

食 品 安 全 委 員 会

添 加 物 専 門 調 査 会 第 33 回 会 合 議 事 録

1．日時 平成 18 年 6 月 28 日（水） 14:00 ～ 16:56

2．場所 委員会中会議室

3．議事

（１）リン酸－水素マグネシウムに係る食品健康影響評価について

（２）香料 イソブタナール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、大野専門委員

久保田専門委員、中島専門委員、林専門委員、山添専門委員、吉池専門委員

（事務局）

齊藤事務局長、國枝評価課長、中山評価調整官、丈達課長補佐

5．配布資料

資料 1 - 1 リン酸－水素マグネシウムの指定に向けた検討のための報告書

資料 1 - 2 添加物評価書「リン酸－水素マグネシウム」（案）

資料 1 - 3 追加関連論文（リン酸－水素マグネシウム）

資料 2 - 1 イソブタナールの概要及び添付資料

資料 2 - 2 添加物評価書「イソブタナール」（案）

資料 3 添加物評価書「酢酸 α - トコフェロール」（案）

6．議事内容

○福島座長 定刻となりましたので、ただいまから第 33 回「食品安全委員会添加物専門調

査会」を開催いたします。先生方には、御多忙の中にもかかわらず御出席いただきまして、ありがとうございます。

本日は、10名の専門委員が御出席で、久保田先生が遅れて見えます。江馬先生、西川先生、三森先生は御欠席との連絡をいただいております。また、食品安全委員会の先生方も後で御出席されているということでもあります。

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33回会合）議事次第」を配布しておりますので御覧ください。

まず、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○丈達課長補佐 それでは、お手元の資料を確認させていただきます。本日の資料でございますが、議事次第、座席表に続きまして資料1-1は「リン酸一水素マグネシウムの指定に向けた検討のための報告書」、資料1-2は「添加物評価書『リン酸一水素マグネシウム』（案）」、資料1-3は「追加関連論文（リン酸一水素マグネシウム）」、資料2-1は「イソブタナールの概要及び添付資料」、資料2-2は「添加物評価書『イソブタナール』（案）」、資料3は「添加物評価書『酢酸α-トコフェロール』（案）」でございます。

お手元に資料番号を振ってないもので、先生方だけにリン酸一水素マグネシウムの資料を見やすくするために、どういう毒性データが、どういう物質について提出されているかという一覧表を理解促進のためにお配りさせていただいているというのが1つ。

イソブタナールの評価書の修正(案)を後ほど配らせていただきたいと思いますと考えております。

なお、資料1-1、1-3、2-1の添付資料につきましては、資料の量の関係等から傍聴の方にはお配りしておりません。公表資料につきましては、調査会終了後事務局で閲覧できるようになっておりますので、必要な方は事務局までお申し出いただければと思います。

不足の資料等ございませんでしょうか。

○福島座長 それでは、議題1に入らせていただきます。「リン酸一水素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。事務局から説明をお願いいたします。

○丈達課長補佐 資料の説明に入ります前に御報告いたします。提出されました資料の中に、福島座長、大野専門委員、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。

○福島座長 そうしますと、大野先生、今日御欠席ですが三森先生、それと私は当該資料についての発言は、特に求めない限り控えさせていただきたいと思います。よろしくお願

いたします。

それでは、資料について説明をお願いいたします。

○ 丈達課長補佐 それでは、リン酸一水素マグネシウムの資料につきまして、御説明させていただきますと思います。

まず、資料 1 - 1 でございます。これは、厚生労働省の方から提出されました資料でございます。これを参考にいたしまして、評価書（案）を資料 1 - 2 としてお配りさせていただいておりますので、本日説明させていただく中心は資料 1 - 2 に基づいて御説明させていただけたらと考えております。

厚生労働省の方からいただいた資料のほかに、事務局でリン酸一水素マグネシウムに関連した論文について調べましたところ幾つかございましたので、それを資料 1 - 3 としてお手元に配布させていただいております。

先ほど説明いたしました但、今回関連する物質が多いということで、お手元に 1 枚紙として、わかりやすい一覧表を参考までに先生方にはお配りさせていただいております。

それでは、資料 1 - 2 をごらんいただきたいと思います。2 ページ目を見ていただきたいと思います。

「1 はじめに」、リン酸一水素マグネシウムは、自然界には主に三水塩として存在しているということでございます。海外の情報でございますが、米国におきましては、一般に安全と認められる GRAS 物質として、栄養強化剤、pH 調整剤等として食品全般に使用が認められており、使用量の制限はされておりません。

欧州連合におきましては、ビタミン、ミネラル類を含む栄養強化剤は食品添加物ではなく、食品成分扱いとなっております。乳児用の調整乳についてのみ使用量の規定がありますが、その他の食品への使用量は制限されていないということでございます。

今回の申請は、いつものものですが、いわゆる国際汎用食品添加物ということで、厚生労働省が自ら指定を行うことを検討するという趣旨で評価依頼が、私どもの方に参ったということでございます。

「3 添加物指定の概要」でございますが、もっぱら乳幼児から小児が摂取する食品につきましては、添加を控えるように指導し、その他の食品に対しては、特段の使用基準は設けずに新たに食品添加物として指定しようというものであります。

名称等につきましては、この 4 のところに記載のとおりでございます。

3 ページをごらんいただきたいと思います。「5 同塩類について」ということでまとめさせていただいております。現在、我が国で食品添加物として使用が認められております、

リン酸マグネシウム塩、並びにその他のリン酸塩でありますとか、マグネシウム塩につきましては、この表にございます 27 物質があるということでございます。このうち下の段にマグネシウム塩がありますが、その右下になります、ステアリン酸マグネシウムにつきましては、「保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤以外の食品に使用してはならない」という使用基準が定められておりますが、これ以外の 26 種については一切使用基準が定められていない、フリーで使える状態になっているということでございます。

事務局で勝手に分類をさせていただいたわけですが、今回の評価依頼品目であります、リン酸一水素マグネシウムと一番よく似ていると思われる。リン酸イオン、マグネシウムイオンを含むものというのは、リン酸三マグネシウムということで、これが 1 種類。それから、リン酸及びその塩類ということで、リン酸塩と総括して書かせていただいておりますが、それが一番多くて 21 種類ございます。

それから、マグネシウム塩が下段にございますが、ここに書かれてある 5 種類の指定が既になされているということでございます。

この表にある名前というのは、食品添加物として告示がなされている指定の名称そのものであります。

一方、この後順次御説明させていただきます、特に安全性に関する資料を見ますと、いろんな名称が出てくるということで、事務局でもどれが何を指しているのか、かなりわかりづらい状況でございました。

それで、整理をするために、22 ページをお開けいただきたいと思います。これは、事務局で整理をさせていただいたものでありまして、4 つの欄から成っておりますが、まず申請者から提出された資料概要中に使用されていた名称がございます。これがそもそも最初にいただいたときには、食品添加物なのかどうかも我々もわからなかったということもございまして、そこから調べをスタートしまして、それらが一体何を表しているのか調べました。今回この資料の中で使われているのは、原則、基本的には食品添加物として指定されているもののデータが使われているということでしたので、その告示名を左に書かせていただいております。また、原文を見ていったときに、英文表記でどういう表記がされているかということを調べまして、それを右側の原文中の表記というところの欄に示させていただきます。

更に参考に組成式がどうなるかということで、それを一番右端の欄に記載させていただいておりますので、恐らく原文にかえったり、またこちらの評価書にかえって見ていたら、一体何を指しているのがかなりわかりづらい状況かと思われましたので、少しでも見やすく

するためにこの表をつくらせていただきましたので、後々これを御参考にさせていただけたらと思っております。

元に戻させていただきます。今の表を参考にさせていただきながら、次の「6 安全性」をごらんいただきたいと思います。基本的にはこれ以降に出てきます化合物の名前ですが、これは一応申請書に書かれている名称をこの中に書かせていただいております。

したがいまして、3 ページに記載している食品添加物の一覧表ですが、この名称を使っているものは恐らく少ないと思われます。したがいまして、どれがどれかというのを迷った場合に、先ほどの一覧表を見て御確認いただきたいと思います。

「6 安全性」のところにいらさせていただきます。リン酸一水素マグネシウムは希酸に溶解し、経口摂取した場合、リン酸三マグネシウム等と同様に胃内の酸性状態により解離し、マグネシウムイオンとリン酸イオンとなってそれぞれ吸収されと考えられる。このため、体内動態については各イオンの動態について述べ、毒性については各イオンで構成される物質に関する毒性試験を用いて考察することとしております。なお、今回評価依頼されております、リン酸一水素マグネシウムの毒性に関する試験報告は見当たりませんでした。

4 ページ目をお願いします。まず「(1) 体内動態」でございます。量も多いものから、簡単に御紹介させていただきますと、まずリン酸イオンのところ。リン酸イオン及びその塩につきましては、特異的な細胞を除きまして、まずすべての原形質に必須な成分でありまして、食物連鎖によりまして必要なリンを自動的に取り入れているということでございます。成人におきましては、85%のリンは骨に存在するという情報がございます。

「マグネシウムイオン」の「吸収」のところ。マグネシウムの消化管からの吸収は、通常非常に良好であるということでございまして、その消化管吸収は active transport と passive diffusion によると考えられております。通常の食事では摂取したマグネシウムイオンの3割から4割が十二指腸及び回腸から吸収されるということで、通常の状態での体内のマグネシウムバランスを保っている主要な器官は腎臓であるということでありました。

「分布」のところですが、健康な成人における体内の Mg 量はほぼ 21~28g ぐらいで、平均体重 70kg で換算しますと 14.3mmol/kg、体重の 0.034%に該当するということであります。

体内 Mg の 50~60%は骨に分布しているということで、そのうち 1/3 は可動性であると

いう情報がございます。

5 ページをごらんいただきますと、更に 20%は骨格筋中に存在するということでありま
す。Mg の細胞内及び細胞外への輸送につきましては、carrier-mediated transport system が
必要であるということで、Mg の細胞内及び細胞外への輸送ではナトリウムの細胞内への
輸送と連結しており、エネルギーを必要としている。また、それとは別の機序によりま
す、Mg の細胞外から細胞内への輸送ではナトリウム及び重炭酸イオンの細胞外への輸送
と連結しているということでございます。

「代謝」ですが、Mg の吸収排泄は主としてイオンとして行われている。また一部は
塩で行われるということでありまして、一般に考えられる代謝は行われないと考えられる
ということでございます。

「排泄」ですが、Mg の収支に関しましては、消化管からの吸収が調節因子として第
一義的であり、腎からの排泄による収支は二次的なものと考えられるということござい
ました。

続きまして「(2) 毒性」のところでございます。「急性毒性」「リン酸塩」ですが、
マウス及びラットへのリン酸一ナトリウム、リン酸一カリウム、ピロリン酸二ナトリウム、
ピロリン酸四ナトリウム、トリポリリン酸ナトリウム及びヘキサメタリン酸ナトリウムと
いうものを単回投与したのですが、LD₅₀ 値がマウスで 1,300 ~ 3,700 mg/kg 体重、ラット
では 1,380 ~ 4,100 mg/kg 体重と報告されておりました。

また、ハムスターへのピロリン酸二ナトリウムの単回経口投与による LD₅₀ 値は 1,660
mg/kg 体重、ウサギへのトリポリリン酸ナトリウムの単回経口投与による LD₅₀ 値は 2,500
mg/kg 体重と報告されております。

「マグネシウム塩」についてですが、マウス及びラットへの塩化マグネシウムの単回経
口投与による LD₅₀ 値は、1,050 及び 2,800 mg/kg 体重という数値が報告されております。

