

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2回 会合 議事録

1. 日時 平成28年5月11日（水） 14:00～17:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 平成28年度食品安全委員会運営計画について
- (2) 炭酸カルシウムに係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

頭金座長、梅村専門委員（座長代理）、石見専門委員、伊吹専門委員、上西専門委員
合田専門委員、柴田専門委員、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)

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、新井参与

5. 配布資料

資料1 添加物評価書「炭酸カルシウム」(案)

資料2 平成28年度食品安全委員会運営計画

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

○頭金座長 それでは、定刻より少し早いですけれども、御出席予定の先生方おそろいのようですので、会議を始めたいと思います。

ただいまから第2回「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。

先生方には御多忙中のところ御出席をいただきまして、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、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2回「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、御覧いただきたいと思えます。

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、クールビズにつきまして御説明させていただきます。

内閣府におきましては、5月1日よりクールビズの期間になっておりますので、職員もノーネクタイ、ノージャケット等で執務をさせていただいております。御理解、御協力のほど、よろしく願いいたします。

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1 添加物評価書「炭酸カルシウム」（案）

資料2 平成28年度食品安全委員会運営計画

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。

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。

なお、議事（2）炭酸カルシウムに関する審議につきまして、次の専門委員の方々が文献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、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）」の参照文献27「日常摂取時の妊婦・授乳婦のカルシウム推移等」について、上西専門委員が著者となっておりはありますが、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「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ないこと、また、この文献は査読を経て公表された科学論文であることから、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。

事務局の追加文献「Effects of Excess Calcium as a Different Form on Mineral Metabolism in Rats」は松井専門委員が共著者となっておりますが、本文は査読を経て公表された科学論文であることから、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。

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』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の4名の先生方が関与されております。

これらの3つの文献につきましては、いずれも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。

以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、本年3月の第1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(2)の申請者提出文献22の参考文献27、事務局追加文献17の上西専門委員及び松井専門委員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っております。

議事(2)の申請者提出文献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。よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○頭金座長 ありがとうございます。

それから、提出いただきました確認書につきましては、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、議事(1)について池田分析官から、お願いいたします。

○池田評価情報分析官 本日、お手元にあります資料2でございますが、年度が改まりまして、運営計画が28年度のものになりましたので、こちらについて御説明をさせていただきます。

まず、本文は2ページからになります。主に変更点を中心に御説明させていただきたいと思っております。

「第1 平成28年度における委員会の運営の重点事項」ということで、昨年度と同様に5つの柱を立てております。このうち「(2) 重点事項」で「① 食品健康影響評価の着実な実施」に関しましては、28年度の4月から新たにワーキンググループを立ち上げまして、海外の評価機関の動向等も踏まえまして、新たな評価方法の検討を開始することなどを踏まえて追記をしております。

また「② リスクコミュニケーションの戦略的な実施」に関しましては、昨年5月に企画等専門調査会で「食品の安全に関するリスクコミュニケーションのあり方について」の報告書を取りまとめましたので、このことを踏まえて修正をしております。

「④ 海外への情報発信及び関係機関との連携強化」につきましては、海外政府機関との国際協力の進捗を踏まえまして、27年度以前に協力文書を締結しました機関と定期的な会合等を行うとともに、新たな協力文書の締結について協議を行うことについて追記をし

ております。

同じページが一番下から「第2 委員会の運営全般」という項目がございますけれども、次のページに「(3) 食品健康影響評価に関する専門調査会の開催」という項目がございます。昨年10月1日から薬剤耐性菌に関するワーキンググループなど、それまで専門調査会の下に設置しておりました各種のワーキンググループを委員会の直下に設置することとしまして、専門調査会と同等の位置づけとしたことを受けて修正をしております。こちらのワーキンググループについても、これと同様になってございます。

その下でございますが「第3 食品健康影響評価の実施」に関しましては、次のページで「2 評価ガイドライン等の策定」という項目がございます。平成28年の4月から新たにワーキンググループを立ち上げまして、海外の評価機関等の動向を踏まえて、新たな評価方法の検討を行うということと、遺伝毒性発がん物質の評価に関するガイドライン作成の検討を開始するという追記をしております。

「3 『自ら評価』を行う案件の定期的な点検・検討及び実施」の「(2) 『自ら評価』の実施」という項目がございますけれども「自ら評価」案件につきましては、リスク管理機関からの要請に基づいて行う評価案件と異なりまして、選定の時点で評価に必要な科学的知見が十分に蓄積されているとは限らないものも多くございまして、調査審議に入りますまでに時間を要するものもあります。このことを踏まえまして、本年度の計画では「自ら評価」案件のうち、28年度に専門調査会等で調査審議等を行う見込みのあるものに絞って記載する形に修正をしております。

特に27年度につきましては「アレルギー物質を含む食品」について「自ら評価」を行うことを決定しましたので、これに関しまして、研究・調査事業等で国内外の科学的知見を収集、整理しまして、評価方法も含めた総合的な検討を開始することとなっております。

次の5ページ目「第4 食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視」「第5 食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」の項目につきましては、特に大きな変更はないという状況です。

6ページ目「第6 リスクコミュニケーションの促進」につきましては、昨年5月に企画等専門調査会で取りまとめました報告書の内容も踏まえまして、次の7ページになりますが、昨年5月に開始しました委員会のオフィシャルブログの取り組み、意見交換会につきまして、特に次世代を担う若い世代に対する波及効果等の観点から、学校関係者を重点対象として実施する旨の追記をしております。

9ページ目「第7 緊急の事態への対処」「第8 食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用」とございますが、こちらについては余り大きな変更はございませんので割愛いたします。

10ページ目には「第9 国際協調の推進」とございます。27年度は佐藤委員長が共同議長を務められました10月のEFSA第2回科学会議を初めとしまして、さまざまな国際会議等に参加をいたしましたけれども、28年度計画案でも、現時点で想定されております国際

会議等の予定を掲載しております。

「(3) 海外の食品安全機関等との連携強化」ということで、外国政府機関との国際協力の進捗にあわせて追記をしております。

以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの説明につきまして、コメント、質問等がありましたら、お願いいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、この計画に基づきまして、今年度も審議を進めていくこととまいります。

では、議事(2)に進みたいと思います。

議事(2)「炭酸カルシウムに係る食品健康影響評価について」です。

評価書案について、事務局から説明をしてください。

○鹿田係長 評価書案の御説明の前に、参考文献の閲覧方法について御説明させていただきます。

当ワーキンググループにおいては、参考文献についてタブレット端末で前回御確認いただいておりますが、文献閲覧の利便性を高めるため、効率的な審議に資するよう、新しいシステムを導入させていただきました。その取り扱い方法について、簡単に御説明させていただきます。

お手元のタブレット端末を御覧ください。

今「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」というタイトルで、リスト形式で幾つか文献が並んでいるかと存じます。文献を開く際にタップをしていただきまして、例えば1番の文献をタップしていただきますと「食品添加物関連情報検索」という文献が開くと思うのですが、いかがでしょうか。

何か不具合がございましたら、事務局職員までお申しつけください。

いかがでしょうか。文献を閉じる際には、左下の本のマークをタップしていただきますと文献が閉じまして、また文献のリストに戻ります。

例えば2番目の文献をタップしていただきますと「第8版食品添加物公定書」の解説書が御覧いただけるかと思えます。

右側にタブの形式でこれまで開いた文献を御覧いただけまして、タブをタップすることですぐに文献の閲覧が可能となっております。右側に今回は01と02のタブがあるかと思えますが、そのタブをクリックすることによってすぐに文献の閲覧が可能になります。タブが不要でしたら、タブのバツボタンをタップしていただきますと、タブが消えるようになっております。

いかがでしょうか。もし何か不具合がありましたら、事務局職員までお申しつけください。

では、説明を続けさせていただきます。

続きまして、ページの移動方法について御説明させていただきます。

文献1番を再度タップしていただきますと、これは2ページの文献ではございますが、ページを移動する際には、右下の正方形から上の矢印が出ているマークがあるかと思いますが、それをタップしていただきますと、ページ番号ジャンプという青いボタンがありますので、それをタップしていただきまして、例えば、2で押して、ゴーと押していただくと、2ページに行きます。

近隣のページについては、左右にスライドすることで、ページの移動が可能となります。

なお、下にあります通知、ストック、サムネイルという5つのタブにつきましては、今回使用しない機能でございますので、こちらについては触れないようよろしくお願いいたします。

いかがでございましょうか。何か不具合等はございますでしょうか。

以上、参照文献の閲覧方法につきまして、簡単ではございますが、御説明させていただきました。御不明な点がございましたら、事務局の職員までお申しつけくださいますようお願いいたします。

それでは、説明のほうに移ります。

○後藤評価専門官 それでは、内容について御説明をさせていただきます。

前回、3月30日の第1回ワーキンググループにおきまして、本評価書案資料1の57ページの1行目、反復投与毒性の「①炭酸カルシウム」まで御議論をいただいたところでございます。今回はその続き「②その他のカルシウム塩」からでございますけれども、今回、反復投与毒性のまとめがありますので、前回議論済みの「①炭酸カルシウム」の部分についても、ポイントを絞って御議論をいただきたい点について御説明をさせていただきます。

40ページの3行目からが「(3) 反復投与毒性」になっております。42ページの19行目「c. ラット4週間経口投与試験 (Takasugiら (2005))」の文献でございます。

この文献につきましては、43ページの下の方の四角の記載をさせていただいておりますが、第1回ワーキンググループで御議論いただいた際に、クエン酸カルシウムは炭酸カルシウムに比べて高濃度では吸収が低い。試験の判断には、留意が必要であり、この「c.」の試験については削除してもよいのではないかという御意見があったところでございます。この試験の扱いについて御議論をいただきたいと存じますという意見に対しまして、高須先生から、この試験は残したほうがよいと思いますという御意見をいただきました。

また、44ページでございますけれども、上の四角の3段落目、NOAELの判断はできないとの結論は問題ありませんが、この「c.」の試験や毒性のまとめ方、吸収率の件をどのようにまとめるかに関しては、ワーキンググループ当日に議論するのがよろしいかと思っておりますので、御議論をいただきたいと存じます。

続きまして、同じページの44ページの3行目です。

「d. ラット4週間経口投与試験 (Kimuraら (1997))」の報告になります。この文献につきましては、その文献の中で、内容に少し首尾一貫していない点がございます。

具体的には、46ページの下の方角でございます。

「事務局より」のところですが、この文献の中で「3. Results」「4. Discussion」「5. Summary」「図表」という項目があるのですが、記載内容に少し乖離があるという記載になっております。

例えば、摂餌量につきまして「3. Results」の項目では「Ca1」と「Ca2」という低投与量の群で摂餌量が下がっているという説明があるのですが、一方、「図表」を見ると、逆にカルシウムの投与量が多い「Ca5」「Ca10」という群のほうでむしろ下がっているという記載があるというところがございます。

その他、臓器中のミネラルの量についても、記載内容に乖離がございました。

したがって、この項目の試験につきましては、削除するか、もしくは記載を修正するかというところについて、結論をいただきたいと考えております。

また、修正する場合には、49ページに示しております2つの案を記載させていただきます。

まず1つ目でございますけれども、四角の中なので、行の数字がないのですが、49ページの上の方角にある四角の下の方角です。「記載の整理について検討いたしました」というところでは、

1つ目の案としては「3. Results」と「4. Discussion」以降の間で乖離がある箇所を削除する場合、その案は修正案①として、同じ49ページの下の方角に示してございます。

もう一つの案ですが「3. Results」を参照せずに「4. Discussion」以降を参照する案です。この案につきましては、現行の記述内容から変更はなしということになります。

これにつきまして、専門委員の先生方に伺ったところ、50ページのように、高須先生からは、記載しないほうがいいのかと思いますという御意見をいただき、松井先生からは、修正案①の乖離がある箇所を削除したらいいのではないのかという御意見をいただきました。そこについても、後ほど御議論をいただきたいと存じます。

続きまして、50ページの2行目「e. ラット91日間経口投与試験 (EFSA (2007))」です。

51ページの上の方角ですが、この試験及び後ほど出てまいります「h.」の試験、これらは投与量が同じで、ラットと動物種を変えたものが「h.」になってございます。この2つの試験につきましては、投与量が少し不明確であるということで、参考資料扱いとしてはどうかということがございますけれども、高須先生からは、投与量が不明瞭であったものは、実験を実施した結果であり、実験計画の段階から不明瞭であったものではないことから、参考資料とはしないで、試験結果の信頼性が乏しいため判断しないとしたほうがいいのかという御意見をいただいております。

