

# 食品安全委員会添加物専門調査会

## 第 78 回会合議事録

1. 日時 平成 21 年 9 月 28 日（月） 14:00～18:15

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) ケイ酸マグネシウムに係る食品健康影響評価について

(2) ブチルアミンに係る食品健康影響評価について

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

福島座長、石塚専門委員、井上専門委員、今井田専門委員、梅村専門委員、  
江馬専門委員、久保田専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、林専門委員、  
三森専門委員、山添専門委員

(専門参考人)

伊藤専門参考人、佐藤専門委員、塚本専門参考人、山田専門参考人

(説明者)

厚生労働省 磯崎課長補佐

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、見上委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、角井課長補佐、  
竹口係員

5. 配布資料

資料 1-1 添加物評価書 ケイ酸マグネシウム（案）

- 資料 1-2 ケイ酸マグネシウム補足資料提出依頼に関する調査結果
- 資料 1-3 ケイ酸マグネシウム 追加関連論文
- 資料 2-1 ブチルアミンの概要
- 資料 2-2 添加物評価書 ブチルアミン（案）
- 資料 3-1 添加物 2-エチル-5-メチルピラジン（国際汎用香料）に関する追加資料（評価依頼に際し提出した資料の誤りについて）
- 参考資料 1 添加物評価書 2-エチル-5-メチルピラジン（案）

## 6. 議事内容

○福島座長 定刻になりましたので、ただいまから、第 78 回「添加物専門調査会」を開催いたします。

本日は 12 名の専門委員に御出席いただいております。

専門参考人といたしまして、武蔵野大学薬学部の伊藤清美先生。

国立医薬品食品衛生研究所の佐藤恭子先生と山田雅巳先生。

藤田保健衛生大学の塚本徹哉先生に御出席いただいております。よろしく申し上げます。

中島専門委員、吉池専門委員は御都合により欠席との連絡をいただいております。

食品安全委員会の先生方にも御出席いただいております。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に「食品安全委員会添加物専門調査会（第 78 回会合）議事次第」を配付しておりますので、御覧ください。事務局より資料の確認をしていただきます。申し上げます。

○角井課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿とございまして、議事次第の裏の「4. 配布資料」に、配付させていただいております資料の一覧がございますので、そちらを御参照いただきながら御確認をいただければと思います。

資料 1-1「添加物評価書 ケイ酸マグネシウム（案）」。

資料 1-2「ケイ酸マグネシウム補足資料提出依頼に関する調査結果」。

資料 1-3「ケイ酸マグネシウム 追加関連論文」。

資料 2-1「ブチルアミンの概要」。

資料 2-2「添加物評価書 ブチルアミン（案）」。

資料 3-1「添加物 2-エチル-5-メチルピラジン（国際汎用香料）に関する追加資料（評価依頼に際し提出した資料の誤りについて）」。

参考資料 1「添加物評価書 2-エチル-5-メチルピラジン（案）」でございます。

資料の過不足等がございましたら、随時事務局の方までお申し出をいただければと思います。なお、傍聴の方に申し上げますけれども、以上申し上げました資料及び参考資料以外で、専門委員等のお手元にあるものにつきましては、大部になりますことから傍聴の方にはお配りをしておりません。調査審議中に引用されたもので公表のものにつきましては、調査会終了後、事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴の中で必要とされる方は、この会議終了後に事務局の方までお申し出をいただければと思います。

以上でございます。

○福島座長 よろしいですか。そうしましたら、これから審議に入ります。順序が変わりますけれども、議事「(3) その他」として、1件がございます。それについて、まず審議していただきたいと思います。

資料 3-1として配付されております 2-エチル-5-メチルピラジンに関してでございます。よろしいですか。

それでは、説明を事務局の方からお願いいたします。

○角井課長補佐 では、資料 3-1を御参照いただければと思います。国際汎用香料 2-エチル-5-メチルピラジンにつきましては、6月29日の本専門調査会第73回会合における御審議の後、本年7月16日より国民からの御意見・情報の募集の手続に入りまして、8月14日をもって終了いたしました。

その後、9月17日の第302回食品安全委員会におきまして、厚生労働省食品安全部基準審査課より本品目の評価書において参照された毒性試験報告書に誤りがある旨の報告がなされました。委員会におきましては、「評価依頼に当たり提出された資料に誤りがあったため、評価書（案）の該当部分について審議する必要があると考える。添加物専門調査会において評価書（案）について再度御審議いただく。」こととされたものでございます。

国民からの御意見・情報の募集の手続に付しました食品安全委員会としての評価書（案）は、本日、参考資料 1として配付させていただいております。こちらの参考資料 1の該当箇所で行きますと、5ページです。行番号がなくて申し訳ないのですが、「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」の「1. 反復投与毒性」の2番目のパラグラフ、「なお、」で始まる部分でございます。こちらの方で参照いたしました 2-エチル-5-メチルピラジン、2-エチル-6-メチルピラジンの混合物についての90日間反復投与毒性試験の基の毒性試験報告書について誤りがあったということでございます。

詳細は本日お越しいただいております厚生労働省の方から御報告がございます。この評

価書(案)をどのように修正等すべきか、あらためてパブコメを行うことは必要かどうか、これにつきまして、御審議、御指示をいただければと考えております。

以上でございます。

○福島座長 よろしいですか。引き続きまして、本日お越しの厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課の磯崎課長補佐より、この件に関しまして説明をお願いしたいと思えます。

○磯崎課長補佐 では、資料3-1に沿いまして、評価依頼の際に提出した資料の誤りについて、御説明させていただきたいと思えます。

資料の1ページ目を御覧ください。2-エチル-5-メチルピラジンにつきましては、平成21年3月12日付けで食品安全委員会に食品健康影響評価の依頼を行ったところございまして、その後、食品安全委員会における審議を経まして、審議結果案の意見募集が8月14日に終了しているところでございます。

今般、当初、評価依頼の際に提出しておりました毒性試験の報告書及びそれを引用した概要の一部に誤りがあることが明らかとなりました。誤りのポイントにつきましては、1ページ目の2つ「○」でお示ししております。

誤りの内容といたしましては、2-エチル-5-メチルピラジンと2-エチル-6-メチルピラジンの混合物で90日間の反復投与毒性試験を実施しておりますが、その混合物の比率が逆転しているというものでございます。こちらにもございますように、当初御提出させていただきました資料では、2-エチル-5-メチルピラジンの方が多いものとなっておりますが、最終的に確認を行いましたところ、逆に2-エチル-6-メチルピラジンの方が多い混合物であるということが明らかとなりました。

誤った形で評価依頼を行うに至った経緯につきまして御説明いたします。2ページの2番を御覧ください。混合物の毒性試験につきましては、厚生労働省の委託事業として実施されたものでございます。その際に被験物質の組成につきましては、(1)でお示ししてあるような経緯で確認を行いました。具体的には、試験を実施した施設、被験物質を試験実施施設に提供した日本香料工業会におきまして、その組成の確認に当たっては被験物質の製造元から提出されました分析証明書を基に確認を行ったところでございます。

そこで試験実施施設で、この分析証明書に記載された含有比率を踏まえて、毒性試験の報告書を作成して厚生労働省に提出し、厚生労働省ではこの報告書に基づき、資料を作成して食品安全委員会に提出させていただいたところでございます。

混合比が逆であるということを確認した経緯につきまして、3番目でお示ししてござ

います。厚生労働省では、食品安全委員会に 2-エチル-5-メチルピラジンの評価依頼を行った後に、日本香料工業会と国立医薬品食品衛生研究所とともに本品の成分規格の検討を開始いたしました。その過程におきまして、製造元が混合物の GC クロマトグラム上の 2 本のピークの 5 メチル体及び 6 メチル体への帰属を誤って逆に行っている可能性が示唆されたところがございます。

それを確認するべく日本香料工業会、国立医薬品食品衛生研究所におきまして、マススペクトルの比較、GC クロマトグラムの比較、NMR 分析等を行いました結果、製造元によるピークの帰属は逆で誤りであり、被験物質は 6 メチル体を主成分とする混合物であるということが確認されたところがございます。具体的に分析を行ったデータ等につきましては、3～7 ページにお示ししてございます。

今後の対応につきましては、7 ページの 4 番に記載してございます。このような問題が発生するというのを防止するべく、今後評価依頼に係る資料作成のため試験を実施するに当たり、被験物質の製造元から提供される情報の確認の一層の厳格化を図るとともに、必要により、被験物質の分析を行って、国立医薬品食品衛生研究所の専門家から問題ないことの確認を受けることとしたいと思っております。

また、既に動物試験等が終了しているものにつきましても、可能な範囲におきまして、上記に準じた措置を取ることにによりまして、資料の信頼性の一層の向上に努めることとしたいと考えております。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。今回の経緯について理解していただきましたでしょうか。もう一度繰り返しますと、我々の評価した評価書ですけれども、参考資料 1 の 5 ページ目の「II」の「1. 反復投与毒性」に 2 つ試験がございます。

2 つ目の試験は混合物の 90 日間反復投与毒性試験ですけれども、そのときの混合物の量、パーセンテージが違っていたということです。我々としては 2-エチル-5-メチルピラジンは 76.4%ということで評価しておりました。ところがそうではなくて、2-エチル-5-メチルピラジンは 23.3%ということです。これをどのようにするかを御審議していただきたいということです。

この試験におきまして、評価書の NOAEL を採るに当たりまして、この調査会としては 1 の方のデータを取ると。そして、2 つ目の試験については、あくまで混合物であるということから参考資料としよう、私は現在も理解しております。しかし、混合物といえども、こういう試験があるということで、それは評価書に記載していこうという形で、この

ようになっております。

いずれにしても、これはある面で非常に大きな問題です。このときの毒性のことについて御議論いただきたいのですけれども、このときの毒性の担当はどなたでしたか。三森先生ですか。

○三森専門委員 おそらく私です。

○福島座長 三森先生、代表でお願いします。

○三森専門委員 評価書の5ページですが、第1パラグラフの方で1用量群でございますけれども、こういうデータがあるということだったのですが、さらに三菱安科研で第2パラグラフの毒性試験の結果があったということで、これは現在のガイドラインに合わせたもので、それでも被験物質に関連するような変化がないということでした。

今、座長から御指摘ありましたように、第2パラグラフの毒性試験は混合物であるということで、参考資料という形で対処して十分ではないかと私も思っております。したがって、ADIの算定の方には、第2パラグラフそのもののデータは、あくまでも参考資料ということによろしいのではないかと思います。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。ほかに御意見はございますか。今日、参考人としておいでいただいております佐藤先生からは、何か御意見はございますか。

○佐藤専門参考人 事実として明らかになったので、それを報告書にも反映させていただければいいと思います。

○福島座長 ありがとうございます。セカンドパラグラフの2行目のところのパーセンテージの記載を変えていくということですね。2-エチル-5-メチルピラジンは23.3%及び2-エチル-6-メチルピラジンは76.4%と変えるということによろしいですか。

○佐藤専門参考人 はい。よろしく申し上げます。

○福島座長 ほかの先生方はよろしいですか。あくまで確認しておきたいことは、今も三森先生が言われましたが、我々としてNOAELを取ったのは上の試験データの方であるということでもあります。それを再確認したいと思います。

○中江専門参考人 単なる記載の問題ですけれども、第2パラグラフの3~4行目にかけての2-エチル-5-メチルピラジンとしての用量も変更した方がよろしいかと思います。

○福島座長 そうですね。このところも事務局の方で確認していただきまして、数値をきちんとした値にしてもらいます。お願いします。

○角井課長補佐 わかりました。

○福島座長 もう一つお諮りしたいのは、この件に関しまして、あらためてパブリック・コメントの募集をする必要があるかどうか、ということであります。今回行いましたパブリック・コメントの募集に関しましては、御意見はいただいております。しかし、数値が変わりましたので、あらためて、パブリック・コメントをいただくかどうかということですが、よろしいですか。もう要らないですね。

○林専門委員 結論は変わらないので要らないと考えますが、こういう事実があったということだけは、ホームページかどこかに記載があればいいのかなと思います。

○福島座長 そういうような場所がありますか。

○角井課長補佐 パブコメの結果は委員会の方に報告いたしますけれども、それに関連いたしまして、どのようなことが可能かと。御指摘をいただきましたことを踏まえまして、事務局として対応を検討いたします。

○福島座長 わかりました。そういうような対応にさせていただきます。

そのほかにこれについて何かありますか。私は内容的に今回の評価書はこのような対応でいいと思います。ただ、問題はこのようなことが起こったということ。それを皆がどう解釈するかということだと思います。今回は幸いに、測って、判ったわけです。これがもし判らなかつたら、そのまま行ってしまっているという事態。

先ほど、それに対して、今後どうするかというような今後の方針について、厚生労働省の方から説明がありましたけれども、私はこのことに関しては、それだけで終わりますとはできません。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 今、座長が言われた点ですが、そもそも厚生労働省の方にお聞きしたいのですが、さっき説明がありました資料3-1の3番目のところの最初のところで、日本香料工業会及び国立医薬品食品衛生研究所とともに本品の検討を開始したとありますが、なぜこの検討を開始したのかという点はどうか。

○磯崎課長補佐 食品安全委員会での評価が終わった段階で、厚生労働省では、このものを添加物として指定するかどうか、使用基準を設定するかどうか、成分規格をどのように設定するかということの検討を行います。成分規格の設定に当たりましては、国際汎用香料ということですので、基本的にはJECFA規格を基に作成するところですが、JECFA規格で本当に問題ないかどうかを、通常は香料工業会と国立医薬品食品衛生研究所とでサンプル等を複数製品を入手しまして、その分析・確認を行います。今回のケースはその過程で含有成分の比率が逆転していることが明らかとなったというところがございます。

す。

毎回、添加物を指定する際には、指定するかどうか、使用基準を設定するかどうかということと、純度や含有量を定めた成分規格というものを厚生労働省で検討することとしております。今回は、食品安全委員会での評価が終わりましたら、以後、厚生労働省の部会での審議が開始されることとなりますので、その際の成分規格の設定のための検討を行う作業の中で、逆であろうということが明らかになったものでございます。

○福島座長 どうぞ。

○今井田専門委員 これは香料ですけれども、通常の香料を食品安全委員会で評価して、厚生労働省に返した場合に、今、言われたことは通常行われていることと理解してよろしいですか。

○磯崎課長補佐 そうです。

○福島座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 厚生労働省の方にお伺いしますが、通常こういう添加物とか香料の場合、厚生労働省が委託事業として毒性試験を実施される場合、そのものが同一性があるということ担保しなければいけないと思うのです。通常であれば GLP がありますので、餌に混ぜるなり強制経口投与をするのであれば、その投与液の濃度が適切かどうか、被験物質が指定された濃度に含まれているかどうか、など均一性や安定性について分析は必ず、試験開始前に行うべきだと思うのですが、今回の場合はそれをしていなかったということでしょうか。あるいは厚生労働省で実施しなくてよろしいと指示されていたのでしょうか。

○磯崎課長補佐 動物実験を実施した施設に対しては、分析をしないでもいいといったようなことは申し上げてはおりません。

今回、動物試験を実施した施設として、どういう根拠をもって成分比を確認したのか聞きましたところ、サンプルを提供した製造元から分析証明が提供されましたので、それを基に成分組成を確定させて試験を行ったとのことでした。

そのように分析証明をもって成分組成を確認することが手続的に GLP 施設として問題ないのかという点も聞いてみましたが、試験実施施設としては、分析証明が出されているのであれば、それで組成を確定するということは特に問題ないとの返事でした。

○三森専門委員 医薬品の場合には、こういう毒性試験に関しては、投与液が適切に調製されたかどうかについての濃度分析を必ず実施されておりますね。これについては、同じ化学物質ですので、その同等性を見るためには実施すべきではないかと思えます。そこさえしっかりしておけば、今回のようなことは起こらなかったと思うのですけれども、法律

上あるいは規則上何か問題があるのでしょうか。

○磯崎課長補佐 今回、試験実施施設におきましても、投与液に被験物質が設定量入っているかどうか、投与液の調製後、投与するまでの間、安定かどうかというところは HPLC で初回と最終回調製時に確認されておりました。

ただ、その際にこの物質は構造が非常に似ているものでございますので、2つのピークを区別するのは難しいところもありまして、この試験施設では、物質のトータル量として量を含んでいること、試験期間中に安定性の問題がないということの確認はなされておりましたが、その比率に関してまで個別に初回と最終で確認を実施することまではやっていなかったというところがございます。

○福島座長 先ほど三森先生が言われるように、投与の含量をきちんとチェックして、今のお話を聞いていますと、やったけれどもピークが同じようなピークだから、その区別が付かなかったという理解でよろしいわけですね。

