

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 112 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 11 月 15 日（木） 13：59～17：09

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 3－エチルピリジンに係る食品健康影響評価について
- (2) アンモニウムイソバレレートに係る食品健康影響評価について
- (3) 酢酸カルシウム及び酸化カルシウムに係る食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

(専門委員)

今井田座長、石井専門委員、石塚専門委員、伊藤専門委員、梅村専門委員、
江馬専門委員、久保田専門委員、高橋専門委員、塚本専門委員、森田専門委員、
山田専門委員

(食品安全委員会委員)

三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価課長、高山評価情報分析官、
林課長補佐、中矢係長、伊藤係員、藤田技術参与、小林技術参与

5. 配布資料

- | | |
|--------|----------------------------------|
| 資料 1－1 | 3－エチルピリジンの食品健康影響評価に係る補足資料 |
| 資料 1－2 | 添加物評価書「3－エチルピリジン」（案） |
| 資料 2－1 | アンモニウムイソバレレートの食品健康影響評価に係る補足資料 |
| 資料 2－2 | 添加物評価書「アンモニウムイソバレレート」（案） |
| 資料 2－3 | 適切な安全マージンを下回る添加物（香料）の過去の評価について |
| 資料 3－1 | 酢酸カルシウム及び酸化カルシウムの食品健康影響評価に係る補足資料 |
| 資料 3－2 | 添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（案） |

6. 議事内容

○今井田座長 それでは、私の時計では若干定刻よりは早いですけれども始めたいと思います。皆さん、お集まりいただきましてありがとうございます。ちょっと私、風邪を引かしまして声が聞き取りにくいかもしれないので、申しわけありませんが、よろしくお願いいたします。

それでは、ただ今から第 112 回添加物専門調査会を開催いたします。

いつも先生方、お忙しいところをお集まりいただきましてありがとうございます。

本日、11 名の専門委員に御出席いただいております。なお、頭金専門委員と中江専門委員は御都合により御欠席との連絡をいただいております。

食品安全委員会からも委員の先生方に出席いただいております。

それでは、お手元に第 112 回添加物専門調査会議事次第を配付しておりますので、ご覧いただきたいと思います。

まず最初に配付資料の確認と、それから、これは恒例ですけれども、「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）」に基づきまして必要となります各専門委員の調査審議等への参加に関する事項について事務局より報告を行っていただきたいと思います。事務局、お願いいたします。

○高山評価情報分析官 それでは、資料の確認の前に、事務局で人事異動がございましたので御紹介させていただきたいと思います。

11 月 1 日より添加物担当の新しい技術参与として小林が着任しております。御報告申し上げます。

それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料 1-1「3-エチルピリジンの食品健康影響評価に係る補足資料」、資料 1-2「添加物評価書「3-エチルピリジン」（案）」、資料 2-1「アンモニウムイソバレレートの商品健康影響評価に係る補足資料」、資料 2-2「添加物評価書「アンモニウムイソバレレート」（案）」、資料 2-3「適切な安全マージンを下回る添加物（香料）の過去の評価について」、資料 3-1「酢酸カルシウム及び酸化カルシウムの食品健康影響評価に係る補足資料」、資料 3-2「添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」（案）」。

以上でございます。資料の不足等はございませんでしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

本日の議事につきまして、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。今確認いただきましたけれども、確認書にしまして、専門委員の先生方、相違ございませんね。

（「はい」と声あり）

ありがとうございます。

それでは、本日 3 品目予定されておりますので、早速入りたいと思います。

まず、議事の（1）から始めたいと思います。3-エチルピリジンに係る食品健康影響評価についての審議からでございます。

では、この品目に関しまして事務局のほうから説明をお願いします。

○中矢係長 よろしく願いいたします。

議事（1）ですが、資料 1-1 と資料 1-2 の 2 種類を用いて説明をさせていただきます。

資料 1-2、2 ページをご覧ください。審議の経緯がございます。

添加物「3-エチルピリジン」につきましては、2010 年 6 月に厚生労働省大臣から評価について要請がございまして、2010 年 6 月に第 86 回添加物専門調査会におきまして審議をいただき、補足資料の提出依頼をいたしました。補足資料の接受がありまして、昨年、2011 年 8 月の第 98 回添加物専門調査会において再度審議をいたしました。その後、また補足資料の提出依頼となり、補足資料の接受があったことから、本日審議の再開をお願いするものでございます。

資料 1-1 が、今般厚生労働省から提出のありました補足資料でございます。内容を説明いたします。

1 ページをご覧ください。

補足資料として提出依頼をした内容は、「90 日間反復投与毒性試験において認められたとされる小葉中心性肝細胞肥大について、対照群を含めた全群を対象に、ブラインドでのピアレビューを当初の担当者以外の者（同一の実験実施施設の者で可）が行い、その結果も踏まえ、当該所見に係る NOAEL について改めて考察を行うこと」というものでございました。

それについての回答は以下のとおりでございます。ピアレビューを実施し、その結果、2 行目から 3 行目にかけて記載があるように、「その結果、影響がみられた用量群は 2.2 mg/kg 以上の投与群の雌雄と判断された」とのことです。結果としまして、ラットに 90 日間反復投与したときの NOAEL は、雌雄ともに 0.22 mg/kg 体重/日と判断したとされております。また、報告書の訂正について別添 2 としてつけていただいております。

以上が補足資料の内容でございます。この内容に基づきまして評価書（案）を修正しております。

資料 1-2 をご覧ください。補足資料を受けて修正した箇所を中心に説明してまいります。

まず、5 ページの「I. 評価対象品目の概要」でございますが、この項に変更はございません。

5 ページ 43 行目からの安全性に係る知見の概要で、6 ページの 1 行目、遺伝毒性でございますが、本文には修正ございません。注釈におきまして予備試験の記載を詳細に書くという修正を行っております。

39 行目の反復投与毒性です。こちらは、補足資料を受けて大きく改変したところでございますので、詳しく説明させていただきます。

40 行目をご覧ください。SD ラット 10 匹に添加物（香料）「3-エチルピリジン」（0、0.22、2.2、22 mg/kg 体重/日）を 90 日間反復経口投与する試験でございます。

補足資料に係る部分でございますが、7 ページの 6 行目でございます。前回までの資料ですと、この 6 行目の後半「0.22 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雄及び 2.2 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められ」と記載しておりましたが、「0.22 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雄」を削除して、2.2 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたというふうに記載を変更しております。

それに伴いまして、7 ページの 20 行目からの試験担当者の考察について、「本試験における NOAEL を、雄で 0.22 mg/kg 体重/日を下回り、雌で 0.22 mg/kg 体重/日」としていましたものを、「NOAEL を雌雄ともに 0.22 mg/kg 体重/日としている」と変更しております。

それを受けまして、23 行目から始まります添加物専門調査会としての見解も修正しております。27 行目から、病理組織学的検査におきまして「0.22 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雄」を削除して、2.2 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雌雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大を、「きわめて軽度であるが、毒性学的な変化であることを否定できないと判断した」と修正しております。

36 行目からの NOAEL の記載でございますが、「添加物専門調査会としては、2.2 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雄及び 22 mg/kg 体重/日の投与群の雌で増加が認められた小葉中心性肝細胞肥大を投与に関連した変化と考え、本試験における NOAEL を雄で 0.22 mg/kg 体重/日、雌で 2.2 mg/kg 体重/日と評価した」としております。

8 ページの「3. 発がん性」、「4. その他」、「5. 摂取量の推定」、「6. 安全マージンの算出」につきまして修正はございません。

「7. 構造クラスに基づく評価」について、担当の先生から修正意見をいただいておりますが、特段評価に大きく影響する内容ではないということで、詳細については省略させていただきます。

「8. JECFA における評価」、「9. 国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価に基づく評価」につきまして修正はございません。

事務局からの説明は以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、ただ今、厚労省からの補足資料の回答をもとに評価書の修正を加えていただいた、その点の説明をしていただきました。評価書改訂も少しされていますので、順番に見ていきたいと思っております。補足資料要求での回答のところも中で順番に見ていきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

では、まず最初に 2 ページ以降ですけれども、2 ページの 12 行目、第 112 回添加物専

門調査会、2012年11月23日になっていますが、これ、本日の日付である2012年11月15日が正しいですね。

○中矢係長 失礼いたしました。

○今井田座長 修正してください。

じゃ、すみません。5ページにいきまして概要のところですね。久保田先生、何かございますか。

○久保田専門委員 特にございません。このままで結構です。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、続いて6ページにいて遺伝毒性のところですね。山田先生、よろしいですか。

○山田専門委員 このままで結構です。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、6ページの下のところですね。反復投与毒性のところに行きたいと思います。これが、さっき説明をしていただきましたけれども、90日間反復投与毒性試験で申請者のほうから出ていた肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大の扱いについて、補足資料の要求を出しまして、それで申請者の方で再検討していただき、申請者のほうから修正の依頼が来たということです。この点に関しまして、ちょっと御意見をいただきたいと思いますのですけれども、担当していただいたのは石塚先生ですかね。ちょっとコメントをお願いできますか。

○石塚専門委員 肥大の写真を拝見して、それが非常に軽微だったので、もう一度ピアレビューをお願いして、その訂正された結果が補足資料の右下、大きな数字の11ページ目になります。こちらのほうに改めて取りまとめた表があるのですがすけれども、小葉中心性肝細胞の肥大、表2に書かれてあるところを見ていただきますと、軽微、軽度で2.2 mg/kg/day以上で、雌でも同じく2.2以上で出ていて、これは被験物質の関与であろうということで毒性としてとらえております。この結果を受けてNOAEL等の数字を訂正しております。

1つ追加したところで、評価書の7ページの2行目なのですがすけれども、血液生化学的検査において、22 mg/kg 体重/日投与の雄で塩素濃度の低下が認められたということが試験者からのコメントで記載されておりましたので、それに対する回答で7ページの23行目から、塩素濃度の低下というのが非常に極めて軽微でありまして、毒性学的な意義は少ないというふうに考えたというコメントを追加しております。あとは、前回議論いただいた内容からは大きな修正はしておりません。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

先生、塩素の話ですけれども、専門調査会の意見では赤字で加わったところでもいいのですがすけれども、この上のところで、もともとの表記といいますか、それはどこに出ていますか。

○石塚専門委員 ごめんなさい。もともとの表記というのはどの時点。

○今井田座長 21 行目からは、本専門調査会としては云々で、専門調査会の意見がここに出ているのですよね。そこで、塩素のことは極めて軽微だというのは我々の専門調査会としての意見で入れると。その上までが、もともとのデータをそのまま記載しているところですね。

○石塚専門委員 はい。試験者のコメントは 7 ページの 2 行目、3 行目です。

○今井田座長 僕が見ていたのは本日配布資料とは違う班の書類でした。失礼しました。わかりました。ありがとうございます。

申請者のほうから修正が来たということで、それをもとに評価書のほうも変わって、NOAEL の判断も変わったと、そういうことです。

ここは、塚本先生、副担当としてお願いしているのですけれども、コメントはございますか。

○塚本専門委員 特に追加はございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

それから、高橋先生も副担当でお願いしていると思うのですけれども、何かあれば。

○高橋専門委員 内容的には特に問題ないと思いますけれども、ちょっと細かいところで、言葉がちょっと抜けているところがあるので、7 ページの注釈の「2」のところで「投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大」「肥大」が抜けていると思いますので、「肥大」を入れておいてください。

あと、36 行目で「添加物専門調査会」となっているのですけれども、これは「本専門調査会」でよろしいのかと思いますけれども。

○今井田座長 いつもどうしていましたかね。いつもの記載のようにすればよいかと……。

○高橋専門委員 だと「本」なのですかね。

○今井田座長 どうですか。その上を「本」にしています。

○中矢係長 「本専門調査会」と修正させていただきます。

○今井田座長 では「本」でいきましょう。

ありがとうございました。

三森先生、お願いします。

○三森委員 評価書の 7 ページ 36 行目からの最後の添加物専門調査会の結論ですが、これ、違うのではないのでしょうか。7 行目のところに 2.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたとなっているので、NOAEL は雌雄ともに 0.22 ではないのでしょうか。

○今井田座長 そうですね。

○三森委員 なぜここは変更されていなかったのでしょうか。

○今井田座長 おっしゃるとおりですね。これは石塚先生、どうですか。

○石塚専門委員 前のが残っているのでしょうか。0.22 に訂正です。申しわけありません。

○今井田座長 では、ここを修正させていただきます。0.22 ですね。雌雄とも 0.22 が

NOAEL になると思います。ありがとうございます。

○三森委員 すみません。まだあります。37 行目のところが、「2.2 mg/kg 体重/日以上
の投与群の雄及び 22 mg/kg 体重/日の投与群の雌」となっていますが、ここは 22
mg の雌は 2.2 mg の雌雄ではないですか。小葉中心性肝細胞肥大が見られたのは 2.2 mg
以上ですので、雌の 22 mg は削除になるのではないですか。違いますか。

○石塚専門委員 すみません。最後の「本専門調査会としては」の以降が、毒性ととった
のが 2.2 で NOAEL が 0.22 になるというふうに、ちょっと修正がきちんとしていなくて
申しわけありません。ここは先ほど説明申し上げたとおりの修正になります。

○今井田座長 だから、具体的には先生、今、三森先生が言われたように……。

○石塚専門委員 36 行目から「本専門調査会としては、2.2 mg/kg 体重/日以上
の投与群の雌雄で増加が認められた小葉中心性肝細胞肥大を投与に関連した変化と
考え、本試験における NOAEL を小葉中心性肝細胞肥大から雌雄で 0.22 mg/kg 体重/日
と評価した」というふうに修正になります。

○今井田座長 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。

ありがとうございます。NOAEL を決めるところですので非常に重要なポイントです。
ありがとうございました。

よろしいですか、事務局のほう。

それでは、この点につきましてはほかの先生方、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○今井田座長 ここでの評価として、本専門調査会としては、NOAEL として 0.22 を雌
雄ともに採用したということでございます。

この反復投与毒性のところ、あとの点はよろしいでしょうか。前回のときにこれの小葉
中心性の肝細胞肥大があるということで、これは申請者のほうも言っているのですけれど
も、薬物代謝酵素である CYP2E1 が誘導されていることを確認しているということが前
回も言われていて、小葉中心性に、その CYP2E1 が誘導されることに伴う肝細胞肥大と
いうことですね。

それから、GST-P 陽性細胞巢のことも、ここでいうと 33 行目のところにも記載がござ
いますけれども、これについても前回審議いただいたとおりで、対照群と差がないという
ことで判断されています。

この反復投与毒性の 90 日間のことで、そのほか何かございますか。

お願いします。梅村先生。

○梅村専門委員 ここで議論する話ではないのかもしれないのですが、この酵素誘導に係
る肝細胞肥大についての判断というのは、今後食品安全委員会でも検討課題になるという
話も聞いておりますので、その結果を待つというふうには思います。ただ一言、国際的
な評価等では、この変化を毒性影響とはとらないので、そのあたり、ちょっと一言だけコ
メントさせていただきました。

