

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 162 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成29年7月5日（水） 13:58～17:11

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、
佐藤専門委員、高須専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、
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

(専門参考人)

田中専門参考人

(食品安全委員会委員)

山添委員、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、池田評価情報分析官
高橋課長補佐、後藤評価専門官、治田係長、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 少し時間は早いですが、皆さんおそろいですので、第162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。

本日は14名の専門委員に御出席をいただいております、石塚先生は少し遅れるとの御連絡をいただいております。

また、本日は専門参考人として、食品農医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。

なお、久保田専門委員、祖父江専門委員、高橋専門委員、中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162回添加物専門調査会議事次第」を配布しておりますので、御覧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「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）」。

横置きの上配布資料といたしまして「反復投与毒性試験」。

机上配布資料2といたしまして「中江専門委員コメント」となっております。

過不足等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、御報告いたします。なお、御報告の内容は前回と同様であり、また、文献番号は要請者が提出した文献番号です。

前回までの専門調査会で御紹介させていただきましたが、文献26、71、189、190、192、194、199につきまして、何人かの専門委員の先生方がそれぞれの文献の作成に関与しております。

それらに関しまして、前回までに、まず、文献71にかかわる梅村座長の件について、「反復投与毒性」の項目の議事進行につきましては、頭金座長代理が行うこととし、「反復投与毒性」に関する議論のうち、文献71の内容の妥当性及び「反復投与毒性」の専門調査会の判断に関連する発言については、差し控えていただくのが適当とされました。

次に、文献189、190及び199の作成に関与した佐藤専門委員、及び文献199の作成に関与した戸塚専門委員につきましては、「一日摂取量の推計等」に関する議論のうち、これらの文献の内容の妥当性及び「一日摂取量の推計等」に係る専門調査会の判断に関連する発

言について差し控えていただくのが適当とされました。

そして、残りの文献26、192及び194の作成に関与する佐藤専門委員及び、文献194の西専門委員につきましては、通常どおり審議に参加いただくのが適当とされました。

なお、本品目は、厚労省がみずか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、本品目についての特定企業は存在しません。

今回も、前回と同様の取り扱いとさせていただくことでいかがでしょうか。

ありがとうございます。

その他の議事につきまして、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。前回途中まで審議した反復投与毒性の続きから始めたいと思います。進行を頭金座長代理にお願いいたします。

○頭金専門委員 それでは、評価書案につきまして、事務局から説明をしてください。

○治田係長 まず資料の取り扱いについて御説明いたします。参考資料、参考文献等につきましては、タブレット端末を御参照いただければと存じます。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御発言及び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、評価書案について御説明いたします。

まず、前回に引き続きお配りしている、右肩に「机上配布資料」と書かれている一覧表を御覧ください。前回と同様に、評価書案に記載されている、著者、動物種、投与期間等の情報を表形式にまとめたものでございます。前回の調査会におきまして、餌中のアルミニウム量の報告の有無が問題となりました。その後、担当の先生方から餌中のアルミニウム量について報告がないものにつきましては「NOAELを算出しない」とし、一方で、餌中のアルミニウム量の報告がなく、かつ、例えば単用量であるといったその他の要因があるものにつきましては、「NOAELを算出できない」としてはどうかという御意見を事前にいただきまして、そのように整理してございます。それらを踏まえまして、表中において「削除」「評価対象」「参考」といった扱いの案を記載しております。

それでは、評価書案でございますけれども、順番が多少前後してしましますが、63ページの川崎らの試験について御覧いただければと思います。こちらにつきましては、4～5行

目にかけてございますように「食餌中のアルミニウム量については報告されていない」とされています。

また、表30-1から御覧いただけますとおり、単用量の試験でございます、64ページの7～9行目にかけてございますとおり「本試験が単用量の試験であり、また、食餌中のアルミニウム濃度に関する情報がないことから、本試験によりNOAELを算出することはできない」と記載案をいただいております。この試験については単用量との理由があることから、このような記載案をいただいております。この点につきまして、本日配布の机上配布資料2にございますとおり、「この考え方でよいか議論して議事録に残すべきです。」と、本日ご欠席の中江先生より事前に御意見をいただいております。

続きまして、手前に戻っていただきますけれども、60ページ、20行目から「a.」のマウスの試験、さらにその後ろ62ページから「b.」のラットの試験がございます。これらはほぼ同様の試験でございます。「a.」につきましては、60ページの23行目から記載がございますとおり、食餌中のアルミニウム量については報告されておられません。

この試験につきましては、61ページの11～13行目にかけて記載がございますとおり「生涯にわたって一定量のアルミニウムを投与しても、生存率や体重に特段の影響がなかったことに留意すべき」という文案をいただいております。

この試験と、その次の同様の試験につきまして、本日御欠席の中江先生から事前の御意見を2点いただいております、そちらは机上配布資料2を御覧いただければと思います。いただいた御意見につきまして、この場で御紹介させていただきますけれども、まず1つ目が、この11～13行目の記載にかけて、NOAELを算出しないということをほかの試験では書いているのですけれども、この試験については書いていないので、言及しなくてよいのでしょうかという御意見です。

次に2つ目ですが、62ページの最初のところで中江先生からの御意見を記載しておりますけれども、ここにつきまして、御意見を若干修正したいというお申し出です。具体的には、ここの記載は「特に反対するわけじゃないないですが、みなさまで議論した上で」とありますけれども、こちらを「特に強く反対するわけじゃないですが違和感があるので、」と修正してくださいといただいております。この点につきまして、御議論いただければと思います。

62ページからの「b.」の試験についても同様でございます。

その次の試験ですけれども、64ページの11行目からの「d.」の試験でございます。こちらは前回も御審議いただきましたけれども、その後、ご担当の先生方から御意見いただきまして、血清グルコース濃度の減少につきましては、表から本文中に移動してございます。修正後の文案については、先生方に御確認いただいております。

続きまして、67ページ、「a.」のKatzらの試験でございます、専門調査会としての御判断は、68ページの3行目からでございます。「食餌中のアルミニウム濃度が不明であるため、NOAELを算出しなかったが、最高用量においても特段の毒性変化がなかったことに

留意すべきである」と文案をいただいております。

68ページ、9行目からの「b.」の試験につきましても、69ページの2行目からごさいますとおり、「本試験は投与量が2用量であり、投与飲料の調製方法が不明確であり、食餌中のアルミニウム含有量が不明であることから、NOAELを算出することはできない」と文案をいただいております。

この点について中江先生から御意見いただいております。机上配布資料2を御覧いただければと思いますけれども、「この「NOAELを算出することはできない」という記載について、「しない」のではなく「できない」としたのは、投与飲料の調製方法が不明確だからでしょうか。だとすると、飲水中のアルミニウム量がわからないからということになりますが、それは食餌中のアルミニウム量と同じであり、ケージ内環境中のそれらとあわせて、これら3者の書きぶりについては今後調整なさるということになっているので、ちょっと弱いです。「しない」にしてはいかがでしょうか。いずれにしても、このことに関しては専門調査会で議論して議事録に残すべきで、そうしないと他の試験との整合性で混乱が発生するおそれがあります」という御意見をいただいております。

続きまして、69ページの7行目から「c.」の試験でございます。こちらにつきましては、70ページの3行目からごさいますとおり、「クエン酸を併行投与した試験であるのでNOAELを算出しないが、最高用量においても特段の毒性変化がなかったことに留意すべき」との文案をいただいております。

続きまして、71ページから「④ 参考資料」でございます。これらですけれども、「a.」～「c.」については、各知見においてで評価対象としなかった理由を記載しております。「d.」「e.」については、71ページ3～5行目に記載のとおり理由で、また、「f.」「g.」は、5～7行目に記載のとおり理由で参考資料としております。これまで通常、参考資料については、各知見において評価対象とせず参考とした理由を記載いただいていたと思っておりますけれども、今回は「a.」～「c.」についてはその理由が知見ごとにばらばらでして、冒頭にすべてを記載すると分量が多くなることから、各知見のところに記載するほうがわかりやすいのではないかとということで、そのような記載をいただいております。

事務局からの説明は以上でございます。よろしくお願いたします。

○頭金専門委員 反復投与毒性試験について、試験ごとに担当の先生にコメントいただきたいと思っておりますけれども、まず、記載の順番とは違いますが、63ページの「②」の「c.」の川崎らの試験です。ここで事前の中江先生から意見をいただいております。食餌中のアルミ量がわからないものについてはNOAELを算出しない。それから、単用量という理由でNOAELが算出できない場合。すなわち、NOAELを算出しないというものと、算出できないという表現を明確に区別して記載することが必要ではないかという御意見がありました。そこで、63ページの「①」の川崎らの試験のところから、そのような記載ぶりをしていくわけですね。

今回、机上配布資料が2つありますので、机上配布資料を御参考にしながら議論を進めたいと思うのですが、塚本先生、この川崎らの試験、特にまとめとしては64ページの7行目の辺からですが、これにつきまして何かコメントがありましたらお願いします。

○塚本専門委員 事務局からの御説明にありましたけれども、単用量で食餌中のアルミニウム濃度に関する情報がないということがありますので、3%投与群では軽微な体重増加抑制ですとか副腎重量の抑制がありますが、NOAELが算出できないということだと思います。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

この試験に関しまして、ほかの先生方から御意見、コメントがありましたらお願いしたいのですが、よろしいでしょうか。ここは単用量の試験であることから、NOAELは算出できないと判断したという記載になっているということです。

続きまして、もとに戻りまして、60ページの「②」の「a. マウス生涯経口投与毒性試験」です。これに関しまして、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ことなのですが、61ページの11行目からまとめが記載されておりまして「生涯にわたって一定量のアルミニウムを投与しても、生存率や体重に特段の影響がなかったことに留意すべきと考えた」と記載されておりまして、これにつきましては、発がん性についての情報ということがありまして、61ページの脚注19に発がん性に関することが記載されているのですが、これにつきましては、塚本先生、何かコメントがありましたらお願いします。

○塚本専門委員 このSchroederらの論文に関しては、該当する論文中にはアルミニウム量についての報告、記載はないのですが、餌・水の調製方法については過去の論文に記載がありまして、合成飼料ですけれども、それにはアルミニウムは添加していないという記載があります。これは60ページの脚注18に記載があります。

発がん性については、屠殺時期というか死亡時まで見ているので、直接的なコントロールとアルミニウム投与群の比較はできないということになっております。

以上です。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

中江先生から机上配布資料2で、この試験でNOAELを算出しないことについては言及しなくていいのですかというコメントがあります。この点は61ページのまとめのところには書かれていないのですが、何か御意見がありましたら、どうぞ。

○高橋課長補佐 ほかとの並びということでもし書かせていただくとしましたら、61ページの11行目の「本専門調査会としては」の後に、単用量であることと食餌中のアルミニウム量が報告されていないことからNOAELを算出できないと追加させていただくのかと考えます。

○頭金専門委員 ただいま事務局から、NOAELは算出できないという趣旨の追記をしてはいかがかという御提案なのですが、いかがでしょうか。

○梅村座長 この試験がそもそも一般毒性の試験に値するような毒性項目をちゃんと調べた上での試験なのかどうかというのは問題があると思うのです。そうでなければ、そもそもそこから毒性項目のNOAELはとれないですね。そのあたりが、たしか文献を見ると体重と生存率しか調べていないかのように見えたのですけれども、もしそうだとすると、そもそもNOAELはとれないのではないのでしょうか。

○頭金専門委員 塚本先生、何かコメントありますか。そもそも毒性所見をきちんと調べていないのではないかということですね。そうであればNOAELをとる以前の話ではないかと思うのですが。

○塚本専門委員 梅村先生が言われたのはごもつともで、毒性所見ということに関しては詳細な記載はなくて、5 ppmのアルミニウムを飲水投与して生涯の腫瘍発生率がどうかとか、生存率がどうかという記載にとどまりますので、毒性ということに関しては明瞭な回答は出ていないということになります。

○頭金専門委員 どうぞ。

○梅村座長 そうはいうものの、この11～12行目の記載は、やはり大きな情報ではあると思うのです。なので、ここの記載を残すことには全く反対ではないのですが、NOAELに言及すべきなのかどうか。あるいはここに入れておくべきものなのかあたりもちょっと問題があるかもしれないなという印象なのです。

○頭金専門委員 反復投与毒性試験として成立していない可能性があるので、この場所に記載するかということですね。そこら辺も含めてほかの先生方から何か御意見がありましたらお願いしたいのですけれども、高須先生、何かコメントありますか。

○高須専門委員 先生方がおっしゃるとおり体重と生存率しかなくて、もともとそういうパラメータにどういう影響を与えるかを目的にしている、いわゆる毒性、非腫瘍性の毒性を調べるための目的では余りないような感じもするので、そういう意味で、この並びではないほうがいいと思います。

○頭金専門委員 ほかの御意見はいかがですか。

そうしたら、これにつきましては、記載場所につきましても、最後に全体を見た後にどこの場所に記載するのがいいのかということをもう一度、後で考えたいと思うのですけれども、それでよろしいですか。NOAELについては追記しないのだけれども、11～13行目に書かれている「生涯にわたって一定量のアルミニウムを投与しても、生存率や体重に特段の影響がなかったことに留意すべきと考えた」は残すということでもよろしいですか。どうぞ。

○高橋課長補佐 NOAELを算出できないことについては、どこの項目に書くにしても、何らかの理由を付して追記するというのもよろしいのでしょうか。

○頭金専門委員 理由を書いて、算出できないということを書くということですね。それでよろしいですか。

○高橋課長補佐 と申しますのは、仮にこの項目ではなくて、その他という項目に移すと

しましても、NOAELを算出できない試験については、NOAELを算出できないと書いておられます。したがって項目を移しても移さなくても何らかの理由をつけて、NOAELを算出できないということを書かせていただくほうが並びとしてはいいのかなと考えております。○頭金専門委員 では、理由も、この後の場所を移すときに御議論いただくということでもよろしいですか。NOAELを算出しないということの理由についても、また後ほど御議論いただきたいと思います。

