

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 160 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成29年5月29日（月） 14:00～17:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムに係る食品
健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

梅村座長、石井専門委員、石塚専門委員、伊藤専門委員、宇佐見専門委員、
久保田専門委員、佐藤専門委員、高須専門委員、高橋専門委員、塚本専門委員、
頭金専門委員、戸塚専門委員、中江専門委員、西専門委員、北條専門委員、
松井専門委員、森田専門委員、山田専門委員

(食品安全委員会委員)

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

(事務局)

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

5. 配布資料

資料 添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウム
カリウム」（案）

参考資料 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）（第120回添加物専門調査会
資料）

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、第160回「添加物専門調査会」を開催いたします。先生方には、御多忙のところ御出席いただきまして、まことにありがとうございます

います。

本日は、18名の専門委員に御出席いただいております。

なお、祖父江専門委員は、御都合により御欠席との御連絡をいただいております。

また、食品農医薬品安全性評価センターの田中亮太先生は、御都合により本日は御出席いただいております。しかし、引き続き今回の評価書案を御確認いただいておりますので、議事次第には欠席専門参考人としてお名前を記載させていただきました。

また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元に「第160回添加物専門調査会議事次第」と記載した表紙の紙を配布しておりますので、ごらんいただきたいと思います。

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

○後藤評価専門官 それでは、資料の御確認をお願いいたします。議事次第、座席表に続きまして、専門委員名簿。

資料として、添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウム（案）」。

机上配布資料（1枚紙）といたしまして、「アルミニウム化合物のバイオアベイラビリティ、吸収率に関する文献まとめ」となっております。

資料に過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。

議事（1）「硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムに係る食品健康影響評価について」に関する審議につきまして、次の専門委員の先生方が文献の作成に関与しておりますので、御報告をいたします。なお、文献番号につきましては、要請者が提出した文献番号になります。

文献26「食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する研究 分担研究 食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究その1 指定添加物品目（第9回最終報告）」につきましては、食品添加物の摂取量推定値に関する研究報告を含む報告書であり、厚生労働科学研究費補助金により実施された、佐藤専門委員を主任研究者とする研究の分担研究でございます。なお、本文献は今回初めて御報告を申し上げます。

文献71「コチニール（Cochineal）及びミョウバン（Aluminum Potassium Sulfate）のラットにおける13週間同時反復投与毒性試験」につきましては、当時の国立衛生試験所において作成された報告であり、梅村座長が共著者でいらっしゃいます。また、同文献は第三者により査読されていないものでございます。

文献189「平成23年度 食品・添加物等規格基準に関する試験検査等調査研究」及び文献190「平成24年度 食品・添加物等規格基準に関する試験検査等調査研究」については、

アルミニウムの摂取量推定値に関する研究報告を含む報告書であり、佐藤専門委員が所属する国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部において作成されたものです。また、同文献は第三者により査読されていないものです

文献192「食品添加物の生産量統計を基にした摂取量の推定に関わる研究 その1 指定添加物品目（第10回最終報告）」につきましては、食品添加物の摂取量推定値に関する研究報告を含む報告書であり、厚生労働科学研究費補助金により実施され、佐藤専門委員が分担研究者でいらっしゃいます。

文献194「食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務 追加資料別添1」につきましては、食品の摂取頻度・摂取量推定値に関する研究報告を含む報告書であり、厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課からの受託事業として実施され、西専門委員が主任研究者でいらっしゃいます。

文献199「アルミニウムを含有する添加物への対応について」につきましては、厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会で使用された資料であり、本部会には佐藤専門委員、戸塚専門委員が所属されております。また、本文献も第三者により査読されていないものです。

文献71、189、190及び199につきましては、調査審議の中で、中立公正を確保するため、文献71について妥当性の議論を行う場合及び反復投与毒性の項目における専門調査会の判断について審議する場合には梅村座長に、文献189、190について妥当性を議論する場合には佐藤専門委員に、文献199について妥当性を議論する場合及び一日摂取量の推計等の項目における専門調査会の判断について審議する場合には、佐藤専門委員及び戸塚専門委員に、それぞれ発言を控えていただくべきものと考えられます。

文献26、192及び194については、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウム」に限らず、添加物一般及び食品一般の摂取量推定値の報告であること、また、本品目の特定企業からの依頼で作成されたものではないことから、佐藤専門委員、西専門委員が調査審議に参加したとしても、中立公正は確保されるものと考えられます。

なお、本品目「硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウム」は、厚生労働省が自ら指定手続を行うこととして、評価依頼がなされたものであり、企業申請品目ではないことから、本品目についての特定企業は存在しません。

このうち、文献71につきましては、梅村座長が作成に関与されておりますので、これまでの慣例に倣い、本件に係る議事進行につきましては、前回と同様に頭金座長代理にお願いできればと考えております。

頭金座長代理、よろしくお願い申し上げます。

○頭金専門委員 それでは、本件に関しまして、座長にかわり議事進行を務めさせていただきます。

ただいまの事務局の説明によれば、前回と同様に文献番号71の梅村座長の件につきましては、同委員会決定の2（1）⑥の「その他調査審議等の中立公正を害するおそれがあると

認められる場合」に一部該当すると考えられるため、当該試験の妥当性及び反復投与毒性試験の項目における専門調査会の判断に関連する議論についてのみコメントや発言を差し控えていただくのが適当であると考えられます。また、反復投与毒性試験に関する項目の議事進行につきましては、座長に代わって私が行うこととし、評価書全体につきましては、梅村座長にお願いしても問題ないと考えられます。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○頭金専門委員　ありがとうございます。

○後藤評価専門官　その他の文献に係る議事進行につきましては、梅村座長より議事進行をよろしくお願い申し上げます。

○梅村座長　文献の189、190及び199の佐藤専門委員と文献199の戸塚専門委員の件につきましては、前回と同様に同委員会決定の2の（1）⑥の「その他調査審議等の中立公正を害するおそれがあると認められる場合」に一部該当すると考えられるため、当該文献の妥当性及び一日摂取量の推計等の項目における専門調査会の判断に関連する議論についてのみコメントや発言を差し控えていただくのが適当であると考えられますが、いかがでしょうか。

また、文献26及び192の佐藤専門委員及び文献194の西専門委員の件につきましては、通常どおり審議に参加していただくのが適当かと考えられますが、いかがでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○後藤評価専門官　その他の議事について、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。

○梅村座長　提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○梅村座長　それでは、議事（1）「硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムに係る食品健康影響評価について」です。「II. 安全性に係る知見の概要」の「1. 体内動態」について、前回の調査会で「（3）」の「⑥」、25ページまで御審議いただいておりますので、本日はその続きから始めたいと思います。

それでは、事務局から説明してください。

○治田係員　まず、資料の取り扱いについて、ご説明いたします。

参考資料、参考文献等については、タブレット端末をご参照いただければと存じます。お手元の参考文献92「Semple(2010)」のFinal Report及びAppendixにつきましては、厚生労働省より非公開の要請のあった情報であり、一般には非開示となっております。なお、厚生労働省より、この非開示部分に関しては、「専門家が当該品目の安全性を審議する際に必要不可欠とみなしたデータについては、言及又は資料中に記載することを妨げるものではありません。」との申し出がありましたので、本専門調査会において、安全性を審議する際に必要不可欠とみなしたデータについてのご発言、評価書への知見の記載は可能で

ございます。よろしくお願いいたします。

それでは、資料の26ページからが前回の続きでございます。

まず、27ページの「⑨」の知見についてでございます。先生方より本試験について御意見をいただいております、本試験について評価書に記載するのか、削除するのかということについて御審議いただきたいと存じます。

その後、28ページ以降、先生方からいただいた御意見をもとに事務局で修正をしております。

次に、31ページをごらんいただければと思います。31ページの14行目から「⑩吸収（ラット）」の知見がございますけれども、19行目の下の四角囲みに伊藤先生より御意見をいただいておりますので、御審議をいただければと思います。

続きまして、33ページをごらんください。8行目から「⑪分布（ラット）」の知見がございますけれども、14行目の下の四角囲みに松井先生より御意見をいただいておりますので、どのように記載するか御審議いただければと思います。

34ページの7行目から「⑫分布（ヒト）」の知見でございます。こちら20行目の下の四角囲みに松井先生より御意見をいただいておりますので、どのように記載するか御審議をいただければと思います。

続きまして、38ページをごらんください。この知見は1ページお戻りいただきまして、37ページの13行目から「⑬」として記載いただいておりますのでございますけれども、10行目の下の四角囲みで、伊藤先生から御意見をいただいておりますが、本知見の取り扱いについて御審議いただければと思います。

続きまして、その下、12行目から「⑭」の知見でございます。39ページの四角囲みの最後のところですが、38ページの18行目の「また」以降のJECFAの見解の記載について、「原著に対応する記載が認められず、削除とすることよろしいでしょうか」と伺っておりますけれども、本記載について、どのように扱うか御審議をいただければと思います。

39ページの2行目から「⑮」の知見でございます。こちらにつきましても、9行目の下の四角囲みのところで伊藤先生より御意見をいただいておりますので、どのように記載するか御審議いただければと思います。

最後に40ページの16行目から「(5) 体内動態のまとめ」の記載をいただいております。こちらにつきましては、前回の調査会で、20ページの(3)「その他のアルミニウム塩」の③の知見の記載を修正するとされたことに伴いまして、27行目以降、連動して記載を修正してございます。また、41ページの四角囲みのところで松井先生より御意見をいただいておりますので、御審議いただければと思います。

事務局からの説明は以上になります。よろしくお願いいたします。

○梅村座長　ありがとうございます。

体内動態のところは少し長くなっていて、すでに先生方から御指摘いただいた部分が反

映されている場所については、もし御意見がある場合はまた後ほどお話を伺うということで、まずはその論点になっているところについて、今、事務局から説明のあったところについて、議論を進めたいと思います。

まず最初は、27ページの「⑨」の試験ですね。ここは伊藤先生から御意見をいただいているかと思っています。

○伊藤専門委員 最初に書きましたのは、投与6時間後の吸収率というのは表現として、6時間後に吸収率をはかるということではできないと思いますので、何か補足が必要だと思ったのですが、原著の中でその記載が見つけれませんで、その後の下の四角囲みも同じことに関するコメントだと思うのですが、松井先生も書いていらっしゃるんですが、この「Priest (2004)」というのが総説で、この総説の中にいろいろな知見が記載されているのですが、その中の表10の1つだけを取り上げる意味もちょっとよくわからなかったこともありまして、そのようなコメントをさせていただきました。

○梅村座長 ありがとうございます。

松井先生。

○松井専門委員 私も同じ意見です。表10のデータは、評価書案の34ページにあります分布のところに「Dayら (1991)」の論文です。ですから、このデータのみを出すのでしたら、ここまでひとまずDayらの吸収率の論文を示すべきです。そのほかにもこの総説には、下に書いてありますように幾つかデータが載っているのですが、それは「⑩」のデータなのです。ですから、基本的にこの「⑨」のPriestの論文は引用する必要があると感じます。繰り返しますが、ここにDayらの論文をそのかわりに入れるということが適切かと思っています。

○梅村座長 先生、今Dayらの論文は分布のところに書いてあるのですが、それをこの吸収のところにも、ということですか。

○松井専門委員 Dayらの論文の吸収のところだけをここに書く。後の分布のところは「Dayら (再掲)」という形で引用したらよろしいかと思います。

○梅村座長 レビューだということなので、ほかの記載と重なっているのではないかと、御指摘だと思うのですが、石井先生、そのあたりはいかがでしょう。

○石井専門委員 やはり総説でいろいろなデータを集めて解説しているものですので、その中の特定の数値を挙げるのでしたら、その原著を引用すべきだと思います。

○梅村座長 そうすると、ここは松井先生の御指摘のように、このDayらの吸収の部分をここに記載したほうが良いということですね。

○石井専門委員 そうですね。その必要があると思います。

○梅村座長 伊藤先生はそれでよろしいですか。

○伊藤専門委員 よろしいと思います。

○梅村座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。この「⑨」の論文はレビューだということで、いろいろな原著がこの後にも重複するような形で記載されているので、む

しろその中の吸収について書いたDayらの論文をここに記載したほうがいいのではないかとありますが、よろしいでしょうか。それでは、そういう形にさせていただきます。

次に飛びまして、31ページの「⑩」の記載についてです。伊藤先生、またお願いします。

○伊藤専門委員 多分このコメントは32ページの表16に関するコメントかと思うのですが、けれども、ほかの論文で結構SDが記載されているのが多かったので、これも結構SDが大きいので書いたらどうかと思ったことと、論文中は0.11で不等号がなかったのも、その指摘でした。

○梅村座長 これは石井先生、何か追加のコメントはありますか。

○石井専門委員 書きぶりをそろえるという意味で、伊藤先生の御指摘のように記載したほうがいいと思います。

○梅村座長 SDを記載することは問題ないのですけれども、不等号のマークは原著にはないのですか。

○伊藤専門委員 はい。

○梅村座長 事務局の確認は、認識は違くなかったですか。

○伊藤専門委員 一応このTable1というのが論文の中にありまして、もし見ていただけるようでしたら。

○梅村座長 何番ですか。

○伊藤専門委員 53番の論文の90ページにTable1というのがありまして、Oral bioavailabilityが 0.11 ± 0.11 というのが1%のほうで、2%が 0.13 ± 0.12 という、ここかと思うのです。

