

食品安全委員会添加物専門調査会

第6回会合議事録

1. 日時 平成16年3月24日(水) 13:59~15:39

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 香料 イソブタノールに係る食品健康影響評価について
- (2) 香料 プロパノールに係る食品健康影響評価について
- (3) 香料 イソプロパノールに係る食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

(専門委員)

福島座長、井上専門委員、今井田専門委員、大野専門委員、西川専門委員、
林専門委員、吉池専門委員、山添専門委員

(専門参考人)

太田参考人

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、小泉委員、見上委員

(事務局)

村上評価課長、宮寄評価調整官、坂本課長補佐

5. 配布資料

資料1-1 イソブタノールの概要

資料1-2 イソブタノールを添加物として定めることに係る食品健康影響評価につ
いて

資料2-1 プロパノールの概要

資料2-2 プロパノールを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について

資料3-1 イソプロパノールの概要

資料3-2 イソプロパノールを添加物として定めることに係る食品健康影響評価につ
いて

- 資料 4 意見聴取要請の概要
- 資料 5 - 1 グルコン酸亜鉛に関する追加資料
- 資料 5 - 2 追加関連論文（グルコン酸亜鉛）
- 資料 6 追加関連論文（2, 3, 5, 6-テトラメチルピラジン）

6. 議事内容

福島座長 定刻より少し早いですが、これから第6回の「食品安全委員会添加物専門調査会」会合を開催いたします。

本日は、江馬専門委員と三森専門委員が欠席との連絡を受けております。

本日の議題であります、イソブタノール及びプロパノールに係る食品健康影響評価について、参考人として、東京薬科大学の太田先生に御出席していただいております。太田先生は農薬専門調査会の専門委員でもございます。よろしくお願いいたします。

それから、食品安全委員会からは、寺田委員長と小泉委員にオブザーバーとして御出席していただいております。

見上委員 私も出席させていただきます。1時間ほどで失礼します。

福島座長 すみません。よろしくお願いいたします。

それでは、本日の会議のスケジュールにつきまして、お手元の資料「第6回食品安全委員会添加物専門調査会議事次第」を御覧いただきたいと思います。事務局から資料について説明をお願いいたします。

坂本課長補佐 資料1 1は「イソブタノールの概要」という資料でございます。

資料1 2は「イソブタノールを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について」という資料でございます。

資料2 1は「プロパノールの概要」、資料2 2は「プロパノールを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について」という資料でございます。

資料3 1は「イソプロパノールの概要」、資料3 2は「イソプロパノールを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について」という資料でございます。

なお、資料3 2につきましては、本日御欠席の江馬先生から事前にコメントをいただき、内容を修正したものを本日お配りさせていただきます。

資料4は「意見聴取要請の概要」というものでございます。

資料5 1は「グルコン酸亜鉛に関する追加資料」という表題のものでございます。

資料5 2は「追加関連論文（グルコン酸亜鉛）」でございます。

資料6は「追加関連論文（2,3,5,6-テトラメチルピラジン）」という資料でございます。

なお、資料1 1、2 1、3 1、5 2、6の添付資料及び論文本体につきましては、大部になりますことなどから、傍聴の方にはお配りしておりません。資料につきましては、委員会終了後、事務局で閲覧できるようになっておりますので、必要な方はこの会議終了後

に事務局までお申し出いただければと思います。不足の資料等ございますでしょうか。

福島座長 よろしいですか。

それでは、議題の1「香料 イソブタノールに係る食品健康影響評価について」、これから審議していただきます。事務局から説明をお願いいたします。

坂本課長補佐 御説明に先立ちまして、イソブタノールにつきまして、提出された資料中に、林先生がデータの作成のアレンジに関係された資料が含まれておりますことを御報告いたします。

福島座長 そうしましたら、林先生は退出ということになりますけれども、変異原性に関して、林先生の御意見は必要と思いますので、その関係部分については私どもの方から林先生に御意見を求めるときのみ発言していただくという形で御出席していただくという形にしたいと思いますが、よろしいですか。

また、当該資料を含めました遺伝毒性に関しまして、最初に御紹介いたしました太田先生にも御意見を伺いたいと思いますので、よろしくをお願いします。

事務局、資料の説明についてお願いします。

坂本課長補佐 それでは、資料1 1、1 2に基づいて御説明させていただきます。

資料1 1は、厚生労働省が整理されました概要でございます。資料1 2は、資料1 1に基づいて事務局でまとめた資料でございます。基本的には資料1 2に沿って御説明させていただきます。

