

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 113 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 12 月 18 日（火） 13：59～17：24

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 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
- (2) 酢酸カルシウム及び酸化カルシウムに係る食品健康影響評価について
- (3) クエン酸三エチル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、石井専門委員、石塚専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、
久保田専門委員、高橋専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、
森田専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

広瀬専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価課長、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 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 1-2 添加物評価書「ポリビニルピロリドン」（案）
- 資料 1-3 追加関連論文（ポリビニルピロリドン）その 2（改）
- 資料 1-4 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 1-5 PVP の副生成物ヒドラジンに係る発がんリスクレベルの考え方に基づく試算（改案）

資料 2	添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(案)
資料 3	添加物評価書「クエン酸三エチル」(案)
参考資料	クエン酸三エチルの食品健康影響評価に必要な補足資料

6. 議事内容

○今井田座長 それでは、定刻より若干早いようですけれども、委員の先生方、皆さん、おそろいですので、ただ今から第 113 回添加物専門調査会を開催いたします。

先生方にはいつも御多忙中のところ、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。また、本日は専門参考人といたしまして、国立医薬品食品衛生研究所の広瀬明彦先生に御出席いただいております。よろしく願います。なお、伊藤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。また、食品安全委員会の委員の先生方も御出席いただいております。ありがとうございます。

それでは、お手元に第 113 回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますので、ごらんいただきたいと思っております。まず、最初に事務局のほうから配布資料の確認と、それから、恒例ですけれども、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」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報告を行ってください。願います。

○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、「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」、資料 1-2、「添加物評価書「ポリビニルピロリドン」(案)」、資料 1-3、「追加関連論文（ポリビニルピロリドン）」、資料 1-4、「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 1-5、「PVP の副生成物ヒドラジンに係る発がんリスクレベルの考え方に基づく試算」、資料 2、「添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」」、資料 3、「添加物評価書「クエン酸三エチル」」、参考資料といたしまして「クエン酸三エチルの食品健康影響評価に必要な補足資料」。

以上でございます。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を申し上げます。本日の議事につきまして、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。

委員の先生方、提出していただいております確認書でございますけれども、相違はござ

いませんでしょうか。よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、早速ですけれども、議事（１）に入りたいと思います。議事（１）、「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」でございます。

これは前々回の添加物専門調査会におきまして、本日の資料 1-1 にあります厚生労働省から提出されました補足資料の内容を事務局から説明いただきまして、次回には専門参考人をお呼びして、EFSA が 2010 年に行ったとされております評価内容を精査しようということ、それから、山添先生のほうから御指摘いただきましたけれども、ヒドラジンの発がんメカニズムに関しての精査をするということという、この 2 点を引き続きやりましょうということで継続審議となったものでございます。前々回にそういうことをしたということですので。

まず、簡単におさらいといえますか、見直していきたいと思うのですが、この添加物、ポリビニルピロリドンにつきましては、資料 1-2 の 3 ページにございますけれども、2007 年、平成 19 年ですけれども、第 40 回添加物専門調査会におきまして、厚生労働省に補足資料の提出を依頼いたしまして、そこで議論がとまっておりました。今般、厚生労働省から資料の提出があったということで審議を再開することになります。議論のポイントとしては大きく 3 点ございます。一つはポリビニルピロリドンのアレルギー性について、2 点目がポリビニルピロリドンのモノマーであります NVP、ポリビニルピロリドンモノマー、その発がん性について、3 点目がヒドラジン、これは製造過程で発生する不純物ですけれども、このヒドラジンの遺伝毒性／発がん性について、この 3 点が議論のポイントになると思います。

これらの評価のために、厚生労働省のほうに補足資料を求めたということですが、前々回のこの専門調査会での議論では、まず、ヒドラジンについての遺伝毒性／発がん性について、検討いたしましよということになっていたと思います。このヒドラジンに関しましては、本日の資料 1-1 の 4 ページ、5 ページ、それから、20 ページのところヒドラジンの補足資料に関しての情報がございます。

まず、資料 1-1 の 4 ページ、5 ページを見ていただきたいのですが、日本薬局方とか JECFA がヒドラジンを認めた理由ということで、それを確認したわけですが、結論的にいいますと国際調和のためですとか、あるいはポリビニルピロリドンの長期毒性試験で発がん性が認められなかったためという、そういう記載でございます。それから、同じく 20 ページを見ていただきますと、EFSA が PVP/vinyl acetate という PVP と同様にヒドラジンを不純物として含む添加物の評価をしております、そこで MOE を用いてヒトの健康への懸念は低いと評価したということが書かれてございます。

以上がヒドラジンについての補足説明でございます。

また、資料 1-3 を見ていただけますか。「追加関連論文」ということでございますけれども、これは先ほど言いましたけれども、第 40 回の調査会以降に調査会として収集いたしました知見をまとめたものでございます。各評価機関がヒドラジンの評価を行うに当

たりまして引用した発がん性、それから、*in vivo* の遺伝毒性などの試験のリストがございます。それから、山添先生のほうから御指摘がございましたヒドラジンの発がん性メカニズムを調べるための文献も含まれております。

では、ここまでの情報といたしますか、まとめ、おさらいをもとにいたしまして評価書（案）をまとめていただいております。これに関しまして事務局のほうから説明をお願いします。資料 1-4 と 1-5 に関しましても関連しますので、一緒に御説明をお願いいたします。

○中矢係長 よろしくお願ひいたします。資料 1-2 の「添加物評価書「ポリビニルピロリドン」（案）」21 ページをごらんください。21 ページの 27 行目からがヒドラジンの安全性に係る知見をまとめたものでございます。修正履歴が多く入っておりますが、修正履歴がある記載は、第 40 回までの専門調査会で審議していないもの、修正履歴がない記載は既に審議が終わっているものでございます。修正履歴があるところを中心に御説明いたします。

まず、21 ページの 28 行目、「遺伝毒性」でございます。硫酸ヒドラジンについての細菌を用いた復帰突然変異試験が 2 件実施されており、2 件とも陽性であったとされております。22 ページ、3 行目、ヒドラジンとメチラポンについて細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されております。ヒドラジン単独添加群では陽性でしたが、ヒドラジンとメチラポンを同時に添加すると、メチラポンの用量依存的に復帰変異体が減少したとされております。18 行目、マウスにヒドラジンを連続 5 日間投与する試験が実施されておりました、肝臓と肺の DNA 損傷について陽性の結果であったとされております。

「反復投与毒性／発がん性」にまいります。31 行目、EPA が 1986 年に、EFSA が 2010 年に引用している 1970 年の報告でございますが、マウスに硫酸ヒドラジンを 0～1.13 mg/日を週に 6 日間、25 週間強制経口投与する試験が実施されております。その結果、次のページの表 1 のように肝細胞がんの発生率増加が認められたとされております。22 ページに戻りますが、EPA はこの硫酸ヒドラジンの投与量について、ヒトに換算すると、それぞれ 0、0.044～0.403 mg/kg 体重/日であるとしています。一方、EFSA はマウスの kg 体重ごとの投与量に換算して、それぞれ 0、4.8～38.6 mg/kg 体重/日であるとしています。発がん性について、以降の知見につきましては既に審議済みのため、割愛させていただきます。

24 ページの 13 行目、「発がんメカニズムの検討」でございます。14 行目、1981 年の報告によれば、ラットにヒドラジンと [methyl-3H]-methionine を強制経口投与する試験が実施されております。その結果、各投与群の肝臓 DNA 中に 7-メチルグアニンが用量依存的に認められ、O⁶-メチルグアニンは最高用量投与群のみで認められたとされております。その下、21 行目、27 行目の試験も同様ですので、読み上げは省略いたします。

34 行目、シリアンハムスターに硫酸ヒドラジンを 2 年間飲水投与した試験が実施されておりました、その結果、いずれの投与群においても投与開始 6 か月後に 7-メチルグア

ニンと O⁶-メチルグアニンが認められたとされております。投与開始 12 か月後を除いて、いずれの時期においてもすべての投与群で二つのメチル化グアニンが認められたとされております。6 行目、同様にラットにヒドラジンと [methyl-³H]-methionine を静脈内投与する試験が実施されております。同様の結果が認められておまして、筆者らはヒドラジンによる遺伝子傷害はランダムな部位に起きるものではない可能性が示唆されたとしております。17 行目、ハムスターにヒドラジンを飲水投与し、同様の処置を行う試験が実施されております。同様の結果が認められております。28 行目ですが、筆者らは認められた影響につきまして、cytocine のメチル化阻害が生じている結果であるとしております。また、本結果はヒドラジンの肝臓における発がん過程における DNA メチル化異常を示す継続的な研究成果の一部であると述べております。

34 行目、担当の先生より、「本専門調査会としては、ヒドラジンの肝発がん過程に DNA メチル化異常の関与の可能性を示す種々の実験結果を是認し、ヒドラジンの発がん機序に遺伝毒性メカニズムが関与している可能性が高いと判断した。」といただいております。

38 行目、「生殖発生毒性」ですが、第 40 回までの専門調査会で審議済みのため、割愛させていただきます。

26 ページ、37 行目、「ヒトにおける知見」でございます。38 行目、ヒドラジンは結核治療薬イソニアジドの代謝物であるとされております。27 ページ 4 行目、健常人男性にイソニアジドを経口投与する試験が実施されております。その結果、ヒドラジン、モノアセチルヒドラジン、ジアセチルヒドラジンが認められたとされております。12 行目、イソニアジドを投与された結核患者について、平均 19 年間の追跡調査が実施されております。結果の詳細については読み上げを割愛しますが、26 行目、著者らは約 20 年の調査によれば、イソニアジドの投与によってがんの発生に変化は認められなかったとしております。30 行目、ヒドラジンを製造する工場で男性 406 例について追跡調査を実施しております。その結果、6 か月以上従事していた 49 例が死亡し、そのうち 5 例が肺がんによる死亡だったとされております。筆者らはヒドラジンの暴露による影響は認められないが、被験者が少なく、交絡因子による調整が十分でないとしております。

28 ページ、4 行目、「ヒドラジンの毒性まとめ」でございます。担当の先生より、「本専門調査会としては、提出された資料を検討した結果、ヒドラジンには発がん性及び遺伝毒性が認められることから、その発がん機序への遺伝毒性メカニズムの関与の可能性を否定できないと考え、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。

「安全性に係る知見」は以上でございます。

「国際機関等における評価」につきまして、記載を追記しておりますので説明させていただきます。30 ページの 9 行目をごらんください。1986 年、EPA はヒドラジンの評価におきまして、前述の 1970 年の報告に基づき、硫酸ヒドラジンの肝細胞がん発生リスク

の定量評価を行っております。その結果、線形マルチステージモデルを用いて算出すると、ヒドラジンに体重 1 kg 当たり 1 mg の用量で生涯にわたり経口暴露したときに、この暴露に関連してがんが生じるユニットリスクは 3.0 mg/kg 体重/日で、剰余腫瘍発生リスク 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} に相当する飲料水中の濃度は、それぞれ 1.0、0.1、0.01 $\mu\text{g/L}$ であったとされております。

28 行目をごらんください。2010 年、EFSA は Polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate という添加物の評価につきまして、ヒドラジンを 1 mg/kg と PVP と同じ含量を含んでいる添加物の評価におきまして、前述の 1970 年のマウス 25 週間試験をもとに、硫酸ヒドラジンの肝細胞がん発生のリスクの定量評価を行っております。その結果、硫酸ヒドラジンの BMDL₁₀ は次のページの表 2 のとおりとされております。このうち最も適切と評価された BMDL₁₀ は、硫酸ヒドラジンだと 2.3 mg/kg 体重/日、ヒドラジンだと 0.57 mg/kg 体重/日でした。これと成人と小児の暴露量を比較して MOE を計算しますと、硫酸ヒドラジンだと成人で 9 万 6,000、小児で 14 万、ヒドラジンで成人で 2 万 3,000、小児で 3 万 6,000 と、いずれも 1 万を超えていることから、ヒドラジンの残留限度、1 mg/kg 以下という規格はヒトの健康への懸念は低い、可能な限りの低減を検討すべきと考えられると評価しております。

31 ページの 25 行目から、「我が国における評価」でございます。こちらは第 40 回までで審議済みですが、新しい情報を追加しております。食品安全委員会において動物用医薬品カルバドックスを評価した際に、カルバドックスの代謝物であるヒドラジンにつきまして、遺伝毒性発がん物質であるということから、ADI を設定することはできないという評価をしているのですが、32 ページの 5 行目、これらについては EPA や EFSA が参考にしたのと同じような 1970 年の発がん試験のデータをもとにしているということです。

資料 1-2 の説明は以上でございます。

続きまして、資料 1-4 をごらんください。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、過去の経緯をまとめました。

まず、添加物に関する食品健康影響評価指針では、遺伝毒性発がん物質の評価についての考え方をこの四角の中のようにまとめております。読み上げますと、「遺伝毒性発がん物質については、閾値の存在に関して、国際的な議論が行われているが、なお合意に達していないことから、当面、原則として閾値が存在しないとの考えに基づき評価を行う。なお、遺伝毒性発がん物質か否かの判断においては、MOA 及び WOE を考慮し、慎重に検討する必要である。」「遺伝毒性発がん物質との評価がなされた添加物については、前項により、当面、原則として承認すべきではない。一方、添加物の製造等においてやむを得ず含有される不純物（天然に存在するものを含む。以下同じ。）又は副生成物が遺伝毒性発がん物質である場合には、その含有量を技術的に可能な限り低減化させるべきであるが、VSD 等の考え方にに基づき総合的に評価を行う。」、このようにされております。

過去に、添加物専門調査会において、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として、ポリソルベート類及び加工デンプンの評価を終了しております。評価内容はそれぞれ以下のとおりです。

ポリソルベート類（2007年6月）では、食品健康影響評価におきまして、この四角の中のように記載されております。「ポリソルベート類に含有される不純物については、米国での推定摂取量及びそれに基づき算出した生涯リスクから、我が国の推定摂取量に基づく生涯リスクを導いたところ、一般に遺伝毒性発がん物質の無視し得るレベルとされる100万分の1のレベルを下回っており、そのリスクは極めて低いと考えられる。但し、リスク管理機関としては、引き続き、技術的に可能なレベルで低減化を図るよう留意すべきである。」。裏面に加工デンプンの評価結果も記載しておりますが、同様のため、読み上げは省略いたします。

続きまして、資料1-5をごらんください。本資料は第39回の添加物専門調査会におきまして、本日も専門参考人としてお越しいただいている広瀬先生に御説明をいただいたものを改めたものでございまして、先ほど評価書案にありました2010年のEFSAの結果を踏まえ、追記したものでございます。

御説明いたします。まず、1の「背景」でございまして、4行目、第39回食品安全委員会添加物専門調査会の調査・審議におきまして、米国EPAの手法に基づき、ヒドラジンのリスクレベルを試算したところ、ヒドラジンの残留レベルを考慮した発がんリスクは、約7万の1と、一般にリスクを無視し得るレベルとして規制当局等で使用されている10万分の1から100万分の1のリスクを上回っておりました。

「3.」にまいります。EPAの手法に基づくヒドラジンのVSDについて計算を示しております。（1）ですが、EPAはOral Slope Factorを3.0 per (mg/kg 体重/day)と示しております。この数字を用いまして、用量反応データとしまして、1970年のマウスにおける発がん性試験のデータを用いますと、「（3）試算」の「①」ですが、PVPに1 mg/kgのヒドラジンが含まれており、JECFAが評価したADIの上限までPVPを摂取するというので計算いたしますと、発がんリスクは約7,000分の1となります。「②」ですが、JECFAが評価したADIではなく、日本におけるPVPの一日摂取量を考慮して発がんリスクを計算いたしますと、一番下、 3×10^{-5} （約3万分の1）となります。

