

# 食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

## 第 193 回 会 合 議 事 録

1.日時 令和5年9月7日（木） 14:00～16:57

2.場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

### 3.議事

- (1) 「メチルセルロース」に係る食品健康影響評価について
- (2) 「二酸化チタン」の対応について（厚生労働省からの報告）
- (3) その他

### 4.出席者

（添加物専門調査会専門委員）

梅村座長、石塚専門委員、伊藤清美専門委員、澤田専門委員、高須専門委員、  
多田専門委員、田中専門委員、戸塚専門委員、中江専門委員、北條専門委員、  
前川専門委員、増村専門委員、松井専門委員、横平専門委員

（専門参考人）

小川専門参考人（議事（2））、高橋専門参考人、頭金専門参考人、広瀬専門参考人  
（議事（2））

（食品安全委員会委員）

浅野委員、川西委員、脇委員、松永委員

（厚生労働省）

佐野器具・容器包装基準審査室長（議事（2））

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、紀平評価第一課長、井上評価情報分析官、  
田辺課長補佐、福永係長、永井係員、庄司技術参与

### 5.配布資料

資料 添加物評価書「メチルセルロース」（案）

参考資料1-1 メチルセルロースの使用基準改正に関する概要書

参考資料1-2 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について（令和5年9月4日付け健  
生食基発0904第1号）

参考資料2-1 食品添加物 二酸化チタンについて（厚生労働省報告）

参考資料2-2 Jun-ichi Akagi, Yasuko Mizuta, Hirotohi Akane, Takeshi Toyoda, and Kumiko Ogawa: Oral toxicological study of titanium dioxide nanoparticles with a crystallite diameter of 6 nm in rats. Particle and Fibre Toxicology, 2023; 20(23) (厚生労働省提出)

参考資料2-3 二酸化チタンの安全性に関する情報収集及び評価について(厚生労働省提出)

参考資料2-4 二酸化チタンの粒子径等の測定について (厚生労働省提出)

## 6.議事内容

○梅村座長 定刻となりましたので、第193回「添加物専門調査会」を開催いたします。

本調査会は、平成15年7月9日食品安全委員会決定「食品安全委員会専門調査会等運営規程」に基づき、会議の開催場所への参集又はウェブ会議システムを利用することにより行います。

また、本調査会は、原則として公開となっており、会場で傍聴者を受け入れるとともに、本調査会の様子について、食品安全委員会のYouTubeチャンネルにおいて、Webexの画面をビデオキャプチャーしたものを動画配信して開催することといたします。

先生方には、御多忙のところ御出席いただきまして、誠にありがとうございます。

現在、12名の専門委員に御出席いただいております。

澤田専門委員、横平専門委員は遅れての出席と伺っております。

石塚専門委員は途中で退席されると伺っております。

朝倉専門委員、伊藤裕才専門委員、西専門委員は、御都合により欠席との連絡をいただいております。

本日は、専門参考人として、高橋先生、頭金先生に御出席いただいております。

高橋先生は遅れての出席と伺っております。

また、議題(2)につきまして、専門参考人として、小川先生、広瀬先生に後ほど御出席いただきます。

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「第193回添加物専門調査会議事次第」を配付しておりますので、御覧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。

○田辺課長補佐 事務局でございます。

資料の御確認の前に、1つだけ御連絡事項がございます。

7月に当事務局で異動がございまして、事務局長に中が着任しております。また、事務局次長として及川が着任しております。また、添加物班に永井が着任しております。どうぞ

よろしくお願ひいたします。

それでは、資料の御確認をお願いいたします。

まず、議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、「資料」とついている「添加物評価書『メチルセルロース』（案）」でございます。

そして、参考資料1-1「メチルセルロースの使用基準改正に関する概要書」。

参考資料1-2「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」。

そして、参考資料2-1、こちらは厚生労働省の報告でメインに使われる資料と聞いておりますけれども、「食品添加物 二酸化チタンについて」。

そして、参考資料2-2として、同じく厚生労働省提出の英語の論文。

そして、参考資料2-3、同じく厚生労働省提出の「二酸化チタンの安全性に関する情報収集及び評価について」。

そして、参考資料2-4、同じく厚生労働省提出の「二酸化チタンの粒子径等の測定について」。

そして、机上配付資料が4点ございます。

資料は以上でございます。不足の資料はございませんでしょうか。

それでは、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）「『メチルセルロース』に係る食品健康影響評価について」に関する審議につきまして、本品目の特定企業は、信越化学工業株式会社でございます。

この議事につきまして、平成15年10月2日委員会決定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。

○梅村座長 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。

（変更なしの意思表示あり）

○梅村座長 それでは、議事に入ります。

議事（1）「『メチルセルロース』に係る食品健康影響評価について」です。事務局から説明してください。

○永井係員 事務局でございます。

まず、資料の取扱いについて説明いたします。

机上配付資料1-1のとおり、規格基準改正要請者の機密情報であるとして、参考資料1-2の一部は非公表箇所でございます。

なお、規格基準改正要請者より、非公表部分に関しまして、食品安全委員会添加物専門調査会が当該品目の安全性を審議する際に必要不可欠とみなした箇所については、言及又は資料中に記載することを妨げるものではない旨の申出をいただいております。

続いて、本日の御審議の流れについて説明いたします。

まず初めに、前回第192回の添加物専門調査会にて御議論いただいていない品目の概要、

我が国及び国際機関等における評価、遺伝毒性、一日摂取量の推計等について御審議いただきます。その後一巡しましたら、時間が許す限り、前回第192回の添加物専門調査会を踏まえた修正の確認を含め、安全性に係る知見の概要の冒頭、体内動態、遺伝毒性以外の毒性、ヒトにおける知見について御審議いただく流れとさせていただければ幸いです。

それでは、早速ですが、資料の5ページをお開きください。

1行目、I. 評価対象品目の概要です。

2行目、メチルセルロースの用途は結合剤等の製造用剤です。

5行目、名称等はお示しのとおりです。

9行目、3.化学式につきましては、前回第192回調査会時に、本日御欠席の伊藤裕才専門委員から、「構造式ですが、 $R = -CH_3$ 、または $-H$ が適切かと思えます。第9版食品添加物公定書解説書を読みますと、メトキシ化率25～33%では、グルコースの置換度は1.47～2.03だそうです。つまり、メトキシ化されている水酸基はグルコース分子当たり2つ程度であり、 $OH$ よりも $OCH_3$ のほうが多いこととなります。ですので、 $CH_3$ を前に出し、『または』を挟んで $-H$ を書いたほうが本質に近いかと考えました。この置換度のことは脚注に示してもいいかもしれません。」という御意見をいただいております。

多田専門委員にもこちらの御意見に御同意いただき、事務局としまして、御意見を踏まえ、化学式を修正し、メチルセルロースの置換度の情報を脚注2に追記しております。

また、今回、前川専門委員、多田専門委員より、脚注2の記載位置について御意見をいただきまして、本日御欠席の伊藤裕才専門委員からも前川先生の御意見に同意しますという御意見を頂戴したことから、見出しの3.化学式の横に脚注番号2をつける修正としております。

続いて、6ページ2行目、4.分子量については、我が国において現在使用が認められているメチルセルロースの成分規格において、分子量は規定されておられません。規格基準改正要請者は、食品添加物として一般的に使用されているメチルセルロースは、2%水溶液の濃度の動粘度が $4\text{mm}^2/\text{s} \sim 11\text{万}\text{mm}^2/\text{s}$ の範囲のものであり、分子量は約1万～約50万程度であると説明しております。

また、脚注5に示しているとおり、規格基準改正要請者は、メチルセルロース2%水溶液の密度はほぼ1であることから、動粘度の値はほぼ粘度と等しくなると説明をしております。

7ページ1行目上の枠囲みに記載しておりますとおり、6ページの6行目から9行目の赤字については、規格基準改正要請者が概要書を修正し、メチルセルロースの分子量を近似式から求める導出の説明ではなく、メチルセルロースの具体的な粘度と分子量の範囲が示されたことを踏まえて修正をしております。

7ページの2行目、5.性状等については、メチルセルロースの成分規格では、含量は本品を乾燥したものはメトキシ基25～33%を含むとされております。

9行目、6.製造方法についてはお示しのとおりでございますが、18行目からの枠囲み内に

記載しておりますとおり、前回調査会の際に、事務局より反応試薬の塩化メチル並びに副生成物の塩化ナトリウム及びメタノールについて評価の必要があるかについて伺ったところ、多田専門委員からは、「これらの情報について、量的なレベルの情報がございましたらお示しいただきたいです。」との御意見をいただいております。

また、本日御欠席の伊藤裕才専門委員からは、「多田専門委員の意見に同意いたします。原料の塩化メチルは毒性がある劇物です。気体なので残留はないかと思いますが、何かしらエビデンスが必要かと思えます。塩化ナトリウムもメタノールについても残留量のエビデンスがあればと思えます。」との御意見をいただきました。

こちらを踏まえて、3物質の管理の考え方及び残留量等に関する補足資料の提出を規格基準改正要請者に求めていたところ、参考資料1-2のとおり、規格基準改正要請者より提出がございました。

それでは、参考資料の1-2を御覧ください。

反応試薬の塩化メチル並びに副生成物の塩化ナトリウム及びメタノールについて、規格基準改正要請者における管理の考え方及び残留量の実測値が記載されており、こちらが回答1の1)に記載されております。この実測値と現在のメチルセルロースの一日摂取量を基に、3物質の摂取量について計算した値が2)に記載されております。メチルセルロースの使用基準改正後もメチルセルロースの摂取量は大きく増加しないと考えていることから、3物質の摂取量も記載の値からは大きく増加しない見込みであると考察がされております。

あわせて、机上配付資料1-3を御覧ください。

こちらは、前述の参考資料1-2と併せて御確認いただくことで、要請者の3物質の管理状況と当該物質の食品からのばく露量を見比べていただくことを目的に、事務局にて作成した資料となります。

具体的には、塩化メチルについては、伊藤裕才専門委員に御提供いただいた、環境省の委員会にて塩化メチルについて議論された資料に記載されている、食品からのばく露量を参照しております。また、塩化ナトリウムとメタノールについては、過去の評価書におけるそれぞれの物質の一日摂取量の推計等における記載を参照し、該当する最新の文献の数値を用いて食事由来の摂取量を推定しております。

以上2つの資料を見比べていただき、机上配付資料1-3の枠囲みに記載しておりますとおり、塩化メチル、塩化ナトリウム及びメタノールについて、メチルセルロース由来の摂取量はメチルセルロース由来以外のばく露量と比べて十分に少ないと考えられることから、塩化メチル、塩化ナトリウム、メタノールの安全性に関する評価は行わず、メチルセルロースのみの安全性に関する評価を行うことでよいか、御議論いただけますと幸いです。

それでは、資料の評価書案8ページにお戻りください。

1行目下の枠囲みのおとり、前川専門委員より6.の製造方法について修正意見をいただきましたので、こちらは7ページの14行目から16行目のおとり、本文を修正しております。こちらの修正について、多田専門委員、また、8ページ冒頭に記載のおとり、伊藤裕才専門

委員から、「前川先生の御意見に同意いたします。」との御意見をいただいております。

9ページ2行目、7.安定性については、規格基準改正要請者は、メチルセルロースは非イオン性の水溶性高分子で化学的に極めて安定であると説明しております。

6行目、8.起源又は発見の経緯についてはお示しのとおりでございます。

11行目、9.我が国及び諸外国等における使用状況については、13行目、我が国においてメチルセルロースは添加物として指定されております。また、第9版食品添加物公定書解説書によれば、食品のほか、医薬品等でも用いられるとの記載がございます。

続いて19行目、(2) 諸外国における使用状況でございます。

20行目、コーデックスではGSFAに収載され、GMPに従って使用できる物質とされております。

25行目、米国における使用状況については、GRAS物質であり、GMPの下での使用が認められております。

29行目、欧州連合における使用状況については、一部の食品を除き、一般食品にGMPの下で使用することができ、広い範囲の食品に必要量の使用が認められております。

10ページ3行目、オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況については、GMPに従って使用できる物質とされております。

10ページ7行目、10.評価要請の経緯及び添加物指定の概要については、表1を御覧ください。メチルセルロースの現行の使用基準につきましては、表1の右の欄にお示ししておりますとおり、メチルセルロースの使用量は食品の2%以下でなければならないとされており、また、ただし書きとしてメチルセルロースをカルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム又はデンプングリコール酸ナトリウムの1種以上と併用する場合にあっては、それぞれの使用量の和が食品の2%以下でなければならないとされておりますところ、今般の改正は、これらの使用量の上限をなくす、すなわち使用基準を設定しないとするものでございます。

