

食 品 安 全 委 員 会

ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ

第 6 回 会 合 議 事 録

1. 日時及び場所

令和3年12月9日（木） 14:00～16:28

食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

2. 出席者

【専門委員】

梅村座長、石塚専門委員、高須専門委員、多田専門委員

【専門参考人】

奥田専門参考人、瀧本専門参考人

【食品安全委員会委員】

川西委員、浅野委員、脇委員

【事務局】

鋤柄事務局長、中事務局次長、近藤評価第一課長、井上評価情報分析官、
川嶋課長補佐、杉山係長、末永係員、庄司技術参与

3. 議事

(1) 硫酸銅に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 配布資料

資料1-1 硫酸銅に係る使用基準改正のための概要書

資料1-2 添加物評価書「硫酸銅」（案）

5. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第6回「ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ」を開催いたします。

本日は、新型コロナウイルス感染症の拡大防止のため、令和2年4月9日食品安全委員会決定「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について」に基づき、ウェブ会議システムを利用して参加いただく形で行います。

本ワーキンググループは、原則として公開となっておりますが、新型コロナウイルス感染症対策のために、本日は傍聴の方においでいただくずに開催することといたします。

また、本ワーキンググループの様子については、食品安全委員会のユーチューブチャンネルにおいて、Webexの画面をビデオキャプチャーしたものを動画配信しております。

先生方には御多忙のところ御出席いただきまして、誠にありがとうございます。現在、4名の専門委員に御出席いただいております。伊藤専門委員、杉山専門委員、戸塚専門委員、松井専門委員は御都合により御欠席との御連絡を頂いております。

また、専門参考人として、奥田先生、瀧本先生に御出席いただいております。北條先生は御都合により本日は出席いただいておりますが、事前のコメントを頂いておりますので、議事次第には欠席専門参考人として、お名前を記載させていただきました。

また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元の第6回「ぶどう酒の製造に用いる添加物に関する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っております。

まず事務局から配布資料の確認と「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。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。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1-1「硫酸銅に係る使用基準改正のための概要書」。

資料1-2「添加物評価書『硫酸銅』(案)」。

また、机上配付資料は3点ございます。

参考文献等は、タブレット端末またはウェブ会議システムで御出席の先生方は、事前にお送りしたCDを御参照いただければと存じます。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。議事1につきまして、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

○梅村座長 提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

それでは、議事に入りますが、本日審議を予定しております品目につきまして、調査審議の促進を図るため、指定等要請者である独立行政法人酒類総合研究所の出席を求めています。酒類総合研究所から出席される方は、専門委員及び委員からの質問に答える場合に限り、座長の指示に従って発言するようにしてください。

それでは、議事「(1)硫酸銅に係る食品健康影響評価について」です。資料について事務局から説明してください。

○末永係員 事務局の末永でございます。まず資料の扱いについて御説明いたします。今回、非公開資料はございません。

では、資料1-2に沿って御説明させていただきます。まず、「I. 品目の概要」と「IV. 我が国及び国際機関等における評価」を続けて御説明させていただきます。

資料1-2の4ページをお開きください。「1. 用途」は製造用剤でございます。「2. 名称」は硫酸銅でございます。9行目と12行目の「3. 化学式」及び「4. 分子量」は、お示しのとおりでございます。名称、化学式、分子量の項目につきまして、多田専門委員より硫酸銅の記載方法を修正いただいております。

5ページをお開きください。24行目から「9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴」でございますが、26行目、硫酸銅を添加した場合、硫酸銅は次のページの式1のとおり、ぶどう酒中で銅イオンと硫酸イオンに解離し、式2のとおり銅イオンが不快な臭いの原因となる硫化水素と反応することによって硫化銅を生成すると説明されております。31行目、生成した硫化銅は沈殿し、おり引きやろ過により取り除かれると説明されております。33行目以降のところ、硫酸銅は一般的に発酵終了後のぶどう酒に添加されることが多く、添加された銅については、発酵開始時に添加した場合は添加量の9割程度が、また発酵終了後に添加した場合には4割程度が除去されるとされております。

こちらにつきまして、6ページ5行目から、奥田専門参考人からは、特に大きな問題になる部分はないとコメントを頂いております。6行目、多田専門委員からは、5ページの30行目と31行目の2か所の硫化銅の記載について修正を頂いております。

8行目から「10. 我が国及び諸外国等における使用状況」でございます。

10行目、我が国において、1983年にグルコン酸銅とともに硫酸銅は銅塩類として一括して指定されております。13行目から人工栄養児の銅欠乏症の発現予防の観点から、母乳代替食品へのみ使用が認められております。

続きまして、「諸外国等における使用状況」でございます。コーデックス委員会では、食品添加物に関するコーデックス一般規格のリストには収載されておられません。

ページをおめぐりいただきまして1行目から、加工助剤については、GMPの条件に従い使用するものとされております。

5行目から「米国における使用状況」でございますが、GRAS物質とされております。9行目から、ワイン醸造規則におきまして、ワインから硫化水素等を除去する目的で硫酸銅を用いる場合は、硫酸銅の添加量は、銅として6.0 mg/Lを超えないこと、最終製品において銅の残留濃度が0.5 mg/Lを超えないことが規定されております。13行目から「ただし、」以降のところ、2018年に米国産ワインに関する規則におきまして、最終製品における銅の残留濃度を0.5 mg/Lから1 mg/Lに引き上げることが予備的結論として承認されております。

17行目から「欧州連合における使用状況」でございます。硫酸銅は食品添加物として指定されておられません。20行目から、EU域内で適用される醸造規則におきまして、硫酸銅(II)五水和物の使用上限は、処理された製品の銅濃度が1 mg/L、未発酵の新鮮なぶどうのマストや、わずかに発酵したぶどうのマストから作られたリキュールワインでは2 mg/Lを超え

て残存しないことを条件としまして、硫酸銅（II）五水和物の使用上限を1 g/hL以下とされており。多田専門委員から、23行目の記載につきまして修正をいただいております。

8 ページから「オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況」でございます。2行目、オーストラリアとニュージーランドで共通する加工助剤に関する規則におきまして、硫酸銅はGMP下で、あらゆる食品に使用することが認められております。5行目から、オーストラリアでは、硫酸銅は、ワインに対して加工助剤として使用が認められております。7行目から、EUとワインの取引に関する協定におきまして、硫酸銅は処理された製品の銅濃度が1 mg/Lを超えないことを条件として、最大1 g/hLまで使用できるとされております。

12行目から「1 1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要」でございます。硫酸銅の使用基準改正案につきましては、21行目の表1のとおりとされております。改正点としましては下線部でございます。硫酸銅は、ぶどう酒及び母乳代替食品以外の食品に使用してはならない。硫酸銅の使用量は、硫酸銅（II）五水和物として、ぶどう酒にあつてはその1 Lにつき10 mg以下でなければならない。また、硫酸銅は、銅として、ぶどう酒にあつてはその1 Lにつき2 mgを超えて残存しないように使用しなければならないとされております。

続きまして、ページが飛びますが、70ページをお開きください。「IV. 我が国及び国際機関等における評価」について御説明させていただきます。

2行目から「1. 我が国における評価」でございますが、「(1) 硫酸銅」につきましては、食品安全委員会において評価はなされておられません。

続きまして、「(2) 銅（銅塩類）」につきましては、7行目、2004年に添加物「グルコン酸銅」、13行目、2008年に清涼飲料水における「銅」、18行目、2019年に飼料添加物「2-デオミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅」において、銅の評価がなされております。それぞれの評価書から引用して記載をしております。

27行目から「(3) 硫酸塩類」については、2013年に「硫酸カリウム」、36行目、2017年に「硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウム」において評価されております。ページをめくっていただきまして、71ページの7行目から、硫酸イオンについては安全性に懸念のある知見はないとされております。

続きまして、10行目から「(4) 厚生労働省」における評価でございます。14行目、2020年版の日本人の食事摂取基準におきまして、18行目から10 mg/日の銅サプリメントを12週間継続摂取しても異常を認めなかったとする報告を基に、不確実性因子を1.5としまして、耐容上限量を7 mg/日とされております。

続きまして、33行目から「2. 国際機関等における評価」についてでございます。

(1) JECFAにおきまして、「①硫酸銅」については2回評価がなされておまして、72ページ3行目から1973年の第17回会合におきまして、動物試験の結果からNOELが決定できず、硫酸銅のADIは設定しないとされております。

続きまして、「②銅（銅塩類）」についての評価でございます。JECFAでは1966年に、11

行目から、銅の一日最大許容負荷量を0.5 mg/kg 体重/日と暫定的に提案しております。その後、15行目から1970年の会合、20行目から1973年の会合、さらに25行目から1982年の会合の3回再評価されており、1966年に提案した0.5 mg/kg 体重/日については、変更をする理由はなく暫定的に支持すると結論付けておりました。また、30行目から、銅はヒトにとって必須な元素であり、摂食必要量が0.05 mg/人/日とされていることを併せ考慮し、暫定的な一日必要量/耐容一日摂取量として0.05～0.5 mg/kg 体重/日と設定されております。

続きまして、73ページ「③硫酸塩類」につきましては、JECFAは6行目のところで、硫酸塩のADIは特定しないとしております。

8行目から、「(2) 米国における評価」でございます。「①硫酸銅」につきましては、12行目から、公衆への危険を疑う合理的な理由を実証又は示唆する証拠はないと結論付けております。

19行目から、「②銅 (銅塩類)」につきまして、25行目のところから、大人に対してグルコン酸銅カプセル、銅として10 mg/人/日を12週間投与した二重盲検投与試験において、肝機能検査で正常であったことを基に、UFを1としまして、19歳以上の大人の銅のULを10 mg/人/日としております。

次に、74ページの2行目から「(3) 欧州における評価」でございます。「①硫酸銅」につきましては、評価は確認できておりません。

7行目から「②銅 (銅塩類)」につきましては、8行目、SCFは米国と同様に、大人に対してグルコン酸銅サプリメントを12週間投与する試験において肝機能での異常がなかった報告を基に、15行目、一般的なヒトでの潜在的な差を許容するために適切なUFを2とし、18歳以上の大人の銅のULを5 mg/人/日と決定しております。28行目から、EFSAは、SCFの意見書で設定されたUL 5 mg/日を引用しまして、ULを5 mg/日としております。

次に75ページにお進みください。「③硫酸塩類」につきましては、SCFはグループADIを特定しない。EFSAは7行目から、ADIの設定は必要ないとしております。

続きまして、11行目から「(4) オーストラリア及びニュージーランドにおける評価」でございます。「①硫酸銅」につきましては、評価は確認できておりません。

16行目から「②銅 (銅塩類)」につきまして、FSANZは、ワインの加工助剤としてクエン酸銅の評価を行っておりまして、24行目から、GMP下での使用に関しまして、公衆の健康や安全性の懸念はないと結論付けております。