○磯崎課長補佐 試験機関に確認したところ、両者のピークを区別しては確認していませんでしたが、両者のトータル量としては初回と最後で問題ないことは確認をしていました。あくまで比率に関しては、サンプル提供された施設からの分析証明に基づいて考えていたとのことでした。

○福島座長 佐藤先生、これはそんなに難しいものですか。先生のところで、これは間違っていますよとすぐにわかったわけですね。

○佐藤専門参考人 資料の方にもありますけれども、今回は 2-エチル-5-メチルピラジンという純品と混合物があったので、その区別ができたということで、いきなり混合物だけを持って、どちらが 6メチル体で、どちらが 5メチル体というのは、はっきり言ってすぐにはわからない。マスを見てもマスパターンからは区別が付かないということになります。

メーカーとしては、もともと比率が 7対3 という製品をずっと作り続けていて、自分たちはにおいとして 7対3 であれば、どちらが 7でも 3でも、香料としてはあまり関係ないわけです。それでずっと作っていたものをどちらが 7ですかと聞かれたときに、沸点とかそういう物性から考えて 5が先だろうという、あまり確認をせずに報告してしまった。思い込んでいたのか、そこは知りませんが、そういう誤解があったと思います。

説明させていただきますと、資料 3-1 の 2~3 ページのところですが、今回は JECFA 規格というのが、皆さん御存じのように 2-エチル-5-メチルピラジンと 2-エチル-6-メチルピラジンと 2種類の香料がありまして、2-エチル-6-メチルピラジンというのは

2-エチル-5-メチルピラジンと 2-エチル-6-メチルピラジンの合計で 95%という規定がありますけれども、両者の比率は規定されていないというアバウトな規格になっております。

今回 6 メチル体として試験に出されたものは、結局 2-エチル-5-メチルピラジンと 2-エチル-6-メチルピラジンの混合物で、今回は 7 対 3 でしたが、別にほかの製品で同じ名前で 2-エチル-5-メチルピラジンと 2-エチル-6-メチルピラジンの半々の製品も存在します。

マス (図 2) を見ていただきますと、小さいピークで No1 と No2、この No2 というのが今回の 2-エチル-5-メチルピラジンですけれども、それと No1 というのは特徴的なピークとして 121 と 94 と 56 と 39 に特徴的なマスパターンがありますが、これだけですと、どちらが 6 メチル体と 5 メチル体かという区別が付かないということになります。

おそらくメーカーでは純品を持っていないくて、そうすると、どちらが 6 メチル体でどちらが 5 メチル体という判断はなかなか付きにくいのではないかという気がいたします。

ざっとお話しをしますと、このようにマスから No1 と No2 のどちらかが 6 メチル体と 5 メチル体ということで、4 ページにマスで、ここの混合物というのは動物実験に用いたものではなくて、別のアルドリッチというメーカーの混合物ですが、それによりますと同じようなマスパターンで、これですとどちらがどちらか区別が付かないということが判ると思います。

実際、2-エチル-5-メチルピラジンのピュアのものを作っているメーカーがどうやって製造しているかわからないのですけれども、そういうピュアなものがあって初めて、どちらかが先に出るかということが判るといえることがあります。

さらに 5 ページを見ていただきますと、誘導体が 2,5-ジメチルピラジンから 2-エチル-5-メチルピラジン、1 つ炭素を増やす方法で合成したものと 2,6-ジメチルピラジンから 2-エチル-6-メチルピラジンを合成したものと香料工業会の方で 2 つの化合物を合成しまして、クロマトを比べると、確かに 6 メチル体の方が先に出てくるというのが明らかになるのですが、単品がはっきりしないときには、加えて合成とかいろいろ調査をしないと、簡単には判らないということになります。

NMR であれば簡単に判るといえることで、国衛研の方では 5 メチル体の単品と混合物について NMR を取りまして、GC クロマトグラム上の 5 メチル体と 6 メチル体を区別できました。これも単品があったために簡単にできたのです。これが等量混合物だけであれば、GC クロマトグラムのどちらのピークがどちらかということにはわからないのです。NMR に

つきましては  $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$  と、 $\text{HMQC}$  という炭素と水素の直接結合を見る  $\text{NMR}$  と、結合が 2 つ又は 3 つ離れたところの炭素と水素の結合を見る  $\text{HMBC}$  で測定しますと、5 メチル体といわれていたものが確かに 5 メチル体と同定できましたということになります。

そういう感じで、結局ガスクロだけで、混合物しか持っていない場合は、どちらがどちらかは難しいということです。ただ、今回の場合は、精密に分析すれば判らないものではないということです。

○福島座長 ありがとうございます。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今のお話を聞きますと、そもそもそういうような状態で製造元が分析証明を出すということにおいて、その正当性というか、そういうことが問題になると思います。

今回の場合は結果的に判ったからいいということですが、先ほど来、座長もおっしゃっていますし、今後どうするのかと。この 3-1 の厚生労働省からの今後の方針というところで、遡って、あるいは、混合の物についてはきっちりすると書いておられますけれども、添加物とか香料とかではすごく古いデータしか出てこなかったりするものもあるわけですが、今回のように  $\text{GLP}$  がどうこうだというような施設で最近にやったものならともかく、そういう古いものも含めて、厚生労働省としては今後全部やられるということですか。

○磯崎課長補佐 香料に関しましては、実は動物実験等はほぼ既に終わっているような状況でございますので、後追いになってしまいますが、今回、規格を検討している過程でこのようなことが判りましたので、遡りで、既に指定されている品目や、食品安全委員会で既に評価済みの品目についても問題がないかどうかについて、現在、確認の調査を行っております。

まだすべての品目について完全に裏が取れてはおりませんが、今のところ調べた範囲では、サンプルの取り違えといったようなことはないような状況ですので、おそらく残りのものについても今回のようなケースが起こっていないのではないかとはいえますが、念のためにすべて確認したいと思っております。

今後新規に動物試験等を実施するものに関しましては、単純に先方から出された分析証明だけで確認するのはなく、分析データを提供いただけましたら、自ら試験をしなくても確認できる部分もあると思いますので、先方からの情報の一層の確認の厳重化と、疑わしき場合等につきましては、日本で国立医薬品食品衛生研究所などの御協力も得た上で、確

認していきたいと思っております。

○中江専門委員 最後の部分で心配なのは、今回こういうことが実際にあったわけで、先ほどの佐藤先生の御説明では、結局は製造元の分析証明がいい加減だったということですね。この責任をどう取るのかというのは別の問題として、今後はそういうものを厳格にお調べになって、必要な場合は国内でもう一度やるとおっしゃるけれども、その前の段階で懸念があるかどうかはどうやって確かめるのですか。

○磯崎課長補佐 必要な分析データ等を先方から入手できない場合は、分析証明の単なる数値からだけでは確認できないと思いますので、そういった場合はあらためて国内でもう一度分析しないといけないのかなと思っております。ただ、製造元が分析したデータなどをすべてお持ちであって、それを提出していただけるのであれば、そのデータをもって確認できるかと思っておりますので、ケース・バイ・ケースになろうかとは思いますが、今回の経験を生かしまして、問題ないことの確認を今後、厳重化していきたいと思っております。

○福島座長 佐藤先生、どうぞ。

○佐藤専門参考人 香料につきましては、大体これまで検討してきたものは純度が95%以上というものがほとんどで、混合物につきましては、こちらとしても、これまで規格を作成する段階で、どういうものが混合として入る可能性があるとか、そういったことは結構気を付けて分析しておりまして、これまでやってきたものについては、香料に対して間違っているということはないと確信しております。

○福島座長 山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 今回この物質のところで名称が2-エチル-5-メチルピラジンになっているわけですが、比率的に少ないものについては、名称の取扱いはJECFAで決まっているのはわかるのですが、実際にこれを日本で使う場合、このまま1つの化合物だけの表示としていいのかどうかという点の疑問があります。それについてはいかがですか。

○角井課長補佐 厚生労働省から説明がございましたが、これとは別途、5メチルと6メチルの混合物たる国際汎用香料の評価要請が来る。そのための試験でございます。ですので、混合物としての試験。その混合物の規格が先ほど説明のありましたように、トータルで95%以上という規格だけで縛られている。

したがいまして、現に香料を供給している会社も、そのトータルで出荷判定をして出荷をしているという状況で、そのトータル比で出した。では、その比率が幾つなのかということ聞かれると、普段そういうことを確認していないので、そのような分析証明書を出してしまったという経緯でございます。

結局、今回の5メチル純品のものための試験ではなくて、この後に来る5メチル及び6メチルの混合物の香料のための試験が今回5メチルの方が比率が多いということもございましたので、5メチルの評価においても今回参照されたという経緯でございまして、混合物としての試験であるということです。

○福島座長 山添先生、よろしいですか。

○山添専門委員 はい。

○福島座長 いずれにしましても、毒性試験において、何も香料だけに限らず、我々の関与する化合物の場合、そこの中に含まれているものをきちんと分析して、データを持っていくというようなもの。当然の話だと思います。その辺りのところで、それではどのような分析手法でもってやっていくかということになってくると思います。

そこのところは個々のケースで考えて、その試験を実施する機関が考えてやってもらうということが基本ですけれども、山添先生、現在こういうような分析法として一般的にはどのような、先ほどNMRのことも出てきましたけれども、ガスクロでも測っているのではないかと思うのですが、通常のレベルだったら、今はまだガスクロレベルでいいのか。これは外れますけれども、その辺りはどのくらいの分析法が要求されますか。HPLCとかいろいろなもので測っていますね。

○山添専門委員 今回の問題は異性体ですし、HPLC、GCとも使ったとしても構造を特定するには至らなくて、先ほどお話がありましたように、NMRできちんとすれば確認のパターンから位置を決めることはできるかもしれません。

したがって、今後何かの試験をする場合には、代表ロットについて構造を確定するという操作を基本的にお願ひする。つまり構造をちゃんと確定してくださいという操作をしておけば問題はないのかなという気はします。

○福島座長 佐藤先生、その辺りはいかがですか。教えてください。

○山添専門委員 ごめんなさい。ただし、今のは添加物についてです。天然物で発酵とか、そういうものは全部の構造を決めろというと、そこまで拡大するのは無理だと思います。

○佐藤専門参考人 NMRで測れるものはNMRで構造決定はできますけれども、添加物でも無機のものとか、ここにありますケイ酸マグネシウムみたいなものは構造を確定せよと言われても、もともとないようなものもありますので、その辺は皆様のアイデアをお借りした方がいいかと思います。

今、国際汎用というものはJECFAの規格というものがあって、JECFAとかアメリカのFCCの規格に合っているものが結局流通しているということで、うちとしてはそれに合う

規格を作るということになって、添加物と香料はまた違います。済みません。

○福島座長 わかりました。ほかに御意見はございますか。一般的なことを除きまして、もう一度各論に戻りますと、要するにこれは一番最初の signature が間違っていたということですね。

○山添専門委員 なぜ私が先ほど申し上げたかという、やはり我々としては代謝とか動態を一緒に見えていますから、頭金先生も同じ意見だと思えますけれども、化合物の顔が変わってしまえば代謝のパターンが変わるわけですね。そうすると動態を評価する上で違った化合物になってしまいます。

ですから、それは単にミクスチャーで構造を決めれば、規格だけの問題ではなくて、安全性の評価にも関わってくるので、やはり構造はきちんと確定をしていただきたいと思えます。

○福島座長 ほかによろしいですか。ただ、私は厚生労働省にお願いしたいのですけれども、この分析証明書を発行したところとは、きちんと議論を詰めてほしいと思えます。このまま、はい終わりましたという格好ではなくて、一番の基はその出たところ。そこをどういうふうな経緯でなされたかということまで詰めていただかないと、現在発生した話とは違いますが、GLP のそもそもの概念のところには引かかってくると思えます。ですから、そこはしっかりとお願いしたいと思えます。要するに検証をしっかりといただきたいということです。よろしいでしょうか。

それでは、この議題はよろしいですか。どうもありがとうございました。時間を取ってしまいました。

そうしましたら、この 2-エチル-5-メチルピラジジン評価書（案）のⅡの「1. 反復投与毒性」の項の 2 つ目のパラグラフのところにつきましては、そこをきちんと訂正をするということ。あらためてパブリック・コメントを行うことはしないということの本専門調査会の結論としまして、食品安全委員会に報告するということにしたいと思えますが、よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○福島座長 それでは、事務局から今後の進め方について、お願いします。

○角井課長補佐 どうもありがとうございました。それでは、評価書（案）は今、御指示いただきました方向で修正をさせていただきます。また御相談させていただくかもしれませんが、委員会の方に報告というふうに進めさせていただきます。よろしくをお願いします。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、佐藤先生、磯崎さん、どうもありがとうございます。御退席して下さって結構でございます。

2つ目としまして、議事1に入りたいと思います。「ケイ酸マグネシウムに係る食品健康影響評価について」でございます。

調査審議に入ります前に、提出資料として利用されたものの中に、林専門委員と三森専門委員の論文が含まれておりますことを御報告いたします。しかし、座長としまして、両先生の御意見を伺うことは必要、また、重要と考えておりますので、この調査会で林先生と三森先生にも発言していただくことにしたいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。それでは、事務局から説明をお願いします。

○角井課長補佐 それでは、資料1-1と1-2に基づきまして、御説明をさせていただきますと思います。

資料1-1は評価書(案)として用意させていただいているものでございます。こちらの2ページを御覧いただきたいと思います。

これまでの御審議の経緯でございます。2005年8月15日に評価要請がございまして、その後、2007年2月、3月、4月と3回にわたりまして、こちらの専門調査会におきまして御審議をいただいております。一とおりに御覧をいただいているわけでございますけれども、その際に補足資料が必要であるという御判断をされまして、その御指示に基づきまして、2007年5月7日付けで要請者である厚生労働省に対しまして、補足資料の提出依頼を行っております。今般、厚生労働省の方から補足資料が提出されましたので、御審議の再開をお願いするところでございます。

資料1-2を御覧いただきたいと思います。御指示をいただいた点は3点ございまして、資料1-2の1ページ。Iの下に1とございます。まず1点目が、ケイ酸マグネシウムを用いたイヌによる反復投与毒性試験成績を提出していただきたい。それに基づきまして、再度この評価対象の添加物についての安全性について考察をしていただきたい。これが1点目でございます。

2点目が4ページの「II 要求事項2について」でございます。2点目は、マグネシウムがイヌ若しくは他の動物種で腎臓への有害影響を及ぼすという知見があるかどうか確認をしてくださいということでございます。

3点目といたしまして、8ページの「III 要求事項3について」として、今までの1番、2番に関連して、評価に有益な資料があれば、あわせて提供してください。この3点の御

指示が出されておりました。

これにつきまして、資料 1-2 にありますように、評価要請元の方から調査結果ということで提出がございましたので、これから概要について御説明をさせていただきたいと思っております。

まず 1 ページでございます。1 番目の指摘事項でございますが、ケイ酸マグネシウムを用いたイヌによる反復投与毒性試験についてということでございます。

「1) 経緯」の下からでございます。第 1 パラの方に、まず評価要請の際に規格の異なる三ケイ酸マグネシウムについて、ラット、ビーグル犬を用いた 4 週間の試験成績が報告をされております。それを参照していただいて評価、御審議をいただいたところでございます。

2 パラ目にあります内容といたしましては、規格違いでありますけれども、三ケイ酸マグネシウムにつきまして、ラットでは断続的に多飲、多尿及び軟便が認められたが、組織学的検査では腎臓に病変は認められなかった一方で、ビーグル犬につきましては、その末尾の方にありますけれども、組織学的検査において投与に関連したと考えられる腎尿細管の変性、間質の細胞浸潤が確認されていたということでございます。

これを踏まえまして、添加物専門調査会の方では規格の異なる知見があるという一方で、この評価の対象である品目について、同様にイヌに腎毒性を誘発するか否かが明らかでない状況において評価を行うことは困難であるという御見解がございまして、本評価対象品目についてのイヌの試験の提出を求めるとの御指示が出されたところでございます。今般、評価要請元の方で、イヌの 28 日の試験が実施されまして、結果が報告されてまいりました。

内容は 1 ページの下から 2 ページにかけてでございます。用量は対照群を含めまして、100、300、1,000 mg/kg 体重/日で、28 日間、1 群は雌雄各 4 匹という試験が行われております。

結果としまして、一般状態で下痢便等の異常便の排泄が 300 mg/kg 群、1,000 mg/kg 群で観察されております。さらに最高用量である 1,000 mg/kg 群の雌で、1 匹でございますけれども、血液様物を含む粘液便が観察されているところがございます。

そのパラグラフの下から 5 行目「一方」のところですが、病理組織学的検査におきましては、最高用量である 1,000 mg/kg 群で腎臓の尿細管上皮の再生、間質の炎症性細胞浸潤が観察されたということございました。