○梅村座長 53番のTable1の0.11、これは不等号がついていないみたい。

○高橋課長補佐 修正させていただきます。

○梅村座長 では、不等号なしのSDつきというのでいいですか。

○高橋課長補佐 TmaxのSDは必要でしょうか。

○伊藤専門委員 全体で統一していただければいいですけれども、SDは結構大きい気がしますので、あってもいいのかなと思います。

○高橋課長補佐 承知いたしました。

○梅村座長 ありがとうございます。それでよろしいでしょうか。その他の書きぶりと統一するということもありますし、SDは重要な情報ではありますので、よろしいでしょうか。

引き続き、33ページの「⑨分布」のところです。松井先生。

○松井専門委員 体内分布ということでこの論文が引用されていますから、各器官のアルミニウム濃度の比較をしたほうがいいのではないかと考えまして、コメントをさせていただきました。これは低用量と高用量の2水準を使った試験でして、低用量の場合は肝臓のほうが脳より高く、高用量の場合を事務局が告示しになっていると思います。用量で分布が変わるというのも重要なデータなのかなと思ひまして、低用量の場合と高用量の場合の両方を示したほうがいいので指摘をさせていただきました。

○梅村座長 石井先生、御意見はありますか。

○石井専門委員 そうされていいのではないのでしょうか。

○梅村座長 低用量と高用量で若干、特に肝臓と脳での分布量が違うというようなところも詳細に記載をしたほうがいいのではないかというのが松井先生の御意見で、石井先生もそのほうがよろしいかという御意見ですが、伊藤先生からコメントはございますか。

○伊藤専門委員 それでよろしいかと思います。

○梅村座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。ここの記載は少し低用量と高用量について分けて書くということではよろしいですか。

それでは、引き続き、次のページで、松井先生のお話はさっきのでよろしいですか。これは石井先生はどうでしょうか。これはDayらの論文も加えたほうがいいということでしたか。

○松井専門委員 それは先ほどの吸収のところで、ひとまずDayらのデータを示す。ここではDayら再掲ということになるのですかね。そういう形でお示しになったらよろしいかと思います。

○梅村座長 それはもう既にDayらのものは入っているのですよね。

○松井専門委員 入っていると思います。

○梅村座長 書き方として再掲にすることと、内容についてはこれでよろしいですか。

○松井専門委員 よいと思います。

○梅村座長 石井先生、そのあたりはいかがですか。

○松井専門委員 内容についてはこれで結構だと思います。それで吸収のところに先ほど出ましたように、Dayらの論文を載せるということにしていいただければいいと思います。

○梅村座長 伊藤先生。

○伊藤専門委員 よろしいと思います。

○梅村座長 Dayらの論文は吸収と分布の2つが入っているということですよ。吸収を前のほうに出して、分布をここに書くということですね。ほかによろしいですか。

それでは、次は37ページの「③」の試験についてですかね。伊藤先生。

○伊藤専門委員 JECFAからの引用で、事務局からのコメントとしまして、文献一覧から本知見の原著が漏れていて原著の確認ができないけれども、どうしようかということだったのですが、評価書としての評価で、評価書評価でいいのでしたら、それは情報としては有用な情報かなとは思いましたが、ヒトではなくてラットであるということもありますので、原著が見つからない状況であえて記載する必要があるかというのは、ちょっと迷うところかと思いました。

○梅村座長 このあたりで石井先生はいかがでしょう。トランスポーターの情報だということでは有用ではないかというのが伊藤先生の御意見です。

○石井専門委員 そうですね。そういった意味では重要なのかなと思うのですけれども、

やはり本当は原著のデータに当たって、それに基づいて我々が判断できるような情報を提供したいと思いますので、そこら辺はどうなのでしょうかね。この委員会の方針ともかわるかと思うのですが、ちょっと問題かなという気がいたします。

○梅村座長 このYokelの文献が見つからないということですか。

○治田係員 こちらはJECFAの2007で引用されているのですけれども、そのJECFAの2007の後ろについている文献一覧にこのYokelらの文献についての情報が漏れてしまっているのです、見つからないというより、どのように探したらいいのかがわからないという状況でございます。

○梅村座長 文献が見つからないので、つまり抜いてしまうかどうかということですよ。ただ、JECFAには確かにそういう記載が残っているわけなのです。どうぞ。

○石塚専門委員 多分JECFAの2005というのが間違いではないかと思うのです。Yokelの論文が2005になっているのですけれども、多分これは2002の論文ではないかと思います。

○梅村座長 それはトランスポーターのことがあるのですか。

○石塚専門委員 はい。

○梅村座長 もしそうであれば、そのあたりを動態の先生に確認していただいて、もしその記載が37ページの13行目からのことであれば、当然引用するという形ですよ。石塚先生、これはYokelの2002年ですか。

○石塚専門委員 はい。あとでお送りします。

○梅村座長 では、それはどうしましょう。事務局と担当の先生に。ありがとうございました。

○中江専門委員 石塚先生が送られるのは、Yokelの論文を送られるのですか。

○石塚専門委員 そういう意味です。

○中江専門委員 そのものですよね。PubMedでも普通に出てきたので。

○梅村座長 この2002年ののですか。

○中江専門委員 2002年のが出てきます。

○梅村座長 ありがとうございます。では、ここの部分はよろしいでしょうか。確認していただいて、それに該当するものであれば、そういう形で引用するということにさせていただきます。

その次ですけれども、「④」の18行目からのJECFAの記載です。この記載でよろしいかどうかということなのですが、伊藤先生。

○伊藤専門委員 JECFAにはこういう記載があったのですけれども、原著のほうで対応する記載が見つけれないわけなのですが、いずれにしても、これはアルミニウムそのものの分布ではなくて、グルタミンの分布に影響を及ぼすとか、そういう話ですので、どちらにしても、ここに記載するのは違うのかなと思ったのです。

○梅村座長 石井先生はいかがでしょう。

○石井専門委員 アルミニウムの分布そのものについての直接的なデータではありません

し、グルタミンの分布に対して影響があるかどうかというのはこの問題ではないと思いますので、記載する必要はないと思います。

○梅村座長 担当の先生方から、18～20行目の文章は削除が適当ではないかと御提案をいただいたのですが、御意見はありますでしょうか。よろしいですか。グルタミンの分布に影響を与えるということで、この評価書の本論ではないということで、38ページの18～20行目は削除ということにさせていただきます。

引き続きですけれども、39ページの「⑤」です。これも伊藤先生からコメントをいただいています。

○伊藤専門委員 これは原著を見たところ、脳と骨については5～20日でほぼ一定でしたので、それが疑問に思ったのです。もし見ていただけるようでしたら、60番の文献の157ページのFig1というのがありまして、いろいろな組織での濃度推移が書いてあるのですが、**brain**と**bone**に関しては5～20日でほぼ一定で、本文中にもそういうふうに一定だと書いてありますので、まとめて増加という書き方はちょっと違うかと思いました。

○梅村座長 石井先生、どうでしょう。

○石井専門委員 伊藤先生のおっしゃるとおりだと思います。肝臓と腎臓については増えているのですけれども、脳とほかについては確かに増えておりませんので、記述を改めたほうが良いと思います。

○梅村座長 事務局はよろしいですか。ほかに委員の先生方もよろしいでしょうか。この著者たちもこれを増加しているとは言っていないということですので、正確に記載しようということですね。一定のものと増加する臓器があったということで、そのあたりはよろしいでしょうか。ここまで何かございますか。よろしいですか。

それでは、40ページの「(5) 体内動態のまとめ」に入ります。松井先生。

○松井専門委員 何か繰り返し言っているような気がしますけれども、飲水に混ぜて試験をした場合と混餌にした場合、これを差があるのかないのかということは、やはり毒性評価にとって、いろいろな投与方法がとられていますから、重要な情報だと思うのです。そこで基本的には、私は、差はあるけれども、小さくなくて考慮する必要はないと考えておりますが、何らかのコメントをこの「(5) 体内動態のまとめ」で示しておいたほうがよいのではないかと考えます。EFSAでもJECFAでも引用されているように、差があったというようなことが明瞭に書かれているわけですね。ですから、とにかく何らかの対応はここでしておいたほうがよろしいかと思います。

それともう一つですけれども、反復投与毒性の「②」です。大分前に戻らせていただきますけれども、どこでしたか。

○治田係員 55ページかと存じます。

○松井専門委員 評価書案55ページの試験です。57ページのJECFAの説明ですけれども、「JECFA (2007) は、強制経口投与によるアルミニウムの体内動態は混餌投与と異なると考えられ、吸収されたアルミニウムの量が不明確であり、混餌投与による試験の方がよ

り食品中に含まれるアルミニウムの評価に資するものとしている」という表現があって、強制経口投与は毒性評価には使わないほうが良いというコメントになっております。ということで、この委員会ではそれをどのように考えるのかということを一度審議していただいたら、ありがたいと思います。

○梅村座長 動態の先生方から御意見をいただきたいのですけれども、どうぞ。

○伊藤専門委員 前回もかなり議論をされたようですけれども、確かに飲水からのほうが固形物からよりも吸収率が大きくて、0.3%と0.1%という違いが確かに評価書には書いてありますが、その根拠になる論文というのがはっきりしませんということと、そこに書いてあるのが、餌から摂るほうは10倍くらい吸収率に幅があるということも続けて書いてありますので、それを考えますと0.3%と0.1%の3倍の差がどれくらい有意かといいますか、意味があるかということもありますので、特にその違いを強調して書く必要はないのではないかと私は思います。

○梅村座長 石井先生はいかがでしょう。

○石井専門委員 混餌の場合には餌中に含まれるいろいろな栄養素、その他によって影響を受ける可能性もありますし、それに基づいて、ばらつきが大きく出てくるということがあると思いますので、ここで飲水と混餌との違いを改めて強調して書く必要はないのかなという気はしております。

○梅村座長 山添先生。

○山添委員 直接、飲水と食事の話ではないのですけれども、私はここをずっと読んでいて疑問に思うのは、アルミニウムが入ったときの吸収率は議論されているのですけれども、消失の半減期は実際にどういうふうに考えたらいいのかなと。かなり消失が早い場合には、多分その吸収率の差が出てくるのでしょうかけれども、半減期が長い可能性があった場合には、飲水であろうと食事であろうと何回も繰り返し摂取することによって、結果的には定常状態になってしまっていて、しかも投与の方法は、あるいは混餌であろうと強制経口投与であろうと長期間になってしまえば、ある幅の間に入ってしまったいて、どちらでも出てくる現象は出るものは出てくるような気もするのです。ここで何らかのところで半減期に関する情報がどこかに記載があったのでしょうかということなのです。

なぜこんなことを申し上げるかと言いますと、いろいろなところで組織に結果的に長期間の投与ではたまっていくのですね。ということは何らかのところで血中から組織に、ゆっくりではあるかもしれないのですけれども、移行はしている。そうすると速やかに排泄されるのであれば、多分、腎から出ていけば、そんなに組織にたまらないはずなので、一番考えやすいのは、入る量は少ないけれども、一旦入ったら血中から出ていきにくいので、そのために組織にゆっくりとたまっていく。そういうことがあることを考えないと、この毒性のデータ等で、あるいは脳にもたまっていくような現象はなかなか説明ができません。それをキネティクスの上でどういうふうに説明しておくかは、後で毒性の評価のときに結構重要な要因になると思います。

○梅村座長 そのあたりは文献的に今のところは見つかっていないのですよね。先生のおっしゃっているのはつまり吸収率の話をするときに、例えば0.1とか0.3のずれはすぐに排出されていくような物質であれば、考慮する必要があるかもしれないけれども、蓄積性のある物質であれば、吸収率の差を、つまり強制経口投与と混餌投与の差を考える必要はないのだという論点として、ここに蓄積性も含めたらどうかというお話でしょうか。

○山添委員 多分、吸収率も低くて、まず1%以下で低いのだと思うのです。ただ、毒性は出るものもあるし、出てくるし、ある程度は組織からもアルミニウムが検出されるというデータも複数あるということは、吸収されたものはかなりの期間でとどまっている可能性を考える必要があるのだと思うのですけれども、実際にそのデータはなかなかないのです。たしかinfusionはある期間をすると濃度が結構上がってしまうという論文がたしか1つだけあったように思うのですけれども、そのこともあって気になっています。

ですから、ここで吸収率の記載もたくさんあって調べていただいたのですけれども、体内の貯留ということに関して、投与方法を余り細かく議論する必要があるのか。どちらかと言うと体内貯留のほうを重要視して、それと毒性と関連づけていくという視点も必要なのかなと思いますので、その辺のところを先生方で議論していただければと思います。

○梅村座長 ただ、現状は見つかっていないということになると、どんな形で探していけばいいですか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今ネットで調べると1個、和文ですけれども、出てきました。軽金属で古いですね。1986年ですけれども、ウサギで経口投与で血液半減期が2.1、ラットでは脳の生物学的半減期が4.2、全身が1.85と、この論文ではなっています。普通にグーグルで、アルミニウム半減期を検索用語として調べて、これだけ出てくるので、ちゃんと調べればもっと出てくると思います。

