

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 131 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成26年6月30日（月） 14:00～17:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) カンタキサンチンに係る食品健康影響評価について
- (2) 過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質（過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホステン酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素）に係る食品健康影響評価について
- (3) グルコン酸亜鉛に係る食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

(専門委員)

梅村座長、穂山専門委員、石井専門委員、石塚専門委員
伊藤専門委員、今井田専門委員、宇佐見専門委員、久保田専門委員
高橋専門委員、塚本専門委員、戸塚専門委員、中江専門委員
北條専門委員、森田専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

高須専門参考人

(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 1－1 カンタキサンチンの食品健康影響評価に係る補足資料
- 資料 1－2 添加物評価書「カンタキサンチン」（案）
- 資料 2－1 過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホステン酸、オクタン酸
及びこれら含有する製剤の食品健康影響評価に係る補足資料

資料 2－2 添加物評価書「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質（過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素）（案）（抜粋）

資料 3 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（案）

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131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15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に御出席いただいております。

又、124回の添加物専門調査会のカンタキサンチンの審議に御参加をいただいた、麻布大学附属動物病院の印牧信行先生、埼玉医科大学の米谷新先生には、今回の評価書（案）も御確認いただいているので、今回は御出席いただいいてませんが、議事次第に欠席専門参考人としてお名前を記載させていただきました。

又、祖父江専門委員、頭金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131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います。

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、専門委員名簿に続きまして、

資料 1－1、平成26年6月23日付「食品健康影響評価に係る補足資料の差し替えについて」。

資料 1－2、添加物評価書「カンタキサンチン」（案）。

資料 2－1、平成26年6月20日付け「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」。

資料 2－2、添加物評価書「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質」（案）（抜粋）。

資料 3、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（案）（第二版）。

それから、非公開資料に関します先生方からのコメントについて、机上配布資料がございます。

資料に関しましては、以上でございます。不足等はないでしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項につい

て御報告いたします。

本日の議事について、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。

以上でございます。

○梅村座長 提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、議事「(1) カンタキサンチ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) カンタキサンチンに関しまして、説明させていただきます。

資料1-1は厚生労働省より提出されたものでございます。中身については資料1-2に必要な部分を反映しておりますので、資料1-2を用いて御説明させていただきます。

では、資料1-2をごらんください。

4ページ、審議の経緯について御説明させていただきます。

本品目は2011年4月26日に評価要請があり、4月28日に食品安全委員会にて説明があったものでございます。その後、7回御審議をいただきまして、6月11日に補足資料の接受。17日に食品安全委員会にて要請事項説明の修正がございました。その後、補足資料の差し替えがありまして、本日、6月30日第131回添加物専門調査会で御審議をいただくものでございます。この補足資料を踏まえ、評価書(案)を修正しておりますので、その内容を御説明させていただきます。

8ページ、「I. 評価対象品目の概要」でございます。

28行目、欧州連合の成分規格に関する記載を削除しております。

次に、9ページ14行目、カンタキサンチンにつきまして、コーデックス基準が設定されていることを追加させていただいております。

20行目、すり身等への使用について、追加させていただいております。

26行目、米国等において、かまぼこ等に使用されているということでございます。

32行目、EUに関する段落を修正させていただいております。EUでは、以前はストラスブール風ソーセージに使用が認められておりましたが、2011年11月、食品への使用実態がないことによりEU規則が改正され、現在、EUにおいて食品への使用は認められていないとさせていただいております。

14ページの25行目、EFSAの評価に関して追加させていただいております。これは食品添加物ではなく、飼料添加物としての評価ですが、ADIにつきましては、14ページ14行目
⑤ EFSAの添加物のほうの評価のADIから変更はございません。

15ページ25行目、評価要請の経緯等を修正させていただいております。

厚生労働省は、欧州連合での使用実態はないものの、コーデックス基準があり、又、米国で使用されていることを踏まえ、引き続き、国際汎用添加物として取り扱うとされております。

31行目、使用基準が変更されております。これまではソーセージに15 mg/kgまでとされておりましたが、今回、カンタキサンチンは魚肉ねり製品（かまぼこに限る。）以外の食品に使用してはならない。カンタキサンチンの使用量は、1 kgにつき0.035 g以下でなければならないと変更されております。

評価対象品目の概要についての修正は以上でございます。

71ページ、摂取量の推計でございます。

72ページの4行目、使用基準案に基づき、摂取量の推計が変更されております。

11行目、食品添加物一日摂取量調査の結果を参照し、食品添加物としてカンタキサンチンがかまぼこに最大量まで使用されるとして推計いたしますと、国民平均で0.08 mg/人/日、小児で0.05 mg/人/日、妊婦で0.08 mg/人/日とされています。

15行目、カンタキサンチンは食品添加物だけではなく、飼料添加物としても使われておりますので、飼料添加物由来の摂取量として、18行目にございますとおり、国民平均で0.44 mg/人/日、小児で0.28 mg/人/日、妊婦で0.31 mg/人/日と推定されております。

20行目から、合計でございます。

21行目、国民平均で0.52 mg/人/日、小児で0.33 mg/人/日、妊婦で0.39 mg/人/日とされております。

25行目、本専門調査会としては、先ほどの合計値と同じ値として判断したといただいております。

今回の補足資料に係る修正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 ありがとうございます。

それでは、評価書（案）の修正点について、担当の先生にコメントをいただければと思います。

まず、評価対象品目の概要です。主担当の久保田先生、お願いいたします。

○久保田専門委員 補足資料に基づいて、このように変えたということで、これでよろしいと思います。特にこれ以上のコメントはございません。

○梅村座長 副担当の亀山先生、何かありますでしょうか。

○亀山専門委員 私も特にコメントはありません。問題ないと思います。

○梅村座長 EUでの使用実態がなくなったというところですが、これでよろしいですか。

○久保田専門委員 はい。

○梅村座長 ほかにございますか。

それでは、評価対象品目の概要について、ほかの委員の先生方から、この修正点について、何かコメント等はございますでしょうか。EUでの使用実態がなくなったことではあるけれども、一応厚生労働省としては、国際汎用添加物として取り扱うということにすると

ということですが、そのあたりは大丈夫でしょうか。よろしいですか。

それでは、引き続き、72ページからの一日摂取量の推計等で、森田先生、お願いいたします。

○森田専門委員 こちらも補足資料に基づいて、使用基準に合わせて、かまばこで計算をし直したということでございます。

○梅村座長 この点について、ほかの委員の先生、御質問等はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、その他、補足資料以外に昨年12月の第125回調査会における審議を受けた修正箇所について、事務局から説明してください。

○高橋課長補佐 12月の125回調査会における御審議を踏まえたもの、又、事前に先生方から修正等の御意見をいただいたものについて御説明させていただきます。

30ページ、遺伝毒性でございます。先生方の指摘に基づき、表の記載を修正させていただいております。

37ページ、125回の御審議をふまえ、脚注として「化学分析の方法等の詳細については不明である」とさせていただいております。

48ページ、サルの眼毒性に関する試験でございます。

48ページの11行目、第125回の中江先生の御意見に基づき、修正させていただいております。本日御欠席でございますが、印牧専門参考人からは、「第125回専門調査会での御意見を踏まえての改定であれば、とくに問題はございません」といただいております。

69ページ11行目、第125回の御審議を踏まえた修正でございます。網膜機能に対する考え方につきまして、中江先生、石井先生の御意見を踏まえて修正させていただいております。本日御欠席でございますが、米谷専門参考人からは「この記載で問題ありません」といただいております。

同様の内容で、69ページの24行目からも修正させていただいております。

主な修正につきましては、以上でございます。御審議をお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、一つずつ確認していこうと思います。まず、食品中の安定性、栄養成分に及ぼす影響、体内動態について、伊藤先生、何かコメントをいただけますでしょうか。

○伊藤専門委員 この項目に関しましては、ございません。

○梅村座長 特にコメントはございませんか。石井先生、よろしいですか。

○石井専門委員 結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、次に、遺伝毒性、30ページからの表の記載が少し変更されているかと思いますが、山田先生、何かございますか。

○山田専門委員 この修正に関しては、これで結構です。今、気がついたのですけれども、31ページの染色体異常試験でGLP対応不明と書いてあるのですが、これは国立医薬品食品

衛生研究所の変異遺伝部で実施したものだと思うので、GLPには対応していないはずですので、非対応でいいのではないかと思います。

○梅村座長 この2つともですか。

○山田専門委員 下から2つ目の「林及び松岡」と書いてある参考文献のものだけです。

○梅村座長 では、下の小核は不明のままですか。

○山田専門委員 それはわかりません。

○梅村座長 わかりました。事務局はよろしいですか。

○高橋課長補佐 では、参照44番の試験につきまして、GLP非対応とさせていただきます。

○梅村座長 戸塚先生、何かございますか。

○戸塚専門委員 特にこの御修正いただいたもので問題はないと思います。

○梅村座長 ほかに食品中の安定性も含めて遺伝毒性まで、何かほかの委員の先生方で修正箇所についてコメントはございますでしょうか。

ないようでしたら、次に急性毒性、反復投与毒性、眼以外ということで、あとは発がん性についてですが、中江先生、何かございますか。

○中江専門委員 ここの部分は特にありません。

○梅村座長 塚本先生、よろしいですか。

○塚本専門委員 特にないです。

○梅村座長 そのほか、ほかの先生方、ございますか。

ないようでしたら、反復投与毒性、眼毒性に関して、48ページの11行目からの記載ですが、中江先生、何かございますか。

○中江専門委員 追加のコメントはありません。

○梅村座長 塚本先生。

○塚本専門委員 特にないです。

○梅村座長 JECFAの判断と、少し今回の調査会の判断のところの違いを明確にということで、これでよろしいですか。

その他の委員の方で、この眼毒性に関して、何かコメントはございますでしょうか。

それでは、引き続き、生殖発生毒性について、宇佐見先生、何かございますか。

○宇佐見専門委員 ありません。

○梅村座長 北條先生は。

○北條専門委員 特にコメントはございません。

○梅村座長 ありがとうございます。

そのまま修正箇所には入っていませんが、アレルギー性に関して、穂山先生、何かございますでしょうか。

○穂山専門委員 特にありません。

○梅村座長 59ページの一般薬理に関して、一般薬理とその他の試験についてですが、石井先生、何かコメントはございますか。

○石井専門委員 このとおりで結構です。

○梅村座長 ここまで、ほかの委員の先生方、何かコメントはございますでしょうか。

塚本先生、どうぞ。

○塚本専門委員 細かいことですが、8ページの29行目に、「colouring matters」とあるのですが、ここのつづりは「colouring」がイギリス英語になっています。

○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。

引き続きまして、ヒトにおける知見についてです。ここは森田先生が御担当ですかね。

○森田専門委員 特に追加等はございません。

○梅村座長 祖父江先生は御欠席ですけれども、第125回の審議で中江先生、石井先生から御意見があつて、その御意見を反映させた形にさせていただいていますが、中江先生、よろしいですか。

○中江専門委員 はい。

○梅村座長 電気生理学的とかいう言葉を加えたという説明になっていますが、石井先生もよろしいでしょうか。

○石井専門委員 はい。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかの委員の先生方で、御意見はございますか。

それでは、今は眼のところで、眼以外のヒトにおける知見については、森田先生、何かございますでしょうか。

○森田専門委員 評価書どおりで結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

祖父江先生は御欠席なので、アレルゲン性のところで亀山先生、何かコメントはございますか。

○亀山専門委員 特にコメントはありません。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、評価書（案）全体について、何か御意見はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、添加物カンタキサンチンに関して、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 73ページをごらんください。「事務局より」に書かせていただきましたが、125回までの御審議及び今回の一日摂取量の推計の修正案の事前に御確認いただいたものを踏まえまして、食品健康影響評価のたたき台を作成させていただきました。ADIの根拠としては、ヒト介入試験とさせていただいております。

では、評価について御説明させていただきます。6行目から「カンタキサンチンの体内動態、アレルゲン性及び一般薬理に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせる

ものではないと判断した」。

9行目から「本専門調査会としては、カンタキサンチンについて生体にとって特段の問題となる遺伝毒性はないと判断した」とさせていただいております。

12行目から「カンタキサンチンについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及びヒトにおける知見の試験成績を検討した結果、ヒト介入研究において、60 mg/人/日投与群で認められた暗順応b波減少を摂取に起因する変化と考え、15 mg/人/日(0.25 mg/kg体重/日)をカンタキサンチンの毒性に係るNOAELと考えた。又、発がん性は認められないと判断した」とさせていただいております。

74ページの4行目から、カンタキサンチンの推定一日摂取量(国民平均)を勘案すると、添加物カンタキサンチンはADIを特定することが必要と判断したとさせていただいております。

