

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 120 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 7 月 30 日 (火) 14:00~16:37

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、伊藤専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、高橋専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、森田専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

宇佐見専門参考人、田中専門参考人

(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 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 1-2 田平専門参考人によるコメント
- 資料 2 添加物評価書「 β -apo-8'-カロテナル」(案)
- 資料 3 食品健康影響評価に係る申請資料の訂正について(アドバンテーム)

6. 議事内容

○今井田座長 それでは、委員の先生方がおそろいですので、ただ今から第 120 回添加物専門調査会を開催いたします。

先生方には御多忙のところ、また暑い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 11 名の専門委員に御出席いただいております。また、本日は専門参考人として、国立医薬品食品衛生研究所の宇佐見誠先生、そして食品農薬品安全性評価センターの田中亮太先生に御出席いただいております。宇佐見先生、田中先生、どうぞよろしくお願ひします。ありがとうございます。また、本日は残念ながら御都合が悪くて欠席されておりますが、専門参考人として、順天堂大学大学院の田平武先生に事前に御意見をいただいておりますので、報告させていただきます。なお、専門委員の中で久保田専門委員、それから石塚専門委員は、御都合により欠席との連絡をいただいております。また、食品安全委員会から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 120 回添加物専門調査会議事次第を配付しておりますので、ご覧いただきたいと思ひます。

まず、事務局のほうから配布資料の確認と、それから、恒例でございますが、「食品安全委員会における調査審議方法等について」、平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定事項に基づきまして、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、報告を行ってください。事務局、お願ひします。

○高橋補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。議事次第、座席表専門委員名簿でございます。

次に、資料 1-1「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」」、資料 1-2「田平専門参考人によるコメント」、資料 2「添加物評価書「β-apo-8'-カロテナール」(案)」、資料 3「食品健康影響評価に係る申請資料の訂正について(アドバンテーム)」でございます。

以上でございます。資料の不足等はございませんでしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。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 1-1 に記載の参照文献 72 番、74 番につきまして、江馬先生が共著者になっていらっしゃいますが、本文献は査読を経て公表された科学論文であり、「調査審議等に参加しないことになる事由」には該当しないことを申し添えます。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

委員の先生方、先ほどの確認書に相違はございませんか。

(「はい」の声あり。)

ないようでございます、ありがとうございます。

それでは早速ですが、本日の議事に入りたいと思います。まず議事(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、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。

生殖発生毒性について、専門参考人の先生方は、先ほど紹介させていただきましたが、宇佐見先生、田中先生に参加していただいております。

まず最初に、生殖発生毒性のところから審議を始めたいと思います。よろしく申し上げます。

では、事務局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(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、酸性リン酸アルミニウムナトリウムですが、用いる資料は資料1-1と資料1-2でございます。

資料1-1、評価書案3ページをご覧ください。審議の経緯でございます。本品は、2005年8月にまずアルミノケイ酸ナトリウムとケイ酸カルシウムアルミニウムについて評価依頼の要請を受け、添加物専門調査会において審議を行い、補足資料の提出依頼をしました。その後、2011年4月に追加で酸性リン酸アルミニウムナトリウムの評価依頼を受け、追加の補足資料の提出依頼、接受などを経て、本年の5月、第118回専門調査会から審議を再開し、今回、継続して審議をいただくものでございます。

まず座長から御指示をいただいたとおり、生殖発生毒性について御説明いたします。生殖発生毒性につきましては、37ページから始まっておりますが、前回の審議までで、37ページの2行目から42ページの5行目までについては専門調査会の審議をいただいております。今回、未審議の42ページ7行目からの知見について御説明いたします。

SDラット(各群雌雄各24匹)に硫酸アルミニウムを最大で3,000ppm、生後5週齢から交配前10週齢と交配、妊娠期間中を通じて飲水投与し、得られた児動物(各24匹)についても同じ用量の硫酸アルミニウムを交配前10週と交配、妊娠期間中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、15行目ですが、摂水量について、全投与群で用量依存的な減少が認められたとされております。著者らは、飲水のpHの低下が原因であると考察しております。

また、18行目、摂餌量についても、複数の群で減少が認められております。

また、21行目からの精子数、23行目からの体重についても、複数の群で減少や増加抑制などが見られております。

26行目、F₂の600ppm投与群の雌で耳介開展の遅れ、F₁の3,000ppm投与群の雌で膈開口の遅れが認められたとされております。

また、27 行目から 37 行目にかけて、剖検の結果、各種臓器につきまして、絶対・相対重量の減少が認められたされております。

なお、30 行目の後半に記載のとおり、病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったということでございます。

37 行目、著者らは、F₁ の 3,000 ppm 投与群の雌で認められた性発達の遅延、3,000 ppm の F₁ 及び F₂ の投与群の児動物で認められた体重増加抑制、体重減少及び肝臓、脾臓重量の減少を被験物質の投与に起因する変化であると判断し、本試験における NOAEL を 600 ppm（硫酸アルミニウムとして 41.0 mg/kg 体重/日）としております。

JECFA は、本試験における NOAEL をアルミニウムとして 6.47 mg/kg 体重/日とし、食餌中のアルミニウムとして合計では 8 mg/kg 体重/日、LOAEL は 31 mg/kg 体重/日としております。

9 行目ですが、しかしながら、F₀ 及び F₁ の母動物で哺育 3 週目に認められた摂水量及び摂餌量に対する影響を考慮すると、児動物で認められた生後 21、26 日の体重所見は、被験物質投与による直接的影響なのか母動物への影響を介したミルク生産能の低下によるものであるかの判断はできないとしております。また、2006 年の JECFA の報告で引用した諸報告で減少が認められた握力が測定されていないと指摘してしております。

15 行目ですが、「本専門調査会としては、児動物で認められるアルミニウムによる握力の低下は発育遅延によるものと考えられるので、本試験における NOAEL はアルミニウムの安全性評価に資すると判断した」といただいております。

20 行目、SD ラット（各群雌雄各 24 匹）に硫酸アルミニウムアンモニウムを最大 5,000 ppm、生後 5 週齢から交配前 10 週間と交配、妊娠期間中を通じて飲水投与し、得られた児動物（各群雌雄各 24 匹）についても母動物と同じ用量の硫酸アルミニウムアンモニウム、交配前 10 週と交配、妊娠中に飲水投与する試験が実施されております。

その結果、30 行目、摂水量につきまして、全投与群で用量依存的な減少があったということでございます。著者らは、摂水量の減少について、被験物質の添加による pH の低下したためとしております。

34 行目、摂餌量について、複数の群で減少がありまして、37 行目、体重について、複数の群で増加抑制などが認められたということでございます。

また、44 ページの 3 行目、F₁ の 5,000 ppm 投与群の雌児動物で、膈開口の遅れが認められたとされております。

5 行目から 24 行目にかけて、剖検の結果、各臓器で絶対・相対重量の増減が認められたとされております。

また、11～12 行目や 17 行目に記載のとおり、病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされております。

24 行目、JECFA は、臓器重量につきましては、体重の減少による二次的な影響であり、その他の知見は用量依存性が認められず、被験物質の投与による影響とは認められないと

しております。

26 行目、著者らは、F₁ の雌で認められた生殖発達の遅延、成長阻害、F₁ 及び F₂ の児動物と認められた体重増加率、肝臓、脾臓、胸腺重量の減少を被験物質の投与に起因する変化と判断し、本試験における NOAEL を 500 ppm（硫酸アルミニウムアンモニウムとして 33.5 mg/kg 体重/日）としております。

32 行目、JECFA は、本試験における NOAEL をアルミニウムとして 3.81 mg/kg 体重/日としており、食事と合計して 6 mg/kg 体重/日としております。LOAEL は 35 mg/kg 体重/日としています。

35 行目の最後、しかしながら、F₀ 及び F₁ の母動物で哺育最終週に認められた摂水量及び食餌量に対する影響を考慮すると、児動物で認められた生後 21、26 日の体重所見は、被験物質投与による直接的影響なのか母動物のミルク生産能の低下によるものであるのか判断できないとしております。また、2006 年の JECFA の報告で引用した諸報告で減少が認められた握力が測定されていないと指摘しております。

4 行目から、「本専門調査会としては、児動物と認められたアルミニウムによる握力の低下は発育遅延によるものと認められるので、本試験における NOAEL はアルミニウムの安全性評価に資すると判断した」といただいております。

45 ページ 8 行目、妊娠 SD ラット（各群 20 匹）にクエン酸アルミニウムをアルミニウムとして最大 300 mg/kg 体重/日、また対照群について、脱イオン水やクエン酸ナトリウム溶液を pH を 6~7 に調製して妊娠 6 日から飲水投与し、児動物を生後 22 日に離乳させ、離乳後の児動物に母動物と同様の飲水投与を生後 364 日まで行う試験が実施されております。

14 行目、母動物で認められた所見は、100、300 mg/kg 体重/日投与群での摂水量の増加のみであったということです。

17 行目、児動物について、300 mg/kg 体重/日投与群で瀕死状態や死亡等が多く認められたので、この最高用量については生後 89 日に観察を終了したということです。また、雌雄で性成熟の遅延が観察されたということです。後肢及び前肢の握力について、100、300 mg/kg 体重/日投与群雌雄で用量依存的な低下が認められたということです。

28 行目、著者らは、本試験における NOAEL を、児動物の 100 mg/kg 体重/日投与群で認められた握力低下をもとに 30 mg/kg 体重/日としております。JECFA は、摂水量の減少や影響の感受期が不明瞭なことから、LOAEL や NOAEL の評価は容易ではないとしております。母動物の 30 mg/kg 体重/日投与群では、離乳後 1 週間のアルミニウム摂取量は約 40 mg/kg 体重/日で、第 5 週までに目標量である 30 mg/kg 体重/日となり、離乳後 13 週以後に目標量の 15~45%まで減少したとしております。児動物の 100 mg/kg 体重/日投与群では、離乳後 1 週間のアルミニウム摂取量は約 190 mg/kg 体重/日で、第 7 週までに目標量である 100 mg/kg 体重/日となり、離乳後 15 週以後は目標量の 25~50%まで減少したということです。したがって、児動物への影響が子宮内暴露によるものであれ

ば、30 mg/kg 体重/日を NOAEL とするのは過大評価であり、授乳中又は離乳数週間後の暴露によるものであれば、過小評価になるとしております。JECFA は、クエン酸アルミニウム投与によるアルミニウムのバイオアベイラビリティが他のアルミニウム化合物より大きいことを考慮して、アルミニウムの NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と評価しております。

生殖発生毒性で未審議の点につきましては、今説明いたしました 3 つの報告になりますので、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。

生殖発生毒性に関して、重要な 3 つの論文、文献についての新たなデータを追加してもらって報告していただきました。では、生殖発生毒性のところですので、担当していただいております江馬先生の意見を伺いたいと思いますが、よろしいでしょうか。お願いします。

○江馬専門委員 私は、Hirata-Koizumi らの論文の共著者になっておりまして、そこについては、宇佐見先生、田中先生に聞いていただいたほうがよろしいかと思えます。

○今井田座長 わかりました。では、後から伺うことにします。

それでは、最後のところの 45 ページ以降の Poirier の論文について、先生、ちょっとコメントをお願いできますか。

○江馬専門委員 この論文は、今説明しましたように、飲水投与ですが、pH を調整しているということで、pH が低下したことによる飲水量の低下ということは起きていません。最高投与量は、尿管、腎臓への影響が大きくて、それによって雄で特に影響が大きくて死亡等が出たので、最高用量では実験を途中で打ち切っています。児動物への影響で特に著者らが強調している点は、neuromuscular への影響で、前肢・後肢の握力検査で障害というか、低下が見られたということで、それを根拠にして NOAEL を設定していますが、論文を読んでもみると、これは FOB として実施したと思うのですが、握力検査の結果について、詳しく書かれていないような状況で、abstract と discussion に、中間用量と高用量で影響があったという記載がされております。この調査会では、クリティカルなエンドポイントは原著論文を確認して、全体の NOAEL、一番低い NOAEL になるような知見は原著論文で確認するというのが以前から申し合わせで決まっていたと思うのです。それで、詳しいデータを取り寄せるか、あるいは abstract、discussion に記載されているので、それをもって原著論文を確認したとするのか、審議していただきたいということです。もしこれがクリティカルなエンドポイントになればという話ですが。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、今の江馬先生の御報告に、後から宇佐見先生、田中先生の御意見を伺いたいと思うのですが、何かこの時点で御質問はございませんか。

ちょっと私からなのですが、これは審議が前後してしまって申しわけないのですが、前

の 2 品目は、摂水量とか摂餌量が減少した、その場合は pH が影響しているのではないかと、これに関してはこの論文では pH を調整しているということで、その点では摂水量も摂餌量も下がっていないという解釈でよろしいですか。

