

# 食品安全委員会添加物専門調査会

## 第 43 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平成 19 年 4 月 17 日 ( 火 ) 14:00 ~ 16:50

2 . 場 所 委員会中会議室

3 . 議 事

( 1 ) ケイ酸塩類 ( ケイ酸カルシウム及びケイ酸マグネシウム ) に係る食品健康影響  
評価について

( 2 ) L - アスコルビン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 )

福島座長、石塚専門委員、井上専門委員、今井田専門委員、大野専門委員、  
久保田専門委員、西川専門委員、三森専門委員、山添専門委員、吉池専門委員

( 食品安全委員 )

見上委員長、小泉委員、長尾委員、野村委員、廣瀬委員、本間委員

( 事務局 )

日野事務局次長、國枝評価課長、蛭田課長補佐、大竹係長

5 . 配 布 資 料

資料 1 - 1 添加物評価書「ケイ酸塩類 ( ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム ) 」  
( 案 )

資料 1 - 2 第 41 回 添加物専門調査会 議事要旨

資料 1 - 3 第 42 回 添加物専門調査会 議事要旨 ( 案 )

資料 2 - 1 アスコルビン酸カルシウム指定のための検討報告書

資料 2 - 2 添加物評価書「L - アスコルビン酸カルシウム」( 案 )

資料 2 - 3 追加関連論文（L - アスコルビン酸カルシウム）

参考資料 アスコルビン酸カルシウム類の試験データ一覧

## 6 . 議事内容

福島座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから、第 43 回「食品安全委員会 添加物専門調査会」を開催いたします。

先生方には、御多忙の中にもかかわらず、御出席いただき、ありがとうございます。

本日は 14 名の専門委員の出席でございます。

江馬専門委員、中島専門委員、林専門委員からは、御欠席との連絡をいただいております。

食品安全委員会からも先生方の出席をいただいております。

本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に「食品安全委員会 添加物専門調査会（第 43 回会合）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います。

それでは、議題に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いいたします。

蛭田課長補佐 資料の確認をさせていただきます前に、事務局から 2 点御報告がございます。

先日、メールにて御連絡させていただきましたように、当委員会の委員でございました寺田雅昭氏が健康上の理由により、昨年 12 月 21 日付けで委員を辞任されたところでございます。

このため、国会の同意を得まして、寺田氏の後任となる委員の選出が行われ、去る 4 月 1 日付けで、廣瀬雅雄氏が委員に任命されたところでございます。

それでは、まず初めに廣瀬委員の御紹介を申し上げます。廣瀬委員、お願いいたします。

廣瀬委員 4 月 1 日に食品安全委員会委員に着任しました、廣瀬でございます。

特にこの会は存じ上げている先生ばかりですので、詳しいことは申し上げませんが、私はこの食品安全委員会ができる前に、厚生労働省で添加物調査会の座長をしていましたので、非常に懐かしく感じます。今後ともよろしくお願いいたします。

蛭田課長補佐 また、4 月 1 日付けで、事務局の幹部の異動がございました。

評価調整官といたしまして、猿田調整官が着任しております。ただいま席を外しておりますけれども、今後ともよろしくお願いいたします。

それでは、資料の確認を入らせていただきます。

議事次第、座席表。

資料 1 - 1 「添加物評価書『ケイ酸塩類（ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム）』（案）」でございます。

資料 1 - 2 「第 41 回添加物専門調査会議事要旨」でございます。

資料 1 - 3 「第 42 回添加物専門調査会議事要旨（案）」でございます。

資料 2 - 1 「アスコルビン酸カルシウム指定のための検討報告書」でございます。

資料 2 - 2 「添加物評価書『L-アスコルビン酸カルシウム』（案）」でございます。

資料 2 - 3 「追加関連論文（L-アスコルビン酸カルシウム）」でございます。

参考資料「アスコルビン酸カルシウム類の試験データ一覧」でございます。

なお、資料 2 - 1、2 - 3 の添付資料につきましては、大部になりますこと等から、傍聴の方々にはお配りしておりません。公表資料につきましては、調査会終了後、事務局で閲覧できるようになっておりますので、必要な方はこの会議終了後に事務局までお申し出いただければと思います。資料の不足等はございますでしょうか。

福島座長 よろしいですか。

それでは、議題の 1 に入らせていただきます。ケイ酸塩類に係る食品健康影響評価についてでございます。

説明をお願いできますか。

蛭田課長補佐 資料 1 - 1 ~ 1 - 3 が関連する資料でございます。

まず過去の専門調査会の議事を御確認いただきたいと思えます。

資料 1 - 2 でございますけれども「第 41 回添加物専門調査会議事要旨」ということでございまして、アルミニウムの取扱い、ケイ酸塩類の中でアルミニウムを含むものの取扱いのディスカッションがなされております。

また、2 ページを御覧になっていただきますと、ケイ酸マグネシウムの関連物質であります三ケイ酸マグネシウムについての御議論、ケイ酸カルシウムについての御指摘、評価書の案のまとめ方について、ディスカッションがされております。

第 42 回の専門調査会におきまして、2 ページの三ケイ酸マグネシウムについての指摘の部分、引用文献の名称が間違っているということでございまして、御指摘をいただいたところでございます。事務局で専門の先生と確認をいただいて、記載を整理させていただいたところでございます。

資料 1 - 3 でございますが「第 42 回添加物専門調査会議事要旨（案）」でございます。ケイ酸塩類の部分を抜粋したものでございます。

主なディスカッションをいただいた内容でございますが、ケイ酸カルシウム及びケイ酸

マグネシウムの評価書のとりまとめ方についてでございます。

アルミニウムを含有する2つのケイ酸塩類については、必要な資料が整理された後に評価を再開することとなりました。今回、残りのケイ酸カルシウムとケイ酸マグネシウムの2品目の評価書として、2品目を合わせたもの、それぞれ分別して整理したものを提出しております。

どのように審議を進めるかということで、幾つか御議論があったところでございますが、主なものでございますけれども「ケイ酸塩類については、生体に入ってから拳動が同じであるとされていること。自然界に非常に多く存在しているものでもあり、ある意味で生体成分の一部とも考えられることから、まとめて整理した方がよいのではないか」。

「金属イオンで分別しても、実際には金属イオン以外の塩の形態が毒性に関わってくることもあり得ることから、まとめて議論をして、必要に応じ後で個別に分けるということで進めたらどうか」という御意見。

「最終的に、分別することになるかもしれないが、相当の部分が重複することから、2品目をまとめて審議し、個々に問題が出てくれば、それについては別途議論する」ということで、最終的にとりまとめられたところでございます。

評価書の審議でございますけれども、代謝の部分の記載について、わかりづらいところがあるということでございまして、事務局で再度整理することとされております。

次回の審議についてでございますが「吸収の機構」から再度審議を行うこととされたところでございます。

以上でございます、資料1-1添加物評価書を御覧になっていただけますでしょうか。記載の変更のあったところを中心に御説明させていただきます。

3ページの「2.背景等」のところでございます。事務局の方で字句の整理を一部させていただきます。

7ページでございます。宿題としていただいております「吸収、代謝、尿中排泄」の部分につきまして、整理をすることということで宿題をいただいたところでございまして、事前に御専門の担当委員に相談させていただきまして、配付されておりますような記載に整理をさせていただいているところでございます。

幾つか口頭で説明、追加をさせていただきたいところがございます。7ページの21行目でございますけれども「投与量に対する尿中からの回収率は16.8%であった」という記載がございます。ここにつきましては、実は18行目を見ていただきますと、3用量の試験が行われておりまして、40、200、1,000 mgということで、試験が行われております。

この 16.8% というのは、この中の 40 mg/kg 体重/日の投与量のデータでございます。要はこの回収率の最も高いものについて記載をしたわけでございますが、そこを明確にさせていたいただきたいと思ひまして、事務局といたしましては、回収率は 40 mg/kg 体重/日投与群で 16.8% であったと記載してはどうかと考えております。

更にその下の 22 行目からの記載でございますけれども、この試験で言いますと男性で 2、5、10 g、女性で 2.5~10 g と、それぞれ単回経口投与をして、尿中のケイ素を測定したというデータでございます。

これにつきましては、この実際の数字が 26 行目から記載されているわけですが、女性に 7.5 g を投与した場合ということで記載がされているわけでございますが、実はこの 7.5 g を投与したケースが最も測定値が高かったというものでございまして、事務局といたしましては、ここに若干字句を追加させていただきたく思っております。

具体的には、女性に 7.5 g を投与した場合に測定値が高く、ケイ素は投与後の前 24 時間以内 (0.28 mmol、以下同様)、投与から 24 時間後で 4.8、投与 24~48 間後で 0.48 mmol、投与 48~72 時間後で 0.3 mmol ということでございます。

いずれにしましても、御了解いただければ、最終的には事務局で字句を整理させていただいて、先生方にもう一度御確認いただきたいと思っております。

更に 15 ページを御覧になっていただけますでしょうか。修正を意味しますアンダーラインが引いてあるところでございますが、15~20 ページにかけまして、これは実は形式的な変更でございます。従来、評価書におきましては、国際機関における評価の後に摂取量の推定の記載をしておりました。今回は逆にとなっておりますところから、整理をさせていただいたものでございます。内容の変更等はございませんことをお伝えいたします。

事務局からの御説明は、以上でございます。よろしく願いいたします。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、これから審議していきたいと思ひます。前回のところの復習ですけれども、背景等が変わっております旨はよろしいですね。

先ほど蛭田さんの方から追加がありました、7 ページの 18~28 行目ですか。2 つの研究結果が記載されておりますが、口頭であったようなふうに変更したいということですが、いいですか。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

福島座長 そうしますと、本日は 8 ページ目の 16 行目「吸収の機構」からですけれども、それまでのところに何か疑問点がありましたら、発言をお願いしたいと思ひますが、

いかがでしょうか。

本間先生、どうぞ。

本間委員 最後の御説明の中で、国際機関の方が先に定まっていたという御説明は、どうということでしょうか。

蛭田課長補佐 記載の順番だけでございます。国際機関の評価の内容をこの1日摂取量の記載の前に置いたというだけでございます。形式的な修正でございます。

本間委員 わかりました。

福島座長 それでは、8ページの16行目「吸収の機構」から入りたいと思います。

このところで何か疑問点はありませんでしょうか。これはどうもオルトケイ酸という形になって吸収されるということについて、ずっと述べております。

山添先生、何かこのところで追加的なことはございますか。

山添専門委員 特にこのところはないと思いますが、オルトケイ酸とケイ酸塩というのでの吸収の違いということが一貫して書かれています。後のところにも関係するのですが、表現をどうするか。ケイ酸塩という場合には吸収がされないという表現になっていて、オルトケイ酸は吸収されるということで一貫しているので、吸収の形態のところで一応区別がされているので、この表記で通っていれば、それでいいのではないかと思います。

