

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 172 回 会 合 議 事 録

1. 日時 令和元年12月11日（水） 13:59～16:29

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) L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸に係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

【添加物専門調査会専門委員】

梅村座長、石塚専門委員、伊藤裕才専門委員、宇佐見専門委員、
杉山専門委員、高須専門委員、多田専門委員、戸塚専門委員、
西専門委員、北條専門委員、松井専門委員、横平専門委員

【食品安全委員会委員】

川西委員、吉田緑委員

【事務局】

小川事務局長、小平事務局次長、中山評価第一課長、
蛭田評価情報分析官、下位課長補佐、池田評価専門職、新井参与

5. 配布資料

資料1-1 食品添加物「炭酸カルシウム」の規格基準改正のための概要書

資料1-2 添加物評価書「炭酸カルシウム」（案）

資料2-1 食品添加物「L-酒石酸カリウム及びDL-酒石酸カリウム」の
食品添加物新規指定のための概要書

資料2-2 食品添加物「メタ酒石酸」の食品添加物新規規定のための概要書

資料2-3 添加物評価書「L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸」（案）

参考資料1 「L-酒石酸カリウム」、「DL-酒石酸カリウム」、「メタ酒石
酸」及び「炭酸カルシウム」の使用基準（案）の修正について

参考資料2 添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016)

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、少々早いですけれども、皆さんお集まりですので、第172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いただきまして、誠にありがとうございます。

本日は、12名の専門委員に御出席をいただいております。

なお、石井専門委員、祖父江専門委員、高橋専門委員、瀧本専門委員、頭金専門委員、中江専門委員は御都合により、御欠席との御連絡をいただいております。

伊藤清美先生は、御都合により、本日は御出席いただいておりますが、評価書案を御確認いただいておりますので、議事次第には欠席専門参考人としてお名前を記載させていただきました。

また、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172回「添加物専門調査会」議事次第を配付しておりますので、ごらんいただきたいと思います。

まず、事務局から配付資料の確認と「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。

○下位課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第と座席表に続きまして、記載されておりますとおり、資料が7点ございます。

資料1-1は「食品添加物『炭酸カルシウム』の規格基準改正のための概要書」ということとございまして、資料1-2が「添加物評価書『炭酸カルシウム』(案)」でございます。本日はこちらの資料を中心に、議題1として審議いただきたいと思います。

続きまして、議題2のほうの資料になりますが、資料2-1、2-2、2-3とございまして、2-1と2-2が概要書でございます。

資料2-1について補足させていただきますが、L-酒石酸カリウム及びDL-酒石酸カリウムとありますが、DL-酒石酸カリウムについては、後日、別途御議論をいただく予定でございますので、資料2-1のうち、DL-酒石酸カリウムの概要書は、まだ変更の可能性があるということは、御承知おきいただければと思います。

本日はL-酒石酸カリウムの分のみを使用します。

資料2-3が、本日中心に御議論いただく評価書案になります。

また、参考資料1といたしまして、先日、前回添加物専門調査会のときに御説明申し上げた、10月15日付け食品安全委員会の配布資料の、使用基準案部分の修正について、参考資料1として配付しております。新旧対照表の使用基準部分をご覧いただければと思います。

参考資料2が、添加物評価書「炭酸カルシウム」2016年度版です。以上でございます。

過不足等ございましたら、挙手をお願いいたします。

ないようでしたら、次に卓上の配付資料が2つございますので、ご説明いたします。1つは、議事1の参考として使用する机上配付資料1「炭酸カルシウム評価の概要について」。もう1つは、議事2で使用する机上配付資料「マスキングについて」の説明でございます。

こちらも過不足等ある場合は挙手をお願いします。宜しいでしょうか。

参考文献は、タブレット端末を御確認いただければと思います。

資料の確認は以上になります。本日の議事は、これら資料に基づき、本年10月15日付で諮問された食品添加物4品目、L-酒石酸カリウム、DL-酒石酸カリウム、メタ酒石酸、炭酸カルシウムのうち、3つのみ、ご審議をいただきたく、お願いいたします。

続きまして、調査審議等への参加に関する事項でございます。

議事(1)及び(2)に関する審議の文献のうち、専門委員が、厚生労働省が実施した調査等の資料作成に係る検討会等の構成員であった者、食品一般の摂取量推定値報告の研究者であった者が含まれておりますが、これらの文献は、本日の議事の品目に限らず、食品等の一般の内容であることから、関与した専門委員が調査審議等に参加されたとしても、中立公正を害するものにはならないと考えております。

その他、本日の議事につきまして、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。

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。

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。

それでは、事務局から説明してください。

○池田評価専門職 はい。よろしく願いいたします。

まず、資料の取り扱いについて御説明いたします。

今回、非開示資料はございません。

まず、机上配付資料1を御準備いただけますでしょうか。こちらのパワーポイントのスライドで御用意させていただいたものは、炭酸カルシウム評価書案の内容を抜粋させていただいたものでして、初めにこちらで全体像をつかんでいただきたいために作成したものですので、まずこちらを用いて御説明させていただければと思います。

よろしいでしょうか。

では、スライド1から御説明いたします。

まず、表題のところに「炭酸カルシウムの追加規格案等の概要」とございます。

今回、申請されている追加規格案の製造用剤なのですけれども、ぶどう酒の除酸に用いることを前提として申請がされているものでございますので、除酸について御説明させていただきます。

1つ目の表題のところ「ぶどう酒の製造工程における除酸」について御説明いたします。

まず「除酸」というものは、人為的にワインにカリウムやカルシウムを供給し、過剰な有機酸を析出させ、一部除去することによって行われます。

また、ワインの主要な有機酸は、酒石酸とリンゴ酸であるとされています。

化学式がごさいますけれども、酒石酸に対して、炭酸カルシウムを加えることによって、酒石酸カルシウムを形成し、こちらが沈殿しますので、ろ過等で除去して、その酒石酸を取り除くようなものによって行われます。

今回、炭酸カルシウム追加規格案として提出されているものについて御説明いたします。

下のところを見ていただきますと【現行】とあるところを見ていただきますと、現在、炭酸カルシウムの含量につきましては、98%以上という規定がございまして、残りのところに関しては規定がされていないところです。

矢印の「①」を見ていただきますと、今回、炭酸カルシウムの現状の規格自体は変更ないことと、「②」炭酸カルシウムの代替使用を想定しているというところにして、今回提出された【追加規格案】、右のほうを見ていただきますと、炭酸カルシウムは先ほど御説明した98%以上の含量のところはそのままなのですが、下の黄色いところにL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩として2%以下というようなものが、今回追加規格案として提出されているものによって行われます。

つまり、右の赤字のところなのですが、炭酸カルシウムの使用量は、追加規格後でも変化はしないということで、さらに、右上の【使用基準（案）】を見ていただきますと「L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウムは、果実酒（ぶどうを主原料として発酵させたものに限る）以外の食品に使用してはならない」ということで、果実酒への使用を前提としているものによって行われます。よって、一番下の矢印のところによって行われますが、使用量が変化するのはL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩由来成分と考えております。

スライド2の「炭酸カルシウムの評価の概要」に移っていただけますか。

こちら、本品目とごさいますけれども、先ほど御説明したとおり、炭酸カルシウム98%以上を含み、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩を2%以下含むものによって行われます。

先ほども御説明させていただいたとおり「使用量変化なし」と右の矢印がごさいますけれども、炭酸カルシウムに関しては、2016年に食品安全委員会において添加物「炭酸カルシウム」の評価書が取りまとめられたところによって行われますので、今回、規格基準改正要請者から提出された2016年以降の新たな知見を確認することを考えております。

また、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩につきましては、解離成分として酒石酸、リンゴ酸、カルシウムがごさいますので、それぞれについて御説明させていただきます。

まず、下の青囲みのところによって行われますけれども、酒石酸、リンゴ酸に関して御説明します。

本品目のぶどう酒への添加による除酸処理によって、酒石酸とリンゴ酸がろ過等で取り除かれることから、ぶどう酒中のL-酒石酸とL-リンゴ酸含量は処理前と比べて減少するこ

とが、こちらは評価書案の抜粋でございますけれども、下の表のとおり、いずれもそのような報告がされているところでございます。

スライドをめくっていただきまして、先ほど御説明したとおり、減少はしているのですけれども、評価書案では、酒石酸とリンゴ酸の摂取量を推計してございます。

どういった推計かといいますと、米印のところ「ぶどう酒製造における炭酸カルシウムの最大推奨使用量を使用し、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩がぶどう酒に全て残存した場合を仮定」してございます。ですので、残存量を多く見積もり推計していることから、過大な評価にはなるのですけれども、摂取量が以下の表のとおりまとまっております。推定摂取量を過大に設定した場合においても、本改正による摂取量の増加は2%程度と推計がされているところでございます。

一方で、カルシウムについてなのですけれども、カルシウムは、最初に御説明したとおり、沈殿形成で消費されるため、添加した本品が全てぶどう酒中に残存するとは考えにくいのですけれども、同様に計算させていただきますと、表のとおりでございます。推定摂取量を過大に設定した場合においても、本改正による摂取量増加は0.02%程度と推計がなされているところでございます。

最後に、スライド4でございますけれども「炭酸カルシウムの評価書作成方針（案）」というところでございます。

黄色の囲みのところ「①」ですけれども、こちらは参考資料2としてつけさせていただいている既存の評価書に対して、新たな規格に基づく記載を追記、具体的には下の大きい黄色囲みのところの下線部の項目について追記をさせていただく予定としております。

また「②」として、炭酸カルシウムに関する新たな安全性に係る知見を必要に応じて追記することを考えてございまして、最終的には2016年の評価書を改訂し、第2版とする予定でございます。

本日の議事は、下の黄色のところを見ていただければと思いますけれども、「Ⅰ．評価対象品目の概要」、そして「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」に関しては、先ほど御説明した摂取量のところの記載もありますので、議事の順番としては「Ⅰ．」、そして「Ⅲ．」の摂取量の推計等をさせていただいて、最後に「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」をさせていただく予定としております。

また「Ⅱ．」については、炭酸カルシウムのヒト知見を除くものについて、本日御確認いただいて、その他のカルシウム塩等については、次回以降に確認させていただく予定としてございます。

続きまして、今の内容も踏まえまして、資料1-2の評価書案を御準備いただけますか。資料1-2、添加物評価書案に基づきまして、御説明させていただきます。

まず、表紙に書かせていただいているのですけれども、先ほども御説明したとおり、本日の添加物調査会では、栄養成分関連添加物ワーキングで審議された部分との混同を避けるため、栄養ワーキングで取りまとめられた評価書から、今回の追加規格分を独立させた

資料として作成させていただいております。

調査会としての評価方針等が取りまとめられた後に、こちらの「炭酸カルシウム」2016年版のものに反映させていただき、第2版とさせていただく予定です。

また、評価書案中のグレイアウトで記載させていただいているところは、2016年の評価書の記載をそのまま引用していることを示してございます。

それでは、4ページの品目の概要について御説明させていただきます。

4ページ1行目「I. 評価対象品目の概要」でございます。

「1. 用途」としましては、製造用剤でございます。

5行目「2. 名称等」に関しましては、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウムでございます。

12行目「3. 分子式等」、また23行目「4. 分子量」については、記載のとおりでございます。

30行目「5. 性状等」につきましては、34行目、評価基準改正要請者は、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウムの成分規格案において、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩は含量として2%以下を含むと説明してございます。

また、同ページの4行目、現行の炭酸カルシウムの成分規格では、含量として、本品を乾燥したものは、炭酸カルシウム98~102%を含む性状として、本品は、白色の微細な粉末でにおいがないと規定されており、規格改正要請者の成分規格案において、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウムは、現行の炭酸カルシウムの成分規格に矛盾しないとされております。

こちらにつきましては、事前に多田先生よりコメントをいただきまして、本文の記載を修正させていただいております。

続きまして、同ページの11行目「6. 安定性」に関してでございます。

炭酸カルシウムに関しましては、先ほどのとおり、既存の評価書部分ですので、省略させていただきます。

18行目、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩については、19行目、ハリネズミ状あるいは冠毛状に集合した長針形の結晶で、この形状はろ過で容易に除かれる。また、この結晶は固体のときは分解せず、固相では複塩で存在するが、水中で溶解した場合は容易に形成する各イオンに解離するとされております。

24行目「7. 起源又は発見の経緯」。

30行目のL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウムについてですけれども、31行目、1891年にOrdonneauにより、ワインの沈殿物から検出されたと報告されております。

また、33行目のMünzらにより、炭酸カルシウムに種晶となる少量のL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩を加えた混合物をワインに添加し、ワインにおける澱（おり）発生を防止するための除酸処理方法（複塩法）が、1968年にドイツで特許として取得されているとされております。

続きまして、6ページの8行目でございます。除酸無処理と除酸処理によるワイン中の酒石酸及びリンゴ酸の濃度の変化について、6ページから8ページにかけてなのですけれども、表1から表3のとおり記載してございます。

