

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 153 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成28年7月22日（金） 14:00～17:14

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) ステアリン酸マグネシウムに係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

梅村座長、石塚専門委員、伊藤専門委員、佐藤専門委員、高須専門委員
塚本専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、中江専門委員、西専門委員
北條専門委員、松井専門委員、森田専門委員、山田専門委員

(食品安全委員会委員)

山添委員、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、池田評価情報分析官
高橋課長補佐、後藤評価専門官、治田係員、新井参与

5. 配布資料

資料1 ステアリン酸マグネシウムの食品健康影響評価に係る補足資料

資料2 添加物評価書「ステアリン酸マグネシウム」（案）

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第153回「添加物専門調査会」を開催いたします。

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

本日は、14名の専門委員に御出席いただいております。

なお、石井専門委員、宇佐見専門委員、久保田専門委員、祖父江専門委員、高橋専門委員は御都合により御欠席との御連絡をいただいております。

また、食品安全委員会からも、委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元に「第153回添加物専門調査会議事次第」を配付しておりますので、御覧いただきたいと思ひます。

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

○後藤評価専門官 資料の確認の前に、事務局で人事異動がありましたので、御報告させていただきます。7月1日付で評価第一課に、鹿田の後任として治田が着任しております。

○治田係員 7月1日付で参りました治田と申します。

どうぞよろしくお願ひいたします。

○後藤評価専門官 それでは、資料の御確認をお願ひいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、

資料1「ステアリン酸マグネシウムの食品健康影響評価に係る補足資料」

資料2「添加物評価書『ステアリン酸マグネシウム』（案）」

でございます。

資料の確認につきましては、以上でございます。

過不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

議事（1）「ステアリン酸マグネシウムに係る食品健康影響評価について」です。

本品目の特定企業は「一般社団法人国際栄養食品協会」、「公益財団法人日本健康・栄養食品協会」です。

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

なお、議事（1）「ステアリン酸マグネシウムに係る食品健康影響評価について」に関する審議につきまして、次の専門委員の先生方が文献の作成に関与しておりますので、御報告いたします。

文献50「グッドマン・ギルマン薬理書（下）」につきましては、石井専門委員が訳者でいらっしゃいますが、本文献は、特定企業からの依頼で作成されたものではなく、一般に入手可能な成書であり、調査審議等に参加しないことになる事由には該当しないことを申し添えます。

文献75「塩化マグネシウム六水和物のラットを用いた催奇形性試験」につきましては、宇佐見専門委員が共著者でいらっしゃいますが、本文献は査読を経て公表された科学論文であり、調査審議等に参加しないことになる事由には該当しないことを申し添えます。

文献83「厚生労働科学研究成果報告書『食品添加物の規格試験法の向上及び摂取量推定値』」につきましては、佐藤専門委員が分担研究者でいらっしゃいますが、本研究は添加物「ステアリン酸マグネシウム」に限らず、添加物一般の摂取量推定値の報告であること、

本品目の特定企業からの依頼で作成されたものではないことから、佐藤専門委員が調査審議に参加したとしても、中立公正を害するものにはならないと考えられます。

以上でございます。

○梅村座長 文献50の石井専門委員の件につきましては、当該資料は特定企業からの依頼で作成されたものではなく、一般に入手可能な成書であること。また、文献75の宇佐見専門委員の件につきましては、当該資料は査読を経て公表された科学論文であることから、調査審議等に参加しないことになる事由には該当しないとのことで問題ないと思われま

次に、文献83の佐藤専門委員の件につきましては、本研究報告書は、添加物一般の摂取量推定値の報告であること、また、本品目の特定企業からの依頼で作成されたものではないことから、通常どおり審議に参加いただくのが適切かと考えられますが、いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 そのほか、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 それでは、議事(1)「ステアリン酸マグネシウムに係る食品健康影響評価について」です。

なお、本日、佐藤専門委員は、所用により途中までの御出席とのことですので、審議順を一部変更して「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」から始めたいと思います。

それでは、評価書案について、事務局から説明してください。

○高橋課長補佐 まず、資料の取り扱いについて御説明させていただきます。

参考文献等につきましては、タブレット端末を御参照いただければと思います。参考文献のうち、31、33、34、35、76、77、78の7つの文献につきましては、ファイルの1枚目にマスキングと記載がございまして、グレーにマスキングされた箇所が要請者等の知的財産等に係る情報ですので、一般には非開示となっております。

なお、要請者より、この非開示部分に関しましては、専門家が当該品目の安全性を審議する際に必要不可欠とみなしたデータについては、言及または資料中に記載することを妨げるものではありませんとの申し出がございましたので、本専門調査会において安全性を御審議いただく際に必要不可欠とみなしたデータについての御発言、評価書への知見の記載は可能でございます。

よろしく願いいたします。

資料に基づきまして、御説明をさせていただきます。

資料1は、前回の専門調査会のご審議を踏まえて要請者に追加提出を求めた資料について提出されております。1枚おめくりいただきまして、1は体内動態の資料、2、3は一日摂取量に関する資料でございます。

内容につきましては、資料2「添加物評価書『ステアリン酸マグネシウム』(案)」により御説明させていただきます。

資料2の51ページ「Ⅲ. 一日摂取量の推計」でございます。前回からの修正部分を中心に御説明させていただきます。

まず、51ページの16行目でございますが、ステアリン酸マグネシウムの摂取量について、ステアリン酸の摂取量とマグネシウムの摂取量にそれぞれ分けて推定しております。ただ、ステアリン酸の摂取量につきましては、要請者から提出された値は1.12 mg/人/日ですが、評価書案では、佐藤先生の御意見を踏まえ、脚注14に考え方を記載いたしまして、1.13 mg/人/日とさせていただいております。

次に、52ページの「(2) 添加物『ステアリン酸マグネシウム』の使用量からの推定」でございますが、前回の御審議を踏まえまして、サプリメントからの摂取量と錠菓からの摂取量を区分してございます。

53ページの1行目が、「①カプセル、錠剤等のサプリメントへの使用に係る推定」でございます。本文につきましては、記載の整備をいたしました。四角囲みでございますが、前回の御審議で、錠剤の摂取量に関する3×2×2という仮定について、どういった根拠で記載されたのかとの御質問がございましたので確認いたしました。

これは、過去に評価いただいた添加物「ポリビニルピロリドン」の評価要請の際に仮定されたものでございまして、第38回添加物専門調査会において、この仮定は妥当なものであろうと当時の先生から御発言をいただいております。

このあたりの資料につきましては、事務局追加文献6、7として御用意しております。

中江先生からこの件について御意見を頂戴しておりますので、後ほど御説明いただければと思います。

次に、54ページの1行目から、ステアリン酸としての摂取量に換算した値を追記してございます。換算の考え方につきましては、先ほど申しました佐藤専門委員のご意見を踏まえたものでございます。

54ページの5行目から「②錠菓への使用に係る推定」でございます。これは、要請者から、新たに提出された資料1に基づいて記載したものでございます。

錠菓の喫食量として、平成24年の国民健康・栄養調査の結果のキャンディー類の摂取量0.3 gを用いまして、これに、ステアリン酸マグネシウムの使用量である2%を乗じて、9行目のとおり、一日推定摂取量として6 mg/人/日とされております。

54ページの四角囲みに森田先生から前回いただいた御意見がございました。更に55ページの四角囲みのとおり、森田先生から新たに御意見を頂戴しております。森田先生から新たな資料を御示唆いただきましたので、事務局追加文献8、9として御用意しております。

「(2) 添加物『ステアリン酸マグネシウム』の使用量からの推定」は以上でございます。

次に「(3) 食事由来の摂取量」でございますが、55ページの4行目から、食事由来の摂取量について記載してございます。これは要請者から新たに提出された資料でございます。

Yoneyamaらの文献のエネルギー量としての数値から換算し、ステアリン酸とパルミチン酸の摂取量を算出されております。

56ページの2行目から「②マグネシウム」でございますが、記載を整備したものでございます。

15行目から「(4) 一日摂取量の推計等のまとめ」といたしまして、(2)の①と②の値を合計した値をここに記載させていただいております。

「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」については、以上でございます。

御審議をお願いいたします。

○梅村座長 それでは、前回の審議のときに議論された通り、一日摂取量の推計等をサプリメントと錠菓と食事由来の3つに分けて記載する形に改訂されております。

その前に、そもそも51ページの16行目のステアリン酸の摂取量なのですが、ここに佐藤先生からコメントがありますけれども、少しお話ししていただけますか。

○佐藤専門委員 ステアリン酸マグネシウムは、ステアリン酸のカルボキシ基の2つのプロトンが1つのマグネシウムと置きかわったもので、そこからマグネシウムを除くとステアリン酸2分子より水素2原子分少ない分子量となるのですが、摂取量の値は、ステアリン酸としての数字なので、それであればここでも、ステアリン酸イオンではなくステアリン酸の値で計算したほうがよろしいのではないのでしょうかということで、この数字を変更していただきました。

○梅村座長 ありがとうございます。

この点について、よろしいですか。何か御質問等はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、一つずつ行きたいと思うのですが、まず一つ目は「①カプセル、錠剤等のサプリメントへの使用に係る推定」のところで、錠剤等から摂取される際の計算方法について、前回、中江先生から御質問をいただいたのですが、何か。

○中江専門委員 これにつきましては、その後、事務局でも御検討いただきまして、一応現時点では53ページの四角囲みのようになっております。ポリビニルピロリドンのときにこう決めて、その後も幾つかの案件で踏襲しているということなので、別にそれ自体がいけないというわけじゃありませんが、私の意見としては、そういう根拠ですというのを、できれば脚注でも書いておいてほしいと希望します。

ただ、お聞きしたいのは、場所を忘れましたけれども、規格基準改正要請者からの資料であるという文言があちこちにありますが、それらの部分でこの根拠について説明されていると読み込めるかということです。

○梅村座長 53ページの9行目です。

○中江専門委員 53ページの9行目ですか。いやここではないのですけれども、それらの部分で一応読み込めるというような議論もあり、あるいは議事録に残るということでもあるので、このままでいいと皆さんがおっしゃるならそのままでいいのです。けれども、

より親切なのは、最初に申し上げたように、脚注かどこかで、この根拠がポリビニルピロリドンの云々という、「事務局より：」と書いてあるようなことをベースにした一文があることだという気はします。

○梅村座長 そのあたりはいかがでしょうか。

食品安全委員会の添加物専門調査会として強くこの方法で行くというところまでは、実は余り議論は成熟してはいない。ただ実際、当時の専門の先生には、その方法でよろしいだろうという意見は頂いていて、それを踏襲しているということなのですが、どうなのですか。そのあたりはどこまで書き込んだほうがいいのかというところなのですけれどもね。

ただ、中江先生が前回、疑問を持たれたように、これは一体何を根拠にしているのかというところがありますよね。

○中江専門委員 前回、申し上げたのは、サプリメントなので、医薬品とかと違って、幾ら飲もうがコントロールできないという懸念が、基礎にあったからです。

でも、そんなことを言い出したら、今度は何も推計ができないので、一定の基準をつけざるを得ない。それがポリビニルピロリドンのときの、専門委員からこれでいかがかというのがあり、一応議論の結果、その評価書ではそうしたと、それが一つの根拠になるというか、専門家の意見としての根拠になります。しかもその後、別件で同じものを踏襲しているという議論の積み重ねがありますから、今回もそれにのっとったということであれば、それはそれで、少なくともこの評価書においては整合性があると思います。

○梅村座長 どのような形でその記録を残すかというあたりなのですけれども、今、ここで議論されたのが議事録に残るということで、中江先生にも御指摘していただいたように、規格基準改正要請者からはそういうものを仮定した値だということが本文の中に記載されています。どうでしょうか。このままでよろしいですか。

あえて書くとして「本専門調査会としては、規格基準改正要請者からの仮定を是認し」とかいう言葉を入れるかどうかという話になるのだらうと思います。

いかがでしょうか。何か御意見はございますでしょうか。どうでしょうか。入れますか。入れないですか。そのままでいいですか。

どうぞ。

○頭金専門委員 是認するというところまでの根拠は強くないと思います。

○梅村座長 では、このままでよろしいでしょうか。

一応議論があって、この方法はこれまでのやり方を踏襲していたということが確認されたというところで、今回は済みということで、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

そのほかに何か、どうぞ。

○中江専門委員 それはそれでいいのですけれども、ということは今後少なくとも添加物専門調査会において同様にするという理解を共有したということでもよろしいですか。

○梅村座長 そう思っています。特段の新たな情報がない限りはこの方法でやっていくということだと思います。

ほかにございますか。このサプリメントのところですが、よろしいですか。

それでは「②錠菓への使用に係る推定」なのですが、森田先生、お願いします。

○森田専門委員 今回、要請者から国民健康・栄養調査の結果が示されまして、キャンディー類の中に含まれるということで、キャンディー類の総摂取量の総平均の0.3gを用いて計算してきました。しかし、55ページの意見にも書かせていただいたのですが、追加の資料9につけていただいたように、もちろん年齢による幅が非常にありまして、例えば一番高いところだと子供になるのですが、キャンディーだったら、1～6歳だと平均で1.5gという部分もございます。

もう一点は、ここに書かせていただいたように「eーお菓子ねっと」というお菓子の生産量を出しているサイトがありまして、この中では錠菓は「その他菓子」の中には入っています。サイトの文章を読みますと「その他菓子の中では錠菓、清涼菓子が順調に推移したため」という表現がございますので、恐らく錠菓、清涼菓子としてもきちんと生産量を把握しているのではないかと思いましたので「eーお菓子ねっと」に聞いたらわかるのではないかと、ということを経験のほうに気付かしまして、そう申し上げたのです。

ただし、その他の生産量が211,738トンなのです。これが全部錠菓ではありませんけれども、例えばキャンディー類などもこの生産量統計になると、169,000トンというトン数になりまして、これで計算すると、国民1人当たり平均的に食べたとしても国民健康・栄養調査の1日当たり0.3gということではなくて、3.6gくらいにはなります。

当然、国民健康・栄養調査はこういう菓子類とか嗜好品は非常に精度が落ちるということはおもうわかっておりますので、そのぐらいの差は出るかなと思います。この総平均をとるよりは、国民健康・栄養調査の年齢階級で一番高い値、もしくは「eーお菓子ねっと」でここに書いてある、例えば211,738トンですと、総平均で1日当たりを求めても4.5g程度ということがございますので、もちろんある程度過剰な見積もりかもしれませんが、そのような値を使うのがよいのか。申請者の計算通り、総平均の0.3gを使うのが適切かどうか。ということをお考えました。

