

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

栄 養 成 分 関 連 添 加 物 ワ ー キ ン グ グ ル ー プ

第 3 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成27年4月27日（月） 10:00～11:52

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）硫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）

頭金座長、梅村専門委員、祖父江専門委員、森田専門委員

（専門参考人）

合田専門参考人、柴田専門参考人、瀧本専門参考人、

松井専門参考人、吉田専門参考人

（食品安全委員会委員）

山添委員、三森委員、佐藤委員、村田委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、鋤柄評価第二課長、

高崎評価調整官、池田評価情報分析官、高橋課長補佐、鹿田係長、武内係員、

山中参与

5. 配布資料

資料 添加物評価書「硫酸亜鉛」（案）

参考資料 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）

6. 議事内容

○頭金座長 おはようございます。それでは、定刻となりましたので、ただいまから第3回「添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググループ」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、4名全員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合田幸広先生。

滋賀県立大学の柴田克己先生。

医薬基盤・健康・栄養研究所の瀧本秀美先生。

京都大学の松井徹先生。

関西大学の吉田宗弘先生に御出席いただいております。

なお、議事1「硫酸亜鉛に係る食品健康影響評価について」において、医薬基盤・健康・栄養研究所の石見佳子先生に今回の評価書（案）を御確認いただいておりますので、御都合により出席いただいておりますけれども、議事次第には欠席専門参考人として名前を記載させていただきました。

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3回添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググループ議事次第」を配付しておりますので、ごらんいただきたいと思います。

まず、事務局から配付資料の確認と「食品安全委員会における調査審議方法等について」（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について説明を行ってください。

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

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

○鋤柄評価第二課長 鋤柄でございます。よろしくお願いいたします。

○高橋課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料「添加物評価書『硫酸亜鉛』（案）」。

参考資料といたしまして、平成27年1月13日付の「食品健康影響評価の結果の通知について」で「添加物評価書『グルコン酸亜鉛』（第2版）（2015）」でございます。

以上でございます。資料に不足等はございませんでしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事について、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

議事（1）「硫酸亜鉛」に関する審議につきまして、次の専門参考人の先生方が文献の作成に関与しておりますので、御報告いたします。

本品目の特定企業は、ビール酒造組合でございます。

本年2月の第2回栄養成分関連添加物ワーキンググループでも報告いたしましたとおり、文献7「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会報告書」につきましては、検討会及びワーキンググループの構成員として、柴田専門参考人、瀧本専門参考人及び吉田専門

参考人の3名が関与されております。

なお、本文献については、本品目の特定企業の依頼により作成されたものではございません。

また、今回新たに追加されました、文献追加3「**Regulatory responses to excess zinc ingestion in growing rats**」については、松井専門参考人が共著者でいらっしゃいますが、本文献は査読を経て公表された科学論文であり、調査審議等に参加しないこととなる事由には該当しないことを申し添えます。

以上でございます。

○頭金座長 本年2月の第2回栄養成分関連添加物ワーキンググループにおける取り扱いと同様に、議事(1)の文献7の柴田専門参考人、瀧本専門参考人及び吉田専門参考人の件につきましては、通常どおり審議に参加いただくのが適切かと考えられます。

また、今回新たに追加されました、議事(1)の文献追加3の松井専門参考人の件につきましては、当該資料は査読を経て公表された科学論文であり、調査審議等に参加しないことになる事由には該当しないとのことで問題ないと思われま

す。

(「異議なし」と声あり)

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、提出いただきました確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」との声あり)

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、議事(1)に進みたいと思います。

議事(1)「硫酸亜鉛に係る食品健康影響評価について」です。

前回、継続審議になりましたので、本日は前回の審議を踏まえた修正部分とその続きの審議を行いたいと思います。事務局から説明をお願いします。

○高橋課長補佐 それでは、硫酸亜鉛につきまして説明させていただきます。

なお、本品目につきましては、申請企業から特に資料を非公開としてほしい旨の要請はございませんので、その旨を御報告いたします。

それでは、評価書(案)に沿って御説明させていただきます。

「審議の経緯」でございますが、硫酸亜鉛評価書の2ページをごらんください。6行目でございますが、前回の第2回ワーキンググループで御審議いただきまして、今回、第3回ワーキンググループで継続の御審議をいただくものでございます。前回は時間の関係で、品目の概要のみの御審議をいただいております。

それでは、品目の概要のうち前回から御修正いただいた部分と体内動態について御説明させていただきます。

まず、評価書(案)の4ページの9行目でございます。前回、合田先生から7水和物かどうか分かるものについては記載するよう御指示がございましたので、9行目を筆頭に、

7 水和物であることが文献で確認できたものは7 水和物と修正させていただいております。この後についても同様でございます。

次に、5 ページの2 行目から3 行目でございますが、松井先生から修正をいただいております。コメントの内容については、後ほど先生からお願いいたします。

6 ページでございますが、2 行目の表題について（イーストフード）を追加しております。松井先生からの御指摘でございます。

7 ページの19行目から「② 亜鉛に関する食品表示基準」のところを、石見先生の御意見に基づきまして修正させていただいております。石見先生の御意見でございますが、8 ページの4 行目の下の四角に書いてございます。本日は御欠席でございますので、コメントを読ませていただきます。

石見先生からのコメントでございます。健康増進法第31条の2は現在、食品表示法第5条となっております。今回は法律の条文というよりも食品表示基準での記載が重要ですので、法律の文の記載は不要とのことでございます。これを踏まえ、基準の文章は残しているということでございます。

基準の名称でございますが、前回までの評価書案は栄養表示基準としておりましたが、石見先生から、平成27年4月1日より「食品表示基準」として施行されましたので修正しました、ということでございます。

次に、15ページでございますが、17行目の表2に硫酸亜鉛の使用基準改正案を書かせていただいております。「改正案」の下線部でございますが、硫酸亜鉛の使用基準の改正案といたしまして、発泡性酒類に使用するとき、亜鉛として、その1 kgにつき0.0010 g、つまり1 mgを超えないようにしなければならないとしております。

松井先生から、この点について御質問がございまして、16ページの四角の中に書かせていただいております。分母のkgの意味について、厚生労働省を通じて要請者のほうに確認いたしましたところ、回答がございましたので、それを記載させていただいております。

【回答】でございますけれども、1) 分母について、基準としては、最終製品として設定しているということでございます。ただ、下のほうに書いてありますけれども、実際は、製造工程中の被発酵液と呼ばれるものに対して亜鉛を1 mg添加するということでございます。しかし、最終的な基準としては全てが残留する可能性を想定して設定しているということでございます。

次の17ページでございますけれども、四角の真ん中あたりに「2) ビール以外の場合の亜鉛の挙動について」、松井先生から、ビール以外のものについても同じ挙動ですかとの御質問がございました。申請者の回答といたしましては、ここに記載がございますとおり、データはなく推測であります。基本的には同様の挙動を示すものということでございました。

品目の概要につきましては、以上でございます。

続きまして、体内動態を御説明させていただきます。こちらは新規に御審議いただく項

目でございます。

まず、17ページでございます。松井先生からコメントをいただきまして、硫酸亜鉛の解離について参照の位置を移動いたしました。

次に、18ページでございます。これらの知見につきましては、18ページの冒頭でございますとおり、過去に評価いただいている添加物評価書「グルコン酸亜鉛」を参照しつつ、新たに一部の知見を追加しております。

18ページの5行目、硫酸亜鉛の知見でございます。こちらのヒトの経口投与試験につきましても、先生方からの御指摘を踏まえて修正をさせていただいております。

18ページの16行目から、新たに追加しているヒトの経口投与の試験でございます。硫酸亜鉛などの亜鉛化合物を投与して、Cmaxなどが測定されております。

19ページの8行目から、前回書かせていただいております、グルコン酸亜鉛の評価書で引用していた知見でございます。ラットの経口投与試験ですが、有意差が見られていないとの松井先生の御指摘を踏まえ、削除させていただいております。

松井先生からいただいた、ヒトの亜鉛吸収率に関連する文献につきましては、硫酸亜鉛の知見ではないことから、後ろのほうの亜鉛化合物の項目に追加させていただいておりますので、後ほど御説明させていただきます。

20ページからは硫酸亜鉛ではなく、亜鉛化合物の体内動態に関する知見でございます。

まず、グルコン酸亜鉛の評価書からの引用で、①として3つ書かせていただいております。特に20ページの15行目のcの知見につきましては、3つの亜鉛化合物の吸収率を比較している知見でございます。グルコン酸亜鉛が60.9%とされており、グルコン酸亜鉛の評価のときにもこの知見が重視されてございます。なお、クエン酸亜鉛は、亜鉛化合物の添加物としては使用されておられません。