「4.」です。「4.」では、EFSAの手法に基づいて同様の計算をしております。

「（1）」ですが、EFSAはBMDL₁₀を0.57 mg/kg 体重/日と示しております。これに同様に1970年のマウス発がん性試験のデータを考慮して計算いたしますと「（3）試算」ですが、BMDL₁₀をPODといたしますと、Oral Slope Factorは0.18 per (mg/kg 体重/日)となります。これに「3.（3）」の「①」「②」と同様にJECFAが評価したADIと日本における推定される摂取量を入れますと、①だと発がんリスクは11万分の1、②推定摂取量に基づく計算だと56万分の1となります。なお、第39回専門調査会の資料では、PVP中のヒドラジンの実測濃度を考慮して計算を行っていましたが、資料を精査したところ、実測濃度の根拠が見つからなかったため、今回は実測値ではなく、基準値

例とされている 1 ppm を用いて計算をしております。

事務局からは以上でございます。お返しいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

評価書、それから、資料 1-4、1-5 につきまして説明をしていただきました。

では、資料 1-2 に戻りまして評価書、これの先ほど説明がありましたけれども、「遺伝毒性」から見ていきたいと思えます。資料 1-2 の 21 ページの 27 行以降にヒドラジンの遺伝毒性のことがここに出ております。先ほど説明していただいたことなのですが、このところに関しまして、山田先生、コメントをいただけませんか。

○山田専門委員 この追加された論文なのですが、この三つの株を使って復帰突然変異試験をしまして、その結果が陽性だったということは間違いのないのですが、ここに、その後、三つの株というのが WP2 *uvrA* というのはヌクレオチド除去修復が欠損した株で、CM871 *uvrA* というのは、ヌクレオチド除去修復に加えて error-prone repair が欠損した株として使われています。この 3 株はどれも復帰突然変異試験としては陽性の結果が出ているのですが、この論文ではさらにこの三つの株でどういう差が出ているかということで、ここでは硫酸ヒドラジンなのですが、その変異原性のメカニズムを調べようとした論文です。実際、ここに「より少なかった」とか、「若干少なかった」とかというふうに書かれているのですが、実際に論文のデータを見た限り、確かに多少、少ない、多いの結果にはなっているのですが、もし修復系が欠損していることとメカニズムが関係していたら、少し多いとか、少し少ないというレベルではなくて何倍か上がるはずですので、変異原性が生じる原因は、これらの修復系に依存しないというのがこの論文の結論です。

ここの 37 行目から、この論文での結論が書かれているのですが、この書き方だとわかりにくいので少し修文しますと、「ヒドラジンの遺伝毒性は $recA^+lexA^+$ に非依存的」というのはそうなのですが、 $recA^+lexA^+$ がわからない人には意味がわからない表現です。ここは「error-prone repair に非依存的であり」と変えてもらってはと思います。その後ろの部分というのは論文を見ましたら、ヒドラジンもしくはヒドラジンの代謝物に起因する塩基修復が誤対合を生じていることは間違いのないというふうに書かれています。ただ、その具体的なメカニズムは、この論文に書かれていませんし、この論文のデータでは、そこまでの結論は出せないということです。ただ、ヒドラジンがこのバクテリアを使った試験で、変異原性を示しているということは間違いのないと思います。

その次の 22 ページの 3 行目からの Noda らの報告というのは、ここにありますように同じように WP2 *uvrA* を用いた復帰突然変異試験をしているのですが、単独で陽性になったということなので、これでいいのではないかと思います。この人たちはそのメカニズムとしてはヒドラジンの酸化代謝物によるものではないかというふうにしていて、その可能性はあると思います。

これはここでいいのですが、メカニズムのことを少し議論するというのでしたので調

べましたら、机の上のポリビニルピロリドン添付資料というファイル中の 45 番の論文に 74 年の IARC のサブリメントがあります。その 997 ページ、4 枚目の紙のところの下側に、「mechanistic considerations」というパラグラフが一つありまして、評価書の 24 ページにも IARC で引用されているというふうに書かれているのがこれに当たるのではないかと思うのですが、実際、ここの 24 ページから 25 ページのかけてのところには、このメカニズムのことは書かれていません。「4.4.3」の「mechanistic considerations」のところを見ますと、ヒドラジンは内在性のホルムアルデヒドと反応してホルムアルデヒドヒドラゾンになって、ホルムアルデヒドヒドラゾンというのが代謝されて、ジアゾメタンになるのではないかということが書かれています。

このジアゾメタンがメチル化剤なので、それで、「発がんメカニズムの検討」のところにはたくさん書いてあるのですが、どれもグアニンがメチル化されたものが DNA 上にいっぱいあるという風になっていて、メチル基が恐らく代謝物で出てくるジアゾメタンがこういうメチル化を起こしているというふうに考えると、一応、話は合うと思いました。これについての記載が多分、評価書の中になかったと思うので、書いておいたほうが良いのではないかと考えます。

もし、そんな風に生体内でメチル化剤ができていたのだとしたら、バクテリアのほうの遺伝毒性の結果で差がないというのは話は合います。メチル化剤に感受性になるような株ではないので差がなくてもいいわけです。もちろん、メチル化剤に感受性のある株でやって非常に高くなるというような結果があれば、positive に示唆できると思うのですけれども、ただ、この結果として特に矛盾はないということになると思います。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

先生、その下のところですけども、22 ページの 18 行目以降、これのところはいかがでしょうか。このコメントをお願いできませんか。

○山田専門委員 これはこのとおり、種々の細菌を用いた復帰突然変異試験の *in vitro* の試験で陽性の結果が得られているということは、そういうことで、遺伝毒性は陽性という判断でいいと思います。その次の 18 行目からの報告についても、DNA 損傷について陽性の結果が得られたということで、これはこれでいいと思います。

○今井田座長 先生、18 行目以降のは *in vivo* のデータを解釈していいのですか。肝臓と肺の DNA 損傷について陽性の結果が得られているということですので、一応、これは *in vivo* のデータ。

○山田専門委員 マウスに投与してということなので *in vivo* のデータということだと思います。

○今井田座長 わかりました。だから、その前まではすべて *in vitro* のデータですよ。

○山田専門委員 そうですね。だから、区別したほうが良いと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

追加していただいているヒドラジンの遺伝毒性で、21 ページの 29 行目からのところで、これも一部修正をいただきましたけれども、遺伝毒性が陽性だと。ここの論文だけからはメカニズムは不明であると、それから、22 ページのところも同じく復帰突然変異試験が行われていて、これも陽性ということでしたね。それで、そのメカニズムということで先ほど紹介いただきましたけれども、IARC の論文のところから結果的には、このメチル化によって復帰突然変異を起こしているだろうという、そういうメカニズムだったと思います。それで、このことを少し、先生、加えていただけるのですね。

○山田専門委員 ここに書くのがいいかどうか、代謝も関連しているようなこと、そういうふうに反応した後、代謝されるというふうに書かれているので、場所がここがいいのかどうかはわからないのですけれども。

○今井田座長 わかりました。いずれにしろ、このメカニズム的なことを……。

○山田専門委員 必要なと思います、記載は。

○今井田座長 記載していただくということですね。ありがとうございます。

それと、少しお聞きしましたけれども、22 ページの 18 行目以降のところ、4 行目間ですか、ここは *in vivo* のデータでの陽性ということのようです。今、遺伝毒性の話の伺いましたけれども、何かコメント、御意見はございますか。よろしいでしょうか。

一応、*in vitro* の遺伝毒性試験で陽性で、メカニズムもある程度、説明できる陽性ということですね。そして、*in vivo* の遺伝毒性試験のほうでも陽性の結果が得られているということのようです。といたしますと、このヒドラジンに関しては遺伝毒性物質ということになると思います。その点はよろしいでしょうか。

となりますと、先ほど事務局の中矢さんのほうから説明いただきましたけれども、資料 1-4、1-5 等にありますが「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」というところにくるわけです。ここの遺伝毒性発がん物質のところまででは何かよろしいですか。山添先生、お願いします。

○山添委員 山田先生、*in vitro* での遺伝毒性と、それで、もう一つは *methylation* のことがあるわけですね。ヒドラジン自身が活性酸素のようなものを出して、DNA を損傷するという機構が一つあって、報告の中には、もう一つはジアゾメタンのようなメチル化剤として DNA を損傷するという遺伝毒性のメカニズムと二つあるのですが、実際に生体の中で遺伝毒性を起こしているメカニズムというのは、どういうふうにそれを区別したらいいというふうに先生は考えていらっしゃいますか。

○山田専門委員 今、山添先生が言われましたように、メチル化剤ができていうことと、あと、*free radical* が関係しているという二つのメカニズムがあるというのはそうだと思います。さっきの論文にもメカニズムはよくわからないけれども、一つではないというふうにも書いていましたし、そこはそうだと思うのですけれども、ただ、ここの 24 ページから 25 ページに書かれていますいろんな報告の記載というのは、どれもグアニンがメチル化されたものが肝臓の DNA 中にたくさんあるということばかりですので、これ

だけを見る限りではメチル化のほうがメインなのかなというふうに考えざるを得ないとは思いますが。ただ、もちろん、**free radical** の関与というのは、だから、否定できるものでもないということなのですが、私の中では多分、メチル化かなという、これだけメチル化されている原因としては、体内でメチル化剤がどんどんできているということで、説明はつくとは思いますが、ただ、活性酸素の関与がそれで別に否定されるものではないとは思いますが。

○頭金専門委員 バクテリアの変異原性試験のときに、代謝系が入ってなくても陽性になっているのではないのですか。先ほどのジアゾメタンができるところは、**S9** を使って代謝系を用いた時にジアゾメタンができるということですが、変異原性試験のほうは代謝系がないので、先ほどの議論で **free radical** か、代謝系かという話のときに、バクテリアの試験はどう解釈すればよいのでしょうか。

○山田専門委員 代謝はあってもなくても、どちらでも出ているという結果です。バクテリアの場合は。

○頭金専門委員 そうですか。

○山田専門委員 なくても出ているけれども、**S9** があるときに出ないわけではないので、あってもなくてもということなので、だから、**S9** があるときとないときとで、メカニズムが違うということはあると思います。だから、**S9** が加えられたときには、メチル化剤ができていくということで解釈していいのかなと思うのですが。

○頭金専門委員 **S9** がないときは、**free radical** によると考えるのですか。

○山田専門委員 実際、論文はそこまで調べていないので。

○頭金専門委員 異なるメカニズムでしょうか。

○山田専門委員 メカニズムは違う可能性はあります。

○今井田座長 そのほかはよろしいですか。

では、とりあえず、遺伝毒性のことはよろしいですかね。いまいち、はっきりしないような感じはするのですが、よろしいですか、ほかの御意見は。

評価書に基づきまして次に進みたいと思います。評価書の 22 ページの下のほう、「反復投与毒性／発がん性」のところ、**EPA** と、それから、**EFSA** が反復投与毒性の結果をもとに試料を換算しておりますね。22 ページの 37 行目、**EPA** は硫酸ヒドラジンの投与量についてヒトに換算すると、それぞれ 0 から 0.044、0.103、0.222、0.403 mg/kg 体重/日であると。一方、**EFSA** のほうで換算すると、マウス体重当たりが 0、4.8 とあって、最高用量が 38.6 mg/kg 体重/日であるとしているということなのですが、**EPA** と **EFSA** でデータが、例えば最高用量だけを比べてみても、0.403 mg/kg 体重/日と 38.6 mg/kg 体重/日と、非常にけたが全然違うのですね。こゝら辺が解釈というか、理解しにくいところがあるのですが、本日、来ていただいているのですが、広瀬先生、この辺のところの解釈といいますかはどういうふうに考えたらよろしいのでしょうか。

○広瀬専門参考人 すみません、ここのことは準備していなかったのですが。

○今井田座長 後から説明してもらったほうがよろしいですか、先生。

○広瀬専門参考人 **human equivalent factor** を EPA で使うのは、まず、動物実験からヒトへの種差、普通、UF10 とか使いますよね。それは EPA では低用量外挿の際に既に織り込むのです。なので、動物実験からの投与量よりも 5 倍から 10 倍低い値に既に設定される **human equivalent** 投与量というのを使います。かつ、後でも説明しますが、EPA ではこの実験は、175 日間投与の 2 年間観察ぐらいの試験なので、投与期間が 4 分の 1 になっているのをさらに補正しているのです。だから、投与量もさらに 4 分の 1 になっているということで、そこで 10×4 で 40 倍ぐらい違ってくる。あと、もう一つ、今、確認し損ねているのですが、この文章の多分、EPA の 0.044 はヒドラジン相当の投与量で、EFSA で書いてある 4.8 は硫酸ヒドラジン相当の投与量ではないかと思うのです。そうすると、多分、合ってきて、そうすると、大体 100 倍ぐらいの差がそこで説明できることになるということになっています。

○今井田座長 ありがとうございます。

ここに表記されているデータをもう少し確認したほうがよろしいですね。わかりました。ありがとうございます。それは確認するようにしたいと思います。梅村先生、コメントをお願いできますか。

○梅村専門委員 僕はヒドラジンの EPA の換算と EFSA の換算の違いに関する点は見逃していて、今、補足の説明はできません。ただ、全体として説明させていただきますと、まず、EPA と EFSA が評価に使ったマウスでの発がん性試験の記述が最初にありまして、訂正箇所は 23 ページの表中、投与量に関して kg 体重で投与したのではなくて、**per body** でそれぞれ、この投与量を投与したということで、このような訂正の記載になっております。

その後の IARC の記載等々には変更がないので、そのまま次の④として「発がんメカニズムの検討」として、幾つかの実験が報告されておりますが、どれもラットあるいはハムスターにヒドラジンあるいは硫酸ヒドラジンを投与して、標的臓器の肝臓中の 7-メチルグアニンと O⁶-メチルグアニンの定量解析を行っているというのが論文の共通した検討結果で、それぞれ相当量のメチルグアニンが測定されたという結論になっております。この結果から、ヒドラジンの肝発がん過程に DNA のメチル化異常が関与しているのではないかが著者たちの見解です。

25 ページの 34 行目から、「本専門調査会としては」というような記述をつけさせていただいたのですが、この頃の評価書（案）には余りこのような文言が出ていないのであれば、例えば最後の 28 ページの⑦で「毒性のまとめ」として書いてあるところで一括して話すということも可能かと考えますので、25 ページの 34 行目からの 3 行は省いてもらっても結構かと思えます。いずれにしても専門調査会として発がんメカニズムの検討から得られる結論としては、DNA メチル化異常だけが関与しているのか、それが主に関与し

ているのか、つまり、酸化ストレスに絡んだような DNA 損傷が関与しているかどうかまではわかりませんが、少なくとも遺伝毒性メカニズムがヒドラジンの発がん過程に関与しているのだろうというような結論とさせていただきました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

副担当で塚本先生、追加のコメントはございますか。

○塚本専門委員 特に追加はございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、「反復投与毒性／発がん性」のところで何か御意見はございますか。

今、梅村先生から説明があったのですけれども、25 ページの 34 行目のところから 3 行間、「本専門調査会としては」云々という「反復投与毒性／発がん性」のところでまとめがあるのですけれども、今、どういたしましょうか。ここは、ここに入れておいて、全体的なまとめは、28 ページにあります、いかがですかね、せっかくきれいにまとめていただいているし、残していいのではないかと思います。よろしいですか。梅村先生、いいですね、残して。ありがとうございます。

では、これは残すということで、それで、そのほか、何かございませぬか。23 ページ、先ほど説明がありましたけれども、表 1 があって投与量が kg 体重ではなくて per mouse ということで、このところを消したということなのですから、書き方なのですから、これでよろしいのですよね。例えば「0.14 mg/日」という書き方だけなのですから、これで 0.14 mg/mouse/日というふうにとれますよね。大丈夫でしょうか、確認なのですから。

事務局のほうにお尋ねしますけれども、通常書き方はこういう書き方をするのですよね、per mouse とか per head とか per body というような場合は、これでよろしいのですよね。何か前例みたいなものはないのでしょうか。お願いします。

