

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 130 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成26年5月22日（木） 14:00～17:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 2, 3-ジエチルピラジンに係る食品健康影響評価について
- (2) グルコン酸亜鉛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)

梅村座長、石井専門委員、石塚専門委員、今井田専門委員、宇佐見専門委員、
祖父江専門委員、高橋専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、
中江専門委員、北條専門委員、森田明美専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

高須専門参考人、森田健専門参考人

(食品安全委員会委員)

山添委員、三森委員

(事務局)

姫田事務局長、東條事務局次長、磯部評価第一課長、池田評価情報分析官、
高橋課長補佐、中矢係長、鹿田係員、藤田参与

5. 配布資料

資料 1 添加物評価書「2, 3-ジエチルピラジン」(案)

資料 2-1 グルコン酸亜鉛の使用基準拡大に係る要請資料

資料 2-2 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(案)

参考資料 添加物グルコン酸亜鉛の使用基準改正に係る食品健康影響評価に関する
審議結果 (食品安全委員会、平成16年5月27日)

6. 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130回「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ところ、御出席をいただきまして、まことにありがとうございます。

本日は14名の専門委員に御出席いただいております。

又、本日は専門参考人として、国立医薬品食品衛生研究所の高須伸二先生、同じく国立医薬品食品衛生研究所の森田健先生に御出席いただいております。

なお、穂山専門委員、伊藤専門委員、久保田専門委員は御都合により御欠席との連絡をいただいております。

又、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元に第130回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますので、ごらん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。

○高橋課長補佐 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。

資料1、添加物評価書（案）「2,3-ジエチルピラジン」。

資料2-1、「グルコン酸亜鉛の使用基準拡大に係る要請資料」。

資料2-2、添加物評価書（案）「グルコン酸亜鉛（第2版）」。

以上でございます。資料に不足等はございませんでしょうか。

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

本日の議事1、2,3-ジエチルピラジンに関する審議につきまして、本年3月の第128回添加物専門調査会で報告させていただきましたとおり、資料1、評価書（案）の参照番号の11番、文献集の27番は、本日御欠席の穂山専門委員が所属する国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部の第一室において作成されたものです。なお、本品目は国際汎用香料として厚生労働省が自ら指定手続を行うこととして評価依頼が出されたものであり、企業申請品目ではないことから、本品目についての特定企業は存在しません。

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

なお、資料1の23ページに記載の参照文献17番、文献集13番につきまして、専門参考人の森田健先生が共著者となっていられっしゃいますが、本文献は査読を経て公表された科学論文であり、調査審議等に参加しないこととなる事由には該当しないこと、また、この文献は議題1の2,3-ジエチルピラジンによる毒性試験の報告ではなく、低体温と小核誘発性の一般的な関連性について報告したものであるということを申し添えます。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。事務局から2件の報告がありました。まず、1件目、

穉山専門委員の件につきましては、3月の第128回添加物専門調査会で審議し、同委員会決定の2の1の6のその他、調査審議等の中立・公正を害するおそれがあると認められる場合に一部該当すると考えられますが、当該報告の適否に関する議論、つまり、遺伝毒性や反復投与毒性試験の被験物質の同一性に関する審議についてのみ、穉山専門委員のコメントや発言を差し控えていただくのが適当であり、それ以外、例えば穉山専門委員の御担当の評価品目の概要の部分については、審議の参加やコメントの提出があっても問題ないとするのが適当とされています。

また、森田健専門参考人の件につきましては、該当の資料は査読を経て公表された科学論文であり、調査審議等に参加しないことになる事由には該当しないとのことで問題ないと思われま。

その他、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。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 それでは、議事「(1) 2,3-ジエチルピラジンに係る食品健康影響評価について」です。

事務局から説明してください。

○高橋課長補佐 では、議事1につきまして、御説明させていただきます。

資料1をごらんください。

2ページ目の「審議の経緯」でございます。3月の第128回添加物専門調査会で御審議いただきましたところ、特に遺伝毒性について御議論がございまして、継続審議となっております。今回、5月22日、本日の調査会で御審議をいただくものでございます。

では、遺伝毒性につきまして、御説明させていただきます。評価書案の7ページをごらんください。7ページの表1のとおり、遺伝毒性試験の結果を表にさせていただいております。各専門委員、森田専門参考人の御意見を踏まえて、試験内容を修正させていただいております。

8ページの四角囲み「遺伝毒性の表について」の中に各先生の意見を頂戴しております。

8ページの3行目から、*in vivo*小核試験の結果につきまして、評価要請者の考えをまとめさせていただいております。各先生の意見を踏まえ、前回の審議の記載から赤字のとおり修正させていただいております。

8ページの脚注4は、前回、一般薬理の項目に記載させていただいておりました試験の内容でございますが、前回の御審議を踏まえまして、遺伝毒性の脚注に移して記載させていただいております。

9ページの4行目、小核試験の結果のうち、中用量群と高用量群の試験の結果につきまして、9行目の下の四角囲みにあります、各専門委員等の御意見を踏まえまして、4行目からのとおり修正させていただいております。小核試験の中・高用量群について、「当該小核試験においては体温の測定は実施されていないが、Boulet(2012)の試験結果を勘案すれば、

低体温による二次的な影響にあるものという可能性が示唆されるという評価要請者の考えには一定程度の蓋然性があるものと判断した」といただいております。

10ページの2行目、小核試験の低用量群での結果についての専門調査会の判断でございます。小核試験の低用量の結果についての先生方のコメントは、10行目の下の四角囲みにいただいております。この御意見を踏まえまして、3行目からでございますが、本専門調査会は、当該小核試験で体温測定が実施されておらず、さらにBoulet(2012)の報告でも同じ用量による試験は実施されていないため、体温低下の影響とは判断できなかった。しかしながら、この低用量群でのMNPCE頻度が中・高用量群の頻度より、かなり低いこと。試験実施機関の背景データの範囲内であったことから、その生物学的意義は低いものと判断したといただいております。

小核試験については以上でございます。

10ページの12行目から、染色体異常試験の結果についてご判断をいただいたものでございます。まず、構造異常の陽性の結果については、生体内で直接的な染色体損傷作用が発現するとは考えにくい。また、倍数性細胞の用量依存性のない軽微な増加についても閾値の設定が可能であると考えられる。加えて、香料の暴露量は非常に小さいことから、染色体の数的異常あるいは体温低下を誘発するほどの暴露量には至らないため、この香料がヒトに遺伝毒性の懸念を生じさせるものではないといただいております。山田専門委員と森田専門参考人の御意見につきましては、11ページの3行目下の四角囲みに記載させていただいております。なお、四角囲みの「森田専門委員」との記載は「森田専門参考人」の誤りでございます。失礼いたしました。

12ページの2行目から、Ames試験に関して陰性であることを書かせていただいております。

前回の宿題でございました、他のピラジン類の評価結果でございますが、3～4行目に、他のピラジン類でも染色体異常試験では陽性結果を示すものがあつたが、いずれも*in vivo*の小核試験では陰性結果が認められていることを記載させていただいております。他のピラジン類に関しましては、12行目の下の四角囲みに、4品目について記載をさせていただいております。

12ページの9行目から、以上を総合的に判断し、添加物2,3-ジエチルピラジンには、少なくとも香料として用いられる量では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性がないものと考えたといただいております。

遺伝毒性につきましては、事務局からは以上でございます。御審議をお願いいたします。

○梅村座長 それでは、遺伝毒性について、担当の先生にコメントをいただきたいと思っております。幾つか議論になった部分に分かれておりますので、部分、部分で変更箇所を確認していきたいのですが、まず7ページの表1の記載方法の修正についてです。この表について、担当の山田先生、お願いします。

○山田専門委員 修正いただいた、これで結構です。

○梅村座長 具体的にどのあたりですか。

○山田専門委員 繰り返しになりますけれども、染色体異常のところ、構造異常と倍数性細胞の増加は両方認められているのですが、倍数性のほうは用量依存性が認められていないので、通常、必ずしもこのことは記載しないのですが、今回は、これは入れておいたほうがいいかなというので、括弧書きで入れています。

小核試験については、小核試験の結果が陽性ということは事実ですので、陽性と書いて、その後、文章でいろいろ解説をしているということで、ここに陽性と書かせていただいて、その他は用量等のところも24時間間隔で2回投与ということで、少し詳しく記載するようにいたしました。

以上です。

○梅村座長 森田専門参考人、コメントをいただけますか。

○森田健専門参考人 私がコメントをさせていただいたのは、*in vitro*の染色体異常試験の用量に関する記載についてで、短時間処理では0.18から始まる用量で処理されていたのですが、実際に最低用量の0.18は評価されていないので、削除したほうがいだろうということです。最高用量の1.4 mg/Lが書かれているのですが、これも観察していませんので、その下の0.7を実際に評価をしたものとしての最高用量にして記載すべきだと判断いたしまして、コメントをさせていただきました。

あとは小核試験につきましても、実際に用いたのは7匹なのですが、実際に評価を用いた匹数の5匹を記載するようにコメントをさせていただいた次第です。実際に行った試験どおりの内容を反映するように記載していただいた次第です。

○梅村座長 脚注のほうに書かれていることですね。

○森田健専門参考人 そうですね。脚注も含めて、そういうことです。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに戸塚先生、何かコメントはございますか。

○戸塚専門委員 特にございません。

○梅村座長 では、この表の部分についての修正箇所、全体を含めてですが、何かほかの先生方から御質問はございませんか。

では、ないようでしたら、次の部分です。*in vivo*小核の話ですが、この*in vivo*のところはまとめて、お話をさせていただきますでしょうか。

森田先生、説明いただけますか。

○森田健専門参考人 2,3-ジエチルピラジンにつきましても、*in vivo*小核試験で数字的には明らかな陽性の結果が示されています。それが体温の低下による影響ではないかという知見が評価申請者のほうから出されておりまして、そのサポートとする報告書がBouletの試験によるものですが、その内容を評価いたしました結果、かなりの温度低下が認められておりまして、当該試験、このBouletらの試験では、4~5℃の体温低下がある一定時間にわたって低下しているという知見が認められておりまして、その知見はこれまで*in vivo*

の小核試験で認められております、*in vivo*の小核試験で体温の低下によって小核を誘発するという知見ですね。

これは大体4~5℃の体温低下、要するにマウスの体温として33℃程度が11時間ぐらい継続すると小核を誘発するという知見にほぼ合致しておりまして、実際に体温の低下は本来の*in vivo*小核試験、この2,3-ジエチルピラジンの試験では測定されておきませんが、実際に動物を触ったところ、低体温が感じられたという記載も実際にありましたものですから、そのBouletらの知見と合わせまして、体温の低下がこの*in vivo*小核試験で生じていたことは恐らく間違いがないだろうということから、体温低下による小核誘発という評価申請者の考えや蓋然性があると判断いたしました。

○梅村座長 ありがとうございます。

この点、中江先生は何かコメントが追加でありますでしょうか。

○中江専門委員 9ページのところに書いてあるとおりで、前回の調査会や、その後、事務局や他の先生方に事前に申し述べたことですので、それを繰り返すことは現時点でいたしません。

○梅村座長 文章的にも4~9行目、あるいはその前のページの3行目からのあたりは、これでよろしいでしょうか。

○中江専門委員 これも事前に事務局との間で調整しましたので、結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

山田先生、何か追加でありますか。

○山田専門委員 追加のコメントはございません。

○梅村座長 戸塚先生。

○戸塚専門委員 私も追加のコメントはございません。

○梅村座長 体温低下の追加の試験が行われたのが、一応、中用量までということなので、高用量、中用量については、9ページの4行目からの整備でよろしいかと思っておりますが、その点について、ほかの委員の先生方で何か御質問はございますでしょうか。

小核試験自身では低体温は測定していないけれども、ほぼ同様の条件下で行われた試験で体温低下が認められたということから、中用量以上で認められた小核試験の要請結果は、その体温低下に起因しているのではないかというのが評価要請者の解釈で、それに一定の蓋然性があるのではないかというのが調査会の意見ということでまとめさせていただきました。よろしいでしょうか。

森田先生、低用量のところで御説明をいただけますか。

○森田健専門参考人 その前に、10ページの一番上の四角囲みの私のコメントのところ2行目程度に、「体温低下と小核試験『陽性』の関係は、向精神薬のレゼルピン」と記載されておりますが、このレゼルピンは向精神薬ではありませんで、アンチのほうの抗精神薬です。精神病薬は最近そういう言葉を使っていいものかどうかはわかりませんので、この「抗精神薬の」という修飾語は取っていただければと思います。

○梅村座長 この部分は、評価書からは括弧書きの中は消えてしまいますので、わかりました。

○森田健専門参考人 実際に低用量でも有意差がついておりました。0.24%の小核の出現頻度だったのですけれども、この出現頻度は試験実施期間の背景データの範囲内の0.05～0.24%の上限程度であったということですね。あと、この試験のコントロール値がちょっと低くて、しかも値が一定していたために統計処理上、有意差がついてしまったと考えるのが一般的です。

ただし、*in vitro*の染色体異常試験で陽性反応が認められておりましたので、そのことの関係から、小核試験の低用量での陽性の妥当性を考察いたしました。その結果は10ページの後半あるいは11ページの括弧書きの中に記載されておりますように、まず認められた異数性に起因する染色体の構造異常ではないかという可能性が1つ。あとは実際の試験上での細胞のコンフルエンスの観点から言った場合、さほど細胞毒性は高いわけではないのですが、ある程度の細胞毒性に起因した異常ではないかと考えられること。

