

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 133 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成26年8月21日（木） 14:00～16:21

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

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

4. 出席者

(専門委員)

梅村座長、穂山専門委員、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、祖父江専門委員、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、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、佐藤委員

(事務局)

姫田事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、池田評価情報分析官、
高橋課長補佐、鹿田係長、武内係員、山中参与

5. 配布資料

資料 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133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13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まして、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。

なお、石井専門委員、石塚専門委員、頭金専門委員、森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133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 資料の確認の前に、事務局で人事異動がございましたので、報告させていただきます。添加物係の中矢が異動いたしまして、8月1日付で後任として武内が着任しております。

○武内係員 武内と申します。よろしくお願いたします。

○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、「添加物評価書(案)グルコン酸亜鉛(第二版)」でございます。

以上でございます。資料の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させていただきます。

本日の議事(1)グルコン酸亜鉛に関する審議につきまして、資料の評価書(案)の参照番号23番、文献集の6番は中江専門委員が作成に関与されております。なお、本品目の特定企業は日本流動食協会でございますが、本資料は特定企業の依頼により作成されたものではございません。

その他について、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 ただいまの事務局からの報告を踏まえますと、本品目は同委員会決定の2の(1)に掲げる場合のうち、特定企業の依頼により作成されたものではないため、4の特定企業からの依頼により当該調査審議等の対象品目の申請資料等の作成に協力した場合には該当せず、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該当するかどうかを検討する必要がありますが、事務局から当該文献の詳細の御説明をいただけますか。

○高橋課長補佐 それでは、御説明させていただきます。今回、厚生労働省から提出された資料のうち、文献6番は中江専門委員が外部レビュアーとして関与された報告でございます。又、同文献は第三者に査読されていないものでございます。当該文献はグルコン酸亜鉛ではなく、亜鉛化合物全般について毒性試験等の報告をまとめたものですので、中江

専門委員が審議に参加されたとしても中立・公正を害するものにはならないと考えられます。

○梅村座長 ただいまの事務局の説明によりますと、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た場合には該当せず、中江専門委員には通常どおり審議に参加していただくのが適切かと考えられますが、いかがでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○梅村座長 それでは、異議のないことを確認できましたので、議事に進みたいと思います。

議事「(1) グルコン酸亜鉛に係る食品健康影響評価について」です。

まず、前回審議したヒトにおける知見について、審議の続きをしたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○高橋課長補佐 では、資料について御説明させていただきます。

評価書(案)の2ページ、「審議の経緯」でございます。第一版として2003年12月に評価要請がございまして、2004年5月に評価結果を通知しております。今回の御審議は第二版として評価要請のあったものでございます。17行目にありますが、2014年4月に評価要請がございまして、これまでに3回御審議をいただきまして、今回は4回目の御審議をいただくものでございます。

それでは、ヒトにおける知見について御説明させていただきます。

評価書35ページからが「(6) ヒトにおける知見」でございます。主に修正部分について御説明させていただきます。

36ページの15行目の下の「事務局より」に書かせていただいておりますが、Fischerらの知見に関しまして、プラセボ投与群が設定されていることと、EPAの判断の詳細について追加させていただいております。

37ページの20行目からのDavisらの知見に関しまして、対照群が設定されていること、赤血球(SOD)の減少傾向を記載させていただいたこと、用量設定の詳細の脚注について追加させていただいております。

38ページの2行目のMilneらの知見でございますが、こちらも同様の追加をさせていただいております。

42ページの「⑤ヒトにおける知見のまとめ」につきまして、祖父江先生、森田先生からいただいた御意見をもとにまとめさせていただいております。御説明させていただきます。

9行目から、「本専門調査会としては、体内動態において他の亜鉛化合物よりも吸収率が高いと判断したグルコン酸亜鉛による試験成績を用いて評価することとした」とさせていただいております。

14行目、グルコン酸亜鉛の経口摂取に関するヒトにおける知見を確認した結果として、5つ報告についてまとめさせていただいております。この5つの報告に共通したエンドポ

イントが赤血球SODの減少であったとさせていただいております。

19行目でございますBlackの報告で認められた所見については、複数の報告に共通するものではないのでエンドポイントとして用いないとさせていただいております。

22行目からですが、先ほどの5つの報告のうち、2つのDavisとMilneの報告につきましては、銅の量をコントロールした試験方法であること等々の理由により、27行目、エンドポイントの判断には用いるけれども、LOAELの判断に用いることは適当でないさせていただいております。

30行目から、赤血球SODの減少をエンドポイントとする3つの知見のうち、FischerとYadrickの知見において50 mgの摂取でSODの減少が認められたため、この2つの知見をもとにLOAELの判断を行うとさせていただいております。

43ページの1行目から、Fischerらの知見については、EPAの判断を是認し、食事由来と添加物由来をあわせた亜鉛のLOAELとして、65.92 mg/人/日と記載しております。EPAの判断では、男性の体重70 kgとして換算し0.94 mg/kg体重/日とされております。

8行目から、Yadrickの知見でございますが、こちらは厚生労働省(2014)とIOM(2001)の耐容上限量の評価を是認して、食事由来と添加物由来をあわせた亜鉛のLOAELとして、60 mg/人/日と記載しております。これは女性の知見でございますので、米国・カナダ人の女性の体重を61 kgとして換算し0.98 mg/kg体重/日とされております。

18行目からでございますが、この2つの知見から得られたLOAELのうち、kg体重に換算した値については余り差がなかったということでございます。ただ、このうち、kg体重で換算した値が低い0.94 mg/kg体重/日をヒトにおける知見のLOAELと判断したといただいております。

その後の四角囲みは、先生方からのご意見でございます。

最後に45ページの1～2行目、ここは修正点ではございませんけれども、「乳児、小児、妊婦、授乳婦については、十分な情報が認められないと考えた」とさせていただいております。

評価書案への記載が間に合っておりませんが、妊産婦に関しまして、森田先生からコメントを頂戴しておりますので、読ませさせていただきます。食事摂取基準の判断と同様に、妊産婦については、妊娠期には血清亜鉛濃度が変化すること、授乳婦では母乳中への亜鉛損失があることから、成人のULは適用できないのではないかといただいております。これは最終的な評価のところにも関連してくると思いますが、まずはここで御紹介させていただきます。

ヒトの知見に関しましては、御説明は以上でございます。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、評価書の御担当の先生にコメントをいただければと思うのですが、森田先生は御欠席ですので、祖父江先生から、前回の調査会でも少し議論になった複数の報告の中からどれを使って、あるいはどれを使わないというような判断を議論していただくことと、

あとはエンドポイントのこともありましたので、そのあたりを詳しく御説明いただけますでしょうか。

○祖父江専門委員 前回、森田先生からペーパーをいただいて、ちょっと意見に相違があったというようなことで、相談をさせてもらいました。43ページの四角の囲みのところが、そのときの合意事項と言ったらあれですけども、森田先生と私で相談をして、ここは合意できますというところを記述させてもらっています。

ここに至るまで、まずヒトの知見の関しては、介入研究と観察研究がありますが、まずは介入研究で決めるということを前提と考えました。介入研究が幾つかやられていますが、そこにあるエンドポイントが大きく分けて、赤血球SOD、HDLコレステロールとありますけれども、そのエンドポイントに関しての考え方として、もちろんメカニズムが明らかであると。確かに関係しているということを考えられるエンドポイントが重要なわけであります。

それから、エンドポイントとして、生体影響として重要なものということもありますけれども、それに加えて重要視したのが、幾つかの研究が行われていて、複数の研究が行われていて、なおかつ、その中で一致性が見られることを重視しました。したがって、赤血球SODに関しては5つほどの研究で全て一致した方向性での結果が得られています。

それに対してHDLコレステロールのほうは、ここはBlackしか書いていませんけれども、あと4つほど、実はHDLコレステロールを指標とした研究が行われていて、必ずしもこのHDLコレステロールの減少ということでは一致しているわけではありません。その点を重視して、エンドポイントとして一致性が見られる赤血球SODを採用するということと判断しました。

赤血球SODの減少が見られた5報のうち、幾つかはほかの研究とバックグラウンドがやや異なるということで、特にDavisとMilneの研究は銅の量をコントロールして、ほかの研究とはバックグラウンドがちょっと違うということで除外し、さらにSamman&Robertsは150 mgということで、50 mgのほうのFischerとYadrickの2報をLOAELの検討をするということに適切な研究であると判断をしました。

Fischerのほうは男性の知見ですけども、これを用いて検討する際に体重の記載がなかったということがありますが、それは米国のデータということで標準のNHANESの標準の男性の体重70 kgを一応用い、そのやり方がEPAのやり方で、そのLOAELを判断しているということを受けて、それが妥当であるという判断で、FischerのほうからはLOAELを65.92 mg亜鉛/人/日ということで判断をしました。

Yadrickのほうは女性で、これは体重がありました。こちらのほうは厚労省とか、あるいはIOMは実は複数の知見に基づいてLOAELを決定していますけれども、直接的には、このYadrickのデータを用いてLOAELを判断したということで、これが0.94 mg/kg体重/日ということで、比較的このFischerとYadrickで結果が似ているということもあり、それも複数の研究でもって一致性があると。量的にも一致性があるというところで、エンドポ

イントとしても妥当ですし、LOAELの判断としても決定するのに妥当ではないかということで、その2つに基づき、より少ないほうといいますか、小さいほうをとって、最終的なLOAELとして判断するというような決定法でよいのではないかと考えました。ロジックとしてはこんな感じです。

○梅村座長 ありがとうございます。結局、前回の議論になっていた、森田先生が推奨されていたBlackらの実験はエンドポイントがHDLコレステロールの減少ということだったのですが、その他の報告と共通する所見ではなかったということ。それから、そのメカニズムがよくわからないということで、ほかの研究報告で共通して認められている赤血球SODの減少がエンドポイントとしては適切ではないかということで、その中から純粋に亜鉛の影響を見た2つの試験、FischerとYadrickを使って最終的には判断したという内容だと思うのですが、この点について、ほかの委員の先生から御質問はございますでしょうか。

ないようでしたら、この人における知見全体についてでもよろしいのですが、何か御質問等はございますでしょうか。

山添先生、何かございますか。

○山添委員 私もよくわからないのですが、赤血球SODの変化というのが、どれくらい健康影響にとって意味があるのかというところも一応議論をしておく必要があるのではないかという気がします。今、FischerとYadrickの論文をさっと読ませていただきますと、基本的には亜鉛の添加はどのレベルに影響をして作用を示しているということが書かれていますが、ceruloplasminのレベルには影響がないのですね。もっと高い用量の150 mgを1年以上投与した事例では、ceruloplasminに初めて影響が出てくる。こういうときに赤血球SODの減少をどの程度その影響として評価をしたらいいのかということを先生方の間で少し議論をしておいていただければいいのではないかと思います。

