

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22回会合議事録

1.日時 令和7年6月18日（水） 14:00～16:12

2.場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを併用）

3.議事

- (1) 「グルコン酸銅」に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4.出席者

（専門委員）

吉田座長、朝倉専門委員、石見専門委員、伊吹専門委員、上西専門委員、
内山専門委員、澤田専門委員、高須専門委員、松井専門委員、横田専門委員

（専門参考人）

梅村専門参考人、北條専門参考人

（食品安全委員会委員）

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、井本評価第一課長、竹口課長補佐、田辺課長補佐、
大場係員、安藤係員、庄司技術参与

5.配布資料

資料 添加物評価書「グルコン酸銅」（第2版）（案）

6.議事内容

○吉田座長 それでは、定刻となりましたので、第22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。

本ワーキンググループは、平成15年7月9日の食品安全委員会決定「食品安全委員会専門調査会等運営規程」に基づき、会議の開催場所への参集またはウェブ会議システムを利用することにより行っております。

また、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。会場傍聴者を受け入れるとともに、ワーキンググループの様子について、食品安全委員会のYouTubeチャンネル

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開催することになります。

先生方は、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、9名の専門委員に出席いただいております。上西専門委員は御都合により遅れて御参加予定との連絡をいただいております。

また、専門参考人として、梅村先生、北條先生にも御出席いただいておりますが、梅村先生も少し遅れての参加予定という連絡をいただいております。

また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席でございます。

それでは、お手元に第22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っております。

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

○田辺課長補佐 事務局です。

それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、専門委員名簿に続きまして、資料「添加物評価書『グルコン酸銅』（第2版）（案）」。

また、机上配付資料が1点ございます。

資料に不足等はございませんでしょうか。

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

議事（1）のグルコン酸銅に関する審議につきまして、本品目の特定企業は一般社団法人日本流動食協会でございます。

議事（1）に関する審議の文献のうち、国民の健康の保持増進を図る上で摂取することが望ましいエネルギー及び栄養素の量の基準である「日本人の食事摂取基準」を策定するために厚生労働省が作成した報告書に関する検討会またはワーキンググループの構成員であった専門委員がいらっしゃいますが、この文献は本品目の特定企業からの依頼で作成されたものではないことから、関与した専門委員が調査審議等に参加されたとしても、中立公正を害するものにはならないと考えております。

「食品安全委員会における調査審議方法等について」につきましては、平成15年10月2日委員会決定2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上でございます。

○吉田座長 ありがとうございます。

また、既に御提出いただいております確認書について、先生方、相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、議事の（1）グルコン酸銅について進めさせていただきます。

議事の（1）「『グルコン酸銅』に係る食品健康影響評価について」、事務局から説明をお願いいたします。

○大場係員 事務局でございます。

まず、資料の取扱いについて御説明をいたします。

今回、非開示の資料はございません。

今回の議事（1）におきましては、主に体内動態、ヒトにおける知見及び毒性試験について御議論いただきたく存じます。

それでは、まず事務局より体内動態について御説明をさせていただきますので、資料評価書案の17ページ以降を御覧ください。

資料評価書案17ページより、体内動態について記載をさせていただいております。前回第21回ワーキンググループの際に、体内動態の項目に関しましては、ヒト及び動物における体内動態に関する知見を記載することで御議論をまとめていただいたところがございます。それに伴いまして、当初書いていたものから記載を修正並びに記載の追記をしているところがございますので、全体を通してまずは体内動態に関する部分を御説明させていただきます。

お手元の資料18ページを御覧ください。

18ページ1行目よりグルコン酸銅に関する知見をまとめております。グルコン酸銅に関する知見が4件あるのですが、全体的に松井専門委員より本文の記載の修正をいただいているところがございます。

特に御説明させていただきますと、18ページ15行目に書いてあります、②分布（ラット）（Vinsonら（2007））に関してでございます。こちらは前回第21回ワーキンググループにおきまして、松井専門委員よりこちらの文献を追記してはいかがかというところで文献を頂戴しましたので、本文に追記させていただいているところがございます。

めくっていただきまして20ページ目、4行目の枠囲みですけれども、吉田座長より本文の記載の修正案をいただいておりますので、後ほど御確認いただきたく存じます。

めくっていただきまして21ページ目、10行目よりPrattらの文献を追加しているところがございます。こちらはヒトにおける知見の項目に記載している部分ではありましたが、前回ワーキンググループの議論を踏まえ、体内動態に関する部分が含まれておりますので、こちらの体内動態の項目にも併せて追記しているところがございます。

めくっていただきまして22ページ目、9行目よりグルコン酸及びグルコン酸塩類に関する体内動態の知見を記載しております。

主に御説明しますのは、めくっていただきまして23ページ目、15行目より代謝に関する知見を記載させていただいております。こちらはもともと記載しているものではなくて、松井先生より御指摘いただきました論文に差し替えることで記載を修正しているところがございます。

こちらの件に関しまして、24ページ9行目下の枠囲みに横田専門委員よりコメントをいただいております。グルコースからグルコン酸、グルコース-6-リン酸という図が元のこちらの文献のほうにはあるのですけれども、教科書レベルではグルコースはヘキソキナーゼでリン酸化されグルコース-6-リン酸になるということを記載しております。ホスホグルコン酸回路の酸化過程でラクトン体を経て産生されるホスホグルコン酸であれば、重要な中間体であり、産生量もそれなりに多いことが理解できるので、グルコン酸はホスホグルコン酸と記載を修正したほうがよいのではないかとコメントをいただいております。

このコメントを踏まえまして、23ページの20行目、21行目の記載をグルコン酸からホスホグルコン酸のほうに一部修正をさせていただきます。

続いて、25ページ1行目を御覧ください。ここから体内動態に関する銅塩類の知見を記載しております。2行目より記載させていただいておりますけれども、銅塩類を被験物質とした体内動態に関わる知見については、添加物の評価書「硫酸銅」以降の新たな知見は提出されていないところとなっております。そのため、添加物評価書「硫酸銅」に記載された硫酸銅のほか、銅塩類の体内動態に係る知見は今回のように記載させていただきます。

こちら松井専門委員より全体的に記載の修正をいただいております。

こちらの項目に関しまして、31ページをお開きください。

31ページの8行目から記載させていただきます②の文献に関しまして、銅の投与だけではなくアスコルビン酸も関係する二元論的なお話であるという御指摘を松井専門委員よりいただきました。そのため、結果、方法の項目にこちらのアスコルビン酸に関する記述を追記しているところでございます。

続いて、42ページをお開きください。

42ページ及び43ページにおいて、吉田専門委員より本文の記載に関する修正の御指摘をいただいております。こちらについても併せて御確認いただければと思っております。

続いて53ページをお開きください。

53ページ4行目より11番、12番、13番の知見を記載させていただきます。こちらに関しては硫酸銅の評価書に記載していたものとかぶっているところもあるのですけれども、松井専門委員より追記したほうがよい旨、コメントをいただきまして、こちらの3つの文献を新たに追加している状況でございます。

特に11番の知見に関しましては、唾液に関するところを調べていることが特徴となっております。

12番に関しては、ヒトの乳児に関係する知見を記載させていただきます。

55ページにある13番の知見に関しましては、ヒトの妊婦に関する知見を追加させていただきます。

めくっていただきまして56ページ目、2行目より銅のホメオスタシスに関する知見を4報ほどまとめて記載させていただきます。こちら基本的には硫酸銅のときの評価書

のものを記載している状況となっております。

この項目の最後、58ページ目の19行目より体内動態のまとめを記載させていただいております。

まず1行目としましては、グルコン酸銅を投与した知見においては、補足資料要求で要請者のほうに追加を求めている状況ではございますけれども、今のところ、吸収や排泄に関する知見は確認できておりません。

また、22行目よりラットにおける銅の見かけの吸収率及び真の吸収率、27行目よりヒトにおける銅の見かけの吸収率及び真の吸収率を記載させていただいております。

30行目より内因性の糞便中損失率の話ですとか、めくっていただいて59ページのほうでは銅の分布についてまとめているところでございます。

こちらについて松井先生からコメントをいただいております、59ページの枠囲みの下から4行目から松井先生のコメントをいただいております。

グルコン酸銅を投与した知見に関しては、補足資料要求があるので、また修正の可能性があります。

59ページの一番下の行からは、Prattらの試験においては、一日当たりグルコン酸銅として10mgの銅を摂取しても、血清中などの銅濃度に変化がなかったという結果となっており、なお、この試験では吐き気や下痢といったものの発生は補給群と対照群で差がなかったとされております。食事摂取基準のほうでもこの知見をNOAELに採用としておりまして、ADI次第ではありますが、10mg/日の意味が出てくるかもしれませんとコメントをいただいております。

また、Vinsonら（2007）の文献に関しましては、銅強化酵母のほうがグルコン酸銅より43.5%体内での利用率が高かったとされております、1937年の報告のところでは、硫酸銅が90%とされていた報告もございます。そういったところを見比べて、ビールの酵母と銅強化酵母の銅の利用性の類似性というのが一つのポイントではないかとコメントをいただいているところでございます。