こちらにつきまして、6ページに戻っていただきまして、18行目でございます。

規格基準改正要請者は、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウムの種晶効果として、表1の複塩法と炭酸カルシウム処理を比較し、複塩法は炭酸カルシウム処理のワインと比べて、リンゴ酸の濃度が低くなると説明しておりまして、また、表1から表3のいずれのワインにおいても、複塩法は除酸無処理に比べて、酒石酸及びリンゴ酸濃度が減少してございました。

こちらにつきましては、6ページの6行目のとおり、伊藤専門委員よりコメントをいただいておりますので、後ほど御紹介いただければと思います。

続きまして、8ページをおめくりください。「8. 我が国及び諸外国等における使用状況」でございます。

5行目でございますが、我が国において、炭酸カルシウムは添加物として指定されております。

9行目、現在、使用基準は設定されておられません。

20行目に移動していただきまして、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩からの解離成分であるL-酒石酸は添加物として昭和34年に指定され、使用基準は設定されておられません。また、L-リンゴ酸は、添加物としての指定はされてございませんけれども、DL-リンゴ酸及びDL-リンゴ酸ナトリウムは、添加物としてそれぞれ指定されておりまして、使用基準は設定されておられません。

こちらにつきましても、8ページの18行目のとおり、伊藤専門委員よりコメントをいただいておりますので、後ほど御紹介いただければと思います。

続きまして、同じページの9ページの4行目、諸外国等における使用状況でございます。

5行目、コーデックス委員会でございますけれども、15行目のとおり、GSFAにおいて、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩は掲載されておられません。

29行目、米国における使用状況でございますけれども、34行目、ワイン類等の製造方法等の詳細が規定されたCFRにおいて、炭酸カルシウム単独あるいはL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウムは、ワイン類に含まれる過剰な総酸量を減らす目的で、総酸の含量が5 g/Lを下回らない範囲での使用が認められております。

また、10ページ5行目、EUにおける使用状況でございますけれども、11行目のとおり、EUで適用される醸造規則において、炭酸カルシウム（場合によっては少量のL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩を含む）、酒石酸カリウム等が1種類又は複数種のワイン類に対して、除酸目的で使用できると記載されてございます。

16行目「9. 我が国及び国際機関等における評価」でございます。

17行目、我が国における評価でございますけれども、食品安全委員会は、添加物「炭酸

カルシウム」の評価を行い、2016年9月、食品健康影響評価を取りまとめ、その結果、炭酸カルシウムについて、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量に関する上限値を、一日当たり2,000 mg/人と設定するとしております。

続きまして、11ページをごらんください。

23行目の国際機関等における評価「①JECFAにおける評価」でございますけれども、12ページの2行目のとおり、JECFAにおける炭酸カルシウムの評価は、食品安全委員会による評価の後には実施されておられません。

また、5行目、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩の安全性評価は確認できておりません。

一方で、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩の解離成分であるL-酒石酸は、メタ酒石酸の評価が行われた2017年の第84回会合において、酒石酸カリウムの評価も検討されておりました。第17回と第21回の評価も追認して、L-酒石酸及びこのカリウム塩、ナトリウム塩、カリウム-ナトリウム塩のADIを一日当たり0～30 mg/kg体重は妥当であるとしております。

また、12行目、L-酒石酸の複塩の解離成分であるL-リンゴ酸は、1999年に53回会合で香料としての評価が行われておりました。香料として使用される場合、現在の摂取量では安全性に懸念が生じないとされておりまして、また、1969年の第13回会合において、DL-リンゴ酸の評価が行われておりました。DL-リンゴ酸並びにそのナトリウム、カリウム及びカルシウム塩としてのグループADIを「not specified」ただし、D-リンゴ酸及びその塩類を乳幼児に使用する場合を除くとされてございます。

続きまして、24行目の欧州における評価でございますけれども、39行目、EFSAにおける炭酸カルシウムの評価は、食品安全委員会による評価の後には実施されてございませんで、13ページの1行目でございますけれども「事務局より」ということで記載させていただいております。要請者の概要書には「2018年に乳幼児に対する炭酸カルシウムの評価が再検討されている」旨が記載されているところでございますけれども、こちらの資料に関しましては、データ募集に関する資料であったため、評価は実施されていないということで、本文中に記載させていただいておりますので、後ほど御確認をお願いできればと思います。

また、同じページの3行目以降になりますけれども、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩の安全性評価は確認できなかった一方で、1990年のSCFによる評価において、酒石酸及びリンゴ酸の評価が記載されておりました。こちらもJECFAが行った評価をそれぞれは認しているところでございます。

9行目「10. 評価要請の経緯及び規格基準改正の概要」でございますけれども、17行目、添加物「炭酸カルシウム」について、厚生労働省に成分規格及び使用基準の改正の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に対して、健康影響評価の依頼がなされたものでございます。

また、21行目、厚生労働省は、食品安全委員会の添加物の規格基準の改正に係る健康影響評価通知を受けた後に、添加物「炭酸カルシウム」の成分規格については「L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウム」に係る成分規格を新たに追加設定し、使用基準に関しては、27行目以降の表4のと通りの改正を検討するものであるとしております。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、今説明いただいたこの評価書案について、コメントをいただいた先生に御説明いただくことにしようかと思えますけれども、最初は6ページのところで、伊藤先生、コメントをいただいているのですけれども、御説明いただけますか。

○伊藤専門委員 内容といえますか、この複塩を入れる意義というものが、この評価書から読み取るのが難しかったので、もう少し種結晶というか、種晶を添加して、リンゴ酸を除去できるようにするために添加するという文を加えたほうがいいのかということ意見をしました。

○梅村座長 それで、事務局としては、それに基づいて「規格基準改正要請者は」というところかな。この4ページの。

○池田評価専門職 6ページの18行目から。

○梅村座長 6ページ。

6ページの18行目から「説明している」だから、20行目まで。この3行が入ったのですけれども、先生、これでよろしいですか。

○伊藤専門委員 結構です。

○梅村座長 そのほか、多田先生、性状のところでしたか。事務局と確認作業が、多田先生、あったかと思えますけれども、そのあたりを御説明いただけますか。

○多田専門委員 概要書から読み取れる書きぶりになっていなかったなので、その概要書に沿った書きぶりにしていただくようお願いしたということです。

○梅村座長 具体的には、4ページのどのあたりですか。5ページの頭。

○池田評価専門職 5ページの4行目あたりのところです。

○梅村座長 5ページの4行目。

○池田評価専門職 以降のところ。

○梅村座長 「なお」のあたり。

○池田評価専門職 はい。

○多田専門委員 5ページの1行目と2行目なのですけれども、概要書のほうではパーセンテージについて説明していましたが、そのものの性状について、こういった2行目に書いてあるような記載はなかったので、それは別に文献のほうから性状が読み取れるというような記載にさせていただきました。

また、規格に関しても、要請者の表現をそのまま引用していただいて、規格に矛盾しな

いというような表現にさせていただくことにしました。8行目です。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

このあたり、他の先生方、よろしいですか。

それでは、引き続き行きますと、8ページの使用状況のところ、伊藤先生、お願いします。

○伊藤専門委員 もともとの評価書に、リンゴ酸はL-リンゴ酸の指定はされていないということが書いてあるのですがけれども、実際、DL-リンゴ酸は指定されていますし、そのナトリウムも評価されていますということで、おまけにリンゴ酸の天然体はLなので、DLの安全性は評価されているならば、Lも十分ということをどこかに書いたほうが良いと思いますということを指摘しました。

○梅村座長 それは既に反映されているのですよね。

○伊藤専門委員 はい。

8ページの終わりから9ページです。

○梅村座長 「また」以下ですか。

○伊藤専門委員 はい。

○梅村座長 ではないか。

ここか。

これで結構ということで。

○伊藤専門委員 はい。

○梅村座長 わかりました。

ここはどうですか。ほかの先生、よろしいでしょうか。

大丈夫ですか。

そうしますと、あとは、我が国と国際機関の評価が来て、13ページ、事務局からは、概要書に記載があったデータが評価には実施されていないとしていて、使っていない。

○池田評価専門官 タブレットの中に、文献として入れさせていただいているものなのですが、43番でございます。表題がCall for technical and toxicological dataということで、データ要求に関する資料でして、こちらに基づいてEFSAが評価していれば、記載させていただくものなのですが、こちらの資料自体はこのようなデータ要求に関する資料ということですので、評価書案には記載してございません。

○梅村座長 わかりました。

このあたりいかがですか。大丈夫でしょうか。

よろしいですか。

そうしますと、これで評価対象品目の概要は、コメントをいただいた先生方には御確認いただきましたけれども、次に移る前に、評価対象品目の概要について、何かコメントはございますか。

大丈夫ですか。

それでは、引き続き安全性に係る知見の概要に行くのだけれども、これは、先に一日摂取量の推定等の審議を先にしますので、少し飛びます。

どこに飛ぶの。

○池田評価専門職 17ページでございます。

○梅村座長 17ページ。

17ページのこの「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」の審議を先に行います。

では、事務局、お願いします。

○池田評価専門職 よろしくお願いいたします。

17ページの2行目「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」について御説明いたします。

3行目「1. 我が国における摂取量」でございます。

4行目のとおり炭酸カルシウムの成分規格は現行からの変更なしに、炭酸カルシウムの含量は変更がございません。

また、6行目、要請者は、山梨県ワイン製造マニュアルを引用し、我が国におけるぶどう酒の除酸では、炭酸カルシウムが主に使用されるとし、規格基準改正に伴い、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウムは、炭酸カルシウムに代替されるものであり、除酸目的の炭酸カルシウム使用量は変更ないと説明してございます。

11行目、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウムの使用は、果実酒に限られてございます。

これらを踏まえ、14行目、添加物「炭酸カルシウム」の一日摂取量の推計等を検討するに当たっては、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩について検討を行うこととしました。

17行目以降でございます。

L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩は、有機酸への種晶としての使用を前提とするため、結晶沈殿し、ろ過等でぶどう酒中から除去されること、さらに、先ほど御説明した表1、表2、表3のとおり、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウムの添加により、ぶどう酒中のL-酒石酸及びL-リンゴ酸は減少することを踏まえると、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩が全てぶどう酒中に残存するとは考えにくいところでございますけれども、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩のぶどう酒中への残存移行に係る試験成績等の知見が提出されていないことから、成分規格案における含量の最大量、2%に基づきまして、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩がぶどう酒中に全て残存した状態を仮定し、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩及びL-酒石酸・L-リンゴ酸の解離成分、それぞれについて摂取量推計を行うこととしました。

9行目以降「(1) L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩に係る推計」「①製造用剤としての使用量」でございます。

13行目、我が国では、ぶどう酒の除酸において、炭酸カルシウムが主に使われており、山梨県ワイン製造マニュアルによれば、ぶどう酒には適量の酸が含まれているべきで、除

酸が過度になり過ぎると、リンゴ酸カルシウムや乳酸カルシウムができ、酒質を損なうため、表5を参考にして除酸を行うこととされております。表5は23行目以降にございます。

25行目、規格基準改正要請者は、表5を引用し、複塩法による炭酸カルシウムの使用量は最大で234 g/hLであるとしております。

27行目、この値を除酸に用いられる炭酸カルシウム最大量と仮定し、全ての炭酸カルシウムをL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウムに代替した場合、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩は最大で47.8 mg/L含まれると推定してございます。

30行目以降につきまして、こちらの計算方法につきまして、西専門委員より特に問題ない旨のコメントをいただいております。

続きまして、19ページ2行目「②対象食品からの摂取量」でございます。

4行目、平成29年度果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量は、合計で37万4637 kL/年であります。

7行目、規格基準改正要請者は、ぶどう酒には、ブドウのほか、リンゴ、ナシなどの果実を原料とするものがあるが、ブドウを原料としたものが主であるとし、過大な推計にはなるが、ぶどう酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量を我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量とみなしてございます。

11行目、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量を妊婦が含まれることを考慮する必要はあるが、成人人口で除した値を成人1人当たりのぶどう酒の年間飲酒量の最大量と仮定し、一日当たりに換算すると、成人1人当たりのぶどう酒推定一日摂取量は、一日当たり9.87mLと推定されます。

こちらにつきまして、本日御欠席の瀧本専門委員からコメントをいただいておりますので、御紹介させていただきます。読み上げます。「細かいことなのですが、成人人口のうち90万人くらいは妊婦としますので、妊婦を除いて計算するともう少し多くなるのではないかと思います。大幅に影響しないと思いますが、ご検討をお願いします」とのコメントをいただいております。こちらにつきまして「事務局より」でございます。

妊婦を90万人と仮定し、成人人口から引いて計算すると、先ほどの値は9.95 mL/人、一日当たりとなります。瀧本専門委員御指摘のとおり、大幅に影響しないこと等を踏まえ、本文中にも反映させていただいているのですけれども「妊婦が含まれることを考慮する必要はあるが、」と追記させていただきました。

