

食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ

第1回会合議事録

1. 日時 平成28年3月30日（水） 14:00～17:03

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 専門委員の紹介
- (2) ワーキンググループの運営等について
- (3) 座長の選出
- (4) 炭酸カルシウムに係る食品健康影響評価について
- (5) その他

4. 出席者

(専門委員)

頭金座長、石見専門委員、伊吹専門委員、上西専門委員、梅村専門委員
柴田専門委員、祖父江専門委員、高須専門委員、瀧本専門委員、松井専門委員
横田専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

佐藤委員長、山添委員

(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
高橋課長補佐、後藤評価専門官、鹿田係長、新井技術参与

5. 配布資料

- 資料1-1 食品安全委員会専門調査会運営規程
資料1-2 食品安全委員会における調査審議方法等について
資料1-3 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書
について
資料1-4 栄養成分関連添加物ワーキンググループの設置について
資料2-1 炭酸カルシウム規格基準改正要請書
資料2-2 添加物評価書「炭酸カルシウム」(案)
参考資料 添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)

6. 議事内容

○池田評価情報分析官 定刻になりましたので、ただいまから、第1回「食品安全委員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。

私は事務局の評価情報分析官の池田と申します。座長が選出されるまでの間、しばらく私が議事を進行いたしますので、よろしくお願いいたします。

このたび、昨年10月1日付けをもちまして、各専門調査会、ワーキンググループの専門委員の方々の改選が行われまして、本日は、改選後最初の会合でございます。

初めに、佐藤食品安全委員会委員長より、御挨拶をいたします。

○佐藤委員長 食品安全委員会の佐藤でございます。

今、事務局からもお話がありましたように、大分以前に任命書が届き、あるいは他の専門調査会で既に御参画いただいている先生方もいらっしゃるかと思うのですが、ワーキンググループとしては第1回で、初めて御参加の委員の先生方もいらっしゃるということで、一言、御挨拶申し上げたいと思います。

座って失礼します。

このたびは、専門委員への就任を御快諾いただき、ありがとうございます。

食品安全委員会の委員長として、御礼を申し上げたいと思います。

既に安倍内閣総理大臣から、平成27年10月1日付で食品安全委員会専門委員としての任命書がお手元に届いているかと思っております。

専門委員の先生方が所属されるワーキンググループについては、委員長が指名することになっておりますので、先生方を栄養成分関連添加物ワーキンググループに所属する専門委員として指名させていただきました。

食品安全委員会がリスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的な知見に基づき客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うことは、非常に重要なことでございます。

専門委員の先生方におかれましては、レギュラトリーサイエンスの専門家を初め、それぞれの分野の最新の科学的知見に基づき、リスクアナリシスの考え方にのっとり、総合的な判断に基づき、調査審議していただきたいと思います。

ワーキンググループの審議については、原則公開となっております。先生方のこれまでの研究から得た貴重な経験を生かした御発言によって、傍聴者の方々は先生方の科学的な議論を聞くことができますし、情報の共有に資するものと考えております。

栄養成分関連添加物ワーキンググループは、医学、薬学、獣医学、栄養学等の計14名の専門委員の方々におかれましては、栄養成分関連添加物のリスク評価を行っていただくワーキンググループとなります。

先生方におかれましては、これまでの知識や御経験を十分に生かし、御審議をお願いできればと思います。

食品のリスク評価は、国の内外を問わず、強い関心が寄せられております。専門委員の仕事は、食品の安全を支える重要かつ意義深いものでございます。

専門委員の先生方におかれましては、国民の期待に応えるべく、適切な食品健康影響評価を科学的かつ迅速に遂行すべく、御尽力いただきますよう、重ねてお願い申し上げて、挨拶といたします。

どうもありがとうございます。

○池田評価情報分析官 ありがとうございます。

次に、本日、お配りしております資料の確認をお願いいたします。

お手元に、第1回「食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ」の議事次第を配付しておりますので、御覧いただきたいと思っております。

議事次第、座席表、専門委員名簿がございます。

それに続きまして、

資料1-1 食品安全委員会専門調査会運営規程

資料1-2 食品安全委員会における調査審議方法等について

資料1-3 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について

資料1-4 栄養成分関連添加物ワーキンググループの設置について

資料2-1 炭酸カルシウム規格基準改正要請書

資料2-2 添加物評価書「炭酸カルシウム」(案)

参考資料 添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)

でございます。

引用文献はタブレット端末を御参照いただければと存じます。

不足等はないでしょうか。大丈夫でしょうか。

それでは、議事に入ります。

まず、議事「(1) 専門委員の紹介」でございます。

私から、お名前の五十音順に御紹介させていただきますので、先ほどございました名簿を御覧いただきながらお願いいたします。

最初に、石見佳子先生です。

伊吹裕子先生です。

上西一弘先生です。

本日は御欠席でございますが、宇佐見誠先生です。

梅村隆志先生です。

合田幸広先生は、御都合により御欠席でございます。

柴田克己先生です。

祖父江友孝先生。

高須伸二先生。

瀧本秀美先生。

頭金正博先生。

松井徹先生。

横田恵理子先生。

吉田宗弘先生。

以上12名の専門委員に御出席をいただいております。

本日は、食品安全委員会から、担当の委員の方にも御出席をいただいております。佐藤委員長と山添委員でございます。

最後に事務局を紹介いたします。

姫田事務局長です。

○姫田事務局長 姫田でございます。どうぞよろしく申し上げます。

○池田評価情報分析官 東條事務局長次長でございます。

○東條次長 東條です。よろしく申し上げます。

○池田評価情報分析官 関野評価第一課長です。

○関野評価第一課長 関野です。よろしく申し上げます。

○池田評価情報分析官 高橋課長補佐でございます。

○高橋課長補佐 高橋です。よろしくお願ひいたします。

○池田評価情報分析官 後藤評価専門官です。

○後藤評価専門官 後藤でございます。よろしくお願ひいたします。

○池田評価情報分析官 鹿田係長です。

○鹿田係長 鹿田でございます。よろしくお願ひいたします。

○池田評価情報分析官 新井技術参与でございます。

○新井技術参与 新井でございます。よろしくお願ひいたします。

○池田評価情報分析官 私は池田でございます。よろしくお願ひいたします。

次に、議事「(2) ワーキンググループの運営等について」でございます。資料は1-1と1-2及び1-4を御用意いただければと思います。

資料1-1は、専門調査会とワーキンググループも含めての運営規程でございます。

第2条に（専門調査会の設置等）という項目がございます。所掌事務についての規定がございますけれども、ワーキンググループについては、別途、資料1-4で所掌について定められてございますので、御覧いただければと思います。

資料1-4の「2 所掌事務」で、栄養成分関連添加物の食品健康影響評価に関する事項ということで、調査審議をお願いすることになってございます。

資料1-1にお戻りいただきまして、ワーキンググループに関しましては、裏側の第6条に規定がございまして、運営につきましては、第2条2項から5項、第3条から5条までの規定を準用することになってございます。

1 ページ目の2条にお戻りいただきまして、3項といたしまして、ワーキンググループ

に座長を置くということで、専門委員の互選により座長を選任する旨が定められております。

同じ2条の5項では、座長代理についての規定がございます。

次のページの4条を御覧いただきますと、座長に議長をお務めいただくことが規定されてございます。

次に、資料1-2は、調査審議の中立性、公正性を確保するための事項について定めてございます食品安全委員会決定になります。

ただいま専門委員をお務めいただいている先生が申請資料の作成に関与しておられる場合は、申請者との利害関係があるとみなすといった規定がございますけれども、これらを含めまして、公正性、中立性に照らしまして不適切と考えられる場合について、規定がされてございます。

具体的には、資料の「2 委員会等における調査審議等への参加について」の(1)と、その中に①から⑥までございますけれども、この項目に該当するかどうかを確認することによって判断をしているということでございます。この確認のために、確認書を御記入いただいているということでございます。

おめくりいただきまして、2ページ目の(2)に、確認書についての記載がございます。同じページの(5)にございますけれども、この確認書で確認させていただきました結果、先ほど申しあげました①から⑥の事項に該当することが明らかとなった場合は、審議の席から御退出をいただくといった規定があるということでございます。

簡単でございますが、資料1-1と1-2については、以上でございます。

今日は机上に参考で配付をさせていただいている資料が1枚紙でございますので、御覧いただきたいと思っております。

2点の御報告をさせていただきます。1点は、事務局の体制の整備についてでございます。近年の技術革新の中で、*in silico*評価方法を初めとする新たなリスク評価手法の導入に向けまして、ハザード横断的あるいは組織横断的に検討する必要性が高まっております。

また、再生医療技術などを応用しました食品の評価方法の企画立案機能の強化、さらには食品中のアレルギーなどの新たなハザードに対応しましたリスク評価への社会的要請も強まっているという状況でございます。

これらに対応しますために、昨年4月に評価技術企画室が設置されまして、10月1日付で専任のスタッフも配属されるなど、機能が拡充されましたので、御報告をいたします。

あわせて専門委員の先生方の御指導、御支援をお願いいたします。

2点目は、ワーキンググループの位置付けの整理と設置についてでございます。裏面を御覧いただければと思っております。

食品安全委員会では、これまで既存の専門調査会の範囲を超えた特定分野に関する審議を行う場合は、必要に応じて、専門調査会の下に「ワーキンググループ」を設置し、分野ごとに高い専門性を有する科学者の先生方によって、審議を行ってまいったところござ

います。

一方で、審議内容の専門性・複雑性がますます高まってきました中で、より一層、適切かつ迅速な評価が必要となっております、ワーキンググループでの審議結果を重視することが必要な状況となっております。

このため、既存の専門調査会の範囲を超えた分野に関するワーキンググループにつきましては、原則として食品安全委員会の直下に設置することといたしまして、専門調査会と同等の位置付けにすることといたしました。

これに伴いまして、表中に※のある5つのワーキンググループがございます。すなわち栄養成分関連添加物ワーキンググループに加えまして、加熱時に生じるアクリルアミドワーキンググループ、薬剤耐性菌に関するワーキンググループ、清涼飲料水等に関するワーキンググループ及び評価技術企画ワーキンググループにつきましては、食品安全委員会の下に設置されることになりましたので、あわせて御報告いたします。

この資料については、以上でございます。

よろしければ議事「(3) 座長の選出」に移らせていただきます。座長の選出につきましては、先ほど資料1-1で御説明をしましたように、運営規程の第2条第3項で、ワーキンググループに属する専門委員の互選により選任することが決められておりますが、御推薦等はいかがでございでしょうか。

松井先生、お願いいたします。

○松井専門委員

このワーキングの対象とする分野に高い見識を持っており、さらにこのワーキングの前身である調査会のワーキングの際に座長もお務めになってました頭金先生を座長に推薦させていただきたいと思っております。

○池田評価情報分析官 いかがでございでしょうか。

お願いいたします。

○祖父江専門委員 私もレギュラトリーサイエンスの分野で長い経験をお持ちの頭金先生が適任だと思います。

○池田評価情報分析官 ただいま、松井専門委員と祖父江専門委員から、頭金専門委員を座長にという御推薦がございましたけれども、いかがでございでしょうか。

御賛同いただける場合は、拍手をいただければと思います。

(拍手)

○池田評価情報分析官 ありがとうございます。

御賛同いただきましたので、座長に頭金専門委員が互選されました。

頭金専門委員、座長席にお移りいただければと思います。

(頭金専門委員、座長席へ移動)

○池田評価情報分析官 頭金座長から一言、御挨拶をお願いいたします。

○頭金座長 ただいま御指名いただきました、名古屋市立大学薬学部の頭金と申します。

微力ではございますけれども、栄養成分関連添加物のリスク評価が正確かつ迅速に実施されるように努めてまいりたいと思います。

専門委員の先生方の御協力をよろしくお願い申し上げます。

○池田評価情報分析官 ありがとうございます。

次に、運営規程の第2条第5項に座長代理の規定がございます。座長があらかじめ指名する者が代理するとございますので、座長代理の御指名をお願いいたします。

これ以降の議事の進行については、頭金座長をお願いいたします。

○頭金座長 それでは、議事の進行を引き継がせていただきます。

ただいま事務局から説明があった座長代理の指名についてですが、私から座長代理として、梅村専門委員にお務め願いたく、指名させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

(拍手)

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、梅村座長代理から、一言御挨拶をお願いいたします。

○梅村専門委員 御指名ですので、謹んでお引き受けしたいと思います。

頭金座長の議事進行に、微力ではありますけれども、協力して頑張っていきたいと思えます。

どうぞよろしくお願い申し上げます。

○頭金座長 ありがとうございます。

引き続き、議事「(4)炭酸カルシウムに係る食品健康影響評価について」に入らせていただきます。まず、事務局から「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 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「(4)炭酸カルシウムに係る食品健康影響評価について」でございます。

