

食品安全委員会添加物専門調査会

第 29 回 会合 議事録

1 . 日時 平成 18 年 2 月 8 日 (水) 10:00 ~ 11:58

2 . 場所 食品安全委員会中会議室

3 . 議事

(1) 酢酸 - トコフェロール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)

福島座長、石塚専門委員、井上専門委員、今井田専門委員、江馬専門委員、
大野専門委員、久保田専門委員、中島専門委員、西川専門委員、三森専門委員、
山添専門委員、吉池専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員、寺尾委員、本間委員、見上委員

(事務局)

一色事務局次長、國枝評価課長、福田評価調整官、丈達課長補佐

5 . 配布資料

資料 1 - 1 酢酸 - トコフェロール要請資料 (概要及び添付資料)

資料 1 - 2 添加物評価書「酢酸 - トコフェロール」(案)

資料 1 - 3 追加関連論文 (酢酸 - トコフェロール)

6 . 議事内容

福島座長 おはようございます。定刻になりましたので、これから第 29 回「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。先生方、御多忙の中御出席いただきまして、

ありがとうございます。

本日は、12名の専門委員が御出席であります。林専門委員からは、御欠席との連絡をいただいております。

食品安全委員会からも、御出席していただいております。よろしくお願いたします。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に第29回「食品安全委員会添加物専門調査会(第29回会合)議事次第」を配布しておりますので、御覧ください。

議題に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いいたします。

丈達課長補佐 それでは、資料の確認をさせていただきます。

本日お配りしている資料でございますが、議事次第、座席表に続きまして、

資料1-1「酢酸 - トコフェロール要請資料(概要及び添付資料)」、資料1-2「添加物評価書『酢酸 - トコフェロール』(案)」、資料1-3「追加関連論文(酢酸 - トコフェロール)」でございます。

なお、資料1-1の添付資料につきましては、量の関係等から傍聴の方々にはお配りしておりません。資料につきましては、調査会終了後に事務局で閲覧できるようになっておりますので、必要な方はこの会議終了後お申し出いただければと思っております。

お配りしております資料に不足等ございませんでしょうか。

福島座長 よろしいですか。それでは、議題の1に入らせていただきます。「(1)酢酸 - トコフェロールに係る食品健康影響評価について」でございます。事務局から、説明をお願いいたします。

丈達課長補佐 それでは、お手元の資料に基づきまして御説明をさせていただきます。

まず、お手元の資料1-1でございますが、本品は、DSMニュートリションジャパン株式会社から申請された品目でございます。この資料1-1は、この会社から申請資料で出てきた資料でございます。この資料に基づきまして、いつもどおり評価書案を作成いたしました。それが、お手元の資料1-2になっております。資料1-2に基づきまして、御説明をさせていただきたいと考えております。

資料1-2をおめくりいただきまして、2ページ目から評価案の内容が始まっております。

まず「1 はじめに」のところでございます。今回御審議いただくものは、酢酸 - トコフェロールで、その中でもdl体というものとd体となります。これは、抗酸化作用は酢酸体であるために有していないということでございまして、非常に安定な物質でございます。生体内では、加水分解によって抗酸化作用を有する - トコフェロールになるという

ことから、食品中への栄養強化を目的としまして、安定なビタミン E の供給源という役割が期待されているということでございます。米国でありますとか EU におきましては、食品成分扱いという取扱いになっているそうでございまして、既に広く食品分野においても使用がされている成分でございます。

したがいまして、JECFA においては、酢酸 - トコフェロールが、海外で食品成分であるということで評価を行っていないという状況でございます。

「2 背景等」でございますが、先ほど申し上げましたように、事業者から厚生労働省に対して指定申請が行われたということで御審議いただくものということでございます。

「3 添加物指定の概要」ですが、酢酸 - トコフェロール (*d* 体及び *dl* 体に限る。) につきましては、栄養強化を目的といたしまして、使用できる食品を保健機能食品に絞ることを希望されているものでございます。

「4 名称等」でございますが、名称、英名、構造式は、ここに書いてあるとおりでございます。

3 ページ目を御覧いただきますが、また今後の議論でいろいろ出てくるかもしれませんが、酢酸 *dl* - トコフェロール、酢酸 *d* - トコフェロール、それから酢酸が付かない *dl* - トコフェロール、*d* - トコフェロールと、大きく分けるとこの 4 つぐらいが構造的にはあるわけですが、ものによって生物活性を表してみると数値が違ってくるということでございます。

実際には、御参考までに資料 1 - 1 の 8 ページ、9 ページ目を御覧いただきますと、この *dl* 体と *d* 体は、要は製造方法がこういう形で異なっているというのがわかりやすく書かれておりますので、御参考までに御紹介をしたいと思います。

8 ページ目が、*dl* 体の製造方法で、9 ページ目は *d* 体の製造方法になります。製法が当然違っております。

またお戻りいただきまして、5 番の「類似物質の規制について」でございますが、現在我が国の食品分野では、このビタミン E なるものが何に用いられているかということなのですが、既に既存添加物としまして、*d* - トコフェロール、*d* - トコフェロール、*d* - トコフェロール及びトコトリエノールというものが認められております。これは、いずれも使用基準等はございませんで、主に酸化防止剤ですとか、栄養強化の目的で使用されてきているという経緯がございます。

また、指定添加物としましては、*dl* - トコフェロールが認められておりまして、これは「酸化防止の目的以外に使用してはならない」という使用制限が付いているという現

状でございます。

それから、ビタミン E を含みます栄養機能食品の規格基準としましては、量的な決まりごとが既にございまして、「1日当たりの摂取目安量」、「機能表示成分量」と言っておりますが、いわゆる機能表示ができるための量というのを、下限値 2.4 mg ~ 上限値 150 mg ということを課す規格基準が既に定められております。

6番の海外での状況でありますとか、医療分野の実績ですが、先ほども少し御説明しましたが、海外におきましては、酢酸 - トコフェロールは、食品成分として用いられており、カプセル、錠剤などの栄養補助食品の素材として使用されているほかにも、栄養強化の目的でジュース類などの飲料、それからパン、ヨーグルト等の一般的な食品にも使用されております。

一方、医療分野でございますが、欧米におきましても、局方に既に収載されており、日本におきましても、d1 体が日本薬局方に収載されております。

それから、d 体も日本薬局方外医薬品規格に収載されており、一般用医薬品（OTC）、それから医療用医薬品にも使用されてございまして、事務局で調べましたところ、1日当たりの使用量は、100mg から 300mg というのが医薬品での使用量でございます。

7番目ですが、安全性に入ります。ここの安全性の部分で説明する前に御注意いただきたいのは、この評価書案のところで書いているものにつきましては、基本的に申請者からの提出資料を基につくってございまして、実は今回資料 1 - 3 で概要を配っておりますが、お手元には追加論文というドッジファイルをお配りさせていただいております。申請者が出してこられた資料以外に、事務局で酢酸 - トコフェロールに関連する文献を検索し入手したものが、40本ほどありそれを別途配らせていただいております。

また後で、現在は評価案には入ってないですが、この追加関連論文の中から評価案に入れた方がいいものがあれば、そういう御指摘もいただけたらと考えております。

それでは、まず「(1)体内動態」のところでございます。酢酸 - トコフェロールは、経口投与した場合に、消化酵素によって分解されるということでありまして、酢酸と - トコフェロールに加水分解され、その後に吸収されるということが、ここには書かれております。

