

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 141 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成27年4月13日（月） 14:00～16:57

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 亜セレン酸ナトリウムに係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

梅村座長、穂山専門委員、石塚専門委員、伊藤専門委員、今井田専門委員、
久保田専門委員、祖父江専門委員、高橋専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、
戸塚専門委員、中江専門委員、北條専門委員、森田専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

高須専門参考人、吉田専門参考人

(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、東條事務局次長、高崎評価調整官、関野評価第一課長、
鋤柄評価第二課長、池田評価情報分析官、高橋課長補佐、
鹿田係長、武内係員、山中参与

5. 配布資料

資料 1 - 1 亜セレン酸ナトリウム規格基準概要書

資料 1 - 2 添加物評価書「亜セレン酸ナトリウム」(案)

資料 1 - 3 添加物評価書「亜セレン酸ナトリウム」(栄養成分関連添加物ワーキンググループとりまとめ)

資料 2 平成27年度食品安全委員会運営計画

参考資料 清涼飲料水評価書「セレン」(2012)

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第141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14名の専門委員に御出席いただいております。また、森田先生は30分ほどおくれるとの御連絡をいただいております。

また、本日は専門参考人として、国立医薬品食品衛生研究所の高須伸二先生及び関西大学の吉田宗弘先生に御出席をいただいております。

また、議事1「亜セレン酸ナトリウムに係る食品健康影響評価について」において、京都大学の松井徹先生に今回の評価書案のⅡ.3.「ヒトにおける知見」の部分を御確認いただいておりますので、本日、御都合により出席いただいておりますが、議事次第には欠席専門参考人としてお名前を記載させていただきました。

なお、石井専門委員、宇佐見専門委員は、御都合により御欠席との連絡をいただいております。

また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元に「食品安全委員会添加物専門調査会（第141回会合）議事次第」を配付しておりますので、ごらんいただきたいと思います。

まず事務局から配付資料の確認と「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）に基づき必要とな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報告を行ってください。

○高橋課長補佐 資料の確認の前に、事務局で人事異動がございましたので報告させていただきます。

評価第二課長の山本が異動いたしました。4月1日付で後任として鋤柄が着任しております。

○鋤柄評価第二課長 鋤柄でございます。よろしくお願いたします。

○高橋課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料1-1「亜セレン酸ナトリウム規格基準概要書」。

資料1-2「添加物評価書（案）亜セレン酸ナトリウム」。こちらは添加物専門調査会と下書いてあるものでございます。

資料1-3「添加物評価書 亜セレン酸ナトリウム」。こちらは下にワーキンググループと書いてあるものでございます。

資料2「平成27年度食品安全委員会運営計画」。

参考資料「食品健康影響評価の結果の通知について」。平成24年10月29日付のものでございます。

以上でございます。資料に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等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。

議事1「亜セレン酸ナトリウム」に関する審議についてでございます。本品目の特定企業は、富田製薬株式会社でございます。

文献43「化学物質の初期リスク評価書 セレン及びその化合物」は、中江専門委員が作成に関与されております。なお、本文献は、本品目の特定企業の依頼により作成されたものではないです。

その他の議事について、平成15年10月2日委員会決定の2（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。

また、次の専門参考人の先生が文献の作成に関与しておりますので、御報告いたします。

文献追加3「兵庫県の都市部在住の乳幼児に対する自家製離乳食のミネラル含有量の評価」につきましては、吉田専門参考人が共著者でいらっしゃいますが、本文献は査読を経て公表された科学論文であり、調査審議等に参加しないこととなる事由には該当しないことを申し添えます。

文献追加12「植物に存在する含セレンアミノ酸の同定と生理機能」につきましても、同じく吉田専門参考人が共著者でいらっしゃいますが、本文献は査読を経て公表された科学論文であり、調査審議等に参加しないこととなる事由には該当しないことを申し添えます。

文献57「日本人の食事摂取基準の改定と活用に資する総合的研究」でございますが、厚生労働科学研究費補助金によって行われた研究の報告書であり、吉田専門参考人が関与されております。

文献58「日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究－微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明－」につきましても、厚生労働科学研究費補助金によって行われた研究の報告書であり、吉田専門参考人が関与されております。

文献61「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会報告書」については、吉田専門参考人が関与されておられます。

なお、これらの文献の57、58、61につきましては、本品目の特定企業の依頼により作成されたものではないです。

以上でございます。

○梅村座長 ただいまの事務局からの報告を踏まえますと、議事1「亜セレン酸ナトリウム」の文献43、中江専門委員の件につきましては、同委員会決定の2（1）⑥の「その他調査審議等の中立公正を害するおそれがあると認められる場合」に該当するかどうかを検討する必要があります。

また、文献追加3及び追加12の吉田専門参考人の件につきましては、当該資料は査読を経て公表された科学論文であり、調査審議等に参加しないことになる事由には該当しないとのことで問題ないと思われれます。

続いて文献57、58、61の吉田専門参考人の件につきましては、調査審議等の中立公正を害するおそれがあると認められるかどうか検討する必要があります。

文献43、57、58、61について、事務局から当該資料の詳細を御説明いただけますでしょうか。

○高橋課長補佐 それでは、御説明させていただきます。

文献43は、中江専門委員が「外部レビュアー」として関与された報告でございます、第三者により査読されていないものでございます。

当該文献は、亜セレン酸ナトリウムではなく、セレン化合物全般について毒性試験等の報告をまとめたものであり、本品目の特定企業からの依頼で作成されたものではないことから、中江専門委員が審議に参加したとしても中立公正を害するものにはならないと考えられます。

文献57及び58は、厚生労働省で策定されている「日本人の食事摂取基準」の改訂に資するため、離乳食中におけるセレンを含むミネラルの含量を調査した研究の報告書であり、厚生労働科学研究費補助金により実施され、吉田専門参考人が関与されているものでございます。

文献61は、国民の健康の保持・増進を図る上で摂取することが望ましいエネルギー及び栄養素の量の基準である「日本人の食事摂取基準」を策定するために厚生労働省が作成した報告書であり、そのためのワーキンググループの構成員として、吉田専門参考人が参加されていたとのことでございます。

これらにつきましては、亜セレン酸ナトリウムに関する直接の知見ではなく、複数のミネラル又はエネルギー及び栄養素全体に係る知見を取りまとめたものであり、本品目の特定企業からの依頼で作成されたものではないことから、吉田専門参考人が調査審議に参加したとしても、中立公正を害するものにはならないと考えられます。

以上でございます。

○梅村座長 ただいまの事務局の説明によりますと、文献43の中江専門委員の件、文献57、58、61の吉田専門参考人の件につきましては、通常どおり審議に参加いただくのが適切かと考えられますが、いかがでしょうか。

それでは、そのほか提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

次に、事務局から運営計画についての説明があると聞いています。説明をお願いいたします。

○池田評価情報分析官 資料2の運営計画をお手元をお願いいたします。

1枚おめくりいただきまして審議の経緯がございますが、平成27年度の運営計画ということで、3月24日の第554回食品安全委員会において御了解をいただいたものでございます。

中身でございますけれども、まず2ページをお開きいただきますと、第1としまして重点事項がございます。(2)に重点事項が立てられておりますが、5本の柱が立てられております。平成26年度までは4本でございましたが、今年度から④を独立した項目として立てているという形になっております。

簡単に御説明いたしますと、①の食品健康影響評価につきましては、従来に加えまして新たな評価方法の活用を加えてございます。

②のリスクコミュニケーションにつきましては、リスクコミュニケーションのあり方について報告書を取りまとめて、戦略的にリスクコミュニケーションを実施するというようにさせていただいております。

③でございますけれども、新たな評価方法の企画・立案ということで立てておりまして、食のグローバル化等に対応するために国内外の最新の知見を収集するとともに、研究・調査事業を活用し、新たな評価方法の検討を行うことを盛り込ませていただいております。

④でございますが、これは新たに立てた項目と申し上げましたけれども、従来も海外の情報発信、関係機関との連携は行ってきたところでございますが、さらに海外の関係機関との連携強化、新たな協力文書の締結についても検討するというところでございます。

⑤が従来どおり「緊急時対応の強化」ということでございます。

「第2 委員会の運営全般」でございますが、中身は3ページにまわりますけれども、親委員会や専門調査会の開催、委員会と専門調査会の連携等について記載がございまして。

(6)としまして「事務局体制の整備」がございまして、評価体制等の充実を図るため、新たな評価方法の企画・立案機能を担う評価技術企画室を設置することにさせていただいております。この評価技術企画室につきましては、4月10日に発足をしております。

「第3 食品健康影響評価の実施」に関しましては、リスク管理機関から要請された案件につきましては、計画的・効率的な調査審議を行うということで、これは従来どおりでございますが、特に企業からの申請に基づくものにつきましては、標準処理期間内に通知できるよう計画的に行うことにさせていただいております。

4ページ「2 評価ガイドライン等の策定」につきましては、平成27年度におきましても引き続きベンチマークドーズ法の適用方法について検討を行うことにさせていただいております。

3が「自ら評価」の案件でございます。

5ページでございますが、「第4 食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視」ということで、平成27年度におきましても年1回ほどリスク管理機関に対しまして調査を実施して、その結果を踏まえまして必要に応じ、勧告、意見の申出を行うことにさせていただいております。

第5といたしまして、研究・調査事業の推進に関しましては、これまで研究課題の選定に当たりまして、食品安全委員会として推進すべき方向性につきまして、おおむね5年のロードマップを策定して行ってまいりましたけれども、昨年12月にそのロードマップの全面改定を行っております。

次の6ページになりますけれども、この新しいロードマップに沿いまして、それに沿っ

た課題に焦点を当てて、真に必要性の高いものを選定していくことにさせていただいております。

同じ6ページの2としまして、2のほうは調査の推進についてでございますけれども、調査に関しましても同様にロードマップに掲げる事項に沿いまして、優先実施課題を定めまして、真に必要性の高いものを選定することにさせていただいております。

7ページ「第6 リスクコミュニケーションの推進」に関しましては、リスクコミュニケーションのあり方に関する報告書を取りまとめまして、そこで掲げられた課題への対応に重点を置いて、戦略的に実施していくということでございます。

その下には、それぞれのコミュニケーションの手段としまして(1)～(6)を掲げておりますけれども、これらについて媒体の特徴を踏まえまして、迅速に最新の情報を発信することにさせていただいております。

8ページ、2の科学的な知識の普及啓発に関しましては、これまで行ってきました連続講座のようなものを、27年度は地方での開催も含めて実施していくことにさせていただいております。また、講義の内容につきましてインターネットで公表するとともに、多くの方が活用可能な形で提供をしていくことにさせていただいております。

(2)としまして、普及啓発に関しましても季刊誌の「キッズボックス」総集編など、わかりやすい啓発資料を用いまして実施をしていくということでございます。

その下の3につきましては、26年度と同様でございます。

9ページの第7につきましても、同様でございます。

第8の情報の収集、整理及び活用でございますけれども、本文の1行目後半から「国際機関、海外の政府関係機関や学術誌に掲載された論文、食の安全ダイヤル等を通じ」ということで、具体的にどのような情報ソースからとってくるかというのがありまして、記載をさせていただいております。

10ページ「第9 国際協調の推進」ということで、予定されております国際会議等への参加について列記をさせていただいております。

第9の(3)に「海外の食品安全機関等との連携強化」の項目がございますけれども、従来から実施しておりました欧州食品安全委員会機関(EFSA)及び豪州・ニュージーランド食品基準機関(FSANZ)との定期会合に加えまして、例えばフランス食品環境労働衛生安全庁(ANSES)等のほかの機関との情報交換、連携強化のための会合を開催、協力文書の締結ということも検討していくことにさせていただいております。

別紙1～5の紙がついておりますけれども、別紙1につきましては企画等専門調査会の調査審議のスケジュール。別紙2につきましては自ら案件についての選定スケジュール。別紙3～5は研究調査の実施スケジュールとなっております。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ただいまの説明について、コメント、質問等ございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、この計画に基づき、今年度も審議を進めていくこととしてまいります。

では、議事1に進みたいと思います。議事1「亜セレン酸ナトリウムに係る食品健康影響評価について」です。

本品目は栄養成分関連添加物ワーキンググループで、ヒトにおける知見を中心に審議された品目ですので、その取りまとめ結果についてワーキンググループの座長である頭金先生より御報告をお願いいたします。

○頭金専門委員 それでは、お手元の資料1-3をごらんください。資料1-3は、栄養成分関連添加物ワーキンググループが作成いたしました添加物評価書になります。

詳細につきましては、後ほど審議の際に事務局から説明いただきますので、私からは、取りまとめの結果と、ワーキンググループで主に論点になった部分のみ御説明をいたします。

19ページ8行目のIVに「本ワーキンググループとしての食品健康影響評価」ということでまとめが書いておりますので、ここを中心に御説明したいと思います。

ワーキンググループでは体内動態、ヒトにおける知見、一日摂取量の推計を検討いたしました。本添加物は調製粉乳及び母乳代替食品に使用されるものであるため、0カ月児から2歳児までの摂取量の上限値を検討いたしました。

体内動態の知見から、有機セレンに比べて亜セレン酸ナトリウムのほうが吸収率、蓄積性が低いこと、また、母乳中のセレンは有機体として存在する可能性が高いことなどから、母乳中のセレン濃度の知見を用いて判断することにいたしました。

また、体内動態の知見に関しましては、主に清涼飲料水評価書から引用いたしましたけれども、13ページに代謝経路が書いてございます。この図にセレンの代謝経路が書いてありますが、これにつきましては新しい知見を追加いたしました。