本品目の特定企業は、白石カルシウム株式会社でございます。

申請者提出文献22「添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』(2013)」の、さらに参照文献27に「日常摂取時の妊婦・授乳婦のカルシウム出納」につきまして、上西専門委員が著者となっておりますが、この文献は「添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』(2013)」で引用しているものでございまして、今回、御審議いただきます「添加物評価書『炭酸カルシウム』(案)」では、直接引用しているものではございません。

また、この文献は査読を経て公表された科学論文でございますので、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。

また、事務局追加文献17のラットの文献につきましては、松井専門委員が共著者となっておりますが、この文献も査読を経て公表された科学論文でございますので、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。

また、申請者提出文献20「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、この検討会及び食事摂取基準策定検討会のワーキンググループの構成員として、上西専門委員、柴田専門委員、瀧本専門委員及び吉田専門委員の4名の先生方が関与されております。

なお、申請者提出文献20につきましては、本品目の特定企業の依頼により作成されたものではないとさせていただきます。

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

以上でございます。

○頭金座長 まず、申請者提出文献22の参照文献27の上西専門委員の件につきましては、「添加物評価書『炭酸カルシウム』（案）」で直接引用しているものではないこと。また、両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。

事務局追加文献17の松井専門委員の件につきましては、本文献は査読を経て公表された科学文献であり、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。

続いて、申請者提出文献20の上西専門委員、柴田専門委員、瀧本専門委員及び吉田専門委員の件につきましては、調査審議等の中立公正を害するおそれがあると認められるかどうか検討する必要がありますが、事務局から当該資料の詳細を御説明いただけますでしょうか。

○高橋課長補佐 それでは、御説明させていただきます。

申請者提出文献20は、国民の健康の保持・増進を図る上で摂取することが望ましいエネルギー及び栄養素の量の基準である日本人の食事摂取基準を策定するために、厚生労働省が作成した報告書であり、そのための検討会及びワーキンググループの構成員として、上西専門委員、柴田専門委員、瀧本専門委員及び吉田専門委員が参加されていたとのことでございます。

これらにつきましては、炭酸カルシウムに関する直接の知見ではなく、複数のミネラル又はエネルギー及び栄養素全体に係る知見を取りまとめたものであり、本品目の特定企業からの依頼で作成されたものではないことから、上西専門委員、柴田専門委員、瀧本専門委員及び吉田専門委員が調査審議等に参加されたとしても、中立公正を害するものにはならないと考えられます。

以上でございます。

○頭金座長 ただいまの事務局の説明によれば、申請者提出文献20の上西専門委員、柴田専門委員、瀧本専門委員及び吉田専門委員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。

いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、提出いただきました資料1-3の確認書につきましては、相違がございませんでしょうか。

議事「(4)炭酸カルシウムに係る食品健康影響評価について」に進みたいと思います。評価書(案)について、事務局から説明してください。

○後藤評価専門官 まず、資料の取り扱いについて、御説明をいたします。

参考文献、追加文献等につきましては、タブレット端末を御参照いただければと存じます。よろしく願いいたします。

お手元の参照文献のうち申請者提出文献36番につきましては、一部要請者等の知的財産等に係る情報がありまして、グレーでマスキングされた箇所が一般には非開示となっております。

なお、要請者より、非開示部分に関しましては、専門家が当該品目の安全性を審議する際に必要不可欠とみなしたデータについては、言及又は資料中に記載することを妨げるものではありませんとの申し出がございましたので、本ワーキンググループにおいて安全性を審議する際に必要不可欠とみなしたデータについての御発言、評価書への知見の記載は可能でございます。

資料2-1が規格基準改正要請書で、資料2-2が評価書(案)となっております。主に資料2-2に基づきまして、御説明を申し上げます。

資料2-2「添加物評価書『炭酸カルシウム』(案)」の5ページ目を御覧ください。3行目に「I. 評価対象品目の概要」がございます。御担当の合田専門委員より、現在の記載で問題ありませんというコメントをいただいております。

6行目の「1. 用途」といたしましては、栄養強化剤、製造用剤でございます。

「3. 分子式」は CaCO_3 。

29行目の「6. 安定性」でございますが、31行目に、酸を作用させると二酸化炭素を放出してカルシウム塩を生じるとされております。

6ページ目の2行目は「7. 起源又は発見の経緯」といたしまして、添加物、栄養成分について記載させていただいております。この箇所につきまして、松井専門委員、石見専門委員より御意見をいただいておりますので、後ほど御議論いただきたく存じます。

1ページおめくりいただきまして「表1 カルシウムの食事摂取基準」について、記載をいたしました。

同じ7ページの6行目で「8. 我が国及び諸外国における使用状況等」です。

「(1) 我が国における使用状況」でございます。8行目の「①添加物『炭酸カルシウム』」は、添加物として指定されております。したがって、我が国で流通しているものになります。

14行目は「②カルシウムに関する食品表示基準」、次の8ページの6行目には「③カルシウムに関する特定保健用食品の表示」といった、表示に関する基準が定められておりま

す。

続きまして、18行目の「(2) 諸外国における使用状況」でございます。コーデックス委員会、米国、EUにおける使用状況ですけれども、基本的には、一部の食品を除き、GMPとして必要量使用できるとされているところでございます。

9ページの6行目は「9. 我が国及び国際機関等における評価」です。

「(1) 添加物としての評価」で、本日は参考資料として前の評価書の「添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』(2013)」をおつけしてございます。我が国における評価といたしましては、11行目に、添加物「酢酸カルシウム」及び「酸化カルシウム」について、以下のように食品健康影響評価を取りまとめているというところでございます。

栄養成分関連添加物ワーキンググループで重要なヒトに関する知見でございますが、32行目に、入手したヒトに係る知見からは、ミルクアルカリ症候群については、カルシウムのNOAELを得ることはできないと判断したとされています。また、腎結石、前立腺がん及び循環器疾患につきましても、NOAELを得ることはできないと判断されております。以上より、食品安全委員会としては、ヒトにおける知見に基づくNOAELを得ることはできないと判断されております。

それらのことから、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、添加物「酢酸カルシウム」及び「酸化カルシウム」のADIを特定する必要はないと評価したとされております。

続きまして、同じ10ページの12行目で「②JECFAにおける評価」ですが、炭酸カルシウムを含む無機塩基物質について評価が行われておきまして、ADIが「not limited」とされており、その後、評価の妥当性が再確認され「not specified」とされております。

28行目は「④欧州における評価」ですが、1990年にSCFは、カルシウムイオン及び炭酸イオンについて、グループADIを「not specified」としております。その後、2011年にEFSAが再評価を行い、やはり「not specified」と結論付けております。

11ページの1行目の「(2) 栄養成分としての評価」は、最後の評価にも関連してきますので、少し詳しく御説明を申し上げます。

世界の各機関におきまして、カルシウムについて表2のとおり評価がなされ、UL等が設定されております。

8行目は「①厚生労働省における評価」ですけれども、11行目にカルシウムアルカリ症候群の症例報告では、3,000 mg/日以上 of 摂取で血清カルシウムが高値を示していたことから、最低健康障害発現量を3,000 mg/日、不確実性因子を1.2として、ULが2,500 mg/日とされております。

16行目は「②IOM/FNBにおける評価」です。カルシウム摂取による症例報告を検討し、カルシウム摂取量の範囲が1.5~16.5 g/日であり、中央値が4.8 g/人/日であったことから、カルシウムのLOAELを5 g/日と評価し、不確実係数を2.0として、ULを2,500 mg/人/日とされております。

同じ12ページで、石見専門委員と松井専門委員より、カルシウムアルカリ症候群、ミルクアルカリ症候群という用語について御意見をいただいておりますので、後ほど、御議論をいただければと存じます。

6行目で、IOMは、これらのULについて再検討を行い、それぞれの年齢層におけるULを設定しています。例えば成人では、2,000～2,500 mg/人/日とされております。

16行目は「③Council for Responsible Nutrition (CRN) における評価」です。CRNは英国のEVMが設定したガイダンスレベルに同意し、サプリメントとしてのULSを1,500 mg/人/日としております。

ここで頭金専門委員より御意見をいただいておりますので、後ほど御議論をいただきたいと存じます。

続いて13ページの2行目は「④SCFにおける評価」です。SCFは症例報告等を検討し、NOAELを2,500 mg/人/日と評価し、不確実係数を1.0とし、ULを2,500 mg/人/日としております。その後、EFSAは、SCFが設定したULの再評価を行っておりまして、これを変更しないものとしております。

最後に12行目は「⑤United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals (UKEVM) における評価」でございます。こちらはカルシウムサプリメントを用いた臨床研究データに基づき、LOAELを1,600 mg/人/日と評価し、ULSを1,500 mg/人/日としております。

20行目は「10.評価要請の経緯、規格基準改正の概要」でございます。

14ページの13行目で、規格基準改正要請者からは、今回、添加物「炭酸カルシウム」の現行の使用基準を削除し、使用基準を設定しないということで、要請があったものでございます。

「I. 評価対象品目の概要」は以上でございます。

それでは、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）につきまして、担当の先生にコメントをいただきたいと思いません。

御説明いただいたのが「I. 評価対象品目の概要」でございますが、主担当は今日は御欠席の合田先生になっておられます。問題ないという合田先生の御意見ですけれども、副担当の石見先生から、幾つかコメントをいただいていると思っておりますので、それも含めまして、御説明いただければと思います。

○石見専門委員 概要のところの全般でよろしいですか。

それでは、最初からの御説明に対して、私の意見を述べさせていただきます。

まず、6ページの「(2) 栄養成分としての機能」で、事務局より食事摂取基準のことについて記載してはいかがかということですので、そこに書いてある文言については了承しますという意見を述べさせていただきました。

カルシウムの摂取量と骨折の関連を検討した疫学研究はたくさんあるのですけれども、対象者のライフステージによってなのですが、効果と結果等が一致していないということで、やはりこれも事実ですので、ここに記載しておいた方がよいのではないかと考えて、OKですという意見を述べさせていただきました。

次は11ページの「事務局より：」で「添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）」では、IOM/FNBについてという御説明がありまして、これについても、了承いたしますという返事をしております。

12ページのカルシウムアルカリ症候群の取り扱いについてですが、11ページを見ていただきまして、IOM/FNBにおける評価で、アメリカ、カナダにおきましては、最近では、ミルクアルカリ症候群ではなくて、カルシウムアルカリ症候群を使っているということです。日本人の食事摂取基準のカルシウムの項目を見ますと、これに準拠しているという記載がございますので、それを踏襲すると、カルシウムアルカリ症候群でもよいのではないかと考えます。この件については、後で上西先生にお考えをお聞かせいただきたいと思います。

13ページにつきましては、CRNの新しい報告に変更したいということで、了解しております。

13ページの下「事務局より：」で、「ULS」を1,500 mg/人/日と記載する方が適切ということですが、了解をしております。ただし、このULSが1,500 mg/人/日でよろしいかは、量については議論をする余地があるのではないかと考えております。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

6ページの10行目「(2) 栄養成分としての機能」で「添加物『炭酸カルシウム』に含まれるカルシウムは、骨量の維持、それによる骨折の発症予防が期待され」というところについて、松井先生から御意見があるようですが、御説明いただけますでしょうか。

○松井専門委員 この書き方ですと、どういう条件のときにこういう効果が期待できるかが明瞭化されていなくて、この文章がひとり歩きしてしまう可能性が考えられると思います。

実際は、カルシウムが不足しているときに炭酸カルシウムに含まれるカルシウムは骨量の維持、それによる骨折の発症予防が期待されるという意味合いで、この下に私のコメントが書いてありますが、食事摂取基準では「十分なカルシウム摂取量は、骨量の維持に必要である。骨量の維持によって骨折の発症予防が期待される」となっており、多分この文章を意識したような文章だと思います。

ですから、初めの部分の「期待される」は削除した方がよろしいかなと思います。

さらに、このたびは石見先生から骨折との関係のデータは必ずしも一致していないという文章を入れるというご意見がありましたので、初めに期待されていて、それが一致していないというのは、論旨も分かりにくいということで、私の提案といたしましては「炭酸

カルシウムに含まれるカルシウムは、その不足により」という文章です。

すなわち一番初めの「骨量の維持、それによる骨折の発症予防」を削除する。もう一度確認いたしますと「添加物『炭酸カルシウム』に含まれるカルシウムの不足により、骨粗鬆症、高血圧、動脈硬化などを招くことがあるとされている」で、その下に「なお、カルシウムの摂取量と骨量との関係を検討した疫学研究は多数存在するものの」と続けるとよろしいかなと考えて提案させていただいています。

○頭金座長 ありがとうございます。

松井先生から御意見があったのですけれども、いかがでしょうか。

「骨量の維持、それによる骨折の発症予防が期待され」というところを削除して、むしろ欠乏によって骨粗鬆症、高血圧、動脈硬化などを招くことがあるという記載に変えてはどうかという御提案になりますけれども、石見先生、いかがでしょうか。

