

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 119 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 6 月 28 日（金） 14：00～17：02

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム及び酸性リン酸アルミニウムナトリウムに係る食品健康影響評価について
- (2) β -apo-8'-カロテナ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)

今井田座長、石井専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、久保田専門委員、高橋専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、山田専門委員
(食品安全委員会委員)

三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価第一課長、池田評価情報分析官、高橋課長補佐、中矢係長、伊藤係員、藤田技術参与

5. 配布資料

- 資料 1-1 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について（アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、カルミン及び酸性リン酸アルミニウムナトリウム）
- 資料 1-2 添加物評価書「アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウム」（案）
- 資料 1-3 第 33・67・74 回 JECFA 会合におけるアルミニウムの評価について
- 資料 2 添加物評価書「 β -apo-8'-カロテナル」（案）

6. 議事内容

○今井田座長 定刻より若干早いかもしれませんが、委員の先生方がおそろいですので、ただ今から第 119 回添加物専門調査会を開催いたします。

先生方には、いつも御多忙中のところを御出席いただきまして、まことにありがとうございます。

本日は 10 名の専門委員に御出席いただいております。なお、石塚専門委員、伊藤専門委員、それから森田専門委員は御都合により御欠席との連絡をいただいております。食品安全委員会からも委員の先生方に御出席いただいております。ありがとうございます。

それでは、お手元に第 119 回添加物専門調査会議事次第を配付しておりますので、ごらんいただきたいと思っております。

まず最初に、恒例ですけれども、事務局のほうから配布資料の確認と、それから「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 日の食品安全委員会決定のものですが、それに基づきまして必要となります専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行っていただきたいと思っております。事務局の方から、よろしくお願ひします。

○高橋課長補佐 それでは、まず資料の御確認をお願いいたします。議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料 1-1、厚生労働省からの補足資料でございますが、「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について（アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、カルミン及び酸性リン酸アルミニウムナトリウム）」でございます。資料 1-2「添加物評価書「アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウム」（案）」でございます。資料 1-3 でございます。一番上に「第 33 回 JECFA 会合（1988）におけるアルミニウムの評価」と書いてありまして、67 回、74 回と 3 枚で、一まとめりでございます。最後に資料 2「添加物評価書「β-apo-8'-カロテナール」（案）」でございます。

資料の不足等はございませんでしょうか。

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

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、資料 1-2 の 51 ページに記載の参照文献 66 番、68 番につきましては、江馬先生が共著者となっていられませんが、本文献は査読を経て公表された科学論文でありますので、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いうことを申し添えます。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

提出いただきました確認書について、委員の先生方、相違はございませんでしょうか。

（「はい。」の声あり）

ありがとうございます。

それでは、早速議事の(1)に入りたいと思います。本日の議事の(1)、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム及び酸性リン酸アルミニウムナトリウムに係る食品健康影響評価についてでございます。

では、事務局のほうからの説明をよろしく申し上げます。

○高橋課長補佐 アルミニウム関係 3 品目に関しましては、資料 1-1 から 1-3 まで 3 つありまして、説明に応じて資料がいろいろ前後するかもしれませんが、お許しいただきたいと思います。

まず、資料 1-2 の 2 ページをごらんください。「審議の経緯」でございます。

2005 年 8 月 15 日にアルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウムについて厚生労働大臣から食品健康影響評価の要請がありまして、関係書類を接受しております。同年 8 月 18 日に要請事項の説明がなされております。

2007 年 2 月 28 日の専門調査会で御審議いただきまして、同年 3 月 8 日に補足資料の提出依頼がなされております。

次に、2011 年 4 月 19 日に酸性リン酸アルミニウムナトリウムの評価の要請がありまして、関係書類を接受しております。

2011 年 4 月 28 日に本品目の要請事項の説明がなされております。同年 5 月 2 日付で補足資料の提出を依頼しまして、2012 年 5 月 1 日に補足資料を接受しております。

2012 年 5 月 30 日に専門調査会が開催され、同年 6 月 1 日に補足資料の提出依頼、2013 年 5 月 16 日の専門調査会で御審議いただいております。そしてこの 6 月 26 日に補足資料を接受しまして、本日 6 月 28 日に専門調査会で御審議いただくということです。

次に、6 月 26 日に接受した補足資料の内容について、御説明させていただきます。

別の資料になりますが、資料 1-1 をごらんください。概要部分を御説明いたします。

まず、補足資料として提出を依頼した内容でございますが、7 ページをごらんください。平成 24 年 6 月 1 日に依頼したものです。

補足資料の項目は 2 つあります。1 つ目が、2011 年 6 月の第 74 回 JECFA 会議における評価結果の重要な毒性所見等が認められている試験成績についての原著論文を提出する。2 つ目が、平成 23 年度から 24 年度末までの摂取量の調査結果を報告すること。3 がその関連の資料等があれば提供すること。以上でございます。

資料 1-1 の 1 ページ目に戻っていただきたいのですが、この上の段落を見ていただきますと、補足資料の 2 及び 3、つまり摂取量の調査の結果と、3、関連資料について提出するという事です。

下の段落の「また、」以下でございますけれども、これは先ほど審議の経緯のところでも御説明させていただきました、別の補足資料を提出するという事です。「添付省略」とされておりますが、これは以前に提出された平成 24 年 5 月 1 日付の酸性リン酸アルミニウムナトリウムの補足資料と同様のため省略するという事です。

それでは、この補足資料 2 及び 3 の概要を説明いたします。

54 ページをお開きください。

この資料が概要としてまとまっておりますので、これに基づいて御説明いたします。表題は「アルミニウムを含有する添加物への対応について」です。

「1. 経緯」5 行目に、現在、JECFA において PTWI が 2 mg/kg 体重/週とされている、と書かれております。

3 段落目の 3 行目からでございますが、平成 23 年度から 24 年度にマーケットバスケット調査が実施され結果が報告された、とされております。マーケットバスケット調査とは、注釈 3 にありますように、スーパーなどで食品を買ってきて、これを分析し、食品ごとの特定物質、つまり今回はアルミニウムの平均含有濃度を算出する、そして最終的に特定物質の平均的な摂取量を推定するというものでございます。

次に「2. アルミニウムを含有する添加物」でございますが、本日御審議いただく 3 品目とは別に、現在日本で既に使用が可能なアルミニウムを含有する添加物が示されております。

表 1 に 2 品目でございます。硫酸アルミニウムカリウム、それから硫酸アルミニウムアンモニウム、これらはミョウバンと呼ばれているもので、膨張剤の用途で使われております。使用基準とは、使用を制限する規則と考えていただければと思いますが、現在、「みそに使用してはならない」との制限のみであり、それ以上は対象食品や使用量の制限がなされていないということです。

次に、55 ページですけれども、このほかにもアルミニウムを含有する添加物で、現在日本で使用可能なものとして、例えばタール色素のアルミニウムレーキといった着色料ですとか、製造溶剤に使われる鉱物関係のものがあります。

次に、もう 1 枚おめくりいただきまして、56 ページをごらんください。

表 3 は、国際汎用添加物として厚生労働省が指定の進め、食品安全委員会へ評価の依頼がなされている添加物です。この 1 から 3 が本日御審議いただく 3 品目でございます。

1 番目の酸性リン酸アルミニウムナトリウムは膨張剤の用途で、2 番と 3 番は固結防止剤、例えば塩などに混ぜてさらさらさせるといったような用途です。4 番がカルミンという、着色料のアルミニウムレーキです。

次の「3. マーケットバスケット調査の結果」が、補足資料 2 として提出された内容でございます。概要を御説明いたします。

平成 23 年度から 24 年度にマーケットバスケット調査を行ったところ、小児（1-6 歳）の対 PTWI 比が約 43%であったとのことです。

2 つ目の段落です。平均値ではなくて、年齢層ごとのパーセンタイル値を算出したところ、小児（1-6）の 95 パーセントタイル値以上で、対 PTWI 比が 100%を超えていたとのことです。

パーセントイル値の説明につきましては、注釈 6 をごらんください。95 パーセントタイル値とは、体重あたりのアルミニウム摂取量を小さいものから順に並べ 95%目のものを言います。

つまり、小児については、摂取量の上位 5%は対 PTWI 比 100%を超えているとの結果だということです。

なお、食品安全委員会としては、まだアルミニウム関係の添加物については評価中ですので、厚生労働省が比較に用いた PTWI は、JECFA の評価結果の数値です。

次に、「5. 今後の対応」です。

57 ページをごらんください。1) 膨張剤のミョウバンについて「現状の使用の実態を確認した上で、使用基準を検討する。」とされています。現在、膨張剤については、「みそに使用してはならない」との制限のみで、特に使用可能な対象食品や使用の上限値は規定されておられませんので、今後そういった基準を検討されるというふうに理解しております。続いて「なお、アルミニウムを含有する国際汎用添加物についても同様とする。」とされておりますので、今回御審議いただくこの 3 品目についても、今後何らかの使用基準が検討されるものと思われまます。

2) は業界に向けて低減化の取り組みが通知されるということです。

資料 1-1 については以上でございます。

次に、続きまして、資料 1-3 について御説明いたします。

JECFA では、添加物を含むアルミニウム全体について、過去に何度も審議がなされております。今回、JECFA の評価の観点や評価結果について整理した方がよいのではないかという御指摘がありましたので、特に直近の 3 回分についてまとめさせていただきます。英文の資料になりますが、概要を御説明いたします。

JECFA の直近の評価は 2011 年、その前が 2006 年、そしてその前が 1988 年でございます。古いものから順番に御説明いたします。

1 ページ目が「第 33 回 JECFA 会合 (1998) におけるアルミニウムの評価」でございます。31 行目からの「EVALUATION」をごらんください。

イヌの 3%の酸性リン酸アルミニウムナトリウムの混餌投与試験の結果を根拠といたしまして、アルミニウムとしては 110 mg/kg 体重/日とし、PTWI が 7.0mg/kg 体重/週とされております。これは 1988 年の時点の数値と御理解ください。

43 行目の注釈に、この 7.0 は添加物由来のアルミニウムを含むと書かれております。

1 枚おめくりいただきまして、3 ページ、2006 年の JECFA の評価です。

「10. EVALUATION」をごらんください。

7 行目から「the reproductive system and developing nervous system」とあるとおり、発達神経毒性等において、これまでの PTWI の 7 より低い投与量で影響が認められる可能性があるため、PTWI の見直しをすべきとされております。

9 行目の後半の「However」以降ですが、試験には制限があり用量相関性を明らかにす

るには不適當であるとされております。11 行目から、幾つかの試験の結果を組み合わせで評価したとされております。

次の 11 行目の終わりから 12 行目にかけてでございますが、強制経口投与の試験は、飼料に添加して投与した試験とは toxicokinetics が異なる、強制経口投与の試験では、一般的に餌中のアルミニウム量というのがあまり報告されていないため、評価に用いるものは、飼料に添加して投与した試験が最も適切、「most appropriate」であるとされております。

そして、16 行目の後半「The lowest LOELs」からですが、複数の試験、マウス、ラット、イヌによる試験の結果、LOELs がそれぞれ 50–75 mg Al/kg 体重/日であったとされております。

19 行目から「uncertainty factor」の考え方です。まず、一般的な種差、個人差に基づく 100 をとったと。

次に、20 行目の後半の「There are」からです。特に NOELs を出す試験がないということと、それから 22 行目「absence of long-term studies」、つまり長期投与試験がないことから、24 行目、さらに「additional uncertainty factor」として 3 をとったということです。

また、添加物は、ADI、つまり 1 日単位での Acceptable Daily Intake を用いて評価することが一般的かと思いますが、25 行目から、アルミニウムに関しては bioaccumulation、つまり蓄積するとの理由により、1 週間単位の PTWI として示すべきとされております。

26 行目の後半から 28 行目でございますが、先ほどの LOELs の最低値の 50 と係数の 100 と 3 から、過去の ADI と PTWI の 7 を撤廃し PTWI を 1 としたとされております。

その下からは、JECFA の検討課題が示されております。30 行目の「The Committee noted」から、子どもに関しては摂取量が過剰になる可能性がある、34 行目から、bioavailability のデータが必要、また、ほかの添加物のデータも必要であると。36 行目から発生毒性、多世代の試験、そして特に神経行動学なエンドポイントを含んだ試験が必要とされております。

次に、一番新しい JECFA の 2011 年の評価です。5 ページをごらんください。

2006 年の評価において JECFA が幾つか課題を示してはございましたが、これらに関連するデータが出され、評価した結果です。

10 行目ですが、吸収率は一般的に 0.01 から 0.3%であるとされております。さらに、溶解性のアルミニウム化合物はより高い bioavailability がある傾向があるとされております。

次に、14 行目から、新しく追加された試験においても「neurodevelopmental effects」、つまり神経発達への影響も支持されている、また、大部分の試験が餌そのものへの添加というよりも、「in drinkingwater」、つまり飲水投与試験であるとされてお

ります。

19 行目から、LOAEL としては、前回の 2006 年の評価から変更はなかったのですが、NOAEL のとれる新しい試験が示されたとして、クエン酸アルミニウムの飲水投与の試験に基づき NOAEL が 30 mg/kg 体重/日とされております。22 行目から、クエン酸アルミニウムはほかのアルミニウム化合物より水への溶解性が高く、この化合物であれば、餌よりも飲水からのほうが more bioavailable とされております。

そして、結論としては、28 行目から、NOAEL の 30 をもとに、セーフティファクターを 100 として PTWI を 2 とし、2006 年の 1 は撤廃したとされております。

これは添加物を含む全ての食品中のアルミニウム化合物に適用されるということ、また、課題として、6 ページの 3 行目、子どもの場合はアルミニウム含有添加物からの推定摂取量が PTWI の 2 倍まで超える可能性があるとしてされております。

少し長くなりましたけれども、説明は以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、まず提出されました補足資料に関しまして確認していきたいと思っております。

ただ今、事務局のほうから詳しく説明がありましたように、厚生労働省調査によりまして摂取量の推計値の結果が出ておりまして、この結果をもとにして、現在、使用基準の案を変更することを検討しているということでございます。我々専門調査会といたしましては、この審議対象の添加物の使用基準の案の資料の一つとして審議していくことが必要であろうと思っております。

したがって、厚生労働省のほうにはできるだけ早く、新しい使用基準の案を決定してもらって、それを補足資料の回答として提出していただくように依頼すべきではないかと思っております。

いかがでしょうか。厚生労働省のほうは、使用基準のことについて検討するというのを言っているわけですので、できるだけ早いタイミングでそれを出していただいて、それをもとに我々は審議を進めるべきではないか、と私は思いますけれども、先生方、いかがですか。何かコメントがございましたら。

よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、今般提出されました補足資料のうち、摂取量推計の結果につきましては、小児の摂取量が多いということで、厚労省におきまして新しい使用基準の案が検討されるということになると思っております。新しい使用基準案が提出されれば、同時に新基準案に基づきました推定摂取量が提出されてくると思っておりますので、それを受容後に、評価書の一日摂取量の推計等のところで審議を進めてまいりたいと思っております。よろしいでしょうか。

それでは、評価書案につきまして、前回で概要と、それから体内動態については一通り審議を行っております。これから引き続きまして審議に入りたくと思っております。

では、評価書について事務局のほうから説明をお願いいたします。

○中矢係長 資料 1-2 の 21 ページをごらんください。

前回の専門調査会の審議で評価対象品目の概要と体内動態について、一通り審議をいただきました。今回、その続きの毒性から御審議をいただきたいと思います。

まず、21 ページの 35 行目からです。毒性の評価をする方針を記載しております。

「アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム又は酸性リン酸アルミニウムナトリウムを被験物質とした毒性試験成績は非常に限られている。ここでは、体内動態の項と同様に、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸ナトリウムカルシウム及び酸性リン酸アルミニウムナトリウムに加え、アルミニウムで構成される物質を被験物質とした毒性に係る知見も併せて総合的に添加物「アルミノケイ酸ナトリウム」、添加物「ケイ酸アルミニウムカルシウム」及び添加物「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」の毒性に関する検討を行うこととした。」としております。

また、この 3 品目の構成成分はアルミニウムだけではなくて、二酸化ケイ素、リン酸イオン、酸化カルシウム、ナトリウムイオンなどがあるのですが、そちらについて 7 行目以降で毒性をどう評価していくかを記載しております。

まず、7 行目の二酸化ケイ素、そして 13 行目のリン酸イオン、19 行目の酸化カルシウム、これらにつきましては、それぞれ過去に添加物「ケイ酸マグネシウム」や添加物「リン酸一水素マグネシウム」、添加物「酢酸カルシウム」の構成成分又はそのものとして評価されておりました、その結果、毒性の懸念はなく、安全性に懸念を生じさせるヒトにおける知見など認められておりませんため、今回のこのアルミニウム 3 品目の評価書の中では、二酸化ケイ素、リン酸イオン、酸化カルシウムについては、毒性の検討は行わないこととしております。

また、24 行目のナトリウムイオンにつきましては、28 行目に「(P)」とつけておりますが、一日摂取量推計量と比較した審議が必要と考えられますため、ペンディングという事で説明は省略します。

それでは、具体的なそれぞれの毒性について御説明いたします。

22 ページの 31 行目、「遺伝毒性」からです。

32 行目から「アルミノケイ酸ナトリウム」でございます。34 行目の「微生物を用いる復帰突然変異試験」でございますが、アルミノケイ酸ナトリウムについては、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされております。

また、23 ページの 3 行目、「微生物を用いる宿主経由試験」でございますが、アルミノケイ酸ナトリウムについて陰性であったとされております。

10 行目、「染色体異常を指標とする試験」でございます。こちらアルミノケイ酸ナトリウムにつきましては、有意な染色体異常の誘発は認められなかったとされております。

18 行目、「げっ歯類を用いる小核試験」でございますが、その結果、いずれも有意な染色体異常の誘発は認められなかった。

また、26 行目、「げっ歯類を用いる優性致死試験」でございますが、こちら有意な優性致死の誘発は認められなかったとされております。

33 行目から、「ケイ酸カルシウムアルミニウム」についてでございます。35 行目の「微生物を用いる復帰突然変異試験」でございますが、こちらは、24 ページの 1 行目にありますとおり「代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性であった」とされております。

また、染色体異常を指標とする試験は認められていません。

8 行目、「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」でございますが、酸性リン酸アルミニウムナトリウムを被験物質とした遺伝毒性試験成績は認められていません。

12 行目から、「その他のアルミニウム塩」です。

まず「微生物を用いる復帰突然変異試験」ですが、15 行目からケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料について実施されております。代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったということでございます。

23 行目、「げっ歯類を用いる小核試験」でございますが、同じくケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料の結果、陰性であったということでございます。

「その他の試験」でございますが、30 行目、ヒト末梢血リンパ球に塩化アルミニウムを細胞周期の各段階に添加する試験が実施されております。結果、低用量群で小核形成頻度の増加が認められたが、10、25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 群でアポトーシスの増加、小核形成頻度の減少が認められたということでございます。

著者らは、36 行目、アルミニウムによって誘導される DNA 損傷の原因について、酸化ストレスや DNase の遊離を示唆しております。

25 ページの 2 行目、ヒト末梢血リンパ球に塩化アルミニウムを添加し、72 時間処理する試験が実施されております。その結果、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の添加群で、添加濃度依存的な DNA 損傷が認められて、最高用量で DNA 損傷の程度は抑制され、高レベルのアポトーシスが認められたということです。

9 行目の後半、同じ論文の中で、ヒト末梢血リンパ球を塩化アルミニウムで処理した後、2 Gy の放射線照射を行う試験が実施されておまして、その結果、塩化アルミニウムによる前処理群で DNA 修復能の低下が認められたということでございます。

15 行目、アルツハイマー病患者のリンパ球や皮膚線維芽細胞の分析試験が実施されておまして、小核形成頻度につきまして、両アルツハイマー病の患者で増加が認められております。

20 行目、硫酸アルミニウムで各細胞を処理しておまして、その結果、小核形成の頻度につきまして、両アルツハイマー病の患者群では増加は認められず、対照群で増加が認められたということでございます。

24 行目から、まとめの案をいただいております。本専門調査会としては、以上の結果から、アルミノケイ酸ナトリウムについては、遺伝子突然変異誘発性、染色体異常誘発性のいずれも認められないことから、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たいただいております。ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムにつきましてはペンディングとしております。

ひとまずここで切りまして、審議をお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは評価書の審議に入りたいと思いますが、まず毒性の最初のところです。21 ページの 35 行目の毒性のところから説明していただきましたけれども、21 ページの 35 行目から、次のページの 29 行目までのところ、遺伝毒性の説明に入る前のところです。ここで、今回のこの評価書の 3 剤のアルミニウム関連の添加物の評価をするわけですが、なかなかそのものずばりの毒性試験の成績もないということもあって、体内動態のところでも少し議論がありましたけれども、これをアルミの関連のものとして評価して、関連してくるイオンについては、22 ページにあるように、二酸化ケイ素、リン酸イオン、酸化カルシウム、ナトリウムイオンについてはこういうことだということの説明がございました。

審議等のやり方として、こういうことを一応、毒性のところの前文で書いてございますが、この点につきまして何か御議論はございますか、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。ナトリウムイオンに関しては、一日推計摂取量を踏まえてということで、それまでペンディングということですが、ナトリウムイオンですので、余り懸念するのはどうかなとは思いますが、結構です。

では、22 ページの遺伝毒性のところに入りたいと思います。

今説明がございましたけれども、山田先生、コメントをいただけませんか。

○山田専門委員 遺伝毒性のところなのですが、1、2、3 と物質ごとに書いてあって、1 に関しては、このもの自体のアルミノケイ酸ナトリウムの試験の結果があります。エームス試験が陰性で、古いのですが、宿主経路試験というのでサルモネラと酵母を使った実験で陰性という結果が出ています。染色体異常試験の結果もありまして、あと *vivo* の小核試験でも陰性の結果ということで、さらに優性致死試験まで、古いのですが結果がありまして、陰性という結果になっております。

したがって、このアルミノケイ酸ナトリウムについては、後ろのまとめにも書きましたように、遺伝毒性の懸念はないと考えていいと思います。あと、ケイ酸カルシウムアルミニウムについては、エームス試験しか報告がありません。陰性の結果で、5 菌株使って 10 mg/plate まで実施されている試験で陰性ということです。これは信頼できる試験だと考えます。染色体異常試験だけではなくて、そのほかの試験はないということです。

3 つ目の酸性リン酸アルミニウムナトリウムについては、このもの自体の試験成績は何もなかったということです。

この 2 つに関しても、恐らくそんなに懸念がないだろうとは思いますが、その他のアルミニウム塩のところでも幾つか報告があって、例えばケイ酸アルミニウムカリウムだとか、少しずつ違うものの試験の結果があります。

ペンディングというふうにまとめの文章のところでもさせていただいたのは、もう少しデータがありますので、EFSA の報告書の中に幾つか違う試験の、ここに書いていないよう

な試験の、レックアッセイだとか SOS クロモテスト、あとマウスリンフォーマ試験などの結果がありますので、それもここに記載してはどうかということで、ちょっとまだここに書き切れていないのですけれども、それもあわせて、恐らく懸念はないというふうな結論になるかと考えています。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

今、最後のところで山田先生に言っていただきましたけれども、このアルミニウム化合物についての遺伝毒性に関して、もう少し追加すべきデータがあるのではないかということですが、これ、事務局のほうはいかがですか、ある程度調べはあるのでしょうか。

○中矢係長 今の評価書案ですけれども、基本的に JECFA が引用しているものを拾ってきているのですけれども、JECFA が見ていないもので、その他事務局で今持っているものが複数ありまして、それは評価書案に今入れていませんので、また次回以降の評価書案に、それを山田先生と相談しつつ追記していきたいと思えます。

○今井田座長 わかりました。では、山田先生とその辺相談していただいて、追加していただくということで、また改めて最終的な結論をお願いしたいと思えます。ではよろしくをお願いします。

この遺伝毒性のことに关しまして、何か先生方、御意見ございますか。コメント、ございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

では、とりあえず遺伝毒性のところはここまでとさせていただいて、次の急性毒性のところ、それから反復投与毒性のところについて、事務局のほうから説明をお願いします。

○中矢係長 25 ページ 30 行目をごらんください。。

まず、「アルミノケイ酸ナトリウム」ですが、単回経口投与による LD₅₀ は、ラットで 1,050 mg/kg 体重だったということがございます。ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムについては、急性毒性の知見はありませんでした。

26 ページの 6 行目、「その他のアルミニウム塩」でございますが、塩化アルミニウムだと LD₅₀ は、アルミニウムとして 737±81 mg/kg 体重で、アルミニウムとして 520 mg/kg 体重を超える用量の投与で昏睡、自発運動の低下、流涙が認められ、さらに死に至る呼吸困難が認められたということがございます。

最低用量であるアルミニウムとして 325 mg/kg 体重では、被験物質投与に関連した影響は認められなかったということがございます。

続きまして、26 ページ 18 行目、「反復投与毒性/発がん性」でございます。

まず、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウムにつきましては、反復投与毒性、発がん性に関する知見は認められませんでした。

続きまして、27 行目、「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」でございますが、ビーグル犬（雌雄各 6 匹）に酸性リン酸アルミニウムナトリウムを、アルミニウムとして最高用量で雄が 88 mg/kg 体重/日、雌で 93 mg/kg 体重/日を 6 か月間混餌投与する試験が

実施されています。食餌中のアルミニウム含有量は報告がありませんでした。

27 ページの 4 行目をごらんください。

JECFA は、本試験における NOAEL を、これは最高用量ですけれども、3.0%、アルミニウムとして 110 mg/kg 体重/日として、これをもとに 1988 年の第 33 回会合において、PTWI を 7.0 mg/kg 体重/週としています。本専門調査会としても JECFA と同様の NOAEL をとるといふのをいただいております。

11 行目ですが、発がん性に関しては知見は認められませんでした。

27 ページの 14 行目から、「その他のアルミニウム塩」に関する反復投与毒性の試験でございます。

アルビノラット（各群雄各 15 匹）に硫酸アルミニウムを、アルミニウムとして最高 172 mg/kg 体重/日、硫酸カリウムアルミニウムをアルミニウムとして 43 mg/kg 体重/日、21 日間強制経口投与する試験が実施されております。

35 行目をごらんください。担当の先生より、「本専門調査会としては、本知見について詳細が確認できないため、EHC（1997）が全用量で用量依存性の様々な影響が観察されたと記載しながら不十分な報告であると判断し、JECFA がそれを追認した根拠が不明であることから、NOAEL を求めることが適当でないと考えた。」といただいております。

28 ページ、3 行目から、Wistar ラット（各群雄各 10 匹）に塩化アルミニウム、最高でアルミニウムとして 20 mg/kg 体重/日を 6 か月間飲水投与する試験を実施しております。

16 行目、担当の先生より、「本専門調査会としては、本試験が単性で投与量が 2 用量のみで実施されていることと、JECFA が指摘しているように投与飲料の調製方法が不明確であることから、NOAEL を求めることが適当でないと考えた。」といただいております。

21 行目、SD ラット（各群雄各 16 匹）に水酸化アルミニウムを、アルミニウムとして最高で 200 mg/kg 体重/日、そしてクエン酸を 4% 足す、そして 29 日間混餌投与する試験が実施されております。

31 行目、担当の先生より、「本専門調査会としては、本試験が反復投与毒性試験としての要件を満たしておらず、また、本来その目的で行われたものでないと判断されることから、NOAEL を求めることが適切でないと考えた。」といただいております。

28 ページの 35 行目、ラット（各群 6 匹）に、次のページの表 4-1 のような投与群を設定して、30 日間投与する試験、同じくラット（各群 7 匹）に表 4-2 のような投与群を設定して、28 日間投与する試験、ラット（各群 7 匹）に表 4-3 のような投与群を設定して、28 日間投与する試験が行われております。

7 行目、担当の先生より、「本専門調査会としては、本試験が反復投与毒性試験としての要件を満たしておらず、また、本来その目的で行われたものでないと判断されることから、NOAEL を求めることが適切でないと考えた。」といただいております。

29 ページ、同じページの 15 行目から、30 ページの 1 行目からでございます。ビーグル犬（各群雌雄各 4 匹）に塩基性リン酸アルミニウムナトリウム、アルミニウムとして最高で雄で 75 mg/kg 体重/日、雌で 80 mg/kg 体重/日を 26 週間混餌投与する試験が実施されております。その結果、75 mg/kg 体重/日の雄で、一時的な摂餌量の減少、それに伴う体重の減少が認められたとされております。

8 行目、担当の先生より、「75 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣重量の減少が認められ、そのうち 2 匹で軽度な輸精管の発芽と精巣管上皮細胞の変性や萎縮、肥大を伴う肝細胞空胞化や軽度な胆汁鬱滞、軽度な管上皮糸球体腎炎が認められた」とされております。

筆者らは、精巣や肝臓に認められた影響につきまして、摂餌量に起因する可能性を示唆しています。また、80 mg/kg 体重/日投与群の雌で脳のアリミニウム濃度の増加が認められたとされております。EHC は LOAEL をアリミニウムとして 75~80 mg/kg 体重/日としております。

