

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 132 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成26年7月24日（木） 14:00～16:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) グルコン酸亜鉛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、石井専門委員、宇佐見専門委員、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、山田専門委員

(専門参考人)

高須専門参考人

(食品安全委員会委員)

山添委員、三森委員

(事務局)

姫田事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、池田評価情報分析官、高崎評価調整官、高橋課長補佐、中矢係長、鹿田係長、山中参与

5. 配布資料

資料 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(案)

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132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12名の専門委員に御出席いただいております。また、本日は専門参考人として、国立医薬品食品衛生研究所の高須伸二先生に御出席いただいております。

なお、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、森田専門委員

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、お手元に第132回添加物専門調査会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っております。

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。

評価第一課長の磯部が異動いたしまして、7月11日付で後任として関野が着任いたしております。

○関野評価第一課長 関野と申します。よろしく申し上げます。

○高橋課長補佐 それから、評価調整官の前田が異動いたしまして、7月15日付で後任として高崎が着任しております。

○高崎評価調整官 高崎と申します。どうぞよろしく申し上げます。

○高橋課長補佐 7月1日付で技術参与として、山中が着任いたしております。

○山中参与 山中と申します。よろしく申し上げます。

○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添加物評価書（案）「グルコン酸亜鉛」でございます。

右上に追加資料とさせていただきます、森田専門委員によるコメントでございます。

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します。

本日の議事（1）グルコン酸塩に関する審議につきまして、資料1評価書（案）の参照番号23番、文献集の6番は中江専門委員が作成に関与されています。なお、本品目の特定企業は日本流動食協会ですが、本資料は特定企業の依頼により作成されたものではありません。

そのほかについて、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。

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たと、本品目は同委員会決定の2（1）に掲げる場合のうち、特定企業の依頼により作成されたものではないため、④の「特定企業から依頼により当該調査審議等の対象品目の申請資料等の作成に協力した場合」には該当せず、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検討する必要があります。

事務局から、当該文献の詳細な御説明を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。

今回提出された資料のうち、文献6番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。また、同文献は第三者により査読はされていないものでございます。

当該文献は、グルコン酸亜鉛ではなく、亜鉛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す。したがって、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。

○梅村座長 ただいまの事務局の説明によりますと、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」には該当せず、中江専門委員に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。

(「異議なし」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、議事(1)グルコン酸亜鉛に係る食品健康影響評価についてです。

まず、前回審議した遺伝毒性とヒトにおける知見について審議の続きをしたいと思えます。事務局から説明をお願いいたします。

○中矢係長 よろしく申し上げます。

議事(1)グルコン酸亜鉛につきまして、資料「添加物評価書グルコン酸亜鉛(第二版)(案)」を用いて説明をいたします。

まず2ページをごらんください。審議の経緯でございます。前回、前々回も説明を申し上げましたが、この品目は2003年に第1版ということで厚生労働大臣から諮問がありまして、13行目、2004年12月に第1版の答申を返しております。その後、2014年4月にさらに使用基準の改正に係る諮問がございまして、これまで130回、131回と2回専門調査会で審議をいただき、本日132回で継続して審議をいただくものでございます。

それでは、前回審議をいただきました遺伝毒性から説明をさせていただきます。

16ページ7行目からが遺伝毒性でございます。

9行目、10行目にあるように、グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩及び亜鉛化合物に関する遺伝毒性の試験として、表3、表4、表5がございまして、

まず16ページから17ページの表3でございまして、修正はございません。

17ページ表4、グルコン酸塩の試験成績ですが、こちらも修正はございません。

17ページ表5の亜鉛化合物に関する遺伝毒性の試験成績でございます。まず*in vitro*のコメント試験が1件追加されております。

18ページ、復帰突然変異試験が4件追加されております。いずれも酸化亜鉛、塩化亜鉛、硫酸亜鉛が被験物質でございますが、復帰突然変異試験については陰性の結果が得られております。

その下、遺伝子突然変異試験として *E. coli* と酵母を用いた試験がございます。大腸菌の試験では疑陽性、酵母を用いた試験では2つのうち1つで弱い陽性が認められております。

下、マウスリンフォーマTK試験がございます。修正履歴で追記した表示となっておりますが、これらの試験については前回も審議をいただいた結果、遺伝子突然変異を指標とした試験の項に移動するよう指示がありましたので、移動させているものでございます。試験そのものの追加ではなく、内容の大きな変更もございません。

19ページ一番下をごらんください、*in vivo* の染色体異常試験でマウスに塩化亜鉛を投与した試験のうち、0.5%低カルシウム飼料のものにつきまして弱い陽性が認められたというものでございますが、事前に、担当の専門委員の先生から、低カルシウム飼料によるものなので引用の必要はないと削除の意見をいただきました。

一方で20ページ一番上をごらんください。19ページ一番下の低カルシウムの試験と同じ文献なのですが、20ページ一番上については標準飼料による試験でございます。こちらについては引用すべきということで残しております。修正履歴が入っておりますが、表現をわかりやすくしただけの修正でございます。結果は陰性でございます。

また、前回も説明いたしました、それ以外の *in vivo* による染色体異常試験2本は陽性、そして、*in vivo* の小核試験がございますが、硫酸亜鉛だと陰性、酢酸亜鉛だと陽性という結果が認められているところでございます。

20ページ中ごろに、戸塚専門委員と山田専門委員のコメントを記載しております。このコメントは18ページの中ごろ、先ほど説明いたしました *E. coli* で疑陽性が認められたこと、酵母で弱い陽性が認められたことに関して、特に問題がないという判断をいただいているものでございます。後ほど先生方に御説明をいただきたいと考えております。

3行目以降に遺伝毒性のまとめの文章がございます。いろいろ修正がございますので、御説明いたします。

以上のとおり、グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩類及び亜鉛化合物には遺伝子突然変異を指標とした復帰突然変異で陰性の結果が得られている。したがって、本専門調査会としてはグルコン酸亜鉛に直接的なDNA損傷や遺伝子突然変異に基づく変異原性は認められないと判断した。

一方、亜鉛化合物については *in vitro* 及び *in vivo* で実施されたDNA損傷を指標とした試験、遺伝子突然変異を指標としたマウスリンフォーマTK試験、染色体異常試験、小核試験等の一部で陽性が認められた。特に *in vivo* では強制経口投与によるコメット試験、腹腔内投与による染色体異常試験及び小核試験で陽性が認められた。

9行目以降につきまして、この案について戸塚先生から修正の意見をいただいておりますので、その修正に沿った説明をさせていただきたいと思っております。

しかし、変異原性が認められないことから、そのメカニズムは間接的なDNA傷害に基づくものである可能性が高く、閾値が存在することが推定できる。さらに、標準飼料中の混餌投与で実施された *in vivo* 染色体異常試験の結果が陰性であったことから、添加物とし

て亜鉛を経口摂取する場合に特段の懸念をもたらすものではないと考えた。

以上を総合的に判断すると、本専門調査会としては、添加物「グルコン酸塩」には生体にとって特段問題のあるような遺伝毒性はないと判断した。

このように先生からいただいているところでございます。

以上、遺伝毒性の説明でございました。審議を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、主担当の戸塚先生、修正や追加の部分について細かく説明いただけますでしょうか。

○戸塚専門委員 今、中矢さんが御説明してくださったものとほとんど同じなのですが、少し詳しく御説明させていただきますと、まず亜鉛化合物に関しまして幾つかAmes試験の結果や、それを含む遺伝子突然変異原性試験の結果が表5に追加になりました。でも、そのAmes試験が対象になっているものは、全てが陰性になっているという結果でした。

まず20ページの部分なのですが、Ames試験は陰性だったのですが、その下の18ページのカラムの真ん中の部分で、大腸菌と酵母を用いた亜鉛化合物の試験で疑陽性と弱い陽性というものが出ております。

まずこの大腸菌の疑陽性というほうなのですが、これはもとの文献を確認してみますと、疑陽性が出ている濃度というのは大腸菌の増殖阻害を起こすような、毒性を及ぼすような濃度での疑陽性ということで、余り重く捉えなくてもいいだろうということで、こちらは問題ないと思えることにいたしました。

一方、酵母による陽性試験と陰性試験2つ出ているのですが、濃度が表中には書いてありますが、分子量で計算を行いますと、片方は非常に高い濃度で弱い陽性が出ていて、もう片方はそれよりもずっと低い濃度で陰性という結果になっています。また、この酵母の試験というのはAmes試験に比べますと信頼度が余り高くないということで、OECDのガイドラインからも削除されたということも考えまして、この酵母で得られている陽性という結果は、特段問題ないというふうに判断いたしました。

これらをまとめまして、一番最後のまとめの文章に行くわけなのですが、本専門調査会としてはグルコン酸亜鉛、グルコン酸塩及び亜鉛化合物については、直接的な遺伝子突然変異原性を有するものではないと判断いたしました。

一方、亜鉛化合物につきましては*in vitro*、*in vivo*のさまざまな系で幾つか陽性の結果が出ているのですが、これらは全て間接的な、二次的なものだろうと判断いたしまして、そうしたことから閾値が設定できるということで、添加物として用いるには特段問題ないという判定にいたしました。修正の文章はもともと事務局で用意していただいた文章でもよかったと思うのですが、わかりやすく修正をさせていただければということです。

以上です。

○梅村座長 副担当の山田先生、追加のコメントございますか。

○山田専門委員 まとめの文章は戸塚さんが修正していただいた内容でいいのではないかと思います。

今、特に追加するところはないのですけれども、酵母の試験がガイドラインから削除されたのは、Ames試験に比べて信頼性がないからではありません。試験が実施されなくなって、ガイドラインが使われなくなっているという理由でいくつか削除されたガイドラインの一つということです。

そのほかの修正については、戸塚先生の説明どおりだと思います。

あと、細かいところで気づいたところがありますので、それだけは追加させていただきます。

19ページの脚注で5を削除していますので、その下の6、統計資料は行われていないというのは、この6が5になるのだと思います。それに伴って表中ではそれが修正されていませんので、18ページの一番下のマウスリンフォーマ試験の右から2番目のカラムのところに、用量相関的な陽性数の増加のところに6と書いてある、これが5になるのではないのでしょうか。