続きまして、評価書案は91ページに飛んでいただければ幸いです。

91ページ、IV. 我が国及び国際機関等における評価を御覧ください。

2行目、1.我が国における評価に関しましては、食品安全委員会においてメチルセルロースの評価は行われておりません。

5行目、2.国際機関等における評価につきましては、まずJECFAにおける評価ですが、1963年に、JECFAはメチルセルロースについて、ラット及びヒトにおける知見で有害影響が認められておらず、また、体内動態試験で腸管からの吸収が認められないことから、ADIを0～30mg/kg 体重/日としております。

1966年、メチルセルロースについて、複数の加工セルロース類とグループでの評価が可能であるとされまして、これら加工セルロース類4種のグループADIとして0～30mg/kg 体重/日と設定しております。

1973年には、グループADIが0～25mg/kg 体重/日と設定され、1989年には、新たに提出

された生殖発生毒性、遺伝毒性、ヒトにおける知見等を総合的に評価した結果、グループADIは特定しないとされておりす。

92ページ冒頭の枠囲みに記載しておりますが、多田専門委員より御意見をいただきまして、2002年の架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムの評価結果も91ページの31行目から追記しております。

続きまして、92ページの2行目、米国における評価につきましては、GRAS物質として位置づけられており、さらなるメチルセルロースの安全性評価等は行われていないとしております。

7行目、(3) 欧州における評価につきましては、1992年にメチルセルロースを含む5種類の加工セルロースのADIを特定しないとしております。

2018年に、EFSAにおいて、メチルセルロースを含む複数のセルロース類について再評価が行われました。その結果、ADIを特定する必要はなく、報告されている用途及び摂取量においては安全性に懸念はないとされておりす。

次の93ページ6行目、(4) のオーストラリア及びニュージーランドにおける評価については確認ができておりません。

以上が品目概要及び我が国及び国際機関等における評価についての説明となります。御審議のほど、よろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、まず5ページの品目の概要ですけれども、化学式のところ、多田先生、これはこれでよろしいかしら。

○多田専門委員 伊藤裕才専門委員の御指摘に沿って修正していただきまして、脚注の番号の場所が前川委員からHの右だとよく分からないという御指摘がありましたので、それでしたら見出しのところに脚注番号をつけるのはいかがかということで提案させていただきました、そのように修正していただきました。問題ないと思います。

○梅村座長 先生、そのまま、脚注の内容もこれでよろしいですか。

○多田専門委員 特に問題ないと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

前川先生、脚注の内容はこの書きぶりでもよろしかったですか。

○前川専門委員 問題ないと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それから、6ページ、分子量のところですね。これは概要書の訂正を踏まえての確認なので、御意見はいただいているのですが、御担当の多田先生、よろしいですか。

○多田専門委員 特に問題なく修正されていると考えます。

以上です。

○梅村座長 そうしますと、7ページに移りまして、製造方法ですけれども、実際に反応試薬の塩化メチルとか副生成物の塩化ナトリウムやメタノールの残留量の実測値を補足資料

として求めていたわけなのですが、今回、参考資料1-2に提出されたところなのですから、これは何を目的に実測値を求めていたかという点、安全性評価をする際にメチルセルロース本体だけでいいのかどうかという辺りの議論だったと思うのですが、多田先生、その辺りはこの実測値を見てどのようなお考えでしょうか。

○多田専門委員 実測値に基づく要請者からの主張に関しましては、特に異論というか違和感を覚える点はないのですけれども、実際にこの提出された値をどういったものと比較するかという点はあるかなと考えております。

○梅村座長 前川先生、どのような御意見ですか。

○前川専門委員 私のほうも、特にこの要請者から出された数値について、ほかの食品からのばく露量と比べると非常に低いと思いますので、この辺について私は判断しかねるのですけれども、それほど問題にはならないのではないかと思いますので、ほかの先生の御意見を伺いたいと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

評価の根幹みたいところになるわけですから、安全性の先生方、御意見をいただけますか。

まず代謝のほう、松井先生、いかがですか。

○松井専門委員 理解が不十分かもしれませんが特段問題はないかとは思いますが。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

要請者のほうからは無視できる量と書いてあって、何を根拠に無視できるのかという辺りもあるのですけれども、毒性のほうの先生、いかがですか。

高須先生、何か御意見はございますか。

○高須専門委員 基本的な流れとしては理解できて、無視できる量であろうならば、メチルセルロースの評価だけでという流れは理解できて同意いたしますけれども、無視できる量というのがいわゆるばく露量から考えたということがいまいちフォローできていないので、そこがほかの先生も含めて確認できれば、その流れでいいのかなと考えました。

○梅村座長 横平先生、入られたと伺っていますけれども、よろしく申し上げます。

○横平専門委員 よろしく申し上げます。

私も何となく無視できるのかなというぐらいで、それを根拠に持っていないんじゃないという意見は持っていません。すみません。

○梅村座長 塩化ナトリウムとかメタノールはよいとしても、塩化メチルに関しては少し慎重に考えないといけないのかなとも思うのですけれども、中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 今、座長がおっしゃったとおりで、塩化ナトリウムとメタノールに関しては、机上配付資料1-3でいいのかな。それと、参考資料1-2ですか。それらを拝見しても、まず問題にはならないですね。塩化メチルだけが確かに気をつけなくてはならないのだら

うなどは思いますけれども、正直、これも、伊藤裕才先生は今日おられないのですね。机上配付資料1-3は伊藤裕才先生から頂いたということで、中央環境審議会ですか。この資料があつて、これを見ればいいのかしら。私、ちゃんと把握しているかどうか分からないのですけれども、そこの塩化メチルのところで環境省のほうで見たものでは食品で検出されていないということと、それから、参考資料1-2では塩化メチルが定量下限以下ということですから、基本的に多分問題はないのだと思いますけれども、いかがなものなのでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。

委員の先生方、皆さん問題ないのだろうということは共通認識なのだと思うのですけれども、事務局、今回評価するに当たって、塩化メチル、塩化ナトリウム、メタノールについてはこうこうだから評価する必要がなくて、メチルセルロース本体のみの評価とするみたいな文章が評価書のどこかに入るわけですよ。

○永井係員 ありがとうございます。

そのように記載をする場合は、例えば安全性に係る知見の概要の冒頭の辺りにそういった情報を書き込むという案もございますし、3物質について無視できるということであれば、特段そのような記載すらしめないというような方法もあるかと思ひまして、そちらは御相談させていただければと思います。

○梅村座長 先生方、その辺りはいかがですか。何も触れずに行ってしまうか、一応提出していただいて、実測値もいただいた中で、委員の先生方が見てそれならいいでしょうとしてしまうのか、数値を挙げて、安全性に懸念がないのであるというような文章を何か入れるかどうか、その辺りはいかがでしょうか。

毒性担当ではなくて、どちらからいきますか。動態のほうの先生から行きましょうか。松井先生、どんな御意見でしょうか。

○松井専門委員 ちゃんと根拠が明瞭だったら書いたほうが良いとは思いますが、結局、メチルセルロースの中に塩化メチルは検出されなかったという話ですよ。そういうふうには私は読んだのですが、数値は出ていますけれども、それは定量限界を使った数値ですよ。だから、検出されないということを書いたら、それでいいのかなと思います。ただ、私の理解が不十分で、この解釈に問題があるとの他の先生方のご意見があったら話は別ですが、検出されなかった。製造過程で混入される可能性があるけれども、実際はないというような書き方でよろしいのではないのでしょうか。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

伊藤清美先生、御意見をいただけますか。

○伊藤清美専門委員 ありがとうございます。

私もこの辺りは判断が難しいのですけれども、やはり先生方、松井先生がおっしゃいますように、根拠となる数値ですとか、定量限界の数値ですとか、検出されなかったという

ことに関する数値を含めた記載が何かできるのであれば、それを記載した上で無視できる量だということを書くのはいいのかなと思いますが、それがもし記載が難しいようでしたら、その書き方も適切ではないというか、ほかに工夫しなくてはいけないかもしれないので、判断が難しいです。申し訳ありません。

○梅村座長 多田先生、これは先ほど松井先生がおっしゃられたような理解で、つまり、定量限界値を使っただけのことで、実際は含まれないという理解でよろしいのですか。

○多田専門委員 含まれないというか定量限界未満であったとしか。そういう表現が正確かなとは思うのですけれども。

○梅村座長 そうすると、頭金先生、何か御意見はございますか。

○頭金専門参考人 塩化メチルに関しては、具体的に書けるような根拠があれば書くべきだと思います。場所としては、毒性評価の項の前とか、事務局から御提案があったところに書くのが適切ではないかと思います。

記載する内容ですが、塩化メチルは定量限界値未満であったと書く案もあると思います。

○梅村座長 だから、書く方向で、あとは書きぶりという形でいいのですか。

○頭金専門参考人 はい。できるだけ具体的に書いておいたほうが、よいと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに毒性のほうの先生、いかがですか。

高須先生、いかがですか。

○高須専門委員 私も何かしら書いて言及していくことには同意いたします。やはり科学的に書ける範囲を含めて、いろいろ書きぶりはあるかもしれませんが、書ける範囲で書いて、少なくとも、ただ検出限界以下であって、通常考えられる上ではすごく微量であるということが示せばいいかなとは思っています。

○梅村座長 ありがとうございます。

横平先生、いかがでしょうか。

○横平専門委員 私の意見も同じなのですけれども、今の流れで言うと、どうして無視していいかという意を書いて、だからメチルセルロースの評価に絞って行ったという流れになっていると思うのですが、何となく、やはりメチルセルロースがメインなので、付記というか、ただし書きとしてそういうのを、メチルセルロースを作るときに塩化メチルができる可能性がある。ただし、定量限界以下なので、今回はメチルセルロースをメインに毒性評価をしたみたいな雰囲気、あくまでも追記というか付記というか、そういう感じのレベルに落としてもいいのではないかなという印象があります。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 中江です。

今の皆さんの、最後の横平先生のも含めていいと思うのですが、いつものパターンからいくと、もちろんこれはメチルセルロースについてなのだけれども、不純物とか、あるいは副生成物とかというのについて、こういうものがありますというのはいつも書いているわけです。製造方法には書いてあるわけだけれども、そういうものがある場合、事務局が言われるように、安全性に係る知見の概要のところ、こういうのはあるけれども、個々に評価しなくてはいけない場合は、これこれこうこうだから評価しなくてはならないと。逆に評価しなくてもいい場合は、やはり同じようにこれこれこういう理由だから評価しなくていいですということを書いているのが通例でありますので、今回もそれに従えばいいと思うのです。机上配付資料1-3の一番上の四角囲みで方針案が書いてありますけれども、これは結論ですよ。これはいつものようにと書かれたらいいと思いますが、その理由として、やはり皆さんがおっしゃっているように書けることは書きましょう。これは本文に書くのか、脚注に書くのかはまた御検討いただければと思いますけれども、先ほどの議論のように問題になっている塩化メチルに関しては、定量限界以下なのだと。だから、参考資料1-2の概要書には書いてあるのかしら、計算値は。どなたでしたか。頭金先生がおっしゃったのかな、定量下限値を使用した計算だけです。これを書く必要はないですね。検出されなかった、もしくは定量下限以下であったというそれだけでいいと思いますし、塩化ナトリウムとメタノールは数値が出ていますけれども、これはメチルセルロース以外のものと比べて全く低いので、大丈夫と。それから、話が戻って、塩化メチルに関しては、これも頭金先生がおっしゃっていましたが、机上配付資料1-3の先ほど私が申し上げた中央環境審議会の話などを総合して、書けるものは書くということによろしいのだと思います。そんなところだと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

皆さんの意見では、一応これまでの例もありますし、実際に今、中江先生がおっしゃったように、対象品目の概要のところに出てきている以上は、安全性評価に入る前に何かしらコメントをつけるべきだと私も思いますので、事務局、今の議論を踏まえて一度文案を作ってください、もう一度先生方に見ていただくことでいいですか。

○川西委員 担当委員の川西ですけれども、いろいろ御議論ありがとうございます。

不純物に関する議論ということで、私は大変興味深く聞かせていただきました。これは成分規格にも関係することですが、実際には信越化学製造のメチルセルロースの実測値データに基づいてリスクを議論したわけですが、今回我々がリスクを判断すると、現行システムではどこの会社の製品のリスクも判断したことになろうかと思えます。それで、成分規格は変更なしで、純度の規格には塩化メチルの設定は必要ないということになります。一方で、日本の食品添加物の規制に関しては個別の製品についてGMPは課せられていないというようなもろもろの規制の条件を考えたときに、我々の評価で認めたということがどういう意味を持つかということも頭の片隅に置きつつ、評価書をまとめる必要があるかと思いました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

その辺りも踏まえてというと、結構難しい文章になるか分からないのだけれども、一度作っていただきたいと思います。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 今、先生方のお話を聞いて、気になったことがあります。今回、規格基準改正要請者の測定した結果は定量限界なのですよね。検出限界ではないというところが気にはなります。前の発言で定量限界と検出限界を混同して申し訳ありません。本当にこれでいいのかなということをもう一度確認していただきたいと思います。検出限界だったらこれは本当にいいのです。メチルセルロースを作るときに熱水で沈殿させるのですよね。そういうことを考えると、実際は塩化メチルが入ってこないと考えても私はいいと思うのです。そちらはまた話は置いておいて、今回示されているのは測定したのは定量限界であり、検出限界、検出されたのかされなかったのかが一つのポイントになると思います。