19ページに戻っていただきまして、海外における母乳中のセレン濃度調査の文献が2報ございましたが、まずShearerらの文献につきましては、乳児の健康状態に関する記載がないことから検討せず、Brätterの文献のみを用いて検討を行いました。ただし、このBrätterの文献も詳細が不明な部分があることから、我が国における母乳中のセレン濃度に関する情報等も参照いたしまして、NOAELを36 µg/日と判断をいたしました。これについては20ページの4行目に書かれております。このNOAELの値と不確実係数1から摂取量の上限値を36 µg/日と判断いたしました。

一方、20ページの14行目から、セレン欠乏症にも留意するように記載をいたしました。また、今回設定いたしました上限値が推定摂取量の値を超えることから、リスク管理機関での再検討の必要性について19行目から記載をいたしました。

私からは以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

細かいところは先ほど頭金先生から御説明いただいたように、今回の評価書で議論をさせていただくのですが、今のところの部分で何か御質問等ございますでしょうか。よろし

いですか。ありがとうございます。

それでは、今、御説明いただいたワーキンググループの評価を踏まえ、毒性等の知見もあわせて本専門調査会で審議を行いたいと思います。

それでは、評価書案について事務局から説明してください。

○武内係員 では、説明させていただきます。資料1-2の評価書(案)をごらんください。まず品目の概要と体内動態のところまで説明をさせていただきます。

経緯ですが、3ページ目です。昨年11月に厚生労働省から食品健康影響評価について要請がありまして、先ほど頭金先生からも御説明をいただきましたが、ことし1月、2月に栄養成分関連添加物ワーキンググループで審議をいただき、取りまとめいただいたものでございます。

続いて6ページ目から品目の概要でございます。この部分につきましてはワーキンググループでも一度御確認いただいておりますが、改めて簡単に説明いたします。

まず用途ですが、3行目、栄養強化剤となっております。

5行目から主成分の名称です。本日、御欠席ですけれども、宇佐見専門委員から四角囲みの中に書いてありますとおりのご意見をいただいております。添加物としての名前は亜セレン酸ナトリウムなのですが、成分としては5水和物ですので、その旨、穂山先生と御相談し、記載させていただいております。

5水和物ということですので、それに伴って12行目、15行目に分子式、分子量を記載しております。

18行目から性状等ですけれども、亜セレン酸ナトリウムの添加物の成分規格案として含量、性状等を記載させていただいております。

26行目から、栄養成分としての機能です。亜セレン酸ナトリウムに含まれるセレンは、含セレンたんぱく質の形態で生理機能を発現し、抗酸化システムや甲状腺ホルモン代謝において重要な栄養素であるとされております。

32行目から、爪の白色変化等、そこに記載されているようなセレンの不足による欠乏症が生ずるとされております。

7ページの3行目からですが、日本人の食事摂取基準において推定平均必要量等の基準が策定されております。

また、6行目からでございますが、食品中のセレンの多くはセレノメチオニン、セレノシステイン等の含セレノアミノ酸の形態で存在するとされております。ここのセレノシステインという言葉に関しまして久保田先生より御意見をいただいておりますので、後ほど御紹介いただければと思います。

11行目から乳幼児における必要性です。今回、調製粉乳及び母乳代替食品に使用されるということで、この項目を記載しております。

12行目から、通常の食生活をしていれば、日本人では欠乏や過剰になることはないと言われております。ただ、出生直後は血中セレン濃度が低く、母乳や乳児用ミルクからのセレン

の摂取量と血清中セレン濃度に正の相関が認められたとされております。

18行目から、McGuireらの報告ですけれども、乳児の血漿中のグルタチオンペルオキシターゼ活性は、調製乳や母乳を摂取したときに比べ、亜セレン酸ナトリウムを補給した調製乳を摂取したときのほうが高くなるということで、乳児の抗酸化能を改善するとされており、22行目に書いてありますが、Lönnerdalらの報告もこの結果を支持するとされております。

25行目から児玉らの報告ですけれども、特殊医療用調製乳・経腸栄養剤などを使用した場合に、セレン欠乏症が認められ、セレンの補充により症状が改善したとされております。

32行目から、指定等要請者によれば、この特殊医療用調製乳のセレン含有量というのは検出限界値以下であり、高くても1.7 $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ であるとされており、8ページに移りますが、コーデックス委員会の基準に比べて低いとされております。

8ページの4行目からですけれども、今度は一般の乳児用調製乳についてですが、そのセレン含有量が1.0~1.5 $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ と報告されておまして、後ほど御説明しますが、日本人の母乳のセレン濃度を調べたYamawakiらの論文において報告されている平均値2.6 $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ の値の2分の1~3分の1程度であるとされております。

11行目から、乳児の目安量等の設定であります。日本人の食事摂取基準においては、またこちらもYamawakiらの論文からですけれども、その報告をもとに表1のように設定されております。

9ページ2行目から、我が国及び諸外国における使用状況です。

4行目、我が国においては亜セレン酸ナトリウムは未指定です。また、その他セレンを含む添加物も使用は認められていない状況でございます。

7行目から諸外国における使用状況です。

8行目からのコーデックス委員会ですが、亜セレン酸ナトリウムを含むセレンを含有する添加物に関する基準は認められておりません。一方で栄養・特殊用途食品部会で規格が定められておまして、乳幼児用調製乳における含有量の下限値が1 $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ 、それから、上限の目安であるGuidance Upper Levelとしまして、9 $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ とされております。

20行目から米国ですけれども、米国でも添加物としての使用状況は認められておりません。一方で乳幼児用調製乳はセレンを2.0~7.0 $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ の範囲で含有することが義務づけられております。

26行目からEUにおける使用状況です。EUではセレン補給のために添加するセレン塩として使用が許可されております。また、乳児用調製粉乳及びフォローアップミルクでは1~9 $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ の範囲で含有することが義務づけられております。

32行目から、国際機関等における評価です。

33行目から添加物としての評価ですけれども、各種国際機関では添加物としての評価は実施されておられません。

10ページ、3行目から栄養成分としての評価です。

4行目から、我が国の厚生労働省における評価ですけれども、食事摂取基準の中でULが定められております。

8行目から、成人と小児についてですが、ULが12行目に書かれておりますが、6.7 µg/kg体重/日とされております。

一方で17行目、乳児についてのULですが、こちらについては情報が不足しているためULの設定は見合わせているという状況です。

22行目からIOMによる評価です。IOMでは、まず成人におけるセレンのULを26行目、400 µg/人/日としております。

29行目から、0～6カ月の乳児については、後ほど出てきますが、ShearerとBrätterの報告に基づいてNOAELを47 µg/人/日とし、不確実係数1で除し、ULを45 µg/人/日としております。

34行目から、7カ月児～18歳の人についてのデータも記載しております。

11ページの3行目から、欧州SCFにおける評価でございます。SCFでは成人におけるセレンのULを300 µg/人/日、この場合はサプリメントを含む全ての食品由来ということでULを設定しております。

10行目から、1歳児から成人、妊婦、授乳婦についても、成人と同様の考え方で体重増加に応じてULを設定するとされております。

14行目から、イギリスのEVMにおける評価でございます。EVMでは、17行目ですが、成人におけるULを450 µg/人/日としております。

21行目から、化学物質・汚染物質としての評価でございます。

22行目からですが、食品安全委員会における評価です。2012年10月に既にセレンの評価が行われておりまして、清涼飲料水の評価書、参考資料として配布したものでございますけれども、その中で「セレンの耐容一日摂取量を4.0 µg/kg体重/日とする」とされております。

36行目から、評価要請の経緯でございます。

12ページに移りますけれども、5行目から厚生労働省で使用基準案が定められておりますが、亜セレン酸ナトリウムは調製粉乳及び母乳代替食品以外の食品に使用してはならない。また、100 kcalにつきセレンとして7 µgを超える量を含むないように使用しなければならないと定められております。

18行目から、安全性に係る知見の概要に移ります。先ほど申し上げましたとおり、2012年に既に清涼飲料水評価書として評価が行われておりますので、本専門調査会としては、その引用、それから、清涼飲料水評価書以降に認められた新たな知見について参照することとしております。

24行目から体内動態でございますが、(1)の清涼飲料水評価書「セレン」(2012)における評価につきましては、参考資料につけました評価書そのままを引用して載せておりま

す。

32行目から吸収、次のページに移りまして分布、代謝、排泄とございますが、全て清涼飲料水評価書の文言そのままでございます。

14ページ30行目から、ここはワーキンググループのときにはなかったものですが、新たに項目としてセレンの吸収形態という項目をつけ加えさせていただいております。

31行目から、まずVendelandらの報告ですが、ラットの腸、3つの場所における3種類のセレン形態（亜セレン酸ナトリウム、セレン酸ナトリウム、セレノメチオニン）の吸収を比較した論文でございます。その中では34行目に書かれておりますが、セレノメチオニンが最も吸収されております。

36行目からRaghibらの報告でも同様の結果ですが、哺乳ラットにおいて亜セレン酸とセレノメチオニンの吸収を比較した結果、セレノメチオニンのほうが吸収がよかったとされております。

この体内動態につきまして、15～16ページにかけて松井先生及び頭金先生から御意見をいただいております。松井先生は本日御欠席ですので、こちらから説明させていただきたいと思っております。

15ページの真ん中あたりにPickら（2013）という項目がございますが、このPickらの論文の中ではCaco-2、がん細胞ですけれども、それを用いた試験において亜セレン酸の吸収が頂端膜側から側底膜側へ輸送が生じないということが示されておりましたが、同様の実験を行った論文がほかにも2つほどございまして、それらの結果が合わないということで、この評価書には記載しておりません。

16ページの上のほうに書いてあります松井先生の御意見ですけれども、Olmら（2009）の論文についての御意見です。Olmらの論文の中でがん細胞特異的な吸収の話が書かれてあったのですが、そもそも亜セレン酸の過剰摂取と発がん性の関連については疑義があるというような論文もあるということで、今回Olmらの論文も記載しておりません。

16ページの2行目から、セレン化合物の代謝経路についてです。内容としては17ページの図を見ていただくほうがよろしいかと思っておりますが、ワーキンググループでも御議論いただきまして、最新の代謝経路の知見をこのような図の形で記載させていただいております。

17ページの4行目から、母乳中のセレンの形態としまして母乳の遠心上清画分における形態別の濃度を調べた結果、セレン酸や亜セレン酸は検出されず、有機セレンとして母乳中では存在する可能性が高いとされております。

10行目から、これらの体内動態のまとめですけれども、11～19行目は清涼飲料水評価書の知見からのまとめでございます。

21行目からが、新たに追加したところでございますが、亜セレン酸の形態での吸収率は、有機セレンの形態に比べ低いと考えられるということです。また、18ページの1行目ですが、母乳中のセレンは有機セレンとして存在する可能性が高いとされております。

以上、御審議よろしく申し上げます。

○梅村座長 それでは、評価書案について担当の先生にコメントをいただければと思います。

まずは品目の概要ですけれども、久保田先生、幾つかコメントをいただいているようですが。

○久保田専門委員 名称につきましては、最初5水和物ではなくて亜セレン酸ナトリウムになっていたのですが、今、御説明のとおり、CASナンバーでみますと5水和物になっていることから、このように変更したということによろしいのではないかと思います。

分子式、分子量はそのとおりでして、性状、栄養成分としての機能のところですが、これは日本人の食事摂取基準で、健康のために摂取することが望ましい栄養素として推定平均必要量の基準が策定されているものであることが示されているのですが、7ページのところをごらんいただきたいのですが、摂取基準の中で311ページにセレンについての記述があるのですが、そこでは、ここで7行目で示しておりますセレンの多くは、セレノメチオニンとセレノシスチンと書いてあります。それは多分、ミスタイプと思います。ここでは、セレノアミノ酸としてはメチオニンとセレノシステインとなっておりますが、こういうものは参考文献が載っているのですが、これが一般に出されたときに、参考文献を読んだ人が違うということがあり得ますので、一応これはその旨断ったほうがいいのではないかと提案させていただきました。

2番目の乳幼児における必要性でございますけれども、それはそこに書いてあるとおりで、母乳であれば問題ないのですが、調製乳にはセレンがほとんど入っていないということで、その説明が8ページの最後のまとめとして4行目から書かれております。指定等の要請書ではセレン酸含有量が調製乳において1.0~1.5 $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ という単位で書かれております。一方、参考文献の母乳中の平均値は、Yamawakiらの参考文献からのもので、単位が17 $\mu\text{g}/\text{L}$ と違ってありますが、それで母乳の2分の1~3分の1であると書かれておりますので、比較し難いのではないかとということで、欄外に示しておりますように、母乳のエネルギーの平均値が66.3 $\text{kcal}/100 \text{ ml}$ というところから換算して括弧で書いたほうがよいのではないかと提案させていただきました。

目安量の設定はそのままなのですが、そのことは諸外国における使用状況、9ページにあります。そこでも皆単位が/100 kcalということなので、これはこのように書いておくほうがよいのではと思っております。

それぞれ諸外国あるいは国際機関等の評価、10ページの栄養成分の諸外国の評価につきましては、特にコメントはございません。

11ページ、化学物質についての評価もこれで結構だと思います。

以上でございます。特にほかにはございません。

○梅村座長 ありがとうございます。

穂山先生、何か御追加のコメントはございますか。

○穂山専門委員 事務局からもお話がありましたように、最初の6ページの成分の名称は、

添加物名としては亜セレン酸ナトリウムなのですけれども、成分の名称としましては宇佐見専門委員の御指摘のとおり亜セレン酸ナトリウム・5水和物なので、その記載をSciFinderからCASナンバーを調べまして、このように訂正したということであります。