もう一つ、19ページの染色体異常試験*in vitro*の上から3つ目のところの用量相関的な陽性数の増加のところが、右肩というか、これが6になっているので、これも5になるのだと思います。

最後に、20ページの一番上のところ、標準飼料中混餌投与と書いてあるのですけれども、低カルシウム飼料を削除したら、この標準飼料中という言葉は不要だと思いますので、これも削除してください。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

この遺伝毒性の部分について委員の先生方、コメントは何かございますか。

そもそもこの酵母の試験と*E. coli*の試験については、一方は毒性用量で、一方はガイドラインでは今、規程されていない試験ということなのですからけれども、これはまだ表に残しておく必要はございますか。

○戸塚専門委員 私個人としては、削除してしまってもいいかなとは思っています。

○梅村座長 山田先生は。

○山田専門委員 今の議論が議事録に残れば、表中では削除してもいいのではないかと思います。

○梅村座長 ほかの先生方、中江先生、よろしいですか。

○中江専門委員 はい。

○梅村座長 文章についても、まとめの部分に中江先生からコメントを出していただいていたと思うのですが、これでよろしいですか。

○中江専門委員 事前のやりとりの通りなので、これで結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○高橋課長補佐 それでは、酵母の陰性結果のものも含めて、大腸菌と酵母の3つの試験を削除させていただいてよろしいですか。

○戸塚専門委員 はい。それをお願いします。

○高橋課長補佐 先ほど山田先生から御指摘いただきました標準飼料の記載ですが、文献自体にはもともと低カルシウム飼料の結果も入っているので、脚注にその旨を記載させていただくことでもよろしいですか。

○山田専門委員 そうですね。文献の本文には両方の条件が書いてあるのに、評価書には標準飼料の結果だけ書いてあるのはよくないかもしれません。違和感があるのは、普通は標準飼料を使っているはずだからなので。そうしていただいて結構です。

○高橋課長補佐 脚注にわかるように追加させていただくということでもよろしいでしょうか。

○山田専門委員 それをお願いします。

○梅村座長 この遺伝毒性について、ほかに委員の先生方からコメントございますでしょうか。

では、ないようでしたら、まず *E. coli*、酵母の3つの試験については削除ということと、まとめの部分は戸塚先生からいただいた文章をそのまま載せるということでもよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、引き続いてヒトにおける知見について説明いただきます。

○中矢係長 よろしくをお願いします。

遺伝毒性に引き続いて、前回審議をいただきましたヒトにおける知見について説明をいたします。

35ページ14行目からが、ヒトにおける知見でございます。

36ページ17行目から、グルコン酸亜鉛を成人に摂取させた試験が並んでおります。

19行目の (a)、28行目の (b)、37ページ8行目の (c)、21行目の (d)、35行目の (e)、38ページ10行目の (f) とございます。こちらについて大きな修正点はございません。

なお、(a) (b) (d) (e) (f) の5本については、大体50 mg/ヒト/日ぐらいで何らかの所見が認められているということで、共通しております。

36ページ28行目 (b) のBlackらにつきましては、ほかの知見と比べまして0、50、75と3段階の用量設定がなされているという特徴がございます。

また、このBlackの試験はHDLコレステロールの減少が認められたということ。その他の試験では赤血球SODの減少傾向などが、この50 mg/ヒト/日で認められたということもございます。

38ページ24行目、2006年に実施されました介入研究でございます。55歳から85歳まで

の成人にグルコン酸塩を0～30 mg/ヒト/日、6カ月間摂取させる二重盲検試験でございます。この試験につきまして前回議論があったところでございますが、担当の祖父江先生、森田先生から再度精査をいただきまして、専門調査会としてこの試験をどう考えるかについて御判断をいただきました。それが32行目からでございます。

本専門調査会としては、本試験において投与群で認められる変化は、血清亜鉛濃度と尿中亜鉛濃度の増加のみで、赤血球SODについて有意な変化が認められるものの、増加か減少かの判断ができないと考えた。よって、本試験からNOAELの判断を行うことは適切でないと考えた、という判断をいただいております。

また、27～30行目の、本試験の結果を削除しております。通常では方法と結果を両方書くのですが、この試験については結果についての解釈が難しいため、この案では削除しております。

39ページ、上のほうに祖父江先生と森田先生からいただいている御意見がございます。祖父江先生の御意見については後ほど御説明をいただきたいと思っております。森田先生は欠席されておりますので、読ませていただきます。赤血球SODの変化について、統計処理では有意差が認められていますが、投与量によって数値が上下しており、悪影響かどうかははっきりしません。よって、これをもってNOAELを判断することはできないと考えます。

日本人の食事摂取基準で引用されているBlackら、先ほどの36ページ28行目（b）の試験になるのですが、この報告でも、2006年の報告と同様に数値の上下はあるのですが、Blackらの報告は量反応関係が認められており、悪影響が認められていることがはっきりしているらしく、それがこの2つの報告の違いだということでございます。

39ページ2行目の小児、乳児への影響については、修正はございません。

18行目の妊婦、授乳婦への影響についても修正はございません。

40ページ7～12行目で削除がございます。この削除につきましては前回の審議で、このLoweら（2009）については、ヒトにおける知見への記載は適切ではないという御指摘がありまして、体内動態ではないかということでしたので、体内動態のほうに移したものでございます。

その他15行目の症例報告、21行目の介入研究、35行目の追跡コホート研究、これらはグルコン酸亜鉛ではなく、その他の亜鉛についての研究でございますが、修正はございません。

41ページ17行目から乳児に関する知見でございます。乳児に関する知見につきまして、前回の森田先生に御発言いただいた内容に基づいて修正をしております。具体的に申し上げますと、重要な修正は42ページ5行目からの専門調査会としての判断でございます。この乳児の介入試験につきまして、本専門調査会としては、試験期間中の被験者の脱落が多く認められ、その理由等の詳細が明らかでないこと、ミルクの組成が不明であることから、本試験からNOAELの判断を行うことは適切でないと考えたとしております。

24行目からヒトにおける知見のまとめがございますが、森田先生から追加のコメントが

ございまして、ヒトにおける知見のまとめは、本日の説明は割愛させていただきます。

追加資料をごらん下さい。これが森田先生から本日いただいたコメントでございます。

ヒトにおける知見及び食品健康影響評価について、以下のとおり考えます。グルコン酸亜鉛の経口摂取における知見のうち、対照群が設定されているものはBlackらの報告です。これは先ほど説明した資料36ページ28行目（b）の試験を指しています。この知見をもとに評価すべきと考えます。不確実係数については1.5が妥当と考えます。

当専門調査会でBlackの論文をLOAELの根拠とする場合、論文内の情報から計算される値は表のようになると考えられます。標準体重がプラセボ摂取群から75 mg摂取群まで、76～77 kgの範囲でございます。食事の亜鉛がプラセボだと12.6 mg/人/日、50 mgだと14.1 mg/人/日、75 mgだと9.8 mg/人/日となって、そこからの計算でトータルの亜鉛の摂取量とkg当たりの亜鉛の摂取量が算出されます。それに、UF1.5で除すると、50 mg摂取群で、亜鉛の許容量は0.57 mg/kg体重/日となります。

表の下4行を読みます。75 mg投与群は食事性の亜鉛量が有意に少なく、他の食事性因子にも差が見られるようですが、50 mg投与群は食事性因子には明らかな差はみられないとされており。当該論文の著者は50 mg投与群以上でHDLコレステロールの低下がみられたとされており。

この資料の要旨を私から補足させていただきますと、資料9ページの5行目と15行目をごらん下さい。厚労省における評価とIOMにおける評価というものがございしますが、例えば8行目ですけれども、食事由来の亜鉛摂取量の平均値が10 mg/人/日で、10行目ですけれども、被験者の参照体重が61 kgとされており。この亜鉛摂取量はIOMも同様に、食事由来の亜鉛摂取量が10 mg/人/日で参照体重が61 kgというものを使っているところです。森田先生の御意見は、つまり、これら厚労省における評価とIOMにおける評価で用いられている食事由来の亜鉛摂取量と参照体重でなく、この追加資料の表に記載された、Blackらの文献に書いてある文献値を使うことが適切だと考えるという御意見でございます。

したがって、この値をもとにヒトにおける知見全体としてのLOAELを考えるべきではないかという御意見でございます。

以上でございます。よろしく願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

議論する場所が幾つか含まれていて、整理しながらの個々について祖父江先生からも御意見を伺って、議論に移りたいと思うのですが、まず最初に、前回の調査会で評価に非常に重要ではないかと考えられていたのが38ページの23行目、高齢者に関する知見。今は消されていますけれども、この試験を高齢者のみならず、一般成人にも適用できるのではないかという議論がありまして、祖父江先生、森田先生に精査していただいたのですが、その点についてまず御説明いただけますか。

○祖父江専門委員 この論文のアブストラクトには、はっきりNOAELを設定できるような形の結論が書いてあるのですけれども、よく表を見るとtreatment effectという形で投与

の効果を表示していますが、それは確かに有意差が出ていて、そのことでの結論だというのは想像されるのですけれども、値が投与の同数によって上がったたり下がったり、余り線形ではない形でふえているのです。なのでアブストラクトに書いてあることと、表の内容が余りしっくり一致していないので、アブストラクトの内容に従って判断するというのはちょっとまずいかなということで、前回アブストラクトしか見ていなかったというところで申しわけありませんでした。本文を精査すると、このようなことが適当ではないかと思えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

森田先生からの御意見も同様で、この試験からNOAELの判断をすることはできないとコメントをいただいているのですけれども、この点についてほかの委員の先生方、コメントでございますでしょうか。よろしいですか。

