

# 食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

## 第 110 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 9 月 26 日（水） 14：00～16：58

2. 場所 食品安全委員会中会議室

### 3. 議事

- (1) 乳酸カリウムに係る食品健康影響評価について
- (2) 硫酸カリウムに係る食品健康影響評価について
- (3) ポリビニルピロリドンに係る食品健康影響評価について
- (4) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

今井田座長、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、森田専門委員、

(食品安全委員会委員)

熊谷委員長、佐藤委員、三森委員、村田委員、山添委員

(専門参考人)

石井専門参考人、高橋専門参考人

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、高山評価情報分析官、林課長補佐、中矢係長、伊藤係員、藤田技術参与

### 5. 配布資料

- |        |  |
|--------|--|
| 資料 1-1 | 添加物評価書「乳酸カリウム」(案)                                  |
| 資料 1-2 | 国際機関等における乳酸及び乳酸塩のリスク評価結果と管理措置<br>(事務局作成資料)         |
| 資料 1-3 | 追加関連論文「乳酸カリウム」その 2                                 |
| 資料 2   | 添加物評価書「硫酸カリウム」(案)                                  |
| 資料 3-1 | 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について(ポリビニルピロリドンの食品健康影響評価に係る補足資料) |
| 資料 3-2 | 添加物評価書「ポリビニルピロリドン」(案)                              |

資料 3-3	追加関連論文「ポリビニルピロリドン」その 2
資料 3-4	遺伝毒性発がん物質であることを否定できない不純物を含有する添加物の評価について
資料 4	過酸化水素の食品健康影響評価に必要な資料
資料 5	食品健康影響評価に係る補足資料の提出について（カルミン）
資料 6	国際汎用添加物（15 品目）の指定の流れ（ロードマップ）

## 6. 議事内容

○今井田座長 それでは、そろそろ定刻ですので、ただ今から第 110 回添加物専門調査会を開催いたします。

専門委員の先生方、いつも御多忙のところを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 9 名の専門委員に出席いただいております。

また、本日は専門参考人として、お二人の先生方に参加していただいております。北里大学の石井邦雄先生、それから、名古屋市立大学の高橋智先生です。よろしく願いいたします。

なお、石塚専門委員と、それから山田専門委員は、御都合により欠席との連絡をいただいております。

それでは、お手元に第 110 回添加物専門調査会の議事次第を配布しておりますので、ご覧いただきたいと思っております。

まず、事務局のほうから配布資料の確認と、食品安全委員会における調査審議方法について、これは平成 15 年 10 月 2 日の食品安全委員会決定のものでございますけれども、これに基づきまして、必要となります専門委員の調査審議等への参加に関する事項についての報告をお願いいたします。事務局、お願いします。

○高山評価情報分析官 まず、最初でございますが、事務局幹部の異動がございまして、9 月 11 日付で事務局長がかわりましたので、御紹介させていただきます。姫田新事務局長でございます。

○姫田事務局長 9 月 11 日付で事務局長になりました姫田でございます。どうぞよろしく願いいたします。

簡単に私、どちらかというところ畜産振興をやってきましたが、11 年前の 9 月 10 日以来、BSE をずっと担当してございまして、その後、食品安全委員会で新しい仕組みができたときに、消費安全局の消費者情報官ということでリスクコミュニケーションを担当させていただいて、リスコミの専門調査会にずっと出席させていただいたところがございます。その後、家畜動物衛生の仕事をやってきてございまして、それで、ずっと消費安全局でのリスク管理側での仕事をさせていただいたところがございます。

今回、リスク評価側ということで、今まで外から一緒にお仕事をさせていただいたのですが、中で一緒にお仕事をさせていただきますので、どうぞよろしく願いいたします。

○高山評価情報分析官 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 1-1、「添加物評価書「乳酸カリウム」(案)」、資料 1-2、「国際機関等における乳酸及び乳酸塩のリスク評価結果と管理措置」、資料 1-3、「追加関連論文「乳酸カリウム」その 2」、資料 2、「添加物評価書「硫酸カリウム」(案)」、資料 3-1、「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について(ポリビニルピロリドンの食品健康影響評価に係る補足資料)」、資料 3-2、「添加物評価書「ポリビニルピロリドン」(案)」、資料 3-3、「追加関連論文「ポリビニルピロリドン」その 2」、資料 3-4、「遺伝毒性発がん物質であることを否定できない不純物を含有する添加物の評価について」、資料 4、「過酸化水素の食品健康影響評価に必要な補足資料」、資料 5、「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について(カルミン)」、資料 6、「国際汎用添加物(15 品目)の指定の流れ(ロードマップ)」。

以上でございます。資料の不足等はございませんでしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。本日の議事につきましては、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

ただ今の専門委員の先生方の確認書でございますけれども、相違はございませんですね。よろしいですね。

(「はい」の声あり。)

確認させていただきました。ありがとうございます。

それでは、早速審議に入りますけれども、審議の都合上、少し議事次第の順番を入れかえまして、2 番にあります硫酸カリウムを先に審議させていただいて、それから戻って 1 番の乳酸カリウムにいきたいと思いますので、よろしくお願いたします。硫酸カリウムと乳酸カリウムでは日本語の発音もまぎらわしく、難しいので、私もよく口ごもるという指摘を受けて、聞き取りにくいということを言われたことがあります。混乱するといけませんですけれども、まず最初に 2 番の硫酸カリウムのほうからお願いしたいと思います。

では、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○伊藤係員 それでは、添加物係の伊藤でございます。どうぞよろしくお願いたします。

それでは、本品目「硫酸カリウム」の審議について、よろしくお願いたします。本品目に関する資料ですが、資料 2 の評価書(案)、過去の審議の資料や追加資料をとじてあるファイル、また、硫酸カリウム添付資料文献及び追加関連論文集のファイル、以上を使用することとなりますので、よろしくお願いたします。

さて、本品目は継続審議品目となっております。過去の審議経緯から御説明させていただきたいと存じますので、資料 2 の評価書(案)をご覧いただきたいと思います。

2 ページをご覧ください。これまでの審議の経緯を示してございます。

この品目は、2011 年 4 月 19 日に厚生労働大臣から指定に係る食品健康影響評価についての要請をいただきました。その後、2012 年 3 月に関係書類がまとまったことから、4 月の第 105 回添加物専門調査会において、この品目の御審議をいただきました。そこでいただいた御指示を評価書（案）に反映しまして、先月の第 109 回添加物専門調査会で本品目の審議をいただく予定でしたが、時間の都合上、全くの未審議となったという経緯がございました。したがって、本日の第 110 回添加物専門調査会において、実質、第 105 回の続きとして、本品目「硫酸カリウム」の御審議の再開をお願いするところでございます。

以上が審議の経緯となります。

続きまして、第 105 回専門調査会において既に御審議いただき、御指摘のあった部分について、担当の先生の御指示のもと、修正及び追記を行っておりますので、その部分の御説明をさせていただきます。当該部分につきましては、本日の評価書（案）では見え消しとさせていただいております。第 105 回専門調査会で御審議をいただいた順番のとおりにより御説明させていただきたいと存じます。

まず、評価書（案）の 4 ページになります。「I. 評価対象品目の概要」ですが、33 行目、御指摘に基づき、「硫黄」から「含硫物質」と表記を変えております。

続きまして、6 ページ 8 行目、使用基準に関する記述で御指摘がありましたことから、表記のとおり、8 行目から 10 行目のように表記を変えております。また、それに伴い、脚注の部分は削除させていただいております。

続きまして 24 ページ、「IV. 国際機関における評価」、5 行目、先ほど同様、「硫黄」を「含硫物質」としております。また、11 行目から 14 行目の記載について削除しております。また、15 行目、16 行目、17 行目について、文章上問題がないよう、記載を修正しております。また、19 行目も同様でございます。続いて 26 行目、これも同様でございます。

続きまして 23 ページ、「III. 一日摂取量の推計等」の「3. 我が国における摂取量」の項目ですが、22 行目と 23 行目、摂取量について具体的な数値を追記させていただいております。

以上が、第 105 回専門調査会で御指摘いただいた部分の修正の反映でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

では一応、前回の審議に基づきまして、この評価書（案）も修正が加えられておりますので、その部分について、確認していきたいと思っております。

4 ページの概要の部分、これにつきまして、久保田先生、何かコメントございましたらお願いします。

○久保田専門委員 おっしゃったとおりで結構でございます。特につけ加えることはございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

先ほどの話で、24 ページの「国際機関における評価」のところ、この部分、どうですか。

○久保田専門委員 これは、直接関係ないことまで含まれていたということで、この部分を、24 ページの部分は削除するというので、この間御審議いただき、御了承いただきましたので、そのように直させていただきました。

○今井田座長 ありがとうございます。

一応、先生、ここでちょっと確認なのですが、1 番のところ、JECFA のところでは審議されているのですけれども……。

○久保田専門委員 この消したところですか。

○今井田座長 消した部分ですね。

○久保田専門委員 これは、いろいろな陽イオンや陰イオンについて一つの表にまとまっていたのですね。一つ一つ、ADI があるとかないとかということで、全部を丁寧に書いてしまって、実はここに必要なものはカリウムイオンと硫酸イオンだけだったというところだったのですね。そこで、余計なところはむしろないほうがいいのではないということで、消すことになりました。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

今の概要のところと、それから「国際機関における評価」、今の説明いただきましたけれども、この点はよろしいでしょうか。何か、ほかの委員の先生方でコメントございませんか。

よろしいですね。ありがとうございます。

では、一日摂取量のところは、若干の変更だけですけれども、森田先生、コメント、よろしいでしょうか。22 ページ、23 ページですが。

○森田専門委員 これも前回の御審議のときに、「日本人の食事摂取基準」からということで取り上げるのであれば、その数値も書き込んだほうがよいというような御指摘を受けまして、このように追加していただいております。

○今井田座長 ありがとうございます。

一日摂取量につきましても、よろしいですね。ありがとうございます。

では一応、前回までの審議したところは評価書のほうにうまく反映されているというふうにさせていただきます。

この続き、前回審議をしていないところへ入りたいと思います。事務局のほうからお願いできますか。

○伊藤係員 引き続き、よろしくお願いたします。

それでは、未審議の部分について説明をさせていただきたいと思います。

評価書（案）の 6 ページ 13 行目、「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の部分について説明させていただきます。

14 行目から読み上げさせていただきます。

評価要請者によれば、硫酸カリウムは比較的水によく溶け、また水中ではよく電離し、水溶液中では硫酸イオン及びカリウムイオンとして存在するため、経口投与した際、胃又は腸内で同様に各イオンに解離し、別々に吸収されるものと予測されるとされており。

このことから、硫酸カリウムの安全性を評価するに当たりましては、経口投与された際に、体内で硫酸イオン又はカリウムイオンを生じると予測される硫酸塩類及びカリウム塩類に係る知見についても参照することとさせていただいております。

続きまして、「1. 体内動態」のほうに入らせていただきます。

「(1) 吸収」、硫酸イオンはヒトの腸管では余り吸収されないとされており。また、ほ乳類の細胞膜を緩やかに通過し、腎臓で速やかに排泄されるとされており。

30 行目です。大半の硫酸塩の吸収は小腸の後部（回腸及び空腸）で行われるとされており。また、高たん白食等による硫酸イオンの経口摂取後、血漿中硫酸イオン濃度は通常の 2 倍の濃度まで増加し、12 時間以内に余剰分は速やかに排泄されるとされており。

また、硫酸塩は血漿膜のリン脂質を自由に通過することができないため、活性細胞やミトコンドリアのような細胞器官等の細胞間の移動を可能にするための輸送機構に依存するとされており。これらの輸送機構は、吸収、再吸収及び脳脊髄液からの排泄に必要であるとされています。

続いて、41 行目からの知見です。 $^{35}\text{S}$ 硫酸ナトリウムを成獣ラットに腹腔内投与し、各器官等の放射活性を測定する試験が実施されており。その結果、 $^{35}\text{S}$  は投与後 24 時間、120 時間でそれぞれ約 67%、95%が尿又は糞便中に排泄されたとされており。器官においては、肝臓と脳では投与後に  $^{35}\text{S}$  の数値が上昇しましたが、肝臓では投与 48 時間後、脳では投与 72 時間後に血液と同レベルになったとされており。また、骨では投与後 8 時間、骨髄では投与後 24 時間上昇し、その後、血液、肝臓及び脳よりも緩やかな速度で減少したとされており。

続いて、7 ページになっておりますが、11 行目、 $^{35}\text{S}$ 硫酸ナトリウムをヒト 3 例に経口投与し、血漿中の放射活性を測定する試験が実施されています。その結果、投与後 2 時間の間、血漿中の放射活性は上昇し、続く 6 時間は緩やかに低下したとされており。また、血漿中の放射活性は投与 10 日後でもわずかに検出されたとされており。

19 行目の知見です。食餌中の硫酸基としての硫黄の含有量が一定になるように、硫酸カルシウム及びメチオニンをそれぞれ調整しまして、成体ラット（各群雌 4 匹）に最初の 7 日間混餌投与した後、最後の 10 日間はそれぞれの食餌中の硫酸カルシウム又はメチオニンを  $^{35}\text{S}$  で標識、それぞれ比較ができるような形で分けており、その後、糞便、血中及び軟骨ムコ多糖類の放射活性の投与量に対する割合を測定する試験が実施されています。その結果、軟骨ムコ多糖類について、A 群は C 群に比べ有意に高値であり、B 群は D 群に比べ有意に高値であったとされています。筆者らは、ラットは無機及び有機硫黄

のいずれも軟骨ムコ多糖類の硫酸化に使用でき、食餌中の無機硫黄量は有機硫黄の要求量に影響を及ぼすのではないかと考察しております。

続いて、34 行目です。成獣ラットに $[^{35}\text{S}]$ 硫酸ナトリウムを経口投与し、投与後 8、72 時間の尿中の放射活性を測定する試験が実施されております。その結果、尿中の放射活性は、8、72 時間後でそれぞれ平均 47.8%、平均 64.6%であったとされております。また、同報告では、ラットに $[^{35}\text{S}]$ 硫酸ナトリウムを経口投与し、投与 4 と 8 時間後にと殺を行い、尿、糞便、消化管内容物及び体組織中の放射活性を調べる試験が実施されております。その結果、投与後 4 及び 8 時間で検出された放射活性の総量が、それぞれ平均 36.6%、平均 42.9%が尿及び体組織中から回収されたものであったとされています。以上から、筆者は、硫酸イオンは消化管において、速やかには吸収されないと述べております。

続いて、5 行目です。成人のヒト（男性 5 例）に硫酸ナトリウム十水和物を単回又は 4 分割して 1 時間置きに計 4 回経口投与し、投与後 72 時間の尿中の自由型硫酸イオンを測定する試験が実施されております。その結果、投与量に対して尿中から回収された硫酸イオンの割合の平均は、単回投与、分割投与でそれぞれ以下のような数値になっており、分割投与により増加傾向を示したとされております。また、単回投与では全例が激しい下痢を呈したのに対し、分割投与では緩やかな下痢を呈したか、又は全く下痢を発症しなかったとされております。

15 行目です。成人のヒト（男性 6 例、女性 2 例）に硫酸ナトリウム十水和物を試験開始時に 4.5 g、その 1 時間後に再度 4.5 g、計 2 回で計 9.0 g、経口投与し、試験開始後 1～3 時間の尿及び試験開始 2 時間後の血液を採取し、無機硫酸イオンの尿中排泄量、血清中濃度及び腎クリアランスを測定し、その後、少なくとも 4 日間をあけて、同一例に対し同様に対照としてサンプルを採取する試験が実施されております。その結果、対照例と硫酸ナトリウム投与例において、それぞれ尿中排泄量は以下のような数値となっており、血清中濃度も以下のようになっておりまして、いずれも対照例に対し、投与例において有意に高値であったとされております。それに対して腎クリアランスは以下のとおりとなっており、有意に高値ではなかったとされております。

