

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 114 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 1 月 22 日（火） 14：00～17：00

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、石塚専門委員、伊藤専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、
久保田専門委員、塚本専門委員、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)

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、小林技術参与

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 第 113 回添加物専門調査会における添加物「ポリビニルピロリドン」に関する発言まとめ（案）
- 資料 1-4 頭金専門委員提出意見
- 資料 1-5 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 1-6	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 1-7	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（改）
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 3-1	添加物評価書「クエン酸三エチル」（案）
資料 3-2	石井専門委員提出意見
資料 3-3	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（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 ただ今から第 114 回添加物専門調査会を開催いたします。

先生方には御多忙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 10 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、前回に引き続き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。よろしくお願いいたします。

なお、専門委員の中で石井、高橋、頭金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。食品安全委員会からも委員の先生方に出席いただいております。

それでは、お手元に第 114 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
覧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。事務局、お願いします。

○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、「食品健康影響評価に係
る補足資料の提出について」、これは平成 24 年 5 月 28 日分です。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、「第 113 回添加物専門調査会に
おける添加物「ポリビニルピロリドン」に関する発言まとめ（案）」、資料 1-4、「頭
金専門委員提出意見」、資料 1-5、「食品健康影響評価に係る補足資料の提出につい
て」、平成 25 年 1 月 17 日付分です。資料 1-6、「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 1-7、「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（改）」、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 3-1、「添加物
評価書「クエン酸三エチル」（案）」、資料 3-2、「石井専門委員提出意見」、資料 3
-3、「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（案）」、参考資料とい
たしまして、昨年 6 月のものですが、それでも、「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。資料の不足等はありませんでしょうか。

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、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、最後のところで確認いただきましたけれども、提出いただいている確認書に相違はございませんね。大丈夫のようでございます。ありがとうございます。

それでは早速、議事に入りたいと思います。

本日の議事 (1) でございますけれども、「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」の審議でございます。

前は、ポリビニルピロリドンに含まれますヒドラジンの審議の途中で審議が終了していたと思います。今回は、その続きから再開したいと思います。

では、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○中矢係長 よろしく願いいたします。議事 1、ポリビニルピロリドンにつきましては、資料 1-1 から資料 1-7 まで 7 種類の資料を用いて審議をいただきたいと思っております。

資料 1-2、「添加物評価書「ポリビニルピロリドン」(案)」3 ページをご覧ください。

添加物「ポリビニルピロリドン」は、2005 年 6 月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があり、2006 年 10 月、2006 年 12 月に補足資料の提出依頼を行い、昨年 2012 年 5 月 31 日に補足資料の接受を行いました。そして 2012 年の 10 月、12 月と添加物専門調査会で議論をいただき、本日の第 114 回添加物専門調査会で継続審議をいただくものでございます。

座長から今御説明がございましたとおり、前回 12 月の第 113 回添加物専門調査会では、ヒドラジンについて議論をいただきました。その部分につきまして、評価書案を修正しておりますので、御説明いたします。

22 ページの 9 行目「(3) ヒドラジン」からヒドラジンに関する毒性の部分でございます。

まず最初に「遺伝毒性」でございますが、11 行目の硫酸ヒドラジンについての試験、そして 25 行目のヒドラジンについての試験、それぞれにつきまして試験結果の修正をいただいております。

23 ページをご覧ください。8 行目から遺伝毒性のまとめを先生にいただいております。読み上げさせていただきます。

「ヒドラジンが遺伝毒性を示すメカニズムは、*in vitro* と *in vivo* で異なると考えられる。*in vitro* ではヒドラジンから生成するラジカル等の作用に依存すると考えられるのに対して、*in vivo* では、メチル化が多く観察されることから、内在性のホルムアルデヒドとヒドラジンが反応してホルムアルデヒドヒドラゾンができ、それが速やかに代謝されてできるジアゾメタンが関与することが示唆されている。しかしながら現時点では、遺伝毒性のメカニズムを特定することは難しく、特にホルムアルデヒドとヒドラジンの結合が生体内でどの程度生じるのかという情報が必要であると考えます。」以上です。

続きまして、「反復投与毒性/発がん性」でございますが、30 行目にあります 1970 年の試験の投与量の単位につきまして、前回「mg/日」としておりましたが、前例に合わせ「mg/動物/日」と修正しております。24 ページにあります表 2 につきましても、単位を同様に「mg/動物/日」と変更しております。

その他発がん性、25 ページから始まります「発がんメカニズムの検討」、26 ページから始まります「生殖発生毒性」、27 ページから始まる「ヒトにおける知見」、28 ページの 35 行目からあります「ヒドラジンの毒性まとめ」について、評価書の修正はしていません。

続きまして、資料 1-3 をご覧ください。「第 113 回添加物専門調査会における添加物「ポリビニルピロリドン」に関する発言まとめ（案）」というものでございます。

この資料は、前回、添加物「ポリビニルピロリドン」の審議における先生方の発言を簡単にまとめたものです。読み上げます。

PVP に含まれるヒドラジン（遺伝毒性発がん物質）の発がんリスクレベルは、EFSA の試算に基づくと 56 万分の 1 であった。添加物専門調査会では、過去に発がんリスクは 100 万分の 1 以下であれば問題ないという立場を採用してきた。今回の 56 万分の 1 という数字をどのように解釈するか。

化学物質・汚染物質専門調査会では、10 万分の 1 が良い、100 万分の 1 が良いという評価はせず、発がんリスクレベルをリスク管理機関に通知するという評価結果とすることがある。

ヒドラジンの基準値である 1 ppm をもとに発がんリスクレベルを議論したが、実際に流通するものを想定した検討も有用ではないか。

発がん性のメカニズムをどのように評価するかも重要である。また、10 万分の 1 が良いのか、100 万分の 1 が良いのかということについては、添加物専門調査会としてではなく、食品安全委員会全体としての議論が必要。

動物用医薬品専門調査会でもヒドラジンの議論の経験がある。評価経緯が参考になるのではないか。

このように 5 点のポイントにまとめました。

一たん、座長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、今の評価書、部分的に修正が加わっておりますのでその確認をしていきたいと思います。

まず、先ほどの説明で 22 ページに戻っていただいて、ヒドラジンの遺伝毒性に関するところに変更がございまして、23 ページでそれのまとめとして 8 行目から 16 行目が追加していただいたということでございます。

これは山田先生、お願いしていると思うのですがけれども、コメントをお願いできますか。
○山田専門委員 22 ページの修正に関しましては、文言の修正ですのでこのとおりで結構です。

23 ページの 8 行目から 16 行目までの文章は、山添先生と相談させていただきまして、このようにしてはどうかと考えております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の説明ですけれども、委員の先生方、何か御質問ございませんか。

ちょっと私のほうから確認させていただいていいですか。22 ページの 20 行目の変更していただいたところ「ヒドラジンの遺伝毒性は誤りがち修復に」云々とあるのですがけれども、「誤りがち修復」という言葉、これは普通に使われる言葉ですね。

○山田専門委員 **error prone repair** の訳語なんですね。訳語としては大体これを使うことにはなっています。ただ、英語で書いてもどちらにしてもなじみがないかなと思ったのですが、どうすればいいでしょう。

○今井田座長 普通に使われている言葉であればいいのですが、私にはちょっとなじみがなかっただけで、確認させていただいただけですので。

○山田専門委員 DNA 修復の分野では「誤りがち修復」という訳語をつけていて、ただ英語で **error prone repair** と言うことのほうが多いようにも思いますので。書くのだったら片仮名ではなくて、スペルで **error prone repair** と書いてもいいと思うのですがけれども、そこはちょっと私は判断しかねます。私にはなじみがある言葉なので。

○今井田座長 では、大丈夫です。確認させていただいただけなので。ありがとうございます。

それから、23 ページのまとめのところですがけれども、*in vitro* と *in vivo* で遺伝毒性を示すメカニズムが違うということで説明があって、これはわかりやすくいいと思うのですがけれども、最後のところですが、14 行目から「しかしながら」とあって現時点では難しい、だから結合が生体内でどの程度生じるかという情報が必要であるということになります。そうしますと、例えば具体的に実験なりを追加していただいて、補足資料を要求してこちら辺の結論まで得たほうがいいという情報が必要である、とそういうふうにもとれるのですがけれども、その辺のニュアンスはいかがですか、先生。

○山田専門委員 それをすると、随分時間がかかることになるのではないかと。

ただ、この文章がない「1988 年」というところまでにした場合に、「*in vivo* では」以

下のところというのはあくまでも示唆されているだけで、実際、ジアゾメタンを vivo ではかったわけでもなければ、あとホルムアルデヒドが内在しているということからこういうふうに——この「内在性のホルムアルデヒドと」以下のことというのは、机の上ではそういう反応が起こるということですから、実際、vivo でわかっているのはメチル化された O⁶-メチルグアニンなんかが多く観察されるということ、何かメチル化剤ができていないかということから推察したものだと思うので、後ろの文章がないと実際にジアゾメタンが DNA と反応してメチル化されて塩基ができていないというふうに思ってしまうとちょっとそこまでは事実ではないということなので、何かしら、こういうことは示唆されているけれども、実際のところは明確には言えませんよというようなニュアンスをつけ加えたかったのです。

○今井田座長 そうしますと、最後の「生じるのかという情報が必要である」という表現だと、必要だから、では云々だということになると思うので、この辺の文章をちょっと修正していただくとどうかと思うのですけれども。

それか、「しかしながら」以下の文章を完全にカットしてしまっても、今先生から御説明いただいたからよくわかったのですけれども、全体の流れとしてはすんなり読めるという感じはしたのですけれども。「情報が必要である」というところを、文章をちょっと変えていただけたらどうですか。

○山田専門委員 おっしゃるとおりだと思います。「必要である」という表現は、確かに引っかかる場所です。

○今井田座長 では、ちょっとその方向で、修正をお願いしますか。

○山田専門委員 そういたします。

○今井田座長 山添先生、お願いします。

○山添委員 山田先生、この文章、最初の文章と後ろの文章、ひっくり返すとまずいのですか。というのは、「しかしながら」のところから、「しかしながら、ホルムアルデヒドとヒドラジンの結合が生体内でどの程度生じるのかという情報が不足しており、遺伝毒性のメカニズムを特定することは難しい。」と。

○山田専門委員 わかりました、そのように。

○山添委員 ありがとうございます。ちょっとすっきりいたしました。

○山田専門委員 「不足している」というふうにしてひっくり返すということですか。

○今井田座長 ちょっと完全に文章の書きぶりだけの問題だと思いますので、修正をお願いします。ありがとうございます。

この点に関しまして、中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 ラジカルが関与しているということと、メチル付加体ができるということは、必ずしも別個の現象と限らないと前回も申し上げたと思います。ここの 8 行目から 9 行目の根拠について、だから私にはわかりません。

前回見せていただいた評価書ではそんなに気にならなかったけれども、10 行目から 14

行目の Lambert & Shank というのは、どこに出てきましたっけ。前に Lambert & Shank のホルムアルデヒドとヒドラジンで云々という話を書いてあったと思うのですが、私、変わってから見ていなかったのだからわからないのですが、どこに書いてありますか。

○山田専門委員 ホルムアルデヒドとヒドラジンが反応してというこれは、どこにも前の評価書には書いていなかったと思うのですが。

後ろの発がんのところにある程度。

○中江専門委員 発がんのところにも……。どこでしたっけ。そもそも参照の中に「Lambert & Shank, 1988」が見つけれなかったのですけれども、私。

○山田専門委員 これは IARC の中で引用されていたもので、IARC の中の記載のところの参考だったので、前はこの参考文献は入っていません。

○中江専門委員 前は、IARC を引用しての説明であったわけですね。

○山田専門委員 そうです。

○中江専門委員 なので、IARC でもこの著者でもいいのだけれども、この内容というのは、突然ここで出てきているのですか。

○山田専門委員 そうです。

○中江専門委員 それはまずありませんか。しかも、前はたしか IARC の引用になっていたと思うのですけれども、IARC なら IARC で引かないと、これを引いてしまうと、さっきも言ったように参考文献にそれがないというのがおかしいですし、いずれにしてもいきなりこれが出てきても、「何それ」という感じはします。

○山田専門委員 ただ、この内容自体は直接、遺伝毒性と関係しているようなものではないので、前の遺伝毒性の中の Noda らの論文というのはその前に出てきているのですけれども、こんな感じでちょっと引くには少し内容が違うのでここに書くようにしました。これが突然ここに出てくるのは確かにおっしゃるとおりなのですが。

○中江専門委員 そもそも私、前回も申し上げたように *in vitro* と *in vivo* が違うという根拠が私にはわからないので、そこを御説明いただけますか。

○山田専門委員 必ずしも異なるというふうには言い切れないかもしれません。

○中江専門委員 前回、そこまで私、申し上げたかどうかちょっとはつきり記憶しておりませんが、今申し上げたようなことをお聞きして、結局わからないならわからないで、Noda さんたちの報告で *in vitro* ではラジカル云々が考えられているとか、Lambert & Shank をどう引用するかはちょっと別として、発がんのところでもいろいろあるようにメチル付加体の話もあると *in vivo* では言われているという、幾つかの遺伝毒性のメカニズムの根拠となるべきことはあるけれども、それ以上はわからないとしか言いようがないのではないかと私は思うのです。