次に、亜鉛のトランスポーターに関する知見が2つございまして、31行目のbは松井先生からいただいた知見でございます。この文案のとおり追加させていただいております。

21ページでございます。こちらは、亜鉛と他のミネラルとの相互作用、ホメオスタシスに関する知見でございます。21ページの13行目の知見でございますが、柴田先生の御意見を踏まえまして、松井先生から参考文献をいただきまして、記載を修正しております。

22ページの1行目のfの知見でございますが、先ほどラットのところで説明いたしましたとおり、松井先生からいただいた文献を追加させていただいております。

16行目から「(4) 体内動態のまとめ」でございます。こちらに書かせていただいているとおり、硫酸亜鉛は水に易溶性とされていることから、胃内においても硫酸イオンと亜鉛イオンに解離するとしております。「胃においては十分にpHが低下していれば、多くの亜鉛化合物は解離し」の文案につきましては、もともと「すべての」としておりましたけれども、23ページにございますような吉田先生と松井先生の御意見を踏まえて「すべての」ではなく「多くの」とさせていただいております。後ほど、両先生から御意見をいただければと思います。

22ページの20行目からございますが、硫酸亜鉛の亜鉛としての体内動態を検討するに当たっては、グルコン酸亜鉛で参照された亜鉛化合物に関する知見を参照することが可能とまとめさせていただいております。

体内動態までは以上でございます。御審議をお願いいたします。

○頭金座長 どうもありがとうございます。

それでは、評価対象品目の概要及び起源又は発見の経緯につきましては前回御審議いただいていることを踏まえた修正ということでありますけれども、主担当をお願いしております合田先生、コメントがありましたらお願いいたします。

○合田専門参考人 9ページの15行目、16行目は訂正をされているのですが、私は16行目の「塩」を加えるのは何か奇異な感じがするのですが「添加物『硫酸亜鉛』の構成成分である硫酸塩及び亜鉛については」というのは、これは言うとしたら「硫酸イオン」ですか。

○高橋課長補佐 原案は「硫酸塩」ですが、「硫酸」としますとまた違うものになってしまうので「硫酸イオン」にさせていただければと存じます。

○合田専門参考人 違いますね。ですから、むしろ亜鉛イオンも亜鉛も同じように言ってしまうからです、少なくとも、ここは「硫酸イオン」にしていないとまずそうな気がします。

○高橋課長補佐 そのようにさせていただきます。

○合田専門参考人 あとは特にないです。

○頭金座長 よろしいですか。ありがとうございます。

松井先生からもコメントをいただいておりますけれども、よろしくをお願いいたします。

○松井専門参考人 私からのコメントは、まず5ページからですが、ちょっと文章がくどいと思いましたので、簡単にしたほうが良いと提案させていただいております。

もう一つ、亜鉛イオンといいましても、実は水和物イオンもある可能性がある。これを亜鉛イオンと言っていいのかは私は判断ができなかったのですが、イオン化した亜鉛に含めていいのかなという気は今ではしております。

これは難しい問題で、実際にこれはどういう形態かというのは、本当のところはわからない。

○合田専門参考人 多分、論文を書かれている人が、意識をされていない人が書かれている場合が多いので、これは言いようがないですね。だから、亜鉛イオンでやらざるを得ないのではないですか。

○松井専門参考人 繰り返しになりますが、簡略化したほうがよろしいかと思います。

それと、もう一つは「イーストフード」という言葉が後で出てきますので、6ページの2行目は、「イーストフード」と入れたほうが理解しやすいですので入れることを提案しております。

そのくらいです。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、起源又は発見の経緯の主担当の祖父江先生は、コメントはありますでしょうか。

○祖父江専門委員 特にコメントはありません。

○頭金座長 ありがとうございます。

吉田先生は、何かコメントはございますでしょうか。

○吉田専門参考人 特にございません。

○頭金座長 ありがとうございます。

きょうは御欠席なのですが、石見先生のほうから、7 ページの19行目から「② 亜鉛に関する食品表示基準」というコメントをいただいていますけれども、これにつきましては何か御意見はございますでしょうか。法律上の記載ということだと思いますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、評価対象品目の概要、起源又は発見の経緯につきまして、全般的に何か、前回の議論も踏まえて修正があったわけですが、何かございましたらお願いいたします。

山添先生、どうぞ。

○山添委員 大した問題ではなくて、4 ページのところの10行目のスペルだけで「heptahydrate」のスペルが間違っているので、直しておいてください。

○高橋課長補佐 申しわけありません。

○頭金座長 それでは、事務局は修正をお願いします。

そのほかはよろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、体内動態が17ページからなのですが、ここからは今回の審議ということなのですが、主担当の祖父江先生、体内動態のところにつきましてコメントがありましたらお願いいたします。

○祖父江専門委員 特にありません。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、松井先生からコメントをいただいておりますので、説明をお願いいたします。

○松井専門参考人 では、17ページの部分ですが、ここの表現を、ここに書いてありますように「胃内において硫酸イオンと亜鉛イオンに解離すると考えられる」。この引用の場所が問題で、この引用は「水に易溶性とされている」までが正確な引用になります。その後の「胃内において硫酸イオンと亜鉛イオンに解離すると考えられる」というのは直接この論文に書かれている内容ではございませんので、引用の場所を変えたほうが良いと考えております。

もう一度確認しますと、17ページの6行目からです。原案では「硫酸亜鉛は水に易溶性とされていることから、胃内において硫酸イオンと亜鉛イオンに解離すると考えられる」と

いうところの引用で「(参照4、5)」が示されておりますが、これらの論文には「胃内で」という表記はなかったので、正確に引用するためには引用の場所を前に持ってきたほうがいいだろうと思いました。

次は19ページの論文ですが、この論文が、実は引用も「低下する傾向が認められた」となっております。確かに、原著を読むと傾向は認められます。しかし、特にネズミを使った試験で統計的な有意差がないものを示すのはいかなものかというのが第1点。

それと、少なくとも傾向を言うのでしたら、P値を示すなら何か言えるかと思えますけれども、それもない。

さらに、通常飼育群では亜鉛濃度の高いほうが吸収率は高いという矛盾した結果が出ておりますので、この論文は削除したほうがよろしいかと思いました。

また、一般的な話ですが、亜鉛摂取が増加すると吸収率が低下するという総説がありましたので、これを提案させていただきました。これについては後で引用されております。

その次は20ページですが、亜鉛トランスポーターのことが書かれておりますので、餌の亜鉛含量によってトランスポーター発現が変動するということも書いておいたほうが、この場合、流れとしていいのではないかなということで提案させていただいております。

もう一点ですが、21ページです。前回から議論になっております柴田専門参考人からの御指摘で、mgではなくgであるというお話につきまして、さらに総説を調べますと、確かにmgになっている。ただし、その総説での引用を見ると全然違っていて、ここに書いてありますように、約2.6 gになります。ですから、この点は明記しておかないといけないかと感じておりました。

以上です。

○頭金座長　ありがとうございます。

それでは、柴田先生からもコメントをいただいているようなので、説明をお願いいたします。

○柴田専門参考人　特に追加するコメントはありません。

○頭金座長　吉田先生はいかがでしょう。

○吉田専門参考人　特にありません。

○頭金座長　よろしいですか。ありがとうございます。

それから、私のほうから1点コメントが、あります。18ページの9行目のところに「吸収の半減期」という表現がありますが、別途、最高血中濃度の到達時間が書いてありますので、「吸収の半減期」は不要と思います。

体内動態に関しまして、ほかに御意見はいかがでしょう。

どうぞ。

○合田専門参考人　今の21ページの13、14のところの数値が間違っていると書いているのは、間違えている部分もどこか脚注に入れておいたほうがいいのではないのですか。今回は原著に戻っているのですこだけ見るようになっていきますけれども、混乱が起きるかも

れないので、総説のほうが間違えていますね。だから、その総説の数値が間違っている。原著に戻るとか、できれば何かそういうコメントを入れておいてあげたほうが親切だと思います。

○頭金座長 この2.6 gと書いた根拠をもう少し詳しく。

○合田専門参考人 いや、2.6 gの根拠はここにちゃんと書いているのですけれども、もう一つ、1.5～2.5 mgというのは多分、単位を間違えたものなので、そのものについては、総説ではこれは単位を間違えているものと考えられるとか、何か入れるのだったらそれを書いていないと、後でここの議論を蒸し返されるとまずいかなと思うのですよ。たまにこういうことがありますけれども、単位を間違えているというのは明らかに間違いですね。

○頭金座長 それでは、ここを松井先生と柴田先生で御確認いただいたと思うので、お二人の先生方に、脚注のところにその経緯を記入するということでもよろしいでしょうか。

○合田専門参考人 もう少し、間違っている部分もコメントとして入れておいていただいたほうがよろしいのではないですか。

○高橋課長補佐 例えば、脚注の続きに、Lowe (2009) では1.5～2.5 mgとされている、と記載するというのでしょうか。

○合田専門参考人 されているが、これは単位の違いと考えられるということですね。2.6 gと2.5 mgは当然、考えても体内に2.5 mgなんてあるわけないので、これは単純に単位の違いですね。

