

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 101 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 11 月 29 日（火） 14：00～17：04

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) リン酸一水素マグネシウムに係る食品健康影響評価について
- (2) イソプロパノ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)

今井田座長、石塚専門委員、伊藤専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、
久保田専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、三森専門委員、
森田専門委員、山添専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、角井課長補佐、
中矢係長、伊藤係員、藤田技術参与

5. 配布資料

- | | |
|--------|-------------------------|
| 資料 1 | 添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(案) |
| 資料 2-1 | イソプロパノール規格基準改正のための検討報告書 |
| 資料 2-2 | 添加物評価書「イソプロパノール」(案) |
| 資料 2-3 | 追加関連論文(イソプロパノール)その 1 |

6. 議事内容

○今井田座長 それでは、定刻となりましたので、ただ今から第 101 回添加物専門調査会を開催いたします。先生方には御多忙中のところ御出席いただきまして、まことにありがとうございます。

本日は、12 名の専門委員に御出席いただいております。山田専門委員は御都合により御欠席との連絡をいただいております。また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出

席いただいております。

お手元に第 101 回添加物専門調査会議事次第を配付しておりますので、ごらんいただきたいと思います。

それでは、議事に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。

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「リン酸一水素マグネシウム」（案）」、それから資料 2-1「イソプロパノール規格基準改正のための検討報告書」、それから資料 2-2「添加物評価書「イソプロパノール」（案）」、資料 2-3「追加関連論文（イソプロパノール）その 1」でございます。資料の過不足等がございましたら、事務局担当に随時御指示をいただければと思います。

なお、以上申し上げました資料以外で専門委員等のお手元にあるものにつきましては、大部になりますこと等から傍聴の方にはお配りしておりません。調査審議中に引用されたもので公表のものにつきましては、専門調査会終了後、事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴の方の中で必要とされる方は、この専門調査会終了後に事務局担当までお申し出いただければと思います。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、早速議事に入りたいと思います。

議事の(1)、「リン酸一水素マグネシウムに係る食品健康影響評価について」でございます。

まず、審議に入ります前に、提出しております資料として引用されているものの作成に協力した方の中で廣瀬委員——補足資料中の文献の 3 になりますけれども——と三森専門委員、これは提出資料中の文献の 34 に当たりますけれども、両委員の先生方が該当することを報告いたします。私、座長といたしましては、廣瀬委員、それから三森専門委員には該当の資料について御発言いただくことが必要と考えております。本専門調査会としてもそのように考えるということですのでよろしいでしょうか。

(「はい」の声あり)

ありがとうございます。

それでは、本件につきまして、事務局のほうから説明をよろしくをお願いいたします。

○中矢係長 添加物係長、中矢でございます。よろしくをお願いいたします。

それでは、資料 1 番、添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」（案）をお出しいただければと思います。

まず、前回、第 100 回専門調査会におきまして、先生方には評価対象品目の概要、体内動態、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見についてもう既に御審議をいただいたところでございますが、その議論中に先生よりいただいた指摘及び第 100 回専門調査会終了後に事務局にいただきました指摘に基づきまして評価書

を修正しておりますので、まずそちらについて説明をさせていただきます。

評価書 7 ページ 3 行目をごらんください。用途でございます。前回、第 100 回調査会
のときは「強化剤、pH 調整剤」としておりましたが、専門委員の指摘に基づきまして
「栄養強化剤、pH 調整剤及びイーストフード」と変更をしております。なお、厚生労働
省より聞いたところによりますと、このとおり用途欄の変更をしても厚生労働省における
管理措置には特段影響は及ぼさないとのことでした。

続きまして、体内動態でございます。評価書 11 ページの 19 行目から 21 行目に、「以
下に示すマグネシウムイオンの吸収に関する知見は、添加物『ケイ酸マグネシウム』の評
価書でも引用されているものである」という一文を入れております。これは、前回調査会
時におきまして、例えばこの 11 ページの 31 行目、38 行目、12 ページの 6 行目といっ
た、それぞれケイ酸マグネシウムの評価書でも引用されているというくだりをまとめるべ
しという御意見をいただきましたことから、このような記載とさせていただいたものです。

同様に、13 ページの 12 行目から 14 行目に関してはマグネシウムイオンの分布に関す
る知見として、14 ページの 13 行目から 14 行目は排泄に関する知見として、同様にまと
めさせていただいております。

続きまして、15 ページ、遺伝毒性でございます。遺伝毒性に関しましても類似の修正
でございますが、15 ページ、12 行目から 13 行目のところに、リン酸化合物に関する知
見が「JECFA の引用によるものである」という一文を加えております。こちらも同様に、
例えば 17 行目や 24 行目、30 行目、36 行目に「JECFA の引用によれば」という文言が
すべて入っていたのを、1 つにまとめたものでございます。

また、同じ 15 ページの 20 行目から 21 行目、「最高濃度不明」という文言を削除して
おります。同様に、26 行目や 33 行目、以下複数箇所でございます。こちらは、最高濃度は
調査することはできなかったのですが、JECFA の 1982 年の報告には最高濃度不明とい
うことは書いておりませんでしたので、JECFA が言っていないことをあえて評価書に書
く必要はないと御意見をいただいたことから、このように修正させていただいております。

続きまして、反復投与毒性でございます。21 ページから 23 ページにかけてのリン酸三
マグネシウムに関する記載でございます。このリン酸三マグネシウムにつきましては、指
定された 2003 年当時に、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加
物合同部会においてその指定について議論がなされており、その旨を記載するというこ
とで、21 ページの 25 行目から 26 行目を追記しております。

同様に、22 ページの 35 行目からでございますが、その薬事・食品衛生審議会における
部会報告に関するこの知見のまとめということで、読み上げますと、「また、薬事・食品
衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告は、本知見について『マグネシウム
過剰摂取により下痢等の消化器症状が見られることは既知の情報であり、各投与群で見ら
れたいづれの変化も毒性学的意義は少ないと考えられた』としている」、こちらの文章を
追加しております。

また、このリン酸三マグネシウムの知見に関する調査会でのジャッジということで、担当の先生にこの文献を再度調査していただきました結果、この 23 行目の 1 行目からのような修正をいただいております。読み上げますと、「本専門調査会としては、下痢、軟便等の消化器症状については粘膜障害等の器質的障害を伴うものを毒性学的意義のあるものと判断する立場から、5.0%の投与群の雌雄で認められた高頻度の軟便又は泥状便等並びに体重増加抑制、5.0%投与群の雄で血液生化学的検査において認められた ALP 活性の上昇を投与に起因する変化であると判断し、本試験における反復投与毒性に係る NOAEL を 0.93 g/kg 体重/日（リンとして 142 mg/kg 体重/日、マグネシウムとして 167 mg/kg 体重/日）と評価した」といただいております。

続きまして、24 ページから 25 ページにかけての Datta ら（1962）のラット 16 週間試験についてでございます。25 ページの 1 行目から始まります専門調査会としてのジャッジ文に修正をいただいております。本知見は、ピロリン酸四ナトリウムという物質とオルトリン酸ナトリウムという物質、2 つの試験でございますが、1 行目から、「ピロリン酸四ナトリウムについて 1%以上の投与群で見られた腎病変を投与に起因する変化であると判断し、本試験における LOAEL を 0.5 g/kg 体重/日」で、「未満」を削除、「（リンとして 112.8 mg/kg 体重/日）と評価した。また、オルトリン酸ナトリウムについて 5%投与群で見られた腎病変を投与に起因する変化と判断したが、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を評価することはできないと判断した」といただいております。

続きまして、28 ページから 29 ページまでの Tanaka ら（1994）のマウス 13 週間試験でございます。7 行目からの調査会としてのジャッジでございます。こちらは、調査会でのジャッジにつきまして、第 100 回調査会では 2.5%以上の投与群の雌雄で見られた腎比重量の増加のみを NOAEL の判断材料としておりましたが、8 行目から 9 行目、2.5%以上の投与群の雄で見られた脾重量の減少、こちらを NOAEL の判断材料とするというふうにいただいております。NOAEL の数値としては変化はございません。

続きまして、29 ページ、Kurata ら（1989）のマウス 96 週間試験でございます。こちら、専門調査会としてのジャッジでございますが、30 行目から「本試験は発がん性の有無を検索する試験であることから、NOAEL の評価を行わなかった」というふうにいただいております。

続きまして、生殖発生毒性に関する知見でございます。31 ページ、Weiner ら（2001）における引用ということで、9 行目からのパラグラフと 19 行目からのパラグラフがございます。こちら、現在確認できているこの Weiner ら（2001）は記載の不十分なレビューということで、こちらからは調査会の NOAEL の判断は難しいということで、ジャッジ文を削除するというふうにいただいております。

残り、33 ページ、ヒトにおける知見に関しましては特段修正はございません。

以上が第 100 回専門調査会での議論と、それ以降の意見提出を受けまして修正した部分ということでございます。一たん今井田先生にお返しいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

前回議論した点に修正を加えていただいたということですが、各担当のところで追加の御意見ございますか。

まず、7 ページのところですね。概要のところ用途が加わったということで、久保田先生、先ほどの説明ですと、これがあっても管理側の厚労省でも特に問題はないというコメントでございました。これでよろしいですね。

○久保田専門委員 はい。これの用途の書き方と使うときの制限とはちょっとまた別問題だということで、これでよろしいのではないかと。今現在はこれに使われているということで、評価をするということで、このようにさせていただきました。

○今井田座長 用途を現在使っているものに追加するということですね。ありがとうございます。

それから、次が 11 ページ以降のところになりますが、書き方の修正だけですのでよろしいかと思えます。引用の仕方をどうするかということですね。ここはちょっと飛ばせていただいて、内容の修正のところいきますと、21 ページに、リン酸三マグネシウムの評価のところ、長い名前になりますけれども、「薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告でも引用されている」という文言を追加して、具体的な出展を明らかにしたということです。これも問題ないと思えます。よろしいですね。

それで、その 23 ページの最初のところで本専門調査会でのジャッジ文が加わっておりますが、これもよろしいでしょうか。前回の審議のとおりかと思えますけれども、よろしいですね。

では、24 ページから 25 ページにかけて、この Datta らの評価のところ、25 ページのところでの書き方ですね。これも説明があったとおりですが、この点に関してよろしいですか。これは担当していただいた塚本先生、コメントございますか、よろしいですか。

○塚本専門委員 この Datta らの。

○今井田座長 はい。Datta らの論文の箇所です。

○塚本専門委員 Datta らのこの評価のところですが、前回、中江先生から御指摘いただいたところ、NOAEL という表記を LOAEL にして、それから最後の 6 行目からの NOAEL を 2.5 g/kg 体重/日未満というのを 8 行目のように NOAEL を評価できないというふうに修正しております。特に問題ないと思えます。

○今井田座長 ありがとうございます。

塚本先生、あとのところでも何かコメントございませぬか、毒性のところ先生が担当していただいたところで。

○塚本専門委員 それから、28 ページの Tanaka らのところも中矢さんから御説明いただいたとおりなのですが、29 ページのように修正しております、3 行目からの器官重量の変化について体重の増加抑制に伴うものというふうに Tanaka らの論文で記載

がありますけれども、この辺については根拠のない推測ということで、削除しております。

それから、7行目、8行目のところ、アンダーラインのあります2.5%以上の投与群の雄で見られた脾重量の減少というのを追加しております。NOAELについては変更ありません。

それから、29ページ、14行目からcのKurataらのところですがけれども、17行目から96週間混餌投与して、さらに8週間通常の餌を投与するというので、トータル104週になっておりまして、論文のほうには104週でのデータが記載されているということです。

それから、30行目からのところですがけれども、そもそものこの実験が発がん性の評価ということで、NOAELの評価をするための目的ではないということで、本調査会としてはNOAELの評価というのを行わなかったというふうにしております。

それから、ちょっと前に戻りますが、21ページからのリン酸三マグネシウムですがけれども、23ページのところの最後に「本調査会としては」というふうにまとめておりますが、軟便あるいは泥状便というものは器質的な変化ではないということで、粘膜障害等の器質的な変化を伴うものが出現した濃度からを毒性と判断するというので、5%投与群からを毒性というふうに考えまして、5%投与群の雄ではALPの活性の上昇も見られているということもありまして、NOAELを0.32から0.93 g/kg 体重/日というふうに修正いたしました。この辺については、どこから毒性ととりNOAELとするかというのを皆さんの御意見も伺ったほうがいいかなということで、三森先生とも一応こういうことになっております。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の議論ですが、22ページ、23ページのところのNOAELの値が動くことにもなるわけですので議論をいただきたいのですがけれども、提案されているのは、下痢、軟便等だけでは毒性とはとらずに、器質的な障害を伴うものがあって初めて毒性と判断するということです。ちょっと議論をいただいたほうがいいかもしれませんが、皆さん、いかがでしょうか。毒性の先生方、いかが。これは三森先生、副担当ですが、コメントをお願いできますか。

○三森専門委員 塚本先生が今御説明されたとおりでして、リン酸三マグネシウムについては軟便とか泥状便が5%の下の用量群でも見られております。さらに評価書の21ページでしょうか、その34行目、35行目のところを見ていただくと、5%投与群では、軟便、泥状便に加えて、肛門周囲の腫脹、発赤、出血及び赤色便が見られたと記載されており、これを単なる瀉下剤の影響という形で見逃すことはできないのではないかとということです。器質的な障害がやはりありますねということで、この5%は無毒性量とはみなせないのではないかとということです。

もう一つ、22ページの17行目のところに、血液生化学的検査において5%投与群の雄で、ALPの上昇があるということです。消化管、特に小腸に障害があるとALPは上昇し

ますので、この辺が反映されているということで、やはり毒性とみなさざるを得ないということ。このディスカッションを塚本先生といたしまして、5%はやはり毒性とみなさざるを得ないという経緯でこの評価書（案）の 23 ページのところを修正させていただいたということです。

ほかのところについては、既に塚本先生の御指摘のとおりです。

○今井田座長 ありがとうございます。

そのほか御意見ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、まず 1 つ、28 ページから始まる Tanaka らのマウス 13 週間の実験のところ、これは 8 行目、9 行目、2.5%以上の投与の雄で見られた脾重量の減少を投与に起因する変化と判断し云々でございます。これについてもいかがでしょうか。これはよろしいですね。御意見ございましたらお願いしたいのですけれども。

それと、次の Kurata らのマウス 96 週間試験というところで、最後の文章ですけれども、発がん性の有無を検討する試験であることから NOAEL の評価を行わなかったということがあって、この件は、後から出てきますが、発がん性のところにもこの試験のこの記載がございます。この発がん性の試験を行ったから NOAEL はとらなかったということですが、これについていかがでしょうか。