○梅村座長 LOAELの根拠になった変化がどれだけ臨床的に意義があるものなのかというあたりですけれども、どうでしょうか。

祖父江先生、何かございますか。

○祖父江専門委員 より低濃度で生体影響が出たというところを重視しているのだと思うのですけれども、SODが低下したということで直接その臨床的な意義があるかどうかは、よくわかりません。

○梅村座長 ほかにございますでしょうか。動物実験の場合ですと、その変化をLOAELととるというのは、つまり、少ない変化でも、一連の変化の延長線上にあるときに有意差がついた用量のところをもってLOAELにするというのは普通のやり方と思うのです。ただ、その症状自体の重篤性が例えば、安全係数なりのところに考慮されてくるということもあるのだろうとは思いますが、そういう意味では、今回、LOAELの根拠とした用量の変化自体は、それほど重篤なものではないということではよろしいでしょうか。

○祖父江専門委員 そうだと思います。それをもって何か臨床症状に直結するというわけではないと思います。

○梅村座長 ほかにございますでしょうか。

今井田先生。

○今井田専門委員 別の話ですけれども、いいですか。45ページの一番上のところで「なお」とあって、「我が国における耐容上限量の評価と同様」とありますが、これがどこの箇所を指して同様かというのが、ここでいきなり出てきて、わかりにくいような気がします。これは多分8ページにある厚生労働省における評価の32行目に同じような文章が出てくるので、ここを受けているかと思うのですけれども、我が国における耐容上限量の評価というところで、ここと同じような文献を引くとか、何かしたほうがわかりやすいのではないかと思います。

もう一点、細かいことですが、8ページのところは「小児、乳児」という順番であるのですが、45ページは「乳児、小児」とあるので、どちらかにされたほうがいいのではないかと思います。同じような下りが48ページの34行目にも出てくるので、そろえたほうがいいかと思いました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

○高橋課長補佐 承知いたしました。今井田先生から御指摘のあった45ページの1行目については、検討させていただきます。なお、乳児に関しては、41ページの5行目からの知見がございまして、御審議いただいた結果、この試験からNOAELの判断ができないといただいております。この点もわかるように記載したいと思います。

先ほど座長から御質問いただいて祖父江先生がお答えいただいた件ですが、祖父江先生の御意見のとおり、赤血球SOD減少の所見について、非常に軽微なものであることや、臨床症状に直結するかどうかよくわからないといった点を、例えば、42ページの18行目のSODの減少をエンドポイントとしたとの記載に、さらに追加させていただく方がよろしいですか。

○梅村座長 祖父江先生、そのあたりはどうでしょうか。

○祖父江専門委員 ただ、ほかの評価書では、そのことに関しては余り触れていないですね。ですから、LOAELを決める際のお行儀として、臨床症状に直結するものでなければだめだというようなことでもないように思うのです。

○梅村座長 評価のところに入れてほうがいいですか。ほかにございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 これはヒューマンのデータなので、アニマルの非臨床のデータを見るときみたいに所見がそのまま毒性であるとは限らないわけです。Fischerのほうを見直しましたが、このレベルのSODの活性の低下は、はっきり言って、アニマルのフルボディの場合を考えれば、SOD活性であったり、あるいは抗酸化活性であったりに全く影響しないです。ただ、それはあくまでもフルボディでという意味なので、赤血球のターンオーバーとか、そういうものには若干の影響があるかもしれない。ヒューマンでどうだと言われ

ると私もはっきり言えませんけれども、フルボディレベルで症状が出るレベルの変化だとは到底考えられないです。

○梅村座長 そうしたときに、これでLOAELの根拠にすることについては、それはそれでもよいという御意見でしょうか。

○中江専門委員 先ほどの繰り返しになりますけれども、動物の場合であれば、症状という表現を余りとらないので、これは毒性というか、effectであるにとりますね。ただ、このヒューマンの場合、同じ考え方でいいのかどうかは、むしろ専門の先生の御意見を伺いたいです。

○梅村座長 そのあたりを含めて、先ほどの御回答だと考えてよろしいですか。

○祖父江専門委員 ヒトの場合、明らかに症状が出るものを介入研究としてやるのは、ちょっと倫理的に許されないと思うので、かなり低いレベルでの話になると思います。

○梅村座長 よろしいですか。ほかにございますか。

また評価のところヒトにおける知見に基づいての評価を行うことになりますので、そのときに何かコメントがございましたら、よろしく願います。

それでは、とりあえずはここでヒトにおける知見については終わりにして、次に評価書のその他の部分について、前回まで一度審議してはいますが、審議内容を受けた修正について、今回審議したいと思います。事務局より説明をお願いいたします。

○高橋課長補佐 それでは、修正部分について説明させていただきます。

品目の概要につきましては、大きな修正はございません。

14ページ、「(4) 体内動態のまとめ」につきまして、既に前回の審議で修正いただいたとおり反映しております。

次に15ページ、「(1) 遺伝毒性」でございます。遺伝毒性の表3、4、5について修正しております。

17ページの表5のうち、3つの試験については前回の御審議を踏まえ、削除しております。

19ページの遺伝毒性のまとめですが、これも前回御審議いただいたとおりの修正でございます。

19ページ23行目、「(3) 急性毒性」でございます。前回は20ページの一番上のマウスの試験のみ記載しておりましたが、グルコン酸亜鉛の試験、グルコン酸塩類の試験、亜鉛化合物の試験につきましても追記するようにとの御指示でございましたので、JECFAの引用やNITEの引用等により表7、8として追記させていただいております。

次に「(3) 反復投与毒性」でございます。

24ページの23行目からでございますが、高橋先生、高須先生より論文をいただき、c、dの試験について追記させていただいております。

cの試験はラットに酢酸亜鉛二水和物を投与した試験でございます。25ページの5行目のとおり、NOAELを酢酸亜鉛二水和物として160 mg/kg体重/日といただいております。

8行目から、dの試験でございます。これは原著が非公表ということでございましたので、NITEの引用として記載いただいております。

15行目から幾つか所見が認められておりますが、26ページの7行目からNITEの判断を記載しております。

12行目から専門調査会の御判断をいただいておりますが、NITEの記載について詳細が不明な部分があるので、この試験からNOAELの判断はできないといただいております。

26ページの19行目、前回御指示のございました反復投与毒性のまとめにつきまして、NOAELが得られた試験について記載させていただいております。

次に、発がん性試験でございます。

29ページの14行目、dの試験でございますが、26行目からのまとめの文章について、前回から修正いただいております。

30ページの15行目、「④ 発がん性のまとめ」につきまして、発がん性を判断できるものは得られなかったとさせていただきます。

次に、生殖発生毒性の31ページの3行目からの試験でございます。前回、19行目以下の所見について、先生方で再度御判断いただくことになっておりました。

32ページの四角囲みのおり、北條先生、宇佐見先生に御検討いただきまして、最終的に記載しないとの御判断をいただいております。

31ページの28行目、本専門調査会の判断についても修正いただいております。

32ページ、bの試験でございます。こちらも同様の御検討をいただきまして、33ページ3行目以降の記載を削除していただいております。

34ページの11行目、「④ 生殖発生毒性のまとめ」でございます。これも得られたNOAEL、LOAELについて記載いただいております。23行目、「亜鉛化合物は親動物に対する毒性影響がみられない状況では、生殖に影響を及ぼさないと考えられた」といただいております。

35ページ、四角囲みをご覧ください。前回、山添先生から、攻撃性、多動性について検討をいただきたいという御発言がございまして、北條先生、宇佐見先生から、前述の試験のところで御説明をいただいておりますので、後で御説明いただければと思います。

次は45ページからの一日摂取量でございます。この項目は既にご審議いただいておりますが、森田先生から追加でコメントを頂戴しておりますので、読ませていただきます。

46ページ17行目の下の「森田専門委員」と書いてございます。「総合栄養食品（2008年に策定）の標準範囲は、食事摂取基準から決めており、当時の食事摂取基準（2005）の亜鉛の上限量が30 mgであったことから、30 mgとれる値を逆算して標準範囲としていると考えられます」。

47ページ、「なお、総合栄養食品の上限値の設定について、以下のとおり考えます。当時は上限値についての理解が浸透しておらず、ここまで取っていいというように解釈されていた節があり、標準範囲の上限値を使って計算した推定摂取量は、本質的に食事摂取基

準の上限量の摂取となってしまいます。しかしながら現在、上限量は、『取ることを推奨される量ではなく、習慣的な摂取量としては、この値を超えないように』と説明されており、ある程度の期間その食事をとり続ける可能性がある総合栄養食品(濃厚流動食)に対して、上限量となる量を標準範囲としてしまったこと、またその標準範囲を満たすために亜鉛の添加が必要だと考えられていること、など根本的な問題があると思われます。食事摂取基準の耐容上限量の値は現在少し変更されていますが、一部の論文の読み違いや、計算方法の変更によるもので、根拠論文は変わっていません」ということをごさいます。

46ページの7行目をご覧ください。森田先生は、現在の総合栄養食品の標準範囲とされている、100 kcal当たり0.35~1.5 mgの上限の1.5 mgについて御指摘いただいているものと思いますが、これは今回の厚生労働省からの評価要請の対象ではなく、又、消費者庁の通知により規定されている事項でもごさいますので、評価書に記載するというのではなくて、事務方で、森田先生からのご懸念についてお伝えすることとさせていただければと思ひます。

修正点等の説明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、評価書のそれぞれの担当の先生にコメントをいただければと思ひます。

まず、評価対象品目の概要についてですが、大きな変化はないのですが、主担当の久保田先生から何かございますでしょうか。

○久保田専門委員 このままで結構だと思ひます。

○梅村座長 副担当は穠山先生ですが、追加のコメントはございますか。

○穠山専門委員 特にコメントはありません。

○梅村座長 次に、体内動態になります。体内動態も少しまとめのところに修正が入っておりますけれども、主担当の伊藤先生、何かございますでしょうか。

○伊藤専門委員 言い回しの変更程度で、特に内容的な大きな修正はございません。

○梅村座長 ありがとうございます。

副担当の石井先生はきょう御欠席ですので、体内動態についてはここまでにしたいと思ひますが、この2つに関して、何かほかの委員の先生方で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、遺伝毒性です。表のところでしょうか。戸塚先生、お願いします。何かございますか。

