

# 食品安全委員会 栄養成分関連添加物ワーキンググループ

## 第3回 会合 議事録

1. 日時 平成28年6月1日（水） 13:59～17:16

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 炭酸カルシウム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)

頭金座長、梅村専門委員（座長代理）、石見専門委員、伊吹専門委員  
柴田専門委員、祖父江専門委員、高須専門委員、瀧本専門委員、松井専門委員  
横田専門委員、吉田専門委員

(専門参考人)

北條専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員長、山添委員、村田委員

(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、後藤評価専門官、鹿田係長、新井参与

5. 配布資料

資料1 炭酸カルシウムの食品影響評価に係る補足資料（2016年5月13日提出依頼分）

資料2 添加物評価書「炭酸カルシウム」（案）

参考資料 添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）

6. 議事内容

○頭金座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第3回「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」を開催いたします。

先生方には、御多忙のところ御出席いただきましてまことにありがとうございます。

本日は現在、10名の専門委員の先生に御出席いただいております。祖父江専門委員が30

分ほど遅れると伺っております。

また、食品安全委員からも委員の先生方が御出席です。

お手元に第3回「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」議事次第を配付しておりますので、御覧いただきたいと思っております。

まず、事務局から配付資料の確認と「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 炭酸カルシウムの食品健康影響評価に係る補足資料（2016年5月13日提出依頼分）

資料2 添加物評価書「炭酸カルシウム」（案）

参考資料 添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（2013）

机上配付資料

がございます。

参考文献等は、タブレットに入っております。

資料は以上でございます。不足等はありませんでしょうか。

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2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

なお、議事（1）「炭酸カルシウムに係る食品健康影響評価について」につきまして、次の専門委員の先生方が文献の作成に関与されておりますので、御報告いたします。

本品目の特定企業は「白石カルシウム株式会社」です。

申請者提出文献22の参照文献27「日常摂取時の妊婦・授乳婦のカルシウム出納」につきまして、上西専門委員が著者となっておりますが、本文献は「添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）」で引用しているものであり、「添加物評価書『炭酸カルシウム』（案）」で直接引用しているものではないこと、また、査読を経て公表された科学論文であることから、調査審議等に参加しないこととなる事由には該当しないことを申し添えます。

事務局追加文献17「Effect of Excess Calcium as Different Form on Mineral Metabolism in Rats」につきまして、松井専門委員が共著者となっておりますが、本文献は、査読を経て公表された科学論文であることから、調査審議等に参加しないこととなる事由には該当しないことを申し添えます。

申請者提出文献20『日本人の食事摂取基準（2015年版）』策定検討会報告書』につきましては、この検討会及びワーキンググループの構成員として、上西専門委員、柴田専門委

員、瀧本専門委員及び吉田専門委員の4名の先生方が関与されております。

なお、「申請者提出文献22の参照文献27」、「事務局追加文献17」、「申請者提出文献20」につきましては、本品目の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。

以上でございます。

○頭金座長 本年5月の第2回「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」における取り扱いと同様に、議事(1)の「申請者提出文献22の参照文献27」「事務局追加文献17」の上西専門委員及び松井専門委員の件につきましては、当該資料は査読を経て公表された科学論文であり、調査審議等に参加しないことになる事由には該当しないということで、問題ないと思われま

す。議事(1)の「申請者提出文献20」の上西専門委員、柴田専門委員、瀧本専門委員及び吉田専門委員の件につきましては、通常どおり審議に参加いただくのが適切かと考えられます。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、提出いただきました確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、議事(1)「炭酸カルシウムに係る食品健康影響評価について」です。

評価書(案)について、事務局から説明をしてください。

○後藤評価専門官 ありがとうございます。

前回、5月11日の第2回「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」におきましては、「(6)ヒトにおける知見」まで御議論いただきましたので、本日は、その続きであります、資料2「添加物評価書『炭酸カルシウム』(案)」の110ページ「(7)他のミネラルとの相互作用」から御議論をいただければと存じます。

110ページの2行目から「(7)他のミネラルとの相互作用」になってございます。この項目につきましては、鉄、亜鉛、マグネシウム、リンといったミネラルについて、カルシウムとの相互作用について記載をさせていただいております。

いずれも前の評価書からの転記となっております。

簡単ではございますが、この部分の説明は以上です。

御審議をよろしくお願い申し上げます。

○頭金座長 ありがとうございます。

「(7)他のミネラルとの相互作用」ですけれども、主担当の吉田専門委員、何かコメントがありましたらお願いします。

○吉田専門委員 特にございません。

ただ、松井専門委員から、111ページの10行目の「バイオアベイラビリティ」という

用語について、何かに置きかえたほうが好ましいのではないかという御提案がございました。確かに「バイオアベイラビリティ」という言葉がミネラル栄養学とほかの分野とでは、どうも使われ方が違うようでございます。

私どもなどは、最初は直訳しまして「生物学的有効性」という表現をとった時期もありますし、最近では「栄養有効性」と言ったり、単に「有効性」と言ったり、松井専門委員が御提案の「生体利用性」という言葉もあるかと思うのですが、多分、**Toxicology**や薬学の分野では「バイオアベイラビリティ」というと吸収率だけをあらわしておられるようで、私たちはそうではなくて、鉄の場合ですと最終的にヘモグロビンの中にどれぐらいまで入っていくかとか、貧血がどの程度改善するかとか、そういうことを指標に見ているものなので、ほかの分野との整合性があると、この場合は「バイオアベイラビリティ」という言葉が誤解を招く可能性はあるかと思えます。

ただ、ここで言っている「バイオアベイラビリティ」が何を意味しているのかではありません。

○頭金座長 よろしいですか。

それでは、松井専門委員からもコメントをいただければと思います。

○松井専門委員 第1点は、今、吉田専門委員から御説明があったとおりです。

もう一点は、上に書いてありますけれども、110ページのWhiting& Woodの報告について、ここでさまざまなミネラルに影響を及ぼす可能性が示唆されているという表現があります。すなわち110ページの6から7行目で「カルシウムの過剰摂取（2,000 mg/日以上）により、鉄、亜鉛、マグネシウム及びリンの吸収に影響を及ぼす可能性が示唆されている」という表現がありますが、この論文は、その後の各ミネラルのところでも全部引用されているのです。

例えば亜鉛のところでは、114ページの一番上に「③亜鉛との相互作用」の「a. 相互作用（添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）で引用（Whiting& Wood（1997））」の論文です。このように、各ミネラルのところでもこの論文が繰り返し出てきておりますので、まとめて一番初めに出す必要はなく、各ミネラルのところでも示されていますから、「a. 相互作用（添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）及びSCF（2003）で引用（Whiting& Wood（1997））」の部分は要らないのではないかと感じました。

また例をあげますと、111ページの14行目でも、またWhiting& Woodが出てきます。このように各ミネラルのところでも全部これが引用されていますので、あえてここでは示す必要がないと感じました。

それ以外はございません。

○頭金座長 ありがとうございます。

最初に111ページの9行目から10行目の「鉄のバイオアベイラビリティに負の影響は認められなかった」という箇所ですが、「バイオアベイラビリティ」という単語のままが

よいのか、それとも松井専門委員が御提案されている「生体利用性」という単語あるいは他の単語に置きかえるべきかにつきまして、何か御意見がありましたら、お願いいたします。

確かに薬学研究者としては「バイオアベイラビリティ」というと「生物学的利用率」と理解し体内動態のイメージが強いのですが、今のお話を聞いておきますと、多少ニュアンスが違っているのかなという印象はあります。この場合は血中濃度だけではないということですか。

○吉田専門委員　この間に「また」という言葉が挟んであると、前の部分とこれとは別の雰囲気があるのですが、前の部分を総合してというぐらいのニュアンスであれば、要はこの文献で吸収率みたいなものはかかっていないと思うのです。

○高橋課長補佐　現在の評価書案の記載は、参考資料の「添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）」から転記して記載しております。今後、先生方に原著を御確認いただいて、文言を修正する必要があるかお願いするというだけでもよろしいでしょうか。

○頭金座長　吉田専門委員と松井専門委員でオリジナルの文献を見ていただいて、単に吸収というか血中濃度を測っているだけではないということであれば、御提案の「生体利用性」とか、適当な言葉で書いていただければと思います。

次の点は、110ページの4行目の「①他のミネラルとの相互作用」の「a. 相互作用（添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）及びSCF（2003）で引用（Whiting & Wood（1997））」のWhiting & Woodの文献の記載についてです。必要なところは全部、鉄、亜鉛、マグネシウム及びリンの項に書かれているということですか。

そうすると、重複するので削除してはどうかという御提案かと思えますけれども、いかがでしょうか。

重複しているのであれば、ここを出す必要はないかと思えますけれども、よろしいでしょうか。

○吉田専門委員　それで結構です。

○頭金座長　ありがとうございます。

「①他のミネラルとの相互作用」に関して、そのほか何か御意見やコメントがありましたら、お願いいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、次の「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」につきまして、事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官　ありがとうございます。

116ページの18行目の「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」について、御説明をさせていただきます。ここでは、食品と食品添加物両方からのカルシウムの推計の量を記載しております。

まず食品です。29行目に「『平成26年国民健康・栄養調査報告』によれば、カルシウム

の一日摂取量の平均値は、497 mg/人/日である」と記載がされております。

この文献につきまして、117ページ目の一行目の下の四角囲みですけれども、国民健康・栄養調査につきましては、最新の調査結果が平成26年のものなのですが、それを引用すべきか、又は数年に一度行われている調査規模が大きいもの、直近では平成24年の結果を引用すべきかにつきまして、瀧本専門委員、石見専門委員からの御意見を踏まえ、現在は最新の調査結果である平成26年の結果を引用しております。

続きまして、添加物由来のカルシウムの摂取量の推計です。添加物由来につきましては、栄養強化剤と製造用剤の2種類がございます。まず、栄養強化剤です。

結論といたしましては、119ページの7行目にあります、72.10 mg/人/日程度とされております。内訳は118ページなのですけれども、8行目に栄養強化剤としての用途があるカルシウム塩のうち、13行目にありますとおり、焼成カルシウム類及び生石灰については、製造用剤のほうの用途もあるため、そちらに含めることとするという記載がございます。

20行目ですが、指定添加物につきましては、59.0 mg/人/日。

24行目にあります既存添加物である未焼成カルシウム類につきましては、13.10 mg/人/日。

合わせて72.10 mg/人/日と記載させていただいております。

続きまして、添加物のもう一つですけれども、製造用剤としての推計です。製造用剤としての推計につきましては、ケイ酸カルシウムの推計が少し多くなっておりますので、まずは「①カルシウム塩（ケイ酸カルシウムを除く）に係る推計」、120ページに「②カルシウム塩（ケイ酸カルシウム）に係る推計」、そして121ページの「③製造用剤としての推計」と記載をしております。

まず、ケイ酸カルシウム以外のカルシウムに係る製造用剤ですけれども、120ページの16行目にありますとおり、39.27 mg/人/日とされております。その内訳ですが、119ページの19行目に、指定添加物であるものが30.55 mg/人/日。22行目にあります既存添加物である焼成カルシウム類につきましては、120ページの3行目にありますとおり、5.32 mg/人/日となっております。

1行あけて、既存添加物である生石灰につきましては、3.40 mg/人/日とされております。

以上を足して、16行目にありますとおり、39.27 mg/人/日という数字が出てございます。

続きまして、製造用剤のうちのケイ酸カルシウムですけれども、同じ120ページの19行目です。規格基準改正要請者は、添加物評価書「ケイ酸カルシウム」（2015）を引用し、添加物「ケイ酸カルシウム」由来のカルシウムの推定一日摂取量を600 mg/人/日と推計しております。

121ページの1行目から25行目までがその添加物評価書「ケイ酸カルシウム」（2015）の引用部分です。

中ほどに瀧本専門委員から御意見をいただいております。

製造用剤としてケイ酸カルシウム以外のカルシウムに係る製造用剤とケイ酸カルシウムを合計しまして、27行目にごじます製造用剤としては、639.27 mg/人/日とされております。

以上より、栄養強化剤と製造用剤を合計しまして、122ページの1行目ですけれども、「(3) 添加物『炭酸カルシウム』由来のカルシウムの摂取量」としては、栄養強化剤として72.10 mg/人/日、製造用剤としては639.27 mg/人/日、合計で711.37 mg/人/日と推定されております。

その下の四角囲みですけれども、石見専門委員から「最大」という文言を入れるという御意見をいただきましたので、123ページに「(4) 本ワーキンググループとしてのまとめ」の文章を記載する際に反映をさせていただきました。

また、その下の122ページの7行目の下の四角囲みですけれども、食事由来及び添加物由来のカルシウムを合計した値、食事が約500 mg/人/日、添加物が過剰な見積もりですが約700 mg/人/日とされておりますので、それを足して約1,200 mg/人/日となるという文章を挿入する必要があるかどうかというところですが、瀧本専門委員と石見専門委員から御意見をいただいております。

後ほど先生方から御紹介をいただきたいと存じます。

いただいた御意見を踏まえると、記載をしないほうがよろしいのではないかと考えられますが、ワーキンググループでも御議論をいただきたいと存じます。

「(4) 本ワーキンググループとしてのまとめ」が123ページの3行目です。本ワーキンググループとしても、規格基準改正要請者の推計を是認し、添加物「炭酸カルシウム」の規格基準が改正された場合の我が国における添加物由来のカルシウムの摂取量を、栄養強化剤として最大72.10 mg/人/日、製造用剤として最大639.27 mg/人/日、合計で最大711.37 mg/人/日（カルシウムとして）と推定した。

その下の四角囲みですけれども「ケイ酸カルシウム」の推計がかなり過剰な推計となっておりますので、例えば次のような文章を挿入してはどうかという問いに対して、瀧本専門委員から、この記載内容で結構ですという御意見をいただいております。

文章案としましては「なお、添加物『ケイ酸カルシウム』については、賦形剤等として使用される場合の最大量を推計した過大な見積もりであり、実際の使用実態は不明である」という文章案を記載させていただいております。