一方、松井先生からは参考資料にしたほうがいいのかと思いますという御意見をいただいております。ここにつきましても、後ほど御議論をお願いできればと存じます。

なお、この試験につきましては、52ページの6行目にありますとおり、高須先生からの御意見を踏まえて、少し記載を修正させていただいております。

続きまして、同じ52ページの10行目「f. ラット31週間経口投与試験(Bogdenら(1991))」です。

この結論は、次の53ページの16行目にありますとおり、前回のワーキンググループの御審議を踏まえ、修正をさせていただきました。

続きまして、同じ53ページの21行目「g. ラット1年間経口投与試験(Bogdenら(1992))」です。

ここにつきましては、54ページにありますとおり、鉛の投与量を詳細化して記載するという修正をさせていただきました。

続きまして、55ページの「h.」につきましては、先ほどの「e.」の試験と同じ議論内容ですので、省略をさせていただきます。

57ページの1行目の上の四角までが、前回御議論をいただいた「(3) 反復投与試験」の「①炭酸カルシウム」でございます。

2行目からが、今日の新しい部分ということになります。

57ページ、2行目「②その他のカルシウム塩」でございます。

1つずつ簡単に御説明をさせていただきます。

まず、5行目の「a. ラット1年間経口投与試験(Pamukcuら(1977))」です。用量設定としまして、2つの群が設定をされております。

結論といたしまして、58ページの6行目、高須先生からの御意見を踏まえ「本ワーキンググループとしても、本試験は一用量のみ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」と記載をさせていただきました。

続きまして、同じ58ページの10行目です。「b. ブタ28日間経口投与試験(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(Hallら(1991))」です。

カルシウムとリンのそれぞれの量として、9つの群が設定されております。所見としては、死亡という所見のみが報告されております。

59ページの15行目から結論として「本ワーキンググループとしても、本試験は死亡以外の所見について報告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」と記載をさせていただきました。

同じ59ページの19行目です。「c. イヌ2週間経口投与試験(Zawadaら(1986))」です。少し文章を修正させていただいております。

結論といたしましては、60ページの12行目「本ワーキンググループとしても、本試験は一用量のみ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」と記載をさせていただきました。

60ページの16行目「③反復投与毒性のまとめ」です。

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)」においては、食

品安全委員会はその詳細を確認できる限りにおいて、いずれも毒性学的に有意な所見とは考えられなかったとして、カルシウム塩のNOAELを、Bogdenら（1992）の報告に基づき、最高用量である2,500 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断をしています。

今回、本ワーキンググループのまとめを高須先生に記載をいただきました。61ページの6行目からでございます。

炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩を用いた反復投与試験の知見を評価した結果、①の「c. ラット4週間経口投与試験（Takasugiら（2005））」において、高濃度の炭酸カルシウムとクエン酸カルシウムでは吸収率が異なるとされているが、認められる変化はカルシウムの摂取によるものであると考えられることから、その他のカルシウム塩の知見も合わせて毒性影響を判断した。

参照した反復投与試験は、カルシウムの摂取が生体内のカルシウム又はその他のミネラルに与える影響を観察することを目的とした栄養学的な試験であり、標準的な毒性試験で行われるような投与群・対照群の設定、血液・血清生化学的検査や病理組織学検査等を行わない計画で実施されている試験であった。このことから、参照した反復投与試験で観察された変化のみでは毒性学的な意義を判断できないことから、本ワーキンググループとしては、これらの試験からNOAELを求めることは適当でないと考えた。

しかしながら、高濃度の炭酸カルシウムを投与した際に、体重増加抑制、摂餌量の減少、飼料効率の低下、生体内の各種ミネラル濃度の変化等が複数の知見で認められており、NOAELの判断や量的な評価は行えないものの、高濃度の炭酸カルシウムは生体に対して体重、摂餌及びミネラルの恒常性等に影響を与えるものと考えられたと記載をさせていただきました。このまとめについて、後ほど御議論をいただきたいと存じます。

続きまして、62ページ目「(4) 発がん性」のところまで説明をさせていただきます。

いずれも参考でございますけれども「a. ラット二段階発がん性試験（Cohenら（1991））」、そして、63ページの6行目から「b. ハムスター81週間頬袋塗布発がん性試験（Dunhamら（1966））」について記載をさせていただいております。

以上「(3) 反復投与毒性」と「(4) 発がん性」の御説明です。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した。

それでは、反復投与毒性と発がん性について、幾つか論点があったと思います。議論を要する点について、順番に御議論をいただければと思います。

まず、41ページの「①炭酸カルシウム」の箇所についてですけれども、これは前回も議論したのですが、繰り返しになります。前回の議論を踏まえた上での修正がなされております。

42ページの19行目「c. ラット4週間経口投与試験（Takasugiら（2005））」ですけれども、この部分が43ページの四角囲みに書かれておりますように、クエン酸カルシウムのデータの扱いをどうするかというところで、高須先生と吉田先生から御意見がございます。

まず、ここの部分について、高須先生、お願いいたします。

○高須専門委員 この試験で、被験物質として炭酸カルシウムとクエン酸カルシウムを使った試験で、前回のワーキンググループのときに、この炭酸カルシウムとクエン酸カルシウムの吸収率が違うというか、クエン酸カルシウムのほうが低いという御議論があって、まとめにもかかわってくる場所なのですけれども、こういった知見をどうまとめるかといったときに、この文献を読んで、これで炭酸カルシウムとクエン酸カルシウムの吸収率が違うと、この文献の中で言えるのかということと、そのときに、確かヒトでというお話もあったのですけれども、それが前のほうのヒトの知見のところで、余り変わらないとも書いてあるので、その辺でどうやってまとめるかというところで御議論をいただければと思ったということです。

○頭金座長 高須先生は、この文章は残していいというお考えということですか。

○高須専門委員 炭酸カルシウムとクエン酸カルシウムの吸収率が違うとはっきりわかっているのであれば、量的な評価というものはなかなか難しいかもしれませんが、カルシウムの影響ということは評価できるのではないかとということで、まとめにはそのような形では書いているのですが、吸収率が違うということを書いておくのか、まとめで書くのか、そういったものをどうするかというところを御議論いただければということです。

○頭金座長 吉田先生も御意見をいただいているようですけれども、御説明をお願いします。

○吉田専門委員 これは、2.5%では少し影響があるように書いてあったので、記述としては残したらどうですかというぐらいの意見です。NOAELが求められないというのは了解しております。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、この試験につきましては、ほかの先生からの御意見はいかがでしょうか。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 前回の私の説明がちょっと不明瞭なところがありまして、申しわけございませんでした。

今、高須先生からお話がありましたが、この試験ではカルシウム吸収を測っておりませんので、この試験の状態で本当にカルシウム吸収に差があったのかどうかというのはわかりません。

ここに書いてありますように、このヒトの経口投与試験がありまして、これは1,000 mgのカルシウムを炭酸カルシウムとして、又はクエン酸カルシウムとして、ヒトに投与した試験です。これにはバックグラウンド、背景食のカルシウムがあって、それに上乗せしたカルシウム量の試験になります。そのときの1,000 mgというのは、ふだんよりは多いけれども、過剰な域には達していないという量の試験です。

その試験の結果、300 mgのときは差がなかったけれども、1,000 mgにするとクエン酸カルシウムのほうが吸収は悪かった。ただ、その吸収量の差はわずかであったという結果

がございます。

ラットの試験ですと、明らかに炭酸カルシウムのほうが悪い結果が出ているということで、このラットの結果のクエン酸カルシウムと炭酸カルシウムの差の一つの原因として吸収が考えられるけれども、このラットの試験では吸収は測定されていませんので、そういう記述はできません。

先ほど申しましたように、クエン酸カルシウムと炭酸カルシウムの吸収性の差があっても、それはわずかなので、それで全てこのラットでの現象を説明するのは難しいかもしれません。ですから、ここでは、やはり淡々とクエン酸カルシウムと炭酸カルシウムをやった結果を示すだけにしておいたほうがよろしいかと思えます。

○頭金座長 そうしますと、松井先生の御意見も今の記載内容でいいということになりますか。

○松井専門委員 それで結構だと思います。

○頭金座長 高須先生もそれでよろしいですか。まとめのところでまた何か追加することがあるということですか。

○高須専門委員 今は、まとめのところにクエン酸カルシウムと炭酸カルシウムの吸収量が違うのだけれども、いずれもカルシウムの影響であろうということで、カルシウムの影響を評価する上ではあわせて評価していいだろうということで、今回NOAELがいずれも求められていないので、NOAELが幾つか求められてきたら、吸収率の話というのは考えなければいけないのかもしれないのですけれども、今回はNOAELがいずれも出なかったということなので、違うということだけまとめればいいのかということ、今、まとめのところにそう書かせてもらっています。

○頭金座長 それでは、「まとめ」につきましては、「まとめ」のところで御議論いただくということで、この42ページの「c. ラット4週間経口投与試験 (Takasugiら (2005))」につきましては、この記載でよろしいということよろしいですか。

ありがとうございます。

では、ここはこのままいくということにいたします。次の44ページの「d. ラット4週間経口投与試験 (Kimuraら (1997))」のデータについてなのですが、これにつきましてはデータに相違があるという御指摘です。それについて、松井先生と高須先生から御意見をいただいておりますが、御説明をお願いいたします。

○高須専門委員 事務局の方からということで、表欄にあるように「3. Results」と「4. Discussion」と文章で書かれているところが、違った記述があるということと、それが全部精査していただくと、かなりの箇所違っているところがあって、そういう意味で、この試験結果の記述自体に信頼性が担保できないというか、信頼性がないのではないかとということになると、この試験自体を引用することも余りよくないのではないかとということ、この試験の報告内容に信頼性がないということで、削除してもいいのではないかとというのが、私の意見です。

○松井専門委員 反復投与毒性のネズミを使った試験で、このように用量を変えて行われた試験が、多分ないと思うのです。そういう意味で、このデータというのは貴重ではないかと思います。

確かに、御指摘のようにかなりラフな表現になっておりますが、図表まではさすがに間違えてはいないと私は思うのですが、万が一にも間違いがあるといけませんので、整合性がとれたところだけを記述するというやり方でもいいかなと思います。

ただ、これでNOAELがとれるかどうかというところの議論になるのですけれども、これは後でも北條専門参考人のコメントが載っていますが、動物の個体数というのは、NOAELの判断にかなり重要になっているというお話が後で出てきます。この試験は、その意味でもNOAELをとるには十分ではない。NOAELをどうしてもここで求めるのでしたら、このデータは重要ですが、今、申しましたように、条件を十分満たしておりませんので、これではNOAELがとれない、それでしたら、削除してもいいのかなと感じています。

○頭金座長 45ページの22行目から、この試験のまとめが書いてありまして、今の原案では、NOAELを得ることは、いろいろな理由があってできないということになっているわけですが、ほかの先生方、いかがでしょうか。

合田先生、どうぞ。

○合田専門委員 専門外ですが、これはどう見ても審査を受けていないですね。だから、これは一切無視していいのではないかと私は思うのです。こういうものを使ってはいけないのではないですか。これは誰もわからないですね。すごく矛盾が多いから、私はここからは、全て何も触れないほうがいいような気がします。

○頭金座長 信頼性がないと。

○合田専門委員 信頼性というか、第三者の目が入っているのであればまだしも、**Non refereed**で、これは誰も見ていないのですね。

○松井専門委員 基本的には、これは国際学会のプロシーディングです。形式的には査読はありますが、実質は先生がおっしゃるようなことだと思います。

○合田専門委員 だから、食品安全委員会みたいな高いレベルで議論するときには、これを採用するとすごくまずいような気がします。いいのですか。よほど参考情報がこれしかないときだけにはこう書いてあるということに記載するという話はあるけれども、これをやるのであれば、こういう状態の論文であるがなど、そういう脚注をつけざるを得ないですね。

○頭金座長 柴田専門委員、どうぞ。

○柴田専門委員 私も合田先生の意見に賛成でして、普通であれば、プロシーディングを出したら、使えるのであれば、後できちんとペーパーを出しますね。それがいいのです。そう思います。

○松井専門委員 厳密に言いますと、プロシーディングとして出た成書という形ですけれ

ども、おっしゃるとおりだと思います。

○頭金座長 ほかはいかがでしょうか。

梅村専門委員、どうぞ。

○梅村専門委員 非公表の論文の場合も採用する場合もあるので、査読がかかっているかどうかだけでは判断できない場合もあるかとは思いますが、何しろこれだけ矛盾があるとなると、合っているものについても、それが本当に合っているのかもわからない状態なので、これを記載すると混乱を招くと思いますので、私は削除がいいと思っています。