○今井田座長 ありがとうございます。梅村先生、今のは、例えば JECFA ではという、そういうことですね。

ありがとうございます。薬物に伴う本来の——本来のということはないか。薬物による薬理作用の一つというようなどらえ方なのですかね。わかりました。ありがとうございます。この剤だけの問題ではなくて、評価に伴う全般的な話かと思います。引き続き今後の検討課題ということだろうと思います。ありがとうございます。

そのほか、何かございますか。

それでは、了解していただいたということで次に進みます。

発がん性のことに関しましても、これは評価資料はないということで、そのままでよろしいかと思います。

引き続いて摂取量の推定の件に関して、ですけれども、森田先生、コメントはございますか。

○森田専門委員 特に修正ありませんので、このままで結構です。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、あと、安全マージンの算出に関しましてですけれども、これも前回の議論と結果的には変更ないわけですが、NOAEL 0.22 ということと、摂取量の点から安全マージンとして 1,000~4,000 が得られているということでございます。

7 番目に進みまして、構造クラスに基づく評価、これも前回行っているかと思うのですが、構造クラスⅡに分類されているということです。これについては、伊藤先生、何かコメントはございますか。

○伊藤専門委員 分類については特に変更ないと思います。石井先生に御指摘をいただきまして表現を少しわかりやすくしたことと、動物の実験でモルモットとウサギだけなので、肺のミクロソームでも代謝が認められているということが報告されていますので、肺を追加させていただきました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。若干の修正が加わっておりました。失礼しました。構造クラスⅡに分類されるということでございます。これ、よろしいでしょうか。ほかにコメントはございますか。

それでは、8 番目、JECFA における評価に入りたいと思います。久保田先生、よろしいでしょうか。

○久保田専門委員 このままで結構でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

9 番目に、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価に基づく評価ということで、これは具体的な話というか評価のところに入るわけですが、今までのところで全般的なことを通しまして追加の御意見等ございますか。

それでは、「9.」のところ、香料の評価として先ほど言いました構造クラスⅡに分類

されるということ、それから、安全マージンが 1,000～4,000 ということで、これのもとになっている 90 日間反復投与毒性試験のマージンとしては 1,000 以上が確保されているということですね。そして、構造クラスⅡの摂取許容量の 540 µg/人/日を下回っているということが評価として挙げられているわけです。

ここまで審議してきましたけれども、これは十分な審議を行ってきた、と思いますので、最終的な取りまとめに入りたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○今井田座長 それでは、先ほど申し上げたとおりでございまして、データとしましては安全マージンは 1,000～4,000 を確保されている。そして摂取量としての構造クラスⅡの摂取許容量値である 540 µg/人/日を下回っているということもありまして、3-エチルピリジンについて御審議を行ってきましたけれども、この 3-エチルピリジンが食品の着香の目的で使用される場合、安全性に懸念がないと考えられる、という評価でいかがかと思うのですけれども、御意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、ただ今のこの結果を添加物専門調査会の審議結果といたしまして、食品安全委員会のほうに報告するということにさせていただきます。具体的には、通例今まで行っていることですが、その 8 ページにあります「9. 国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価」、これのところをローマ数字の「Ⅲ.」に書きかえまして「食品健康影響評価」といたしまして、通例に従いまして食品健康影響評価の文章に整えようと思います。一部、先ほど文章の修正等が入っておりますけれども、細かい文章の点に関しましては、私、座長のほうに一任いただけますでしょうか。

（「はい」と声あり）

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について事務局のほうから説明をお願いしますか。

○中矢係長 先生方には、評価書案ができ次第、その御確認をお願いしまして座長に報告、取りまとめをお願いいたします。取りまとめいただいた評価書案につきましては、本専門調査会の審議結果として委員会に御報告とさせていただき、了とされましたらホームページ等を通じてのパブリックコメント募集とさせていただく予定です。いただいた御意見等への対応につきまし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。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、第 1 の議題をこれで終了とさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

それでは、議題の（2）に入らせていただきます。アンモニウムイソバレレートですね。

それでは、これに関しまして審議に入りたいと思います。

事務局のほうから説明をお願いいたします。

○中矢係長 よろしく申し上げます。議題(2)ですが、資料 2-1 と資料 2-2 の 2 種類を

用いて説明をさせていただきます。

資料 2-2 の 2 ページをご覧ください。審議の経緯がございます。

添加物「アンモニウムイソバレレート」は、2011 年 2 月に厚生労働大臣から評価の要請がございました。その後、2011 年 4 月の第 94 回、5 月の第 95 回添加物専門調査会において審議をいただきました。その後、補足資料の提出依頼を行い、補足資料の接受があったことから、本日審議の再開をお願いするものでございます。

補足資料の内容について御説明をいたします。

資料 2-1 が、今般厚生労働省から提出のありました補足資料でございます。内容を説明いたします。ご覧 1 ページをご覧ください。補足資料提出依頼 1 (1) は、「90 日間反復投与毒性につきまして以下の写真を提出すること。1 つ目、3.14 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹、31.4 mg/kg 体重/日の雄 8 匹及び雌 4 匹に認められたとされる胃の境界縁の扁平上皮過形成。2 つ目、31.4 mg/kg 体重/日の雌 1 例に認められたとされる腺胃のびらん。これらの写真を提出すること」。(2) は、「31.4 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例に認められたとされる腺胃のびらんについて、被験物質投与との関連性があると考えた根拠を報告すること。また、この雌 1 例が胃の境界縁の扁平上皮過形成が認められたとされる 31.4 mg/kg 体重/日の雌 4 例に含まれているかどうかを報告すること」。(3) は、「担当試験施設における胃の境界縁の扁平上皮過形成及び腺胃のびらんに係る直近の背景データを提出すること」でございました。その回答が以下にございます。

(1) の写真については、別添 2 のとおり提出いただいております。

(2) ですが、腺胃のびらんにつきましては、被験物質投与の影響を否定する根拠がなかったことから、「被験物質との関連性が疑われた」ということです。また、腺胃のびらんが認められた雌 1 例には、胃の境界縁の扁平上皮過形成は認められていないとのこと。

(3) については、別添 3 のとおり提出をいただいております。また、「腺胃のびらんについては、背景データにもみられる頻度ではあるが、胃の境界縁の扁平上皮過形成が背景データの頻度を逸脱しているため、被験物質投与との関連が疑われるものと判断した」と回答いただいております。

補足資料提出依頼 2 は、90 日間反復投与毒性試験で投与した被験物質の pH 値を報告するとともに認められた変化と被験物質の pH との関係について考察することとございました。

その回答が下にございます。pH は低用量群で 4.45、中用量群で 4.48、高用量群で 4.56、このため、胃のびらんと被験物質の pH との関連性はないと判断したと回答をいただいております。

以上が補足資料の内容でございます。この内容に基づきまして評価書(案)を修正しております。ご覧 資料 2-2 をご覧ください。補足資料を受けて修正した箇所を中心に説明してまいります。

5 ページの 1 行目「I. 評価対象品目の概要」でございますが、この項に大きな修正はございません。

6 ページ 9 行目からの「II. 安全性に係る知見の概要」のうち 23 行目からの遺伝毒性については、修正はございません。

7 ページの 12 行目から反復投与毒性でございます。こちらは、補足資料を受けて大きく改変したところでございますので、詳しく説明させていただきます。

14 行目をご覧ください。SD ラット（各群雌雄各 10 匹）に添加物「アンモニウムイソバレレート」を 0、0.314、3.14、31.4 mg/kg 体重/日を 90 日間反復強制経口投与（胃内挿管）する試験です。

27 行目をご覧ください。「病理組織学的検査においては、3.14 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雄 8 匹及び雌 4 匹に胃の境界縁の扁平上皮過形成が認められた」とされております。これについて試験担当者は「背景データの頻度を逸脱しており、被験物質投与との関連性が疑われる」としております。

さらに 37 行目でございます。31.4 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹に腺胃のびらんが認められたとされております。これにつきまして、試験担当者は、背景データにもみられる頻度であるが、被験物質投与の影響を否定する根拠がないことから、被験物質投与との関連性が疑われるとしております。また、上述の胃の境界縁の扁平上皮過形成が認められた雌 4 匹と腺胃のびらんが認められた雌 1 匹は別の動物であったとしています。これら補足資料の内容を追記いたしました。

これらを踏まえまして、専門調査会としての見解を修正しております。11 行目からです。本専門調査会としては、14 行目をご覧ください。「31.4 mg/kg 体重/日投与群の雌で見られた腺胃のびらんについては背景データの範囲内であることから、偶発的な変化であると判断した。一方、31.4 mg/kg 体重/日の雌雄の投与群でみられた粘膜組織下の細胞浸潤、3.14 mg/kg 体重/日以下の雄及び 31.4 mg/kg 体重/日以上で認められた胃の境界縁の扁平上皮過形成については、被験物質との関連性が否定できないと判断した。以上より、本専門調査会としては、本試験における NOAEL を、雄で 0.314 mg/kg 体重/日、雌で 3.14 mg/kg 体重/日と評価した」と担当の先生よりいただいております。

続きまして、8 ページ 24 行目からのイソ吉草酸の試験でございますが、こちら、修正はございません。

9 ページの「3. 発がん性」、「4. その他」、「5. 摂取量の推定」につきまして修正はございません。

10 ページの「6. 安全マージンの算出」につきまして修正はございません。

32 行目、「7. 構造クラスに基づく評価」について、担当の先生から修正意見をいただいておりますが、特段評価に大きく影響する内容ではないということで、詳細については省略させていただきます。

11 ページ 17 行目「8. JECFA における評価」、24 行目「9. 国際的に汎用されてい

る香料の我が国における安全性評価に基づく評価」につきまして修正はございません。

資料 2-3 をご覧ください。「適切な安全マージンを下回る添加物（香料）の過去の評価について」ということで、過去の香料の評価の例を数点挙げておりますので、評価の参考にいただければと思います。

事務局からの説明は以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、これも最初のほうから順番に行って、補足資料要求した点に関しても、それが出てきたところで審議したいと思います。よろしくお願いします。

それでは、最初に戻りまして 5 ページの概要のところですね。久保田先生、何かございますか。

○久保田専門委員 このままで結構でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。これも特に修正は加わっていないということでございますね。

安全性に係る知見の概要に入りまして、次、遺伝毒性のところです。これも特に変化はないと思いますけれども、山田先生、よろしいですね。

○山田専門委員 修正はありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、反復投与毒性のところに入りたいと思います。反復投与毒性のところ、ちょっと確認を含めまして、追加資料の 2-1 とその添付資料でちょっと検討いたしましょうか。補足資料 1 として 90 日間反復投与毒性について、まず写真を、3.14 mg 等で認められた胃の境界縁の扁平上皮過形成、それから腺胃のびらん等の病理組織像の写真を提出してほしいと補足資料要求をいたしました。そして出てきたのが、その添付資料の写真になるかと思います。これは、最高用量群で 10 匹中、雄が 8 例、雌 4 例でしたか。そうですね。雄 8 例、雌 4 例に胃の境界縁の扁平上皮過形成があると。それが 31.4 mg/kg 体重投与群ですね。1 つ下の用量の 3.14 mg/kg 体重の投与群の雄の 1 匹にこれがあるということでしたね。

○中矢係長 お配りしている文献集ご覧をご覧ください。文献番号 3 の 16 ページに、病理組織学的検査の結果の表がございます。

○今井田座長 ありがとうございます。見ていただくと、今の 16 ページですね。「6. 10」ということで病理組織学的検査ということで胃の病変がまとめられています。それで、問題といたしますか、1 番目のところで粘膜下組織の細胞浸潤、2 番目が腺胃のびらん、そして 3 番目のところで境界縁の扁平上皮過形成というのがあります。それで、この扁平上皮過形成を見ますと、群構成はそれぞれ 1 群 10 匹ですね、雌雄とも。4 群ありまして、対照群と 0.314、3.14、31.4 mg/kg の投与量ということです。

それで、まずこの境界縁の扁平上皮過形成を見ますと、雄のほうは対照群はゼロで 0.314 mg/kg 体重投与群もゼロですが、3.14 mg/kg 体重投与群では 1 例があつて 31.4

mg/kg 体重投与群では 8 例あると、10 匹中 8 例あるということですね。雌のほうは最高用量だけ 10 匹中 4 例あって、ほかの群は全てゼロということですね。この資料 2-1 の添付資料の病理組織像、Photo. 1 が対照群の組織像ということです。ちょうど腺胃と前胃の境界のところですね。Photo. 2 が、この問題の、といいますか、3.14 mg/kg 体重投与群の 1 匹、この table で最高用量から 1 つ下の用量のところでも 1 という数字が出てきている、まさにその動物の病理組織写真がこれです。これで Hyperplasia ととっているということです。

そして次の写真にいきますと、31.4 mg/kg 体重投与群の例で Hyperplasia をこういうふうにとっていますよ、ということで写真が出てきております。このちょうど腺胃と前胃の境界域のところは、先生方御存じのように、例えばちょっとした刺激ですとか強制胃内投与した場合の刺激性のあるものとかいうのでよく反応する箇所ではありますよね。ですけれども、こういう写真があるということです。

それで、この病変自体、これは Hyperplasia ととらざるを得ないと思います。それはよろしいですか。まず、担当の先生方の意見を聞きましょうか。では、石塚先生のほうからコメントをお願いできますか。

○石塚専門委員 今説明をしていただいたので、今の先生の御説明から続けていっていいですか。

○今井田座長 ごめんなさい。では、どうしましょう。評価書のほうの修正のところとかコメントのところからちょっとお願いできますか。最初に戻って。

○石塚専門委員 8 ページの 14 行目から 20 行目が、特に今回補足資料等を提出していただいたり補足の情報をいただいた結果、担当の先生方と話し合って修正をさせていただいた内容になります。今、座長からも説明をいただきましたが、青いこの冊子体のところにまとめられている表のうち最高用量の 31.4 mg/kg 体重、ここで観察されている扁平上皮の過形成について、これは毒性としてとらえるというか、被験物質による影響だろうということで、そこは意見が一致しております。

それで、過形成でいくと 3.14 の最高用量の 1 つ下の雄で 1 例だけ見られた過形成なのですが、それが補足資料の添付資料の Photo. 2 と言われる、今、座長から説明があった写真ですけれども、この 1 匹だけ認められたものを偶発ととるか、それとも被験物質との関連性があるものかというところで、ここはちょっと御議論をいただいたほうがいいかなと思います。一応その評価書のほうには、こちらのほうの 3.14 mg/kg 体重/日の雄の変化を一応毒性として被験物質の関与を否定できないと考えて、一応そこで NOAEL を雄で 0.314、一番最小用量ですけれども、雌では 3.14 というふうに評価をしております。