○江馬専門委員 母体で一貫して見られた影響は、摂水量が増加したということだけです。

○今井田座長 増加。下がるということはなかったのですね。これは pH を調整したことがよかったという意味ですか。

○江馬専門委員 少なくとも低下はなかった。

○今井田座長 わかりました。

○江馬専門委員 実験が順調に進んだということだと思います。

○今井田座長 それと、問題になっているというか、先生が今指摘されたのですが、握力低下がある。それで、握力低下のことは、この論文の abstract と discussion に出てくる。Result には出てきていないということですね。

○江馬専門委員 結果の項には記載がありません。サプリメントデータも事務局で調べてもらったのですが、その中にも握力検査の結果についてはデータがありませんでした。

○今井田座長 わかりました。それとこれは一応……。どうぞ。

○江馬専門委員 この論文では握力低下ということになっているのですが、必ずしも握力低下だけでなく、握力が増加したという論文もあります。Golub という人がたくさん論文を公表しているのですが、その人の論文あるいはほかの人の論文でも、握力が強くなったという報告もありましたので、全体的に見れば、握力の軽度の影響なのだと思います。それは暴露時期あるいは摂水量によって違うのかもわかりません。

○今井田座長 わかりました。

それと、これは一応いわゆる原著論文ですよ、見ていただいているのは、今の abstract を見るというのは。だから、これはいわゆる JECFA などの評価での原著論文を当たりましょう、というのとはちょっと意味合いが違って、あくまで原著論文ではあるのですよね。

○江馬専門委員 そうです。JECFA の文書は、原著論文よりも握力については詳しく書かれているのですが、多分それは、試験報告書を取り寄せて、それをもとにして書いたのだらうと思います。それで、日本の Hirata-Koizumi らの論文も、Fujii さんの報告書が JECFA に提出されていますので、試験報告書は見ているのだらうとは思いますが。

○今井田座長 わかりました。

この点について、握力低下云々は重要というか、JECFA が一応 NOAEL の根拠にしたということなので、重要なエンドポイントだと思うのですが、いかがですか。江馬先生としては、もう少し詳しいデータがとれるのであれば、握力検査に関して詳しい報告書等を取り寄せて確認したいということですね。

○江馬専門委員 必ずしもそうでもないと思います。ここの調査会で abstract と discussion に書いてあれば、もう原著を精査したという立場をとるのか、それからデー

タを取り寄せるか、決めてもらえばと思うのですが。

○今井田座長 わかりました。ではどうしましょうか。宇佐見先生、田中先生の御意見を伺いたいと思うのですが、ではまず宇佐見先生のほうから。今の点は、また後でディスカッションをして最終的に決めさせてもらいます。江馬先生は共著者なのでコメントを差し控えるということなので、まず宇佐見先生からコメントをいただけませんか。よろしくお願いします。42 ページです。

○宇佐見専門参考人 全体に言って、内容的にはここに書いてある、先ほど説明あったとおりでして、私が依頼を受けたのは、特にエンドポイントとして握力低下が重要なのかどうかということをちょっとよく見てくれと言われてまして、その辺を気をつけてこの論文やほかの論文を見てみましたところ、一応、握力低下が出ている原因は、まず体が小さいということが認められまして、さらに Poirier などの論文は、自分でも多分、ここに書いていなかったですか、成長の遅れが握力低下の原因だろうということも考察してまして、そういうことを考えますと、この握力の低下というのはやはり単なる発育の遅れが出ているのではないか。特にほかに神経的な影響が全然出ていけませんので、握力だけ出るというのはちょっと考えにくいということもあります。

それから、これは私の考えなのですが、FOB を発育途中の動物に適用するというのはちょっと無茶ではないかということもありまして、試験というのは、体の大きさが同じで、薬理作用がどのようなものかということで、本当に投与して影響を見るといった試験なので、そのまま持ってきてやっているというのもちょっと無理があると思うので、そういう点からもこの握力に関しては特に気にする必要はなくて、Hirata-Koizumi さんたちの論文でその握力の測定がないということは特に問題にならないと思いますし、わざわざあえて原著の中にないようなものを持ってきても、特に NOAEL の評価などには影響しないという考えを持っています。

続けてしまっていていいですか。

○今井田座長 どうぞ、お願いします。

○宇佐見専門参考人 握力の件に関してはそういうことなのですが、Hirata-Koizumi さんたちの論文を見ていますと、摂水量がすごく減っているということで、それはこの中でも pH が減っているから仕方がないのだということで片づけてしまっていて、そうなのかと思っていたのですが、よく考えてみると、普通の毒性試験では、摂水量の低下自体が毒性の指標であって、それが最低用量から減っているというのは問題かということで、ここで出ている影響が摂水量の影響なのか、アルミニウムの影響なのか、どちらなのかという話になってくるのです。Poirier の論文などでバイオアベイラビリティが調べられていて、クエン酸ナトリウムのほうがここで使っている硫酸ナトリウムなどよりも倍ぐらい吸収がいいのです。それにもかかわらず、こちらの硫酸アルミニウムのほうが低いので出ているということを考えたりしますと、アルミニウムの影響でなくて、水のせいではないか、水が減っているからではないかといった感覚を今のところ持っています。

それで、それが作用している時期ですが、作用というか、水の影響になってしまうと、またどこで作用しているかというのも変な話なのですが、JECFA で、児動物で認められた生後 21、26 日の体重所見は、被験物質投与による直接的影響なのか母動物のミルク生産能の低下によるものであるのか判断できないとしていますが、児動物の体重をよく見てみますと、出生時には差がなくて、ほとんど離乳直前まで余り変わらなくて、離乳の直前ぐらいからちょっと下がってきているようですので、それを考えると、児動物が直接水を飲み始めたときに、まずくて飲めなくて、その摂水量の低下した、水を飲めないのが影響して体重が少なくなってしまうと、そのような発育の遅れが出ているのではないかと思います。

ほかに影響としまして、論文の中でも述べていますが、膣開口も遅れているのですが、全体の膣開口が認められたときの体重は変わらないということで、生殖器系への直接的な影響ではなくて、成長が遅れたことによる二次的な影響ということがそこでわかりましたので、結局水の摂取の低下による体重の低下というのがここで見られている影響の原因ではないかと私は思っております。今のところ、とりあえずそういう考えです。

○今井田座長 ありがとうございます。

田中先生、コメントをいただけませんか。

○田中専門参考人 私も、こちらの Hirata-Koizumi らの論文を読ませてもらいまして、宇佐見さんとほぼ似たような感触を持っています。それで、最初の話にありましたその握力の低下に関してなのですが、私は今回専門参考人に呼ばれるのが初めてなので、前回までの生殖発生毒性、42 ページの 5 行目までは前回までで審議が終わっているということだったのですが、その審議が終わっている中で、37 ページからの生殖発生毒性の中で、幾つかの論文で握力の低下、中には先ほど江馬先生が言われたように増強というのもあるのですが、その辺のエンドポイントとして、握力の変化があったということに関しての審議というのは何かございましたか。

○江馬専門委員 握力の低下は、一番よく調べているのは Golub というカリフォルニア大学の人ですが、その一連の研究があって、そこでは大抵の論文では調べているところです。

○今井田座長 江馬先生、それは評価書の中には出てくるのですか。

○江馬専門委員 評価書では、40 ページの一番上のパラグラフから 41 ページ。

○今井田座長 「Golub & Germann の報告によれば」、これですか。

○江馬専門委員 評価書に出ていない論文でも Golub の論文は結構ありまして、そこでは大抵の場合調べられているというエンドポイントです。

○今井田座長 今ではそういう感じなのですが、もし必要であれば、先生に追加してもらって、それは構わないと思います。

○田中専門参考人 前回、生殖発生毒性試験のエンドポイントというか指標として、握力の低下というのは重要なものだという一応の評価でしょうか。

○今井田座長 それは、江馬先生、どうなのですか。一つのエンドポイントではあるのですね。

○江馬専門委員 一つのエンドポイント。アルミニウムの実験は、発生神経毒性の論文が多くて、行動あるいはそういう神経系の反射の発達とか、そういう面で仕事をやられているものが多いので、エンドポイントにはなるのだろうとは思いますが。

○田中専門参考人 そういうことであれば、今までの議論でも、次世代の動物に見られた握力の低下というのは、生殖発生毒性試験の指標としては一応大事だということで、今回の中でも取り上げられるべき指標だとは思いますが、私自身の今までの実験の経験などからすると、特に握力だけが特異的に影響するというのは余り経験がなかったものですから、先ほど宇佐見さんも言われたように、過去の論文でも大体結論的に出てくるのが、子供の体が小さいから、二次的にといいますか、握力も低下するところがあるものですから、恐らく生殖発生毒性としては、新生児の出生時の成長阻害ということの現れの一つとして握力の低下を捉えるのだとしたら、それで私もそうだと納得するのです。そういう意味で、今回 Hirata-Koizumi らの論文の中で、JECFA のほうが言っている握力を測っていないから、これは生殖発生毒性の試験として評価できるかということはあるのですが、私は先ほど言ったように、もし握力の低下が出生時の成長阻害に伴って起こることであるならば、この中で握力は見えていないかもしれないが、出生時の成長が阻害されるということがわかるのであれば、それは十分それで評価できると思います。この 2 つの論文についてはそういうことで、生殖発生毒性試験として児動物の成長阻害というものが見られているので、これについてはこれで、生殖発生毒性の NOAEL といいますか、その指標として評価できると思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

最初に 42 ページにあります硫酸アルミニウムについての話、それから 43 ページの 20 行目からある硫酸アルミニウムアンモニウムを用いた実験です。両方とも Hirata-Koizumi らの報告ですが、それについてのコメントをいただきました。

その次の 45 ページ以降に Poirier の論文があって、先ほど江馬先生から、ここでの握力低下のことについてもう少し詳しいデータをとというのがありました。その点について、この Poirier の論文のことについてなのですが、宇佐見先生、握力低下についての細かいデータ云々という話はどう思われますか。あったほうがいいでしょうか。

○宇佐見専門参考人 あるに越したことはないですが、なくても特に評価上は困らないかとは思いますが。ですから、握力のデータがないのになぜこの論文がアクセプトされているのかという疑問があるので、その辺が全体の信頼性に影響してしまうかという点もありますが。

○今井田座長 田中先生、いかがですか。

○田中専門参考人 先ほどのように、私は握力そのものに関することには余り重きを置いていないほうなのです。ただ、結局、結論が本当にこの握力低下ということになっている

論文ですので、それはやはり、もし詳しいデータがあればとは思いますが。

○今井田座長 これは、JECFA のところで今の 3 つの論文とも審議されて、最初の 2 つは握力の検査がされていないということで、JECFA は評価としては採用せずに、この Poirier らの論文だけを採用したという経緯があるのです。これは JECFA のやりとりなので、梅村先生にコメントをいただきたいのですが、最初の 2 つの論文は、これには握力検査がないから評価として使わずに、最後の Poirier の論文をとったという理解でよろしいのですか。

○梅村専門委員 この日本の論文を選ばなかった理由は 3 つあって、クエン酸アルミニウムではないということが一つと、pH 調整が行われずに忌避が起きてしまったということで、実験全体の信頼性がないということが二つ目、もう一つは、握力を測っていないのではなくて、神経症状に関する試験項目が少な過ぎるという理由から今回評価に用いなかったと私は理解しています。その後の文章にこの握力の低下がないという形で表現されたかどうかはわからないのですが、会議中では、神経症状の試験項目がないからということで、この 3 つの理由でこの 2 つの日本の試験は評価に用いないという結論になりました。

○今井田座長 なるほど。ありがとうございます。そうしますと、ただ、先生、Poirier の論文のところでは、オリジナルというか、原著論文以外に生のデータも取り寄せて見たという……。

○梅村専門委員 生のデータは当時見ていません。論文に握力の低下についての記載がそれほど十分に記載されていなかったということは今初めて知りました。会議中にはここに書かれているような内容を前提に評価が行われたということです。

○今井田座長 なるほど。わかりました。ありがとうございます。

それと、可能性としてなのですが、Poirier らの論文で江馬先生はデータがあったほうがいいのではないかとされたのですが、生データというか、細かいデータを取り寄せたり、聞くことは可能なかどうか、まずその辺で事務局に何か情報があったらお願いしたいのですが。

○中矢係長 得られるかどうかわかりませんが、調査することはできると思います。

○今井田座長 なるほど。どういたしましょうか。今の点も含めまして、きょうは生殖発生毒性の先生、2 人の専門参考人と江馬先生の御意見を伺いましたが、ほかの先生方、何か御意見はございませんか。三森先生、どうぞお願いします。

○三森委員 追加の文献の 23 を見ると、これは GLP スタディと書いてあります。GLP レギュレーションに準じて、Poirier さんらの毒性試験は実施されていると書いてありますので、ですから当然、raw data まで……。

○今井田座長 あるはずということですね。

○三森委員 あるはずですから、入手は可能だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、具体的に実際に細かいデータが来るかどうかは別にして、とりあえずこの