「反復投与毒性」のところですが、まず「リン酸塩」のところですが、やはりラットに
リン酸三マグネシウムを、投与群としては、0、0.5、1.5、5.0%投与群を設定しまして、
90 日間混餌投与したという実験結果がございます。結果としましては、投与 27 日目に 5.
0%投与群で雄 1 例が死亡した。剖検した結果、盲腸、回腸、結腸の境界部に捻転が観察さ
れ、組織学的に腸管の出血とうっ血が認められましたが、投与との因果関係は明らかでは
なかったと報告されております。1.5 %及び 5.0%の投与群におきましては、軟便及び泥状
便が認められているということでありまして、そのほか 5.0%投与群で赤色便等々と、腸管
からの栄養吸収不良によると考えられる体重増加抑制などが認められたということであり

ます。

先生方のところには、赤字で最終的な結論を書かせていただいておりますが、この後以降も見え消しで赤字の部分が出てきますが、これは括弧書きにさせていただいているものと、させていただいてないものの2種類がございます。括弧書きのところについては、本日御欠席の西川先生の方から、仮に NOAEL を書くとするとういう書き方になりますとういうのを事前にいただいておりますので、それを記載させていただいております。

括弧書きでない記載をさせていただいておりますのは、引用しました論文にも書いてございますし、事前にコメントをいただきました西川先生もそれでいいという御評価だったということで、括弧書きでないような形で書かせていただいております。

したがいまして、今のところですが、これは括弧書きで書いておりませんので、原文にもかういう記載が認められ、なおかつ西川先生もそれでいいというコメントがあったとういうことで、以上により、1.5%以上の投与群で軟便等が認められて、そこを取りまして NOAEL を 0.25 g/kg 体重/日と考えられるとういう表現になっております。

2 つ目ですが、ラットにピロリン酸四ナトリウムを、0、1、2.5、5.0%投与群を設定したもの、同時にオルトリン酸ナトリウムを 5%投与群を設定して、16 週間混餌投与したとういう実験結果が出ております。ピロリン酸四ナトリウム 5%投与群の雌雄、及び 2.5% 投与群の雄で腎機能の低下、5%投与群の雌雄及び 2.5%投与群の雌で腎重量の増加が認められております。腎機能の低下や腎重量の増加は、オルトリン酸ナトリウム投与群でも認められたとういう結果であります。

病理組織学的検査におきまして、ピロリン酸四ナトリウム投与群では腎臓の変性が高率に観察されまして、その程度は高用量群でより激しく認められたとういうことでございました。

7 ページに移ります。西川先生の御意見によりますと、これは括弧書きで書いておりますが、ピロリン酸四ナトリウムにつきましては 1%以上投与群での腎病変が認められたことから、0.5 g/kg 体重/日未満、オルトリン酸ナトリウムについては、同じく 5%投与群で腎病変が認められたことから、2.5 g/kg 体重/日未満と考えられるとういうコメントをいただいております。

その次の試験ですが、ラットにヘキサメタリン酸ナトリウムを、0.2、2、10%。トリポリリン酸ナトリウムについても同用量のものを 1 か月間混餌投与したとういうものであります。

ヘキサメタリン酸ナトリウム 2%投与群、トリポリリン酸ナトリウムも 2%投与群におき

まして、腎臓に炎症性変化が観察されたということでございまして、この病変は 10%投与群で見られた尿細管の壊死とはまた事なるものである。0.2%投与群の腎臓は問題はなかった、正常であったということであります。

ここにつきましては、腎病変を取りまして、NOAEL は 0.1g/kg 体重/日と考えられるというコメントをいただきました。

ラットにトリポリリン酸ナトリウムを 0.05、0.5、5%を 2 年間混餌投与した実験がございまして、5%投与群におきましては特に成長抑制が雄において有意に見られておりまして、生存動物数は他の群と比べて減少していたということであります。

0.5%投与群に病理学的変化は認められなかったということでございまして、5%投与群の成長抑制等を取って、NOAEL は 0.25 g/kg 体重/日と考えられるというコメントをいただきました。

ラットにヘキサメタリン酸ナトリウムを 0.05、0.5、5%を 2 年間混餌投与したということでありまして、5%投与群において成長抑制、腎重量増加、石灰化が観察されたということでございます。

0.5%投与群におきましては、腎の病理学的変化は認められなかったということでございまして、先ほどの 5%投与群の成長抑制等を取って、NOAEL が 0.25 g/kg 体重/日と考えられるというコメントをいただきました。

続きまして「マグネシウム塩」ですが、ラットに塩化マグネシウムを 0、0.1、0.5、2.5%投与群を設定しまして、90 日間混餌投与したという実験がございました。2.5%投与群の雌雄で軟便が一過性で認められておりますが、その後回復したということであります。摂餌量は対照群との間に明らかな差は認められなかったのですが、8 ページをごらんいただきますと、雄では体重増加抑制が認められたということでございます。

その後のところは、西川先生から削除してくださいという御指示の下に削除させていただいております。

最後のところで、2.5%投与群で軟便が認められておりまして、それから 2.5%投与群の雄で体重増加抑制が認められたということで、NOAEL を雄が 308 mg/kg 体重/日、雌で 299 mg/kg 体重/日と考えられるということでありました。

マウスを用いました、塩化マグネシウム六水和物を、0、0.3、0.6、1.25、2.5、5%という投与群を設定した、13 週間混餌投与試験が報告されておりまして、5%投与群の雌雄で有意な体重増加抑制が認められたということであります。

病理組織学的検査では、5%投与群の雄で、腎近位尿細管上皮の空胞化が有意に増加して

いたということでありまして、今のところを取って NOAEL を雄で 5,410 mg/kg 体重/日、雌で 6,810 mg/kg 体重/日と考えられたということでありました。

その下ですが、マウスを用いました塩化マグネシウム六水和物、0、0.5、2%投与群を設定した 96 週間混餌投与試験が報告されております。雌では投与開始 8 週間から試験終了まで有意な体重増加抑制が認められた等々報告がございまして、最後のところですが、その 2%投与群での成長抑制等を取って NOAEL を 0.75 g/kg 体重/日と考えられるというコメントをいただきました。

続きまして「発がん性」の「マグネシウム塩」ですが、今のところと同じ、96 週間混餌投与試験の報告がございまして、9 ページ目の上のところですが、発がん性は認められなかったという報告がございました。

「生殖発生毒性」の「リン酸塩」です。このところは、江馬先生に見ていただいたところですが、リン酸ナトリウム等、ここに記載のあるものを使いまして、マウス、ラット、ハムスター、ウサギを対象にして試験が行われているというものでありまして、この催奇形性試験を実施した結果、最大投与量まで母動物への毒性や催奇形性は認められなかったと報告がなされております。化合物としては、この 7 つということになります。

その他の報告ですが、ラットにオルトリン酸を、0.4、0.75%投与群を設定しまして投与した実験ですが、これについては投与による影響はなかったということで、無影響量 (NOEL) は 375 mg/kg 体重/日と考えられるという報告がなされております。

ラットを用いた三世代にわたった試験がされておりまして、対象物質はここで報告させていただくのは 2 つになりますが、トリポリリン酸ナトリウムが 0.5%で投与したということ、ヘキサメタリン酸ナトリウムは 0.05%で投与しているということでありまして、投与による影響はなかったなのでその投与群を NOEL と評価しているということでありまして。

その下のマグネシウム塩ですが、ラットを用いた塩化マグネシウムを、0、200、400、800 mg/kg 体重/日の投与群を設定しまして強制経口投与したということで報告されております。

特段その影響がほとんどなかったということでありまして、本試験において 800 の投与群では母動物には影響が認められていないけれども、予備試験で行った 1,000 の投与群において、死亡も含めた幾つかの症状が認められたということ。また、800 の投与群では対照群として胎児に被験物質投与による有意な変化が認められてないということで、NOEL は母動物及び胎児に対して 800 mg/kg 体重/日と考えられる。催奇形性は認められなかったということでございます。

「 遺伝毒性 」の「 リン酸塩 」のところですが、ここについては林先生にもごらんいただいているわけですが、まずリン酸－カルシウム、リン酸－カリウム及びリン酸－ナトリウムの微生物を用いた復帰突然変異試験で S9mix の有無にかかわらず陰性だったということであります。

ピロリン酸ナトリウムを用いました、幾つかの試験で、ここに記載があるとおりですが陰性だったということ。それから、今度はピロリン酸四ナトリウムの、これも微生物を用いた復帰突然変異試験で、これも陰性だったという報告がございます。

11 ページに移っていただきまして、今度はトリポリリン酸ナトリウム、これもここに記載のような複数の試験が載っていきまして、これらはすべて陰性だったという報告がございました。

ヘキサメタリン酸ナトリウムの細菌を用いた復帰突然変異試験において陰性だったという報告がございました。

次にマグネシウム塩ですが、まず硫酸マグネシウムの復帰突然変異試験の結果ですが、陰性であったということでありまして、同じく硫酸マグネシウムを用いました、これは 2 種類ありますが、染色体異常試験はともに陰性であったということ。

塩化マグネシウムを用いた復帰突然変異試験でありますとか、染色体異常試験は陰性という報告でした。

炭酸マグネシウムの復帰突然変異試験、染色体異常試験、これは陰性という報告がございます。

酸化マグネシウムの微生物を用いた復帰突然変異試験において明確に変異原性はないとは言えないということ。それから、霊長類の肝細胞存在下において TA1538 で弱い陽性が認められたが、背景データの範囲内とされているという報告があります。

最後のところですが、ステアリン酸マグネシウムの復帰突然変異試験は陰性であったという報告であります。

「 一般薬理 」のところですが、医薬品の使用が一部あるということ、これは海外でということになると思いますが、一部そういう報告がある。

12 ページを開けていただきますと、リン酸塩を過剰にかつ継続的に摂取した場合はカルシウムの不足を来すことが考えられる。多くの動物試験におきまして、食事から過剰なリンを摂取した場合、血漿中のリンは増加して、血清中のカルシウムは低下し、生じた低カルシウム血症により PTH の分泌が促進されまして、骨吸収の増加とカルシウム排泄の現状が認められたということで、高リン含量の食事によって動物の骨損失と柔軟組織の石灰化

を引き起こしたという報告がございました。

「マグネシウム」のところですが、マグネシウムは作用として 325 種以上の酵素の活性化作用、エネルギー酸性作用等々、いろんなものに関連していますという報告がございました。

「ヒトにおける知見」の「リン酸塩」についてですが、学生 15 名にリン酸を 2,000 ~ 4,000 mg をフルーツジュースに添加して 10 日間与えた試験。それから男性 2 名にリン酸 3,900 mg を 14 日間与えた試験において、代謝への影響を示すような尿成分の変化は観察されなかったという報告がありました。

リン酸二水素ナトリウム 5,000 ~ 7,000 mg、これはリンの 1,500 mg に相当するらしいのですが、長期間与えた試験、それからリン酸二水素ナトリウム二水和物 6,000 mg を 15 日間与えた試験において、有害影響は認められなかったという報告があったということでございます。