それから、この試験に関しましては、中江先生からもう一点指摘がありまして、脚注19の記載内容だと思うのですけれども、違和感があるということです。違和感があるということしか書かれていないのですけれども、これも塚本先生、中江先生のコメントに対して何かさらにコメントありますか。

○塚本専門委員 中江先生の違和感がどのようなことかよくわからないので、直接聞いていただいたほうが良いと思います。

○頭金専門委員 塚本先生は特に違和感がないということですね。

ほかの先生方、いかがでしょうか。特にこの記載で問題ないということであれば、一応脚注も移動させるときにつけて移動させるということにしたいと思うのですが。どうぞ。

○森田専門委員 そもそも先ほどのご議論で、結局、生涯にわたって生存率、体重に影響がなかったことを見ているようなものなので、当然のことながら、同一時期での各群との比較は不可能であるというのも、そういった事柄に恐らく含まれてきます。移していただくときに、そもそもこれは生涯中の生存率や腫瘍発生率等を見たものであるということでもまとめていただければ、おかしな感じにはならないのではないのでしょうか。上のほうでは、本来は各時期別にきちんと解剖もしているべきなのに、その記載がなくてというようなことだと思うのですけれども、そもそも増加傾向を認めたといっても詳細はわからないので、ここまで細かく評価書に書かなくてもということではないのでしょうか。「増加傾向を認めたが、剖検時のもので、発生までの期間が明らかでないため」とか非常に詳しく書いてあるので、かえって違和感があるのではないかと思いました。発生の期間等が詳細には書いていないので評価はできないというような簡単な書き方ではいかがでしょうか。

○高橋課長補佐 それでは、項目を移すかどうか、さらに、森田先生がおっしゃったところを修正したことでわかりやすくなるのかどうかということを含めて、御相談させていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○頭金専門委員 よろしいですか。では、これはまた全体を見た後に、この試験の記載をどこに移すかということも含めて、脚注の内容につきましても、もう一度御検討いただければと思います。

ほかにここの試験について何かありますか。よろしいですか。

それでは、次の試験について議論していただきたいと思うのですけれども、次が64ページの「d. ラット90日間経口投与試験（曹ら（2014））」です。これにつきましては、前回

までの議論で、表31-2の毒性所見の表から「血清グルコース濃度の減少」を削除して本文中に移したということなのですけれども、その理由について、前回までに議論した内容を65ページの脚注27に記載しています。これにつきましても、塚本先生、何回もすみません。コメントがありましたら。

○塚本専門委員 私の意見としては、投与群のほうが下がってはいますが、全て正常範囲内ということではいかなという考えです。

○頭金専門委員 それで本文に移したということです。脚注の書きぶりはこれでよろしいですか。

○塚本専門委員 これで特に問題ないと思います。

○頭金専門委員 ほかの先生方はいかがでしょうか。どうぞ。

○宇佐見専門委員 本文に移すこと自体についてはいいのですけれども、移した理由を一々脚注に書かなければいけないのですか。そうすると、書き方を統一するためにはほかの所見などについても理由を書かなくてはいけなくなってしまうのではないかと思います。わざわざ脚注を入れる必要はないと思います。

○頭金専門委員 どうぞ。

○高橋課長補佐 宇佐見先生がおっしゃるとおり、通常は特に記載していないのですが、血清グルコース濃度に関しましては、前回の御審議でこの部分については特に記載すべきということになりましたので、通常のほかの所見の書きぶりとは違いますが、脚注として追記させていただいております。

○宇佐見専門委員 所見については、対照群と比較して低値または高値であった結果に毒性学的に意味があるかどうかというのは論文内で著者が判断しているわけですが、この脚注の書き方だけでは足りないという気がします。書くのであればしっかり書かなければいけないし、私は書かなくてもいいと思います。

○頭金専門委員 しっかり書くというと、何か御提案はありますか。

○宇佐見専門委員 この所見がなぜ議論になったかという、用量依存性もあって体重も減っているのに毒性所見としたほうがいいのではないかという意見があったからです。他の所見には用量依存性がないなど、著者が違う判断をした理由があるわけです。そういう他の所見との違いを書かないで、正常範囲内の可能性とか、対照群と比較してというような理由だけを書くのであれば、ほかの所見も該当してしまうので、書かなくてもいいと思うのです。

○頭金専門委員 いかがでしょうか。ここを一応前回、特に血清グルコース濃度の減少については扱いについて議論したということ踏まえて、脚注の中に記載したほうがいいということで記載しているのですけれども。

○宇佐見専門委員 あともう一ついいですか。66ページの5行目のNOAELについて、前のページから続いている表31-1ですが、換算したときに雄で餌中に1.6あるので、それを81.8から引かなくていいかということ。雌のほうも281.3から1.7を引かなくていいのでしょ

うか。

○高橋課長補佐 用量設定の表の記載につきましては、担当の先生方と御相談させていただいて、餌の量も含めた形で記載しております。なお、原著には餌の量の有無に関しては両方の表が載っているのですけれども、評価書案は餌の量を含めた数値で記載をさせていただいております。したがって、NOAELの値としましても、餌の量が入った量で記載させていただいております。

○宇佐見専門委員 そういうことではなくて、対照群で1.6入っているということで、対照群の値は1.6 mg/kg投与したときの値だということになりますね。その値と比較しているわけですから、81.8から1.6を引かなければいけないのではないかとことを言っているわけですね。例えば体重だと、対照群と比較して差があるからということで所見としているわけですね。所見に差があるということは、アルミニウムの摂取量の差による影響があるということで、その摂取量の差はどれだけかといえば、81.8から1.6を引いた分ではないのですか。だから、NOAELを判断する場合に引かなくてもいいのですか、という話なのですけれども、引かなくていいわけですね。

○頭金専門委員 いかがでしょうか。NOAELの算出方法についてのコメントかと思うのですけれども、ベースの部分を引きか引かないかということですね。通常はこういうNOAELを算出するときはベースの部分を引きのですか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 通常は引かずに出していたかと思うのですけれども、全く加えていないゼロのときの実験データがあるのであればもちろんベストなのですが、この場合にはもともと入っている0%とって、endogenousに入ってきているものを今まで引いた記憶がこの調査会ではないです。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

ほかの先生はいかがですか。

○森田専門委員 具体的にはわかりませんが、当然、栄養素系のものであれば全くのゼロということはあるので、もちろん、対照群よりも少し大きい用量と差が出たデータも今までございましたね。でも、そこから対照群の摂取量を引いてNOAELを出したことはなかったと思います。トータルの摂取量として、そもそも含まれているものを含めての摂取量でNOAELというのはこれまで算出してきたように私も思います。

○頭金専門委員 私も、用量反応曲線からNOAELを求めるときにベースの値を引くという認識は持っていないのですけれども、いかがでしょうか。

○塚本専門委員 NOAELという言葉の意味からすれば、ベースを引かなくてもトータルの量としてこのレベルで毒性が出たとか、出ないとかという議論でいいかと思うのです。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

では、今回ベースのラインを引かない値という形でいきたいと思うのですけれども、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

この試験に関しまして、そのほか何か御意見、コメントがありましたら、どうぞ。

○石塚専門委員 先ほどの脚注ですけれども、前回の議論で脚注に残すという話は多分なくて、グルコースの値が対照群より低いのだという記載を残してくださいということだった気がするのです。脚注に残すことに私も若干の不安というか、すごく特別にハイライトされるような気がして、わざわざ脚注に残さずに、できれば文章中に、下の所見の中で説明できれば一番いいかと思うのですけれども、いかがでしょうか。文章が長くなるとか、事務局のほうですごくいろいろ考えてくださったのだと思うのですが。

○高橋課長補佐 石塚先生御指摘のとおり、脚注とすべきということまでは確かに言及されなかったのですが、本文にこの内容を記載すると非常に長くなりますので、担当の先生方と御相談させていただき、脚注として記載しております。ただ、このような内容について記載するということにはなっていたかと思えます。今回、この内容は記載しなくてもよいのではないかと御意見を頂戴いたしましたので、そういった御意見があったことを踏まえてもう一度担当の先生方と相談させていただくということでもよろしいでしょうか。

○頭金専門委員 それでよろしいですか。

ありがとうございます。

そのほか何かありますか。どうぞ。

○宇佐見専門委員 ちょっと戻っていいですか。よくわからないところがあるのですけれども、63ページ、表30-1です。用量設定で3%だけ書いてあるのがよくわからないのと、何で0%は書かないのか。本文中に対照群が何とかと記載しているので、0%の群があると思うのですが。

○頭金専門委員 表32ですか。

○宇佐見専門委員 63ページ、表30-1です。用量設定が3%しかないのですが、コントロールがないみたいな感じなのですが、一応コントロールもあるのですね。

それと、ここの脚注24というのがあるのですけれども、24番が見当たらないと思います。ついでに、67ページの表32で「アルミニウムとして換算³⁾」と書いてあるのですが、3番はすごく前までさかのぼらないとJECFAで何とかというのがわからなくて、これは不親切だと思います。

また、62ページの表29で脚注20と書いてあるのは、これは消しているからなのか、その辺でちょっと混乱しているところがあるので、脚注の対応を確認したほうがいいかと思えます。

それから、同じ表29の用量設定のところでも5 ppmの中に「(mg/kg)」と書いてあるのは全く意味がわかりません。これは要らないのではないですか。換算して0.75というのなら下にちゃんと換算としてつけたほうがいいのを、ただ、消されているだけではないかという気がします。前の61ページの表28も同様ですが、5 ppmがmg/kgというのはどちらの意味なのか。ppmだからmg/kgで同じだという意味なのか、それとも換算すると0.75な

のか。61ページの脚注20だと5 ppmが0.75と書いてあるので、この「5 ppm (mg/kg)」というのは、これだけ見ると混乱してしまって意味不明です。その辺を確認しておいていただきたいと思います。今すぐでなくていいです。

○頭金専門委員 表の「(mg/kg)」は要るのですか。

○高橋課長補佐 飲水投与の換算値につきましては、論文中に記載がなかったので実際の摂水量がわからず特殊な形で換算しております、通常と違う形ですので、意図的に脚注で詳細に書かせていただいています。

脚注24につきましては、63ページに24がございますので、御参照いただきたいと思いません。

JECFAの換算の脚注につきましては、宇佐見先生がおっしゃるとおり、わかりにくいという御指摘もあるかもしれませんが、JECFAの換算値は評価書中に何度も出てくることが多いので、初めて出てきたところのみその旨を書くというルールでこれまでやっておりますので、御理解いただければと思います。表28のppmの後のmg/kgを記載するかどうかにつきましては、再度確認させていただきたいと思いません。

○宇佐見専門委員 わかりました。24番は色が違って私が見落としていたのですけれども、表31の0%がないというのはどうなっているのですか。3%しか記載がありません。

○頭金専門委員 表30-1ですか。

○高橋課長補佐 それにつきましては、確認して担当の先生方と相談いたします。

○宇佐見専門委員 お願いします。

○頭金専門委員 よろしいですか。

では、次の試験です。67ページの「a. イヌ6か月間亜急性毒性試験」、Katzらの試験ですが、これについては餌中のアルミニウム濃度が不明であるためにNOAELを算出できなかったというまとめが68ページの3行目に「食餌中のアルミニウム濃度が不明であるため、本試験によりNOAELを算出できなかった」と記載されています。この試験につきまして、何か御意見がありましたらお願いしたいのですが、よろしいでしょうか。

塚本先生もこれでよろしいですか。特に追加はないですか。

○塚本専門委員 特に追加等はありません。

○頭金専門委員 よろしいですか。

では、次の「b. ラット6か月間経口投与試験」ですが、これにつきましては、まとめが69ページに記載されておまして、「本試験は投与群が2用量のみで実施されていることと、JECFAが指摘しているように投与飲料の調製方法が不明確であり、食餌中のアルミニウム含有量が不明であることから、NOAELを算出することはできないと考えた」ということです。これについても中江先生から机上配布資料の「b.」でコメントがありまして、「投与飲料の調製方法が不明確」ということであれば、投与飲料のベースの値がわからないということになり、餌中のアルミニウム含有量が不明であることと同じではないかという意見ですか。これについて、塚本先生、何かコメントがありましたらお願いしたいので

すが。

○塚本専門委員 この試験については、最終的な投与量として5とか20 mg/kg 体重/日という記載になっておりまして、具体的な投与方法についての記載がないということがあります。

それから、神経の病変についてのfigureがあるのですけれども、それについても写真が載っているだけで余り詳細なことが記載されていないということがありますので、最終的に総合的に皆さんで御討論いただければと思います。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

ほかの先生方から御意見はいかがでしょうか。梅村先生はよろしいですか。

○梅村座長 今、塚本先生、投与方法がわからないというのは、例えば飲水を自由に摂取させたとか、そういうことがわからないという意味なのですか。

○塚本専門委員 方法のところに5とか20 mg/kg 体重/日と書いてあるので、具体的にどうしたのかは記載がないです。

○梅村座長 通常の飲水投与のように自由に摂取させたのか、どのように投与したのかもわからないということなのですか。

○塚本専門委員 その辺の詳細については記載がないです。

○梅村座長 もしそういうことであれば、そうすると、調製方法が不明確というより、投与方法が不明確なのですね。

○高橋課長補佐 投与方法としては、飲水ということまではわかっております。

○梅村座長 飲水かどうかわからないのでしょうか。水で投与したかどうかはわかるけれども。

○高橋課長補佐 水ということはわかると思います。ただ、drinking waterと書いてあるのですが、具体的にどういう濃度の水を何L飲んだかというところがわからず、kg 体重当たりの値しかわからないものと考えております。