Poirier たちにコンタクトしていただいて、その辺のデータが得られるかどうかを聞いていただくということでもよろしいですか。いかがですか。宇佐見先生、田中先生、余りそこまで要らないのではないかという御意見なのかもしれないのですが、一応確認させてもらうということでもいかがでしょうか。よろしいですか。

ほか、よろしいですか。この点に関しては、ではその Poirier たちの握力低下云々についての詳細なデータをとれるかどうかを確認していただくということで。

○高橋課長補佐 JECFA の評価書の参照文献として Poirier らのさらに詳細な報告書として Semple の文献があると思われます。非公表文献ですが、入手できるかどうか確認したいと思います。

○今井田座長 よろしくお願います。

そのほか、生殖発生毒性の試験、この 3 つはちょっと重要な点になると思うのですが、きょう来ていただいている宇佐見先生も田中先生も、最初の 2 つの論文、日本の Hirata-Koizumi らの論文、JECFA では先ほど梅村先生から説明があったような理由で評価から外したということなのですが、宇佐見先生、田中先生は、食品安全委員会としてこれを採用することも可能ではないかという御意見だと思います。そう理解してよろしいですね。江馬先生、それでよろしいですか。先生はコメントを差し控えるのはあれなのですが、要は……。

○江馬専門委員 Hirata-Koizumi の試験で神経系のエンドポイントが少ないというのは、二世世代繁殖試験なので少ないということです。二世世代繁殖試験では、FOB を調べません。

○今井田座長 なるほど。

○江馬専門委員 試験前の情報も少なかったもので、情報を適切にいただいていたら、多分実施したかもわからない。そういう状況で通常の二世世代繁殖試験を行ったので、神経系を見るエンドポイントをそれほど入れなかったということです。握力への影響が、子供が小さかったかどうかの方が問題ではなくて、児の小さいことも含めてその影響がどこから出ているかということなので、Poirier さんの論文では、児動物の体重への影響は中間用量では出ていません。筋神経系への影響が一番鋭敏なエンドポイントであろうとは記載してあります。多分そのとおりだろうと思います。Golub さんたちの論文等もありますので、それがアルミニウムを通じて一般的に見られる影響かとは思います。

○高橋課長補佐 先ほど宇佐見先生から摂水量が減っている点について言及いただいていたように思うのですが、田中先生にその点を伺っていないような気がいたします。

○今井田座長 田中先生、ちょっとコメントをお願いいたします。

○田中専門参考人 私は、あくまでこれを生殖発生毒性試験として捉えていて、飲水の pH を調整していなかったら、その pH が低かったことによってその親が飲めていなかったというのは確かに毒性評価としてどうかというのはあるかもしれませんが、これは、すみません、今さらなのですが、飲水量ははかっているのですよね。

○江馬専門委員 そうです。

○田中専門参考人 いわゆるこの試験の薬物摂取量というのですか、アルミニウムとしてどれだけ体内に取り込まれたかとかということはわかるのですか。

○江馬専門委員 それははかっていないのです。飲水量から計算してアルミの摂取量を出しているという通常の実験です。

○田中専門参考人 飲水量からということですね。

○江馬専門委員 はい。例えば動物の血中とか肝臓中の量を調べたというデータはありません。

○田中専門参考人 だから、実際に飲水量の結果からにしても、アルミニウムがどれだけ摂取されたかというのはわかるわけだから、その摂取されたアルミニウムの量でこの生殖発生毒性試験というか、生殖発生を評価するということに関しては、私は問題ないと思っているのですが。

○今井田座長 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 それは、例えば十分な量の摂水ができていない状況で、当然水を飲まなければ餌も食べないことになるわけで、そのような状況下でも摂取されたアルミの量から、その毒性を評価することができるかと今おっしゃったのですか。

つまり、確かに摂水量からアルミの暴露量は計算することができるかもしれないのですが、その条件が、水を飲む量が通常よりも低く、当然餌を食べる量も低く、体重低下などにあらわれている状況下で摂取されたアルミ量が測定できることをもって、アルミのその量における毒性をこの実験から判断できると考えてもいいということでしょうか。

○田中専門参考人 そうなのですが、それはたしかほかの論文にもあったかもしれないのですが、例えば本当にもう親が死んでしまうとか、途中で試験が成立できなくなるぐらい摂取量が少なくてそうになってしまうという影響がそこまで強ければ、当然評価はできないと思うのですが、この試験としては、ちゃんと子供を産んで、体重や成長阻害は起きていたかもしれませんが、それなりに育てられたということに関して言えば、生殖発生毒性試験としては評価できると思うのですが。

○今井田座長 どうぞ、江馬先生。

○江馬専門委員 Hirata-Koizumi らの論文に関してですが、摂水量は全群で低下しているのですが、母体重の低下はないが、児動物の体重低下が最高用量では見られたという実験です。通常、摂水量が減少すれば、摂餌量が減って体重が落ちると思うのですが、それはなかったということなので、エンドポイントによるかとは思いますが、全面的にだめだとか、全面的にいいとかという問題ではなくて、エンドポイントによれば評価できるエンドポイントもあるし、評価できないエンドポイントもあるのだらうと思います。

○今井田座長 どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 そもそも、摂水量が減ったというのは、どの程度減ったのですか。

○今井田座長 これは一応、用量依存性に減ったのですよね。ただ、でも一番低い用量から有意に減少したということですよ。

○中江専門委員 有意かもしれないが、体重が変わらなかったということもあるので、必要だけ飲んでいるのであれば、影響が全く出ないことはないかもしれないが、逆に大丈夫かもしれませんよね。だから、実際にどれくらい減ったかが問題なのであって、統計学的に有意かどうかはその次の問題ですよ。

○今井田座長 データは追加文献 19 番のオリジナルのペーパーに記載されている番号で 223 ページの Fig.1 ですね。Water consumption。なるほど。

○中江専門委員 これ、餌の摂取量は減っていないのですね。

○江馬専門委員 減っていないです。

○中江専門委員 餌は食べているのですね。

○今井田座長 本当だ。Food consumption は変わっていないではないですか。

○中江専門委員 だから体重が変わらないのですよね。

○今井田座長 摂餌量も減ったのではなかったか。

○中江専門委員 摂餌量は Fig.2。

○今井田座長 ですよ。でも、この説明の中にそのようなものはなかったでしたか。摂水量だけか。

○中江専門委員 摂水量だけです。

○今井田座長 確かに、これを見ると、用量依存性に摂水量は減っています。摂餌量に関しては余り差がない。どうですか、中江先生、これ。追加文献 19 番の Fig.1 等が雄です。それから Fig.4 が雌……。違う、雄。あれ、4 つとも雄……。

○中江専門委員 追加文献 19 番のものも追加文献 20 番のものもどちらも、摂水量は減っているが、摂餌量と体重に関して、少なくとも母動物には変化がないのです。だから、この状況で、先ほどお話があったような子供の神経発達あるいは性発達に影響があるような発育遅延が起こるのでしょうか。それを専門的にもう一度お聞きしたいのですが。

○今井田座長 どなたに聞いたらいいですか。宇佐見先生、コメントをいただけますか。どうですか。

○宇佐見専門参考人 水との関係ということですか。

○中江専門委員 母動物の摂水量は減っているが、摂餌量と体重は変わらない状況であって、それが先ほど言われたような神経発達と性発達に変化をもたらすような発育遅延に結びつくと考えべきなのではないかということですか。

○宇佐見専門参考人 この水が減った、そういう栄養的な発育の遅延で神経に影響があるかという話ですか。

○中江専門委員 いや、この状況でそういう栄養障害があったと評価すべきかということです。

○宇佐見専門参考人 それはちょっと難しい話なのですが、少なくともこの減り方はちょっと大きいのと、先ほどちょっと私が言いましたのは、子供のほうに影響があるのは、親に影響があったのを介してではなくて、離乳のころに自分が水を飲み始めたときの水を飲

む量が少ないから影響が出ているのではないかという話で、それで生殖……。

○中江専門委員 ごめんなさい。ちょっといいですか。すみません。子供も確かにおっしゃるとおり摂水量は減っているのですが、体重とか摂餌量も F_1 では余り変わらないのです。だから、母動物と同じ状況なのです、 F_1 は。

○梅村専門委員 減少した。

○今井田座長 生まれたときは同じ体重ですが。

○中江専門委員 ちょっと減っているのか。

○今井田座長 減ったという。

○宇佐見専門参考人 離乳のころに減るということで、母動物 F_0 は 5 週齢から投与しているのですが、 F_1 の場合は、離乳が 21 日なので、3 週齢から投与していることになるのです。だから、投与するアルミニウムに直接さらされている時期というのは F_0 と F_1 で違うのです。幼弱なときに F_1 のほうがアルミに直接暴露されているということになります。だから、そのアルミの影響があるのかどうかは微妙で、ここがもう離乳のころから子供の摂水量はかなり減っているんで、動物というのは小さいときは特に水分が多いので、その辺の影響が大きく出ているのかもしれないのですが、Poirier の論文を見ると、結構大きくなってからも、摂水量が変わらないのに体重が減っているところを見ると、アベイラビリティ等の違いはあるのですが、アルミの影響は体重に結構、摂水量云々でなくても効いてくるかという感じもしているのですが。

それから、私は勘違いしていたのか、握力以外に 100 では全然影響が出ていなかったのか。何かその辺もよくわからなくて。なので、そこを重視するなら、オリジナルのデータは必要なのか。実際どの程度握力が減っているのかはちゃんと確認しておかないとダメかということです。

○今井田座長 その点に関しては、データを取り寄せるように努力してもらおうということで一回解決したいと思います。今の点はいいですか。ここは難しいところですよ。どうぞ。

○梅村専門委員 42 ページの 18 行目などに、摂餌量について、「 F_0 及び F_1 の 3,000 ppm 投与群の雌雄で投与開始から投与 3 週間後まで減少、 F_0 と F_1 の投与群の雌で、授乳 3 週間目まで用量依存的な減少、600 と 3,000 ppm 投与群では有意な減少が認められた」とここには書いてあるのですが、この記述自体、データを正確に反映しているのでしょうか。

○今井田座長 これは大丈夫だよ。

○宇佐見専門参考人 いいですか。この辺のデータは、私もたしか、パブリッシュされたものでは余り用量依存的かどうかはよくわからなくて、できればもとの Fujii さんのデータが見たいとかということとはちょっとお話ししたのですが。

○今井田座長 そうですか。この Hirata-Koizumi らの報告に関してもということですね。

○宇佐見専門参考人 ええ。そういう細かいデータがちょっとここからはわからないので、

このパブリッシュを調べればわかるかと。

○今井田座長 わかりました。これも日本のものなので、もしかしてとれるかもしれないのですが、これに関しても取り寄せてもらいましょうか。何か、中江先生。

○中江専門委員 アルミ含有添加物追加関連の、先ほどの追加関連文献 30 番とか 31 番というのが報告書ですよ。ここで見る限りちょこちょこあるのですが、体重や体重増加量や摂餌量を見ると、確かに「増加抑制傾向がある」とか、「たまに有意な低値がある」とか、特に最高用量については書いてあるが、ほかのものは大ざっぱに言えば余り差がないとかということになっているのです。さっきの論文のほうのグラフで見る限り、一番高い用量は多少下がっているように見えますが、その変化は言うほどでないですよ。

○江馬専門委員 試験報告書は詳しく書きますので、有意差があったところは必ず記載していくわけです。論文にするときには、それは毒性学的な意味があるかという観点で書いていくので、そこまで細かく書かないという違いだと思います。それで、Poirier さんの論文というのは、極めて試験報告書に近い形というか、やたらに試験結果が詳しいのです。多分、毒性影響として評価していないことまで詳しく書いてある。だから、非常に読みにくい論文になっています。

○今井田座長 でも、肝心のデータが出ていないのですね。

○江馬専門委員 Poirier さんは肝心だと思ったのですが、試験実施者はそれを重要視していなかったのかもしれませんが。

○今井田座長 これはどうしたらいいのですか。この論文、評価書の記載のところの書き方が、ちゃんと実験データが反映されているかどうかというのは、これは報告書がこう書いているわけですよ。それをこちらに書いているのですよね。

○中矢係長 JECFA の報告書を参考にしながら、原著に沿った記載にしています。

○今井田座長 では、これがちゃんとデータを反映しているかどうかというのをちょっと見ていただいたほうがいいように思うのですが。

○江馬専門委員 見た人が違うので、この評価書案の文章というのは違いが出てきて当たり前で、僕はこういう評価書案は短いほうがいいと思っているので、極めてコンパクトにしているということで、Hirata-Koizumi さんの論文を宇佐見先生と田中先生が詳しく書いてくれたという違いだと思います。

○今井田座長 ではどういたしましょうか。これも宇佐見先生……。

○宇佐見専門参考人 詳しく書いたというよりも、見て、できるだけというほどでもないですか、一応要らないものはとりあえず削ってはいるという感じで、JECFA のほうを見ると、もうちょっとほかのこともいろいろ書いてあったりするのですが、それがこの書き方を統一するという意味もあるらしいので、余りそこもいじられないようなつくりだったりしています。