この項目につきましては、以上になります。

御審議のほどよろしくお願い申し上げます。

○頭金座長 ありがとうございます。

幾つか議論を要する点があったかと思えます。

まずは122ページの7行目の下に書いてある四角囲みの中の、食事由来及び添加物由来のカルシウムの総摂取量を記載すべきかどうかという点についてです。123ページの9行目の下の「事務局より：」という四角囲みに書いておりますけれども、このケイ酸カルシ

ウムによる摂取量をどのように表現するかが議論する必要があると思いますが、それ以外にも含めまして、まずは主担当の瀧本専門委員からコメント、御意見がありましたら、お願いいたします。

○瀧本専門委員 ありがとうございます。

まず、日本人の平均的な摂取量については、最新の値である平成26年の国民健康・栄養調査の結果が出ているので、対象者の人数からすると平成24年よりは大分少ないのですが、拡大調査が4年に1遍の開催で、今年が拡大調査の年なのですが、結果が出るのがまだ1年以上先と考えると、4年に1回のデータに固定してしまうのは現状では余りふさわしくないとおぼやかし、平成26年の値を提案させていただきました。

ケイ酸カルシウムの推計摂取量がかかなり多いので、すごく多く見積もったということがわかるような記載がよいと思ひ、121ページの四角囲みにコメントをさせていただきます。これは前の評価書の引用なので、もしそれを修正するのが余りよろしくないということであれば、先ほど事務局から御提案があったように、123ページの中の文章でそうとわかるように書いていただければ結構ではないかと思ひました。

よろしくおぼやします。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、副担当の石見専門委員、コメントをお願いいたします。

○石見専門委員 まず、122ページの下の方の四角の中ですが、食事由来のカルシウムの摂取量と添加物由来のカルシウム摂取量をそれぞれ記載していただき、合計しますと1,200 mg/人/日になりますが、この値だけがひとり歩きしてしまうことを懸念して、ここでは性質が違ふものですから、合計値は書かないほうがよろしいかと思ひコメントさせていただきます。

あとは添加物からの摂取量の推計値はかなり過剰に見積もっているところもありますので、123ページの真中の四角の文言については、入れたほうがよろしいかと考えております。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、お二人の先生方以外のコメントがありましたら、お願いいたします。

まず、国民健康・栄養調査につきましては、最新のデータを使うということですね。最近のものを使うほうが一般的にはよろしいかと私も思ひますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

2点目の議論のポイントとしては、122ページに書いていますけれども、食事由来と添加物由来のカルシウムの総摂取量はもともと別の調査の結果でありますので、これを合計するのは適当ではないので記載する必要はないという石見専門委員からの御意見でしたけれども、いかがでしょうか。

よろしいですか。



ありがとうございます。

3つ目の点が、ケイ酸カルシウムの摂取量が非常に過剰な見積もりになっているところで、123ページの9行目の下に書いてあります四角囲みの中にありますように、事務局案としては「なお、添加物『ケイ酸カルシウム』については、賦形剤等として使用される場合の最大量を推計した過大な見積もりであり、実際の使用実態は不明である」の文章を8行目の後に加えてはどうかということです。瀧本専門委員、石見専門委員からは加えたほうがいいのではないかという御意見かと思えますけれども、これにつきましてはいかがでしょうか。

よろしいでしょうか。

では、今、申し上げたようなケイ酸カルシウムの部分については、事務局案の書いてある文章を追加させていただくことにしたいと思います。

それ以外に「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」につきまして、何か御意見、コメント等がありましたら、お願いいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、前回、御議論いただきました項目のうち、まずは「(6) ヒトにおける知見」について、まとめの御議論をお願いいたします。

事務局より説明をお願いします。

○後藤評価専門官 ありがとうございます。

70ページの2行目からが「(6) ヒトにおける知見」となっております。前回の御議論を受けまして、72ページのIOMの2011年の報告がもとになっている表33ですけれども、各症例といたしまして、論文が12報ございます。

その後に公表されたミルクアルカリ症候群の論文3報を加えまして、規格基準改正要請者より、合計15報の論文が提出されております。提出につきましては、本日、お配りさせていただいている資料1になります。

その15報の論文をもとに表の見直しを行いまして、赤字で記載の整備をさせていただいておりますのが72ページと73ページにわたっている表33になります。

73ページの最後の3症例につきましては、もとのIOMの2011年以降の論文を追記したものですので、ここはIOMには載っていないものとなります。

74ページの2行目の下の四角囲みを御覧ください。先ほどの表33の上から4番目の症例ですけれども、Gordonら(2005)の症例につきまして、新規項目立てをすべきかどうかにつきまして、先生方から御意見をいただきましたので、御意見を踏まえまして新規項目立てをし、75ページの3行目から記載をさせていただきました。

75ページの3行目の「d. 症例報告 (Gordonら (2005))」でございます。豪州の症例ですけれども、過去の明らかな病歴のない、35歳の妊娠中の女性が、胸やけのため、炭酸カルシウムのタブレット(カルシウムとして最大約3,000 mg/日)及び最大コップ3杯の牛乳を1カ月間摂取し、ミルクアルカリ症候群と診断された例が報告されてございます。

続きまして、77ページの3行目から「②腎結石」の症例でございます。第2回の御議論を踏まえまして「②腎結石」以降につきまして、項目の並べかえを行ってございます。

その2行目の上の四角囲みになりますけれども、上西専門委員から、これ以降、事務局の並べかえで結構だと思いますとコメントをいただいております

「②腎結石」につきましては、サプリメント、ビタミンD、食事といった言葉をもとに各文献を精査いたしまして、並びかえを行っております。

78ページの29行目の「e. コホート研究 (Curhanら (1997))」です。79ページ目にわたっていますけれども、最終段落につきましては、上西専門委員に修文をいただいております。

次に、81ページの「③前立腺癌」につきましても、前回の御議論を踏まえまして、サプリメント、ビタミンDの使用等を踏まえ、並びかえを行ってございます。

84ページの12行目が「m. 症例対照研究 (Vlajinacら (1997))」です。瀧本専門委員から御意見をいただきましたので、それを踏まえ、修正をさせていただきます。

続きまして、90ページの「e. 症例対照研究 (添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』(2013) 及びNIH (2011) で引用 (Kristalら (1999)))」は、第2回の御議論を踏まえ、削除しております。

91ページの2行目は「④循環器疾患」です。ここも前回の御議論を踏まえまして、並びかえを行ってございます。

少し飛びまして、103ページが「⑤ヒトにおける知見のまとめ」でございます。29行目から31行目までにつきましては、前回の御議論を踏まえ、修正をさせていただきます。

次に、本ワーキンググループとしてのまとめの文章案についてでございます。104ページの11行目からまとめになってございます。

前回のワーキンググループの御審議を踏まえまして、先ほどの72ページの表33で報告をされているIOMのミルクアルカリ症候群の症例のうち、特にカルシウム摂取量が少ない症例について、104ページの30行目の下の四角囲みに記載させていただきます。

これにつきまして、松井専門委員、上西専門委員、柴田専門委員、石見専門委員から御意見をいただいておりますので、後ほど御説明をいただければと存じます。

いただいた御意見を踏まえまして、本ワーキンググループとしてのまとめを104ページの11行目から記載させていただきますので、少し長いですが、読み上げます。

以上より、本ワーキンググループとしては、ミルクアルカリ症候群の症例報告について検討し、その結果、72ページの表33において、比較的カルシウムの摂取量が少ないとされている症例報告のうち、Nabhanら (2004) やCarusoら (2007) の症例ではビタミンDを併用している期間があること、Kaklamanos&Perros (2007) の症例では、患者が胃粘膜びらんによる消化不良の病歴があること、Irtiza-Aliら (2008) の症例の3つ報告されています真ん中の症例ですけれども、症例2では腎疾患の病歴があること、AlMusawiら

(2012) の症例では胃食道逆流症、甲状腺機能低下等の病歴があること、Kashoutyら (2011) の症例では胃酸逆流といった病歴があることから、これらをLOAELの根拠とすることは不適切と判断した。

一方、先ほど赤字で新規項目立てさせていただいたGordonら (2005) の症例は、妊婦の報告ではあるが病歴はなく、食事以外に約3,000 mg/人/日のカルシウムを1カ月間摂取した結果ミルクアルカリ症候群と診断されたものであり、これを妊婦におけるLOAELの根拠とすることが適当と判断した。

また、本ワーキンググループは、31ページに記載があります「1. (1) ③ d. ヒトにおける試験」の知見のとおり、妊娠中にはカルシウム吸収が促進されるため、ミルクアルカリ症候群発症のリスクが高まるとされており、また、このGordonら (2005) の報告は食事由来のカルシウムの摂取量が異なる豪州での症例ではあるものの、表33の症例の中で最も低い血清カルシウム濃度でミルクアルカリ症候群と診断された例であり、同症例を一般の集団におけるLOAELの根拠とすることも可能と判断し、LOAELを3,000 mg/人/日としたと記載をさせていただきました。

以上です。御審議をお願い申し上げます。

○頭金座長 ありがとうございます。

前回までの議論に基づきまして、いろいろと修正がなされております。

「(6) ヒトにおける知見」は幾つかの項目に分かれておりますので、その項目ごとにまずは御議論いただきまして、その後に「⑤ヒトにおける知見のまとめ」についても御議論いただければと思います。

まずは、最初の「①ミルクアルカリ症候群」につきましては、補足資料の請求を行いまして、72ページの表33に記載がある文献が提出されているということでありまして、加えて、新しく3報の文献が追加されているということでありまして。

それを踏まえまして、75ページの3行目に「d. 症例報告 (Gordonら (2005))」で、Gordonらの文献が新しく項目立てをされていることになっておりますけれども、まずは「①ミルクアルカリ症候群」に関しまして、今日は主担当の上西専門委員が御欠席ですので、副担当の祖父江専門委員、何かコメントがありましたらお願いいたします。

○祖父江専門委員 特に追加するコメントはありません。

○頭金座長 同じく副担当の瀧本専門委員、何かコメントがありましたらお願いいたします。

○瀧本専門委員 私も特にございませぬ。

○頭金座長 ありがとうございます。

「①ミルクアルカリ症候群」に関しまして、その他の先生方からコメント、御意見がありましたら、お願いいたします。

新しく項目立てされました75ページの3行目からの「d. 症例報告 (Gordonら (2005))」なのでございますけれども、これはこういう記載内容でよろしいですか。

それでは、新しい項目を立てさせていただくことにしたいと思います。

次の77ページの3行目の「②腎結石」です。これは前回、瀧本専門委員から並びかえの御指示があったかと思うのですけれども、瀧本専門委員、これでよろしいでしょうか。

○瀧本専門委員 わかりやすくなったと思います。これで結構かと思います。

○頭金座長 祖父江専門委員、何かコメントはありますか。

○祖父江専門委員 これでオーケーだと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

そのほかの先生方から「②腎結石」の部分に関しまして、何か御意見、コメント等がありましたら、お願いいたします。

よろしいでしょうか。

次が81ページの22行目の「③前立腺癌」ですが、これについても何か並びかえを行ったということですか。

瀧本専門委員あるいは祖父江専門委員、いかがでしょうか。

○祖父江専門委員 特に私はコメントなしです。

○頭金座長 よろしいですか。

そのほかの先生方から「③前立腺癌」の箇所について、何か御意見、コメントがありましたら、お願いいたします。

よろしいでしょうか。

○高橋課長補佐 89ページの四角囲みに、上西専門委員から論文を1報追加してはどうかと御指摘をいただいておりますが、こちらは、上西専門委員と相談して、必要であれば項目立てをして追加させていただくということでもよろしいでしょうか。

○頭金座長 前立腺癌についての論文が新しく追加されるということですか。

これは中身を精査していただいて、上西専門委員と御相談していただいて追加することでもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そのほか「③前立腺癌」はよろしいでしょうか。

それでは、次は91ページの2行目の「④循環器疾患」です。これも並びかえをしたというだけですか。

瀧本専門委員、祖父江専門委員、これでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そのほか「④循環器疾患」に関して、何か御意見、コメントがある先生方がおられましたら、お願いいたします。

よろしいですか。

ないようでしたら、今回の103ページの2行目の「⑤ヒトにおける知見のまとめ」を御議論していただければと思います。

今回、ミルクアルカリ症候群に関しましての原著の提出があったということで、中身を

精査していただいた内容を「⑤ヒトにおける知見のまとめ」に反映したということですが、ここにつきましましてはいろいろ御意見をいただいていると思うのです。松井専門委員から御意見をいただいているようなのですが、御説明いただけますでしょうか。

○松井専門委員 私のコメントは、105ページの四角に書かれています。

実際、今回のGordonの報告は妊婦の報告です。妊婦の場合はカルシウム代謝がかなり違って、先ほど御説明がありましたように、上西専門委員の報告でもカルシウム吸収が増えているということが知られています。

妊婦の報告を使う場合は、注意を要するという事です。ひよっとすると3,000 mg/人/日は低目に設定されてしまっている可能性があります。妊婦のほうがミルクアルカリ症候群になりやすいという観点からすると、3,000 mg/人/日は低目に設定されている可能性はございます。

ですけれども、今回のリスク評価では、3,000 mg/人/日で問題はないと考えます。実際は、一般化するとこの数字が4,000 mg/人/日になるかもしれませんが、ひとまずここで3,000 mg/人/日という数字を出しても問題はないというのが第1点です。

第2点ですけれども、ミルクアルカリ症候群を採用しているのは1997年のIOMです。IOMも2011年にはその根拠としてミルクアルカリ症候群は使っていません。

その理由は、この評価書の72ページに書かれていますと思いますが、腎臓の障害と血清クレアチニン濃度が高いので、ミルクアルカリ症候群の症例はIOM（2011）では使わない。重要な情報ではあるけれども、使わないということが示されています。実際、その下にある表33ですが、ここでもほとんどが血清中クレアチニン濃度が高いです。