又、今回12ページに他のピラジン類の知見が記載されていますが、*in vitro*染色体異常試験は幾つかのピラジン類で陽性報告がなされておまして、いわゆるクラッシュインフェクトと言えるものではないか。要するに*in vitro*では、このピラジン類は染色体異常を有する可能性があるという一般的知見にも合致していると申しますと語弊がありますけれども、そういった知見もあるということから、この*in vitro*の染色体異常試験の知見は生体内では問題ない程度のものであると考えて評価いたしております。

○梅村座長 この点、染色体異常のほうも含めて説明していただきましたけれども、中江先生、よろしいでしょうか。

○中江専門委員 これも前回の議論、それから事前のすり合わせの結果として、この文章で私も了解しております。10ページの下の方角に私のコメントがありますけれども、この低用量のデータが背景データの中であるというのは生物学的意義が低いことの傍証の一つになり得ますが、とは言え、その範囲の上限であることも考慮に入れておくべきです。一方、コントロールの値も背景データの範囲内であり、このことは、この試験自体が成立するというを示します。しかし、この対照群値がたまたま背景データの中で低めであったとか、あるいはバリエーションが低かったとかいうことはあるにせよ、それだけで、低用量の値の生物学的意義を否定することは不可能です。しかし、そのことに加えて、低用量の値が中用量、高用量の値よりもかなり低いということを合わせれば、そういうことが言えるであろうというのが私のコメントで、それも含んだ形ですり合わせていただいたので、それで結構です。

○梅村座長 10ページの2～10行目までの文章の中に、その2つのファクターを入れて、生物学的には低いと判断したという結論になったということですね。

この点はどうでしょうか。山田先生。

○山田専門委員 特にそれで結構だと思います。

○梅村座長 戸塚先生は。

○戸塚専門委員 特にコメントはございません。

○梅村座長 小核試験の低用量の話をさせていただいていますけれども、ほかに御質問はございますでしょうか。

ないようでしたら、そのまま引き続き、染色体異常のほうの解釈についても森田専門参考人から御説明をいただいたのですが、この点について、山田先生、何かございますか。

○山田専門委員 特に追加はございません。

○梅村座長 戸塚先生は。

○戸塚専門委員 私も追加はございません。

○梅村座長 そうなりますと、つまり構造異常のほうは特に問題ないけれども、倍数のほうには閾値があるので、しかも非常に高用量で出ているので、香料に用いるような低用量では、このことは問題ないだろうという解釈でよろしいでしょうか。

○森田健専門参考人 そうですね。倍数性細胞はさほど細胞毒性が強くない用量からでもわずかながら、小さいけれども、統計学的に有意な反応が、明確な用量依存性はないけれども、認められています。明確な用量依存性はないのですが、S9のある場合、ない場合、同じ用量で同程度の出現が認められていますから、倍数性細胞が出現するという事自体は、再現性を持っているわけです。ですので、偶発的なものではないということから、ある程度の評価が必要だろうと考えております。

ただし、非常に弱いことと、倍数性細胞の出現自体は異数性ということですので閾値が考えられるから、たとえ誘発するものであっても、そこまでの用量には実際には達することはないだろうということで、安全性に関する懸念はないと判断して、このような記載とさせていただきます。

○梅村座長 これは、従来の遺伝毒性の評価の仕方に沿った考え方でよろしいのでしょうか。

○森田健専門参考人 そうです。

○梅村座長 ありがとうございます。それらのことを勘案して、12ページの9行目から3行、生体にとって特段問題となる遺伝毒性がないものと考えたという結論をいただいたのですが、この点について、委員の先生方から何かコメントはございますでしょうか。遺伝毒性の担当の先生方、これでよろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性のところまでは終わったということで、次にその他、前回の審議を受けて修正箇所について、事務局から説明をしてください。

○高橋課長補佐 それでは、特に大きな修正をいただいたところを説明させていただきます。

まず、反復投与毒性のまとめでございます。14ページの4行目から「本専門調査会としては」に具体的な所見までも記載させていただいたのですが、通常書きぶりに合わ

せ、削除させていただきました。

14ページの18行目の一般薬理でございます。先ほど遺伝毒性の項目で御説明させていただいたとおり、関連の記載を遺伝毒性の項目に移しましたので、削除させていただいております。修正は以上でございます。なお、修正がない部分も含めて、それぞれの御担当の先生から問題ないといただいております。

以上でございます。

○梅村座長 それでは、全体で順を追って、変更箇所がない部分がほとんどですが、確認をしていきたいと思えます。

まず、評価対象品目の概要についてですけれども、本日、御担当の先生はお二人とも御欠席なのですが、修正もないということで、これでよろしいでしょうか。

○高橋課長補佐 両先生からは、問題ないといただいております。

○梅村座長 他の先生方、この点、評価対象品目の概要のついでのところ、何か御質問等はございますでしょうか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 非常に細かい話で恐縮ですけれども、今回のジエチルピラジンの暴露の漢字が「曝露」になっていて、ほかの過酢酸製剤とかは「暴露」なので、統一したほうがいいかと思えます。

○高橋課長補佐 10ページのご指摘と承りました。全体を確認させていただきまして、「暴露」に統一いたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

評価品目の概要について、ほかにもございますか。

ないようでしたら、次に反復投与毒性のところ、前回の審議に基づいて、まとめ文が若干修正されていると思えますけれども、主担当の中江先生、お願いします。

○中江専門委員 特に問題はないです。

○梅村座長 発がん性も含めて、よろしいですか。副担当は高橋先生。

○高橋専門委員 特に問題はないと思えます。

○梅村座長 それでは、高須先生もよろしいですか。

○高須専門参考人 特にございません。

○梅村座長 この反復投与毒性と発がん性のところについて、ほかの先生で何か御質問等はございますでしょうか。

ないようでしたら、引き続き、一般薬理のところ。遺伝毒性の項目で整理したので、項全体を削除ということですが、石井先生、何かこの点について。

○石井専門委員 結構です。

○梅村座長 その他の先生で、この一般薬理のところ何か御質問はございますか。

ないようでしたら、引き続き、一日摂取量の推計等のところで、森田先生、何かございますでしょうか。

○森田明美専門委員 特にございません。

○梅村座長 この点で何か御質問はございますか。

ないようでしたら、次に、構造クラスに基づく評価になります。伊藤先生は御欠席ですので、石井先生、御説明をいただけますか。

○石井専門委員 この記載のとおりで問題はございません。

○梅村座長 これは追加の別紙で配られた紙のほうですね。少し内容について説明いただけますか。

○石井専門委員 このフローチャートに従いまして、ジエチルピラジンの構造に基づいて、このイエス、ノーで判断していきますと、黒く枠で囲った網かけになっているようなフローに乗っかっていきまして、最終的には、22の食品の一般的な成分又はその成分と構造的によく類似しているというⅡの分類になるということでございます。

○梅村座長 ありがとうございます。この構造クラス分類に関して、何かコメントはございますでしょうか。よろしいでしょうか。幾つかジャッジが入って、このツリーをなぞっていくわけですがけれども、特に問題はないでしょうかね。

ありがとうございます。それでは、評価書（案）全体について、何か御意見はありますでしょうか。

それでは、添加物2,3-ジエチルピラジンに関して、添加物専門調査会の審議の結果を取りまとめたいと思います。事務局から食品健康影響評価（案）を説明してください。

○高橋課長補佐 それでは、16ページをごらんください。3行目から「Ⅲ．食品健康影響評価」について、読みあげさせていただきます。

4行目から、本専門調査会としては、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」には、少なくとも香料として用いられる量では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えた。ここは遺伝毒性の部分に併せて「量」と修正しております。また、本専門調査会として、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」は構造クラスⅡに分類され、その安全マージン（10,000～20,000）は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000以上であり、かつ、想定される推定摂取量（1～2 μg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容量（540 μg/人/日）を下回ることを確認した。

以上より、本専門調査会としては、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えたとさせていただいております。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。今、御説明いただいた案文では、本専門調査会としては添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」は、食品の着香の目的で使用する場合は、安全性に懸念がないと考えたとしております。この案について、御意見はありますでしょうか。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○梅村座長 ありがとうございます。

では、ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果として、食品安全委員会に報告することにします。評価書(案)の取りまとめは座長に御一任いただきたいと思います。又、本日の審議を踏まえ、評価書に盛り込むべきとお考えの事項については、事務局に御連絡いただくようお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、事務局から今後の進め方について、説明してください。

○高橋課長補佐 御審議ありがとうございました。先生方には、評価書(案)の確認をお願いいたしまして、座長に報告取りまとめをお願いいたします。取りまとめいただいた評価書(案)につきましては、本専門調査会の審議結果として委員会に御報告させていただきまして、了とされましたら、ホームページ等を通じてのパブリックコメント募集とさせていただきます。いただいた御意見等への対応については、座長と相談することとさせていただきます。

○梅村座長 それでは、まだ始まったばかりですが、審議品目が変わりますので、一旦ここで休憩を取りたいと思います。

又、専門参考人の森田先生におかれましては、ここで御退席いただいて結構でございます。ありがとうございます。

それでは、休憩させていただきます。

(休 憩)

○梅村座長 それでは、議事を再開いたしたいと思います。

続いて、議事「(2) グルコン酸亜鉛に係る食品健康影響評価について」です。

事務局から説明をお願いいたします。

○鹿田係員 それでは、資料2-2に基づいて、グルコン酸亜鉛について説明いたします。

資料2-2、グルコン酸亜鉛の添加物評価書(第二版)の5ページをごらんください。グルコン酸亜鉛は亜鉛として、栄養強化剤として用いられております。

次に、国際機関等における評価について御説明いたします。6ページをごらんください。まず、添加物としての評価ですが、①我が国における評価として、2004年食品安全委員会はグルコン酸亜鉛の許容上限摂取量を亜鉛として30 mg/人/日と設定しております。又、今回評価を行ったULは、成人を対象としたものでして、乳幼児～小児が過剰に亜鉛を摂取することがないように、適切な注意喚起が行われるべきであるという食品健康影響評価を取りまとめております。

次に、JECFAにおける評価について説明いたします。7行目から、1982年のJECFAは、臨床試験の結果から、最大耐容一日摂取量を暫定的に0.3~1.0 mg/kg体重/日としております。又、1998年の同会合におきまして、グルコン酸亜鉛類について、グループADIを特定しないという評価をしております。

次に、米国における評価ですが、1978年、米国生物実験科学連合は、添加物「グルコン酸亜鉛」について、現在又は今後想定される摂取量でヒトに有害影響を示す合理的な根拠

はないという評価をしております。

次に、亜鉛の許容上限量の評価について説明いたします。

24行目以降から、まず「① 厚生労働省における評価」です。2014年、日本人の食事摂取基準（2015年）策定検討会報告書が報告され、亜鉛のULについて、有害事象が認められた臨床実験における亜鉛サプリメントの摂取量である50 mg/人/日と食事由来の亜鉛摂取量の平均値、10 mg/人/日等を足し合わせました、60 mg/人/日を亜鉛のヒトにおけるLOAELとし、これを不確実性係数と体重で割りました0.66 mg/kg体重/日としております。又、小児、乳児、妊婦、授乳婦は十分な情報がないため、ULの設定を見合わせるという結論にしております。

次に「② IOM/FNBにおける評価」です。2001年、米国医学研究所/食品栄養委員会は、亜鉛のLOAELを60 mg/人/日としまして、不確実係数1.5で割ってULを40 mg/人/日としております。

8ページ、「③ CRNにおける評価」です。2004年、米国Council for Responsible Nutritionは、亜鉛のULを30 mg/人/日と設定しております。

最後に「④ SCFにおける評価」です。2003年、欧州食品科学委員会は、亜鉛のULを25 mg/人/日としております。

次に「9. 評価要請の経緯」について、御説明いたします。8ページの20行目以降をごらんください。現在、国内では、グルコン酸亜鉛は母乳代替食品及び保健機能食品（栄養機能食品及び特定保健用食品）のみにグルコン酸亜鉛の使用が認められて、主に亜鉛補給の目的として使われております。今回、病者の食事代替として使用される総合栄養食品においても亜鉛の補給が重要であるとされておまして、今回、9ページの表1にあるようなグルコン酸亜鉛の使用基準改正案の要望が寄せられました。

表の下の改正案の下線部が変更の箇所でございます。栄養機能食品及び特別用途表示の許可又は承認を受けた食品（病者用又は特定の保健の用途のものに限る）という部分が改正部分でございます。

概要については以上でございます。

○梅村座長 まず、この概要のところ、何か御質問はございますか。

森田先生、どうぞ。

○森田明美専門委員 23ページの「(参照17【6】)なのですが、6は、化学物質の初期リスク評価書というので、これではないと思うのです。これはこれでよろしいですか。

○高橋課長補佐 今、御指摘いただいたものは原著がなく、ご指摘の化学物質の初期リスク評価書の中の記載を引用しております。

○森田明美専門委員 これはそのままということですね。わかりました。

○梅村座長 第一版で引用した文献は用意してはもらえないですか。

○高橋課長補佐 直ちに先生にお配りできる部数はございませんが、1部ありますので、

必要であれば、すぐにお持ちいたします。

○梅村座長 そのほかに、この概要のところについて、中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 大変細かい話で申しわけないのですが、7ページの20行、FASEBの日本語名称は、これでなく、米国実験生物学会連合です。