繰り返しになって申しわけないですが、ラジカルが云々というのはともかくとして、ラジカルがあるから、ないからといってラジカルとメチル付加体の形成は必ずしも別

個の現象でない可能性もあるので、この場合、どっちかわかりませんが、だから *in vitro* と *in vivo* が違うということをおざわざ書く必要がどこにあるのかというのは前回も申し上げたところであり、もし書くのならその根拠が必要だと思います。

○山田専門委員 前回中江先生がおっしゃっていたのは、酸化作用のことにメチル化のことは必ずしも別物ではないのではないかと。関係している可能性もあるし、別の可能性もあるしというところではわからないというのが実際のところだと思うのですが、もう少し文章を考えたほうが、それを書くともうちょっと長くなるような気もするのですが。

○中江専門委員 対立概念とは限らないのです。この場合も、対立しているのかしていないのかの根拠が私にはわからないので。根拠があれば別ですよ。あればそれを示して別だと言っていればいいし、それがなければ、先ほど申し上げたようにそもそも遺伝毒性メカニズムはわからないと結論しているのだから、わからないけれども、例えばこういう知見はありますよという書き方で終わればいい話なので、長さとしては余り変わらないと思います。

○山田専門委員 最初の「*in vitro* と *in vivo* で異なると考えられる」というところを書かなければ。*in vitro* ではこういう知見があって、*in vivo* ではこういう知見があって、結論としてはよくわからないというような文章にするほうがより正確というか、的確だということですね。それでよろしいでしょうか。

○中江専門委員 それと、もう一つこれは追加ですが、「メチル化」という言葉を実はやめていただきたい。これは前回言ったかどうか忘れましたが、「メチル化」と言ってしまうと、いわゆるハイパーメチレーションの話と混同されてしまう可能性がある。この場合は、メチル化付加体の形成ですから、そこははっきりわかるように書いておいていただかないと、殊にラジカル云々という話になってしまうと、「メチル化」という文言が出ると誤解を生む可能性があつてまずいと思います。

○今井田座長 山添先生、何かコメントございますか、よろしいですか。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 ちょっと話がつながっているかどうかわからないのですが、ここは遺伝毒性のまとめを述べる場所だと思うので、まずはヒドラジンが *in vitro* の系、*in vivo* の系のいずれにおいても遺伝毒性を示すと考えられるという一文がまず入って、それからメカニズムはこうだ、あるいはわからないなどと記載するべきではないかと思います。

○今井田座長 賛成です。提案ですけれども、一番最初の文章を、今梅村先生が言われた文章に置きかえてしまえばどうですか。中江先生が言われていることもクリアできるのではないかなと思うのですが。

○山田専門委員 ヒドラジンには遺伝毒性があるというふうにした後で。

○今井田座長 そうですね。それで、遺伝毒性として *in vivo* では云々、2 つ目の文章ですか、そこにつなげるような形の修文をしていただければと思うのですが、いかがでしょ

うか。

○山田専門委員 はい、そういたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 23 ページの 8 行目から遺伝毒性のまとめということになるのであれば、14 行目の Lambert らの報告のことについての説明がその前になければいけないと思います。

ですから、22 ページの 25 行目から 33 行目が Noda らの、これは free radical が関連するということですから、この後ろに *in vivo* の Lambert らの報告をもう少し説明されておいたほうが、まとめということで理解できるのではないのでしょうか。

○今井田座長 よろしいですか。先ほど中江先生ともディスカッションがあったと思うのですが、遺伝毒性の項目としてここは入れにくいようなことを少し言われたような気がするのですが、山田先生、どうですか。三森先生が言われたようなことができれば、そのほうがベストだと思うのですが。

○山田専門委員 そもそも通常でしたら、ここに「本専門調査会としては」というようなので遺伝毒性のまとめというのを入れるのですが、今回はそういう体裁になってなくて、もともとここに遺伝毒性のまとめというのはなかったのですね。

もう少しよく考えたらそういうふうにはできるのかもしれないのですが、「*in vivo* では」というところの Lambert & Shank の論文の内容というのは、特に遺伝毒性試験とは違う内容の論文なので、ちょっと前のところには Noda らの報告と並列して書く内容ではないというのでここに入れ込んでしまったのですが。

○今井田座長 いかがですか。三森先生、という理由らしいのですが、ここにいきなり出てくるのは確かに違和感があるのですが、あくまでこれは説明する参考文献ということであって、遺伝毒性の文献ではないということですよ。ということだと、ここに持ってこざるを得ないということのようですが。

○三森委員 やはり、ここでまとめたことを言っているわけですので、その根拠となった文献についての記載を、遺伝毒性のところであっても入れておくべきではないかと思えます。

○今井田座長 ありがとうございます。先生、よろしいですか。

要するに前のところで、これはあくまでも説明だけですが、説明に関するようなこともその前の文章の本文のところにも入れていただいて、Lambert & Shank らもそこで引用した上で、ここにまとめていただければどうかということです。

○山田専門委員 はい、そのようにいたします。

○今井田座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今のもそうなのですが、Lambert & Shank を除けば *in vivo* で遺伝毒性が云々と言っているのは、Parodi の報告だけですか。25 ページから 26 ページにか

けて「発がんメカニズムの検討」というところでは、いわゆるメチル化付加体の件を幾つもお出しされていますが、こちらの遺伝毒性のほうでは *in vivo* は Parodi だけというふうに考えてよろしいですか。

○山田専門委員 そうですね、その前の 3 つはバクテリアを用いた実験ですので、そうなります。

○中江専門委員 DNA 損傷というのは、何を見ていたのでしたっけ。

○山添委員 山田さん、多分、これ『Cancer Research』で一連のヒドラジンのアナログを *vivo* で投与して、それで Carcinogenicity もやっているし、DNA 損傷とも両者を比較した結構大きな論文だと思います。

○山田専門委員 追加の II-1 ですが、DNA-damaging。

○今井田座長 よろしいですか。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 ちょっと先走りですが、今中江先生がおっしゃっていたことからちょっと気がついたのですけれども、自分で書いていて訂正するのもなんですが、26 ページの 27 行目の発がんメカニズムのまとめのほうに先走ってはまずいですか。

○今井田座長 今言ったほうがいいですか。

○梅村専門委員 メチル化のところだったので、僕は「メチル化異常」と書いてしまったのだけれども、これだとプロモーター領域のメチル化と混同されてしまうという話ですよ。ね。「メチル化付加体」に変えてもらいたいです。

○今井田座長 では、今やっけてしましましょう。

○梅村専門委員 26 ページの 27 行目、「メチル化異常」と書いてしまったのですが、これだとプロモーターのところだと思われてしまうので、「メチル化付加体の関与」です。ごめんなさい。

○今井田座長 後でやろうと思ったところですが、関連しますので。

どうぞお願いします、山添先生。

○山添委員 この問題は、多分さっきから出ているように DNA のメチレーションの話とメチル化というエピジェネティクスなものとの混同というのが結構あって、多くの人も混同していて、レビューも最近出されていますけれども、要するに DNA のメチレーションには遺伝毒性を伴うものと、そうではなくてエピジェネティックなもの二通り、両方がありますというふうにはっきり今はなっているわけです。

だから、そのところで今回のヒドラジンについては DNA メチレーションが起こして、遺伝毒性の機序でいくと思うのです。ただ、遺伝毒性の側から見ると、実際にヒドラジンそのものが反応するのか、メチレーションを介して作用するのかということが特定されていないというのが現状なので、そのことをきちっと記述できていればいいのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。この点は、要するに古い論文、と言いますか、そ

こら辺の概念がはっきりしないときに書かれている論文をもとに資料を作らざるを得ないので、ちょっとこら辺で混乱が生じるのかもしれませんが。

この点、ほかによろしいですか。山田先生、何かございますか、よろしいですか。

○山田専門委員 修文させていただきます。

○今井田座長 よろしく願いいたします。

それでは、「遺伝毒性」のところはここまでとさせていただいてよろしいですね。

では次に、毒性のほうも修文が少しあるようではすけれども、「急性毒性」、それから「反復投与毒性」のところ……どうぞ、梅村先生。

○梅村専門委員 発がんのところでもう 1 か所、26 ページの 24 行目にも私「メチル化異常」と書いてしまっているんで、これは「DNA のメチル化を示す」と。

○今井田座長 ありがとうございます。

○中江専門委員 間違いではないけれども、多分誤解する人もいるので。

○梅村専門委員 またそれも重なってしまっていますね。

○中江専門委員 「DNA におけるメチル化付加体の形成」とか、そういうほうが絶対に間違えない。

○梅村専門委員 絶対間違えないですね。「DNA におけるメチル化付加体の形成を示す」。

○今井田座長 わかりました。よろしいでしょうか。

山田先生、どうぞ。

○山田専門委員 何かずっと違和感があったのですけれども、先ほどの遺伝毒性のところの「*in vivo*では」という一連の文章——23 ページの先ほどまとめのところに入れさせていた Lambert & Shank を引用している「*in vivo*では」の文章を 26 ページのところのまとめの中に、こちらに入れたほうが違和感がないような気がしたのですが。

メチル化付加体の話というのは、遺伝毒性の段階では余り出てきていなくて、ここに発がんメカニズムの検討のところたくさん出てきているものなので、こちらのまとめのほうに最後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書いてあるのですけれども、メカニズムに関する文章をこちらに入れたほうがすっきりするような気がするのですが。

○今井田座長 整理していただいて、遺伝毒性のところですので先生の御判断ですっきりするような形にさせていただければと思います。

○山田専門委員 それでちょっと梅村先生とも相談させていただきます。

○今井田座長 よろしく願いいたします。

では、その点は修文していただくということにさせていただきたいと思います。

そのほか、よろしいですか。

「急性毒性」のところに少し入っているのですけれども、「急性毒性」、それから「反復投与毒性/発がん性」、それから 25 ページ、「発がんメカニズムの検討」とございます。

そのところまで担当していただいたのが、梅村先生ですか。ここはよろしいですね。今のところで。

○梅村専門委員 はい、もう十分しゃべってしまいました。

○今井田座長 塚本先生、副担当ですけれども、何か追加はございますか。

○塚本専門委員 特にありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、26 ページの「生殖発生毒性」の前まで終了したということでさせていただきます。

次に、「生殖発生毒性」のところ、26 ページのところからですけれども、このところに関しまして江馬先生、何かコメントございますか。

○江馬専門委員 ありません、記載どおりです。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、次に「ヒトにおける知見」に入るのですけれども、このところで森田先生、何かコメントございますか。

○森田専門委員 ここは、基本的にイソニアジドの代謝物ということで、最後のヒドラジン製造工場での従事者以外の話は、イソニアジド投与の話になっておりまして、直接的な影響は見られなかったということです。

それから、ヒドラジン製造工場の勤務者に関する調査でも特にヒドラジンによる影響は認められなかったということで、明らかなヒトへの影響は見られておりません。

○今井田座長 ありがとうございます。「ヒトにおける知見」のところで何かコメント、御質問ございますか、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、先ほど説明していただいたのですけれども、前回までのところで先生方からいろいろと発言をいただいたのを資料 1-3、一枚紙にまとめていただいております。「○」が 1 から 5 番まであって、先ほど事務局のほうで読み上げていただきましたけれども、これについて見ていきたいと思っておりますので、ご覧ください。

まず、一番最初の「○」です。ヒドラジンが含まれているということで、それについての発がんリスクレベル。それぞれ、EFSA の試算に基づく 56 万分の 1 であったということ、それから通常基準値として使っている 100 万分の 1 よりも少し数値が出てしまっているけれども、これをどう解釈するかという問題提起があったということでございます。これはそういうことですね。

それから、2 つ目の「○」になりますけれども、化学物質・汚染物質専門調査会での審議方法ということで発言がございまして、化学物質・汚染物質専門調査会のほうでは 10 万分の 1 がよいとか 100 万分の 1 だからいいとかという判断はせずに、この値をそのまま返しているというような説明がございました。

ただ、扱っているものの違いで専門調査会によって、例えば添加物専門調査会で取り扱

うものは、新たに添加する、加えるというものですので、化学物質・汚染物質等の専門調査会と同じような取り扱いはできないと思います。

これまでは添加物専門調査会のやり方として、審議してきた添加物に関しましては ADI を求められるものは求めて、そしてそれを厚生労働省のほうに通知するというやり方を行ってきたと思います。評価指針のほうでも、まず ADI を特定できるかできないかというのを判断するというようになっておりますので、我々の添加物専門調査会としては、化学物質・汚染物質専門調査会で行っているような方法はとらずに、というよりは、とれずに、ヒドラジンの発がんリスクレベルの受け入れが可能かどうかをここで調査して、調査会として判断をする、そういう必要があると考えますけれども、いかがでしょうか。先生方、御意見いかがですか。

広瀬先生、お願いします。

○広瀬専門参考人 特に反対するわけではないのですけれども、1 つは添加物そのものではなくて、添加物の副生成物というのはちょっとまた違った扱いがあってもいいのかという気はして、例えば今は大丈夫ですけれども、それはきっと製品のロットなり製法なりによって変わる要素を含んでいるのにもかかわらず、それが大丈夫と言い切れるものでもないという考え方をもしとるとすれば、汚染物質調査会のような返し方もあるのかなと個人的には思うわけです。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、これは先生のほうからいただいたサジェスションだったと思いますけれども、いかがですか。そういう意見をいただいたのですけれども、添加物専門調査会としてはやはり、従来の方法で返したいと思うのですが、いかがですか、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、3 つ目の「○」に入るのですけれども、これまではヒドラジンの基準値 1 ppm をもとに発がんリスクをずっと議論してきましたけれども、実際に流通するものを想定した検討、実際にどれぐらいのレベルで流通しているか、流通しているものがどれぐらいのレベルになっているか、というものをもとに検討しても有用ではないかということです。これについて詳しく後から戻りたいと思いますので、先に次の 4 つ目に入りたいと思います。

