

# 食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

## 第 134 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成26年9月29日（月） 14:00～17:09

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) クエン酸三エチルに係る食品健康影響評価について
- (2) ケイ酸カルシウムに係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

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、祖父江専門委員、  
高橋専門委員、頭金専門委員、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、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 1 - 1 クエン酸三エチル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「クエン酸三エチル」(案)
- 資料 2 - 1 ケイ酸カルシウム規格基準概要書(本体)
- 資料 2 - 2 添加物評価書「ケイ酸カルシウム(第二版)」(案)
- 資料 3 食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料作成に関する手引

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134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16名の専門委員に御出席をいただいております。今井田専門委員は少しおくれるとの御連絡を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。

なお、久保田専門委員は御都合により御欠席との連絡をいただいております。

又、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元に第134回「添加物専門調査会議事次第」を配布しておりますので、ごらんいただきたいと思っております。

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

○高橋課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料1-1「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」でございます。

資料1-2「添加物評価書『クエン酸三エチル』（案）」。

資料2-1「ケイ酸カルシウム規格基準概要書（本体）」。

資料2-2「添加物評価書『ケイ酸カルシウム（第二版）』（案）」。

資料3「食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料作成に関する手引について」。

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 それでは、議事（1）に入る前に、議事（3）その他として、事務局から「食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料作成に関する手引」について紹介をお願いします。

○高橋課長補佐 それでは、資料3について御説明させていただきます。資料3をごらんください。

平成26年9月9日付で厚生労働省から事務連絡がございまして、同日付で厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課から都道府県等宛てに「食品添加物の指定及び使用基準改

「正要請資料作成に関する手引」について周知するよう通知を発出いたしました、とのこと  
でございました。簡単に御紹介させていただきます。

1枚おめくりいただきますと書いてございますが、この手引は、ここにおられます穂山  
専門委員が厚生労働科学研究で取りまとめられた研究報告を踏まえて通知されたものとの  
ことでございます。

もう一枚おめくりいただきまして、手引でございます。これは、食品添加物の新規指定  
や使用基準改正を要請する際には、具体的にこのように記載してくださいというものでご  
ざいます。添加物の概要、有効性、安全性等に関して書き方が示されております。例えば、  
安全性は16ページ以降でございますけれども、食品安全委員会にて作成いただいた評価指  
針、厚生労働省で作成された指定要請の指針も踏まえ、さらに具体的に書き方が示されて  
おります。

毒性試験につきましては、例えば28ページでございますが、食品安全委員会のこれまで  
の評価書などを参照して記載例が示されておりますので、今後、指定要請等の際には、こ  
の手引を参照し、さらにわかりやすい記載がなされた要請書が提出されることになると思  
われます。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

穂山先生、何か補足の御説明はございますか。

○穂山専門委員 今、事務局からお話がありましたように、今まで指定等の要請資料に関  
しましては、厚労省と食安委の指針に従って事業者は作成されておりましたが、従来から  
の記述に不備が多いということが指定作業の遅延につながっていたと言われております。そ  
こで、本事業の特別研究事業の中で指定等の要請資料を作成し、手引を作成したという経  
緯があります。この手引で指定作業の迅速化につながればということを期待しております。  
英文化も進めておりまして、今年度中には英文も出ると聞いております。

○梅村座長 ありがとうございます。

これに関しまして、何か御質問等はございますでしょうか。よろしいですか。

では、なければ、議事（1）に進みたいと思います。

議事（1）「クエン酸三エチルの食品健康影響評価について」です。

前回まで審議していた部分で、評価書案に修正のあった箇所について審議したいと思  
います。事務局から説明してください。

○鹿田係長 まず、審議の経緯から御説明いたします。資料1-2をごらんください。

3ページの2行目、この品目に関しては2011年4月に厚生労働大臣から食品添加物の指定  
に係る食品健康影響評価について要請がなされたものでございます。

2012年5月、12月、2013年1月、2月、計4回、添加物専門調査会で御議論いただいた品目でご  
ざいます。2013年2月の第115回添加物専門調査会の審議を経まして、厚生労働省に補足資  
料の提出を依頼しております。それが資料1-1の3ページ目、別添1と書かれているもの

でございます。こちらの資料を厚生労働省側に提出を依頼しておりました。

今回、厚生労働省側から回答が寄せられましたので、資料1-1について御説明いたします。2枚目、平成25年3月により依頼のあったクエン酸三エチルの遺伝毒性試験については試験成績が提出されました。

又、補足資料2として、JECFAの第23回会合における添加物クエン酸三エチルの評価における反復投与毒性試験の試験成績についての提出をお願いしておりましたが、こちらは非公開の資料であり、引用した評価機関等への提供を依頼したが、当該試験成績を得ることはできなかったという回答が寄せられております。

それでは、御説明いたします。資料1-2、クエン酸三エチル評価書（案）の14ページをごらんください。

まず、遺伝毒性について御説明いたします。表2「クエン酸三エチルに関する遺伝毒性の試験成績」でございます。上2つにつきましては、以前より記載いただいている試験でございます。今回、厚生労働省から試験が寄せられたのが下の3つでございます。復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験、いずれも結果は陰性でございます。

以上より、本専門調査会としては、添加物「クエン酸三エチル」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評価をいただいております。

続きまして、反復投与毒性試験について御説明いたします。15ページの最後から16ページにかけてでございます。反復投与毒性試験については16ページ、用量設定及び毒性所見について、表を用いた記載といたしました。①の試験として、ラット6週間経口投与試験として、ラットにクエン酸三エチルを表4のような投与群を設定して6週間混餌投与する試験が実施されております。本調査会としては、本試験に用いられた動物の匹数が少ないことから、本試験におけるNOAELの判断を行うことは適切ではないと判断したといただいております。

次に、②の試験でございます。②の試験については先ほど触れましたように、原著を得ることができないとの回答が厚生労働省から寄せられたため、評価書評価を実施していただいております。具体的な内容としましては、ラット2年間の経口投与試験でございます。SDラットにクエン酸三エチルを表5-1のような投与群を設定しまして、2年間混餌投与する試験が実施されております。

なお、17ページの一番上の四角に、原著にcontrolの記載があったため、用量設定に对照群を追加いたしました。原著論文がないため、無処置かプラセボかは不明でございます。換算値につきましては、原著の表記に従い、200～2,000と記載いたしました。

その結果としまして、17ページの7行目にあるような全投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたとされております。なお、血液学的検査、尿検査、生存率、剖検、病理組織学的検査において被験物質投与による影響は認められなかったとされております。

次に、JECFAの評価です。17ページの9行目以降、JECFAは本試験におけるNOAELを最高用量である2,000 mg/kg体重と評価して、ADI設定の根拠としております。

13行目、本専門調査会としては、原著が得られなかったため本試験の詳細は不明であるが、投与群で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少について、変化の程度、両者の関係性及び統計学的処理の有無が不明であることから、評価できないと判断したといただいております。したがって、本専門調査会としては、本試験におけるNOAELを最高用量である2,000 mg/kg体重/日と判断したといただいております。

次に、③の試験でございます。イヌ6カ月経口投与試験及び追加試験でございます。ビーグル犬にクエン酸三エチルを表6-1のような投与群を設定し、強制経口投与する2つの試験が実施されております。

結果としては、18ページの2行目に記載がありますように、第1試験の結果、体重臓器重量、血液及び尿検査、又は組織学的検査において被験物質投与に起因したと考えられる影響は認められなかったとされております。

次に、2つ目の試験でございます。12行目以降、又、第2試験の2群については、組織学的な変化は認められなかったとされております。

15行目以降、JECFAの評価が記載されております。JECFAは本試験において0.25 mL/kg体重/日まで影響が認められなかったとしております。

本専門調査会の結論でございますが、19行目、本専門調査会としては、原著が得られなかったため本試験の詳細は不明であり、本試験に用いられた動物の匹数が少ないこと、2.5 mL/kg体重/日に見られた特徴的な肝臓病変がどのようなものか不明であることなどの理由から、本試験を評価に用いることは適切でないと判断したといただいております。

次に、④の反復投与試験でございます。18ページの24行目以降、ネコ8週間経口投与試験でございます。ネコにクエン酸三エチルを表7-1のような投与群を設定し、8週間強制経口投与する試験が実施されております。

なお、原著論文中にcontrolとありましたので、0（対照群）として対照群の投与の記載を追加いたしました。最近の評価書と記載の形式を統一するため、LD<sub>50</sub>の7%に相当という部分の記載を削除いたしました。また、参考文献37、291ページ、11行目に「two as simultaneous controls」と記載がありました。コントロールの匹数につきまして、特定可能かどうか御議論をお願いできればと思っております。

その結果としまして、19ページの7行目以下にあるような所見が認められたとされております。

15行目、投与群で軽微な虚弱状態、運動失調、鬱状態が認められたが、全ての動物は8週間の投与期間中生存し、中毒症状は投与を中止した後1～4日で回復されたとされております。

7行目に戻りますが、体重、血球数、ヘモグロビン量、血糖及び血中窒素量に関して被験物質投与による影響は認められなかったとされております。剖検においても、肉眼的異常は観察されなかったとされております。

この結果を踏まえまして、19ページの19行目より、本専門調査会としては、単用量の試

験であることから、本試験成績を評価に用いないと判断したといただいております。

次の四角にありますように、中江専門委員から、この毒性所見が認められたことについては調査会の場で議論が必要と考えますといただいております、詳細については中江専門委員から御説明いただければと思います。

最後に、発がん性の部分について説明いたします。21ページの2行目「(4) 発がん性」でございます。

3行目、評価要請者は、クエン酸三エチルの発がん性について記述したガイドラインに基づいた報告は見出せず、国際機関等による発がん性評価も行われずとしております。試験としまして、8行目にあるようなラット経口投与試験がありまして、BIBRAの試験では、ラット2年間投与試験において、発がん性は認められなかったとしております。

その結果を踏まえまして、15行目ですが、本専門調査会としても、クエン酸三エチルに発がん性があると考えない根拠がないと判断したといただいております。

なお、21ページの下の方角に記載してございますが、以前、御評価いただきました添加物「 $\beta$ -apo-8'-カロテナル」では、発がん性の項目について、本品目と同様に、BIBRAからの引用で詳細不明とはされておりますが、発がん性はないと判断をいただいております。同様の判断が可能かどうか、御検討をお願いできればと考えております。

その下の行から、「 $\beta$ -apo-8'-カロテナル」の評価書より、発がん性に係る記載につきまして、抜粋の記載をしております。

以上が厚生労働省より寄せられた補足資料の内容を受けた評価書の変更部分でございます。御審議をよろしく願いたします。

○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、遺伝毒性の主担当の山田先生、よろしく願いたします。

○山田専門委員 試験の3点セットをやり直していただきまして、きちんとした陰性のデータが出ておりますので、問題ないと思います。

○梅村座長 戸塚先生、何か追加でコメントはございますか。

○戸塚専門委員 特に追加の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。

それでは、引き続き、反復投与毒性、発がん性、主担当は高橋先生、願いたします。

○高橋専門委員 反復投与毒性につきましては、4つの試験についてですけれども、①はこの記載で特に問題ないと思います。

②はラット2年間の毒性試験ですけれども、原著が取り寄せられなかったということなので、主にJECFAの判断を考慮しながら考えましたが、体重増加抑制と摂餌量減少という点がやはり問題になるとは思いましたが、17ページの13行目から書きましたように、詳細がほとんどわからない。有意差があるのかもわからないということで、このような

書き方をいたしました。JECFAの判断を考慮しながらということで、NOAELを2,000ということで、このような記載にいたしました。

③のイヌの試験ですけれども、これもやはり原著が取り寄せられなかったので詳細が不明ですが、これにつきましては本当に匹数が少ないという点と、肝臓の特徴的な病変という記載があるのですが、これが本当によくわからないということで、この評価書に用いるには適切ではないと判断いたしました。

④が一番問題になるかと思いますが、これにつきましては19ページにありますように、投与群で運動失調、鬱状態などが軽度ながら見られたということで、投与を中止すると回復するということから、やはりこの投与による影響であることは明らかであるということで、毒性と判断いたしました。

しかしながら、単用量であるということで、この成績をこの評価に用いないと判断いたしましたけれども、280 mg/kgでこの症状が出ているということで、先ほどの②の2年間の試験でNOAELは2,000ということでとっておりますが、これがADIの根拠になっていますが、これを下回るということで、後で中江先生からも御意見があると思いますけれども、これをどう扱うかというのが一番問題になるのではないかと。評価書としては評価しないとしますけれども、280で影響が出るということなどをどのように考えるかということが後々問題になると思いますので、この点につきましては皆さんに議論をしていただきたいと思っております。

先ほど事務局より、control、two as simultaneous controlsという記載があったと言われておりましたけれども、これはクエン酸三ブチルに関する記載で、実際にクエン酸三エチルのところではこういう記載はないので、私自身は匹数の特定は文献を見る限りはわからないと思っておりますので、特定は可能ではないと思っております。

あとは参考資料、発がん性に係る部分では、この記載で特に問題はないと思っております。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

中江先生、追加のコメントはございますでしょうか。

○中江専門委員 特にないのですけれども、細かい点では、③のイヌの話です。これはこの第2試験というのがよくわからないプロトコルなのでありまして、それが実は一番問題なのではないかと思っております。特徴的な肝臓所見については、今、高橋先生がおっしゃったとおりです。例えば、18ページの第2試験のそもそものプロトコルはこういう書き方でいいのかとか、あるいは特徴的な肝臓所見も表に入れるべきか、その辺のことも議論をしていただければと思います。