福島座長 これは25行目のところを見ますと、モノマーからポリマーまでのいろいろなものが生じ、モノマーが吸収されやすい。

山添専門委員 オルトケイ酸ですね。その意味がわかれば、一応わかるかなと思うのです。

福島座長 そのポリマーができていくというのは、酸が。

山添専門委員 脱水を起こして、くっ付いているわけですね。それで吸収されにくいということになっているようです。ただ、基の文献でも、この吸収がどういう機序によるのかということの記載は、今のところはないのです。

現在、こういう塩類の吸収を行うようなトランスポーターの研究もどんどん最近まで進んではきているのですが、ケイ酸塩に特化して吸収するようなトランスポーターというのは、今のところはまだ見つかっていない。だから、複数のトランスポーターによって、何らかの形で乗かって吸収されるのではないかというふうには想像されます。

福島座長 このものはもともと、例えばケイ酸として吸収。

山添専門委員 ケイ酸塩の形で、だからモノマーの形だけに入る。

福島座長 モノマーの形だったら。

山添専門委員 塩になってしまって、解離してしまうと吸収されにくい。

福島座長 32行目で、私はここら辺も弱いものですから、教えてください。

「ケイ酸マグネシウムも胃酸と反応してゼラチン状のケイ酸を生ずる。従って、ケイ酸塩が吸収されるか否かは胃の酸により分解されるか否かによる」ということは、例えば慢性胃炎の人は、胃酸が無酸症の人は吸収されるのですか。

山添専門委員 されにくいです。

福島座長 私などは慢性胃炎だから、全然吸収されない。排泄されてしまう。

山添専門委員 したがって、フリーの形で酸性になったものだけの状態が、ある程度の濃度が存在しているときに腸管から吸収をされる。塩類のままの状態であれば、そのまま排泄されてしまう。

福島座長 わかりました。

久保田先生、どうぞ。

久保田専門委員 21行目の文言の「化学形をとる」というのは、一般的な言い方ですか。ここではどうして化学形ということを使うのかを教えてくださいたいです。私も専門外でわかってはいないのですけれども。

山添専門委員 これは形態という形もあるのですけれども、モノマー、オリゴマー、ポリマーで、実際には解離をすれば同じものだと。

ただ、この場合にケミカルフォームをそのまま訳しているだけだと思うのですけれども、形態の方がわかりやすければ、形態にすればいいけれども、化学形でも間違いではないと思います。

形でこの形の場合と、タイプのもう一つの型とかがあるのですけれども、これも最近はこちらの形を使うようですので、こういう形でもいいのかなと思います。

福島座長 わかりました。

先ほど、山添先生から説明していただきました吸収形態について、ほかのそのところはよろしいですか。

それでは、次に9ページの方はいかがでしょうか。ここにも化学形という言葉が出てきますけれども、ケイ素の血中の化学形、血中濃度及びその変動ということであります。

前もってお読みしておいていただけたと思いますけれども、よろしいですか。8行目のところには「ケイ素の血中濃度と尿中排泄量との間には相関性が認められている」ということが書いてあります。またあったら、後で教えてください。

9 ページ目の「尿中ケイ素濃度の「バックグラウンド値」であります。このような量が記載されております。自然界にあるということから、こういうデータが出ているわけです。どうぞ。

大野専門委員 わからないところがあって、見ておかななくてはいけないと思って、見ておく時間がなかったのですけれども、9 ページの1 行目から2 行目にかけて「血中のケイ素はモリブデン酸と反応することから、可溶性のオルトケイ酸として存在し」というところの論理がわからなかったのですけれども、これは山添先生はわかりますか。

山添専門委員 モリブデン酸と反応するのは、これは取ってしまった方がいいかなと思うのです。検出に古い分析手法で、モリブデン酸として検出しているのですね。だから、こここのところは可溶性のオルトケイ酸として血中で見つかるのだよということを説明するために、そのオルトケイ酸の形だとモリブデン酸と反応する形態のものの形態として存在しているという意味ではないかと思うのです。だから、血中では可溶性のオルトケイ酸として存在し、だけでいいと思います。

大野専門委員 その方がわかりやすいですね。

福島座長 「モリブデン酸と反応することから」を削除します。どうぞ。

大野専門委員 単位で dL というところと 100 mL と書いてあるのがあるのです。4 ~ 5 行目は dL とあって、13 行目は 100 mL と書いてありますね。31 行目は dL になっていすけれども、統一した方がよろしいのではないかと思います。

福島座長 恐らく文献がそうになっていたから、そのままなのでしょうね。

蛭田課長補佐 整理をするということといたします。ありがとうございます。

福島座長 どうぞ。

吉池専門委員 7 行目ですが「ヒトの血清中コントロール値では」とあり、このコントロールとは何だろうと文献 57 を見ていましたら、透析患者と比較するために透析患者以外のヒトをコントロールとして、年齢ごとの平均値を求めています。そういう意味では、ここでいきなり「コントロール」というよりは、「一般成人においては」とか、そういう表現に変えた方がいいのではないかと思います。

論文中は「患者」に対して「コントロール」という意味で、年齢階級別の値が示されていますが、一般の成人の値という意味合いだと思います。

福島座長 一般成人値ですか。

吉池専門委員 そこは論文のところをもう一回きちんと見て記載すべきだと思います。

蛭田課長補佐 確認をいたしますので、よろしく願います。



福島座長 元に戻りますが、 のところはいかがですか。いろいろなスピーシーズの尿中での値が出ております。これを見ますと、ヒトが一番多いのですかね。いろいろなものを摂取しているからですかね。

大野専門委員 16行目のところで、mg Si/日と書いてありますけれども、その後に句点がありますね。これを読点にした方がいいと思います。

この4行目と5行目のところが両方矛盾して、4行目がケイ素の血中濃度が100  $\mu\text{g/dL}$  となっていて、5行目は二酸化ケイ素として100  $\mu\text{g SiO}_2/\text{dL}$  以下であるということで、ケイ素がこれだけあれば、二酸化ケイ素はもっと多くてもいいはずなわけです。だから、以下であるというのではなくて、こういう報告もあるとか。5行目の方は、二酸化ケイ素として100  $\mu\text{g SiO}_2/\text{dL}$  以下との報告もある。

福島座長 これはいずれにしても、微量と見ていいのですね。わずかに吸収されたものの血中がこういう濃度ですよということですね。

大野専門委員 はい。

福島座長 そうすると、前のところはよろしいですか。全体の解釈としてはそういう解釈ということで、細かいことがありましたら、また事務局にお願いしたいと思います。のところもよろしいですね。こういうデータであるということでもあります。

「ケイ酸塩の物質収支に関する研究」ということです。ここではケイ酸塩のほとんど大部分は吸収されず、腸管を通り、ふんとして排泄される。少量であるが吸収された大部分のケイ素は尿中に排泄されるということでもあります。あと残ったものがそこに書いてあるところに蓄積されるということなのですが、肝臓、腎臓への大きな蓄積は起きない。どうぞ。

大野専門委員 25行目の「水溶性オルトケイ酸としてしか吸収されないことから、肝臓、腎臓への大きな蓄積は起きない」というのは、論理的につながらないです。血中でしたりなどすれば、また状況は変わってくると思うので、そういうことも多分論文の中には触れていないと思いますので、単に水溶性オルトケイ酸としてしか吸収されず、という程度にしておいた方がいいですね。論理的につながりがあるような感じで書かれてしまうと本当かなと思ってしまいますのでね。

福島座長 吸収されず。その2行は全部消したらいけないですか。24行の結合組織に蓄積される。肝臓、腎臓への大きな蓄積は起きない。文献に載せていくというのではだめなのですか。

大野専門委員 その方がいいかもしれない。しかし、ヒトを含む一般動物では、肝臓、

腎臓の大きな蓄積は起きないということですね。その方がよろしいと思います。

福島座長 事実だけを記載していくということです。よろしいですか。

それでは「シリカ尿路結石症の生成機構」です。ここで尿路結石のことについて書いてございます。ここについて何かございますか。10ページの5行目までずっと続いておりますが、よろしいですか。

今、気が付きましたが、細かいことになってしまうかもしれませんが、10ページの2行目「ヒト以外の動物における結石の生成場所は腎臓、膀胱及び尿道である」というので、結石の存在場所ぐらいにしておきませんか。尿道でできるというのはちょっとね。腎臓、たまに膀胱には、こういう結石が存在します。

10ページの「組織内分布」ということであります。これは先ほどのところでありましたが、9ページのところに出ておりまして、蓄積ということがありますが、ここでは「肺以外の臓器のケイ素含量は一生を通じて大きく変わらない。肺のみが塵埃の吸入により大量のケイ素を蓄積する」。別の経路での吸収で起こるということで、いわゆるシリコースの問題に発展するようなことが書いてあるということです。

以上までのところで、何か問題点はございますか。基本的に言いますと、吸収されにくい。されたとしても、オルトケイ酸の形で吸収され、それが24時間以内にほとんど排泄されてしまう。そして、臓器としては肝臓とか腎臓というような、そういう主要臓器への大きな蓄積は起きないということでもあります。

毒性の方に入りますけれども、よろしいですか。

「急性毒性」につきまして「(a)ケイ酸カルシウム」のところを見ていただきたいと思います。いかがでしょうか。いずれもLD50が5,000 mg以上と非常に高い値を示しております。マウスで5,000 mg以上、ラットも5,000ですね。一番下の文献では、LD50は3,400と、いずれにしても高いということでございます。よろしいですね。

10ページ目の下のところに「(b)参考」として、アルミノケイ酸ナトリウムが書いてございます。

山添専門委員 先生、9ページに戻っていいですか。

福島座長 どうぞ。

山添専門委員 のところなのですが、修文と削除をした方がいいのではないかとこのところがあります。

29行目のところで、シリカ(二酸化ケイ素)尿路結石症を患ったウシでは、尿の排泄量が2 mL/分と少なくなり、このことが結果的に尿中のケイ酸濃度を飽和以上に高め、場合

によつては 100 mg/dL となる。

その次のところで「尿量の低下の原因として牧草の低タンパク、低ミネラルが挙げられる」ですが、ここのところは関係がないので、直接的なものではないので、取ってしまった方がいいのではないですか。

福島座長 削除します。あとのところはよろしいですか。徹底的にやってください。

大野専門委員 33 行目のところで「2 乗に比例してポリマー化し、残りのケイ酸が飽和に達するまで進行する」という部分。これだと飽和に達するので、だんだん上がっていくように見えるのだけれども、下がっていくので、表現を変えるよりも 2 乗に比例してポリマー化する、で切ってしまう方がいいのではないかと思います。このときはケイ酸が飽和濃度まで低下するまで進行するということですがけれども、それはしつこいのでね。