そのところ、先生方の御意見を再度お伺いしたいと思って発言させていただきました。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

先ほどは、数値まではいなくても、実際は定量下限値を使っただけの推測値みたいな形で数字が出ているのですけれども、それは、存在していないことを意味しているわけではないので、そうすると、松井先生、定量下限値を使った数値も少しは出して、それでも無視できるというか安全性に懸念はないという筋のほうがいいという御意見なのかしら。

○松井専門委員 そこは難しいところだと思うのですが、食品中の値というのは、結局、食品中には検出されていないのですよね。それで多分検出限界を使ってばく露量を計算しているとは思いますが、だから、片方は定量されていない、片方は検出されていないのですよね。そこが微妙に気になったところです。ただ、これで定量限界ということで十分根拠があるとほかの先生方もお考えでしたら、それはそれでよろしいというようなことが私の趣旨でした。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここの話だけしていてもあれなのですが、一応そのたたき台みたいな形で文章を作っていて、それを基に今回のこの配付資料、参考資料1-2と机上配付資料1-3などを見ながら、その文章の可否を考えるというのはいかがですか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今の松井先生の御指摘は非常に重要なことだと思いますので、座長の方針で同意いたしますけれども、規格基準改正要請者に対して検出されたのかどうかをもう一度聞くことはできないのですか。

○梅村座長 事務局、いかがですか。

○田辺課長補佐 事務局でございます。

こちらが検出されなかったということの意味するかどうかについてはまた追って確認して、御報告します。

○中江専門委員 検出できてなければ問題はないと思いますし、できているのであれば、松井先生の御懸念が全くそのとおりだと思いますので、その場合は、検出したけれども定量下限未満であると。「以下」と書いてありますけれども、「未満」でしょうね。未満であったということと、それから、何度も申し上げているこの環境省のもの、環境省のものは別にメチルセルロースのことを言っているわけではないけれども、食品中のということだから、それを参照して、合わせ技でいくかという話になろうかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局、大丈夫ですか。

だから、あったのか、なかったのかを確認して、その結果を文章の中に、あった場合の書き方と、なかったらなかった場合の書き方をその結果によって書き換えていただいて、それを改めての審議でよろしいですか。

皆さん、それでよろしいですか。

基本的にはセルロースだけの評価で十分だという結論になるのだろうと思いますので、審議のほうはこのままの形で進めていきたいと思います。

あとは我が国及び国際機関等における評価で、91ページに飛びますけれども、ここは多田先生から御指摘いただいたJECFAの情報を入れるという辺りなのですが、多田先生、これはこれでよろしいですか。

○多田専門委員 新しい情報がありましたので、それも加えていただいたということで、問題ございません。

○梅村座長 それでは、今話したところまで終わった。

それでは、引き続き、2.毒性のうち、(1) 遺伝毒性について事務局から説明してください。

○永井係員 事務局でございます。

それでは、資料の38ページをお開きください。

6行目から2.毒性の(1) 遺伝毒性についてでございます。メチルセルロースを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、次のページからの表7のとおり記載されておりました、全ての試験において陰性の結果となっております。

前回の調査会の際に、事務局より、小核試験が提出されていないのですが、評価は可能であるかという点と、また、表7の知見が各試験で用いたメチルセルロースの分子量もしくは粘度又はメトキシ基の含有量が不明ですが、評価することは可能であるかという点を伺っておりますところ、増村専門委員よりこちらは評価可能であると御意見をいただいております。

また、38ページ9行目下の枠囲みに記載しておりますとおり、増村専門委員からは、表7

の知見のうち、原著未確認のLittonの知見の取扱いについて御意見をいただいております。こちら、戸塚専門委員からも事前に御意見をいただいておりますので、Littonの知見の記載の要否について御議論をいただけますと幸いです。

続きまして、遺伝毒性のまとめにつきましては、41ページの7行目に記載しております。こちら、中江専門委員、増村専門委員、戸塚専門委員から御意見をいただきまして、従来の記載の2段落目と3段落目を入れ替えて記載を修正しております。

遺伝毒性の部分の説明は以上でございます。御審議のほど、よろしく願いいたします。  
○梅村座長 まず小核試験のことなのですが、入っていないのですよね。

増村先生、これはいかがですか。

○増村専門委員 増村です。

*in vivo*の小核試験がないということだったのですが、代わりに*in vivo*の染色体異常試験がありまして、こちらはラットの骨髄をターゲットにしたものですので、こちらで評価可能とコメントさせていただきました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

戸塚先生、いかがですか。

○戸塚専門委員 こちらに書かせていただきましたように、遺伝毒性ではないところでも、原著論文確認の場合はこの記述から外して、参考資料とかそういうものにしたほうがいいのではないかという意見がたしかあったと思うのですが、もしそうなのであればそれに倣うこととして、*in vivo*の試験がなくてもこれまでにAmes試験等で、今回のこのメチルセルロースに関しましては、Ames試験等で全て陰性の結果になっておりますので、これだけでも評価は可能なのではないかなと思いますということです。こちらに関しては、記載しても記載しなくてもどちらでもいいかなと思っております。つまり、原著が未確認というものをほかのところでどう扱うかというところに倣ってはどうかと意見しました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

戸塚先生、その前の小核がないけれども、*in vivo*染色体異常試験があるから評価可能であるという増村先生の御意見についてはいかがですか。

○戸塚専門委員 そこに関しましても、これをこの表から原著が未確認ということで抜かしてしまうと、*in vivo*の試験が1つもなくなってしまうということだと思っております。過去にも*in vivo*の試験がなくてもAmes試験が陰性ということで評価した例もあったと思いますので、それはいいのではないかなと考えました。

○梅村座長 戸塚先生、これは前回の議論で、原著未確認のデータを一律に参考資料に落とし込むのではなくて、必要であれば引用していくという形にはなったのです。ただ、それは原著が未確認であることをしっかりと明示するべきだということで、表示の仕方を少

し工夫して、原著未確認であることが分かりやすくなるようにしましょうと結論されました。

今の先生のお話を伺うと、その他の毒性試験との整合性でというようなお話だったのですけれども、そういう意味からすると、ただ、原著未確認の結果について、専門家の先生方がそれを載せてもよいと思うかどうかの辺りは専門家の先生の御判断に委ねられています。そういう観点で、このLittonのデータは載せても問題ないとお思いでしょうか。

○戸塚専門委員 その辺、フォローしておりませんで申し訳ございませんでした。もしそういうことであれば、載せておくのは全然構わないと思いますし、載せておくことで*in vivo*の結果が出ますので、このままの状態でもいいかと思えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

増村先生、その辺りはいかがですか。

○増村専門委員 前回の議論で原著確認の文献の記載整備について決まって、今回そのように表7が修正されていますので、それ以外のところについてはこのままでよろしいかと思えます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それから、最後、遺伝毒性のまとめ、41ページなのですけれども、戸塚先生、ここはいかがでしょうか。

○戸塚専門委員 私もこの増村先生、中江先生の御意見に従って修正していただいたものに関しては、特に問題なく賛成です。

○梅村座長 ありがとうございます。

増村先生もよろしいですか。

○増村専門委員 オーケーです。

○梅村座長 専門調査会の意見を先に出して、EFSAはこんなことを言っているという形に変えた辺りで、これで中江先生の御懸念だったところは解消されていますか。

○中江専門委員 大丈夫だと思います。ありがとうございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここまで何か御質問等がありますでしょうか。遺伝毒性以外の先生方で、何か気になるところがあれば。よろしいですか。

よろしければ、引き続きⅢ. 一日摂取量の推計等について事務局から説明してください。

○永井係員 事務局でございます。

それでは、資料の80ページをお開きください。

1行目からⅢ. 一日摂取量の推計等でございます。

こちら、本日御欠席の朝倉専門委員より多くのコメントをいただいている関係で、枠囲み内を少し多めに読み上げさせていただきます。

まず、2行目からの枠囲み内につきまして、前回調査会時に、以前、ヒドロキシプロピル

メチルセルロースの使用基準改正に係る評価を行った際、米国で一般食品用及び医薬品用に使用されるHPMC及びMCの合計の消費量をHPMCの消費量と仮定して算出した値を我が国での規格基準改正後の摂取量と推計していたことから、今回もこれに倣った記載としてよろしいかをお伺いしておりました。

そちらに対して、朝倉専門委員からは、「評価書案の1. (1) ①において、日本の生産量統計調査に基づく推計値も記載されております。こちらと米国における摂取量は2桁違います。大変な過大評価なので、なぜ米国の摂取量を採用したのかは丁寧に記述する必要があります。これ以上には増えないだろうということだと思いますが、例えば生産量統計調査に基づく推計のところでは日本における生産量合計も記載するとか、MCを多く含む食品は大量に消費されることは考えにくい食品であるとか、そういったことは書いたほうがよいように思います。」との御意見をいただいております。

また、「プレミックス製品という言葉の意味も分かりにくいです。もう一つ気になるとすると、米国の消費量は医薬品も含んでおり、一般食品用より医薬品用のほうが多いです。日本の生産量統計には医薬品も含まれているという理解でよいのでしょうか。」という御意見もいただいております。

事務局からは、米国の摂取量を用いることについて、80ページ最下行からの記載のとおり、今次の使用基準改正は使用上限を削除するものであるところ、米国ではメチルセルロースの使用に関して使用上限が設定されていないことから、長期的に日本の食文化が欧米化し、メチルセルロースの使用実態が米国と同様になるとの要請者の説明は妥当と考え、米国の一般食品用の消費量を用いた意図であることを説明しております。

また、2ポツ目、要請者はメチルセルロースが食品中に2%を超えて使用される懸念がある食品を挙げており、その中に健康食品も含まれていますので、過大な見積もりではありますが、米国の消費量で医薬品用も合わせて摂取量推計した要請者の推計は妥当と考えており、米国の医薬品用の消費量を用いた意図を説明させていただいたところです。

それを受けて、朝倉専門委員からは、「事務局のほうで考えていらっしゃる論理の道筋については理解しているつもりでおります。他になかなかよい方法もないと思いますので方向性はよいと考えています。」との御意見をいただいております。

また、申し上げたとおり、朝倉専門委員からはプレミックス製品の言葉の意味についても御意見をいただいておりますが、こちらは後ほど該当箇所にて述べさせていただきます。

続きまして、1.現在の摂取量の(1) ①生産量統計調査に基づく推計についてですが、81ページ4行目下の枠囲み中、多田専門委員からの御指摘として、生産量統計調査に関連する記載箇所について、令和4年度調査の結果が既に公開されているので、最新の値に更新してはいかがでしょうかと御意見をいただいております。

それを踏まえて、82ページ2行目からの記載に関して数値を更新しております。最新の数値では、5行目からですが、令和元年度のメチルセルロースの摂取量は0.85mg/人/日であったと示されており、また、HPMCの摂取量は1.51mg/人/日であると示されております。

こちらを合わせますと、2.36mg/人/日となっております。

また、その下、82ページ11行目からの枠囲みに記載のとおり、朝倉専門委員より、「国内の生産量や消費量のデータが、メチルセルロースについては食品添加物として使用された分についての生産量統計調査によるものだけなのか。そうだとすると、一日当たり、一人当たりに換算する前のトータルの生産量のデータを示してもよいのではないか。」との御意見をいただいております。

これについて、次の83ページ、枠囲み内の真ん中辺りに記載しておりますが、多田専門委員からコメントをいただいております。厚生労働科学研究費補助金による生産量統計調査では、食品添加物として製造あるいは輸入した量をまず確認しており、これが全出荷量に当たり、さらにここから一人一日摂取量の推定をするという計算式を御教示いただいております。こちらの計算式を基にした結果については82ページ下の脚注36に記載しております。こちらを令和元年度の値に更新しております。

また、83ページ枠囲み内下の方の事務局よりの部分の2段落目に記載をしております。医薬品添加物由来の摂取量について、PVAを調査審議した第186回添加物専門調査会において、PVAの指定等要請者が提出した概要書では、医薬品添加物由来の摂取量を推計していたことから、この情報は参考情報として我が国における使用状況に記載することとなりました。

次の84ページの2段落目から記載しておりますが、第186回の調査会における御議論を踏まえると、PVAの医薬品添加物由来の摂取量に係る情報は参考情報の扱いとして整理されたこと、また、今般、メチルセルロースの規格基準改正要請者からは医薬品添加物由来の摂取量に係る情報は提出されていないことから、今回は情報を追求するに及ばないとするものでいかがでしょうかと提案させていただいております。