27行目から「③硫酸塩類」につきましては、FSANZによる安全性評価は確認できておりません。

以上になります。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、評価書(案)について、担当の先生を含めてコメントを頂ければと思いますけれども、まず品目の概要ですね。4ページ、6行目の辺りは、多田先生、これはいかがですか。

○多田専門委員 1つは、名称のところが添加物名称に合わせるほうがいいのかという

ことで、その辺りを提案させていただきました。もう一つは、硫酸銅は (I) と (II) がありますので、そこが明確になるように記載していただくということをお願いしました。反映されていると思います。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。そうしますと、次は5ページの30行目と31行目、ぶどう酒の製造における本品目の特徴のところなのですけれども、多田先生、これはいかがですか。

○多田専門委員 この部分も文章中で指しているものが明確になるように補足の記載を入れていただきました。以上です。

○梅村座長 反映されているということによろしいですかね。多田先生、これで結構ですか。

○多田専門委員 修正されたもので大丈夫です。ありがとうございます。

○梅村座長 ありがとうございます。あと奥田先生から御意見を頂いているのですが、いかがでしょう。

○奥田専門参考人 ワインの世界では、割と一般的に海外で使われておりますので、この提案でいかなというふうに思っております。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。そうしますと、その他、これは次のページ、7ページに多田先生、何か単位のことなのですが、いかがでしょう。

○多田専門委員 特別いつも食品安全委員会の評価書で書いているルールがあれば、それに従っていただければいいのですけれども、読み進めていく上で、単位が統一された場合の値が分かるありがたいなと思って提案させていただきました。反映されております。問題ないと思います。

○梅村座長 これは定義をしたほうが良いということですか。

○多田専門委員 何か方針があるようでしたら、それに従っていただければと思うのですけれども、使用基準のところでも1 Lにつき10 mgということを書いておりますので、そこがすぐに分かるほうが読みやすいかなと思った次第です。

○梅村座長 事務局、これは何でこの単位になっているのですか。

○末永係員 「hL」の記載は原著からそのまま持ってきたものでございます。

○梅村座長 奥田先生、これはこういうふうな書き方を使うものなのですか。

○奥田専門参考人 ワインの世界では、「hL」というのは非常によく出てくる言葉で、ちょっと分かりにくいのですけれども、同じように8ページの8行目も1 g/hLというのがあるので、これも併せてどうするか、どちらでもいいと思うのですけれども、分かりやすさという意味では、今の多田先生のおっしゃるとおりかなというふうに思いました。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。ワインの世界で使われている単位ということなので、これはそのまま併記で行きましょうかね。7ページの23行目のような書きぶり、それによろしいですか。事務局、それでいいですか。

○末永係員 承知しました。併せて8ページの8行目につきましても同様に修正させてい

ただければと思いますが、よろしいでしょうか。

○梅村座長 結構です。多田先生、それでよろしいですね。

○多田専門委員 基本的には原文のとおりに記載いただいて、括弧で補足していただくということでよろしいかと思えます。事務局の案でよろしいと思えます。

○梅村座長 ありがとうございます。そうしますと次に、我が国及び国際機関等ということで、70ページに飛んでいただくことになるのですがけれども、ここには特にコメントを頂いていないのですがけれども、何かお気づきの点があれば、あと品目の概要も含めてですがけれども、何か追加等のコメントがあれば、今お聞きしたいのですが、よろしいですか。

それでは、引き続き、「一日摂取量の推計等」について、事務局から説明してください。

○末永係員 事務局、末永でございます。評価書の10ページをお開きください。「Ⅱ．一日摂取量の推計等」について御説明させていただきます。

2行目から、品目の概要で御説明しましたとおり、ぶどう酒に硫酸銅を使用した場合、硫酸銅はぶどう酒中で銅イオンと硫酸イオンに解離するため、硫酸銅に加えまして、銅イオン及び硫酸イオンの摂取量についても推計を行っております。

6行目から「1．現在の摂取量」についてでございます。

まず「(1) 硫酸銅」につきまして、8行目から、規格基準改正要請者は現在の使用基準の下、「硫酸銅」は人工栄養児の銅強化を目的として食品添加物に指定されておりますが、現状において「硫酸銅」を摂取する可能性がありますのは乳児のみでございます。今回の使用基準改正により新たに使用対象食品となるぶどう酒を摂取する可能性がありますのは20歳以上の成人でございますので、20歳以上の成人につきましては、硫酸銅の摂取はないと説明しております。

14行目から、本ワーキンググループにつきましても、要請者の説明と同様に、20歳以上の成人においては、現在は「硫酸銅」の摂取はないと考えたとしております。

17行目から、「(2) 銅イオン」につきましては、「①食事由来の銅の摂取量」と、22行目から「②添加物由来の銅の摂取量」に分けて推計しております。まず「①食事由来の銅の摂取量」につきましては、令和元年度国民健康・栄養調査報告を引用しまして、銅の一日摂取量は20歳以上の男女で1.14 mg/人/日としております。

22行目から「②添加物由来の銅の摂取量」につきましては、規格基準改正要請者は、「硫酸銅」が母乳代替食品に、「銅クロロフィリンナトリウム」及び「銅クロロフィル」が一部の食品に、「グルコン酸銅」は母乳代替食品、特定保健用食品及び栄養機能食品に使用することが認められていると説明し、これらのうち、「銅クロロフィリンナトリウム」及び「銅クロロフィル」由来の銅については、「①食事由来の銅の摂取量」に含まれていると説明されております。また、「グルコン酸銅」由来の銅につきましては、食品、添加物等の規格基準におきまして、グルコン酸銅は特定保健用食品及び栄養機能食品に使用するとき、当該食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる銅の量が5 mgを超えないようにしなければならないと定められております。

34行目から、以上より、規格基準改正要請者は、添加物由来の銅の摂取量を最大5 mg/人/日と仮定しまして、現在の銅の摂取量を①と②を合計しまして、6.14 mg/人/日と推計しています。

37行目から次のページにかけて、本ワーキンググループは、母乳代替食品に使用された「グルコン酸銅」由来の銅の摂取については、今回の使用基準改正により新たに使用対象食品となるぶどう酒を摂取する可能性がある20歳以上の人は摂取することはないと考える。そうすると、規格基準改正要請者の説明は妥当と考えられ、現在の銅の摂取量を6.14 mg/人/日と推計したとしております。

この点につきまして、多田専門委員より、10ページの34行目～36行目につきまして修正いただいております。

6行目から「(3) 硫酸イオン」につきまして、規格基準改正要請者は添加物由来の硫酸について、「硫酸銅」に加え、我が国では「硫酸亜鉛」や「硫酸アルミニウムアンモニウム」等の硫酸塩を含む添加物の使用が認められると説明し、(1)で説明しましたとおり、現状において「硫酸銅」を摂取する可能性があるのは乳児のみでありますので、20歳以上の成人については、「硫酸銅」由来の硫酸イオンの摂取はなく、「硫酸銅」以外の添加物由来の硫酸の摂取については、令和元年度厚生労働科学研究による食品添加物生産量統計調査に基づきまして、約60.2～72.3 mg/人/日と推計しております。

次のページに進んでいただきまして、2行目から、米国の情報でございますが、硫酸塩の合計一日摂取量を3.25～5.55 g/人/日と推計されております。

5行目から、本ワーキンググループは、規格基準改正要請者の説明を踏まえ、「硫酸銅」以外の添加物由来の硫酸の摂取量を60.2～72.3 mg/人/日と考えたとしております。

12ページ7行目から、「事務局より」の囲みとしましては、この硫酸イオンの現在の摂取量につきまして、食品添加物生産量統計調査に基づく値、あるいは米国の情報に基づく値、どちらのほうに適しているかについてお伺いしております。

9行目から「2. 使用基準改正後の摂取量」につきまして、「(1) ぶどう酒の摂取量」につきましては、フェロシアン化カリウムなどこれまで評価したぶどう酒添加物と同様に摂取量を推計してございまして、13ページ6行目から、飲酒習慣のある者を考慮しまして、ぶどう酒の一日摂取量は46.5 mL/人/日と推計しております。

8行目から「(2) ぶどう酒からの摂取量」につきましては、「①硫酸銅」は、規格基準改正要請者はぶどう酒中で銅イオンと硫酸イオンに解離すると考えたとしておりますが、本ワーキンググループでは、表1の使用基準案における硫酸銅(II)五水和物としての最大使用量の硫酸銅がぶどう酒中に残存した場合を仮定しまして、使用基準改正後のぶどう酒からの硫酸銅の摂取量は、0.298 mg/人/日と推計しております。なお、実際の摂取量は、この推計量よりも少ないと考えております。

15行目から、「事務局より」の四角囲みで、ぶどう酒からの硫酸銅の摂取量については、1)及び2)の推計どちらが適当であるかについてお伺いしております。現在の記載は、

1) を基にして推計しております。

17行目から「②銅イオン」につきまして、本ワーキンググループは、表1の使用基準案における銅としての最大残存量の硫酸銅がぶどう酒中に残存した場合を仮定し、使用基準改正後のぶどう酒からの銅イオンの摂取量は、0.093 mg/人/日と推計しております。こちらにつきまして、20行目から、「事務局より」の四角囲みのところで、1) 及び2) の推計どちらのほうが適当であるかについてお伺いしております。現在の記載は、2) を基に推計しております。

14ページの2行目から「③硫酸イオン」について、本ワーキンググループは、表1の使用基準案における硫酸銅(II)五水和物としての最大使用量の硫酸銅を添加し、その全量がぶどう酒の残存した場合を仮定し、使用基準改正後のぶどう酒からの硫酸イオンの摂取量は、0.179 mg/人/日と推計しております。

8行目から「(3) 摂取量推計等のまとめ」でございますが、本ワーキンググループは、使用基準改正後の硫酸銅の摂取量は、(2) ①のとおりぶどう酒からの摂取量である0.298 mg/人/日としております。また、銅イオンの摂取量については、1.(1)の現在の摂取量及び(2) ②のぶどう酒からの摂取量を合計し、6.23 mg/人/日と推計しております。なお、ぶどう酒からの銅イオンの摂取量0.093 mg/人/日は、使用基準改正前の銅の摂取量6.14 mg/人/日の1.5%である。さらに、硫酸イオンの摂取量については、(2) ③のとおりぶどう酒からの摂取量を0.179 mg/人/日と推計し、これは使用基準改正前の添加物由来の硫酸の摂取量60.2~72.3 mg/人/日の0.2~0.3%であるとしております。以上でございます。