○前田評価調整官 通常は「ppm」表記と「/kg 体重」表記を並列しているケースが結構多うございます。

○今井田座長 どういたしましょうか。でも、オリジナル論文がこのままになっているわけですね。オリジナルの論文でそのまま per mouse ということのようなのですが、これでよろしいですかね。どうぞ、お願いします。

○中矢係長 前例を確認して合わせるようにいたします。

○今井田座長 お願いします。ひょっとしたら 0.14 mg/mouse にして、そして、kg 云々の表記も加えてもらったほうがいいかもしれないので、前例を確認していただいて、それでお願いいたします。

そのほかはよろしいですか。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 きょうは余り声が出ないのですけれども、先ほどの山田先生のお話のときに聞き忘れたのだけれども、22 ページの Noda らの報告のところで、これは修文する

ということによかったのでしょうか。

○山田専門委員 こちらは特に修文は。その前のパラグラフ。

○中江専門委員 Noda さんたちの論文は酸化による代謝が必ずしも **genotoxicity** のダイレクトな原因であると書いていないのであって、彼らはむしろ酸化メカニズムが **cell toxicity** のほうに影響している一方で、**mutagenicity** を **enhance** しているという書き方を **abstract** なんかではしています。だから、ダイレクトに **oxidative mechanism** で **mutagenicity** が起こるとは言っていないような気がするのですけれども。

○山田専門委員 すみません、確認します。

○今井田座長 ありがとうございます。どうぞ。

○中江専門委員 それと、ごめんなさい、発がん性についても、先ほど来、**free radical formation** あるいは **oxidative mechanism** とメチル化とが別個というか、対立するような、対立とは言わないのですかね、独立した概念であるかのように言われていますけれども、必ずしもそう考える必要はないのではないかと思うのですけれども。

○今井田座長 どうぞ、梅村先生、お願いします。

○梅村専門委員 そのとおりなので、最後の書き方としては遺伝毒性メカニズムと大きくくくっての関与ということでまとめさせていただきました。

○今井田座長 恐らく今、議論している段階ではそういうような発言があったのではないかということなのですけれども、文面だけからいくと、今、梅村先生が言われたようなことで、そこまでは読み取れないというのは変ですね。文面においては問題ないのではないかと思います。ありがとうございます。

そのほか、よろしいでしょうか。

では、ないようですので次に進みたいのですけれども、評価書でいきますと 25 ページのところに戻って「生殖発生毒性」に関してです。江馬先生、何か追加はございますか、コメントはございますか。

○江馬専門委員 いいえ、ありません。

○今井田座長 ありがとうございます。変更ないということですので、「生殖発生毒性」は特にコメントなしということにさせていただきます。

26 ページ、「ヒトにおける知見」についてでございます。ここは追加もありまして説明もございました。森田先生、コメントをお願いできますか。

○森田専門委員 これは追加が入りまして、ただ、この論文に関しては交絡要因の調整ができないこと等で、余り重要視できない論文であります。一応、追加論文ということでつけ加えられただけでほかはございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

よろしいでしょうか。「ヒトにおける知見」に追加がございましたけれども、そのほか、御意見はございますか。

28 ページのところ「ヒドラジンの毒性まとめ」ということで、これでヒドラジン毒

性の全体のまとめがここに記載されております。結論は、「発がん機序への遺伝毒性メカニズムの関与の可能性は否定できないと考え、NOAEL を評価することはできないと判断した」という結論でございます。よろしいでしょうか。

それでは、次に「一日摂取量」のところは特に変更はございませんので、「国際機関等における評価」についてでございます。少し修正が入っているようではございますけれども、久保田先生、コメントをお願いできますか。

○久保田専門委員 国際機関につきましては「米国における評価」、30 ページのところでございますけれども、既にその前のときから出ていることで、そこに「線形マルチステージモデルを用いて算出すると」ということで、これにつきましては既にヒドラジンの評価において、この専門調査会においてもこれは既に用いられているということで、このままでよろしいのではないかと思います。

それから、「欧州における評価」、これの 28 行目からの 2010 年、EFSA によるものでございますけれども、これはそのとおり、この文献に、ここに書いてあるとおりのことが書いてあるのですが、この評価につきましては、このように書いてあるということで、については確認をさせていただいておりますけれども、これがよいかどうか、これについての評価については私としてはコメントはできませんので、少しこれについて専門の方に御説明いただければありがたく存じます。

○今井田座長 ありがとうございます。

今、御説明がありましたけれども、何かこの点につきましてコメントはございますか。最終的な評価のところは、また、後からしたいと思っておりますので、今までのところで何かコメントはございますか。よろしいでしょうか。

それでは、一応、評価書に沿って見てきたわけではございますけれども、先ほど事務局のほうから説明がありましたけれども、資料 1-4 を見ていただきまして、「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」、それから、1-5 を含めまして見ていきたいと思うのですけれども、前例としてポリソルベートあるいは加工デンプンについて、遺伝毒性発がん物質を不純物として含有していたということではございますけれども、この場合はどちらも摂取量に基づく生涯リスクが 100 万分の 1、 10^{-6} を下回っていたということで、それを根拠に ADI を設定できる、というような判断をしてきたという意味でございます。

前例という意味では、添加物専門調査会における審議ではありませんけれども、先ほどの資料 1-2 の 31 ページを見ていただけますか。ここで 31 ページの 25 行目、「我が国における評価」がございまして、食品安全委員会でヒドラジンを含む動物用医薬品について、ADI を設定しないという評価を行った経緯もあるようです。31 ページから 32 ページのところに記載がございまして、これは 32 ページの頭のほう、4 行目にございまして、カルバドックスについて ADI を設定することはできないという評価が食品安全委員会として、添加物専門調査会ではありませんけれども、そういう前例といたしますか、経緯もあつ

たようでございます。よろしいでしょうか。この点、ほかの専門調査会ですけれども、食品安全委員会としての評価として出しているわけですけれども、この点についてはよろしいですか。今まで遺伝毒性発がん物質が否定できないものというのは、経緯としてこういう経緯があったということです。

それで、今回の資料 1-5 に入りまして、先ほども御意見をいただきましたけれども、専門参考人として来ていただいている広瀬先生に第 39 回のときですかね、添加物専門調査会でお越しいただいたときの資料で、新たに EFSA の 2010 年の評価を加えて改正したものと聞いております。この資料について、広瀬先生、御説明をお願いできませんでしょうか。

○広瀬専門参考人 まず、歴史的な関係から、2006 年に私は多分、ここで話したというか、余り記憶がないのですけれども、リスクをどう見積もるかということで試算では、基本的には EPA の Slope Factor をそのまま使って、VSD を算出したらどうなるかという観点で、その妥当性について、その時の資料として、これを作ったものになります。その当時は食品中の遺伝毒性発がん物質をどう評価するかに関しては、EPA、アメリカのほうでは特に VSD の考え方でやっていたのですけれども、ヨーロッパ、JECFA のほうでは余りそういう考え方はとっていなかったというところですね。けれども、2005 年ぐらいから、国際的には JECFA も今はそうですけれども、VSD ではありませんけれども、margin of exposure ということで、ベンチマークドーズ・アプローチで遺伝毒性発がん物質もある程度、定量的な評価を行っていきこうという動きになりました。

それから、7 年ぐらいたちまして、今は EFSA のほうでも基本的にはベンチマークドーズを計算して、遺伝毒性発がん物質も定量的な評価をします。その結果として今回は EFSA の評価でも、そういった手法に基づいてリスクの計算を行ってきたということがあります。ただ、その計算の過程が EPA のやり方と、EFSA のやり方ではかなり違うというのは、数字を見ていただくとよくわかりますし、一番リスクの傾きが違うのを説明しているのが 1 ページ目の「3」の下側、(1) Oral Slope Factor が mg/kg bw/day 投与当たり 3 のリスクがあるという傾きになっています。一方、EFSA のほうは同じデータがどれに相当するかというと、2 ページ目の下のほうで「(3)」とありますけれども、BMDL₁₀ を POD として用いると Slope Factor は 0.18、ここが基本的に違う数字です。大体、約 20 倍ぐらいの差が発生しています。

その発生した理由というのが、EPA のほうは先ほども用量のところでも申しましたが、EPA は動物実験の用量をそのままベンチマークドーズモデルに当てはめるのではなくて、一たん、ヒト投与量換算という変換をしてから計算します。それで、ラットの場合は約 5 倍、マウスの場合は 10 倍低い値がヒトの投与量として算定されるので、より傾きが高いリスクのある計算結果が出されることと。さらに先ほど言いました 175 日間投与の 2 年間観察という用量を補正している、この実験の投与量を半年間投与したのを 2 年間に平均してしまって補正していますので、それで、さらに 4 分の 1 低い投与量になっていま

す。その結果として、4×5 で大体 20 倍ぐらいの違いが発生しています。

細かいことを言うと、もう一つ、モデルの使い方がリニアライズド・マルチステージモデルとベンチマークドーズ法と、違うモデルが使われています。その違いは多分、1～2 倍程度なので、それほど大きくは効いていないのですけれども、それも違った数字が計算された理由となっています。

2006 年当時は、まだ、国際的にはどういう流れにいくかというのはわからなかったので、EPA のやり方をそのまま計算で当てはめたのですけれども、昨今は EPA も今はマルチステージモデルではなくてベンチマークドーズ法を使っているといったこととか、あと、食品安全委員会でも化学物質・汚染物質専門調査会では、同じようにリスクモデルを使った計算をしてやっています。その際には、動物実験のモデルをヒトに換算するためのファクターは掛けないで、基本的には動物実験の用量をそのままベンチマークドーズに掛けてリスクを求めています。ただし、化学物質・汚染物質専門調査会の場合はマイナス 5 乗がいいとか、マイナス 6 乗がいいという判定はしないで、そのときのリスクを管理機関に返すと、管理機関が 5 乗を選ぶか、6 乗を選ぶか、7 乗を選ぶかというのを選択してもらおうというやり方を汚染物質のほうはとっていますので、添加物のほうはどういうリスクのとらえ方をするかというのは、これからの議論だと思います。過去の先ほどの資料 1-4 を見る限りにおいては、 10^{-6} をある程度、基準にしていることになるのかなという感じはあります。

結果として、前回、EPA のモデルを使った場合は、7,000 分の 1～3 万分の 1 といったぐらいのリスクだったので、多分、一番最近の評価の計算の仕方ということ踏襲するという考え方からすると、11 万分の 1、56 万分の 1 というのが最近のリスクの評価としては近いのかなと。ただ、半年投与の 2 年間暴露というのをどう補正するかということで実は 4 倍、きつくなる可能性は含んでいるのですけれども、単純にベンチマークドーズ法とマルチステージ法のどちらを使うかという観点からすると、最近の EFSA のリスク評価の method は割と最近の国際的な動向に沿った考え方かなというのは、最後は感想になりましたけれども、事実関係と感想は以上です。

○今井田座長 どうもありがとうございます。詳しく説明していただきました。

今、広瀬先生から御説明いただきましたけれども、何か御質問はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。最後のほうで先生が言われたのですけれども、前回、先生に来ていただいたときに第 39 回添加物専門調査会だったので、それは 2006 年ですね、2006 年のときに来ていただいて、この EPA に基づく VSD の結果といいますか、それが出てきて、今回、EFSA の評価で 2012 年とあるのですけれども、これでいくと、大分数値が動いている、変わったということです。なぜ変わったかというのは先ほど詳しく説明いただきましたけれども、新しいといいますか、EFSA の評価を採用するとすれば、発がんリスクは 56 万分の 1 になるということですね。

○広瀬専門参考人 化学物質・汚染物質専門調査会のほうでも、EFSA 型のどちらかとい

うと計算の仕方をしているというのもあります。

○今井田座長 ありがとうございます。

同じ食品安全委員会ですけれども、化学物質・汚染物質専門調査会のほうでは、EFSA の評価方法を取り入れているということでございました。いかがでしょうか。ただ、EFSA のほうをとったとしても 56 万分の 1 ということで、資料 1-4 のところで言っている 100 万分の 1 という数字を考えますとというか、100 万分の 1 という数字にもまだなっていないわけではあるのですけれども、この辺をどう考えるかということになると思うのですが、皆さん、御意見をいただけませんか。いかがでしょうか。お願いします。

○広瀬専門参考人 私がたくさん言ってもしょうがないのかもしれませんが、一つ、二つ、ヒドラジンではない考え方のこととして、医薬品でも残留溶媒の基準と決めるといったやり方があります。その場合に、きょう、急に探してきたのですけれども、医薬品の中の残留溶媒の基準では、実はほとんどは carcinogen の溶媒だと使ってはいけないということになっているのですけれども、ベンゼンだけは基準ができていまして、その基準が、それは EPA の IRIS の Slope Factor を使っているのでしょうか、基本的には 10^{-5} を基準として 2 ppm という残留溶媒の基準が設定されている例があります。

そのときに 2 ppm というのをどう考えたかということ、医薬品の場合は普通、1 日最大というか、10 g ぐらいの錠剤というか、製剤をとると仮定して、その 10 g 中に入っているのを毎日飲んだときのリスクがマイナス 5 乗に相当するのを逆算すると、2 ppm になるという計算を使っています。今回の場合も割と PVP は錠剤系の材料に使うということを考えますと、今回、例えば 480 mg のヒドラジンをとっている、それで、1 ppm の contaminate をしているというケースの場合だと、大体、12 g ぐらいの親物質を、PVP が 0.04% 入っていると、戻すともとの食品のものは大体 1 日 12 g 摂取するというシナリオになっているのかと思います。そういう意味では、医薬品のリスクの考え方に近いのかなというのが 1 点で、それは、そういう比較が一つできるのかなと。

あと、化学物質・汚染物質専門調査会の場合は先ほど言いましたように 10^{-5} がいいとか、 10^{-6} がいいというのを返さないで管理機関にお任せしていると。基本的には厚労省ですけれども、どれを採用しているかということ、清涼飲料水と水道水についてはマイナス 5 乗を基準として、汚染物質については基準値を設定しているといった現実があります。

私の単なる個人的な意見ですけれども、PVP には ADI を設定はするとして、例えば 10^{-6} にもしこだわるとすれば、0.5 ppm の基準値のヒドラジンの PVP であればいいのであろうといった評価もできるのかなと。これは個人的な見解です。

○今井田座長 ありがとうございます。

先生が最後に言われたのは、先生の計算で EFSA のほうをもとにすると 56 万分の 1 のリスクだと。それを 10^{-6} という要するに 100 万分の 1 というふうに読みかえるとすると、逆にヒドラジンの量がどれくらいになるという、そういう計算ですよ。ありがとうございます。

います。どうぞ。

○磯部評価課長 ありがとうございます。

今、広瀬先生のほうから御示唆をいろいろいただいて、これからまた、御議論だと思えますけれども、ちょうど、ほかの調査会のやり方なども少し御紹介もいただいでいて、きょうは親委員の先生方にも何人も出ていただいでしております。親委員の先生方には横断的に見ていただいでいますので、アドバイスをいただけると審議もやりやすいのかなというふうにも思ひまして、もし山添委員から何かコメント、アドバイスをいただけるとありがたいというふうに、今のお話はほかの調査会のお話もあったので、10⁻⁵の話もございましてから。

○今井田座長 そうですね。ほかの専門調査会のお話もあったので、食品安全委員会としての話をぜひ聞きたいと思ひますが、山添先生、願ひします。

○山添委員 食品安全委員会という皆さん方がどういふ御意見をいただくかということなのですが、先ほど広瀬先生がお示しくございましたように、10⁻⁶ といふのを守るべきだといふ原則に立てば、一つのやり方としては 0.5 ppm といふラインを引いたときに、実質的に可能なレベルなのかということも一つは考えられると思ひますね。それは実際に日本で使われているものの含量といふものがどの程度か、1 ppm 程度となっておりますけれども、実際にはそれ以下の可能性もあるわけで、それで、十分にクリアしていれば現状の製品でそれでオーケーになる。つまり、基準の問題、それから、実際に流通しているもののレベルの問題ということが一つあります。