次のパラグラフの「なお」ですけれども、この試験に用いられたケイ酸マグネシウムと

いうものは、今回、評価要請のあった品目の規格案に合致したものでございまして、その規格案というものは米国、欧州連合、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドにも同時に適合しているというものでございます。

それにつきましての考察が 3) にございます。「今回入手した」というところで本文が始まっておりますが、その 4 行目以降に、観察された病変につきましては、既に御審議をいただいた三ケイ酸マグネシウムを投与したビーグル犬で観察された腎病変と類似していることが確認された、とございます。

あわせて、今回は文献その他を確認しましたところ、別途、三ケイ酸マグネシウムについてでございますが、モルモットを用いた試験が行われていることが判りまして、尿細管の変性、間質の炎症性細胞浸潤、膠原線維の増加といった、類似の腎病変が観察されているという知見があることが判りました。

3 ページにまいります。「今回の試験では」のパラグラフでございます。まず一般状態におきまして、下痢が見られておりますけれども、「但し」のところでございますが、マグネシウム塩の大量投与は腸管内腔液の浸透圧に作用し、緩下作用を示すことは既知であるということで、300 mg/kg 群で誘発されました軟便につきましては、毒性とは考えない。他方、1 匹ではございますけれども、最高用量の 1,000 mg/kg 群で観察されました血液様物を含む粘液便につきましては毒性ととらえるという考えでございます。

病理組織学的検査におきまして、最高用量群で観察された腎の病変ということ踏まえますと、無毒性量としましては、下から 3 行目にございますけれども、一般状態を含めて中間用量である 300 mg/kg 群が無毒性量と考えられるという要請元の考察でございます。

先ほど申し上げましたモルモットの試験についての概要は「4) 個別データ」に書かれているとおりでございました。

2 点目でございます。4 ページにまいりまして、マグネシウムがイヌ若しくは他の動物種で腎臓へ有害影響を及ぼすかどうかといった試験を調査してくださいという御指示に対する回答がこちらでございます。

三ケイ酸マグネシウムをビーグル犬に投与して、1.8 mg/kg 体重/日という用量でみられた試験。こちらは他にも二酸化ケイ素、ケイ酸アルミニウムといったものにつきまして同様のレジメンで試験が行われているのですけれども、こういった三ケイ酸マグネシウムに見られたような毒性が二酸化ケイ素ないしはケイ酸アルミニウムの方には見られてございません。ということで、マグネシウム塩ないしはマグネシウムの化合物といったものに特徴的な知見なのではないか、これを確認する必要があるという御趣旨でこういったマグネ

シウム塩がイヌを含めたほかの動物種で腎臓へ有害影響を起こすかどうかという知見を確認してくださいという御指示につながっております。

結果、調査いたしましたところ、幾つか文献報告例が見つかったということで、以下「2) まとめ」に書かれております。

2パラ目のイヌに対しましてですが、硫酸マグネシウム七水和物を用いた試験。こちらは静注でございますけれども、かなりの高用量でございますが、100 mg/kg/hrの24時間連続の腹部後大静脈への静注でございます。こちらにおきまして、尿細管の好塩基性化、間質の細胞浸潤が観察されているという事例が見つかったということでございます。

ラットに対しましては、リン酸三マグネシウム八水和物と塩化マグネシウム六水和物についての試験、90日間ございましたけれども、いずれも病変は腎臓を含めて観察されていないという報告であったということでございます。

マウスにつきましては、塩化マグネシウム六水和物ということでございますが、13週間の混餌投与の試験におきまして、最高用量5%の群でございますが、雄でのみ腎の近位尿細管上皮に空胞化が観察されたということでございましたが、その他、血液生化学的検査におきまして、腎臓の傷害を示唆するような結果は得られていないということから、この文献におきましては毒性学的意義に乏しい病変と考察しているということでございます。

マウスに塩化マグネシウム六水和物を96週間混餌投与した試験が実施されておまして、こちらは腫瘍病変を主にしている試験でございますけれども、こちらにおきまして、被験物質の投与に起因した病変の誘発は腎臓を含め、認められなかったという報告がされているということでございました。

5ページにまいります。以上のことより、イヌでは静脈内に硫酸マグネシウムを注入することにより、腎臓に病変が誘発される。経口投与では試験成績は確認できなかったということでございます。

他の動物種でございます。こちらにつきましては、5%添加飼料が投与されたマウスにおきまして、雄で近位尿細管上皮に空胞化が観察されたということでございました。しかし、ラットにリン酸マグネシウムを5%の濃度で90日間混餌投与した試験においては、明らかな影響は認められなかったという報告でございます。

マグネシウム塩につきましても、主に腎臓への影響ということを念頭に置いた文献の検索レビューの結果でございまして、これが報告とされております。

3点目といたしまして、8ページでございます。その他関連の有益な資料があればあわせて提供してくださいということで、2点でございます。

8 ページの 3 の 1) です。日本人の食事摂取基準の 2010 年版が出ておりまして、これは適用が 2010 年度からということで、来年の 4 月からではございますけれども、新しい日本人のマグネシウムの耐容上限量が定められているところでございます。

2 点目としまして、ヨーロッパの方でやはりマグネシウムの許容上限が定められているという例がございますが、2001 年でございますが、食事以外のマグネシウムの摂取の許容値といえますか、UL という表現をされておりますけれども、250 mg/kg 体重/日というもので定められているという報告がございました。以上が、指摘事項 3 点につきましての評価要請元からの報告でございました。

これを踏まえまして、資料 1-1 の評価書（案）でございますが、こちらを用意させていただいてございます。2 年前の 3 回にわたります御審議で一とおりの御覧いただいておりますけれども、一部修正、追加したところがございますので、順を追って説明させていただきたいと思っております。

5 ページの「I. 評価対象品目の概要」についてです。ここはほとんど実質的な内容は変わっておりませんが、当時と評価書の様式が変わっておりますので、体裁の変更等々は加えておりますが、実質は変えておりません。

6 ページの下の「II. 安全性に係る知見の概要」でございます。

7 ページの「1. 体内動態」についてです。こちらケイ酸化合物につきましては、前回御審議をいただいた内容でございますが、一応、吸収、分布、排泄という順番に並び替えをさせていただきます。

今回、マグネシウム塩について毒性はいかがかということで御指摘がございましたので、マグネシウム塩についての ADME の知見を新たに追加してございます。吸収につきましては 8 ページの 16～25 行目、35 行目から 9 ページの 14 行目に至るまででございます。こちらにつきましては、以降は同じでございますけれども、このマグネシウム塩の知見ということで 2 年前に水酸化マグネシウムの御評価をいただいておりますが、水酸化マグネシウムの評価書の方から基本的には引いてきておりますので、内容的には書きぶり等はお目通しをいただいているものでございます。

新たに 8 ページの 27～33 行目。こちらは先ほどの反復投与毒性試験の下痢の関係もございますので、マグネシウムによる緩下還元作用の知見を、新たに文献を引用しまして追記をいたしております。

9 ページに「分布」、10 ページの 19 行目に「排泄」とございます。これらケイ酸塩につきましては、基本的に以前お目通しをいただいた内容でございます。

「分布」のマグネシウム塩に係る記載は10ページの12～17行目。「排泄」のマグネシウムに係る記載が12ページの10～32行目までございますが、こちらも水酸化マグネシウムの方からそのまま引いてきてございます。

13ページ以降、毒性に係る知見でございます。

13ページの3行目以降「(1)急性毒性」。ケイ酸塩につきましては、既にお目通しをいただいております。

14ページのマグネシウム塩は3～8行目でございます。こちらは水酸化マグネシウムの方から記載を引用しております。

10行目「(2)反復投与毒性」でございます。

この12～33行目まで、「①ケイ酸マグネシウム」というのは先ほど指摘事項に対する回答にございました、今回新たに評価要請元の方で実施されましたイヌの28日間試験の内容を記載させていただいております。新しい記載ということでございます。

15ページの1～27行目につきましては、三ケイ酸マグネシウムの試験ということで、先ほど申しあげましたとおり、これは既にこれまでの御審議の方でお目通しをいただいている内容でございます。

15ページの29行目以降でございます。先ほど申しあげました、新たに見つかったモルモットに対する三ケイ酸マグネシウムの反復投与毒性試験の内容です。これも新しく追記をさせていただいたものでございます。

16ページの9行目以降、ケイ酸化合物の記載につきましては、以前、御審議をいただいた内容そのままでございます。

17ページの26行目以降、マグネシウム塩についての記載でございます。今回新しく追記をさせていただいたものでございまして、先ほど御説明いたしました評価要請元からの報告、マグネシウム塩についての反復投与毒性試験の内容につきまして、19ページの27行目に至るまで新しく追記をさせていただいております。内容は先ほど申しあげたとおりでございます。

19ページの29行目「(3)発がん性」でございます。こちらも「①ケイ酸マグネシウム」、20ページの「②その他のケイ酸化合物」につきましては、既にお目通しをいただいている内容でございます。

18行目以降「③その他のマグネシウム塩」でございます。こちらは水酸化マグネシウムの発がん性というよりは、プロモーション作用に関する試験でございますけれども、21ページの16行目に至るまで、それは水酸化マグネシウムの評価書の方から、そのまま引い

てきてございます。

21 ページの 18 行目「(4) 生殖発生毒性」でございます。こちら「①ケイ酸マグネシウム」「②その他のケイ酸化合物」につきましては、既にお目通しをいただいている内容でございます。

22 ページの 18 行目「③その他のマグネシウム塩」につきましては、23 ページの 12 行目に至るまで、水酸化マグネシウムの評価書。

23 ページの 5 行目「b. ステアリン酸マグネシウム」につきましては、ステアリン酸マグネシウムの評価書の方からそのまま引いてきてございます。

23 ページの 14 行目「(5) 遺伝毒性」につきましては、「①ケイ酸マグネシウム」、「②その他のケイ酸化合物」は既にお目通しをいただいております。

24 ページの 4 行目「③その他のマグネシウム塩」につきましては、やはり水酸化マグネシウムの評価書の方から内容を引いてきているものでございます。

24 ページの 31～37 行目の遺伝毒性の総合評価の部分でございますが、こちらは新たに書き下してございます。「添加物『ケイ酸マグネシウム』について遺伝毒性試験は行われていないが、規格の異なるケイ酸マグネシウムについて 5 mg/plate を超える用量まで復帰突然変異試験が行われ」、とし、染色体異常試験についても記載をしまして、下から 2 行目にありますように「したがって、添加物『ケイ酸マグネシウム』には、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。」という案でございます。

25 ページ「(6) ヒトにおける知見」でございます。こちら「①ケイ酸マグネシウム」につきましては、既にお目通しをいただいた内容でございます。

26 行目の「②その他のケイ酸化合物」につきましては、27～31 行目を新たに追記させていただいておりますが、33 行目から 26 ページの 11 行目まで既にお目通しをいただいております。

26 ページの 13 行目「③その他のマグネシウム塩」でございます。こちら 14～18 行目は新たに追記させていただいております。20～25 行目の途中までにつきましては、先ほどの毒性に関する記載と関連しますことから追記をしておりますけれども、マグネシウムを摂取したときに見られる下痢のメカニズムについての記載を加えさせていただいております。

25 行目の途中からでございます。こちらは水酸化マグネシウムについての知見でございます。水酸化マグネシウムの評価書の方から、そのまま引いてきておりまして、それが 27 ページの 9 行目まで続いてございます。

27 ページの 12 行目「3. 一日摂取量の推計等」でございます。(1) が我が国ということで「①ケイ酸化合物」、「②マグネシウム塩」とございますけれども、こちらの方は以前お目通しいただいた中にはなかった内容でございます、今回新たに記載をさせていただいたものでございます。

27 ページの 19～24 行目につきまして、我が国における添加物からのケイ酸化合物の摂取量という数字でございます、これが新たに厚生労働科学研究の方で報告があるということで、今回新たに追記をさせていただいております。

29 行目以降、マグネシウム塩についてでございます。こちら先ほどの評価要請元からの報告にありましたけれども、19 年の国民健康・栄養調査の報告が新たに出ておりますので、以前、御審議いただいたときには出ていなかったものでございまして、今回新たに追記をさせていただいております。食品全般からのマグネシウムの摂取の実態についての試験を加えさせていただいております。

マグネシウム塩につきましても添加物からの摂取量が新たに厚生労働科学研究の方で報告されておまして、それが 27 ページの 38 行目から 28 ページにかけて書かれております。マグネシウム塩たる添加物からの摂取実態の数字をここに書かせていただいております。

28 ページの 12～20 行目にかけて、耐容上限量というものがマグネシウムについて 2010 年版の日本人の食事摂取基準において定められておりますので、摂取実態というよりは耐容上限量でございますけれども、こちらについても記載を追記させていただいております。

同様の流れといいますか、同様の構成によりまして、28 ページの 22 行目の (2) 米国、29 ページの 12 行目の (3) 欧州でございますけれども、ケイ酸マグネシウムそのもの、ケイ酸化合物、マグネシウム塩それぞれにつきまして、食品からの摂取量、添加物たるものの摂取量、定められている場合には耐量上限量というものを記載させていただいております。こちらの方はお目通しをいただいているということで、今回新たに記載させていただいた内容でございます。

28 ページの 37 行目から 29 ページの 10 行目にかけて、アメリカのマグネシウム塩についての上限の設定状況、あるいは 30 ページの 1～8 行目、15～18 行目にかけて、イギリスの添加物からのマグネシウム塩の摂取量とマグネシウムの上限につきまして、こちらは水酸化マグネシウムの評価書の方から引いてきてございますが、その他は今回新しい追記となるものでございます。

30 ページの 21 行目以降「Ⅲ. 国際機関等における評価」でございます。こちらは「1. JECFA における評価」、31 ページの 8 行目「2. FDA における評価」、15 行目の「3. EU における評価」。こちらにつきましては、既に過去の 3 回の御審議でお目通しをいただいている内容でございます。

内容が入り組んでいて申し訳ないのですが、今までの御審議の状況、今回新しく追記をさせていただいた内容が以上のとおりでございます。御審議をよろしく申し上げます。

○福島座長 大部になりましたが、説明していただきました。これから審議に入りたいと思います。このケイ酸マグネシウムにつきましては、第 41 回、第 42 回及び第 43 回の調査会で一定のところまでの評価をいただいております。本日は厚生労働省から提出されました補足資料の内容を確認した上で、最終的な評価を行いたいと思います。よろしいですか。

まず資料 1-2 を見ていただきたいと思います。資料 1-2 につきまして、指示事項について回答がなされております。このことについて御議論いただきたいと思いますが、細かい内容につきましては、また後で評価書の方で議論をしたいと思います。したがって、こういうような回答が来ましたので、さっと見ていただきまして、この回答でよいかどうか。よいということになりますと、この後の審議に入りたいと思います。この内容では不満だということになりますと、そこでまた返すということになります。いかがでしょうか。

先ほど角井さんの方から説明していただきましたけれども、このような回答がなされたということではよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。そうしましたら、これから審議に入りたいと思います。

資料 1-1 を見てください。先ほど事務局の方から説明をいただきましたように、資料 1-2 や前回の調査会で御指摘いただきました内容を踏まえまして、いろいろと修正されております。その内容について、これから審議していきたいと思います。

これまでに審議したところと新しいところということで、主に新しいところについて時間を取りたいと思います。しかし、これは 2 年前のことですから、古い記憶を思い起こすために、古いところについても簡単に審議をしていきたいと思います。

資料 1-1 の 5 ページからです。評価対象品目の概要。これは既にいただいておりますし、変更がありませんが、このところは久保田先生、よろしいですか。

○久保田専門委員 結構だと思います。

○福島座長 次に7ページに入りまして「1. 体内動態」です。

7ページの9行目の「①ケイ酸化合物」については以前と同じですが、これは山添先生と頭金先生、よろしいですか。以前、議論をいただきまして、このようなことをございます。いいですね。

8ページの13行目「②マグネシウム塩」の記載が追加で出ております。追加ですが、既に水酸化マグネシウムのとときの評価書をそのままこちらの方に引用してきているということでもあります。これは先ほど事務局から説明がありましたが、マグネシウムのことについても評価書の中に記載しようということで、このように持ってきたということでもあります。

先ほど角井さんの方から、27～33行目のことについてのコメントがありました。それも含めまして、ここのところについて説明をお願いしますか。この主担当は山添先生。

○山添専門委員 マグネシウムのごとは、私は毒性にあまり関係がないと思ったので、この文章でそのまま行きました。

○福島座長 特に27～30行目のところで、炭酸マグネシウムが腸管壁に対して、高用量で下痢が出てきますね。その説明がここに書いてあるわけですがけれども、こういうようなことでよろしいですか。理由として、こう記載してございます。頭金先生、いかがでしょう。