また、真ん中からです。前回と同じコメントと書いていただいておりますが、まとめの部分に関しまして、ラット及びヒトの見かけの吸収率と真の吸収率の数値についてコメントをいただいております。中段となりますけれども、なぜ代表的と考えられる見かけの吸収率と真の吸収率を異なる試験から引用したのか、また、ほかの知見のデータを考慮しなかったのかというところについては、理由の記載が必要ではないかとコメントをいただいているところでございます。

また、松井先生からコメントをいただいておりますこのLinder及びHazegh-Azemの文献に関しましては、本文に記載はしていないところではあるのですが、56ページ、57ページの脚注にて引用している文献となっております、前回の硫酸銅の際から引用している文献となっているところでございます。

また、体内動態のまとめの項目に関して、吉田専門委員より、「銅の摂取量が過剰にな

った場合」あるいは「必要量を超えて銅を摂取した場合」などのただし書きが一部あったほうがいいのではないかというコメントをいただいているところでございます。

全体的な体内動態に関する事務局からの御説明は以上でございます。

○吉田座長 どうもありがとうございました。

それでは、17ページあるいは18ページに戻っていただければと思います。

主に松井先生からかなり詳細な修正の御提案がありまして、それを反映した形になっているのですが、これは何回も修正を繰り返しておりますので、少し読みにくい状態になっているかと思えます。

順番に確認をしていけばいいのですが、18ページから20ページあたりまでに関して、まず、松井先生のほうから追加あるいはコメントがあれば少しお願いしたいのですが、いかがでしょうか。

○松井専門委員 ありがとうございます。松井でございます。

全体的なところから言いますと、修正点として語句の統一というのがあります。今のページから離れてしまうのですけれども、例えば25ページの17行目を見ていただきたいのですが、ここに週齢不明と書いてありますよね。ここにはこう書いてあるのですけれども、週齢が明らかでなくても週齢不明と表現している知見が少ないのです。ですから、これは取ってしまったほうがいいのではないかなと思います。

もう一度、先ほどの何ページでしたか。ここで書いてありますように、ここでは銅欠乏食になっていますよね。一方、18ページの17行目です。ネズミのエサを飼料と言ったり、食と言ったり、あと、食餌ですね。食餌というのは「食」に「餌」です。そういうような言葉がいろいろ使われていましたので、全部「飼料」に統一する修正をしております。

次に、21ページ目の図を入れたのです。これは初めの原案にはなかったのですが、これはどうしてかという、これのもとになるデータが先ほどの19ページの表4のところですが、肝臓中の濃度を見ますと、この表には有意差が書かれていません。文章中に、次の20ページの2行目ですけれども、銅欠乏飼料群と比較し、全ての銅添加群では肝臓中濃度が有意に高かったという記述があったので、表の脚注に記載しています。しかし、表では添加量が増えるにつれて肝臓中濃度は増加していることは示されていないです。それを言うにはこの図1が必要になるのです。これがないと、濃度に応じた変化があるかどうか分からない。表では一番低いところと2番目、3番目に高いところで差がありましたよということになります。それではこのような変化は言えないので、ここでは図を加えています。

Prattの知見では簡単で、語句の修正だけです。

ここまでだったと思いますが、よろしいでしょうか。

○吉田座長 どうもありがとうございます。

それで、Vinsonらの報告に関して、私のほうで20ページのところにありますような微修正をかけさせていただいたのですけれども、その意図だけお話しさせていただきたいのですが、18ページの元の表現ですと、銅欠乏飼料に4、8、20mg/kgのグルコン酸銅を添加

した。この表現ですと、グルコン酸銅を4、8、20mg入れたというように読める気が私はしたのです。そうすると、後ろの銅強化酵母のところも銅強化酵母を4、8、20mg入れている。実際には銅の量としての4、8、20ですので、それで20ページのところに私のほうの、余計な表現はついているのですけれども、銅欠乏飼料に4、8、20mg/kgの銅をグルコン酸銅または銅酵母、松井先生の御提案ですと銅強化酵母になるかと思えますけれども、銅強化酵母として添加したというような表現にしているほうが正確ではないかという意図であります。

それから、その後の部分は、Vinsonらの表現はここまで踏み込んでないかと思うのですが、松井先生がおっしゃったように、この実験ではどちらの銅化合物の場合も銅の添加量が増えるとともに、肝臓中濃度が確かに増えているわけです。そのときの増え方を表すいわゆる直線の傾きが銅酵母のほうの傾きが大きいということで、四十何%か利用率が高いというようなことを言っていますので、それをストレートに表現したらこういう文章になるかなとして提案させていただいたということですが、松井先生、いかがでしょうか。

○松井専門委員 吉田先生、ありがとうございます。異議ございません。

ずっと気になっていたのですが、「銅をグルコン酸銅として」という表現は非常に冗長なような気もするのですよね。たまにやるのは、4、8、20、ここでCuを入れるような表現はありますよね。

○吉田座長 あります。

○松井専門委員 どちらがいいかなというのはちょっと迷うところではあります。

○吉田座長 多分これは、松井先生、私はこういう実験を何回もやって、それでこういう報告や論文を書いているのです。そういうときには、文章を長くしたくないので4、8、20mg Cu/kgということをよく書いているのですが、他分野の方がそれでお分かりになるかどうか、そこが気になるのですが。

○松井専門委員 分かりました。それでしたら構いません。これで正確に表現されていると思いますので、異議はございません。

以上です。

○吉田座長 それと、この実験の飼料の組成は、私もVinsonの文献を見ると、銅欠乏飼料というのは特にきちんとした説明がなくて、銅欠乏飼料だと言っているだけなので、要は意図的に銅を足していないというぐらいのものかなということで、それも前に補ったのですが、これは余計だったかもしれないのですが、いかがですか。

○松井専門委員 これもそのとおりです。でも、逆に意図的な添加がないというのは何だか変な気がしませんか。分かっているのですしたら、「意図的な」をやめて銅の添加がないのほうがよろしいかなとは思います。

○吉田座長 分かりました。では、意図的の部分を省くということで。

ほかの先生方、いかがでしょうか。今がちょうど18ページから21ページの図1のところ

までかと思えます。

よろしいでしょうか。

そうしたら、その次の21ページ以降、24ページまで少し見ていただいて、ここの部分は代謝のところ、特にグルコン酸の代謝のお話があって、横田先生からグルコン酸ではなくてホスホグルコン酸としておいたほうが正確ではありませんかということですが、先生方、これに関してはよろしいでしょうか。

○松井専門委員 よろしいですか。松井です。

実は参照35の文章です。下のほうにありますよね。斜線がずっと書かれていて、ホスホグルコン酸経路に入るとされています。一方、今回の対象とする物質はグルコン酸なのです。実は私、ホスホグルコン酸が脱リン酸化されてグルコン酸になったという論文を見つけることはできなかったのです。といっても、私はそんなに化学の素養があるわけではなくて、幾つかのパスウェイのデータベースを調べたのですけれども、そのパスウェイがないのですよ。

もう一つは、この元になるOECDの報告が、やはり24ページの初めの四角囲みのところに英文が書いてあります。Gluconic acidと書いてあるのです。これではどこにもホスホグルコン酸の話が出てこないのです。ホスホグルコン酸でいいのかもしれませんが、それでしたら、ホスホグルコン酸からグルコン酸ができるということを明示しておかないと、そこにはずれがあるように思いますが、横田先生からいかがでしょうか。

○吉田座長 横田先生、何か。

○横田専門委員 実はグルコン酸がヒトの体内で生成されるという経路を、教科書レベルと言えばそれまでなのですが、見つけれませんでした。ヒトの体内でグルコン酸はどれだけできるのかということが本当に分からなくて、強いて言うならば、OECD2004のこの文章から読み取るとこういうことなのかなと思ったのですけれども、グルコン酸は微生物は作りますが、本当にヒトが作るのかというのは疑問で、それであればヒトの体内での生成について言及できないのではないかなと思いました。私が知らないだけかもしれないので、ほかの先生方で対ヒトでもグルコン酸はできるということが御存じであれば教えていただきたいです。ホスホグルコン酸は当然いわゆるホスホグルコン酸回路の酸化段階の代謝物ですので、書かれているのはそのことを言っているのかなと思った次第です。

○吉田座長 松井先生のお話も横田先生のお話も、実はグルコン酸がヒトの体内で本当に生成しているかどうか確証が持てない。ただし、OECDのこの文章には60キロのヒトでキログラム当たり450mgという生成量まで書いてある。今回のグルコン酸銅の評価に関してはあまり大きな影響はないかもしれないのですが、この辺りはいかがいたしましょうか。あまり詳しく書かずに、OECDの書いてあることをさらっと書いておくだけというのも一つの方法かもしれません。どのようにしてできるかというところまで踏み込んで書いていくと、間違ったことを書いてしまっている可能性もあるということになると、OECDはできるとは書いてあるのですけれども、これは引用文献か何かはついているのですか。