それから、もう一つは今回のヒドラジンの問題に関していふと、先ほど山田先生たちもお話しくくださったように、どうも methylation といふことで遺伝毒性を出している可能性が強いとなると、単純に生体内に入ったヒドラジンの濃度だけではなくて、ホルムアルデヒドの濃度によってメチル化のレベルが決まるということですよ、生体の中の。そうすると、ヒドラジンの濃度でそのまま外挿して低い濃度の場合に、ジアゾメタンのできる率といふのが、高い濃度と低い濃度で同じなのかどうかといふようなことが考えられますよね。

単純に考えると、生体内でそういう adduct のようなものができるチャンスは、高濃度のほうが効率はいいわけで、そうすると、動物実験でやっているような高い濃度の場合には、メチル化が効率よくいつているけれども、ここでいふような 1 ppm ないしはそれ以下のレベルのときには、実際にはホルムアルデヒドとの adduct の生成といふのは、効率が悪い可能性も考えられるといふような実際の生体内での生成の動態といふのですか、それも含めたものも考えると、実際には 56 万分の 1 であっても、実際の生体内での率は低いといふふうに少なくともこの数値をより高いほうに、大きく悪い側に持つていくといふことは、一つはないといふふうに考えるといふ考え方もありますよね。

そういうふうないろんな実際の 56 万分の 1 を基準にして、どっち側に振れるかといふ考え方で今回のものを、100 万分の 1 をそのままに一応置いておいて、個別にヒドラジン

の場合については、これはオーケーにしましょうという考え方も一つの考え方として成り立つ。10⁻⁶の議論をしてしまうと、僕に振られたように今回の場合だけ、例えば添加物だけの問題でないかもしれないので、食品安全委員会全体の中でどういうふうに取り扱いますかという議論になると、これを結論づけるのが結構難しくなる可能性も出てくる。でも、それが必要だと思えば、それはきちっとやるべきだと思いますけれども、そういういろんな要素を含めて、先生方でどういうふうにしたほうがいいのか、御議論いただけるとありがたいなと思いますけれども。

○今井田座長 ありがとうございます。

三森先生、コメントをお願いできませんか。

○三森委員 山添先生がおっしゃったように10⁻⁶、100万分の1という線でいくのか、あるいは10⁻⁵という形でいくのか、これについてはいろいろな考え方があると思いますので、ここでディスカッションをしても無理があると思います。今回、問題になっている発がん性のデータですが、マウスに肝発がん性が示されていますが、それほど強い発がん性ではないと思えます。その辺のことも考慮していくと、1 ppmのヒドラジンがPVPの中には入っていると言っているのですが、本当に1 ppmなのか、あるいはそれが半分であったなら、ほとんど問題なくなるわけですね。

その辺のことがわかると、もう少しリスク評価に入っていけるのではないかなと思うのですが、残念ながら、実際、どのくらい入っているのかわかりません。今の規格基準としては1 ppmということですが、ひょっとしたら0.5 ppmかもしれない。0.5 ppmであれば56万分の1ぐらいで全然問題ないということになるのではないかなと思うのです。あと、もう一つ、山添先生がおっしゃったように、遺伝毒性のメカニズムでジアゾメタンが出てくるところですが、これはかなり用量が高くないと発現しないのではないかなと思うのです。

用量が下がってくれば発現してこないということも考えられ、メカニズム的には用量を下げていけば、そういうことは起こり得ないのではないかなというようにあるので、限定的な非常に制限を受けたような形よりも、もう少し緩やかな評価でもよいのではないかなという感じがいたします。個人的な意見でございますので、専門調査会で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。

あと、食品安全委員会委員の先生方のほうからいかがですか。意見がございましたらお願いしたいのですが、よろしいですか。

○佐藤委員 特にありません。お二人の話に尽きると思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

今、委員の先生から、山添先生、それから、三森先生のほうから意見をいただきました。その意見を踏まえまして、先生方、何かコメントはございませんでしょうか、どういたしましょうか。先ほど三森先生のほうからヒドラジンの実態と申しますか、実際、どれくら

い残留しているのか、実測値はどうなっているのかというのを見てはどうかという意見がございました。確かに、もし、これが非常に低い値であれば、議論も変わってくると思うのですね。これは多分、今までデータとして出てきていないので、これを我々専門調査会として例えば厚労省なりのほうにデータがないかどうか、あれば、その数値は幾つになっているのかというのを確認するというような方法もあると思うのですが、その点はいかがでしょう。御意見はございませんか。

一度、確認して実測値といいますか、実際の残留値をもし出せるのであれば出していただいて、それが非常に低い値であれば、その値をもとにまた議論できますので、求めておいたほうがいいのではないかと思います。先生方、いかがですか。議論がないようですけれども、事務局のほう、これを厚労省のほうに求めることは可能ですよね。どうぞ、お願いします。

○磯部評価課長 よろしいでしょうか。そこら辺は厚労省とお話しできると思うのですが、通常、各企業のこういった規格の実測値というのは、機密性の高いものも多かったりもするので、我々のほうにいただけるのかというのは、定かではございません。お話をしてみても、どんな形で考えられるのかというのは、相談はできるとは思います。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

いかがでしょうか。私としてはぜひ求めたほうがいいのではないかと思います。発がん性にかかわることですし、慎重にいきたいと思います。いかがですか。広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門参考人 確かにデータがあるにはこしたことはないと思うのですが、多分、もっと大きく変動するリスクとして、一日にどれくらい摂取するかというのはかなり、それで10倍ぐらい全然違うので、1 ppmが0.5 ppmだったと議論よりは、もっと違ったところで大きく変動しているのがあるので最終的な評価、56万分の1をどう見るかというのをもうちょっと理論というか、考え方を詰めていただいて、先ほど言ったメカニズムの点ですけれども、モデルの点からも実はベンチマークドーズモデルというのは、生物学的な最悪モデルをとりあえずとっているのです。

それは、本当は修復もあるかもしれないし、代謝がかかわっているかもしれないのですが、それを規定するモデルがないので、しょうがないからといったわけではないのですが、10%の発がんリスクから直線外挿するというモデルなので、このモデルのリスクそのものはかなり、本当に最悪リスクをもしとったら、このリスクのとおりなのですけれども、そういったいろんなファクターが入る場合は、少し over estimate しているリスクになっているというのも入っています。あと、摂取量の観点とを全部含めて考えて、ある程度、リスクを総合的に考えたほうがいいのかなとは思っています。

○今井田座長 ありがとうございます。

広瀬先生の考えとしては、56万分の1というリスク、これをどう考えるかということですね。100万分の1のリスクであればオーケーしておいて、56万分の1だとということ

とだろうと思うのですけれども、その点を含めましていかがですか、皆さん、コメントはございませんか。御意見をいただきたいのですけれども、梅村先生、何かコメントはございませんか。

○梅村専門委員 リスクのほうの考え方について、私は専門ではないのですが、ただ、今回、担当させていただいた「反復投与毒性／発がん性」あるいは「発がんメカニズムの検討」の中で言われていたのは、非常に毒性影響を示す用量というか、非常に高い用量での検索結果で、LD₅₀に近いようなところで DNA のメチル化が検出されたというのは、いずれの論文でも記載がありましたので、それを追加のコメントとさせていただきます。

○今井田座長 ありがとうございます。

中江先生、発言しにくいかもしれないのですけれども、いかがですか。

○中江専門委員 私もリスク判定のことになると専門家ではないのですけれども、えいやで決めていいのならという話になってしまっているような気がします。ただ、わからないというか、現在あるデータの中で言えと言われれば、前例を踏襲するのかわからないのかという話になりますから。恣意的に 56 万でもハイドーズだからいいとか、あるいはもっと本当は少ないかもしれないとかいうのはすべて推論なので、今あるデータからいえば、とりあえず、56 万という数字が出ているので、現時点ではそれをベースにせざるを得ないと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

私も 56 万分の 1 という数字、これが前例の 100 万分の 1 よりも高い数字になっているわけですから、これを無理やりといいますか、例えば 10⁻⁶、100 万分の 1 にした場合にどうかというのも、少し強引のような印象を受けるのですね。そういう意味を含めて……どうぞ。

○中江専門委員 ちょっと言葉が足りなかったと思うので追加します。「現時点で」と私が申し上げたのは、今、我々の前にあるデータによればそうだということです。無理な推論をするよりも、むしろ、56 万分の 1、また、もっと少ないかもしれないとか何とかという話も含めながら、与えられたデータで、この場合に 56 万分の 1 はよいとするのかという議論をしたほうがいいというのが私の言いたいことなのです。最初に申し上げたように私はリスク計算の専門家ではないので、いいとも悪いとも、この段階で言うことはできないけれども、むしろ、専門家のお立場から、この場合はこうだという御意見をいただければ、それをベースに議論すればよいのではないかと思いますけれども。というのは、100 万分の 1 がいいのかというのがどこに根拠があるのといったらないわけですから同じことなので、私が言いたかったのはそういうことです。

○今井田座長 ありがとうございます。

多分、もう一度、広瀬先生に聞いたほうがいいのかと思うのですけれども、100 万分の 1、56 万分の 1 という数字のことでいかがなのでしょうかね。100 万分の 1 だからオーケー、100 万分の 1 を上回っているから危険ですよということが言えるのか、あるいはこういう

別の見方といいますか、別の解し方といいますか、そういうものがあるのかどうか、広瀬先生、お願いします。

○広瀬専門参考人 化学物質・汚染物質専門調査会の場合はマイナス 5 乗がいいとか、マイナス 6 乗がいいとは一切言わないで、**Slope Factor** だけを返しています。だから、この場合に相当すれば ADI はこうだけれども、入っている含有率のヒドラジンの **Slope Factor** はこうですと返すのです。あとは管理機関の厚労省が実態と現実を考慮して、5 乗か 6 乗で管理して基準値を設定するのであれば設定するし、する必要がないのであればする必要はないという判断は、管理機関が選択できるという返し方もあります。

○今井田座長 困りましたね。どういたしましょうか。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 先ほども広瀬先生は同じようなことをおっしゃっていて、私はそれでいいと思うのですよ。それ以上のことを議論するためのデータというか、要素がないので、かつ別の調査会でそういうことを恒常的にというか、やっておられるということで、それで食品安全委員会も通っているわけですから。ということは、それが現時点での食品安全委員会の見解であると考えべきなのでないでしょうか。そうでないというのならば、それこそ、なぜ、変えるのということを言っていたかかないと話が通らないと思います。

○今井田座長 お願いします、どうぞ。

○姫田事務局長 汚染物質の具体的な事例を私はよくわからないのですが、汚染物質の場合は ALARA の法則で考えられますので、それはリスク管理機関が ADI を超えていても、できるだけ少なくするというのが基本で済みます。ですけれども、これは食品添加物ですから、ALARA の法則は適用されませんので、そこは違うのではないかなと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

添加物という性質と汚染物質等のものとの評価は、おのずと異なってくるということだろうと思うのですが、今の意見も踏まえまして、皆さん、どうですか。添加物専門調査会として、先ほど広瀬先生から説明いただいたような方法、化学物質・汚染物質専門調査会で返しているような方法を、添加物専門調査会としてもいいかどうかということに関して意見をいただいたのですけれども、委員の先生方、いかがですか、コメントはございませんか。三森先生、お願いします。

○三森委員 最終的にこれを評価する場合、今までの経緯からいきますと、不純物が入っており、それが遺伝毒性発がん物質となった場合、添加物専門調査会では 10^{-6} レベル、100 万分の 1 を下回っているということであればいいのですが、今回は上回っているわけです、56 万分の 1 ですから。そこで、これをどうするのですかということ。先ほどから話が出ていますように発がん性としても非常に弱いものであり、高用量でなければ毒性変化は起こってこないとか、総合的なことを考察した上で、56 万分の 1 がどうなのかという形で、評価書に書かざるを得ないのかもしれないです。もう一つは 10^{-5} にすれば 10 万分の 1 ですので、56 万分の 1 は下回っているわけですから、そのような形でいけるという議論もあると思うのです。しかし、今までの添加物専門調査会では 10^{-5} という形

で不純物の評価はしていないと思いますので、これについては、もう少し時間をかけて審議しなければいけないのかもしれませんが、リスク管理機関に 1 ppm という規格基準を考慮してもらったり、さきほどの含有量をもっと少ないということであれば、リスク上問題ないのかもしれないのですが、その辺のところはわかると話を進めることができると思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

いかがいたしましょうか。難しいところにきてしまいましたけれども、どういたしましょうか、すみません、どうぞ、広瀬先生。

○広瀬専門参考人 解決策を示すわけではないのですけれども……。

○今井田座長 示してほしいのですけれども。

○広瀬専門参考人 今、多分、判断するのは難しいので次回か次々回までに幾つかのオプションの評価案をつくって、それで、どうかというのを議論するというのはいかがでしょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。

いろんな意見をいただいて行き詰まってしまいました。今、広瀬先生から意見をいただきましたけれども、いろんな解決策というか、オプションというか、少し検討していただいて、それをもとにまた議論するという御提案だと思うのですが、いかがですかね、それは。三森先生、お願いします。

○三森委員 言い忘れましたが、他の専門調査会での議論ですが、動物用医薬品専門調査会でワクチンの申請がありまして、その評価のときに添加剤として PVP が使われております。これについては例えばひよこに 1 滴、ワクチンで打つだけで、1 ppm という基準値から考えますと、実際、暴露される量は非常に少なく、生体内に入ったら速やかに代謝されてしまうことから、1 滴、ワクチン投与したとしても、ひよこが成鶏になって食肉として私たちが食べるときには、PVP は殆ど消失していることを考慮して、安全上問題はないとの方向で評価した経緯があります。ですから、他の調査会でどういう評価をしているのか、また、カルバドックスのときにはどういう評価をしたのか等についてももう少し調べていただくことが必要と思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

紹介しました動物用医薬品の話ですね、動物用医薬品のところでも評価も出ているようですし、今のいろんな可能性といいますか、それを次回までにいろんなオプションといいますかを立てて、ほかのところも調べて次に回したいと思うのですが、よろしいですか、それで。この問題に関しては、あと、PVP に関してはアレルギー性の問題もかなり重要な問題ではないかと思うのですね。ですので、それも含めて、次のほうへ持っていきたいのですけれども、よろしいでしょうか。事務局、何かありますか。

○中矢係長 具体的には何をを用意すればよろしいのでしょうか。既に材料としては出そろっているのではないかと考えているのですが。

○今井田座長 例えば 100 万分の 1 にした場合のリスクは幾つになるかというのを計算するとか。

○中矢係長 100 万分の 1 にした場合のリスクですか。

○今井田座長 要するに例えば 56 万分の 1 ですよ、今、発がんリスクが。だから、それを 100 万分の 1 にする場合は、一日にどれくらいの摂取量以下であれば。

○中矢係長 計算しておりますので、今、申し上げますか。

○今井田座長 それを具体的に出してもらったらどうかということです。

○中矢係長 既に現在、事務局で計算結果は持っておりますが。

○今井田座長 その他、あと、先ほどから少し話があったのですが、ほかの専門調査会のところとかの意見だとか、それから、汚染物質、それから、動物用医薬品等での話もありますよね。

○中矢係長 カルバドックスにつきましては、評価書の 31～32 ページにございます。

○今井田座長 書いてありますね、カルバドックスは。汚染物質のほうの話はいいのですか。

○中矢係長 汚染物質でヒドラジンの評価結果はないので……。

○磯部評価課長 今の話で時間も確かにありますので、少なくとも先ほどの動物用医薬品の生ワクチンの状況、実はこれをきょう、御紹介ができなかったのはまだ親委員会を通過していないので、専門調査会が終わっただけなので、きょう、お示しできなかったのですが、しばらくしたら、また、それもお示しできると思いますので、また、それのお示しもさせていただいて、あと、三森委員なり山添委員のほうから実際に遺伝毒性をどう見られるのかとか、それから、先ほどの発がん性のデータをどう見られるのかとか、そういった幾つかの要素もありますので、そういったものを整理した場合に、どんなふうな考え方が一応あり得るのかというのは、あと、実測値の話はどれだけできるかあれですけども、先ほど広瀬専門参考人からもお話もあったので、広瀬先生とも少し相談させていただいて、どういふものができるか、うちの担当もなかなか悩ましい話なのですが、できる工夫は少しやらせていただいととは思っています。