こちらの修正案に関しまして、瀧本専門委員からは修正案で問題ございませんとのコメントをいただいております。

また、20ページ1行目でございます。

規格基準改正要請者が提出したものは平成27年度でございましたけれども、最新の値である平成29年度が確認できましたので、修正を行いました。

こちらにつきましても、西専門委員から特に追加の御意見ございませんとのコメントをいただいております。

これらを踏まえまして、3行目でございます。

成分規格における含量の最大量のL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩がぶどう酒中に全て残存した場合、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩の推定一日摂取量は、最大で一日当たり0.471 mg/人になると推計されます。

7行目「(2) L-酒石酸に係る推計」でございます。

「①L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩由来の摂取量」で9行目です。

「(1)」で推計したL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩の推定一日摂取量をもとに、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩由来のL-酒石酸量を分子量で換算すると、複塩由来の推定一日摂取量は一日当たり0.00356 mg/kg体重になると推計されます。

また、14行目「②ぶどう酒からの摂取量」でございますけれども、15行目、規格基準改正要請者は、醸造成分一覧を引用し、ぶどう酒の主要な有機酸は酒石酸及びリンゴ酸であり、酒石酸及びリンゴ酸には光学異性体が存在するが、自然界ではL体の状態で存在することが知られていると説明しており、そのうちぶどう酒における酒石酸及びリンゴ酸の含量は表6のとおりであるとしております。22行目に表6がございます。

24行目以降でございますけれども、表6の酒石酸をL-酒石酸、そして、一般的に飲酒に供するぶどう酒をぶどう酒（新酒）とし、ぶどう酒のL-酒石酸含量を最小値である1 g/Lと仮定すると、我が国における成人1人当たりのぶどう酒摂取一日摂取量は、一日当たり9.87mLということ踏まえて計算しますと、L-酒石酸の推定一日摂取量は、一日当たり0.179 mL/kg体重と推定されます。

また、これらの計算結果を踏まえて、3行目、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩由来のL-酒石酸の推定一日摂取量は、ぶどう酒からの推定一日摂取量の1.99%でありました。

続きまして、6行目「(3) L-リンゴ酸に係る推計」でございます。

「①」、複塩由来の摂取量でございます。

こちらも、酒石酸と同様に計算をしますと、10行目、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩由来のL-リンゴ酸の推定一日摂取量は、一日当たり0.00318 mg/kg体重となります。

また、14行目、ぶどう酒からの摂取量につきましても、表6のリンゴ酸をL-リンゴ酸、一般的に飲酒に供するぶどう酒をぶどう酒（新酒）とし、ぶどう酒のL-リンゴ酸含量を最小値である1 g/Lと仮定しますと、同様の計算により、18行目、ぶどう酒からのL-リンゴ酸の推定一日摂取量は、一日当たり0.179 mg/kg体重と推計されます。

「①」「②」を踏まえまして計算しますと、20行目から21行目でございますけれども、L-リンゴ酸のぶどう酒からの推定一日摂取量は1.78%ございました。

最後に23行目「(4) カルシウムに係る推計」でございます。

これまでの計算と同様に計算させていただきまして、27行目、複塩由来のカルシウムの推定一日摂取量は、一日当たり0.00190 mg/kgと推定されます。

そして、31行目「②現在の摂取量」でございますけれども、32行目「平成29年国民健康・栄養調査」によれば、カルシウムの一日摂取量平均値は、20歳以上で一日当たり509 mg/

人であるとされております。

これらを踏まえまして、34行目、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩由来のカルシウムの推定一日摂取量は、20歳以上の一日摂取量平均値の0.0206%でございました。

22ページ2行目、諸外国における摂取量につきましては、知見が提出されてございません。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

一日摂取量の推計を行うに当たって、17ページの4行目から13行目までの理由を踏まえて、添加物「炭酸カルシウム」の一日摂取量の推計等を検討するに当たっては、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩について行うこととするというあたりは、これで結構でしょうか。

それでは、その前提のもとで摂取量を推計していくと、以下のようになるわけですがけれども、最初は、19ページの最初にあるように、概要書での計算方法、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩に関する使用量の計算方法が、概要書と違うやり方をしたのだよね。これは西先生に説明いただいてしまったほうがいいかもしれない。

○西専門委員 お願いしてよろしいでしょうか。

○池田評価専門職 計算方法につきまして補足させていただきます。評価書案の18ページの脚注をごらんいただければと思います。

こちらに計算方法を記載してございますけれども、最大量、最大値である2%と仮定しまして、炭酸カルシウムの含量を98%と前提としてございます。

こちら、先ほどの山梨県ワイン製造マニュアルの最大使用量2,340 mg/Lに対して、複塩としてはその2,340に対して、まずその炭酸カルシウム自体は98%ということで、全体としては98分の100になりまして、そのうち100分の2が2%として含まれれば最大ということですので、こちらのような計算方法とさせていただいたところですよ。

概要書では、単純に100分の2倍をしたところですので、98分の100倍というところが違うところですよ。

○梅村座長 なるほど。

了解しました。

この方法については、西先生、御意見は。

○西専門委員 特にございません。

今の御説明のとおりでいいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここについて、ほかに御意見ございますか。

大丈夫ですか。

それでは、引き続きなのですが、対象食品からの摂取量の計算のところなのですがけれども、成人人口で年間のぶどう酒の飲酒量を成人人口で除した値を使用したのですがけれども、

瀧本専門委員から妊婦が約90万人いると考えられていて、この数字を引いた値にしなくてもよいのかという御提案をいただいたのです。それに基づいて計算すると、妊婦の数を引かないと9.87で、引くと9.95 mL/人/日になるというあたりなのですが、ここについて何か御意見ございますか。

一応、事務局案としてというか、瀧本先生も御賛同いただいたのですが、そのまま、正確に、本当に妊婦さん全員がお酒を飲まないかというところもあり、数字がこの値になったときに、あえて引くのかどうかというあたりもあるのですが、何か御意見ございますか。

大丈夫ですか。よろしいですか。

そうなりますと、妊婦の人数を引かないで行くと、ちょっと僕が気になったのは「妊婦が含まれることを考慮する必要はあるが、」で終わってしまっているのですけれども、これ、大丈夫ですか。考慮する必要はあるが、こう仮定し、こうやって推定されるとは、何か「大幅に影響しないこと等を踏まえ」まで入れなくてもいいかということなのですかけれども、いかがですか。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 私も気になっています。このままだと、考慮する必要があるにも関わらず、考慮していない点がおかしいと思います。考えるに、この考慮する必要があるというのは、この数値を解釈するときには考慮する必要があるということではないかと思えます。

それから、なぜ妊婦が含まれることが問題なのかということがわからないので、「ぶどう酒を余り飲用しないと考えられる妊婦が含まれるので」というような表現を加えると良いと思います。

○梅村座長 考慮する必要があるが。

○宇佐見専門委員 考慮するという表現は、入れないで、「妊婦も含むが」みたいな書き方です。

○梅村座長 そういうこと。

そのまま含んでもらって。

○宇佐見専門委員 「含んでいるが」というような書き方で終わるということです。

○梅村座長 今、御提案いただいたのは、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量を、飲酒をしないことが推定される。

○宇佐見専門委員 あまり飲用しないと思われる妊婦を含んで計算されているというような表現で良いと思います。

○梅村座長 成人人口で除した値を使うみたいな。成人人口で除した値を使うと、こうなるみたいな感じになる。

文章は、細かいところは考えてもらって、今、このままだと、宇佐見先生も御指摘のように、何か変ですよ。そう感じましたけれども、いいですか、事務局さん。

○池田評価専門職 ありがとうございます。

今の御意見を踏まえて修正させていただきます。ぶどう酒をあまり飲酒しないと考えられる妊婦を含む成人人口で除し、という趣旨かと思えます。修正させていただきます。次回以降提示させていただきます。

○梅村座長 よろしいですか。

何か御意見ございますか。

よろしいですか。

9.95と9.87は大きな違いでしょうという。

どうぞ。

○横平専門委員 ちょっと質問なのですけれども、これ、全人口がぶどう酒を飲むと仮定されていますよね。妊婦は除いて、成人人口全員がぶどう酒を飲むと仮定して算出されているのですよね。

○池田評価専門職 はい。

○横平専門委員 飲まない人って結構いますよね。そもそも飲めない人。

○池田評価専門職 単純に、成人人口なので飲めない人も含まれています。

○横平専門委員 そうすると。

○梅村座長 過小見積もりになるということ。

○横平専門委員 はい。

過小見積もりになる可能性があるのではないかと懸念されるのです。

○梅村座長 いかがですか。

○横平専門委員 例えば、せめて飲酒人口を考慮する必要があるのではないですか。日常のお酒を飲む人の人口を。

○梅村座長 そういうのって、わかるのですか。どこかに何か数字があるとか。

○横平専門委員 いや、数字がない。

○梅村座長 西先生、何かございます。

○西専門委員 すみません。

そもそもなのですけれども、対象食品としてお酒、アルコールが出てきたときにこのような妊婦が含まれるかどうかということを検討したり、これまでどうしていたのかが、ちょっと私、わからないのです。

○梅村座長 過去の事例とか、あるのですか、そういう何か、調べ方みたいな。

○池田評価専門職 ここの調査会で御議論いただいた二炭酸ジメチルでは、アルコールに限らず、清涼飲料水にも使われているということもございまして、全人口を基本として考えていたところでございますが、アルコールに特化したというのは、私、手持ちの資料では承知していません。

○梅村座長 どなたか、御存じの方います。

わかりました。では、事務局、もう一回調べてもらっていいですか。このアルコールのときの。

○池田評価専門職 飲酒のときの。

○梅村座長 推定摂取量の常套手段というか、何で割るのという話。

確かに、これ、過小見積もりになってしまいますよね。

○池田評価専門職 一応、参考にはなりますが、今回、引用させていただいている推計値の文献としましては、タブレットに追加文献1として、酒税課税関係等状況表というのが国税庁で公開されているところでございます。

こちらの表の中で、成人1人当たりという形で状況が報告されていることもございまして、こちらの値を用いさせていただいたところでもございまして、もし、ここで例えば、飲酒人口等が示されていれば用いるのですが、こちら、国勢調査の人口推計に基づく成人人口で計算されているところでもございます。

こちらの資料ですと、成人1人当たりは、果実酒と甘味果実酒で合わせて一人当たり3.6Lと報告がされているところでもございます。

○梅村座長 わかりました。

どうですか。何かこんな形をやるのは。

データがあればいいのだけれども、ない中でとなると、今まで行われてきた方法でやるのが妥当かとは思うのですけれども、そのあたりもう一回確認して、ないかどうかということ。

○池田評価専門職 飲酒している人口ということですよ。

おそらく、それが一番フィットするデータだと思いますので、もう一度確認させていただきまして、その結果を次回御報告させて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。

それでよろしいですか。

ほかにございますか、ここは。

よろしいですか。

次に、この酒類の販売数量等の状況表を、要請者が出してきたのが平成27年度分だったのですが、平成29年度分があったということで、新しいほうを使用したということで、西先生、これは問題ないですか。

○西専門委員 はい。問題ありません。

○梅村座長 そうしますと、ほかに、最後まで行ってしまいますけれども、この摂取量推計等、何か御質問はございますか。

よろしいですか。

それでは、引き続き、評価書案について事務局から説明してください。

○池田評価専門職 「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」について、御説明いたします。

14ページをお開きください。

よろしいでしょうか。

先ほど御説明させていただきましたとおり、本日は、ヒト知見を除く炭酸カルシウムに

ついて御確認をいただく予定でございます。

3行目でございます。

L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウムは、炭酸カルシウム及びL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩の混合物であることから、炭酸カルシウム及びその複塩のそれぞれの安全性に係る知見をもとに、総合的にL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウムの安全性に関する検討を行うこととしました。

9行目、炭酸カルシウムは、2016年に食品健康影響評価において、その安全性に関する評価について、その添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム（2013）」を参照し「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併せ、総合的に添加物「炭酸カルシウム」の安全性に関する評価を行うこととしたとあります。

したがって、16行目、炭酸カルシウムについては、当該評価に用いられた知見以外に、安全性に係る新たな知見として提出された炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩に関する資料をもとに、既存の評価結果とともに検討を行うこととしております。

こちらにつきまして、19行目以降でございます。

「事務局より」という四角囲みで、炭酸カルシウムについては、2016年の食品安全委員会による食品健康影響評価が妥当であったとこの添加物専門調査会で判断した場合に、この評価に用いられた知見以外に今回新たに提出された炭酸カルシウムに関する知見の評価を行うことでよいと考えております。この方針について、後ほど御意見、御確認をいただきたいと思っております。

続きまして、21行目、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩の安全性に係る知見は提出されておられません。

一方で、22行目、規格基準改正要請者は、炭酸カルシウムに少量含まれるL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩について、有機酸塩の種晶として有機酸塩の結晶化の促進の目的での使用を前提するため、結晶として沈殿した後、ろ過等でぶどう酒中から除去されるとしており、また、26行目、仮にぶどう酒中に残存することになったとしても、ぶどう酒中ではL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩からの解離成分の状態では存在すると説明しております。

以上のことから、L-酒石酸、L-リンゴ酸及びそれらの塩並びにカルシウム塩に関する安全性に係る知見を踏まえ、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩の安全性を総合的に検討することとしております。