「その他の知見」ですが、これはいわゆるリン酸塩を高濃度投与した場合のメカニズムを解析しようというような試験が実施されております。

その結果、リン酸塩の投与により誘発される腎臓の石灰沈着や組織障害は、腎臓へのリン酸カルシウム沈着を介して生じる可能性が示唆されたということであります。

次のページからざっと書かせていただいておりますが、これについては省略をさせていただきます。

14 ページ「7 国際機関等における評価」であります。まず「(1) JECFA における評価」であります。JECFA は、1986 年に開催されました第 29 回の会合におきまして、イオン化する塩類の ADI 設定は、構成陽イオン及び陰イオンについてこれまでになされた評価に基づいて実施すべきとの見解が示されて、リン酸塩の一日許容摂取量(ADI)を 70 mg/kg 体重/日としております。これは、数年前に行われた 26 回会議の議論に基づいているものでございまして、リン酸塩について評価を行っておりまして、アルミニウムを含むリン酸塩以外のリン酸塩及びポリリン酸塩については、食事を通じて摂取される全リン酸塩をグループと扱うとしております。その際、リン酸塩の大量摂取による主な有害影響が、腎のカルシウム沈着であり、この影響はラットで感受性が高く、ヒトにおいて腎のカルシウム沈着が見られるリン酸の摂取量は、リンに換算して 1 日当たり約 660 mg としております。更にリンが必須で不可欠な栄養成分であることから、ADI を 0 ~ 70 mg/kg 体重/日という表現は適切ではなくて、MTDI を 70 mg/kg 体重/日とすることを提案しておりまして、なお、Mg の影響については、過剰摂取による下痢誘発の可能性を指摘しているという報告がご

ざいます。

「(2) 米国 FDA における評価」ですが、米国ではリン酸一水素マグネシウムは、食品成分として GRAS 物質とされておりまして、各種 Mg 塩について特別委員会による評価が実施されております。いずれの Mg 塩も食品成分として有害性を示さず、摂取量データからも成人で通常の Mg 摂取量は 300 mg/日以内であり、総 Mg 摂取量に対する添加物の寄与は極めて少ないと判断しているということでした。

「(3) EU における評価」であります。EU の SCF は、1990 年にイオン化する塩類について、一部の塩類を除いて、それぞれの陽イオン及び陰イオンの評価に基づいて評価しているということでありまして。Mg、Ca などの陽イオンにつきましては、グループ ADI を「特定しない(not specified)」としておりまして、それから Mg に関しましては、特に小児において大量単回投与することにより下痢を生じることが知られておりまして、避けるべきであるとしています。リン酸塩については、JECFA の考え方を指示しておりまして、M TDI は同じく 70 mg/kg 体重/日としているということでありまして。

また、SCF は 2001 年にビタミン及びミネラルの許容上限摂取量(UL)に関する意見書の 1 つとして Mg の UL について報告しております。ある試験の結果からですが、NOAEL を 250 mg/ヒト/日としておりまして、不確実係数(UF)については、データの母集団が大きく、各年齢層データを含んでいるということで 1 と考えまして、NOAEL の根拠となった所見は軽度の下痢であったということで、その UL を 250 mg/ヒト/日と設定しているということでありまして。なお、この値についてですけれども、通常の商品から摂取する量の Mg 量は含まれていないということ。また、UL の対象は 4 歳以上であるということです。

「(4) わが国における食事摂取基準(2005 年版)」の内容であります。これは御存じのとおり、厚生労働省においてとりまとめられているものでありまして、Mg 摂取の上限量について、通常の商品から摂取する場合、Mg の過剰摂取によって好ましくない健康影響が発生したとする報告は見当たらないため上限量は設定せず、通常の商品以外から摂取する場合には、下痢の発症を指標として、成人に対し 350 mg/ヒト/日、小児に対し 5 mg/kg 体重/日と設定しております。参考の表 1 というものを、16 ページ、17 ページにわたって記載させていただいております。

また、リン摂取の上限量につきましては、血清無機リンの正常値の上限を根拠にしまして、成人に対し 3,500 mg/ヒト/日とし、小児については、十分な研究報告がないため、上限量を設定していないということで、その参考となる資料が表 2 ということで、17 ページに記載させていただいております。

「 8 海外における使用量」でございますが、米国におけるリン酸一水素マグネシウムの食品向け使用量、用途としては栄養強化剤としての用途であります。これは 1987 年に 4 5.4 トンという報告がございまして、これを人口を 2 億 4,000 万人として計算しますと平均 0.52 mg/ヒト/日に相当するということでもあります。

「 9 一日摂取量の推計等」でございますが、これは平成 15 年の国民健康・栄養調査結果に基づいて推計しております。この結果から、まずマグネシウム及びリンの一日摂取量は、食品由来を含めた総量としてマグネシウムでは 255 mg、リンでは 1,022 mg と報告されています。

次に、本物質由来のマグネシウム摂取量について、いわゆるサプリメント等の報告がないということでもありますので、この報告のカルシウムの調査結果を参考に推定がなされております。

すなわち、サプリメントなど由来の総摂取量に占める比率がカルシウムと同程度であるという仮定を置いたとすると、その程度が 1.3%ということだそうです。

これを置いたとして計算をしていきますと、強化食品等由来のマグネシウムの摂取量は、男女平均で 1 日当たり 3.3mg という数字が出てくるということでもあります。そこを基にしたリンの量が幾らになるかということで計算しますと、これから 4.2mg になるということでありまして、すなわちマグネシウムの栄養強化というものがカルシウムと同じ程度に普及したとした場合に、一日最大摂取量をマグネシウム 3.3mg、リン 4.2mg となるということでもあります。

また、食品添加物由来 1 人当たりの 1 日の摂取量というのが、平成 16 年度生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定という調査報告がございまして、そこではマグネシウムが 6.47mg、リンが 36.68mg と報告されておりまして、したがってそれらを足し合わせてトータルとして考えたものがその下に記載されておりまして、マグネシウムが 9.8mg、リンが 41mg になりまして、食品由来を含めた総摂取量に対する比率というのが、マグネシウムで男性 3.8%、女性 4%。リンでは男性 3.7%、女性 4.3%になる。

この計算した推定について、日本人の食品摂取基準において報告されているマグネシウム及びリンの上限量と比較しますと、マグネシウムの場合、通常食品以外からの上限量 350mg とありますので、本物質を含む食品添加物由来摂取量は 2.8%であり、リンについても上限量 3,500mg と考えますと約 30%になりますので、いずれも問題ないのではないかと、ということがコメントされております。

それで資料の方は一通り御説明を終えたわけですが、本日御欠席の西川先生の方から少

しコメントをいただいておりますので御紹介いたします。「リン酸一水素マグネシウムの安全性データがないので、当然ですがこの物質に限定した ADI の設定（特定しないことを含めて）は不可能です。リン酸塩として JECFA 等におけるような ADI、または MTDI を求めるか、あるいは『ADI を特定しない』という、どちらかの方向性が考えられます」というコメントを事前にいただいております。

説明は以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。長時間にわたって説明していただきましたが、これから審議に入りたいと思います。まず、2 ページを見ていただけますか。「1 はじめに」「2 背景等」、ここで何か御質問ございますか。

「3 添加物指定の概要」については、どうでしょうか。

「4 名称等」については、どうでしょうか。

「5 同塩類について」は、どうでしょうか。

ないようでしたら「6 安全性」に集中して審議したいと思います。今、西川先生のコメントにもありましたが、まず審議に先立ち確認したいのは、今回のリン酸一水素マグネシウムのデータは、先ほど説明にありましたように、全くないということです。ないということで、そのものについて審議するわけではないということによろしいでしょうか。

そうしますと、先ほどの説明でもリン酸塩、マグネシウム塩という形で分けて説明してもらいましたが、JECFA の方で提案しております。陽イオン、陰イオンに解離するようなものについては、その知見に基づいて検討するのが JECFA の方針だそうです。

今回、この記載もそれに沿って記載されております。ですから、そういう形でこれから審議したい。マグネシウム塩、リン酸塩という形で総称して審議したいと思います。そこから、リン酸一水素マグネシウムをどうするかということについて結論を出したいと思いますが、そういうことによろしいですか。

それでは、これから入りますが、4 ページ「（1）体内動態（リン酸イオン）」のところについてどうでしょうか。

○中島専門委員 リン酸イオンの項目ですが、4 行目か 5 行目のところに「リンを自動的に取り入れている」という言葉があるのですが、これは原本を見ますと、passive という言葉が使われておりますので、受動的に取り入れているというのが妥当かと思います。

また、このパラグラフの下から 3 行目に、無機リン酸（Pi）というのがありますが、inorganic phosphate という意味だと思うのですが、Pi と使うのであれば、次の行の「この無機リン酸は」というところを Pi にした方がよいのではないかと思います。

また、この行で無機リン酸が非常に重要であるという「非常に」という言葉を使ってあるのですが、このあいまい語は使わない方がよいのではないかと思います。

以上です。

○福島座長 わかりました。これはアプレビエーションが要りますが、要らないですね、取りましょう。

あと、中島先生のお話で、「非常に重要であり」を取ればいいんですね。

○大野専門委員 それも要らないのではないですか。薬物動態のところを見ているところですから、0.1%以下であり、主として血液と細胞外液に存在するということでもいいですね。

○福島座長 はい。

○山添専門委員 「無機リン酸は体中の 0.1%以下であるが」というのは、何が 0.1%なのかよくわからない。

○福島座長 「無機リン酸の含量は体中の 0.1%以下であり、主に血液と細胞外液に存在する」でいいですね。

○大野専門委員 4 行目のところの「実際には」というのも要らないと思います。

○福島座長 「実際には」は取ります。

○大野専門委員 7 行目の「リポタンパクである」というところ、その前の文章の「その殆どは赤血球中のリン脂質の血漿リポタンパクである」というのは、何か変なので、「リポタンパクに含まれている」とかの方がよろしいと思います。

○福島座長 内容的にはよろしいですね。

ほかにございますか。どうぞ。

○井上専門委員 単位のことですが、濃度を表現するときに、例えば 5 ページ目の 12、13 行目のところに「mM」とあって、一方で「mmol」という表記を 4 ページの上のところでは使っています。評価書でまとめるときには、「mM」を使っていただければと思います。また、2 行目に出てくるリン酸濃度の「mmol」の後に何か付いていませんか。そこだけモル数というかほかの単位と違います。

御確認いただければと思います。

○福島座長 井上先生。結論的にはこの「mM」の形に統一した方がよろしいということですか。

○井上専門委員 はい。「mM」という形で表現していただきたいと思います。

○福島座長 それでは、事務局そのところ直していただけますか。

○丈達課長補佐 はい。

○井上専門委員 それと２番目のところは、オールボディでこれだけしかないというのはおかしいし、リン濃度としてあるので、これは何でしょう。

○大野専門委員 これは、今、見ましたら「/g protein」というのが、括弧の後に付いています。組織リン濃度が 0.25-0.65mmol (7.8-20.1mg) /g protein です。

○井上専門委員 それならわかりました。

○福島座長 よろしいですか。ありがとうございました。

次は「マグネシウムイオン」のところに入ります。まず「 吸収」はいかがでしょうか。どうぞ。

○大野専門委員 ７行目のところで「この過程は条件により完全に又は一部阻害される事がある」というところは、特定の疾患を持っている人という意味なんですね。ですから「条件により」というのはカットして、この過程は完全に又は一部阻害されている事があるというふうにした方がいいと思います。

次が「このような場合はMgの吸収の多くは passive diffusion (10 ~ 30%) によることとなるが、健常人では」というところがちょっとわかりにくいので、このような場合ではMgの吸収の多くは passive diffusion (10 ~ 30%) によりで、もともと障害を持っている人ですから健常人ではないので、体内のマグネシウムが十分に維持できると言われている。

○福島座長 それでは「健常人では」を削除ですね。

○大野専門委員 そうです。そうすれば、元の報告と合ってくると思います。

○福島座長 事務局、よろしいですか。

○丈達課長補佐 はい。

○福島座長 あと訂正するところございますか。どうぞ。

○中島専門委員 下から２行目で「ヘンレのけい蹄」というのがあるのですが、「ヘンレけい蹄」でよろしいと思います。

○福島座長 そうですね。

ほかはいいですか。

そうしますと、また何かありましたら後で御指摘ください。「 分布」に入ります。４ページ～５ページにわたってですが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○中島専門委員 この分布のところの２つ目のパラグラフで「そのうち 1/3 は可動性」というのがあるのですが、これは exchangeable という言葉で使われておりますので、交換性とした方がよろしいと思いました。