○今井田座長 ありがとうございます。では、その方向でぜひお願いしたいのですけれども、よろしいですか。

あと、この議題（1）のところは引き続き継続審議ということでさせていただきたいと思えます。よろしいでしょうか。では、議題（1）のところは中途半端になってしまいましたけれども、継続審議ということにさせていただいて、ここで次の議事（2）のほうに入りたいと思えます。

○中矢係長 先生、すみません、1 点だけ、補足資料といいますか、実測値についてはどういたしますか。

○今井田座長 実測値といいますと。

○中矢係長 ヒドラジンの実測値が必要ではないかという議論があったと思えますが、そ

れについては。

○今井田座長 実測値を厚労省のほうに聞くかどうかということですね、確認するかどうか。これはどういたしましょうか、皆さん。どのくらいのタイミングで戻ってくるかわからないのですけれども、データとしてあったほうが議論の一つにはなると思うので、ぜひ、聞いてほしいとは思いますが、よろしいですか、それで。確認していただけますか、厚労省のほうに。

○中矢係長 了解いたしました。

○今井田座長 お願いします。

あとはよろしいですか。次の議題に入っていいいですか。

○中矢係長 ヒドラジンにつきましては、とりあえず資料を整理して次回審議するということで了解いたしました。PVP につきましては、ヒドラジン以外にも最初に座長におまめいただいたように、アレルギー性と NVP の話があると思います。それにつきましては、とりあえず、ヒドラジンは継続審議で、また、資料が必要ということで、次はアレルギーと PVP の審議をお願いするということがよろしいでしょうか。

○今井田座長 それでよろしいですよ。このアレルギーの問題もかなり大きい問題だと思うのですけれども、これは、それで続けていただければと思いますが。

○中矢係長 了解いたしました。

○今井田座長 すみません、では、議事（2）に入ります。議事（2）は「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」に関してでございます。

まず、広瀬先生、どうもありがとうございました。そのままいただいて結構でございますけれども、御退席いただいても結構でございます。どうもありがとうございました。

それでは、議事（2）で「酢酸カルシウム及び酸化カルシウムに係る食品健康影響評価について」の審議に入りたいと思います。これについて事務局のほうから説明をお願いしますか。

○中矢係長 よろしく願いいたします。議事（2）「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」でございますが、資料 2 の評価書（案）だけで御説明させていただきます。時間も限られておりますので簡単な御説明とさせていただきます。評価書（案）につきましては、前回までの審議ですべて一通り、審議は終了しておりますので、今回は前回に修正すべきと指摘をいただきました事項のうち、主たるものの御説明をさせていただきます。

まず、資料 2 の 21 ページをごらんください。反復投与毒性試験成績でございます。2 行目の「d. ラットを用いた炭酸カルシウム 31 週間反復投与毒性試験」でございますが、NOAEL の決定につきまして、NOAEL に関係する所見を記載すべきという御指摘がございましたので、15 行目と 16 行目に記載をしております。「本専門調査会としては、本試験における死亡、腎結石及び尿細管結石、血圧上昇に係る NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と評価した。ただし、本試験は用量設定の公比が 20 倍離れており、真の NOAEL が 200 ~4,000 mg/kg 体重/日の間にあるものと考えられた。」としております。

同じく 21 行目、「e. ラットを用いた炭酸カルシウム 1 年間反復投与毒性試験」でございませう。こちらは NOAEL を最高用量としている理由を記載すべきという御指摘がありましたので記載してあります。33 行目、「本専門調査会としては、2.5%カルシウム投与群の血液及び各臓器で認められた各ミネラルの含有量変化は毒性学的有意な所見ではないと考え、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日と評価した。」としてあります。

続きまして、22 ページから 23 ページをごらんください。22 ページの「h. ラットを用いた炭酸カルシウム及びクエン酸リンゴ酸カルシウム 91 日間反復投与毒性試験」でございませう。23 ページの 13 行目、専門調査会としての意見を変更してあります。「本専門調査会としては、原書が確認できないことから NOAEL の評価はしなかった。」としてあります。

同じく 23 ページの「i. イヌを用いたクエン酸リンゴ酸カルシウム 91 日間反復投与毒性試験」でございませうが、こちらも同様に 24~25 行目、「本専門調査会としては、原書が確認できないことから NOAEL の評価はしなかった。」としてあります。

25 ページをごらんください。反復投与毒性のまとめを変更してあります。前回の審議では、反復投与毒性全体としての NOAEL を先ほどもありました炭酸カルシウム 1 年間反復投与毒性試験の成績から、最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日としてありましたが、先ほど読み上げました NOAEL が 200~4,000 の間にあると考えられた試験成績を加味して、最終的には NOAEL を 10 行目から 11 行目ですが、「カルシウム塩の真の NOAEL は、2,500~4,000 mg/kg 体重/日の間にあるものと考えられる。」としてあります。また、酢酸につきましては 14 行目から 16 行目に追記をしてありまして、「酢酸カルシウム由来の酢酸は、体内の生理的な代謝経路に入ることを考慮して、毒性を無視することができると考えられる。」としてあります。

続きまして「ヒトにおける知見」でございませう。前回の審議でヒトにおける知見につきまして、まとめ文を作成するように御指摘がありました。48 ページの 34 行目ですが、評価書案への反映は間に合わなかったのですが、担当の森田先生からまとめ文をいただいておりますので、読み上げさせていただきます。

カルシウムの過剰摂取によるミルクアルカリ症候群のリスク上昇は明らかであるが、他の誘発要因の影響などが明らかではなく、NOAEL は評価できないと考えられる。カルシウムの摂取と腎結石のリスクについては研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である。高用量のカルシウム摂取が前立腺がんのリスクを上昇させる可能性があるが、その機序やがんの進行度との関連など、いまだ不明な部分が多く、NOAEL は評価できない。カルシウムの摂取と循環器疾患のリスクについては研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である。以上より、本専門調査会としては、ヒトにおける NOAEL は設定しないこととした。

このようにヒトにおける知見のまとめをいただいております。評価書（案）への反映は

現在の案ではできておりませんが、最終的には反映させるように考えております。

また、前回までの審議結果をもとに 61 ページをごらんください。61 ページの 21 行目より、食品健康影響評価の案を記載しております。

今は説明を差し控えておきますので、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、資料 2、この評価書の今の説明に基づいて確認していきたいと思えます。変更があったのが最初は 21 ページのところからでしたか。「ラットを用いた炭酸カルシウム」云々のところですが、その前からいきますか。最初の 6 ページのところに戻っていただいて「概要」のところの記載がございました。特に変更点はないようではすけれども、この「概要」のところ、それから、評価書の 58 ページ以降に「国際機関における評価」がずっとございます。ここも特に変更点はないようではすけれども、こここのところにつきまして、久保田先生、御意見をいただいているのですけれども、特に追加のコメントはございませんか。

○久保田専門委員 ございません。

○今井田座長 ありがとうございます。では、特にコメントはないということで、ありがとうございます。

それから、61 ページのところから 6 行目からではすけれども、61 ページを見ていただけますか。食品安全委員会では 2007 年度、新開発食品であるカルシウム製剤の安全性評価を行っているということなのではすけれども、酢酸カルシウムの文献等が 19 行目に酢酸カルシウム文献 16 ということで出ているわけではすけれども、これについて事務局のほうから簡単に説明していただけますか。

○中矢係長 今、今井田先生に御紹介いただきました評価書 61 ページの 5 行目から始まる「食品安全委員会における新開発食品の評価」というものは、過去、2007 年の評価書なのではすけれども、食品安全委員会がカルシウムを高用量に含んでいる特定保健用食品について評価をしたものでございます。文献の 16 番をごらんください。2 ページの下ほどにある表の一番右をごらんいただきたいのですが、カルシウムの一日本摂取目安の上限量が 700 mg とされておりまして、この 700 mg という値が適切かどうかということをお評価しております。

3 ページですが、「3.」に「疾病リスク低減表示特定保健用食品の考え方について」とございます。ここに評価方針が書いてあります。評価の方針としては、この 700 mg という上限値が一般用医薬品であるカルシウム製剤のカルシウム含有量の範囲内であるということ、また、日本人の食事摂取基準でカルシウムの上限値が 2,300 mg/日というふうに定められておりまして、この 2,300 mg/日の設定根拠について食品安全委員会として精査をしているということ、また、4 ページの (3) ですが、平成 15 年度の国民健康影響調査に基づくカルシウムの摂取量と、ここで提唱されている 700 mg という数字を足しても 2,300 mg より下回るということ、また、5 ページや 6 ページにありますように、カルシ

ウムには食経験があるということ、ヒトにおける臨床試験が行われているということ、これらのデータをもとに過去に食品安全委員会として、カルシウム 700 mg の摂取は問題ないという結論となったということでございます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。700 mg は問題ないですよ、という結論を出しているということでございました。ありがとうございます。

それでは、「体内動態」のほうに戻りたいのですがけれども、評価書の 9 ページの下のほう、「体内動態」がございませぬ。この「体内動態」のところは変更点がないようではございますけれども、担当いただいている頭金先生、何かコメントはございませぬか。

○頭金専門委員 特に追加はございませぬ。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、16 ページから「遺伝毒性」がございませぬ。このところも特に変更はないようではございますけれども、山田先生、コメントはございませぬか。

○山田専門委員 分類に関してなのですけれども、分類といひませぬか、「遺伝子変換試験」というのが 16 ページ、15 行目に書いていますけれども、この試験は「DNA 損傷を指標とする試験」ではないと思ひませぬのですが、実際、遺伝子変換試験という言葉が使われているのですけれども、こういう言葉を使うこともあるようなのですが、体細胞組換え試験とかいうような訳を通常使っているもので、酵母を用いた試験なのですけれども、だから、組換えが起こるかどうかという試験なので、DNA 損傷を検出しているような試験ではないと思ひませぬので、ここに書くのが適切ではないのではないかなという、すみませぬ、何か根本的なところであれなので。

○今井田座長 先生、すみませぬ、16 ページの 15 行目ですね。

○山田専門委員 15 行目です、「遺伝子変換試験」。

○今井田座長 「遺伝子変換試験」、この話ですね。では、ここの段落を全部削除することですか。

○山田専門委員 削除ではないのですけれども、その他の試験と。

○今井田座長 そもそも、「遺伝子変換試験」という名前が変だということですね。

○山田専門委員 そうですね。私も聞いたことがないので調べたら、そういう訳をつけることもあるみたいなのですが、余りなじみがないので。

○今井田座長 だから、この名前を体細胞組換え試験でよろしいですか。

○山田専門委員 体細胞組換え試験です。

○今井田座長 そうですね。体細胞組換え試験ですか。

○山田専門委員 はい。17 行目の本文中にも書かれていますので。

○今井田座長 17 行目の最後のところですね。この欄のタイトルの名前を変えて、本文中も変えたとして、それをどこに持っていったらよろしい。

○山田専門委員 だから、*in vitro* の試験ではあるので、その他の試験になるのではない

かと思うのですけれども。

○今井田座長 では、どうでしょうか。18ページの14行目。

○山田専門委員 いや、これは酸化カルシウムの結果なので、①の中で。

○今井田座長 だから、その下の「b.」を「a.」にして、「a.」の突然変異試験を「b.」にして、そして、ここの今のお話をその下にして、その他として体細胞組換え試験というふうにする。

○山田専門委員 そうですね。その他の試験として、そういうふうに書いたらいいのではないかと思います。

○今井田座長 わかりました。事務局、わかりましたか。

○中矢係長 はい。

○今井田座長 よろしくをお願いします。

○山田専門委員 すみません、お願いします。

○今井田座長 そのほかはよろしいでしょうか。

○山田専門委員 ほかはそのままで結構です。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、次は反復投与毒性試験ということで、これは先ほど説明がありましたけれども、少し変更が加わっておりますし、追加もあるようでございます。塚本先生、コメントをお願いします。

○塚本専門委員 19ページから25ページまでの「反復投与毒性」のところですが、基本的には前回までの議論に基づいて修正しております。ただ、22ページの「h.」の試験についてですが、22ページの35行目のところの文献の引用がありますが、この文献3個は、23ページの11行目にラットが腎尿細管上皮の鉍質化を来しやすい種であるという文献を引用したものでありまして、この評価書自体の文献についてはEFSAの報告書の中には記載がありません。「i.」も同様に原著の確認ができないということにして、いずれもいろいろ有意差があるというような記載もありますが、特に毒性とはとらないということで、NOAELは最高用量ということなので、本質的には問題ないのですけれども、一応、確認できないということで、NOAELの評価はしないというふうに変更いたしました。

○今井田座長 ありがとうございます。

副担当、梅村先生ですが、コメントの追加はございますか。

○梅村専門委員 ここのところなのですが、つまり、EFSAの評価書では文献引用せずにデータを載せているわけですね。そういう場合に採用するかどうかというところだと思うのですよね。つまり、例えばNOAELに係るような病変の詳細を原著に戻れなかったときに採用しないとかというのは、これまでもあったかと思いますが、その記載すべてに引用文献が掲載されていないような評価書の文章をどう扱うのかというのは、決めておいたほうがいいかなというふうには思いますけれども。

○今井田座長 ありがとうございます。

要するに EFSA の文章というか、そのものが原書といますか、オリジナルになっているということですね。

○梅村専門委員 そうですね。そのときに、今回はさらに病変の詳細を知りたいというところがあったので、確認できないことから、評価しなかったというような結論にはなったのですけれども、そうではないような場合、つまり、その記載だけで問題ないような場合に、それを採用するかどうか。もし、それを採用するのであれば、今回の書きぶりでは不十分で、こうこう、こういう病変についての詳細が原著によって求められないので、評価しなかったというような書き方をしないといけないかなというふうには思うのですが。

○今井田座長 なるほど。今の点はいかがでしょうか。要するに評価書評価といますか、JECFA 等で評価されているもので特に NOAEL にかかわるものに関しては、原著に当たる、ということが大原則になっていると思うのですけれども、それが原著に当たれない場合は NOAEL の評価はできないと。でも、JECFA の評価書そのものが原著扱いといたらいいのですかね、それが書かれているものはどうかという点ですけれども、御意見はございますか。そのものがこういうふうに記載されているわけだから、それで評価がとれるのであれば、それでいってもいいような気はするのですけれども、いかがですかね、皆さん。お願いします、江馬先生。

○江馬専門委員 多分、今までも文書にしてきたと思うのですけれども。

○今井田座長 要するに、それは NOAEL としてとるときも、それでとってきたという、そういうことですね。

○江馬専門委員 そういうケースもあるのではないかと思います。だから、出どころのはっきりしている国際的な文書は、私は原則的には信用してもいいのではないかと思います。それなりにレビューして練られた文書なので、なお、critical な NOAEL になれば原書からの出典が必要だと思います。一応、全部、文書としては上げてくるのが食品安全委員会のやり方で、食品安全委員会のセミナーでベンフォードさんは、JECFA では、情報を集めた時点では情報自体の信頼性は評価しないで、文書にした段階で評価するというようなことを言っていました。食品安全委員会はそういうやり方でやってきたというふうに僕は理解しています。

○今井田座長 ただ、先生、NOAEL をとる場合は原著まで戻りましょうということにしてきたいと思うのですね。文書を載せるかどうかはあれとして、だけれども、NOAEL をとる場合はオリジナルの論文を取り寄せて、それで確認しますということですね。