○松井専門委員 たしか引用文献はついていなかったと思います。ついていたら調べていますから。

○吉田座長 そうですよ。

○松井専門委員 パスウェイ解析のKEGGってありますよね。それを見ると、グルクロノラクトンは何となくできるような雰囲気があります。ただ、その酵素がヒトでは確定していないというところがあって、それも怪しいのですけれども、だから、ホスホグルコン酸からグルコン酸ではなくて、どうも何かの形でグルクロノラクトンができて、それがグルコン酸になるような経路は可能性としてあるかなと思っていますが、それも明瞭な証拠になっていないので、ほかのパスウェイ解析を2つくらい見たのですけれども、駄目でしたね。とにかくホスホグルコン酸からグルコン酸に直接行く経路はない。難しいところです。私たちは解釈せず、これは引用ですよというような書き方。そうすると、1行目も怪しい。天然に存在する物質であるというような、はっきりこれは内因性の物質であると明記していますので、ここも難しいところだと思います。

○横田専門委員 天然というときに、微生物は作るもので、強いて言えば天然ということはいいかもかもしれないのですけれども、確証が持てないことは、ごめんなさい。私がホスホと勝手に入れましたけれども、そのまま元どおりの文章を引用して引用とだけするか、あるいはここは触れないでやめておくかだと思いました。

○吉田座長 24ページにOECDの示している英文が4行ほどございます。最初の文章はグルコン酸及びその誘導体は自然界にて生成するものであると書いてあるけれども、これは自然界であれば微生物でも何でも全部含まれてしまうという話になってしまう。その後ろからIn mammalianと書いてありますから、関係あるとしたらIn以降ではないかと思えます。ただし、これもはっきりしないので、哺乳類ではグルコン酸とそのラクトンというのが代謝物の中間体としてできてきて、それが一日当たりこれぐらいだと言われている。松井先生の御提案ですと「言われている」としてさっと逃げるといいうぐらいでしょうか。

それから、引用としてこのOECDのものを引用文献に入れて、そちらのほうに責任を取っていただくというスタイルで逃げるといいうぐらいかと思うのですが、いかがでしょうか。

特にこれ以上御意見がないようでしたら、その方向で文章を事務局のほうで練っていただくということにさせていただきます。

それから、その次が31ページ以降のビタミンCの入っている実験、これは松井先生の御指摘のように、もともとの論文がビタミンCの効果を見ようといった実験で、いわゆる統計の検定のときにそれを含めた検定をしておりますので、有意差の話をしよと思えば、ビタミンCを投与したケースについても書き込んでおかないと不正確な引用になってしまうのではないかという御趣旨だろうと思います。

松井先生、そういったこととさせていただきますね。

○松井専門委員 そのとおりです。確かにここの効果を見ると、例えば銅の効果、見かけの吸収への銅の効果は有意ですよ。これで例えば銅の含量が多くなると、銅の見かけの

吸収が下がったと書いてある。でも実際は銅添加と無添加の差が有意かは分からないわけですね。実際は4つのデータを比べて銅の効果が有意だったということなので、銅添加と無添加のデータのみ抽出すると、ある意味有意差のところは正確ではないことになってしまうので、私も迷ったところではあるのですが、ちょっと冗長な気もしますが、このような二元配置のデータをすべて示したほうがいいかなと思います。

それと、例えば平均±SDとかSEとかそういうばらつきは重要なデータだから出したほうがいいのかというような議論が前に違うところであったのです。ということで、ここではANOVAなので、プールされた標準誤差が示されていますので、それも付け加えたということでございます。

以上です。

○吉田座長 ほかの先生方、特に御指摘がなければ、松井先生が示された修正案でいきたいと思いますが、いかがでしょうか。

それでは、その後なのですが、私のほうからちょっと余計なことを追記しているかと思うのですが、さきに単位の書き方というか、例えば42ページの⑥です。この実験のときに、事務局の当初の案ですと、例えば中用量銅食ですか。括弧して初めは銅含有量と書いてあったのです。銅含有量と書いて、1.68mg/人/日ですが、要はmg/人/日というのは含有量や濃度ではなくて、これは摂取量だろうと思いますので、こういう書き方をしているところは摂取量と書いたほうがいいのではないですかという提案をさせていただいたということでもあります。

これは私の言ったことを反映して直した。松井先生も言ってこられた。そうですか。そうしたら、松井先生のほうから言っていただいたほうがよかったかな。

○松井専門委員 松井です。

とにかくたくさん見たので、抜けているところがたくさんありますので、最後の最後の版で修正させていただきました。吉田先生に御指摘いただきまして、ありがとうございます。

○吉田座長 それから、43ページに⑥ともう一つあったと思うのですが、ヒトに与える場合に中用量、低用量、高用量という言葉が出てくるのですが、その基準がはっきりしないような気がしましたので、それで43ページの囲んでいただいている一番下のところに、中用量というのは大体一般的な成人の摂取量、これは米国人ですので、1.68は日本人からいうとちょっと多いのですが、この辺りが中用量で、推奨量を下回っているのが低用量、それから、摂取量が必要量あるいは推奨量よりかなり多いものを高用量というのだよというような言葉を前につけておいたほうがいいのかという気がしたので、どんどん文章が長くなって申し訳ないのですが、そういう言葉を補っておいたほうがいいのかということで提案させていただいているのですが、この辺りはいかがでしょうか。

松井先生、お願いします。

○松井専門委員 先生がおっしゃるのは確かだと思います。

そこで、実は含量については、例えば42ページの6行目に24という脚注がありますよね。この24というのはいわゆる食事摂取基準の上限量が7mg/人/日である脚注になっているのです。ということで、ここの脚注をもうちょっと、日本人とアメリカのデータは若干違いますけれども、ここで要求量と推奨量と上限量、それも男性、女性で違ってくると思いますが、それを脚注24にするということではいけないでしょうか。この中用量という言い方は確かに非常にまずいと思います。結局、0.7だから低用量がほぼ要求量ですよ。どの様にこの辺を書いていいのかが分からなくて、3水準だから低、中、高にしたのですけれども、ここは確かに吉田先生がおっしゃるように書くのがいいと思いますが、日本人のデータを引用しておいて、ほぼこれぐらいに相当するというような書き方をしたほうがいいのかなと思います。吉田先生のご提案はちょっと長いですよ。

○吉田座長 確かに長いです。

○松井専門委員 だから、この辺の書き方ですが、問題は推奨量と上限量が分かっていたらいいですよ。推奨量が0.7くらい、日本人で0.7だったら、この1.68というのはかなり高めだよ。2倍ぐらい高いよね。一番高い水準だと10倍ぐらいになるよねというそのイメージだけ掴んでいただけたらいいので、先ほど申しましたように、少なくとも推奨量と上限量を脚注に示す。ここではそれに対して推奨量に近い0.78と上限量に近い7.53というような書き方にすると一番すっきりするのかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○吉田座長 多分私と松井先生が思っていることはほとんど一緒で、要は書き方の問題だろうと思います。それで、現在、脚注の24というのが上限量だけを示しておられるので、そもそもこの24の位置も現状ですとちょっとおかしいです。そういったことも含めて、脚注の24をどう書くかということも含めて、最終的な案については事務局と私のほうで修正させていただくということによろしいでしょうか。

○松井専門委員 異存ありません。

あと一つですが、例えば同じ文章が何回も脚注として繰り返されるといのはどうですかねというところで、私は消したほうがいいのではないのと。全部脚注24で通したほうがいいのではないのというようなコメントをしたのですが、その辺の脚注の書き方ですね。論文ごとに同じような文章を脚注で示すのか、それとも一回脚注に書いたらその番号をつけるのか、どちらがいいかというのを御検討いただけたらありがたいと思います。

○吉田座長 読んでいくと24というのは前に戻らないといけなかったんで、ちょっと読みにくいという気はしておったのですが、それと、もともと上限量だけが24だったので、推奨量も書くとなると脚注番号としては違うことになっていくかと思いますので、そこも含めて検討させていただくということによろしいでしょうか。

○松井専門委員 松井です。

私は異存ありません。

○吉田座長 ほかの先生方、何かコメント等があればお願いいたしますが、よろしいでし

ようか。

あと、細かい修正をたくさん入れていただいておりますが、最後、58から60の体内動態のまとめのところを見ていただければと思います。文献ごとに少し違っているものもあつたりするのですが、基本的には銅の摂取量が増えていくと吸収率は下がっていく。それから、58ページの下、33行目あたりに糞便中の排泄量でどうも調整しているみたいだというのが全体的には言えるかなという気がするということについては私も特に問題はないと思うのですが、ただ、内因性排泄が恒常性維持に最も重要という話になってきたときに、私がただし書きをつけたほうがいいのではないかと言ったのは、過剰になってきたときにはこちらのウエートのほうが大きいというような気がしたのですが、松井先生、これはいかがでしょうか。