福島座長 わかりました。ポリマー化する、ですね。「このとき」も要りますか。ポリマー化により生成した。

大野専門委員 「このとき」は要らないですね。

福島座長 あとはいいですか。

大野専門委員 はい。

福島座長 それでは戻ります。急性毒性のところはよろしいですね。

「反復投与毒性」。ここでは「(a) 参考」として、二酸化ケイ素のことが書かれてございます。

最初の論文は、各濃度を 28 日間投与して、異常は認められなかった。最大が 50 まで、用量でいうと 2.5% ですか。

次のデータは、1 ドーズだけです。3 番目のは、いろいろな用量を取っております。これも最大 5% までと取っております。最大 5% でもいろいろな変化は認められなかったということでもあります。これは 90 日間の試験であります。

この辺りは、西川先生、三森先生、よろしいですか。

西川専門委員 細かいところですがけれども、9 行目に「死亡数や剖検時」とありますが、元の論文を見ますと、モタリティーと書いてありますので、死亡率の方がいいのではないかと思います。

福島座長 死亡数と死亡率ですね。

ほかはよろしいですか。19 行目から、同じくラットの今度は 2 年間の経口投与です。明らかな変化、発がん性は認められなかったということでもあります。

あと、ちょっと待ってください。調べていないけれども、20 行目「2 年後の生存率は雌

雄ともに 100%」 というのは本当ですか。

蛭田課長補佐 お手元にある分厚いハードファイルの 15 番でございまして、これが JE CFA の評価書でございます。資料の引用文献 15 の 26 ページでございます。そのロングタームスタディーのラットの試験があるかと思うのですが、これの上から 6 行目辺りに、「At the end of two years the survival rates of both male and female rats were 100%。」と記載されているところでございます。

福島座長 これは JECFA の何年ですか。

蛭田課長補佐 1974 年です。

福島座長 この基の文献はわかりませんね。

蛭田課長補佐 ここから先は引用文献が付いておりません。リファレンスが 29 ~ 30 ページにあるのです。

山添専門委員 ゼロが 1 つ多いのではないですか。

福島座長 その可能性はありますね。恐らく 1960 年代の仕事でしょう。そうすると生存率 10% はあり得ますね。

そうしましたら、結果、行動や一般状態、体重増加に明らかに影響が見られるということで、2 年後の生存率のところはもう削除しませんか。基本的には変化が見られず、発がん性は認められなかったと。20 匹の実験なのですけれども、当時のことでしょうか。こういうデータかなということだと思います。

次の 23 行目からのマウスは、いろいろな用量を取っております。93 週間混餌投与しております。どうぞ。

西川専門委員 26 行目に 5% 投与群において摂餌量の増加に伴い体重増加抑制が見られたという矛盾するような記載があったので、もとの文献を見てみますと、58 番の参考文献ですが、31 ページの該当の記載を見ますと、投与開始の 10 週間くらいにそういう差があったけれども、最終的に体重増加抑制があったわけではないということのようです。

その文献の 31 ページの中ほどの 2 ~ 3 行を読みますと、「It is of interest to note that increased food consumption in the treated group of 5% dosage was accompanied by decreased body weight」とあり、興味あることにこういう現象があったなど書いてあるので、これはあえて記載する必要はないと思います。明らかな影響は認められなかったぐらいではどうですか。

福島座長 認められていない、で削除しますか。

西川専門委員 そうですね。

福島座長 認めていなかったと過去形でもいいですね。また事務局に後で直してもらいます。

いずれにしても、そこのところでは、特段問題となる毒性は、3週間投与しても見られていない。それから、発がん性もないということです。

こここのところで、28行目「組織学的検査においては偶発的な腫瘍の発生が散見されたが、用量相関的ではなく、被験物質投与に起因した腫瘍の誘発は観察されなかった」ということですけれども「被験物質投与に起因した腫瘍の誘発は観察されなかった」。それだけに「組織学的」というのは削除したらいかがですか。要するに、発がん性は見られなかったということだけです。

次に同様な試験が行われております。ここも同じことですね。12ページの5行目のところで「被験物質投与に起因した腫瘍の誘発は観察されなかった」ということで「組織学的に」というのを削除してしまって、明解にしていきたいと思います。発がん性は認められないということです。

以上、駆け足で行きましたが、要するに5%というような用量を長期投与しても、一般毒性に何ら特異的な変化はなく、また腫瘍の発がん性もなかったということであります。問題となるような変化はないと見ていいと思います。よろしいですか。どうぞ。

西川専門委員 細かいことですが、今の12ページの3行目に「12及び24か月目の検査において」云々と書いてあるのですが、もとの文献を見ますと、先ほどと同じ58番の参考文献の51～52ページが雄と雌のデータですけれども、これを見ますと12か月と21か月になっていますので、間違いであれば訂正が必要だと思います。

ところが、49ページを見ますと、血液学的検査は12か月と24か月でやっておりますので、誤植かなと思いますが、いずれにしても正確を期した方がいいと思います。

福島座長 そうしたら、その文献を調べて、統一してもらえますか。恐らく今の話ですと、著者らが間違えている可能性も否定できないということですね。その場合は何らか、こここのところは修飾するなどをして、間違ったそのまま書かないようにしてもらいたいと思います。いずれにしても変化はない。腫瘍の発生はないということが重要だと思います。マイナーな変化として。

蛭田課長補佐 月数について、正しいものを確認するということですね。

福島座長 そうです。

蛭田課長補佐 わかりました。また相談させていただければと思います。

西川専門委員 3～4行目に「肝重量の減少が認められているが、投与量に相関した萎

縮は認められなかった」と書いてあります。

投与量に相関した萎縮と書いてあるのは肝重量の減少のことを意味していますので、「肝重量の減少が認められているが、用量に相関したものではなかった」ぐらいにした方が誤解がないと思います。

福島座長 用量相関性は認められていない。そこを修文しておいてください。

以上、二酸化ケイ素のところは、大して毒性がないということで、よろしいですね。

12 ページの 8 行目から、今度は「二酸化ケイ素及び一部のケイ酸塩」ということで記載されております。ラットとビーグル犬を用いた二酸化ケイ素、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸ナトリウム、また三ケイ酸マグネシウムのデータが載っております。

ここで問題は 17 行目のところで「腎臓の病理組織学的検査ではケイ酸ナトリウム又は三ケイ酸マグネシウムを摂取した総ての動物で被験物質投与に起因した尿細管の変性や間質への細胞浸潤が観察された」ということです。後で出てくるとは思いますけれども、このことがたしか JECFA が暫定 ADI をした根拠だと思えます。

ここのところで何かございますか。イヌの変化として、マグネシウム塩でこういうものをやったときに、腎臓の尿細管の変化は一般的にどれくらい起こるのですか。今回はこの三ケイ酸マグネシウムということにこだわっていますけれども、ほかのマグネシウムをやったときです。

西川先生、知っていますか。

西川専門委員 詳しくは知りません。

福島座長 今井田先生、知っていますか。

今井田専門委員 わかりません。

福島座長 三森先生。

三森専門委員 年齢によりますけれども、かなりばらつきはあります。

福島座長 一般的なマグネシウム塩でも、こういう尿細管の変性がイヌの場合ね。

三森専門委員 この文献を読むと、やはりこの群だけに認められたと書いてありますので、ほかの群ではこの変化は出ていないという扱いをしています。

福島座長 この群と言っても、これはワンドーズですね。

三森専門委員 三ケイ酸マグネシウムともう一つは Sodium silicate の実験群では発現しているとして書いてあるのですけれども、ほかのグループでは出ていないという記載をしているのです。これは資料 22 番の 873 ページに載っております。今のケイ酸ナトリウムと三ケイ酸マグネシウムは確かに発生頻度は高いですね。ほかはゼロです。

873 ページに表 1 とありますね。そこに Control、 Silicon dioxide とありますね。その一番下に Magnesium trisilicate とありまして、その右を見ていくと、雄雌ともに 9/9 です。その上の Sodium silicate も 7/8、 8/8 です。その上の Aluminum silicate はゼロ、 Silicon dioxide もゼロです。以上のことから、何か投与に関連することが起こっていたのかもしれませんが。

福島座長 Sodium silicate にしても 2.4、 Magnesium trisilicate にしても 1.8 というワンコースだけですね。

もう一つ、私がお聞きしたいのは、これ以外のマグネシウム塩で、イヌで腎臓に尿細管の変性が起こるかかどうかです。これを見るとアルミニウムの場合のシリケートは起こっていない。

三森専門委員 アルミだけではなさそうな感じがしますね。ただ、 1 用量ですが、この当方で 9 例のイヌを使って実験していますので、相当なイヌの数ですね。通常は 3 ~ 4 頭ぐらいで実施しています。

福島座長 9 匹やるというのは大したものだ。

三森専門委員 1970 年代ですので、GLP 以前の試験では、多いと思います。1 用量しか実施していないですけれども、発現しているのだろうということです。

福島座長 あくまでこの場合は、三ケイ酸マグネシウム、ケイ酸ナトリウムでは起こっているという理解しかできないですね。

三森専門委員 やはりこれが発現しているために、否定できませんね。ケイ酸マグネシウムについてはデータがないでしょう。ここが非常に引っかかってくるということです。これが用量相関性で、もう少し用量を振った実験でもあれば、もう少し閾値が明確になるかもしれないのですけれども、1.8 mg/kg でしょう。

福島座長 このディスカッションは、後で JECFA の方の解釈等も比較できると思いますので、またそこでディスカッションしたいと思います。

西川専門委員 今のディスカッションに関連してですが、資料 1 - 2 で第 41 回議事要旨の説明が先ほどあったのですけれども、 2 ページ目の 2 つ目のパラグラフに、三ケイ酸マグネシウムについての指摘というところがあります。1970 年のこの文献には組織の所見が記載されていないというのは明らかな間違いだと思いますので、これは訂正していただいた方がいいと思います。

この文献の問題は古いということ、単一用量の試験であるということ、そしてこの文献の発表の後に同様の文献が出ていないということがポイントだと思います。

福島座長 もう一度再検討の結果、訂正ということにいたします。組織の所見が記載されていない。ここはどう続きますか。それだけを削ればいいことですか。細かい文章はまた直してもらいますけれども、それでいいですか。

西川専門委員 はい。

福島座長 ここの三ケイ酸マグネシウムによるイヌの腎変化については、皆さんの頭に入れておいていただきたいと思います。そのことで 21～23 行目で、ADI not limited を暫定 ADI not limited に変更しているということでございます。

以上まで、よろしいですか。

それでは、次に「発がん性」に入ります。発がん性は「(a)ケイ酸カルシウム」ということで、まず書かれております。「単回腹腔内投与し、生涯にわたり発がん性につき観察したところ、陰性であった」。

今井田専門委員 今の点なのですけれども、最初の「単回腹腔内投与し、生涯にわたり発がん性につき観察したところ、陰性であった」。これは 21 番の文献を見ますと、その下の行にある 1 年間の吸入暴露試験をして、その結果腹膜中皮腫が発生していたとあります。