ネコに関しては、今おっしゃったとおりであります。controlの匹数に関して、どうしても特定したければ、このエチルの場合、何匹と特に書いていないわけなので、投与群と同等と考えればいいのではないかとというのが私のコメントしたところです。これについての一番の問題は高橋先生がおっしゃった、2,000 mg/kg体重/日よりも低い用量でこういう

症状が出ていることで、NOAEL評価はできないけれども、総合的に評価する場合にこのものをどうするか。つまり、無視するのか、あるいは配慮するのか。配慮というか、むしろこちらを総合判断のときの基準にするのか。その辺の判断を議論していただければと思います。

以上です。

○梅村座長 幾つか論点はあったのかとは思いますが、NOAELとして評価した②の試験について、原著がとれなかったため、全群で認められた体重増加抑制と摂餌量減少についての詳細がわからなかったということですが、JECFAはこれを毒性ととらずに最高用量の値をNOAELにとっているということなのです。この点について何か御質問とかコメントをいただけますでしょうか。

それで最終的に高橋先生も中江先生も、このNOAELが最高用量の2,000であるというところはよろしいのでしょうか。

○高橋専門委員 これを否定するだけの根拠がないというか、体重増加抑制はあるのだけれども、ほかの検査で何も影響が出ていないということでありまして、JECFAがこれをとっているということを考慮すると、ここで否定するだけの根拠がないということもあって、書きぶりが非常に難しかったのですけれども、こういう形にしました。

○梅村座長 13行目からの書きぶりがなかなか難しいというか、どうですか。13～16行目までだと。

○高橋専門委員 余り説得力のない書きぶりにはなっています。

○梅村座長 例えば、不明なのだけれども、先生が先ほどおっしゃったような、その他の血液学的検査や尿検査等々に影響が認められていなかったことから、と書いてしまうと行き過ぎてしまいますか。

○高橋専門委員 それを入れても余り意味合いは変わらないのかなと思います。

○梅村座長 不明である、評価できないと判断したで終わってしまうと、これは評価に使えないという結論になってしまいそうな感じがします。

○高橋専門委員 そうですね。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 これは、ごく単純に原著をくださいと言ったけれども、くれなかったということです。その場合、評価書評価をしましょうということになります。評価書評価をする場合、もとの評価書の評価を我々がどう考えるかということになります。JECFAは、この体重増加抑制をとっていない。なぜとっていないかは、脚注に書いてあるように、わからない。何故なら、JECFAの評価書に書いていないから。ということで、我々は、この時点において、この体重増加抑制及び摂餌量低下がどのようなものであるかもわからないし、それをなぜJECFAがとらなかったかもわからない。ここで、我々がなすべき評価書評価は2つしかなくて、そんな評価は認められないからだめですと言ってしまいか、もしくは、その評価を踏まえて我々は我々で判断しようとするか、どちらかです。

私が高橋先生と違うのは、JECFAの意向に沿ってではなく、我々として、こういうわからないものはとらなくていいと考える点です。程度もわからないし、有意差があるのかどうかもわからないのだから、得られる情報からは、そもそも毒性と判断すべきでない。

○梅村座長 その得られる情報の中にさっき言った血液学的検査とか。

○中江専門委員 ですので、結局、得られる情報の中で毒性ととるべきものは何もない。したがって、最高用量をNOAELとしてとるべきであるというのが結論です。

○梅村座長 そういふのをここに入れたほうがいいのではないかというのが私の意見です。

○中江専門委員 それを書いているつもりです。結局この13～16行目までは、体重増加抑制とかそういうことに関して、我々がどう考えるのかというのを書いてあるのであって、もしそれが必要なければ、いつもの書き方からすれば、16～17行目だけでいいのです。

その前に何もないと書いておいて、だから最高用量をNOAELとしたというのが普通の書き方ですから、それでいけば、16～17行目だけが残るはずなのだけれども、その体重増加抑制と摂餌量抑制について我々がどう考えたかも何か書かないとまずいでしょうということで、この13～16行目をつけ加えたのです。先生がおっしゃっている最高用量をとった理由というのは、それが無いということだから、もう既に書いてあるので、いつもなら繰り返しませんから。

○梅村座長 口頭で説明してくれた、この体重増加抑制と摂餌量減少についてはわからないと。だけど、その他の得られる情報を考慮すると毒性影響ではないと。

○中江専門委員 それは17ページの2～4行目にないを書いてありますね。さっき申し上げたように、通常そのまま行くのなら、それをもう一回書かないので、ただの摂餌量抑制云々が何も関係なければ、普通は4行目から16行目にぼんと飛んで終わります。今回の場合はその間にややこしいのが入っていて、何で我々はとらなかったかを書いたということなので、もしその方がよければ、16行目の「したがって」の後にもう一回2～4行目を再録するのは別に構いません。

○梅村座長 私としては入れたいのだけれども、どうですか。

○高橋課長補佐 16行目に、体重増加抑制及び摂餌量減少については評価できない、とおまとめいただいているのですが、ただ今の御説明を伺いますと、評価できないというよりも毒性ととらないと御判断されたということであれば、そのように書いていただいたほうがよろしいかと思えます。「評価できない」を「毒性と判断できない」というふうに書き換えていただくことは可能でしょうか。

○梅村座長 詳細は不明なのだけれども、得られる情報から考えると、本専門調査会としては毒性ととらなかったという、文言は別にしても、流れとしてはとらなかったと書いて、最高用量はこれこれということではどうですか。

○高橋専門委員 それで結構です。

○梅村座長 中江先生。

○中江専門委員 私、それはまずいと思えます。何でまずいかと言うと、書いておいて、

それはとらないと書くと、とらない理由を書かなければいけないです。

○高橋専門委員 「とらない」ではなくて、「とれない」ではないですか。

○中江専門委員 とれない理由を。

○高橋専門委員 とれない理由はこれではないですか。

○中江専門委員 だから、この書き方ならいいけれども、変えとおっしゃったので、その変えたやり方ではまずい。今の書き方はそういう事前の我々の議論の中でこう書いたわけだけれども、今、変えとおっしゃったので、その変えてしまった後のやり方はまずいということです。

○梅村座長 つまり、この体重増加抑制と摂餌量減少について、詳細は不明なのだけれども、その他の得られる情報から判断すると、これは毒性ととらなかったということではないのですか。

○中江専門委員 その根拠はないです。根拠がないというのは、血液学的検査だとか尿検査だとか、生存率だとか、肉眼所見だとか、病理所見だとか、そんなものに変化がなかったって体重増加抑制をするかもしれない。関係性とわざわざ言葉を入れたのは、この体重増加抑制が摂餌量抑制に基づくものなのかどうかもわからないからです。では、摂餌量が何で減ったのかと言ったら、わからない。忌避なのか、何か別の意味があるのかが全く何もわからないから、判断できないということにしたのです。これをほかのものが何もないから毒性ととらないということとはできない。その根拠にならない。

○梅村座長 NOAELを2,000と判断したわけですね。

○中江専門委員 最初に話をしていたように、詳細はわからない。有意差も何も書いていない。だから、評価できないから、それについては無視して考えたということです。

○梅村座長 どうぞ。

○三森委員 この文章を読むと16行目で「したがって」からが否定しているわけですね。2,000で無毒性量をとっているわけですから、体重増加抑制と摂餌量減少を本専門調査会としては毒性ととらないという何らかの理由書きを入れない限りは結びつかないです。「したがって」から前の文章とつながらないと思うので、今、中江先生のおっしゃったような、総合的にいろいろ見てみると、有意差もついていないなど、そのようなことを書いて、毒性とはとらないことを記載しない限り、2,000 mgをNOAELとはとれないです。座長の御指摘のような形で、何らかの文章を追加したほうがよろしいと思います。

○梅村座長 JECFAでこう評価しているから、それに追随するというのは、この専門調査会としては選択すべき方向ではないですね。

○高橋課長補佐 今、三森先生がおっしゃったように、この2つの所見を毒性ととらず、2,000 mgがNOAELということであれば、JECFAを是認したという形になるかと思えます。JECFAの追認が問題かどうかにつきましては、それが調査会のご判断であれば、特に問題はないと考えます。

○梅村座長 もちろん、それが一番すっきりはしているのですけれども、そのあたりが少

し担当の先生方で御意見が違う場所なのかなと思います。

○池田評価情報分析官 もしよろしければですが、先ほどの中江先生のお話を伺っていますと、毒性ととらないとはっきり言うだけの根拠もないけれども、毒性ととる根拠もないということですね。15行目までの理由から毒性ととる根拠はないと判断したというようなことを言えば、御意見とは齟齬がないでしょうか。

○中江専門委員 私はそれなら結構です。

○梅村座長 毒性影響と判断できなかったということですね。高橋先生、よろしいですか。

○高橋専門委員 違いがよくわからなかったのですけれども。

○梅村座長 毒性ではないとは判断できないけれども、毒性であるとも判断できないということですね。

○高橋専門委員 毒性とはとれないですので、「とれない」でいいのではないですか。何か違いましたか。毒性とはとれないと判断したでいけないのですか。

○中江専門委員 今、何とおっしゃいましたか。

○池田評価情報分析官 毒性影響とは判断できない。

○中江専門委員 まあいいです。

○梅村座長 よろしいですか。事務局、大丈夫ですか。

○高橋課長補佐 16行目で「評価できないと判断した」といただいているところを毒性影響とは判断できなかった、と修正させていただくということでもよろしいでしょうか。

○梅村座長 何とかかんとかが不明であることから、毒性影響とは判断できなかったということですね。三森先生、これでよろしいでしょうか。

○三森委員 「毒性とはとらなかった」の後に、JECFAが既に評価しているわけですから、その判断を考慮したことも含めた上で評価するとNOAELは2,000であるということも入れておいたほうがよろしいと思います。

○梅村座長 JECFAの判断を考慮に入れるかどうかということですが、その点はどうか。

○高橋専門委員 それは先ほど私が説明したときにも言葉に出てきたので、入れてもいいとは思いますが。

○梅村座長 中江先生、どうですか。

○中江専門委員 皆さんがそれでよろしければ、私はいいです。

○梅村座長 こういうときは独立性の問題はいいのですね。

○高橋課長補佐 原著が得られていない場合は、JECFA等の評価書を参照してご判断いただければと考えております。

○梅村座長 わかりました。ほかにこの点について、何か御質問、コメントはございますか。

それでは、ないようでしたら、2,000 mgがNOAELだということは誰も異論はなかったもので、そこに至るまでの書きぶりについて少し議論させていただきました。

では、その後、引き続いて、イヌの試験の書きぶりですか。

○鹿田係長 先ほど御議論いただいた18ページの③の試験につきまして、今、18ページの10行目に表6-2「毒性所見」とした表にまとめさせていただいておりますが、これは毒性ではないのでしたら、表にしない形に改めさせていただければと思います。

○梅村座長 中江先生の御指摘のところですか。ここは削除ということですか。

○高橋課長補佐 これまで、最後にNOAELを御判断いただかない試験に関しては、認められた所見は表にしていりませんでしたので、これまでと同様に、表形式にはしないという意味でございます。

○梅村座長 中江先生、御指摘はそのところですか。

○中江専門委員 これは、私もきっちり読まなかったのが問題なのだけれども、18ページの一番上のプロトコルの表がありますね。この第2試験のプロトコルはこの書き方で正しいのですか。今ざっくり読んだら、微妙に違う感じがするのです。

○高橋課長補佐 文献4の右上に2/3ページと書いてあるところでございます。Dogの試験、9行目が③の試験でございます。第2試験とさせていただいているのは、真ん中の後半からの「Increasing the daily dose」のところから記載のある部分でございます。

○高橋専門委員 これだと特徴的な肝臓所見が出てこないですね。11番の文献だとそれが出てきます。

○中江専門委員 4番でも11番でも「Increasing the daily dose to 2.5 to 3.5 ml/kg bw for seven to 12 weeks」と書いてあるわけですね。これはどういう意味なのかがよくわかりません。2.5から3.5に毎日上げていったという意味ですか。そうではないですね。2.5から3.5 mLに上げたということですか。

○高橋専門委員 もう原著がないから、これ以上は解説しようがないです。

○梅村座長 7~12にかけて、2.5から3.5に上げたのではないですか。

○中江専門委員 何から2.5に上げたのですか。

○梅村座長 daily doseを2.5から3.5。

○中江専門委員 でも、「Increasing the daily dose to 2.5」ですよ。

○梅村座長 本当だ、fromではないですね。

○中江専門委員 だから意味がわからないのです。どこから上げたのかもわからないし、ものすごく逐語的に考えれば、2.5ないし3.5 mLまで上げたというのが多分英文そのままの意味なのだろうけれども、それはどこからどうやって上げたのかが全然わからない。

○高橋専門委員 11もほとんど変わらないです。

○中江専門委員 11もそうだし、4もそうです。結局何が言いたいかという、私もこれをちゃんと読まなかったので申しわけなかったのですが、第2試験はそもそも意味がわからないので、削除したほうがいいと思います。事前に気がつかなかったので、申しわけないです。