○今井田座長 そうですね。ここだけ先生たちに見ていただくとしてあれなので、申しわけないのですが、この辺の書き方が、ほかのところと合わせてもらって、さらにデータ

をそのまま反映しているかどうかもう一度確認していただいて。

○宇佐見専門参考人 それを反映しているかどうかは、一応とりあえず、少なくとも矛盾はないことはチェックしていますが、見ている全体を。

○今井田座長 そうですか。

○宇佐見専門参考人 その細かいところで用量依存的とかというところは、もとのデータになくてチェックできなかつたのでという話だけで、全体としてはもう一応これで合っているというか、矛盾はないというところはチェックしていますが。

○今井田座長 わかりました。

いかがですか。最初の 2 つのところは宇佐見先生、田中先生に確認してもらって、Poirier さんの論文のところは江馬先生が主に修正してくれているということで、ニュアンスが微妙に違っているということだろうと思うのですが、ならばどうしたらいいのでしょうか。

○高橋課長補佐 2 つありまして、1 つ目は、ちょっと長いという御指摘もあったのですが、評価書案の文章についてです。まず、JECFA の評価書などを参考にして、事務局でたたき台を用意させていただき、今回のこの 2 論文に関しては宇佐見先生、田中先生に確認をいただいております。たたき台から文章が長かったのですが、そこは御了承いただいて、科学的な点も御確認いただいているものと考えています。2 つ目は、先生方から 3 つの論文に関して生データが見られないかという指摘がありましたので、事務局で、日本の試験に関しては厚生労働省に確認し、もう一つの Poirier らの試験はどこまで提供いただけるか確認するという形で、一回引き取らせていただくことも可能かと思えます。

○今井田座長 ありがとうございます。では、すみませんが、今日のところはそういう方向でペンディングにしたいと思うのですが。三森先生、どうぞ、お願いします。

○三森委員 それに伴ってですが、Poirier さんの文献では、吸収率、バイオアベイラビリティでクエン酸アルミニウムが非常によいということですが、この評価書案の前のほうの、19 ページですか。

○今井田座長 評価書の 19 ページ。

○三森委員 吸収率のことが書いてあるのですが、19 ページの 18~19 行目に書いてあります。これを見ると、クエン酸アルミニウムは 0.078%、その次に硫酸アルミニウムは 0.21%ということで、桁が違うぐらい吸収率がよいです。

○今井田座長 硫酸アルミニウムのほうがいいですね。

○三森委員 はい。ですから、この矛盾がどうしても尾を引いてくるのではないかと思うので、その辺も Poirier さんの文献をもう少し見ていただいて、そのように結論できるのか。JECFA は、クエン酸アルミニウムの吸収率がよいということを理由にして最終的に PTWI を出しておりますので、今回の御議論でいくと、むしろ Poirier さんよりも下の硫酸アルミニウムの Fujii らの実験のほうが 8 mg になりますね。こちらの NOAEL が低くなりますので、これとの兼ね合いということで、次回のディスカッションのときにはとて

も大事なことになると思いますので、その辺も含めてお調べいただけたらと思います。

○今井田座長 そうですね。可能であれば、それをお願いしたいと思います。どうぞ、事務局。

○中矢係長 補足させてください。三森先生が今言及された 19 ページの知見については、原著論文が得られておりません。前々回、体内動態の審議をいただいた際に、この知見については原著論文を確認することが望ましく、確認できないかどうか検討するという事になっておりました。なので、本知見についての調査会としての扱いはまだペンディングとなっております。

○今井田座長 それは、だから、調査しているという理解でいいですか。

○中矢係長 そうです。

○今井田座長 わかりました。ということのようです。だから、ここの三森先生に指摘していただいた 19 ページの吸収率云々のところは、データが変わるかもしれないということですね。

○中矢係長 そうです。

○今井田座長 ということなのですが、いずれにしろこれは、JECFA でもこの吸収率がいい云々というのは一つのポイントになっていたということもありますので、可能であれば、それぞれの論文のところでクエン酸アルミニウムとか硫酸アルミニウムの吸収のことがわかれば、検討に加えていただきたいということです。でも、わかりますか、論文のところで。可能性としてお願いしたいと思います。

山添先生、どうぞ。

○山添委員 今の吸収率に関してなのですが、その全く逆のデータが 15 ページにあるのです。15 ページの 5 行目から 12 行目までのデータのところに、これも JECFA で引用されているということで、多分こちらをとったのだと思うのですが、ここのところで尿中排泄から見ているデータがありまして、下から 2 行目のところに「クエン酸アルミニウムの尿中排泄率は 50~100 倍であったとされている」と。だから、JECFA がどういうデータを根拠にクエン酸のほうの塩は高かったかというのは、やはり重要なポイントだと思います。

○今井田座長 なるほど。先生、今の「クエン酸アルミニウムの尿中排泄率は 50~100 倍」というのは、何より 50~100 倍高いのですか。アルミ。

○山添委員 その溶解性との間のところで吸収率との関係があったと言っていて、だから、ここのところは本当にこの意味はちょっとよくわからないのですが、この辺はもう一度確認しないと。

○今井田座長 そうですね。塩による吸収率の違いが、ちょっと問題というか、ポイントのようですので、それも含めてわかれば、その辺も調べていただきたいと思います。

とりあえずきょうは、今のそれぞれの論文の生データといいますか、オリジナルのデータをもう少し見せていただいて、そしてこの実際に書かれている内容にうまく反映してい

るかかどうかというのをもう一度確認していただきたいと思いますので、よろしくお願ひします。

この生殖発生毒性のところは、きょうは結論は出ませんが、そのほか何かコメントがございましたら、お願いします。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 そのデータを取り入れて、調査会に出す前に専門家の方に見ていただくのですが、そのときに、先ほど私がちょっと言ったことですが、統計学的に有意に低かったり、あるいは逆に高かったりしたとしても、それが総合的に生物学的な意味を持つ変化であるのかどうかということは、釈迦に説法ですが、加味して御意見を伺えればありがたいと思うというのが一つです。

もう一つは、現在の 43 ページの 15 行から 18 行目、それから 45 ページの 4 行目から 6 行目、これは同じことが書いてあるのですが、本専門調査会は「握力の低下は発育遅延によるものとする」とありますが、これはその前に言っている 2 つの論文、そのすぐ前に、JECFA は握力が測定されていないと言っていると。ちょっと続きがよくわからないのですが、これはどういう意味なのでしょう。

○中矢係長 この Fujii 及び Hirata-Koizumi らの二報以外の論文で握力の低下などが見られていることを踏まえて、JECFA は握力低下が重要だとしておりますが、他の論文で見られている握力低下は発育遅延に基づくものと思われまふ。Fujii 及び Hirata-Koizumi らの二報でも発育遅延が認められていることから、必ずしも握力を測定していただくなくても、発育遅延をエンドポイントとして他の論文との比較ができ、安全性評価が可能であるという趣旨です。おっしゃるとおり、わかりにくいと思いますので、修正について先生達と相談させていただきます。

○中江専門委員 それは日本語として全然わからないし、もしそうなのであれば、総合評価として最後にまとめて書くならともかく、この 2 つの論文のそれぞれの後につけるのは、意味が全くわからないです。

○中矢係長 おっしゃるとおりなので、修正について相談させていただきます。

○今井田座長 ここはまだかなり immature なので、これから修正してもらうということで、まず本当に immature の状態に出ているということです。また、これも含めて修正を加えるようにしましょう。

では、そのほか、コメントはいいですか。三森先生、どうぞ。

○三森委員 生殖発生毒性ではなくてよろしいでしょうか。

○今井田座長 どうぞ。

○三森委員 既に審議終了となっている一般毒性のほうなのですが。

○今井田座長 どうぞ。何ページ。

○三森委員 34 ページの 34 行目のところの文献です。これは Abd-Elghaffar ら (2007) のウサギを用いた 3 か月間の飲水投与試験ですが、これは、前回は 1 用量だけだったので、NOAEL を求めることは適切でないということで終わっているのですが、こ

の 1~1.3 mg 投与群ですが、3 か月間投与すると、次のページを見ていただくと、1 行目、2 行目の辺から病理学的な変化が載っておりまして、明らかな毒性所見が載っています。これは、1 用量しかないということで、NOAEL を求めることが適切でない結論されているのですが、この用量をもう一回見ていただけませんか。34 ページの 36 行目のところに「アルミニウムとして約 1~1.3 mg/kg 体重/日」とあります。これは、JECFA が出している PTWI は 30 mg から来ているわけであって、それよりも低い値でも毒性が出ているということですから、NOAEL よりも、LOAEL と考えられるわけです。これは、使用したケミカルが塩化アルミニウムですが、この用量で 3 か月間投与すると神経毒性が起こるという所見を無視することは難しいのではないかと思います。今後 TDI あるいは PTWI を出す場合に、この値が lowest LOAEL になり得るかもしれないということで、これについても議論するなり、これはこれこれこういう理由で評価には使えないなど、何らかの文章を追記しておくべきです。35 ページの 7~8 行目のところの文章では、「NOAEL を求めることが適切でない」というだけでは少し無理があるのではないかと思います。

○今井田座長 なるほど。ありがとうございます。これは、多分 1 用量だけだからということで、NOAEL を求めることはできないということにしたのではないかと思います。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 おっしゃるとおりでありまして、ただし、6 行目~7 行目に書いてございますが、本試験で NOAEL は求めるのは適切ではないが、「中枢神経毒性について重要な情報を与える」と明記してあります。だから、この論文のデータは非常に重要ですよということは言って、むしろ強調したつもりです。

○三森委員 最終的に総合評価をしていくときに、ここの表現にもう少し何かつけ加えておいたほうがよろしいということです。

○今井田座長 どうぞ、お願いします。

○山添委員 その塩化アルミニウムも含めてなのですが、酸性リン酸アルミニウムの資料の 39 番をあけてください。それで、39 番の 239 ページの右の上のところに Table 1 というのがあります。ここのところに、ラットに投与したときのアルミニウムの尿中排泄を比較した塩と、それからサイトレート、クエン酸を入れたときの単独あるいは塩として入れたときそれぞれのデータがありまして、右の一番端を見ていただくと、先ほどの何十倍の差というのが右のところの数値から出てきたものと思われま。

ここのところで、アルミニウムクロライドも実はあるのです。ところが、アルミニウムの排泄で見ると、0.037 しかないのです。すなわち、今回のデータ全てに共通することなのですが、本当にアルミニウムのイオンの影響なのかどうかということをはきちんと判定しないと、今回、アルミニウムの問題を議論しているのに、アルミニウムクロライドの問題なのか、あるいは別の塩の硫酸なのかという問題が常に混在するので、こういう行ったり来たりする結果になって、多分 JECFA も、この間も言いましたが、この辺のところから、

一番吸収のいいアルミニウムサイトレートを使って判断するという事に恐らくなつたのだと思うのです。そういうところを見失ってしまうと、また右往左往するので、ちょっと気をつけなければいけない。

○今井田座長 ごもつともですが、どうしたらいいのかと思って。どうぞ。

○江馬専門委員 餌からも入るので、多分この実験は、餌中のアルミは測っていないと思うのです。餌中のアルミ、それから水、そういう環境のアルミニウムの含量を測っている実験は結構少ないです。多分餌中の割合でも下限と上限はえらく違うと思うのです。その下限のものにアルミを添加したのか、一番高いものに添加したのかで随分違ってくるので、この試験ごとで餌中のアルミニウムを考慮しているのかどうか、あるいは全試験で上限・下限がどのぐらい違うかということは記録しておいたほうがいいと思うのですが。

○今井田座長 それは、各論文に当たればできますか。

○江馬専門委員 少なくとも書いてあるものは、測ってあるものだと。

○山添委員 多分、昔の論文はほとんど測ってなくて、結局これが問題になってから以降、みんな最近の論文だけ、測っているのだと思います。

○今井田座長 可能なものはもちろんそうすべきですね。環境中というか、水の中とか、餌とか。

○江馬専門委員 論文中に記載のあるものは測っているのですが、現実的にはそういう論文で評価するしかないのではないのでしょうか。

○三森委員 すみません。JECFA でこれをどのように評価したのかが知りたいです。Evaluation Report に、これは却下といった何か記録があれば、それでよいと思うのですが、餌中のアルミニウムから、吸収率から……。

○今井田座長 それはどうですか。わかりますか。事務局。

○高橋課長補佐 追加文献 4 が JECFA の 2011 年のモノグラフであり、記載されているかと思いますが、すぐに回答できず申し訳ありません。

○今井田座長 梅村先生、何か、もしよければ。

○梅村専門委員 ちょっと僕も今、三森先生御指摘の実験についてどう評価したかの記憶はわからないのですが、ただ、何度も申し上げますように、原則的にクエン酸アルミで評価しようということで、クエン酸アルミを使った実験についての議論を行ったという記憶はあります。