○戸塚専門委員 審議は先月もう既に終わっておりますので、御修正いただきましたこの案で問題ないと思ひます。

○梅村座長 19ページのあたり、この辺も特に問題はないですか。

○戸塚専門委員 はい。この辺も先月文案をつくっておりましたので、大丈夫です。

○梅村座長 副担当の山田先生、追加のコメントはございますか。

○山田専門委員 ありません。

○梅村座長 ありがとうございます。

この遺伝毒性に関して、何かほかの委員の先生からコメントはございますでしょうか。

では、ないようでしたら、急性毒性、反復投与毒性、発がん性についてです。急性毒性の部分が少しふえたり、反復投与試験も新たな試験が加わっておりますので、そのあたりも含めて、高橋先生、お願いいたします。

○高橋専門委員 急性毒性の部分は記載のとおりで、特にコメント等はありません。反復投与毒性のところに加えまして2試験につきましては、24ページからのcとdの試験ですけれども、先ほど事務局のほうからお話がありましたように、cのほうは原著がとれたもので、ここに記載してあるとおりでと思います。

dのほうは非公表論文ですので原著が確認できませんでしたので、NITEに記載されている部分をそのままここに書いておりますけれども、やはり組織学的所見がとれているかどうかはわからないなど、いろいろ不明な点がありましたので、この文面だけからNOAELを判断するというは適切ではないのではないかと考えまして、このような文面にしてあります。それぞれの部分でまとめを加えております。

発がん性の部分ですが、29～30ページにかけまして、ラットの二段階前立腺発がん試験のところのコメントですが、より踏み込んで記載するよという御指示がありましたので、このような形で書いてみましたが、なかなかこれ以上は書けないのかなと思ひまして、ここの点でとどめています。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

高須先生、追加のコメントはございますか。

○高須専門参考人 私のほうからは特にございません。

○梅村座長 急性毒性のところは事務局からも説明がありましたが、前回の調査会でグルコン酸亜鉛についてのみしか記載がなかったもので、その他の毒性試験とあわせて、他の亜鉛類等についても記載すべきというようなお話で、それに沿った形なのだろうと思います。この2つの試験、反復投与毒性試験で新しく2つというのは、どういう経緯でしたか。

○高橋専門委員 これはNITEの評価書の中に記載してあったのですけれども、今までそこに載せていなかったもので、今回はこれを追加して載せたということになります。

○梅村座長 わかりました。1つ目のほうの試験は原著まで行けて、NOAELもとれたのだけれども、dの試験については、ちょうどそのNOAELの判断になっている現象についての詳細なデータがとれないからということですかね。

○高橋専門委員 はい。

○梅村座長 それで、26ページの19行目からまとめをいただいているのですが、このあたりについて、その他の先生方から何かコメント、御質問はございますでしょうか。よろしいですか。

今井田先生。

○今井田専門委員 まとめの文章の21行目で、同じような表現が発がん性のところにもあるのですけれども、「グルコン酸亜鉛の試験成績は認められなかったが」という表現なのですが、これはちょっとわかりにくいのではないですか。試験成績は認められなかったというのは、どういうことなのか、ちょっとわかりにくいです。

○高橋専門委員 単純にグルコン酸亜鉛の試験のペーパーがなかったということだと思います。

○梅村座長 投与毒性試験成績のうちというのは。

○今井田専門委員 試験成績ではなくて、グルコン酸亜鉛のデータがなかったということですか。

○高橋専門委員 そのとおりです。

○高橋課長補佐 ほかの項目でも試験成績との文言を使わせていただいているのですが、データ、報告、知見、文献との意味合いでございます。

○今井田専門委員 わかりました。

○梅村座長 これは「グルコン酸亜鉛の試験成績は認められなかったが」が先に来てはだめなのですか。グルコン酸亜鉛類、亜鉛化合物として、硫酸亜鉛の何とかかんとかかんと書いてあれば。そういうことですよ。

○今井田専門委員 そのほうがわかりやすいと思います。

○高橋課長補佐 「認められなかったが」の後に、例えば、亜鉛化合物として、のように追加させていただきます。

○梅村座長 そのほうがわかりやすいかもしれないです。高橋先生、よろしいですか。

○高橋専門委員 修正いたします。

○梅村座長 ほかに何かございますでしょうか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 つまらない話ですが、26ページの7行目とか、25ページにもあります、色素性マクロファージとは何ですか。

○高橋専門委員 これはNITEにこのように書いてあって、具体的にどういうものかはよくわかりません。恐らくヘモジデリンを増殖したものではないかと推測しますが、それ以上のことはわかりません。

○梅村座長 そういう意味でも、NOAELを追従できないというのはそのあたりなのかもしれませんが、表現として、この言葉は違和感がありますか。

○中江専門委員 違和感があります。この報告そのものからNOAELが判断できないというのは、おっしゃるとおりだと思います。しかしながら、ここでこれだけずらずらと書いてしまうと、これだけ書いてあるにもかかわらず、評価できないというのは、普通に読むと、なぜと思われてしまうような気がするのです。

要は、原著が非公表で、なかったから評価できないと判断したというパターンですね。もうちょっとぼかしてと言ったらあれだけでも、こんなにいっぱい書かないで、適当に

主要なものだけを書くなり、あるいは所見を全部削除してしまって、こういう文献がNITEの評価書に載っていて、いろいろごちゃごちゃ書いてあるけれども、詳細がわからないので判断できなかったとかにしてしまうか、もういっそのこと、これを全部省くかのほうが、普通に読むと素直に読めると私は思います。

○梅村座長 ただ、この前に議論でもちょっと出たのかもしれないですが、情報として、というあたりを先生も何かおっしゃっていませんでしたか。

○中江専門委員 だから、NITEの評価書にあるのはいいけれども、この調査会のフィロソフィーとしては評価書評価でもいいということなので、評価書評価をするのであれば、原著がとれなくたって、例えば、NITEが一応判断しているわけだから、それをよしとするか、だめとするかという判断をすればいいわけです。だけれども、今回のように、これでNOAELはとれませんというのであれば、とれない理由は何ですかというのがすごく甘い。これを読んで、これだけデータが書いてあって、かつNITEがこう評価していると書いてあって、なのにそのNITEの評価を踏襲しないというのであれば、評価書評価としては、踏襲しないという判断の根拠が要ります。その根拠が、原著がないから詳細が不明ということなのだったら、これは評価書評価をしていないです。

○梅村座長 例えば、高橋先生たちが御懸念されていたのは、色素性マクロファージの減少という、この所見が実際に毒性影響であるのかどうかを確認できなかったから、NOAELの判断ができなかったということなのではないでしょうか。

○高橋専門委員 具体的には、それだけではなくて、リンパ節の腫大とか脾臓の変化とか、いろいろありましたけれども、その具体的な組織学的所見等の記載が一切なかったので、これを本当に毒性所見としてとっていいものかどうかということに迷いが出て、こういう結論に至ったのです。

○梅村座長 リンパ節の腫大は、一番下の0.05でも認められていたのですか。

○高橋専門委員 0.05では出ていましたか。

○高須専門参考人 出ています。

○梅村座長 だから、中江先生、その辺を細かく。

○中江専門委員 結局、NITEはNOAELを0.05でとっているということですね。ということは、逆に言えば、NITEが腸間膜リンパ節腫大を毒性ととっていないということです。

○高橋専門委員 ただ、そこが実際に何が起こって腫大があったのかというものはわからないのです。

○中江専門委員 だから、私が言っているのは、まずこの特定の論文のことを言う前に、ルールとして、まず評価書評価が基本であるけれども、必要なものについて原著をとりましようとしていることです。原著をとったものは当然、評価書評価にこだわることもなく原著で評価するわけであるし、何らかの理由で原著がとれない場合は評価書評価をするか、それもできないとなれば、評価しないということにしましようということが、ここの調査会のルールであるわけです。

この場合、この特定の論文に戻れば、これは原著をとれないのだから、評価書評価をするか、その評価書評価自体をしないか、どちらかです。評価書評価をするのであれば、NITEの評価をそのまま追認するというのがルールであり、そうでないなら、この特定の論文は評価に値しないと調査会が判断したということですから、それはデータを削除するか、もしくはNITEの評価が間違いであるというか、その評価を踏襲しないという根拠を説明するか、いずれかです。それがルールです。

ですから、削除したほうが楽でないですかというのは、その前提の上での私の意見です。削除しないのなら、もうちょっと何とか言わないと。例えば、NITEが言っているのはよくわかります。だって0.2%以上とか1%以上で、血液学的あるいは血清生化学的な変化が出ているわけでしょう。これらの変化は、必ずしも組織学的変化を必要としないですね。組織学的変化がないと、例えば貧血は毒性として認めないのかということ、そんなわけはないです。だから、このNITEの評価を認めないというのであれば、根拠が「詳細が明らかでない」では弱いのです。詳細が明らかでない場合、調査会として、これに関しては評価すべきでないと考えるなら削除すべきです。どちらかです。

○梅村座長 つまり、もし載せるのであれば、NITEのNOAELの根拠の説明をもう少ししていただくことと、その中に例えば、リンパ節腫大が実際に一番下の用量で出ているにもかかわらず、NITEはそれを毒性と判断しなかったわけですね。そのあたりを先生が見て、そこは本当にそうなのかどうかは、病理組織学的な情報も必要だということ、その判断ができなかったという形で納めるかどうかということなのだと思います。もしくは、一切とってしまうかということですか。

○中江専門委員 だから、これに関して議論をしたというのは既に議事録に残りますから。これこれこういう理由でこれは削除したと言っても、このことにほっかむりをしたのでありませんよということは、もうこの段階で議事録に残っているので、明らかなのです。ですから、その評価の仕方については、今、座長がおっしゃったように、NITEの評価でわけがわからないところがあるから、これをこの評価書に載せるべきでないと判断したので載せなかったというのが、もう既に議事録に載るので十分議論をしたことになるのですよ。

そう考えるか、それとも、しつこいようですけれども、そうではない、載せた上で、これこれこうこうと言いたいのであれば、それはそれなりに、読んだ人が納得できるように書かないといけない。だから、どちらかです。

○梅村座長 前回の議論からもそうなのですが、亜鉛類のデータを載せる一つの意義は、情報として必要だろうということが、中江先生もおっしゃっていたように情報としては必要なことで、亜鉛量としてのNOAELはとれないけれども、亜鉛に関する情報として必要だということ、先生方にわざわざ入れていただいたのですけれども、そういう意味では、わからないところは、どの点がわからないのかをもう少し丁寧に記載する。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 評価書の26ページ4行目の0.05%以上投与群で認められた変化があります。