15ページでございますけれども、先ほど御説明したとおり、L-酒石酸等につきましては、次回以降に追記させていただく予定でございます。

続きまして、8行目「1. 体内動態」でございます。

「(1) 炭酸カルシウム」で、12行目でございます。

「事務局より」と四角囲みがございまして、規格基準改正要請者から提出された体内動

態に関しましては、こちらに記載させていただいた理由により、評価書案に反映させていない案としておりますので、後ほど御確認をお願いいたします。

14行目「2. 毒性」の炭酸カルシウムに関しましては、専門委員からコメントをいただいているところでございます。16ページをお開きください。こちらは規格基準改正要請者からの提出された、毒性試験に関する知見に関しまして、それぞれの理由によって評価書案に含めない案としております。

まず、「(1) 遺伝毒性」に関してでございます。

こちらの試験なのですが、抗生物質のもたらす毒性影響への炭酸カルシウムマイクロスフェア製剤化されたものの影響を調べた試験でありまして、こちら自体、炭酸カルシウムそのものの染色体異常への関与については検討されていないということで、先ほど御説明させていただいたとおり、評価書案に含めない案としてございまして、こちらにつきまして、杉山専門委員からもコメントをいただいておりますので、後ほど御紹介いただければと思います。

続きまして、「(2) 急性毒性」と「(3) 反復投与毒性」の1つ目でございますけれども、2つの試験とも、経口投与以外の投与経路による試験でございましたので、評価対象となるような知見ではないと考えております。

また、同じページの最後のポツでございますけれども、こちらの試験は、フッ化ナトリウムの毒性影響への炭酸カルシウムを添加したときの影響を調べた試験でございまして、実際炭酸カルシウムを対照群で投与しているものがございましたので、そちらの量について検討を行いました。

その量なのですが、2016年の添加物評価書において記載された反復投与毒性試験における最小投与量が100mgだったので、今回確認した試験は、8.57ということで約9 mg/kg体重/日ということで、比較しても10分の1未満であって、2016年の炭酸カルシウムの安全性評価に対しての影響があるものとは考えていないことから、含めない案としてございます。

続きまして、17ページでございます。「(4) 発がん性」です。

こちらの試験は、炭酸カルシウムの発がんへの関係を調べた試験ではございまして、がん化した細胞の浸潤性への炭酸カルシウムの関与を調べた試験でございまして、炭酸カルシウム自体の評価には影響を与えないということで、含めない案としてございまして、こちら、横平専門委員からもコメントをいただいておりますので、後ほど御紹介いただければと思います。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、安全性に係る知見の概要について議論を進めたいと思いますが、まず、前提として、2016年の食品安全委員会で食品健康影響評価がもう既に行われたわけなのですが、これを妥当だとこの調査会で判断すれば、以下の手順で進めたいというところな

のですが、まず、その確認をとりたいのですが、いかがでしょうか。

まだそれほど昔の評価でもないので、評価方法も今の方法に近い形にはなっていると思うので、大きな問題はないかと思いますが、何か御意見ございましたら。

よろしいですか。

そうだとすると、今回提出された炭酸カルシウムに関する新たな知見の評価のみを行うという形で進めていきたいと思います。

それで、評価の仕方なのですけれども、今、14ページの話をしてはいますけれども、21行目から28行目までの理由により、29行目にあるようにL-酒石酸、L-リンゴ酸及びそれらの塩並びにカルシウム塩に関する安全性に係る知見を踏まえて、このL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩の安全性を総合的に検討するという方針を立てたわけですが、この点についてはいかがでしょうか。

大丈夫ですか。

ありがとうございます。

そうすると、次のページ以降に進むのですけれども、まず体内動態です。

きょうは、頭金先生は御欠席なのですが、松井先生、何かこの体内動態のところ、確認事項も含めて御意見をいただけますか。

○松井専門委員 わかりました。

15ページの12行目のところにある事務局からのコメントですが、これは適切だと思います。

なぜかと申しますと、ワインに炭酸カルシウムを入れたら、ワインの製造過程で二酸化炭素になってしまうのです。そういうことと直接この炭酸カルシウムを人が直接摂取してどうなるのかというのは、乖離した話ですので、この事務局のコメントのように評価書案に反映させる必要はないと考えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに御意見ございますか。

よろしいですか。

そうなりますと、次、毒性のほうに入りますけれども、毒性のほうは、まず遺伝毒性ですけれども、まずは主担当の戸塚先生、何か御意見ございますか。

○戸塚専門委員 杉山先生もここにコメントを書かれていますように、新たに追加された2018年の論文というのは、テトラサイクリン自身の遺伝毒性をカルシウムが存在することでどう影響するかというものを評価したものですので、直接的な炭酸カルシウムの遺伝毒性を見ているものではないということですので、除外していいかと考えています。

○梅村座長 杉山先生も同様の御意見ですか。

○杉山専門委員 戸塚先生のおっしゃっていただいたとおりの意見でございます。

○梅村座長 ちょっと確認ですけれども、この後の毒性試験にも出てきますけれども、この含有していない炭酸カルシウム単独というのはなかったですか。

○戸塚専門委員 ありません。

テトラサイクリンだけと、テトラサイクリンプラスこの炭酸カルシウムマイクロ製剤のもののみでした。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

よろしいでしょうか。今の御説明で。

テトラサイクリン含有炭酸カルシウムという形での評価なので、しかも、炭酸カルシウム単独の用量が設定されていなかったということなので、今回は反映させないということによろしいですか。

次に、毒性に入りますけれども、急性毒性から反復投与毒性まで一緒にお話しただければと思うのですが、石塚先生、お願いします。

○石塚専門委員 急性毒性、反復毒性、いずれも事務局案で結構かと思うのですが、ちょっと2点気になるところがありまして、1点目、今までですと、投与経路が違う場合は、参照文献として載せていることが多かったと思うのですが、今回は2016年の評価で十分な文献が出ているということで、今回は参照文献として載せる必要もないかと思っています。

Mohamedの2016年の論文で、参考文献として載せないことに異論はないのですけれども、新しい知見が出たときに、前回の評価で行われた毒性試験よりも濃度が低く、それで毒性が出る場合には、やはりreferする必要があるなどするので、濃度が低いだけだとちょっと理由にはならないかと思いました。

ただ、今回は特に炭酸カルシウム単独で毒性が出ているわけでもありませんので、新たな評価のreferしては、事務局案に異論はありません。

○梅村座長 この16ページの最後の1文、安全性評価に影響があるものではないというのは、ないと言っているのですという意味ではないですね。

○石塚専門委員 そうですね。

実際に毒性が出ていない。

○梅村座長 出ていないのですか。わかりました。

○石塚専門委員 もう一つ、ちょっと投与方法が特殊というか、通常の毒性試験の投与方法ではないので、そういう意味では除外できると思います。

○梅村座長 なるほど。

横平先生、追加で何かございますか。

○横平専門委員 特に僕のほうで気になる点はございませんでしたが、確かに、いろいろ投与方法とか、現実と即していない文献が多いと思います、というところです。

○梅村座長 ほかに、毒性の先生、何か御意見ございます。

○高須専門委員 僕も2人の先生の意見に同意します。

○梅村座長 石塚先生御指摘のように、経路が違うときに参考という形で載せる場合もありますけれども、今回はその必要がないのではないかと御判断をいただいたのですが、よろしいですか、そのあたりは。

ありがとうございます。

そうすると、あとは発がん性ですね。発がん性は、横平先生から御意見いただいておりますが、ちょっと御説明いただけますか。

○横平専門委員 1件論文が紹介されてしまったのですけれども、これは発がん性を見ている論文ではないと事務局の案にそう。僕の意見なのですけれども、全く用いた目的が違うので、参考にならないかと思えます。

ざっと話をすると、これ、炭酸カルシウム、ホルムアルデヒドの発がん性を炭酸カルシウムが増強させてしまうという論文なのですけれども、これは炭酸カルシウムのナノサイズの微粒子を用いた実験で、炭酸カルシウムのナノ粒子を使うことによって、その表面にホルムアルデヒドがくっついて、**drug delivery**機能が活性化するという内容の論文ですので、炭酸カルシウムはむしろ、余り毒性のない物質として、運び役としてだけ使っているような研究なので、ちょっとこれは参考にならないかなというところですよ。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

この点、何かコメントございますか。

よろしいですか。

あと、生殖発生毒性は、新たな知見がないということで、宇佐見先生、北條先生、これによろしいですか。いいも何もないのですけれども、よろしいですか。

人における知見は、次回以降ということで、この安全性に係る知見の概要は全てお話ししていただいたのですが、何かここで総合的に何かあれば。

どうぞ。

○伊藤専門委員 先頭に戻ってしまうのですけれども、この評価書の分子式の構造なのですけれども、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩の4ページなのですが、ちょっとこの書き方がいい加減で、フィッシャーの方法で書いているのか、何かちょっといい加減ですよ。CHOHだったら、立体を示すなら、Hはどちら側に右側に出して、左側だ、そういうことをしていないので、訂正したほうがいいと思います。

L体であることを示すために、フィッシャー投影式で書くべきだと思うのですけれども、この書き方は、上と下で違うフォントになっているし、ちょっといい加減だと思われま。

○梅村座長 いかがですか、事務局。

○池田評価専門職 ありがとうございます。

参照した資料からそのまま引用してございますので、適切に評価書案を修正し、先生にも御相談させていただいて、次回以降に提示させていただければと思いますので、よろしくお願いたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにもございますか。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 ここでの新しい毒性知見を掲載しないという件ですけれども、将来的

に再評価するときに、これらの知見はこの時点で評価には値しないと判断したということがわかったほうが良いと思いますが、どうですか。

評価資料が残されて、このように判断した知見を将来的にも容易に区別できるのかという点が気になります。

○梅村座長 そのあたりはどのようなのですか。

きょう議論して、使わないとしたものに対する記録みたいなものは残るのですか。

○池田評価専門職 少なくとも、今回の議事録もございますし、資料も公開もされます。さらに、この調査会にお諮りした評価書案で、毒性に関して、どのような理由で評価書案に含めないとしたか、ということも全て書かせていただいておりますので、次回以降、例えば、炭酸カルシウムに関して要請者等が申請する際にはこういった資料、審議の経過も踏まえた上で申請資料は提出されるものと思っております。

このような資料は公開されますので、そちらで足りると考えてございます。

○梅村座長 ほかにございますか。

よろしいですか。

それでは、今回は炭酸カルシウムに係る食品健康影響評価についての議論はこれまでにしたいと思えます。

同評価については、本日の議論を含めて、次回以降引き続きの審議とさせていただきたいと思えますが、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。

事務局から、今後の進め方について説明してください。

○池田評価専門職 本日、先生方よりいただいた御意見につきまして、整理させていただき、次回改めて御審議をお願いしたいと考えてございます。

○梅村座長 それでは、ここで10分の休憩を、あの時計で3時15分まで休憩に入りたいと思えます。

(休 憩)

○梅村座長 それでは、時間になりましたので、再開したいと思います。よろしいですか。

それでは、議事(2)「L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸に係る食品健康影響評価」についてです。

それでは、事務局から説明してください。

○下位課長補佐 では、まず、資料の取り扱いについて御説明します。

参考文献と追加文献等については、タブレット端末を御参照いただければと存じます。

なお、文献番号は、指定等要請者が品目ごとに作成された概要書の参考文献の番号となっておりますので、ご承知おきください。

具体的には、番号冒頭に20番とありますのが、L-酒石酸のシリーズのもの、30番と冒頭

にあるのがメタ酒石酸シリーズで、ソートがかかるようになっておりますので、上のほうにL-酒石酸、下にメタ酒石酸のものが表示されています。そして、それぞれの中に番号がついていて、それは指定等要請者が概要書でつけている番号と同一というふうな状況でございます。わかりにくいところがありましたら、また御質問いただければと思います。

続きまして、机上配付資料の「『マスキング』について」に、取り扱いの留意点がございますので、こちらを御参照いただければと思います。

「概要書・引用文献の『マスキング』について」に記載のとおりで、塗り潰しております部分は、知的財産等に係る情報がありまして、これは一般的に非公開となっております。本日お配りしているものは、グレーマスキングになっており、参考文献についてもマスキングをさせていただいており、これは一般に公開できるものではありませんので、ご発言はいただかないよう御留意をお願いします。

さらに、非開示部分の取り扱いの詳細を指定等要請者あて伺いましたところ、資料中に記載するところはもちろん、今後、審議で必要不可欠と思われるデータがあった場合も、不開示にしてほしいということでもございましたので、特に御留意いただくということともに、どうしても審議に必要な場合については、再度、指定等要請者と事務局が御相談させていただきますので、その旨、もし該当がございましたら、お申しつけいただければと思います。

では、早速ですけれども、資料2-3の評価書案につきまして、上から順番に御説明させていただきますので、資料2-3をごらんいただければと思います。

L-酒石酸カリウムとメタ酒石酸、2つの食品添加物について1つの評価書案としてまとめてございまして、4ページ目にありますとおり、両方とも製造用剤です。

今回の製造用剤というのは、ワインに使うものであり、参考資料1の3ページ目と5ページ目に（ワインの品質保持）と書いております。

これだけだとちょっとわかりづらいので、簡単に補足いたしますと、L-酒石酸カリウムは、ワイン中に既に常在成分としてございますものであり、さらに加えることによって、酒石を強制的につくらせるというものでございます。