続いて、30 行目です。モルモット（各群 9 匹）にそれぞれ硫黄を含まない餌、0.13% 硫酸イオン含有餌、又は 0.13%硫酸イオン含有餌にさらに 300 mg/kg 硫酸ナトリウムを加えた餌を 6～10 日間食べさせた後、頸静脈から硫酸イオンを注入して腎臓の分画硫酸イオン再吸収率を調べる試験が実施されております。その結果、硫黄を含まない餌を与えられた群の分画硫酸イオン再吸収率は 86～91%であり、硫酸ナトリウムを加えた餌の群の再吸収率 55～70%に対して、有意に高値であったとされております。このことから、筆者らは、食餌から得られる硫酸イオンが少ない状態では、腎ろ過を受けた硫酸イオンがより多く再吸収され、血漿硫酸イオン濃度を一定に保つ適応機構は存在すると考察しています。

続いて、「カリウム塩類」として、43 行目です。カリウムは小腸から速やかに吸収さ

れるとされております。

次のページにまいりまして、3 行目、雄の成体ラットについて、空腸、回腸及び結腸を分離し、血清と等浸透圧で細胞外壁とほぼ同じ電解質を含む溶液（ただしカリウムは  $^{42}\text{K}$  を含む塩化カリウム由来）、その中に腸管 15 cm を 30 分間留置するという試験が実施されております。その結果、空腸、回腸及び結腸において、カリウム平衡濃度はそれぞれ以下のような数値となっており、腸管各部位においてカリウムの平衡濃度がラット血清カリウム濃度よりも高かったとされております。このことから、筆者らは、カリウムが吸収されるにはこの平衡濃度以上である必要があるため、カリウム含有量が多いカリウム剤ほど吸収量は多いと考察しています。また、 $^{42}\text{K}$  の外向き透過量の測定結果が空腸、回腸、結腸の順に高かったことから、筆者らは、カリウムは空腸及び回腸で主に吸収されると考察しております。

続きまして、「(2) 分布」です。

「硫酸塩類」ということで、20 行目からです。無機硫酸塩（硫酸ナトリウム）の体内での分布について、ラットのムコ多糖類に組み込まれるという報告があり、また、ウサギの角膜及び強膜のムコ多糖類並びに水晶体のメチオニン及びシスチンに組み込まれるという報告がございます。

26 行目です。ヒトの血漿中には硫酸イオンが  $270 \pm 20 \mu\text{M}$  存在するとされております。また、血漿中の硫酸イオンの濃度は 24 時間絶えず一定 ( $\pm 10\%$ ) に保たれるとされております。

31 行目です。ラットに $^{35}\text{S}$ 硫酸ナトリウムを腹腔内投与し、14~16 時間後にと殺して、各器官中の  $^{35}\text{S}$  を測定する試験が実施されております。その結果、骨髄の数値がほかの期間と比して最も高く、続いて、骨基質、腎臓、リンパ節、胸腺、髪、脾臓、肝臓、脳の順に数値が減少したとされております。

続いて、「カリウムイオン」です。

39 行目、カリウムは生体における総量の 98%が細胞内に存在（その濃度は  $120 \sim 150 \text{ mEq/L}$ ）し、細胞内陽イオンの大部分を占めており、残りの 2%は細胞外液に存在（カリウム濃度は  $3.5 \sim 5.5 \text{ mEq/L}$ ）とされております。

また、血清カリウム濃度が約  $2.2 \sim 3.3 \text{ mEq/L}$  に低下していヒト（心不全 2 例、甲状腺機能亢進症 2 例）に対して、1 錠あたりグルコン酸カリウム  $5 \text{ mEq/L}$  を含有する錠剤を 8 錠/日、3 日間経口投与したところ、3 日間で全例の血清カリウム濃度が約  $3.8 \sim 4.4 \text{ mEq/L}$  となり正常範囲となったが、尿中の排泄量は不変であったとされております。このことから、筆者らは、カリウムの不足状態において、吸収されたカリウムは血清カリウム濃度を正常状態に上昇させた後、細胞内に移行し体内に保持されると考察しています。

続いて「(3) 代謝」です。

9 行目、シスチン、システイン、メチオニン等のアミノ酸のように、食品中に存在する有機化合物中の硫黄は、通常硫酸イオンへ代謝されるという報告がございます。その後、



無機硫酸塩として、又は硫酸抱合によるフェノール類の解毒の結果生じるいわゆるエーテル硫酸として排泄されると報告されています。

16 行目です。硫酸抱合は数多くの毒性物質（フェノール、薬物、重金属等）を解毒する手段であるとされており。また、硫酸抱合は多くの生理活性物質（ステロイド、神経伝達物質、胆汁酸などを含む）の生体内変換にも関連しているとされています。

また、硫酸イオンは軟骨及びほかの組織中の硫酸グルコサミノグリカン（硫酸化ムコ多糖類）、脳のミエリン膜の構成成分であるセレブロシド硫酸といった生体の構造的な構成成分に不可欠であるとされています。

25 行目です。試験 1 日目にチラミン塩酸塩のみをヒトに経口投与した後、試験 3 日目にチラミン塩酸塩及び硫酸ナトリウムを同一例に経口投与し、それぞれの尿中の *O*-硫酸チラミン量を測定する試験が実施されています。その結果、チラミン塩酸塩のみを投与した後に採取された尿に比べ、あわせて硫酸ナトリウムを投与した後に採取された尿のほうが、全例において *O*-硫酸チラミンが多く検出され、硫酸ナトリウム投与後尿の群において有意に増加したとされています。

36 行目です。成長時期による腎臓における硫酸イオンの再吸収能の違いを調べるために、10～34 日齢、35～80 日齢、120 日齢以上のモルモットの各群に、0.13%硫酸イオン含有の餌を 1 週間自由摂食させ、その後、硫酸イオンを静脈内投与して、腎臓の硫酸イオン最大再吸収能を測定する試験が実施されています。その結果、10～34 日齢群と 35～80 日齢群の硫酸イオン最大再吸収能は以下のような数値となっており、120 日齢以上群の数値に比して有意に高値であったとされています。また、血漿中硫酸イオン濃度が同レベルであれば、尿中分画硫酸イオン排泄率は加齢に比して高くなったとされています。筆者らは、硫酸プロテオグリカン類の生体内合成には、細胞外硫酸イオンの濃度が重要であり、成長中の動物の腎臓において硫酸イオンの再吸収能が高いことは、若齢動物の血漿中硫酸イオン濃度を高めることに寄与しているのだろうと考察しています。

続いて 7 行目、4～5 か月齢、22～23 か月齢の雄の F344 ラットの各群において、硫酸抱合により血漿中硫酸イオン濃度を下げる目的でアセトアミノフェンを静脈内に投与し、さらにその 2 時間後に硫酸ナトリウムを静脈内に投与し、アセトアミノフェンの投与前、これを基準時、アセトアミノフェン投与後、硫酸ナトリウム投与後、それぞれの硫酸イオンの血漿中濃度、排泄率、腎クリアランスを測定する試験が実施されています。その結果、基準時において、4～5 か月群は 22～23 か月群に比して硫酸イオンの排泄率は有意に高く、数値は以下のとおりです。腎クリアランスが高い傾向であり、血漿中濃度はほぼ同値であったとされています。アセトアミノフェン投与後、血漿中硫酸イオン濃度が最低値を示した時点では、4～5 か月群の 8 匹中 7 匹の硫酸イオン排泄率及び腎クリアランスがゼロになったのに対し、22～23 か月群の硫酸イオン排泄率は基準時の約 23%になったとされています。

続いて、「(4) 排泄」です。

25 行目、硫酸ナトリウムをウサギに接種する試験が実施され、24 時間以内に 84%が尿から回収されたとされております。

30 行目、人為的に胆汁瘻を形成した SD ラットに<sup>35</sup>S]硫酸ナトリウムを静脈内接種する試験が実施されております。その結果、24 時間以内に 75%が尿中、10%が胆汁中、4%が胆汁に関与せず糞便中に排泄されたとされております。筆者らは、ほかの試験における、上述の試験における投与後 120 時間後の結果、尿中に 85%、糞便中に 10%と脚柱に示しておりますが、この差について、通常の動物においては胆汁中に排出される硫酸イオンの一部が腸内で吸収されるからであろうと考察しております。

40 行目です。クワシオルコル、低たん白栄養失調症のことですが、これで入院している小児、同症状であったが回復し退院した小児、正常な小児、いずれも 1~4 歳における自由型及び結合型硫酸イオンの尿中排泄量を測定する試験が実施されております。その結果、入院している小児での自由型及び結合型硫酸イオンの排泄量は、ほかの 2 群、退院群と正常群ですが、数値はそれぞれに示しております、これに比べ有意に少なかったとされております。これについて、筆者らは、クワシオルコルの患者は良質のたん白質の摂取が不足していることから、自由型硫酸イオンの排泄量が少なく、また、リソソーム中のアシルスルファターゼにより結合型硫酸イオンが細胞内で加水分解されていること及び ATP-スルファリラーゼの活性が低下していることにより、結合型硫酸イオンの排泄量が少なくなったと推測しています。

続いて 13 行目、摂取されたカリウムのうち、80~90%は尿中に排泄され、残りのカリウムは糞便に排泄されるとされております。また、カリウムは腎臓によりろ過、再吸収、排泄が行われ、アルドステロンの影響により、血中濃度が正常に保たれるとされております。また、カリウムイオンは尿細管の交換機構によりナトリウムイオンのかわりに排泄されるとされております。

20 行目です。血清カリウム濃度が正常なヒト 4 例に対し、グルコン酸カリウム 5 mEq を含有する錠剤を 8 錠/日、3 日間経口投与したところ、血清カリウム濃度には変化がなく、尿中カリウム排泄量に増加傾向を認めた（投与前が約 40 mEq/日、3 日後は約 45 mEq/日）が、有意差はなかったとされております。

以上で「体内動態」の項が終わりですので、今井田先生、よろしくお願いいたします。  
○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。戻っていただいて、6 ページ、安全性に係る知見のところ「体内動態」ですが、通常、評価書の、「体内動態」はこんなに詳しいことないのですけれども、これは非常に詳しく、そして量も多く割いて説明がございまして。

では、6 ページのところ「体内動態」のところ、これは頭金先生ですか、コメントをお願いいたします。

○頭金専門委員 先ほど座長からコメントありましたように、硫酸イオン、それからカリウムイオンに分けて、詳しく記述されております。

簡単に述べますと、硫酸イオンに関しましては、経口投与した場合に消化管からの吸収は比較的低いのですが、吸収された場合でも、きちんと腎臓からの排泄機構で、血漿中で濃度は保たれています。体内での代謝では、軟骨ムコ多糖類の硫酸化とか、あるいは外来異物の硫酸抱合化に使われています。

カリウムに関しましては、消化管からの吸収は比較的高いのですが、これも腎臓での排泄機構によって恒常性が維持されておりまして、体液の濃度が一定に保たれていると記載されています。

今、事務局から御説明ありました文章なのですが、実は、この文章に私と伊藤先生から事前に修文のコメントをお送りしていたのですが、事務局で修文を失念していたということですので、ここで簡単に修文箇所を指摘したいと思います。

○今井田座長 お願いします。

○頭金専門委員 主なところだけ申し上げますと、まず 10 ページ、「代謝」のところになります。「(3) 代謝」の 36 行。10 ページの 36 行です。「Neiberger (1992) の報告によれば」というところについて、ここは腎臓からの排泄のことを書いておりますので、「代謝」ではなくて「排泄」に移動させます。11 ページの 5 行目までですね。

続きまして、11 ページの「(4) 排泄」の「①硫酸塩類」というところになりますが、25 行目から 28 行目までの記述でありますけれども、これは、投与部位が不詳の実験であり、実験を記載する意味は余りないのではないかと思います。特に排泄につきましては、先ほど申し上げました移動させた部分で腎臓からの排泄ということが、詳しく数字も挙げられておりますので、この 25 行目から 28 行目は削除してはいかかかと考えております。

これら以外にも何か所か文言の修正を提案させていただいているのですが、主なところは以上、申し上げたところになります。

○今井田座長 ありがとうございます。

伊藤先生、追加のコメントございますか。

○伊藤専門委員 特にございません。今の頭金先生の御説明のとおりかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

今日、参考人で来ていただいている石井先生、もし何か追加のコメントございましたら、お願いしたいのですが、

○石井専門参考人 細かい文言等でしたら若干ございますけれども、大筋はこれで結構だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。では、細かいところは、今、石井先生も御指摘されているのですが、後で事務局のほうに言っていただいて、細かいところの修正はしていただくということにしたいと思います。

それで、今、頭金先生から説明があったような、10 ページの 35 行目から 11 ページの 5 行目まで、それを「排泄」のところに移すということ、それから、11 ページの 25 行目から 29 行目に関しての部分は削除するということに関しましては、よろしいですね。

ありがとうございます。では、そういうふうでさせていただこうと思います。

ちょっと言いおくれたのですけれども、後の「毒性」のところもそうなのですが、きょう審議している硫酸カリウムは、体内で速やかに硫酸イオンとカリウムイオンに分離するというので、それぞれのイオンに関しての評価が加えられますね。このそれぞれ、1番が硫酸塩類のもの、それから、排泄に関しましても1番と2番と分かれていて、2番のほうがカリウムイオンについてのことというふうに記載がごございます。

今までのところ、「体内動態」、「代謝」、「排泄」のところ、何かコメントごございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 先ほど、頭金先生が内容をまとめられましたけれども、そういうまとめは書かないのですか。

○今井田座長 どういたしましょうか。要するに、先生、当専門調査会としては云々という、そういう文面ですね。

○中江専門委員 というのはおっしゃったように非常に分量が多くて、これをざっくり理解するのはなかなか大変なのと、先ほどの頭金先生が冒頭でおっしゃったまとめ程度の記載があればざっくりは理解できると思うので、そういう文章があったほうが親切な気はします。

○今井田座長 頭金先生、いかがですか。

○頭金専門委員 「体内動態」の部分でまとめというのは書いた記憶がないのですけれども、そのほうがわかりやすいというのであれば、加えてよろしいのではないかと思います。

○今井田座長 どういたしましょう。今までは余り、「体内動態」ではまとめは余りなかったですね、そういえば。「毒性」のところでもまとめていましたけれどね。そうですね、どういたしましょう。いかがですかね。

伊藤先生、どうです、何か。どっちでもいいのですけれども、まとめてあったほうがわかりやすいということであれば、ちょっと簡単なまとめをお願いして。

○伊藤専門委員 そうですね、一言でまとめにくい場合もあるとは思いますが、さっき頭金先生がまとめてくださったぐらいでしたら、この化合物については可能かなと思います。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

これ、確かに分量がかなり多いので、簡単なまとめをお願いできれば、そのほうがわかりやすいかと思います。よろしいですかね。頭金先生、ちょっと宿題になるかと思うのですが。

○頭金専門委員 はい。では、事務局と相談して、追記するようにいたします。

○今井田座長 よろしく願いいたします。

どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 細かい文言の修正については、各先生が既に、あるいはこれからおっし

やるということなので、それに入っているかどうかだけ確認をしておきたいのですけれども。

○今井田座長 どうぞ、はい。

○中江専門委員 6 ページの 35 行目から 36 行目の「活性細胞 (active cells)」というのが、その文言修正に入っているかどうか。

○頭金専門委員 入っています。ここの場所はかなり修文しました。

○中江専門委員 それから、「成体」、「成獣」というのがばらばらですけれども、それも入っておりますか？

○頭金専門委員 入っています。

○中江専門委員 「硫黄」も、「硫黄」という言葉があちこちに出てきますけれども、「硫黄」でいいところは「硫黄」でいいのでしょうかけれども、前回の 105 回でしたか、あのときに、わざわざ「硫黄」という言葉を「含硫物質」に変えたところもあるので、そのような修正が必要なかどうかということもあるのでしょうか。含まれているのでしょうか。