脾臓の色素性マクロファージ。恐らくヘモジデリン沈着のマクロファージと思うのですが、減ること自身がおかしいですね。貧血があれば、ふえるのです当然。それと、その後の腹部脂肪量の減少も何故起こったかがわかりません。腸間膜のリンパ節が腫大しているというのが一番下の用量で見られているわけですが、NITEが評価している文章を読むと、貧血所見がないから、これは毒性ではないというのは非常に短絡的過ぎます。無毒性量を設定する根拠にはなりません。

その辺のところを12行目の「本専門調査会としては」につけ加えて、評価に値しないということにされて、亜鉛のデータが少ないから毒性プロファイルを見るということ載せておくということでしょうか。

○梅村座長 私もそう思うのですが、先生、そのあたりはどうでしょうか。

○高橋専門委員 載せること自体に意義があると思ったので、こういう形にしたのですが、実際に意見が分かれて、最後にNITEの判断どおりに記載するか、それとも判断できないとするかというのは2人の中で意見が分かれたのですが、過去の事例に従って、こういう場合はどうするのですかということをお聞きしたときに、載せないこともあるし、載せることもあるということをお聞きして、いろいろと考えて、こういう形にしました。12行目からの文面をもう少し詳しく書いて、この記載を残す形にしていきたいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

高須先生、何か追加はありますか。

○高須専門参考人 そういう方針でよろしいと思います。

○梅村座長 ほかにこの点について御意見はございますか。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 もう一点、マイナーなコメントです。25ページの表13-2の毒性所見のところですが、640 mg/kg体重/日群の毒性所見に「無関心」という用語があります。これは何か唐突な文章ですが、どういうものですか。

○高橋専門委員 これは確認しましたが、**apathy**という言葉がそのまま書いてあって、無関心以外に書けないと思ひまして、そのとおりに書きました。

○三森委員 要するに、反応しないということですね。

○高橋専門委員 恐らくそういうことだと思ひますが、その一言しか書いていないものから。

○三森委員 無関心と言うと、人間でしたらわかるのですが、動物に無関心というのはあるのかなど。いろいろなことに対して反応しないということですね。

○高橋専門委員 恐らくそういうことを意味したいのだろうと思ひました。

○三森委員 そういう言葉に変えることはできませんか。

○高橋専門委員 この言葉自体には少し違和感はあったのですが、原著を見て確認した限りでは、その言葉しかなかったから、恐らく皆さんから意見が出るだろうと思ひ

ましたけれども。

○梅村座長 今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 私もこれは引っかけたのですけれども、今の高橋先生の話だと、原著でapathyという言葉があるということですね。これを見て引っかけ人は結構いるかと思うので、アスタリスクでもつけて脚注に、原著でapathyというような言葉を書いたらどうでしょうか。そのほうが親切かもしれません。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今ちょっとネットで調べましたら、定義としては、鬱病や精神分裂病などの精神疾患ではないのに無気力な状態が続くことをapathyと呼ぶと書いてありますから、無関心というよりはむしろ無気力な状態とか、そういうことのようにです。

○梅村座長 ただ、無気力も依然として、何となく違和感を感じる可能性がありますね。

○中江専門委員 これで見れば、どちらかというとな精神医学用語のようですね。

○梅村座長 実験者がそこまでちゃんとわかって、その言葉を使ったかどうかは怪しいことは怪しいですけれども、そういう意味では原著そのままの言葉を残すというのでどうでしょうか。

○中江専門委員 追加の話です。後で出てくる話と引っかかるのですが、私が別の意味でこれが気になったのは、前回までスルーしていたのですが、我々のところで危険ドラッグの試験をしていて、動物で精神症状や行動異常を見るときに、所見について言葉としていろいろ使いますけれども、中にこういうのがあるのですね。要は、動かない、じっとしている。そのような状態と攻撃性が高まるという状態が、物によっては、用量で変わるというような結果もあります。

山添先生が前回からお気になさっていて、多分、後で議論になる精神症状のことについて、これはひょっとしたら同一のプロファイルの中に入っているものでないでしょうかと思ったので、割とこれは大事な症状なのかもしれないと思いました。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。一応、今のところはそれ以上の情報は得られないということになってしまうので、今井田先生の御提案の形で、原著の言葉を付記するというので、このところはまとめていこうかと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、高橋先生、申しわけないのですが、発がん性のところはもうお話しいただきましたか。

○高橋専門委員 先ほど。

○梅村座長 ごめんなさい。そうすると、前立腺のところでしたね。29ページの26行目から30ページの6行目まで少し詳しい記載にさせていただいたのですが、このところについて御質問はございますか。それと加えて、発がん性のまとめのところまで15~18行目ですけれども、中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 これに対するコメントはありません。これで結構です。なお、追加の情報ということで、評価書に入れてくださいという意味ではないですが、お伝えしておくべきことがあります。今朝も言おうと思って忘れてしまったので、今になってということで申し訳ないのですけれども、実はグルコン酸銅で発がん促進作用を示した試験があります。これについては2つか3つ論文を出していて、実は私が共著者に入っているのでちょっと言いにくい話なんです。ただし、これは例の多臓器発がんモデルで、5つの発がん物質をやった後にグルコン酸銅をやった場合ですので、グルコン酸塩の発がん促進作用のデータだけでも、ここには載せないほうが良いと思います。一応、情報としてお伝えしておきます。

○梅村座長 ありがとうございます。議事録に残しておくということによろしいですか。ほかにございますか。

では、一応、発がん性のところまでは終了したということで、引き続き、生殖発生毒性の主担当の北條先生、よろしくお願ひします。

○北條専門委員 前回の審議を受けまして、生殖発生毒性関係で取り上げた2試験について、再度、論文その他の周辺論文を精査しましたところ、毒性所見以外にその他の所見として列挙したものについては箱書きで書いたような理由を挙げまして、全て本文の記載から削除をしたほうが良いのではないかと判断されまして、削除させていただきました。

あとは今さっきも議論に挙がっていた、親動物の多動性、攻撃性についてです。こちらについても文献原著を当たって見たところ、結果としては書いているのですが、著者ら自身は明確に毒性というような明言はしていないというところでした。

あとはこちらで挙げているaとbの文献並びに文献番号25、ラットにおける強制経口投与試験については、研究グループはみんな同じ研究グループからの報告ということで、そのほかの一般毒性試験である反復投与毒性試験の論文とか、単用量でやっている経口投与による生殖発生毒性では、動物の攻撃性、多動性に関する報告は全然されていなかったもので、恐らくこの研究グループ特有のラットにおける所見のとり方というか、そういうような結果を挙げてあるのではないかと推測されまして、亜鉛化合物投与が関連する所見とは判断されないとは思いました。この所見については本文から削除するのが適切と考えられましたので、削除させていただきました。

試験bについても同様な理由で、毒性を明確にしていないということでしたので、本文中から削除するのが適切と思われました。

最終的に34ページの④で、生殖発生毒性のまとめを一応aとbの試験から言える結論を列挙させていただいて、そうすると親動物の一般毒性及び生殖毒性に関するLOAELとして、塩化亜鉛としては7.5 mg/kg体重/日に対して、児動物に及ぼす影響についてはNOAELとして塩化亜鉛としての15 mg/kg体重/日と判断されまして、亜鉛化合物としては親動物に対する毒性影響が見られない状況においては、生殖には影響は及ぼさないのではないかと考えられたという結論を書かせていただきました。

以上です。

○梅村座長 宇佐見先生、何か追加のコメントはございますか。

○宇佐見専門委員 北條先生のコメントのとおりで、追加はありません。

○梅村座長 ここで記載を削除した基準は、毒性影響かどうかの判断というか、投与に起因した毒性影響ではなかったということですか。

○北條専門委員 投与に起因した毒性徴候としてとらないのを基準としたというか、あとは著者らも特には明言していないということで、削除というのを大きな基準として設けさせていただきました。

○梅村座長 ありがとうございます。

この生殖発生毒性のところ何かほかの委員の先生方、御質問はございますでしょうか。

私が一人でこだわっているみたいですが、枠に書かれている毒性所見は毒性影響と認められると。

○北條専門委員 枠に書かれている所見としては、原著でも統計学的に有意な差があるし、著者としても毒性としてとらえているというような結果でしたので。

○梅村座長 それ以外で。

○北條専門委員 それ以外で、結果では記述はあったのですけれども、統計学的な有意もないし、あとは詳細なデータの提示もないということですね。そういったことは枠内に。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

この点、生殖発生毒性の項のところ何か御質問はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、最後に一日摂取量の推計等のところですが、ここは森田先生からのコメントをいただいて、事務局から読み上げていただいたのですが、それも含めて、ここの部分で何か御質問はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、評価書（案）全体について何か御意見はありますか。

ないようでしたら、反復投与のところを少し修正していただくところは残りましたが、そこを座長のほうで預からせていただく形でもしよろしければ、ここで添加物「グルコン酸亜鉛」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 説明させていただきます。

47ページの3行目、本専門調査会としては添加物「グルコン酸亜鉛」については亜鉛としての摂取を評価することが適当であり、亜鉛が生物学的に必須な栄養成分であることに留意する必要があると考えた、とさせていただきます。

7行目、体内動態に係る評価でございます。こちらは体内動態のところいただいたまとめと同じ文章でございます。

15行目、遺伝毒性に関しては、添加物「グルコン酸亜鉛」には生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと判断した、とさせていただきます。

18行目、先ほどの体内動態における検討の結果を踏まえ、亜鉛としての摂取を評価する

に当たっては、亜鉛化合物のうち、グルコン酸亜鉛の知見をもとに評価することが適当と考えた、とさせていただきます。

22行目、グルコン酸亜鉛について急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、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、亜鉛として**65.92 mg/人/日**（**0.94 mg/kg**体重/日）で認められた赤血球SODの減少を摂取に起因する変化と考え、グルコン酸亜鉛の毒性に係る亜鉛としてのLOAELと考えた。又、発がん性については、先ほどおまとめいただいたとおり、発がん性が判断できる知見は認められなかった、とさせていただきます。

48ページ3行目、一日摂取量について、我が国において総合栄養食品への使用が認められた場合の添加物「グルコン酸亜鉛」の推定一日摂取量、これは亜鉛として**30 mg/人/日**を勘案すると、添加物「グルコン酸亜鉛」のADIを特定することが必要と判断した、とさせていただきます。

ADIの根拠としては、先ほどのヒト介入研究のLOAELの**65.92 mg/人/日**（**0.94 mg/kg**体重/日）とさせていただきます。7行目の後半の「安全係数については」から長い文章ですけれども、亜鉛が生物学的に必要な栄養成分であることに留意し、日本人の食事摂取基準（2015年）策定検討会報告書及びIOMにおいて耐容上限量を設定する際に用いられた不確実性因子の1.5と同様の値を用いることが適当と判断した、とさせていただきます。次に、この**0.94 mg/kg**体重/日を1.5で除した**0.63 mg/kg**体重/日を亜鉛として、添加物「グルコン酸亜鉛」のADIとした、とさせていただきます。