よろしいですか。梅村先生、何か御意見を。

○梅村専門委員 特にありません。

○今井田座長 長期の試験が例えばこれは発がん性試験しかないというようなケースも前にもあったかと思うのですけれども、そういうときにはその評価で NOAEL をとったこともあると思うのです。ですので、今回これはほかでデータがとれる試験がありますので、確かにこれでいいかと思うのですけれども、どうですかね。「発がん性の有無を検索する試験であることから、NOAEL の評価を行わなかった」という文章自体にちょっと議論をいただいたほうがいいかと思えます。これはどなたか。中江先生、御意見ありますか。

○中江専門委員 本来、普通に発がん性試験を、慢性毒性試験との併合試験としてでなく行った場合は一般的に特に NOAEL を求めませんので、基本的には今、座長がおっしゃいましたように、ほかに全くデータがない場合はともかく、NOAEL をとれるデータが別にあるのであれば、無理に NOAEL を求める必要は特にはないと思えます。

○今井田座長 ありがとうございます。

三森先生、よろしいですか。

○三森専門委員 エンドポイントとしては、この原典は発がん性を見ているわけですので、それに対してわざわざ私たちがそこまで NOAEL を出す必要性はないと思えます。発がん性がないということが大事だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、この点もよろしいですね。ありがとうございます。

お願いします、どうぞ。

○山添専門委員 多分、座長のおっしゃりたいのは、NOAEL の評価を行わなかったという文章を残すかどうかということなのじゃないでしょうか。

○今井田座長 そうですね。表現がもうちょっと。

○山添専門委員 というか、今後これが、このときはしてないという文章が残るというよりは、それならばそこのところの文章を全部取ってしまったらどうですか。30 行から 34 行目、29 ページのところ。

○今井田座長 だから、29 行目の「本調査会としては」云々からをなしにしちゃうということですね。

○山添専門委員 そういうことです。

○今井田座長 なるほど。三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 そういう御指摘があれば、そこのところは、29 行目の本専門調査会としては本物質には発がん性はないと判定したとか、結論だけ言っておけばよいと思います。

○今井田座長 なるほど、いいですね。どうぞ。

○梅村専門委員 後ろの発がん性のところの記載と重複してしまいます。

○今井田座長 そうか、発がん性と重複しますか。30 ページのところ、25 行目からあるところが、これはまさに Kurata らのこの実験で、発がん性試験で発がん性はなかったということでここへ出てきているのですね。そうですね、重複してしまいますね。

○三森専門委員 そうですね。そうしましたら、29 ページの 14 行目からのマウスの 96 週間試験を発がん性のほうに持っていったらよいのではないですか。

○今井田座長 そのほうがすっきりしますね。

○三森専門委員 事務局で何かもくろみがあるのでしたら。

○中矢係長 今、この Kurata ら（1989）の試験につきましては、おっしゃるとおり 29 ページの 14 行目からの記載と 30 ページの 25 行目からの記載ということで、反復投与毒性と発がん性にまたがっている状態なのですが、確かに反復投与毒性の NOAEL をとらない方向であれば、発がん性のところに一本化して、先ほど三森先生がおっしゃったような、発がん性はないと判断したというような締めでよいかなと思います。

○今井田座長 いかがでしょうか。私としてはそのほうがすっきりするのですけれども。

どうぞ、廣瀬先生。

○廣瀬委員 この試験は発がん性を見るだけではなくて、尿検査、血液学的検査、それから血液——これ「液」が抜けていますけれども、血液生化学的検査をやっていますので、確かに用量は 2 つしかありませんけれども、ある程度慢性毒性も見ている試験じゃないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○今井田座長 どうぞ。

○三森専門委員 この Kurata らの報告を見ていただきたいです。これはリン酸一水素マグネシウム添付資料の 36 を見ていただきたいのですが、発刊されているのは「フード・

「アンド・ケミカル・トキシコロジー」なのですが、サマリーのところを読んでいただいても NOAEL のことは書いてございませんし、その次のページを見ていただくと、体重、死亡率、飲水量、摂餌量、そして非腫瘍性病変と腫瘍性病変の発生頻度しか載ってないのです。これ以上の血液生化学的な検査の成績を私たちは見るできないということもありまして、これから NOAEL をわざわざ設定することについてはむしろしないほうがよいと思いましたので、塚本先生と話しましてこれについては NOAEL の評価はしなかったということにさせていただいたわけです。原典をさらに見られるということであれば、廣瀬委員がおっしゃったような形でもう少し中に入れると思うのですが、さらにデータを現時点では見るできないということです。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。いかがでしょうか。

○廣瀬委員 そうすると、尿検査あるいは血液生化学検査をやっていますけれども、このところは詳細が不明とか、そういうふうにしたほうがいいのかとも思いますけれども。

○三森専門委員 廣瀬先生のおっしゃるとおりだと思いますので、そのように追記したらよいと思います。

○今井田座長 じゃ、やっぱりこのまま残すということですね。ただ、今指摘の点を少し追加して、もともとの文献のほうは発がん性のことの記載だけしか報告されていないようで、細かい数値の表とかテーブルが入っていないということですので、その文章を少しどこかに加えましょうか。詳細なデータを文献上からは参照することができないというような。だから、NOAEL の評価を行わなかったというふうには持っていけるかもしれませんので。

どういたしましょう。そうすると、ここに残すとしますと、ここに今ある 29 行目以降の「本専門調査会としては」云々を、もしこれも全部削除するとしますと、何かちょっと言葉が要りますよね。まとめのような文章が要るかと思うのですけれども。

お願いします。

○三森専門委員 そうしましたら、29 ページの 23 行目のところ、そこでフレーズが切れますね。「血液生化学的検査において、2%投与群の雌でアルブミン量が増加したとされている」という後に括弧づけして、「詳細については」……何というのですかね。

○今井田座長 参照できないとか。

○三森専門委員 「参照できない」という括弧づけをしたらどうですか。

○今井田座長 いかがでしょうか。

じゃ、「詳細については参照できない」という言葉を入れておいて、この最後の部分はこれを削除ということによろしいですか。

どうぞ、お願いします。

○塚本専門委員 そうしましたら、最後の「発がん性の有無を検索する試験であることから」というところを、「詳細なデータを参照できないことから、NOAEL の評価を行わなかった」というふうにしたらどうでしょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。そういたしますでしょうか。それであればよろしいかと思いますが。

三森先生、よろしいですね。ありがとうございました。

よろしいですか、事務局、わかりましたか。

ありがとうございます。

どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 これは黙っていようかと思ったのですが、前回指摘したものの一つで、かなり苦労してお直しいただいているのですが、28 ページの 30 行目からの Tanaka らのもので、同じページの 35 行目から 37 行目にかけて体重の件ですが、この 1.25%以上の雄、5%の雌というのは、前回も指摘しましたが、文献の本文中には書いてあるのですよね、最終体重の変化として。ただし、その最終体重の表を見ると、雄は 0.3%も有意差がついているのですよ。0.6%は、有意差はついてないのだけれども、平均値としては低い。ですから、この論文そのものがなぜ 1.25%以上と書いているのかがそもそもわからない、表と合わない。

なので、私の前回の指摘は、その後に書いてある試験期間を通じた体重の増加の抑制は 5%だけが有意なので、それだけを残せばその後の文章と話が合うのだけれども、ここを残してしまうなら、そここのところの話をつけないといけないということなのです。ことは、最終体重の減少に関することですから、それを毒性ととるのかとらないのかという話になっちゃうので、実にややこしいことになります。そこはいかがなのでしょう。

○今井田座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 私はそういうつもりでこここのところは修文するつもりでいたのですが、何かちょっと変更されておりますね。最終体重で比較する必要はなく、投与期間を通して継続して見られた変化ということで、5%のところだけが生きてくるという形で理解していました。事務局のほうどうまく連絡が取れていなかったと思います。したがって、35 行目の 1.25%以上の投与群のところは最終体重のことですので、ここは削除ということで私もよいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

だから、35 行目、「1.25%以上」からずっと次の行の「5%」の前まで削除ということでもよろしいですか。

○三森専門委員 はい。

○今井田座長 ありがとうございます。

ほかよろしいですか、今までのところで。

では、生殖発生毒性のほうに入ります。30 ページからですね。これ、江馬先生、何かコメントがございましたらお願いします。

○江馬専門委員 前回のこの会で、オリジナルの情報を確認できなければ NOAEL を設定しないということになりました。なったというか、という話が出ましたので、それに沿っ

てオリジナル論文を探したのですが、入手できなかったので、「本調査会としては」という文章を削除しています。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

ということで、この生殖発生毒性のところからは NOAEL のところは……。

○江馬専門委員 生殖発生毒性で NOAEL が設定できる論文は 32 ページの②ですね。宇佐見らの論文だけです。

○今井田座長 そうですね。わかりました。ありがとうございます。

32 ページの 22 行目から NOAEL の記載があると思いますが、そのほかの文献はちょっとオリジナルを参照できないということで、NOAEL の設定は控えたということになります。

この点についてコメントございますか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

あとこれ、そのほかは……。今までのところで何かございましたらお願いしたいのですが、よろしいですか、そこまでは。

では、前回までのところでヒトにおける知見のところは、これは説明してもらいましたか。

○中矢係長 前回、議論は終了いたしまして、今回変更はございません。

○今井田座長 わかりました。

森田先生、よろしいですね、特に。

○森田専門委員 多分、今回はこの前で一応終わりということで、特に御議論は各先生方にはいただいてないと思うのですが、前回どおりで、変更は特にございません。

○今井田座長 ありがとうございます。では、これを議論しないとイケませんので。

ヒトにおける知見のところでは何かございますか。特に森田先生が見ていただいている範囲内では変更等はないということになります。いかがでしょうか、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、ないということで、お認めいただいたということにさせていただきます。

それでは、引き続き評価書（案）の審議に続いていきたいと思うのですが、これ、事務局のほうからの説明でよかったですか。

では、お願いいたします。

○中矢係長 引き続きよろしくお願いいたします。前回時間切れで審議できなかった分について、今回初めての審議ということで御説明させていただきます。

評価書（案）、資料 1 の 34 ページ、32 行目をごらんください。Ⅲ．一日摂取量の推計等でございます。

1. わが国における一日推定摂取量及び耐容上限量ということで記載をしております。添加物「リン酸一水素マグネシウム」は我が国で未指定であるため、我が国における摂取量データはない。我が国で既に使用が認められている食品添加物であるリン酸塩及びマグ

ネシウム塩の摂取量並びに自然に存在する食品からのリン及びマグネシウム摂取量については以下のとおりである。

35 ページ、1 行目からでございます。2008 年の国民健康・栄養調査結果によれば、食品からのリン及びマグネシウムの日摂取量はそれぞれ 974 mg/人/日及び 244 mg/人/日と報告されております。

5 行目でございます。マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタヂの結杢、食品からのリン酸化合物の推定日摂取量（オルトリン酸、縮合リン酸の合計値）は 2004 年で 281.6 mg/人/日（リンとして）、マグネシウム塩の推定日摂取量は、1982～1986 年で 334 mg/人/日、1998～1999 年で 333 mg/人/日（マグネシウムとして）と報告されております。

11 行目でございます。生産量ベースでの摂取量調査結杢によれば、添加物であるリン酸化合物の推定日摂取量は 2007 年度で 39.58 mg/人/日（リンとして）、添加物「塩化マグネシウム」、「酸化マグネシウム」、「炭酸マグネシウム」、「硫酸マグネシウム」の推定日摂取量は 2007 年度で 12.31 mg/人/日（マグネシウムとして）と報告されております。マグネシウムに関しては、食品添加物として用いられるマグネシウム化合物には使用基準が定められており、加工助剂的な使用が多く、最終製品に移行する量のごく微量であることがマーケットバスケット方式による摂取量との差を生む主な原因であると考えられるとしております。

21 行目からでございます。21 行目は、今回の補足資料要求に基づく厚生労働省からの回答を反映させてのものでございます。評価要請者によれば、本品目は、マグネシウムの栄養強化や補助食品向けの使用が多く、日本酒、クリームスツプ類、お茶づけ・ふりかけ類、栄養食品、コーヒー・ココア、発酵乳・乳酸菌飲料、その他の乳製品、その他の嗜好飲料、栄養飲料、粉末清涼飲料、果汁・果汁飲料、ミックス小麦粉製品、パン類、その他の小麦加工品、菓子パン、調理パン・パイ、即席中華めん、とうもろこし・加工品、魚介（練り製品）、魚肉ハム・ソーセージ、ハム、ソーセージ類、くじら加工品、ヨーグルト、あめ・マシュマロ、キャラメル・ヌガー、和菓子類、小麦粉せんべい、豆菓子、和菓子類、ケーキ・ペイストリー、ビスケット類、その他菓子類といった食品（群）の全てに本品目の最大添加率で使用されるとした場合を想定し、本品目の日摂取量を 1.58 g/日（マグネシウムとして 213.9 mg/日、リンとして 270.4 mg/日）としている。この 21 行目から 31 行目までが、本品目、リン酸一水素マグネシウムが今後指定されて流通するとして、国民が摂取されると予想される最大の摂取量として厚生労働省から報告があつたものをまとめた記載でございます。

33 行目、海外における使用量でございます。米国におけるリン酸一水素マグネシウムの食品向け使用量（栄養強化剂）としては、1987 年に 45.4 トンとの報告がございます。これは、人口を 2 億 4,000 万人として平均 0.52 mg/ヒト/日（体重 60kg として 0.0086 mg/kg 体重/日）に相当するとしております。

一日摂取量は以上でございます。

36 ページ、1 行目から、国際機関等における評価でございます。こちらは 5 年前の第 38 回調査会で御審議した内容と変更はございませんが、内容を御説明させていただきます。

1. JECFA における評価でございます。

1982 年の第 26 回会合において、JECFA はリン酸一水素マグネシウムを含むリン酸塩について評価を行っております。評価の結果、ラットを用いた試験で認められた腎のカルシウム沈着をもとに、ヒトにおいて腎のカルシウム沈着が予想されるリン酸塩の摂取量の下限を一日当たり約 6,600 mg (リン換算) としております。さらに、リンが必須で不可欠な栄養成分であることを踏まえ、ゼロから最大値の範囲で摂取量に関して基準を設けることは適切ではないという考えから、最大耐容一日摂取量 (MTDI) を 70 mg/kg 体重/日とすることを提案しているとしております。なお、評価要請者によりますと、JECFA がリン酸塩の MTDI を 70 mg/kg 体重/日とした根拠を調査したところ、その根拠については明らかではないということでございます。

また、1986 年の第 29 回会合におきまして、JECFA はイオン化する塩類の ADI は、それを構成する陽イオン及び陰イオンについてこれまでになされた評価に基づいて設定すべきとしており、マグネシウムを含む 7 種の陽イオン及びリン酸を含む 24 種類の陰イオンの塩類についての ADI を設定しております。リン酸塩の一日許容摂取量につきましては、1982 年の第 26 回会合における議論に基づき、同じく 70 mg/kg 体重/日としております。なお、マグネシウムにつきましては、摂取による下痢誘発の可能性を指摘しております。