○梅村座長 第1試験は。

- 中江専門委員 第1試験はいいです。
- 梅村座長 高橋先生、第2試験はプロトコルが不明だということで、削除しますか。
- 高橋専門委員 確かに不明は不明ですけども、割と頑張って書いてあるなど思いながら。
- 高橋課長補佐 例えば、プロトコルの詳細は不明として記載を残すかどうか、御議論いただきたいと思います。
- 高橋専門委員 その点も含めて、詳細は不明ということは記載しました。
- 梅村座長 そういう場合、この表中に。
- 高橋専門委員 表は1群、2群に分けたのも意図的に分けてありますね。
- 高橋課長補佐 それぞれ3匹と1匹とさせていただいております。
- 中江専門委員 それがそもそも私はわからないのだけれども、3匹と1匹はどこから分けていますか。
- 高橋課長補佐 「three treated animals」の後に「fourth dog」との記載がございますので、3匹と1匹とさせていただきました。また、脚注にもその旨を記載させていただいています。
- 高橋専門委員 この1匹は毒性が出て、そのまま1.5を持続して1カ月間だけやったという記載ですね。
- 高橋課長補佐 はい。
- 高橋専門委員 1群、2群は分けてはいないのですけれども、わかりやすくするために1群、2群と分けて書いてあるということです。
- 中江専門委員 仮にここの2群はよしとしても、1群の2.5～3.5まで順次増加というのは、さっき言ったように書いているのと違いますね。
- 山添委員 間違っているかもわからないけれども、この英文は、最初は2 mL/kgでやっていて、それで2.5に上げた7週間の群と、3.5 mLで12週間に上げた群がいるということではないですか。後ろの文章から読むとinitial doseは2 mLで、そのうち1匹だけはadverseが出て、「fourth dog」と書いてあるのは2 mLで出ている。この英文はそういう書き方だと思います。parallel group。
- 中江専門委員 そうすると、これは4匹で始めて。
- 山添委員 4匹かどうかはわからないのだけれども、最初に2で始めて、どちらかの群には多分4匹が入っていて、これは2.5に上げた群と3.5に上げた群で、だから7週間の群と12週間の群があるのだと思います。
- 中江専門委員 でも、先生、4匹を2 mLで始めて、1匹はだめだったから1.5に行って、残りの3匹は2.5～3.5まで7～12週の間上げたということではないのですか。
- 山添委員 2.5に上げて、それから、12から上げているのではないですか。2回上げているのではないですか。
- 中江専門委員 これはそういうことですね。

- 山添委員 2回上げているのだと思います。
- 中江専門委員 7週2.5でやって、残りの5週間を3.5でやったということですか。
- 山添委員 それで3.5でやっている。だから、イニシャルは2でスタートしていて、その1匹だけは2でも毒性が出た。
- 中江専門委員 だから1.5に戻したと。それなら、わかります。
- 梅村座長 そのあたりの不確からしさのときに、どうやって記載するかということになるのですけれども、もし残すことを前提に考えると、書いて何か脚注でということになるのでしょうか。
- 三森先生、どうぞ。
- 三森委員 難しいのではないですか。これはほとんど推測です。不確かなことを書く必要はないのではないですか。
- 梅村座長 どうですか。
- 中江専門委員 そもそもこの第2試験とやらが何か評価に影響するならともかく、結局しないので、高橋先生もおっしゃったように、結果そのものもこんなものですから、あえて書く必要がない。事前には私もわからなくて、さっき見て気がついてしまったので申しわけないのですけれども、少なくとも第2試験については外してしまったほうが望ましいと思います。
- 梅村座長 すっきりはしますね。高橋先生、どうですか。
- 高橋専門委員 全部を削除するのですか。
- 梅村座長 第2試験です。
- 高橋専門委員 第2試験だけですね。それなら大丈夫です。
- 梅村座長 事務局、第1試験だけを残して、第2試験は削除ということでどうですか。
- 高橋課長補佐 全部削除するか、追加で試験がなされているが詳細は不明、と脚注に記載する対応もあります。ただ、JECFAは、第2試験という呼び方がいいかどうかは別として、追加的な試験ももともと0.25を毒性影響が認められなかった量としておりますので、0.25が最高用量のように見えないほうがいいのかと思っております。特に問題なければ、第2試験の詳細を省略した形で修正させていただきたいと思います。
- 梅村座長 よろしいですか。どうぞ。
- 伊藤専門委員 本質的なことでなくて申しわけないのですけれども、この用量がmL/kg体重で書かれているのですが、ほかでgで書かれているところが結構多くて、これは何か比重で換算されているということでしょうか。消してある6行目とかに換算値が書いてあるのですけれども、何かこれは計算されているということでしょうか。はっきりどこかに書いておいたほうがいいのかと思いました。
- 梅村座長 どうでしょう。
- 鹿田係長 今の御指摘は確認させていただきます。
- 梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。一応これはJECFAが判断してしまっているのですが、完全にとってしまうわけにはいかないというところもあって、不明な部分は不明であるという記載をつけて、JECFAの判断を書く。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今回の重さの話は、これは引用文献6番のBIBRAのものをとっているのではないですか。参照文献6番の4ページの真ん中あたり。これとは違うのでしょうか。

○高橋課長補佐 ご指摘のとおり、第1試験に関するBIBRAの換算は0.25 gになっているのですが、そうすると比重1となり、おかしいのではないかと考えます。削除させていただいている括弧書きは前回の調査会資料に書かせていただいていたものですが、JECFAはgに換算せずmLで書かれておりましたので、JECFAと同様の記載とさせていただきます。

一方、先の④の試験につきましては、換算値が書いてありますが、これはJECFAがこのように換算していたためでございます。③の試験のBIBRAの換算値は、0.25の換算が少し違和感があることもありますので、今回はJECFAの引用とさせていただきます、そのままmLの記載としております。ただ、必要とのご指示があれば、成分規格案の比重をもとにg単位へ換算することは可能かと思えます。

○梅村座長 よろしいでしょうか。では、ここは今の議論を踏まえて少し書き方を工夫して、繰り返しになりますけれども、JECFAが一応評価しているのですが基本は残す形で、不明な部分は不明と記載するというので、一度ここでこの議論は終わりにしたいと思えますが、よろしいですか。

次に、引き続き④の試験で、今度はネコの試験です。ネコの試験をやったところ、軽微ではあるが、虚弱状態、運動失調、鬱状態が出た。この投与を中止すると回復したことから、毒性影響ではないかと考えるというのが担当の先生たちの御意見だったのですが、そうすると、もともと単用量なのでNOAELをここから導き出すことはできないということではあるのですが、数字が先ほどのラットの試験に比べるとかなり低くなるということで、扱いをどうするかということが議論になる場所です。何か御意見はございますか。

担当の先生方はどのような形にしたほうがよろしいとお考えなのでしょうか。最終的にNOAELはラットの2,000でいいのですね。ただ、事実として、こういう毒性影響を示す実験データがあったという形で評価書に残すということでもよろしいでしょうか。

○高橋専門委員 その辺は私もわからないので、皆さんに議論していただきたいと思っています。

○梅村座長 三森先生、どうぞ。

○三森委員 否定するのであれば、するなりの根拠が必要だと思うのですが、JECFAとかほかの国際評価団体がこれに対して何かコメントをつけているのでしょうか。これは評価に値しないと、一切無視しているのですね。最終的にはADIは2,000 mgのところから持っていていっているわけで、この280 mgはとっていないと思いますが、そこは高橋先生、何か調べましたか。

○高橋専門委員 余り深くは見ていないです。

○梅村座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 三森先生が御指摘されたとおり、この試験はJECFAも含めて各国際機関で参照されておりますが、この試験をどう扱ったかということについては、特に記載がございません。

○梅村座長 そもそも単用量なので、ここからNOAELはとってこれないわけですね。

○高橋課長補佐 はい。

○梅村座長 ネコの試験という重みをどうするかというところもあるのだろうなどは思います。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 資料を見させていただいたら、このネコの実験では、病理組織学的検査は胸腔と腹腔内臓器しか見ていないです。脳、神経系は一切見ていないです。ですから、そのような臨床症状だけで毒性ととるのは早計な感じがしませんか。本来であったら中枢神経、末梢神経にも異常がないということを確認しないと、毒性かどうかはわからないわけです。ましてネコが何の系統かもわからないし、1950年代のデータですから。

○高橋専門委員 今回の文面を読む限りは、投与を中止したら回復したとありますので、あくまでこの投与による影響だと考えるべきだと思います。もしこれについて組織を見ても、果たしてそういう組織学的変化が出ているかどうかはわからないですし、もちろん組織変化を見ていないということもありますけれども、この症状は恐らく組織の変化としてとらえられることができるかどうかというのは、やはり難しいのではないかなと思いますので、こういう症状は症状でとるべきなのではないかと私は思いますし、やはり投与によって影響しているということであれば、毒性ととらざるを得ないというのが私の考えです。

○梅村座長 投与に起因する症状だけれども、毒性影響と呼べるかどうかというところだと思います。

○三森委員 私の申し上げたいのは、そのようなことがわからないではないですかということです。確認していないと思うのです。毒性影響だと言うのであれば、可逆性か非可逆性かということもわからないですね。ただ、症状を見ただけで、治っただけしか、この文章からはとれないと思います。神経系は見ましたが、異常はなかったとしたら、それは可逆性の変化ということでよいと思いますが、そこもわからないような状態ですので、評価に持っていくのは難しいというところかと思いますが、いかがでしょうか。

○梅村座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 このケースにダイレクトに反映できるかどうかはわかりませんが、今は名前が変わって危険ドラッグになりましたが、ああいうもののいわゆる行動毒性あるいは精神毒性を見る場合に、私は専門でないのですが、そういうものを見る試験系があります。これで明らかにそういう変化が出ているときに全部ではないのですが、ごく一部でhistologyをとったものがあって、必ずしも、いわゆる精神神経症状と、組織学

的な中枢神経あるいは末梢神経の器質的な変化の有無とは必ずしも同調しないということがわかっております。したがって、これはやっていないからわからないいですが、いわゆる精神神経症状が出た場合に、それが必ず中枢神経ないし器質的な変化を伴っているとは限らないというのが一方であります。

この原著論文の文献37番の296ページの下の方を見ますと、今ここで引用されている4番と同じものではないけれども、一緒にやった試験で、neurotransmitterの変化には影響していないということが書いてあります。ですから、この著者は、ECGだとか呼吸だとか、その辺をいろいろやっているの、古い論文であるけれども、いろいろ調べています。

繰り返しになりますけれども、別の実験として、少なくともneurotransmitterの変化には影響がなかったという結果が出ていて、1950年代としてはそれなりにきっちりやっていると云わざるを得ないということがあるので、これを書くのであれば、これは毒性とらざるを得ないと思います。

ただし、294ページの最後から295ページにかけてが、この神経症状に関する話ですが、**「mild symptoms」**という表現から始まって**「progressed to a fairly advanced degree」**だから、最初はマイルドだけれども、投与している限りは結構きつくなっていく。投与をやめたら回復しましたということだから、さっきの危険ドラッグの一部と同じような感じかもしれないです。

結論的に言うと、これを古いからと言って無視するわけにはいかないと私は思います。ではどうするのだと言われれば、これについてももちろん詳細はこれ以上わからないわけですし、投与がなくなれば回復する可逆性の変化ですから、最終的な判断のときに、そういうことをただし書きで書いたらいいのではないかと私は思います。

○梅村座長 19ページの19行目から「本専門調査会として」とありますが、ここでは「単用量の試験であることから」ということ以外は書いていないのですが、ここではないですか。

○中江専門委員 ここではなくて。最終的にADIをとるのかどうするのかはまだ決まっていなくても、例えば、ADIをとる場合に、2,000をベースにADIをとるけれども、こういうデータもあるから気をつけて、みたいなことを書くほうがいいのかということです。

○梅村座長 踏み込みますね。

○中江専門委員 それが嫌なら、19ページの今の判断を書いた後にそれらしいことを書いておくか。これを置く以上はほっかむりをするわけにはいかないです。

○梅村座長 三森先生、どうぞ。

○三森委員 毒性を評価する場合、合成化学物質については、最終的には毒性試験をするわけですが、毒性試験は検査指標をたくさん使って、最終的には病理組織学的検査を全身臓器について実施した、それで毒性評価をするわけです。今回それが全部抜けて、ただ臨

床症状が発生しました。投薬をやめたら、もとに戻りました。これだけのインフォメーションで、これを毒性試験のNOAELの根拠とするとか、そのようなことはやめたほうがよいと思います。

○梅村座長 そのこのところは委員の先生方も了解されています。

○三森委員 ですから、これは毒性評価には使わない方向で考えざるを得ないと思います。これが最後まで毒性ととった場合、2,000 mgがNOAELでADIに持っていく。では、280で生じたことについてはどうなるのですかということが最後までクリアできないと思います。

○梅村座長 私としては、中江先生が最後にこちらでもと言ってくれたので、この19行目に解釈を入れるのがぎりぎり、それなら大きな問題にはならないかという気がしますが、後ろの評価のところに入れてしまうと大分積極的な判断を下したことになるけれども、それほど情報は得られていないということもあり、そのあたりを19ページのところでコメントするというのはどうでしょうか。

○高橋専門委員 結構です。

○梅村座長 石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 確認ですけれども、ここで使っているcontrolは、stomach tubeは入れているcontrolという解釈でよかったのでしょうか。どうしても原著からはよく読み取れないなと思ったのですが、ほかの投与群の多分トータルのcontrolだと思うのですが、ほかの投与群は投与量が5だったり、いろいろ違う群を使ってcontrolは1つしか置いていないみたいなのですけれども。

○梅村座長 このあたりはどうでしょうか。先生がおっしゃっているのは、経口tubeなどのストレスということですね。

○高橋専門委員 文献を読む限りは、そういう詳細なところは書いていないので、入れているのか入っていないのかも全くわかりません。

○梅村座長 そういう意味では、すごく情報は限定的なので、ただ、そういう可能性として非常に重篤な神経症状も、これは軽度でありますけれども、そういう可能性も否定できない以上はどこかに残しておきたいというのが多分、委員の先生方の御意見なのだろうと思うので、よろしいでしょうか。19ページの19行目に、詳細は不明だけれども、何々といった記載にするということ。