○梅村座長 そういうケースの場合はどうやって、どのような手続にすればいいですか。

○頭金専門委員 直接的な答えになっていないかも知れないですけれども、ラットの「②」の試験で34ページの4行目に「アルミニウムの貯留期間は約500日であると示唆している」という記載があります。直接的に残留しているとは書いていないのですけれども、長期間にわたって体内に残っているということを示唆しているのではないかと思います。

○梅村座長 そうすると、新たなそういう文献がなくてもという意味ですか。

○山添委員 Yokelの論文で実は1989年にウサギを使ってinfusionしているデータがあります。6時間。そのところで半減期は85日。infusionしてしまうと、一旦入ってしまうとすごく長い。Yokelは確かにラットの半減期は1.3～5.3時間、ラットでone shotの場合は短いと言っています。ただ、あるところを超えてしまうと、入ってしまったものは出ていかないということがあって、普通の有機化合物みたいなものの吸収と消失のパターンと少し違うのかもしれないですね。その辺のところを踏まえないと、動態、吸収、排泄のこの単回のデータで吸収のことは議論がいっぱいされているのですけれども、体内にどれだけ

残っているかという議論が文献的にもなかなか確かでない。ちょこちょこと組織に残っているというデータはあるのですけれども、そのところが嫌らしいところだと思うのです。

それと毒性を考えると、すぐに消えるのであれば、毒性はなさそうな気がするのですが、脳には残らないだろうと思うので、その辺のところも踏まえると少し申しわけないのですけれども、事務局にもうちょっと見ていただいて、どの程度の条件下で貯留するのかどうか。十分なデータは得られないと思うのですけれども、もうちょっと見ていただけるとはつきりするかなと思います。

○梅村座長 これは事務局をお願いをすればいい話ですか。そこを聞きたかったのです。

○高橋課長補佐 事務局から担当の先生方に、論文の中身の精査も含めて、何か追加で記載できるかどうかを引き続き御相談させていただきたいと思います。

○梅村座長 いずれにしても少し整理したほうがいいと思うのですよね。今、中江先生もお話ししたように、何かちらちらと出てきそうな感じもありますし。

○中江専門委員 ちなみにもう一個出てきています。これは論文でなく、日本アルミニウム協会での講演記録が出ています。それだと8時間、ヒトです。

○梅村座長 だから、そのあたりはデータが交錯しているというか、事実がいまだによくわからない部分もありますよね。ちょっと調べたほうがいいかなと。

○石井専門委員 アルミニウムが体内に分布して、どういう具合に消失していくかというのは、いろいろな毒性を考える上で非常に重要だと思うのです。それで静脈内でone shotで投与したような場合の血中濃度半減期などというのは割と簡単に出てくると思うのですが、長期間連続投与をしたような場合に組織に分布したものがどういう具合に減衰していくか。それについては余り今までデータを見たことがないので、そこら辺の論文を集めていただいて、それについて検討していく必要があると思います。

○梅村座長 わかりました。どうぞ。

○石塚専門委員 例えば、one shotでヒトに投与した場合ですと、40ページの文献の7番が多分それに該当するのだと思います。山添先生がおっしゃった脳の半減期ですと、38ページに先ほどのYokelの2005年と書いてあるのは多分2002年だと思うのですが、脳の半減期だと150日ということが書かれてありまして、事務局のほうで整理していただいている文献の中でも恐らく半減期とか排泄はある程度は書いてあるのかなとは思いますが。

○梅村座長 ありがとうございます。どうぞ。

○山添委員 伊藤先生に質問です。非常に特殊な感じがするのですけれども、この静脈内投与と経口投与でAUCを比較していますよね。その結果として一応、利用率を出していますよね。ところが、この実験で静脈内の場合も含めて血中からの消失のパターンで見ると、そういうAUCの比較ができますよね。だけれども、その静脈内でもごく一部は組織に入って、いわゆるディープコンパートメントみたいなところに入ってしまった場合に、静脈内でもその全部が出ていってしまったのか。あるいは一部そういう非常に動きの遅いコンパートメントに入った場合に、そういうものを評価することかできるのかできないのか。そ

こはどうでしょうか。

○伊藤専門委員 もしバイオアベイラビリティという観点で計算の上で求めるには、無限大時間までのAUCを比較しないといけませんので、なかなか出てこない成分が結合してしまったりとかで出てこなかったときに、無限大時間までのAUCを正確に求めることができなくなってくると思いますので、そういった方法で正確なバイオアベイラビリティは求められないかもしれないと思います。

○山添委員 今回のアルミニウムの場合は、それに相当する可能性があるということですか。

○伊藤専門委員 実際にどのくらい回収できたかというところは、すぐに判断することは難しいと思うのですが、できていない可能性も確かにあるのかなと思います。

○梅村座長 わかりました。では、そのあたりも含めて、もう一度、今、石塚先生もおっしゃっていたように、既に用意されている文献の中にもそれに関連したような記載もあるようですので、そのあたりを中心にもう一回整理をしていただいて、薬物動態のまとめのところか、あるいはその部分だけ、また別に書くのも必要であれば。

○伊藤専門委員 さっき石塚先生がおっしゃったこともあるのですが、先ほどから出ています2004年のPriestの総説というのはいろいろな角度から書かれているようですので、その中にも情報があるのかなと思いました。

○梅村座長 わかりました。動態の先生にもう一度整理していただいて、この動態のまとめのところはそのような形で追記するなり、考察に含めるなり、そこが強制経口と混餌では差があるのでというようなJECFAやEFSAとの考え方ともし我々が異なる考え方をしていくのであれば、その根拠の1つとして記載していくというような形にできれば理想的なので、そのような形でまとめていきたいと思います。よろしいですか。ここまで何かございますか。どうぞ。

○伊藤専門委員 戻ってしまってもいいですか。非常に細かいことなのですが、31ページの注釈にバイオアベイラビリティの式を入れていただいたのですが、18ページの注釈と同じような形で、AUCという言葉を使っていただけではないかなと思いました。要は経口投与後のAUCを静脈内投与後のAUCで割ったものということで、台形面積というのをAUCにさせていただいてもいいかなと思いました。

もう一つ、これも細かいことで恐縮ですが、35ページの一番上に石井先生のコメントがありまして、「高・低」というところです。見落としていたのですが、34ページの「㊸」でアルミニウムが345 mg/kg体重/日とあるのですが、これにコントロール群がありまして、ゼロというのがありまして、それとの比較で有意に高かったということが書いてありましたので、23行目と28行目の両方ともなのですが、それぞれコントロールがありますので、それと比較して有意に高いとか、そういう表現にさせていただけたらいいかなと思いました。

○梅村座長 ありがとうございます。今、伊藤先生からの御指摘は31ページの脚注の台形面積のところをAUCにさせていただくということと、34ページの「㊸」の試験については対

照群の数値との比較だということを明示してほしいということだと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、一応、動態のところまでは終わっているのですが、どうぞ。

○中江専門委員 前回欠席しまして、議事録を読んでも経緯がよくわからなかったので質問をします。30ページの「⑭」に関して、私はコメントをしておりますけれども、この件に関しては議事録を読んでもよくわからなかったのですが、2,000 mg/kg体重に全く触れないということになったのはどういう経緯なのでしょう。

○梅村座長 全く記憶がないです。

○高橋課長補佐 この試験につきましては前は議論いただいていたのですが、2,000 mg/kg体重での死亡について評価書に記載するかどうかにつきまして、御担当の先生からは、この項目には記載する必要がないということですので、書いていない文案でございます。

○梅村座長 わかりました。実は最後に全体でと言おうと思っていたのですが、今日は最初に論点になっているところだけで、その他を飛ばして今まで来てしまったので、その論点から漏れていたところは申しわけなかったのですが、今、中江先生から御指摘のあった場所もその1つなのでしょうけれども、30ページのところですが、これは実際は2,000 mgまであって原案というか今の書き方だと、そこを省いて記載されているのですが、中江先生からは注釈をつけたほうが良いということでしょうか。

○中江専門委員 そもそも30ページの10行目の後の事務局からの照会事項がにあったので拝見をしたところ、事務局が書いておられるとおりですけれども、こういう場合、実験としては群が設定してあって、しかしこれこれの理由でそれは省いたというか、バイオアベイラビリティはそもそも測定しようがないのでしていません、というのは書いておかないと。恣意的に一部の情報をブロックしたかのように思われるのは片腹痛いという意味です。

○梅村座長 石井先生、伊藤先生、そのあたりはいかがでしょう。

○石井専門委員 この2,000 mgというのはそこにも書いたように、ほかの用量と比べまして大きくかけ離れた大量を使っているのです。1匹を除いて、みんな死んでしまったということで、用量設定として適切な量ではなかったのではないかと私は思っています、そういう意味から、ここにあって2,000 mgという投与量については言及する必要はないのではないかと私は考えました。

○梅村座長 伊藤先生もそういう御意見ですか。

○伊藤専門委員 そうですね。2,000 mg/kgを投与したら死んでしまったということが、もしかしたら毒性の情報として有用なのかなと思いましたので、毒性のほうで何かそのデータが使えるのかなと思って書きました。

○梅村座長 その他はいかがですか。

○中江専門委員 毒性では不要ですよ。私が言ったのは、この文献で、こういうことを

やって、こういう結果が出ましたと。その2,000というのは確かに他の用量とかけ離れているけれども、つまり用量設定に問題はあるけれども、それはそう評価をして書くべきなのであって、勝手に一部だけを引用して一部だけを引用しないというのは後から見たときに、それは恣意的対応ですねと言われる可能性があり、それは私としては嫌なのです。こういうことをしているけれども、これこれの理由で記載しない。私が提案しているのはバイオアベイラビリティを測定していないと淡々と書けばいいと書いておりますけれども、石井先生がおっしゃるように設定が問題なのであれば、専門調査会としては設定が問題なのでその部分について評価に用いないということを書けばいいのであって、繰り返しますが、一部だけを書いて一部を書かないというのは恣意的対応であると言われる可能性があるから、それは避けたほうがいいというのがそもそもの私のコメントです。

○梅村座長 これはバイオアベイラビリティはそもそもが測定できなかったわけですね。

○中江専門委員 2,000は死んでいるから。

○梅村座長 だから、データを隠したわけではないのではないですか。

○中江専門委員 著者は隠していないのです。

○梅村座長 何と書いてありますか。

○中江専門委員 そのとおりに書いてあったわけです。私が言っているのは、ここで書かなければ、人が読んだときに隠したと言われる恐れがありますよと言っているだけです。

○梅村座長 何を隠したの。

○中江専門委員 2,000があったことを。

○梅村座長 バイオアベイラビリティが何か出ていて。

○中江専門委員 普通は毒性でも代謝でも、ここの調査会では一部だけ落とさずに、これこれこういう実験をやりましたという実験条件は普通に書いているのではないですか。何でこれだけ落とすのかという話です。

○梅村座長 そうすると、3行目からの記載を変えたほうがいいということですか。アルミニウムとして98、158、2,000 mg/kg体重と書いたほうがいいということですか。

○中江専門委員 実験条件はそれですから。

○梅村座長 そう書いたのであれば、今、先生がおっしゃったように、どこかに2,000 mgは死亡例が出てバイオアベイラビリティは測定できなかったと書かなくてもいいわけですね。

○中江専門委員 それは脚注か何かで書けばいい話です。

○梅村座長 そのあたりはどうですか。毒性学的な書きぶりでは、そういうふうを書くこともありますが、そのあたりは御専門の先生に御判断をいただきたいです。

○石井専門委員 ただ、バイオアベイラビリティのデータとしては使えなかった、そういう用量設定ですので、ここの吸収のところで書く必要はないのかなと思ったのですが、ただ、そういうふうにデータをあえて採用せずに隠蔽したみたいな、そんな受け取り方をする方がおられるのだとしたら、それは書いておいてもいいのかなと思います。

○梅村座長 中江先生の御懸念は多分、論文では2,000があるではないかということ指摘されることだと思うのです。何で下の用量だけを書いているのかと。実際は最高用量ではデータはなかったので書きようもないのですけれども、そのあたりはよろしいですか。つまり、3行目のところからも、アルミとして98、158、2,000 mgを強制経口投与したというふうに書かないとおかしいですね。

○頭金専門委員 吸収には関係のないデータになると思いますので、書くとしても脚注に書くくらいで十分だと思います。たまたま脚注が「3」と書いてあるので、ここの下のほうに2,000も投与したけれども、死んでしまつてとれなかったぐらいのところを書く程度と思いました。

○梅村座長 それを毒性の項には移さなくてもいいですか。毒性試験を目的とした試験ではないので、適切ではないかもしれないですね。

○池田評価情報分析官 よろしければ少し、意図的に削除したのではないということで、脚注なり何なり書き方を工夫させていただくということで。

○梅村座長 わかりました。脚注で実際の2,000 mgで起きた事実を記載するという形にさせていただきます。上は直さないで、3行目からのところはこのままの記載で、脚注で実際の実験条件が実はこうだったのだというようなことについて記載するというのでよろしいですか。

○伊藤専門委員 確認が完全ではないのですけれども、この投与量が98と158と2,000みたいな感じに今はなっているかと思いますが、原著を見ますと600と1,000と2,000みたいで、間に合っていないのですが、もしかするとアルミニウム当たりに換算した値と混ざってしまっているのかもしれないです。