4 つ目の「○」です。発がん性のメカニズムをどのように評価するかということで 10 万分の 1、100 万分の 1 という数字が出てきますけれども、それについてどのように判断するかということです。これに関しましては、添加物専門調査会だけの、我々だけの判断でいいのか、あるいは食品安全委員会全体としての判断が必要ではないかということも思います。

これについて山添先生、ちょっとコメントいただけると助かりますが。

○山添委員 10 万分の 1、100 万分の 1 というのは、ある意味ではかなり今後、全体の運営においても、影響を与えるような数値の議論にならざるを得ないということになりま

す。

従来は、100 万分の 1 ということについては経験があったわけです。それを 10 万分の 1 でもいいのかどうかということは、見かけ上の数値で 10 倍上がるわけですね、本当にリスクが上がるかどうかは別にしても。

そういうことはこの添加物の部会だけではなくてほかの部会でも起こり得る話でもありますし、一度出てしまうと部会、専門の調査会ごとに違いがあるとなぜというような御意見もいただくことになりますので、全体としてこの中のメンバーの方にも多分参加いただくことになると思いますが、そういうようなことで統一してちゃんと議論をした上で、100 万分の 1、10 万分の 1 ということのリスクに関しては議論をする必要があるのではないかとこのように私は思っております。

○今井田座長 ありがとうございます。

ぜひ食品安全委員会全体としてディスカッションしていただきたいと思っております。よろしくお願いいたします。

それから、5 つ目の最後の「○」ですけれども、動物医薬品の専門調査会でヒドラジンの議論の経験があるということで、これが参考になるのではないかとこのことです。

これに関しまして追加の資料、追加の報告がございますね。事務局の方から説明してもらえますか。

○中矢係長 資料 1-4 をご覧ください。本日御欠席の頭金先生よりコメントをいただいております。読み上げます。

PVP を含む動物用医薬品の評価経緯を参考することについて。

添加物と動物用医薬品では以下の点で異なるので、同じような評価経緯をとることは難しいと思っております。すなわち、動物用医薬品においては PVP 投与を受けた家畜の可食部位を介して摂取する量は、添加物よりかなり低くなることと、またヒドラジンについても動物の体内で代謝されるので、可食部位を介してヒドラジンをヒトが摂取することは考えにくい等の点です。

少なくとも動物用医薬品専門調査会では以上の理由で、PVP についての評価を添加物専門調査会の評価終了を待たずに行ったと理解しております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。これは動物用医薬品専門調査会での話ですけれども、これも動物用医薬品での評価の方法であって、それをこの添加物専門調査会のほうに持ってくるのは難しいのではないかとこのことです。

この点に関しまして何かございますか。三森先生、お願いします。

○三森委員 動物用医薬品専門調査会にも出席しておりましたので少し補足いたします。ワクチンの中に含まれている PVP ですが、もともと非常に量が少ないということですが、不純物としてヒドラジンが入っているということが問題になったということですが、

評価は、添加物専門調査会でもポリビニルピロリドンの評価をしているということを確認した上で評価したということです。最終的にこのような方向性になったのは、ヒヨコに1回点眼接種して、それで免疫を獲得させるという方向で使うということから、数 μg が少し入っているだけということで、そのヒヨコが成鶏になってからブロイラーとして私たちは摂食しているわけで、そのときにはほとんど消失していることが根拠となっています。ヒドラジンが生体内に入ると代謝が速く、速やかに消失するという、非常に量が少ないというその2つから、無視できるものという形で評価をしたということです。したがって、今回の添加物専門調査会の場合のPVPとは、評価の方法は変わってきているのは当然と思います。

そのような形で評価しているということを確認した上で、当専門調査会でも御議論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。

詳しく説明していただきました。動物用医薬品専門調査会のほうでも、添加物専門調査会の動きも見ながら評価をしていただいたということでございます。

いずれしろ、ほかの調査会でも扱っていることではあるのですが、やはり添加物専門調査会として、我々は我々の判断ということで評価をする必要があるということと思います。ありがとうございます。

それでは、ちょっと先送りしましたけれども、3番目の「○」、ヒドラジンの基準値である1 ppmをもとに発がんリスクレベルの議論ということです。これに関しまして、前回議論を踏まえまして厚生労働省のほうに補足資料の提出をしていたということです。

回答が厚生労働省のほうから返ってきているということですので、事務局のほうから説明をお願いしたいと思います。よろしくをお願いします。

○中矢係長 資料1-5をご覧ください。厚生労働省より提出されました補足資料でございます。

4ページをご覧ください。補足資料の内容を記載しております。提出依頼は、「添加物「ポリビニルピロリドン」の製造時に発生するヒドラジンの実測値に関する資料を提出すること。」でした。それに対する回答は「ポリビニルピロリドンの製造時に発生するヒドラジンの実測値に関する資料として別紙のとおり提出する。当該実測値は、製品の最終品質確認の際に実施された試験の結果である。2製品の平均値は108 ppb及び203 ppbである。」ということでした。

その他の資料は特にないということでした。

5ページが実測値に関する資料でございます。

資料中に黒く塗られたところがありますが、これは実際に実測を行った者の情報ということで、マスキングの依頼があったものです。

仮にポリビニルピロリドンが添加物として認められた場合に販売される予定の製品AとBについて試験が行われております。これは添加物としての規格及び日本、アメリカ、

ヨーロッパの薬局方適合製品でございます。

これらの実測をしたところ、A はロット数 325 でヒドラジンが平均 203 ppb、標準偏差が 77、最大値は 720 ppb、最小値が 107 ppb、製品 B につきましては、ロット数が 249 で、平均値は 108 ppb、標準偏差は 107、最大値 670 ppb、最小値 20 ppb であったということでございます。

この厚生労働省から提出された資料を踏まえまして、資料 1-6 をご覧ください。

資料 1-6 は、先月 12 月の専門調査会におきまして、専門参考人の広瀬先生に御協力をいただきましたヒドラジンのリスクレベルの考え方に関する試算のペーパーでございます。このペーパーを、資料 1-5 の情報に基づきまして修正しているものでございます。

修正点は、「3. ヒドラジンの VSD (EPA の手法に基づく試算) (3) ②」です。EPA が計算した Oral Slope Factor 3.0 を用い、PVP の一日摂取量とこの実測値を代入して計算したところ、発がんリスクは 1.5×10^{-5} (約 7 万分の 1) となります。

ここでヒドラジンの実測値は、先ほどの報告に基づきまして平均で 100~200 ppb と報告されていましたが、仮に推定残留値を 500 ppb 以下と仮定して計算をしております。この 500 ppb は、平均値に標準偏差×3 を足して実測値の 99 パーセンタイルを計算したものでございます。

製品 A ですと、平均は 203、標準偏差は 77 とありますので、平均値±3SD を計算しますと、99 パーセンタイルの範囲は 1~434 ppb となります。同様に、製品 B では 99 パーセンタイルは 0~429 ppb となります。

つまり製品 A では 434 ppb 以下に 99%が、B では 429 ppb 以下に 99%のものが全部入っているということになります。このことから、多めに見積もって 500 ppb と仮定いたしました。

また、「4. ヒドラジンの VSD (EFSA の手法に基づく試算) (3) ②」も修正しております。EFSA が求めた BMDL10、0.57 mg/kg 体重/日から計算した Oral Slope Factor 0.18 mg/kg 体重/日を用い、PVP の一日摂取量と、この実測値を代入して計算したところ、発がんリスクは 9.0×10^{-7} (約 110 万分の 1) となりました。

続きまして、資料 1-7 をご覧ください。

資料 1-7 は、「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」をまとめたもので、前回の資料を改めたものです。添加物「ポリビニルピロリドン」につきましては、これまで得られた情報及び前例であるポリソルベート類、加工デンプンで行った評価に基づいてまとめました。読み上げます。

「添加物「ポリビニルピロリドン」については、遺伝毒性発がん物質であることを否定できないヒドラジンを不純物として含有している。上述の前例及びこれまでの専門調査会における審議を踏まえると、以下のようなになる。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。また、欧州における発がんリスクの定量評価の $BMDL_{10}$ (0.57 mg/kg 体重/日 (ヒドラジンとして) に基づき、「ヒドラジンの含有量が推定残留量 (500 ppb) 程度である添加物「ポリビニルピロリドン」をわが国の推定摂取量 (480 mg/日) まで摂取した場合」を想定してヒドラジンの生涯リスクを検討したところ、 9.0×10^{-7} (約 110 万分の 1) となり、一般に遺伝毒性発がん物質の無視しうるレベルとされる 100 万分の 1 レベルを下回った。」という案を作成いたしました。

以上です。座長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、追加資料 1-5 のところで厚生労働省のほうから返ってきた追加資料で、実測値としての表がそこに載っていると先ほど説明がございました。これに基づいて計算をすると、最高濃度として 500 ppb という値、実測値をすると計算上は発がんリスクレベルが 110 万分の 1 になるという説明でございました。

この点、後から広瀬先生から詳しく伺おうと思っておりますけれども、まず今説明がありましたけれども、ヒドラジンの実測値を 500 ppb と仮定をしたわけですがけれども、今の説明ですと A と B というそれぞれの製品から、99 パーセンタイル値を計算すると多くて 434 ppb になるということで、さらに大きめに見積もって 500 ppb と仮定したということでございますけれども、この点につきまして先生方、何か御意見ございますか。

○森田専門委員 今の 3SD というのは、基本は正規分布だとみなしての話ですがけれども、明らかに平均 - 3SD はできないのです。平均 203 で標準偏差 77 と、平均 108 で標準偏差 107 ですから、正規分布ではなく恐らく右側にかなり尾を引いた分布になるのではないかと。実際見てみないとわからないのですけれども。

したがって、3SD が 99%だからという理論は、こういうデータだとまず成り立たないです。ですので、私も何で 500 かなというのも不思議に思っていたのですけれども、これまでの例でどのように計算されているかにもよると思うのですが、こういった分布が明らかにゆがんでいるような場合は最大値をとって計算すべきで、こういうゆがんだ分布ですと平均 + 3SD で 500 だから 99%ということは全く保障できません。だから 99 パーセンタイルなので 500 にしたというのはちょっと難しいと思います。明らかに正規分布でないとはっきり言われると思いますので。

○今井田座長 では先生、正規分布ではない場合のこれと同じような 99 パーセンタイル値を計算するような方法というのはないのですか。

○森田専門委員 分布がわからないと無理です。ですので、もし安全性を見るのであれば最大値をとって計算されるのがいいのではないかと思います。

○今井田座長 最大値ということは、720 という数字になるわけですね。

ほかの先生方、いかがですか。

広瀬先生、お願いします。

○広瀬専門参考人 特に詳しく説明を後ですという話が、計算がこの前と違うだけなの

で、追加することは計算の上からはありません。500 とすればこうなるというのは計算上の話なので。

今の、多分私も統計というか、暴露評価をどうするかというのは詳しくないので、確かに今まで最大値を使う例が多かったと思いますが、少なくともロット数で、しかも生涯この濃度で暴露したリスクということで VSD とか決まっていますので、少なくともロットでばらつきがあるので最大値、一生涯とすることはほぼあり得ないので、やはり何パーセントか。それはもしわからないのであれば、実測値がありますので、詳しいデータにたどり着ければ多分 99 パーセントまで得られると思いますので、それを使われたほうがいいのではないですか。

あるいは逆に 500 ppb がなぜ来るかというの、大体 100 万分の 1 に近い値が 500 ppb と言っているの、逆に 10 万分の 1 の場合は何 ppb である、実際の分布は何パーセントがこれより以下であるとかといった表現をしたほうが。逆の言い方。

推定をこれと仮定するのではなくて、 10^{-6} はここであると、実際は何パーセント、それ以下の分布であるという事実の記載にしたほうがわかりやすいのかもしれないですね。
○今井田座長 ありがとうございます。

どういうデータが得られているかにもよるかと思うのですが、今広瀬先生からサジェスチョンをいただいたのですが、そのデータに基づいてやれば、ひょっとしたら 99 パーセント値がどういうふうかというのはたどれるかもしれないという意見があったと思うのですが、どうですか、可能性として。

○中矢係長 これ以上の詳しいデータを求めても、おそらく提出されないと思われます。

○今井田座長 ただ、これを出したときのデータというのはあるのではないですか。要するに、平均と標準偏差が出ているわけだから、生データというか、元データがないとできませんよね。

○中矢係長 もうここまでだと聞いておりますので、これ以上のデータはとれないと思ったほうが良いと思います。

○今井田座長 そうすると、難しいですね。どういたしましょう。

可能性として、もしそういう方法があるのであれば、それをぜひトライしていただけないかなと思うのですけれども。どういたしましょうか、何か。

○磯部評価課長 今、中矢のほうからいろいろ申し上げて、どこまでやるのかあれですけども、きょうのお話もありましたから、なかなか難しいことも含めて、もう一度確認はしてみたいと思います。