そうなりますと、38ページ24行目の（g）介入試験については、ここからNOAELはとれないということで、一応評価からは外すということになります。それでは、36ページの（a）（b）、37ページの（c）（d）（e）（f）と6試験について議論をしていきたいと思うのですが、この中で森田先生からの先ほどのコメントを読みますと、この試験の中で対照群が設定され、二重盲検試験が行われている（b）が最も評価に値すべき試験ではないかというお話があったのですが、その点については祖父江先生どうでしょうか。

○祖父江専門委員 確かにゼロドースの設定がされているのはBlackのペーパーだけなのですけれども、疫学というか、ヒトを対象としたこういう介入試験の場合に、少数例で対照群を設定しても、比較性という意味ではまだ問題が残ると思うのです。むしろ投与前の自分の値というか、セルフコントロールの値と比べてというほうが比較性は保たれるということもありますので、そういう点が1つ。

また、エンドポイントもHDLコレステロールだけではやや弱いのかなというところもありますので、ほかの複数のエンドポイントで評価するという意味からいくと、原文というか今の判断どおり、6試験を総合して判断するという形のほうが適当ではないかと思えます。

○梅村座長 森田先生と逆の意見ではありますが、（b）の試験を外すということまでは必要ないということですか。

○祖父江専門委員 それは外すまではしない。

○梅村座長 ほかの試験は赤血球SOD活性が共通の亜鉛の影響としてエンドポイントとして使われている中で、この試験は全く違う項目になっていて、それらを一緒に評価に加える、つまりHDLの減少が本当にエンドポイントとして良いかということなのですかね。

○祖父江専門委員 1つのエンドポイントではないかと思えます。

○梅村座長 ほかにこの点について、つまりこの6種類の試験を一括で見たほうがいいのか。森田先生の御意見は（b）の試験のみを使ったほうがいいのかということだったのですが、祖父江先生は疫学試験はもう少し多くの試験を使って評価すべきだという

ことで、6種類全てを使って評価すべきではないかという御意見なのですが、委員の先生方、何かございますか。

○頭金専門委員 亜鉛の毒性について赤血球SODの関与というメカニズムは理解しやすいのですが、HDLコレステロールというのはどういうプロセス、メカニズムを経て起きているのかという理解しづらく、臨床試験の結果からもなかなか推測しにくいところがあるのではないかと思います。

○梅村座長 この点についてどうでしょうか。つまり（b）の試験、森田先生と真逆の意見になってしまうのですが、（b）の試験が評価に値する試験であるかどうかについての議論なのですが、どなたかコメントございますでしょうか。

これは薬理的といいますか、亜鉛の影響という意味からすると、HDLコレステロールの減少が亜鉛の投与に起因した変化であるかがわからないという中で、その項目1つだけを使っての試験をほかの試験と一緒に評価に加えるべきかどうか。

何を気にしているかといいますと、（a）の試験は成人男性で、（b）の試験も成人男性なのですが、そのほかの試験は女性を対象にしている、最終的な評価のときに、これはまた改めての議論になるのですけれども、平均体重をどうするかということにつながってきてしまっていて、どの試験もLOAEL50ぐらいというのは変わらないのですが、そのあたりで少し、そこを整理してから体重の話に移っていきたいと思っているので、少しこの（b）の試験の扱い方について議論したいなと思うのですが。

○中江専門委員 私自身のコメントがあるというより、御担当の先生が2人おられて、逆とは言わないまでも、処理方法について明確に違う御意見があるときに、本日はその片方の先生がおられないことを指摘したいと思います。そうすると、きちんとした専門でない我々が、例えば、祖父江先生のほうがいいですよとか、あるいは、森田先生のほうがいいですよとか、そういうことを言える状況にはないですね。この状況であれば両方の先生にディベートしていただくを得ないですね。だからきょうは判断できないと思います。

○梅村座長 そうしますと、少し話を先に進めさせていただこうと思います。つまり、祖父江先生にお聞きしたいのは、幾つかの試験をもし取り上げるとすると、最終的に体重はどんなふう計算するものなのですか。

○祖父江専門委員 私は余り詳しくないです。NOAELが大体50 mg/ヒトということなのですが、そこからの処理をどうするのでしょうか。幅を持たせてやるということなのかなと思います。

○梅村座長 これは多分、中江先生の御意見からもそうなのですが、森田先生御出席の会でお話をさせていただくのが正しいやり方だと思うのですが、森田先生の意見は1個の試験がよくて、この試験の体重を使えという意見なので、恐らくこの後の議論は、もしこれが複数の試験を使うということになってくると、性別の問題とか体重の問題をどう処理していくのかというのが、またこの先の議論には多分なってくるのだらうと思うのです。

○祖父江専門委員 余り1つの研究だけに頼るのは、どうも感覚的には危ないような気が

します。

○梅村座長 わかりました。その点は一応、森田先生御出席のところでも議論していただく。
高橋さん、どうぞ。

○高橋課長補佐 2点ございまして、1つ目は中江先生御指摘のように、本来は森田先生のご出席のもと、この場でお伺いするのがベストであると思うのですが、森田先生は次回も御都合がつかないということですので、可能であれば事前にメール等でいただいて、先生方にお伝えさせていただくという形もあるかなと思います。

もう一点は今、座長が祖父江先生にご質問された点です。Blackの場合は参照体重の74.6 kgを使うべきというのが森田先生のご意見ですが、仮に複数の垂鉛の知見から判断した場合、男性、女性が混ざっていますが、こういう場合は、参照体重については一般的にどういうふうに考えるのか、教えていただきたいと思います。

以上でございます。

○梅村座長 祖父江先生、いかがでしょうか。

○祖父江専門委員 余り、これという答えはないですね。ある程度幅を持たせてということだと思います。

○梅村座長 宇佐見先生、どうぞ。

○宇佐見専門委員 間違えではないかと思われる箇所があります。37ページの4行目と28行目ですが、60 mg/kg体重となっていますが、これは60 mg/ヒトではないでしょうか。

○高橋課長補佐 申しわけありません。修正いたします。

○梅村座長 次回の調査会も森田先生御欠席なので、公開の場で議論しなければいけない部分は除いて、ある程度の意見の交換はメール等でもできるかと思うのですけれども。

○祖父江専門委員 メールではなくて、直接会って話したいと思います。

○梅村座長 ほかにございますか。そのあたりで体重のところも少し議論を詰めておいていただくと、数字のほうの問題になってきますので、よろしく願います。

ほかにこの点について御意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか。一応この部分はペンディングということで、ヒトにおける知見についての議論は継続ということにさせていただければと思います。よろしいでしょうか。議論の中心は6つの試験をどう扱うかということ。特に2つ目の試験をどう扱うか。つまり2つ目の試験はエンドポイントがほかの試験と違うという部分がありますので、その辺と、もし複数の試験でやった場合に平均体重をどう換算していくのかというあたりを祖父江先生と森田先生でお話いただいて、機会を見てこの場でまた議論をさせていただければと思います。

ありがとうございます。それでは、とりあえず先に進ませていただきます。一日摂取量の推計についてまだ未審議でしたので、事務局より説明をお願いします。

○中矢係長 43ページ7行目から一日摂取量の推計等の記載がございます。

摂取量の推計につきまして、ほかの品目とは違う考え方としておりますので、まず前提となる考え方を8～16行目にかけて読ませさせていただきます。

規格基準改正要請者によりますと、今度の改正によりグルコン酸亜鉛は総合栄養食品、つまり病院食の代替に使用されることが想定されるため、本改正は一般のヒトにおける亜鉛の摂取量に変更を及ぼすものではなく、病院食の代替として総合栄養食品から亜鉛を摂取するヒトにおいてのみ、摂取量の変更が生じるものと考えたととなっております。

この項では、一般のヒトにおける亜鉛の一日摂取量とともに、今、申しあげました病院食の代替として摂取される総合栄養食品に由来する亜鉛の一日摂取量についてまとめたものでございます。

18行目からが、一般のヒトの亜鉛の一日摂取量でございます。3つの機関によって亜鉛の一日摂取量が推計されております。19行目からは8.0 mg/人/日という数字。23行目からは2005年度で2.7 mg/人/日という数字が出ています。29行目、NITEが計算したところですと、大気、飲料水、食品からの摂取量合計値を出してござりまして、44ページ6行目をごらんください。16.4 mg/人/日というのが大気、飲料水、水からの摂取量合計だということでございます。

9行目が、今回の改正で摂取量が変わると思われる、病院食の代替として摂取される総合栄養食品に由来する亜鉛の一日摂取量でございます。

10行目ですが、まず病院食からの熱摂取量が2,000 kcalとされております。総合栄養食品における亜鉛の使用量が100 kcal当たり0.35~1.5 mgとされているところでございます。そのことから計算しますと、14行目の最後あたりですが、最大で2,000×1.5%ということで、30 mg/ヒト/日が今回の改正によりグルコン酸亜鉛を摂取する摂取量推計と考えられていることでございます。

よって、17行目以降に、本専門調査会としては病院食の代替として総合栄養食品から亜鉛を摂取するヒトにおいて、最大で30 mg/人/日となると判断したといただいております。この評価書案には0.54mg/kg体重/日というkg体重で割った値を入れているのですが、森田先生からkg体重当たりの摂取量の記載については、記載方法を検討したいと意見をいただいております。後ほど相談させていただきたいと思っております。森田先生と事務局で調査会終了後に相談させていただきます。30 mg/人/日という数字についてはこれで問題ないということでございます。

以上です。審議をお願いします。

○梅村座長 事前に森田先生からいただいているコメントによれば、この評価書案の記載で問題はないということなのですけれども、何か御意見ありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、最大で30 mg/ヒト/日というところは、この判断ということで皆さんに了解いただけたということで、この先の/kg換算については平均体重をどうするかというところがまだはっきりしておりませんので、ペンディングという形にさせていただければと思います。よろしいでしょうか。ここまで何かございますか。