酒石というのは、不溶性の酒石酸、例えば酒石酸水素カリウム、酒石酸カルシウムなどでございまして、これらは不溶性のものですが、それが中に入っていることによって、不快感を消費者が感じることがあるというふうに指定等要請者は説明しております。L-酒石酸カリウムを加えることによって、強制的に酒石をつくらせて、それを除去するということによって、流通するものに澱（おり）ができにくくするというふうなことでございます。

メタ酒石酸も同じような用途で用いるのですが、こちらは安定剤であり、不溶性のこういった酒石を、沈殿を防ぐというもので、ポリマーですので粘性が高く、それで安定性を高めるといったものです。両方とも欧州で使用されていることについては、後ほど説明させていただきます。

主成分の名称は、L-酒石酸カリウムとメタ酒石酸です。

L-酒石酸カリウムの英名について、若干補足させていただきますと、たくさん英名がございまして、**neutral potassium tartrate**などもあり、指定等要請者は複数書かれています。今回の【K13】という参照文献で引用している厚労省の公定書では、既に指定されているL-酒石酸ナトリウムの英名を**sodium L-tartrate**と表記しておりましたので、今回はこれに倣う形で、評価書には**Dipotassium L-Tartrate**と書いてございます。

なお、参考文献に【K13】が抜けておりましたが、参照4の【K13】が公定書でございます。

続きまして「3.」の分子量と構造式については記載のとおりなのですが、メタ酒石酸については今回構造式をお示しすることができておりません。これは後ほど別途御説明させていただきますけれども、極めて複雑な高分子の構造だというふうに指定等要請者は説明しております。その2分子の構造が概要書に記載されていたところです。

こちら関連しますので、続けて分子量を説明いたしますが、分子量は、L-酒石酸カリウムは**235.28**、メタ酒石酸については、**0.4~41 kDa**の幅広い分子量分布を持つということでございます。

こちらについては、宇佐見専門委員から御意見をいただいております。コメントを受けまして、その以下のとおりとしましてはいかがでしょうかということで、事務局案を提示させていただいているというのが、5ページ目の四角囲みの中でございます。

具体的には、分子量、つまり**Molecular weight**というものがJECFAの報告書にもあり、**41 kDa**の**Molecular weight**となっているのですが、そのまま分子量は**41kDa**と解釈することは正しくはありませんので、そちらは分子量範囲という表現で書くこととしました。中央値**2.2~8.9 kDa**は「**2,200~8,900**」と表現しております。

次の、性状等につきましては記載のとおりですので、割愛いたします。

6ページ目の「6. 製造方法」について、L-酒石酸カリウムは、既にワインの中に入っておりますので、その中から再結晶させ、酸で分解してとり出すという方法でつくるというふうに指定等要請者から説明を受けております。

メタ酒石酸は、L-酒石酸を、端的に申しますと、脱水反応を起こして重合させてエステル化させるというもので、それで重合させてポリマーをつくるという説明を受けております。

1の注釈ですが、ワインといってもさまざまな果物からつくられるものがあり、本評価書においては、指定等要請者にも確認の上、ワインとはブドウから製造されるものと限定しております。これは、参考資料1でお示しした修正点にも関連しており、使用基準に「果実酒（ぶどうを主原料として発酵させたものに限る）」と限定をつけていますので、ワインと単に申し上げるときは、ブドウ由来のものだと思えばいいと思います。

その下の「7. 安定性」につきましては、後ほど安全性のところとあわせて御議論いただきたいと思っておりますので、飛んで10ページ目をお願いします。

「8. 起源又は発見の経緯」のところをごらんいただきたいと思っております。

「(1)」の酒石酸カリウムと「(2)」のメタ酒石酸を併記させていただいておりますが、両方ともワインには海外で既に使用されていますことを、詳細には「9.」以降で説明いたします。

我が国における使用状況は、L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸のいずれも、添加物として指定されておられません。

3行目の「なお」以下は参考情報ですが、L-酒石酸塩類としては、L-酒石酸ナトリウム、L-酒石酸水素カリウムが添加物として指定されており、更に、指定等要請者は酒税法上の取り扱いについても説明しています。こちらは酒税法の話なので、この評価書には記載しておりませんが、この2つのうちL-酒石酸水素カリウムは、酒税法上で、ワインに使用できるものとして規定されている旨の説明がありました。

「(2) 諸外国における使用状況」につきまして、上から御説明をさせていただきます。コーデックスにおいては、規格に記載されていませんが、一方で、塩類につきましては、若干記載がございます。

「②米国における使用状況」では、安全とみなされる物質には指定されておませんが、類似しているL-酒石酸、L-酒石酸ナトリウムについては、GRAS物質、安全とみなされる物質として収載されております。

また、指定等要請者によると、米国でEUのワインは流通が可能だという条文が存在すると説明を受けており、即ち、GRAS物質としては指定されておませんが、L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸が入っているEUのワインは流通可と、指定等要請者から説明を承っております。

「③」の欧州連合における使用状況でございますが、EUでは、L-酒石酸カリウムとメタ酒石酸の両方が使用可能となっております。

引用文献【K40】が食品一般法のものであり、ひもづいている規定の【K41】が資料から抜けておりますが、両方合わせて見ますと、ワインにどういう添加物を使っているのかが分かり、こちらの4行の記載のとおりにとめることが可能です。

なお、少々分かりにくいのですが、EUでは、食品の安全法上は、L-酒石酸カリウムの規格に関する記載は無し、一方で、メタ酒石酸については、ワインに100 mg/Lまでの使用が認められる旨の記載がございます。

「④」のオーストラリア、ニュージーランドにおける使用状況でございますけれども、こちらはGMPでの使用が認められています。なお、ここでいうワインとは、ブドウ由来のワインを指すことは確認済みです。

次に、各国における評価状況でございますけれども、12ページ目の「10.」の6行目から書いております。

我が国において関連する評価としては、L-酒石酸カリウムの構成イオンであるカリウムイオンについて、過去に2つの評価実績があるということです。

詳細は割愛させていただきますが、硫酸カリウムの評価書での評価を受け、硫酸アルミ

ニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム（ミョウバン）の2017年の食品健康影響評価においては、新たな知見が認められていないということを根拠にして、体内動態や毒性の検討はそれ以上行わないこととしたとしているという評価が過去にございました。

では、国際機関における評価についてですが、35行目以降から次の13ページをおめくりいただけますでしょうか。

JECFAについては、第17回会合、1973年と大分古いですが、こちらで評価を行っており、長期のラットにおける最高投与量でも有害影響が認められなかったという結果があり、これ以外にも【K51】のみではなく、【K74】のほうでも引用が抜けてしまっていて申しわけないのですが、そちらでいろいろなデータがありまして、さらに医薬分野で利用されていまして。

あと、既に食品に常在しているという事実に基づいて評価をしまして、ヒトに対するADIはL-酒石酸として0～30 mg/kgと設定されているということでございます。

その後、2017年に、もう一度評価を行い、グループADIを変更させる知見はないとしています。

なお、このグループADIとは、L-酒石酸、L-酒石酸カリウム塩、ナトリウム塩、カリウム-ナトリウム塩の4つでグループ評価を行っているものです。

参考といたしまして、別に、L-酒石酸水素ナトリウム、これもL-酒石酸塩類ですが、そういったものもグループADIに含めるということが検討されておりますので、参考情報として記載しております。

一方で、25行目のメタ酒石酸でございますが、こちらも2017年まで評価されていなかったのですが、2017年に評価を行いました。

こちらも結論といたしましては、体内の全身循環で吸収される前に、30行目でございますが、加水分解を受けて酒石酸となると評価され、33～34行目でございますとおり、L-酒石酸塩類のグループADIに含めるべきというふうなことで結論づけられております。

米国においては、L-酒石酸カリウムとメタ酒石酸に関する報告は提出されておきませんが、参考として、酒石酸塩類の評価を書いております。

「③」の23行目は、欧州における評価でございますが、こちらは端的に申しますと、JECFAの評価結果を追認したという資料が指定等要請者より提出されております。

最後の「11.」、15ページ目でございますが、今までの経緯といたしましては、厚労省から、これは日付は書いてございませんが、本年10月15日、食品安全委員会にて諮問を受け、食品健康影響評価の要請をなされています。

使用基準案のところ、繰り返しのようになってしまっていて恐縮ですが、L-酒石酸カリウム使用基準案は、L-酒石酸カリウムは「果実酒（ぶどうを主原料として発酵させたものに限る）」ということでございますので、本評価書における果実酒やワインとは、ブドウを主原料としたものに限るということです。

以上で説明を終わらせていただきたいと思います。

○梅村座長 それでは、今説明いただいた評価書案について議論をしていきたいと思いますが、まず、5ページ、分子量のところですけども、宇佐見先生、ちょっと御説明いただけますか。

○宇佐見専門委員 教科書的なことで、よくある間違いですけども、分子量には単位がないので、Daをつけるのは間違いだということです。キロについても、単位の接頭語なので、キロだけ単独で使うのは間違っているということです。「0.4~41 kDa」というのは「400~4,100」、中央値のところ「2.2~8.9 kDa」というのは「2,200~8,900」と書くのが正しいということです。これらが引用文なので変えられないというのであれば、引用していることがわかるようにしたほうが良いということです。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局としては、それに宇佐見先生のコメントを受けて、この「指定等要請者」というところからですよ、下までね。

○下位課長補佐 そうです。

○梅村座長 この文章については、先生、いかがですか。

○宇佐見専門委員 これで良いと思います。引用していることがわかると思います。

○梅村座長 ほかに、何か。

松井先生、何か。

○松井専門委員 もとが間違っているという話ですから、括弧で引用するなら私たちの間違いということになりますので、よいと思います。

○梅村座長 よろしいですか。

ほかに。

こんな書き方をするしかないのですか。

○下位課長補佐 そう考えています。

また、JECFAでは、原文は確かに「kDa」というふうな言葉を使っているのですが、それを適切に和訳するという方法で「なお」以下で、JECFAの報告の和訳として引用しております。

○梅村座長 では、これでよろしいですか。

大丈夫ですか。

そうしますと、安定性を除いて、起源、発見の経緯からずっと国際評価まで行って、使用基準案まで。

コメント、をいただいたのは、宇佐見先生からだけだったのですが、御担当の多田先生、何かございますか。全体としてでも、何か、よろしいのですけれども。

○多田専門委員 特にございません。

○梅村座長 伊藤先生。

○伊藤専門委員 結構です。

○梅村座長 この評価対象品目の概要のこの安定性以外の部分について、何かコメント、

御意見はございますか。

よろしいですか。

それでは、引き続き、評価書案について事務局から説明してください。

○下位課長補佐 では、続きまして、6ページ目の「7. 安定性」というところにお戻りいただきたいのですが、今回、審議順を逆にした理由は、こちらと15ページの安全性に係る知見の概要の部分が関連するためであり、まず安定性の部分を説明した後に、再び15ページに戻りたいと思いますので、よろしく願いいたします。

最初に趣旨を端的に御説明させていただきたいと思います。今回、2つの物質を同じ評価書で取り扱っております。JECFAの評価に関する説明でも言及したのですが、L-酒石酸カリウムもメタ酒石酸も、双方ともに、全身循環に行く際には、L-酒石酸イオンとして吸収されるということが前提で評価が進められてございます。

このように、こちらを前提として評価を進めているという国際的な評価もあるのですが、それが最新の科学的知見に照らした場合、同様のことが言えるかどうかということを経査する必要があると思いましたが、後の安全性のところの評価と関連し、まとめて審議をしていただきたいと思った次第でございます。

では、早速なのですが、上から順番に御説明いたします。

「(1) L-酒石酸カリウム」については、25行目のほうにもございますとおり、胃液の条件下では84%、腸管内条件下では91%は溶解するということであり、酒石酸イオンに分解するだろうということでございます。

加えて、ワイン中で既にL-酒石酸カリウムの一分子は酒石酸イオンに分解するとの知見も、29行目に書かせていただいております、水への溶解度を、参考まで、表1として7ページ目の上部にお示ししてございます。

続きまして、7ページ目の5行目、メタ酒石酸の安定性の部分を御説明させていただきたいのですが、まず、指定等要請者の書いてくださっていることで御説明すると、このRibereauらの2006年の知見を引用し、温度が上昇すると、エステル基の加水分解が起こりやすいということで、メタ酒石酸は23度で3カ月ぐらいで分解するだろうというふうに説明しています。

提出された文献をさらに事務局のほうで精査をいたしましたところ、Morelloら、メタ酒石酸の33番目の文献に当たりますけれども、これはCarafaという、1958年の文献も引用しているのですが、この指定等要請者のおっしゃっていたことを裏づけるような内容でございました。