○柴田専門参考人 いいですか。

○頭金座長 どうぞ。

○柴田専門参考人 こういう問題は、訂正を御本人が出していないかというのを調べたら出てこないのでしょうか。我々もよく、単位を間違えてしまったときに後で修正を出しているのですけれども、それを見つける作業まではしなかったのですが、申請者の方たちが調べていただけることはないのでしょうか。

○合田専門参考人 難しいですね。

○頭金座長 論文中の間違いが明確になれば著者が同じジャーナルの中で修正報告を出すということはあると思うのですけれども、修正に関する報告が無ければ、著者は間違いに気がついていないと思います。しかし、この場合は、間違いというのは明らかだと思いますので、その経緯を脚注の中に追加していただければと思うのですけれども、いかがでしょう。

○松井専門参考人 確認をしたいのですが、この数字は「添加物評価書『グルコン酸亜鉛』」に載っているものではなかったかなという気がしているのですけれども、もし確認ができましたらお願いします。

○高橋課長補佐 グルコン酸亜鉛評価書にも載っていますが、そちらの扱いにつきまして、次の版の際にあわせて改訂するなど、事務局のほうで考えたいと思います。今回は、硫酸亜鉛の評価書について、正確に記載していただくということをお願いできればと思い

ます。

○頭金座長 グルコン酸亜鉛のほうはそちらのほうで検討いたしますが、このワーキンググループの中で明らかに間違いであるということを見つけていただきましたので、硫酸亜鉛のワーキンググループとしての評価書の中には、その経緯を記載していただければと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

そうしますと「(4) 体内動態のまとめ」が22ページの16行目から記載されているのですけれども、ここにつきまして、19行目の「すべての亜鉛化合物」というところを「多くの亜鉛化合物」と修正するとのことですが、松井先生、ここを御説明いただければと思います。

○松井専門参考人 これは前回、吉田先生からご発言があったことだと思うのですけれども、確かに低いpHですと、亜鉛の塩の形態の場合は全て解離すると考えていいと思います。酸化亜鉛の場合は、吉田先生の御指摘のように、易溶性が低いと、吸収性が低い場合がございます。その理由として、pHの低下が十分でないというお話がありました。実際、そうだと思います。

ただ近年、亜鉛のキレートというものはかなりいろいろ開発されていると思います。それを全て追えない。ですから「すべて」というのは後で何か問題が出てくる可能性がありますので「多くの」に直したほうが適切ではないかなと考えて、このような指摘をさせていただきました。

○頭金座長 ありがとうございます。

ただいまの松井先生のコメントに関しまして、何か追加あるいは質問がありましたら。吉田先生、どうぞ。

○吉田専門参考人 私もそれで結構かと思います。

○頭金座長 それでは、それ以外の体内動態のまとめは22ページの16行目から22行目までに書かれているのですけれども、これでよろしいでしょうか。何か、この部分に関しまして御意見がありましたらお願いいたします。

山添先生、どうぞ。

○山添委員 今の「(4) 体内動態のまとめ」のところで、このものだけを見ると胃のところが強調されているように読めるのですが、実際の吸収部位は下部ですね。消化管ですね。そうすると、ここで胃のことを書いていて、消化管のところの部分がない。ここで胃のことを強調する必要があるのかどうかという点はいかがなのでしょうか。

○頭金座長 実際の吸収部位は腸のトランスポーターがあるところですね。加えて、イオンに解離するという点で重要になる胃の部分のバランスというコメントだと思うのですが、いかがでしょう。

どうぞ。

○高橋課長補佐 胃については、グルコン酸亜鉛の評価書でも同じですが、硫酸亜鉛が亜鉛と硫酸イオンに解離するので、亜鉛化合物としてほかの亜鉛化合物の知見も参照するた

めの理由づけとして残していただけると次につながるかなと思います。腸の吸収の部分の記載も必要であれば、御検討いただければと思います。

○頭金座長 いかがでしょうか。小腸での吸収のことをこのまとめのところに追記するかどうかということにつきまして。

○山添委員 私はごちゃまぜにする気はなくて、要するに、胃で解離をして消化管で吸収されるという一文さえそのところに入っていればそれでいいのではないかと思います。

○頭金座長 今、山添先生から御提案がありましたけれども、いかがでしょうか。

○合田専門参考人 それでよろしいのではないのでしょうか。私はそう思います。

○頭金座長 それでは、消化管の小腸の部分で吸収されるという一文をこの後に追加することによってよろしいのでしょうか。

ありがとうございます。

それ以外に、体内動態のまとめのところでコメントがありましたらお願いいたします。

よろしいですか。

それでは、次に進みたいと思います。

次は「3. ヒトにおける知見」です。事務局から説明をお願いいたします。

○高橋課長補佐 それでは「3. ヒトにおける知見」につきまして御説明させていただきます。

24ページの13行目からですが、構成としては、硫酸亜鉛、亜鉛化合物という順番でございます。

まず、硫酸亜鉛の症例報告でございます。24ページの15行目のaから順に、a、b、c、dと、成人についての症例報告が4つございます。いずれも医薬品としての投与量を投与したものでございまして、服用中止後に回復するとされてございます。

25ページの3行目、Pattersonらの知見について、NITEの評価書で「硫酸亜鉛」とされていたことから引用しておりましたが、原著を確認したところ、硫酸亜鉛の摂取の知見かどうかわからなかったこと、また、症例報告でございますので、引用しないことと整理させていただいております。

次に、26ページの2行目から、小児の症例報告でございます。これも硫酸亜鉛について、医薬品としての摂取と思われる量でございますけれども、消化管に症状が見られている症例でございます。

26ページの8行目から、硫酸亜鉛に関する介入研究でございます。

26ページの9行目から、介入研究について、a、b、c、dとございますが、これらは先ほどと同じく、医薬品としての用量の投与がなされた知見であるものや、その他につきましても、比較的高用量の知見でございます。最後の判断には影響してこないと思われる用量だと思いますので、詳しい説明は省略させていただきます。

27ページの18行目のeの知見でございますが、妊娠女性246例に硫酸亜鉛、亜鉛として20 mgを投与した比較的低用量が低い知見でございますが、特に異常が見られなかったとの

こととございます。

28ページの1行目のfの知見でございます。22～26歳の成人（女性9例、男性9例）に絶食後に硫酸亜鉛・7水和物を亜鉛として、0、25、女性37.5、又は、男性50 mgを含む水溶液として投与したものでございます。

8行目から9行目にございますように、投与群で血漿中コルチゾール濃度が低下したとされております。

次に、28ページの11行目の乳児に関する介入研究でございます。こちらはグルコン酸亜鉛の際に御審議いただいておりますので、その結果も記載させていただいております。

IOMがこの知見から乳児のNOAELを判断したものでございますが、グルコン酸亜鉛の審議の際には、この知見はNOAELの判断を行うことは適切でないとされておりますので、その旨を書かせていただいております。

28ページの25行目からは、硫酸亜鉛ではない、ほかの亜鉛化合物に関する知見でございます。グルコン酸亜鉛の審議のときに御審議いただいておりますので、主なもの、特にLOAELの根拠になったものを中心に説明させていただきます。

29ページの15行目から（a）Fischerらの知見でございます。亜鉛として50 mg/人/日の投与群で赤血球スーパーオキシドジスムターゼ活性の低下が認められております。

29ページの26行目の（b）の知見でございますが、これも50 mg/人/日で所見が認められているのですが、HDLコレステロールの減少です。最終的には、エンドポイントがSOD活性の低下ではないことに言及されております。

30ページでございますが、5行目の（c）の知見は用量が高いので説明を省略させていただきます。

30ページの16行目の（d）Yadrickの知見でございますが、こちらも投与量としては50 mg/人/日で、赤血球SOD活性の低下が認められたということとございます。

30ページの29行目の（e）の知見、（f）の知見の2つは、銅の量をコントロールしている知見として審議されております。

31ページの20行目の介入研究でございますが、こちらも比較的低い用量で試験がなされているのですが、グルコン酸亜鉛の御審議の際には、赤血球SOD活性について有意な変化が認められるが、増加か減少かの判断ができないのでNOAELの判断を行うことは適切でないと判断されております。

そのほか、31ページの31行目から症例報告等がございます。

32ページの12行目からは、硫酸亜鉛とグルコン酸亜鉛以外の亜鉛化合物に関する知見でございます。

32ページの13行目の知見でございますが、これはLOAELではなく30 mgがNOAELとされている知見でございます。EUなどはこの知見等からNOAELを判断しておりますが、グルコン酸亜鉛の御審議の際は、グルコン酸亜鉛の知見からLOAEL判断されております。

32ページの33行目からの追跡コホート研究で前立腺がんに関する知見でございます。こ

ちらにつきましては、33ページの6行目からございますけれども、グルコン酸亜鉛で御審議いただいた際に、ほかの要因を完全には排除できないことなどから、この試験に基づき亜鉛と前立腺がんを関連づけることはできないと御判断をいただいております。