○頭金専門委員 私もこの部分を読みまして、理解がきちんとできたと思います。浸透圧の主な作用で、腸管で作用が出てくるということだと思ひます。

○福島座長 いいですか。

○山添専門委員 ここのところでコレシストキニンとか細かい記載があつて、これだけで本当に説明できるのかなというところが気にはなるのですけれども、頭金先生、ここまで書く必要がありますか。

○頭金専門委員 ここの部分は水酸化マグネシウムとは無関係に引用してきているということでしょうか。ここの部分も水酸化マグネシウムから引用しているということですか。

○角井課長補佐 原著の方で、マグネシウム塩全般についての記載でございます。

○福島座長 前の評価書もこのように記載されているという。

○角井課長補佐 27～33行目は新たな書き下ろしでございます。

○福島座長 山添先生としては、「また」以下から後が要りますかということですか。

○山添専門委員 そうです。先ほど頭金先生がおっしゃったように、浸透圧の緩下剤としての作用程度の記載でよくて、メカニズムを書くとそのときはよくても、また後で時代が

経つと、嘘だという話によくなるので、特にここは主題と関係がないので、あまりメカニズムの話の記載はいらないのではないかと私は思います。

○福島座長 頭金先生、いかがですか。

○頭金専門委員 これは原著を見てみないとわかりませんが、浸透圧の作用は合理的な話として議論ができますが、それ以外に関しましては確かに幾つか疑問点はあるのかもしれない。

○福島座長 わかりました。そうしましたら、27～30行目の（参照 26）までの記載にして、「また」以下を削除。要するに参考文献の 27 の記載を削除するというので、マグネシウムと浸透圧の関係、さらに緩下作用による下痢というのは広く知られておりますし、このことについては何ら問題ないと思いますので、このまま記載する。そして、下のところは削除するということにしますが、よろしいですか。それでは、削除したいと思います。

○中江専門委員 質問ですが、残した部分はマグネシウム塩の吸収の機構という場所に置いておいていいものなののでしょうか。これはそもそも先ほどのマグネシウムの大量投与で下痢が出ることの説明というか、それを説明するための情報ですね。ですから、マグネシウムの吸収の機構にはなじまないのではないかと思います。

○山添専門委員 ただし、マグネシウムは栄養素として吸収されていて、それはトランスポートに取り込まれると思います。それを越えた量を投与しているわけです。その際に起きる作用としてなので、一応関連づけているので、私はここに入れてもいいかなというか、ここ以外にどこに置くかということになると難しいかなと思います。

○中江専門委員 それでよければいいのですけれども、個人的には吸収の機構ではないような気がするので、置くとすれば、そもそもの目的のようにビーグル犬の毒性のところに置いた方がすらすらと読めるのではないかと思います。

○山添専門委員 タイトルが「a. 吸収の機構」になっているので、吸収にしてしまったらいいですね。

○福島座長 なるほど。15行目のところで、確かにここだけ機構というのはおかしいですね。ほかのところはみんな血中濃度等とか。

○中江専門委員 7ページの a もなっています。

○山添専門委員 7ページも同様に吸収にしましょう。

○福島座長 今までのほかの評価書も、吸収の機構と書いてありましたか。

○角井課長補佐 項目は今回整理をさせていただいた関係で、頭の書きぶりは今回新しい

記載もございます。機構という言い方もしていたと思うのですけれども、それがそろって  
いなかったところは、そろえたりはしております。

○福島座長 そうしましたら、このところは幅広くとらえまして、吸収だけにします。  
機構と入れると、確かに中江先生の言われるようなこともあります。中江先生、もっと前  
に言ってくださいよ。

あと内容的にはよろしいですね。次は9ページの「b. 血中濃度等（ヒト）」です。

○山添専門委員 伊藤先生から吸収のところでコメントがあるそうです。

○福島座長 伊藤先生、どうぞ。

○伊藤専門参考人 戻ってしまって申し訳ないのですが、8ページの「c. 血中濃度推移（イ  
ヌ）」の11行目に「消失半減期（ $T_{1/2}$ ）とありますけれども、論文を見ますと、これは  $T_{\max}$ 、最大血中濃度到達時間のようですので、お間違いではないかと思われま

す。細かいところで申し訳ないのですけれども、16～17行目に書いてある「0.5～6時間後  
にピークに達する。」というのは、9ページの12～14行目に書いてあるのと同じ論文が引  
用されていて、同じことなのかなと思います。

8ページの16～17行目につきましては、経口投与ですとか錠剤という情報がなく書いて  
あるので、これだけ読んでもはっきりぴんと来ないのですけれども、9ページの情報があっ  
て初めて情報として成り立つのかなと思います。

同じようなことで、9ページの9～10行目の記述も、10ページの13行目と同じことが  
重複して書かれていて、これは参照33とあるのですが、多分23の間違いかと思います。  
33を見ましても書いていないようですので、おそらく9ページの方も23かだと思います。  
重複した情報になっているのではないかと思います。

○福島座長 整理したいと思います。まず8ページの16～17行目の内容と9ページの12  
～14行目が重複するのではないかとということですね。これはどういうことですか。こちら  
の方では参照21、30とありまして、血漿中の $^{26}\text{Mg}$ 濃度は投与4～6時間後に最大となっ  
た。8ページの16～17行目については、吸収は投与0.5～6時間後にピーク。

伊藤先生の言われるのは、8ページの16～17をむしろ血中濃度等の9ページの方に持  
っていったらどうかということですか。

○伊藤専門参考人 それでも構わないかと思います。あるいはどちらかにまとめて一箇所  
に書けばいいのかなと思いました。

○福島座長 これはいかがですか。伊藤先生、書きぶりとしてはどちらがいいですか。内  
容的には正しいわけですね。

○伊藤専門参考人 そうですね。9 ページの方の情報は正しいと思います。

○福島座長 8 ページの方の情報は。

○伊藤専門参考人 この2行だけだと、経口投与なのか、錠剤なのかという情報が取れないかなと思います。9 ページの方は文献を2つ引用されているのですが、これは同じ著者の論文で、30の方が古い論文で、21だけ引用すればいいようなものかなと私は思います。

○福島座長 9 ページの12～13行目は、経口投与したところ、マグネシウムの吸収は投与0.5～6時間後にピークに達し、血漿中の濃度は、というふうにしていいですか。

○伊藤専門参考人 吸収がピークに達するというよりも、血漿中濃度がピークに達するという方がいいと思いますので、9 ページの文章のままでも問題はないのではないかと思います。

○福島座長 そうしましたら、8 ページの方は削除してしまう。

○山添専門委員 元の文を確認したら、伊藤さんのおっしゃるとおりです。

○福島座長 8 ページの16～17行目を削除して、9 ページの14行目の文献30も削除ということによろしいですか。そうします。

9 ページの「(2) 分布」に入ります。「①ケイ酸化合物」はよろしいですね。

10 ページの「②マグネシウム塩」です。今、林先生から御指摘いただきましたけれども、9 ページの9～10行目もダブリですね。これは伊藤先生から御指摘を受けましたけれども、これはどのようにしたらいいですか。文献は23ではなくて、33でいいですか。

○伊藤専門参考人 23です。

○福島座長 23が正しいですね。これも9～10行目は要りますか。伊藤先生、いかがでしょうか。削除していいですか。

○伊藤専門参考人 血清中の濃度が吸収のところに入っているのが合わないかなと思うので、残すとしたら、10 ページの方だけ残して、9 ページの9～10行目は削除してしまってもいいかなと思います。

○福島座長 12～13行目は残しておいていいですね。9 ページの9～10行目は削除していいということですね。

○伊藤専門参考人 はい。

○福島座長 それでは、そうします。先生方、よろしいですか。

内容的にもう一度確認ですが、10 ページの12行目の「②マグネシウム塩」は文献23ということで、内容的にはこれで間違いはないですね。

○山添専門委員 9ページの8～14行目までで「b. 血中濃度等（ヒト）」となっていますけれども、これは先ほど伊藤さんもおっしゃったように、血中濃度のことに関して、これは中身の記述は分布のところにあった方がふさわしい場所です。そうすると、ここのbの記述は全部取ってしまって、12～14行目の記述、アイソトープのマグネシウムを入れた記載の実験も10ページのマグネシウム塩のところに記載をしてもいいですね。そちらの方がふさわしいと思います。

○福島座長 わかりました。9ページの8～14行目は削除。10ページの18行目のところに「血中濃度等（ヒト）」という形で、9ページの12～14行目のことを記載するということでいいですか。

○山添専門委員 それで前半の9～10行目に関しては、濃度に関してバックグラウンドとして記載がもうありますので、12～14行目の記載だけを移す。

○福島座長 わかりました。事務局はよろしいですか。内容的には皆さんに理解していただけたと思います。

10ページの19行目「(3) 排泄」に入りたいと思います。

「①ケイ酸マグネシウム」については、これまでの評価書から取ってきております。マグネシウムの排泄について記載しております。

○塚本専門参考人 ケイ酸化合物の方は、吸収のところに血中濃度等という考察がありますけれども、マグネシウムの方は今、分布の方に移すということだったのですが、統一した方がよろしいのではないのでしょうか。

○福島座長 そうですね。

○山添専門委員 今、どうしようかと言っていました。そうすると大幅に入れ替えになってしまいます。理屈からいうと、分布の方に入れていただいた方がいいと思います。

○伊藤専門参考人 b全部ですね。

○山添専門委員 はい。

○福島座長 7ページの30行目の「b. 血中濃度等（ヒト等）」から8ページの11行目までがどこに入りますか。分布ですから、10ページの11行目に入るということですか。

○山添専門委員 むしろ9ページの30行目のところに挿入してしまった方がいいです。

○福島座長 わかりました。最終的に10ページの4～10行目はこういうような記載にしておくという形ですか。これは機械的なことですので、事務局の方で整理していただきまして、山添先生、頭金先生、伊藤先生に見ていただけますか。内容的に問題ないということでしたら、内容的にこれでいいということの確認をしたいと思います。よろしいですね。

○山添専門委員 10 ページの 6～7 行目にかけての記述ですが、参照 37 に関して、これはヒトの記述なので、ヒトにおける結石は腎臓及び膀胱から検出されているという記述に後でしないといけないと思いますが、中身をもうちょっと見て、後で文章を修正させていただきたいと思います。

○福島座長 わかりました。それはお願いいたします。もしほかのところに入れるべきだったら、また入れ替えてください。

次は 10 ページの「①ケイ酸マグネシウム」。これもほかの評価書から引用してきておりますが、いいですね。10 ページにヒトの尿中の排泄のデータが記載されております。11 ページにおいては、ネコとラットの尿中排泄が記載されております。

20 行目「②その他のケイ酸化合物」ということで、12 ページの 8 行目まで記載されております。

その後、12 ページの 10 行目から「③その他のマグネシウム塩」についての記載がされております。12 ページの 32 行目までにつきまして、内容的にいかがでしょうか。

○伊藤専門参考人 細かいことですが、12 ページの 19 行目の「16 mg/mL」とありますが、mg/L の間違いだと思います。26 行目「成人男性（5 人）」とありますが、6 人だと思います。32 行目の文献はやはり 21 だけで、30 は必要ないのではないかと思います。

○福島座長 これは前のときはどうなっていますか。

○角井課長補佐 そのまま持ってきています。

○福島座長 こういう場合、前の方はどうしたらいいですか。19 行目の mg/L、26 行目の 6 人、文献はいいですが、これは後で評価書の方へ追記するという事はできますか

○角井課長補佐 事務的にどういうことが可能かどうか検討をしまして、相談をさせていただきたいと思います。

○福島座長 いちいちそれでどうしようかということはないと思いますので、5 人が 6 人とか、mL が L という非常にマイナーな訂正ですので、そのこと自体、やはりどこかで我々としては訂正していくということでもいいと思います。ちょっと考えてください。伊藤先生、ありがとうございました。32 行目の 30 も取ります。

以上のところで、そのほかに追加はございますか。ないようでしたら、12 ページの 34 行目の「2. 毒性」について審議したいと思います。

○井上専門参考人 脚注に書いてある上付き数字に対応した説明文が、例えば 11 ページに出ている 5 番というのは、実は 7 ページに最初に出ています。そういうところも含めて

対応させてください。

○福島座長 わかりました。

○角井課長補佐 脚注 3 のところは違うと思います。別のものだと思います。

○井上専門委員 7 ページの 14 行目に換算で上付き数字 5 が出ています。そして、37 行目には 3 というのがあります。5 に対応した説明文は 11 ページの脚注にあります。そういう合わないところがあるので、文章が最終的に決まった段階で合わせてください。

○福島座長 これも事務局の方で一度きちんと整理してもらいます。

○角井課長補佐 了解いたしました。

○福島座長 確かにおかしいと思いますので、お願いします。

そうしましたら、毒性のところです。13 ページの「(1) 急性毒性」の「①ケイ酸化合物」についてはよろしいですね。

14 ページの「②マグネシウム塩」も以前の評価書から持ってきております。よろしいですね。

「(2) 反復投与毒性」に少し時間を割きたいと思います。まず「①ケイ酸マグネシウム」です。これは新たに追加試験を行ったものであります。先ほどの資料 1-2 に記載されていたもので、我々の調査会としてお願いして、出されてきた内容でございます。ここについて、しっかりと議論をしたいと思います。「①ケイ酸マグネシウム」の担当について、これは三森先生、お願いいたします。

○三森専門委員 14 ページの 13 行目からです。6 か月齢のビーグル犬を用いまして、14 行目に書いてありますように、用量は 0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日ということで、毎日 1 回 28 日間強制経口投与を行ったということです。

18 行目に一般の臨床症状が載っております。下痢が中用量群で見られて、さらに高用量群でも見られたわけですが、さらにその高用量群の雌 1 例においては血液様物を含む粘液便が観察されたということでございます。

21 行目からは、一般臨床飼育関連項目が載っておりますが、異常はないということで、24 行目から病理組織学的な検査結果が載っております。それによりますと 25 行目のところに高用量群の腎臓において、軽度の尿細管上皮の壊死、軽度から中等度の尿細管上皮の再生、さらには間質の炎症性の細胞浸潤。このような腎毒性を示唆する病変が高用量群に認められたということでございます。

報告書では、これらの結果から、300 と 1,000 で影響があるということで、NOAEL を 100 と取っております。しかしながら、31 行目から網かけがしてありますけれども「本調

査会としては」ということで、中用量群以上の群に見られた異常便の排泄については、生理的反応に起因する可逆的な変化ととらえて毒性とは扱わないこととして、本試験における NOAEL は 300 と評価したとなっております。

ここについては、300 の中用量群において下痢が認められておりますが、この下痢は先ほどから議論になっておりますように、高用量のマグネシウムを投与すると腸管内腔での浸透圧に作用して緩下作用が出てくるということは、もう既によく知られていることですので、この変化を毒性と取らなかったということです。

最高用量の 1 例において、19 行目に書いてありますように、血液様物を含む粘液便が認められたと。これは毒性とみなすべきではないかということで、試験を担当された報告書の方では 300 から毒性と取っていますが、本調査会としては 300 の下痢便については毒性とみなさないという評価をしたということですのでございます。私自身もこのデータを見させていただきまして、本調査会における評価についてはこれでよろしいかと思っております。

15 ページの方は、三ケイ酸マグネシウムの以前のデータでございますので、これで腎毒性が発現したということもありまして、これが本当かどうかわからないということで、追加の毒性試験をされたということですので、このところは省略させていただきます。

座長、その後のモルモットまで行きましょうか。

○福島座長 どうぞ。

○三森専門委員 15 ページの 29 行目から、モルモットの追加の新しい資料です。そこに書いてありますように、モルモットにマグネシウムを 0.2 と 250 mg/L、懸濁液を 4 か月間飲水投与したという実験でございまして、両投与群において全例に腎臓で、16 ページの 1 行目から書いてございますけれども、遠位ネフロンにおいて変化が認められております。どのような変化がというと、4 行目のところにありますけれども、尿細管の拡張、嚢胞状変化、慢性炎症がありまして、膠原線維の過剰生成という変化が認められたということで、モルモットでもこの三ケイ酸マグネシウムでは腎臓に傷害性の変化が起こるということが確認されたということですのでございます。ここままでよろしいでしょうか。

○福島座長 三森先生から今、説明していただきましたが、基本的な毒性として、①ケイ酸マグネシウムの 6 か月のビーグル犬の新しい試験におきましては、下痢と腎臓に病理組織学的に変化が見られたということでもあります。

下痢に関しましては、生理的な説明が付く変化であるということ。むしろ、その血液様物を含む粘液便をトキシコロジカル変化として取るべきだろうということで、この実施機

関では NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と取っておりますけれども、我々の調査会としては 300 mg/kg 体重/日でいいのではないかと判断したということです。それでいいのかどうかについて、これから御議論をいただきたいと思います。