○頭金専門委員 後ほど、検討いたします。

○中江専門委員 それからもう一つ、8 ページの 22 行目から 23 行目にかけての文章は修正分に入っておりますでしょうか。22 行目から 23 行目、「試験開始時」云々という文章です。なぜこれを言っているかということ、これは 15 行目から始まっている段落の実験の説明なのですけれども、ものすごくよく考えれば何を言っているかわかりますけれども、そうでないと何を言っているのかわからないので、もうちょっとわかりやすくしたほうが読む人のためには親切かと思しますので、お考えいただければありがたいです。

○頭金専門委員 はい、では、この箇所も後で検討します。

○今井田座長 難しいですね。何を言われているのかもよくわからなかったところがあるのですけれども、細かいところを修正してもらおうということで……

○中江専門委員 よく読めばわかる。

○今井田座長 わかりました。

そのほか、何かございますか。よろしいですかね。

では、細かい修文等をまた加えていただくということでいこうと思います。よろしいですか。

よろしければ次に進みたいと思います。次は「毒性」のところに入りますかね。入ってよろしいですね。

では、事務局のほうから説明をお願いします。

○伊藤係員 引き続き、よろしく願いいたします。

評価書 (案) 12 ページ 26 行目、「2. 毒性」でございます。

硫酸カリウムを被験物質とした毒性試験の成績は、急性毒性、生殖発生毒性等の一部に関するもののみでしたが、上述のとおり、硫酸カリウムは電離いたしますと予測されるこ

とから、硫酸塩類及びカリウム塩類を被験物質とした試験成績についても参照し、総合的に検討を行うこととして評価書（案）を記載しております。

33 行目、「(1) 遺伝毒性」です。

硫酸カリウムを被験物質とした試験成績は確認できませんでした。硫酸塩類又はカリウム塩類として、以下のような報告があります。

38 行目、「硫酸マグネシウム」です。

40 行目、「微生物を用いる復帰突然変異試験」。

硫酸マグネシウムについての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA92、94、98、100、1535、1537) を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされております。

13 ページ 1 行目、また、同報告によれば、硫酸マグネシウム（乾燥）についての細菌 (*S.typhimurium* TA92、94、98、100、1535、1537) を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされております。

7 行目、「染色体異常を指標とする試験」。

硫酸マグネシウムについての CHL を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされております。また、同報告によれば、硫酸マグネシウム（乾燥）についての CHL を用いた染色体異常試験で、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされております。

続いて 18 行目、「② 硫酸ナトリウム」。

「微生物を用いる復帰突然変異試験」として、硫酸ナトリウム無水和物についての細菌 (*S.typhimurium* TA92、94、98、100、1535、1537) を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系有無にかかわらず陰性であったとされております。

27 行目、染色体異常試験ですが、29 行目からの知見として、硫酸ナトリウム無水和物についての CHL を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされております。

34 行目、「塩化カリウム」です。

SCE 試験として、塩化カリウムについての V79 を用いた SCE 試験（代謝活性化系の有無は不詳）が実施されており、陰性であったとされております。

43 行目です。塩化カリウムについての CHO を用いた SCE 試験（代謝活性化系の有無は不詳）が実施されておまして、180 mM のみ対照群に比して有意に姉妹染色分体交換が増加したとされております。

続いて 4 行目、「DNA 損傷を指標とするその他の試験」として、塩化カリウムについて CHO を用いた DNA 一本鎖切断試験（代謝活性化系の有無は不詳）（最高濃度は 260 mM）が実施されており、陽性であったとされております。

10 行目、「遺伝子突然変異を指標とする試験」として、11 行目、「微生物を用いる復帰突然変異試験」。塩化カリウムについての細菌 (*S.typhimurium* TA97 と 102) を用い

た復帰突然変異試験では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされております。

17 行目、詳細は不明ですが、塩化カリウムについての細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であったとされています。

21 行目、「染色体異常を指標とする試験」として染色体異常試験。塩化カリウムについての染色体異常試験では、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされております。

28 行目、塩化カリウムについての V79 を用いた染色体異常試験（代謝活性化系の有無は不詳）が実施されておりまして、染色体異常誘発性が 12 mg/mL のみ陽性であったとされております。これについて、筆者らは、高浸透圧による影響が考えられるとしております。

35 行目、塩化カリウムについての CHO を用いた染色体異常試験（代謝活性化系の有無は不詳）が実施されておりまして、140 mM 以上の用量で対照群に比して有意に構造異常が増加したとされております。上述の SCE 試験及び DNA 一本鎖切断試験も含めたこれらの結果について、筆者らは、高浸透圧の培養液は *in vitro* で染色体異常及び姉妹染色分体交換を引き起こすことを示していると考察しております。

以上から、45 行目、御担当の山田先生の御指示のもと、まとめの文をいただいております。読み上げさせていただきます。

硫酸塩類を被験物質とした試験においては、いずれも陰性の結果が得られております。

塩化カリウムを被験物質とした SCE 試験、DNA 一本鎖切断試験及び染色体異常試験において陽性の結果が見られましたが、生物学的に意義のない非常な高用量による試験の結果であります。ガイドラインに規定された最高用量まで実施された試験においては、微生物を用いた遺伝子突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験のいずれも陰性の結果が得られております。以上を総合的に判断すると、本専門調査会としては、添加物「硫酸カリウム」には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものとする、といただいております。

「遺伝毒性」の項は以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

「遺伝毒性」のところですが、本日、山田先生、御欠席ですが、山田先生の意見を踏まえて修文と、それから最後のところのまとめ、これは山田先生の意見ということで加えていただいておりますが、「遺伝毒性」のところ、何か御意見、御質問、ございませんでしょうか。よろしいでしょうかね。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 13 ページの 1 行目と 13 行目に「硫酸マグネシウム（乾燥）」というのがありますけれども、これは、もともとが要はドライパウダーだったという意味ですよね。

○今井田座長 これは、わかりますか。

○中江専門委員 今ちょっと見ようと思って見切れなかったのですが、

- 今井田座長 無水物ですか。これ、でも、「無水物」という表現も下のほうにありますよね。例えば、この 30 行目、31 行目。
- 中江専門委員 それは硫酸マグネシウムの無水物、無水和物のお話ですよ。これはドライパウダーのものを、溶かしているのですよね。それは当たり前でしょうけれども、「乾燥」と書かれると、ちょっと違和感があります。もともとがドライパウダーだったという意味だと思いますけれども。でも、それを言えば、では、この 12 ページの 42 行目の硫酸マグネシウムはドライパウダーではなかったのという話になります。
- 伊藤係員 すみません、文献ではその記載のとおり書かれておりまして、特にほかの説明もなく、英語になりますと、magnesium sulfate と magnesium sulfate (exsiccated) となっております。
- 中江専門委員 何と言いましたか。
- 伊藤係員 exsiccated です。
- 今井田座長 日本語はないのですか。
- 伊藤係員 日本語でも「(乾燥)」としか書かれていなく、それに準じた形となっております。
- 今井田座長 いや、これ、必要かどうかですよ、この「(乾燥)」という文章が。
- 中江専門委員 要らないのではないの。
- 今井田座長 であれば、今の中江先生の話ではないですけども、誤解を招くといけないので取ればいいのですけれども。
- 中江専門委員 むしろ純度がわからないのでしょうか。ほかは純度何%と書いてあるけれども、こいつはわからないのですよね。
- 伊藤係員 おっしゃるとおりです。
- 中江専門委員 「純度不明」と書いてしまったほうが多分いいのではないのでしょうかね。これ、原本を読んでいないので、あれですけども。
- 伊藤係員 確認して、山田先生とまた相談させていただきまして、必要、不必要については、また山田先生の御指示を仰ぎたいと思いますので。
- 中江専門委員 もう一つ、いいですか。
- 今井田座長 はい、どうぞ。
- 中江専門委員 もう一つは、先ほど座長がちょっとおっしゃった無水和物のことなのですけれども、無水和物は無水和物でいいのですけれども、では、無水和物でないやつは何か書かなくていいのですか、書いていないけれども。
- 伊藤係員 こちらのほうは、元の文献の被験物質の表記をそのまま用いさせていただいている、という背景です。
- 今井田座長 これも一応、山田先生と確認していただくということはどうですか。
- 伊藤係員 そうさせていただきたいと思います。
- 今井田座長 お願いします。



私のほうから 1 つ確認があります。これ、遺伝毒性として陽性なのが三つぐらいですか、あるということなのですよ。これ、15 行目の最後に山田先生がまとめられているところでいうと、SCE 試験と DNA 一本鎖切断試験と染色体異常で陽性が出たと。だけど、生物学的に意味のないような非常に高用量による試験であるということで、ネグレクトといいますか、最終的には、この添加物として使用する場合には特段問題ないという結論なのですけれども。14 ページの 7 行目、これ、「DNA 損傷を指標とするその他の試験」、DNA 一本鎖切断試験で「最高濃度 260 mM」とあるのですけれども、最高濃度とあるということは、これより低い用量でもやっているということですか。もしそうであれば、その濃度を書いたほうがいいと思うのですけれども、これ一つだけであれば、この「最高濃度」という表現がちょっと気になりますので。

すぐ出ますか？出なければ、また確認しておいていただければいいかと思うのですが。

○伊藤係員 すみません、ほかの部分もありますので、改めて確認させていただければと存じます。

○今井田座長 はい、よろしく申し上げます。もし幾つか濃度が振ってあるのであれば、ぜひここには記載すべきだと思いますし、一つだけであれば、この濃度だということだけでいいかと思うのですけれども、ちょっと確認をお願いいたします。

そのほか、いかがですか。どうぞ、梅村先生。

○梅村専門委員 これはちょっと確認なのですけれども、13 ページのところで、例えば 10 行目、「CHL を用いた」とか、43 行目、「CHO を用いた」とか突然出てきているのですけれども、これはいつもこの形での記載でしたか。

○伊藤係員 恐れ入ります。本日出している資料、議事 1 の乳酸カリウムのほうの記載とはちょっとずれがあるのですが、ここ数品目の添加物に関する評価書としては、このような記載として統一しております。今回の硫酸カリウムでは 25 ページに略称がございますけれども、CHL、CHO、V79 等、いろいろ略称はございますが、このような形でまとめさせていただいております。どちらかに統一するというのであれば、修正させていただければと存じます。

○梅村専門委員 その続きとして、この SCE 試験と書いてあって、14 ページの 1 行目は「姉妹染色分体交換が増加した」となっているので、そのあたりが統一されていないかなと思いました。

○伊藤係員 承知いたしました。

○今井田座長 ちょっと確認といいますか、見直していただいて、統一していただくように、お願いします。

そのほかはよろしいでしょうか。

では、次に毒性、「急性毒性」のほうに入りたいと思います。事務局のほうから説明をお願いします。

○伊藤係員 引き続き、どうぞよろしくをお願いいたします。

それでは、「急性毒性」として、評価書（案）15 ページ 12 行目ですが、硫酸カリウム、硫酸塩類又はカリウム塩類を被験物質とした急性毒性に関する試験成績として、表 2 のとおり、以下の報告がございます。硫酸カリウム、硫酸アンモニウム、硫酸ナトリウム、塩化カリウム、以上 4 物質の概要を表とさせていただきます。

続きまして、「(3) 反復投与毒性」として、17 行目、硫酸カリウムを被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績は確認できませんでした。硫酸塩類又はカリウム塩類を被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績としては、以下のような報告がございました。

まず 22 行目、硫酸アンモニウムの短期毒性試験として、「ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験」がございます。

高木ら（1999）の報告では、5 週齢の F344 ラット（各群雌雄各 10 匹）に硫酸アンモニウム（0、0.38、0.75、1.5、3.0%）を 13 週間混餌投与する試験が実施されております。その結果、全例が生存したとされております。一般状態については、3.0%投与群の雄で継続的に下痢が見られたとされております。これについて、筆者らは、被験物質による毒性作用であると考察しています。体重については、0.38%及び 1.5%以上の投与群の雄で増加抑制が見られた一方、0.38%及び 1.5%以上の投与群の雌には増加が認められたとされております。筆者らは、体重の変動に雌雄で同一性がなく、また、雄の体重増加抑制は 1.5%以上の投与群に比べて 0.38%群のほうが顕著であったことから、被験物質の投与による影響ではないとしています。摂餌量については、関連した変化は見られなかったとされております。血液学的検査においては、雄では白血球数の減少、雌では赤血球数、血色素、ヘマトクリット、平均赤血球容積及び血小板数の減少、並びに平均赤血球色素量及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の上昇が認められたとされております。血液生化学的検査においては、雄ではリンの減少並びにナトリウム及び ALT の増加、雌ではアルブミン、AST、ALT、Cl 及び A/G 比の減少、並びにリン及びアルカリフォスファターゼの増加が認められたとされております。筆者らは、背景データの変動の範囲内であり、病理組織学的検査において造血器系に全く異常が認められなかったことから、被験物質投与による影響ではないと考察しています。器官重量においては、雄の 3.0%投与群及び雌の 1.5%以上の投与群で腎臓の絶対重量の増加が認められたとされております。筆者らは、病理組織学的検査において腎障害を疑う所見が見られず、血液生化学的検査において関連した異常な変化が見られないことから、毒性学的意義に乏しいと考察しております。また、0.38%以上の雄の精巢の相対重量は増加したとされております。筆者らは、用量依存性、絶対重量の減少及び病理組織学的異常所見が見られないことから、偶発的な変動と考察しております。以上から、筆者らは、本試験の NOEL を、雄については 3.0%投与群で見られた下痢を考慮して 1.5%、雌については最高用量の 3.0%としております。

「本専門調査会としては、」からの文章は、御担当の石塚先生から修文をいただいております。「3.0%投与群の雄で観察された下痢、及び雌雄 3.0%投与群で観察された腎臓の絶対重量と相対重量の増加を被験物質によるものとし、本試験における NOAEL を雄に

については 1.5%、雌についても 1.5%と評価した。」といただいております。「ただし、塩化アンモニウムの投与により腎肥大が報告されていることから、本試験における腎臓への影響は硫酸イオンの影響ではなく、アンモニアによる影響であると考えられた。」というおまとめもいただいております。

続きまして 29 行目、長期毒性試験として、52 週及び 104 週反復経口投与毒性試験がございます。

Ota ら (2006) の報告によれば、6 週齢の F344 ラット (各群雌雄各 10 匹) に硫酸アンモニウム (0、0.1、0.6、3.0%) を 52 週間混餌投与する試験が実施されております。その結果、全例が生存したとされております。一般状態については、下痢も含め特に明確な所見はなかったとされております。体重及び摂餌量にも用量依存性の変化はなく、3.0%の雄のみ摂餌量の増加傾向が見られたとされております。血液学的検査及び血液生化学的検査においては、白血球の数値に変化が認められたとされております。これについて Ota らは、用量依存性がないことから、偶発的な変化と考察しております。器官重量については、雌雄ともに 3.0%投与群の腎臓の絶対重量及び相対重量に増加が認められたとされております。また、雄の 3.0%投与群の脾臓の絶対重量に減少、肝臓の相対重量に増加が認められたとされております。病理組織学的検査については、対照群と 3.0%投与群のすべての器官・組織に対し実施され、有意な変化はなかったとされております。並行して 6 週齢の F344 ラット (各群雌雄各 50 匹) を、硫酸アンモニウム (0、1.5、3.0%) を 104 週混餌投与する試験が実施されております。生存率については、各群間に有意な差はなかったとされております。一般状態については、下痢も含め明確な所見はなかったとされております。体重及び摂餌量についても、用量依存性の変化はなかったとされております。病理学的検査については、すべてに対し実施され、1.5%投与群の雄において、慢性腎障害が増加し、3.0%投与群の雄において慢性腎障害の増加傾向が見られたとされております。筆者らは、上述の 52 週試験において 3.0%投与群の雌雄に認められた腎臓の絶対重量及び相対重量の増加との関連性を無視することはできないと考察しております。