○頭金座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 私も削除のほうがいいと思います。

○頭金座長 わかりました。

それでは、この44ページの「d. ラット4週間経口投与試験 (Kimuraら (1997))」は削除するというのでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次の50ページの「e. ラット91日間経口投与試験 (EFSA (2007))」も投与量が不明確であるということで、これの扱いについてどうしましょうかということになっております。55ページの「h. イヌ91日間経口投与試験 (EFSA (2007))」ともかかわることですけれども、これもまず高須先生と松井先生からコメントをお願いいたします。

○高須専門委員 この2つの試験に関しては、前の御議論でもあったように、餌を、ターゲットレベルを設定していたのだけれども、それより結果的に低かったという所見があるということで、少なくともこれだけ投与したという量の信頼性がない。つまり、それだけの量をちゃんと投与したという結果が担保できないということで、結果的には、NOAELを求めるのはふさわしくないということなのですけれども、先ほどの論文とは違って、少なくとも報告自体は、ある意味正直に低かったと言っているということで、試験をやった結果、余り信頼性のある結果が得られなかったということなので、文献としては、引用としては残して、ただ、結果、信頼性の乏しい結果しかなかったのでNOAELは求められないということで、この2つの試験に関しては、私は残していいかなと思っています。

○頭金座長 松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 私も残しておいたほうがいいというところは賛成します。ただ、ターゲットの値とある程度違いがあったので不正確であるという表現になったと思います。けれども、多くの場合換算をするときに、相当ラフなと言うと申しわけないですが、算出をしていると思います。

事務局から、42ページにJECFAの換算が出ていますけれども、すごくざくつとした換算なのです。ここでターゲットとずれるというよりも、実際に、この換算のところでは誤差はかなり大きくなると私は思いますので、試験設定のターゲットと、実際の測定値が違っていたというのは、それほど大きな影響は及ぼさないとは思いますが。

○高橋課長補佐 換算について補足させていただきます。42ページの脚注16にて、JECFAで用いられている換算値を用いたとしておりまして、これは他の記載でも、16という脚注がついているものは同じ換算でございます。一方、ただ今、御議論いただいている50ページの「e.」の試験につきましては、EFSAの2007年の評価書の転記でございますので、JECFAの換算ではなく、EFSAが換算した値と考えられます。

○松井専門委員 どのみち、こういう換算を行うときは、どうしても精度はかなり落ちると思います。そこまで正確さを要求するのでしたら、このNOAEL等に利用する場合は、ちゃんと採食量、実際の濃度、それと動物の体重という3つが明瞭に明示されていないもの以外は、曖昧であるということになりかねないと思います。

○頭金座長 梅村専門委員、どうぞ。

○梅村専門委員 通常、日本の場合は、例えばネズミの場合でも集団飼いをして、そのケージの中の餌はみんなで食べていて、その減った分をそこに添加した量で換算して、5匹入っているのであれば5匹、それぞれが平均同じぐらい食べたという換算の仕方をするので、かなりラフにはなっているとは思うのです。それでも、そういう方法は受け入れられていますし、このJECFAの換算方法に関しても、それを一個体の摂取量として用いるやり方自体は、受け入れられているものと思いますが、高須先生、この試験に関しては、とった量が曖昧だということなのですね。

○高須専門委員 そうです。

○梅村専門委員 だから、もう換算以前に、餌を食べた量が曖昧なので、換算しても本当により曖昧になってしまって、実際に体内に入った量がわからないということだとは思いますが。

○頭金座長 原案でのこの試験の評価のまとめは、52ページの6行目のところに、「試験結果の信頼性が乏し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。」という判断がなされているわけですがけれども、これを参考資料とするかどうかというところにつきましては、いかがでしょうか。

梅村専門委員、どうぞ。

○梅村専門委員 今までの習慣で言うと、参考資料というのは、例えば一般毒性試験でも項目が十分でなかったり、発がん性試験であれば、2段階の発がん性試験であったり、改変動物を使っているようなもの等々で、その試験に適していないけれども、情報として必要なものを参考資料としているので、この試験の場合は、性質上、参考資料にするかどうかよりは、これを残すか残さないかの議論のほうが正しいのかとは思っています。

○頭金座長 わかりました。

そうしますと、先生方の議論をお聞きしますと、このまとめの先ほど私が読みあげましたところは、試験結果の信頼性が乏しいという文言も追加して、このまま残すというところかと思っておりますけれども、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次の試験ですが、議論になるポイントといたしましては、53ページの「g. ラット1年間経口投与試験（Bogdenら）」です。

これにつきましては、54ページにこの試験のまとめが書き加えられておりますけれども、これについて、御議論をお願いしたいと思います。

これも高須先生をお願いしていいですか。

○高須専門委員 「g.」の鉛のものです。これはたしか前回、結果のところの「以下の所見が認められた」というところで、実際に、同時に鉛が0、50、100という群があるのですけれども、鉛の投与量とこの所見というのが、よくわからない状態になっていたのも、どういう変化が、その鉛の群、どの鉛群で起きたかというのも、書くのならば正確に書いたほうがいいということで、こういうように正確に書いていただいたということだと思います。

○頭金座長 鉛の投与量についても追記したということなのですが、このまとめについて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。

では、この「g.」の試験について、54ページの9行目から14行目までのまとめが書かれたということになります。

「①炭酸カルシウム」のおさらいのところは以上かと思いますが、議論する点で抜けているところがありましたら、御指摘をお願いしたいと思いますのですが、よろしいですか。

それでは、57ページの「②その他のカルシウム塩」のところに移っていききたいと思います。

まず、②のところ、それぞれの試験について、主担当の高須先生からいろいろまとめを書いていただいております。②の部分に関してコメントをいただければと思います。

○高須専門委員 ②のところ、最初にコメントをさせていただいたのは、安全性にかかわる知見の概要というところで、ほかのカルシウム塩の知見もあわせて評価を行うということで、これまでもほかの塩でもそれぞれの試験でNOAELが判断できるものはしていたということもございましたので、もともと本ワーキンググループとしての判断がなかったのも、それぞれNOAELが判断できるかどうかなど、そういったことをしていったほうがいいのではないかとということで、全体としてカルシウム塩、試験は3つあるのですけれども、それぞれのワーキンググループとしての判断を記載していただいたということです。

個別の試験のことも簡単に言いますと、「a.」と「c.」の2つの試験は単用量の試験ということで、NOAELは得られなくて「b.」のブタの試験に関しては、添加物評価書にもあるように、死亡以外の所見がないということなので、死亡所見だけでNOAELを求めることもできませんので、そういったことから、NOAELは判断できないということで、いずれの試験もNOAELに関しては、判断できないという結果でよろしいと考えました。

○頭金座長 ありがとうございます。

「②その他のカルシウム塩」の3つの試験について、いずれもワーキンググループとしての結論としては、NOAELを得ることができなかったということですが、御意見がありましたら、お願いいたします。

いずれもNOAELを得ることができなかったということで、よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、60ページの「③反復投与毒性のまとめ」ですけれども、これも高須先生から説明をお願いいたします。

○高須専門委員　まとめに関しては、先ほど事務局の方に読み上げていただいた文章としてはそのとおりなのですが、要点としては3つの件を今、記載したほうがいいのではないかとということで、まとめました。

まず、一番最初の段落は、先ほど御議論のあった炭酸カルシウムとクエン酸カルシウムの吸収率の違いの件ということで、これに関しては「c.」の試験から吸収率が違うと言えるという文脈にはなっているのですが、吸収率が違って、カルシウム摂取による変化であろうことから、そのほかのカルシウム塩もあわせて毒性影響を判断するとまとめました。

2段落目は、これも前回からずっと御議論いただいているように、参照した投与試験は、いずれも毒性試験としては検査項目がいろいろ十分満たされていないと。ただ、もちろんそれは栄養学的な試験、研究を目的にしているので、しようがないかもしれないのですが、そういったことがわかるように、参照したのは栄養学的な試験であって、少なくとも標準的な毒性試験でおかれるような投与群の設定ですとか検査項目が、もともと計画されていない試験であったと。こういうことから、NOAELを判断するのは適切ではないということが2段落目です。

ただ、高濃度のメガドーズというのですか、すごく大量のカルシウムを与えたときにどういった変化が起こるかというの、毒性のまとめとして記載できるものがあればしたが、知見としては意味があると考えましたので、それが3段落目で、高濃度の炭酸カルシウムを投与したときに、幾つかの文献で体重増加抑制が落ちるとか、摂餌量が落ちるとか、あとは体内のミネラル濃度が変化するという知見はあるので、NOAELの判断はできないのだけれども、少なくとも炭酸カルシウムを高濃度与えると、生体に対して、そういった項目に関しては、影響を与える可能性があるということはまとめとして記載したほうが良いと考えて、このようなまとめ文章をつくってみました。

○頭金座長　ありがとうございます。

それでは、副担当の梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員　2段落目と3段落目は前回の議論も踏まえての話だったので、特に問題ないかと思いますが、問題は、第1段落目の記載を残すのかどうかというところなのです。先ほどの議論からすると、ラットでは吸収率の違いが明確になったエビデンスはないのですね。そうすると、この1段落目はないほうがいいのかもしいかなと思います。

ると、もう一つ、他のカルシウム塩と総合的に評価するという部分を残すかどうかというところだと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

そのほかの先生方からの御意見、コメントをお願いします。

柴田先生、どうぞ。

○柴田専門委員 栄養成分ということで考えて「しかしながら」のところで「高濃度の炭酸カルシウム」というぼやけた表現よりも、どうしても雑になるのですけれども、必要量の何倍程度の1%など、そのようなものがあると、ぱっと判断しやすいのかなと思うのですが、書けませんか。書けないと言われたら、それで終わりなので。

○頭金座長 高須先生、どうぞ。

○高須専門委員 その辺は、少なくとも影響の出ている量を追っていくことはできるのですけれども、それを必要量の何倍と計算することはできるのかな。それか、シンプルに何%から何%ぐらいなど、混じた餌を与えたときにという感じでは書けるのかもしれないのですけれども、ある意味、そういうものをぼやかして、すごくたくさんあげたときにという表現にとどめたというところもあるのです。

○柴田専門委員 栄養成分なので、必要な量は必ずあるわけなので、恐らく吉田先生が後ろのほうで書かれたみたいに、必要量は0.15%ぐらいですか。0.2%ぐらいですか。松井先生など、お詳しい、上西先生もお詳しい。

○吉田専門委員 0.6というのは。

○柴田専門委員 餌の乾燥重量で。

○吉田専門委員 乾燥重量あたりで、餌だと一般的に0.5%ぐらい。

○柴田専門委員 それは明らかに多いですね。

○吉田専門委員 それは多くて、0.2を切ると、体重が減り始めるのだったかな。

○柴田専門委員 だから、大体0.2%ぐらいが必要で、その5倍程度である1%程度の高濃度になると、何とかかんとかというものがあると、わかりやすいかなという気は、私はしました。

○梅村専門委員 これは動物種がいろいろに分かれていて、それぞれに対して、その必要量が同じかどうかというところもまたあるのかと思いますけれども。

○柴田専門委員 でも、ターゲットはヒトかなと思うのです。そこを栄養学というのは実践しなければならないので、ある程度大胆なことを示すということも必要かなと思うのです。

○梅村専門委員 そういう意味で、高濃度で出てきた所見が大事だということで、多分3段落目に残したのだらうとは思っています。

○柴田専門委員 ですから、報告書はこれで仕方がなくなるのですかね。

○吉田専門委員 確かに必要量の5倍、ヒトの場合、600 mgに対して5倍で3,000 mgだから、ちょうど感覚的にはそうなるのですね。何か悪い影響が出るレベルは、実は必要量

の何倍という言い方をすると、ヒトとラットは割と平行になってきてしまうのだけでも、それをうまくサイエンティフィックに表現できるかと言われると、難しいですね。あくまでも感覚的なお話になってしまうから。

○松井専門委員 この評価書の一番初めに、カルシウムの形態はいろいろあるけれども、カルシウムとしては同じでしょうという書きぶりから始まっているわけです。ここでもしこれを入れるとしたら、違う場合もあるかもしれないねという話になって、首尾一貫していないような文章、特にまとめにこれを入れるとそういう感じを受けますので、少なくともまとめでは、ここは外しておいたほうがよろしいかと思います。

○頭金座長 クエン酸カルシウムの部分ですね。

○松井専門委員 はい。

○頭金座長 そうすると、前半の6行目から7行目の「炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩を用いた反復投与試験の知見を評価した結果」というところは残すのですか。

○松井専門委員 先ほど、高須先生がおっしゃったように、定性的に見ると、クエン酸カルシウムでも炭酸カルシウムでも同じようなことが起こっている。ただ、定量的に見ると、ちょっと違ってきてしまって、そこが問題になるわけです。そういう面では「炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩を用いた反復投与試験の知見を評価した結果」を「認められる変化は」につなげたらいいのかなと思います。そうすると、初めの前提とすり合わせができるようになると思います。