○石見専門委員 「(2) 栄養成分としての機能」というタイトルですので、どちらかと言うと、骨量の維持に貢献することは確かで、骨折はエビデンスとしては、ライフステージによって必ずしも良い効果が得られるということではない。ただ骨量の維持には貢献すると思うのです。ですから、その文言は入れた方がよいと思います。

○頭金座長 どうぞ、事務局。

○高橋課長補佐 添加物である「炭酸カルシウム」が骨量の維持につながる、と受け取られるのがよろしくないとするれば、例えば、「添加物『炭酸カルシウム』に含まれるカルシウムについては、食事摂取基準で以下のように示されている」としていただき、その後に、食事摂取基準に記載されているとおり、「十分なカルシウム摂取量は・・・」と添加物と区別して記載していただくのも、一つの案として提案させていただければと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

事務局からの提案も含めて、いかがでしょうか。

最初に添加物に限定せずに、十分なカルシウム摂取量が骨量の維持に必要であるという文言を入れて、その後に、欠乏による云々というところに流すという御提案かと思うのですけれども、そういう表現でよろしいですか。

○松井専門委員 私は異議ありません。

○石見専門委員 もちろん、添加物の中に含まれるカルシウムの話ですので、当然、それでよろしいと思います。

○頭金座長 それでは、今の事務局案の文言に沿った修正案をつくってもらいまして、関連する先生方には、その文章を御確認いただければと思います。

続きまして、12ページの4行目に四角囲みで書いてある傷病名について、ご意見を願います。カルシウムアルカリ症候群なのか、ミルクアルカリ症候群なのかについて、先ほど上西先生の御指名があったかと思うのですが、ここはいかがでしょうか。

○上西専門委員 恐らく正式名称としてはミルクアルカリ症候群で、この名前がずっと使われてきたと思うのですけれども、IOMが2011年に出してきた食事摂取基準の中で、2010

年の文献を引用して、新しい言葉としてミルクアルカリ症候群をカルシウムアルカリ症候群と言いましょと提案されていまして、日本の食事摂取基準2015年版をつくる時にはそちらを採用して、カルシウムアルカリ症候群という言葉を使わせていただきました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

松井先生は、いかがですか。

○松井専門委員 ここに書いてありますように、日本国内での病気の名前は日本医学会の医学用語辞典に沿うのが正しいのではないかと考えて、このようなコメントをつけさせていただきました。同じ病気ですけれども、この用語辞典では、カルシウムアルカリ症候群という言葉は載っていません。病名をどのように扱うかという問題だと思います。

○頭金座長 どちらの資料に準拠するののかという問題かと思うのですが、あくまでも今回は添加物についての評価書ということもございますので、添加物であればどちらの資料に準拠した傷病名をつければいいかという御判断かなと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○上西専門委員 正式にはミルクアルカリ症候群だと思いますけれども、例えばその後ろに括弧でカルシウムアルカリ症候群も併記するという表記ではだめでしょうか。

○頭金座長 事務局、どうですか。

○高橋課長補佐 それでは、評価書の本文の文言は「ミルクアルカリ症候群」に統一しまして、カルシウムアルカリ症候群について括弧とするか脚注とするかにつきましては、先生方と相談させていただきたいと思います。

○頭金座長 わかりました。

それでよろしいでしょうか。

続きまして、同じく12ページの21行目に、私からコメントを一つ書かせていただきました。私自身はULSという「サプリメントとしてのUL」という言葉になじみがありません。通常、リスク評価のときにはULを使うのですけれども「通常用いられるUL」と「サプリメントとしてのUL」は何が違うのかという質問です。教えていただきたいという意図でコメントしたのですが、これについて、栄養の専門家の先生方から教えていただければと思っているのですけれども、よろしく願いいたします。

○吉田専門委員 恐らく食事摂取基準でも不統一になっていると思います。

例えば、マグネシウムのULを設定されるときには、通常の食事ではほとんど問題は起こらないので、脚注で「サプリメントからだったらこのように」というただし書きで示されている。

ところが、ほとんどの微量のミネラルは、サプリメントからの摂取を念頭に置いて、ULを決めているので、使い分けができていないと思います。

恐らくこのイギリスのものは、カルシウムは通常の食事からここまで行くことはまずあり得ないので、起こり得るとしたらサプリメントだからということで、わざわざULSという

表現を使われただけなので、毒性学的な意味合いでは、これは全く同じだろうと思います。

ただ、大もとがULSという言葉を使ってしまっているので、その言葉をそのまま使わないといけなんでしょうけれども、これも脚注か何かで、いわゆるULと本質的に違うものではない。要は、摂取源が何であるかというだけのことだろうと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○柴田専門委員 ビタミンの方でも同じようなことが起きていまして、混同しているのですけれども、私としては、わざわざ「S」をつけると、サプリメントを有効に利用していただくのに障害になるので、要らない。吉田委員が言われたように、ことさら強調することはないようにいつも思っています。

ULという一つの概念だけでいいと思っています。

○頭金座長 どうぞ。

○石見専門委員 私の印象としましては、たくさん文献を見ますと、1日当たり1,500 mg/人/日あるいは1,000 mg/人/日でサプリメントからカルシウムの摂取を何年間したときに、これこれの健康障害が出るという論文がたくさんございまして、その意味からすると、ULSは食事からの摂取のカルシウムに加えて、サプリメントから摂るときは上限が1,500 mg/人/日という意味だと考えます。

実際に日本人の食事摂取基準のカルシウムのULは2,500 mg/人/日ですが、大体日本人は500 mg/人/日摂っていて、プラスサプリメントを摂る場合があると思うのですが、ここで言っているCRNのULSとは、食事ではなくて、サプリメントから摂るときはこの量にしてくださいという概念ではないかというのが私の考えです。

○頭金座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明を聞いて、私自身も非常によく理解できました。元の文献がULSと使っている以上、引用しているところを変えるわけにはいかないかなと思うのですけれども、概念としては、食事から摂取されるものにサプリメントとして上乘せされる分という意味で、この文献ではULSを使っているのしょうという御説明と理解しました。私のような者にとっては、今、石見先生から御説明いただいた内容の説明を簡単に脚注に書いていただくと誤解が生じないかなと思うのです。この評価書自体は今の御説明でULと変わらないというか、ULで統一するべきではないかという御意見だったかと思います。

石見先生、ここに何か簡単に書いていただけますか。

○石見専門委員 これは栄養強化のための添加物ですので、恐らくそういう栄養補助とか強化食品、補助食品等から、サプリメントで摂るときに、この炭酸カルシウムを使う場合が多いのではないかと考えておまして、その場合、多くの文献では、まだ議論はあるのですが、1日当たり1,000 mg/人/日のカルシウムサプリメントを5年間あるいは7年間摂ったときに、心疾患あるいは心筋梗塞のリスクが上がるという論文が出ております。

そういう論文では、食事は一応、食事調査をしているのですけれども、それに加えてサ

プリメントで摂ったときに、サプリメントの摂取による健康影響が出るという結果が出ていますので、そういう意味でここに載せてあると思うのです。

食事プラスサプリメント全体として2,500 mg/人/日を超えないのは大前提ですが、サプリメントから摂る摂取量も重要なのではないかと、ここに記載があるのではないかと思います。

○頭金座長 そうしますと、石見先生の御意見は、ULSとULは違うということですか。

○石見専門委員 違うと思います。

○頭金座長 どうぞ。

○瀧本専門委員 私もULSとULは異なる表現だと思います。

今、事務局案の脚注の「サプリメントとしての」だと理解が難しいかもしれないので「サプリメント由来」あるいは「サプリメントからの摂取でのUL」という表現にすれば、もう少しULSがはっきり伝わるのではないかと思います。

○頭金座長 どうぞ。

○柴田専門委員 学問上としては確かに区別する必要があると思うのですが、これは活用を目的にするわけですので、その場合にサプリメントも食事ですから、ことさら区別する必要はないので、最後に判断を下すときは一つの考え方でよろしいと思うのです。

あくまで論文上というか、学問上は区別した方がいいとは思いますが。

○頭金座長 事務局どうぞ。

○高橋課長補佐 本品目の評価についてどう御判断いただくかは最後に御議論いただければと思うのですが、ただいまの御議論は、CRNの評価書で用いている「ULS」という文言をどのようにわかりやすくするかということかなと思います。ここでは、脚注について、石見先生や瀧本先生がおっしゃった内容を、例えば「食事への上乘せ量」のような言葉を補うなどいたしまして、最後の御判断の際に、柴田先生がおっしゃったことも含めて御議論いただくのではいかがでしょうか。

○頭金座長 わかりました。

そうしましたら、12ページの脚注にあります「サプリメントとしてのUL」とは、瀧本先生から御提案いただきました「サプリメントとして摂取した量についてのUL」の言葉を書き加えていただいて、先ほども言いましたけれども、引用しているところはもとの文言がULSと書いてあるのを変えるのはおかしいと思いますので、この説明書きを記載していただければと思います。

ありがとうございました。

私も中身がよく理解できました。では、14ページの16行目の「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」について、御説明をさせていただきます。

初めに、具体的な項目に入る前に、方針を記載させていただいております。

17行目に、炭酸カルシウムは胃内において、炭酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられることから、炭酸カルシウムに加え、その他のカルシウム塩に関する知見もあわせ、総合的に添加物「炭酸カルシウム」の安全性に関する評価を行うこととした。

25行目あたりでございますけれども、カルシウム塩を被験物質とした試験成績を用いて評価を行っている前の評価書の「添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）」を参照することとした。このような方針でよろしいでしょうか、御検討をお願いできればと存じます。

1 ページおめぐりいただきまして「1. 体内動態」でございます。「添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）」の記載について、松井専門委員からいただいた御意見を踏まえ並びかえを行っております。

その他「1. 体内動態」につきましては、委員の先生方から幾つか御意見をいただいておりますが、基本的にいただいた御意見のとおり修正をいたしておりますので、先生方からも御意見、御説明等をいただければと存じます。

「1. 体内動態」につきましては、28ページまでございますけれども、説明は以上です。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。

私が先走ったところがありますけれども、14ページの16行目「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」に、炭酸カルシウムは胃内において、炭酸イオンとカルシウムイオンに解離することから、炭酸カルシウムに加えてその他のカルシウム塩に関する知見も併せて、総合的に炭酸カルシウムの安全性の評価を行うこととしたと記載しております。

この部分につきまして、御意見をいただければと思います。

話が前後して申しわけございません。主担当の松井先生からこの分も含めまして、各論のところも幾つか御意見をいただいていると思いますので、御説明いただければと思います。

○松井専門委員 今、御説明がありましたように、既に酢酸カルシウム及び酸化カルシウムのリスク評価書はできていますので、それを母体に検討していくのが当然のことだと思います。

ただ、時間も経っておりますので、その間に新知見がある場合はそれを加えて、最終的な判断を下すという方針がよろしいかと思えます。

15ページの「1. 体内動態」の論旨ですけれども、当初は炭酸カルシウムとその他のカルシウム塩のところに一般的なカルシウムの情報がたくさん入っておりましたので、初めにカルシウムの一般的な吸収とか排泄とかを示して、次いで、今回の最も重要な点である炭酸カルシウムの吸収、さらにその他のカルシウム塩の吸収といった順序で並べかえた方がよろしいかと思って、提案させていただいております。

どんどん進んでよろしいですか。

その次は16ページですが、カルシウムの腸からの吸収には、能動輸送と受動拡散の2つ

の経路があるということですが、ここで言う能動輸送とは、実は連続した経路が2つある。一つは消化管の内腔から細胞が取り込む経路。それから、細胞から血液側にカルシウムが移行する経路があります。

まず、内容物からカルシウムを取り込む方は、能動輸送ではなくて、厳密には促進拡散と呼ばれる輸送です。細胞の中から血液側へ行く方は能動輸送となっております。

ここに能動輸送と受動拡散の2つの経路があると言うと、誤解することがあると思います。受動拡散は当然、別途あるわけですが、実際に能動輸送と言われているものには、今、申しましたように2つの経路が含まれていますので、どこまで書いた方がいいのかは、ここで議論していただきたいと思います。

その次は「②吸収」に関して、PTH-カルシトリオール系によって制御されているとされているという文言がございますが、カルシトリオールはビタミンD₃の誘導体でございます。

現実には、ビタミンD₂の誘導体も含まれますので、これもどこまで書くかの問題ですが、厳密に書くならば、PTH-活性型ビタミンDという表現がよろしいのかなと思います。

その次は「カルシウムの濃度に強く依存し」ということなのですが、実際は、消化管内で溶けているカルシウムのうち、かなりの部分がリガンドと結合したカルシウムです。ここで説明されているのは「電気化学的勾配に従って」ですから、基本的にはイオンを示しています。