なお、「添加物に関する食品健康影響評価指針」の第7 栄養成分の評価方法においては、2の項目で係数について、栄養成分によって異なる不確実性因子を適用する必要があると書いてございます。

33行目、ADIは18歳以上の成人を対象としたものであるとさせていただきます。

34行目、小児、乳児、妊婦、授乳婦については過剰に亜鉛が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、とさせていただきます。妊婦、授乳婦に関する考えは、先ほどのヒトの知見のところで少し紹介させていただいた森田先生のコメントに基づくものでございます。又、森田先生からコメントをいただいておりますので、ご説明させていただきます。

具体的には、49ページでございます。評価書案の四角囲みに記載のとおり、不確実性因子の1.5については妥当な数値であり、本調査会でも同様の数値を用いることが適当とのこととでございます。11歳以下の小児に関しては、排泄経路が異なるので成人の値が使えないとされており、この判断が妥当とのことです。12～18歳未満に関しては、亜鉛の必要量が成人よりも高い時期があるので、成人の体重あたりの上限値を当てはめるのは適切ではないので、当てはめないことが妥当との御意見でございます。

又、森田先生からいただいているコメントをもう一つご説明させていただきます。

現在、LOAELが**65.92. mg/人/日**、つまり**0.94 mg/kg**体重/日でございます。これはアメ

リカ人の知見でしたので、日本人の平均体重を55.1 kgとして換算すると、52 mg/人/日になります。評価書(案)45ページのとおり、一般の人の亜鉛の摂取量は、平均値であれば、一日当たり8 mg、95パーセンタイル値であれば一日当たり16 mgでございます。これを52mg/人/日と比較しますと、マージンが小さいです。したがって、今回の評価要請は流動食を対象としたものではありませんけれども、一般の方もマージンが小さいことから、過剰摂取について注意が必要ではないか、というコメントを頂戴しております。

御説明は以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

この最後の食品健康影響評価についてですが、委員の先生からコメントをいただければと思います。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 48ページのところから、本専門調査会としてはグルコン酸亜鉛に対してADIを特定する必要があるということですが、ADIを使うということについて、どうなのでしょう。今回のグルコン酸亜鉛は、バックには食事由来の亜鉛が入っているわけですね。それがベースにあって、その上にグルコン酸亜鉛の亜鉛が入ってきているという、2つのものを含めてADIという形で出すことについて、皆さんは納得しているのでしょうか。

○梅村座長 そのあたりは議論していただければと思います。今の三森先生からの御提案というか問題提起なのですが、委員の先生方はどのようにお考えでしょうか。

今回の添加物は日本独特の分類によるもので、海外での評価方法を参照するということがなかなか難しく、海外ではどうなっているのだろうかということではないですね。もともと栄養素としてとっているものに対して、添加物として上乘せしたものに対して、ADIという言葉が適切なのかどうかというのが三森先生の問題提起だったのですが、その点について何かございますでしょうか。

○高橋課長補佐 座長のおっしゃるように、一般的には、ADIというのは、意図的に使われる物質に対して使用される文言と考えております。一方、栄養素に関しては、過剰症などの健康障害を引き起こすことがあるために設定される量について、耐受上限量、ULとされており、国際的にも同様の考え方かと存じます。

「グルコン酸亜鉛」のような栄養強化目的の物質は、日本では「添加物」として取り扱われておりますけれども、海外では「添加物」として取り扱われないことが多いので、海外ではこういった問題はあまり起こっていないのではないかと思います。今回、「添加物」としての評価要請でございますので、文言の使い方の整理が必要になっているということでございます。

○梅村座長 今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 前に添加物の評価のときに、ADIではなくてULで返した前例があったのではないかと思いますけれども、なかったですか。

○高橋課長補佐 御説明させていただきます。10年ほど前にこの「グルコン酸亜鉛」につ

いて第一版として諮問された際は、ULとして評価しています。平成22年に添加物の評価指針が作成され、その後、「ADIを特定しない」との評価をいただいた品目が幾つかございますが、ADIとして数値を設定する品目がなかったため、このような議論にはなっていないかと存じます。したがって、改めて、ここで御議論をいただければと存じます。

○梅村座長 どうでしょうか。ほかに御意見はございますか。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 事務局に伺いますが、2010年5月に食品安全委員会で食品健康影響評価指針を作成しました。その第7番目の栄養成分の評価方法のところに、栄養成分の許容上限摂取量の決め方を参照すると評価指針に書いてあるのですが、これはどう理解するのですか。ULを食品安全委員会で設定するという意味合いで書かれたのでしょうか。

もしそうであれば、その下の2番目のところに書いてある、ヒトにおける必要量や摂取量の範囲は、ヒトにおいて報告されたLOAEL又はNOAELと比較的近いことが多いということで、こういう場合には不確実係数として1.5をつけるということが出てくるのかなと読めたのですが、この第7という評価方法のところはULを求めるといふことでの評価指針なのですか。

○高橋課長補佐 ULを求めるといふことは、断定的には申し上げられませんが、考え方としてはこちらを参照するということと理解しております。

○池田評価情報分析官 済みません、御参考までにですけれども、栄養成分的なものというか、摂取量の上限的なものの決め方として、ADIでないような決め方をした例としてイソフラボンの例がありまして、イソフラボンの場合は上乗せで、上乗せする摂取量について、上限値がこれこれということを決めたという例はあります。

○梅村座長 三森先生、どうぞ。

○三森委員 やはり、その辺のことを考慮せざるを得ないのではないかと思うのですが、これはもともとは栄養成分ですね。私たちは食事から摂取している。そのようなことを考えるとADIはおかしいですので、イソフラボンのような形の評価も考えなければいけないと思います。

○梅村座長 この点について、ほかにどなたかコメントはございますでしょうか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 そもそも論になってしまって申しわけないのですが、今回の諮問は総合栄養食品としての使用ということですね。病者における総合栄養食品であるというのなら、添加物という名前自体がちょっとおかしいわけだけでも、このものからしか亜鉛をとらないということになるのか、そうでないのか、それはどうなのですか。

○梅村座長 事務局、どうなのでしょう。

○高橋課長補佐 今回の使用拡大の対象となる方は、恐らく流動食のみから亜鉛を摂取されるのではないかと思うのですが、現在、既に、添加物「グルコン酸亜鉛」は保健機能食品などには使えます。したがって、今回、流動食への使用拡大にあたっての結論を出して

いただいたとしても、一般の人のことも頭において頂く必要があると存じます。

○中江専門委員 なぜそういうことをお聞きしたかという、まさに今のことを聞きたかったわけで、今回の諮問がどうであったかというのはともかくとして、この評価書が両方の、つまり、それからしか亜鉛を摂らない人と、そうでない場合の人の両方を対象としているのであれば、おのずとその2つの場合についてそれぞれ評価することになる。

なぜかという、一般人の場合はさっきから話が出ている、普通に食べたものにプラスして、これだけはいいですよとか、だめですよという話になりますし、これしかとらない病者に関しては「通常摂っているもの」などなくなるわけですから、その人の摂る全ての亜鉛の量ということになりますから、その量のみが問題となります。

それらはおのずと違う値であるはずなので、例えば、ADIがいいかどうかはともかくとして、ぽんと一本化されているのはそれでいいのですかという話をお聞きしたいです。もしも2つが違うというなら、2通りの値を出さないといけなくなります。

○高橋課長補佐 流動食の方は、恐らく添加物のみから亜鉛を摂取されます。一般の方は食事由来の亜鉛に加えて、必要であれば添加物からの亜鉛を摂取されます。しかし、亜鉛としての上限值としては両方とも同じになるのではないかと思います。

○中江専門委員 亜鉛としては一緒です。でも、添加物グルコン酸亜鉛の量としては、病者の場合、それからしか摂らないのだから、逆に言えば、考え方としてADIでもいいのです。だけれども、一般人で普通に亜鉛を摂っていて、かつ、それに何らかの理由でグルコン酸亜鉛を添加物として摂るのであれば、それにADIという概念を当てはめるのはそもそもおかしいのであって、むしろ、普通の食事からの摂取に加えてこれ以上は摂らないでねとか、先ほどの耐容上限量というような概念に近いものを、差分についてだけ言うべきです。それらは、おのずと全然違うものだと思います。

前者は、ADIでいいかどうかをともかくとして、それからしか摂らないのだから、そのものの量。ここまではいいですよと言うか、ここまでにしておいてねと言うかはともかくとして、その量を言うべきです。

普通に食事をしている人は、そのアディショナルな部分だけについて、これ以上摂らないでねとか、あるいは、ここまではいいですよとかいうべきです。当たり前の話として、この2つの量は違いますから、この評価書が両方のポピュレーションを対象としているのであれば、値は2つ必要になるはずで。

そうではなくて、今回の諮問はこうだから、そちらだけでいいですよというのなら1つになるけれども、そこははっきりしてほしいです。

○梅村座長 どうぞ。

○姫田事務局長 今回の諮問はグルコン酸亜鉛に対する諮問です。ただ、一方で、それだけを書いてしまうと、いわゆる一般の方々へのメッセージが全然なくなってしまって、私はきちんとは言えませんが、現在の状況で言えば、我が国の日本人の通常の食生活においては、これ以上の上乘せは必要がないと思われるというような内容のものを付記していた

だくということがいいのではないかと思います。要するに評価そのものは確かに総合栄養食品としてのグルコン酸亜鉛ですけれども、トータルとしての日本人全体、一般人へのメッセージは必要ではないかと考えております。

○梅村座長 これはそうするとグルコン酸亜鉛を流動食、総合栄養食品として使用するという面だけで見ると、普段の亜鉛の摂取量のことは考慮に入れなくていいということですか。

○高橋課長補佐 流動食の方のみ場合は、そのように考えています。

○梅村座長 もしそうだとすると、先ほど来、言っているADIという言葉の不適切さというのは随分薄まるということにはならないですか。そうであれば、そこでADIを出して、今、局長がおっしゃられたような、その一般人への注意喚起のところで、それは中江先生が言っていて二本立てになるのかもわからないけれども、別の文言を残すという形ではどうなのでしょう。