- 福島座長 はい。
- 中島専門委員 次のページで「成人では」というのが 1 行目にあるのですが、これが前の 2 つのパラグラフとダブっている、重複して最初のパラグラフにも体内マグネシウム量は 21～28g とか、60%とか、この部分は難交換成分ですが、最初の「存在し」までは重複していますので不要ではないかと思います。
- 福島座長 そうすると「体内の Mg は」から「成分として存在し」までですか。
- 中島専門委員 そこまでを削除しまして、次の 20%の前に「体内 Mg の」という言葉を入れていただければ、「体内 Mg の 20%は骨格筋中に」と。
- 福島座長 「さらに」も削除ですね。
- 中島専門委員 はい。
- 福島座長 ありがとうございます。
- ほかに、いかがでしょうか。どうぞ。
- 井上専門委員 ちょっと細かいことで、 Mg^{2+} としてイオン表記したものと、イオンなんだけれども、マグネシウム (Mg) として表記したものとがあって、何か意図があってこういうふうに書き分けているのですか。
- 福島座長 先生、言われるのは、5 ページの第 3 パラグラフのところにありますね。
- 井上専門委員 そこに 1 つあって、4 ページの中ごろにも、 Mg^{2+} の 30～40% がとありまして、それ以外は Mg だけです。あるところでは付けて、あるところでは付けないという格好になっているので、Mg だけでよろしいですか。
- 福島座長 これは取ってよろしいですか。みんなイオンの形にしないで Mg だけにします。
- 「代謝」のところは、このままにしておいた方がいいですか。後にまた何か出てくるんですか。ここも取っておきましょう。
- 山添専門委員 これは、わざと入っている理由を考えていて、1 つは一価と二価のイオンと状態が、酸化還元のことがありますね。それを代謝と評価しているのかなということで、ここの場合だけは一価と二価なのですが、ほとんどが二価として存在しているという説明としてなら意味はあると。それであるのかなと最初は思っていたんです。
- 福島座長 そうしたら、排泄は主として二価イオンとしてということでもいいですか。
- 山添専門委員 はい。
- 福島座長 「また一部は塩 (MgX) として」というのはいいのですか。
- 山添専門委員 ここの過程は要らないかもしれません。「また」から「複雑な挙動を示

し」までは、何を言っているかはっきり特定できないですね。だから、むしろ取ってしまった方がいいかもしれない。

○福島座長 あと一般に考えられる代謝は行われないと考えられるでいいですか。

○山添専門委員 そこも、何かあいまいにわざと書いてあるような感じですね。

○福島座長 どうぞ。

○久保田専門委員 8の文献の中では、明確にMgと両方使っていて、血漿中ではマグネシウムイオンになっているということですかね。

○井上専門委員 マグネシウムはこれ以上代謝されないでしょう。

○山添専門委員 電子の酸化還元を代謝と考えれば、考えられなくはないんですけども、ほとんどの場合は還元も受けないと思いますので、その状態として存在し、代謝は行われなくていいと思います。

○福島座長 それでは、排泄を主として、何ですか。

○山添専門委員 排泄を主として、二価イオンとして行われ。

○井上専門委員 排泄の項は4番目にあるんですね。これはわざわざ吸収、分布、代謝、排泄という項を設けているから代謝のところを無理に書かなければいけないになっているんですね。

○山添専門委員 そうなんです。生体内ではマグネシウムは二価陽イオンとして存在し、代謝は行われな。

○大野専門委員 そうすると、塩として存在するものもありますからね。

○山添専門委員 塩として存在するですか。骨の存在様式の問題が出るということですか。

○大野専門委員 だから、3番は要らないのではないですか。

○山添専門委員 可動性のなんて入れてもおかしいですね。

○福島座長 それでは、3番を全部削除しましょう。

「排泄」を にします。「排泄」のところはいかがですか。どうぞ。

○大野専門委員 3行目のところで「摂取量を増加すると200 mg/日までは関連して増加したが」というのですが、何が増加したのかちょっとあいまいなので、「200 mg/日までは体内貯留量が関連して増加したが」と書いていただけるとすっきりします。

○福島座長 体内貯留量ですね。

○大野専門委員 その次の行にある「増加しても体内貯留量は大幅には増加しなかった」というのは、前の文書でそれが書いてあるのは、そこはもう削除してもよろしいと思います。

○福島座長 「400mg/日では大幅には増加しなかった」ということですね。フラットになってしまったということですね。

○大野専門委員 そうです。少しは増加しているんです。

○福島座長 ほかにいかがでしょうか。

教えていただきたいのですが「Mgの収支に関しては」という表現は一般的に使うんですね。

○中島専門委員 論文中では「出納」という言葉が使われていました。

○福島座長 それこそみんな経済用語ですね。

○中島専門委員 それで「収支」に変えてあったのかなと思いました。

○山添専門委員 中島先生は、どうですか。

○中島専門委員 私は以前は「出納」という言葉を使っておりましたので、ここに「収支」という言葉があって、私自身は違和感を持ちました。

○福島座長 それでは「出納」にしましょう。よろしいですか。

○山添専門委員 この評価書が出ていったときに、皆さん納得できるかどうか、私はあまり「出納」、「収支」のいずれもが納得できにくい言葉ではないかと思います。

○福島座長 しかし、専門に使っているならいいのではないですか。

○山添専門委員 英語で言うと何になるのですか。

○中島専門委員 balance です。

○山添専門委員 balance ですね。

○吉池専門委員 食事摂取基準では、「出納ゼロ」という表現は使っておりますので、「収支」よりは「出納」の方がよく使われると思います。

○福島座長 「出納」でいきましょう。

ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。またありましたら、後で御指摘ください。

「(2)毒性」に入ります。「急性毒性」です。今日は毒性の先生が休まれています。が、石塚先生、今井田先生、特によろしく願いいたします。

「急性毒性」の方はよろしいですね。

「反復投与毒性」の方に入ります。ここはいかがでしょう。どうぞ。

○今井田専門委員 最初の段の真ん中辺ですが「5.0%投与群では軟便及び泥状便」云々とありまして、「腸管からの栄養吸収不良によると考えられる体重増加抑制や血液生化学的变化が認められなかった」とあるのですが、この血液生化学的变化というのが、あまりにも漠然としているので、実際の試験結果を見ますと総タンパク、アルブミン、総コレステ

ロールなどの低下が実際に出ています。ですから、血液生化学的变化の前に「総タンパク、アルブミン、総コレステロール等の低下、血液生化学的变化が認められた」としてはいかがでしょうか。

○福島座長 「総タンパク、アルブミン、総コレステロール等の低下」ですね。だから、生化学的も取ってしまっていていいですね。

○今井田専門委員 それはどちらでも結構です。

○福島座長 等の変化が見られたですね。

○今井田専門委員 はい。西川先生の加えられているところなのですが、軟便が出てきます。ここだけではなくてほかのところにも出てきて、軟便を毒性学的な変化ととらえるかどうかというのは難しいところですし、物質によってはどう評価するか難しいと思うのですが、今回の場合用量相関的に高用量だけしか見られてないとかあるので、私も軟便あるいは泥状便等が認められたということで、それを毒性学的な変化ととらえて、西川先生が出されているのですが、この NOAEL の案で私も賛同いたします。

○福島座長 著者らも NOAEL については、0.25 g/kg 体重/日と言っているということですね。この調査会でも、NOAEL として 0.25 g/kg 体重/日でいいということですね。

○今井田専門委員 そう私も思います。

○福島座長 ほかによろしいですか。

次のラットの方はどうでしょうか。ラットのピロリン酸四ナトリウム。どうぞ。

○今井田専門委員 下から 2 行目なのですが「ピロリン酸四ナトリウム投与群で腎臓の変性が高率に観察され」とあるのですが、実際にはいろんな病変が出ていまして、変性という病態だけではないので、腎病変という表現に変えた方がいいと思います。要するに、degeneration の変化だけではありません。

○福島座長 そうすると、どのような変化ですか。

○今井田専門委員 具体的に出した方がいいですか。腎病変だけではいけませんか。変性だけでは説明がつかないと思います。

その後ですが「その程度は高用量群でより激しく認められた」とあるのですが、これは必ずしも腎臓の病変が用量相関性だけではなくて、用量相関性のない病変もありますので、腎病変が高率に観察され、用量相関性が見られるものもあったと。用量相関性という言葉を使って、用量相関性があるものもあるし、ないものもあったと。

○福島座長 「高率に観察され、用量相関性が見られるものもあった」と。

○今井田専門委員 その後は消してしまってはどうかと思います。

○福島座長 そのこのところに、用量相関性のあった病変をいちいちリストする必要はないですね。腎病変といっても大した変化ではないですね。

○今井田専門委員 大した変化ではありませんので、その必要はないと思います。

もう一点、ちょっと戻るのですが下から2行目で「病理組織学的な変化では、ピロリン酸四ナトリウム投与群で」とあるのですが、ピロリン酸四ナトリウムを投与しているのは、1%、2.5%、5%投与しているのですが、すべての群で出ているんです。だから、1%以上から出ているということが、この文章だけからはわかりにくいと思います。といいますのは、その上のところは2.5%の話をしてきて、そして次にピロリン酸四ナトリウム投与群であるのですが、どこかでピロリン酸四ナトリウムの全群でとか、あるいは1%以上投与群でとか、そういう表現があった方が最後の評価のところで効いてきます。

○福島座長 そうすると、ピロリン酸四ナトリウム1%投与群以上でということですか。

○今井田専門委員 はい。

○福島座長 一番下のところで認められているということですね。

○今井田専門委員 そうです。1%、最低用量で認められております。

7ページに行きまして、西川先生のNOAELは1%以上の投与群ですべて認められたということで、私も賛同いたします。

○福島座長 ピロリン酸四ナトリウムについては0.5 g/kg体重/日未満、オルトリン酸ナトリウムについては2.5 g/kg体重/日未満でいいですね。

○今井田専門委員 はい。

○福島座長 もう一つお諮りするのを忘れておりました。先ほど、今回はリン酸一水素マグネシウムについての評価をしているわけではないということを申し上げました。いろんなリン酸塩、マグネシウム塩についての毒性も評価しておりますが、一応それぞれここに記載しておるデータに対するNOAELを求めているというスタンスでいきたいと思いますので、御了解いただきたいと思います。

7ページにいまして、いかがでしょうか。次のラット、ヘキサメタリン酸ナトリウム、トリポリリン酸ナトリウムということですが、ここについてはよろしいですか。

○今井田専門委員 問題ないと思うのですが、2番目のトリポリリン酸ナトリウムのところなのですが、病変として出ているのが腎臓の重量の増加があります。赤字のところでは評価するときに、括弧がありまして「以上より、5%投与群で成長抑制及び腎変化が認められたことから」と書かれているのですが、腎臓の変化といっても重量のことだけなんです。ほかの病理学的な変化とかはないので、腎変化、重量もそうですけれども、腎重量の変化

の方がよろしいと思います。

○福島座長 今、気がつきましたが、ほかのところもみんな腎重量が増加しておりますね。

○今井田専門委員 そうです。恐らく、これも高用量だけの变化です。

全く同じことが、その下のヘキサメタリン酸ナトリウムも同様です。これも腎重量が増加していて、それで最後の評価の仕方が腎変化となっています。

○福島座長 このところに、くどいようですが、2つの化合物を入れたら、以上よりとまとめて2%以上となっておりますが、ヘキサメタリン酸ナトリウム及びトリポリリン酸ナトリウムの2%以上の投与群ではとか、ともとか。