8行目の後半から「ヒト介入研究のNOAEL0.25 mg/kg体重/日をADIの根拠とし、安全係数については、個体差に基づき10とすることが適当と判断した。以上より、本専門調査会は、0.25 mg/kg体重/日を安全係数10で除した0.025 mg/kg体重/日を添加物『カンタキサンチン』のADIとした」とさせていただいております。

以上でございます。御審議をお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

今、説明いただいた案文では、ヒト介入試験のNOAEL、0.25 mg/kg体重/日をADIの根拠として、個体差に基づく安全係数10で除した0.025 mg/kg体重/日を添加物カンタキサンチンのADIとしておりますが、この案について御意見はございますでしょうか。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、食品安全委員会に報告することとします。評価書(案)の取りまとめは座長に御一任いただきたいと存じます。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、事務局に御連絡をいただくようお願いいたします。よろしいでしょうか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 1つだけ確認しておきたいのですが、このADIは小児のものとはほとんど差がありませんが、その点を言及しなくていいですか。小児の一日摂取量が0.02 mg/kg体重/日で、ADIが0.025だから、0.005しか変わらないのですが、その点は何も言及しなくていいですかということです。

○梅村座長 森田先生、何かございますか。

○森田専門委員 私のほうとしましては、73ページに意見としてはADIの80%になると。これはあくまでもかまぼこの平均摂取量でマーケットバスケットの形でやったものですので、これを超える場合も十分考えられるので、そういった点を申し上げたのですが、

専門参考人の先生のほうからは、取り込むとは考えにくいと言われているのですが、これは取り込む、取り込まれないというよりも、摂取量が体重当たりになると結構小児が多いのでというような留意点になりますので、小児に特に影響が高いというような意味で私は申し上げたわけではございません。

○梅村座長 どうでしょうね。つまり、小児に対して特に毒性が強く出るような所見の事実はなくて、というところですか。

○中江専門委員 私もそれはそうなので、別にこのADIがどうこうではないです。ただ、今、話しましたように、余りにも近いので、何かどこかで言及しておかなくていいのですかねという話です。近いけれども、問題はないですよ、みたいなことを書かなくていいかということです。

○梅村座長 先生のおっしゃっているのは、この影響評価の中に入れ込んだほうがいいかもしれないということですか。

○中江専門委員 どこがいいのかは、ちょっとよくわかりませんが、要は今の森田先生がおっしゃったように、近いけれども、小児に特に危険であることはないので大丈夫みたいな内容のことをどこかに入れておいたほうがいいかなと。それは見たよ、ということを示す意味です。

○梅村座長 事務局、何かございますか。

○高橋課長補佐 これまで御評価いただいた他の品目で、特に小児の代謝に関して特別な注意を要するなどの場合は、評価にそういった内容を書いていたいただいた経験があるかと思えます。

ただ、今回は、ADIを設定するとの評価でございますので、ADIの範囲で管理するのは、リスク管理機関の役割でございます。それを徹底していただくようにとの懸念については、評価書への書き方が難しいように思いますので、そこは事務局からリスク管理機関の担当者に伝えてまいりたいと思います。

○梅村座長 私も食品健康影響評価の中に入れ込むのは難しいかなという気がします。つまり、摂取量のところの記載の中に入れるかどうかというところですね。

○高橋課長補佐 ADIについては、一日摂取量を踏まえて決定いただくものなので、一日摂取量の項目内でADIと一日摂取量が量的に近いということを言及するのは、順番が逆になってしまうのではないのでしょうか。評価書に書くことは難しいのではないかとは思いますが、先生方からいただいている御懸念は、何らかの形でリスク管理機関の担当者にお伝えしていきたいと思います。

○梅村座長 どうでしょうか。そのあたりでよろしいでしょうか。

○磯部評価第一課長 あとプラスで申し上げますと、ほかの調査会でもいろいろございまして、なかなか評価書に書きづらいのだけれども、きちんと伝えたいとか、議論のことはお伝えしたいということは結構ございます。当然ながら、この議論は議事録には残りますし、その議事録をもとに今、高橋が申し上げたように、リスク管理機関のほうにお伝えすると

いうことでもかなり、中江先生が御心配な点も記録では残りますので、ほかの調査会の事例ではそんなことがございます。

○梅村座長 ありがとうございます。そのあたりでどうでしょうか。

○中江専門委員 まさに議事録に残すために言ったので、それで結構です。

○梅村座長 それでは、森田先生もそれでよろしいでしょうか。

○森田専門委員 もしくは例えば、欧州なり何なりのADIに対して何%というようなことを摂取量のところに書いていただくのは、こちらのADIではなくて、従前からあるADIの何%というのを残していただければ、よりはっきりするのではないかと思います。摂取量の部分の最後です。

○梅村座長 摂取量自身はヨーロッパのところから数字が出ているのですか。

○高橋課長補佐 森田先生の御指摘を踏まえまして、確認させていただきましたところ、ADIについては、先ほど添加物専門調査会としては、0.025 mg/kg体重/日と御判断いただいたところですが、12ページの23行目のとおり、JECFAは、恐らく切り上げた形で0.03 mg/kg体重/日とされております。

一方、15ページの10行目でございますが、食品安全委員会でも過去に別の飼料添加物専門調査会で御評価いただいております、ADIは0.025 mg/kg体重/日です。どの評価と比較するかも難しいようにも思いますが、御検討をいただきたいと思います。

○梅村座長 つまり、日本でもある程度、ADIが出ている記載もあって、そのところだけヨーロッパとかEFSAとかのADIと比較する文章が出てくるのも、というところだろうと思います。どうでしょうか。議事録に残ったということで、中江先生はそれで結構だということですが、森田先生、そのあたりでいいでしょうか。

○森田専門委員 結構です。

○梅村座長 よろしく願いいたします。

それでは、小児に対するADIに対して、幅がかなり近いというところは、この場で議論をしたということで、議事録に残す形で処理をさせていただければと思います。

それでは、続いて、審議はこの形で評価書（案）をまとめるということで、皆様、よろしいでしょうか。

石井先生、どうぞ。

○石井専門委員 細かいことで気がついたのがあるので申し上げたいのですが、例えば、10ページの一番下の行に「網膜結晶性沈着物」という用語が出ております。12ページの上から2行目に「偏光下複屈折を呈する封入体」というのがありまして、これは多分同じものだと思います。さらに、47ページの12行目の頭に「内封物」という言葉が出ています。これらは全て同じものを指すのだと思います。この言葉遣いについて、統一するほうがよろしいのではないかと思います。

○梅村座長 どのような言葉で統一したらよろしいですか。

○石井専門委員 封入体でよろしいでしょうかね。

○高橋課長補佐 125回調査会でご指摘の文言について御検討をいただいた経緯がございます。基本的に原著の書き方にしたがっており、例えば、**crystalline deposit**は結晶性沈着物、**crystal**は結晶、**inclusions**は内封物と分類して書かせていただいております。御指摘の点については、もう一度確認させていただきますが、原著にしたがっているということは御理解いただければと思います。

○梅村座長 たしか一度議論があったかと思います。原著に沿った表現をそのまま訳しているということなのですが、よろしいでしょうか。

○石井専門委員 同じものだと、もしかしたら混乱を招く可能性があるかなと、そう思っただけです。

○梅村座長 こういうときは、普通はどうするのですか。

○磯部評価第一課長 やり方はいろいろあると思いますが、今の外国の情報ですので、ほかの調査会でもそんなにはありませんが、基本的には原著の内容を正確に書くということが通常かなという気はいたします。それ以上、これとこれはどう考えても原著上の英語の名称は違うのだけれども、これは一緒という場合が、ここで議論をして、そうだとと言えるのであれば、一緒にするのはあろうかと思いますが、原著の英名を正確に訳すほうが多いのではないかなという気がしております。

○梅村座長 ただ、これに関してはもう明らかに、いずれも同じものを指しているわけですね。

○石井専門委員 そういうふうに思います。

○梅村座長 そうであれば、ターミノロジー、日本語がちょうど英語と合っているわけではないので、日本語のほうに合わせたほうがいいかなと思いますが、よろしいですか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 これは先ほど来、出ているように、実は2回ほど、この話題は話があって、特に内封物という表現が我々には不慣れだったので、眼の専門家の先生の意見を聞いてほしいというコメントを私を含めて、何人かがして、事務局のほうでしていただいて、内封物に関しては、その表現がいいということで落ち着いたという経緯があります。

もう一度、御迷惑だけれども、専門家の先生に今のお話を含めてレビューしていただいて、一緒にするなら一緒にするで、どの用語がいいのかも含めて、決めていただいたほうがいいのではないですか。

○梅村座長 よろしいですか。

○高橋課長補佐 では、御相談して、検討させていただきます。

○梅村座長 では、一応その形で、専門用語ですので、その専門の先生方が使われている言葉に統一するというのがよろしいかと思います。実際に全て同じであるというところについては、先生方は御異論がないようですので、統一した書き方で適切な用語を使って書いてもらうということにいたします。ありがとうございます。

それでは、繰り返しになりますが、この取りまとめ以降、座長に御一任いただきたいと思います。

思います。そのほか、又、盛り込むべきとお考えの事項については、事務局のほうに御連絡を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 御審議をありがとうございました。先生方には評価書（案）ができ次第、その御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とさせていただき、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く予定です。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たいと存じます。

○梅村座長 それでは、引き続きまして、議事「（２）過酢酸製剤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 まず、審議にあたりご注意いただきたい事項について御説明いたします。

お手元にあります「過酢酸製剤補足文献（府食第93号）文献集」に入っている補足文献1、2、3、4-1、4-2、5、6、8、9、15、「過酢酸製剤文献集」に入っている当初文献28、29、30については、提出企業の知的財産等に係る情報であり、一般には非開示となっております。これらの情報については、取り扱いに注意いただくとともに、調査会ではこれらの情報を読み上げる等、非開示情報の公開につながるおそれのある発言を控えていただきますようお願いいたします。

次に、資料について御説明いたします。資料2-1をごらんください。

資料2-1の4枚目の裏側をごらんください。今年の1月末に、過酢酸製剤の追加資料提出依頼について、食品安全委員会事務局評価第一課長より厚生労働省医薬食品局基準審査課長宛てに資料を依頼する通知が発出されております。今月の20日に、基準審査課長より、食品健康影響評価に係る補足資料が提出されております。

別添としまして、提出された資料のリストがございます。

次に、資料2-2、過酢酸製剤の評価書（案）について御説明いたします。前回の審議を受けまして、修正、追記した部分などを御説明いたします。

資料2-2の体内動態、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、一般薬理、ヒトにおける知見について御説明いたします。

まず、11ページをごらんください。

HEDPの体内動態として、（３）の②、11ページの17行目にございますが、ヒト経口摂取試験が実施されております。男性5例の人にHEDP・2Na（1日量30 mg/kg体重を3回に分割）を2～3週間経口摂取させ、最終摂取1時間後に30 mg/kg体重のHEDPとともに150μCiの¹⁴C]HEDPを経口摂取させる試験が実施されております。

その結果、¹⁴C標識されたHEDPの尿中排泄率及び糞中排泄率は、それぞれ3.1%及び91.5%であったとされております。

本論文では、同様のプロトコルで男性4例の人に5 mg/kg体重のHEDPとともに $150\mu\text{Ci}$ の $[^{14}\text{C}]\text{HEDP}$ を経口摂取させる試験も実施されております。

その結果、HEDPの吸収については、類似の結果が得られたとされております。

次に、一番下のヒト経口摂取試験について御説明いたします。

閉経後の骨粗鬆症患者(各群女性5例)にHEDP・2Na(20 mg/kg体重/日)を6カ月又は12カ月間経口摂取させる試験が実施されております。

その結果、HEDPの吸収率は約10%であったとされております。

次に、HEDPの急性毒性、反復投与毒性、発がん性について御説明いたします。17ページをごらんください。

反復投与毒性のbの試験、ラット90日間混餌投与試験について御説明いたします。SDラットにHEDPを表5-1のような投与群を設定して、90日間混餌投与する試験が実施されております。この結果、投与群で認められた毒性所見は、表5-2のとおりでございます。

18ページの5行目から、JECFAでは、本試験におけるNOELを500 mg/kg体重/日としております。本調査会としましては、「詳細が不明であることから、本試験のNOAELを判断することはできないと考えた」とさせていただいております。

bの試験については、厚生労働省に補足資料として原著論文の提出を依頼いたしました。が、入手できなかったとのことでございました。NOAELは判断できないとさせていただいております。

18ページのcの試験につきまして、厚生労働省から補足資料の文献の提出を依頼いたしました。が、入手ができなかったとのことでございます。

dの試験に関しましては、補足資料として本試験の報告書が提出されましたが、リスク管理機関より、提出企業の知的財産等に係る情報が含まれておりますので、本資料につきましては非公開の扱いとするよう要請されております。評価書本文の記載内容は引用先の大日本住友製薬インタビューフォームの内容にとどめていただくとともに、御発言には御注意いただきますよう、よろしくお願いいたします。