もう少し細かいところになりますと、その後、血漿中の - トコフェロールは、リポタンパク質によって運ばれまして、吸収されたものは小腸細胞の内側でカイロミクロンに組み込まれる。更に肝臓において貯蔵されるのですが、大量ではなくて、むしろ長期間には脂肪組織に貯蔵されるということでございます。

肝臓からは、 α -トコフェロール輸送タンパク質によって、リポタンパク質とともに血中に放出されて、主に尿中から排泄される。また、一部は腸管から便として排泄される。過剰に摂取された場合には、速やかに最終代謝産物であります、 α -CEHCまで代謝されまして、胆汁もしくは尿中に排泄されるという情報がございます。

*d*体と dl 体の違いにつきましては、吸収でありますとか、カイロミクロンへの分泌で、特に区別はされておりませんが、生物学的利用率については d 体の方が高いという情報がございました。

ここに関連する詳しい論文について、以下に記載をさせていただいている状況でございます。

まず「1)吸収」のところでございますが、患者2名にラベルした酢酸 dl - α -トコフェロールを経口投与してみたところ、リンパ液中の放射能は投与後6時間、16時間でそれぞれ25、28.5%であって、 dl - α -トコフェロールとして回収されたという情報がございました。

健康成人女性7名に、28日間を1つのタームとして、 d - α -トコフェロール、酢酸 dl - α -トコフェロール、その量も変えたものという3つの種類のを3期間で投与したものでありますが、 d - α -トコフェロールの利用率が酢酸体よりも大きかったという情報が記載されております。

5ページ目にお進みいただきますと「2)分布」のところですが、3種類の異なる形態のビタミンE、ここに書いてあるものを用いた実験で、吸収及び肝臓のカイロミクロンへの分泌には形態による区別はないという情報がございました。

「3)代謝、排泄」のところではありますが、天然に比べて合成ビタミンEは優先的に α -CEHCに代謝され、排泄されることがわかったという情報がございました。

「(2)毒性」のところですが、「1)急性毒性」ですが、マウス、ラット及びウサギに酢酸 dl - α -トコフェロールを経口投与した場合の結果ですが、LD₅₀としてマウス及びラットでは4,000 mg/kg体重以上、ウサギでは2,000 mg/kg体重以上であった。

「2)反復投与毒性」ですが、ラットに酢酸 dl - α -トコフェロール500ppmを35日間、または39日間混餌投与したというものですが、ビタミンE単独では中性脂肪への影響はなかったという情報でございます。

6ページに移りますが、次のところで、ラットに酢酸 dl - α -トコフェロールを、換算しました投与群でいきますと、対象群が1.75、43.75、87.5、175、1,750 mg/kg体重/日を設定して、13週間混餌投与したという実験がございました。

最高投与群におきまして、血清 GPT 活性の上昇が認められたということではありますが、その他投与に起因するような異常はなかったということでございます。

その次の実験ですが、ラットに酢酸 *dl*- α -トコフェロール、これは 2,000 mg/kg 体重/日を設定しまして、それと同じ用量の *d* 体のものを 13 週間混餌投与した実験であります。

この結果におきましては、死亡例はなく、血液生化学的検査におきまして、血清 GPT 活性の上昇傾向が認められた。また、病理組織学的検査におきましては、対象群を含む全群で肝臓に弱い脂肪浸潤が認められたが、投与群ではやや顕著であった。その他、投与に起因する異常は認められなかったというデータがございました。

また、その下ですが、ラットを用いました、酢酸 *d*- α -トコフェロールで、投与群としましては、0、180、600、2,000 mg/kg 体重/日を設定したものを。それから、他社製品ということで、酢酸 *d*- α -トコフェロール、これは一応対照物質群として考えているようございまして、180、2,000 mg/kg 体重/日の投与群を設定して、13 週間混餌投与したということであります。

その結果、特に脂肪例等はなかったということ。

それから、血液学的な検査で、プロトロンビン時間等に変化が少し認められているという情報がありまして、ただこれらの変化につきましては、ビタミン E とビタミン K₁ の吸収が競合することによる、ビタミン K₁ 欠乏防止のために、ビタミン K₁ を補充したことによる凝固因子の影響であるという考察がなされております。

あとその他、投与に起因する異常はなかったというデータであります。

生殖発生毒性のところですが、まず 1 つ目「繁殖試験」ですが、ラットに酢酸 *dl*- α -トコフェロールを混餌投与しているわけですが、投与群としましては、これも換算しまして、1.75、43.75、87.5、175、1,750 mg/kg 体重/日の投与群を設定しているということになります。

最高用量の投与群で、生存新生児数の減少が認められましたが、受胎能及び胎児生存率について特に差はなかったという結果であります。

「催奇形性試験」でございますが、もし先生方で事前配布しておりました資料を御覧いただいている先生におかれましては、次の催奇形性の部分につきましては、今日お配りした方の資料を御覧いただきたいのですが、江馬先生から修正を既にいただいておりますので、今日お配りしております資料では、その修正後の文書を載せておりますので、この部分につきましては、本日お配りしたものを御覧いただけたらと思います。

「催奇形性試験」ですが、ラットを用いまして、妊娠中、それから妊娠及び授乳中に、

酢酸 dl- α -トコフェロール、これは細かく言うと幾つかの実験に分かれているのですが、22.2～2,252 mg/kg 体重/日を、経口で週に3回の頻度で投与しているものでございまして、投与群によって母体の体重増加でありますとか、母動物の肝重量の増加が認められているもの。それから、肝比重量も投与群によっては認められているという結果が出ている。

また、授乳中の子どもの生存率の低下が認められた群があるという情報がございまして。そのほか、900 mg/kg 体重/日投与群においては、3母体の子どもに欠趾が認められたという情報でありますとか、また900 mg/kg 体重/日投与群で妊娠または授乳中に母動物への肝重量の増加が認められている。

これも母動物ですが、血漿中総脂質が上昇しているという情報がありました。

最後のところは、最高用量の投与群におきましては、子どもに感染によると考えられる眼瞼閉鎖等の眼の異常が認められたという情報が得られております。

「4) 2年間反復投与毒性/発がん性」の試験ですが、ラットに酢酸 dl- α -トコフェロールを、0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日の投与群を設定しまして、104週間混餌投与したものであります。その結果ですが、試験の途中で出血が認められているものがあるのですが、これはビタミン K₁ を与えることによって抑えられたということでありまして、対照群に比べると最高投与群ではアルカリフォスファターゼ活性の上昇が散見されたという情報があります。全体的に言いますと、特に対照群と投与群の間には差はなかったということでありまして。

8ページ目の「5) 遺伝毒性」ですが、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いました染色体異常試験が行われておりまして、結果は陰性ということでありまして、この試験条件下においては特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

この部分については、本日御欠席の林先生に事前に見ていただきまして、修正をしていただいたものがこの文章になります。

「6) 抗原性」ですが、酢酸 dl- α -トコフェロールの抗原性に関する試験報告はございませんでした。ただ、我が国においては、先ほど御説明しましたように、医薬品の原料として使用実績がある。それから、諸外国におきましては、医薬品原料でありますとか、食品成分としてヒトで使用経験があるということでありまして、アレルギーに関する報告は見当たらなかったということでございます。