○梅村座長 それでは、一日摂取量のところを御議論いただこうと思うのですが、まず10ページの34行目からの記載の仕方、多田先生、これはこれで結構なのでしょうか。

○多田専門委員 事務局の修正案で問題ございません。

○梅村座長 それでは、引き続いて、12ページの7行目に「事務局より」ということがあるのですが、この「硫酸銅」以外の添加物由来の硫酸の摂取量についてなのですが、食品添加物の生産量統計調査に基づくと、60.2~72.3 mg/人/日となっているわけなのですが、一方で、米国医学研究所では、一日摂取量が3.25~5.55 g/人/日になっていて、これはかなり開いているのですが、この辺りは瀧本先生、どうなのでしょうね。

○瀧本専門参考人 ありがとうございます。アメリカの食品由来のところを見ると、アミノ酸由来が随分大きいですね。確認が間に合っていないのですが、アミノ酸由来はサプリメントからということでもよろしかったでしょうか。事務局、お願いいたします。

○梅村座長 事務局、どうぞ。

○杉山係長 事務局です。もしお手元に参考文献がありましたら、167番になりますが、その7/8ページになりまして、7ページの真ん中辺りの「If」から始まる段落に書いてあるのですが、タンパク質から摂られるもので、メチオニンとシステインを2 gと摂ったときを仮定して算出しているというようなことが、この段落に書かれていて、そこから推計されているようです。

○瀧本専門参考人 ありがとうございます。日本人のアミノ酸摂取量の推計まではやって、メチオニンが1 g、システイン、結構、ただ、このIOMのデータが古いと言えば古いですよ。1991年とか2000年くらい。

○梅村座長 日本人の推定摂取量なので、日本のデータを使うのが本筋だろうとは思いますが、ですけどもね。

○瀧本専門参考人 そうなのですよね。タンパク質の摂取源も日本人とアメリカ人では大分異なると思うので、日本人のデータで私はいいと思います。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。多田先生、いかがですか。

○多田専門委員 私も米国と日本では、食の文化も違いますので、日本は日本で考えればいいとは思いますが、タンパクも含めて考えるのかというところが今回どうするのかというところが気になりました。

○梅村座長 そちらのほうは、アミノ酸の分は入っていないという意味ですか。

○多田専門委員 そうですね。現在の評価書の記載でいくと、あくまで添加物由来について書いておりますけれども、こういう方向性でいくべきかどうかというところは、もう少し議論が必要かなと思ったところです。

○梅村座長 食事由来のほうと添加物由来とでそれぞれ推定して、それを合算するような方法なのだと思うのですが、そうではないか。硫酸イオンは違うのか。

○末永係員 そうです。現在、「1. (3) 硫酸イオン」のところでは、添加物由来の硫酸のみ推計しております。

○梅村座長 今、多田先生がおっしゃっていたのは、この硫酸イオンについて、食事由来の分はどうするのかということですよ。

○多田専門委員 そうです。

○梅村座長 この辺りは瀧本先生、どうなのでしょう。

○瀧本専門参考人 今までそこをあまりきちんと考えてきたことはなかったのですが、このアメリカの報告書を見ると、その食事から摂ったタンパク質に含まれるアミノ酸由来の硫酸も全部カウントしたらこうなったと書いてあるので、例えば今までカルシウムとか食事プラス添加物でやってきたと思うので、それを継承するのだったら、やはり食事由来のものも推計すべきなのかなと、今、多田先生のお話を伺っていて思いました。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。これは事務局、銅イオンは2つに分けていて、硫酸イオンは添加物だけにした何か理由はあったのでしょうか。

○末永係員 要請者とのやり取りで、硫酸イオンの推計については、これまで硫酸イオンを評価している評価書において、現在の硫酸イオンの摂取量について記載がないということでしたが、11ページの14行目に記載しているように、食品添加物生産量統計調査に基づいた添加物由来の硫酸イオンについてであれば推計ができそうということだったので、添加物由来の硫酸イオンの摂取量のみ推計していただいたという経緯がございます。

○梅村座長 実際問題として数字は、食事由来は出てこないのですね。

○末永係員 こちらで調べている限りでは、出てきていないです。

○梅村座長 瀧本先生、これは食事由来というのは出せないのですか。

○瀧本専門参考人 食事由来を全く出せないことはないですよ。食品成分表のアミノ酸組成を見て、硫酸イオンを含んでいるアミノ酸のざっくりした推計が全くできないということはないと思います。多田先生、いかがでしょうか。

○梅村座長 これは大変な作業っぽいですけれども、やったほうが良ければなのですが、そのざっくりの数値を出す意味がどのくらいあるかという辺りはどうなのですかね。結構、量的には増えるものなのですか。この米国のものが、それが含まれているおかげで桁違いに多いわけですよ。そのぐらいの影響を受けてしまうのでしょうかね。

○瀧本専門参考人 多分増えます。

○梅村座長 そうなったときに、どちらでやったほうがいいのでしょうか。

○瀧本専門参考人 今後ともこういう議論があるのだったら、やっておいてもいいかもしれないです。すごく影響が大きくなるかどうか今後とも必要かどうかとかは、考えたほうがいいかもしれないと思いました。

○梅村座長 事務局、これは過去、硫酸イオンは今までやったことがないのでしたか。

○末永係員 硫酸イオンの評価につきましては、70ページのところで「1. 我が国における評価」の「(3) 硫酸塩類」のところで、2013年に「硫酸カリウム」、2017年に「硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウム」を評価しております。

○梅村座長 前は、硫酸イオンについては、この添加物生産量統計調査に基づいただけだったのですか。

○末永係員 確認させていただいてもよろしいでしょうか。

○梅村座長 では、その辺りをもう一回確認させていただいて、もしそのほうがより良いのであれば、加えていく方向もあるのかもしれないですよ。なので、数字の大ざっぱさにもよるのだらうと思うけれども、あまりラフな数字をあえて出してもしょうがないかなという気もしますが、ただ、量がそうやって桁を変えるくらいに多いのであれば、少し考慮しないと、というところもあるので、そこはもう一回検討させてください。

ここまではよろしいですか。奥田先生、何か御意見はございますか。

○奥田専門参考人 特にありません。大丈夫です。

○梅村座長 そうしますと、次は13ページの15行目に事務局から出ていて、ぶどう酒からの摂取量の硫酸銅に関してなのですが、一つの方法としては使用基準案に記載された硫酸銅の最大使用量が全部残存したと仮定する方法と、8ページの表1に書いてある使用基準改正案というのがあって、この使用基準にのっとって使用していくことになると、最大残存量が2 mg/Lということになるのですが、このどちらの数字を使うべきかということなのですが、まず瀧本先生、いかがでしょう。

○瀧本専門参考人 2) のほうで、私は特に問題ないかと思いました。

○梅村座長 使用基準がそうなのですね。多田先生はいかがですか。

○多田専門委員 私も硫酸銅という意味で考えるのであれば、銅がそれだけしかないのであれば、硫酸銅もということで、2)のほうでよろしいかなと思いました。

○梅村座長 ありがとうございます。ほかにこの点について何か御意見をお持ちの方はいらっしゃいますか。よろしいですか。奥田先生、やはりその基準案に沿ったほうが現実的ではありますかね。全部残ると考えるよりは。

○奥田専門参考人 私も何とも言えない。基準案があるので、最大残存量が規定されているので、これでもいいと思いましたがけれども、今まで全体が残った場合というふうになにか書いていたような気もするので、この辺は事務局的にどういうふうを考えておられるか次第かなというふうに思いました。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。何のヒントもないというか、何の情報もないときに全部残存すると仮定していくのは致し方ないのですけれども、何か実験データでもいいので、何か数字が出ているときは、できる限り、たとえそれが少ない方向になったとしても、そちらを使っていけるならばいきたいという姿勢ではあるのですよね。今回そういう意味では、使用基準が決まっているので、もうそれ以上はないわけなので、瀧本先生も多田先生もそれでよろしいということであれば、2)のほうで行きたいと思いますが、何か御議論がある方はいらっしゃいますか。よろしいですか。ありがとうございます。

そうしますと、13ページの20行目、これも同様なのですよね。そうすると瀧本先生、やはりこれも基準案に沿えばいいということでもいいですかね。瀧本先生、今の聞こえましたか。

○瀧本専門参考人 今、途中が聞こえなかったのです。

○梅村座長 今さっき硫酸銅のほうは、2)のほう、使用基準案に規定されたほうでいくのですけれども、それでは銅イオンはどうしようということなのですが、これも同様に基準案を基にでよろしいですかというふうにお尋ねをしたのです。

○瀧本専門参考人 そのとおりでいいかと思います。

○梅村座長 多田先生はいかがですか。

○多田専門委員 2)のほうでいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。ほかの先生方は、それでよろしいですか。

ありがとうございます。そうしますと、一応コメントを頂いたというか、事務局からの議論をしてほしい点は今のことで終わりなのですが、それ以外になにかこの摂取量推計のところ追加とか修正とかの御意見がございましたら、お願いします。

○末永係員 事務局から1点よろしいでしょうか。先ほどの硫酸イオンの摂取量につきまして、過去に評価がされているものを確認しましたところ、どちらも硫酸の摂取量については記載がされていない状況でしたので御報告させていただきます。

○梅村座長 記載がされていないというのは、どういうことですか。

○末永係員 現在の摂取量について、特に記載がされておりました。

○梅村座長 それは過去の「硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウム」のときの評価書の中で、硫酸イオンについては記載がないということですか。

○末永係員 そうです。その添加物からの摂取量のみ推計されております。

○梅村座長 それだけが書いてあると。食事からのが入っていないということ。

○末永係員 はい。

○梅村座長 なるほど。そうですか。瀧本先生、その辺を踏まえると、これはやはりこのままでいいのかしら。

○瀧本専門参考人 ありがとうございます。今、米国医学研究所の参考文献のほうをもう一回よく見直していたら、硫酸イオンの過剰摂取の問題というのも指摘がされていて記述があって、文献中に下痢とか、だから日常的な摂取量の推計をしたというような記載があるので、一度やっておくのは必要かなと思いました。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、事務局、一度ちょっと試してみますか。

○末永係員 そうですね。先ほど瀧本先生がおっしゃっていたとおり、食品成分表のアミノ酸組成を確認し、現在の硫酸イオンの摂取量について食事由来から推計できるか検討させていただければと思います。

○梅村座長 では、そういう形でもう一度見ていただければと。一応、数字が出せる範囲で出してみますので、もう一度見ていただければと思います。ありがとうございます。そのほかに、この摂取量推計について何か御意見はございますか。ないようでしたら、引き続き、「Ⅲ．安全性に係る知見の概要」について、事務局から説明してください。

○末永係員 事務局、末永でございます。15ページをお開きください。「Ⅲ．安全性に係る知見の概要」につきまして、まず冒頭部分のところについて御説明させていただきます。