ですから「カルシウムイオンの濃度」と書いた方が適切ではないのかなと考えて、指摘をさせていただいています。

その次は横田先生も同じ御指摘ですが、事務局の御提案のとおり「糞中排泄量」とする方が正しい。

○頭金座長 17ページですね。

○松井専門委員 17ページの25行目の後ろの枠です。

私のコメントは以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

次に、副担当の横田先生の御意見もいただければと思います。

○横田専門委員 私からは、今ありましたところの定義に即して見ますと「糞中」を入れるというところと、ずっと行きて、何ページでしたか。どこまで行きますか。

○松井専門委員 ひとまず18ページまで進めさせていただきました。

○横田専門委員 わかりました。

18ページまででしたら、私の方は今のところだけになります。

○頭金座長 まずは14ページに戻っていただきまして「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」で、先ほど申し上げたその他のカルシウム塩に関する知見も合わせて、総合的に今、炭酸カルシウムの安全性の評価を行うことについて、松井先生と横田先生から妥当だという御意見をいただきました。松井先生からは新しい知見を入れるというのは具体的には何ですか。

○頭金座長 それはそのとおりだと思うのです。基本的にその他のカルシウム塩に関する

知見も含めて評価するという基本的な考え方でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、そういうことで、進めていきたいと思います。

15ページの「1. 体内動態」について、松井先生から、記載の順序というか、まとめ方についての御提案があって、評価書（案）は松井先生の御提案のような並びかえ方にされているということですね。これについても、何か御意見はいかがでしょうか。よろしいですか。このようなまとめ方が、私もわかりやすいと思います。

16ページの8行目の吸収の過程における能動輸送と受動拡散という部分について、松井先生からももう少し詳しく書いた方が正確ではないかという御意見があったのですが、ここはいかがでしょうか。

○高橋課長補佐 評価書案の記載は引用元の文献の内容にしたがって記載しておりますので、必要であれば、先生方のご判断を脚注等で追記することになるかと思います。例えば、ビタミンD₂に関するご指摘につきましても、文献はD₃として記載されておりますので、御判断については脚注に書いていただくということかと思います。

○松井専門委員 今、お話がありましたように、これは引用になっておりますので、この文章を変えることはできないですから、脚注で御説明いただけるとよろしいかなと思います。

○頭金座長 わかりました。

この引用している内容を脚注で詳しく説明するということですので、松井先生が書いておられる文章を基本に、脚注も先生にお考えいただければと思いますので、よろしく願いいたします。

続いて、19行目も言葉の使い方かと思うのですが「腸管内に溶解しているカルシウムの濃度」ではなく「腸管内のカルシウムイオン濃度」だと思いますということなのですが、これはいかがでしょうか。

どうぞ。

○石見専門委員 イオン濃度の方が一般的ですので、松井先生の御提案に賛成いたします。上の活性型ビタミンDも、そちらの方がよろしいかと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、松井先生の御提案に従いまして「腸管内のカルシウムイオン濃度」としたいと思います。

吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 確認ですが、リガンドにくっついているカルシウムの吸収はどうなるのですか。いつも濃度で依存して入るということにはならないのですか。

○松井専門委員 よろしいでしょうか。

まず、ここに電気化学的勾配というキーワードがありますので、これで確実にイオンを示している。今の吉田先生からの御発言ですけれども、恐らく、リガンドとフリーの状態

は平衡状態にありますから、徐々には変わっていくと思います。

ですけれども、リガンドには分子量が3,000くらいのものも結構ありますので、それらがparacellular的に入っていくことはまずあり得ない。

○吉田専門委員 少し気になったのは、よくカゼインホスホペプチドなどはずっと入るといふ表現がとられていますよね。そのあたりは一般論でしか私は知識がないので、多分、そういう意識を持っておられる方はかなりあると思うのです。

例えばクエン酸がたくさんあったらカルシウムがよく入る。教科書にまで書いてあることがあるのですけれども、本当にフリーのカルシウムイオンでなければ入らないのか、あるいはそういった有機酸とくっついた状態のものも電気化学的勾配ではなくて、本当の、単なる濃度勾配みたいな形で入ることはないのか。

ここは電気化学的勾配と書いた方がカルシウムイオンでいいと思うのですけれども、今回のこの話とは離れるので、本質的なことではないのですが、そのあたりまで含めて、脚注でうまく逃げていただければいいと思います。

○頭金座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 事務局にて、原著Guéguen & Pointillartの文献を持っておりますので、よろしければもう一度、先生方に見ていただければと存じます。

文献をご覧いただいて本文を修正していただき、文献の内容ではない、先生方のお考えについては脚注に記載していただくとの御対応をお願いするのは可能でしょうか。

○頭金座長 事務局からの提案ですけれども、細かく書き出すとどこまで書くかという問題もありますので、特にリスク評価のところ大きく影響するのであれば、本文にしっかり書いた方がいいと思うのですが、大きな影響はないということであれば、脚注に書く文章を今の御意見を踏まえてお考えいただければと思います。

○姫田事務局長 ちょっと気になるのですけれども、事務局が大変になるのですが、評価書はワーキンググループの言葉で書いてしまって、それをそれぞれから文献を引っ張って、文献だけで文章をつくっていくと文献で全部引っ張られてしまうので、むしろワーキンググループとして書くというスタイルで、その中で参照文献をちりばめていくというスタイルにするのはいかがなのでしょう。

○頭金座長 必要な部分があれば、一つの文献だけに縛られずに幅広く調べて、関連するところを全部書いてはどうかという御意見ですね。

○姫田事務局長 例えば吸収だと「②吸収」のところ松井先生に書きおろしてもらって、その中でそれぞれのデータ、参照論文をちりばめていくというあれではないのかなと思うのです。

○高橋課長補佐 もしよろしければ、体内動態のまとめという形で「②吸収」から「④排泄」までを含めて、先生におまとめいただく形はいかがでしょうか。

○頭金座長 せっかくカルシウムの吸収に関しての、原案にないいろいろな知識といひますか、知見のお話をいただいたので、そういうところも新しく引用文献をつけるという御

提案になりますが、いかがでしょうか。

○佐藤委員長 リスク評価の一般論になってしまうのかもしれないのですが、新しい知見が出たら、やはりそれをとりいれていくのが原則だと思うのです。

今回は以前の評価書にのっかってやっていこうという基本的な考え方は先ほど確認されたかと思うのですが、文章そのものがそれに引っ張られて、以前の評価書に縛られてしまうのは余りよくないような感じがします。

新しい知見を加えるにしても、例えば今の吸収の話で、能動輸送と受動拡散の2つの経路があって、能動輸送には2つのステップがあるという松井先生の御指摘があったのだと思うのですが、それを脚注でやると、脚注に文献をつけなければいけないことになりますね。それは形としては余り美しくないだろうと思うので、事務局が大変なのはわかるのだけれども、そのまま以前の評価書を引っ張ってくるのではなくて、書き直すことを考えていただいた方がよろし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。

どうぞ。

○関野評価第一課長 せっかくというか、最新の知見があるにもかかわらず、それを見ても見ぬふりというわけにはいかないと思いますので、基本的にそういった考えを取り入れていくことはもちろんやぶさかではありません。

一方で、今回の評価のような、一般の栄養成分以外の添加物もそうなのですが、企業申請物といえますでしょうか、関係の企業から提出いただいた資料が一つの基本、ベーシックなスペックにもなっておりますので、それを基本としつつ、そこで足りないものがあれば、「適当な」「最小限」という言い方は語弊がありますが、評価に必要なものは適宜補っていくという中で評価を行っていくということで、いかがでしょうか。

○頭金座長 特にリスク評価に大きく影響を及ぼすものはしっかり過去の評価書にとらわれずにきっちり記載して、本文で記載をして、必要な文献も引用していくということかと思えます。

松井先生にばかり振って恐縮ですが、まず、能動輸送と受動拡散の箇所、PTH-カルシトリオール、腸管内のカルシウムイオン濃度の箇所につきまして、御加筆をお願いしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

○松井専門委員 わかりました。

○頭金座長 どうぞ。

○梅村専門委員 ただ、引用文献の内容をそのまま書くのが基本で、事務局から提案があったように、引用文献の内容については「②吸収」に一つの文献だけではなくて幾つもの文献が並んでいるわけですね。

その中で、例えばもしそれが科学的に事実ではないのであれば、そういう文献を入れなければいけないのであって、例えば2つの経路があると書いてあることが間違っていないのであれば、言葉が足りないだけなのであれば、また別の新しい文献を加えてそこについては

記載すれば良い気もするのです。

もし必要であれば、事務局から提案があったように、最後にまとめとして一つの文章を入れるというのはいかがでしょうか。

○頭金座長 引用している文章そのものが間違いだということではないと思うのですが、それをもう少し最新の知見も含めて書き加えるということと私は理解したのですが。

○梅村専門委員 そうすると、例えば「a. 吸収 (ヒト)」と書いて、文献は誰々と書いたときに、その文献を超えることは書けないわけですね。引用元が記載されている以上。最新の情報を松井先生に新たに書き加えていただけるのであれば、別の文献を使って、その文献の内容を書き加えるみたいな形にしていった方がいいのではないかと思います。

○頭金座長 例えば、Aという文献についてはこのように書いている。それに加えて、次にBというのがもう少し詳しくこういう知見が書かれているということを追加していただくということですね。

例えば「②吸収」とまとめて全部書いてしまうのであれば、文献ごとに記載していますよね。

○姫田事務局長 そういうことでございます。

○高橋課長補佐 現在の記載様式は、各記載がどの文献による記載かということについて、読んだ方がわかるようにするため、基本的には、文献ごとに項目にしてございます。したがって、梅村先生が御提案のように、もし新しい知見がございましたら、新たに項目を立てていただくか、既に記載のある知見の関連であれば、2つの文献の内容をまとめて一つの項目に記載していただくとか、そこはケースバイケースかと思えます。

○松井専門委員 よろしいでしょうか。

ここで、2種類の対応が考えられます。例えば、先ほどお話ししました「1,25(OH)₂-D₃」は、実はDも含まれるのだという簡単な話ですので脚注だけでいけると思いますが、初めの部分で、吸収のpathwayをもうちょっと詳しく書くのであれば、新たに別の論文を参照という形がよろしいかと思います。

この論文は当然、生かしていくというやり方で、これは変えずに新しいものを重ねていくという書きぶりが一番わかりやすいと思います。

○頭金座長 いかがでしょうか。

簡単な言葉の説明であれば、松井先生がおっしゃったような脚注でいいのかなと思うのです。

○姫田事務局長 やはりこれを見ると違和感があるのは「②吸収」の最初に論文が来てしまっているのです。

「②吸収」にワーキンググループの普通の地の文章があって、引用論文が表題に来るのに違和感があって、文章の中の後ろに参照論文がついてくるべきなのではないかと思うのです。こうすると「a.」の論文が吸収を語っているような形になるので、ワーキンググループとして全体をどう取りまとめたかが全然わからなくなってしまうのです。

それで違和感が出てくるのではないかと思うのです。

○頭金座長 どうぞ。

○山添委員 頭金先生に質問なのですけれども、私も最近の事情はよくわからないのですが、多分、この2013年以降にいろいろなトランスポーターの解析が遺伝子レベルですごく進んで、要するにカルシウムを吸収する実態に対する情報がもう少し入っているのではないかと。そのことを含めて全体像を少し書いて、その中で必要なところにリファレンスをはめるという作業をしないと、何か以前の古いままをくっつけたという印象をどうしても拭えないのが、皆さんの釈然としないところではないのかなという気がするのです。

○頭金座長 確かに、もちろん酢酸カルシウムとか酸化カルシウムのおかげから、トランスポーターに関しても、進展は当然あると思います。

新しい部分を書き加えていくことは必要なことだということころは、ほとんどの先生方が同意されていると思うのですけれども、書きぶりとして、引用文献ごとに書いていくのか、最初にアウトラインを書いて、アウトラインに必要な文献を張りつけていくという形をとるのか、どちらなのかなというところが議論かなと思うのですが、どうぞ。

○関野評価第一課長 一応、整理させていただくつもりで申し上げますけれども、とりあえず、どの範囲のどのパートである程度ワーキンググループとしての考察も含めた見解を述べるかは、例えば吸収なら「②吸収」で一通り事実である文献に関する所見、記述を並べた後、次に吸収についてまとめを書くのか、あるいは吸収のみならず分布も含めて、あるいは排泄まで行って、体内動態全体で一通り、前半に事実関係をまとめて、それらをひくくめる形で、ワーキンググループとして言えることを記述し、その中には、あらかじめ入手されていない新たな知見も盛り込んで、総括的な小まとめをするという形がとれるかもしれません。吸収と分布でそれぞれ別々がいいか、今、申し上げたようにADMEで全体をまとめてでもいいかは御確認いただきたいと思いますが、いずれにしても、とりあえず一度書いてみたいと思います。