○梅村座長 事務局、よろしいですか。

○高橋課長補佐 確認いたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。よろしいですか。

では、事務局、お願いいたします。

それでは、概要のところまでは審議が済んだということで、引き続き、説明をお願いいたします。

○鹿田係員 では、引き続き、「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」について、御説明いたします。評価書の10ページをごらんください。

今回、規格基準改正要請者からは、NITEの2008年の報告で引用された知見を中心に資料が提出されております。

以前、2004年に決定された第一版評価書においては、ヒトにおける知見で得られたLOAELをもとにして食品健康影響評価結果を得ておりまして、動物試験の結果につきましては内容の確認にとどめまして、その動物試験の結果からNOAELの判断をしておりません。

本専門調査会としましては、添加物グルコン酸亜鉛については、先ほどお伝えしたように、JECFAでグルコン酸塩類のADIが特定されていないことを踏まえまして、亜鉛としての摂取を評価することが適当であり、又、亜鉛が生物学的に必須で特定量の摂取が健康のよい影響を与えることが立証されている栄養成分であることに留意する必要があると考えたとさせていただいております。

先ほど述べましたように、我が国において、亜鉛にはULが設定されていること。本専門調査会としては、このULの根拠となったヒトにおける知見及びグルコン酸亜鉛等の遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等の動物における試験成績を確認し、ULの妥当性について判断するとさせていただいております。

以上が安全性の冒頭の説明でございます。

○梅村座長 それでは、この点、森田先生から、少し御意見をいただいているかと思えます。

○森田明美専門委員 基本的にヒトにおける知見ということですが、このヒト知見を見ましたところ、遺伝毒性や発がん性、生殖発生毒性等を見るだけの知見は、ヒトでは得られていませんので、そういった部分に関しては動物試験の結果等も見ていただいておりますので、このような意見を事務局のほうにお伝えしました。

○梅村座長 今回は使用基準の改正ということなので、実際に安全性評価を一度実施していて、それがここに書いてある第一版の評価書ですけれども、この第一版の評価書では、動物実験の内容は確認にとどめて、NOAELの判断等とはしていませんでしたが、今回この調査会では、ヒトのほうを重点的に評価することには変わらないのですが、動物実験データについてもNOAEL等の判断をしていこうということが今回の方針なのですが、この点について、先生方、何か御質問あるいはコメントをいただけますでしょうか。

石井先生。

○石井専門委員 2011年の論文ですけれども、動物実験で体内動態に関して、もう少し詳しいデータがありましたので、そこら辺も参考にしたいほうがいいのかなと思っております。今回の修正には反映されておられませんので、後ほどということ。

○梅村座長 わかりました。まず、この安全性に係る知見の冒頭のところで審議していただきたいことは3つありまして、1つは、動物のほうもNOAELまで求めていこうということと、もう1つは、グルコン酸亜鉛の評価に当たって、亜鉛の評価をするということが適当であるかどうかという点。最後に3つ目は、亜鉛にはULが設定されているので、ヒトのデータを優先的に評価に使うという点の3つです。まとめて審議していただければと思いますが、この3つの点について、先生方からコメントをいただければと思います。

穂山先生は御欠席なのですが、この点については特にコメントはいただけていないということでしょうか。

○高橋課長補佐 2番目の、亜鉛として評価することが適当であるかどうかという点について、ここに書かせていただいているとおおり、問題ありませんというコメントをいただいています。

○梅村座長 それでは、今、石井先生から新たな動物実験データ、動態に関するデータもあるので、それも含めて動態のほうでは議論をしたいということでしたが、何かございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 別にあえて反論するわけではないのですが、最近のこの会のやり方としては、こういうようにデータがそろっていなければ、この場合グルコン酸亜鉛だからグルコン酸塩と亜鉛化合物を両方見るとというのが、このところ何回か使われてきたことですね。今回は第一版があるから、基準の変更だからということももちろんあるのですが、グルコン酸に関しては一言、JECFAではADIは設定されていませんからと述べるだけで、さらっと逃げてしまっていますが、それはよいのでしょうか。

○梅村座長 その辺は動態のほうで、頭金先生、コメントをいただけますか。

○頭金専門委員 今、中江先生がおっしゃったように、通常、塩類の場合は両方について審議するというスタンスを取っていると思うのですが、今回に関しては、前回この亜鉛について、特に評価してきたということもありますので、グルコン酸についてのデータがもしあれば、追加しておいても悪くないとは思いますが、亜鉛のほうに重点を置くべ

きではないかと思っております。

○梅村座長 その動的に体内に入ったときに、グルコン酸と亜鉛が分かれてとか、そういう動的なサポートというか、分けて、しかもグルコン酸はもしあればですが、一応JECFAではADIはnot specifiedになっているという点で、片方の亜鉛を調べていこうということだろうと思いますが、そのあたりは薬物動的に何かそれをサポートするようなエビデンスみたいなものはあるのでしょうか。

石井先生、お願いします。

○石井専門委員 グルコン酸塩にすることによって、これは弱酸との塩ですので、pHが低い場合、酸性が強い場合には乖離しないのです。ですから、経口投与された場合には、胃内では恐らく乖離しなくて、そのまま腸へ移動するだろうと。それで腸内ではpHがアルカリに近いものですから、そこで乖離して、亜鉛として吸収が起こるということです。グルコン酸そのものは食品にも大量に含まれているものですので、それについては、毒性について、特に懸念はないだろうと思われまますので、亜鉛の毒性を調べる。

それから、亜鉛の吸収について、グルコン酸としたことがどういう影響があるのかということだと思えますけれども、その場合には、例えば絶食している人・動物と、絶食していない人・動物で比べますと、絶食している場合のほうが吸収がいいです。ということは、絶食していない場合、食べ物が消化管内にあると、それによっていろいろな抑制が起こりまして、吸収が悪くなるということがわかっております。ですから、亜鉛をグルコン酸亜鉛にすると、グルコン酸が何かするというわけではなくて、グルコン酸化されて腸内にたどり着きやすくなるということによって、その亜鉛の効果がより強く表れる可能性があるのです。

ですから、亜鉛そのものの毒性を見ておけばいいだろうと思えますけれども、グルコン酸によって吸収が促進されるということについては、インサイトの実験などもデータが出てきておりますので、そういったものを参考にすればいいのかなという気がしております。

○梅村座長 例えば、亜鉛のULが出たときに、それがグルコン酸亜鉛の量として換算はしなくてもいいのですか。

○石井専門委員 換算しなくてもいいのではないかと思います。

○梅村座長 さっきのお話だと、単独の量で規制するのではなくて、グルコン酸亜鉛として最終的には数値が出てくる。

○石井専門委員 数値としてはグルコン酸亜鉛として出てきます。ただ、グルコン酸亜鉛で十分な実験がなされておられませんので、そこら辺は推測になってしまうのですが、そういう数字を出さざるを得ないのかなという感じがいたします。

○中江専門委員 先ほどの繰り返しになりますが、あえて反対はしませんけれども、私が若干引っかかっていたのは10ページの3～5行目までの間でグルコン酸に関してJECFAでADIが設定されていませんからとしか言っていないところです。第一版はちゃんとそのところを見ていないけれども、今、石井先生がおっしゃったように、例えばグルコン酸は

特に評価をする必要がないと判断したから、亜鉛のことをやりましたとか、そういうことであればいいけれども、単にJECFAがADIを設定していませんからとさらっと言われてしまうのはいかがなものでしょう。ここしばらくのこの調査会のやり方とも違うし、違うなら違うで、なぜ違うかということをおかないと、我々がちゃんと、グルコン酸は評価する必要が特にはないですよと判断したということ、例えば今、石井先生がおっしゃったとおりでもいいけれども、書いた上でないと。現在のこれだと、単にJECFAがやっていないからいいでしょうという人任せな感じがして、ちょっと違和感があります。

○梅村座長 グルコン酸亜鉛の評価に対して、グルコン酸と亜鉛を分けてやること自体は、先生は特に異議はないですか。

○中江専門委員 グルコン酸亜鉛での十分なデータがあれば別だけれども、ないのだから、それは仕方がないでしょう。

○梅村座長 そうすると、グルコン酸に関しての安全性の書きぶりをもう少ししたほうがいいのではないかと御提案だと思います。

○石井専門委員 それについては資料はいろいろあると思いますので、それを書き加えたほうがいいかと思います。中江先生の御意見に賛成です。

○梅村座長 ほかに何か先生方、御質問はございますか。薬物動態のほうで、今、石井先生が御説明いただいたようなことが、その新しい文献等を使って出てくるわけですね。

○石井専門委員 ヒトにおける摂食時と、食事を与えたときのデータはあるのですが、用量依存性とか、そういったものを見ておりませんし、薬物動態学的な詳しいデータがありませんので、動物実験のデータでは、それが新たに出てきていますので、そこら辺も加味して検討をしたほうがいいのかなと思っております。

○梅村座長 ありがとうございます。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 ちょっと違う話で、石井先生がさっきおっしゃったことですけれども、確認しておきたいことがあります。石井先生は、グルコン酸亜鉛の状態で食べたときには、例えば亜鉛単体で食べるというのはなかなか難しいでしょうけれども、仮説的に食べたときとか、もしくはほかの何とか亜鉛という形で食べた場合と比べて、亜鉛の吸収がいいということをおっしゃったのですか。

○石井専門委員 その正確な動物実験データとか、ヒトにおけるデータは、私は今現在まだ見ていないのですけれども、グルコン酸亜鉛はサプリメントとしても売られているわけですね。それで、なぜグルコン酸亜鉛がいいのかというところで、それは亜鉛単体あるいは強酸との塩として飲むよりも吸収がいいからという理由があるようです。

確かに消化管内における乖離の様子を考えてみますと、胃の中で既に乖離していると、胃の中の食物によって、いろいろな影響を受けますし、結合されてしまう場合も考えられるのです。そうしますと、別の形になってしまって、吸収が悪い状態になる可能性もあります。そういったことを考えると、胃の中はグルコン酸亜鉛の形で通過してしまうほうが

結果的には吸収がよくなると、そういうふうを考えております。

○中江専門委員 そうだとすると、根拠が要るでしょうけれども、第二版とは言え、今の話を加味して評価しないといけないんじゃないですか。結局、摂取量と吸収量の問題であって、グルコン酸亜鉛のほうが例えば硫酸亜鉛よりも吸収がいいということになれば、亜鉛として同じ量を摂取しても吸収量は変わってきますから、その付度が要るのではないですかね。

○梅村座長 亜鉛の評価というのは、亜鉛の別の塩もいっぱいありましたか。

○頭金専門委員 そうです。硫酸亜鉛。

○梅村座長 硫酸亜鉛と比べて、グルコン酸亜鉛のほうが亜鉛の吸収がいいというような話になると、少し。

○中江専門委員 例えば、亜鉛で10 gがULという話になった場合に、それを単純に亜鉛で10 gはグルコン酸亜鉛で例えば12 gですよと言っていいかがわからなくなる。もし硫酸亜鉛のデータをもとにしてやっているのではね。そうしたら、グルコン酸亜鉛だから15 gになるかもしれない。

○梅村座長 そのあたりは、この後に評価をしていくということで、この冒頭のところでは、第一版での評価書では、ヒトだけの評価で済ませていたところを、今回は動物のデータも一応見て、NOAELまで求めていこうということと、2つ目は、グルコン酸亜鉛の評価をグルコン酸と亜鉛に分けて、グルコン酸はその安全性をもう少し細かく説明するというので、亜鉛の評価でグルコン酸亜鉛の安全性を評価しようということ。

3点目、私は先ほど言い間違えてしまったのですが、ということではあるものの、やはりグルコン酸亜鉛の評価には、このヒトのデータが重要であるということから、審議の順序を、まずヒトにおける知見から始めていきたいということを計画しているのですが、その点についてはいかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、概要のところ、今そのグルコン酸と亜鉛とに分けて、グルコン酸が安全であるという条件のもとで亜鉛の安全性を評価していくという点については、山添先生、どうぞ。

○山添委員 グルコン酸塩のGRAS申請に関するデータが文献集の11番にありますが、これにグルコン酸のデータが記載されています。

先ほど、中江先生から御意見をいただいたように、このデータを適宜引用して、グルコン酸はGRASのものであるので、グルコン酸亜鉛については亜鉛を中心に記述するというようにしていけば、全体としての整合性は成り立つ。その辺でいいですかね。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、一応この冒頭のところで審議すべき3つの課題については了解いただいたということで、先に進めさせていただければと思います。

それでは、ヒトにおける知見について、御説明いただけますか。

○鹿田係員 ヒトにおける知見について、御説明いたします。評価書の21ページをごらん

ください。

20行目「(6) ヒトにおける知見」の欄がございます。

今回、規格基準改正要請者からは、NITE、独立行政法人製品評価技術基盤機構の2008年に出されました報告で引用されたヒトにおける知見、及び、日本人の食事摂取基準(2015年版)策定検討会報告書で引用されたヒトにおける知見について、今回、資料として提出されております。