もう一つ、試験者と意見がちょっと違っていたところが腺胃のびらんについてなのですが、同じく 8 ページの 3 行目のところに試験者のコメントというか、新たな情報が書かれておまして、雌 1 匹に腺胃のびらんが見られているのですけれども、その写真が補足資料の Photo. 15 と Photo. 16 になります。上が control で、下がその写真に

なるのですけれども、こちらに関しまして、これを偶発的とするか、それとも被験物質が関与した病変ととらえるかというところなのですが、前回の調査会の 1 つポイントになったところが、腺胃のびらんと過形成の動物が同じ個体かどうかということがちょっと議論になりまして、同じ個体であれば、これは偶発とは考えにくいという議論があったのですけれども、試験者に確認したところ、これは別の個体であったということがありまして、評価書（案）の 8 ページの 14 行目から 16 行目、最高用量 31.4 mg/kg 体重/日の雌で見られた腺胃のびらんについては背景データの範囲内であることから、偶発的な変化であるというふうに判断をしました。

この腺胃のびらんの部分と扁平上皮の過形成が、今回ちょっと重要な変化で、議論が必要ではないかというふうに考えております。

○今井田座長 ありがとうございます。

すみませんでした。私、ちょっと先走ってしまいました。これ、副担当の先生の意見も聞いておいたほうがいいですよ。塚本先生ですか、お願いします。

○塚本専門委員 基本的には同じ意見でして、びらんについては偶発的な変化、それから境界縁の扁平上皮の過形成について、最高用量の 31.4 のところは 10 分の 8 ということで非常に高いデータですけれども、3.14 のところは 10 分の 1 ということで、背景データの資料を見ましても、これを見ても 100 匹に一、二匹はあるような変化ということで、背景データ内と考えるか、この最高用量の変化に準ずるものとするかということを皆さんにちょっと考えていただきたいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

高橋先生、いかがですか。

○高橋専門委員 私もお二方とほぼ同じ意見ですけれども、腺胃のびらんのほうは、やはり背景データを考えれば、その範囲内であると、偶発的な変化であると判断したほうがよろしいのではないかと考えておりますし、胃の境界縁の扁平上皮過形成、3.14 で 1 匹出たものについては、ここは非常に難しい感じがしておりまして、腺胃のほうで背景データと同じような変化として偶発的な変化であると判断するのであれば、こちらの境界縁の扁平上皮過形成についても偶発的と判断すべきなのかなと考えてはいますけれども、やはりここは少し議論を持ったほうがいいのではないかと考えています。

○今井田座長 ありがとうございます。

私の話をここから仕切り直してなのですけれども、まず胃のびらんの件ですね。腺胃のびらは、この追加資料 2-1 の別添資料の写真、Photo. 16 になるのですよね。これは本当に表層部だけの非常に微細な影響ですよ。これをどうするか。確かに診断としてはびらんという、Erosion という診断になるかと思うのですけれども、非常に微細な変化であろうということ、それから、これは 1 例だけということです。背景データもあるということなので、これは neglect できるだろうということだと思います。

それで、先ほどちょっと私、言いかけてしまったけれども、前胃のほうの変化のことに関し

て、先生方も非常に対応に苦慮されているという感じがあったのですが、一応確認です。資料 2-1 の別添資料 3 ですね。表がございます。これが、この試験を実施した実施機関の背景データを出してもらったものということですね。それで、その別添資料 3 を見ますと、こちらが前胃の **Hyperplasia** が今まで行った試験でどうかというのがありまして、この table をまず見ますと、左側のほうで **Vehicle** とありまして、そこが **DW** があります。これが **DW**、**Distilled Water** で、これが対照群だと思います。こちらを見ますと、この対照群のところでは今回ちょっと問題になっておりますが、**Hyperplasia**、ずっと下のほうを見ますと 2 例出ていると。トータル 124 匹中 2 例ということで、1.6%はこの背景データというか、この施設では認められている変化であるということですね。

それから、次のページのところが、これが胃のびらんの話の背景データですね。これも左のほうを見ますと、124 匹中 1 匹の **Erosion** があったということですね。違いますか。

○石塚専門委員 最初のページが雄で次のページが雌です。

○今井田座長 同じデータ。ごめんなさい。

○石塚専門委員 それで、びらんも **Hyperplasia** も最初のページ、その次のページに、それぞれ雄と雌で記載されています。

○今井田座長 大変失礼しました。最初のページが雄で、その次のページが雌。失礼しました。だから両方ともそれぞれの表にあるのですね。だから雄のほう、もう一度別添資料 3 の最初のページを見ますと、上のほうのところで **glandular stomach** の **Erosion** がありましたね。同じ **background data** というか、同じ 2 例ということですね。**glandular stomach** の **Erosion** も 2 例あるし、**forestomach** の、というか、この **limiting ridge**、境界のところの **Hyperplasia** も 2 例あると。大体同じような頻度でこの背景データとしてあるということですね。失礼しました。ちょっと勘違いしましたけれども、その次のページのほうを見ますと、雌のほうですけれども、こちらのほうは腺胃のほうだけ、1 例出ているということですね。

こういう背景データがあるということを念頭に置きまして、今、3 人の担当していた先生のほうから意見をいただきました。びらんのことに関しては最高用量の雌で 1 例だけ起こっているということで、これは、まあいいだろうという扱いですね。これは問題ない、御意見ないと思います。

それで、境界縁の扁平上皮過形成のことにしましては、最高用量、要するに 31.4 mg/kg 体重の投与群のところでは確かに高い値が出ている。でも、その 1 つ下の 3.14 mg/kg 体重投与群で雄で 1 例だけ起こっている変化です。これをどうとらえるかということでいろいろと意見がございましたけれども、これ、いかがですかね。毒性を担当されていて担当以外の方だと梅村先生ですか。梅村先生、ちょっと御意見をお願いできますか。どう思われますか。

○梅村専門委員 まず問題は、さっき座長もおっしゃっていたように、刺激性のあるようなものを投与した際でも、しばしばこの部分には過形成が起きてくるという議論を前回の

ときにもお話ししたと思いますが、ただ、その関係で、この腺胃に病変を持っている動物が前胃のほうはどうだったのかということをお聞きしたというふうに記憶しています。そういう意味では、今回、再提出していただいた資料から、腺胃にびらんが出ていた動物は前胃には病変がなかったということで、この腺胃の病変を偶発的にするということは私は賛成します。

結局、この前胃の病変のみが誘発された整理されたほうがいいかなと思います。この前胃境界縁の病変を、ヒトにない臓器での病変、しかも刺激に対して反応しやすい場所での病変としてリスクを評価する際、どのように考えるのかというのは、この調査会で結論を出すべきではないかなと思います。

それから、この最後の雄の中間用量での変化ですけれども、これ、写真を見せていただくと、一番下のグレードよりも 1 個上ぐらいとして取っているのかなと思うのですが、ちょっとそれはわかりませんが、ただ、この **background data** のほうは、一番低グレードが数例あったということで、この程度と、この別添資料の写真で見ていただいた **Photo. 2** の写真の程度が一致しているのかどうか。私のこの絵からの判断として、もう 1 個上ぐらいなのではないかなと思うのですが。そうすると背景データに入っていないということになって、意味あること、投与に起因する変化ではないかという印象はあります。ただ、先ほどもお話ししていますように、そもそもこの病変を毒性影響としてとるのかどうかというところが一番の問題なのかなと思っています。

○今井田座長 ありがとうございます。

江馬先生、御意見ございますか。一言。

○江馬専門委員 不可解な点が残るのであれば、安全サイドに立って判断せざるを得ないのだろうというふうに思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

まず、梅村先生が言われた点ですね。ヒトにはない臓器、と言いますか、部位です。我々人間には前胃とか、そういう境界縁とかというのはありませんので、そういうところに起こってくる病変をどう評価するかという問題があります。それと、最高用量群では認められる変化ではあるけれども、1 つ下の用量で 1 例だけ認められた変化であるということで、この 1 例だけの変化を、この **3.14 mg/kg** 体重投与群での有害性変化としてとるか、とらないかという問題があると思うのです。まず、これは腫瘍性の病変ではない、ということは明らかです。一群 10 匹でやっています。10 匹で対照群は 10 分の 0 で、最高用量で例えば 10 分の 8 例ある。これを単純に統計計算をすれば有意差はつくと思うのです。でも、びらんのところでもあるのですが、1 例だけという変化、これを 10 分の 0 と 10 分の 1 で単純に統計学的な検算をすれば、恐らく有意差はつかないだろうと思います。そして、この変化が、完全に背景データでは 0 である、ということであれば、もちろん配慮が必要だと思うのですが、背景データとしてもあり得る変化ということもあって、この 1 例だけをどうとるかというところ、これも非常に悩ましいところだと思うの

ですね。

ここら辺の、少しどう扱うかは置いておいて、ちょっと三森先生、コメントをいただくと助かるのですが、よろしくお願いします。

○三森委員 この前胃の境界縁の変化ですが、座長がおっしゃるように、強制胃挿管をしたような、そういう刺激によっても起こります。それがまずあるということと、先ほどからの御議論ですが、資料の 2-1 の別添資料 3、ここに背景データが載っております。Limiting ridge の扁平上皮過形成ですが、確かに平均値は 1.6 なのですが、その右のところに Range と書いていますね。0~10%ということです。10%というのは、これは毒性試験の control を使っていますので 10 分の 1 例ということだと思えますね。124 例中の 2 例のうちの内訳の中には、10 例中 1 例ということがあったということだと思えます。そういうことを考えると、この 3.14 mg/kg 体重の雄の 1 例というのは限りなく背景データの中に入っているととらざるを得ないと思うのです。この毒性試験を実施したところの担当者ですか、資料 2-1 の 2 ページです。2 ページの上から 5 行目の右端から「胃の境界縁の扁平上皮過形成が背景データの頻度を逸脱しているため」という表現は間違いだと思います。確かにその上の 31.4 mg はそうだと思いますが、3.14 は背景データの範囲内に入っているとみなさざるを得ないと思います。そういうことを総合的に考えると、たまたま今回無処置対照群にはなかっただけということで、この 3.14 の 1 例を毒性とみなすのはやめたほうがよいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

私も、この話を始めたときに、ちょっと担当の先生より前に先走ってしまったのですがけれども、この 1 例だけの話ですし、これをもってこの群も有害性評価がある群というふうに含めるのはどうかと思っています。ヒトにはない病変ではあるということは確かですけれども、これを一応最高用量群のほうのところでは、梅村先生の最初の意見の話になるのですが、今回は有害性の変化というふうにとらえようとして、最高用量群では有害性の変化としてとらえられる。でも、3.14 mg/kg 体重投与群では 1 例だけのことであるし、先ほど三森先生が言われたようなこともあるので、これをもって有害性が、この 3.14 mg/kg 体重投与群にもある、というふうにはとらないほうがいいのか、と私も思います。

すみません。石塚先生、担当していただいているのでいかがですか。

○石塚専門委員 この 1 例については非常に迷ったところですので、毒性としてとらえないという意見ももちろんあるというか、もしそのような方向であれば、そのように修正をさせていただきます。アンモニウムイソバレレートではちょっと見つからなかったのですが、イソバレレート自体には皮膚粘膜刺激性があるという報告が出ているので、三森先生がおっしゃったように、いろいろな刺激でこういうものが出ているのは多分最高用量のほうで、その下は偶発的というふうにとらえるのが妥当なところではないかと思えます。

○今井田座長　ありがとうございます。

塚本先生、いかがですか。

○塚本専門委員　僕も三森先生、今井田先生の御意見に賛同したいと思います。評価書の 8 ページの一番上の 1 行目のところに、この試験担当者の意見として「被験物質投与の影響を否定する根拠がないことから」とありますけれども、逆に肯定する根拠もないということです、先ほどの御議論のように最高用量のみを毒性ととるということに賛成します。

○今井田座長　ありがとうございます。

高橋先生、御意見をお願いします。

○高橋専門委員　私も、この 1 例のみ出たものは偶発的な変化としてとらえれば、それでいいと思っております。

○今井田座長　ありがとうございます。

では、今、3.14 mg/kg 体重投与群で見られた胃の境界縁での扁平上皮過形成の、この 1 例だけの変化ということであるので、この群を有害性のあった用量としてとらないという方向で話が来ているのですが、この件に関しましてはよろしいですか。

梅村先生、何か。

○梅村専門委員　それはもちろん、これを背景データの中に入れるということであれば、私も異論はありません。ただ、先ほど来から言っておりますように、このイソバレレート自体に刺激性があるということで、この前胃粘膜の過形成が直接的な刺激によって起きている可能性が非常に高いという中で、この影響を、投与に起因する影響であることはもうもちろんわかっているのですが、NOAEL としてとるのかどうかというところを御議論いただきたいというふうに思います。

○今井田座長　今、先生が言われたのは、31.4 mg/kg 体重投与群でのその変化ということですね。ありがとうございます。わかりました。

それでは、まず 3.14 mg/kg 体重投与群での 1 例の変化、それは有害性変化とはとらない、ということにさせていただいて、今、梅村先生から言われたこと、31.4 mg/kg 体重投与群で雌雄ともに、この扁平上皮過形成があると。これを有害性としてとるかとかないかということですね。そもそもヒトにはない臓器であるということもございますので、こういう議論になると思うのですね。どなたか御意見ございませんか。

塚本先生、どうぞ。

○塚本専門委員　ほかの物質だったかと思うんですけれども、この境界縁の過形成はヒトにはない臓器なので毒性とはとらないというのがあったように思うんですけれども、その辺のところは、梅村先生の御意見もそうですけれども、今後統一していくべきなのか、それぞれ考えるべきなのかということもありますし、ちょっとその辺も踏まえて。

○今井田座長　ありがとうございます。やはりこれ、ある程度統一した見解で話を進めたほうがいいと思います。ここら辺の話、ほかの添加物でも評価したことがあると思います

が、その品目だったか、とか、何品目ぐらいやったか、という資料はありますか。わかりますか、事務局。

○中矢係長 私は記憶しておりません。

○今井田座長 いや、ありましたよね。

どうぞ、石塚先生。

○石塚専門委員 一番近い評価だと、多分ブタナールか何かでやはり同じような変化が出て、前回の議論のときに、そういう例はあるかという話がやはり出たのですけれども、そこでは毒性というふうにしてとっておりました。

○今井田座長 一応とってある。

○石塚専門委員 そのときはとっていました。ただ、これに関しては、多分ちょっと添加物だけの話ではないのかなという気もしなくてもないのですけれども。

○今井田座長 おっしゃるとおりですね。

三森先生、お願いします。

○三森委員 イソブタナールだと思いましたが、ほかでも **limiting ridge** のところが過形成になる変化はいろいろな薬剤でも起こっております。そういう場合は、その剤に胃の粘膜刺激性があるとみなされ、そういう形で評価してきていると私は理解しています。確かにヒトにはない臓器ですが、やはり投与することによって起こってきて、10 例中 8 例とか、ひどいときは全例発現するようなこともあったと認識しておりますので、やはりとらざるを得ないと思います。調べてみれば、添加物のみならずいろいろな化学物質に発現しているはずです。