続きまして、22 行目、米国における評価でございます。

1985 年、FDA は、リン酸一水素マグネシウムの安全性評価を行い、GRAS 物質として確認しております。また、FASEB の報告によれば、マグネシウム塩類についての評価が実施されておきまして、その結果、毒性に関する資料は不足しているものの、いずれのマグネシウム塩についても、食品成分として使用される時に明確な毒性を示す報告は認められなかったとされております。また、摂取量データに基づく通常のマグネシウム摂取量は成人で 300 mg/日以内であり、総マグネシウム摂取量に対する添加物の寄与は極めて少ないものとしております。FASEB は、結論として、調査を行ったリン酸一水素マグネシウムを含むマグネシウム塩類に関し、毒性を示す又は毒性を疑うような知見は認められなかったとしております。

続きまして、34 行目、EU における評価でございます。

1990 年、SCF は、イオン化する塩類につきましては、一部の塩類を除きそれぞれの陽イオン及び陰イオンの評価に基づく評価を行っております。マグネシウムやカルシウムなどについては、グループ ADI を「特定しない」としてありますが、マグネシウムについては、特に小児において下痢を生じることが知られていることから——37 ページでござい

ます——大量単回投与を避けるべきであるとしております。また、リン酸塩につきましては、JECFA を支持し、MTDI を 70 mg/kg 体重/日と特定しております。

また、SCF は 2001 年にビタミン及びミネラルの許容上限摂取量に関する意見書においてマグネシウムの UL について報告しており、マグネシウム塩又は酸化マグネシウムのような容易に解離する物質により引き起こされる下痢は、1~2 日の間に完全に回復し、腎機能への重篤な影響は及ぼさないとしております。また、250 mg/ヒト/日以下の用量では、成人、妊婦等で下痢等の影響は認められないことから、NOAEL を 250 mg/ヒト/日と評価しております。不確実係数については、データの母集団が大きく、各年齢層データを含むことから 1 とし、NOAEL の根拠となった所見は軽度の下痢のみであり組織変化を伴わないことから、UL を 250 mg/ヒト/日と特定しております。なお、この値には通常の食品から摂取する量のマグネシウム量は含まれておりません。この UL の対象は 4 歳以上であり、1~3 歳のデータは得られていないことなどから、1~3 歳の年齢層を対象にした UL は特定することができないとしております。

続きまして、許容上限摂取量等についてということでまとめております。

各機関では、リン及びマグネシウムについてそれぞれ表 6 のとおり評価がなされまして、UL が設定されております。それぞれについて御説明いたします。

23 行目、厚生労働省における評価でございます。平成 21 年 5 月、厚生労働省においてとりまとめられました「日本人の食事摂取基準（2010）」では、成人のリン摂取の耐容上限量について、血清無機リンが正常上限となる摂取量として算定された 3,686 mg/日を健康傷害非発現量とし、不確実性因子を 1.2 として 3,072 mg/日（丸め処理をおこなって 3,000 mg/日）としております。小児につきましては、十分な研究報告がないため耐容上限量を算定しておりません。

30 行目、また、マグネシウム摂取の上限量について、通常の食品から摂取する場合は——38 ページに入りました——マグネシウムの過剰摂取によって好ましくない健康影響が発生したとする報告が見当たらないことから摂取量の耐容上限量は特定せず、通常の食品以外から摂取する場合は、欧米における下痢の報告を根拠に、成人で 350 mg/日、小児で 5 mg/kg 体重/日としております。

(2) CRN における評価でございます。2004 年、米国 CRN は、リンの ULS について、カルシウムとの摂取量比が適切な範囲内に収まることを考慮し、1,500 mg と特定しております。また、同年、マグネシウムの ULS について、健康な成人で 400 mg としております。

続きまして、13 行目、IOM における評価でございます。97 年、米国 IOM は、リンについて有害事象を示す報告がみられていないため、血清リン濃度の正常値（成人）での値に基づき NOAEL を 10.2 g（330mmol/日）と評価しており、UF を 2.5 として成人の UL を 4.0 g/日と特定しております。この値等に基づきまして、1 歳以上の成人以外のヒト、妊娠時、授乳時のヒトに対しても UL を設定しております。

また、同年、マグネシウムについて、Bashir ら (2003) のうっ血性心不全、2 次的な冠動脈疾患を有する患者を含めた 21 名に対して行われた臨床試験の結果を根拠に、LOAEL を 360 mg/日と評価しており、UF を 1.0 として青年及び成人の UL を 350 mg としております。この値等に基づき、1~8 歳、妊娠時、授乳時のヒトに対しても UL を設定しております。

27 行目、EVM における評価でございます。2003 年、英国の EVM は、リンについて NOAEL を 750 mg/日と評価しており、サプリメントからの摂取量について UF を 3 として GL を 250 mg (60 kg 換算で 4.2 mg/kg 体重/日) と特定しております。また、通常の食事からの摂取 (約 2,100 mg) も含めた 1 日の総摂取量の GL を 2,400 mg (60 kg 換算で 40 mg/kg 体重/日) と特定しております。

また、2003 年、マグネシウムについて、サプリメントからの摂取量について GL を 400 mg (60 kg 換算で 6.7 mg/kg 体重/日) に相当としております。

評価書についての説明、以上でございます。今井田先生にお返しいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、一日摂取量の推計等、34 ページからですか。それから、35 ページのところになるのですけれども、この一日推定摂取量及び許容上限量のところに関しまして、森田先生、何かコメントがございましたらお願いします。

○森田専門委員 まずは、リンとマグネシウムに分けて、一般の食品からの摂取量の推定量というのが 35 ページの一番上に書いてございます。リンが 974 mg、それからマグネシウムが 244 mg となっております。

次のマーケットバスケット方式における推定量というのは、これは実際に食品を購入してマグネシウム、リン等の含有量がどのぐらいあるかを測定して、摂取量として推定したものでありますと、リンだと 280 程度、それからマグネシウムだと 333 ということで、マグネシウムの摂取量はかなり多いというように報告されております。

その次の 11 行目からは、これは添加物の生産量から計算した値が載せてございまして、リンだと 39.6 程度、それからマグネシウムですと合計だと 12 mg となっております。最終的にマーケットバスケット方式による摂取量と差がありますのは、ここに書いてございますように、生産量ベースでの計算でありますと、加工助剂的な使われ方をしているものはもう残存していないと計算してやっておりますし、マーケットバスケット方式ですと、当然、添加物以外のものもすべて測定したものが含まれておりますので、このように非常に大きな値の違いが出ております。

21 行目からは、本品目が添加物として使われた場合の推定量を載せております。これは、現在の摂取量から、それぞれ栄養強化や補助食品向け等に使用されたと考えて、添加量は最大添加率で計算されております。ただし、摂取量のところは総国民平均というような形で出されておりますので、例えば、計算におきまして最も多くとるヨーグルトでも一日の添加物摂取量が 0.158 g (ヨーグルトとして 7.9 g) というふうに書いてございます

が、実際に添加のヨーグルトを食べる方は、毎日ではないにしても週に何回か、一日当たり、普通であればヨーグルトの摂取量というのは 100 g 程度になります。栄養強化のこのマグネシウムのヨーグルトを毎日 1 つ食べられる方であれば、100 g/日というような値になってきますので、結論といたしましては、この一日摂取量は過大評価とはなっていない、どちらかという過小評価の危険性も含めた上での一日摂取量推定というように考えていただければと思っております。

以上でございます

○今井田座長 ありがとうございます。

森田先生、そうしますと、このマーケットバスケット方式のところで、マグネシウムがこの 1998~1999 年のデータでいくと、333 mg/人/日ですよ。そして、それと、さっき説明がありました 21 行目以降のところ、31 行目になりますか、最大限マグネシウムを摂取したとすると、マグネシウムとしては 213.9 mg/日ありますね。そうすると、最大限の値として、これ両者を足した数字がマグネシウムとしての数字になるのですか。

○森田専門委員 この 333 と 213 を足したよりも恐らく多い数値と考えていただいていると思います。

○今井田座長 わかりました。かなり多いですよ。ちょっとその点は後でもまた議論が必要になるかと思えます。

リンのほうに関してはそうでもないのですかね、量としては。量として多いほうと考えると、マグネシウムのほうが多い数字が出るのでしょうか。

○森田専門委員 はい。その耐容上限量や必要量という食事摂取基準の考え方でいきますと、マグネシウムは必要量をはるかに超えた値をとるだろうと、多い方だとそういった推定値になると思います。

○今井田座長 わかりました。

その点、今のところで何か御質問ございますか。

中江先生、お願いします。

○中江専門委員 内容じゃなくて恐縮なのですが、表記上の問題で、今さらなのですが、この/kg 体重とも/人とも書いてないのは、/人なのですか。

○森田専門委員 これは 30 行目でございますね。

○中江専門委員 いっぱいありますけれども。

○森田専門委員 /人です。

○中江専門委員 それは/人と書かなくていいですか。

○森田専門委員 すみません。これは/人と書いていただいて。

○中江専門委員 それから、さらに細かくて申しわけないのでけれども、その「人」が漢字のものと片仮名のものがあるので、合わせてください。

○森田専門委員 はい、すみません。気づいておりませんでした。

○今井田座長 三森先生、どうぞ。

- 三森専門委員 今御説明を聞いて、マーケットバスケットでマグネシウムが一日量で 333 ですので、/kg 換算にすると 6.6 mg/kg ですよね。
- 今井田座長 60 kg です。
- 三森専門委員 50 kg。体重 50 kg として、ですね。
- 今井田座長 50 kg です。
- 三森専門委員 6.6 mg/kg/日になりますね。そして、31 行目の今回のリン酸一水素マグネシウムを認めた場合に、マグネシウムは 213.9 mg というのは、これを 50 で割りますと約 4 mg/kg です。
- 今井田座長 そうです。
- 三森専門委員 両方を加えますと 10.6 mg/kg ぐらいの摂取量ということになりますか。
- 森田専門委員 kg 換算になりますと。
- 三森専門委員 その量が摂取しているということになりますよね。
- 森田専門委員 はい。
- 三森専門委員 そうすると、37 ページの 18 行目の許容上限摂取量、UL がありますが、その表 6 を見ていただくと、日本の MHLW のマグネシウムのサプリメントとしてのこの UL は 350 mg/日ですので、この値はヒトについてです。
- 森田専門委員 はい。
- 三森専門委員 そうすると、50 で割ると……。
- 今井田座長 7 です。
- 三森専門委員 7 mg/kg の許容上限摂取量を完全に超えているということになるのでしょうか。
- 森田専門委員 ただし、この 37 ページから 38 ページにかけて書いておられますが、マグネシウムの場合は現在、食事摂取基準上の耐容上限量は、一般の食事からのものは省いて、サプリメントでとった場合に、余分にとった場合の上限量として 350 mg と定めておられますので、今回で申し上げますと、35 ページの 213.9 mg と、あと足し合わせるとすれば 14 行目にあります 12.31 mg になりますので、この合計であれば、直ちにこの耐容上限量を超えるような計算にはなりません。ただし、先ほど申し上げましたように、添加物からの摂取量というのは日本人の総平均で求めておられますので、この耐容上限量を超える場合が十分に考えられると私は考えております。
- 今井田座長 よろしいですか、三森先生。
- やっぱりこの点は私も非常に難しいところでして。そうしますと、37 ページの許容上限摂取量である 350 mg/日/ヒト、これはサプリメントとしてというか、いわゆる添加物等としてとる場合の許容上限量ということですね。その相当するものが 35 ページの数字でいきますと 31 行目の 213 プラス、そして、さらに 14 行目ぐらいですか、生産ベースでいきますと 12 mg、これらを足した数字、だから約 225 ぐらいになりますか。ということですね。ただ、先生の説明ですと、これはこれ以上だろうということですよ。

うすると、これ数字が非常にぎりぎりの数字ということになると思うので、この点はちょっとしっかりと議論していかないといけないと思うのですけれども。

これ、森田先生としてはこの数字であれば一応、許容上限摂取量をクリアしているという考えでしょうか。それでよろしいのですかね。

○森田専門委員 添加物の許可の考え方にもよると思うのですけれども、食事摂取基準はあくまでも毒性の評価ではなくて、健康状態に何らかの変化があらわれたら、それをすべて含めた上での耐容上限量としていますので、このサプリメントからの 350 mg というのも単純な下痢も含めた評価となっております。そういう意味で、添加物としての基準をこの食事摂取基準と同じように敷いていいものかどうかというのは、判断基準が違っていると思いますので、そこはちょっと私もわからないところです。

○今井田座長 この点、皆さん御意見ございませんでしょうか。

では、ちょっと先に、国際機関等における評価のところで説明がありましたけれども、こここのところを含めて何か議論ございますか。よろしいですか。

ないようですので、今の議論に関連しまして、皆さん、手持ち資料 1-2 に、食品健康影響評価とありますので、ちょっと今のところの議論を踏まえて議論というか意見を伺いたいと思います。この手持ち資料 1-2 をご覧下さい。最初のところを読みますと、本専門調査会としては、リン酸一水素マグネシウムの体内動態に係る知見を踏まえ、毒性については、リン酸一水素マグネシウムについての試験成績に加えて、マグネシウムイオンまたはリン酸イオンで構成される物質に関する試験成績も参照することとした。

それで、リン酸一水素マグネシウムを含むマグネシウムイオンまたはリン酸イオンで構成される物質の安全性試験成績を評価した結果、いずれも遺伝毒性、発がん性及び生殖発生毒性を有さないと考えられる。

ですけれども、そこから下ですね。一方、その他の毒性として、ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験において、リン酸一水素マグネシウムの投与に関連する影響は認められず、安全性に懸念を抱かせるような特段の毒性影響は認められないと考えられた。また、その他のマグネシウムイオンまたはリン酸イオンで構成される物質の反復投与毒性試験において、各イオンの毒性を示唆する知見が認められたが、いずれも無毒性量は、耐用上限量、リン 60 mg/kg 体重、マグネシウム 7.0 mg/kg 体重を明らかに超えるものであり、これまでの各イオンで構成される物質の食経験を考慮して、添加物としての安全性に特段の懸念はないと考えられた、とあります。

最後のところで、24 行目から「日本人の食事摂取基準」において、マグネシウム、リンの耐容上限量がそれぞれ設定されているところ、栄養強化の目的でこれらのイオンで構成される物質を添加した場合には、耐用上限量より過剰に摂取することがないように、注意喚起の表示を行う等、適切な措置が講じられるべきである、とあります。