しかし、また戻っていただきまして、私のコメントを見ていただければわかると思いますが、106ページで、ミルクアルカリ症候群の論文をたくさん見ますと、基本的にミルクアルカリ症候群の場合はクレアチニン濃度が高い、全体的にそうになっていますが、カルシウム剤の補給をやめるとクレアチニン濃度が低下するという報告が幾つかありますので、腎障害があるからミルクアルカリ症候群になりやすいのか、又はミルクアルカリ症候群が生じたからクレアチニン濃度が高くなったのかを考えますと、やはりミルクアルカリ症候群の高カルシウム血症に伴って、血清中クレアチニン濃度が上がったと考えてもいいかと思えます。

クレアチニン濃度がGordonの報告でも補給をやめた後に低下してくれたらいいのですが、Gordonの報告では多分出産してしまっているのです。ですから、もし測ったとしても意味がないデータということとなり、総合的に考えると、ミルクアルカリ症候群でクレアチニン濃度が高いのは当たり前であるから、それは余り考慮する必要がないだろうというのが私の結論です。

ですから、Gordonの報告を根拠として採用してもいいとは思いますが。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

そのほか、107ページの四角囲みのとおり、柴田専門委員からも御意見をいただいているようです。

○柴田専門委員 これは前に議論していただいたことと一緒に、Gordonらの報告を先ほど「d. 症例報告 (Gordonら (2005))」にして事務局より出ていますので、それでおしまいということですか。

○頭金座長 ありがとうございます。

石見専門委員も107ページで御意見をいただいているかと思えます。

○石見専門委員 LOAELを設定する場合には、食事からのカルシウムの摂取量と、サプリメントからのカルシウムの摂取量を両方合計してLOAELを設定するのが基本となりますので、食事からの摂取量を足してということが一般的な考え方かなと思えます。

ただ、この報告では、妊婦の方で特にカルシウムの摂取量も特に記載がないということで、3,000 mg/人/日を食事以外のものから摂取したときにミルクアルカリ症候群が発症したということですので、この3,000 mg/人/日という値を使うことはいいかと思うのです。先ほど松井専門委員から御説明があったように、妊婦においてはカルシウムの吸収が更進しているということで、より安全域をとって食事以外のカルシウムの摂取量としての3,000 mg/人/日をLOAELとしてよいのではないかと考えます。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

そのほか、副担当の祖父江専門委員、瀧本専門委員、何かコメントがありましたら、お願いいたします。

○祖父江専門委員 通常、食事由来のカルシウムを加えてというのが普通だということなのですが、カルシウム摂取として過剰になりがちなのはタブレットかサプリメント由来のものが大きいと思うので、それに限定した形の摂取で、この場合Gordonのデータもそれに対応する値になっているので、サプリメント由来の摂取量に関してのULを定めるのが適当なのかなと思えます。

Gordonのデータが妊婦由来であるということで、多少安全域を考えてということになっているかもしれませんが、そういうことで定めるということで、適当ではないかと思えます。

○頭金座長 ありがとうございます。

瀧本専門委員、何かありましたらお願いします。

○瀧本専門委員 私もGordonの症例は妊婦さんということで、ハイリスクは言い過ぎかもしれないのですが、より安全を考えたら重視すべき方だと思うので、この3,000 mg/人/日でよろしいのではないかと思えます。

○頭金座長 ありがとうございます。

まず、最初の点はGordonの論文の評価で、松井専門委員からGordonの報告は妊婦の報告ではあるものの、LOAELとして3,000 mg/人/日をとることについては、適当であるとい

う御意見があったかと思えます。

そのほかの先生方も、これをとるのが妥当ではないかという御意見だったかと思えますけれども、これにつきまして、ほかの先生方から何か御意見がありましたら、お願いいたします。

松井専門委員、104ページの19行目からの「一方、Gordonら（2005）」云々というところから29行目までの「LOAELを3,000 mg/人/日とした」というところの書きぶりはこれでよろしいですか。

○松井専門委員 ちゃんとここに妊婦での問題点が示されていますので、まずはこの書きぶりで問題ございません。その後に吸収のことも書かれておりますので、よろしいかなと思えます。

○頭金座長 ありがとうございます。

先ほど石見専門委員あるいは祖父江専門委員、瀧本専門委員からも御意見があったのですけれども、食事を含めた総摂取量分が基本だと思うが、今回はサプリメントとしてとった分という考えということですか。

これにつきましては、最後に食品健康影響評価に係る点についての議論をこのまとめのところで御議論いただきたいと思えますので、今、石見専門委員等から御指摘いただいた点につきましては、最後に御議論いただければと思っております。

○佐藤委員長 ちょっと質問させていただいてよろしいですか。

72ページの表を見ますと、今、お話になっているGordonの妊婦さんでは、血清カルシウムの濃度が10.6 mg/dLになっていて、これはほとんど正常値ではないかと思うのですけれども、妊婦さんは吸収率が非妊時と変わっているからなのか、あるいはカルシウムに対して影響を受けやすいのか、何かこのあたりは説明があるのでしょうか。

○頭金座長 たしかに10.6 mg/dLは、非常に高カルシウム血症としても軽微だと思うのですけれども、いかがでしょうか。

この値をどう評価していくかということかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○松井専門委員 もう一度濃度を確認していただいたほうがよろしいかと思えますが、このタブレットの中のファイルにありますね。4 mmol/Lのような気がします。

○瀧本専門委員 そうですね。このグラフで見ると、4 mmol/Lですよ。入院時は4 mmol/Lですね。

○頭金座長 補足資料の3番の2ページ目にあるデータですか。

○吉田専門委員 事務局がつくられた表は、恐らく最初のクリニカル・レコードと書いてあるところの、Ionized Calciumに、イオンカルシウムの2.64 mmol/Lがカルシウムの原子量40を掛けられると、10.56 mg/dLになるのです。

だから、トータルのカルシウムではない。トータルのカルシウムはグラフの中の一番高いところが4 mmol/Lですね。

○頭金座長 4 mmol/Lですからね。

- 瀧本専門委員 高いですね。
- 松井専門委員 めちゃくちゃ高いですね。
- 吉田専門委員 かなり高いですね。
- 佐藤委員長 では、全然問題はないのですね。
- 吉田専門委員 この表の表記の問題です。
- 頭金座長 数字が違っているようです。
- 高橋課長補佐 現在の数値は、2011年のIOMの評価書のTableから転記したものでございますが、修正できておらず申しわけありません。
- 頭金座長 実際のデータを見ると、4 mmol/Lになっています。
- 高橋課長補佐 ご議論いただいている文献は、「補足文献3」としてタブレットに入っております。
- 頭金座長 補足文献3ですか。2枚目の左上にグラフがございます。  
よろしいでしょうか。  
それでは「(6) ヒトにおける知見」について、そのほか全般的な点でも結構ですので、何か御意見、コメントがありましたら、お願いいたします。  
では、このまとめの文章も特にこれで問題ないということでよろしいですか。  
どうぞ。
- 祖父江専門委員 前は欠席したので議論があったのかどうか分からないのですが、私がコメントで書いたのが、カルシウム摂取に関してはリスクだけではなくてベネフィットがあるのです。ここでは前立腺癌のことが長々と書いていますけれども、奇異に感じるのは、カルシウム摂取ががんとの関連で登場してくるのは大体大腸がんの話が主でありまして、それは予防的に働くというほうが多いのです。  
カルシウムをサプリメントで摂取することで、大腸がんの予防になる。そういうことをまとめたドキュメントもあったりして、1,200 mg/人/日ぐらいを推奨しますと書いてあるのです。  
リスクのほうに注目してこういう評価書をつくるのは、それはそれでいいのでしょうかけれども、ベネフィットのほうに全く出てこずに論議されているのも何か奇異な気がするところがある点です。  
そうすると、最終的にリスクのほうだけを考えて評価書をつくった場合に、読み手はどう考えるかということ、これは一体何のリスクの話をしているのかがポイントで、読み手のほうでリスクとベネフィットの勘案をして考えることになると思います。  
ということは、リスクをどうやって決めたのか。この場合はミルクアルカリ症候群でしょうけれども、それで決めたということを最終的なところでも明示するような形がいいような気がしますというところでは。
- 頭金座長 最終的なというのは、食品健康影響評価のところですか。
- 祖父江専門委員 通常は何で決めたかなどということは、リスク評価の最終的なところ



で余り明示はしないですよ。しますか。

○頭金座長 NOAELをとった根拠になる試験については、食品健康影響評価のところでは議論をいただければと思います。

○祖父江専門委員 そういうことを明示した上でのリスク評価ということがわかるような形が望ましいかなとは思いました。

○頭金座長 ありがとうございます。

そのほかはよろしいでしょうか。

ないようでしたら次に進みたいと思うのですが、前回まで御議論いただきました項目について「I. 評価対象品目の概要」から順に議論を受けての修正点等について、事務局より説明をしてください。

○後藤評価専門官 ありがとうございます。

それでは「I. 評価対象品目の概要」から説明をさせていただきます。6 ページ目の3行目が「I. 評価対象品目の概要」です。

7 ページ目ですけれども、12行目の「(2) 栄養成分としての機能」の修正につきましては、第1回ワーキンググループの御審議を踏まえ、修正をいたしました。

続きまして、12ページ目の12行目の「②IOM/FNBにおける評価」でございます。ここにつきましては松井専門委員から御意見をいただきまして、ULの設定根拠につきまして、少し詳しくに記載をさせていただきました。

13ページ目の10行目からがULの設定根拠になってございます。

簡単に説明を申し上げますと、0-6カ月児につきましてはランダム化試験より、NOAELとして1,750 mg/人/日。これをUF2で割りまして、丸め処理を行い、1,000 mg/人/日とされています。

次に、6-12カ月児につきましては、不確定要素を考慮するという記載がございました。これで1,500 mg/人/日とされており、1-8歳児におきましては、1997年のIOMで設定された2,500 mg/人/日で低過ぎるという根拠はなく、代謝能等を考慮して妥当であると記載がございました。

9-18歳の人につきましては、さらに大きい骨への沈着速度を考慮し、3,000 mg/人/日としたということでございます。

次に、19-50歳につきましては、データが限られているということで、51歳以上について、初めに検討がなされております。腎結石の発生に関するJacksonら(2006)の論文を根拠に、LOAELを2,000 mg/人/日とされており、28行目に飛びますけれども、内挿法により19-50歳の成人におけるULを2,000 mg/人/日と3,000 mg/人/日の中間である2,500 mg/人/日としたということでございます。

妊娠・授乳中の女性につきましては、カルシウム要求量は非妊娠・非授乳中の女性と異なるとする根拠はないということで、同じULとされており。

続きまして、14ページの19行目が「⑤United Kingdom Expert Group on Vitamins and

Minerals (UK EVM) における評価」でございます。ここで「カルシウムサプリメントのガイダンスレベル」という言葉が出てきますが、瀧本専門委員より、そのガイダンスレベルという言葉につきまして、解説は必要ないでしょうかという御意見をいただきました。

そこでガイダンスレベルという言葉につきまして、説明を加えております。14ページの一番下の欄外ですけれども「ULの設定が困難な場合に設定されることがある指標。安全性の評価に、ULと同様に用いられることがある」と記載させていただきました。

修文等、御検討いただければと存じます。

「I. 評価対象品目の概要」につきましては、以上です。

御議論のほど、よろしく願い申し上げます。

○頭金座長 ありがとうございます。

ただいま説明がありました13ページのIOMの設定根拠について新しく記載がなされているのですけれども、松井専門委員、御意見がありましたらお願いいたします。

○松井専門委員 基本的に他の評価書でUL等が決められている場合は、これからは、その根拠をちゃんと書いていただきたいと感じて、今回、IOMを書き直したらと提案させていただきました。

ここにあるように、IOMのカルシウムのULの決め方はかなりラフというか、とにかく苦しいところで決めたというのがこの文章からわかると思います。

それがわかるような書きぶりをしていただけたらいいということで、このような表現になっていると思います。

○頭金座長 松井専門委員、記載内容、文章はこれでよろしいですか。

○松井専門委員 問題ないです。

○頭金座長 ありがとうございます。

もう一点、14ページの22行目のカルシウムサプリメントのガイダンスレベルにつきまして、瀧本専門委員、これでよろしいでしょうか。

○瀧本専門委員 解説はこの内容で結構です。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

その他、この「I. 評価対象品目の概要」について、副担当の石見専門委員、何かコメントがありましたらお願いいたします。

○石見専門委員 特にございませぬ。

○頭金座長 ありがとうございます。

その他の先生方から「I. 評価対象品目の概要」につきまして、前回までの議論を踏まえて修文がなされているのですけれども、何かコメントがありましたら、お願いいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、次の「II. 安全性に係る知見の概要 1. 体内動態」の説明をお願いいたし

ます。

○後藤評価専門官 それでは、17ページの15行目の「1. 体内動態」について、御説明をさせていただきます。

本項目につきましては、松井専門委員、横田専門委員に御指示をいただきながら、新規項目を幾つか追加させていただいております。

18ページの11行目の「c. カルシウムのホメオスタシス (IOM (2011))」です。この知見につきましては、血液中のカルシウムイオン濃度は、主にPTHとカルシトリオールによって厳密に調節されているという内容になってございます。松井専門委員からの御意見をいただき、新しく項目立てさせていただいたものでございます。

次に、19ページの2行目の「d. カルシウムのホメオスタシス (Blaineら (2015))」でございます。ここも松井専門委員から御意見をいただきまして、以前にございました25ページの「②吸収」の「f. 吸収 (ヒト) (Guèguen&Pointillart (2000))」を削除し、かわりに、Blaineら (2015) を入れてはどうかということで、そのようにさせていただいております。

内容といたしましては「図1 成人におけるカルシウム出納」が一番わかりやすいと存じますけれども、約400 mgが腸管で吸収され、約200 mgが体内から腸管へ分泌されることにより失われる。したがって、正味のカルシウム吸収は約200 mgとなる。また、カルシウムの尿中排泄は100から200 mg/日となるといった内容でございます。