これまでもこういったものに関しましては、過少見積もりにならないようにということと、特に小児等、子供等で大量に摂取する者がいないかは注意してまいりました。国民健康・栄養調査を使うのであれば、一番多いところをとるか、もしくは今、申し上げましたように生産量がある程度わかるのであればその値からの計算でいくか。もう一つは、先日申し上げていましたように、いわゆる錠菓の大量摂取が問題になっていると考えるのであれば、これも仮定になりますが、錠菓1箱当たりで、ざっと調べましたところなのですが、一番多いもので大体1箱当たり35gというものがございましたので、これで計算しますと、今、計算で出ているものの約100倍のステアリン酸マグネシウムの摂取量になります。

ただ、いずれにしてもマグネシウムの1日摂取量としては何十mg単位ですので、もちろんそれほど大きく問題になるところにはかかってこないと思います。

以上です。ご議論いただければと思います。

○梅村座長 幾つか御提案があったのですが、佐藤先生、御意見をいただけますか。

○佐藤専門委員 摂取量として最大をとるのか平均をとるのかは、何と比較するかによって変わるのかと思います。普通、ADIなどと比較するのであれば、結局一生涯同じ量をずっと食べ続けても大丈夫な量と比較するので、平均でいいのかなと思うのですが、今回の場合、何に対して比較するかがよくわからないのです。サプリメントのほうは結局健康のために皆さんずっと食べ続けるということで、同じ量をずっと食べ続けることがあろうと思うのですが、錠菓の場合は一生涯、毎日1箱ずつを食べるのかなというのが気になります。その過剰の見積もりも、過小評価にならないという点では、あると思うのですが、どこまでやればいいのかというのがよくわからないので、皆さんの御意見を伺いたいと思います。

○梅村座長 使うデータとして、国民健康・栄養調査結果はどうですか。

○佐藤専門委員 先ほどおっしゃった最大値をとるというのも、考え方によっては、こういう場合はあってもいいのかなと思います。

○梅村座長 国民健康・栄養調査を使うのであればということですね。

○佐藤専門委員 公的な文献の、はっきりオープンになっているものの中から一番大きい量を、何歳では最大これぐらいでしたという形で、数字として出してもいいのかなと思います。

○梅村座長 西先生、何か御意見はございますか。

○西専門委員 国民健康・栄養調査のデータを使うのはいいとは思っているのですが、**「eーお菓子ねっと」**のデータが生産量なので、これまで摂取量の推計でこういった生産量を使っていたのかどうかは、私はよく承知していませんが、実態に近いという点では摂取量、国民健康・栄養調査のデータ、しかも平成24年拡大調査ということでデータも多いということで、採用しようということになっていますので、国民健康・栄養調査のデータで、全数の平均値を用いるのがいいのかなと思っています。

○梅村座長 このままがいいということによろしいですか。

○西専門委員 そうです。

○梅村座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○森田専門委員 これはADIとULとの差だと思うのですが、ULの場合は一生涯それを食べ続けた場合に問題が出る量ではなくて、短期であっても、特にマグネシウムなどのULはもともとが短期にそれだけの量を食べたら下痢等を起こしてということなので、一生涯これだけの量を食べ続けたときに初めて健康障害が出るという考え方とはちょっと違います。少しそれはADIと違ってくると思います。

○梅村座長 むしろADIであれば平均値でもいいのではないかというお話でしたか。

そのあたりは先生、どうですか。

○森田専門委員 ですから、最終的に栄養成分の場合はADIと比べるか、ADIが設定できないものが多いので、ULと比較してどうこうというようなことを、最終的に食品健康影響評価にこれまで書いてきました。従って、ULと比べてどうかというか、ULの量に対して非常に少量であるのではという言い方をするのであれば、短期投与の急性的な影響を考えてもよろしいかと思います。

○梅村座長 そういう場合は最大量のほうをとったほうが良いということですよ。

○森田専門委員 そういう意味では、最大量をとったほうが良いと思います。

○梅村座長 今回の場合は、ADIと比べる。

○森田専門委員 いえ、ADIを設定しないと書いてあったので、そういう場合はマグネシウムに関しましては、ULに対して、という言い方になると思います。

○梅村座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 過去の殺菌剤の御議論の際に、喫食量は平均値を用いているが、使用量は、一番高い値であるので過小な見積もりにはならないのではないかというご意見が、当時の先生からあったかと思います。

このように、食品の喫食量については、国民健康・栄養調査の平均値を使ってきた経験がございます。また、今回のように対象食品が錠菓であることを理由に、国民健康・栄養調査ではないほかの調査結果を使うとなりますと、対象食品によってケース・バイ・ケースで生産量データを探すということになってしまうのかなということにつきまして、少し懸念があるところでございます。

○梅村座長 森田先生からの御発言は、国民健康・栄養調査は錠菓類とか、そういうお菓子類は低く出てしまうというお話ですか。

○森田専門委員 もちろん分類として独立してないというのがございます。キャンディー類という中に入っています。菓子の生産量統計であれば錠菓の生産量があるのではないかと考えたので、ご提案というかご紹介したというのが一点です。

いわゆる嗜好品に関しては、覚えているか覚えていないかで、摂取量の申告は大きく違って来る、例えばお茶を何杯飲んだなどは正確にはなかなか出ないのです。そういった事柄から、摂取量が低目に出てもそれは当然なのですけれども、それを踏まえた上で、この値を使うのであればよろしいかと思います。あと、ちょっと話がずれるのですが、そういう小児と、特に注意が必要な年代に関しては、別途、食品健康影響評価のところで注意事項を書いたということは以前にもあったかと思うので、今回であれば、例えば国民健康・栄養調査の結果を見たところ、総平均と小児とを比べるとかなりの差があるのでということ、評価に書き加えるのも一つだと思います。

○梅村座長 そのあたりはいかがでしょうか。

西先生、何かございますか。

○西専門委員 先ほど申しましたように、生産量ではなくて摂取量という考え方でいいと思っ
ているのですけれども、森田先生の御説明の繰り返しになりますが、錠菓がキャン
ディー類に含まれているということで、キャンディー類を使ったとしても、過大評価になる
ことはあっても過小評価はまずなくて、その中で、あとは考え方で総数の0.3 gを使うのか
1～6歳の1.5 gを使うのかというあたりの議論だと思うのです。

○梅村座長 ほかにございますか。

森田先生も国民健康・栄養調査結果を使うということ自体はよろしいですか。

○森田専門委員 これは今までもそうですので、はい。

○梅村座長 ただ、それで高い年齢層の数字をなお書きでいくか、それを数字として出す
かということですか。

そのあたりはいかがでしょうか。御意見がございますでしょうか。

これは先の議論になりますが、ULを使うわけではなくて、ただADIを設定しないという
方向にすると言うのは、ADIを使わないわけではなくて、ADIを設定しないという意味な
ので、ULを使うわけではないのですけれども、一応今のところの議論ですと、データとし
ては国民健康・栄養調査結果を使うことには問題ないだろうということですが、平均値と
比べるとある年代層で3倍から5倍ぐらいの高い値になるということですか。それをどの
ような形でここに入れていくかということですか。

どうぞ。

○高橋課長補佐 ただ今、54ページの8行目に0.3 gと書いてございますが、例えば脚注に、
これは総数の平均であり小児の1から6歳の値は1.5 gである旨を書かせていただくのは
いかがでしょうか。記載することにより、先生方は、この点も踏まえた上で御検討いた
だいたということが明確になるのかと思います。

なお、仮に喫食量を1.5 gで計算しますと、一日摂取量は30 mg/人/日になるのですけれ
ども、サプリメントからの摂取量が相当多いので、錠菓からの摂取量が6か30かというこ
とは、最終的な合計の数値には、あまり影響はないものと思います。つきましては、評価
書案の記載につきましては、先生方に御検討いただいたことを踏まえ、0.3 gの説明として
脚注を書かせていただくというのも一つの案ではございますが、いかがでしょうか。

○梅村座長 森田先生からも御提案いただいた案なのですが、それでよろしいですか。

評価のところではもっと大きい摂取経路があるので、余り大きな問題にはならないのか
もしれないのですが、考え方の問題なのです。

○森田専門委員 検討したということを入れていただければいいかと思います。

○梅村座長 わかりました。

物によって変えるよりはなお書きで処理したほうがよろしいかと思いますが、よろしい
ですか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、引き続き「(3) 食事由来の摂取量」についてですけれども、55ページの6行目からの記載が新しく要請者から提出されたところ です。佐藤先生、お願いします。

○佐藤専門委員 文献からの値ということで、特に問題ないかと思 います。

○梅村座長 森田先生、よろしいですか。

○森田専門委員 こういう推定でよろしいかと思 います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに何かございますか。

ステアリン酸だけではなくてマグネシウムのところまで、ここは本質的なことではないのかもしれないのですが、いろいろ訂正も入っていますが「(3) 食事由来の摂取量」全体についてでもよろしいですか。何かございますか。

よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、次に、「I.評価対象品目の概要」について、前回からの修正点を事務局から説明してください。

○高橋課長補佐 御説明させていただきます。

冒頭にお戻りいただきまして、6ページでございます。13行目と17行目で、分子式の記載を修正させていただいております。その他、佐藤先生から幾つか修正をいただいております。

7ページ、9行目から、医薬品分野等で使用されている旨を追記させていただいております。

19行目の下の四角でございますが、事務局から、ステアリン酸マグネシウムの構成成分のステアリン酸とマグネシウムにつきまして、それぞれ栄養成分であること、常在成分であること等を追加したほうがよろしいかということ伺いました。今日、御欠席でございますが、久保田専門委員から、特に言及する必要性は低いとのことですが、書いたほうがよいというご意見であれば反対はいたしませんといただいております。

この点は、評価のところの後ほどご検討いただければと思います。その他幾つか記載を整備させていただいております。以上でございます。

御審議をお願いいたします。

○梅村座長 分子式のところを佐藤先生から御指摘いただいたと聞いています。

○佐藤専門委員 分子量が何年の原子量表に従うかによって若干異なってきますので、またもうちょっと事務局と相談させていただきたいと思 います。

分子式についても、この書き方がいのかどうかも検討させていただきます。

○梅村座長 このあたりはよろしいですね。

あとは今、事務局からもあったのですが、我が国における使用状況で、7ページの14行目からですけれども、ステアリン酸マグネシウムの構成成分であるステアリン酸とマグネ

シウムが必須栄養素で、体内常在成分で食品常在成分だということを記載する必要はないかというお話なのですが、いかがでしょうか。

実は評価のほうに関係してくるのですけれども、ステアリン酸のほうでかちっとしたNOAELが出ないので、その辺をこの食品常在成分でという理由でいこうという、つまり、安全性に懸念はないという筋立ての中に組み入れたいと考えているところがありまして、もしそうだと、このあたりで少し述べておいたほうがいいのかなどというところもあったのですが、久保田先生は、ほかのところでも話が出ているのであえて述べなくても良いのではないかということもおっしゃっているのですが、いかがでしょうか。

評価のところでも御議論いただければいい話ではあるのですけれども、今、ここで決める必要はないのかもしれないのですが、特に御意見がなければとりあえず先に進みますが、いかがですか。よろしいですか。

それでは「I. 評価対象品目の概要」について、全体でもよろしいのですが、何か御質問等はございますでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 それでは、前回未審議の「2. 毒性」の「(3) マグネシウム塩」について、事務局から説明してください。

○治田係員 それでは、事務局より、33ページからマグネシウム塩の毒性につきまして、御説明いたします。14行目の「(3) マグネシウム塩」からでございます。

まず、15行目に「①急性毒性」とございまして、このような記載をさせていただいております。

続きまして、22行目に「②反復投与毒性」とございまして、こちらは幾つかの試験について記載しております。

まず、23行目から「a. マウス13週間反復投与試験 (Tanakaら (1994)、リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用)」とございまして、こちらはマウスを用いて塩化マグネシウム・六水和物を投与した試験でございます。こちらについて、34ページの9行目から11行目の記載ですが、担当の専門委員の御判断を踏まえて削除しております。

本試験につきましては、35ページの12行目からになりますけれども、本専門調査会として、本試験におけるNOAELを雌雄とも1.25%との御判断をいただいております。

続きまして、35ページの17行目から「b. マウス96週間反復投与/発がん性併用試験 (Kurataら (1989) (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))」でございます。こちらにもマウスを用いて塩化マグネシウム・六水和物を投与した試験でございます。36ページの16行目からになりますけれども、本専門調査会として、本試験におけるNOAELの判断を行うことは適切ではないとの御判断をいただいております。

続きまして、36ページ21行目の「c. ラット90日間反復投与試験 (瀧澤ら (2000)、リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用)」でございます。こちらはラットを用いて塩化マグネシウム・六水和物を投与した試験でございます。

こちらについてですが、37ページの2行目に「表12-2 毒性所見」とございます。この中の一過性の軟便についてですが、担当の専門委員の御判断を踏まえて、毒性所見からは削除し、かわりに38ページの2行目に記載を移してございます。詳細については、後ほど御説明をいただければと思います。

本試験についてですが、39ページの20行目からになりますけれども、本専門調査会としては、本試験におけるNOAELを雄で0.5%、雌で2.5%との御判断をいただいております。

なお、本試験における雄のNOAELは0.5%、マグネシウムとしては37 mg/kg 体重/日ですが、この値は動物試験の中で一番小さな値であり、後ほどまた触れますので、あらかじめ御説明いたします。

本試験の各所見については、中江専門委員、塚本専門委員、高橋専門委員から御意見をいただいておりますので、後ほど御説明いただければと思います。

続きまして、41ページの2行目の「d. ラット90日間反復投与試験（リン酸一水素マグネシウム評価書（2012）で引用（厚生労働省委託試験報告（2007）、GLP））」でございます。こちらはラットを用いてリン酸一水素マグネシウム・三水和物を投与した試験でございます。本試験につきましては、43ページの14行目からになりますけれども、本調査会としては、本試験におけるNOAELを雌雄とも5%との御判断をいただいております。

続きまして、43ページ19行目から「e. ラット90日間反復投与試験（厚生労働省委託試験報告（2000）（リン酸一水素マグネシウム評価書（2012）で引用、GLP））」でございます。こちらはラットにリン酸三マグネシウム・八水和物を投与した試験でございます。

44ページの3行目に「表14-2 毒性所見」とございまして、担当の専門委員の御判断で一部追記をしております。

本試験につきましては、46ページの15行目からでございますけれども、本専門調査会といたしまして、本試験におけるNOAELを雄雌ともに1.5%との御判断をいただいております。