先ほどの議論で、特にマグネシウムが許容上限量ぎりぎりあるいは許容上限量に近い数字になってしまうかもしれないということになりますと、許容上限量に近いような値を設

定して、それを管理機関のほうに返す、という可能性があります、そのようなことが、今までに前例があったかどうか、その点に関して事務局のほうで一度検討していただきたいと思いますが、いかがでしょうか。事務局の方でその検討をできますか。

○中矢係長 了解いたしました。

○今井田座長 今回のケースはその量はかなり高いということもあって、前例というか今までのことを踏まえた上で審議を進めていきたいと思うのですけれども、皆さんの意見、いかがでしょうか。

どうぞ、三森先生、お願いします。

○三森専門委員 許容上限摂取量、UL については、私たちがここで議論するべきではないと思います。これはあくまでも厚生労働省で設定してきたものです。ですから、私たちは、このリン酸一水素マグネシウムの無毒性量から見て、この値と今回のこの UL が極端に離れて、NOAEL がずっと上であれば、安全性評価上問題はないと結論してもよいと思うのです。リン酸一水素マグネシウムを承認してしまった場合、UL を超えてしまうという議論については、私たちは注意を喚起することしか言えないのではないかと思います。ですから、この議論については別にしないといけないというように思います。

○今井田座長 もちろん、UL のことについて議論するつもりはありませんが、我々が認めた量が UL を超えるようなデータ、あるいはそれに非常に近いようなデータを出す場合に、やっぱり注意喚起は少なくとも必要でしょうし、注意喚起するということは、結局はその量と近いような値を返すことになるわけですね、UL の値に。なので、そういうようなことの前例を調べると共に、今までの例としてそれくらい高い値を返したことがあるかどうかというのを調べていただいたらどうかと思うのです。いかがでしょうか。

よろしいでしょうかね。ちょっと量が多くなるかもしれないということで、少し慎重に対応したいと思いますので、ちょっと調べていただいて、また再度議論いただきたいと思います。よろしいでしょうか。

事務局のほう、いいですか。

○中矢係長 問題ありません。

○今井田座長 よろしいでしょうか。

それでは、今日のこのリン酸一水素マグネシウムのことに関しましては、ちょっとここでとめさせていただいて、再度審議いただきたいと思います。よろしいでしょうか。

この点について事務局のほう、よろしいですね。次の議題に入ってよろしいですか。

○中矢係長 では、リン酸一水素マグネシウムにつきましては、ただいま座長から指示を受けました内容の必要な資料の整理ができ次第、改めて審議をお願いしたいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。では、そのようにさせていただきたいと思います。

それでは、1 の議題をこれで一応終わらせていただいて、2 の議題に入りたいと思います。

それでは、議事の (2) でございます。「イソプロパノールに係る食品健康影響評価に

ついて」でございます。

こちらに関しては、提出資料の作成に協力された先生、提出資料として利用されたものの作成に協力された先生、その他特別の利害関係を有する委員及び専門委員はおられないと思いますけれども、漏れがあるといけませんので、もし関連する先生方、専門委員の先生方がおられましたらお申し出いただければと思います。よろしいですね。関係された方はおられませんか？

なさそうでございます。

それでは、この内容について事務局のほうから説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、資料 2-1 と 2-2、2-3 をお出しいただければと思います。資料 2-2 の 3 ページをごらんいただければと思います。

資料 2-2、評価書（案）でございますが、3 ページ、審議の経緯等でございます。本品につきましては、国際汎用香料としての評価を既に終えていただいております。2003 年に評価要請がございまして、7 行目から 10 行目にありますように、2004 年の 3 月から 10 月にかけて 4 回、本専門調査会で御審議いただきまして、その結果、14 行目にありますように、2004 年 12 月に食品安全委員会として評価結果を通知し、16 行目にありますように、翌 2005 年の 4 月に管理措置がとられているということでございます。

なお、ちょっと時間があいておりますので、御参考までにこの 7 行目から 10 行目の 2004 年当時のこの 4 回ですね、第 6 回、7 回、12 回、13 回の会合で御審議をいただいたときの概要を、先生方にはお手持ちの参考資料 2-1 という一枚紙で記載しております。一番重要と思われるところだけを抜き出しておりますけれども、簡単に申し上げますと論点は 2 点ございました。Bevan ら（1995）の二世代試験における NOAEL のとり方と、もう一点は JECFA の香料評価における「生体成分に代謝され、そのレベルが生理的範囲を超えない」とされているところについて、専門調査会として一定の整理・方針が必要であると。この 2 点がポイントだったかと思います。これらについて一通り議論を尽くしていただきまして、評価結果を取りまとめていただいております。

評価書（案）のほうに戻っていただきまして 3 ページですけれども、今般、3 ページの 21 行目でございますけれども、この既存の食品健康影響評価書の改訂版ということで評価書（案）を用意させていただいております。今年の 4 月 26 日に厚生労働大臣から評価要請がございまして、24 行目にありますように、4 月 28 日に食品安全委員会にて要請事項説明がありまして、その下、11 月 21 日に関係書類を受け取りました。その関係書類というのが資料 2-1 としてお配りしております厚生労働省からの「イソプロパノールの食品健康影響評価に係る資料の提出について」というものでございます。このとおり評価資料が来ましたので、今般、この規格基準の改正に伴う食品健康影響評価についての御審議を初めてお願いするというものでございます。

それから、資料 2-1 として厚生労働省から関連資料をいただいておりますけれども、それに加えまして、資料 2-3「追加関連論文（イソプロパノール）その 1」というもの

がございます。厚労省から提出された評価資料に加えまして、こちら事務局担当のほうで拝見しまして、物によりましては御担当の先生とも相談させていただいた結果、都合 30 報の報告、試験成績等を把握いたしましたので、これを追加関連論文として使いましてこの評価書（案）を用意させていただいております。

評価書（案）のほうへ戻っていただきまして、6 ページを開けていただければと思います。順を追って、まず評価対象品目の概要のところだけ御説明させていただきます。「I. 評価対象品目の概要」、「1. 用途」ですけれども、「香料及び抽出溶媒」ということで、この「抽出溶媒」というものが今回、規格基準改正を行う目的、この用途を加えるという改正を行いたいということで食品健康影響評価の要請が来ているものでございます。

主成分の名称、分子式及び構造式、分子量につきましては、「2.」、「3.」、「4.」に記載のとおりでございます。

18 行目、「5. 性状等」でございます。現在使用が認められている香料「イソプロパノール」の成分規格において、含量として「本品は、イソプロパノール 99.7%以上を含む。」、性状として「本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。」と規定されております。今般の成分規格改正案における含量及び性状の規定は、以上の現行規定から変更されておられません。しかしながら、一部これ以外の項目で成分規格改正を行いたいというふうに厚生労働省のほうは言うておまして、具体的には資料 2-1 を改めてお出しただければと思いますが、そちらの 7 ページ、横の表をごらんいただければと思います。標題が「(2) 他の規格との対比表」というものでございます。こちら、左から 2 番目のカラムが今回の規格基準改正における成分規格案、要するに今般この規格案にしたいというものでございます。左から 3 番目のカラムが現行の添加物（香料）のみの成分規格でございます。ずっと下のほうへいただきますと、真ん中からちょっと下ほどに「蒸留試験」という項目、それからその次の次に「蒸発残留物」という項目、それから下から 2 番目に「鉛」という項目、この 3 つにつきまして、いずれも現行の香料としての成分規格においては「規格無し」というふうにされておりますけれども、今般、抽出溶媒という用途を加えるに当たって、ほかの JECFA、欧米の成分規格を勘案して、新たにこの項目について規格を設定したいというふうに厚生労働省のほうで言っているところでございます。

それから、再び資料 2-2 の 6 ページに戻っていただきまして、26 行目、「6. 評価要請の経緯」でございます。イソプロパノールは、果実、野菜等といった食品中に天然に含まれている成分であるとされております。ここは、平成 16 年、2004 年当時の香料評価書にあったものをそのまま生かした形にしております。それから、添加物「イソプロパノール」は香料及び食品製造加工における抽出溶媒（extraction solvent）として広く欧米諸国等で使用されている添加物であるとされているということでございます。

32 行目、JECFA の成分規格においては、添加物「イソプロパノール」の用途は、香料、抽出溶媒に加えまして、「担体溶剤（carrier solvent）」というものが記載されています。

36 行目、米国では、合成香料として必要最小限の量を GMP の下で使用することが認められております。そのほか、スパイス、レモン油及びホップ類の製造・抽出に使用することが認められていると。

それから、7 ページのほうにまいりまして、2 行目に「(i)」、それから 6 行目、7 行目に「(ii)」、「(iii)」、それから 9 行目に「(iv)」とございますけれども、色素添加物、特定食品・栄養添加物、香料関連物質、ガム類・チューインガムベース類関連物質等の添加物の製造時の抽出溶媒として使用することが認められていると。なお、評価要請者によりますと、米国でイソプロパノールを担体溶剤として使用することを認めた法令は確認できないとされております。

16 行目、EU でございます。香料として使用することが認められているほか、食品中の残存を 10 mg/kg 食品以下とする使用基準の下で抽出溶媒として使用することが認められていると。そのほか、担体溶剤として使用することが域内の幾つかの国々において認められていると。しかし、EFSA では、清涼飲料に加える香料の担体溶剤としてイソプロパノールを使用することについて、2005 年に評価してございまして、それを認めた場合にはイソプロパノールの推定一日摂取量が ADI を超過する可能性が指摘されております。評価要請者によりますと、EU としてそのような担体溶剤としての使用は認められていないとされております。

26 行目から 35 行目にかけては香料についての評価要請の経緯で、履歴のために残しております。説明は省略させていただきます。

37 行目以降が今般の評価要請の内容でございます。37 行目から 42 行目でございますように、いわゆる国際汎用添加物であるということでございます。42 行目以降でございますけれども、今般、厚生労働省において、本品目の使用基準を現行の「イソプロパノールは、着香の目的以外に使用してはならない。」から「イソプロパノールは、着香の目的及び食品成分を抽出する目的以外に使用してはならない。食品成分の抽出にあつては 10 mg/kg (抽出物) を超えて残存しないように使用しなければならない。」に改正すること、及び成分規格の一部を改正することについて添加物 (香料及び抽出溶媒) 「イソプロパノール」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものであるということでございます。

8 ページの 7 行目、「7. 規格基準改正の概要」でございます。厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「イソプロパノール」について、規格基準を改正しようとするものであるとしています。

とりあえずここで切りましょうか。

○今井田座長 ちょっとここで切ってもらっていいですか。

それでは、戻っていただいて、順次審議したいと思えます。今回のこの経緯等は今説明を受けたとおりでございます。一応香料としての審議は終わっているけれども、今回、

再度新たな指示に基づいて評価し直すということでございます。

それで、6 ページ、概要のところでございますけれども、久保田先生、何かコメントがございましたらお願いしたいのですけれども。

○久保田専門委員 ここにある分、特につけ加えることはございませんので、そのように。ここも担体溶剤としてもし使うとしたらいろいろあるかと思いますが、この場合には抽出溶媒ということでございますので、このまま議論を進めていただければと思っております。何かありましたらと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

何か御質問ございますか。よろしいでしょうか。

今回この抽出溶媒というものが用途に加わったということで、先ほど説明があったのですけれども、資料 2-1 の 7 ページに規格の対比表がありますね。一番最初の欄が本規格案で、その次のところが公定書の香料として現行ですね。それで、ずっといきますと真ん中より少し下の蒸留試験のところ、「規格無し」がこのように規格が加わっている。それから、2 つとんで「蒸発残留物」ですか、「規格無し」が規定の変更がある。それから、下から 2 段目の「鉛」のところ「規格無し」からこのような規格に変更されています。3 点規格が変わったということになっているわけですが、今回我々がこの安全性を評価する場合において、この規格が変わったことで特に留意しておいた方がよい点というのはございますか。

○久保田専門委員 留意するというのは、どういう意味で。申しわけございません、理解できなくて。

○今井田座長 例えば、鉛などについて今までは規格がなかったのに、今度は規格があるわけですね。そうすると、例えば鉛による健康に有害な影響が及んでくるかもしれないということであれば、安全性評価をする場合にそれを少し配慮しなければいけないというか、そういうことがあるかと思うのですけれども、そういうようなことはないかという点でございますけれども。

○久保田専門委員 なるほど。これは、今まで香料としてですと本当に少ししか使わないのですが、この場合、溶媒と言うのか溶剤と言うのかというのもどちらがよろしいのか私もちょっとわからないのですが、抽出溶剤として使われる場合には、必ず溶媒はできるだけほとんど飛ばしてしまうということなのですから。それは揮発性の部分が飛ぶわけで、当然イソプロパノールの中に含まれている例えば鉛とかそういうものを残留物として、不揮発性の部分が多分あるだろうということで、より安全を見越してこういうものを規格として入れたほうがいいのではないかということだと思っております。これについて、この規格がこれでよいのかどうかということにはちょっと私にわからないのですが、事務局のほう、何か御説明していただければと思うのですけれども。

○今井田座長 何かございますか。

○角井課長補佐 過去に、例えば公定書の改訂ということで、たくさんの添加物が公定書

に載っていて、その成分規格をまとめて改訂するというときの食品健康影響評価の要請があって、実際その評価をやっていたことがございますけれども、そのときには、今規格が設定されてない状態から新たに規格を設定するというのであれば、基本的にそれは安全に向かった方向の措置なので、問題はないでしょうという整理で扱われてきていたかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。よろしいですね。

○久保田専門委員 それと、ここの「抽出溶媒」と「担体溶剤」というのがあるかと思うのですけれども、これについては、今までに使われている用語はどうなのでございましょうか。香料関係でちょっと見てみましたら、どちらでも構わない、溶剤又は溶媒と言うというような定義がされているのですけれども、そういうときにこちらは今まで、前にもこういうものをおやりになったことはないのでしょうか。評価なされたときに「solvent」を溶媒と訳すか溶剤と訳すかというのは。

○角井課長補佐 食品安全委員会での添加物の評価における前例はちょっと今思い出せませんが、この wording につきましては、一応厚労省のほうにも何度も確認はしまして、厚労省としてはこの「extraction solvent」について「抽出溶媒」という言葉で評価要請をしたいということでございました。

○久保田専門委員 それならこれで結構でございます。

○今井田座長 今の話は、32 行目、33 行目のところですよ。 「extraction solvent」というものと「carrier solvent」というものがありまして、それぞれが「抽出溶媒」、それから「担体溶剤」というふうに日本語の訳がついているのですけれども、これはこういう日本語の訳でよろしいのですよね。

○久保田専門委員 でも、私どもは研究で使うときは抽出溶媒ということでごく普通に使用されておりまして、担体溶剤というのをここで定義するわけではないので、よろしいのではないかと思うのですけれども。厚労省でもそうおっしゃっているということですので。別に間違いということは全然ございません。両方使うということです。