では、ないようでしたら、次に評価書のその他の部分について、前々回まで一度審議

はしているのですが、審議内容を受けた修正について前回、時間がなくて審議できていませんので、今回、審議したいと思います。事務局より説明をお願いします。

○中矢係長 よろしく申し上げます。5ページをごらんください。評価対象品目の概要部分でございます。

9行目、この品目のCAS登録番号でございますが、先生から、前回まで出していた番号は削除されて、新しい番号があるというコメントをいただきましたので、そのとおり修正をしております。また、分子式及び構造式、12行目でございますが、第1版では14～16行目のところにある構造式を提示していたのですが、参照文献に記載された正しいものと差し替えております。17～18行目にあるものでございます。

6ページ13行目、先生から追加で提出をいただいた文献をここに追記しております。亜鉛がさまざまな酵素の補因子になるということ。Zinc Fingerタンパク質の構成成分として生体内因子との相互作用に関与しているということを記載しております。

22行目、亜鉛そのものの推定平均必要量、推奨量、目安量につきまして、前回の審議で表にしてはどうかと御指示をいただいたところでございます。それを受けまして32行目以降あるような表1のとおり、年齢別の必要量と推奨量、目安量を記載しているところでございます。

評価対象品目の概要につきましては、これ以上の修正はございません。

ここままで審議をお願いいたします。

○梅村座長 それでは、主担当の久保田先生は御欠席ですので、副担当の穂山先生、少しコメントいただけますか。

○穂山専門委員 今、事務局からお話があったように、CAS番号が過去の番号であり、削除されておりましたので、新しい番号に訂正し直しました。

あと、分子式の構造式のことなのですが、これはフィッシャーの投影式ですが、食品衛生法の規格基準を参照しますと、評価書案に記載した立体構造式のようにしめされておりますので、こちらに訂正させていただきます。

摂取量に関しては、特に私はコメントありません。

○梅村座長 ありがとうございます。

評価対象品目の概要について、ほかの委員の先生方から何かコメントはございますか。CAS番号が新しくなったということと、規格に合わせた分子式、構造式の記載に変えたということ。起源、発見のところでは新しい文献が加わったということです。亜鉛の推定平均摂取量等の表1については、前回の審議の中でこのように変更してほしいということで、それに沿った形になったということです。何かございますでしょうか。

ないようでしたら、引き続いて体内動態のところを説明お願いいたします。

○中矢係長 12ページ8行目からごらんください。体内動態でございます。前回から修正したところとして、13ページ24行目の試験でございます。この試験につきまして記載方法の修正の指示がございましたので、そのとおり修正をしております。

同様に36行目からの試験につきましても、記載について文言修正をしております。

14ページの17行目、ホメオスタシスと書いてある知見でございますが、こちらは先ほどヒトにおける知見のところでシステムチックレビューを削除したというところがありましたけれども、前回の審議でヒトにおける知見ではなくて体内動態ではないかという指摘があった論文でございます。体内動態に記載を移しております。

15ページ15行目、体内動態のまとめをごらんください。体内動態のまとめについても若干の修正をしております。具体的に言うと19行目、各亜鉛化合物の平均吸収率は61.3～49.9%の間であるという報告があったということ。また、21～22行目、グルコン酸亜鉛がクエン酸亜鉛とともに吸収率が60%程度と、酸化亜鉛等と比べて高い亜鉛の吸収が起こると考えたという文言修正をしているところでございます。

その下をごらんください。中江先生から酸化亜鉛等の吸収率がおおよそどのくらいであるか記載しておくべきという意見をいただいております。事前に石井先生にご確認いただきまして、そのとおり修正する旨の連絡をいただいております。また後で御説明いただければと思います。

それでは、審議をよろしく願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、石井先生、ご説明いただけますか。

○石井専門委員 13ページ、14ページにつきましては、単位の統一とかちょっとした文言の修正にとどまっております、本質的には内容の大きな変更はございません。中矢さんの御説明にあったとおりでございます。

14ページ17行目からの記述なのですが、これは先ほどやはり中矢さんから説明がありましたけれども、40ページにありました記述を、それは体内動態ではないかという御指摘に従いまして、こちらに移動させたということと、それに伴いまして少し記述を詳しくさせていただいているといった変更でございます。

15ページ「(4) 体内動態のまとめ」についてですけれども、ここに具体的にどの程度の吸収率があるかというデータが論文に報告されておりますので、それを記載しておりますが、中江先生の御指摘に基づきまして、酸化亜鉛49.9%の吸収率ということが示されておりますので、この修正案には間に合わなかったのですけれども、そこに酸化亜鉛の吸収率、具体的な数値を入れまして、記述したいと思っております。

○梅村座長 その61.3%～49.9%と書いてある中身が少し詳しくということですか。

○石井専門委員 そうですね。61.3というのはグルコン酸亜鉛だと思っております。一番低い、その49.9と書いてあるのが酸化亜鉛ということでございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

中江先生、そのあたりよろしいでしょうか。

○中江専門委員 はい。これの後の修正案を見せていただいているので、私はそちらの案で結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますが、体内動態のところ全般についてでも結構です。

山添先生、どうぞ。

○山添委員 文章のことだけなのですけれども、14ページ20行目に「亜鉛の代謝回転は活発的ではなく」と書いてあるのですが、これは日本語として。

○石井専門委員 私も今、言おうと思っていたところなのですが、言いそびれました。その「的」というのは取ろうと思っています。

○梅村座長 「活発ではなく」ということになるのですか。

○石井専門委員 はい。

○梅村座長 山添先生、それでよろしいですか。

○山添委員 はい。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 先ほどのところに戻ってしまうのですけれども、先ほど見せてもらったものの内容を厳密なところまで覚えていないのだけれども、15ページの21～22行目あたりが若干変わるということでしたね。グルコン酸亜鉛とクエン酸亜鉛は60%ぐらいとして、「酸化亜鉛等」というのは、酸化亜鉛が49.9%だったとしても、ほかにもいっぱいありますね。これはグルコン酸亜鉛とクエン酸亜鉛が60%程度あるいはそれ以上で大きいけれども、ほかのものは例えば49.9～55だとか、そういう書き方でしたね。それであれば結構です。

○石井専門委員 一応、一番低い数値としてあらわされているのが酸化亜鉛の49.9ということですか。

○中江専門委員 違うところについてでいいですか。これは、今まで気がつかなかったもので、正しいのかもわからないので教えてほしいのですけれども、先ほどの6ページの22行目から載っている日本人の食事摂取基準の策定検討会の報告書の表1で、亜鉛の推定平均摂取量というものがmg/ヒト/日が出ていますね。これというのは、後のほうの一日摂取量のところで全く引用されていないが、全く別のものなのですか。別のものというのは、一般人の一日摂取量を考える場合に、このデータというのが全く意味のないものなのですか。

○高橋課長補佐 表1の題が間違っており、正しくは「推定平均必要量」ございました。申しわけございません。

○梅村座長 ほかにございますか。体内動態までのところのですけれども、よろしいでしょうか。

それでは、急性毒性、反復投与毒性、発がん性について説明をお願いいたします。

○中矢係長 21ページ32行目の急性毒性でございますが、修正はございません。

22ページ3行目から、反復投与毒性でございます。

まず申し上げておかないといけないのが、前々回、反復投与毒性を1回審議していただ

いたところがございますが、そのときと知見の並べ方の整理が変わっているということです。というのは前々回の評価書案では、亜鉛化合物に関する知見しか記載しておりませんでした。グルコン酸塩の知見、つまり7行目に以降の知見を足しているということがございます。

4行目①グルコン酸亜鉛自体の反復投与毒性試験の成績は得られておりません。グルコン酸塩類の試験を申し上げますと、8行目にaの試験、21行目にbの試験、23ページ10行目にcの試験、18行目にdの試験と4つの試験がございます。全てJECFAの評価書からの引用をしている評価書評価でございますが、特に毒性所見ということで安全性に懸念をもたらすようなものは認められていないところがございます。

23ページ26行目から、亜鉛化合物の試験でございますが、これらについては23ページ27行目のaの試験、24ページ11行目のbの試験がございますが、このaとbについては前々回審議をいただいたものでございます。aについては硫酸亜鉛としてNOAELが得られたということ。bの試験についてはNOAELの判断ができないということがございます。

25ページ中ごろに記載がありますように、事務局よりの四角の中にありますように、ラット3カ月間混餌投与毒性試験、1998年の試験がございます。これらの試験についてはそのすぐ下、高橋専門委員、高須専門参考人から御意見をいただいておりますように、亜鉛による鉛毒性の軽減に関する知見です。亜鉛単独投与群のデータではないため、引用する必要がないと考えますといただいているところです。

25ページ5行目、発がん性でございます。

26ページ1行目からごらんください。先ほど反復投与毒性と同様にグルコン酸亜鉛、グルコン酸塩類、亜鉛化合物という分類の仕方をしております。グルコン酸亜鉛とグルコン酸塩類については、発がん性の試験成績は認められていません。

亜鉛化合物につきましては26ページ11行目のaのマウスの試験、27ページの6行目にあるbのマウスの試験、23行目にあるcのマウスの試験とございます。このa、b、cにつきましては前々回審議をいただきまして、発がん性の判断はできないとされたところがございます。その判断に変更はございません。

29ページ2行目にあるdのラット二段階前立腺発がん試験、そして、30ページ中ごろにマウス二段階前胃発がん試験と2つの発がん性プロモーション試験がございます。これは、前々回は記載がなく、先生方から追加の文献をいただいで追記したものでございます。

29ページのdの二段階前立腺発がん試験につきましては、14行目からあるように前立腺病変の評価法に関する情報が限定的であるため、評価データとして用いないこととしたといただいております。高橋先生からは、イニシエーション処置のない亜鉛単独投与群があるので評価書に引用するものであるが、内容的に疑問点があり、評価対象とするようなものではないということで、このような記載となっております。

一方で、30ページにあるマウス二段階前胃発がん試験につきましては、一番下の高橋専門委員のコメントがありますように、亜鉛単独投与群が設定されておりませんで、評価書

に記載を残す必要がないと意見をいただいております。高須先生からもそれに同意するという意見をいただいております。

急性毒性、反復投与毒性、発がん性につきましては以上でございます。審議よろしくお願いたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、高橋先生、よろしくお願いたします。