そのうち、本評価書案においては、2004年の第一版で引用された知見を再度整理いたしまして、今回提出された資料のうち、第一版で決定された2003年以降に報告された追跡コホート研究1報及びULの根拠となった文献を追加で引用し、記載しております。第一版で検討された知見においては、記載の整理のみを行っております。明確にするため、表題に「第一版で審議済み」と記載しております。

①～⑦までは第一版で記載されておりました、今回新しく追記された部分としては、23ページの7行目でございます「⑧ 追跡コホート研究」の研究がございます。この研究は、米国の男性を対象として亜鉛の栄養補助食品の摂取と前立腺がんの関係について、追跡コホート研究が行われたものです。

この結果について、筆者らは、亜鉛摂取と前立腺がんの発生等を関連づける特定の作用機序については不明で、亜鉛の過剰摂取と前立腺がんの発生については、さらなる調査が必要であると結論づけております。

本専門調査会といたしましては、亜鉛摂取以外の要因による影響を完全には排除できないこと。摂取量についての正確さが劣ることから、本試験に基づいて亜鉛摂取と前立腺がんを関連づけることはできないと考えたといただいております。

続きまして、「⑨ 日本における許容上限量の根拠となる知見」について、御説明いたします。先ほど御説明したように、日本人の食事摂取基準(2015年版)策定検討会資料におきまして、亜鉛のULが0.66 mg/kg体重/日と算定されております。ここでは、その根拠となった3つの知見について記載しております。具体的には、24ページの3行目以降に記載しております。

aについては第一版で審議済みですが、米国において成人女性18例にグルコン酸亜鉛を10週間摂取させた試験を実施しております。その結果、血清鉄、ヘマトクリット及び赤血球スーパーオキシドディスムターゼの有意な減少が認められたとの報告がなされております。

次に、bについて、介入研究でございますが、米国で成人男性9～13例にグルコン酸亜鉛を12週間摂取させる二重盲検試験が実施されております。その結果、50 mg/人/日以上摂取群においてHDLコレステロールの減少が認められたとの報告がなされております。

最後に、cについて、症例報告です。鎌状赤血球症治療のために亜鉛150 mg/人/日を2年間摂取した26歳の男性におきまして、低炭酸ガス血症、小赤血球症、好中球減少症が認められたとされております。

これらの報告等をもとに、日本人の食事摂取基準(2015年版)策定検討委員会報告書(2014)において、亜鉛のヒトにおけるLOAELを60 mg/人/日、ULを0.66 mg/kg体重/日としております。なお、小児、乳児、妊婦、授乳婦は設定を見合わせております。

24ページの⑩は参考資料として、FDAの報告が記載されております。1999年にグルコン酸亜鉛を有効成分とする点鼻薬の使用で嗅覚消失の報告が届けられ、FDAはそれらの報告を受けて、グルコン酸亜鉛を有効成分とする鼻炎用点鼻薬の投与を中止する旨の警告を行っております。なお、FDAは、亜鉛の経口投与については、この警告には含まれないとし、食事からの亜鉛の摂取についての有効性を強調しております。

最後にまとめとしまして、25ページの⑪ですが、本専門調査会としては、日本人の食事摂取基準(2015年版)策定検討委員会報告書の判断を是認いたしまして、亜鉛のヒトにおけるLOAELを60 mg/人/日と判断したといただいております。

以上が、ヒトにおける知見です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、ヒトにおける知見の主担当であります森田先生、御説明をいただけますでしょうか。

○森田明美専門委員 まず、①～⑧におきましては、⑧のみが今回新しいデータということで、今もお話がありましたが、NITEの参考文献の中に含まれているということで、原著そのものは参考資料として、ついておりません。こちらは祖父江先生も言われていますし、私の意見で「因果関係は別物であり」ということは言っていないので、評価書には載らないのでいいのですが、祖父江先生がおっしゃっていますように、基本的には、その他のものの影響がこの説明だけではわからないということで、この1報を持つてのみ、確実に因果関係があるとは言いつらいということと、用量設定には、これは使えないということがまず1番であると思っております。

⑨に関しましては、2015年版に日本人の食事摂取基準というのが又新たに出ておりまして、本年度になりまして、これは前回の第一版から2回改正が出ておりまして、少しそれで値が変わっておりますが、中に使われております文献としましては、本来は2004年以前のものばかりでございます。

aに関しては第一版で審議済みということで、bが2004年以前のものですけれども、これを取り上げておられず、なおかつ、この要請資料では間違った結論が書いてあったりして、恐らくこのbのBlackらの研究に関して、きちんとした審議がなされなかったのか、もう取り上げられなかったのだと思いますが、このbにおいては二重盲検法の介入試験をしていて、0、50、75という投与量になっておりまして、0で出ず、50で悪影響が多少出たというようなことで書いてあります。

cに関しては、これは症例報告ですが、これは150 mgという薬剤投与量において問題が起こったというようなことです。

これらを合わせまして、2015年版の食事摂取基準においては、LOAELを60 mgと判断し

たということになっております。ただ、やはり食事摂取基準上のこのULの考え方としましては、基本的にヒトに対する過剰摂取の介入研究が非常に少ない。介入研究の対象人数も少ないということで、もちろんNOAELでないですから安全量ではないのですが、今回は特にLOAELですし、又、亜鉛については必須栄養素ということで不確実性係数をLOAELであるにもかかわらず、1.5としか置いておりませんので、1.5という非常に低い不確実係数であって、最終的に0.66 mg/kg体重/日としているというような結果でございます。

以上です。

○梅村座長 祖父江先生、お願いします。

○祖父江専門委員 今回、つけ加わった⑧のデータですが、私はコメントとしては、1つの研究だけで因果関係に言及するのはなかなか難しいと言いましたが、こういう何か摂取したと発がんとの因果関係を検討するときは、やはり1つの観察研究だけではなかなか難しいというのはあるのですが、ただ、亜鉛の過剰摂取について、このような有害事象が起こるといふことに関しては、非常に重い研究ではあると思います。

通常のドーズの設定で、短期でヒトで高用量を投与するのはなかなか難しいのが、これできているのは、薬というか栄養補助剤として摂取するというのでできるのでしょうけれども、その一連の介入研究は⑨の a、b、c からいろいろな設定をしているのですが、本来この使い方としては、こんな短期というよりは、むしろ長期に使うものでしょうし、その使い方からすると、むしろ⑧の研究のほうが用量設定はしにくいですが、事象として起こることをきちんと記述することに関しては、ものすごく重要なことだと思います。

ただ、たまたま前立腺ということで、これがどれだけの発がん影響があるのか、その前立腺の組織内に亜鉛が多いとかいうことでやられたようですが、ほかの臓器はどうなのかも考えると、少なくとも1報だけで因果関係を言及することはできないし、用量の設定もできないというのはそのとおりですが、気になる論文ではあるというところです。

○梅村座長 FDAはこのことについては何も。これはアメリカの研究ですよ。

○祖父江専門委員 通常こういうことが出てくると、例えば、βカロチンと肺がんの関係が昔というか、今でも関係があるということで結論になっていますけれども、あれは介入研究でβカロチンと肺がんの増加が関連づけられたのです。なので、観察的なものでは、なかなかそこまでいかないというのが普通です。

○梅村座長 ほかに先生方、御質問等がございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 幾つかありまして、非常に素朴な質問ですが、まず24ページの21～24行目の話で、この検討会はLOAELを a～c を基にして60にしたと書いてあるのだけれども、どこから60が出てきたのかが、少なくともここではわからない。

○梅村座長 この60はどこから出てきたのですか。

○森田明美専門委員 脚注で、この a と b とで少し男女の差があるのですけれども、女性

のほうで恐らく銅欠乏によるものだと考えられているのですが、それで50 mgをプラスアルファで投与していて、平均的なアメリカ女性の摂取量を10 mgとして、足してトータルとしての摂取量を60 mgと考えています。

○中江専門委員 でも、bは男性です。

○森田明美専門委員 そうです。だから、本来は男性なので、これは一緒くたにはしてはいけないのですけれども、食事摂取基準のほうでは、この女性のほうをメインとして考えて、女性の平均値で出しています。ただ、日本で見ましても、男女で亜鉛の摂取量は物すごく開きがあるものではないので、この検討会としてはそういう判断で、女性の平均値を出したということでございます。

○梅村座長 よろしいですか。

○中江専門委員 脚注の場所は22行の10という数字の場所が、おかしいですね。ULのところについています。

○森田明美専門委員 そうですね。LOAELのところ。

○中江専門委員 両方でしょう。

○森田明美専門委員 これは両方にかかってくるですね。

○中江専門委員 男性と女性をひっくるめて、今のはしようがないわけですね。その指摘はしたほうがいいと思います。

○森田明美専門委員 食事摂取基準の本文のほうで、男性のことを全く触れずに書いてしまっているので、厚労省の報告書がおかしいということを指摘することになってしまうので、ちょっと書きにくいです。

○梅村座長 今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 同じ箇所の話ですけれども、24ページの21～24行目のここの文章と、7ページの25行目以下「① 厚生労働省における評価」があるのですが、ここに同じようなことで説明があって、出てきています。この1段はほとんど同じことを言っていると思うのですけれども、同じものを繰り返す必要はありますか。7ページのところにも出て、24ページのところにも出てきているというのは、違和感があります。これはどういうことでしょうか。

○高橋課長補佐 7ページは、我が国を含めた各国の評価結果について記載させていただいております。最初の記載であることもあり、詳細に書かせていただきました。24ページは、a～cをどのように評価したのかについての記載でございます。内容は7ページと同じですので、簡潔に書かせていただいております。つまり、同じ内容が2回記載されております。

○中江専門委員 むしろ7ページのほうがよくわかります。繰り返しでも必要な繰り返しなら別に構わないので、どうしてもそれが嫌なら再掲ですと書けばいいわけだから、7ページの表現をそのまま24ページに持ってこられたほうが、評価書を読んだときによくわかります。

○梅村座長 今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 細かいことですが、7ページのほうの30行目は、不確実性係数1.5と被験者の基準体重61 kgと書いてあるのですが、24ページの参照のほうを見て、不確実係数は1.5、参照体重は61 kg、基準体重と参照体重で微妙に違う表現を使っている、これは統一したほうがいいと思いますし、それから、61 kgという体重が7ページのほうでは、何で61 kgなのかと書いていたら、アメリカとカナダの19～30歳の女性の体重ということとちゃんと書いてあるのですね。後のほうに何か書き方を工夫したほうがいいのかと思います。

○高橋課長補佐 御指摘を踏まえて、検討させていただきます。

○梅村座長 評価のデータを出して、その評価をつけているので、むしろ24ページのほうに詳しく書いたほうがわかりやすいような気がします。そのあたりは検討してみてください。

重複する記載が入ることについては、今井田先生、よろしいですか。

○今井田専門委員 それは全然構いません。

○梅村座長 ほかに。中江先生。

○中江専門委員 あと2つほど。②のMatthewらの報告は本文を読むと7歳の子供が飲んだ症例のようですが、これは介入研究ですか。

○森田明美専門委員 これは違います。症例報告です。

○中江専門委員 もう一つ、⑤は介入研究ですが、30 mg/人/日で14週で何も出なかったということで、これは60より低いです。60というか、与えたものとしては、こちらの50になりますね。それより低いですけれども、これは無視してしまっているのですか。最終の25ページのまとめのところでは。

○梅村座長 NOAELでいけるのではないかと。

○中江専門委員 NOAELだけでも、もっと低いです。30でも出ない。こういう場合はどうするのですか。

○梅村座長 その辺はどうなのですか。第一版で一応この研究も参考にしながら出したのだらうとは思いますが、そのあたりの経緯はわかりますか。つまり、もっと低い値で無影響が出ているのに、ということですね。なぜわざわざ上のLOAELを取ったのかということです。

○高橋課長補佐 文献集の2番が第一版の評価書でございます。ヒトの知見につきましては、主に3ページのところから書いてありまして、今、先生が御指摘いただいたものは、上から11～12行目の成人男性にというところから知見として書かれており、第一版でもこの知見は検討されています。

また、第一版の3ページの(4)のところに書いてあるとおり、当時の「日本人の食事摂取基準」に当たる第6次改定日本人の栄養所要量では、ULが30 mg/人/日とされており、ここで御指摘の試験をどう扱ったかというのは、この評価書だけではわかりません。

○梅村座長 24ページの a の介入試験でLOAELを取ったのですね。これは森田先生、祖父江先生の御判断ということでもいいですか。

○森田明美専門委員 私もこの第6次というのは、ちょっとどういう状況で判断をされたのかがわからないですけれども、しかし、第6次が1999年ですので、この2003年のデータは第6次には使われていないです。第7次以降、2005年以降のものでは、このBomham等の介入研究をULの設定に使うというのは、実際には行われていませんで、ただ、食事摂取基準でのULの判断というか、文献判断としては、まず、有害事象が出たところはどれかというような形で、その文献をざっと見ておりますので、もしかしたら恐らく2005年版のときに、これはもう扱わない、取り上げないということになって、今回もそれを踏襲するという可能性はございます。

○梅村座長 石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 前回の第5回添加物専門調査会の議事録を見ると、この30 mg/人/日がNOAELになる試験も取り上げていて、NOAELの議論もしているみたいなので、整理をしたらよろしいのではないかと思います。

○梅村座長 先生がおっしゃっているのは。

○石塚専門委員 平成16年に、これの第一版が出る議論があったのですけれども、そこでは30 mg/人/日というのはNOAELだという話も出ていて、NOAELをどうするかという議論もされているみたいです。