○今井田座長 ありがとうございます。

○山添専門委員 先生、いいですか。

○今井田座長 どうぞ、お願いします。

○山添専門委員 多分、今のでよいと思うのですけれども、溶剤の場合には溶かすための材料という意味合いがあるので。溶媒の場合には、何か固形物なりの extract を作るための使ったものということが厳密になるので、溶媒でいいと思うのですね。もう一つは、原材料を必要とするものを抽出するために、どれぐらいの割合で実際に溶媒を使うのかによって、残留成分の量が、残る可能性がある量が決まるわけですよ。ですから、実際に最終的に溶媒が、例えばここである比率で残存率が幾ら以下としてあったとしても、抽出にどれだけの量を使うかによって鉛の量が決まってくるわけですよ、加えた溶媒の量に対して、プロキログラム当たりの材料に対してどれだけ使ったかが。それから、固形成分の

量も決まるので、その点の規格というのは、厚労省は何か決めていらっしゃるという情報はあるのですか。

○角井課長補佐 いえ、特に。基本的には、汎用添加物でよくとられるのですけれども、欧米で汎用されているという実態がありますので、欧米の規格を包含できるようにというところがおそらく基本にあるのではないかと思われま。

○今井田座長 ありがとうございます。

それと、久保田先生、36 行目以降に、例えば 39 行目ですか、「スパイスオレオレジン」というものがあって、これはオレンジの種類なのですか。

○久保田専門委員 いえいえ、「オレオレジン」です。オレオレジンで、これは溶媒で、植物性の香料原料をこういう揮発性のそれこそ溶剤というか溶媒で抽出して、それを減圧か何か、できるだけ溶媒のほうを留去して、残ったものを「オレオレジン」といいます。特に食品香料に使うものとして「オレオレジン」という名前が定義されております。

○今井田座長 なるほど。ありがとうございます。

○久保田専門委員 それで、特にスパイス、ここで使っているのもほとんどスパイスですが、スパイスなどはそれが多いうございませ。

○今井田座長 ありがとうございます。

それと、21 行目になるのですけれども、「本品は、無色透明な液体で」と、こうあるのですけれども、これ、常温でこのものというのは液体なのですね。

○久保田専門委員 液体でございませ。

○今井田座長 液体なのですね。

○久保田専門委員 はい。沸点 82℃ぐらいですから。

○今井田座長 ああなるほど。わかりませ。ありがとうございます。

今までのところで何か御質問ございませか、概要のところ。よろしいでしょうか。

よろしければ次へ進みませうか。「安全性に係る知見」のところになるかと思うのですけれども、事務局のほうから説明を願ひませ。

○角井課長補佐 わかりませ。それでは、8 ページの 13 行目、「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」で、まず 14 行目、「1. 体内動態」でございませ。動態に先立つ基礎的知見といたしまし、まず 15 行目ですけれども、イソプロパノールは、健常人の体内で見出される物質であるとされていませ。Ernstgård ら (2003) の報告によりますと、血中、それから尿中で最高およそ 0.1 mg/L、唾液中で最高 1.48 mg/L、呼気中で、気体ですけれども最高 0.004 mg/L のイソプロパノールを検出したとされていませ。

22 行目、「(1) 吸収」からですけれども、23 行目、「① ヒトにおける吸収」。Bonte ら (1981) の報告において、イソプロパノール 3.75 mg/kg 体重をオレンジジュースとともに単回経口摂取させ、摂取後 2 時間の血中濃度を測定した結果、最高血中濃度は 0.83 mg/L であったとされていませ。

31 行目、Monaghan ら (1995) の報告によりますと、イソプロパノール 420 mg/kg 体

重を単回経口摂取させ、結果、血清中イソプロパノール濃度に係る AUC はおよそ 100 mg·hr/dL と算出されていると。うち 1 例につきましては、摂取後 30 分間以内に最高（約 700 mg/L）に達したとされております。

40 行目、Blanchet ら（2007）の報告によれば、イソプロパノール入り局所消毒剤を飲用し、急性中毒を発症した症例 1 例が紹介されておまして、飲用 8 時間後の血漿中イソプロパノール及びアセトン濃度は 370 及び 2,270 mg/L であったとされております。

9 ページにいておりますけれども、4 行目、Martz（2010）の報告によれば、居宅にて松根油——pine oil ですけれども——含有製品を飲用して、死亡していたところを発見された症例について紹介されております。剖検において心臓血中、尿中、硝子体液及び胃内容物中イソプロパノール濃度は、7,300、200、1,500 及び 10,000 mg/L であったとされております。

11 行目、「② 動物における吸収」でございます。

12 行目、Lehman ら（1944）の報告によれば、イヌにイソプロパノール（最高 2,940 mg/kg 体重）を単回強制経口投与する試験が実施され、結果、個体間のバラツキがきわめて大きい、血中イソプロパノール濃度は、2,940 mg/kg 体重投与群の 1 匹で投与 2 時間後に約 3,000 mg/L に達し、同群の全動物で投与 24 時間後までにほぼ消失したとされております。

20 行目、Nordmann ら（1973）の報告によれば、ラットにイソプロパノール（3,000 mg/kg 体重）を単回強制経口投与する試験が実施され、結果、投与群の血中イソプロパノール濃度は投与 8 時間後で最高（4,800～6,000 mg/L）に達したとされております。IPCS の環境保健クライテリアでは、本報告とそれから後で述べます井戸田の報告とを比較し、イソプロパノールの消化管吸収時間は高用量投与によって延長されると指摘されております。

29 行目、井戸田（1985）の報告によれば、ラットにイソプロパノール（200 又は 400 mg/kg 体重）を単回経口投与し、結果、血中イソプロパノール濃度は、いずれの投与群でも投与 1 時間後に最高に達し、その後徐々に減少して投与 3 時間後に 200 mg/kg 体重投与群では 400 mg/kg 体重投与群での値の約 1/2 になったとされております。

40 行目、「(2) 分布」にまいります。

41 行目、まず「① ヒトにおける分布」でございます。Natowicz ら（1985）の報告によれば、肝機能の正常なイソプロパノール急性中毒症例 1 例の血清中イソプロパノール濃度は脳脊髄液中濃度と一致していたとされております。

10 ページにまいります。2 行目、Monaghan ら（1995）の報告によれば、イソプロパノール（420 mg/kg 体重）を単回経口摂取させ、結果、血清中イソプロパノール濃度に係る分布容積は 0.472～0.549 L/kg 体重換算ですけれども、算出されております。

9 行目、Gaulier ら（2011）の報告によれば、何らかの物質を乱用し、死亡した症例で、剖検において尿、胃内容物、肝臓及び脳中イソプロパノール濃度は 8.3 mg/L、21.7 mg/L、

52.6 mg/kg 及び 4.8 mg/kg、アセトン濃度は 631 mg/L、37.9 mg/L、13.2 mg/kg 及び 36.3 mg/kg であったとされております。

16 行目、「② 動物における分布」でございます。Wax ら（1949）の報告によれば、麻酔したイヌの消化管をイソプロパノールで 30 分間灌流する試験が行われておりまして、結果、測定対象とした血液、脊髄液、肝臓、腎臓、脳及び骨格筋の全てにイソプロパノールが分布しており、血液及び脊髄液には同程度の濃度で分布していたとされております。

25 行目、井戸田（1985）の報告によれば、ラットにイソプロパノール 400 mg/kg 体重を単回経口投与し、その結果、投与 3 時間後の血中並びに肝臓、腎臓及び脳中イソプロパノール濃度は、いずれも 600 mg/kg をやや超える程度であり、組織・器官間で大差はなかったとされております。

34 行目、「③ 血液脳関門通過性」。Raichle ら（1976）の報告によれば、アカゲザル成獣の総頸動脈に¹¹Cイソプロパノールを単回注入し、結果、¹¹Cイソプロパノール注入量の 99%が血液脳関門を通過したとされております。

42 行目、「④ 胎盤、胎児、乳汁への移行性」ですが、Lehman ら（1945）の報告によれば、ラットにイソプロパノールを飲水投与する二世世代試験において、離乳前の F₁ の肝臓、胃及び脳からイソプロパノールが検出されたことから、Lehman らは児動物が哺育期間中に乳汁を介してイソプロパノールに暴露されたことは明らかであるとしております。

11 ページへまいっておりますけれども、5 行目、Wood ら（2007）の報告によれば、何らかの物質の乱用をした後に、新生児を出産して卒倒した症例 1 例が紹介されております。新生児血中からはイソプロパノールが検出され、その濃度は出生 1.5 時間後で 1,400 mg/L でありましたが、出生 10.5 時間後以降は検出下限値未満であったとされております。しかしながら、血中アセトン濃度は出生 1.5、10.5、24 及び 42.5 時間後で 160、180、100 及び 30 mg/L であったとされております。母親の血中濃度を測定したところ、出産 4.5 時間後でイソプロパノールは検出下限値未満でしたが、アセトンは 310 mg/L であったとされております。

18 行目、「(3) 生体内変化」にまいります。

19 行目、「① ヒトにおける生体内変換」でございます。IPCS の環境保健クライテリアでは、イソプロパノールに暴露されたヒトの血中からアセトンを検出したとする複数の報告が引用されております。

23 行目、Bonte ら（1981）の報告において、ヒトにイソプロパノール（3.75 mg/kg 体重）を単回経口摂取させ、結果、最高血中濃度は 0.83 mg/L であったとされております。採取した血液試料についてアシルスルファターゼを添加してインキュベートしたところ、イソプロパノール濃度は摂取 1 時間後の血液試料で 2.27 mg/L に増加したとされております。このことから、環境保健クライテリアではイソプロパノールが血中で硫酸抱合体となっていると推定されております。

34 行目、Monaghan ら (1995) の報告によれば、イソプロパノール (420 mg/kg 体重) を単回経口摂取させ、結果、血清中アセトン濃度に係る AUC は 1,316~1,486 mg·hr/dL と算出されております。

41 行目、Lee ら (2011) の報告によれば、ヒトのクラス I ADH1A、1B1、1B2、1B3、1C1、1C2、クラス II の ADH2、クラス IV の ADH4 とイソプロパノールとをインキュベートする *in vitro* 試験が実施され、結果、 V_{max}/K_m は——12 ページのほうにまいりますけれども——エタノールを基質としたときを 100%としますと、イソプロパノールを基質としたときのクラス I ADH1A で 590%でしたが、1B1 で 2.3%、1B2 で 0.25%、1B3 で 0.99%、1C1 で 0.36%、1C2 で 0.58%、クラス II ADH2 で 0.72%、クラス IV ADH4 で 0.36%と、ADH1A を除きまして、イソプロパノールの酸化はエタノールよりも非効率であることが明らかにされております。

7 行目、「② 動物における生体内変換」でございます。

8 行目ですが、環境保健クライテリアによれば、生体内でイソプロパノールが非特異的 ADH によってアセトンに変換されることがラット、イヌ及びウサギを用いた多くの試験で明らかにされております。

12 行目、Kamil ら (1953) の報告によれば、ウサギにイソプロパノールを単回強制経口投与し、結果、投与後 24 時間尿中から投与量の 10.2%のイソプロパノールがグルクロン酸抱合体として検出されたとされております。

18 行目、Siebert ら (1972) の報告において、ウサギにイソプロパノール (最高 1,350 mg/kg 体重) を静脈内投与したところ、投与量の 64~84%のイソプロパノールがアセトンに酸化されたとされております。

23 行目、Chen & Plapp (1980) の報告によりますと、イソプロパノール、[U-²H]イソプロパノール及びエタノールについて、ラットへの単回強制経口投与 (*in vivo*) 又は精製ラット肝 ADH への添加 (*in vitro*) を行い、それらの酸化速度を比較する試験が実施され、結果、*in vivo* で 1.0 : 2.4 : 4.1、*in vitro* で 1.0 : 2.3 : 9.6 であったとされております。Chen & Plapp は、イソプロパノールと[U-²H]イソプロパノールとの酸化速度相対比が *in vivo* 及び *in vitro* でほぼ同じであったことから、ラット生体内でのイソプロパノール酸化速度はほぼ ADH のみによって決定されると結論してしております。

34 行目、Cederbaum ら (1981) の報告において、イソプロパノールはラット肝ミクロソーム画分のオキシダーゼによっても酸化されるが、イソプロパノールは当該酵素の有効な基質ではないとされております。

39 行目、井戸田 (1985) の報告によれば、ラットに ADH 阻害剤である 4-メチルピラゾールを単回経口投与し、その 1 時間後にイソプロパノールを単回経口投与し、血中並びに肝臓、腎臓及び脳中のイソプロパノール濃度を測定する試験が実施され、結果、4-メチルピラゾール無処置投与群では、血中イソプロパノール濃度は投与 1 時間後に最高に達し、その後徐々に減少したとされております。一方、4-メチルピラゾール処置投与群で

は、血中イソプロパノール濃度は投与後 3 時間上昇し続けたとされており、血中アセトン濃度は 3 時間後まで直線的に上昇し、4-メチルピラゾール無処置投与群では 562 mg/kg に増加したのに対し、4-メチルピラゾール処置投与群ではその約 1/2 への増加にとどまったとされており、投与 3 時間後の血中並びに肝臓、腎臓及び脳中イソプロパノール濃度は、いずれも 4-メチルピラゾール処置投与群で無処置投与群の約 2 倍に増加したとされており、一方、投与 3 時間後の血中並びに肝臓、腎臓及び脳中——これは「イソプロパノール」とございますけれども、事務局担当のミスでございまして、ここは「アセトン」というふうに修正いただければと思います。血中並びに肝臓、腎臓及び脳中アセトン濃度は 4-メチルピラゾール処置投与群で無処置投与群の約 1/2 に減少したとされており、以上より、井戸田は、イソプロパノールの生体内変換に ADH が関与していることが認められたとしております。また、別途イソプロパノールとエタノールを同時投与する試験が実施されておまして、イソプロパノールの生体内変換が抑制されたことから、井戸田は ADH のイソプロパノールに対する基質特異性はエタノールに比べて低いとしております。

20 行目、「③ 生体内変換の種差」として記載しておりますけれども、井戸田 (1985) の報告によれば、ヒト事故死例、ラット及びマウスから採取した肝臓のサイトゾル画分とイソプロパノール又はエタノールとをインキュベートし、肝 ADH 活性を測定する *in vitro* 試験が実施され、その結果、ヒト、ラット及びマウスにおけるイソプロパノールを基質としたときの肝 ADH 活性は、エタノールを基質としたときの同活性を 100% としますと、それぞれ 9~10%、30~40%及び 30~45%であったとされており、

31 行目、「(4) 排泄」にまいります。32 行目、「① ヒトにおける排泄」でござい、

33 行目、Daniel ら (1981) の報告によれば、米国において消毒用イソプロパノールを飲んだアルコール乱用歴のあるイソプロパノール急性中毒入院症例 2 例が紹介されております。血中イソプロパノール濃度の半減期は約 2.6 時間、約 3.1 時間と算出されております。血中アセトン濃度につきましては、消失速度が遅く、半減期を算出することができなかったとされており、なお、Daniel らは、両症例ともにアルコール乱用歴があるため、通常のヒトとはアルコール変換能が異なる可能性を指摘しております。