又、今井田専門委員、石塚専門委員より、「本報告は、非公開資料としての扱いのままでは審議が困難な点があります。そのことを踏まえ、記載を削除しました」といただいております。

続きまして、20ページの24行目、「e. ラット3か月間混餌投与試験」でございます。

これに関しましては、21ページの15行目以降に記載がありますように、補足資料といたしまして、本試験の報告書が提出されましたが、本資料につきましては、非公開の扱いとするよう要請されております。評価書本文への記載内容は、引用先の大日本住友製薬インタビューフォームの内容にとどめるとともに、御発言には御注意いただきますよう、よろしくお願いいたします。

又、今井田専門委員、石塚専門委員より、「大日本住友製薬インタビューフォームに異論はなく、LOAELを20 mg/kg体重/日と考えます」といただいております。

次に「f. ラット12か月間混餌投与試験」でございます。

これにつきましては、22ページの14行目以降、補足資料として、本試験の報告書が提出されました。なお、本試験につきましては、非公開の扱いとするよう要請されております。評価書本文への記載内容は、引用先の大日本住友製薬インタビューフォームの内容にとどめるとともに、御発言には御注意ください。

又、今井田専門委員、石塚専門委員より「大日本住友製薬インタビューフォームに異論はなく、LOAELを2.2 mg/kg体重/日と考えます」といただいております。

次に「g. マウス3か月間混餌投与試験」につきまして、23ページの7行目以降に記載がございますように、補足資料としまして、本試験の報告書が提出されました。なお、本資料につきましては、非公開の扱いとするよう要請されております。評価書本文への記載内容は引用先の大日本住友製薬インタビューフォームの内容にとどめるとともに、御発言には御注意いただきますよう、よろしくお願いいたします。

又、今井田専門委員、石塚専門委員より「大日本住友製薬インタビューフォームに異論はなく、LOAELを20 mg/kg体重/日と考えます」といただいております。

次に、発がん性について説明させていただきます。26ページの20行目をごらんください。発がん性試験といたしまして、「(a) マウス、ラット発がん性試験」が実施されております。

27ページの3行目以降を御確認ください。補足資料として、本試験の報告書が提出されました。なお、本資料は、非公開の扱いとするよう要請されております。評価書本文への記載内容は、引用先の大日本住友製薬インタビューフォームの内容にとどめるとともに、御発言には御注意ください。

又、今井田専門委員、石塚専門委員より「大日本住友製薬インタビューフォームに異論はなく、発がん性は認められないと考えました」といただいております。

続きまして、HEDPの一般薬理、ヒトにおける知見について御説明いたします。36ページをごらんください。

36ページの9行目、一般薬理のbの試験として、ラット皮下投与試験が実施されております。

成長期5週齢及び成熟期22週齢のWistarラット各群雄12匹にHEDP・2Na (12.5 mg/kg体重/日) を28日間皮下投与する試験が実施されております。

その結果、5週齢群のみで体重増加抑制、骨への鉍物沈着の抑制、骨における鉍物結晶化の促進が認められたとされております。

次に、ヒトにおける知見について御説明いたします。38ページをごらんください。新たに追加された知見といたしまして、38ページの33行目に「f. 症例報告」がございます。外傷性脳障害で、骨形成抑制のコントロール目的でHEDP (20 mg/kg体重/日) を7カ月投与した12歳の男性で、くる病様症例が認められたとされております。

補足で御説明いたします。36ページに戻っていただきまして、29行目以降の「事務局よ

り」に記載させていただいたとおり、補足資料が2報提出されましたので、それぞれ一般薬理、ヒトにおける知見として整理し、⑧のaの記載は簡潔なものとしたしました。

前回の審議を受けた評価書（案）の修正の説明は以上でございます。

最後に、机上配布資料について御説明いたします。非公開資料に関連して、先生方から事前にいただいた意見については、机上配布資料として先生方のお手元に御用意しております。読み上げについては控えていただきますよう、お願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。非公開の資料が散りばめられていて、具体的な数字等も上げてはいけないということなので、十分に気をつけて発言していただければと思います。

それでは、まず、修正点について、担当の先生方からコメントをいただければと思います。

まず、11ページ、体内動態ですけれども、頭金先生は御欠席ですので、副担当の石井先生、お願いいたします。

○石井専門委員 新たに提出されました補足16、補足17の論文の記述に従いまして、そこに書かれているような記述を追加させていただいております。この記述で問題ないと思います。

○梅村座長 この点について、ほかの委員の先生方、何か御質問等はございますでしょうか。よろしいですか。

頭金先生からは、吸収率が低いのだということですね。

○石井専門委員 はい。それはここの論文に提出されているデータからも明らかでございます。そういう結論でよろしいかと思います。

○梅村座長 何か御質問等はございますか。

ないようでしたら、引き続き、17ページの急性毒性、反復投与毒性までのところで、今井田先生。

○今井田専門委員 記載できるところに関しましては、回答したとおりでございます。ただ、非常に言いたいことが言えない状況なので、フラストレーションはあるのですけれども、記載に関しては修正しているとおりでございます。

○梅村座長 インタビューフォームだけ最初に示されて、もっと内容が知りたいということで追加の資料の請求ということになったのですか。

○今井田専門委員 もちろんインタビューフォームのデータしかないので、これの原著論文を確認して内容を確認したいということで、原著論文を要求したという経緯だったと思います。

○梅村座長 その内容を確認した結果、インタビューフォームに出ている結論を了とするということでよろしいですか。

○今井田専門委員 インタビューフォームに記載されていることに関してはそうです。ただ、これに関連して、たくさん資料が出てきますね。原著論文を確認することが大原則と

いうことで原著論文をお願いしたことがあって、ちょっと原著論文を要求し過ぎるのではないかというような意見も出ました。でも、これだけせっかく出てきた資料があって、私も読んで、特に発がん性試験とか長期の試験等がありまして、時間をかけてじっくり読んだということがあって、そのインタビューフォーム以外のことは述べてはいかぬということになって非常に残念だということだけ、ちょっとコメントをさせていただきます。

○梅村座長 それは何か毒性学的に懸念するような内容が含まれていたということですか。

○今井田専門委員 というよりは、長期試験のほうである程度、これはどこまで言っているのかがわからないですけれども、やはり止めたほうがいいですか。

○高橋課長補佐 先生方に大部の資料を見ていただきましたのにこの場でご発言いただけないということに関しては、大変申しわけございません。ただ、今回は、添加物としての申請者ではない企業から、HEDPについて、骨粗鬆症治療薬として医薬品の承認申請を行った際の試験について、何とか協力を頂き、リスク管理機関を通じて提出いただいたという経緯がございまして、リスク管理機関からも、非公開をお願いされている状況でございます。

そういう経緯もぜひご理解いただいて、この記載で正しいのかどうか、この試験が使えるのかどうかというところで、例えば、dのような判断を頂いたのだとは思いますが、ご判断いただければと存じます。

机上配布資料の御意見をごらんになっていただき、御意見がございましたら、後ほど事務局にメールでいただくなど、いろいろな方法がございますので、本日のご発言については何とぞ御容赦いただきたいということをあらためて申し上げます。

○梅村座長 数字として取ったのは、LOAELを取ったものもいいですね。

○今井田専門委員 確認いたしました。それで結構だと思います。

○梅村座長 そういう意味では、評価をするところに影響してくることではないと考えていいですか。

○今井田専門委員 コメントしにくいのですけれども、出ているデータとしては確認させていただきましたので、そのデータに間違いはございません。

○梅村座長 LOAELはこれでよろしいということですか。

○今井田専門委員 それは確認いたしました。

○梅村座長 わかりました。どうぞ。

○中江専門委員 多分これは机上配布資料を見ながら、例えば、反復投与のbとcとdで、bはこうなって、cはこうなって、dは削除をしてしまいましたが、それでいいかということを書いていかないと、それは言えないけれども、机上配布資料でこうだったからいいですねとか、だめですねとかいう表現で議論をしないと、ざっくり言うと、これは内容をしゃべれないので、ざっくりでは多分難しいです。

○梅村座長 この評価書（案）の記載について、1つずつ、これはNOAELは取れなかったということでもいいかどうか、これは削除するというでいいかどうかというのを1つ

ずつ皆さんに、例えば、dは結局全部削除することになったのですね。記載も取らない。そのあたりを1つずつ確認して、皆さんの了解を得ていこうかと思いますが、先生から御説明をいただけますか。

○今井田専門委員 どこから行きますか。

○梅村座長 反復投与のaの試験は、そもそもいいのですね。これは変更もないですね。16ページです。

○高橋課長補佐 aの試験は前回、御確認いただいているものでございます。

○梅村座長 bについても。

○高橋課長補佐 bとcの資料の入手状況については事務局から御説明させていただきましたが、bとcはJECFAの引用論文で、今回の非公開とは関係ないところですが、原著論文が入手できなかったのもので、提出されていないという状況でございます。

○梅村座長 そうすると、問題はd、e、f、gということですね。そのdを削除した理由について。

○姫田事務局長 dについて、机上配布資料で、今井田先生、石塚先生の御意見を皆様方に黙読していただいたらいいかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。よろしいですか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 dに関しては、要はこういう御指摘があるけれども、これを反映するためには、この内容を書かないといけないので、書けないと。ただ、ここに出ていた変化は、ほかのものでも出ているし、これが最終的にはNOAEL、LOAELの変化に関係ないのであれば、むしろ不正確なものを載せておくよりは、削除するほうが望ましいというか、それしか方法がないというのが今回の今井田先生と事務局の事前の判断であったと聞いておりますので、それがいいかどうかという話だと思います。

○梅村座長 そうですね。この机上配布資料が皆さんのお手元にあるかと思いますが、このdについての記載を一読されて、コメントをしにくいですが、これで結構でしょうか。

○高橋課長補佐 この場では、御意見があってもご発言いただけないと思いますので、この机上配布資料を踏まえて、削除に御同意いただくか、何かお伝えいただきたいことがあれば、事務局に意見を後で出しますと言っていただければと思います。

○梅村座長 わかりました。そういうことだそうです。よろしいですか。

削除については、石塚先生、結構ですよ。

○石塚専門委員 はい。

○梅村座長 では、dについては、そういうことです。

eについてはLOAELが取れて、それは内容も担当の先生方に確認も確認していただいて、このLOAELで問題ないということになりました。fも同様で、ここからLOAELが2点にということでもいいのですか。

今井田先生と石塚先生からは、これで異論がないといただいておりますが、よろしいです

か。

○今井田専門委員 はい。

○石塚専門委員 はい。

○梅村座長 それでは、マウスの試験、g もインタビューフォームからNOAELが出ていて、それを確認したということですが、担当の先生以外の先生方で何かコメントはございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 g は、机上配布資料の石塚先生のコメントがいいかどうかですね。

○高橋課長補佐 g につきましては、石塚先生から机上配布に御意見をいただいておりますので、ごらんください。

○梅村座長 皆さん、この石塚先生の御意見を読んでいただいて、同意されれば、そのまま結構ですし、もしどうしてもということであれば、事務局のほうに伝えていただくという形になるかと思います。

○磯部評価第一課長 これでいいというのであれば結構ですし、もし異論があるなら、異論があることは言っていて結構でございます。当然そうでないと意味がありませんので。

○梅村座長 そうですね。森田先生、どうぞ。

○森田専門委員 石塚先生の机上配布資料のほうの記載が少し、どの群でどうかというふうに御意見を書いていただいたほうが多分。

○梅村座長 どうぞ。

○石塚専門委員 結果的にNOAELの数値自体は変わらないという判断です。

○梅村座長 わかりました。この点について、御異論はございますか。よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、一応ここで反復投与までは行けたので、発がん性についても机上配布資料に今井田先生と石塚先生と中江先生からコメントをいただいておりますが、このインタビューフォームに出ている発がん性試験だけでは評価してもらおうということです。そのところでいけば、発がん性はないという結論で、これは皆さんが異論ないということです。よろしいでしょうか。何かややこしくて済みません。

少しどんな内容なのかを懸念する場合は、事務局に問い合わせさせていただいて、返答させていただきます。

○中江専門委員 要は、私の懸念は今井田先生のコメントが影響するかしらないかという、そこに書いてある私のコメントのクエスチョンに関して、イエスかノーかということです。

○高橋課長補佐 動物試験の中でNOAEL/LOAELの数値が低いものは反復投与毒性試験で、2.2 mg/kg体重/日のLOAELかと思います。

○梅村座長 わかりました。ですから、一応ノーということですね。よろしいでしょうか。

一応ここまで非公開資料を含めて、反復投与、発がん性のところについては評価書に書いてある記載で皆さんは御異論がないということでした。

○宇佐見専門委員 気になったのは、表13-1で群設定があるのですが、これは抜けていないのかなと思うのです。言っていけないのかどうかはわかりませんが、それもあれですか。