○今井田専門委員 その方が丁寧かと思います。

○福島座長 2つ一緒にNOAELを取っていますので、それでいいですね。

○今井田専門委員 はい。

○福島座長 次のラットのトリポリリン酸ナトリウムの2年間の投与試験の方はどうか。

○今井田専門委員 これも同様に腎重量の増加が認められているということです。

○福島座長 腎変化を腎重量ですね。

○今井田専門委員 その方がいいと思います。

○福島座長 そういたします。

次のラットのヘキサメタリン酸ナトリウムの2年間は、どうでしょうか。

○今井田専門委員 これも腎臓の変化から来ているのですが、まず8ページで、あまり毒性学的意義がないという表現のところを、西川先生が削られていると思うのですが、私もこれはあるとかえって誤解を招くと思いますので、結局毒性学的意義が乏しいという判断をしているのであれば、ここに記載しない方がすっきりする。それは私も賛同いたします。

○福島座長 ちょっと待ってください。今お聞きしているのは、7ページのラットのヘキサメタリン酸ナトリウムの2年間のところです。

○今井田専門委員 失礼しました。

○福島座長 このところも、以上より、5%投与群で成長抑制及び腎重量の増加が認められたでよろしいですね。

○今井田専門委員 はい。

○福島座長 NOAELは0.25 g/kg 体重/日と考えられるということですね。

○今井田専門委員 そう思います。

○福島座長 ほかによろしいですか。それでは、次に「マグネシウム塩」に入ります。マ

グネシウム塩で 8 ページに行って、西川先生が削除されたことに対して、今井田先生もそれはそれで結構ですということですか。

○今井田専門委員 そう思います。要は、毒性学的な変化がないと結論しているのに書いているということで、これはそう判断するのであれば記載しなくてもいいと私も思います。

○福島座長 ここは 2.5%で軟便が認められたわけですね。

○今井田専門委員 はい。軟便があります。

○福島座長 マグネシウムで軟便が出てくるのはもう周知の事実です。

そうすると、次の B6C3F₁ マウスの塩化マグネシウムのところはどうでしょうか。

○今井田専門委員 これもオリジナルでは、その段の一番最後のところが、LOAEL という表記があって、これを NOAEL の方に変えているのですが、我々の評価は一応 NOAEL を基準にしているもので、NOAEL という表記ができるのであれば NOAEL と表記した方がいいと私も思います。

○福島座長 このところで、1 つは NOAEL を取るときに、本試験における NOAEL は、雄で 5,410 mg/kg 体重/日ということで 2.5%を取っているんですね。むしろ私はもう一つ下を取るべきではないかと思いますが、その点についていかがでしょうか。1.25%。このところも西川先生のものだと「以上より、成長抑制及び腎上皮空胞化が認められたことから、本試験における」ということで、腎重量の増加を取ってないんです。上の方を見ますと、腎比重量の増加が認められたが、比重量の増加は体重の増加抑制に伴うものと考えられるということなのですが、先ほどいろいろなマグネシウムのほかのデータを見ていきますと、腎重量の変化があるのではなかったですか。

○今井田専門委員 腎重量は影響していると思います。私もこれは 2.5%での変化を取るべきだと思います。

○福島座長 ただ、LOAEL としては 2.5 でいいですが、NOAEL として取るとしたら 1 つ下を取るということでよろしいですか。

○今井田専門委員 私もそう思います。

○福島座長 したがって、本試験における NOAEL は数値が変わりますね。1.25%の数値になります。

ほかによろしいですか。

○丈達課長補佐 そういたしますと、中段の「これら比重量の増加は体重の増加抑制に伴うものと考えられる」というところを修文していただく必要があります。

○福島座長 「増加が認められた」ぐらいで切ったらどうでしょうか。

○ 丈達課長補佐 はい。

○ 福島座長 それで問題は、増加で切ったらいいいですかということなのですが、脳の比重量の増加、ここでは体重の増加抑制によるものと考えられるとなっているのですが、確かに体重抑制が来た場合に、脳の重量はあまり変わらないものですから比重量を取るとやはり増加するというのがよく見られる現象なんです。それはそれでいいと思うのですが、本当にそうかということになると、また詳細に検討する必要がありますね。この体重の増加抑制に伴うものと考えられるというのは、これは原著のディスカッションか何かのところにそう書いてあるんですね。

○ 丈達課長補佐 そうですね。

○ 福島座長 どうぞ。

○ 今井田専門委員 論文原著では、血液学的、病理組織学的な変化がないということで、重量の変化というのは単純に体重減少による変化と考えられるという表現を使っております。

○ 福島座長 しかし、体重そのものがきれいに落ちていますね。体重の方でまず毒性的な変化は取ってもいいですね。

そうしましたら、「認められた」で切ってしまって、後の考察のところは一応削除します。削除して、この NOAEL を取った根拠として体重の変化はどうか。

どうぞ。

○ 井上専門委員 ちょっと教えていただけますか。体重が増えないと、比重量が増加するのはわかるのですが、脾の比重量は逆に減少しています。同じ体重抑制が逆の反応の説明に使われています。

○ 今井田専門委員 逆ですね。

○ 福島座長 何かあれなのでしょうか。ストレスが加わって行って小さくなって行っているのでしょうか。

○ 井上専門委員 それは体重抑制に伴うものとは考えられない。

○ 福島座長 非常に大きなストレスがかかったときには、小さくはなりますね。

○ 井上専門委員 それは、ストレスによると言うべきではないですか。

○ 福島座長 ストレスでしょうね。現象として減ることはありますね。ただ、この場合において雄は見られていると思いますけれども、雌の方については見られてないということです。むしろ腎臓の重量は非常にクリアーですね。だから、腎臓の重量のところだけ取る形で、体重抑制及び腎重量の増加ですね。

- 今井田専門委員 腎重量に関しましては、死因等もあります。
- 福島座長 組織学的には成長抑制及び腎上皮空胞化もあるんですか。
- 今井田専門委員 5%だけです。
- 福島座長 そうしたら、成長抑制及び腎重量の増加が認められたことから、本試験における NOAEL は、先ほど言った 1.25%ということですね。
- 今井田専門委員 比重量ですね。
- 福島座長 比重量の増加ですね。

ここだけなぜ LOAEL を取ったのが意味がわからないですね。

よろしいですか。それでは、次に行きます。次は B6C3F₁ マウスのところですが、その塩化マグネシウム六水和物、これについていかがでしょうか。

- 今井田専門委員 これは特にございません。
- 福島座長 NOAEL は、0.2%で成長抑制が認められたことからということによろしいですね。

それから、9 ページへ行って発がん性ですが、マグネシウム塩だけ行われております。発がん性が認められなかったということでもあります。よろしいですか。

「生殖発生毒性」に入ります。今日は、江馬先生がお見えではないですが、これは前もって江馬先生に見ていただいているんですね。

- 丈達課長補佐 はい。
- 福島座長 まず、生殖発生毒性のリン酸塩のところはどうでしょうか。何かありますか。

9 ページ、10 ページのリン酸塩のところを見ていただきたいのですが、1 つ気がつくのは、江馬先生はみんな NOEL を取っているんです。次のマグネシウム塩のところも NOEL で取っています。これをどういうふうにするかということだと思うのですが、我々の調査会では基本線として NOAEL で表現しようということになっているんです。あくまで江馬先生は NOEL で記されてきておりますが、さっと読む限りにおいては、NOAEL と同じレベルで表現にしてもいいと思うんです。その点についていかがですか。

どなたか御意見ございますか。

- 林専門委員 これは江馬先生に聞いてみないとわからないのですが、恐らく試験した最高用量でも何も見られなかったということで NOEL という表現をされたのではないかとこのうふうには推察します。
- 福島座長 もしほかに御意見がないようでしたら、この点は江馬先生に確認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 それでは、今、林先生の言われた理由だろうと思いますが、確認いたします。

ほかの細かいところでよろしいでしょうか。

ないようでしたら、10ページの「遺伝毒性」に入ります。幾つかデータがございますが、この点について林先生、いかがですか。

○林専門委員 事前に添削しなかったもので、少し「てにをは」は変えた方がいいところがあると思いますので、後で事務局の方にお渡ししておきます。

内容的には、リン酸塩、その次のマグネシウム塩ともに *in vitro* がメインで多くの試験がされておりますが、特に問題となるような所見は見当たりません。1つ問題と言えは問題となるかもしれないのは、マグネシウム塩の方で、最後から2つ目のパラグラフ、酸化マグネシウムの部分で「明確に変異原性はないとはいえない」とか「霊長類の幹細胞存在下において TA1538 で弱い陽性が認められた」というような表現が取られているんですけども、実際にデータを精査しますと、霊長類としてマカカマラッタが使われていますので、種の名前を書いておいた方がいいと思います。

あと肝細胞と書いてありますが、原著の方も少しあいまいな書き方はしてあるのですが、内容を見ますと S9 ですので、肝 S9 と書いておいた方がいいと思います。

○福島座長 肝 S9 存在下ですね。

○林専門委員 はい、そうです。TA1538 のみで陰性対象に対して増加が認められているのですが、それほど強い増加ではありません。あと用量をあまり振ってないところもあって、明確な結論は出しづらいのですが、報告書を信ずるならば背景データの範囲内であったということが書かれてありますので、これについてもそれほど心配するものではないだろうというふうに考えます。

○福島座長 むしろ背景データ範囲内ということで、陰性というふうに見てよろしいということですね。

○林専門委員 その方がかえっていいのではないかと思います。

○福島座長 わかりました。

○林専門委員 したがいまして、リン酸塩、マグネシウム塩とも問題となるような所見は見当たらなかったと考えていいかと思います。

○福島座長 遺伝子毒性に関しては、リン酸塩、マグネシウムとも陰性であるということでもあります。よろしいですか。

では、次に6番の一般薬理のところに入ります。リン酸塩、12ページに記載されていま

すが、いかがでしょうか。それからマグネシウムの方でも結構です。

どうぞ。

○大野専門委員 内容的には問題ないと思っています。12 ページの第 2 パラグラフの一番下のところですが「食餌によりに試験動物の骨損失と柔軟組織の石灰化」というのは、これは軟組織ですね。それだけです。あとは気がついたところはありません。

○福島座長 どうぞ。

○山添委員 11 ページの表記で、一般薬理のときに（リン酸塩）と書いてありますね。次のところにはマグネシウムと書いてありますね。これは緩下剤あるいは制酸剤というのはリン酸塩が効いているわけではないですね。そうすると、ここに入れるのはいいのかなと。

リン酸マグネシウムで作用としては効いているわけですね。3 行目の血液中の無機リン酸レベルというのはいいいのですが、リン酸塩としてここに入れるのはどうですかね。

一般薬理で、（リン酸塩）というのを 3 行目のところの手前に入れ替えればいいかなと思います。

○福島座長 一般薬理でリン酸塩としておいて、「血液中の」というのを先に持ってくるということですね。

○山添専門委員 いや、「一般薬理」で「リン酸—マグネシウム」で 2 行分はそのまま入れてしまって、（リン酸塩）というのはい 3 行目の下に落とせばいいと思います。

○福島座長 はい。いいですか。

○大野専門委員 はい。

○福島座長 では、そうします。

そうすると、次のマグネシウム、ここは塩とかにしないでマグネシウムでいいのですか。

○大野専門委員 そうですね。マグネシウム、金属で与えているわけではないですからね。

○福島座長 付けておきますか、よろしいですか。

○大野専門委員 付けておいてください。

○福島座長 それでは「ヒトにおける知見」に入ります。いかがでしょうか。よろしいですか。有害作用は認められなかったということです。

「その他の知見」のところに入ります。まずリン酸塩についていかがでしょうか。12 ~ 13 ページ、先ほど説明は割愛いたしました。

12 ページの下から 3 行目「その結果、リン酸塩の投与により誘発される腎臓の石灰沈着や組織障害は、腎臓へのリン酸カルシウム沈着を介して生じる可能性が示唆された」というのは「石灰沈着」というときと「リン酸カルシウム沈着を介して」と、ここら辺はいい