○高橋専門委員 前々回にいただきました意見に基づきまして、修正を加えた形になっております。

最後の29ページに記載してあります追加した試験dのラット二段階前立腺発がん試験という、この内容ですけれども、2群が硫酸亜鉛単独投与群になっておりまして、この群で有意に前立腺上皮内腫瘍が高く発生しているという論文になっておりますが、この病変の定義がはっきりしない。つまり過形成、異形性、前立腺上皮内腫瘍という3つのクライテリアを設けていて、それが非常に曖昧でありまして、なかなか評価できにくいところがあって、このような記載をしております。

この案で特に問題はないと考えております。

○梅村座長 通常の発がん性試験でない二段階発がん性試験ではあるけれども、イニシエーションのない単独群があるから一方は載せて、もう一方は単独群がないので載せる必要がないのではないかということですか。

○高橋専門委員 そのように考えました。

○梅村座長 高須先生、何かございますか。

○高須専門参考人 特に追加するコメントはありません。

○梅村座長 この点について、三森先生。

○三森委員 今、高橋専門委員からの説明で理解できたのですが、dのラット二段階前立腺発がん試験を評価に用いないという根拠がもう少しわかりやすくしたほうがよいと思います。クライテリアが不明確です。

○高橋専門委員 この文面は非常に悩んだのですけれども、はっきり私の印象を言いますと、非常に不可思議な論文ということなのです。前立腺のときは非常に病変が出てくるものなかなかspontaneousにはほとんど出ないですし、強いイニシエーションをかけても40週で若干出るぐらいであるにもかかわらず、この2群の硫酸亜鉛単独群で非常に高い値が出ているというのは、私にとってはあり得ない現象で、それをどう表現してこれを処理するかということで、こういう記載になったのですが、これで問題であるとするともう少し考えなければいけないかなと。

○三森委員 この評価書を公表して、国民の皆様が読んだ場合に、29ページの11行目を読むと、2群で4群と比べて前立腺上皮内腫瘍の発生率が増加していると理解されると思います。2群というのはイニシエーション処置をかけていない硫酸亜鉛単独群で腫瘍が生じているととれるわけです。それを否定するのであれば、その下の14行目から本専門調査会

してはというように書いてあるのですが、情報が限定的であるというだけでどこまで御理解いただけるかということです。これこれこういう理由でこのデータは信頼性がないなど、もう少し強めた表現をされたほうが、読んでいる方たちは理解してくださるのではないかと思いますのですが、いかがでしょうか。御検討いただけませんか。

○高橋専門委員 もう一度考えてみます。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 同じことは、この論文自体の掲載誌がAsian Journal of Andrologyか何かで、どうなのというところもありますけれども。とは言っても、一応peer-reviewed journalですね。それでそこには一応histologyの写真まで載せてあるし、そうやって、とりあえずこの論文の中では完結しています。

しかも3つのクライテリアを、先生は御専門だからcontemporaryでないとおっしゃるのかもしれないけれども、でもこの論文の中では引用論文の18番を引いて挙げているわけです。その18番は、このグループと違うグループが出している論文なのです。だからこの人たちはその論文に載っているクライテリアで、前立腺病変を判断したと書いてあるわけです。

そうすると、繰り返しになりますけれども、御専門の先生から見て、このクライテリアがおかしい、あるいは、少なくともcontemporaryでないという判断ができるならいいけれども、もともとのこの論文の引用文献18に書かれているクライテリアがどうなのかというところに戻らないと、histologyをどうこうするのは難しいと思うのです。

ただ、それよりは、グループ2で発生頻度が多いというのはテーブル1ですね。これで一番おかしいのは、グループ1からグループ3まで、イニシエーション処置があろうがなかろうが、発生頻度が同程度だということじゃないですか。

○梅村座長 対照群にも出ていたのではなかったのですか。かなりの頻度で。

○中江専門委員 テーブル1でいくと、グループ4はコントロールですね。Dorsolateral prostateのhyperplasia、dysplasia、prostate intraepithelial neoplasiaと書いてあって、グループ4の7、4、0に対して、グループ1は13、11、5、グループ2が14、10、7、グループ3が15、13、8だから1群から3群までほとんど似通っているわけでしょう。イニシエーションがあろうがなかろうが一緒ぐらいというのは、そのほうがおかしいですね。そこが信頼性がないと言う話ならわかる。

だけれども、あくまでもこの論文のhistologyがどうこうというのなら、18番が正しいかどうかとか、そういうところまで持っていけないとわからない。正しいかどうかということについては、先ほども言ったけれども、御専門の先生から見てcontemporaryでないとか、今の時代にそういう基準を使うべきでないということであれば、そういう議論もできるけれども。それよりは、このデータについて今言った、イニシエーションがあろうがなかろうが病変の発生頻度が同程度ということのほうはずっと、専門外からの人間からすると変に思います。発がん性に関する評価であるので、その意味から見るとおかしいですね。イ

ニシエーションがかかっているのかかかっていないので同程度と言ったら、亜鉛にイニシエーションと同レベルの発がん性があることになってしまうから、それは普通に考えておかしいので、そちらのほうがまずいと感じるのですけれども、そういうことではないのですか。

○高橋専門委員 私の説明が悪かったのかもしれませんが、今、言われたようにイニシエーションがあるなしにかかわらず、同程度に病変があるということであるので、病変の評価法が間違っているのではないかという意味でこれを記載したのですが、そもそも写真に載っているこれが明らかにおかしいというのが私の意見で、この本論文も見ましたけれども、ここが大分いい加減で、一度パブリッシュされてしまうとこういうことが起きてしまうという典型的なものであって、ここで記載法に非常に悩みまして。

○中江専門委員 三森先生もおっしゃったように、素人が見たときにどうなのかという話を考えておかなければいけないから。今のお話だったら、まず病変の診断基準に問題があるということと、次にその診断基準をもとにしたデータそのものの信頼性が疑問であるという、その2つの問題がある、というふうに書いたほうがいいのではないですか。そう書いておけば、例えばパブリックコメントが来ても、こうだこうだと言えるので。

○高橋専門委員 ただ、この論文を読んだだけで診断基準がおかしいということをもどうなのかなと思ったのですけれども、単純にイニシエーションあるなしで同じだから診断基準がおかしいという言い方も。

○中江専門委員 診断基準と言ったのは、*histological findings*のクライテリアの問題です。これを例えば*hyperplasia*とするとか、これを*dysplasia*とするとか、その診断をした基準がおかしいとおっしゃっているでしょう。

○高橋専門委員 そうです。

○中江専門委員 診断基準と言ったのは、そのことです。

○梅村座長 高橋先生、数字の不自然さを判断基準の不明確さに求めているということですね。

○高橋専門委員 そうですね。実際もしかしたら亜鉛単独群で本当に高かったのかもしれないということもありますので、その辺を含めて評価方法に問題があっただけでこうなっているのではないかという言い方をしたのですけれども。

○梅村座長 三森先生、何かございますか。

○三森委員 御専門の先生がこの写真を見て診断基準に問題点があるということは、とても大事なインフォメーションだと思うのです。当専門調査会の発がん性担当の代表として高橋先生と高須先生が、これはやはりクライテリアに問題があり、評価に値しないという形のコメントを書いただければ、ここはそれで済むのではないかと思うのです。このままでいきますと、イニシエーション作用がありますねととられかねない内容だと思うのです。ですから、その辺のところをエキスパートジャッジしていただけないでしょうか。

○高橋専門委員 そうしますと、前立腺病変の評価方法に関する情報が限定的と言わずに、

ここをはっきり問題があると記載したほうがよろしいということですね。

○梅村座長 問題になると言われる根拠の1つは、掲載されている写真かもしれないし、もう一つはイニシエーションのありなしで数値が変わらないという数値の不自然さの原因を、病変の診断基準の不確かさに求めて・・・ということですね。

○高橋専門委員 わかりました。もう一度考えて修正いたします。

○梅村座長 よろしく申し上げます。字数はそれほど気にせずに、少し長めに書いていただいても結構ですので、よろしくお願ひいたします。

もう一つは、2段階発がん性試験の内、イニシエーション処置のない亜鉛単独群のない試験は載せる必要はないというところはよろしいですか。後ろのマウス二段階胃発がん性試験は、高橋先生からは削除がいいのではないかという意見をいただいているのですが、その点についてはよろしいですか。

それでは、この部分は削除ということにさせていただいて、前の部分の前立腺発がんのところは少し高橋先生に詳しい説明を加えて頂き、この試験が評価に値しないという結論で、まとめていただければと思います。

ほかに急性反復投与、発がん性に関して、どうぞ中江先生。

○中江専門委員 2つあります。

1つは急性毒性試験のところですが、現在はグルコン酸亜鉛を投与したマウスの試験が1本載っているだけで、あとは何も書いていませんが、どうして急性毒性だけそうするのかという点です。

もう一つ、これは既にメールで大分前にコメントをしたのですが、31ページの1行目と2行目の間の事務局コメントについて、これはここではまとめを置かないという提案です。同じことは反復投与毒性のところにもありました。それから、実は生殖毒性のところにもあるのです。これに対する私のコメントは、代謝のところにあるし、人の知見のところでも先ほど見たようにあるのに、ここだけないのがおかしいのじゃないですかというもので、それに対するお答えが、検討しますということだったので、その検討結果がどうなったのでしょうかという点です。

○梅村座長 ないというのは、何が無いのですか。

○中江専門委員 まとめです。ここではまとめを置かないと書いてあるのだけれども、それは整合性という意味でまずいのではないですかというのが、もともとの私のコメントです。

○梅村座長 その点については。

○高橋課長補佐 反復投与毒性のみではなく、生殖毒性のまとめも含めて書かせていただけない理由としては、最終的にはヒトの知見の報告をもとに評価いただくというたたき台とさせていただいていたというのが1点でございます。

それから、体内動態のところを書いていただいていたように、グルコン酸亜鉛の知見が重要と御判断いただいております。反復投与毒性ではグルコン酸亜鉛の知見は得られておらず、亜鉛化合物の知見を幾つか書かせていただいております。生殖発生毒性はこの後、