○梅村座長 ただ、この2015年版でLOAELが60 mg/人/日というのは、もう事実としてあるわけですよ。この策定検討会報告書というのがあって、これは間違っていないわけですよ。その中で、本専門調査会として新たに判断するのですか。

○高橋課長補佐 60 mg/人/日をそのまま受け入れるという意味ではなくて、各国における評価や個々の原著論文、特に24ページの a、b、c を御判断いただいた結果、今回、添加物専門調査会としてLOAELが60 mg/人/日ということと御判断いただくということでございます。

○梅村座長 ということは、22ページの例えば⑤を使ってNOAELが30 mg/人/日ということも、制度上は可能なわけですよ。先生たちがそう判断して、ここで審議されればいいということですね。

○高橋課長補佐 一つの判断として頂くことは可能かと思います。今の21行目からの記載は、LOAELが60 mg/人/日として、ULについても記載させていただいております。仮にNOAELで判断する、との結論をいただいた場合は、そのあたりも含めて、また、第一版の考え方も含めた上で御判断をいただくことになるかと思えます。なお、a、b、cの知見は第一版の時点より以前に出ているものでございます。

○梅村座長 先ほど、石塚先生に御指摘いただいたように、前回の食品安全委員会での調査審議のときに、この介入試験についての議論があったということでもいいですか。

○石塚専門委員 NOAELが30 mg/人/日で、LOAELが60 mg/人/日という議論はされてい

るみたいです。

○梅村座長 わかりました。NOAELかLOAELかの議論については、次回以降、詳細を確認してから森田先生、祖父江先生を含めて、議論するというところでよろしいですか。

○高橋課長補佐 検討させていただきます。

○梅村座長 よろしく申し上げます。

そうしますと、一応、ヒトにおける知見のまとめは、幾つかこのあたりはまだ議論の余地が残っていますけれども、そのほかにこのヒトにおける知見について、石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 細かい質問になってしまうのですが、まず、23ページの4行目で、輪状鉄芽球とあるのですが、これは環状鉄芽球のほうが一般的な呼び方かなという気がしました。

それと、第一版のほうと多分順番が違うせいだと思うのですが、22ページの17行目に、いきなり赤芽球SODの略称のESODが出ていますが、それが赤芽球SODだということが24ページの6行目に書かれてあるので、これは多分直していただいたほうがいいのかと思うのと、これは専門の先生にお聞きしたほうがいいのかと思うのですが、細胞芽SODもエクストラセルラーSODでESODということがあるので、赤血球SODとか、何か変えたほうがいいのかと思いました。

○梅村座長 そのあたりはいいですね。そちらのほうがいいのかと私も思います。

○中江専門委員 一般的には、細胞外SODのをESODと言うことの方が多いですね。

○梅村座長 ここは赤血球SODとかいう書き方をしたほうが誤解がないかと思います。事務局、そのあたりは大丈夫ですか。

○高橋課長補佐 担当の先生と御相談して、修正いたします。

○梅村座長 そのほかにございますか。

森田先生、どうぞ。

○森田明美専門委員 これは参考資料となっているのですが、事務局のほうから、点鼻薬に関してはFDAで中止命令が出ているということで、日本の厚生省からも警告が出ているのですが、これはもうグルコン酸亜鉛という今回の添加物そのもので、点鼻薬にいわゆる一般の風邪薬、OTC薬で売られている風邪薬としての点鼻薬で130件以上のこのような嗅覚消失が出ているということで、FDAが非常に問題視しているのは、1回使っただけで消失してしまうような例も出ていると。長期使用によってということではなくて、1回使用だけでも出ているし、回復する場合もあるけれども、パーマnentに全く戻らない例もあるということで、このような警告が出たということですので、あくまでも点鼻薬なので経口ではございませんが、参考資料として載せていただいております。

○梅村座長 よろしいでしょうか。どうぞ。

○高橋課長補佐 本日、参考資料の参照文献を先生方に配布できておらず、申し訳ありません。お詫びを申し上げます。なお、祖父江先生と森田先生には既にご確認いただいております。

りますとともに、本資料は、FDAの、公表されているホームページであることについて補足させていただきます。

○梅村座長 この事実について、参考資料として、ここに記載することについては、皆さんは御異論ないでしょうか。

それでは、次回からはこのあたりの資料をそろえていただいて、必要であれば、その内容の確認もしていただければと思います。

そのほかにヒトにおける知見のところで御質問、コメントはございますか。

では、幾つかの宿題が出ていますので、そのあたりを一度整理してから、ヒトにおける知見については改めての審議とさせていただきます。

では、引き続きまして、体内動態のほうをよろしくお願いします。

○鹿田係員 体内動態について御説明いたします。10ページの15行目以降をごらんください。

「1. 体内動態」として、今回、要請者からNITEの報告で引用された試験について提出されております。しかし、これらは第一版評価の行われた2004年以降の知見が認められなかったため、追記をしておりません。今回、体内動態として知見を整理いたしましたのは、11ページ以降の4つの試験でございますが、これについては第一版で既に審議されておりますので、こちらの記載だけにとどめさせていただきます。

続きまして、毒性について御説明いたします。11ページの25行目以降でございます。

毒性試験については、グルコン酸亜鉛そのものに関する十分な試験成績は認められなかったのですが、ここではグルコン酸亜鉛及び亜鉛化合物による試験成績をもとにグルコン酸亜鉛の毒性について、総合的な評価を行うこととしております。

まず、最初に「(1) 遺伝毒性」ですが、次の12ページにまとめております。この評価書案におきましては、NITEの報告で引用されたものを整理しております。整理の方針ですが、四角囲みの中の次の2段落目のおり、評価指針において標準的組み合わせとしている微生物を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びげっ歯類を用いる小核試験を中心に記載しております。

ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びげっ歯類を用いる小核試験では、グルコン酸亜鉛の試験成績は得られなかったため、亜鉛化合物の試験成績のうち、原著論文が得られているものについて引用しております。また、標準的な組み合わせ以外の試験成績については、*in vivo*で実施されており、陽性所見が認められ、原著論文が得られているものにつきまして、引用しております。

まとめた結果については、12ページの5行目以降、表2としております。

結果といたしまして、14ページ以降になります。1行目から、*in vivo*試験、染色体異常を指標とした*in vitro*及び*in vivo*試験の一部で陽性が認められているとしております。

本専門調査会としましては、グルコン酸亜鉛そのもので実施された試験は*in vitro*遺伝子突然変異を指標とした試験のみでして、代謝活性化の有無にかかわらず陰性という結果で

した。それ以外の試験は全て亜鉛化合物で実施されたものでございますが、グルコン酸亜鉛の遺伝毒性は亜鉛に起因すると考えられることにより、グルコン酸亜鉛の遺伝毒性については亜鉛化合物の試験成績で評価することが妥当であるといいただいております。

次に、陽性となった試験についてですが、陽性となった試験については用量依存性が認められておりませんので、この結果が亜鉛化合物によるものという判断ができておりません。又、*in vivo*試験についてですが、DNA損傷試験及び染色体異常で陽性の結果が出ております。しかし、この試験では腹腔内投与により実施した染色体異常での陽性については、コントロールとの間に有意差がないこと。又、高用量による試験であるということにより、もう一方の低カルシウム飼料を投与した試験も含めて試験自体の妥当性に疑問がございます。また、*in vivo*小核試験は陰性の結果でございます。

以上、総合的に判断いたしますと、グルコン酸亜鉛には生体にとって特段問題となる遺伝毒性がないものといいただいております。

以上が体内動態と遺伝毒性の説明でございます。

○梅村座長 一応ここで1回切ってもらって、それでは、体内動態のところですけども、今回のこの評価書の中では、第一版から新しいものはないのですが、先ほどの石井先生のお話ですと、ここに幾つか加わるということでもいいでしょうか。

○石井専門委員 動物実験のデータですので、取り扱いをどうしたらいいのか、ちょっと考えているところですけども、もうちょっと詳しい体内動態のデータがありますので、参考程度には載せたほうがいいのかという気がしております。

亜鉛の吸収にかかわるトランスポーターの実態ですけども、それが以前の段階では推測だったのですが、それが遺伝子あるいはタンパクのレベルで同定されておりますので、そこら辺は吸収の全てを説明するものではないのですけれども、その一部として、少なくとも、こういったトランスポーターが関与している。そういう事実は示すことができるだろうと思っております。

○梅村座長 ありがとうございます。この動態のところでは何か御質問はございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 この④のは、本文だけを見ると代謝とは関係ないようですけども、実際には代謝に関係があることなのですか。

○梅村座長 どうぞ。

○石井専門委員 薬物相互作用ということで、体内動態のところに入れてあります。

○梅村座長 よろしいですか。

○中江専門委員 それでよろしいです。

○梅村座長 山添先生。

○山添委員 中江先生の質問ももつともだと思っておりますけれども、先ほど、石井先生から、SLCの39というトランスポーターが亜鉛を吸収するトランスポーターだということがわかったのですが、これは金属トランスポーターなので、結局理屈から言うとカドミウムみ

たいな2価の金属と競合することになってしまうのですね。だから、その当時は理屈がわからなかったから、こういうところに入っていた記載だと思えるのですが、現在で見れば、トランスポーターの競合のところでも当然起こりうるということになるのではないかと思います。

ですから、それは今度新しいデータを出していただいたものを見た上で、除くなり、新しいものを置き換えるなり、並列に置くなりを考えていただければと思います。

○梅村座長 石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 第一版では体内動態と分けて、1. 体内動態、2. 相互作用、3. 何かになっているみです。

○梅村座長 そのあたりの整理の仕方は、新しい文献が入って、改めて議論をさせていただければと思います。

頭金先生、どうぞ。

○頭金専門委員 先ほど、動物実験のデータがこの動態について加わるという話だったのですが、「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」のところ、ここに重点を置くものを動物実験のデータも見るということになりましたので、体内動態に関しても動物実験のデータを加えていいのではないかと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 確認ですが、11ページの21行目の参照は何番になりますか。

○高橋課長補佐 11ページの④の試験の参照につきましては、後ほど記載いたします。

○梅村座長 そのほかはございますか。

では、ないようでしたら、一応、新しい文献も見つかっているようですので、その辺を含めて加えていただいて、その相互作用の第一版の項目立てとちょっと違う部分もありますので、そのあたりもそのときに改めて討議したいと思います。

引き続き、遺伝毒性を戸塚先生、よろしくお願いします。

○戸塚専門委員 遺伝毒性に関しましては、先ほど御説明いただいたとおりで問題ないと思うのですが、簡単に私のほうから御説明をさせていただきます。

まず、12ページの表2にまとめていただきましたように、*in vitro*、*in vivo*、さまざまな試験が行われておりますが、今回参考にしました試験の中で、今回の評価の対象となるグルコン酸亜鉛そのもので実施されたものというのは、*in vitro*の遺伝子突然変異を指標としましたAmes試験のみであります。それ以外のものというのは、亜鉛化合物、例えば、塩化亜鉛とか酢酸亜鉛、あと硫酸亜鉛といったような化合物で実施されたものであります。

しかしながら、冒頭でも御説明がありましたように、このグルコン酸亜鉛というものの遺伝毒性、さまざまな毒性といったようなものが、恐らく生体内に入って乖離してきた亜鉛もしくは亜鉛イオンといったものが中心になっていると考えられましたことから、こう

いった亜鉛化合物で実施されたものを用いて、このグルコン酸亜鉛というか、亜鉛の評価をするということは妥当であると考えまして、今回用いました亜鉛化合物の試験を対象にして評価を行いました。

実際の評価の内容ですけれども、亜鉛化合物で行われました*in vitro*の染色体異常試験では、陽性、陰性の両方の結果が出ておりますが、陽性となった試験では、まず第一に、用量依存性が認められていなかったため、これは実際に亜鉛化合物によるものとの判断ができないというような判断をいたしました。

*in vivo*の試験といたしまして、DNA損傷試験及び染色体異常試験で陽性及び陰性の結果が両方出ているのですけれども、そのうち陽性の結果が出ているものは二通りの投与ルートがありまして、1つは腹腔内で、もう一つは経口があります。

まず、腹腔内のほうから御説明しますと、腹腔内のほうで行いました染色体異常試験の陽性は、コントロール群に認められた染色体異常の結果との間に有意差がないということと、この試験の用いた投与量が非常に大量暴露をしている。説明には、職業的に暴露するような方々の1,000倍に相当するぐらいの非常に高用量であるということが問題であるということが指摘されておりましたので、そういった状況で試験したものを参考にすることが妥当かどうかということが考えられました。

もう一方の染色体異常試験は*in vivo*で行っておりますけれども、そのときの陽性の結果というのが低カルシウム試料として投与したものになっています。この場合は体重低下や死亡個体というものが確認されておまして、なおかつ認められている陽性というのは非常に弱いものであったということ及び、同じ試験内でカルシウム濃度を普通に一般の状態に保ったものでは陰性という結果が出ております。というところから判断しますと、特段問題はないかなと判断いたしました。最後に、腹腔内投与で*in vivo*の小核試験を行っておりますけれども、これは陰性という結果になっています。

これらを総合的に判断いたしまして、グルコン酸亜鉛は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断いたしました。