○梅村専門委員 いいえ、そのところは多分、おっしゃっているとおりだと思います。僕が言いたかったのは、つまり、そうであれば原著にいけないからということではなくて、この詳細について原著で確認できないのでという文書にしたほうがいいのではないかと、いうふうに思います。というのは、逆に今後は、原著がもともとないけれども、その文章の中に問題がないような場合は、そのまま通すことにするのであれば、この書き方と少し

矛盾してしまうので、その詳細を原著で確認できないのでという文章にするべきではないかというのが僕の意見です。

○今井田座長 いかがですか。毒性の先生、中江先生、コメントはございますか。

○中江専門委員 梅村先生のおっしゃっていることでいいと思いますが。

○今井田座長 塚本先生、いいですか。

○塚本専門委員 今のディスカッションをお聞きすると、修正しなくても、もとのままでも問題は生じないかなという気もしますけれども。

○梅村専門委員 僕もコメントを出す時間が、先生とお話しする時間がなかったのですが、つまり、最初の 22 ページの「h.」の実験に関していうならば、例えば腎の石灰化に関する詳細を原著で確認できなかったのも、NOAEL を評価しないというふうにするべきではないかというのが僕の意見なのです。

○今井田座長 どうですか。主担当と副担当で意見が割れているのであれなのですけれども、塚本先生。

○塚本専門委員 意見が割れているわけではないのですけれども。

○今井田座長 すり合っている。ごめんなさい、失礼しました。

○塚本専門委員 そうしましたら、今後は一般的にどうか、今後の問題はまだ議論していただくとして、この評価書については、今、梅村先生が言われたように、原著が確認できないことから NOAEL を評価しなかったという、その理由を追記するというのでしたいと思います。

○今井田座長 それでよろしいですか。ごめんなさい、全般的なディスカッションは後にして、この評価書に関しては、そういうふうで修正してもらおうということでもよろしいですか。では、また、事務局のほうと連絡してください。お願いします。

そのほかはよろしいですか。なければ、次に進みたいと思うのですけれども、NOAEL の表記の仕方、要するに最高用量でも adverse effect が出なかった場合の NOAEL の表記の仕方をどうしますかというのがあったと思います。例えば 21 ページの一番最後ですかね、最高用量で adverse effect が出なかった場合の NOAEL の書き方をどうするかという議論がありました。「最高用量である」云々という表記の仕方、こうやってきたと思うのですけれども、これに関してほかの専門調査会や今までの例を調べてもらっていると思うのですけれども、事務局のほうから説明をお願いできますか。

○中矢係長 過去の議論を調べましたところ、平成 20 年 12 月 4 日の第 265 回食品安全委員会で、同様に最高用量が NOAEL であった場合にどうするのかと議論がありました。その結果、翌 1 月 22 日の第 270 回食品安全委員会でこのように、「NOAEL を本試験の最高用量である 0.0mg/kg 体重/日とした」という表現にするようまとめたということが報告されております。この記載につきましては、その試験で得られた限られた証拠の範囲内において有害影響が認められなかった、最高の投与量である旨を述べているものであり、当時、事務局や食品安全委員会で JECFA 等の評価書を確認しても、同様のケースに

においては最高用量部を NOAEL としており、最高用量以上と推測されたというような記載はなかったということで、例えば 21 ページの 35 行目から 36 行目にあるような記載に落ち着いたということでございます。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

ということで、最高用量でも影響が出なかった場合は、こういう書き方で今まできているということですので、それに統一させていただいて、この書き方でいきたいと思えます。よろしいでしょうか。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 表記上の問題が二つと、もう一つ、確認したいことがあります。

まず、表記上の問題の一つは 23 ページの 13 行目と 25 行目に「原書」と書いてありますけれども、普通は「原著」とか「原情報」とかで、「原書」というのはおかしいかなと思えます。それから、もう一つの表記上の問題は 21 ページの 34 行目、あと、ほかにもどこかにあったのですけれども忘れてしまいました、「毒性学的有意な所見ではない」とあるところ、これは「毒性学的に有意な所見ではない」のほうが日本語として正しいと思えます。これは同じようなものが、どこかほかにもありましたので、もし直していただけるのなら全部直してください。

あともう一つは、確認事項で、多分、蒸し返すことになると思うのですけれども、例えば 21 ページの 17 行目から 19 行目、それから、最後のまとめのところにも出てきます、例の「真の NOAEL」という話で、これ私的にひっかかる。科学的には、これでわかりません。まさにそのとおりだと思いますが、さっきの NOAEL を最高用量以上とはしないというのと同じ考え方で。繰り返しますけれども科学的にはこのとおりだと思いますよ。思えますけれども、それ以上のデータがないのに勝手にそういうことを言っているのかと。もし、この場合、公比が 20 倍だからこれはだめではないかということなのであれば、そんなものを NOAEL にするのはいけないということになると思えますので、多分、前も同じようなことを言った記憶があるので、その時に議論がされたのだとも思えますけれども、その辺の確認をしていただきたいなと思えます。

○今井田座長 ありがとうございます。

最初の 2 点、「原書」という話、これは「原著」ならいいですね。

○中江専門委員 「原著」が普通です。

○今井田座長 「原著」でどうですかね、「原著」で統一してもらって、複数箇所に出てくると思えますけれども、それと、表記の点は修正していただくとして、最後の点、NOAEL のところで「真の」という言葉、確かに「真の」というのは、こういう評価書の文章としてはひっかかりますね。中江先生が言われるのもわかります。どういたしましょうかね。これは前回か、この議論をしたときに同じような話になったと思うのですけれども、どうぞ。

○中江専門委員 補足をしてもいいですか。おっしゃったように、これは蒸し返しているのですけれども、別に議論を蒸し返そうとしているのではなくて、今後、こういう場合は

こうするというのなら、「こうするのだよ」というふうにしてほしい、何度も申し上げるように科学的にはおっしやっていることは正しいと思いますので。ただ、さっき申し上げたように、では何で「以上」と言わないのというのと同じことになるし、これは公比が20倍もあってだめではないかというのならこれをNOAELととるべきでないということになってしまうので。でも、こういう場合はしようがないからこうしますよ、今後こう書きますよということで確認をとってほしいと申し上げているのです。

○今井田座長 ありがとうございます。

いかがでしょうかね、こういう場合。石塚先生、お願いします。

○石塚専門委員 過去に公比が適切でない場合に、NOAELを評価できないという文言を何回か使っているので、今回も同じようにしてもいいのではないかなと思います。

○今井田座長 石塚先生からこういう意見が出ましたけれども、いかがでしょうか。どうぞ、江馬先生。

○江馬専門委員 それは多分、ケース・バイ・ケースだと思います。こういうデータも使わざるを得ない場合も出てくるので、そこをどうするのかということで、今回の場合は多分、これを使わなくてもほかでデータがあるのでいいと思います。

○今井田座長 ほかはいかがですか。よろしいですか。多分、この場合は、さっき、石塚先生も言われたような形で、今回は処理できるかもしれませんが。先ほど山田先生が言われたように、使わざるを得ないケースが特に添加物の場合、データが少ないことが多いし、あるいはデータが古くても、それを見ないと仕方がないケースも出てくると思うので、やはりケース・バイ・ケースということで残しておきたいのですけれども、今回に関しては議論したのを正直にあらわすとしたら、公比が適切ではないのでNOAELはとらなかったというのが、恐らくこの専門調査会の考えではないかと思います。ここをそういうふうに直してよろしいですか。どうぞ、梅村先生。

○梅村専門委員 それに関連してなのですが、2,500から4,000にした意図というのは、つまり、2,500で何かまずかったのですか。つまり、NOAELは2,500なのですよね、全体として、そのまま読めば、2,500は最高用量でそこに何の変化も出ていなくて、一方で、別の試験では4,000で一応病変が出たLOAELのようなものが出ていて、なので、NOAELは2,500以上の4,000未満にあるのかというような文章ですよね、25ページの最後のまとめみたいなのは。そうすると、つまり、2,500だと何か数字的にまずかったのでしょうかね。

○今井田座長 どうですかね。もしも、ここで公比が適切ではないということで、NOAELが2,000から4,000の間でなければ……。

○梅村専門委員 公比が適切でないのは200と4,000の実験ですよね。2,500というのはまた別の試験から出てきたものです。

○今井田座長 そうです。それでとれているわけですよね。

○梅村専門委員 これも一応、最高用量なので何も出ていないと。普通に先ほどの中江先

生のお話では、一応、NOAEL が 2,500 になるということですよ。そこでとめずに、しかし、4,000 までの間だとあえて言う理由は何だったのかなど。

○今井田座長 NOAEL として 200~4,000 の間にあるものと考えられたということなので、これと 2,500 とをカップリングした書き方として、最後、2,500~4,000 という、そういうことになっていると思うのですよね。だから、無理にここをしなくても 200~4,000 のこれをなしにしてしまえば、2,500 ということになると思うのですけれども、結果としては。三森先生、どうぞ、お願いします。

○三森委員 最後にカルシウムの摂取量というところがあります。どのくらいまで動物を用いた毒性試験で無毒性量が出ているのかということが、どうしても必要になるのではないのでしょうか。その点を考慮して、この 4,000 という値が出ているのではないかと思うのですが、21 ページの 21 行目からの試験とはまた別だと思うのです。ですから、議事録を読んで、前回、どういう議論で「真の」という名前をつけたのか、記憶に余り定かではないのですが、「真の」はとってもよいのではないですか。

○中江専門委員 まさにおっしゃるとおり、この「真の」云々はカルシウムの摂取量との関係だったと記憶しています。だから、このときは 200 にするとカルシウムの摂取量との関係で、こんなに低くていいのかという話になっていたのです。だから、この「d.」のものについて NOAEL をとらないという議論は、前回なかったのです。

○梅村専門委員 そうだけれども、200 が出ていなくて、でも、2,500 でも最高用量で何も出ていないので、普通に考えれば 2,500 をとるわけですよ。だから、2,500 をとるのですら何か問題があったのかということなのですから。

○今井田座長 この前は 2500 の話はなかった、200 だということはあると思うのですけれども。

○中矢係長 先生、すみません、記憶しているところなのですから、25 ページの 7 行目から、「ただし」以下に修正履歴が入っているように前回の議論、最初の時点では 2,500 が NOAEL だというふうにされておりましたが、中江先生に科学的にこれは正しいとおっしゃっていただいたように、科学的に 21 ページの「d.」の試験で 4,000 で死亡等の結果が見られているというのは、これを全く触れないのはどうかというような話で、このただし書きを書いたものと記憶しております。

○中江専門委員 私が科学的に正しいと言ったのは「200 と 4,000 の間が公比 20 倍以上に離れている 2 ドーズの実験で、NOAEL が 200 だというのがおかしい」という前々回の会議でした議論を覚えているので、それが科学的に正しいと言ったのであって、2,500 ~4,000 が科学的に正しいと言ったものではありません。

○今井田座長 どういたしましょうか。多分、前回もここで同じような議論があつて、そして、最後の 25 ページにあるようなまとめに落ち着いたような気がするのです。ですので、まさにここでもまた「真の NOAEL は」ということがあるので、「真の」はとったほうが良いと思うのですけれども、広瀬先生、何かございますか。

○広瀬専門参考人 すみません、関係ないのかもしれないですが、terminology の問題として、私としての terminology としては、NOAEL はあくまで実験値で得られた値なので、「真の」という値はおかしいと思います。それは、2,500 と 4,000 の間にもし実験をやったとしたら、NOAEL は出るかもしれないという表現はできますが、NOAEL が 2,500 と 4,000 の間にあるというのはおかしくて、もし、表現するのだったら 4,000 は LOAEL のだけけれども、NOAEL に見立ててもいいくらいの感じだということであれば、この文章でもいいかもしれないという感じはします。少なくとも NOAEL というのは実験値だという前提だと私は思っていますので、「真の」というのは真の生物学的有害性が反応するよう量は 2,500 から 4,000 の間か、閾値はそこにあるかもしれないけれども、NOAEL は閾値ではありません。

○今井田座長 ありがとうございます。確認なのですけれども、先生、「真の」という言葉をとればいいのか、あるいは NOAEL を 2,500 から 4,000 という書き方自体が間違っていると先生は御指摘なのですか。

○広瀬専門参考人 両方です。

○今井田座長 両方ね。わかりました。

○梅村専門委員 しかも、その 4,000 が LOAEL であることも相当怪しくて、死亡が出ているわけなので、ちょっとやさそとの毒性ではないわけなので、本当の真の LOAEL はもっと下にあるかもしれなくて、ということなどなどを考えても、2,500 から 4,000 の間という書き方は非常に乱暴だというふうには思いますけれども、何も試験結果から 2,500 という NOAEL が出ているのだったら、なぜ、それを変えなければいけないのかがよくわからない。だから、何かほかの理由があるのかというのをさっきお尋ねしたわけです。

○今井田座長 いかがいたしましょうか。事務局、どうぞ。

○中矢係長 整理させていただきますと、測定していない値は NOAEL にはしないということで、21 ページの「d.」の試験ですが、まず、測定されている NOAEL は 200 mg/kg 体重/日で間違いないと。ただし、公比が 20 倍離れていることから、この 200 を最終的な NOAEL には使わないというような趣旨でよろしいですか。そうさせていただきますと、その上で、25 ページのまとめ文におきましては、7 行目の「ただし」以下につきましては、先ほど「d.」の試験を全体の NOAEL の根拠にしないということから、不要だということで削除するというところでどうでしょうか。

○今井田座長 どうぞ。

○江馬専門委員 前回も多分、言ったと思うのですが、ここで 2,500 とか 4,000 を議論していても、後の生殖発生毒性で 625 とかいう数字が出てくるので、余り意味のない、今、議論をしているのではないかというふうに思うのですけれども、2,500 よりはるかに低い NOAEL、最高用量なのですけれども、出てくるということを考えれば別に 2,500 で。

○梅村専門委員 最高用量ばかりだったら、一番上のやつをとるのではないですか。

○江馬専門委員 でも、生殖発生毒性だから実験系が違うので難しい議論なのです。

- 今井田座長 生殖発生毒性では 625 が NOAEL なのですね、最高用量で。それは置いておいて、こちら辺の表記の仕方は、慢性毒性のほうではどうするかというのは決めておいたほうが良いと思うので。
- 江馬専門委員 もうちょっと丁寧に書いて 2,500 にしたらいいと思うのですけれども。
- 今井田座長 そうということですね。では、よろしいでしょうか。21 ページのところの試験「d.」の結論は、要するにこのデータは NOAEL としては評価しないという書き方にする、それから、25 ページのところもどこから下がカットされるのかな。どうぞ。
- 塚本専門委員 21 ページの「d.」の意見で、公比が適切でないということだという話でしたけれども、公比は 10 倍なら適切で、20 倍は適切でないという判断なのか。
- 今井田座長 そうではなくて、ただ、二つの群だけ。
- 中江専門委員 20 倍で、2 ドーズで、上は死んでいるから。
- 今井田座長 二つの群だけで、そして、上の用量が死亡例も出ているということです。だから、10 倍、20 倍だけの話ではないと。
- 塚本専門委員 結果として適切でなかったということなのですかね、そうすると。
- 今井田座長 そうですね。用量としての設定がということになるかと思うのですけれども、よろしいでしょうか、そういうことで。
- 江馬専門委員 カルシウム塩というのは。
- 今井田座長 どこですか、先生。
- 江馬専門委員 カルシウム塩の真の NOAEL は 2,500~4,000。
- 今井田座長 25 ページの話ですね。ですから、ここのところはカットしようかと。どこをカットするという話でしたか。「ただし」以降ですか。
- 中矢係長 7 行目の「ただし」から 11 行目、「と考えられる。」までです。
- 今井田座長 今、修正が入っているところをカットするのですね。
- 中矢係長 そうです。
- 今井田座長 わかりました。それでいかがですか。どうぞ、お願いします。
- 森田専門委員 5 行目の「最高用量である」は消すのですね。だから、「最高用量である」と書いておいて、死んだドーズのことを何も述べないと、それ以上でもいいのかという印象を与えるので、5 行目の「最高用量である」という部分は省いたままで、NOAEL は 2,500 であると言おうのでしょうか。
- 梅村専門委員 ここは「最高用量である」を入れたほうが良いと思うのですけれども、これは何で消してしまったのだろう。後ろで何とかの間とか言いたかったので多分、「最高用量である」のほうが消えていったのだと思うのですけれども、違いますか。
- 今井田座長 事務局の方からお願いします。
- 中矢係長 4 行目に「最高用量を NOAEL と評価した。」とありますので、重複があったので 5 行目は削除いたしました。
- 今井田座長 森田先生、よろしいですか。