これらの知見を参照いただきまして、33ページの16行目からの「(4) ヒトにおける知見のまとめ」でございます。

①として、グルコン酸亜鉛の審議におけるヒトにおける知見のまとめを書かせていただいております。まず、ほかの亜鉛の化合物ではなくて、グルコン酸亜鉛の知見から判断する、と判断していただいております。複数の知見に共通したエンドポイントが赤血球SODの活性低下であったということで、赤血球SOD活性の低下が認められた知見から御判断いただいております。

34ページ、2行目から銅の摂取量をコントロールした2つの知見を除いたということでございます。34ページの9行目から、Fischerの知見とYadrickの知見において、50 mgで所見が認められたため、この2つの知見が検討されております。14行目から、Fischerの知見で仮に判断すれば、16~17行目のとおり、0.94 mg/kg体重/日となり、20行目から、Yadrickの知見で判断すれば、24行目のとおり、0.98 mg/kg体重/日となります。31行目から、2つの値を比較し、低いほうの0.94としたと書いてございます。

35ページでございますが、硫酸亜鉛の判断を書かせていただいております。35ページの3行目、先ほどの体内動態の知見から硫酸亜鉛も硫酸イオンと亜鉛イオンに解離するとして、亜鉛イオンについてグルコン酸亜鉛の知見から判断するというところでございます。先ほどのグルコン酸亜鉛でのLOAELの評価と同様に「LOAELを65.92 mg/人/日(0.94 mg/kg体重/日)(亜鉛として)と判断した」とさせていただきます。

御説明は以上でございます。御審議をお願いいたします。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、評価書(案)について先生方にコメントをいただきたいと思います。

まず、ヒトにおける知見の主担当の祖父江先生、コメントをお願いいたします。

○祖父江専門委員 まだまとめのところには行かないですね。

○頭金座長 はい。まず、個々についてコメントをいただければと思います。

○祖父江専門委員 今の説明の中で、28ページの介入研究のfで、投与群で血漿中のコルチゾール濃度が低下したというイベントがあるわけですが、今、原著のほうを見ていましたが【72】なのですが、その論文の中の79ページ目です。「Fig.4. Mean cortisol profiles for each at the 5 experimental moments.」と書いていまして、このGROUP 1がコントロールで、GROUP 2、GROUP 3が投与量が亜鉛で25 mg/日と、GROUP 3は男女で分けていますけれども、違う量なのですが、37.5と50とハイドースです。

変化のパターンを見ると、GROUP 1では余り変わってなくて、投与群のほうが一時的に最初が高くて下がっているという形の低下なので、本当に亜鉛の効果なのか、最初はどうして高かったのかというのが素直には見えないものなので、著者らもどう解釈しているの

か、余り詳しくは書いていないのですけれども、これをイベントととるかどうかなというのには注意したほうが良いような気がします。

あとは説明のとおりで、特にコメントはありません。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、松井先生、何かコメントがありましたらお願いいたします。

○松井専門参考人 まずコルチゾールですけれども、これは基本的にストレスが高まると上がるものである。それで、コルチゾールがこの程度下がるのが悪いことなのかというのはまずわかりません。

第2点ですけれども、今回も30分間隔くらいで採血をしていますけれども、実際、コルチゾールの血中パターンというものはパルス状に変化します。本当にこの間隔でそういうような評価ができるのかどうか。

通常、パルス状に動くホルモンの場合は、特別なアルゴリズムを使って計算するのが普通です。先ほどもお話がありましたけれども、そういう意味でも、ここで示されているコルチゾールについては、記載しないほうが良いと感じております。

○頭金座長 ありがとうございます。

祖父江先生からコメントがありましたが、28ページの1行目から書いてあるfの介入研究についての松井先生の御意見ということでした。

お二人の先生からは、この介入研究で見られている血漿中コルチゾール濃度の低下について、重視する必要はないという御意見でよろしいですか。

これにつきまして、コメント、御意見がありましたら。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 つまり、この論文の中では一応、著者たちはこう記載しているので、記載を外してしまうわけにはいかないと思うのです。先生方の解釈をここに加えるというほうがいいのではないかと思います。

○頭金座長 森田先生、どうぞ。

○森田専門委員 先生方がおっしゃるとおり、これをどうとるかというのはそれほど重視しないということではよいのですが、今、梅村先生が言われたように、ヒトのこういった介入研究としてきちんと結果が示されているので、これを載せないということは非常に恣意的になります。載せておいて、今まだ議論がまとめのところまでは行っていないが、まとめのところで「硫酸亜鉛についてはこれはとらなかった」と書けばよろしいのではないのでしょうか。

○頭金座長 複数の先生方から、fの介入研究で見られている血漿中コルチゾールの低下につきましては、実験条件等を見るとそれほど重視する必要はないというご意見だと思いますが、論文があるということ自体はここに記入をして、まとめのところでこの結果の評価を加えてはどうかという御意見です。

この介入試験に関して、いかがでしょうか。

よろしいですか。

どうぞ。

○吉田専門参考人 済みません。記載するのはいいのですが、現状の文章ですと、途中で第一試験、第二試験があったと書かれておって、最後のところに「投与群で」と書いてあるのですけれども、これが第一試験のほうなのか、第二試験のほうなのかというのが、この文章だと読み取れないと思うのです。

最後のところで、論文を見ますと、これは第一試験のほうですね。3つの群があって、亜鉛を投与した2つの群で、最初は値が高くて、後ろで下がっている。先ほど、文献の【72】の79ページでしたか。ですから、そのあたりをきちっと書かれたほうがいいのではないかな。

現状ですと、2つの投与試験があってと書かれておって、最後に「投与群で」とあると、第一試験なのか、第二試験なのか。あるいはこのままですと第一試験でも第二試験でも同じ結果が出たと読み取れるのです。それだけです。

○頭金座長 祖父江先生、28ページの8行目と9行目のところの記載内容について、いかがですか。

○祖父江専門委員 恐らく、第一試験でオーケーだと思うのです。

○頭金座長 この箇所は文献を確認していただきまして、この著者たちが記載していることをここに記載するということですのでよろしいですか。

それでは、よろしくお願いします。

ほか、このfの介入試験に関しまして、何かございますか。

ないようでしたら、このfの介入試験に関しましては、今、申し上げたような対応をしたいと思います。

それ以外のところで、ヒトにおける知見で、グルコン酸亜鉛の知見も含めていろいろ書かれているのですけれども、ほかの部分でのコメントがありましたらお願いいたします。

○合田専門参考人 いいですか。

○頭金座長 どうぞ。

○合田専門参考人 いつも化合物のことばかり言って申しわけないのですけれども、大体計算すると、介入試験のところでのものが7水和物だろうと思うのが多いのですが、例えば26ページの15行目のところで、この人は硫酸亜鉛440 mg/日のカプセルを出しているのですね。

これが2.3 mg/kg体重/日相当なのですが、同じような試験をやっていて、次の27ページのところの6行目の介入試験で、これは440で660ですから4分の6ですので、2分の1.5倍ですね。1.5倍の硫酸亜鉛を出して、量が2.0と2.4で、ほぼ同じぐらいの数字になってしまっているのですよ。前のものが大体7水和物なのですから、こういうものの硫酸亜鉛と書かれてしまうと、これは硫酸亜鉛にさらにもっといっぱい水がついているのか。何か数字的に変なのですよ。

硫酸亜鉛と言っているものが硫酸亜鉛の中に、さらにまぜ物がある硫酸亜鉛を硫酸亜鉛

と言っている論文もあるのかなと思ってすごく気持ち悪くなったのですが、ここは1.5倍数値が違うというのは、私はChemistなので、どうもこういう数値はすぐ気になってしまうのですが、最終的に硫酸としてと本文には書かれているので、何らかの計算がおありになってこれを書かれているのだらうと思うのですが、数字上はつじつまが合わないのですよ。そんなに体重は変わりますか。

ヒトは、今は60 kgでやるのですか。海外は60でやって、日本は50ですね。そういうものが昔からあると思いますけれども。

○柴田専門参考人 実際の体重ではないですか。

○合田専門参考人 これは実際の体重ですから、すごく太った人がいたということですか。そういうことだったら、そうかもしれません。そこら辺のことになったら、わかります。一般的な数字ではなくて、平均体重で割っていたりするのですね。

わかりました。どうして数字が1.5倍も違うのだらうと思ったのです。

○頭金座長 よろしいですか。

○合田専門参考人 はい。この手の論文でそういうことがあるのですね。

○高橋課長補佐 これらの値は、ほかの評価書における換算でございますので、もう一度確認しておきます。

○合田専門参考人 これは1.5倍ずれると、数字の評価として気持ち悪い。介入試験なので、結論に持っていくものではないのですが、申しわけございませんけれども、少し気になったもので。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、全般的な点で、柴田先生、特に何かコメントはございますでしょうか。