それでその結果を見て、被験物質を腹腔内に投与して、生涯にわたって見たところ、発がん性はなかったということだけで出てきているだけですが、ここで必要でしょうか。

もちろん 1 年間吸入暴露の実験結果はあってもいいと思うのですが、この単回投与の実験はいわゆる発がん性試験とも違いますし、私は削除してもいいのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

福島座長 どちらでもいいですけれどもね。あえてここのケイ酸カルシウムに「(非経口投与)」と断っておりますね。要するに経口投与のデータは、きちんとした発がん性がないから、参考程度に挙げていきましようかという今までの流れですね。参考として解釈していくということでもいいのではないですか。

ケイ酸カルシウム経口投与による実験データはない。そして、これは非経口投与としてこういうのがあるということで、どうでしょうか。よろしいですか。

「生殖発生毒性」です。今日は江馬先生が欠席ですけれども、コメントをいただいておりますね。

蛭田課長補佐 江馬先生と林先生におきましては、事前にコメントをいただきまして、反映をさせていただいております。恐らく本日配付させていただいたものには見え消しはございませんので、前回 42 回の段階で既に御意見をいただいて、今回もお休みということでしたので、事前に確認をしておりますが、特段変更はないということでございます。



福島座長 要するに結論として、生殖発生毒性のところ、この実験が2つありますか。いずれも著変がないということによろしいですね。

「(b)参考」についても同様ですね。

蛭田課長補佐 御意見をいただければと思います。

福島座長 いずれも催奇形性に及ぼす影響はなかったと解釈していただいております。

「遺伝毒性」です。これについては、いかがでしょうか。林先生からコメントが来ていると思います。

蛭田課長補佐 既に反映されているものでございます。

福島座長 もう直してあるということですね。結論としては、このケイ酸カルシウムのデータ、ケイ酸マグネシウムのデータが1つありますけれども、Amesがありますけれども、陰性だということによろしいですね。

大野専門委員 さっきの発がんのところの確認なのですが、非経口投与の前に経口投与のデータはないという文章を加えることをしていますね。その前のところで、反復投与毒性試験で、2年間やっていますね。それは発がん性試験とは言えないですか。それも含んでいるという形です。それは経口投与でやっています。

福島座長 大野先生の言われるとおりです。

そうしましたら、ここはあくまでも参考データとして非経口投与をあえて挙げているということ。

大野専門委員 の発がん性のところ、場合によっては反復投与毒性実験の方とちょっと。

福島座長 反復投与毒性及び発がん性としましょうか。蛭田さん、よろしいですか。

蛭田課長補佐 承知いたしました。

福島座長 14ページの方に行きますけれども、7行目の「(c)参考(類縁物質)」として、アルミノケイ酸ナトリウムのこういうのが記載されているということがございます。

以上のところまで、反復毒性、発がん性、生殖発生毒性、更に遺伝毒性まで何かございますか。

結論から言いますと、遺伝毒性はない。一般毒性も特記すべき毒性は認められない。発がん性はない。催奇形性はないということでございます。よろしいですか。

そうしますと、次に「一般薬理」ですけれども、ケイ酸塩類について、一般薬理試験に関する報告は見当たらないということです。

「ヒトおける知見」であります。ここでは経口投与によるヒト対象試験の報告は見当

たらないが、次のような関連データがあるということで書かれております。ここは御意見をいただけますか。

吉池先生、コメントをいただくとありがたいです。

吉池専門委員 15 ページの 5 ~ 12 行目まで、2 つの論文が引用されていますが、これは皮膚への接触ですので、直接経口的な暴露とは関係ないように思われますので、削除してもいいのではないかと思います。

福島座長 参考データとしても必要ないということですね。

吉池専門委員 私は必要ないと思います。

福島座長 よろしいですか。5 行目の 2 人の患者というデータですね。それから、次の 23 歳の 1 症例です。1 症例を載せ過ぎるといろいろなことも出てきますしね。あまり意味がないと思います。三ケイ酸マグネシウムなどで、シリカ結石を発症したというようなことであります。

ここまでよろしいですか。シリカはいわゆる吸入ではシリコイズということで有名なストーリーがあるのですが、経口の場合にはあまり変化はなく、ヒトの症例でこういうシリカ結石を発症したという例があるという認識ぐらいだと思います。よろしいですね。

次は「6 . 国際機関等における評価」に入りたいと思います。

「( 1 ) JECFA における評価」で、ヒストリーがずっと書かれております。JECFA としましては、そこを見てもらいますと、まず 1970 年の第 13 回の会議で、二酸化ケイ素、ケイ酸塩類、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムの経口投与により有害影響を評価しまして、生物学的に不活性であると判断して、ADI を限定しないとしたということが、まず初めであります。

次に 1973 年に第 17 回で再評価が行われまして、先ほどディスカッションしました、三ケイ酸マグネシウムによるイヌの腎障害の解明が必要であるということから、暫定 ADI として限定しないと設定した。要するに暫定 ADI not limited にしたということでもあります。

その後、1982 年の 26 回の会議では、ケイ酸マグネシウムに関する新しいデータが見られないということだから、三ケイ酸マグネシウムを除いて、ケイ酸マグネシウムの ADI を特定しないこととしたということでございます。

ケイ酸塩類の評価について、ADI は特定しないが適当であるとしている理由として、ケイ酸アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、鉄、マグネシウム、カリウム及びナトリウムの塩は水に不溶で、食事への混入は少ないと予測されるためとしているということです。

そういうことですがけれども、西川先生、このところで何か追加することはありますか。先生が絡んでいることがあれば。

西川専門委員 絡んでいることはないのですが、これは古い会議でのものですから。1つわからないのは、暫定 ADI が出たと同時に追加の試験がリクエストされているはずですがけれども、それにもかかわらず、その後三ケイ酸マグネシウムに関する試験が一切出ていないと考えられますので、その辺がよくわからないことです。

この評価書案の4ページに、三ケイ酸マグネシウムもケイ酸マグネシウム的一种であると書いてあります。どの程度、生体に対する影響が似通っているかは、私はわかりませんが、そういう意味からケイ酸マグネシウムの評価にはケイ酸マグネシウムそのものの試験が必要なのではないかと思います。

福島座長 あくまでこの JECFA も、イヌの腎障害というのは三ケイ酸マグネシウムによるものだということに限定してしまって、除いてしまったのですね。ケイ酸マグネシウムは予定どおり、not limited、今で言う not specified という形でもってきてしまっている。それに対して、ケイ酸マグネシウムのデータがあるかということ、JECFA としてもその根拠は持っていないみたいですね。ただ、食事への混入は少ないと予測された。

このところはどうですか。JECFA はそういうことだということであり、JECFA のコメントについて、御意見はございますか。

ないようでしたら、あとずっと16ページがまっかっかで非常に読みづらいのですけれども、アルミのことが今度は書いてあります。アルミのことも一応ここでやりますか。

三森先生、何か言いたそうですね。

三森専門委員 話が複雑になると思いますので、別個にした方がよろしいのではないのでしょうか。

今井田専門委員 私も別個の方がいいと思うのですけれども、17ページのところにもアルミの話が出てくるので、そちらの方も削除した方がいいのだろうと思ったのです。

福島座長 アルミはアルミで、またしませんか。では、このところも削除していいですね。事務局、いいですか。

それでは、16ページの「(2) 米国食品医薬品庁 (FDA) における評価」のところにあります。ここでは、FDA の見解としまして、ケイ酸カリウムアルミニウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム。

それから、先ほど来のところでも、ところどころ言葉として、アルミノケイ酸ナトリウムと入っていますが、これはそういう言葉を入れていくということでもいいですね。

アルミノケイ酸ナトリウム、アルミノケイ酸ナトリウムカルシウム、三ケイ酸カルシウム等を GRAS 物質に指定しているということだそうであります。

1979 年に FDA は、1978 年までに公表されている関連文献に基づいて、これらの物質の安全性についての見解を次のように述べているということで、二酸化ケイ素及び各種ケイ酸塩類は、地球上に広く分布し、天然水、動植物体内にも含まれる。したがって、ケイ酸塩類は食品中にも含まれ、添加物として加えられるケイ酸塩類の量は食品からの全摂取量のごく一部に過ぎない。

吉池先生、御意見などございますか。

吉池専門委員 厳密な判断は難しいと思うのですが、FDA は少なくともこういう記述をしているとしたら、その部分を抜き出して記述をすることは悪くはないと思います。

福島座長 先生もやはりこう思われますか。

吉池専門委員 その後の摂取量の推計のところ、もう少しロジカルな記述は要るかなと思っていますので、そのときにコメントします。

福島座長 わかりました。

17 ページに行きまして、毒性試験データによると、水溶性のケイ酸塩類を経口投与すると、生体に軽度な毒性を示すが、水に不溶性もしくは難溶性のケイ酸塩類は、生体に対し不活性とみなされるということで文献を挙げています。

既存の科学的情報の中には、いろいろなケイ酸塩類が書いてございますが、現在、使用されている条件で摂取された場合、ヒトに対して有害性を示す事実はないということであり、この FDA のところについて、何か疑問点はありますか。

「(3) 欧州食品科学委員会 (SCF) における評価」が書いてございます。SCF は 1990 年に、ケイ酸カルシウム及びケイ酸マグネシウムについて、いずれも ADI を特定しないと評価しているということでございます。

その後、EFSA において、食品から摂取されるケイ素化合物について、ヒトに対して有害影響を及ぼさない上限量は、現状の知見からは算定することはできないが、ケイ素換算で 1 日 1 人当たり 20~50 mg、すなわち 0.3~0.8 mg/kg 体重/日の摂取ならば、ヒトに対して有害影響を示さないと結論づけている。なお、この数値は摂取量調査から概算した英国における平均摂取量であり、このうち、水、ビール、コーヒー等の飲料からの摂取が 55% を占めているということでもあります。

今の段落のところまでで、何か御意見はございますか。井上先生、どうぞ。

井上専門委員 17 ページの FDA の判断のところなのですが、4 行目からの段落で、既

存の化学物的情報の中には、最終的にヒトに対して有害性を示すという事実はないというのは、これは 1979 年の段階での調査結果なので、このまま書いてしまうとかなり誤解を与えたいと思います。だから、どこかに 1979 年現在とか、そういう言葉を括弧書きで入れていただきたいと思います。

福島座長 これは新しいのではないのですね。

井上専門委員 FDA についてはわからないですけども、JECFA が 2006 年に再調査したという情報はあります。その結果がまだ全部は出ていないということで、その結果待ちということではないでしょうか。FDA としては、それを受けて、何かのアクションを取る可能性はあると思います。