んですか。石灰沈着と言ったときはどうなるのですか。カルシウム沈着のことと違うんですか。ほかの塩も混ざってくるわけですか。

○山添専門委員 同じ意味で使っているのではないですか。

○大野専門委員 病理の先生に伺った方がいいのではないですか。

○福島座長 私は、今まで同じ意味で使っていたんです。カルシウム沈着があって、その結果、組織障害が起こるという理解なのですが、今度はこのところには「カルシウム沈着を介して」と書いてあるものですからね。

「誘発される腎臓の組織障害は」として「石灰沈着」を取ってしまいましょうか。「腎臓の組織障害は、リン酸カルシウム沈着を介して生じる可能性が示唆された」。

○山添専門委員 先生、ちょっと戻っていいですか。

○福島座長 どうぞ。

○山添専門委員 さっきの 12 ページのマグネシウムの 2 行目のところに「皮膚の血管拡張症状、刺激に対する感受性に増加、痙攣などが起こり、Mg を与えるとこれらが治ることを認めた」なのですが、治るというのは、病気の言葉なので、ちょっと問題があるので、2 行目の「痙攣などが現われ、マグネシウムを与えるとこれらが消失した」と訂正してください。

○福島座長 よろしいでしょうか。13 ページです。

どうぞ。

○石塚専門委員 ちょっと細かいところなのですが、12 ページの一番下のところで「P として」というのがありますが、ほかのところだと「リンとして」という書き方が続いているんですが、どうでしょうか。

○福島座長 そうですね。これは単にリンとしてということですか、そうではないのですか。

○石塚専門委員 ほかの文章だと「リンとして」となっているんです。

○福島座長 では、単に「リンとして」でいいですか。

○大野専門委員 今、山添先生が言われたように、相当と書かれた方がいいと思います。食餌中に加えたので、正確にこの含量が入ったわけではないと思います。

○福島座長 では、「リン相当」とするということにします。

ほかは、いかがでしょうか。

あと、14 ページの「7 国際機関等における評価」ですが、ここでは、最初に賛同いただきましたが、JECFA は、陽イオン、陰イオンについて評価しているということでござい

ます。

それから、リン酸塩の 1 日許容摂取量 ADI を 0～70 mg/kg 体重/日としているが云々というので書いてあります。

ただし、ADI として表現するのは適切ではなく、最大耐容一日摂取量(MTDI)を 70 mg/kg 体重/日とすることを提案しているということです。

それから、マグネシウムの方については、過剰摂取による下痢誘発の可能性を指摘しているということです。

「(2) 米国 FDA における評価」。こちらの方もよろしいですか。GRAS としているということです。

「(3) EU における評価」。こちら JECFA を支持して MTDI を 70 mg/kg 体重/日にしているということ。ただし、小児においては、大量単回投与することにより下痢を生じることが知られており、避けるべきであるとしていると書いてあります。

何かお気づきの点はございますか。

これは、また後で ADI を求めることにするのかどうかという議論にも入ってくるのですが、そのときに我々としても ADI とするのか、MTDI にするのかという問題。また、JECFA では 70 mg/kg 体重/日 mg としてありますが、我々としては、この資料として ADI を求めるについてカットするけれども、どこにするかというときに特定せずという考え方も出てくると思います。そこら辺のところを総合的にディスカッションする必要があると思います。

そのところに入る前に、どうしても江馬先生の NOAEL、NOEL の問題をきちんと片づけたいと思いますので、江馬先生が次回に出られたときに、まず、そこを解決してから我々の調査会での結論を出すために審議したいと思います。

今回は、この表現でいいかどうかというところを頭に置いて見ていただきたいと思います。

15 ページの「(4) わが国における食事摂取基準(2005 年版)」のところについては、いかがでしょうか。

吉池先生、いかがですか。

○吉池専門委員 我が国の整理は、このような形でよいと思います。次回までに少し加えておいていただけるとありがたいと思うのは、米国の Institute of Medicine (IOM) の食事摂取基準、UL についてです。14 ページの(2)の FDA において、結局、GRAS として扱われて、用途について基準に従うという形だと思いますので、アメリカの IOM の UL につ

いて少し整理をしていただけるといいかと思います。

日本の 2005 年の食事摂取基準は、ほぼアメリカのレポートの範囲、考え方に従っております。そういう意味で米国のものを載せていただくと、日本もこのような考え方で整理されたということも併せてわかりますので、加えていただけるとありがたいです。

ちなみに、米国の UL は、マグネシウムは成人 350 mg ということで変わりません。また、リンについては 4,000 mg ということになっております。

○福島座長 そのところは、吉池先生と相談していただけますか。

○丈達課長補佐 わかりました。

○福島座長 お願いします。

「8 海外における使用量」「9 一日摂取量の推計等」。この辺も吉池先生、いかがですか。

○吉池専門委員 このことは、総論としても一回頭を整理しなければいけないかと思うのですが、この添加物の使用、範囲、目的を考えたときに、栄養強化、栄養機能食品として、ある特定の人に、例えば 100mg なら、100mg というある幅をもって上積みするのが目的であれば、その上積み分を評価すべきだと思います。

今回はあまり使用についての範囲が限定されていないので、ここでの摂取量の推計は、国民平均としてどのぐらいなのかというシミュレーションをやっています。

そうすると、仮に強化目的で、幅としては 100mg が想定されとしても、その摂取者が 10 人に 1 人しかいなければ、平均値として、10mg になります。そういう議論をここではしているのですが、どういう整理がよいのか。本質的には、リスク管理側が考えるべきであって、ここで議論すべきことではないように思います。リスク管理側が考える摂取量の推定の部分がここでもかなり整理されて、向こうであまり議論されていないようにも思うので、一度整理していただいた方がよいと思います。

○福島座長 ということは、厚労省側に見解を聞くということですか。

○吉池専門委員 私も山添先生も、リスク管理側の議論に出ているのですが、ここでの評価書における摂取量についても、ここで議論済みのようにされているのかなと多少思っている部分があります。

○福島座長 先生、そちらの方でもちょっといただけるとありがたいですね。

○吉池専門委員 少なくとも平均値としての少ない上積み分だと言っていますけれども、これは摂取しない人で薄まっているということですので、それでいいのか、どうかという大枠の議論が必要かと思います。

○福島座長　今回も、要するに上積みというか、今までどちらかというと、我々のところでは上積みというような形でしてきたと思うんです。

ただ、先生の言われるように、強化剤である特定の人がということになると、そこまでは実際問題として、この調査会でする必要はないのではないですかね。

○丈達課長補佐　はい。

○福島座長　一度厚生労働省の方にこういう御意見があったということを管理側の方に言っていただけですか。

ほかによろしいですか。そうしますと、今日はこのことについては、これで打ち切りにして次回審議にしたいと思います。

先ほど申しましたように、NOEL、NOAELの問題のところ。もう一つはADIをカットした場合に、特定するか、しないかという問題。

というのは、それを今回JECFAの言うように、ADIではなくて、MTDIという形で取れという考え方もあると思いますが、1つは、3ページのところに、もう既にたくさんのリン酸マグネシウムがあるんです。これらについて、一体どうなっているのかということにも関わってくると思います。

今回決めるとすると、これについては既存では何も決まっていらないんです。ですから、決めるとすると、これも全部決めるということになります。この際、一括して全体のADIを決めるという形でいくのか、いろんな考え方があると思います。その点は考えておいていただきたいと思います。

どうぞ。

○今井田専門委員　これは子どもの問題なのですが、マグネシウム等を大量に投与すると、子どもは特に下痢するということがあって、乳幼児、小児が摂取する食品については添加を控えるように指導ということもあるのですが、食品安全委員会で成人の場合と子どもの場合に分けて考える必要はあるのでしょうか。これは、さっきの議論ではないのですが、マネジメント側に任せればいい話なんではないでしょうか。

○福島座長　ただ今までは、この調査会で子どもに対してはどうだという注釈を付けたことはあると思います。

○今井田専門委員　ここですね。わかりました。

○福島座長　別途、子どもに対する対応について、たしかそう記憶しています。よろしいですか。

それでは、次の議題、本当はちょっと休憩したいのですが、休憩すると4時過ぎており

ます。そのまま行きまして、切りのいいときでやめたいと思います。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 次の議題がイソブタナールなのですが、その前に、今日の案件で「(3)その他」というのがあります。ここのところを、まず審議していただきたいと思います。

これは、前回のところについて、再確認といえますか、もう一度御審議していただきたいということでございます。

丈達さん、お願いできますか。

○丈達課長補佐 お手元に資料3『「酢酸 α -トコフェロール」の添加物評価書(案)』をお配りさせていただいております。これにつきましては、前前回の調査会におきまして御議論、御検討いただきまして、一応結論としましては、「酢酸 α -トコフェロールが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はない」という御結論をいただきました。

この評価書(案)の評価結果の部分を含めて、最終的にまとめを各先生方の御意見をいただきながらしていたのですが、その中でまた再度御検討いただいた方がいいのではないかという議論が出てまいりましたので、今回あえて委員会にかける前に、再度もう一度ごらんいただきたいと思って、今日は「その他」のところに急遽入れさせていただいたということでございます。

一応、10ページを御覧いただきたいのですが、10ページの下の方に「11 評価結果」というところがございますが、ここの文章は前回何も示しておりませんで、ここのまとめのやり方を含めて、メール等で先生方に御相談させていただいた部分なので、一度は先生方見ていただいているとは思いますが。念のためここを読み上げさせていただいて、一番最後に赤で見え消しにしてありますが、ここが今回御相談する部分ということでございます。

「酢酸 α -トコフェロールについて、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、酢酸 α -トコフェロールは、ヒトに経口投与した場合、消化酵素によって酢酸と α -トコフェロールに加水分解された後、体内に吸収されるため、 α -トコフェロールの試験成績を用いた評価することは可能であると判断した。なお、酢酸は生体成分であり、代謝によって二酸化炭素と水となり、尿中及び呼気中に速やかに排泄される。

体内動態に関する試験結果から、体内に吸収された α -トコフェロールは肝臓や脂肪組織に蓄積・貯蔵されるとともに、一部は代謝を経て尿や糞中に排泄される。過剰に摂取された場合でも速やかに最終代謝産物(α -CEHC)にまで代謝され、排泄される。また、毒性試験の結果からは、生殖発生毒性、発がん性及び遺伝毒性については陰性である。

ヒトを対象とした試験においては、今回申請された使用の範囲内において推定されるビタミン E の一日当たりの最大摂取量（約 160mg α -TE）程度では、特段の副作用は報告されていない。さらに、本物質は我が国において医薬品分野で使用経験があり、類似物質の α -トコフェロールや *dl*- α -トコフェロールは食品添加物として使用されているが、これまでにこれらの安全性に関して特段問題となる報告はない」。

最初は、先ほど言いましたように、適切に使用される場合、安全性に問題がないと考えられて、ADI を特定する必要がないという表現だったわけですが、実は今回内容を精査していただいている中で、今回そもそも申請者の申請というのが、制限をかけておまして、2 ページ目の「3 添加物指定の概要」というところを御覧いただきたいのですが、ここに記載してございますとおり、今回は使用を認める対象食品を保健機能食品に限るということが 1 点。その当該食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる α -トコフェロールの量を、150mg を超えないものとするというような使用基準を定めた上で指定をしてほしいという内容となっております関係で、また 11 ページの赤いところに戻っていただくわけですが、そこを加味した表現でまとめたらどうかという御意見を今回いただきました。これは、その御意見に基づいて事務局が考えてみたたたき台なので、これがいいかどうかということをお議論いただけたらと思っております。