それ以外は特にコメントありません。

○梅村座長 それでは、この品目の概要のところ、体内動態の手前までですけれども、何かほかの委員の先生方でコメントございますか。今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 6～7ページにかけて、6ページの32行目から7ページの初めにかけて「セレンが不足すると」とあって、7ページの1行目に「易がん性や易感染性等の欠乏症が生ずるとされている」という言葉があります。この「易がん性」という表現がひっかかるのです。言いたいことはわかるのですが、低セレン状態になると発がんリスクの危険性が高まるということなのですけれども、それを「易がん性」という表現で、しかもそれを欠乏症の1つと症状の1つと捉えているのですが、これは正確な表現ではないのではないかと思います。

参考資料の5番のところ、これは参考とされているのですけれども、5番の資料を見ていただくと245ページの下の方の4番、セレン摂取量とがんの発生との関連というところがあって、その2行目の最後のところに、「低セレン摂取状態が何種類かのがんの発生にとって危険因子であるという疫学研究の存在がある。」とあります。この言葉、これが正確な表現だと思うのです。ですので、もしここで書くとしたら「易がん性」のところは、ここにあるような文章に変えた方が、誤解を生まないような気がいたします。いかがでしょうか。

○梅村座長 これはどこからかの転記なのですか。

○久保田専門委員 要請書の中に書いてあります。

○今井田専門委員 変えにくいですか。

○梅村座長 だったら変えられるということですね。

○高橋課長補佐 検討させていただきます。

○梅村座長 感染症のほうはこれでよろしいですか。

○今井田専門委員 感染症は違和感ないのですけれども、ほかの先生方いかがでしょうか。

○梅村座長 どうぞ。

○祖父江専門委員 がんの遺伝的に罹患しやすいようなことの場合には、がんの易罹患性と言います。ですから、易がん性よりはまだましかなという感じです。

○梅村座長 今井田先生、いかがでしょうか。

○今井田専門委員 いいかもしれません。「易がん性」という用語が気になります。

○祖父江専門委員 余り聞いたことがないですね。

○高橋課長補佐 参照文献4番の647ページの下の方の左側をご覧ください。原著では易がん性、易感染性とありますので、評価書案は原著のとおり書いておりますが、もし差し支えがあるようでしたら文言を修正したいと思います。

○梅村座長 よろしくお願ひします。よろしいですか。ありがとうございます。

ほかに何かございますでしょうか。どうぞ。

○石塚専門委員 11ページなのですがすけれども、SCFのコメントなのですが、EFSAのほうで2014年にセレンのDaily intakeのオピニオンレポートを出しているの、多分観点が違うので載せなかったのかなと思ったのですが、もしかしたらアップデートをしていただいたほうがいいのかもかもしれません。

○梅村座長 2014年ですか。そうすると飲料水の評価が済んだ後になりますか。だったら載せるのは構わないわけですね。よろしいですか。

○高橋課長補佐 確認して検討させていただきます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますでしょうか。どうぞ。

○吉田専門参考人 先ほどのセレノシステインとセレノシスチンの表記のところですが、印刷ミスと言われれば確かに印刷ミスであったのかもかもしれません。厚労省の原文は私が書いたものですので、最初、私はセレノシステインと書いたつもりでおりましたから、セレノシスチンになっているということは今、気づきました。

ただ、正確に言いますと、セレノシステイン、セレノシスチンはほぼ同じような意味合いで使っております。ただ、どちらも多分不正確な表現で、実際には食べているときは双方の酸化物という表現が正しいだろうと思っておりますので、そのあたりは脚注か何かで補われたら。文献のとおりということであればセレノシスチンでも一向に構わないと思ひますし、それで脚注として実際にはセレノシステインの酸化物というぐらゐの表現にされておかれれば、かなり広く包括できるかなと思ひます。今回のものとはそれほど本質的にはかわらないかと思ひます。

○久保田専門委員 含セレノアミノ酸というようにして、システインの酸化物と書いたらよいという意味でしょうか。

○吉田専門参考人 本文はそのままの引用文献のとおりにはセレノシスチンにしておいて、それで脚注の形で実際にはセレノシステイン、セレノシスチン及びこれらの酸化物というのが正確であるというぐらゐの脚注で、あるいはセレノシスチンのままでも大きな問題にはならないと思ひます。もとの文献のままでも。

○久保田専門委員 よくわからないのですが、いろいろ生化学辞典とか調べていたときに、セレノシステインというのはあるのですがすけれども、セレノシスチンというのは出てこない。実際にシステインも体内でSS結合のときにシスチンになりますね。

○吉田専門参考人 セレノシスチンはセレンが2つになったものです。

○久保田専門委員 そうですね。そういうことがあるのでしょうか。

○吉田専門参考人 実際には例えばフリーの試薬で売っているのは全部セレノシスチンしか入手できないです。セレノシステインというのは極めて不安定で、実験室に置いておけば数分以内に分解してしまうような不安定なものなので、セレノシステインとは書いてお

りますけれども、実際には食べ物として食べるようなときにはセレノシスチンあるいはセレノシステイン自体が非常に分解性に富んでいるので、構造がよくわからないのだけでも、そういったものの酸化物というのが一番正しいだろうと思います。

○久保田専門委員 私はその辺はわかりませんので。

○梅村座長 そうすると8行目の後ろ、アミノ酸の形態で存在するというところに矛盾はしないということですね。

○吉田専門参考人 はい。セレノシスチンで矛盾は生じないと思います。

○梅村座長 よろしいですか。

○久保田専門委員 そういうことでしたら、私のほうは結構でございます。

○梅村座長 脚注もつけない。

○久保田専門委員 注はつけたほうがよろしいですね。その場合でも一応。

○吉田専門参考人 どこまで厳密に書かれるかということだと思います。

○梅村座長 特にシスチンで問題ないのであれば、あえて脚注はつける必要はないかと思えます。よろしいでしょうか。

○久保田専門委員 はい、結構でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き体内動態のほうに移りますけれども、伊藤先生、よろしくお願ひします。

○伊藤専門委員 先ほど御説明がありましたワーキンググループで検討された以降のそれ以外の記述につきまして、石井先生と私のほうで修文を少しお願いいたしました。

14ページ(2)なのですけれども、1つ細かいのですが、34行目で「セレノメチオニンが最も吸収され」というのは「最も多く吸収され」というふうに修正をお願いしていたかと思うのですけれども、その後に「回腸からの吸収が最も多かった」という記述もありますので、多いという同じ表現で「最も多く吸収され」にさせていただけたらいいかと思ひました。

その後、追加していただいたところなのですが、戻るのですけれども、31行目で腸管灌流法と書かれているのですが、恐らくこれは腸管ループ法だと思いますので、御確認いただけますでしょうか。

それから、36行目に哺乳ラットというものがあるのですが、これはsuckling ratで子供のほうなので、哺乳ラットという言葉が親のイメージになってしまうのかなと思うので、わからないのですが、哺乳期ラットあるいは乳児ラットですとか、もし今までの例がありましたらそういう言葉を使っただけならいいかと思ひます。

先ほど御紹介いただきました松井先生の御意見ということで、Caco-2細胞を使った実験の論文は全て削除されているのですけれども、今の14ページの31行目から38行目が全てラットの結果になっていますので、ヒトのCaco-2細胞を使った結果ということで、松井先生

の御意見にもあるのですが、亜セレン酸のCaco-2細胞透過性がセレノメチオニンなどと比べて低いということでは3つの文献が一致していますので、Zengら、Leblondelら、Pickらの3つの論文をまとめて引用していただいて、セレン酸の吸収といたしますか、Caco-2細胞透過性がセレノメチオニンと比べて低いということは記載していただいてもいいのではないかと私は思うのですけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

その辺、頭金先生どうですか。がん細胞であるというあたりが先生御懸念されていたところだと思うのです。

○頭金専門委員 Caco-2細胞というのは膜透過性の実験に汎用される実験系で、吸収効率が違うということを補強すると私も思いますが、よりこの点を補強しておいたほうがいいというのであれば、伊藤先生がおっしゃったように加えてもいいと思います。一方、最初のコメントでこの点はもう書いてあるので、これ以上の記載は必要ないのではないかと考えコメントをさせていただきました。

○梅村座長 よろしいでしょうか。今、伊藤先生からも御説明いただきましたが、ラットを使った実験に加えてヒト細胞であるということで、その知見もまとめる形で記載するという御提案をいただいたのですが、よろしいですか。どうぞ。

○吉田専門参考人 亜セレン酸の吸収がセレノメチオニンよりも悪いではなくて遅いというだけなのです。エンドポイントをグルタチオンペルオキシダーゼという酵素活性にして、それで長期間ずっと延ばしたケースであれば、恐らく結果は一緒だろうということなので、頭金先生のところにもコメントのところにセレノメチオニン又はセレノシスチンの混餌投与実験で、これらの化合物の吸収率が80~100%とかなりやるわけですけれども、こういう餌に混ぜて長期間与えていくようなスタイルの実験になりますと、ほとんど差が出なくなる。

ただし、*in vitro*とかループ実験とかCaco-2細胞でやれば、これは速度を見ていますので、そうすると必ずセレノメチオニンのほうが当然早くなります。事実としてセレノメチオニンのほうが吸収速度は早いですけれども、トータルとして消化管が通っている間のトータルの量として見ますと、ほとんど一緒だろうということだろう。ですので、余り亜セレン酸のほうが吸収が悪いということをここに書きますと、実態とは外れてくる。実験事実としてはこういうデータが出るのですけれども、余りセレノメチオニンのほうがいい、亜セレン酸は悪いというのは、余りたくさん書かないほうが私はいいと思う。

○梅村座長 そうすると、今、伊藤先生は「最も多く吸収され」と、ある時間を区切ったらそうなるということですね。ただ、実験自体はそういう実験なので。

○吉田専門参考人 だから実験事実はそのとおりなので、それは書いてもらっていいのですけれども、余りそれをたくさん書きますと、亜セレン酸の吸収はセレノメチオニンよりかなり劣っていて、いわゆる有用性という点においてはセレノメチオニンよりもかなり低

いのだと。それは余りよくない情報を与えることになると思うので、余りそういうことは強調していかないほうが私はいいと思うのです。

○梅村座長 頭金先生、このOlmらの報告は。

○吉田専門参考人 現状ぐらいの記述にしておかれたほうが。現状程度のループの実験あたりのことだけで済ませておかれて、Caco-2のお話などは余り書かれなくても私はいいように思うのです。

○梅村座長 何か御意見ございますでしょうか。

先生がおっしゃっていた、つまり遅いけれども、最終的には同じぐらいになるというようなことがわかる実験というのは、頭金先生がおっしゃっているOlmらの報告ですか。これではないですか。

○頭金専門委員 Stewartらの文献です。

○梅村座長 これを入れるというのはどうなのですか。

○高橋課長補佐 それは清涼飲料水の評価書の引用で書いてある部分でございます。

○梅村座長 追加の部分がこれだということですね。そうすると、ここでおさめておけば、いたずらに吸収率が悪いということがないように、清涼飲料水のほうの評価書ではそういう記載も既に入っているの、バランスとしてはそのぐらいがちょうどいいということが先生の御意見なのですけれども、そのあたりどうでしょう。要は記載をここでとめるか、それとももう少し広げてしまうかということになります。先生、体内動態で御意見ございますか。

これについては松井先生からはどのようにコメントいただいているのでしょうか。

○武内係員 松井先生に関しては、15ページの真ん中あたりに書いておりましたが、Pickらとその他2つの同様の実験系に関しては、記す必要はないといただいております。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

つまり清涼飲料水のほうで既に評価をしていて、それにプラスもう少し吸収形態で違う報告もありますよという形で14ページ30行目からは1個入ったのですけれども、そのあたりでとめておくほうが誤解はないのではないかとというのが御意見なのですが、それでよろしいですか。

○頭金専門委員 本質的には余り影響はないのかなと思うのですが、もし追加するのであれば誤解がないように*in vitro*の系でCaco-2を使った実験だということも追加する必要があります。

○梅村座長 では、この形で。

○頭金専門委員 この形でも十分、後のほうにはつながるのではないかと思います。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 大変素朴な質問で恐縮ですが、今のお話を聞いていると、なぜVendelandだけセレクトして書く必要があるのでしょうか。既に清涼飲料水のほうで経口の話はしているということであって、今の話だと、メカニズムにはそれほど触れなくていいとか、

Caco-2の場合は*in vitro*での吸収速度を見ているから本質的でないとかいう議論であるわけですね。その中でこのものだけを書き、これも方法論は同じで、ラットを使っているところが違っているが、セレノメチオニンのほうが吸収速度が速いということを言っているわけです。あちらは引用しなくて、こちらは引用する意味はどこにあるのですか。

○梅村座長 意味は余りないのですけれども、アップデートしたということなのだろうと思うのですが、そこで選択が入ってしまうということは。

○中江専門委員 だからアップデートしたときに、論文が3つか4つあったわけです。先ほど来の議論で、それらはこうこうこうと書いているけれども、既に清涼飲料水のところでやっているように経口の場合は違うよということを書けばいい話であって、幾つもあるうちで1個だけを選んで意味がどこにあるのかわからない。なぜでしょうか。

○梅村座長 例えば実はそれを引きずった形で体内動態のまとめのほうも吸収率は低いと考えるというような文章が入っているのです。これはそうすると、少し吸収率が低いと言うのはいいのですね。