祖父江先生、どうぞ。

○祖父江専門委員 LOAELを設定した根拠になっている条件は、自然に暮らしている人なので、この摂取量は実は自然に摂っている部分を上乘せしてあるというのか、50 mgをカプセルで飲んでいて、10 mgを自然摂取している。そこをLOAELの設定の数字にしているので、これはもう自然に入ってしまった。だから、上乘せの部分だけでLOAELを設定しているわけではないです。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 しつこいようですけれども、例えば、7ページの「(1) 我が国における使用状況」のところには、現在2004年12月の改正により云々というところで、母乳代替食及び保健機能食品と書いてあります。母乳代替食の場合は、今回の諮問と同じく、恐らくこれしか摂っていないですね。保健機能食品として使用される場合は、これこれしなければならぬと最後に書いてあるけれども、この場合、アディショナルなものを何となく想定していますね。だから、既に現状で、現状でというのはこの2004年12月の使用基準改正の時点で、両方が走っているわけでしょう。今回は、それに加えて、子供でない病者の総合栄養食品という形で使用してもいいというふうにしようということですね。

この評価書の題名は「添加物評価書 グルコン酸亜鉛」であって、「添加物評価書 今回の使用基準に係る総合栄養食品としての添加物グルコン酸亜鉛」でないのです。今回の追加の諮問は確かに総合栄養食で、現在の基準は子供だけけれども、両方あって、今回それを新たに諮問すると。それで、その諮問に沿って評価した。でも、この評価書はそれら全てを包含しているものなので、成人のたまたま食べる人に対する注意喚起もそれはそれとして必要だと思いますが、この評価書の名前を変えない限りは全部を包含しないとおかしい。評価書の名前をこのまま行くのであれば、それは両にらみの評価をすべきであり、今回のものだけするのであれば、名前を変えないとだめです。どちらかです。

○梅村座長 山添先生、どうぞ。

○山添委員 中江先生のことにも関係するのですけれども、亜鉛の場合、先ほどの議論にもあったように、成長期の場合にはたくさん亜鉛を必要とするという議論もありましたね。この範囲の中に収まらなくて。理論的な問題は別にして、そうなってくると単一のADIを決めるということがやはり難しいので、食事から摂取している部分に上乗せ量として、通常の場合はどれだけ分がオーケーであって、年齢的に成長期の場合はその上乗せ量が変わるとか、そういう形で示したほうが一般の方にはわかりやすいのではないかと思います。

○梅村座長 そうしたときに、やはりADIは適していないので、ということになりますね。ULになるのでしょうか。

○山添委員 ULと言えと言いかはわかりませんが、先ほど御紹介のありましたフラボノイドの場合には、食事として摂取は、たしか私の記憶では23.7 mg摂っていて、それに対して、67.7だったかな、上限で、その間のところの積算まではオーケーという上乗せ量という概念でフラボノイドの場合は出したという記憶があります。

○梅村座長 どうぞ。

○関野評価第一課長 評価第一課長です。

御参考までに評価指針を御覧いただきたいと思いますが、今、使われております添加物に関する評価指針の書きぶりのいわゆる読み方ということで御紹介させていただくと、第7で始まるところの3行目に書いてございます。先ほど三森先生からも少し触れられた点ですが、栄養成分の許容上限摂取量の決め方を参照して評価をするという文章になってございまして、許容上限摂取量を栄養成分に対して設定するとか、そういうことを言っている指針ではないということだけは、この文章の書きぶりから解釈できると思いますので、さまざま栄養成分については標準的な推定の一日摂取量を含めて、評価の仕方あるいは数値の設定の仕方は難しい部分があると思いますので、余り固有名詞化したULとかADIとかと言わずに、明確に導き出された数値をメッセージとして示すというやり方も、現状のルールの中ではあり得るのかなと思っております。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 私は、先ほど山添先生がおっしゃったのが一番リーズナブルだと思うし、多分皆さんが納得しやすいと思います。そういう表現にしておけば、先ほど私が言った2通りの意味が両方とも入るので。それしか食べない人はその2つを足せばいいわけですから、いちいち、この場合はこう、こちらの場合はこうと書かないでも、それであれば話は済むのです。厳密に、普通であればこれだけ食べていますよ、これは平均的にこうですよ、推定されますよということを書いておけば、という話になると思います。

○梅村座長 どうですか。そうすると、普通に食べているというところの数字を出すのかどうかということにもなります。

○池田評価情報分析官 多分、考え方としてはおっしゃるとおりだと思いますけれども、今の普通に食べている量を出すというところのデータがどのくらいとれているのかという

ところが若干問題かなという気はしております。

○梅村座長 この一般人の亜鉛の一日摂取量という、この数字自体がどこまで出していいのかということですかね。ここを十分審議していない。

○高橋課長補佐 先ほど申し上げたとおり評価書案45ページのとおりかと存じますが、数値として出していくとのことであれば、森田先生にもう一度御確認をいただく必要はあるのかなと思います。

先ほどのイソフラボンの場合は「上乘せの摂取量」という整理とのことですが、今回は「上乘せ」とするのかどうかは、言葉の使い方として難しいところですので、特に留意すべき点がございましたら、教えていただければと思います。なお、「上乘せ」と書くと流動食の方には適切ではないかもしれません。

○梅村座長 委員の先生から何かアイデアはございますか。どうぞ。

○佐藤委員 今の話と離れて、話を戻してしまって申しわけないのですが、これは48ページの3行目からのものを読むと、グルコン酸亜鉛のADIを決めていくみたいな話で、これだけ素直に読むと、総合栄養食品の人のADIと言っているかどうかはわからないけれども、ADIを決めればいいみたいに読めます。それであっても、この一つの結果の出し方として、私は問題はないのではないかと思います。

先ほど、どういうポピュレーションを考えるのかという話があったかと思いますが、随分昔の話ですけれども、メチル水銀は妊婦さんないしは妊娠している可能性のある人を限定してTDIを出しています。ほかの人については、知らん顔をしているということになっています。そういう意味では、今、出ているADIと呼ばれるものが誤ったメッセージを伝えないようにするためには、やはり適用されるポピュレーションは限定される。つまり、これ以外のものからは亜鉛をほとんど摂らないようなポピュレーションであるということは書いてもいいのだらうと思います。

○梅村座長 そうすると、そもそもこの数字自体は、このヒト介入試験は普通に食べていた亜鉛の量を上乘せした数字になっているので。

○佐藤委員 だから、それはどこかで1.5で割っていますね。投与量に加えて、先ほど祖父江先生が指摘されたように、通常に食べている分もあるけれども、それがどの割合になっているかというのは、ちょっと1.5とは違うかもしれないけれども、割ってあるところで担保できていると考えられると思います。

ほかのポピュレーションに対してどうかというのは、現状の日本の場合には亜鉛の不足はほとんど報告されていないと思います。20年くらい前に亜鉛の不足で味覚障害が出るという話がありましたけれども、あれはたしかサイアザイド系の降圧剤か何かの服用による人たちがほとんどだったと思いますので、その知識はもう普及していますから、ほとんどその心配はないのだらうと。ということであれば、現状ほかのポピュレーションは、普通に食事をしている人にとってみれば、先ほど局長がおっしゃっていましたが、特に摂る必要はないというか、現状でいいですよというようなことを加えておけば、それで十

分なのではないだろうかと考えます。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 おおむねはそうなのでしょうけれども、先ほど申し上げたように、7ページに載っている現状の使用基準で、これは子供だけでも、保健機能食品としても、ある程度は許されているわけだから、その場合は全部をこれで撰っているわけではないのです。もちろんアダルトポピュレーションではないけれども、今回の新しい基準になったとしても、必ずしも全てのポピュレーションの人がこれを摂るときには、これしか摂らないわけでないという状況は同じですね。

○梅村座長 この評価書のタイトルからすると、全部を対象にしているし、ということですね。

○中江専門委員 だから、その可能性も残ってしまうので、それについては担保しないとタイトルと合わないです。

○高橋課長補佐 中江先生がおっしゃった使用基準についてご説明させていただきます。現在、1つ目として、母乳代替食品、いわゆる粉ミルク等に使用可能ですが、粉ミルクを摂取する乳児・小児はADIの対象になっていないので問題ないと思います。2つ目の保健機能食品は、いわゆるサプリメントや栄養機能食品のことですが、現在、10年前の評価のULである30 mg/人をふまえたリスク管理措置がなされております。

今回、さらに流動食への使用拡大の要請にもとづいて御評価いただいているところですが、例え、この評価対象を流動食のみに限定して何らかの数値を出していただいたとした場合、2番目のサプリメント等への管理措置は、10年前の評価のULの30 mg/人/日にもとづくままということになるのかと思います。なお、改めて何らかの注意が必要であれば記載するということになるのかと思います。

ただ、今回の評価が流動食以外の全部を含めたものであれば、例えば、亜鉛として、グルコン酸亜鉛由来も普通の食事由来の亜鉛も含めて、亜鉛としての上限を示すことになると思います。したがって、通常食も食べている人は、食事由来の分の亜鉛は差し引いて考えてくださいということになるのかなと思います。

○梅村座長 佐藤先生、それで例えば、つまり含まれているというか、あるポピュレーションに対しての評価と全体を含めて、先ほど山添先生がおっしゃっていたように、追加するならこれだけ、みたいな形の書きぶりにすれば、ポピュレーションを絞ったときにもそれが含まれているという考え方が、今の大勢の意見なのかなと思います。

○佐藤委員 ですから、それは今、我々が摂取している用語をきっちり把握できるということがあれば、それでいいと思いますけれども、それが実際にどうなのかというのが若干疑問があるし、かなり幅のあるようなものではないかと思います。

○梅村座長 そうですね。そこがもう一つ問題はありますね。その辺は先ほどの事務局の話だと、森田先生に少し詰めていただければ、ある程度の数字が出てくる感触なのではないか。

○高橋課長補佐 先ほどご説明させていただいたように、既にほとんどの人がある程度必要な量を摂取しているとすると、あえて、追加でここまではよい、と示すことになりませんか。例えば、亜鉛として上限を示し、流動食ではない一般の人はもう既に必要と思われる量を摂っていると思うので、過剰には摂らないでくださいというような言い方もあるかと思います。それよりも、食事由来量を引き算して数字を出すのがいいのかどうか、御議論をいただければと思います。

○梅村座長 どうでしょう。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 それでもいいと思います。先ほど祖父江先生もおっしゃったように、そもそもLOAELがプラスで出しているわけだから、要はトータルとしてこれだけですよということです。今おっしゃったように、通常のアダルトの人は食べているだけで大丈夫ですよということを書いておき、通常摂っているものとアディショナルに摂ったもの、あるいは通常摂れないから全部アディショナルに摂るものを含めて、ここまですと。だから、通常摂れない人は全量をアディショナルとして摂ってくださいねと。ここまで以上にならないように摂ってくださいねという書き方だし、通常摂っている人は気にしないでいいですよと今おっしゃったような警句をつけておけば、それは概念として一緒になるので。そうしたら、それは、フルポピュレーションに対して物を言っていることになりますから、結構だと思います。