○松井専門委員 私も実はそう思うのですけれども、今回、データが必ずしもそうではないのです。特にヒトの場合、欠乏域と充足した場合のデータというのがあるのですが、そこで内因性糞中排泄が欠乏域では物すごく低くなっているのですが、要求量程度だと増えるという論文も今回2〜3報掲載しているのです。それでそこまで言ったらどうかなという気がします。あと、吉田先生のコメントの摂取量が過剰になった場合、必要量を超過して銅を摂取した場合なのですが、これについては58ページの30行目、ここでは「銅の摂取量が充足水準から増加すると」とされていますが、吉田先生、この意味ですよ。

○吉田座長 そうそう。そこに書いてあるから、このままだもいいかという気はしたのですけれども。

○松井専門委員 そこをどうするか。

あと、ここも語句の統一で、ここでは損失量になっているのですけれども、下では内因性排泄になっているのです。その辺も語句の統一をもうちょっと考えたほうがいいかなと思います。吉田先生の御提案のほうが分かりやすいとは思いますが、でも、ここまで書いてしまうと、ちょっと危惧されるころはある。要求量より下でも銅摂取が増加するときに内因性糞中排泄は増えるのです。ただ、確かに圧倒的に過剰になると、もっとどんどん増えるわけなのですけれども、そこで欠乏域で内因性糞中排泄が抑制されていないかと言ったら、必ずしもそうではないという微妙なところで、実は私もこれは悩んだのですが、結局はたしか原案どおりの表現にしています。非常に迷うところであります。

○吉田座長 多分松井先生のほうは論文に書かれているデータに厳密に基づいて表現していただいている。私のほうはかなり大ざっぱにばーっと見て、過剰になったときにはこちらが優先かなという感覚だったので、前につけたほうがいいのではないか。ただし、30行目のところにこういう実験のときはというようなただし書きが書いてありますので、特に私の部分がなくても大きな問題にはならないかと思えます。そもそも人間を対象にしてそんなに過剰に銅を与える研究なんてできませんので、そうすると、過剰とは言いましても、せいぜい必要量の数倍あたりまでしかできていない。もっと増やしたらどうなるかとなると、動物実験か何かの結果しか出てこないだろうということですので、ここに關し

ては松井先生の御提案の表現のまま行かせていただくということでよろしいでしょうか。

ほかの先生方のほうから、ただいまの体内動態について、ほかの箇所でも構いませんので、お気づきになった点があればよろしくお願いいたします。

石見先生。

○石見専門委員 石見でございます。

今のところではないのですが、32ページの先ほどのアスコルビン酸のところなのですが、表の中では赤字のところはビタミンCとなっていて、追加したところがアスコルビン酸となっているのです。31ページの本文もアスコルビン酸添加群になっているので、細かいことなのですが、表のほうもアスコルビン酸に統一したほうが良いと思いました。

以上です。

○吉田座長 ごもったもな御意見ですので、そのように修正させていただきたいと思えます。

○石見専門委員 33ページもそうですね。

○吉田座長 恐らく用語の統一の問題についてはいろいろ探すとあるかと思えますので、最終的にもう一度、完成版に近い段階のときに先生方にもきちんと確認をしていただくという形にしたいと思えます。

体内動態に関して、ほかの先生方、何かございますでしょうか。

松井先生、お願いします。

○松井専門委員 実は四角囲みでコメントさせていただいているのですが、ラットの数値です。(2)です。見かけの吸収が42から70、真の吸収が17から48、まずこのデータは実は違う論文からなのです。このデータは2つの論文のデータなのです。今回記載されているデータを全部まとめますと、下に書いてありますけれども、見かけの吸収率が22~70%、真の吸収率は17~72%なのです。この数値は納得いかないところがあります。確かに原案で出された数値のほうがいいのですけれども、このまとめというのは今まで記載した知見をまとめたものですよ。なぜこうなったのかというのを書かないといけないのではないかな。例えば見かけの吸収のほう、70はいいです。真の吸収の場合は、17はいいのですが、72%というのを、ちょっと待ってください。すみません。見逃していました。見かけの吸収率のほうが高いのはおかしいですよ。真の吸収率が高くないといけない。まだここでも問題がありますので、検討させてください。

これで、さっきも言いましたように、まとめというのは今まで上に書いたものを集約したものなのです。ですから、いろいろなデータがあるので、それを外したのだったら外した根拠が要ると思うのですが、これについては先生方の御意見を伺えたらありがたいと思えます。

以上です。

○吉田座長 今の松井先生のお話、数字の問題はもう一度文献を確認しないといけないか

と思うのですが、要はまとめというときにいろいろな文献の数字を全部引っ張ってきて、一番小さいの一番大きいのをそこに書くのか。あるいはこちらのほうでこの人の文献が一番確からしいというような感覚から、その特定の文献だけに乗っかっていくかという話なのではないかと思います。

○松井専門委員 松井です。

ですから、さっきも言ったように、この2つは違う論文なのです。見かけの吸収率を出した論文と真の吸収率を出した論文が同じ論文ではないのです。となると、これはやはりおかしいですね。見かけの吸収のほうが高くなるはずなのに、真の吸収のほうが高くなってしまいます。この数字自体は多分間違いないと思います。48とか、こういう数字はあったと思います。だから、違う論文から出すと、このように見かけの吸収率が高くなってしまふという変なことが起こるので、もうちょっとここはデータを考え直したほうがいいと思います。

コメントにも書きましたが、ヒトの場合、総説にデータがあって、ここのまとめに書かれている見かけの吸収率、真の吸収率は総説とほぼ似たようなデータになっています。たしかほかのリスク評価書でネズミにおける銅の吸収率の数値のまとめは出していないものはあるのです。場合によっては、ここはばさっと切ってしまうと、数字は出さずに、ラットにおいて異なる水準の銅を摂取した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とそこに直接つなげてしまってもいいかもしれません。この数字はもう一度再検討する必要があると思います。気がつかなくて申し訳ありませんでした。このままですとちょっと変な感じになります。

以上です。

○吉田座長 ただいまのは58ページのところの吸収率、ラットについては、松井先生の御提案ですと、数字は出さずに摂取量が増えていくと吸収率が下がるというぐらゐの書きぶりにしておいて、ヒトのほうについては具体的な数字を挙げる。ただし、その数字はどれを持ってくるのかということについては要再検討だろうと。引用元は、Turnlundさんのものは同じ人ですので、方法も大体あれですけれども、1人違う方も入っていますので、測定の方法が変わってくるとまたいろいろ変わる可能性もありますが、その辺りも確認した上で、松井先生のほうから何か案みたいなものを送っていただけるのか、あるいはこちらで検討させていただいたほうがいいのか、いかがいたしましょうか。

○松井専門委員 まず、先ほど申しましたように、ヒトのほうはこれで大体いけると思います。ヒトの見かけの吸収率、真の吸収率は大体これでいけると思います。問題はラットのほうで、もうちょっとこれは考えてもいいのかなという気はします。真の吸収率を出している論文があるのですが、ここで見かけの吸収率を出していないのですが、摂取量と糞中銅排泄が出ているので、見かけの吸収率が出るのです。それはこちらの計算ということなのですけれども、もしそれを出すのでしたら、論文のところその旨を書くということも考えようがあると思います。とにかくここは事務局と相談するというところでよろしいでしょ

うか。

○吉田座長 はい。よろしくお願ひいたします。

○松井専門委員 それともう一点なのですが、今回さらっとグルコン酸銅を投与した試験において吸収、排泄に関する知見は確認できなかつた。これはいいのです。さっき御説明にありましたように、これは補足資料も要求していますので、ひょっとしたら増えるかもしれないということがあります。

先ほども御紹介いただきましたけれども、まずPrattらの報告です。これはADIと書いてありますけれども、ULです。ADIは使いませんよね。四角囲い、59ページの3行目です。ADIは使わなくて、ULになると思うのですが、食事摂取基準ではこの論文をNOAELに採用して上限量を決めていると思うのですが、吉田先生、その場に立ち会っていませんか。

○吉田座長 そのとおりでございます。

○松井専門委員 ですよ。というくらい実はこれは重要な論文になる可能性があるのです。今回、私たちがそれを踏襲する必要は全くないのですけれども、同じような結果になる可能性があるということで、もうちょっとこのPrattのものをここでちらっと書いたほうがいいのかなというの一点。

それと、Vinsonなのですが、ここで一番気になるのは、ほとんどの知見はヒトもネズミも硫酸銅の給与試験ですよ。バイオアベイラビリティ、生体利用能が違ったらどうするの、話が変わるよねという話になりかねないのですけれども、それを言い出すと食事摂取基準も問題なのですが、これは吉田先生がお詳しいと思うのでお聞きしたかったのですが、古い論文でビール酵母の銅利用性の論文があります。相対利用性は硫酸銅の90%でありました。ビール酵母中の銅と銅強化酵母中の銅の利用性は差が大きくあると考えたほうがいいのですかね。ないと考えたほうがいいのですかね。これによって議論の持っていく方がかなり違ってくると思いますが、吉田先生、すみません。