○梅村座長 それは問題ですか。例えば飲水で投与して、飲水量の記載がないということはあるのかもしれないけれども、その数字を使って実際にどれだけ投与されたかの量はわかったわけですね。そうすると、それでもういいのではないですか。だめなのですか。

○高橋課長補佐 事務局の理解が合っているかどうかはわかりませんが、いただいた文面からは、中江先生としてはむしろベースとなる水中の量がわからないということをお指摘されているのかと思われます。

○梅村座長 それは「しない」と書いてあるから、中江先生はそうおっしゃっているのだと思いますけれども、それは置いておいて、「しない」か「できない」かの分かれ目は、投与飲料の調製方法が不明確であるという一つの条件をくっつけるとということですね。今、そこではなくて、その1個前の、つまり調製方法が不明確だということが理由に妥当なのかどうかということだと思っております。例えば飲水投与と書いてあって、摂水量が書いていないからといって、だけれども、計算されて投与量が出ているのであれば、それはそれで

いいのではないかと思ったのです。それをNOAELのとらない根拠にはできないのではないかと思ったのです。

○頭金専門委員 NOAELを算出することはできないというのに、ここの投与量の調製方法が不明確であるという記載は要らないのではないかということですか。

○梅村座長 このルールは、餌でしたけれども、餌のアルミの量がわかっていないときには「しない」と言って、わかっていなくて、もう1つあるいは2つ以上の理由があったときには「できない」と言うというルールにのっとっていくと、今回のこの試験のNOAELを算出しないというか、いずれにしてもNOAELをとらないわけだと思うのですけれども、NOAELをとらない理由が何個そろっているのかという話ですね。1つは2用量というのが1個あったとして、それ以外にあるのかどうか。

○頭金専門委員 いかがでしょうか。梅村先生としては、この2用量で実施されていることからNOAELを算出することはできない、それでいいのではないかということですか。

○梅村座長 調製方法が不明確でというあたりは、担当された先生方がどのあたりを気にされているのか私にはよくわからなかったもので、質問させてもらったのです。

○頭金専門委員 JECFAがわざわざ書いているということなのですかね。JECFAが書いている理由がわからないですけれども。

○梅村座長 大体JECFAはこういうときはpHを気にしているのだと思うのです。そのときに摂水量がもし高用量でpHが変わって飲まなくなっているみたいなことがあると、そうになると使えないデータにもなります。しかも、そういう情報がないので、だけれども、ここにちゃんとアルミの投与量として書いてあるから、それが信頼性がないとかという議論になっていって、結果としてこの調製方法が不明確という理由になったのであれば、それはそれで私もいいと思うのですけれども、そのあたりがどうなのか確認したかったのです。

○頭金専門委員 いかがですか。

○塚本専門委員 調製方法の問題もありますけれども、あと文献75、Somova (1997)、3ページ目からのresultのところでは腎臓とか神経の所見の写真が出ているのですが、この辺のインシデンスと最高用量20でのみ出たという記載ですけれども、何匹に出たとかインシデンスどれだけという記載はなくて、神経にこれだけ所見があると書いてありますけれども、実際的な神経症状とかの記載もないということもあります。

○梅村座長 もし、これを評価に使わないという理由が幾つかあるのであれば、それを並べて、評価に使えないとしてしまったほうがいい気がします。

○頭金専門委員 これはいずれにしてもNOAELを算出することはできないということだと思うので、その理由はもう一度整理して御検討いただければと思うのですけれども、よろしいですか。

○塚本専門委員 梅村先生のおっしゃることはごもっともだと思いますので、検討したいと思います。

○頭金専門委員 この「b.」の試験について、何かそのほか御意見、コメントがありましたら

たらお願いしたいのですけれども、よろしいでしょうか。

それでは、次に69ページの「c. マウス最長8週間経口投与試験」です。これは前回の議論を踏まえて記載が変わったということですが、これにつきまして御意見、コメントがありましたらお願いしたいのですけれども、よろしいでしょうか。

それでは、次の71ページに移りまして、参考資料として「a.」～「g.」の試験が書かれています。参考資料にしたという理由がそれぞれの試験に記載されているのですけれども、参考資料をまとめて何か御意見、コメントがありましたら、お願いします。これは前回までの議論で、参考資料にしたほうがいいのではないかという御議論があったことを理由に記載しているということだと思いますけれども、よろしいですか。塚本先生、よろしいですか。

○塚本専門委員 はい。

○頭金専門委員 そのほか特に御意見ないようでしたら、これで反復投与毒性は終わりたいと思うのですけれども、それでよろしいでしょうか。どうぞ。

○松井専門委員 話が曹の論文に戻ってしまって申しわけありませんけれども、血糖に関して脚注に入れるのは理由があります。曹自身が血糖値の低下を毒性所見として考察しています。そこで、曹たちの意見とは違うよとコメントをつけたほうがいいと思います。

○頭金専門委員 著者の判断とは違った判断をしているので、あえて脚注に記載したということなのですか。

○松井専門委員 そのとおりです。

○頭金専門委員 石塚先生、それでよろしいですか。

○石塚専門委員 はい。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

では、その経緯も含めて、このところはまた文案を検討させていただきたいと思えますけれども、そのほかいかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、以上で反復投与毒性試験は終わりでいいのですね。

では、梅村先生に座長をお返しいたします。

○治田係長 では、以降の議事進行につきましては、梅村座長、よろしく願いいたします。

○梅村座長 発がん性試験なのですが、先ほど松井先生がおっしゃっていた話はよくわかったのですけれども、多くの先生たちがぱっと見たときに、何でこれだけ脚注で説明しているのかというのが、あのままだとわからないですね。どうするのですかね。何か変だと感じるのは私もよくわかるのです。何であそこだけ説明しているのだと。だけれども、著者の判断と調査会の判断が違うということは結構大切なことで、それはちゃんと述べるべきですね。

○高橋課長補佐 脚注がよいのか本文がよいのか等を含めて、担当の先生と相談いたします。

○梅村座長 それでは、次に、発がん性試験に行きます。

事務局から説明をお願いします。

○治田係長 それでは、続きまして、81ページ、発がん性試験でございます。

23行目から「a.」の試験でございます。こちらは82ページの5行目からですが、「発がん性は認められないと判断した」と記載をいただいております。すみません、この箇所は1カ所誤植がございまして、中江先生から御指摘いただいているのですけれども、「発がん性は認められない」となっていますが「認められない」ですので、次回までに訂正いたします。

82ページ、8行目からは参考資料でございます。

発がん性については以上ですが、御担当の先生が共通ですので、次に、その他の毒性についてもまとめて御説明いたします。その他の毒性は106ページからになります。106ページ以降のその他の毒性は、前回まで反復投与毒性試験に含まれていたのですけれども、御担当の先生方から御意見いただきまして、その他ということで今回の資料から並びかえてございます。

107ページ、5行目から「a.」の試験がございまして、8行目からありますとおり、食餌中のアルミニウム量について報告されておられません。本専門調査会としての判断は、23行目からですが、「単用量で投与飲料の調製方法が不明確で、食餌中・飲水中のアルミニウム濃度に関する情報がないことからNOAELを算出できない」という記載をいただいております。この点につきまして、中江先生から先ほどと同様に、「NOAELを算出することはできないとの記載については、単用量だからですね」ということと、加えて、投与飲料の調製方法が不明確ということについても同様の御意見をいただいておりますので、先ほどの御意見も伺いまして、投与飲料の調製方法が不明確というのをここに書くのかどうかを御議論いただきたいと思います。

続きまして、108ページ、3行目から「b.」の試験です。こちらは109ページの10行目からですが、「病理組織学的検査を含む各種検査が実施されておらず、投与飲料の調製方法が不明確で、食餌中・飲水中のアルミニウム濃度に関する情報がないので、NOAELを算出できない」という記載をいただいております。

同様に中江先生から御意見いただいております。投与飲料の調製方法が不明確であるということについて、同様の御意見です。また、「病理組織学的検査を含む各種検査が実施されていないことが理由であれば、NOAELを算出できないでいいと思いますが、そのことはちゃんと議論したほうがよい」という御意見でございます。

続きまして、109ページ、16行目から「c.」の試験、こちらも先ほどの「b.」の試験と同様でして、病理の検査が実施されていない。投与飲料の調製方法が不明確で、食餌・飲水中のアルミニウム濃度に関する情報がないということで、NOAELを算出できないという文案をいただいております。先ほどと全く同様の御意見を中江先生よりいただいております。

続きまして、110ページの18行目以降が参考資料でございます。

最初の21行目以降の「a.」の試験は、111ページ16行目からにございますけれども、信頼性が乏しいと考えられるということで、評価の対象としなかった、111ページ、21行目からの「b.」の試験につきましては、112ページにございますとおり、病理所見の結果ですとか投与物質の形態など詳細不明な点があるということで、評価対象としなかったという記載をそれぞれいただいております。

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。

そうすると、発がん性に戻って81ページ。発がん性の評価は1本だけになってしまうのでしょうか。塚本先生、御説明いただけますか。

○塚本専門委員 Onedaらの試験ですけれども、10%投与群で肝細胞がん発生率が減少したとありますが、特に発がん性に関しては認められないということでいいと思います。

○梅村座長 この試験について何かコメントございますでしょうか。一応、発がん性は認められないと判断したという調査会の結論ですけれども、よろしいですか。

それでは、ここからは参考資料になってしまうのですけれども、この点について何か御質問とかありますか。よろしいですか。

そうしますと、担当がそのまま塚本先生しかいらっしゃらないけれども、その他の毒性まで飛んでいただいて、106ページです。その「③」の「a.」の試験ですけれども、塚本先生、また投与飲料の調製方法が出てくるのですが、このあたりはいかがですか。

○塚本専門委員 これも同様なのですけれども。

○梅村座長 多分、中江先生の御指摘というか御懸念は、今、餌の中のアルミの話はもう十分議論したのですけれども、飲水投与のときに水の中のアルミ濃度はいいのですかという話ですね。もし、飲水投与のほうにも飲水投与中のアルミの詳細が不明という論法でいくのであればということですね。それはそもそもどうするのかというのはどうなのでしょう。どうぞ。

○石塚専門委員 それをそもそもとなると、全ての試験において水は飲んでるので。

○梅村座長 そうなのです。だから、そうするとやはり現実的にそこには言及できないですね。つまり、投与飲料の調製方法が不明という意味が余りに不明なので、これがアルミの濃度に言及しているのかどうかというのを多分中江先生はおっしゃっているのだと思うのです。

また、ここに、これは事務局が一応それに合わせて入れていってくれたのですよね。

○高橋課長補佐 ここは先ほどと同じで、kg 体重当たりの値しかなかったので、投与飲料の調製方法が不明と入れさせていただいたのですが、kg 体重当たりの値しかないとの理由なら記載不要ということであれば削除いたします。一方、もう一つの論点ですが、各試験の飲水中のアルミニウム量の記載の有無について確認するかということについては、確認はできると思うのです。その点を言及されているのでしょうか。

○梅村座長 石塚先生がおっしゃっていたのは、普通の餌の試験でも水は飲んでいるわけだから、その水の中のアルミと言い始めたらということだと思いのです。

○高橋課長補佐 論文中に水中のアルミニウム量について記載があるかどうかという点は記載できると思うのですが、昔の試験ですと、恐らく報告はないのではないかと思います。

○梅村座長 今の基本姿勢は、餌の中のアルミがわからないときはNOAELをとらないと言っていて、そうしたら水は全部、どれもとれなくなってしまうのではないかと。

○高橋課長補佐 水中の量をコントロールしている試験も、新しいものでは一部ございます。

○梅村座長 そのあたりはどうしますか。どうぞ。

○石塚専門委員 通常、濃度が低いので、私は言及は必要ないと思います。それで全ての試験をもう一度洗い直すかどうかというところは必要ないと思っていまして、過去にカルシウムだとかいろいろな試験も評価していますけれども、そこまで厳密なものが試験データに明らかに影響するかどうかと言われると、しないと思いますので、必要ないと思います。

○梅村座長 では、数字は出せる。今は、私がこだわってもしようがないのだけれども、餌の中のアルミは一応、数字が出ていない場合はNOAELを「とらない」。出ていた場合はいいのですけれども、何かもっと別の理由があったときは「とれない」になるということですね。今、例えばこの試験でいってしまえば、単用量なので、これは「とれない」でいいのですけれども、そういうときに、今この試験だけで解決するのであれば水の部分を取ってしまっ「とれない」と言ってしまうとそれで終わるのですけれども、そもそもどうするのかということなんです。

○塚本専門委員 NOAELとして正確な数字を出すかどうかというのと、餌中の濃度とか水中の濃度がないと細かい数字は出ないと思います。ただ、バックグラウンドですから、無視できるような濃度なので、十分高い濃度で試験しているようなものは、その濃度で毒性があるのか、発がん性があるのか、そういうディスカッションができれば、全部の試験を総合的に見て、ここまでは安全域、ここからは毒性があるというところで、まずそれを調査会として出して、その中で具体的な数字が出るのはこれなのでここをとりましようとかということではいいのではないかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

森田先生、どうぞ。

○森田専門委員 1つは、このように飲水中から摂取させて、なおかつその飲水中からの摂取量が50 mg/kg 体重/日と論文にも書いてあるときに、飲水中のアルミニウム濃度に関する情報がないと言い切ってしまうのか。飲水当りは書いていなくても、摂取量がこうなるように調製して飲ませたということだと思しますので、そういう場合でもこういう書き方をするのか。明らかにwaterで投与群を設定したと書いてあるのに「情報が無い」と言ってしまうのはどうか、というのが1点です。