○今井田座長 わかりました。よろしくお願ひします。ありがとうございます。

○広瀬専門参考人 ロットによってばらついているとはいえ、最終的には一生涯通すと多分、通常は平均値に収束すると思われるので、明らかに 500 と 100 と比べて、確かに十分とは言えないですね。数倍のマージンはあるのかなと考えられますけれども、それも推測です。

○今井田座長 ただ、広瀬先生から、203 と 108 という平均値が出ている。これを生涯の暴露値として使う場合に、この数値を使うという手もあるというサジェスションだったと思いますけれども。

○広瀬専門参考人 明らかに最大値をとるのは過剰だと。

○今井田座長 ということであれば、500 という数字は理論的に矛盾しない数字と言ったらいいのですか、ちょっと表現は難しいですけども、そういう数字かなという気はしますが、とりあえず生データとといいますか、個々のデータがないかどうかもう一度確認していただくということによろしいですか。

では、すみませんけれども、よろしくお願ひいたします。

○磯部評価課長 多分、生データまでは出せないと思います。ただ、分布図だとか標準偏差が出ていますから、もう少し違う数字だとか、今、森田先生も正規分布ではないだろうということなので、例えば何かそういった分布を表すようなデータとか、実測値そのものはさすがに機密の部分もいろいろあるかとも思いますので、もう少し違う分析の手法とかいうことも含めて、トライだけはできると思います。また本件については今後もほかの部分で PVP の議論もありますから、意見を聞いてみたいなというふうに思います。

○今井田座長 よろしくお願ひします。ありがとうございます。

この点につきましてよろしいですか。この後で広瀬先生から詳しく説明していただくかと思ったのですが、先生、追加の何かコメントございますか。

○広瀬専門参考人 いや、特に。

○今井田座長 資料 1-6 を含めてのことですけれども、資料 1-6 で 500 ppb ということで仮定して計算して発がんリスクが 110 万分の 1 になるという計算値が出ているのですけれども、その点に関してですが。

○広瀬専門参考人 これは前回の資料から推測値の仮定値を変えたので、単に計算結果が変わっただけで、特に前回の説明をすることはありません。

ただ、500 ppb の由来をどう説明するかというのは、今議論があったように何パーセントという説明をするのか、 10^{-6} を基準にするのかは実測値が出てからですかね。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、これはデータが出るかどうかわかりませんが、もう一度データを調べていただくということにさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、本日の議論としては、ヒドラジンの発がん性の議論をどうするかということが重要なポイントだったのですけれども、ちょっとサスペンドになりましたので、引き続きこれは議論していきたいと思います。

ヒドラジンのレベルの話とはまた別の議論としまして、残りのポイントであるのですけれども、ポリビニルピロリドン、アレルゲン性の問題、それから NVP の発がん性についての議論がございますので、これにつきましては次回以降の議論にしたいと思います。そ

れでよろしいでしょうか。

それでは、事務局のほうから今後の進め方について説明をお願いできますか。

○中矢係長 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。では、よろしく願いいたします。

それでは、本日の 2 番目の議事に入りたいと思います。

きょうも広瀬先生に来ていただいているので、終了いたしましたので一応御退席いただいても結構です。もちろんいただいても結構ですので、できればいただいで議論に加わっていただければと思います。

では、議事 (2) に入ります。

議事 (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の議事」に入りたいと思います。

では、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○中矢係長 議事 2、酢酸カルシウム及び酸化カルシウムにつきましては、資料 2 を用いて審議いただきたいと思っております。

資料 2 の 3 ページをご覧ください。本添加物は 2011 年 4 月 19 日に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があり、2012 年 4 月、11 月、12 月と専門調査会と審議をいただきまして、本日の第 114 回添加物専門調査会で継続審議いただくものでございます。

それでは、これまで評価書案を一とお見いただいておりますので、審議に基づく修正部分について御説明いたします。

まず、16 ページをご覧ください。16 ページの 14 行目から「遺伝毒性」でございます。配置を修正して、項目の名前を変更してございます。

続きまして、21 ページの 17 行目でございます。「反復投与毒性」でございますが、「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」につきまして、結論を修正しております。読み上げます。「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 倍離れていることから、カルシウム塩全体の NOAEL の判断には用いないこととした。」

続きまして、23 ページの 19 行目でございます。「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」結果の結論を修正しております。読み上げます。「本専門調査会としては、腎の石灰化の詳細について、原著による確認ができないことから NOAEL の評価はしなかった。」といただいております。

同じく 23 ページの 30 行目、「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」の結論を修正いただいております。読み上げます。「本専門調査会としては、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日と評価した。」

続きまして、25 ページ、「反復投与毒性」のまとめを修正しております。全体を読み

上げます。「カルシウム塩を用いた種々の反復投与試験の結果より、投与に起因した変化として、腎のカルシウム沈着や、種々の臓器において鉄などの他のミネラルの減少が見られたが、毒性学的有意な所見とは考えられず、いずれの試験においてもその最高用量を NOAEL と評価した。以上より、本専門調査会としては、カルシウム塩の NOAEL を、「(3) ① 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 (Bogden ら、1992) の結果より、カルシウムとして 2,500 mg/kg 体重/日と評価した。」以降については、前回の議論に基づきまして削除しております。

続きまして「生殖発生毒性」、30 ページをご覧ください。30 ページの 9 行目から知見を追加しております。読み上げます。「Wistar ラットの妊娠・授乳中を通じて、炭酸カルシウム (カルシウムとして 1,500 mg/kg 体重/日) を混餌及び乳酸カルシウム (カルシウムとして 882 mg/kg 体重/日) を飲水投与する試験が実施されている。」。結果の読み上げについては省略いたします。「専門調査会としては、単一の被験物質投与群で実施された試験であることから、NOAEL を判断することはできないと判断した。」といただいております。

32 ページをご覧ください。こちらも「生殖発生毒性」で知見を追加しております。2003 年の試験ですが、SD ラット雌雄各 10~12 匹に硫酸カルシウム 0~1,000 mg/kg 体重/日を、雄には 35 日間、雌には交配前 14 日間を含む 41~45 日間の強制経口投与する反復投与毒性・生殖毒性併合試験を実施しております。その結果、対照群及び試験群に着床前後の胚/胎児死亡を有する母動物が散見されたが、その頻度は低く、用量相関性は認められなかったとされている。その他の被験物質投与に関連した生殖発生毒性に係る影響は認められなかったとされている、といただいております。

続きまして、32 ページの「ヒトにおける知見」なのですが、本日朝に森田先生から修正をいただいていたのですが、それらについてはいただいた評価書には反映できておりません。まとめ文を記載しております。49 ページの 27 行目をご覧ください。読み上げます。「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 は判断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癌のリスクを上昇させる可能性があるが、その機序や癌の進行度との関連など、いまだ不明な部分が多く、NOAEL は判断できない。カルシウムの摂取と循環器疾患と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 は判断しないこととした。」といただいております。

また、前回議論に基づきまして、62 ページ、21 行目からの食品健康影響評価案についても修正をしておりますが、これについては今読み上げはやめておきます。

以上、座長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、評価書の内容を確認していきたいと思います。

6 ページの概要のところ、それから国際機関等の評価、59 ページからあるのですか、そのところを久保田先生にまとめていただいているのですけれども、何か追加のコメントはございますでしょうか。

○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、「体内動態」、9 ページの 35 行目以降のところですか。これは伊藤先生に担当いただいておりますが、コメントございますか。

○伊藤専門委員 特にございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、「体内動態」まではオーケーということで、次「遺伝毒性」です。16 ページになるかと思いますが。

少し修正して赤い字が入っておりますけれども、山田先生、コメントございますでしょうか。

○山田専門委員 これは試験の分類が違っていたので書き直していただいたもので、あと試験の名前も適切に修正していただきましたので、これで結構です。

○今井田座長 ありがとうございます。修正で赤いですが、移動しただけということですね。

○山田専門委員 たくさん赤いですが、移動しただけです。

○今井田座長 わかりました、ありがとうございます。

それでは、「遺伝毒性」のところもオーケーということで、次に「急性毒性」「反復投与毒性」それから「発がん性」のところ、18 ページからになると思うのですけれども、塚本先生、コメントをお願いします。

○塚本専門委員 「反復投与毒性」のところですが、前回のディスカッションをもとに修正していただいております。特に追加はありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

NOAEL の判断等のところで少し文章が修正されているということです。ありがとうございます。

よろしいでしょうか。

○中江専門委員 25 ページの 5 行目から 8 行目の文章というのは、若干誤解を生むような気がします。というのは、まず「腎のカルシウム沈着云々を毒性学的」これ「に」が抜けていますけれども、「に有意な所見とは考えられず」と書いてはありますけれども、例えば 23 ページの 19 行目から 21 行目に関しては、「腎の石灰化の詳細について、原著による」これも「確認が」の間違いですね。「確認ができないことから NOAEL の評価はしなかった。」と書いてあるので、この実験に関して調査会は腎の石灰化が毒性学的に有意なものかどうかを判断できないという判断をしています。

まず、そのところが必ずしもすべてにおいてこれらの変化を毒性学的に有意な所見とは考えていないという判断はしていないということがあります。

もう一つは、全体の NOAEL 判断には用いなかったとはいえ、例の 21 ページの「d.」の Bogden (1991) は、15 行目から 16 行目に関して、本調査会としては NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と評価している。200 mg/kg 体重/日は、最高用量ではありません。したがって、文章が矛盾します。

以上です。

○今井田座長 要するに腎の石灰化をどうとるかということですね。それで評価のやり方が試験によってまちまちではないかということですね。

○中江専門委員 どうとるかということはそれぞれの試験において評価は既にしたわけですが、それをまとめたもので「全部有意な所見と考えられず」というのは、必ずしもそうしていない。

それから、同じくそれぞれの NOAEL の評価と、それを全体の NOAEL 評価に使うかどうかについては全部評価をちゃんとしたわけですが、それをまとめたときに必ずしもすべての試験において最高用量を NOAEL としていない。したがって、この文章はおかしい。

○今井田座長 塚本先生、いかがですか。

○塚本専門委員 21 ページの「d.」の試験についてですが、腎の石灰化という記載はありますけれども、これは最高用量で死亡が出ているので、その下の 200 mg/kg 体重/日を……

○中江専門委員 違います、違います。腎の石灰化を言ったのは 23 ページの「h.」。

○塚本専門委員 23 ページの「h.」のところについては、EFSA の報告の中の記載ですが、腎の石灰化について記載がありますけれども、その詳細については何もデータについての記載がないので、こういう原著の確認ができない場合はどうするかということで前回ディスカッションがありましたけれども、確認ができないものは NOAEL の評価からは外したほうがいいのではないかということで、ここでは NOAEL の評価に用いなかったということです。

○中江専門委員 そのとおりです。だから、この「h.」に関して、調査会は腎の石灰化について、毒性学的に有意かどうかの判断はできないと判断していると。だけれども、まとめでは、すべてにおいてそういうものは毒性学的に有意でないと言っているのです。

○今井田座長 例えば先生、「h.」に関して言えば、最後のまとめのところで腎の石灰化の詳細について云々とあるのだけれども、これは決して腎の石灰化だけのことではなくてほかのこともあるわけなので、本調査会としては本知見に関しての原著による確認ができないことから、NOAEL を評価しなかった、要するに腎の石灰化の詳細についてというのを消しても話は合うのではないですか、ということです。いかがですか。そうすれば、

腎の石灰化云々についての中江先生の懸念が。

梅村先生、たしか副担当でしたね。

○梅村専門委員 もともと腎の石灰化がすべて毒性影響でないかどうかはわからないわけですね。ただ、ここで腎の石灰化の詳細についてというのは、腎の石灰化をもって NOAEL の判断基準としたので、判断基準とした所見についての詳細がわからないという意味です。

○今井田座長 そうすると、だめですね。わかりました、失礼しました。

○中江専門委員 詳細がわからないからこれが毒性変化なのかどうかわからないので、NOAEL の評価ができないというのが、この件に関する調査会での議論であり判断であったので、だから少なくとも 1 つは腎の石灰化が毒性病変として有意かどうかはわからないという判断を調査会はしているにもかかわらず、まとめて「ない」と言うのはおかしいと言っているのです。

○今井田座長 だからこの試験に関してはということですよ。「h.」の試験に関しての腎の石灰化については、もちろん我々の判断はできないということですよ。

○中江専門委員 だから、具体的には 25 ページのまとめのところは、あくまで例えばですけれども、7 行目の「毒性学的に有意な所見とは考えられず」の前に「多くは」とか「ほとんどの場合は」とか入れていただければ矛盾はしません。それが正しいかどうかはちょっと皆さんの御判断に任せます。

○今井田座長 いかがですか。非常に建設的な意見が出たと思うのですけれども。

要するに個々の試験において、石灰化云々が個々の試験の中で有意かどうかはそれぞれ判断しなければいけないことだと。だけど、原著に戻れない場合はその判断ができなかった。これも中江先生が言われたような、「多くの場合」という言葉が入って理解していただけるのであれば、それはそれでいいと思うのですが、いかがですか。梅村先生、どうですか。