石塚先生、いかがですか。

○石塚専門委員 NOAELをとらえるのは私もそのとおりで思ったのですが、31行目で中用量以上の群に見られた異常便の中というのは、粘液便も入ると思われたりとかはしないでしょうか。

○福島座長 言葉としてですね。ここはもう少し具体的に、中用量以上の群に見られた下痢についてはということですね。

○石塚専門委員 その方がいいかなと思いました。あとは先ほど中江先生がマグネシウムの過剰摂取のときに下痢を起こすメカニズムの記載を毒性の方に置いた方がいいのではないかとおっしゃっていましたが、この記載の後に番号だけでもあったらいいのかなと個人的には思っています。今、参照 91 が出ているのですが、91 がモノグラフの一部とかを使用した形なので、もしかしたら先にリファーしていた論文をもう一回載せたら親切なのかなと思いました。

○福島座長 確かに非常に理解がしやすくなります。書き方の問題ですけれども、マグネシウムと下痢との問題は、すでにここに書かれるまでもなく周知のことです。どうしますか。

○林専門委員 参照 91 のところに先ほどの 26 も加えておけば、それでいいのではないのでしょうか。

○山添専門委員 2 回引用しておけばいいですね。

○福島座長 わかりました。26 と 91 と 2 つ入れるということですね。それで見られた下痢についてはということにします。三森先生、よろしいですか。

○三森専門委員 はい。

○福島座長 まず NOAEL を 300 とするということについては、異論はございますか。いいですね。それでは、本調査会としましては、NOAEL を 300 mg といたします。

15～16 ページにかけまして、モルモットのワンドーズだけの試験が行われております。評価対象とならない三ケイ酸マグネシウムについてのモルモットの変化が出されておまして、やはり腎臓に変化があるということでもあります。よろしいですか。

○塚本専門参考人 細かいことですが、16 ページの 2 行目の「皮膚」という字が違うのではないのでしょうか。

○福島座長 違いますね。ありがとうございます。そのほかに字句の訂正はありますか。

○塚本専門参考人 ないです。

○福島座長 ありがとうございます。よろしいですね。いずれにしても、ケイ酸マグネシウムのデータとしてビーグル犬を用いた新しいデータが出てきております。そして、その NOAEL が 300 mg であるということでもあります。

次に行きます。16 ページの「②その他のケイ酸化合物」についての記載があります。これも前に御議論いただいたとおりでございます。16～17 ページにかけて記載しておりますが、これはいいですね。

17 ページ。今度はマグネシウムです。これも追加であります。

19 ページの 27 行目「(3) 発がん性」の前までで、もう一度見ていただきまして、三森先生、石塚先生、何か気づいたことはありますか。

○三森専門委員 資料を見させていただきましたが、17 ページの 29 行目からはラットで塩化マグネシウムの 90 日間の混餌投与をしておりますけれども、これでは腎毒性は起こってこないです。

18 ページの 9 行目から B6C3F<sub>1</sub> マウスで塩化マグネシウムの六水和物を 13 週間混餌投与しておりますが、これだと 17 行目に雄の 5% の投与群で 18 行目に書いてありますように、腎近位尿細管の空胞化。これは「上皮」を入れてください。腎近位尿細管上皮の空胞化が観察された。雌では観察されなかったということで、マウスでもこの塩化マグネシウムでは腎臓に毒性が発現するということです。

18 ページの 24 行目からは、塩化マグネシウムの 96 週間の混餌投与がマウスで実施されておりますけれども、これでは 2% まで用量を上げていますが、腎の傷害性変化は見られなかったということなんです。

34 行目から硫酸マグネシウムが載っておりますが、これはビーグル犬で硫酸マグネシウムを 36 行目に書いてあるような用量群で最高用量 200 mg/kg 体重/hr まで投与しておりますが、19 ページの方に行きまして、病理組織学的検査では、そこに書いてあるように 100 mg/kg 体重/hr、200 mg/kg 体重/hr において尿細管上皮の空胞化とか、好塩基性化とか、腎障害を示唆する変化が認められているということなんです。

10 行目から、リン酸三マグネシウムが SD ラットで実施されております。用量は 12 行目に書いてあるような 5% まで 90 日間の混餌投与しております。これにおきましては、腎障害性は認められなかったということでございます。

以上のことから、ケイ酸マグネシウム以外のマグネシウム塩でしょうか。塩化マグネシ

ウム、硫酸マグネシウムにおいて、マウスとイヌにおいて同様の腎毒性が発現するということが明確になったということでございます。内容的にはこの内容で毒性試験報告を大体系網羅されているのではないかと私は思いました。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。三森先生のただいまのコメントに対して御意見はございますか。石塚先生、何か追加はございますか。

○石塚専門委員 特にありません。

○福島座長 ケイ酸そのものについての毒性はない。マグネシウムの方に関しまして、ビーグル犬とモルモット、さらにマウスに腎臓の変化がある。ラットには見られないということによろしいわけですね。

○中江専門委員 今の議論に対する意見ではないですけれども、18ページの19～22行目の記述は今の議論に合わないのですが、いいのでしょうか。

○福島座長 三森先生、いかがですか。

○三森専門委員 そうですね。御指摘のとおり19行目からはマグネシウムの再吸収による影響と考えられたということで、毒性学的意義が乏しいとなっていますけれども、わかりません。雄の5%でこのような変化が出てきていますので、こうは言われているのですが。

○福島座長 この空胞化というのは、再吸収が亢進されて水がたまっているということですか。

○三森専門委員 雌で観察されていないということが一つありますが、そのメカニズム解析をしているわけではありませんし、もしここで毒性学的意義がないとなった場合には、マグネシウム塩でのマウスは、腎毒性は起こらないという形に修正しなければいけないと思います。後ろの方の食品健康影響評価の方では、マウスも発現するという形で取っております。

○福島座長 原著を見てもらえますか。文献57です。

○竹口係員 評価書の文献57は、こちらのケイ酸マグネシウム追加関連論文の17番の文献になります。

○角井課長補佐 31ページの4番、ディスカッションの2パラ目、「renal cell vacuolation ...」から始まるパラのところだと思います。

○三森専門委員 思い出しました。31ページのディスカッションの第2パラでは、そのことについては今の腎障害を示唆する再吸収による影響と考えられて、毒性学的意義はな

いと言っているのですが、その最後の「In conclusion」のところでは、その腎毒性を取っています。それで2.5%から毒性とみなして筆者らは報告しておりますので、矛盾があります。

○福島座長 そのこのところに **considered to be minimal**。これを結局、毒性と取るとあれになる。

○三森専門委員 これは毒性学的な意義がないとは言えないですね。

○福島座長 したがって取って、そうしたのですね。

○三森専門委員 そうすると評価書（案）の18ページの20行目の「毒性学的意義に乏しいものと考えられた」という「乏しい」を訂正すればよろしいですね。

○中江専門委員 先ほどもメカニズムは書かないという話が別のことでありましたし、誤解を生むとややこしいので、ここは19～22行目まで外してしまうのはどうですか。

○福島座長 中江先生からの新しい提案で、19行目「マグネシウムの」から21行目「乏しいものと考えられた」までを削除したらどうかということですね。その方がいいですね。

○三森専門委員 毒性とみなすということで、そのこのところは中江先生のおっしゃるとおり、削除してよろしいかと思えます。

○福島座長 原著の方も小さな変化だけれども、**not** と言っていないですから、19～21行目は削除します。我々としては基本的に小さな変化といえども、やはりマウスに腎障害をもたらすという理解でいきたいと思えます。いいですか。

ほかに御意見はございますか。梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 私はその意見に賛成で、同じようにマグネシウムの大量投与で下痢が起きてくるわけですけれども、赤色便が混ざってくるところからは毒性と捉えていると同じように、大量投与で吸収があったけれども、その結果を **overload** して、尿細管に空胞の変性が出た時点で、それを一応毒性と取るというのは一貫していいのではないかと思えます。

○福島座長 ありがとうございます。廣瀬先生、どうぞ。

○廣瀬委員 今、梅村先生が言ったと思いますが、下痢の話ですけれども、19ページの22～23行目にかけて「雌の高用量群で、飲水量の増加に伴う尿量の増加が認められているが、軟便及び泥状便の排泄は認められていないことから、これらの変化を毒性学的意義がないと考えられた」というように、これは軟便あるいは泥状便があれば、これを毒性と取るというような書きぶりですが、14ページの31～33行目にかけては、結局下痢があっても毒性と取りませんよという結論だったと思えます。ですから、少し矛盾が出てくるのか

なと思います。

18 ページの 2～3 行目についても軟便が投与初期に一過性に認められたということを毒性の指標として取っていますので、その辺の統一をした方がいいと思います。

○福島座長 17 ページの 29 行目の試験ですね。これも我々としては、この軟便というのは、毒性学的意義は乏しい変化として理解しております。そうしますと、ここの NOAEL が変わってきますか。

○中江専門委員 変わりますね。

○三森専門委員 私はこれに関与しているので、参照 56 というのは、この試験の毒性と取ったのは、体重増加抑制が雄の高用量群であったということで、その 2 行目に書いてある軟便については一過性ということで、これからその NOAEL を取ったとは記憶にないです。文章の書き方かもしれません。

いずれにしても、本調査会ではということを入れたらよろしいかと思えます。

○福島座長 原著の根拠に軟便のことがうたってありますか。

○三森専門委員 書いてあります。一過性の下痢があったということです。

○福島座長 それは根拠になっているのですか。

○三森専門委員 そうなっていない。体重の増加抑制の原因がわからないので、これを取ったという記載があったと思います。

○福島座長 そうしたら別に本調査会でなくても一過性は認められたということで、雄の高用量群で試験期間中に回復したものの、体重の増加抑制が投与後に認められたというのを NOAEL の根拠にすればいいのと違いますか。

○三森専門委員 そこの 3 行目に「一過性に認められ、また」と続いているので、この文章だと両方があったでしょうということになります。

○福島座長 そこの文章を変えればいいのと違いますか。

○三森専門委員 そういうことだと思います。「一過性に認められた」で切っていただいて、雄の高用量群で試験期間中には回復したものの体重の増加抑制が投与 5 週以降に認められた。

○福島座長 その結果、NOAEL は 0.5 となったということですね。

○三森専門委員 それと 19 ページのリン酸三マグネシウムの方ですが、これは食薬センターの秦野研が実施された毒性試験ですが、今、廣瀬先生がおっしゃった軟便のところについても、矛盾があるということであれば、28 行目のところに「当専門調査会としては」

という文章を入れたらよろしいかと思えます。

○福島座長 もう一度整理させてください。追加だけで、文章は修正しなくていいということですか。

○三森専門委員 21行目「一方、雌の高用量群で、飲水量の増加に伴う尿量の増加が認められているが、軟便及び泥状便の排泄は認められていないことから、これらの変化の毒性的意義はないと考えられた」。否定していますので、これでいいですね。さっきの当専門調査会での結論と矛盾はしません。いいですね。

○福島座長 どうぞ。

○石塚専門委員 「軟便及び泥状便の排泄は認められていないことから」という一文は多分誤解を招くかもしれないので、それだけなくしてもいいかなと思います。

○福島座長 これは尿量の増加というものを NOAEL の根拠にするかどうかということでしょう。それはしないということを行っているのですね。

○廣瀬委員 私の言いたいのは「軟便及び泥状便の排泄が認められていないことから、これらの変化の毒性的意義がないと考えられた」のところで、逆にこの文章は、軟便あるいは泥状便が認められたら毒性と取るということになりますね。そういうことになると、先ほどの文章との矛盾が出てくる。

○福島座長 その前に 14～15行目で「中用量群及び高用量群で軟便及び泥状便の排泄がみられ」と言っています。

○梅村専門委員 高用量群は結局、赤色便とかになっているということなので、高用量群までが毒性。

○福島座長 22行目で「軟便及び泥状便の排泄が認められていないことから」となっているものですから、これがおかしいということになりますね。21行目の「尿量の増加が認められた」と。でも、これは毒性意義はないとしているので、何か矛盾しています。

○三森専門委員 角井さん、資料は何番になりますか。

○角井課長補佐 紙ファイルの 8 番です。

○中江専門委員 黄色いファイルの 8 番の 17 ページの一番最後の段落で「以上のことから」というのがありまして、それをずっと読んでいただいて、その真ん中くらいに「なお、米国では」というのがあります。ここでは「なお、米国では下痢の発症を指標として」云々と書いているので、この人たちは少なくとも下痢を毒性だと取りたいのです。言葉の使い方はともかくとして、この報告書では軟便なり何なりを毒性だと取ろうとしていると思います。ですから、今までの我々の議論とは、このままにしておくとも矛盾してしまうので、

先ほど三森先生が言われたように、「本調査会では」云々という記載は要ると思います。

○福島座長 確かに要りますね。それは入れるにしても、前の方の修文をどうするかという事です。

○三森専門委員 評価書の19ページの15行目の中用量群と高用量群というのは、雄ではないですか。雌では起こっていないということだと思います。

○福島座長 これは雄の話ですね。

○三森専門委員 雄が入っていないので混乱させてしまっていると思います。

○福島座長 雄の中用量群ですか。

○三森専門委員 もう一回確認します。

○中江専門委員 ここの文章は要するに、先ほどの8番のこの文献の2ページのものをそのまま引いたのですね。

○福島座長 そういうことですね。これは雄の中用量及び高用量群で軟便というのは正しいですね。

○三森専門委員 違いますね。調査報告書の8番の11ページを見ると結果が載っています。2の一般状態のところの3行目、「投与期間中1.5及び5%投与群の雌雄で軟便及び泥状便が見られ」と書いてあります。

○福島座長 両方見られているのですね。矛盾しています。そうしましたら、15行目のところには、雌雄、中用量群及び高用量群で軟便及び泥状便の排泄が見られ云々と続けます。21行目のところで、雌の高用量群で飲水量の増加に伴う尿量の増加が認められたで切って、23行目の病理組織学的検査ではというところまでです。要するに22行目の「軟便及び泥状便の排泄」から「毒性学的意義がないと考えられた」を削除するとしたらどうですか。

○三森専門委員 今の調査報告書の8番の17ページを見てください。第2パラグラフ「以上のことから」がありますが、そこの4行目のところです。一方、0.5%投与群の雌では摂水量の増加に伴う尿量の増加、尿比重及び尿中電解質濃度の低下が認められたが、軟便及び泥状便の排泄や栄養吸収障害を示唆する変化は見られなかったことから、これらの変化の毒性学的意義はないと判断したという、ここのところが矛盾したことを書いているということになります。

ですから、そこを削除して、今、座長がおっしゃったように、評価書の19ページの22行目は、一方、雌の高用量群で、飲水量の増加に伴う尿量の増加が認められたで切って、その後ろの軟便云々は削除した方がいいです。

○石塚専門委員 その評価書の19ページの21行目の雌の高用量群というのが、もしかし

たら間違っていないですか。0.5%の群で飲水量摂取の増量が見られたので、多分高用量群ではないかもしれないです。

○福島座長 ちょっと待ってくださいね。

○井上専門委員 非常にシンプルなケアレスミスで、この高用量群というのが間違いで、低用量群です。そうすると、この資料にも合います。

○中江専門委員 摂水量で尿量が雌で上がっているのは全用量ですから、高用量でも上がっているわけです。

○井上専門委員 中用量、高用量については前段で説明しています。NOAELの根拠に使いたいところを探すときに、雌の最低用量群では、この尿量の増加が認められているけれども、ほかの問題はないから、これはいいではないかと。だから、最低用量群をNOAELとしましょうという筋書きになっていくということです。

○福島座長 雌の0.5%投与群で摂水量の増加が認められたということですね。

○井上専門委員 そうです。しかしながら、前段で書いてあるような症状はないので、ここをNOAELとしてもいいではないかという筋立てです。

○三森専門委員 ここはもう一回見直しをさせていただきますか。今回結論を出さないといけないでしょうか。

○福島座長 出したいですね。マイナーなことですから、時間を取っていいので、もう一度見てください。後の方へ行きます。三森先生、お願いいたします。

○三森専門委員 はい。

○福島座長 そのほかに発がん性のところはいいですね。19~20ページです。

20ページに「③その他のマグネシウム塩」という形で「a. 水酸化マグネシウムの発がんプロモーション作用に関する試験」が追加されております。大腸発がんにおいて抑制の可能性あるだろうという論文であります。

結論として、21ページの15行目ですが「水酸化マグネシウムには、大腸において発がん抑制が認められるが、発がんプロモーション作用は認められない」。回りくどい表現ですけれども、中江先生、どうしますか。

○中江専門委員 おっしゃるとおりですけれども、20ページの20行目のタイトルがプロモーション作用に対する検討なので、むしろ簡単にするなら、21ページの15行目の発がん抑制の方を取ってしまわないと。発がんプロモーション作用は認められない、という方がシンプルです。