○柴田専門参考人 ありません。

○頭金座長 済みません。吉田先生はお聞きしたのですでしたか。

○吉田専門参考人 もうこれ以上はありません。

○頭金座長 それでは、ヒトでの試験では、グルコン酸亜鉛での評価が書かれています。例えば29ページ。グルコン酸亜鉛のときには29ページの（a）の試験、あるいは30ページの（d）の試験が重視されているわけなのですけれども、これについて、何かコメントがありましたらお願いしたいと思うのです。29ページの15行目からの（a）のFischerらの介入試験です。

30ページのほうの16行目からの（d）の介入試験で、Yadrickらの試験。

32ページのほうの13行目の介入試験から、グルコン酸亜鉛の評価書においては重視されています。

同じく32ページの33行目の（c）の試験。

これがグルコン酸亜鉛のときには重視されている結果になるのですけれども、これにつきまして、何かコメントがありましたらお願いしたいのです。

よろしいですか。

○祖父江専門委員 個々のものというよりは、まとめのところにどうして重要視したのかという理屈が書いてあると思うのです。

○頭金座長 それでは、ないようでしたら、33ページの16行目から「(4) ヒトにおける知見のまとめ」というところに進みます。最初のほうに、グルコン酸亜鉛での評価書のまとめが記載されております。

この場合は、赤血球SOD活性の低下をエンドポイントとして、先ほど祖父江先生からお話がありましたように、この論文が重視されているのかという理由が記載されております。34ページの30行目、31行目にLOAELを「65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg体重/日) (亜鉛として)」と判断したと記載をされております。

ここにつきましては柴田先生からコメントをいただいているのですけれども、追加でありましたらお願いいたします。

○柴田専門参考人 34ページの一番下に書かせていただいたとおりなのですが、やはり評価するときのポイントは拮抗というところなので、そのところをまとめに載せてあるといいかなと思ったので、また吉田先生に頑張ってくださいことになると思うのです。

○吉田専門参考人 図に載せるというのは、その辺が柴田先生のイメージが私の脳に伝わってこないのです。

多分、いろいろな金属を並べて、これとこれは拮抗しているとか、そういう絵というものはつくれると思うのです。

○柴田専門参考人 親和力とかそういうようなことがイメージにあるのですけれども、例えば亜鉛だと100 mg/日ですか。そうすると、銅とか鉄の吸収に影響があるようで、欠乏が出てくるというものが記載してあるのですけれども、そこまではまだわかっていないのでしょうか。

○吉田専門参考人 多分、そこまで詳細な数字は難しいと思います。

○柴田専門参考人 動物実験のデータというものはだめなので、ヒトだったらまずないですね。

○吉田専門参考人 ないと思います。むしろ、ここで使われているもので、1日50とか60 mg/日だったらSODが下がってくるということで、多分、銅と拮抗しているのでしょうけれども、セルロプラスミンが下がっていませんから、その辺も本当に銅の利用を妨げてこういう結果になったのかどうかというのもわからないと思うのです。

○柴田専門参考人 いい資料はないのですか。

○吉田専門参考人 亜鉛の過剰ですか。

○柴田専門参考人 銅とか鉄です。

○吉田専門参考人 銅については、SOD以外にも血清銅が上がっているというぐらいのデータがあればいいのですけれども、セルロプラスミンについては触れていますけれども、血清銅については触れていませんから、そこまで銅に着目してやられた研究でもないのではないかなと思います。

○柴田専門参考人 それから、SODが最大活性を示す必要もあるのですか。

○吉田専門参考人 これは、私もSODの専門ではないのでわかりません。ただ、銅の摂取量が減ってくると、SODの値は確かに下がります。食事摂取基準では、SODは飽和させておくということで、飽和しているところの最小値を実量にしたと思います。

○柴田専門参考人 ありがとうございます。

○頭金座長 そうしますと、柴田先生のほうから、腸管での亜鉛トランスポーターにおける亜鉛、鉄、銅の拮抗、赤血球SODについて、まとめることは必要かというのはよろしいでしょうか。

○柴田専門参考人 今の吉田先生のお考えといいますか、この程度しかわかっていないということでしたら、今は無理かなと感じました。

○吉田専門参考人 現状は定性的に拮抗するということが言われているだけで、どれぐらいからどういう影響が出るかについては、なかなか動物実験を含めてもきちっとしたデータは出ていませんし、研究者によって、実験条件によってかなり違っていると思います。

○頭金座長 それでは、それはよろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、次の「② 添加物『硫酸亜鉛』のうち、亜鉛についてのまとめ」というところで、35ページのほうの2行目からなのですが、これにつきまして、まず体内動態のところでは修正がありました。これは「すべて」を「多く」と修正します。それ以外につきまして、このまとめについてコメントがありましたらお願いいたします。

先ほど森田先生から御指摘があった28ページの1行目の、fの介入試験の結果の評価をここに加えるということですか。

○祖父江専門委員 特には、ヒトにおける知見のまとめのほうではないのですね。これは硫酸亜鉛のほうですか。

○高橋課長補佐 先ほどのBrandao・Netoの試験の御判断について、この部分に記載する場合の書き方につきましては、ご担当の先生方と相談させていただければよろしいでしょうか。

○頭金座長 よろしいですか。

先ほど、28ページの1行目からのfのところでは、血漿中コルチゾール濃度が低下した試験の評価を「(4) ヒトにおける知見のまとめ」の中で、35ページのほうの「② 添加物『硫酸亜鉛』のうち、亜鉛についてのまとめ」というところでは加えたいと思うのですが、よろしいですか。

○森田専門委員 一応、これは50 mgで出たと書いてあるので、そのことに触れておかないといけないと思います。グルコン酸亜鉛のほうの利用率が高いということを踏まえても、50 mgでこれは出ているけれども、取り上げなかった。それで、グルコン酸亜鉛の方が利用率が高いからそちらをとったという形に持っていったほうが良いと思います。

○頭金座長 fの評価については、祖父江先生と松井先生から、重視する必要はないとい

うコメントをいただきましたので、その理由をこのところに加えたいと思います。

どうぞ。

○松井専門参考人 そこに加えるよりも、28ページの最後のところに「コルチゾールは低下したとしているけれども」というような書き方のほうがよろしいのではないですか。先ほどの、実際の論文がある28ページです。

○頭金座長 評価を加える場所ですね。

○松井専門参考人 ここには入れられないですか。

○頭金座長 どちらに入れたほうがいいですか。大体、各試験の評価というものはまとめに入れているのですか。

○高橋課長補佐 その試験のみで御判断が完結する場合は、その試験の記載の続きとして書いていただいたほうがわかりやすいと思いますが、ほかの試験と比較してご判断いただく場合は、まとめに記載をまとめていただいたほうがよいかと存じます。したがって、コルチゾールの低下がその論文のみの読み方の問題であれば、松井先生が御指摘のように、28ページのほうに判断を追記していただくのかと思います。

○頭金座長 それでは、ここについては、このBrandaoの論文の中だけで評価できるということで、松井先生から御指摘があったように、9行目の後にこの試験の評価を追記するということがよろしいですか。

○森田専門委員 すみません。そこはもう一回相談させていただいてよろしいですか。

たくさん介入研究があるのに使えないといいますか、gのところには、確かに乳児なのでこれからはとらないということは書いてあるので、ここに当てはめるのも良いと思います。硫酸亜鉛はいろいろ例が出ているのですが、硫酸亜鉛のまとめのところは胃のことぐらいしか書いていないので、ほかのものは用量設定が非常に大きいので問題になっていない、ということも含めて、「硫酸亜鉛でもたくさんデータが出ているのだが」というようなこともまとめに少し加えたほうが良いと思います。

○頭金座長 35ページのほうのまとめをもうちょっと膨らませたほうが良いのではないかとのことですね。場所の問題なのですからね。

どうぞ。

○祖父江専門委員 あと、27ページ目のdの介入研究の、先ほども投与量に関してありましたが、これは硫酸亜鉛660 mgだから高用量と思っていたのですが、その下の男性2.0 mg/kg体重/日を、30ページの上から4行目の(c)の介入研究。Samman & Robertsと同じ人なのですが、亜鉛として、女性2.5 mg/kg体重/日、男性2.0 mg/kg体重/日なので、体重換算すると余り用量的に変わらないですね。

それで、同じようにSOD活性が低下したということが見られていて、たしか、これは高用量だからいいかなと思っていたわけですね。だけれども、同じぐらいなのであれば、まとめのところに硫酸亜鉛とグルコン酸亜鉛の両方でこういうことが見られたというのは書いたほうが良いのかもしれないですね。