アルミニウム関連物質とアルツハイマーのことが指摘されたのは、この数年のことですので、当然 1979 年段階では全く知見はないということです。

福島座長 今、井上先生の言われているのは、この 6 月か 7 月ぐらいにパブリッシュされるとか何とかということですか。

井上専門委員 この前、アルミニウムは別個にしましょうという話し合いを持ったときに、それに関連した情報をこの場でお聞きした記憶はあります。

福島座長 三森先生でしたか。

三森専門委員 2006 年に JECFA は再評価していますね。それが記載されているブルーブックやモノグラフを全部見ますと時間がかかるので、現時点での評価でということです。

福島座長 そうしますと、今の井上先生の指摘のように、ここの文献のところは、やはり記載として 1979 年における報告ではとか、そういうふうにしましょうか。

後の方に持ってくるよりかは、むしろ頭出しで持っていった方が強く出れますね。そして、既存の科学的情報の中にということで、事務局、お願いいたします。

ほかはよろしいですか。次に行きまして 19 行目からです。

一方、ケイ酸塩類のうちアルミニウムを含む化合物については、これはアルミニウムをずっと言っております。ここは先ほどの話で、また PTWI 7.0 mg などと入れると、ややこしくなってしまうから、削除してはいけませんか。これは載せておいた方がいいですか。

三森専門委員 別途評価するというのであれば、そのときにこれが出てきますね。

福島座長 アルミニウムはやめましょう。

そうすると、今の海外のことについて、国際機関における評価について、もう一度お聞きしますが、よろしいですね。

「7. 一日摂取量の推計等」に入ります。

「(1) 海外における使用状況と一日推定摂取量」ということで、米国における生産量調査報告では、1日摂取量が下記のように記載されているということでもあります。

吉池先生、これはこういうことですか、いいですか。

吉池専門委員 全体にここをどういう構成にするかということなのですが、18ページの13~16行目に書いてあることは、データを考える上で非常に大事なことだと思うのですが、この記述がどこから由来したものなのかというのがわかりにくいと思います。海外だけではなく、日本でも同じようなことが考えられるので、その辺をまず位置づける必要があると思います。

このような議論をするのに、食品添加物由来のものは、水など天然から取られているものから比べると、非常に少ないという話をきちんとするのであれば、添加物としての生産、使用統計から見た摂取量の推計とバックグランドデータについて、ある程度対比をさせてみるというのが有用ではないかと思います。

17ページ目の の米国は、添加物として生産されたものから見たものだと思いますが、米国における一般の住民の摂取量というのが、この評価書には書いていないのですが、52の論文で大体 30 mg/kg/日ぐらいの摂取量があるというような報告はありますので、その辺も記載をすると良いと思われれます。

また、欧州連合について言えば、英国でのバックグランドがやはり 20~30 mg ぐらいあるということですし、また日本においても、少なくとも水道水からの摂取というのは、ある程度推計できると思います。先ほど、ヒトの知見のところ、10か月の乳児がわき水でミルクをといて結石が起こったという論文の中で、各県の水道水の中の含有量が 5~25 mg/L 程度であって、このわき水がその 34 倍ぐらいの濃度であるという記述があります。その辺のバックグランドがある程度想定されて、添加物からの摂取はそれと比べて低く、更にその吸収を考えると、体内に入る量は極めて少なくなるだろうという整理がある程度できるのではないかと思います。

福島座長 ということは、このところに日本でのデータも入れて吸収。

吉池専門委員 今、話したことについては、データ、論文自体は既に収集されているもので、少し整理をし直せば良いと思います。日本における飲料水中の濃度というのが文献としてはないようだと思うのですが、恐らく利用可能なデータではないかと思います。

福島座長 吉池先生、そのところは事務局と話をして、適切なようにしていただけないですか。

蛭田課長補佐 御相談をしながら、整理させていただきます。

福島座長 お願いします。

確認ですが、吉池先生から指摘を受けました 18 ページの 13～17 行目ですね。ケイ酸カルシウムからずっと始まりまして「天然の飲料水および食品由来のケイ素の量に比し著しく低いと考えられる」というのは、由来は何ですか。

蛭田課長補佐 確認いたします。

福島座長 これも内容的には非常に重要な言葉だと思しますので、それをこの調査会にあえてするのかということまで含みこんで、吉池先生、そこを事務局と検討していただけますか。

吉池専門委員 はい。

福島座長 今のことを重要なことだと言いましたけれども、我々調査会として、この文献はどこから出ているかは別問題としまして、この内容について、いかがでしょうか。

「ケイ酸カルシウム及びケイ酸マグネシウムはいずれも水に不溶性で、腸管からの吸収率が低いことも考慮すると、腸管からの吸収を通じて生体内に取り込まれる添加物由来のケイ素の量は、天然の飲料水および食品由来のケイ素の量に比し著しく低いと考えられる」という、この現象について。

先ほど、マグネシウムのところの毒性について、イヌのデータがワンドーズしかないのではないかと。これで評価できるのかということでありましたね。

ですから、我々としても、これを言うには相当のきちんとした毒性評価をしてからでないと、ちょっと言えないと思うのです。これは考えておいてください。

これが欧州連合の 2 段目の段落で書いてありますから、そこかなと思っていますけれども、頭出しから見ると、全く別個のようなふうでもありますし、何かわけのわからない書き方になっておりますので、少なくとも我々調査会としては、まだこのところまでは踏み込みは考えたいと思います。いいですか。

井上専門委員 今の御指摘の内容自体は、本来は 7 ページの吸収のところ、これはヒトについても触れているところがあるので、22 行とかですね。そこの辺りに収まっていた方が全体のバランスというか、まとめ方としてはしっくりくるのです。

福島座長 ただ、ここの「天然の飲料水および食品由来のケイ素の量に比し著しく」という添加物由来のケイ素の量はということに踏み込んでいますから。

2 行目は前に言っていることなのですね。

3 行目から「添加物由来のケイ素の量は、天然の飲料水」となってくるものですから、

そこでちゅうちょしているところがあるのです。

蛭田課長補佐 先生、失礼いたしました。この記載ですけれども、これは文献等ではなくて、要請者から提出されました、お手元の資料の青いソフトファイルでございますが、ケイ酸塩類関係というのがありまして、その41回の部分の資料1-1、ケイ酸塩類指定に向けた検討のための報告書ということで、要請者から提出をいただいた資料の中に記載がございます。

これの47ページでありますけれども、下から2つ目のパラで、今回、添加物として申請されている4物質は、いずれも水に不溶性で、腸管からの吸収物が低いことも考慮する云々かんぬんという記載がございます、これは総合的にこの厚生労働省が資料を作成する段階で、このようなまとめをしたということであって、文献等でどこから引用したというものではないという状況でございます。

福島座長 そうしますと、今あえてここの中に入れる必要というのものも、我々としてはないような気がします。ここはあくまで、1日摂取量の推計等ということで、その等という言葉から入れたのだらうと思えますけれども、ここはいつもタイトルに等というのは入るのですか。1日摂取量の推計だけではだめなのですか。

蛭田課長補佐 過去に整理をした評価書のドラフトで言いますと、摂取量の推定ということで淡々と記載をさせていただいておりますので、そのような記載で、今回この報告書の内容が読めると思いますので、そのように整理するというのであれば、そのようにこちらで記載を整理したいと思います。

福島座長 では、お願いいたします。そういうことでよろしいですね。

「(2)日本における一日推定量」でございます。これでは3行目のところで「ヒト一日当たりの摂取量を0.31 mgと推定している」ということでございます。厚労科研の研究成果でございます。

全体を通しまして、各論的なことで結構ですので、先生方から何か御意見はございますか。ないようですと、特に摂取量のところについて、いろいろと細かい宿題が出ましたが、基本的にケイ酸塩類として、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムということで、今回はディスカッションをしてきました。そのうちでケイ酸マグネシウムの方に先ほどのイヌの毒性、腎臓における尿細管の変化という試験について、ワンドーズであるということで、きちんとした用量相関を取った試験ではないのではないか。

そういうことからすると、その試験だけからすると、いわゆる無毒性量が求まらないのではないかと、三森先生の意見からすると、私はそのように解釈したのですが、そういう



ようなコメントもいただいております。

一方、それに対して JECFA では、どうもその辺りを非常にあいまいもこにして、そこを無視して、三ケイ酸マグネシウムのところだけは削除してしまって、not specified という形にしております。

西川先生からは、やはりマグネシウム塩のところについては問題があるので、問題があると言ったらおかしいですかね。データがないというようなコメントもいただいています。

その辺りをどのようにお考えしたらいいかということ。1つの方法としては、カルシウム塩の方については、いずれにしても、これは二酸化ケイ素という形で、主にこれは議論してきたと思うのです。二酸化ケイ素ということについては、問題がないだろう。

そうすると、後は酸化カルシウムと酸化マグネシウムの2つの方の問題で、それが更にケイ酸と付いたときに、特にマグネシウムの方については、しっかりと毒性がないのではないかということでございます。

1つは、酸化カルシウムにつきまして、今回はデータが出ていませんが、酸化カルシウムの毒性とかそういうものをいかがお考えですか。

蛭田課長補佐 座長先生、もう少し明確に過去のやり取りを振り返っていただきますと、資料1 - 2の2ページでございます。第41回の添加物専門調査会の議事要旨でございます。

先ほど、西川先生の方から、三ケイ酸マグネシウムの関係で、修正の御意見がございました。こちらは後ほど整理をさせていただきますが、三ケイ酸マグネシウムについては、先ほど来、御議論がございますように、三ケイ酸マグネシウムで、イヌの腎障害が起こったということで、閾値が決まっていない状況で評価は難しいのではないかという御意見があったのが1点でございます。これらについては、毒性のディスカッションをした上で判断する。

ケイ酸カルシウムでございますけれども、こちらにつきましては、この組成が酸化カルシウムと二酸化ケイ素と水とかいろいろな割合で結合したものの総称ということであるので、二酸化ケイ素に評価に値するデータは多数あるけれども、酸化カルシウムの毒性データが今回提示されていないということで、このような状況で評価するのかどうか。そういう問題提起があったところでございます。これについても毒性のディスカッションをした上で判断するとされていたところでございまして、この2点が論点として残っているかと思っておりますので、よろしく願いいたします。

福島座長 酸化カルシウムの毒性データは提出されて、データがないのに評価するのか

ということですが、酸化カルシウムそのものは、既存は食添だったのと違いますか。

蛭田課長補佐 酸化カルシウムにつきましては、既存添加物の中の焼成カルシウムというものがございまして、その主構成成分ということでされているものでございます。

ちなみに JECFA においても、かなり前になりますが、1960 年代に評価がされている品目になっております。

福島座長 いかがでしょうか。そういうことからすると、あえて酸化カルシウムのことについて、データが提出されていないから云々ということまでシリアスになる必要はないのではないかと思います。その点について、いかがでしょうか。

カルシウムの方に関しては、あくまでケイ酸、 $\text{SiO}_2$ 、二酸化ケイ素がポイントだと思っています。ただ、マグネシウムはいつも出てきます。前に1つペンディングにしておりますね。あれはリン酸一水素マグネシウムですね。追加実験を要求しております。