○梅村座長 そのあたりを正確に書く。つまり、これはもう既にアルミニウムとしてと書いてあるので、アルミニウムとして2,000ではないかもしれないということですね。わかりました。そこは確認してください。よろしいですか。

今、中江先生からも御指摘があったように、全体として論点以外のところは飛ばしてきてしまったので、立ち戻ってもよろしいのですが、ここはどうなのというところがもしあれば御指摘をいただければと思うのですが、よろしいでしょうか。

それでは、一応、動態のところまで進みました。引き続き、毒性に移ります。

○石塚専門委員 今のお話ですと、Sunagaらの論文は全部、高用量のデータが出ていないので、どちらでもいいと思いますので、統一をしたほうがいいと思います。Sunagaらの「c」とか「d」とか「e」とか「f」とか全部同じ状況かと思います。29～31ページまでが全部Sunagaらの論文になるのですが、高用量のデータは全部記載されていないと思いますので、確認を後でされたほうがいいと思います。

○梅村座長 何か書き方を工夫して、1カ所にまとめるなりしていただければと思います。そのたび、そのたびに出しても別にいいというのであれば、それでもいいのですけれども。

○高橋課長補佐 確認いたしまして、同じパターンがございましたら、同じように追記し

たいと思います。

○梅村座長　ありがとうございます。ここまでよろしいですか。

それでは、毒性に移りたいと思います。では、事務局から毒性のところをお願いします。

○治田係員　それでは、41ページの2行目から「2. 毒性」について御説明いたします。

3行目から毒性全体について、今回は硫酸アルミニウムアンモニウムと硫酸アルミニウムカリウムの評価ですけれども、それぞれを構成するイオンごとの評価を行うということと、そのうちアルミニウムイオン以外のイオンについては、42ページの2行目以降のとおり、食品安全委員会で既に評価していて特に新しい知見がないということで、アルミニウムイオンについて評価するという記載をいただいております。これは体内動態の冒頭と同様の記載でございます。

42ページの21行目から「(1) 遺伝毒性」についてでございます。42ページの一番下から各知見を表でまとめてございますけれども、45ページの1行目の下の四角囲みで、その1つ上にある形質転換試験について、遺伝毒性試験ではないという御意見をいただいているのですけれども、本試験についてはその他の試験として取り上げるべきかどうか御検討いただければと思います。

47ページの一番下からの四角囲みでございますけれども、次のページにかけて続いておりまして、この四角囲みは46ページの表24の下から3行目と一番下のTürkez and Geyikogluという著者らの試験について、左から3つ目の「試験対象」のところについて、性別不明3名と現在記載しているのですけれども、その他、喫煙や飲酒、薬剤の投与の情報について、ほかの文献と同様、記載しないことでよろしいでしょうかということで御確認をお願いいたします。

50ページの一番下の四角囲みでございます。D'Souzaらの精子形態異常試験についての文献が要請者からの資料に含まれていたのですけれども、山田先生と御相談して、その試験は遺伝毒性試験ではないということで、この表には含めておりませんが、生殖発生毒性で言及する必要があるかどうかを御検討いただきたいと存じます。

51ページの2行目以降「②変異原性のメカニズムについて」、3行目以降に記載をいただいております。こちらについては現在、EFSAの記載ですとか、一部の原著論文の記載をもとにしているのですけれども、さらに原著を追加する必要があるかどうかということで、先生方からも御意見をいただいておりますが、御議論をいただきたいと存じます。

52ページの2行目から「③遺伝毒性のまとめ」の記載をいただいております。この記載について御議論をいただきたいと存じます。

遺伝毒性については以上でございます。よろしくをお願いいたします。

○梅村座長　事務局から説明がありました、この毒性の最初の41ページの3行目から次のページの19行目までの記載方法ですけれども、これでよろしいかということでございますが、何か御意見がございましたら、よろしいでしょうか。とりあえず、そもそもの毒性に対する、どういう化合物をとかいうことのお話というか、こういう形で進めていきますと

というようなことをここで書いてあるのですが、今のところは御意見がないようであれば、この形で。

山添先生、どうぞ。

○山添委員 このところで結局その吸収率が低くて、さっと見るとアルミニウムはヒトだと半減期が2週間くらいになっているので、ゆっくりしか出ていかないとすると塩の種類を余り気にしないで、結果的にはアルミニウムだけで相手のアニオンのところは余り関係しなくてもいいのではないかという気もするのですけれども、その辺のところはいかがでしょうかということです。

○梅村座長 基本的には気にしないでやることにはなるけれども、それを補強するという意味ですか。吸収率は違うが、吸収率が違っても蓄積してしまうなら同じだということですね。

○山添委員 結果的に吸収率の問題ではなくて、蓄積率で毒性が出るというタイプの毒性で決まるものであれば問題はないし、遺伝毒性のところも塩化アルミニウムのところで経口でかなりの長期間をやると小核に出てくるのです。そういうデータも結果的に単回ではなくて、長期にやると蓄積みたいなのがあったら出てくるのかということも踏まえて見る必要があるので、このところで単回とか短い期間で毒性が出るデータが問題ではなくて、後でやはり重要な問題は連続投与というか、蓄積の問題で出るもので評価ができるというような、おおよそ毒性のプロファイルを見ていただいた上で、そういうことで言えるならば、余り塩の種類は関係なくてもいいのかなという気がします。だから、卵が先か鶏が先かの議論になってしまうのですけれども、結局、毒性は何を重要視するかによって塩を気にしなければいけないかどうかということも関係してくるのかなと思います。

○梅村座長 ただ、基本的には塩は気にしないでいくという方針は書いてあるわけですが、あえてもっと踏み込んで、こういうことも考慮に入れればということを入れるかどうかということですね。そのあたりはどうですか。

○頭金専門委員 山添先生のおっしゃりたいのは、例えば、塩が違って多少吸収率が違っていたとしても、蓄積性の部分でアルミニウムイオンとして蓄積しているのであれば、それほど相手側は気にする必要はないのではないかなというような御意見かと思って拝聴したのですけれども、そういうことですか。

○山添委員 基本的にそうです。塩化アルミニウムで酸性のときには溶解度が上がるので、酸性のものについてはアルミニウムのイオンの濃度が高いと思うのです。それに対して中性のところではほとんど溶けていないので、そのまま糞中に出ていく確率が高いので、消化管の中での利用率は多分違うのだと思うのですけれども、全体としての腸管を介して吸収されるのが1%以下であるというのであれば、吸収のところの解離のことは問題にならず、後での蓄積のところでは毒性が出てくるということであれば、余り塩は気にしなくてもいいと考えたらどうかなと思います。

○梅村座長 確かに今、書いてあるのは、塩の毒性は気にしないでいいと書いてあるだけ

ですね。塩との組み合わせまでは強く言っていない。そこもあえて、それはさっき体内動態のところでこの後に少しまとめていただく内容にもよるのだと思うのですけれども、もしそこがそういう蓄積性があるという特殊な部類に入るのであれば、その部分を使って、ここもそこに言及し、塩の毒性を考慮しないことのみならず、塩との組み合わせもそれほど考慮する必要がないのだというところまで踏み込めるのではないかということだと思います。それは体内動態のほうのまとめのことにも影響はしてくるのですが、そのあたりはそれが出てからでないと話もできないかもしれないのですが、それが出た時点でもう一度この部分はそこまで。

○高橋課長補佐 今御議論いただいている部分は「硫酸アルミニウムアンモニウム」のうちの硫酸イオンやアンモニウムイオンのことを書かせていただいております。アルミニウムイオンを評価する場合にどの化合物が適切かという点につきましては、もし書いていただくとしたら体内動態の項目なのかと思います。つまり、今、御検討いただいている部分はミョウバンのアルミニウム以外のイオンについて、それらの毒性は既に評価いただいているという記載でございますので、もしアルミニウムの化合物に関する御議論をいただくのであれば、この部分ではなくて体内動態のまとめに追加いただくなどを御検討いただきたいと思います。

○梅村座長 毒性のほうで硫酸、ミョウバンに使われていないようなアルミニウム化合物については参考資料にしたのでしょうか。

○高橋課長補佐 今回はミョウバンに関して、アルミニウムイオン、硫酸イオン、アンモニウムイオン、カリウムイオンの4種類が出てまいります。アルミニウムイオン以外の3つは既に評価いただいているということを書いてございます。もし、アルミニウムイオンを評価いただくに当たって、どんな化合物に着目するとよいかというご指摘がございましたら、まずは先ほどの体内動態のまとめのところに反映していただき、さらに言及が必要であれば、今の毒性の冒頭の部分に「アルミニウムを検討する場合は・・・」、と追加して記載いただくのだと思います。したがって、もし必要であれば、まずは体内動態のまとめのところで言及いただくかどうかというところかと思います。

○梅村座長 このあたりはもう少し体内動態のところをはっきりさせてからということになりますが、ここまではよろしいですか。まだそちらのまとめができ上がっていないので、何ともコメントのしようもないのかもしれないのですが、引き続き遺伝毒性、43ページの四角囲みはもう対応済みということでよろしいですか。そうすると45ページのところの山田先生の御指摘ですが、よろしいですか。

○山田専門委員 ここに書いたとおりですけれども、形質転換試験というのは細胞が形質転換するかどうかを調べているので、細胞を使ってやっているのだから何となく見た目が似た感じに見えますけれども、遺伝毒性を調べている試験ではないので、ここに載せるのは適切ではない。では、どこに載せるかという話なのですけれども、発がんのプロモーションを見ているような試験なので宙ぶらりんの試験なのですが、どうしましょう。ただ、遺伝

毒性には入れないで、遺伝毒性の中のおまけみたいな書き方にするのかなと思うのです。

○梅村座長 ジェネティックな作用で形質が転換されるわけではなくて、ということですね。

○山田専門委員 そうです。無関係ではないのですけれども、遺伝毒性試験と書き並べることはできない。陰性の試験で、例数が多いわけでもなく、これは1個あるだけなので、どこにも載せなくてもいいような気もしています。戸塚先生はいかがですか。

○戸塚専門委員 私も山田先生と同意見で、遺伝毒性に特化した試験ではないので、あえて載せる必要もないかなとも思いますし、これまで形質転換試験というものはどういった取り扱いをされて、ほかの今までの例があれば、それに倣えばいいかなと思うのですけれども。

○高橋課長補佐 恐らく今までは評価書中に記載されていなかったのではないかと思います。

○梅村座長 そんな場合に先生方の御意見は、つまり表から除くのはいいと思うのですけれども、この試験をどうするかということです。

○関野評価第一課長 多分、今いただいた御意見で判断するに、恐らくこの後のミョウバンの評価には余り意味がないと言うと語弊がありますが、評価には使う必要はないということだと思いますので、あとは書くか書かないかという意味では、少し幾つか添加物の中でこれまでどうやってきたかというのを確認させていただいた上で何らかの取り扱いを考えたいと思います。

○梅村座長 わかりました。陰性ですしね。ただ、あるのになくすというのも。

○山田専門委員 陽性だったら検討の余地はあると思うのですけれども、陰性なので載せなくていいというふうに考えます。

○梅村座長 陽性だったらどうですか。参考資料みたいにすることですか。

○山添委員 その他の試験ではいいのではないですか。

○山田専門委員 陽性の場合、陽性なのに載せないで隠したということになるのですが、陰性なのでいいかという考え方です。

○梅村座長 わかりました。ほかの先生方は何か御意見がございますか。45ページの表22の最後のところにある形質転換試験は遺伝毒性を調べている試験ではないということですので、この表から削除するということと、その他の調査会等々でこのような試験をどのように扱っているかあたりも参考にして削るなら削るし、適正なところがあれば、そこに入れることも考える。いずれにしても陰性の結果ですので全く評価には使われないということもありますので、よろしいでしょうか。

次は47ページの下のところには山田先生から御意見をいただいています。ヒト末梢血の条件とか性別とか。

○山田専門委員 これは戸塚先生が書かれたように、性別不明3名という記載にしてあるということですね。46ページの一番下ですね。SCEも同じサンプルですということは、

もう一個あるということですか。

○治田係員 46ページの表の下から3つ目と一番下の2つのことかと存じます。

○山田専門委員 ヒト末梢血培養リンパ球で間違いではないですが、非喫煙健常者という記載はしていないということですね。

○梅村座長 それが必要なのではないですかというのが先生の御指摘ではないですか。

○山田専門委員 そうです。性別不明3名とは書いているのですけれども、非喫煙健常者ということは記載していないままです。そういう情報はこの表には特にこれまで記載してきていないので、書いていないということですね。

○梅村座長 喫煙に関して。

○山田専門委員 喫煙に関して、そんなに細かい条件は書いていないですよ。培養細胞、細胞を使っているときの条件として、そんな細かい条件までは書いていないのかな。でも、47ページ。

○梅村座長 戸塚先生、どうぞ。

○戸塚専門委員 これはそれ以外の健常人の血液を使った染色体異常とか小核試験の場合にも例えば、薬剤投与とか喫煙、飲酒のインフォメーションというものは載っているものも幾つかあったのですけれども、それに関してはこの表に盛り込まれていなかったのも、こういった情報を載せるのであれば全て載せるべきだと思いますし、あえて載せないのであれば、もう何も書かなくてもいいのではないかと思います。ただ、これまでの評価書の経緯を見ますと、そういった情報に関しては何も記載していなかったのも、今回もあえて書く必要はないのかなと思いました。