○高橋課長補佐 それでは、クエン酸カルシウムとの吸収率の比較に関する部分は書かないよう、担当の先生と相談させていただきたいと思います。

○頭金座長 それでは、基本的には、クエン酸カルシウムで吸収率が異なる可能性がラットでもあるわけですが、そこがまだ明確ではないということと、松井先生から御指摘のあったように、その他のカルシウム塩とあわせて評価するところの整合性を書くのがなかなか難しいということもありますので、それらを踏まえて文面案を事務局のほうで考えてみてください。

もう一点、柴田先生から御指摘のあった高濃度というところなのですが、恐らく、高須先生の意図としては、濃度というよりも所見のほうに重点を置いて、こういう所見が出る可能性があるということを念のために書いておきたいということかと思うのですが。

○高須専門委員 今、頭金先生がおっしゃったように、意図としては、すごく大量のカルシウムをあげたときに起きる変化というのは書いておくべきだということで書いたのですが、確かにおっしゃるような高濃度と言われると、どれぐらいというのがあって、栄養の評価をする上で必要量というものがあるとするのならば、例えば、今、考えたのは「必要量を大きく超える量を与えたときに」などという表現などだと、もうちょっとわかりやすくなりますか。

○頭金座長 いかがでしょうか。

○梅村専門委員 私はそれでいいかと思います。

○頭金座長 柴田先生は、よろしいですか。

○柴田専門委員 はい。

○頭金座長 ほかの先生方、今「高濃度の」というところの表現を「必要量を大きく超える量の炭酸カルシウムを投与した際に」云々ということで、よろしいでしょうか。

○合田専門委員 そのほうがいいと思います。その表現に賛成します。

○頭金座長 では、そういう表現にしたいと思います。

事務局、わかりましたか。

○高橋課長補佐 はい。

○頭金座長 では、まとめのところはそういう表現にしたいと思います。

そのほかに「まとめ」につきまして、御意見、コメントがありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

反復投与毒性試験全般に関しまして、何かコメントがありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、次の62ページの「(4) 発がん性」に移りたいと思います。発がん性につきましては参考資料が2つ記載されているだけでして「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」のときの評価書でも、発がん性について記述した報告は見出せなかったということになっております。ここにつきましては何か御意見、コメントがありましたらお願いしたいと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次に進みたいと思います。「(5) 生殖発生毒性」について事務局から御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 ありがとうございます。時間の関係で、的を絞ってご説明いたします。

生殖発生毒性につきましては、御担当の北條先生に御確認をいただきまして、各試験について記載内容の確認や修正、そして、本ワーキンググループとしての結論の文章の作成をいただきました。

64ページの11行目「a. マウス生殖発生毒性試験（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（Liebgott & Srebrow（1989））」でございます。本ワーキンググループの結論といたしまして、65ページの8行目にありますとおり、前回の評価書案における食品安全委員会での判断を是認したということでございます。

このところで、吉田先生から御意見をいただいております。これに対して、北條先生にこの御意見を御確認いただき、対応する形で御意見をいただきました。それが66ページの中ほどになってございます。再度、北條先生からいただいたコメントを吉田先生に御確認をいただき、御了解をいただいております。

66ページの「b. マウス生殖毒性試験（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（SCF（2003）で引用（Richards & Greig（1952））」につきましても、本ワーキンググループの結論といたしまして、67ページの13行目でございますが、前

の評価書における食品安全委員会での判断を是認したとなっております。

「c. ラット生殖発生毒性試験（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（Shackelfordら（1993））」の結果につきましては、69ページの3行目にありますとおり「本ワーキンググループとしては、本試験における生殖発生毒性に係るNOAELを最高用量である625 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断した」と記載をいただいております。

69ページの7行目「d. ラット発生毒性試験（Shackelfordら（1994））」でございます。本ワーキンググループの結論といたしまして、71ページの20行目にありますとおり、前の評価書における食品安全委員会での判断を是認したと記載をいただいております。

71ページの26行目「e. ラット生殖発生毒性試験（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（Bogdenら（1995））」につきましては、北條先生に御確認をいただき、72ページの25行目に本ワーキンググループとしての結論の記載をいただきました。「本試験は1群当たりの例数が少なく、カルシウム添加に関して単用量のみで実施されていることから、NOAELは得られないと判断した」となっております。ここにつきましても、吉田先生から御意見をいただき、それに対応する形で北條先生からコメントをいただき、吉田先生にさらに御確認をいただいて、御了解をいただいております。

73ページの「f. ラット生殖毒性試験（添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）及びEFSA（2011）で引用（Fairney & Weir（1970））」につきましては、北條先生から少し文章の修正をいただいております。結論といたしましては、75ページの7行目にございますとおり前の評価書における食品安全委員会での判断を是認したとなっております。

12行目の「g. ラット発生毒性試験（添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）及びSCF（2003）で引用（Laiら（1984））」につきましては、76ページの24行目で本ワーキンググループとしては、前の評価書における食品安全委員会での判断を是認したとなっております。さらに本試験はカルシウム添加に関して単用量のみで実施されているということで、NOAELを得ることはできないといただいております。

同じ76ページの30行目「h. ヒツジ発生毒性試験（Corbelliniら（1991））」です。77ページの23行目に誤記がありましたので修正をさせていただき、本ワーキンググループとしての結論といたしまして、北條先生から28行目にありますとおり「本試験は1用量のみの試験であり、消化管の構造及び機能がヒトとは異なる反芻動物での試験結果であることから、NOAELを得ることはできないと判断した」と文章をいただいております。

この試験につきましても、松井先生、吉田先生から御意見をいただきまして、吉田先生の御意見に対応する形で北條先生にコメントをいただきまして、そのコメントを吉田先生に御確認をいただいて、御了解をいただいております。

少々駆け足になりますけれども、78ページの2行目「②その他のカルシウム塩」でございます。3行目が「a. マウス発生毒性試験（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(Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974a))」です。結論といたしまして、79ページの6行目にありますとおり前の評価書における食品安全委員会での判断を是認し、本試験における発生毒性に係るNOAELを最高用量である314.5 mg/kg 体重/日(カルシウムとして)と判断したとされております。

同じ79ページの13行目「b. ラット発生毒性試験(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(Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974a)))」につきましても、北條先生より80ページの4行目に結論をいただいております、本ワーキンググループとしては、前の評価書における食品安全委員会での判断を是認したといただいております。

同じ80ページの10行目「c. ラット反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(OECD, SIDS (2003)で引用(NIER, Korea (2003)、GLP))」につきまして、文章の修正をいただきまして、北條先生の御意見でカルシウムとしての換算量を表29、17行目のところに追記をさせていただきました。結論といたしましては「本試験における生殖発生毒性に係るNOAELを最高用量である232.8 mg/kg 体重/日(カルシウムとして)と判断した」と記載をさせていただきました。

81ページの2行目「d. マウス発生毒性試験(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(Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974b)))」です。結論といたしまして、23行目に本ワーキンググループとしては、前の評価書における食品安全委員会での判断を是認し、本試験は発生毒性試験としての投与用量設定に問題があることから、NOAELを得ることはできないと判断したと記載をいただいております。

同じ81ページの29行目「e. ラット発生毒性試験(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(Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974b)))」でございます。1ページおめくりいただきまして、本ワーキンググループの結論といたしまして、19行目に本ワーキンググループとして、前の評価書における食品安全委員会での判断を是認し、本試験は発生毒性試験としての投与用量設定に問題があることから、NOAELを得ることはできないと判断したと文章案をいただいております。

同じ82ページの25行目「f. ウサギ発生毒性試験(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(Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1974b)))」です。結論といたしましては、83ページの15行目に本ワーキンググループとしては、前の評価書における食品安全委員会での判断を是認し、本試験は発生毒性試験としての投与用量設定に問題があることから、NOAELを得ることはできないと判断したと文章案をいただいております。

83ページの「③生殖発生毒性のまとめ」でございます。

前の評価書の「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」におきまして、食品安全委員会では入手可能なカルシウム塩を用いた生殖発生毒性試験成績のうち、NOAELの判断が可能と考えられる試験においては、いずれも被験物質投与に関連した生殖発生毒性の懸念を示

す知見は認められないと判断をしております。

本ワーキンググループといたしましても、前の評価書における食品安全委員会の判断を是認し、NOAELの判断が可能と考えられる試験に基づくと、被験物質投与に関連した生殖発生毒性の懸念を示す知見は認められないと判断したと文書案をいただいております。

ここの部分につきまして、吉田先生からコメントをいただいております、そのコメントにつきまして北條先生に御確認をいただき、対応するコメントをいただき、その北條先生のコメントを吉田先生に御確認をいただき、御了解をいただいております。

少し駆け足になりましたけれども「(5) 生殖発生毒性」につきましては以上です。

御議論をお願いいたします。

○頭金座長 ありがとうございます。

64ページの生殖発生毒性の「①炭酸カルシウム」、78ページからの「②その他のカルシウム塩」につきまして、担当の北條先生が御欠席なのですが、たくさんの試験がなされておりまして、いずれもNOAELがとれない、あるいはとれた場合でも、その試験での最高用量を使っているということになっております。吉田先生からコメントを幾つかいただいているのですが、吉田先生から御説明をいただければと思います。

○吉田専門委員 私は、大体どこもみんな同じようなことを言っていると思うのです。NOAELが求められないということについては了解なのですが、一般毒性のところの最後で、結局は何らかの影響は高用量のときにあるのだけれどもという書きぶりをされたのですよね。そうすると、このあたりもそういうように表現としてそろえたほうがいいのかなど。メールのときはここだけしか見ていなかったもので、これでいいという判断をしたのですけれども、一般毒性のところでは高用量を与えたらこういうことが起こり得る。だけれども、NOAELは求められないという書きぶりをされたので、何かコメントをする必要はないでしょうかという気がふつとしたのです。

○頭金座長 先生、例えば具体的にはどういうところがあるでしょうか。

○吉田専門委員 例えば、64ページの「a. マウス生殖発生毒性試験（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（Liebgott & Srebrow（1989））」ですと、20行目に「その結果、以下の所見が認められた」というところがあります。要するに、たくさん与えたときに一応所見は出ている。もちろん投与量がどうであったかというところがいまちはっきりしていないのだけれども、かなりの量を与えると胎児にこういった影響が出ているという論文はある。

こういうものをどう扱っていかれますかと。つまり、一般毒性のところでは必要量を大きく超える炭酸カルシウムを与えると、体重増加の抑制や摂取の減少等々が出るという書き方をされたということになると、こちらでも大用量を投与すると幾つかの異常な所見はあらわれている。だけれども、NOAELは求められないという書き方をしておいたほうが前とそろえるのではないかという気がしたのです。

○頭金座長 どうぞ。

○梅村専門委員 問題は、これらの所見は生殖発生毒性学的に意味があるかどうかだと思います。生殖発生毒性だと一般毒性と少し種類が違うので、生殖発生に影響があるというのは非常に大きな問題になってしまいますので、一般毒性のときと同じような所見の羅列というわけにはいかないと思うのです。読んだ人たちが投与量をふやすと生殖発生に毒性があらわれるのかと考えてしまうのはかなり大きな問題になると思うので、そのあたりは私の専門ではないので、これらの所見は生殖発生毒性学的に意味があるかどうかというのは確認されたらいかがでしょうか。

○高橋課長補佐 それでは、今日は北條先生が御欠席ですので、今の御指摘を踏まえて、生殖発生毒性として特に加筆すべき点があるか、再度、検討をお願いさせていただきます。

○頭金座長 梅村先生がおっしゃったように、生殖発生毒性の箇所ですので生殖発生毒性として意味のあるものであれば、吉田先生がおっしゃったように書き加えるということも意味があるとは思いますが、北條先生が今日は御欠席なので、そこら辺が我々で判断できないところがありますので、その点につきまして、次回までの宿題ということで、よろしいでしょうか。

まとめのところも宿題にしたいと思うのですけれども、それ以外に生殖発生毒性について、御意見、コメントがありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

高用量、高投与量のときの反応をどう書くかということについては、次回までの宿題として、それでよろしければ次に移りたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○松井専門委員 1点だけ確認したいのですけれども、生殖発生毒性の「c.」の69ページの上に「本ワーキンググループとしては、本試験における生殖発生毒性に係るNOAELを最高用量である625 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断した」という表現がありますが「試験に用いられた用量においては、被験物質投与による催奇形性を含めて発生毒性は認められなかったとしている」と68ページの下にあります。何かちょっと結論とこの内容が合わないような気がするのですが、結論を確認すると生殖発生毒性があるという書きぶりです。