16 行目から、担当の先生より以下のようにいただいております。「本専門調査会としては、摂餌量の減少とそれに伴うとされる体重減少の程度や精巣・肝臓・腎臓の病理組織学的変化に伴う具体的なデータが原著論文に認められないため、精巣と肝臓の変化が摂餌量の減少に起因するものとする Pettersen らの考察の当否を判断することができないものと考えた。腎臓の変化については、Pettersen らでさえ、摂餌量・体重の減少との関連について判断を保留しているため、本調査会としても判断することができないものと考えた。本調査会としては、最高用量投与群雌にみられた脳へのアリミニウム蓄積が被験物質投与による変化であるものと判断し、本試験の NOAEL を 1%（アリミニウムとして 22 mg/kg 体重/日）と考えた。」

27 行目、ラット（各群雌雄各 15 匹）にケイ酸アリミニウムカリウムを含有する着色料、アリミニウムとして最高で 300 mg/kg 体重/日を 14 週間混餌投与する試験を実施しています。

31 ページの 2 行目をごらんください。担当の先生より、「本専門調査会としては、本知見について詳細が確認できないため、Jochmann 及び Kramer & Broshard の結論および JECFA によるその追認の当否を判断できないことから、本試験が純粋なケイ酸アリミニウムカリウムでなく、それを含んだ着色料を用いたものであることを考慮し、NOAEL を求めることが適切でないと考えた。」といただいております。

9 行目、ラット（各群雌雄各 20 匹）にケイ酸アリミニウムを含有する 4 種類の着色料、アリミニウムとして最高で 875 mg/kg 体重/日を 13 週間混餌投与する試験が実施されております。

25 行目、担当の先生より、「本専門調査会としては、本知見について詳細が確認できないため、Kieser 及び Kramer & Broshard の結論および JECFA によるその追認の当否を判断できないことから、本試験が純粋なケイ酸アリミニウムでなく、それを含んだ着色料を用いたものであることを考慮し、NOAEL を求めることが適切でないと考えた。」と

いただいております。

32 行目、F344 ラット（各群雌雄各 10 匹）に二酸化チタニウムでコートしたケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料、最高用量をアルミニウムとして 360 mg/kg 体重/日を 52 週間投与する試験を実施されておまして、また、別の報告で F344 ラット（各群雌雄各 50 匹）にケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料を 130 週間投与する発がん性試験が実施されております。

32 ページの 16 行目ですが、担当の先生より、「本専門調査会としては、著者らの結論及び JECFA によるその追認は妥当なものと判断するが、本試験が純粋なケイ酸アルミニウムカリウムでなく、それを二酸化チタニウムでコートしたものを含んだ着色料を用いたものであることを考慮し、NOAEL を求めることが適切でないと考えた。」といただいております。

22 行目、ウサギ（各群雄各 10 匹、対照群 5 匹）に塩化アルミニウム、アルミニウムとして最高で 1.3 mg/kg 体重/日を 3 か月間飲水投与し、あわせてメラトニンを皮下投与する群を設定する試験が実施されております。

32 行目、担当の先生より、「本専門調査会としては、本試験がアルミニウムの中樞神経毒性について重要な情報を与えるものである一方で、単用量で実施されていることから NOAEL を求めることが適切でないと考えた。」といただいております。

32 ページ、38 行目、Wistar ラット（各群雄各 10 匹）に、塩化アルミニウム、アルミニウムとして 50 mg/kg 体重/日を 6 か月間飲水投与する試験が実施されております。食餌中のアルミニウム量は報告されておられません。

14 行目、担当の先生より、「本専門調査会としては、本試験がアルミニウムの中樞神経毒性について重要な情報を与えるものである一方で、単用量で実施されていることから NOAEL を求めることが適切でないと考えた。」といただいております。

19 行目、Wistar ラット（各群雄 10 匹）に塩化アルミニウム、最高用量 256.72 mg/kg 体重/日を 120 日間飲水投与する試験が実施されております。その結果、128.36、256.72 mg/kg 体重/日投与群で血中テストステロン、黄体形成ホルモン発現並びに精巣アンドロゲンレセプター発現の減少が認められ、精巣アンドロゲンレセプター発現については用量依存性が認められたとされております。また、全投与群で精巣アンドロゲンレセプター mRNA の発現減少が認められたとされております。著者らは、アルミニウムは内分泌系異常の原因になり得るとしてしています。担当の先生より、「本専門調査会としては、本試験がアルミニウムの内分泌毒性について重要な情報を与えるものである一方で、最低用量でも影響がみられることから、内分泌毒性に関する NOAEL を求めることができず、LOAEL を 64.18 mg/kg 体重/日と考えた。」といただいております。

32 行目、Wistar ラット（各群雌 10 匹）に塩化アルミニウム、最高で 256.72 mg/kg 体重/日を 120 日間飲水投与する試験が実施されております。その結果、全投与群で体重、血中エストロゲン、プロゲステロン、卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモンの減少及び血

中アルミニウム濃度の増加が認められたとされております。64.18、128.36 mg/kg 体重/日投与群でテストステロンの増加が認められたが、用量相関性は認められなかったとされております。著者らは、雌ラットの生殖機能が長期間のアルミニウム曝露によりアルミニウムの用量依存的に阻害されたとしております。担当の先生より、「本専門調査会としては、本試験がアルミニウムの内分泌毒性について重要な情報を与えるものである一方で、最低用量でも影響がみられることから、内分泌毒性に関する NOAEL を求めることができず、LOAEL を 64.18 mg/kg 体重/日と考えた。」といただいております。

7 行目、アルビノラット（各群雄 15 匹）に表 5 のような投与群を設定して、各群 5 匹ずつ 30、45、60 日間投与する試験が実施されております。

17 行目、「本専門調査会としては、本試験がアルミニウムの精巣毒性について重要な情報を与えるものである一方で、単用量で実施されていることから NOAEL を求めることが適切でないと考えた。」といただいております。

以上、ここまでで御審議をよろしくお願いいたします。

○今井田座長 御苦労さまでした。

いろいろな報告書が多くあるようですので、担当していただいている先生に大変御迷惑をかけたと思いますが、急性毒性のところからですね、25 ページの 30 行目からになるかと思いますが、担当していただいているのは塚本先生ですね、コメントをお願いできますでしょうか。

○塚本専門委員 今、中矢さんから御説明のあったとおりなのですが、3 か所ディスカッションしていただきたいところがあります。

まず、中矢さんがさっき言われたところですが、29 ページの一番下の行から 30 ページの上から 3 分の 2 あたりのところ、Pettersen らの論文についてです。

ここでは、雌で脳内へのアルミニウムの蓄積が最高用量で見られるということで、これを有意に最初はとっていたのですけれども、原著を再確認いたしますと、ディスカッションのところはこの所見についてはクエスチョナブルだと……

○今井田座長 具体的にどこか指していただいただけませんか。原著論文がどの辺になるか。

○塚本専門委員 46 番です。この論文の 122 ページの右下に「Table 3」というのがありまして、ここには、右のカラムですね、「brain aluminum concentration」で、30,000 ppm で 0.129 ± 0.019 ということで、ここで有意な上昇があるという結果なのですけれども、1 枚めくっていただいて、123 ページの右側の 2 つ目のパラグラフ、「Few long-term dietary studies」というところから始まって、「brain aluminum concentrations were increased」とあるのですけれども、これは 1.6 倍ぐらいコントロールよりも上がっているけれども、雄では上がってなくて、「toxicological significance of the increase in females is questionable.」ということになっておりますので、最終的な判断としては、NOAEL の評価はしないというふうに修正したいと思います。

○今井田座長 わかりました。NOAEL はとれないということですのでよろしいですね。

○塚本専門委員 はい。

それから、評価書案の 33 ページの第 2、第 3 パラグラフですが、Sun ら (2011) の報告と、その次の Wang ら (2012) の報告なのですけれども、これの原著が追加の論文の 24 番、25 番です。この Sun らという論文についてですけれども、この記載にあるように、3 ドーズ、コントロールを入れて 4 ドーズですけれども、実験をしております、中用量以上でテストステロン、この論文でいきますと 1,053 ページの Table 2、テストステロンがミドルとハイドーズで低下、それから LH もミドル、ハイドーズで低下、それから、1,054 ページの Table 3 で、これは AR の免疫染色をやった結果ですけれども、ミドル、ハイドーズで、ちょっとこの「average gray scales」と書いてあって、具体的にどうやっているのかははっきりわからなかったのですけれども、低下ということです。

○今井田座長 数字は上がっていませんか。

○塚本専門委員 数字が上がっているのですけれども、記載としては低下となっているので、そして、次の 1,055 ページの figure2 のところでは、AR のメッセンジャー RNA がロードーズから低下としています。

ということで、ホルモン値の変動があるということは論文からも言えるのですけれども、体重ですとか精巢の重量、病理所見等の記載がありませんので、評価書案のところには、内分泌毒性に関しては、LOAEL 64.18 mg/kg 体重/日というふうにしましたけれども、その他の病理学的な検索がなされていないということで、この評価をどうするかというところですが、余り一般的な NOAEL、LOAEL ということにはならないかなと思うのですが、皆さんの御意見を伺いたいと思います。

○今井田座長 以上ですか。3 点と言われたけれども。

○塚本専門委員 あともう一つ、次の論文、Wang らのも、今度は雌でやっている論文でして、これが追加文献の 25 のほうです。

文献でいいますと 384 ページの figure2 のところ、これが卵巣の重量ですが、左、「weight」というのが絶対重量、絶対重量はやや減っていますけれども、体重も減っていきまして、「organ coefficient」というほうですが、こちらが相対重量ですけれども、相対重量は変化ありません。

下の figure3、これはホルモン値をはかっていまして、ロードーズのところからエストロゲン・プロジェステロンの低下があると。テストステロンは、ロードーズ、ミドルドーズでやや上がっていますけれども、用量依存性はないということです。

それから、385 ページの figure の 4、LH、FSH が用量依存性に低下があるということなのですけれども、こちらも病理学的な検索が全くなされていないということで、内分泌に関しては、評価書案に記載したように、LOAEL 64.18 mg/kg 体重/日ということができると思いますけれども、一般的にトータルとして考えて NOAEL を評価できるかどうかということで、御議論をお願いしたいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、今 3 つの論文といたしますか、3 つの点を説明してもらいましたので、とりあえず、まず順番に 3 つを審議していただいて、後から戻って全体の話をしたいと思いません。

では、とりあえず最初のが、結論的に言うと 29 ページの最後の段落ですね。Pettersen らの報告、JECFA (2006) の報告によればというところでありまして、ビーグル犬を 4 匹使ってというようなことが書いてあります。原著も今見ていただきましたけれども、もともとのこの案では、30 ページの 22 行目からあるように、最高用量投与の雌において脳へのアルミニウムの蓄積があり、それを NOAEL としてとったということですが、これはやめましょうということで、NOAEL はとれないという、そういう結論にしたいということでした。

まず、この点に関しまして、何か御意見ございますか。ごめんなさい、これは副担当の中江先生の御意見を伺うのを忘れてました。

中江先生、何かコメントがございましたらお願いします。

○中江専門委員 議論になるのは確かにその 3 点であります。この Pettersen の論文については、私、最初こういうふうにしたのですが、むしろ 30 ページの 16 行目から 22 行目までに書いてある内容をもとに、NOAEL を求めることができないと判断すべきであると考えています。

脳のアルミニウム濃度の増加については、塚本先生がおっしゃったとおり、原論文でも 4 匹中 2 匹ではノーマルレンジなので、クエスチョナブルであると書いてありますが、JECFA、それから EHC はこれを追認しています。これについては、一応統計学的な有意差を以て平均値が 1.6 倍程度になっているので、個別の値いわゆる raw data がないので厳密なところまではわかりませんが、4 匹中 2 匹がノーマルレンジであったからといって生物学的に意味がないかどうかわからないと私は思います。恐らく JECFA あるいは EHC もそのあたりを考慮して、これを有意な変化であるとしたのであると考えます。

ただし、それより私が見ていないのは、事務局とも御相談したのですが、JECFA あるいは EHC がそれを認めたとしても、LOAEL を最高用量に設定している点です。それは今、JECFA のほうも見直しましたが、ハイエストドーズで minimal toxicity があるので、LOAEL をそこにしたと書いてある。EHC もほぼ同じような書き方です。これが意味がわからないところで、ハイエストドーズを LOAEL にとるというなら、ではミドルドーズをどうして NOAEL ととらないのかというのがそもそもの疑問でありまして、そこがわからなかった。だから初め、私は、ミドルドーズを NOAEL として修正案をつくったのです。けれども、それはそれとして、繰り返しになりますが、この論文の書き方では実際に詳しいことがわからないので、NOAEL を求めるべきではないと思います。

ですから、ちょっと長くなって申しわけないのですが、私としては、30 ページ

の 22 行目以降を、具体的な文言が今思い浮かびませんが、「本調査会としては、以上のように本試験が **inadequate** であるということから、**NOAEL** を求めるべきでないと考えた。」というような意味の文章にさせていただきたいと思います。ですから、脳のアルミニウムに関しては、できれば判断しないでいただきたいというのが私の希望です。

あと、2 つとも言っていいですか。

○今井田座長 ちょっとここでとめます。この話を先にさせてください。

今の話で、要はこの 22 行目のところ、「本調査会としても判断することはできないものと考えた」と、今ありますけれども、それで、ここまでのところで、「本調査会としても判断することができないものと考え、**NOAEL** はとれない」というような文章で、これ全体を終わってしまっただけかとは思いますが、いかがですか。

○中江専門委員 22 行目の「判断することができない」は腎臓に関することなので、もう一回、全体としてこの試験が **inadequate** であるということをおっしゃらないとまずいです。

○今井田座長 わかりました。もう一度文章を起こして、全体ですね。だから「この試験から **NOAEL** はとれないというふうに判断した」という文章。いずれにしろ、アルミニウム云々が脳に蓄積する云々ということは、このところのまとめのところでは記載しないという御提案のようです。

先生方、いかがですか。ちょっと御議論いただければと思います。重要なことも含んでいるかもしれませんが、しっかりと議論したいのですけれども、何かコメントがございましたらお願いしたいのですが。

○三森委員 よろしいですか。

御指摘のとおりだと思います。75 mg/kg 体重/日で生じている変化が 2 例だけということで、ビーグル犬ですので、4 例中 2 例は意味があるのかもしれないのですが、これから最高用量の 75 mg/kg 体重/日が **LOAEL** ということについては、納得がいかないです。一番下の用量まで発生しているということでしたら、そこが **LOAEL** ですが、75 mg/kg 体重/日、雌では 80 mg/kg 体重/日ですね。ここは最高用量ですから、ここで **LOAEL** と評価すること自体が納得がいかないということです。

○今井田座長 そうですね。中江先生が言われたのと同じことですね。

○三森委員 ですから、中江先生がおっしゃったような形で、22 行目までの文章を残しておいて、その後のところは、「以上の結果から **NOAEL** はとれなかった」という形でのよいのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

