5の摂取量の推定についてなんですが、この点について、吉池先生からコメントはありましたでしょうか。

○蛭田課長補佐 はい、事前にコメントをいただいております。ピラジン3品目、いずれも同一のコメントでございますが、摂取量の推定については、定型的なアプローチ及び記載となっており、特に修正や追加的な記述など必要はないと考えられるということでございます。

○山添座長代理 というコメントをいただいておりますが、この点について、先生方、いかがでしょうか。よろしいですね。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 ちょっと戻ってしまいますけれども、まず、表記上の問題で、5ページの10行目の2番の発がん性の最初の文節にある、発がん性を示唆する知見が見当たらないという表現は、試験を行って知見がないという意味なのか、試験が行われていないという意味なのか、どちらですか。

○蛭田課長補佐 データがないということです。

○中江専門委員 テストがないということですか。

○蛭田課長補佐 テストもない。

○中江専門委員 そう記載した方がいいのではないですか。知見が見当たらないという表現だと、どちらかわからないです。

○蛭田課長補佐 先生方、よろしいでしょうか。この部分の記載についてはこれまでかなりご議論がなされてこのように記載しているものですが。

○中江専門委員 発がん性試験は行われなかったのでしょうか。そういう意味ですね。

○蛭田課長補佐 おっしゃるとおりです。発がん性、要は反復投与毒性も含めて、データはここにある90日の反復投与毒性試験がすべてでございます。

○山添座長代理 中江先生、具体的にどういう文章に。

○中江専門委員 発がん性試験は行われておらず、国際機関云々では発がん性の評価はなされていないという方がわかりやすいのではないですかという質問です。

○廣瀬委員 私もその方がいいと思うのですが、これは、先ほど申しましたように、90日間の試験で、過形成が見られておりますので、2年間の発がん性試験を行った場合に、腫瘍が出る可能性は、否定はできないと思うのです。ですから、中江先生のおっしゃった書き方がいいかと思います。

○山添座長代理 そうでしたら、記述を変えていただけますでしょうか。よろしく願います。

○中江専門委員 その上で、今の大腸の病変は、結局、どのように書かれるのでしょうか。評価という意味です。

○山添座長代理 評価という意味で、それについては、一応、終わってから、多分そこがメインのポイントだと思うので、議論だけしたいと思います。代謝まで終わってから議論してはいかがかと思います。

それで、安全マージンの算出ということで6ですが、これは機械的な計算になりますので、この文章がどうかということですが、いかがでしょうかということです。よろしいでしょうかね。

それから「7. 構造クラスに基づく評価」で、このところで代謝のところが入ってきますので、中島先生、コメントをいただけますでしょうか。

○中島専門委員 ピラジン3品目のうちの、今の2,3-ジメチルピラジンでございますけれども、構造クラスIIに分類されるとされております。

7ページに「香料構造クラス分類」というのがございまして、2,3-ジメチルピラジンの場合は、3品目でございますので、ここで一度確認をしていただきたいと思いますと思いますが、まず、スタートのところから、生体成分あるいはその光学異性体であるかということがございますが、これはノーでございますので、ノーのところまいります。

2番目に以下の官能基を持つかがということがございますが、ジメチルのみを持っておりますので、以下の官能基を持っておりませんので、3番の方にまいります。

構造に炭素など、2価のS以外の要素があるかということなのですが、ございませんので、ノーにまいります。

5番から単純に分岐した、非環状のものかということ聞いておりました、これもノーということで、6番にまいりまして、ベンゼン環の以下の置換構造物質かということでございますが、これもベンゼン環ではございませんので、ノーのところまいります。

7番のヘテロサイクリック構造でございますので、イエスの方にまいりまして、8番のラクトンか、サイクリックディエスターかということですが、これはノーの方にまいりまして、10番にまいります。

それで、3員のヘテロサイクリックかということについてですが、これは6員環でございますので、ノーということで、11番ですけれども、いろいろな活性の置換基を持つかということ聞いておりますが、これは単純な単価水素を持っておりますので、ノーのところまいります。

12番目で、ヘテロ芳香族化合物かということですので、これはイエスでございます。

13番目、置換基を有するかですけれども、これもイエスで、14番目、2つ以上の芳香族の環を有するかですが、これはノーというところで、22番目にまいりまして、食品の一般的な成分またはその成分と構造的に類似しているかで、これは類似しているということで、クラスのIIということになっております。

6ページに戻っていただきますと、2,3-ジメチルピラジンの場合には、体内で代謝が起こりますけれども、主にピラジン環の水酸化が進行している。

水酸化されたヒドロキシピラジン、また、一部メチル基の酸化も進行いたしますので、ピラジンカルボン酸として排泄されるということになっております。

2,3-ジメチルピラジンの場合には、24時間以内に100 mg/kg投与で、50%以上が排泄されるというデータになっておりました。

以上です。

○山添座長代理 どうもありがとうございました。この物質は、一応、代謝ができるということで、ラットでは24時間以内に代謝物が50%以上排泄されるということだそうです。