本試験につきましては、高須専門委員、塚本専門委員、高橋専門委員、中江専門委員から御意見をいただいておりますので、後ほど御説明いただければと思います。

次に、47ページの2行目の「③発がん性」についてでございます。こちらは3行目から「a. マウス96週間反復投与/発がん性併用試験（Kurataら（1989）、リン酸一水素マグネシウム評価書（2012）で引用）（再掲）」とございまして、マウスの試験について記載をしております。

こちらは35ページに記載したものと同一試験でございまして、16行目から、本専門調査会としては、本試験において発がん性の懸念はないとの御判断をいただいております。

次に、48ページの2行目から「④生殖発生毒性」についてでございます。こちらは3行目から「a. ラット発生毒性試験（宇佐見ら（1996）、リン酸一水素マグネシウム評価書（2012）、ケイ酸マグネシウム評価書（2010）で引用）」とございまして、ラットの試験について記載をしております。本試験については、28行目から、本専門調査会としては母

動物及び胎児に対するNOAELは800 mg/kg 体重/日であり、催奇形性は認められないとの御判断をいただいております。なお、事務局で換算値を追記いたしましたので、補足いたします。

同じく49ページに「⑤一般薬理」とございまして、7行目から19行目のように記載しております。こちらにつきましては、本日、御欠席ではございますが、石井専門委員より、本案で問題ないとの御意見をいただいておりますので、御紹介いたします。

最後になりますけれども、49ページの21行目から「⑥ヒトにおける知見」でございます。こちらですが、22行目から「a. IOM (1997)」とございまして、IOMの記載を森田専門委員の御指摘を踏まえて追記しております。また、本文案についても、森田専門委員に御確認いただいております。

こちらについて、50ページの一番下の四角囲みですが、松井専門委員、祖父江専門委員、森田専門委員から、厚生労働省が出している医薬品・医療機器等安全性情報「酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」について御意見をいただいておりますので、後ほど御説明をいただければと思います。

事務局からは、以上になります。御審議のほど、よろしく願いいたします。

○梅村座長 それでは「①急性毒性」「②反復投与毒性」「③発がん性」の「(3) マグネシウム塩」に関してですけれども、主担当の塚本先生、御説明いただけますでしょうか。

○塚本専門委員 33ページの「(3) マグネシウム塩」ですけれども「①急性毒性」についてはこの記載で問題ありません。

18行目からの「②反復投与毒性」ですけれども、Tanakaらの試験で、5%の投与群で腎近位尿細管上皮の空胞化の増加という組織学的所見がありまして、2.5%以上投与群の雌雄両方で認められた腎相対重量の増加がありまして、これを有意にとりまして、NOAELを雄雌ともに1.25%としております。

35ページの「b. マウス96週間反復投与/発がん性併用試験 (Kurataら (1989) (リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用))」は、NOAELの判断は適切ではないとしておりまして、この記載で問題ありません。

36ページの「c. ラット90日間反復投与試験 (瀧澤ら (2000) 、リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用) 」は、中江先生、あとは高須先生からも幾つかコメントをいただいておりますが、問題点としましては3つありまして、軟便についてどう評価するか。2番目として、体重増加抑制をどう評価するかということと、肝の重量についての3点が問題となっております。

まず、軟便については37ページの四角囲みに高須先生からのコメントがありまして、40ページの四角囲みには中江先生のコメントがあります。軟便は2.5%の投与群で投与初期に一過性に見られているということがありまして、この軟便については、37ページの中ほどに私が記載しております。リン酸一水素マグネシウムの評価書で検討したときに、そこに挙げてありますが「薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告」が

ありまして、軟便及び泥状便については「マグネシウム過剰摂取により下痢等の消化器症状が見られることは既知の情報であり、各投与群で見られたいずれの変化も毒性学的意義は少ないと考えられた。」という考察をしております、軟便があるというだけでは、毒性所見と入れるべきではないと判断しております。

40ページの一番下に中江先生のコメントがありまして、41ページにかけて私が記載しております。こちらは第101回「添加物専門調査会」の議事録ですが、下痢、軟便だけでは毒性ととらずに、器質的障害があるときに毒性と判断するというディスカッションをしております、肛門周囲の腫脹とか発赤、出血、赤色便が出たときは毒性ととると議論しております。なので、一過性ということと、更に器質的変化がないということで、毒性とはとらないとしております。

次に、体重ですけれども、2.5%投与群雄の体重増加抑制ですが、文献70を見ていただきますと、Table 6に表がありまして、0%、0.1%、0.5%、2.5%のDose levelでBody weightの記載があります。ほかの項目には有意差があるところにはこの※がついているのですが、体重のところには、ここには書いていないのですが、本文中の記載には、この文献の64ページの右の結果2に、体重の変化が有意であったと記載がありまして、最後のディスカッションにもそういう記載がありますので、2.5%投与群の雄の体重増加抑制は有意と判断いたしました。

肝臓の重量の変化についてですけれども、肝臓は評価書の40ページからコメント等の記載があります。肝臓についてですけれども、絶対重量、相対重量ともに最高用量で減少があるということが示されておりまして、両方に有意な変化があると毒性ととるというディスカッションをしたことが過去にはあると思います。

この試験の場合、肝臓に酵素誘導とかを示唆するような肝の腫大、肝細胞の肥大があるという記載はなくて、組織学的な異常がないということになっておりますので、肝重量の低下が、下痢とか軟便による栄養障害というか、そういうものもあって減少しているのではないかと考えております。

そういうことから、組織学的変化もなく毒性とは考えにくいというディスカッションを、著者らもそう言っておりまして、前回のリン酸一水素マグネシウム評価書でもそれを追認するとしております。今回も、今、御説明したようなことで追認するとしております。

瀧澤らについては、以上です。

次が、41ページの「d. ラット90日間反復投与試験（リン酸一水素マグネシウム評価書（2012）で引用（厚生労働省委託試験報告（2007）、GLP）」ですけれども、こちらは43ページに「本専門調査会としては」とありますが、これで特に修正等はありません。

43ページの「e. ラット90日間反復投与試験（厚生労働省委託試験報告（2000）（リン酸一水素マグネシウム評価書（2012）で引用、GLP）」ですけれども、46ページに記載がありますが、先ほども軟便のところでお話ししたように、軟便、下痢だけでは毒性ととらずに、器質的障害があるものを毒性ととるということで、それについての説明を5行目

からに追記いたしまして、15行目から「本専門調査会としては」と記載いたしました。

47ページからの「③発がん性」は、修正はございません。

「(3) マグネシウム塩」については、以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

幾つかの試験の中で、塚本先生からも御提示いただいた1つ目のところで、「a. マウス13週間反復投与試験 (Tanakaら (1994)、リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用)」で34ページの9行目からの3行分を削除したあたりは、理由は何でしたか。

○高橋課長補佐 事務局からでもよろしいですか。

34ページの下の方角囲みにございますが、用量相関性がない所見を本文に記載すべきかどうかについて先生にお伺いいたしましたところ、記載しなくてもよいとの御指摘をいただきましたので、記載を削除させていただいております。

○梅村座長 なるほど。

でも、一過性の軟便とかは次の「c. ラット90日間反復投与試験 (瀧澤ら (2000)、リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用)」の試験に入っているのですよね。つまり、毒性所見として捉えなかったその他の変化を記載するというルールにしてあるのですか。

○高橋課長補佐 所見のうち、用量相関性のないもの、例えば34ページの10行目の所見は、最高用量では出ていないと思われまので、削除させていただいております。

○梅村座長 投与に起因する変化だけを書いて、その中の毒性所見を表の中に入れるという意味ですね。

○高橋課長補佐 表に入れるかどうかにつきましては、ご指摘のとおりと承っております。

○梅村座長 それでよろしいですか。

○塚本専門委員 そういことです。

○梅村座長 表の書き方についてはその方針で行くのであれば、このところは何度も繰り返してみんなに確認してしまうのですけれども、そういうことですね。投与に起因した変化の中の毒性所見を表の中に入れて、そのほかを表の外で記載する。改めて確認させていただきました。

議論に戻ると、塚本先生から御提案いただいたのは「c. ラット90日間反復投与試験 (瀧澤ら (2000)、リン酸一水素マグネシウム評価書 (2012) で引用)」の一過性の軟便を、この表の中からはとるのかとらないのか。つまり、毒性所見なのかどうかなのですが、高須先生、何かコメントをいただいておりますよね。

○高須専門委員 マグネシウム塩みたいなこういう塩は、実際に下剤として使われているようでありまして、それは浸透圧で腸管内に保って水分を保持するような作用であるということなので、そういう意味では、マグネシウム塩みたいなものを投与すると下痢というか便が緩くなるというのは起こり得る変化なのかなとは思いますが、その中でも組織障害を示唆するような変化です。

わかりやすく言えば出血とかがあるようだと、さすがにそれは毒性でとるべきではないか。なので、先ほど塚本先生もおっしゃったように、器質的な変化があるかどうかを判断にするのが妥当かなと思います。

今回ですと、そういった変化がないというか書かれていないということで、しかも軟便自体も投与の初期から途中までの一過性なので、この所見を毒性所見には入れなくてもいいのではないかというのが私の意見です。

○梅村座長 この点について、何か御質問はありますか。

よろしいですか。

そうすると、次は体重増加抑制でしたか。この点は中江先生から質問をいただいている。これは肝臓ですか。

○中江専門委員 私も書いていますけれども、それは塚本先生の御説明で結構かと思えます。

○梅村座長 わかりました。

高須先生、何かございますか。その点については大丈夫ですか。

○高須専門委員 大丈夫です。

○梅村座長 そうすると、次の塚本先生がおっしゃっていた3つ目は肝臓ですね。この点については、中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 そのコメントは、40ページの四角囲みの一番上を読んでいただければいいのですが、資料の先ほどお話のあった原著の表の内容と、著者がこう書いていますという部分の内容が違うというところから始まったのです。

雌雄ともに相対、絶対両方とも有意差がついているというのが原著の表の記載なのだけでも、どちらでしたか、雄だけとか書いてあったとかいうことがあったので、それはちゃんと正しく書かなければねというところから始まった話です。

次に、それが毒性であるかどうかという話をする場合に、先ほど塚本先生がおっしゃった考察では、ちょっと困ってしまうのです。というのは、この場合、絶対・相対重量が減少しているので、そもそも酵素誘導だとか肥大だとか、そういうものは関係ない話なのです。もし組織学的に変化があるとしたら萎縮しているはずなので。

それはともかくとして、組織学的変化がなかったとしても、一応、この調査会では絶対・相対重量が同方向に、かつ、用量相関性を持って変化している場合、毒性ととりましょうというルールがあったので、そうしないならそうしない理由を書かなければだめという話です。別に、そうしないのがいけないということではないのです。そうしないと判断するのなら、なぜそうしないとしたかを少なくとも議論しなければいけませんというのが私のコメントだったわけです。

表を見ていただければわかるのですが、特に雌、それも相対重量のほうは、確かに有意差があるけれども、そんなに大したものじゃない。一番下の用量から上は、少なくとも相対重量が大して変わっていないですよ。雄に関しては、雌より確かに多いけれども、こ

れもまた大した変化じゃない。相対重量を勘案して見れば大したことがないので、ということ、体重が減少していますから、その影響があったと考えて当然いいはずですよ。

つまり、この場合は相対重量・絶対重量の両方落ちているけれども、軽度の変化であって、かつ、体重が落ちているならそれが影響したものであって、その上で相応する組織学的変化がないので毒性と見ないというのが最終的な結論なら私も同意しますが、その議論がなくて単に組織学的なものがないですからと言われても、それは了解できないというのが私のコメントです。

○梅村座長 そのあたりはよろしいですか。

塚本先生。

○塚本専門委員 私も説明が足りなかったかもしれませんが、この数値を見ても軽微な変化であるということは、中江先生も話されたとおりなので、この辺は私も同じ考えです。

○梅村座長 用量相関性もないみたいに見えるのです。

○塚本専門委員 そうですね。

○梅村座長 そのあたりを記載するかどうかなのですけれどもね。

どうぞ。

○中江専門委員 用量相関性はないと言ってしまうと微妙です。余りはっきりはしないのですけれども、ちょっとありそう。例えば雄の絶対重量はありそうに見えますし、雌の相対重量はあくまでも有意差のあるものだけで話をすれば、一番下の用量でどんと減ってしまって、それ以上減っていませんというだけのことから、plateauになったという考え方もできないこともありません。用量相関性には触れないほうがいいと思います。

○梅村座長 そうすると、軽微な変化であるからということでもいいですか。

○塚本専門委員 そうですね。

○梅村座長 軽微な変化であるということを入れたほうがいいということですよ。

○中江専門委員 そう思います。

○梅村座長 それは確かに、なぜ毒性ととらななかったかは入れておいたほうがいいかもしれないですね。※がついている以上、軽微な変化であるからということ。

ただ、先生、あれはだめだと思うのです。下痢したおかげで肝臓が小さくなったと。もし本当にそうだとすると、それはアドバースな変化になってしまうと思うのです。

つまり、局所の変化ではなくて、それが全身のあるどこかに影響を与えていたとすると、話が違ってきってしまうかと思うので、あくまでも軽微な変化であるということで押さえておいたほうがいいかと思うのですけれども、よろしいですか。

○塚本専門委員 いいと思います。

○梅村座長 この肝臓の重量減少を含めて、何かこのあたりに御質問はございますか。

どうぞ。

○森田専門委員 直接ではないのですけれども、肝臓の0.5%以上投与群の雄で、血清無機

リンについてです。これは多分、血清無機リンの増加が用量依存的に出ていて、これは高マグネシウム血症時に認められることがある。だから、高マグネシウム血症になっていると考えているわけですね。

そこから後のラットの話では、リン酸を与えていても、血清中の無機リンが変化していないので、これは毒性と捉えないというような表現が、その次ともう一つ次にも出てきます。この流れでいくと、血清無機リンが上昇しているのは、そういったホメオスタシスの破綻だからと捉えると、ここは毒性変化にとったほうが良いということにはならないでしょうか。

高マグネシウム血症を完全に起こして、リンとマグネシウムのホメオスタシスが守れなくなって上がっていると考えるのであれば、IPが5.1から5.9、6.1という感じで0.5%から急激に上がっているの、確かに生体の変化といえば変化なのですが、ラットの実験の部分ではそういう論調で書かれておりますので、それを踏まえると血清無機リンの上昇はホメオスタシスの破綻と考え、毒性変化と捉えてもいいのではないのでしょうか。

○梅村座長 そのあたりはいかがでしょうか。

どうぞ。

○吉田委員 梅村先生、ラットの場合、普通、リンが動くときはカルシウムもバランスとして動くことも多いので、この場合は、確かにIPは動いて、確かに有意差はありますけれども、この場合、どのぐらいの変動の範囲があったかここには書かれていませんし、著者はそう考えたかもしれないのですが、この専門調査会としてこのデータを見て先生方がどう判断されたかという御判断をいただければいいのではないかと。