○三森委員 あとよろしいですか。

30 ページの 9 行目ですが、「輸精管の発芽と精細管上皮細胞の変性や萎縮」と書いてあるのですが、これは原著を見たら精細管の胚上皮の変性萎縮なのです。ですから、「輸精管の発芽」は、削除しないといけません。

EHC の資料の酸性リン酸アルミニウムですか、タグ No.が 13 番の 134 ページのどこ

ろを見ていただくと、誤訳したことがわかります。

○今井田座長 134。

○三森委員 はい、134 ページ、「Dogs」と書いてありますが、第 1 パラグラフの 10 行目のところ「**moderate seminiferous tubule germination epithelial cell degeneration**」と「**germination**」ではなくて、原著は「**germinal cell**」です。ですから、こちらの EHC で、この文献を引用したときに誤訳してしまったようです。

○今井田座長 これは IPCS です。

○三森委員 IPCS です。ですから、評価書案の 30 ページ、9 行目ですが、「2 匹で軽度な輸精管の発芽」としているところは「輸精管の発芽」は要らないです。

○今井田座長 「輸精管の発芽と」を削除すると。

○三森委員 「精細管上皮」の間に「胚上皮」ですね。「胚芽上皮」の「胚」です。

それと、その 1 行下に「軽度な管状糸球体腎炎」とあるのですが、これは「**tubular-glomerular nephritis**」です。したがって「尿細管糸球体腎炎」という意味だと思いますので、それも修正しておいたほうがよいと思います。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

そのほか、先生方、よろしいですか。

では、この論文といえますか、この試験に関しての我々の判断は、先ほど言ったとおりのようにしたいと思います。

では引き続いて、中江先生、お願いできますか。

○中江専門委員 33 ページの 19 行目からの「Sun ら」、それから 32 行目からの「Wang ら」の 2 件ですけれども、これらについては先ほど塚本先生がおっしゃいましたが、いわゆる一般毒性としては余り意味がないというか、とれない知見なのだけでも、この前後の中枢神経毒性に関する知見とかそういうのと同じように、内分泌系への傷害という意味では 2 つとも意味のある論文であると思います。

という意味で、わざわざと言うとあれですけれども、あえて「内分泌毒性に関する LOAEL になります」という表現を使ったということです。ただ、これはそういう前提での文言ですので、専門調査会として、「一般毒性以外には NOAEL、LOAEL を言わない」という立場をとるのであれば、それに沿った書き方に変える必要があります。ただ、変な言い方ですけれども、せっかく用量が振ってある試験なので、結局 LOAEL ですからどっちでもいいと言えばどっちでもいいのですが、「内分泌毒性に関してはこうですよ」ということを伝えようという意味でこういう書き方をしました。この表現をそのままにするかどうかはともかく、そういうことを書くかどうかということをまずお決めいただければと思います。

その上で、一応そのことはあるにしても、この 2 論文の評価というか、書いてあることについては、ここに書いてあるとおりであると考えます。

○今井田座長 ありがとうございます。

2 つ論文がありますけれども、同じようなことだと思imasuので、同時に話ができるかと思imasuけれども、これについてもいかがですか。先生方、コメントいただければと思うのですけれども。

山添先生、お願いします。

○山添委員 NOAEL、LOAEL の対象になると思imasu。というのは、これは一般毒性のところに出てきているのですが、例えば神経発生毒性とか、神経発生毒性は神経発生毒性しか重点的に調べていないのですが、そこで一番低い NOAEL が出れば、評価は全体の NOAEL にするのです。だから催奇形性もそうだし、そういうふうな決め方をしてるので、NOAEL、LOAEL 評価の対象になると思imasu。

○今井田座長 ありがとうございます。

そのほかの意見はございますか。

○三森委員 adverse effect なのでしょうか。

○山添委員 問題はそこなのです。adverse effect にならない場合も対象になるし。

○三森委員 影響レベルということであれば。

○今井田座長 NOEL であることは間違いない。

○山添委員 出た変化を毒性的な変化と考えるかと。

○三森委員 内分泌毒性と言わなくて、内分泌系への影響量や無影響量であれば、まだ使えるのかなと思うのですが、全ての毒性パラメータを見ているわけではないですから。先ほど塚本先生、精巣には変化はないと言っていましたか。

○塚本専門委員 病理学的にということですか。

○今井田座長 そうですね。でも、病理は見えていないのでしょうか。

○塚本専門委員 見ていないです。

これは免疫染色の像なのですからけれども、ちょっとこれで何と評価していいのかわからない。

○今井田座長 追加関連論文のタグ 24 の 1,055 ページですね、これは AR の免染ですか。

○塚本専門委員 そうですね。

○今井田座長 これは影響があると言っているのですか。

○中江専門委員 これは、コピーだからわからないのです。それから、この論文は病理組織学的な変化について何も言っていないのです。いわゆる病理学的な意味での傷害があったともなかったとも言っていない。これはあくまでも、androgen receptor を見るためにやっているだけです。

○今井田座長 多分、この AR がこれで、ポジティブに染まっていますよというのが、矢印で示しているわけですね。

高橋先生、何かコメントありますか、先生が得意な分野です。

○高橋専門委員 これでは、はっきり言ってわかりませんが、むしろ組織学的な変

性のほうが強いような気がしますけれども。

○今井田座長 どうでしょう。

ごめんなさい、梅村先生、ちょっとコメントいただけませんか。

○梅村専門委員 **androgen receptor** のメッセージが下がることがどれだけの毒性なのかというところがはっきりしないのではないかと。毒性領域でも恐らくは意義づけがされていないのではないかと私は思うので、これを毒性影響と見るのは、ちょっと拙速かなというふうに思います。

○今井田座長 では、いかがですか。全体の感じから言うと、やはり影響はあると、影響は認められるけれども、これをもって **NOAEL** にとるということに関しては、ちょっと難しいのではないかとということですね。

どうぞお願いします。

○中江専門委員 ちょっと素朴な質問をしたいのですが、120 日間に渡って、ある化学物質を投与して、それによって複数の性ホルモンのレベルが変わっていると。しかも、そのうちの一部は用量依存性があると。そういう場合に、いわゆるセクシュアルホルモンの内分泌環境が変わっていることが事実としてあるわけですが、それを毒性ととらない場合、いわゆる内分泌攪乱作用における毒性とは何をもってとるのですか。

逆に言えば、セクシュアルホルモンの分泌状態が異常になっているということが毒性であるとするのは、どういうことをもって定義するのでしょうか。

○三森委員 **LH** が下がって、テストステロンが下がっているとなった場合、120 日間そのような現象が続いていれば、当然精巣に変化は出てきてしかるべきだと思うのです。しかし、これは、**androgen receptor** の免疫染色を見ているだけであって、**H-E** 染色レベルでの形態変化は追っていないわけですから、そこが見られないということがあります。

Endocrine disrupting な影響であるのであれば、やはり病理組織学的に何らかの変化が起こってよいと思うのですが、これを見る限りは、図が 4 つありますけれども、上は正常ですが、下は細胞成分が欠落していますね。精細胞が落ちてきていますが、これだけではわかりませんので、評価に苦しむということになりませんかでしょうか。

○今井田座長 中江先生、どうですか。

○中江専門委員 もちろん、この組織像らしきもので云々かんぬんをしているわけではないのです。それは、私が、というだけでなく、論文の著者も云々しているわけではないわけですから、この写真があるからややこしくなるのであって、ここではあくまでも、**androgen receptor** の発現を見るためにこうやってやりましたよという写真が載っているだけです。この論文の著者たちは、精巣の病理学的な毒性があったともなかったとも、何も言っていない。我々も、この写真を見てそれを評価することができない。だから、この論文に関して、組織学的な変化がある、ないとは、誰も言えない。

私がさっき伺ったのは、そういう病理組織学的変化に関するデータがない状態で、ホルモンのバランスが崩れている状態を毒性変化と言わないのであれば、では、何をもって毒

性変化と言うのですかということです。病理組織学的な変化の情報があつて、何も変化がありませんというのであれば、それは毒性ではないですよという話になるかもしれないけれども、そのデータがない場合はホルモンレベルの変化が毒性変化であると言いにくいとしても、毒性変化でないとなぜ言えるのですかというのが、私の素朴な質問です。

○今井田座長 ごもつともだと思いますが、梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 私が申し上げたのは、**androgen receptor** のメッセージの動きについて、ホルモンレベルの変化については毒性の 1 つの項目であるというふうには認識していますけれども、ただ、先ほど来言っているように、病理のデータ等がついていないので、毒性の判断ができない以上は、少なくともこの時点で **NOAEL**、**LOAEL** の言葉は使わないほうがいいのではないかとということです。

○今井田座長 これは毒性の評価ができないということですかね。

○江馬専門委員 内分泌関連といいますか、例えば精子への影響とか、これは発生毒性ですけれども、母体に投与して、その児の精巣、精子に影響が出るとか、あるいは性成熟の遅れが出てくるという報告はあります。精子への影響については、精子だけで精巣は検討はしていないので、そういう事象とこのホルモンの動きがどう関連するかはわかりませんが、事象としてはそういう事象があるということです。

○今井田座長 わかりました。ただ、今回のケースも、これはホルモンの値を見ているだけで、具体的に今先生が言われたようなことがあるかないかを見ていないので、それはあるかもしれないし、またないかもしれない、わからないというところですね。

○江馬専門委員 わかりません。

○今井田座長 なので、そういう病理組織学的な変化、精巣、性腺に対する変化を確認できないということで、評価できないということになるのではないのでしょうか。いかがですか。要は、この試験からこれの **NOAEL** を求めることはできないと、適切でないということになるのではないかと思うのですが、いかがですか。

○三森委員 全部見ていないのですが、今回、このアルミで精巣に傷害性が出ているという文献はほかにあるのでしょうか。

○今井田座長 いかがですか、毒性を見ていただいた先生方は。

○三森委員 もしないようであれば、こういうことが生じるのだという情報としては大切なことだと思うのです。ですから、参考資料としておくべきだと思います。3 用量で、**LH**、テストステロンが低下するわけですね。そして、さらにはメッセンジャーRNA レベルで、**androgen receptor** も抑制されているというデータはあるので、そういうことが起こることだけの情報を載せておくべきだと思います。ほかにもあるというのでしたら、別にここで記載しなくても、と思うのです。

○今井田座長 参考資料にしなくてもいいと思うのですけれども。資料としては、そのまま上げて評価しなかったらいいと思うのです。

中江先生、どうぞ。

- 中江専門委員 問題はあるデータなのですから、先ほど議論した Pettersen の論文にあります。
- 今井田座長 ごめんなさい、どこですか。
- 中江専門委員 30 ページの 7 行目から 19 行目にかけて、75 mg/kg 体重/日で精巣重量の減少が認められ、それから先ほどの精細管胚上皮ですか、それへの影響があります。これは 75 mg/kg 体重/日ですから、先ほどのところと同じような用量になってきます。
- 今井田座長 用量は同じような用量ですか。
- 中江専門委員 ほぼ、レンジとしては同じ。
- 江馬専門委員 いいですか。Guo et al. (2005) の論文のがどこかに出ていますか。
- 今井田座長 見覚えがないから出ていないのではないですか。
- 江馬専門委員 CD1 マウスへの皮下投与ですが、交配前 14 日前から皮下投与して、その雄の精子細胞の壊死、精巣重量、精巣上体重量の低下、交配率の低下が報告されています。
- 今井田座長 それは SC と言われましたか。
- 江馬専門委員 ええ。
- 今井田座長 SC ですか。経口ではないのですね。
- 江馬専門委員 経口ではないです。
- 中江専門委員 いいですか、もう一つ、27 ページの 15 行目から始まる Roy の試験で、29 行目ですか、アルミニウム 43 mg/kg 体重/日以上で精細胞の減少というのがあります。この用量も先ほど来のものでレンジ的に同じようなところにあります。したがって、一定の少なくとも精巣毒性はあると。
- 梅村専門委員 この論文をここに載せることには多分誰も異議がなく、この調査会の議論の中で、この内分泌毒性について重要な情報を与えるものであるということも確かだと思ふのです。ただ、この実験自体が毒性を評価するには少し足りていないのでその扱いについてどうするかという議論ではないかと思ふのですけれども。
- 中江専門委員 先ほど三森先生から精巣毒性がないならとおっしゃったので、評価書にはあると記載してあると申し上げたということです。
- 今井田座長 だから、精巣毒性はちょっと見られるようなので、これを完全に参考というわけにはいかないかもしれませんが、これはそのまま載せるとして、ですけれども、梅村先生が言われたように、内分泌毒性に関して重要な情報を与えるものである、それはいいのですけれども、これでこの後の内分泌毒性に関する NOAEL を求めることができず、LOAEL を云々と考える、これを残すかどうかということですね。これはどうですか。梅村先生、この最後の文章はどうですか。
- 梅村専門委員 ここはすべきではないというふうに私は思います。
- 今井田座長 ここは削除したらどうかということですね。
- 梅村専門委員 はい。

○今井田座長 ほかの先生方、いかがですか。

どういたしましょう。この最後の提案ですけれども、「アルミニウム内分泌毒性について重要な情報を与えるものである。一方、最低用量でも影響が見られていることから、NOAELを求めることができない」という文章で終わってしまってはどうですか。

○高橋課長補佐 今までの先生方のお話を伺いますと、「病理所見等を初めとしたそういう情報がないから」といった理由につきましても、文章として記載して頂く必要があるのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○今井田座長 そうですね。「性腺に対しての病理組織像とか、それから一般毒性の評価がなされていないことから」とかというような文章ですね。

○江馬専門委員 ほかの報告でそういう具体的な毒性事象があれば、LOAEL、NOAELを設定しても構わないと思うのですけれども。この論文の中で完結していなくても、関連した具体的な毒性影響があるのであれば、それをうかがわせるわけですから、LOAEL、NOAELをここで設定しても構わないと思うのです。または、後の全体的なまとめで論ずるか、どちらかだと思うのです。

○今井田座長 最終的にはもちろん全体的なまとめのところで、それを例えば NOAELをとるかどうかというところは、最後のまとめのところでの話になると思うのですけれども、この文章のところ、この試験のことのまとめのところをとるかどうかですね。

三森先生、お願いします。

○三森委員 事務局に伺います。食品健康影響評価に持っていくデータということですね。それで、毒性評価ができるかできないかということをお議論していただいた上で、NOAELを出して、ADIまで持っていくというスタンスですね。そういう面で行くと、これはそこまでのデータがないということになります。

血中レベルの LH、テストステロンの測定値は載っているけれども、それに伴う一般毒性的なデータを伴っていない、病理組織学的検査も行っていない。そういうことからいきますと、そこから NOAEL は引き出せないでしょう。今までそういう形で評価してきたと理解しています。

ですから、座長がおっしゃるような形で、22 行目のところで切った後に、この試験自身が毒性学的なプロファイルを明確にすることができないので、NOAEL はとらなかったという文章を入れるということによろしいと思います。もし私が言ったことに違うところがありましたら、事務局で御指摘ください。