ということで、結局、この動物を用いたところでは 2,500 が NOAEL になるということですね。そこまでよろしいですか。ありがとうございます。なら、次へ行ってよろしいでしょうか。

「発がん性」のところは済んだということでもよろしいですね。

「生殖発生毒性」のところ、江馬先生、先ほどちょっと出ましたけれども、お願いします。

○江馬専門委員 修正は文言の修正と、それから、29 ページのところの中ほどの赤い文字のところは、この試験の記載についてはほとんど一般毒性の結果を書いておりますので、毒性の先生方のコメントに従いまして、毒性学的な有意な所見ではないというふうな文言を入れています。

先ほどの NOAEL の議論に関連するのですが、例えば 27 ページのところの 11 行目から 13 行目に NOAEL、最高用量が書いてあるのですが、68 とか 63 とか 61 mg/kg 体重/日というような数値が出てきます。生殖発生毒性試験のドーズ設定が低いせいもあるのですが、反復投与毒性に比べて低い NOAEL になっています、最高用量が低い NOAEL けれども、実験系が反復投与毒性とは違うので、反復投与毒性は 2,500 で影響がない、63 より高い NOAEL だとは思いますが、それを自動的に 2,500 だとするのは無理なところがあって、実験系が違うというのをどう考えるかという問題が残ってくると思います。

○今井田座長 これは江馬先生にぜひ判断いただきたいのですけれども、先生としてはこの 60 云々という数字のところをこれの NOAEL としてとっていいのではないかという、そういう判断でしょうか。

○江馬専門委員 この試験の NOAEL は 68 とか 63 とか 61 になります、最高用量ですね。全体の NOAEL でどうかという……。

○今井田座長 そこは、先生、いかがでしょうか。

○江馬専門委員 それはどうしたらいいかという、はっきり申し上げてデータがないのでわからないというのが一番正直なところですね。だけれども、常識的に考えれば、こんな低いことはないだろうとは思いますが、その根拠になるデータはありません。

○今井田座長 先生、生殖発生毒性のところのそういうまとめのような文章というのは、どこかに最後にありますか。

○江馬専門委員 生殖発生毒性のまとめの文章はつくっていません。

○今井田座長 どうですかね。先生、これを全体の NOAEL としてとるか、とらないかというところが重要なポイントだと思うのですけれども、投与期間も 10 日間とかということですか。

○江馬専門委員 妊娠中です。器官形成期投与なので、器官形成期もフルにカバーしていないので、こういう投与期間になっています。

○梅村専門委員 その一方、2,500 のほうは 1 年間の投与です。

○今井田座長 そうですね、かっちりとしたという言い方は変ですけれども。

- 江馬専門委員 だけれども、妊娠ラットにそれを投与して影響が出ないという証拠は何もないのですよ。
- 今井田座長 ただ、先生、これが最高用量ですよ。
- 江馬専門委員 そうです。
- 今井田座長 ということは、またあれですけども、これは以上ということですね。
- 江馬専門委員 とは思いますが、それを断言する根拠はありません。
- 今井田座長 わからないということですね。三森先生、お願いします。
- 三森委員 江馬先生のおっしゃることもわかるのですが、この毒性試験の最高用量の上で実施されていないわけです。最高用量では毒性がなかったということで、この実験系では最高用量が NOAEL ということなので、もっと上に本来の無毒性量はあると推論しますね。ただ、それがわからないということでしょう。
- 江馬専門委員 推論はするのですが、余りにもかけ離れていて 60 何 mg/kg 体重/日と 2,500 mg/kg 体重/日という、その設定値になっていると。
- 三森委員 一方、ラットの 1 年間の慢性毒性試験では、2,500 mg/kg 体重/日を投与しても何も起こってこないですので、そちらを総合的にはとるのではないのではないのでしょうか。
- 江馬専門委員 期間でいえばそうなのですが、妊娠ラットと普通の非妊娠の多分、雄か雌、全然、状態が違いますので何とも言えないところで。
- 三森委員 わかります。しかし、結局、データがないのですね。そのデータがないとなったら、毒性評価はできないというところになってしまいます。生殖発生毒性は高用量、さらに上の毒性発現量での毒性試験は実施されていないということになります。
- 江馬専門委員 そうです。
- 三森委員 そういうことでしょうか。従って、それから適切な最終的なリスクアセスメントはできないということになるのではないかということですね。
- 江馬専門委員 そうなのです。68 という数字でうまくおさまれば、結果的に、それではいいのですが、でなければ……。
- 今井田座長 梅村先生、お願いします。
- 梅村専門委員 例えば本専門調査会としてはという言葉でこの生殖発生毒性をまとめて、例えば反復投与毒性の投与量に比べて低い最高用量でしか行われていなかった、この生殖発生毒性試験からは NOAEL はできないとか何とかと言ってはだめなのですか。
- 今井田座長 そこですよ、ポイントは。だから、先生、御意見をぜひお願いしたいのですけれども。
- 江馬専門委員 試験は適正にやられていると判断して、ここに書いてあるわけです。ドーズ設定はわかりませんよ、やっていないから何とも言えない。だから、ここで設定したドーズでの試験は成立しているのですよ。
- 今井田座長 それはわかります。

○江馬専門委員 最高用量でも影響は出ていない。ただ、その最高用量の設定がかなり低いから、数値としてはその数値しか言えないということです。

○今井田座長 ただ、最高用量をもっと高い用量でやっていれば、ちゃんとした NOAEL がとれたかもしれないということは言えますよね。

○江馬専門委員 とれたかもしれない、とれないかもしれない。やってみないと、それはわからないです、試験系が違うので。

○今井田座長 だから、我々、この専門調査会として、この 60 幾つという数字を全体の NOAEL として評価していいかどうかというところですね。先生としてはこの数字を持てきたいですか。

○江馬専門委員 だから、この数値以外にないですから。

○今井田座長 いや、さっきから言っている。

○江馬専門委員 だから、それは実験系が違うので、何とも同じ数値が出るかどうかはやってみないとわからない。

○今井田座長 困りましたね。お願いします。

○磯部評価課長 結局、全体の評価は健康影響評価で、慢性毒性試験や生殖発生試験、種々の試験をもとにトータルの判断を、これがまさしくエキスパートジャッジの部分だと思えますので、生殖発生毒性だけでまとめるとややこしそうなので、全体の健康影響評価の中で、これをどう考えるかの整理ができればよろしいのではないかという気もするのですが、いかがなのでしょう。

○今井田座長 要は生殖発生毒性でこれを NOAEL としてとると、この数字が低いので、これを全体の NOAEL として持っていかがざるを得なくなるので、今、intensive なディスカッションをしているのですけれども。

○江馬専門委員 例えば物によっては 90 日間反復投与試験だけのデータで判断する場合がありますよね。それでいいという根拠は何なのですか。だから、90 日間反復投与試験で判断できるという根拠がこれに合えば、それはそれでも構わないと。

○今井田座長 どうぞ、事務局、お願いします。

○中矢係長 今の資料では、生殖発生毒性について評価はできないという結論でしょうか。

○江馬専門委員 いや、評価はできる。評価できるけれども、NOAEL が低いということです。

○中矢係長 それは何度も議論されていますが、最高用量であるので、本当の閾値はそれ以上であるということになるのではないのでしょうか。

○梅村専門委員 そして、総合的に考えて 2,500 をとれるかどうかという話をしているのですよ、だから。それぞれの試験のエンドポイントが違うので、どうなのかというのが江馬先生の意見ですよ。

○江馬専門委員 だから、このデータは例えば JECFA とか何かで出てきますか。JECFA とか、そういう国際機関でどういう評価をしているかということが参考にはなる

と思うのですけれども。

○今井田座長 江馬先生、それは要するにこのデータをどうこうということよりは、JECFA が例えばこういう生殖発生毒性をやっているときに、最高用量でも出なかった場合に、その最高用量を NOAEL としてとっているかどうかという、そういうことですね。このデータはもちろん生きているわけですよ、もちろん、それは。

○江馬専門委員 この 63 とか 61 とかを全体の NOAEL にしないでいいという理屈があれば、それはそれでもいいと思うのですけれども、であれば、1 年間反復投与毒性試験の NOAEL を全体の NOAEL にするということができるのではないかというふうに思います。

○今井田座長 中江先生、お願いします。

○中江専門委員 ちょっと乱暴な議論にはなるのですけれども、例えば毒性試験をやる場合に例の 5%ルールというのがありますよね。あれはそれ以上食べさせても食わなくなってしまうたりしてちゃんと試験できないから、5%より上げなくてもいいですと、あるいは上げることに意味がありませんということで 5%ルールができたわけです。だから、例えば混餌の場合、5%まで持ってきた実験があって、しかも、90 日なり、13 週間なりあって、それで、最高用量で何も出なければ、それ以上はやっても実験的にできないのだから、最大 5%をもって NOAEL とするというのは動物実験のルールとしていけるわけですよ。今回の 2,500 は 2.5%なので 5%までいっていないけれども、その半分までいって、かつ 1 例からやっていると。

もちろん、おっしゃるように今回のこっちの生殖発生の方は、条件が全く違うといっても、5%の量から比べれば格段に低い。2 オーダー違うわけですよ。しかも、10 日間であると。妊娠動物であるということは置いて、そうであるとすれば、生殖発生毒性の NOAEL はこれにならざるを得ないけれども、総合的に判断した場合に 2,500 をとる。こちらの試験で例えば上に何かほかの用量があつての NOAEL だったらどうしようもないけれども、最高用量同士で、動物実験で maximum になるのに近い用量で、かつ非常にロングタームでやっているものと、それより格段に低い用量で格段に短い期間でやっているものとを比べたときに、後者をとるべきだという議論は成り立つと思います。

○江馬専門委員 いや、そこがわからないところで、動物自体が違うので、それで同じような数値が出てくるという可能性はないわけですね。農薬でも新規の農薬、それから、新規の薬でもそうなのですが、急性から反復慢性毒性、それから、生殖発生毒性のデータセットとして考えるわけですよ。それは一つの農薬をやる場合は、かなり系統立ってやるので、ドーズ設定はうまくいくと思うのですが、こういうばらばらの試験を集めてきた場合は、こういうことが起こってもおかしくないのですが、妊娠動物を使った試験でどこまで投与量を上げて、無毒性量が出るかという保証がないので、何とも言えないというのが私の考えです。

○今井田座長 困りましたね。森田先生、お願いします。

○森田専門委員 きょう、訂正が間に合わなくて本当に申しわけなかったのですけれども、

先ほど、一応、ヒトのまとめで NOAEL は設定できないというか、そういうふうにさせていただきます。ただ、実際問題上、ヒトのレベルで有害所見が出ているドーズというのは、大体 2,000 mg/日から恐らく出てくるだろうというのが、特に prostate cancer なんかはもう少し研究結果が固まれば、そういったものが実際に出されるのですね。それを考えますと kg 当たりにすると、50 kg と考えると 40 mg というような非常に低い数値が出てきて、もちろん、動物実験とは違うのですけれども、明らかにカルシウムの摂取量の上限というのは一ヒトの場合ですのでいろんな交絡要因とかもこれから検討していかなくてはいけないのですけれども一かなり低い部分にある。

それと実際の今の摂取量との間に非常に齟齬があって、2,000 mg/日以上とっている人が実際にたくさん人類の中にはもちろん存在していて、齟齬が大きいので、まとめとしては NOAEL を設定はできないというふうにしたほうがよいと思ったので、先ほど言っていたまとめの文章になっています。そこから考えると、いろんな動物実験でそういった有害事象が出る時に、低いドーズで有害事象が出る可能性というのは、常に考えておかなければいけないのではないかなと。出てもおかしくないというようには思うのですけれども、いかがでしょうか。

○中江専門委員 出てもおかしくないわけけれども、現在は出ていないから問題なのですよ。

○今井田座長 そうですね。低い用量で出ていない、最高用量でも出ていないということですよ。どういたしましょうね。お願いします。

○磯部評価課長 事実関係の御紹介なのですけれども、58 ページをごらんいただいて、先ほど JECFA のお話もあったのですが、今、NOAEL をどう見るかということですが、58 ページに JECFA の評価がございまして、JECFA のほうは酢酸カルシウムも酸化カルシウムも、どちらも not limited で、その後、JECFA の場合は not specified になってございます。

それで、次のページにアメリカの FASEB もあれですが、あと、ヨーロッパも not specified になっていまして、あと、UL の設定もございまして、あと、実際に NOAEL を使った評価をしているのが 60 ページにいきますが、SCF が 2,500 mg/人/日をとって、不確実係数を 1 で UL として 2,500 mg/人/日を設定していると、こんな状況が各国いろいろございまして、JECFA の考え方を推測するに、非常に NOAEL も高いところにあるので、not limited、それから、not specified というような考え方ではあるかなと思ったのですが、ここら辺も含めていかがなものなんでしょうか、先生。

○梅村専門委員 例えば中江先生の話とダブってしまうのですけれども、その試験の質といいますか、そういう意味でいくと、2,500 mg/kg 体重/日のほうは 1 年投与しているということで期間も十分だし、投与量もそういう意味では 4,000 mg/kg 体重/日で死亡が出るというほかの実験ですけれども、データがある中での 2,500 mg/kg 体重/日というのは、反復投与毒性のほうでの数値としてはかなり信頼性が高いと思うのですが、そういう意味

で、ここの生殖発生毒性を見たときに、先生、投与の選択した理由がわからないとおっしゃっていたのですけれども、そのあたりを理由に、この試験の信頼性が低いとか、実験的に不備とかの評価に落とすことはできないのですか。

○江馬専門委員 多分、試験としては成立していて、あるとすれば、例えば GLP でやったガイドラインスタディを採用するという方針でいくということは、あるかもわからないと思います。データの信頼性という意味で、そういうことは考えられるかもしれません。

○今井田座長 どうぞ、事務局のほう。

○中矢係長 少なくともすべて最高用量ということで、確認できる資料からは生殖発生毒性の懸念は認められなかったというようなことを言うことは難しいでしょうか。

○江馬専門委員 だから、68 mg/kg 体重/日までは発生毒性の懸念はないというのがこのデータから言えることです。

○今井田座長 だから、生殖発生毒性のまとめのところはそれでいいですよ。生殖発生毒性としての NOAEL はこうであったということ。

○江馬専門委員 全体をどうするか。

○今井田座長 そうそう、全体をどうするかという話なのです。山添先生、お願いします。

○山添委員 今、長い試験か、短い試験かということなのですけれども、発生毒性のこの試験はそれで結論がついたわけですよ。カルシウムの毒性を考えていった場合、基本的にどういう形で体の中にカルシウムが入るか考えると、消化管から入る場合にはかなりホルモンの regulation を受けているわけです、短期間の場合には。ビタミン D₃ のレセプターがあって、消化管側のところの吸収をコントロールしているし、腎からの排泄、それから、骨からのリリースもコントロールしているわけですよ。そういうことで、短期間に血漿中のプラズマ中のカルシウムの濃度が変わらないようにコントロールはされている。ほかの物質とそこがカルシウムは違うところだと思うのですよね。