○今井田座長 今、三森先生が御指摘になったのは、塩化アルミニウムでの影響ということなので。

○梅村専門委員 JECFA の会議の仕方というのは、2 週間アルミだけやっているわけではないので、かなり事務局任せの部分もあって、議題を集中して討論するので、例えば今回の様にクエン酸アルミを使った実験で評価するかどうかの点では十分な議論をしますが、そこに結論が出たなら、その他のアルミの試験はばさばさっと切ってしまうと、クエン酸アルミの試験についてだけ議論を集中します。同様に、日本の今回のデータも、先ほど御

説明したような結論が出るところまでは十分な議論をしますが、結論が出た以上はもうその先は一切内容には踏み込みません。したがって、改めてそのところはどうか判断したのかというのはちょっとわからないのです。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

では、先ほどの三森先生御指摘の点は、一応ここにも記載があるということです。「神経毒性について重要な情報を与えるものである」というところに集約されているということで、これが最後まで残るようにというか、評価するときに重要な一つの情報になるようにということです。それと、ただ、一つの用量だけだという点はあって、NOAEL という評価には用いられないということです。それでよろしいですか。

これはまだ後があるのですが、どうぞ、三森先生。

○三森委員 JECFA のレポートでは、これを却下している理由は、アルミニウムが餌中にどのくらい入っているかどうかがわからないということが理由のようです。

○今井田座長 わからない。だからやめたと。なるほど。

○梅村専門委員 先ほど中江先生がおっしゃったように、この実験自体を、用量などを用いて評価することはできないが、アルミが神経毒性を引き起こす可能性を示したという意味から、本試験は重要な情報を与えるものであると思います。たしか、そういう議論をしてこの文章を残したような記憶があります。

○今井田座長 なるほど。こういうディスカッションをしたというところは非常に重要なところでございまして、それをちゃんと記録に残していきたいと思います。

では、これはまだいろいろとありますので、とりあえずきょうのこのディスカッションはここまでにさせていただいて、宿題を少しもらって、新しい情報を得た上で再度また協議したいと思います。よろしいでしょうか。

すみません、遅くなってしまいました。大分時間がたってしまいました。ただ、重要なポイントだと思いますので、時間をとるのもやむを得ないかと思っております。

では、とりあえずここをサスペンドして、遺伝毒性の審議が残っていたかと思うので、次に遺伝毒性のところに入りたいと思いますが、よろしいですか。

では、事務局から遺伝毒性のところの説明をお願いします。何ページになりますか。

○中矢係長 遺伝毒性につきましては 23 ページから始まっております。前回まで一度審議はいただいておりますが、今回、新しい知見を追加しております。それが 25 ページの 9 行目からですので、そこから説明させていただきます。

前回までの経緯を説明させていただきます。アルミノケイ酸ナトリウムと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の 3 つの添加物について審議をいただいているところでございますが、遺伝毒性についてはアルミノケイ酸ナトリウムとケイ酸カルシウムアルミニウムについては十分な知見が認められたのですが、25 ページ 5 行目に記載の酸性リン酸アルミニウムナトリウムについては十分な知見が認められなかったことから、その他のアルミニウム塩に係る試験成績も併せ、総合的に酸性リン酸アルミニウムの

審議をするために知見を追加しているものでございます。

25 ページ 10 行目、DNA 損傷を指標とする試験でございます。塩化アルミニウム、酸化アルミニウム、硫酸アルミニウム、リン酸アルミニウムについて、細菌を用いた DNA 修復試験が実施されておりました、陰性であったということでございます。

20 行目、塩化アルミニウム、硫酸アルミニウムについて、細菌を用いた SOS クロモテラストが実施されておりました、代謝活性化系の有無に関わらず陰性であったということでございます。

28 行目、硫酸アルミニウムカリウムについて、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されておりました、代謝活性化系の有無に関わらず陰性であったとされております。

26 ページの 4 行目、塩化アルミニウムについて、マウスリンフォーマ TK 試験が実施されておりました、代謝活性化系存在下で陰性であったということでございます。

11 行目、硫酸アルミニウムカリウムにつきまして、CHL/IU を用いた染色体異常試験が実施されておりました、代謝活性化系非存在下で陰性であったということでございます。

17 行目、硫酸アルミニウムにつきまして、ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験が実施されておりました、500~200 μM で小核の増加が認められましたが、用量相関性は認められなかったということでございます。

以上のとおり、試験を 6 つ追加いただきました。これらと、また前回の審議で評価いただいた試験も含めまして、27 ページの 23 行目から、まとめ文の更新をいただいておりますので、御説明いたします。

「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かった。酸性リン酸アルミニウムナトリウムについては特記すべき報告がなく、ケイ酸カルシウムアルミニウムについては陰性の報告が 1 件あるのみであった。その他のアルミニウム塩については、各種遺伝毒性の報告が散見されるのみで、それらはほとんど陰性であり、一部、*in vitro* で小核形成頻度の増加や、特殊な条件で DNA 修復能の低下に関係する可能性を示唆する報告はあるが、いずれも軽微であった。したがって、本専門調査会としては、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については、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」といただいております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

これは、山田先生、コメントをお願いいたします。

○山田専門委員 今、事務局の方に御説明いただきましたように、今回は、実際は 3 品目なのですが、それ以外のアルミニウム塩のデータが少しありましたので、いずれも陰性という結果なのですが、あえて載せさせていただきました。それをもってちょっとデータが少ない部分を補えるかと考え、27 ページの 23 行目からのようなまとめにさせていただきました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

まとめのところも修正していただいておりますが、遺伝毒性のところでは何か、先生方、コメントはございませんでしょうか。

よろしいでしょうか。「特段、生体にとって問題になるような遺伝毒性はない」という判断でございます。よろしいですね。

それでは、次に進みたいと思います。ヒトにおける知見についてに……。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 ちょっと確認というか、質問なのですが、38 ページの 2 行目に、「JECFA は」云々で「LOAEL を 50 mg/kg 体重/日としている」のは、どこからこの 50 という数字が出てきたのでしょうかというのと、同じような問題というか、わからないのが 42 ページの 3 行目、塩化アルミニウムの LOAEL を 200 mg/kg 体重/日としているのはどこから出てきたのか、教えていただけませんか。

○今井田座長 これは生殖発生毒性の話に戻っているのですね。38 ページの 2 行目、「LOAEL を 50 mg/kg 体重/日」。これは、江馬先生、わかりますか。要するに、その前の文章でこれが出てこないということですね。

○江馬専門委員 そうです。

○今井田座長 今言われた 38 ページ 2 行目の LOAEL と、それから 42 ページ 3 行目、「アルミニウムの LOAEL を 200 mg/kg 体重/日」とした、ここですね、中江先生。

○中江専門委員 そうです。

○今井田座長 この 200 の根拠について、ちょっと確認していただきたいと思います。よろしくをお願いします。

宿題ということでよろしいですか。ありがとうございます。

遺伝毒性のところに戻りますが、遺伝毒性のところではコメントはございますか。よろしいですね。

では、次にヒトにおける知見のほうに入りたいと思います。ヒトにおける知見は 49 ページからだと思いますが、事務局から説明をお願いします。

○中矢係長 49 ページから、ヒトにおける知見でございます。

まず、2 行目の骨への影響から御説明いたします。アルミニウムを含む制酸剤を大量に使用して骨格変化が認められた数例の大人、子供、幼児の症例報告がございます。制酸剤の摂取によりリン酸塩が消失し、骨が変化するものであるという報告がなされております。

11 行目、同じく制酸剤を 8 年間摂取し、右足の痛みを訴えた 39 歳女性の症例報告があります。骨表面にアルミニウムの沈着が認められたとされています。制酸剤の摂取中止により、症状改善が認められたということでございます。

21 行目、股関節骨折の患者 103 例について、症例対照研究が行われております。29 行目ですが、アルミニウム含有量と股関節骨折のリスクとの関連は認められなかったという

こととございます。

33 行目ですが、**Standard Aluminium solution** というものと **Low Aluminium solution** というものを幼児期に投与して、15 年間追跡する試験が実施されております。50 ページの 4 行目ですが、アルミニウムの暴露量によって **BMC** (骨塩量) への影響は認められなかったということとございます。

10 行目から、アルツハイマー病を含む神経疾患についての知見をまとめております。まず 11 行目、症例報告からです。

12 行目、**ALS** 又はパーキンソン病で死亡した 3 例と非神経障害で死亡した 5 例の脳内アルミニウム濃度の測定が実施されております。その結果、**ALS** 又はパーキンソン病で死亡した 3 例と非神経障害で死亡した 5 例のうち 1 例で、その他の 4 例と比べ高いアルミニウム濃度が認められ、海馬神経にもつれが認められたということとございます。

20 行目、英国の **Camelford** で水道水中のアルミニウム濃度が最高 **620 mg/L** となる事例があり、その後 2004 年に神経学的症状のために死亡した 58 歳の **Camelford** 住民を含む 3 例の症例が報告されております。脳組織の検視において、散発性早期発症 β -アミロイド血管障害のまれな形態、わずかであるが、皮質と海馬で神経線維のもつれが認められたとされております。深刻な影響が認められた皮質領域に高濃度のアルミニウムが認められたということとございます。

31 行目の知見でございますが、アルツハイマー病の患者 6 例と非認知症の 6 例の皮質辺縁系神経のアルミニウム局在を調べる試験が実施されております。38 行目、ヒトの神経中の **NFT** が細胞質のアルミニウムと結合して発達し、アルミニウムはこれらの形成に関連している可能性があるとして示唆されております。

51 ページ 5 行目、アルツハイマー病患者の脳の分析試験が実施されておまして、老人斑の中心のアミロイド線維にアルミニウムの蓄積が認められたということとございます。

11 行目、同じように脳の分析試験が実施されておまして、15 行目、**NFT** は、アルミニウムと高リン酸化タウの双方に染色されるものであり、アルツハイマー病患者の脳においてアルミニウムと高リン酸化タウがともに局在する可能性が示唆されております。

20 行目、呼吸器感染症の後、昏睡に陥り、緩やかに植物状態へ進行した 20 歳女性 1 例が紹介されております。28 行目の考察ですが、当該症例で認められた疾患はアルミニウムが原因である可能性があるとしてされております。

32 行目から地域相関研究をまとめております。

33 行目、飲料水中のアルミニウム濃度とアルツハイマー病等の神経疾患との関連を調べる研究が実施されておまして、37 行目、アルツハイマー病による死亡の相対危険度は、飲料水中のアルミニウム濃度が **0.05 mg/L** 以下の群と比較すると、それ以上の群の男性で 1.15、女性で 1.19、**0.2 mg/L** 以上の男性で 1.32、女性で 1.42 であったとされております。パーキンソン病、**ALS** については飲料水中のアルミニウム濃度による差は認められなかったということとございます。

52 ページ 6 行目です。アルミニウム濃度の高い水源があるトルコ北西部の 73 例とほかの地域の 164 例で、血液試料の解析が実施されております。その結果、被験者の血清アルミニウムレベルについて、地域差が認められなかったということをございます。また、認知症スコアの分布や神経障害についても、地域差は認められなかったということをございます。

14 行目から横断研究です。40~69 歳の集団につきまして、飲料水中のアルミニウム濃度とアルツハイマー病との関係を調べる横断研究が実施されております。19 行目の後半、アルツハイマー病の相対危険度は、飲料水中のアルミニウム濃度が 0.01 mg/L 以下の群と比較すると、0.11 mg/L 以上の群で 1.3~1.5 であったが、用量依存性は認められず、年齢による調整を行うと相対危険度は 1.4~1.7 になり、用量依存性が認められたということをございます。認知症やてんかんにつきましては飲料水中のアルミニウム濃度による差は認められなかったということをございます。

28 行目から、フランスの 2,792 例につきまして飲料水中のアルミニウム濃度とアルツハイマー病との関連を調べる横断研究が実施されております。調整を行ったアルツハイマー病の相対危険度は、飲料水中のアルミニウム濃度が 0.01 mg/L 上昇するごとに 1.16、0.1 mg/L 上昇するごとに 4.53 上昇したとされております。

36 行目、飲料水のアルミニウム濃度が高い地域と低い地域に 15 年以上居住している 800 例について横断研究が実施されておりました、アルツハイマー病テスト結果に居住地域のアルミニウム濃度による差は認められなかったということをございます。

53 ページ 5 行目、透析患者である認知症患者 20 例と非認知症患者 25 例につきまして横断研究が実施されております。その結果、血中アルミニウム濃度につきまして、透析患者の中では、非認知症患者群と比べて認知症患者群で高い値が認められたということをございます。

18 行目から症例対照研究です。19 行目、アルツハイマーと診断された 170 例と対照群 170 例をもとに症例対照研究が実施されております。その結果、下に注釈を記載しておりますが、茶飲料には 100 g 当たり 0.05~1.07 mg のアルミニウムがあるということです。その茶飲料の摂取とアルツハイマー病との関連は認められなかったということをございます。1 日に茶飲料を 4 杯以上飲むことに係るアルツハイマー病のオッズ比は 1.42 であったということをございます。