○梅村専門委員 その言葉が、問題はだから書きぶりだけだと思うのですけれども、ちょっと後で。本質的な問題でないと思いますので、文章のところは塚本先生とで。

○今井田座長 ぜひそうしてください。大丈夫です。本質的な問題ないことは確認したいと思いますので。ですから、あとは書きぶりで対応できるかと思いますので。

では、すみません、担当していただいているのが塚本先生と梅村先生なので、今の議論を踏まえた形で修文をお願いいたします。

そのほか、何かございますか。

○中江専門委員 修文なさるときはもう一個の「いずれの試験においてもその最高用量」というところも考慮してください。

もう一つ、もっと言えば、そういうちょっとややこしいことがあるなら小手先のことはしないで、全部削除してしまったほうが個人的にはいいと思います。

○今井田座長 先生、どこを全部削除するのですか。

○中江専門委員 5行目から8行目の「以上より」まで。

○今井田座長 この最初の文章を全部削除という意見ですか。

○中江専門委員 そうです。

○今井田座長 まとめとしては、「以上より」からを。

○中江専門委員 そうです。

○今井田座長 では、それも踏まえて判断していただくということでもよろしいですね。本質的には NOAEL を 2,500 mg/kg 体重/日と判断した。これに関しては皆さん合意を得られていると思いますので、あとは今の議論を踏まえて修文をお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

ほかに御意見ございますか。

ないようですと、一応「生殖発生毒性」の前までは済んだということでもよろしいですね。では、次に生殖発生毒性のところ、26 ページからになると思うのですが、江馬先生、いかがでしょうか、コメントをお願いします。

○江馬専門委員 特にコメントありません。データの論文の追記をただけです。

○今井田座長 ありがとうございます。

江馬先生、前回、少し議論がございましたけれども、「生殖発生毒性」で 27 ページの 15 行目～17 行目、「本試験の NOAEL を」というのがあって、マウスが最高用量 68 mg/kg 体重/日、ラットが 63 mg/kg 体重/日、ウサギが 61 mg/kg 体重/日というふうに出ています。

これはいずれも、要するに生殖発生毒性試験として最高用量が 60 台という低い数字ですけれども、いずれも最高用量ですよ。これで評価しているということで、前回この話でいろいろと議論がございました。低い最高用量しかない試験で、食品安全委員会としては、添加物の評価をするに当たって、試験自体が確かに成立していて、最高用量まで毒性はなかったということですがけれども、全体の NOAEL の根拠として最高用量の低い用量しかない試験の NOAEL を採用するかどうかということに関して議論がずっとあったと思うのですが、先生、その点いかがですか。

○江馬専門委員 前回も申し上げたのですが、普通の投与毒性試験とドーズ設定が違ってかなり低いドーズ設定で行われている試験ですが、反復投与毒性とは実験系が異なります。この実験では妊娠動物を使っているということが特徴でして、そういう試験はほかにありませんので、この試験の最高用量を NOAEL とするしかないと思います。ほかの試験からもっと高い NOAEL だろうということは言えないので、このデータを用いるしかないのではないかと思います。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

この点に関しましていかがですか。これはラットでしたか、2,500 mg/kg 体重/日という数字も出ていたと思うのですが。もしやっていたらもう少し高い用量の NOAEL がとれるかもしれない。ですけれども、試験としては今のところこれしかないということ

ですね。

○江馬専門委員 もう少し言いますと、ラットでは同じ形式の試験ではないのですけれども、カルシウムということで考えますと、新たに追記した 32 ページの試験です。これは簡易生殖試験ですが、もっと高い用量で行っていて異常はなかったということは、多分ラットではカルシウムをもっと与えても催奇形性はないだろうというふうには推察はできません。

というのは、まず着床前後の胚/死亡がないということ、それから新生児に異常がなかったということ。新生児が奇形であれば母動物がその奇形の子どもを殺して食べてしまうという習性がありますので、そういうことの記載がないので恐らく催奇形性はないだろうと思います。

ところが、27 ページに戻っていただくと、マウスとウサギでもラットと同じようなドーズ設定の試験が行われていまして、マウスとウサギについてはほかの試験がありませんので、催奇形性試験について推定することはできません。なので、このデータを用いるしかならないというふうに思います。

○今井田座長 ありがとうございます。先生、確認ですけれども、32 ページの赤字のところ、これは前回、新しい論文があります、ということで追記してもらったものだと思うのですが、このデータは 27 ページに反映できないですか。

○江馬専門委員 物質が違いますのでここに記載していると思いますが、32 ページ。27 ページのところは塩化カルシウムということで記載をしていまして、32 ページは乳酸カルシウムということで、場所が違ってきます。

○今井田座長 いかがでしょうか。ということで、生殖発生毒性としては NOAEL として 60 台、一番低い数値でいきますとウサギの最高用量である 61.0 mg/kg 体重/日というのが生殖発生毒性としての NOAEL としてとらざるを得ないのではないかという御意見です。

コメントございますか。三森先生、お願いします。

○三森委員 江馬先生にお伺いします。もしこの薬剤が新しく開発された薬剤であった場合、これで発生毒性は評価できるのでしょうか。十分な毒性が発現する用量で発生毒性試験が実施されていないということですね、この剤については。

新しく開発された薬で申請者がいる場合にはこのデータからは NOAEL は求められませんので追加のデータを要求しますか。

○江馬専門委員 例えば新薬の場合をおっしゃっていますか。新薬の場合だったら、最高用量を母体重が 10%程度落ちる量というふうな設定をしますので、追加試験、あるいは追加の群を要求すると思います。

○三森委員 そうしますとこのカルシウムは今まで食経験もあるわけですがけれども、確かにこの試験系では NOAEL かもしれませんが、このデータをもって NOAEL と評価すべきではないと思います。本来であれば毒性用量まで上げた追加の毒性試験を実施すれば、

NOAEL は上がる可能性は十分あるわけですね。

○江馬専門委員 上がる可能性はあると思います。

○三森委員 それを十分、本専門調査会としては考慮した上で最終的な健康影響評価に持っていくということには、先生は御異論ないわけですね。

○江馬専門委員 具体的にどういうことですか。

○三森委員 ですから、61 mg/kg 体重/日がひとり歩きをして、このように低い用量で NOAEL がみられたことから、今までの食経験が長いカルシウム剤について、もっと人間は食べているわけですが、この 61 mg/kg 体重/日からなぜ ADI を特定しないのか、という意見も出てくるものと思われまます。本来であったら ADI は特定すべきではないという議論にいくと思うのですが、61 mg/kg 体重/日から ADI の特定につながっていく話だと思ひます。

したがって、61 mg/kg 体重/日がひとり歩きしないかというところを本専門調査会においても御議論いただけたらと思ひます。

○江馬専門委員 私の答えられるのは、このデータしかないということしか言えませぬ。実験系が違ひますので、ほかから NOAEL がもっと高いだろうということを類推することは無理だと思ひます。事実がなければ、それはできない話だというふうに思ひます。

○今井田座長 ほかの先生方、いかがですか。よろしいですか。

現時点では生殖発生毒性としての NOAEL をここにあるような、今先生が言われたような形で 61 mg/kg 体重/日という数字を言わざるを得ない状況ということですか。いかがですか。

では、このものの全体的な評価は後でまとめてやりますので、そのときに総合的に判断をしていきたいと思ひます。とりあえず現時点では、ここでは生殖発生毒性としての NOAEL は 61.0 mg/kg 体重/日となるだろうということでございます。

そのほか意見ございますか、よろしいですか。

前回からずっと議論している点でございますので、しっかりと議論させていただきます。

それでは、とりあえずここまでとさせていただきます、次の……

○中江専門委員 今の話ではなくて表記上の問題で、30 ページの 18 行目から 19 行目はまず誤字がありますけれども、「は」が重複していますよね。

それ以外に、「単一の被験物質投与群で実施された試験である」というのは、単一の用量という意味ですよ。単一の被験物質なら当たり前なので。

○江馬専門委員 ところが、餌に混入、水にまぜて同時に投与しています。なので、用量と書くと誤解を生じるかなと思ひてこんな書き方をしました。どういう書き方をしたらいいのかわからないこともあって、こういう書き方にはなっています。

○今井田座長 要するに、この被験物質を投与している群は 1 つの群しかないですよ。だけど、だけどその群にはえさにも水にも入っていますよということですね。

○江馬専門委員 はい。

○今井田座長 ということであれば、よろしいですか。何かいい方法があれば。

○中江専門委員 そうすると、単一の被験物質投与群という意味がわからないのです。

○今井田座長 群としては1つしかないという意味でしょう。

○江馬専門委員 単一の被験物質ではなくて単一の投与群です。

○中江専門委員 というふうに読めるという意味です。

○今井田座長 これは「単一」を頭に持ってこずに、「被験物質投与群としては1つの群だけしか実施されなかった試験であることから」とか。

○中江専門委員 「被験物質」を取ったらどうですか。「単一の投与群」にすればどうですか。

○今井田座長 では、「単一の投与群で」ということで落ち着きたいと思います。

では、「生殖発生毒性」のところ、前回から議論しましたけれども、これでよろしいですか。

では、次に、32ページ、「ヒトにおける知見」に入りたいと思います。

森田先生、コメントをお願いいたします。

○森田専門委員 すみません、見直しましたところ、さっき他のところでも言われましたように文章が、脱字とか、文章がつながっていない部分とか、あと各論文の説明で単語の書き間違いといたしますか、そういうミスが散見されました。ちょっとそれらの報告が私も気付くのが遅れました。「何々及び何々」と書かなければいけないのに「A 及び」で「B」がなかったりとか、そのような細かい部分が主で、文章の内容は本質的には変わりません。文章のおかしいところが非常にたくさん見受けられましたので、それをお伝えしております。もう一度、直していただいたのを、どちらにしても皆様のところに多分メールか何かではお配りいただけるかと思っております。

結論の部分に関しては、このとおりで変更ありません。

○今井田座長 では、細かい修文が加わるということですがけれども、本質的なところは変わらないということでございます。

結論が49ページにございますけれども、結局、ヒトにおいては腎結石とか、前立腺癌とか、あるいはミルクアルカリ症候群とか、そういうリスク等があるのですけれども、それを用いてのヒトにおけるNOAELの判断はできないという結論でございます。よろしいですね。

ありがとうございます。

あと一日摂取量に関しまして、森田先生のほうにお願いしていると思うのですがけれども、何かコメントございますか。

○森田専門委員 これはもう従来どおり、変わりありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、今まで一応ざっとやってきまして、全般を通してで結構ですがけれども、何か御意

見がございましたらお願いしたいのですが。どうぞ、お願いします。

○石塚専門委員 戻ってしまって 61 ページのカルシウムの UL のところですが、30 行目で SCF における評価が出ているのですけれども、EFSA で 2012 年に新しいオピニオンを出しているのです、SCF の結論を踏襲しているのです結果は 2,500 mg/kg 体重/日で変わらないのですけれども、一応追記したほうがよいのではないかと。

○今井田座長 ありがとうございます。2012 年に EFSA の評価があるということですね。では、2012 年のデータを追加するということによろしいですか。これは先生のほうから事務局のほうに出してもらえますか、よろしいですか。事務局のほう、よろしいですか。

○中矢係長 了解しました。

○今井田座長 よろしくお願いします。では、これを追加していただくということで、評価は変わらないということでございます。

それでは、全体を通してやってまいりまして、細かい修文等はまだ残っておりますけれども、一応全般を通して最後まで参りました。一応取りまとめ可能な状態であると思うのですけれども、取りまとめに入ってよろしいでしょうか。

どうぞ、塚本先生。

○塚本専門委員 反復投与毒性のところ、ちょっと戻って恐縮ですが、中江先生の御意見は、25 ページのまとめのところ腎のカルシウム沈着やミネラルの減少を毒性ととっていないのに 23 ページの「h.」の結論では腎の石灰化等の詳細について原著による確認ができないから評価をしなかったということで、毒性ととっていないのにこちらの「h.」の試験では懸念があるような印象を与えるということだと思っておりますけれども、EFSA の報告書のようなものの詳細がわからなくても信用するというものでいけば、NOAEL は最高用量でいいと思うのですけれども、前回のディスカッションのときには、詳細がわからないときは採用するのをやめようということだったのでこういうふうにしたのですが、ここを NOAEL が最高用量ということにすれば、その後ろのまとめとの矛盾はなくなると思うのですけれども、そのように変更するというものでいかがでしょうか。

○今井田座長 中江先生、どうですか。

○中江専門委員 それをすると、それは腎毒性を「h.」に関しては毒性学的に有意でないと判断したということにするということですか。

○塚本専門委員 EFSA の記載ではそのような記載です。

○中江専門委員 だから、そういうふうにするということですか。

○塚本専門委員 ええ、ですからそのまま採用して、EFSA の言っているとおり NOAEL は最高用量。

○中江専門委員 第 1 に、それはこれまでの議論をまた蒸し返すことになるというので、そこまでして現在のまとめの文章を残す必要があるのかを皆さんで議論していただく必要が出てきます。

第 2 に、その点はひよっとしたら解消するかもしれないけれども、どちらにしても 25

ページの 7 行目から 8 行目の問題は解消しないです。

先ほども申し上げたように「h.」に関する問題点は腎の石灰化が毒性学的な有意性の問題であり、最高用量云々に関しては「d.」です。だから今の御提案に関しては、もしそれをするなら、繰り返しになりますけれども、そこまでして「h.」を変える必要があるかということを議論していただかないといけないし、たとえそうしたとしても先ほど私が申し上げたまとめの文章の、少なくとも最高用量に関する部分は変わらないということになります。