○高橋課長補佐 例えば、controlの匹数や投与方法などを含めて詳細が不明であるということ、三森先生がおっしゃった病理組織学的検査がなされていないことなど、単用量の試験であるとの理由に、あと2つ、3つ追加させていただくということをございますか。

○梅村座長 私はそれがいいかなと思ったのですが、それでよろしいですか。ほかに御意見はございますか。

では、そういう形で、今回のこのネコの試験に関しては重要な情報ではあるけれども、その他の実験条件等々の情報が不足しているからということを入りに入れて、最終的に

本試験成績を評価に用いないと判断したという形でまとめさせていただければと思います  
が、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、

発がん性のところは、21ページの①の試験ですけれども、この表現ですね。十分な情報が  
なかったのですか。これはどうして発がん性試験とする根拠がないという形になったので  
したかね。高橋先生、どうしてでしたか。

○高橋専門委員 これは先ほどの②の試験と全く同じものですね。

○梅村座長 原著が見られないということですね。担当の先生方からは、そのままの意味  
として発がん性があると考え根拠がないと判断したという形なのですが、過去の例でい  
くと、同じように原著に戻れなかったけれども、評価書の中では腫瘍の発生が認められな  
かったといったケースのときに、発がん性は認められないと判断したというような書きぶ  
りにさせていただいているのですが、そのあたりで御意見はございますでしょうか。

担当の先生は、もしこういう前例があれば、この書き方は少し変更してもよいと承って  
いますが、中江先生もよろしいですか。

○中江専門委員 議論の結果、そうなるのであれば構いませんが、個人的には余り好まし  
くないと思います。先ほど比重の話が出たときにちらっと出ましたが、そのときには報告  
書に対して疑義を示していない。けれども、ちょっとあれっと思っているにもかかわらず、  
ここはBIBRAのものをそのまま、はいはいと聞くのかと。こちらは聞いて、そちらは聞か  
ないというのは片手落ちな気もする。とは言っても、別にそれを否定する根拠はないから、  
これは私の文案ですけれども、ぎりぎりの妥協点だったわけです。以前の「 $\beta$ -apo-8'-カロ  
テナル」のときにはこうだったというのを後から聞きましたが、私は覚えていませんで  
した。けれども、それはそうかもしれないので、前例があるからということで、ここでの  
議論の結果、そちらに合わせるのなら、それは構いません。ただ、前例があったからと言  
って、それを無条件に踏襲するのでいいのかという疑念も一方であるので、そこは御議論  
をいただければと思います。

○梅村座長 御意見はほかにございますか。積み重ねになっていってしまうのかもしれな  
いですが、一応議論したということで、議事録には残させていただくということで、私は  
前例にならっていきたいとは思っているのですが、どうでしょうか。ほかの先生方、何か  
御意見はございますか。

この部分は多分これからいろいろとその度に議論が出てくるのだらうと思いますが、本  
当は慎重にやっていかなければいけないことではあるのですけれども、限られた情報から  
の判断として、なかなか今までと違う書きぶりになっているところは、評価書にする時点  
でいろいろ整合性の問題も出てくるのかという気もしますので、中江先生は渋々ですが受  
け入れていただけたとして、ほかにもし御異論がなければ、これまでの書きぶりにさせ  
ていただければと思います。よろしいですか。ありがとうございます。

次は、その他、全体で、遺伝毒性と反復投与毒性と発がん性に関して、ほかに御質問等

はございますか。どうぞ。

○宇佐見専門委員 20ページの表8です。プラセボと書いてあるのですが、以前からプラセボにこだわっていますが、これは溶媒対照ではないかと思えます。プラセボと言うと、投与するときに外観などで区別がつかないようにした被験物質のことを一般的には指します。以前の評価書評価では、評価書の表現をそのまま記載するというので、プラセボでも了承しましたが、この原著論文では、はっきりvehicleとして使ったと書いてあるので、ここは溶媒対照が適切ではないかと思えます。

○梅村座長 事務局、どうでしょうか。

○高橋課長補佐 対照群とさせていただいてよろしいでしょうか。

○宇佐見専門委員 統一して、そうするならばいいです。この場合はプラセボと書くのは変ではないかと思えます。

○高橋課長補佐 では、対照群と修正させていただきます。

○梅村座長 よろしくをお願いします。

それでは、ないようでしたら、今回、補足資料以外にも修正部分があって、過去の審議等を踏まえた修正部分について、事務局から説明してください。

○鹿田係長 では、よろしくお願ひいたします。評価書の6ページ、「I. 評価対象品目の概要」でございます。

「1. 用途」から「5. 性状等」については、第115回の審議資料から内容の修正はございません。

7ページ、「6. 国際機関等における評価」でございます。これにつきましても同様に小項目を付す等の記載整備を行いました。なお、8ページの28行目「(3) 欧州における評価」の部分でございますが、こちらについては3行目以降の文言を多少修正いただいております。

「8. 添加物指定の概要」でございます。使用基準案につきましては、第106回専門調査会における審議の結果、2012年6月1日付で補足資料の提出を依頼しております。現時点では補足資料は提出されておられませんので、今後提出されましたら御審議をお願いいたします。

10ページの15行目「1. 体内動態」の記載でございます。体内動態に係る知見については、第115回までに御審議いただいておりますので、記載整備を行ったのみにとどめさせていただきます。

21～22ページにかけまして「(5) 生殖発生毒性」でございます。22ページの一番下のところがございますように、第115回の調査会の審議を踏まえまして、参考資料として記載をしております。

23ページの「(6) ヒトにおける知見」でございます。こちらについても記載の整備を行っております。

24ページの3行目「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」でございます。これにつきましては、現

在、厚生労働省に対し、使用基準について補足資料の提出を依頼しておりますが、現時点では提出されておられません。本項目の内容については使用基準の変更に伴い、変更される可能性があることから、補足資料の提出後に御審議をお願いできればと思っております。

以上でございます。御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、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、国際機関等における評価を含むところですが、久保田先生は御欠席ですので、副担当の穂山先生、何かございますでしょうか。

○穂山専門委員 6ページは特にはないです。7～8ページで、追加の部分は事前に文章のてにをは等を修正させていただいて直っていますので、それでよろしいかと思えます。

9ページで、このクエン酸三エチルは食品加工時の溶剤、プラス担体又は担体溶剤、フレーバーということで使われているということなので、その担体というのを追加させていただきました。ほかは特にコメントはありません。

○梅村座長 この点について、他の委員の先生、御質問等はございますか。

では、ないようでしたら、次は体内動態です。主担当の石井先生、何かコメントはございますでしょうか。

○石井専門委員 書きぶりのまとめ方を変えさせていただいているということでございますけれども、この書きぶりで問題ないと思えます。

○梅村座長 副担当の頭金先生。

○頭金専門委員 これまでの議論を踏まえて、クエン酸三エチルとクエン酸で考えるということですので。具体的には項目立てを変更した修正ということですので、問題ないと思えます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

この点、何か御質問はございますか。

ないようでしたら、急性毒性は高橋先生から何かございますか。

○高橋専門委員 特に問題はないと思えます。

○梅村座長 中江先生は大丈夫ですか。

○中江専門委員 はい。

○梅村座長 次に、生殖発生毒性ですけれども、北條先生。

○北條専門委員 これまでの審議の結果、評価書案を見させていただいて、私は初めて見させてもらって、原著論文を確認して若干誤植等がありましたので、表現等を変えさせていただきましたけれども、内容的には特に問題ないと思えます。

○梅村座長 宇佐見先生、追加でありますか。

○宇佐見専門委員 追加のコメントはありません。

○梅村座長 ありがとうございます。

引き続き、ヒトにおける知見ですけれども、森田先生、お願いします。

○森田専門委員 第115回の審議の結果で、クエン酸試験の部分が削除されておりますので、もうこれで結構だと思います。

○梅村座長 祖父江先生、何か追加はございますか。

○祖父江専門委員 特に追加はありません。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、全体として何かございますか。よろしいでしょうか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 一応議論は終わったので申しわけないのですが、さっきの精神症状の話で、事前に私は事務局のほうに、我々はみんなそちらのほうの専門家ではないから、そういう専門家の人に聞いてくれませんかと言っておいたのだけれども、その点はどうになりましたか。

○高橋課長補佐 対応できておらず申しわけございません。もしよろしければ追加で伺ってまいりたいのですが、ネコの専門家ということでしょうか。

○中江専門委員 精神神経症状の専門家の方に、こういう場合は、疾患として考えるべきなのかどうなのか、または無視、というか、余りそれほど深く考えなくていいのかを訊いてほしかったのです。こういう症状が出ていれば、それを精神神経疾患として留意すべきであると考えのかについては、専門家でないと判断できません。まさにさっきの議論であったように、このケースは器質的変化があるのかどうか分からないので、症状だけから判断せねばなりません。我々は専門的ではない、というか、その方面のexpertiseがないから、その方面の専門家にその辺の御意見を伺ってほしいというのが私の希望だったわけです。ですから、先ほどの議論の結果で要らないということなら、別に構いません。

○梅村座長 一応あそこのページで評価は下すということだったので、これは古いけれども、原著もあるのですね。

○高橋課長補佐 原著がございます。

○梅村座長 そうすると例えば、内々に聞くというわけにはいかなくて、ちゃんと来ていただいて、ということになってしまいますか。

○高橋課長補佐 専門家のご意見を伺う場合、調査会に来ていただくか、事前にコメントを頂戴しておくか、いろいろな方法があると思います。必要ということであれば、どのような分野の御専門家か、例えば動物の神経の御専門家かを含め、御指示をいただければ、検討させていただきたいと存じます。

○梅村座長 薬理のほうで、そのネコの試験というのは時々あるのでしょうか。

○石井専門委員 ネコというのは特殊な場合には使いますけれども、余り一般的な動物とは言えないです。ただ、薬理の立場から言わせていただきますと、いろいろな薬理作用が出ることがありますが、その場合に必ずしも基質的な変化は伴わないということが非常に多くの反応であるわけです。例えば、血圧が下がるなどと言っても、それは症状として出

てくるわけですが、その場合に必ずしも基質的な変化は伴わないで、そういう作用が出てくるわけです。

精神神経症状の場合にも、中枢神経系の、例えば伝達物質の遊離を一時的に抑制するか促進するとか、そういった反応が薬物によって生じる場合がありますが、そういう場合には必ずしも基質的な変化は伴いません。ですから、基質的な変化が伴わないで症状が出ることは当然あります。ただ、そういったものをここで毒性ととらえるのかどうか。それはここのご議論によると思います。いろいろな症状は出ますが、ただ、それが常に基質的な変化を伴うとは限らないということですね。むしろ基質的な変化を伴う場合のほうが珍しくて、よほど重篤な場合に限られるのではないのでしょうか。

○梅村座長 山添先生、どうぞ。

○山添委員 石井先生に追加の質問ですけれども、これは結局、過剰投与したときに出てくる症状としては、クエン酸の過剰症になって、結局クエン酸が過剰になってカルシウムキレートが起きてきて、**hypocalcemia**が起きるはずです。今回のネコの症状が**hypocalcemia**で、**sensitivity**は種差があるかもしれないけれども、そういうことで説明できるのか、できないのか、ちょっとコメントをしていただければ。

○石井専門委員 一般的に神経伝達物質の遊離にはカルシウムイオンが必要です。当然、カルシウムイオンは神経細胞内の貯蔵部位から遊離されるカルシウムイオンが中心になると思いますけれども、貯蔵部位へのカルシウムイオンの供給は血中のカルシウムイオン濃度によって影響をうけますので、血中が**hypocalcemia**になったとすると、神経伝達物質の遊離に関わるカルシウムイオンの貯蔵量が減るという可能性はあるかもしれません。

○梅村座長 こういう臨床症状を出すことも説明できるかもしれないということですね。

○石井専門委員 そうですね。カルシウムがキレートされて、有効な遊離カルシウムイオン濃度が下がるのであれば、そういう可能性はあるのかもしれないと思います。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 ちなみに原著の**summary**には、**hypocalcemia**だと書いてあります。

○石井専門委員 では、そういう可能性があるのではないのでしょうか。

○梅村座長 もしそうだとしたときに、毒性学的な意義をどうとらえるかということになります。

○石井専門委員 その辺はどうでしょうか。

○山添委員 だから、極端な用量を使う限りには、そういう症状が起きるけれども、**hypocalcemia**が実際に毒性を呈するようにまで下げる用量の閾値の問題ですね。そこのところさえ考えれば、いいのではないのでしょうか。

○梅村座長 どうでしょうか。

○石井専門委員 ただ、メカニズムはわかりませんけれども、症状として、こういうことが出ているということは事実なのだろうと思います。それをどうとらえるかだと思います。

○梅村座長 表れてきた毒性としては多分、今のお話ですと薬物に完全に起因した変化であって、その症状としても、すごい高用量を摂取した場合の症状の一部をもしかしたら表現しているのかもしれませんが。繰り返しになってしまいますけれども、実験自体が十分な情報を得られないということと非常に古い試験であるということから、その対照群の部分もそうですが、評価には適さないけれども、その情報としてはすごく重要な部分もあるのでということで、ページに記載を残したいということですが、それで中江先生、もう一回聞いたほうがいいですか。

○中江専門委員 それに関しては、hypocalcemiaで全て話がつくのならば、それでよろしいです。ただ、さっきの論文には、hypocalcemiaがあると書いてあるけれども、どうもきちりわからないようで、幾つかダイレクトな試験をやっているようです。その一環として、先ほど申し上げましたけれども、neurotransmitterの変化については明確でないと書いてあります。