御議論いただくと思うのですが、亜鉛化合物としてのNOAELを記載させていただいています。したがって、亜鉛としてではなく硫酸亜鉛として、など亜鉛化合物としての記載をさせていただいておりますので、まとめを書くのは難しいこと、最終的に評価のところヒトの知見で判断いただくこともありまして、特に項目ごとのまとめは記載を省かせていただいております。

○梅村座長 これまでも例えば動物のデータを評価に使うときは、動物のデータについてはまとめるけれども、ヒトのデータにはまとめは入れなかったりとかしていたのですか。今の話はそういうことですね。動物のデータは今回直接的な評価に使わず、遺伝毒性とヒトの知見でいくので、遺伝毒性とヒトはまとめを入れるけれども、その他は入れないという。

○高橋課長補佐 ケース・バイ・ケースだとは思いますが、今回、遺伝毒性に関しては相当な御議論をいただいていることもあって、何らかのまとめをいただいたほうがいいのかと考えます。

○梅村座長 中江先生、どうですか。

○中江専門委員 それはおかしいのであって、今までも通常はよっぽどの理由がない限りはまとめていましたから。例えばこのグルコン酸亜鉛については何もまとめないというならそれでいいけれども、繰り返しになるけれども、これとこれとこれはまとめておいて、これとこれはまとめないというのならよろしくない。遺伝毒性に関してはまとめという項はなくなりましたが、まとめた文章はあるわけですから、別に反復投与毒性だって発がん性だって生殖発生毒性だって、こうでしたよというものを今の遺伝毒性クラスで軽くまとめるのは別に大した問題でないし、あえてそれをわざわざしない根拠が私には理解できない。これも先ほど三森先生の御指摘もありましたけれども、一般人が見てどうだったのというのは普通に思う疑問だから、それについては書いておいて何も不思議でない。亜鉛だからと言うけれども、それは散々ここで議論をしてきたように当然のことで、グルコン酸亜鉛の毒性なんて亜鉛の毒性と何が違うのという話ですから、それは理由にはどう考えてもならないです。

○梅村座長 先生が言っているのは、まとめの項目を立てるのではなくて、数行のまとめを入れていったらどうかという御意見ですか。

○中江専門委員 少なくともそうすればどうですか。遺伝毒性がそうなっているように、そういうことです。

○梅村座長 そのあたりどうですかね。大した手間ではないかもしれない。

○高橋課長補佐 例えば反復投与毒性であれば、グルコン酸亜鉛の知見はありませんでしたが、亜鉛に関しては硫酸亜鉛などの知見がありましたということになりますか。

○中江専門委員 何で今回だけこんなことを私は説明しなければいけないのかよくわからないけれども、今までこんなこと何回もあったと思うのですが。まあいいや。

グルコン酸亜鉛のデータがないけれども、グルコン酸塩もしくは亜鉛化合物の評価を行

った結果、例えばこのものの毒性に関しては、今おっしゃった硫酸亜鉛でもいいけれども、こういうものをこういった試験でこういうものが動物のNOAELとして得られていますとか。もしくはグルコン酸亜鉛、グルコン酸塩、亜鉛化合物の毒性は、例えば肝臓と肺等にある。それらのNOAELはこうだとか。いつもやっているようにやったらいいのです。発がん性についてはあったとかなかったとか、それだけでいいではないですか。別に何も今回だけ特に変える必要はなくて、いつもやっているようにやればいいと思います。

○梅村座長 多分、今回最初のスタートのところでは、グルコン酸亜鉛をいろいろな亜鉛と共に評価するとしていたところを評価の主体をグルコン酸亜鉛に戻そうという経緯があり、多分そういうことなのですね。事務局が言っているのは。そうではないのですか。

○高橋課長補佐 前々回と思いますが、反復投与毒性試験や生殖毒性試験について亜鉛としてではなく、それぞれの亜鉛化合物として考えるということになったと承知しております。

○梅村座長 だからその辺なのです。つまり亜鉛の吸収率がそれぞれで違うので、化合物ごとのNOAELにしようという話になりましたね。

○中江専門委員 そうではないです。そうではなくて、今の吸収率の問題があったり、物が違ったりするから、それぞれ、グルコン酸亜鉛ならグルコン酸亜鉛の量、硫酸亜鉛なら硫酸亜鉛の量でNOAELを書きましょうということに合意されただけであって、グルコン酸亜鉛以外のものはどうだとか、グルコン酸亜鉛と硫酸亜鉛は別個に評価しましょうとか、そんなことは誰も合意していません。硫酸亜鉛の試験なら硫酸亜鉛の量でNOAELにしましょうねと。例えば亜鉛の量で書くとか、そういうことはやめましょうねということは確かに合意されている。そこは全然違うことなので、しかも、遺伝毒性のときも散々議論したけれども、グルコン酸亜鉛であろうが、何たら亜鉛であろうが、吸収率は違うかもしれないが、結果的にはイオンになるのだから、そんなものが本質的な違いであるはずがないではないですか。

○梅村座長 ただ、NOAELの数字が使えない。

○中江専門委員 だからNOAELの数字は、吸収率も違うし、硫酸亜鉛の試験なら硫酸亜鉛の量でしましょうねと、亜鉛の量にしませんよと。吸収率を考えなければいけないから、そういうふうに合意した。だから先ほどのまとめの文章も、例えば、結局グルコン酸亜鉛のデータはない、最もNOAELが低いのは硫酸亜鉛の試験で、そのNOAELはこれこれです、毒性はこうでしたと。その「こうでした」という毒性について、グルコン酸亜鉛・グルコン酸塩・亜鉛化合物の3つ、または少なくともグルコン酸亜鉛と亜鉛化合物で一定のものがあるなら、代表的なものを書いておけばいいし、それだけのことであって、先ほどから言っているようにいつものやり方とどこも変わらないでしょうと言っているのです。

○梅村座長 いつもはNOAELも使ってしまうから。

○中江専門委員 それはまた別の話で、今回はたまたまヒトのデータを使うことになったからであって、それはバイチャンスの話ですから。これがもし動物のほうのデータを使う

ということになったら、それこそ吸収率がどうたらこうたらの話になります。でも今回はたまたまヒトのデータを使うから、そこは考えなくていい。スルーしていいわけですから、もっと楽なのです。

○梅村座長 だからそのあたりの違いが。つまり、数字は出すのですね。

○中江専門委員 出してください。

○高橋課長補佐 反復投与毒性であれば、NOAELがとれている試験は1つですので、硫酸亜鉛のNOAELが、まとめになるかと思います。

発がん性であれば、発がん性が判断できる知見が得られていないと思いますので、その旨をまとめに書かせていただきます。

○梅村座長 本質的なところは今、中江先生もおっしゃっていたように、そのところの合意はとれていると思うので、ある意味、記載の仕方だけなので、そのあたりは少し調整させてもらいましょうか。

○高橋課長補佐 まとめが必要かどうかについては、各御担当の先生のお考えも承れればと思います。

○梅村座長 どうですか。出ていないのは反復投与系と発がん性と生殖発生も出していないですね。

○高橋専門委員 今までどおり記載する方向で検討されたほうがいいのかと思います。

○梅村座長 生殖発生毒性のほうもよろしいですか。

○高橋課長補佐 生殖発生毒性は今からご審議いただくとしますので、それと同時にお願いいたします。

○梅村座長 この後、生殖発生毒性の話をさせていただければと思います。では、反復投与毒性、発がん性のところは短い文章でも構わないので、一応そのまとめを書くことでもよろしいですか。

○中江専門委員 ちなみに反復投与毒性は、今ざっくり見ても、特にこれという毒性がないのです、動物では。それだけ書いておけばいい話です。NOAELは、例えばマウスの硫酸亜鉛でこうだった、ぐらいでしかしようがないですから。

○梅村座長 だから中江先生がおっしゃっているのは、数字としてはグルコン酸亜鉛の評価に使えないけれども、亜鉛の毒性情報としては十分使えるだろうということですね、その情報も入れておいたほうがよろしいですね。よろしいでしょうか。

○中江専門委員 あと、急性毒性の話。

○梅村座長 急性毒性がグルコン酸亜鉛のみで、これはまだほかの亜鉛類もあるのですか。ないから載せてないのですか。それとも省いてしまったのですか。

○高橋課長補佐 第1版のままの記載ですので、確認させていただきます。

○梅村座長 確認してください。よろしく申し上げます。

それから、私は忘れていたのだけれども、25ページのラット3カ月混餌投与毒性試験。やはりこれも亜鉛の単独投与群がないのですね。

○高橋専門委員 はい、そのとおりです。これは鉛の影響に対する亜鉛の影響という形の論文ですので、特に必要はないと考えています。

○梅村座長 高須先生、それでよろしいですか。

○高須専門参考人 はい。私もそう思います。

○梅村座長 25ページの実験、ラット3カ月の試験については、今お話があったように亜鉛単独群がないということと、そもそも鉛毒性の軽減に関する試験だということで削除したいということなのですが、よろしいですか。

ありがとうございます。それでは一応、反復投与、発がん性まで終わりましたので、引き続き生殖発生毒性について説明をお願いします。

○中矢係長 31ページの3行目をごらんください。ここから生殖発生毒性でございます。

4行目、グルコン酸亜鉛については生殖発生毒性の試験成績は認められておりません。

7行目、グルコン酸塩類についても同様でございます。

10行目からは亜鉛化合物に関する試験でございます。

11行目からのaにつきましては、北條先生、宇佐見先生より削除の意見がございましたので、削除しております。

32ページ10～11行目に削除意見について詳細をいただいておりますので、後ほど御説明いただければと思います。

32ページ12行目の二世代生殖毒性試験につきまして、用量設定や結果の用量の数字を、亜鉛としての数字を被験物質である塩化亜鉛としての数字と変えております。

33ページ11行目、本専門調査会としての考えとして、塩化亜鉛に関するLOAELやNOAELに関して記載をしております。

17行目、bのラット試験一世代生殖発生毒性試験でございますが、同様に用量設定のところを修正しております。また、毒性試験のほうも担当の先生方に精査をいただきまして、文言の修正をしております。