その際、我々が気をつけなければいけないことは、どこからどこまでが引用されている文献から得られた事実であって、どこから先が補う形で追加した知見も含めたワーキンググループとしての記述かは、ある程度識別が可能な形で書き分けざるを得ないと思っております。

○頭金座長 梅村先生の御意見も、今までまとめを書いていたから、その中で必要なことが記載されるのではないかという御意見ですか。

今までADMEの部分でまとめを書いていたと思うのですけれども、今回は、吸収だけでまとめを書いた方がいいのかどうかということころもあるのですが、吸収で新しい知見が結構多いということであれば、そこだけで書くのもあると思うのですが、これまでは全体をまとめてADMEでまとめの中を書いていたというところがあると思います。

○高橋課長補佐 先ほどのご審議の中で、担当の先生にまとめを書いていただくという方向かと思っておりますので、項目の立て方や書き方については、もう一度、担当の先生方と御相

談させていただくことでよろしいですか。

○頭金座長 わかりました。

まず、もう一度原案をつくっていただいて、先ほど事務局長からもお話がありましたように、読んでいたときに違和感がないかをもう一度御確認いただきたいと思います。

いずれにしても、リスク評価に必要な新しい知見は当然、加筆していくというスタンスについては、そこは間違いないと思います。

いろいろ御議論いただきまして、ありがとうございました。

松井先生からは、18ページまで御説明いただいたと思うのですが、19ページ以降につきましても、引き続き御説明いただければと思います。

○松井専門委員 私のコメントが多くて申しわけございません。

まず、19ページの下「DXA」です。私は「DEXA」と言っていたのですが、今は「DXA」がかなりたくさん使われている言葉ですので、横田先生のコメントもあるように「DXA」でよろしいかと思えます。

その次ですが、19ページの文章で「g.」のAmesの論文とは、実際にアイソトープを使ってカルシウム吸収を調べた試験です。ここに書いてありますように、この論文はビタミンDレセプター遺伝子多型各グループのラジオアイソトープを使った吸収試験と、DXAを使った骨密度の測定の両方が組み合わさった試験ということで、このように引用されているわけです。多型によってカルシウム利用性が違う。

もう一点申しますと、多型は、吸収だけに影響するのかというと、必ずしもそうではない。骨にもビタミンDレセプターはありますから、当然、そこでも影響していく。必ずしも2つが同一になるわけではないということです。

ここにコメントさせていただいて、事務局はそれに従った修正をお書きになっていらっしゃいます。気になるのは、骨についてここで言及する必要があるのかなという気もいたします。

その次の「h.」の研究では、先ほどは1種類の多型の解析だったのですが、ここでは何種類かの多型の解析をしています。吸収については言及されておらず、吸収は測定されておりません。多型が骨密度に及ぼす影響という論文になっています。この論文は先ほど述べましたAmesらのF遺伝子の多型は骨密度に影響しなかったが、違う多型は骨密度に影響したという結果になっております。

もし「h.」の論文を引用するならば、先ほどの「g.」の論文の骨密度も書いてもいいと思いますが、吸収だけの話ですから「g.」の論文の吸収の部分だけを抽出する。繰り返しになりますが「h.」の論文は骨密度だけなので、この論文は削除してもいいのではないかと考えました。

その次の22ページは、血液中のカルシウムの形態の話です。いずれの場合もそれぞれ正確な値ではなくて大まかな数が出ているのですけれども、各評価書によって、データがず

れているという御指摘がありましたので、もし幾つか引用するのでしたら、それぞれを書く。酢酸カルシウム及び酸化カルシウムのときのように、幾つかの評価書のデータをぐちゃっとまとめて、中をとったようなデータは書かずに、この評価書ではこのようになっている、この評価書ではこのようになっているというように書く。または、どれか1種類の評価書のデータだけでもよろしいかなと思います。

微妙にデータが違っているということですから、それはどちらでも私はよろしいかなと思います。

その次が24ページの「④排泄」なのですが、皮膚からの排泄を経皮的損失量と言い換えるのは当然、これで意味が通じますのでよろしいかと思えます。

ここで気になるのは、Charlesらの論文です。Charlesの論文は1983年の論文が「a.」で、また「b.」で1991年の論文が引用されています。「b.」で最小不可避損失量は32～40 mg/人/日で「血清カルシウムの上昇に伴ってその量はふえるとされている」が、1991年の論文の内容として示されています。以前の評価書に、このように書いてあったのだと思います。

ところが、論文がありますので見ていただきたいのですが、事務局追加の論文4が今、申しましたCharlesの1991年の新しい方の論文です。269ページの右側のコラムだと思っています。ちょうど中ごろのセンテンスのテーブル3と書いてあるところの下なのですが「significant positive correlation was found between *d* and serum calcium」で、*d*とは経皮排泄量です。ここに確かにserum calciumと経皮排泄量の相関はあるということは書かれているのですが、実は1983年の引用なのです。

血清と皮膚での排泄の関係の実際のデータは1983年の論文に書かれているので、ここではそれが引用されているだけなのです。

厳密に孫引きはいけないとか言い出すと評価書はとんでもない量になりますので、それは当然、避けるべきだと思いますが、この論文の場合、基になるちゃんとしたデータが出ている論文がすぐ前にありますので、これは移した方がよろしいかなと思います。

繰り返しますが「血清カルシウム濃度の上昇に伴ってその量は増えるとされている」の部分は、実は1983年の論文で、実際のデータが示されて、それを1991年の論文で引用している。

今回は引用元がちゃんと掲載されていますので、そのような措置をとった方がいい。とにかく、今回に限っては、血清カルシウムの上昇と経皮損失の関係は1983年で示すべきであろうと指摘させていただいております。

いっそのこと「血清カルシウム濃度の上昇に伴ってその量は増えるとされている」というところは消してもいいのかなと思います。ちゃんと書くか消すか、削除するかどちらかが望ましいと私は考えました。

続きに行きます。26ページの下の部分です。後で横田先生からお願いします。私のコメントですが「また健常人では80～224 mg/人/日のカルシウムが糞中に排泄される」で、こ

れはすごく違和感があって、よく見てみたら「Faecal secretory calcium loss」なのです。ですから「腸管内に分泌されたカルシウムのうち80~224 mg/人/日」という訂正が正しいと思います。初めの文章ですと、ここに書いてありますように、排泄総量みたいな書きぶりでしたので、ここで腸管内に分泌されたということを、脚注でもいいのかもしれませんが、何らかの形で示した方がよろしいかと思ひます。

ここまですらいでよろしいですか。

○頭金座長 横田先生からも18ページから26ページまでで、コメントをいただければと思ひます。

○横田専門委員 私のコメントは最後の25ページの「e. 排泄 (ヒト)」のところでは、22行目で「成人では、8~10 g/人/日のカルシウムが糸球体で濾過されるとされている。通常、その98%が尿細管から再吸収されるが、その内訳は、遠位尿細管における能動輸送によるものが20%で、残りは主として近位尿細管における受動拡散によるものとされている」とのことなのですが、教科書レベルでは、確かに一番多いのはもちろん近位尿細管なのですが、ヘンレの上行脚でも管腔内電位が正電荷を持つということで、2割程度は受動輸送で再吸収されるという記載がございます。

そうしますと、必ずしも無視していいような量ではないので、ここで管腔内の電位の辺化がもしあれば変わってくることもありますし、先ほどの吸収のことともかかわるのですが、教科書レベルで書かれているようなことはちゃんと踏まえた上で、論文を引用した方がいいのかなということもありまして、このような追加の記入をさせていただきました。

私からは以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、松井先生と横田先生から、19ページ以降から26ページの11行目の「(2) 炭酸カルシウム」の上まで御説明いただきましたけれども、幾つかの文言の修正がありました。例えば19ページのDXA法とか、24ページの経皮的損失量あたりは単語の使い方なのですけれども、よろしいでしょうか。

御意見があればお聞きしたいと思ひますけれども、20ページのビタミンD受容体の遺伝子多型に関する論文です。19ページの「g.」の論文と、21ページの「h.」の論文に関して松井先生から御説明があったのですけれども、骨量に関しての部分と吸収に関しての部分と、2つ入っているから吸収というのだったら、吸収の部分だけに絞るかどうかという話ですか。

○松井専門委員 私は基本的には、ここは吸収の話をするところですから、吸収に絞ってもよろしいかと思ひます。

そうなりますと「h.」の論文は引用する必要がない。「h.」はレセプターの多型と骨密度の話だけですから、ここで言いたいのは結局、場合によっては多型があって、それによってカルシウムの吸収が違ひ。それがひょっとするとリスクに影響するかもしれないという論点で入れた文章だと思ひます。ですから、別に骨まで語らなくてもいいのかなと思ひ

ます。骨密度まで語るのでしたら、正確に語る必要があるという考え方です。

○頭金座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○山添委員 今、松井先生がおっしゃったところは、どちらかと言うと体の中のカルシウムのレベルの調節にかかわりますよね。そうすると、ホメオスタシスに調節関係のものは全部まとめてしまってという手も一つあるかなと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

最初に松井先生から、まとめのところに「①ホメオスタシス」があるのです。確かに血中のカルシウムは腸管からの吸収と骨の代謝の部分のバランスに乗かってホメオスタシスが調整されている。

○山添委員 多分、ここのカルシウムの問題、体内の調節で言えば、結局、骨から溶けて出てくるものとの出入りと、腎臓からの再吸収と消化管からの吸収で、どこがセンシティブかと言うと、メインのソースは、カルシウムを持っているのは骨ですから、そのリリースと出入りによって調節をしているので、見かけ上、血中に変化が余り出てこないわけです。そういう仕組みをどこかでちゃんと一つ、最初に文章を書いておいて、そのほか個人差に関与するところとして、松井先生がおっしゃったような遺伝的多型の問題を、その辺はそれでまとめてしまったらいいのではないかな。

純粹に吸収のところは吸収について、こういう知見があるという形でまとめればいいのかとも思います。

○頭金座長 少なくとも「h.」の論文は吸収ではなくて骨密度についての話で、ビタミンD₃受容体とか遺伝子多型と骨密度に関しての影響ですので、これは松井先生、山添先生がおっしゃるように吸収ではないと言われればそのとおりで、むしろどちらかと言うとホメオスタシスの方に入れるべき文献ではないかという御意見かと思いますがけれども、いかがでしょうか。

そこら辺はもう少し、引用文献も含めて再構成してはどうかという御意見だと思いますけれども、事務局はよろしいですか。

○高橋課長補佐 内容と構成につきまして、再度、担当の先生と御相談させていただきます。

○頭金座長 どうぞ。

○石見専門委員 今、気がついたのですけれども、19ページに図1があるのですが、今のお話ですと、尿中排泄のところに腎臓を書いていたいただいて、再吸収も書かないとホメオスタシスにならないのではないかと思います。

○頭金座長 そうですね。むしろこの図自体もこの場所ではなくて、ホメオスタシスのところに移して「図1 成人におけるカルシウム出納」と書いていますけれども、そうすると腎臓もないと片手落ちのように私も思います。

○山添委員 基本的には、ビタミンD₃の生合成の1 α の水酸化酵素は腎臓なので、腎臓の濃

度がセンサーになっているので、やはりそれは入れておかななくてはいけない。

○頭金座長 ありがとうございます。

そこも含めてこの部分は再構成してもらいたいと思います。

22ページの四角囲みなのですが、ここはどちらか一つを正確に記述した方がいいのではないかという御意見です。これにつきましては、御意見はいかがでしょうか。

横田先生からは、文献ごとに分けて書く方がわかりやすいのではないかという御意見ですか。

○横田専門委員 微妙に値がわかりづらくて違いますので、書き方が違うので、並べるのは元の案のように合体させる文章ではなくて、きちんと分けて書く方がいいのではないかと。ただ、どちらか一つでもここは構わないのかなと私も思います。

○頭金座長 分けてというよりも、どちらか一つを書けばいいという御意見ですか。

○横田専門委員 それで構いません。

○頭金座長 これはどちらをとっても同じことになるということですか。

いかがでしょうか。よろしいですか。

どちらをとるのかという話です。

○高橋課長補佐 SCFはEUの評価書でございます。FAO/WHOは国際機関の評価書の記載でございます。どちらを記載するかにつきましては、また担当の先生とご相談させていただきます。

○頭金座長 わかりました。ここも後で相談してください。

あとは横田先生から、先ほどの議論に似てくるわけですが、26ページの四角囲みで、正確には25ページの「e.」の文献の引用の内容について、教科書レベルの話だからここはきっちり書き加えた方がいいのではないかという御意見でしたか。

ここも先ほどの議論と似ていると思いますので、確かにこういう知識、新しい知見があるのは、佐藤委員長もおっしゃったように、新しい知見については書き加えていくということだと思いますので、もうちょっと書きぶりというか、どういう書式で書くのかはまた検討していただくとして、必要な部分で書き加えていくというところでいかがでしょうか。