3行目から、硫酸銅は品目の概要でご説明したとおり、ぶどう酒に添加後、銅イオン及び硫酸イオンに解離すると考えられることから、銅イオン及び硫酸イオンに関する知見も併せ、総合的に「硫酸銅」の体内動態及び毒性に関する評価を行うこととしたとしております。こちらにつきましては、1行目から、「事務局より」の四角囲みの(1)に記載してありますとおり、この方針でよろしいかについて御確認いただければと思います。

続きまして、6行目から、銅イオンについては、添加物評価書「グルコン酸銅」(2004)における知見以外に安全性に係る新たな知見として提出された資料について検討を行ったとしております。

9行目から、硫酸イオンについては、「硫酸カリウム」(2013)と「硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム」(2017)において安全性に懸念のある知見はないとされており、さらに、その後、新たな知見は認められていないため、本評価書では体内動態及び毒性の検討は行わないこととしたとしております。この部分について御確認いただければと思います。以上でございます。

○梅村座長 まず、安全性に係る知見の個別に入る前に、一応概要というか、その方針という辺りを御確認いただきたいのですけれども、この事務局の四角囲みに書いてあるとお

りなのですが、銅イオン及び硫酸イオンに解離することから、以前、「グルコン酸銅」のときにやった評価の方法に倣って、銅としての評価も行っていることから、銅イオン及び硫酸イオンに係る知見も併せて評価するという方針です。銅イオンについては「グルコン酸銅」のときに既に評価を終えているので、それ以降の新しい知見に対して行っていくということ、硫酸イオンについては、その硫酸アルミニウムアンモニウムや硫酸アルミニウムカリウム、その前は硫酸カリウムで評価を行っていて、それ以降は新たな知見が出ていないので、ここでは硫酸イオンについては体内動態及び毒性の検討は行わないという方針なのですけれども、この方針について、まず御意見があれば、この方針でよろしいでしょうか。一応、皆様から同意を得られたということでもよろしいですかね。

それでは、引き続き、事務局から説明してください。

○末永係員 引き続き、体内動態の個別知見につきまして御説明させていただきます。個別知見につきましては、松井専門委員、伊藤専門委員より事前にコメント及び修正の御指摘などいただいております。基本的には御意見を踏まえて、青字のとおり修正とさせていただきます。今回は体内動態の担当の先生方が御欠席となっておりますので、個別知見に関しての審議につきましては次回以降、担当の先生方が御出席されたときにさせていただきます。今回につきましては、簡単に個別知見の御紹介と、体内動態のまとめについて簡単に御紹介させていただければと思います。

まず、硫酸銅を被験物質とした知見につきましては、23行目からラットに関しまして、「吸収、分布、代謝、排泄」についての試験が提出されております。ラットにつきましては、そのほか2つございまして、20ページをお開きいただきまして、吸収、分布、排泄の知見が1つ、また、22ページのところで吸収に関する知見が1つございます。3つとも銅含有飼料を摂取させて吸収率や排泄量を求める試験がなされております。

続きまして、26ページからヒトに関しまして、「吸収、排泄」についての試験が提出されております。ヒトに関する知見につきましては、このほか4つ提出されております。硫酸銅で調整した銅含有食を摂取させ、または硫酸銅を摂取させて吸収率を求める試験が実施されております。個別の詳細につきましては、次回以降、審議させていただければと思います。

37ページをお開きください。今回、炭酸カルシウム（第2版）に倣い、銅の全般的な知見について、「(3) 銅」として項目立てを行い、松井先生から御提供いただきました、銅のホメオスタシスに関する知見を2つ加えております。

また、38ページのところがございますが、当初「(2) 銅塩類」のところに加えておりました「③分布（総説）」及び39ページの2行目に書いております、「④分布、代謝（ヒト）」の知見を「(3) 銅」に移動しております。

40ページのところで「(4) 体内動態のまとめ」についてでございますが、4行目から、ラットに硫酸銅又は銅塩類を経口投与した試験では、銅の見かけの吸収率は42～70%、真の吸収率は17～48%であり、ほとんどの試験において銅の摂取量が多くなるほど吸収率は

低下し、内因性損失量は増加したとされております。

これにつきまして、19行目からの四角囲みにございますが、松井先生より、ラットにおける吸収率を測定する方法のホールボディカウンター法を用いたものについては、数値は外したほうが良いという御指摘を受けまして、青字のとおり修正させていただきました。また、6行目の後半から、ヒトにおける試験では、見かけの吸収率は12~67%、真の吸収率は29~77%であったとしております。

また、松井先生の御指摘の2段落目のところに、吸収、排泄（ラット）(Johnson and Lee (1988))、吸収、排泄（ヒト）(Harveyら (2003))、吸収、排泄（ヒト）(Turnlundら (1998))から内因性糞便中排泄が恒常性維持に最も重要であることを示したほうが良いという御指摘がございましたので、9行目から、これらの知見の結果から、糞便中の内因性排泄が銅の恒常性維持に最も重要であることが示唆されていると追記させていただきました。

また、松井先生の3段落目の御指摘にございますが、吸収、排泄（ラット）(Johnson and Lee (1988))に記述されている代謝や分布を示したほうが良いという御指摘がございましたので、11行目以降のところで追記させていただいております。十二指腸及び小腸で吸収された銅は、門脈を経て肝臓へ取り込まれ、セルロプラスミンとして血中へ放出される。銅の主な排泄経路としては、尿中への排泄は少なく、多くが胆汁を介して糞便中に排泄されることが示唆されている。銅の安定同位体の生物学的半減期は、銅の投与量が多くなるほど短くなった。銅の分布については、Johnson and Lee (1988) 及びVan Den Berg及びBeynen (1992) では、銅の投与量が多くなるほど血漿及び臓器中の銅量は増加した。また、ヒトの体全体に約110 mg存在し、筋肉に約28 mg、骨に約46 mg、肝臓に約10 mg、血漿に約1 µg/mLの濃度で分布するとされているとまとめております。

以上でございます。

○梅村座長 今回、体内動態の担当の松井専門委員、伊藤専門委員、両名が御欠席ということなので、あまり各論的なところは次回以降の議論となるところなのですけれども、それ以外というのは変ですけれども、御担当以外の先生で、この全体で何かお気づきの点があれば、お願いしたいのですけれども、特にないでしょうか。

それでは、結構ボリュームがあるのですけれども、これは次回以降の審議とさせていただければと思います。それでは、引き続き、安全性に係る知見の概要の毒性とヒトにおける知見について、事務局から説明してください。

○杉山係長 事務局の杉山です。評価書は42ページをお開きください。まず「(1) 遺伝毒性」ですが、「硫酸銅」を被験物質とした遺伝毒性については、飼料添加物評価書「2-デオミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅」(2019)において表15のとおり検討されております。その後に行われた試験としては、表16のコメントアッセイ及び小核試験がございまして、こちらは陽性の結果です。

44ページ、「②銅塩類」としましては、添加物評価書「グルコン酸銅」において、表17の知見が検討されていて、その後、提出された知見は表18のとおりで、コメントアッセイ

が陽性の結果でございます。

11行目の遺伝毒性のまとめを御覧ください。飼料添加物の評価書においては、14行目からの鍵括弧のとおり、銅化合物については、染色体異常誘発性を有するものの、遺伝子突然変異誘発性はないと考えられた。そして、その機序について、18行目のとおり、活性酸素種が生成したことによる間接的な影響と考えられた。また、ヒトに対する過負荷の条件における場合を除いては予見されておらず、通常の摂取範囲においては、一般的に遺伝毒性があるとは考えられていないとして、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと評価されております。

45ページの7行目から今回記載した内容ですが、上記の評価以降に発表されたMandilらによるコメントアッセイ及び小核試験の結果は陽性とされていますが、当該試験は銅の活性酸素ストレスを抗酸化物質添加によって軽減させる効果を評価するものであることに加え、50%致死濃度の銅を用いて実施された試験であり、活性酸素種の間接的な影響によるものと考えられた。また、Grilloらによるコメントアッセイについても細胞毒性が見られる用量での結果であり、同様に考えられたとして、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないとまとめております。

45ページ、16行目からの「事務局より」の囲みにて、これらの陽性の結果についての解釈をお伺いしています。本日、担当委員が2名とも御欠席ですので、コメントを御紹介させていただきます。

戸塚専門委員より、遺伝毒性のまとめに関する部分は記載したとおりで特に問題ないとのことです。

杉山専門委員より、特段追加のコメントはございません。現状、事務局案で問題ないかと考えます。Mandilらの報告では、硫酸銅処理により強い細胞毒性が生じており、これらの試験の陽性結果については遺伝毒性とは直接関係ない非特異的な作用も関与する可能性が否定できないと考えます、とのことでした。なお、表10に関しては、新規データであることをタイトルに明記することを提案しますということでしたので、次の「事務局より」にありますとおり、表10と12のタイトルに追記いたしました。

続いて、46ページ、11行目から「反復投与毒性」です。硫酸銅を被験物質としたものについては、添加物評価書「グルコン酸銅」において、a.～e.の知見が検討されていて、それ以外にf.の知見が提出されているという状況です。

「事務局より」からの囲みでございますが、グルコン酸銅の評価書で検討されている知見については、体裁のみ最近の評価書の形式に整え、内容は基本的には変更せず、ただし、必要と考えられる部分については、赤字のとおり追記させていただいていました。その時点では、個別試験について委員会としての判断については記載がございませんでしたが、その部分について高須専門委員より、NOAEL等の判断を記載したほうがよろしいということでしたので、追記させていただいております。

49ページの16行目から、b.のラット40～44週の試験がございますが、28行目からワーキ

ングとしての判断については、高須専門委員、石塚専門委員より御意見を頂きまして、NOAELを得ることはできないという判断の理由について修正をさせていただきました。

続いて、50ページの12行目、f. のHebertらの試験、こちらはグルコン酸銅の評価書では記載されていない試験です。この試験の中には、15日の混餌、92日の混餌、15日の飲水の試験がそれぞれラットとマウスで行われております。この試験のまとめ方について高須専門委員より、15日の試験はあくまでも92日の試験の予備試験ですので、92日の試験の中に予備試験の内容を記載したほうがよろしいという御意見を頂いておりますので、51ページの2行目から始まる（a）の15日の試験、こちらは予備試験ですが、これはこの後に出てくる52ページ以降の（b）と（c）の試験の中に移動することを検討しております。

51ページからの15日の試験につきましては、ラットとマウスで16,000ppmまでの用量で行われておりまして、認められた毒性所見は表26のとおりで、2,000ppm以上からラット、マウス両方で前胃の過形成などが認められております。

52ページ、（b）のラット92日の試験につきましては、ラットで8,000ppmまで行われております。認められた毒性所見としましては、53ページの表28のとおりで、2,000ppm以上から血液や尿の検査において、血液系、肝臓、腎臓、などの指標の変化が見られております。また、表29の病理所見の表のとおり、2,000ppm以上の辺りから前胃の過形成や尿細管の所見、肝臓の炎症などが見られています。