なお、第30回のJECFAの報告によりまして、dl- α -トコフェロールによるアレルギーの発症は極めてまれであろうと考察がなされております。

「7) ヒトにおける知見」でございますけれども、ワルファリンを服用している患者に、

800 mg/日のビタミン E を投与したものがありまして、出血時間の延長を認めたとするよ
うな報告もあるのですが、追試をしてみても血小板凝集能や粘着能には影響は見られな
かった。

また、健康成人に 600mg の α -TE のビタミン E を投与して、凝固能に影響が見られず、
また 800mg で血小板凝集能や粘着能に影響は見られなかったという報告がございました。

- トコフェロールを低出生体重児に補充投与した場合、出血傾向が上昇することが一
部示唆されておりますけれども、健康な男性においては 800 mg/日の α -トコフェロール
を 28 日間摂取しても、特に差はなかったという報告がございました。

申請者は、そのほかいろいろ調べたのですが、特段の作用の報告はなされていないとい
うコメントを出してきております。

「8 国際機関等における評価」であります。まず JECFA については、先ほど申し上げ
ましたとおり、評価は酢酸 α -トコフェロールとしては行っていないと。ただ、代謝に
よって生成する酢酸につきましては、酢酸並びにそのカリウム及びナトリウム塩として、
第 17 回会合におきましてグループ ADI を「制限しない (not limited)」という評価がなさ
れているということがあります。

その結果を第 49 回の会議においても支持されているということでございます。

酸化防止の目的で使用されております、 α -トコフェロールにつきましては、第 30 回会
合において、*dl* 体及び *d* 体のグループ ADI として 0.15 ~ 2 mg/kg 体重/日と設定している
という情報がございました。

「(2) 諸外国における評価」につきましては、先ほどから御説明させていただいて
いるとおりであります。

次の 9 番、10 番のところは、事前に配布させていただいている資料に少し誤りがござ
いましたので、その部分につきましても本日お配りさせていただいている方の資料を御覧
いただけたらと思います。

まず「9 ビタミン E の許容上限摂取量 (UL) について」でございます。各機関の情報
を整理して書かせていただいております。御参考までにその後のページには、それに関
連する表を掲載させていただいております。

まず、日本の場合ですが、日本人の食事摂取基準 2005 によりますと、*d*- α -トコフェ
ロールの NOAEL を 800 mg/日、不確実係数を 1 と計算しまして、UL を 800 mg/日として
います。この値を基にしまして、1 歳以上のヒトの性・年齢階級別に UL が設定されて
いるという状況であります。これは、厚生労働省が定めているものになりますが、これは御

参考までに1ページおめくりいただきますと、10ページ目、11ページ目にまたがって表2というものがあります。これが今、御説明させていただいたものの詳しい版という形になるうかと思えます。

この表を見ていただきますと、まず大きく男性/女性別と、横軸が年齢別の情報という構成になっています。

9ページ目にお戻りいただきたいと思えます。米国のCRNにおきましては、2002年にコハク酸 *d*- α -トコフェロールを投与した実験に基づきまして、NOAELを1,600 IU/日としまして、これもUFを1として、mg計算としてはULを1,000 mg/日としているものがあります。

また別組織ですが、米国のIOMは、2000年に評価をしております。これは、動物試験のラット104週間の発がん試験の結果を根拠に、酢酸 *dl*- α -トコフェロールのLOAELを500 mg/kg体重/日として、UFを36と計算しまして、14 mg/kg体重/日を得て、これに米国の平均体重68.5kgをかけて、ULを1,000 mg/日としています。この値を基に、1歳以上のヒトに年齢階級別にULが設定されている状況です。

EUのSCFにおきましては、2003年に評価をしております、これは *dl*- α -トコフェロールを投与したもので、NOAELを800 IU/日(540mg/日)、これにUFを2として、最終的にULを300mg/日としています。

最後のところ、英国のEVMが、これも *d*- α -トコフェロールを投与したもので、NOAELを800 IU/日ということで、これはSCFと違ひましてUFを1として、そのままULを540 mg/日としています。

最後の「10 一日摂取量の推計等」ですが、これも厚生労働省から出されております「平成15年国民健康・栄養調査結果の概要」から取ってきた数字であります。

ちょっと記載が間違っておりまして、これは通常の食品と強化食品や補助食品すべてを含めたものから摂取されるビタミンEの一日摂取量が、男女混合してすべてのヒトとして考えると、10.4 mg -TEで、男女別にその内訳を見ると男性が10 mg -TE、女性が10.8 mg -TEでございます、これが一番新しいと思われる、日本人がそういう強化食品を摂っていることも考えた上での実態ということになるうかと思えます。

済みません。最初は納得して書いたのですが、今これを説明して思ったのですが、最後のところは単純に足して160 mg/人/日という数字を出す意味があるのかなと思ってしまったものですから、大変失礼しました。あまり意味がない数字なのかもしれないので、ここはまた後で表現を考えさせていただきたいと思えますが、実態としてはそういう

情報があるということでありませす。失礼いたしました。

先ほどちょっと触れましたが、事務局で調べた論文集、追加関連論文ということで、日本語の本当に抜粋した概要版を本日の資料 1 - 3 として配らせていただいております。

これも 40 本ほどの論文ですので、いちいちこれを説明させていただきますと、あまりにも時間がかかるので、さわり程度で御説明させていただくこととなりますが、まずこの資料の構成でございますが、まず最初のところは、総論的な論文を最初の方に集めまして、1 番～4 番がいろいろなことを総論的に書いてある論文 4 本になります。

3 ページ目ですが、体内動態に分類されるのではないかとと思われる論文を、その次に持ってきておりまして、吸収から始まりまして、分布、代謝関係ということで、8 ページの 17 までの文献が体内動態関係ではないかということでまとめさせていただいたものになります。

9 ページ目ですが、その前もヒトにおける知見なのですが、ここはヒトにおける知見で、特に安全性に対する情報が載っていると。いわゆるヒトに関する影響に関する論文ということで、この 18 番から最後までまとめさせていただいております。

9 ページをまず御覧いただきますと、先ほど御紹介した海外での評価に際して用いられた根拠論文をここに書かせていただいております、18 番が米国の CRN が UL の設定の根拠とした論文であります。

19 番が、SCF が UL の設定の根拠とした論文です。

20 番が、EVM が UL の設定の根拠とした論文です。

21 番が、厚生労働省が UL の設定の根拠とした論文です。

22 番からは、特に根拠論文等ではありませんが、ヒトへの影響を見たものをずっと並べてあります。

33 番からは、規模がすごく大きいという、いわゆる大規模研究ということでまとめさせていただいているものが、33、34 というふうにあります。いわゆる、ヒトで n 数がすごく大きいと思われたものをこのような形でまとめました。

35 番は、投与している量が多いと思われるもの、高用量の実験を載せておりますし、36 番も同じ高用量の実験ということになります。ただ、この辺はものによっては健常人だけではなくて、ある疾患を患っている方が対象になっている実験もあるということでありませす。

37、38、39 というのは、これがどういう意味を持つかわかりませすが、酢酸トコフェロールの申請を受けた以降に、実際にこのまとめる作業をしていた中で、マスコミに報じら