○吉田座長 恐らくこの銅強化酵母というものはパン酵母ではないかと思うのです。日本で販売されている亜鉛酵母とかそういったものは基本的にパン酵母に培地に大量に放り込んでということをやっていますので、ビール酵母とパン酵母で違うかといったら、恐らく私は違わないと思うので、1937年のもちろん原著を見ておられないということですが、要は硫酸銅に対してビール酵母が9割、これのほうが私は感覚的には納得できる。

それで、Vinsonの酵母に入っている銅のほうがグルコン酸銅よりも利用性が高いというのは個人的には非常に納得がいかない。ただ、データが出ていますので、それを否定するわけにもいかないのですけれども、あまりそのことに乗っからないほうがいいのではないかなという気はするのです。

○松井専門委員 分かりました。

○吉田座長 多分明らかに化学形態が違っているものではなくて、こういう有機酸についているものと無機に硫酸などについているケースと、それから、酵母の中に入っているケースなので、これを比較した場合、私どもはさんざんいろいろなものでやった

ことあるのですが、差なんてほとんど出ないのです。差が出なかったら論文にしないように私は思うのだけれども、これはたまたまそういった差ははっきり出ているので論文にしているような気がするのですが、それを言い出すとエビデンスも何もないのでという話になってしまうのだけれども、基本的にはグルコン酸銅も硫酸銅も酵母に入っている銅も胃に入ったら恐らく全部可溶性になって浮いてくると思うのです。だから、あとは一緒ではないかという気はするのですけれどもね。これはデータがあるかと言われるとないのですけれども、1.4倍というのはかなり言い過ぎているような気がするのです。類似のような論文がもうちょっとあるのだったら、この銅強化酵母のほうがグルコン酸銅よりも利用性が高いということは言ってもいいと思うけれども、この1報だけに寄りかかってこのことをあまり強調するか重要視しないほうがいいのではないかという気はしているのですが。

○松井専門委員 グルコン酸銅の生体利用能はそんなに高くないよくらいは書けるかなと思ったのですが、今の先生のお話を聞いて、そこもちょっと言いにくいかなということもあり。

○吉田座長 多分グルコン酸銅も硫酸銅もそんなに変わらないと私は思っているのです。

○松井専門委員 分かりました。

では、まとめのところにこのVinsonは載せないという形でよろしいかと思えます。

以上です。

○吉田座長 大分時間を取ってしまいましたけれども、よろしいでしょうか。

それでは、次のヒトにおける知見のところに行きたいと思えますので、事務局から説明をお願いいたします。

○大場係員 事務局でございます。

では、ヒトにおける知見について60ページ以降で御説明をさせていただきます。

61ページを御覧ください。

61ページの枠囲みの後段のほうに前回の枠囲みの記載を残しております。前回の御議論の中では、ヒトにおける知見の項目に関してはヒトの毒性試験に関する知見を記載するところで御議論いただきました。なので、今回62ページ以降になりますけれども、そういった方向で記載の修正や削除等を行っている状況でございます。それを踏まえて御確認いただければと思っております。

では、62ページ目から全体的に御説明をさせていただきます。

62ページ目の1行目からグルコン酸銅に関する知見を載せております。こちらは先ほども少し御説明したのですけれども、体内動態のほうで記載を載せているものに関して毒性試験に関する記載がございますので、こちらの項目にも載せている状況でございます。

めくっていただきまして、63ページ4行目から銅及び銅塩類に関するヒトにおける知見を記載しております。

5行目の①及び19行目からの②は、いずれもPrattと同様に体内動態に載せている知見となっております。ただ、記載に関しましてはヒトにおける知見の項目に合うように記載を

修正しているところがございます。

64ページ目の③にはO'Connorのものがあるのですが、こちらは体内動態にはないものとなっておりますので、こちらの項目にだけ記載を載せているところです。

また、64ページ目の25行目以降に④、⑤、⑥というところで数ページにわたって記載をさせていただいていたところなのですが、こちらは前回の議論を踏まえますと、体内動態に関する知見となりますので、記載を削除させていただいたところがございます。

めくっていただきまして、68ページ目の3行目からグルコン酸及びグルコン酸塩類を記載させていただいておりますが、グルコン酸塩類を被験物質としたヒトにおける知見は提出されていないところとなっております。

同じページの6行目から(4)でヒトにおける知見に関する検討とさせていただいております。エビデンステーブルに関するところを載せているところがございます。

事務局の枠囲みをまず御説明させていただきますので、70ページの枠囲みを御覧ください。

70ページの枠囲みに事務局よりと書かせていただいております。第21回、前回のワーキンググループの議論を踏まえて、ヒトにおける知見の項目を修正しております。エビデンステーブルに関しましても同様に記載させていただいております。当初記載していたものとしましては、要請者から提出された概要書に記載の表G-11となっていたのですが、このG-11が体内動態に関する知見が載せられているエビデンステーブルとなっておりますので、前回の御議論を踏まえますと、このエビデンステーブルはヒトにおける知見の項目には適さないのかなと考えているところがございます。

また、要請者から提出された概要書におきまして、表のE-4とE-5を記載されております。こちらは安全性のエンドポイントに関する知見ですとか観察研究に関するものを載せておりますので、こちらを中心にエビデンステーブルを作成することでいかがかと事務局から枠囲みで質問させていただいたところとなっております。

これらを踏まえまして、70ページの枠囲みの下から4行目のところで澤田専門委員よりコメントをいただいております。

エビデンステーブルに関しまして、Olivares (1998)の知見は追加してもいいのではないかとということの一ついただいております。

また、めくって71ページ目に続きますけれども、Kessler (2008)に関しましては、アルツハイマー型の患者なので削除でもいいのではないかと前回コメントはいただいていたところですが、参考資料という形でもよいとコメントをいただいております。

また、エビデンステーブルにあつて本文にないものはなぜだろうと思っておりますので、なるべく対応させるのがよいと思っておりますとコメントをいただいております。事務局としてもその方向で今考えておりますので、現段階で記載はできていないのですが、71ページの枠囲みの事務局よりのところに記載させていただきましたとおり、エビデンステーブルに記載の知見を本文にも記載する方向で追って記載整備をさせていただきたいと考え

ているところでございます。

また、Turnlundら（1990）の知見に関しましてもエビデンステーブルにないとコメントをいただきましたので、現段階でエビデンステーブルを表19のほうに追加させていただいているところでございます。

この点なのですけれども、エビデンステーブルです。70ページの枠囲みのほうに戻っていただければと思います。枠囲みの2段落目の「加えて」から始まる文章なのですが、各知見につきまして、指針のほうでは被験者の年齢や性別、健康状態及び人種的・民族的背景など、そういった項目についてまとめるようにと書かれております。ただ、事務局から今提案させていただいておりました、概要書に記載されている表E-4、E-5というのは要請者が提出したものとなっているのですけれども、EFSAが2023年に銅の再評価を行った際につけていた論文についている表をそのまま添付していただいているような状況となっておりますので、指針の項目と一対一で対応はしていない状況となっております。おおむね項目として当てはまると考えることもできるかと思うのですけれども、その項目が一対一で対応していないことについて修正をしていくべきかどうかというところも先生方に御議論いただきたいと思っております。

なお、ヒトにおける影響の1~7の分類と評価した科学的水準に関しましては現在の表でも記載がされておりませんので、そこについては別途ヒトにおける知見の御担当の先生方に御確認いただきたいと思っております。

エビデンステーブルに関しましてはこのような御説明とさせていただきます。

ヒトにおける知見は以上でございます。

○吉田座長 ヒトにおける知見に関しまして、前回、澤田先生から幾つかコメントをいただいて、それについてはある程度対応をしていただいている途中かと思っております。ですので、まだ完成版という形ではないので、きちんと御確認いただけないような状態だろうと思っております。

なぜそうなっているかということについては、今、事務局から御説明がありましたように、評価書案の72ページ以降なのですけれども、これはもともと申請者のほうから出てきたものをこちらに載せているわけです。それで、例えば72ページの表などはEFSAの銅に関する評価書の最新バージョンのものがあるのですが、それをそのまま日本語に翻訳してここに出してこられている。ところが、実際にはそういったものを作るときには、特に安全委員会の指針では、70ページの枠囲みの事務局よりのところの上から6行目ですか。被験者の年齢、性別、健康状態及び人種的・民族的背景などの項目に関してまとめてという形になっている。要はこちらのほうの指針でこういった表にきなさいと言っているのと、要請者が出してきた表はかなり項目が異なっている、欠けている部分があったり、ですので、こちらの指針に合うような形の表に一旦変えてもらった上で、どれを入れる、入れないという話にしていく必要があるわけです。