以上から、酢酸 α -トコフェロール（*d* 体及び *dl* 体に限る）が、保健機能食品に限って使用され、かつ当該食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる α -トコフェロールの量が 150mg を超えない場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないという表現でいかがかなと思いましたが、その点から書かせていただきました。御検討をよろしくお願いしたいと思います。

○福島座長 10 ページの「11 評価結果」、このところは既に先生方に見ていただいておりますが、新しいものは今日初めて見ると思います。前回の結論として、11 ページの赤で書いてあるところのラインを引っ張って 2 行消してございます。こういう結論で終わっておりますが、それを新たにその下の下線を引いたような形の文章にしたいということでございます。それは、今、丈達さんの方から説明がありましたが、保健機能食品ということで申請する。もう一つは、150mg を超えないということを言っております。その点について御意見をいただきたいと思いますが、吉池先生、お願いします。

○吉池専門委員 基本的に添加物として適切に使用される場合という前提条件を丁寧に書いたものであり、結論としては何ら変わるものではないと思います。前提条件についてですが、最後の方のヒトにおける知見で、特に新しい論文の中で、日本でリスク管理側が栄

養素として決めている UL800mg よりも低いところでの懸念ということについて精査をしていったわけです。それについては特段大きな問題とはならないだろうということであったかと思います。そうしますと、UL800mg という現行の日本のものがあり、それに基づいて栄養機能食品等での 150mg というのが前提条件としてあるべきですので、そういう意味ではこのように具体的に丁寧に記述をした方が望ましいと思います。

○福島座長 吉池先生からコメントをいただきましたが、ほかの先生方がでしょうか。よろしいですか。

そうしましたら、この調査会で審議の結果をもう一度とりまとめたいと思います。酢酸 α - トコフェロールに係る食品健康影響評価についてに関して、添加物専門調査会の審議の結果をとりまとめたいと思います。「酢酸 α - トコフェロール(*d* 体及び *dl* 体に限る。)) が保健機能食品に限って使用され、かつ、当該食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる α - トコフェロールの量が 150mg を超えない場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はない」ということですが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 それでは、ありがとうございました。こういうことにしたいと思います。

そうしますと、戻りまして議題 2 に入らせていただきます。「(2) 香料 イソブタナールに係る食品健康影響評価について」でございます。

事務局から説明をお願いします。

○丈達課長補佐 お手元の資料 2 - 1 が、厚生労働省からいただいている資料「イソブタナールの概要」ということで、これを参考にしまして資料 2 - 2 の評価書(案)を私どもの方で作成させていただきました。

説明の方は、資料 2 - 2 の方を使用して行います。2 ページ目の「1. はじめに」を御覧ください。イソブタナールは、ブランドーないしウイスキー様香気を有しまして、果物や野菜などの香気成分として食品に天然に含まれていることが知られているということでございまして、加工食品にも一般に含まれているということでもあります。

使用実態ですが、欧米では焼き菓子、清涼飲料等のさまざまな加工食品において香りを再現するために添加されているということでございます。

「2. 背景等」はいつものとおりでございまして、国際汎用香料ということで、厚生労働省が企業等からの申請を待つことなく、自らが指定に向けて検討しているものであります。

「3. 名称等」は、ここの記載のとおりでございます。

「４．安全性」の「（１）遺伝毒性」のところからですが、本日林先生から事務局案を本日添削いただきまして、先生方のテーブル上に２枚紙で赤で修正等を加えたものを急遽お配りさせていただいておりますので、そちらを御覧いただければと思います。

遺伝毒性に関するデータが、いつもよりもたくさんあったということで、事務局としてはまずすべて記載するかどうかでありますとか、並べる順番なども御相談させていただきたいと思いながら資料はお送りさせていただいております。大きく分けると、最初の方には米国の NTP の資料を引用させていただいて、その後にそれ以外のものを書くという感じで原案を投げさせていただきました。

その修正が加わったものを御覧いただきますと、まず細菌を用いました、復帰突然変異試験におきましては、S9mix の有無にかかわらず陰性であったというデータがございます。

マウスリンパ腫培養細胞を用いました TK 突然変異試験で、これは-S9mix の状態で陽性であったというデータがございます。ここに括弧書きを追記させていただいておまして、代謝活性化存在下での試験はされていなということでもあります。

チャイニーズ・ハムスター卵巣由来細胞を用いた姉妹染色分体交換試験ですが、これは陽性であったというデータがございます。

これも、チャイニーズ・ハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験ですが、-S9mix で陽性であったが、代謝活性化系を導入することにより活性は低下し、擬陽性または陰性の結果となったということです。

マウスの雄を用いた *in vivo* の染色体異常試験で陽性であったけれども、毒性が強く出る最高用量のみでの反応であった、この結果は毒性が発現する用量まで試験された *in vivo* 小核試験では再現されず陰性であった、またラット雄を用いた *in vivo* 小核試験でも陰性であった。

ショウジョウバエ伴性劣性致死試験で陰性であった。

ここまでが、先ほど言いました NTP の情報ということでもあります。

細菌を用いた復帰突然試験で、TA102、TA104 の+S9mix で擬陽性となったが、総合的には陰性と判定されておりました。別の復帰突然変異試験でも、S9mix の有無にかかわらず陰性であった。

これもまた別の情報ですけれども、細菌を用いた gradient plate technique による復帰突然変異試験で、S9mix の有無にかかわらず陰性であったが、別の菌種を用いた復帰突然変異試験では陽性との報告もありますが、試験の詳細は不明であった。

一方、スポットテストによる試験、及びペーパーディスク法による復帰突然変異試験で

は陰性の結果が得られている。

ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験においても陰性であったということであり
ます。

OECD のドラフトを見ますと、本物質で試験された大多数の *in vitro* の試験は陰性であ
ったが、代謝、非活性化の条件ではバクテリアに変異原性を示し、動物の培養細胞を用い
た *in vitro* 試験の幾つかで変異原性及び遺伝毒性を示し、4 つの *in vivo* 遺伝毒性試験のう
ち 3 つが陰性であったと記載されておりました。

まとめまして、次のところにコメントをいただいておりますが「上記のように、多くの
試験がなされているが、明確な陽性はマウスリンフォーマ TK 試験とほ乳類培養細胞を用
いる染色体異常試験である。従って、マウスリンフォーマ TK 試験の陽性結果も染色体異
常誘発性に基づくものと考えられる。染色体異常試験に関しては、NTP の試験でマウス骨
髄を用いる *in vivo* 試験で陽性の報告もあるが、小核試験では陽性結果が再現されず、さ
らにラットを用いた小核試験においても陰性の結果であった。従って、総合的に考察する
と、NTP の結論を支持し、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。
特に、香料として用いられるような低用量域においては問題ないものと考えられる」。と
いうまとめをいただいております。

また、元にお戻りいただきまして、3 ページの下のところの「(2) 反復投与毒性」で
すけれども、ラットを用いまして強制経口投与によります 90 日の試験が行われております。
投与量は、0、20、60、200、600 mg/kg 体重/日という投与群が設定されております。

600mg 投与群におきまして、尿の pH の有意な低値、200 以上の投与群で前胃 / 腺胃境界
縁の扁平上皮過形成が認められた。この結果から、NOAEL が 60 mg/kg 体重/日とされてお
ります。

「(3) 発がん性」のところですが、米国の NTP におけるデータですが、マウスとラ
ットを用いました吸入による 2 年間の発がん性試験、0、500、1,000、2,000ppm という投
与群が設定されておりますが、陰性の結果が得られているということでもあります。

文字の訂正をお願いしたいのですが、2 年間発がん性試験が遺伝毒性試験とともに行わ
れとなっているのですけれども「遺伝毒性試験とともに行われ」というところは削除して
いただいた方がいいのかなと思っております。

その次に遺伝毒性試験のところのコメントが出てきておりまして、*in vivo* の試験で遺伝
毒性が見られるのは、動物が長期発がん実験に耐えられないほど投与量が高用量であるこ
とから、動物が長期に生存できる用量では遺伝毒性は現れないとしている。したがって、2

年間の発がん性試験でも発がん性は認められなかったとしています。

その他ですが、内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当りませんでした。

ラットを用いました、13 週間の吸入毒性試験が行われておりまして、4,000ppm で精巢上体の絶対及び相対重量の低下が認められたということですが、精子への投与の影響は認められなかったというものです。

それから、マウスを用いました 13 週間吸入毒性試験が行われておりまして、雄の生殖器への影響は観察されなかったということです。

ラットを用いた吸入発生毒性試験が行われておりまして、4,000ppm において妊娠ラットに体重減少及び鼻粘膜損傷が認められましたけれども、胎児への影響はなかったということとであります。この文章につきましては、江馬先生に事前に手を入れていただいております。

「5 .摂取量の推定」ですけれども、これもいつもの方法で計算がなされておりまして、本物質の年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定して計算する。JECFA の P CTT 法によります、1995 年の使用量調査に基づく米国及び欧州における一人一日当たりの推定摂取量を計算しますと、66 及び 113 μ g になります。正確には認可後の追跡調査というのが必要となると考えられますが、既に許可されている香料物質が我が国と欧米と同程度ぐらいになるというような情報があることから、それを考えますと我が国でももし認められれば、この欧米の 66 から 113 μ g という範囲になるだろうということとあります。

追加情報としましては、食品中にもともと存在する成分として本物質の摂取量は意図的に添加された本物質の 98 倍であるという報告もございました。

「6 .安全マージンの算出」でございますが、先ほどの 90 日間の反復投与毒性試験の N O A E L 60mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量を日本人の平均体重 50kg で割って算出されます、体重当たりの推定摂取量と比較しますと、安全マージンは 2 万 6,549 から 4 万 5,455 という数字が得られております。

「7 .構造クラスに基づく評価」であります、本物質は生体成分と同一物質に代謝され、それらは最終的に二酸化炭素と水に代謝され速やかに排泄されるということで、構造クラスは I に分類されるということとあります。

「8 . JECFA における評価」ですが、1997 年にグループとして評価されておりまして、クラス I に分類されております。想定される推定摂取量が 100 ~ 130 μ g/ヒト/日だということで、これはクラス I の許容値が 1,800 ということでありますから、それを下回るということで、香料としての安全性には問題ないという評価が出ております。

9 番、最後のところですが、一応生体内においては、ここも言葉足らずで、後でまた御指示いただければと思いますが、低用量ではという言葉を入れるのかと思いますが、遺伝毒性はないと考えられるということでもあります。

また、クラスⅠに分類され、安全マージンは先ほどのもので、90 日間の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回っているということ。想定される摂取量はクラスⅠの摂取許容値の 1,800 を超えていないということが言えるということでもあります。

簡単ですが、以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、少し時間がありますので、これから審議をお願いしたいと思います。

まず「1. はじめに」というところではいかがでしょうか。これはブランデーないしウイスキー様香気を有し、果物や野菜などの香気成分として食品に天然に含まれているということでございます。主にどういう果物なのですか。

○丈達課長補佐 リンゴとかチェリー、それからトマト、ポテトというものです。かなり量が少ないのかもしれませんが。

○久保田専門委員 香気成分としては非常に少ないのですが、非常にたくさんのところに入って、バリンから来るようなものですから、ごく一般的に、お酒とか、おみそとか、あいうものにはにおいとして入っております。においも、この中に入っているにおいで、そのものをもっとあれしたら、もっとすごく刺激的で、こんなにおいになるのは、多分少ない量だと思います。