それに対して、84ページの枠囲みの真ん中辺りですが、朝倉専門委員からは、「PVAのときにも申し上げておりますが、医薬品添加物由来の摂取量に関する情報も何らかの形で掲載したほうがよいという考えでおります。ヒトの体に入った後、それが何に由来するものであったとしても、健康影響は変わるわけではないです。特に今回は上限値を外す変更であり、考えられる摂取についてはきちんと考慮した記載を残したほうがよいと思います。恐らく医薬品添加物由来の摂取量を考慮したとしても、米国における摂取量より大分少ない摂取量だろうとは推測されますが。」との御意見をいただいております。

また、本日御欠席の西専門委員からも、「メチルセルロースの規格基準改正要請者から医薬品添加物由来の摂取量に係る情報は提出されていないことが、医薬品添加物由来の摂取量に係る情報を追求するに及ばない妥当な理由となるのかどうかは私にはよく分かりません。医薬品添加物由来の摂取量が食品以外の摂取量より十分に少ないと考えられることを脚注などに記載できれば、朝倉専門委員がおっしゃる医薬品添加物由来の摂取量に関する情報も何らかの形で掲載することができるのではないかと思います。ただ、このような記載に関する情報も要請者に提出を依頼することになるのであれば、記載しないというこ

とでよいと思います。」との御意見をいただいております。

こちら、多田専門委員からも、医薬品添加物由来の摂取量に関する情報も脚注等の形で掲載してはどうかと御意見をいただきました。

次の85ページ枠囲み内の真ん中辺りですが、以上の御意見を踏まえまして、事務局からは、医薬品添加物事典によりますと、メチルセルロースの経口投与での最大使用量が一日当たり607.5mgであることと、医薬品由来の添加物の摂取量を推計する上では、医薬品は食品と異なって、特定の集団が一定期間服用するものであること、また、服用する医薬品の種類や数も人によって異なることを考慮する必要があるということをお伝えしております。

以上を踏まえまして、医薬品添加物事典記載のメチルセルロースの経口投与での最大使用量607.5mgという情報については、88ページの2.規格基準改正後の摂取量の脚注40に記載することとさせていただいております。こちらの脚注40の記載については、朝倉専門委員、西専門委員、多田専門委員に御確認をいただいております。

続きまして、86ページの2行目から、②マーケットバスケット方式における摂取量調査についてです。3行目、1985年のマーケットバスケット方式における主要調査において、メチルセルロースの摂取量は0mgと報告されております。

続いて、6行目から(2)海外における推計です。これまでにお話ししてきております米国における推計についてですが、12行目より記載してありますとおり、米国における一般食品用及び医薬品用に使用されるメチルセルロース及びHPMCの合計消費量は87ページ表17のとおりでございます。表17のとおり、規格基準改正要請者は、メチルセルロース単独の消費量に関するデータがないため、2006年の一般食品用及び医薬品用に使用されるメチルセルロース及びHPMCの合計消費量を米国の人口で割って、メチルセルロース及びHPMCの合計一日消費量を最大64mg/人/日と推定しております。

11行目、英国における1984年から1986年の食品添加物の摂取量調査では、メチルセルロースを含むセルロース誘導體類の平均摂取量は12.2mgであったとされております。

15行目から2.規格基準改正後の摂取量でございます。こちらは、88ページ4行目下からの枠囲みの記載にありますとおり、本日御欠席の朝倉専門委員からは、「『規格基準改正要請者は、』から始まる段落の表現が分かりにくく、つまり、食習慣の変化と規格撤廃の話が混じってしまっている」と御意見をいただきまして、修正案をお示しいただきました。多田専門委員、西専門委員からも修正御意見をいただきまして、87ページの16行目から25行目のとおり記載を修正しております。

続きまして、87ページの24行目のプレミックス製品の用語についてですが、89ページ下の枠囲みに記載しておりますとおり、規格基準要請者が概要書を修正し、メチルセルロースをバター用以外のプレミックス製品にも用いることが明らかとなりましたので、本文においては「バター用プレミックス製品」を「プレミックス製品」となるように修正しております。

また、朝倉専門委員より、90ページ枠囲みの上のほうの記載ですが、「脚注40は日本における現状ということだと思います。『MCを医薬品の添加物として』の前に場所を加えて、『日本における、MCを医薬品の添加物として』としてはいかがでしょうか。」との御意見をいただきまして、そちらを踏まえ、88ページの脚注40を修正しております。

一日摂取量に関する説明は以上でございます。御審議のほど、よろしく願いいたします。

○梅村座長 担当の先生が今日多田先生しかいらっしゃらなくて、質問が集中してしまうかもしれないのですが、先生、80ページの米国のかかなり過大な見積もりになることに関する御意見はいかがですか。

○多田専門委員 ほかに参照できる情報がないということであれば、やむを得ないのかなと考えます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうすると、それはそれとして、先生、現在の摂取量についての辺りはいかがでしょうか。

○多田専門委員 いろいろ先生方からの御質問等を踏まえて、事務局のほうで最新の値を踏まえた修正が行われまして、こちらの評価書案の修正案で特に問題ないと思います。

○梅村座長 脚注36の辺りも大丈夫でしょうか。

○多田専門委員 原文と値の十分な照合は私のほうでできておりませんが、原文を反映されている値になっていけば問題ないと考えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうなりますと、次は基準改正後の摂取量のところですが、先生、この辺りはいかがですか。

○多田専門委員 本文案については特に意見はないのですが、88ページの脚注の40が、一人当たりの値だと思ってしまうのですが、一人当たりという表現が抜けているかなど。数字から体重当たりではないというのは分かるかと思うのですが、一人一日当たりとか、そういった表現を少し追加するほうが良いと考えました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局、大丈夫ですか。

それで、そもそもこの医薬品からの摂取量は参考資料として記載はするという辺りの、前回のポリビニルアルコールのときの考え方を踏襲する辺りは、多田先生、これはこれでよろしいですか。

○多田専門委員 その考え方に同意しております。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかの先生方はいかがですか。医薬品での使用もあるということですが、原則的には食

品からのという形をいつも取ってきたのですが、その辺りは今回もそれでよろしいですか。  
ありがとうございます。

ほかに御意見がなければ、一日摂取量の推計のところは。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 本質的などころではないのですけれども、朝倉先生も最初に書かれているように、87ページの24行目、プレミックス製品というのが出てきていますが、朝倉先生からもこれは分かりにくいというコメントがあったと思いますけれども、確かにプレミックスというのが何か知らない方というのは非常に多いと思うのですが、ぱっと何の説明もなくプレミックスが出てきてもいいのですか。

○梅村座長 その辺りは多田先生から分かりにくいというような御指摘があったと思うのですけれども、そこへの対応は今のところまだしていないのかな。

多田先生、私は専門外だから全然分からないのですけれども、そういう立場の人からするとというか、でも、これは一般の人も読む評価書なので、その辺り、どうなのですか。どこかで説明しておいたほうがよろしいですか。

○多田専門委員 私の頭の中では脚注のどこかに説明を入れていただいたものと考えていたのですけれども、そうになっていないのですかね。見落とししておりました。

○梅村座長 今はまだ対応していなかったみたいなので、どこかにやはり脚注か何かで一度触れておいたほうがいいですか。

○多田専門委員 できればそのほうが。やはり皆さん引かかるというか、例えば文言でプレミックスという言葉があったとしても、この評価書でどういう範囲のものをそう呼んでいるのかということが分かるように、少し補足説明が脚注等にあってもよいかなと考えました。

○梅村座長 87ページの脚注の39のところ、プレミックス（安定剤として）とか、ドライミックス（増粘剤）とかと書いてあるのですけれども、この辺りは、プレミックスだけ説明しておけば大丈夫なものなのですか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今の作業で解決したほうがよかったのかもしれない。だから、プレミックスは調べれば分かるのですけれども、調べないと分からないというところがあって、調べればそれはそうだよねと、プレでプレミックスだねと、そうなのですからけれども、読む人に調べさせるというのは駄目でしょうという話、朝倉先生がおっしゃっているのは多分そういうことだと思うのですよね。ドライミックスも、それはドライなものをミックスしたのだねと。それはそうなのでしょうけれども、それはやはり説明はしておいたほうがいいかなとは思いますが。

今、手を挙げたのはそれではないのですけれども、いいですか。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 私、さっきの御説明でちょっと気になっていて、87ページの18行目にあ

るのですけれども、将来食生活が米国と同じようになる場合はどうか、そうであってもどうかという表現になっていますが、何でわざわざ米国と一緒にいるかもしれないみたいなことを書かなくてはいけないのでしょうかというのが疑問に思ったのですけれども。

○梅村座長 朝倉先生からの2桁も違う数字を使ってもいいのかという辺りをここに文章として載せてしまったのだと思うのですけれども、その辺り、これは要らないですか。というか、すごく量が多い米国の値が。

○中江専門委員 これは今回上限をなくすことで、評価書のどこかに書いてあったように思いますが、あるいは議論の中かな。上限をなくすことで今後使用量が増えていくだろうというのは、それはそうかもしれないけれども、米国と同じになるとかならないとかそういうことは何の根拠もないですし、朝倉先生がおっしゃっている米国のものを使っていいか、2桁違うじゃないかというのは、それはそれとして、文章の中の米国と一緒にいるとかならないかということは何の根拠もないので、単に上限がなくなるから使用量が増えることが予想される。それは予想されますよね。それで、現在、米国の概算値はこうであってとか、そういう議論というか考察はあってもいいけれども、それとこれとは違うのではないかと思うのですがということです。

○梅村座長 分かりました。

つまり、過大な見積もりになっているのは、使用制限を取っ払ってしまうからという事実だけということでもいいですか。

中江先生、よろしいですか。

○中江専門委員 はい。また修正して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 ありがとうございます。

ほかに一日摂取量の推計のところでは何か御質問、コメントはありますか。

今日、御担当の先生がお二人ともいらっしゃらなくて、多田先生だけで申し訳なかったのですけれども、多田先生、これはこれでよろしいですか。

○多田専門委員 今、中江先生におっしゃっていただいたように、書きぶりを少し変える必要はあるかなと思いましたが、それ以外は特段気になっている点はございません。

○梅村座長 ありがとうございます。

大丈夫ですか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 ありがとうございます。

今の中江先生のコメントなのですけれども、私も87ページ18行目の米国と同様というのは違和感を感じるのですが、この文章自体が調査会の結論ではなくて要請者の文章をそのまま引用している部分なので、もし変えるのだとしたら、88ページの要請者の説明は妥当と考えているところまで波及するのかなと思っております。今までもこれはおかしいよねというところは、取りあえず出てきた資料の中の文言をそのまま引用するということはあ

ったかと思うのですけれども、違和感が強いということであれば、その部分を変えるのは全然構わないと思っております。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

大丈夫ですか。今のうちに聞いておいたほうがいいかもしれない。

では、また一応この部分も修文して、改めて見ていただければと思いますので、よろしくをお願いします。

一日摂取量の推計でほかにございますか。大丈夫ですか。

それでは、前回の調査会にて未議論だった項目についても確認して、今の摂取量のところで審議が一巡しましたので、引き続き、安全性に係る知見の概要の冒頭部分について事務局から説明してください。

○永井係員 事務局でございます。

それでは、資料11ページをお開きください。

11ページ1行目からⅡ．安全性に係る知見の概要です。

14ページに飛んでいただきまして、14ページ下のほうの枠囲みに記載しておりますとおり、前回調査会での御議論にて、メチルセルロースの低分子化に係る知見を1.体内動態の(1)などで取り扱うこととなりました。安全性に係る知見の概要の冒頭においても、メチルセルロース低分子化について記載をすべきか御検討をお願いし、記載案についても御確認をお願いしていたところ、松井専門委員より御意見をいただきまして、15ページの2行目から4行目のとおり記載を修正しております。

冒頭部分についての説明は以上でございます。

○梅村座長 そうすると、体内動態の先生、松井先生、いかがでしょうか。

○松井専門委員 コメントどおり適正に直されていると思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

伊藤清美先生、いかがでしょうか。

○伊藤清美専門委員 私も問題ないと思います。

以上です。

○梅村座長 頭金先生、よろしいですか。

○頭金専門参考人 これで結構だと思います。

○梅村座長 前川先生、いらっしゃる。

○前川専門委員 はい。私もこれで結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかになにかこの部分で御質問がなければ、よろしいでしょうか。

それでは、引き続き体内動態について事務局から説明してください。

○永井係員 事務局でございます。

続きまして、資料の15ページ15行目から、1.体内動態でございます。

こちら、20ページまで飛んでいただきまして、先ほど申し上げましたとおり、メチルセルロースの低分子化に関するLetzig (1943) の知見を(1)から記載しております。

21ページの9行目からの(1)③Filtragolによるメチルセルロース分解の確認試験につきましては、22ページ真ん中の枠囲みのおとり、松井専門委員より御意見をいただきまして、それを踏まえて本文の記載を修正しております。