どういうふうにしていくかということなのですが、現状のままいってしまうというのも

一つの方法、つまり、手を加えずに、先生方からこれは追加したほうがいい、これは除いたほうがいいというものを修正しつつ完成させるというのが一つの方法ですし、もう一つの方法としては、やはりこちらの指針に合わせた表に作り変える。特に項目のところを少しじって、表自体を全体として作り変えていく必要があるだろうと。その場合に、それを誰がやるのか。一義的にはこういった表の作成の責任は要請者側の責任でありますので、要請者にこういった表にまとめ直していただきということをお願いするというのが一つの方法ですし、事務局に汗をかいていただくというのも一つの方法だと思うのですが、その辺り、先生方のほうからどういうふうに進めていくのがいいのでしょうかということです。つまり、評価書の72ページ以降の表について、現行はEFSAの評価書についているものをそのまま日本語訳しただけのものであるのです。これを安全委員会の指針に合うような形に少し変える必要があるだろうと思うのです。もちろんこのままでいいという御意見もあるかと思いますが、まず指針に合わせる必要があるかどうかということについての御意見をいただければと思います。

梅村先生、お願いします。

○梅村専門参考人 遅くなってすみませんでした。

指針が出てきてからまだ時間のたっていないワーキンググループですので、前例となることを考えれば、やはりできるだけ指針に沿った形の審議を進めたほうがいいのかと思っています。どちらに作らせるのかという点では、やはり申請者のほうに作らせるのが本筋かなとは私は思います。

以上です。

○吉田座長 どうもありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。

澤田先生、お願いいたします。

○澤田専門委員 テーブルでは、事務局がまとめているようにおおむね項目に当てはまっているとは思いますが、今、梅村先生からありましたように指針に原則基づいていただくのがいいとは思いますが。ただ、私が指針をちゃんと理解していないので、などの項目というその作業が結構大変なのではないかという質問が一点。あと、既にEFSAの評価書からの和訳ということのようなので割とまとまっているというだけあって、項目を幾つか追加すれば見やすいというか分かりやすいようにはなっているので、大幅に変える必要があるかどうかをお尋ねしたかったところです。健康状態と人種については追加してもらう必要があるかなと思います。

○吉田座長 事務局のほうから。

○大場係員 事務局でございます。

澤田先生、ありがとうございます。

1点目、2点目でまとめたの回答になってしまうかと思うのですけれども、こちらの項目は、先ほど梅村先生がおっしゃっていただいたとおり、前例が非常に少なくなっております。

して、今、机上配付資料のほうでお渡ししているものが1点ございます。机上配付資料でお渡ししているものは、以前、栄養ワーキンググループのほうで御議論いただきました**25(OH)D₃**という別の品目がございます。こちらに関しましては栄養指針に沿って評価を行っていただけまして、エビデンステーブルについてもそのような形にのりつった上で行っているものとなっております。なので、指針のとおりを書いてある項目ですと非常に数が多くなってしまいますので、御認識のとおり大変だなと思っているところではあるのですが、そういった形の項目を意識して作っていただくというのが一つあるのかなと思っております。

ですので、今いただいているものをベースにこれと見比べて作っていただくのがいいかなと思うのですが、項目の細かいところでもし要請者さんにお伝えができるものがあるれば、ワーキンググループのほうでコメントをいただければなと思っているところがございます。

すみません。回答となっておりますでしょうか。

○澤田専門委員 ありがとうございます。すみません。机上配付資料を見落としておりました。

机上配付資料1の表51のような形でまとめていただくようお願いするのは賛成です。

○吉田座長 最初に梅村先生におっしゃっていただいたように、そもそもこの栄養ワーキングの指針が完成してから対象となるものがあまりなくて、こういった表もまだ作成事例が非常に少ないというか、その段階でこの表のままやられてしまうと、何のための指針だということにもなりますので、できるだけ指針に近い形でまとめていただく。ただし、100%一致していなくてもいい。せめて**25(OH)D₃**ぐらいの形ではまとめていただくという形で、事務局のほうから少なくともこれとこれとこれとこれは項目として挙げてください、実際の指針はこうだけれども、その中の少なくともこれとこれとこれは挙げてください、場合によっては別の項目があったほうが分かりやすいというのであれば、それは残していただく。そういった指示をした上で要請者をお願いをするという形にしたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

○石見専門委員 石見でございます。

先生方の御意見に賛成です。特に背景食、どんな食事をしていたかというのが重要なので、**25(OH)D₃**のときもそうだったので、食事の内容も分かっていたら書いていただければ良いと思いました。

以上です。

○吉田座長 どういった項目を必須項目とするかとか、その辺りについては少し事務局と私のほうで相談をさせていただいた上で要請をするということでもよろしいでしょうか。

それでは、そういった形で進めたいと思います。

その他、今、表の話ばかりでしたけれども、ヒトにおける知見、ほかの箇所でも構いませんので、コメント等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

松井先生、お願いします。

○松井専門委員 松井です。

実は先ほどもちらっと言ったのですけれども、動態のほうと同じ論文が挙がっていますよね。62ページですか。ここで、実は先ほども申し上げたのですが、まずPrattのこの論文の重要性がどのくらいあるかというのが分からないのですけれども、食事摂取基準ではこの論文が基本になって銅のNOAELを出して、それで上限量も求めていたわけですよね。だから、実際にここには日本人の食事摂取基準というのが書かれていますよね。下にはEFSA (2023) による評価しか書いていないのですが、ここで食事摂取基準 (2025) について言及しないのは何となく変な気がするのですが、もしこの論文は全然役に立たないというのであれば、NOAELとして取らないというのであればこれでいいのですけれども、そういう可能性があるのであれば、ここで食事摂取基準ではこれを使っているよというようなことを書いておいたほうが何となく後々便利なような気がします。

以上です。

○吉田座長 松井先生、ただいまのは62ページですね。グルコン酸銅二重盲検試験、要は元はPrattらの文献なのですが、いろいろな評価書がこれを採用しているということで、食事摂取基準も実はこれに乗っかってしまっているということなのです。そのことについて、こういうケースというのは、SCFから後ろもこういうふうを書くのが一般的なのですか。これは事務局に。

○大場係員 ありがとうございます。

EFSAで引用しているものとかで有用そうなものについてはいつも記載しているのですけれども、すべからず全てほかの海外評価機関で引用されているからといってそのコメントを記載しているわけではないと認識しております。

○吉田座長 この書きぶりのところですね。実はこのPrattらの文献というのがいろいろなところで上限の値を決めるのにかなり引用されてしまっているという状態が事実としてあります。ですから、多分ここに最初にぼーんと括弧で書くのではなくて、後ろのほうでこれに基づいてこうこうしているというような書き方をしておいたほうがいいように思うのです。でも、それを言い出すと、ほかのところもきっとそういう箇所が多々あるかと思うのですけれども、これはあくまで文献の紹介ですよね。そうすると、文献の紹介だったら元のものだけでも構わないように思う。ただ、ほかのところが同じような書きぶりになってしまっているんで、ここだけSCFから後ろを全部外すというのも変な形になってしまうし、その辺り、今、松井先生は食事摂取基準だけのことを言っておられたのだけれども、実はその前のアメリカの摂取基準も実は使っているわけですよね。ですから、こういった場合の引用のルールみたいなものについて、全体とのバランスも考えないといけませんので、それについては少し考えさせていただくということでもよろしいでしょうか。恐らくこの文献は結構きちんと見ないといけないだろうと思いますので、結局はこれは10mg与えたら特に何も起こらなかったよという論文なのですけれども、ただ、ほとんどの評価書が

これに乗っかってしまっているという状況ですので、もうちょっとこの文献そのものもきっちり見ないといけないかなという気がしております。特に摂取基準は我が国のものですので、それだけは切り離して、日本でもこれを引用しているというような形で書くというやり方もあるのかもしれませんが。その辺りも含めてこちらで考えさせていただきます。

ほかにヒトにおける知見全体について何かございますでしょうか。

それでは、ちょうど今3時半でございますので、10分ほど休憩という形にさせていただきます。3時40分から再開ということにさせていただきます。

(休 憩)

○吉田座長 それでは、再開させていただきます。

先ほどのヒトにおける知見のところでは2点ほど補足と申しますか、事務局のほうから説明いただくことが一つ、それから、私のほうから申し上げたいことが一つございます。

私から申し上げることは、松井先生から先ほど62ページのPrattらの報告に関して摂取基準のこの話があったのですが、私ども、その意味がはっきり分からなかったのもう一度先生から説明いただけませんか。

○松井専門委員 摂取基準の話ですよ。摂取基準でこの論文を使って10mg/日/人をNOAELに、あれはNOAELと言わないですよ。健康被害非発現量でしたか。それに採用して、摂取基準ではそこからULを求めているのです。

ということで、いろいろなところで引用されているのですが、上にちゃんと摂取基準と書いてあるので、そのことを下に書いてもよろしいのではないですかというのが私の発言の趣旨です。

以上です。

○吉田座長 要は事実をそこに書いておいたほうがいだろうということですね。

○松井専門委員 特にもしこの10mgが生きてきたら、やはりここには書いておいたほうがいいでしょうとは思いました。

以上です。

○吉田座長 分かりました。

そうしたら、もう一つは事務局のほうから説明をお願いします。

○大場係員 事務局でございます。

先ほど先生方に御議論いただいた中でエビデンステーブルのお話をさせていただきました。項目として25(OH)D₃のときに書いた表51のように、それぞれの項目をといてるところで考えているところでコメントをいただいたのですけれども、石見先生から背景食は追記していただいたほうがいいのかとコメントをいただきました。そのほかにもこの表と指針のほうで項目が異なっているところがありまして、今、先生方のほうでこういった項目はできれば追加しておいたほうがいいのかというものがもしあれば、要請者さんにこのタイミ