27 行目、カナダで初老性認知症と診断された 55 歳以上の 2,344 例、対照群 2,232 例をもとにした症例対照研究が実施されておりました、相対危険度は、32 行目の後半、有意な影響は認められなかったということをございます。

36 行目、カナダでアルツハイマー病と診断された 258 例、対照群 535 例をもとに症例対照研究が実施されております。アルツハイマー病のオッズ比は 1.40 であり、関連は認められなかったということをございます。

54 ページ 7 行目、英国北部で認知症と診断された 109 例、対照群 109 例をもとに症例

対照研究が実施されておりまして、飲料水中のアルミニウム濃度とアルツハイマー病に関連は認められなかったということでございます。

13 行目、カナダでアルツハイマー病又は初老期認知症で死亡した症例 3,161 例をもとに症例対照研究が実施されております。その結果、アルツハイマー病による死亡の相対危険度は、飲料水中のアルミニウム濃度が 0.067 mg/L 以下の群と比較すると、0.336 mg/L 以上の群で 2.42 であったとされております。75 歳以上に限定すると、相対危険度は 3.15 だったとされております。

また、19 行目～22 行目のように、0.075 mg/L 以上と以下、0.068 mg/L 以上と以下、0.085 mg/L 以上と以下で比較すると、相対危険度はいずれも 1.0 を下回っていたということでございます。

28 行目、同じく死亡時の病理組織学的検査においてアルツハイマー病と診断された患者、他の疾患を伴わない 296 例、他の疾患を伴う 89 例と、対照群 125 例、340 例をもとに症例対照研究が実施されております。その結果、相対危険度は、飲料水中のアルミニウム濃度が 100 µg/L 以上の群で 1.7、10 年間のアルミニウム摂取量で調整して同群の比較をした相対危険度は 2.5 であったということでございます。

55 ページ、英国においてアルツハイマー病と診断された 106 例と対照群をもとに症例対照研究が実施されておりまして、飲料水中のアルミニウム濃度とアルツハイマー病に関連は認められなかったということでございます。

55 ページ 10 行目、こちらでも症例対照研究が実施されておりまして、食事中のアルミニウム量とアルツハイマー病に関連は認められなかったとされております。パンケーキ等を少なく摂取する群と比べて、多く摂取する群でアルツハイマー病のリスクの増加が認められたということでございます。

18 行目、カナダにおいて症例対照研究が実施されておりまして、オッズ比は、飲料水中のアルミニウム濃度が低い群と比べると高い群で 2.67 であったとされております。

26 行目、制酸剤の使用によるアルツハイマー病罹患への影響を調査した 13 の疫学試験のレビューが実施されておりまして、制酸剤の使用とアルツハイマー病に関連は認められなかったということでございます。

32 行目、ALS と診断された 22 例と対照群 40 例をもとに症例対照研究が実施されておりまして、足指の爪に含まれるアルミニウム量と ALS に関連は認められなかったということでございます。

38 行目、フランスにおいて、症例対照研究が実施されておりまして、認知障害と飲料水中のアルミニウム濃度に関連は認められなかったとされております。

56 ページ 10 行目からコホート研究をまとめております。11 行目、男性 2,000 例につきまして 30 年間のノコホート研究を実施しております。

19 行目ですが、飲料水中のアルミニウム濃度が 0.085 mg/L 以上かつフッ化物濃度が 0.13 mg/L 以下の群と比較すると、アルミニウム濃度が低くフッ化物濃度が高い群ではオ

ッズ比は 2.72 だったとされております。

35 行目、フランスにおきまして、男女 3,777 例についてコホート研究が実施されております。その結果、認知障害とアルミニウム濃度の関係に明らかな相関は認められなかったが、57 ページ 1 行目、pH で調製した場合のみ相関が認められたということでございます。

57 ページ 4 行目、3,777 例につきまして 8 年間のコホート研究が実施されておりますして、9 行目、認知症又はアルツハイマー病の相対危険度は、飲料水中のアルミニウム濃度が 0.0038 mg/L の群と比べると、0.1 mg/L の群でそれぞれ 1.99、2.14 であったとされております。

15 行目、アルツハイマー病と飲水中のアルミニウム摂取量の関連を調査する 10 年間の追跡試験が実施されておきまして、18 行目、飲水中の高アルミニウムとアルツハイマー病のリスクに相関が認められたとされておりますが、エビデンスは曖昧なものだったとされているということでございます。

22 行目、3,777 例について、10 年間のコホート研究、また 400 例をもとにコホート研究が実施されております。28 行目の最後、認知機能について、0.1 mg/日以上アルミニウムを摂取している例でそれ以下の例と比べ低下が認められたとされております。

32 行目の後半、15 年間の追跡試験が実施されております。その結果、35 行目、アルミニウムの摂取量が 0.1 mg/日未満の群と比べると、0.1 mg/日以上アルミニウムの群の相対危険度は 2.26 で、0.1 mg/日の増加ごとの相対危険度は 1.28 であったとされております。また、摂取量ごとに 4 つの群として見ると、58 ページの 1 行目にいきまして、最低量投与群と比べると、最高量投与群で相対危険度が 2.34 であり、有意であったということでございます。5 行目ですが、ただし、本試験はアルミニウム最高用量投与群の症例が 13 例、そのうち認知症及びアルツハイマー病患者が 6 例と少なく、また、食物からのアルミニウム摂取について考慮されていないということでございます。

10 行目から介入試験でございます。11 行目、アルツハイマー病又は他の認知症の可能性があると診断された患者 16 名、患者年齢に対応した対照群 17 例、若年ボランティア 10 例につきまして、プラセボ又は水酸化アルミニウムによる 3 日間連続投与の後、3 週間の排出期間を経て、さらに 3 日間投与させる無作為割付臨床試験が実施されております。その結果、神経心理学的試験において、グループ間、個人間でのスコアの変化は認められなかったということでございます。

アルツハイマーは以上です。

28 行目から死亡に係る知見をまとめています。29 行目、イギリスの Camelford におきまして、アルミニウム汚染のあった地域で死亡した 11,114 例と汚染されていない地域で死亡した 5,359 例をもとに症例対照研究が実施されておきまして、汚染の有無と死亡に関連は認められなかったということでございます。

58 ページ 37 行目、職業暴露による影響でございます。アルミニウムの職業暴露と認知

能力及び運動能力との関連性に関するメタアナリシスが実施されております。その結果、アルミニウム暴露群で運動能力の低下が認められましたが、digital symbol testでのみ有意な影響が認められたということでございます。著者らは偶然の可能性があるとしております。

12 行目、複数のさまざまな職業の職業暴露試験がまとめられております。17 行目、4 年間の試験期間においてアルミニウム暴露労働者と対照群の間に有意な影響は認められなかったということでございます。

21 行目、アルミニウム溶鉱炉における 621 人の労働者をもとに症例対照研究が実施されております。その結果、いろいろな先天異常の知見が認められているのですが、30 行目、著者らは、症状が多岐にわたっていること、他の有害事象が認められないこと、暴露量が低いことから、先天異常と職業暴露の関係は認められないとしております。

59 ページ 34 行目から、透析脳症症候群（DES）という疾患の実験を 60 ページの 29 行目までまとめております。これらの知見につきましては、透析によるアルミニウムの暴露ということで、経口摂取と異なるため、参考扱いとする旨、森田先生より御意見をいただいておりますため、説明は省略させていただきます。

以上です。よろしく申し上げます。

○今井田座長 ありがとうございます。

このアルミに関して、ヒトのデータは大変膨大なデータがありまして、今読んでいただいた中矢さんは大変御苦労さまでしたし、確認していただいた森田先生、大変ありがとうございます。大変だったと思うのですが、森田先生、コメントをお願いできますか。

○森田専門委員 特にアルツハイマーの知見に関しては、田平先生より意見書をいただいているのですが、これについてはどういたしましょうか。

○今井田座長 どうでしょうか。後から読んでいただきましょうか。今でいいですか。どちらがいいですか。

○森田専門委員 今、では簡単に。

○今井田座長 では、紹介してください。お願いします。

○高橋課長補佐 資料 1-2 をご覧ください。田平専門参考人からコメントをいただいております。

まず一番上に、総論として書いて頂いております。現時点でアルミニウムがアルツハイマー病の重要なリスクファクターであるというエビデンスはないように思われます。といただいております。

各論以降 8 ページまで、各論文についてコメントを頂戴しておりますので、簡単に御説明させていただきます。先ほど中矢のほうから紹介させていただいた論文のうち、特に 10 本ほどの文献についてコメントをいただいております。

まず「a.症例報告」について、5 文献にコメントをいただいております。

1 つ目は追加 35 について。この文献に関しては、真ん中の方ですが、孤発性のアルツ

ハイマー病は世界中に散発しており、飲料水源に大量のアルミニウムが投入された歴史があるこの地区に多発しているという報告はないこと、また、下から 6 行目ですが、測定値のばらつきなどをコメントとしていただいています。

次に 2 ページに、症例報告の追加 36、37、38 の 3 つの論文に関して御意見をいただいています。

まず Walton 染色の論文に関しては、2 行目、ただし、この染色がどの程度アルミニウム特異的であるか定かでない、といただいています。

また、2 段落目の Yumoto らの論文に関しては、この段落の最後の方ですが、アルミニウムが老人斑の芯の部分に蓄積するとしても、それは AD の病態形成の後期ステージでの出来事と思われると。

また、その次の段落でございますが、亜鉛や銅の関与の可能性を示す論文について、3 点紹介していただいております。

次に 3 ページ、症例報告の 1 論文に関してのコメントでございます。これは Itoh らの試験です。2 段落目の最後の方になりますが、全体にノイズが高く、アルミニウムと思われるピーク以外にも高いものが見られると。また、脳のアルミニウムの化学的測定は行われていない。次の段落でございますが、アルミニウムが原因であるとすれば 6 歳以前からアルミニウムに暴露され続けていなければならないとのコメントをいただき、関連文献を 2 つ御紹介いただいております。

ここまでが症例報告に関するコメントでございます、次、4 ページをご覧ください。

「b.地域相関研究」の論文ですが、他の金属との関連の可能性、飲水中アルミニウムが異常に高値でも血中アルミニウムは変わらず、認知機能の低下もないことを示している、とのコメントでございます。

次に今度は「c.横断研究」の論文に関してですが、この研究には幾つかの問題があると思っております。例えば、アルミニウム以外の他の要素の違いが検討されていない、食品中アルミニウムとの比較、疫学調査が blind で行われたかどうか記載がない、といった問題点を挙げていただいております。

次に 5 ページ、横断研究の Guo らの論文でございます。疑問として、認知症の原因が明らかにされていない、他の金属の関与も示されているなどをいただいております。

また、これに関連しまして、長谷川ら、北口らの論文を御紹介いただき、透析患者にみられる認知症は金属以外の因子の関与もあるとの御意見をいただいております。

次に、6 ページ、田平参考人御自身の関与された論文を御紹介いただいております。一番上の段落の「我々は」以降ですが、塩化アルミニウムまたは塩化亜鉛を飲水により 9 か月間投与し、脳の病理変化を観察したという試験がなされてたとされております。老人斑も神経原線維変化も全く増加することはなく、オリゴマーの形成にも変化を認めなかったとされております。

次に、6 ページの後半、症例対照研究についてのコメントを頂戴しています。追加 50

の文献は、食習慣についてパンケーキ、ワッフルなどアルミニウムを多く含む食物を多く食べている傾向がみられたとの論文でございますが、アルミニウムを多く含むお茶の消費量には関係がない、糖尿病は危険因子の一つであるといったコメントをいただいています。

次の追加 51 の論文に関しましては、7 ページをご覧ください。生活した地域の飲水中のアルミニウム量と分子量を推計しているが、それをどれだけ飲んだかについては考慮されていない。2 段落目、40～60 歳ごろに暴露される環境因子がアルツハイマー病にかかわると考えられるという仮説をこの論文が支持していない。3 段落目、飲水中のアルミニウムがアルツハイマー病の急増の要因とはなっていないとのコメントをいただいています。

コホート研究については、特にコメントはいただいております。

最後に、7 ページの一番下、介入研究について。この研究は、3 日間の投与の急性毒性試験であり、アルミニウムとアルツハイマー病との関係に対しなんら答えを与えるものではないとのコメントを頂戴しております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、森田先生、よろしく申し上げます。

○森田専門委員 まず骨への影響に関してなのですが、最初の 2 例に関しましては、制酸剤の使用ということで、制酸剤の大量使用の症例報告です。この場合はアルミニウム量がある意味ちょっと莫大な量になっておりまして、しかしながらそのアルミニウムとの直接関係ではなく、リン酸塩の影響が多いのではないかと結論づけております。