また、22ページ11行目からの④糞便抽出水の確認試験につきましては、23ページの19行目からの枠囲みのおとり、松井専門委員、前川専門委員、伊藤清美専門委員より御意見をいただきまして、それを踏まえて本文の記載を修正しておりますので、御確認をいただければ幸いです。

次に、28ページまで飛んでいただきまして、28ページ2行目の(4) Machleら (1944) の知見に関してです。31ページの下の方の枠囲みに記載しておりますおとり、前回調査会の御議論を踏まえまして、28ページの表6、試験方法の糞便の処理方法の列を削除し、処理方法については表6のすぐ下に記載しております。また、29ページ8行目からの「その結果、」から始まる段落中の記載の修正を行っております。加えて、同じ段落中の23行目から、未変化体メチルセルロース中のメトキシ基量と物性が変化したメチルセルロース中のメトキシ基量を合計した値の結果の記載について、原著論文のFig1から読み取りまして、追記しております。

これらの修正に対しまして、前川専門委員、松井専門委員、頭金専門参考人より御意見をいただき、この御意見を踏まえて再修正をしております。こちらにも御確認をいただければ幸いです。

続いて、34ページに飛んでいただきまして、(5)のKnight (1952) の知見についてです。34ページ一番下の枠囲みのおとり、前回調査会での御議論を踏まえまして、Knightの原著論文を補足資料として提出を求めていたところ、机上配付資料1-2、【補1】と番号をつけている論文ですが、こちらのおとり提出をされてまいりました。

こちらの原著論文を御確認いただいたところ、36ページ7行目下からの枠囲みに記載しておりますおとり、伊藤清美専門委員、松井専門委員、前川専門委員より御意見をいただきまして、御意見を踏まえて36ページの2行目からの記載を修正しております。こちら、御確認いただければ幸いです。

37ページ2行目からは(6)体内動態のまとめとなっております。下の方の枠囲みに記載のおとり、前回調査会での御議論を踏まえまして、体内動態のまとめについてもメチルセルロース低分子化等の記載を追記しております。さらにこちらに追加の修正の御意見などがございましたらお願いいたします。

体内動態の説明は以上でございます。

○梅村座長 体内動態、15ページ2行目からになりますが、これは修正済みなのですが、松井先生、よろしいですか。

○松井専門委員 これは適正な文章だと思っております。

以上です。

○梅村座長 伊藤清美先生、いかがでしょうか。

○伊藤清美専門委員 体内動態全部になりますか。

○梅村座長 21ページの9行目の試験です。

○伊藤清美専門委員 ありがとうございます。ここは問題ないと思います。

ただ、前回見落としていたといいますか、気がつかなかったのですけれども、21ページの6行目なのですが、前回もこのように書いていただいたのですけれども、ヒトの唾液はMCへの分解作用を持たないとあるのですけれども、これはMCに対してそれを分解する作用を持たないという意味だとは思っているのですけれども、何かMCに分解するみたいな誤解もあるといけないので、MCの分解作用でもいいのかなど。細かいところなのですけれども、いかがでしょうか。

○梅村座長 先生、もう一度。

○伊藤清美専門委員 21ページの6行目にヒトの唾液はMCへの分解作用を持たないと書いてあるのですけれども、MCに対してMCを分解する作用を示さないという意味だと思っておりますが、何かからMCに分解する作用みたいにも誤解をされてしまう可能性もあるかと思われましたので、細かいのですけれども、MCの分解作用としてもいいのではないかと思われました。

○梅村座長 分かりました。ありがとうございます。

次に22ページに行って、11行目、④糞便抽出水の話ですけれども、これも修正は済んでいるということなのですが、伊藤清美先生、引き続きですけれども、ここは大丈夫ですか。

○伊藤清美専門委員 問題ないと思います。

○梅村座長 前川先生はいかがですか。

○前川専門委員 私も問題ないと思います。

○梅村座長 松井先生もよろしいですか。

○松井専門委員 結構です。

○梅村座長 そうしますと、引き続き、吸収、排泄、28ページの2行目からで、この表の処理方法の列を削除したということと、29ページに移って、5行目からの文章、そのまま23行目からの文章、全体を通してですけれども、前川先生、いかがでしょうか。

○前川専門委員 すみません。今、ちょっと。

○梅村座長 28ページの表の処理方法の削除のところはよいとしても、その次のページの29ページの5行目からの文章と23行目からの文章あたり、赤字になっているところなのですけれども。

○前川専門委員 私が指摘させていただいたところは全て修正いただいております、私はこれで問題ないと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

松井先生、いかがですか。

○松井専門委員 私もこの修正案に同意いたします。

以上です。

○梅村座長 頭金先生、いかがでしょうか。

○頭金専門参考人 実験方法を詳しく書いていただいで、より正確に理解できるような文章になったと思いますので、私もこの文章で結構です。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

伊藤清美先生、主担当なので最後にもう一回お伺いしますが、よろしいですか。

○伊藤清美専門委員 29ページの25行目なのですけれども、そのちょっと前から「溶解性あるいは熱凝固性が変化したMC中の」とあるのですけれども、変化したものはMCでなくなっているのではないかと思いますので、例えばまとめでしたか、後に出てくる表現を使いますと、MC消化物中のとか、そんなふうにしなないといけないのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。

先生、ほかにございますか。大丈夫ですか。

○伊藤清美専門委員 ほかには特にございません。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうしますと、次はKnightだ。34ページ、論文が提出されたわけですけれども、記載内容について確認していただいたところなのですが、事前に御意見をいただいでいて、それに沿った形の記載に変えてはいます。具体的には36ページのところになるかと思えますけれども、伊藤清美先生、これはいかがですか。

○伊藤清美専門委員 修正ありがとうございます。

36ページの4行目なのですけれども、3行目から「各摂取後24時間間隔で72時間又は96時間」、確かに原文はこんな感じに書いてあるのですけれども、全ての被験者で96時間まで、つまり、24時間、72時間、96時間の測定値があるようですので、検出限界以下のもあるのですけれども、「72時間又は」はなくてもいいのかなと。これもあっても間違いではないのですけれども、削除してもいいのではないかと思います。

以上です。

○梅村座長 松井先生、いかがですか。

○松井専門委員 私、実は見落としておりました。伊藤清美先生の御提案に同意いたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

前川先生、よろしいですか。

○前川専門委員 結構です。

○梅村座長 ここまでよろしいですか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 非常に細かいところなのですが、29ページの脚注22でZeisel法をゼイセル法と書いてあるのですが、これは正しいのでしょうか。細かい確認なのですが、もしあれなら。

○梅村座長 ごめんなさい。声あまりこちらに届いていないの。

○石塚専門委員 失礼しました。

29ページの脚注22なのですが、Zeisel法をゼイセル法と書いてあるのですが、これは一般的にこの読み方でいいかどうか、確認だけしていただければと思います。

以上です。

○梅村座長 分かりました。ありがとうございます。

ほかにございますか。

なければ、体内動態のまとめのところになります。37ページ2行目からになりますけれども、この文章については、松井先生からは御意見をいただいている修正済みなのですが、いかがでしょうか。

○松井専門委員 コメントどおり修正いただいています。同意いたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

主担当の伊藤清美先生、いかがですか。

○伊藤清美専門委員 私もこれで問題ないと思います。

以上です。

○梅村座長 動態の先生方、よろしいですか。

ありがとうございます。

ここまで何かありますか。よろしいですか。

それでは、引き続き、2.毒性の(2)急性毒性以降について事務局から説明してください。

○永井係員 事務局でございます。

それでは、資料の42ページをお開きください。

3行目から(2)急性毒性についてですが、44ページに飛んでいただきまして、1行目上の枠囲みに記載しておりますとおり、前回調査会の議論で、急性毒性の知見については、要請者から提出された経口投与の知見がなく、また、メチルセルロース自体が体内にほとんど吸収されないため、非経口投与試験の知見については記載しないという整理となりました。そのため、42ページの4行目からは、本文には経口投与の急性毒性試験が提出されていないという旨を記載しております。こちらに対して、横平専門委員から異論なしといただいております。

続いて、44ページ2行目からは(3)反復投与毒性です。48ページまで飛んでいただきまして、2行目、③McCollisterら(1973)のラット2年間経口投与試験の知見についてです。

こちら、3行目下からの枠囲みに記載しているのですが、前回調査会の御議論を踏

まえまして、本知見と同じ文献に記載されているMcCollisterらのラット90日間経口投与試験の知見につきましては、51ページに記載のとおり参考資料とすることとなっております。本知見はラット90日間経口投与試験と比較しますと、同様の試験方法を取っておりますが、被験物質投与の影響が認められなかったという明言が結果にてされておまして、その点が異なっております。本知見について、参考資料ではなく評価に用いることでよいか御確認をお願いしていたところ、横平専門委員からは、御意見の3段落目ですけれども、「90日試験では、いずれの投与群も毒性影響が出ていない可能性が高い。2年間試験はいずれの投与群も毒性影響はないという結果から、90日間文献は参考資料、2年間試験は評価資料になると思います」との御意見をいただいております。

一方、高須専門委員からは、「90日試験では試験内容や結果が不明瞭で毒性変化か否かを判断できないことが参考資料にした理由であり、2年間の試験では毒性影響が認められなかったということとなっているため、90日試験と同様に参考資料とするのが適切かと思えます」との御意見をいただいております。

こちら、ラット2年間の経口投与試験の知見の取扱いについて御議論いただけますと幸いです。

続きまして、49ページの20行目からが④参考資料について記載をしている項目です。

21行目からLetzigら（1943）のマウス4週間経口投与試験の知見を記載しております。こちらは、50ページの1行目下からの枠囲みにあるとおり、参考資料として記載する理由の記載案の御議論を踏まえて、「マウスへの健康状態への影響」という文言から「マウスへの影響」のように修正をしております。

続きまして、51ページの10行目から、先ほど申し上げましたMcCollisterらのラット90日間経口投与試験のほうの知見を記載しております。

こちらですが、54ページに飛んでいただきまして、下のほうの枠囲みに記載しておりますとおり、参考資料として記載する理由案を事務局にて作成しております。また、前回調査会での御議論を踏まえまして、56ページの表12の記載の内容も修正をしておりますところ、修正内容について横平専門委員と高須専門委員より御意見をいただきまして、修正案もいただいておりますので、そのように事務局にて再修正しております。修正の内容は、表12を削除して、表12中に記載していた所見については、投与群に認められた所見として本文56ページの5行目から記載しておりますので、こちらの修正についても御確認いただければ幸いです。

56ページ27行目からは（4）発がん性試験についてですが、こちらは特に修正はございません。

次の57ページの17行目からが（5）生殖発生毒性試験についてです。20行目、ラット3世代生殖毒性試験、Bauer及びLehmanの知見については、58ページの真ん中の枠囲みのとおり、前回調査会の議論を踏まえまして、90日間試験（試験Ⅱ）のほうの記載を削っております。その記載を削った修正を踏まえまして、記載箇所を（3）の反復投与毒性のところ

からこちらの(5) 生殖発生毒性試験のほうに移動させております。

続きまして、67ページまで飛んでいただきますと、10行目に(6) 毒性のまとめを記載しております。こちら、68ページ1行目上の枠囲みのおり、前回調査会での御議論を踏まえまして、毒性のまとめにおけるラット90日間経口投与試験の知見の記載を削除しております。

なお、10行目の「生殖発生毒性については」から始まる段落の修正箇所については、前回北條専門委員からいただいた記載のとおり修正しておりますので、御確認いただければ幸いです。

以上が急性毒性以降の説明となります。御審議のほど、お願いいたします。

○梅村座長 石塚先生、先に全体の御意見を伺ってしまったほうがいいかなと思うのですが、まだ大丈夫ですか。

○石塚専門委員 承知しました。ありがとうございます。

48ページのラットの2年間のほう、これが多分原著の実験、ロングタームの1というほうの実験だと思うのですが、こちらのほうは90日間の試験で一回はねたというところがあって、私のはねてもいいのではないかと申し上げた理由は、詳細なデータが書かれていないというところだったのですが、2年間のロングタームの1に関しては状況があまり変わらないので、場合によっては参考にしてもいいのかなと考えてはおります。臓器のほうも、全ての臓器というよりは特定の臓器というような形になっているのかなという印象を受けていますので、先ほど、ちょっと先に行くのですが、56ページのほうの発がん性試験で、これもいわば同じ論文の中に入っている試験ではあるのですが、こちらのほうはデータの提示がありまして、臓器は限られてはいるのですが、きちんとデータの確認もできるので、これはこのままという事務局の案に私も賛成します。

思ったところは以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、順番に行きたいと思っておりますけれども、まず、急性毒性をなくしたところはこれでよろしいですか。一応提出されていないというような文言を42ページの4行目から入れたのですが、これは横平先生、よろしいですか。

○横平専門委員 そのとおりでいいと思います。

○梅村座長 それから、次に44ページの2行目から反復投与で、McCollisterらの試験が、今、ちょうど石塚先生もお話ししていただいたのですが、この90日間試験と2年間の試験のところなのですが、まず横平先生の御意見からお伺いしようかな。