54ページの15行目から記載がありますが、前胃の病変については、著者らは被験物質による胃粘膜の慢性的な刺激の結果としています。

54ページの22行目以降、青字で記載しているものが、先ほどの予備試験であった15日の試験を移動させてきたものです。記載箇所については御検討いただければと思います。

続いて、55ページ、15行目から（c）マウスの92日間の試験です。こちらはマウスで16,000ppmまで行われておりまして、表31のとおり、4,000ppm以上から前胃の過形成が見られています。

56ページの14行目からの段落は、15日間の試験について記載を移動させてきました。

続いて、56ページ、30行目から（d）の試験は、ラットとマウスで行った15日間の飲水投与の試験です。「事務局より」の囲みで、この試験については水の嗜好性低下によると考えられる死亡が多数認められ、評価が困難と考えたことから、参考資料としてはいかがかとお伺いしておりまして、参考文献でよろしいと思いますというコメントを頂きましたので、58ページの4行目以降のとおり記載とさせていただきます。石塚専門委員から、参考資料とした理由としては、各群5匹で行われた試験であることも含まれるのでは、ということでしたので追記いたしました。

飲水試験で見られた所見としては、58ページの14行目以降から記載のとおり、3,000ppm以上で飲水量の減少と死亡、または瀕死、18行目から300ppm以上で近位尿細管上皮細胞のタンパク質滴のサイズと数の増加などが認められています。

最後に59ページの3行目、（f）です。こちらは、これらの試験のまとめとして記載して

います。

15行目からワーキンググループとしての判断を記載しておりますが、ラットにおいてはNOAELを1,000ppm、マウスにおいては2,000ppmとしております。

続きまして、59ページ、28行目から銅代謝異常モデルラットの試験と、60ページの4行目からベドリントンテリアにおける報告がございます。これらの試験について、高須専門委員からは、前者のラットの試験については肝炎のモデル動物を用いた試験であることから、参考文献としての取扱いが妥当とのことでした。

石塚専門委員からは、ラットの試験とイヌの試験について同じ取扱いにするほうが良いと思いますということでした。高須専門委員からは、イヌの試験については、削除のコメントを頂いておりますので、どのような取扱いにするか御検討いただければと思います。

続いて、61ページ、11行目から「生殖発生毒性試験」の「ラット2世代生殖毒性試験」です。本日御欠席ですが、北條専門参考人から青字のとおり修正を頂きまして、また後ほど御紹介しますが、コメントも頂いております。用量として1,500ppmまで行われていまして、62ページの3行目のとおり認められた結果として、まず親動物に対しては表37のとおり、P1で脾臓の重量の減少が見られています。生殖能力に関しては、63ページの3行目にご覧いただけますが、1,000ppm群で膣開口の遅延がありましたが、背景対象データの範囲内とのことでした。

13行目から、児動物については表38のとおりで、脾臓の重量減少が見られています。

64ページの15行目から、ワーキンググループとしては親動物の生殖能力に対する影響が認められないことから、生殖に関するNOAELを再高用量の1,500ppmと判断した。また、1,500ppm投与群で脾臓の重量減少が認められたことから、親動物の一般毒性及び児動物に対する毒性に係るNOAELを1,000ppmと判断したとしております。

「事務局より」の囲みで、(1)として生殖に係るNOAELについてお伺いしております。北條専門参考人から、NOAELを最高用量の1,500ppmとする判断が妥当と思われるとのコメントです。

(2) 親動物の一般毒性と児動物に対する毒性に関するNOAELについてです。北條専門参考人からは、1,500ppm投与群のP1雌親動物と雌雄のF1及びF2離乳児において脾臓の重量減少が認められたので、親動物の一般毒性及び児動物に対する毒性に係るNOAELを1,000ppmとする判断は妥当と思われるとのことです。

(3) NOAELについて、mg/kg 体重/日として表す場合の数値について、北條専門参考人から、試験期間中の摂取量のうち、最小値を用いるのが妥当と思われるので、生殖に係るNOAELでは最小値である23.6、親動物の一般毒性及び児動物の毒性では最小値である15.2 mg/kg 体重/日を用いるのが妥当ということでした。また、その下の四角の囲みのとおり、生殖発生毒性と毒性のまとめについて加筆修正しましたということと、摂取量の表があるのでありますが、その数値については銅としての値と推測されますとのことでした。

続いて、65ページの6行目から「アレルギー性試験」です。66ページの2行目から、妊

娠中の銅摂取とアレルギー疾患リスクの関連性調査です。妊娠中のヒトに銅を摂取させて乳児のアレルギーとの関連を調査したもので、母親の銅摂取と湿疹、喘鳴やアレルギー性疾患などについては逆相関の関連が認められたというものです。

17行目、b. の喘息モデルマウスの試験では、感作した喘息モデルに酸化銅をそのまま、またはカルボキシル化やPEG化したものについて、それぞれ投与して違いを観察したもので、表面のPEG化が元素材、酸化銅によって引き起こされる効果を抑制することが示されたとのことです。

67ページ、「(7) 毒性のまとめ」です。

3行目が、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。その後、反復投与毒性と生殖毒性について記載しまして、19行目、以上より、本ワーキンググループは、最小のNOAELは、ラット2世代生殖毒性試験の1,000ppm投与群から算出した15.2 mgと判断したとしております。

続けて、ヒトの知見を御説明させていただきます。「事務局より」で、「ヒトにおける知見」についてNOAELを得ることができるか御確認をお願いしております。

68ページ、4行目から1つ目の「介入試験」です。7.53 mgまでの投与量で行われておまして、その結果、血漿中の銅やセルロプラスミンについて影響を受けなかったとのことです。

②の「介入試験」では、6.0 mgまでの摂取量で行われておまして、こちらも影響がなかったということです。

③の「介入研究」では、最大で6 mgまでの摂取がされておまして、肝機能などについて変化は見られなかったというものです。

④の試験につきましては、硫酸銅1~113.4 g程度を摂取したという高用量の中毒症例ですので、評価書には記載しないことよろしいか御確認を頂ければと思います。

最後に69ページの8行目からの「介入研究」ですが、こちらはグルコン酸銅の評価書に記載されている知見でして、赤字の部分のみ今回追記しております。ヒトに12週間、銅として10mgを摂取されたところ、変化は認められなかったというものです。

「(3) ヒトにおける知見のまとめ」です。銅として10 mgまでを摂取する介入研究が行われており、いずれの試験においても銅摂取による影響は認められていない。Prattらにおいては、ヒトが銅として10 mgを12週間摂取しても、銅の摂取による影響は認められなかったとまとめております。以上です。

○梅村座長 それでは、まず遺伝毒性のところからなのですけれども、御担当の先生がお二人とも今日は御欠席なので、最終的なワーキンググループとしての結論までは行けないと思うのです。ただ、前回の「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅」のところでは認められた知見と、今回新たに硫酸銅に関する遺伝毒性の試験成績、新規提出という形で記載してあります表の15、16、17、18ということになるのですけれども、過去の評価はそのままいいとして、新規の表16と18に提出された試験がいずれも陽性結果ということ

で、その辺りを戸塚先生と杉山先生には御確認は頂いていて、これこれの理由で生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないとの結論は頂いているのです。ただ先ほども言いましたが、最終的なワーキンググループの結論としては、御出席いただいたところでもう一度確認はさせていただきたいのですけれども、何かこの点で御質問があれば、それを拾い上げて新たに戸塚先生、杉山先生にお聞きするという方法もあるかと思しますので、何かこの点について、どうぞ。

○川西委員 委員の川西です。私は、前回の飼料添加物の「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅」がどういうデータがあり、これを銅化合物が遺伝毒性ありと考えなくていいということになったかというのを知らないのですが、これらの結果を見ていると、確かに今回の表16とかで陽性と出たものは、活性酸素種が生成したことによる間接的な影響と考えられるという可能性は分かるのだけれども、では、活性酸素が遺伝子に傷を付け変異原性を示す可能性だってあるのではないと思わないわけでもない。

この先44ページの19～20行目に、「ヒトに対する銅の遺伝毒性については過負荷の条件における場合を除いて予見されておらず、通常のヒトの経口摂取の範囲においては一般的に遺伝毒性があるとは考えられていない。」とありますが、これはどういう文献なりデータに基づいた記述なのでしょう。70ページの銅のところ参照63【70】という形で同様の記述が、21行～23行目まであるので、多分この辺りの文献に示されていると思うのだけれども、ここの44ページの記述だけからではわかりません。ここで例えば長期の毒性試験がやられていたりして、そこで発がん性を示唆するような毒性は出ていないということであれば分かるのだけれども、これだけだと私は遺伝毒性は素人で、これで説明できているかと疑問に思うところです。今度遺伝毒性担当の先生が来られたときに、そういう質問が出たら、どう答えられるかというのは聞きたいなという気がしています。以上です。

○梅村座長 分かりました。その辺りは議事録を読んでいただくのでも良いし、直接、先生方に質問の回答の準備をしておいてもらうということもあるかと思えます。活性酸素でも当然DNAは傷つくわけですけれども、生体内には抗酸化作用があって、閾値のある変化というような意味なのだと思うのですよね。なので、低用量になったときには、生体にとって特段問題になる遺伝毒性はないというのが今までの考え方だと思うので、その辺りをもう少し専門の先生に、もう少し説明を加えていただき、もし必要であれば、文章も少し変えていくというようなことで対応をしていきたいと思えます。ありがとうございます。

ほかにございますか。遺伝毒性はよろしいですか。最終的には、今、川西先生からもリクエストがあったように、もう少し専門委員の先生にその辺り、結構陽性がぼつぼつ出ているので、少し丁寧に説明をする必要があるかとは思っていますので。どうぞ。

○川西委員 この辺のことは割とパブリックコメントでの定型的なコメントの一つで、何かそれに対して、この指針に沿って専門家が評価した結果、遺伝毒性はないという結論になりましたという答えだけだと何となく、実際にこのワーキンググループでもその辺は議論をしましたという記録はあったほうが良いかと。よくあるパターンの質問なので、思い

ました。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。鉄とか銅とか、そういうやつは活性酸素でDNAを切ったりしてしまうので、それでコメットアッセイとか陽性が出てしまっているのだと思うのですけれども、その辺りをもう少し突っ込んで説明をしていただいて、必要であれば書き加えるみたいなことできたいと思います。いずれにしても、ここは御専門の先生がいらっしゃるらないので、皆さんに見ていただいて、認識というか、遺伝毒性は、試験系によっては陽性に出るのだという辺りは共有しておいていただければと思います。