以上から、筆者らは、52 週反復投与試験における NOAEL を、雌雄ともに 0.6%としております。

続く文章も担当の石塚先生からの修文をいただいております。「本専門調査会としては、筆者らの見解を是認し、上記 Ota らの 52 週間及び 104 週間試験における NOAEL を雌雄ともに 0.6%と評価した。ただし、塩化アンモニウムの投与により腎肥大が報告されていることから、本試験における腎臓への影響は硫酸イオンの影響ではなく、アンモニアによる影響であると考えられた。」とおまとめいただいております。

続いて、17 ページ 23 行目、塩化カリウムの短期毒性試験として、13 週反復試験がございます。

Lina ら (1994) 及び Lina & Kuijpers (2004) の報告によれば、塩化アンモニウムと炭酸水素カリウムの毒性試験において、塩化イオンとカリウムイオンに対する対照群とし

て、5 週齢の Wistar ラット（各群雌雄各 10 匹）に塩化カリウム（0 と 3%）を 13 週混餌投与する試験が行われております。結果、全動物が生存したとされており、一般状態については、異常はなかったとされています。体重については、増加抑制はなかったとされております。器官重量については、3.0%投与群の雌雄において腎臓の相対重量が高い傾向にあったとされております。病理組織学的検査においては、所見があるものの、背景データと同様であったとされております。

続いて、長期毒性試験、塩化カリウムですが、38 行目から、2 年間反復経口投与毒性試験がございます。

今井ら（1986）の報告によれば、5 週齢の F344 ラット（各群雄 50 匹）について、塩化カリウム、塩化ナトリウム、又はその両方、それぞれ①群～⑥群として、対照群、塩化カリウム 0.25%、塩化カリウム 1%、塩化カリウム 4%、塩化ナトリウム 4%、塩化ナトリウム・塩化カリウムをそれぞれ 2%ずつという 6 群について、2 年間混餌投与する試験が実施されています。その結果、生存率については、特に影響はなかったとされております。一般状態、体重及び摂餌量については、有意差はなかったとされております。尿検査は、被験物質の影響による所見がなかったとされております。血圧について、4 群で低い傾向、5 群で高い傾向を示したとされております。血液学的検査及び血液生化学的検査において、Na、Cl、K 値を含め、大きな差はなかったとされております。器官重量については、大きな差はなかったが、5 群の肝臓及び腎臓及び精巣の絶対重量及び相対重量値が他群に比して高い傾向を示し、精囊の絶対重量及び相対重量値が著しく低い傾向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、2～6 群投与群で、潰瘍、腺窩上皮の過形成、リンパ球浸潤及び浮腫を呈する前胃を中心とする慢性胃炎の発生率が高い傾向を示したとされております。筆者らは、粘膜下組織での浮腫が著しいことから、血管壁へのナトリウム、カリウム又はその両方の貯留による透過性の変化が原因の一つとして考えられると考察しています。また、対照群を含むほぼ全動物に慢性腎障害が見られ、特に 3 群、5 群及び 6 群は程度が有意に著しかったとされております。これについて今井らは、塩化カリウム及び塩化ナトリウムによる腎不全と思われるとしていますが、病理組織学的には対照群も含め全群で同じ病像を示しておることから、塩化カリウム及び塩化ナトリウムによりどれだけ変化が加わったかは不明であると考察しております。

御担当の先生におまとめいただいております。「本専門調査会としては、本試験における塩化カリウムについての LOAEL を本試験の最低用量である 0.25%と評価した。」といただいております。

続いて 30 行目、18 か月間反復経口投与毒性試験です。

上述の報告によれば、5 週齢の Wistar ラット（各群雌雄各 15 匹）に塩化カリウム（0、3%）を 18 か月間混餌投与する試験が行われております。その結果、生存率に有意差はなく、一般状態も関連した異常はなかったとされています。体重については、3.0%投与群の雄において、試験におけるほとんどの時点で、有意に減少が見られたとされております。

器官重量は、3.0%投与群の雄において、腎臓の相対重量が有意に高かったとされております。病理組織学的検査においては、3.0%投与群の雌の腎臓において、尿細管上皮の好酸性顆粒状化が有意に多く認められたとされております。

「本専門調査会としては、本試験が一用量の試験であるため、NOAEL の評価はできないと判断した。」とおまとめいただいております。

続いて、19 ページ 1 行目、30 か月間反復経口投与毒性試験です。

上述の試験では、5 週齢の Wistar ラット（各群雌雄各 50 匹）に塩化カリウム（0、3%）を 30 か月間混餌投与する試験が行われております。死亡率については以下のような数値となっております。一般状態について、異常はなかったとされています。体重については、3.0 投与群の雌雄において、ほとんどの時点で有意に減少が見られたとされています。飲水量については、3.0%投与群雌と雄において、それぞれ 40 及び 25%の増加が見られたとされています。尿検査においては、投与群の雌雄ともに、カリウム排泄量が増加し、ナトリウム排泄量が比較的高かったとされております。血液学的検査において、3 投与群の雌雄ともに、血漿カリウム濃度が試験を通して高い傾向にあり、79 週経過時点では有意に高値であったとされています。器官重量は、有意な差はなかったとされております。剖検の肉眼所見については、3 投与群の数匹において認められた膀胱所見を除き、特に大きな変化はなかったとされております。病理組織学的検査においては、各種所見があるものの、背景データと同様とされております。また、投与群の雌雄に副腎皮質の球状帯の肥大が増加したとされております。筆者らは、カリウムイオンによりアルドステロンの分泌を促すために、慢性的に球状帯が刺激されたものだと考察しております。また、対照群及び投与群の腎臓において、尿細管上皮の好酸性顆粒状化が認められたが、発生率に有意差はなかったとされております。また、投与群の雄の膀胱においては、上皮の単純性過形成が有意に増加とされております。

「本専門調査会としては、一用量試験のため、NOAEL の評価はできないと判断した。」とおまとめいただいております。

続いて 34 行目、「(4) 発がん性」です。

硫酸カリウムを被験物質とした試験成績は確認できませんでした。また、IARC、ECB、EPA 及び NTP による発がん性評価は行われておりません。

硫酸塩類、カリウム塩類については、以下のような報告がございます。

41 行目から、「硫酸アンモニウム」ということで、先ほどの試験の再掲として、20 ページに移りまして、上述の試験、Ota ら（2006）のラット 104 週間試験において、甲状腺、乳腺、脳下垂体、精巣間質細胞及び子宮内膜間質の腫瘍性病変が多く見られたが、筆者らは、被験動物種に自然発生することが知られており、投与に起因する腫瘍性病変はなかったと考察しております。

「本専門調査会としては、筆者らの見解を是認し、本試験条件下において硫酸アンモニウムの投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったと判断した。」とおまとめいただい

ております。

10 行目から、「塩化カリウム」です。

上述のラットを用いた 2 年間試験において、塩化カリウム投与群に精巣間質細胞腫、副腎髄質の褐色細胞腫、甲状腺腫及び下垂体腺腫が多く見られたとされておりますが、被験動物種に自然発生する腫瘍と発生頻度及び型がほぼ一致すると筆者らから考察されております。

18 行目、「本専門調査会としては、今井らの見解を是認し、本試験条件下において塩化カリウムの投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったと判断した。」とおまとめいただいております。

22 行目です。32 週反復経口投与試験として、Lina & Woutersen (1989) の報告によれば、5 週齢の Wistar ラット (各群雄 20 匹) に 0.05%*N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル) ニトロソアミンを 4 週間飲水投与する発がんイニシエーション段階の処理の後、塩化カリウム (0 と 2.98%) を 32 週混餌投与する試験が行われております。その結果、投与群の膀胱において、単純性過形成が有意に増加し、乳頭状又は結節状過形成もしくは乳頭腫の増加傾向が見られたが、発がんは見られなかったとされております。筆者らは、塩化カリウム (カリウムイオン) には、膀胱における弱い発がんプロモーション作用があるのかもしれないと考察しております。

続いて 34 行目、30 か月反復経口投与試験ですが、上述のラットを用いた 30 か月試験において、3.0%塩化カリウム投与群の雄の膀胱で上皮の単純性過形成が有意に増加し、乳頭状又は結節性過形成が 2 例認められたとされております。この結果について、筆者らは、一つ上の試験の報告を引用し、膀胱上皮における塩化カリウムの弱い発がんプロモーション作用によるものと結論づけております。その他には、投与に関連した腫瘍性病変は見られなかったとされております。

44 行目から、「本専門調査会としては、塩化カリウムに発がん性はないと判断した。」とおまとめいただいております。

以上、「急性毒性」、「反復投与毒性」、「発がん性」でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、15 ページ、「急性毒性」のところからです。それから反復投与毒性試験です。これも、今回の硫酸カリウムそのものずばりのものはないということで、硫酸を含む硫酸塩の試験、それから、カリウムの場合は塩化カリウムのデータをもって総合的に評価しようということですね。

今のところで、説明がございましたけれども、何かコメント、質問等ございませんでしょうか。塚本先生、どうぞ。

○塚本専門委員 17 ページからのところですが、39 行目、「ラットを用いた 2 年間反復経口投与毒性試験」のところですが、ここの記載のところ、18 ページの 14 行目から「病理組織学的検査においては」というところがありますが、「②～⑥群で、

潰瘍、腺窩上皮の過形成、リンパ球浸潤及び浮腫を呈する前胃を中心とする慢性胃炎の発生率が高い傾向を示したとされている。」というところですが、腺窩上皮の過形成という記載は、前胃ではなくて腺胃というほうの記載でして、前胃を中心にと書いてあるので、ちょっとこれは何か矛盾があるなと思ったのですが、原著を見てもこのような記載ですので、原著の記載が、ちょっと矛盾があるような記載があるということです。

○今井田座長 そうですね。私もその点はちょっとひっかかかっていまして、硫酸カリウム添加資料集の 31 番がこれのオリジナルの論文になります。

ちょっと見ていただけませんか。タグの 31 のところで、今ちょうど塚本先生に御指摘していただいた点は、この論文の 120 ページ。右上に 115 ページからで、数枚めくっていただくと、120 ページのところに Table 8 というのが上にあって、Table 8 のところで、stomach とあって、gastritis とあって、6、18、18 云々という表がございますね。それから、それに関する記載が、その同じページの右下の 9 番、腫瘍発生の下から 3 行にありますけれども、その 5 行上から、しかし、胃においては潰瘍、腺窩上皮を中心とする全層にかけて云々、云々ということがあります。

これ、少なくともこの Table のところの stomach は、表現として、やっぱり forestomach とか glandular stomach を分けて、どういう病変があったかというのを書いてあったほうがいいと思いますしね。潰瘍といっても、前胃でもあり得るし、腺胃でもあり得ますよね。それがどっちかが、これでは多分わからないと思うのですね。

それで、確かにこの文章の書き方は変ですよ。「腺窩上皮の」と言っておきながら「前胃を中心とする」という言い方は、それはちょっとやっぱり変ですが、どうしましょうか、これ。この文献の取り扱いそのものを含めまして、ちょっと議論いただいたほうがいいかと思うのですけれども。

まず、stomach のところで、gastritis だけで記載あるのですけれども、この 1 群がコントロールですよ、たしか。その後、18、18、30 とあるのですけれども、これ、統計的な処理もされていないのですよね。統計学的にこれは本当に有意のある変化なのかどうかということですね。これ、要は、病変としては、コントロールに対して投与群はすべて上がっているというような書き方なのですけれども、その 2 群が、これが 0.25%の投与ですね。それから、もうこんなに有意に上がっているか、上がっていないかということもわからないのですね、これ、統計学的処理がないので。

ということもあるのですが、ちょっと毒性の先生方、どうですかね。御意見をいただきたい。

○中矢係長 先生、ちょっと失礼いたします。

○今井田座長 はい、どうぞ。

○中矢係長 本日、主担当の石塚先生はお休みなのですが、副担当、梅村先生がいらっしゃいますので。

○今井田座長 失礼しました。梅村先生に意見を聞かなければいけません。ぜひ。

- 梅村専門委員 いや、そのまま続けていただいて。
- 今井田座長 いやいや、ぜひ。大変失礼しました。担当していただいておりますながら、意見を聞くのを忘れました。
- 梅村専門委員 私のコメントは、今ポイントになっているところではないので、その後でまた。
- 今井田座長 そうですか。でも、関連しません？先生、きっと。どうしましょう。
- 中江専門委員 いいですか。
- 今井田座長 どうぞ、中江先生。
- 中江専門委員 これは奈良医大の元第二病理のデータですけれども。
- 今井田座長 先生は関係ないですよ。
- 中江専門委員 私、関係ないです。昭和 61 年の、大学の学内雑誌であるというのが一つ。
- もう一つは、推測になってしまいますし、別に弁護するわけでもないのですけれども、先ほどの 120 ページ、胃のところの表現が、これこれ、これこれを示す慢性胃炎が前胃を中心として全層にかけて認められたとなつています。「全層に」という単語もよくないのですけれども、要は、胃の全般に炎症があつて、特に前胃部分が強かつたということをお願いのたろうとも読めます。
- だから、腺窩上皮の過形成は当然ながら腺胃部分にあつたのでしょうけれども、ここで全層にと、この「全層」という term がよくないのはともかくとして、胃の全層と言つていところが、これは多分全域のことを言つているのだと思うのです。そう考えれば、腺窩上皮過形成があつてもおかしくはない。これも弁護みたいになり、別に弁護しているわけではないのですけれども、胃の全域だから、Table 8 も stomach という書き方をあえてしたのだという考え方もできなくはないですね。
- 今井田座長 なるほど。
- 中江専門委員 以上、弁護でした。
- 今井田座長 この数値の統計的な検索はどうなのですかね。
- 中江専門委員 それはこれだけ見てもわからないけれども、別にこれは普通にカイ二乗をやればすぐ出るのではないですか。
- 今井田座長 これは、有意差はつくのですかね。いや、わからないのですけれども、つかなければ、これ、別にどこからかということを書かなくていいと思うのですけれども、この書き方……
- 伊藤係員 今井田先生、すみません。
- 今井田座長 どうぞ。
- 伊藤係員 これは非公式で、事務局のほうでやつた試算ではあるのですけれども、2 群から 6 群は対照群に対してすべて有意に高値という可能性が高いです。
- 今井田座長 有意差がつく。



○伊藤係員 そのような結果は出し得るということは聞いております。

○今井田座長 わかりました。

では、どうですかね、例えばこれ、少なくとも……

○中江専門委員 ごめんなさい、いいですか。

○今井田座長 どうぞ。

○中江専門委員 それを試算されているのだとしたら、これを担当の先生方で御検討なされればいいと思いますけれども。だから、19 ページの 31 行目、32 行目、ここはすらっと書いてありますけれども、そこを例えば「試算したら統計学的には有意であった」とか、先ほど私が言った弁護が当たっているかどうかは知りませんが、これを、「前胃」のところはやっぱり文言は変えないといけないと思うのですけれども、要は「胃の全域にわたる炎症があった」とか、そういう表現にして、不備があると書いてはまずいのかもわかりませんが、専門調査会としてはいろいろ評価すればこうだったという書き方をすべきでないでしょうか。それを書かないと、今の議論にあったように、統計学的な有意性に関する記載がないか、前胃とはなんだとか、そういう点はだれが見てもおかしいと思うので、そこをちょっと修正されたらいかがかと思うのですけれども。

○今井田座長 一応、梅村先生、副担当でございますので、御意見を。

例えば先生、これ梅村先生に言いたいのですけれども、今の話、「前胃を中心とする慢性胃炎の」という表現があるので、この「前胃を中心とする」というのを取ってしまう。例えば、まずこれを取ってしまうという。