○梅村座長 書ける部分だけ書いてある。

○宇佐見専門委員 ここに書けない、そういう試験は載せないとかいう話ではなかったのかなと思ったのです。

○梅村座長 発がん性試験はこれで。

○高橋課長補佐 この表13-1の記載は、インタビューフォームから引用したものでございますが、改めて確認しておきます。

○梅村座長 それ以上のことについては、もし知りたいのであれば、ということ。

○磯部評価第一課長 大変御不便をかけて本当に申しわけないのですけれども、こういうケースはこの調査会では余りないので、非常に審議に不便さを感じさせてしまって、事務局として非常に申しわけないと思っております。

今の宇佐見先生のお話に関しましては、先ほどの20ページのdの点については、もともと評価書に書いた記載ぶりが、言ってみれば原著の報告書を見たところ、どうかということもあって、こういう削除のほうがいいのではないかというお話がございまして、こちらのほうは逆に原著を見たところ、この評価書の記載で中身を見ても問題がないのであれば、ないということであれば、一応公開されている資料の範囲内で記載をすることが、原著を見ても問題はなかろうということなので記載があるという理解でございまして、そういった御審議はできるのではないかとお願いしているということでございます。そういった御疑問かなと思って、お答えしました。

○宇佐見専門委員 そういうことというよりは、これまで用量設定が何段階かあって、その基準を満たしているものは評価に使うという話だったので、表13-1を見ると、それを満たしていないように見えるので、そういうのが載っちゃっているのはいいのかという話です。

○梅村座長 それは満たしていないというのは、どういう部分ですか。

○高橋課長補佐 発がん性試験のガイドラインを満たしているかという御指摘でございますか。

○宇佐見専門委員 ゼロが書いていないだけですか。抜けているだけですか。

○高橋課長補佐 インタビューフォームの記載を引用しております。

○梅村座長 ですから、そのあたりで、それ以上は書けないのですけれども、それを今井田先生たちが内容を確認していただいて、この結果はよしとしたということです。

○姫田事務局長 ですから、コントロールのあるなしの話ですね。

○梅村座長 そういうことです。

○姫田事務局長 ですから、そこはとりあえず引き取りまして、コントロールを書けるかどうかだけ確認させていただくということで。

○宇佐見専門委員 だから、書いていないと、見た人は、ない試験ではないかと思ってしまうという話で、そう思わないかという話です。

○姫田事務局長 基本的に確認して書かせてもらうというのが基本だろうと思いますけれども。

○宇佐見専門委員 だから、書けないのだったら、載せられないのではないかという話だと思います。

○高橋課長補佐 検討させていただきます。

○梅村座長 ただ、その内容的に担当の先生方が確認した範囲で、これは結果としては問題ないという判断はいただいているということです。

○宇佐見専門委員 知らない人が見たら、何か変だなという話です。

○梅村座長 それはそうですので、書き方はまた、検討しないといけないことにはなるかと思います。

○今井田専門委員 確認しております。

○梅村座長 ここまでよろしいですか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 気がついておりませんでした。今の話が出てしまうと、20ページのeと21ページのfも同じことがあります。

○梅村座長 そうですね。つまり、非公開の内容を委員の先生が確認して、公開できている内容の結果を了としたということは書いてもいいのでしょうか。

○高橋課長補佐 はい。御指摘のとおりでございます。

○梅村座長 どこかに書いてありましたか。もしそれが書いてあれば、例えば、対照群かもしれないけれども。

○宇佐見専門委員 群構成を満たしているとかいうようなことも含めてとか、具体的に何がと書かなくて。

○中江専門委員 今、局長がおっしゃったということは、多分その群があるということは言ってもいいのでしょうか。

○梅村座長 それはだめなのでしょうか。

○姫田事務局長 要するに、こういうことにさせていただきたいと思います。私どものほうで先生方の御意見を入れて、評価書（案）をつくって、それを見せて、それでいいかどうかの確認を取るということにさせていただきたいと思います。

○梅村座長 わかりました。それであれば、今、中江先生の御指摘のようなあたりも全て実験として成立しているような見栄えにするということですね。内容については、もう委員の先生が確認していますので、あとは書き方だけなので、済みませんをお願いいたします。

○磯部評価第一課長 はい。

○梅村座長 それでは、その他はございませんか。

○森田専門委員 gのほうは、今、言った話題の話で全部きちんと用量が書いてあるのですが、恐らくインタビューフォームには書いていないと思います。多分、薬の説明書のほうには、その部分は全然書いていないので。

○梅村座長 だけど、用量設定は書いてあるのではないですか。

○高橋課長補佐 もう一度確認をいたしますので、そこは事務局で引き取らせていただきたいと思います。

○梅村座長 では、このあたりはもう一度、どこまで確認できて、どこまで書けるのかのあたりは、もう一度、再考させていただければと思います。次は、一般薬理、36ページからです。石井先生、お願いいたします。

○石井専門委員 新たに提出されました補足文献7-1に基づきまして、ここに書かれてあるような記述を追記させていただいております。この記述で問題ないと思います。

○梅村座長 これは皮下投与ですが、つまり、そのことに対することは一般薬理だから、別にいいのですか。

○石井専門委員 そうですね。薬理作用として、こういうのが表れたということですので、これはこれで結構だと思います。

○梅村座長 この点について、御意見はございますか。

ないようでしたら、そのすぐ下、ヒトにおける知見になります。祖父江先生が御欠席ですので、副担当の森田先生、お願いします。

○森田専門委員 36ページの「事務局より」のところに書いておりますように、「事務局より」のすぐ上の小児においての「くる病様症状があらわれたとの報告があり」の部分で文献をお願いしたところ、36ページの上の一般薬理のbのラットの5週齢（成長期）の皮下投与試験の文献と38ページのfの症例報告が出てまいりました。そこで小児に関しては、安全性の知見が確立されていないためということの確認として、この2つの文献を見せいただきました。

○梅村座長 ありがとうございます。

この点について、ほかの委員の先生方、御質問はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、全体として、そのほかにございせんか。

○宇佐見専門委員 用量設定の書き方ですけれども、カンタキサンチンのほうは溶媒対照のことをプラセボと書いているみたいですが、こちらは溶媒対照群とか書いてあるみたいなので、その辺を統一したほうがいいのではないのかなと思います。

○梅村座長 ヒトにおける知見のところですか。

○宇佐見専門委員 全体にカンタキサンチンのほうは動物実験もみんなゼロのところ（プラセボ）というのがあるのですけれども、こちらはなくて、溶媒対照みたいなことになっているので、統一できるなら、全体として統一したほうがいいのかなと思います。

○高橋課長補佐 基本的に原著の書き方に従って書いておりますので、原著論文に書いてあるかどうかで記載をさせていただきたいと思います。

○宇佐見専門委員 そうではないような気がします。生殖のほうは、カンタキサンチンの58ページのところで表25はプラセボと書いてありますが、そういうような表現は普通はないので、そのようなものは出てこないと思います。北條先生は覚えがありますか。

○北條専門委員 済みません、余り記憶にはありません。

○梅村座長 無処置と溶媒対照をつくっているということですね。

○宇佐見専門委員 ぱっと見たところ、カンタキサンチンのほうはみんなプラセボしか載っていないので、個々の文献がどうのこうのよりも、多分これまでプラセボと書いていたのかなと。それで過酢酸のところで溶媒対照に変わったのかなという気がします。

○梅村座長 これは原著にそう書いてあるのではないですか。原著に無処置とプラセボと書いてあるのですね。

○高橋課長補佐 カンタキサンチンのほうは、例えば、先生の御指摘いただいた46ページの試験などは原著が未公表で、JECFAの評価書からの引用でございますけれども、ここにはプラセボと書いてございますので、そこはそうように記載をさせていただいております。

○梅村座長 この調査会の添加物評価書の全体の統一感を今、宇佐見先生はおっしゃっているのですね。

○宇佐見専門委員 そうということです。カンタキサンチンは全部プラセボとなっていて、過酢酸のほうは全然プラセボが出てなくて、そういうことを考えると、今までとこれではがらりと変わってしまったような気がするのですが、それを確認したかっただけですが、そうではないというなら、それで結構です。

○高橋課長補佐 カンタキサンチンはJECFAの引用部分も多うございますので、JECFAの評価書にプラセボと書いてあれば、そのように書いてございます。一方、先生に御指摘いただいた過酢酸製剤など原著が入手できているものについては、原著論文に即した記載ができていう状況でございます。

○梅村座長 よろしいですか。つまり、評価書にあれば。

○宇佐見専門委員 評価書を通しているから、みんなプラセボとされてしまっているということですね。わかりました。

○梅村座長 よろしいですか。それでは、その他はないようでしたら、今回はこの過酢酸製剤についての調査審議はこれまでにしたいと思います。次回以降、引き続き調査審議をすることといたします。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。

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 よろしく申し上げます。

○梅村座長 引き続き、議事の「(3) 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。

○中矢係長 よろしく申し上げます。

資料3の2ページをごらん下さい。審議の経緯について御説明いたします。

2行目ですが、第1版ということで、10年前に、食品安全委員会として、添加物「グルコン酸亜鉛」について1度を行なっており、11行目、2004年5月27日に評価結果の通知を行なっております。

17行目、第2版として、4月17日に厚生労働大臣から新たに評価要請があり、5月22日に130回で審議をいただき、本日131回で継続して審議をいただくものでございます。

それでは、内容を御説明いたします。体内動態、毒性、ヒトにおける知見について先生方より追加の論文を提供いただきましたので、それらを踏まえて評価書案の記載を追加しております。

5ページの「Ⅰ．評価対象品目の概要」のところでございます。

6ページの2行目、Haaseらのレビューで、亜鉛の欠乏症や過剰症について詳しい情報が得られましたので、追記をしております。

5行目の下の「事務局より」の欄に、さらに詳しい情報を記載しております。これらの情報については、前回のご審議を踏まえ、評価書（案）には記載しないように考えております。

7行目、「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書において、亜鉛が必要な栄養素ということで、どれくらい摂ればいいのか、各年齢層の目安量や推定平均必要量や推奨量を記載しております。複雑な文章になっておりますので、食品安全委員会の添加物評価書としては、どの情報を記載するのが最適なのか、森田先生の御意見をお伺いしたいと考えております。その旨、下の「事務局より」に書かせていただきました。

7ページの26行目、「8．国際機関等における評価」をごらん下さい。

7ページから8ページにかけて、8ページの18行目までは大きな修正ではございません。

8ページの20行目から、亜鉛のULについて、各機関における評価の内容を前回の評価書（案）にも記載させていただいたのですが、内容を増やしております。

9ページの23行目、「(3) その他」の項に、24行目からWHOが評価をしたということ、30行目に、2005年にEPAが評価をしたということを書いております。

EPAの報告書のポイントは、ヒトにおける知見4報を確認し平均してLOAELを取って評価をしたということ、33行目の後半ですが、発がん性については評価に適切な試験成績は認められなかったということでございます。

続きまして、体内動態の御説明をいたします。12ページをごらんください。

まず、「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の冒頭でございますが、3～13行目までの冒頭の文章を修正しています。修正した理由としましては、前回調査会における評価書案では、グルコン酸塩類については、JECFAでADIが特定されていないことのみに基づき、毒性等

の試験結果が記載されておりましたが、先生方の指摘を踏まえ、グルコン酸塩類の知見についても記載し、審議することとなったことによるものです。

10～13行目、厚生労働省のULの妥当性を確認するという方針を記載しておりましたが、前回の審議を受け、削除しております。

12ページの15行目、「1. 体内動態」に入ります。

13ページの1行目から、グルコン酸亜鉛についての体内動態の知見をまとめております。追加したのは16行目の③、2014年の試験です。健康な成人15例にグルコン酸亜鉛等を経口摂取させた試験です。

20行目、その結果として平均吸収率が得られております。クエン酸亜鉛で61.3%、グルコン酸亜鉛で60.9%と近い値が出ておりまして、筆者らはこの値は高いものだとしております。

24行目、グルコン酸亜鉛以外の亜鉛化合物の知見でございます。

25行目の知見が追加されたものです。2011年の知見ですが、ラットに硫酸亜鉛を強制経口投与する試験が実施されております。

この知見で重要なのは、29行目の中程あたりですが、亜鉛の吸収率について、絶食群で通常飼育群より高値が認められたということです。

31行目の後半ですが、飼料中の因子が亜鉛の吸収を阻害している可能性や亜鉛の吸収に輸送担体が関与するものである可能性が指摘されております。

14ページの2行目、亜鉛トランスポーターに関する論文の記載を追記いたしました。

14ページの22行目、グルコン酸塩類についての記載を追記いたしました。原著論文は得られておりませんので、全てFASEB又はJECFAの評価書からの引用でございます。

重要なものとはしましては、23行目のところですが、グルコン酸塩類には、種々の金属と可溶性の塩又は錯体を形成し、それら金属の経口摂取時の腸管からの吸収率を増加させる作用があるとされているということです。