14 ページのほうにまいります。1 行目、Bonte ら (1981) の報告において、ヒトにイソプロパノール (3.75 mg/kg 体重) をオレンジジュースとともに単回経口摂取させ、結果、イソプロパノールの投与後 2 時間尿中排泄率は投与量の 1.9%であったとされております。

8 行目、Natowicz ら (1985) の報告によれば、肝機能の正常なイソプロパノール急性中毒症例 1 例で、入院時の血清中イソプロパノール濃度は 2,000 mg/L であり、時間経過とともに一次式で減少し、その半減期は 6.4 時間であったとされており、入院時の血清中アセトン濃度は 120 mg/L であり、その半減期は 22.4 時間であったとされております。

す。

16 行目、Pappas ら (1991) の報告によれば、イソプロパノールの急性中毒症例の血中イソプロパノール濃度は中毒発症から入院までに要した時間により様々であったが、最高で 165~2,200 mg/L であり、その半減期は平均 4.2 時間であったとされております。血中アセトン濃度は最高で 1,250~5,850 mg/L であり、その半減期は呼吸補助処置なしで 18.8~26.2 時間、呼吸補助処置ありで 7.6~7.8 時間であったとされています。

25 行目、Monaghan ら (1995) の報告によれば、イソプロパノール (420 mg/kg 体重) を単回経口摂取させ、結果、血清中イソプロパノール濃度に係る排泄速度定数は 0.715~0.746、血清中アセトン濃度に係る排泄速度定数は 0.0365~0.0445 と算出されております。

33 行目、Zuba ら (2002) の報告によれば、急性中毒で入院したアルコール乱用症例 169 例のうち、57 例について入院後 24 時間経時的に血中イソプロパノール濃度を測定したところ、最高で 75.6 mg/L であり、その半減期は 4.8 時間と算出されております。

40 行目、Blanchet ら (2007) の報告によれば、イソプロパノール入り局所消毒剤を飲用し、急性中毒を発症した症例で、血漿中アセトン濃度は一次式で減少し、その半減期は 27 時間と算出されております。

15 ページにいておりますけれども、3 行目、「② 動物における排泄」でございます。Lehman ら (1944) の報告によれば、イヌにイソプロパノール最高用量 3,000 mg/kg 体重を単回静脈内投与する試験が実施され、結果、最高用量投与群で投与 1、6 及び 7 時間後の尿中イソプロパノール濃度が 3,280、2,130 及び 2,390 mg/L であったのに対し、投与 3 時間後の吐瀉物中濃度が 3,110 mg/kg、唾液中濃度が最高で 3,560 mg/L であったことから、Lehman らはイソプロパノールが尿以外の経路からも排泄されることを指摘しております。

14 行目、Abshagen & Rietbrock (1969) の報告において、イヌにイソプロパノールを静脈内投与したときの血中濃度半減期は 4 時間であったとされております。

18 行目、Rietbrock & Abshagen (1971) のレビューにおいて、ラットにイソプロパノールを腹腔内投与したときの血中濃度半減期は 1.5 時間及び 2.5 時間であったと。ラット、イヌ及びウサギに投与されたイソプロパノール及びその代謝物アセトンは、主に呼気から排泄され、わずかに尿中 (投与量の 4%以下) にも排泄されるとされております。

25 行目、Slauter ら (1994) の報告によれば、ラットに[2-¹⁴C]イソプロパノールの単回強制経口投与又は 8 日間反復強制経口投与を行う試験が実施され、結果、300 mg/kg 体重単回投与群の投与後 72 時間の呼気 (未変化体又はアセトンとして)、呼気 (CO₂ として)、尿及び糞便中排泄率は雄で投与量の 56.6、24.6、5.9 及び 0.7%、雌で 54.7、27.4、4.8 及び 0.6%であったとされております。3,000 mg/kg 体重単回投与群の雄では 68.2、15.8、8.3 及び 0.8%、雌で 70.9、15.4、6.8 及び 0.5%であったとされております。また、300 mg/kg 体重/日反復投与群の雄で 52.8、28.6、5.4 及び 0.9%、雌で 55.3、27.3、

4.5 及び 1.0%であったとされております。

38 行目、「(5) 体内動態のまとめ」ですが、「以上より本専門調査会としては、イソプロパノールの体内動態について以下のように評価した。イソプロパノールは健常人の血中、尿中、唾液及び呼気中において検出される、いわゆる生体内物質の一つである。ヒトでの経口摂取による吸収は比較的速やかで 30 分～2 時間程度で最高血中濃度に達することが示されている。また、血液脳関門や乳汁への移行や胎盤通過性が実験動物及びヒトにおける事故事例より示されている。吸収されたイソプロパノールの大半は生体内で ADH によって酸化され、アセトンと生成するとともに一部はグルクロン酸抱合や硫酸抱合を受ける。イソプロパノールのヒトでの半減期は 2.6～6.4 時間と比較的短時間であるが、代謝物として生成するアセトンの半減期は 18.8～27 時間であり、イソプロパノールと比較して長時間にわたって生体内に留まることが示されている。」と。このまとめにつきましては、御担当の先生のほうで作成いただいております。

体内動態についての御説明は以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。ちょっとここで切ってください。

体内動態のところについてかなり多くのデータがありまして、紹介していただきました。8 ページのところに戻っていただいて、「安全性に係る知見の概要」のところですか。全般的に頭金先生に担当していただいたのですけれども、先生、コメントございましたらお願いしたいのですが。

○頭金専門委員 御指摘ありましたように、イソプロパノールについては、ヒトを対象にした臨床試験あるいはヒトでの事故の例が比較的多くありますので、それら測定結果から得られたものを主にまとめたのが「体内動態のまとめ」ということになります。ただいま事務局のほうから御説明がありましたように、ヒトが経口で摂取した場合は、吸収は比較的速やかであろうと思われれます。また、分布につきましても、血液脳関門や乳汁への移行がヒトで示されているということでもあります。また、新生児で検出されたということでもありますので、胎盤通過性も示唆されています。また、代謝につきましても、アルコール脱水素酵素 ADH によって酸化されてアセトンと生成するということでもありますけれども、グルクロン酸抱合体や硫酸抱合体も検出されたということが報告されております。半減期ですけれども、イソプロパノール自体はここに示しておりますような 2.6 時間～6.4 時間というデータがあるのですけれども、アセトンに関しましてはそれに比べて長い時間かかっているということです。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

先生方のほうから何かこの体内動態のところ御質問、御意見ございませんでしょうか。よろしいですか。

頭金先生、幾つかヒトの事例等が出ていますのですけれども、まずは例えば 9 ページの 4 行目から、これは 2010 年で新しいデータではあるのですけれども、これ、事故といいま

すか、どれだけ摂取していたか量が不詳で死亡していたというところですよ。こういうもの、量もわからないことですし、この段落のこの記載はどうでしょうか、あったほうがいいですか。

○頭金専門委員 この事例については摂取量もわかりませんし、イソプロパノールが松根油の中にどのぐらい入っていたかということもわかりませんので、削除したほうがよろしいのではないかと私も思います。

○今井田座長 わかりました。それではここの段落は削除ということで。

それと似たような話になるのですけれども、10 ページの 9 行目からですね。これも 2011 年と非常に新しいデータではあるのですけれども、これもパーティーにおいて何らかの物質を乱用し〜とあって、この段落の記載も摂取した量が不明であります。これはいかがですか。

○頭金専門委員 ここに関しましては、イソプロパノールが検出されておりますので、これを摂取したのは間違いなだろうということと、私が重視したのが、脳中で検出されておりますので、ヒトにおいても血液脳関門を通過した一つのエビデンスであると考えまして、これについては、私は残しておいてもよいのではないかと考えております。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

あと、先生、全般的なところで、これはかなり吸入のデータがあって、速やかに吸収されるというところもあるのですけれども、後で毒性のところにも影響してくるのですけれども、この吸入のデータで、これは食品添加物の評価ですから添加物摂取でとる場合のこの評価をするわけですけれども、吸入のデータが摂取した場合のデータをある程度反映するというか、データとして言えるかどうかという点はどうですかね。

○頭金専門委員 もちろん、消化管からの吸収と呼吸器系からの吸収ということを考えますと、基本的に吸収量はやはり直接比較できないと思います。それから、分布につきましても、消化管あるいは肺からの吸収というのは違う可能性はあると思います。代謝につきましては、これは ADH によって代謝されますので、それ自体はそれほど違わないのではないかなと思いますけれども、先ほど申しましたように、消化管からと呼吸器系からの摂取ということを考えますと、摂取量の直接の比較はできないし、分布も、当然最初に暴露されるところが消化管と肺ということになりますので、そこら辺で毒性が違って出てくる可能性も否定できないと思います。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

どうぞ、お願いします。

○小泉委員長 ちょっと基本的なことを教えていただきたいのですが、そもそもイソプロパノール、要するにアルコールですが、これはどこから吸収されるのですか、主に胃ですか。それと、どれぐらいのパーセントで吸収されるのでしょうか。それから、排泄の場合には、恐らく呼気が最も多いのではないかと思います、その割合というのは、今までのたくさんの文献の中から推測できるのでしょうか。

それからもう一点は、代謝は、アルコールですので、恐らく外国の人と日本人では分解酵素の量が違うので、これがどれぐらい我々日本人に活用できるかという、その点についてお聞きしたいのです。

○頭金専門委員 今回のデータからは消化管、小腸なのか胃なのかというのはわからないのですが、アルコールですので、胃からの吸収もあると言われていまして、そういう経路もこのイソプロパノールの場合あるのではないかなと思います。それから、排泄に関しましては、やはり先ほど申しましたようにアセトンに代謝されますので、アセトンは呼気から排泄される経路が主であるというデータであったと思いますので、アセトンに代謝されて、それが呼気から排泄されると考えて合理的ではないかなと思います。

それから、もう一つは民族差ですけれども、アルコールの代謝で、アルデヒドの脱水素酵素のほうに関しましては、東洋人で **poor metabolizer** が多いということですのでけれども、ここで問題になっていますアルコール脱水素酵素 **ADH** について私は民族差について今日はデータを持っていません。

○山添専門委員 ほとんどない。

○頭金専門委員 そうですか。アルデヒド脱水素酵素と比較したときにはどうなのでしょうかね。

○今井田座長 山添先生、ちょっとお願いします。

○山添専門委員 確かに、民族差については、アルコールの場合、アルコールが酸化をされてアルデヒドになって——エタノールの場合ですね、それでアセトアルデヒドが酢酸になる **two step** なのですね。確かに、後ろのほうに民族差が大きくて、アジア人では欠損の人が多くて、**ALDH2** ですね。ただ、**ADH** も確かに機能の低い人は東洋人で比較的います。中国人も含めて。だから、若干低い可能性があると思います。

それから、1点補足すると、もう一つは、イソプロパノールがアセトンに行くと代謝が遅い。確かに今、頭金先生がおっしゃったように抱合体になって排泄される経路が主なのですが、実は糖尿病の患者さんは血中アセトン濃度が高いのですよね。それで、結局どうなっていくかということ、かなり飽和していますので、アセトールとってアセトンの末端のメチル基が水酸化をされた状態になって酸化されていく、ケト酸になっていく経路が実際機能していて、それが **P450** なので遅いのです。多分、その経路が遅いので、イソプロパノールを大量に摂取した場合には、そちら側からの除去が律速になってしまって、アセトンの濃度がたまってしまう。その結果、**CYP2E1** の誘導がヒトで大量の場合には起きます。ですが、今回のような用量の場合には恐らく頭金先生がさきほどおっしゃったように、抱合経路がメインに機能して、多分アセトンへの移行が起きない条件であればいいのであろうというふうに思います。

○今井田座長 よろしいですか。

○頭金専門委員 全部お答えしたでしょうか。

○小泉委員長 吸収率です。恐らく、胃から 100%ぐらい。栄養学の先生も御存じではな

いかと思います。

○山添専門委員 僕もイソプロパノールの系統はよく知りませんが、実はヒトは男性と女性で違うという話があって、女性は胃からの吸収率がいい。それから、flusher の人は胃からの吸収が非常に速くて、そのために顔が赤くなるという傾向で、強い人は比較的消化管からの吸収率のほうがいいと。だから、ヒトの場合は動物実験とちょっと違って、そういうふうに吸収部位が 2 か所あって、その比率が人によって、また食事を一緒にとっているとか、条件によってかなり違うというふうに言われています。恐らく、吸収率はトータルで胃と消化管でいえばかなりどちらともよくて、それから今回のデータを見ても、最高血中濃度になるのが比較的早いところを見ると、吸収率は非常にいいのではないかとは思いますが。

○今井田座長 よろしいでしょうか。ありがとうございます。

今のディスカッションの点で、15 ページ、16 ページのところに「体内動態のまとめ」ということで、これは頭金先生にまとめていただいていると思うのですが、16 ページの最後の 4 行目、アセトンの半減期云々とあって、「長時間にわたって生体内に留まる」という表現があります。ということであれば、これは添加物として加えた場合に、長時間アセトンが、代謝物が体内にとどまるということを何らかに注意するというか、評価のときにこの点を配慮するようなものなのか、その点はいかがでしょうか。

頭金先生、お願いできますか。

○頭金専門委員 アセトンをつくる経路には種差がありませんので、これは実験動物でも、イソプロパノールを投与したときにアセトンは生成していると思いますので、後ほど議論になる毒性試験ではアセトンの生成も含めて評価しているということになります。もちろん、実験動物で代謝物に種差がある場合などには、特別な代謝物についての毒性というものは別個に評価する必要があるかと思いますが、この場合はヒトでも実験動物でもアセトンができるということについて種差はないと思いますので、毒性試験では同じように評価していると思います。

○今井田座長 わかりました。

先生、そうすると、このまとめの最後の文章が「長時間にわたって生体内に留まることが示されている。」で終わっているのですけれども、今の点を最後、ではあるけれども、添加物としての場合の評価には余り影響を及ぼさないのだとか、何か結論めいた言葉があったほうがよいかと思うのですけれども、それは加えられませんか。このままですと何か、長時間とどまるからちょっとまずいよと言ってるようにとられかねないので。どうぞ。

○石塚専門委員 私も同じところを確認させていただこうと思っていたのですけれども、反復毒性のほうはいいと思うのですけれども、遺伝毒性のところ参考データとして入れる必要がないかどうかを確認しようと思っていたのですが。