○磯部評価第一課長 今の調査会の御議論をいろいろ聞いていて、まさしく今のまとめとしては、三森先生がお話しされた分を書くというのも結論の一つとしてあるのではないかと思いますので、御審議をいただければと思います。

○今井田座長 さて、困りました。最初の Sun らの報告、それから次の Wang らの報告、同じような内容だと思しますので、同じような形でまとめればいかと思うのですけれども、今、三森先生のほうから言っていたいたのですけれども、そういう形でここでは

NOAEL を求めることができないということですね。こういうようなまとめにしてはどうかと私は思うのですが、いかがですか。

大分議論いただきまして、ありがとうございます。このアルミに関しての脳内の蓄積とか、それからこういうホルモンへの影響というのは重要な問題だと思いますので、しっかりと議論していただきました。

では、一応そういう方向でまとめるようにしたいと思います。ここの点についてはとりあえずよろしいですか。

では、もう一回戻りまして、今毒性のところ、今 3 点、3 か所のところを中心にやりました。そのほかのところ、今のところを含めてもいいですけども、何かコメントがございましたらお願いしたいのですが。

どうぞ、高橋先生、お願いします。

○高橋専門委員 ちょっと細かいところですけども、27 ページの 5 行目にアルミニウムとして 110 mg/kg 体重/日とうたっているんですけども、その前のページで、3%の場合、雄では 88 mg/kg 体重/日で雌 93 mg/kg 体重/日となっていますけれども、これは 88 から 93 という表現ではいけないのですか。110 というのはどこから出てきた値なのですか。

○今井田座長 事務局、説明できますか。

○中矢係長 調べておきます。

○高橋専門委員 それから、31 ページですけども、3 行目と 26 行目で、「本知見について詳細が確認できない」という文言がありますけれども、これは具体的なデータが書いていないという意味なのですか。それとも文献がないということですか。

○今井田座長 これは原著がとれないという意味ではないですか。

○高橋専門委員 原著がとれないという意味ですか。そういう意味ですか。

○中江専門委員 そうです。

○今井田座長 よろしいですか。ありがとうございます。

では宿題のところは宿題としてお願いします。

そのほかよろしいでしょうか。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 今の高橋先生の最初の御指摘はそのとおりです。27 ページの 5 行目に書いてありますけれども、これは、なぜか知らないけれども JECFA がそう書いているのです。それをそのまま写してしまったので、正しいほうに直してください。

○今井田座長 よろしいですね。

○中矢係長 先生と相談しながら修正させていただきます。

○今井田座長 ではよろしくお願いします。

その他、よろしいですか、慢性毒性のところまで。

よろしければ、次に進みたいと思いますが、よろしいですね。ありがとうございます。

では、次、生殖発生毒性のところになるかと思えます。34 ページですか、まず事務局

のほうから説明をお願いできますか。

○中矢係長 34 ページの 22 行目をごらんください。

「アルミノケイ酸ナトリウム」でございます。妊娠ラット及びマウスにアルミノケイ酸ナトリウム（最高 1,600 mg/kg 体重/日）を妊娠 6～15 日に、妊娠ハムスターにアルミノケイ酸ナトリウム（最高 1,200 mg/kg 体重/日）を妊娠 6～10 日に、妊娠ウサギにアルミノケイ酸ナトリウム（最高用量 900 mg/kg 体重/日）を妊娠 6～18 日に経口投与する試験が実施されておまして、その結果、いずれの動物においても催奇形性は認められなかったとされております。

35 ページですが、「ケイ酸カルシウムアルミニウム」、「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」については、生殖発生毒性に関する報告は認められていません。

9 行目から「その他のアルミニウム塩」でございます。Swiss Webster マウス各群 40 匹に乳酸アルミニウムを、成熟マウスで最大 200 mg/kg 体重/日、母マウスで 420 mg/kg 体重/日、受胎から離乳又は 150～170 日齢まで混餌投与する試験が実施されております。

16 行目の後半ですけれども、離乳後に 1,000 ppm を与えた群の児動物で、攻撃性の増加が認められたとされております。同じ群で前肢及び後肢の握力の低下が認められたとされております。

21 行目、JECFA は、本試験における握力低下に係る LOAEL を 50 mg/kg 体重/日としております。

25 行目から、ラット雌に無水硝酸アルミニウム（アルミニウムとして 100 mg/kg 体重/日）とクエン酸を交配 15 日前から妊娠、授乳中、離乳後の生涯を通じて飲水投与する試験が実施されております。その結果、100 mg/kg 体重/日投与群で母動物の授乳中の摂餌量低下、雌雄児動物の体重の低下が認められたとされております。また、100 mg/kg 体重/日群の雄児動物、50 及び 100 mg/kg 体重/日群の雌児動物で性成熟の遅延が認められたとされております。また、100 mg/kg 体重/日の雄で、前肢の握力低下が認められたということでございます。

35 ページ、37 行目、妊娠 SD ラット（各群雌各 7～10 匹）に、硝酸アルミニウム（アルミニウムとして最高 52 mg/kg 体重/日）を妊娠 6～14 日の間、強制経口投与する試験が実施されております。その結果、胎児で全ての投与群で体重低下、アルミニウムとして 13 mg/kg 体重/日投与群で骨化遅延、アルミニウムとして 26 mg/kg 体重/日で小顎、52 mg/kg 体重/日で腹腔の血腫が見られたとされております。JECFA は、本試験における硝酸アルミニウムの催奇形性に係る LOAEL を 13 mg/kg 体重/日としております。

15 行目です。妊娠 SD ラット（各群雌各 4～10 匹）に、硝酸アルミニウム（アルミニウムとして 52 mg/kg 体重/日）を妊娠 14～授乳 21 日まで強制経口投与する試験が実施されております。

その次、餌中のアルミニウム量はアルミニウムとして、6 mg/kg 体重/日だとされております。資料には「60 mg/kg 体重/日」と書いてありますが、「6 mg/kg 体重/日」の間違

いです。失礼いたしました。その結果、出生児体重について、13 mg/kg 体重/日以上で低下、同腹胎児数の減少については用量相関性は見られなかったということでございます。器官重量について、投与群で心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓又は脳の相対重量増加が投与群に散見されましたが、著者らは、成長遅延に起因するものとしております。JECFA は、本試験における、硝酸アルミニウムの生存率低下に係る LOAEL を、13 mg/kg 体重/日としております。資料には「硫酸アルミニウム」と書いてありますが、「硝酸アルミニウム」の間違いです。

29 行目、ラット雌 31 匹に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 1,000 mg/kg 体重/日）を妊娠 5～15 日の間、強制経口投与する試験が実施されております。

36 行目、250 mg/kg 体重/日投与群で性成熟後の一過性の異常発情周期の増加が認められたとされております。著者らは、生殖発生毒性は認められなかったとしております。JECFA も同様です。

37 ページ、4 行目、妊娠 Swiss マウス（各群 18～20 匹）に水酸化アルミニウム（最高 266 mg/kg 体重/日）を妊娠 6～15 日の間強制経口投与する試験が実施されております。生殖発生毒性は認められなかったということでございます。

12 行目、Swiss Webster マウス（各群 10～13 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして妊娠初期だと 200 mg/kg 体重/日、授乳終了期に 420 mg/kg 体重/日、児動物で 100 mg/kg 体重/日）を受胎から離乳時まで混餌投与する試験が実施されております。

その結果、18 行目ですが、離乳前の児に 1,000 ppm の群の登り試験の悪化を除いて、致死率、成長、毒性兆候及び神経行動学的発達に影響はなかったということでございます。

一般状態について 500 ppm 以上で生後 21 日の着地時の足の広がり増加、生後 20 日の前肢又は後肢の握力の増強、生後 25 及び 39 日の熱感受性の低下が認められたとされております。JECFA は、本試験における乳酸アルミニウムの一般状態の変化に係る LOAEL を 75 mg/kg 体重/日としております。

27 行目、Swiss Webster マウス（雄 10～11 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 1,000 ppm）、クエン酸（3.2%）を生後 45 日から 4 週間又は 8 週間混餌投与する試験が実施されております。

33 行目、1,000 mg/kg の 4 週間投与群で脳重量の低下が認められたが、同投与量の 8 週間投与群では認められなかったとされております。握力について、4 週間投与群で用量依存的な影響が認められたが、投与継続により消失したとされております。JECFA は、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としております。

38 ページ、2 行目、Swiss Webster 及び C57BL/6J マウス（各群雌雄各 18 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして最高 100 mg/kg 体重/日）を投与する試験が実施されております。

8 行目、投与群で、低い発生率の赤色眼、脱毛、円転行動が認められたとされております。両系統のマウスとも JECFA は、本試験における乳酸アルミニウムの赤色眼、脱毛、

円転行動にかかる LOAEL を 100 mg/kg 体重/日としております。

14 行目、Swiss Webster マウスに乳酸アルミニウム（アルミニウムとして最高 100 mg/kg 体重/日）を受胎から生後 30 日まで混餌投与する試験が実施されております。その結果、20 行目、体重について、50、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で増加抑制が認められたとされております。また、児動物の行動試験により、100 mg/kg 投与群で神経系への影響が示唆されたとされております。握力について、100 mg/kg 投与群で低下が認められたが、成長遅延によると考えられたとされております。JECFA は、本試験における乳酸アルミニウムの体重減少にかかる LOAEL を 50 mg/kg 体重/日としております。

28 行目、妊娠ラットに乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 400 mg/kg 体重/日）を妊娠 1～7 日、妊娠 1～14 日又は妊娠 1 日から分娩まで混餌投与する試験が実施されております。その結果、母動物の体重について、妊娠 1 日から出産まで投与した群で妊娠 16～19 日に減少が認められたとされております。

34 行目、行動試験において投与群の児動物で負の走地性反応の遅れ、自発運動及び学習行動の低下が認められたとされております。JECFA は、本試験における乳酸アルミニウムの LOAEL を 400 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としております。

39 ページ、2 行目、妊娠ラットに塩化アルミニウム（アルミニウムとして 400 mg/kg 体重/日）又は乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 400 mg/kg 体重/日）を妊娠 1 日から分娩まで混餌投与する試験が実施されております。その結果、8 行目、母動物の体重について、塩化アルミニウム 300、400 mg/kg 体重/日投与群及び乳酸アルミニウム 400 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 18 日に減少が認められたとされております。児動物の死亡率の上昇が塩化アルミニウム 300 mg/kg 体重/日投与群及び乳酸アルミニウム 400 mg/kg 体重/日投与群で認められたとされております。行動試験において、全ての乳酸アルミニウム投与群及び塩化アルミニウム 300、400 mg/kg 体重/日投与群で握力低下が認められたとされております。

JECFA は、本試験における握力低下に係る塩化アルミニウムの LOAEL を 200 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）、乳酸アルミニウムの LOAEL を 100 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としております。

19 行目から 28 行目までの 3 つの文献につきましては、担当の江馬先生より、次回審議することとしたいという御連絡をいただいておりますので、文案検討中としております。

30 行目、妊娠マウスに塩化アルミニウム（アルミニウムとして 600 mg/kg 体重/日）を妊娠 1 日から 15 日に飲水投与する試験が実施されております。その結果、投与群の児マウスで、出生 1 日から 21 日に体重増加抑制、開眼及び発毛の遅延、反射機能獲得の遅延、出生 22 日に自発行動の抑制、生後 25 日及び 0～36 日に学習機能の低下、生後 7～36 日に前脳領域でドパミン及びセロトニンの減少が用量依存的に認められたとしております。

生殖発生毒性は以上ですので、御審議をお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

生殖発生毒性は本当にたくさんのデータがあって、まとめていただくのは大変だったと思うのですが、江馬先生、コメントをお願いいたします。

○江馬専門委員 まず、全体的なことですが、今事務局から読み上げていただいた論文は、いずれも 80 年代から 90 年代の論文がほとんどで、それもガイドラインスタディーではありません。GLP 下での試験でもありません。先ほど中江先生からも問題が指摘されていましたように、特定のエンドポイントしか調べていない試験がほとんどです。

文案検討中ですが、Poirier さんの 2011 年の論文と、Hirata-Koizumi の 2011 年の論文 2 つ、これが GLP 下でガイドラインに沿って行われた試験で、広範なエンドポイントも見ているので、NOAEL はこの 3 つの論文から導くべきだと思います。

なので、修正文は JECFA の NOAEL の決定をそのまま記載に残して、私は NOAEL に関する評価はしていません。直したところは、元文献とできるだけ照らし合わせて記載事項については修正しました。記載については説明はどうでしょうか。

○今井田座長 いや、任せますが、特に先生の今のお話ですと、重要なというか、論文がまだ入っていないということで、それを含めて最終的には NOAEL の判断にしたいという、そういうことですね。

○江馬専門委員 はい。催奇形性も報告されています。それはここに載っているほかの論文もありますけれども、母体毒性の発現する投与量で発現するということです。神経発生毒性、母体に投与したときの児動物の行動異常が発現します。それらを詳しく Poirier さんの論文と Hirata-Koizumi さんの論文で記載しています。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

いかがでしょうか、これ、39 ページの 19 行目のところの Hirata-Koizumi らの文案検討中、それから、27 行目からの Poirier ら (2011) の報告、これが重要なといいますか、きちっとしたガイドラインに載って、GLP に沿った結果ということもありますので、エンドポイントもたくさんとっているということもあります。これらのデータを出してもらって、そして検討したほうがいいのかと思うのですが、いかがですか。

ここまでやりましたので、ここの今日評価してもらったというか、読んでもらったところで何か御意見があれば、まず伺いたいと思います。

三森先生、お願いします。

○三森委員 江馬先生にお伺いしたいのです。36 ページの 15 行目からの Domingo らの報告ですが、この試験の LOAEL が 13 mg/kg 体重/日と 26 行目に書いてありますが、これは 2006 年の JECFA で引用されているということです。JECFA は、LOAEL は 50 mg/kg 体重/日、それから PTWI を 1 mg/kg 体重/週に持っていったと認識していたのですが、この 13 mg/kg 体重/日のほうが下だと思うのです。これは JECFA はとっていないですね。私の認識が違うのかもしれませんが。

○江馬専門委員 JECFA は LOAEL を 13 mg/kg 体重/日にしているのです。けれども、結果的にはこの LOAEL を用いていないということになると思います。

○高橋課長補佐 JECFA の評価については先ほど資料 1-3 でご説明させて頂きましたが、この試験自体の LOAEL は 13 mg/kg 体重/日としているのですが、最終的に判断に使った LOAEL は、複数の試験から LOAELs が 50 から 75 mg/kg 体重/日と判断しています。この試験は強制的に投与した試験ですので、評価する根拠となる試験からは除いたと認識しています。