少し飛びまして、22ページの6行目の下の四角囲みですけれども、松井専門委員より御意見をいただきました。文献をいただきましたので、23ページ目に「b. 吸収 (ヒト) (Díaz de Barbozaら (2015))」及び「c. 吸収 (ヒト) (Blaineら (2015))」として新しく項目を立てまして、文章の記載をいたしました。

また、これらの「b. 吸収 (ヒト) (Díaz de Barbozaら (2015))」及び「c. 吸収 (ヒト) (Blaineら (2015))」を追加するかわりに、上にごございます20ページの5行目の「a. 吸収 (ヒト) (Guèguen&Pointillart (2000))」を削除してはどうかという御意見をいただきましたが、ここは削除でよろしいかどうかとも御意見をいただきたいと存じます。

23ページ目の「b. 吸収 (ヒト) (Díaz de Barbozaら (2015))」ですけれども、この文献につきましては、主な内容としては、カルシウムの吸収には細胞内を通過する経路、細胞間隙を通過する経路があるということで、細胞内を通過する経路には、Ca<sup>2+</sup>チャネルやCa<sup>2+</sup>ATPアーゼといったものが重要であるということ、細胞間隙を通過する経路では、タイトジャンクションたんぱく質が関与しているということ、カルシトリオールが消化管におけるカルシウム吸収を主に調節しているということが記載されております。

29行目の「c. 吸収 (ヒト) (Blaineら (2015))」につきましては、次の24ページにわたっていますけれども、細胞内に流入したカルシウムは、カルモジュリン・アクチン・ミオシン複合体Iと可逆的に結合し輸送されるといったことが記載されてございます。

25ページの12行目の「f. 吸収 (ヒト) (添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カル

シウム』(2013)で引用(Guèguen&Pointillart(2000))」は、先ほど御説明をさせていただいたとおり、削除させていただいてございます。

27ページ3行目の下の四角囲みですけれども、26ページの「g. 吸収(ヒト)(Amesら(1999))(添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』(2013)及びSCF(2003)で引用)」、28ページの「h. 吸収(ヒト)(Lorentzonら(2001))(添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』(2013)及びSCF(2003)で引用)」の2項目につきましては、松井専門委員より御意見をいただきまして、37ページのとおり、項目として新しく「(1)カルシウムについて」の「⑤ビタミンD受容体遺伝子多型」という項目を入れさせていただきまして、そちらに移動しております。

次に、32ページの「④排泄」です。3行目の「a. ヒトにおける試験(Charlesら(1983))」と11行目の「b. ヒトにおける試験(Charlesら(1991))」がございまして、こちらから先生方からいただいた御意見を踏まえまして、修文をさせていただいております。

続きまして、34ページ目は26行目の下の四角囲みのとおり、横田専門委員から御意見をいただいております。いただいた御指摘を踏まえまして、新規項目として35ページ目の10行目に「f. 排泄(ヒト)(トートラ 人体の構造と機能(原書第13版、編訳第4版)(2012)、標準生理学(第7版)(2009))」という新規項目を追加させていただきました。

次に、その下の15行目の下の四角囲みですけれども、松井専門委員より御意見をいただきましたので、それを踏まえまして次のとおり新規項目立てをし、文章を記載させていただいております。

「g. 排泄(ヒト)(Blaineら(2015)(再掲))」も少し詳しくなっておりますけれども、腎臓の糸球体でろ過されたカルシウムがどのように再吸収されるのかといったことについて、記載をさせていただいております。

37ページの2行目です。先ほど御説明させていただいたとおり「⑤ビタミンD受容体遺伝子多型」として新規項目立てをし、2つ知見をここに移動させていただきました。

38ページの38行目から「(4)体内動態のまとめ」です。松井専門委員より、まとめの文章案をいただいております。

39ページの1行目を御覧ください。

カルシウムの過不足に応じて分泌が調節されるPTH、CT、1,25(OH)<sub>2</sub>Dなど、カルシウム代謝調節ホルモンにより腸管におけるカルシウム吸収、腎臓におけるカルシウム再吸収(尿中カルシウム排泄)、骨におけるカルシウム出納が調節され、その結果、血清中カルシウム濃度は狭い生理学的範囲に維持される。カルシウムの見かけの吸収率と摂取量は反比例し、炭酸カルシウムとして摂取したカルシウムの吸収率も、その摂取量の増加に伴い減少する。また、カルシウムの経皮的損失量は、尿中排泄量の50%程度となる場合もあり、血清カルシウム濃度の上昇に伴ってカルシウムの経皮的損失量は増加する。本ワーキンググループは、炭酸カルシウムの食品健康影響評価を行うに当たり、カルシウムの高いホメオスタシス機能に着目する必要があると考えた。

ここまでが「1. 体内動態」になってございます。

それでは、御審議のほどよろしくお願い申し上げます。

○頭金座長 ありがとうございます。

これまでの議論を踏まえて、新しく項目立てをされた内容、それに伴って削除されている項目もございます。

まずは、松井専門委員から御意見、コメントをお願いいたします。

○松井専門委員 第1回目の会議でいろいろコメントを先生方からいただいたと思います。それに対応する新しい文献の追加になっていると思います。

一点だけ、37ページに気になることがあります。ビタミンD受容体の遺伝子多型についての言及があります。この場合、遺伝子多型を評価書でなぜ書かなければいけないのかというところに返りますと、やはりリスクに人種間の差とかの影響が出てしまう可能性がある。遺伝子多型が大きく変わるような集団間で、特にリスクに関する情報の共有はできない可能性がございます。

ここでは、どちらも海外での報告が書かれています。一応、遺伝子多型をこのようにお示しになるのであれば、日本人のビタミンDのレセプターの遺伝子多型はどうなっているのかを書いておいたほうがいいのかなと感じまして、コメントはさせていただいております。

ただ、問題は実際、遺伝子多型とカルシウムの健康被害の関連はほとんどわかっていないので、評価には使えないと思います。

○頭金座長 受容体の遺伝子多型の民族差はデータとしてありますか。

○松井専門委員 これは明らかです。多型の種類によるのですけれども、ここで示されていますFです。37ページの「a. 吸収と骨密度(ヒト)(Amesら(1999))」の変異頻度は、コーカソイドとモンゴロイドは変わりません。アフリカ系では明らかに違っています。ほかの多型もいろいろパターンがあって、やはり人種間差がかなりあるようです。

○頭金座長 わかりました。

松井専門委員の御意見は、受容体の遺伝子多型が具体的にどのようにカルシウムのリスクに影響するのかについては明確ではないので、この評価に加える必要はないけれども、受容体の遺伝子多型に民族差があることは留意しておくべきであるという御意見でよろしいですか。

○松井専門委員 そのとおりです。

○頭金座長 それにつきましては、今回のリスク評価については直接関係ないということであれば、今日、ここで御議論したという議事録が残りますので、そういう形でもよろしいでしょうか。

○松井専門委員 それで構いません。

○高橋課長補佐 先生方のご議論を承りますと、「⑤ビタミンD受容体遺伝子多型」は参考資料と整理させていただいたほうがよろしいのでしょうか。

○頭金座長 参考資料にしてはどうかということなのですが、いかがでしょうか。  
どうぞ。

○梅村専門委員 評価に直接影響を与えるかどうか分からないのであれば、参考資料の  
ほうが適切かと思います。

○頭金座長 ほかの先生方はいかがでしょうか。

○松井専門委員 私もそのように思います。

先ほどの話は、この論文を評価書に組み入れるならばという前提です。

○頭金座長 他の先生方、いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。

37ページの2行目の「⑤ビタミンD受容体遺伝子多型」について、参考資料という記載  
をするという御意見なのですけれども、よろしいでしょうか。

○高橋課長補佐 松井専門委員の御意見を承りまして、論文を残すのかどうかにつきまし  
ても、ご指示いただければと思います。

○頭金座長 いかがでしょうか。

○松井専門委員 また、基本的に評価に使えないわけですから、残さなくてもよろしいか  
とは思いますが。

○頭金座長 ほかの先生方、御意見がありましたら、お願いしたいと思います。

どうぞ、山添委員。

○山添委員 要は、日本人に適用することを考えれば、これは遺伝的な個人差に関係する  
かどうかという議論にかかわるかどうかで、先ほどのお話をお伺いしますと、これはドイ  
ツやアフリカンの方々に顕著だけれども、それ以外の民族では顕著ではないというお話が  
ありました。だから、ここで議論をしたということで、今回の分はなしにするという考え  
方が一つ。

もう一つは、この記載については、アフリカンの人たちについて見られるけれども、  
それ以外の民族、日本人を含めたところについては、それについての報告はないという形  
を書いておいて、参考とするかの2つのどちらかを選ばれるのも一つの方法かと思いま  
す。

○頭金座長 ここで議論したという記録を残して削除するか、あるいは参考資料としてこ  
こに残して、それはアフリカンの人とそれ以外では違うのだということを参考として残し  
ておくという選択肢です。

どうぞ。

○松井専門委員 私の発言が不明瞭で申しわけございません。

Fokの多型のことです。多型の種類はたくさんございまして、37ページの「a. 吸収と  
骨密度(ヒト)(Amesら(1999))」のFokの多型については、FF型がアフリカンに非常に  
多いということが知られています。

ただ、「b. 骨密度(ヒト)(Lorentzonら(2001))」に何種類もほかに多型がありますが、  
これは一概にどの人種がと言えないところがございまして。モンゴロイドとコーカソイ

ドでアレル頻度が違うという多型もございます。

○頭金座長 あくまでも37ページの「a. 吸収と骨密度（ヒト）（Amesら（1999）」に、今回載せられている部分の多型に関してはアフリカンがあるけれども、その他にも幾つもの受容体には多型があつて、それぞれ恐らく機能に対しての影響が違ふ可能性があると思うのですが、包括的な評価はまだよくわからないということですか。

○松井専門委員 機能については、かなり日本人での多型の評価も行われていて、例えば骨粗鬆症のリスクが高い多型も報告的にはあり、機能についてはかなりわかつてはきていますが、問題は過剰に対する耐性です。それについてはほとんど多型との関係は論文がないと思います。

ですから、リスク評価をするに当たって、多型は使いづらいという情報になっています。

○頭金座長 そのほか、先生方、御意見はいかがでしょうか。

○山添委員 そうすると松井専門委員、今回、我々は安全性で過剰のことはリスクを考える場合には、余り役に立たない。今回の評価については、これまでの研究をそのままということですよ。

そうすると、ここで議論したということで、削除してもいいのではないかと思います。

○頭金座長 梅村専門委員。

○梅村専門委員 私もその意見に賛成です。

○頭金座長 今日の調査会でいろいろ松井専門委員から御意見を伺ったということは記録に残して、将来的に多型のリスクに対しての影響が明らかになった段階では、新しい知見が加わっていくのだらうと思いますけれども、現段階では、このリスク評価については、特に参考にすることもできないということで、そういう影響が将来的にあるかもしれないということ記録して、ここは削除するというだけでもよろしいでしょうか。

○松井専門委員 それで結構でございます。

○頭金座長 横田専門委員からも御意見をいただいているかと思うのですが、コメントがありましたらお願いいたします。

○横田専門委員 私からは、松井専門委員の追加資料などからでも、細かなホメオスタシスの状態の内容などが非常に細かく数値まで出たりもしていますので、余りぼんやりとした記述は、かえって要らないのではないかとということで、17ページの18行目にある「a. カルシウムのホメオスタシス（添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）で引用（JECFA（1974））」の記述は要らないのではないかと。比較的少量とか比較的大量というあやふやな文言が書かれているものを残しておくのはバランスが悪く、参考にならない。この内容はこれ以降の文章に十分書かれておりますので、削除してもいいのではないかと意見をいたしました。

それ以外については、特にございません。

○頭金座長 17ページの18行目からの「a. カルシウムのホメオスタシス（添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）で引用（JECFA（1974））」は必要ない

のではないかという御意見ですか。

○横田専門委員　そうです。

○頭金座長　これにつきまして、いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。

ここに書かれていることは後ろのほうでその他の項目でカバーされていると考えてよろしいのですか。

○横田専門委員　そうです。

○頭金座長　削除してはどうかという御意見ですが、それでよろしいでしょうか。

よろしいですか。

では、17ページの18行目の「a. カルシウムのホメオスタシス（添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）で引用（JECFA（1974））」の項目の試験は削除するというにしたいと思います。

そのほか「1. 体内動態」に関しまして御意見がありましたらお願いしたいと思うのですが、どうぞ。

○石見専門委員　23ページのカルシウム吸収のメカニズムのところ、たくさん書いていただいているのですけれども、ちょっとわかりにくいかなという印象があるのです。

例えば、23ページの「b. 吸収（ヒト）（Díaz de Barbozaら（2015））」ですけれども、8行目の「Ca<sup>2+</sup>の吸収には、細胞内を通過する経路と細胞間隙を通過する経路がある」は、恐らく通常ですと「能動輸送と受動輸送がある」みたいな書き方だと思うので「細胞内を輸送する経路（能動輸送）と間隙（受動輸送）」と書いていただいたほうがわかりやすいかなというのと、その下に「細胞内を通過する経路は3つの段階」とあって、それが9行目ですよね。

15行目から「細胞間隙を通過する経路では」とそれぞれの経路の細かいことが書いてあるのです。

20行目から「カルシトリオールが、消化管におけるCa<sup>2+</sup>吸収を」とあって、恐らくカルシトリオールは8行目からの能動輸送を実際に担っているわけで、3つに分けて書くと非常にわかりにくいと私は感じたので、もう少しわかりやすく書いたらいかがかなと思いました。

33行目から「c. 吸収（ヒト）（Blaineら（2015））」も「細胞間隙を通過する経路は受動的であり」というのがずっと書いてあって、2行目の「カルシトリオールはプロテインキナーゼCの活性化～」は受動輸送のところをカルシトリオールがモディファイするみたいなことが書いてあって、4行目からは「しかし、カルシトリオールの主なカルシウム吸収促進作用はカルシウムの能動輸送の調節である」とあって、ここも非常にわかりにくいので、カルシトリオールが受動輸送に関係しているというところは、そんなにこの評価書（案）では重要ではないのではないかと思うので、ここは削除して、実際のカルシトリオールの働きについては24ページの10行目から「カルシトリオールは」ということで説明が