JECFAも、メタ酒石酸は溶液中でpHと温度に依存する速度で経時的に酒石酸に加水分解されるというふうにしてはいる。

さらに、胃腸管内のことを19行目から書いておりまして、安全性のほうと重複はしてしまっているのですが、メタ酒石酸は、酒石酸がエステル結合により相互に結合しているので、胃腸管においてカルボキシルエステラーゼの作用により、L-酒石酸に急速に加水分解される

ということが書かれているということでございます。引用部分についてご説明すると、提出されている資料の、メタ酒石酸の文献5の44ページにOnce expose to carboxylesterasesと書いてあるので、すぐに、急速にというのはそのOnceというところをそのように訳させていただいた次第です。

こちらを踏まえまして、事務局から8ページ目の上部のところに、このような見解が言えるのではないかとということで案を書いておりますけれども、それに対して、頭金先生と松井先生、石井先生、伊藤先生から御意見をいただいているというのが、8ページ目から10ページ目に記載をしております。

コメントは事務局から読み上げても。

○梅村座長 欠席の委員の先生方のコメントは読んでもらっていいと思います。

○下位課長補佐 承知いたしました。

では、まず、頭金委員からのコメントです。

8ページ目の2行目の下のほうが頭金委員のコメントです。

ヒトカルボキシエステラーゼには、主に肝臓や肺に存在するカルボキシエステラーゼ1と小腸に存在するカルボキシエステラーゼ2があり、それぞれの基質に特徴があるようです。

以後、CES1と略させていただきます。CES1の基質は、加水分解して生成するアルコールのかさが小さくて、カルボン酸のほうが大きく、CES2はその逆とされています。今回のメタ酒石酸が、酒石酸同士の重合体であり、エステラーゼで加水分解されて、アルコールにもカルボン酸にもなり得るので、CES1と2のいずれの基質にもなりやすいかの判断は難しいです。

しかしながら、CESによって生成するアルコールもカルボン酸の構造も多岐にわたることが知られているので、CESの基質特異性は高くないと思われます。CESの基質特異性が低いことを考えると、腸管に存在するCESがメタ酒石酸を加水分解して酒石酸を生成すると考えてよいと思います。

以上のコメントをいただいております。

続きまして、本日欠席になっております、石井専門委員のコメント、9ページの上부를読み上げます。

頭金専門委員のコメントに御賛同ということでした。今井らの2007年の薬理誌の総説によりますと、これは追加資料の文献のことでございますが、ヒトでは肝臓及び肺でカルボキシエステラーゼ1の発現が多く、一方、小腸及び腎臓でカルボキシエステラーゼ2の発現が多い。肝臓でもそれなりの発現が認められます。

それらの酵素により、メタ酒石酸がどのように分解されるか、どの程度の割合まで酒石酸に分解されるか及びどの程度の割合がメタ酒石酸として吸収されるかについては、いずれも報告がないので不明であるが、構造式等を勘案すると、両酵素は基質特異性が低いので、少なくともどちらかの酵素がメタ酒石酸を吸収前に加水分解するという事は推測可

能である。

続きまして、伊藤清美専門委員からのコメントでございます。

今井ら、2007年、今の引用のものと同じですが、こちらのとおり、CESは小腸上皮細胞の小胞体内腔側に存在するため、経口投与した化合物が加水分解されるためには、まずは細胞膜と小胞体膜を通過する必要がある。しかしながら、あまり高分子では膜を通過しにくいので、CESでの分解が考えにくい。

ただ、消化管管腔内にも腸内細菌の酵素を初めとして、さまざまな加水分解の酵素が存在するので、全てが完全に酒石酸まで分解されるかどうかは不明であるが、メタ酒石酸が分解される可能性は高いのではないか。

再び頭金専門委員に事務局から御相談し、その結果、コメントをいただいているので、次の②として紹介します。

高分子重合体であれば、そもそも細胞内に入らないので、CESの基質にならないという御意見についてはごもっともな御意見だということです。

メタ酒石酸の平均分子量は、0.4～41 kDa。

すみません。ここの記載は「kDa」とさせていただいております。

他方、「(2)メタ酒石酸の安定性」という部分によると、非酵素的に加水分解されるようであり、実際の腸管内での分子量は0.4～41 kDaよりも小さくなっていると思われるので、一部でも細胞内に取り込まれてCESで分解される可能性は否定できないと思います。また、御指摘のように、腸内細菌叢による分解の可能性もあると思います。

これらのことを考えると、JECFAでの主張のように、カルボキシルエステラーゼのみで加水分解をして、酒石酸を生じると断定することは難しいのですが、腸管内では、メタ酒石酸が酒石酸となる可能性は高いと思います。

もちろん、石井先生や伊藤先生の御指摘のように、全てが分解されるかを確認するためには、実験をする以外には明確な根拠はないのですが、ただし、L-酒石酸として体内に吸収されるということについては間違いのないと思われます。

ここで、事務局より、pHの件についてはMorelloの報告がありましたが、そういった腸管内のpHが高いからということも非酵素的要因に関与しているかということを確認させていただいたのですが、それはそのとおりである。pHなどの要因を考慮し、総合的に腸管からL-酒石酸の形で吸収されると考えられるため、L-酒石酸として安全性評価を行うものと考えられるということでございます。

いただいた以上の御意見、松井専門委員からもいただいているのですが。

○梅村座長 それは、また。

○下位課長補佐 後ほど。

ご意見を踏まえ、事務局より、以下の記述として修正案を提示しております。

上から変わったところをご説明すると、マーカーをつけていなくて分かりづらいですが、1パラ目の7行目の「カルボン酸エステルが多いことが知られている」から以降が変わって

おります。

2パラ目は、ほぼ全て差しかえというふうになっております。

なお、Morelloらの2012年の報告については、本文から抜けていたので、頭金先生へのご相談結果も踏まえ、そちらの知見も追加してはどうかということで、あわせて提示しております。

こちらで15ページまであわせて説明させていただきますが、15ページの15行目から安全性に係る知見の概要といたしまして、どのように評価するかの方向性についてまとめさせていただきます。

L-酒石酸カリウムについては、安定性の知見のとおり、水への溶解性が高いので、ワイン添加後、大部分が構成イオンであるL-酒石酸イオン、カリウムイオンに解離すると考えられる。体内でも溶解解離することが報告されています。

メタ酒石酸についても、JECFAの評価でもそうなっているのですが、腸管においてL-酒石酸イオンに加水分解されて吸収されるということが考えられます。

これらのことから、L-酒石酸カリウムとメタ酒石酸という2つの添加物については、これら自身のほか、胃または腸管内で酒石酸イオンが生じると考えられるL-酒石酸及び酒石酸塩、カリウム塩に関する知見もあわせて、総合的に安全性に関する評価を行うこととしたと書かせていただいております。

16ページの2行目の「なお」のところですが、カリウムイオンにつきましては、先ほど少し言及させていただいたとおり、硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム、ミョウバンの2017年における評価の後、評価に係る新たな知見というのは、こちらでも、こちらに記載はしていないのですが、指定等要請者が概要書で45ページに書いているのですけれども、安全性に懸念のある新たな知見は認められていないというふうなことを主張していますので、こちらのカリウムイオンの評価を妥当と考えて、本評価書では体内動態の検討は行わないこととしたというふうなことで書かせていただいております。

体内動態及び毒性と書いてありますが、本日、毒性の議論を行いませんので、そちらはすみませんけれども、本日の資料としては誤りでございますので、削除させていただきたいと思います。

事務局としては以上の説明でございまして、このような方向性で進めることについて、先生方に御議論いただきたいと思ひまして、こちらの資料を作成いたしました。

よろしく願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

まず、6ページの、先ほど飛ばしてしまいましたが、安定性のところでの議論に入りたいと思うのですけれども、問題はこのメタ酒石酸のほうなので、まず先にL-酒石酸カリウムのほうについて、いかがでしょうか。この内容で、何か御意見ございますでしょうか。よろしいですか。

松井先生もよろしいですか。

それでは、L-酒石酸カリウムについては、この記載どおりということになりますが、議論が必要なのは、メタ酒石酸のほうなのだろうと思うのですが、まず、松井先生、お願いします。

○松井専門委員 私のコメントに関しましては、8ページに書かせていただいております。基本的に、頭金先生のコメントをサポートいたします。

一番問題となるのは、このカルボキシルエステラーゼがメタ酒石酸を分解できるかどうかということですが、この根拠は明確ではありません。ですけれども、頭金先生もお書きのように、かなり基質特異性が低く、いろいろなエステルを分解するのです。

カルボキシルエステラーゼ1と2、微妙にその基質特異性は違っておりますが、どちらも幅広い基質を分解するというので、当然、メタ酒石酸を分解するという事は、想定できると考えております。

さっきからお話がありましたように、実際にワインにメタ酒石酸を入れても、保存の過程でかなり分解される。消化管の中でも非酵素的に酒石酸に分解されるということも含めますと、JECFAの考え方を支持してもいいのではないかと私は考えております。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに何かございますか。

先生、だけれども、そのJECFAは、一方でこの「カルボキシルエステラーゼの作用により」などと言って、ちょっと踏み込んだ表現がありますよね。

○松井専門委員 かなり踏み込んでおりそこまでは言い切れない。ワインに添加したメタ酒石酸の全てがカルボキシルエステラーゼによって分解される。そこまではちょっと踏み込めないですけれども、カルボキシルエステラーゼによる分解、消化管内での非酵素的分解、飲む状態のワイン、そこにどれだけメタ酒石酸があるか。これはかなり添加量より減っているはずですよ。

そういうことを総合的に考えますと、やはり、ワインの製造時に添加したメタ酒石酸は、酒石酸として吸収されると考えてもいいと思います。

かなり大きなメタ酒石酸が吸収されるとは考えられません。でも、小さいメタ酒石酸が吸収されたとしても、最悪の場合、肝臓のカルボキシルエステラーゼはかなり強いんです。少なくとも、そこから全身循環には行かないということは考えられます。

基本的には、もう一度申しますと、ワインの製造時に添加したメタ酒石酸は、飲む状態になると相当減っている。消化管内でも非酵素的に減っている。さらに、消化管の中に存在するカルボキシルエステラーゼの作用でほぼ分解されて吸収される形が。

○梅村座長 酒石酸。

○松井専門委員 酒石酸であるということによろしいかと思えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

このメタ酒石酸がどのような作用によるかは、確実なところはわからないという部分もあるのかもしれないですが、酒石酸として体内に吸収されるだろうというところは、どう

ですか。いかがですか。

そこは、まずよろしいですか。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 体内に吸収されるという表現についてですが、腸管細胞内にカルボキシエステラーゼがあるということで、腸管に入るのは、もう吸収過程ではないのか思うのですけれども、どうなのでしょう。

○松井専門委員 非常に難しい話です。

多分、どのように吸収を捉えるかでかなり違っておまして、例えば、ちょっと分野は外れますけれども、Caco-2という細胞を御存じだと思います。大腸がん由来の小腸様細胞という変な細胞なのですが、その場合、Caco-2細胞への取り込みは「取り込み」、Caco-2細胞から1回取り込まれたのが側底膜に出てくるのを「吸収」というような評価をすることが普通なので、ここで言う吸収というのは、小腸の細胞に取り込まれることではなく、側底膜を介して、基底膜側、すなわち血液側に出て行く形態と考えたらいいと思います。

もし、それがわかりにくいでしたら、そこは脚注か何かで吸収の定義を入れていただけたらよろしいかと思います。

○宇佐見専門委員 「体内に」という表現が問題だと思います。体内と体外の境はどこかといえば、腸管と腸管内腔との間だと思います。

○松井専門委員 確かにその御指摘はもっともですので「体内」という言葉を削除したほうがよろしいかと思います。

○宇佐見専門委員 ここで言いたいのが、先ほどからしばしば発言に含まれている全身循環に入る形についてであれば、そのような表現にすれば良いと思います。「体内に吸収」という表現は、少し意味が違うと思います。

○松井専門委員 ただ、先ほど申しましたように、万が一、低分子量化したメタ酒石酸が血液側に流れても、肝臓で完全に分解されるということですので、基本的には小腸細胞から出る形態はメタ酒石酸であると考えてよろしいかと思います。

ごめんなさい。酒石酸であると考えていいと思います。

○宇佐見専門委員 それから、事務局の8ページや10ページの囲み内に書いてある「小腸ミクロソーム内での」という表現について、ミクロソームという細胞内器官はないので、使い方に気をつけたほうが良いと思います。

実験法としては、ミクロソームというものを調整して使うのですけれども、そのような細胞内器官はないので、吸収や分布を考えるとときには使い方に気をつけたほうが良いということです。

○梅村座長 ありがとうございます。

少し言葉の正確さを欠いているのは、今御指摘いただいたところは適宜修正するとして、書き方として、このJECFAの記載を書いた後に、このままでいいですかということなのです。つまり、今踏み込んでしまった形の表現を、JECFAではこう言っているというので、

それはJECFAの見解なのでいいのですけれども、私がちょっと聞きたかったことは、このままで終わってしまっていていいかということなのです。

メタ酒石酸の安定性のところで、JECFAはこう考えている、急速に加水分解されるとしている、でいいですか、そのまま。それとも、これを次の安全性のほうでまた出てきませよ、そのような表現というか、この15ページの16行目以降のところにまた繰り返しの様なことが出てきます。ここできょう議論したような話を入れ込んでいくのがいいのか、そのあたりはどうでしょう。