イソブタノールは、果物や野菜などの香気成分として食品に天然に含まれていることで知られるほか、酒類、パン類、そういった加工食品にも一般に含まれる成分でございます。欧米では清涼飲料、キャンディーなどさまざまな加工食品において香りを再現するために添加されているということでございます。

「背景等」でございますが、前回御審議いただいた香料同様、このものは国際的に汎用されている香料でございます。評価資料がまとまったということで当委員会の方に食品健康影響評価が依頼されたものでございます。

4番の「安全性」のところでございますが、遺伝毒性につきましては、細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャニーズ・ハムスターCHL/IU細胞を用いた染色体異常試験ではS9mixの有無にかかわらず陰性であったということでございます。ラットへの胃内投与による骨髄細胞染色体異常が報告されておりますが、その詳細は報告されておられません。その実験方法及び結果の解釈には不備があると考えられるので評価の対象とすることはできないとされております。なお、細菌を用いる復帰突然変異試験では、E.coli(大腸菌)のデータがない点、in vivoの評価可能なデータがない点など、データセットは完全なものではございません。

2ページに移ります。反復投与試験に関しまして、ラットへの3か月間反復投与試験において16,000 ppm投与群の雄2匹に睾丸萎縮が観察され、2匹の動物に精細管の変性とライジヒ細胞の過形成が報告されておりますが、他の雄に同様の影響がみられなかったことから、

本物質とはほぼ関係のない影響であると結論づけられております。NOAELは16,000 ppm(1,450 mg/kg 体重/日)と考えられております。

ラットへの13週間経口反復投与試験において1,000 mg/kg 体重/日投与群に運動失調が観察されており、この試験の結果からNOAELは316 mg/kg 体重/日とされております。

「発がん性」につきましては、ラットへの経口投与による試験で発がん性に言及する報告がございますが、詳細が不明であり、かつコントロール群のデータや生存期間などからみて、発がん性の懸念を惹起するものではないと考えられるとされております。

内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらないということでございます。

「摂取量の推定」でございますが、JECFAのPCTT法に基づく米国及び欧州における1人1日当たりの推定摂取量は、それぞれ290 µg及び530 µgということでございます。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられますが、既に認可されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度という情報がございませうことから、我が国での本物質の推定摂取量は290～530 µgと想定されております。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量が意図的に添加されたものの600倍という報告もあるということでございます。

安全マージンの算出でございますが、13週間反復投与試験のNOAEL316 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量、それと日本人の平均体重から出る推定摂取量から、安全マージンは28,727～54,483ということでございます。

構造クラスにつきましては、本物質の代謝産物は生体成分で、それらは二酸化炭素と水に代謝されまして、尿中及び呼気中に比較的速やかに排出されるということで、クラスIに分類されております。

「JECFAにおける評価」でございます。JECFAでは、1997年に飽和脂肪族の非環式分岐鎖一級アルコール類、アルデヒド類、酸類のグループとして評価され、クラスIに分類され、想定されます推定摂取量が290～530 µg/ヒト/日ということで、クラスIの摂取許容量1,800 µg/ヒト/日を下回ることから、香料としての安全性の問題はないとされております。

我が国の安全性評価法に基づきますと、本物質はクラスIに分類されまして、生体内において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられ、13週間の反復投与試験の無毒性量から計算されました安全マージンが28,727～54,483ということで、適切な安全マージン1,000を大幅に上回っております。想定される推定摂取量もクラスIの摂取許容値を超えていないということでございます。

事務局からの説明は、以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの説明に基づきまして、これから詳細に審議していきたいと思っております。先生方からの訂正ないし御意見をいただきたいと思っておりますが、まず、このイソブタノールですが天然に含まれているということなんです、資料1-2の1、2、3のところまではよ

ろしいでしょうか。

そうしたら、4番の「安全性」に入りたいと思います。まず、遺伝毒性ということなんですが、陰性ということであります。このところで林先生、太田先生、何か御意見ございますか。太田先生の方から先にお願ひできますか。