○福島座長 「大腸において発がん抑制が認められるが」を削除したらどうかということ

ですね。

○中江専門委員 「大腸において」は要ります。

○福島座長 水酸化マグネシウムには、大腸において発がんプロモーション作用が認められないというふうにします。よろしいですか。

21 ページの「(4) 生殖発生毒性」に入ります。①と②については、以前のままでございます。

③が追加されていますけれども、江馬先生、このところについてコメントをいただけますか。

○江馬専門委員 「b. ステアリン酸マグネシウム」ですが、ケイ酸マグネシウム追加関連論文の最後のもので、これはドイツ語で私は読めないので、論文の詳細が理解できません。英語のサマリーが少し付いていますが、これを読んでいくと、この評価書の記載とかなり違います。

妊娠 70 時間後と書いてありますが、「後」という字を全部消してもらった方がいいと思います。交尾後 70 時間後に催奇形性があつて、192 時間後に投与したときには催奇形性がなかった。ただ、奇形の数に有意差はなかったという記載が読み取れます。

70 時間後というのは着床前の時期で、通常は奇形が出ない時期なので、記載がおかしいと思います。催奇形性が発現するとは思えない投与時期です。全体としては催奇形性がなかったということを言っているのだらうと思うのですが、ドイツ語が読めないので、もう一つ確信を持って言えないです。

○福島座長 その英文が間違っているということですか。

○江馬専門委員 英文しか読めないのです。

○福島座長 英文を和訳すると、こうなるということですね。

○江馬専門委員 こうはならないです。こんなに詳しく書いていないです。この日本語の文章がどこを訳した文章なのかわからないです。

○福島座長 このステアリン酸マグネシウムを前に評価しておりますか。

○角井課長補佐 はい。

○福島座長 英語からすると、ここはどのようなあれになりますか。

○江馬専門委員 英語からすると、私は催奇形性がないというふうに書いてあるのだらうと思います。その理由は、交尾後 70 時間で投与したときに催奇形性が見られたという英語の記載があるのですが、通常の化学物質は、器官形成期に入るまで持続的に存続するようなものでない限り作用は出ないはずで、着床前であれば **embryo** が死ぬか、あるいは

生きれば、そのまま正常に発育する。器官形成期に投与したときに奇形が出るというのが一般的なので、この交尾 70 時間後に投与して催奇形性があったというのは、記載がおかしいのではないかと思います。奇形胎児が発現したという表現なら理解はできますが、催奇形効果があったという表現は間違っているのではないかと思います。

パラグラフの後の方の記載で、その奇形の数、development anomalies の数が統計的に有意ではなかったという記載がありますので、全体から見ると催奇形性はなかったと読み取れると思います。

○福島座長 英語のところから取ると、ウサギの妊娠 70 時間というのは、「後」を取ればいいわけですね。

○江馬専門委員 はい。

○福島座長 4 行目の妊娠 70 時間投与群ではということ。妊娠 11 日の胚の大きさに影響があったが、云々において有意な増加は認められなかったとしたら、おかしいですか。ドイツ語の方で調べないとわからないということですね。

○江馬専門委員 こういう記載は英語のところにはないので、わかりません。

○福島座長 これももう一度、内容的に再検討する必要があるということですか。論文がドイツ語にしろ、いろいろな表がありますね。表をじっくり見て。

○中江専門委員 その論文の 1101 ページの下にテーブル 1 がありますね。アブストラクトの方にライン 2 と書いてありますが、70 hour だし、コピーのところが多分それですね。

そのずっと右の方で、右から 5 カラム目に 11d、17d、30d と書いてあるところの 11d の横を右に行くと 16.5 でスラッシュがあって、-13.1%のことを言っているのではないですか。ほかはマイナス一けただけけれども。

○福島座長 中江先生、どの論文ですか。

○中江専門委員 ケイ酸マグネシウム追加関連論文の 35 です。ノーマルが 5 で、klein というのが「小さい」という意味だから、小さいのが 15 でしょう。これは 16 匹小さくて、5 匹ノーマルだったと。これがどういう計算をしているかはよくわからないけれども、多分それが違うと言っているのだと思います。

○福島座長 江馬先生、済みませんが、ここのところを精査していただけますか。

○江馬専門委員 英語か日本語に直していただければ読めます。

○中江専門委員 前に 1 回、ドイツ語論文を日本語にしてもらいましたね。

○事務局 あれは厚生労働省から。

○江馬専門委員 その評価書の日本語が合っているとして評価すると、胎児への影響はな

かった。

○福島座長 この論文の英語を見てもらいますか。そこを見て判断していただけますか。

○江馬専門委員 英語を見て判断すると、70 時間後に投与したときに催奇形効果があったけれども、192 時間後に投与したときには、そのような影響は見られなかったということは書いてあります。だけれども、さっき言いましたように、通常の化学物質で着床前に投与したときには催奇形性が出ないので、この記載はおかしいと思います。

後ろのパラグラフの方の 1 行目のトータルナンバーのところには、3 行目に統計的な有意差はなかったという記載がありますので、先ほど言いましたように、私はこの文章から催奇形性があるという判断はできないだろうと思います。

○福島座長 むしろ催奇形性がないと解釈するという意味でいいですか。

○江馬専門委員 はい。

○福島座長 この論文そのものが今、評価できないという意味ですか。ドイツ語をしっかりと精査しない限り、今、判断はできないという意味なのか、催奇形性は英語から見ると、これはないと判断されるということなのかということです。

○江馬専門委員 英語から判断すると、催奇形性はないと判断すべきだろうと思います。

○福島座長 事務局、ドイツ語から英語に変えるとか、早急に方法はありますか。それが江馬先生に努力していただくとか。

○角井課長補佐 このサマリーと参照されているテーブル 1 のラインの 2 から 5 ですか。このテーブル 1 につきましては何とか、多分一番左のカラムと上のラインくらいでしたら訳せるかと思っています。全文は考える必要があるかと思っています。

v 福島座長 わかりました。ここについて英語から判断するということにしますと、江馬先生の言われましたように、このステアリン酸マグネシウムに関しては、生殖発生毒性に対する影響はないと考えられるということでもあります。しかし、ドイツ語をもう少しきちんと精査しないことには、最終的なことが言えないだろうということになります。

したがって、確かにサマリーの最後を見ましても、異常はないということです。まさかこの著者がドイツ語から英語に変えるときに、全く違うということは考えられませんので、我々としては英語の方を現在解釈しておくという形でいきたいと思います。いいですか。

○江馬専門委員 はい。

○井上専門委員 四十数年前の論文ですが、この雑誌はドイツでの薬理毒性関係のとても立派な雑誌ですので、先生が危惧されているような、英語に直すときに変なことを書くと

いうのは、レフェリーが許さないと思います。

○福島座長 我々の調査会の結論としましては、先ほど言いましたような結論にして、内容的には先ほど事務方の方から提案された部分について英訳などをしていただいて、江馬先生に確認していただくという形にしたいと思います。江馬先生、お願いいたします。

いずれにしましても、このステアリン酸マグネシウムは本剤のケイ酸マグネシウムではないということです。しかし、マグネシウムのデータが必要ですねということでありましたので、こういう記載を出してもらったということでもあります。そういう形で行きたいと思います。よろしいですね。

三森先生、遺伝毒性に入る前にわかりましたか。

○三森専門委員 評価書の19ページですが、21行目「一方、雌の高用量群で」は低用量の間違いでした。0.5%でこういうことが起こったということで、その根拠ですが、この調査報告書の8の19ページを見ていただけますか。

19ページに総括表が載っております。そこを見ると用量が振ってあって、右の方に行くが高用量群になりますが、一般状態のところを見ますと、1.5と5%で軟便と泥状便が出ています。5%のその下に行くと、赤色便とか肛門周囲の出血というのが出ているわけです。

ところが、その下に行くと、摂水量及び尿検査のところを見ていただくと、0.5%から雌において摂水量、尿量の増加が出ている。雄ではほとんど陰性だということで、この試験実施者は、一般状態での軟便と泥状便が1.5%以上で認められているけれども、今の0.5%では認められていないので、この0.5%で起こった摂水量の増加とか尿量の増加は毒性と取らないということです。したがって、この試験実施者は軟便、泥状便を毒性とみなしているということです。

したがって、本調査会ではそうは取らないので、評価書の19ページのところは何らかの文章を入れるのか、あるいはこれはケイ酸マグネシウムではなく、リン酸三マグネシウムですので、あくまでも参考データとして、こういう評価がされているというところで止めるのか、どちらかかと思います。

○福島座長 わかりました。要するに21行目の「高」を「低」に変えるということで済みますね。あとはNOAELについて、本調査会としてどうするかということです。私としては、この実施者がNOAELは高ということにしておりますので、確かにケイ酸マグネシウムのデータではないですけれども、このまま行ってしまいますと、やはり下痢というものの毒性学的変化を認めることになってしまいますので、本調査会としてはという形を入れたいと思います。その方がすっきりすると思います。

○三森専門委員 そうしますと、14ページの31行目を見ていただけますか。そこに先ほどのケイ酸マグネシウムのイヌのNOAELの根拠が書いてあります。この文章を流用したらどうでしょうか。

本調査会としては、中用量群以上に見られた下痢については、生理的反応に起因する可逆的变化と捉え、毒性としては扱わないこととし、本試験におけるNOAELは1.5%（雄は902、雌は965 mg/kg）という文章を入れたらいかがでしょうか。

○福島座長 よろしいですか。これは確認ですが、中用量群以上でよろしいですね。

○三森専門委員 中というのがわからないようであれば、1.5%以上。

○福島座長 15行目では中用量群及び高用量群ですので、わかりますね。三森先生から提案をいただきましたが、本調査会としては三森先生が言われたような文を入れるということでもいいですか。

それでは、そういたします。したがって、調査会の結論とこの実施者との間の結論が違うということでもあります。よろしいですね。時間が5時ですけれども、この後に行きたいと思います。お許してください。

23ページ「(5) 遺伝毒性」について、お願いいたします。

○林専門委員 遺伝毒性につきましては、これも既に一度評価は終わっていると思いますけれども、ケイ酸マグネシウム本体についてはAmes試験のデータしかございません。ほかはその他のケイ酸化合物、その他のマグネシウム塩ということで、幾つかの試験がなされていますが、そのすべてが陰性であったということです。

したがって、ケイ酸マグネシウム本体のフルセットの試験はないのですが、24ページの31行目から書かれている「以上より」という、この新しいパラグラフですけれども、これはこのままの文章でいいのではないかと考えます。

以上です。

○福島座長 要するにケイ酸マグネシウムには、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたということが結論でよろしいということですね。

○林専門委員 そうです。

○福島座長 よろしいですか。次は25ページ「(6) ヒトにおける知見」でございます。ここのところも追加として、27～31行目が加わっております。これまでの有害影響に関する報告は見当たらないということでございます。よろしいですね。

26ページの「③その他のマグネシウム塩」です。ここのことに関しましては、14～18行目が加わって、そのほかのところは以前も記載された内容だということですね。これも

やはり 14～18 行目に関しましては、いろいろなマグネシウム塩が添加物として使用されておりますが、有害影響に関する報告は見当たらないということです。

以前の記載ですが、20 行目以下、27 ページの 9 行目までのところですが、内容的によろしいですね。

次に「3. 一日摂取量の推計」でございます。

「①ケイ酸化合物」として、19～24 行目の記載がなされております。

「②マグネシウム塩」に関しても、30～36 行目まで新しい記載が加わっております。この辺りのところについて、吉池先生から何かコメントはございましたか。

○角井課長補佐 記載は妥当であるというコメントをいただいております。

○福島座長 一日摂取量の推計等で、(1) のところについては、これでよろしいですね。では、山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 25 ページの (6) の 8 行目で「三ケイ酸マグネシウム制酸剤」、15 行目に「制酸剤」と書いてありますが、ここは薬の方がいいです。

○福島座長 わかりました。制酸薬に直します。

28 ページ「(2) 米国における使用状況、一日推定摂取量及び耐容上限量」ということで、「①ケイ酸マグネシウム」から「③その他のマグネシウム塩」までずっと書いてございます。ここについても吉池先生、森田先生の方から何かコメントはございますか。

○角井課長補佐 御確認をいただいております。問題ないとのことでした。

○福島座長 この辺りはこういう報告があるということで、吉池先生に確認しておりますが、よろしいですね。

239 ページを見てください。「(3) 欧州における使用状況、一日推定摂取量及び耐容上限量」です。ここに付きましても①、②、③と記載されております。ここも吉池先生から何かコメントはございますか。

○角井課長補佐 同様でございます。

○福島座長 先生方、このような記載でよろしいですね。ずっと見てもらえますか。一日摂取量の推計等のところで何かお気づきの点はございますか。いいですね。

30 ページ「Ⅲ. 国際機関等における評価」に入りたいと思います。

「1. JECFA における評価」です。JECFA における評価では、ADI を no limit (限定なし) としたということであります。しかし、これも 1969 年のときの評価であります。非常に古いです。

その後、33 行目から下の方に、JECFA は ADI を temporarily not limited としたとい

うことであります。用語が変わりまして、not limited が not specified と変わっております。そういうふうに変わってきているということでもあります。

31 ページの方を見てもらいますと、4 行目からですが、1982 年の第 26 回会議において、ケイ酸マグネシウムについて三ケイ酸マグネシウムを除いて、ADI を特定しないとしたということでもあります。

8 行目の「2. FDA における評価」におきましては「GRAS 物質として指定されているケイ酸塩類に関するレビュー報告書の中では、ケイ酸マグネシウムについて、現状の、又は合理的に予見される将来の添加物としての使用レベルにおいては、公衆への危害を疑わせるような知見は見出されなかったとされている。」ということでもあります。

「3. EU における評価」に関しましては、ADI を特定しないとなっていることでもあります。ここのところはよろしいですか。

そうしましたら、最終的に先生方の評価としまして、食品健康影響評価について、これから議論をしてもらいたいと思います。2 枚もので「IV. 食品健康影響評価」（案）がありますので、それを見ていただけますか。これについて議論をしたいと思います。

読みますと「添加物『ケイ酸マグネシウム』について、提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的なものではないが、三ケイ酸マグネシウム、二酸化ケイ素等のケイ酸化合物、塩化マグネシウム等のマグネシウム塩の試験成績を参照し、総合的に評価することは可能と判断した。」ということでもあります。

特にここのところでは、新しくイヌのケイ酸マグネシウムのデータが加わっております。それが大きく寄与しておりますが、総合的に評価することは可能と判断したということでもよろしいですね。

「米国及び欧州（英国）における添加物としてのケイ酸マグネシウムの推定摂取量は、それぞれ 2 mg/人/日又は 0.5 mg/人/日、0.12 mg/kg 体重/日である。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、我が国と欧米の推定摂取量が同程度と仮定した場合、我が国の評価対照品目の推定摂取量は、およそ 0.04～0.12 mg/kg 体重/日の範囲になると考えられる。

米国における既存コホートを基にした食品からのケイ素（Si）の摂取量推計値が我が国における摂取量と同等と仮定すると、我が国における添加物（ケイ酸化合物）由来のケイ素（Si）摂取量は、食品由来の摂取量の約 1% と推定される。また、我が国における添加物（マグネシウム塩）由来のマグネシウム（Mg）摂取量は、食品由来の摂取量の約 4% と推定される。

我が国においては、二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム等のケイ酸化合物並びに塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸三マグネシウム、*L*-グルタミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム等のマグネシウム塩の添加物としての使用経験があり、これまでに安全性に関して特段の問題は指摘されていない。」。

ここまでで何かコメントはございますか。よろしいですか。

○山田専門参考人 誤字だと思いますけれども、2つ目のパラグラフの4行目「我が国の評価対照品目」の照の字が違うのではないかと思います。

○福島座長 そのとおりですね。変えます。読んでいて気が付きませんでした。ありがとうございます。内容的にはよろしいですね。次に行きます。

「添加物『ケイ酸マグネシウム』を摂取した後、一部は水に溶解、胃内の酸性条件下において、主にオルトケイ酸と、塩化マグネシウム又は炭酸マグネシウムを生じると推定される。規格は異なるが、三ケイ酸マグネシウムを摂取した場合、摂取量等にもよるがケイ素として約10%前後が吸収されるとの報告がある。吸収されたケイ酸化合物及びマグネシウム塩に蓄積性はなく、比較的速やかに排泄されるものと推定される。

今般の評価のために実施された添加物『ケイ酸マグネシウム』についての28日間反復投与毒性試験（イヌ）の高用量群（1,000 mg/kg 体重/日）において、三ケイ酸マグネシウムについての28日間反復投与毒性試験（イヌ）の投与群（1,800 mg/kg 体重/日）及び三ケイ酸マグネシウムについての4か月間の反復投与毒性試験（モルモット）の投与群（250 mg/L（摂取量不明））と同様の毒性（尿細管の病変）が認められた。」。