ありがとうございます。よろしいですかね。そうすると反復投与毒性に移りますけれども、46ページの15行目に、添加物評価書「グルコン酸銅」を基本にしてあって追記等のところを赤字で示してあります。個別の毒性試験に対するNOAELの記載をグルコン酸銅のときにはしていないということだったのですが、高須先生から御意見を頂いているのかな。その辺りはいかがですか。高須先生。

○高須専門委員 高須です。個別の所見のNOAELの判断について、以前の評価書ではしていなかったということなのですが、最近というか少なくとも、このぶどう酒添加物の評価書では、それぞれの試験ごとに個別でNOAELを判断してきたということがあると思うので、それに合わせて今回の評価書もそういった方針のほうがいいのではないかというコメントをさせていただきました。

○梅村座長 石塚先生、これはこれでよろしいですか。

○石塚専門委員 以前の評価書ですと個別の試験ごとにNOAELを付けていなかったケースが多かったのですが、最近の傾向としては、割ときちんと一個一個にNOAELを付けていますので、高須先生の御意見に賛同いたしました。

○梅村座長 ありがとうございます。実際のところは、なかなかNOAELは取れないのが多いのかもしれないですけれども、そのほかに石塚先生、全体でお気づきの点とか、それが反映されているのであれば、その辺りをちょっと御説明いただけますか。

○石塚専門委員 全体的な流れと結論としては、事務局からの説明に異論はございません。大変恐縮なのですが、一部、私も意見を変えたところがありまして、まず48ページの11行目なのですが、NOAELを得られない理由のもう一つが、多分これは単用量というか1用量の試験なので、というところを足していただいたほうがいいのかと思ったのが1点目です。

それから、また細かいところなのですが、58ページの5行目「各群5匹で実施された試験であることから」というところを、私のほうで意見を述べさせていただいたのですが、申し訳ありません。撤回させていただきまして、過去に動物の例えば5匹程度で行われた試験を参考資料に落としたことは多分なかったと思います。あるとしたら安全係数の数字を高くするとか、そういう対応をしていたと思いますので、参考資料に落とした理由として、ここは削除をお願いできればと思います。動物の福祉の観点からも記載しないほうがいいのかと思いました。申し訳ございません。

もう一つ、参考文献に落とすか落とさないかというところで事務局からも確認を求められた59ページと60ページのLECラットとベドリントンテリアの件になります。これは両方とも遺伝子変異によって銅が蓄積するのですけれども、LECのほうがATP7Bで非常に有名です。テリアのほうがCOMD1でATP7Bと共同して胆汁に銅を排泄させる分子なのですけれども、全く同じところの遺伝子の変異ということで、同じ扱いがよろしいかと思っております。高須先生がおっしゃるとおり、もしもそのテリアのほうを削除するのであれば、LECのほうも削除してもいいのかなと思えますし、LECを参考文献に残すのであれば、テリアも残してもいいのかなと思っております。実はテリアのほうで症状がどのくらいで出るかという量が書いてありますので、もしそういったところを残すのであれば、参考資料に落としてままということになるかと思えます。この辺りはワーキンググループで改めて高須先生の御意見を伺おうと思っておりました。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。それでは、早速、高須先生、いかがですか。

○高須専門委員 ありがとうございます。今、石塚先生がおっしゃった2つの試験で、少なくともこの2つの試験は特殊な遺伝背景を持った動物知見ということなので、一般的な試験と同様に扱っていくというのは、よろしくないと思えます。

ラットのほうを参考資料にというふうに言ったのは、そんなに強い参考資料として残すという思いがあるわけではないのですけれども、動物実験として、ある程度遺伝的にコントロールされている試験なのかなと思って、テリアのほうは恐らくそういう試験ではないのかなということで、削除と参考資料という扱いにしたらどうかということだったのですが、今、石塚先生がおっしゃったように、かなり特殊な背景を持った動物ということなので、2つとも載せなくてもいいかなというふうには、それでも問題ないかなと思えます。そんなに強く参考資料としてということではございません。

○梅村座長 そうすると2つとも削除という方向ですよね。それで石塚先生はいかがですか。両方削除でどうですか。

○石塚専門委員 それでも異論はありません。

○梅村座長 ありがとうございます。では、一応これは削除にしておいたほうが、何か混乱するので、無用な混乱は避けたほうがいいかと思えますので、これは削除という方向で、できれば行きたいと思えます。

ちょっと聞きそびれてしまったのだけれども、ラットの15日間の予備試験、ラット及びマウスの15日間の試験ですかね。51ページの(a)の試験。これはその後の(b)と(c)の予備試験ということなので、独立させないで、(b)と(c)のほうに移動させたほうがいいのではないかというのが高須先生の御意見だったと思うのですが、その辺りをお願いします。

○高須専門委員 私の意見は今、御説明したとおりで、これは15日も92日の試験も、少なくとも報告としては1個の論文の中でされていて、15日の試験は、92日の試験の予備試験として実施されていて、原著の中でも用量設定として実施していて、それぞれの短い試験

で判断していないというのもあるので、そういう用量設定として行った試験なので、個別に項目を立てるよりかは、結果を説明するという形で、それぞれのラットとマウスのところに結果を記載して、NOAELの判断は92日のほうでいいのではないかというのが私の意見です。

○梅村座長 石塚先生、これはその方向でよろしいですか。

○石塚専門委員 何度読んでも、もしかしたら分けたほうが分かりやすいのかなという気持ちではいたのですが、最近そういえば、ちょっとまとめて一つの試験として扱った例もあったなということ思い出しまして、強く反対はしませんという、すみません、消極的な意見になります。

○梅村座長 高須先生が、その予備試験であるので、独立した試験の形では不都合な部分があるとか、どういう理由でしたか。

○高須専門委員 1個の論文の中で用量設定試験を行って、それを基にやりました、みたいな流れになっているので、明らかに用量設定のためにやった試験なのかなということと、あとは今、手元で確認ができないのですが、検査項目、たしか用量設定のほうに絞られていたような、たしかそうだったと思いますが、またそれは確認させていただければと思うのですが、そういったことがあるならば、1個に独立させるよりかは、ここの試験を説明する用量設定の情報ということで合わせてしまってはどうかというのが考えたところでは。

○梅村座長 分かりました。それで、もしそうだとすると、(b)と(c)に入れ込むとすると、用量設定から用量が決まる場所の理由が必要になってくるのかなと思ったのですが、その辺りは追いかけるというか、記載することは可能なのですか。

○高須専門委員 原著を当たってみて、というところになってしまいかと思いますが、単純に情報の取得よりかは、それぞれの試験の関係が分かるように、そういう説明を加えるのなら、したほうがいいかなと思います。確認させていただければと思います。

○梅村座長 分かりました。では、石塚先生、その方向でよろしいですか。

○石塚専門委員 石塚です。もし高須先生が、この15日間の試験を予備試験として分かりやすくするために1つの記載にまとめるのであれば、分けて15日間のほうに何とかの予備試験として行われたという記載をした上で、(a)、(b)、(c)で分けるというのが、たしか今まではそのような記載方法だったと記憶しております。個人的には、やはり分けたほうが分かりやすいだろうなという思いが抜けないので、高須先生、その辺りはいかがでしょうか。

○梅村座長 高須先生、どうぞ。

○高須専門委員 とはいえ絶対に一緒にしてくれというものでもないのですが、一番は理解やすい、読みやすいということだと思っているので、もし入れることでそれぞれの試験の関係が分からず、ごちゃごちゃしてしまうようでしたら、ここの項目は石塚先生の方法でもよろしいかなと思います。強く一緒にしてくれということではございません。

○梅村座長 だから要は、この試験がこの後の（b）と（c）の予備試験であることを明示して、高須先生が今、御指摘のように、検査項目ももしかすると限定的になっているかもしれないということもあるので、その辺りもちゃんと記載をした上での記載ぶりにすれば良いですかね。その辺りはもう一度よろしくお願ひいたします。

それで、ちょっとだけ気になったのは、この病理言葉なのですけれども、慢性活動性炎症というのは何ですか。高須先生。

○高須専門委員 慢性活動性炎という、あまり使わないかもしれないですけれども、いわゆる慢性炎症で出てくるような炎症細胞に加えて、今アクティブな炎症細胞の浸潤も見られるようなときは、慢性活動性炎という言葉を使ったような記憶があるのですが。

○梅村座長 アクティブな細胞は何。

○高須専門委員 もっと急性期に出てくるような細胞で、リンパを主体にしたのが慢性期だとすると、もう少し細胞も一緒に出てくるような、そういう混在した炎症のことを慢性活動性炎と表現したことはあるとは思いますが、確かにあまり言わないかもしれません。

○梅村座長 浅野先生。

○浅野委員 ありがとうございます。私も聞いたことはあるのですけれども、要するに急性期では好中球ですよね。好中球が合わせて肉芽腫というか、マクロファージとリンパ球に加えて、好中球がいるような状態、そういうときに慢性活動性炎症という、ちょっと古い文献では見たことがあるのですね。ですから、これは炎症像というようなまとめ方でもいいかと思います。やはり違和感のある言葉ですので、そういうことを踏まえた上で炎症という形でまとめるのはいかがでしょうか。ありがとうございます。

○梅村座長 その後ろに「(炎症性の単核細胞浸潤)」と書いてあるのだけれども。

○浅野委員 そういうときは大体、所見を書くと思いますので、細胞浸潤単核細胞とか単核細胞浸潤でいいかなというふうに考えます。以上です。ありがとうございます。

○梅村座長 ありがとうございます。高須先生、その辺はあまり聞き慣れないなと思って質問をさせていただいたのですけれども。

○高須専門委員 好中球ですね。失礼しました。先生の御意見を伺って修正したいと思います。ありがとうございます。

○梅村座長 病変なのですけれども、前胃に刺激性と思われる過形成病変が出ていますけれども、これは毒性と取るのですか。直接的な刺激ではない。例えば強制経口投与のときの直接的な刺激物質を投与したときの辺縁の過形成は取らない。システミックな毒性ではないというような考え方もあるかとは思ったのですけれども、これは餌で投与していて、この辺りはどうなのですか。

○高須専門委員 正直悩んだところではあって、確かに刺激性のものなので、辺縁部に出てくるのはよく見られる所見なので、著者たちが言うような慢性の刺激の影響もあるのかなとは思ったのですが、今回は毒性所見として取ったというところで、もしよろしければ、ディスカッションできればと思います。

○梅村座長 石塚先生はいかがですか。

○石塚専門委員 私も通常であれば、前胃の刺激は毒性と取らないというふうにしていたので迷ったところではあったのですけれども、今回は強制投与ではないというところで、そのまま掲載しております。文章の中に、被験物質の刺激によるというふうな記載になっておりましたので、読んでいる方も誤解は招かないだろうなということで、そのまま残させていただきます。以上です。