その場合でも、結局この議論の最初に、三森先生や山添先生がおっしゃったように、どちらにしてもADIはおかしくなります。ここまではいいですよという書き方になるから、それがULという言葉で使えるかどうかはともかくとして、どちらかという、それに近い概念にならざるを得ないです。

○梅村座長 ただ、今はそういう特定の言葉、英語の文字を使わずに少し丁寧に書いていこうということなのだろうと思うのですが、それでよろしいですか。

その議論も大切なのですが、まずはこの数字をLOAELとして65.92、不確実性数1.5という部分については皆さん同意いただけるのでしょうか。一応この評価書全体の評価を進めた上で、この数字が出てきたわけですが、そのあたりについてはどうでしょうか。

どうぞ。

○中江専門委員 不確実係数が1.5である根拠は何ですか。

○祖父江専門委員 私はお手上げです。

○梅村座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 栄養関係の専門家である森田先生のコメントについて詳細にご説明させていただきます。49ページにございますとおり、不確実係数に関しては日本の食事摂取基準2015年やIOMに用いられた係数について、栄養成分であることを考えると妥当であるということがございます。栄養素によって、それぞれ数字が異なることがあるということでもございましたので、栄養の専門家としての御判断と承っております。

○梅村座長 それ以上の説明はちょっとできないです。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 私も49ページのところで森田先生が言われている、この1.5のことですけれども、その必要量等を勘案した値でありということがあって、これは多分、森田先生に聞かなければわからないですけれども、これがIOMで用いられている数字で1.5を使っていると、もうちょっと一言説明があるのではないかと思います。できないこともあるので、それはわかるのですけれども、もしそれだったら仕方がないのですが、それを確認してもらったほうがいいのではないかと思います。それは確認してもらっているのですか。

○高橋課長補佐 推測ですが、それぞれの栄養素の必要量や推奨量を勘案してではないかと思えます。当然、必要量を下回ってはならないし、ぎりぎりがいいかということそうでもない、これらを踏まえた専門家としての御判断かと思えます。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 これは栄養成分だから話がややこしくなるわけで、ごく一般的な化学物質であれば、ヒューマンデータからでも10ですね。しかも、これはLOAELだから、もっと多いですね。それを幾つにするかということです。要は少なくとも10以上になる。今の栄養成分だから特殊ですよという話はわかるけれども、それでも1.5は余りにも少ない感覚があります。

ただ、それはそちらの栄養学の専門的にはそうですよと言われてしまえば、それで終わってしまうのだけれども、例えば、策定検討会なりIOMなりでなぜ1.5にしたのかという議論があったのか、なかったのか。なかったり、わからなかったりしたら、それはそこもデッドロックだけれども、もしあったのなら、1つは、それを引いていただきたいです。

先ほどから聞いていると、必要量を下回るからとか、何とかとひつついてしまうからとか、要はけっかちんだからという話になってしまっているんで、それは本末転倒な話ですから、その理屈はとれないですね。

○梅村座長 それは理由にはならないです。祖父江先生、どうぞ。

○祖父江専門委員 IOMのレポートには、理由としては原文で読むと、「**Because reduced copper status is rare in humans, a higher UF was not justified.**」と書いています。これだけです。

○今井田専門委員 それで1.5という数字はどこから出てくるかがわからないですね。

○祖父江専門委員 突然出ています。

○梅村座長 1.5の説明にはならないのですが、LOAELの根拠となる影響のところでも少し議論をしましたけれども、そのLOAELの根拠になった変化自体が一つは重篤でないということが、1.5の数字としての説明にはなっていないのですけれども、通常より低くなるというところは、それはそれで一部は説明している。

○今井田専門委員 少なくとも今の文献を引くことに意味があるかどうかはわからないですけれども、この1.5をとってきたもとの引けるような文献がもしあれば、このところはとったほうがいいのではないですか。今までこの添加物の評価として、こういう値でいき

なり1.5というのは初めてののような気がするのですが、その根拠になるような文献なり、データなり、報告書なりはあったほうがいいような気がします。

○高橋課長補佐 今までの添加物の評価の考え方と違う点につきましては、評価指針のとおり、栄養成分の評価であることを御考慮いただきたいと存じます。また、1.5の根拠はIOMかと思えます。IOMの評価書の記載は、祖父江先生からご発言のあったとおりでございます。さらに、個体差を考慮しLOAELである、ということが書いてあり、それを含めて1.5とされております。それ以上の説明はございません。日本の食事摂取基準も恐らくIOMに準じていると思われるので、1.5についてはIOMが根拠かと思えます。それ以外の機関の評価では係数を1.5としてないので、1.5に関連してそれ以上の根拠を探すのは難しいと存じます。したがって、栄養の専門家の御判断を重要視していただくかどうかというところでございます。

○梅村座長 どうでしょうか。どうぞ。

○姫田事務局長 1.5を安全係数ということで、1.5で明確に割るから議論が出るのだと思うので、LOAELがあって、それで必要量があって、それを総合的にエキスパートジャッジしていただいて、結果、LOAELの1.5分の1を必要量にする論理でやるというのはいかがでしょうか。

○梅村座長 そういう意味では、ADIからは離れたほうがよくて、そういう意味では、これを安全係数と呼ばないというのも、その流れの中で行くほうがいいのだろうとは思いますが。そういう意味でも、ADIは不向きだなと感じます。LOAELからADIを、という流れの中では、どうしても1.5は説明できないので、どうですか。今の局長からの御提案もありましたけれども、そのような書きぶりにするかどうか。

どうぞ。

○中江専門委員 食事摂取基準のULと今回の数値が0.03しか変わらないから、それならいいのではないかという考え方もあるのでは。

○高橋課長補佐 補足させていただきます。今回の食品健康評価案では、Fischerの知見から0.63という値が算出されております。厚生労働省やIOMがULとしている0.66という値は、Yadrickの知見をもとにした値でございます。今回示していただいた0.63は、ULの0.66と非常に近い値であり、もとになった文献が違いますが、ULとの整合もとれていると考えられるのではないかと存じます。

○中江専門委員 ULを出すときに、そのLOAELから1.5にするのですか。

○高橋課長補佐 ご指摘のとおりでございます。厚生労働省やIOMは、LOAELから1.5を用いてULを算出しています。文言としては不確実性因子、uncertain factorとされております。

○中江専門委員 さっき座長も言われましたけれども、結局議論にもなった、要はヒューマンのデータをとっていると。これはLOAELですと。LOAELだけでも、そのエンドポイントというか、LOAELの指標は赤血球SODの活性変化であって、先ほども申し上げま

したが、そもそも大した違いではないし、確かに減っているのに赤血球ターンオーバーには影響するかもしれないけれども、フルボディの抗酸化活性だのSOD活性だのにはほぼ影響をしない量である。ということは、基本的に大した健康影響でない。つまり、どこかの臓器がかなりダメージを受けるとか、場合によっては死んでしまうとかいうこととは質的に異なるという評価をした上で、という表現のほうが話はスムーズに進むと思います。もちろんADIという言葉を使わないで。

○梅村座長　そういうような内容も記載するということですね。

○中江専門委員　そういうふうに評価したのだということを書かないと、普通にLOAELだと書いてしまうと、単に栄養学的にすごく専門的なことがあるのかどうかは森田先生にもう一度お聞きなつたほうがいいと思いますけれども、普通に考えた場合には抵抗感がある。少なくとも多くの人々が抵抗感を受けるでしょうから。単に栄養成分だからねと言われても、それが何だという話にはなると思います。

この1.5というのは、さっきから話が出ているように、普通の人が食べている量を含んでいるから、それでいいよ。「栄養成分」というのはそういう意味でおっしゃっているのだと思うのだけれども、今回はそれでしか食べない人の話をおおむねしているので、そうすると、その辺のことはちゃんとエクスキューズしておかないと、納得を得るのが難しいと思います。インディビジュアル・ヴァライアビリティを込めても1.5だと言われると、普通に考えても、あれ？と思いますからね。その辺は丁寧にお話をしたほうがいいのでないですか。

○梅村座長　山添先生、どうぞ。

○山添委員　私も中江先生の案に賛成ですが、今回の評価書にも引用していただいているDavisらの論文があります。42ページの16行に書いてある論文です。Davisらの論文の中身を見てみますと、同じように亜鉛の量を変化しているのですが、それとともに銅の量も変化させたデータと一緒に書かれていて、銅が不足をしているときにだけ血球の変化がして、しかも組織中は変化が起きていない。銅がある程度ちゃんとあるときには、どちらも動かないというデータがあるので、こういうことで先ほどの中江先生の続きですが、非常にこの指標は鋭敏に反応をしているけれども、健康影響としては非常にそれほど大きくはないということをやうまく表現をしていただければ、数値を見たときに違和感は少しは和らぐのではないかと思います。

○梅村座長　LOAEL自体は本当に非常に軽微な変化を基準に出てきたものだという説明と、先ほど局長がお話ししていただいたように、そういうULとの関係から数字を導き出すような形にするのはどうでしょうね。何か変に先ほども言った個体差の何とかと言っていると、絶対にその数字には帰着しないような気がします。

ただ、実際に厚生労働省やIOMで使っているという事実は記載すべきだとは思いますがけれども、その中身は余りそこで詳しく書いていないので、そこに持っていくと同じ状態というか、曖昧さは何も変わらなくなってしまうということで、IOM等ではそう使ってい

るという記載だけにとどめて、数字へのアプローチは先ほど言ったような形の方法で行くというのはどうでしょうか。

ほかに何か。どうぞ。

○中江専門委員 逆に言ったら、さっきの局長のおっしゃったことをもっと進めて、必要量はこれだけなのだと。必要量がこれだけであって、片方でヒトのデータでLOAELとしてはこういうのが出ているけれども、さっきの繰り返しになりますが、これは大した健康影響でないのだと。だけれども、一応LOAELはLOAELであり、必要量はここだけだから、それこそ総合的に判断をした場合、IOMのものも参考にして、1.5倍程度の、不確実係数という言葉を使わないほうがいいと思いますが、そういうものをかけて、ここくらいまではいいのでないかと判断したというような書き方でいけば、言葉はあれですけども、一番スムーズではあります。いわんとしていることも、そういうことだし、正直でもあると思います。

○梅村座長 どうでしょう。1.5という数字に到達するまでの筋道について話しているのですが、どうぞ。

○佐藤委員 今みたいな考え方は恐らくいいとは思うのですが、やはり1.5が小さいというのは赤血球SODの変化をLOAELととらえているからなのではないですか。adverseではないというお話が随分出ていたと思うので、LOAELととられなくて、その生化学的指標の変化みたいなとらえ方でもあり得るのだろうと思うのです。そういうのもいろいろな基準をつくるところで幾つか経験をしたような気がします。