その他、14ページの28行目では、グルコノ- δ -ラク톤をヒトに摂取させる試験が実施されております。

15ページの4行目、グルコン酸の代謝についても記載させていただきました。

15ページの9行目、体内動態のまとめという項を設けております。「グルコン酸亜鉛は、弱酸塩であることから、pHが低い胃液中においてはグルコン酸亜鉛として存在するが、pHの高い腸液においてグルコン酸と亜鉛に解離し、体内に取り込まれると考えられる。グルコン酸亜鉛として摂取すると、食物と亜鉛との結合が抑制され、亜鉛イオンとして存在する量が増加し、その結果、他の化学形と比べてより高い亜鉛の吸収がおこるものと考えた」というまとめをいただいております。

ここまでについて、御審議をお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、評価書のそれぞれの担当の先生方にコメントをいただければと思います。

まず、評価対象品目の概要について、久保田先生、お願いいたします。

○久保田専門委員 概要につきましては、「6. 起源又は発見の経緯等」のところで、Haaseと山添先生からいただいた文献の内容が新しく追加されました。

「事務局より」と書いてあるところの中に、Plumのたくさんの追加文献の2ですが、そこにはたくさんの図で脳から皮膚やいろいろなものについて、それぞれに非常に詳しく書いてあったのですが、どれを書いて、どれを減らしたらいいかということよりは、むしろ全体で文献を参照していただければよろしいのではないかとということで、こういうふうに欠乏、過剰という、これだけの文にまとめるというふうに提案いたしました。

6 ページの7 行目からの食事摂取基準につきましても、今回は特別用途食品の病者用ということが追加されるということで、摂取基準につきましては、18歳以上について記されていたのですが、これはもともと母乳代替食品にも使うということで、どうせなら最初からゼロ歳児から書いたほうがいいのではないかとというように申し上げたのですけれども、これはぜひ森田先生に必要なところを、どれを書いたらいいかということを教えていただければと思っております。

以上です。

○梅村座長 副担当の亀山先生、追加のコメントはございますか。

○亀山専門委員 久保田先生のコメント以外は特にありません。

○梅村座長 ありがとうございます。

この最初のほうは、2010年のPlumのレビューで詳細な欠乏症あるいは過剰症の病変が書かれているのですが、全て書くのは少し、ということで、しかも、どれを取る、どれを取らないということを考えるよりは、むしろ6 ページの4～5 行目にあるような書き方でどうだろうかと久保田先生から御提案があったのですが、その点についてはどうでしょうか。よろしいですか。

それでは、記載はこのようにさせていただいて、その次のところ、食事摂取基準について、森田先生、コメントをいただけますか。

○森田専門委員 事務局のほうにお伝えしていたのですけれども、文章で書くよりも各年齢階級が非常に細かく、もともとの表で分けられておりますので、乳児は別なので乳児の目安量と、推定平均値用量はどこからどこまでの範囲と書いていただいて、参照として表を後ろにつけていただくのが一番わかりやすいかと思います。

○梅村座長 久保田先生は、推定平均必要量と推奨量等の記載のどちらかを削除するのかというようなお話でしたか。

○久保田専門委員 私はそこまではわからないのですけれども、18歳以上のところでは必要量と推奨量が書いてあって、私が申し上げたのは、ただ、18歳以上だけではなくて、ミルクも使うので、もっと下の年齢の者もここに書くなら、記載する必要があるがあるのではないかとという提案で、どれを書けということではないです。

○梅村座長 今、森田先生が御提案の表にまとめるということでよろしいでしょうか。

○久保田専門委員 もともと食事摂取基準は表にまとまっているもので、それを文章に書いているだけです。

○梅村座長 それを表のまま残そうということですか。

○久保田専門委員 よろしいと思います。

○梅村座長 この点について、どうぞ。

○高橋課長補佐 先生の御指摘の表は、文献60の336ページのことかと存じますが、これをそのまま、評価書の別紙のようにするのか、評価書の本文中に平均必要量と推奨量を抜粋して記載したらよろしいか、いかがでしょうか。

それから、推奨量と平均必要量の考え方は摂取基準の中に書かれており、平均必要量の1.2倍が推奨量であると理解しているのですが、もしどちらかが重要であれば、そちらだけを文章に記載させていただくという方法もあるかとは思いますが、いかがでしょうか。

○梅村座長 森田先生、どうぞ。

○森田専門委員 私は別紙という形で、この評価書の最後につけていただくのがいいのではないかと考えていました。本文中は大きな幅で推定平均必要量が例えば、これですと男性は3～8、推奨量は3～9とか、男女あわせて、そういう形で書いていただいて、そうすると3行くらいになりますので、あとは別紙1という形で評価書につける。そうすると年齢によって違うことをわかってほしいという、恐らく久保田先生の御指摘の部分もクリアできると思います。

1～17歳の部分も別に文章で書くと非常に大変になりますので、表をつけるということで、参考文献とすると表だけではだめなので、その本文も全部になりますので、別紙という形がいいのではないかと思います。ここに表を入れると見にくいのではないかと思います。

○梅村座長 そのあたり、事務局はどうですか。

○姫田事務局長 栄養素であって、ハザードであるものの場合、結構その欠乏症と過剰症が大きくて、もちろん食品安全委員会としては、いわゆる過剰な有害影響、健康影響を見ないといけないのですが、一方で欠乏のところは、栄養素としての役割も見ておいていただきたいと思っているので、むしろ久保田先生のおっしゃるように、きちんと本文中に表を入れてしまって、堂々と書いていただくほうがいいのではないかと思います。

○梅村座長 そのあたりはどうですか。

○森田専門委員 本文中に文章で書くのは難しいので、本文中に表で入れていただければ、それでももちろん結構です。

○梅村座長 その際の表というのは、336ページに出ている表をそのまま載せるということですね。よろしいですか。

○久保田専門委員 2015年の食事摂取基準がもう出ていますので、これはそのものですか。

○森田専門委員 これはそうです。

○久保田専門委員 それなら、それでよろしいです。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 事務局が先ほどおっしゃったのは、この表をそのまま載せると目安量とか耐容上限が入っているから、ややこしいという話でしょう。さっき高橋さんが言ったのは、そうではないですか。

○高橋課長補佐 耐容上限量などは、後の項目で書かせていただいているので、こちらには推奨量と必要量だけを載せるか、全部載せるかということで、検討させていただきます。

○梅村座長 そのあたりは書き方に関しては、表を入れて、文章では全て説明せずに、表で見てくださいと。

○森田専門委員 本文に入るのであれば、表1のように、だけでもいいと思います。

○梅村座長 わかりました。そのあたりは少し整理させていただきます。

この点ではかに何か御質問はございますか。

ないようでしたら、体内動態のほうに移りたいと思います。12ページからです。主担当の伊藤先生、お願いします。

○伊藤専門委員 先ほど御説明いただきましたとおりで、13ページですが、グルコン酸亜鉛、亜鉛、グルコン酸塩類ということで分けて御執筆いただいています。

細かいことですが、13ページの27行目の「ppm」は「mg/kg体重」ということで事務局のほうにお願いをしていたかと思います。30行目もです。投与量ですので、「mg/kg体重」としていただければと思います。

細かいですが、文言のことですが、32行目は輸送担体が関与する可能性ということで、「ものである」は削除していただいていいかと思います。

14ページの6行目の「冊子縁膜」の「冊」という字は「刷」という字になると思います。

ほかは御説明をいただいたとおりですが、特に追加等はございません。

○梅村座長 ありがとうございます。

石井先生、追加で何かありますか。

○石井専門委員 前回の調査会で、新たに文献を提出すると申し上げましたとおりに提出させていただきました。それに従って追記をさせていただいております。この記述で結構かと思います。

○梅村座長 体内動態のまとめの部分も含めて、よろしいですか。

○石井専門委員 このまとめの2番目の文ですが、グルコン酸亜鉛として摂取すると、他の化学形と比べて、より高い亜鉛の吸収が起こるという記述があります。これは、その後に2014年のWegmullerの追加の18番の文献が出る前の記述でして、この新しい文献によりますとクエン酸亜鉛の場合にもグルコン酸亜鉛と同程度の効率の良い吸収が起こることが報告されていますので、ここの記述は変えたほうがいいかなという気はしております。そんなところでございます。

○梅村座長 この体内動態のところについて、ほかの先生からコメントはございますでしょうか。よろしいですか。

少し毒性のほうともかかわってくる問題ではあるのですが、そのことについては毒性のところで議論をさせていただくということで、それまでの部分についてはよろしいでしょうか。

それでは、次ですけれども、栄養成分の専門家である森田先生が次回御欠席予定ということですので、申しわけないのですが、ヒトにおける知見から審議をお願いしたいと思えます。

事務局から説明をお願いいたします。

○中矢係長 よろしく申し上げます。35ページをごらんください。

20行目より、「(6) ヒトにおける知見」でございます。ヒトにおける知見も前回一とおり審議はいただきましたので、追加文献があり、評価書(案)に追加させていただいたものを主に説明させていただきます。

36ページの1行目、ヒトにおける知見をまとめる方針を記載しました。成人、高齢者、小児、乳児の介入試験がありましたため、被験者の年代ごとに試験成績をまとめたとしております。

36ページの17行目、グルコン酸亜鉛が被験物質である介入試験の成績をまとめております。

18行目、「a. 成人に関する知見」でございます。

19行目の(a)と28行目の(b)など、ほとんどが前回審議を頂いた試験でございます。24～25行目のように、1つの介入試験ごとに各機関がどのような評価をしたかを追記させていただいておりますが、詳細の説明は省略させていただきます。

37ページの8行目、(c)の介入試験がございます。成人にグルコン酸亜鉛を150 mg/人/日、6週間二重盲検で摂取させる試験でございます。

その結果として、13～16行目にあるような毒性があったということでございます。

19行目、この試験については、国際機関等におけるUL等の根拠とはされていないところ です。

37ページの(d)、(e)、38ページの(f)につきましては、前回審議をいただいたものであり、詳細の説明は省略させていただきますが、先ほどの(a)、(b)とあわせて、(a)、(b)、(d)、(e)、(f)で、どの試験もグルコン酸亜鉛を投与する試験で大体50 mg/人/日という投与をすれば、何らかの影響は出ていると、これがLOAELであるというような共通の結果が出ているところでございます。

38ページの24行目、「b. 高齢者に関する知見」ということで、1報載せております。55～85歳までの方々にグルコン酸亜鉛を15～30 mg/人/日を投与しております。その結果、30 mg/人/日で、この血中鉄濃度、LDLコレステロール濃度等の所見が認められたということでございます。

33行目、「c. 小児、乳児への影響」でございます。グルコン酸亜鉛を投与する試験としては追加がありませんので、説明は省略いたします。

39ページの11行目「d. 妊婦、授乳婦への影響」でございます。これも知見については認められておりませんが、IOMという機関が妊婦、授乳婦について、非妊婦、非授乳婦と同じULにするというような見解を発しているところでございます。

その下、16～24行目について記載を削除しております。前回調査会では、厚生労働省（2014）のULの妥当性を確認するという方針を提示させていただいておりましたが、審議の結果、その方針ではなくなりましたので、削除させていただいております。

39ページの27行目から、グルコン酸亜鉛以外の亜鉛、化学形が不明なものを含めて記載しております。

28行目、「a. システマチックレビュー」ということで、亜鉛の介入試験に関するシステマチックレビューを記載しております。その結果、用量依存的な変化があったということでございます。

40ページの3行目から「b. 成人に関する知見」でございます。この40ページにあります（a）、（b）、（c）につきましては、修正履歴付きの記載となっておりますが、これは、追加があったわけではなく、前回の評価書（案）から場所の移動があったので、修正履歴がついているものでございます。

ただ、大事なポイントがありますので、少し御説明させていただきますと、10行目の介入試験をごらんください。2003年の試験でございます。亜鉛グリシンキレートで30 mg/人/日摂取させる試験で、有害影響は認められなかったということでございます。前回、中江先生から、この30 mg/人/日がNOAELではないかという御指摘をいただいたところでございます。グルコン酸亜鉛の試験ではないということに留意が必要かと考えております。

24行目の（c）の追跡コホート研究でございます。前回、原著論文がない評価書評価ということでさせていただいておりましたが、原著が得られたため、評価書案中の記載もそのように変更しております。

41ページの3行目、「c. 乳児に関する知見」でございます。

介入研究ということで、正常な乳児68例に亜鉛を含有するミルクを6カ月間摂取する試験がありまして、悪影響は認められなかったということでございます。

IOMは、この試験をもってNOAELを5.5 mg/人/日とし、乳児・小児に関するULを設定しているところでございます。

一言補足させていただきますと、この乳児の試験でございますが、評価書（案）ではIOMの評価書を引用した評価書評価の書きぶりになっておりますが、実は調査会の直前に原著論文が得られておりますので、先生方には今、確認をいただいているところでございます。