○梅村座長 分かりました。了解です。浅野先生、何か御意見はございますか。

○浅野委員 前胃の扁平上皮の過形成とか、その辺のときに刺激性というのが疑われる場合でも、これは毒性所見として、それを考慮した上で残すというのはあると思うのですけれども、今そういった議論ができている上で、毒性所見として取るという判断ができるのであれば、これでいいと思います。

○梅村座長 判断に使ってもいいということですか。

○浅野委員 そうですね。ただ、そこは難しいところかもしれないです。

○梅村座長 今、石塚先生もおっしゃったように、強制経口のと看とかは大体無視するというか、直接刺激なのでシステミックな毒性ではないという理由で取る、取らないというのも一つのやり方だとは思いますが、その辺り、今回は、今、石塚先生がおっしゃったような理由で取っていくということで、高須先生もそれでよろしいですか。

(同意札掲示)

○梅村座長 ありがとうございます。

もう一つは、56ページの飲水の試験、30行目。これは高須先生に御意見を最初に頂いた。

○高須専門委員 この試験で問題になってくるのは、飲水量がかなり落ちてしまっているということだと思います。少なくとも高い用量では、かなり飲水量が落ちてしまっていて、通常はちょっとあり得ないくらいの落ち方をしているというところがあって、そういったこともあって、試験としてNOAELを判断するという試験ではないのかなと思ったので、参考資料という扱いでもいいかなとは思いましたが、下がっていない用量もあるので、その辺の取扱いをどうするのかなというところで参考資料として。ただ、かなり激しい飲水量の低下が起きているので、参考資料でもいいのかなというのが、私の意見です。

○梅村座長 石塚先生はいかがでしょう。

○石塚専門委員 これに関しては、高須先生と全く同じ意見でした。参考資料に落とさないというところも考えたのですけれども、今回に関しては、飲水で飲水量が落ちているというのは、かなりその試験系としては成立しないと判断しまして、参考文献というような意見に賛同しました。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。そうしますと、次は生殖発性なのですけれども、担当の北條先生は今日御欠席なのですが、いろいろとコメントを頂いて、文章等も直してはるので、ここからNOAELとか取っていますので、これはまた御出席いただいたときに少し詳しく説明していただく形にしたほうが良いかと思ひます。

それから、「アレルギー性試験」についてなのですが、65ページ以降になります。特に何かこの記載で問題があるかどうかを御確認いただきたいのですが、いかがですか。石塚先生、何かございますか。

○石塚専門委員 このところを読んでいて気になったのは、ワーキンググループとしては何か書かなくていいのかなというのは、ちょっと気になったのですが、今までの前例を記憶していないのですが、淡々と事実だけを述べておりますので、気になった記載については、私のほうではないです。以上です。

○梅村座長 高須先生はいかがですか。

○高須専門委員 内容に関しては、よろしいかなと思います。

○梅村座長 ヒトの試験も入っているのですけれども、瀧本先生、いかがでしょう。

○瀧本専門参考人 ありがとうございます。このヒトの試験なのですけれども、論文を拝見すると、妊娠中に食事の調査をして、通常の食事からの銅の摂取量と、あとサプリメント等からの銅摂取量の合計を出して、妊娠中のお母さんが出産されたお子さんが12か月のときにアレルギー性疾患あるいは皮膚、スキンプリックテストで陽性だったかどうかを評価しているというので、日常的に摂っている食事との関連を見ているので、ここのセクションに合っているのかなと思いました。

○梅村座長 例えば参考資料みたいな感じのほうが良いということですか。

○瀧本専門参考人 そうですね。こういう報告があったということ自体はあってもいいのですけれども、わざわざ何かここに大きく載せなくてもいいかなと思いました。以上です。

○梅村座長 分かりました。ありがとうございます。参考資料に落とすのは特に問題ないかと思うのですが、一応、参考資料に落とすときは参考資料である理由を記載しなければいけないかと思うのですが、瀧本先生、その辺りをお願いしてしまってもいいですか。

○瀧本専門参考人 分かりました。事務局と御相談させていただきます。

○梅村座長 この辺りで何か御質問とか御意見はございますか。よろしいですか。その後、「毒性のまとめ」が67ページにあります。これはグルコン酸銅の評価書に改めてワーキングの判断を追記したということなのですが、遺伝毒性や生殖発生とか、まだかちっと決めていない部分も含まれてはいますけれども、何か今のところで御意見はございますでしょうか。よろしいですか。

そうしますと、次は「ヒトにおける知見」なのですが、ここで10分ほど休憩を取りたいと思います。事務局から説明を受けてしまったのだけれども、この「ヒトにおける知見」の手前で10分ほど、今、時計で50分ですので4時まで10分間の休憩を取りたいと思います。

(休 憩)

○梅村座長 時間になりましたので、再開したいと思います。ありがとうございます。

「ヒトにおける知見」の手前で終わったのですけれども、脇先生から少しアレルギーの

ところでコメントを頂いていますので、先生、お願いします。

○脇委員 委員の脇でございます。皆様、御議論をありがとうございます。66ページの2行目のa.のアレルギー疾患のリスクということで示されている研究ですが、銅の摂取量が各アレルギー疾患と逆相関をして、銅の摂取が多いほどアレルギー疾患が少なかったという、そのような銅の有効性を示すような研究結果かと思imasので、このリスク評価に対しては、参考資料とするには、要らないかもしれないというようなことも御議論を頂いたほうがよろしいかと思imasました。以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。瀧本先生はいらっしゃいますか。瀧本先生、これは試験デザイン的にもあまりこの評価書に適していない可能性もあって、いかがでしょうか。今、脇先生から削除のことも検討してみてはいかがか、みたいな御意見を頂いたのですが、先生はどのようにお考えですか。

○瀧本専門参考人 実は私もこれは、たくさん摂っているほうがベネフィットがあるというような研究結果なので、あまりここにあってもしょうがないのではないかというのは同意です。なくてもいいかもです。

○梅村座長 ありがとうございます。皆さん御異論がないようであれば、一応削除の方向で行きたいと思imasますが、いかがでしょうか。それで毒性の石塚先生、この次の喘息モデルマウスの話なのですが、これは吸入試験なのですよね。吸入させると酸化銅は陽性に出るということではあるのですけれども、主題はそのコーティングの種類によって、それが防げるとか防げないとかいう内容らしいのですけれども、投与経路のことを考えると、これはどんな扱いがよろしいですか。

○石塚専門委員 今までアレルギーの記載は必ずしも経口とは限らなかったと思うのですけれども、なので、私はあくまでも参考程度なのかなと思imasって評価書のほうを読ませただいておりました。ヒトのほうを削除するということであれば、このマウスのほうも削除することには、特に異論はないです。あくまでも情報を提供するために多い情報を載せているというふうを考えているのですけれども、今回の評価に関しては、あまりそれほど重要ではないという判断です。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。高須先生はいかがですか。

○高須専門委員 今の石塚先生の御意見に私も賛同いたします。

○梅村座長 削除の方向で。

○高須専門委員 はい。それでもよろしいかと思imasます。

○梅村座長 一応、毒性担当の先生からは削除でいいのではないかという話ですが、何か御異論のある方があれば、残しておいたほうがいいというような御意見があれば。ないようでしたら一応、削除ということにさせていただきます。

それでは、67ページの24行目からの「ヒトにおける知見」なのですけれども、この「ヒトにおける知見」について、NOAELが取れるのかどうかという辺りもありまして、瀧本先生、いかがですか。

○瀧本専門参考人 ありがとうございます。書き方がもう少し厳密だといいなと、今頃言ってしまうですみません。「①介入研究」のところは、硫酸銅ということで書かれているのですけれども、銅としての量と、もし書けるのだったら硫酸銅そのものとしてはどれくらいというのがあったほうがいいのかと思いました。表現が難しいのですけれども、硫酸銅として投与された結果こうだったというのと、硫酸銅の中の銅の部分がいかに影響したかというのが、区別して理解できるような書き方が良いのではないかと思います。②のHarveyらの研究に関しては、これも硫酸銅を使って銅として投与したというふうに理解をしているので、そういう書き方のほうがいいのかと思いました。いかがでしょうか。

○梅村座長 そうすると先生、例えば、これを銅換算したとして、NOAELは求まるのですか。

○瀧本専門参考人 ヒト試験でNOAELは、今までそういうルールはどういうふうな整理でしょうか。私の記憶している限り、今まではあまり出していなかったように思います。

○梅村座長 ありがとうございます。事務局はその辺りをどういうふうに考えていますか。このヒト試験で、質問事項の中にNOAELを得ることができるかどうか御確認というふうに評価書の67ページの24行目に書いてあるわけなのですけれども、これは過去でも常に取っていたからという意識ですか。

○杉山係長 事務局です。過去の評価書では、ヒト知見においてはNOAELを書いていないことがほとんどだと思います。なぜお伺いしたかと言いますと、グルコン酸銅の評価書に記載の知見で、69ページの8行目からの介入研究、Prattらというものがあるのですけれども、これを用いてグルコン酸銅の評価書全体の評価を導くような知見なのですけれども、この試験の用量の10 mgに対してNOAELという表現を以前の評価書で使っておりましたので、もしNOAELという表現で書けるのであれば、追記するというのも一案かと思いましたので、御確認させていただきました。

○梅村座長 分かりました。そのNOAELの使い方が、だんだん厳密に考えるようになってきたので、当時はそういう少し広めの意味で取っていたのかもしれないのですけれども、NOAELという言葉が適したヒトの試験はなかなかないので、栄養成分のときとかは、また別の言葉を使ったりとか、いろいろとしていると思います。もしそれが評価に結び付くのであれば、そのまま事実を記載して、何mgまでは影響がなかった、みたいなことでもいいですよ。瀧本先生。

○瀧本専門参考人 先生のおっしゃるとおりで、この2004年のときは投与群7名だけ1つの試験で、そのようなNOAELという表現をされたということなのですけれども、こういうまとめのところに、これまでの試験からこういう結果ですというような、NOAELではないほうが良いように思いました。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。一応その形で進めていければと思っております。

それから、もう一つなのですけれども、69ページの1行目に事務局からの問いかけがあるのですが、これは評価書に記載しないで良いかということなのですけれども、この四角囲みに入っている内容の試験なのです。

○瀧本専門参考人 これはあまりに何か幅が広いですね。この硫酸銅の摂取量。48名中7名、死亡した7名が、この1～113.4gの中のどれくらいを実際に摂っていたのかとかが分からないし、これは中毒症例なので載せなくてもいいように思います。

○梅村座長 ありがとうございます。事務局案も載せない方向なのですが、一応確認させていただいて、もし載せないでいいという御意見であれば、そのまま記載しないという方向で行きたいと思います。ありがとうございます。

今、「V. 食品健康影響評価」の手前までざっと行ったのですけれども、安全性に係る知見の記載、遺伝毒性から始まってヒト知見まで来ましたが、ここまでで何か追加がございますか。いろいろと追加っぽい話は出ていたので、特にそれ以外、何かありますか。