れて新聞記事になったようなものがありまして、その根拠となった論文が入手できましたので、37、38、39と、本当に新しい情報ということでこの3つは載せているということがあります。

ざっとですが、資料の説明は以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。それでは、資料1 - 2に基づきまして、これから審議していきたいと思えます。

まず初めに、2ページ目を見ていただきたいのですが、いつものように順番に審議していきたいと思えます。

「1 はじめに」というところですが、ここについて記載等に関して御意見ございますか。

どうぞ。

大野専門委員 「1 はじめに」の4行目のところですが、真ん中あたりに「 - トコフェロール(ビタミンE)」となっておりますが、このトコフェロールはdl体も含んでいるので、l体も含んでビタミンEというのがどうかと思えますので、括弧の中は削除していただければと思えます。

福島座長 - トコフェロールだけにすることですね。よろしいですか。

ほかにございますか。どうぞ。

久保田専門委員 3行目の「抗酸化作用は有しないものの安定であるが」という部分が、何となくわかるのですが、これでいいのでしょうか。抗酸化作用はないんですね、ですが何か変だと思えました。

福島座長 どうでしょうか。

山添専門委員 順序を逆にして、「安定で抗酸化作用は有しない」としておけばいいのではないですか。

福島座長 そうでしょうか。

山添専門委員 「安定で抗酸化作用は有しないが」です。

福島座長 ありがとうございます。ほかによろしいですか。

これは、三森先生、西川先生にお聞きした方がいいかもしれませんが、一番下のところでJECFAでは本物質の評価は行われていないと書いてありますね。この意味というのは、一旦JECFAの会議にかかったけれども、もう食品成分だから評価しないということなのか、その会議にも上がっていないというのはどういう意味なのか。これはどちらの意味ですか。

西川専門委員 詳しいことは知りませんが、食品成分であり、添加物の対象とはならないので、評価されていないということだと思います。

福島座長 私が聞きしたいのは、要するに、一旦こういう会議には出てきたけれども、もういいでしょうということ、そこで終わってしまっているのかどうかということです。

西川専門委員 古いことまでは知りませんので、申し訳ございません。

福島座長 1番、よろしいでしょうか。

それでは、2番に行きます。「2 背景等」はよろしいですね。

「3 添加物指定の概要」、「4 名称等」はよろしいですか。

「5 類似物質の規制について」はいかがでしょうか。

ここもよろしいですか。また何かございましたら、後でも結構ですので発言をお願いしたいと思います。

「6 諸外国での使用状況及び医療分野における使用実績」はいかがでしょうか。ここでは、食品成分としていろいろな食品に使用されているということですが、日本では *dl* 体は日本薬局方に、それから *d* 体は云々と書いております。

これは余分なことですが、ちょっと前にさかのぼりますが、資料1-1の8ページの「(5) 製造方法」ですが、*dl*- γ -トコフェロールの製造方法が書いてあります。こういう合成のものの純度は一般にはどういうふうになっているのですか。

丈達課長補佐 同じ資料1-1の17ページを御覧いただきたいと思います。「成分規格(案)」というものが付いておりまして、一応これでいきますと、本品は酢酸 γ -トコフェロールを96.0~102.0%を含むということが記載されております。

福島座長 わかりました。そうすると、あと残りは原体そのもののトリメチルヒドロキシノンとか、こういうものが入っている状況なのですか。そこら辺はわからないのですか。原体そのものがどれだけ入っているかとか、例えば純度が96%としますと、残りのものとして何が入っているか。

それはわかりません。

では、結構です。

もう一つ、これから安全性に関する検討に入りますが、ここで1つ確認したいのは、今回は酢酸 γ -トコフェロールということで、今、説明もずっときておりますが、先ほど体内で吸収されると γ -トコフェロールと酢酸に分解する、そして吸収されるということですね。したがって、このものは酢酸 γ -トコフェロールですが、 γ -トコフェロールとして評価するのか、酢酸という形で評価するのかということです。この委員会として、最初

にきちんとしておきたいのは、あくまで酢酸 - トコフェロールという形で評価してよろしいですかということですが、その点はいかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 わかりました。それでは、これから「7 安全性に関する検討」に入りたいと思います。まず「(1) 体内動態」ですが、ここについてはいかがでしょうか。

どうぞ。

大野専門委員 3行目のところなのですが、「その後、血漿中の - トコフェロールは、リポタンパク質によって運ばれ」と書いてあって、その後に「吸収された - トコフェロールは小腸細胞の内側でカイロミクロンに組み込まれる」というのは、順序が逆な感じですね。吸収されてから血漿中に入るなりリンパの中に入るの、そのところは「その後、血漿中の - トコフェロールは、リポタンパク質によって運ばれ」までを削除して、その後 - トコフェロールは小腸細胞の内側で、リポタンパク質とともにカイロミクロンに組み込まれ、放出され、各組織に分布するという形にした方がよろしいかと思います。リポタンパクが血漿中での移行に関与しているわけですが、そのところを文書に入れると複雑になってしまうので、その程度でよろしいのかなと思います。

福島座長 基本的には、3行目の「その後、血漿中の - トコフェロールは、リポタンパク質によって運ばれ」というのを削除するということですね。あと文書を訂正して続けるということですね。

大野専門委員 はい。

福島座長 よろしいですか。

丈達課長補佐 はい。

大野専門委員 それから、次の行のところで「肝臓において貯蔵されるが大量には蓄積されず、脂肪組織に長期にわたり貯蔵される」。内容的には、いいのですが、言葉の表現上の関係で何となく引っかかって、「脂肪組織に長期にわたり貯蔵される」のところを、「長期にわたる貯蔵は脂肪組織で行われる」の方が、スムーズに頭に入ってくると思います。

福島座長 脂肪組織の前に持ってくるんですね。

大野専門委員 はい。

福島座長 わかりました。

ほかにございます。

大野専門委員 次のパラグラフに行ってよろしいですか。

福島座長 どうぞ。

大野専門委員 次の「酢酸 - トコフェロールの」から始まるパラグラフですが、「吸収及び肝臓のカイロミクロンへの分泌では d 体と dl 体とで区別はされないが」というところなのですが、血漿中濃度の上がりでは d 体の方が高いので、こういう「区別はされないが」というところまで書く必要が。そういうふうを書いてある論文もあるのですが、実際にデータを見ると結論と変わらないので、このパラグラフの「吸収及び肝臓」から「区別はされないが」というところを消した方がよろしいのではないかと思います。

それから、実際にこの実験で測っているのは、血清中濃度なり、血漿中濃度なり、そういうところを測っているので、生物学的利用率という、薬学の方だと静注したものと経口投与したものの血中濃度を比較して、その比率で表した数値を利用率と言っているわけですが、ここでは経口投与したときの血中濃度の上がりを見ていて、英語ではバイオアベイラビリティと書いてあるので問題ないのですが、日本語に訳して率と言われるとパーセントという意味が強くなってしまうので、利用率と言っただけだと違和感がなくなります。

福島座長 そうすると、酢酸 - トコフェロールの d 体と dl 体の違いについて、それから生物学的に行っていいわけですか。

大野専門委員 はい。

福島座長 生物学的利用性については d 体の方が高いということによろしいわけですね。

大野専門委員 はい。

福島座長 ほかにございますか。

山添先生、どうぞ。

山添専門委員 今の山添先生のおっしゃるとおりだと思うのですが、いわゆるこれは絶対的な値ではなくて相対的という意味ですね。利用率が高いか。だから、そこに「相対的な」という言葉を言っておけば、混同はないと思います。