三森専門委員 ケイ酸カルシウムですけれども、酸化カルシウムと二酸化ケイ素と水の混合物ということで、それが経口摂取されて消化管に届いた場合はどうなるのですか。

福島座長 ほとんど吸収されないですね。

三森専門委員 いわゆる酸化カルシウムは、どういう形になるのですか。その酸化のところを外れて、カルシウムとは別々になるということですか。

福島座長 溶けないのでしょうか。

三森専門委員 そうしましたら、その酸化カルシウムの安全性データは、既に別途あるので、それについては ADI は特定化してないということなのですね。

福島座長 既存添加物ですから、そうなのですね。

三森専門委員 既存添加物として、安全性点検はされているということですね。

福島座長 既存添加物というのは、安全データはないのですよ。

ただ、こういうことは言えると思うのですね。今、厚労省として既存添加物を見直ししていますね。いろいろなランクづけをしていますね。これが入っているかどうか知りませんが、入っていないとしたら、これは安全だから、もういちいち見直しをする必要はないだろうという位置づけではないですか。

三森専門委員 アメリカの GRAS と同じですね。その辺の情報が明確であれば、もうそこまで見なくてもよろしいと思います。

福島座長 そういう面で、酸化カルシウムが厚労省として、安全性のチェックをする必要があるという中に入れていくかどうかの確認はすぐにできますね。

蛭田課長補佐 確認できると思います。どういう状況にあるのか。更にそのような追記

をすることであるならば、例えば JECFA でどうなっているかという情報であるとか、国内で厚生労働省がどういう形で整理をしているのか。既存添加物の中に焼成カルシウムというのが入っていると思いますので、そういったような追記の記載をすることであれば、そのような整理をさせていただきたいと思います。

福島座長 よろしいですか。あともう一つのマグネシウムの方はどうしますか。三森先生。

三森専門委員 これは先に進めないと思うのです。三ケイ酸マグネシウムと先ほどの Sodium silicate ですか。ケイ酸ナトリウム。どちらもイヌで腎障害が起こっているわけであって、結局、消化管に入ってしまうと、先ほど山添先生からのお話もあったように、オルトケイ酸という形で、吸収されるということですね。それが腎臓まで行って、あのような変化を起こしているかどうか疑問な点があるのですが、データがこれしかないわけです。

福島座長 よくわかります。もう一つ、イヌ、マグネシウム塩、腎障害というキーワードで、ケイ酸マグネシウムではなくて、ほかのマグネシウム塩でもイヌで起こるかどうかを文献的に知りたいです。そういうのはサーチできますか。

蛭田課長補佐 先ほど座長先生の方からお話がありました、リン酸一水素マグネシウムの資料を整理をしている段階で、これについては経口投与のデータがなかったということもあって、最終的には 90 日程度の試験をやっていただいて、それを基に最終的に評価をしようということになっております。

したがって、これについて、こちらの事務局の方で実際に行っているわけではございませんが、そのようなキーワードで調査をすることとは当然可能でございます。

ただ、データがあるかどうかということになりますと、かなり厳しいことになるのかなということとは予想できるかと思います。

福島座長 だけれども、私はやはり知りたいです。なかったらなかったでいいのですけれども、経口投与、イヌで種ですね。だから、投与方法として経口、マグネシウム塩、腎障害、あとは何がありますか。

三森専門委員 それだけです。

福島座長 もっと言えば尿細管変化とか。それで一度、厚労省の方に聞いていただけませんか。それは厚労省の方に聞くのですか。

蛭田課長補佐 はい。要請者の方に必要な資料の要求をすることになるかと思います。

福島座長 それと現時点では、追加のデータがないと、このまま進めないではないという三森先生の御意見ですが、それに対してどうでしょうか。西川先生、今井田先生、特に

毒性の方から見まして、あるいは石塚先生もどうですか。

西川専門委員 先ほど言いましたように、ケイ酸マグネシウムと三ケイ酸マグネシウムの生体影響の差といいますか、それをある程度、科学的に判断できるかどうかのも一つのポイントだと思います。全く違うものではないような気がしますし、その辺の判断が結構重要ではないかと思います。

ケイ酸マグネシウムの試験をするにしても、イヌで見るとということも大事ですが、ラットで見てみることも意味があるのではないかと思います。

福島座長 あくまでケイ酸マグネシウムということに今度はフォーカスを絞って、むしろケイ酸マグネシウムのデータがないから、たまたま三ケイ酸マグネシウムでイヌのデータを持ってきている。その問題があるのではないか。ケイ酸マグネシウムのラットにおけるデータを追加したらどうかというような御意見です。それも一つですね。

ほかに御意見はありますか。山添先生、どうぞ。

山添専門委員 酸化カルシウムですけれども、やはり水と混じると水酸化カルシウムになると書かれていますので、一部はやはりイオン化をしてカルシウムになっていると思います。だから、カルシウムとして、イオンとして解離すると体内では考えた方がいいと思います。

福島座長 しかし、結論的にあえて、その酸化カルシウムは必要ないということではないですね。

ほかに御意見はございますか。これは今回、マグネシウムの方については追加が必要であるというような調査会での見解になると思います。次回またやったときに、また追加追加というののもいかがかと思いますので、今日はまとめ切れませんので、意見だけをいただいて、それをまた厚労省の方がどう考えていただくかということになると思います。

廣瀬委員 1つ確認したいのですが、先ほど、ケイ酸マグネシウムでラットの試験が必要だという話が出ましたが、これはイヌの試験はしないで、代わりにラットですということですか。

福島座長 先ほど三森先生からは、三ケイ酸マグネシウムについて、用量相関を見ていないから、イヌのデータが必要でしょうと。そうではなくて、もっとダイレクトにケイ酸マグネシウムのデータがないから、ケイ酸マグネシウムのラットのデータを出して評価しましょうということですか。それが西川先生からのコメントです。

三森専門委員 私は、ケイ酸マグネシウムのイヌのデータもあった方がよいと思っております。というのは、三ケイ酸マグネシウムで起こっていることがケイ酸マグネシウムで

は、なくなっているかどうかもわからない。これは添加物ですので、ヒトへの外挿ということになりますと、ラットで出ないから無視してよいという議論はないわけですね。イヌで出たら、もうこれは仕方がないわけですので、そこでリスクアセスメントは相当変わるのではないかと思います。そこがわからないので、用量相関の三ケイ酸マグネシウムも必要だけれども、本当に必要なのは今回問題になっている審議品目のケイ酸マグネシウムのイヌの腎毒性があるかないか、そこが重要と思います。

福島座長　そして、結論的に言いますと、ラットとイヌにおけるケイ酸マグネシウムの毒性データが要るということでもいいわけですね。

三森専門委員　イヌだけでもいいかもしれないです。

廣瀬委員　私も両方するのであれば、ラットのデータはなくてもいいのではないかと思います。

福島座長　ほかに御意見はございますか。今井田先生。

今井田専門委員　難しいところですが、問題になっているのは確かにイヌなので、イヌのデータはあった方がいいかなと思います。ラットのデータが必要かどうかは、私では判断できません。

福島座長　わかりました。いずれにしても、動物における毒性についての追加データが必要であるということ。それでケイ酸マグネシウムについての毒性データが必要であるということですね。我々調査会では決めておきたいと思います。

どういう種でやるかどうかというのは、お任せするという事になると思います。先ほどラットかイヌか、2種も要するのか、1種だけでいいだろうとなると、当然イヌになると思いますけれども、それはお任せするという形で、この調査会での全体のニュアンスを伝えていただきたいと思います。

蛭田課長補佐　ケイ酸マグネシウムの評価を進めるにあたっては、動物試験が必要である。ここまではよろしいですね。検体としては評価対象物質であるケイ酸マグネシウムである。動物種については、イヌのデータで腎毒性に関する所見がないというようなデータが出てくれば、極端なことを言うと、ラットの試験を行わなくても評価はできるという形になりますか。

福島座長　評価というか、一般的に今回は三ケイ酸でイヌの方は出ていますからね。

蛭田課長補佐　ということは、イヌのデータが必須であると。それ以外のデータについては、リスク管理側はどういうふうに判断するか。更にクリアな評価を行うために、2種類のデータを取ることはおとめしませんという感じですか。

福島座長　そうです。

蛭田課長補佐　わかりました。

福島座長　別に出してくださいとも言いませんし。よろしいですか。

マグネシウムは何かあるような気がするのですね。

山添専門委員　これまでのデータをながめてくると、一つの傾向は、ケイ酸カルシウムの場合は、溶けた場合に水酸化カルシウムとケイ酸になるわけです。そうすると、アルカリ性が非常に強い。制酸作用ももともと強い。そうすると、結果的に乖離したケイ酸になるから吸収はされないということになるのです。マグネシウムの場合も、酸化マグネシウムが結局、水酸化マグネシウムになるわけです。

そうすると、カルシウムに比べるとアルカリ性はそれほど強くない。だから、ちょっと真ん中に来るわけです。三ケイ酸マグネシウムになると、マグネシウムなのですけども、ケイ酸とマグネシウムとの比率が違って1対3なのです。ケイ酸が多いわけです。そうすると、中性から酸性になるのです。そうすると、これは一部吸収されると理解すると、先ほどのイヌでの毒性が、一部が吸収されてしまって、腎の尿細管とかに沈着を起こして、恐らく何かの形になると考える。

だから、その酸性度を、確かに吸収のときのケイ酸はオルトケイ酸で吸収されるという話がありますし、そういうことを考えると、全体的に理屈としては一貫して説明は可能ではあると思うのです。

だから、ケイ酸マグネシウムについては、それがどの程度に収まるのか、微妙な中間域なのです。その意味でも、三森先生がおっしゃるように、どこかの動物実験があれば、そのことを確認できるのではないかと思うのです。

福島座長　わかりました。

山添専門委員　だから、動物実験をお願いするときの理屈です。要するに中間領域にあって、このものは判断しにくいので実際にやっていただきたいというようなことができれば一番いいかなと思うのです。

三森専門委員　そうすると、三ケイ酸マグネシウムよりも一ケイ酸マグネシウムですから、ケイ酸の量が少ないですね。したがって、用量的に、かなり高用量では腎毒性が起こるかもしれないけれども、用量を下げればなくなってしまうということですね。

山添専門委員　恐らく、そのデータに従えば、そういうことが出てくるのではないかと思います。

福島座長　先ほどの話で、吸収の面でどちらが吸収されやすいか、今、私は理解できま

したけれども、だから、酸化マグネシウムで高用量をやったとしても、吸収されなければ、また、これは垂れ流しになってしまいますから、無毒性量を取ったとしたら大きな値を取っていいということになりますね。

以上のことでよろしいですか。ケイ酸カルシウムの方に関しましては、大体、皆さん、御意見をいただいたと思います。これ以上の追加試験は、もう必要ないのではないかと思います、それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