それでは、引き続きなのですが、この「V. 食品健康影響評価」について、事務局から、その方向性について説明してもらおうと思います。よろしくをお願いします。

○末永係員 事務局、末永です。評価書の76ページをお開きください。76ページの1行目から、「事務局より」の四角囲みを御覧ください。

まず「1 食品健康影響評価の対象について」ですが、硫酸銅は、ぶどう酒中で銅イオンと硫酸イオンに解離すると考えられることから、硫酸銅そのものではなく、銅イオン及び硫酸イオンについて評価してはどうかと考えております。

「2 銅イオンについて」は、(1) 栄養成分関連添加物としてではなく、製剤用剤である添加物として評価を行うことでよろしいか、御確認を頂きたいと思います。こちらにつきまして、どういうことかと申しますと、添加物「硫酸銅」は、現に指定添加物として、母乳代替食品を対象に銅の強化の目的で用いられており、ここで言う銅は栄養素でありますので、そうすると「硫酸銅」は栄養成分関連添加物であるとも言えます。そして、栄養成分関連添加物であれば、これを評価する場合、栄養成分関連添加物指針に照らして、ULadd等を設定することになるところです。しかしながら、今般、評価依頼を受けました「硫酸銅」の用途は、ぶどう酒の製造用剤というものであり、その評価においてULadd等を設定することに疑義が生じたという次第でございます。

事務局といたしましては、「しかしながら」から始まる段落に記載のとおり、今般評価依頼を受けた用途が栄養目的ではなく、かつ従前から栄養目的で使用される母乳代替食品と今般新たに対象食品となるぶどう酒では、摂取する集団が全く重ならないことも踏まえ、製造用剤である添加物として、評価を行ってはどうかと考えております。

製剤用剤である添加物として評価を行うとなった場合、評価書の記載については(2)にございますように、①銅に係る従前の評価とその後の知見について、及び②現在のばく露量と「硫酸銅」からのばく露量を述べてはどうかと考えております。

すなわち、「銅」については、食品安全委員会では、「グルコン酸銅」(2004)において評価を行っており、その際、評価結果を導く基となった知見は、ヒトにおける知見であるPrattら(1985)でございました。そして、今般、新たに提出された資料を検討しましたが、当時の判断を変更すべき知見は認められないと考えております。また、今般の規格基準改正

に伴い増加する添加物由来の銅イオンの摂取量0.093 mg/人/日は、現在の銅の一日摂取量6.14 mg/人/日の約1.5%であり、非常に少ないと考えております。

そこで、①の銅に係る従前の評価とその後の知見について、及び②現在のばく露量と「硫酸銅」からのばく露量を述べてはどうかと考えた次第であり、評価書（案）としての記載ぶりのイメージは、机上配付資料1のとおりでございます。

なお、この記載ぶりについては、現在、パブリックコメント手続き中ではございますが、「L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸、L-酒石酸カルシウム（第2版）」を参考にしております。

77ページに進んでいただきまして、「3 硫酸イオンについて」は、過去に評価を行っており、2017年の「硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウム」以降の新たな知見は提出されていないため、安全性に係る知見の概要の冒頭部分に記載しておりますとおり、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わず、また、添加物「硫酸銅」由来の摂取量はわずかであると考えられることを踏まえ、評価を行ってはどうかと考えております。これも、評価書案としての記載ぶりのイメージは机上配付資料1のとおりでございます。

以上、「硫酸銅」の食品健康影響評価の方向について御確認いただければと思います。よろしく願いいたします。

○梅村座長 最後になって評価方法を議論するのも何かちょっと変なのですけれども、今まで専門の担当の先生がいらっしゃらない部分を少しペンディングな部分として残してはありますけれども、一とおりのデータを総覧していただいたとは思うのです。さて、それでは、どのような評価方法をということなのです。

今、事務局からも説明がありましたけれども、指定添加物で既にある「硫酸銅」というのは、実は銅の強化目的なわけですよ。栄養強化目的の栄養成分というのは、栄養成分関連添加物の範疇に入って、その指針に基づいた評価方法を行っていくということになるわけですね。そのまま行くと、エビデンステーブルとか、ULaddを使ってというような評価方法に行くことになってしまいます。しかし、実際に今回のこの硫酸銅は、目的が全く違って、製造用剤であるということで、先ほど事務局からもありましたけれども、この製造用剤として使う集団と従前の栄養強化目的の硫酸銅の使用集団が全く重ならない。片やアルコールだし、片や母乳だしということで、すごくきれいに住み分けられているので、そういう理由から今回は栄養成分関連添加物としてではなく、製造用剤である添加物としての評価はどうかという御提案をさせていただいています。

それならそれでということではあるのですが、もう一つ、今度は製造用剤、今まで「L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸、L-酒石酸カルシウム」等の評価も行ってきたわけですが、これらと今回のこの硫酸銅が一つ大きく異なるところは、残留することが前提になっているということなのです。残留量は、今までのL-酒石酸カリウム等は全て取り除かれることを前提に、だから残っていても微量だということで、微量物質のばく露の評

価方法を使っているわけなのですが、その辺りが議論の中心になるのかなという気はするのですよね。どなたか先生方の中で御意見を頂けますでしょうか。

奥田先生、その使用方法の違いといいますか、これまで評価してきたぶどう酒への添加物とは、やはり残る量というか、そこら辺で少し違うのですよね。

○奥田専門参考人 ありがとうございます。個人的には、残留はほとんどないというふうを考えるのが普通なのだろうと思います。というのは、今日も出てきましたけれども、やはり銅は酸化を促進する部分もあって、ワインの中でも鉄とか銅というのは酸化を促進してしまうので、入れたくないというのが本当のところ、そういう意味では、基本的には残らない、もしくはごくごく微量と考えていいのだろうと思っています。以上です。

○梅村座長 先生、添加するタイミングによって、5ページの「ぶどう酒の製造における本品目の特徴」の中に、33行目から、一般的には発酵終了後のぶどう酒に添加されることが多く、発酵開始時に添加した場合は9割程度、発酵終了後だと4割程度が除去される。逆に言えば1割残る、6割残るみたいなふうに読めてしまうのですけれども、これは実際に今、先生のお話だと残らないというふうにも考えてもよろしいのですか。

○奥田専門参考人 正直、日本で今まで使っていないので、我々も使った経験がないので、よく分からないというのが正直なところなのですが、基本的な考え方としては、 H_2S 、硫化水素等を除去するために使っていますので、硫化水素の濃度はそんなに高くないので、おりが除ければ、それでオーケーというような考え方になると思いますので、そういう意味で、それほどたくさん残るとか使用するというようなことは、ちょっと考えにくいのかなとは思っております。

○梅村座長 時に使用制限があるようなものについての評価のときには、最大限使用したことを仮定したりする場合がありますと思うのですけれども、今回の場合は、そうすると、ぶどう酒の質に影響を与えてしまうということで、そういう方向で使用する実際の使用例は、普通はないと考えてもいいということですか。

○奥田専門参考人 何とも私も言えないところで、現実的にメーカーさんがどのように使うのかということが今のところ知見としてないものですから、入れて、この程度は残るということはあると思うのですけれども、あえてそれだけのものを入れようということは、多分しないだろうと考えています。お答えになっていますかね。

○梅村座長 ありがとうございます。まだ使用実績がないので、なかなか分からないのですが、私が今イメージをしたのは、例えば食品香料のように多量に使ってしまったら求める香りが得られなくなってしまうので、絶対に大量に使用することはないといった背景があります。それに近い考え方ができるのであれば、非常に微量のばく露の範疇で評価ができるのかと思ったわけです。いずれにしても、事務局からも説明があったように、入っていて、もともとの銅の摂取量に対して1.5%という辺りを拠り所に、低用量ばく露で評価できないかというふうには実は考えているのですが、その辺りも含めて、石塚先生、何かコメントはございませんか。

○石塚専門委員 もし可能であれば、その方向で私も賛同いたします。奥田先生のお話だと、なかなか未知数のところもあるというお話ではあるのですが、あと一番最初にお話がありました、目的が変わるといふところは、私は、これは絶対に変えて評価をするほうがいいのかと思っております。先ほど論文の取捨選択のところでもありましたけれども、今回はこの目的でこの論文を使って評価することにつながるのだから、これには異論はありません。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。まだ使ったことがないので、どのような形で使われるかが分からない部分は確かにあるのですが、一応、使用基準はあるので、今の評価のやり方だと、それをマックスで使われたことを仮定しての1.5%なので、そういう意味では、多めに見積もっているところではあるのかもしれないですね。高須先生はいかがですか。

○高須専門委員 私も今されている議論には同意いたします。使用目的から、もちろん栄養成分とは異なる使用の目的で使う、そういった使い方をするということなので、こういった評価もよろしいですし、ばく露から考えても低用量のばく露が想定されるし、奥田先生のお話で、不透明なところはありますが、残留も低いレベルになることも想定されるということなので、そういった低用量ばく露の評価ということで進めていく御提案の案で、私としては同意いたします。

○梅村座長 ありがとうございます。瀧本先生はいかがでしょう。

○瀧本専門参考人 ありがとうございます。私も、乳児用の調製粉乳とかに添加する場合は異なるケースなので、御提案のとおりで問題ないと考えます。以上です。

○梅村座長 多田先生はいかがでしょう。

○多田専門委員 私も今回のものについては、製造用剤としての評価でよろしいと思います。以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。今、今日御出席の先生方に申し訳なかったのですが、個別に確認をさせていただいてしまいましたけれども、皆さんはこの事務局案、食品健康影響評価の方向性については御賛同いただいたと思います。これを微量ばく露の方向で行くかどうかについては、またその他の先生方も含めて議論を進めていければと思いますが、繰り返しになってしまいますけれども、製造用剤の方向で行くということと、可能であれば、事務局案としては、微量のばく露の評価方法で、今までのつまり、ぶどう酒に添加される添加物と同じ方向で評価していければと思っています。

評価方法について、ほかに何か御意見はございますか。ないようでしたら、今回の硫酸銅についての調査審議は、これまでにしたいと思います。次回以降、引き続き調査審議することといたしますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。事務局から今後の進め方について説明してください。

○末永係員 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。

○梅村座長 それでは、議事（２）に移ります。「その他」ですけれども、全般を通じてでも結構ですけれども、何かございましたらお願いいたします。今日は欠席の先生方が多くて、結論を決めていけないところも幾つかありましたので、また今後の審議で詰めていければと思っております。

特になければ、本日の「ぶどう酒の製造に用いる添加物に関する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。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。次回については日程等が決まり次第、御連絡させていただきます。以上でございます。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第６回「ぶどう酒の製造に用いる添加物に関する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。