○今井田座長 では、今の話もありますので、これ、多分もう少し広いところでというか、添加物専門調査会だけではなくて、この食品安全委員会全体の調査会のところでもある程度共通した認識というか、考え方で評価していったほうがいいとは思うのですね。ですので、とりあえずきょうは、今回のこれに関しては前例に従って、この変化も一応毒性の胃における変化の一つというふうにとらえて、一応毒性として扱うと、この最高用量群の変化ですね。それでよろしいでしょうか。これ、やはり、食品安全委員会全体での判断ができれば、と思いますがどうでしょうか。私が言えることではないですね。事務局のほうにお願いして、そういうようなものを、調査会をまたいで食品安全委員会全体で審議していただくようなことをお願いできないかなと思うのですけれども、いかがですか、事務局のほう。

○磯部評価課長 今のお話ですけれども、今のところ、そういうところまではできていないのですが、逆にそういうことをいろいろ見ていただくために、三森先生には毒性全般を、農薬のほうですとか、化学物質の毒性に関しては横断的に見ていただいております。私どものほうとしては、三森先生に見ていただいて、こういうような場面にコメントをいただくことで、当面はそれで議論を進めていただければありがたいと思います。またそういった機会があれば、また考えていきたいと思っておりますけれども。

○今井田座長 ありがとうございます。よろしくお願いいたします。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 すみません。最後にちょっとコメントさせていただきますけれども、ちょっと多数決で分が悪いので、いたし方ないなというふうには思いますが、直接的な刺激を毒性ととるのかどうかというところで、国際的な JECFA の評価ではこれはとらないというのが……

○今井田座長 これもとらない。

○梅村専門委員 これはとりませんので、一応コメントとしてつけ加えさせていただきたいと思いますし、先ほどの肝肥大とも同じように、ここはすごく重要なテーマだと思います。もちろんこの会だけで結論が出るものではないということも理解していますが、三森先生初め、このあたりを日本の判断としてどういくのかというのを明確にしていればというふうに思います。

○今井田座長 ありがとうございます。JECFA での評価の話を今していただいて、国際的な評価としてはそういう方向だということですね。ここでは、現時点では先ほど三森先生が言われたような感じで、従来の前例もありますので、とりあえずは病変としてとって、この評価書にはそのデータを反映したいと思います。それでよろしいですね。

これ、先ほどの肝細胞肥大と全く同じですよ。肝細胞肥大、それからこの変化、これは本当に微妙なところで、多分実際に担当されている先生方はよくわかると思うのですが、これをどういうふうに食品健康影響評価のところに持っていくかというのは本当に難しいところだと思います。引き続き議論が要ると思うのですが、三森先生、お願いします。

○三森委員 梅村先生からの御指摘のとおりでございます。特に肝細胞肥大については、国際的な評価の仕方と食品安全委員会で異なっていることはよく認識しております。これについては、来年度の食品安全委員会の調査研究として公募しておりまして、どういう場合になったら有害性とするべきなのか、その辺のことを明確にした上で、食品安全委員会の専門調査会での横断的な考え方として議論してまとめていく予定でありますので、しばらくお待ちいただくということです。この **limiting ridge** のことについても、JECFA の評価は存じ上げております。今までの経緯がありますから、このことについても、今後いろいろと問題点が起こってきた時点で、親委員会のほうでその辺の議論をさせていただき、ワーキングをつくるなり、検討することも考えていきたいと思っております。

○今井田座長 ありがとうございます。非常に重要なポイントだと思います。ありがとうございました。

それでは、この本来のアンモニウムイソバレレートのように戻りまして、今までの議論で、結局、この現状の評価書では、資料 2-2、この評価書（案）のところで雄の 3.14 mg/kg 体重/日をとっていたので、これ、最後の NOAEL のまとめが 8 ページの 20 行目、21 行目で最後のところで、本試験における NOAEL を雄で 0.314 mg/kg 体重/日、雌で

3.14 mg/kg 体重/日と評価したとあるのですけれども、これを雌雄とも 3.14 mg/kg 体重/日と評価した、という最終的な結論になると思います。それに合うようにという言い方は変ですけれども、上の上段のところを、少しまた石塚先生中心に修正をお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

では、今、評価書のこのアンモニウムイソバレレートでの評価のところ、8 ページのところまで来ましたが、ここまでのところで何か追加の御意見はございますか。よろしいでしょうか。

ちょっと大きなポイントがここに出てきましたが、これでいいと思います。事務局のほう、よろしいですか。

○中矢係長 修正点につきまして、担当の先生と相談して、対応させていただきます。

○今井田座長 よろしくをお願いします。

では、評価書を続いて進めたいと思います。その続きですね。あとはしばらく変更はないということです。

それから、9 ページ、発がん性、それから——新しい記載ですか。ごめんなさい。またページがずれているかもしれない。私が見ているのとページがずれていると申しわけないのです。あと、摂取量の推定。「5.」ですね。摂取量の推定のところです。これも変更はないということで、森田先生、よろしいですね。

○森田専門委員 特に変更はありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

「6. 安全マージンの算出」のところですが、これがちょっと変更になりますね。今、NOAEL、現状の案は 0.314 mg/kg 体重/日になっていますけれども、これが変更になって NOAEL が 3.14 mg/kg 体重/日になると思います。それに伴いまして、29 行目の安全マージンの計算値が違ってくると思うのですが、これはどうなりますかね。1 けた上がる。

○中矢係長 NOAEL が 3.14 mg/kg 体重/日と 10 倍になりますので、それに合わせまして安全マージンは 2,000~8,000 になるのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。そういうことでよろしいでしょうか。そういう評価になるかと思います。

あと、続きまして、構造クラスに基づく評価のところですね。ここ、一部修正が加わっておりますので、これは伊藤先生、ちょっとコメントをお願いできますか。

○伊藤専門委員 分類につきましては、これも変更はございません。こちら石井先生の御指摘で少し表現だけを修正させていただきました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。表現の修正だけということですね。

そして、「8.」に進みまして、これは 11 ページですね。JECFA における評価ということですが、これは久保田先生、特に変更は。

○久保田専門委員 このままで結構でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

そういたしますと、先ほどと同じく「9.」のところで、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価というところになりまして、ここも一部修正が入ると思います。最後のところですね。クラスⅠに分類され、その安全マージンが2,000～8,000になると思いますので、90日間反復投与毒性で安全マージンとされる1,000を上回るということになると思います。そういう修正になるかと思います。そこまですよろしいでしょうか。何かコメントがございましたら、全般を通して、で結構ですけれどもお願いします。

なければ、これは一部まだ修正が加わっておりまして、細かいところは文言は修正が必要ですが、最終的な評価の判断は可能だと思うのですが、最終的にこれを取りまとめられてよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○今井田座長 全体、最後のところの安全マージンが1,000を上回るという結論になりますので、今回厚生労働省から食品安全委員会に対して意見を求められました添加物「アンモニウムイソバレレート」につきまして審議を行った結果、先ほど言いましたような結論から、安全マージンを上回っているということ、それから、これは遺伝毒性とか発がん性はありませんので、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる、という結論にしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○今井田座長 ありがとうございます。では、そのようにさせていただきたいと思います。

それで、先ほどと同様ですが、この「9.」とありますのを「Ⅲ.」に改めまして「食品健康影響評価」と改めまして、通例に従いまして、この食品健康影響評価の文章に整えたいと思います。途中、ちょっと文章の変更が加わっておりますので、その細かい文言に関しましては座長のほうに一任いただければと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○今井田座長 ありがとうございます。では、そういうことで取りまとめさせていただきます。

これの取り扱いの方法について、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○中矢係長 先生方には、評価書（案）ができ次第、その御確認をお願いし、座長に報告、取りまとめをお願いいたします。取りまとめいただきました評価書（案）につきましては、本専門調査会の審議結果として委員会に御報告とさせていただき、了とされましたらホームページ等を通じてのパブリックコメント募集とさせていただく予定です。いただいた御意見等への対応については座長と相談することとさせていただきたいと存じます。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、きょうは2品目終了しましたので、次、3品目めに入りたいと思います。3品目

め、酢酸カルシウム及び酸化カルシウムの評価に関してでございます。よろしいでしょうか。

これに関しましては、これは前回の審議が4月の第105回専門調査会で、ヒトにおける知見以外、一通り評価を確認しておりまして、一日摂取量の推計のところについて補足資料請求を行っていたものでございます。それで、前回の審議したところについて振り返る必要がございますけれども、まず取り残しておりましたというか、未審議のヒトにおける知見と、それから、それについて補足資料が来ております一日摂取量の推計について、それを先に審議を進めたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

では、事務局のほうから説明をお願いできますか。

○中矢係長 よろしくお願ひいたします。議題(3)につきましては、資料3-1と資料3-2を用いて御説明させていただきます。

ご覧 資料3-2の3ページをご覧ください。審議の経緯がございます。

添加物「酢酸カルシウム」と「酸化カルシウム」につきましては、2011年4月に厚生労働大臣から評価の要請がございまして、2012年4月に第105回添加物専門調査会にて初回の審議をいただき、補足資料の提出依頼を行いました。今般、補足資料の接受があったことから、本日審議の再開をお願いするものでございます。

また、今、座長から御説明がありましたとおり、ヒトにおける知見以外については一通り評価書(案)の審議を終わっておりまして、ヒトにおける知見については未審議でありますので、まず、このヒトにおける知見から御説明を始めさせていただきたいと思いますので、評価書(案)の34ページを開いていただきたいと思います。

ヒトにおける知見は、34ページから55ページまで20ページ以上ございまして、大変量が多いですので、省略しながら御説明をさせていただきます。

まず34ページの27行目、ミルクアルカリ症候群についてでございます。ミルクアルカリ症候群は、この「13」の脚注にございますように、大漁の牛乳と炭酸カルシウムを含む制酸薬を主として消化性潰瘍の治療の目的で投与した症例に発症するものでありまして、高カルシウム血症、高リン血症、アルカローシス、異所性石灰化及び腎不全というのが病態でございます。これにつきまして症例報告等をまとめております。

29行目をご覧ください。炭酸カルシウムをサプリメントとして、カルシウムの量でいうと1.0~23 g/日を摂取してミルクアルカリ症候群に罹患した例が複数報告されております。

35ページ1行目をご覧ください。FNBが1997年にまとめた報告によれば、ミルクアルカリ症候群の症例報告が表5のとおりございまして、この摂取量の中央値をカルシウム摂取量のLOAELにするとされております。よって、FNBは、LOAELを4.8 g/人/日としております。

36ページ5行目をご覧ください。SCFとFNBは、炭酸カルシウムをカルシウムとして1,500 mg/日と、カルシトリオールを1カ月間摂取し、ミルクアルカリ症候群に罹患し

た症例 1 例を報告しております。FNB の報告書において複数の症例が引用されておりますが、本症例が最も低いカルシウムの摂取量でミルクアルカリ症候群に罹患しているものでございます。

15 行目、十二指腸潰瘍に罹患していて、10 年間にわたり毎日数錠のカルシウムとして 500 mg/1 錠のカルシウム錠剤を服用し、ミルクアルカリ症候群に罹患した 1 例の 50 歳白人男性が報告されております。本症例のカルシウム摂取量は 2.8 g/日とされております。日本人の食事摂取基準におきましては、我が国におけるカルシウム摂取の LOAEL を、この報告を含む 13 症例を評価した結果、2.8 g/日としているところでございます。

32 行目、ミルクアルカリ症候群についての知見のレビューが行われております。その結果、カルシウムサプリメントは、主に骨粗鬆症を予防する目的で使用されるものでございますが、摂取量の増加によるミルクアルカリ症候群の症例が報告されておまして、カルシウムサプリメント 2 mg/kg 体重/日以下の摂取では健康に問題はないとする知見がある一方で、2 mg/kg 体重/日以下の摂取でも、さらに誘発因子が重なった場合にはミルクアルカリ症候群を発症する可能性を指摘する知見があるとされております。その中では、最低 1.7 mg/kg 体重/日（摂取期間不明）を摂取し、ミルクアルカリ症候群を発症した 1 症例（35 歳女性）が報告されております。

続きまして、37 ページ 9 行目から腎結石についての知見をまとめております。

10 行目、SCF の報告では、カルシウム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いうことでございます。

16 行目から個別の介入研究でございます。

17 行目、シュウ酸カルシウムの腎結石の患者 282 例のうち 124 例が高カルシウム尿症に罹患していたものでございます。これにカルシウムグルコネートと牛乳（カルシウムとして 1,000 mg/日）を 7～10 日間経口投与する介入研究が実施されておまして、FNB は NOAEL を男性で 1,685 mg/日、女性で 866 mg/日としております。SCF は計算が違いまして、男性では 2,243 mg/日、女性で 1,422 mg/日としております。

31 行目からでございます。閉経後の女性 36,282 例にカルシウムとして 1,000 mg/日の炭酸カルシウム及びビタミン D₃ を 7 年間投与する介入試験が実施されております。結果としまして、カルシウムとビタミン D 投与群のうち 449 例、プラセボ投与群のうち 381 例が腎結石に罹患したとされております。腎結石の相対危険度は、4 行目、1.17 であったとされております。

16 行目、コホート研究でございます。

子供 1,013 例及び 273 例についてカルシウム/クレアチニン率の調査の実施がされております。それぞれ 38%、2.9%に遺伝的異常による突発性高カルシウム尿症及びカルシウムの尿中排泄の上昇が認められたとされております。SCF は、腎結石の最も高いリスク因子は遺伝的異常による突発的高カルシウム尿症と報告しており、腎結石の発症をカルシウムの摂取による毒性所見とは判断しないとしております。

38 ページ 28 行目、腎結石の既往歴のない男性 45,619 例について、4 年間コホート研究が実施されておりまして、その結果、505 例が腎結石に罹患したとされております。腎結石の相対危険度は、高用量の 6,059 mg/日以上で 0.56、調整を行うと 0.66 であり、逆相関が認められたということでございます。

39 ページ 7 行目からです。腎結石の既往歴のない女性 91,731 例について 12 年間のコホート研究が実施されております。67%がカルシウムサプリメントを摂取しておりまして、864 例が症候性腎結石に罹患したとされております。腎結石の相対危険度は、食事性カルシウムの摂取量が高い群は 0.65 であり、食事性カルシウムの摂取量と腎結石リスクに逆相関が認められたとされております。カルシウムサプリメントを摂取している群は相対危険度は 1.20 であり、相関が認められたとされております。

24 行目から症例対照研究でございます。

25 行目、閉経後女性 1,179 例に症例対照研究が実施されておりまして、カルシウムサプリメントの摂取量が 500 mg/日以上で腎結石リスクの低下が認められたということでございます。