あるので、ここの24ページの2行目から5行目は要らないのではないかと思います。一般の方たちのためには整理した方がいいのではないかと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

かなり詳しく書かれているところがあるのですが、松井専門委員、いかがですか。

○松井専門委員 細胞内を通過する経路が能動輸送かということ、すべてが能動輸送とはいえないわけです。3段階にわたっていて、結局、細胞内からのくみ出しは能動輸送ですけれども、細胞に入ってくる段階は受動的で、ですから、細胞内を通過する経路が全部能動的であるという表現はちょっとまずいかなと感じています。

細胞内に入ってくるのは促進拡散というのが普通の表現だと思います。

メカニズムについては、確かにわかりにくいかもしれません。23ページの15行目から19行目は受動輸送の問題が書かれていて、石見先生がおっしゃるように確かにわかりにくい。

さらに、カルシトリオールのは先ほども石見先生がおっしゃいましたように、メインは細胞内を通過する輸送ですけれども、ここにも書いてありますが、このごろクロージンの発現を変える、ファンクションを変えることがかなり言われてきて、多分2002年ぐらいだったかと思いますが、そのくらいからParacellularの経路を活性型ビタミンDが調節しているのだということが言われていて、ここに2つ総説を示していますけれども、どちらでもその表現があるものですから、このように入りました。

石見先生がおっしゃるように、簡単に書くのもいいのかもしれませんが、ここまで詳しく書く必要はないのかもしれませんが。

ただ、第1回目の会議で、トランスポーターとかメカニズムを詳しく書いたほうがいいというコメントがあったので、このように詳しく書かれている論文を紹介させていただいたということです。

○頭金座長 ほかの先生方から、御意見はいかがでしょう。

松井専門委員はこのままでいいということですか。

○松井専門委員 もうちょっとわかりやすくしたほうがよろしいかとは思いますが。

済みません。

○頭金座長 それでは、松井専門委員と事務局でこの部分をわかりやすいように修文していただければと思うのですけれども、よろしいですか。

よろしいでしょうか。

それでは「(4) 体内動態のまとめ」が38ページの38行目からあるのですが、松井専門委員がつくっていただいたと思うのですけれども、ここの部分に関しまして、先生、何かコメントはございますか。

○松井専門委員 別にございません。

今回の評価で必要なのは、カルシウムの場合は高い恒常性があるということがポイントになっていて、たくさんカルシウムを摂取すると吸収が抑制される。これは評価するに

当たって、考慮すべき点であろうと感じていまして、それをここに示させていただいています。このくらいのほうがいいのか。

第1回目の審議で、ここにもうちょっと詳しくいろいろ論文を入れ込んだらどうなのかというコメントもあったと思いますが、ここはあくまでもまとめですので、評価に必要な、最小限のところだけをかなり簡略化した形で入れさせていただいたつもりです。

○頭金座長 ありがとうございます。

どうぞ、柴田専門委員。

○柴田専門委員 一つだけなのですが、1行目に「1,25(OH)<sub>2</sub>D」とあって、先ほどざっと見たら初めて出てくるのです。あとは全部カルシトリオールで書いてあったと思っただけです。

○頭金座長 同じ物質ですので、統一してお願いいたします。

事務局、わかりましたか。

○高橋課長補佐 承知いたしました。

○頭金座長 そのほか「(4) 体内動態のまとめ」について、御意見はございませんでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、次の項目の「(1) 遺伝毒性」についての説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 ありがとうございます。

それでは、39ページの「(1) 遺伝毒性」を御覧ください。第1回のワーキンググループでの御議論を踏まえまして、伊吹専門委員よりいただいたコメントアッセイの文献について、39ページの表4の一番上に追記をさせていただいております。

「(1) 遺伝毒性」につきましては、以上です。

よろしくをお願いいたします。

○頭金座長 39ページの表4に追加されたということですが、伊吹専門委員、これでよろしいでしょうか。

○伊吹専門委員 前々回の会議で、この論文を入れるかどうかということで、年代が問題になりましたが、コメントアッセイの方法が確立されたのがこの10年ぐらい前でした。また、この試験の結果は陰性ということ、遺伝毒性の報告は非常に少ないということから、この論文を入れてもいいかなと判断しました。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは「(1) 遺伝毒性」に関しまして、そのほかの先生方から御意見がありましたら、お願いいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、次に移りたいと思うのですが、次は「(2) 急性毒性」「(3) 反復投与毒性」「(4) 発がん性」について、説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 ありがとうございます。

41ページの6行目が「(2) 急性毒性」です。ここについては、特に修正はございません。

42ページの3行目が「(3) 反復投与毒性」でございます。44ページ17行目は、第2回の御議論を踏まえまして、削除させていただきました。

続きまして、50ページの30行目に「③反復投与毒性のまとめ」がございます。本文自体は51ページにわたってございます。

7行目からが本ワーキンググループとしての結論でございます。こちらにつきましては、第2回の御議論を踏まえ、修正をさせていただきました。

また、20行目の最終段落につきましては、一部、「ミネラル濃度」という文言を「ミネラルの体内レベルへの影響」といったように修正をさせていただいております。

後ほどこのまとめの文案について、御議論いただければと思っております。

同じ51ページの27行目が「(4) 発がん性」です。こちらにつきましては、特に修正等はありません。

以上が「(2) 急性毒性」「(3) 反復投与毒性」及び「(4) 発がん性」でございます。

よろしくお願ひ申し上げます。

○頭金座長 ありがとうございます。

「③反復投与毒性のまとめ」も含めまして、削除された項目がございます。それと「③反復投与毒性のまとめ」についてですが、まずは主担当の高須専門委員、コメントがありましたらお願いいたします。

○高須専門委員 前回までのワーキンググループの議論を踏まえての修正ということで、そのときの知見の報告内容が曖昧なところがある文献を削除することと、まとめの文章に関しても、このような修正でよろしいかと思ひます。

あとは文言の濃度の、事務局の方より御提案いただいたものもこれでよろしいかと思ひます。

○頭金座長 「③反復投与毒性のまとめ」の部分もよろしいですか。

○高須専門委員 そうですね。これも前回に議論があったのですけれども、文言として「高濃度」というのがなかなかわかりにくいということで「必要量を大きく上回る量」と言いかえたという形で、これでよろしいかと思ひます。

○頭金座長 ありがとうございます。

副担当の梅村専門委員、お願ひします。

○梅村専門委員 特にコメントはありません。

○頭金座長 ありがとうございます。

「(2) 急性毒性」「(3) 反復投与毒性」「(4) 発がん性」に関しまして、まとめの文章も含めまして、御意見がありましたら、そのほかの先生からもお願ひしたいと思ひますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次に移りたいと思います。次は「(5) 生殖発生毒性」について、説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 ありがとうございます。

「(5) 生殖発生毒性」は53ページの9行目からになります。個々の試験につきましては、特に修正等はありません。

69ページの4行目の「③生殖発生毒性のまとめ」を御覧ください。16行目の下の四角囲みでございますけれども、第2回ワーキンググループでの御審議を踏まえ、NOAELはとれないものの反復投与毒性と同様に「③生殖発生毒性についてのまとめ」に特記する事項がないかどうかという点につきまして、70ページの一番上にございますとおり、北條専門参考人よりコメントをいただいております。

後ほど御説明をいただければと存じます。

「(5) 生殖発生毒性」につきましては、以上です。

よろしく願いいたします。

○頭金座長 ありがとうございます。

「(5) 生殖発生毒性」に関しましては、69ページの「③生殖発生毒性のまとめ」で16行目の下の四角囲みの「事務局より：」で、生殖発生毒性についてもまとめに特記する事項がないかということで、北條専門参考人からは特に必要はないということなのですが、御説明を北條専門参考人からお願いいたします。

○北條専門参考人 69ページの下事務局からの問い合わせに関して、これまでの生殖発生毒性試験を参照した試験各種を見直してみまして、その中でもNOAELを得られないと判断させていただきました試験の中には、高濃度の炭酸カルシウムを母動物や親動物に投与した際に、胎児や児動物の低体重といった変化があると報告はあるのですが、これらの試験はいずれも用量とか例数といった試験の設計が不適切だったりとか、実験の詳細が不明であったりしたということで、書いている試験の結果の信頼性自体が乏しい。

結果の信頼性が疑わしくて、報告されている変化が化合物の投与の影響によるものかどうかは難しいと思われましたことから、NOAELが得られなかった試験からの内容については、生殖発生毒性の評価対象としては取り扱わないのが妥当ではないかと思われました。

改めて特に追加する事項はないと思われましたので、このような回答をさせていただきました。

○頭金座長 ありがとうございます。

これは吉田専門委員から以前、コメントをいただいたように思うのです。

○吉田専門委員 要するに、その前のところで事実だけを書いたので、それと合わせなくてよろしいのでしょうかといった質問をしたのです。そのときに山添委員から、これは生殖発生毒性なので、そういう不確かなものは実験結果を述べることも控えるほうが妥当でしょうという御意見をいただいたので、これで結構でございます。

○頭金座長 記載しないということではよろしいですか。

○吉田専門委員 それで結構です。

○頭金座長 ありがとうございます。

そのほか、生殖発生毒性試験に関しまして、御意見がありましたらお願いしたいと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

それでは、前回までの議論を踏まえた全体的な見直しについて、今まで御議論いただきましたけれども、全体的に追加、言い忘れたということがございましたら、お願いしたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

それでは、次に「IV. 食品健康影響評価」になるのですが、ここで10分間休憩し、4時から始めたいと思います。4時から最後のまとめになります「IV. 食品健康影響評価」について、御議論いただきたいと思います。

では、休憩に入りたいと思います。

(休憩)

○頭金座長 それでは、4時になりましたので、議論を再開したいと思います。

添加物「炭酸カルシウム」に係る食品健康影響評価について、栄養成分関連添加物ワーキンググループの審議の結果を取りまとめたいと思います。

○村田委員 済みません。その前に前のところで質問してよろしいでしょうか。

2つ教えてほしいのですけれども、一つは先ほどの代謝のところの39ページで、内容はよくわかったのですが、生理的な範囲がとても狭いということで、突然「経皮的損失量」という言葉が出てきたのです。それはその前に全然なかったのですが、特段説明することはないのかということ。

○頭金座長 何行目でしょうか。

○村田委員 39ページの7行目あたりの「経皮的損失量」は、私は余りこういうものを知らなかったのですが、特段、今までのところに出ていなかったような気がするのですが、これは排泄になるので、それがなければいいのですが、あるなら何か説明してなくていいのかなというのが1点です。

もう一点は、先ほどの103ページの「⑤ヒトにおける知見のまとめ」なのですけれども、私はこういうものはよく知らないのですが、実際に過剰摂取の関係で「①ミルクアルカリ症候群」と「②腎結石」と「③前立腺癌」と「④循環器疾患」がそれぞれ挙げられて、最初の2つの「③前立腺癌」と「④循環器疾患」は、因果関係として十分な根拠がないと判断した。

これはよろしくて、次に「①ミルクアルカリ症候群」と「②腎結石」については因果関係があると判断したと書いてあるのです。その上の前回の「添加物評価書『炭酸カルシウム及び酸化カルシウム』(2013)」の評価で、7行目に「カルシウムの摂取と腎結石のリスクについては、研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である」と書いてあって、ここで今回は因果関係があるという判断をしたわけなのではと思うけれども、それがどれをもって判断したのかが私は読んでいてわからなかったのです。

77ページから81ページまで腎結石のことが幾つか書いてあるのですけれども、それぞれ何となくリスクの低下が逆に認められるというのが最初にあって、次がサプリメントとビタミンDで、多分、これが腎結石のほうが多いように書いてあって、その次もリスクに負の相関があるとか逆のことが書いてあっていろいろ違うので、要するに、どれをとったからこうなったのかがわかるようにしていただくとありがたいと思ったのですが、その辺はいかがでしょうか。

○頭金座長 ありがとうございます。

最初の39ページの「(4) 体内動態のまとめ」の7行目に「また、カルシウムの経皮的損失量は、尿中排泄量の50%程度となる場合もあり」云々と書いてあるのですが、これについて「経皮的損失量」の根拠になるような論文はどこにあるのかということかと思うのですけれども、松井専門委員、これはわかりますか。

○松井専門委員 32ページの「④排泄」の「a. ヒトにおける試験 (Charlesら (1983))」「b. ヒトにおける試験 (Charlesら (1991))」に経皮排泄が示されています。実際に尿中排泄の比較はここには書いてありませんが、この数字を見たらそれがわかるということです。

○村田委員 わかりました。ありがとうございます。

○頭金座長 もう一点が77ページからの「②腎結石」になるのですけれども、確かに御指摘のように、81ページの14行目から「g. 腎結石のリスクのまとめ (SCF (2003))」が書かれております。ここには結論としては、17行目から18行目にかけて「カルシウムの摂取と腎結石のリスクとの関連を明らかにすることはできなかった」と記載がされているのですが、最終的な「⑤ヒトにおける知見のまとめ」で、103ページの28行目に「腎結石については、因果関係があるものと判断した」という記載があるというところで、矛盾しているのではないかという御指摘かと思うのですが、事務局から説明をお願いします。

○高橋課長補佐 ご指摘のとおり、81ページの13行目に〈まとめ〉と書かせていただいておりますが、これはあくまでもSCFというEUの評価機関が、2003年にこのように結論していることを書かせていただいております。