具体的な JECFA の評価については、参照文献を見ていただければと存じます。

○三森委員 その 36 ページの 19 行目に、餌中のアルミニウム量はアルミニウムとして 6 mg/kg 体重/日ですか。

○高橋課長補佐 6 mg/kg 体重/日でございます。

○三森委員 ですから無処置対照群でも 6 mg/kg 体重/日は餌中に入っているということですね。

○高橋課長補佐 そう認識しております。

○三森委員 こういうことがあるので、本来の無処置対照群ではないという点も JECFA で考慮しているということですか。

○江馬専門委員 餌中にも含まれているので、いずれもコントロールというのは、それらを食べています。先ほど勘違いしていたのですが、餌の kg 当たり 60 mg/kg 含まれているので、ラットの重量 200 g としては 6 mg/kg 体重/日ぐらいに相当します。

○高橋課長補佐 今 Domingo の試験について審議いただいているのですが、その上の 35 ページの最後の 2 行から続きます Paternain の試験も、同じく LOAEL が 13 mg/kg 体重/日、強制経口投与、また、餌中のアルミニウム量が報告されていないものでございますので、こちらをあわせて御検討いただければと思います。

○三森委員 最終的に 2011 年に再評価されて、Poirier さんのデータや、江馬先生が共同研究者になっているデータから最終的な TDI を出していくということになった場合、36 ページの第 1 パラグラフと第 2 パラグラフの 13 mg/kg 体重/日は、できるのであれば否定しておいたほうがよいのではないかと思うのです。

○江馬専門委員 Hirata さんの論文では、2 世代繁殖試験で投与量が違うのですが、いずれも形態異常、胎児を調べたわけではないのですが、新生児の形態異常、あるいは新生児の死亡率が上がっていないので、小顎のような重篤な奇形はなかったのだろうというふうに推定されます。

それから Poirier さんの実験でも、死亡数が増加したということはないと思います。なので、まず、そういう重篤な、生命にかかわるような形態異常はなかったのだろうという推定は成り立つと思います。

それから、Domingo さんの論文では、胎児体重の低下がエンドポイントとしてこの LOAEL を設定しているわけですが、これよりも多い投与量の 2 世代繁殖試験、あるいは発生神経毒性試験の結果で、新生児の体重に影響が出ていないので、このような結果は否定できるのではないかというふうに思います。

○三森委員 ありがとうございます。

○今井田座長 そのほか、よろしいでしょうか。

梅村先生、お願いします。

○梅村専門委員 私はこの 2006 年は出席していないのでわからないのですが、通例やることは、今、江馬先生のお話で、もしかしたらそうだったのかなと想像するのですが、ある試験でこういう結果が出た。でも、ある試験でほぼ同等の投与量、あるいはそれ以上の用量をやっても同じ結果が出ないというようなことがあったときには、その所見自体毒性所見としてとらないということはしばしば行いますので、そういう形でこれを評価に用いなかったのかもしれないと思いました。

それから、2011 年は、私は出席していたので、ちょっとだけコメントしますが、実際は、この Hirata-Koizumi らの実験は、引用はしましたが、評価には用いなかった。原因は、忌避による体重増加抑制が最高用量で激しく出たというふうに記憶していますが、その点を問題視し、それから運動機能を評価するパラメータの種類が足りないということで、この試験は評価に使わないということで、実際、引用はしましたが、評価は Poirier の試験だけを使って評価を行いました。

○今井田座長 ありがとうございます。

事務局のほう、どうぞ。

○高橋課長補佐 JECFA の 2006 年の評価について補足させていただきます。資料 1-3、3 ページ 10 行目の最後の「The Committee」のところから 16 行目までに、強制経口投与の試験ではなく餌に添加して投与した試験が適切である、と書いてあります。

したがって、JECFA も、試験自体の LOAEL を 13 mg/kg 体重/日としておりますが、この考えに基づいて強制経口投与試験の結果は LOELs に含めなかったのではないかと考えております。

○梅村専門委員 強制経口投与の試験は、参考程度に考えるというのは今もそうですし、先ほど、ちょっと繰り返しになりますけれども、出てきた所見が幾つかの試験で共通に見られる、今回で言えばそういう運動機能障害というようなものについては、それがたとえ強制経口投与の試験であっても、その症状が出ていた場合はその試験をちゃんと評価に使います。今回見られた児動物への影響ですか、実際はわかりませんが、再現性がないような所見に対しては、強制経口投与であるということも考慮に入れて、再現性がないということで評価に使わないということは、しばしば行っています。

○今井田座長 ありがとうございます。

確認ですが、この評価書の 36 ページの 2 行目、これは前のページの下から 2 行目から始まる Paternain なのですが、強制経口投与の試験だということが書いてありますし、15 行目以下の段落のところ、Domingo らの試験に関しても、18 行目のところで強制経口投与した実験だということが、これは両方とも書いてあります。というものが評価です。

梅村先生についてと云っては何ですけれども、聞きたいのですけれども、この資料 1-3 のところで 2011 年のことが書いてあります。2011 年のところでは、このところを見ると 17 行目から 18 行目にかけて、「Most of the studies involved administration of aluminium compounds in drinking water, rather than in the diet.」ということで、餌と水の混ざっていることに関してもここは言及していますね。これについて、ちょっとコメントをお願いします。

○梅村専門委員 availability のところで、クエン酸アルミニウムの飲水投与が最も体内吸収がいいということで、それも 1 つの条件になりまして、クエン酸アルミニウムを使った実験を評価に使う、それを主に評価するというのも、会議の中では決められました。

○今井田座長 それは、吸収を考えてということですね。

ありがとうございました。

今 2006 年、2011 年の JECFA の評価のときの様子を梅村先生からコメントをいただきましたけれども、この点、そのほか何かコメントございますか。よろしいですか。

○三森委員 今の JECFA の評価方法を専門調査会も採用するかどうかというところは、次回の専門調査会での議論になるかと思いますが、かなり大事なところだと思いますので、エンドポイントは、神経傷害性というところにシフトしているということで、当専門調査会としてもその辺で評価していくのか、そのところでシフトが変わると思いますから、御議論はぜひお願いしたいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の点、先生方、もしコメントがありましたらお願いします。梅村先生、確認というか、JECFA としてはできるだけ吸収がいいような方法で用いたスタディーを用いて、エンドポイントとしては神経毒性に重きを置いていた、と考えていいですか？

○梅村専門委員 神経毒性の項目ができるだけ詳細に調べられている実験で、クエン酸を使った吸収のよい実験というのを条件に絞り込んで、評価を行ったということです。

○今井田座長 なるほど。だから最終的な評価のところでは、例えば日本の Hirata……

○梅村専門委員 Hirata さんたちの実験は、1 つは実験条件がちょっと問題だということと、神経毒性に関する項目が少ないということが指摘されて……

○今井田座長 どこにも用いなかったと。ありがとうございます。

江馬先生、どうですか。我々この専門調査会としても、JECFA と同じような形でエンドポイントとしてそういう神経毒性というか、それを重きに置いて評価するかどうか。

○江馬専門委員 反復毒性のほうでも NOAEL、LOAEL が出ているのがあるので、最終的にはそれと比べるということだと思うのですが、それより神経毒性よりも低い NOAEL で出たエンドポイント、有害影響があればそこを考察しないと、どちらにするかということが考察は必要になってくるかと思います。

○今井田座長 ほか、よろしいですか。

となると、それだけではなくて神経毒性を含めて、全体的により低いドーズの NOAEL

があればそれを用いるという、そういう方針ですね。

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、この点はこれでよろしいですか。

そのほか、生殖発生毒性の点でよろしいですか。今日議論しておいたほうがいい点はないでしょうか。

では、今日のところで重要なのはまた追加されるようですけれども、それを除いて議論して、あとは論文が来てからまた再度評価ということになるかと思えます。

どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 さっきの高橋先生が御指摘になった点でちょっと調べ直してみたのですが、先ほどは事務局に正しいほうにまとめてねという要請をしましたが、それが多分できないだろうと思うので、今申し上げておきますが……

○今井田座長 ありがとうございます。事務局が喜びます。

○中江専門委員 誰がやっても多分できないのですけれども、26 ページの 30 行目から 31 行目に、この Katz らの報告のアルミニウムとしての量が書いてありますね。これは原著論文とそれから JECFA もそう書いているのです。ところが、JECFA は最終段階で、27 ページの 5 行目に NOAEL は 3.0%ですと書いています。これを、繰り返しになります。先ほどのそれぞれ雄雌の量を書いているにもかかわらず、だから原著はそれだけなのです。JECFA は、その後、committee の見解として、なぜか知りませんよ、なぜか知らないけれども、「3%」のアルミニウムとしての換算値が 110 mg だといきなり書いて、したがって 110 mg だと言っているのです。これは、誰がどう調べてもこれ以上、JECFA に聞かない限りわからないです。だから、これをどう直すかは、誰にも何にもわからないのだけれども、どうしたらいいでしょう。

○今井田座長 これは JECFA によれば、という言い方しかないですよ。

○高橋課長補佐 中江先生の御指摘のとおり、原著はこうなのですが、JECFA は 3%について、添加物「酸性リン酸アルミニウム」に換算すると 1,250 mg、アルミニウムに換算すると 110 mg としております。原著と違っております。

この点は、2006 年の前の 1988 年のときからこのような考え方であり、2006 年同様かと思えます。資料 1-3 の 33 回 JECFA の評価書を見ても、まだ詳細については見つけられておりませんので、現段階では、JECFA はこういうふうに変換したのだろうかということになるかと思えます。書き方は非常に難しいところですが、何か書けないか考えてみたいと思えます。

○中江専門委員 極めて困難なのは、JECFA の……何年でしたっけ。

○今井田座長 1988 年。2006 年。

○中江専門委員 2006 年かな、のほうにももとの記載内容を書きながら、その 2 行ぐらい後に「committee はこうした」といきなり書いてあるので、なぜそう書いたのかの理由が全くわからない。

それは別にどうでもいいのですけれども、評価書を書くときに、27 ページの 5 行目から 6 行目までは JECFA はこうしましたということなので 110 mg でいいのですよ、極端なことを言えば。極端なというか、そう書いてあるのですから。それはいいのだけれども、7 行目以降の専門調査会としてどうしますかというところは、3%は 3%でいいのですけれども、この「アルミニウムとして幾ら」と書くときに、JECFA のとおり 110 mg に、私は何も考えずに見過ごしてしまいましたけれども、確かに高橋先生の言うように読めばおかしいので、そこは何か書かないと意味がわからないですね。これはどう書いたらいいのか、私もよくわかりません。多分事務局もわからないだろうと思って、御助言をいただければということです。

○今井田座長 ありがとうございます。事務局でちょっと知恵を絞ってもらって、それなりの表現ができないかというのを考えてもらうということにしたいと思います。

○高橋課長補佐 次回までに何か書けないか、検討させていただきたいと思います。

○今井田座長 では、よろしく願います。ありがとうございます。

JECFA などこういう評価書ぐらいすると、そういうことがどうしても出てきますね。ありがとうございます。

そのほか、よろしいでしょうか。

○塚本専門委員 また今の話ですけれども、評価書案の 26 ページの 32 行目には、「なお、食餌中のアルミニウム含有量は報告されていない」となっていて、この実験ではコントロール 0%ですけれども、基礎食の分を足してちょっと増やしたということかなと思ったのですけれども。

○今井田座長 でも、それも憶測ですよ。

○中江専門委員 そのデータはないので、そうかどうかわかりません。

○高橋課長補佐 ご指摘の可能性もありますので、1988 年の評価書を確認しているのですが、その記載も今のところ確認できておりませんので、引き続き確認させていただきます。

○今井田座長 願います。多分、今塚本先生が言われたとおりのかもしれません。

○中江専門委員 さっきちょっと三森先生もおっしゃっていたのですけれども、ずっと見ていると、物によっては基礎食のアルミニウム濃度が書いてありますが、ほとんどのものが書いていません。今までのこの調査会での幾つかのそういう餌の中に含まれているようなもの、例えばカルシウムもそうでしたが、そういう場合もどうするのと言った場合に、厳密に言うと、飼料中とか水の中とか、そういうものの電解質なり何なりの量は、本来的に計らなければいけないのだけれども、そういう論文がほとんどありませんでした。なので、このアルミニウムの場合もどうするのだろうかというのを、実は考えていたところです。88 から 93 mg を 110 mg にしたのが飼料中のものであるかどうかは少なくとも JECFA の評価書を見る限りでわからないので、その当否が言えず、したがって、何で 110 mg になったのかはよくわかりません。けれども、このアルミニウムの安全性を最終的に評価す

る場合に、餌の、あるいは水のアルミニウム濃度を常にわかった上でやれるのでしょうかというのが、若干疑問に思いました。

○今井田座長 これは非常に難しい問題ですね。餌の中にどの程度含まれているかと、それをプラスアルファしたときにどの程度餌の中に入っていた量が影響するかどうか、要するに無視できるような割合ならいいのですけれども、それがどの程度あるかということもあると思うのですけれども、これは梅村先生、JECFA は一応そういうものも加味しているということですか。

○梅村専門委員 すみません、記憶にないです。

○今井田座長 多分わからないですよ。ありがとうございます。

○江馬専門委員 コントロール群にも入っているので、それとの比較でしかできないのです。なので、そこから上積みされた分を評価して、毒性かどうか考えるということしかない。

○今井田座長 評価はそうとして、その場合のアルミニウムの濃度をどの程度にするかという数値は……

○江馬専門委員 濃度は、報告されている数値の幅を考えるとかぐらいしかできないと思います。

○今井田座長 山添先生、どうぞお願いします。

○山添委員 今日のデータを見ても、結構試験間で不整合があるわけです。あるところはあるところを出て、あるところはないと。多分、それに恐らく悩んだのだと思うのです。その原因としては、飼料中のアルミニウムの含有率の差、それからもう一つは、投与物質の生体利用率が物質によって、アルミニウムは一緒だけれども、塩になることで変わっているわけです。この 2 つの要素があるために、個々のデータでアルミニウムとして評価しているのかどうかということは、多分議論したのだと思うのです。

そういう結果として、できるだけ高く、しかも濃度依存的な曝露を保証できる投与方法で使ったものを実際のデータとして採用すべきだというふうに、恐らく結論になった結果、Poirier らのデータを重要視しましょうというふうになったのだと思うのです。

だから、要素が 2 つあって、飼料の問題もあるし、アルミニウムなのだけれども、実際塩の形によって利用率、実際 Poirier が来たときにそう言っていましたね。Citrate が一番高いということを言っていたので、そういうようなことも、2 つが重なっているので、過去のデータとしては参考にはなるけれども、実際にはそれを定量的な評価、つまり数値としての評価に使うことにはためらいがあったということなのではないかと思うのです。