○頭金専門委員 効率が悪いというのは事実だと思います。特にそこは変える必要はないと思うのですが、吉田先生が御懸念のところは量的な部分で、3つも書く必要はないのではないかということだと思っております。それぞれの文献が矛盾する結果ではないと思うのです。

○吉田専門参考人 そうです。余りたくさん書かなくてもいいかなと。

○梅村座長 松井先生と、先ほど伊藤先生もおっしゃっていたように、そもそもまとめた形で書くという案ですね。もし書くのであれば上記3つの論文をまとめて示したほうがいい。それでもやはり書き過ぎな部分がありますか。そうすれば中江先生がおっしゃっていたような選択は入っていないということになりますね。

○中江専門委員 私が言いたいのは、皆さんがデータを持ってきた。それは別に皆さんの未発表データではなくて論文として出ているものだから、誰だっで見られるわけです。探すつもりなら。その中で幾つか実際に拾われてきているうちで1つだけ選んだ。しかも、今、先ほどから議論になっているようなまとめを書いていない。つまり、評価をしていない。こうですよと書いてあるだけで、むしろどちらかという、吸収率は違うけれども、経口の量としては最終的に変わりませんよという評価をするほうが重要であり、かつ、親切なのであって、今の書き方にそもそもそれがないのが、私は不思議です。

○梅村座長 それは体内動態のまとめのところではなくて。

○中江専門委員 というよりも、セレンの吸収形態で、この評価書は清涼飲料水の評価書を全部引用して書いておいて、その後に報告されたものを追加するので、それとの関係がすごく読者には見にくいのです。やり方としてそうするという方針にしたのだから、それはそれでいいけれども、その場合はadditionalの部分に対して、清涼飲料水評価書との間でどう違うのか、つまりプラスのadditionなのか、あるいは、こういうadditionがあるけれども、これこれこういう理由で意味がない、つまり余り重要でないadditionなのか、とい

うことを書いてあげないと、読者はわからない。そこが本来的に問題があるところですが、ここはまさにその好例です。

ですから、今言ったように、ここで幾つ引用しても構わないですが、それはこういう意味ですよ、全体の中でこういう意味を持っていますよ、と書いてあげるほうが、読者にとっては親切です。そういう前提では、幾つ引用して書こうが、別にそのことでその内容が強調されない。そういう評価さえしておけば。先ほど言ったように、その気で探せば誰でも探せるものを実際に探してあって、その中で1つだけ載せてほかを載せないというのは、よほど載せない理由がなければおかしい。なぜなら、これは議事録が残りますから。ということをお願いしています。

○梅村座長 わかりました。どうでしょうね。つまり新規のデータ、既に出た評価書以降に出た文献を見つけた時点で、それを恣意的に削除したり入れたりというのはおかしいだろうということなのだと思うのですけれども、もし入れるなら全部入れて、ちゃんとそこに今この新しいデータを踏まえての新たなこちらの意見を記載するというスタイルが一番わかりやすいだろうと思うのですが、そういう線で行くと、これが*in vitro*の細胞を使った実験であるということから3つをまとめて書くような形にして、これはまとめて書かない。つまり吉田先生が懸念されている点、そちらがあまり強調されない書きぶりにして、吸収率が悪いのであって、最終的には吸収されるんだというあたりが誤解のないような形で体内動態をまとめていくというのは可能ですか。

○頭金専門委員 書きぶりで先ほど言いましたようにCaco-2を入れるのでしたら、今、座長がおっしゃったようなことも入れておくほうがいいでしょうということは申し上げているのです。

○梅村座長 それでよろしいですか。一応、皆さんの御懸念はこれでクリアできているのではないかと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

それでは伊藤先生、そのあたりもう少し修文していただいて、原則、先生がおっしゃっていたような形でまとめてCaco-2のデータも紹介し、ただ、もう少しそのところが強調されないような形でというか、つまり吸収率が悪いのはわかるのですが、最終的には吸収されるようなところを誤解のないような形で、どこかでまとめの中に入れておいていただければと思いますけれども、よろしいでしょうか。

○伊藤専門委員 頭金先生とも御相談させていただいて、考えてみたいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにありますか。

○高橋課長補佐 Olmの論文はどうしたらよろしいでしょうか。これも同じように追加させていただくということでしょうか。

○梅村座長 これも結局、今の論議でいけば外す理由がなければ外さないほうが良いということなので。これはなぜ外したのですか。

○伊藤専門委員 頭金先生からのコメントにも書かれているのですけれども、がん細胞へ

の吸収といたしますか、がん細胞への取り込みを見た論文で、吸収ということではないと思いますので、入れるとしてもここではないと思います。

○梅村座長 わかりました。よろしいですか。どうぞ。

○中江専門委員 また素朴な質問なのですけれども、*in vitro*で吸収と取り込みはどう違うのですか。

○伊藤専門委員 がん細胞への取り込みと、先ほどのCaco-2細胞は消化管の壁細胞といたしますか、消化管の上皮細胞のがん化したもので、消化管からの吸収を評価する系としてCaco-2細胞は使っていると思うのですが、こちらのOlmらの論文は。

○梅村座長 がん組織への吸収ということなのですか。

○中江専門委員 がん細胞は何を使っているのですか。

○伊藤専門委員 がん細胞はすぐ出てこないのですけれども。

○中江専門委員 消化管由来の細胞ではないということですか。

○伊藤専門委員 はい。多剤耐性のがん細胞に対する効果か何かを調べるという目的での論文で、消化管吸収をターゲットにした論文ではないと私は理解したのです。

○頭金専門委員 Caco-2のほうはがん細胞ではなくて腸管での吸収モデルとして使っているということで、Olmのほうは先ほど伊藤先生がおっしゃったように、抗がん剤の耐性メカニズムの研究として使っているということです。評価書では腸管からの吸収が問題になっているので、Caco-2を使う分には違和感はないけれども、Olmに関しては腸管の吸収とは全く関係ない話なので、入れる必要はないのではないかと御説明だと思います。

○梅村座長 そういふことです。よろしいでしょうか。

ほかにございますか。どうぞ。

○石塚専門委員 細かいところなのですが、13ページ11行目のSH基なのですけれども、恐らく清涼飲料水のほうに合わせてこうなっていると思うのですが、今まで添加物はチオール基だったと思うのですけれども、間違いではないのでどちらでもいいと思うのですが、どちらかに統一したほうがいいのかと思ったのと、14ページ37行目なのですけれども、セレノメチオニンの2つ目のほうが「オ」が2つになっているので。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局よろしいですか。用語の統一と誤字を。

○高橋課長補佐 用語の統一につきましては、清涼飲料水の引用と書かせていただいているところは、そのまま転記しておりますので、申しわけありませんが、修正をせずにこのままにさせていただければと思います。

○梅村座長 よろしいですか。ほかにございますでしょうか。

○山添委員 先ほどの13ページ10行目、そこのところで私は別のことで「動物では」と書いてあるのですが、これはヒトではないのかというふうに読みとられないですか。どういう意味で「動物では」と書いてあるのか、そこのところがよくわからなかったのです。

○梅村座長 これは転記なのですね。

○高橋課長補佐 はい。

○梅村座長 変えてはいけないのでしょうか。

○高橋課長補佐 転記の部分でございますのでもし書くとすれば別のところ、例えば体内動態のまとめといったところで必要があれば記載させていただくことになります。

○山添委員 転記はいいのですけれども、意味はどういう意味なのですか。つまりヒトでは違うということですか。

○姫田事務局長 転記なのですけれども、修正して改変したと下に注釈をつければいいと思います。文章の正確性を確保するために修正したとか何とか。

○梅村座長 だから引用と書いてある前のページのところにつけて、一部何か。

○高橋課長補佐 検討させていただきます。

○梅村座長 ありがとうございます。

○山添委員 私もよくわからないのですけれども、どうもセレンの吸収は先ほども吉田先生がおっしゃったように不安定なので、実際に吸収されるときにSと結合した形で、結合体となって実際は吸収するのではないかというのがどうも最近よく出ていますので、この辺のところはちゃんと書いておいたほうがいいかなと思います。

○梅村座長 事実を確認することがまず最初なので、どちらなのかということも含めて調べてから対応させていただければと思います。

ほかにございますか。どうぞ。

○久保田専門委員 戻って申しわけないのですけれども、先ほどのところで、このところを見ていると全部セレノシステインで出てきていますので、ここでシスチンと書くところとわかりにくいので、この文章を取ってはいけないのでしょうか。既に食品中でこういうものであるよというだけを、たまたま文献としてこの食事摂取基準に書いてあるもので、そういうのはどこかでわかっているものなので、ほかの文献にするか、そうでなければこの3行を取ってしまうというのはどうか。7ページの6行目から8行目はここで書く必要があるのでしょうか。

○梅村座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 できれば食品中の形態を記載していただいたほうが、その後のいろいろなところにつながるかなと思います。先ほど脚注は不要ということでしたが、もし久保田先生の御懸念が払拭されるのであれば、先ほど吉田先生がおっしゃっていたシステインやシスチンやこれらの酸化物のことについてやはり脚注として記載するかどうかも御検討いただければと思います。

○梅村座長 「よれば」と書いてあるので、そのまま原著のまま書くとして、そこに脚注をつけて先ほどの説明みたいな形が入れば、セレノシステインの言葉も出てきます。

○久保田専門委員 何らか入ったほうがよろしいかと思います。後ろのほうが全部そうなっておりますので。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

一応ここは原著にのっとしてシスチンに変えて、そこに脚注で説明を加えるという形でよろしいですかね。ありがとうございます。

ほかに動態までですけれども、何かございますでしょうか。よろしいですか。それでは、引き続き毒性の部分、よろしくお願いたします。

○武内係員 では18ページ3行目から毒性の部分を御説明させていただきます。

これはワーキンググループでは御審議いただいていない部分ですので、よろしくお願いたします。

まず4行目から、清涼飲料水評価書「セレン」の中では、実験動物等への影響について、そこに記載しております各種試験の結果をもとに評価されていると書かせていただいております。

9行目から遺伝毒性に関してですが、清涼飲料水評価書の中では現時点において明確な判断はできないとされております。

12行目からですけれども、遺伝毒性以外の試験に関してですが、乳児に関連する評価できるような知見は検討されていない。一方で、指定等要請者によれば、その清涼飲料水評価書以降に新たな乳児に関連する知見が認められたとされております。この知見については2つございますので、後ほど御紹介させていただきます。

16行目からですが、添加物「亜セレン酸ナトリウム」は、調製粉乳及び母乳代替食品に限り使用されるものであることを踏まえ、遺伝毒性試験及び清涼飲料水評価書以降に認められた新たな乳児に関連する知見について検討したというふうにさせていただいております。

なお、清涼飲料水評価書「セレン」中で食品健康影響評価のところで実験動物等への影響について書かれているものを、四角囲みの中に記載させていただいております。

19ページ、まず四角囲みにも書いてありますとおり、先ほど紹介した清涼飲料水評価書で書かれております知見の原著は、提出されていない状況であることを申し添えます。

3行目から遺伝毒性ですけれども、7行目から清涼飲料水評価書「セレン」の中の遺伝毒性についての書きぶりをそのまま転記させていただいております。遺伝毒性については現時点において明確な判断はできないとされております。

12行目から新しい知見ですが、Alexander (2015) のレビューによれば、セレンに関する遺伝毒性はセレン濃度に依存し、閾値が存在する可能性があるとし唆されていると書かせていただいております。

ここにつきましては山田先生よりコメントをいただいておりますので、後ほど御紹介いただければと思います。

20行目から乳児に関連する知見です。ここでは清涼飲料水評価書以降に認められた2つの知見を記載しております。

20ページの3行目から、まず1つ目の知見としまして、妊娠中ラット及び新生ラットに対する高濃度セレンの影響ということで、5行目から記載させていただいております。こ

これはラットに妊娠5週前から出産後14日まで高濃度セレンを含有する酵母を混餌投与する試験が実施されているものです。生まれたラットのほうにも同様のセレン含有飼料を混餌投与しています。その結果としまして、まず9行目から親ラットの結果ですけれども、一番高濃度のセレンを投与した群で空腹時血漿インスリン、空腹時血糖値等が高くなるという結果が出ております。また、13行目からセレン投与群の親ラットでは、対照群に比べて肝臓中のセレノプロテインに関与する遺伝子の発現が増加したとされております。

16行目からは、今度は子供のラットの話ですが、空腹時血漿インスリン等について親ラットと同じような傾向があると書かれております。

21行目からですけれども、このように高濃度セレンというのは妊娠糖尿病及びインスリン抵抗性を誘導する傾向が見られ、遺伝子発現に関しては、これらの代謝障害と関連しているとされております。

25行目から、高橋先生、高須先生と御相談しまして、専門調査会としての判断を書かせていただいておりますが、対照群の親ラットから生まれた新生ラットに関する記載が見られていないことから、セレン投与群の親ラットから生まれた新生ラットに見られたセレノプロテイン遺伝子の変動が毒性影響であるかどうかを判断することはできないとさせていただきます。

31行目から参考資料と書いておりますが、中身は21ページに移りますが、皮下投与の試験がございましたので、参考資料として書かせていただいております。4行目からの新生ラットに対する高濃度セレンの影響に関するレビューということで、生後60日までのラットに亜セレン酸ナトリウムを単回皮下投与した実験でございます。生まれて間もないときには白内障を生じるものの、死亡率が低く、徐々に白内障は生じなくなるのですが、死亡率が高くなるという傾向があると書かれておりました。