ここは「腎」を入れますか。

○三森専門委員 入れた方がいいです。

○福島座長 「（腎尿細管の病変）が認められた。」。このとおりでよろしいですね。

「こうした有害影響は他のケイ酸化合物には認められていない。マグネシウム塩については、硫酸マグネシウム七水和物の14日間・28日間静脈内持続投与試験（イヌ）の100 mg/kg 体重/hr 投与群以上の投与群において腎尿細管の病変が認められており、経口投与では塩化マグネシウム六水和物についての13週間反復投与毒性試験（マウス）で雄の高用量群（11,400 mg/kg 体重/日）にのみ近位尿細管の空胞化が認められているものの、非経口投与又はきわめて高用量でみられた知見であった。このため、上記の尿細管病変は、マグネシウム塩の経口投与において一般的にみられるものではないと考えられた。」。

この点はどうですか。

○中江専門委員 第2段落「こうした有害影響」云々の3行目の「100 mg/kg 体重/hr 投与群以上の投与群」というのは若干しつこいと思うのですが、前の方の投与群を取ったかどうか。

○福島座長 わかりました。最初の方の/hr 以上のということですね。

○三森専門委員 今の行から3行下の「尿細管の空胞化」は尿細管上皮の空胞化にした方がいいです。

○福島座長 近位尿細管上皮の空胞化ですね。内容的にはよろしいですか。

「以上のことから、添加物『ケイ酸マグネシウム』について認められた腎毒性は、ケイ酸マグネシウムという化学形特有の現象ではないかと考えられた」。

この「化学形特有」というのは、こういう表現でよろしいですか。山添先生。

○山添専門委員 でも、ほかに表現のしようがないなと思っていました。

○久保田専門委員 5ページの「3. 分子式、分子量等」の下から3行目でも「化学形上」という形という言葉を使っています。

○角井課長補佐 この用語は前回の御審議のときに、やはり山添先生の方にお尋ねになられまして、山添先生から、これでも問題ないのではないのでしょうかというお言葉をいただいております。

○山添専門委員 私もいいとは思わないのですけれども、それ以外に使いようがない。

○福島座長 わかりました。この言葉で行きたいと思います。

「なお、三ケイ酸マグネシウムを含むケイ酸マグネシウム、ケイ酸化合物及びマグネシウム塩の安全性試験成績（別紙1）を評価した結果、いずれも発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性を有さないと考えられる。」。

この生殖発生毒性のところでもう一度繰り返しますが、先ほどのドイツ語の文献の英文サマリーを我々は判断しまして、生殖発生毒性はないということに現在しております。最終的には、またきちんと江馬先生に判断していただくということになります。現時点においてないということでもあります。

○江馬専門委員 「以上のことから」の「現象ではないかと考えられた」ではなくて、現象であると考えられたということです。

○福島座長 現象であると考えられたとした方がわかりやすいという意味ですか。

○江馬専門委員 はい。単にそれだけです。

○福島座長 腎毒性は、ケイ酸マグネシウムという化学形特有の現象と考えられた。よろしいですか。

ここまでのところで、ほかに何かございますか。次に行きます。

「以上より、添加物専門調査会は、我が国において使用が認められた場合の添加物『ケイ酸マグネシウム』の推定摂取量（0.04～0.12 mg/kg 体重/日）を勘案すると、添加物『ケイ酸マグネシウム』について ADI を設定することが必要と判断した。イヌを用いた 28 日間～」ということになりますけれども、そのところで、まず ADI を設定できるかどうか。ADI を設定できるということによろしいですか。

（「はい」と声あり）

○福島座長 ありがとうございます。今度は ADI を設定するということですが、JECFA などは ADI が not specified としております。そういうことにするのか、決めるのかということであります。

「イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験の無毒性量 300 mg/kg 体重/日を根拠とし、試験期間が短いことから安全係数 1,000 で除した 0.3 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) とした。」というふうに一応書いてありますが、ここについて御議論をいただきたいと思えます。

一番最新のデータを我々は手にしております。そういうことからすると、この ADI の設定が可だということになりますと、今度は ADI を幾つにするかということ。それから、ADI を not specified にするかということが考えられます。ここでは ADI はきちんと設定するという考え方で提案させていただいております。いかがでしょうか。よろしいですか。

もう一度繰り返しますと「イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験の無毒性量 300 mg/kg 体重/日を根拠とし、試験期間が短いことから安全係数 1,000 で除した 0.3 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) とした。なお、ここで添加物『ケイ酸マグネシウム』に特化して ADI を設定することは、栄養学的に必要なマグネシウムの摂取のほか、ケイ酸化合物又はマグネシウム塩たるその他の添加物の摂取を制限することを意図するものではない。」

「ケイ酸化合物又はマグネシウム塩たる」は「たる」を取ったらいかがですか。「ケイ酸化合物又はマグネシウム塩としてのその他の添加物の摂取を制限することを意図するものではない。いいですか。

○山添専門委員 先生、教えてください。ケイ酸というのは必須の栄養素ですか。

○角井課長補佐 食事摂取基準では、特に決められていません。

○小泉委員長 必須ではありません。

○山添専門委員 そうすると、ここでケイ酸化合物と書く必要があるのか。今、問題にしているのはマグネシウムだと思いますが、そのところはどうか。

○福島座長 これは今までのほかのケイ酸化合物、いわゆる添加物としてのケイ酸化合物ということ considering、ここに入れてあるということですね。

○角井課長補佐 はい。

○福島座長 そういうものを摂取を制限するものではないということですね。

○山添専門委員 わかりました。上の文章から拾ってくると栄養素と読んでしまったものですから。

○福島座長 「栄養学的に必要な」というのが後に引っかかってきてしまうということですか。これは外したらまずいですか。これは代謝の先生はいかがですか。久保田先生。

○久保田専門委員 このままでいいのではないのでしょうか。

○山添専門委員 よく読めばわかります。済みません。

○福島座長 そうしたら、このままにします。もう一度読んでいきます。

「なお、ここで添加物『ケイ酸マグネシウム』に特化して ADI を設定することは、栄養学的に必要なマグネシウムの摂取のほか、ケイ酸化合物又はマグネシウム塩としてのその他の添加物の摂取を制限することを意図するものではない。」となります。

そこで ADI のことが書いてございます。ADI は 0.3 mg/kg 体重/日で設定根拠は 28 日間の反復投与毒性試験、動物種はイヌ、投与方法は混餌、無毒性量の設定根拠としましては、「腎尿細管上皮の壊死及び再生、間質の炎症性」。これは「間質『における』炎症性」の方が語呂がよさそうです。間質における炎症性細胞浸潤。無毒性量は 300 mg/kg 体重/日、安全係数は 1,000 ということになります。そこまでよろしいですか。

○角井課長補佐 「混餌」と書いてありますが、これはミスで「強制経口」でございますので、修正させていただきたいと思えます。

○福島座長 よろしいですか。「なお、小児においてマグネシウムに対する感受性が高いこと、乳幼児～小児において食事由来の摂取量が推奨量を上回る可能性が示唆されていることから、栄養強化の目的でマグネシウム塩類を添加した場合には、乳幼児～小児がマグネシウムを過剰に摂取することがないように、注意喚起の表示を行う等、適切な措置が講じられるべきである。JECFA では、腎機能低下を有するヒトでは有害影響を起こす可能性を指摘しているが、そのような方々は、医学的に適切に指導管理されるべきグループであり、今回の添加物としての評価においては注意喚起について言及しないこととした。」。いかがでしょうか。よろしいですか。

○塚本専門参考人 非常に細かいことですが、2 ページの 8 行目のところに「hr」とあって、日にちのときは「日」とあって、こちらは hr ですけれども、これは別によろしいで

すか。

○福島座長 前はどうなっていますか。時ですか。

○角井課長補佐 評価書も一応 hr で記載はさせていただいています。

○福島座長 確かに指摘されるとあれですね。

○角井課長補佐 あまり出てくる例がないので、通常は経口でございますので、なかなか参照される例はないと思います。

○福島座長 ここは理解しやすいように、hr にしておいたらどうですか。時となると文章上、後のところで誤解を招きやすいと思います。

○角井課長補佐 食安委のほかの評価書も事務的に精査させていただきまして、相談をさせていただきたいと思います。

○福島座長 現時点においては hr としておきます。その方がいいと思います。

全体を通しまして、いかがでしょうか。

○廣瀬委員 先ほど動物試験で下痢を毒性としてとらえないということでしたけれども、28 ページの「厚生労働省において」の 2 行目を見ると、厚労省では下痢の発症を健康障害としてとらえているというような記述もありますし、30 ページのマグネシウム塩の下の段に、欧州食品科学委員会（SCF）でもヒトで下痢を指標として NOAEL を設定しているということがありますので、どうしてこの動物で下痢を毒性の指標としないで、ヒトで毒性の指標としているか。この辺の説明を少し詳しくしておいていただければ幸いです。

○福島座長 それはマグネシウムの高濃度を投与することによって、浸透圧の作用に変化を起こして緩下作用を示すという記載がありましたね。8 ページです。我々としては、そのところで生物学的にこれは意義のない変化ということにとらえました。廣瀬先生は、それをもう一度どこかで詳しく書いたらという意味ですか。

○廣瀬委員 この全体を見ると、ヒトで下痢を毒性と取っているのに、どうして動物では取らないのかという疑問が出てきますので、その辺の整合性が取ればということです。

○小泉委員長 私も追加で言わせていただきます。この評価書全般を見ると、どこを見ても下痢を主な指標としています。例えば 19 ページのリン酸三マグネシウムを見ても、中用量とか低用量、高用量で軟便とかが見られますけれども、これに伴い高用量ではいわゆる粘液便とか、先ほどの血液が混じる便というのは「粘血便」と書いた方がいいと思いますが、肛門周囲の腫脹とか発赤、これらは量の増加に伴う一連の症状と思われま

例えば 29 ページなどは、米国では下痢を生じるのが 400 を超えた場合だから、生じない量は健康な成人では 400 を設定するというような、全体にほとんど下痢を健康指標とし

ています。どうも毒性と影響というのが我々の領域では一連の流れのものであって、用量が増すに従っていろいろな所見が出るのではないかと私は思っています。

したがって、これはよほどしっかり見直さないと、下痢を指標としないという理由をはっきり説明しないと、問題があるのではないかと思います。

○福島座長 要するにヒトの場合は、下痢は健康影響として取っているけれども、どうして動物では取らないですかということですね。そのところに関しましては、きちんとした説明がありますけれども、一般的に動物実験において、いろいろな変化、病変が見られた場合、それをどういうふうに解釈するかということで、いろいろな議論がなされております。

例えばこれは下痢ではないですけれども、肝臓の肥大が見られた場合に、それを毒性とするかどうかというときに、それを毒性と取るべきである、毒性としないというのは、ケース・バイ・ケースだと思います。

そうすると、このマグネシウムのところの下痢については、確かにヒトにおいて健康影響評価というのが出ておりますけれども、動物実験で非常に高用量にやって起こった変化である。少なくとも先ほど言いました浸透圧の問題のところは、非常に生理学的な恒常性を崩した変化であるということで、毒性分野ではこの緩下作用が起こった下痢について、さらにその付随した変化が起こった場合には、それは毒性と取るということになっておりますが、国際的なコンセンサスとして、毒性と取らないというのが一般的な考え方です。そういうことから我々としては、この評価をしてきたということでもあります。

したがって、確かに廣瀬先生が言われるように、そのところはもう少し理解されやすいようにということでしたらば、ここのどこかに国際的にこのマグネシウムにおいて、実験上において見られる変化というのは恒常性を外れた変化ということで、毒性変化として見ないという趣旨のことを書き込むということで、そこはむしろ明確化になると思えますけれども、何かその点について御意見。梅村先生、特に JECFA の最近の動向。

○梅村専門委員 JECFA の考え方は、アドバースエフェクトかどうかということになると思うので、単純に腸管内に大量のマグネシウムがあつて浸透圧で作用するにしても、そこが腸の粘膜に障害が起きない範囲内であれば可逆性の変化であると考えて、JECFA ではそこは毒性としては取りません。

○福島座長 そうしますと、JECFA の解釈をきちんと書くという方が、根拠がはっきりしますね。繰り返しますけれども、毒性の項のところ、14 ページのケイ酸マグネシウムの脚注のところ、書き込むというふうにしたいと思います。いかがでしょうか。

○山添専門委員 もう一つは、確かにマグネシウムで下痢が起きるのはそうだと思うのですが、ここでも、ここで添加物として暴露された場合に、遅延性の表れてくる症状を見たいということがあるわけです。そのためには高濃度のときにだけの急性の症状だけを見ていいわけではないわけで、実際には勿論それは非常に高濃度になったら起きる現象であるけれども、添加物としての暴露の形態としては、そういうことは実際に起きないわけです。それよりは、遅れて出てくる腎の情報があるわけですから、そういうものを踏まえて検討をしたということを含めて、それを記述すればいいのではないのでしょうか。

添加物として使われた場合における評価には、そういう面が必要だということで、マグネシウムの作用ですから、最初から急性にそういうことが起きることは予期しているわけです。

○福島座長 今の14ページ云々ということではなくて、山添先生としては、食品健康影響評価のところに、そういうことを書き込んだらどうかということですね。

林先生、どうぞ。

○林専門委員 私も今の山添先生の御意見を支持します。

○福島座長 梅村先生、そこら辺はJECFAはどうですか。

○梅村専門委員 JECFAはNOAELを取るということなので、データ作用がアドバースかどうかということで、14ページの網かけのところには、これが可逆的変化ととらえと書いてあるので、これはこのままにして、今、山添先生が御提案された意見に賛成です。

○福島座長 わかりました。ほかの御意見はございますか。

○村田委員 1つ質問をよろしいですか。私は毒性がよくわからないので書き方ですけれども、この毒性の評価はケイ酸マグネシウムに独特だということで、このように評価されているわけですね。その次に遺伝毒性の話が出ているのですが、ここで書いてあることは、この最初のはよくて、ケイ酸マグネシウムなので化学形態なのでしょうけれども、残りは違うわけですね。その関係はこういう書き方でよろしいのでしょうか。

○福島座長 「なお」以下のところですか。

○村田委員 そうです。ですから、ケイ酸マグネシウムだけ違うと上でわざわざ書いておいて、次には、それ以外のものを持ってきて大丈夫だという書き方はよろしいのでしょうか。ケイ酸マグネシウムは遺伝毒性を示さないというデータが先ほどたしかあったと思うのですが、残りのものはみんな違う化学形態のものだったわけですね。しようがないと思うのですが、これでよろしいのでしょうか。

○山添専門委員 1つは、これらの物質が実際に試験をされるときには水に溶けるわけで

す。溶けた状態なわけでイオン化した状態になっていて、ケイ酸塩あるいはカルシウム塩とかマグネシウムのミクスチャーの形になっていて、それぞれのケイ酸というものを基本的には評価しているということで、ここにリストに挙がっていると考えています。

ただし、物理的に先ほど言ったように、ケイ酸マグネシウムのように何か例えば析出したような形態が取って、それが突起状のものがあったりして腎を刺激するとか、機械的なものですね。そういうものになる可能性の場合には、ものとして違うものになってしまうので、評価はこれに適用はできないかもしれない。だから、それは両方を含めた上で、参考にここに記述していると考えればいいのではないかと思います。

○福島座長 結局、例えば遺伝毒性にとってもケイ酸マグネシウムのデータとしては、Amesテストだけですね。染色体異常試験とか、ほかの試験が行われていない。それを補完する意味において、そのほかのもの、カルシウム、ケイ酸塩、マグネシウムについて見たということです。それでトータル的に見てネガティブでしょうという判断です。要するにこのところの記載がこういうことでいいですかという御質問でよろしいですか。

○村田委員 そうです。言ってみればよくわかるのですけれども、読んだ方からすると、上で違うと書いておいて一緒と書かれると、抵抗があるかなというだけです。

○福島座長 評価した結果、ここにケイ酸マグネシウムの発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性というふうにしてはだめですか。林先生。むしろケイ酸マグネシウムという言葉をごここに入れ込むということで。

○林専門委員 入っていますね。

○中江専門委員 村田先生の御懸念に関しまして、ケイ酸マグネシウムという化学形特有の現象について、この文章ではあくまでも腎毒性のことを言っているのものであって、なお書き以降は別のことを言っておりますので、私個人としては御懸念に及ばないと思っておりますけれども、いかがなものでしょうか。

○村田委員 私自身は全体的にこれ自体は問題ないような気がしますが、読んだときに上でわざわざ、ほかのは違って、これだけは違う、だからこうだという書き方をしているので、下もこのものは例えば遺伝毒性がなくて、ほかの物質のものもないから大丈夫という書き方がいいかと思っただけです。