もう一つは、中江先生の机上配布資料の中で「食餌中・ケージ内環境中のアルミニウム量と併せて」ということが書いてあって、このケージ内環境中のアルミニウムとは、すみません、私は前回休んでいたのだからわからないのですけれども、やはりケージ環境からの摂取等があるというようなお話が前回あったのでしょうか。私も昔はアルミのケージで飼っていて、マウスがケージも食べているということは頻繁に発生していました。マウスがケージをかじって逃げ出すということもよく観察しましたので、例えば古い試験ですと、そういうことを考えたご意見なのかなど。そこまではわからないかもしれない、でも、そういうことも多少は考えないといけないというようなご意見で書かれたのかどうか、前回そういうご議論がありましたらお教えいただきたいと思いました。

以上です。

○梅村座長 そのあたりは。

○高橋課長補佐 前回ご審議頂いたというよりも、今回に向けていただいた御意見でございまして、恐らく森田先生が御指摘のようなことをお考えなのではないかと思えます。ケージにつきましては、論文中にどこまで言及があるかまだ確認できておりませんが、必要があれば情報の有無を追記することになるかと思えます。

水中の量につきましても、論文中に何か言及があるかどうかを確認することはできるかと思えます。

○梅村座長 ほかに何かこのあたりで御意見ございますか。

塚本先生御提案の毒性プロファイル全体としてまず見ることと、その中からもし数字を求めるのであれば、どれから求められるかと考えるべきだということですね。

○高橋課長補佐 この後、生殖発生毒性の項目を議論いただく予定ですが、餌中の量がわかっていて数字をとれるとされているのは今の案では4つでございまして。なお、その4つについては水に関しても言及があります。

○梅村座長 厳密に言って大丈夫ということですか。

○高橋課長補佐 水については、脱イオン水を用いたと記載されている場合もありますが、ある程度の言及はあると受けとめております。

○梅村座長 今の事務局の説明だと、やれますよということなのですか。

○高橋課長補佐 論文中の報告の有無を記載することはできます。

○梅村座長 だから、石塚先生が御懸念だった飲水の水もそうやって、イオン交換水だとアルミが抜けているので。

つまり、全体の毒性のプロファイルを見てというのももちろんいいのですけれども、今度は先生がおっしゃったように数字をどこかからとったとき、その試験のアルミの情報をどこまで求めるかということですね。当然そういうことになってしまうのですけれども、今は一応、餌のアルミは考慮に入れようということになっていますね。水のほうはどうしますかと。もちろん、もっといけば、そのときのケージの形状、種類が普通は記載されていると思いますけれども、そのあたりまでいくかという話です。いくべきではある。

○塚本専門委員 厳密なことを言うと、どれも採用できなくなる可能性があるのではないかと。

○梅村座長 そうなのです。どうぞ。

○山添委員 2点あるのですけれども、1つは、投与量に比例してばく露が増えているのかどうかということですね。現在はそれを仮定した上で濃度を求めているのですけれども、アルミニウムの動態のところではkineticsのモデルの議論をしたときに、長期間をやるとどうしても出ていかないcompartmentがあって、それが骨にたまるし、そこから骨とゆっくりと交換をしているということがありましたね。そうすると、投与を飲水であろうと、餌であろうと入れていった場合には、短期間は別として、長期間の投与の場合には何らかの形でアルミニウムが体内に残って増えていく、ばく露されている、たまっていくということを考えていくと、用量が完全に比例して出てくるのか、あるいはもうある程度の域に達していればかなりの、どうしてもその作用が出てくると考えるべきなのか、その辺のところも考えて、ある意味で判断をせざるを得ないのか。明確な証拠のデータがないということはわかっていますけれども、我々はその辺のところでは一つは何らかの判断をしなければいけないかなと。そこが一番難しい問題のような気がします。

もう一つは、塩化アルミニウムの場合には、ほかのアルミニウムに比べて非常に水溶性が高い。したがって、同じ効率で入っていくのか、クエン酸どころの問題ではなくて長期間にやってしまうと、塩化アルミニウムのときだけ結構いろいろな問題が毒性で出てくるわけですね、昔の問題で。それはほかのアルミニウムの場合と違う挙動をしている可能性があって、だから、塩化アルミニウムの場合に本当に我々が食事から摂取する場合の摂取形態と同じように考えるべきなのか、あるいはクエン酸等を含めてほかのそういうもののほうが我々の食事から摂取するアルミニウムの場合に該当すると考えれば、そちらをとればいいという考えもあると思うのです。その辺のところを統一しておかないと、今回、飲水あるいは餌といっても、要するに我々も決定的にバックグラウンドがわからないもので判断をせざるを得ないので、そのところが難しいなと思っています。

○梅村座長 ほかにございますか。どうぞ。

○吉田委員 今日は今までずっと反復投与あるいは発がん性のところを拝見していて、試験を随分いっぱい、文献情報ですけれども、どうもここだというターゲットが余り絞られていない。繰り返しいろいろな実験をいろいろな動物種でやられていますけれども、余りはっきりした毒性は見えてきていない。すごく高用量になると体重増加抑制が起きたりしますけれども、というのが先生方、一般毒性と発がん性を見る限りにおいては多分共通にお持ちなのではないか。そういう意味では、今、塚本先生が考えられたような形で、最初は解析していて、これから生殖発生毒性等に進みますけれども、その中でプロファイルを考えながら、もちろん動態のこともありますが、どのあたりからということを見ていただくのはいかがかなと。同じことを前回も申し上げたと思いますけれども、それはいかがでしょうか。

○梅村座長 ありがとうございます。

大体的方針はそういうことだと思うのです。なので、今度は個別の話になりますけれども、今言っているのは、107ページのアルミニウム塩の「本専門調査会としては」という、これは事務局が一応機械的に水で入った場合は投与飲料の調製方法が不明でありということのも1個の理由に加えているのですけれども、このあたりはどうしましょう。単用量だけでいってしまうのか、もう一個理由をつけるのかということです。どうぞ。

○頭金専門委員 私は、この表現を見ると、飲水量が変わった影響を書いているのかと感じました。ただし、先ほどの話をお聞きすると、そうでもないようなことだったと思うので、飲水量が変わっているということでもないと思います。私はここではあえて書く必要はないかと思っています。

○梅村座長 これは結構踏み込んで、食餌中・飲水中のアルミ濃度に関する情報がないというところまで踏み込んでいるのですけれども、このあたりをやめて、今、頭金先生は単用量だけで押してしまえばいいということですね。この部分、そのあたりはどうですか。どうぞ。

○高橋課長補佐 食餌中の記載は、ほかのところにも全て関係しますので、食餌中は並びとしては残させていただきたいのですが、水の記載をどうするかということは、先ほどの反復投与毒性でご議論いただいた試験とも同じ論点かと思っています。

○梅村座長 森田先生いわく、水に添加して投与しているのだから、その水の中のという意味ですね、先ほどおっしゃっていたのは。

○森田専門委員 それは書かなくてもいいのではないかなと。

○梅村座長 書かなくてもいいということですか。

○森田専門委員 というか、一応そのように本文に、これこれの濃度の投与量になるように添加したということが書いてあるので。

○梅村座長 例えば、今までずっと餌中のものはその判断でNOAELがとれないものとはならないものを区別していたのですけれども、その記載のままでいくとなると、飲水試験の中でも、この飲水試験の食餌由来のアルミはわかっていないとかわかっているというのは統一感としては入れたいというのが多分、今の事務局の意見だったと思うのです。そうすると、餌の量のことはずっと言われていて、餌で投与している場合はすごくじっくりいくのだけれども、その後に飲水投与が始まり、飲水投与のところでも餌には入っていませんとかいったときに、飲水のことを言わなくてもいいのかということにまたなってしまう。

どうでしょうか。何か御意見ございますか。今の事務局案のままいきますか。どうぞ。

○石塚専門委員 餌のほうはアルミニウムの量がそこそこ入っているのです、餌は残していると思うのですけれども、飲水とケージの情報は要らないのではないかと考えています。

○梅村座長 今、御意見としては餌中の濃度と水中の濃度では、恐らくバックグラウンドが違うのでという観点で、餌についての記述は残して、水に関しての記載は除いて、この試験に関しては単用量でもあるということで「できない」系ですね。算出できないという

ふうになるということです。それでよろしいですか。

○塚本専門委員 NOAELが出せるか出せないかといったら、出せないということでもいいと思うのですけれども、この試験自体もいろいろ書いてあるのですが、結局、神経の病理の写真とかもありますけれども、やはり全体の動物の症状と一貫性がないし、毒性とは判断できないということで。

○梅村座長 データの信頼性がないということですね。

○塚本専門委員 そういうことになりますけれども、NOAELの数字が出るかどうかというのはまた別の問題として、出ないと思うのです。

○梅村座長 それは調査会の判断のときに、もちろん単用量であり、その後、データへの言及もしてしまって、ここからはとれないとしてしまうのかということ。

○高橋課長補佐 もし信頼性が問題であるということになりますと、扱いは参考資料ということかと思えますので、そこはどのように考えたらいいか御教示いただければと思います。

○梅村座長 だから、落としてしまうのだったら落としてしまうし、そのあたり。

○塚本専門委員 NOAELが出るか出ないかという問題もありますけれども、50 mg/kg 体重/日で毒性が出ているのか出ていないのか。出ているけれども、NOAELが出ないから落としたというのではないのですね。

○梅村座長 NOAELではなくて、この試験自体のデータへの信頼性がもしないのでとすると、評価に使わない。NOAELをとるとかとらないは、評価に一応使った試験なので、そうではなくて使わない参考資料にしてしまうかどうかということあたりを御判断いただきたいのです。

○塚本専門委員 ちょっともう一度。

○梅村座長 では、ここはペンディングにしておきましょう。わかりました。すみません。

それで、次もそうですね。次のラット120日間経口投与試験も飲水調製方法不明確で、ないので。

○高橋課長補佐 これは飲水の論点は前と同じなのですけれども、次の2つは単用量ではないということが違います。また、病理組織学的検査がされていないということが、先ほどとは少し違う点でございます。

○梅村座長 病理学的検査がないけれども、評価には使えているということですね。整理としては、参考資料に落とすわけではないということですね。こちらは単用量ではないので、単用量でNOAELが決められないということではない種類の試験で、ただ、病理組織の報告がないので、NOAELを判断することができないというふうに落とすということなのです、今の案としては。これはこれでよろしいですか。塚本先生、大忙しでちょっと間に合わないね。

○塚本専門委員 ここは病理の所見等の記載がなくて、ホルモンレセプターとか、Cの1のほうのホルモンレセプターかな。ということで、評価ができないという結論にしています。

○梅村座長 わかりました。これは飲水のところは抜いてしまって、食餌だけにするというのはそれでいいのですね。もう一個の理由で、投与量の調整方法が不明確で食餌中・飲水中のアルミ濃度に関する情報がないというのは、食餌中のアルミ濃度に関する情報がないにすると、先ほど一応そんな話になって、そこはいいですか。

○塚本専門委員 それはいいです。

○梅村座長 よろしいですか。飲水は省く。

○高橋課長補佐 今日は中江先生が御欠席ですので、調査会でこのような結論でまとめていただいたということをお知らせしたいと思います。

○梅村座長 そこまではよろしいですか。どうぞ。

○山添委員 先ほどの107ページの6カ月の「a.」の試験なのですが、記載が紛らわしいのでそこだけちょっと確認したいのですが、12行目から「その結果、以下のような所見が認められた」というのがあって、20行目に「投与群（18か月齢）」とあるのですが、この「投与群（18か月齢）」のMorrisの水迷路試験というのは10匹全部やっているのですね。だから、これはこちら側を上先に書いたほうがいいのではないですか。投与群の4及び18か月で、そのうち6匹を使った試験が先に書かれていて、「海馬CA1領域」以降は、実際にはそれは病理検査に4匹だけ使ったということになるので、海馬のところは行がえをして、「海馬」以下「(対象4匹)」までは区別をしないと、この記載だとすごく紛らわしい。10匹を使った試験は、全部上に先に持ってきたほうがわかりやすいのではないですか。

○梅村座長 ありがとうございます。

塚本先生、どうぞ。

○塚本専門委員 ちょっとこの部分はややこしいので、もう一回確認してきます。

○梅村座長 ここまでよろしいですか。

最後、110ページ、ウサギの試験が残っているのですが、ここでは111ページの16行目から「本試験の結果について、信頼性が乏しいと考えられることから、評価の対象としなかった」と。参考資料ですからいいのですが、というか、だから参考資料になったのですが、このようなことになるのかどうかというのが先ほどの試験で、それはこの後、塚本先生に考えていただくということによかったのですが、この試験に関して「信頼性が乏しい」という言葉だけで意味が通じるのかどうかということです。

先ほど、塚本先生、前のほうは神経の病変の話がされていたかと思うのですが、こちらでは「信頼性が乏しい」としか書いていないのです。

○塚本専門委員 すみません、今、どこを。

○梅村座長 111ページというか、110ページのウサギ3か月間経口投与試験は参考資料になっているのですが、これが。

○吉田委員 いつの試験ですか。

○梅村座長 Abd-Elghaffarら（2005）で、これは参考資料に落ちているのですが、

その理由のように本専門調査会としては、これは信頼性が乏しいから評価の対象にしなかったという記載になっているのです。

111ページの16行目なのですけれども、この「信頼性が乏しい」というのがいかにも曖昧風なのですが、このあたりは、もうこれでよいというのであればもちろんこれでよいですし。どうぞ。

○高橋課長補佐 先生方からは、信頼性の乏しい具体的な理由として、111ページの19行目の下の四角囲みのおり、病理検査の結果についていただいているのですが、それをどのように評価書中に記載したらよいかということところです。今は「信頼性が乏しい」とだけ書かせていただいておりますが、必要であれば、この内容を追記させていただくのかなと思います。