○福島座長 わかりました。欧米では、相当加工食品に使われていますか。

○久保田専門委員 非常に一般的な成分で、普通に分析してくれば、結構出てくるような成分ですから、日本では使われていないそうです。

○福島座長 1 番、2 番はよろしいですか。3 番の構造式などもこういうことだそうです。いいですか。

「4. 安全性」に入ります。「(1) 遺伝毒性」です。非常盛りだくさんの試験が行われております。前もって林先生に見ていただきましたが、これは非常にたくさんあって、林先生のコメントもいろいろ入っております。後で結論としていただきますけれども、まず、各論で具体的に一つひとつのところの試験を少し説明していただけるとありがたいと思います。

○林専門委員 これは、NTP でかなり詳細な試験が行われていまして、その報告が、一応データの信頼性も一番高いものだろうと思います。

- 福島座長 この試験は、ほとんど NTP ですか。
- 林専門委員 先ほど丈達さんの方から説明があったように、3 ページの第 3 パラグラフぐらいです。要するに引用文献の 3 というのが、すべて NTP のデータです。
- 福島座長 わかりました。
- 林専門委員 それで、まず、一番最初のところなのですが、そもそもの原文では 2 行目のところに TA104 の S9mix 存在下で疑陽性のほかは陰性であったと書いてあるのですが、実際にデータをながめてみますと、これは恐らく統計学的な評価をしたのだらうと思うのですが、一般的に使われているコントロールの 2 倍というようなカテゴリーから考えますと、全く問題にならないような低い反応でして、これはトータルとして陰性と考えて問題ないと思います。

次のものに関しましては、L5178Y マウスリンパ腫を使った TK 試験というのは、明らかに陽性の結果です。ただし、代謝活性化の系を組み込まない試験しか行われていまして、次に出てきます染色体異常のように代謝活性化の系を組み込むと、ここの活性というのは、かなり弱くなるのではないかと想像できます。

その次のところですが、姉妹染色分体交換試験、これも統計学的には陽性という結果ではありますが、最終的な人健康影響への解釈の方法というのがはっきりしていません。このものについては、これまでからも陽性、陰性に関しては、余り考慮してこなかったというような経緯もございます。

その次の染色体異常誘発試験ですが、これは-S9mix の方で明確な陽性の結果が得られております。3 ページの上から 3 行目のところです。

ただし、今日の赤字で書いてありますように、代謝活性化系を導入することによって、試験が 2 つ行われているのですが、1 つは equivocal という言葉が使われています。もう一つはネガティブとなって、ほとんど代謝されることによって、その活性がなくなるというようなものです。

その次の B6C3F₁ の雄マウスを用いた *in vivo* 骨髄での染色体異常試験なのですが、確かにこれは統計学的にも有意な陽性の結果が出ておりますが、最高用量 1 点のみでの結果で、かなり毒性が強く表われている用量です。

それで、染色体の構造異常ですので、当然それは小核試験で再現されないといけないのですが、マウスを用いた小核試験では陰性でやりました。小核試験では用量が少し低いのですが、骨髄での染色体異常誘発性を見た場合は、単回投与で非常に高用量を 1 回投与して、標本をつくって観察しているのですが、小核試験の方は、24 時間間隔で 3 回投与して

試験をしております。

それで、1,250 mg/kg というのは、最大耐量ということなので、これも十分高用量まで試験したけれども、染色体異常の再現はできなかったということだと思います。同じくラットを使った小核試験でも陰性であったということです。

そのほかのいろいろな試験がたくさん行われています。こういうショウジョウバエを使ったような試験ですとか、あとは NTP 以外でもサルモネラの系を使った復帰突然変異試験がたくさん行われておりますが、それらのもののほとんどがネガティブな結果でございました。

今回、赤で消させていただいたのですが、これはかなり悩んだところがあるのですが、銅イオンの存在下で DNA 鎖切断が観察されたというところなのですが、これは、銅イオンの関与を考慮しなければいけないので、コンビネーションのデータをこの場でどういうふうに扱うかというのは、昔から議論があったのですが、解釈が困難なところがございます。

従いまして、この文章として残すことにはやぶさかではないのですが、最終的に解釈としてはあまり使えないんじゃないかと考えます。

あと、ちょうど真ん中辺のところ、グレーディエント・プレート・テクニックだとかはハイスループットを目指して考えられてはいるのですが、まだ十分バリデーションされたとは言えないようなところもございます。

したがって、1つだけ陽性という報告もあるんですけども、これも実際の実験の詳細というのは不明ですし、ほかの試験で再現されていないというようなことも考えますと、これもそれほど大きく問題にするものではないだろうと思います。

OECD の SIAR の方なんですけど、これにつきましては、まだ私も文章を十分練ってはいませんので、もう少し書き方を考えた方がいいかと思います。

結論として、最初のドラフトにはなかったのですが、一応、遺伝毒性のところのまとめは付けておいた方がいいんじゃないかと考えております。これで実際に影響が出てきているのは、染色体異常の誘発性だと考えます。

マウスリンフォーマの TK 試験の方で、コロニーの大きさによって遺伝毒性の由来が、遺伝子突然変異か染色体異常かがわかるんですけども、その情報は今回の報告の中には書いておりませんでした。少し古い報告なので、そういうサイジングというのを多分していなかったのだろうと思います。

しかしながら Ames 試験でマイナス、染色体異常試験でプラスというようなことから、

このマウスリンフォーマの陽性というのも染色体異常の誘発性に基づくものだと考えて間違いないと思います。

そうすると、今度は染色体異常というものが *in vivo* で起こるかどうかということが問題になるわけですが、確かに先ほどマウスの骨髄で染色体異常というのがありましたが、それは非常に高用量であったということ、それから後、より感度が高いと考えられている小核試験で、再現できなかったということ。更にラットでもネガティブであったというようなことを考えると、染色体異常の誘発性はあるとは考えられるのですが、それが生体内で発現するとは考え難いというようなことで、生体にとって特に問題となるような遺伝毒性はないと考えます。

ここに少し付け加えたのは、特に香料として用いられるような低用量域においては問題ないのではないかと考える、という一文を付けさせていただきました。

したがって、まだもう少し文章全体を推敲する必要があると思いますし、確かに、今、見ましてもサルモネラの試験系をもう少しまとめたような形で、文献だけを並べるような表記にした方が読みやすくなるのではないかと考えております。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。今、林先生から詳細に説明をしていただきましたが、先生方から御意見をいただきたいと思います。

林先生、そうしますと今の書き方について、もう一度検討していただけるということですね。

○林専門委員 はい。もう少し推敲させてください。

○福島座長 林先生の結論としては、新しい改訂版の方の4ページの上に書いてあるんですが、「総合的に考察すると、NTPの結論を支持し」の「NTPの結論」というのは、どのようなものですか。

○林専門委員 それもちよっと書いた方がいいと思います。この後ろに書いてあるように、生体にとって特に問題となるような遺伝毒性はないと考える。

要するに、先ほどお話ししましたように、マウスでの骨髄の染色体異常は、非常に高用量であって、小核試験でも再現されていないというようなことを根拠に、生体にとっては特段問題ないであろうという結論でございます。

○福島座長 こういう場合、私はわからないのですが「特段問題となる」という言葉が要りますか。

○林専門委員 これは、この間から問題になっているのですが、一応、私の中では *in vitro*

で陽性結果が得られた場合に、これを付けるようにしています。ですから *in vitro* でも陰性の場合、これは全く付けなくて遺伝毒性はないとできるのですが、その辺のところは皆さんの御意見を伺いたいところです。

○久保田専門委員　ちょっと教えていただきたいのですが、マウスに染色体異常試験をやるときに、この化合物は水には 8% ぐらい溶けるかなと思うのですが、これはコーンオイルでやっているんですね。それで非常に多く 1kg に対して 1.7g と、非常に大量にやっているのですが、こういうことはコーンオイルとか、わざわざオイルでやるというのは普通にやるものなのでしょうか。

○林専門委員　こういう場合にはオイルを使う、植物油を使う場合が多いです。

それで、ガイドライン的にも一応 2g/kg が限界用量試験だということで、この場合も投与できるぎりぎりのところまで投与したんだと思います。

それで、小核試験の方は、それに比べて、1,250 と少し低いのですが、3 日間連続投与していますので、その分低くなっているのだらうと思います。

○福島座長　こういう場合、腹腔内ですね。何かほかの溶媒を使うということはしないんですかね。こちらの先生に聞いているわけではないのですが、一般論として、やはりコーンオイルを使うことは多いのですか。

○林専門委員　勿論、被験物質の形状によるのですが、腹腔内でも植物油であるコーンオイル、オリーブオイル等を使う場合があります。特に少し古い試験では、そういうものがよく使われておりました。

今のここでの評価では、経口投与を重視するという原則はあるのですが、今回は腹腔の試験しかなかったということ。

もう一つは、経口投与と腹腔内投与で、定性的に大きな差が出るものはほとんどないと考えられています。それは、日本で行われた共同研究でも示されていますので、これを経口投与に持っていったために、何か遺伝毒性が強く表われるということは、まず考えられないと思います。

○福島座長　*in vivo* の場合ですが、経口投与したときに、どれだけ吸収されるかという問題がありますね。腹腔内に入れたときには、確かに中皮から吸収されますが、その吸収の仕方の違いを我々はどう考えるかということになってきます。

○林専門委員　アゾ化合物のようなものでは、当然経口で入れないと反応が出てこないということはあるのですが、このようなアルデヒドの場合に、そういう知見というのは、私は今、持ち合わせていません。

○福島座長 この場合も香料ですから、どちらかというとな腔の吸収上皮、それから嗅上皮ら辺でにおいのかぐということになると思います。吸収上皮から吸収されるという格好ですね。

そういう面からすると、腹腔内投与もわからないでもないですね。

○久保田専門委員 一般的に、これはいろんな食品に入っているわけですから、そういう意味では吸収ということであれだと思うのですが、これは絶対に口からは入れられないとか、刺激的で全然無理だと思います。

○林専門委員 そういう意味で、最後に1行だけ、蛇足になるのかもしれませんが「香料として用いられるような低用量域においては問題ないものと考えられる」という一文を付けてみたのですが、その辺についても、皆さんの御意見をいただければと思います。

○福島座長 確かに、ここでは毒性が強く出る高用量のみの反応であると、はっきりうたっていますが、何かほかに御意見はございますか。

井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 だから、そういうことを踏まえて、総合的に考察されたわけですね。だから、前段で「総合的に考察すると」と書かれてありますので、わざわざそういう文は必要ないかなと思います。

また「NTPの結論を支持し」というのは、この場合は不要かなと思います。

ちょっとつまらない話ですが、2ページ目の「代謝活性化性」というのは「代謝活性化系」の間違いですね。

○福島座長 ありがとうございます。まだ、ほかに先生方は御意見があると思いますが、時間ですので、今日のディスカッションは打ち切りたいと思います。

それで、林先生は、これをもう一度整理されるということですので、またいただいて、再度次回までに事前に皆さんに検討していただきたいと思います。

最終的に、今回は総合的という形で考えていますけれども、我々として遺伝毒性があるのか、ないのかということはこの調査会ではっきりさせたいと思います。それによって、またいろいろ次の発がん性の問題も絡んできます。よろしいでしょうか。

それでは、今日は打ち切りといたします。

もう一つおわびですが、先ほどその他のところで、酢酸 α トコフェロールについて御審議していただきました。結論が出ました。私は、一言申し上げるのを忘れましたので、ここでもう一度追加して申し上げますのは、その結果を添加物専門調査会の審議の改めでの結果といたしまして、食品安全委員会に報告してよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。そうしますと、ほかのことについて何か御意見はございますか。ないようでしたら、本日の調査会を終了したいと思います。

次回の予定を事務局からお願いできますか。

○丈達課長補佐 次回は、7月14日金曜日、午前10時からを予定しております。よろしく願いたいします。

○福島座長 それでは、以上をもちまして、第33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。