○山田専門委員 書くとしても脚注であって、表の中に書く必要はないと思います。

○梅村座長 性別不明は書きますか。

○戸塚専門委員 それはほかがみんな男性何名、女性何名と書いてあったのも、それに合わせてという意味です。

○梅村座長 わかりました。よろしいですか。結局このままの記載でいいということですね。

○山田専門委員 そうです。

○梅村座長 御意見はございますか。どうぞ。

○中江専門委員 戻っていいですか。さっきの形質転換試験ですけれども、おっしゃっていることに別に異論は全くないのですが、消すか消さないかという点で。ちょっと私は気になっていたのもう一回調べなおしたのですけれども、国衛研の変異遺伝部のホームページ上で細胞形質転換試験は一応、遺伝毒性試験の中に入っているのです。中に入っているというか列記されていて、その説明の中でさっきおっしゃったように言っているのだけれども、その書き方は「遺伝毒性物質だけではなくて、ほかのものも引っかけから、遺伝毒性試験として利用される機会は少ない」と書いてあります。実は私、これを使って大学で教えているので気になったのですが、国衛研の御立場としては一応、遺伝毒性試験の

1つだけども、これこれの問題があるからほとんど使わないという表記になっているので。逆に言えば、結果がポジティブであれば、その意味するところは何よという話で議論になるのでしょうかけれども、今回の場合は陰性だから、国衛研の御立場に従えば、載せておいて、ただ陰性と言っておけばいいのではないかという気もしたのですけれども、その辺は専門的にいかなものでしょうか。

○梅村座長 いかなものでしょうか。

○戸塚専門委員 それは確かに申し上げたのは、遺伝毒性試験に特化したものではないので、これまでの評価書ではどういう扱いにしていたかということ参考にして、今回もそれに倣えばいいのかなと思います。

○山田専門委員 確かに遺伝毒性の部分も含まれるので、むしろ陽性だとそれが遺伝毒性に起因するとは言えないですけれども、陰性だと遺伝毒性も含めて否定されていることになります。もし載せるとしたら、そういう説明も書かないと、ただ、ぼんと載せて陰性と言うのだと誤解を招く気がするので、その説明を書いてまで載せるかということかなと思います。

○梅村座長 課長がおっしゃっていたように、少しほかのところでどんななのかということも。

○高橋課長補佐 これまでの添加物の評価書を確認いたしまして、また先生方と御相談させていただきます。

○梅村座長 ありがとうございます。どうぞ。

○関野評価第一課長 ちなみに参考までに申し上げますと、ほかの調査会でも評価書のつくりとして遺伝毒性のパートからは外しているというケースがやはり同じように見られますので、恐らくこのままの場所で座るということは余り整合性から見てもよくないなと。先ほどの御議論も踏まえても、書くとしたら別のところだと思うのですけれども、それについては添加物専門調査会でこれまでどうやってきたかということを見させていただきたいと思います。

○梅村座長 では、そんな形で進めていければと思いますが、よろしいですか。

次は50ページの下のところ、精子形態異常試験が最初是要請者からは含まれていたということなのすけれども、山田先生と御相談してということなのですが、そのあたりはこのままと言えば、このままでも。

○山田専門委員 精子形態異常なので、精子という言葉で遺伝に関係づけて考えるのだと思うのですけれども、遺伝毒性というのはそういう意味ではないので、これは当たらないと思います。

○梅村座長 これはさすがにホームページにも載っていないですか。

○山田専門委員 国衛研のホームページにも載っていないと思います。

○梅村座長 であれば、それはいいですかね。精子形態異常試験を遺伝毒性試験に入れないというところまではいいとして、これを生殖発生毒性の項目に記載する必要があるかど

うかというあたりですが、北條先生はいかがでしょうか。

○北條専門委員 今日ここに来て、こういうのがあったのだと気づいたところですけども、今、文献をざっと読んでみたところ、少なくともこの試験自体が腹腔内投与でやっている実験みたいです。ただ、一応、精子の形態異常の発現率とか精巣上体の精子数は高い用量群だと変化があるみたいですので、もしあれでしたら生殖発生のところ参考データという形で載せる分にはよろしいかなと思います。

○梅村座長 宇佐見先生もそのあたりで結構ですか。

○宇佐見専門委員 それでいいと思います。

○梅村座長 それは生殖発生毒性の項目の参考資料のところに移動させるということで、ここまでよろしいですか。

最後に変異原性のメカニズムのところです。お願いします。

○山田専門委員 51ページの22行目です。次のページにEFSAの記載が英語で書いてあるのですが、その訳を間違えました。22行目はDNAアーゼの遊離とリソソーム膜の損傷が入れかわっています。リソソームの膜が損傷することによってDNA分解酵素が遊離してくるという内容なので、そこは修正してください。それ以外は書いたとおりで、間接的なメカニズムが説明できるということと、間接的なメカニズムを説明するような文献はここに入れておかないと、これまでにできていないかもしれないので、微小管の組み立てと紡錘体の機能との相互作用とか、リソソーム膜の損傷のDNAアーゼの遊離とか、タンパク質とDNAの架橋ですね。酸化損傷についての文献は出てきているので、それ以外の3つについて、それぞれ何か原著があったほうがいいかなと思います。

○梅村座長 これはEFSAのところから引っ張った形になっているのですよね。そこには文献は記載されていないのですか。

○山田専門委員 原著までは具体的にはなかったと思います。少なくともここにはないので探してください。

○梅村座長 EFSAのコメントのところに戻れば、孫引けるわけでもないということですか。改めて集めないといけないということですか。

○山田専門委員 探さないといけないのではないかと思います。そんなに原著はわからなかったと思うのですが。

○梅村座長 そのあたりは事務局。

○高橋課長補佐 この品目は厚生労働省から諮問されているものでございますので、メカニズムに関する文献が必要ということでしたら、先生方から、例えば、EFSAの評価書で参照している何々など、必要な文献のご示唆をいただければ、それについて、厚生労働省に追加の提出をお願いするという手続きになるかと思います。

○梅村座長 そのあたりは今、山田先生から御説明があった内容で、ここに書いてあるEFSAが示す幾つかのメカニズムの可能性に言及している論文が必要だということですか。

○山田専門委員 そうです。

○梅村座長 そのあたりは事務局と相談して適切に、厚労省に要求するのであれば、ある程度は具体的なほうがいいわけですね。

○高橋課長補佐 そうです。

○山田専門委員 相談させていただきます。

○梅村座長 それによって、このメカニズムについてと書かれている、この文章はこの文章でもういいということですよね。

○高橋課長補佐 例えば、メカニズムに関する文献が5本追加されましたら、必要に応じ、それぞれの文献の内容について項目立てして、この「②」の記載を追加していただくということになるかと思います。

○梅村座長 それのほうがいいですね。またそこは改めて、今この文章のそれぞれについては議論せずに、もう一度、文献に当たって、より正確な記載をするというようなことでよろしいでしょうか。

○戸塚専門委員 本質とは違って細かい点ですけれども、このDNAアーゼというのは一般的過ぎるので、DNA分解酵素みたいな形に書き直したほうがいいのではないかと思います。ですが、いかがでしょうか。

○梅村座長 そのあたりはそこの文献に当たってみてですね。そこでそのように書いてあったときに、それをどうするかというのはまた別の話で、これはDNAの分解酵素のことでしょうということであれば、よりわかりやすい言葉を日本語で当てはめるといえるのはいかかもしれないです。そのあたりは先生方と新たに厚労省から送られてくる文献で精査していただいて、文章を整理していただければと思います。よろしいでしょうか。どうぞ。

○中江専門委員 51ページのメカニズムのところだけ変異原性という言葉をおざわざ使われているのは何か意図があるのですか。

○梅村座長 遺伝毒性でなくて、ということですか。

○戸塚専門委員 「②」のところですね。

○中江専門委員 中も遺伝毒性が使われている。そもそも変異原性ではないでしょう。

○戸塚専門委員 この「②」の部分を変異原性のメカニズムに直したほうが、ほかと統制がとれていいということですね。

○中江専門委員 中の文章も遺伝毒性という用語が使われているのに、「②」のタイトルだけ変異原性を使っているのは何らかの意味があるのであれば、いいのですけれども、その意味は何ですかということです。

○戸塚専門委員 特に意味はありません。修正します。

○梅村座長 意味が違うというか、今、学会のほうでも遺伝毒性と変異原性は結構ちゃんと分けているかと思いますが、ここは遺伝毒性のメカニズムということで行きましょうか。

その後、52ページに「③遺伝毒性のまとめ」とありますが、ここは初の文章かと思いますが、これは山田先生と戸塚先生にまとめていただいたのかと思いますけれども、御意見は

ございますでしょうか。

○山田専門委員 追加はありません。長いですがけれども、ここの内容はメカニズムのところの文章が変わっても、このまとめは変わらないのではないかと思います。

○梅村座長 かいつまむと。

○山田専門委員 かいつまむと、Ames試験は陰性なのですがけれども、*in vitro*の染色体異常は陰性と陽性が両方あって、*in vivo*で陽性が出ているものもあるので、その陽性のところを見ると余り直接的なメカニズムではなくて、陽性に出ているものは先ほど説明をしたような間接的なものなので、Ames試験は陰性で、染色体異常だとか、そちらのほうで幾つか出ていて、それは直接的なメカニズムではないので、余り生体にとっては懸念するような遺伝毒性はないと考えていいのではないかと、そういう流れです。

○梅村座長 「直接的」という言葉は使っていましたか。生体にとって特段問題となる直接的な。

○山田専門委員 この最後のまとめで「直接的」を使っていたことはないような、ただ単に問題となる遺伝毒性はないと今までは書いているのです。

○梅村座長 今回はあえて。

○山田専門委員 今回は間接的なメカニズムだということを言っているのです、入れるのがいいのかなと。なくてもいいということでしたら、いいのですけれども。

○梅村座長 そういうことではないです。

○戸塚専門委員 この「直接的」は遺伝毒性に係る直接的と理解するので、要はdirect mutagenではないという意味なので、ということです。それは今までも使っていたと思います。

○梅村座長 この最後のところには使っていないけれども、ダイレクトなmutagenだという考え方は入れていたということですか。

○戸塚専門委員 はい。

○梅村座長 どうぞ。

○高橋課長補佐 これまでの添加物評価書の前例は少ないのですがけれども、今回タブレットに入れております追加文献17「亜セレン酸ナトリウム」評価書という、以前、先生方に御審議いただいた評価書がございます。これの26ページ、27ページをご覧ください。まずメカニズムをまとめて、次に閾値が設定できるというような形で記載いただいております。直接的作用か間接的作用かというところが論点になったものでございます。前例としてご紹介させていただきます。

○梅村座長 わかりました。ここのところはよろしいですか。どうぞ。

○中江専門委員 内容に反対ではないのですが、14行目からの「本専門調査会としては」の「硫酸アルミニウム」どうのこうのから17行目の「考えられることから」まではその前の段落に書いてあることなので、私はredundantに感じるのです。例えば「以上から本専門調査会としては」から17行目の「生体にとって」につないだって、別に同じではないか

と思います。

○梅村座長 よろしいですか。ちょっと繰り返しが入っているということだと思います。強調しなかったということ。一応、基本的には、この考え方についてはこれで結構ですか。どうぞ。

○山添委員 基本的に「直接的な」というのは、これまではDNA傷害性のことを意味して「直接的な」と使ってきたと思うのです。今回もそういうことでいいのだと思うのです。だから、直接的な遺伝毒性は余り使っていないくて、直接的なDNA傷害性はないというふうに使ってきたのだと思います。

○梅村座長 直接的なDNA傷害性がないということで間違っていないですか。ちょっと違いますか。

○山田専門委員 遺伝毒性に直接的というのはつけたことがないような気がするので、それはないと思います。

○梅村座長 戸塚先生がさっき言ったdirect mutagenというのはどんな概念なのですか。

○戸塚専門委員 直接ゲノムDNAにinteractionして、それがもとになって生涯を起こすものという意味です。

○梅村座長 それを直接的な遺伝毒性とは、余り今までは使っていなかったという御指摘なのです。

○高橋課長補佐 おまとめいただく趣旨は同じかと思いますが、書きぶりにつきましては前例などを確認しまして、先生方と御相談させていただきたいと思います。

○梅村座長 意外と結構ナーバスな部分なので、言葉は気をつけて使わないとだめだとは思いますが。前例も踏まえながら、そのあたりを含めて御検討ください。ありがとうございます。一応、遺伝毒性まではよろしいですか。

それでは、あの時計で55分になるまで休憩を入れたいと思います。一旦休憩に入ります。

(休 憩)

○梅村座長 時間になりましたので、そろそろ再開したいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、再開します。今、遺伝毒性のところまでは御議論をいただいたということで、その次の急性毒性のところまで私が進行させていただきます。その前にどうぞ事務局から説明してください。

○治田係員 それでは、急性毒性と反復投与毒性、発がん性まで御説明いたします。

52ページの20行目から「(2) 急性毒性」でございます。こちらにつきましては、53ページに「③その他のアルミニウム塩」に関する試験成績を表26でお示ししておりまして、担当の先生方にご確認いただいております。