あと、吉池先生の方から摂取量のところで、もう一度まとめ方を検討したらいいかというような御意見をいただきましたので、あと、マイナーなこともありますので、そういうものをまとめて、次回にはきちんとした結論を出したいと思います。

そういう方向性でよろしいでしょうか。マグネシウムの方に関しましては、先ほどいただきましたコメントで対応していただくということになると思います。

事務局、それでよろしいですか。

蛭田課長補佐 はい。結構でございます。

福島座長 そうしましたら、ケイ酸塩類に係る食品健康影響評価に関しましては、本日の議論で必要とされた追加情報が得られた段階で、再度、審議するということにしたいと思います。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について説明していただけますか。

蛭田課長補佐 ケイ酸マグネシウムにつきましては、追加資料の提出の指示を厚生労働省に対して行いたいと思いますし、ケイ酸カルシウムにつきましては、現時点で得られた情報を、マイナーな修正等をした上で資料の整理をしたいと考えております。これができ次第、先生方に資料を送付させていただきたいと考えております。

福島座長 ありがとうございます。そうしましたら、次の議題2に入りますか。

4時ですね。ちょっと疲れたですね。

そうしたら、一応、予定は5時までですから、5分だけ休憩しませんか。

(「はい」と声あり)

福島座長 これから、5分休憩します。あの時計で4時11分から始めます。

(休憩)

福島座長 それでは、審議を再開したいと思います。

議題 2 に入ります。「(2) L-アスコルビン酸カルシウムに係る食品健康影響評価について」でございます。

事務局から説明をお願いいたします。

蛭田課長補佐 御説明いたします。資料 2 - 1、2 - 2、2 - 3 及び参考資料が関連する資料でございます。主に資料 2 - 2 に従いまして御説明させていただきます。

まず、3 ページを御覧になっていただけますでしょうか。今回の評価対象であります L-アスコルビン酸カルシウムでございますが、ヒトの必須栄養素でございますビタミン C (L-アスコルビン酸) のカルシウム塩ということでございます。食品の酸化防止、ビタミン C の栄養強化等の機能を有するというものでございます。

要請者であります厚生労働省が作成いたしました資料 2 - 1 によりますと、このアスコルビン酸カルシウムでありますけれども、他のアスコルビン酸と比較して酸味が少なく、ナトリウム及びカリウムの摂取量を低減できるというメリットがあるということでございます。

また、物理的な性質でございます。特に水に対する溶解性でございますけれども、L-アスコルビン酸カルシウムは類縁の L-アスコルビン酸でありますとか、L-アスコルビン酸ナトリウムと同程度の溶解性を示すということでございます。

食品添加物公定書に通則というものがございまして、この 3 つの添加物は、いずれも溶けやすいという分類になされているということでございます。

米国におきましては、GRAS の物質でございますして、加工食品への使用が認められております。また、欧州においては、一般食品に必要な量の使用が認められている添加物でございます。

我が国におきましては、昭和 31 年に L-アスコルビン酸及びそのナトリウム塩が指定がなされた後、複数の関連物質の使用が認められているところでございます。

「2 背景等」でございますけれども、いつも出てまいります国際汎用添加物の一つということでございます。

4 ページを御覧になっていただけますでしょうか。まず「(1) 体内動態(吸収、分布、代謝、排泄)」でございます。

この参考資料を見ていただきますとわかりますように、アスコルビン酸カルシウムのデータ自体は広く限られたものでございます。しかしながら、JECFA 等も同様の考え方をしているわけでございますが、体内動態でアスコルビン酸及びアスコルビン酸カルシウムの吸収率が健康な成人において差がないということでございまして、アスコルビン酸等のデ



ータに基づく記載がされているところでございます。

まず、10行目の「吸収」の部分でございますけれども、ナトリウム依存性の能動輸送機構により吸収されるということでございます。高用量においては徐々にその吸収率が低下するという記載がなされております。

また、アスコルビン酸の腸管に対する刺激作用を緩和するという目的でカルシウム塩が使用されていることがあるというような記載もございます。

「分布」の記載部分でございますけれども、アスコルビン酸はすべての体組織に広く分布するということが記載されております。血清中においては約25%のアスコルビン酸がタンパク質と結合しているとされておりますし、酸化型になっているか、還元型になっているかは組織部位によって異なる。ただ、この変換は可逆的であることが記載されております。

5ページでございますけれども、4行目から「代謝、排泄」の記載がされております。

まず最初に、アスコルビン酸はヒト、サル、モルモットではビタミンとして必要であるが、他の動物では体内で生合成されるというようなことでございます。

その上で、ラットではアスコルビン酸を主として二酸化炭素やシュウ酸塩に代謝され、尿中に排泄されたとの記載がございます。

一方、ヒトにおいては60 mgを経口投与しましたところ、糞中に約3%が排泄され、更に高用量では、大部分が尿中に未変化体として排泄されたとの記載がございます。

そのような代謝の記載がございまして、6ページにまいりますと、8行目から「(2)毒性」の記載が入ってまいります。

「急性毒性」の内容については、この記載のとおりで、イヌで500 mgというのがございますが、他の動物においては2,000~5,000 mgというようなことでございます。

15行目から「反復投与毒性」の記載でございます。これもL-アスコルビン酸などの関連物質の記載がございまして、ここから8ページの12行目まで関連物質のデータが記載されているところがございますが、高用量まで特段の影響は認められていないようであります。

8ページの14行目から「発がん性」の記載がございます。L-アスコルビン酸につきましては、ここに記載がございまして、2段階の発がん性試験が行われておりまして、前がん病変、パピローマもしくはがんの誘発は認められなかったという記載がございます。

一方で、アスコルビン酸のデータがございまして、アスコルビン酸において行われた2段階発がんの試験結果では、本剤の投与群で膀胱腫瘍の発生率が増加したというような記

載がなされております。

一方で、このメカニズムでございますが、著者らは尿 pH の上昇等による間接的なプロモーター作用であることを指摘しているということでございます。

「生殖発生毒性」の記載が、9 ページの 16 行目からございます。

この記載でございますけれども、L-アスコルビン酸カルシウムのデータといたしましては、通常、そういう繁殖性に関する試験には用いられないということでございますけれども、ニワトリの催奇形性の試験がございまして、24 行目からの記載でありますけれども、L-アスコルビン酸カルシウム溶液を受精鶏卵の気室というところに注射したという試験でございまして、このデータで言いますと、いずれも徐々に鶏胚が死亡したという結果が得られておりますけれども、鶏胚の形態異常は認められなかったということでございます。

以下、アスコルビン酸及びアスコルビン酸ナトリウムのデータが掲載されているところでございます。

11 ページで、3 行目から「遺伝毒性」の記載をしているところでございます。

L-アスコルビン酸カルシウムにつきましては、細菌を用いました復帰突然変異試験、酵母を用いました遺伝子変換試験が行われているところでございますが、いずれも陰性ということでございます。これ以外のデータも合わせて、遺伝毒性は陰性である可能性が高いというようなことでございます。

更に行きまして、12 ページの 3 行目でございますが「一般薬理」の記載がございまして、これもアスコルビン酸の薬理作用ということで記載がされているところでございますが、欠乏すると壊血病でありますとか、出血傾向の増大を惹起するというような記載がされております。

また、11 行目、15 行目、17 行目、21 行目でありますけれども、血小板増加作用でありますとか、赤血球溶血作用、アドレナリン作動神経系への作用、利尿作用に関係しているというようなことでございます。

25 行目でございますけれども「ヒトについての知見」でございまして、これについてもアスコルビン酸のデータが記載されているところでございます。

最後の方で、13 ページの 19 行目以降でございまして、特にヒトへアスコルビン酸を大量投与した場合のシュウ酸の尿路結石についての考察を掲載させていただいているところでございます。

13 ページの 32 行目から「6 国際機関等における評価」でございまして。

まず、JECFA でございますが、1973 年にアスコルビン酸、同カリウム塩並びに同ナトリ

ウム塩の ADI として 0 ~ 15 mg/kg 体重/日という評価がなされています。

更に、この後でございますが、1981 年にアスコルビン酸、同カリウム塩並びに同ナトリウム塩が食品添加物として使用されるという条件の上で ADI を「特定しない (not specified)」という評価がなされています。この際、アスコルビン酸カルシウムにつきましても評価されていまして、同じように添加物として使用されて摂取される場合には、カルシウム摂取量が食事由来のカルシウムに比べて著しく低いということから、アスコルビン酸カルシウムの ADI も「特定しない (not specified)」というような評価がされております。

14 ページの 8 行目からでございますが、FDA の評価でございます。これらの添加物について既存の文献を評価したところ、ヒトに対して有害影響を与える根拠はないということから、これらを GRAS 物質として指定したということでございます。

15 行目は、SCF における評価でございますけれども、1987 年、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウム、L-アスコルビン酸カルシウムについては安全性試験で影響が認められている用量と実際の摂取量を比較した上で、ADI を設定する必要はないという評価をしているところでございます。

14 ページの「7 一日摂取量の推計等」でございます。これについてはアスコルビン酸カルシウムが未指定でございますので、現時点で国内の摂取量のデータはございませんけれども、本剤が吸収される際にはアスコルビン酸とカルシウムになって吸収されるということでございますので、この評価書の記載は国民健康・栄養調査でありますとか、日本人の食事摂取基準に、既に整理された情報、もしくは基準がございますので、それを基に整理がなされているところでございます。

15 ページの頭のところで、アスコルビン酸 (ビタミン C) の記載が書いてございますけれども、アスコルビン酸につきましても国民健康・栄養調査の結果、2 行目でありまして、117 mg という結果が出ております。

一方、3 行目以降でございますけれども、食事摂取基準で言いますと、結論的には 6 行目の記載でございますので、現時点では UL を設定しないということで整理がされています。

9 行目の「(2) カルシウム」でございますが、国民健康・栄養調査の結果、538 mg でございます。

「一方」以下でございますが、このカルシウムについては、先ほども出てまいりましたが、厚生科学研究の報告書の中で、添加物として使われている生産量統計からカルシウムの摂取量を推定しているものもございまして、それで言うと 68.11 mg ということでございます。

16 行目でございますが、カルシウムの食事摂取基準でありますけれども、ミルクアルカリ症候群で観察された 2.8 g/日を LOAEL ということにしておりまして、更に UF を 1.2 ということで考慮して、上限量 (UL) を 2.3 g/日というような評価をしているところでございます。

以上、事務局からの説明でございますが、1 点だけ事務局から報告するのを失念しておりました。今回の資料の中に、専門委員でございます今井田先生及び福島座長の論文が含まれておりますことを、遅くなりましたが、御報告申し上げたいと思います。