○頭金座長 この試験では、生殖発生毒性試験が認められなかったのだけれども、最高用量が625 mg/kgなので、これをNOAELとしたということですか。

○高橋課長補佐 ご指摘のとおりかと思えます。

○松井専門委員 わかりました。

私が勘違いをしていたようです。

○頭金座長 ほかによろしいでしょうか、ありがとうございます。

駆け足になりましたけれども、次回、北條先生の意見を踏まえて御議論をいただきたいと思えます。

それでは、次の「(6) ヒトにおける知見」について、事務局から御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 ありがとうございます。

それでは、84ページの3行目「(6) ヒトにおける知見」について御説明を申し上げます。

本項目につきましては、疾病ごとに4つに分かれております。1つ目が「①ミルクアルカリ症候群」でございます。こちらは84ページから90ページまででございます。基本的に前の評価書からの転記となっております。

5行目の「a. 症例報告(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(SCF(2003)))」です。総カルシウム摂取量が1.0~23 gでミルクアルカリ症候群に罹患した例が複数報告されているところでございます。なお、ミルクアルカリ症候群に係るページ内脚注をこの評価書では、前のほうの12ページに移動させていただきました。

85ページの2行目でございます。「b. 症例報告(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(IOM(1997)で引用))」と次の項目の「c.」はどちらもIOMのものでございます。「b.」は1997年のものです。「ミルクアルカリ症候群の症例報告(単回投与量/日)」が表33ですけれども、カルシウム摂取量の中央値がカルシウム摂取量のLOAELに相当するとされておりまして、その値が4,800 mg/人/日となっております。食事を考慮して、総カルシウム摂取量のLOAELは5 g/人/日とされておりまして、

86ページでございます。一番下のところに上西先生より新しい2011年のIOMの表も記載してはどうでしょうかという御意見をいただきまして、87ページの2行目から「c. 症例報告(IOM(2011))」の追記をさせていただきました。IOMでは「ミルクアルカリ症候群の症例報告」表34でございますけれども、これによりまして3,000 mg/日のカルシウム摂取は高カルシウム血症と関連があったと述べております。これらのデータは健康なヒトには直接は適用できないものの、3,000 mg/日のカルシウム摂取はCompromised person、「免疫が十分でない」と訳させていただきましたが、そういったヒトには問題となる可能性があることを示唆する有益なものであるとしているということになってございます。

表34はそれぞれの症例でございますけれども、左側に「Javedら」とか「Nabhanら」と書いてございますが、全部で12の論文からの報告をまとめた表となっております。いずれもIOMの文献にこの表が英語で記載をされておりまして、それを和訳したものがこの表34、その前の表33になってございます。

89ページの9行目「g. 症例報告レビュー(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(Medarov(2009)))」でございます。この項目で、瀧本先生よりこの症例の並びかえについての御意見をいただいておりますので、後ほど瀧本先生から簡単に御説明をいただきたいと存じます。その後、御議論をいただければと思います。

続きまして、2つ目の症例の90ページの2行目の「②腎結石」でございます。90ページから94ページまででございます。基本的に前の評価書からの転記になってございます。さまざまな報告がありますが、カルシウム摂取をすると腎結石のリスクが上がるもしくは下がるという内容になってございます。「a.」と「b.」につきましては、介入研究となっております。

「a.」でございますけれども90ページの3行目からです。シュウ酸カルシウム腎結石の患者にカルシウムを投与したという介入研究です。

91ページの3行目の「b. 介入研究（添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）、IOM（1997）及びNIH（2011）で引用（Jacksonら（2006））」は、50～70代の女性、約3万6,000例に対して炭酸カルシウム及びビタミンD₃、又はプラセボを7年間摂取させる介入研究がなされたものでございます。10行目にございますとおり、腎結石のハザード比はプラセボ摂取群と比較した場合、カルシウム及びビタミンD投与群で1.17と上昇したとなっております。なお、NIHはこの知見を50歳以上の成人のNOAELの根拠としております。

「c.」以降につきまして、瀧本先生より修正の御意見をいただいております。

93ページの23行目「g. 腎結石リスクのまとめ（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（SCF（2003））」でございます。「カルシウム摂取と腎結石のリスクとの関連に関する疫学研究及びカルシウムサプリメントを用いた介入試験を評価した結果、カルシウムの摂取と腎結石のリスクとの関連を明らかにすることはできなかった」と報告されております。

1ページおめぐりいただきまして「③前立腺癌」でございます。102ページまでございます。こちら基本的にも前の評価書からの転記になってございます。さまざまな報告がございしますが、カルシウム摂取によって前立腺がんのリスクが上がるという報告が多くなってございます。

「a. コホート研究のメタアナリシス（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（WCRF/AICR（2007））」と「c. コホート研究（添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）及びNIH（2011）で引用（Schuurmanら（1999））」につきましては、瀧本先生から修正の御意見をいただいております。

95ページの22行目「d. コホート研究（添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）及びNIH（2011）で引用（Chanら（2000））」につきましては、次の96ページですけれども瀧本先生より、この研究は肺がん予防目的サプリ投与の介入研究参加者のコホートです。特殊な集団なので引用しなくてもよいかもしれませんと御意見をいただきました。この知見につきまして残すか、削除するか、後ほど御議論をいただければと存じます。

97ページの9行目「g. コホート研究のメタアナリシス（添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）及びNIH（2011）で引用（Gaoら（2005））」です。こちら瀧本先生からの御意見を踏まえ、見出しを修正いたしました。

98ページでございます。18行目の「i. コホート研究（添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）及びNIH（2011）で引用（Kesseら（2006））」につきましては瀧本先生より御意見をいただきまして、乳製品の摂取量が200g増えるごとにリスクが35%増えるという意味であるという御意見をいただきまして、文章の修正をさせていただ

いております。

100ページの20行目「1. コホート研究（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（AHRQ（2009）で引用（Kurahashiら（2008）））」でございます。こちらは日本人の男性の例になっております。7年半の多目的コホート研究ですけれども、25行目にありますとおり乳製品、牛乳、ヨーグルトの摂取量と前立腺がんのリスクに相関が認められたと記載がされています。ただし、37行目にありますとおり「カルシウムを多く摂取する人は飽和脂肪酸も多く摂取する傾向があり、カルシウムと飽和脂肪酸の影響を完全に区別できていない可能性があり、どちらが影響しているのかは結論づけることはできなかった」と記載がされております。

101ページの25行目の「o. 症例対照研究（添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）及びNIH（2011）で引用（Kristalら（1999））」です。102ページの3行目の下の四角です。瀧本先生よりコメントをいただいております。「サプリメントからのカルシウム摂取量ではなく、利用頻度しか把握していませんので、この研究は含めなくてよいように思いますがいかがでしょうか」ということで、後ほど削除するか否か御議論をいただければと存じます。

ここまでが「③前立腺がん」でございます。

続きまして5行目「④循環器疾患」です。102ページから114ページまでございます。

こちらさまざまな報告がありますが、カルシウム摂取によって循環器疾患のリスクが上がるもしくは下がるといった報告がなされております。基本的にこちらも前の評価書からの転記でございますけれども、今回、新しい知見が2つ追加されておりますので御紹介をさせていただきたいと思っております。

108ページにあるSpenceらの報告は、Bollandらの報告に対するものでございます。Bollandらの報告では、カルシウム摂取と循環器疾患のリスクの上昇には関連があると述べております。それに対し、108ページの12行目でSpenceらは関連がないと述べております。具体的には13行目、カルシウムサプリメントの摂取と心血管疾患のリスクの増加との関連性を評価するためにレビューが行われております。

109ページの11行目、SpenceらはBollandらのメタアナリシスに対して、Lewisらの研究が含まれていなかった。もし含まれていれば、カルシウム補給による心筋梗塞の間の相対危険度は有意ではなかった可能性があるということを述べております。また、同じ109ページの18行目でレビューされた大部分の研究では、カルシウムサプリメントの摂取によって、心血管系疾患又はそのエンドポイントについて、統計学的に有意な悪影響を示さなかったことを指摘しております。結論としまして、24行目にありますとおり「より多くの実験データが必要である」と述べています。

もう一つの新しい知見ですけれども、113ページ15行目「n. コホート研究（Michaëlssonら（2013））」の報告になります。心血管疾患による死亡と長期的なカルシウムの摂取について、約6万1,000名の女性を対象として、平均19年間追跡調査するコホート研究が実施

をされております。結論といたしまして114ページ6行目ですが、Michaëlssonらは女性においてカルシウムの高摂取は脳卒中を除き、全ての原因及び心血管疾患による高い死亡率と関連するとしております。ここまでが「④循環器疾患」でございます。

「⑤ヒトにおける知見のまとめ」でございます。前の評価書におきまして食品安全委員会では、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したとされております。

同じ114ページの31行目からが本ワーキンググループとしての結論でございますが、このまとめの文章につきましては、本日御欠席の祖父江先生から御意見をいただき、その御意見を踏まえ、上西先生に原案を作成していただいたものでございます。

順を追って、祖父江先生の意見から御紹介を申し上げます。115ページが一番下の行からが祖父江先生の意見になります。116ページの1つ目のポツでございますけれども、「前立腺がんと循環器疾患は、NOAELが取れるデータがない、という理由ではなく、エンドポイントとして適切でないので使わない、という理由にする方がよいと思います。適切なエンドポイントは、カルシウム摂取が増えることでエンドポイントの頻度が上がる因果関係がはっきりしているものです」といただいております。また、同じポツの中の最後の行で、「ミルクアルカリ症候群と腎結石は、因果関係がはっきりしているといつてOKかと思えます」といただいております。

2つ目のポツで「UL設定の対象として、サプリメントからの摂取に限った方がよいと思えます」といただいております。

3つ目のポツで「ミルクアルカリ症候群については、症例報告ではありますが、LOAELをとることが、ある程度可能かと思えます。腎結石については、介入研究はありますが、用量設定が2点であることから、NOAEL、LOAELはとりにくいと思えます」。

4つ目のポツで「カルシウムに関して検討すべき点は、多く摂取することでのリスクだけでなく疾患予防についてベネフィットがある可能性がある点です」と御意見をいただいております。

この御意見を踏まえまして、上西先生から御意見を117ページでいただいております。四角の中に「祖父江先生の御意見、賛成です」とあります。また、次の段落で「『UL設定の対象として、サプリメントからの摂取に限った方がよい』というご意見も、そのとおりだと思います」と。そこで、祖父江先生の御意見を踏まえ、御検討をいただいたところでございます。

1行あけて「カルシウムの過剰摂取が」からが上西先生に作成していただいた案文でございますが、少しだけ事務的な観点から修正をさせていただき、114ページの31行目から赤字で記載をさせていただいております。少し長いですが、読み上げさせていただきます。

「本ワーキンググループとしては、次のように考えた。

カルシウムの過剰摂取との関連が報告されている疾患として、ミルクアルカリ症候群、

腎結石、前立腺がん、循環器疾患があげられる。

カルシウム摂取と前立腺がん又は循環器疾患の関係については、一致性、関連の大きさ、生物学的メカニズム、時間関係などから考えて、因果関係ありと判断する十分な根拠がないと判断した。一方、カルシウム摂取とミルクアルカリ症候群及び腎結石については、因果関係があるものと判断した。

カルシウム摂取と腎結石については、介入研究はあるが、用量設定が2点であることから、NOAEL又はLOAELを設定するのは難しいと判断した。

ミルクアルカリ症候群については、1997年のIOMでは、LOAELを5,000 mg/人/日、UFを2とし、ULを2,500 mg/人/日と設定している。2011年のIOMも一部の年齢階級を除き、この値を採用しているが、近年発表されたミルクアルカリ症候群の症例報告では、3,000 mg/人/日のカルシウム摂取で高カルシウム血症がみられている。日本の食事摂取基準2015年版は、この値をLOAELとして採用、UFを1.2として、ULを2,500 mg/人/日としている。

サプリメント由来のカルシウムについて検討すると、1,600～2,000 mg/人/日の摂取で健康障害が観察されたとの報告もあるが、1,600 mg/人/日の摂取でも健康障害はみられなかったとの報告もある。これらの報告から、UK EVMは1,500 mg/人/日をサプリメントのガイダンスレベル、CRNも1,500 mg/人/日をサプリメントからのUL (ULS) としている。

以上より、本ワーキンググループとしては、・・・。」

と結論につきましては、この後、御議論をいただきたいと存じます。

以上が、ヒトにおける知見になります。御議論を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。

それでは、最後の「⑤ヒトにおける知見のまとめ」への案を考えつつ、各疾患について御議論いただければと思います。

最初は84ページにあります「①ミルクアルカリ症候群」について御議論をいただきたいと思えます。まず、主担当の上西先生からこれについてコメントがありましたらお願いいたします。