この症状とhypocalcemiaをダイレクトにつなぐ証拠がないと論文自身が書いているので一応説明ができるけれども、それも含めて、この変化をどの程度留意すべきであるのかというのは、獣医さんというより、私が専門家と言った精神神経症状を診ている、例えば、神経内科なり、そういう人たちがこういう症状を見たときにどうするのかを知らないと思われると思います。この論文だけを見てもわからないかもしれませんが、問題視しなくてもいいのでないかとおっしゃるのか、留意すべきだとお考えになるのか、その意見が聞きたかったということです。

○梅村座長 今回の議論の中でも留意はしていこうということではあると思います。だから、記載として残していきたいということですが、それを無視すべき現象ではないというようなことは調査会の合意になっているのだらうと思います。それで提案としてはページのところに少し詳細を書こうということで、それで行きましょうかね。よろしいですか。

ほかに御意見はございますか。もし文章のところでも少しより深めにメカニズム、でも、カルシウムの低下は論文では言われていないから言えないですね。先ほどの文章になってしまうのかもしれないですが、そこに記載するということが調査会としても、その変化については留意したという認識でいきたいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございました。

それでは、全体として御意見がないようでしたら、今回のクエン酸三エチルについての調査審議はこれまでにしたいと思います。必要な資料がそろいましたら、次回以降、引き続き調査審議をすることにいたします。よろしいでしょうか。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。

○鹿田係長 必要な資料の整理ができ次第、改めて御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、ここで一旦休憩をとりたいと思います。

(休 憩)

○梅村座長 それでは、時間になりましたので、再開いたしたいと思います。

議事(2)「ケイ酸カルシウム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。

○武内係員 よろしくをお願いいたします。

資料2-1は要請者から提出された資料でありまして、内容については評価書案に記載させていただいておりますので、そちらに沿って説明させていただきます。

資料2-2、評価書案をごらんください。

3ページ、審議の経緯をごらんください。ケイ酸カルシウムは、2007年に第一版として国際汎用添加物としての評価をいただいております。今回は第二版としまして、使用基準改正に係る評価を改めていただくということでございます。よろしくお願ひします。

6ページ以降、「I. 評価対象品目の概要」です。第一版から変更したところを中心に御説明いたします。

まず、3行目からの用途ですが、担体の用途が追加されております。

11行目、CAS番号につきましては、ケイ酸カルシウムにはいろいろな組成がございますので、それらを総称として用いているCAS番号を書かせていただいております。

14行目「3. 組成、組成式及び式量」のところですが、添加物「ケイ酸カルシウム」の成分規格において、含量として、ケイ酸カルシウムは二酸化ケイ素を最大で95%、酸化カルシウムを最大で35%含むとされております。又、ケイ酸カルシウムは、二酸化ケイ素、酸化カルシウム、水が結合した組成物の総称でございます。後ほど評価いただく項目にも二酸化ケイ素及び酸化カルシウムを用いた試験の成績等も記載させていただいております。

7ページの2行目「4. 性状等」は、今回は使用基準の改正ですので、特に成分規格の改正はございません。

10行目「5. 起源又は発見の経緯等」ですが、第一版では、ケイ酸カルシウムも含めてケイ酸塩類4品目をまとめて国際汎用添加物として審議を開始していただいた経緯がありまして、その当時はケイ酸マグネシウム、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムカルシウムといった他の添加物も併せて記載されておりましたが、今回は削除させていただいております。

又、穂山先生のご指摘を踏まえ、ケイ酸塩類という書き方をケイ酸化合物と修正させていただきます。

続いて、8ページから「6. 我が国及び諸外国における使用状況」です。4行目の「①ケイ酸カルシウム」の項目ですが、12行目、ケイ酸カルシウムが一般用医薬品への賦形剤として使用されているという使用実態について、第一版から追記しております。

8ページの一番下から9ページにかけて、コーデックス委員会の基準も載せさせていた

だいております。

10ページからの「7. 国際機関等における評価」ですが、基本的には第一版と同様ですが、第一版に記載のあった他のケイ酸塩類に関する部分については削除させていただいております。

11ページの2行目から、今回は添加物「酸化カルシウム」の評価結果もあわせて載せさせていただきますいております。

15行目から、欧州における評価が記載されていますが、2007年の第一版の評価以降に2009年の評価がございましたので、12ページの5行目から、栄養素としての評価ではありますが、EFSAの評価を載せさせていただきますいております。

12ページの24行目から「(4) 我が国における評価」でございますが、第一版の添加物「ケイ酸カルシウム」の評価結果をそのまま記載させていただきますいております。

13ページの16行目、bに2013年に評価いただいた添加物「酸化カルシウム」、の評価結果をそのまま記載させていただきますいております。

14ページの21行目、カルシウムに関しては耐容上限量（UL）も設定されておりますので、日本人の食事摂取基準（2015年度版）策定検討会報告書よりカルシウムのULの部分を記載させていただきますいております。

15ページ、先ほど審議の経緯のところで申し上げましたが、第一版ではケイ酸塩類4種類を国際汎用添加物としてまとめて評価依頼されたところですが、これまでにケイ酸カルシウムとケイ酸マグネシウムの評価は終わっております。今回は、ケイ酸カルシウムの使用基準改正要請がありましたので、第二版の評価として審議いただくということでございます。

その使用基準改正の内容ですけれども、16ページの表1をごらんください。今まではケイ酸カルシウムの使用量は食品の2.0%以下とされていたのですが、今回、保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤については、その上限を撤廃するという使用基準の改正を行うとのことでございます。

17ページの2行目「II. 安全性に係る知見の概要」について御説明させていただきます。第一版で評価をいただいたものが大半ですので、それについては第一版で審議済みと書かせていただいております。

5行目からの「1. 体内動態」ですけれども、第一版では他のケイ酸塩類の情報も書かれておりましたが、今回はケイ酸カルシウムの評価が十分に得られない場合には、その他のケイ酸塩類のデータも参照いただきますが、基本的にケイ酸カルシウムの試験成績が十分に得られていれば、ケイ酸カルシウムの知見を中心に記載すると整理させていただきますいております。

18ページの2行目からの「(1) 吸収」です。

「①ケイ酸カルシウム」の溶解度のデータを新たに加えております。pH1.5、胃液相当のpHの中で3,900 mg/L溶解すると書かせていただいております。

18ページの9行目以降は、基本的に第一版で審議済みのところですので、省略させていただきます。

21ページの25行目、「(4) 酸化カルシウムの体内動態」に関しては、添加物「酸化カルシウム」の評価書から抜粋させていただいております。

又、第一版にはまとめは記載させていただいておりませんが、30行目から「(5) 体内動態のまとめ」として記載させていただいております。内容としましては、先ほど申し上げたように、胃液内の酸性条件下において溶解することもあるが、ほとんど体内には吸収されないと考えられる。溶解した場合には、オルトケイ酸モノマー及びカルシウムイオンとして吸収されると考えられるが、吸収されたケイ酸の大部分は尿中に排泄されると考えられる。

ケイ酸の濃度がふえたときには、一旦オルトケイ酸モノマーになるのですが、それがポリマー化することで尿中排泄量も頭打ちになると考えられる。又、肝臓、腎臓等への大きな蓄積はないと考えられる。最後のカルシウムイオンの体内動態については、添加物「酸化カルシウム」の評価書に基づき安全性に懸念を生じさせるようなものはないと記載させていただいております。

ここまで御審議いただければと思います。

○梅村座長 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います。

評価対象品目の概要は亀山先生、よろしく申し上げます。

○亀山専門委員 6ページは、CAS番号はこれで構わないのですけれども、たしかEFSAはオルトケイ酸カルシウムを記載していたということですが、ケイ酸カルシウムは先ほど事務局から話されたように総称なので、このケイ酸カルシウムのCAS番号が合っているのではないかと考えられます。

構造式あるいは示性式という言葉が使われていたのですけれども、こちらは有機化合物に使われる言葉なので、組成式が適当ではないかということで、組成式にさせていただきました。

式量は分子量と最初は書かせていたのですけれども、今回みたいな塩類のほうは、イオン結合でつながっているようなものは基本的には式量ということで、そちらに直させていただきました。

ケイ酸化合物に関しましては、先ほど事務局からお話がありましたように、ケイ酸マグネシウムと同様に書いたほうがよろしいかと思われましたので、ケイ酸化合物に訂正させていただきました。

あとは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。

この評価対象品目の概要について、何か委員の先生から御質問等はございますか。

それでは、次に、体内動態について、主担当は伊藤先生、申し上げます。

○伊藤専門委員 先ほど御説明いただきましたとおりで、特に追加等はございません。21

ページの体内動態のまとめにつきましては、少し細かい文言を頭金先生に御修正いただきまして、これでよろしいかと思えます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

体内動態について、委員の先生からコメントはございますか。副担当の石井先生、何か追加のコメントはありますか。

○石井専門委員 特にございません。結構だと思います。

○梅村座長 よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、事務局から説明をお願いいたします。

○武内係員 では、毒性の説明をさせていただきます。

22ページの8行目、毒性の冒頭でございます。体内動態のまとめから、ケイ酸カルシウムに関しましては、オルトケイ酸モノマー及びカルシウムイオンとして吸収されるため、ケイ酸カルシウムの知見が十分に得られていない場合には、他のケイ酸化合物、又、カルシウムイオンに関する評価として添加物「酸化カルシウム」の評価書を参照したと、毒性全体に係る整理について書かせていただいております。

18行目からの「(1) 遺伝毒性」です。第一版から表形式に記載を整理しております。又、第一版では、他のケイ酸塩類の試験成績も書かれておりましたが、第二版では削除させていただきます。

23～24ページにかかる表の部分をごらんください。23ページの上から3つ目と4つ目、染色体異常試験、SCE試験に関して陽性という結果が出ているのですけれども、戸塚先生、山田先生から、*in vitro*では陽性の結果が出ていますが、*in vivo*の染色体異常試験も陰性であり、又、遺伝子突然変異原性試験でも陰性であることから、ケイ酸カルシウムの知見のみで遺伝毒性を評価するのに十分な情報が揃っていないとの意見をいただいております。

24ページの3行目から「②遺伝毒性のまとめ」としまして、今、申し上げたとおり、*in vitro*では陽性の結果も出ていますが、*in vivo*の染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験も陰性ということで、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断していただいております。

10行目の「(2) 急性毒性」からです。25ページの表4をごらんください。マウス及びラットの試験で5,000以上のLD<sub>50</sub>の値が出ています。第一版にはLD<sub>50</sub>が3,400 mg/kg体重となる試験も書かれていたのですけれども、ここに書いてある他の試験結果との整合性がとれないため、石塚先生より削除との御意見をいただいております。

25ページの8行目「(3) 反復投与毒性」に関してです。これに関しましては、ケイ酸カルシウムの試験成績はございませんでしたので、その構成成分である二酸化ケイ素の試験成績を載せております。試験に関しては25ページのaから始まりまして、29ページのgまで試験がございしますが、bとdとgに関しましては特に毒性所見も出でならず、又、単用量の試験ということでNOAELの判断を行うことが適切でないかと判断していただいております。

ります。残りの試験について詳細を御説明いたします。

25ページの14行目からの a の試験です。これはラットの28日間混餌投与毒性試験で、2.5%及び1%の投与群で体重増加抑制の所見が認められております。石塚先生、塚本先生からは、この試験は古い試験であり、詳細が不明であることから、この試験からNOAELの判断を行うことは適切でないと御意見をいただいております。

27ページの6行目、cの試験です。ラット90日間混餌投与毒性試験です。特段の毒性所見は認められず、最高用量である2,500 mg/kg体重/日をNOAELとして判断していただいております。

28ページの7行目から、eのマウス93週間混餌投与毒性試験です。これも先ほどと同様、毒性所見は認められておらず、最高用量である7,500 mg/kg体重/日をNOAELとして判断していただいております。

23行目、fのラット103週間混餌投与毒性試験ですが、これも同様にこの試験の最高用量である2,500 mg/kg体重/日をNOAELとして判断していただいております。

29ページの25行目から、カルシウムの評価としまして、添加物「酸化カルシウム」の評価書を参照し、ラットを用いた炭酸カルシウム1年間反復投与毒性試験の最高用量2,500 mg/kg体重/日をカルシウムとしてのNOAELとして記載させていただいております。

29ページの31行目から「④反復投与毒性のまとめ」を記載しております。

30ページの頭からですけれども、ケイ酸カルシウムの試験成績は得られなかったものの、NOAELとしては二酸化ケイ素の試験から、全てNOAELをとれる試験では最高用量NOAELをとっておりますので、そのうちの一番大きい7,500 mg/kg体重/日をマウスの二酸化ケイ素93週間混餌投与毒性試験からとってきております。又、カルシウムのほうは先ほど申し上げた添加物「酸化カルシウム」の評価書に基づき2,500 mg/kg体重/日と判断していただいております。

30ページの9行目から「(4)発がん性」です。

これに関しましては、14行目から「①ケイ酸カルシウム」の試験を記載しております。2つ試験がございますが、それが腹腔内投与と吸入暴露のものでございますので、参考資料として記載させていただいております。

経口投与のケイ酸カルシウムの試験はございませんでしたので、31ページの7行目から「② 二酸化ケイ素」の経口投与の試験を載せさせていただいております。試験としましては、aからcまで3種類行われておりますが、どれも発がん性は認められなかったということでございます。

32ページの8行目から「③酸化カルシウム」のほうも発がん性について懸念はないと添加物「酸化カルシウム」の評価書から引用しております。

12行目から「④発がん性のまとめ」です。ケイ酸もカルシウムもどちらも発がん性の懸念はないということでしたので、添加物「ケイ酸カルシウム」については発がん性の懸念はないものと判断していただいております。