○梅村座長 腹腔内投与の試験というのは、これでいいのでしょうか。

○戸塚専門委員 事務局にも確認したのですけれども、評価指針で引用している厚生省の平成8年ガイドラインでは、経口もしくは腹腔内投与で行ったものを対象とするという回答をいただきましたので。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 14ページの9～11行目で、*in vitro*染色体異常試験では用量相関性が認められないということになっておりますけれども、13ページの表の上から3つ目では用量相関的な陽性数の増加と書いてあって、ただし、脚注に統計処理が行われていないとある。その統計処理が行われていないからということなのでしょうけれども、文言としては、表で用量相関的な陽性数が増加していますと書いてあって、本文で用量依存性が認められてい

ないということになっていて矛盾しているので、どちらかにそろえるべきです。用量相関性がわからないという意味でしょうから、表のほうを変えたほうがいいのではないかと気がします。それがまず1つ。

○梅村座長 戸塚先生、お願いします。

○戸塚専門委員 説明が足りなかったと思うのですけれども、用量依存性が認められていないと、このまとめの文章中に盛り込んだ試験内容に関しましては、13ページの一番上のカラムのヒトリンパ球を対象にしたものになっています。

○中江専門委員 それはわからない。表は*in vitro*の染色体異常試験で、上3つがまとまっているから。

○戸塚専門委員 書き方を考えたいと思います。

○梅村座長 表のほうが正しいのですね。文章のほうがそれを反映していないということになるのかな。

○中江専門委員 そうすると、CHOの試験は別途考えなければいけないということですか。

○戸塚専門委員 一応これは統計処理が行われていないので、本当に信憑性というか、そういうものについて疑いがあるという判断です。

○梅村座長 この陽性となった試験ではというところで、これはもう省いているということですね。

○戸塚専門委員 そうです。

○中江専門委員 それなら、表のほうを今とは逆に陰性にしてしまえばいいのではないですか。ああそれは無理なのか、論文では陽性と書いてあるから。

○戸塚専門委員 それはきちんとわかるように文章を変えたいと思います。

○梅村座長 山田先生。

○山田専門委員 この表で3つ目のCHOの酢酸亜鉛の結果というのは、陽性とは書いていない。陽性数の増加と書いていますけれども、普通は陽性とか陰性とか最初に書きまますよね。これだけ陽性と書いていない。

○中江専門委員 それ、読んだ人は陽性と取りますよ。陽性という単語が入っているのだから。

○山田専門委員 この用量相関的な陽性数の増加のところの書き方を変えて、あくまでも陽性という判断をしていないという意味で陽性は書いていないので、陽性数とは書いていますけれども、こちらを変えるほうがいいかと思いました。

○梅村座長 よろしくお願いします。

そのほかにございますか。石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 今の文献について確認ですが、CHOの実験はほかにマウスリンフォーマとかAmesもやっているのですけれども、それはあえて外したということによかったですか。

○戸塚専門委員 それはこの表の中には入れていないのですが、事務局の方、何か理由が

あったのでしょうか。

○中江専門委員 実は私、自分の質問の順番が間違っていて、そもそもその話をしようと思っていました。

○梅村座長 12ページの事務局のところですね。

○中江専門委員 どういう基準で選んだのかというのが、この説明ではわからない。これを選びましたとは書いてあるけれども、逆に、外したものは何故外したのかというのがよくわかりません。

○梅村座長 事務局、どうぞ。

○高橋課長補佐 知見を整理した考え方について補足の説明をさせていただきます。具体的には、評価書案12ページの一番上の「事務局より」に書いてございますが、要請者からは、NITEの2008年報告で引用されている亜鉛化合物の遺伝毒性の試験成績として、相当の知見が提出されました。

このうち、1段落目にあるとおり、添加物の評価指針で遺伝毒性の標準的組み合わせとして、Ames試験、ほ乳類細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験、げっ歯類を用いる*in vivo*小核試験の3つとされていますので、まず、その3点セットに該当するものを選択させていただきました。これが最初の選択です。

次に、微生物を用いるAmes試験ですが、Ames試験はグルコン酸亜鉛そのものの試験成績がありましたので、それを掲載いたしました。それが12ページの表2の2番目の試験です。

次に、染色体異常と小核試験についてですが、グルコン酸亜鉛そのものの試験成績がなかったため、亜鉛化合物の試験成績を検討いたしましたところ、NITEが引用している試験成績については、原著があるもの、ないものがございましたので、まず、原著が得られているものを引用することといたしました。

次に、3点セットとして記載した試験成績以外のうち、*in vivo*で実施されており、陽性所見が認められており、さらに原著が得られているものについては、記載しております。最後に、ショウジョウバエや吸入暴露の試験成績は引用しておりません。

要請者からの提出資料の全体については、NITEの評価書の整理表があるので、詳細はそちらを見ていただくこととなりますが、今回の評価書案はただいまご説明させていただいた条件に合うものを選択し、表2に記載しております。

○梅村座長 評価もこの表の中にあるデータだけで評価していますか。

○高橋課長補佐 今の評価書案はその形ですが、NITEの評価書は先生に見ていただいておりますので、追加で記載すべき知見について御示唆があれば、追加して記載させていただきます。

○梅村座長 戸塚先生、山田先生は、この選択基準は妥当だとお考えでよろしいですか。

○山田専門委員 ある程度の基準を設けないと、やたら多くなるわけですね。余り重要度の低いものもどんどん入ってくるとかいうことになると、例えば、ショウジョウバエの試験などを除くというのは妥当だと思います。

○梅村座長 戸塚先生。

○戸塚専門委員 あとは何かあったときに原著に戻って確認したいというのがありますので、やはりNITEでまとめられている文章はこうであったのに、元をたどるとないということになると、結局は確認できなくて判断ができないということになりますので、その判断の基準は妥当かなと考えます。

○梅村座長 今、石塚先生の御指摘した部分は、この条件から外れてしまっているのですか。

○石塚専門委員 なぜあえて質問をしたかといいますと、マウスリンフォーマも陽性と資料では出ているので、どうして外されたのかなと思って、一般の人が見たら、もしかしたら思うかもしれないなと思いました。

○梅村座長 このあたりは。

○戸塚専門委員 これに関しては全く注意をしていなかった部分もありますので、マウスリンフォーマ試験に関しましては、入れてもいいかなとは思いますが、その辺を山田先生と。あと一つ、これは同じ論文の中にAmes試験も入っているのですが、Amesに関しましては、エラーバーがデータについていないです。そうしますと信憑性に欠ける部分がありますので、Amesはグルコン酸亜鉛そのものでやられている結果もありますので、Amesに関しては省かせていただいて、マウスリンフォーマは盛り込んでもいいかなと思います。

○梅村座長 では、山田先生とこのNITEの量が多くて大変かもしれませんが、もう一度見ていただいて、その中でもし大切なものがあれば、もう少し抜き出す必要があるかもしれないということで、そのあたりでもう一回整理させていただければと思います。

中江先生、それでよろしいですか。

○中江専門委員 もう一つ、染色体異常の*in vivo*の試験で、13ページの下から3つ目、Swiss albinoマウスの塩化亜鉛を腹腔内投与したものが、多分14ページに書いてある、コントロールと有意差がないというものでしょうけれども、これも7.5 mg/kg 体重以上で陽性ですと書いてあって、脚注にコントロール群との間に有意差がないと書いてあるのは意味がわからないです。つまり、7.5の数値と0の数値で有意差がないのなら、7.5以上が陽性という表現は意味がわからないです。

○梅村座長 どうですか。

○戸塚専門委員 7.5 mg投与量が0、7.5、10、15 mg/kgになっていて、7.5 mg/kg以上で陽性と出ているのだけれども。

○梅村座長 コントロールとの間に有意差がないという。

○中江専門委員 有意差がなければ、何で7.5以上が陽性なのか。有意差がないなら、そもそも陽性ではないです。

○戸塚専門委員 ちょっと見直します。

○梅村座長 そのあたりはもう一度見直していただいて、NITEのほうからも必要な部分加わるということなので、そのあたりはもう少し。

森田先生。

○森田明美専門委員 今のところで、これを取り上げない理由としてだと思っておりますけれども、脚注にも書いてあるように、職業的に大量暴露をしている人の血中濃度の1,000倍に相当する高用量の試験であることが指摘されていると。これが理由であれば、その下の2~3 mgも500倍程度にはなるであろうし、小核試験に当たっては最初の投与量が28.8 mgで、こういう試験を取り上げるのはそもそもナンセンスではないかという話にはならないでしょうか。

○梅村座長 どうぞ。

○戸塚専門委員 小核に関しましては、先ほど審議した2,3-ジエチルピラジンのときにもいろいろと問題になったのですけれども、小核に関しましては、最大耐容量という用量を使うらしいので、用量が非常に多くても、それで試験が成立すれば、それは試験として評価に値すると考えるということです。

○梅村座長 だから、どの試験も*in vivo*の染色体異常の少なくとも下の2つは、いずれもすごい用量であるということですよね。

○戸塚専門委員 はい。

○中江専門委員 ただ、今話したように、また、前回の2,3-ジエチルピラジンのときもそうでしたが、小核試験は最大耐量でやるのですよね。それで、たまたま今回は陰性だったから構わないわけですけれども、一方で染色体異常についてはコントロール云々のことを置いても、莫大な量をやって初めて陽性が出ているだけだからヒトに対しての懸念がないという表現をする。今までも、そういう例は、いっぱいありましたね。

では、同じ遺伝毒性なのに小核試験を最大耐量でやるのがルールなら、しかもそれが陽性なら陽性と判断するというのなら、なぜ染色体異常試験はそうでないのか。私は遺伝毒性の専門家でないから、そのルールをつくった理由はわからないけれども、一方である特定の理屈を使っていて、他方でそういう理屈を使わないというのは非専門家からすると非常に恣意的に見えます。

そういう論文を今までも使ってきましたが、そういう論文を使うなら、やはりそれに対するエクスキューズはどこかでしておかなければいけないと思います。そうでないと、非専門家が見たときに、あれっと思ってしまいます。

○梅村座長 私も専門家でないからわからないけれども、*in vivo*染色体異常試験という、そのアッセイの中で最大耐容量を投与したときに違ったメカニズムが起きて陽性が出てくるというようなバックグラウンドがあるわけですね。私は知らないですが。

○中江専門委員 そもそも論として、非専門家の目から見ると、そんな死ぬような量でやって何がわかるのかというようなことを思うけれども、それはルールですと言われてしまえば、それまでなのです。でも、だったらほかの試験も同じようにすべきでないのという話になってしまうから、そうではないのですという理由があるのなら、その理由を提示したエクスキューズをどこかで書いておいていただかないと、わからないということです。

○梅村座長 どうですか。そのあたりは御専門の先生方にコメントをいただければと思います。

○高橋課長補佐 ガイドライン上は、小核試験での最高用量の決め方と染色体異常試験の決め方は、少し違うようでございます。今回の御指摘はこの脚注の書き方などについてかと存じますが、担当の先生と原著論文を確認して相談いたします。

○梅村座長 この1個の試験だけ。

○高橋課長補佐 1試験のみについて記載するのは違和感があるのではないかと思いますので、書き方は担当の先生と相談させていただきたいと存じます。

○梅村座長 わかりました。どうぞ。

○中江専門委員 14ページの12行目にはDNA損傷試験の話が出てくるのですけれども、それに対するディスカッションは何もないですね。12ページの表ではコメントですね。マウスのコメントは用量依存的な陽性を示したと書いてあるのですが、それをヒトの評価に使えないとする理由のディスカッションはどこかに書かなくていいですか。

○梅村座長 どうでしょうか。

○戸塚専門委員 それについては、一応判断基準といたしまして、コメントは陽性は陽性ですけれども、コメントアッセイの場合は、ほかの染色体異常とか遺伝毒性試験とは異なっていて、その遺伝毒性を誘発する本当にもとの現象をとらえていると考えています。ですので、このコメントが陽性だからと言って、後々本当に生体に遺伝毒性を誘発するかどうかというところが確証が持てないというか、リペアされてなくなってしまう場合もありますので、そういったことも考慮しまして、陽性ではあるのですけれども、ヒトに対するその判断を決めるためには、それ以外の *in vivo* での小核が陰性だったりとか、あとはAmes試験などで陰性という結果が出ているので、そちらのほうを重視して今回の結論を出しました。

○梅村座長 そういうことを丁寧に書くということなのだろうと思います。

ほかにございますか。そのあたりはもう一回整理し直して、今、指摘のあった部分等も文章を加えて、陰性ばかりであればいいのですが、陽性がぼつぼつ出てきているので、丁寧に書いていただければと思いますので、よろしくお願いします。

そのほかにもございますか。

では、ないようでしたら、急性毒性、反復投与毒性と発がん性までは行きたいと思しますので、そのあたりまで御説明をお願いします。

○鹿田係員 急性毒性について御説明いたします。14ページの23行目をごらんください。

「(2) 急性毒性」の知見を記載しております。

こちらに関しては、2004年以降の知見が認められなかったため、追記はしていません。なお、結果としましては、27行目以降にありますように、マウスで急性毒性試験が実施されておりまして、マウスにグルコン酸亜鉛を経口投与した結果、LD₅₀が雄で3,420 mg/kg、雌で2,630 mg/kgであるという結果が得られております。