21ページ17行目から毒性のまとめとして、まだここはペンディングにさせていただきますが、高橋先生、北條先生、宇佐見先生より御意見をいただいておりますので、後ほど御紹介いただければと思います。よろしく申し上げます。

○梅村座長 それでは、項目ごとには記載していないのですけれども、担当の先生にコメントをいただければと思います。

まず遺伝毒性、山田先生、お願いします。

○山田専門委員 事前に資料を見せていただいたときに、セレンの評価書の参考文献はいただいなくて、調べられなくはなかったのですが、2015年のAlexanderのレビューはもともとレビューなので原著があるわけで、その原著が入手できませんでした。判断に原著を見ることが重要な内容だと思いましたので、原著を確認させていただければと思います。現時点では「このままでは判断はできません」ということです。

以上です。

○梅村座長 清涼飲料水のほうで評価された変異原性試験については、特に。

○山田専門委員 原著を当たる時間がなかったので、今ちゃんと見たらどれも全部

『Mutation Research』の論文でしたので、探せば原著は手に入ります。ただ、それは今、見ておりませんので。

○梅村座長 それは先生、読むことができるということですね。

○山田専門委員 ええ。ただ、それ以外にもAlexanderのレビューも閾値が存在する可能性があると示唆されている文章ですので、それも読んで判断しようと思います。

○梅村座長 戸塚先生、何か。

○戸塚専門委員 山田先生と同じです。

○梅村座長 それを要求してということになりますかね。

○高橋課長補佐 申請企業がある品目でございますので、必要な文献につきましては申請者に提出を求めることは可能ですが、それはいかがいたしますか。

○山田専門委員 お願いします。

○梅村座長 よろしく申し上げます。

それらを一読してというか、見てからの評価になりますか。

○高橋課長補佐 そのようになると存じます。

○梅村座長 この遺伝毒性の部分について、何かほかにコメントはございますか。よろしいでしょうか。清涼飲料水評価書後に出たAlexanderのレビューの中に含まれる原著について、申請者に請求するのですか。

○高橋課長補佐 レビューで引用されている遺伝毒性試験の原著と山田先生のご意見として頂いている、化学物質の初期リスク評価書の引用文献も必要でしょうか。

○山田専門委員 そうですね。入手できないかもしれませんが、その2つを請求していただければ。2つというのは、2つの「参考文献の」原著を請求していただくということです。

○高橋課長補佐 四角囲みの中で先生のコメントとして頂いております、清涼飲料水の評価書と、Alexanderのレビューと、NITEの評価書のそれぞれの引用されている文献と考えてよろしいですか。

○山田専門委員 清涼飲料水の評価書の原著は全部入手できますので、レビューの原著と、その後ろのNITEの分をお願いしたいです。

○梅村座長 よろしいですか。

○高橋課長補佐 わかりました。

○梅村座長 具体的にもし指示が出せるようであれば、よろしく申し上げます。

○山田専門委員 後でお話します。

○梅村座長 お願いします。

遺伝毒性に関してほかにもございますか。一応、原著に当たってからの評価ということなので、今、議論する部分はないのですが、よろしいですか。

では、引き続き急性毒性、反復投与毒性、発がん性ですけれども、高橋先生お願いします。

○高橋専門委員 まず20ページ①のZengらの文献ですけれども、通常の反復投与毒性試験とは異なりまして、妊娠を経て新生児に対する影響を見たものになります。この文献を見た限りは子供のほうを焦点を当てて見ていくと、コントロールがない状況になっていまして、単純にどれがコントロールになるかというのも非常に難しいのですけれども、コントロールがない以上はなかなか毒性変化として評価することは難しいと考えておりますので、25行目からの文面になっております。これほど単純ではないのですけれども、どれを対照群とするかというのが一番問題になると思います。

21ページにある新生ラットに対する高濃度セレンの影響に関するレビューですけれども、これは基本的に新生児に対して皮下投与でセレンを打って白内障が出てくるというものです。あくまで皮下投与ですので参考資料としてここに定義してあるという形にいたしました。有意な文献がないということで、毒性のまとめ、こちらの反復投与毒性のまとめということがなかなか書きづらいことになるとは思いますけれども、基本的には評価に値する文献はないということになろうかと思えます。

○梅村座長 ありがとうございます。評価は試みたけれども、評価するに値しなかったということですか。

○高橋専門委員 ①の文献が対照ラットがない以上は毒性評価ができないと判断しましたので、乳児に対する影響の判断できる文献はないということになるかと思えます。

○梅村座長 高須先生、何か追加のコメントは。

○高須専門参考人 高橋先生の意見と同様ですが、コメントのところに書かせていただいたのですが、コントロールがないので評価というのはできないのですけれども、少なくともresult自体は載っていたので、それはそのままresultとして本文中には書いて、0.3に対して3が高かったというresultなのですけれども、それは記載してもいいのではないかとということで記載するようにコメントいたしました。

その次の皮下投与については同様の意見です。

○梅村座長 ありがとうございます。

新生児ということなので、北條先生、何かございますか。

○北條専門委員 こちらの文献をざっと見させていただいたのですけれども、特に子供の体重とか、要は発生毒性での指標のあるようなものは特に提示されていなくて、そういう点では毒性評価は難しいかなと思えました。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに吉田先生、何かございますか。

○吉田専門参考人 これは確認なのですけれども、コントロールがないとおっしゃるのですが、同じページの6行目を見ると0、0.3、3.0で0が書いてあるのですけれども、これは。

○高橋専門委員 これは親ラットです。データとして0のラットから生まれた新生時のデータがないのです。

- 吉田専門参考人 このゼロというのは、どういう意味ですか。非添加ですか。
- 高橋専門委員 はい。
- 吉田専門参考人 だから餌の種類も何か、どう言ったらいいでしょうか。セレンというのはゼロの餌は絶対つくれないです。
- 高橋専門委員 これはselenium deficient dietに対して酵母を入れているという形になります。
- 吉田専門参考人 わかりました。selenium deficientでは多分0.02ぐらいのセレンは入っていると思います。
- 高橋専門委員 細かい記載までは。
- 吉田専門参考人 多分書かないと思うのです。
- 高橋専門委員 一応selenium deficientと書いてありますけれども、12 µg/kgと書いてあります。
- 吉田専門参考人 恐らくそのぐらいだと思います。恐らく0.3をコントロールのつもりで著者たちはやっていると思います。
- 梅村座長 なるほど、そういうことですか。
- 高橋専門委員 そうすると、これは0.3を対照とすべきだということでしょうか。
- 吉田専門参考人 通常のセレンの栄養試験をやっていた立場から言うと、0.3はちょっと多いなと。通常は0.1とか0.2ぐらい、ネズミの一般的なカゼインなんかを使っているbasal dietのセレン含量は0.14というのがアメリカの栄養学研究所が指定しておりますので、0.3というのはその倍はありますから、感覚としては高いなという気がいたします。ただ、恐らく著者たちは0.3を通常レベルと考えてやっているのだらうと思いますが、そこまで読み取ってやる必要はないだらうと思います。
- 高橋専門委員 ただ、私が思うには、これは妊娠中もずっと投与されていて、授乳期から開始すればまだきれいなコントロールになった可能性はあると思うのですが、妊娠期の影響がかなり出てしまうと、胎盤的に移行するかどうかわかりませんが、そういうところも考えると、なかなか純粹にコントロールとなっていないのではないかと考えておりました、毒性ととるのは難しいかなという印象があります。
- 梅村座長 今の議論をまとめても、20ページの25行目からの判断できないと考えた理由は矛盾していないで大丈夫ですか。書き方という意味では。
- 高橋専門委員 書き方として、この書き方がベストかどうかと言われると、もう少しいい言い回しがないかなと考えておりましたけれども、現時点ではこれでよいかなと思っています。
- 梅村座長 ほかよろしいでしょうか。どうぞ。
- 三森委員 ちょっと教えてください。読んでいて理解できなかったのですが、20ページ7行目から「また、新生ラットにも」と書いてありますね。「親ラットと同様のセレン含有飼料を混餌投与する試験が実施されている」と、新生ラットは生まれたときはお母さんか

らお乳をもらっていますね。ですから投与したのは離乳後ということなのですか。

○高橋専門委員 多分同じcageでそのまま離乳後の新生児、乳児に食べさせていったのではないか。新たにやったという感じではないです。

○三森委員 5行目のところに、出産後14日までと書いていますので、母親ラットは出産してから2週間まではまだセレン含有飼料を食べさせられているということですね。

○高橋専門委員 そうです。

○三森委員 そこからお乳を飲んで入る可能性もあるし、離乳するのは3週齢ですね。ですから1週間ブランクがあるわけです。

読んでいくと、16行目のところから新生児ラットで空腹時の血漿インスリンが高くなったというのですが、この検査はいつやられたのでしょうか。新生児ラットにも混餌投与したとのこと、何日間か投与した後、検査しているのではないかと思うのですが、16行目の文章を読むといつ検査したのかがわかりません。それは文献に書いてあるのでしょうか。

○高橋課長補佐 参考文献は33番でございます。

○高橋専門委員 血漿インスリンの話ですね。妊娠後19日と出産後14日ということになると思います。

○三森委員 そうすると、11%高いというのはいつの検査結果なののでしょうか。

○高須専門参考人 新生ラットには112日齢まで同じ餌をあげた。

○三森委員 それを書いてないですね。

○高須専門参考人 そういことです。

○三森委員 それが明記されていれば、いつということがわかると思います。

新生ラットと言ってよいのですか。

○高橋専門委員 親に対して新生児とされたほうがよろしいかと思えます。

○梅村座長 それが112日後になっても新生児でいいということですか。

○高橋専門委員 そうですね。子動物に間違いはないかと思えます。

○三森委員 タイトルにはnewborn ratと書いてあるのですか。

○高橋専門委員 offspringですね。

○三森委員 兎動物ですね。言葉尻ですが、直したほうがよいと思えます。

○梅村座長 北條先生、これは兎動物でいいですか。

○北條専門委員 はい、よろしいかと思えます。

○梅村座長 ではそのあたり、もう少し実験のプロトコルといいますか、正確に記載していただければと思います。いずれにしても今の御判断ですと適切な対照群がないということで、評価には値しないということでもよろしいですか。

どうぞ。

○中江専門委員 これは先ほども話に出てきたように、basal dietのセレン含有量を書くおくべきだと思います。

先ほどの御指摘があったところですが、対照がないという書き方は誤解を生むの

で、考えて書かれたほうが良いと思います。

○梅村座長 そのあたり少し25行目のところの書き方がこれでいいのかなと思ったのです。つまり、今の吉田先生の御説明だと対照群にするには少し高過ぎる。

○吉田専門参考人 恐らく、これは要はselenium deficient dietの親から生まれた子供にそのままselenium deficient dietを与えたグループはないということですか。

○高橋専門委員 そういう意味で書きました。

○吉田専門参考人 だからそれは恐らくセレン欠乏が出てしまうから、その群が存在し得ないだろうと思います。そういう意味では0.3というのは、一応このグループたちが考えている適量のセレンを与えたグループという意味合いでやっている実験だろうと思います。

若干気になるのは、いわゆる3という高用量を与えたときに、最後のほうでセレノプロテインの発現が落ちているというものが、上がるほうは当然上がってもいいと思うのですが、下がってくるというのは明らかに何らかの毒性発現ではないかと思います。肝臓中の、これはどのセレノプロテインの遺伝子か私もよくわからないのですが、セレノプロテインの何種類かの発現が落ちて、1つだけは増加しているという表記になっているので、落ちてくるというのは何らかの毒性が出てきていると言ってもいいかなという気はいたします。

○梅村座長 問題は0.3という用量を対照群にとった実験です。

○吉田専門参考人 とっていいかどうかというのはあると思います。

○中江専門委員 遺伝子発現というのはmRNAで。

○高橋専門委員 メッセンジャーです。

○中江専門委員 だからプロテインは見えていない。結局これは、釈迦に説法なところがあるのですが、単純にmRNA発現が落ちたから、どの程度落ちたかにもよりますが、それがいわゆる生物学的な毒性になるかどうか全くわからないので、これが毒性だと踏み込むのはこの段階で厳しいということですか。プロテインを見ていたり、あるいは酵素活性を見ていたりすれば話は別ですが、この段階ではただ単にこういうデータがありましたというだけです。先ほど来お話になっている0.3添加のものがadequateな量かどうかかわからない以上は、どうにもこうにも評価のしようがないということで、そういうような感じにしたほうが私はいいと思います。

もう一つ、細かい話で申しわけないですが、27行目のセレノプロテイン遺伝子というのは微妙に違うので。複数のセレノプロテインに関連したそれぞれの遺伝子ですから、表現は考えられたほうがよろしいかと思います。

○梅村座長 セレノプロテイン関連遺伝子にすればいいということですか。

○中江専門委員 セレノプロテインというプロテインがあるわけではないので。

○梅村座長 よろしいですか。この20ページの実験に関しては、プロトコルをもう少し正確に記載していただくということと、最後の25行目からの本専門調査会としては、この試験が毒性影響を判断するには適さない実験である理由をもう少し適切に、今の議論を踏ま

えて書いていただくということでもよろしいですか。対照群の問題とメッセージレベルでの変化がどれほど毒性影響としての意義があるかがわからないという点の2つかと思いますけれども、それでよろしいですか。