32ページの16行目から「(5) 生殖発生毒性」です。

18行目からの「①ケイ酸カルシウム」の試験が a と b の 2 つございますが、どちらも問題ないとされております。

33ページの13行目から「②二酸化ケイ素」の試験もあわせて書かせていただいておりますが、そちらでも奇形及び他の悪影響は認められなかったとされております。

25行目から「③酸化カルシウム」も生殖発生毒性について懸念はないと判断されております。

29行目から「④生殖発生毒性のまとめ」を記載させていただいております。添加物「ケイ酸カルシウム」については生殖発生毒性の懸念はないものと判断いただいております。

ここまで御審議をいただければと思います。

○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います。

まず、遺伝毒性ですけれども、主担当の戸塚先生、お願いいたします。

○戸塚専門委員 まず、遺伝毒性の部分ですけれども、評価書の23ページからになります。ここに記載いたしましたように、結果については表にまとめていただきました。今回ももとは事務局のほうからつくっていただいた評価書案には、カルシウム以外のケイ酸マグネシウム等のケイ酸塩の結果もここに載せていただいていたのですが、もと文献を見てみますと、Litton Bionetics、文献番号の38番になりますけれども、この報告書みたいなものをよくよく見てみますと、*in vitro*での復帰突然変異原性試験の結果がネガティブというものが載っておりましたので、それを引用すれば、直接変異原性がないと考えてよいだろうと考えまして、ケイ酸カルシウムだけで評価することが可能だろうと考えまして、それ以外のケイ酸塩のデータに関しては削除していただきました。

その追加した部分ですけれども、追加した部分が上から2つ目のカラムのバクテリアを使ったサルモネラ菌と酵母を使ったものになります。これは*in vitro*の復帰突然変異原性試験で評価書中には、本文ではネガティブと書いてありまして、その記録が12ページに文章で1行、*in vitro*テストがネガティブだと書いてありました。これに関するデータが13ページに載っているのですが、tableになっているのですけれども、細かい詳細なことは何も書いていないのですが、一応用いたstrain全てに関してネガティブに丸がついているという結果を受けまして、これを引用すればいいだろうと考えました。

ただ、用量のところを見ていただきたいのですが、最高用量が0.25 mL/plateと書いてありまして、この方法に関する部分が同じ文献の123ページの「c. In vitro study」という項目がありまして、その「c. In vitro study」の中をみますと、0.01~0.25 mLをplateにapplyしたと書いてあるものをそのまま引用しておりますので、正式に言うところと濃度が、このケイ酸カルシウムは液体ではなくて粉体ですので、この*in vitro*の試験系に用いた用量は不明ということになってしまうのですが、これを評価書に引用していいということであれば、*in vitro*の試験でも陰性という結果が出ていると思われま

又、その1個上のカラムは、今度は宿主経由試験と言いまして、実験動物のお腹の中に試験菌株をinoculationというか、植えまして、それで言うてみれば、多分S9mixというか代謝活性化ありという状態に変異原性をしているものと同等と考えていいと思うのですが、それを用いた場合でもケイ酸カルシウムは陰性と出ております。

又、先ほど事務局の方から御説明がありましたように、*in vitro*のヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では2つ陽性が出ておりますが、その下のカラムの部分を見ていただきますと、こちらは*in vitro*の培養細胞を用いた結果ですが、陰性になっております。又、*in vivo*の染色体異常でも陰性というような結果が出ておりますので、こういったものを全てまとめて考えますと、ケイ酸カルシウムについては特段、人体にとって問題となるような遺伝毒性はないと判断いたしました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

山田先生、追加のコメントはございますか。

○山田専門委員 今、詳しく説明していただいたことで、追加はございません。総合的に判断して、遺伝毒性は陰性ということでいいと思います。

○梅村座長 表中の記載は、例えば、用量が不明とおっしゃっていたようなことは、この表には載せなくてもよろしいでしょうか。

○戸塚専門委員 これは済みません、0.25 mL/plateというところは、用量は不明と記載したほうがいいと思います。

○梅村座長 ほかにございますか。最初の評価書案ではケイ酸塩としての情報を集めていたのだけれども、調べると、ある部分は不明な部分もあるけれども、ケイ酸カルシウムだけで大体の変異原性試験は網羅できるのだらうということで、ケイ酸カルシウムに限っての記載にするというのが御担当の先生方からの御提案ですが、その点について何か御質問はありますか。よろしいですか。

結果についてはどうでしょうか。一応*in vitro*の染色体異常試験は陽性が出ているというところですが、Amesや*in vitro*、*in vivo*の染色体では陰性だということで、生体にとって特段、問題となる遺伝毒性はないとの結論をいただいているのですが、何か御質問はございますか。

これはもう単純に*in vitro*で出ていても、*in vivo*で出ていないからいいですよという論旨でよかったですか。

○戸塚専門委員 はい。前回もたしか。あとは突然変異原性試験がネガティブの場合は、たしかそういうふうにしたと思います。

○梅村座長 何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、急性毒性、反復投与毒性、発がん性です。主担当は石塚先生、お願いします。

○石塚専門委員 まず、急性毒性のところですか。事務局の説明をいただいたとおりですけ

れども、25ページの8行目からの反復投与毒性試験です。26ページの11行目にコメントを載せさせていただいたのですが、「本論文は古く」というのは、この評価書の中で1958年という論文がほかにも使われていて、多分一番古いのは1930年代を使われているので、このコメントは忘れてください。

体重抑制が認められたということで、毒性としては一応議論する必要があると思っ  
ているのですけれども、データのほうがunpublishedのペーパーになりまして、細かいデータがない状況で、26ページの6行目、7行目の文言しかJECFAのレポートには書かれていない状況です。この2行からNOAELの判断を行うのは難しいかなと思ひまして、9～10行目のようなコメントを載せさせていただいております。

あとは事務局に説明をいただいたとおりで、私のほうからは追加のコメントはありません。

○梅村座長 ありがとうございます。副担当は塚本先生。

○塚本専門委員 今、石塚先生御説明がありましたけれども、26ページの11行目のところで、JECFAの評価のことですが、体重抑制があるということで、詳細は不明なので、この試験結果を採用するべきではないとするか、JECFAの評価を追認してもいいかということで、この四角の中にはJECFAの評価を追認してもいいのではないかと書いてありますけれども、担当の統一した意見ということで、この試験をNOAELの判断として使うことは適当でない」と記載しております。

○梅村座長 ありがとうございます。JECFAはこの試験からNOAELを判断していたのでしょうか。

○石塚専門委員 判断していません。

○梅村座長 急性毒性のほうですけれども、実は最初の第一版ではLD<sub>50</sub>が3,400 mg/kg体重というデータがあったのですが、その他の試験とこの試験だけが低い値が出ているということで、整合性の観点からこの試験を外したというのですが、その点についてはそれでよろしいですか。

○石塚専門委員 実は悩んだのですけれども、その悩んだ理由が、38番の資料の10ページと11ページがそのデータになります。9、10、11がそのデータなのですけれども、死亡数は確かに上がっていて、グラフからも確かに3,400というのが読み取れるので、これをほかと整合性がとれないので削除するか否かは、実は個人的には悩みました。

○梅村座長 この点について、委員の先生からコメントをいただけますか。この試験自体、情報が乏しいとか、試験自体に不備があるというような印象であるわけではないですか。

○石塚専門委員 違います。

○梅村座長 そうすると、削除するのも何となく意図的な気もしないでもないのですが、ほかの先生から何か御意見はありますか。中江先生。

○中江専門委員 座長の言われるとおりだと思います。

○梅村座長 頭金先生、どうぞ。

○頭金専門委員 石塚先生のコメントで、他の試験結果と整合性がとれないと書かれているのですが、具体的にどういう点について整合性がとれないのでしょうか。

○石塚専門委員 ほかの試験はLD<sub>50</sub>が5,000以上というレポートがありまして、これだけが5,000で全部死んでいるのです。10匹全部死んでいるという結果が出ていて、その点がほかの3つの試験とちょっと整合性がとれないなと思いました。

○頭金専門委員 実験条件は同じでしょうか。

○石塚専門委員 詳細の実験条件については判断できません。

○梅村座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 ケイ酸カルシウムの急性毒性試験では、3,400の上の用量で死亡が出ていると思うのですが、先ほど御説明させていただいた、例えば、反復投与毒性試験の28ページの7行目のeの試験がございませう。ラットではなくマウスの試験ですが、7,500が最高用量NOAELということございませう。急性毒性試験では、3,400がケイ酸カルシウムのLD<sub>50</sub>とされております。ケイ酸カルシウムと二酸化ケイ素で物質が違いますが、ケイ酸カルシウムの95%が二酸化ケイ素と考えれば、その反復投与毒性試験の結果も含めて、急性毒性試験についても御検討をいただいたほうがいいのかなという点も、一つ懸念しているところございませう。

○梅村座長 ラットとマウスで動物は違いますが、マウスのNOAELにかぶってきちゃうような数字だということですね。

○高橋課長補佐 ラットのLD<sub>50</sub>がマウスの最高用量NOAELの半分くらいです。

○梅村座長 森田先生、いかがですか。

○森田専門委員 やはり意図的に何も書かずに外すというのは問題ではないでしょうか。急性毒性でLD<sub>50</sub>で3,400と書いてあって、しかも、この文献はほかにも大量に参照しているので、そこにはっきり書いてあるものを理由も書かずに省くというのは、少しまずいのではないかと思います。

○梅村座長 ほかにございませうか。穂山先生、どうぞ。

○穂山専門委員 この実験のサンプルの詳しい情報は書かれていないのでしょうか。例えば、純度の問題とか、そういうことはないのでしょうか。

○梅村座長 そのあたりは何か情報はあるのでしょうか。

○高橋課長補佐 事務局で確認させていただきますので、次の議論をいただければと思ひます。

○梅村座長 わかりました。とりあえず、ここは先に行って、反復のほうで何かコメントはございませうか。マウスで最高用量の7,500 mg/kg体重/日、ラットで最高用量で2,500 mg/kg体重/日というNOAELがとれる試験があったということで、全体としては二酸化ケイ素として7,500 mg/kg体重/日、酸化カルシウムとして2,500 mg/kg体重/日というようなNOAELが提示されておりますが、このあたりは問題ないでしょうか。

この7,500 mg/kg体重/日がNOAELとなると、このLD<sub>50</sub>が3,400というのが何ともなかなか

か難しいところがあるのだらうとは思いますが、どうでしょうね。

それでは、生殖発生毒性について、主担当の宇佐見先生からコメントをお願いします。

○宇佐見専門委員 生殖発生毒性のほうは、いずれも第一版で審議済みという文献ですが、aとbにつきましては、生殖発生というよりは発生毒性試験だらうということで名称を変更しました。

気になるのは、第一版で審議済みということですが、いずれの試験も詳細が不明で匹数等がわかりません。それにも関わらず、こういう結論になってしまったことを不思議に思いましたが、細かいところだけの修正を行いました。

以上です。

○梅村座長 北條先生、何か追加コメントはございますか。

○北條専門委員 特に追加コメントはございません。

○梅村座長 その記載ぶりは、第一版での記載方法にも少し。

○北條専門委員 表現のほうを若干修正させていただきました。

○梅村座長 宇佐見先生、言葉の変更等では変えられないような、少しおかしなところがあったのでしょうか。

○宇佐見専門委員 そういうことではなくて、通常では、NOAEL云々とかいう話では、匹数が重要視されていましたが、今回はわざわざそこを避けて書いてあるようで、どこまで突っ込むべきなのかというところがあるので、そのままにしました。

○梅村座長 表現の仕方がおかしいですか。

○宇佐見専門委員 これらの試験は古くて、評価書からの引用なので、匹数とかが全然わからないわけです。そういうところでどの程度の信頼性を持って、こういう結論を出したらいのかと思うのですが、その辺のまとめが第一版で審議したときに、そういう懸念はないものと判断しているというところが、私には経過がわからないので、そのままにしてあるということです。

○梅村座長 科学的な疑義があるわけではないですか。

○宇佐見専門委員 結論から危険性などについては読み取れないですが、信頼性の点で疑問には思うという話です。

○梅村座長 生殖発生毒性について、何かほかに追加のコメントはございますか。よろしいでしょうか。

急性毒性は何かわかりましたか。

○高橋課長補佐 文献38の3ページに「Compound」とありますが、FDAから供給されたとしか書いておらず、組成比は不明と思われます。なお、ケイ酸カルシウムの第一版の際の申請書によると、アメリカで流通している品目に関してFCC規格というものがありますが、ここでは、日本での流通品の規格とは異なり、特に二酸化ケイ素や酸化カルシウムの含量が決まっていないようです。なお、ケイ酸カルシウムに二酸化ケイ素や酸化カルシウムが含まれていることは間違いのないのですが、含量としては示されていないとの状況でご

ざいます。

○梅村座長 その他の5,000 mg/kg体重でも大丈夫だったほかの試験のほうは、もっと組成比がわかっているのですか。被験物質が同じような質であれば、この試験を排除できないということにもなりますし、それだけが質が少し悪いのであれば、一応記載して、その旨を書くということもできるかなとは思いますが。

それでは、今、調べていただいているようなので、ここは飛ばして、ヒトにおける知見と一日摂取量の推計等まで少し話を進めたいと思います。よろしく申し上げます。

○武内係員 では、34ページの3行目から「(6) ヒトにおける知見」のところを御説明させていただきます。ヒトにおける知見に関しては、添加物「ケイ酸カルシウム」についてはヒトを対象とした試験成績はございませんでした。又、ケイ酸カルシウムということではないですけれども、今までにも無晶形のケイ酸塩が食品添加物として過去数十年間使用されていますが、それによる有害影響は知られておりません。