「(3) 反復投与毒性」について御説明いたします。15ページからです。

まず、マウス及びラットの混餌投与毒性試験が実施されております。マウス及びラットに硫酸亜鉛を13週間混餌投与する試験が実施されておりました、結果としまして、毒性所見を表3-2にまとめております。マウスに関しては4,500 mg/kg体重/日、ラットにおいては3,000 mg/kg体重/日において体重増加抑制、摂餌量の低下及び膵臓腺房細胞の異常が見られております。

これらの結果により、本専門調査会としましては、本試験におけるNOAELをマウスで450 mg/kg体重/日、ラットで300 mg/kg体重/日といただいております。

続きまして、ラットを用いた反復投与毒性試験が行われております。ラットに硫酸亜鉛を21カ月間混餌投与する試験が実施されておりました、結果については16ページの2行目に記載がありますように、500 ppm以上で腎肥大が見られたという所見が報告されております。しかしながら、これに関しましては、統計学的な処理が実施されていないことありまして、本専門調査会としましては、本試験からはNOAELの判断はできないといただいております。

16ページの11行目以降、「(4) 発がん性」の試験について御説明いたします。発がん性のデータにつきましては、NITEで報告されました亜鉛化合物の発がん性試験に関する試験成績が提出されております。その中から吸入試験を除いた2報を引用しております。

まず、「① マウス発がん性試験」です。催腫瘍抵抗性マウスに塩化亜鉛を5世代にわたり飲水投与する試験が実施されております。その結果として、24行目に記載がありますように、NITEの報告書では、本試験においては個別及び群ごとのデータがなく、発生頻度に対する統計処理が行われていないと結論づけております。

本専門調査会としましては、本試験は結果に対する統計処理が行われておらず、詳細が不明であることありまして、発がん性を判断できる所見ではないと考えたといただいております。

次の試験ですが、「② マウス発がん性試験」が実施されております。詳細については17ページに記載がありますように、腫瘍高感受性マウスに塩化亜鉛を飲水投与する試験が実施されております。この試験についても9行目にありますように、統計処理が実施されておらず、腫瘍のタイプのデータがない等、試験そのものの信頼性に問題があるという結論を出しております、同様に本専門調査会としましては、本試験は結果に対する統計処理が行われていないなどの点から、発がん性を判断できる所見ではないと考えたといただいております。

次の試験ですが、17行目以降、「③ マウス混餌及び飲水投与発がん性試験」です。マウスに硫酸亜鉛七水和物及びオレイン酸亜鉛等を飲水投与する試験が実施されております。その結果としまして、24行目以降、オレイン酸亜鉛投与群での貧血の所見が認められております。

18ページですが、引用元のNITEでは、本試験において病理組織学的検査を実施した臓

器が限定されていること、又、エクトロメリアウイルス感染により多数の死亡が認められたこと、試験開始時の匹数が不明であることの問題を指摘しております。

本専門調査会としましても、NITEの指摘を是認し、本試験は発がん性を判断できる所見ではないと考えたといただいております。

まとめとしまして、本専門調査会としては、亜鉛化合物の経口投与による発がん性の懸念をもたらす所見は認められなかったと判断したといただいております。

次に、「(5) 生殖発生毒性」について御説明いたします。19ページの3行目以降をごらんください。生殖発生毒性試験として、本評価書では原著論文が確認でき、適切な用量設定がされ、経口投与による試験が実施されたものを引用しております。試験結果に関しましては、宇佐見専門委員、北條専門委員からコメントをいただいております、四角囲みに記載しております。

まず、最初の2つの論文に関しましては、実験で使用された匹数が少ないなど、実験の信頼性が疑わしい部分が認められるため、NOAELは得られないといただいております。又、③の試験に関しては、ヒツジの試験は毒性ガイドラインに規定されておらず、実験に使用された匹数が少なく、詳細も不十分であることから、NOAELを判断することは適切ではなく、これらの文献からNOAELの判断はできないというコメントをいただいております。

次に、各試験の詳細について説明いたします。

6行目以降、「① マウス生殖毒性試験」ですが、マウスに塩化亜鉛を強制経口投与し、交配した試験を実施されております。その結果、15行目にあるような所見が報告されております。

このまとめとしまして、20ページの8行目以降にありますように、本専門調査会としては、実験で使用された匹数が少なく、繁殖性のデータ等についての詳細が不十分であるため、NOAELの判断はできないといただいております。

次の試験ですが、ラットに塩化亜鉛を強制経口投与した後に交配する生殖毒性試験が行われております。その結果は、21行目にあるような所見が認められたという報告があります。この試験についても同様に、実験で使用された匹数が少ないこと。繁殖性のデータ投与についての詳細が不十分であるため、NOAELの判断はできないと考えたといただいております。

最後の試験ですが、ヒツジを用いた「③ ヒツジ生殖発生毒性試験」です。ヒツジに塩化亜鉛を混餌投与する試験が実施されております。その結果としまして、21ページの6行目に、以下の所見が認められたと記載しております。この試験に関しましても、ヒツジを用いる生殖発生毒性試験は毒性試験ガイドラインに規定されていないこと、実験に使用された匹数が少なく、実験の詳細も不十分であることから、NOAELの判断はできないといただいております。

まとめとしましては、本専門調査会としては、亜鉛化合物の経口投与による生殖発生毒

性を判断できる知見は認められなかったと判断したといただいております。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、急性毒性、反復投与毒性、発がん性で、主担当は高橋先生、よろしくお願ひします。

○高橋専門委員 この記載で特に問題はないと思いますけれども、一部修正していただきたいのは、16ページの4行目からのまとめの部分です。一番最後を「考えた」にしておいていただきたいのと、21行目に腫瘍の自然発生率が0.00004%とありますけれども、0.004%に修正しておいていただきたいと思います。その他は特にここに書いてあるとおりでございます。

○梅村座長 高須先生。

○高須専門参考人 特に追加のコメントはございません。

○梅村座長 発がん性も含めてでよろしいですか。

○高須専門参考人 結構です。

○梅村座長 結局どの試験も評価に使えなかったということでもいいでしょうか。

○高橋専門委員 はっきり言うと、試験として成り立っていないような非常に問題があるペーパーだと思います。

○梅村座長 その中で結果として、18ページの11行目から、まとめとして、「経口投与による発がん性の懸念をもたらす知見は認められなかった」という形になっておりますけれども、このあたりはどうですか。

○高橋専門委員 評価できるものがないという感じなのですが、「発がん性の懸念をもたらす知見は認められなかった」というのは、少しニュアンスが私の持っている感覚とは違います。

○梅村座長 その発がん性を評価する試験がなかった中で、事務局からはつまり、その評価に足る知見はなかったけれども、一方で発がん性があったという知見もなかったの、というような説明だと思うのですが、そのあたりはどうですか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今のは、18ページの最後の文章の話ですよ。座長のおっしゃるように、この文章だと懸念がないという主張になっているので、これはまずいです。本来は、亜鉛化合物の経口投与による発がん性を判断することができなかったというのがまとめです。

○高橋専門委員 それでよろしいかと思ひます。

○梅村座長 高須先生、何か。

○高須専門参考人 それで結構です。

○梅村座長 反復投与と発がん性に関して、中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 幾つかあります。まず1つは、15ページの表3-2で、これは古いものなのでわからないでしょうけれども、膵臓腺房細胞の異常と書いてあるけれども、これは何

なのかわからないですか。

○高橋専門委員 具体的には、少し壊死があるのと、腫大があると書いてあります。

○中江専門委員 そう書いたほうがいいのではないですか。

○高橋専門委員 わかりました。

○中江専門委員 16ページの2行目と4行目で腎肥大と腎腫大がありますけれども、これは腎肥大、腎腫大のいずれが正しいですか。

○高橋専門委員 腎腫大です。

○中江専門委員 では、それでまとめていただくということと、それから、16ページの27～30行目ですけれども、この文言はいつもの文言と若干違います。いつもは単純に、評価できないと判断したとか、そんな感じだと思うので、合わせていただければと思います。同じことが、その次も、またその次もそうです。

ちょっと戻ってしまいますけれども、評価できないというのが多いというのはいいのですが、反復投与の①の試験は、一応NOAELを取っているのですね。公比が10だからどうだという話だけれども、一応文言としてはNOAELを取っています。これは少し先走った議論になるのですが、もしこれがそのまま生きてしまうと、ごく単純に100分の1にすると45とか30になってしまうので、ちょっとどうかという話が出てくるかなという気が少ししています。これは、別の話になってしまいますが。

続けていいですか。17ページの17行目から始まる③の試験は、対照群がないですね。いや、その前の試験です。「② マウス発がん性試験」は対照群がないですか。表6の用量設定だと10～29になっているけれども、ゼロはない。もしゼロがないなら、統計処理をするもしないもなく、発がん性などは評価できません。

○高橋専門委員 文献を見る限りは、この感受性のほうでは、はっきりと対照群が設定されているとは書いていないです。

○中江専門委員 今のものの日本語文を読むと、飲料水としては、1Lの水道水のときに亜鉛含量が0～200 µgになる。これは違いますか。

○高橋専門委員 これはその前のもので、①と②の発がん性試験が同じ1つのペーパーに入っています。

○中江専門委員 ゼロではないのですね。

○高橋専門委員 最初の催腫瘍抵抗性のほうは、ゼロ対照群がありますけれども、あとのほうはないと思います。はっきり記載されてはいないです。

○中江専門委員 だとしたら、発がん性が判断できないのは、統計処理云々というよりは、むしろそちらが原因ですね。

それから、③のWalters&Roeのものは、タイトルは合っているのだけれども、19行目で飲水投与になっているのは間違いですね。オレイン酸は混餌だから、混餌及び飲水です。これに関しては、そもそも後でお二人の先生方のコメントがあって、ウイルス感染があるから発がん性はわけがわからなくて、しかも、それを考慮すると肝臓の所見はなさそうだ

から書くべきではないということで書いていないわけです。そこは取ってあるわけです。だから、結局この所見としては、17ページの25行目の貧血だけしか残らなかった。そうでしたら、この試験は発がん性試験として取るべきではないという判断をなされたのだから、今までのここの調査会のやり方からすると、この論文は削除するべきです。

○梅村座長 論文自体ですか。

○中江専門委員 この③自体を載せないか、もしくは肝がん云々があったけれども、これはウイルスのどうたらこうたらでこうこうこうだから判断できませんと書くか、どちらかです。今の状態だと発がん性試験だと書きながら、貧血しか書いていなくて、四角の中がなくなってしまうと意味がわからなくなります。今までだったら、こういう余りにも評価に堪えないものは省くというのも1つのやり方だったので、そうするか、もしくは、報告に書かれているデータを記載した上でなぜそれらが評価できないかをちゃんと書くか、どちらかです。

○梅村座長 そのあたりはいかがですか。

○高橋専門委員 そうしましたら、肝腫瘍の増加と記載した上で、このような詳細なコメントを加えたいと思います。

○梅村座長 高須先生、いいですか。

○高須専門参考人 それで結構です。

○梅村座長 三森先生、どうぞ。

○三森委員 今までの御議論を聞いていますと、発がん性を判断できる材料がなかったということになって、今回の第2版の評価書では、ULの0.66 mg/kg体重/日の妥当性を評価するという形で、この評価書をつくってきているわけですが、遺伝毒性は陰性ということでもいいかと思いますが、発がん性は結局わからないということになってしまいます。

NITEの評価書を見ると、経口投与ではないですけれども、吸入暴露で肺に腫瘍が誘発されてきているということもあって、それとあとカドミウムと併用投与することによって、カドミウムで誘発された腫瘍が逆に抑制されたとか、そういうふうな腫瘍収縮のデータもあると思いますが、その辺をもう少し入れた上で評価されたほうがよろしいのではないかと思います。その辺を少し御議論いただけませんかでしょうか。

○梅村座長 そうですね。そのあたりはどうですか。何かもう少し調べると、定型的な発がん性試験ではないのかもしれないですが、何かそういうメカニズム試験みたいなものもちらほらあるとかいう話は聞いているのですが、そのあたりを評価に加えるかどうかということですか。

○三森委員 それであくまでも毒性試験で実施されている用量は、ULから比べればものすごく高い用量で起こっているということを確認した上で、高用量の暴露では起こらない。その辺のところを明確にしておくだけでいいのではないかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。事務局、もう少しまとめてもらって、それを提示してから、その取捨選択は調査会でということによろしいですか。

○高橋課長補佐 ただ今の三森先生の御意見を踏まえまして、検討させていただきます。

○梅村座長 それから、先ほど言っていたNOAELのことですけれども、これは数字は大丈夫ですか。つまり、この1個目の反復投与毒性試験をNOAELの判断に値し得る試験と考えて、一応NOAELを出していますけれども、この試験自体がそれでいいかということと、この数値はそれで大丈夫かというのも変な言い方ですけれども、どうぞ。

○中江専門委員 これは公比10なので、理屈の上でNOAELが取れたとしても、そのようなものを評価に使えるかという議論はいつもありますね。ただ、今回の場合、今の三森先生の話もあったので変わるかもしれないけれども、今ここにあるデータの中では、これしかNOAELが出てこないのので、このまま書いてしまうと、これしかないわけだから生き残ってしまいます。そのところは何かしないと。