8行目以降「④参考資料」といたしまして、ケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料

を使用した試験について、表27に示してございます。こちらについても先生方から「問題ないと思います」といただいております。

54ページの3行目から「(3) 反復投与毒性」でございます。こちらは担当の先生に専門調査会としての判断を新たに記載していただいたものがございます。最初の知見からご説明いたしますと、54ページの6行目からの「a. マウス経口投与試験」でございまして、55ページの四角囲みの中で、これらはいわゆる特殊毒性に関する試験だということで、別に項目を立ててはどうかという御意見をいただいておりますので、どのように記載するか後ほど御議論をいただければと思います。

55ページの7行目から「a. ラット21日間経口投与試験」についてでございます。こちらは57ページの16行目から新たに専門調査会としての御判断の記載をいただいておりますので、この記載でよいか御議論をお願いいたします。その下ですけれども、中江先生より所見の書き方を表で書いてはどうかということで御意見をいただいておりますので、その点についても御議論をお願いいたします。

58ページの3行目の「b. ラット13週間経口投与試験」でございます。59ページの4行目、5行目のところで専門調査会としての御判断の記載をいただいておりますので、御議論をお願いいたします。その下の四角囲みのところで、先生方で毒性条件はどれをとるかということで御意見をいただいておりますので、御議論をお願いいたします。

59ページの7行目「c. マウス20か月经口投与・発がん性併合試験」でございます。こちらでも60ページの8行目、9行目で御判断の記載をいただいておりますので、この記載について御議論をいただければと思います。

60ページの11行目から「d. ラット90日間経口投与試験」でございます。こちらについても62ページの4行目以降に専門調査会としての御判断の記載をいただいております。その下の四角囲みで毒性所見についても御意見をいただいておりますので、御議論をお願いいたします。

62ページの9行目から「③その他のアルミニウム塩」についての知見が並べられております。こちらにつきましては、先生方より「本専門調査会としての判断はこれでよいと思います」といただいております。なお、67ページの7行目から「f. 」の試験がございすけれども、こちらについては中江先生より、これも特殊毒性という項にまとめてはどうかという御意見をいただいておりますので、その記載をどう取り扱うかについて御議論をお願いいたします。なお、「f. 」の次の「g. 」と「h. 」の試験についても同様の御意見をいただいております。

69ページの16行目から「i. 」の試験でございます。こちらについては当初、生殖発生毒性試験として記載していたのですが、反復投与毒性試験ではないかという御意見をいただいて、記載場所を移動したものでございます。こちらにつきましては、8行目のところで本専門調査会としての判断の記載をいただきましたので、御議論をお願いいたします。

70ページの11行目から「④参考資料」といたしまして、反復投与毒性試験としての要件を満たしていない試験や、ケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料を使用した試験について記載しております。これら「a.」～「d.」まで、75ページまで試験がございますけれども、まずは評価書に記載すべきかどうかということで中江先生から問題提起の御意見をいただいておりますのでご議論をお願いいたします。

76ページ以降が「(4)発がん性試験」でございます。こちらについても担当の先生より専門調査会としての判断の記載をいただいておりますので、まずは8行目から「a.」の試験ですけれども、19行目以降に御判断の記載をいただいておりますので、御議論いただければと思います。77ページの2行目の「b.」の試験につきましても、12行目以降に記載をいただいております。78ページの2行目の「c.」の試験についても、14行目以降に御判断の記載をいただいております。

78ページの一番最後から「③参考資料」でございます。これも反復投与毒性の参考資料と同様に着色料を用いた試験でございますので、本評価書に記載すべきかどうか御議論をいただければと思います。

事務局からの説明は以上になります。よろしくお願いいたします。

○梅村座長　ありがとうございます。

それでは、先ほどもお話ししましたが、急性毒性のところまでは私が進行させていただきます。急性毒性は53ページの「④参考資料」にある「着色料を使用したもの」という部分の試験がまず要るかどうかというところです。54ページの次のところの四角囲みは違うか。53ページの事務局からの提案は。

○高橋課長補佐　53ページの四角囲みですが、以前、別のアルミニウム関係の添加物を評価いただいたことがありまして、当時は、LD₅₀に関する記載以外の記載もあったのですが、近年は先生方にLD₅₀のみ記載いただいているので、それ以外は記載しておりませんということでございます。

○梅村座長　わかりました。担当の先生方からも特にそれで問題ないと回答をいただいておりますので、ここはそれでよろしいかと思いますが、いいでしょうか。LD₅₀のところの表に以前はそのときの毒性兆候みたいなものは記載していたのですが、今はLD₅₀の数字だけを記載するような形にしていますので、それに倣ったということになりますが、よろしいですか。

その後、「④参考資料」のところの表27に示す試験成績なのですが、この表が要るかどうかについてはいかがでしょうか。ケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料に関する急性毒性の試験成績です。どうぞ。

○山添委員　この着色料の成分はレーキか何かではっきりわかっているものですか。

○高橋課長補佐　ケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料ということで、ケイ酸アルミニウムカリウムの割合についてはこの表に記載しているとおりでございます。JECFAの2012年の評価書では、急性毒性に限らず、反復投与毒性などにもこの着色料のデータが記

載されておりますので、参考として、この評価書案にも記載させていただいております。
割合としてはそれぞれケイ酸アルミニウムカリウムとしての数値でございます。

○梅村座長 その他の部分はわからないということですね。

○高橋課長補佐 再度、JECFAの評価書を確認いたします。

○梅村座長 いずれにしても、担当の先生方はこのまま記載したほうがいいのかという、中江先生、それでよろしいですか。参考資料の中に落としておけば。

○高橋課長補佐 実は、反復投与毒性のところ、着色料の試験を記載すべきかどうかというご議論を頂く予定でございます。急性毒性の四角囲みに転記していなくて申しわけございません。

○梅村座長 わかりました。では、私はここのあたりでバトンタッチしようかな。一応、急性毒性のところまで、どうぞ。

○森田専門委員 細かいことですが、表26のLD₅₀のところ、上はLD₅₀は「1,050」という記載のみで、下は「3,600（アルミニウムとして737）」と書いてあるので、ここはそろえていただいたほうがいいのかと思います。

○高橋課長補佐 確認いたしまして、必要であれば記載いたします。

○梅村座長 ほかにこの急性毒性のところ何か御質問はありますか。よろしいですか。着色料のことについては反復投与のほうで少し議論をさせていただければと思いますので、そのほかの点で何かありましたら、よろしいでしょうか。

続きは頭金先生。

○頭金専門委員 それでは、54ページの3行目「(3) 反復投与毒性」につきまして、私が梅村座長のかわりに議事進行を務めさせていただきたいと思います。

順に試験ごとに御議論をいただければと思います。まず54ページの6行目「①硫酸アルミニウムアンモニウム」の「a. マウス経口投与試験」です。これは中江先生からコメントをいただいています、特殊毒性試験に関する試験ではないかということなのです。塚本先生からもコメントをいただいておりますけれども、御説明をいただけますか。

○塚本専門委員 この試験についてですけれども、通常の反復投与毒性試験の評価では血液ですとか生化学ですとか、あとは病理組織で判定していますが、この試験結果についてはそういう立場からは評価が困難なので、別に専門家の方に見ていただいたほうがいいのかと考えております。

○頭金専門委員 反復投与毒性試験からは外すということですか。

○中江専門委員 外すというか、いわゆる一般毒性試験ではないので、以前にもこういう例はあったと思いますが、こういう行動毒性であったり、後で出てくる中枢神経毒性であったり、そういうものは特殊毒性というふうにまとめてしまって、一般毒性試験とは別個に判断したほうがわかりやすいかと。同列に並べてしまうと何だかよくわからなくなりますねというのが我々の意見です。

○頭金専門委員 データの記載としては別項で残すということですか。残すとしたら特殊

毒性試験とおっしゃっていましたが、これは反復投与毒性毒性試験の下に入れるということですか。

○塚本専門委員 毒性の下に反復投与毒性とか遺伝毒性とかと並列でいいのではないかと考えたのです。

○頭金専門委員 事務局のほう、今までもこういう評価書はありましたか。

○高橋課長補佐 これまで、一般毒性には分類できないけれども評価書に記載したほうがよいというような知見につきましては、例えば「その他」などとして記載しております。今回、各知見について、反復投与毒性の項目ではないということをお決めいただければ、それらがどれくらいあるかによって、「その他」の中に小項目をつけるのかどうかなどというふうに項目立てするかどうか、また先生と御相談させていただきたいと思います。

○頭金専門委員 それでは、「a.」の試験に関しては記載を残すのですが、反復投与毒性とはまた別項で記載するとし、項目立てについては後で全体を見渡して決めていただきたいと思います。「a.」の試験についてはそれでよろしいですか。

それでは、55ページの「②硫酸アルミニウムカリウム」の「a. ラット21日経口投与試験」です。これにつきましては、まず中江先生のほうから毒性所見を表にしたらいいのではないかというコメントですかね。中江先生、御説明をいただけますか。

○中江専門委員 そのとおりです。実にわかりにくかったので、57ページのところに表の枠だけをつくっていますけれども、アルミニウムとしての投与量でそろえて、硫酸の18水和物はこれこれこれが出ましたよと、もう一個のほうはこれこれこれが出ましたよと書けば、一見して何がどこで出ているかがわかるよねというので、そういうまとめ方をしているかがかなというのが私の提案でした。別にそうしなければいけないとは言っていないけれども。例えば現在、56ページの1行目で投与量については表にいただいているので、一応ここを見ればわかる。でも、その下に所見がわかりにくいねという意味で。アルミニウムのレベルでどちらにどんなのが出たとしたほうが一見してわかるかと思ったということです。

○頭金専門委員 中江先生のコメントをいただいて、事務局のほうで表に入れようとしたらしいのですけれども、かなり複雑な表になるということでした。事務局からコメントはありますか。

○高橋課長補佐 現在の記載は少しわかりにくいという御指摘かと思いますので、また先生と改めて御相談をさせていただきたいと思います。

○頭金専門委員 ここは記載の表記方法の問題ですので、中江先生と相談をしながら、うまく表でまとめるのでしたら、そのほうが見やすいと思いますので、御相談しながら進めていただくということでよろしいですか。

宇佐見先生、どうぞ。

○宇佐見専門委員 表にするかどうかに関しては、以前に毒性所見としてとるときは表にして、NOAELなどの判断に用いないようなその他の所見は文章で記載するというような

ことを決めたと思います。それで生殖発生毒性において表になっているものは毒性所見としたもので、それ以外のものは一応所見として報告されているということで書いていると私は理解をしていたのですが、違うのですか。

○高橋課長補佐 その点は宇佐見先生の御指摘のとおりですので、本来であれば毒性所見としない所見につきましては、表ではなく文章となります。ただ、しかし、文章にすることで非常にわかりにくいということでしたら、ほかのNOAELを御判断いただいた知見の記載ぶりと差別化できるかなども含めて、先生とご相談したいと考えています。

○宇佐見専門委員 わかりました。

○頭金専門委員 よろしいですか。どうぞ。

○中江専門委員 この論文は一応、強制経口投与であるということもあるので、先ほどの代謝のところでもちらっと混餌と混水と強制経口の吸収性が違うかもしれないと。あれはどうかというような議論がありましたけれども、その議論によっては話が変わってくると思いますし、現在の57ページの16～17行目に書いてあるのは塚本先生の御意見なので塚本先生から言っていた方がいいのですが、場合によってははっきり細かく書く必要はなくなる可能性もありますから、その議論を先にしていただいた方がいいかと思えます。

○頭金専門委員 この試験は幾つかまだ議論する点があるのですけれども、もう一つは58ページのほうに「事務局より」ということで、この強制経口投与と混餌投与の異なるという考えが記載されています。実際の評価書案には、57ページの12～15行目にかけて、強制経口投与によるアルミニウムの体内動態と混餌投与とは異なっているのだということが書かれているのですけれども、これは先ほどの動態のところでも議論になったかとは思いますが、これをあえてここで記載する必要があるのかどうかということですよ。ここは動態の先生も含めて御意見をいただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

○中江専門委員 ですので、そもそも論で、さっきの蒸し返しになってしまうのですけれども、山添先生が言われたようなお話も出てくるわけですよ。要は蓄積性の問題があるのなら、多少の吸収性の違いはどうでもいいと判断するという意見もあるわけなので、そうするかという議論を何となく後でしましうみたいになってしまったのですが、その議論をしていただかないと、多分この部分の話がつかないのではないのでしょうかと思います。

○頭金専門委員 ここは後で動態のまとめのときに考えるということだったのですか。

○石井専門委員 要するに体内にどのくらい蓄積して、組織に蓄積したものがどのくらいのスピードで体外へ消失していくかということが重大な問題であるとすれば、混餌であるか飲水であるかというのは余り問題ではないだろうと言えるということでしたよね。ですから、その文献を精査してみて、どういうことになるのかということをもまずはっきりさせてから、この議論に行ったほうがよろしいのではないのでしょうか。

○頭金専門委員 わかりました。ここは動態の方向性のまとめが決まってから、また後で

議論をするということにしたいと思います。

まだ事務局から四角囲みで書いていないのですけれども、55ページの11行目に「食餌中のアルミニウム量については報告されていない」というようなことが記載されています。これはこの後の反復投与毒性試験でも幾つかの試験で、餌中のアルミニウムイオン含量が測定されていません。こういう試験から例えば、NOAELを出すということが出来るのかどうかということですよ。そこら辺についてもここで御議論をいただければと思いますけれども、いかがでしょうか。まずベースになるアルミの投与量がわからないというような状況で強制経口投与した部分だけNOAELを出しても、それは妥当なのかどうかということだと思うのです。