ほかに、この構造クラスの評価と代謝に関してコメントがございますでしょうか。

なければ、JECFAの評価ということ、それから国際的に汎用されているものについての評価ということが、そこで記載をされております。それはその記載のとおりということになります。

ここについてコメントはございますでしょうか。

こういうことになってきますと、最初のところに戻りますが、最高用量の32 mg/kgでの投与の90日間投与における過形成について、どう評価をするのか、香料として使うと

きの使い方に関してどう評価をするかということなのですが、中江先生、先ほどコメントをおっしゃっていたのですが。

○中江専門委員 要するに、8番、9番でこういうふうに評価されているのは、今までの条件からしてそうなのではないでしょうか。けれども、結局、さっき議論された過形成をプライマリーな増殖性病変であるとした場合に、しかし遺伝毒性はないということであれば、どう判断すべきなのか、私にもよくわからないので、皆さんの御意見をいただきたいと思っています。

○山添座長代理 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 それもそうなのですが、報告書の方を見させてもらったのですが、どのような形で切り出してきているのかが書いていないのですけれども、通常は大腸を1カ所輪切りにして、多分見たのではないかと思うのですけれども、その輪切り1個に対して、10例中7例この病変がヒットしたと、もしなかったとすると、もう少し大腸全体で見たときに、もっと進んだ病変があるかもしれないし、その辺は科学的には興味があるところです。

○中江専門委員 先ほど、廣瀬先生から、遺伝毒性がひよっとしたらある可能性もあるというようなコメントがございましたけれども、林先生はないという御判断でした。今の梅村先生の話もそうなのですが、もし、これが増殖性病変であって、万が一、何らかの遺伝毒性があるとすると、結局、評価書が大変ややこしいことになってしまうと思うのです。結局は、もう一回何らかの検索をやらないとわからないのかもしれませんが。

○梅村専門委員 でも、それが可能かどうかかわからないのですけれども、実施した施設にはものは残っているはずなので、その他の部位も調べるということは、制度上どうかは知らないけれども、実際上は問題ないと思います。

○山添座長代理 廣瀬先生、どうぞ。

○廣瀬委員 一番重要なポイントは、やはり遺伝毒性が関与して腸病変が発生したかどうかを判断するということだと思います。大腸の増殖性病変というのは、いわゆるアベラントクリプトフォーサイというのと、ディスプラスチックフォーサイの2つに分かれるのですけれども、この写真から見ると、アベラントクリプトフォーサイではなくて、ディスプラスチックフォーサイの方に近い、つまり発がんに行きやすいような気がするのです。

それで、プライマリーにこういう変化が発生するということになるのと、やはり本当に遺伝毒性はないのかなと考えてしまいます。もし、遺伝毒性が2つの試験で否定できるということでしたら、閾値が取れるということであまり大きな問題はないだろうとは思っています。

林先生に期待するところが大きいのですけれども。

○山添座長代理 要するに、DNAを損傷して、そういうイニシエーションであると少し問題だけれども、プロモーションということで、閾値が、実際にここで使われている、試験に使われている用量は非常に多量で、実際の香料としての用量は非常に少ないので、閾値というものが存在するという考え方ができてくるということの、廣瀬先生の御意見なので、すけれども、林先生は、何かこれに関しては御意見がありますか。

○林専門委員 このものが、もし、一般的な添加物であれば、そういう道もあるとは思いますが。ただし、ここで、今、されている遺伝毒性試験では、特に TA102 株というような、非常に感度の高い菌株も含まれているということも考えると、in vivo で、ミューテーションが起こるとするのは非常に考えづらい。

あと、チャイニーズハムスターの培養細胞での染色体異常が行われていて、これも陰性ということになれば、これも in vivo で逆転して陽性になるということも非常に考えづらいところですよ。

もう一つ、先ほど少し言いましたけれども、これも一般的な添加物ではなくて、香料だという特殊性を鑑みて、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法というものが、一応あって、それにのっとれば、どうなるのかということだと思います。

その中で、生体にとって、特段問題となる毒性はないと考えられると、6ページの30行目に書いてありますけれども、その記述が、もし、担保できないということになれば、それはまた少し話は別なのかと思えますけれども、遺伝毒性の方からすれば、これは非常に可能性が低い、ほとんどゼロに近い。もし、やるとしても、何をやるか。小核試験をやったとしても、ターゲットオルガンが違いますので、あまり意味のあるデータは取れないだろう。

そうすると、今度は大腸が使える遺伝毒性試験となりますと、かなり限られます。コメントアッセイというのが1つは考えられるのですけれども、こういう粘膜組織のコメントアッセイというのは非常に難しく、フォールスポジティブを出すことがあります。

そうなってくると、たとえ陽性の結果がコメントアッセイで得られたとしても、その解釈というのは、また、非常に専門家の間でも難しくなってくると思えます。

ですから、そういう症状、もろもろの状況を考えると、今、ここで行える適切な遺伝毒性はないし、また、私としては行う必要はないと判断します。

○山添座長代理 今、そういうふうに林先生のコメントをいただいたのですが、もう一つのポイントは、実際には添加物として使用する量に比べて、食物として我々が日常とって

いる量が、約 280 倍、実際にとっているということで、その量が圧倒的に少ない量が添加されるという点です。そこのところを踏まえて、どう評価をするかということになるかと思えます。