○梅村座長 発がん性の試験も含めて、この毒性関係の実験はもう少し再調査して集めてくるということなので、その集まってきた論文を見てからという判断にはなるかと思いますが、改めてそのあたりは、これしかないということになったときに、公比10のこの試験からNOAELを取るのかどうかということ。例えば、LOAELで行くという手もあるかもしれないし、でも、一番上だからLOAELというわけにはいかないですし、2番目の値だったらLOAELで行くのかということもありますが、ちょっと無理なのかもしれないけれども、そういう意味でもこれが使えるのかどうかは、改めて議論をしなければいけないかと思います。いずれにしても、もう少しデータを足すということなので、それからの議論とさせてもらえればと思います。

反復投与毒性と発がん性まではよろしいですか。それでは、ここの部分は改めて再調査して、できるだけ新しめの論文もそろえることで評価に加えていきたいと思います。

それでは、生殖発生毒性についてです。主担当の北條先生、よろしく願います。

○北條専門委員 生殖発生毒性の分野では、いただいた論文等々を読ませていただいて、こちらを書いてあるとおり、原著論文は確認できた上で、投与用量が複数の用量群を設定しているものが実験の①と②しかなかったのので、一応その2つを評価書には挙げたらどうかと思いました。

その他の論文などでは、対照群とかなり高い用量の暴露の実験をやっているのですが、概して亜鉛化合物の生殖能への影響ですね。こちらについての毒性兆候としましては、主として妊娠率の低下ということと、産児数もしくは生存児数の低下が代表的に見られておりましたので、それでこの①と②の試験でも同様の変化が見られておりましたので、代表として、こちらに取り上げさせていただきました。

ただし、こちらの①と②の試験については、実験で使った動物がスタート時点で10匹ということですが、投与群では実験中に何匹か死んでいて、実際に交配とかに持ちこめたのが1桁台の動物しかできていなくて、評価的にはかなり動物数が少ないような結果となっておりましたので、繁殖能に関するデータの評価は詳細が不十分ということで、こちらには記載させていただきました。

又、出てきた現象自体も列挙しますと、マウスでもラットにおいても、設定した投与用量の中でも低用量から妊娠率の低下等々が出ているということで、これらの試験については、いずれにおいてもNOAELが得られていない結果でもありましたので、こういう点からも、この2試験からはNOAELが判断できないという結論をさせていただきました。

③のヒツジを使った生殖毒性試験ですけれども、ヒツジ自体が毒性試験ガイドラインに規定されておらず、投与用量自体も亜鉛として餌中のppm濃度しか表示されていなくて、実際には胎児のデータとか詳細なものは全く載っかっていなかったもので、亜鉛の摂取量自体はmg/kg体重/日で求めることもできない程度のざっくりしたような内容の論文でしたので、こちらについても、あと実験した動物が6匹という、かなり少ない数でしたので、この実験結果からもNOAELを判断するのはできないのではないかとというような結論とさせていただきます。

以上です。

○梅村座長 宇佐見先生、何か追加でありますか。

○宇佐見専門委員 北條先生の御判断と同じですが、気になったのは、高用量で影響が出ているのが、先ほど見ていた反復投与毒性とか何かに比べて、かなり低いというのが気になるので、何も出ていないようなものも何か引用していたほうがいいのかと思いました。

○梅村座長 何も出ていないのも引用したほうがというのは。

○宇佐見専門委員 影響なしとかというような、用量は結局、対照群も含めて4段階になくても、その影響がなかったというような結果が出ているような、これは多分原著を当たると、やはり使えないのではないかと思いますけれども、そういうものを当たっておいたほうがいいのかもします。

○梅村座長 遺伝毒性のときと同じように、NITEの中からある基準で引っ張り出してきたのだと思いますけれども、その中で評価に大切であろうと思うものは、さらに加えていただくということも、もちろんいいかなとは思いますが、まだ、それ以外に何かデータがある可能性はどうですか。つまり、NITEでまとめた中だけでしか、今は調べていないわけですね。

○宇佐見専門委員 多分ないのではないかと思います。亜鉛などは昔からあるものだから、あえて最近、誰もやることはないのではないかと思います。

○高橋課長補佐 ただ今、宇佐見先生からいただいたように、NITEの引用文献で評価書に追加したほうがよいものがあれば、ぜひ御示唆をいただきたいと存じます。生殖発生毒性試験についても発がん性試験と同様に検討させていただきます。

○梅村座長 北條先生と宇佐見先生、もう一度NITEのほうから改めてというか、引っ張り出してきた試験は全て使えないということになってしまいますので、今、先生がおっしゃったような、ドーズが1つでも、そのドーズで変化がなかったというような情報も大切だということですね。

○宇佐見専門委員 そうですね。あったほうがいいのかと思います。

○梅村座長 では、そのあたりをもう一度調べていただいて、ここに記載する、しないは改めての議論とさせていただければと思います。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 20ページの②のKhanの試験です。ここに4カ所、病理学的異常と書いてあるのですが、書くのなら、どんな異常かは書いていただきたいと思います。

①も②もそうですけれども、確かにこの匹数で生殖発生を言うのが云々という御意見はよくわかるので、その判断に異は唱えませんが、ここでいろいろ書いてありますね。これはほとんどF₀の親の毒性ですね。

○北條専門委員 いえ、子供も体重増加等々もあったりして。

○中江専門委員 あるけれども、例えば、20ページの22行目の14.4 mg/kg体重/日の雄で臓器への亜鉛蓄積量の増加、雄で試験期間の体重の低下というのは親ですね。7.2の病理学的異常とか、そういうのもこれは全部親ですね。何を言いたいかというと、この匹数でも、もし親であるF₀の毒性がわかるのなら、それらを反復投与毒性と考えることができないことはないということです。

使えるか、使えないのかは、私もきっちり見ていないから知りませんが、もしそういうのがあんなら、それはそれで先ほどお話が出ましたけれども、用量が割とある意味リーズナブルな量になっているので、そういう観点で見直すというのも1つの考え方かとは思いますが。

○梅村座長 そのあたりはどうですか。

○北條専門委員 一般毒性兆候としては、親動物にここに列記してあるような感じが見られていましたので、そういう点では生殖毒性の評価には使えない内容ですが、一般毒性兆候としては、こんなことがあったような感じというのは、こちらに記載してもよろしいかなとも思います。

○梅村座長 そのNOAELは出せますか。

○中江専門委員 母動物の毒性ということですね。Teratogenesisなどの場合は、論文を書くときに、母動物の毒性がこうですね、みたいなことを要求されるし、書きます。たまたま今回の場合、本来の反復投与毒性が非常にプアな内容だから、こちらがもし使えるのであれば、ひょっとしたらNOAELを出せるかもしれないわけです。ちょっとイレギュラーですけども、さっきの状態よりはよくなるかもしれない。

○梅村座長 そのあたりはもう一回データをそろえてから議論をしたいと思います。

ここまでで各分担の先生にはお話を伺って、森田先生の一日摂取量は、時間がないのできょうはもう。

○森田明美専門委員 今のところで、もしこれは統計学的に有意かどうかということまで述べていないのでわかりませんが、今、言われたように、親動物が非常に低い投与量でもこれは死亡が、雌などだと最初の用量で3匹死亡が出ているというようなことで、もしこれでNOAELということになれば、かなり厳しい判断というか、かなり低い用量で

NOAELが出てくるので、次回になると思いますが、もう一回そういった統計学的に有意な死亡かどうかということも含めて、特にこのあたりの文献は精査していただければと思います。

○梅村座長 どうぞ。

○宇佐見専門委員 これはGLPの試験ではないので、本当に被験物質の影響で死んでいるかどうかもわからないので、その点も含めてNOAELを判断できないということにしているのだと思います。

○梅村座長 そういう試験の質の問題で、生殖発生毒性の項目だけではなくて、全体への信頼性がないということであれば、それを評価に使わないというのはもちろん全然問題ないと思いますが、もし可能であったのだったら、使ってもいいのではないかという御提案だったと思いますので、そのあたりも含めて総合的に評価していただければと思います。

○中江専門委員 これは2003年、2001年だから、これまでの調査会の前例から言っても、non-GLPだからだめとも限らない。GLPがいっぱいある場合、それはもちろん何でわざわざnon-GLPを使うということになるけれども、今回のような状況の場合、今までもnon-GLPのデータを見た上で使ってきましたから、それだけで切る必要はない。

○宇佐見専門委員 ほかの用量的に見ても、これで死んでしまっているということが、ほかの試験と比べてもどうなのかなというところもあるので、それにGLPだからいいというのではないということは私も経験しているので、その辺は置いておいても、死んでいるときにそのまま取ってくるというのは、特にnon-GLPだったら相当注意しないと危ないなと思っています。

○梅村座長 その辺は出てきた現象に対しても、少しそういう評価も下していただいて、つまり生殖発生毒性の部分だけではなくて、母動物に対しての一般毒性の兆候を読み取るのかどうかも含めて、もう一度見ていただいて、使えなければ使えないで結構ですが、新しいデータも含めて、もう一度評価をまとめていただければと思います。

山添先生、どうぞ。

○山添委員 ずっと最初のほうの話ですが、きょうは亜鉛のヒトでのULのところ、どこから50 mgの数値が出てきたのだという話がありましたね。私も気になって、ずっと見ていたら、どうやらこれらしいと思う記載があるところが、実はこの評価書にありまして、13番のEPAの報告書の14ページに、これはダイレクトのレファレンスではなくて、まとめなのですが、4.2、スタディーインヒューマンズというところの4.2.1、オーラルエクスポージャーというのがありますね。ここのところに書かれているのが、これはボランティアを使った女性に150 mg、これは2.5に該当します。その数値のところの記載のデータのオリジナルのソースがここに出ているみたいなので、できれば、このオリジナルを見ていただいて、それで評価をしていただくなりのことをしていただければ、森田先生が疑問に思っ

ていらっしまったのは、多分このところかと思っています。

実はこれはオーストラリアンジャーナルなので、日本で取りにくいジャーナルなのです

けれども、ソースを見たら、取れば。

○梅村座長 森田先生、このあたりは。

○山添委員 メディカルジャーナルのオーストラリアのほうです。

○森田明美専門委員 これは1988年のはあると思いますが、上のほうの原著があるかどうか。

○山添委員 最初のほうはないですね。

○森田明美専門委員 わかりました。もう一回、確認させてもらいます。もしかすると1999年時点では使って、2005年ぐらいからはもう省いている可能性もあるので、再度そこも食事摂取基準の検討会の報告書も見て。

○梅村座長 各担当の先生方には、追加でいろいろと作業をお願いすることになりましたけれども、よろしく願いいたします。

戸塚先生、どうぞ。

○戸塚専門委員 遺伝毒性のところでも1カ所誤りを発見してしまいましたので、次回に持ち越すよりも、今お伝えしたほうがいいのかと思います。お手元の評価書の13ページの表のところ、脚注4番が下から3番目のカラムのところについているのですが、この脚注は一番上のカラムのDeknudtという、要は*in vitro*のヒトリンパ球を使った試験系でコントロールとの間に有意差がないとかいうのが認められていたという、脚注はここが正解になります。

したがって、もともとついていたところの先ほど問題として指摘されたSwiss albinoマウスを使った骨髄の*in vivo*の染色体異常は陽性と書いてあるのに、コントロールとの間に有意差がないのは変ではないかと言われましたが、これは誤りであって、今、確認しましたら、有意差があると出ていました。

○梅村座長 そうすると、先生のおっしゃったように一番上のカラムで、30 μ Mで陽性と書いてあるのは。

○戸塚専門委員 これは陽性と書いてあるのですが、コントロールとの間に有意差がない。

○梅村座長 300 μ Mで有意差がないという意味ですか。

○戸塚専門委員 300 μ Mでは陽性ではない。下の用量は陽性になっていました。

○梅村座長 下の用量は陽性で、一番上はコントロールと有意差がなくて、用量依存性が認められないという意味ですか。

○戸塚専門委員 それは確認しないと、多分そうだと思います。

○梅村座長 わかりました。いずれにしても、ここももう一度、整理し直していただければと思います。

○姫田事務局長 さっきのヒツジの試験ですけれども、通常、畜産では6頭で試験設計をほとんど全部しているので、6頭で実験で使用された匹数が少ないと言われてしまうと、ほとんどの畜産系の試験は棄却されてしまうので、ここの記述だけは御勘弁願いたいと思います。

○北條専門委員 承知しました。ただ、ヒツジ自体は毒性のガイドライン試験としては、適用動物になっていないかと思えます。

○姫田事務局長 そう言っていただいたほうがいいです。

○梅村座長 わかりました。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 21ページの16行目、生殖発生毒性のまとめですが、この文章はおかしいですね。判断できないだけであって、判断できる知見は認められなかったとは言えないと思いますので、今度のときにはここも修文されるかと思えます。

○梅村座長 わかりました。

それでは、生殖発生毒性までのところできょうの審議は終わりにしたいと思えます。評価書全体で何か御意見はありますでしょうか。

それでは、その他について、何かございますでしょうか。ないようでしたら、今回このグルコン酸亜鉛についての調査審議はこれまでにしたいと思えます。必要な資料がそろいましたら、次回以降、引き続き調査審議をすることといたします。

それでは、事務局から今後の進め方について、説明してください。

○鹿田係員 必要な資料の整理ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。

○梅村座長 それでは、全般を通じてでも結構ですが、何かございますでしょうか。

特になければ、本日の添加物専門調査会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、何かありますでしょうか。

○高橋課長補佐 次回は、6月30日月曜日14時からの予定でございます。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第130回「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。