○梅村専門委員 そう思います。それで、「本専門調査会としては、」の後のところに、その試算結果として、「統計学的にも有意であったので」と加えた形にしたいと思います。

○今井田座長 どうぞ、三森先生、お願いします。

○三森委員 タグ 31 の文献ですか、今の胃の変化ですが、それと比べて評価書（案）の、その後の試験がありますね、18 ページの 30 行目から。これ、一用量の 3%で 18 か月投与していますね。次の 19 ページの 30 か月も 3%投与で塩化ナトリウムを混餌投与しているのですが、一切胃の変化は見られていないです。ですから、この今井らの毒性試験のデータの信頼性にやっぱり疑問点が出てくるということです。今井らの報告を信頼したということになりますと、2 群の 0.25%まで毒性が発現したということになります。

○今井田座長 そうですね、なります。なってしまいますね。

○三森委員 110 mg/kg 体重で毒性が発現するということになりますよ。塩化カリウムの摂取量は、そんなレベルではないと思います。人間はもっとたくさん摂取していると思いますし、その辺の矛盾をどう理解すべきか、調査会で相当御議論いただかないといけない内容だと思います。

それと、もう 1 点ですが、18 ページの今井らの試験ですが、21 行目のところに「慢性腎障害」という記載がありまして、これは対照群を含めて多いですね。特に 3 群と 5 群と 6 群は程度が有意に著しかったと書いてありますが、先ほどの参考文献集、座長が示

したタグ 31 の文献の 120 ページを見ていただくと、Table 9 というのがありますが、そこに病変の程度をつけて、慢性腎障害の+++、++、+という形で発生頻度が載っております。1 群というのが無処置対照群です。2 群が 0.25%の KCl です。3 群は 1%の KCl です。この 3 群の 1%KCl はふえているような気がします。4 群はさらにその上の 4%の KCl です。本来であれば、ここも 3+の動物がもっとたくさん発生してこなければいけないのですが、発生していないですね。ですから、これも矛盾があります。次の 5 群が 4%の NaCl です。これは明らかに 18 と増えていると思いますが、6 群は 2%の KCl と 2%の NaCl です。これになると、また程度は落ちてしまっています。

こういうデータが現にあるわけですが、報告書を読むと、そうは書いてないですね。これも矛盾しており、腎障害があるとみなすのかどうなのか。これも御議論いただかないといけない内容と思います。

○今井田座長 ありがとうございます。よろしいですか。

○三森委員 もしこの今井らの報告書が信頼性のあるものとして認めた場合、この後どう評価するかということですね。

それで、ちょっと私、先ほどインターネット、Pubmed で探したら、OECD の SIDS、スクリーニング・インフォメーション・データセットの初期評価プロファイルというところに KCl の記載がありました。これを見ますと、ラットでの NOAEL が 1,820 mg/kg と書いてあります。それと、人間のデータもありまして、女性で 88 から 108 mg という数値が載っています。さらには、生殖発生毒性、催奇形性のデータも、この SIDS のデータセットに載っています。

このようなデータが載っているにもかかわらず、今回の評価書（案）の中には記載されていないということがありますので、さらに精査しないといけないのではないかとことです。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。今の最後の OECD の話は、ぜひこれは入れるべきですね。それは多分、もとになったデータがあって、それでラットでの NOAEL が出ているわけですね。もとになるデータもあると思いますので、これはぜひ入れて、それと比較するという話になるかもしれませんが、それは少なくとも追加したいと思いますね。

今までのところで何か。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 まず、逐次的な話をすれば、腎臓のことについては、18 ページの 23 行目から 26 行目の間で、筆者自身が評価できないと言っているということが評価書に書いてありますから、先ほど言われた指摘と矛盾しないと思います。要は、評価できないわけなので、筆者自身が評価していませんから。

それで、この論文に関する三森先生の御指摘はもうまさにそのとおりでありまして、先ほども申し上げましたけれども、古い大学内雑誌の論文で、公的な場で大学内雑誌はいけ

ないと取れるようなことは言うべきでないですけども、ただ、この時代の大学内雑誌についてはやっぱり推して知るべしのところがないことはない。これはもう我々みんなが知っていることなので、議事録に残すかどうかは私も議事録が来たときにまた考えますけれども、でも、そういうことはそういうことなので。だとすれば、ここで今、三森先生の御指摘もあったわけなので、もうこの論文に関しては落としてしまうというのが一つの選択肢だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。今、中江先生が言われたのは要するに、レビューを通過していないというのは確かですよ。

○中江専門委員 レビューは通っているのです、一応。

○今井田座長 通っているのですか。

○中江専門委員 学内ですけども。

○今井田座長 訂正します、では。

いかがですかね。この論文に対する信頼性ということになるかとも思うのですけれども、先ほど三森先生が言われたような新しいデータもあると思いますので、それを採用することになれば、今ここに出てきている今井らの論文というものを、いろいろと矛盾点も出てきていることもありますので、それを考慮した上で、これを採用するかしないかを判断するということがいかかですかね。その新しいほうのデータと比べて、やっぱり矛盾が出ますということであれば、古いということもあるし、先ほど中江先生が言われたようなこともあるので、こちらをネグレクトして、削除して、新しいほうのデータを採用したいと思うのですが、いかがですかね。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 削除することに私は同意します。

ただ、一つはっきりさせておきたいことは、この実験の結果を、この論文というか、この報告のクオリティが問題なので採用しないとするのと、三森先生が御指摘のように、同様の実験あるいはそれより長期間投与した実験で、同様の所見が得られていないからこの所見を採用しないとするのかというのは、すごく大きな違いだと思います。

○今井田座長 もちろんです。

○梅村専門委員 そのあたりをはっきりさせたほうが、今後の評価にも役立つと思いますけれども。

○今井田座長 ありがとうございます。

私、クオリティが低いからネグレクトするということをつもりはありません。ほかのデータとの整合性をとるということで、これは古いこともあるので、こちらのデータはネグレクトしてはどうかと思います。よろしいでしょうか、それ。

塚本先生、何か。いいですか。今のことですか。ぜひ何か。

○塚本専門委員 今のこの論文に関してですけども、2群が塩化カリウム 0.25%、3群は塩化カリウム 1%ということなので、基礎食がオリエンタル酵母の MF と書

いてあるのですけれども、その基礎食のミネラル類、何%か、今ちょっと調べていたのですが、カリウムが 100 g 中 0.9 g だから 0.9%、ナトリウムは 0.19 g なので 0.19%ということで、余りこの基礎食と 2 群、3 群のあたりは変わらないような量であると。4 群になると 4%なので、ちょっと高いですけれども。ということが、ちょっとこの実験デザインとして問題かなということが考えられます。

それから、自分の経験からして、この程度の、カリウムはやったことないのですけれども、ナトリウムですと、4%程度ですと、動物室がクリーンな状態であれば炎症が起きるということはありませんので、その炎症細胞浸潤とかというのが、動物室の環境がどうなのかということがちょっと疑問に思ったということです。

○今井田座長 ありがとうございます。今の話ですね。

先ほど言われた、要するに、基礎食の中にも当然カリウムは含まれているわけですから、その基礎食の中のカリウム濃度云々というのを考慮するというか、配慮しなければならないというのは、これは御指摘のとおりですよ。なので、それは本当、そのとおりだと思います。

あと、どうぞ、高橋先生。

○高橋専門参考人 大したコメントではないのですけれども、16 ページの 25 行目と 17 ページの 19 行目、本専門調査会としてのコメントが載っていて、塩化アンモニウムの投与により腎肥大が報告されているということが書いてありますけれども、この報告というのが、硫酸イオンによる腎肥大のものが、影響がないという根拠になっていると思いますので、ここはぜひ文献を引いていただいたほうがわかりやすいと思うのですけれども、こういう調査会のコメントのところには文献は引かないのでしょうか。

○今井田座長 どうぞ、事務局。

○伊藤係員 恐れ入ります。事務局のほうから石塚先生へ、本日御欠席なのですけれども、御指摘いただいております。そういった知見はあることはあるのだけれども、採用するかどうかというのはまた御議論に任せたいということで、現時点ではファイルの中に一応挟んではいるのですけれども、採用はまだしていないという段階です。

○高橋専門参考人 一応これは、これを根拠にして言っているわけですよ。

○伊藤係員 はい。

○高橋専門参考人 ですので、ぜひ入れていただいたほうがいいと思うのですけれども。この後に載っている 17 ページの 23 行からの、ここの論文ではないのですか、この Lina、1994 年ですか。

○伊藤係員 ではなく、ファイルのほうでは、1993 年の Ammonium Chloride から始まるタイトルの Rabkin らの論文というのをファイルに今挟んでございます。

○今井田座長 ああ、なるほど、挟んである。

ありがとうございます。では、ぜひこれは入れてもらうような形で石塚先生と相談してください。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 先ほど私のほうに振られたときに、後ほどこちらからコメントを出したいと言ったのはこの部分でして、この形でよろしいかという議論をしていただきたいということです。石塚先生の御意見は、この議論がよしということであれば、ここに文献を入れたいというお話だったと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。では、そういうことでよろしいでしょうかね。

私のほうからちょっとお願いなのですがけれども、それぞれ、例えば今のところでもいいのですが、16 ページのところ、22 行目から「本専門調査会としては、」云々とあるのですが、ここの評価が何の評価をしているかがわかりにくいのですよね。例えば、ここだったら硫酸アンモニウムのお話をしていますよね。ですから、本専門調査会としては、硫酸アンモニウム 3%云々とかという話をして、硫酸アンモニウムとしての NOAEL は幾つになっているということなのですよね。通常の場合は、その物質そのものを持ってくるので、別にここで言わなくていいのですけれども、これはあくまでも硫酸アンモニウムの NOAEL を出しているということなので、それをわかるような形でまとめのところへ入れてほしいのですよね。同じことは 17 ページの 17 行目以降にもあるのです。これも硫酸アンモニウム。あと、塩化カリウムのところも同様なのですよね。だから、あくまでも塩化カリウムなら塩化カリウムとしての NOAEL を出しているのだよということがわかるような表記にしてほしいと思います。

あと、よろしいですか。三森先生、どうぞ。

○三森委員 15 ページの、23 行目のラットの 13 週間試験は、私、関与しているのですが、発言してよろしいでしょうか。

○今井田座長 はい、ぜひお願いします。

○三森委員 16 ページの 11 行目から、腎重量のことで、筆者らは、これについて、毒性的な意義が乏しいと評価しているわけですね。それに基づいて NOAEL が設定されているのですが、22 行目の「本専門調査会としては、」というところでは、雌雄の 3%の腎臓の絶対重量、相対重量が増加しているの、これは毒性ととったと書いてあります。上の原著と違っているわけですので、なぜ毒性ととったのか、その根拠を明確に記載しないと齟齬が起こればと思います。

○今井田座長 そうですね、ここはおかしいですね。

○三森先生 御検討ください。

○今井田座長 ありがとうございます。これ、ちょっと検討してもらって、梅村先生、何か。

○梅村専門委員 はい、そうなのです。ここの記載では、絶対重量についてまとめて書いているので雄の 3%と雌の 1.5%としてありますが、文献のほうの記載では、3%の雌雄は相対重量も絶対重量も増加しているの、ちょっとこの文献からの引用の文章を少し書きかえないといけないと思います。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。同じ今の点だと思うのですがけれど

も。

○梅村専門委員 ですから、「本専門調査会としては、」以下のところは、こちらが正しい記載です。

○今井田座長 正しいということですね。では、本文の上のほうのところの記載をちょっと検討してもらおうということですね。ありがとうございます。

では、事務局のほうから、お願いします。

○中矢係長 話を戻しますが、17 ページ 39 行目からの今井らの試験なのですが、先ほどの結論で、今井田先生は削除というふうにおっしゃいましたけれども、評価書から完全に消してしまうのか、それとも、記載は残した上で、これまでの議論をまとめた結果、NOAELをとらないという記載とするのか、どちらが適切でしょうか。

○今井田座長 そうですね、これは議論しないといけませんですね。それは、後の発がん性のところも同じ試験が出てくると思うのですが、どういたしましょう。これをつけたままにしておくか——三森先生、お願いします。

○三森委員 本日の専門調査会での議論は少し無理があると思います。OECD の SIDS のデータセットを見た上で、総合的な判断をされたほうがよいと思いますので、次回御議論いただけたらと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。まさにそのとおりですね。比較させていただいて、議論するということにしたいと思います。では、削除するかどうかを含めて、次回議論したいと思います。

○伊藤係員 多々御指摘がございましたので、また御指示いただいて、次回以降の調査会で新しい修文のほうを御提案させていただきたいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、今までのところの「反復投与毒性」のところ、ほかに追加コメントございますか。なければ次に進みたいと思うのですが、

では、また戻っていただければ結構なのですが、次に進みたいと思います。生殖発生毒性に入りたいと思います。よろしいですか。

○伊藤係員 すみません、「発がん性」は特に御議論ありませんでしたが、この御結論でいかがでございましょうか。

○今井田座長 「発がん性」は、どういたしましょう。「発がん性」もまた同じ試験が採用されていることもあるのですが、これ、「発がん性」のところは何か追加のコメントございますか。

これはとりあえずよろしいですかね。意見はないようでございますので、では一応、「発がん性」のところは agree していただいたということで。

○伊藤係員 ありがとうございます。

○今井田座長 では、次、お願いいたします。生殖発生毒性、21 ページになるとは思います。

○伊藤係員 ありがとうございます。引き続き、よろしくお願いいたします。

それでは 21 ページ、「(5) 生殖発生毒性試験」ですが、硫酸カリウム、硫酸塩類又はカリウム塩類を被験物質として、以下のとおりの報告がございます。

まず 5 行目、「硫酸カリウム」として、鶏卵を用いた、参考試験としていただいておりますが、発生毒性試験がございます。

孵卵前（孵卵 0 時間）又は 4 日間孵卵後の白色レグホンの有精卵の卵黄又は気室に硫酸カリウムを単回注射する試験が実施されております。その結果、死亡率、異常発生頻度、構造異常発生頻度の増加は見られなかったとされております。

15 行目、「硫酸ナトリウム」です。「マウスを用いた発生毒性試験」として、17 行目から、妊娠 ICR/SIM マウス（各群雌 28 匹）に硫酸ナトリウム（0、2,800 mg/kg 体重/日）を妊娠 7 日の体重に基づいて妊娠 8 日、膣栓発見日を妊娠 0 日として 8 日～12 日まで強制経口投与を胃内挿管で行い、自然分娩後 3 日まで観察する試験が実施されています。その結果、児動物の生後 1 日の体重が対照群と比較し有意に高値であったが、母動物における生存率及び体重増加量並びに児動物の生後 1～3 日間の生存率及び生後 2 及び 3 日の体重には被験物質投与に関連した影響はなかったとされております。

27 行目、「グルコン酸カリウム」。「ラットを用いた発生毒性試験」として、29 行目、妊娠 Wistar ラット（各群 20 匹）にグルコン酸カリウム（無処置対照、溶媒対照、1,000、3,000、5,200 mg/kg 体重/日）を妊娠 8 日～14 日まで強制経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開する試験が実施されております。その結果、着床率、体重、胎児の生存率、体重並びに外表及び骨格異常の発生頻度に影響はなかったとされております。

35 行目、また、妊娠 Wistar ラット（各群 5 匹）にグルコン酸カリウム（0、1,000、3,000、5,200 mg/kg 体重/日）を妊娠 8 日～14 日まで強制経口投与し、自然分娩哺育させ、生後 3 週に離乳、生後 7 週にと殺する試験が実施されております。その結果、着床率、児動物の生存率、体重並びに外表、内臓及び骨格異常の発生頻度並びに器官重量に異常はなかったとされております。