○梅村座長 どうでしょうか。

○池田評価情報分析官 もしよろしければ、大体御意見は収束してきた感じもあるので、今の御意見を反映したような形で、あとは多分どういう書きぶりにするかという問題だと思うので、そこは座長とも御相談をさせていただいて、案をつくって、皆さんに御確認をいただくというような形でまとめさせていただいてよろしいでしょうか。

○梅村座長 その御提案は、継続にしないということですか。もう一回ここで話さないでもいいということですか。

○姫田事務局長 それで先生方にお送りして問題がなければ、それで、もちろん必要があれば、もう一度ということではいかがでしょうか。

○梅村座長 そういう御提案ですが、よろしいですか。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 佐藤先生がさきほどおっしゃっていたSODの件ですが、LOAELが嫌でしたらLOELでどうですか。LOAELと言うから聞こえは悪いのであって、毒性学的な意義から言えば、非常に低いものですから、当専門調査会としては、これはLOEL、最小作用量という形で書くことについてはどうですか。LOELは、現在使っていないですか。

○池田評価情報分析官 そこも含めて言葉の問題なのかなという気もしてしまっていて、LOELかLOAELかは別にして、そこまでは何か摂らないほうがいいよねと皆さん思われて

いるようですので、そこは少しそれよりは低い値にしたいというようなことで。

○中江専門委員 そうなると違います。LOELだったら関係がなくなります。さっきから私自身が赤血球SODなどはどうでもいいとまで言わないけれども、大したことがないと言っているのですが、これを例えばLOELにする、つまりadverseでないとしてしまうと、もう一回全部を精査して、非臨床も含めて、ほかの数字が復活することがあり得ないかどうかチェックしないといけなくなりますけれども、それは大丈夫ですか。

○池田評価情報分析官 そこが言葉ということで御確認させていただいた部分ですけども、LOAELという言葉を使うのが適切なのかというお話はあったのですが、SODの減少が見られるようなところまでは摂るのは余りよくないよねというのは皆さんの御認識かなと思ったのですが、そこは違いますか。

○梅村座長 摂るのがという意味ではなくて。

○池田評価情報分析官 摂るのがというか、上限として摂取するのがよろしくないだろうという御判断なのかなと思ったのです。

○梅村座長 それ自体では、そこが上限という考え方なのですが、重篤性が全くないので、すぐ近くにそういう許容量があってもいいのではないかという議論だと思います。

○中江専門委員 言葉ではないとおっしゃるのですけれども、実は言葉が大事なのであって、そこまで摂ってはいけないと皆さんがお考えだというのは、adverseの程度がどうこうという議論をしているのであって、adverseであるという前提で話をしています。だから、そこまでは摂らないほうがいいよねと。

ただ、そうは言っても大したことがないから、もうちょっと下であれば、それでいいのではないかという議論をしているのであって、それがadverseでないということになると、話が完全に変わります。それは言葉の違いだけでも、そこはすごく大事なことなので、もしLOELということになってしまうと、もっと調べないといけませんねということになる。何がadverseで一番低いのかという話をやり直さないといけなく、やり直せと言うのであれば話は別だけれども、そのところはちゃんと考えて対応しないといけません。

○梅村座長 わかりました。そうしましたら、LOELはやめましょう。LOAELで行って、そのLOAELの根拠になった臨床症状がどれだけ軽微なものかというところに議論を集中させて、今の中江先生がおっしゃるような、だから、それほど下がらなくても大丈夫なのだという議論は矛盾を含んでいないかと思います。

○高橋課長補佐 それでは、LOAELではあるものの、非常に軽微な所見であることを記載させていただきます。また、まとめ方については先ほど中江先生がおっしゃったように、必要量を記載し、非常に軽微な所見に基づくLOAELとして数値を記載し、総合的にとつけ加えるかどうかを検討し、最終的にLOAELの値を1.5で割った値を記載させていただきます。

もう一点確認させていただきたいのですが、流動食のみから亜鉛を摂っている人も通常食から亜鉛を摂っている人も今回の値の対象となると思うのですが、森田先生の意見を踏

まえて、一般食から亜鉛を摂っている方に関しては過剰摂取がないように注意するというようなことを追加で書かせていただくということによろしいですか。

○梅村座長 私はその議論が終わらないうちに、次の1.5のほうに話を持って行ってしまったのですが、一応1.5のほうの話はそういう形で落ち着いたところで、1つ戻りますけれども、一般の人たちに対する注意喚起をどこまで書くかということなのですが、それは先ほども大分議論をしましたので、そのあたりはもうよろしいですか。そのあたりに何かコメントがあれば、お聞きしておきたいと思います。

○高橋課長補佐 今回の値から一般人の摂取量を引いた数字を書くのではなく、一般人は摂取が十分な場合もあるので、過剰摂取に注意すべき、というような注意を促す文面とさせていただきますよろしいですか。

○中江専門委員 概念としては、添加物でアディショナルに摂ろうが、全部をこれで摂ろうが、さっきの1.5がどうこうという、これこれの値までにしておいてねということです。必然的に、これでしか食べない人はそれがそのままです。ちゃんと食べていてアディショナルな場合はその足した分がそれだけで、片方で、今の少なくとも日本の普通の平均的なアダルトはちゃんと摂っているので心配しなくていいですという、そういう言葉が1つ要る。そういう上限がこうだから過剰に摂らないでねというメッセージも要るかもしれないけれども、その辺の文言は整理してもらえばいいですが、そういうことになった後は48ページ一番最後に書いてある小児だ、乳児だというのを残しておけばいいのですけれども、最終的にはそういうようなまとめ方というのがさっきのコンセンサスだったと思います。

○高橋課長補佐 承知いたしました。

○梅村座長 それでは、ほかにないようでしたら、食品健康影響評価の案文については一度、事務局が今の議論を踏まえて新たな文章に書き換えますので、それを皆様にメールで送るということですか。それで御了承を得れば、そのまま審議は終了しますし、何か問題があれば、改めてこのような機会をもって審議するということによろしいでしょうか。

どうぞ。

○今井田専門委員 SODの話に戻ってしまっても申しわけないのですけれども、今の話には賛成ですが、書き方のところで、42ページに「⑤ ヒトにおける知見のまとめ」の18行目から、「本専門調査会としては、赤血球SODの減少をエンドポイントとして用いることが適切であると判断した」と書いてあります。ここの書き方と最後の健康影響評価のまとめのところとの整合性は確認していただいたほうがいいのではないかと思います。これは祖父江先生と森田先生に見ていただければいいかと思えます。

○梅村座長 今、議論をしていた、このエンドポイントに対する解釈について、ここで入れてしまうほうがいいということですか。

○今井田専門委員 どうですかね。ここで「エンドポイントとして用いることが適切であると判断した」と書いてあるので、それを今度は後ろの評価のところでは、ニュアンスが違ってくるわけですね。

○梅村座長 LOAELはLOAELなので、重篤性が低いということで、エンドポイントとしてとることに關しては、もう何も変わらないわけです。

○今井田専門委員 整合性がとれていればいいです。

○高橋課長補佐 今井田先生の御懸念は、食品健康影響評価の項目のみで、軽微な所見であるといった文言が出てくるので、ヒトの知見のまとめのところにも記載する必要はあるのではないかということでしょうか。

○今井田専門委員 その辺は、祖父江先生と森田先生に確認をしてもらったほうが、というだけです。

○高橋課長補佐 最近ご審議いただいた別の添加物「カンタキサンチン」では、評価の項目のみならず、ヒトの知見のまとめや各試験のご判断にも説明を追加していただいたかと存じます。

○祖父江専門委員 もし情報として得られるのであれば、今、介入試験をやっているレベルのSODの変化が仮にもうちょっとレベルが高くなったときに、一体どんな臨床症状につながるのかというような情報があれば、もうちょっと何か言えるかなという気がします。現実にそんなことがあるのか、私もそこはよくわかりません。

○高橋課長補佐 36ページ27行目(c)の試験は、150 mgの投与です。高用量投与の報告はこの1報しかないので、祖父江先生のおっしゃるとおり、SODがどういう臨床症状につながるのかについての記載は難しいかと存じます。

○梅村座長 では、ヒトのところのまとめも少し相談をさせていただいて、相談するというのは、つまり赤血球SODの減少をエンドポイントにするところは変わらないのですが、そこに少し出てきている臨床症状の重みを入れるかどうかというところを祖父江先生、森田先生で御相談をさせていただいて、事務局のほうに伝えていただいて、最後の評価書の案のところだけではなくて、皆さんにその部分も含めて、見ていただくという形にさせていただければと思います。それでよろしいですか。

○今井田専門委員 結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、これはどうしますか。審議結果をまとめたみたいなことを言わないといけませんか。

○佐藤委員 その前によろしいですか。書き方の問題なのですが、赤血球SODの減少と書いてあるのですが、これは多分、活性の低下なのだろうと思います。減少というとタンパクが減ったみたいに思えるので、全体を直していただきたいと思います。

もう一点、mg/kgとか出てくるのですが、恐らくこれも亜鉛の量として言っているのだろうと思うので、全体として、化合物ではないだろうと思うので、これは亜鉛の量だよというのがわかるような書き方というか、注を入れておいていただいたほうがいいと思います。

○高橋課長補佐 何か所か「亜鉛として」の記載が抜けておりましたので、確認させてい

たきます。

座長のご質問に関してでございますが、基本的には評価の方向については、ほぼ、おまとめいただきましたので、あとは文章を事務局が整理して先生方と御相談させていただく状況かと存じます。どうしてももう一度、調査会の場で御議論が必要ということであれば、再度調査会にて御議論をいただければと存じますが、文章の確認のみで問題ないようでしたら、このままおまとめいただくということかと存じます。

○梅村座長 ありがとうございます。

本来であれば、ここで最後の評価書の文を読んで、皆さんに賛成していただく手続なのですが、文章がいろいろとADIを使わないとかがあるので、一応そのLOAELを0.94にするところと、安全係数という言葉も使わないと思いますが、1.5で除した0.63 mgというのが今回の評価書で使われる上限値であるということについては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。ただ、まだ評価書(案)のところはかなり訂正が入りますので、皆さんに見ていただくことになると思いますが、一応取りまとめのところまでは座長に御一任いただきたいと思います。又、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ければと思います。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。先生方には今の修正案の評価書(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く予定です。いただいて御意見等への対応については、座長と相談をすることとさせていただきます。

○梅村座長 ありがとうございます。

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、どうぞお願いいたします。

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、9月29日月曜日14時からを予定させていただいております。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第133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。