○今井田座長 ありがとうございます。

かなり難しい問題を含んでいると思うのですけれども、いかがですか。とりあえず今日はここまでとさせていただいて、いずれにしろ継続審議になりますので、また引き続き議論をいただければと思うのですが、よろしいでしょうか。

○中江専門委員 似たような話なのですけれども、アルミニウムの毒性を評価する、ある

いは安全性を評価するという事なら、今、山添先生がおっしゃったように、一番 **bioavailability** の高いやつでというのはよく理解できるのですが、今回のこの話は、あくまでもこの 3 つの添加物に対する評価を行えという諮問に対する議論なわけですね。

もちろんそれだけでは、例えば遺伝毒性試験にしたって何にしたってデータがないわけだから、しょうがないのでほかのアルミニウム塩のものも使いましょうという話でやっているわけです。けれどもそうすると、繰り返しになりますが、アルミニウムに対する毒性あるいは安全性を評価しましょうということであれば、そうやって集めた中で最も **bioavailability** が高く、試験としてもきっちりしたやつをとりましょうというのは、非常によくわかる理屈だけれども、この 3 つの添加物の安全性評価をする場合に、アルミニウム塩のデータを全部集めてきた場合に、**bioavailability** が違う、そのほかの問題がいろいろあるということになると、この 3 つのもの以外のアルミニウム塩のデータをもって、この 3 つの添加物の安全性を評価したということは大丈夫なんでしょうか。

○山添委員 中江先生のおっしゃるのは当然なのでしょうけれども、金属イオンのものについては、全てのものについてデータがないと。先生も今おっしゃったようにないわけです。そのときに、これまでの概念はほとんどイオンに解離して、そして陽イオン側と陰イオン側を見て、ほとんど金属は陽イオンで、そのイオンのものとして評価してきたということがあるわけです。その手法をずっと適用してみたのだけれども、実はアルミニウムに関して言えば、どの組み合わせが生体利用率が高いか低いかというのは、逆に言うと、はっきりしてしまっただけです。だからクエン酸のアルミニウムが最も利用率が高かったわけです。

現時点としては、毒性を出す原因はどっちにあるのだと考えたときに、恐らくアルミニウムのイオン側として最も出るのだろう。そうすると、安全側に立つとすれば、量として最も敏感な指標のアルミニウムのクエン酸のイオンの側のデータを重視して、そのデータから恐らく類推して、恐らくほかの塩は利用率が低いと考えれば、安全側のサイドとして評価ができるというふうに考えませんかというのが現状ではないかと思います。

○中江専門委員 おっしゃるとおりだと思うのです。ですから、この場合は、ほかのものとは違って、最終的に取りまとめをする場合に、どういう形で取りまとめるかはまだともかくとして、今まさにおっしゃった点を明確にしておくべきです。とりあえず例えばクエン酸の塩で評価を行ったけれども、それは安全側に立った行動であって、この 3 つのものに関しては、それよりも **bioavailability** が少ないと思われるから、ひょっとしたらもっと毒性が低いかもしれない。けれども、この安全側に立った判断に使った塩より **bioavailability** が下であるなら、その塩については絶対大丈夫だねというようなことで、こうしましたと。そんな長々とは書かないでしょうけれども、一言入れておくべきですね。ほかの陽イオンとはちょっと意味が違うので。ちょっとそれが気になったのです。

○今井田座長 梅村先生、これを最後にしましょうね。

○梅村専門委員 その点は少し記憶がまだ残っているのですが、JECFA の最初のアジェンダには、この potassium aluminium silicate を添加物としての評価として行う予定でした。一方で汚染物質としてのアルミを評価するという、アルミに関しては 2 本柱になっていたのですが、片方で ADI を探し、片方では TDI を探すというのは幾ら何でもおかしいという議論になり、それでは、より安全側での評価、つまり汚染物質として評価して、だからこれは TDI なわけで、ADI ではないわけです。汚染物質としての評価に一本化して、この添加物の評価は、実際は行わなかったのです。それでアルミの毒性を一番吸収のいいと考えられているクエン酸の毒性で評価して、それを添加物のほうに利用してくださいという形にしたのです。結果として、PTWI になっているということで、添加物で TDI ということはないわけですし、ADI にしないで TDI として評価したということです。その議論が会議の当初に行われて、一本化して、汚染物質として評価しようということになりました。

○今井田座長 ありがとうございます。

今中江先生が言われたことと同じような議論が JECFA でもあったという、そういうことだろうと思えます。ありがとうございます。

では、とりあえずここまででよろしいですか。アルミのことに関しては、議論はここまでにさせていただきたいと思えます。

引き続きこれは議論しますので、今後の進め方について事務局のほうから説明してもらえますか。

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

○今井田座長 よろしく申し上げます。

では、本日からかなり時間をとりましたけれども、もう 1 議題ございます。ちょっとでも入りたいと思えますので、議事 (2) です。「β-apo-8'-カロテナールに係る食品健康影響評価について」でございます。

では、これについて事務局のほうから説明をお願いいたします。

○中矢係長 よろしく申し上げます。

議事 (2) 「β-apo-8'-カロテナールに係る食品健康影響評価について」で用いる資料は、資料 2 でございます。

資料 2 の 3 ページをごらんください。「審議の経緯」でございます。

この添加物 β-apo-8'-カロテナールは、2011 年 4 月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請がございました。2012 年 2 月に関係書類の接受を受け、2012 年 3 月、7 月、添加物専門調査会で審議いただき、8 月に補足資料の提出依頼、そして先月、5 月の第 118 回添加物専門調査会において審議をいただきました。引き続き今日、審議をいただくものでございます。

まず、前回の審議を受けた修正点のうち主なものを説明させていただきます。

6 ページの評価対象品目の概要でございますが、34 行目を修正し、「評価要請者によ

れば、 β -アポ-8'-カロテナールは、食品中のたん白質、油脂、糖質、ビタミン類、ミネラル類との化学的反応性は少なく、栄養成分への影響はないとしている。」としております。続きまして、体内動態です。

9 ページの 27 行目をごらんください。Bagdon らによるイヌの試験なのですが、評価書案で引用していた文献が間違っておりましたので、修正いたしました。

続きまして、13 ページの 9 行目をごらんください。体内動態のまとめ文を作成していただいております。読み上げます。「EFSA (2012) は、前述の Zeng ら (1992) 及び Runbeli ら (2007) の報告をもとに、 β -apo-8'-カロテナールのヒトとげっ歯類における体内動態は類似しており、また、ヒトと同様にラットにおいても β -apo-8'-カロテナールからのビタミン A の生成が認められることから、ラットはヒトにおける β -apo-8'-カロテナールの安全性評価における適切なモデルになりうるとしている。本専門調査会としては、定量的な検討結果を欠くものの、ヒトにおいても投与された β -apo-8'-カロテナールの一部（ラットの場合は 4%程度）はビタミン A に変換されることから、ヒトとげっ歯類における β -apo-8'-カロテナールの体内動態は類似していると考えた。」

続きまして、遺伝毒性です。13 ページ 22 行目をごらんください。

まず、「DNA 損傷を指標とする試験」の「コメット試験」でございます。25 行目、 β -apo-8'-カロテナールについて A549 を用いたコメット試験（最高濃度 20 μ M）が実施されております。その結果、2 μ M 以上の濃度で tail DNA の被験物質の濃度依存的に増加したとされております。また、CYP1A2 の高発現も認められておまして、CYP 阻害薬の存在下だと DNA 障害は減少したということです。EFSA は本試験成績で見られた変化の遺伝毒性における意義は立証されていないとしております。

34 行目、 β -apo-8'-カロテナールにつきまして、ヒト網膜色素上皮細胞を用いたコメット試験が実施されておまして、毒性量の β -apo-8'-カロテナールで DNA 鎖切断の遺伝毒性を有するというところでございます。EFSA は、本成績について、細胞毒性又はアポトーシスの影響の結果である可能性があるとしております。

「DNA 損傷を指標とするその他の試験」でございます。

6 行目、子牛胸腺由来 DNA に β -apo-8'-カロテナールを加えて 37°C で 72 時間反応させたところ、2'-デオキシグアノシンにエテンが付加した 1,N²-エテノ-2'-デオキシグアノシンや、8-オキソ-7,8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシンの生成が有意に増加したとされております。1,N²-エテノ-2'-デオキシグアノシンは微生物を用いる復帰突然変異試験で陽性の結果であるとされております。

続きまして、「遺伝子突然変異を指標とする試験」でございます。

16 行目、 β -apo-8'-カロテナールにつきまして遺伝子突然変異を指標とする試験が実施されておまして、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったということでございます。

22 行目、同様に遺伝子突然変異を指標とする試験が実施されておまして、陰性だっ

たということでございます。

28 行目の試験、こちらも遺伝子突然変異を指標とする試験ですが、33 行目にあるように、TA100 において、代謝活性化非存在下の 500 µg/plate 以上投与群で陽性であって、TA100 以外では陰性であったとされております。筆者らは、実験条件によっては弱い変性原性があるとしております。

15 ページ、1 行目、β-apo-8'-カロテナールにつきまして遺伝子突然変異を指標とする試験がありまして、陰性だったということでございます。

7 行目、「染色体異常を指標とする試験」でございます。

9 行目、β-apo-8'-カロテナール 10%水溶液につきまして CHL/IU を用いた染色体異常試験が実施されておりまして、陰性だったということでございます。また、20%DMSO 懸濁液の染色体異常試験でも陰性だったということでございます。

18 行目、β-apo-8'-カロテナールと β-カロテンと β-カロテン開裂混合物 (CP) について、ラット初代肝細胞を用いた染色体異常試験が実施されております。CP と β-apo-8'-カロテナールの 0.1 µM 以上投与群で、小核細胞や染色体異常の増加が認められたとされております。10 µM 投与群で姉妹染色分体の増加が認められ、用量相関性も認められたとされております。β-カロテンでは、細胞毒性も遺伝毒性も認められなかったということでございます。

28 行目、今の試験における CP につきまして、酸化ストレス誘発物質の存在/非存在下で、ラットの初代肝細胞を用いた染色体異常試験が実施されております。その結果、酸化ストレス誘発物質 DMNQ 存在下の 0.01 及び 1 µM 投与群で小核、1 µM 投与群で染色体異常の増加、SCE の誘発が認められたとされております。DMNQ 存在下の 10 µM 投与群で細胞毒性が認められたとされております。Hy/re 存在下の 0.01 µM 以上投与群で小核、染色体異常の増加、1 µM で SCE の誘発が認められ、細胞毒性は認められなかったとされております。EFSA は、CP によるフリーラジカル生成 DMNQ あるいは Hy/re の遺伝毒性影響における強化に関連しており、CP 自体の遺伝毒性の可能性を評価する妥当性については限界があるとしております。

EFSA によれば、β-apo-8'-カロテナールとクロセチンジアール混合物についての CHO を用いた染色体異常試験が実施されております。細胞毒性が認められる用量群で染色体の構造異常が認められたとされております。著者らは、生物学的妥当性に疑問が残るとしていとされております。

「げっ歯類を用いる小核試験」です。13 行目、ラット (雄各群 6 匹) に β-apo-8'-カロテナールを 800 mg/kg 体重/日を 2 日間投与する染色体異常試験を実施しております。その結果、小核誘発性は認められなかったということでございます。

18 行目から「遺伝毒性のまとめ」です。

「本専門調査会としては、β-apo-8'-カロテナールについて、DNA 損傷が増加したとする試験結果はいずれも遺伝毒性に結びつくとは考えにくいものであり、遺伝子突然変異、

染色体異常、*in vivo*での小核誘発は認められなかった。37℃でDNAと72時間反応させたり、酸化ストレス誘発物質とともに共存させたりという特殊な条件下で認められた染色体異常の報告もあるが、いずれも軽微であると考えた。以上より、本専門調査会としては、 β -apo-8'-カロテナールに遺伝毒性の懸念はないものと判断した。」といただいております。

以上、御審議をお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、前回も既に議論いただいておりますけれども、評価書を一部修正しておりますので、順番に確認していきたいと思っております。

まず、評価対象品目の概要のところですか。一部変更が加わっておりますけれども、久保田先生、いかがでしょうか。

○久保田専門委員 ここは石井先生にご確認お願いしたところですね。

○今井田座長 はい。

○久保田専門委員 ということで、私は、直したところはこれでよろしいと思っております。

○今井田座長 石井先生、よろしいですか。

○石井専門委員 はい。

○今井田座長 この概要のところ何かコメントはございますか。

○久保田専門委員 特にこれ以上のことはございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、安全性に係る知見のところ、体内動態のところをお願いいたします。主担当は伊藤先生だったのですけれども、今日は御欠席ですので、副担当の石井先生をお願いしていると思うのですが、石井先生、コメントをお願いいたします。

○石井専門委員 前回の御議論に基づきまして、もう一度いろいろと見直させていただきました。その結果、JECFA、EFSAの引用が間違っているというようなこともありまして、内容の修正が、例えば9ページの吸収の第2段落のところなどで入っております。

それから、例えば血中とか血清中とか血漿中とか、そういったことが余り正確に記述されていなかったということもありまして、そういった文言の論文とのきちんとした対応をとらせていただいたということがございます。

それから、あとは、三森先生から御質問いただきましたラットとヒトとの代謝の類似性ということでございますけれども、やはりラットにおけるデータ、それからヒトにおけるデータを参照してみますと、確かによく似ているということは事実でございます。それで、一応 β -apo-8'-カロテナールの安全評価をする場合には、ラットのデータを用いるというのが、基本的には適切な方向なのかなというふうに考えております。

イヌということもあつたのですが、イヌの場合にはやはりちょっと、ヒトと必ずしも一致しない部分もあります。ただ、ヒトの場合には定量的なデータがないものですから、ラットと似ているということは言えるのですが、一致するとまではなかなか言えないのかなということで、13ページの体内動態のまとめということを書かせていただいております。

おります。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

石井先生、これは今、最後に説明していただいたのですけれども、ラットの代謝がヒトの代謝と類似しているということですね。体内動態のまとめは、最後そういう言葉なのですけれども、であるので、要するにラットを用いたデータで評価が可能ですよという、そういうことですよ。

○石井専門委員 そうです。それで大丈夫ではないかなと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

どうぞ、頭金先生、お願いします。

○頭金専門委員 特に前回も御議論になったと思うのですけれども、ビタミン A が生成するかどうかというのが重要な要因になると思います。先ほど石井先生から御説明があったように、定量的な部分でのヒトでのデータはありませんが、ラットでもヒトにおいてもビタミン A が生成するという点では類似していると考えられるということだと思います。

○今井田座長 わかりました。このまとめの最後のところの 13 ページの 15 行目、16 行目のところで、「定量的な検討結果を欠くものの」とあるのですけれども、で、ヒトにおける云々と。この「定量的な検討結果を欠くものの」という、この言葉はちょっとわかりにくいと思います。これは必要ですか？これは要するにヒトのデータが余りないですよということを含め、言っているということですか。