○今井田座長 遺伝毒性のところ参考データとして入れるというのはどういうことでしょうか。

○石塚専門委員 結局、動物を丸ごと用いた場合は必要ないと思っけていまして、遺伝毒性のところも最終的にはあまり評価には影響ないと思っけているのですけれども。

○頭金専門委員 いわゆる *in vitro* でアセトンの毒性を見る必要があるのではないかというコメントですか。

○石塚専門委員 はい。

○頭金専門委員 それについては、アセトンは主要な代謝物なので、石塚先生がおっしゃっていることは正しいかなと思っけています。

○今井田座長 遺伝毒性のことに関してはまだ後になるのですけれども、きょう山田先生が御欠席なので、その点は後日議論するとしまして、この点を山田先生のほうに伝えるということにしたいと思っけています。それで、先ほどのまとめの最後のところをもう一言、頭金先生、お願いできますか。

○頭金専門委員 アセトンの半減期を強いて書く必要はないと思っけていますが。

○今井田座長 先生、まとめのところであえて書いてあるので、少し気をつけなければいけないのかな、と思っけてしまうといけないので。

○頭金専門委員 わかりました。ここはもう一度書き直してみたいと思っけています。

○今井田座長 よろしくお願っけてします。それともう一点ですけれども、人種差の話は出たのですけれども、これは 13 ページの 20 行目から種差の話があっけて、これはラットと比較した場合、ADH の作用としてはヒトのほうが弱いということですよ。

○頭金専門委員 ここは、アルコールの代謝活性を 100%としたときのイソプロパノールの活性がどの程度になっているかということですよ。つまりアルコールとイソプロパノールに対する基質特異性について種差があるということを示しておっけてまして、イソプロパノールの活性そのものに種差があるかどうかというのはこれだけでは判断できません。ここについて元の井戸田の論文を確認したのですが、この 100%の値がどのくらいの酵素活性になるのか、それがヒト、ラット、マウスで違っけていくかということについての記載がありません。ADH の活性に種差があるかどうかというのはこの論文からはわかりませんでした。いわゆる、エタノールとイソプロパノールに対しての基質特異性に種差があるということはこのデータからはわかるのですが、ちょっとそれ以上のことがわからなかったということですよ。

○今井田座長 わかりました。要するに、我々はラットなどの毒性のデータを基に評価するわけですけれども、もし ADH の活性がラット等で高くヒトで低いということになると、評価する場合に個体差、種差を安全係数として使っけていきますけれども、それを従来どおりでいいかどうかということがちょっと疑問に思っけていたので聞いたのですけれども、そういうことを懸念する結果ではないということでしょうか。

○頭金専門委員 少なくとも私は。先ほど山添先生が ADH に人種差があるとおっしゃったので、これ種差はどうなのでしょう。私は知らないのですけれども。

○山添専門委員 要は、どこの画分を用いて物を測るかということにもなるので、これは

可溶性画分での活性を測っているデータなのですが、このデータからの数値をそのまま持っていけるかどうかはちょっとわかりません。というのは、基質濃度とかその辺のところでは **linearity** がかなり高い濃度をとっているのです、今回の条件については暴露は低いわけですね、実際には、低い条件下においてもこんなに差が出るのかどうかということは、ちょっとわからない。少なくともこれより小さくなるだろうと思いますので、数量化するのはちょっとこのデータからは難しいかなと思います。ただ、ヒトとマウス等の活性から見ると、マウスも結構酔っぱらいますし、結構そんなに極端に大きな差はないと思います。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。じゃ、特にヒトのほうの活性が弱いから云々ということとは言えないということですね。ありがとうございます。

大分時間をとりましたが、ほか何か御議論ございますか。よろしいでしょうか。どうぞ、お願いします。

○小泉委員長 先ほど山添先生が言われた性差というのは結構大きいんですね。厚労省が、いわゆる推奨アルコール量として男性と女性とを比較した場合に、女性は約半分になっているんですね、一日推奨摂取量というのを。それで私はかなり性差があるのではないかと。イソプロパノールはエタノールとは違うのかもしれませんが、その辺ももし資料があれば書いていただければ、ありがたいと思います。

○今井田座長 何か今の資料を調べることはできるのでしょうか、よろしいですか。

○頭金専門委員 事務局のほうで性差に関しての資料を調べてください。

○角井課長補佐 探してみます。

○頭金専門委員 今回は見つからなかったということですね。

○角井課長補佐 もう一度改めて見て、結果を次回報告いたします。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。よろしく願いいたします。

それでは、体内動態、代謝のところ、大分時間をとりましたが、ほかになければ次へ進みたいと思います。

16 ページの 4 行目まで終わりました。それで、次のところが毒性に入るのですけれども、遺伝毒性の項目になるのですけれども、先ほど言いましたが、山田先生が本日は御欠席です。評価書全体が今日すべてとても終わらないと思いますので、次回に山田先生がおられるときにこの遺伝毒性のところを議論いただきたいと思います。それでよろしいですね。

特に現時点でもし遺伝毒性のことで、先ほど少し議論がありましたけれども、山田先生に聞いておいたほうがいいのか、発言しておいたほうがいいのかがあれば、お願いしたいのですけれども、よろしいですか。

なければ、この遺伝毒性のところを飛ばしていただいて、急性毒性のところから説明をお願いしたいと思いますけれども、事務局のほうはよろしいでしょうか。

○角井課長補佐 わかりました。

ちょっと確認ですけれども、先ほど石塚先生が御指摘されたのは、今の体内動態の種差

につきまして、反復投与毒性では包含して見ているけれども、遺伝毒性試験では、染色体異常というエンドポイントにつきましては *in vivo* 染色体、小核のデータがありますが、*in vivo* のデータがないエンドポイントについて種差、特にアセトンについて何らかの特段のコメントをどう求めるかというのは、山田先生に宿題という理解でよろしいのでしょうか。

○石塚専門委員 もし、このアセトンが長時間生体内にとどまるという記載を残すのであれば、*vivo* だけではなくて *vitro* については少し考慮が必要ではないかなというふうに思っています。ただし、結論というか、本当に低用量の場合にはということで、恐らく評価上の影響はほとんどないと思っているのですけれども、もし参考として載せる必要があるかどうかということだけ確認をしていただければと思っています。

○今井田座長 よろしいですか。

○頭金専門委員 主要代謝物としてアセトンができるので、*in vitro* の場合はイソプロパノールの影響だけしか遺伝毒性を見てない試験ですので、アセトンもやはり生体内でたくさんできて半減期も長いと書いているので、アセトンについても別個に遺伝毒性を *in vitro* の場合は見る必要があるのではないかとということです。*in vivo* の場合はアセトンも生成しますので、あえてアセトンの試験をする必要はない。ですけれども、*in vitro* の場合は別個にアセトンの試験も必要ではないかというのが石塚先生の御意見だと思います。そういうことでよろしいのですよね。

○今井田座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 意図はわかるのですけれども、この現在の評価書で見ると、*in vitro* のものはすべて陰性なのですよね。だとすれば、逆の場合ならそういうことを考えなければいけないけれども、別に考慮する必要はないのではないのでしょうか。今、*in vivo* は動物でやっているからいいと、*in vitro* は問題があるかもしれないというお話だったけれども、*in vitro* のデータ、これは全部陰性ですよね。

○頭金専門委員 *in vivo* ですべて遺伝毒性もネガティブであれば、あえて *in vitro* でアセトンまでやる必要はないということではないですか。

○中江専門委員 だけれども、*in vivo* の話はちょっと置いておいて、*in vitro* で全部陰性なので。アセトンで、例えばですよ、ちょっと私はアセトンの遺伝毒性はぱっと思いつきませんが、要は陰性が陽性になることはないですよ、アセトンがあろうがなかろうが。

○角井課長補佐 素人なりに理解したのは、恐らく *in vitro* の試験で代謝活性化系というものにはマイクロソーム画分が使われていると。恐らく、マイクロソーム画分というよりは可溶性画分、サイトゾル画分に存在する ADH がアセトンに変換するということからすると、遺伝毒性の *in vitro* 試験ではそこがもしかしたら少し見落とされてしまっている可能性もあるのかもしれないのではないかと、そういう御指摘かと認識したのですけれども。

○中江専門委員 いやいや。だから、例えば *in vitro* で陽性の変化があった場合に、それ

がアセトンによるものであるのかを、別途アセトンだけでやってみて見るのはわかるけれども、アセトンができようができまいが、*in vitro* がすべて、これは少なくともイソプロパノールについて試験をして陰性なのであるから、アセトンのみのデータを見る必要があるのでしょうかというのが私の質問です。

○今井田座長 ちょっと待ってください。どうぞ、石塚先生。

○石塚専門委員 すみません。今事務局からおっしゃっていただいたとおり、S9 を使っているということで、代謝的活性化経路を入れています。

○頭金専門委員 S9 は ADH を含んでいますね。

○石塚専門委員 はい。ですので、そこでアセトンも当然できていて、それもひっくるめて遺伝毒性試験ができているというふうに考えると、確かに要らないと。

○頭金専門委員 そうですね、不要ということになりますね。*in vitro* でもアセトンができている可能性はあるということですね。

○今井田座長 江馬先生、いいですか、何か。

○江馬専門委員 遺伝毒性の結論が *in vivo* で陰性であったから、特段問題となるような遺伝毒性はないと評価したということだから、追加の試験は要らないと思います。

○今井田座長 要らないということですよ。

○江馬専門委員 試験は要らないと思います。

○頭金専門委員 *in vivo* でやったからということですね。

○江馬専門委員 ええ。

○今井田座長 いいですか。三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 *in vivo* の小核試験まで実施されていて、結果は陰性ではないですか。したがって最終的な落とし前はついていっていると思うのです。なぜ戻らなければいけないのか、私には理解できません。

○今井田座長 すみません、やっぱり遺伝毒性に関することですので、山田先生がおられるところで話をしたほうがいいのじゃないですか、どうですか。

○頭金専門委員 結論は不要だということになったと思うのですけれども。

○今井田座長 それでいいですか。石塚先生、いいですか。

○石塚専門委員 はい。

○今井田座長 それでは、とりあえず山田先生に伝えなくてもいい。

○角井課長補佐 承りました。

○今井田座長 すみません、お願いします。

○角井課長補佐 急性毒性についてですが、18 ページでございます。35 行目、「(2) 急性毒性」。

36 行目ですが、次のページの表 1 のとおり、イソプロパノールについてのラット、マウス、ウサギ及びイヌを用いた急性経口投与毒性に関する試験成績が報告されております。

19 ページへまいりまして、5 行目、「(3) 短期反復投与毒性」。

6行目の「① Lehman & Chase (1944) のラット 27 週間試験」。Lehman & Chase (1944) の報告によれば、ラット (各群雌雄各 5 匹) にイソプロパノールを、雄で対照群のほか 0.5、2.5、10.0%の投与群を設定、雌で対照群のほか 1.0、5.0%の投与群を設定いたしまして、27 週間飲水投与する試験が実施されております。結果、10%投与群 (雄) で全動物が飲水忌避により投与 7~28 日に死亡したほか、0.5%投与群 (雄) で 2 匹、2.5%投与群 (雄) で 3 匹の死亡が認められたが、死因を確認することはできなかつたとされていると。体重については、雌の 1.0%以上の投与群で試験期間全般にわたり増加抑制が見られ、その投与終了時体重は対照群に比べて 1.0%投与群で 12%、5.0%投与群で 10%低かつたとされています。一方、雄の 0.5%以上の投与群で投与開始後 13 週間わずかな増加抑制が見られたが、その後投与終了時までには回復したとされています。摂水量については、用量相関性の減少が見られたが、これについて Lehman & Chase は、忌避又は被験物質による抑制作用によるものであるとしています。そのほか、一般状態、摂餌量並びに剖検及び病理組織学的検査において被験物質の投与に関連した有害影響は認められなかつたとされています。SIDS では本試験における NOEL が雄で 600 mg/kg 体重/日、雌で 1,000 mg/kg 体重/日であるとされていると。本専門調査会としては、本試験における供試動物数が少ないこと等から、本試験における NOAEL の評価を行わなかつたと御担当の先生方でおまとめをいただいております。

28 行目、「② Pilegaard & Ladefoged (1993) のラット 12 週間試験」でございます。その報告によれば、3 か月齢の Wistar ラット (各群雄各 22 匹) にイソプロパノール (0、1、2、3、5%) を 12 週間飲水投与し、投与 90 日にと殺する試験が実施されています。結果、5%投与群の 1 匹が投与開始後 1 週間以内に脱水のために死亡したとされております。一般状態については、5%投与群の動物が取扱いの際に過敏反応を示したほか異常は認められなかつたとされています。体重については、3%以上の投与群で低値が、1%投与群では高値が認められたとされています。摂水量については、2%投与群で投与初期に、3%以上の投与群では試験期間全般にわたり低値が認められたとされています。器官重量については、投与群で肝臓、精巣、腎臓及び副腎の相対重量が用量依存的に増加し、そのうち肝臓及び腎臓については 2%以上の投与群で、副腎については 3%以上の投与群で統計学的に有意な高値を示したとされております。病理組織学的検査においては、腎近位尿細管における硝子円柱形成及び硝子滴の用量相関性の増加及び増強が認められたほか、異常は認められなかつたとされています。Pilegaard & Ladefoged は、肝臓及び腎臓の相対重量の増加は被験物質又はその代謝物アセトンの酵素誘導によるものであり、腎近位尿細管における硝子円柱形成及び硝子滴の増加及び増強は、雄ラットに特有の $\alpha_2\mu$ -グロブリン腎症によるものであると推定している。Pilegaard & Ladefoged は、腎臓の相対重量増加に係る用量反応関係を外挿して NOEL を求めた場合、それはおよそ 1%以下になると結論しています。SIDS では、本試験における NOEL は 1%程度であるとされています。本専門調査会としては、腎臓における硝子円柱形成及び硝子滴の増加及び増強は雄ラット

特有の $\alpha 2\mu$ -グロブリンによるものであると判断した。また、本専門調査会としては、本試験が単性で行われていること、絶対重量が示されていないこと、病理組織学的検査が限定的であること等から、本試験における NOAEL の評価を行わなかったと御担当の先生方でまとめいただいております。