○福島座長 この腎毒性に関してはケイ酸マグネシウムという化学形特有の現象ですね。そのほかの発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性に関しては、むしろケイ酸マグネシウムということに限定した方がよりわかりやすいのではないかと思いますという意味に解釈していいのですか。

○村田委員 私はそういうふうに思っただけです。ですから、最初にケイ酸マグネシウムに毒性はない、関連のものもないという書きの方が何となく読んでいる方は自然かなと思っただけのことです。データはこのとおりでしょうし、これ以上はないと思います。先ほど山添先生がおっしゃったみたいに、当然、無機イオンですから、解離してしまえば多分どれもこれも同じでしょうから、きっと差はないと思いますので。

○福島座長 そうしましたら、なお、ケイ酸マグネシウムの安全性試験成績等を評価した結果、いずれも発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性を有さないと考えられるというふうに、むしろ単純化した方が理解しやすいかもわからないですね。どうでしょうか。

○中江専門委員 健康影響評価のところでは一番最初に、ケイ酸マグネシウムだけではなくて、いろいろなものを総合的に評価すると書いてあります。その上で話がずっと進んできて、あくまでもその流れの中で、ただ、この反復投与毒性における尿細管毒性に関してはケイ酸マグネシウム独特ですと書いてあるわけで、なお書き以降はその前の状態に戻りますから、日本語の構成としてトータルで評価していることになるので、ここだけケイ酸マグネシウムに特化させてしまうと、また話がよけいに文法的におかしいと思います。

○福島座長 わかりました。林先生、どうぞ。

○林専門委員 2ページの先ほど指摘のあった「以上のことから」というと、以上のことからというだけで総合的なことを書いているように印象づけられてしまうので、認められた腎毒性については添加物ケイ酸マグネシウムという化合物特有の現象と考えられた。

○福島座長 「以上のことから」を取ってしまって、前の方に続けるということですね。

○林専門委員 続けてしまった方が、今の混乱は少ないのではないかと思います。

○福島座長 一般的に見られるものはないと考えられた。添加物ケイ酸マグネシウムについて認めた腎毒性。これは添加物と入れますか。「『ケイ酸マグネシウム』について認められた腎毒性は、ケイ酸マグネシウムという化学形特有の現状と考えられた。なお」ということにいたしましょう。その方が確かにわかりやすいですね。

○中江専門委員 この「添加物」は要ります。この規格のものでやったとわざわざ書いてあります。

○福島座長 「添加物『ケイ酸マグネシウム』について」と最初にうたっていますね。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 話を戻すようで申し訳ないですけども、先ほどの下痢について、健康影響評価のところでは山添先生が言われたことはそのとおりだと思いますが、それはあくまでも動物のことであって、先ほど来、小泉先生と廣瀬先生が御懸念になっているのは人間

がどうなのかという話なので、そのことも一言、人間ではあくまでも健康影響として下痢を取っていますよということを書いておいた方が混乱がないと思います。

○山添専門委員 要するに安全側の判断として、ヒトの場合にはそれを取っているということですね。

○福島座長 そうすると、それをどこに書き入れますか。

○山添専門委員 最後の食品健康影響評価のところにかけて入れてしまったら。

○福島座長 そのどこに入れるかということです。ADIの後のところに入れますか。安全係数100の後のところ、「なお」の間のところに入れ込むということでもいいですか。いかがでしょうか。

ここのところにJECFAでの判断と、ヒトでは健康影響として取っているということを念のために入れていくということであります。毒性学的にはJECFAの判断プラスほかのことが考えられた。その根拠を入れ込むことにしたいと思います。

ほかによろしいですか。相当時間が経っております。済みません。

そうしましたら、この結果を添加物専門調査会の審議結果として食品安全委員会に報告したいと思います。

○井上専門委員 先ほどの小泉委員長からお話されたことに関して、もしここで小泉先生がそういう議論でわかったよと言われないと、委員会に上げたときに、また却下されるのではないかと思います。廣瀬先生、小泉先生の御意見をお聞きした方がよろしいのではないかと思います。

○小泉委員長 しっかり返事をしなくて済みません。今、座長がまとめられたような形でいいと思いますが、全体を見ますと下痢が結構指標になっていますので、丁寧に見直して、厚労省もこういう書き方だし、動物実験でも19ページなどは最初に下痢が見られるけれども、高用量になるとこれに伴って、さらに肛門周囲の腫脹、発赤、出血。これは下痢の一連症状だと思います。

では、どこから影響なのか、どこから毒性なのかという話になってくるので、先ほど粘血便が出ているのは毒性ととらえられましたね。しかし、下痢がどんどん進めば、ほとんどのヒトは粘血便が出てきますので、どこから区切るのかという問題があります。しかし、皆さんがそういうふうには評価してくださったので、最後にヒトでは下痢が指標になっているということを一言入れてくだされば、私は結構です。

○福島座長 その指標に関しては、確かに下痢そのものの毒性の一般的な解釈としては先ほど申し上げたことですが、それに付随して次の変化が起これば、その変化は毒性

ととらえるというのが今の考え方です。それが一般的な解釈ということであります。

○小泉委員長 それは区切りにくいと思います。動物によっては起こすのも起こさないのもおきまして、早々と粘血便を出すものもおきます。だから、私は一連の健康影響だと思います。影響として見る場合は、もう下痢が発症の指標だと見ています。

○福島座長 問題はすべてがそうかという議論になっていきます。

○小泉委員長 ですから、そういう場合は対照群と比較すればいいです。対照群で起こっていないことはすべて投与による影響と私はみなします。

○福島座長 それはヒトの場合ですね。それはそうだと思います。

○三森専門委員 食品添加物の中にもあるかもしれませんが、抗生物質とか合成抗菌剤の場合には、腸内細菌を変えてしまいます。これによって下痢が起こることは当たり前のことであって、この下痢については有害作用とみなすかといったら、実験動物を用いた毒性試験では有害作用とはみなしていないです。

今回のマグネシウム塩にしても、1,000 mg/kg よりももっと高い用量でなければ下痢は起こらないです。用量が下がってきたら下痢は出てこないということです。そういうものについては、先ほど梅村先生がおっしゃったように、有害作用というのはアドバースエフェクトといって、下痢にさらに出血やそれに伴う器質障害が起こってから毒性とみなしましょうという形で JECFA も評価しているわけですので、私たちはそれを尊重したということなのです。

下痢が起こったら毒性だとみなすのならば、我が国の食品安全委員会はすべてそういう形でこれから評価せざるを得なくなるとは思います。世界の動きと全然違う方向の評価になるかと思えます。そここのところは御理解いただかないと、今までの議論がすべて御破算になってしまいます。水様便が出たらそれは毒性だとみなしましょうということになりますと、これからの食品安全委員会の専門調査会での議論はすべてそこに終結することになります。全然違う方向性に評価は行ってしまうのではないのでしょうか。

○福島座長 もう一つは、今、我々は NOEL を取っています。NOEL を取る場合には、これは当然指標になります。NOEL を取るか、NOAEL を取るかという議論です。少なくとも添加物専門調査会としては、NOAEL を取るという形で来ております。ヒトの場合は NOEL を一般的にとります。そここのところの違いになってくるとは思います。

見上先生、どうぞ。

○見上委員 先ほど三森先生もおっしゃったとおりで私はいいと思います。人間においては下痢をそういうマーカーにしているけれども、同時に JECFA においては先生はおっ

しゃいましたね。それを是非入れてもらわないと、1つの考え方として、食品安全委員会は人間の食の安全を検査するのだとあって、量を忘れてしまって膨大な量で、人間なのでそういう実験はできませんから、ちょっとしたことで反応が出てきたときに、ごっちゃになってしまうと、食品安全委員会もたないと思いますので、私はこの添加物専門調査会の先生方の御意見に賛成です。

○小泉委員長 少し考え方の違いかなと私は思うのですが、例えばキシリトールなどは下痢しか出ませんね。特保などの緩下作用のあるものなどは下痢をメルクマールにする場合があります。今やっているような鉛などは器質的な変化などは全く出ないわけです。そういうのも今、評価し始めているわけですから、どの辺を健康影響と見るのかというのは、非常に難しい領域に入っていると思っています。ですから、何らかの影響があれば、できるだけそれを有害影響として取ってもいいのではないかと思います。

○見上委員 それは物質によって違うと思います。ですけれども、例えば農薬においても動物薬においても、専門調査会でやってくださったことが、これは人間に戻したらこうだからとあって、国際的ステップで今まで来ている評価を食品安全委員会がそれをおかしいと言うのがおかしいのであって、やはり国際的な基準は非常に大切にしなければいけないことですから、委員長とは意見が違いますけれども、そこは何とかしないと食品安全委員会はもたないと思います。

○福島座長 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 JECFA の話が出ていましたので、追加させていただきます。確かに JECFA の方は先ほど来のお話のように、NOEL ではなくて NOAEL で動物実験からは ADI を取っていくという方針です。ただ、それにも増して一番大切にしているのは、ヒトのデータです。

先ほどのように、例えば器質障害を伴わない下痢を NOAEL にとって ADI を設定したときに、ヒトでそのところで下痢が出ると、そこはその下を取ります。今回そういう事例もありましたし、ヒトのデータが最優先ということになっています。

○福島座長 当然それはそうだと思います。このものに関して、評価できるだけのヒトのデータがないということです。したがって、我々としては動物でのデータから判断しているということになります。

これは見上先生が言われた場合にも、確かにケース・バイ・ケースだと思います。すべてがチャート式に行くものではないと思います。我々は今回のマグネシウムに関しては、すべて下痢というのは高用量で認められています。しかし、それはこれまでの説明、我々

の解釈ということから一致して、NOELとしては取る。ヒトの場合はNOELですね。しかし、NOAELとしては取らないという判断をしたということでもあります。健康影響と見たときには、動物でいうNOELの考え方を取っております。

しかし、国際的に動物実験の方のデータというのは、NOELをやめてNOAELを取ろうというのが国際的な基準となっております。したがって、我々の調査会においてもそのように対応してきているということでもあります。

そういうことですけれども、今いただきました御指摘を踏まえて、食品健康影響評価のところに理解されるような形でしっかりと入れ込む形にしたいと思います。今日の議論を踏まえまして、事務局で案を作っていただきましたのを委員の皆様にもメールで配信いたします。そして、それをしっかりと確認した後に、今日の結論を踏まえて、次のステップに行くというふうにしたいと思います。よろしいですか。

その次のステップというのは、食品安全委員会に報告するということでもあります。そこで、また井上先生の御懸念のことが今日はクリアされると思いますけれども、今日の町会としては、そういう結論にしたいと思います。何かございますか。

○北條評価課長 今の下痢の取扱いについては、ここの専門調査会での御見解というのは、一定でまとまってきたと思っております。ただ、私は中座しておりましたけれども、お聞きするうちにいろいろなところを御指摘いただいているようですし、今のところの文言の入れ方であるとか、これについては事務方の方で十分整理をさせていただいて、先生方に御確認をお願いしたいと思っております。

一方で、これはケイ酸マグネシウムにつきましては、諸外国においては今のところADIは設定をしないというところで評価が終わってしまっていて、今回は日本の評価で、ケイ酸マグネシウムについては腎毒性を指標としてADIを設定するというのをこれからオープンにしていくわけでございます。

気になるのは、そういう意味で国際的な評価で、日本で外へ出していくということで、しかもADIの設定を出してくれるということで、評価書については、場合によってはJECFAとか必要なところに、日本としての提案もしていく必要が出てくるのではないかと考えております。

そういう意味では、この評価書自体かなり精査をしておいた方が、追って英訳などをして出したときに、後でいろいろと議論にならなくて済むかなと思っております。そういう意味で一度、事務方の方でもロジカルを整理できているかどうかとか、あるいは先ほどの下痢の取扱いなどを含めて、内容的に点検をさせていただきたいと考えております。

したがいまして、専門調査会における議論は、ひとまず今日は終了ということになりますが、場合によっては次回調査会の中で確認をさせていただくことも必要になるかもしれないということでございます。

○福島座長 わかりました。今の JECFA の判断と我々の判断が違うということの大きな根拠は、最新のイヌのデータが出たということですね。しかも、そこにおいて我々としては腎病変、腎毒性が見られたと。これをもって **not specified** にはできないだろうという判断です。ですから、今、言われるようなこともきちんと書き込むことが必要で、そういう面と言うと違いますから、必要があると思います。

そのこの辺りも一遍事務局に踏まえてもらいまして、きちんと書いたものを皆さんに見てもらいたいと思います。私としては、ここで結論は出たというような解釈で行きたい。もう一度、全部きちんと皆さんにメールを通して見てもらって、それをまた最終的にここに出してよろしいでしょうかというようなことは最終的に必要かもわからないですけども、今日の議論を踏まえたと、それを見て皆さんから意見が出てきて、もう一度この場で最終確認をした方がいいとなったら、そのときはこの調査会でもませてもらう。皆さんの了解が得られたということでしたら、上の食品安全委員会の方に出してもらいたい形にしたいと思いますが、いいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 それでは、そういたします。ありがとうございました。

それで御意見がないという前提の下でお諮りいたしますけれども、本件に関する評価の報告書を作成しまして、皆さんに見ていただいて、よしとした場合に委員会に報告するということにいたします。

そのときの原案の作成は、まず私が事務局と作って皆さんにお諮りをする。その結果を踏まえて、しっかりとしたものになりたいと思いますので、メール等でお送りする報告書について盛り込むべき事項がありましたら、積極的に事務局の方に御連絡をいただきたいと思います。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。今後の進め方について、一応説明してもらえますか。そのままスムーズに行った場合です。

○角井課長補佐 今、座長の方からお示しいただいた筋道で進めさせていただきたいと思います。よろしく申し上げます。

○福島座長 今日はもう一つ案件がありましたが、それは次回以降に回したいと思います。

その他のところで何か事務局の方から説明はありますか。

○角井課長補佐 議事の「(3) その他」について、特に事務局の方ではございません。

○福島座長 何か全般を通じてで結構ですけれども、御意見がございましたら、どうぞ。

ないようでしたら、本日の添加物専門調査会の議事を終了いたしますので、次回の予定について、事務局の方から御連絡をお願いいたします。

○角井課長補佐 添加物専門調査会単独の次回会合としましては、10月20日火曜日の14時から御審議をいただくことを予定しております。

○福島座長 そうしましたら、私の方から一言、言葉を述べさせてもらいたいと思います。既に御承知の方が見えると思いますけれども、9月末をもちまして、この専門委員を退任することになりました。これまで長く、専門委員として、座長として、皆様方からいろいろな御助言、御教授をいただきまして、この調査会を進めてまいりました。ありがとうございました。

私にとりましては、いろいろなことはあったと思いますけれども、つつがなくこの調査会の進行ができたと思っております。それがひいては、口幅ったい言い方ですけれども、国民の健康の維持増進に、食品添加物を介して役立ったと思っております。先ほど、つつがなくと申しましたが、いろいろと御迷惑をかけたことがあると思いますけれども、お許しいただきたいと思います。

どうしてもこういうときになりますと、この年寄りは一言言いたいことがありますので、私の感想とこれからということで1分だけ、考えましたことを話させてもらいたいと思います。メモを作ってきたのですけれども、皆さんが当たり前のことと思われることをこれから言うと思います。

すなわち科学の進歩と食生活の向上というのはパラレルの関係にあります。しかし、このところでどうしても求められる大命題としては、当然のことですけれども、食の安全性確保ということだと思います。その食の安全性確保ということを心がかけて、私はこの添加物専門調査会で対応して参りました。

そのところで要求されるのは、これは先日この食品安全委員会から出された声明文でもありますけれども、サイエンスということでもあります。サイエンスに基づいた評価をするということが基本的なことだと思います。私は委員をやってきました間にいろいろなことを考えました。それはイデオロギーであるし、経済であるし、政治であるし、そういうものに左右されない。私がもう一つ思ったことは、利己的なヒューマニズムに左右されないということを入れてやってきたつもりであります。

この専門調査会におきましては、各分野の代表の先生方が先ほど言いましたようなイデオロギーとか政治とか経済とか利己的なヒューマニズムというものの代表でないという立場で、サイエンスに基づいて議論していただいたとっておきまして、その点は感謝をしておりますし、今後もそのようなサイエンスに基づいた議論をしていただきたいと思います。

しかし、もう一つ申し上げたいのは、とはいいいながら、自然への素直な応答というものも必要ではないかということでございます。すなわち、どういうことかといいますと、科学に支配されてはだめだということであるし、一方でそのことは人間が科学を支配することだと思っております。そのようなことをこの年寄りが申し上げておきたいと思っております。こういうことを言うのも年寄りの権利でありますし、義務であります。ですから、権利の一つを言ったということで御理解いただきたいと思います。どうも長々とありがとうございました。

(拍手)

それでは、以上をもちまして、第 78 回「食品安全委員会添加物専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。