私は先ほど中江先生や塚本先生がおっしゃったようなお考えで、非常にマイルドですねというお考えは、非常にリーズナブルなのかなと思います。特に石灰沈着等が起きているようなこともないですし、高マグネシウム血症とそんな物すごいことが起きているようには、この血液生化学あるいはそのほかの検査結果からは見えないのですけれども、いかがでしょうか。

○梅村座長 これはまさに38ページの著者らの所見に対する考察の中の26行目からの内容ですね。このあたりだと思うのですが、今の吉田先生からの、血清カルシウムの変動を伴っていないというところも記載がありますが、このあたりでどうでしょうか。

○塚本専門委員 有意差がついているのは私も確認したのですが、高マグネシウム血症等の異常所見の結果とは思っていませんでした。

○梅村座長 著者の意見のある意味認めたという形でしょうか。

○塚本専門委員 そうです。

○梅村座長 このあたりはいかがですか。

高須先生、何かございますか。

○高須専門委員 私も同じような意見ですが、それ以外にホメオスタシスに関係するであろう臓器等に組織学的変化が出ていないことも書いてあるのですが、異常所見がな

い変化だということによろしいかと思えます。

○梅村座長 腎臓とか骨に変化がないということと、カルシウムが動いていないというあたりを総合的に評価したということなのですが、森田先生、それによろしいですか。

○森田専門委員 私もラット、マウスがちょっとわからないのですが、ヒトでいうと高マグネシウム血症が起こっているという時点で非常事態なので、血清カルシウムなどまでが動いたら致命的な事態ではないでしょうか。

ヒトの観点からいうと、無機リンが5から6というのは結構大きな変化なのかなと思ってしまったのでご質問したのですが、ラットとかマウスの専門の先生が、これぐらいの動きであれば大きな異常ではないと言われるのであれば、そこは、結構です。

○梅村座長 動物実験では、大量の、例えばここで言えばマグネシウムが投与されて、多少の変化はあるものの、そういうものが、これが動くところが動かなければいけないものとか、組織にこんな変化が出なければいけないというものが連動して認められてきたときに、我々はそれを毒性と考えるのであって、一つの、特に高用量のマグネシウムを投与している中でのリンの、この程度の変化は通常はとらない。その理由は、つまり、もしそれが毒性所見であれば他の検査値も連動して動くだろう、あれも動くだろう、こんな変化もあるだろうということで、それらが全てない場合は、毒性所見ととらないという考え方は、動物実験データを見ている人間にとってはそれほど抵抗のある話ではない。

そうやって常に今までも評価はしてきたように思います。

もし毒性の先生方で、ほかに、どうぞ。

○石塚専門委員 評価書案のほうだけ見ると、確かに高マグネシウム血症時に認められると38ページの28行目には書いてあるのですが、筆者らの原文を読むと、高マグネシウム血症ではこういうことが起こるけれども実際のデータはそのようには見えないという否定的な結論になっているので、ここの表現だけ工夫したらいいのではないかと。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

38ページ目の26行目からの著者らの考察の記載が、今、石塚先生が御指摘いただいたように少し不正確になっているのかもしれない。

つまり、高マグネシウム血症が起きたら、こういうことが起きてくるけれども、今回は起きていなかったというのが著者らの考察だと思えますので、それによろしいですか。

よろしいでしょうか。ほかにございますか。

どうぞ、森田先生。

○森田専門委員 戻ってしまうのですが、先ほどの34ページの消した部分なのですが、これは今後も用量依存性、用量相関的なものは、その他所見としても書かないという意味なのか、今回は意味がないので所見をあえて書かないということなのか、どちらでしょう。

○梅村座長 多分、先ほどの理解は、用量相関性だけに固執しているわけではなくて、投与に起因しているかどうかをまず考えて、投与に起因している変化の中から、表の中には

毒性所見を引っ張り出し、残りを表の外に記載するという意味で、ここの34ページの9行目から10行目、11行目の変化は、投与に起因する変化ではないと判断したということで削除したのだと理解しました。

○森田専門委員 これも実際のデータを見ていますと、確かに0.6~2.5%で、5%群でまた相対重量が減っているのですが、5%群はもう体重増加の抑制が非常に強く出て、逆に5%群でそこまで増加した相対重量がどんと減っていることそのものが5%群の大きな全体の変化とも捉えられると思いました。従って、別にその他の所見という意味で書いてあってもいいのかなと、そういう意見です。

○梅村座長 毒性の先生、毒性さらには投与に起因する変化ではないと判断したのですよね。

○塚本専門委員 有意差がついて※がついているものを全部書くかということではなくて、毒性はこの枠の中に入れて、その他の所見として毒性ではないけれども有意と考えたら記載するというスタンスでこのようにしたのです。

○梅村座長 繰り返しになりますけれども、投与に起因しているかどうかということだと。偶発的な変化等はいれないということ。

毒性の担当の先生方からは、この変化は途中上がって、最後に下がっている。何だかよくわからない。投与に起因しているのではないだろうという判断をいただいたということなのですけれども、何か御質問はありますでしょうか。

体重増加抑制があったときの、臓器の重量は判断するのがなかなか難しいことは確かにありますよね。

吉田先生、お願いします。

○吉田委員 臓器にもよるのです。絶対重量が、例えば脳などは脳重量比でほとんど変わりませんから、心臓もほとんど変わりません。あとは大きくなったときに毒性学的意義が高い臓器と、減少したときに意義が高い臓器もありますので、これはエキスパート・ジャッジになるだろうというのが私の気持ちです。

○梅村座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 現在の記載は、用量相関性がないことから削除しておりますが、再度、先生方とご相談させていただいてもよろしいでしょうか。

○梅村座長 毒性担当の先生に、そこのジャッジをしていただければと思います。よろしくお願いたします。

どうぞ。

○中江専門委員 単に確認ですが「c. ラット90日間反復投与試験（瀧澤ら（2000）、リン酸一水素マグネシウム評価書（2012）で引用）」について、39ページの2行目は例の肝臓の件ですけれども、先ほど言ったように、雄だけみたいな書き方をしているのは直してください。

○高橋課長補佐 原著を確認いたしまして、著者の考察につきましては雄のみの記載とし

ております。

○中江専門委員 著者の原著でも雄は有意差をつけているのでね。

○梅村座長 雄だけ書いてあるのです。

○中江専門委員 それ自体がおかしいのです。

○梅村座長 著者の記述なのではないですか。

○中江専門委員 著者の記述は、表に有意差をつけて、考察で書いていない。

何となくそれを反映して、原著では両方ついていたように、どこかで適当にしておいてください。

○梅村座長 ありがとうございます。

瀧澤らのこれらの所見から以下のように考察しているというP38の11行目からの文章は、もう少し、先ほど石塚先生からも御指摘いただいたように、少し記載が不正確になっているところもあるみたいなので、高マグネシウム血症のことですけれども、その他、今、中江先生からも御指摘いただいたところあたりも、もう一度読み直していただいて、正しく反映していただければと思います。

○塚本専門委員 はい。

○梅村座長 よろしく願いいたします。

ほかにございますか。

あとは最後に「e. ラット90日間反復投与試験（厚生労働省委託試験報告（2000）（リン酸一水素マグネシウム評価書（2012）で引用、GLP）」の高頻度の軟便及び泥状便というところととまっていたけれども、それだけでは毒性所見にならないので、後ろに器質的な変化を加えたというところですが、そこまでですか。

「②反復投与毒性」の全体、「③発がん性」までで何かほかにコメントはございますか。よろしいですか。

それでは「④生殖発生毒性」ですが、北條先生、お願いします。

○北條専門委員 「④生殖発生毒性」に関しては、宇佐見先生が共著の論文で評価書を書いたのですけれども、こちらに書いてある記述で問題ないと思われます。

○梅村座長

わかりました。ありがとうございます。

「④生殖発生毒性」について、御質問等はございますか。よろしいですか。

「⑥ヒトにおける知見」です。祖父江先生はいらっしゃらない。森田先生「⑥ヒトにおける知見」で、先生から御指摘いただいたIOMの話でしたか。

○森田専門委員 49ページの「⑥ヒトにおける知見」でIOMのUL設定に関する文献をつけ加えていただいて、少し詳しく説明していただいたということです。

○梅村座長 松井先生、何かコメントをいただいていると思うのです。

○松井専門委員 50ページの下の方の四角の中に囲ってありますが、ここに書いてありますように「酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」という情報が出ておりまし

て、ここには日本人のカマ、酸化マグネシウム摂取時の高マグネシウム血症のケースが載っていたものですから、日本人のデータということで載せてもいいのではないかと考えました。

ただ、後で祖父江先生の御意見をいただきまして、かなり実際の今回の使用とはかけ離れた投与量になっていますので、削除してもよろしいと思います。

○梅村座長 森田先生もそのような御意見でしょうか。記載の必要はないということですか。

○森田専門委員 薬理量の、しかも一般的な薬理量を超えた投与のときに起こった副作用の評価書なのですが、これは特に載せなくていいと思います。

○梅村座長 そこまでで、マグネシウム塩に関する毒性を一通り今、未審議だったところを終わらせたのですけれども、マグネシウム塩に関する毒性のところ全体で御質問はありますか。よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、戻って、前回のところの修正した点ですよね。説明をお願いできますか。

○高橋課長補佐 それでは「1. 体内動態」について、御説明させていただきます。評価書案の10ページからでございます。

10ページは特に修正はございません。

11ページに参ります。2行目から14行目まで、ステアリン酸マグネシウムがステアリン酸とマグネシウム塩に解離するかどうかについて、前回の御審議を踏まえて追記させていただき、先生方に御確認をいただいております。

2行目は、過去の添加物「ステアリン酸カルシウム」の評価書における御判断を記載しております。

7行目から、ステアリン酸マグネシウムを摂取した場合の専門調査会の御判断を記載しております。現在の案では、7行目に高用量、10行目に低用量と分けて記載させていただいておりますが、今日、午前中に親委員の先生方に御相談した際に、高と低と分ける必要があるかどうかをもう一度御議論いただきたいとのご指摘がございましたので、この部分の書きぶりについては、先生方に御議論いただければと考えております。

17行目から「(1) ステアリン酸」でございます。①から④まででございます。

「①吸収(ヒト)(Jonesら(1985))」は記載整備をしたのみでして、先生方に御確認をいただいております。

12ページ、13ページの「②分布(ラット)(Leo and Foti(1961))」、「③脂肪酸合成の阻害試験(ラット肝ホモジネート)(Korchak and Masoro(1964)(JECFA(1974)及びステアリン酸カルシウム評価書(2004)で引用)」の知見でございますが、前回、これらを削除するかどうかとのご議論を踏まえ、記載を整備することとなりましたので、記載内容を追記させていただいております。しかし、この知見を削除すべきかどうかについて、再度、御意見を頂戴しておりますので、もう一度御議論いただければと思います。

これに関連しまして、先生から新しい文献をいただきましたので、14ページの2行目に「④脂肪酸の代謝（ラット）（Leytonら）（1987）」として記載しております。文案につきましては、修正のご意見をいただいておりますので、後ほど御議論いただければと思います。

このように、「④脂肪酸の代謝（ラット）（Leytonら）（1987）」を追加していただいておりますので、それも踏まえて「②分布（ラット）（Leo and Foti（1961））」、「③脂肪酸整合性の阻害試験（ラット肝ホモジネート）（Korchak and Masoro（1964）（JECFA（1974）及びステアリン酸カルシウム評価書（2004）で引用）」を削除するかどうかの御議論をいただければと思います。

次に、15ページの3行目からは「（2）ステアリン酸カルシウム」でございます。内容につきましては、前回よりももう少し詳しく追記し、先生方にご確認いただいております。

松井先生からは、修正案をいただいておりますので、後ほど御説明いただければと思います。

次に、17ページの2行目、同じくステアリン酸カルシウムの知見ですが、文言について石井先生から御質問がありましたので、事務局で原著を再確認いたしまして、「遊離腸管」としてありますが、これでよろしいかどうか御確認いただければと思います。

17ページの11行目から「（3）マグネシウム塩」でございます。前回の御審議において、項目立てを、吸収、分布、代謝、排泄の区分ではなく文献ごとに整理すべきとの御指示がございました。今回、このご指示を踏まえ、記載を整理いたしまして、①から⑮までとし、更に要請者から追加で出された知見を⑯として追記してございます。①から⑮までは、記載整備等をしてありますが、先生方には御確認をいただいたものでございます。

23ページ、26行目「⑯マグネシウムのホメオスタシス（Blaineら（2015））」が要請者から提出された新しい知見でございます。この知見の内容を追記しておりますが、こちらにも、午前中に親委員の先生に相談したところ、もう少し簡潔にまとめていただけたところもあるのではないかとということでございました。今後、担当の先生に御相談させていただければと考えておりますので、今日はその点につきましても、御意見を頂戴したいと思います。

24ページの35行目から、これらを踏まえまして「（4）体内動態のまとめ」でございます。

36行目からは、「低用量域」との文言がございますので、体内動態の冒頭の記載に修正があれば、まとめの記載もあわせて修正したいと思います。

25ページは、4行目からステアリン酸について、蓄積性がないということをお願いしておりますが、先ほどご説明させていただいた2報の知見を削除するかどうかで修正が必要かもしれませんので、その点も踏まえまして、御議論いただきたいと思います。

6行目からマグネシウムでございます。日本人のデータに関する2報につきましては、前回の御審議で疑問点をいただきましたので、その点を記載しております。後半はBlaine

らの知見のまとめでございます。

16行目からは、解離しない場合は糞中に排泄されるという文を追加しております。本日、御欠席ではございますが、石井先生には、既に文案を確認いただいております。

「1. 体内動態」については、以上でございます。

御審議をお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

最初は、ステアリン酸マグネシウムがどのように吸収されるかについて、11ページの7行目から「本専門調査会として」としてまとめていたのですが、今、事務局からも説明がありましたように、ここに低用量域と高用量域と分けた形の記載になっているのです。このあたりが必要かどうか御意見をいただければと思うのですが、体内動態の先生、まずは伊藤先生、御意見はございますか。

前回は、大量に投与されたときには、その割合としては吸収される量が少ないけれども、低用量であれば割合的には高くなるという話から、恐らく低用量域という言葉が残ったのだと思うのですが、体内動態的に見てこの言葉を入れておくべきなのかというところですか。