○上西専門委員 ミルクアルカリ症候群ですけれども、前回のこの会議で「カルシウムアルカリ症候群」という言葉を使うのはやめましようとなりましたけれども、85ページの表33がありますが、これは1997年のIOMが引用している表です。例えば1983年のあたりだといわゆる消化性潰瘍の治療としてミルクを使うということが行われていたので、本当の意味でのミルクアルカリ症候群だったと思うのですけれども、今はもうほとんどそういう治療方法は行われていません。

87ページの表34は2011年のIOMのミルクアルカリ症候群で、このときは「カルシウムアルカリ症候群」という表現にしてありますけれども、実際にカルシウム、ビタミンDをとり過ぎたときの高カルシウム血症に対する影響になりますので、どちらかという古い消化性潰瘍の治療に使っていた時代のもではなくて、より新しいほうがいいのかということもIOMの2011年の表も引用してくださいと申し上げて載せていただきました。ですか

ら、このあたりの文献の中身をきちんと読みこなさないといけないのかなという点です。

もう一つは、カルシウムのヒトに対する知見で難しいところは、本当にカルシウムだけを見ているかということになって、ビタミンDを併用してくると、これは相乗効果というかDの影響が強くなりますので、腎結石もそうだと思うのですけれども、ですから、カルシウムだけを見ているかどうか、そのカルシウムに関してもサプリメントのカルシウムを見ているのか、トータルのカルシウムを見ているのかというところを、文献を精査して見ていかないと何かいろいろなものが混在しているような気がしますので、そのあたりを先生方には分けて考えていただければいいかと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

副担当の瀧本先生、何かコメントがありましたらお願いいたします。

○瀧本専門委員 ありがとうございます。

私もヒトの知見というもので、ほかの栄養素を同時にとっている例は区別して記載したほうが、誤解を招かないのではないかと思います。この場合にはビタミンDを併用していたとか、他の栄養素を併用していたというような、わかりやすいまとめをしていただいたほうが、表34の中でもビタミンDを添加しているものは、私たちの今回の検討には余りふさわしくな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。

上西先生のお考えで、IOMの2011年の表が追加されています。私も新しいデータを使うべきだろうと思います。87ページの「c. 症例報告 (IOM (2011))」ということで表34に「ミルクアルカリ症候群の症例報告」が幾つか出されているところですが、これについて先生方の御意見をいただければと思うのです。

どうぞ。

○瀧本専門委員 先ほど、ほかの栄養素がというところでもうちょっと補足なのですから、例えばほかの栄養素がプラスされることで、健康被害がより深刻になる場合には載せたほうがいいのかもしいです。高カルシウム摂取の影響がより強く、ほかの栄養素との併用によって発現するということが危惧される場合には、そのように記載をしたほうがいいのかと思います。

○頭金座長 いずれにしても、ビタミンDとの併用と併用していない場合を同列に考えるのはよくないのではないかという御意見ですか。

○瀧本専門委員 そうです。

○頭金座長 ほかにいかがでしょうか。

梅村先生。

○梅村専門委員 表34の中に出てくるこの情報をもとに、その先の議論にはなるかと思えますけれども、NOAELかLOAELかを判断していくようなことになるとすると、これまで

の方法でいけば、そういう場合は原著に帰って精査するという事だったと思うので、もし可能であれば原著を集めて精査するべきではないかと思えます。

○頭金座長 あくまでも症例報告をまとめたものなので、これを重視するに当たっては上西先生からも御意見があったと思うのですけれども、原著をしっかりと見るべきではないか。瀧本先生からも、ビタミンDがどういう状態で使われているのかというところはしっかりと考えないといけないということもあまして、表34だけでは、ビタミンDがどういう使われ方をしているのかがよくわかりません。

もう一つは、上乘せをという議論もありましたけれども、これがサプリメントとして、上乘せして使われているのか、トータルで使われているのかということもこの表だけではわからないので、原著に戻って、それぞれの論文を精査する必要があるのではないかと私も思いますが、いかがでしょうか。

○上西専門委員 私もそのとおりだと思いますので、これが2011年にIOMがまとめたものですので、これ以降、ミルクアルカリ症候群の報告が出ているかどうかはわかりませんが、そのあたりも含めて、これに関連するような論文、原著をしっかりと確認することが大事だと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

事務局、少なくとも表34に出ているのは公表文献になりますか。

○高橋課長補佐 表34に示された症例報告に関する12本の文献につきましては、それぞれ公表された論文と思われる。また、ご審議いただいている添加物「炭酸カルシウム」は企業が申請している品目でございますので、12本の原著について申請者に提出を求めることが可能かと思えます。

○頭金座長 そうしますと、少なくとも表34の12本の原本につきましては、原著の要求をお願いしたいと思いますので、事務局、よろしく願いいたします。

○高橋課長補佐 承知いたしました。

○頭金座長 どうぞ。

○伊吹専門委員 余分かもしれませんが、今のIOMの記述の2段落目なのでありますが、健康なヒトには適用できないが、免疫が十分でないヒトには3,000 mg/日のカルシウム摂取が問題となると書かれています。この表からそれが言えるのか、一体この根拠がどこから来ているのかというのが少しわかりづらいので、その辺もわかるように書いていただけたらいいかと思えます。

○頭金座長 原著を見るということもあるのですけれども、今の段階でも9行目の「免疫が十分でないヒトには」の根拠がわかりづらい。それから、4行目の「3,000 mg/日のカルシウム摂取は、高カルシウム血症と関連があったとしている」というものを表34からどう読み取るのかというのが実は私自身もわかりづらいのですが、上西先生、この理由はIOMの中に書いてあるのですか。

○上西専門委員 特には書かれていないと思えます。この表から3,000という数字を出し

てきたのです。

○高橋課長補佐 評価書案のうち今ご議論いただいている部分は、IOMの評価書に沿って書かせていただいておりますが、IOMの評価書には、これ以上の詳細は記載されておられません。

○吉田専門委員 これは全部ミルクアルカリ症候群の症例なのですか。

○上西専門委員 表34はそうです。

○吉田専門委員 そうすると、IOMのやり方だと上から4番目のものが根拠になっているのでしょうか。多分、この1本で3,000と言っているのだらうと思います。

○頭金座長 恐らく、それ以下のものがビタミンDとの併用あるいは1,000 mg/日以上という表記なので、吉田先生がおっしゃったように私もGordonらの3,000をとったのかと推測はするのですが、その根拠がどうかというところで質問したのです。IOMは3,000を記載しているということで、それをここで転記しているということですので、今後、原著を入手した上で、このワーキンググループとしての判断にしたいと思います。

ミルクアルカリ症候群に関しまして、そのほかに何か御意見、コメント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、90ページの「②腎結石」ですけれども、これは瀧本先生から記載の順番について御意見をいただいております。御説明をいただけますか。

○瀧本専門委員 ありがとうございます。

ヒトに関する知見を整理するに当たって、順番で介入研究から入っていくというのが私としては違和感を覚えました。まず、分析疫学的な記述ということで、たくさんとっているヒト、そうでないヒトで腎結石の罹患者数がどのように違うかというような、例えば症例対照研究であるとか、あるいはベースラインでこれぐらいとっていたヒトを10年追跡して、それでどれぐらい発症していたかという研究を挙げていった後にサプリ等を摂取させて、アウトカムを比較した介入研究のことを述べていただくほうが理解がしやすいという意見です。ぜひ先生方から御意見を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。

疫学研究のストラテジーは、今、瀧本先生がおっしゃったとおりかと思えますけれども、ほかの先生方、いかがでしょう。

どうぞ。

○石見専門委員 瀧本先生の御意見に賛成です。

○頭金座長 事務局、後でデータを削除するものなども出てくるかもわかりませんが、ここのデータというか試験結果の並びかえについては後で瀧本先生と御相談して、順番を変えるようにしてみてください。

そのほかに腎結石につきまして、上西先生からコメントがありましたらお願いしたいと思います。

○上西専門委員 今の順番で行くと90ページ、91ページの最初の2つが介入研究というこ

となのですけれども、1つ目の介入研究はシュウ酸カルシウム腎結石の患者を対象としたものですし、2つ目はWHIというアメリカの大きな調査ですけれども、炭酸カルシウムとビタミンD₃を併用しているということなので先ほどの繰り返しになりますけれども、このあたりをどう読み込んでいくのかというところがすごく難しいと思います。ビタミンDが入っていなければ腎結石のリスクは恐らく下がると思います。

○頭金座長 「a.」と「b.」の介入試験なのですが、「a.」は既にシュウ酸カルシウム腎結石の患者を対象にした試験であるということ「b.」は閉経後の女性、かつ、投与がビタミンD₃と併用しているということで「b.」も信頼区間を見るとハザード比が有意ではあるのですけれども、これをどう評価するかということですよ。これにつきましては先生方の御意見をいただければと思います。

「b.」は91ページの16行目から「NIHは、本知見を50歳以上の成人のNOAELの根拠としている」ということまで書いてあって、統計的に有意なので重視しているのかと思いますが、一方で上西先生からご指摘のように、ビタミンDと併用しているところをこのままワーキンググループとしてもどう評価していいのかということになると思うのです。

どうぞ。

○瀧本専門委員 この「b.」の研究に関しては、多分ベースラインのカルシウム摂取量、食事等からのものも原著に当たればわかると思うので、そもそもこれは米国の研究だと思うのですけれども、日本人よりも食事からのカルシウム摂取が多い集団だと思うので、確かに有意差はありますが、そこも若干情報として加えないとこれだけでは解釈が変わるのではないかと思います。

○頭金座長 今の瀧本先生の御意見ですと、我々のワーキンググループとしては、なかなかNOAELの根拠としてはとりづらいのではないかと思いますか。

○瀧本専門委員 おっしゃるとおりです。

○頭金座長 ほかにいかがでしょうか。

上西先生の御意見としても「b.」の試験からワーキンググループとしてのNOAELの根拠にするには難しいのではないかと思いますかということでもよろしいですか。

○上西専門委員 腎結石に関しては、まとめのところにも書かせていただきましたけれども、NOAELをとるのは難しいかと考えています。

○頭金座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。特に「b.」の試験なのですが、先ほども申しましたようにNIHはとっているのですが、ワーキンググループとしてはとりづらいのではないかと思いますかという御意見が多いのですけれども、よろしいでしょうか。

今、瀧本先生と上西先生からいただいた意見をまとめのところで反映するという方向でよろしいですか。

○高橋課長補佐 まとめにつきましては、ご指摘いただいた点を踏まえて理由を修正させていただきます。

○頭金座長 ありがとうございます。

そのほか腎結石の部分で何かコメント、御意見がありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、94ページの3行目の「③前立腺癌」につきまして、これも上西先生、何かコメントがありましたらお願いいたします。

○上西専門委員 1点補足させていただきますけれども、前立腺がんに関しては、随分以前から乳製品摂取との関連というのがすごく注目されていて、乳製品なのか、カルシウムなのかというところがまだすごく議論されていて結論には達していないと思います。乳製品でいろいろレビューしても、実際に乳製品をたくさんとっているヒトが前立腺がんになるリスクが高いという報告もあれば、そうではないという報告もあって、結果が一致していないのです。

一つの報告がありましたけれども、飽和脂肪酸の問題だろうということもありますので、乳製品なのか、カルシウムなのか、乳製品の中の飽和脂肪酸なのかというところがまだきちんと明確にはされていない状態ですので、そのカルシウムの対象とする疾患として、前立腺がんを挙げていいかどうかというところは議論が必要かと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

瀧本先生、何かコメントがありましたらお願いいたします。

○瀧本専門委員 前立腺がんに関しては、先ほど上西先生がおっしゃったように、乳製品からのカルシウム摂取といわゆるサプリメント等からのものがもう少しわかりやすく整理されたように、こちら辺の記述方法を少し変えないとそこがわかりづらいです。ただカルシウムの摂取量が幾つ幾つ以上の場合にはリスクがこれこれというだけでは、今回添加物というところを考えたときによくわからない内容になってしまうのではないかと考えます。

○頭金座長 具体的な例がありましたら教えていただきたいのですが。

○瀧本専門委員 例えば101ページの12行目の「n. 症例対照研究（添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）及びNIH（2011）で引用（Chanら（1998））」で、前立腺がん症例とコントロール群を比べているのですが、ここでは「カルシウムの摂取量」となっていて、その下の「o.」では「カルシウムサプリメント」と書かれていて、ただ、「o.」の症例はカルシウムサプリメントからのカルシウム摂取量なのか論文の中にきちんと書かれていなくて、サプリメントの利用頻度しかないのです。例えばこういう「o.」のような論文は今回の検討には、私はふさわしくないと思うのです。もし前立腺がんとカルシウム摂取量ということであれば、きちんと食事由来なのかサプリメント由来なのかを区別されて記載されている論文に限定をしたほうが良いと考えます。できれば、乳製品の摂取とも区別をしてある、食事性のカルシウムであれば乳製品由来からこれこれと整理をされたほうが有用なのではないかと思います。