○塚本専門委員 最高用量を出しているのは「e.」の試験ですよね。「d.」の試験は 4,000 mg/kg で死亡が出ているので、「e.」の試験の最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日をとって 2,500 mg/kg 体重/日としておりますけれども。

○中江専門委員 そうではなくて、25 ページの現在の文章は、幾つかの試験があって、7 行目から 8 行目の「いずれの試験においてもその最高用量を NOAEL と評価した。」と書いてあるわけですよ。21 行目の「d.」の試験は、確かにカルシウムの全体の NOAEL にはとらないとしたけれども、この試験については最高用量ではないものを NOAEL と判断しているので矛盾すると言っているのです。

○塚本専門委員 この「いずれの」というところですね。わかりました。ここは修正します。

○今井田座長 ありがとうございます。では、修文のほうよろしく願いいたします。

そのほか全般通しまして結構ですけれども、戻っていただいて結構ですが、よろしいでしょうか。

よろしければ、細かい修文は残っておりますけれども、根本的なところは大体コンセンサスが得られていると思うので、最後のまとめに入りたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、酢酸カルシウム及び酸化カルシウムに関する食品健康影響評価について結果を取りまとめたいと思います。

まず、ADI 設定の可否についてでございます。

遺伝毒性のところ、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないという結論でございましたので、ADI を設定することができるということでもよろしいでしょうか。

よろしいですね、ありがとうございます。

では次に、できるという判断をいただきましたけれども、ADI 特定する必要があるかどうかということでございます。

これに関しましては、先ほどから少し議論がございましたけれども、反復投与毒性でのラットの NOAEL で 2,500 mg/kg 体重/日という数字がございます。それから、生殖発生毒性のほうでは先ほどしっかりと議論いただきましたけれども、一番低い用量でいきますとウサギの 61.0 mg/kg 体重/日というのがございます。それから、ヒトにおいては NOAEL の判断をしないという結論が出ております。これの推定摂取量は 111.37 mg/人/

日です。カルシウムの平均摂取量が 512 mg/人/日、耐容上限量が 2,300 mg/人/日です。

これは全体を通しての判断として、NOAEL を 2,500 mg/kg 体重/日、ラットのデータにするか、生殖発生毒性のほうで 61.0 mg/kg 体重/日にするかによって変わるとは思いますが、いかがでしょうか。ADI を特定する必要があるかどうかという議論のところで、これはカルシウムですし、食経験は十分にあるものだと思います。それから、摂取量についても先ほど申し上げたとおりでございますけれども、いかがでしょうか。特定する必要があるかどうかの点について、御意見がございましたらお願いしたいのですが。

食経験は十分にある。それから、摂取量のことに関しても先ほど申し上げたとおりでございますので、特定しなくてもいいのではないかと私は思います。先生方、いかがでしょうか。

三森先生、お願いします。

○三森委員 先ほど江馬先生に申し上げた話で、61 mg/kg 体重/日の NOAEL は、どうしても ADI を設定する必要があるというところに持つていくためにブリッジできないというように思います。したがって、先ほど申し上げたように、61 mg/kg 体重/日がひとり歩きしているのではないかとということで、これに対する何らかの当専門調査会の説明が入らないと、ADI 設定をする必要があるというところに行くのは難しいと思います。

もしこれから ADI 設定しますと、安全係数として 100 掛けますと 0.6 mg/kg 体重/日、それしか認められないということになると思います。ですから、その辺のことをよく御議論いただけたらと思います。

○今井田座長 そのとおりだと思います。江馬先生、何かコメントございませんか。

○江馬専門委員 コメントをもう言い尽くしたのでありません。

○今井田座長 先生の判断される、生殖発生毒性のところでは最高用量ではあるけれども、61 mg/kg 体重/日という低い数字でしか判断できないということがあって、それをもって特定するところまでいけるかどうかというところですけども、どうですか。

もしも議論としてももう少し高い用量の試験を要求して、高い用量での NOAEL の数値を上げるというようなこと、本当にそれをやる必要があるかどうかということになると思いますが、いかがでしょうか。

○江馬専門委員 ということは、61 mg/kg 体重/日が低過ぎると、その根拠があるかどうかということですね。そこがわからないので。

○今井田座長 61 mg/kg 体重/日より高いであろうという推測しかできないですね。

○江馬専門委員 推測しかできない。高いであろうという推測というか、推測するのは勝手なのでできるのですけれども。

○今井田座長 例えば先生として、生殖発生毒性は低い用量しかないもので、もう少し高い値の用量の生殖発生毒性試験を要求する、というのももちろんありだと思うのですけれども、ただカルシウムでするのでそれもちよっと踏まえた上でのことになるのですが。

○江馬専門委員 ほかの国際機関なりでどういう評価をしているかというのは僕も詳しく

ないので、そこから何か解決策があるかもわかりませんが、今のところ僕にはありません。

○今井田座長 国際機関における評価のところはあったと思うのですが。

○中矢係長 59 ページです。

○江馬専門委員 このデータをどう扱ったかについての国際機関の記載なり、何かがありますか。

例えばこのデータは評価しなかったと、なぜ評価しなかったかというようなことに関してなのですが。さっき申し上げましたように、ラットはほかの発生毒性試験があるのでウェイト・オブ・エビデンスで考えれば、こんな低いことはないだろうというふうに思いますが、マウス、ウサギに関してはほかの試験がないのでそういうことは言えないと思います。であれば、この試験が何らかの不備を持っているということでこの試験を評価しないというふうなことに持っていくのだらうと思うのですが、そういうことに関して何かどこかで記載があればそれが参考にはなるかもしれません。

○今井田座長 もし JECFA 等で、特に先生、ウサギですよ。

○江馬専門委員 ウサギとマウス。

○今井田座長 ウサギとマウスの生殖発生毒性、最高用量が 60 台での生殖発生毒性試験の評価をどうしたかということですね。

ちなみに、59 ページのところにありますけれども、JECFA 等における評価としては ADI、「not limited」ですか、「not specified」もありますね。1985 年 JECFA、「not specified」ということで、値としての設定はしていませんね。

○中矢係長 JECFA に関しましては、今、60 ページの 2 行目からあります 1985 年の第 29 回会合の報告である「酢酸カルシウム文献 61」を確認したところ、議論をいただいている 1974 年の試験については特に引用していないように見えました。言及もありませんでした。

その下にあります 10 行目、FASEB の報告ですが、こちらではこの 1974 年の試験が引用されておりまして、記載もございまして、FASEB は、この文献を確認した上で、この評価書案にも 60 ページ 14 行目に記載がありますとおり、「これらの物質が食品添加物として使用される条件でヒトに有害影響を示す合理的な根拠はない」というような結論をしているようです。

○今井田座長 ということは、85 年の JECFA では引用していないのでわからないけれども、75 年にやっている FASEB の報告では引用していて、それを採用していないということだと思うのですが。

○中矢係長 採用しないというよりは、内容を確認した上でこのような判断をしていると考えられます。

○今井田座長 だから、この値をとっていないということですよ。

○山添委員 根拠にしない。

○今井田座長 そういうことですね。江馬先生、参考になりませんか。

○中矢係長　そして 60 ページ 18 行目の SCF の 1990 年の報告ですが、ここでは 1974 年の試験は JECFA と同様、参照していないようです。

○今井田座長　これは引用しているのですか。

○中矢係長　引用していませんでした。

○今井田座長　JECFA と同様か、わかりました。

どういたしましょうか。

○山添委員　物が通常の異物と今回は違って我々の体の中の成分のカルシウム、同じものです。しかも、カルシウムの吸収に関して言えば、かなりきちっとしたホルモンによる制御のシステムがあるものです。発生の時期とはいえ、実際にはかなりの血中からの動員とかがあって、かなりの濃度の内因性のものも動員をされていて、それにプラスアルファ外から入ってくるという状況にあるわけです。

そういう状況の背景があるので、単純なこれまでやってきた添加物という単位と、それから体の中の元素としてかなりのパーセントを占めている。もちろんコズの状態であるのとヨリの状態であるのとは違うわけですが、そういう状態にあるということを考えたときに、このカルシウムが使用の条件において何らかの影響を及ぼす可能性が十分考えられるのかどうかという意味での議論をする以外にないのかなど。

つまり、江馬先生がおっしゃるようにデータはこれ以上のものはもうないわけです。これ以上のもので何らかのデータで物を判断しようというのは、現実には我々の技量では現時点では無理なのです。そういう意味で、カルシウムという内因性の物質ということを含んだ上で、全体でこれを重要な意義のあるデータと判断するかしないかを全体で判断するという方法を考えてみてはいかがでしょうかというような。

○今井田座長　ありがとうございます。重要な御意見をいただきました。

生殖発生毒性での NOAEL としては 61.0 mg/kg 体重/日という数字が出てくる。ですけれども、今山添先生言っていたような、カルシウムというのは生体にとって必要な成分であり、もともとある成分であり、これが添加することによりカルシウムがどの程度ふえるかというようなことを考える、そういうようなデータを考えると生殖発生毒性で言っている 61.0 云々という数字は、我々の生体にとって有害性を評価する場合において、非常に低い値と判断されるというコメントをつけて、最終的に NOAEL、ADI の数値を出すかどうか、その言葉をつけて数字までは出す必要はないだろうと思うのですが、その点いかがですか。

○江馬専門委員　「not specified」としている文書もあるようですから、そこにはこのデータを評価して、その結果も踏まえて「not specified」にした文章から何か参考になるような記載が出てこないですか。このデータを用いないなら、このデータに不備があるということを示すか、それからほかにこれにかわるデータから発生毒性を類推できるデータがあるかということ、それはないということなので、このデータが評価に値しないということを示すしかないわけで、結局、山添先生がおっしゃったようなことで「not specified」

に持っていくということになるのかと思います。

○山添委員 江馬先生、この論文が不備があると言う必要もないと思う。つまり、毒性の安全性を評価するには十分なデータを供給していないだけであって、データに不備があるということではないですね。意味はわかりますけどね。

○江馬専門委員 僕の言いたかった不備があるというのは、不備があればそもそもここに書く必要もないわけだから、それがあれば記載すらなくなるわけです。

○山添委員 安全性の評価をする上に十分な用量まで到達していないということは、それを不備とすれば不備になるということになりますよね。ですけれども、このデータから何らかの懸念を及ぼすような結果は得られていないのも事実ですよね、この用量においては。

だから、懸念を及ぼすようなデータは少なくとも既存のデータからは得られていないということは確かなんですよね。それと抱き合わせで内因性の物質であるというようなことで持っていくというのは、可能にならないですかということです。

○佐藤委員 今の FDA の文書を見ていたのですけれども、文献の 55 ですね。「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム添付資料集」の 55。

そこの最初から表が出てくるのですけれども、数枚めくっていただくと「appendix」というのがあるのですけれども、8 ページです。3 行目あたりに「free access to food and fresh tap water」というふうに書いてあって、その「food」が何であるのかというのはよくまだちゃんと見られてはいないので、えさのカルシウム含量のコントロールというのは多分何もなされていないだろうと思います。当然、えさの中にカルシウムが入っているので、あとは塩化カルシウムを強制経口投与しているわけですが、カルシウムという意味では投与した量がどういう意味を持つのかというのは、えさとの関連も考えてみないと何とも言えないところがあるのではないだろうかと、このように考えられるのですけれども、ちょっとその辺議論いただければと思います。

○今井田座長 もともと基礎食中に含まれているカルシウムの濃度も加味されているのではないかと話だと思います。

○中江専門委員 今のえさの中のカルシウムの議論は、大分前の段階でははずです。ところが、それを言い出してしまうと、あらゆる試験についてえさはどうだと言わないといけないので、この試験だけえさのカルシウムを云々することは逆に言えば公平でないので、もうそれはやめましょう、というよりはそこを議論できないというのが大分前の段階で話に出たので、この試験に関してだけそれを云々するのは逆によろしくないかと思います。

それはそれとして、要は前回も話に出ただけけれども、江馬先生のおっしゃっているのはそのとおりですが、だけれども例えば先ほど江馬先生御自身もおっしゃっているように 32 ページの OECD の報告で少なくともラットは、系は違うけれども、もうちょっと上らしきものが出ています。片一方で問題のやつは、どの species でも 10 日から 13 日でしたか、非常に短い投与期間である。OECD のラットの報告は雄で 35 日ですか。だから結構長い期間やっている。だから、その辺のことも加味して、正直に書けばいいと思うので、

けれども例えば今の話とか、江馬先生は系が違うとおっしゃるけれども、それは系は違うのだけれども、いわゆる反復投与試験で十分な期間と十分な用量まで上げた実験でこういうのが出ている。

さらに、山添先生がおっしゃっているような内因性のもの等のことを総合的に考えれば、この 61 mg/kg 体重/日について、この実験の NOAEL として科学的に間違いだとは言えないけれども、それを評価にそのまま使うのには無理があると本調査会は判断したというふうに結論すれば、別にこの実験がだめとは言わないし、そういうふうな書き方をすればいかがですか。