太田参考人 この資料1 2の遺伝毒性のところに書いてありますように、細菌を用いた復帰突然変異試験は陰性だったということで、下から2行目のところから、細菌を用いる復帰突然変異試験では、E.coliのデータがないということが書いてありますけれども、このイソブタノールの資料を拝見させていただいたところ、引用されている文献の3番の方です。ページにいたしますと、22ページですね。こちらに慈恵医大のデータがございます。これを見ますとページで行きますと、26ページでよろしいかと思いますが、菌株が6種類あって、この中にはWP2 uvrAという大腸菌株が入っております。ということで、この大腸菌のデータがないという記載は適切でないと思いますので、そのところを訂正した方がよろしいかと思ひます。

福島座長 このデータはそれで陰性となっているんですか。

太田参考人 はい。陰性となっておりますので、大腸菌も含めて復帰突然変異試験はすべて陰性であり、最高用量も5 mg/plateで特に問題ございません。ということで、遺伝毒性のところの復帰突然変異試験で菌株がたくさん書いてございますけれども、このところにWP2 uvrAという大腸菌株と、もう一つ、TA1538というサルモネラ菌株、この2つを追加していただければよろしいかと思ひます。

福島座長 わかりました。事務局よろしいですか。

坂本課長補佐 はい。

福島座長 では、そのように訂正いたします。

太田参考人 それで、チャイニーズ・ハムスターを用いた染色体異常試験はガイドラインどおりにやってございまして、結果は陰性で特に問題ございません。ということで、2つのin vitroの試験が完璧に陰性でございますので、アルキルアルコールという物質であることを考えれば、in vivoの試験が特にやっていないということが問題になることはないと思ひます。そういうことで、遺伝毒性に関しては陰性ということで特段問題ないかと考えております。

福島座長 ありがとうございます。

林先生はどうでしょうか。

林専門委員 今、太田先生がまとめてくださいましたので、特に追加はございません。

福島座長 ありがとうございます。

そうしますと、in vitroのデータだけですが、変異原性に関しては陰性であると。したがって遺伝毒性はないだろうというふうに解釈するということであります。よろしいですか。

反復投与の方は何かございますか。よろしいでしょうか。NOAELが16,000 ppmということ

であります。それは Wistar 系の 3 か月の反復投与試験の話です。

それから、次の 2 つ目の実験は、これは何系だったのですかね。西川先生、わかりますか。今井田先生、わかりますか。マイナーなことですけれども、そちらの方では 316 mg/kg となっております。後でここも調べて系を文章中に入れておきたいと思います。

もう一つ、これもマイナーですけれども、字句の訂正だけで、上から 3 行目の「ライジヒ」を「ライディッヒ」と変えていただきたいと思います。

発がん性も懸念がないだろうということでもあります。よろしいでしょうか。

西川先生、どうぞ。

西川専門委員 まず、発がん性のことからですが、投与した用量が 0.2 ml/kg という、体重当たりでしょうけれども、これでは濃度がわからないと実際の投与量は不明であるというふうにとれます。要するに用量がわかれば換算できると思うので、そうした方がいいと思いますし、さもなければ、こういうあいまいな記載はむしろ削除した方がわかりやすいかなと思います。

福島座長 西川先生が言われますのは、発がん性に関してですね。お聞きいたします。どうぞ。

西川専門委員 今のところを補足しますと、0.2 ml/kg というのは通常使う表記ではないので、もしこれを使うとしたら濃度がわからないと実際の体重当たりの用量はわからないと思います。その辺わかれば正確に書いていただきたいし、さもなければ、これは削除した方がいいだろうというのが私の意見です。

福島座長 その経口投与試験の括弧の中を削除という意味ですか。

西川専門委員 そうですね。確認できない場合は。

福島座長 わかりました。

大野専門委員 これは原液をそのまま投与したのではないのでしょうか。

西川専門委員 そうですか。そうしたら、これはどんなふうに換算できますか。

大野専門委員 mg に直すとすると比重を知らないといけないですね。

西川専門委員 さっき濃度と言いましたけれども、原液であれば比重の情報を加味して計算しないといけないのではないかと思うんですね。

大野専門委員 それは事務局でできるのではないのでしょうか。

坂本課長補佐 事務局で原典を確認してみます。

福島座長 お願いします。

西川専門委員 それから、ちょっと前に戻って申し訳ないんですけども、反復投与試験の最初の試験。Wistar 系ラットを使った実験の引用文献が 5 番ということになっているんですけども、これはよく読んでみましても 2 匹に精巢の萎縮があったとか、その 2 匹の動物に組織学的変化があったというような記載はないんです。したがって、これは同じ実験に基づくデータと推測されますが、別の報告書などから参照した文章と思われるので、そちら