○祖父江専門委員 これは本当にこの換算で合っているのか、確認をしたほうがいいような気がします。

○頭金座長 これは合田先生からの御指摘とは別個に、今の合田先生のときの議論では解決しない問題があるということですか。

○祖父江専門委員 ですから、正しければこれはそんなに高用量でないということになりますね。

○合田専門参考人 27ページのほうは、ヒトがすごく体重が重いのだなということを確認しましたので、これは7水和物でやっていることは間違いありません。

実は一回、論文のほうは見ているのですが、7水和物かわからないものが結構出てくるのです。1水和物などとやっている、そういう換算になる数字なのだけどもというものができて「Zinc Sulfate」と書かれているものについて何をやっているのかが結構わかりません。

7水和物であるならば、これは7水和物と表記されているものがあるのですが、そうではないものも出てきていて、わざわざそこに亜鉛換算量と書いてあるのに、その換算量というものが7水和物に対応しないのです。1水和物に対応してしまったり、どうしてこんなものがあるのだろうという数字が出てしまうので、今、順番に見ているのです。ですから、しょうがないから、書いた人の亜鉛換算量を信じるしかないと思います。

例えば、26ページのbの介入試験は、ちゃんと具体的にいろいろなことが書いてあって、その数値を換算してしまうと、明らかに1水和物です。結晶形としては1水和物というものがないので、どういうものでやったのだろうというのがわからないのです。逆算をしてしまうと、亜鉛の数字と硫酸亜鉛の数字と、あとは入っているものは水しかないので、水だと思ってしまうので、それとも付着水だけれども1水和物換算として、何か一生懸命つくるときに、乾燥してそんな換算だったのかなとか、そういうものがあつたのかもしれないです。だから、この手のものはわかりません。

水和物と言ってしまうとか、そうではなくても、ただ単に乾燥して乾燥減量を、そういうものだからという規格を作ったのかもしれないと思うので。結構、硫酸亜鉛と言っているものの実験そのものが、結晶形の水和物を使ったり、無水物に付着水がついていて、それに乾燥減量で換算したり、いろいろなパターンがあるということだけは、今、もとの論文を見て確認しました。ですから亜鉛そのものの、向こうが換算と言っているものを信じるしかないです。

あと、それで、どういう形態かということを余り議論しても、血漿系を議論しても難しいというのはよくわかりました。

話が横に飛んでしまいましたけれども、済みません。

○頭金座長 論文の中に亜鉛換算量と明記してあるなら、それを信じるしかないということなのですね。

○合田専門参考人 それを信じるしかなくて、今やった中で半分ぐらいのものは大体7水

和物になっているのは明確なのですけれども、7水和物ではなくて出てきてしまうものかどうしても幾つか出てきてしまうのです。

そうすると、7水和物と無水物との間のところで、多分、乾燥減量率か何かを掛けて、そういうようなものを一定の規格で投与したのかなということを勝手に想像するしかありません。

○頭金座長 祖父江先生の御指摘の、27ページのdの試験でしょうか。

○合田専門参考人 これは、明らかに7水和物です。これは、計算の合わせはぴったり合いました。体重がすごく重い人でやられているということだけは確認しました。

○頭金座長 祖父江先生がご指摘の30ページの(c)の試験も該当しますか。

○合田専門参考人 ただ、平均体重でここに数字が出ているので、個人あたり幾ら投与したという話ではないのですよ。換算をしてやったのではなくて、同じカプセルに対して、こうやって投与して、ここに書かれている数字は男性が2.0 mg/kgに平均をすると当たる。

ですから、男性の人も軽い人から重い人までやっているんで、ヒトに対しては非常にたくさん与えている場合もあり、少なく与えている場合もある。実験そのものをそういうばらつきの中でやっていますね。要するに、カプセルを投与してしまうので、カプセルの中の用量は一定なので、ヒトに対する投与量は、1.5倍ぐらいは、実際には体重比に対しては影響があるという試験です。

○頭金座長 祖父江先生、今の合田先生の意見を踏まえていかがですか。

○祖父江専門委員 用量のところは私が混乱しているので、また確認をして。

○頭金座長 試験の内容自体は確認していただいて、間違いがあれば御指摘いただきたいと思います。35ページの硫酸亜鉛のところについて、まとめのところはどういう記載をするかということなのですから、一つはコルチゾールの低下作用の試験の結果をどこに記載するかという点です。

どうぞ。

○山添委員 そのコルチゾールの問題なのですから、この結果でコルチゾールが有意に下がっていると判断していいのかどうかということを先生方にお伺いをしたいのですが、血漿中のコルチゾールの濃度とコルチゾールの投与群との間の関係で逆相関があるからということでここに記載はされているのですけれども、絶対値としてのコルチゾールレベルで言えば多分、有意差はない程度ではないかなという気がするのです。

もともとコルチゾールというものは、先ほどお話もありましたように、サーカディアン・リズムもあるし、パルスで出てくるということもある。もう一つ、コルチゾールというものはsulphateで排せつされるのですけれども、zinc sulphateになりやすくて、実際には尿中に一緒に行く。要するに、再吸収されにくいので出ていくので、血漿中だけ下がる可能性もある。

いろいろな要素を考えなければいけないのですけれども、そうすると、このコルチゾールがたまたま血漿中で少し変動したということが生理的に意味のあるものなのかどうかと

いうことを少し先生の間で議論していただければと思うのです。

要は、もし生理的意義があれば後ろのところでもきちっと書く必要があるけれども、それでないならば、この単元の28ページのところにここでの何らかの判断を書いていただければいいのではないかと思います。

○頭金座長 コルチゾールの低下については、参照文献72の79ページのところのFig.4.のデータですか。この評価をもう一度、松井先生、何かコメントがありましたらお願いします。

○松井専門参考人 先ほど申し上げたとおりでございます。

まず、ベースラインのレベルが群で全然違ってきますね。それがかなり問題かなとは感じています。ですから、ここで先ほどお話がありましたように、本当に亜鉛の多給で変化したと言っていいのかどうか。この低下というものがどういう意味なのか。本当に悪いことなのかどうかのかわからないと思います。

○頭金座長 どうぞ。

○森田専門委員 この論文は、きちんと統計の結果も書いてあって、グループ間はどの地点でも差がないですね。ということで、最初は確かに高いことは高いのですが、この結果ですと、最初も最後もグループ間の差はないと読めます。

ただ、GROUP 1は変化がなかったけれども、GROUP 2とGROUP 3、すなわち投与群においては低下傾向が見られたという統計的な判断をして、そういう言い方をしているということだと思うのです。ですから、筆者が述べていることそのものについてはそのとおりです。

○頭金座長 統計的にも差がないということですか。

○森田専門委員 ですから、コルチゾールが低下したという言い方はそのまま書いていてもおかしくない。これが意味があるかどうかというのはまた別ですが。

○頭金座長 祖父江先生、何かコメントをお願いします。

○祖父江専門委員 もちろん、統計的な処理で出てきた数値からすると恐らく統計的有意があったのでしょうけれども、このパターンを見ると、レファレンスといいますか、GROUP 1は特に変化はなく、GROUP 2、GROUP 3はむしろベースラインである。統計的にグループ間に有意差はないかもしれませんが、高目ですね。ですから、これを見ると本当に薬の差だけなのか、ほかの要因があったのか、判断しかねるということだと思います。

○頭金座長 松井先生と森田先生、祖父江先生からいただいた血漿中コルチゾールの低下の評価を28ページのところに記載するということによろしいですか。それで、まとめのほうには記載する必要はないという御意見かと思うのですけれども、それでよろしいでしょうか。

(「はい」との声あり)

○頭金座長 それでは、そこは後で文案は3人の先生方のほうからつくっていただければ

と思うのですけれども、それでよろしいですね。

○高橋課長補佐 追加のご相談で大変申しわけありませんが、35ページの7行目から8行目に、硫酸亜鉛とグルコン酸亜鉛について、亜鉛の利用性に関する記載がございます。グルコン酸亜鉛の評価では記載のなかった文章ですので、亜鉛の利用性が同等又は高いとの文言についてご意見を頂ければと存じます。

○頭金座長 これは松井先生からコメントをいただいていたのですでしたか。

○松井専門参考人 はい。これは前回議論になりまして、先ほどの溶解率の話も出てきたことだと思いますが、基本的にグルコン酸亜鉛も硫酸亜鉛も胃の中で溶解すると考えるのであれば、同等であると言っていいと思います。

コメントで「同等又はグルコン酸亜鉛のほうが高いと考えます」と書いているのですが、これは前の評価書を反映させた表現です。前回の議論からしますと、グルコン酸亜鉛と硫酸亜鉛は同等であるというのがこのワーキングでの議論であったと思います。

○頭金座長 そうすると、8行目の「又はグルコン酸亜鉛の方が高い」というのを削除するということですか。

○松井専門参考人 はい。それでよろしいかと思えます。

○頭金座長 どうぞ。

○山添委員 今、前回の議論を思い出しているのですけれども、前回のときにはどういう議論があったかというのは、たしか、私の記憶が間違いなければですけれども、グルコン酸亜鉛のときには比較的そのままの形で胃の中を移行して行って、結局、亜鉛がたんぱくとかいろいろなものにくっついて無駄遣いされずに消化管のところまで行く率が高いのではないかと。そのために動物実験等でグルコン酸亜鉛の吸収が高くなっているのではないかと。という議論があって、グルコン酸亜鉛のほうが硫酸亜鉛より高いとしてもいいのかなという議論があったように思います。