○高橋課長補佐 インスリンの件は毒性かどうかにつきましてはいかがでしょうか。

○高橋専門委員 インスリンというのはHOMA-IRのことを言われていますか。インスリン抵抗性の話ですか。この辺になるとよくわからないのですけれども。

○中江専門委員 これも同じことで、0.3が適切ないわゆるadequate controlではないというか、adequate controlかどうかの評価できないのであれば、これも同じことです。そういう現象がありました。3%は0.3%に比べて抵抗性がみられている。それは現象論としてはそうだけれども、あとの評価は先ほどと同じことになるので、生物学的な毒性かどうかはこの論文だけで評価できない。ただ、かなり高い用量を母体から与えられたものに関してインスリン抵抗性が誘導される可能性があるという書き方は残してもいいと思うけれども、それが毒性かと言われると、評価はプロテインの話と同じになります。

○梅村座長 それはつまり対照群が適切ではないから。

○中江専門委員 かがわからない。

○梅村座長 そうすると、理由はそれ一本でやってしまったほうがいい。個々の毒性項目の本当の毒性影響の評価は入れないほうがいいということですね。それでよろしいですか。どうぞ。

○森田専門委員 それはもちろんそうですけれども、対照群ということと、先ほど来、言われたように妊娠中の母体への投与から新生児期への投与というものを全く区別しないでそのままやっているの、そういう実験プロトコルからしても、どの時期の影響かがわからないということも含めて書いていただいたほうがいいのではないかと思います。

○梅村座長 そうすると、この実験の毒性影響を判断するにふさわしくない部分を幾つか上げるのか、1個でまとめてしまうのかということなのです。例えば、メッセージについて、さらにはIRについて、それぞれの毒性影響は実際にまだ毒性影響としての判断がこれではできないとまで書くのか、あるいは対照群が適切でないのと言ってばさっとやってしまうのかということですか。

○高橋専門委員 全部書いたほうがよろしいかと思います。

○梅村座長 それでよろしいですか。ほかにありますか。

○高橋専門委員 1つ、先ほどセレノプロテイン遺伝子、この文献ではSelenoprotein geneと書いてあって、どうしたほうがよろしいですか。

○中江専門委員 それは、正しいほうに直したほうがいいです。セレノプロテインなんていうプロテインはないから。セレノプロテインが複数あって、それぞれの遺伝子を見ているわけでしょう。だから複数のセレノプロテインの遺伝子とか、座長が言われたセレノプロテイン関連遺伝子とか、そういった科学的に正しい表現になさったら、それで結構だと思います。

○高橋専門委員 今までだと文献に沿った形で書くというのが基本ではなかったのですか。

○中江専門委員 文献が明確に間違っている場合は直して全然構わないです。

○高橋課長補佐 20ページの22行目に6種のセレノプロテインに関与する遺伝子と書いておられますので、このような形で記載できないか検討させていただきます。

○梅村座長 ほかにございますか。どうぞ。

○中江専門委員 毒性一般についてでいいですか。18ページの16行目から19行目のコメントというか文章は、私の事前のコメントに対して入れていただいたものだと思います。なぜそういうコメントをしたかという、同じ18ページの4行目から7行目で、清涼飲料水の評価書ではこれこれの結果をもとに評価されていると書いてあるだけなのだけれども、清涼飲料水評価書での毒性の判断をそのまま転記すると、毒性があるみたいなことがちらっと書いてあったので、書くのなら清涼飲料水を全部だらだら転記する必要はないけれども、どういう毒性がみられたかの評価か何かを書いておいたらいかがですかと申し上げたのです。そのときに、今回は乳児に対しての適用という話なので乳児のことについて述べるのでという表現を入れていただいたらいいですというコメントをしたので、多分こうなっているのだと思うのですが、今の16行目から19行目の書き方だと、ちょっとその辺のことがわからない。

というのは、特に結論としての17行目以降の「専門調査会としては」という話が、これ以降に認められたこれについて検討した。それはなぜかという12行目から14行目に書いてあるからなのでしょうが、その辺が非常にぼやけてしまうのです。例えば4行目から19行目に関して、そういう趣旨なのであれば、1つの方法は、私が最初にコメントしたように、清涼飲料水の評価書で評価された毒性について、別にNOAELまでは要らないけれども、こういう毒性が成人でありましたよという表を入れてあげることです。あるいはそういうことでなしに、セレンでは現在評価しているとしか書いていませんが、そこは成人の知見だけなのであって、今回はそういうものが対象でないから、この評価書では乳児に関するデータで評価したと書く。「検討した」のではなしに、それで評価したんだというふうにするか、どちらかだと思う。今の書き方で言えば、後者のほうが恐らく事務局的にも受け入れやすいのだらうと思いますが、そうしてはいかがかと思います。

○梅村座長 高橋先生、そのあたりはよろしいでしょうか。

○高橋専門委員 私も最初はセレン、清涼飲料水の評価書の記載を表にでもしたらいかがですかと言ったのですけれども、なかなか量も多いですし、まとまりもうまくつかないということで当初ああいう形になっておりましたが、今、中江先生が言われたような形でまとめられたほうがよろしいかと思いますので、ぜひそういう形でしていただきたいと思います。

○梅村座長 高須先生、どうでしょう。

○高須専門参考人 私もそれでいいと思います。

○梅村座長 事務局、大丈夫ですか。

○高橋課長補佐 ワーキンググループのときにもヒトの知見を御検討いただいたのですが、その際に、成人の知見は御議論の対象とはしていただきず、乳児に関するところのみを御議論いただいたということもあって、動物試験のほうも主に乳児に関連するものを御参照いただくことを考えおりました。

清涼飲料水の評価では児ではない動物の結果を参照されたということですが、後で北條先生のコメントで頂けると思うのですが、少し関連する知見もあったかもしれないということでした。したがって、書きぶりにつきましては、今のようにふわっとした形になっておりますが、その辺も踏まえてまた検討させていただきたいと思います。

○梅村座長 基本は表にしないていくということですね。よろしいですか。

それでは、ほかに毒性の部分ですけれども、何かございますか。どうぞ。

○中江専門委員 今のと関連して、ちょっと聞き忘れていたので、話が戻って申しわけないのですが、代謝のほうは、そういういわゆる成人と乳児とは別に話をしていないように思うのですが、変わらないという評価をなさっていると考えていいのですか。

○梅村座長 伊藤先生、どうでしょう。

○伊藤専門委員 特に新生児とかの代謝に関する論文というのは見つけられていないのですけれども。

○中江専門委員 であれば、この毒性以降の部分がヒトのほうも含めて、そういう構成になっているので、代謝の部分でも何らかのコメントが必要でないですか。例えば「報告が見つからなかったので、それについては特に評価していない」でもいいですけれども。報告が見つかったのなら見つかったで、それについて評価すべきであろうし。代謝の部分だけがそこを問題にしていないのは、ほかの部分と違いが出過ぎてしまうので何とかお考えいただいたほうがいいと思うのです。

○頭金専門委員 現状で乳児というか児動物で代謝が同じかどうかということについて、文献があるかどうかという情報を持ち合わせていないのですけれども、探して、あればそのコメントに書きますし、ないのであれば情報が得られなかったので成人での代謝を用いて評価したということを入れるということですね。

○梅村座長 よろしいでしょうか。ほかにございますか。

まだヒトにおける知見と一日摂取量の推計等があるということなので、一度ここで休憩を入れさせていただければと思います。

(休 憩)

○梅村座長 それでは、審議を再開したいと思います。

一応、毒性のところまでいろいろ修正点等ありますけれども、審議が終了しましたので、引き続き事務局から説明をお願いいたします。

○武内係員 では、22ページ2行目の「3. ヒトにおける知見」から御説明させていただきます。

きます。

ヒトにおける知見及び一日摂取量の推計等につきましては、ワーキンググループのほうで既に御審議いただいておりますので、簡単に御説明させていただきます。

22ページ3行目からですが、清涼飲料水の評価書においてさまざまな成人の知見が記載されております。一方で、それ以降に成人に関する新たな知見は認められなかったということでございます。

9行目から、これは毒性のところにも書いておりましたが、調製粉乳及び母乳代替食品に限り使用されるということで、ここでは以下、乳児に関連する知見についてまとめております。

13行目から、海外における母乳中のセレン濃度についてですが、2報の文献を引用しております。ShearerとBrätterでございます。

15行目から1つ目、Shearerの文献ですけれども、これはアメリカの母乳中のセレン濃度の調査の結果でございます。

結果としましては19行目からですが、7～33 µg/Lとなっております。これを踏まえまして22行目からですが、IOMではこの知見から判断をしているのですけれども、ワーキンググループのほうでは、これに関しては乳児に関する情報がないということで判断には用いないことにしております。

28行目からもう一つの文献、Brätterの文献でございます。こちらはベネズエラの環境中のセレン濃度が高い2地域と、その対照地域の3地域で行われた母乳中のセレン濃度の調査でございます。

結果としましては23ページの4行目からですけれども、平均値として対照地域では46、セレン濃度の高い地域、2つございますが、それが60、90 µg/Lということで母乳中セレン濃度が出ております。

8行目でございますが、わずかな症例において、毛髪と爪の病理的変化が認められたとされております。

11行目から、この知見に関する本専門調査会としての判断ということで書かせていただいておりますが、まずここでセレンの摂取量の数値というのは、乳児以外の小児を含めた平均値ですので、母乳からのセレン摂取量が100～1,200 µg/人/日になることは想定されないということで、先ほど申し上げた母乳中のセレン濃度の平均値を用いて検討することとしました。

16行目からですが、8行目から記載があったように、わずかな症例において毛髪と爪の病理的変化が認められたとされているものの、その症例が認められた地域、年齢等の詳細は不明ということで、セレン濃度の高い2地域のどちらかで認められたものだと考えました。

20行目から結論ですが、以上より少なくとも対象地域である母乳中のセレン濃度が46 µg/Lである地域においては毛髪と爪の病理的変化は認められていないと考えたと書かせ

ていただいております。

23行目から、我が国における母乳中のセレン濃度についてです。

25行目からは、前段でも引用させていただいておりますYamawakiらの論文でございます。これが日本人の母親の母乳中に存在するセレン濃度の調査をしております。平均値が最初のほうにも書かれておりましたが、29行目の $17 \pm 6 \mu\text{g/L}$ とされておまして、以下、分泌時期で分類したのもそれぞれの値が記載されております。

37行目からHojoらの論文、24ページ8行目からLiらの論文、16行目からYoshinagaらの論文、23行目からHigashiらの論文ということで、日本人の母乳中のセレン濃度を測定した調査がさまざま行われておりますので、それぞれの値を列記させていただいております。

最後、ヒトにおける知見のまとめとしまして35行目から記載しておりますが、まずこの海外の知見、我が国の知見、双方からNOAELを検討したと書かせていただいております。

37行目から、先ほども申し上げましたが、IOMで判断の根拠にしているShearerらの知見については、乳児の健康状態に関する直接的な記述はないということで、NOAELの検討の対象とはしないとしております。

25ページ2行目から、もう一つの海外の知見であるBrätterの知見について書いております。その調査会の判断のところと同じような形で書いておりますが、毛髪と爪の病理的变化が認められないと考えられる対象地域のセレン濃度 $46 \mu\text{g/L}$ と、5カ月児までの母乳量 780 mL/日 から換算しまして、NOAELを $36 \mu\text{g/日}$ と判断していただいております。

9行目からですが、我が国における母乳中のセレン濃度としまして、一番検体数の多いYamawakiらの論文の記載をしております。それが平均値+2SDの値で11行目に記載しておりますが、 $29 \mu\text{g/L}$ となりまして、日本人の母乳中のセレン濃度はおおよそ $30 \mu\text{g/L}$ 以下となるものと考えられるとしております。

ただ、13行目から、この知見は出産後1～365日に分泌された母乳を検体としたということで、セレン濃度が後半になると低くなることに留意すべきであるということも書かせていただいております。

17行目から、Yamawakiらの論文も含め、先ほど御紹介した我が国における母乳中のセレン濃度の調査から、それぞれの平均値+2SDの値等をそこに列記させていただいております。それが27行目の後半に書かれておりますが、先ほどNOAELをとりましたBrätterの知見を支持すると書かせていただいております。

25ページ32行目から、一日摂取量の推計等でございます。

亜セレン酸ナトリウムは我が国では未指定であるため、我が国における摂取量のデータはございません。

35行目から指定等要請者の推計ですけれども、26ページの表2にございますように、母乳、調製粉乳等、離乳食、水ということで、それぞれの中からセレンをどれだけ摂取するかということばらばらに計算して、0～5カ月児、6～11カ月児、1～2歳児それぞれの母乳のみの場合、母乳及び調製粉乳等を両方摂取する場合、調製粉乳等のみの場合とい

うことで、それぞれのセレンの一日当たり摂取量を表の一番右のところに記載しております。

その結果が13行目から書いておりますが、表2のとおり0～5カ月児では6.01～37.4、6～11カ月児、1～2歳児でも同様に推計をしております。

これに対する専門調査会としての判断ですけれども、27ページの1行目からですが、今、幅のある値で書いておりましたセレンの一日摂取量のうち、高いほうの値ということで3行目から0～5カ月児では37.4 µg/人/日、6～11カ月児では54.3 µg/人/日、1～2歳児では64.0 µg/人/日と判断したというふうにしております。