○伊藤専門委員 恐らく、その上の段落の、ステアリン酸カルシウムはほとんど解離吸収されないというのを受けて、ステアリン酸マグネシウムはどうかということで、高用量ではステアリン酸カルシウムと同様かもしれないけれどもという意味で入れていたということかとは思いますが、実際に添加物として添加される、摂取される量がそういう量に達しないということで、低用量域のみを記載すればよいということでしたら、それでも私は構わないかと思えます。

○梅村座長 そもそもこの吸収の程度というか、吸収のされ方で、高用量と低用量に差があるのかどうかなのですか。

そのあたりはどうなのですか。

山添先生、先にどうぞ。

○山添委員 要は、酸で胃のところに行って、酸性条件下で解離する部分は、一つは予想としてある程度あるのだと思えます。

ただ、これは低用量だから解離しないのではなくて、結局酸で酸性のところに行って、解離した部分については吸収されるのであって、高用量では相対的な比率が低下するわけです。吸収される率、つまり、解離しないから、大量で行った場合は、その可能性が一つはあるので、余り高用量と低用量で吸収のメカニズムが違うとかではないと思うのです。

だから、そこは正確に書いたほうがいいのと、もう一つは、ステアリン酸は融点が確か体温より高いのです。結局、そこが吸収率が非常に悪い一つの要因になっているはずなのです。利用率として、ミセルを形成するのもそこでしにくいことがあると思うのです。

だから、生体はオレイン酸にすることで、たしか15度とか17度ぐらいの融点のものに変えて蓄えているというのが我々の体の仕組みなので、そういうところが違うと思うので、

もともと物質としてもステアリン酸でいるということは、実は腸管からの吸収率も悪いという要因がもう一つあって、実際には吸収率が悪い。逆にいうと、添加物としてこれを採用している理由もそこにあるということだと思ふのです。

何かそういうニュアンスで、どういう形かうまく入れていただけると非常にありがたいかなと思っています。

○梅村座長 松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 この書きぶりについては、15ページにあります文献を基に書いたところがあるので、先にこちらをやっていただけたほうが多分理解しやすいような気がするのですけれども、また後でそれは議論するとして、高用量、低用量は、胃内での解離の問題もあります、小腸での再結合もあると思ふのです。

マグネシウムとステアリン酸が再結合しますと吸収が悪くなる。高用量の場合は、一旦外れてもう一回結合する確率が高くなります。低用量の場合はほかのもので希釈されますので、出会う確率が低くなります。ということで、実際、低用量ではほとんど影響が出ないけれども、高用量では影響が出る可能性があるという書きぶりは間違いではないと思ひます。

ステアリン酸投与の試験が後でまた出てきますけれども、ステアリン酸を投与すると、カルシウムの吸収は抑制されるということがありますので、やはり腸内でマグネシウムが解離しているか解離していないかの状況が重要であり、低用量の場合は出会う確率が低いから解離しやすい。高用量の場合は解離しにくいというところになると思ひます。

○梅村座長 そうすると、この低用量域は残しておいたほうが良いということになりますか。

○松井専門委員 私はそう思ひますけれども、具体的にエビデンスはないということは申し添えておきます。

○梅村座長 どうぞ。

○頭金専門委員 そういう可能性があるというのは理解できるのですけれども、ここに積極的に残すべきかという、疑問があります。私としては、一部が、解離しにくく吸収されにくいということなのだけれども、一方で一部は解離して吸収される可能性があるというところが、重要になると考えています。

○梅村座長 よろしいですか。

○松井専門委員 頭金先生もおっしゃるように、基本的に今回は非常に低い用量の話ですので、高用量のところをあえて書く必要はないかもしれません。

○梅村座長 ほかにございますか。

吸収されにくいけれども一部は解離して吸収される可能性があると考えたという、この文章でそのあたりは説明できているのではないかということで、この「低用量域においては」という文言は削除したらどうかという御意見ですけれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

○頭金専門委員 7行目の「高用量の」というのも抜いてください。

○梅村座長 用量に関する記述を削除するという御提案でよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

次は(1)ステアリン酸の②、③で、④を新しく松井先生に提供いただいたのです。脂肪酸の代謝に関する文章が入ったのですけれども、②と③については前回も要るか要らないか、要らないのではないかという話もあったのですが、そのあたりは④が入った時点で改めて御意見を伺わせていただければと思います。

○伊藤専門委員 ①と②はいいかと思うのですけれども、③につきましては、前回も議論になりましたが、こちらのコメントにも石井先生と私のコメントが書いてありますが、ステアリン酸の作用ということで、ステアリン酸が脂肪酸を生合成する過程に及ぼす影響ということで、ステアリン酸自体の動態として記載する必要はないのではないかと考えます。

○梅村座長 ほかに、今、伊藤先生からは、①と②は残して③を削除するという御提案をいただいたのですけれども、ほかに何かございますか。

②のコレステロールを測定しているというのはいいのですか。これはこれで意味がある。

○伊藤専門委員 前回も議論になったかと思いますが、代謝されてコレステロールになるという、代謝というタイトルを変えていただければよろしいかと思えます。今「①吸収(ヒト)(Jonesら(1985))」「②分布(ラット)(Leo and Foti(1961))」になっているのですが、例えば、②でしたら赤で消してある「a.ラット経口投与試験(Leo and Foti(1961))」とか、そういう形で残していただければ、経口投与したときに、こういう知見が認められたという意味では、代謝のほうの意味で意味はあるかなと思えます。

○梅村座長 どうぞ。

○松井専門委員 今、御説明があったように、この試験はステアリン酸を摂って、それがコレステロールにde novo合成されて、そのコレステロールの分布を調べている試験です。ここにも書きましたけれども、ステアリン酸の投与量と蓄積量の総量は全然違って、回収率が非常に低い試験なのです。

これはコレステロールの分布であって、ステアリン酸の分布ではないということで、代謝といっても、脂肪酸からコレステロールになるのは自明の話ですので、私はあえて②を書く必要はないと考えております。

○梅村座長 伊藤先生も、これは分布ではまずいのではないかという御意見だったので、そのあたりは一致した意見なのかと思うのですけれども、書き方としてどうですか。参考とかにして残しますか。

頭金先生。

○頭金専門委員 私は、前回の調査会では分布のデータが必要ではないかということを上げました。しかし、松井先生、伊藤先生から前回、コメントいただいたように、あくまでもこれはコレステロールで見ているということでありまして、de novo合成の影響が強

くあらわれていることですので、正確な分布を示していないということに、私もそのとおりだと思います。

毒性の評価をするときに、分布のデータとか蓄積性のデータはある程度必要ではないかというところについては、今もそう考えているのですけれども、それに関しましては、14ページの④の2行目からのデータが追加されましたので、コレステロールの蓄積で見ると、今回、追加された脂肪酸の代謝のデータのほうがよりいいのではないかと考えております。

そういう点で言うと、②のデータは必要ないと考えております。

○梅村座長 参考資料にもならない。

○頭金専門委員 私は必要ないと思います。

○梅村座長 伊藤先生、そのあたりはよろしいですか。

○伊藤専門委員 それで構わないと思います。

○梅村座長 そうしますと、①と④を残して②③を削除するということですよ。その結果「(4) 体内動態のまとめ」の25ページの4行目からのステアリン酸についての特定臓器への蓄積を懸念される報告はなかったとできるのかどうかということもあるのです。

この2つの試験をもって懸念させる報告はなかったと言えるかどうかのあたりはどうでしょうか。

○伊藤専門委員 恐らくこれは、報告がなかったということです。

○梅村座長 確かにそうです。

それでは、よろしいですか。

どうぞ。

○松井専門委員 基本的にステアリン酸は、数十%は吸収されます。先ほどの④のデータですが、結局、carcassにたくさん残っています。20%がcarcassで、20%が呼気に出てという変化が挙がっています。

Carcassのどこなのかというと、やはり脂肪組織に貯まるのが普通考えられることです。量的に言うと、投与したステアリン酸が特に脂肪組織に多く入っているのだということは間違いのないと思います。ただ、データはないのですから、推測にしかすぎません。

この論文ですと、Specific Activityは調べていない。調べられないのですけれども、ステアリン酸がたくさんあるところにはたくさん入ってくるのだということだと思えるのです。脂肪組織にはステアリン酸が貯まりますというのは、もともとステアリン酸があるところにはステアリン酸が貯まりやすい。

Specific Activityでいうとそんなに高くない。ですから、これも書きぶりだと思いますが、この条件では、必ずしも特定の臓器には貯まらないとは言えないというのが本当のところだと思います。

○梅村座長 そうした場合に、どうなるのでしょうかね。

○松井専門委員 ステアリン酸は添加物として貯まっているわけではなくて、通常の体構

成分として貯まっているのです。その辺の考え方を整理したほうがいいと思います。生体構成成分として、脂肪に貯まるわけですから、自然現象なので、分布が局在したとしても、それは大きな問題ではないということが本当だと思います。

○梅村座長 山添先生、どうぞ。

○山添委員 要は、腸間膜から吸収されたステアリン酸は、モノアシルグリセリドと再結合して、グリセリドとしてリンパ系を介して全身に分布する。これは食事で摂取した脂肪、トリグリセリド、脂質と変化はないということがわかればいいのであるわけです。

ですから、分布としては、腸間膜から吸収されたステアリン酸は、モノアシルグリセリドと再結合することによって、食事から来る脂肪と同様に、主にリンパ系を経由して体内組織に分布するということがわかればそれでいいのだと思うのです。

○梅村座長 それを④の論文から読み取る。

○山添委員 ④の論文の場合は、それが結局フリーの脂肪酸ですけれども、実際に動いているのは、今、申し上げたような形で入って、それが肝臓にもう一度戻って、結果として酸化的に代謝をされて、炭酸ガスになっていっている。もちろん全身でも処理をする。β酸化で処理はされているわけですが、いろいろなところでβ酸化の処理をされて、炭酸ガスになっていっていると見ているわけです。

その全貌が言葉の中でどこかで記述してあれば、体内に食事性の脂肪酸と同様の経路で処理をされるということがわかれば、それほどリスクにはならないというニュアンスがわかればいいのではないかと思います。

○梅村座長 このまとめのところの「特定の臓器への蓄積を懸念される報告はなかった」になるということによろしいのですか。それとも、この文章を少し変えたほうがいいですか。

○山添委員 特定の臓器に蓄えられることが即リスクと見るのか、脂肪酸でトリグリセリドでたまるというのは、要するに、必要な物質としてのデポジットをされているだけの話なので、リスクとたまることとは、今回の場合は一致しないのだろうと思うのです。

○梅村座長 そうすると、25ページ4行目の文章を少しじったほうがいいですね。「通常の脂肪酸と同様の代謝経路をとる」とか、何かわからないのですが、その辺を少し、これは伊藤先生ですか。

ちょっと先になってしまっていますが、25ページの4行目の2行分を少し変えたほうがいいというお話なのです。

○伊藤専門委員 それが具体的に記載されているような論文を引用しないで、まとめだけに書くのでよろしいのですか。

○梅村座長 それは④からは読み取れないのですか。

○伊藤専門委員 ④は放射能全体をはかっているだけだと思うのです。

○山添委員 伊藤先生がおっしゃるのは、つまり、内在性の脂肪酸の代謝系の論文みたいなものがあればいい。補強する必要があるというお考えですよ。

- 伊藤専門委員　そうです。今、引用されている論文だけからのまとめでいいのか。
- 山添委員　そうしたら、それを一つつけ加えればいいのではないかと思うのです。
- 頭金専門委員　山添先生がおっしゃった、脂肪酸の吸収については、どこか探せばあるのかなと思います。
- 山添委員　ただ、ミセルを形成して吸収されるのは、正確な動きは意外と遅いのです。多分、2006年ぐらいの『Nature』ぐらいだと思うのです。私の手元に多分あると思いますので、それは後で言います。
- 梅村座長　それでは、まとめますと、②と③を削除して、新たにステアリン酸を含む脂肪酸の動態の文献を一つ入れて、25ページの4行目の2行を少し変えるということでしょうか。

（「はい」と声あり）

- 梅村座長　よろしくお願ひいたします。

ほかにございますか。

次は「（2）ステアリン酸カルシウム」に移ります。

どうぞ。

- 松井専門委員　14ページの2行目から15行目までの論文についてなのですが、コメントがございまして、そのコメントが、15ページの四角の中に書いてあります。下の部分です。

実際、この試験では、正確に書かれていないところがあります。例えば14ページの5行目を御覧ください。24時間後の赤血球、血漿、肝臓、屠体、尿、糞便及び呼気中から回収された ^{14}C と書いてありますが、実は赤血球、血漿、肝臓、糞便はFolch法クロメタ抽出したもののなのです。ですから、脂溶性成分を計っています。尿については、全てを計っております。呼気中は全てなのですが、この書き方だと、この点が明瞭でない。全ての代謝産物が検出されているような書き方になっていますが、そうではないということが第1点。

この論文にも書いてありますが、総回収率が60%です。あとの40%はアセチルCoAになって、水溶性の成分に変わっているのだという考察が書かれております。その辺ももうちょっと、ちゃんと書いたほうがいいと思ひまして、また15ページの最後の四角の下の部分を御覧ください。

24時間後の赤血球、血漿、肝臓、屠体、糞便の脂溶性成分、尿及び呼気中の二酸化炭素として回収された ^{14}C 放射活性を調べる試験が実施されている。その結果、25%となった。これらの回収率の合計は60.2%であり、残りは非脂質成分に代謝されたと考えられるという文章にしたほうが、より正確に意図が通ると思ひます。

- 梅村座長　ありがとうございます。

15ページの四角囲みの中に、松井先生から御提案いただいた文章が書いてありますが、これを挿入する形で御提案いただいているのですが、いかがでしょうか。

よろしいですか。

○伊藤専門委員 御指摘のとおり、脂溶性の画分だけが一部は抽出されているということで、追加することに私も賛成です。

最後に、残りは非脂質成分に代謝されたということなのですから、原文を見ますとプロテインとか炭水化物のような非脂質成分と *associate* しているみたいな表現ですよ。それをどう訳すかは難しいかなと思うのですが、実際、ステアリン酸が代謝されたというよりは、そういうものと結合しているとかで抽出されてこなかったとか、そういう意味なのかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

○梅村座長 どうぞ。

○松井専門委員 *Folch*の方法、クロメタ抽出は、私は専門ではないのですが、相当強い脂溶性成分の抽出溶剤で、*Folch*法を使うと、*coordinate*したものの脂溶性成分がとれてくるという抽出液だと思いますので、恐らくこれは脂溶性成分としては回収できなかったタンパク質や炭水化物と読み取るほうが正確だとは思いますが。