○吉田専門参考人 詳しく文献を全部当たったわけではないのですけれども、恐らくグルコン酸亜鉛も胃では解離をするだろうと一般的には考えるのです。ですから、一旦解離してしまって、小腸のほうへ行ったときに、相手が何であってももはや無関係だろうというふうに考えまして、ただ、単独で働いたときは、食事などと一緒にやらなかったらグルコン酸亜鉛のほうがいいというデータはあるかもしれないのです。ですから、投与の仕方によってグルコン酸亜鉛のほうがいいというデータは確かに出てきますし、文献を検索すればそういう文献が出てくるだろうと思います。

ただ、これは個人的な考え方なのですが、グルコン酸亜鉛のほうをいいと主張する研究者がかなりいらっしゃいます。有機酸と亜鉛のコンプレックスの吸収がいいということを言いたい研究者はかなりいらっしゃいますので、若干そのあたりのバイアスは考えておかれたほうがいいのです。といいますのは、硫酸亜鉛は単純すぎておもしろくも何ともないのですけれども、グルコン酸亜鉛ですとそれなりの工夫がされている印象を与えるので好まれる傾向があるということです。有機酸の金属塩が単純な無機塩よりも吸収がいいとい

う論文はたくさん出てまいりますけれども、それには何らかの研究者の思いがかなり入っている場合があると私は感じております。私は有機酸塩と無機塩との間でほとんど差がなく同等と言っていいと考えるます。

ややこしいことを申しましたが、グルコン酸亜鉛が優位だというデータは公表されるが、硫酸亜鉛と同等、あるいは硫酸亜鉛の方が優位だというデータは公表されない傾向があるということです。したがって、実際の論文を当たっていけば多分、この松井先生のもとの表現のほうが実態には合っているだろうと思います。

○頭金座長 吉田先生も、このグルコン酸亜鉛のほうが高いというのは必要ないという判断でしょうか。

○吉田専門参考人 そう思うのですが、論文を当たっていかれば多分、グルコン酸亜鉛のほうが高いという論文は幾つか出てくると思います。それらの論文の背景についてはわかりませんので、それを勝手に切り捨てていいのかということになってしまうと思いますから、今のもとの書き方のほうが、いろいろな文献を総合して見たというまとめということであれば、同等もしくはグルコン酸亜鉛のほうが高いというのが、いわゆる全体の流れとはそういうことだろうと思います。それが真実かどうかというのは、今、申したように、私は疑問には思っています。

○頭金座長 どうぞ。

○合田専門参考人 そうすると、高いと考えられることからというレベルではなくて、高いという説もあることからということですね。

○吉田専門参考人 そうです。

○合田専門参考人 考えられると言ってしまうと、この話は具体的なことにしないといけませんね。私も何か不思議だなとここは思ってはいたのですがけれども、専門ではないので、私はそんなことよりも、本質的にはどういう形態でどういう結晶形でやったかがよほど影響があると思うのですけれども、結晶形の議論をしていないのにこんなことを言うのかなと思ひましてね。

○吉田専門参考人 高いとする報告もあるとか、多分そういう表現が妥当だろうと思うのです。

○高橋課長補佐 体内動態の知見として、20ページの15行目からのWegmüllerの報告では、グルコン酸亜鉛とクエン酸亜鉛と酸化亜鉛の吸収率を比較しています。

また、18～19ページのPrasadらの試験ですと、Cmaxについて硫酸亜鉛と酢酸亜鉛と酸化亜鉛を比較しております。硫酸亜鉛とグルコン酸亜鉛を直接比較した知見は得られていないのですが、その辺をどういうふうに考えたらよいかも含めて、先ほどの記載のままでよろしいかどうか、もう少し御意見を承れればと思っております。

○頭金座長 つまり、この評価書に引用している文献だけであるとしたら、グルコン酸のほうが高いという直接の文献が引用されていないということなのですか。

○山添委員 要は、実際の話としては、今回のここでは亜鉛は結構吸収されるということ

がきちっと書けていればいいでしょう。

○頭金座長 多分、35ページの9行目から10行目のように、グルコン酸亜鉛と同様に考えていいかどうかということかなと思うのですけれども、少なくともグルコン酸亜鉛のほうが低いということはないと思うので、この9行目から10行目のグルコン酸亜鉛と同様に考えたというところについてはオーケーと思いますが。

○山添委員 ですから、塩ごとに多少違った報告もありますが、実際、全般として亜鉛は塩として吸収率はよいと判断できるかとか、そういうニュアンスでいいのではないですか。

○頭金座長 そうですね。多分、塩になってしまえばそんなに変わらない。ただ、違うという説もある。

どうぞ。

○梅村専門委員 基本的には全然異論はないのですけれども、多分この背景として、グルコン酸亜鉛の評価のときには、グルコン酸亜鉛が一番吸収がいいから、その他の塩では評価せずにグルコン酸亜鉛のデータのみを使用しました。そして今回の場合は、そもそもグルコン酸亜鉛のほうが吸収は高いのだから、グルコン酸亜鉛のデータを使えば問題ないのではないかという背景がこの文章の中にも含まれているのかと思うのです。

ですから、吸収の程度はほぼ同等であるということであれば、それでも論理は成立はしていると思いますので、グルコン酸亜鉛の値を使うということ自体、亜鉛の吸収に関して、もともとの背景が変わってしまったのだとすれば、そのあたりを少し整理されたほうがいいのかという気がします。

○頭金座長 背景自体は特に変わっていない。

○梅村専門委員 いや、グルコン酸亜鉛の評価のときはグルコン酸亜鉛が一番吸収がいいという中での議論だったのです。

繰り返しになってしまいますけれども、それでその他の亜鉛類は評価に使わずに、グルコン酸亜鉛の少ないデータではありましたが、そこから評価したということだったと思います。

○頭金座長 そうしますと、ここのところの7行目、8行目のところの書きぶりを、今、いろいろいただいた先生方から御意見をもう一度いただいて、方向性としては一致していると思いますので、文言を後で修正していただいて、いずれにしても9行目～10行目に書いていますように、グルコン酸亜鉛と同様にLOAELをとっていいのではないかということはこのまとめの中に記載するということですのでよろしいでしょうか。

(「はい」との声あり)

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、その文言につきましては後で関連の先生方に御相談させていただきたいと思いますので、お願いいたします。

ヒトでの知見につきまして、ほかに何かありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、引き続きまして「III. 一日摂取量の推計等」について、事務局から説明をお

願いたします。

○高橋課長補佐 資料の36ページから「III. 一日摂取量の推計等」について御説明させていただきます。

冒頭部分でございます。まず、グルコン酸亜鉛ですが、評価いただいたときは、病院食の代替としての総合栄養食品、いわゆる流動食に使われるということでございました。今回の硫酸亜鉛に関しましては、発泡性酒類への使用拡大ということでございますので、グルコン酸亜鉛のときに摂取量の推計で使った流動食を摂取する方の摂取量とは別に考えております。この点を冒頭に説明させていただいております。

硫酸亜鉛の摂取量は、36ページの12行目から（１）～（４）でございます。

（１）は発泡性酒類からの摂取量について、使用基準をもとに、19行目にありますとおり、1.5 mg/人/日とされております。

22行目から、（２）栄養機能食品由来の亜鉛の摂取量については、栄養機能食品の目安量の上限值である15 mgとさせていただいております。

27行目から、（３）食事由来の亜鉛の摂取量について、平成25年の国民健康・栄養調査の結果から、8.0 mg/人/日とさせていただいております。

31行目からはその他として、飲料水からの摂取量でございます。

37ページ、水道水中の亜鉛濃度調査結果をもとに、亜鉛濃度が1 L中0.1 mg以下として、仮に3 Lの水道水を飲むとした場合の亜鉛の摂取量が0.3 mg以下とされております。

さらに、水道水の量は全体に影響しないとして加算しておらず、8行目でございますが、要請者としては（１）～（３）の結果から、24.5 mg/人/日としております。

四角囲みでございます。水道水からの摂取量について、WHOの水質ガイドラインでは1日2 Lを飲むとされているところ、申請者は3 Lとしていることを書かせていただいております。

ワーキンググループとしての結論については、申請者の24.5/人/日を妥当とし、12行目、24.5 mg/人/日、kg体重に換算し、0.44 mg/kg 体重/日とさせていただいております。

以上でございます。御審議をお願いいたします。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、一日摂取量の推計の主担当の森田先生からコメントをお願いいたします。