一方、村田委員から御指摘をいただきました腎結石の件につきましては、103ページ29行目から、WGのご判断として、介入研究の報告が2つ得られているがNOAEL又はLOAELを設定するのが難しいとされております。したがって、これらの介入研究が因果関係の判断に関連するものかとは思いますが、記載ぶりについて、今日は御欠席でございますが、上西専門委員と相談させていただければと存じます。具体的には、因果関係があるものと判断したとの記載に理由を追記するなどして、わかりやすくできないか、また、先ほど申しました〈まとめ〉の項目について、SCFの記載をどうするかも含めまして、もう一度御相談させていただくのではいかがでしょうか。

○頭金座長 そうですね。

この順序が確かに御指摘のように、上から順番に読んでいくとちょっと逆かなという

印象もありますので、そこら辺は村田委員、根拠になるのは先ほど事務局から説明がありました30行目と31行目に書かれているデータということです。

○村田委員 これが重要だということですね。わかりました。

○頭金座長 記載ぶりについては、主担当の上西専門委員と御相談しながら修正したいということでもよろしいでしょうか。

○村田委員 はい。

○頭金座長 ありがとうございます。

どうぞ、佐藤委員長。

○佐藤委員長 今の経皮的損失についてなのですからけれども、余り言われていることではないので、多分、汗もしくは表皮あるいは角質が落ちることに伴うものだろうと思うのですが、どういうものであるかは書き加えておいていただいたほうが多分、わかりやすくなるのではないかと思います。

○頭金座長 それは例えば32ページでしょうか。

○佐藤委員長 書き方の問題だけですけれども、経皮的損失の中に、例えば「汗を通じて」とか何か括弧書きみたいなもので、あるいは「皮膚の落屑」みたいなものを書いておいてもらったら、わかりやすくなるかと思うのです。

○頭金座長 松井専門委員、いかがでしょうか。

○松井専門委員 この試験は非常に短期間の試験で、ラジオアイソトープを使った試験ですので、多分、上皮の剥離は含まれていないと思います。

基本的に汗だとは思いますが、具体的には忘れましたが、論文にはっきり汗とは書かれていなかったと思います。もう一度論文を見直して、そこを確認したらよろしいかと思います。

○山添委員 上の1983年のものは汗と書いてあります。アームバッグでとってタオルで拭いていると書いてありますけれども、**Over Estimate**している可能性はもともとあるというのは、汗をかいてわざととって、それを計算で表面積当たり直しているということですよ。

○頭金座長 その点は原著を御確認いただいて、説明できる内容が含まれていれば、経皮的損失量について、詳しく御説明いただければと思うのですけれども、修文案をお考えいただければと思うのです。

○松井専門委員 わかりました。

事務局と相談して、やらせていただこうと思います。

○佐藤委員長 お願いします。

○頭金座長 そのほか、いかがでしょうか。全般的なところにつきまして、御意見、御質問がありましたらお願いしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、先ほどのところに戻りまして、食品健康影響評価（案）について、事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 ありがとうございます。

124ページの2行目の「IV. 食品健康影響評価」を御覧ください。

1段落目は前書きといたしまして、

本ワーキンググループは、添加物「炭酸カルシウム」は、胃内において炭酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられることから、炭酸カルシウムに加え、その他のカルシウム塩に関する知見もあわせ、総合的に添加物「炭酸カルシウム」の安全性に係る評価を行うこととした。

さらに、評価に当たっては、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」を参照することとした。

と記載をさせていただきました。

次の10行目は動態に関する段落になります。

炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩の体内動態に係る知見を検討した結果、本ワーキンググループは、炭酸カルシウムの食品健康影響評価を行うに当たり、カルシウムの高いホメオスタシス機能に着目する必要があると考えた。

14行目からは動物試験になります。

また、本ワーキンググループとしては、炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩について、遺伝毒性、急性毒性、発がん性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、生体にとって特段問題となる毒性の懸念を示す知見は認められないと判断した。

18行目からは反復投与毒性の記載になりますが、先ほど御議論をいただいたとおりでございます。

27行目からは、ヒトにおける知見になってございます。ここも先ほど御議論いただいた文章をそのまま持ってきているものでございます。

一点、先ほどの議論を受けて修正がなされると存じますけれども、125ページの14行目、最後の部分ですが「表33の症例の中で最も低い血清カルシウム濃度でミルクアルカリ症候群と診断された例であり」という部分を先ほどの文章案にも記載させていただきましたが、IOMの評価書の記載を正すべきであったということで、正しくは2.64ではなくて約4という値が正しいので、最も低い血清カルシウム濃度ではなかったということになりますので、この部分は修正させていただきたいと存じます。

次に、1つパラグラフを飛ばしまして、23行目でございます。一日摂取量の推計ですけれども、なお、我が国において添加物「炭酸カルシウム」の規格基準が改正された場合の推定摂取量は、添加物由来として最大711.37 mg/人/日となる。また、平成26年国民健康・栄養調査報告によれば、カルシウムの一日摂取量の平均値は、497 mg/人/日である。

この後に、先ほど御了解いただきましたなお書きで、ケイ酸カルシウムの推計値は過大な見積もりであるという旨の文章を挿入させていただきたいと存じます。

同じ125ページの19行目に戻りまして、ヒトにおける知見のまとめでございます。「以上のことから、本ワーキンググループとしては、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量



の上限値として〔係数〕●●を用い、ULSとして●● mg/人/日とすることが適当と判断した」と記載をさせていただきました。

御審議のほど、よろしくお願い申し上げます。

○頭金座長 ありがとうございます。

これまでの各項目でのまとめを抜粋したところが大半かと思いますが、最終的にはカルシウムの摂取量の上限値の記載になるわけです。それを最後に議論していただこうと思うのですが、それ以外の部分で「IV. 食品健康影響評価」について、コメント、御意見がありましたら、お願いしたいと思います。

○山添委員 前のときに議論を聞いていなかったかもしれないのですが、変異原性の40ページのところで、2行目から塩化カルシウムのin vitro染色体異常試験で擬陽性が出ているという説明で、限界用量の10mMを超える用量において認められるものと書いてあるのですが、カルシウムは通常、生体の細胞内にいっぱいありますよね。

この場合、これは塩化カルシウムだからではなくて、そのところを「添加物評価書『酢酸カルシウム及び酸化カルシウム』（2013）」でも引用されているので、カルシウムとしてであれば、どのように考えたらいいか。

というのは、私は量的によくわからないのですが、カルシウムがたんぱく変性を起こすのはどのぐらいの濃度から変性を起こしたのか覚えていないのですが、カルシウムを入れていくとたんぱくが沈殿しますよね。小胞体のたんぱくでも、沈殿カルシウムで落とすことができるので、この辺の濃度ではなかったかなと思う。

私も昔の話なので覚えていないのですが、そうすると、これは限界量とは、要するに、たんぱくに変性させるような用量でやっているから起きているので、これで擬陽性のところを擬陽性のまま置いておくのではなくて、こういうものは試験として成り立たないような気もするのですが、その辺はどう議論をしたのか。

○高橋課長補佐 事務局から説明をさせていただきます。

今、御指摘いただきました、40ページの表の下から2つ目の塩化カルシウムの染色体異常試験につきましては、「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」評価書から引用して記載しております。40ページの4行目にございます、限界用量の10mMを超える用量において、との御判断も前の評価書でなされているものでございます。

なお、伊吹専門委員と御相談させていただきました、限界用量が10mMであることについて、脚注14として追記しております。なお、この10mMとの数値は、カルシウムに特化したというよりも染色体異常試験の一般的な限界用量として示されたものと考えております。

○頭金座長 どうぞ。

○姫田事務局長 要するに、ここでの最終的にこの擬陽性を除くと全部陰性なので「生体にとって特段問題となる」というのが要るのかどうかですよね。「遺伝毒性はないものと考えた」というのか「生体にとって特段問題となる」というのをつけるのかどうか。

そこを最終的に御判断いただければと思っております。

○頭金座長 そもそも下から2番目の試験を載せる必要があるのかどうかですね。

○山添委員 もしもたんぱくが変性するような用量であるならば、余り妥当な試験とは判断しないという考え方もできるのかな。ただ、その用量が私もはっきりしないので、どういう議論だったのかは覚えていないのです。

○頭金座長 今の事務局の説明にもありましたけれども、OECDガイドラインでは、試験そのもので10 mMを超えるような試験は適当ではないと判断するところがあるわけですね。

どうぞ。

○梅村専門委員 つまり、用量がテストガイドラインを超えている量の試験は全て無効ということではないと思うのです。ただ、出てきた結果の解釈として、そのような用量を生体に置きかえたときに、生体にとって特段問題となる遺伝毒性ではないという考え方をするのがガイドラインの考え方の一つなのだろうと思います。

それと全く陰性だけにしてしまうのとは、ちょっとニュアンスが違うかなと思うのです。残しておくべきかと私は思うのですけれども、多分、これまでも残していたのではないかと思います。

○頭金座長 山添委員が指摘された、例えばカルシウム濃度が高くて、非特異的に出てしまっているのではないかという意味ですか。

○梅村専門委員 その辺がはっきりわかっているわけですが、多分、わかっているのかと思います。

○山添委員 要は、その辺の議論をした上で決まっていたのか、私も過去にはいたと思うので、自分も責任を感じて言っているのです。

○高橋課長補佐 今回の炭酸カルシウムの審議では、個別の試験についてというよりも、前回の評価結果も踏まえつつ、全体をまとめて議論いただいたと存じますので、この試験に係る審議の経緯につきましては、過去の議事録等を確認させていただきたいと思います。

○山添委員 結果に大きく影響する問題ではないのかもしれないのですけれども、過去でどうだったかちょっと気になったものですから、責任を感じています。

○頭金座長 どうぞ、伊吹専門委員。

○伊吹専門委員 私も梅村専門委員と同じ意見なのですけれども、用量が高いのですが擬陽性が出ているものを削ってしまうのは、国民に対してポジティブなデータが出たものを削ることになって余りよくないかなと思うので、明らかに濃度が高いことがわかりますから、それだとかこういう結果が出ますが、そんなに用量が高くない場合はネガティブであるという判断でよろしいのではないかと思います。

○山添委員 伊吹専門委員のおっしゃることもわかるのですけれども、要するに、限界用量を超えるからだめという言い方を理由につけるのか、これはたんぱくが変性するような用量において行われた試験であるからというのでは意味合いが違ってくるのだと思うので

す。

先ほど梅村専門委員もおっしゃったように、10 mMでも出ているものは判断しなければいけない場合もあるので、その書き方だと思うのですけれども、いずれにしろ、結論は変わらないので、後で見ていただくことにしていただければと思います。

○池田評価情報分析官 原著を確認して、場合によってはそれに合わせて文言を検討させていただきます。

○頭金座長 それでは、過去の評価書の議事録で、どういう経緯で判断したかを調べていただいた上で、ここは修正が必要かどうかを判断したいと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

もう一度戻りますけれども、食品健康影響評価の摂取量の上限値に至るところまでについての文章の書きぶりについて、御意見、コメント等があればお願いしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

どうぞ、石見専門委員。

○石見専門委員 12行目に「カルシウムの高いホメオスタシス機能」と書いてあるのですけれども、先ほどの「1. 体内動態」のところも「①ホメオスタシス」という言葉になっていて、何ページに出ていましたか。たしか括弧書きで「恒常性の維持機構」と日本語訳が書いてあったのです。

そうすると「ホメオスタシス機能」とは「恒常性の維持機構機能」という感じで、少し意味がわかりづらいという印象を受けました。

通常はカルシウムの恒常性の維持という言葉を使って、英語で言うとホメオスタシスなのですけれども、日本語で言ったほうが、一般的にはわかりやすいのではないかという印象を受けました。

以上です。

○頭金座長 「ホメオスタシス」という言葉ではなくて「恒常性の維持機能」ということですか。

○石見専門委員 さらに「機能」がついているので「機能」のところが日本語としておかしいと思います。

○頭金座長 「ホメオスタシス機能」と書いてあるからということですか。

「(4) 体内動態のまとめ」では「ホメオスタシス」と書いてあったのですか。

○石見専門委員 18ページの8行目に「恒常性維持機構 (ホメオスタシス)」と書かれています。

○頭金座長 「(4) 体内動態のまとめ」は、どういう記載になっていたのですか。

39ページの9行目から10行目の文章を持ってきたのだろうと思うのですけれども、ここでも「カルシウムの高いホメオスタシス機能に着目する必要があると考えた」ということなのです。

どうぞ、柴田専門委員。

○柴田専門委員 これは「機能」をとってしまえばいいのですね。

○頭金座長 松井専門委員、よろしいですか。

○松井専門委員 確かにそぐわないですね。機能は削除したほうがよろしいです。「高いホメオスタシスに着目する」のほうがよろしいかと思えます。

○頭金座長 39ページの10行目の「ホメオスタシス機能」の「機能」を除くということと、124ページの12行目の、同じように「高いホメオスタシス機能」の「機能」を削除するというのでよろしいですか。

石見専門委員。

○石見専門委員 できたら「恒常性の維持」という日本語のほうが一般の人にはわかりやすいかなと思いましたが、以前に「ホメオスタシス」で通していますので、そこは御議論いただいて、そのほうがわかりやすいというのでしたら、それでも結構です。

○頭金座長 いかがでしょうか。

日本語にするか英語にするかだと思のですが、どうぞ。

○柴田専門委員 日本語にすると、何も考えずに直接的に入るのです。カタカナにすると、ちょっと深い意味合いがして、幅が広がるのでいいのかなと思うことがよくあるのです。だから「ホメオスタシス」でいいのではないかという気がします。

○頭金座長 ほかにいかがでしょうか。

では「機能」はとるということで「ホメオスタシス」のままでもよろしいですか。

そのようにさせていただきます。

事務局で「ホメオスタシス機能」がほかに使われていないかチェックをお願いしたいと思います。

そのほかはいかがでしょうか。

どうぞ、柴田専門委員。

○柴田専門委員 文章全体でいいですか。

私が読んでいて、14行目のところが「動物を用いた」というか「動物実験」という言葉をどこかで入れたほうがいいのかと思ったのは、27行目に「ヒトにおける」というのがあるので、例えば15行目に「カルシウム塩について動物を用いた」とか何かを入れたほうが読みやすいのかなと思ったのです。