10行目から「①シリカ尿路結石について」です。

15行目、まず、ケイ酸を投与した場合に、これは結石ということではありませんが、摂取したケイ酸のうちの約1,000分の1が尿中に検出されたという所見がございます。

23行目、三ケイ酸マグネシウムを医薬品、制酸薬として投与した場合に結石を生じたという例がございます。ただ、用量等は不明でございます。

31行目から、同じく三ケイ酸マグネシウムを制酸薬として投与した例で、こちらも用量不明ですけれども、シリカ尿路結石を発症し、間にステントの治療とかがなされているのですけれども、服用をやめたところ腹部の疼痛が消失したと記載がございます。

35ページの4行目、これも同じく三ケイ酸マグネシウムを医薬品として投与した例、レビューのようなものですが、シリカ尿路結石を発症した20例の患者のほとんどが数年間にわたって三ケイ酸マグネシウムを服用していたという報告もがございます。

9行目からは、今度は三ケイ酸マグネシウムを投与していない例です。投与していない場合でもシリカ結石が発症しています。

13行目から、これは乳児の例で、ケイ素を含有する水でつくられた粉ミルクを飲んだことで水道水由来のケイ素によってシリカ尿路結石が発症したという例も報告されております。

24行目から、参考資料として書かせていただいておりますが、ケイ酸カルシウムを食品添加物としてではなく、医薬品の添加物として使用した例がございます。主に一般用医薬品、ビタミン剤の賦形剤として使用されているものですが、それによる有害影響は報告されてございません。

31行目から「③ヒトにおける知見のまとめ」として書かせていただいております。制酸薬として三ケイ酸マグネシウムの投与を行った場合に結石を生じる可能性はあるが、投与用量等、詳細も不明であり、又、三ケイ酸マグネシウムを投与されていない場合でもシリカ結石を生じた例もある。

36ページに続きますが、食品添加物としてのケイ酸塩は過去数十年、有害影響が報告されておらず、又、医薬品の添加物として使用されているケイ酸カルシウムにおいても同様に有害影響は報告されていないということで、現状の案として、本専門調査会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」については、安全性に懸念を生じさせる可能性は極めて低いと判断したと記載させていただいております。

続きまして、10行目から「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」です。

11行目からの米国、24行目からの欧州に関しては第一版の記載から変わっておりませんので、省略させていただきます。

今回大きく変わりましたのは、37ページの「3. 我が国における摂取量」です。

38ページの頭のところに四角囲みをしてあります記載が第一版に書かれていた摂取量の記載ですが、今回、要請者のほうで基準改正を踏まえて摂取量の増加が見込まれるとして、あらためて推計をしております。

それが7行目からですけれども、ケイ酸カルシウムの使用量が20%程度のチュアブル錠を3種類各2錠を1日2回摂取すると想定して、2,400 mg/人/日、また、kg体重に換算して48 mg/kg体重/日と推計しております。

毒性のところでも申し上げましたが、NOAELの値をとっているのはケイ酸カルシウムではなくて、二酸化ケイ素、カルシウムとして、ということになりますので、このケイ酸カルシウムの摂取量の推計を二酸化ケイ素及び酸化カルシウム、カルシウムとして換算しております。

その計算方法を15行目から記載していますが、ケイ酸カルシウムにおける含量の最大値が二酸化ケイ素で95%、酸化カルシウムで35%ということ踏まえて、それぞれ計算をしております。二酸化ケイ素として45.6 mg/kg体重/日。酸化カルシウムとしては16.8 mg/kg体重/日。さらに酸化カルシウムのほうは分子量をもとにカルシウムに換算をしておりますが、カルシウムとしては12.0 mg/kg体重/日と記載させていただいております。

それでは、よろしく申し上げます。

○梅村座長 それでは、ヒトにおける知見のところ、主担当の祖父江先生、お願いいたします。

○祖父江専門委員 今回のデータは第一版で使われているものがほとんどで、ただ、第一版のときには「③ヒトにおける知見のまとめ」の記載がなかったということで、今回新たに記載をするということです。35ページの下段から36ページの上段にかけて、まとめが書いてあります。

その趣旨としては、制酸剤、医薬品としての三ケイ酸マグネシウムではシリカ結石が起こる事例の報告がある。ただ、投与されていない場合でも起こり得る。添加物としてのケイ酸塩は特に有害事象は報告されていない。なので、安全性の懸念を生じさせる可能性は極めて低いというのは、ちょっと論理としては飛んでいるような気がします。

量的な情報が余りなくて、制酸剤としての三ケイ酸マグネシウムでシリカ結石が起こっ

た例の用量がかなり多かったのかもしれませんが。それと添加物としてのケイ酸塩の用量が極めて添加物のほうが低いかということとそうでもないようで、さらに発生頻度を制酸剤としての投与で計算できているのかということ、背後にある投与されたヒトの数がわかっているわけでもないので、どの程度の頻度で生じているのかもよくわからない。余り量的な判断材料がなく、判断せざるを得ないわけですが、安全性に懸念を生じさせる可能性が極めて低いというのはちょっと言い過ぎで、生じさせる可能性は少ないとか、高くはないくらいのほうがよくはないかなと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。森田先生。

○森田専門委員 祖父江先生の言われたように、量的なことは全くわからないということで、確かに極めて低いという言い方は少し強調し過ぎかなとは思いますが。

それと1点、ケイ酸塩については、無晶形のケイ酸塩の食品添加物については有害影響は知られていないと書いてありますが、一応2008年からケイ酸カルシウムについても食品添加物として許可されているわけですから、それについても有害事象がなければ、その点も一言、この部分に書いていただいてもいいと思います。

以上です。

○梅村座長 ヒトにおける知見について、ほかの委員の先生から何かコメントはございますか。制酸薬のところでは用量が不明だとかいうあたりは、まとめのところでもどくどく説明しなくてもいいですか。

○祖父江専門委員 余り要らないかもしれませんがね。

○梅村座長 まとめ文章の最後のところで、安全性に懸念を生じさせる可能性は極めて低いというのは言い過ぎなので、生じさせる可能性は低いと判断したと、「極めて」を除くということでもよろしいでしょうか。この点についてはよろしいですか。

それでは、一日摂取量の推計に移ります。森田先生、お願いします。

○森田専門委員 今回ここは難しい部分がございます。一日摂取量の推計の部分が、今回の基準改正のところにかかわっております。これまでは食品添加物では2%、医薬品の基準としては20%という上限がありまして、そういった状況下で問題がないということが現在報告されています。

ほかの各国のものを見ていると、ある程度は基準を定めている場合もあります。食品の栄養強化剤としても例えば5%程度であるとかいうことを書いておまして、今回、全くその基準をなくしてしまうということを考えますと、要請者が計算してきている20%はあくまでも医薬品の基準に沿ったものであって、薬品基準で考えるとこの程度であるということと言えるのですが、本来、基準を外した場合に何%まで含まれるかというのは全く想定できません。要請者のほうの資料などを見ていると、実際には現在の医薬品では20%ですが、錠剤のつくり方としては75%くらいまで上げて、いろいろ試しているというようなことは書いてございます。

最終的な判断といたしましては、ケイ酸カルシウムがほとんど吸収されないということ

もあるのですけれども、20%で計算をすれば、このような値というようなことになります。しかし、例えば、これが栄養強化剤として実際に使われるとなったときに、75%などということがあり得たとしたら、推計した量の3.75倍といったような摂取量になってしまいますので、このあたりをどのように考えるかというのは難しいと思いました。

この推定一日摂取量は恐らく「最低限として」というような言葉をつけないといけないのではないかと思います。実際問題これは20%の医薬品錠をもとに考えておりますから、これが平均的というよりも最低限量というか、20%という値を全て入れて考えているということになりますので、少し注釈が必要ではないかということは考えております。

○梅村座長 この先の話になりますけれども、評価をするときにマージンということにもつながってきってしまうとは思いますが、片方ではNOAELが動物のほうから7,500 mg/kg体重/日という数字で出ていましたね。

○高橋課長補佐 今の森田先生の御指摘の件につきましてご説明させていただきます。資料2-1の5ページの下の方の3の少し上に書いてある部分をご覧ください。

崩壊性の試験の結果において、多く配合すれば崩壊時間が顕著に増加するとされておりますことから、実際に使用が想定される量として20%で算出されたのではないかと思います。崩壊性の考察から考えますと、先ほど先生の御懸念の75%の配合で使用される可能性は低いのではないかと思います。

また、資料2-1の21ページ、6行目、コーデックス委員会等でもGMPとして適正な量を使うこととされているということでございます。

○梅村座長 森田先生、よろしいですか。

○森田専門委員 これの使われ方がいわゆる担体としてと用途が書いてありますし、実態としては恐らく今おっしゃったように75%ということはないと思います。また、成分としては、もちろん吸収などのことを考えると、大量に体内に入ることはないとは思いますが、20%を超えないというような可能性は否定できません。これまでの摂取量推計では、基本的には最高用量で計算するという方式でやっておりましたので、今回計算に使った20%は最高用量ではないということをどこかにわかるように書いておけば、よろしいのではないかと思います。

○高橋課長補佐 例えば、資料2-2の37ページ、8行目の平均量（20%）の部分に、要請者によれば、基準として規定された上限値はないが、実際の使用実態に基づいて算出したとされている、との内容を脚注として書かせていただくことでよろしいでしょうか。

○森田専門委員 はい。

○梅村座長 この点、一日摂取量のところですが、何かコメント、質問等はありませんか。

祖父江先生、よろしいですか。

○祖父江専門委員 はい。

○梅村座長 どうぞ。

○石塚専門委員 急性毒性で済みません、自分で何が矛盾だったのかを忘れていて、今、思い出したのですけれども、38番の試験の45ページです。遺伝毒性試験のほうで用いられている評価書の23ページの宿主経路試験のデータになると思いますけれども、これで5,000 mg/kg体重で死んでいないので、LD<sub>50</sub>はこれ以上だろうということが同じ試験の中であったので、それで矛盾をしているというのを今、思い出しました。

○梅村座長 どうぞ。

○穂山専門委員 同じ論文38の9ページにこの試験の結果が書かれていると思いますけれども、これは0.85% salineでSuspensionで飲ませているのだと思いますが、症状がPleural fluid presentとlungs congestedと書かれているので、かなりconcentrateされたものを無理やり飲ませて、肺のほうに入って行ってしまったのではないかと推察はできないでしょうか。濃度依存的にその確率が高くなって、5,000 mg/kg体重で10匹中10匹死んだと。

○山添委員 それで2回目をやったら、何もないということですね。

○石塚専門委員 そのときの濃度がわからなくて、実はLD<sub>50</sub>が5,000以上と言っているのは、例えば10%とか。

○山添委員 それはパーセントが書いてありますね。

○石塚専門委員 書いてある試験もあるのでありますが、こちらの38番の文献はSuspensionとしか書かれていないので、もともと溶けないものではあるので、特殊の懸濁液で投与することになるのですが、LD<sub>50</sub>の場合はアラビアゴムとかを使っているような試験も入っているので、先生がおっしゃったとおり、投与方法によるのかなと思います。

○梅村座長 ほかにございますか。山添先生。

○山添委員 2回目の試験は24.1%でSuspensionの量が書いてあります。1回目のものを計算していこうとすると1.25 g/mL以上に、計算だと無茶苦茶な量になります。強制でやっているんで、250 gのラットだと、もし1 mLくらい投与するとすると、1,250 mg/mLで、slurryでほとんどどろどろのものを入れてしまって、中で析出しているのではないかと思います。計算に使った低いほうは順次上がっているみたいに見えるのですけれども、5,000だと10匹中10匹とも死んでいますね。だから、この1回目の実験は使えないのではないかと思います。

○梅村座長 いろいろ調べていただいた結果、1回目の試験は少しプロトコル的にも不備なところがあるようですが、もしそうだとしたときに無条件で削除するか、それとも第一版では一応記載されていたということもあり、何か注釈を出すか。どちらがいいでしょうか。御意見はございますか。

石塚先生はどうですか。

○石塚専門委員 自分でいきなり削除しておいて何ですが、一応残して理由を述べて、評価には使用しないというのが一番適切ではないかと思いました。

○梅村座長 それでよろしいですか。

○高橋課長補佐 では、急性毒性の部分に3,400を記載させていただき、今、御指摘いただいた点を注釈とするか本文とするか担当の先生と相談して対応したいと思います。

○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か。ないようでしたら、添加物ケイ酸カルシウムに関して、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。

まず、このケイ酸カルシウムに関して、生体にとって特段問題となる遺伝毒性がないということで、ADIを設定することができると思いますが、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、ADIを設定できると判断いただきましたが、次に、ADIの特定の必要性があるかどうかについて御審議いただければと思います。もしADIを特定することができるということであれば、それに基づいて評価書の最後の健康影響評価のところを文章をまとめさせていただいていますので、まずそれを事務局から紹介していただいて、ポイントとなるところの御審議を進めていければと思います。

まず、事務局から説明をお願いします。

○武内係員 では、38ページの2行目から「IV. 食品健康影響評価」を書かせていただいております。

3行目からは、体内動態のところに記載したものと同じものです。ケイ酸カルシウムはオルトケイ酸モノマー及びカルシウムイオンとして吸収されることから、ケイ酸カルシウムの試験成績が十分でない場合には、その他のケイ酸化合物、又はカルシウムイオンとして添加物「酸化カルシウム」の評価書も参照するというを書かせていただいております。

10行目からは、体内動態に係る知見としては、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断したと書かせていただいております。

14行目からは、遺伝毒性、急性毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見において安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断したと書かせていただいております。