○梅村座長 その必要があるかどうかということもあるのです。つまり、これを「信頼性が乏しい」だけで終わらせても、もうそれでいいよというのであればそれでいいですし、いや、これは記載をもう少しというのであれば、ではどのように書くのかというあたりなのです。

一応、塚本先生、中江先生からは、その下の四角囲みのようなコメントはいただいているわけです。これをどのように要約するかはまた別なのですけれども、少なくとも要約して、少し詳しく書いたほうがいいというのであれば、そのようにさせていただきますし、このままでいいというのであれば、もちろんこのままでいいのですが、そのあたりはいかがでしょうか。

吉田先生。

○吉田委員 今、この111ページの四角囲みの塚本先生、中江先生方のコメントを拝見して、この論文を見たところ、確かに普通ですとダメージを、ほとんど層として死んでしまった海馬の神経細胞がその後のメラトニンの2週間投与で回復するというのは、私、初めて聞きましたので、そんな神経細胞が簡単に回復する。やはり生物学的な信頼性は、申しわけないですけれども、この論文を評価に使うことは難しいという先生方の御判断は非常に納得できるなと思いました。

○梅村座長 ありがとうございます。

ここは少し書きましようか。「信頼性が乏しい」だけでは何なので、そのあたりを少し加える。多分、事務局は、これは長いからこのままで、これを要約するわけにはいかないもので、きっとこの書き方にしたのだと思うのですけれども、そのあたり、すみませんが、よろしくお願いします。

○塚本専門委員 わかりました。

○梅村座長 以上、発がん性とその他まで行ったので、次は生殖発生ですが、ここでちょっと休憩を入れたいと思います。あの時計で50分まで休憩にしたいと思います。

(休 憩)

○梅村座長 時間になりましたので、再開したいと思います。

生殖発生毒性に移りたいと思います。

84ページからですけれども、どうぞ、お願いします。

○治田係長 生殖発生毒性につきましては、先ほどの机上配布資料の3ページ以降に同様に表にまとめてございます。また、評価書では84ページからでございます。

84ページの「a.」のFujiiらの知見及び87ページの19行目からの「③」の「a.」の同じくFujiiらの知見につきましては、以前の御審議を踏まえまして、記載の追加、修正等をいただいております。

その次に89ページ、30行目から「b.」のSemple及び Poirierらの知見でございますけれども、こちらは前回の御審議以降、91ページ19行目からのご判断の記載を修正いただいているので、御説明、御議論いただきたいと思っております。

91ページ、34行目以降「c.」の試験及び、92ページ、17行目から「d.」の試験がございますけれども、こちらは反復投与毒性と同様の考え方に基きまして、「食餌中のアルミニウム濃度が不明であるため、NOAELを算出しなかったが、最高用量で毒性がなかったことに留意すべき」といった文案に修正をいただいております。

94ページの2行目以降から参考資料でございます。先生方から事前にいただいた御意見で、参考でよいとされたものにつきまして、並べてございます。

また、大分飛びますけれども、105ページの3行目、マウス精子毒性試験です。これは遺伝毒性の試験として提出されたものですが、以前の御審議で生殖発生毒性の参考とするとされましたので記載を足しました。腹腔内投与の試験でございます。

事務局からの説明は以上です。よろしく願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

生殖発生毒性は一度見ていただいている、赤字になっているところでいきますと、86ページの15行目とかがありますが、北條先生、このあたりはいかがでしょうか。

○北條専門委員 86ページの15行目と、あとは同じように88ページの36行目からについては、4月の調査会でいただいたコメントに従いまして、このFujiiらの繁殖毒性試験では、子供の要は神経毒性的な影響はなかったというのをここで明確にしておいたほうがいいでしょうということで、こちらに記載させていただきました。

その神経毒性にかかわるものを書いたのが、その次の89ページの「b.」のSemple及び Poirierらの試験で一応、神経毒性影響として握力の低下というのをJECFA等々ではとっていたのですけれども、細かい報告書のデータを見させていただきますと、その評価は私どもとしてはちょっと疑問に思いまして、それで別の毒性兆候を報告書の詳細を見て、表46-2の毒性所見のところに、100 mg/kg 体重/日以上で児動物に体重低下とか腎臓の障害等々が出ているというのがありましたので、それを毒性所見として挙げさせていただきます。

あとは、握力を神経毒性として評価するのは不適切ではないかという理由として、91ページの19行目から記載させていただいております。まずはかいつまんで説明させていただきますと、データには用量相関性が明確ではなかったとか、検査日齢ごとに対照群と比較して統計学的有意差はなかった。あとは神経毒性試験等で、OECDのテストガイドラインなどでも要求されているのですけれども、背景対照データもしくは陽性対照データを試験施設が提示することで検査の信頼性を示せということが要求されておりますので、そういったこともこのPoirierさんたちのところではやっていらっしやらないということもありました。

もう一つ、児動物の筋力の影響評価に用いる項目として開脚幅というデータがあったのですけれども、こちらについても統計学的有意差がないことから、握力への影響が、被験物質が直接影響した毒性兆候か否かは判断できないとさせていただきました。

一方では、雄の子供に対しての体重低下とか腎障害等が見られることで、それらを毒性影響と判断させていただき、この試験での発生毒性に係るNOAELは30 mg/kgと判断いたしました。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかに、宇佐見先生、いかがでしょうか。

○宇佐見専門委員 私からは特にコメントはありません。今の説明でいいと思います。

○梅村座長 田中先生は。

○田中専門参考人 4月の審議のときのものを反映させたというのは、私も同意してやっていますので、特に問題はありません。

○梅村座長 ありがとうございます。

F₁、F₂の母動物への神経症状は認められていなかったという記載を幾つか入れていただいて、あとは語句のところ、89ページにちょっとした赤字で書いてあるのも担当の先生からの御指摘を受けてのことだと思えます。そのあたり、特に問題なければ、89ページの「b.」のPoirierらの試験ですね。この試験はJECFAでもこれを評価に使って、ただ、握力の低下を一つの毒性兆候と考えて、その下の30 mgをとったわけですけれども、こちらの調査会の生殖発生毒性の専門家の先生方の一致した意見で、これはとるべきではない、こちらをとるべきだみたいな話が91ページの19行目から書かれているわけです。

今、御説明いただいたところで、生殖発生毒性の先生方の統一した御意見だということなのですが、ここの部分についてJECFAの判断とは違う判断を本調査会としてはするのだということなので丁寧に書いていただいたのですけれども、このあたりはいかがでしょうか。よろしいですか。

それから、これは体重低下とかがあるのですけれども、このあたりは対照群が違うのですか。そのあたりはいかがなのですか。

○北條専門委員 脱イオン水を動物に投与したものを対照群として、それと比較してアル

ミニウム添加群の中間用量群と高用量群でこのような毒性所見が見られていると思っております。

○梅村座長 これはクエン酸対照群みたいなものがあつたのではなかったですか。

○北條専門委員 こちらについては、クエン酸ナトリウム自体の毒性が結構強いと思われまして、アルミニウム自体の毒性影響を評価する参考にはならないのではないかと個人的に思っております。

○梅村座長 対照群の選び方はこれでよかつたのでしょうか。つまり、これはアルミもクエン酸アルミで入っているわけですね。そのクエン酸の影響をどこまで排除できているのかということあたりはどうなのでしょう。クエン酸のほうと比較すると体重の減少とかが出なくなってしまうのですね。

○北條専門委員 クエン酸ナトリウムでアルミニウムが入っていないもの自体でも、毒性がそれ自体で強過ぎるので、本当の対照群にはなっていない試験だと思われました。

○梅村座長 クエン酸の影響を引き算するというにはならないのですか。

○北條専門委員 この試験に関しては、そういう群は少なくとも設けられていないのではないかとと思われました。

○梅村座長 そうすると、クエン酸の影響である可能性は排除できないけれどもという形ですか。

○北條専門委員 そうですね。若干それはあるかもしれないですけども、あとは、クエン酸がバックでのアルミニウムの用量を振っているんで、それ自体では評価は可能かなと思われまして。

○山添委員 記憶が正しければ、クエン酸のコントロールというのはこの毒性が出ている評価をしたところの用量のクエン酸コントロールはなくて、高い用量のクエン酸のデータがあつて、必ずしもクエン酸とアルミニウムのクエン酸塩との比較が直接できなかったような気がしたのです。だから、今回のデータは、アルミニウムとともにクエン酸が作用した可能性はあるけれども、アルミニウムの作用が出ている可能性を否定できないというような判断になるのではないかと思うのです。要するに、クエン酸のコントロールがマッチしていないので、高い用量しかないんで、低いときには出ないかもしれないということがあるので、見られた症状はアルミニウムに由来するということが否定できない。そういうことでこれを採用するというニュアンスかなと私は思ったのですが、いかがですか、先生。

○北條専門委員 そのとおりでよろしいかと思ひます。

○梅村座長 そんな中で、体重低下というのはそういう意味でもこれを取り上げていて大丈夫なのですか。ちらっと私もデータを見ていて、腎障害のほうは高用量でがつつり出ているので、それで100 mgのところでも数例認められているので、その中の判断として、その下をNOAELだというのは全然問題ないと思うのですけれども、100 mgの中に体重低下を入れているあたりはどうなのでしょう。大丈夫ですか。

○北條専門委員 一番低用量とは統計検定をやって有意差がついてきていないので、そこ

ら辺のmiddle doseは特に評価上問題ないのではないかと思います。用量相関性的な評価は可能かと思えます。

○梅村座長 体重低下について。

○北條専門委員 はい。

○梅村座長 このあたりはいかがですか。毒性のほうの先生でもよろしいのですが、もしデータを見ていらしていたら。どうぞ。

○吉田委員 今、北條先生及び山添先生がおっしゃった、今回はクエン酸アルミなので、クエン酸の影響を否定できないというところを評価書の中でどこかに書き入れてありましたか。それはいかがなのですか。

○高橋課長補佐 クエン酸の影響を否定できないと申しますか、アルミニウムによる影響ではないとは言いきれないというご趣旨かと思えます。今の案ではいただいているのですが、先生方からその点を追記すべきということであれば、再度御相談させていただきたいと思えます。

○梅村座長 そのあたりは記述しておいたほうが良いと思うのです。どうしてこう判断したのかというあたりは調査会の判断なので、調査会の判断というのは絶対に書いたほうが良いと思うのです。追随しているわけではないので。この場所が良いのかどうか、またちょっとあれなのですけれども、今のところだと、握力低下をとらなかった理由を書いたあたりのところに入れ込むのが良いのかもしれないのですけれども、そのあたりで文章をつくっていただいて。

○北條専門委員 承知しました。検討します。

○梅村座長 ほかによろしいですか。どうぞ。

○佐藤専門委員 88ページ一番下の行が「被験物質投与群の地対照群」となっています。86ページだと「群と対照群の間で」と書いてあるので、多分そこは記載ミスかと思えます。

○梅村座長 誤記というか、事務局、大丈夫ですか。オーケー。ありがとうございます。

ほかにここ、この後は生殖発生毒性の参考資料になっていて余り議論する場所はないかと思うのですけれども、よろしいですか。生殖発生毒性全体で聞いてしまってもいいですか。何かありましたら、どうぞ。

○宇佐見専門委員 参考資料の書き方ですけれども、95ページの2行目のような「NOAELを判断できなかった」という書き方について、その他の試験では評価対象としなかったとかいう書き方になっていると思えますので、統一したほうが良いと思えます。「NOAELを判断できなかった」というのは、評価していることになるのではないかと思います。

○梅村座長 これは間違いですね。

○宇佐見専門委員 あと、さかのぼると、83ページなどは特に、これは反復投与でしたか。24行目から普通の評価資料と同じようなことを書いているから違和感があるので、その辺の参考資料の書きぶりを統一したほうが良いと思えます。

○梅村座長 ありがとうございます。

NOAELを求めることが適切でないという言い方をしたり、評価に用いなかったと使ったりというあたりだと思います。その辺を統一したほうがいいということですね。

○宇佐見専門委員 はい。「NOAELを判断できなかった」というのは、評価していることになるのではないかとと思います。

○高橋課長補佐 修正させていただきます。

○梅村座長 ありがとうございます。

今は生殖発生毒性全てについての質問を受け付けておりますけれども、ほかにございますか。どうぞ。

○石塚専門委員 確認なのですが、先ほど反復投与のほうでは、試験結果の信頼性が乏しいところは理由を書きましょうということになったのですけれども、生殖発生のほうもこれから追記をする。

○梅村座長 どのあたりでしょうか。

○石塚専門委員 いずれも参考資料なのですが、例えば、ほとんどと言ったら語弊があるのですけれども、詳細が確認できず試験結果の信頼性が乏しいというような書き方が2つぐらいあったような気がするのです。まず、例えば95ページの2行目と、96ページの22行目は理由が書いてあるのですが、97ページの21行目も理由が書いてあります。98ページの11行目も理由は書いてあるので、理由が書いていないところは95ページの2行目になります。これは、詳細が確認できなかったのが。

○梅村座長 石塚先生の御指摘は、毒性の反復投与のほうは、参考資料に入ったものの各試験について参考資料に落とした理由が書いてあるけれどもということですか。

○石塚専門委員 信頼性がという、どの部分かという理由が。

○梅村座長 具体的な記載がないということですね。反復はちゃんと書いてあるのですか。

○石塚専門委員 ほとんど書いてありまして、95ページの2行目、3行目の部分ですが、多分詳細がわからないからという理由かと拝察しているのですけれども。

○梅村座長 石塚先生は、この詳細をもっと、何の詳細がわからなかったかを記載したほうがいいとおっしゃっているのですか。

○石塚専門委員 いえ、詳細が確認できないことと信頼性は違う話なのかなと単純に思いました。

○梅村座長 なるほど。よろしいですか。

○北條専門委員 ここの試験については、94ページの一番下の箱に書いているように、統計学的有意差の項目の判別がわからないとか、いろいろな細かい毒性評価に当たっての本当の詳細が不明な論文でしたので、そのことを理由にして試験結果の信頼性が乏しいのではないかと思い、参考データにしたらと思っております。