の文献も追加すべきではないかと思います。

福島座長 文献5のレファレンスに載っているんですか。

大野専門委員 資料5に精巢は出てきますね。

西川専門委員 ですから、問題にしたのは2匹ということです。数値で2という数字が出てこないということなんです。

坂本課長補佐 ここはもともとの資料1 1の方の表現をそのまま写しているところもありますので、事実関係を確認いたします。

福島座長 西川先生、そうしますと今の問題はNOAELの方に影響が及びますか。

西川専門委員 2つ目の試験の方のNOAELの方が低いですから、影響はないと思います。

福島座長 問題ないですね。わかりました。

今井田先生、どうぞ。

今井田専門委員 発がん性の一番最後のところで、IARC、ECBの情報があって、発がん性の評価はなされていないという表記になっているんですけども、この添付資料の62ページのところで「この実験に関してWHOは実験の詳細な情報の欠如」云々とあって「発癌性のアセスメントには不十分な実験であるとコメントしている」ということですので、これは発がん性の評価はしていないのではなくて、発がん性のアセスメントに不十分な実験であるというコメントを出しているのので、この表記をもう少し正確に書いた方がいいのではないかと思います。

福島座長 NTPでもそうですかね。

今井田専門委員 NTPの方はわかりませんが、少なくとも、これは「WHOは」という意味はIARCという意味とは違えますかね。

坂本課長補佐 IARCとWHOは一応分けて書くべきと理解したんですが。

福島座長 WHOというのは結局IARCのことでしょう。WHOそのものではあまり評価していませんね。ですから、今、今井田先生が言われるところ、これは結局IARCがこういう不十分な実験であると評価しているということになるんですね。

今井田専門委員 私はそのように理解しました。

福島座長 要するにWHOというはIARCと一緒にですから。そうすると、あとこのところで今のIARCについては今のような表記にして、あとECB、EPA、NTPで発がん性の評価はされていないということでもよろしいですかね。

坂本課長補佐 そうしますと、ここのIARCを削除すればよろしいのでしょうか。

福島座長 IARCは発がん性のアセスメントには不十分な実験であると評価しているというのを、この上の方へ入れていただければいいと思いますね。

今井田専門委員 私もそう思います。

福島座長 どうぞ。

西川専門委員 今のWHOとIARCが同一と考えていいかどうかは確認した方がいいと思いま

す。IARCで発がん性の評価をしていないというのは恐らくそうでしょうけれども、WHOがしていないかどうかは、また別の問題ではないかという気がします。

福島座長 そうですか。一応、確認してください。

坂本課長補佐 事務局で、まず不十分な実験と評価したのが何であったかというところを確認いたします。先生方にはその確認ができたところを御報告して、その際に修正案をお示しするという事で整理させていただきます。

福島座長 わかりました。いずれにしても、この問題になっているデータは確かに投与も週2回ということで、現時点で発がん性の有無を判定するには無理な論文であると思います。全体を見て遺伝毒性もないというようなことも加味すると、発がん性は否定していいだろう、発がん性の懸念を惹起するものではないと考えるということはいいのではないかと思います。よろしいですか。

どうぞ。

大野専門委員 反復投与のところの4行目辺りからなんですけれども「本物質とはほぼ関係のない影響であると結論づけられる」と言っていますけれども、この根拠として10匹いるうち2匹しか出なかったということなんですけれども、これは最高用量です。そうしますと最高用量で10匹のうち2例しか出ていないからといって、それだけの理由で本物質と関係のない影響であるということはあまり言わないと思います。ほかに根拠があれば、例えば、コントロール群でも同様の変化が同程度の頻度で認められるとか、より高用量では認められないとか、そういうことがあれば本物質の関係のない影響であると結論しても良いかもしれません。ここはちょっとそういう文章が足りないのではないかなと思います。元の資料5の53ページのところが対応する部分だと思いますが、「occurred sporadically in control and/or animals treated with MEP」と書いてあり、コントロール群でも認められるという表現があります。それを入れれば本物質とはほぼ関係のない影響であると言えると思うので、どこかに、「他の雄に同様の影響が認められなかったこと、また、対照群でも認められたことから」と入れたらどうかと思います。