○梅村座長 どうぞ。

○山添委員 伊藤先生、*associate*というと、物質にこういう有機薬の場合、いわゆる *associate* としてではなくて、そのものである。一緒に区別できないという意味なので、水溶性成分、極端に言えば水溶性の成分の放射能として検知されていることを考えざるを得ないというニュアンスだと思います。だから、極性成分に放射能として見つかっているというのでいいのだと思います。

○伊藤専門委員 そのように変換されたということですね。

わかりました。ありがとうございます。

○梅村座長 よろしいでしょうか。

どうぞ。

○松井専門委員 先ほど言いかけてはいたけれども、屠体の件です。*carcass*の日本語訳です。ごく限られた研究分野では、*carcass*のことを屠体と訳しております。初めは胴体という訳だったのです。そこで、胴体よりは屠体のほうがいと申しました。しかし、これは非常に限られた研究分野での表現なので、この場合は、動物があつて、内臓を全部とつたものとした方がよいと思います。

○山添委員 多分薬物動態とか毒性では、*carcass*をそのまま片仮名で書いてしまっています。

○松井専門委員 それが一般的でしたら、もう「カーカス」でよろしいかと思ひます。

もし書くのであれば、脚注に何かつけておいたほうがいいのかなと思ひます。

○梅村座長 事務局、それでよろしいですか。

○高橋課長補佐 では、確認の上、カタカナで「カーカス」とさせていただきますと思ひます。

○梅村座長 書き方は考えてもらって、後ろに括弧で何かつけるかつけないかわからないけれども、よろしいですか。

一応、今「(2) ステアリン酸カルシウム」の手前まで終わりましたけれども、ここま
でで何かございますか。

ないようでしたら、中途半端ですが、ここで一応4時になったので、10分ほど休憩をと
らせていただきます。

(休憩)

○梅村座長 それでは、審議を再開したいと思います。よろしいでしょうか。

15ページの「(2) ステアリン酸カルシウム」ですけれども、伊藤先生、よろしいです
か。先生からコメントをいただいていると思うのです。

○伊藤専門委員 このコメントは誤解でしたので、これは大丈夫です。松井先生からコメ
ントをいただいています、32%が吸収されたというのが、塩化カルシウムだけを投与し
た場合と比べて低下していたということなのですけれども、それがこの文章ですとわかり
にくいと確かに私も思いまして、松井先生の御提案のように修正するといいいのではないかと
思いました。

最後に、カルシウム吸収が抑制されたというところに、例えば「塩化カルシウムを単
独投与したときと比べて」みたいな言葉を入れてもいいかなと思いました。

○梅村座長 松井先生、よろしいですか。

○松井専門委員 それがよろしいかと思えます。わかりやすいと思えます。

○梅村座長 事務局、よろしいですか。

○高橋課長補佐 では、修正させていただきます。

○梅村座長 ほかにこの「(2) ステアリン酸カルシウム」に関して、御質問は何かあり
ますか。

○高橋課長補佐 細かいことで恐縮ですが、石井先生の御指摘を踏まえ「遊離腸管」とさ
せていただきましたが、よろしいでしょうか。

○伊藤専門委員 これは日本語の論文で、そのとおり「遊離腸管」と書いてありますので、
そこは変えられないのではないかと思います。

○梅村座長 17ページの5行目についてですね。

よろしいですか。

○松井専門委員 はい。

○梅村座長 ほかにございますか。

なければ「(3) マグネシウム塩」に移りますけれども、よろしいですか。

ここは松井先生からですか。

○松井専門委員 18ページは、前回と同じで解決した問題です。

○梅村座長 あとはずっと①から⑮までは。

○高橋課長補佐 文案につきましては、石井先生の修正を反映してございます。

1点補足させていただきます。22ページの「⑫ヒトにおける知見(神谷(1956)(リン
酸一水素マグネシウム評価書(2012)で引用)」の「低マグネシウム食」との記載につ

きまして、石井先生からも「標準」と変更してよいといただいておりますので、そのように修正しております。

○梅村座長 松井先生から御指摘いただいたところですね。

それでよろしいですか。

○松井専門委員 はい。

○梅村座長 ⑮までで何か御質問はございますでしょうか。

どうぞ。

○伊藤専門委員 一つだけよろしいですか。幾つかもしかしたらお伝えしていたものかとは思うのですけれども、すごく細かいことで恐縮ですが、21ページの9行目の「結合型」の「型」を「形」にさせていただきたい。幾つかもしかしたらお伝えしたかとは思うのですけれども、お願いします。

○梅村座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。

最後は「⑯マグネシウムのホメオスタシス（Blaineら（2015））」が新しく追加されたところだと思うのですけれども。申請者が提出してきたということですね。

内容については、松井先生がよく御存じだということで、コメントをいただければと思います。

○松井専門委員 比較的最近の2015年の総説です。

この総説に書かれている内容は、ほぼ重要な点は網羅されていると思います。

○梅村座長 少しボリュームが多いかなという印象もあるのですけれども、そのあたりはいかがでしょうか。

松井先生、この記述がこの長さで全部必要かどうかというあたりはいかがでしょうか。

○松井専門委員 これを入れた理由が、最新の知見を入れる。トランスポーターに関する記述を入れるというコメントがあったものですから、このような長さになってしまったのではないかと推察はしております。

本当でしたら、メカニズムのところと基本的な代謝のところは分けてもいいのかもしれませんが。具体的に申しますと、23ページの27行目から24ページの「吸収されるものの、20 mgが消化管分泌物と共に喪失するため、正味の取り込み量は100 mg/日となる。」までは、どちらかという一般的な代謝の記述になっております。これ以降はメカニズムのことが書かれております。しかし、今回は論文ごとでまとめたのですよね。

そうすると、その方針とは逆になってしまうのですが、場合によってはここら辺で分けて、一般的な生理状態の話とメカニズムの話という形にしてもいいのかなとは思いますが。

○梅村座長 少しコンパクトにさせていただくのは、どなたに頼めばいいのですか。

動態担当の先生がいいのですよね。

○高橋課長補佐 どの点をおまとめいただくかという視点について、本日、先生方の御意見を伺った上で、その後、具体的な文案の御相談を担当の先生とさせていただきたいと思っておりますので、そのあたりの御意見を承ればと思います。

○梅村座長 頭金先生、何かございますか。いい御提案はありますか。

○頭金専門委員 松井先生がおっしゃったところが、全体のポイントになると思います。例えば、トランスポーターがかかっているところとか、あとは家族性マグネシウム血症のことについても述べていただいている点などがあると思います。

トランスポーターの機能低下のような特殊な背景を持った方では注意が必要であるということを書いておく分にはよいと思いますけれども、こういう背景を持った方がいるということだけでいいのかなという気はいたしております。

○梅村座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○山添委員 かなり新しい知見を入れてくださって、最新の知見になったのではないかとと思うのですが、多少普通の方が見た場合には、なかなかフォローできないかなというところも確かにあるのかなと思います。

要は、吸収の部分が受動輸送ではなくて、実はトランスポーターを介したような輸送担体を介した系によって吸収もされるし、排泄、再吸収、いずれのところにこういういろいろな系が関与して保たれているということがわかるような形になっていけばいいのかなと。

それには、現在では、例えばクロードインを含むいろいろなものの関与が示唆されているということで、リファレンスを入れることで、本文をもう少し簡単にさせていただくのも一つの方法かなと思います。

○梅村座長 一度事務局がつくって伊藤先生と松井先生に見ていただくというのはどうですか。まだ少し、もっと具体的に話してほしいですか。もし先生方でもう少しヒントを出していただければ、このあたりを残してこのあたりは要らないというのがあれば、松井先生、もう少し助けていただけますか。

○松井専門委員 知恵はお出しします。

○梅村座長 最終的に伊藤先生にも見ていただいて、お願いいたします。

よろしいですか。

内容的には、最新の情報が入ったということで、価値のある⑩にはなったと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 そうしますと、そのまま「(4) 体内動態のまとめ」ですけれども、先ほどの議論で「低用量域」という言葉は外すということと、2段落目のステアリン酸の記載については、少し書き方を変える。2つ除いて新しい文献を1つ入れて、それに基づいてステアリン酸についての記載を変える。3段落目については、先ほどの新しい情報の内容がここには書かれているわけなのですか。

このまとめ全体について、何か御質問等はございますか。こうしたほうがいいのかというお話があれば、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 それでは、引き続き事務局から変更点についての説明をお願いいたします。

○高橋課長補佐 「2. 毒性」の部分でございますが「(1) ステアリン酸マグネシウム」と「(2) ステアリン酸」を御説明させていただきたいと思います。

評価書は26ページから「①遺伝毒性」でございます。表が27ページにございますが、形式的な修正のみでございます。

27ページの6行目から、ステアリン酸マグネシウムの急性毒性でございます。「②急性毒性」は特に大きな点はございません。

28ページ、「(1) ステアリン酸マグネシウム」の「③反復投与毒性」でございます。2点ございまして、まず1点目は、下の四角囲みで飼料組成について、先生方に御意見を伺っておりますが、塚本先生から追加の御説明をいただくと承っておりますので、改めて御説明いただければと思います。

2点目は、28ページの8行目の表5を見ていただきますと、用量設定として5%、10%、20%と非常に高用量で実施されている試験でございます。5%投与群で毒性が出ていないと考えてよいかどうかについて、最後の評価の案と関連いたしますので、その点についても追加で御審議いただければと思います。

次に、29ページの「④生殖発生毒性」でございます。前回の審議を踏まえまして、北條先生に修正をいただいております。

次に、30ページの「⑤ヒトにおける知見」でございます。アレルギーに関する2つの症例報告につきまして、前回の御審議において、もう少し詳細に記載すべきという御指示を受けまして、詳細に記載いたしました。文案につきましては、祖父江先生と森田先生に既に御確認をいただいております。

31ページの6行目から、ヒトの知見に関する御判断といたしまして、前回の御審議を踏まえまして、このように書かせていただいております。この内容につきましては、再度先生方に御議論をいただきたいと思います。

また、31ページの四角でございますが、前回、それぞれの症例報告の内容に何らかの問題があるのではないかという御指摘をいただきましたので、その点も御議論いただければと思います。

次に、31ページの14行目から「(2) ステアリン酸」でございます。2つの反復投与試験につきまして、前回の御審議を踏まえ修正し、担当の先生から問題ないいただいております。

説明は以上でございます。

御審議をお願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

「2. 毒性」に入っていきたいと思いますが、まずは「(1) ステアリン酸マグネシウム」ですが「①遺伝毒性」は特に問題はないですか。

戸塚先生、よろしいですか。

○戸塚専門委員 特に問題はないです。

○梅村座長 山田先生もよろしいですか。

○山田専門委員 このままで結構です。

○梅村座長 特になかったと思いますので、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 それでは「②急性毒性」「③反復投与毒性」に移りますけれども、塚本先生、少し御検討をお願いします。

○塚本専門委員 「②急性毒性」は特に変更はありません。

28ページの「③反復投与毒性」ですけれども、Wistar系ラットに0、5、10、20%のステアリン酸マグネシウムを90日間投与するという試験です。この中で17行目からの「Sondergaardらは」というところですが、14行目と15行目に所見がありまして、10%以上投与群の雄で肝相対重量の減少、5%以上投与群の雌で、腎相対重量の減少という所見が出ております。

原著を見ますと、原著のTableのところ、相対重量しかないのですが、著者らはPが0.001以下で有意と判断しているのですが、そうすると、10%以上投与群の雄で肝相対重量の減少が有意であるということになります。

腎臓は、17行目から説明がありますけれども、腎の石灰化が軽減したための腎重量の低下ということで、こちらは毒性ととっていないということで、20行目からにありますように、著者らはNOAELを5%投与群としております。

ですので、5%投与群では、毒性所見は出ていないと判断することができると思います。

29行目からの「事務局より：」なのですけれども、前回は、23行目からはJECFAの記載のところで、飼料の組成の情報がないということだったのです。飼料の組成についての文献を追加4で入れていただいていたのですが、確認不足でして、修正が必要ないというお返事をしてしまったのですが、事務局案のように飼料の組成については確認できたけれども高濃度の試験であるからという記載に修正していただければと思います。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局からも説明があったのですが「③反復投与毒性」の「a.」の試験は、そのもの自体は群構成からして高用量だということで、NOAELの判断には使えなかったのですが、5%自体の投与量群だけを見れば成立しているわけで、その情報は重要ではないかということで、改めてこの5%で確かに毒性影響が出ていないかどうかを担当の先生方に御確認いただいたということで、今、塚本先生から御説明があったところです。

この点について、何か御質問がありますでしょうか。

どうぞ。

○中江専門委員 今、座長が言われたことには答えているのですか。

○梅村座長 5%では毒性影響が出ていないということではある。

○中江専門委員　　ですよね。だから、それはNOAELをとれないということにはならないのですか。

○梅村座長　　単用量ですからね。

○中江専門委員　　絶対そうしろと言っているのではないですよ。もともと座長が言われたのは、5%が一応いける用量なので、そこで毒性が出ていませんと。この論文は10%、20%という過剰量を使っているの、それらでの結果がどうだこうだというのは確かにどうかと思うけれども、5%で毒性がないということは組成を見ていただければオーケーだったわけですよね。ということは、5%は毒性がなかった、だからそれをNOAELとすることは別に構わないのかどうかということですよ。

○梅村座長　　単用量ではなくて、その試験自体が成立していないので、この試験からNOAELを得ることは多分、できないだろうと思うのです。繰り返しになりますけれども、情報として5%を投与したときにどうなるのかはわかっているということです。

　　そういうことだと思います。そういうことですよ。

○塚本専門委員　　はい。

○梅村座長　　高須先生、何か追加でございますか。

○高須専門委員　　私もそれでよろしいかと思えます。

○梅村座長　　この著者たちはここがNOAELだと言っているわけですがけれども、本調査会としては、試験のデザインが適していないという意味でNOAELは取れないということですよ。

　　そのままこの前は流してしまったのですけれども、5%で影響がないというのは重要な情報だということで、確認いただきました。

　　あとは飼料の組成については、いかがでしょうか。事務局案がよろしいのではないかというのが塚本先生の御意見ですね。

○塚本専門委員　　はい。

○山添委員　　一応組成は記載の論文、引用した文献を見るとちゃんと割とやっているの、一応それはそれで見られるのではないかと思います。

○梅村座長　　よろしいですか。

　　どうぞ。

○中江専門委員　　そうであるので、28ページの最後からの事務局案はそれでいいと思うのですけれども、今の話の5%で毒性はありませんでしたということは書かなくていいのですか。

○梅村座長　　どうでしょうね。

○高橋課長補佐　　例えば、直していただいたご判断の後に続いて「なお、5%の用量においては毒性が認められないことに留意すべきである」といった文案になるかと存じます。