○頭金座長 そうしますとご指摘の箇所に関しましては削除した方がよいという意見です。

「d.」も特殊な集団なので削除したほうが良いのではないかと御意見だと思います。

○瀧本専門委員 Alpha-tocopherolとBeta caroteneの投与試験の対象者でどうだったか

ということなので、ちょっと違うのではないかと考えます。ほかの目的がまざっていないといたら表現が難しいのですけれども、そういった対象集団は除外したほうがよろしいのではないかと思います。

○頭金座長 いかがでしょうか。

瀧本先生の御意見としては、101ページの試験については摂取量が不正確なので削除したほうがいいのではないかとということです。ちょっと戻りますけれども、95ページの「d.」の試験では特殊な対照集団なので削除すべきではないかという御意見です。

この2つの試験について削除してはいかがかという御意見ですけれども、いかがでしょうか。

○上西専門委員 少なくとも「o.」に関しては、カルシウムの摂取量としては出せませんので私も削除したほうがいいかと思います。

「d.」に関しては原著を見ていないので、原著を確認してみたいと思います。

○頭金座長 瀧本先生、御指摘いただいた以外にも先生がおっしゃっているような投与量が不明確という試験が含まれているのですか。それとも、記載内容をしっかり書き直せば先生のお考えに沿うデータになっているのでしょうか。

○瀧本専門委員 少し上西先生や事務局と御相談して、書きぶりの整理をさせていただければと思います。

○頭金座長 わかりました。

それでは、この中身をもう少し精査をして、上西先生と瀧本先生で記載内容について検討をしていただきたいと思います。

それ以外で、前立腺がん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いますが、よろしいでしょうか。

ないようでしたら、一旦ここで休憩を挟みたいと思います。今は4時10分ですので4時20分まで休憩にさせていただきたいと思います。

4時20分から再開いたしますので、よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○頭金座長 それでは、大体4時20分になりましたので、再開したいと思います。

続きが、102ページの5行目「④循環器疾患」の箇所からです。ここもかなりの試験データが引用されておりますし、新しく追加されたデータもあるようですけれども、主担当の上西先生からコメントをいただければと思います。

○上西専門委員 この分野は今、非常に世界的にもホットな部分で、カルシウムのとり過ぎが心血管疾患のリスクを高めるのかどうかということで、世界中で議論が行われていますけれども、結論は出ていません。まだディベートを続けているような状態で、Bollandらの論文が出てきて、危ないという話があって、引用していただいていますけれども、ア

メリカのConnie Weaverたちがレビューした結果はそんなに心配ないというのがあって、また、スウェーデンから新しい論文が出てきてということで、ずっと動いている部分なのです。一番私たちが気にしないといけないのは、カルシウムをたくさんとるとリスクが高くなると言っているようなところは、すごくカルシウム摂取量が多いとか、日本のカルシウムの摂取水準ではないようなところが多いということと、摂取量に関して、食事からの摂取なのかサプリメントなのか、その2つを加えたものなのかが少し混在していると思います。

結論としては、サプリメントからのカルシウムのとり過ぎはもしかすると危ないかもしれないというところに大分収束してきているのかなという気はするのですが、1日量ではなくて1回にとる量が多いとよくないのだということも出てきていますので、コメントですけれども、しっかりと文献を精査して解釈をしないと、誤った結論を出してしまうことになるかもしれないと思っています。

○頭金座長 今、先生がおっしゃったコメントに、今回の評価書の記載にはかなり知見がたくさん引用されていますけれども、それに沿ったような引用になっているということでもよろしいですか。

何か修正を加えるところ、削除するあるいは追加するような文献なりがありましたら、御指摘いただければと思います。

○上西専門委員 循環器疾患に関しては、因果関係ありと判断する十分な根拠がないということで結論には書かせていただいて、たくさん論文が出てきていますけれども、今の論文を引用してNOAELを得ることはできないのではないかと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。

瀧本先生、コメントがありましたら、お願いいたします。

○瀧本専門委員 ありがとうございます。

上西先生の御意見に基本的には賛成なのですけれども、1点加えるとしましたら、ビタミンDを併用している場合とそうではない場合を区別して書いた方が、先ほどのほかの疾患とそろえたほうがよろしいのではないかと思います。

例えば、102ページの「a.介入研究」では、カルシウムとビタミンDを併用している。「c.」もそうですよね。一方「b.」はクエン酸カルシウムを投与するというので、カルシウムだけの場合とカルシウムプラス何かという場合は整理して記述したほうがいいと思います。ただ、結論がそれで別に変わるわけではないと思います。

あとは「a. 介入研究」のメタ解析の部分が非常に情報としては有用だとは思いますが、メタ解析の論文も次から次へ出てきていて、Bollandらが出した後に別のメタ解析の論文が出て、結論がちょっと変わってしまったりということがわかるように並べていただければよろしいのではないかと思います。

以上です。

○頭金座長 そうしますと、具体的にはこの記載の中身というよりも、先ほどの腎結石の

ときもありましたけれども、データを示す順番というかまとめ方を変えたほうがいいのではないかという御意見でしょうか。

どうぞ。

○柴田専門委員 ビタミンDの添加量が多いわけではないですよ。ほどよい量だと私は思うのですけれども、書き方を間違えると、ビタミンDがカルシウムをもっと悪者にしてしまうというような書きぶりになるとえらいことになるので、最終は慎重に思うのです。

カルシウムにビタミンDを補足すると、カルシウムの悪影響がもっと出てしまうという文章になったらいけないという気がしたので、最終の文章は、やはり栄養素ですから、最初にベネフィットということも書いてあったのですけれども、そのことも考慮しつつ書くべきだなと思います。単にカルシウムにビタミンDを添加するとさらに悪くなってしまうという書き方に聞こえてしまったのです。

○瀧本専門委員 言い方が悪かったかもしれないのですけれども、カルシウム単独の場合とそうではない場合を区別して整理してはどうかというだけで、プラスするとより悪いということを書くわけではないと思います。

○柴田専門委員 わかりました。

○頭金座長 瀧本先生の御意見は、このデータの記載場所について、カルシウムだけの場合とビタミンDを入れている場合で分けてはどうかというだけの話かと思えます。

○柴田専門委員 栄養学的に言えば、高用量でなければ、ビタミンDプラスカルシウムはいいことです。そこを踏まえて書かないといけないと思っただけです。言葉は悪いですが、カルシウムプラスビタミンDは量の問題だけで、栄養学的にはむしろ好ましいということ。それを押さえた上での議論にしないといけないということだけです。

○頭金座長 カルシウムだけですと吸収が十分ではない場合に、ビタミンDを加えることによってカルシウムの吸収がよくなるということですね。

○柴田専門委員 それが栄養学の基本であるということです。

○頭金座長 一方で、高用量のカルシウムとビタミンDの場合になると、健康障害が出てくる場合もあるという評価を我々はしているのかなと思っています。

○高橋課長補佐 知見の記載の順番につきましては、まずは、カルシウム単独のものとそれ以外のもので分類をし、さらに研究の種類で分類するよう、先生方と相談したいと思います。

○頭金座長 ほかに、どうぞ。

○石見専門委員 今の「④循環器疾患」なのですからけれども、特に心疾患については、対象者がほとんど閉経後の女性ということで、そこを押さえておく必要があると思いました。

あとは、大変膨大なデータなので、できたら疾患別にエビデンステーブルみたいなものをつくっていただくと非常にわかりやすいというのがあります。それをつくりますと、カルシウムだけかカルシウムとビタミンDか一目瞭然でわかりますので、エビデンステーブルを誰がつくるかはわからないのですけれども、あると非常にわかりやすいと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。

上西先生。

○上西専門委員 エビデンステーブルは非常に有用だと思いますし、食事からの摂取がどれぐらいになっているかとか、そういういろいろな情報がぱっとわかるようになっているといいなと思いますけれども、まとめるのは大変だと思います。

○高橋課長補佐 これまでの動物試験のご審議においても、栄養素を評価いただくに当たっての今後の課題についてご指摘いただきました。ヒトの知見について、エビデンステーブルとしてまとめた方がわかりやすいとのご指摘につきましても、今後の課題として考えていくかを含めて、もう一度担当の先生と相談させていただくのはいかがでしょうか。

○頭金座長 今後の検討課題としていただければと思います。

ほかにいかがでしょうか。

特にないようでしたら、一応「(6) ヒトにおける知見」につきまして「①ミルクアルカリ症候群」「②腎結石」「③前立腺癌」「④循環器疾患」という形で御議論をいただきました。まだ、幾つか宿題があるので、全ての「⑤ヒトにおける知見のまとめ」に結論を加えることはできないのですが、今までの議論を行った部分だけでも「⑤ヒトにおける知見のまとめ」の案をつくっていただいておりますので、そこについて、御議論いただければと思っています。

祖父江先生の場合に加えて、上西先生が案をつくっていただいたということですので、「⑤ヒトにおける知見のまとめ」について、上西先生から御説明をいただければと思います。

○上西専門委員 114ページを御覧ください。

添加物評価書「『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』(2013)」に関しては、NOAELを得ることはできなかったとなっているので、酢酸カルシウムと酸化カルシウムでNOAELが出せないのであれば炭酸カルシウムも出せないだろうと私は最初に考えて、同じような文章でいいのかなと思いました。

といいますのは、今日もクエン酸カルシウムと炭酸カルシウムの話が出ましたけれども、幾つかのカルシウム塩がありますが、恐らく吸収率が少し違うかもしれないのですが、体内に入るとカルシウムとして動きますので、酢酸カルシウムと炭酸カルシウムで評価を変えていいのかなというのが最初に私が考えたことです。

ただ、祖父江先生から御意見をいただいて、確かにそのとおりだと思いましたので、32行目から、事務局の方に直していただいておりますが、カルシウムの過剰摂取との関連がある疾患として4つを取り上げて、34行目からの前立腺がんと循環器疾患については、一致性、関連の大きさ、生物学的メカニズム、時間関係などから考えて、因果関係ありと判断する十分な根拠がないとさせていただいております。

ミルクアルカリ症候群と腎結石については、因果関係はあるだろうということで、115

ページの3行目に腎結石についての文章がありますけれども、ここは祖父江先生の文章をそのまま引用させていただいているのですが、介入研究はあるが、用量設定が2点であることから、設定が難しいと書かせていただきましたが、今日の話の中で、対象者が健康な人ではないということと、活性型のビタミンDを併用しているということから、NOAEL、LOAELを設定するのは難しいと変えてもいいのかなと思いました。

ミルクアルカリ症候群に関しては、今日、文献を取り寄せていただいて、それらを精査していくことになりましたけれども、IOMの1997年、2011年、日本人の食事摂取基準のULの決め方を載せていただいています。

最後に、サプリメント由来のカルシウムについてで、ここが一番議論しないといけないところだと思うのですが、13行目から、イギリスのEVMは1,500 mg/人/日をサプリメントとしてのガイダンスレベル、CRNも1,500 mg/人/日をサプリメントからのUL(ULS)としているとしているのですが、今、日本人のカルシウムの摂取量は平均で約500 mg/人/日ですから、これに1,500 mg/人/日のサプリメントを乗せるとトータルのULが2,000 mg/人/日となって、食事摂取基準は今、2,500 mg/人/日という数字が出ていますので、それよりも低い数字になってしまうということで、1,500 mg/人/日は個人的には低いのかなという気もするのですが、サプリメントでカルシウムをたくさんとると、心血管疾患のリスクが上がるという報告をもし採用すると、この数字を決めるとすると幾らにするのがすごく重要かなと思っています。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

先ほど申し上げましたように、まだミルクアルカリ症候群については文献を取り寄せて精査することがありますので、ここにつきましては次回の議論に回したいと思いますが、それ以外の部分について、瀧本先生、何かコメントがありましたら、お願いしたいと思います。

○瀧本専門委員 基本的にはこの記載で特に問題はないと思うのですが、強いて言うならサプリメント由来のカルシウムのところを、可能ならばもう少し詳しく書けるといいのかなという気がいたします。

今、すぐどういう書きぶりがいいというのは、少し御相談をさせていただいた上で検討したいと思います。

○頭金座長 それでは、最初の「⑤ヒトにおける知見のまとめ」の114ページの31行目から115ページの4行目までについて、5行目からはミルクアルカリ症候群になっておりますのでまた次回に回すとして、そこについてほかの先生方からコメントをいただければと思います。