○梅村座長 石塚先生はそれに少し加えたほうがいいとおっしゃっているのですか。

○石塚専門委員 実際の評価書で四角囲みのところはなくなると思いますので。

○梅村座長 少し短目でも、ちょっと。

○北條専門委員 では、具体的に記載をさせていただきます。

○梅村座長 短目をお願いします。

生殖発生毒性のところを今、コメントいただいていますけれども、よろしいでしょうか。ほかにありますか。

それでは、引き続いて、以前審議した項目について修正点を審議していきたいと思えます。まず、補足資料が提出された遺伝毒性について事務局から説明してください。

○治田係長 遺伝毒性は、評価書案では46ページからなのですが、最初のほうは各知見を表でまとめたものがございまして、そちらに関しましては特に以前の御審議からの変更がございません。御覧いただきたいのは53ページの2行目からでございます。要請者から提出されました補足資料に基づいて、遺伝毒性のメカニズムについて記載をいただいております。まず、53ページ、3行目からのHanas & Gunn、こちらの記載がタンパク質の構造の変化についての記載でございます。

次に、54ページの2行目からMoumenらですけれども、こちらは酸化ストレスに関する記載。

さらに、54ページの8行目からYousefですけれども、これも同様に酸化ストレスについての記載でございます。

担当の先生方から御意見いただいております、特に3つ目のものにつきましては記載を削除することでよいのではないかという御意見をいただいておりますので、それでよいということでしたら、次の資料では削除したいと考えております。

続きまして、55ページから2行目、Banasikとございますけれども、これは従来から記載のあったものですが、メカニズムに関する記載を改めて追加していただいたということで、8行目にございますとおり、「活性酸素の発生を誘導又はリソソームからのDNA分解酵素を遊離」といったメカニズムに関する記載でございます。

55ページの16行目以降、今度はLankoffらですけれども、これも同様に以前から記載のあった文献ですが、21行目以降、「アルミニウムがDNAのピリミジン及びプリン塩基の酸化型の形成を誘導した」といったメカニズムについての記載をいただいております。

ページをおめくりいただきまして、56ページの最初の四角囲みで、今、申し上げました「DNAの…」という部分につきまして、もっとほかの書き方のほうがよいのではないかという御意見をいただいております。さらに、本日御欠席の中江先生からもこの部分に関して御意見いただいております、「DNAのピリミジン及びプリン塩基の酸化型というのはtoo wordyで、酸化型よりは酸化性のほうがよいということで、酸化性DNA損傷としてはどうか」という御意見をいただいております。

その下、4行目からはEFSAの記載、これは以前からいただいていたものです。

56ページ、13行目からまとめの記載でございまして、こちらも一度御審議いただいております、その後、文言の修正及び一部文章の追加等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。

事務局からは以上です。よろしくお願いたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

前回の審議の中で厚労省に新たな文献の要求をして、それが届いて、改めて山田先生、戸塚先生に見ていただいたということなのですが、山田先生、すみません。少し詳しく説明していただけますか。

○山田専門委員 今の事務局の方の説明に追加することはないのですが、メカニズムを説明できるような論文ごとに中身を書いていたということで、53ページの3行目に1報、Hanasらの論文の内容があつて、54ページの2行目のMoumenらの論文の内容で、その次の8行目に書いてあるものは、戸塚先生と私は要らないと考えていて、55ページの2行目に別の1報があつて、16行目にさらに1報あります。それぞれその論文に記載されている内容、メカニズムに関係する説明を記載させていただいたということです。

56ページに戸塚先生がこの長いのを短く、酸化型DNA損傷にしましょうということで、私も賛成させていただいたのですけれども、中江先生はさらに、酸化型より酸化性のほうがいいと言われていて、遺伝毒性の担当は私と戸塚さんなのですが、中江先生はDNAの酸化損傷の大家でいらっしゃるの、そちらのほうがいいと言われたらそうなのかもしれないのですけれども、酸化性DNA損傷という言葉になじみが、我々はないものですから、酸化型DNA損傷でいこうかなと考えます。

以上です。

○梅村座長 ありがとうございます。

戸塚先生、何か追加のコメントはございますか。

○戸塚専門委員 今、大体御説明していただいたとおりののですけれども、少し細かく補足させていただきますと、例えば53ページに記載させていただきましたHanas & Gunnのメカニズムに関しましては、 $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ 標識のデータだったり、本当に細かい実験の結果が記載されていますので、こういったことは書かなくても、ここの四角囲みの中に提案させていただきましたような、アルミニウムとタンパク質が直接相互作用をすることによってDNAとのインタラクションを妨げるので機能不全が起こりますよといったような、そういう簡単な言い方にしたほうがいいのではないですかという提案をさせていただきました。

あと、Yousefの文献に関しましては、確かに毒性について試験されたものなのですから、直接遺伝毒性を説明するようなものではなく、さらにここで述べられている結果は、その前後の論文でも述べられていることですので、あえてここに掲載しなくてもいいかなと考えました。あとは細かい文言の修正をさせていただいたというぐらいです。

○梅村座長 わかりました。

ここに実際に書かれている文章ではなくて、その四角囲みのほうを遺伝毒性の専門の先生方は推奨されているということなのですが、それらも含めて。あと、54ページの8行目に関する文献は削除がいいのではないかという、今、とりあえずこの2点について、もし御意

見があればいただきたいのですけれども、よろしいですか。

今、戸塚先生に御説明いただいたように、53ページのHanasらの論文の内容については、次のページの四角囲みの中の「例えば」の後のかぎ括弧の文章に書きかえたほうが良いという御意見ですね。よろしいですか。そのあたりを少し、54ページの一番上の四角囲みの「例えば」の後のかぎ括弧になっている4行の文章ですけれども、このようにしたらどうかと提案いただいているのですが、よろしいですか。

引き続き、Moumenらはこのままでいいということでしたか。

○戸塚専門委員 はい。

○梅村座長 それから、Yousefは削除ということですか。

ここまでは厚労省に求めて新しく来た文献の内容で、それ以降は、これまでも出ていたのですが、その中からメカニズムに関する記述がある部分を抜き出していただいたということですか。このあたりはよろしいでしょうか。

よろしければ、ずっと行って、酸化型DNA損傷か。私は酸化型DNA損傷と言っていたけれども、それは違うの。

○山田専門委員 そうですね……。酸化型。酸化型……。

○山添委員 ちょっと待って。そのところで質問なのですけれども、これは酸化型の塩基ができるということですか。通常塩基の酸化型。

○戸塚専門委員 これは直接、cometとかでFpgとかEndoIIIで処理をすると、cometの値が高くなるということなので、酸化型。

○山田専門委員 Fpgは酸化型の塩基でしょう。

○戸塚専門委員 そういうことですか。

○山添委員 だから、酸化型塩基ができていのでしょうか。酸化の位置が曖昧だから質問が来ているのではないですか。

○梅村座長 酸化型DNA損傷とずっと呼んでいたもので、そのこととは違うということ。

○山田専門委員 いや、同じです。DNAと言っていますけれども、具体的に酸化されるのはDNAの中でも塩基のところ。ほか酸化されるわけではないです。

○梅村座長 今まで酸化型DNA損傷とずっと呼んでいたような気がするのです。私は大家ではないのですけれども。

○山添委員 それはOxidative DNA damageから訳した言葉でしょう。だから、英語は合っていると思うのですけれども。

○山田専門委員 日本語に何を当てるか。

○山添委員 そう。日本語に何を当てるかだと思うのです。

○梅村座長 では、酸化型DNA損傷でしょう。

○山添委員 日本語はね。

○山田専門委員 塩基が酸化型の塩基になっているということで酸化型DNA損傷。

○山添委員 そういう意味なのですよ。

- 梅村座長 そういう意味なのでしょう。だから、違うのですね。
- 山田専門委員 同じだと思うのですが、酸化型というほうが、より物質を示しているような印象がある。塩基が酸化型になっているという意味なのです。
- 梅村座長 それも損傷というのですか。損傷がついているから、えっと思ってしまうのです。
- 山田専門委員 そうですね。損傷というからですね。酸素がついて塩基が修飾されただけですからね。
- 梅村座長 だから、酸化型DNA損傷と言われたら、えっ、酸化的DNA損傷でしょうと言いたくなるのですが、DNAの酸化型になっているのだというのであれば、そうなのかなと思うのです。
- 山田専門委員 そうしたら、酸化型DNAができているということですね。違いますか。
- 山添委員 要はベースの塩基が酸化されているのでしょうか。だから、一番ケミカルには酸化型塩基が生成しているのです。
- 梅村座長 そうすると、損傷はない。損傷をつけるから面倒くさくなる。
- 山添委員 そういうことです。
- 山田専門委員 損傷をつけるから違和感があるということですね。
- 梅村座長 非常に違和感がある。
- 山田専門委員 そんなに強い違和感があるのですか。
- 山添委員 調整してください。
- 山田専門委員 はい。そこは相談させていただきます。
- 梅村座長 すみません。
- それでは、56ページの13行目から遺伝毒性のまとめをつくっていただいたのですが、この部分について、ここは今説明いただきましたか、山田先生。ちょっと簡単をお願いします。
- 山田専門委員 まとめについて私は説明しませんでしたけれども、事務局はまとめまで説明されたのでしょうか。
- 梅村座長 はい。なので、ちょっとお願いします。
- 山田専門委員 ここまでに「②」で説明したことをもうちょっとコンパクトに書いたものです。
- 梅村座長 ポイントとか。
- どうぞ。
- 高橋課長補佐 一度まとめの文章を前にいただいているのですが、少し日本語を修正しております。さらに、「閾値が設定できる」という文言について、前例などを確認して入れさせていただいております。
- 山田専門委員 前回はやっていないので、前々回から特にポイントとして変わったものはなくて、ただ文言の修正を加えたものです。

○梅村座長 57ページの15行目「染色体異常が誘発されるがそれは間接的な遺伝毒性メカニズムによるものと考えられる」等々という書きぶりはどうですか。

○山田専門委員 ここで前々回に問題になったのは、「直接的な遺伝毒性」の「直接的な」とは何ですか、余り見たことがない表現だなということになって、確かにそうですねということで「直接的な」という文言を削除させていただいた。ただ、削除したのに絡めて少し前半の文章をいじったもののはずです。

○梅村座長 わかりました。

戸塚先生もいかがでしょうか。

○戸塚専門委員 はい。今、山田先生がおっしゃったように、直接的な遺伝毒性ではないみたいなことで、前回そこが問題になっていたと思いますので、それを直接的遺伝毒性メカニズムというふうに変えさせていただいて、まとめのところでは、間接的な遺伝毒性メカニズムを起こすのでというふうにさせていただきました。

○梅村座長 わかりました。

この点、このまとめの文章について何か御質問ございますか。

山添先生、何かございますか。

○山添委員 いえ。きっとみんなわからないだろうなと思って、ごめんなさい。要は、何が直接的で、何が直接的でないかということ、いわゆる化学物質等の物質による直接的なDNA損傷ではなくて、酸素の活性化を介して、活性酸素によるダメージが起きているから直接的ではないと言っているということですね。だから、そのところが、変異原をやっている人は直接的に遺伝毒性メカニズムと言えそうですというのがわかるのですけれども、ほかの分野の人がわかればそれでいいと思います。

○梅村座長 ここは酸化的なもの、活性酸素とかそういうものが関与してというような文はあえて抜かしてあるあたりは何か意味が。今、山添先生がおっしゃったような説明にしないで、直接的とか間接的という言葉に完全に置きかえてしまっていますね。別にそれでいいのですけれども、何か意味があったのかなど。少し詳しく、今、山添先生がおっしゃったように。

○山添委員 もう一つの言い方をすれば、アルミニウムとDNAの直接的な反応によるものではなくというニュアンスですね。そう書けば、よりわかりやすいかもしれないです。

○梅村座長 それはわかりやすいかもしれないですね。そうしたら、そのあたり、もうちょっといいですか。いや、もうこれでいいというのであればいいですが。

○山田専門委員 もう少し検討させていただきます。

○梅村座長 どうぞ。

○戸塚専門委員 それを追記することは可能なのですけれども、その前の遺伝毒性メカニズムという項目を新たに今回設けていると思うのです。そのメカニズムの中に、アルミニウムの遺伝毒性がいろいろ起こっているメカニズムを一々文献や参考資料を入れて、そこで説明しておいて、最終的にそのメカニズムを踏まえてまとめという形にまとめていて、

このまとめの中にも、上述の遺伝毒性メカニズムの云々という文言が入っているので、それで私はカバーできるのかと思っていたのですが、書いたほうが詳しいという御意見であれば、今、山添先生がおっしゃったような、アルミニウムが直接DNAに結合してとかいうような文言を入れて、直接的なというのではないというふうにも書くこともできると思います。

○梅村座長 多分、直接的と間接的のところがわかりにくいのかなと。そこに閾値がという話になってくるわけなので、そのあたりをもうちょっとだけ易しくといいますか、今、戸塚先生がおっしゃったように少し重複してしまうのかもしれないのですが、最小限にとどめていただいて、少し加えていただけると。