19行目からは、反復投与毒性の試験成績の検討結果を書かせていただいております。NOAELとしまして、二酸化ケイ素のほうのNOAELとしては、マウスを用いた93週間混餌投与毒性試験から、その試験の最高用量である7,500 mg/kg体重/日。そして、カルシウム塩のほうは前回の添加物「酸化カルシウム」の評価書を参照しまして、ラットを用いた炭酸カルシウム1年間反復投与毒性試験から、その試験の最高用量である2,500 mg/kg体重/日（カルシウムとして）と判断したと記載させていただいております。

27行目からが、推計一日摂取量の話です。要請者の計算で48 mg/kg体重/日ですので、それを上記のNOAELと比較するために、先ほど一日摂取量のところで申し上げました換算を行いまして、二酸化ケイ素として45.6 mg/kg体重/日、カルシウムとして12.0 mg/kg

体重/日と判断したと書かせていただいております。

それぞれ二酸化ケイ素、カルシウムを比較いたしましたして、39ページの7行目から、本専門調査会としては、添加物として適切に使用される限りにおいて、安全性に懸念がないと考えられ、添加物ケイ酸カルシウムのADIを特定する必要はないと評価したと書かせていただいております。

11行目からの記載は、添加物「酸化カルシウム」の評価書のほうにも記載があったのですけれども、カルシウムのULについては留意する必要があるという記載も追加させていただいております。

○梅村座長 ありがとうございます。

今、説明いただいた案文によりますと、二酸化ケイ素のNOAELについては、マウスを用いた93週間の混餌投与毒性試験の最高用量である7,500 mg/kg体重/日（二酸化ケイ素として）、又、カルシウム塩のNOAELについては、ラットを用いた炭酸カルシウム1年間反復投与毒性試験の最高用量である2,500 mg/kg体重/日（カルシウムとして）としております。

さらに推計一日摂取量が45.6 mg/kg体重/日（二酸化ケイ素として）、12.0 mg/kg体重/日（カルシウムとして）であることから、ADIを特定する必要はないとしております。この案について何か御意見はございますでしょうか。

○森田専門委員 酸化カルシウムの場合は、反復投与毒性のところには書いてあるのですが、食品健康影響評価には、ラットの反復投与毒性のNOAELを書いておりません。実際にこの2500 mg/kg 体重/日という値がひとり歩きしては困ると思います。ヒトではkg当たりではなくて、トータルで2,500を一応ULと考えておりますので。ケイ酸カルシウムについての知見はもちろん安全性に懸念はないでいいと思いますが、反復投与毒性でNOAELととるのは、マウスに関する二酸化ケイ素の部分についてはこれでいいと思いますが、ここで「カルシウム塩のNOAELについては」は消していただいて、酸化カルシウムのときと同様の記述にさせていただけないでしょうか。

酸化カルシウムの評価書において書かれているように、「これこれこういうようにヒトにおいては、ミルクアルカリ、今は、カルシウムアルカリ症候群と言い直していますが、というような事実があった。しかし、これからNOAELを決めることはできない」と書いていただいた上で安全性に懸念がない、としていただくのがよいのではないのでしょうか。ラットの2500 mg/kg 体重/日がNOAELだと思われると、ヒトにおけるNOAELをどう考えるかというときに、大きな乖離があります。反復投与毒性についてのところにこのNOAELを書きいただくのはもちろん構わないと思いますが、ヒトにおいてカルシウム塩についてはNOAELを判断できないという結果だと思いますので、食品健康影響評価の記述を変えていただいたほうがいいのではないかと思います。

○梅村座長 カルシウム塩としてのNOAELは出せない中で、動物側からの炭酸カルシウムの試験から出てくる2,500 mg/kg体重/日との幅は大丈夫ですか。

○森田専門委員 大きな乖離がありますので、酸化カルシウムときはあえてそこは書かないで、酸化カルシウムではこういう状況が見られたという事実を述べて、ヒトにおけるNOAELはヒト知見から決定できなかったという文言にさせていただいたかと思います。

○高橋課長補佐 森田先生の御指摘のとおり、この記載は添加物「酸化カルシウム」の反復投与の項目の記載をもとに記載させていただいております。添加物「酸化カルシウム」の評価の項目には動物試験のNOAELについては記載されておらず、ヒトでのNOAELは得ることができないとの内容が記載されております。

今回の添加物「ケイ酸カルシウム」の結論としては、カルシウムとしてのADIを設定するということではなく、添加物「酸化カルシウム」の評価の項目に記載のある、ヒトでNOAELが得ることができない旨の記載を引用するとのことでよろしいでしょうか。

○梅村座長 よろしいですか。

○森田専門委員 はい。

○梅村座長 そのほかにこの案について御意見はございますか。どうぞ。

○姫田事務局長 今の森田先生の御懸念も踏まえてですけれども、推定一日摂取量が/kg体重/日だけしか記述していないです。ところがULのことを考えると、/人/日なので、そこは推計一日摂取量を/人/日のほうも併記したほうがいいのではないかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

森田先生、よろしいですか。

○森田専門委員 はい。

○梅村座長 事務局もよろしいですか。

○高橋課長補佐 はい。37ページの摂取量の項目におきましても、現在の案ではkg体重当たりのみ記載しておりますのでこちらも人当たりの数値を記載し、評価の項目にも人当たりの数値を記載いたします。なお、人当たりで算出いたしますと、恐らく、カルシウムの摂取量は660 mg程度かと存じます。

○森田専門委員 前回の酸化カルシウムの場合は、添加物から110 mgということで注意喚起をしてもらったのですけれども、今回は添加物のみで660 mgなので、そこを書いていたと、この注意喚起というのが非常にはっきりわかって、よりよいのではないかと思います。ただ、実際問題としては先ほども言いましたように、ほとんど吸収されないので、カルシウムとしての問題は起こらないとは思いますが。

○梅村座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 おっしゃることはわかるのですけれども、酸化カルシウムときは酸化カルシウムなのでそういうくくり、というか仕切りで完結しているのですが、今回の場合、二酸化ケイ素とカルシウムを併記しているわけですね。二酸化ケイ素のほうはこうやって、カルシウムのほうはこうやってというふうな書き方が違うと、むしろ奇異な感じを受けないですか。

二酸化ケイ素のほうは、動物でNOAELがこうでしたよ、摂取量がこうですよ。1人にするかどうかはあれとして、全然大丈夫ですよ。でも、カルシウムのほうは全然NOAELを書かないということになると、両方で書き方が変わります。それを普通にシンプルに読むと、どうして書き方を変えたのかと思われませんか。

○梅村座長 どうでしょう。

○森田専門委員 二酸化ケイ素のヒト知見は今回、特に挙がってきていなかったでしょうか。もしヒト知見が両方あるのであれば、ヒト知見で書いていいと思います。

○高橋課長補佐 二酸化ケイ素及びケイ酸カルシウムのヒトの知見に関しては、特に知見はいただいていないかと思えます。

○梅村座長 中江先生の御心配されているのは、評価の順序に及んでいますか。

○中江専門委員 そうではなくて、酸化カルシウムの場合は酸化カルシウムだけを考えればいいので、先ほどのお話に出たように、懸念というか誤解を招かないようにそういう形をとるのは別にそれは全く構わない。

けれども、こちらの場合は、二酸化ケイ素とカルシウムを併記しつつ、最後の最後でまとめて話をしているわけですね。そのときに片方は動物でこうでしたよ、摂取量がこうでしたよ、だから、いいですよという書き方をし、片方はヒトの知見がないとか、あるとか。両方で整合性をとらないと、どうしてこちらはこうして、どうしてそちらはそうするのかという違和感があるのでないですかという懸念を覚えたということです。

極端な話、カルシウムのほうでどうしても動物のNOAELを書くのがまずいということであれば、二酸化ケイ素のヒトの知見はないわけですね。そこをどうにかできないのでしょうか。

○梅村座長 ラットを用いた試験からの炭酸カルシウムの動物としてのNOAELは、これでいいわけでしょう。

○中江専門委員 それを書いておくとなんが問題になるのですか。

○森田専門委員 今はヒトの知見については何も書いていないので、動物しか書いていないので、もうこれしかNOAELがないように見えますけれども、ヒトの知見はカルシウム塩としてはたくさんあるわけです。カルシウム塩の知見はたくさんあって、でも、NOAELは結論が出せないということであって、有害事象が全くないわけではないので、その文章を入れてもらわないとまずいと思います。

○梅村座長 それを別立てで入れて、通常の動物のNOAELを使った記載はそのままにして、追加でヒトのカルシウム塩に対する現状を少し説明するという文章を加えるという形ではだめですか。

○森田専門委員 ヒトの知見については、二酸化ケイ素についてはヒトの知見はないのだったら、ないと書いてもらって、カルシウム塩についてはこのような知見がある、NOAELが判断できなかったと書いていただければ、整合性的には問題がないのではないかと思います。

○高橋課長補佐 そうしますと、38ページの26行目あたりから、ヒトに関しての段落を追加させていただいて、二酸化ケイ素はヒトの知見が得られていないこと、カルシウムについては、添加物「酸化カルシウム」の評価書の評価の項目を引用して書かせていただくということでよろしいですか。

○梅村座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

ほかにございますか。どうぞ。

○山田専門委員 今の議論とは全く関係ないところですが、今ごろ気づいて恐縮ですが、23ページの遺伝毒性試験の表3に、結論とは関係ないところですが、2つ目の遺伝子突然変異試験で復帰突然変異試験と書いて、細菌を使った試験と酵母を使った試験がさらっと書いてあるのですけれども、酵母は復帰突然変異試験ではないので、表を修正させていただきます。特に御議論いただくところではないのではないかと思います。

○梅村座長 もう一カラムつくるということですか。

○山田専門委員 そうです。あまり重要ではないのですけれども、このままでは正確ではないので、これを2つに分ける必要があると思います。酵母は組換え試験です。よろしくお願いします。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 25～26ページにかけての二酸化ケイ素の反復毒性のaの体重増加抑制については、結局どうになりましたか。スルーされてしまったような気がします。

○梅村座長 ここは詳細が不明なので、判断をしないという結論です。

○中江専門委員 それは議論になっていましたか。御説明のときはそうだったけれども、議論はしたのかどうか。

○梅村座長 私からは、JECFAでも判断していないのかを確認させていただいて、JECFAでもこの試験は評価していないということで確認させていただいたのですけれども、よろしいですか。

○中江専門委員 はい。

○高橋課長補佐 JECFAは、本試験については個別にNOAELを判断しておらず、塚本先生のコメントにあるとおり、この試験含めて最終的にADIを特定していないということでございます。

○梅村座長 済みません、ちょっと不正確でしたけれども、よろしいですか。

ほかにございますか。もしないようでしたら、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といたします。急性毒性の部分と今、山田先生から御指摘の遺伝毒性の部分、ヒトにおける知見のところ、最後の評価書の書きぶりが少し変わりますが、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、事務局に御連絡いただくようお願いいたします。よろしいでしょうか。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 今回の件はこれでいいのですけれども、一番最後のULの話ですね。前回のというか、酸化カルシウムの表現の仕方のULが、2015年のバージョンではないので、ULが2.3gとなっています。今回は2015年の食事摂取基準をもとにしているから、それが2,500 mgとなっているということで、評価書を公表する時間が違うからこうなのですが、同じULが片や2,300、片や2,500と並んでしまうわけですが、これは仕方がないことですか。

○森田専門委員 食事摂取基準の求め方が、その時々で参照体重とか日本人の平均体重とか、そういったもので毎回計算し直しておりました、そういった問題で計算値が少し違うと四捨五入したときに100、200の差が出てくるというようなことがございまして、ULに関しても基本的な考え方は変わっていないのですが、そういった事情で値がずれているということがございます。

○今井田専門委員 それはいいのですけれども、要するに食品安全委員会から出す評価書で、同じ評価書の一つが、同じULの値で数字が違うわけですね。それは例えば、今回はもちろん最新バージョンでやればいいと思いますが、酸化カルシウムのほうのデータが2015年からは2,500ですよと修正するとか、そういうようなことはあるのですか。事務局のほうに聞きたいです。

○姫田事務局長 これのULだけではなくて、いろいろなものについてデータが当然リニューアルされていますので、そのときは基本的に版が重なったときに最新のデータに変えさせていただくということで、これは全部さかのぼっていると毎日やっていないといけなくなりますので、そこは新しい版になったときに最新のデータに変えさせていただくことにしたいと思っております。

○今井田専門委員 わかりました。ありがとうございました。

○梅村座長 ULを参照するときに番号がついて、これは何とか版なのだということがわかるようになるのですか。

○高橋課長補佐 評価書の文末の参照に2015年版との年度も含めて記載しておりますので、ご覧いただければわかるようになっております。

○梅村座長 変わっているところからとってきたというのは、一応はわかるのですね。

○今井田専門委員 そうですね。2015年度という数字はそれでいいと思います。ありがとうございます。

○梅村座長 それでは、全体として異議のないことは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。

○武内係員 御審議をありがとうございました。今、いただいた御意見に関しては修正させていただきまして、でき次第、先生方にその御確認をお願いします。又、座長には報告の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パブリックコメントの募集をさせていただき予定でございます。いただいた御意見等への対応につい

ては、座長と御相談させていただきたいと存じます。

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

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 次回の予定の前に、1点御報告がございます。

本専門調査会で御審議いただきました、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」につきまして、平成26年8月26日付で食品健康影響評価を食品安全委員会から厚生労働省宛てに通知いたしましたので、御報告いたします。ありがとうございました。

又、次の会合は10月29日水曜日10時からを予定させていただいております。

以上でございます。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第134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。