よろしいですか。

松井先生、26ページの10行目の四角囲みは言葉の問題ですか。

○松井専門委員 単に元の文章ですと、全てのカルシウムの糞中排泄量になりますから、非常に少ない量なので、原著を確認すると、secretoryという言葉が入っていますので、分泌されたというものを加えるという提案でございます。

○頭金座長 横田先生もそれでよろしいですか。

○横田専門委員 はい。

○頭金座長 そうしたら、次の26ページから「(2) 炭酸カルシウム」と「(3) その他のカルシウム塩」について、松井先生から御意見をいただいているようなので、御説明いただけますでしょうか。

○松井専門委員 これは「1. 体内動態」の一番初めの章立てに関係してきます。

ここで提案させていただいたのは、炭酸カルシウムの吸収とその他のカルシウム塩の吸収。これを2つ分けて説明した方がいいと思います。前の評価書の場合は、酸化カルシウムと酢酸カルシウムでしたけれども、これらに関する論文がほとんどないような状態で評価を行っております。

それに比べまして、炭酸カルシウムの論文はたくさんありますので、このように炭酸カルシウムとその他のカルシウム塩という形で分けたらいいと提案させていただいております。

26ページの「a.」の論文は、20行目に吸収率30.1%という言葉が入っていますが、これは修正した部分です。炭酸カルシウムのデータを示した方がよろしいかと思います。

今度は「(3) その他のカルシウム塩」の「①吸収」で、27ページの「b.」の論文に「(再掲)」となっておりますが、同じ論文を引用して、ここではクエン酸カルシウムの吸収の話を書く。このように、カルシウムの形態別の分類をして、2つに分けて示した方がよろしいかと思います。

ちなみに初めの書きぶりは、カルシウムの吸収率が書いてあったのですが、クエン酸カルシウムと炭酸カルシウムの平均の吸収率が示されていたので、データも初めの部分と変わっております。

これが私の提案でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

炭酸カルシウムとその他のカルシウム塩という形に分けて記載してはどうかということで、その御意見に従って、既にこの原案が修正されて書かれているかと思いますけれども、いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。

○松井専門委員 これも私がここで言うのもおこがましいのですが、上西先生が炭酸カルシウムの吸収の論文を書いているらしいですね。

○上西専門委員 どれでしょうか。

○松井専門委員 同位体を使って、**dual tracer**でやっていませんでしたか。

ひょっとしたら私の勘違いかもしれませんが、従来は放射性同位元素を使った真の吸収測定はよく行われているのですが、新しく安定同位体を**dual**を使った方法で、ヒトでの炭酸カルシウムの吸収を調べた論文がありますので、あと一つくらいここで炭酸カルシウムの論文について、引用した方がよろしいかもしれません。

酢酸カルシウム、酸化カルシウムでの情報が主になってしまって、そこから先はどうなったのが、今回の評価書で問われるところでもあると思いますので、今、申し上げましたような新しい論文を引用した方がよろしいかなと思います。

○頭金座長 新しい知見が含まれているということであれば、追加していただければと思います。

「1. 体内動態」は以上ですが、先ほどの議論で、どこかの場所で新しい知見も含めたまとめをつくるという件については、御担当の先生方をお願いしたいと思います。

何か今までで私が議論を忘れているところはございますか。よろしいですか。

体内動態全般につきまして、御意見、コメント等がありましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、幾つかの修正点、まとめの文章も含めまして、主担当の松井先生、副担当の横田先生に修正案文の作成をお願いいたします。

次は「(1) 遺伝毒性」です。

大分長時間議論してきましたので、ここで一旦休憩にさせていただきたいと思います。10分間大丈夫ですか。

中途半端ですけれども、16時7分ぐらいから再開したいと思いますので、ここで一旦休憩に入りたいと思います。

どうもありがとうございました。

(休憩)

○頭金座長 それでは、休憩の時間が終了となりましたので、再開をお願いしたいと思います。

終了時間が17時となっておりますので、本日は炭酸カルシウムを全部審議するわけにはいかないと思いますので、ステップ・バイ・ステップで進めさせていただきたいと思います。

それでは、事務局から、28ページの4行目の「2. 毒性」の「(1) 遺伝毒性」について、御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、御説明させていただきます。28ページの5行目、「(1) 遺伝毒性」でございます。

表4につきましては「添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』(2013)」からの転記でございます。

1ページおめぐりいただきまして、7行目に結論といたしまして、本ワーキンググループとしては、添加物「炭酸カルシウム」には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えた、と記載をさせていただきました。

また、伊吹専門委員より御意見をいただきましたので、それに対応する形で脚注を記載いたしました。

それでは、遺伝毒性について、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。

ただいま遺伝毒性について、御説明があったわけですが、主担当の伊吹先生、コメントもいただいておりますが、御説明いただければと思います。

○伊吹専門委員 遺伝毒性に関しましては、炭酸カルシウムの報告はございませんが、前回の評価書の資料にありますように、その他のカルシウム塩でこのようなデータが出てお

ります。

私が調べましたところ、基本法以外にコメントアッセイを使った方法で、水酸化カルシウムの評価をしているものがありまして、それも陰性という結果でした。

ですから、ワーキンググループとしては、炭酸カルシウムにおいても、特段問題となる遺伝毒性はないと評価していいのではないかと思います。

29ページの4行目にあります「限界用量の10mM」という表記なのですが、これは脚注がなかったのですが、どこから出てきた限界用量の10mMなのかがわかりませんでしたので、それに対する脚注をつけた方がよろしいのではないかと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

「炭酸カルシウム」は生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えたということになっていますけれども、いかがでしょうか。御意見がございましたら、お願いいたします。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 伊吹先生がおっしゃられたコメントアッセイに関する文献を表中に入れる必要はないのでしょうか。

○伊吹専門委員 事務局とも相談したのですが、コメントアッセイは遺伝毒性試験のガイドラインといえますか、標準的な組み合わせの3つの方法とは違う方法ですので、入れてもいいのかもしれませんが、基本法からは外れているということで、ここには入れないという形でもいいのかなと思います。

○梅村専門委員 おっしゃるとおり、標準バッテリーではないと思いますけれども、新しくなった版が出ているのであればいいのかなと思っただけです。

○山添委員 ちなみに伊吹先生、それは何年ごろの報告でしょうか。

○伊吹専門委員 今日持って来たつもりだったのですが、見当たらないのですが、古いです。最近のものではないです。

○頭金座長 そうしたら、水酸化カルシウムももう一つ試験が載っていますし、よろしいですか。ありがとうございました。

そのほか、何かございますでしょうか。ありがとうございます。

それでは、先ほど言いましたように「(1) 遺伝毒性」は特段問題となるものはないということで、次に進みたいと思います。

「(2) 急性毒性」と「(3) 反復毒性」も一緒に説明していただけますか。お願いします。

○後藤評価専門官 それでは「(2) 急性毒性」から「(3) 反復投与毒性」まで、御説明を申し上げます。

30ページの「(2) 急性毒性」につきましては、表5の記載のとおりでございます。

続きまして8行目が「(3) 反復投与毒性」です。こちらにつきましては、前回の「添加

物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』(2013)」の判断と、今回の「添加物評価書『炭酸カルシウム評価書』(案)」の判断の2つを記載しておりますが、結論が変更になっているものもございます。

各試験項目について、簡単に御説明いたしますが「d.」と「g.」の項目の2つの試験につきましては、少し詳しく目に御説明いたします。

ページをおめくりいただきまして、31ページの3行目が「a. マウス12週間経口投与試験」です。こちらにつきましては17行目で、本ワーキンググループとしては、一用量のみの試験であり、詳細が確認できないことから、NOAELを得ることはできないと判断したと記載をさせていただきました。

続きまして、32ページ目の2行目は「b. ラット14日間経口投与試験」でございます。こちらにつきましては、33ページの10行目で、本ワーキンググループとしては、被験物質投与に関連した他の変化は認められなかったとされているが、EFSAの記載からでは、その詳細が不明であり、本試験の投与期間が短いことから、NOAELを得ることはできないと判断したと記載させていただきました。

続きまして15行目が「c. ラット4週間経口投与試験」です。結論といたしまして、34ページの8行目に、本ワーキンググループとしても、本試験は単用量の試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断したと記載させていただきました。

同じ34ページの12行目は、前の評価書からの追加の試験になりますので、少し詳しく御説明いたします。「d. ラット4週間経口投与試験」でございます。Wistarラットに、炭酸カルシウムを表9のような投与群により、4週間混餌投与する試験が実施されております。

ページをおめくりいただきまして、その結果、次のような所見が認められたとされております。6%投与群において、心臓等におけるミネラル量の変化、3%投与群以上において、体重増加の抑制、摂餌量の減少等、そして腎臓等におけるミネラル量の変化、3%投与群、1.2%投与群におきまして、臓器におけるミネラル量の変化が報告されております。

Kimuraらは、長期間にわたり高カルシウムを摂取することにより、ミネラルの不均衡による成長障害又は健康障害が導かれるとしております。

本ワーキンググループの判断といたしましては、高須先生からの御意見を踏まえ、高用量のカルシウムを投与した際に、体重増加抑制等の変化が見られたものの、詳細な検索が行われていないことから、これら変化の毒性学的な意義に関しては不明であり、NOAELを得ることはできないと判断したと記載させていただきました。

続きまして、36ページの2行目の「e. ラット91日間経口投与試験」につきましては、37ページの21行目で、本ワーキンググループとしては、EFSA (2007) においてもカルシウム濃度には標的としたレベルより低かったと記載されており、餌中のカルシウム濃度に関して定量性が担保されていないこと及び単用量の試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断したと記載させていただきました。

続きまして、38ページの2行目は「f. ラット31週間経口投与試験」です。1ページおめくりいただきまして4行目で、本ワーキンググループとしては、0.2%と4.0%の2群しか設定されていないことから、NOAELを得ることはできないと判断したと記載させていただきました。

次に、39ページの8行目は「g. ラット1年間経口投与試験」です。こちらは前の評価書から判断が変わる可能性がございますので、少し詳しく御説明いたします。

離乳したSDラットに炭酸カルシウムを表12のような投与群を設定し、1年間混餌投与し、同時に鉛を飲水投与する試験が実施されております。その結果、2.5%投与群において、血漿カルシウムイオン及びマグネシウムイオン濃度の変化、精巢を除く各臓器におけるカルシウム、亜鉛の濃度の変化、精巢の鉄含有量の変化、腎臓のカルシウム及びマグネシウム含有量の変化といった所見が認められたとされております。

この試験につきましては、「添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』(2013)」におきまして、2.5%投与群の血液及び各臓器で認められた各ミネラルの含有量変化は、毒性学的に有意な所見ではないと考え、本試験のNOAELを本試験の最高用量である2,500 mg/kg 体重/日と判断しているとされております。

今回、高須先生からの御意見を踏まえまして、6行目に、本ワーキンググループとしては、単用量の試験となることから、NOAELを得ることはできないと判断した。なお、血液及び各臓器で認められた各ミネラルの含有量変化は臓器重量や組織学的な変化を伴うものであるかの記述はなく、その他に一般的な毒性試験で検査される項目に関する記載も見られないことから、毒性学的な意義に関して判断できないと考えたと記載をさせていただいております。後ほど、高須先生から御説明をいただければと存じます。

続きまして13行目の「h. イヌ91日間経口投与試験」でございます。41ページの9行目で、本ワーキンググループとしては、EFSA (2007) においてもカルシウム濃度は標的としたレベルより低かったと記載されており、餌中のカルシウム濃度に関して定量性が担保されていないこと及び単用量の試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断したと記載させていただきました。

一旦ここまでの説明とさせていただきます。よろしくお願ひ申し上げます。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、先ほど申し上げましたように、1項目ごとに御意見をいただければと思います。

まず、30ページの2行目の「(2) 急性毒性」につきまして、表5の結果が出ておりますけれども、高須先生、コメントはありますか。

○高須専門委員 このとおりでよろしいかと思ひます。

○頭金座長 「(2) 急性毒性」につきまして、御意見がありましたらお願ひいたします。よろしいでしょうか。

それでは「(3) 反復投与毒性」の31ページの2行目「①炭酸カルシウム」の中の、3

行目の「a. マウス12週間経口投与試験」です。本ワーキンググループとしては、一用量の試験のみの結果であり、詳細が確認できないことから、NOAELを得ることはできないと判断したとなっておりますけれども、これは吉田先生からコメントをいただいています。

○吉田専門委員 これはNOAELが求められないという結論はよかったですので、その前の「適切な対照群が設定されていないことから」という部分に関して、0.5%が通常のネズミの標準的な餌のカルシウム濃度なのでこの群が対照群なのです。NOAELが求められない理由を、もともとの評価書（案）では「適切な対照群がない」という書きぶりであったので、そこだけは違うのではありませんかという意味です。一用量で求められないという本ワーキンググループの最後の2行をつけていただければ、それで結構です。