事務局で原著論文を読ませていただいた結果ですが、5行目の真ん中辺りに「亜鉛⁽¹⁵⁾」と脚注がありまして、脚注のところに「化学形については、不明である」と記載させていただいておりますが、事務局で確認したところ、硫酸亜鉛と思われます。先生方に確認をいただいておりますが、事務局の確認ということで御報告させていただきます。

42ページ、「ヒトにおける知見のまとめ」です。前回、案を提示させていただいており

ましたが、案については削除しておりますので、先生方に御議論をいただきたいと思います。また、以下に参考となる情報を記載させていただいているところでございます。

「事務局より」のところで、太下線で書いてある「グルコン酸亜鉛による試験で判断する場合」でございますが、成人については、1989年のLOAEL：50 mg/人/日（食事由来の10 mg/人/日を足して60 mg/人/日）という候補があるかと思います。

高齢者につきましては、NOAEL：15 mg/人/日（食事由来の10 mg/人/日を足して25 mg/人/日）という候補があるかと思われます。

又、その下、「グルコン酸亜鉛による試験かどうか不明」とこの評価書では書いておりますが、先ほど申し上げましたとおり、硫酸亜鉛の試験ですが、小児については、IOMによるNOAELが4.5というものがあるところでございます。

その下、祖父江先生の意見を記載しております。祖父江先生が本日御欠席ですので、私から説明させていただきます。

祖父江先生からは、介入研究の成績に基づき、量反応関係を評価すべきである。成人については、Yadrickら等の成績に基づいて、LOAELは食事由来を足して60 mg/人/日を取るべき。高齢者については、食事由来を足して25 mg/人/日と取るべき。

又、乳児については、「原著論文が得られておらず、判断は困難と考えます」といただいておりますが、原著論文は得られておりますので、祖父江先生には原著論文をお送りして、御意見を伺いたいと思っております。

森田先生の意見につきましては、森田先生から御説明をいただきたいと思います。

事務局からは以上でございます。審議をよろしくお願いいたします。

○梅村座長　ありがとうございます。

それでは、御担当の森田先生、コメントをいただけますでしょうか。

○森田専門委員　まず最後のほうからになりますが、41ページの乳児に関する知見です。これが本当に調査会の直前に送っていただいて、見させていただきました。こちらは見ていただいたように1976年と非常に古い文献でして、この時点でのフォーミュラがどういう成分か、ほかのどのような成分が含まれていたか、そういったことが全くわからないというのが1点気になる点でございます。

実はこの試験は68名でスタートしていて、6カ月後に状況を見ているのですが、6カ月目では42名しか参加者が得られておりませんで、特に脱落者が脱落していない人とベースラインの時点で大きな違いがあったということはないと書かれています。しかしながら、一般的にこういった介入試験の場合は、脱落が出た場合に何らかの副作用なり、もしくはそういったものに対応がなくて、というような場合も考えられまして、3分の1が脱落しているというようなことを考え合わせますと、この試験でNOAELを取るのは少し難しいのではないかと私は判断いたしました。ただ、これは見せてもらったばかりなので、ほかのものとの検討も必要かと思いますが、現時点では、そのような意見を持っております。

○梅村座長 この内容については森田先生も含めて、祖父江先生とお二人でもう一度確認していただくということでいいですね。よろしくお願いします。

先生、引き続き、お願いします。

○森田専門委員 成人につきましては、最も低い投与量で何らかの副作用が出ているものが、38ページの「b. 高齢者に関する知見」の（a）の介入研究になっております。これは高齢者と言っておりますが、55歳以上で取っておりますので、中層年というような形になっております。この2006年の介入試験は、非常にスタディーデザインとしてはしっかりなされており、食事からの摂取量とか、そのほかの成分等もしっかり測定されている介入試験としては非常によく検討されている試験だと考えられます。NOAELもしくはLOAELを取るのであれば、この試験が一番妥当ではないかと私も考えております。

○梅村座長 高齢者ですか。

○森田専門委員 成人でこれは取れると思います。その場合に15 mgをNOAELとするか、30 mgをLOAELとするかというのは、皆様で御議論をいただければと思いますが、この時点では、このスタディーとしましては、ヨーロッパのRDAが15 mgで出ておりまして、それに対して、耐量である15 mgもしくは2倍量である30 mgをサプリメントとして与えた場合に、過剰の副作用が出るかというような視点できちんと精査されておりまして、30 mgでは出たと考えるべきだと思います。

平均的な摂取量が結構、これは追加文献の⑰の572ページにツインクのintake等も載せられておりまして、meanとSDということで、男女でも違いますし、もちろん年齢でも多少の差はありますが、平均値として10～14程度が摂取量の平均値となっておりますので、この分をプラスしてNOAEL、LOAELは考えることになると思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。先生、この高齢者について、Hiningerらのものを使うのではなくて、この結果は成人全体で使うべきだということですか。そうすると、乳幼児のものは余りスタディーの質がよくないということで行くということですね。

この点について、御質問はございますでしょうか。かなり厳しい数字になってしまうということですね。

○高橋課長補佐 先ほど事務局から説明させていただいたとおり、IOMや厚労省の摂取基準では、ULについて、別の知見をもとにLOAELの50 mg/人/日に通常の食事からの摂取量10 mg/人/日を加えた60mg/人/日に係数1.5を用いて40mg/人/日としていると理解しております。この調査会では、2006年の知見をもとに成人の値を判断していくのではないかとのご意見と承りましたが、考え方の違いなどはあるのでしょうか。

○梅村座長 どうぞ。

○森田専門委員 「日本人の食事摂取基準」については、IOMの報告書を確認するという方針で策定されているようです。食品安全委員会で、新しい知見が得られたのであれば、それを確認するという方針で問題ないかと思います。

以上です。

○梅村座長 そうなると、どうなってしまうのでしょうか。つまり、今まで使っていたデータよりも新しいデータが出て、そこにはしっかりとそれまでの基準でははっきりとした有害影響が出ていると考えるということですね。

○森田専門委員 はい。

○梅村座長 ほかにコメントはありますか。

○高橋課長補佐 最終的な判断はもっと後に御議論をいただくのだと思うのですが、乳児の知見に関しまして、ただ今、森田先生から、1976年の知見は判断には使えないのではないかと御指摘をいただきました。

結論ということではなく、考え方として教えていただきたいのですが、そういった場合、乳児については、成人の値をもとに体重換算して考えたらよろしいでしょうか。

○森田専門委員 一般的には、1歳以上のULを考える場合には、成人の値からの代入という事を考えているのですが、乳児の場合は、知見のない場合は、よほど過剰症で明らかな有害作用が認められない限りは、体重当たりの計算が難しいこともありまして、そういった形では設定しておりません。

ただ、今回の場合に限りだと思いますが、今回の場合は、逆に乳児用ではなくて、総合栄養食品に対するグルコン酸亜鉛の添加というようなことで考えていると思いますので、今回はこれでULを取らなくても、特に今回の安全評価としては問題が起こらないのではないかと考えたのですけれども、いかがでしょうか。

○梅村座長 それでよろしいですか。

○高橋課長補佐 もう一つお願いいたします。7ページの28行目から2004年に食品安全委員会で評価をいただいた内容がございますが、当時は、成人にULを設定する。乳児から小児にULは設定していないけれども、過剰に摂取することがないようにという評価になっております。例えば、今回についても、乳児に関しては少なくとも同じような形で、上限量は設定しないというお考えと承ってよろしいでしょうか。

○森田専門委員 そうでございます。

○高橋課長補佐 ありがとうございます。

○梅村座長 森田先生は次回は御欠席ということで先に話をさせていただいていますが、今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 高齢者に関する知見に戻るのですが、38ページの介入試験で、2006年のHiningerらの話で、これの結論といいますか、30行目のところで、15 mg/人/日をlipid profileに無影響の量としているという表現がありますが、「lipid profileに無影響の量」という表現ですが、これはlipid profile以外は何らかの影響があったというふうにも取れなくもないのですが、要は「lipid profileに無影響の量」は必要なのでしょうか。

○森田専門委員 これは「lipid profileに」と書いてあるのは、当然、体内の亜鉛動態なども調べておりまして、そこには当然影響が出ています。だから、生化学的指標として、た

くさん調べた中で、そのlipid profileが30以上が出てきたと。lipid profileだけではなくて、実はヘモグロビン量などにももちろん影響が出てきているので、わざわざこういう書き方をしなくても確かにいいとは思いますが。

○今井田専門委員 NOAELとか何かを取る場合だったら、この表現はないほうがいいかと思えます。

○森田専門委員 わかりました。

○梅村座長 祖父江先生の御意見の42ページからで、今、今井田先生の御指摘の研究結果を高齢者として扱い、成人についてはこれまでのLOAELの50 mgという形の提案をいただいているのですけれども、そのあたりはどうでしょうか。御本人はいらっしゃらないので、これ以上はないのですけれども、このあたりはいかがですか。

○森田専門委員 高齢者が特に亜鉛の代謝が大きく変化するとか、又、亜鉛の過剰に対して耐性が低いというようなデータは出てきておりません。どちらかという、きちんとしたエビデンスではないですが、高齢者のほうが吸収量は落ちて、一般的に亜鉛の摂取量は多くても大丈夫だろうと考えられている部分もありますので、それも踏まえると、この値を高齢者のみに限定するのではなく、成人全体の広げてもいいのではないかと考えております。

○梅村座長 わかりました。このあたりは議論を続けていく必要があるのだらうと思えますが、事務局、このあたりでどうですか。

山添先生、どうぞ。

○山添委員 森田先生、さっきの子供の試験ですけれども、見せていただいたら、論文は男の子のコントロール側のほうが少し落ちています。ただ、そのことを除くと、いろいろなパラメータでは、ほかに亜鉛の濃度が若干、投与群とその間で違っている以外、ほかには有意差が何も出ていないのですね。ということは、男女別のデータと男の子がコントロール群で数が減っていることはあるけれども、顕著な問題点は出ていないということは確かなような気がします。

○森田専門委員 先生のおっしゃるとおり、副作用が見られていないということは明らかですし、スタディーのデザインとしては、介入研究にしては非常に脱落率が多かったということを除いて、この論文はもともとは、亜鉛の効果を見て亜鉛を加えると非常に成長度合いが早いと。ただ、その成長度合いが早いと有意差が認めている部分の男子が一番コントロール群がなくなっているのです、この結論自体はどうかというようなスタディーですが、悪影響が出ていないということではたしかです。

ただ、これだけ3分の1を脱落しているということを考えると、コントロール群のみでなく、介入群でも脱落が見られておりますので、そこが本当に悪影響はなかったかどうかというのは特に確かめられないので、これは取るとしたらNOAELで取るしかないのです、これだけ脱落率が3割以上出るようなものをNOAELで取っていいのかなというような点に少し疑問がありましたので、今回、乳児は取らないほうがいいのではないかと判断いた

しました。

○山添委員 私も先生のおっしゃるように、NOAELをここから取ろうというのは余りよくないのだと思いますけれども、表現として、そういう実験上の欠落があつて、データについては全面的には、そのことを受け入れられないところがあるかもしれないですが、少なくとも乳幼児に投与しても問題点は、重篤な安全性上の懸念は認められていないという記述だけを残すというのはいけないのかなという気がします。

○森田専門委員 それはいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。祖父江先生が見ていらした時点では、この論文がなかったので、祖父江先生からは現状論文が得られていないので、判断が困難だというようなコメントをいただいていますので、改めて読んでいただいて、今の御意見とすり合わせていただければと思います。

ただ、本質的なところは、このものの使用対象はむしろ成人で、問題は、その成人でのLOAELが相当厳しい数字になるということです。

○高橋課長補佐 今回の要請は、病者用食品への使用拡大ということですが、このグルコン酸亜鉛は既に乳幼児の母乳代替食品に使える添加物ですので、その点も踏まえて御審議いただきたいと思います。

○梅村座長 ただ、繰り返しになりますけれども、今までのLOAELの50から今回仮に30になると、かなり厳しい数字になるというあたりは、この後に議論を続けていく必要があるかと思いますが、今回はまだ森田先生に何か追加の御質問等があれば受けつけますが、議論自体は一度ここで先に。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 乳幼児のWalravensのものですが、影響はなかったけれども、森田先生が繰り返しおっしゃっているように、介入試験でこれだけ脱落するということは、脱落した人は書いていないけれども、何らかの問題があつたのではないかと先ほどからおっしゃっていますね。そこを書かないで、問題はないと書いてしまうのは、森田先生の論旨からすると危ないのではないかなというのが1つです。

○森田専門委員 祖父江先生とも相談の上、調査会としてのまとめて言うところに、この論文に関しては脱落が例えば、三十何%あり、その当時のフォーミュラの組成等がわからないため、この論文からNOAELを判断するのは困難だと考えたというような文章を入れさせていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○中江専門委員 それはまとめに入れるのか、41ページの（a）の後に、専門調査会としてはそう判断したとするのか、どちらですか。