福島座長 それはどこに入れますか。

山添専門委員 「生物学的利用性」と山添先生おっしゃったのですけれども、その前に相対的なという言葉を入れると確実に違いが出ると思います。

福島座長 わかりました。

山添専門委員 それから、少し前の方に戻っていいですか。

福島座長 どうぞ。

山添専門委員 6行目の中ほどから「肝臓からは、 - トコフェロール輸送タンパク質

(α -TTP)によってリポタンパク質とともに血中に放出され」というのがあります。それで「主に尿中から排泄される」とあるのですが、データを追加の資料等を見せていただきますと、放射能としての排泄が大体平均で37%ぐらいが尿中に出てくるんです。しかも、代謝物として見つかったものが、未変化体は見つけれられていない。少なくともその正体ははっきりしていませんので、この文章をそのまま読みますと、トコフェロールが尿中に排泄されるかのような印象を与えようと思うんです。そのところは少し修正が要ということで、「 α -トコフェロール輸送タンパク質によって」の「よって」というよりも、「 α -トコフェロール輸送タンパク質とともに血中に放出される。」で文章を切ってしまった方がいいと思います。それで、「放射性 α -トコフェロールを用いた実験では、24時間以内に放射能の約三分の一が尿中に排泄される。」というふうにしておいた方が、正確なような気がします。中身については確認されておられませんので。

福島座長 もう一回確認なのですが、約三分の一が尿中に排泄されるというのは、 α -トコフェロール。

山添専門委員 α -トコフェロールでの実験なんです。資料でいいますと「追加関連論文」の13になります。その207ページのところにディスカッションの項目がありまして、その第2パラグラフが今、申し上げているところに該当します。通しページで言うと、165ページです。第2パラグラフの「Normal subjects absorbed」というところに、トリチウムでラベルしたビタミンEでの1mgを服用した場合の試験の結果が記載されています。

ほかに、幾つか排泄のことの記述はあるのですが、一番詳しく数値的に出ているのはこれぐらいだと思いますので、この値を見て少し修文していただければと思います。

福島座長 これは、抱合体として出てくるわけではないんですか。

山添専門委員 これは、抱合する場所はありませんで、今の案の7のところにありますように、最終代謝物であるというのが、クロマン基のアルキル側鎖のところが多分、先ほど大野先生と少しディスカッションしたのですが、不飽和化をしてカルボン酸に切れてしまったもので、酸化的な代謝を受けたもので出てきております。この文章中には、これが tocopheronic acid という記載になっています。

福島座長 これは同じものなんですね。

山添専門委員 いや、これが何になるのか確認しないといけないと思いますが、いずれにしても、側鎖が切れたものだと。末端が切れたのか、ここの部分が切れたのか、どちらかだと思いますが、そういうものに乗って出てきているということです。

福島座長 そうすると、過剰に摂取された場合にはと書いてありますね。だから、過剰

に摂取されるところなのか。

山添専門委員 確かに文献を読んでいきますと、投与量が高いときには、こういうクロマン体が取れたと、過剰摂取をした者からはこういうものを検出したと書いてあるんです。だから、検出したということは低いときに出ないかということ、そこはよくわからないのですが、その辺のところははっきりしていないと思います。

福島座長 文章的には、そのまま過剰に摂取された場合と入れておいていいですか。

山添専門委員 過剰に摂取された場合、速やかに代謝され、胆汁もしくは尿中に排泄されているとしておけば間違いはないですね。この物質が検出されているとしておけば。

福島座長 事務局、ちょっと直していただけますか。

丈達課長補佐 はい。

福島座長 ほかにいかがでしょうか。よろしいですか。

大野専門委員 次の「1) 吸収」のところに行ってもよろしいですか。

福島座長 それでは「1) 吸収」へ入ります。どうぞ。

大野専門委員 最初の行ですが、「患者2名」と書いてありますが、論文で使ったのは2名なのですが、後に出てくるデータはそれぞれ1名のデータなんです。だから、この2名というところを削除してください。

福島座長 はい。2名というところだけ削除すればいいですね。

大野専門委員 はい。それから、その次の行で「*dl*-tocopherol-(5-methyl-³H)」となっていますが、それもこの論文では使っているのですが、後に付くデータは、後の「3,4-¹⁴C₂acetate」というもののデータなんです。ですから、この「*dl*-tocopherol-(5-methyl-³H)」というのは、削除した方がよろしいと思います。

4行目のところで回収された放射能の大部分はカイロミクロンで認められたということですが、大部分というのがちょっとあいまいなので、90%ぐらいなのかと思って論文で見たら77%だったので、77%はと書いた方がよろしいと思います。

福島座長 大部分の代わりに77%ですね。

大野専門委員 それから、さっきの「(1) 体内動態」のところに戻ってしまうのですが、生物学的利用率というのが、「(1) 体内動態」の下から3行目のところも利用率になっていたので、そこも性に変えてください。

福島座長 わかりました。こちらは相対的というのは入れなくていいですね。

大野専門委員 はい。

「1) 吸収」の第2パラグラフのところで、これを読んでもみると、28日を1期間として

3 期間こういうものを投与するという形になっているのですが、28 日を 1 期間というところで、単回投与なのか反復投与したのか、ちょっとあいまいなので、この 3 行目のところで経口投与した結果というところの前、反復を入れてください。反復経口投与した結果と。

福島座長 はい。

大野専門委員 その後の文なのですが、「*d*- - トコフェロールの生物学的利用率は酢酸 *dl*- - トコフェロールより大きく、また」という文章なのですが、同じところが、その後にも生物学的利用性には差がないことがわかったということと矛盾するんです。そこを削除して、経口投与した結果、またの後に、*d*- 又は *dl*- - トコフェロールの血漿中濃度ではなくて、血清中濃度からとつなげていただければと思います。

福島座長 ありがとうございます。

ほかにございませんか。どうぞ。

大野専門委員 もう一つ、その次の 5 ページの上から 6 行目のところですけども、「合成の約 2 倍の活性を有するとしている」となっていますが、この論文では血中濃度とか、組織分布とか、そういったものを測っているだけなので、ここのところは活性ではなくて生物学的利用性に直していただければと思います。

福島座長 はい。ここはビタミン E という言葉を入れていいんですか。

大野専門委員 これも - トコフェロールにした方がいいですね。

福島座長 これは全く内容とは関係ないのですが、今の「1) 吸収」のところの一番最初の患者 2 名というのを削除したのですが、放射性物質で標識したというのはやはりあるんですか。前にもありましたが、これはすごいなと。

大野専門委員 胸管カニューレして採っているんですね。簡単にできるんですかね。

福島座長 1968 年の文献ですね。山添先生、どうぞ。

山添専門委員 最近は何論できないと思いますが、以前では、いわゆる刑務所に入っている方とかに、そういう実験に加わるという条件で刑期を短縮するという事に使われたことも過去にはあったというふうに聞いています。