39 ページの 33 行目から前立腺癌に関する知見でございます。

35 行目から、コホート研究の結果をまとめるメタアナリシスが実施されておりまして、カルシウムの高用量摂取は前立腺癌のリスクを 27%/g/日、進行性または悪性度の高いタイプで 32%/g/日上昇させるという報告がございします。

40 ページの 6 行目、進行性及び致死性の前立腺癌のリスクは、食事及びサプリメント由来のカルシウムの摂取量が 1,500~1,999 mg/日の群で増加が認められ、2,000 mg/日以上の群で最も顕著に増加が認められたということでございます。

15 行目、癌の既往歴のない男性 47,781 例についてコホート研究が実施されております。その結果、1,369 例が non-stage A1、423 例が進行性の前立腺癌に罹患したとされております。前立腺癌の相対危険度は、総カルシウム摂取量が 2,000 mg/日以上で群の進行性前立腺癌で 2.97、致死性の前立腺癌では 4.57 であったとされております。

25 行目から、オランダの男性 58,279 例について 6.3 年間のコホート研究が実施されております。その結果、642 例が前立腺癌に罹患したとされております。交絡因子について調整を行ったところ、カルシウムまたはタンパク質の摂取量と前立腺癌のリスクとは相関が認められなかったということでございます。

40 ページ 38 行目からの知見でございます。41 ページ 1 行目です。フィンランドの喫煙男性 27,062 例について 8 年間のコホート研究が行われておりまして、184 例が前立腺癌に罹患したとされております。調整を行ったところ、カルシウム及びリン酸の摂取量と前立腺癌のリスクの上昇との明らかな関連は認められなかったということでございます。

41 ページ 8 行目、米国の男性 20,885 例について 11 年間のコホート研究が実施されておりまして、その結果、1,012 名が前立腺癌に罹患したとされております。前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が多い群で 1.34 または 1.32 であったとされております。

21 行目、男性 65,321 例について 7 年間の追跡研究が実施されております。その結果、3,811 例が前立腺癌に罹患したとされております。前立腺癌の相対危険度は、総カルシウム摂取量が 2,000 mg/日以上で 1.2、食事性カルシウムが 2,000 mg/日以上で 1.6 であったとされております。

41 ページ 38 行目でございます。1966 年から 2005 年までの 12 の文献をまとめたメタアナリシスが実施されておまして、前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取が多い群で 1.11、カルシウムの摂取量が多い群で 1.39 であったとされております。また、13 行目、進行性の前立腺癌の併合の相対危険度は、乳製品の摂取が多い群で 1.33、カルシウムの摂取が多い群で 1.46 であったとされております。

42 ページ 21 行目です。男性 3,612 例について 7.7 年間のコホート研究が実施されております。その結果、131 例が前立腺癌に罹患したとされております。前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が多い群で 2.2 や 1.5 という報告がされております。また、全ての乳の摂取量が多い群では 0.8、食事性カルシウムの摂取量が多い群で 2.2 であったとされております。

42 ページ 35 行目、男性 2,776 例について 7.7 年間の追跡研究が実施されております。その結果、69 例が前立腺癌に罹患したとされております。前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取量が多い群で 2.43、乳製品の摂取量が多い群で 1.35、カルシウムの摂取量で調整を行うと、ヨーグルトの摂取量が 120 g/日増加すると相対危険度は 1.61 であったとされております。

43 ページ 12 行目の知見ですが、健康なアメリカ合衆国の男性 47,750 例について 16 年間コホート研究が実施されておまして、3,544 例が前立腺癌に罹患し、そのうち 523 例が進行性、312 例が致死性であったとされております。前立腺癌の相対危険度は、カルシウム摂取量が中間の 1,500～1,999 の群で 1.87、2,000 mg/日以上で 2.43 であったとされております。

43 ページ 32 行目、フィンランドの喫煙男性 29,133 例について 17 例のコホート研究が実施されておまして、その結果、1,267 例が前立腺癌に罹患したとされております。カルシウムの摂取量が多い群で相対危険度は 1.63、乳製品の摂取量が多い群で相対危険度は 1.26 であったとされております。

44 ページ 9 行目、日本人の男性 43,435 例について 7.5 年間の多目的コホート研究が実施されておまして、その結果、329 例が前立腺癌に罹患したとされております。前立腺癌の相対危険度は、乳製品の多い群で 1.63、牛乳の摂取量が多い群で 1.53、ヨーグルトの摂取量が多い群で 1.52 であったとされております。著者らは、20 行目からですが、日本における今回の研究では、カルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクとの強い相関は認められなかったとしております。その理由として、日本人は欧米人と比較してカルシウムの摂取量が少ないことが考えられるとしております。一方、日本人男性における前立腺癌では、カルシウムの摂取量よりも飽和脂肪酸の摂取量との関連が強いように見えるが、カル

シウムを多くとる人は飽和脂肪酸も多くとる傾向があり、カルシウムと飽和脂肪酸の影響を完全に分けられていない可能性があり、どちらが影響しているかは結論づけることができなかったとしております。

44 ページ 31 行目から症例対照研究でございます。

32 行目、前立腺癌の症例 101 例と対照群 202 例をもとに症例対照研究が実施されておまして、オッズ比は摂取群で 0.37 であったとされております。

45 ページの 1 行目からでございます。前立腺癌の症例 526 例及び対照群 536 例をもとに症例対照研究が実施されておまして、相対危険度はカルシウムの摂取量が高い群で 1.91、致死性の前立腺癌に限ると 2.64 であったとされております。

12 行目、前立腺癌に罹患した 697 例及び対照群 666 例をもとにした症例対照研究が実施されております。調整すると、カルシウムを摂取していない群と比較すると、1 週間 7 回以上カルシウムを摂取する群で相対危険度は 1.04 であったとされております。カルシウムに限らないサプリメントを少なくとも一種類以上使用している者につきまして、カルシウムを摂取していない人と比較した場合、カルシウム摂取量は 1.25 であったとされております。

45 ページの 24 行目から、心血管疾患でございます。

まず介入研究でございます。

26 行目から、閉経後の女性 36,282 例にプラセボまたは炭酸カルシウム 1,000 mg/日とビタミン D を 7 年間投与する介入試験が実施されております。その結果、プラセボでは 475 例、カルシウム及びビタミン D 投与群では 499 例が心筋梗塞と冠動脈性心臓病によって死亡したとされております。相対危険度は、カルシウム及びビタミン D 投与群で 1.04 であったとされております。また、プラセボ投与群で 377 例、カルシウム及びビタミン D 投与群で 362 例が脳卒中で死亡したとされております。相対危険度は 0.95 であったとされております。

46 ページ 7 行目でございます。閉経後の女性 732 例にカルシウムを 1,000 mg/日、739 例にプラセボを 5 年間にわたり投与する介入試験が実施されております。その結果、心筋梗塞の発生及びいろいろな心筋梗塞の種類に関して相対危険度を出しておりますが、いずれも相対危険度は 1 から 2 あたりとされております。24 行目ですが、筆者らは、健康な閉経後女性におきまして、カルシウムサプリメントの摂取により心筋梗塞または循環器疾患の発症率が上昇することが示唆されたとされておりますが、日本人の食事摂取基準におきましては研究の結果は必ずしも一致しておらず、現時点では明確ではないとされております。

46 ページ 31 行目でございます。無作為抽出された米国の閉経後女性 36,282 例にプラセボまたは炭酸カルシウム 1,000 mg/日とビタミン D を 7 年間投与する介入試験が実施されております。総死亡数はプラセボ投与群で 807 例、カルシウム＋ビタミン D 投与群で 744 例だったとされております。以下に死亡の危険率につきまして疾患別に書いてお

りますが、相対危険度はいずれも 1 以下であると報告されております。筆者らは、47 ページの 4 行目からでございますが、カルシウム及びビタミン D サプリメントの摂取量と心血管疾患、冠状動脈心臓病、肝血管疾患、がん、その他の原因による死亡率について、いずれも関連は認められなかったとしております。

47 ページ 9 行目の所見でございます。100 例以上にカルシウムサプリメント 500 mg/日以上を 1 年間以上にわたり投与している複数の臨床試験、1966～2010 年までの試験をまとめ、合計で約 12,000 例をもとにしたメタアナリシスが実施されております。5 つの患者レベルの試験をまとめたものでは、心筋梗塞で相対危険度が 1.31、脳卒中で 1.20、複合体 1.18、死亡で 1.09 であったということでございます。また、20 行目、11 の試験レベルの試験をまとめた分析ですと、296 例で心筋梗塞の発症が認められ、心筋梗塞の相対危険度は 1.27 であり、また脳卒中や複合型、死亡ではカルシウム投与と罹患率との関連は認められなかったとされております。

47 ページ 29 行目でございますが、カルシウム 1 g/日またはビタミン D を摂取した閉経後の女性 36,282 例をもとにした 7 年間の大規模無作為化抽出研究が行われておりまして、各疾患の相対危険度は、心血管疾患全体で 1.13～1.22 でございまして、以下にその他試験についてもいろいろ記載がございますが、相対危険度としては 1.1～1.3 の間であったということでございます。48 ページの 22 行目からでございますが、筆者らは、カルシウムの単独摂取またはカルシウムとビタミン D の併用と心血管疾患リスクに関連が認められたとされております。また、NIH は、本知見には疑問があると指摘がなされているとしているということでございます。

48 ページの 28 行目からでございます。女性 1,460 例に炭酸カルシウムサプリメント 1,200 mg/日を 5 年間にわたり投与し、投与期間終了後に 4.5 年間追跡する計 9.5 年間の介入試験が実施されております。その結果、アテローム性動脈硬化症における死亡と最初の来院を合わせてエンドポイントとした相対危険度は、投与 5 年目だと 0.938 であり、9.5 年目では 0.919 であったとされております。筆者らは、カルシウム投与量との関連は明らかではないとしております。

49 ページの 4 行目から、コホート研究でございます。

5 行目から、閉経後女性 34,486 例について 8 年間以上のコホート研究が実施されておりまして、387 例が虚血性心疾患で死亡したとされております。死亡の相対危険度は、カルシウムの摂取量が多い群で 0.67、食事由来のカルシウムの摂取量が多い群で 0.63、カルシウムサプリメントの摂取量が多い群で 0.66 であったとされております。筆者らは、食事性またはサプリメントによるカルシウムの高用量摂取または虚血性心疾患による死亡リスクを低下させることが示唆されたとしております。

49 ページ 23 行目ですが、脳卒中、冠状動脈性心臓疾患や癌の既往歴のない日本人 110,792 例について、平均 9.6 年の追跡研究が実施されております。その結果、566 例が脳卒中、101 例がくも膜下出血、110 例が実質内出血、273 例が虚血性脳卒中、234 例が

冠状動脈性心疾患によって死亡したとされております。その以下で相対危険度について記載がありますが、相対危険度はおよそ 0.5 でございました。

50 ページ 6 行目、循環器疾患やがんの既往歴のない日本人 41,526 例につきまして、平均 12.9 年間の追跡研究が実施されております。その結果、1,321 例が脳梗塞、322 例が冠状動脈心疾患を発症したとされております。交絡因子により調整を行った脳卒中の相対危険度は、食事性カルシウムが高用量の群で 0.70 であり、逆相関が認められたということでございます。また、食事性カルシウムの摂取が高用量の群だと 0.69 でありまして、こちらも逆相関が認められたということでございます。

50 ページの 32 行目、脳卒中ではないフィンランド人の喫煙男性 26,556 例について 13.6 年間のコホート研究が実施されております。その結果、2,702 例が脳梗塞、383 例が脳内出血、196 例がくも膜下出血に罹患したとされております。交絡因子による調整を行った場合、各疾患の相対危険度は、カルシウムの摂取量が高い群で脳梗塞だと 1.10、実質内出血だと 1.20、くも膜下出血だと 1.56 であったとされております。

51 ページ 9 行目、脳卒中及びがんの既往歴のない 1,772 例につきまして 10.6 年以上の追跡研究が実施されております。その結果、132 例が虚血性脳卒中に罹患したとされております。虚血性脳卒中の相対危険度は、カルシウムの摂取量が低用量の 451~592 の群で 1.49、451 mg/日以下の群で 1.52 であったとされております。よって、カルシウムの摂取量と虚血性脳卒中のリスクには逆相関が認められたということでございます。

51 ページ 23 行目、1966 年~2009 年までの 17 文献のレビューを行った結果、カルシウムサプリメントの摂取量と心血管疾患リスクに関連は認められなかったということでございます。

51 ページの 35 行目から、他のミネラルとの相互作用に関する知見でございます。

SCF で引用されている文献によりますと、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おります。

52 ページの 4 行目から、鉄との相互作用でございます。

5 行目、閉経後女性 75 例に食事性カルシウム 600 mg/日、炭酸カルシウムをカルシウムとして 500 mg×2 回/日を 12 週間にわたり投与した試験がありまして、鉄に関する値には影響は認められなかったということでございます。

52 ページの 13 行目、このレビューによりますと、300 mg/食事程度の食事性カルシウムの摂取であれば、鉄の吸収が最も抑制されるとされておまして、食事性カルシウムとサプリメントカルシウムにより合計 1,000 mg/日のカルシウムを摂取した場合、鉄の吸収をさらに低下させることはないとされております。

52 ページの 24 行目から 53 ページの 27 行目まで複数、ヒトにカルシウムを投与した場合の鉄への影響を書いた知見がございまして、これら全て鉄に関して影響は認められなかったということでございます。

53 ページの 29 行目から、18 歳から 69 歳の貧血でない成人（対照群 13 例、カルシウム投与群 11 例）に炭酸カルシウム（カルシウムとして 1,200 mg/日）を 6 か月にわたり投与する試験を実施しておりまして、こちらも鉄への影響は認められなかったということでございます。

また、健康な成人 14 例にカルシウムサプリメントをカルシウムとして 1,200 mg/日投与する試験が実施されておりまして、この場合、高用量のカルシウム摂取群で非ヘム鉄の吸収について低下が認められたということでございます。

54 ページ 3 行目の知見でございますが、少女 1,080 例及び若い女性 524 例における乳製品の摂取と鉄状態についての断面研究が実施されております。その結果、カルシウム摂取量と血漿フェリチン濃度に逆相関が認められたということでございます。

54 ページ 15 行目、カルシウムサプリメントを投与する長期介入試験が実施されており、その結果、習慣的なカルシウムの摂取量が非常に少ない場合を除き、鉄の指標に低下は認められなかったということでございます。

54 ページ 22 行目から、亜鉛との相互作用でございます。

25 行目、動物実験におきまして、カルシウムの摂取により亜鉛の吸収低下が認められたとされております。

28 行目、カルシウムまたはミルクの投与による亜鉛の吸収や体内蓄積量に変化は認められなかったということでございます。

33 行目、高齢男性にカルシウムを段階的に増加して投与（230 mg～2,000 mg まで）をする試験を実施しておりまして、その結果、亜鉛の摂取が 14 mg/日の場合、亜鉛の正味の分画吸収率が 24%から 3%まで減少したとされておりますが、亜鉛の排泄やバランスには影響しなかったとされております。