○山添委員 ないものねだりをしてもしょうがないので、バックグラウンドの含量がはかれていることが望ましいのですけれども、ない場合には添加量として一応評価するよりしょうがないのではないですか。それだけデータがあるという気が余りしませんで、餌中の量をおおよそ何かの別の方法で通常の摂取量というのを何らかの平均的な量として評価をするなりして、それと添加量ということの組み合わせで評価をする以外にないのではないですか。

○頭金専門委員 どうぞ。

○高橋課長補佐 頭金先生の今の御指摘に少し追加させていただきますと、アルミニウムの関連添加物について、以前、国際汎用添加物として評価いただいたときに餌中のアルミニウム量についてご議論があり、その中で、各試験に餌中のアルミニウム量について報告があるのかないのかを明確にするようにとの御指摘により整理したという経緯がございます。今回は当時と同じ知見もあるものですから、わかるものについてはわかると書いて、わからないものはわからないと整理してございます。一部記載が抜けている知見については、未整理のため申しわけありません。恐らくJECFAの評価におきましても、餌中のアルミニウム量が重要であるということで、新しい試験に関しましては測定した上でJECFAに提出されているのだと思うのですが、このように古い試験に関しましては恐らく測定されていないのではないかと思います。JECFAではそのあたりも少し御議論があったのかなと思うのですが、そのあたりは梅村先生からご教示いただければと思います。

○梅村座長 そこがすごく重要な点で、JECFAでも議論がされたのは事実なのですけれども、例えば単用量の試験であるからNOAELが得られないというよりは、それに加えて、例えば単用量の試験だし餌中のアルミ濃度も測定されていないことからとかいうほうが、よりNOAELが得られないと判断するにはよいのかなという印象はあります。

○頭金専門委員 餌中のアルミニウムをはかっている試験もあるという状況にあって、測定されていない試験も同列に評価するところはどうかということ、そこはやはりこの試験のまとめをするところで考慮すべきではないかという御意見ですかね。いかがでしょうか。どうぞ。

○宇佐見専門委員 55ページの試験では餌中のアルミニウム量は報告されていないと書

いてあるのですけれども、この一文がないものでも餌中のアルミニウム含量に関するデータが見当たらないものはほかにあるのではないかと思います。その辺をはっきり書き分けていないのに、実際にデータが記載されている文献が幾つあるかも分からないような状態で、この試験では餌中のアルミニウム含量が書いていないから評価に適さないというようなことを言うのは不公平というか、不適當ではないかと思います。

○頭金専門委員 餌中の含量をはかっていないのを漏れなく書いてあるかどうかということですかね。

○宇佐見専門委員 そのような感じですね。

○高橋課長補佐 今、「報告されていない」と記載のある知見につきましては、論文上は言及がないということでございまして、実際は測定されているのかもしれませんが、各文献からは情報が得られなかったということでございます。なお、一部の文献に関して事務局が記載できていない部分は大変申しわけございませんが、今後、確認して記載させていただきたいと思いますので、全体を整理することは可能でございます。

○中江専門委員 こういう食べ物の中に含まれているものについては、それはそう言われてしまうでしょうがないです。だから、現実的な方法としては、この段階でわかっているもので餌の含量がわかっているものと、わかっていないのか、測っていないのかも含めて、論文上で出てきていないものを分けざるを得ないです。それを分けてみて、例えば、分けたときに餌というか、投与しているもの以外からのアルミニウムの量が不明なものを参考資料としても十分なデータが得られるのかどうかというのを見てみないと。私もそれぞれ幾つあるかまで覚えていないので、それをやっていただければ。例えば極端な話、1つしかないとかいうことになったら、それはそれだけでやるのかという話になりますから、考え方を変えないといけなくなります。

添加量でヒトのばく露量を評価する場合、今までもヒトのevaluationをするときに、ヒトは普通これくらい食べていて、そこから追加量はこれくらいですよみたいことを書くことがあります。それと同じことを言わざるを得ないかもしれません。ひょっとして1つしかなかったらどうしようもないですから。先ほど山添先生が言われたように、普通の食事をしている人にとって、これくらいですよという表現を使わざるを得ないかもしれませんが、それはまず分けてみて十分な情報量があれば、それだけでやればいいし、その場合ほかは参考資料にすればいいわけですが、分けた結果を見てからのほうがいいと思うのです。また、そこに引っかかってくるのは、もしアルミニウムを通常の食事でばかみたいに摂っているのであれば、そこにちょっとだけ増えたところで何よという話になるのだけれども、そのことも蓄積性という話が出てくるのであれば、また話が変わってくるかなという気がするのです。

さらにもう一つは、そういうことを言い出すと、餌中のアルミニウムがどれくらいあるか知っているか、それともそれを知らないかというのを毒性の話だけで問題にしているのかということもふと思いました。幾つもコメントをして申しわけないです。

○頭金専門委員 餌中の含量をはかっているかはかっているかをまだ、評価書のほうに反映されていない箇所があるということでしたので、そこは事務局のほうで、餌中のアルミニウム含量をはかっているかはかっているかを明確にしましょうと。全体を眺めてみないと、それをどうするかは何とも言えないということです。

○中江専門委員 それは極端な話、ゼロではないのでしょうけれども。ゼロであれば困るし、1つとか2つしかなくて、ほかの餌中のアルミニウム量がわかっていないものとの間でデータが余りにも違えば、その1つか2つのデータでものを言っているのかというような話になってしまうかもしれませんから。餌中のアルミニウム量がわかっているもので得られるNOAELが異常に高いとかいうようなことになったら、そうなるのかどうかは知りませんが、もしなったら、それでNOAELを設定していいですかという話です。NOAELという規制値を設定できるものとして、そのデータを使っていいかということになりますから、まずは分けた結果を見てみないとわからないので、まずソートしていただいたほうがいいのではないのでしょうかということです。

○頭金専門委員 どうぞ。

○吉田委員 確かにそういった一面も大切なのですけれども、毒性の先生へのお願いといたしましては、今回このcompoundで例えば、アルミニウムだけならいいのですけれども、いろいろな塩があったりして複雑で、かつ換算ということもあるし、データとして、そう多いデータがあるようには思えないので、先生方には例えば、1用量であっても大体ここが実験動物ではターゲットで、どのあたりから毒性が出ていて、どのあたりは毒性が出ていないのかというのは、その毒性のプロファイルと一緒に見ていただくようなことをしていただくと、その一個一個の試験ということに縛られることなく、expertiseのところでごらんいただければありがたいというように私の立場からは思っております。以上です。

○頭金専門委員 どうぞ。

○梅村座長 ですから、私が言いたかったのは、情報として毒性のプロファイルを知ることが大切で、それは餌中のアルミの量がわかっていようがわかっていなかろうが、その毒性プロファイルの情報としては非常に重要だと思いますので、記載は絶対にするべきだと思います。ただ、そこから評価の値を出せるかどうかというのは別問題かなという意見です。

○頭金専門委員 塚本先生、どうぞ。

○塚本専門委員 69ページの「i. マウス最長8週間経口投与試験」ですけれども、これですと対照群のアルミニウムが7 ppmとなっていますので、対照群が7で、それに対して投与群が100、500、750、1,000 ppmというような、コントロールにはわずかに入っているけれども、高用量の試験をやっていると判断できるようなものは通常に判断できると思いますけれども、この試験では7と出ていますが、通常のマウス、ラットに投与している餌中のアルミニウムの量とか食事中的アルミニウムの量とか、ヒトが普通はどれくらい摂取しているとか、そういうような情報をまずいただけるといいのかなと思います。

○頭金専門委員 わかりました。これはもう一度、最新情報といえますか、評価書を修正していただいた上で、この点については議論をしていただきたいと思います。食餌からの摂取量についてはそういうところでよろしいでしょうか。

この試験のまとめを57ページの16行目と17行目にいただいているのですけれども、塚本先生から御説明をいただくほうがいいですか。

○塚本専門委員 57ページの16～17行目にこの試験のまとめを記載したのですけれども、そもそも中江先生の言われていた表にするということについては、表にしたほうがわかりやすいとは思ったのですけれども、それぞれが本当に有意な所見かということで、有意な所見だけを表にするという話だったので、その辺はどうするのかと思っていたところです。用量相関性とかがはっきりしていないのがありますし、発生頻度がはっきりしていないということもありますので、それに加えてJECFAの見解で強制経口投与では吸収されたアルミニウムの量が不明確ということもありますので、評価の対象とはしないというふうにまとめました。以上です。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

高須先生も御意見をいただいているようなのですが。

○高須専門委員 今、塚本先生がおっしゃったこととほぼ同じなのですが、原著を拝見したのですが、タブレット中の文献69番のRoyら、1991のaという論文なのですが、細かい病理の所見とかが記載されているのですが、ところどころ用量依存性がある変化だということは書いてあるのですけれども、発生頻度のデータとかがないのと、加えますと病理写真とかで変化がわかりにくいのもあるので、そういった意味で情報としては入れたほうがいいと思うのですけれども、これを根拠に判断というのは難しいのではないかというのが私の意見です。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

中江先生、現時点でのまとめで何か御意見はありますか。

○中江専門委員 確かに具体的な発生頻度とかは書いていないのですけれども、先ほど吉田先生もおっしゃいましたが、プロファイルとして見た場合に例えば大脳皮質であったり、そういうところに変化があるのはとらざるを得ないというか、あると思うのです。強制経口だからNOAELはとらないというのは、さっきの強制経口と混餌と混水の議論とは意味が違う話で、強制経口だったら何でとれないのでしょうかと私は思うのですけれども、個人的にはプロファイルを見てもいいと思うのです。私が表をつくってねと言ったのは、原文を読んでもすごくわかりにくいのです。だから、この用量ならこれが出ているよというのをもうちょっときっちり書いてくれればその辺がよくわかるかなと思って。そうしたらどうかというのはかなり早い段階でのコメントだったのですけれども、私はそれを見て判断しようと思っていたということです。餌中のアルミニウム量の問題を別に置いておくと、私は、とっていいというか、評価していいと思うのです。

○頭金専門委員 用量依存性はともかく毒性的な特徴が出てくるので、そこは記載してお

いたほうがいいのではないかとということですか。

○中江専門委員　そうです。用量依存性がないということについては、確かに、さっき高須先生がおっしゃったように発生頻度の数とかが出ていないので、正しいかと言われたらわからないのだけれども、ピアレビュージャーナルの論文上で用量依存性があると書いてあるので、そうするとそれをむげに違うだろうという根拠もこちらにないです。これは原著ですから。1991年なのねというのはありますけれども。何度も言うように、そこを私は見たかったので表にしてほしかったのですという繰り返り言になって申しわけないです。

○頭金専門委員　表を見てから考えたいということですね。

○中江専門委員　そのつもりだったのです。

○頭金専門委員　では、ここも先送りなのですが、どうぞ。

○梅村座長　高須先生がおっしゃった病理組織の写真から病変が読み取れないというのは、例えば、どれのことを言っていますか。

○高須専門委員　一番最初に肝臓の写真が出ているのですけれども、これはmultifocalな変性があると説明されているのですが、どれがどういう変化なのか。1-aがコントロールで1-bがそういう所見があると書いてあるのですけれども、大分わかりにくいなと思っています。

○吉田委員　高須先生に全く賛同です。これで中のファイバーが出ていると書いてあるのですけれども、Fig1aと1bは差がないですよ。これが1950年代とかいうのならいいのですけれども、1991年代は結構クオリティーのいい写真でないと、普通はtoxicologic pathology関連誌にはアクセプトされないような時代になっていますので、そのあたりも特に病理の先生が何人かいらっしゃいますから、figureが8枚ほど出ていますけれども、これらからもそういうこともあわせて、この文献について、高須先生がおっしゃったのがどうかということも見ていただけたらと思います。

○頭金専門委員　ありがとうございます。

そのほかにこの試験について何か御意見がありましたら、お願いしたいと思います。

○宇佐見専門委員　そういうことになってくると試験の信頼性という話になってきてしまって、例えば54ページの「①」の試験ですけれども、この試験も使用動物の数が不明であるとか、1用量しかないとかいうことで信頼性が担保できません。ですから、この試験をどう扱うかというところから議論になってしまうのではないかと思います。この試験は生殖発生毒性のほうでも再掲として扱っていて、どう扱うかは評価書全体で御検討をお願いすることになっているので、この辺から議論をしていかないと、生殖発生毒性のところに行ったときに、これは前に既に通っているのではという話で済まされてしまうと良くないと思います。投与期間も匹数もわからず、そもそも少し目を通してだけ評価書に載せなくていいと判断できるものではないかということです。今、試験の信頼性について検討してくださいという話になっているので、このような試験についても検討したほうがいいのではないかと思います。