○頭金座長 ありがとうございます。

高須先生。

○高須専門委員 この試験は0.5%、1%で通常の餌の濃度の0.5%対照群で適切なのだと私も思いますけれども、用量として一用量しかないので、こういった試験からNOAELを判断するのは余りできないのではないかという結論です。

○頭金座長 ありがとうございます。

0.5%群を対照群とした試験になるかと思えますけれども、御意見をお願いいたします。
梅村先生。

○梅村専門委員 前は多分0.5%が対照群という認識がなくて、見ると設定群に対照群がないので、評価はできないという形の結論だったのだと思うのですが、栄養成分の先生方から御意見等を聞くと、0.5%がまさに対照群として適切だというお話で、もしそうになると、投与群が1群になってしまうということで、結論としてはNOAELをとれないというのは同じなのですけれども、理由が少し変わったということだと思います。

○頭金座長 その点が栄養成分の特徴かなと私も認識しましたがけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

いずれにしても、結論としては、NOAELを得ることはできないということだと思います。

次に32ページの2行目「b. ラット14日間経口投与試験」です。これもNOAELを得ることはできないと本ワーキンググループとしては判断したということが記載されておりますが、高須先生。

○高須専門委員 少しコメントでも記載させていただいたのですが、これはEFSAの2011年に記載されておまして、用量としては対照群と2つ用量が設定されているということで、炭酸カルシウムの換算量としては、表中の方である。

当初、これがカルシウム量となっていたので、コメントでこれが炭酸カルシウム量ではないですかという御指摘をさせていただいて、修正していただいたということです。

その記載の中に、被験物質投与によるほかの変化は認められなかったという記載がある

のですが、どれぐらいの検査をしているか。これは後ろの今回の評価に使っている実験の多くに共通するのですが、体重とかだけを計測していて、いわゆる普通の毒性試験のような検査を行っていないとか記載がないというのが多くありまして、これも体重と摂餌量に関しては記載があるのですが、あとはカルシウム濃度を測っただけという内容でしたので、詳細が不明であるということで、NOAELを判断することができないという結論でいいかと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

詳細が不明なので、NOAELを得ることはできないという考えですけれども、御意見がありましたらお願いいたします。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 4%投与群以上で認められた体重増加抑制あるいは摂餌量の低下は、そもそもカルシウムの4,000 mg/kg 体重/日というのは、先ほどの急性毒性の表を見ていただければわかると思うのですが、かなり急性毒性値、LD₅₀に近い値なので、体重増加抑制や摂餌量の減少があらわれても仕方ないのかと思います。そのことは評価には関係ないのですけれども、いずれにしても、今回、認められた変化は、多分、そのような種類のものだろうとは思いますが、それ以上の情報がないので、高須先生が御指摘のように、詳細が不明でNOAELの設定ができないということに私は賛成しております。

○頭金座長 ありがとうございます。

よろしいでしょうか。

それでは、次の33ページの「c. ラット4週間経口投与試験」です。これも34ページの8行目にワーキンググループとしての判断の案が書かれております。本試験は単用量の試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断したということですが、吉田先生からコメントをいただいています。

○吉田専門委員 結局、カルシウムをたくさん与える実験とは、カルシウム濃度を測るとき以外に臓器中のいろいろなほかのミネラルの濃度が上がったとか下がったとか、そういう報告が非常に多くて、それをどう判断するのかわからないと思うのです。

わざわざ後の方でも「(7) 他のミネラルとの相互作用」という項目までつくっていただいているのだけれども、それは毒性学的に見て、意味があるのかないのか。ある項目がなければ有意な所見として見ないということで統一されるのだったらこれで構わないのですけれども、多分、論文を書いている人たちは、毒性学的な視点で実験を全くやられていないのです。そこから毒性学的なものを読み取れないだろうと思います。そうすると、そういう文献を引っ張ってきていること自身が、何か意味があるのかなという気が実はしているのです。

毒性学的に意味のある項目をきちんとやろうとした研究者はほとんどいなくて、栄養学の方でメガ投与みたいなことをしたらどんなことが起こるのだろうという感じでやられているから、毒性学の基本も何も押さえておられない。

そういう人たちの論文から、何かを読み取ろうということを一生涯懸命されるのか、はなからこんなものは毒性学の基本にのっとっていないのだからということとやらされるのかを、このワーキングでこれからやられるときに、同じようなことがきつと何回も出てくると思うのです。

ですので、ここでなくても結構ですから、ここはこれでいいと思うのですけれども、今後、そういったことが出てきたときにどう整理されるかということだけ、お考えいただければと思ったのです。

ここの表現はこれで結構だと思うのです。

○頭金座長 とりあえず「c.」のところは、よろしいですか。

○吉田専門委員 これはこれで結構です。

○頭金座長 よろしいですか。

高須先生。

○高須専門委員 これに関しては、用量の点でいきますと、0.5%と2.5%という群があるということで、得られている所見は、体重の記載はあるのですが、あとは基本的に各種のミネラルの量に変化したという記載でございます。

この試験に関しては、用量設定が単用量になるので、NOAELはできないということでもよろしいかと思えます。

○頭金座長 ありがとうございます。

吉田先生からいただいた課題につきましては、反復投与毒性試験の評価のあたりでもう一度御議論いただければと思いますけれども、それでよろしいですか。

「c.」の試験に関しまして、御意見がありましたらお願いいたします。

○松井専門委員 この試験は、結局、炭酸カルシウムとクエン酸カルシウムが違うのだという試験なのです。

先ほども御紹介しましたけれども、ヒトの吸収を調べた試験で、低用量の場合は炭酸カルシウムとクエン酸カルシウムの吸収率は一緒だけれども、高用量の場合はクエン酸カルシウムの吸収率は低いという論文があります。

ここでも、体重の変化とかを見ると、クエン酸カルシウムが高用量の場合は悪さをしない。ここから何が言えるかということ、例えば毒性試験で、ほかのヒトの試験でNOAELをとる場合なども、クエン酸カルシウムのデータは使えないのだという結論はなるような結果だと思えます。

炭酸カルシウムでたくさんヒトに関する知見がありますので、あえてクエン酸カルシウムにこだわる必要は、ひとまずはないとは思えます。ですから、この論文は別に削除してもよろしいかと思えます。

ただ、吉田先生からお話がありましたように、毒性ということを一生涯懸命されて実験しています。NOAELとかを考えないでやっていますので、栄養素の場合はこのような試験がすごく多いと思えます。ですから、ぜひ後で御議論いただけたらありがたいと思

ます。

○頭金座長 ありがとうございます。

ただいま申し上げた、毒性学的な観点が入っていない論文をどう評価するかについては、後で御議論いただきたいと思うのですけれども、そもそも「c.」の論文を載せる意味があるのかという点につきましては、いかがでしょうか。

梅村先生。

○梅村専門委員 そもそも14ページの「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」で炭酸カルシウムの評価は「その他のカルシウム塩に関する知見もあわせ」というスタイルで行くと決めたわけですね。

一方で、クエン酸カルシウムのように、少なくとも炭酸カルシウムに比べれば吸収がずっと下がってしまうようなものがあることをどこかで説明しないと、最初の安全性評価の基本指針のその他の塩で評価を行うというところと矛盾してしまう気もするのですが、そのあたりはどのようなお考えでしょうか。

どこかでその事を書くか、あるいは何かをしないといけないのかとは思いますが、そういう意味では、これをそのまま残して今、松井先生がおっしゃったように、この試験の意義はそういうことなのだろうと思いますが、そこまで踏み込んで記載して、クエン酸カルシウムを今後の炭酸カルシウムの評価から、毒性の項目では排除するのだというところまで説明するのも一つの案かなとも思います。

○頭金座長 いかがでしょうか。

クエン酸カルシウム、その他の塩のカルシウムも参考にするとはいつつ、今の松井先生の御説明を聞くと、クエン酸カルシウムのデータは参考にできないということであれば、そこは書き加えておくべきかと思えます。

今の話を聞くと、体内動態の話かなという気もするのですが、ただ、見ている指標が体内動態の指標らしきものはこれを読む限り見受けられないので、置き場所にすごく困るという印象もあるのですけれども、いかがでしょうか。

どうぞ。

○関野評価第一課長 今、いただいている御意見を考えますと「c.」の記述は息絶え絶えというか、なくてもいいという話もあるかと思えます。

ただ、いずれにしても、評価するにはちょっと違うかなと認識しましたので、そういうマークというか、フラグというか、我々としてそう認識させていただいて、毒性全般をまた見ていただいて、同じようなケースがあれば、同じように扱うとか、そこを横並びで見ただけ、毒性のパート全体で最終的な御判断をいただければと思います。

ある程度の方向性は出たと思っておりますけれども、とりあえず、今日の段階で断定的な結論を得ることなく、毒性全般が今日は終わらないと思いますので、次回も含めて、そこから辺を最終判断いただければと思います。

○頭金座長 わかりました。

ちょっとそこも含めて、積み残しの課題としたいと思います。

○梅村専門委員 でも、前回の評価書に載っている試験を外したり、出さないようにするには、理由をちゃんと書かないといけないと思います。

○関野評価第一課長 そこはそのとおりだと思います。

ある程度、当然、議事録にはそのやりとりが残っているとは言えますけれども、それで不十分であれば、評価書であえて引用した上で打ち消すとか、きちんと語っておくのも一つの方法なので、その扱いも含めて、全体の毒性を見た上でということで、お願いできればと思います。

○頭金座長 わかりました。

それでは「c.」の試験結果につきましては、後ほどまた、検討するしたいと思います。

続きまして、34ページの12行目の「d. ラット4週間経口投与試験」で、これは新しく追加された試験です。結論といたしまして35ページに、ワーキンググループとしての判断としては、これらの変化の毒性学的な意義に関して不明であり、NOAELを得ることはできないと判断したと記載されておりますけれども、松井先生、御意見をお願いします。

○松井専門委員 これは私が御紹介した論文で、多分、データはそれだけです。

○頭金座長 わかりました。

高須先生。

○高須専門委員 この論文に関しては、結論はこれでいいと思うのですが、理由としては、用量自体は対象群を入れればちゃんと4群であるようなドーズで、最高用量はかなり高目ではあるのですが、そのような試験であります。

そのときに得られている所見としては、体重増加抑制と摂餌量の減少と、飼料利用効率の低下。これに関しては、幾つかの臓器については、臓器重量も検討されていて、こちらも相対重量でございますが、増加あるいは減少するという変化までは見ております。

これもこれまでの知見と同様でありまして、臓器重量の変化とかはありますが、体重の変化の影響もかなり強いと思いますし、これはそれ以上の検査がされておきませんので、こういった変化に関して、その意義はそれ以上明らかにならないということで、NOAELを判断するのは好ましくないのではないかという判断です。

○頭金座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。

松井先生の意見は、記載に不備があることを見つけたという御指摘ですね。

○松井専門委員 そうです。データがおかしいところがありましたので、それを指摘させていただきただけです。

○頭金座長 いかがでしょうか。

「d.」に関しまして、高須先生の御意見は、体重増加の抑制が見られているわけけれども、毒性学的な意義に関してよくわからないということで、NOAELを得ることはでき

ないという御意見かと思えますけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次の試験は36ページの「e. ラット91日間経口投与試験」です。これも結論としては、37ページの21行目から、ワーキンググループとしての判断の案が書かれておりますが、単用量の試験であることから、NOAELを得ることはできないと判断したということなのです。

これも高須先生、簡単に説明していただけますか。

○高須専門委員 「e.」の試験ですよ。

これもカルシウムの濃度でいくと0.5%と1%で、濃度としては単用量になってしまうということと、もう一つ問題点がございまして、表中に体重当たりに換算したときに「以下」と書かれているのですけれども、これはEFSAの追加文献5に書かれているところで、餌の中のカルシウム量が幾分低かったと思われるみたいな記載があつて、そういったことから、恐らくそれを反映して「以下」となっているのではないかと思うのですけれども、その餌中のカルシウム量にそういった定量性がなかなか担保されていないという試験であるということからも、こういう試験から、NOAELを判断するのはよろしくないと考えます。

○頭金座長 ありがとうございます。

単用量の試験であるということと、餌中のカルシウムの含有量の表記が「以下」という正確な数字で出ていないという、2つの理由からNOAELを得ることはできないという高須先生の御判断ですけれども、いかがでしょうか。

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。

それでは、次の38ページの2行目の「f. ラット31週間経口投与試験」です。これにつきましても、ワーキンググループとしての判断の案が39ページの4行目に記載されております。0.2%と4%の2群しか設定されていないことから、NOAELを得ることはできないと判断したということですのでけれども、高須先生、お願いします。