55 ページの 2 行目でございます。16～41 歳の授乳中の女性 30 例にカルシウムサプリメント（1,000 mg/日）を一年間投与する試験が実施されておりまして、その結果、プラセボ投与群と比較して亜鉛に変化は認められなかったとされております。

55 ページ 8 行目でございます。閉経後女性に食事とともにカルシウム約 1,500 mg/日×12 日間を 2 期間投与する試験が実施されております。その結果、亜鉛 17 mg/日の摂取にもかかわらず、被験者の半数について亜鉛バランスは負であったとされております。

55 ページの 17 行目、健康な男性 10 例に食事性カルシウム（1,800 mg/日）とリン酸カルシウム（600～1,200 mg/日）を 2 週間投与する試験が実施されております。その結果、尿中、糞中の亜鉛の排泄に投与に関連する変化は認められなかったとされております。また、血清亜鉛濃度について低下が認められたということでございます。

25 行目から、マグネシウムとの相互作用でございます。

26 行目から、カルシウムの摂取量が少ない授乳中の女性に炭酸カルシウム（1,000 mg/日）を一年間投与する試験が実施されておりまして、マグネシウムの状態に影響は認められなかったとされております。

55 ページの 32 行目から 56 ページ 12 行目まで、マグネシウムとの相互作用に関する知見がありますが、これら、まとめてマグネシウムの影響は認められなかったということでございます。

56 ページ 14 行目、リンとの相互作用でございます。

15 行目から、24～32 歳の健常人（6 例）にクエン酸カルシウムをカルシウムとして 1,000 mg 経口投与する試験が実施されておりまして、その結果、リン酸の吸収抑制が認められたということでございます。

24 行目、FNB の報告でございますが、ヒトの生活の中で互いに 2 つの栄養素に関連があるとする証拠はほとんどないということでございます。

ヒトにおける知見、以上でございますので、座長にお返しいたします。

○今井田座長 大変お疲れさまでした。御苦労さまでした。

ヒトにおける知見も非常に膨大なデータがあると思うのですね。まず、森田先生、見ていただだけで、フォローするだけでも大変だと思うのですけれども、ちょっとコメントをお願いいたします。

○森田専門委員 1 点、きょう皆様に御審議いただきたいと思いましたが、これまでの添加物ではヒトの知見が非常に少ないこともありまして、それぞれのレポートを 1 件、2 件ということでしたので表記するのみということで、例えばこの中でもあります SCF などは同様の表記になっております。それに対して NIH のレポートなんかは、やはり NIH の見解、まとめの見解というのを書いております。今回の場合、非常にヒトの知見が膨大でありますので、これまではそういったまとめの文章というの載せていないのですけれども、それぞれの項目、例えばミルクアルカリ症候群についてどうだ、腎結石についてどうだ、Prostate Cancer についてどうだ、そして Cardio Vascular についてどうだ、最終的には他のミネラルとの吸収等に関する関連についてどうだというようなまとめの文章を載せたほうがいいのか、というようなことを一度、皆様にお諮りしたいと思っております。ちょっとその点について御審議いただければと思います。

○今井田座長 とりあえずいいですか。ありがとうございます。

いかがでしょうかね。これは本当にたくさんの膨大なデータで、先ほど中矢さんに紹介してもらったのですけれども、中矢さんが説明が長くて、酸欠になるのではないかなと思うぐらい膨大なデータですよ。それで、中には動物のデータが一部に出てきたりしているので、一部短くできる場所はあるかなと思うのですけれども、やはりこれ、まとめがないとわからないですよ、膨大過ぎて。ですので、森田先生には大変恐縮なのですけれども、ヒトにおける知見のまとめをお願いできないでしょうか。我々調査会としてのまとめが入っていないと。だから、今のお話ですと、例えばそれぞれの項目ごとのところで、まとめを書いていただいてはどうかと思いますが、いかがですか。

ぜひお願いします。

森田先生、いかがですか。ある程度のところでまとめができますよね。

○森田専門委員 NOAEL を出すというような形では難しいのですけれども、影響があったと考えられるとか、現在のところではまだ影響に関しては不確定であるというようなまとめは、それぞれの項目でできると思います。

○今井田座長 いかがですか。ぜひお願いしたいと私は思うのですけれども。

それで先生、細かく見てもあれなのですけれども、これだけたくさんのヒトのデータがあるのですけれども、ヒトにおけるデータで NOAEL がとれるかどうかというのはあるのですけれども、今出てきたデータからヒトのデータをもとに NOAEL というか、最終的には ADI になるわけなのですけれども、そういうものを求めるようなものがあるかどうか。いかがですかね。

○森田専門委員 現時点では、もう SCF も NIH も全てほぼ同様の意見でして、ミルクアルカリ症候群に関しては、そこから UL を算出できるだろうと考えております。その他の疾患に関しては、まだそういった段階ではないというように判断できると思います。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

どういたしましょうか。先生方、何かコメントございますか。これ、どうしましょう。一つ一つ見ていったほうがいいですかね。森田先生、どうですかね。細かいところはさておき、先生方、何かもしお気づきの点があれば、今発言していただければと思うのですが。

お願いします、石塚先生。

○石塚専門委員 38 ページのところなのですけれども、12 行目のところからで、NIH の報告書は、本知見を成人の NOAEL の根拠としていると書かれてあるのですけれども、これはどういうふうにとったらよろしかったですか。

○森田専門委員 申しわけありません。幾つかちょっとやはり文章上おかしなところとか、抜けている文字等ありまして、これに関しましても、NIH の報告書は本知見を NOAEL の根拠とするというよりも、本知見を UL を決定する際の参考としているというような表現のほうが、これはよろしいかと存じます。実際問題、設定している UL は、これで得られている値よりもかなり高い値に設定しておりますので、これを NOAEL とは考えておりません。

○今井田座長 そのほか、いかがですか。

○森田専門委員 実は、「くも膜下出血」が「も膜下出血」になっていたりとか、すみません。幾つかの、ちょっとチェックが足りなくて文章上のおかしなところ等はあると思いますので、何かお気づきの点があればお教えいただければと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

何か事務局のほう、お願いします。

○中矢係長 ヒトにおける知見なのですけれども、疾患がミルクアルカリ症候群や腎結石など分かれておりますので、疾患ごとに御審議をいただくのはいかがでしょうか。

○今井田座長 見ていきましょか。わかりました。

では、ヒトにおける知見で最初の 34 ページですね。34 ページのところヒトにおける

知見の「①」があって、これがミルクアルカリ症候群の扱いですね。これがずっとあって、37 ページの腎結石になるまでがこの症例になると思います。ここのところでそれぞれ見ていきましょうか。

まず、このミルクアルカリ症候群の項目のところで何か気づいた点があればお願いしたいと思うのですが。

森田先生、ここでは、ミルクアルカリ症候群のところでは UL のもとになるようなデータとかいうのは出ているのでしょうか。

○森田専門委員 基本的には日本としての、今の厚生労働省としての判断としては、日本人の食事摂取基準で 2.8 g/day というものをとっております。そこから安全係数を掛けて UL を求めています。

○今井田座長 ありがとうございます。皆さん、御意見ございませんか。

もしばらばらと見ていかれて気づいた点があれば、ちょっと御指摘いただければと思うのですが、今、37 ページの腎結石の前までのところですよ。特にありませんか。

先生、これ、例えば「① ミルクアルカリ症候群」で一応一つのまとめだと思えるのですが、このミルクアルカリ症候群のところで云々というまとめを入れていただけると助かりますので、お願いいたします。

なければ次、37 ページの「②」で腎結石のところですね。先ほど石塚先生のほうから、NIH の取り扱いのことで質問がございましたけれども、ここのところに関しましてはいかがですか。

お願いします。どうぞ、石塚先生。

○石塚専門委員 先ほどの NOAEL の説明でもう一点、37 ページの 16 行目から 29 行目の介入研究のところでも NOAEL の推定がされているのですが、これはこのままでよろしかったでしょうか。

○森田専門委員 これは、この実験に関しての NOAEL をこのように計算したということですので、最終的な SCF、FNB の算定に使われたということではありませんので、このままで大丈夫だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。そのほか、よろしいですか。

では、ざっといきまして 39 ページですね。「③ 前立腺癌」がここから始まります。ここのところでもし気づかれたことがあればお願いしたいのですが。

どうぞ、高橋先生。お願いします。

○高橋専門委員 前立腺癌がカルシウムが一番リスクファクターだということは、もうずっと前から言われていて、たくさん文献があって、ほぼポジティブのデータばかりなので、ここでもややこしいのは、進行性とか致死性とか限局性とか、全部いろいろ分けてデータがとられているので、そこをまとめるのが非常に難しいのではないかなと思うのです。ただ一くくりの前立腺癌としてまとめることが恐らくできませんので、できれば、進行性と致死性というのはほぼ同じような概念なのだと思いますけれども、限局性とは明ら

かに違うものとして認識していただいてまとめられればと思うのですが。

○今井田座長 どうですかね。

○高橋専門委員 かなりちょっと難しいとは思うのですけれども。

○今井田座長 どうぞ、森田先生。

○森田専門委員 確かに、今最も注目というか、カルシウムの摂取に対する **adverse effect** として一番問題になっているのが **prostate** ということで、現在の状況では非常に **positive data** が多く出てきて、最も可能性は高いと言われています。ただ、先生が言われたように、いろいろタイプによってかなり違いがありまして、それぞれごとに **NOAEL** なり **UL** を考えていくというのは難しいというような結論になるかと思います。

○今井田座長 多分、恐らく高橋先生が言われるのは、報告ごとで違うような表現で分類がされたりしていると。それをある程度同じくくりで評価できないだろうかということだろうと思うのですけれども、そうですか。

○高橋専門委員 論文によっては進行性、あるいは致死性という表現をするので、私自身はいつも進行性と致死性はほぼ同じ意味合いでとらえながらやっていますが、物によっては **stage III** だけを進行性と言って、致死性は **stage IV** のものを扱うというような感じで本当に細かく書いてあって、その上でトータルというのが必ずデータとしてあるものですから、非常に解釈が難しいのですけれども。かなり難しいですね。

○今井田座長 これ、それぞれの報告書、例えば **NIH** なら **NIH** がまとめている、同じ **NIH** だけだったら同じことになるかもしれないのですけれども、報告書によって微妙に **classification** が違ったりするわけですね。だから、そこら辺が難しいところではありますけれどもね。できるだけ沿った形でということになるかと思います。

ちょっと細かいことで申しわけないのですけれども、40 ページの 14 か 15 行目からですか、**NIH** の報告云々があって、18 行目になりますかね。前立腺癌、これ、「**non-stage A1**、423 例」とかとあるのですけれども、**non-stage A1** って初めて出てきてわかりにくいのですが、これはこのままでいいのですかね。細かいことで申しわけないのですけれども。

○森田専門委員 すみません。ちょっとこれは、きっちり確かめさせてください。これは、表現がそのままであって、進行性とかそういう書き方をしていなかったのもので、そのままの書き方をしているのですけれども。

○今井田座長 すみません。確認していただくだけで結構でございます。

○森田専門委員 確認します。

○高橋専門委員 これは恐らく **stage A1** で、潜在癌の意味だと思いますけれども。

○今井田座長 頭に「**non**」がついているので。

○高橋専門委員 これは、このまま表記しないといけないのですかね、これを。恐らく多分違うと思うのですけれども。

○塚本専門委員 これ、**stage A1** 以外という……。

○高橋専門委員 以外という意味ですか。そういう意味だったらいいのですけれども。そういう意味ならいいです。

○今井田座長 だったらそういうふうには書かないと、ちょっと……。

○高橋専門委員 わかりました。それだったら「以外」と書いたほうがいいのかもかもしれませんね。

○塚本専門委員 でも、そうすると、「stage A1 以外の」と、その次の「進行性の」というのが、何か重複しているような気がしますけれども。

○高橋専門委員 進行性というのは stage C からですので、B は入らないですね。

○塚本専門委員 A 以外のもの。

○高橋専門委員 A 以外だと、C から D は重複しますけれどもね。

○森田専門委員 すみません。ちょっと確認させてください。

○今井田座長 お願いします。ちょっと細かいところに入ってしまったって申しわけないです。

これ、前立腺癌のところだけでもかなりのスペースをとって記載があると思うのですね。これに関しましても、また、できればまとめを最後のところをお願いできればと思います。よろしいですか。

それでは、45 ページになるかと思うのですが、次の疾患ですね。心血管疾患ということで、これもずっとございます。これに関しまして何か御意見があれば。

先生、48 ページのところ、これは何の試験のところかな。24 行目か 25 行目ぐらいですか。NIH の報告 (2011) は、本知見に疑問があると指摘されている、としているとあるのですけれども、こういう知見があると、要するに疑問があるようなものであれば、これは除いてしまっただけではいけないのですかね。これ、NIH が勝手にそう言っているだけのことでしょうか。

○森田専門委員 はい。知見に疑問があるというよりも、カルシウムのこれだけの投与をしていて、それからビタミン D との併用投与なので、血中カルシウム等がどうなったかということもきちんと述べないといけないよというような意見だと思います。

○今井田座長 わかりました。失礼いたしました。

○森田専門委員 すみません。ここもちょっと文章を考えます。

○今井田座長 ありがとうございます。

そのほか、いかがですか。

○塚本専門委員 細かいことですが、45 ページの「a. 介入研究」というところですが、32 行目と 36 行目のところ、「相対危険率」となっていますが、ほかのところは「相対危険度」となっているので、統一したほうがよろしいかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

これで一応疾患別には見ましたかね。あと、他のミネラルとの相互作用というのがずっとございます。いかがですかね。

○石井専門委員 ちょっと 1 つ質問させていただいてよろしいでしょうか。「④」の心

血管疾患ということなのですから。

○今井田座長 ページをお願いできますか。

○石井専門委員 45 ページです。心血管疾患というと、通常心臓の血管疾患で、例えば心筋梗塞とか狭心症とか、そういったことを指すんじゃないかと思うのですけれども、これは心臓の疾患と血管の疾患とをまとめて書いているような気がするのですが。

○森田専門委員 Cardio Vascular なので、循環器疾患というくくりのほうがよろしいかと思います。

○石井専門委員 そういう意味なのですね。なるほど。通常、心血管疾患という言い方は、ちょっと何かこの使い方は違うのかなという印象を持ったものですから。

○今井田座長 ありがとうございます。検討していただければと思います。

そのほか、よろしいですか。

51 ページ、他のミネラルとの相互作用のところにもう入っているのですが、どうぞ。お願いします。

○伊藤専門委員 すみません。1 つは 52 ページの 14 行目に 300 mg/meal 程度のカルシウムで最も抑制されると書いてありまして、その後、16 行目に「1,000 mg/日のカルシウムを摂取した場合」とあるのですけれども、これはこれで合っているのですかね。