34ページ20～23行目、この試験につきまして塩化亜鉛としてLOAELやNOAELを得たという記載をいただいております。

35ページ4行目から参考資料として、亜鉛化合物については生殖発生毒性試験が複数件実施されているところでございますが、8行目後半ごろ、動物数または用量が適切に設定されていないものであり、NOAELの判断ができないことから、参考資料とするということで、個別について項目を設けて記載していないところでございます。

以上です。審議よろしくお願いたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

北條先生、お願いします。

○北條専門委員 生殖発生毒性のところに関しては、前回、御審議の時間がなかったので、前々回からの変更点について御説明させていただきます。

まずは③の亜鉛化合物のところ、前回の資料ではaのマウスの生殖毒性試験を入れて

いたのですけれども、今回までの間に宇佐見先生と協議して、こちらの実験自体も実験に使用した匹数が少なく、データに結構誤りなどがあって、実験結果の信頼性を欠くということでしたので、特にこの実験からNOAEL、LOAELを評価するのは難しいということもありまして、評価書の記載から削除したほうがいいのではないかとということで、このようにさせていただきます。

その後のラット二世世代生殖毒性試験、aのこれと、あとbの一世代生殖毒性試験が前々回からの後に文献調査いたしまして、事務局と宇佐見先生から御提供いただいた文献が見つかりまして、こちらについては中身を精査したところ、LOAEL、NOAELを評価するに足りるような内容になっておりましたので、評価書に記載させていただきました。

35ページ、前々回のときに羊の生殖発生毒性試験についても記載されていたのですけれども、こちらについては羊は反芻動物で消化管の構造などが人とは大きく異なるということで、経口投与による毒性評価には適さないということで、こちらについても削除ということにさせていただきます。

35ページのcの参考資料に、aとbの2つの生殖毒性試験のほかに、亜鉛化合物、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、酸化亜鉛等々での経口投与の生殖発生毒性試験が幾つかやっていたのですけれども、いずれも実験に使う動物数が少ないとか、用量が適切に設定されていないということから、これらの試験はNOAELの判断は適さないということで、一応どういったような毒性があったかということを示すための参考資料として列挙したほうがよろしいのではないかとということで、このような形にさせていただきます。

あと、最後に生殖発生毒性のまとめということに関しては、今回、評価に値するaとbのラットの生殖毒性試験についてのまとめを記載する分には、特に問題ないというか、よろしいのではないかと思いますけれども、この後は先生からも意見があると思うのですが、実際に2つの生殖毒性試験でNOAEL、LOAELの評価としては亜鉛化合物、塩化亜鉛としての投与量について書かせていただいたのですけれども、ほかとの比較対象とするのであれば、亜鉛としての量も評価されたらどうかというのが私と宇佐見先生からの意見があります。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

まず最初、削除する試験。よくわからなかったのですが、最初の亜鉛化合物のaの試験は削除で、後ろの塩化亜鉛等々は参考資料ということですか。

○北條専門委員 ここで削除したマウスの試験を、文献24ということでcに持ってこさせていただきます。

○梅村座長 なるほど、わかりました。

その点について宇佐見先生、何か追加のコメントございますか。全体を通してでもよろしいのですけれども。

○宇佐見専門委員 削除の件に関してですが、前々回と比べて、もう一報削除したラット

の試験がありました。今残っているKhanとJohnsonも含めて全て同じグループによる試験でした。最後のJohnson以外の論文というのは本当に査読したのかと思える程間違いが多く、本当は全部削除してしまいたいところだったのですが、特に問題の多い前回載っていたラットとマウスの試験についてはここには載せないで、最後のところに載せようという話になりました。

亜鉛としての量も載せる件については、前回の会議で亜鉛化合物のNOAELとかLOAELを載せるということになったのはいいのですが、それを最終的に何のために使うかというときに、グルコン酸亜鉛の評価の参考にするためということであれば、亜鉛として比較するのが重要ではないかということです。NOAELとかLOAELは亜鉛化合物とか塩化亜鉛としてとか硫酸亜鉛ということで書くのはいいのですが、括弧づけで亜鉛として何mgというのは書いておいたほうがいいということです。蒸し返してしまうような話になってしまいますが、急性毒性とか反復投与毒性、がん原性などにおいても記載しておいたほうがいいと思います。

反復投与毒性については、27ページと26ページの表10と表11において、亜鉛としてと書いてあるのは多分、もともとの論文で亜鉛としてどれだけ投与したということが書いてあると思いますので、そういうことも考えると、亜鉛化合物と評価したとしても、亜鉛としての投与量を記載しておくのは、評価書を読む人にとって親切ではないかと思いました。

信頼性に関しましては、先ほどの本当に査読したのかと疑われる論文などがありますので、GLPかどうかということ以外に、この試験はどの程度信頼できるのかということについて、例えばABCのような、段階的な評価を入れたほうがいいのではないかと思います。

また、今回の評価書では、GLP不明とか不明でないとか書いてあるものと書いていないものがあるので、急性毒性や反復投与毒性を含めて、もう一度見直しておいたほうがよいと思います。

私からは以上です。

○梅村座長 まず削除する、あるいは載せる、参考資料にするというあたりの記載の書き方については、何か委員の先生方で御意見ございますか。今のお二人の先生方である基準を持って分けていただいたのだと思うのですが、この点についてはよろしいですか。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 お伺いたします。32ページ12行目からラットの二世世代生殖毒性試験の記載がありますが、次のページの33ページに、その他、以下の所見が認められたとされているところです。そこに1ポツから4ポツまで書いてありますが、これは11行目のところから本専門調査会としてNOAELとLOAELを出していますが、この1ポツから4ポツは考慮されているのでしょうか。

○梅村座長 北條先生、よろしいですか。

○北條専門委員 一応、考慮にはしておりますけれども、重だつた毒性兆候としては表にまとめた結果に基づいて、結論的な調査会としての判断を書かせていただいております。

○三森委員 そうすると、1ポツから4ポツは、塩化亜鉛投与に起因する変化とみなすということでしょうか。

○北條専門委員 はい、一応そういったものもあるのではないかと考えております。

○三森委員 問題なのは、7.5 mgが親動物に対する一般毒性のLOAELで、結局NOAELが求められていないということになります。

○北條専門委員 はい、そうであります。

○三森委員 それで、その8行目の4ポツ目に30 mg/kgのところ、生殖器系の肉眼病変と記載されてあるのですが、もう少しこれを具体的に書くことはできないでしょうか。投与に関係するというのであれば、どんな変化なのか明らかにした方がよいです。

○北條専門委員 一応、4ポツまであって、ちょっと4つ目の変化については全部が全部投与と関係するかどうかわからないのですけれども、一応、私としては一番最初の全投与群で死亡とか、2番目の攻撃性、多動性の頻度の増加については、投与との関連はあるのではないかと思う部分もあります。ただ、3番目、4番目についてはどちらとも判断がつかないようなところであり、あと、著者が一応影響だという感じで書いているようなところもあるので、そういったものをまとめて書かせていただいております。

肉眼的病変というのはざっくりした表現を使っておりますので、文献にはもう少し詳しく書いておりましたので、そこら辺は詳細に書くことは可能であります。

○三森委員 今の御説明から、1ポツ、2ポツについては投与との関連性が考えられるということであれば、32ページの表15-2毒性所見のところを含めてよいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○北條専門委員 その点は後ほど検討させていただきたいと思います。

○三森委員 同様なことがその次の一世代生殖発生毒性試験でも34ページの7行目から、その他、以下の所見が認められたということで、これも毒性とみなすのであれば、表16-2に含めて記載したほうが適切だと思います。そうではないものについては、ここに書くとも毒性と思われる可能性も出てくるのではと思うので、そこは御専門の立場から、不要であれば削除されるという方向でまとめられることはできませんでしょうか。

○北條専門委員 2つ目のbについて、その他で列挙しているのは、余り毒性兆候等ははっきり判断しがたいようなものが全部とっておりますので、そういう点ではこちらは削除したほうがよろしいかと思います。

その点で、あと毒性所見として親の摂餌量と体重の低下ですか。あと、産児数、生存児数の低下は毒性兆候と考えられたので、これに基づいて最終的なまとめの判断を書いております。

○梅村座長 毒性影響だとわかっているものは表の中に入れ込んでしまって、そのほかは記載をして毒性影響であるかどうかは明らかではなかったとのコメントをつけるのか、それとも全く抜いてしまうのかということなのですから、どうして良かったですか。

○高橋課長補佐 三森先生がおっしゃったように、NOAELの根拠も含めて毒性ととって

いただいたものは表に書いていただく。その他、以下の所見に関しましては、記載いただくものは、例えばこういう所見があったけれども、こういう理由で毒性と判断しなかったということで書いていただく。それ以外で、有意差がないなど専門家の目でごらんいただいて、明らかに毒性ではないと判断されたものに関しては、書かないというような整理かと思えます。

○梅村座長 それでいいですか。

○北條専門委員 もう少し再考して書き直したいと思えます。

○梅村座長 宇佐見先生、よろしいですか。

○宇佐見専門委員 私の判断としては、NOAELの根拠となったものは表に記載された所見であり、ここに書いてあるものは、毒性と考えられなくもないけれども、毒性とは考えなかった所見です。

○梅村座長 書くとなれば影響の判断はできなかつたとか、何かコメントを入れていただいたほうがいいのかもしいです。

○宇佐見専門委員 そういうコメントを入れるだけでいいと思えます。

○中江専門委員 これは直していただいて、それを見てみないとわからないですね。というのは今のお話であれば、33ページの2行目、3行目の、全投与群で数匹死んだものを毒性影響ととるかのような御発言であったので、もしそうだとすると、F₀はともかくF₁のNOAELは変わってくる可能性があったりするので、もう一度この2つの試験については、今のお話に沿って直していただいたものを拝見してみないとわからないですね。