非常に長期に過度にやっていると、骨へたまってくるものも過剰になってきて、そういう結果から、長期間の摂取によって初めて起きているというのがカルシウムの問題だと思うのですよ。こういう性質から考えると、長期間のデータを見ながら今回のものを判断するというほうが、理屈的には合っているように思えると思えるのですけれども、その辺のところも含めて議論していただければと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

今、山添先生の意見も、最終的にこの試験の NOAEL をどこでとるかというところのお話の中で、生殖発生毒性の NOAEL をそのように評価するかということになると思うのですけれども、生殖発生毒性のところの NOAEL はこれでオーケーと。何かありますか、どうぞ。

○江馬専門委員 なので、今、山添先生がおっしゃられたことは、妊娠中にも同様であるということが書ければ、それはそれで理屈としては成り立ってくると思うのですが。

○今井田座長 より長期間にやったカルシウムの代謝も考えて、より長期間の……。

○江馬専門委員 期間というのは、妊娠期間も含まれた短期間であるという理屈が成り立てば、それは理由としては成立すると思えますが。

○今井田座長 どうしたらいいのですかね。最終的な評価のところでは、そういう少しコメントを残した上で、最後の NOAEL は 2,500 でいくということでもいいのですか。ちょっと混乱しているのですけれども。

○磯部評価課長 時間も大分きて、先生方には大変恐縮なのですが、事務局サイドからは、できますれば一応、全体を最後まで見ていただいて、もしどうしても皆で集まって議論しなければならない論点が残ればしようがないと思うのですが、文言の御確認であれば、いろいろな形でやり方はございますので、一応、一通りやっていただけますと大変ありがたいと思えます。申しわけございません。

○今井田座長 わかりました。

手短に。

○石塚専門委員 すみません、カルシウムカーボネートなのですけれども、1,000 mg/kg 体重/日で生殖発生毒性試験をしたりしているのです、もしかするとほかのカルシウムでもっと高用量の生殖発生毒性のデータがあるのではないかと思います。

○今井田座長 そうですか。では、それはまた文献を取り寄せてもらって江馬先生に見ていただいて、また、追加しなければいけないかもしれませんが、ここで生殖発生毒性のところは suspend させていただいて、評価書を最後までみていきたいので、生殖発生毒性はここでとめさせていただきます。

次は「ヒトにおける知見」になるかと思うのですけれども、森田先生、コメントをお願いいたします。

○森田専門委員 先ほども言いましたけれども、直しが間に合わなくて申しわけございません。前回、いろいろながんの進行度なども含めて、こういう表現でいいのか、きちっと見るようにというご意見がございまして、今回、原文に当たったところ、かなり表現がおかしいところが大量にありまして、それがまだ全部伝え切れていないというところがございまして。

幾つか大きく違うところだけ、今、申し上げたいと思うのですけれども、32 ページの 10 行目、FNB が LOAEL を 4.8 としていると書いてありますが、これは 60 ページの記述と矛盾しておりまして、4.8 g/人/日というのはサプリメントを中心にカルシウム摂取量で見た場合と注意書きがありまして、FNB の LOAEL としてはサプリメントプラス食事性のもんとしては 5.5 g というのに設定しております。

それから、「腎結石」のところです。35 ページの 5 行目から始まっております Jackson の報告に関してですけれども、14 行目から骨折の相対危険率等々の骨密度、骨折に関する記載がしてあるのですけれども、ここは今回の悪性影響とは関係ありませんので、また、用語もかなりおかしい部分もございまして、この骨密度に関連する部分は全部削除ということで、14 行目から 18 行目ぐらいまでは削除にさせていただきたいと思

ます。

○今井田座長 14行目から18行目ですね。

○森田専門委員 はい。それから、あとは先日、御紹介がありました前立腺がんの「non-stage A1」という表現が37ページの26行目の右側に、「その結果、1,369例がnon-stage A1」というふうに、ここで御質問が出たのですが、これはstage A1を省いたトータルの前立腺がんという意味です。だから、A1を除く全前立腺がんと進行性と、それから、あとは「致死性」と書いてあるのですけれども、これは実はこの論文では転移性の前立腺がんを3種類を比べております。

○今井田座長 先生、「non-stage A1」はstage A1を除くとかいう日本語に変えれば。

○森田専門委員 そうです、そういう意味です。

そのほかは、あと、文言が違うところが大量にありますので、すみません、次回までにはきちっとお伝えして、全部、直していただきたいと思います。

○今井田座長 また、修文のほうをよろしくお願ひいたします。

○森田専門委員 それで、先ほど申しましたようにNOAELを評価できるかできないかという点は、非常にヒトの知見からは難しい部分がありまして、もし残すとすればLOAELの設定を厚生労働省とかFNBがしていますので、それに沿った形でミルクアルカリ症候群が一番明確になっていますので、その部分でLOAELを残すということはできると思います。ただ、ミルクアルカリ症候群に関しても最新データですとかなり低い用量でも出ていますし、添加物専門調査会としては、LOAELで何か出たら一番低いのをとるのが基本になっておりますので、ヒトの場合だけ中央値をとっていいのかどうかという問題もあると思いましたので、今回はここでは評価できないとまとめとしてはさせていただきます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

御質問はございますか。細かい文言等はまた修正していただくということで、引き続きお願ひしたいと思ひます。ヒトでのデータは、NOAELがとりにくいというようなコメントだったと思ひます。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 今の話については、私はよくわからない。最新のデータだとNOAELはとれるのですかね。とれるけれども低くなってしまふ、という意味ですか、おっしゃったのは。

○森田専門委員 いいえ。ケースレポートとして提出したものをメタアナリシスもしくは表から、各厚生労働省とかFNBとかが判断として中央値をとって、LOAELにすることが今までなされています。それに対して低い値のケースレポートが出てくると中央値も変わってきますので、そういうとり方をしていいのかどうかという点になります。

○今井田座長 よろしいですか。詳しくは議論ができないのですけれども、一応、この評価書のところを最後までいきたいので、53ページに入って「一日摂取量の推計等」がご

ございます。「一日摂取量の推計等」について、これも森田先生、コメントをお願いできますか。

○森田専門委員 ここは特に変更はございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

なら、これで全部見ましたかね。「国際機関等における評価」は先ほど読んでいただきましたので、一応、これは通りましたね。いろいろと議論がございまして、非常に活発な議論をありがとうございます。最後、まとめるところまで入れないと思いますので、新しいデータをまた追加してもらえとかいうことの話も出ましたので、継続審議にせざるを得ないと思います。それで、これの今後の進め方を……どうぞ、お願いします。

○中江専門委員 継続審議にするのはそれはしょうけれども、今のヒューマンデータに関しては論文がいろいろ終わった後でもう一度検討するという理解でいいわけですね。今の NOAEL をとるのとらないのという話は。そのときに、今、おっしゃったケースレポート、つまりかなり低い用量で云々というデータは載るのですか。

○森田専門委員 現在でも評価書の中には載っています。

○今井田座長 よろしいでしょうか。三森先生、どうぞ。

○三森委員 もとに戻って申しわけないのですが、江馬先生の先ほどの NOAEL が低かった試験ですが、1970 年代ですね。GLP 試験ではないですね。この資料からさかのぼって用量設定試験のデータを取り寄せることはできるのでしょうか。

○江馬専門委員 それは私にはわかりません。

○三森委員 55 番です。

○江馬専門委員 個別のデータ、論文になっているデータであればとれるかもわかりませんが。

○三森委員 用量設定試験のデータがあって、さらに上の用量にすると生殖発生毒性試験ができないという、データがあれば、そこで投与量が制限されたということになります。

○江馬専門委員 それも含めて、さっき、石塚先生から指摘がありましたように、データがあるかもわからない。一つは確かにあるようなので、それも含めて、また、事務局で探していただきたいと思います。

○今井田座長 石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 多分、新しくガイドラインにのっとったやつは 2010 年のデータが何か出ているみたいなので、そちらをもしも加えて、使えるかどうかの中身まで見ていないのですけれども、見たほうがいいのではないかと思います。

○今井田座長 新しいデータということは大事だと思いますので、ぜひ、確認していただきたいと思います。

では、これも継続審議ということでさせていただいて、時間が過ぎてしましまして申しわけありません。

きょう、実はもう 1 品目、予定しておったのですけれども、もう時間ですので入れな

いですが、事務局のほうから。

○中矢係長 カルシウムについては必要な資料の準備ができ次第、改めて審議をお願いいたします。

議事(3)の「クエン酸三エチル」ですが、ポイントが2点、担当の先生から伺っておりますので、なるべく時間を短くして、その議論だけでもお願いできればと思いますが。

○今井田座長 そうですか。では、クエン酸三エチルの議論のポイントのところだけ言ってもらえますか。

○中矢係長 了解いたしました。資料3をごらんください。

今年5月、第106回添加物専門調査会における審議の結果、使用基準案について補足資料の提出依頼をいたしました。今回、補足資料はまだ接受していませんが、補足資料の内容とは関連の少ない体内動態と毒性につきまして議論をお願いしたいと考えております。

体内動態は時間の都合上、今回は飛ばさせていただきます、まず遺伝毒性について御審議いただきたいと思います。9ページをごらんください。9ページの22行目から「遺伝毒性」でございますが、クエン酸三エチルの試験が30行目から始まる「遺伝子変換試験」と、37行目から始まる「微生物を用いる復帰突然変異試験」の2種類がございます。

また、11ページをごらんください。11ページ、2行目、「反復投与毒性」でございますが、クエン酸三エチルの試験が、原著論文が認められているのが4行目の「ラットによる6週間反復投与毒性試験」、12ページ、5行目の「ネコによる8週間反復投与毒性試験」でございます。17行目は腹腔内投与試験なので参考とさせていただきます。一方、11ページの13行目、「ラットによる2年間反復投与毒性試験」、24行目、「イヌによる6ヶ月反復投与毒性試験」、この2報につきましては、JECFAがADIの設定の根拠とした論文なのですが、原著論文は得られておりません。

以上です。お返しいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

まず、「遺伝毒性」のところですけども、山田先生、コメントをお願いします。

○山田専門委員 まだ、私自身、結論は出ていないのですけれども、まず、先ほどの物質と同じように同じ試験の組み合わせなので、表記の修正をお願いするというのが一つと、あと、これは染色体異常試験もなく、「微生物を用いる復帰突然変異試験」というふうに出ていますが、76年のデータで非常に古くて、まだ、Ames試験がちゃんとそういうある程度、発表はされていたのですけれども、まだ、pKM101を入れた株ができていないような状況での試験で、余りいわゆるGLPにのっとっているとかいう以前の問題として、菌株もまだそろっていない状況で実施された試験で陰性だったという結果があるのみなのでですね。

もう一つの酵母を用いた遺伝子変換試験、体細胞組換え試験といいますが、現在、利用者が非常に減っていて、OECDのテストガイドラインも廃止になったというような試

験だというのがあって、さらに参考データとしてクエン酸のデータがついていまして、こちらは Ames 試験と染色体異常試験のセットはあるのですけれども、手前の「体内動態」のところを読む限りは、クエン酸三エチルはクエン酸にはほとんどならないみたいなので、この参考データも本当に参考程度かなということになりまして、これで判断できるかと言われると難しいところがあります。ただ、後ろで発がん性はないようなので、何か試験を追加するかと言われると、また、それもそこまでするのかと言われると微妙なところがあって、もう少しデータを探せたら探したいなどは思っているのですけれども。

○今井田座長 ただ、先生、少なくともかっちりしたといいますか、遺伝毒性のデータが今の話ですとちゃんとしたのではないという理解ですよね、信頼できるものが。しかも、*in vivo*のデータはないですね。

○山田専門委員 *in vivo*のデータはないですね。それで、*in vitro*も……。

○今井田座長 *in vitro*も怪しいというか、古いデータしかないということ。

○山田専門委員 これをやって、何か陽性の結果が出るようなことも考えにくいのですけれども。

○今井田座長 これは添加物として使う場合の話ですので、少なくとも遺伝毒性ははっきりとさせておいたほうがいいと思うのですけれども、いかがですか。これはぜひ要求したいと思うのですが、皆さん、いかがでしょうか。事務局のほうはいいですか。これを厚生労働省のほうに上げて。

○中矢係長 Ames 試験の成績は提出されていますが、Ames 試験については不要ですか。*in vitro*の Ames 試験と染色体異常試験、*in vivo*の小核試験の成績を全て提出いただく必要がありますか。

○山田専門委員 3 セットの結果があれば全く問題なく評価できると思いますけれども、そこまで要求していいのかどうかという。

○今井田座長 どうですか、山田先生。

○山田専門委員 これだと Ames 試験のデータとしては不十分かなと思います。菌株もこの三つしかやっていなくて、方法も今、行われている方法とは違う方法でしているというもありまして。

○今井田座長 せっかく追加資料を要求するわけですから、かちつとしたデータを出してもらったほうがいいのではないですか、添加物として使うものですから、と私は思います。いいですか、そういうことで。

○磯部評価課長 調査会の総意としてあれですが、要請者のほうにもいろいろ言い分があるかもしれませんので、いろんな考察も含めてしていただいて、どこまで本当に要るかを少しやりとりになるかもしれませんけれども、そんな感じであればよろしいのではないかと思いますけれども。

○今井田座長 お願いいたします。

では、すみません、「反復投与毒性」のところの意見が出ているのですけれども、これ

を見ていただいたのは高橋先生ですよね。コメントをお願いしますか。

○高橋専門委員 クエン酸三エチルの部分で、最初に「ラットによる 6 週間反復投与毒性試験」、ここは 1959 年と古いのですけれども、文献がありまして確認はできるのですけれども、次の「2 年間反復投与毒性試験」、それから、「イヌによる 6 ヶ月反復投与毒性試験」、こちらの原情報、LaWall & Harrison (1954) の部分と Hodge (1954) の報告書、これは両方とも publish はされていなくて、レポートとしてあるのですけれども、これを採用して JECFA のほうが ADI の設定の根拠として用いているわけなのですけれども、これを一度、調査会としてなかなか入手が困難かもしれませんけれども、一応、原情報を確認した上で評価をしていきたいと思っておりますので、ここはぜひ追及していただいて、それを見てから確認していきたいと私は考えています。

○今井田座長 ありがとうございます。

○高橋専門委員 それから、クエン酸の参考データの部分ですけれども、先ほど「遺伝毒性」のほうでも言われましたけれども、体内動態の中でクエン酸が余り出てこないようであれば、この参考データも私個人としては必要ないのではないかと考えておりますので、そちらの体内動態をもう少しはつきり把握できればと思っております。

○今井田座長 これは副担当で中江先生にお願いしていると思うのですけれども、追加がございましたら。

○中江専門委員 特に追加はないです。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、先ほど出ましたけれども、これは JECFA が NOAEL としてとっているということですよ。ということもあるので、1980 年 JECFA の評価で使った 1954 年のデータ、これの原著をぜひ取り寄せていただいて、また、見ていただきたいと思っておりますので、確認をお願いいたします。よろしいですか。

○中矢係長 了解いたしました。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、きょう、時間を超過して申しわけありませんでした。重要な点がございましたので、延長してやらせていただきました。ありがとうございます。

それでは、きょう、予定している議題、「その他」がありましたね。その他がありましたらお願いします。

○高山評価情報分析官 1 点、御報告を申し上げます。10 月の専門調査会で御審議いただきました硫酸カリウム及び乳酸カリウム、11 月の専門調査会で御審議いただきました 3-エチルピリジン及びアンモニウムイソバレレートにつきましては、座長に取りまとめをいただきまして、食品安全委員会に御報告させていただきまして、現在、国民からの御意見・情報の募集の手続きを行っておりますことを御報告を申し上げます。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

次回の調査会の日程についてお願いいたします。

○高山評価情報分析官 次回会合につきましては、来年 1 月 22 日、火曜日、14 時から御審議いただくことを予定しております。よろしくお願い申し上げます。

○今井田座長 ありがとうございました。

それでは、以上をもちまして第 113 回添加物専門調査会を閉会とさせていただきます。

熱心な御議論をどうもありがとうございました。