○今井田座長 なるほど。単位がということですね。

○伊藤専門委員 はい。合計、つまり 3 回食事をすれば大体 1,000 mg になるかと思うのですが、正しいのかなとちょっと疑問に思ったことと、あと、そこの 19 行目で、これはただ表現ですけれども、「高カルシウム食における鉄の吸収における」というのがちょっとわかりにくいかと思いましたので、「高カルシウム食が鉄の吸収に及ぼす影響」とかになるのでしょうか。

○今井田座長 なるほど。これはちょっと検討してもらう、ということでよろしいでしょうか。

○森田専門委員 これは多分、1 食当たりで合っているとは思いますが、もう一回確認をします。

○今井田座長 ありがとうございます。

○伊藤専門委員 すみません。ちょっとほかにもよろしいでしょうか。

○今井田座長 お願いします。どうぞ。

○伊藤専門委員 55 ページの、例えば 5 行目に「プラセボ投与群と比較して亜鉛に変化は認められなかった」とあるのですけれども、亜鉛の血中濃度なのか、何にというのがもしあったほうがわかりやすいかと思いました。

同様に 28 行目もなのですから、「マグネシウムの状態に」とあるのですけれども、これも吸収なのか何かというのが……。

あと、次のページの 56 ページの 11 行目も「マグネシウム代謝に」とあるのですけれども、マグネシウムは代謝でいいのかというのが、ちょっとよくわかりませんでした。

○今井田座長 「摂取の」とかという意味ですかね。

○伊藤専門委員 ですかね。以上です。

○今井田座長 ちょっと検討していただければと思います。

私、動物実験云々という話をしたのは、54 ページの「② 亜鉛との相互作用」のところの一番最初のポツ 1 が、Forbes らの報告による動物実験においてカルシウムの云々であるのですけれども、これはここではあったほうがいいのですかね。この関連性がわからないのですけれども。

○森田専門委員 いいえ、これは省いておいていただいていいと思います。

○今井田座長 そのほか、何かございましたら。

相互作用のところもそれぞれ見ましたけれども、よろしいでしょうか。

○山田専門委員 細かいところなのですけれども、43 ページの下から 2 行目と、それから 44 ページの下から 2 行目に「95%信頼区間」とか「95%信頼 CI」というふうに書かれていますね。これ、ほかの全部の記載で「95%CI」というふうに書かれているものと同じものではないかと思うんです。だから、何か書くのだったら、一番最初のところにこの CI の説明というのはあってもいいかと思うのですけれども、必要なければここも必要ないのではないかなと思いました。それだけです。

○今井田座長 そのほか、よろしいですか。

森田先生、これ、そもそもの話になるのですけれども、このヒトにおける知見ということで、これはたまたまというか、非常に詳しく知見があるので詳しく書けるわけですが、これは全体を通しての話になるのですけれども、これだけの細かいというか、詳しいものもここに載せたほうがいいのですよね。言い方が変ですが、

○森田専門委員 メタアナリシスとか systematic review でしっかりしたものがある場合は、もうその引用でいいかとは思いますが、今回の場合は、実はカルシウムとビタミン D というのは、NIH が 2010 年、2011 年と立て続けに新しいレビューを出してきておりまして、それは結局、国のものなのでレポートを各自述べるというような形になっておりますので、現段階ではこういう形ではないかと思えます。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

ほか、よろしいですか。事務局のほう、どうぞ。中矢さん。

○中矢係長 先ほどの 54 ページの 25 行目からの動物実験のくだりなのですけれども、このパラグラフ全体で動物とヒトとで少し亜鉛に対する影響が違うというような意味があるものだと思いますので、削除というよりは、何か表現を変えとか場所を変えとか、いろいろと検討させていただきたいと思います。

○今井田座長 わかりました。結構です。もしヒトにおけるデータと比較するのであれば、そういうものがわかるような書き方があれば、もちろんここにあってもいいと思いますし、単純にこういうふうに書いてあると、ただ単に動物実験のデータのように思えてしまうので発言しただけですので、単純に削除でなくてももちろん結構です。ありがとうございます。

す。

ほか、よろしいですか。

では、それぞれの、「①」がミルクアルカリ症候群、「②」が腎結石、「③」が前立腺癌、それから「④」が心疾患ですね。それを含めまして、ある程度それぞれのところで、森田先生、大変膨大な量で申しわけないですけども、それぞれの最後のところで簡単なまとめを入れていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

それとあとは、どうしましょうね。例えば他のミネラルとの相互作用のところに關しましては、これはまとめて最後のところでお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

そのほか、ヒトにおける知見のところでよろしいですか。

では、これ、補足資料の件があると思うのですけれども、一日摂取量のことと補足資料のことについて、次に説明をお願いしていいですか。お願いします。

○中矢係長 よろしく申し上げます。

補足資料については、資料 3-1 にまとめられているのですが、その内容をほとんど評価書の中に反映しておりますので、説明は割愛させていただきまして、評価書を説明させていただくということにさせていただきたいと思います。資料 3-2 評価書（案）の 57 ページ 34 行目からをご覧ください。我が国における摂取量なのですが、58 ページ 15 行目以降に補足資料を反映させております。そもそも評価要請者からは、この添加物「酸化カルシウム」と「酢酸カルシウム」の一日摂取量について、栄養強化剤として既に流通しているカルシウム製剤と、製造用剤として既に流通しているカルシウム製剤が全て酸化カルシウムや酢酸カルシウムに置きかわると仮定した摂取量の推計方法をいただいております。前回の専門調査会におきまして担当の先生より、その方針自体には特に問題はないのですが、いろいろと漏れている品目があるといった御指摘がありましたので、補足資料を出していただいたものでございます。

まず栄養強化剤としてどのような品目があるかということですが、58 ページに文章としてまとめております。それを表にしたのが 59 ページの表 6 と表 7 でございまして、表 6 は指定添加物であるカルシウム塩、表 7 は既存添加物である未焼成カルシウム類の日本国内出荷量なのですけども、これらに挙げられておりますような添加物は栄養強化剤としての使用目的で使われているものでございまして、これら、今流通しているものが全て酢酸カルシウムまたは酸化カルシウムになるとすると、表 6 の指定添加物であれば、この 59 ページの 4 行目にありますように、カルシウムとして 59.0 mg であります。また、既存添加物でありましたら、59 ページの 10 行目にありますように 13.10 mg でございます。これらを合計すると、栄養強化剤としての一日摂取量はカルシウムとして 72.10 mg/人/日程度であると考えられます。これらが全て酸化カルシウム及び酢酸カルシウムに置きかわると考えられますので、カルシウムとして同じく 72.10 mg/人/日ということでございます。

次に、製造用剤としてでございますが、60 ページの 2 行目から「（2）製造用剤とし

て」としてまとめております。同じように、61 ページの表 8 と表 9 に製造用剤としての用途があるカルシウム類をまとめております。これらが全て酢酸カルシウムと酸化カルシウムに代替すると考えると、60 ページの 12 行目にありますとおり、指定添加物であれば、30.55 mg/人/日でございます。既存添加物であれば、60 ページの 23 行目の 5.32 mg/人/日及び 32 行目の 4.30 mg/人/日でございます。これら製造用剤として用いられるカルシウム剤が全て酢酸カルシウム、酸化カルシウムとして代用されたとすると、61 ページの 2 行目にありますとおり、39.27 mg/人/日と考えられます。

以上より、先ほどの栄養強化剤としての 72.10 mg/人/日、製造用剤としての 39.27 mg/人/日を合計いたしまして 111.37 mg/人/日を、この添加物「酸化カルシウム」及び「酢酸カルシウム」を合わせた一日摂取量推計として出させていただいております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

これは一応補足資料要求した結果としてここへ出てきて、これをまとめていただいているものですが、森田先生、ちょっとコメントをお願いできますか。

○森田専門委員 前回までは、栄養強化剤としてのカルシウム摂取量は国民健康栄養調査から出てきている 6 mg というような形で、製造用剤のほうだけ既存添加物、指定添加物から計算するというような形をとっておりました。実際問題としまして、国民健康栄養調査でのサプリメント調査というのは、なかなか実態量をきちんと拾えていないということは、もう国民健康栄養調査の検討会のほうでずっと言われていることでございます。それと実際上の既存添加物等の用途を見ますと、栄養強化剤としてカルシウムは使われることが非常に多いというような、栄養強化剤としての使用を認められている項目が多うございましたので、それぞれの添加物、実際の添加物量から計算をし直してくださいということでお願いしました。そこで、栄養強化剤として使われると考えられる分、それから製造用剤として使われて摂取されと考えられる分という形に分けて、全て添加物からの量として計算していただいたのが今回の摂取量となっております。

○今井田座長 ありがとうございます。だからといいますか、まとめとしては、61 ページのところにあるように、先ほど説明していただきましたけれども、39.27 mg/人/日が製造用剤ですね。強化剤としてが 72.10 mg/人/日ですか。だから、72.10 足す 39.27 で、合計として 111.37 mg/人/日というふうに推定されるということですね。ありがとうございます。

これはどのぐらいのレベルになるのですか。要するに、通常の我々のとっているカルシウムレベルからすると。

○森田専門委員 通常、一日 500～600 mg というのが国民健康栄養調査での結果でございますので、これが実際に、これは酸化カルシウム、酢酸カルシウムとは限りませんが、いわゆる添加物等からとっているカルシウム量の最大値として考えると、一日の 5 分の 1、もしくは 6 分の 1 等を添加物からとっているというような計算になっております。

○今井田座長　ありがとうございます。

ただ今の点、一日摂取量のところで何か御質問ございませんか。皆さん、よろしいでしょうか。

今回、補足資料を請求しまして、きちんと対応していただいて、こういう資料が出てきたということです。5分の1から6分の1という値を、これは最も高く見積もってということだろうと思うのですけれども、どう考えるかということになると思いますが、今までのところで何か御質問ございますか。よろしいでしょうか。よろしいですか。

それでは、ここのところ、きょう、ヒトにおける知見をずっとやってきまして、国際機関等における評価の手前まで来たと思いますが、ここまでのところで何か追加の点はございませんか。よろしいですか。

それでは、ここまでは前回取り残していた点を一応一通り終了したことになると思います。次の国際機関における評価は、これは一応通しているのですよね。

○中矢係長　終わっております。

○今井田座長　ありがとうございます。それでは、4月の調査会で審議をおこなった部分について、評価書を修正されてきておりますので、その修正点についてちょっと振り返りたいと思います。事務局のほうでお願いします。

○中矢係長　よろしくお願いします。

4月の調査会におきまして、主に反復投与毒性や生殖発生毒性を中心に修正の指摘がございましたので、主たる修正について御説明をしていきたいと思います。

まず資料3-2の6ページの「I. 評価対象品目の概要」でございますが、9ページまで特に大きな修正はございません。

9ページの3行目の記載なのですけれども、天然由来品である酸化カルシウム製剤と成品である酸化カルシウム製剤の記載の区別を明確にするよう、当時の山添専門委員から御指摘がありましたので、そのように対応しております。

9ページの36行目から、安全性に係る知見でございます。

体内動態について、複数修正点がございます。パラグラフが全て削除となっているものがございますが、これは場所を変えているということなので削除したというわけではございません。また、ほとんどは表現を微修正しただけで、評価全体に影響を及ぼすものではないということでございます。

大きい修正といたしましては、18ページの21行目、酢酸に関する知見については削除の意見をいただきましたので、そうさせていただきます。

続きまして、18ページ25行目の「2. 毒性」でございますが、遺伝毒性につきましては変更点は、21ページのまとめでございます。前回までで、「酢酸カルシウム」及び「酸化カルシウム」について生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えるというものでしたが、9行目から11行目に酢酸についての記載を追記いただいております。読み上げますと、「酢酸についてのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験で陽性が

認められているが、pH の低下によるもので、酢酸の遺伝毒性に起因するものではないと考えられた」、この一文を追加いただいております。

その次、急性毒性には大きい変更はございません。

22 ページ、反復投与毒性でございます。

大きい修正といたしましては、23 ページの 20 行目から始まるラットを用いた炭酸カルシウム 31 週間反復投与毒性試験でございますが、24 ページ 4 行目からの調査会としての見解を追記しております。「本専門調査会としては、NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と評価した。ただし、本試験は用量設定の公比が 20 倍離れており、真の NOAEL が 200～4,000 mg/kg 体重/日の間にあるものと考えられた。」としております。

同じく 24 ページの 24 行目、「f. ラットを用いた炭酸カルシウム 14 日間反復投与毒性試験」でございます。こちら専門調査会としての見解を修正しております。「本専門調査会としては、本試験の投与期間が短いことから NOAEL の評価はしなかった」といただいております。

25 ページの 19 行目、「h. ラットを用いた炭酸カルシウム及びクエン酸リンゴ酸カルシウム 91 日間反復投与毒性試験」でございますが、こちら専門調査会としての見解を修正いただいております。「本専門調査会としては、本試験で認められた腎の石灰化については、発生率に統計学的有意差が認められなかったことから、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日と評価した」といただいております。

26 ページ 14 行目、「j. マウスを用いた炭酸カルシウム 12 週間反復投与毒性試験」でございますが、こちら専門調査会としての見解について「本専門調査会としては、本試験は適切な対照群が設定されていないことから、NOAEL を評価することはできないと判断した」といただいております。

また、27 ページの 5 行目「b. 」と「c. 」、酢酸に関する試験を追加しております。詳細についての説明は省略しますが、いずれも専門調査会としての意見として「本専門調査会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を評価することはできないと判断した」といただいております。

24 行目から反復投与毒性のまとめ文を作成いただきました。読み上げます。「カルシウム塩を用いた種々の反復投与試験の結果より、投与に起因した変化として、腎のカルシウム沈着や、種々の臓器において鉄などの他のミネラルの減少が見られたが、毒性学的有意な所見とは考えられず、いずれの試験においてもその最高用量を NOAEL と評価した。異常より、本調査会としては、カルシウム塩の NOAEL を、各試験の最高用量である「e. ラットを用いた炭酸カルシウム 1 年間反復投与毒性試験 (Bogden ら、1992)」の結果より 2,500 mg/kg 体重/日と評価した」。また、33 行目に「酢酸及び酢酸塩を用いた反復投与試験の結果からは、酢酸の NOAEL の評価はできなかった」といただいております。

27 ページ 36 行目からの発がん性については修正はございません。

28 ページ 24 行目から生殖発生毒性でございます。

29 行目からの試験につきまして、専門調査会としての意見を修正いただいております。

29 ページ 7 行目「本専門調査会としては、本試験の NOAEL をマウスに対して最高用量である 314.5 mg/kg 体重/日、ラットに対して最高用量である 486 mg/kg 体重/日」といただいております。