○横平専門委員 私、90日間のほうは確かにデータが足りないのですが、これは参考程度だと思ったのです。一方で、2年間のほうはもう少しきっちりされているのかなという印象だったのですが、確かによく見ると網羅的な解析という点では劣ると思います。今、石塚先生の印象も聞いて、確かに参考資料でもいいのかなという印象を持ちました。ただ、そうすると、なかなか毒性の結論を出すのが難しいなと思うのですが、皆さん多分

参考資料でいいのではないかなとお考えなのではないかなと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

そうすると、高須先生はその意見だったのでしょうか。

○高須専門委員 今、石塚先生が御説明されたのと私は同じように考えます。どうしても古い知見でしっかりやれていないというのはあるのですが、詳細なデータが確認できないところもあるので、90日と同様の理由でこれは参考資料でいいかなと思います。ただ一方で、試験自体はそんなに数多くあるわけではないので、参考資料としては、変化がなかったということなのですけれども、所見としては載せておくべきだとは思いますが。

○梅村座長 中江先生はいかがですか。

○中江専門委員 これは皆さんおっしゃるとおりだと思います。2年間に関して、この論文そのものが私は個人的にあまり望ましくないなと思っていたのですが、2年間のほうはそこそこ書いてあるので、皆さんおっしゃっているとおり。ただ、やはり参考資料のほう望ましいとは思いますが。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

高橋先生、入られたと聞きますけれども、いらっしゃいますか。

○高橋専門参考人 私、前回の調査会に出ていないのであれなのですけれども、90日間の試験を参考資料とするのであれば、同様に2年間も参考資料にしないといけないのではないかと思います。やはり不明瞭なところが同じようなところありますので、両方とも参考資料にしたほうがいいのではないかと個人的には思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

一応意見がそろったように思いますので、両試験とも参考資料という形にさせていただければと思いますけれども、そうすると。

どうぞ。

○中江専門委員 中江ですけれども、そうするとしたら、参考資料とする理由がまた要りますか。

○梅村座長 だから、その理由はどこかに書いていましたか。

○中江専門委員 2年間については書いていないです。

○永井係員 ありがとうございます。

90日間のほうにつきましては理由は記載案としていただいております、具体的には55ページの枠囲みの「事務局より」の手前の部分です。高須専門委員よりいただきました記載案でございます、90日間も2年間も両方ともこのように記載をするということでのいいのか、あるいは90日間と2年間で分けて理由を記載すべきであるかということも御教示いただければ幸いです。

○梅村座長 ありがとうございます。

55ページの枠囲みの参考資料としての記載する理由の案、高須先生、これは高須案なのだけれども、これを例えば発がん性にまでそのまま適用するかどうか、何かもしアイデアがあれば、こんな言葉を付け加えたらいいかみたいなものがあれば。

○高須専門委員 基本的には同じ理由、つまり、詳細が確認できないというところが参考に落とす理由で、ただ、載せる理由としてはやはり反復投与している。ラットにそれなりの期間反復投与して、ある程度限られているけれども、その臓器に対する影響を調べているということがポジティブな理由になると思うので、この文章を考えたときは一応90日の理由を考えて作ってはいたのですが、2年間でも同じ理由でいいかなと思います。もしかしたら細かい修正があるかもしれませんが、基本的な方向性としてはいいかなと考えています。

あと、さっき石塚先生もおっしゃったとおり、発がん性に関してはちゃんとテーブルで所見が載せられていて、それなりに詳細が確認できるので、2年間の試験なのだけれども、発がん性の部分に関しては評価できると思います。発がん性なしということで評価できていると思います。

以上です。先にちょっと行ってしまいましてすみません。

○梅村座長 私も間違えた。分かりました。

ほかに御意見はございますか。

石塚先生、まだいらっしゃったら、何か御意見はありますか。

○石塚専門委員 いえ、今の御説明に私も異論はないです。

○梅村座長 大丈夫ですか。毒性のまとめのところはいかがですか。

高須先生。

○高須専門委員 まとめの方ですと、そうすると、これは参考資料とすると、今、参考資料としないパターンでさっきの2年間のものはNOAELを取ることになっているので、まとめのほうに反映するにはその辺の記載がなくなるのかなと考えています。

○梅村座長 分かりました。ありがとうございます。

石塚先生、最後の御意見をください。

○石塚専門委員 ここはそこが悩ましかったのですが、そういう理由で残すのも基準がぶれるのであまりよろしくないと思って、ここの書き方についてはまた工夫が必要かと思えます。

先生、すみません。私、間もなく出てしまうのですけれども、塩化メチルに一言残していても大丈夫でしょうか。

○梅村座長 どうぞ。

○石塚専門委員 塩化メチルなのですけれども、ずっともやもや気になっていたのですが、塩化メチルで多分先生方が気になっているのは、やはり遺伝毒性があるところだと思っているのですけれども、しかし、多分ダイレクトの遺伝毒性ではなくて、非常に高濃度でないと変異原性が出ないということで、ダイレクトではなくて何か二次代謝的なものだろう

ということは分かっていますので、そういう意味では、先ほど定量限界と検出限界の話が出たのですが、仮に検出限界ではなくて定量限界だったとしても、いろいろ理由はつけられるのかなと思っています。ただ、その場合は、もしかしたら少し丁寧に説明を入れておいたほうが読む方が安心するかなとずっともやもや思っておりました。戻ってしまってすみません。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。石塚先生に話を回すのが抜けてしまっていてごめんなさい。先生が途中で出ていくのか後で入ってくるのか分からなくなってしまって、すみませんでした。

○石塚専門委員 いえ、ありがとうございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

この辺り、増村先生、どんな感じなのですか。

○増村専門委員 あまりそこは深く考えていなかったです。量的には問題にならないという今の整理で特に異存はなかったのですが、どうですかね。例えば直接的な変異原であって閾値が取れないようなものであれば、量が少ないということが問題ない理由として使えなくなるので、その辺の懸念についてのコメントをいただいたのかなと思ったのですが、そうではなくて、間接的な作用であって、閾値が想定できるというものであれば、量が非常に少ないということで問題にならないという整理がつくのかなとは思っていますが、今回のケースについてはどうでしょうか。このメチルセルロースの摂取を考慮したときに、メチルセルロースの摂取がなかった場合と比べて留意するほどの増加量ではないというような整理だったと思うので、だから、まるっきりないものがメチルセルロースのために微量入ったということではなかったと思うので、あえて遺伝毒性について追記をする必要は個人的にあまりないのかなという印象を持っています。

○梅村座長 ありがとうございます。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 閾値があるのは分かっている物質なので、多分どちらに転んでも大きな問題にはならないと思っています。書き方だけの問題であって、議論の本質には全然関わってこないところかなと思っています。

以上です。

○梅村座長 そうすると、石塚先生、遺伝毒性には踏み込まなくてもいいということですか。

○石塚専門委員 塩化メチルと聞いて遺伝毒性がと気になる方はいらっしゃるかもしれませんが、いずれにしても、どちらにしても閾値があるものなので、ダイレクトの遺伝毒性ではないということも分かっているので、触れても触れなくてもどちらでもいいと思うのですが、触れた上で定量でも検出限界でもどちらでも説明がつくものだと思っています。

○梅村座長 ありがとうございます。

戸塚先生、何かありますか。

○戸塚専門委員 いえ、今の石塚先生の御意見に賛成というか、そのとおりだと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

今、話が戻ってしまっているのだけれども、ここの辺り、何か御意見はありますか。

どちらにしても、ここは事務局で文案を作ってみていただくことにはなると先ほどしてあるので、またそのときの議論でもよろしいのですけれども、今もし何かあれば、文案を作るのに役立つので、あらかじめ何かお気づきの点があれば。よろしいですか。

それでは、それはまた改めて文案ができたときに御議論いただければと思います。

それから、毒性のところはここでいいのですでしたか。何かありましたら。毒性というのは反復投与のところまでですけれども、よろしいですか。

毒性のまとめは、また何かいろいろ変えないとNOAELが取れなくなっているの、その辺りはもう一回作り直しでいいですか。またそこは改めて毒性の担当の先生方に見ていただくことになると思いますけれども、よろしく願いいたします。

ここまでいいですか。反復まで。

そうしますと、生殖毒性に移りますけれども、49ページから参考資料とした試験のその理由等も書いてありますが、その後の文章等も含めて、毒性担当の先生方、何かお気づきの点はありますか。一応修正済み、御意見をいただいた先生の修正を反映させてはいるのですが、その辺り、何か。49ページ以降のところですが、生殖発生の手前まで。毒性のまとめは変えないといけないのですけれども、それ以外のところで何かあれば。よろしいですか。いいですよ。

そうすると、生殖発生毒性の57ページのところからです。20行目、田中先生、これはこの変更でよろしいのですよね。

○田中専門委員 田中です。

これでいいと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに、先生の御意見。

○北條専門委員 前回の議論に従って修正されておりますので、問題ないと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。隣にいてご意見を聞くのが遅れてしまって。

生殖発生毒性はそういうことで、これは試験が2つつながっている試験だったのですよね。

○北條専門委員 そうですね。試験Ⅰが生殖毒性試験で、試験Ⅱが反復投与だったので、反復投与のほうを削除していただいて、生殖試験のほうを生殖の項に持ってきていただいたということでもよろしいかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

田中先生、それで結構なのですよね。

○田中専門委員 隣におられる北條先生に確認していただいて、賛同しておりますので、結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

では、毒性のまとめに移るということで、それはまた後日ということになりますが、全体として何か毒性についての追加の御意見等はございますか。

なければ、引き続きヒトにおける知見について事務局から説明してください。

○永井係員 事務局でございます。

資料の69ページをお開きください。

69ページ3行目から3.ヒトにおける知見でございます。

こちら、72ページまで飛んでいただきまして、(2) 前後比較試験、Eastwoodらの知見につきましては、次の73ページ14行目からの枠囲みのおり、本日御欠席の朝倉専門委員からは、Eastwoodらの論文の結果のまとめをもう一度御確認いただきまして、3点ほどお気づきの点をコメントでいただいております。こちらを踏まえまして、事務局にて詳細を確認しつつ記載を修正させていただいていたところ、多田専門委員からも追記の部分について具体的な御指示をいただきまして、結果的に72ページ目の12行目から73ページの3行目のおり本文の記載を修正しております。こちら、追加の修正等、御意見がございましたらお願いいたします。

75ページ3行目からは(3) 参考資料を記載しておりまして、76ページ1行目上の枠囲みのおり、前回調査会での御議論で、Hamiltonら(1988)の知見に関しては、試験Ⅰ、試験Ⅱともに参考資料として記載することとなっております。

78ページ21行目、(4) ヒトにおける知見のまとめにつきましては、79ページ1行目上の枠囲みのおり、前回調査会での議論を踏まえ、まとめのほうに72ページの(2)のEastwoodらの知見の摂取期間である23日間を追記しております。こちら、御確認いただければ幸いです。

ヒトにおける知見についての説明は以上でございます。御審議のほど、よろしく願いいたします。

○梅村座長 69ページからヒトにおける知見になりますけれども、72ページの2行目からの前後比較研究のところなのですが、記載内容の修正が必要ということで修正させていただきました。

澤田先生、いかがでしょうか。

○澤田専門委員 ありがとうございます。

多田先生と朝倉先生に詳細に記載していただいたとおりで私は特に異論ありませんので、修文でいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

多田先生、いかがですか。

○多田専門委員 72ページの13行目から18行目辺りについて。総揮発性脂肪酸濃度と中性ステロール類の排泄量が、乾燥糞便重量あたりは有意な変化が見られていたのですけれども、総量の値も表に載っており、そちらに関しては有意な変化が認められていなかったもので、有意なところのみではなく、そうしたところも読み込めるような記載のほうがいいのではないかなと思いましたので、提案させていただきました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それから、75ページに移って3行目、これは参考資料にするということで、この参考資料として記載する理由のところは確認してもらわなくていいの。

○永井係員 こちらは前回調査会の際に参考資料とする理由についても御確認いただきしており、それをそのまま記載しております。

○梅村座長 参考資料とした理由はこの75ページの枠囲みの下のほうに書いてありますけれども、これは前回御指摘いただいた文章をそのまま記載したということなので、問題があれば御意見をいただければと思うのですが、それ以外のところ、澤田先生、いかがですか。最後のまとめのところまで行ってしまってください。

○澤田専門委員 前回会議で参考資料とする理由については特に異論はありません。まとめのところ、私が前回7日間と文献を読み間違えていまして、23日間と訂正していただいておりますので、それを反映していただき、このまとめの内容で私としては特に異論はありません。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここまでですけれども、何かありますか。ヒトにおける知見について何か追加で御意見等があれば。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 細かいことで恐縮なのですが、72ページの9行目、ここでは「耐糖能試験を行い」となっています。まとめのところではブドウ糖負荷試験になっているのです。これはどちらも正しいのですが、読む人が見て何で言葉使いが違うのだと思われるといけないので、どちらかに統一しておいたほうがよろしいかと思います。糖、グルコースと言っておいて、ここでブドウ糖と言うのも何となく変な気がしました。その辺、御検討いただければありがたいです。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