福島座長 対照群にも認められる変化だということですね。この実験では認められていないんですね。

大野専門委員 西川先生に伺った方が。

西川専門委員 確かにそう書いてあるのですけれども、何匹かということは一切出てこないで、判断が難しいところです。

大野専門委員 要するに、確認してからということですかね。

福島座長 わかりました。そうしたら、こここのところで、もしこれを毒性として取ったとしたら、4,000 ppmになってきますね。それでもこのもののNOAELは変わりませんですね。そうしたら、こここのところは一度確認するというにしたいと思います。

坂本課長補佐 いずれにいたしましても、2匹との御指摘もありましたので、場合によっ

ては2匹を取った形での文章の整理になるのか、2匹の根拠がわかれば2匹のある文章とするか、原典をもう一度チェックいたします。

福島座長 お願いします。

それでは、次に行きます。4番の「その他」のところはよろしいですか。次は5番の「摂取量の推定」、6番の「安全マージン」、その辺りはどうでしょうか。安全マージンも非常に高い値が得られております。7番の「構造クラスに基づく評価」ですと、クラスIに分類されるということでありまして。8番の「JECFAにおける評価」では、クラスIの摂取量を下回ることから、香料として安全性の問題はないとしているということでありまして。

あと、日本の安全性評価法。これは前回、参考資料として出たと思えますが、それに基づく評価法ですと、ここに書いてありますように「クラスIに分類され、特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。13週の反復投与試験の無毒性量から高い安全マージンが得られており、適切な想定される推定摂取量はクラスIの摂取許容値を超えていない」という評価をされております。その辺りまでのところについては御意見ございますか。よろしいですか。

吉池先生、どうぞ。

吉池専門委員 摂取量の推定のところは、既に許可されている香料については欧米諸国と同程度というようなことが一つの根拠となっています。米国、欧州の290 µg、530 µgというのは参考になると思うのですが、この幅として「290~530」という示し方に少し違和感を覚えます。「米国、欧州で推定される摂取量と同程度である」ぐらいの表現の方がふさわしいと思えますが、いかがでしょうか。

福島座長 今の5行目のところの表現を変えるということですね。よろしいですか。そこ、どうでしょうか。「我が国の本物質の推定摂取量は、欧米の推定摂取量とほぼ同程度であると想定される」ということですか。

どうぞ。

坂本課長補佐 ここで数字を出しませんと、先のマージンの計算のところとかがありますので、表現の問題のみならず、その推定の数字をベースに評価しているところがございますので、数字を出さないとちょっと先の組み立てができないように思うのですが。

福島座長 吉池先生、どうぞ。

吉池専門委員 こういう区間幅を示す場合は、何らかの誤差の範囲があり、信頼幅といった意味合いが感じられてしまいます。米国のシナリオでいくと290 µg、欧州のシナリオでは530 µgということで、ミニマム・シナリオとマキシマム・シナリオの推定をしている訳です。そういう形でその後の計算は進めていいと思うのですが、ここである推定値の誤差の幅を示しているような印象を受けるので、何かよい表現はないのかなと申し上げました。

坂本課長補佐 安全の側を取るといっているのであれば、その大きい方の値だけを取るという割り切りはあるかと思えますけれども、今回の場合ですと欧米での大きい方の値を取れば530ということになります。幅があるとそういう誤解が生じるということであれば、いずれにし

てもマージンは大きく取ったところでとりあえずみるのだという考え方に立つのであれば、そういうやり方もあろうかとは思いますが、前回、御審議いただいた品目の報告のまとめにも響きますので、統一的にやっておいた方が良いと思います。前回の方も併せて、やり方が決まれば、それに従って直すことにしたらよろしいのではと思います。

福島座長 吉池先生、確かに米国は 290 μg 、欧州は 530 μg という数値ですね。それをここに生かして、それで先生が言われるのは「～」というような表現がよくないということですね。そうしたら、今話を生かすということから、こういうことはどうなんですか。「290 と 530 μg の範囲内と想定される」というような。