福島座長 ありがとうございます。この L-アスコルビン酸カルシウムに関する概略を説明してもらいました。

それで、今井田先生と私は、特に発言を求められない限り、当該資料についての発言は控えることにいたします。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 それでは、審議に入りたいと思います。

そのほかのところはありますか。今は概略だけでも、あとはいいですね。

蛭田課長補佐 はい。結構でございます。

福島座長 まず、1 ページの「1 はじめに」というところですが、ここはいかがでしょうか。米国では GRAS として認めているということで、加工食品への使用が認められているということでもあります。それから、欧州連合では、一般食品に必要な量の使用が認められているということです。

「必要な使用が認められている」というのは、どういう意味ですか。

蛭田課長補佐 いわゆる GMP ということで、食品を製造するに当たって必要な量というものがおのずから決まってくるかと思しますので、要はアスコルビン酸みみたいなものを多量に使ってしまうと酸っぱくて食べられないということになりますので、その食品を製造するに当たって必要最低限の量ということで整理されているということでございます。

福島座長 それから、EC 委員会では、そののところに書いてあります。「ビスケット等の小麦粉製品に 0.2 g/kg までの使用が認められている」ということでもあります。

我が国では、L-アスコルビン酸及びそのナトリウム塩、更には、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスコルビン酸パルミチン酸エステル、それから、L-アスコルビン酸 2-グルコシド等が食品の酸化防止剤や強化剤等として使用されているということでもあります。

背景は、このようなおりで「3 添加物指定の概要」「4 名称等」が記載されてお

ります。この辺りはよろしいですね。

(「はい」と声あり)

福島座長 4 ページです。「5 安全性」でございます。

そこに書いてありますように「L-アスコルビン酸カルシウムは、経口摂取した場合、消化管内でL-アスコルビン酸とカルシウムになって吸収されると考えられる。このため、体内動態については、アスコルビン酸について述べ、毒性についてはアスコルビン酸とアスコルビン酸類の毒性試験のデータを基にアスコルビン酸カルシウムの毒性を推察した」ということでございます。要するに、毒性に関してアスコルビン酸カルシウムそのもののデータが少ないから、ほかの類を用いて毒性を評価してほしいということでございます。

まず「(1)体内動態(吸収、分布、代謝、排泄)」ですが「吸収」のところはいかがでしょうか。

2行目のところですけれども「健康な成人にとって、吸収率に関してはL-アスコルビン酸とL-アスコルビン酸カルシウムとの間に差はない」。ヒトで、アスコルビン酸とカルシウム塩についての差がないということでございます。このことが、後での毒性のところでもカルシウム塩がなくても評価できるのではないかとということに続いてくるかなと思います。

そこはよろしいですか。

どうぞ。

山添専門委員 内容の問題ではなくて「L-アスコルビン酸」と書いてあるところと「アスコルビン酸」と書いてあるところがどこかにあるのです。それはわざわざ書いてあるのか、それとも、たまたまそうなっているのかということなのです。

蛭田課長補佐 失礼いたしました。文献によってそうなっているものをそのまま書いているのですけれども、これは「L-アスコルビン酸」でよろしいので、そのように整理いたします。

福島座長 大野先生、どうぞ。

大野専門委員 さっき、蛭田さんはちゃんとおっしゃったのですけれども、文章の中でちょっと違うところがあって、16行目のところ。「80~90%が吸収されるが高用量では吸収は徐々に低下する」というところで、蛭田さんは「吸収率は徐々に低下する」と正しくおっしゃったのですが、そういうふうに直していただければと思います。

福島座長 このところで「アスコルビン酸の腸管の刺激作用(下痢、腹痛)を緩和する名目でカルシウム塩が使用される。しかし、この点を合理的に説明した報告例はない。

なおアスコルビン酸カルシウムとしてカルシウムの吸収を改善するという点に関しては幾つかの報告がある」ということで、カルシウムの報告はどうか。

こちら辺は、こういうことだということですが、山添先生、大野先生、いいですか。

大野専門委員 そうですね。そうだなという感じがします。

山添専門委員 20行目の「しかし、この点を合理的に説明した報告例はない」というのは取っておいたらいいのではないかと思うのです。

福島座長 そうすると「使用される」ということで文献を入れましょうか。

山添専門委員 そういうことでいいかと思えます。

福島座長 「22）」にして「しかし」以降を削除します。

よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 次に「分布」に入ります。「L-アスコルビン酸はすべての体組織に広く分布する」ということでございます。

これは要りますか。というのは、28行目ですけれども、「一般に白血球におけるL-アスコルビン酸の濃度が0.01 mg/10<sup>8</sup>細胞数以下の場合、ビタミンC欠乏とみなされる」。

西川専門委員 要らないのではないかと思います。

福島座長 これも消しましょう。

そういうことを言い出すと「血清と尿中のL-アスコルビン酸は、直前の食事の影響を受けるため、体内アスコルビン酸の保持量の指標とはならない」。これも要らぬですね。削除しましょう。

次の段落はいかがでしょうか。大部分還元型として存在するという。しかし、腎臓や腸間膜の静脈血中では約80%が酸化型となっている。この辺りはよろしいですか。

どうぞ。

大野専門委員 ここで気になったところは、37行目で「組織ごとに異なる平衡恒数で存在する」。平衡恒数は組織ごとでも同じはずなので「組織ごとに存在比は異なる」。

山添専門委員 組織ごとに酸化型と還元型の分布比は異なるという意味だと思うのです。

大野専門委員 その方がよろしいと思えます。

福島座長 それでは「組織ごとに還元型と酸化型の分布比は異なる」。そういうふうに修正いたします。

4ページから5ページの上2行のところでは、いかがでしょうか。「L-アスコルビン酸

は胎盤を通過する」。

それで、5 ページの一番上ですけれども「通常食を摂取している母親の乳は」は「母乳」ではいかぬのですか。「通常食を摂取している母乳は 40~70  $\mu\text{g/ml}$  の L-アスコルビン酸を含む」。

大野専門委員 特にここまで書かなくても「母乳中には 40~70  $\mu\text{g/ml}$  の L-アスコルビン酸を含む」でいいのではないですか。

福島座長 それでいいですね。「通常食を摂取している」というのは、確かにあれですね。「母乳中には」にしましょう。

のところはいいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 そうしましたら、次は「代謝、排泄」に入ります。

まず「(a) ヒト以外の動物(ラット)での代謝」ということであります。ここも「アスコルビン酸はヒト、サル、モルモットではビタミンとして必要とするが、他の動物では体内で生合成される」。

ここの 8~17 行目のところは、大野先生いかがですか。細かいことでなくて結構です。

大野専門委員 特に問題ないと思います。

福島座長 「(b) ヒトでの代謝」です。まず第一段落のところですが、ほとんど吸収されて、糞中には約 3% が排泄されたというようなことであります。

それから、第二段落では、非喫煙者にアスコルビン酸の  $^{14}\text{C}$  を経口投与した。

これは、いつの文献ですか。1979 年。1975 年ですか。すごいことをやりますね。

アスコルビン酸の  $^{14}\text{C}$  を経口投与した後、アスコルビン酸を投与して、薬物動力学研究を行ったところによれば半減期は遅れている。これは直した方がいいですね。

大野先生、どうぞ。

大野専門委員 このところで、山添先生の意見も聞きたいのですけれども、25~26 行目にかけて「薬物動力学研究」と書かれていますけれども、これは Pharmacokinetics study のことを訳したと思うのですけれども、今でもこれでいいですか。それとも「薬物動態学」という新しい言葉を入れるかです。

山添専門委員 「アスコルビン酸の動態を調べた報告では」ということでいいですね。

大野専門委員 そうですね。

山添専門委員 「薬物動態を調べた研究では」でいいのではないですか。

福島座長 「研究を行ったところによれば」などというのは、要らないと違いますか。

「投与したところ、L-アスコルビン酸の生物学的半減期は投与量に反比例した」と簡単に言うのはだめですか。

大野専門委員 「血中及び尿中のL-アスコルビン酸の生物学的半減期は」ということで「血中及び尿中の」の後の「アスコルビン酸」からはずっと消して「L-アスコルビン酸」につなげるということをお願いします。

福島座長 よろしいですね。

しかし、次もまた<sup>14</sup>Cが出てくるのですけれども、昔はこんなものはぼんぼん使ったものなのですか。確かにありますね。

これは、みんなアメリカの文献ですね。28行目からですが、3人の患者に<sup>14</sup>Cを投与するのですか。

山添専門委員 スウェーデンのです。

福島座長 これは何の患者ですか。そちらの方に興味があります。どういう患者ですか。

大野専門委員 多分、一般薬理のところ、リウマチ患者にそういうところがあります。何かに効くのですか。ちょっとわからないです。

山添専門委員 4-ハイドロキシプロリンへのコラーゲンのところのことを考えてやっているのだと思うので、その当時は恐らく薬効を期待していたのだと思うのです。

福島座長 今のところを読みますと「ヒト男性のL-アスコルビン酸の生物学的半減期は16日であった」というようなデータであります。

次に、36行目から次のページにかけてですが、これは「細胞中」と書いてありますね。「ヒトの細胞中では上記の物質以外に」とか「細胞内では」で、これは「ヒトの細胞中」でいいのですか。そこまで同定してしまっているのでしょうか。

これは、文献26ですか。2005年。新しいですね。

大野専門委員 これは、読むのに時間がかかりそうな文献です。

福島座長 事務局、検討ということで、また調べておいてもらえますか。

蛭田課長補佐 はい。

福島座長 内容的に、こういうことだという御理解でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 それから、6ページのところに代謝の過程が書いてありますが、大野先生、山添先生、こういう形でいいですか。また一遍、見ておいていただけませんか。

大野専門委員 どこまで細かく見るかによって、ちゃんと酸素の数が合うように入れるか、そこならいいという感じがあって、ちょっと違ってくるのです。



福島座長 今、駆け足でいきました。一応はここで検討したことにしますが、専門のところ、もう一度、確認をお願いしたいと思います。

今日は5時ちょっと前になりましたので、ここで審議をストップしたいと思います。

「(2) 毒性」以降は次回に回したいと思います。

よろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 そうしましたら「(3) その他」について、何かありますか。

蛭田課長補佐 1点だけ報告事項がございます。

第1回、第8回、第11回、第12回、第31回及び第42回の本専門調査会において御審議いただきましたポリソルベート類につきましては、審議結果案を4月12日開催の食品安全委員会に御報告いたしました。同日より30日間、広く国民の方々から御意見の募集を開始しているところでございます。

以上でございます。

福島座長 そのほか、全般を通じてでいいですけども、何か御意見はございますか。

ないようでしたら、本日の添加物専門調査会の議事を終了いたします。

次回の予定をお願いできますか。

蛭田課長補佐 次回でございますが、5月29日火曜日午後2時からを予定しているところでございます。よろしく願いいたします。

福島座長 5月29日火曜日ですね。

それでは、以上をもちまして第43回「食品安全委員会添加物専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。