○梅村座長　　いいですか。

○塚本専門委員　　はい。

○梅村座長 ほかにございますか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 それでは「④生殖発生毒性」を北條先生、お願いします。

○北條専門委員 前回の調査会で御指摘いただいた、試験として問題があるような点を、具体例を挙げて、前の会では投与期間だけ短いという条件を挙げたのですが、更にこの試験自体が通常の発生毒性試験で胎児について調べている、内蔵、骨格についてもやっていないということで、それも発生毒性試験としては試験設計が不十分な点として具体例を挙げさせていただきました。

○梅村座長 ありがとうございます。

この点について、何か御質問等はございますでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 それでは「⑤ヒトにおける知見」に移りますけれども、ここではパッチテストの結果等々があって、何を今、問題にしているかといいますと、次のページで「本専門調査会としては」という文をまとめさせていただいている中で、8行目なのですが「発症頻度としてはまれであること」と記載して、ただ、そのリスクは低いという判断の順序なのですけれども、この「発症頻度としてはまれであること」というのは、ある意味発症していることを認めたことにはなっているわけなのです。それをこの30ページのヒトの症例報告から認めていいのかどうかというか、その内容としてこの症例報告が、発症しているというエビデンスになっていると考えていいのだろうかというところを議論していただきたいのですが、森田先生、いかがでしょうか。

○森田専門委員 今回、このように詳しく書いていただきまして、一般的なアレルゲンのパッチテストは上の症例だと陰性で出ていて、ステアリン酸マグネシウムそのものに対してパッチテストで陽性ですし「b.」の症例報告ですと、パッチテスト開始時にアナフィラキシーショックが起きまして、それを除去後緩和したということですので、この2つのケースからは、ステアリン酸マグネシウムに対してアレルギー反応を起こしたと考えていいのではないかと判断いたしました。

○梅村座長 ほかの先生方、何か御意見はございますでしょうか。

どうぞ。

○山添委員 問題は、このものについて、ステアリン酸マグネシウム以外のもので陽性結果が出たのかどうかの、きちんとした記述がないのです。たまたま共通していたものであったから、ステアリン酸マグネシウムをやったら一部出てきているということなのですが、これはそのような、ほかに本当のメイン、ポジティブになるものがあつた可能性もあるので、そこが一つわからない点です。

もう一つは、ステアリン酸マグネシウムは、我々はステアリン酸マグネシウムだから炭素18のステアリン酸だけしか入っていないと思っているのですけれども、実はほかの脂肪酸も製品としては入っているのです。そういうところの純度とか、その辺の情報が実はな

いということがあります。

この試験からの結果、これらの症例から見ただけで、ステアリン酸マグネシウムに本当に抗原性がある、こういうものにあると判定するには不十分な知見であることは確かだと思います。だから、表現の仕方をどうするのが微妙な気がします。

○梅村座長 そのあたりはいかがでしょうか。

どうぞ。

○高橋課長補佐 わかりにくい記載がありまして申し訳ありません。30ページの9行目の「一般的なアレルゲンに対するパッチテスト」と記載させていただいた部分でございますが、原著を見ますとSIDAPAシリーズというテストとのことで、このテストは、幾つかの抗生物質等をまとめて試験するものとのことですので、不十分であれば追記したいと思います。

下の「b.」の症例報告は、余り詳細は書かれていないように思われます。

以上でございます。

○梅村座長 実際は、本当のステアリン酸マグネシウムだけをパッチしたものではないということですか。

○高橋課長補佐 ステアリン酸マグネシウムのパッチテストはしているのですが、ほかの物質のパッチテストをしたのかどうかという点につきまして、上のTamaroの症例は、SIDAPAシリーズのテストを実施したと原著に記載がございまして、このテストは、複数の抗生物質等や、いわゆるアレルゲンになりそうなものを試験するとのことです。

ただ、下の症例報告は詳細な記載がございません。

○梅村座長 繰り返しになってしまいますが、それらを踏まえて「発症頻度としてはまれであること」と言ってしまうのかどうかなのですけれどもね。

どうぞ。

○中江専門委員 山添先生がおっしゃったのは、本当にステアリン酸マグネシウムとしてのアレルゲン性を言っているかどうか、これだとわからないということだと思います。

座長が懸念なさっているように、「まれ」と書いてしまうと、まれでも起こるので、まれでも起こるということは、それが生体成分であろうが何であろうがアレルゲン性がないと言えなくなってしまうのです。

多分、その論法をとってはまずいと思うので、むしろ山添先生から御指摘のあったような、この2つの症例報告をそのまま載せるのではなしに参考資料的なものにして、こういう報告はあるけれどもそれがステアリン酸マグネシウムそのものの特異的なアレルゲン性を示しているのかどうか分からない、という論法をいつもならとるのだと思うのです。

○梅村座長 そうなのです。そのあたり、この症例報告の確からしさがどの程度なのかと森田先生に御確認をいただいたのです。

○森田専門委員 ももとのステアリン酸マグネシウムの成分からして不純物がある。これは全ての添加物がほぼそうなのですけれども、不純物がアレルゲンという場合もある。

ステアリン酸マグネシウムがアレルゲンであったかどうかはわからないというのははっきり言えると思うのです。ただし、一般的に我々が添加物として摂取するステアリン酸マグネシウムのパッチテストで陽性のものが出たという、それは載せておかないとだめだと思います。

だから、いつものように「ステアリン酸マグネシウム自身にアレルゲン性があるかどうかは確認できなかった」とか、そういう書き方だったらよろしいのではないのでしょうか。

○梅村座長 そうすると、参考にしたほうがいいですか。

○森田専門委員 「極めて低いと判断した」とか、このように書いてしまおうと思うと、参考ではこういう書き方はできないと思うのです。

○梅村座長 このまま載せておいてですか。載せるのはいいのですけれども、この形で、「⑤ヒトにおける知見」としてそのままこの形で記載するかどうかなのです。

どうぞ。

○山添委員 1点いいですか。

今回、扱っているのは添加物としての扱いですよね。基本的には経口摂取ですよね。そうした場合には、内因性のステアリン酸マグネシウムと事実上区別ができないものになってしまうわけですよね。

これは皮膚に直接塗って、万が一できたとしても経口で摂取した場合にできると考えるか考えないか。要するに、常在性の栄養成分ですよね。その成分のものが経口摂取したときに、それが原因となって起きることがあるのかなのかという、適用の方法からの判断で、一つはこのシチュエーションと違うわけです。

それをもう少し見る必要があるのかなと。そういう判断も踏まえて判断すればいいのかなと思います。

○梅村座長 そうすると、中江先生がおっしゃったように、いつもそういう場合は、情報としては残しておくけれども参考にしていませんでしたか。そうでもないのですか。

○森田専門委員 例えばパッチテストだけではなくて、経口で明らかにステアリン酸マグネシウムを摂取していると、それが原因かどうかわからないけれども、これは経口摂取で最初にアレルギーが出たことによって、結局その原因を探るためにパッチテストをして、いろいろなパッチテストとかプリストとかラストとかをした結果、ステアリン酸マグネシウムで出たということです。なので、本当にステアリン酸マグネシウムそのものかどうかはわからないと思うのですが、この結果をもって経口では出ないとは言い切れないので、もう少し文章を簡単にしてもらってもいいと思うのですが、ヒトの知見としてこれは残しておいたほうがいい。

○梅村座長 削除の方向では考えていないのですけれども、記載方法をこのスタイルでいくかですよね。

どうぞ。

○中江専門委員 ステアリン酸マグネシウムを摂取したわけではなく、抗菌剤とかサプリ

メントを食べたときにアレルギーが出てしまったと。いろいろやったけれども、よくわからないのですが、何でやったかは知りませんが、ステアリン酸マグネシウムのパッチテストをやったら出てしまったということですよ。

○森田専門委員 はい。

○中江専門委員 梅村先生の2回目の御発言もそうなのです。ですから、これはステアリン酸マグネシウムをステアリン酸マグネシウムとして服用してアレルギーが出たわけじゃないというか、出たのかどうかかわからないわけだから、事実は事実としてももちろん記載すればいいですけども、これをもって少なくとも経口摂取のステアリン酸マグネシウムのアレルギー性を示している知見であるというのには信頼度が低いというのか、何というのか、そのようなことなのです。参考情報にしたらと申し上げたのはそういう場合いつもそうしていたのでということであって、別にそれを参考資料にしなければいけないとは言っていない。

いずれにしても、そうしようがしまいが、最終的な結論の出し方は、今日の議論に沿った形に直すべきであろうと思います。

○梅村座長 「本専門調査会としては」の文章に行く前に、この記載方法を取りあえず片づけてしまいたいのですけれども、つまり、このまま出しておく、今、皆さんがお話ししたような懸念の部分が見えてこないの、一度参考資料に落としておいたほうがいいのではないかと私は思うのですが、いかがでしょうか。

きっちり記載してあれば、マスクしてしまっただけではないので、ただ、情報がこれからは何とも言いがたい。一方で、森田先生がおっしゃるように、事実は事実なので、記載としては残すということで、こういうときはちょうど参考資料がいいのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○高橋課長補佐 参考資料にさせていただく場合は、冒頭に、先生がおっしゃったように、ステアリン酸マグネシウムそのものを経口摂取した試験ではなくて、ステアリン酸マグネシウムが含有される製剤の症例であることから参考資料とする、と記載いたしまして、その後、参考資料として2つの症例報告を記載し、専門調査会としての御判断は書かない、という記載方法が、これまで参考資料とした場合の記載方法と思いますが、よろしいでしょうか。

○梅村座長 それがいいような気もしますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

どうぞ、森田先生。

○森田専門委員 今、言われたように参考資料にしたら、その判断を逆に書かないということになりますよね。

○中江専門委員 それがね。

○梅村座長 そういうことです。

○森田専門委員 そういうことでよろしいのであれば。

○中江専門委員 これがヒトの話なので、しかもアレルギー性の話なので、参考資料にす

るというのは、今、議論があったように、この論文というか症例報告自体が明確じゃないから参考資料にするというだけのことです。確かにいつもは、例えば経口投与じゃないからとか。でも、以前に何かのプロモーション作用があったときは、2段階発がん性試験でノーマルなプロトコルじゃないからという理由で参考資料にしたけれども、プロモーター効果についてどうのこうのというのを付記したこともあったかと思うのです。あれは参考資料にしたのかな。ちょっと忘れましたが、いずれにしても、この場合はヒトであって、かつ、アレルギー性なので、幾ら参考資料であっても、それに対して、心配ないのだという情報を与えないといけない。無視して何も書かないということになると、この参考資料をあなたたちはどういう意味で出しているのかということになるので。動物は違うといったらあれですが、ヒトのデータですから、そこは例外的であっても言及するべきだと思います。

○梅村座長 そうすると、今、ちょうど31ページの6行目の書きぶりに話が変わったと思うのですけれども、このあたりを少し、簡単に「発症頻度としてはまれであること」というのは、決めつけてしまっているのでは駄目だとしても、何かアレルギーに関する考え、今、お話しされたような確実性のないところとか、不確実な部分の言葉を入れて、調査会としての意見を書くということですよ。

○森田専門委員 これまでですと、そのものに関するアレルギーの知見はないので、とかいう書き方をしていたと思います。知見はないのでと書いて、参考資料にこれをどんどん載せてしまうと、かえって混乱されないですか。見たほうが心配されるとか、そういうことはないですか。

○中江専門委員 ですから、先ほど山添先生がおっしゃった2つの点をそのまま書いて、さらに今、ここに書いてある、生体の構成成分であるということと、その3つの理由があれば、アレルギー性は少なくとも低いとか、問題にならないと判断したとしても、それはいいでしょう。その3つの理由をぼんと書けば論理的であると思います。

○梅村座長 よろしいでしょうか。

そのあたりが一番いいかなとは思うのですけれども、どうぞ。

○高橋課長補佐 そうしますと、31ページの6行目からのご判断につきましては、まずは、ステアリン酸マグネシウムそのものの経口投与の報告ではないという点を記載し、次に、広く使用されている点を記載し、発症頻度がまれであるとの記載は削除し、3点目として、生体成分であるという点を記載するとのことでしょうか。

○中江専門委員 1番目は、子供がステアリン酸マグネシウムを食べたアレルギーという事象について、この2つの症例報告が、ステアリン酸マグネシウムの経口投与のアレルギー性を特異的に示すだけの十分な情報がないということです。

2つ目は、パッチテストが経皮投与なので、経口投与の場合と代謝が違うので参考にならないということ。

3つ目は、もちろん生体成分であるということです。

山添先生、それでよろしいですよ。

○梅村座長 よろしいですか。

○高橋課長補佐 広く使用されているとの使用実態についてはいかがでしょうか。

○山添委員 追加であったほうがいいです。

○梅村座長 あったほうがいいのではないかと。

○中江専門委員 それはどちらですか。

○梅村座長 化粧品に使われている。

○中江専門委員 化粧品と書くとまたややこしい。

○梅村座長 ちょっと考えてみてもらって。

○高橋課長補佐 参考資料にするということではよろしいでしょうか。

○梅村座長 それは今、そうしましたけれども、違いましたか。

○森田専門委員 そのように書けるのであれば。

○梅村座長 参考資料にしておいて、もちろん参考資料にしたときの理由も書くし、まとめのところでもそれに対して考察を入れるということ。今の話はそういうことです。

○高橋課長補佐 参考資料とした理由につきましては、ステアリン酸マグネシウムそのものの試験ではないという点と、パッチテストでは、経口のアレルゲン性については明確には判断できないという点を冒頭に書かせていただくことでよろしいでしょうか。

○梅村座長 この点について、何かほかに、今のまとめ方でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 それではまとめの今の「(1) ステアリン酸マグネシウム」に関しては、今のようなことでよろしいでしょうか。

「(2) ステアリン酸」については、塚本先生。ちょっと変わったのですよね。追加されたのです。32ページに赤字で入っている。

○塚本専門委員 これは前回のディスカッションを踏まえて追加していただいたところだと思います。

○梅村座長 詳しく書いたということですよ。

○塚本専門委員 はい。

○梅村座長 わかりました。

このところまで、一応、マグネシウム塩から始まって、最後まで来たのですが、御質問はございますか。

何か全体についてでもよろしいのですけれども、御意見はございますでしょうか。

どうぞ。

○石塚専門委員 余りにも細か過ぎる点なのですけれども、30ページの今のアレルギーのところなのですが、筆者が「b.」でLucaさんになっているのですが、多分こちらがファーストネームではないかと思うので、後で確認をいただければと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