それから、3 番目の追加 33 に関しましては、股関節骨折の患者の骨生検のアルミニウム含有量といったことで、確かにアルミニウム含有量の増加は認められているのですが、これに関連して、アルミニウムの増加によって股関節骨折のリスクが上がるといった関連ははっきりしておりませんし、また因果関係もわかっておりません。

最後の Fewtrell らの報告ですと、これはいわゆる早産児に対する出産後すぐの点滴投与内容として Standard Aluminium solution と Low Aluminium solution を 227 名にやっております。結局 59 名しかできておりませんが、15 年後の追跡をしています。評価書には「詳細不明」と書いてあるのですが、一応この 59 名に関しましては、点滴期間が平均で 12 日～13 日間の投与となっております。それから、アルミニウムの exposure が、平均で Low Aluminium だと約 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与、Standard Aluminium ですと、280 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与といった形でなされたものです。出産後早期に与えられたアルミニウムを含んだ点滴に関する影響ということで、その 15 年後の骨密度への影響を見ている形なのですが、明らかな影響はありません。アルミニウム暴露をもともと 2 群に分けているので、その中央値で上下に分け直すというのはやり方としてはおかしいのですが、中央値で分けた場合は少し差があったという結果です。これら 4 論文をまとめまして、明らかなアルミニウム摂取による骨へのリスクというのは見られなかったと考えます。

アルツハイマーに関しましては、できれば田平先生から直接お話をお聞きしたいと思う

のですが、現在までの知見で非常にたくさんの疫学研究がなされていますが、明らかにアルミニウムの経口摂取によるアルツハイマー病のリスクのアップというのは、余り出ていないといったこととおまとめいただいております。ただ、コホート研究に関してちょっとコメントをいただけていませんが、コホート研究ですので、その摂取量を把握した上でいくつ相対危険度が上がっているといった結果が示されておりますが、これに関しましては、ほかの要因の影響の補正というのがなかなかできておりません。全体的な結論としては、田平先生が言われるように、重要なリスクファクターであるというエビデンスには今のところ至っていないという御意見のとおりかと思えます。

あとは、死亡との関連はなしということです。それから、職業暴露等の関連に関してもはっきりしたものは出ていないということでございます。

最後の部分ですが、透析脳症候群というのがかなり以前から報告されていて、これについても透析液中のアルミニウムとの関連が以前より指摘されています。こちらは JECFA のまとめとしましては、慢性腎障害患者がアルミニウム中毒となる原因について考察しているといまして、透析液等によって大量暴露することと、それからリン酸結合体として摂取すること、それからアルミニウム排出経路自体が障害を受けていること、アルミニウム吸収が増加することなど、非常に多くの要因が関連していると考えております。それと、この腎透析に関しては、アルミニウムとの関連性を否定するような結論ではないのですが、本調査会としては、あくまで透析液中からの暴露ということを考えまして、参考資料として扱いたいと事務局とはお話ししています。

○今井田座長 ありがとうございます。非常に膨大なデータですが、まとめていただきまして、ありがとうございます。

アルツハイマーのことは、専門の順天堂大学の田平先生からコメントをいただきまして、田平先生はきょうは出席していただけませんでした。非常に細かい丁寧なコメントをいただいております。

森田先生からもあったのですが、少なくともこのアルツハイマーのことは、一度ぜひ田平先生に出席していただいてディスカッションを加えたいと思います。森田先生、それでよろしいですね。ぜひ出席していただけるようにお願いします。

現時点で、今、森田先生から説明していただきましたが、先生方、何かコメントとか御質問はございませんでしょうか。よろしいですか。どうぞ、高橋先生。

○高橋専門委員 内容的なものではなくて、ちょっと細かい点ですが、まず 52 ページの 33 行目から「95%CL」というのがありますが、これは「CI」ですね。これがすごくたくさん出てくるので、以下ずっと直していただいて。

それから、ちょっと最初のほうに戻りますが、49 ページの 25 行目の「骨生検」の前に「対」とついているのですが、これは「椎骨」の変換間違いなのですか。それとも……。

○森田専門委員 すみません。確認いたします。

○今井田座長 ではお願いします。

○高橋専門委員 あと、ちょっと本当に細かいので、すみません。51 ページの 35 行目、「筋委縮性側索硬化症」の「委」が違うというのと、あとここだけ日本語表記になっているのですが、あとは全部「ALS」と書いてあるのですが、どこかで統一されたほうがいいかもしれません。

あと、54 ページの 33 行目から 34 行目に、「に分類されたとされている。」という、ちょっと余計な文が入っていると思うのです。

このぐらいですか。すみません。

○今井田座長 ありがとうございます。

そのほか、コメント、御意見はございませんか。ありがとうございます。

では、アルツハイマーのことは、アルミニウムとアルツハイマーの件は、田平先生のコメントとしては、重要なリスクファクターであるというエビデンスはない、というコメントをいただいておりますが、重要なポイントだと思いますので、次回以降にぜひ来ていただいて、詳しくお話を伺えればと思います。

事務局、その対応をよろしくお願いします。

○高橋課長補佐 では、次回以降で日程を伺ってみます。

○今井田座長 よろしくお願いします。

そのほか、よろしいですね。

では、ヒトのところを終了しまして、一日摂取量の推計等のところに入りたいと思うのですが、60 ページですが、現在、文案検討中ということになっておりますが、次回以降に審議になるかと思えます。

これに関しまして、事務局のほうから何かありますか。

○中矢係長 前回の添加物専門調査会で、厚生労働省から摂取量推計値を提出されたことを報告いたしました。それに伴い、厚生労働省が新しい使用基準案の検討を行い、その結果に基づいて、改めてまた摂取量の推計を行うと連絡をいただいております。一日摂取量の推計につきましては、新しい推計値が提出されてから審議をお願いしたいと考えております。

○今井田座長 ありがとうございます。

新しいデータが出てからの審議になると思います。

それでは次に、国際機関等における評価に入りたいと思います。

事務局のほうから、説明をお願いしますか。

○中矢係長 評価書案 60 ページ 36 行目からが、国際機関等における評価でございます。

まず、37 行目の JECFA における評価を御説明いたします。まず 1969 年の第 13 回会合から始まりまして、61 ページ 8 行目の 1973 年第 17 回会合、13 行目の 1977 年第 21 回会合、18 行目の 1982 年第 26 回会合、26 行目の 1985 年第 29 回会合、62 ページ 6 行目の 1987 年第 30 回会合と、JECFA でアルミニウムを含む添加物の審議を重ねてまいりまして、19 行目、1988 年の第 33 回会合においては、汚染物質としてのアルミニウムの

評価を行っております。ここでは、本専門調査会でも評価対象としている酸性リン酸アルミニウムナトリウムについてのビーグル犬を用いた 90 日間反復毒性の試験成績がありまして、JECFA は、1988 年時点では、アルミニウム全体として PTWI を 7.0 mg/kg 体重/週としております。

27 行目の 2006 年の 67 回会合でございます。このとき JECFA は、添加物を含む全ての食品中のアルミニウムにつきましては、体内動態、毒性、ヒトにおける知見、一日摂取量に係る新たな知見をもとに再評価を行っております。再評価の結果、これまでの PTWI、つまり上記の 24 行目の 7.0 mg/kg 体重/週よりも低い摂取量で生殖発生系や発達神経系に影響が認められる可能性が指摘されました。複数の動物試験成績を組み合わせた LOEL が 50~70 mg/kg 体重/日で、最も低い LOEL (50 mg/kg 体重/日) に基づきまして、不確実係数 100、そして、NOEL が得られていないこと、長期の試験成績が得られていないことにより、追加の不確実係数 3 をつけまして、PTWI を 1 mg/kg 体重/週としております、それまでのアルミニウム化合物の ADI 及び PTWI を全て撤回しております。

63 ページ 1 行目をご覧ください、2006 年時点で JECFA は、さまざまなアルミニウム含有添加物のバイオアベイラビリティのデータや、神経行動学的なエンドポイントを含んだ適切な発達毒性や多世代毒性試験の成績が必要であるとしています。

63 ページの 7 行目、2011 年の第 74 回会合におきまして、JECFA は、2006 年と同様に、添加物を含む全ての食品中アルミニウムにつきましては、体内動態、毒性、一日摂取量に係る新たな知見をもとに再評価をしております。再評価の結果、アルミニウム化合物の吸収は 0.01~0.3%と考えられましたが、化合物間又はヒトと動物間の動態の差を検討することは困難だとしております。クエン酸アルミニウムについてのラットを用いた発生毒性試験成績における NOAEL が 30 mg/kg 体重/日、先ほど検討いただきました Poirier (2011) に基づきまして、不確実係数 100 で除して、PTWI を 2 mg/kg 体重/週 (アルミニウムとして) として、これまでのアルミニウム化合物の PTWI を撤回しています。なお、子供ではこの PTWI を超える可能性があるとして年の報告や、23 行目の 1979 年の報告などが得られております。この時点では、アルミを含む添加物について、有害影響はないという結論であります。

29 行目から、欧州における評価でございます。30 行目、1990 年に SCF は、アルミニウム添加物の評価を行っておりますが、この時の SCF は 1988 年の JECFA による PTWI 7 mg/kg 体重/週を支持しています。

37 行目、2008 年、EFSA は、2006 年の JECFA による PTWI 1 mg/kg 体重/週を受けて、EFSA としても再評価を行っております。64 ページ 11 行目、EFSA は、PTWI を 1 mg/kg 体重/週としております。

国際機関等における評価は以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

担当は久保田先生ですが、きょうは御欠席のようですが、コメントをいただいています。

んでしょうか。

○中矢係長 今御説明いたしました案で問題ないといたいております。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、今の国際機関等における評価について、何か御質問はございませんか。JECFAでも何回も出てきて審議されているようですが、よろしいですか。これは前にも少し話がありましたが、コメントはございませんでしょうか。よろしいですね。

ありがとうございます。

それでは、きょうは、今回はといたしますか、このアルミニウムに関しましての審議はここまでとしたいと思います。幾つか宿題をいただきましたので、必要な資料をそろえていただいて、次回以降、引き続き審議したいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、事務局のほうから今後の進め方について説明をお願いしますか。

○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 では、よろしく願いいたします。

それでは、長くなりましたが、議事の(1)を終了したいと思います。

専門参考人として来ていただきました宇佐見先生と田中先生、どうもありがとうございました。御退席していただいて結構です。もちろん、いていただいても結構ですが。ありがとうございました。

では、議事の(2)に進みたいと思います。議事の(2)は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。これに関しましては、前回まで評価対象品目の概要、それから体内動態、遺伝毒性、急性毒性、そして反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性までと一通り確認してまいりましたが、前回までの審議内容を受けまして一部修正している箇所があります。それを確認していこうと思います。

では、まず事務局のほうから説明をお願いします。

○中矢係長 よろしく申し上げます。議事(2)で用いる資料は、資料2の評価書案でございます。

まず資料2の3ページをご覧ください。審議の経緯です。この添加物β-*apo*-8'-カロテナールでございますが、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の要請がございました。2012年3月に初めて審議をいただきまして、その後、2012年7月、今年の5月、6月と、継続して審議をいただいているものでございます。

前回までの議論を受けた修正点についてご説明いたします。13ページをご覧ください。20行目のコメント試験に係る知見につきまして、ご覧のとおり修正しております。まず、「CYP1A2」を「シトクロム P450 (CYP) 1A2」と用語を修正したということと、EFSAの考察の文章について、「EFSAは、DNA障害はCYPの発現に関連したものである」と変更しております。

続きまして、16ページをご覧ください。遺伝毒性のまとめの文章につきまして修正を

いただきましたので、御説明いたします。15 行目から、「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ると考えた。遺伝子突然変異は軽微なものが認められており、*in vitro* の染色体異常試験において小核細胞や染色体異常の増加が認められた報告がある。初代培養肝細胞を用いた条件での CYP の発現が高いという特異な条件に依存した陽性の結果と考えられ、*in vivo* での小核誘発が認められないことを勘案すれば、染色体異常誘発性は生体内では問題にならないと考えた。37°C で DNA と 72 時間反応させたり、酸化ストレス誘発物質と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。

続きまして、21 ページ、生殖発生毒性でございます。 β -apo-8'-カロテナールが被験物質でない試験成績 3 つを削除しております。

22 ページの 15 行目から「一般薬理」の項を追加しております。追加の論文があったため、このような項を設けさせていただきました。説明させていただきます。

16 行目、ラット（各群 5 匹）に β -アポ-8'-カロテナール（300 mg/kg 相当）を 15 日間混餌投与する試験が実施されております。その結果、肝臓で CYP を含む各種酵素の増加が認められたということでございます。

21 行目、ビタミン A 欠乏食を 3 週間投与したラットに β -アポ-8'-カロテナール（投与量全体で最大 16.8 μmol /動物）を 3~4 日間経口投与する試験が実施されております。その結果、小腸で β , β -カロテン-モノオキシダーゼ（ β カロテンの代謝酵素）の活性の減少が認められたとされております。著者らは、レチノイドやカロテノイド類が β , β -カロテン-モノオキシダーゼの発現に対しての負のフィードバック機構を有するとしております。