大丈夫ですか。

ほかにありますか。

それでは、今回は一応一巡してもう一回回ったので、メチルセルロースについての調査審議はこれまでにしたいと思います。

本日の審議で修正、追加があった点も含めて、次回以降引き続き調査審議することとい

たしますが、よろしいでしょうか。

事務局から今後の進め方について説明してください。

○永井係員 事務局でございます。

必要な資料の整理ができ次第、改めて御審議をお願いしたいと考えております。

○梅村座長 それでは、16時20分まで、約12分くらいですけれども、休憩を取りたいと思います。16時20分から再開しますので、よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○梅村座長 それでは、再開いたします。

それでは、議事(2)に移りたいと思います。

議事(2)について事務局から説明してください。

○福永係長 事務局でございます。

それでは、参考資料2-1~2-4の4つの資料を御用意ください。

添加物二酸化チタンの対応についての御報告です。二酸化チタンについては、令和3年5月にEFSAから、遺伝毒性の懸念を排除できないとして、もはや安全であるとみなすことはできないと公表されました。それを受けて、令和4年3月11日の第184回添加物専門調査会において、厚生労働省から報告を受けました。その際、厚生労働省における見解について御議論いただき、厚生労働省に対して引き続きデータ収集とその報告を求めることとしていたものでございます。

厚生労働省が実施した二酸化チタンに関する調査結果が取りまとまりましたので、今回、その調査結果について厚生労働省から報告いただきます。

なお、本日は専門参考人として、以前の御議論の際に御意見をいただいた小川先生と、ナノマテリアルの有識者である広瀬先生に御出席いただいております。

御説明は以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、厚生労働省食品基準審査課の佐野室長に出席いただいておりますので、御説明をお願いします。

○厚生労働省佐野室長 厚生労働省の佐野でございます。よろしくお願いいたします。

まず、資料の参考資料2-1を御覧ください。

これに沿って説明をさせていただきたいと思います。

背景につきましては、今、事務局のほうから簡単に御説明していただきましたので、ここは割愛させていただきまして、調査結果のほうから御説明をしていきたいと思っております。

調査結果は大きく分けて2点ございまして、1点目が遺伝毒性について、2点目が粒子径についてでございます。

まず1点目の遺伝毒性について、3つ論点がございまして、まず1点目、ナノサイズの二酸

化チタンを使用したラット90日間反復経口投与試験についてです。一次粒径6nmのアナターゼ型酸化チタンを使用しまして、雌雄とも1,000mg/kg 体重/日の用量まで体重、臓器重量、血液学的検査及び血液生化学的検査に投与に関連した変化は認められませんでした。また、病理組織学的検査において、回腸パイエル板等のリンパ組織に被験物質の沈着が見られたことから、消化管から生体内に微量ながら取り込まれることが示唆されておりますが、主要臓器におけるチタンのばく露量は対照群と二酸化チタン投与群との間に差は認められず、また、二酸化チタンに起因すると考えられる炎症反応や組織障害性は認められませんでした。そのため、この試験のNOAELは高用量群の1,000mg/kg 体重/日と結論づけたところでございます。詳細は参考資料2-2を御覧いただければと思います。

論点2つ目です。文献調査等について、2021年以降に二酸化チタンの遺伝毒性の懸念を決定づける新たな遺伝毒性に関する情報は確認されておりません。令和3年12月に薬食審の添加物部会に報告しましたとおり、国立医薬品食品衛生研究所の専門家による検討において、EFSAが結論づけた評価を支持することは困難であるとし、また、90日間の反復経口投与試験の結果を踏まえますと、二酸化チタンの消化管からの吸収性は極めて低いと考えられ、そのため、経口投与された二酸化チタンが遺伝毒性を誘発させることを説明できる濃度で骨髄などの標的組織に到達していたことが前提となるEFSAの解釈を合理的に説明することは困難と考えました。

論点3つ目、海外の状況について、当方が調査した限りにおいては、英国、カナダ、ニュージーランド・豪州のいずれの国からもEFSAの結論は支持されておらず、食品添加物としての二酸化チタンの安全性について、ヒト健康に係る懸念を及ぼす決定的な科学的証拠はないと判断されております。また、アメリカのFDAにおいても、二酸化チタンの添加物としての使用に関する規制に変更は生じておりません。

そして、大きなパートの2つ目、今度は二酸化チタンの粒子径についてでございますが、国内製造の5社について、透過電子顕微鏡（TEM）による粒径測定を行った結果、7nm未満のものは確認されませんでした。なお、このサイズはこのあくまでも一次粒子径の値でありまして、ナノ粒子同士が凝集しやすい性質があることから、食品成分と混在した状況でのナノ粒子径の測定は困難であると考えております。

以上を踏まえますと、厚生省のほうで収集した情報、90日間の反復経口投与試験の結果、そして、EFSAの解釈を合理的に説明することは困難であるとの専門家の意見を踏まえますと、二酸化チタンに関する現行のリスク管理を変更する根拠は厚生労働省としてはないと考えております。

以上です。よろしくお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの厚生労働省の説明内容について、小川先生からコメントをいただけますでしょうか。

○小川専門参考人 国立医薬品食品衛生研究所病理部の小川と申します。どうぞよろしく

お願いいたします。

先ほど御紹介いただきました参考資料2-2の論文になりますけれども、この試験については、厚生労働省の科学研究費研究の一環として、国内で入手可能な最小サイズ（1次粒子径6 nm）のアナターゼ型の表面修飾のない二酸化チタンを被験物質として、28日と90日のラット反復経口投与毒性試験を行ったものになります。

一般毒性につきましては、1,000mg/kg 体重/日の用量まで投与に関連すると考えられるような毒性影響は全くみられないという結果でありました。

遺伝毒性に関連するパラメーターとしては、OECDのガイドラインに記載されている定型的な試験は行われておりませんが、得られる試料で実施可能な検討ということで、肝細胞を用いた小核試験を行い、その結果は陰性であったということと、また、DNA傷害の指標として広く受け入れられている $\gamma$ -H2AXの形成状況について免疫染色等で検討しましたところ、肝細胞で増加はないということと、直接チタン粒子が確認されているパイエル板組織においても特に増加はないということから、90日間等のラット反復経口投与毒性試験の範囲ではありますけれども、活性酸素の影響などによってDNA損傷があるということは、証明されなかったと考えております。

また、EFSAの懸念事項のもう一つの点として、大腸のACF、変異陰窩巣が見られたということがありましたので、大腸粘膜の異常に関して、細胞増殖とWntシグナルの活性化について、これも免疫染色等で検討いたしました。検索できる範囲では特に変化はないということから、EFSAの懸念に関して裏づけるようなデータは得られなかったと考えております。

また、リンパ組織への取り込みというのはわずかに、特にパイエル板等では見られているのですが、本当に微々たるものであって、主要な臓器である肝臓、腎臓、脾臓への取り込みは28日と90日でも有意な変化は見られないという結果であり、蓄積してくるようなものでもないと考えております。

そういったことから、1,000mgという非常に高用量で毎日投与しても、経口投与に関連する毒性影響はなかったと考えております。

我々の遺伝毒性に関するデータに関しては、検討できる範囲のことですので、これだけで何か物が言えるというのは難しいのかなとは考えております。

そういったデータも生かしていただいて、今後検討いただければと考えております。

説明は以上になります。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、続いて広瀬先生から、厚生労働省からの説明内容についてコメントがありましたらいただけますでしょうか。

○広瀬専門参考人 厚生労働省のほうで調査あるいは研究した結果ということで報告を受けたわけですが、恐らく想定するに、二酸化チタンの体内でのそういう毒性の懸念というのは、恐らくナノサイズの二酸化チタンがあるかもしれないだろうということから

きっと始まっていると思いますし、多分EFSAもそういうことで懸念を出したのだらうと思っています。ただ、EFSAの報告自体はナノに言及せずということもあり、あとは二酸化チタン自体の遺伝毒性ということが問題だったのかと思うところです。

そういう観点で、厚生労働省で既存の食品の中のナノのどんなサイズのものがあるかという調査もしつつ、小川先生のところではサイズの小さい、ナノサイズに絞った試験も行ったといったところで、間接的ではありますがけれども、食品中に含まれている、食品中の分析というのはナノサイズのもの多分ほとんど懸念するほど入ってはいない、事実上もそれほどはなかったということですのでけれども、もっと小さいもので実験した結果が毒性はほとんどないということで、入った量も少ないということを含めた場合の蓋然性から考えると、厚労省が現状で懸念があることという結論に至らなかったというのは、ある程度納得できるかなというところではあります。

ただ一方で、実際に消化管とか食品中でどう分散されているかというのは、多分吸収の問題と直接絡みそうであると想定はされるのですけれども、世界的に見ても本当に食品中あるいは消化管中のサイズまで測って吸収まで測ったという研究実態も恐らくないので、それについては今後の知見の収集を待たなければいけないのかなと思うところではありますが、現状のそういった知見の中からは、今すぐそういう懸念が高そうだというような状況はないのではないかなというところではある程度納得できるかなと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ただいまの厚労省からの報告と先生方からのコメントについて、専門委員の先生方から何か質問や確認しておきたいことなどがあればお願いいたします。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 分かりやすい説明をありがとうございます。

特に反復投与試験についてなのですが、Health Canadaのコメントとして、試験に使用した二酸化チタンの性状に依存しているとあります。ですから、場合によっては入る場合があるというような意味合いに取れると思うのです。ここで何点か質問があります。

まずナノパーティクルですけれども、小さければ小さいほど入りやすいというようなイメージになっているのではないかなと思うのです。特に細胞培養系でこういう試験はよく行われていると思うのですが、細胞培養系の場合はエンドサイトーシスで入ってきて、必ずしも小さいものが入りやすいという結果にはなっていないと思います。

あと、今回はアナターゼ型ですか。これは表面修飾されていないのですよね。そういうに伺いましたけれども、実際に市販のものというのはどうなのか。表面修飾されているのか、されていないのか。今回の動物試験で供試されました一次粒径6nmのアナターゼ型酸化チタン、これが添加物として利用されている酸化チタンと同等ないしはそれよりも吸収がいいという根拠がもしありましたらお教えてください。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

どうぞ。小川先生、よろしく申し上げます。

○小川専門参考人 小川です。

小さければ小さいほど入るかどうかというところは、おっしゃるように分からない部分もあります。小さいほうが確かに表面積が広がるため、よりくっつきやすくなるということもあり得まして、現在、6と30と180nmだったと思うのですがけれども、サイズの違うものも比較しながら検討を別試験で実施しております。現時点では、いずれについても特にそれほど大きな違いはないというようなところはあります。ただ、pH等のいろいろな条件で変わってくるので、食品として、どういうものと一緒に摂取したらどのようなかという話になってくるといろいろなパラメーターがあり、一概に物を言うのは難しいというところがあります。

表面修飾につきましては、今回用いたものにつきましてはアナターゼ型で表面修飾のないものとなっております。実際に厚労省で調査したものにつきましては、サンプルAからEというものの表面修飾がどういう形のものであったのか、私のほうでは今把握し切れていないので、また確認できれば確認して、お伝えできるようにというところにとどめてもよろしいでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに。

松井先生、これでよろしいですか。

○松井専門委員 ナノパーティクルの場合、特に表面修飾が細胞への取り込みに大きく影響を及ぼすというような論文は幾つかあると思います。先ほどおっしゃったように、消化管の中で食べ物と混在しているときにどうなっているのかというような研究はできないと思います。*in vivo*の研究では、やはり現状の添加物を代表できるようなものを使っていたほうがいいのか。実験としてはこのように粒度が揃っているピュアなものを使ったほうが結果はきれいかと思いますが、その辺が気になるところであります。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

どうぞ。

○横平専門委員 横平です。

今、アナターゼ型の話が出たのですがけれども、二酸化チタンはアナターゼ型とルチル型というのがあると思います。これは構造の違いでしかないのですがけれども、一般的に二酸化チタンは塗料とかに使われていて、光触媒を示すとされていて、例えば道路標識とかに二酸化チタンを塗っておくと、光を当てるといつまでもびかびかの状態を保てる。びかびかしかないのですがけれども、そういうもので、そういう光触媒作用を発揮するのがアナターゼ型と言われて、ルチル型と比べてアナターゼ型のほうが毒性を発揮するルートと一般的には言われています。主には吸入したときの呼吸器毒性を示すことが多くて、混餌投与