14 行目からの試験につきましても専門調査会としての意見を修正いただいております。

29 行目から「本専門調査会としては、本試験の NOAEL をマウスに対して最高用量である 68.3 mg/kg 体重/日、ラットに対して最高用量である 63.6 mg/kg 体重/日、ウサギに対して最高用量である 61.0 mg/kg 体重/日」としております。

30 ページの 26 行目からの試験でございますが、こちらについても専門調査会としての見解を修正していただいております。31 ページの 38 行目から「本専門調査会としては、本試験の NOAEL を最高用量である 1.25% (625 mg/kg 体重/日) と評価した」といただいております。

主たる変更点としては以上でございます。

○今井田座長 御苦労さまでした。ありがとうございます。では、できるところまでやりましょう。

6 ページのところ、概要のところですが、これは余り大きな変更はない。久保田先生、お願いいたします。

○久保田専門委員 先ほど説明いただいた 9 ページのところだけをきちんと明快にしたということで、そのほか、このままお認めいただければと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。その 9 ページの最初のところですね。これ、何か山添先生の御指摘でということなのですか、山添先生、よろしいですか。

ありがとうございます。

この概要のところでは先生方、何かございますか。よろしいですね。

それでは、次の安全性に係る概要のところでは、体内動態のところですね。これ、伊藤先生、一応コメントをお願いできますか。

○伊藤専門委員 先ほど御説明いただきましたとおりで、主に段落の順番を入れかえたことと表現の微修正をしたことで、やはり石井先生の御指摘で修正させていただきました。

18 ページの 21 から 23 行目につきましては、前回の調査会で修正をお願いしたところになります。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

きょう、頭金先生がお休みですので、石井先生、何かコメントはございますか。

○石井専門委員 私、ちょっと審議のぐあいがよくわからなかったものですから、ちょっと詳細に見させていただいて、もう既に済んだところかと思うのですが、そういった認識はございませんでしたので、ちょっと段落の入れかえとか、それから文言の修正に

よってもうちょっとわかりやすくしたと、そういうことでございまして、本質的な変更はございません。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、この体内動態のところでは何か質問等ございますか。よろしいですか。

なければ、毒性のところにも少しでも入っていきたいと思います。毒性のところでは、まず遺伝毒性のことにしまして、山田先生、コメントをお願いできませんでしょうか。

○山田専門委員 この修正案で結構だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

追加、まとめのところが、これは 21 ページですね。21 ページに遺伝毒性のまとめがありまして、少し追加をしていただいていると思います。よろしいですね。結論は特段問題となる遺伝毒性はないという、そういう結論でございますね。

○山田専門委員 はい。それで結構でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

では、急性毒性のところでも少しでも入っていきましょうか。毒性のところ、これ、塚本先生、お願いしていると思うのですけれども、ちょっとコメントをお願いできますか。

○塚本専門委員 反復投与毒性のところは前回御指摘いただいたところを修正しております。それから、それ以外の修正としましては、24 ページの「f.」のところですが、35、36 行目、前は NOAEL 1 万としておりますが、14 日間と投与期間も短いことから NOAEL を評価しなかったというふうに変更しました。

それから、26 ページの 24 行目から酢酸及び酢酸塩の試験について記載を入れましたけれども、いずれも NOAEL の評価はできないという結論です。

27 ページの 24 行目から反復投与毒性のまとめを今回追加いたしました。これは先ほど中矢さんに御説明いただいたとおりです。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

反復投与毒性のところ、説明いただきましたけれども、何かコメントはございませんか。

○森田専門委員 細かいところなのですが、27 ページの反復投与毒性のところでは、最終的に「各試験の最高用量である「e. ラットを用いた炭酸カルシウム 1 年間反復投与毒性」」というふうに括弧書きで書いてあるのですけれども、これ、ちょっとやはり「e.」というのがかなり前のところで、その直前は「c.」までで戻っていますので、もう少し詳しく、こういうふうを書くのであれば、この場合は「(3)」の「①」の「e.」ですか。そのように書かれたほうがわかりやすいのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

これ、NOAEL の評価のところでは、結局採用していただいたのが 24 ページにある「e. ラットを用いた炭酸カルシウム 1 年間反復投与毒性試験」、これの最後のところにある

NOAEL を 2,500 mg したという、これですね。これをとっているということですね。ありがとうございます。

私のほうから、今回、これは酢酸カルシウム及び酸化カルシウムということで、27 ページのまとめでカルシウム塩についての評価云々があって、32 ページですか、今度、酢酸及び酢酸塩を用いた反復投与毒性からは酢酸の NOAEL は評価できなかったとあるのですね。一応これ、酸化カルシウムというのにも含まれているのですけれども、その酸化というところのことについては、これは特にここで述べる必要はないのでしょうか。ないですよ。ちょっとこれは、多分動態のところというか、代謝のところでのコメントが必要かと思うのですけれども、いかがですかね。

塚本先生、どうですか、そこは。

○塚本専門委員 僕もそれは考えましたけれども、そうすると酸素になってしまうので、ちょっと無理かなと思いました。

○今井田座長 なるほど。このところでそういう記載は特に要らないですね。よろしいでしょうか。

○山添委員 今井田先生がおっしゃるのはわかるのですが、現実には水がくっつくと水酸化カルシウムで、結局カルシウムイオンとアルカリになるわけですよ、実際には。それで、何かしら吸収後にそういうふうになって水和して、カルシウムイオンとして機能するとかという一文を確かに動態かどこかのところに入れておけば、結局酢酸のところについても実際にはカルシウムで、実際に酢酸の場合は、その場合はちょっと記載があるわけですが、体内に取り込まれて生体成分に。だから、それと同じように、どこかにまとめて、いわゆるアニオン側については今回は記述をしないという根拠、考え方を少しどこかに加えていただければいいのではないかなとは私は思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

先生、10 ページのところに体内動態のところで、4 行目からですか。ここにありますよね。「酢酸カルシウム」については、胃内において解離して云々。そして「酸化カルシウム」については水と反応して水酸化カルシウムとなり云々という表現がございますので、例えばこの場合だと、酸化カルシウムのことについて評価するとなったら、これは水酸化カルシウムとなるということがあるので、例えば水酸化カルシウムに関して急性毒性のようなデータがあれば、それで評価できるという解釈でよろしいですよ。だから、このところでは特段そういうことを最後のところで書かなくても、これがあるからそれでよろしいですか。

わかりました。ありがとうございます。

では、そういうことで皆さん、よろしいですかね。本来、多分懸念するようなことではないと思うのですけれども、一応議論させていただきました。

○三森委員 座長、ひとつよろしいですか。27 ページの 24 行目、反復投与毒性のまとめですが、NOAEL は、30 行目から 31 行目で「2,500 mg/kg 体重/日と評価した」となって

いますが、あくまでもこれは最高用量ですね。ですから、NOAEL はもっと上であることから、31 行目のところは「2,500 mg/kg 体重/日超」あるいは「以上」とか、何かそのような言葉を入れたほうがよろしいかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

どうぞ、中矢さん。

○中矢係長 そういう意味で、29 行目の中ほどに「最高用量である」ということを記載しております。

○三森委員 最高用量はわかりますが、これを読むと、2,500 が NOAEL ととらえられてしまいます。しかし、NOAEL はもっと上ですね。こういう場合には「超」とか……

○今井田座長 「以上」とか「超」とか。こういうとき、今までどうしておったかというような話も……。

○中矢係長 過去の例もあわせて検討させていただきます。

○今井田座長 ちょっと検討してもらえますか。言われることはごもっともですよね。実際のあれとしては 2,500 mg よりも高い値が NOAEL であるということですよ。ちょっと過去の例も調べてもらって検討していただければと思います。

どうぞ、石塚先生。

○石塚専門委員 24 ページなのですけれども、2 点あるのですが、24 ページの 4 行目のところの「専門調査会としては、本試験の NOAEL を 200 mg/kg」というふうに記載されておりまして、一応ここに NOAEL の根拠を書いたほうがいいのかなと思ったのと、その次の試験で 9 行目から 22 行目の試験なのですが、21 と 22 の調査会の結論なのですが、ここも直前までが 2,500 mg/kg で 2.5%の投与群の変化がずっと書いてありますので、これは毒性としてとらえなかった理由をまとめのところには書いてあるのですけれども、ここにも一応記載をしたほうが誤解を招かないのかなと思いました。

○今井田座長 ごめんない。具体的には、どういう表現をどこに入れたら……。

○石塚専門委員 24 ページの「e.」の試験でしたら、2.5%……

○今井田座長 最高用量としてね。これ、さっきの……

○石塚専門委員 最高用量で幾つか変化が認められたということが、その直前の記載に、21 行目までの記載が変化があった、変化があったというのがずっと書かれてあって、最後に本専門調査会としては最高用量を NOAEL としてとるというふうに書かれてあって、なので、なぜ毒性としてとらないかというのを一言入れたほうが誤解を招かないのではないかと思います。

○今井田座長 なるほど。わかりました。

森田先生、どうぞ。

○森田専門委員 先ほどの最後のまとめで 2,500 mg 超としてしまった場合に、23 ページの「d.」のラットを用いた 31 週間の反復投与毒性では 200～4,000 の間と書いてあるので、2,500 を超えたという表現だけでは少し難しいのではないのでしょうか。

○今井田座長 なるほど。4,000 の頭があるということですね。

○森田専門委員 4,000 は、これは毒性ととらえられているのだと思ったのですけれども。

○今井田座長 そうですね、塚本先生。だからこそ 200 にとったのですよね。だから、正確に言うと 2,500～4,000 の間という、そういうことになるかと思います。

どうぞ、梅村先生。

○梅村専門委員 そういうことなのですから、そういう意味で、このまとめのところで「最高用量である」という文言をつけたのです。だから、そこに「超」をつけるかどうかというか、最高用量しかわからなかったということなのですからね。

○今井田座長 なるほど。その辺の意味も含めて「最高用量である」ということにして、最後「超」を加えなかったという表現——難しいですね。

三森先生、今、NOAEL として最高用量は 2,500 以上というのが 24 ページの「e.」の試験であると。ですけれども、もし NOAEL として 2,500 を超える値だということになると、その前の試験、「d.」の試験のところで 200 と 4,000 をやっていて、一応 4,000 では有害性が出ているということで、これはその上では 200～4,000 の間にあるという表現なのですね。そうすると、2,500 を超えるというだけになると、ちょっと 4,000 という上もあるので、今話をしていましたのは、この最後のまとめのところで、とりあえずこれは最高用量である 2,500 としたという結論で、そこら辺も含めて言えるのではないということなのですから、いかがですか。あるいは先生、2,500～4,000……

○三森委員 2,500～4,000 のほうがよいのではないですか。

○中矢係長 最高用量の取扱いにつきましては事務局で検討させていただきますので、次回以降とさせていただきます。

○今井田座長 もうこれ以上やるなど。わかりました。

ということなので、時間が過ぎましたので、ちょうどいい水を入れていただいたのかなと思います。この点は pending ということでよろしいですか。最後のところ、最高用量の扱いもありますので、pending させていただこうと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○今井田座長 ありがとうございます。ちょっと時間が過ぎてしまいましたけれども、とりあえずきょうのところはここで押さえたいと思うのですが、江馬先生、何か意見はありますか。簡単に終わるのであれば生殖発生もコメントをお願いします。

○江馬専門委員 生殖発生。生殖発生は……

○今井田座長 いつも十分な時間が取れずにすみません。

○江馬専門委員 いえいえ。修正どおりです。ただ、さっきの最高用量がここでは 61-68 となっていますので、ここに「超」をつけても余り意味がなくなるということです。

○今井田座長 そうですか。なるほど。もうちょっと先を見ろということですね。

○江馬専門委員 31 ページの試験については、事務局に毒性の先生に見てもらうようにお願いをしたのですが、それはもう済んだのですね。

○中矢係長 はい。塚本先生にご確認いただきました。

○江馬専門委員 そうしたら、修正どおりで結構だと思います。影響が出たという報告はないということです。

○今井田座長 先生、最後の NOAEL でとったのはどの試験になるのですか。

○江馬専門委員 NOAEL が一番低く出てくるのは 29 ページの「②」ですね。最高用量がマウスで 68.3、ラット 63.6、ウサギ 61 となっています。

○今井田座長 この 30 行目から 32 行ということですね。

○江馬専門委員 この実験だけ用量の設定が低いので、こういう値が出てきます。

○今井田座長 わかりました。

それと先生、僕、先ほどの 30 ページから 31 ページのところ、毒性のところということで、多分塚本先生にちょっと見てもらっていると思うのですが、場所としては、これはこのままここに置いておけばいいのですか。生殖発生毒性のところですが。

○江馬専門委員 どちらでも構わないのですが、事務局からこのほうがいいということで、了解しました。

○中矢係長 この 30 ページの Shackelford ら（1994）ですが、その前にある 29 ページ 36 行目からの同じ筆者による 1993 年のペーパーの続きのような報告ですので、場所はこのままで、内容は毒性の先生に見ていただくということで対応させていただきました。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

どうぞ、石塚先生。

○石塚専門委員 先ほどの質問にもちょっとかぶるのですが、32 ページの 4 行目、5 行目の調査会の結論で、NOAEL は、その前までずっと書かれていた変化がある、あるというのを毒性としてとらえないというのであれば、そちらのコメントも一言入れたほうがいいのかと思いました。

○今井田座長 32 ページ。

○江馬専門委員 ミネラルの減少を見ないから毒性的有意な所見とは考えられずということ。

○今井田座長 そういう言葉をですね。わかりました。これはどうしたらいいのでしょうか。事務局に頼めばいいのかな。

○中矢係長 担当の先生と相談しながら対応させていただきます。

○今井田座長 では、これでお願いします。

すみません。では、一部ちょっと pending のところがありますけれども、生殖発生毒性のところまで一応ざっと見たということにさせていただきます。最高用量云々については、一応まだ pending のままということにできたいと思いますので、お願いいたします。

それでは、すみません。時間を過ぎてしまいましたけれども、とりあえず今日はここで終わらせていただきたいと思います。皆さん、特に発言しておきたいことはございませんでしょうか。よろしいですね。

それでは、これ、引き続き継続で審議していきたいと思います。

今後の進め方について事務局のほうからお願いします。

○中矢係長 必要な資料の準備ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。

○今井田座長 よろしくをお願いします。ありがとうございました。

では、きょうの議事の（４）になります、その他です。何かございますでしょうか、事務局のほうから。

○高山評価情報分析官 特にございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、きょうの議題は終了いたしますが、次回の予定について事務局のほうからお願いいたします。

○高山評価情報分析官 次回会合につきましては、12月18日火曜日、14時から御審議をいただくことを予定しております。よろしくお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、ちょっと時間が過ぎて申しわけありませんでした。熱心な議論をありがとうございます。

では、以上をもちまして第112回添加物専門調査会を終了させていただきます。

ありがとうございました。