○森田専門委員 これまでの評価書の文案からすると、cの（a）の下に判断を入れるという形になると思います。

○梅村座長 よろしいですか。

中江先生、もう一点ありますか。

○中江専門委員 37ページの(c)の試験ですが、問題になっているものからは重要度はかなり下がるのですが、現在の17~18行目に書いてあることは、それはそうなのかもしれないけれども、だから何だというのがわかりません。その上のほうに書いてあるのですが、確かに男女差はあるけれども、体重当たりにしてしまえば、2.0と2.5です。差があると言え、あるけれども、それをもって17~18行目に書いてあるようなことは、それはそうなのでしょうけれども、だから何というのが全くわかりません。それはどうなのでしょう。

結局、その結果はこうであったと、13~16行目に書いてあります。要は男女とも一般症状は出ているけれども、酵素云々のものは女性しか出ていない。これはその話をしているわけですね。結局どちらも一般症状は出ているわけだから、毒性というか、副作用としては男女とも両方出ているものでしょう。そうしたら、何をわざわざ体重差がどうのこうのまで書かなければいけないのか。しかも体重差を計算したら2.5と2.0というのは、差はあるけれども、そんなに莫大な差ではないです。だから、この17~18行目が必要かということです。

○梅村座長 事務局、どうぞ。

○中矢係長 著者らの考えは、男性と女性で毒性の結果が異なっていたことについて、それは性差に基づくものではなくて、単に体重当たりの暴露量が大きいからということかと思えます。

○中江専門委員 それは著者がこういっているのは別にそれでいいです。私が森田先生にお聞きしているのは、それが本質的ですか、合っていますかということをお聞きしています。この評価書にもしこの文章を残すのであれば、これはおっしゃるように著者が言っている話だから、もしそれが正しいなら、そのまま放っておけばいいけれども、今、私が言っているように、正しくないかもしれないのなら、さっきと同じように調査会としてはこう考えたというのを書かないといけないので、それがどちらかを専門家に聞いているのです。

○梅村座長 森田先生、どうでしょうか。

○森田専門委員 これについては基本的に150 mgという大量なので、いろいろな話にはかわってこないということで、そういった本調査会の結論は書かないつもりであって、17~18行目は先ほど言われたように、単純に著者のあれなので、それを逆に全くそれくらい取り上げないので、17~18行目のような誤解を招くような著者の結論を載せないほうがいいと考えます。

○梅村座長 わかりました。そのあたりは少しまとめていただいて、そういう著者の明確な発言を載せると、調査会はそれをどう考えたのだというようなことになってしまうので、そのあたりは削除も含めて、このあたりはもう一度、ここは今回新しく入ったところなので、もう少し修文をし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 もう一つ、39ページのシステムチックレビューと書いてあるものです。こういう実施をされている。32行目から次のページにかけて、その結果、亜鉛濃度と尿中亜鉛濃度の増加が認められて当たり前です。その当たり前であることと、これは血中亜鉛濃度と尿中亜鉛濃度の話なので、これしか書いていないと、むしろどちらかという代謝の話になってしまいます。要は、副作用云々については何も書いていないです。

それが違和感があるのと、それは置いておいて、こう書いたからと、そんなのは当たり前でしょうという話で終わるのではないですか。むしろ要らない。このシステムチックレビューで一体何が言えるのかは、この文章ではわかりません。

○森田専門委員 これもヒトにおける知見なので、場所としては、ここになると思うのですけれども、それか代謝というよりも、これも基本的には、亜鉛の摂取によって、そういう生化学的知見に変化があるかという、どちらかという有効性を見るためのシステムチックレビューになっておりますので、本調査会として、ここに入れる必要があるのかどうかということも含めて、これももう一度検討させてください。

○梅村座長 よろしくお願ひします。ほかによろしいですか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 細かいところですが、37ページの15行目の「フェキシダーゼ」は、多分「フェロキシダーゼ」ではないかと思うので、確認をお願いします。

○梅村座長 お願いします。ほかにございますか。

では、ヒト介入試験を含めて、LOAELの問題もありますが、きょうの議論はここまでにさせていただいて、森田先生には出席はいただけないのですが、意見は事務局からお伺いすることになると思いますので、よろしくお願ひいたします。

それでは、次に移りたいと思います。毒性の冒頭のところと遺伝毒性の審議をお願いします。

事務局から説明をお願いいたします。

○中矢係長 よろしくお願ひします。15ページをごらんください。

18行目から、毒性でございます。毒性の冒頭で前回、評価方針を記載させていただいておりましたが、これについても体内動態のまとめが新たに得られましたので、これに基づきまして、修正をしております。

簡単に説明させていただきますと、19行目、グルコン酸亜鉛の毒性を評価するに当たっては、まず、グルコン酸亜鉛と亜鉛化合物の毒性をあわせて総合的に評価することが適切と考えられます。一方で亜鉛化合物については、体内動態のまとめにあったように、グルコン酸亜鉛が亜鉛化合物の中でも高い吸収があるということを踏まえまして、グルコン酸亜鉛を被験物質とした毒性試験成績を中心に評価を行い、ほかの亜鉛化合物を被験物質とした毒性成績もあわせて参照するというような方針とさせていただいております。

16ページの上に、梅村座長の御意見、中江先生の御意見をいただいておりますので、後ほど御議論をお願いいたします。

それでは、遺伝毒性について御説明いたします。

遺伝毒性につきましては、18ページから表でまとめております。前回と大きな違いといたしまして、まず、前回は1つの表でお示ししていたのですが、先ほどの毒性の冒頭のところであったように、グルコン酸亜鉛の試験を中心に評価するという方針がございますので、まず、グルコン酸亜鉛の試験成績だけを表2ということでまとめております。Ames試験が1件実施されております。これについては前回御審議いただいた試験でございます。表が変わったので、このように修正履歴がついております。

表3で、グルコン酸亜鉛以外のグルコン酸塩類に関する遺伝毒性の試験成績をまとめております。こちらについては、前回はお示ししておりませんでした。JECFAの評価書から引用で、Ames試験を2件記載しておりまして、陰性の結果ということでございます。

表4に、グルコン酸亜鉛以外の亜鉛化合物の遺伝毒性試験成績を書いております。注目すべきところとしまして、簡単に説明させていただきますと、18ページの表4の一番上、*in vivo*のコメント試験では陽性が出ているということ、19ページの一番上、Ames試験で酸化亜鉛の試験で陰性があるということ、19ページの下、*in vitro*の染色体試験では全て陽性だということ、20ページの*in vivo*の染色体異常試験では、上から2行目、マウスに標準飼料を投与した塩化亜鉛の試験では陰性が出ている。低カルシウム飼料では弱い陰性が出ているということ、そのほか、*in vivo*の染色体異常試験で腹腔内投与では、陽性が出ているということ、一番下の2つ、小核試験では、腹腔内投与で硫酸亜鉛の試験は陰性、腹腔内投与で酢酸亜鉛の試験は陽性だということがポイントになるかと思います。

これらを踏まえまして、まとめ文がございますので、説明させていただきます。読み上げます。

以上のとおり、グルコン酸亜鉛及びグルコン酸塩類については、遺伝子突然変異を指標とした復帰突然変異試験で陰性の結果が得られている。本専門調査会としては、グルコン酸亜鉛及びグルコン酸塩類を被験物質とした遺伝子突然変異を指標とした試験がいずれも陰性であったことから、グルコン酸亜鉛にDNA損傷や遺伝子突然変異に基づく変異原性は認められないと判断した。一方、亜鉛化合物については、*in vitro*及び*in vivo*で実施されたDNA損傷を指標とした試験、染色体異常試験、小核試験等の一部で陽性が認められたが、そのメカニズムや亜鉛化合物の化学形による影響が明らかでなく、確認できる資料からは遺伝毒性の有無は判断できないと考えた。しかしながら、*in vivo*で実施された染色体異常試験、小核試験では、標準飼料の混餌投与による染色体異常試験の結果が陰性、腹腔内投与による試験の結果が陽性であったことを鑑みると、認められた陽性所見は、亜鉛の細胞への直接的な高濃度暴露によるものであり、経口投与による遺伝毒性は認められないものと考えた。したがって、グルコン酸亜鉛そのものでは遺伝子突然変異を指標とした試験において変異原性が認められなかったことからDNA損傷等の直接的な遺伝毒性があるとはいえず、仮にグルコン酸亜鉛に由来する一般毒性があったとしても、それは閾値が設定できるものであり、ヒトにおける知見等で得られたNOAEL、LOAELからADIを設定すること

を妨げるものではないと判断した、というの案文となっております。

このことについて、審議をよろしくお願いいたします。

○梅村座長　ありがとうございます。

まず、毒性の冒頭のところですが、これまでは他の亜鉛化合物について並列的に考えていたのですが、体内動態のほうの結果から、グルコン酸亜鉛はその中でも吸収率の高い組み合わせであるということがわかり、それであれば、グルコン酸亜鉛を中心に評価していかうという流れをこの冒頭のところでは書かせてもらっているのですが、ここの点について、何か御質問というか、コメントをいただけますでしょうか。

中江先生、いいですか。

○中江専門委員　私のコメントが、16ページの座長のコメントの次に出ています。座長のおっしゃった内容はまさにそのとおりですけれども、亜鉛化合物のデータに関して、NOAEL、LOAELを設定できるものもしないというのは、若干違和感があります。これは今までの調査会のこういったものに関する評価の仕方からして若干違和感がある。

問題はその吸収量が違うということですが、これは石井先生にコメントをいただくほうがいいのでしょうかけれども、先ほどの体内動態の話のときに、クエン酸亜鉛はひよっとしたら、グルコン酸亜鉛とほぼ一緒かもしれないというデータが出たけれども、ほかは低い。

ほかは低いけれども、もちろんのことながら、全く吸収されないわけではないし、ある程度の正確なあれは別にしても、推定ができる可能性はあるという場合にとりあえず、硫酸亜鉛なら硫酸亜鉛の試験でNOAELはこうだったということは書いておいて、最終的にまとめるときに、その後、例えば、ラフな換算ではあっても、したときにグルコン酸亜鉛のデータと比べて極端に違うのでなければ、当然グルコン酸亜鉛のデータを取ればいいけれども、もし万が一、すごく違った場合。それもリスク側にすごく違った場合は、それは検討しないといけないだろうと。

私はそこまで全部換算していないので仮定の話ですけれども、そういう意味では、それぞれの試験について、取れるものはNOAEL、LOAELはあくまでも硫酸亜鉛なら硫酸亜鉛、塩化亜鉛なら塩化亜鉛として書いておくべきではないかと。最後のまとめで、それも勘案して、こうでしたという結論を使う、使わないは、こうしました、ああしましたと書くほうがリーズナブルではないかというのが私の意見です。

○梅村座長　ありがとうございます。ほかにございますか。

成績を中心に評価を行い、あわせて参照するという、この書きぶりはこれでよろしいですか。

○中江専門委員　はい。

○梅村座長　問題は、NOAELを取っていくのかどうかということですが、その物質そのもののNOAELという形でいけば、亜鉛としての換算は前回まではそういうスタンスだったので、それは少しまずいのではないということだったと思うのですが、その物質そのもののNOAELは、確かにその試験の中ではそれがNOAELなので、それを記載することにつ

いては、私は問題ないかと思いますが、毒性担当の先生、何かコメントはございますか。それでよろしいですか。

なぜグルコン酸亜鉛に絞らなかったかという、もう一つは、この遺伝毒性のほうの問題があるわけです。遺伝毒性について、少し整理の仕方でも変わりましたし、新しい試験も入っていますか。担当の先生に御説明をいただければと思いますが、戸塚先生、お願いします。

○戸塚専門委員 先ほど事務局からお話がありましたように、まとめの部分の表のところに、グルコン酸塩に関する遺伝毒性の試験成績が加わったということと、あとは少し文献等も追加いたしましたして、その追加をした基準としましては、何の試験に対しても陽性が出ているものを中心に少し詳しく見て、この表に追加いたしました。

この表の中でまとめの部分の文章は、今、読み上げていただいたとおりで特に問題はないと思うのですが、この表中に1カ所訂正というか、間違いを見つけてしまいましたので、その部分を最初にお話しします。

19ページの表4です。染色体異常試験のマウスリンフォーマTK試験というものがあります。このマウスリンフォーマ試験は染色体異常試験ではなくて、突然変異試験の項目になるものですので、これはもうちょっと上のほうに移動することになります。

又、同じ表中の19ページの一番上のカラムで、遺伝子突然変異試験で「細菌（菌種不明）」と書いてあるところがありますが、これはもとの論文を見てみますと、確かにストレインは不明ですが、使っているバクテリアはAmes試験でして、エステフミリウムのサルモネラ菌を使っておりますので、それだけは書いたほうがいいかなと思います。