林先生がおっしゃいましたように、確かに 6 ページの 9 の 30 行目のところで、本物質は生体にとって特段問題となる毒性はないと考えられているというところに、当然のことながらですが、香料として使うというレベルではということになるわけです。ここだけ独立して出ていってしまうと、ちょっと問題になるのではないかと思います。そこのところがあります。

どなたか、この点について、毒性の結果というものが、香料の使用について問題となるというところですが、判断ができないとなると、今、言った追加の実験ということになるのですが、実際にはどういう実験をするか。

今、林先生の御意見では、遺伝毒性では評価はできないだろうということになります。そうしますと、実際に投与するわけですが、実際に高い投与量でしか毒性が出ない、その毒性が出たとした場合に、香料としての使われ方を実際に評価しているのかどうかということに関わってきますが、そこのところが悩ましい。

○廣瀬委員 投与量は別にしても、遺伝毒性に懸念がないということであれば、私はあえてこれ以上のことは。

○山添座長代理 これに関しては問題とはしないと、廣瀬先生は、そういうお考え方なのですが、石塚先生、何かありますか。

○石塚専門委員 それに加えて、最高用量でしか出ていなくて、3.2 以下では何も出ていないというのも 1 つポイントかなと思います。

今までも香料という部分の毒性評価では、あまりにもデータが不十分というか、完全に証明できるようなデータばかりではなくて、香料として使う用量が非常に低いということも加味して評価してきたので、今回もそういう意見を考えてもいいのではないかと思います。

○山添座長代理 そうしますと、石塚先生のお考えのような方が大半だと思いますが、こういう表記をした場合に、何らかの形で香料としての使い方と、ここで見られている過形成というものとの間に、少し説明を加えておかないと、それがちょっとわかりにくいかなと、もし、これは問題ないと判断するとしても、少し書いておく必要があるかなと思いますが、その点については、いかがでしょうか。

1 つは、今、石塚先生がおっしゃったように、用量相関性に問題で、低用量では全く問

題がないということ。それと、遺伝毒性に関して言うと、問題がないということで、やはりこういう使用条件から十分な閾値があるという判断をどこかのところで加えて、この結論という形にもっていく必要があるかと思いますが、いかがでしょうか。

本来は、閾値の問題であると、福島先生が御専門なので、私のようなピンチヒッターよりも、福島先生に判断していただいた方が良いと思うのですが、いかがいたしましょうか。

一応、今回の議論をいただいたところの時点では、この物質について香料として使用する分には、多くの先生は、これでは問題がなかろうと、ただ、先ほど出ました過形成の問題とのことを踏まえて、何らかの説明をきちんとした形で入れておくということではいかがでしょうか。そういう形でいいでしょうか。

この点につきましては、今も少し申し上げましたが、福島先生の方が専門家でいらっしゃるって、福島先生とも相談をして、原案を作成して、それを先生方に一度見ていただいて、最終的に判断をするということでは、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、そういう形にさせていただきたいと思います。

そういたしましたら、今回の文章を少し修正し、福島先生とも相談をして、少し加筆修正を行い、これをもう一度見ていただくという形にさせていただきたいと思います。

ということで、よろしいでしょうか。では、事務局の方で、福島先生とも相談をしていただいて修正をしていただけますでしょうか。

実際に、もう 40 分になってしまったのですが、次の 2,5-ジメチルピラジンは入れそうにもありませんので、今日は、ここで一応終わりにしたいと思います。事務局の方で何かございますでしょうか。

○蛭田課長補佐 1点報告事項がございます。資料5、6ですが、2月21日から3月21日まで、広く一般の方々から御意見を募集しておりました、バレルアルデヒド、イソバレルアルデヒドにつきましては、御意見、情報はございませんでした。本件につきましては、3月27日開催の食品安全委員会に報告し、同日付けで評価結果を厚生労働省に通知したところでございます。

以上でございます。

○山添座長代理 ありがとうございます。それでは、先ほど途中からお戻りになりました事務局の方から、少しごあいさつをいただけますでしょうか。

○栗本事務局長 どうもありがとうございます。4月1日付けで、前任の斉藤の後を引き継ぎました栗本と申します。どうぞ、よろしくお願い申し上げます。

初めてなのに、遅刻してしまって、どうも済みませんでした。国会に呼ばれておりまして遅くなりましたが、そこでの話題もそうだったのですが、食品安全に関しては、今、非常に関心が高まっております。この専門調査会におきましても、今日、聞かせていただきましたように、非常に慎重な審議をいただいております、本当に感謝いたします。

私ども事務局といたしましても、こういった調査会ができるだけ円滑に進みますように、できるだけ努力をしていきたいと思っております。引き続き、どうぞ、よろしく願いいたします。ありがとうございました。

○山添座長代理 どうもありがとうございました。それでは、ほかに事務局から何か追加することはございますか。

○蛭田課長補佐 次回の開催予定でございますが、5月26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。

○山添座長代理 それでは、以上をもちまして、第57回の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。