ングでお伝えできればなと思っております。後ほど見たタイミングでお願いするというのもあるのですけれども、手戻りが生じないためには今の段階で何か御意見をいただければなと思っております。

例えば今回銅に関してなのですけれども、グルコン酸銅だけではなくて硫酸銅なりほかの銅の形態で投与していることもあるかと思しますので、そういった観点から銅の投与形態というところも表の中に組み込んでいただいたほうがいいのかなと一つ考えているところです。

そのほか何か思いつくものがあればいただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○吉田座長 今すぐという話になるとなかなか難しいところもあるかと思しますので、事務局のほうからこういったことを要請者のほうに項目として挙げてくださいということをお示しするわけですが、それ以外にどういったことを要請するかということについて、先生方に後ほどメールでさしあげますので、これは追加したほうがいいという項目があれば、1週間ぐらいですかね。1週間ぐらい、もう少し短いスパンのほうがいいかもしれないとは思っているのですけれども、一定の日数をめどに何か追加項目があればお知らせいただくという形にしたいと思しますので、そういった連絡が事務局のほうから行きますので、御対応いただければということでございます。石見先生からいただいた背景食については当然項目としてはお願いするといったことになります。

それでは、毒性試験のほうに移りたいと思しますので、事務局から説明をお願いします。

○大場係員 事務局でございます。

では、毒性試験のほうの御説明をさせていただきますので、評価書案の86ページ以降を御覧ください。

86ページから遺伝毒性に関する項目を立てさせていただきます。遺伝毒性に関しまして前回御議論いただきまして、伊吹先生からもコメントをいただきまして、それに対して修正等を加えております。主に行っておりますのは、表23以降にあるもので指標欄を削除させていただきます。

また、87ページに関しまして、表24ですけれども、結果欄あるいは用量等のところに伊吹専門委員より修正をいただきしております。

ページをめくっていただきまして90ページでございますけれども、前回の議論を踏まえまして、塩化銅に関する知見が飼料添加物評価書に記載されておりますので、こちらを栄養ワーキンググループのこちらの評価書のほうにも追記することで御議論いただきましたので、追記をさせていただきます。

続きまして、92ページ以降に急性毒性の欄を設けております。

めくっていただきまして、93ページの4行目から銅塩類に関する急性毒性の知見が記載されております。前回、高須専門委員からコメントをいただきまして、表32の中に硫酸銅以外の塩化銅や硝酸銅といった銅塩類の知見を記載させていただきます。

続きまして、94ページ以降に反復投与毒性がございます。前回の調査会のタイミングで高須専門委員よりコメントをいただきまして、現在の通常の添加物の評価書では個々の試験でNOAELを判断するような記載形式となっておりますので、それを追記してはいかがでしょうかというコメントを踏まえて、事務局のほうでそういった文章をそれぞれの知見に追加させていただきました。細かな記載につきましては高須専門委員より修正をいただいておりますので、こちらについて内容を御確認いただければと考えております。

また、最後になりますけれども、106ページを御覧ください。

106ページに(4)発がん性試験の項目がございます、①グルコン酸銅となっております。こちらの知見については参考資料とすることとしておりまして、その理由の記載を修正いただいております。

毒性試験に関しては以上なのですけれども、114ページをお開きください。

114ページの8行目に新たに項目を立てておりまして、4.安全性に係る知見の概要のまとめとしております。前回第21回ワーキンググループのほうで御議論いただきましたとおり、体内動態、ヒトにおける知見、毒性試験、それぞれの項目でまとめを作っているところではあるのですけれども、それらを総合して安全性に係る知見の概要として横断的に比較ができるような項目をとるところで先生方に御了承いただきました。そういった項目を設けておりますが、今後、ヒトにおける知見ですとかそういった部分のまとめもきちんと固まってき次第、こちらは事務局のほうで原案をまた作らせていただきますので、その際に再度御確認をお願いするところで考えております。

以上が毒性試験に関する御説明でございます。

○吉田座長 それでは、86ページに戻っていただきたいと思えます。

86ページから92ページ、遺伝毒性に関して伊吹先生から御意見をいただいておりますので、それに沿って修正をさせていただいた。

それから、前回のワーキングで各表の、例えば86ページの表23の指標のところについては、これは委員会のほかのところでもこういったことをしているのですけれども、指標のところについては削除していくというのが全体の方針でありますので、それに合わせるということで削除させていただく。これは前回先生方にも御了解いただいたことであります。

それから、塩化銅の知見を追記させていただいたということでございます。

以上のような修正を86ページから92ページにかけてさせていただいたのですが、伊吹先生、これでよろしいでしょうか。

○伊吹専門委員 はい。ありがとうございます。

もう一点追加でよろしいでしょうか。in vitro、in vivoというのを1個ずつ試験の種類のところ書いているのですけれども、例えば87ページですと上側の表がin vitroで下側がin vivoなので、多分ほかの委員会ですと試験成績(in vivo)となって、もう一つ、例えば表24、25、試験成績(in vitro)という形で、1個ずつに括弧してin vivo、in vitroと書くのではなくて、題名のところ書いている場合があるかなと思うので、そのほうが分かりや

すいかなと思いました。御検討いただければと思います。

○吉田座長 ありがとうございます。

要は87ページの表24のことではないかと私は思ったのですが、そうですね。

○伊吹専門委員 そこもですし、それ以外は全部in vitroだと思いますので、in vitroと書いてしまえばいいと思うのですけれども。

○吉田座長 表としては分かれているのだけれども、その辺、何で分かれているのだというのがぱっと見たときに、だから、表24としてin vitro、その下の表としては分かれているのだけれども、これがin vivoときっちり分かるようにしましょうといったことでございますね。

○伊吹専門委員 はい。そうすれば括弧書きが要らなくなると思うので、いいのではないかなと思いました。御検討ください。

○吉田座長 どうもありがとうございます。

それから、93ページ以降ですか。急性毒性のところでは高須先生から硫酸銅以外の銅塩類の知見を追記したらということで、追記させていただいたということです。

それから、94ページ以降の反復投与毒性のところでは、それぞれの報告ごとに、要はNOAELが得られるか得られないかということとその都度述べていくといった書きぶりにしていくということで、そのようにさせていただいたということだと思っておりますが、高須先生、これでよろしいでしょうか。

○高須専門委員 ありがとうございます。高須です。

急性毒性のほうに関しては、93ページです。前回のワーキングの議論を踏まえた修正になっていると思いますので、これでよろしいかなと思います。

94ページ以降の反復投与毒性です。今、座長から説明があったように、それぞれの試験に対してNOAELの判断をする。できないならできないという判断をするという記載を追記していくという修正に前回の議論でなりましたので、その方針に従って追記、修文していただいたというところでございます。

全体の中身です。その修正の方向ですが、多くの試験はこれまでの添加物の評価書とかで引用されている論文でありまして、それを再度確認してその中の判断を記載するのはどうかと提案したところでございます。試験としては、いわゆる一般的な毒性試験を行うような化学物質と違って、やはり栄養成分というところもあるので、単用量の試験が多かったりとか、検索している臓器が限られたものであるという試験が多くあったので、そういったものはNOAELは得られないというような記載をしているところです。

少し私のほうでも確認していただきたいなというところもございまして、EFSAですとかICPSの評価書とかに引用されているのですけれども、元のデータまで詳細が確認できないというようなものがあって、具体的に言うと、96ページのbの試験などはそういった論文なのですが、それに関しては、やはり記載ぶりだけを見るとあまり毒性的な変化ではないのかなという感じはするのですが、具体的な中身が確認できないので、NOAELを得るこ

とはできないと判断したと提案させていただいたというところでは、この辺の書きぶりをどこまで判断するのかというのは少し確認していただいたほうがいいかなと思います。

似たようなのが104ページ、105ページのa、bの試験でありまして、こちらも過去の添加物評価書で、JECFAも引用しているのですけれども、動物数が少ないというようなこととか、あと、少し定性的な評価の手技的なところに少し問題があるというか、そういったものを原因としてNOAELは取れないということにしております、前回の添加物評価書でもそうだったところでは、今回確認しても、やはりそれ以上の情報を得ることはできないので、それを是認するような形で今回もNOAELを得ることはできないという判断で修文をお願いしたというところがございます。

修正の方向としては以上のようなこととなりますということで、すみませんが、よろしくお願ひします。あと、発がん性に関しては前回提案したような修正になっているので、私はこれでよろしいかと思ひます。

以上になります。

○吉田座長 どうもありがとうございました。

梅村先生、お願ひします。

○梅村専門参考人 今、高須先生から発がん性試験の参考資料に落とした理由の記載が提案されていますけれども、これはどうなのですかね。イニシエーション処理をしたモデルによる検討であるためというのは何だか、実際にこれは肝部分切除もしているのですよね。となると、この試験をイニシエーション処理したモデルによる検討との表現でいいのかという気もして、そもそもこれは要りますか。以下の知見はグルコン酸銅の発がん性評価に用いることはできないものの、発がんプロモーション作用を検討した知見であるためだけでは駄目ですか。