評価書の修正は以上ですので、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。

では、修正が入っている最初のところが遺伝毒性の 13 ページになりますか。少し修正が入ったようですが、山田先生、コメントをお願いできますか。

○山田専門委員 13 ページの修正は、最初の書き方がちょっと曖昧だったので、わかるような内容に書きかえたつもりです。

16 ページの遺伝毒性のまとめのところも、軽微なものではありますが「陽性」という記載があるのに、まとめに書かずにさらっと済ませていたのですが、少しそれに触れて、一応まとめにもちゃんと記載するようにいたしました。最終的な結論は遺伝毒性の懸念はないものと判断できると考えます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

遺伝毒性のところでは何かコメントはございますか。よろしいでしょうか。

山田先生、まとめのところでも詳しく書いていただいて、それは大変いいと思うのですが、

最後のところで「遺伝毒性の懸念はないものと判断」という書き方なのですが、これは、前のところを見ると、例えば「生体にとって特段問題となる遺伝毒性の懸念はない」とか、そのような表現で、この書き方だと、何となく「遺伝毒性の懸念はない」と言い切ってしまうような感じがして、一部……。

○山田専門委員 いつもどおりの書き方のほうがいいと思います。すみません。

○今井田座長 ちょっと修文をお願いできませんでしょうか。

○山田専門委員 はい。その前に一回、「生体内では」と書いてしまったので、重複が気になって書かないでおきました。もうちょっと整えさせていただきます。

○今井田座長 ありがとうございます。よろしくお願いします。

○山田専門委員 あと、すみません、ちょっとついでなのですが、15 ページの 32 行目に「染色体異常 (CA)」、Chromosome aberrations の略で「CA」と書いてあって、これは別にいいのですが、染色体異常は全部ずっと「染色体異常」と書いてあるので、この「(CA)」を削除してください。

○今井田座長 削除ですね。ありがとうございます。

ほか、よろしいですか。

では、遺伝毒性のところはオーケーとさせていただきます。

次に修文が入ったのが、20 ページの生殖発生毒性のところでしょうか。20 ページ以降ですね。これは、江馬先生、よろしいでしょうか、コメントは。

○江馬専門委員 ほかの毒性のところとあわせまして、対象物質だけの記載にしました。

○今井田座長 ありがとうございます。

生殖発生毒性の件は、先生方、よろしいですか。コメント、意見はございませんでしょうか。

ありがとうございます。では、生殖発生毒性はこのようにしたいと思います。

では次に、22 ページです。一般薬理というところで、新しく項目が設けられております。これは、伊藤先生と石井先生に確認していただいているのですが、いかがでしょうか。伊藤先生、コメントをお願いできますか。

○伊藤専門委員 どちらもラットの結果ですが、いろいろな酵素の発現に及ぼす影響ということで、2 つ論文を追加するというので、石井先生、頭金先生にも御意見をいただきまして、少し修正していただきました。

ちょっと細かいのですが、25 行目、「Bechmann」ではなくて「Bachmann」だと思いますので、すみません、修正をお願いいたします。

○今井田座長 21 行目と同じですね。

○伊藤専門委員 はい、そうです。お願いします。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

石井先生、よろしいでしょうか。

○石井専門委員 はい、そういうことでございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

これはたしか山添先生のほうから論文を出していただいてやったのだったと記憶しているのですが、山添先生、よろしいですか。何かコメントがあれば。

○山添委員 もうありません。要するに、フィードバック機構が働くということで。

○今井田座長 なるほど。ありがとうございます。

では、今の一般薬理のところ、何かコメント、御意見はございませんか。よろしいでしょうか。

では次に、ヒトにおける知見のほうに入りたいと思いますが、これに関しては、まだこれは説明してもらっていなかったですね。ごめんなさい。

では、事務局のほうから説明をお願いします。

○中矢係長 22 ページの 29 行目から、ヒトにおける知見でございます。フィンランドにおきまして、慢性じんま疹症例 44 例やアトピー性皮膚炎症例 91 例に β -アポ-8'-カロテナールと β -カロテン（各 300 mg/人/回）を含む多種の被験物質をそれぞれ単回経口摂取させる負荷試験が実施されております。その結果、慢性じんま疹症例の 1 例がプラセボ、1 例が安息香酸に、アトピー性皮膚炎症例の 1 例が β -アポ-8'-カロテナール+ β -カロテンに陽性反応を示したとされております。 β -アポ-8'-カロテナール+ β -カロテンに反応した 1 例では摂取 4 時間後に発症し、症状は 5~6 時間継続したということでございます。

23 ページ 5 行目です。じんま疹やアトピー性皮膚炎のヒト 135 例に β -アポ-8'-カロテナールと β -カロテン（各 100 mg）を経口投与する試験が実施されておきまして、被験物質投与により 1 例が陽性、1 例が擬陽性、プラセボ投与により 1 例が陽性を示したとしております。接触性皮膚炎の 123 例につきましては、被験物質投与による反応は観察されなかったとされております。

続きまして、一日摂取量の推計が 23 ページの 13 行目からあるのですが、厚生労働省から、今後提出予定の補足資料の提出とあわせて、一日摂取量の推計値を更新したいという連絡を事務局あてにいただいておりますので、今回はその更新を待つということで、次回審議いただければと思います。よろしいでしょうか。

○今井田座長 はい、了解いたしました。

○中矢係長 ありがとうございます。それでは、今回、評価書の説明は省略させていただきます。

○今井田座長 省略。わかりました。ありがとうございます。

では、ヒトにおける知見のところ、森田先生、コメントをお願いできませんでしょうか。

○森田専門委員 今回、 β -apo-8'-カロテナールに関してはヒトにおける知見がほとんどないということでございまして、ここに書いてある 2 件に関しましても、食品添加物のアレルギー症状への影響を見るという形で報告されたものですので、 β -apo-8'-カロテナール

の単体ではなく、どちらも β -カロテンとの混合という形での結果が示されております。どちらも、アトピー性皮膚炎や慢性じんま疹症例に対して投与した群で、1例にじんま疹等の陽性反応が出ているのですが、プラセボでも出ている場合があります。これをもって当該物質が特にアレルギー性を持つという結論には至っておりません。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の森田先生のコメントですが、先生方、何か御意見、コメントはございませんでしょうか。

森田先生、これはヒトのところでは何か、今最後に先生が言われたようなまとめというか、結論というか、そういうのはちょっとなくていいですか。このヒトにおけるのは余りそういう事例はないといった……。これは2つだけのあれですし、なければなしでもいいと思うのですが。

○森田専門委員 それほど大量に反応したわけでもありませんし、ほかのところでも今回単体に絞ってということだったのですが、 β -カロテンとの合剤ですので。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

ほか、よろしいですか。どうぞ、石井先生。

○石井専門委員 細かいことで恐縮なのですが、「じんま疹」というのが、23ページの5行目には仮名で書かれていますが、22ページには漢字で書かれております。

○今井田座長 どっちがいいのかわからないですが、統一していただければと思います。

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 内容とは全く関係ない話ですが、22ページの27行目に「追加238」とあるのは、「追加237」の間違いだと思います。

○今井田座長 そうなのですか。

○中江専門委員 僕のところの資料に関する限りは、そうです。

○今井田座長 これは確認していただければいいのか。実際に見ましようか。

○中江専門委員 どっちみち事務局で確認していただければいいですから。

○今井田座長 では、確認してください。

○高橋課長補佐 確認します。

○今井田座長 正確なデータを反映してもらえばいいと思いますので。では、これは見て確認をお願いいたします。

そのほか、よろしいでしょうか。

では、先ほど事務局から説明がありましたが、一日摂取量の推計等に関しましては、次回以降、厚労省から新しい情報といいますか、更新した情報が届くということですので、それを待って、それから新しい情報のもとに審議したいと思います。それでよろしいですね。

次が、国際機関等における評価ですね。これは、説明をお願いします。

○中矢係長 25 ページの 7 行目をご覧ください。

まず 8 行目から、JECFA における評価です。JECFA は、「β-apo-8'-カロテナール」につきまして、9 行目、1964 年の第 8 回会合、14 行目、66 年の第 10 回会合、25 行目、74 年の第 18 回会合で評価をしております。

最後の 25 行目の 74 年の第 18 回会合では、32 行目にあるように、添加物「β-apo-8'-カロテナール」について、添加物「β-カロテン」、「β-アポ-8'-カロテン酸メチルエステル」及び「β-アポ-8'-カロテン酸エチルエステル」とのグループ ADI を 0~5 mg/kg 体重/日として設定しております。

26 ページの 13 行目、米国における評価でございますが、米国における評価に関する資料は提出されておられません。

17 行目、欧州における評価でございます。欧州では、26 ページ 18 行目の 1975 年、24 行目の 92 年、30 行目の 97 年、27 ページ 4 行目の 98 年、19 行目の 2000 年、そして 28 ページの 29 行目の 2012 年に添加物「β-apo-8'-カロテナール」の審議を行っております。

欧州は、JECFA とは違う審議をしております。28 ページの 11 行目をご覧ください。SCF は、2000 年 9 月の評価において「β-カロテン、混合カルテン類並びに β-アポ-8'-カロテナール及びそのエチルエステルのグループ ADI 0~5 mg/kg 体重/日を撤回する。ヒト臨床試験において喫煙者に有害影響が認められた 20 mg/人/日は当該 ADI をはるかに下回っており、当該 ADI の特定の根拠とされたげっ歯類を用いた試験成績のヒトリスク評価における関連性は十分でないことがその理由である」としております。

28 ページ 29 行目、2012 年、EFSA は、2000 年にグループ ADI が撤回されたことを踏まえ、添加物「β-apo-8'-カロテナール」につきまして再評価を行っております。

29 ページをご覧ください。まず 4 行目、遺伝毒性については、懸念の根拠となるようなものは認められなかったとされております。

5 行目、EFSA は、新たに入手した 13 週間反復投与毒性試験成績において両性に見られた腎病変に係る LOAEL 10 mg/kg 体重/日を根拠に、当該病変の当該用量における増加が軽微であったことから安全係数 200 を適用し、β-アポ-8'-カロテナールについての ADI を 0.05 mg/kg 体重/日と特定しております。

11 行目から、我が国における評価でございます。我が国では、添加物「β-apo-8'-カロテナール」は未指定となっております。類似の化合物として「β-カロテン」などが指定されております。

以上です。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。

国際機関等の評価ですが、これに関しましても久保田先生からコメントは来ておりますでしょうか。お願いします。

○中矢係長 この案で問題ないといただいております。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の国際機関等における評価ですが、先生方、何かコメント、質問はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

なければ、きょうの β -apo-8'-カロテナールの審議はとりあえずここまでにしたいと思いますが、よろしいですか。

全般を通しまして何かあれば、御意見をいただければと思いますが、よろしいですか。

きょうは珍しくちょっと時間に余裕がありますので、途中、アルミのところでかなり議論が白熱しました。今あえて残す必要はないと思うのですが、中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 ちょっと私は記憶が定かでないので確認したいのですが、アルミでもいいですか。

○今井田座長 はい。

○中江専門委員 アルミの 46 ページからの一般薬理試験は議論しましたか。

○中矢係長 審議いただいております。

○今井田座長 ありがとうございます。ということです。

では、無理に延ばすことはないので、まずこの β -apo-8'-カロテナールについては引き続き審議したいと思うのですが、これに関しまして事務局から今後の進め方について説明してください。

○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 ありがとうございます。

では、議事の(3)その他に入りたいと思います。事務局より、何かございますでしょうか。

○高橋課長補佐 以前に既に御審議いただいている品目でございますが、添加物「アドバンテーム」につきまして、申請企業より提出資料の修正の連絡がありましたので、御報告させていただきたいと思います。

資料 3 の裏側、2 ページをご覧ください。代謝の項目の記載について、「その一部がペプチド又はアミド結合の加水分解により」を「その一部がペプチド結合の加水分解又は C-N 結合の切断により」と訂正するとの資料をいただいております。

内容につきましては、既に、担当する専門委員、座長の御確認をいただいた上で、評価書の関係部分のみを修正させていただいている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。

これはホームページか何かで公表するのですか。

○高橋課長補佐 評価書が最終的に評価結果として掲載される際に、この部分が修正された評価書を掲載させていただきます。また、この資料につきましても、本日の専門調査会の資料として掲載させていただきます。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

この件はよろしいですか。専門の先生方に見ていただいて問題ないということで、評価要請者からの修正ということでございます。よろしいですね。

ありがとうございます。

そのほかはよろしかったですね。

では、特になければ、これで本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了したいと思います。ありがとうございます。

では、事務局、次回の日程をお願いいたします。

○高橋課長補佐 次回の会合につきましては、8月20日火曜日14時から御審議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す。

それでは、以上をもちまして、第120回添加物専門調査会を閉会いたします。

どうもありがとうございました。