どうぞ。

○高橋課長補佐 例えば57ページの10行目の「直接的」の前に修飾していただくなど、御相談させていただきたいと思います。

○梅村座長 そのぐらいのつもりでいます。すみません。よろしくお願いします。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 私から見ると、57ページの12行目の「本調査会としては」の後の「添加物」から、その下の16行目の「考えられることから」までは、上のものをそのまま重複しているだけで、余計わかりにくくしているのかなという気がします。12行目からの「本調査会としては」のところは残したほうがいいのですかね。上で記載したことを短い言葉で書き直しているために、そこでまた直接的に何とかという話になってしまうのではないかと思うのですが、違うのですか。

○高橋課長補佐 確かにこの部分を見ますと、宇佐見先生の御指摘の点もあるかとは思いますが、食品健康影響評価を最後にまとめていただくときに、遺伝毒性についてはこのあたりを中心に記載していただくということも考えますと、この12～17行目のところの数行で、まとめのまとめというような形にさせていただくと大変ありがたいところでございます。

○梅村座長 これまでもまとめのところは、まとめで最後にもう一回まとめみたいな、まとめのまとめみたいになってはいたのですね。その最後のまとめのまとめが、最後の評価のほうにそのまま来るといような流れになっているので、そこも含めてもう少しだけ直していただいて、少し足してもらって、もし読みにくいところがあればもう少しだけ。重複は仕方ないということで、これまでもそのようにしてきましたので。よろしいでしょうか。

遺伝毒性のまとめのところ、遺伝毒性全体についてでもよろしいのですが、ここまでも何かありますか。よろしいですか。

それでは、次に、体内動態について、事務局から説明してください。

○治田係長 体内動態でございますけれども、16ページからでございますが、以前の御審議を踏まえまして、追記や修正を複数の箇所にていただいております。26ページの一番下

の「⑨」のDayらですけれども、こちらは以前「JECFA（2007）で引用（Priest（2004）」と書いてございましたが、前々回の御審議を踏まえまして、Dayらの記述として記載しております。

次の28ページの「⑩」でございます。29ページの四角囲みの一番下のところで松井先生から御意見いただいているのですけれども、書き方についてのものでしょうか、特に問題ないようでしたら、次回までに先生の御意見を反映させたものを用意いたします。

35ページを御覧いただければと思います。22行目から「㉔」で、これは前々回の御審議を踏まえまして、Priest（2004）の記述について、36ページにかけて記載したものでございます。こちらについて松井先生から御意見いただいております、このPriest（2004）ですとか、あとは37ページの松井先生の御意見の中に出てきますTaylorら（1998）、これは29ページの「⑩」の試験ですけれども、これらについて記載をもう少し足したほうがよいのではないかとということかと承りましたので、その点について御議論いただければと思います。

その下、37ページの「(4) 参考資料」のところですが、38ページの「①」の知見につきまして、松井先生から御意見いただきまして、「吸収率の値にほかの報告と乖離がある」と記載されていたのですが、全ての値に乖離があるわけではないのではないかとということで、「値の一部」というふうに修正をしております。

39ページの「② 吸収（ウサギ）」の知見は、前回の御審議を踏まえまして、新たに追加したものでございます。

40ページの「④ 分布（ラット）」も、Yokel（2002）を取り寄せまして、新たにそちらの原著を確認して修正したものでございます。

最後、43ページの10行目からが体内動態のまとめでございます。18行目以降、JECFA、EFSAの考え方が追記されており、また、43ページの34行目から先ほどのPriest（2004）を追記したことに伴いまして、まとめにも修正の記載を入れてございます。

また、44ページの2行目以降も以前の御審議を踏まえまして記載を追記しております。このまとめの記載についても御議論いただければと思います。

事務局からは以上です。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、16ページからなのですが、前半は余り審議する場所はないのですが、21ページの赤字で入っている10行目の文言は何でしたか。

○治田係長 以前の御審議で、このようなことも記載してはどうかということで記載したものです。

○梅村座長 初に出てきた文章ですか。

○治田係長 そうです。

○梅村座長 ここのあたり、伊藤先生、いかがでしょうか。これでよろしければいいのですが。

○伊藤専門委員 一応全て修正していただいたところは確認しておりますので、原著に当たって確認はできております。

○梅村座長 書きぶりもこれでよろしいですか。

○伊藤専門委員 よろしいかと思えます。

○梅村座長 石井先生、いかがでしょうか。

○石井専門委員 結構だと思います。

○梅村座長 ここは松井先生から御指摘いただいたところでしたか。下の四角囲みは松井先生の名前が書いてある。松井先生、ここ。

○松井専門委員 この書きぶりで結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

その後はずっと行って、26ページのDayらの報告ですけれども、ここは。

○治田係長 ここは以前の御審議で、当初「JECFA (2007) で引用 (Priest (2004))」と記載されていたのですが、よく確認して、Dayの記載ではないかということで修正をいただいたものです。

○梅村座長 わかりました。

松井先生から御指摘を受けたのですか。

○松井専門委員 Priest (2004) は総説だったですね。その内容が次の「⑩ 吸収 (ヒト)」のPriest (1988) らに書かれているものと、ここで新たに示されたDayらの報告から成る総説だったので、この総説の参照はやめて、それぞれ個々の論文を引用したほうがよろしい。特にDayの場合はその後でまた同じ文章が出てきていましたので、提案させていただきました。

○梅村座長 ありがとうございます。

伊藤先生、よろしいでしょうか。

○伊藤専門委員 大丈夫だと思います。

○梅村座長 石井先生も特に問題ない。

○石井専門委員 私もそれで結構だと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

その後は細かいところがあるだけで、35ページの22行目、体内動態レビューに関してですが、ここは伊藤先生にお聞きすればよいのですか。

○伊藤専門委員 今、お話がありましたPriest (2004) というのが総説で、そこにいろいろ情報がある中で、36ページの図1というキネティックモデルを引用していただきまして、その解析をした結果がその中に数字が書かれているのです。ヒト1例なのですから、5行目から書いてありますが、標識したクエン酸アルミニウムを静脈内投与して、体全体の放射能と排泄されたものだけからこれだけ細かい解析をしているようで、この各組織の値がどこまで信頼できるかというところはちょっと疑問に思うところもあって、中にもその

ような記載もちょっとありまして、ただ、骨にかなり蓄積をして、半減期も非常に長いところはこの図に描かれていますので、そのことを主張するといいますか、そのためにこの図があってもいいのかもしれないとは思っています。

尿中排泄のことが8~10行目に書いてあるのですけれども、尿中の排泄だけから体内への蓄積をきちんと評価できていないみたいなことも書かれていましたので、少し注意が必要かとは思いました。まとまりがなくてすみません。

○梅村座長 石井先生もそのあたりはどうなのですか。

○石井専門委員 これを見ていただくとわかるのですけれども、体内におけるアルミニウムの分布とか、 $T_{1/2}$ とか、そういったものに非常に大きな差がありまして、特に皮質骨に行きますと、そこに入っていったアルミニウムが非常に体内から出ていきにくいということがあります。単純に血液とか軟部組織あたりの動きだけを見てアルミニウムの体内動態を判断するのは間違える可能性があるということも含めて、こういった図を一応参考として出させていただくのはよろしいかと思っております。

○梅村座長 ちょっと怪しい部分がありつつも、出してしまっても大丈夫でしょうか。引用しているものを書いてあるので、大丈夫ですか。

○石井専門委員 一応、引用しておりますので、大丈夫だと思うのですが。

○梅村座長 松井先生、何か追加でありますか。

○松井専門委員 2点あります。後のほうのコメントなのですけれども、このモデルを使って時間積分を多分していると思うのです。それで50年間という積分をすると、ここに書いてありますように、血液に入る1日当たりの量の417倍蓄積するのだという、まずこの点が重要かと思えます。

ここでcompartmentによって動きが違ってしまっていて、皮質骨のものは50年間以降もどんどん増え続ける。ほかの画分では、ここにも書いてありますけれども、平衡状態に達する。このような組織によって動態が違うのだということも入れたほうが、より正確なのではないか。特に、この平衡状態に達するというのが重要です。ある程度までいくと、ばく露量が変わらなかつたらそれ以上は増えないが、その基になるのは、この図ではなくて、慢性的蓄積モードでこの図のデータを用いた計算を行うとそのようになるというような記述を入れておく必要があると考えて、コメントさせていただきました。それが第1点です。

第2点は、強制経口投与はだめかどうかということからこの議論が始まったと思います。確かにこの最後の部分で、とにかく平衡状態に達するのだからいいのかなと思ったのですけれども、細胞外液の半減期が1時間弱なのです。これは、血管に投与したデータですけれども、入ったものが速やかに代謝されてしまう。このセンターcompartmentからの各compartmentへの移行というのは、濃度掛ける速度定数になるわけですから、初めの血液の画分の濃度上昇低下が余りにも急激だと実際に使えない。ですから、強制経口投与はよろしくないというお話だったと思うのですが、ここに書いてありますようにTaylorの試験がございまして、これが引用されているのですけれども、これはヒトを使ってクエン酸ア

ルミニウムを単回投与した試験ですが、単回投与でも血中の濃度は5時間後くらいまで高い濃度を維持し続けるというデータです。

この試験で気になるのは、これは血中濃度で、血漿中濃度ではないので、当然血球中も入ってくるわけですがけれども、実際は投与してから血漿中濃度は早く上がりますけれども、血球中濃度は1.5日ぐらいで上がってくる。また、アルミニウム濃度も血漿中濃度のほうがずっと大きいので、このTaylorの実験でのアルミニウムの動きは血漿中濃度と考えていい。ですから、単回投与でも血漿中濃度はある程度高いレベルを一定期間維持し続けるので、強制経口投与でも外挿できるということをここに述べております。

○梅村座長 胃内からの吸収のスピードが血液に直接入れるのとは違うからということですか。

○松井専門委員 そうですね。強制経口投与の場合はかなりゆっくり吸収されていると考えていいと思います。

○梅村座長 先生がおっしゃっているのは、そのあたりをどこかに書き込んだほうがいいということですね。

○松井専門委員 そう思います。この議論を始めるときのきっかけが強制経口投与はだめというところだったので、この上の部分をコメントしました。後でよく読んでみると下の部分がありましたので、あえて書かなくてもいいかと思います。微妙で私にはちょっと判断できないので、御審議いただきたいと思います。

○梅村座長 伊藤先生、いかがでしょうか。

○伊藤専門委員 今おっしゃったTaylorの論文は、29ページの「⑩」の論文なのですがけれども、ここは吸収というところに書いてありますので、アルミニウムと比べてクエン酸のほうが最高濃度到達時間が早かったということで、クエン酸アルミニウムとして吸収されているのではないと判断した論文で、その論文に濃度推移として少し、3人だけなのですがけれども、測定した結果がありますので、吸収だけではなくて消失といいますか、血中濃度推移についてもこの論文を引用して書いておくことがいいかもしれないと思いました。

○梅村座長 それは、今、このレビューの中に入れ込むのではなくて、それとは別にもう一回この論文を引っ張って、どこで書くとおっしゃいましたか。

○伊藤専門委員 同じ論文をいろいろなところに書くというのは、私はちょっとわかりにくくなるので、本当は論文ごとにまとめるほうがいいとは思っているのですがけれども、構成については、すみません、今すぐには思い浮かばないです。

○梅村座長 石井先生、何か御意見ございますか。

○石井専門委員 今、伊藤先生がおっしゃったように、そういったデータがありますので、具体的にどこにそういった内容を入れ込むかということについては、ちょっと考えさせていただいでよろしいでしょうか。

○梅村座長 入れること自体は特に異論はございませんか。

○石井専門委員 そうですね。入れること自体はよろしいかと思えます。

○梅村座長 もう一つ、最初に松井先生から提案のあった37ページの四角囲みの一番下の部分ですね。この扱いについてはいかがですか。

松井先生、これはこのレビューの中にこれを書き込んだほうが良いという御意見ですね。

○松井専門委員 これは36ページの5～10行目に書いてある文章を修文したものです。ですから、まずこのモデルでは直接的にはわかりません。このモデルを積分してわかるのだということを書いておかないと、このモデルの説明にはならないと思ひまして、このような文案をつくらせていただきました。

○梅村座長 そうすると、レビューと書いた中での前のページの23行目から次のページの10行目までずらずらと日本語が書いてありますけれども、これはあくまでもこの図の説明をしているのだということですか。

○伊藤専門委員 この図については5行目からですね。約というのは、これは多分500 Bq以上かと思うのですが、クエン酸アルミニウムを静脈内投与した結果からこのモデルができたということで、余り詳細が書いていなくて、先ほども言ったのですが、各組織をはかったわけではないようですので、そこからどこまで言うべきなのかというのは、確かに総説の中にこの文章はあるのですが。

○梅村座長 この図は載せるほうが良いのですよね。というか、こんな図が載ると、素人的に見ると教科書レベルな感じがして。

○伊藤専門委員 これは多分言いたいことは、ここに書いてある $T_{1/2}$ が全て言いたくて、先ほど松井先生もおっしゃった皮質骨で1万日とか、その数字を見せるための図だと思っているのです。

○梅村座長 それを記述ではなくて絵にしたほうがわかりやすいですか。というか、 $T_{1/2}$ もみんなヒト1例にと書いてある中での数字ですね。そこをぱっと図で見るとインパクトが結構あるので、どうなのでしょう。私は門外漢なのでわかりませんが。

○伊藤専門委員 確かに、この速度定数でしょうか。この箱と箱を結んでいる数字までを全て載せるためには表とかではやりにくいので、図でないととは思ひのですが、そのあたりの信頼性がなかなかこの総説の記述だけから余り判断がつかないといひますか、どこまでこの数字に意味があるかと思ひてしまうのもありまして、迷っているところなのです。