福島座長 日本でもあったのですか。

山添専門委員 日本ではありません。

福島座長 どれくらい短縮になるのですか。

山添専門委員 知りません。

福島座長 よろしいですか。それでは「1) 吸収」のところが終わりましたので、5 ページの「2) 分布」に入ります。ここはいかがでしょうか。

どうぞ。

井上専門委員 単純なことなのですが、4行目の VLDL の和訳ですが、これは density というので、濃度というよりも比重とかの方が適切と思います。

福島座長 済みません。もう一度言っていただけますか。

井上専門委員 「選択的に VLDL (超低濃度リポタンパク質)」とありますが、D は density なので、普通は比重とか、そういう言葉を使うように思いますが、ちょっと専門ではないので、専門の方いらっしゃいますか。

山添専門委員 密度と訳せると思います。

井上専門委員 そう思っているいろいろ調べたら、資料の 29 では比重と使っています。だから、御専門の方はそういうふうにも訳すのかと思って今、申し上げたのですが、適切な日本語に変えていただいた方がいいと思います。

福島座長 超低比重ですか。密度ですか。

井上専門委員 どちらかに決めてください。

福島座長 事務局もきちっと調べておいていただけますか。

山添専門委員 日本語では普段使っておりませんから。

福島座長 ほかに、ここの辺りの言葉というのは、非常に大事だと思うんです。きちっとした言葉に直したいと思います。お願いいたします。

「3) 代謝、排泄」はいかがでしょうか。

どうぞ。

大野専門委員 このパラグラフの下から 2 行目ですが、「 -CEHC が蓄積された」と書いてあるのですが、これは単に多かったと、論文もそういう表現になっていますので、多かったことから。その次がさっきのつながらるのですが「天然に比べ」が、天然型に比べ dl 体は優先的に何々に代謝されとしたらよろしいかと思えます。

福島座長 そうすると、合成ビタミン E は削除で dl 体ですね。

ほかによろしいですか。今「3) 代謝、排泄」まで終わりましたが、このところで、もう少しむしろ加えておいた方がいいということございますか。大野先生、山添先生。

大野専門委員 ほかの論文もいろいろ見ましたが、内容的には大体同じような内容なので、特に重複して引用する必要はないと思いましたが、山添先生はいかがですか。

山添専門委員 最近の論文ではあまりないので、定量的な評価をきちっとやっているところはないので、この程度の記述にとどまるのではないかと思います。

福島座長 わかりました。それでは、追加しないということできたいと思います。と

というのは、今回の物質はこの辺りが非常に重要だと思うんです。そういう意味でお聞きいたしました。

それでは「(2) 毒性」に入りますがよろしいですか。その前に、これを見ていただきたいのですが、お諮りしたいのは資料1-1の27ページを見ていただきたいと思います。ここに表がありまして、「酢酸 - トコフェロールに関する安全性試験は、ほとんど *dl* 体(化学的合成品)で実施されている」。それで下の表を見ますと、ずっと単回投与試験からずっといきまして、 γ 番の変異原性試験、一般薬理試験も含めると、 γ が付いているのは *dl* 体の方です。*d* 体に関しては γ だけであります。今回、これをどうするかということですが、このように試験そのものは *dl* 体でほとんど行われておりますが、この調査会では *d* 体も含んでという形で一括して安全性を評価していきたいと思いますが、それでよろしいですか。今の代謝の方は、*dl* とか *d* を分けて記載されています。これからずっと読んでいきますと、安全性の方は今の *dl* 体がほとんどであります。そうであったとしても、すべて *d* を頭に入れていきたいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 それでは、まず「1) 急性毒性」はいかがでしょうか。よろしいですか。

次に「2) 反復投与毒性」に入ります。まず、5ページのところはいかがでしょうか。反復投与毒性についても、この程度のデータだということです。6ページにいきまして、いかがでしょうか。西川先生、三森先生、今井田先生、どうぞ。

三森専門委員 用語なのですが、6ページの第2パラグラフの「ラット(雌雄各15匹)」から始まる5行目のところに、「対照群を含む全群で肝臓に弱い脂肪浸潤」という言葉があるのですが、資料22を見ましたら「Fatty change」という言葉を使っているので、浸潤はやめた方がよいですね。脂肪変性の方がよいと思います。

福島座長 そうですね。5行目のところで脂肪浸潤とありますが脂肪変性に変えます。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 内容的には特に問題ないのですが、言葉の問題として、6ページの真ん中辺りに「トロンボプラスチン時間の延長」とありますが、原典に戻ってみますと、活性化部分トロンボプラスチン時間と書いてありますので、活性化部分をトロンボプラスチンの前に加えた方がよいと思います。

福島座長 全投与群の雄に活性化部分ですね。

どうぞ。

中島専門委員 言葉だけなのですが、この本文中にGPTの言葉が2つほど出てまいりま

す。後の部分では ALT (GPT) とされておられますので、ALT を加えられた方がよろしいのではないかと思います。

福島座長 ALT だけでもいいと思いますね。

中島専門委員 そうしますと、セカンドパラグラフの 4 行目の GPT。それから、第 3 パラグラフの 4 行目にも GPT 活性というものがございますので、ALT にしていただけたらと思います。

福島座長 わかりました。そちらの方に直します。

ほかにいかがですか。内容的にはいかがでしょうか。問題ありませんか。どうぞ。

井上専門委員 一番最初の反復投与毒性試験で、6 ページの一番最初の行ですが「影響は認められなかったが、20%エタノール水摂取群では増加が認められた」とあります。資料 39 は、エタノールによって引き起こされる毒性障害に対してプロテクションをかけるかどうかの試験のようです。従って評価書には、20%エタノールの記述は特に必要ないと思うのですが、いかがですか。

福島座長 済みません。ちょっとフォローできてないのですが、もう一度言っていただけますか。

井上専門委員 きちんとしておけばよかったのですが、資料 39 に収載されている論文のことです。これは、アルコール毒性に対するビタミン E のプロテクティブなエフェクトがあるかどうかというのも、この論文の 1 つの意図するところであったのですが、そういうわけで 20%エタノール水摂取群では、どうのこうのであったと。それに対して、ビタミン E ではどうであったというような記述がずっとなされています。それを引用しているのですが、本評価書は別にアルコールを評価するものではありませんので、ここの記載は必要ないと思います。

だから、6 ページの最初の行の「(トリグリセリド) への影響は認められなかった」で止めて、以下は削除してはいかがでしょうかという意見です。

福島座長 わかりました。20%エタノール水摂取群のところを削除すればいいわけですね。そういたします。

ほかに、よろしいですか。どうぞ。

大野専門委員 ここのところで、ちょっと気になったのは、プロトロンピンタイムに対する影響が、延長したり、短縮したり、そういう作用が出ています。それがビタミン K₁ を補充すると、それが起きないというニュアンスで書いてあると思うのですが、その影響が最低用量の 180 mg/kg 体重/日でも出ているわけですね。こういう影響が、どのぐらいの

用量から出始めるのかということがはっきりしてないと評価できないと思ったんです。実際に、人間の普通の摂取量は 10mg ということですけれども、大量に健康食品に入れてやったときに、同じようなことが起きないかどうかということ、どこかで記述してあればいいのですが、それが私が見たところではなかったと思ひまして、それをどこかでディスカッションしていただければと思ひます。