その他、ありますか。

ないようでしたら、一応、全ての審議が終了しましたので、添加物ステアリン酸マグネシウムに係る食品健康影響評価について、添加物専門調査会の審議の結果を取りまとめたと思います。よろしいでしょうか。

それでは、事務局から食品健康影響評価案を説明してください。

○高橋課長補佐 評価の案につきまして、御説明させていただきます。

評価書案の57ページの3行目からが「(1) 体内動態」でございますが、これは先ほど御議論いただいた体内動態のまとめと同じ文章にしております。なお、もとのまとめ文の修正をいただくとしますので、それに合わせて反映して修正してまいりたいと思います。

58ページが、1行目は「(2) 毒性」でございます。

2行目から4行目の冒頭、5行目から6行目の遺伝毒性につきましては、本文の内容と同じでございます。

7行目から、先ほど御議論いただいた5%の投与群のことを書かせていただいております。「NOAELを得ることはできなかったが、反復投与毒性試験の最高用量である5%投与群において毒性所見は認められないことに留意すべきであると考えた」とさせていただいております。最高用量のところは添加物の評価指針で示されておりますので、それを記載してございます。

58ページの12行目からは、現在の案では、先ほどのアレルゲンのご判断を書いておりますが、参考資料になりましたので、評価の項目に記載が必要かどうかについて、後ほど御指示いただければと思います。

20行目からはステアリン酸についてございまして、こちらは「NOAELを得ることはできなかった」とさせていただいております。

23行目からがマグネシウムの毒性でございまして、先ほど毒性の項目で御説明させていただきましたけれども、動物試験ではNOAELが複数の試験において得られておまして、最も低いものが瀧澤らの試験の雄の37 mg/kg 体重/日でございます。必要であれば数字を追記してまいりたいと思います。

これについては、マグネシウムのヒトの知見の「日本人の食事摂取基準(2015)」及びIOMで設定されたUL—こちらは350 mg/人/日ですので、仮に体重55.1 kgといたしますと、6.5 mg/kg 体重/日ぐらいになります—これを上回るものであり「マグネシウムの食経験を考慮し、添加物としての安全性に特段の懸念はないと考えた」とさせていただいております。この文章につきましては、次のページの四角に書かせていただきましたとおり、過去の2012年の「リン酸一水素マグネシウム」の評価書のときにも同様の記載がございましたので、それをもとに記載したということでございます。

また、マグネシウムのULは、通常の食事、食品以外からの摂取量のことでございますので、それも追記してございます。

次に、59ページの2行目から「(3) 一日摂取量の推計等」でございます。本文のまと

めの記載と同様に、摂取量の合計値を書いております。

59ページの9行目からは、本体のまとめにはなかったのですが、食事由来の摂取量についても、本文に記載された部分から書かせていただいております。

13行目の「(4) 食品健康影響評価」は、座長とも御相談させていただき部分でございますが、ここは御議論をお願いしたいと思います。

まず、14行目から遺伝毒性がないのでADIを設定できると、評価指針に基づいた考えを記載いただいております。

16行目からは、今までのまとめの部分になりますけれども、ステアリン酸マグネシウムについてはNOAELを得られなかったが、5%投与群において毒性影響は認められなかった。

次は、マグネシウムを先に書いてございます。マグネシウムについては、ヒトのULより動物試験のNOAELのほうが高いこと。

次に、ステアリン酸でございますが、NOAELは得られなかったけれども食事から摂取される栄養成分であり、十分な食経験があるとされております。

23行目からは、ステアリン酸マグネシウムの反復投与試験において、明らかな毒性影響が認められなかったことと、添加物由来の摂取量と食事由来の摂取量を比べて、添加物由来の量が相当低い量であることから、最終的には60ページの1行目からございますように、ADIを特定する必要はないということで、案をいただいております。

全体につきまして、御審議いただければと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

「IV. 食品健康影響評価」について「(1) 体内動態」は、この後、先ほど議論していただいた内容がそのままここに来るということで、この時点での議論は必要ないかと思えます。

「(2) 毒性」ですけれども、2段落目までは、これも同様に本体のほうに出てくる文章をそのまま写してくるので問題ないと思えます。問題は、今、事務局からもありましたアレルギーの部分はどうするかというところなのですが、そのあたりはいかがですか。

どうぞ。

○山添委員 先ほど名前が間違っていると石塚先生が言ってくれたLucaの原著がこれで、abstractだけi-Padに入っていますよね。その英文をよく読んでいくと、実をいうと、読みますと *multiple anaphylactic reactions were observed, but only when the patient was orally administered drugs containing magnesium stearate* と書いてあって、*magnesium stearate* を投与したわけではなくて、*magnesium stearate* を含んだ薬を投与したときにだけ発症している。

だから、*magnesium stearate* とは言っていないのです。言っているのだけれども、英語のabstractを読むと、実際のテストは*magnesium stearate* ではやっていないのです。だから、これは特定できていないのだと思えます。

○梅村座長 そうなると、この最後の評価で言及するかどうかということですか。言及す

る必要があるかどうかですか。

○山添委員 ですから、それこそ参考にするのであれば、**magnesium stearate**を含んだ薬物を一緒に服用したときだけ症状が出たと報告されている。記載されているということではないのですか。だから、特定はできていないということです。

○梅村座長 いかがでしょうか。

森田先生、いいですか。

○森田専門委員 先ほどからも、パッチテストは、多分、**magnesium stearate**と書いてあるので、経口はそれを含んだ薬剤でということ。

○梅村座長 先ほどのスタイルで、そういう意味から参考資料と。経口のほうは何だかわからない。ほかのものと一緒に。

○森田専門委員 それを含むもので出た。パッチテストで出たのでということです。

○梅村座長 経皮なのでというところで、参考資料に落としたというところはよろしいですね。

○山添委員 パッチテストなのですけれども、そこにも何も要旨のところには出てこないのです。

○高橋課長補佐 参考文献がわかりにくく申し訳ありません。Tamaroの文献もLucaの文献も、いずれも、1ページ目は検索結果のようなものになっておりまして、2ページ目からが症例報告の本体になっております。今回の評価書の文案は、本体になる2ページ目以降の記載からまとめさせていただいております。

○梅村座長 内容を確認してからになりますね。そうすると、いずれにしても、ここで議論していただきたいのは、健康影響評価のところ、アレルギー性の可能性についても言及するかどうかなのですが、要らない。要る。

○塚本専門委員 パッチテストのほうも**magnesium stearate**を含むパッチテストなので、そのパッチテストをやったわけではないので、本当に何をやっているかはわからないと思います。

○梅村座長 山添先生は先ほどそれをおっしゃった。

その辺は森田先生、どうでしょうね。1段下げたのですけれども、もう少し下げたおもうかというところなのです。

○森田専門委員 食品健康影響評価に書くかどうかですよ。

○梅村座長 そうです。

○森田専門委員 アレルギー性が、例えば低いと書くか、何も書かないか。

○高橋課長補佐 参考資料とされましたので、食品健康影響評価の項目ではどのように扱うかというところでございます。

○梅村座長 本体には、一応参考資料としては記載して、専門調査会としての解釈も加えてはいくということなので、そういう位置づけからすると、影響評価のところでは言及しないというのが常道ではあると思うのですけれどもね。

○塚本専門委員 もし本当にこれに対してアレルギー性があるのだったら、何か自己抗体のようなことになってしまって、生体成分に対する抗体ということですよ。

なので、こんな論文があるけれども信用ならないぐらいでいいのではないかと。

○梅村座長 その意味が参考資料という、信用ならないというかあれですけどもね。参考資料という形にさせていただいたのですが、影響評価のところでは言及するかと。

参考資料に対して、健康影響評価で評価するのは少し何かおかしいという気がするのです。

○森田専門委員 参考資料にしていたら、これまでは言及していなかったと思います。

○梅村座長 よろしいですか。ほかに御意見はございますか。

もし異論がなければ、一応参考資料というところまでは同意いただいているので、常道に従って影響評価のところでは言及しない。そのかわり、本体のほうでしっかりと調査会の解釈を述べるということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 それでは、そのような形にさせていただきます。

もう一つ、マグネシウムの記載で「NOAELが得られた」とか「ULを上回る」という形だけに抑えてあるのですけれども、数字を入れたほうがいかどうかというあたりはどうでしょうか。

○森田専門委員 かなり上回るということで、入れていただいたほうがいいと思うのです。

○梅村座長 そのときの体重の換算はどうでしょうか。

○高橋課長補佐 食品のリスク評価では55.1 kgで割るのですが、食事摂取基準では参照体重を用いるのかもしれませんが、そこは栄養の先生方のご意見をお伺いしたいと存じます。

○梅村座長 そのあたりを少しお聞きするという形で、ここは数字を入れましょう。私も入れたほうがいいと思います。

あとは「(3) 一日摂取量の推計等」について、これも本体のほうからの写しになります。

最終的な健康影響評価で、ADIが設定できるけれども特段の毒性影響が認められていないということと、摂取量とそれらの数字との間に十分なマージがとれるという論法で、ADIは設定できるけれどもADIを特定する必要はないという評価とさせていただいたのですが、全体についてもよろしいのですが、コメントはございますでしょうか。

どうぞ。

○中江専門委員 具体的な対案があるわけではないのであれなのですけれども、59ページの20行目から22行目で、ステアリン酸のことで「食事から摂取される栄養成分であり、十分な食経験がある」というのがわからないのです。それだけでいいのでしょうか。

ちょっと気にはなりました。

それよりも、もうちょっとどう言ったらいいのでしょうか、安心できるような言葉が

けられればいいのですけれども。最初に申し上げたように具体的な対案があるわけではないので、失礼ですが。言わなければよかった。議事録に残ってしまう。

○梅村座長 ステアリン酸は実験自体が、動物実験は条件が悪くて肺炎になっていたものですね。なので、あそこからどうしようもないのです。それ以外に肺炎以外に病原性がなかったというわけにはいかないのです、食経験があるということは十分大きなメリットではあるのですけれども、このような形にさせていただいたのですが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○山田専門委員 中江先生が言われるのは、これだと何となく尻切れとんぼみたいな、「だから何なのですかとなるでしょ」ということだと思うのですけれども「NOAELを得ることができなかったが」ということにつなげることではないので、できなかったと言い切つて、「ステアリン酸は食事から摂取される栄養成分であり、十分な食経験がある」ということは情報ではあるので、例えば最初に書くとかしてNOAELの記載と切り離したらいかがでしょうか。

具体的にどこが一番いい場所かはわからないのですけれども、離れて見たときに、本来なら「NOAELを得ることができなかったが」に続けるのだったら、食経験があるから問題ないとか安心だとか、そういうことを後ろに書かないと「が」との整合性がとれないです。でも、そこまで書けないのだったら、この文章の食経験があるということは、ここではないところに書くのがいいのではないのでしょうか。

○梅村座長 「できなかった」で終わってから書くのではだめですか。ステアリン酸及びマグネシウム塩は食事から摂取される栄養成分であり、十分でしょうか。

どうぞ。

○中江専門委員 今の山田先生の話もあるのですけれども、結局16行目から22行目までのものは、ステアリン酸マグネシウムがこうだった、マグネシウムがこうだった、そして最後にステアリン酸がこうだったと言っているだけで、いいとも悪いとも書いていないわけです。

だから、今のような話が入ってくるわけで、最後の食習慣があるということだけでいいと言いたいのだよねというのがすごくにじみ出てくる。ほかのところとの整合性が合わない。端的に毒性試験情報の結果だけ挙げるのであれば、ステアリン酸マグネシウムはこう、マグネシウムはこう、ステアリン酸はできなかったでとめてしまうのが、3つの並びとして合っている。その上で、これらの結果からヒトへの毒性が懸念されないみたいなことは実を言うと書いていないのですが、それを書くのであれば、その後に書かれたらいかがですか。

○梅村座長 だから「できなかった」で終わって、これらの物質が食事から摂取される栄養成分で、十分な食経験があることから、毒性への懸念はないみたいなことを書けばいいということですね。

○中江専門委員 そうです。

○梅村座長 そうしましょう。

○森田専門委員 その場合は「ステアリン酸及びマグネシウムは」と両方つけて、最後の段落の中に入れ込んだらどうですか。

○梅村座長 ありがとうございます。

それでいきましょう。

ほかにございますでしょうか。よろしいですか。

少し時間もオーバーしてしまいました。済みませんが、よろしいですか。

どうぞ。

○高橋課長補佐 細かいところで申し訳ありません。今のご議論に関連いたしまして、7ページの品目の概要の項目に、ステアリン酸とマグネシウムが栄養成分である旨の記載を追記するかどうかにつきましては、いかがでしょうか。

○梅村座長 この審議の途中でお話しさせていただいたのですけれども、7ページのステアリン酸マグネシウムに関する記述の中で、ステアリン酸マグネシウムの構成成分であるステアリン酸とマグネシウムが必須栄養素であること、体内常在成分であること、食品常在成分であることに言及したほうがいいですか、どうですかとお聞きしたのですが、それはこの辺にかかってきてしまうので、そうであればここに記載を一度したほうがいいですよ。そうすると、全体として整合性がとれるかもしれないですね。

○森田専門委員 ステアリン酸は余り必須栄養素という言い方はしないと思います。

○高橋課長補佐 申しわけありません。気をつけます。

○梅村座長 そうですね。

どうぞ。

○頭金専門委員 動態のところでも、先ほどの議論を踏まえると、体内の常在成分だということを書いておいたほうがいいと思います。

○梅村座長 どのあたりでしたか。

○頭金専門委員 ここに書いていただければ、動態の項目で追加するところの理解が深まるということです。

○梅村座長 わかりました。

やはりここは言葉遣いに気をつけて記載することにいたしましょう。

ほかにございますか。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

ただいまの審議結果を、添加物専門調査会の審議結果とし、食品安全委員会に報告することにいたします。評価書案の取りまとめは、座長に御一任いただきたいと存じます。

また、本日の審議を踏まえ、評価書案に盛り込むべきとお考えの事項については、事務局に御連絡いただくようお願いいたします。

よろしいでしょうか。

(「異議なし」の声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

それでは、事務局から今後の進め方について、説明してください。

○高橋課長補佐 御審議ありがとうございました。

先生方には、本日の御審議を踏まえた評価書案ができ次第、その御確認をお願いいたしまして、座長に報告、取りまとめをお願いいたします。

取りまとめを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報告をさせていただき、了とされましたら、ホームページ等を通じてのパブリックコメントの募集とさせていただき予定です。

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。

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

特になければ、本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了いたします。

事務局から、次回の予定等について何かありますか。

○後藤評価専門官 次回の会合につきましては、日程等が決まり次第、御連絡をさせていただきます。

よろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第153回「添加物専門調査会」を閉会いたします。

どうもありがとうございました。