○今井田座長 どうでしょうか、非常に納得できる、と私は思います。うまくまとめていただいた、という感じがしますが、いかがですか。

江馬先生、どうですか、今のは。

○江馬専門委員 そうなのですから、だれが文章をつくるのでしょうか。

○今井田座長 それは、事務局と私が責任を持って文章をつくりますので。要するに生殖発生毒性の 61.幾つを食品健康影響評価のところの評価としては用いなかったということの理屈づけ、それを書かせていただいて、今、中江先生に非常にいいことを言っていた。それでいいのではないかと思うのですけれども、いかがですか。

○梅村専門委員 例えば反復とか発がんの場合はいろいろな試験があって、それぞれの NOAEL を認める、認めないとやった後に最終的に本調査会としての反復投与毒性、あるいは発がん性も含めて——にかかわる NOAEL はこうこうこうしたという記載をしますよね。今回、そのケースだと生殖発生毒性に関する NOAEL は 61.0 mg/kg 体重/日だと残すということですか。それは残すのですか。

○今井田座長 もちろんそうです。もちろんこれは生殖発生毒性としては 61.0 mg/kg 体重/日というふうに判断したわけですから、それを残せばいいのではないのでしょうか。どうですか。その上で、先ほど中江先生言ったような文を出してということはいかがですか。

○江馬専門委員 OECD の SIDS もありましたよね。先ほど山添先生が言われたようなことは、書いてあると思うのですけれども。カルシウムに限らずこういったもの、こういったものというのはおかしいですね。Recommendation のところがありますね、サイアップの一番下。

○中矢係長 今手元にないのでわかりません。

○江馬専門委員 そこに further work にするかどうかということで、生体成分であるから云々というようなことは書いているものがあると思います。

○今井田座長 参考になるのではないかということです。

○江馬専門委員 参考になるような文章があるのではないかというふうに。

○中矢係長 了解しました。

○今井田座長 いかがでしょうか、まだ御意見ございますか。

ここでの判断で決められる話だと思うのですが。

○江馬専門委員 先ほどの方針で対処案をつくるということですよ。

○今井田座長 いかがですか、先ほど中江先生が言ったような文章をつけて、一応、生殖発生毒性のところの 61.幾つ云々というのはもちろん明記した上で、山添先生の言っていたような言葉をつけて、最終的には ADI を特定しなくてもいいのではないかと、というふうにしたいと思うのですけれども、いかがですか。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 最後の 63 ページの 1 行目から 4 行目のところです。

○今井田座長 先生、まだそこまで入っていないのですけれども。

○三森委員 この文章で最高用量という言葉が、食品安全委員会で使われているわけです。毒性試験での一番上の用量が NOAEL ということを経済消費者の方たちが理解してくれるかどうかということだと思っております。言い方を変えれば、それよりもっと上が無毒量であると言っているのですが、その表現も少し考えていけば、61 mg/kg 体重/日がひとり歩きしないと思います。

あと、中江先生が先ほどおっしゃられたような形の総合的な考察をした上で、暴露から言っても問題はないというような形で ADI の特定の必要性はないというような総合結論に持っていかれたらどうでしょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 ちょっと通らないかもしれませんが、そういう意味で僕はだから生殖発生毒性のまとめのところでそういう議論をして、例えば「本調査会として生殖発生毒性の NOAEL を判断できなかった」にすべきではないかと僕は思うのですけれども。

○今井田座長 最後のところには、その数字を持ってこないということですね。

○中矢係長 三森先生が 63 ページの言及をされたので、事務局で一度、食品健康影響評価案を説明して、この文書について考えるということではいかがでしょうか。

○今井田座長 オーケーですけれども、ちょっと待ってください。今、梅村先生から言われたことを先に解決したいので。

生殖発生毒性のまとめのところで云々というのは、今梅村先生が言われた。それを生殖発生毒性の 60 幾つの幾つ云々をどこで添加物専門調査会としての判断をどうするか書くかということですから、江馬先生、どうですか。例えば生殖発生毒性のところをもう書いてしまうという書き方はいかがですか。

○江馬専門委員 私は 63 ページの 4 行目の後に文章をつけ足すのが、一番簡単かなというふうに思います。

先ほどから山添先生がおっしゃられていることは、14 行目から 16 行目のところに書いてあって、最終的には ADI を特定しないという結論にしていますので、全体の流れとしては山添先生がさっき言われたような流れになっているのです。ただ、4 行目のところの「判断した。」というところで終わっている、このパラグラフが「判断した。」という

ころで終わっているのでは問題というか。

○今井田座長 先生、すみません。62 ページからの食品健康影響評価、これはさっきからも議論しているのですけれども、実はまだ説明に入っていないところです。このところはまず、やはり先ほど事務局からあったのですけれども、ここを説明していただいて、そして話を進めましょうか。

いいですか、中江先生、後からで。その前に。

○中江専門委員 説明は要らないでしょう、このとおりだから。

○今井田座長 皆さん読んでおればいいのですけれども。

○中江専門委員 皆さん、もう読んでいるでしょう。それはあれで、結局、僕は個人的には梅村先生の御提案に賛成です。

今の 63 ページの 14 行目から 16 行目に関しては先ほど山添先生がおっしゃったこととは違うことで、今内因性カルシウムの話はどこにも出てきておらず、むしろそれは先ほど私が提案した文章の中には OECD のデータの話も出てきているので、32 ページの 24 行目の後に、梅村先生がおっしゃるようにそれも踏まえた上での考察をすればここで話がついてしまいますから、反復毒性のまとめはありますけれども、その言葉のとおりには今の 63、64 ページのところには入っていない。それは当然そのとおりですよ。

同じように、ここで 61 mg/kg 体重/日の数字のことも含めて生殖毒性発生ではこうであるけれども、それをどう判断したかという、それこそ先ほど私が御提案したり、あるいは山添先生がおっしゃったことをベースにまとめていただければ、そういう個々の遺伝毒性、それから反復毒性、生殖毒性、ヒトのそれぞれのまとめがあるわけですから、それを踏まえて健康影響評価をなされば、別に健康影響評価の中にややこしい、「61 mg/kg 体重/日だけでも、それは違う」みたいなぐちゃぐちゃした言葉は出てこなくなるので、そのほうがすっきりしますよね。

○今井田座長 可能ですか、江馬先生。まとめのところに入れてしまう。そうすると、最後の食品健康影響評価のところには、61 mg/kg 体重/日という数字は出てこないということ。

○江馬専門委員 努力してみます。

○今井田座長 では、まとめます。生殖発生毒性の最後のところでまとめて、コメントを入れていただいて、61 mg/kg 体重/日という数字を、生殖発生毒性の 32 ページの 24 行目以降に生殖発生毒性のまとめの文章を入れていただいて、生殖発生毒性としてはマウス 60 台、ラット 60 台、ウサギ 60 台という NOAEL が得られる。だけれども、食品健康影響評価に関しては、この数字は採用しなかった、というような文章をこのところ、生殖発生毒性のまとめとして入れていただくということですか。よろしいでしょうか。

○江馬専門委員 次回までにですか、今ですか。

○今井田座長 今は無理だと思います。方向性としては、皆さんそういうことでよろしいですか。

○森田専門委員 その場合は、最後のまとめの文には発がん性及び発生毒性の懸念もないと判断するというような書きぶりになるのでしょうか。

62 ページから 63 ページにかけて「～発がん性の懸念はないと判断した。」になって、細かい発生毒性の 61 mg/kg 体重/日というのは生殖発生毒性の最後でまとまるとして、発生毒性に関しても懸念はないと判断したというふうに書いてしまうと、今と随分論調に変化があらわれると思うのですけれども。

○江馬専門委員 これらのデータからは懸念はない、懸念を示すデータはなかったという書き方だと思います。

○中江専門委員 そのことは、既に 62 ページの 37 行目に書いてあります。安全性試験成績を評価した結果、これこれの懸念はないだから、今と同じことでしょう。

○中矢係長 発生毒性はどういたしますか。

○中江専門委員 だから、発生毒性を入れるという話を今しているのだから。入れても問題はない。江馬先生の言ったことそのままです。

○今井田座長 いかがでしょう。これ、今日ここで決定してしまってもいいし、次回まで、もう一回やったほうがいいですか。

○江馬専門委員 今中江先生が言われた、62 ページの下のところですよ。遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、催奇形性の懸念を示すデータはなかったと。なので、あとは発生毒性のまとめのところをつくるということだと思います。

それで、全体の筋としては、62 ページから 63 ページの健康影響評価で僕はいいと思いますので、文言の修正はあるかと思います。

○石塚専門委員 確認ですが、生殖発生毒性のところでは毒性のまとめというのを入れた場合は、最後の健康影響評価のところは中江先生がおっしゃられた 62 ページの 32 行目から 34 行目で終わってというか、36 行目から次のページの 4 行目は、生殖発生毒性のことを書くためにここに入れたと思うので、削除されるということでもいいですよ。

○今井田座長 いや、前半のところではさっきやりました遺伝毒性、急性毒性、反復毒性、発がん性及び……。

○石塚専門委員 健康影響評価のところにもこの文言が入るのですか。

○今井田座長 生殖発生毒性の懸念もないということはもちろん入っているのではないですか。

○石塚専門委員 それが中江先生がおっしゃった 32 行目から 34 行目……わかりました、すみません。

○今井田座長 よろしいですか。

どういたしましょう。どうぞ、森田先生。

○森田専門委員 この 63 ページは、もう一度考えていただければいいのでしたら、少し変えていただきたいのですが。実は事務局のほうにお伝えしていたのですけれども、ヒトで NOAEL の判断を行わなかったとは書いていますが、カルシウムの過剰摂取による健康障

害の危険性があるということは書いてありますので、マグネシウムの場合には、過剰摂取に対する注意が必要であるとか、注意喚起もしていただきみたいなことも含まれていたと思いますので、同じようにそういう文言も少し足していただければと思います。いかがでしょうか。

○今井田座長 わかりました。森田先生がそのほうがいいと言われるのであれば、加えればいいと思います。だから、マグネシウムのときに参考になるということですね。

○森田専門委員 同じような文言でよろしいかと思えます。

○今井田座長 わかりますよね、事務局のほうで。

○前田評価調整官 リン酸一水素マグネシウムの食品健康影響評価の部分と似たようなものを、カルシウムについても記載ということでもよろしいでしょうか。

○磯部評価課長 今のは、先生、過剰摂取の危険性をちゃんと書くべきだという。そうであればよくちゃんと議論しないといけないと思うのですけれども。それを最後のまとめに書くかどうかということについてですね。

○森田専門委員 今回の場合は、NOAEL が設定できるほどの根拠はないということが書いてありまして、マグネシウムの場合も NOAEL の設定をもちろんできなかったのですけれども、日本であれば食事摂取基準の過剰摂取という上限値も定められているので、というような文言であったと思います。

特にマグネシウムの場合もそうだったかと思うのですけれども、今回、カルシウムは栄養強化剤としての使用というのが上がっておりますので、そのような文言も入れていただいたほうがいいのではないかと考えます。

○今井田座長 よろしいですか。

では、きょう取りまとめようかと思ったのですけれども、これだけいろいろ意見があるので、どうですか、まとめたものをもう一回見ますか。それとも、内容としては取りまとめるところで判断まで途中まで来ているのですけれども、進めていいですか。

事務的にはどうですか、事務局側、進めていいですか。今、判断が途中まで来ていて、文言の取りまとめの最後のところまで来ているのですけれども、やり方として判断としては問題ないということです。細かい文章のやりとりがあるので、もう一回この文書をつかって次回の専門調査会で判断するか、あるいはあと座長に一任いただいてその文章等をやって、そして最後ここで終わらせてしまうかということなのですけれども、いかがですか。

○磯部評価課長 それでしたら今の座長の御提案で、一番大事なことは健康影響評価のところだと思いますので、ここはまさしく皆で集まって議論をしなければいけないところかと思えます。また、そこは先ほどの部分の修正で基本的にはいいのだということであれば、あとは文言の確認をそういう形ですることでもよろしいのではないかなというふうに思うのですけれども。

○今井田座長 では、きょう取りまとめということでもよろしいですね、わかりました。先生方、それでよろしいですか。今議論いただいたような内容で話を進めると。

もちろん、どういうふうになったかというのは先生方のほうに連絡はいたしますけれども、最終的には内容云々に関しましては座長のほうに一任いただいて判断します。ただ、江馬先生にちょっと大変なことをお願いすることになるのですけれども、よろしくお願ひします。

よろしいでしょうか。途中まで来たのですけれども、ADI の数値を特定する必要はないという判断という結論を出したいと思います。それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、そこまで判断した上で、実は 62 ページからの食品健康影響評価のところに入るところだったのですけれども、今もう議論いただきましたので、文章に修正案も入ります。その文章のところはまた修正した上で、先生方のほうにもメール等でお送りします。最終的には、座長に一任いただければと思います。よろしいでしょうか。

それでは、今後の進め方について事務局のほうから説明、お願ひできますか。

○中矢係長 先生方には評価書案ができ次第その御確認をお願ひし、座長に報告取りまとめをお願ひいたします。

取りまとめいただいた評価書案につきましては、本専門調査会の審議結果として委員会に御報告させていただき、了とされましたらホームページ等を通じてのパブリックコメント募集とさせていただく予定です。