福島座長 その点についてはいかがですか。確かにこの論文では、180mg から変化が認められております。どういたしましょうか。大野先生、それはこの調査会として何かコメントを付け加えておいた方がいいでしょうということですか。

大野専門委員 最終的な結論を出す前に、その関係の資料を集めて、それで評価した上で結論を出したらよろしいと思ひます。

福島座長 ほかに、どうぞ。

山添専門委員 その件に関して、今回の追加資料の 30 番なのですが、通しページで 247 ページです。高い高用量の - トコフェロールをヒトに投与したときのデータがありまして、そのページの 252 ページのテーブル 1 に、プロトンピンタイムとか、PIVKA- のマーカーの、ビタミン E 投与群との比較が出ておりまして、ヒトでこの用量を投与したときに差はないというデータが一応はあるので、先生のおっしゃるように、確かに動物実験としてそこを見ておかなければいけないのですが、ヒトで一応ある程度の用量のときには変化がないことは確認されていると思ひます。

大野専門委員 ありがとうございます。

福島座長 わかりました。動物では、この 180mg のところまで出ておりますが、今、山添先生が言われました、ヒトでの高用量の試験では影響が見られてないということでありまして。そのことを、この調査会では確認したいと思ひます。よろしいですね。ありがとうございます。

いずれにしても、これは最初に丈達さんから言われましたが、ヒトでのデータが非常にたくさんあると思うんです。ですから、またヒトでのデータをもう一度見直す必要があるかもわかりません。

ほかにありますか。どうぞ。

井上専門委員 今のところで、180 mg/kg 体重/日というのは雌での作用ですね。「血液学的検査において、2,000 mg/kg 体重/日の雄にプロトンピン時間の延長、180 mg/kg 体重/日の雌にですね。だから、低用量というのは雌の話ですね。私もこれはまずいと思ひていたのですが、今のヒトの試験というのは、何か男子だけを対象とした試験ですね。非常

にヘルシーな、24、25歳の大学生だけ19名使ってやっているらしいです。このビタミンEとK₁が競合的になるのだというような記述があると、女性の場合にはちょっと気持ち悪いという気がします。

やはり最終的にNOAELとかをベースにして、許容上限摂取量を考える際には、再度総合的な判断が必要のような気がします。

福島座長 いずれにしましても、今回の記述に関してはNOAELを書いてないんですね。そうしましたら、ここは180 mg/kg 体重/日の雌に出ているということ、我々にとらえておいて、またヒトの方ももう一度しっかり見て、最終的にこのところは判断したいと思います。それでよろしいですか。特に毒性の先生方、このところよくチェックしておいていただくとありがたいと思います。

ありがとうございました。

ほかにはないようでしたら、次の「3) 生殖発生毒性」に入ります。これは、事前に江馬先生にも訂正しておいていただいておりますが、江馬先生、コメントいただけますか。

江馬専門委員 繁殖毒性の方の訂正の文章をお渡しするのを忘れていたのですが、3行目の35,000 mg/kg 飼料のところは、ほかが体重当たりの値が出ておりますので、1,750 mg/kg 体重/日の方がいいと思います。

次の、生存新生児数、生存産児数、生まれたときの児数が減少しています。

最後の行の受胎能及び胎児生存率となっておりますが、これは離乳までの子どもの生存率です。訂正してください。

催奇形性なのですが、1か所記載し忘れていたのは、生後1週間の児動物に、うろこ状の皮膚が見られた。毛が生えてくるころまで見られたという記載があるのですが、これは投与群全群に見られています。程度、あるいは頻度等についての記載はありませんが、気になると言えばこれが気になる点です。

3母胎の「胎」を体重の「体」に直してください。

欠趾というのも、言葉がよくないかもわかりません。

福島座長 どういうふうに直したらよろしいですか。

江馬専門委員 後で考えて事務局に。欠趾と書いてしまうと、催奇形性を疑わせるような言葉になるので、表現を変えた方がいいと思います。これは催奇形性とは違うと思います。妊娠末期に母体を帝王切開した群もあるのですが、そこでの異常所見については記載がないんです。記載がないというのは、多分所見がなかったと思うことと。ビタミンEの過剰摂取というのは、恐らく催奇形性の報告がないと思います。そういうことから考えて、

催奇形性を示す所見ではないと思います。

それで、気になるのは、さっき言いました生まれた子どもの皮膚に若干変化が出るという事です。

福島座長 江馬先生、今の催奇形性試験の一番下から2行目で、2,252 mg/kg 体重/日投与群において、感染によると考えられる眼瞼閉鎖等の眼異常がみられたと。これは、こういうビタミンEと、免疫ということはないのですが、なぜ感染しやすいんですか。何かそういう文献はあるんですか。

江馬専門委員 いえ、感染という言葉はオリジナルの論文に出てくるのですが、オリジナルの論文というのは77年の論文で、動物の状態も悪いと想像されますので、量が2,252 mg/kg 体重/日というものすごい量なので、もしそういう感染、免疫系に及ぼす作用があったとしても、ちょっと考えにくいのではないかと思います。

福島座長 わかりました。

久保田専門委員 今この文の中で、dlを投与していてビタミンEの上昇という形になるのですか。dl、酢酸を投与しておいて、ここで上昇というところが全部ビタミンEになっているのですけれども、これは。

江馬専門委員 オリジナルの論文では、そういう記載になっております。

福島座長 どうなんですか。大野先生、山添先生。

山添専門委員 これは、比色法で測っているんです。ですから、単一の物質だけをはかっているということはないと思います。その同族体、あるいは何かのものを含めてはかっていると思いますので、こういうのは大野先生どうしたらいいですか。

大野専門委員 単にビタミンEということではなくて。

山添専門委員 はかっているのは、dl-トコフェロール含量ですね。

大野専門委員 スタンドアードのdl-トコフェロールでいいと思います。

山添専門委員 私も賛成します。dl-トコフェロール濃度の上昇ということではないかと思ひます。

福島座長 2か所ですね。

大野専門委員 ただ、dlと付けない方がいいかもしれませんね。

山添専門委員 dlかはわかりませんね。

福島座長 単に dl という事ですね。

ほかによろしいでしょうか。どうぞ。

三森専門委員 先ほどの反復投与毒性に戻りますが、6ページのトロンボプラスチンの

ところです。今、資料 23 を見ているのですが、サマリーのデータしかありません。それで、総括表も付いていないので評価できません。事務局、これしか手に入れることはできないのでしょうか。要約と、簡単な結果だけなんです。したがって、その具体的な総括表がないので、これでは評価は無理です。

丈達課長補佐 これは論文ではないということで、大元の会社の方に確認をしていただかないと、現時点ではわかりませんので、これ以上ないかどうか確認するようにいたします。

福島座長 2000 年のレポートですね。比較的新しいから入手できますね。

丈達さん、このレポートの内容について、ちょっと聞いていただけますか。

丈達課長補佐 はい。

福島座長 先ほど言いましたことも含めて、また宿題とさせていただきます。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 調べていただくのは当然いいのですが、被験物質として使ったものの N O A E L は 2,000 mg/kg 体重/日とサマリーに書いてあります。とりあえずきちっと調べていただければと思います。