こういう実験は動物に限るのでしょうけれども、やはり入れたほうがいいのかと思いました。「動物を用いた遺伝毒性、急性毒性」云々というのを思いました。

○頭金座長 いわゆる非臨床試験と臨床試験の区別が明確にわかるように記載してはどうかという御意見かと思えます。

○柴田専門委員 そう思っただけです。

○頭金座長 いかがでしょうか。

通常我々はこの試験は非臨床試験が当然かと思ってしまうのですが、どうでしょうか。

○柴田専門委員 当たり前ですか。それだったらもう結構です。

私たちは栄養をやっていると、そう思っただけなので、実は祖父江専門委員のコメントを読んで思ったのです。栄養素は必要なのでというところで、動物とヒトを分けたほうがいいのかと思ったのと、あと2つあるのですが、しゃべってもいいですか。

125ページの2行目なのですけれども、ここで「ビタミンDを併用している期間がある」というのをそのままさっと読んでいくと、ビタミンDが悪者になるように読めてしまうので、ちょっと説明をつけて、例えば「カルシウムの吸収を高めるビタミンDを併用している」「カルシウムの吸収を高める」ということで、ビタミンDは悪者ではなくて、本来、基本的に栄養素であって必要なものということを強調するために「カルシウムの吸収を高めるビタミンDを併用している期間がある」としたらどうかと思いました。

12行目ですけれども「妊娠中にはカルシウム吸収が促進されるため」と書いてある。これは悪いことを言っているので、妊娠中にカルシウムの吸収が促進されることも悪いように誤解されるおそれがあるのではないかという気がしたので、これも少し説明を加えて「妊娠中にはカルシウム不足の対応として生理的にカルシウム吸収が促進される」とか、いいことだということを説明するような「カルシウム不足の対策として生理的にカルシウム吸収が促進されるため」とかを説明すると、この2つは基本的にはいいことだけれどもというニュアンスが出るのかなというのが栄養学者の立場です。

○頭金座長 ありがとうございます。

松井専門委員、どうぞ。

○松井専門委員 今の点ですけれどもちょっと誤解があるような気がします。妊娠中には、基本的には高カルシウム尿症が起こるのです。これは余分にとってしまっているから、たくさん尿に出しているのです。

必要な分だけ吸収するというメカニズムが妊娠中は破綻しているというのが私の理解です。

○柴田専門委員 そうだとすると、私の理解が間違っている。

○松井専門委員 石見専門委員がお詳しいのではないですか。

○石見専門委員 瀧本専門委員、どうぞ。

○頭金座長 どうぞ、瀧本専門委員。

○瀧本専門委員 125ページの12行目で「促進される」ではなくて「カルシウム吸収が高まっているため」としてはいかがでしょうか。

○頭金座長 どうぞ。

○吉田専門委員 妊娠期とか成長期とか、確かに吸収率が高まるのですが、そのときにたくさんとるとかえってとり過ぎになるというのは、動物実験では大体そうなるのです。ですので、生理的には確かに高まってしまっただけけれども、そのときにたくさんとると、たしかに入り過ぎているというケースはよくあるので、毒性から見ると、高まっているというのは必ずしもプラスだけではないのです。

○柴田専門委員 教えていただいてありがとうございます。

○頭金座長 あとは柴田専門委員から、2行目のビタミンDの併用のところも「カルシウムの吸収を高めるビタミンDを併用している」という御提案があったのですが、ここはいかがですか。

○梅村専門委員 遺伝毒性のところというか、急性毒性、発がん性、生殖発生毒性は動物が頭に来ても何も問題がないのですけれども、遺伝毒性のときにどうかと思っていたのです。

○柴田専門委員 いえ、それはもう、私が前に当たるということがわかりました。

○頭金座長 ここもまだ、よろしいですか。

私自身はこういう試験は非臨床試験でしか結果は出ないと思っていますので、あえて書く必要はあるのかなと思ったのです。

○梅村専門委員 例えばヒト細胞を使ったりしたときの遺伝毒性試験は何と言えいいのかわからないのです。

○頭金座長 非臨床試験。

○梅村専門委員 その言葉が頭につくということですか。

○頭金座長 私は特に何もつけなくてもいいのかなと思ったのですけれども、つけたほうがいいのであれば、よろしいでしょうか。

あとは125ページの2行目についての御提案もあったのですが、これについても、いかがでしょうか。

○山添委員 別に追加しても何ら問題点にはならないような気がします。

○頭金座長 カルシウムの吸収を高めるビタミンDを併用しているから、この試験はとらなかつたということですね。

よろしいでしょうか。

○松井専門委員 もし追加するのでしたら、124ページの34行目にも同様の文章がありますので、前のほうにそれは入れたほうがいいかもしれません。

○頭金座長 前のほうに1カ所入れればよろしいですね。

では、カルシウム吸収を高めるということを「ビタミンDを併用している」という前に加えていただきたいと思います。

○高橋課長補佐 併せて「⑤ヒトにおける知見のまとめ」の文章も同様に修正させていただきます。

○頭金座長 そこは統一して修正してください。

125ページの12行目に「妊娠中にはカルシウム吸収が高まっているため」という修正をお願いしたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

ほかにいかがでしょうか。

よろしければ、摂取量の上限値についての議論に移りたいと思うのですが、お手元に机上配付資料がございます。

そちらを見ていただきたいと思いますけれども、2点論点がありまして、まず1点目は、

Gordonらの報告はオーストラリアでの症例であるということから、本報告を検討するために当たって、カルシウム摂取量3,000 mg/人/日に平均的な豪州の食事由来のカルシウム摂取量を足して検討する必要はないかという点です。

2点目に、LOAELを3,000 mg/人/日とした場合、UFとULSの対応です。ちなみにUFを1にすれば3,000 mgで、UFを振っていくとこのようなULSになるということが参考に書かれております。

まず、最初の1点目ですけれども、食事由来のカルシウム摂取量を足して検討する必要があるかどうかにつきまして、御意見をいただければと思います。

吉田専門委員、どうぞ。

○吉田専門委員 このGordonの論文を読みますと、この人はまず、平均的な豪州のカルシウム摂取量の方であったかがまずわからない。読むと、ミルクを3杯というのは、その辺が豪州の人にとって多いのか少ないのかも私にはよくわからないのですけれども、そういうことだけは書いてあって、要するに、この人がふだんからカルシウムを多目にとっている人なのか普通の人なのかはまずわからないので、豪州の平均的なカルシウム摂取量は1,000 mg/人/日弱ぐらいですか。それを足して4,000 mg/人/日と判断していいのか、あるいはもっと多いのか。

この辺の判断がつかないと思うのです。そうすると、難しいかなという気はするのです。

○頭金座長 松井専門委員、どうぞ。

○松井専門委員 私も吉田専門委員の御意見に賛成です。今回は症例報告ですので、今、吉田専門委員がおっしゃったように、被験者が本当に平均的なカルシウム摂取量だったかがわからないというのが一番大きな理由です。

ただ、今後、似たような評価をする場合があるかもしれません。そのときは試験に用いた集団の人数によると思います。

その集団が母集団の代表的なものと判断ができる場合は、平均的な摂取量を上乘せすることも可能です。ですけれども、今回の場合は何しろn=1で、さらに何をとしているか実際はわからないわけですから、今回に限ってオーストラリアの平均的なカルシウム摂取量を上乘せすることは無理かなと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

先ほど読みませんでしたけれども、今回が初めての評価の例になりますので、今後の食品健康影響評価にも関連するということになりますので、松井専門委員から今後の方針も含めて御意見をいただいたかなと思います。今回につきましては、この症例がどういう摂取量か基本的にわからないということで、足す必要はないということでしょうか。

一方で、今後の評価の過程で他の剤を評価するときには、根拠に用いたデータによっては、足すのが妥当な場合もあるのではないかという御意見かと思えますけれども、ほかの先生方、いかがでしょうか。

石見専門委員、どうぞ。

○石見専門委員 先生方の御意見に賛成です。

今回は妊婦さんということで、食事以外の摂取量として3,000 mg/人/日のカルシウムを摂取された例で健康障害が出ているということで、先ほどもありましたように、カルシウム吸収が高まっているので、よりセンシティブなヒトの症例報告だということで、それも考慮しますと、今回の場合は特に食事からの摂取量を足す必要はないのではないかと思います。

やはりケース・バイ・ケースで食事からの摂取量がわかっている、また、正常なヒトでサプリメントからの摂取量がわかっている場合がある場合には、それを足して、それをLOAELとする方向が正しいのではないかと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかはいかがでしょうか。

それでは、今回(1)に関しまして、Gordonらの報告をもとにした検討におきましては、食事由来の摂取量を足す必要はないという判断としたいと思います。ただし、今後、健康障害があった、健康影響があった濃度の平均値とか中央値とかがわかった場合は、ケース・バイ・ケースで食事由来の摂取量を足す必要があることも考えられるということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次に、最後に非常に難しい問題が残っているのですが、19行目から21行目に関しまして、通常の食事以外からのカルシウム摂取量の上限値に今回はなるかと思えますけれども、係数は幾つを用いるか。ULSはどの数字をとるかについての御意見をいただければと思います。

柴田専門委員、どうぞ。

○柴田専門委員 UFですので、あくまでUFの考え方なのですが、1.5ぐらいがいいのかなというのが、言い出しっぺでしゃべっておきます。

○頭金座長 柴田専門委員から1.5という御提案があるのですが、何か根拠になるようなものがあればお願いします。

○柴田専門委員 根拠はないので、Unknown Factorです。

○頭金座長 梅村専門委員、どうぞ。

○梅村専門委員 LOAELだということですので、1は考えられないと思うのですが、今回とってきた数字が妊婦さんのからのものということも考慮すれば、1.5というのはそれほどおかしい値ではないかと思えます。

○石見専門委員 質問なのですが、ほかの評価書(案)で、例えば酢酸カルシウムとか酸化カルシウムのときは、ULSを出したのですか。

○頭金座長 事務局、わかりますか。

○高橋課長補佐 参考資料として「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」評価書がござい



ますが、このときはNOAEL等を得ることができず、さらに、ADIを特定する必要がないとされており。したがって、係数で割るといことはされておられません。

○頭金座長 参考資料61ページの第2パラグラフに書かれておりますけれども「添加物『酢酸カルシウム』及び添加物『酸化カルシウム』のADIを特定する必要はないと評価した」ということになっております。

○高橋課長補佐 また、過去の事例を参考に申し上げます。カルシウムではございませんが、過去に添加物専門調査会において、亜鉛とセレンの関係の添加物を御審議いただいております。亜鉛の評価では、LOAELの数値から係数を1.5としており、セレンの評価では、NOAELの数値から係数を1としております。

○頭金座長 前例としては亜鉛等があるということで、そのときは1.5を使って、LOAELを使ったときには1.5を使っている例があったということかと思っておりますけれども、ほかにかがでしょうか。

この机上配付資料を見ていただきますと、UFを仮に1.5とした場合は、ULSは2,000 mg/人/日になるということです。

梅村専門委員から1.5という数字、イオンは違いますが亜鉛のときはLOAELの場合に1.5を使っている前例があるということなのです。

石見専門委員、どうぞ。

○石見専門委員 104ページの8行目から10行目の「UK EVMは1,500 mg/人/日をサプリメントのガイダンスレベル、CRNも1,500 mg/人/日をサプリメントからのUL (ULS) としている」で、これは実際に1,600 mg/人/日から2,000 mg/人/日の摂取の場合に健康障害が観察されたということからこのように策定しているわけです。

実際に1,600 mg/人/日以上でそういう被害があったという事実を重く見ますと、このUFは2ぐらいにしておいたほうが安全なのではないかと私は考えております。

○頭金座長 石見専門委員の御意見は、UFは2をとって、ULSを1,500 mg/人/日がいいかというお話ですか。

○石見専門委員 あとはもう一つ、栄養機能食品という制度がありまして、下限値と上限値が決まっているのです。カルシウムはその場合、上限値は600 mg/人/日で、特定保健用食品のリスク・リダクションの表示のときのカルシウムの量も上限が決まっています、それが記憶にないのですけれども、700 mg/人/日とかそのぐらいだったと思うのです。

そういうものも参考にしながら、余りかけ離れた値だといかがなものかなということも思いました。

○頭金座長 どうぞ。

○梅村専門委員 私はUF自体が2になって、1,500 mg/人/日にしようというのであれば、全く異論はないというのは変ですけれども、全く異論はない。つまり、1,500 mg/人/日でも何か障害があるかもしれないのではというのでは、LOAELを3,000 mg/人/日としたことから少しずれてしまうのではないかと私は思うのです。

○頭金座長 この調査会としてはLOAELをGordonの文献から3,000 mg/人/日にするという議論をしましたので、まずは3,000 mg/人/日があると思うのですが、その結果UFを2にして1,500 mg/人/日はオーケーだけれども、そういうことですよね。

まず、3,000 mg/人/日は前提としてあるということ。

○石見専門委員 もちろん、そのような考え方で、少しいろいろなことを考慮すると2がいいのではないかということになります。

○頭金座長 松井専門委員。

○松井専門委員 実はCRNはまともに評価が書いてありません。サプリメントのほうは、UK EVMなのですけれども、これの評価では、ミルクアルカリ症候群は使われていないのです。

多分、腎臓結石だったと記憶しています。このワーキングでは、腎臓結石のエビデンスはNOAEL又はLOAELを判断するのに十分ではないから使えないと判断したわけです。それを使ってEVMでは評価しているわけで、当然、このワーキングの意見ですと、それはおかしいのではないかという話になります。

結論として、先ほどもお話が何回も出ていますようにLOAELが3,000 mg/人/日ですが、これは妊娠中のものである。この値自体が非常にコンサーバティブな値ということで、2,500 mg/人/日でもいいのかなと私は思います。ごめんなさい。2,000 mg/人/日のほうがいい。済みません。揺れています。

ですから、2,000 mg/人/日か2,500 mg/人/日だと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