○森田専門委員 今も御説明があったように、添加物由来、栄養機能食品由来、食事由来で、飲料水を足すか足さないかというのが事務局のほうでも議論されておりました、NITEの評価書などですと、水道水の95パーセントイルをとると50 µg、0.05 mgということで、それに摂取量2 Lを掛けた分も、足しています。

ただ、それに2 L、3 Lをかけても0.15 mgというものですし、実はこの参照【87】のデータは古く、NITEのデータのほうが新しいのですけれども、それを見ましても、0.02です。20 µg/L以下の水源地が90%以上となっており、桁が違ってきますので、今回は足さなくてもよいかなという値ではあります。

ただ、やはりこれまでの例から言って、足したほうがいいという御意見が多ければ、もちろん足すことは問題ないと思われます。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、瀧本先生、コメントがありましたらお願いいたします。

○瀧本専門参考人 ありがとうございます。

一応、国民の摂取量の平均値として25年の報告書を引用されているかと思うのですが、亜鉛はかなりばらつきが大きいので、念のため報告書全文のデータが厚労省のサイトに載っておりますので、中央値のほうも参照いただいて検討いただけるとよろしいかと存じます。

○頭金座長 具体的に、評価書の修正が必要になりますのでしょうか。

○瀧本専門参考人 修正といいますか、追記だけしていただければ結構かなと思います。

○頭金座長 具体的な場所というのは、事務局はわかりますか。

○高橋課長補佐 瀧本先生が御指摘の、36ページの28行目の8.0 mgのところに何らかの追加ということと存じますが、どうしたらよろしいでしょうか。

○瀧本専門参考人 ここの平均値の後ろにちょっと追記をして、中央値何 mgというふうに記載をいただければそれで結構かなと思います。

○頭金座長 36ページの29行目の後に追記するというところでよろしいですか。

36ページの（４）の水道水を追加するかどうかということについては、追加する必要はないという御判断でもよろしいですか。

（「はい」との声あり）

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、この「III. 一日摂取量の推計等」につきまして、全般に関しまして何かコメント、御意見がありましたらお願いいたします。

よろしいですか。

柴田先生、どうぞ。

○柴田専門参考人 済みません。私は単純に、足し算したときに何で足していないのかなと思ったのです。0.3 mgだったら足しておいても、そちらのほうは素直だなという印象はしました。

○頭金座長 いかがでしょうか。足しても大きな影響はないのではないかなという意見なのですけれども、どうぞ。

○佐藤委員 済みません。今、確認しているところなのですけれども、多分、水質基準で亜鉛は出てくるのではないかなと思って、多分、我々のところにも評価要請が来ているのだらうと思うのです。

そういうことになりますと、やはりここで外してしまうというのは何となく後との整合性がとれなくなるのかなという気もしますし、入れても入れなくても余り大きな差はないわけですから、入れておいていただいたほうがいいのかなと思っているのです。

○頭金座長　ありがとうございます。

加えておいていいのではないかという御意見だと思います。

○佐藤委員　特に外す理由は余りないような気がするのです。

○頭金座長　森田先生、いかがですか。

これは事務局から何か外す理由がありましたね。

○高橋課長補佐　もともと申請者の推計において、影響がないとの理由で外されておりますが、もし入れるとすれば、先ほど森田先生がおっしゃったように、NITEの評価書等を参照して、適切な値を用いるという方法もあるかと考えます。

○頭金座長　加えてはどうかということなのですが、森田先生いかがですか。

○森田専門参考人　加えるのでしたら、NITEの評価書にあった95パーセンタイルの値をとったほうがすっきり書けるとは思います。

○高橋課長補佐　NITEの評価書では、飲料水からの摂取量としては0.1 mg亜鉛/人/日とされていますので、もしNITEの値を使うのでしたら、0.3ではなく、0.1かと思います。

○頭金座長　それでは、この点は後で森田先生に御確認いただきまして、水道水からの亜鉛の量も加えるということではよろしいでしょうか。

（「はい」との声あり）

○頭金座長　ありがとうございます。

その他、一日摂取量に関しましてはよろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、評価書（案）全体につきまして、何か御意見がありましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。

ないようでしたら、添加物「硫酸亜鉛」に係る本ワーキンググループとしての食品健康影響評価について、本ワーキンググループの審議の結果を取りまとめたいと思いますが、よろしいでしょうか。幾つか修正する箇所、追記する箇所がありますけれども、それらを踏まえて結果をまとめるということではよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、事務局から食品健康影響評価案について説明をしてください。

○高橋課長補佐　38ページでございます。先生方から事前に御確認いただいている評価案を説明させていただきます。

4行目、「本ワーキンググループでは、硫酸亜鉛及び亜鉛化合物に関する体内動態、ヒトにおける知見及び一日摂取量の推計等を検討の対象とし、添加物『硫酸亜鉛』について、亜鉛としての評価を実施した」とさせていただいております。

8行目からは体内動態のまとめと同じ文でございますが、先ほど吸収についても追加するよう御指示がありましたので、その一文をこの後に追加したいと考えております。

13行目、ヒトの知見からの判断でございまして、赤血球SODの低下をエンドポイントと

して、19行目のとおり、65.92 mg/人/日をLOAELと考えたとさせていただいております。

22行目から摂取量の推計でございますが、先ほど、飲料水からの摂取量も加えるとのことでしたので、24.5 mgではなく24.6 mgになるかと思えます。kg体重の換算についても修正させていただきます。一日摂取量を考慮すると、亜鉛の摂取量に関する上限値を特定することが必要と判断したとさせていただいております。

28行目、先ほどのヒト介入研究のLOAELを1.5で除した0.63 mg/kg体重/日を添加物「硫酸亜鉛」の亜鉛の摂取量に関する上限値とさせていただいております。ここはグルコン酸亜鉛と同じでございます。

39ページ、グルコン酸亜鉛の評価書にも書かせていただいているものと同じ文言でございますが、通常の食事から摂取されている亜鉛の量を考慮して、過剰にならないよう、注意喚起が行われるべきとしております。

4行目、上限値は18歳以上の成人が対象でございます。小児、乳児、妊婦等にも摂取が過剰とならないよう、適切な注意喚起が行われるべきとさせていただいております。

39ページの2段落目は、グルコン酸亜鉛の文言と同じでございます。

以上でございます。御審議をお願いいたします。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、ただいま御説明いただきました案について、御意見ををお願いいたします。

お願いします。

○柴田専門参考人 数字の桁だけが気になりました。ずっとなのですけども、一日摂取量が24.5 mg。ほかが小数点2桁ということで、よく試験だと桁数を間違えると減点されるのですけれども、これもこういうふうを考えて24.5にしたのだっただけなのではないかと思うのですけれども、議論なしに24.5で終わるか、24.50にするのか、どうするのかは検討したほうがいいかなと思いました。

○頭金座長 これは飲料水のほうの0.1を加えて24.6になると思うのですが、森田先生、これは小数点以下の2桁目まで、24.60というふうに出せるのですか。

○森田専門委員 摂取量については、恐らく大きいところの栄養機能食品由来とか、国民健康・栄養調査の桁数がここまでのので、これ以上、下は書けないかなと思います。

○柴田専門参考人 ですから、そうやってきちんとあれば、検討した結果、こういうふうになったということであればいいのではないかと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

それ以外、ほかの箇所でいかがでしょうか。

基本的には、グルコン酸亜鉛のときのLOAELを基本にすることで記載がずっと、本ワーキンググループとしても硫酸亜鉛につきましても28行目からのまとめになっているのですけれども、よろしいですか。

それでは、特に御意見がないようでしたら、先ほど事務局からの説明がありましたように、38ページの11行目のところに小腸での吸収についての記載を追加する点と、24行目の

24.5 mgを24.6 mgに修正することを前提にして、ただいまの結果を本ワーキンググループの審議結果として添加物専門調査会に報告することにしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」との声あり)

○頭金座長 それでは、ワーキンググループとしての評価書の案の取りまとめにつきましては座長に御一任いただきたいと存じます。また、本日の審議を踏まえまして、さらに評価書に盛り込むべきとお考えの事項がありましたら、事務局に御連絡いただきますようお願いいたします。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、事務局から今後の進め方について説明をしてください。

○高橋課長補佐 御審議ありがとうございました。

先生方には、評価書（案）ができ次第、その確認をお願いいたしまして、座長に取りまとめをお願いいたします。

取りまとめいただいた評価書（案）につきましては、本ワーキンググループの審議結果として添加物専門調査会に御報告させていただきます。

○頭金座長 それでは、全般を通じてでも結構ですけれども、何かございましたらお願いいたします。

特にないようでしたら、本日の添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググループの全ての議事を終了したいと思います。

事務局から、次回の予定等について何かありますか。

○高橋課長補佐 次回会合の日程につきましては、調整ができましたらお知らせさせていただきます。

よろしくをお願いいたします。

○頭金座長 それでは、以上をもちまして、第3回「添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググループ」を閉会いたします。

どうもありがとうございました。