福島座長 ありがとうございます。

どうぞ。

今井田専門委員 別の話ですけれども、毒性の方に戻ったついでに、6 ページの上から 6 行目、先ほど江馬先生が指摘されましたが、6 行目でも 35,000 mg/kg 飼料投与群とあるのですが、ここの表記もやはり同様に 1,750 mg/kg 体重/日の表記にした方がいいかと思うのですが、いかがでしょうか。

福島座長 わかりました。それから、その下にまたビタミン E というのが出てきますね。これも - トコフェロールでいいですね。

どうぞ。

石塚専門委員 先ほどの文献 23 の方なのですが、その前の 22 という社内レポートで具体的な数字のデータが載ってないと思うのですが、22 の方もできれば追加等がありましたら調べられた方がいいと思います。

福島座長 社内レポートでたった 2 枚、両面 1 ページのレポートですね。もう一度このところもきちっと確認いたします。実際のデータ、血液生化学データそのほかについて、実際どうであったかということについてお願いいたします。もう少し詳細なデータを手に入れていただけますか。恐らく出せると思います。

ほかによろしいですか。

そうしましたら、7ページに行きまして「4）2年間反復投与毒性/発がん性」に入ります。ここはいかがでしょうか。

どうぞ。

三森専門委員 発がん性はないということが記載されてないですね。これは付け加えるべきだと思います。それと、下から3行目、用語の使い方ですが、「肝小葉の中心に泡沫マクロファージの凝集」ということが書かれておりますが、調べましたら、資料25の5ページのところに載っておりますが、agglomerationという言葉ですから、集ゾクという言葉になると思います。

福島座長 これは、今まで脂肪変性というふうになっていきますね。多分ここはマクロファージが出てくる。

三森専門委員 そうですね。これは泡沫マクロファージです。先ほどは肝細胞で、その違いのようですね。

福島座長 2年間経つと、CCl₄みたいな変化なんですかね。

三森専門委員 先ほどの13週試験はそうではないかと思えます。この2年間の試験の方は、類洞のところに発現してくるということのようです。恐らくイトウ細胞にビタミンEがどんどんたまりますので、そこに対する反応性変化だと思います。事務局わかりますか、集簇のゾクって難しい字ですよ。集まるという字はいいですね。簇というのは、竹冠に家族の族です。

丈達課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

福島座長 一番重要なポイントである発がん性はみられない。それをきちっと入れておいてください。

どうぞ。

今井田専門委員 これは、2年間反復投与毒性/発がん性になっていて、雌雄各60匹に104週間混餌投与したとあるのですが、正確には104週間投与しているのは各群50匹ずつで、10匹は途中の52週で屠殺して病理組織学的な検査をしたという表現があるので、ここは50匹ずつとした方が正確ではないかと思えます。

福島座長 では、ここは50匹にしますか。あと104週の記載だけですね。

今井田専門委員 そうですね。50匹が正確な表現だと思います。

福島座長 ほかによろしいですか。いずれにしましても、発がん性は認められないということでもあります。

「5) 遺伝毒性」です。今日は、林先生お見えではないですが、少なくともこの実施された試験法では遺伝毒性はないものと考えられるということです。

どうぞ。

三森専門委員 通常、食品添加物の場合には、3種類の遺伝毒性試験を1セット実施しますね。今回は *vitro* の系だけで *vivo* のデータがないのですが、それについては林先生は何かおっしゃってないのでしょうか。

福島座長 どうですか。

丈達課長補佐 詳細に、*vivo* のデータがなくても大丈夫だというふうにもおっしゃっていませんで、データの古さとか、いろいろ考えますと、試験条件下においてのみの判断しかできないかなというコメントだったかと思います。

その辺については、トータルの観点からの判断も必要なかなということは、コメントとしてはおっしゃっていましたので、もう一度確認したいと思います。

福島座長 わかりました。そうしますと、林先生にもう一度この点について、きちっと確認しておいていただきたいと思います。

ほかはよろしいですか。

それでは「6 抗原性」です。アレルギーに関する報告は、見当たらないということだそうです。よろしいですね。そうしますと、今までの安全性のところについて、更に追加の御発言ございますか。

よろしいですか。

そうすると、次に「7) ヒトにおける知見」に入りますが、もう時間が来ておりますので、本日はここまでにしたいと思います。「7) ヒトにおける知見」は次回以降にしたいと思います。ここに關しましては、追加の資料も出ておりますので、また先生方しっかり読んでおいていただきたいと思います。非常にたくさんのデータがございます。最終的には、このヒトのデータが評価に重要になってくると思います。

どうぞ。

吉池専門委員 事務局の方から、最近の論文ということで3つ資料を付けていただきました。先ほどの御説明では、新聞その他で話題となったという表現でしたが、キーワードなどで系統的にお調べになったのか、それとも新聞などで挙げたものだけを取り上げているのかを確認したいと思います。

丈達課長補佐 ちょっと言葉足らずだったかもしれませんが、このものの申請がされてから、こういう資料の準備をしている間に、当委員会でいろんなやり方でいろんな

情報を入力しているわけですが、その中で新聞に載ったとか、いろいろ引っかかってきた情報が、新しい情報かと思われるものが3つほどありましたので、それにあまりよくない情報も入っていたということもありましたので、あえて入れさせていただいたということでございます。

吉池専門委員 お聞きしたいのは、検索を新たにかけたかどうか、そこを聞きたいんです。

丈達課長補佐 資料作成の当初の段階ではかけているのですが、それ以降に出てきた情報だということで、直近まですべてかけてということではないということであります。

吉池専門委員 できましたら、資料をつくった時と同様のキーワードで、例えば2005年以降で今まで拾ってないものをサーチしていただくとよいと思います。

福島座長 その点、更に文献サーチをお願いいたします。

丈達課長補佐 わかりました。

福島座長 その他ございませんか。ないようでしたら、この7番以降、更に今日宿題が出ました。その追加情報が得られた段階で、再度審議することにいたしたいと思います。よろしいですか。

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御説明いただけますか。

丈達課長補佐 1点、次回以降の議論になりますので、お願いなのですが、見ていただいたとおり、ヒトにおける知見のところは、本当にわずかな情報しか載せておりませんで、検索して集めました論文のところは、かなりたくさん情報を集めたつもりでございます。あと今、御指示もいただきましたので、更に直近のものまであれば探して、また載せたいと思っておりますが、ここに今は載っていませんが、最終的なものとしては必要だと考えられるものについては、もし御指示いただければ次回までに載せることもできますので、御意見等をいただければ助かります。

そのお願いが1点と、今いただきました宿題等をすべて行いまして、新たな資料ができ次第再度お諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

福島座長 ありがとうございます。

そのほか、今後の進め方について、事務局から御説明いただけますか。

丈達課長補佐 進め方ですが、この品目に関しましては、その宿題を再度確認してお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

福島座長 わかりました。

これはいつものことですけれども、そうしますと全般に通じて何か御意見ございますか。ないようでしたら、本日の「食品安全委員会添加物専門調査会」を終了したいと思います。

次回のスケジュールについて、お願いいたします。

丈達課長補佐 次回は、御注意いただきたいと思います。いつもとちょっと時間が変わっておりまして、2月28日火曜日の午後1時30分からを予定しております。ほかの調査会との関係で、時間をいつもと少しずらして始めることになります。2時ではありませんので御注意いただきたいと思います。

福島座長 1時30分ですね。わかりました。

それでは、以上をもちまして、第29回「食品安全委員会添加物専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。