なお、この計算方法の詳細は30ページから別紙2ということでまとめさせていただいておりますが、詳細の説明は今は割愛させていただきます。

以上、御審議よろしくお願いたします。

○梅村座長 それでは、評価書（案）を担当の先生にコメントをいただければと思いますけれども、ヒトにおける知見について祖父江先生、お願いします。

○祖父江専門委員 栄養成分関連ワーキンググループで詳細に検討していただいたわけですが、海外の知見としてこの2つを提示しておりますが、アメリカのほうのセレン濃度をはかったものに関して、IOMがこれを根拠にNOAELを設定しているということなのですが、かなり外れ値を実は使っていて、60 µg/Lというのが全体からするとかなり外れたところにあり、恐らくは症状がなかった人なのでしょうけれども、逆に言うと症状のあった人の記載はないということで、そこに関してそのまま使うのは何かということもありますし、アメリカのデータであるということもあるということでもあります。

一方でBrätterのほうで、これはセレンに関する中毒に関する症状がきちんと記載はされている。ただ、対照地区にはなかったという記載がきちんとはないのです。どこかにあったみたいな感じで書いてあって、恐らくは高濃度地区のほうである。

これも原著を見ていただくと、かなり記載が何となく頼りないという感じの論文ではあるのですが、一応は母乳の濃度がきちんと記載され、平均値というのもやや抵抗があるところで、恐らくはもう少し+2SDの高い値をとりたいたところは皆さん思っておられると思うのですが、対照地区、症状が出なかったところの平均値ということで46 µg/LをNOAELとして採用するというので、ほかにデータがない状況において、何とかNOAELを設定するためにこの値を使う。ただ、日本の状況とか、この論文に関しての記載の曖昧さを担保するために、日本のデータをきちんと見て、その分布を見て46という値が適当であるかどうかというのを判断するという意味で、日本の母乳中のセレン濃度に関してかなり多くのデータを集め、46以下のところでは何もないということがきちんと提示されているということで、このようなまとめになったと理解をしております。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

森田先生、何か御追加ございますか。

○森田専門委員 22ページの脚注のShearerらの文献中には0.052～0.060 ppmの結果も記載されているというのは意味がわかりづらいと思うので、0.052～0.060 ppmの濃度を示した検体もあったと書いていただいたほうが、よいと思います。結果ではなくて、そういうものがいたというだけですので。

それと、本文中の23行目に関連する有害事象が認められなかったことから、0～6カ月の乳児のNOAELを最も高い濃度のものからとった、ということをつけ加えていただいたほうがよいと思います。これは文章だけ読んでいるといきなり60 µgというのが出てくる感じになるので、「最も高い濃度の60 µg/Lと判断している。」としていただければいいかと思えます。

あとは祖父江先生がおっしゃいましたように、かなり原著の記載が薄いといえますか、そういうものなので判断が難しかったのですけれども、そういう毒性影響が見られたという事実を外すわけにはいかず、ULを全く設定しないというようなことにしてしまうと、そういった安全性の評価としてはULを判断すべきではないかということで、ワーキンググループではこのような結果にさせていただいたのだと思います。

以上です。

○梅村座長 ほかに松井先生からコメントをいただいていますか。

○武内係員 ここについてはワーキンググループの結果のとおりで。

○梅村座長 吉田先生、何かございますか。

○吉田専門参考人 私はこれで結構です。

○梅村座長 ほかにヒトにおける知見のところ、2つの試験のうちの1つのほうをとり、日本人の母乳中のセレン濃度の値を細かく調べて、1つのベネズエラのほうの実験の信頼性を確保したという手法で今回はNOAELを出したのですけれども、何か御質問等ございますか。どうぞ。

○中江専門委員 22ページの22行目以降は、IOM/FNBの話をしておられるのですね。そもそものShearerの原文にはざっくりしか読んでいないのですけれども、関連する有害事象は認められなかったというのはどこに書いてありますか。

○森田専門委員 Shearerのほうは、有害事象と言っても、これは児に認められなかった、とは一言も書いていないのです。母親のことしか書いていません。だから、これを取り上げなかったのは乳児については何も述べられていないということ、まず大きな問題点として考えています。

○梅村座長 これはIOMの評価書を。

○森田専門委員 IOMはこのように書いてしまっているのです。

○梅村座長 書いてあるのですね。

○中江専門委員 24ページのまとめのところには、乳児の健康状態に関する記述がないと38行に書いておられるのですけれども。先ほど事務局の口頭での説明では22ページのところでもそうおっしゃっていましたが、22ページにはそこを書いていないので。一方でその

次のBrätterらについては、23ページの11行目以降に調査会としての話を書いておられますね。なので、今の私がそもそも質問をした有害事象云々と書いてあるのはあくまでもIOM/FNBにそう書いてあるだけであって、Shearerには少なくとも子供に関して何も書いていないですね。というようなことは、22ページの13行目から26行目のところにも書いておかないと、その後でまとめていきなりあの文章が出てくると意味がわかりません。逆に24ページの38行目で乳児の健康状態に関する直接的な記述がないというのはそのとおりでだけども、というより、乳児の健康状態に関してShearerには何ら記載がないという表現のほうがより正しいし、Shearerを今回取り上げておられないというか、切った理由としては非常にわかりやすくなるのではないかと思います。

○梅村座長 少し記述がダブるけれども、ここにもう一回入れておいたほうがいいということですね。よろしいですか。

○高橋課長補佐 はい。例えば22ページ27行目以降に、本専門調査会の判断として、まとめて書いてある、乳児の健康状態に関する直接的な記述がないとの記載を書かせていただくということによろしいですか。

○梅村座長 Brätterのほうで書いたような形式で、調査会としての意見を入れるということかと思えますけれども、よろしいですか。どうぞ。

○中江専門委員 それで一番気になるのは、Brätterのところでは有害事象があるのだけれども、これがどのグループというか、どの群かわからないので、これをセレン濃度が高くないところであろうと推定して、そこからNOAELをとるという点です。これは、実に乱暴ではないですか。

○梅村座長 そうなのです。そこで編み出した方法が、日本人の母乳中の濃度でという筋書きなのです。

○中江専門委員 それは、ちょっと意味がわかりません。

○祖父江専門委員 原著を読めば、文の流れからは恐らく対照地区ではなく高濃度地区で発生したであろうと読みとれると思います。

○中江専門委員 私も読みましたけれども、読みとれなかったです。というか、読みとろうと思えば読みとれますが、それはこちらが読みとろうと思って読みとっているだけの話で、プレーンに読んだら読み取れないです。科学的にやっているのだから、あえて読みとろうと思って読みとってはいけないです。プレーンに見ないと。

○頭金専門委員 確かにご指摘の点はワーキンググループでもかなり議論になったのですが、ワーキンググループとしては、ただ今、祖父江先生とか森田先生からお話いただいたような判断をしてもいいのではないかと結論に達しました。

○中江専門委員 その科学的根拠を示してください。

○頭金専門委員 3つの地域を比較したときに健康影響が出ていないというのが一番低い濃度であろうと推測しました。

○中江専門委員 あろうではなくて、それがそうであるという科学的根拠はどこにあるの

ですか。この論文で。ないでしょう。

○梅村座長 ないのですけれども、この数字の確からしさを先ほど言った日本人の母乳中のセレンの濃度が、その値で障害が出ていない数字であることが担保できたのではないかという考え方だと言ったのです。

○中江専門委員 ベネズエラと日本と、全く違う年代の、全く違う事情の論文間で、それをやったらまずいでしょう。それであればむしろ、日本ではこうであって、日本では有害事象の報告はない。そういう理屈であればわかるけれども、それがそうだから、こちらもそうだろうというのは、全然科学的根拠がありません。

○梅村座長 それも議論になって、日本人の母乳中の濃度だけを使うという議論もあったのですが、結果的にそこから数字が出てきても、実際そこでは有害事象が出てこないのに、むしろ有害事象が出ているこの実験を土台にこちらを使おうということになったのです。

○中江専門委員 ベネズエラのある文献でこうであって、日本の調査ではこうであって、これとこれはどうだからと。その両者の間に全く何の関係もないわけだから。しかもベネズエラの方は、有害事象が出たとちらっと書いてあるけれども、幾つか出たとたしか書いてありますね、でもどこで出たのかわからない。それが高頻度に出ているのであればまだしも、この書き方ではそうでないですね。散発的に出たというだけでしょう。それが散発的だったら、例えばhumanのデータなんていわゆるコントロールでも出たっておかしくはないわけです。コントロールというか対照群で出て、投与のコホートで出なくても、それは必ずしも間違いでないですね。普通の疫学データで。そんなことを考え合わせれば、自分たちの都合のいいように物を考えてはいけません。ヒトの健康に関して評価しようと言っているときに。それは承服できかねます。

○梅村座長 どうでしょうか。ワーキンググループの先生。吉田先生、コメントありますか。

○吉田専門参考人 おっしゃっておられることはすごくもっともだと私も感じております。ただ、日本人の母乳から出せるかということになると、これもまたなかなか難しいかなという気がしました。両方から引っ張ってきたという非常に苦しい設定の仕方、かなりワーキンググループでもこれで時間を費やしたのは事実です。お答えになっていないと思うのですけれども。

○佐藤委員 よろしいですか。どこのグループで出たかわからないとおっしゃいますが、毛髪と爪の病理的变化というのは多分セレンに関連した変化だろうと思うので、それを高いところで出ただろうと推定するのは極めて科学的だと私は思います。

○梅村座長 そのあたりはどうでしょうか。

○中江専門委員 いわゆる低いグループがセレンを全然持っていない。もちろんセレンが全然ないと今度は欠乏症が出るのですけれども。先ほど申し上げたように極めて高頻度に出ているのであれば、そちらのグループでわかるが、「かもしれない」というより強くは感じられるけれども、そうではないし、その場合にいわゆる低いグループというのが本当に

全部低いのか。rangeのある話ですから、書いていない以上のことはわかりません。逆に言えば、どうしてわかるとおっしゃるのかが私にはわかりません。

○梅村座長 どうでしょう。どうぞ。

○佐藤委員 平均値しかないのは確かに事実だと思いますけれども、分布が推定されないとっても、平均値が違えば起こり得ることというのは高いほうで起こり得ると普通考えるのだろうと私は思います。

○梅村座長 出てきた病変がセレンの過剰症で知られている病変であったということが1つの判断であったことは確かですね。なので恐らく高い地域で出たのだろうということなのです。というか、むしろ一番低いところでは出ていないだろうということなのです。

○中江専門委員 そう考えるのが望ましいと言うのでしょうか。

○梅村座長 さすがにそれだけでは弱いだろうということで合わせたということなのです。実際の日本人の母乳中のセレン濃度を入れて、確かにこの数字は危険な数字ではないということを実証したという形です。

御意見ありますでしょうか。

○頭金専門委員 確かにロジックの面でかなり苦しい部分もありますけれども、ワーキンググループとしてはより高いところでセレンに関連した障害というものがあれば、より高い地域で起こる可能性が高いだろうと考えました。Shearerの文献とかではなくて、幾つかほかの文献も精査した結果、これが一番データとして相対的に科学的論拠になり得るデータではないか。反対に言うと、これ以上科学的な根拠になり得るようなデータがなかったというようなところも、このBrätterの論文を採用した理由の1つにもなっています。

○梅村座長 ほかに御意見ございますか。今回のような栄養成分の評価のときに、ヒトのデータを使うということになると、なかなか完全なデータがそろわない中で、ある意味、今回、新しい評価方法にはなっているのだろうと思うのですが、これでいいかどうかというのは議論が必要で、確かに中江先生がおっしゃるような、完全なる証明された事実はないということになってしまうのですけれども、そういう中で今、頭金先生がおっしゃったような、中で一番評価が可能である実験データを選び、なおかつそれは海外のデータであることも踏まえて、日本人の実際の母乳中の量を、それも全て平均値ですけれども、出して、海外のデータの数値が毒性を示すような用量ではないのではないかという結論に至ったのです。これ以上は何もないのですけれども、いかがでしょうか。

ここは今回のこの評価の骨格なので、ここが進まないとストップになってしまうのです。なので、これは文章で書きかえたりするような、そういうような種類のものではないので、この評価方法をこの調査会で是としてもらうか、いやだめだということになればということなので、大きな問題なので、ここでは完全に決着をつけてもらわないと困るような問題ではあるのです。いかがでしょうか。

○中江専門委員 例えば普通に評価をするときに、動物実験なら動物実験の各毒性のところでは、はっきりわからない論文に関しては、はっきりわからないから評価に使用しない。

セレンでも、1つ先ほどありましたね。なぜヒトの場合はそうしないのですか。これしかないからと言われるけれども、動物の側ではinadequateであるとすればinadequateであると書いて、例えばNOAELなり何なりの評価に入れませんかというふうにいつもしてきましたね。今回も動物実験で1つあったけれども、先ほど議論になったものは、そうしようということになりましたね。humanならこれしかないから、しかもhumanだからと言って、なぜその原則を曲げるのですか。

○梅村座長 何かほかにお答えいただけますか。

○祖父江専門委員 ほかに高濃度摂取を自然に行っているような地域は恐らくないのです。要はほかにデータがない。確かに論文の質としてはかなりレベルの余り高くない論文ではあるのですけれども、ヒトのデータとして得られた貴重なものであるし、できるだけ拾うという形で判断するというのは私はありだと思います。

○中江専門委員 私はこの論文のデータに価値がないとか、そんなことは何一つ言っていない。先ほど言ったように、こちらの調査会では、inadequateのものをを用いて評価しないとか、現象があると認めるけれども、数的な、量的な判断に使用しないと今までもしてきたし、今回もしている。しかし、この場合についてはヒトだから、これしかないから、と言ってその原則を変えるのはダブルスタンダードでしょうと言っているのです。このデータに価値がありませんとか、そんなことは一言も言っていないです。