23 行目、「(4) 長期反復投与毒性」。

24 行目、「① Burleigh-Flayer ら (1997) のラット 104 週間吸入毒性試験 (参考)」。経口投与による試験ではないので参考データですが、Burleigh-Flayer ら (1997) の報告によれば、約 7 週齢の F344 ラット (各群雌雄各 75 匹) にイソプロパノール (0、500、2,500、5,000ppm) を 1 日 6 時間、週 5 日吸入暴露させ、各群雌雄各 10 匹については 72 週間吸入暴露後にと殺し、残り各群雌雄各 65 匹については 104 週間以上吸入暴露後にと殺する試験が実施されております。結果、5,000ppm 暴露群の雄で暴露 100 週までに全動物が死亡し、生存期間の減少が認められたとされています。一般状態については、2,500ppm 暴露群の雌で尿着染、5,000ppm 暴露群の雄で消瘦、脱水及び尿着染、雌で眼の周囲の腫脹が認められたとされています。体重については、2,500ppm 以上の暴露群で増加が見られたとされています。尿検査においては、5,000ppm 暴露群の雌で尿量及び総たん白の高値並びに糖及び浸透圧の低値が認められたとされています。器官重量については、2,500ppm 暴露群の雄及び 5,000ppm 暴露群の雌で肝臓の絶対又は相対重量の増加が認められたとされています。剖検においては、2,500ppm 暴露群の雄で表面粗造を伴う腎臓の発生率の高値が認められたとされています。病理組織学的検査においては、2,500ppm 以上の暴露群の雄で腎病変の程度の増強が認められ、2,500ppm 以上の暴露群の雌でも同様に腎病変の程度の増強が認められたとされています。以上より、Burleigh-Flayer らは、本試験における NOEL を 500ppm としています。

21 ページへまいっておりますけれども、5 行目、「② Burleigh-Flayer ら (1997) のマウス 78 週間吸入毒性試験 (参考)」。経口投与による試験ではないので参考データですが、Burleigh-Flayer ら (1997) の報告によれば、約 7 週齢の CD-1 マウス (各群雌雄各 75 匹) にイソプロパノール (0、500、2,500、5,000ppm) を 1 日 6 時間、週 5 日吸入暴露させ、各群雌雄各 10 匹については 54 週間吸入暴露後にと殺し、別の各群雌雄各 10 匹については 54 週間吸入暴露後に回復期間を経て暴露 78 週にと殺し、残り各群雌雄各 55 匹については 78 週間以上吸入暴露後にと殺する試験が実施されております。結果、一般状態については、5,000ppm 暴露群で運動失調が翌朝まで認められたとされております。体重については、暴露群で用量相関性の高値及び増加亢進が認められたとされております。器官重量については、5,000ppm 暴露群の雌で肝臓の絶対・相対重量の用量相関性の増加、5,000ppm 暴露群の雌で脳 of 絶対・相対重量の低下が認められたとされております。剖検においては、5,000ppm 暴露群の雄で精嚢肥大の発生率の高値が認められたとされております。病理組織学的検査においては、5,000ppm 暴露群の雄で精嚢の拡張が認められたとされております。Burleigh-Flayer らは、本試験における NOEL を 500ppm と

しております。

24 行目、「(5) 発がん性」。経口投与による試験ではないので参考データですが、上述の Burleigh-Flayer ら (1997) の報告による吸入毒性試験成績において、マウスについては被験物質の暴露に関連した腫瘍の発生率の増加は認められていないと。一方、ラットについては雄で被験物質の暴露に関連したライディヒ細胞腺腫の発生率の増加が見られたとされておりますが、対照群の発生頻度の異常低値によるものではないかと考察されております。

32 行目ですが、IARC モノグラフ (1999) では、Burleigh-Flayer ら (1997) のラット 104 週間吸入毒性試験で見られたライディヒ細胞腺腫の発生率の用量相関性の増加も勘案された上で、イソプロパノールは「*Isopropanol is not classifiable as to its carcinogenicity to humans.* : ヒトに対する発がん性について分類できない (グループ 3)。」とされております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、急性毒性のどこからですけれども、これ担当していただいたのが三森先生ですか。コメントがございましたらお願いします。

○三森専門委員 評価書 (案) の 19 ページですが、急性毒性についてはこのようなデータがあるということで、有毒な物質というようなものではないです。短期反復投与毒性のほうですが、19 ページの 6 行目からラットの 27 週間試験が実施されております。1944 年に実施された、非常に古い、現在の毒性試験のガイドラインにはほとんど合っていない、動物数も一群あたり 5 匹を用いた毒性試験であるということです。病理組織学的な検査も限定された臓器で実施しているということがありまして、この値から SIDS の 97 のほうでは NOEL を出しておりますけれども、本専門調査会としては、25 行目から記述されておりますような理由から、NOAEL の評価は行わないという形でまとめさせていただいたということです。

28 行目からラットの 12 週間試験がございしますが、Pilegaard らは神経毒性をエンドポイントにして毒性試験を実施しているために、雄ラットのみで、雌ラットのデータがないということです。そのような形で一応評価してきておるのですが、本専門調査会としてのまとめのところが 20 ページの 16 行目から書いてありますけれども、硝子滴が近位尿管上皮にふえてきているということで、筆者らも $\alpha 2\mu$ -グロブリンであろうと、それによるものでであろうと推定しております。これについては御議論いただきたいと思っております。 $\alpha 2\mu$ -グロブリンを証明しておりませんが、硝子滴があったということから、筆者たちはそう言っておりますけれども、筆者たちの考えを一応入れた上で、腎傷害は $\alpha 2\mu$ -グロブリンに起因するものだというように判断したということです。

しかしながら、雄ラットでしか実施されていないということと、臓器重量も相対重量の表示しかなくて絶対重量の表示がないということ、病理組織学的な検査も限定された臓器で

のみ実施されているということから、フルデータパッケージがあるということではないです。したがって、これも NOAEL の評価は行わないという形で記述させていただいたということです。

20 ページの 23 行目から長期反復投与毒性のところがございますが、Burleigh-Flayer らのラットの 104 週間、それとマウスの 78 週間の吸入毒性試験が実施されております。本専門調査会としては、経口投与毒性試験において認められた毒性についてのリスク評価を行うという大前提がありますので、これは吸入毒性試験であるので、参考という形で、なるべく簡単にまとめたということです。

ただし、20 ページの 40 行目のところから、病理組織学的な検査で 2,500ppm 以上の雄、これは雌も発現しているのですけれども、腎病変の程度が増強してきております。初めは、12 週間試験で $\alpha 2\mu$ -グロブリンは雄ラットに特異的に出てきますので、104 週間試験においてもやはり雄だけに発現するものと思ったのですが、見てみますと、雌にも腎傷害が起こってくるということで、Burleigh たちはこのラットの高用量で誘発された腎傷害については、 $\alpha 2\mu$ -グロブリンによるものという推察はしておりません。理由はわからないという形で評価されております。短期投与毒性試験と長期毒性試験での標的臓器で少し違いが出てきているということについて 1 つ御議論をいただかなければいけない内容かと思いません。

次のページの 21 ページのほうについては、マウスの 78 週間試験がございますけれども、5,000ppm 群で運動失調が発現しております。あと 5,000ppm で精囊の拡張があるということで、ラットで発現しているような腎傷害はなかったということです。これも吸入毒性試験ですので参考データということで、筆者らが NOEL は 500ppm としているという記載にとどめさせていただいたということです。

発がん性試験のほうは、先ほどのラットのほうで精巢のライディヒ細胞の発生頻度が最高用量で増えているのではないかなということなのですけれども、偶然、この Fischer ラットではライディヒ細胞の腫瘍がよく発生してくるのですけれども、無処置対照群の発生頻度が低過ぎたために投与群で発生頻度が高くなってしまったということで、これについては私と中江先生もそうだろうということで、投与によるものとはみなしておりません。その 21 ページの 25 行目から 30 行目のところに記載したような程度の記載にとどめたということでございます。

ですから、御議論いただきたいのは、 $\alpha 2\mu$ -グロブリンという言葉を使っていますが、直接的な証明はされていないということで、それについて御議論いただきたいのと、ラットの 104 週間の腎傷害性について雌においても誘発されてきているということがあって、 $\alpha 2\mu$ -グロブリンのみによる腎傷害ではなさそうだとすることがあるということです。ただし、これは吸入毒性試験のデータだということです。その 2 点について御議論をいただけたらと思います。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

まず、急性毒性のところですけども、これもラット、マウス、ウサギ、イヌの表 1 で 19 ページにあるのですけれども、このデータも 1944 年とか古いのですけれども、特に問題となるような急性毒性はないというふうな判断でよろしいですね。

それから、短期反復投与毒性に関しましても、三森先生が言われましたけれども、1944 年のデータではあるのですが、これも特に評価として問題になるようなものはないということよろしいでしょうか。

それで、今話が出ましたけれども、20 ページの 16 行目以降でしょうか。腎臓の変化のところ、雄のところ、 $\alpha 2\mu$ -グロブリンの件、きちっと証明しているわけではないということですね。ただ、腎尿細管上皮細胞に硝子滴があったということと、雄ラットであったということから、 $\alpha 2\mu$ -グロブリンによるものであろうと推察されていることなのですけれども、これについていかがですかね。梅村先生、どうですか。

○梅村専門委員 この 20 ページの 17 行目のところで、一応専門調査会としてはそうなのかと判断したとありますけれども、実際証明されていないということもありますし、その次の行で「本試験が単性で行われていること」という記載がありますから、ある意味、この実験が雌も入っていて、雌に腎毒性が出てないというふうなことがあれば、証明されていないけれども、そのような判断も可能かとは思いますが、実際「単性で行われていること」のところに、 $\alpha 2\mu$ -グロブリンであるかどうかの判断もできないということの意味が含まれるのではないかと私は思うので、17 行目から 18 行目までの部分はないほうがいいのではないかとこのように考えます。

○今井田座長 むしろ削除ということですか。

○梅村専門委員 はい。この $\alpha 2\mu$ -グロブリンであるとの判断をできないという意味が、19 行目の「単性で行われていること」というところに含まれるのではないかとこの私の意見です。

○今井田座長 なるほど、あえてこの $\alpha 2\mu$ -グロブリン云々という言葉を出さない。ただ、12 行目のところに「 $\alpha 2\mu$ -グロブリン腎症によるものであると推定している。」とありますよね。

○梅村専門委員 ですから、著者たちはそうなのかもしれないですけども、我々として、単性で行われているということにこの判断を留保したという意味を入れる。

○今井田座長 なるほど。いかがですか。ごめんなさい、中江先生が副担当だったのですけれども、いかがですか。

○中江専門委員 追加するコメントはありません。今の梅村先生の御意見はおっしゃるとおりだと思います。私個人としては、こっちの 12 週試験のほうの腎病変とそれから長期のもの腎病変が、内容が 20 ページと 21 ページの…。

○今井田座長 終わりのほうですね。

○中江専門委員 Foot note に書いてありますけれども、若干短期のものとは違うので、

別個のものとして私自身は考えていましたが、それはともかく、梅村先生がおっしゃるように、 $\alpha 2\mu$ -グロブリンであるとわざわざ書く必要があるほどの根拠はないので、今の削除の御意見には賛成です。

○今井田座長 ほかの毒性の先生方はいかがですか。よろしいですか。

三森先生、よろしいですか。それでは、ここの部分の評価のところの $\alpha 2\mu$ -グロブリン、削除ということで。

○三森専門委員 はい。私もそこは疑問点でしたので、もう削除していいということであれば、それで結構でございます。

○今井田座長 それでは、この部分は削除ということによろしいでしょうか。

長期のほうの 20 ページの 40 行目～のところ、これについても三森先生から疑問点が出されていたのですけれども、この点についてはいかがですかね。

これ、中江先生、今コメントされたのでしたっけ。

○中江専門委員 ですから、三森先生も問題にされているのは、さっきの短期のほうとの絡みでおっしゃったと思うので、こっちが解決してしまえば、そもそも参考データですし、どういふ変化であるかは先ほど申し上げたように foot note に書いてあるので、それ以上の対応は必要ないと思います。

○今井田座長 わかりました。

あとよろしいでしょうか。

どうぞ、お願いします。

○山添専門委員 20 ページの 34 行目のところに、中ほどから、「体重については、2,500ppm 以上の暴露群で増加が見られたとされている。」というのは、これはどういう意味なのでしょう。つまり、ほかの実験等では体重が減少していますね。それで、それと違って、ここでは増加したということを行っているのか、それともほかの意味なのか。しかも、2,500ppm 以上で高い投与量群だけでふえているというのは、どういうふうに解釈をすればいいのか。その辺は。

○今井田座長 どうですかね。いかがですかね、三森先生、何かわかりますか。この 2,500ppm のところだけ体重が増加したという。

○三森専門委員 グラフを見てもそうなっているのですよね。コントロールと 5,000 ppm はむしろ上がっているのですね。5,000 と 2,500 は上がっています。

○今井田座長 増加している。

○三森専門委員 それについてのあれはないのですね。

○山添専門委員 ないのですよね。例えば、アセトンがたまってきた、結局それで酵素誘導で上がったと解釈していいのか、それとも何らかのほかの状況を考えなきゃいけないのか、そこだけがちょっと気になったものですから。

○三森専門委員 ちょっと時間いただけますか。

○今井田座長 そうですね。

○山添専門委員 この上に 5,000ppm で雄がやせてるって書いてあるのですよ。ちょっと合わない。

○今井田座長 どうでしょうね。よろしいでしょうか。時間が来てしまったのですけれども、すみませんけれども、ちょっともう一度確認をお願いしてよろしいですか。体重のところとそれから肝重量も含めて、臓器重量を含めてちょっと確認していただければと思うのですけれども、よろしいですか。

○三森専門委員 確認させてください。

○今井田座長 はい、よろしく申し上げます。

それで、もう一点だけ。これ、発がん性のところで今回は IARC のモノグラフ等の結果を参照しているということがあるので、いわゆる原則、評価書評価ということになるかと思えます。この場合、一応評価された以降に新しいデータがないかどうかを確認する必要があるかと思うのですが、その点について事務局のほうで確認していただけますか。

○角井課長補佐 確認はしております。評価指針でそのようになっておりますので、発がん性試験成績について、確認して、なかったと。

○今井田座長 ないということを確認していただいているのですね。

○角井課長補佐 はい。

○今井田座長 わかりました。それなら結構です。

○角井課長補佐 今の削瘦の点ですけれども、削瘦は原著での本文では「emaciation」となっております。ですので、ここでは削瘦と訳しておりますけれども、その「emaciation」についての訳をどうするかというのを先生方と御相談させていただきたいと思えます。

○三森専門委員 emaciation は削瘦ですね。

○今井田座長 削瘦ですね、わかりました。

では、少し中途半端な感じがしますが、このところで一応今日は議論を止めさせていただいて、残りを次回以降に回したいと思えます。よろしいでしょうか。

それでは、この件は今日はここまでとさせていただきたいと思えます。事務局のほうから何か追加の連絡等はございますでしょうか。

○角井課長補佐 イソプロパノールにつきましては、次回以降、資料を整え次第また御評価をお願いしたいと思えますが、「その他」の議事につきましては、特にこちらではございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、全般を通じて結構ですけれども、皆様のほうから何か御意見等がございましたらお願いしたいのですが、よろしいでしょうか。

時間がぎりぎりになってしまって、申しわけありませんでした。

それでは、本日の第 101 回の添加物専門調査会をこれで終わりたいと思えます。

熱心な御議論をどうもありがとうございました。