いただいた御意見等への対応につきましては、座長と相談することとさせていただきたいと存じます。

○今井田座長 ありがとうございます。大変熱心な御議論ありがとうございます。

それでは、本日の 3 番目の議題に入りたいと思います。

3 番目の議題は、クエン酸三エチルについての審議に入りたいと思います。

それでは、事務局のほうから説明していただけますか。

○中矢係長 議事 3、クエン酸三エチルでございますが、資料 3-1、3-2、3-3 を用いて説明いたします。さらに、参考資料がございます。これもクエン酸三エチルに関するものでございます。

まず、資料 3-1、2 ページをご覧ください。

添加物「クエン酸三エチル」は 2011 年 4 月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があり、2012 年 5 月の第 106 回添加物専門調査会において審議を行い、6 月に補足資料の提出依頼を行いました。補足資料の提出はまだございませんが、先月、第 113 回添加物専門調査会において継続審議をいただき、さらに今回審議をいただくものでございます。

それでは、まず厚生労働省に出していた補足資料の提出依頼ですが、参考資料をご覧ください。

参考資料に「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」とございます。

いずれも使用基準について厚生労働省に事実を確認するものでございますが、これにつ

いてはまだ返ってきておりません。

評価書案に戻っていただきまして、評価書案 5 ページをご覧ください。

5 ページの「評価対象品目の概要」から 7 ページまででございますが、こちらは昨年 4 月の添加物専門調査会で審議をいただきました。この中で使用基準案について補足資料の提出依頼があると議論があったのですが、まだ補足資料は提出されておられませんので、特に修正はしておりません。

続きまして、7 ページから始まります「安全性に係る知見の概要」でございます。

「1. 体内動態」でございます。

10 行目、クエン酸三エチルと併せ、参考としてクエン酸三エチルからエチル基が解離した化合物であるクエン酸の体内動態に係る知見についても検討を行っております。

13 行目から「吸収」でございます。

15 行目、7 週齢の SD ラット 4 匹に ^{14}C 標識したクエン酸三エチルを強制経口投与する試験が実施されておまして、その結果、血中放射能濃度は投与 15 分後に最高となり、半減期は 15 分だったとされております。

同様に、 ^{14}C 標識したクエン酸を強制経口投与する試験が実施されております。ここでは血中放射能濃度は投与 15 分後に最高となり、半減期は投与 24 時間後までは 5 時間、24 時間以後は約 3.5 日であったとされております。

続きまして、「分布」でございます。

同じ報告の中で、分布について報告されております。クエン酸三エチルを投与する試験におきましては、大部分の組織で放射能濃度は投与 15 分後に最高となったとされております。また、 C_{max} は腎臓、胃、小腸で高かったとされております。

35 行目、大腸では放射能濃度は投与 4 時間後に最高となり、投与 24 時間後も一部の放射能が残存したとされております。

8 ページ、5 行目から、同じくクエン酸の試験でございます。 C_{max} は胃が最も高く、次いで小腸だったとされております。7 行目、クエン酸三エチル投与試験の場合と比較して、投与後 24 時間後も消化管以外の臓器にかなりの放射能が残存したとされております。

14 行目、「代謝」でございます。同じ報告の中でクエン酸三エチルを投与する試験において、尿中代謝物の検索を行ったところ、クエン酸二エチルの位置異性体 2 種とクエン酸一エチルが認められ、クエン酸は認められなかったということでございます。筆者らは、ラットではクエン酸三エチルはそのほとんどがクエン酸二エチル、またはクエン酸一エチルに変換されるとしております。

24 行目、JECFA が引用している報告ですが、ラット及びヒトの血清にクエン酸三エチルを添加したところ、ラット血清においてはクエン酸三エチルは 15 分で加水分解されたのに対して、ヒト血清においては 4 時間後も残存したとされております。

30 行目、同じく JECFA で引用されている報告でございますが、ラット、マウス及びヒト肝臓ホモジネートにクエン酸三エチル 1 mol を添加したところ、クエン酸 1 mol と

エタノール 3 mol に加水分解されたとされており。JECFA は、肝臓と血清にクエン酸三エチルを加水分解する酵素系が存在するとしております。

続きまして、8 ページの 36 行目から「排泄」でございます。

9 ページの 1 行目、クエン酸三エチルを投与する試験において、尿、糞及び呼気中への放射能の排泄率は、投与 8 時間後ではそれぞれ 92.9%、0.2%、1.0%であったとされております。

6 行目、同じくクエン酸を投与する試験において、尿、糞及び呼気中への放射能の排泄率は、投与 8 時間後ではそれぞれ 4.0%、0%、83.6%であり、投与 120 時間後では約 90% が呼気中に排泄されたとされております。

12 行目から筆者らのまとめです。以上から、茂木らは、ラットでは、クエン酸三エチルとクエン酸の体内動態は著しく異なり、またクエン酸三エチルは消化管から速やかに吸収され主に消化器及び循環器系へ分布し、さらにそのほとんどが体内でクエン酸二エチル及びクエン酸一エチルに変換され、主として尿中に排泄されるとしております。

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。それでは、今までのところ戻りまして、最初は概要と国際機関等の評価のところですけども、補足資料を要求していてまだ返ってきていないということですので、ここのところは今回審議、スリップしてよろしいですね。久保田先生、きょうはやらないということ。

では、「体内動態」のほうに入りたいのですけれども、7 ページの 8 行目。

「体内動態」ですけれども、きょうは主担当だった石井先生、副担当の頭金先生もお二人とも御欠席ですけれども、石井先生から事前にコメントをいただいております。資料 3-2 になります。ちょっとこれ事務局のほうから説明していただけますか。

○中矢係長 資料 3-2、「石井専門委員提出意見」をご覧ください。読み上げます。

クエン酸三エチルがヒトの体内でどのような動態をとるかということに関しては、資料がないため評価することができません。

ラットにおける体内動態の研究から、体内に吸収されたクエン酸三エチルは大部分がクエン酸二エチル及びクエン酸一エチルに代謝されて尿中に排泄されるとされてはいますが、ヒトにおいては全く不明です。

ラット及びヒトの血清及び肝臓ホモジネートを用いた *in vitro* の実験結果から、ラットにおける場合よりも、ヒトにおける場合のほうがクエン酸三エチルの代謝は遅い可能性が考えられますが、もしそうだとすると、ヒトの体内でクエン酸が生成したとしても、その量は非常に少ないと推測されます。

このような状況を踏まえたと、クエン酸三エチルの毒性評価の一環としてクエン酸の毒性を評価することには、余り大きな意味はないように思われます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

石井先生からこういうコメントが来ております。先ほど説明があったとおりですけれども、クエン酸三エチルはクエン酸まで代謝されないだろう、しかもヒトのほうがラットよりも代謝が遅いということですが、この評価書はクエン酸三エチルのデータ、クエン酸の試験のデータがこの後出てくるわけですが、代謝のところの話でいきますと、クエン酸自体の評価というのがクエン酸三エチルを評価する上において余り食品健康影響評価については反映できないのではないかとということだと思っておりますけれども、代謝のところでは伊藤先生、コメント何かありませんか。

○伊藤専門委員 私も一応このあたりの論文は読んでみましたけれども、やはり石井先生と同じ意見で、頭金先生とも少し御相談しましたけれども、頭金先生も同じ御意見で、やはりデータがないので確定的なことは何も言えないのですけれども、クエン酸までヒトの体内で代謝されるということは余り考えにくいかなというのが、この辺のデータから考えられることですが。

○今井田座長 ありがとうございます。山添先生、ちょっと御意見いただけないでしょうか。

○山添委員 典型的な結果の違いを示しているのが、「排泄」の 8 ページの 36 行目に「(クエン酸三エチル)」がありまして、9 ページの 5 行目に「(クエン酸)」があります。これは体内に入ったものがどの部位に排泄されたか、尿、糞、呼気に分けてデータは出していますが、内因性の物質のクエン酸はほとんどが呼気に出ていく。それに対して、三エチル体はほとんどが尿中に出ていくということです。ということは、部分的にすりかえられたものが十分な極性があって異物として排泄をされるということです。だから、クエン酸の経路とは一部は重複するけれども、大半の経路は異物としての経路で排泄をされるというふうに扱って評価をすればいいのではないかと思います。

○今井田座長 そうしますと、クエン酸のデータがあるわけですが、これはあくまで参考データという扱いですね。極論を言いますと、先生、例えばクエン酸のデータはこの後いろいろやると思いますが、クエン酸データなしでクエン酸三エチルの評価も可能だと思いますけれども、そこまではやり過ぎですか。

○山添委員 今の段階で削除したほうがいいのか、後の段階で結果を見た段階で必要性がなければ、あと削除するというのも一つの方法かと思っております。

○今井田座長 ということで、あくまでもクエン酸そのもののデータは参考という扱いにしかできない。場合によっては、最終的には削除というのもありかもしれないということです。

○中江専門委員 これに関しては、きょうは高橋先生がおられません、私、毒性部分の副担当として申し上げますと、事前にそのクエン酸云々の話は聞いておりましたので、我々からの要望として代謝の先生方にまさに今の話、クエン酸の評価が必要なかどうかということをお意見いただいてここで議論していただきたいと。

その上で、必要だということであれば、それが参考であろうが何であろうが、毒性の評

価も必要だけれども、意味がない、あるいはほぼ意味がないというのであれば削除したいというのが我々の希望であったわけです。実際、毒性には別の要件で入れませんから、そこでペンディングしてありますけれども、この件についてはこの段階でそれをできれば決めていただきたいというのが我々の意見です。

○今井田座長 ありがとうございます。では、今のこともありますので、クエン酸の評価をこの評価書に盛り込むか盛り込まないかというところで、ある程度、今ある代謝のデータをもとに決められないかということです。伊藤先生、いかがですか。削除してもいいのではないかということですが。

○中江専門委員 ちょっとすみません。

ですので、今回石井先生の意見が出ておまして、先ほど座長からお聞きになったところでは伊藤先生、あるいは頭金先生もほぼ同じ御意見であると。山添先生もそれを支持する御意見であったということで、ですので我々としてはまさに石井先生の御意見をベースにした形で、普通、代謝はこの評価書では余りまとめは今まではしていませんけれども、まとめとするかどうかはともかく、そういうような石井先生のものをベースにした、「したがって以下の評価書ではクエン酸については評価しない」みたいな文を入れていただいた上で、あとは削除していただくとありがたいです。

○今井田座長 石井先生の意見の資料 3-2 ですけども、一番最後の文章だと思います。「クエン酸三エチルの毒性評価の一環としてクエン酸の毒性を評価をすることには、余り大きな意味はないように思われます。」という言葉があります。これをとってこれをもとに、したがって本専門調査会ではクエン酸の遺伝毒性にしる、反復投与毒性にしる、そういうものの評価をしないことと判断したというような文章を入れられないかということです。これに関しまして、いかがですか、皆さんほかの先生方。

石井先生も、それから頭金先生も同じような考え、伊藤先生も同じような考えということで、山添先生もフォローしていただいたのですが。であれば、余り意味のないことをやらなくてもいいような感じはいたします。いかがですか。

○山添委員 今中江先生のおっしゃるのもっともで、2つの薬物でこれだけ暴露の形態が違うわけですね。やはり暴露の形態がクエン酸で代用できないということをきちっと書いておけば、したがってクエン酸三エチルについてはそのもののデータで評価をするのが暴露という観点からも望ましいという形でいいのではないですか。

○今井田座長 ありがとうございます。わかりました。

ならば、きょうはお二人ともおられないのでやりにくいのですが、今の山添先生に言っていただいたようなことを「代謝」の最後のところにまとめのような形で文章を入れていただいて、本専門調査会としてはクエン酸は削除したと、評価しなかったという文章を「代謝」の最後の中に入れてもらうということでもよろしいでしょうか。

○石塚専門委員 反復投与毒性はいいと思うのですが、生殖発生毒性がデータがほとんどなくなってしまうと思うのですが、それは評価は大丈夫でしょうか。

○今井田座長 でも先生、あっても余り意味のないデータであれば、結局ないのとイコールになりますよね。どうですか、江馬先生。ちょっと寂しくなるかもしれないですけども。

○江馬専門委員 意味のないデータを載せてもしょうがないので、ないものはないのでしょうがないですね。

○今井田座長 ありがとうございます。ということでよろしいですか。うまく石井先生のほうに伝えてください。よろしくをお願いします。

そうしますと、ちょうど時間だからここでとめていいですか。

途中になりましたけれども、時間ですので今の状態でとめたいと思います。ですので次、石井先生にその辺のコメントを書いていただければ。あと、クエン酸のデータは削除するということがよろしいかと思います。

それでは、ここでとめさせていただきます。

事務局のほうから今後の進め方をお願いできますか。

○中矢係長 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。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、議事の（４）その他になります。

事務局から何かありますでしょうか。

○高山評価情報分析官 1点御報告申し上げます。

御審議いただきました添加物、硫酸カリウム及び乳酸カリウムにつきましては、国民からの御意見・情報の募集結果を踏まえて昨日の食品安全委員会に評価結果が報告され、了承いただき、厚生労働省のほうに通知されましたことを御報告申し上げます。ありがとうございました。

○今井田座長 ありがとうございます。

ほかに何かございますか。なければ、本日の添加物専門調査会の議事を終了したいと思います。

事務局のほうから次回の日程について説明をお願いいたします。

○高山評価情報分析官 次回会合につきましては、2月22日金曜日、14時から御審議いただくことを予定しております。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、以上をもちまして第114回添加物専門調査会を閉会したいと思います。

熱心な議論をどうもありがとうございました。