私のコメントは以上です。

○高須専門委員 高須です。

そちらのほうで正確に表現されているかなと思ひますし、意味としてはそれで十分伝わると思ひますので、結局はプロモーション作用を見ている試験であるから、発がん性の評価の参考資料にしましたということをお伝えできればいいので、今の先生の修文に同意いたします。

○梅村専門参考人 あともう一つなのでは、表49で何だかいっぱい書いてあるのですが、これは要りますか。参考資料なのに表まで作って、こんなに長々と記載がありますが、実際のところ、これは肝発がんプロモーション作用が検出されたというような内容なわけでは、それだけでは駄目なのでは。文章を読むと、例えば107ページの17行目、「一方、短期間試験では」と書いてあるけれども、短期間試験とはどれのことですか。正確に記載するとさらに大量になり、むしろ簡潔に記載したほうがいいような気がするのですが、どうですか。

○高須専門委員 この辺は過去の評価書から文章をそのまま持ってきて、参考資料に記載

する用に整備されていなかったところもあるので、その辺は確認して、必要な情報が分かるように、もう少し分量を減らしていいかなとは思いますが。なので、その辺はもう一度確認させていただければと思います。

○梅村専門参考人 ありがとうございます。

以上です。

○吉田座長 要は106ページの発がん性試験のところ、当初は参考資料という扱いではなくてこういった表まで入れてという書きぶりにしておったのが、参考資料という扱いになったのであるからもう少し簡潔にというのが梅村先生の御趣旨であろうかと思っておりますので、そういった方向で高須先生のほうにこれはお願いするということでもよろしいでしょうか。

○高須専門委員 承知しました。確認させていただきます。

○吉田座長 どうもありがとうございます。

あとは、最終的には114ページまで行っていただいて、まとめというところになるかと思いますが、先ほど事務局のほうからありましたように、もう少し議論が進んでからこのまとめはしたいということですので、これは事務局のほうで少し頑張ってくださいという形ではないかと思っております。

その他、毒性試験全般につきましてコメント等はございますでしょうか。予定ではまだあと1時間弱あるのですが、本日の議論全体を通して何か御意見等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしたら、事務局のほうから少し発言があるそうですので。

○大場係員 本日も御議論いただきありがとうございます。

前回第21回の際に御議論いただきまして、要請者様にお願いしている補足資料要求がございました。こちらに関しましては6月の冒頭のほうに要請者様に依頼しておりまして、まだお返事はいただけていない状況となりますので、今後いただきましたら、また先生方に御確認をお願いさせていただければと思っております。

また、今回、エビデンステーブルの件に関しても、先ほど座長にまとめていただきましたけれども、事務局のほうからこういった項目を追加すべきかというところでメールを投げさせていただければと思います。それに関しまして、通知の案ですとか中身のところで先生方にまた御確認をお願いすることになるかと思っておりますので、その際は御協力をお願いできればと思います。

事務局からは以上です。ありがとうございます。

○吉田座長 本日の予定は実は毒性試験まででございました。その後、一日摂取量の推計という話にはなっているのですが、前回のワーキングで、この一日摂取量を推計するに当たって、今回、要請者のほうがこのグルコン酸銅を総合栄養食品というものに使いたいということであったのですが、そもそもその総合栄養食品というものが実際にどういう使われ方をするのかということについての情報も少なく、摂取量推計というのがなかなか難しいだろうということで、要請者はこのグルコン酸銅を添加する総合栄養食品というも

のはどういった利用をされることを想定されているのかということについての情報をいただきたいということを要請者側をお願いしているのですが、まだその返事はございません。それが入ってこないと一日摂取量の推計等ができない状況でありますので、そういった意味で、本日は毒性試験までという形にさせていただいたわけでございます。

その他、まだ時間がございますので、グルコン酸銅の進め方等について御意見があればお伺いいたします。

お願いします。

○祖父江委員 委員の祖父江です。

ヒトにおける知見のところではエビデンステーブルのいろいろな研究をもうちょっとまとめて進めるということなのですが、その際に介入研究と観察研究というのがありますね。介入研究は割と動物の知見とパラレルに検討しやすいのですが、問題は観察研究というカテゴリーでありまして、特にドーズに関して、必ずしも投与量ではないので、自然に摂取している量なわけですね。さらに、エンドポイントに関して、投与ゼロに対するバックグラウンドのリファレンスみたいなのが、投与実験であればゼロから始まっていいのかもしれませんが、それも自然に摂取している量であれば、有害事象のバックグラウンドレートというのが何かあるのですよね。それに比べて上がったか下がったかみたいな話になる。そうすると、最終的にPODを決める際に、いわゆる添加物で指針で決めているULaddという考え方とそぐわないような形になると思うのです。ですから、ヒトにおける介入研究のほうは恐らく割とストレートにPODを決めるという考え方にのっとっていきけると思うのですが、観察研究の扱い方ですね。観察研究の場合、中には結構大きなデータがあったりするので、エンドポイントもしっかりしたものがある可能性もあつたりして、扱いに関してはそのところをよく考えないと、添加物のPODを決める際の考え方として区別して、介入研究と観察研究はちょっと違うのだということ意識して進めていったほうがいいのではないかなと思いました。

以上です。

○吉田座長 どうもありがとうございます。

栄養成分については最終的にどういった指標で示すのがいいのかという形で、ULaddということも考えてくるのですが、海外研究であればバックグラウンドの摂取量はこれぐらいというのははっきりしていて、そこに何かオンしたという形になろうかと思うのですが、観察研究というのはそもそもこれぐらい食べている人たちがいて、そういう人たちでどうこうという話になってきますので、それがULaddというところに結びつくかどうかということになると、なかなか難しいかもしれないということだろうと思います。

それで、栄養成分ワーキングについては指針というものがあって、こういった指標を示していこうということではあるのですが、実際にそれを念頭に置いて、今回のグルコン酸銅もそうなのですが、何らかの指標を作っていくとなってきたときに、なかなかぴたっとはまりにくいようなものが結構あるというのが、まだ例数は少ないのですが、

そういった感覚を私どもも少し持っているという状況であります。

ですので、そういったことについて、つまり、こういった栄養成分関連添加物についての指標というのは、指針はもちろんつくっていただいているのですが、先生方にもう一度議論をいただくということも必要なのではないかと。つまり、ULaddなのか、あるいはほかの指標がいいのか。今回のものにつきましても、これが総合栄養食品というものに使われる。そうすると、それを利用する人たちは一般の食事というのとはどれぐらい取っているのかということがよく分からない。要請者がどういうふうに戻事してくるかにもよるのですが、けれども、つまり、単純なULaddという考え方が取れるのかどうかということは私自身も疑問に思っている部分もございますので、またそういう根本的なことを議論するような場を一度つくったほうがいいのではないかと。これは事務局とも相談しているというのが現状でございます。

ということで、今回のグルコン酸銅も含めると思うのですけれども、栄養成分添加物というものの何かを決めるときにこういったことが考えられるのかというような根本的な部分をまた整理し直さないといけないのかなということも考えておりますので、またそういう場をつくっていきたい。ですので、指針の作成に関わっていただいた先生、研究班か何かで関わっていただいた先生方は私よりもはるかにそういった議論をしていただいているかと思っておりますので、またそういった先生方にも御意見をお伺いしながら、この指標そのものについても議論をする場をつくっていきたいと今のところ思っておりますので、またそういう場を設定するときには御協力をお願いしたいと思います。

それでは、特に先生方のほうから御意見がなければ、今回のグルコン酸銅についての調査審議はこれまでにしたいと思っております。よろしいでしょうか。

石見先生、お願いします。

○石見専門委員 石見でございます。

栄養成分関連添加物については、指針を最初に作ったわけなのですけれども、作ったのは結構前なのです。なので、もう一回読み直すということが必要かなと思って、そこには手順とか優先順位とかがしっかり書かれているので、今、吉田先生がおっしゃったように、もう一回それを全員で確認する必要があるかなと思っております。

以上です。

○吉田座長 指針を作成していただいた先生方から言えば、何を今さらそんなことを言っているのだということかと思っておりますけれども、実際にそれに沿ってやっていこうと思ったときに、なかなかそこにうまく立ち返れていないというのも現状だろうと思っておりますので、ワーキングのメンバーでもう一遍意思の統一をきっちり図っておいたほうがいいだろうといった趣旨でございます。

先生方のほうから特になければ、本日の審議はこれで終了させていただきます。

それでは、議事の(2)ということですが、特になければ、本日のワーキングはこれで終了ということにさせていただきますので、次回の予定等について事務局からお願いいたします。

ます。

○田辺課長補佐 事務局です。

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。

○吉田座長 以上をもちまして、第22回の「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」は閉会ということにさせていただきます。どうもありがとうございました。