43 行目、「マウスを用いた発生毒性試験」として、妊娠 ICR マウス（各群 20 匹）にグルコン酸カリウム（無処置対照、溶媒対照、1,000、3,000、5,200 mg/kg 体重/日）を妊娠 8 日～13 日まで強制経口投与し、妊娠 18 日に帝王切開する試験が実施されております。その結果、着床率、母動物の体重、児動物の生存率、体重並びに外表及び骨格の異常発生頻度に影響はなかったとされております。

また、6 行目から、妊娠 ICR マウス（各群 5 匹）にグルコン酸カリウム（0、1,000、3,000、5,200 mg/kg 体重/日）を妊娠 8 日～13 日まで強制経口投与し、自然分娩哺育させ、生後 3 週に離乳、生後 6 週にと殺する試験が実施されております。その結果、着床率、児動物の生存率、体重並びに外表、内臓及び骨格異常の発生頻度並びに器官重量において異常はなかったとされております。

以上です。よろしくお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、この 21 ページのところですけども、江馬先生、コメントいただけますか。

○江馬専門委員 このとおりで、特に影響はなかったというデータばかりで、SIDS でほかのデータがあるようでしたら、またそれも加える必要があるかと思います。

若干の修正がありますので、事務局へ渡しておきます。文言だけです。

○今井田座長 よろしく願いいたします。ありがとうございます。

生殖発生毒性に関しまして、何かコメント、御意見ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、一応お認めいただいたということで、次に進みたいと思います。これで一応全体、どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 ちょっと戻ってしまうのですが、17 ページの 24 行目の 13 週反復経口投与毒性試験については、書くことがなかったのかもしれないのですが、調査会としての評価が書かれていません。これは、ネガティブデータだし、one dose だからという意味だと思いますけれども、それならそれで、そのことを書いておいていただいたほうが。というのは、19 ページの 1 行目からのものは、31 行目から書いてあるように、一用量で NOAEL を評価しないと書いてありますから、それとの整合性をとっていただきたいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

○中江専門委員 もう一つ、同じようなことなのですが、20 ページの 22 行目からのプロモーション試験、これについても評価が書いてございません。これについて、筆者は弱いプロモーション作用があるかもしれないと言っているのですが、これは何か書かないと、ちょっとまずいと思います。

○今井田座長 わかりましたというか、そうですね、専門調査会としての意見を書いているので、入れてはどうかと思います。

事務局、何かありますか。

○伊藤係員 20 ページの発がん性試験の御指摘に関してなのですが、44 行目にあるおまとめの「本専門調査会としては、塩化カリウムに発がん性はないと判断した。」の言葉については、おまとめいただいた先生からは、b、c の試験、両方をあわせた判断であるということをしていただいているのですが、

○中江専門委員 それであれば根拠が要ります。何故なら、c のほうは筆者自身が腫瘍性病変がないと言っているのですが、それを追認していることになりまして、b のほうは先ほども申し上げたように筆者自身が弱いながらプロモーション効果があると言っています。それをないと評価するのなら、なぜないと評価したかを言わなければ、それは通らないです。

○今井田座長 a のところ、これ、20 ページの 18 行目のところで、a として一応、「本専門調査会としては、」云々ということが書いてあって、b は特になくて、c にまた書いてあるということなので、これ例えば、a、b、c を全部まとめてしまって「本専門調査会



としては、」云々ということにしてしまえば、またそれはそれでいいと思うのですけれども、a だけ書いてあって、b なくて、c というのも、ちょっとやっぱり、そろえたほうがいいかもしれませんですね。

ですので、これも今の中江先生の指摘も踏まえて、ちょっと検討していただくということで、どうですかね。石塚先生のほうに、よろしいですか。

○伊藤係員 はい。おっしゃるとおり、石塚先生、また梅村先生に御相談して、修文させていただければと存じますが、一応、石塚先生としては、c の結論を出す引用文献として b を見たというところがございましたので、b については特に書いていなかったということはいたいたってはおりますが。

○今井田座長 ちょっとわかりにくいですね、それは。修文をよろしくお願いします。

そのほか、よろしいですか。

では、これは一応全体的に、「アレルゲン性」、一般薬理は、特に知見ないということ。久保田先生、ごめんなさい、どうぞ。

○久保田専門委員 申しわけございません、国際機関のところと久保田のところ、訂正させていただきます。

○今井田座長 どうぞ。何ページになりますか。

○久保田専門委員 JECFA のところなのですからけれども。

○今井田座長 ごめんなさい、何ページですか。

○久保田専門委員 24 ページの 11 行目からなのですが、先ほど、これを簡単に、消すことにしたということなのですが、ちょっと御説明させていただきます。

硫酸カリウムの、この文献ファイルのタグの 2 というのをちょっと見ていただきたいのですけれども。これのタグの 2 の文献について JECFA の報告で、5 枚めくっていただくと表が、Table 1 が出てくるのですけれども、その前のページの最後のパラグラフからこのことがここに書いてあるのですが、そこでは要は、JECFA では、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いるのです。そして、その表にまとまっているように、カリウムイオンを含む 7 種類の陽イオンと、それから、硫酸イオンも含まれる 24 種類の陰イオンの塩類についてそれぞれ評価をして、そしてそこに ADI が設定されるものはこれになるよというようなことも、この表にまとまっているのです。それぞれの陽イオンごとに、あるいは陰イオンについてここに評価されまして、その部分が、例えばカリウムイオンについてはというのは、その下の文にあるのです。

この間の議論では、ADI がここに設定されているのに、下の文ではないとしていて、矛盾するのではないかとということで御指摘をいただきました。そして私は、この部分を、余計な部分だから要らないのではないかとということで消してしまえばと思ったのですが、先ほど来、イオン化するものはそれぞれのイオンについて評価するということですので、ここ、結構重要なことで、この今消そうとしているところの塩類について、JECFA がこ

ういうことをやっているということで、これは非常に重要な情報ではないかと思ひまして、「ADI を設定している」という最後のところを、「塩類について評価している」というふうにして、これを残したいと思うのですけれども、いかがでございましょうか。

申しわけございません、ちょっと私、考えが少し浅かったと思ひます。先ほど来聞いていますと、イオン化、イオン同士で評価するというのは重要ということですので、この部分は必要なことかなと思ひます。いかがでございましょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。

これ、ちょうど、先生、確認なのですけれども、だからこれ、JECFA では、カリウムイオンに関して評価して、そして……

○久保田専門委員 これについて、カリウムイオンについては、ですから、はい。

○今井田座長 評価した上で、「not specified」という判断を下していると、そういうことですね。

○久保田専門委員 そうです。硫酸イオンについてもこういうことだとそれぞれ書いてある、この下の文は、そのままにして、直接的なところだけでいいのではないかと、こういう情報は必要、あっても悪くはないと思ひたのですけれども、いかがでしょうか。

○今井田座長 これは重要な話だと思ひますね、はい。

ちょうど今指摘いただいたので、このところは JECFA の評価ということで、残すというか、文章として入れるということでもいいと思ひますけれども、ここで、ちょっとぜひ皆さんに議論いただきたいと思ひるのは、これ今回、硫酸カリウム、次の乳酸カリウムのほうも同じくカリウムなのですけれども、このカリウム塩の評価をどうするかというところ、ぜひ皆さん、議論というか意見をいただきたいのですね。

今ちょうど説明あったように、JECFA のほうは、カリウムということで議論して、ADI は「not specified」というふうにしているということですね。

それから、アメリカの FDA では一応これ、GRAS 認定といいますか、GRAS 物質ということで、一般的に安全であるという認識をされているということがあります。

それと、今、日本の我々の専門調査会のほうで、今までカリウム塩を含むものの物質の評価というのは、実はやってきているはずなのです。それで、ちょっと事務局のほうから、そのカリウム絡む評価、今までやったもの、何があるかということと、それから、どういう評価だったかという、ちょっと説明してもらえませんか。

○伊藤係員 今まで食品安全委員会のほうで評価したということだと、アセスルファミンカリウム、アルギン酸カリウム、ピロ亜硫酸カリウムの 3 品目で、これらの審議の際にカリウムに関する議論というのは行われておりませんというのが今までの経緯です。

○今井田座長 ありがとうございます。そのときは、カリウムは毒性はないだろうということで、カリウムについての評価はしなかったというふうな理解でよろしいのですね。

○伊藤係員 いや、議事録にもそのようなこともありませんし、評価書にもそのような記載はありませんので、これはあくまで推測ではございますが、カリウムではないほうのイ

オンの方が毒性が強いという前提があったので、議論にのぼらなかったという理解があったのではないかと思います。

○今井田座長 なるほど。このカリウムについて、我々専門調査会としまして、これ、どうするか。きょうはいろいろとやったわけですが、今までやった 3 品目のほうは、カリウムの相手方の陽イオンのほうが重要ということで、そちらの評価をしてきた。カリウムについては特に見てこなかったという経緯もあると思うのですが、これから、この物質、硫酸カリウム、そして次の乳酸カリウムを含めてそうですけれども、このカリウムについてどうするかというのを、皆さんの意見をぜひいただきたいのですが、御意見ございませんか。

では、梅村先生、すみません、JECFA の絡みもありますので、ちょっと御意見いただければ。

○梅村専門委員 JECFA の評価書には、先ほど久保田先生がおっしゃっていた文章が必ず入ってきますので、必ずこのイオンのところは分けて考えるという文章は入れておいたほうがいいかなと思います。カリウムの評価については、私は、この JECFA のやり方に賛成します。

○今井田座長 ということは、もうカリウムのことはあえて評価しなくてもいいのではないかと、そういうことですね。

○梅村専門委員 と思います、はい。

○今井田座長 そのほか、先生方、いかがですか。どうぞ、三森先生。

○三森委員 先ほどからの塩化カリウムの毒性試験のデータセットがあったと思うのですが、あれの結論が出ていないのですね。

○今井田座長 それを待ちますか。

○三森委員 そこが出てこないと先に進めないのではないのでしょうか。0.25%でも毒性が発現するのか、しないのか。それが明確になっていない状態で、カリウムを JECFA と同じような形で私たちが受け入れることができるかどうかという点については、現時点では難しいのではないかと思います。

○今井田座長 なるほど、ありがとうございます。

そのほか、どうですか。いかがですか。

では、これも、その新しいデータといいますか、OECD から出てくる評価、それを見た上で、また再度議論していただくということでよろしいでしょうか。

なら、そのようにさせていただきます。ありがとうございます。

この硫酸カリウムに関しまして、一応これで……

○梅村専門委員 今井田先生。

○今井田座長 ごめんなさい、梅村先生。

○梅村専門委員 ちょっと戻ってしまって申しわけないのですが、先ほど中江先生から御指摘の塩化カリウムの発がん性に対する記載、調査会の意見、20 ページですけれ

ども、石塚先生の御意向もあるかとは思いますが、例えば、この a の試験は、この試験自体が採用されるかどうか、まだわからないということもありますけれども、この b と c を足した形の評価というか、この文章がちょっと短くて、発がん性がないと判断したという文章だけでは不十分であるということは私もそう思いますので、このところにプロモーションに対する意見を加える形で、b と c についてまとめて「本専門調査会としては、」という文章でよろしいかどうかを御確認いただきたいのですけれども。

○今井田座長 いかがですかね。僕はまとめてもいいと思いますけれども、中江先生、どうですか。

○中江専門委員 そういう形なら、もちろん結構です。要は、筆者の言っていることと調査会の評価が違えば、こうだから違えばよと言ってあげないと片手落ちだということだけなので。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、そのほか、いかがでしょうか。

○中江専門委員 ごめんなさい。

○今井田座長 どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 こういうことは余り言わないほうがいいのかもしれないですけれども、22 ページ、6、7、8、アレルゲン、一般薬理、ヒトに対する知見は、いずれも、現在、硫酸カリウムについてはないとしか書いていませんが、ほかのものは硫酸塩とカリウム塩を言っているのに、ここはなぜこうなのでしょう。そうした理由は何となくおぼろげにわかりますけれども、一応整合性はとっておいていただかないと困ります。

○今井田座長 ちょっと検討していただけますか。文章の問題かもしれません。お願いいたします。

そのほか、よろしいですか。

では、一応ここまでで、この硫酸カリウムに関しましては、ここで一区切りつけたいと思いますけれども、よろしいですね。

この扱いについて、事務局のほうからお願いできますか。

○伊藤係員 御審議ありがとうございました。必要な資料の準備ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、ちょっと大分また時間をとってしまいましたけれども、最初に言いましたけれども、議事の 1 に戻りまして、乳酸カリウムについての審議に入りたいと思います。

それでは、これについて、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○伊藤係員 引き続き、どうぞよろしくお願いいたします。

本品目「乳酸カリウム」の審議でございますが、使用する資料として、資料 1-1、「添加物評価書「乳酸カリウム」（案）」、資料 1-2、「国際機関等における乳酸及び乳酸塩類のリスク評価結果と管理措置（事務局作成資料）」がございます。あと、資料 1

ー3として追加関連論文を、先生方の机の上には原著論文つきでお配りしております。また、緑色の紙ファイルに過去の審議等の資料がまとめられています。また、当初からの添付文献のファイル、補足資料の添付文献ファイルが、それぞれ机の上に1部ずつあるかと存じます。これらを使用して審議をお願いしたいと存じます。よろしく願いいたします。

それでは、継続審議品目でございますので、過去の審議経緯の御説明をさせていただきます。資料1-1、評価書(案)のほうをお願いいたします。3ページでございます。

本品目は、補足資料の提出依頼をして、その補足資料を受けましたことから、先月の第109回添加物専門調査会で審議をいただきまして、数多くの御指摘をいただきましたことから、その御審議内容を改めて評価書(案)のほうに反映いたしまして、本日の第110回添加物専門調査会で改めての御審議をお願いするところでございます。

それでは、御指摘の御審議に基づきまして修正いたしましたところを評価書(案)では見え消しにさせていただいておりますので、それぞれについて確認させていただきたいと思っております。

まず11ページ、「体内動態」の「代謝及び排泄」の項ですが、先月の御審議に基づきまして、一つの知見について御意見がございましたことから、22行目、Goldmanら(1961)の報告を追記してございます。4名の早産乳児に乳酸、D-体かL-体かは不明です、これを添加した半脱脂粉乳を摂取させたところ、摂取後24時間の尿中に排泄される乳酸が増加して、その量は摂取した乳酸の約4%であったとされているという知見でございます。

続きまして12ページ、同じく「体内動態」の「代謝及び排泄」の「乳酸ナトリウム」の項、36行目になりますが、御担当の先生の御指摘に基づきまして、より文献内容を正確に反映する形で修文をいただいております。

続きまして17ページ、「遺伝毒性」のまとめの項でございますが、1行目から9行目までのおまとめいただいているところについて、全体的に追記等をさせていただいております。読み上げますと、3行目の真ん中から、「類縁物質である乳酸については染色体異常試験で陽性の結果が得られている。これは高用量の酸によるpH低下に起因すると考えられ、乳酸ナトリウム及び同カルシウムについての復帰突然変異試験等の結果はいずれも陰性であり、また、乳酸ダイマーが環状になった環状ラクチドについて、マウスを用いた骨髄小核試験について陰性の結果が得られている。したがって、本専門調査会としては、乳酸カ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する。」と修文をいただいております。

続きまして、同じく17ページの「(2)急性毒性」の項、17行目、幾つか急性毒性において議論がございましたことから、より元論文のほうを当たりまして正確に記載させていただいております。読み上げますと、17行目から「DL-乳酸」というふうに正確に引用したことと、その引用文献のMerck Index等の記載、22行目からの引用したMerck

Index の第 9 版の記載でございますとか、元文献の Morotomi らの引用の形でございますとか、そういったことを正確に記載しております。また、29 行目から、Merck Index 第 14 版でも同様のことが記載されていたということを記載させていただいております。