○高須専門委員 結論としてはこれで同じというか、0.2%と4%で、対照群として0.2%が、確か本文中にはLowとHighという記載があつたのですけれども、ちょっと低目なのかもしれませんが、少なくとも用量として2用量しかないということで、4%では幾つかの所見と、病理学的な所見も得られているのですが、NOAELの判断としては、0.2%と4%の2つのドーズしかないということで、これからNOAELを得るのはできないと考えます。

○頭金座長 ありがとうございます。これも用量設定の問題ですね。

梅村先生。

○梅村専門委員 先ほどの対照群が設定されていないから評価に使えないというのは、種類が違ふと考えるのですか。適切な対照群、例えば0.5%であれば、先ほどで行けばそれは適切な対照群となって、そうすると結論は単用量なので同じなのですけれども、2群しか設定されていないことからというこのままの文章を読むと、その意味は前回の評価書だと、適切な対照群が設定されていないという表現を使っていたかと思うのですけれども、

そのあたりはどのようなのですか。

つまり、0.5%の方の論文には、ちゃんと0.5%が対照群だということが書いてあって、こちらはそういうことが書いていなくて、LowとHighとしか書いていなかった。、そういう違いというか、もしそうであれば、対照群が設定されていない実験になると思うのです。

○高須専門委員 記憶ですけれども、この0.2%は体重増加に影響を与えないミニマム量ということで設定されていたと思うので、そういう意味だと、それが本当に毒性を評価する上での対照群として本当に適切かは、なかなか難しいところなのですが、ただ、体重に影響を与えないミニマムな量が対照群として適切かというところがあります。

○頭金座長 吉田先生。

○吉田専門委員 恐らく体重に影響がないミニマムの量というので、体重が変わってしまうと何か困るという意図が恐らく研究者の側にあって、こういう群を設定された。

ただし、これは鉛の実験ですよね。この研究のそもそもの目的は、鉛の毒性に対してカルシウムが少ないときと多いときはどうなるかを見たい論文だと思うのです。カルシウムが少ないときというので、もっと減らしてしまうとカルシウムが減ったことの影響が出てしまうので、0.2%だったらカルシウムが減ったことによる影響が体重には及ばないから0.2%を恐らく選択しているという論文だと思うのです。

これも全くカルシウムが多いとか少ないでどういう影響が出るかということ、そもそも鉛の影響がカルシウムによって修飾されるかどうかを見ようということ。そのためにLowとHighという2群を設定しているのです。

0.2%は、確かにちょっと少ない。だから対照としては問題があると思います。

これは適切な対照群がないからという理由になるだろうと思います。でも、毒性のときに見るのだったら、少ないものがあるというのは余り意味がありませんよね。2群あるからということではなくて、これはやはり対照群がないからという言い方の方が正しいだろうと思います。

ですから、ここの記述でいいのではないか。これは適切な対照群がないからということでしょうね。あるいは0.2%はラットのカルシウムの投与量としてはやや少ないので、適切な対照群がないのでというのが正しい表現だと思います。

○頭金座長 これは鉛を同時に投与しているということもどうでしょうか。理由にはならないのですか。

○吉田専門委員 多分、鉛がゼロのものがちゃんとあるので、その部分だけを引っ張ってこられているのだと思うのですけれども、研究としては、鉛の毒性をカルシウムが修飾するかどうかを見ようということが主目的の論文だろうと思います。

○頭金座長 書きぶりとしては、原案にある0.2%と4%の2群しか設定されていないことからよろしいですか。

○高須専門委員 今、吉田先生に指摘いただいたように、0.2%がいわゆる普通よりやや少ないという御指摘をいただいたので、そういう意味から言うと、適切な対照群がないとい

うことも理由になるかと思えます。

○頭金座長 NOAELをとらない理由を追記していただくということでお願いしたいと思うのですが、そのほかに「f.」の試験に関しまして、何かコメントがありましたら、お願いいたします。

どうぞ、柴田先生。

○柴田専門委員 余分なことかもしれませんが、栄養学と言うと、普通で言えば先ほど吉田先生が言われた0.2%が必要量ですよね。0.5%はoptimumぐらいですよね。それも後ほど整理しないといけないですよね。

以上、コメントだけです。

○頭金座長 整理というのは、どのような対照群が適当なのかということでしょうか。

○柴田専門委員 人間の場合は、大体0.2%とか、影響はしない、いわゆる欠乏症を回避するための最低摂取量を必要量としているので、ラットのコントロール対照実験はもっといい条件でやっているのです。

そのことだけは考えておかなければいけないということだけです。

○吉田専門委員 恐らく、微量栄養素に関しては、すべて十二分な量が入っていると思います。食事摂取基準で言うところの目安量または目標量に相当すると思います。

○柴田専門委員 重症化予防の目標量です。

○吉田専門委員 目標量というのか、とにかくその微量栄養素のことで実験データが動きたくないの、必要よりもかなり多目に入れているのがほとんどだろうと思います。

○頭金座長 わかりました。

その点も対照群を設定するときに考えていかないといけないということもコメントいただいたということでよろしいでしょうか。

議事録にそういう議論もしたということをごきちんとして残しておきたいと思います。

そのほかはよろしいでしょうか。

それでは、次の実験で39ページの「g. ラット1年間経口投与試験」につきまして、結論といたしましては、40ページの6行目から、本ワーキンググループとしての判断の案が記載されておりますけれども、単用量の試験であることからNOAELを得ることはできないと判断したということです。

これにつきまして、高須先生、説明をお願いします。

○高須専門委員 これに関しては、先ほどのものと一緒で、カルシウムを表中の濃度と一緒に鉛を飲水投与する群もあるのですが、用量設定としては0.1%と0.5%と2.5%で、余り普通の毒性試験で真ん中の用量が対照群になるのは基本的にないのですが、カルシウム濃度からいって0.5%が通常食群で、毒性を考える上で、ここを対照群とした方がいいのではないかと考えました。そう考えると、添加するという方に関しては、0.5%と2.5%という群になってしまうので、NOAELを得るのは判断ができないのではないかとというのが単用量の試験であることからという結論というか、考えです。

変化に関しては、血漿中ですとか、各臓器のミネラルの変化が基本的に起きていて、これに関しては、ミネラル変化だけが認められているという状況であります。これも先ほどの試験でもあったように、これ以上の検査はされていないことから、こういった変化は毒性学的に意義がどうなのかが判断できないということからも、あわせてNOAELを判断することができないという結論です。

○頭金座長 ありがとうございます。

投与量の0.5%を対照群と考えれば、2.5%という一つの用量での試験となってしまうということと、もう一つは、見られる所見が各ミネラルイオンの含有量の変化になるのですが、それ以上の情報がない。したがって、毒性学的な意義についてよくわからないので、そういうことも理由になって、NOAELを得ることができなかったという高須先生のお考えかと思えますけれども、いかがでしょうか。

御意見がありましたら、お願いいたします。

○梅村専門委員 前回の評価のときには、ここからNOAELは2,500 mg/kg 体重/日としていたのですけれども、恐らくこれは0.1%を対照群と考えて評価したのだと思うのです。

通常の一般毒性試験でミネラル類が多少動いても、なかなかそれを毒性ととらないというのは習慣的に行っていることです。ただ、それは病理組織学的な変化やその他の関連した無機イオンの変化がなければという条件がついています。多分、その辺を想定して2,500 mg/kg 体重/日をNOAELとしたのだと思うのですが、よく精査してみれば、そもそも高須先生が御説明のように、真ん中の用量が対照群としては適しているので、結果として試験自体、単用量になってしまうから、そもそもここからはNOAELをとれないのです。

ここで出てきた変化に対する解釈も、今までその他の試験の中で評価していたように、この変化の毒性学的意義は不明だという判断をこの評価書の中ではしてきているので、今回の高須先生の判断は妥当なものと思います。

ただ、先ほど吉田先生がおっしゃっていたように、このことについての毒性学的意義は最後まで不明なのですけれども、現象として、大用量を投与したときの生体の変化としての情報を残すかどうかは、また別の議論だとは思いますが、毒性のまとめの中で、私の意見としては、それを残すべきだとは思っています。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

39ページの20行目の四角囲みに書かれていますけれども、鉛の投与量を記載した方がよろしいでしょうかというところは、11行目に鉛の投与量が記載されているので反映しているということですか。

○高橋課長補佐 39ページの17行目に2.5%投与群の各所見が記載されておりますが、鉛の投与量が0 mg/Lの所見なのか、50 mg/Lのときなのか等についてまだ御相談できておりませんでした。前の「f.」の試験は鉛の量を御相談して書かせていただいているので、こちらの「g.」の試験につきましても、高須先生と相談して、鉛の量を追記できればした方

がよろしいでしょうかという御相談でございます。

○頭金座長 これは鉛も同時に投与している実験ですので、データがあれば入れておいた方がよいと思うのですが、いかがでしょうか。

○高須専門委員 私も賛成で、表記するなら正確に表記するのがよいと思います。

鉛の濃度がどの群でどういふ変化が起きたかは、はっきりわかるように、鉛の濃度も記載した方がよいと私も思います。

○頭金座長 話が前後して恐縮ですが、梅村先生から御提案があった、ミネラル含有量の変化をどう捉えるかについて、毒性のまとめで意見を書いた方がよいのではないかという御意見があったと思うのですが、これにつきましても、毒性のまとめのところで議論したいと思うのですが、それでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○佐藤委員長 梅村先生の意見に賛成というか、そうしていただきたいと思うのですが、そもそもこの炭酸カルシウムを初め栄養成分関連添加物の評価は、多分、今までのようなコンベンショナルな毒性学だけで評価できるものではないのだろうと考えています。

そのために栄養のワーキンググループをつくらせていただいたわけですし、今、御議論を聞いていて、コンベンショナルなtoxicologyで見たときはこうだけれども、栄養成分とかで見たときには、また違う見方もあるだろうと思いますし、特にカルシウムの場合には、他の微量成分の吸収とか代謝にも影響を与えそうな感じがします。それが実際に生体にとってどんな影響を与えるのかどうか。例えば、病理組織学的な変化があろうとなかろうと、もし欠乏を来すようなことがあるのだとすれば、それはきっちり見ていただきたいと思っております。

ですから、組織中の微量元素の変化も、それで機能障害みたいなものが何もないのだったらいいけれども、あるいはわからないのだったらしようがないと思うのですが、その辺の観点もぜひ入れていただきたいと思っております。

○頭金座長 ありがとうございます。

栄養成分関連添加物としての特徴といいますか、ユニークな点についてはしっかり記載していくという方向で、今後、まとめをつくる時には、考慮していただければと思います。

「g.」の試験に関しまして、よろしいでしょうか。

40ページの13行目の「h. イヌ91日間経口投与試験」につきましても、結論の案といたしましては、41ページの9行目から書かれておりますが、餌中のカルシウム濃度に関しての定量性が担保されていないこと及び単用量の試験であることから、NOAELを得ることができないと判断したという案が記載されておりますけれども、高須先生、簡単にお問い合わせいたします。

○高須専門委員 この試験は用量設定のところを見ていただいたらわかるのですが、1.0%と2%で用量が2つということ。あとはこれも先ほどのラットの試験でございました。

ように「以下」と表現されていて、餌中のカルシウム濃度がターゲットレベルよりも低かったという記載もあって、そういうことから、カルシウム濃度の定量性が担保されていないということなので、この試験に関しても、NOAELを判断できないという結論になりました。

○頭金座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。

これも今、高須先生から御説明のあったような理由で、NOAELを得ることができなかったということでもよろしいでしょうか。

それでは、反復投与毒性試験の途中の42ページの四角囲みのところまで本日は行ったということで、今までの「I. 評価対象品目の概要」、「1. 体内動態」、「(1) 遺伝毒性」、「(2) 急性毒性」、「(3) 反復投与毒性」の途中までに関しまして、何か御意見がありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○伊吹専門委員 参考までに、先ほどの遺伝毒性試験のところ、コメントアッセイの論文なのですが、私は古いと言いましたが2004年でした。それを古いというか新しいというかはちょっとわからないのです。

○頭金座長 加えた方がいいですか。

梅村先生。

○山添委員 年代によりますよね。

○梅村専門委員 ただ、標準バッテリー以外にも載せている場合もあったかと思うのです。それはないときに載せるのでしたか。

○高橋課長補佐 またご相談させていただきます。

○頭金座長 それもまた、御検討いただくことにしたいと思います。

そのほかに何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、今回は炭酸カルシウムについての調査審議を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。

事務局から、今後の進め方について、説明してください。

○後藤評価専門官 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存じます。

○頭金座長 ありがとうございます。

よろしくお願いいたします。

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

特になければ、本日の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いたします。

事務局から、次回の予定等について、何かありますか。

○高橋課長補佐 次回の会合は5月11日水曜日14時からの予定でございます。

よろしく願いいたします。

○頭金座長 以上をもちまして、第1回「食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ」を閉会といたします。

どうもありがとうございました。