○松井専門委員 事務局にお聞きします。

10ページ目の文章がここに入るわけですよ。

○下位課長補佐 すみません。

御説明させていただきます。

事務局といたしましては、7ページ目の22行目の後に、今お示した、10ページ目の「カルボン酸エステルを」以下の文章が入るという趣旨でした。7ページ目のものはあくまでもJECFAがこう言っていますというご紹介をする目的です。

○梅村座長 そうすると、この10ページの御意見を踏まえて書いたこの文章ですよ。第1段落のこの下から3行目の「また」以降と、第2パラグラフというあたり、この表現はいかがですか。これでよろしいですか。どうでしょう。

○梅村座長 今10ページのこの四角囲みの中の「事務局より」というところの部分ですけども、これはいかがですか。

○松井専門委員 私はこれでいいと思いますけれども、先ほどマイクロソームについて御意見がありましたけれども、実際測定可能なのは、マイクロソームですよ。小胞体では直接測定することはできないと思いますので、このマイクロソームというのは、私はいいいという気はしています。

ここで、マイクロソーム内での加水分解反応というところですよ。実際測定するのはマイクロソームですよ。

○宇佐見専門委員 解釈としての話です。マイクロソーム酵素によって分解されるというような表現ならいいのですけれども、調製されたマイクロソーム内で起こる反応を、生体内での反応のように記載するのは良くないということです。

○松井専門委員 そのとおりですので「マイクロソームの酵素により」というような表現に変えていただけたら、それでよろしいのではないかと思います。

○梅村座長 どうぞ。

○伊藤専門委員 そのJECFAの報告書を見ていると、大変この物質は不安定で、人肌ぐらいの35～40度で、ワインのpHで数時間で完全に加水分解されるという表があるので、18行目ぐらいにそういうことを書くと、かなり不安定で、人体で酵素反応に行く前に随分人肌で壊れるのではないかとということを入れておくと安心かと思いました。

○梅村座長 先生がおっしゃっているのは、7ページの、ではなくて。

○伊藤専門委員 7ページの18行目。

○梅村専門委員 だから、そうすると7ページのこの表現は、10ページのこの四角囲みの「カルボン酸エステルを」というところから始まる文章に置きかわるのですよね。置きかわるといいますか。

○伊藤専門委員 後半ですよね。

○梅村座長 後半です。

○伊藤専門委員 化学的に分解されるということの補強に。

○梅村座長 そうすると、例えば、具体的にこの中のどこにそれを入れる。

○伊藤専門委員 18行目の後ろぐらい。

○梅村座長 18行目の後ろ。

○伊藤専門委員 ええ。

JECFAのあれでは、35～40度で数時間で完全に加水分解される。ワイン中で。

○梅村座長 大丈夫。

○池田評価専門職 先生の御指摘は、評価書案7ページの16行目から17行目にかけてのところの、JECFAのところの記載に、情報を足した上で、梅村先生がおっしゃったとおり、22行目以降は10ページの文言を、先ほどの御指摘を踏まえたものを足させていただくのが適切という御意見ですよね。

○伊藤専門委員 はい。

○池田評価専門職 わかりました。

○梅村座長 わかりました。

ありがとうございます。

どうぞ。

○松井専門委員 先ほどの事務局提案の10ページのところですけれども、2段落目で「メタ酒石酸は非酵素的に酒石酸に分解されやすい」と書いてあります。これは、ワインの中での話でもあり、消化管の中での話でもあると、そこをわかるようにしていただけたいほうがよろしいかと思えます。

○下位課長補佐 はい。

ありがとうございます。

○梅村座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○石塚専門委員 先ほどの小腸マイクロソームの件なのですけれども、評価書のほうでよく肝マイクロソームは出てきますので、そういったときに「肝マイクロソームにおいて」などというような書き方をよくしているので、それに準ずればいいのかと思いました。

多分、先生がおっしゃっているのは、小腸マイクロソーム内というのがおかしいのではないかという御意見だと思うのですけれども、私もちょっとそこが気になってはいたのですが、よく評価書で「肝マイクロソームにおいて」や「肝マイクロソームによって」という言い

方は、今までの評価書で結構しているので、そういったことに準ずればいいのかと思いました。

○梅村座長 今、小腸マイクロソーム構造によりみたいなことだったけれども、小腸マイクロソームによってとか、そういう今までの肝マイクロソームで使っていたような表現があるのではというのが、石塚先生の御提案だと思います。

そのあたりは、今までの表現方法で、いずれにしてもないというのがまずいということなのですよね。

○宇佐見専門委員 細胞内器官としては存在しないものを、反応が起こる場所のように書いてしまうというのがいけないと思います。

マイクロソーム分画に含まれる酵素で分解されるというような意味での使い方であれば良いと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

よろしいですか。

そうなりますと、これに連動して、安全性に係る知見、15ページですけれども、今回は体内動態に進むところで終わりにする予定なのですが、その前のこの安全性に係る知見の概要の前段についてはいかがでしょうか。16行目から次のページ7行目までなのですが、次のページはカリウムイオンなので、ちょっとそれはやめておいて、15ページに書いてある16行目から23行目の理由で、24行目から28行目の評価方針を決めたというくだりになっているのですが、ここのあたりはどうでしょうか。

○松井専門委員 15ページの21「L-酒石酸イオンに加水分解されて吸収される」というのは、先ほどの議論とは合わないので、ここを先ほどの議論にすり合わせるようにしていただけたらよろしいかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

この評価に関して、安全性に関する評価に関して、このL-酒石酸カリウムとメタ酒石酸については、書いてあるとおりですけれども、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸のほか、胃または腸管内で酒石酸イオンが生じる云々に関する知見もあわせ、総合的に安全性に関する評価を行うと、この方法については、御異論ございませんでしょうか。

よろしいですか。

文章的にもよろしいですか。大丈夫ですか。

どうぞ。

○石塚専門委員 ちょっと文章がもしかしたら、1回読んだだけだと、一般の方はわかりにくいかなと思ひまして、代案というか、どうしたらいいのか、ちょっと提案はできないのですけれども、26行目のところからが特に「L-酒石酸及びL-酒石酸塩並びにカリウム塩（L-酒石酸カリウムを除く）（L-酒石酸イオンやカリウムイオンを生じると考えられる化

合物)」と若干わかりにくいかと思うので、工夫をしていただいたほうがいいのかと思いました。

○梅村座長 内容については、よろしいということですが、確かにいつまで続くのかこの文章はみたいな感じ。ちょっと変かもしれないですね。

ちょっと工夫していただけますか。

事務局、大丈夫。

○池田評価専門職 適切にさせていただきます。

○梅村座長 ほかにございますか。

よろしいですか。

ここまでよろしいですか。

それでは、引き続き。

○多田専門委員 すみません。

○梅田座長 どうぞ。

○多田専門委員 15ページの安全性に係る知見の概要の2行目なのですが、ワインに添加後、解離すると考える、間違いではないのですが、その後すぐに「胃内条件下で」とつながっているため、そもそも加えるのは除酸のため、澱（おり）を除くためなので、添加後、そのまま解離してそれがそのまま胃内へという感じではなくて、何らかの文言をつけ加えたほうがいいかなと思ったのです。

○梅村座長 先ほど伊藤先生がおっしゃった、その、何か。

違うか、あれは。

ワインの中でも。

○伊藤専門委員 あれはメタ酒石酸。

○梅村座長 そうか、メタだ、あれは。

○伊藤専門委員 これは多分、解離。

○梅村座長 これはそうか。

○伊藤専門委員 解離した後に、ワイン中のカルシウムとくっついて落ちるのですよね、酒石酸。その一文を加えたほうがいいのかという気はするのです。

○梅村座長 事務局、大丈夫。追いついた。

○池田評価専門職 すみません。

もう一度、多田先生、該当箇所をご教示いただいてもよろしいですか。

○多田専門委員 15ページ17行目からです。

○梅村座長 この「ワインに添加後」というところですね。

○池田評価専門職 ワイン添加後、何もしまないまま解離するという表現になってしまっているというご指摘ですね。

○多田専門委員 そのまま解離したものが全て入っていくわけではないので、そのあたりのことが分かる表現になると良いのですが。

○池田評価専門職 わかりました。

そのあたりの状況を踏まえ、書かせていただきます。

おそらく「Ⅰ．」の品目の概要のところの記載を適切に「Ⅱ．」のところに反映させていただく形でよいと思いますので、そのようにさせていただきます。

○梅村座長 よろしいですか。

ほかにございますか。

よろしいですか。

そうしたら、動態のほうに行きましょうか。引き続きですよ。

お願いします。

○下位課長補佐 すみません。

○梅村座長 何かあった。

○下位課長補佐 カリウムイオンについてはいかがでしょうか。

○梅村座長 どこだっけ。

そうだ。ごめん。

最後に、16ページの2行目から、カリウムイオンについて、今回の評価の方法を述べている部分があるのですが、この点についてはいかがですか。

これは、毒性の部分は抜くと言いましたっけ。

○下位課長補佐 はい。

本日は毒性の部分の議論はしないので、まずは体内動態ということでございます。

○梅村座長 文章としても抜くということ。

○下位課長補佐 はい。

文章としても。

○梅村座長 そうすると、もう一回毒性のときに同じことを言うということ。

○下位課長補佐 はい。

そのほうがよろしいかと思えます。

○梅村座長 そうですね。

ここはどうですか。

よろしいですか。

どうぞ。

○川西委員 私、ちょっと不勉強ですが、表現を確認したいのですけれども、21行目から22行目にかけて「JECFAでは、メタ酒石酸が酵素により分解されることを根拠に」とは、これは正しいのですね。JECFAはそう言っているのですね。

要するに、JECFAはメタ酒石酸がL-酒石酸イオンになるのは、酵素があるからそうなるからと言っているわけですね。

○下位課長補佐 はい。

そこはそう書いてあるのですが、ちょっと念のため、すみません。少し確認させていた

だいて。

○川西委員 おそらくカルボキシルエステラーゼは、多分細胞内ですよね。だから、腸管の細胞の中に入ったときに初めて作用するのは。腸管の細胞の中に入るためには、多分、分子量がそこで既に1,500とか、そのぐらいまで分解していないと、おそらく細胞内に入らないのではないですか。

○梅村座長 伊藤先生に御指摘いただいているものですよ。

○川西委員 そうです。

だから、そこで既になっているから、これはその前も先ほど直したほうがいいという箇所がそうなのだけれども、JECFAはもう一方的に酵素があるからとっているのですか。

○梅村座長 みたいですね。

○川西委員 だから、ちょっとそこは確認したほうがいい。

○梅村座長 松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 7ページにJECFAの引用があるのですけれども、17行目、JECFAはまず、メタ酒石酸は非酵素的に分解するという、それに加えてカルボキシルエステラーゼで分解されるという考え方でやっているとは思いますが。

○梅村座長 そこに伊藤先生の御指摘の文章がさらにここに入るのですよね。

いずれにしても、こっちのほうでいろいろ直しているの、それがちゃんと矛盾なく入るように、この係る知見の概要の前段のところは適宜直していきましょう。

それはよろしいですか。

○下位課長補佐 承知いたしました。

ありがとうございます。

○梅村座長 お願いします。

ほかにございますか。

よろしければ、動態に行きます。

どうぞ。

○石塚専門委員 すみません。

今の16ページの2行目のカリウムイオンのところ。

○梅村座長 どうぞ。

○石塚専門委員 これは、新たな知見はなかったことからとか、そういうのは要らないのですか。

○下位課長補佐 ありがとうございます。

こちらが抜け落ちておりましたので、安全性に懸念のある新たな知見は認められていないためというのは、書かせていただきたいと思います。

ありがとうございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにも、いいですか。

今、16ページの2行目から7行目のところ、カリウムイオンについての話に移りましたけれども、よろしければ、体内動態に行きますか。

いいでしょうか。

それでは、事務局、お願いします。

○下位課長補佐 では、続きまして、16ページの「1. 体内動態」のところから順番に説明させていただきます。

「(1) L-酒石酸カリウム」と「(2) メタ酒石酸」32行目、2つございますが、まず、L-酒石酸から説明したいのですが、どちらにいたしましても参考資料等しかなく、知見が評価に用いるものが提出されなかったと事務局としては考えております。

「②排泄」16行目で、17行目として参考資料と書かせていただいているのですが、L-酒石酸かDL-酒石酸かという光学活性が不明な知見なのでございますが、知見としてはラットの排泄のデータでございまして、Wistar系ラットを用いて、酒石酸カリウムを餌に21日間摂食させる。その結果、尿中イオン濃度がどうなったかというふうなことを評価しているという知見でございました。

「(2) メタ酒石酸」につきましましては、32行目からでございまして、これはADMEの知見は、検索して0件だったということでございます。

続きまして、その4行目のL-酒石酸やL-酒石酸塩類につきまして、先ほどの方針に基づいて、こちらも知見がどうなのかということで収集して、指定等要請者が収集されたものがこちら以下でございます。