104ページに書いた、石見専門委員がおっしゃっているところについては、既に議論をして我々としては重視しないという結論に達しているかと思えますけれども、UFが1.2あるいは1.5で、2,500 mg/人/日あるいは2,000 mg/人/日という御意見が今、出ているのです。

柴田専門委員、どうぞ。

○柴田専門委員 しゃべりにくいことを言うのですけれども、食事摂取基準でカルシウムのULが2,500 mg/人/日になっているのです。

実は私はそこから計算して、大体私たちは大ざっぱに言って500 mg/人/日のカルシウムをとっている。ちょっと合わせたいなと。そうすると、ULSが2,000 mg/人/日がいいな。それから、1.5とこのように出したのです。

○吉田専門委員 ULはそもそも近づいてはいけない値なので、私は石見専門委員が言われた厳しいほうのUFは2でいって、1,500 mg/人/日というほうをとりたい。より安全なほうをとったほうが、現実問題として1,500 mg/人/日にしても、添加物として使われる場合にはそれほど大きな影響も出ないだろうと思いますので、だったら少し厳し目にしておいたほうが安全かなという気はするのです。

それと、その上のLOAELという言葉の前に「通常の食事以外からのカルシウム摂取の」という言葉を入れなくてもよろしいのでしょうか。

○頭金座長 通常の食事以外から算出したLOAELですか。

○吉田専門委員 「通常の食事以外からのカルシウムの摂取の場合は」というのを書いておかないと、カルシウムそのもののLOAELのようにこれだと読めてしまうので、そうではなくて、そうすると、後ろのULSともつながってくるかなという気がするのです。

○佐藤委員長 これは（１）で書いてある。

○頭金座長 （１）で議論した内容をこの文章の中に反映させてはどうかということですか。LOAELの説明は事務局のほうで文案を考えてみてください。

それは（１）のところで議論して、食事由来のものは足さないという議論をしましたので、それを踏まえてLOAELの説明を加えるということなのですが、UFが1.2から2までいろいろ御意見があるのです。

○柴田専門委員 ULに対して、確かに吉田専門委員の言われるように、栄養学的には近づきたくない値。これは間違いないのですけれども、ULはリスクからいったらゼロですよ。そこをちょっと強調したかっただけです。

○頭金座長 どうぞ。

○祖父江専門委員 先ほども言いましたけれども、カルシウムのサプリメントはベネフィットもあるということはありませんね。今回は、リスクに関しては系統的な評価をしていますけれども、ベネフィットに関しては全く何も評価をしていないですね。

そのことも多少は、これから栄養のことを考えていく際に、考慮すべき点ではないかと思えます。

本当はバランスのとれた評価としては、リスクも見るけれどもベネフィットも見ますと。両方とも見た上で、こういう評価値を出していくほうが恐らくいいのかもしれませんが、立場上ベネフィットを評価する立場にないですよ。

そこは何か片手落ちというか、リスクのほうだけ見た評価であるということを念頭に置いたほうがいいと私は思うのです。そのことを考えると、余り下げ過ぎるのはよくないのかなという気がします。

○頭金座長 関野課長、どうぞ。

○関野評価第一課長 今の祖父江専門委員からの御意見は、言葉をかえればまさに添加物調査会とは別にこのワーキンググループをつくった背景ともつながってくると思います。建前から言えば有効性について全く評価はしませんけれども、ヒトにとっての必要量も頭の隅というよりはむしろ真ん中寄りに置いた上で、一般の添加物とは違う形での審議が必要ということはあるかと思えます。

○頭金座長 どうぞ、石見専門委員。

○石見専門委員 医薬品の場合はリスクとベネフィットが両方あって、医師の監督下のもとにベネフィットが出るように調節して、ベネフィットを得る方向に持っていくのですが、この場合は食品ですので、個人の消費者の判断で、自己責任でとるものですよ。ですから、リスクとベネフィットが消費者にとってはわからない。

リスクを最優先に考えて、リスクとベネフィットが一緒だったら、それはとらないほうがいい。ゼロリスクはないのですけれども、そのリスクがないように値を決めるということです、より安全域のほうに決めるべきではないか。リスクを最優先して決めるべきではないかと私は思うのです。

○頭金座長 どうぞ。

○姫田事務局長 まずはここの栄養ワーキングについて、今、関野からお話しさせていただいたように、栄養成分のベネフィットは念頭に置いていただいて、一方で、リスクについてはきちんと評価していただく。

一方で、私どもはサプリメントについてのベネフィットになると、そこは私ども食品安全委員会のお仕事ではありませんので、役人的にややこしいことを言っていますが、そこはサプリメントだというよりも、基本的なカルシウムとしての栄養成分としての評価はしておいていただいて、カルシウムのサプリメントの評価は、ベネフィットは私どもの仕事ではないということを理解していただければと思っております。

もう一つ基本の話ですけれども、科学的なリスクをできるだけ適切に御評価いただきたいと思っております。保守的だというお言葉はリスクを見る上で、あつてしかるべきと思いますが、より安全側という考え方はどちらかと言うと場合によってはリスク管理機関がしていただけたところで、私どもとしては科学的にきちんとした数字を出していただいて、場合によってはどうしても保守的にならざるを得ないところがありますが、安全側に立つのはリスク管理機関にお願いするのではないかとと思っております。

○頭金座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○松井専門委員 実際に評価書の7ページに「(2) 栄養成分としての機能」という形で書いてある。さらに、ここに食事摂取基準が書いてある。これがある意味ではベネフィットで、結局、ここで決めたULSがこれを下回るようでは困りますけれども、これを上回っていたらベネフィットとしては議論する必要がないという考え方が正しいのだと私は思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

ベネフィットを優先する、リスクを優先するという議論につきましては、我々としては、これまでの実験データに基づいて、客観的にどの投与量のときにLOAELが算出できたか。それに基づいて考えたときに、一日摂取量は幾らかをデータに基づいて客観的に判断するという立場にあることをもう一度認識していただきたいと思えます。

瀧本専門委員。

○瀧本専門委員 先ほどの机上配付資料の(1)でGordonの症例では、食事からのカルシウム摂取量が不明なので足さないということにしたので、それを踏まえると、UFを2にしたかどうかというのが私の意見です。

○頭金座長 食事を足さないから2。

○瀧本専門委員 食事を足さないから、ちょっと係数を高くしてみたらどうかということ。係数を1.5ではなく2にしてみてもどうかという意見です。

○頭金座長 どうでしょうか。

食事を足さないの2にする。高いUFにしてはどうかという御意見だと思います。

○柴田専門委員 そもそも数字が3,000 mg/人/日に達していないですね。これを最も重要にして、あとはUFをどうするかだけだから、それは議論しないほうがいいのではないですか。

○頭金座長 今後、食事を不足する場合、不足しない場合があるということでしたので、今後の評価にも他のイオンとかにも影響すると思うのですけれども、今回は食事を足していないから2。不足場合は別のUFを使うということですか。

○瀧本専門委員 こちらは妊婦さんということで、2かなというようには思ったのです。今後を考えたら、採用する値の背景になった要因を整理していったUFは決めていったほうがいいのではないかというのが意見です。

○頭金座長 どうぞ。

○池田評価情報分析官 先ほどは妊婦さんなのでセンシティブな方なので、逆に1.5でもいいのではないかというお話もあったと思うのです。

○頭金座長 むしろ妊婦だと私も逆かなと思ったのですけれども、どうでしょうか。

○佐藤委員長 話が充分こんがらがっているようなので、全然別の観点からお話ししたいのですけれども、先ほど柴田専門委員もおっしゃっていましたが、耐受上限量が日本人の食事摂取基準で一応決まっているわけですね。

今回は今、お話が出たように、食べているものはよくわからないけれども、サプリメントからとる量を決めようということだと思うのですが、当然、そういうものを出してくると、食事と足し算する人があらわれてくるのではないかと思うわけです。

そのときに余り値が違うようなことだと、社会的に見れば何かざわついたものが起こるような可能性もあるのではなからうかと思えます。

そういう意味では、耐受上限量を横目で見ながら考えていくのもあり得るのではないかと思います。

○頭金座長 いろいろ御意見が出たと思えます。

○吉田専門委員 食事からの摂取量の分を足し算する場合も、現在の日本人の平均的な摂取量でいくのか、摂取基準の推奨量を足してしまうのか、あるいは私たちが言っているEARという推定平均必要量を足し算するのか、推奨量を足し算すれば600 mg/人/日とか700 mg/人/日ですから、1,500 mg/人/日だと2,200 mg/人/日とかになりますよね。

2,000 mg/人/日だったら、700 mg/人/日とか800 mg/人/日を足したら、もう3,000 mg/人/日に近づいてきてしまうから、UFは2でいいと私は思うのです。1,500 mg/人/日にしておいたほうがいいかなと。食事摂取基準との整合性という点でも、私は1,500 mg/人/日のほうがいい気がするのです。

2,000 mg/人/日にしてしまうと、推奨量と足し算してしまうと食事摂取基準のULの2,500 mg/人/日を超える年齢層ができてくるので、そういう年齢層をつくりたくないという発想からすると1,500 mg/人/日にしておいてほしいという気がします。

○石見専門委員 私もその意見に賛成で、例えば栄養機能食品の上限量を決めるときは、ULから摂取量の一番多い人の量を引いて、それで600 mg/人/日を決めたと思うのです。

今回も、科学的根拠に基づくとということ、3,000 mg/人/日から最大摂取が多分1,500 mg/人/日とかそのぐらいですか。それを引くとちょうど1,500 mg/人/日になるかなと思いますので、そういった逆算をするとUFは2でいいのかなと考えます。

○頭金座長 今、UFが2という御意見が多いと思うのですが、一方で、3,000 mg/人/日を決めた根拠として妊婦のことがあるので、もう少し低くてもいいのかなという気がします。松井専門委員、何かコメントはありますか。

○松井専門委員 頭金座長の意見に賛成です。

ちょっと1,500 mg/人/日は厳し過ぎるかなという気がします。例えばIOMの場合はトータルが2,500 mg/人/日で、摂取量が1,000 mg/人/日ぐらいですから、ちょうどここでいうULSが1,500 mg/人/日ぐらいである。ほかのところも1,500 mg/人/日ぐらいで合わせてはいますけれども、繰り返しになります、使っている根拠が違うということで、私たちは違う観点からULSを定めている。

さらに3,000 mg/人/日はかなりコンサバティブである。実際は3,500 mg/人/日や4,000 mg/人/日ぐらいが本当の意味のLOAELなのかもしれません。

ということから、先ほど申しましたが、1.5か1.2ぐらいが適正だと思います。

○頭金座長 どうぞ。

○梅村専門委員 切りがないのかもしれないのですが、私はLOAELからUFで数字を出してほしい。そのやり方から外れてしまうと、何をやっているのかわからないので、ただLOAELなので、先ほどと同じことを言いますが、1はあり得なくて、2だとヒトデータからのLOAELだとかなり大きくとったほうだとは思っています。

2をとるにせよ、少なくとも3,000 mg/人/日がどこから出てきた数字なのかは考慮すべきことなので、それが妊婦さんであるわけですから、動態の情報もたくさん入れて、今回、とってきたポピュレーションからは高目に出てしまうことを考慮しているわけなので、私は2よりは絶対下げるべきだとは思っています。

それが1.5かどうかは、1.8か1.7かはわからないのですが、2より下げるとのことだけは、審議を通じてやってきたことではないかと思えます。

○頭金座長 いかがでしょうか。

どうぞ。

○柴田専門委員 梅村専門委員のまとめでお願いします。

○頭金座長 我々は3,000 mg/人/日というLOAELを妊婦からとってきたということで、LOAELを根拠とするのであれば、最大でも2ということになります。加えて、まとめでも

書きましたけれども、3,000 mg/人/日をとった根拠のデータが妊婦からとっているということを踏まえ、2より下ということで、もちろん中途半端な1.7とか1.8もあるかもしれませんが、それは中途半端というかあれなので、1.5が妥当ではないかという御意見が出されているわけですが、梅村専門委員から柴田専門委員、松井専門委員はそちらのほう。

一方で、吉田専門委員、瀧本専門委員、石見専門委員は2が妥当ではないかということなのですけれども、どちらがよろしいでしょうか。

横田専門委員。

○横田専門委員 先ほどのカルシウムのホメオスタシスのことを考えると、健康な人の場合は摂取量が増えると吸収量が反比例して減ることがありますし、それを考慮すると妊婦ということもあるので、私は1.5でもいいのかなと思いました。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。

今回の議論を踏まえ、この調査会としては、根拠としては妊婦のデータで3,000 mg/人/日をとっていることからして、1.5、ULSを2,000 mg/人/日としてはいかがかと思えますけれども、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、20行目のところは「[係数] 1.5を用い、ULSとして2,000 mg/人/日とすることが適当と判断した」とさせていただきたいと思えます。

ありがとうございました。

それでは、ただいまの審議結果を「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」の審議結果として「食品安全委員会」に報告することにします。

評価書（案）の取りまとめは、座長に御一任いただきたいと存じます。

また、本日の審議を踏まえ、評価書（案）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。

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、御説明をお願いします。

○後藤評価専門官 御審議ありがとうございました。

先生方には、御審議を踏まえた評価書（案）ができ次第その御確認をお願いし、座長に報告の取りまとめをお願いいたします。

取りまとめをいただいた評価書の案につきましては、本ワーキンググループの審議結果として委員会に報告をさせていただき、了とされましたら、ホームページ等を通じてのブックコメントの募集とさせていただく予定です。

いただいた御意見等への対応については、座長と相談することとさせていただきたいと存じます。

○頭金座長 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けれども、何かございましたら、どうぞお願いいたします。

よろしいでしょうか。

座長の不手際で時間が過ぎてしまいましたけれども、特になければ本日の「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」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 次回につきましては、日程が決まり次第御連絡させていただきます。

よろしくお願いいたします。

○頭金座長 それでは、以上をもちまして、第3回「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」を閉会いたします。

どうもありがとうございました。