続きまして 18 ページ、「反復投与毒性」の「乳酸カルシウム」の項でございますが、本試験についての NOAEL について、より何を対照とした NOAEL かというのを正確に記載するというお話がございましたことから、担当の先生の修文のもと、「本試験における乳酸についての NOAEL を、雌雄ともに本試験の最高用量である 5.0%と評価した。」というおまとめをいただいております。

続きまして 20 ページ、乳酸鉄の試験、反復投与試験でございますが、前回の専門調査会の議論のもと、記載を改めさせていただいております。削除した部分をまとめたものが 10 行目からになっております。「評価要請者によれば、背景データ等、幾つかの資料を検討したが、」から 13 行目に飛んで、「可能性は否定できないと考察している。」という形で、その内容については下記の削除部分となっております。

続きまして、20 ページから 21 ページ、「生殖発生毒性」ですが、記載のより正確な形として、20 ページ 35 行目の「妊娠期」の「期」を削除したことと、21 ページ 2 行目から、「本専門調査会としては、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。」というおまとめをいただきました。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。一応議論していただいたところの反映という形で、今までのところを説明していただきました。

ちょっと確認しながらいきます。

まず最初、代謝のところですよ。11 ページですか。「代謝及び排泄」のところ、反映されておりますけれども、このところ、これは伊藤先生に担当していただいたのでしょうか。コメントいただけますか、伊藤先生。

○伊藤専門委員 追加していただいたところは問題ないと思うのですが、この代謝の中で、12 ページの 11 から 14 行目くらいのところで、尿中排泄が 1 歳ごろに最も高く 4 歳ごろまでに減少するというのが、代謝がだんだん発達するからなので、そういうたぐいのことをここに追加したほうがいいのではないかとということで、前回、山添先生の御指摘があったかと思うのですが、それについては、ここには追加しないことになったということでしょうか。

○今井田座長 どうぞ、事務局のほう。

○伊藤係員 すみません、伊藤先生の御指摘のとおりでございます。そのような議論が前回の審議でございましたことから、追記をすることを検討させていただいたのですが、そのときに御発言いただいた山添先生の御指摘のもと、この部分で専門調査会の判断を一つ記入するよりも、最後の食品健康影響評価の項の中でこれを反映するというような記載の仕方のほうが適切ではないかとということで、現時点では、それだけは反映していないとい

う形にさせていただきました。

○今井田座長 ありがとうございます。

山添先生、ちょっとコメントをいただけますか。

○山添委員 最後のところで、これの使用の、どの時期から、生後どのぐらいの時期からということにも関連してきますので、そのところでまとめて記載をすればいいのではないかなというふうに思っていますが。

○今井田座長 ありがとうございます。では、この点を踏まえて、最後のところの評価のところで反映するというふうにさせていただきたいと思います。

よろしいでしょうか。

よろしければ、次の「遺伝毒性」のところは特になかったですよ。 「遺伝毒性」のところに関しては、これは山田先生から何かコメントが来ていませんでしたでしょうか。よろしいですか。

○伊藤係員 前回の審議をもとに、陽性が出た試験、知見についての専門調査会の判断を記載するという形で、評価書（案）にすべて反映されていると考えますというお言葉をいただいております。

○今井田座長 ありがとうございます。

「遺伝毒性」のところ、よろしいでしょうか。

では、引き続きまして、「急性毒性」と「反復投与毒性」、「発がん性」のところ。これに関しましては、これ主担当、石塚先生ですが、副担当が中江先生ですね。中江先生、コメントをお願いできますか。

○中江専門委員 これについては、石塚先生との御相談のもとに、それから前回の議論を反映して、事務局のほうに直していただいたということで、追加のコメントはありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

これ、よろしいですか。中江先生、多分これ、先生のコメントで追加してもらったと思うのですが、17 ページの乳酸のところ、3 段落あるのですけれども、結局これ、全部この Merck Index のところの論文を引いて、LD<sub>50</sub> が 3,730 ということなのですけれども、これ、Merck Index 9 版、14 版もありますよね。ここまで詳しく書く必要ありますか。要はこれ、一番最後の段落、Merck Index の「(2006)における引用によれば、」云々で、LD<sub>50</sub> はこれだけであった。これをもとに、JECFA もこれを引用しているわけですよ。だから、JECFA とそれから Merck Index における引用によれば云々と、最後のところだけでもいいような気がするのですが、いかがですか。

○中江専門委員 どう言えばいいですかね。内容としてはそうなのですから、ややこしくなってしまったのには、ふたつの理由があります。これらのすべてが 1941 年の Smyth らの実験をベースにしていることは事実なのですが、この Smyth らの原本がないというのが、ないというか用意されていないというのが一つ。もう一つ、JECFA のものは残したいという意向があるということで、この調査会でも常に JECFA の場合はおおむ

ね出しているのです、それはそのようにしたのです。つまり、第 1 段落は残したということですね。

ですから、第 2 段落に関して、この **Morotomi** についてはおっしゃるように別に削除しても私個人としては構わないと思いますけれども、これについてはせつかく論文があるからということだというレベルの意義しかないです。

ただ、やはり問題がややこしいと申し上げたのは、**JECFA** が引用しているのは **Merck Index** の 9 版なのです。これは前回の調査会での議論があったところですが、そのときに、9 版というのは当然古いですから、現行のものでも同じかどうかは記載しておいたほうがいいのではないかねという議論があり、だから、第 3 段落の 14 版というのは現行の **Merck Index** ですから、そういう意味で第 3 段落は追記してあるということです。

○今井田座長 わかりました。

○中江専門委員 要は、同じものを何回も言っているのですけれども、そういう事情であるということです。ですから、あとはもう、必要があるかないかは、調査会で決めていただければ結構です。

○今井田座長 ありがとうございます。

今言われたように、**JECFA** が引用したのが実際の第 9 版ということもあるので、第 1 段落と第 3 段落は残すとして、第 2 段落はこれ、ただ引用しているだけですし、同じことの繰り返しのようなのが気になりますので、第 2 段落のところだけ削除でどうですかね。いかがでしょうか。いや、あったほうがよければ残すだけのことですけれども、ここだけ詳しいのも何かなと思いますのですが。余り賛同が得られないですね。

(「賛成です」の声あり。)

○今井田座長 賛成者が 1 人出てくれましたね。

では、すみません、第 1 段落と第 3 段落を残して、第 2 段落は切って、削除していただくということにさせていただきます。

○中江専門委員 いいですか。

○今井田座長 どうぞ。

○中江専門委員 それで賛成ですけれども、そうであれば、18 行目の「及び同第 14 版 (2006)」は削除してください。

○今井田座長 一番最後にあるからですね。

○中江専門委員 そうではなくて、**JECFA** はあくまでも 9 版を引用しているからです。

それから、29 行目の冒頭に「現行の **Merck Index**」としてください。

○今井田座長 なるほど。事務局、よろしいですか。そういうふうでお願いいたします。

そのほか、よろしいでしょうか。

○中江専門委員 もう 1 点。

○今井田座長 どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 大変細かいことで申しわけないのですけれども、21 ページの 19 行目の



乳酸は D か L か不明なのですね。それを記載してください。

○伊藤係員 確認させていただきます。

○今井田座長 よろしく申し上げます。確認してください。

○中江専門委員 多分、DではなくてLだったと思います。

○今井田座長 確認した上で、対応をお願いいたします。

そのほか、よろしいでしょうか。

なければ、「生殖発生毒性」のところになりますですね。何ページでしょうか。

○伊藤係員 その前に、18 ページの反復投与毒性の修正についてはいかがでしょうか。

○今井田座長 ごめんなさい、そうか、18 ページ。「反復投与毒性」のところ、何か御意見ございますか。よろしいですね。

それから、「発がん性」のところもよろしいでしょうか。20 ページのところ、大分削除がございますけれども、よろしいですね。

なければ、20 ページの 31 行目、「生殖発生毒性」のところですけども、これ、江馬先生、何かコメントございますか。

○江馬専門委員 結論というほどではないのですが、一応評価、調査会の評価ということを追記しました。

○今井田座長 ありがとうございます。21 ページの 2 行目、3 行目ですね。ありがとうございます。

では、ここまでのところで何か御意見ございませんでしょうか。

なければ、残りの部分の審議に入りたいと思いますけれども、よろしいですか。

それでは、残り、「ヒトにおける知見」のところですね。事務局のほうから説明をお願いできますか。

○伊藤係員 引き続き、よろしくお願いいたします。

それでは、評価書（案）21 ページ 5 行目、「(6) ヒトにおける知見」です。

乳酸カリウムについてヒトにおける知見を確認することはできなかった。乳酸及び乳酸カルシウムに関し、以下の報告がございます。

9 行目から、「乳酸」です。ヒトが 33%乳酸を十二指腸内に誤投与された結果、12 時間以内に死亡されたとされています。

14 行目から 16 行目は、前回の第 109 回の審議では未審議なのですが、第 59 回、62 回では審議されていたところなので、削除の御指示があったところ、あえて見え消しとさせていただきます。

18 行目です。D-乳酸が高濃度にあられる D-乳酸アシドーシスは稀であるとされています。

22 行目です。健康なヒトにおいては、食品に含まれる D-乳酸摂取による D-乳酸アシドーシスに関する報告例はないとされています。

26 行目です。ヒトに水溶液として乳酸を摂取させる試験では、代謝性アシドーシスの

兆候が認められたとされておりますが、D-乳酸をヨーグルトと混ぜて摂取させる試験においては、その兆候が認められなかったとされております。

33 行目です。新生児（出産予定日に生まれた 40 名）に DL-乳酸を含んだミルクを摂取させる試験を実施したところ、生後 2～4 週間の検査で体重増加に影響は見られなかったと報告されています。

続きまして、22 ページ 3 行目、一つ上の知見と同じく JECFA の文献ですが、生後 3 か月までの健康な乳児に DL-乳酸を添加したミルクを 10 日間摂取させるという試験が実施されています。結果、尿の pH のみが低下したとされています。また、高濃度のミルクを摂取した乳児は、より低濃度のミルクを摂取した乳児よりも尿中の酸性度が 2 倍高くなり、約 33%がアシドーシスとなりました。成長速度の低下、食欲減退が見られ、酸性ミルクを通常のミルクに変更すると症状は速やかに回復したとされております。

12 行目、同じく JECFA の引用ですが、生後 10 日から 12 日の健康な乳児に DL-乳酸添加ミルクを摂取させる試験を実施しています。結果、L-乳酸の尿中排泄量が通常の 3 倍、D-乳酸の排泄量が 12 倍に増加したとされています。乳酸添加ミルクの中止により乳酸の尿中排泄量はもとに戻ったとされております。これについて、試験に用いた乳酸が L-乳酸 80%と D-乳酸 20%の混合物であったため、乳児では D-乳酸を代謝することは L-乳酸よりも難しいことが理由として考察されております。また、乳児には乳酸に対応できない例が多く、乳酸を与えると体重減少、下痢、血中重炭酸塩の減少、有機酸の尿中排泄の増加が見られ、食品から乳酸を除くと回復するとされております。

24 行目です。FASEB では、早産乳児又は満期出産乳児（3 か月齢までのもの）に DL-乳酸又は L-乳酸で酸味づけした調製粉乳を与えた臨床試験について、比較的信頼に値する報告として、代謝性アシドーシス及び体重増加率低下の有無の観点からまとめがされております。それによれば、DL-乳酸添加の場合、早産乳児のほとんどにおいて代謝性アシドーシス及び体重増加率の低下が見られたとされております。満期出産乳児では、代謝性アシドーシスが認められなかった報告がございますが、代謝性アシドーシスが認められたが、その対照群がない報告が 3 報あり、解釈は難しいとされております。一方、L-乳酸添加の調整粉乳の投与群は、一つの試験の 1 例を除いて、早産乳児、満期出産乳児のいずれも、代謝性アシドーシス及び体重増加率低下は認められなかったとされております。

この FASEB にも引用されている先ほどの Goldman らの 1961 年の報告によりますと、生後 7～56 日齢の早産乳児（各群 18 名）に、D か L か不明の乳酸を添加した無糖練乳又は乳酸無添加の半脱脂粉乳を 7～10 日間摂取させる試験が実施されております。その結果、乳酸を添加した群において体重増加抑制、血漿二酸化炭素濃度低下、血液 pH の低下及び血中乳酸濃度の増加が見られ、代謝性アシドーシスが認められたとされています。

生後 2～34 日齢の早産乳児に乳酸を添加したミルクを摂取させる同様の試験においても、体重増加抑制及び血漿二酸化炭素濃度の低下が見られ、代謝性アシドーシスが認められたとされております。

すみません、こちらも前回の審議で御指摘があった試験のことから、こちらのほうに追記させていただいております。

12 行目、「乳酸カルシウム」。ヒトに乳酸カルシウムを摂取させたところ、腹痛、嘔吐、下痢がみられたが、10 から 5 g に減らすと症状はなくなったという報告でございます。

以上でございます。よろしくお願いたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、今の「ヒトにおける知見」のところ、森田先生、コメントをいただけませんか。

○森田専門委員 21 ページの見え消し分は、前回の専門委員会の際に御指摘がありましたように、きちっとした根拠論文がないということで省かせていただいております。

それから、22 ページ、21 ページの最後からずっとそうなのですけれども、新生児、乳児に関しましては、JECFA や FASEB の文献を見ますと、たくさんの試験がやられているけれども、きちっと評価に値するようなものは少ないということで、そのうちから幾つかを選び出した形で、JECFA や FASEB はこのような結論を出しておりますが、後で国際機関の動向のところ、御説明があると思いますが、いずれももう既にフォーミュラに入れること自身をやめておりますので、新しいデータが出ていないというような問題もございます。

今回、この間御指摘がありましたので、Goldman らの報告を、これがある程度きちっと書かれていて、なおかつ陽性の反応があったものということで、新たに追加して、詳細に記載していただいているのだと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

今のところ、「ヒトにおける知見」ですけれども、何かコメントございませんか。

お願いします、中江先生。

○中江専門委員 二つ。

まず一つ目は、非常にまた、ごめんなさい、細かい話で、21 ページの 10 行目と、それから 27 行目の乳酸は、DL がまた不明ですかということですね。

そこはそれだけのことですけれども、もうちょっとあれなのは、二つ目です。22 ページの 6 行目からの文章ですが、高濃度のミルクを摂取した幼児が、より低濃度のミルクを摂取した幼児よりも云々というのは、これ、原文を読むと、高濃度のミルクの意味がわからないですよね。これは、乳児の食事のうちの 80% を酸性ミルクで構成させた場合と、確かに濃度はわからないけれども、より酸性ミルクの割合を減らした場合のことを言っているのであって、そういうふうには書かないと、意味が全くわからないので、適宜修正してください。

○今井田座長 わかりました。

いいですか、検討していただいて。

○森田専門委員 はい、表現の仕方を検討いたします。

○今井田座長 そうですね。よろしくお願いします。

高橋先生、どうぞ。

○高橋専門参考人 このヒトに関する報告では、今までの経過として、人種は入れないのですか。

○今井田座長 人種。

○高橋専門参考人 ええ、白人、黒人、黄色人種、いろいろあると思いますけれども、やはり代謝とかいろいろ違うと思いますので。動物はきちんと系統を書くのに、ヒトは書かないというのはどうかと思うのですけれども。

○今井田座長 多分、必要があれば書くということだけではないかと思うのですけどね。

事務局、どうですかね。

○伊藤係員 今までの整理ではですが、原文にそのような記載があれば、そこまで基本的にはちゃんと評価書に反映するという形でまとめているとは思いますが、すべてに統一されているかと言われますと、調べる必要がございます。

○今井田座長 多分、ひょっとして人種によって代謝とかが微妙に違うとかということがあれば、あると思うのですけれども、そういう場合はやっぱり高橋先生が御指摘のように記載したほうが良いと思うのですけれども、特になければ必要ないかもしれないです。