「①吸収」でございまして、5行目、こちらの吸収の知見につきましましては、L-酒石酸カリウムを被験物質とはしていないようなものでございまして、DL-酒石酸ナトリウムの知見でございまして、吸収の知見がこちらしかございませんでしたので、参考資料として記載しております。

具体的には、健常成人に対して、DL-酒石酸ナトリウムとL-酒石酸ナトリウムを単体としてと書かせていただいているのですが、本当にはかりたいのはDL-酒石酸ナトリウムで、そのときに、より体内に運ばれやすいように単体という形で、L-酒石酸ナトリウムを投与しているというような知見でございまして、実際に見ているのがラベルされている、¹⁴Cラベル、炭素ラベルをされておりまして酒石酸ナトリウムの動向ということでございます。このDL体の放射活性の差が、尿中で未変化体として12%、糞便中で4.9%という知見でございます。

というのがChadwickらの論文、Tobacco Documents Libraryで引用しているというものでございました。

続きまして、25行目に分布として、Downらの1977年の論文を分布として書かせていただいております。

これは2つ試験が行われているのですが、2.73 g/kgを7日間強制投与、ラットで投与するというものでございまして、これで血中濃度や分布をさまざま見ているのですが、その下

の29行目からのものですが〈試験2〉として、主に腎臓の動態を見るということ
でございます。

原著では、L体とDL体両方とも評価しているのですが、今回の評価に関係のないDL体の
ところは削って、L体のところのみ残した記載にしております。

その結果〈試験1〉といたしましての結果なのですが、33行目からです。オートラジオ
グラフィーの結果がこのようにまとまっております。投与の1時間後で最大となって2相性
に減少するというところでございました。

〈試験2〉といたしましては、腎臓に水を加えてホモジナイズしたのですが、これは中
途半端な記載になっておりますが、LとDL体の比較の知見でございましたので、今回はあ
まり関与は深くはないですが、かなりの量が遊離体として存在しているというふうなことで、
不溶性ではなく、水に溶ける分画で認められているというふうなことが知見でございま
した。

こちら「事務局より」として、一応補足説明をすると、概要書では吸収の知見として引
用されていたのですけれども、整理したところ、分布に係る内容だと思いましたので、今
回は分布のところ記載してございます。

続きまして「③代謝」の知見でございます。

18ページ目の16行目からでございますが、Tobacco Document Library、1996年の論文
でございまして、こちらは実は、Chasseaudの1977年の報告書を引用しているものでござ
いましてというのが22行目に書かせていただいているのですが、試験系はラットでやって
おりまして、L-酒石酸水素ナトリウムを投与したものの、強制経口投与と静脈内投与の結果
もございました。

20行目のところなのですが、これは実はJECFAのつくっているFAS75というtoxic
profileでも引用されておまして、それぞれ1、13.6、15.6として、尿中の排泄量がラット
で1%とございますが、経口投与で1%ではなくて、JECFAのレポートによりますと、70.1%
というふうに記載がございました。

一方で静脈投与では、尿中排泄量は81.8%というふうなことで、続きまして糞便0.9、呼
気中が7.5というふうなことでございます。

こちらの70.1なのか1なのか、どちらが正しいかということについては、原著が提出さ
れておりませんで、更に、FAS75は事務局の追加した文献でございますので、この原著の
精査までは、作業が間に合っていないものではあるのですが、いずれにしても確認はまだ
ということでございます。

「b. 参考資料」25行目以降でございますが、こちらは、ヒト腸内細菌による代謝に関
する知見なので、参考資料として記載しているというのが28行以降のChadwickの論文で
ございます。Chadwickら、1978年です。

続きまして、排泄のほうの知見を紹介させていただきます。

19ページ目の2行目「④」で、Charlesらで1957年の文献、こちらはヒトに対しての投与

でございます、L-酒石酸経口摂取、またはL-酒石酸ナトリウムを筋肉注射させて、尿中から回収した酒石酸を調べる実験が評価されているということでございます。

著者らは、この結果を尿中未変化体として排泄されているものの、量は少ないと考察しています。

実は、尿中排泄量が少ないということについて、当方、引用を別にしてFinkleら、1993年における結果とは異なったものであるというふうなことも考察されているので、一応分析方法に違いがあったという考察はあるのですが、こういう報告があったということで含めています。

15行目のChadwickら、1978年の文献でございますが、こちらJECFAのFAS75で引用されているということで、追加文献でございますが、記載が抜けておりますが、こちらでも引用されております。健常成人の2名にL-酒石酸ナトリウムを3回に分けて経口摂取させたというふうな知見でございます。

被験者Aについては、尿中水素イオン排出量の合計が390 mmolになった。被験者Bについては、63 mmolであったということで、この知見をChadwickらは被験者Aにおいては、尿中水素イオンの排出量とほぼ同量が炭酸水素イオンに代謝されたものと考察をしている。

これらの知見より、ヒトにおいては、吸収された酒石酸塩の大半が代謝されるというふうに考察している。

次の知見が31行目のGray and Larsen、1978年の知見でございます、こちら同様にFAS75で引用があったものでございます。

これは、ラットとモルモットにL-酒石酸を投与して、48時間後の尿中排出量を調べる試験が実施されておるということで、表7をごらんいただければと思いますが、そのような知見になっています。

これは考察になかったのですけれども、後ほど別の知見でも、動物ごとによりデータが異なりますので、考察について種差が認められるというふうな考察を記載したほうがいいのかどうかは、一つポイントして挙げさせていただいておりますというのが、20行目の一番上の四角囲みです。

3行目にヒトの排泄データということで、これが先ほど言及したFinkleの1993年の論文でございます、FAS12という、JECFAのレポートでも1977年なのでございますけれども引用されています。

腎臓に疾患のない12名の成人男性を対象にして、経口でカプセルを摂取したということで、尿中排出量が11.3~24.7、便中には存在しなかったということでございます。

これを踏まえて、考察としては、酒石酸の8割は吸収前に腸内細菌により破壊されたという考察でございます、残りの2割程度が尿中に排泄されたのではないかとこの考察としてございました。

この「事務局より」の四角囲みでございますが、こちら吸収に係る知見として引用されていたものの、排泄に係る知見でございましたので、場所を変えて、こちらでは評価書

案とさせていただきます。

あと、Finkleらの文献については、これは原著の、概要書のほうになかったと思うのですが、こちらは事務局のほうの判断で、もともとの文献のみではなく、孫引きされているFinkleらの論文もこちらにあったほうがいいと思いましたので、これで追加の4として加えているというものでございます。

次に、13行目の「e. 参考資料」につきましては、このようなものが提出されているということで、参考までに記載させていただきます。

参考が長く続きますが、21ページ目も22ページ目も全て参考ということでございます。

参考にした理由を飛ばしてしまいましたが、被験物質がLかDL-酒石酸なのか、その光学活性がわからないものについては、このように参考として書かせていただくということにしております。

23ページ目に行ってくださいまして、提出されたうち「以下の知見については」ということで、3つ挙げさせていただいていますが、経口投与以外の投与方法の試験は、基本的に評価書には、参考になりそうな場合を除いては記載しておりませんということでございます。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ちょっと長かったですけれども、松井先生、いかがでしょう。

○松井専門委員 特段問題は感じませんでした。

○梅村座長 まず、場所が変わっているというあたりはよろしいですか。吸収に係る知見を分布の項目にとかいうあたりも問題ないですか。

○松井専門委員 はい。

○梅村座長 それから、最後のところの概要書にあった知見について、経口投与以外のところは、本評価書には記載していないのですが、そのあたりもよろしいですか。

○松井専門委員 それでよろしいかと思えます。

○梅村座長 ほかに、ここの部分、実はこの後まだ体内動態のまとめが残っていて、この「事務局より」にも書いてあるように、ここで専門調査会としての体内動態のまとめをするに当たって、特記すべきことがあるかどうかというのも、実はこの場でもし御意見があれば寄せていただきたいというところなのですが、いかがでしょうか。

18ページの20行目の数値がちょっと確認できていないというあたりで、ここはもう必ずやるという形でいいのですか。たどり着けるのですか。

○下位課長補佐 はい。

こちらは、提出をいただいている文献でございますので、このレビュー文献の孫引きされている文献を要請し、それで確認をする等確認の上、正しいものを書くべきかとは考えているのです。

○梅村座長 正しいところにたどり着けることはたどり着けるのですね。

○下位課長補佐 入手可能かどうかということは、指定等要請者にも確認させていただこうかと思えます。

たどり着けない場合は、やむを得ずTobacco Document Libraryではこうです、JECFAではこうですというような記載にせざるを得ないかと考えております。

○梅村座長 そういうことになってしまいますね。

わかりました。

ほかにございますか。ちょっと長いのですけれども、ほかにもまだあるか。

すみません、今はちょっと飛ばしてしまったかもしれないけれども、20ページのところにも事務局から、これも排泄の項目が違うだけだね。

○下位課長補佐 はい。

○梅村座長 あと、参考資料は、L-酒石酸又はL-酒石酸塩であるか不明であったものという形で参考資料に落としているということなのですが、このあたり、書きぶりも書く場所も含めてよろしいでしょうか。何か御意見ございますか。

どうぞ。

○石塚専門委員 すごく細かい点なのですけれども、21ページの1行目の「LC-MS」なのですけれども、多分、原著ではタンデムになっているので、これは「LC-MS/MS」だと思います。

○下位課長補佐 ありがとうございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

○松井専門委員 すみません。

どこか場所は忘れましたが、LCでの分析でエレクトロスプレーまで細かく書いてあるところがありますよね、その辺はどちらでもいいのですけれども、統一したほうが、よろしいかと思えます。イオン化の方法ですよ。片方は書いてあって、片方は書いていないというのは、おかしな気がします。

論文を読んだら、ちゃんと書いてあるはずですので、確認してください。

○石塚専門委員 多分、先生がおっしゃったのは21ページの14行目のところだと思うのですが。

○梅村座長 これね。

○石塚専門委員 上の「LC-MS」までしか書いていないのは、孫引きになっているので、評価書評価なので、そこまではやらなくても、原著はLC-MSのタンデムとしか書かれていなかった。

○松井専門委員 そういうことでしたら、結構です。

○梅村座長 ほかにございますか。

書きぶり等も含めてです。

よろしいですか。

体内動態のまとめについて、特記すべき事項等も余り、何だっけ、種差だっけ。何か種差というのがあった。種差について可能かどうかという、20ページの1行目のところ「事務局より」なのですけれども、それ以前の知見から得る酒石酸の尿中排泄率には種差が認められるとの考察は可能でしょうかという問いがあるのですが、この点についてはいかがでしょう。

○松井専門委員 私ですね。

○梅村座長 どうぞ。

○松井専門委員 このデータを見る限り、非常に大きな種差があるとしか言えないと思います。

したがって、その動物実験のデータを評価する場合は、この辺も考慮していかなければいけないということにつながると思います。

ちなみに、この中で、ラットとブタは雑食ですけれども、モルモットは基本的に草食です。その辺もちょっと考慮していただけたらありがたいと思います。

○梅村座長 体内動態のまとめのあたりで、その辺も触れる。

○松井専門委員 ですから、どういう種の動物実験を使ったかで影響の差は出てくる可能性があるということですか。

○梅村座長 ほかにございますか。

よろしいでしょうか。

それでは、一応、きょうの審議予定の体内動態のところまでは終わりましたので、きょう、その他、評価書安全体についてですけれども、何か御意見ございますでしょうか。

よろしいですか。

○多田専門委員 内容でなくて、書きぶりなのですけれども、5ページの四角囲みのところで、事務局の案で、JECFAを引用されていますので、引用文献をここにも、おそらく追加の6の文献かと思えますけれども、入れてください。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。全体でもよろしいので。

どうぞ。

○杉山専門委員 これは、全体の流れの意見のことなのですけれども、いずれ事務局が直されると思うのですけれども、念のためということで、このL・酒石酸を含めて、L云々という書きぶりは、参考資料1の食品安全委員会に授受されたこの厚生労働省からの資料のラージのLでラージのハイフンと、いずれにどちらでもいいかと思うのですけれども、統一した内容、書きぶりというのを一応、今後されたほうが後々楽かと思えますが、一応申し上げます。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局、よろしい。

○下位課長補佐 ありがとうございます。

対応、修正させていただきます。

○梅村課長 ほかにございますか。

よろしいですか。

その他、ないようでしたら、今回はL-酒石酸カリウム、メタ酒石酸についての調査審議はこれまでにしたいと思います。

それでは、L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸について、本日の審議で修正、追加があった点も含めて、次回以降に引き続き調査審議することといたしますが、よろしいですか。

(「異議なし」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局から今後の進め方について説明してください。

○下位課長補佐 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ので、よろしく願いいたします。

○梅村座長 よろしく願いします。

それでは、全般を通じてでも結構ですが、何かございましたらお願いいたします。

○下位課長補佐 次回の会合ですが、日程等が決まり次第、御連絡をさせていただきたいと思えます。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして第172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。