例えば34ページ、ざっくりしか見ていないですけれども、10行目のγ-グルタミルトランスフェラーゼの増加は何で毒性ととらなかつたかという話も出てきますから。だから肝臓の所見がなかつたとか、そういうものはあるのでしょうかけれども、そういうことを見ていただかないと。これも、通例に従ってやっていただければ、判断できると思えます。

○梅村座長 ですから繰り返しになりますけれども、表のほうには影響と見られる毒性所見を記載する。所見としてあるけれども、毒性影響かどうかという不明あるいは毒性と判断しなかつたものについては、表以外のところで記載する。

○宇佐見専門委員 そういうつもりですが、死亡につきましては、Khanらの試験では、4番目のJohnsonらの試験だけ同じような投与量で死亡がない。その前のマウスの1試験、ラットの2試験につきましては、最低用量から死亡動物が出ているということで、実験手技的に問題があると思われれます。動物の死亡は普通に考えれば毒性ですので、ここに記載するのはどうかと思ったのですが、判断しかねたところです。死亡は死亡としてあったのですが、長文の記載やざっくりと削除してしまうのも適当ではないように思いました。

○梅村座長 ただ、記載していただくと、そこに例えば死亡が出たときに、それは影響なのかどうかということまで書いていただかないと。

○宇佐見専門委員 それでは、死亡については「死亡が認められたが、被験物質に起因するものではないと考えられた。」というようなことまで書いておいたほうがいいですね。

○梅村座長 例えばそれを記載するのであれば、そこまで書いてもらわないと。後でこれが公開されたときに、誤解を生じる場合が。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 死んでしまった場合に、それが被験物質の影響でないというのは、なんらかの根拠がないと、見た人にとって意味がわかりません。宇佐見先生がおっしゃられたのが、Khanのものはラットもあてにならないんだということであれば、これは削除すべきです。今の一連のお話を聞いていると、少なくとも先生はKhanのラットが削除というか、向こうへ回されたKhanのマウスとほぼ同等のレベルでよろしくないとおっしゃっていたので、だとすれば片方残して片方残さないという意味がわかりませんし、そう判断なさったなら同等に扱っていただかないと、我々としては判断のしようがないです。

○宇佐見先生 試験を記載するかしないかの線引きとしては、動物数が適切かということと、いずれの試験においても表の中に間違いがあるのですが、決定的な間違いがあるかどうかで判断して、マウスの試験については記載せず、ラットの試験を残したということです。

○梅村座長 ただ、NOAEL、LOAELまで出してしまうと評価に値した試験ということになってしまうので、もし質的に悪いのであれば、載せることは問題ないかもしれませんが、そこに評価には使わなかったという判断をしていただいたほうが。そのあたりは先生方にお任せします。

○宇佐見専門委員 NOAEL、LOAELは判断できないという結論にしたほうがいいかもしれません。

○北條専門委員 33ページの1ポツ、2ポツの死亡とか所見については、著者がこう言っていたというだけで載せたというところもありますので、そこら辺はもう少し捕捉させてください。

○梅村座長 そこに調査会としての判断を入れていただければと思います。

○北條専門委員 承知しました。

○梅村座長 あともう一つ、亜鉛としての表記が必要ではないかという御提案があったのですが、その点はどうでしょうか。一応、一般毒性のほうはそういう形をとらずに、何々亜鉛として表記をしているのですけれども、そのあたりは一応、吸収率の問題もあるのでNOAELの後ろにそういう数字をくっつけるのが問題ではないかということ。先ほどの中江先生の話ともかぶりますけれども、そういうことで処理してきたのですが、その点ほかの先生方、何かご意見ございますでしょうか。

○頭金専門委員 今、座長おっしゃったように、塩の形によって吸収率が違うという前提で話を進めていますね。あえて亜鉛として記載する意味が余りないと思います。

○梅村座長 どうでしょうか。

○中江専門委員 今回は、結果論してヒューマンのデータでとるので、動物のデータをごちゃごちゃやらなくてもいいというのが大前提なのです。もしこれが動物のほうで

NOAELをとらなければいけないということになると、これはもちろんのことながら、各亜鉛化合物ではどうだ、しかも吸収率はこうだ、という形で、横並びでの串刺し検索をやらないとだめですけれども、この場合は違うので、これについては今のようなやり方にしましょうという合意になったと、私は認識しています。

○梅村座長 だから先ほどの話を蒸し返してしまいますけれども、だからと言って別の亜鉛塩類の情報は、亜鉛の毒性としての大きな情報にはなることは皆同意されていて、それをだからまとめましょうというのが多分、先ほどの中江先生の御意見だったのだけれども、そのことと亜鉛のNOAELとして数字を出していくことはまた別の話になってしまうので、その辺の誤解を招かないように何とか投与した物質そのままのNOAEL、LOAELの記載にとどめようということが、これまでの議論だった気がするのです。

どうでしょうか。生殖発生毒性の先生方が亜鉛としての量を記載する方が横並び的にほかの試験と比較するには良いのではないかということをおっしゃっていたのですが、ほかの試験ではそのような形では出さないでいくので・・その他の試験では亜鉛としての量は出さないというのが今、統一的な書き方ではあるのです。

○北條専門委員 私はそれも承知いたしました。

○梅村座長 どうぞ。

○宇佐見専門委員 別に書かないなら書かないでいいです。数値を見たときにグルコン酸塩と比べたらどうなのかということが分かり難いと思っただけです。

○梅村座長 そもそもグルコン酸亜鉛は吸収率が違う。

○宇佐見専門委員 それはいいのですが、ここに記載する以上はグルコン酸亜鉛を考えたときのために載せているわけなので最終的には比較しないわけにはいかないのではないですか。

○梅村座長 毒性の情報を得ているだけで、用量の情報を得ることはできないというのが一応、結論だと思うのです。

○宇佐見専門委員 私の考えとしては、亜鉛として考えたときに、グルコン酸亜鉛は安全なのかどうなのかと思っただけです。

○梅村座長 そうすると、吸収率の話になり、各々の亜鉛類での亜鉛としての吸収率が何だかんだという話になっていってしまうので、それはやめましょうと。なぜなら今回はヒトのデータで評価していくので、動物のほうのデータはそのあたりでとめておきましょうかというのが方針だったと思うのです。

○宇佐見専門委員 それはそれでいいのですが、硫酸亜鉛とか塩化亜鉛の場合に、まとめではそれぞれのNOAELで判断するという方向でいくということですか。

○梅村座長 そうです。

○宇佐見専門委員 そういう方向であれば、それで結構です。

○梅村座長 ほかによろしいでしょうか。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 それで最終的に生殖発生毒性試験でLOAEL、NOAELが出てくると思うのですが、最後に生殖発生毒性でのまとめをつくられると思うのです。そこの文章で御専門の先生方はどのような形で文章をお考えなのでしょう。

一番知りたいのは、この塩化亜鉛を投与して、高用量暴露で生殖毒性あるいは繁殖行動に対して有害な影響が出ているのか出ていないのか、そのところは明記させていただいたほうがよいと思うのです。というのは、これは必須の元素でありまして、通常、私たちの体にもあるわけですから、これに高用量暴露されると、例えば繁殖行動に対して有害なことが起こることがあるのかないのか。ないならばないという形でまとめのところに入れておいていただいたほうが、最後の食品健康影響評価のところヒトのデータがこのようなデータでULまで算定されているわけですから、それと比較しても問題はないという形で議論できるのではないかと思います。まとめのところその辺の説明を追記していただくことはできますでしょうか。

○北條専門委員 考慮したいと思います。ただ、今回の評価に用いた2試験からしますと、最初の二世帯繁殖毒性試験では、少なくともラットに関しては30 mg/kg以上で妊娠率の低下とか産児数の低下というような生殖毒性があるようですし、一世帯の試験でも一応7.5 mg/kgだとラットで産児数と生存児数の低下というものが出ているようなので、そこら辺をまとめに書かせていただこうと思います。

○高橋課長補佐 まとめにつきましては、先ほど反復投与毒性のところでもご議論がありましたので、各項目ごとに担当の先生と相談させていただきます。

○梅村座長 わかりました、ありがとうございます。

一応、生殖発生毒性について、これまでの議論で何か。山添先生、どうぞ。

○山添委員 先ほどのKhanのデータの2007年のところで、その他、所見が認められたというところで、7.5 mg/kgのところ、33ページの3行目のところで、以下のところで親動物で攻撃性、多動性の出現というものがありません。この最初の論文、2007年の論文だけに特有のことかと思っていたのですけれども、念のため次のJohnsonの論文を読んでも、やはり同じことが記載されているのです。すごくハンドリングが難しいというぐらいに行動が非常に出ているのです。

そうすると、これが塩化亜鉛に特有の現象なのか、それともということを少し確認する必要があります。亜鉛に基づいた作用であるならば、何らかの薬理作用が高濃度の場合には出てくる可能性があるわけですから。その辺のところももう少し調べていただければありがたいと思います。

○梅村座長 よろしいでしょうか。

○北條専門委員 単用量群の文献ももう一度確認して、考慮させていただきたいと思います。

○梅村座長 繰り返しになってしまいますが、数値としては使わないけれども、情報としては亜鉛の毒性として見ていくということなので、その毒性を少し詳しく解説していただ

いて、実際、グルコン酸亜鉛のときの評価に使いたいというのが、今回の趣旨なので、そのあたり少し詳しく専門家としての判断を加えていただけたらと思います。よろしいでしょうか。

○北條専門委員 承知しました。

○梅村座長 ほかにございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、評価書案全体に何か御意見はございますでしょうか。ないようでしたら、今回はこのグルコン酸亜鉛についての調査審議はこれまでにしたいと思います。必要な資料がそろいましたら、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。

(「異議なし」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、事務局から今後の進め方について説明してください。

○中矢係長 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が、何かございましたらどうぞお願いいたします。特になければ、本日の添加物専門調査会の全ての議事は終了いたします。事務局から次回の予定等について何かありますでしょうか。

○高橋課長補佐 次回は8月21日木曜日14時からを予定させていただいております。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして第132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。