先ほど上西先生から、115ページの3行目からのカルシウム摂取と腎結石に関しては、この文案では用量設定が2点しかないことが挙げられているのですが、今日の議論で対象被験者およびビタミンDの併用という理由が挙げられましたので、これらの理由を追記す

ればいいのではないかと思いますけれども、そこら辺も含めて御意見をいただければと思います。

よろしいでしょうか。カルシウム摂取と前立腺がんと循環器疾患の関係については、カルシウム摂取との関係が十分ではないと判断し、ミルクアルカリ症候群と腎結石については因果関係があるという判断をしたということですね。カルシウム結石と腎結石については、最終的にはNOAEL又はLOAELを設定するのは難しいと判断したということになりますけれども、理由は先ほど申し上げた、新しい理由を加えるということかと思いますが、この部分につきまして、よろしいでしょうか。

それでは、ミルクアルカリ症候群につきましては飛ばしまして、11行目からの部分なのですが、サプリメント由来のカルシウムについて検討するかということで、トータルでカルシウムを考えるのか、それともここは上乘せの部分を考えるのかという議論ですか。ここら辺につきまして、御意見をいただければと思います。

○柴田専門委員 サプリメントからのULが何かよさそうに思えるのですけれども、上西先生が先ほど1,500 mg/人/日で500 mg/人/日を足すと低いかもしれないと、ULとの比較でおっしゃったのですが、ULは近づけたくない値として設定したもので、遠ければ遠いほどいいのではないかと私は思ったのです。

○松井専門委員 ここでは、ひとまずサプリメントのULについては述べる必要はないと思います。ここでは、トータルのカルシウムのULなりNOAELを出していく。

目次を見ますと、その次に「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」がある。そこの兼ね合いで、最終的にはどうするかが決まってくるわけですから、ここではひとまずNOAELが決められるか決められないか。決められるのだったらどれだけか。そこまでを議論すればいい。あくまでもサプリメントではなくてカルシウム総量としてのNOAELがここでは適切だと思います。

繰り返しますが、その後一日摂取量の推計とかが出てくるわけです。

○頭金座長 ありがとうございます。

ここはあくまでも「⑤ヒトにおける知見のまとめ」となりますので、トータルのカルシウム摂取量としてのNOAELなりLOAELの設定ができればいいのではないかと。

今日はミルクアルカリ症候群のデータがそろっていませんので、NOAEL、LOAELを決めるところまでは至らないと思います。

どうぞ。

○柴田専門委員 私も意見を変えます。そのように言われて、確かにトータルの結論を急がなくてもいいのかなと思いました。

○頭金座長 どうぞ。

○梅村専門委員 素人的な質問になってしまうのかもしれないのですけれども、そうすると、ヒトのデータの中で上乘せした量を議論しているのか、総量でしているのかをはっきりさせておくのかという問題ですね。そうすると国によってそれぞれベースの量が違うわ

けですよね。総量でもしいくとすると、つまり、安全性を示す量が例えば日本人が通常の摂取量が低い場合、国際的にみて見かけ上、多くとれるかのような数値となることになりませんが、そのあたりはどのように整理していけばいいのでしょうか。

○瀧本専門委員 石見先生。

○頭金座長 どうぞ。

○石見専門委員 今の梅村先生の御意見にも関連するのですけれども、ヒト試験をこれだけ見てきて、その中でサプリメントから摂取している試験がかなりあるわけですよね。ですから、ここではサプリメントからの摂取についても言及するべきだと私は思います。

先ほど上西先生もちょっとおっしゃいましたけれども、1回の摂取量が重要であるという論文もありまして、例えば大量摂取によってほかのミネラルの吸収が抑えられるとか、1回の量も重要であるという論文もあるので、そのエビデンスがどれくらい強いかどうかというよりは、一つでもそういう論文があれば重要視すべきだと思いますので、ヒト試験のところでCRNも言っていますので、私はサプリメントからの摂取量にも言及するべきかなと思います。

○頭金座長 吉田先生。

○吉田専門委員 私もサプリメントからの摂取量は、書く場所はここなのか後ほどなのかわからないけれども、これは書いた方がいいと思います。というのは、ここで最終的に議論するのは添加物としての炭酸カルシウムという話なので、それは普通の食事からの上に乗せる分でどこまで大丈夫かという話をするのだから、そうするとむしろ一日総量のカルシウムの計算よりも、サプリメントとしてどこまで大丈夫かというこちらの数字のほうが、添加物はどこまで大丈夫かという議論には使いやすいのではないかと。結局、食事からのカルシウム摂取量の推定は、食事調査等々でどこまで正確かよくわからない。

添加物のほうは割と計算してやられているので、仮に添加物としてどこまで大丈夫かというのを認めるのだったら、このULSのほうの使いやすいのではないかと気が実はしました。

結局、トータル量で考えていくと、ふだんの食生活でどれくらい日本人はカルシウムをとっているのだということから、結局その部分をまた引き算して考えることになるので、それだったら初めからサプリメントとしての上限を考えておいたほうが、後の食事からの摂取量のところを余り詳しく計算しなくても済むのかなという気がするのです。

○頭金座長 どうぞ。

○上西専門委員 どこまでどのようになるかわからないのですけれども、今日の議論の中で論文を並べかえましょうという話があって、その中で、食事だけでカルシウムの摂取量を見ている論文があって、サプリメントをプラスしている論文があってというのは、そこを整理すればある程度のところで線が引けるのかなと思いますので、食事だけで考えている場合にはこれくらいの数字が、NOAELなりが出せるかどうかということと、サプリメントを使っている場合はこう考えますという感じで、一番いいのはここで少し併記するよ

うな形になって、その後、先ほど松井先生がおっしゃった一日の摂取量とかが出てきて、最終的に結論が出せればいいのかと思うのですが、いかがでしょうか。

○柴田専門委員 上西先生がかわりに言ってくださいました。

私もここは論文だけで、論文ベースに基づいたまとめをしておいて、最後にトータルで考えた方がいいのかなと思いました。最終的にサプリメントとして、添加物としてこれだけぐらいはいいだろうというような流れでいいのかと思いました。

○頭金座長 どうぞ。

○合田専門委員 多分、すごくマイノリティーな意見だと思うのですが、サプリメントのデータはすごく信用できないと私は思うのです。普通に試験をして5割は崩壊試験を通らないのです。だから、サプリメントの安全性は溶けていたらもっとリスクが高いのです。それで、いつもそのデータを使っていいかなと思うのです。

サプリメントのほうで個人の推定量を推定できると書いてあるけれども、サプリメントの試験をするときに、サプリメントの品質試験が横に書かれてないのです。品質試験がないもののデータを使って議論をするのだろうかというのが、私はいつもすごく気になるのです。本当に半分は崩壊しないのです。だからそれで安全なのです。

そこをどうするのだろうかと思うので、少なくとも何かやるのだったら、サプリメントのデータは明確に出して書かないと、安全性の議論は、添加物とか食品は必ず食品の形態が見えているので大丈夫なのですが、サプリメントを食べているのは、実は体の中を通り過ぎていくだけというのが結構たくさんあると思うのです。

そこについて多分みんな知らないで、そのリスクはどうなっているのか。多分、添加物で入れると、逆に言うと積極的に使おうとするわけだから、そのものの安全性は、必ず体の中の一応崩壊をしていく状態で考えますので、そういうことを考えているわけですよ。そうすると、余りパラレルにならないような気がするのです。

だからと言って、カルシウムの製剤についてのサプリメントが本当に5割溶けないかについては、私はわからないので言えないのですが、普通に健康食品で販売されているものについて崩壊試験をやると、本当にそうです。

日常的にそのレベルものを使用してサプリメントの安全性は見られているので、不思議だなと思うのです。医薬品の場合には絶対そんなことはないのですが、特に食品形態のカプセルとか錠剤でやっているものは、本当にそのものが食品でとったものと同じ状態で推定できるかどうか。その問題点があるから、サプリメントの結果は、食品での推定に直接つながらないところがあると思います。

数倍ぐらいは違うかなと、係数は必要かなと私は個人的には思います。少なくとも意見として書くとしたら、これは「サプリメントのデータに基づけば」と明確に書くことが必要です。それしかデータがないと言われるのだったら、そこでしかやりようがないかもしれないですけど。

マイナーな意見で済みません。

○松井専門委員 よろしいですか。

先ほどのULSを使う場合なのですが、これは恐らくバックグラウンドの食事中のカルシウム量が、ここではイギリスと、CRNですからアメリカのバックグラウンド量と日本人のバックグラウンド量は全然違う。

恐らく、先ほど1,500 mg/人/日に500 mg/人/日を足したら2,000 mg/人/日という話が出ましたけれども、まさにそれは日本人のバックグラウンドが500 mg/人/日だからで、多分アメリカだとバックグラウンドは1,000 mg/人/日になりますよね。

ということは、本当に健康被害を考えるのでしたら、総カルシウムでまずは語る必要があると思います。ただ、サプリメントの話も別に入れても問題はないと思いますけれども、基本は総カルシウムの摂取量で語っていかないと、サプリメントのデータで語ると、先ほどのお話もありますが、いろいろな問題が出てくると感じています。

○頭金座長 山添先生。

○山添委員 今、お話のことと関連するのですけれども、今回のテーマは炭酸カルシウムとしてとったものの評価をするのが一番ストレートなところだと思うのです。

カルシウムは、例えば食事性のものだと、ファイバーとかが一緒にあれば、実際にはカルシウムがあっても吸収されないわけで、どういう状態のものとしてとるかによって、実際は体内に入ってくる率はかなり変わるので、ここではあくまでも炭酸カルシウムとして添加したものがどういう形として体内にどの程度入るかを考えて、その添加量という形で出すのが一番ストレートなのかなという気がするのですけれども、先生方にその辺を含めて議論していただければいいと思います。

○石見専門委員 もちろん、トータル摂取量が一番重要ですが、加えて、サプリメントからの量も評価しておく必要があるというのが私の意見です。

○頭金座長 トータルで出すのはこの評価書の基本かなと思うのですけれども、一方で、実際に添加物とかを考えたときに、サプリメントとして添加した部分がどのぐらい健康被害を及ぼすのかが、現実的には重要になってくるという御意見かなと思います。そういう中で、今回のデータからどのようにそれをまとめていくかということかなと思うのですが、何かいいアイデアというか、いかがですか。

○高橋課長補佐 今日は様々なご指摘をいただきました。今後、原著をもとにカルシウムの由来についてサプリメントかどうかを確認した上で、まとめ方につきまして、先生方と御相談させていただいてもよろしいですか。

○頭金座長 実際に見てみないと、本当にサプリメントとしての評価がちゃんとできるデータがあるのかということが問題になります。実際のデータを見ても区別がつかないものばかりだったというのであれば、現実的には分けて考えるのは難しいかなという気もいたします。この点につきましては、次回までに原著を取り寄せて見るということもありますので、今日御議論いただいた、サプリメントとして上乘せするのかどうか、それが可能かどうかも含めて、それぞれの御担当の先生方にはもう一度論文を御確認いただければと思

います。

そういうところで、今日のところは引き取らせていただければと思うのですけれども、御意見、コメントがありましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○梅村専門委員 繰り返しになりますけれども、上乘せ分、総量でいくとベースが低い日本人は上乘せが多くできるという結論になるのは、それでよろしいのですよね。

○吉田専門委員 先ほど柴田先生が言われたように、日本人でもイギリスのULSを持ってきても私はいいと思います。

循環器やいろいろな疫学研究を見ていると、トータル2,000 mg/人/日は何か一つのラインのように読める論文が幾つかあるので、安全性を考えれば、1,500 mg/人/日で、日本人の日常の500 mg/人/日を足せばちょうど2,000 mg/人/日ですから、そのあたりが食品安全委員会でのULというか、上限として置くのがいいのではないか。

食事摂取基準はたしか疫学研究、UL設定のときには使わないと、2015年版は特にそのあたりが徹底されてしまいましたので、多分、ミルクアルカリ症候群とか腎結石しか使えなかったはずなので、疫学研究の点まで考慮すれば、2,500 mg/人/日よりも低くなっても私は一向に構わないと思います。

○頭金座長 よろしいですか。

そのほか、何かコメントがありましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、今回の炭酸カルシウムにつきましての調査審議をこれまでにしたいと思えます。

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をすることといたします。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、御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 必要な資料の整理ができ次第、改めて御審議をお願いしたいと考えております。

○頭金座長 よろしくをお願いいたします。

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。よろしいでしょうか。

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 次回は6月1日水曜日の14時からの予定でございます。

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2回「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。