○石井専門委員 ヒトでビタミン A ができるという、そういう事実はあるのです。ただ、それがどのくらいできているかということについてははっきりしたデータがないのです。ですから、クロマトのピークが検出されるということはあるのですけれども、それが投与されたカロテナールのどのぐらいの割合に当たるかとか、そういったことは一切評価できないものですから、ちょっとそういったことを書かせていただきました。

○今井田座長 あったほうがよければいいのですけれども、読んでいくとこのところだけ必要な言葉なのかなと思ったのです。

山添先生、お願いします。

○山添委員 ごめんなさい、私がもうちょっと早く論文を探せばよかったのだけれども、実は 1991 年に Wang という人が ABB に投稿しているので、 β -カロテンから β -apo-8'-カロテナールとレチノール、レチノールに変換するのを、ヒト、サル、フェレット、ラットで比較した論文が、今日見つけたので、ごめんなさい。それを見ると、結構レチノイン酸とレチノールにヒトはいきます。ラットよりもむしろいくぐらい。Ratio としても余り変わらないかなというデータが、石井先生にさっと見せますが、この表です。がありますので、一応類似性のある程度数値として入れれば評価はできると思います。

○今井田座長 では、ぜひその文献を加えていただいて、そこでラットとフェレットと何と言われましたか、中ではラットがやはり……

○山添委員 サルとヒトと。

○今井田座長 サル、ラットの中ではラットが比較的ヒトに近いということでもいいのでしょうか。

○山添委員 これは消化管でいくみたいです。

○今井田座長 では、すみません、今の文献を加えていただいて、それに沿う形で、この最後のまとめのところも検討していただければと思いますので、よろしくをお願いします。

○石井専門委員 わかりました。ありがとうございます。

○今井田座長 今の点に関しまして何かございますか。よろしいですか。

ありがとうございます。では、ちょっと修正が入るかもしれませんが、よろしくお願いたします。

では、体内動態のところを終了ということで、引き続き遺伝毒性について山田先生、コメントをお願いします。

○山田専門委員 遺伝毒性は 13 ページの中ほどからなのですが、DNA 損傷を指標とする試験でコメット試験が行われています。28 行目、「tail DNA (%) の」は「が」です、「tail DNA (%) が、被験物質の濃度依存的に増加したとされている」というのはあるのですが、この物質によって CYP1A2 の発現が高くなるということがあって、それが CYP の阻害薬存在下では、もちろんこの発現が抑えられて、さらに tail DNA のパーセントも減少したということなので、この物質自身の直接の作用ではないだろうという考察で、EFSA では、この結果を遺伝毒性における意義は立証されないとしています。

そのほかにも、Ames 試験は陰性で、結果が複数あって、それから 15 ページに行って、染色体異常試験も幾つか実施されているのですが、陰性のものや酸化ストレス誘発物質などと共存させて、姉妹染色分体交換が誘発されたとか、そういうような組み合わせの実験がされています。最終的に 16 ページの 12 行目にあります小核試験、*vivo* の小核試験の結果というのは、陰性という結果になっています。

したがって、18 行目からまとめさせていただいたのですが、特殊な条件下で幾つか認められた染色体異常の報告はあるのですが、どれもそんなに重篤なものではないという結果でしたので、総合的には β -apo-8'-カロテナルに遺伝毒性の懸念はないものと判断したとしました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

遺伝毒性のことについて、何かコメントございますか。

山添先生、お願いします。

○山添委員 山田先生、さっきのコメットアッセイの件なのですが、CYP1A2 が、確かこれに apo-カロテナルという酵素誘導のアルミ体で、CYP1A2 上がるのですが、上がってくるとコメットの成績が毒性が出るということですね。

○山田専門委員 そうですね、関係はしています。これが酵素を誘導しているのだったら、

関係あるというふうには考えられなくはないとは思いますが、上がっているといっても、そんなにたくさん上がっているわけでもないからということだと思います。

○山添委員 P450 の阻害剤を入れると、DNA 損傷が下がったということなのですが、余り勝手なことを言うてはいけないのですけれども、恐らく活性酸素をこの β -apo-8'-カロテナールと P450 の CYP1A2 がインタラクションして、活性酸素が出てきて、活性酸素で結局コメントの値が若干上がったと解釈することかなと。P450 が阻害すればとまってしまっていると。だから、ダイレクトに DNA とインタラクションするというよりは、活性酸素がどうしても出てくるので、この試験系、*in vitro* 系では出てきてしまうというふうに考えたらいけないでしょうかということですよ。

○山田専門委員 それは、それも含めてここに記載するということでしょうか。

○山添委員 いや、ここの表記だと、私は EFSA の判断は明らかに間違っていると思うのです。EFSA はこれをよく理解していないと思うのです、この機序を。変化は毒性的意義は立証されていないというのはどういう意味なのか、それは解釈によるのだけれども、もう少しはっきりサイエンティフィックに DNA 損傷、メカニズムをきちっと言って押さえたほうがはっきり否定はできるのではないかなと思うのですけれども、それは山田先生が担当だからどう判断するか。

○山田専門委員 それはおっしゃるとおりだと思います。すみません、余り長く書きたくない意図がありましたのですが、私も 31 行目のこの「遺伝毒性における意義は立証されていない」という書き方は、何となく違和感がありましたので、もう少し修文させていただきます。

○今井田座長 よろしくお願ひします。

そのほか、よろしいですか。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 15 ページの 18 行目からの Alija の 2004 年と 2005 年のものは、一応陽性が出ているのです、小核と染色体異常。これは、まとめのところに言われているどれかに当てはまりますか。

○山田専門委員 当てはまりません。

○中江専門委員 ですよ。これはどういうふうに評価するのですか。

○山田専門委員 そうですね、これも軽微なものであるということとで考えているのですけれども、すみません、これもまとめに入れて書かせていただきます。

○中江専門委員 軽微であるからネグリジブルであるという判断でいいわけですか。

○山田専門委員 16 ページの *vivo* の小核で、小核の誘発性が認められなかったというのが最後にあるので、これも含めて判断してということでもいいのではないかと思うのですが。

○今井田座長 どうぞ、山添先生。

○山添委員 この β -apo-8'-カロテナールはたしか一番最初のところに書いてあったのかな、安定性の問題のところ、結構何か酸化されやすいと書いてありますね。そこで恐らく酵素的にも酸化されて、結局それがもう活性化された状態になっているので、それと初

代肝細胞ですので P450 がたくさんあるので、そのところで酸素毒性としてのこういう条件から、*in vitro*系では出るけれども、*vivo*では出なかったというふうな形でいいのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

最後のまとめのところを……

○山田専門委員 もう少し詳しく。

○今井田座長 詳しくですかね、やっぱり。

○山田専門委員 そうですね、もうちょっと長くなりますし、もう少しわかりやすく。

○今井田座長 一応少しばかり陽性の所見も出ているということがあるので、それをネグレクトしたというところを、今言われたような形で……

○山田専門委員 その説明を詳しくさせていただきます。

○今井田座長 お願いいたします。ありがとうございます。

そのほか、よろしいですか。ありがとうございます。

では、一応遺伝毒性のところまでは終わったのですが、次が急性毒性、反復投与毒性になるのですけれども、ここに関しては、文献要求していて、文献が届いたら再度審議するという事になっていたと思うのですが、文献はまだ届いておりません。ですので、ここは今日はスキップさせていただきます。

次に、残り時間が少ないですけれども、生殖発生毒性のほうに進みたいと思うのですが、事務局のほうからお願いできますか。

○中矢係長 資料 2 の 20 ページ、23 行目からごらんください。

24 行目、ラットにカロテナル、最高で 500 mg/kg 体重/日を週 5 日、34 週間反復強制経口投与する試験が実施されております。その結果、最高用量で精巣重量の低下が認められたということでございます。受精能には被験物質の投与に関連した影響は認められなかったということでございます。

30 行目、ラットにカロテナルを最高 0.5%を 2 年間混餌する三世代試験が実施されておりまして、有害影響は認められなかったということでございます。

34 行目、ラットに β -カロテナルを 110 週間混餌投与する四世代試験が実施されておりまして、有害影響は認められなかったということでございます。

21 ページの 1 行目、ラット（各群雌雄各 20~40 匹）に methyl β -apo-8'-carotenoate 又は ethyl β -apo-8'-carotenoate を 2 年間混餌投与する三世代又は四世代試験が実施されております。methyl β -apo-8'-carotenoate の約 500 mg/kg 体重/日投与群と ethyl β -apo-8'-carotenoate 約 500 mg/kg 体重/日群まで、繁殖に対する影響は見られなかったということでございます。

8 行目、ラットに methyl β -apo-8'-carotenoate を 34 週間（5 日/週）強制経口投与する試験が実施されておりまして、500 mg/kg 体重/日投与群まで精子形成に投与の影響は見られなかったということでございます。

13 行目、 β -apo-8'-カロテナル（最高用量 250 mg/kg 体重/日）をラットに 2 年間混餌投与する三世代生殖毒性試験が実施されておりまして、いずれの世代でも被験物質等投与による影響は認められなかったということでございます。

19 行目、ラット（各群雌雄各 20～40 匹）に β -apo-8'-カロテン酸メチルエステル（最高 500 mg/kg 体重/日）を 52～104 週間混餌投与する四世代生殖毒性試験が実施されておりまして、影響は認められなかったということでございます。

25 行目の試験と 32 行目の試験につきましては、前回、江馬先生より原著論文を見て判断したいと意見をいただいておりますので、厚生労働省に原著論文を入手いただけるよう依頼しております。それが得られてから詳細な検討をいただきたいと思っておりますので、今回は読み上げは省略させていただきます。

以上、御審議お願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

では途中までということで、先ほどの急性毒性、反復投与毒性と同様に文献が届いていないがあるので、それはスキップすることにしまして、その前のところまでで、生殖発生毒性について、江馬先生、コメントをお願いできますか。

○江馬専門委員 ほとんどの試験で影響が出ていないという状況です。ただ 1 つ出ているのは、500 mg/kg 体重/日で精巣重量の低下があったと。今、事務局から話がありましたように、最後のパラグラフの論文で結構影響が見られているので、これは原著を見て判断したいというふうに思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、生殖発生毒性のところでは何かコメント。どうぞ、山添先生。

○山添委員 ここで、21 ページの 1 行目のところからの実験のところ、methyl β -apo-8'-carotenoate あるいはメチルエステルかエチルエステルを使った実験をしていますね。ここは発生毒性なので、生殖発生毒性の気になるのは、やはりレチノイン酸にどの程度変わるかということなのですが、ここがエステルの形になっている、あるいはカルボン酸になっているものが、その鎖長、二重結合の鎖が途中で切断されて、同じようにレチノイン酸に行く経路の基質になるのかならないのか、つまりもとのレチナルのアルコールなりアルデヒドの場合はいくけれども、カルボン酸はいかないという可能性があれば、見ているものが違うということの可能性はあるわけですね。

そのところのどこかで、このものがやはりレチノイン酸をつくっているというデータがもしあれば、このデータも含んで判断をできると思うのですが、その辺のところを少し確認する必要があるかもしれません。

○今井田座長 ありがとうございます。

これは、文献としてそのようなデータがあるかどうかということですよ。

○山添委員 か、あるいは Hoffmann-La Roche は恐らくのことですから、そこは間違いなく社内としてはデータを持っているはずですが、

○今井田座長 では、それも含めて資料がとれないか、どうか確認してもらいましょうか。それしかないですよ。事務局、できますか。

○中矢係長 動態に関する資料ということになりますか。

○山添委員 そういうことですね。

○中矢係長 ちょっと検討させていただきます。

○今井田座長 お願いします。

そのほかありますか。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 細かいことで恐縮ですけれども、20 ページの 24 行目からのものと 30 行目からのものは、原著者がわからないのです。そうしたら、21 ページの 13 行目からと同じく「著者不明」と書いておくほうが一貫性があります。

それから、20 ページの 34 行目から始まるやつの 35 行目に「0、0.1」と書いてありますけれども、単位は何ですか。

○今井田座長 調べて追加してもらってください。多分パーセントかな。

○中江専門委員 それから、21 ページの 1 行目からのと 8 行目からののが、いずれも 500 mg/kg 体重/日までは影響がなかったと書いてありますが、実験でどういう用量を設定したのかが書いていないので、それが最高用量なのかどうなのかがわかりません。

○今井田座長 これもわかったら記載してください。

○山添委員 先ほどエステル体のことを話しましたが、代謝経路が違うならこのデータを使わなければいけないので、そういうことなので、これがないと先に進めないということではないと思います。

○今井田座長 わかりました。

事務局のほう、どうぞ。

○中矢係長 著者不明について御説明いたします。

20 ページの 24 行目及び 30 行目の JECFA の報告における引用に関する記載は、JECFA の報告の中で著者不明ということが明示されておりませんでした。一方、21 ページの 13 から 19 行目の EFSA の報告における引用に関する記載については、EFSA の報告の中に筆者不明とあったので、それに基づいて記載をしました。そういう意味で区別しております。

以前、いつか忘れたのですけれども、書いていないことをわざわざ書かないでいいのではないかみたいなことを専門調査会で言われた記憶がありまして、例えば著者不明についても、著者不明と書いていないならわざわざそう書かずに、そのまま原著に忠実にいきましょうというようなことを言われたという記憶がありまして、そのようにしてみました。

○今井田座長 では、最初のほうのは、JECFA について、その著者にしろ、そういうような情報はここにはないということですね。不明も含めて。

○中矢係長 そうです。

○今井田座長 21 ページのほうは不明と記載があるからこうやって書いたと、そういう

ことですね。

○中矢係長　そうです。改めて整理をどうするかについて決めてもいいと思いますので、また相談させてください。

○今井田座長　わかりました。全体を通してまたあると思いますので。

それでは、ちょうど時間が来ましたので、今日の議論はここまでということにさせていただいて、あと、追加資料等を待っているところもありますので、それが来てから次に引き続き審議に進みたいと思います。

とりあえず今日のところはここまでとさせていただきたいと思いますが、よろしいですか。

では、この件について、今後の審議の進め方について事務局のほうからありますか。

○中矢係長　必要な資料の準備ができ次第、改めて審議をお願いしたいと思います。

○今井田座長　ありがとうございました。

それでは、すみません、時間が過ぎていきますけれども、最後の最後ですが、議事の(3)で「その他」、事務局のほうからお願いいたします。

○高橋課長補佐　特にその他はございません。

○今井田座長　それでは、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。

事務局のほうから、次回の日程について説明をお願いします。

○高橋課長補佐　次回の会合につきましては、7月30日火曜日、14時から御審議をいただくことを予定しております。

○今井田座長　ありがとうございました。

以上で終了しますが、今日はアルミのところも含めて熱心に議論をいただきました。ありがとうございます。

では、これで第119回の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。