少し細かいところですが、表4のカラムの下から、マウスリンフォーマ試験のところの「用量相関的な陽性数の増加」の括弧書きの中に「代謝活性系の有無に関わらず」という文言がありますが、これはほかと合わせると「代謝活性化系」になると思います。

同じようなところで、その2つ上の部分にも「代謝活性系」と書いてありますので、「代謝活性化系」と直していただければと思います。

もう一個、細かい修正ですが、20ページの判定の部分で、上から3つ目のカラムで脚注に「(7)」とついていますが、この脚注は今回の評価書では削除しておりますので、この「(7)」は削除になると思います。

このように表中を見ていただくのと、あとは先ほど事務局から御説明いただきましたように、いろいろとこの化学物質の遺伝毒性が陽性、陰性さまざま出ております。しかしながら、まとめてみてみますと、グルコン酸亜鉛そのもので行った試験というのは表2に相当しますAmes試験のみですが、これは陰性という結果が出ています。

又、そのグルコン酸塩類に関係します遺伝毒性も、その次の表3でありますように陰性と出ておりまして、これらの結果から「以上のとおり」でまとめていただいた文章になって、これはこのままでよろしいかと思います。

次に、表4の亜鉛化合物に関しましては、先ほどマウスリンフォーマTK試験を遺伝子突

然変異のところに移動させましたので、その部分を一言追加いたしまして、「一方」のところから読みますが、「一方、亜鉛化合物については、*in vitro*及び*in vivo*で実施されたDNA損傷を指標とした試験」、この次に「微生物を用いた復帰突然変異試験」というものを一言加えればいいかなと思います。

ここの文章にありますように、陰性、陽性がさまざまに出ているのですが、先ほど中江先生のコメントにもありましたように、又、石井先生の部分でもありましたように、この亜鉛化合物に関しましては、その化学形によっては亜鉛の吸収が非常に異なるというようなことが指摘されておりますので、そういったところから今回の資料からは、この亜鉛化合物の遺伝毒性の有無というものは判断できないと考えたとまとめさせていただきました。

その次からの文章で、「しかしながら」となりまして、最終的なグルコン酸亜鉛としての遺伝毒性の評価といたしましては、グルコン酸亜鉛自身のAmes試験がネガティブということで、グルコン酸亜鉛自身には直接的なDNA損傷を誘発するような能力はないだろうと考えたことと、あとは経口投与によります遺伝毒性試験で陰性が出ておりますので、そういった部分を重く評価いたしまして、この最終的な結論に至ったというように御説明いたします。

以上です。

○梅村座長　ありがとうございます。

山田先生、追加で何かございますか。

○山田専門委員　今、戸塚先生が言われたのは違っていて、マウスリンフォーマの試験のことを言われたのではないかと。それを加えると言われたのに、微生物を用いた復帰突然変異試験と言われたので、10行目からのパラグラフに追加するのは違う言葉になるのではないかと思います。

○戸塚専門委員　済みません、御指摘をありがとうございます。それは遺伝子突然変異原性試験にしていなければいいかと思います。

○山田専門委員　遺伝子突然変異原性試験が11行目の途中に入るのだと思います。

○梅村座長　わかりました。ありがとうございます。つまり、論旨的には、グルコン酸亜鉛の試験はAmesが陰性だということで、直接的なDNAの傷害はないので、毒性があってもADIは設定できるだろうということですね。

一方で、陽性が出てくるのは亜鉛類のほうですね。このことも例えば、*in vivo*の試験で見ると、腹腔内投与が主ということでしたか。

○戸塚専門委員　経口投与によるものは、染色体異常で言えば、1つ弱い陽性というのが出ていますのですが、これは低カルシウム飼料ということで、通常では余り想定できないという。あと一つ、中江先生から御指摘がありましたように、コメントが陽性になっておりますので、それに関しましては前回の調査会でもお話ししましたが、コメントに関しましては*in vivo*ですので、直接的なものというよりは、宿主の二次的な反応を見る場合もありますので、というような部分を追加すればいいかと思います。

○梅村座長 追加というのは、このまとめのところにもう少し詳しくということですか。

○戸塚専門委員 そうです。

○梅村座長 遺伝毒性全体とまとめのところについてですが、ほかの委員の先生方、御意見はございますでしょうか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 Amesネガティブであるということにはもちろん異存はないので、最終的な評価にも異存はありません。ただし、1つ最初にお聞きしておきたいのは、例えば、Ames試験をグルコン酸亜鉛で1つだけしていますね。これは要は培養液にグルコン酸亜鉛を投与したときに、これはイオンになっていますか。グルコン酸と亜鉛に分離していると考えerべきですか。普通に考えたら、そうだろうと思うけれども、一応確認をしておきたいです。

そうだとすると、塩化亜鉛を使おうが、硫酸亜鉛を使おうが、何を使おうが、亜鉛は亜鉛です。*in vivo*の吸収云々の話とは*in vitro*は全然違うので、それはもちろん濃度も違うだろうけれども、それは塩化亜鉛、硫酸亜鉛を*in vitro*でやっていることと、グルコン酸亜鉛を*in vitro*でやっていることと、それほど本質的に変わるとは思えないのです。

そのコメントの話は確かに前回もお話を伺いましたけれども、それはそういうこともあるということであって、それが遺伝毒性を全く示唆しないわけではないので、そういう論法は使えない。

要は結局、これは亜鉛に関して染色体異常とか何とかがいろいろ出ているけれども、たまたまグルコン酸亜鉛だけれども、Amesがネガティブだということで、ほかのものはいちいち議論をすればいいけれども、染色体異常に関しては例えば、前回の何かにもありましたが、こうだから、それはいわゆる直接的なというか、**direct gene damage**とはAmesがネガティブである以上、考えにくいという議論をするならいいけれども、今の論法はちょっと、うんとは言えない気がします。

○梅村座長 つまり、亜鉛化合物に関する、1つは*in vitro*の試験と*in vivo*の試験があって、どちらにもそれぞれ陽性があって、それに対して、もっと積極的に説明したほうがいいということですか。

○中江専門委員 今の議論は、グルコン酸亜鉛でやったらAmesはネガティブでしたと。亜鉛でやったら、いろいろポジティブもあるけれども、それは亜鉛なので、極端な話、よくわからないですし、いいですよというような書き方だけれども、それは通らない。グルコン酸亜鉛でやろうが塩化亜鉛でやろうが*in vitro*だって亜鉛なので、解離係数がどうたらこうたら、そこまで詳しいことは私にはわからないけれども、それは亜鉛イオンが出ているわけですから、それでポジティブであれば、ポジティブです。

○梅村座長 亜鉛に関してですか。

○中江専門委員 亜鉛に関してというか、グルコン酸亜鉛であろうが、何であろうが亜鉛なので。たまたまグルコン酸亜鉛なので話がややこしくなるのですが、グルコン酸亜鉛だ

ろうがなかろうが、Amesはネガティブだと。むしろ、それがこのグルコン酸亜鉛の評価をする上で、いわゆるdirect genotoxicityは考えなくていいでしょうということの根拠にすべきであって、非常に難しいけれども、染色体でどうですよとか、コメットでどうですよとかいうのは、一応説明しないとしようがない。

それは前回のピラジン化合物のときにも、それをさんざんやったではないですか。あれと同じように丁寧に話をしないと、メカニズムはわかりませんと投げられてしまうと、それはちょっとまずいだろうという気はします。これはあくまでも繰り返しのになりますけれども、Amesネガティブですよということが肝なので、それ以外のことはきっちり、こういうのが出ているけれども、これはこうだから大丈夫ですよと、ピラジン化合物の例に従って説明したほうが説得力はあります。

○梅村座長 これは確認ですけれども、亜鉛の相手側が何であろうが、Amesはネガティブでしたか。

○高橋課長補佐 申請者からは、NITEの知見を引用して幾つかの試験結果が提出されました。先生方に御相談して、四角囲み内に記載させていただいた整理のとおり、評価書案には陽性の知見は載せましょうという方向で整理させていただいたものでございます。

文献6番、NITEの報告書の78ページの下の方から、79ページにかけて遺伝毒性の表でございしますが、グルコン酸ではない亜鉛化合物に関するAmesの陰性の知見もあります。

現在は、評価書案には陰性の結果はほとんど載せていないのですが、ここの亜鉛化合物のAmesの試験結果は、一部プラスマイナスのものもありますが、ほとんどネガティブなものでございます。必要があれば、評価書に追記をさせていただきます。

○梅村座長 ありがとうございます。この考え方についてはどうでしょうか。ほかの委員の先生方、よろしいでしょうか。つまり、少なくとも*in vitro*に関しては酸化だろうか何だろうか亜鉛が出てきているので、しっかり評価する。

ただ、今のところはざっと見ですけども、Amesはみんなネガティブのようなので、それでDNAの直接的な傷害作用は否定できるだろうと。そのほか、染色体や小核あるいはコメットに関しては、1つずつに対して少し考察を加えて、グルコン酸亜鉛に対する遺伝毒性を評価するという形の御提案だったのですが、それでよろしいでしょうか。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 そういう方向性で行くということは、DNAアタッキングではないということについては、ほかの亜鉛類についても調べていくほうがいいと思います。それで陰性であるということはとても大事な1つの論点になるかと思います。

1つ質問させていただきたいのは、評価書の21ページの3～4行目に「認められた陽性所見は、亜鉛の細胞への直接的な高濃度暴露によるものであり」と明言しているのですが、高濃度で直接亜鉛が暴露されたら、こういうことが起こるというエビデンスはお持ちでしょうか。ここで書いてあるということは、こういうことが起こるのだということを既成の事実と取っているわけ

ですが、そこが明確になっていないと、ここは非常に根拠が崩れてしまうと思います。

○梅村座長 小核とかは腹腔内投与も一応ガイドラインに載っているやり方だと思いますけれども、そういうときと経口投与での結果の齟齬があるような場合の解釈はどんなものでしょうね。そのあたりはまだ不明確なのであれば、あえて記載しないほうがいいのかもしれないし、確かに腹腔内投与だけが陽性で、経口投与にすると陰性になっている部分も確かに事実としてはあります。

○三森委員 そこは大事だと思います。腹腔内だけで起こってきている。その腹腔内で起こってきた原因が細胞への直接的な作用だと、それが言えるのであれば、いいと思います。それができない場合は、さっき中江専門委員がおっしゃったように、DNA attackingではないのだと。染色体異常とかいろいろあるけれども、そちらについては閾値が取れるという形で評価を持っていくような形にするとクリアカットになります。

今までの添加物あるいはほかの専門調査会でも、そのような議論をされて、そういう方向性で評価書をまとめた経緯がありますので、その辺ももう少し御考慮いただいたほうがよろしいかと思います。

もう一点よろしいですか。21ページの8行目「仮にグルコン酸亜鉛に由来する一般毒性があったとしても」というこの文章ですけれども、なぜ一般毒性だけにこだわるのか。要するに閾値がないということを言いたいのであれば、従来どおり「毒性・発がん性」と具体的に言うておいたほうがいいかと思います。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。そのあたりは一度、遺伝毒性の2人の先生方には文献を拾い直してもらったのですが、申しわけないのですが、もう一度そのあたりを整理し直していただいて、今、三森先生から御指摘のあった部分も含めて、少しこのあたりはもう一度、整理していくということによろしいでしょうか。

○戸塚専門委員 わかりました。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにとりあえず、この遺伝毒性のところまでで御質問等はございますか。

山添先生、どうぞ。

○山添委員 皆さんが悩んでおられるので一言だけ。この実験で陽性に出ているのは、直接IPとかで大量の比較的高い濃度の亜鉛を入れたときに出ています。先ほど中江先生から、こんなものは血中濃度と比例するのは当たり前ではないかという話があった総説のことにも関係するのですが、亜鉛の体内における含量のうち、血液が占める、プラズマが占める量は0.2%しかないので、入ってしまうと、ほとんど組織に移行してしまう。だから、薬物とかなり違う移行性を持っています。

したがって、大量に入れた場合はトランスポーターが働いて、恐らく細胞の中にたくさんたまってしまうのだと思います。そのことで結局、高濃度になって出ている可能性があって、こういうことのために経口投与以外のデータを使うか使わないかということも先生方の間で議論をしていただければと思います。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。*in vitro*のほうはAmesで片がついていて、問題は*in vivo*の陽性結果についてですが、そういう体内動態のところも含めて、考察に加える、あるいは前段階で腹腔内投与等を削除するのかどうかというところも含めて、一度整理し直していただければと思います。よろしいでしょうか。

それでは、一応ここまでとさせていただきますが、その他、ございませんでしょうか。

それでは、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います。次回以降、引き続き調査審議することといたします。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。

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。

○中矢係長 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 よろしく申し上げます。

それでは、全般を通じてでも結構ですが、何かございましたら、お願いいたします。

では、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 次回の会合は、7月24日木曜日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131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。