○頭金専門委員 それは例えば54ページの「①」の「a.」の試験のことをおっしゃっているのですね。

○宇佐見専門委員 そうです。この試験は何回か引用されているのですが、使用動物数がどの試験においてもわからないのです。83ページの18行目の「b. マウス発生毒性試験」で出てくるものが、54ページと同じ著者のものであることから、再掲ということですが、これは厳密に言うと再掲ではありません。この1セットの試験の中で2つか3つあるものが分けられているので、再掲でもないのです。また、それぞれに同じような欠点という信頼性に疑問があるのではないかという試験です。信頼性についていうのであれば、評価すべき試験の選別の段階で問題があるのではないかという気がしています。

○頭金専門委員 前に戻りますけれども、54ページの「①」の「a.」の試験で1群の匹数とか投与期間がわからないということですか。

○宇佐見専門委員 そうですね。これは文献番号だと追加の10です。54ページの「①」は原著の9ページ目ですね。ついでに言うと、この試験は別に項目立てを検討すると先ほど言われていたのですが、私の考えでは、一般薬理試験みたいなものではないかと思います。だから、薬理のところに入れるのが適当な試験なのかなと思っています。ここに戻ったのでついでに言っておきます。

見たところ、飲水投与で4週齢から10週齢まで飲ませているという試験です。ただし、使用動物数はわかりません。この原著の前の方のページで生殖発生毒性で記載されている試験があるのですが、使用動物数や投与期間などがわかりません。そもそもNOAELを求めようと思ったら、単用量なので無理なのかなというのは一目でわかる試験です。こういう試験の記載に労力を費やすよりも、先ほど問題になった、餌中のアルミニウム測定値の扱いを検討するようなところに力を注いだほうがより良い評価書ができるのではないかと思うのでコメントをさせていただきました。

○頭金専門委員 毒性の先生方はどうですか。1群の匹数が少なくともわからないということですか。

○宇佐見専門委員 記載がありません。私がtoxicological summaryとして文献から毒性情報として抽出すべきだと教えられた項目が全く見当たらず戸惑ってしまうような試験だということです。

○頭金専門委員 どうぞ。

○高橋課長補佐 宇佐見先生の御指摘の試験につきましては、匹数がわからないので書けなかったのですが、先ほどご指摘のありました餌中の量なども含めまして、もう少し整理させていただいて、どれが評価していただける試験なのかというところを先生方に御検討をいただければと思います。その点につきましては今後整理していきたいのですが、もしよろしければ、各知見の所見の御判断などで少し御議論をいただきたいところもございまして、進めていただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○頭金専門委員 毒性の先生方はそれでよろしいですか。それでは、もう一度きちんとわ

かる情報を評価書の中に加えていただいて、もう一度整理するということで前に進みたいと思います。

先ほど議論をしていました55ページの「②」の試験のほうについても積み残しが多いのですが、もう一度、所見をきちんと整理した上で、57ページの16行目、17行目のまとめもまた考えていただくというところでよろしいですか。

では、次の試験に移りたいのですが、58ページの3行目からの「b. ラット13週間経口投与試験」です。ここでも毒性所見について、塚本先生から「体重には有意差がついていないようです」というコメントをいただいているのですが、これを御説明いただけますか。

○塚本専門委員 58ページの「b. ラット13週間経口投与試験（川崎ら（1994））」です。軽度な体重増加抑制、リン脂質、中性脂肪濃度の減少という3つの毒性所見ですが、原著に当たって確認したのですけれども、体重に関しては有意であるという記載がなかったと思うのです。

○高橋課長補佐 文献71番でございます。

○頭金専門委員 どうぞ。

○石塚専門委員 文献71の7ページだと思うのですけれども、有意差の分布が雄の体重について、13週のほうはついているかと思います。

○頭金専門委員 文献の何ページになりますか。

○石塚専門委員 9ページのうちの7ページです。一番左上のページの番号だと54ページになります。

○頭金専門委員 有意差がついているのですかね。

○塚本専門委員 済みません、私はグラフのほうを見ていて記載がないなと思ったものですから、確認しました。

○頭金専門委員 ほかの所見についてはいかがですか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 それで確認ですが、臓器重量のほうでadrenalは比重も絶対も両方とも有意な差が出てはいるのですけれども、毒性ととらなかったのは、軽微だったり毒性学的な意義がということでとられなかったのでしょうか。Table7のほうの雌のadrenalは比重も絶対も両方、有意差はついてはいるのです。Table7の13週のほうのfemaleのほうで3%のA群ですけれども、adrenalに関しては上の絶対重量も下の比重も両方とも軽微かどうかは微妙なところもありますが、一応両方とも有意な変化と記載はされているのです。

○塚本専門委員 では、それを追加して記載します。

○頭金専門委員 よろしいですか。adrenalのところも一応変化があるということですね。

中江先生、ほかの所見も含めてコメントをいただければと思います。

○中江専門委員 私のはそこに書いてあるとおりです。確かに副腎は上がっていますね。ついているのにとらなかったのは γ -GTPですけれども、これは微妙なのであえてとっておりません。

○頭金専門委員　ありがとうございます。

それでは、まだ毒性所見の追記があるようですけれども、一応その試験のまとめを59ページの4行目と5行目に書かれています。「単用量での試験であることから、本試験におけるNOAELは得られないと判断した」ということなのですけれども、これについて何かコメントや追加の説明があったら、塚本先生、お願いしたいです。

○塚本専門委員　単用量だからということでNOAELは得られないとしておりますけれども、先ほどからの話で毒性のプロファイルということもありますので、もう一回検討して、その辺を追加したいと思います。

○頭金専門委員　ありがとうございます。

この試験について何かそのほかに。

○中江専門委員　単用量なので、どちらにしてもNOAELはとれないです。これを最終的な評価値に使うかどうか。餌中のアルミニウム量に関するデータが入っていませんけれども、使うかどうかはまた別問題だというのは先ほどの議論の結果によるものであって、この試験でNOAELはとれないということ自体については「単用量だからとれない」でいいと思います。

○頭金専門委員　NOAELはとれないのだけれども、ほかに何か追記することがあるかもしれないということですよね。塚本先生、そういうことではないですか。

○塚本専門委員　NOAELがというのではなくて、総合的に見て毒性のプロファイルがどうかというお話でしたので、その辺のところも再検討します。

○頭金専門委員　ありがとうございます。

何かそのほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、次の試験は7行目の「c. マウス20か月間経口投与・発がん性併合試験」です。これも中江先生、高須先生、塚本先生からコメントをいただいておりますけれども、御説明をいただければと思います。

○塚本専門委員　原著を確認したのですけれども、データのばらつきが非常に大きくて、ここから評価するのは困難ではないかなと思って、このような記載にいたしました。

○頭金専門委員　中江先生、高須先生、いかがでしょうか。

○高須専門委員　これは原著を見させていただいたのですけれども、明らかに数字が変ではないかと思うところがあって、タブレットの文献番号でいくと72のOnedaらの1994年の論文の臓器重量のところなんです。273ページというものです。タブレットでいくと3ページ目に臓器重量のTableがあるのですけれども、例えば雄、一番上のTableの肝臓でずっと2,200とか、これは単位がmgなので2 gくらいなののですけれども、一番最高用量が394という0.4 gくらいしかなくて、これは明らかに小さ過ぎます。それはfemaleのところにもあって、コントロールが1,500くらいなのに2.5%が670という数字が出ていて、これも肝臓です。確かにSDとかも大きいのですけれども、数字として余りにも小さ過ぎるので誤記みたいなのがあるのではないかなと思って、そういった意味でこの論文を評価するのは難しいのではない

かというのが私の意見です。

○頭金専門委員　こんなに肝臓が小さかったら死んでいますよね。そもそも信頼性がないから、これは削除するという意見ですか。

○高須専門委員　そのあたりはどの辺まで、これは発がん性のところの論文でもあるというところで、少なくとも判断はするべきではないと思います。

○頭金専門委員　中江先生、その辺も含めていかがですか。

○中江専門委員　私はこの300云々というのは無視したので、その上の5%までは肝臓の重量においては何となく落ちていって、ネガティブでも落ちていっているの、その300云々は恐らく誤記でしょうけれども、それ一つをもって評価しないというのはなかなか厳しいなと思って、私は雄の肝臓の変化を一応とったのです。でも、ほかのものはばらつきが多かったり、用量相関性がなかったり、軽微だったりしているので、とらないというのが私の意見です。

○頭金専門委員　どうぞ。

○関野評価第一課長　時間の関係もありますし、今、御議論いただいている「c.」の論文については高須先生の御指摘を含めて、ある程度どういうふうに見ればいいかなという相場がつかめましたので、とりあえず全体をまた見ていただいて、その後、相対的にどこを重視すべきかといったところを比べて見ていただいた中で、何をチョイスするかということとを議論いただければいいと思っています。時間の関係もありますので、切りのいいところで次の「d.」までやっていただければ、62ページの「③」の手前まで行くことになりますので、その「d.」についても少し触っていただければと思います。

○頭金専門委員　もう5時に近いので、ここはもう一度、先生方に文献のオリジナルのデータを見ていただいて、「c.」の評価をしていただければと思います。

次に進んで、60ページの「d. ラット90日間経口投与試験」です。これにつきましては、61ページの「表32-2 毒性所見」でまとめていますけれども、4%投与群で血清グルコース濃度の減少があるのですが、これを毒性としてとるかどうかというところについてコメントをいただければと思います。塚本先生、何かありましたらお願いしたいです。

○塚本専門委員　「d.」の試験ですけれども、文献200のTable5のところでは雄で4%投与群で151とありますけれども、有意差はついているのですが、軽微な変化かなと判断して、とらなくてもいいのではないかと判断しました。

○頭金専門委員　中江先生はいかがですか。

○中江専門委員　私は、だんだん用量が増えるに従って落ちていって一番最後のものは有意差がついたという形なので、とるようにコメントをしています。

○頭金専門委員　2人の先生方で意見が割れているのですけれども、ほかの毒性の先生方はいかがですか。

○中江専門委員　もちろんシビアな変化だとは思っていませんけれども、軽いからといって、とらないでもいいとは限らない。

○頭金専門委員 高橋先生、どうぞ。

○高橋専門委員 私も、**dose response**として**dose**が上がるに従ってデータも下がっていますし、最高用量で有意差がついている以上はとるべきだとは思いますが。

○頭金専門委員 高須先生はいかがですか。

○高須専門委員 私もとっていいかなとは思いますが。

○頭金専門委員 ほかの先生方はいかがでしょう。この血清グルコース濃度は非常に微妙なところですが、毒性所見としてとるかどうかというところですが、どうぞ。

○宇佐見専門委員 体重が下がっているのも、毒性所見としてとっていいと思います。値的にはラットだとこれくらいはあると思うのですが、体重増加抑制が起きているので、こうした影響もあるかもしれないと思います。どちらが原因でどちらが影響であるかという様なことはわからないですけれども。

○頭金専門委員 血清グルコース濃度の減少は毒性所見ととっていいのではないかという意見のほうが多いのですけれども、いかがでしょうか。塚本先生、どうですか。

○塚本専門委員 別にとってもいいです。

○頭金専門委員 ありがとうございます。どうぞ。

○松井専門委員 コントロールのラットのグルコース濃度の血糖が**178**ですよ。これは著しく高くないですか。ですから、コントロールの血糖値自体が信頼できないような気がするのです。これはラットの何系だったかな。**Fischer**ですがそれでも同じでしょう。

○頭金専門委員 どうぞ。

○吉田委員 ほかの試験も含めまして、いわゆる標準的なバッテリーで**historical control**も出たようなデータというのは今回はなく、苦渋の選択を先生方にさせていただいているところですから、これが軽度な変化だということを先生方の頭に入れていただいて、次回にまとめて、本当にグルコースはこのものでどうしてもとらなければいけない毒性なのかとか、そういうことも含めて見ていただくということでしょうか。ここの中には一応今回は書き入れておくけれども、この変化は軽度であるというような。そうでないと、そのほかの論文だって本当にこの値がどうかということは、先ほど高須先生がおっしゃっていた誤記があるような論文はどうかということになってしまいますので、ざっくりこれがもう全体の毒性のプロファイルを見ていただく上でということで、先生方に総合的に御判断いただきたいと思います。

○頭金専門委員 そうしますと今までの議論を踏まえまして、まとめのところが**62**ページの**4～7**行目まであるのですけれども、今日は時間も過ぎておりますので、今日いただいた議論を含めて、もう一度データを見直していただいて、このまとめのところをもう一度、毒性の先生方で再考していただければと思います。それでよろしいでしょうか。

では、時間ですので、ここで反復投与毒性試験は一度終わりたいと思います。梅村先生にお返しします。

○梅村座長 それでは、ここで時間も来ておりますので、今回は「硫酸アルミニウムアン

モニウム及び硫酸アルミニウムカリウム」についての調査審議はここまでにしたいと思います。それでは、「硫酸アルミニウムカリウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウム」について、本日の審議で修正、追加があった点も含めて、次回以降引き続き調査審議することといたしますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○梅村座長　ありがとうございます。

事務局から今後の進め方について説明してください。

○治田係員　必要な資料の整理ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。

○梅村座長　よろしくをお願いします。

それでは、全般を通じてでも結構ですが、何かございましたらお願いします。

特になければ、本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了いたします。事務局から次回の予定等について何かありますか。

○高橋課長補佐　次回の第161回添加物専門調査会は、6月19日月曜日14時から開催させていただきます。よろしくお願いいたします。

○梅村座長　それでは、以上をもちまして、第160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。