したときの毒性はほとんど言われていないと思います。というのも、ナノパーティクルは、粒径がちっちゃいほうが確かに組織をすり抜けると言われてはいるのですが、ちっちゃい粒径がそのまま消化管に到達するのは非常に難しく、粒子がすぐ凝集してしまうのです。分散するような処理をしないと、1個だけ遊離したような状態を保てないというところが問題だと思います。ということで、例えばいくらちっちゃい粒子を作っても、ほとんどのものは凝集して、たまにちっちゃいものがあるかもしれないというのを期待して投与して実験を行うというようなレベルになっていて、なかなかその辺が微粒子のナノパーティクルの実験の難しさだと。

なので、これで粒径がちっちゃいものを実験されて、腸管から他臓器、吸収と言うか侵入と言うか分からないのですが、入っていきますので、これでそういう遺伝毒性とか腫瘍、毒性所見が見られていないので、これはかなり毒性を考えるような状況には乏しいのかなという印象です。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

どうぞ。

○川西委員 どうも御説明ありがとうございます。

この調査会の担当委員の川西ですが、私もあまりきちんといろいろな資料を読んでいないので、きちんと理解できていない部分もあってお伺いしたいのですが、EFSAの評価書を見ると、要するに遺伝毒性があるということを否定できないから、というような、かなり安全サイドに立った上での結論と私は理解したのですが、遺伝毒性のメカニズムとしては、酸化ストレス・活性酸素の発生を通じた遺伝毒性発現のようなことが書かれていたように私は理解したのですが、ナノ粒子はどうしてそういう酸化ストレスに結びつきやすいのか。今、横平先生がおっしゃった、このタイプは割とそういうふうに関わって結びつきやすいようなことが説明の中に入っていたような気がするのですが、その辺りは特にそのような情報があったら教えていただきたいのですが、なければ、私、また勉強してみたいと思いますが、いかがでしょうか。

○横平専門委員 私からですかね。

正確な情報を持ち合わせていないので申し訳ないのですが、これは多分懸念されたのは、二酸化チタンを腹腔内投与して腹膜中皮腫が発生したことから研究が進んで、なぜ中皮腫ができるかというのは、フリーラジカルとかそういうものが関わってくると言われているのですが、そこからではないかなと。文献を確かめていないので、あやふやで申し訳ないです。フリーラジカルが発生しやすいのはアナターゼ型のほうというのはたくさん論文が出ていますので、ルチル型よりもアナターゼ型が中皮腫を発生しやすいのではないかなという論文は結構出ています。

○梅村座長 ありがとうございます。

広瀬先生。

○広瀬専門参考人 幾つか論点があつて、確かにアナターゼ型のほうがルチル型よりも光毒性があるという話ですけれども、私の研究班のほうでも、肺への反応ですけれども、そこらはどちらかというとは実はルチル型のほうが少し強かったというときもある。それは粒子の投与方法の問題もありますし、アナターゼ型の光毒性は光がないといけないので、体内に入ると光が入ってこないの、実はアナターゼだから毒性が強いということは必ずしも言えないということがあります。

あと、粒子の関係でいうと、確かに小さいものが入りやすいというわけではありませんで、特に表面修飾の話については、私、うろ覚えというか正確ではないのですけれども、食品用に使われているものについては恐らくそんなに使わないのではないかと。化粧品は分散をよくするために使っているものがあるとは聞いていますけれども、食品用途の、しかも、色素として使っているものについてはそうはないだろうと想像するところでありませう。

ただ、EFSAの懸念は、通常の色素用途の二酸化チタンでももちろん分布がありますので、分布の端っここのほうに行くと本当にナノサイズもあるので、それは否定できないということもあるだろうし、ただ、吸収のことを考えると必ずしも小さいものだけが入るわけではないというのは確かで、それは難しい問題で、食品中あるいは食品と一緒に胃の中に入ったときに、実際にどういった状態で消化管を通過して体内に入るかというのは、多分そこまできちんとした状況と体内動態を調べた研究はまだないとは思っています。

そういう意味では、分布が大きいものの中で小さいものも混ざっているかもしれないというリスクと、小さいものだけでやったときの小さいものが入るかもしれないというかなり定性的な話ですけれども、小川先生の実験だとすれば、少なくとも小さいものは体に入りやすい条件が少しはほかに比べて整ったかなという状況の中での結果だということがあります。

色素タイプのものについての経口での毒性試験は、粒子のサイズは調べられていませんけれども、多分過去に実験があつて、それは毒性は出ていなかったと思っています。

あとは、それでよかったですか。もう一つ何か懸念が。

○川西委員 これは、酸化ストレスに結びつきやすいという話は、バイオリジカルに、例えば体の中に入って、マクロファージ等に取り込まれて活性化が生じてそういう状態になるのか、それとも、ナノ粒子は表面活性が高いから、物質的にそういうことに結びつきやすいのかという辺りか、私、よく理解していないので、これはどういうメカニズムで酸化ストレスに結びつくのかというのが、EFSAの評価書を読んでいてよく分からない部分があります。私、酸化ストレスに結びつけていろいろなことを安易に説明するのはあまり好きなほうではなくて、何でもそちらに行ってしまうという傾向は、毒性がありそうだなみたいな話はすぐ酸化ストレスというような話に持ち込まれやすく、これがそういう話のような説明になっていたの、その辺、もし何か御存じだったら、ナノのことに大分長く関

わられているので、物性的なものか、バイオロジカルにいろいろな、例えば貪食されて活性化してみたいな話なのか、どちらなのか。

○広瀬専門参考人 もともと最初は比表面積が大きいところからの懸念が高いといったところで始まったと思いますが、やはり実験していくといろいろな条件が絡んでくるので、そこは多分そう単純ではないのかなと。*In vitro*でやった実験は特に分散をどうしてやったかというまで全部、要するに、水に溶けないので、結局分散剤を使ったりいろいろしているのですが、そこでいろいろなファクターが入ってきて、ナノだけの毒性、ナノだけの比表面積に依存して活性酸素が起きたかどうかというのは完全に証明できないと思います。ただ、細胞実験をやったときにこの濃度で出たという事象的な結果しかまだ得られていないと思います。

○川西委員 ありがとうございます。

○梅村座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○小川専門参考人 追加になるかどうか分からないのですが、今回、一次粒径が6nmのものを使ったのですが、分散剤としてはリン酸水素ナトリウムを使用しました。通常の生食懸濁下ですとすぐに沈殿してしまうぐらいなかなか分散しないのです。それが、参考文献の2ページ目に分散のグラフがあるのですが、1次粒子径が6nmだとしても二次粒径になると、投与物質そのものとしてこれぐらいパーティクルのサイズとしては大きくなってしまふというところがあります。ただ、胃の中で、強酸になったり、また、アルカリになったときにどうなるかとか、パーティクル同士の距離とか、そういったものも変数に含まれると、本当にどのような状況になっているのかというのはなかなか想定が難しいのだろうなというところもあります。

あと、ちょっと話がかわってしまうかもしれないのですが、以前にサイズの異なる銀のナノ粒子について検討したことがあるのですが、それは非常に分散がよくて、ファゴサイトーシスではなくてエンドサイトーシスという形で、小さなサイズのものは細胞にそのまま入ってしまうということがあったように思います。10nmと60nmでは、サイズによって全く毒性が違うという現象が見られました。銀では小さいから毒性が起こるかもしれないということと、銀とチタンでは全然反応が違うということもあります。だから、物性であるとか、サイズとか、様々なファクターが全部関与してしまうので、OECDやEFSAにおいてもなかなかナノマテリアルの評価に関する議論がまとまらないというのは、そういった難しさはあるのかなと思っています。少なくとも酸化チタンについては、考えられる最小のもので、分散としてはこれぐらいになるのですが、そこにパーティクルがあるのが見えていても、その部位に炎症を起こすような、生体反応はほとんど起こっていないということからすると、やはりあまり反応性の高いものだとは思えないと、病理的な所見からは考えております。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

先生、これは鼻腔に所見が出ているのはなぜなのでしょう。

○小川専門参考人 なかなかつらいところなのではすけれども、胃内から逆流してしまうところがあるのです。今回も先ほどのお話で、ボリュームを少なくすると余計に沈降してしまうので、ボリュームをふだんの倍の10ml/kg 体重で投与しております、なるべくゆっくり投与しているのですけれども、たまには逆流するか、ほとんど我々としては気づいてなくても、レビューアーに普通に上手に投与していても逆流はあるという文献を引用せよと言われたくらいで、私たちとしてはやはり逆流したものと考えています。ただ、呼吸器系に行ったときには、少なくとも消化管に入っているものよりは生体に入りやすいという印象は受けています。鼻腔の粘膜のほうが沈着が多いのですが、少なくとも胃の中ほど鼻の中に入っているわけでもないのにこんなにあるというのは、やはり呼吸上皮は吸収しやすいという懸念はあるので、食品として食べる分にはいいけれども、呼吸器系にはあまり行かないほうがいいのかなという印象は受けております。ありがとうございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

もしないようでしたら、安全委員会の先生方からの御意見、御質問は、既に川西先生に御質問をいただいてしまったけれども、何かございますでしょうか。

○川西委員 私、実は食品安全委員会の添加物調査会の担当ということもあって、リスクミで添加物はいろいろなところ行ってお話しする機会もあって、このところ、アスパルテムの話とか、それから、二酸化チタンについても近々質問が出そうで、そういう話題も一般の方を相手にお話し、説明するという機会が予想されます。いずれにしても、二酸化チタンについては以前に議論いただいたこともありますけれども、EFSAでは遺伝毒性の懸念を排除できない。懸念があるというよりは、懸念を排除できないというか、否定できないというようなことで、先ほど申しましたようになりかなり安全サイドに立った判断を行い、それに基づきEUでは食品添加物としての使用を禁止するというので、食品のほうは、例えば食品のドイツのBfRとか、それから、フランスのANSES等の食品リスク評価に係わる機関もほぼ歩調を合わせたような形で、リスクを排除できないということで説明をしているようです。

ただ、欧州の評価機関がみな歩調をあわせているかといえば、そうではないようです。二酸化チタンというものを見ると、例えばEMA、欧州医薬品庁は医薬品添加物としての二酸化チタンについては慎重です。医薬品添加物としては錠剤とかカプセル剤とかの表面の着色、あるいは主剤の光による分解を防いだりするような目的で使われています。その場合は、使用を禁止すると、代替りのものを探さなくてはならないので、結局のところ、EMAは意見としてはEFSAの結論に対して、支持しているという姿勢は特段になく、医薬品添加物として使わないという話は、置換するもの、代替りのものを見つけるためには、生物学的同等性などを全部やり直すことになりますから、それはとてもとてもそんなに短時間

でできることではないというような表現にはなっていますけれども、暗にEFSAの結論を批判しているように私は感じています。

それから、先ほど佐野室長がおっしゃったように、カナダとか、それから、オーストラリア、ニュージーランドのFSANZ、こういうところはどちらかというところと反対という姿勢を示していますし、FDAは公式には表明はしていないものの、伝え聞かえるところによると、企業の間合せに対しては今までどおりというように答えているので、恐らくは専門家の方たちは批判的な姿勢でいるのかと想像されます。

それで、ここで取り上げるということの意味で言えば、今のところ、佐野室長の説明、それから、厚生労働省の調査研究班としての発表ということですので、食品安全委員会も調査会として先生方がもう一回そういうものを見てどういうふうにか考えるかというのが、少し時間をかけてお目通しいただいて、次回以降にまたこの調査会でも少し意見交換をして、我々、食品安全委員会として意見を求められたときとか、それから、リスコミのときに聞かれたときに、そういう御意見を参考に答えさせていただけたらなと思っておりますので、こういう資料に関して、各委員の先生方、もう一回御覧になっていただいて、また次の機会に、多分そんなに長時間議論するということはないと思っておりますけれども、御意見をお聞かせいただけたらなと。先ほど横平先生からは御意見をいただきましたけれども、御意見をいただけたらなと私自身は思っていますので、引き続きよろしくお願ひします。

ちょっと長くなりましたが、以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ただいま川西委員から御提案のあった内容について、厚生労働省から調査結果の報告もありましたので、二酸化チタンについて、遺伝毒性に関する見解やナノ粒子としての吸収、分布に関する見解等について、調査会の先生方からコメントをいただく機会を次回以降に設けたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

よろしくお願ひいたします。

事務局においては、調査会の先生方にスムーズに検討いただけるように、厚生労働省から提出された文献等の資料の整理をしていただければと思います。

○福永係長 事務局でございます。

資料の整理が進み次第、調査会の先生方には資料を送らせていただきます。

○梅村座長 それでは、何かコメントがないようでしたら、この報告についてはこれで終了させていただきますが、よろしいですか。

小川先生、広瀬先生、どうもありがとうございました。

議事の(3)に移ります。「その他」になりますけれども、その他、全般を通じてでも結構ですが、何かございましたらお願ひいたします。

○田辺課長補佐 事務局でございます。

次回については、日程等が決まり次第、御連絡させていただきます。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして第193回「添加物専門調査会」を閉会いたします。

す。どうもありがとうございました。