○梅村座長 皮質骨で非常に半減期が長いのだみたいな情報としてはすごく重要なことが多分入っているのでしょうかけれども、数値としてこうやってヒト1例における数値を出すことがいいのかどうかということもありますね。そのあたりはもう一度御検討いただいでよろしいでしょうか。

○松井専門委員 そうですね。そうさせていただきます。

○梅村座長 松井先生の四角囲みの下の文章をどこに入れ込むか、あるいは入れないかはわかりませんが、入れ込むのであればみたいなあたりも、松井先生も加わっていただいで、この部分は少し検討してください。

最後になりますけれども、43ページ、体内動態のまとめというのをつくっていただいたのですが、ここは伊藤先生、御説明いただけますか。

○伊藤専門委員 これもたしか前回も既に取り上げて、少し書き加えていただいたぐらいだったかと思うのですが、特に34行目からのところが今の図に当たるところです。

○梅村座長 18行目からの赤くなっているところは。

○伊藤専門委員 これは初めてでしたか。

○梅村座長 事務局、何か。

○高橋課長補佐 補足させていただきます。

18行目からの記載は、JECFAやEFSAが投与経路による違いを示唆しているとの点でございます。一方で、調査会としては、44ページの6行目になりますが、投与経路や摂取源による差の影響は小さいとまとめていただいておりますので、JECFAやEFSAの考えと御判断が異なるところがあります。したがって、そこの前置きとして書かせていただいております。

○梅村座長 石井先生、何かありますか。

○石井専門委員 私は、ちょっとコメントさせていただいたのは、44ページの3行目のところなのですが、先ほど見ていただいた皮質骨における半減期が非常に長いということがありましたので、半減期が長いということからも蓄積する可能性がありますので、それについて一言触れさせていただいたということが44ページの2行目以降に書かれています。

以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

松井先生。

○松井専門委員 先ほどPriestのところでも御審議いただきましたけれども、その結果次第なのですが、それをやはりここに反映するものだったら記載したほうがよろしいということですね。

○梅村座長 45ページの四角囲みのところですか。

○松井専門委員 上の部分です。

○梅村座長 わかりました。

そのあたりはどうでしょうか。ほかの先生方でも、何かこのまとめのところでも御意見があれば。今のところ、まだどこを修正するという具体的な話にはなっていないのですが、このままでよければもちろんいいのですが、Priestのところの文章が、先ほどの図のままでいくのか、あるいは記述する形にするかという部分もありますし。どうぞ。

○山添委員 36ページの図のところなのですが、何かインパクトが強過ぎるという御意見もあったのですが、わかりやすいのはわかりやすいですね。だから、記述としては、例えば「アルミニウム保持のバイオキネティックモデル」と書いてあると、もうエスタブリッシュされたモデルかと思ってしまうので、「バイオキネティックモデルによる試算

例」というような文章を入れていただければ、あくまでも試算だということがニュアンスでわかればいいのではないかと思いますし、松井先生がおっしゃっていただいたように、この蓄積のモードでやるとどうということが数値的には出ますよというのは、まとめのところにでも入れていただくと非常にありがたいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにこのあたりでコメントございますか。

一応この図はこのままで、少しタイトルを変えようということと、あと、松井先生に御提案いただいた、この図表から出てくる、それから計算した結果というのはまとめのところで記載したほうがいいという御意見をいただきました。

ほかにございますか。どうぞ。

○石塚専門委員 非常に細かいところなのですが、40ページの12行目のYokelらの文献なのですけれども、JECFAではたしか2005と書いてあるので、脚注に一言残したほうがいいかと思いました。

○梅村座長 2002年が本当なのですけれども。

○石塚専門委員 2002年になっているのですけれども、JECFAの引用自体は2005と確かに書いてあって、しかも文献が載っていないという状況なので、一応脚注のほうに。

○梅村座長 文献が、どれがどれだかわからないということですか。

○高橋課長補佐 これはYokel（2002）のみを参照して御審議いただいたとしても評価書としては問題ないかと思ひまして、JECFAの引用ということは削除させていただきました。

○梅村座長 後ろのJECFAの引用は消えてしまう。

○高橋課長補佐 引用を残したほうがいいということでしょうか。

○石塚専門委員 いえ、JECFAの引用としても消すのであれば全然問題ないです。

○梅村座長 問題ないです。

○高橋課長補佐 では、今の案のとおり削除させていただきます。

○梅村座長 わかりました。

ほかにございますか。まとめのところも含めて、体内動態全般でも構わないのですが、少しスピードを上げて、細かい点の確認をしないで進んできていますけれども、よろしいですか。何かお気づきの点があれば。どうぞ。

○伊藤専門委員 今の40ページのところなのですけれども、33行目に「ラットとヒトにおける取込み機序の差異についての知見が不十分であり」、事務局からの問い合わせのところでまだ回答ができていなかったのですけれども、これは脳内への移行の話だったかと思ひますので、訳しにくい英語かとは思ひますけれども、そこは削除していただいて、ラットからヒトへの外挿が難しいということだけでもいいかと思ひたのです。

○梅村座長 よろしいですか。それで特に問題ありませんか。

○山添委員 脳内移行ではない。

○伊藤専門委員 41ページにも書いてあるのですけれども、半減期とかの測定方法がラッ

トとヒトで違ったりということと、Allometric Scalingについて、まだ確定していないとか、知見が十分ではないということで、結果的には外挿が難しいということで、その部分だけでもいいかなと思ったのです。

○山添委員 了解しました。

○梅村座長 よろしいようでしたら、そのようにさせていただきます。

ほかにございますか。よろしいでしょうか。

時間にもなっておりますので、その他、ございませんでしょうか。

それでは、今回、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をこれまでにしたいと思います。

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、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。

○治田係長 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 よろしく申し上げます。

全般を通じてでも結構ですけれども、何かございましたら、お願いします。どうぞ。

○石井専門委員 大変細かいことで恐縮なのですが、例えば投与量とかそういったものの記述の有効数字がかなりばらばらで、1桁ぐらいもあれば5桁まで記述しているものもあつたりしますので、その辺は統一していただいたほうがよろしいのかなという気がいたします。

○梅村座長 文献に従っているのではないですか。

○高橋課長補佐 現在、それぞれの文献に従って記載しておりますが、全体へ影響がありますので、どうしたらよいものでしょうか。

○石井専門委員 幾ら何でも、例えば109ページの256.72 mg/kg 体重/日というような数値は全く非現実的といいますか、ちょっといかがないものかという気がいたします。当然、もとの文献の記述に従っていると思いますが、その辺は考えていただいたらよろしいのかなという気がいたしました。

○梅村座長 今後の検討。一応、文献の記述は文献どおりに記述しているので、見た目はすごく不自然な部分がありますね。そのあたり、ちょっと問題提起していただいたということで、今後の整理とさせていただきます。よろしいでしょうか。

○石井専門委員 そうですね。よろしく願いいたします。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。どうぞ。

○塚本専門委員 塩化アルミニウムなのですが、63ページの下のほうの四角囲みに

濃度のことについて、水和物がどれだけついているかは関係ないみたいな記載をしているのですけれども、ちょっと調べると、塩化アルミニウムは水和物と無水和物で全然違うもののようなので、もともと水和物を使ったのか、使っていないのかという記載が、水和物と書いてあるものもあるのですけれども、書いていないものもあって、アルミニウムの濃度ということでは水がどれだけかは関係ないかもしれませんが、使ったものということに関しては違うもののようなので、その辺は区別したいかと思います。

○梅村座長 わかりました。ありがとうございます。

この反復投与のところについて、わかる情報を入れ込んでくれるということですか。よろしく願いいたします。

○高橋課長補佐 今の点ですが、63ページの3行目に「硫酸アルミニウムカリウム12水和物」と記載した上で、換算値については、水和物の分は除いた分子量換算でよいということでしょうか。又は、3行目の記載はそのままでいいということでしょうか。

○塚本専門委員 硫酸アルミニウムカリウムがどうかはわからないのですけれども、塩化アルミニウムに関しては、水和物と無水和物で全然違うもののようなので、そちらを確認したほうがいいかと思います。

○高橋課長補佐 各アルミニウム化合物それぞれに水和物や無水和物が存在しておりますので、さらに、水和物もいろいろな種類がある場合もありますので、わかるものは原著に従って記載することも考えていたのですが、アルミニウムへの換算に関しまして、塚本先生から御意見をいただいて、このようにしております。今のところ、例えばこの試験で申しますと3行目には、「水和物」とあるという情報は記載していないのですけれども、必要であれば物質名のほうには「水和物」と記載します。一方、換算はこのままでいいということによればそのようにさせていただきます。さらに、塩化アルミニウムの場合に限って水和物かどうかを記載すべきということでしょうか。

○梅村座長 やはりそれも先ほどの石井先生の話ではないのですけれども、投与のところの場所は、文献に記載のある化学物質の名前をそのまま記載したほうがいいのではないですか。それをアルミ換算するときには、それはもちろん今おっしゃっていたことでいいと思うのです。まさか塩化アルミニウムだけの話ではないですよ。ほかのはわからないけれども、少なくともそこに違いがあるのだから、全体もそのように記載を正確にしたほうがいいということではないのですか。水和物の部分まで。少なくとも1つは違うものがあったわけなので、まさかそこだけ変えるわけにもいかないというか、わからないわけですからね。違うか違わないかわからないけれども、少なくとも1つは違っていたわけですね。

○高橋課長補佐 この点につきましては、アルミニウムとしての換算値が変わってきますので、分子量にどの数値を使うかが非常に重要であると思っております、事前に御相談させていただいております。物質の名称としては、水和物であることが確認できれば記載できますが、文献によってはどういった形態の物質を使ったかわからないものもあります。ただ、わからないものをそのままの記載にしますと、一見、水和物でないように見えてし

まうという点もございます。

○梅村座長 不明とかとしてしまえばいい。

○高橋課長補佐 不明なのか、本当に水和物ではないのか、わからない場合もあります。

次に、投与量をアルミニウムとして換算する場合に、原著に水和物と書いてあったとしても、水和物の分を除いた分子量を使えばよいのか、水和物まで含めた分子量を使うのかについても論点でございまして、今はこのような記載にしておりますが、本来どうしていくかというのは全ての試験に関係することと存じます。したがって、物質名としては水和物であっても、換算値は水和物の分子量を外した形で換算するという点でよろしければ、そのようにしたいと思います。この点につきまして、御意見がございましたら、いただきたいと思います。

○梅村座長 何かお知恵のある方、いかがでしょうか。通常、塚本先生が最初に想像していたように、違わないだろうかと、毒性が違うという意味ですね。

○塚本専門委員 はい。

○梅村座長 なので、思っていたのだと思うのですがけれども、1つの例としては違うものがあるという中で、どのような記載でいくかということなのではございますけれども、何か御意見ございますか。どうぞ。

○佐藤専門委員 例えば63ページの川崎らはミョウバンというものを使っていて、川崎らの文献を見ると、ミョウバンに化学式があつて、そこに水が入っている。そうすると、その3%を水を含む分子量で割ってアルミニウムを掛けないと、当然含量が違ってきますねということ。

○梅村座長 高橋さん、それはそれでいいですね。

○高橋課長補佐 佐藤先生の御指摘のとおり、川崎らについては、文献で $24 \text{ H}_2\text{O}$ とされておりまして、アルミニウムと対比すれば12水和物ということになりますが、換算する際には12水和物の分子量を外した形で換算すべきとのことですので、今の案は先生方からのご指示によりそのようにしております。

○梅村座長 換算というのは。

○高橋課長補佐 3,000 mgという数値について、硫酸アルミニウムカリウムとしての量か、硫酸アルミニウムカリウム12水和物としての量かどちらの量として扱うか、との点につきまして、今の案では、313mgに換算する際に水和物を除いた分子量で換算しております。具体的には、下の脚注25にあります、分子量を258.21として、3000に258.21分の26.98を掛けたら313になりますので、そのように換算しております。その際に、水和物の水の分の分子量は入れていません。

○梅村座長 でも、餌をつくるときには、その12水和物の重さをはかって餌にまぜているんですね。

○高橋課長補佐 その点は、塚本先生からお願いできればと存じます。

○塚本専門委員 論文中にfinal concentrationという形で書いてあれば、水和物を使って

いても水を除いて計算して、通常はそうだと思いますけれども、それでアルミニウム量で濃度を出していると思うのですが、塩化アルミニウムの場合に6水和物と無水和物では全然化学構造が違うので、塩化アルミニウムに関しては分けて考えないといけないかなという意味です。

○山添委員 塚本先生、多分、小計が違うのだと思うのですが、実際には飲水とかで投与しますね。あるいは消化管に入ってしまったときに、アルミニウムとしてのイオン化をしていけば基本的にイオンとして、アルミニウムの酸化の陽イオンとして扱えるのであれば余り区別する必要はないという考えもあるのですが、その辺はどうなのか。

○塚本専門委員 ちょっと口で説明できないので、後でまたこれを一緒をお願いします。

○梅村座長 では、ちょっとペンディング。よろしいですか。いまいち私がわかっていないみたいなのだけでも、今ここで結論を出せなさそうなので、とりあえずは次回もこのスタイルでいくことにして、一度事前に話がもしできれば、解決できるのであればそれでもいいのですが、そんなことでいいですか。

○山添委員 多分、そんな複雑な問題ではなくて、塚本先生に見せていただいて、その辺のところから判断できると思うので、それは事前にできると思います。

○梅村座長 では、事前にお話ししていただいて、どんな方針で行くのが正しいのかというあたりをサジェスチョンいただければと思いますので、それに沿って次回以降は、このままかもしれないですし、そのあたりは事前の相談でまとめていければと思います。よろしいでしょうか。

ほかにございますか。よろしいでしょうか。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163回「添加物専門調査会」は8月31日木曜日14時から開催させていただきます。よろしく願いいたします。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第162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。