山添先生、お願いします。

○山添委員 基本的にヒトの場合は個人差のほうが大きくて、多くの場合には民族差を超えてしまうので、人種のことを書くといっても、実際にはだれを日本人として、スタンダードの問題が出てきますので、基本的にはもう、ヒトの場合にはヒトと扱う。それが極端な形で民族差としてデータを考慮する必要がある、機序的背景がわかる場合には括弧書きで入れるということにしたい。

○今井田座長 ありがとうございます。そういう方針でいこうと思います。

そのほか、ございますか。よろしいですか。

それでは、一応これ、あと、説明してもらった部分はありましたか。

○伊藤委員 この品目は前から順番にやっておりますので、まだいくつか未審議の項目がございます。

○今井田座長 国際機関における評価等も、終わりましたか？

○伊藤委員 まず、摂取量の項目がございます。

○今井田座長 一日摂取量のほう、この説明はまだですよ。では、次にいって、一日摂取量のところ、説明をお願いします。

○伊藤委員 引き続き、よろしくお願いいたします。

評価書（案）23 ページ 18 行目からの「Ⅲ．一日摂取量の推計等」ですが、19 行目、「米国における摂取量」として、それぞれの数字が乳酸と乳酸カルシウム、乳酸ナトリウムに記載されてございます。

25 行目から、「欧州における摂取量」として、1984 年～86 年として、乳酸と乳酸カルシウムが 17.1 mg/人/日、0.5 mg/人/日、ナトリウム塩、カリウム塩は使用頻度が少ないという報告がございます。

31 行目から、「3. 我が国における摂取量」として、未指定であるため我が国におけるデータはなく、35 行目、食品から摂取される乳酸類、次のページにいきまして、24 ページ 1 行目、乳酸類の一人当たりの平均一日摂取量は、乳酸として、1998 年から 99 年で、加工食品から 649 mg、未加工食品から 527 mg、合計 1,176 mg とされております。

5 行目からは、2000 年のマーケットバスケット調査がなされておりました、1～6 歳、7～14 歳、15～19 歳、20～64 歳、65 歳以上の平均一日摂取量がそれぞれ、1,506 mg から 2,605 mg として記載されてございます。

10 行目からは、評価要請者の添加物「乳酸カリウム」の一日推定摂取量の推計がございます。

14 行目、まず、「(1) 乳酸ナトリウムの代替品として」の推計です。表 1 のとおり、下の 21 行目のからの下にございます表のとおり、食品添加物の食品向け生産量からの平均一日摂取量が乳酸についてございます。

17 行目、乳酸カリウムの用途は乳酸ナトリウムと類似していることから、乳酸ナトリウムの全量が乳酸カリウムにより代替されるという推計で、その一日推計摂取量は 30.5 mg となり、乳酸としてはモルが一緒ですので、変わらず 132.2 mg のままでございます。

続きまして 23 行目、「塩化カリウムの代替品として」ですが、乳酸カリウムは食塩代替の調味料としての用途が考えられます。したがって、塩化カリウム、現在類似用途として塩化カリウムが使われておりますので、そこから推計がされております。

27 行目です。塩化カリウムの一人当たり一日摂取量は、63.7 mg、60.6 mg というデータがございます。

仮に、添加物「塩化カリウム」の使用量（モル）の全量が乳酸カリウムで代替されるという推計をしますと、その推定摂取量は 109.4 mg/人/日、乳酸としては 76.9 mg/人/日となります。

7 行目、以上から、乳酸カリウムが添加物として使用された場合の、食品添加物由来の乳酸としての一日総摂取量は 209.1 mg/人/日と推定されます。

また、カリウムとしての一日総摂取量の増加分は 42.7 mg/人/日と推定されます。

以上です。よろしくお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

この一日摂取量のことに関しまして、森田先生、コメントをお願いします。

○森田専門委員 この部分につきましては、今、事務局の御説明のあったとおりで、現在、食品添加物として使われており、その代替品として使われることが予想される乳酸ナトリウム及び塩化カリウムの生産量をもとに計算して出しております。

○今井田座長 ありがとうございます。

一日摂取量のこと、皆さん、コメント、質問、ございませんでしょうか。

よろしいですか。では、引き続きまして、「国際機関等における評価」について入りたいと思います。事務局、お願いします。

○伊藤委員 引き続き、よろしくお願いします。

25 ページ 12 行目、「IV. 国際機関等における評価」。

13 行目、「JECFA における評価」として、JECFA は、乳酸が食品中の常在成分であり、ヒトにおける生理的な中間代謝物でもあることから、乳酸類について ADI を制限しない、「not limited」と評価しております。ただし、ヒトでの乳酸類の耐容量に関する試験結果は入手できないが、新生児では D-乳酸を利用することが困難との知見があることから、生後 3 か月未満の乳児向け食品には D 及び DL 体を用いるべきではないという見解を示し、さらに、乳幼児におけるそれらの代謝研究があると望ましいと述べております。

24 行目、「米国における評価」です。1978 年に FASEB が乳酸及び乳酸カルシウムの評価書をまとめ、FDA に報告しております。そこでは、DL-乳酸添加調製粉乳は、特に未熟児において、摂取後代謝性アシドーシス及び成長抑制が見られるという報告が多いと指摘されております。一方、L-乳酸のほうについては、おおむね症状が認められていないことから、ほかの安全性試験結果と総合して、L-乳酸は年齢を問わず毒性がないが、DL-乳酸は、満期出産乳児は不明であるが、未熟児では代謝性アシドーシス及び成長抑制をもたらす可能性があるという見解を示しております。結論として、L-乳酸及びそのカルシウム塩は懸念はなく、D-乳酸及び DL-乳酸は、乳幼児期以降については懸念はないが、調製粉乳への添加は問題ないとは言えないとされております。

37 行目です。1984 年、FDA は、上記の報告や FDA 自身の調査結果をもとに、乳児食及び調製粉乳への一般的な使用の情報や安全性を裏づける情報は認められないとして、乳酸の乳児食、調製粉乳への使用は、L 体についても GRAS ではないと結論し、離乳食及び乳児向け調製粉乳への使用を除いて GRAS としています。

続いて 5 行目、1987 年、FDA は、乳酸ナトリウム、乳酸カリウムについて、種々の理由から、10 行目、乳酸及び乳酸カルシウムと同様に、乳児食及び乳児向け調製粉乳への使用を除いて GRAS と認めております。

14 行目、EU です。1990 年に SCF は、乳酸カリウムを含む乳酸塩類について、JECFA が設定した「グループ ADI として特定しない」という見解を支持するが、乳幼児向け食品には L 体のみに限られるという評価をしております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、「国際機関等における評価」でございますけれども、久保田先生、コメントをお願いします。

○久保田専門委員 今御説明のとおり、先ほど森田先生からもありましたように、D とか DL はほとんど使われていないということで、それでよろしいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、国際機関における評価のところ、何か御意見ございますか。

よろしいでしょうか。

それでは、一応この評価書に、準備していただいた評価書、ずっと審議してきましたけれども、最後、この食品健康影響評価ということになるわけですけれども、これ、途中で代謝のところでもありましたけれども、JECFA 等でもそうですが、乳幼児等に対する対応をどうするかということも含めまして、そして、第 1 議題といたしますか、硫酸カリウムのところでも話が出ましたけれども、今回、乳酸カリウムでカリウムの毒性の評価を、硫酸カリウムのときと同様な形で追記して、それも含めた全体の評価になろうかと思いますので、この点につきましては引き続き審議ということになるかと思えます。よろしいでしょうか。

今のところで、あと、事務局のほうから、今後の取り扱いについて、お願いできますか。

○伊藤委員 御審議ありがとうございました。

それでは、ただ今御指摘のありました点等について検討させていただきまして、「V. 食品健康影響評価」の案文等も含めまして、必要な資料がそろいましたら、また御審議をお願いしたいと考えております。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、全般通して結構ですけれども、今の乳酸カリウムのことについて、何か追加の発言ありましたら、どうぞ。

どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 確認をしたいのですけれども、今の座長がおっしゃったカリウムの件というのは、硫酸カリウムの評価書にあるような、カリウム塩に関するすべての情報をこちらに追記するということですか。

○今井田座長 すべてかどうかは別ですけれども、同じような、同じカリウムの評価をするわけですから、最終的な結論といたしますか、評価のところでは、合わせた表記にしているかと、これ、私の意見なのですけれども、どうですか。やっぱり同じものですから、同じような形で持っていったほうがいいかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 先ほど、塩化カリウムに関する毒性評価を済ませたところで、カリウムを実際に評価するのかどうかということ議論するというお話だったかと思うのですけれども。

○今井田座長 そうです。

○梅村専門委員 そこで、例えば要となれば、こっちにも入るし、要らなくなれば、両方から消えるということですか。

○今井田座長 そのとおりです、はい。おっしゃるとおりです。と思っておりますが、よろしいでしょうか。

では、この物質の審議、以上でよろしいですか。ありがとうございます。

予定では、議事次第では、次がポリビニルピロリドンに入る予定だったのですけれども、時間が来てしまっておりますので、申しわけありません、またポリビニルピロリドンは次回以降回しとさせていただきます、議事の4番の「その他」に入らせていただきたいと思っております。

では、4番ですけれども、事務局のほうからお願いできますか。

○中矢係長 3点報告がございます。

1点目、資料4をご覧ください。

先月の第109回添加物専門調査会で御審議をいただきました過酸化水素でございますが、調査会での議論及び調査会終了後にいただいた先生方の意見をまとめ、この資料4のとおり、厚生労働省に補足資料の提出を依頼したものでございます。

資料4の裏側をご覧ください。提出を依頼した補足資料は5点ございます。

1番につきましては、前回審議におきまして、例えば、反復投与毒性に係る試験成績で、遺伝子欠損マウスの試験成績のみで野生型動物の試験成績が提出されていなかったこと、また、生殖発生毒性に関する試験成績が提出されていなかったことなど、必要な資料が提出されていなかったことから、添加物に関する食品健康影響評価指針において、そもそも要請者から提出されるべきとされる資料の提出を求めるという内容でございます。

また、先月の調査会で石塚先生、梅村先生から、それぞれ関連する文献があるということで事務局にお寄せいただいておりますので、それらについては事務局でとりまとめて評価書案に反映したいと考えております。

2番につきましては、仮に1番を実行した結果、評価に必要な資料をすべて提出できない場合は、評価指針において、食品常在成分等である場合は評価資料の一部を省略できるとしておりますので、その場合に該当するということを示していただいて、資料不足を補足していただきたいという内容でございます。

3番につきましては、特に毒性、体内動態の審議におきまして、動物試験でカタラーゼ欠損マウスで過酸化水素の高い毒性が認められたことを踏まえまして、低カタラーゼ血症、無カタラーゼ血症のヒトがこの添加物「過酸化水素」を摂取した場合の毒性や体内動態について、審議に資する資料を提出していただきたいという内容でございます。

また、梅村先生から、カタラーゼ活性が低いマウスでの有害事象とその他の種での陰性結果をヒトに外挿するためには、ヒトの血液、唾液、十二指腸粘膜等のカタラーゼ活性がどの動物種に近いものかを示すデータが必要であるとコメントをいただいております。

4番ですが、申請者は、使用している過酸化水素は天然に存在する程度まで分解されているので、摂取量は増加しないとしておりまして、一日摂取量の推計を行っておりませんでした。指針上、そのような場合に一日摂取量の推計を省略してよいとはしておらず、また、一日摂取量を数字で示していただくことが評価において必要な資料の一つでありますことから、我が国において摂取される過酸化水素の一日摂取量を提出していただきたいと



いう内容でございます。また、摂取量が増加しないという申請者の主張を確かめるために、使用基準改正前と改正後の一日摂取量の両方を提出いただきたいという内容になっております。

森田先生と相談しましたところ、指針に記載している原則のとおり、使用対象食品の一日摂取量の添加物の使用量を乗じて求めるものとしまして、過酸化水素については食品中に天然に含まれるものであることから、天然に含まれている量も含めた推計を行うべきと示唆をいただいております。

5番につきましては、その他関連する資料や考察があれば提出することという内容でございます。

以上でございます。

○今井田座長 ちょっといいですか、ここで切って。

この過酸化水素に関しましてはかなりホットなディスカッションがありまして、最終的にどのような質問内容にするかというところをまとめていただいたのですけれども、先生方、見ていただいて、どうですかね。これ、もう実は既に送っている内容ではあるのですけれども、修正は今からでも可能と思いますので、もし気になる点があれば御指摘いただきたいと思います。

よろしいですか。ちょっと名前が出てきたので、梅村先生、いいですか。

○梅村専門委員 私からは特にありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

どうぞ、お願いします、江馬先生。

○江馬専門委員 全般的なことです。過酸化水素の資料に限らずに、送られてくる資料が文献検索をしていない状態で送られてくるものがあります。このようなことは肥料・飼料専門調査会でもありました。今日も、三森先生から指摘ありましたように非常に不備がある資料が送られてきました。資料には文献検索を行ったという証明書をつけて出させたらいかがですか。資料に不足があれば、評価する側としては評価を行うのに不安が生じます。最終的には調査会が評価書の責任を持つこととなりますので、不足のない資料で評価したいと思います。

○今井田座長 そうですね、我々の判断ですので。

○江馬専門委員 不足ない資料を送ってもらわないと正しい評価はできないので、ぜひともチェック機能を持つよう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。

非常に重要なというか、難しい指摘ですけれども、ちょっと事務局のほうで検討していただけますか。

○坂本評価課長 今の御指摘を踏まえて、具体的なやり方も含めて、少し検討させていただきます。相手のあることでもありますので、ちょっと即答は難しいところもありますから、御指摘を踏まえて検討させていただきますので、よろしく願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。ぜひよろしく願いいたします。

それでは、その他のところの次、いってよろしいですね。

では、次の説明、お願いします。

○中矢係長 2点目でございます。資料5をご覧ください。

昨年7月26日、第98回添加物専門調査会で御審議をいただきました添加物「カルミン」につきまして、厚生労働省に補足資料の提出依頼をしておりましたが、今般、この資料5のとおり、厚生労働省より、その補足資料の提出が遅延する旨、及びその理由が届きましたので、御報告させていただきます。

○今井田座長 いいですか。遅延する、この説明がここへ来ておるということですからけれども、よろしいでしょうか。

これに関しては、よろしいですか。ありがとうございます。

では、次、お願いします。

○高山評価情報分析官 それでは、私から1点。資料6をご覧ください。

前回、8月の調査会におきまして、閣議決定の関係で御報告をいたしました。その中で、国際汎用添加物関係指定のロードマップにつきまして、関係省庁と協議の上、調整中と申し上げたところです。調整が済みまして、9月12日付で関係省庁とともに、このロードマップという形で、前回お示ししたイメージのものを参考にしながら、上のほうに両方の矢印で、これぐらいというめどが書いてございます。標準的な期間を入れてあります。このようなものをつくりまして、ホームページに公開しておりますので、その御報告を申し上げます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

これは前、話をしたことだと思っておりますけれども、国際汎用添加物の審議をできるだけ早くしてくれという要望で、閣議決定をされたということをお聞きしております。それに対してのロードマップということですからけれども、これに関しまして、何かございますか。

よろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、次、これでよろしいですか。あと、その他はよろしいですか。

○高山評価情報分析官 その他はございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、きょうも熱心な御議論をありがとうございました。1品目、また積み残してしまいましたけれども、申しわけありません。次回以降に審議したいと思います。

全般通しまして、何か発言、御意見等ございましたら、お願いします。

よろしいですか。なければ、本日の添加物専門調査会のすべての議事をこれで終了いたします。

事務局のほうから、次回の予定について、説明をお願いします。

○高山評価情報分析官 次回の会合につきましては10月25日、木曜日、14時から御審

議をいただくことを予定しております。よろしくお願いいたします。

○今井田座長 では、よろしくお願いいたします。

では、以上をもちまして、第 110 回添加物専門調査会を閉会いたします。皆さん、どうもありがとうございました。