○祖父江専門委員 動物実験と違うのは、再現性というか、もう一回実験するわけにはいかないところがありますね。ベネズエラの状況だって今また変わっているかもしれないですし、このデータをもう一回同じ状況でとることは恐らく無理だと思います。だからその点がヒトと動物では違うのではないかと思います。

○中江専門委員 でも動物実験でも、この調査会は、inadequateしかないから実験をやってくださいと普通言いません。時々すごく重要なときは言うけれども、言わないほうが多いですね。仕方ないよねという話で評価書にも、これこれこうで、現象は認めるけれども、量的評価には用いないという評価をしてきました。何度も言いますが、動物実験は、再現性に疑念がある場合に、もう一度やれと言ったらもう一度できます。それはそうだけれども、それとこれは全然意味の違う話です。私が言っているのは、同じ評価書の中で、こちらでこういう判断をしておいて、同じようなことについて、別のところで別の判断をするのが、幾らヒトだからと言っても、あるいは、これしかないからと言っても、ダブルスタンダードでないかということです。

むしろ日本人のもので、これだけのデータが出てきて、それでは特に有害事象がないわけでしょう。有害事象は、少なくともデータとして出てきていないわけです。そうしたら、それがこのまとめに書いてあるBrätterのやつと合うから、それでJapaneseのデータでULをとるというなら、それはまだ意味がわかると先ほど私は言った。ベネズエラのデータをとると言うから、それでNOAELをとるのは意味がわからないと言っているのです。意味がわからないというか、ダブルスタンダードだと言っています。

この日本人のデータで摂取量がわかって、それでは少なくとも有害事象が出てきていない。文献もない。そうして、今度はそれをベネズエラのデータと比較してみたら、ベネズエラの低いほうのデータとほぼ同等である。では、それをもって日本ではこうしようというなら、それは論理として成り立ってはいます。

でも、先ほどから聞いていると、日本のそれと、ベネズエラの低いところは似ていて、ベネズエラではこれが恐らくNOAELだろうからと。私が言っているのは、そこで原則が変わっているという意味です。同じようなことをやるにしても、もう少しほかのものとの間で原則を変えないようにしていただければ、別にこの最終的なULにするのに、私は別に反対でも何でもありません。理論構築がおかしいと言っているのです。

○梅村座長 ヒトのデータを見ると、今おっしゃったように動物実験データを見るときの科学的な厳密さの求め方が違うのは先生いいのですね。そういう意味では、このヒトの実験については、厳密さを下げていって了としたということなのです。このワーキンググループでは、この実験のこのレベルで了としたということなのです。だからダブルスタンダードではない。つまり、もう一個のほうの実験は使わないと言っているのです。それは下げていった緻密さよりもさらに低いので、1個目の実験はIOMではとっていたけれども、本専門調査会とはとらないという結論なのです。

○中江専門委員 何度もしつこいですが、日本人のデータで出てきていて、それで有害事象がないのだからでは、何でいけないのですか。

○梅村座長 そこは議論の余地がありますね。

○森田専門委員 実際にワーキンググループでも先生がおっしゃったことと全く同じ質問が出て普段添加物の専門調査会でやっているスタンダードから考えると、これはinadequateになってしまう。ではどこからNOAELを出すかという議論もありました。そのときの議論の1つとして、では日本人の母乳中濃度からとったらどうかというのも出て、そのどちらもinadequateなのです。日本人のデータの方も、これは母乳中の濃度であって、それを摂取した新生児もしくは乳児期の状態を全部きちんと把握されているわけではない。ただ、日本としてはこれまで臨床的に過剰症の報告がない。そういう事実ははっきりしている。だからそちら、実験としては新生児に対する先ほどの動物と同じように児の記述はないが、母乳中の記述はあるという論文をとるか、記述は非常にあやふやだが、児の様子が記述されているという論文をとるかという議論をして、ワーキンググループでは児の記述がないというよりも、児の記述があるほうをとろうということで、今回の評価案となったのですけれども。こういう判断をしているというのは恐らく初めての例で、これほどinadequateなものが出てきたのも恐らく初めてです。なおかつワーキンググループとしてはULを決めたいという、これははっきりしているのです。障害が出た、健康被害が出たからには、ULを決めるという意見は一致していて、では、そのどちらの論文をとるかというのはワーキンググループとしてはBrätterをとろうということになりました。しかし、そこはどちらにしてもデータとしては出ているわけですから、専門調査会で判断していただい

てもいいのではないかと思います。ワーキンググループとしての結論はこれだった。それに対してワーキンググループにはこの専門調査会からは4名の出席でしたので、添加物の専門委員の先生方の総意としては、どちらをとるべきかという結論、もしくは全くとらないという御意見があるかもしれないですけれども、その最終決定は添加物専門調査会だと思いますので、この場でしていただければと思います。

○梅村座長 この母乳中のデータの扱い、先生は何でしたっけ。母乳中のほうからスタートしていつているのだったら。

○中江専門委員 今、森田先生がおっしゃったようにinadequateかもしれないけれども、日本人としてこれだけのデータがある。少なくとも日本で、いわゆる有害事象の報告はない。したがって、日本の現在の摂取量が少なくとも報告されるような有害事象の出たこない量だというのは、それこそ類推できますね。それをもとに考えれば、そこで初めてこの25ページの17行目あたりに書いてあるベネズエラが言っているNOAELと相当するものだからという話なら理解はできる。あくまでもJapaneseの議論をした後で、こちらとも話が合うよねというのは言えるけれども、そちらから持ってくるのは困るということを行っているのです。

○梅村座長 ほかの先生方どうでしょうか。御意見いただけますでしょうか。

○高橋課長補佐 そのときに御議論になった点の1つとして、日本人の母乳はたくさん知見があつてたくさん数字があるのですが、仮にどれかを上限値として決めるとした場合、初乳の値がいいのか、移行乳の値がいいのか、n数が多いものがいいのか、そういう点を決めるのもなかなか難しいのではないかと思います。

○梅村座長 そのあたりも今、森田先生がおっしゃったような、こちらのデータが全て乳児の状況も全て記載されているわけではないし、今、言ったような初乳から1年までの間にセレンの濃度がどんどん下がっていつてしまうわけですし、飲む量も違うということがあって、いろいろ不確定な部分もあって、このデータだけから数字を出すのもなかなか難しいという議論もあつたわけですが、1つはベネズエラの時にも話になったのですが、日本人でどうなのかということが一番あつたので、日本人の暴露されている量を基準に考えたらどうかという議論も確かにあつたのです。今、中江先生の御提案は、そちらからスタートしたらどうかということなのです。ですよ。

○中江専門委員 そちらからスタートして、今、高橋さんのおっしゃっていることももちろんあるでしょうけれども、それこそ専門家の方でどのデータをするのが妥当かというのは検討していただいて、そこから初めてベネズエラのそちらと相応しますよねということを一言書くのは別に構わないと思います。

○吉田専門参考人 要はNOAELという言葉を使うのが非常に問題があるのかなと思うので、日本人の母乳の話は今と同じような形でずっと書いていつて、この後にベネズエラの論文を紹介して、それで46というものをその後ろに、どちらから取つたというのは明記しないような形になってしまうかもしれないですけれども、ベネズエラの46というのは考え

られるし、日本の母乳からいくと大体50前後あたりかなと。両方から46としても、だからNOAELという言葉は、あのときもNOAELという言葉が使えるかどうかというのはかなり問題になっていたと思うので、まずNOAELという言葉を使わないでというやり方ではいかがなんでしょうか。

○梅村座長 日本人の母乳のほうからだと50に到達するのですか。

○吉田専門参考人 なかなか難しいですね。三十幾つぐらい。それもいろいろとり方にもよってしまうのです。

○梅村座長 別に46に固執するわけではないですけども、たしか母乳からだと46に届かないのですね。でも、母乳のほうは有害事象が出ていないので、そういうところで海外のデータに行ったわけです。

こういう形のデータから、この量なら少なくとも日本人の母乳中からのこの値ならば、乳児には過剰症が出ていないという数字は出せるのですか。通常はどうやって出すものなのでしょうか。つまり濃度の違う初乳から始まってずっと1年までのデータが出てきていて、その中から数字を出すというか、有害事象が出ていないけれども、少なくとも過剰症も報告されていないという具体的な数字まで出せるかということなのです。

○中江専門委員 その推計のやり方について、私は専門家でないのでくわしくないですけども、今、46とおっしゃっているのも、これは母乳中の濃度ですね。だから彼らが言っている46 µg/Lというのは地域の母乳中のセレン濃度の話をしていますね。だから母乳中同士で話をすればいいのではないですか。

○梅村座長 そうなのですけども、だから日本人のほうからいくと、例えば50ぐらいになってくれるのだったら、より少し低いほうをとるという話になるけれども、日本人を主体にしていったときに35とか40になったら、そこの数字はそれで終わってしまう、そこで決まってしまうのかと思うのです。結局それは日本人の母乳のデータだけしか使わないということになってしまう。

○中江専門委員 25ページ17行目から25行目までに書いてあるこれは使えないのですか。物によっては50を超えているものもありますけれども、それこそいつもの安全側がどうのこうという理屈で一番上をとればいいという話だったら、極端なことを言えば80をとればいいですね。それでいいのではないですか。というか50が欲しいということであれば、50が欲しいというか、46相当のものが欲しいのであれば、これだけ振っていけば、ここからここまでのデータがあって、いつものようにその中で一番安全側に振りますよというのは、それで別に問題ないのではないですか。

○梅村座長 そういう意味だったのです。実はこれはそもそも。

○中江専門委員 そうしたらもっと説得力のある数字を持ってきてくれないと。

○梅村座長 つまり46という数字の信頼性をそういうところに求めたのです。どうでしょうか。

○祖父江専門委員 初乳は確かに高いですけども、それ以外のところは80というような

数字はなくて、全部2SDプラスした値が三十なんぼかというところであって、なかなかそれを超える値を設定するというのは難しいと思います。一方でベネズエラのほうは平均ですから、+2SDなんていうものがもしできたら、もっと高い値になると思います。

○梅村座長 いかがでしょうか。何かよいアイデアはございませんか。時間も押してきましたので、もし結論が出ないようであれば、ここの部分も含めて継続審議ということになるかと思えますけれども、よろしいでしょうか。どうぞ。

○中江専門委員 例えばLiの1989とかYoshinagaの1991なんかは必ずしも初乳でないですけれども、もちろん+2SDではあるけれども、Liで42、Yoshinagaで41が出ています。これは初乳でないですね。いつものように、別に初乳がいけないのかどうかもそれもわからないけれども、ずらっと並べて一番いいものをとればいいだけのことではないですか。普通に考えて一番下をとるか一番上をとるかでしょうか。

○梅村座長 そのあたり、つまりこういうデータの中から1個の数字を出すときのスタンダードなやり方を提案していただくと一番助かるのです。何かこういう幾つかの数字が出たときに、どういう数字を使うのかということなのです。

○中江専門委員 最大値をとる。

○梅村座長 そうすると、初乳のすごい数字になってしまいます。

○中江専門委員 例えば今の話で初乳を除いたらどうですか。なぜ除くかといったら、先ほど祖父江先生がおっしゃったように初乳は異常に高いことが多いから。初乳を除いて一番高いものといったらYoshinagaになりますか。もちろん+2SDではあるけれども、これは41ですね。

○梅村座長 そうですね。ちょっとそのあたり、森田先生が御専門と言っていいのか。

○森田専門委員 もう一度ちょっと検討させていただいて、ただ、まず大事なのは、初乳は除くとしても、離乳期に達するまで、結局添加物では、調製粉乳のみ飲んでいるときに摂取量が多くなるというのが一番問題になるので、離乳期までのところでの平均などをそれぞれから出せれば、その一番高いところをNOAELとすることはできると思います。NOAELという言い方が適切かどうか別にしても、濃度の一番高いところをとるとか、そういうことはデータを組み合わせてということは、やり方が正しいかどうかはわからないのですけれども、ある程度n数と平均と標準偏差とか出ていますから、計算できないことはないのです。

○梅村座長 きょうの議論だと、日本人なのだし、日本人の実際の母乳中の濃度からスタートするのであれば、委員の方々に反対の御意見はなかったようなので、今、森田先生が御提案いただいたような形で、この母乳のデータから出てくる数字をもとに、そのベネズエラで実際に病変が出た実験が実際にあって、その価値は委員の先生方もお認めいただいているので、その不備な部分を補う形で1つの数字に到達できればと思いますので、まずはそのあたり、ヒトの母乳のデータからある数字を出せるのかというところを宿題に次回以降でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうすると時間が来てしまいましたので、いずれにしても今回は継続の審議とさせていただきますが、よろしいでしょうか。

そのほか評価書（案）全体について何か御意見等ございますか。

それでは、今回の亜セレン酸ナトリウムについての調査審議はこれまでにしたいと思えます。遺伝毒性についての申請者への原著の提出と、今回の宿題の部分を何とかまとめていければと思っております。必要な資料がそろいましたら次回以降の引き続き審議とすることにいたします。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

事務局から今後の進め方について説明してください。

○武内係員 では、必要な資料の整理ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。

○梅村座長 よろしく申し上げます。

それでは、全般を通じてでも結構ですけれども、何かございましたらどうぞお願いいたします。

では、特になければ本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了いたします。

事務局から次回の予定等について何かありますか。

○高橋課長補佐 次回の会合の日程につきましては、調整ができましたらお知らせさせていただきます。よろしく申し上げます。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして第141回「添加物専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。