吉池専門委員 私も表記上、少し違和感があっただけですので、この数値の「～」ということではなくて、表現だけを少し工夫して同じことを言っていたら良いと思います。

福島座長 もう少しその表現を考えていただけますか。

坂本課長補佐 わかりました。前回のも統一的にそういう形で直したもので、また御相談させていただきます。

福島座長 吉池先生、前回の方ももう一度見ていただけませんか。現段階では一応そういう審議内容という形で、ここはとどめたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、このイソブタノールに係る食品健康影響評価に関しまして、審議のとりまとめをしたいと思います。審議を行いました結果、本物質を食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられるということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

それでは、審議結果を食品安全委員会に報告したいと思いますが、御了解ください。

(「はい」と声あり)

ありがとうございます。そうしますと、本件に関する評価の報告書を作成して委員会に報告することにいたします。評価の報告書の原案の作成は私どもの方に御一任いただきたくと思います。本日の審議の結果を踏まえ、報告書に新たに盛り込むべきということも入れまして、先生方また後日でも結構ですので、盛り込んでいただきたいということがありましたら、事務局の方に御連絡いただきたくと思います。よろしく願いいたします。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

では、今後の進め方につきまして、事務局の方から説明していただけますか。

坂本課長補佐 論文の確認とか、それに伴う表現の確認とかがございますが、そういったものも含めまして、評価の報告書の案を座長の御指示に従い作成いたします。それができ次第、その確認を先生方をお願いいたします。御確認いただきました報告書につきましては、委員会に報告した後、ホームページ等を通じて広く意見等の募集を行う予定でございます。

いただいた意見等についての対応はまた座長と御相談させていただきたく存じます。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、次にプロパノールに係る食品健康影響評価について審議したいと思います。事務局の方から説明をお願いいたします。

坂本課長補佐 御説明に先立ちまして、こちらの方も提出された資料中に林先生が作成に関与された資料が含まれておりますことをまず御報告いたします。

福島座長 それでは、林先生にお願いですが、先ほどと同じような立場で御審議に参加していただきたいと思っております。お願いいたします。

坂本課長補佐 それでは、資料2 1、2 2に基づきまして、御説明いたします。

資料2 1は、厚生労働省が整理されました概要でございます。

資料2 2は、資料2 1に基づいて事務局でまとめた資料でございます。基本的に資料2 2に沿って御説明いたします。

プロパノールはフルーツ様の香気を有しまして、果実等の食品に天然に含まれている成分でございます。欧米では清涼飲料、キャンディー等、さまざまな加工食品に香りを再現するために添加されております。

「背景等」につきましては、先ほどのイソブタノールと同様でございます。

4の「安全性」のところに参ります。遺伝毒性につきましては、細菌を用いた復帰突然変異試験、ハムスター培養細胞を用いた姉妹染色体分体交換試験、小核試験が行われておりますが、いずれも陰性ということでございます。

ラットへの胃内投与によります骨髄細胞染色体異常が報告されておりますが、その詳細は報告されておらず、実験方法、結果の解釈には不備があると考えられるので評価の対象とすることはできないとされております。

2ページ目に参ります。

「反復投与」につきましては、雄ラットへの飲水投与での4か月間の試験がございます。わずかな体重増加抑制がみられたということですが、肝臓への変化等はなかったということで、NOAELは60 mg/kg体重/日と考えられております。

「発がん性」につきましては、ラットへの経口投与試験で発がん性に言及する報告がございますが、詳細は不明であり、かつコントロール群のデータや生存期間などからもみて、発がん性の懸念を惹起するものではないと考えられるとされております。

その他、内分泌かく乱性を疑われる報告は見当たらないということでございます。

「摂取量の推定」につきましては、我が国での摂取量の推定ということで、420あるいは2,700 µgという値が想定されております。米国では食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は意図的に添加された本物質の1,500倍であるという報告もございます。安全マージンの算出につきましては、4か月間の反復投与試験成績のNOAEL60mg/kg体重/日と

想定されます推定摂取量 420 μg あるいは 2,700 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、こちらと平均体重で割って算出されます推定摂取量との比較で、安全マージンとしては 1,111~7,142 が得られております。

「構造クラスに基づく評価」としましては、本物質の代謝産物は生体成分ということ等から構造クラス I に分類されております。

JECFA では、1997 年に評価され、クラス I に分類されております。想定される推定摂取量が、1,800 $\mu\text{g}/\text{ヒト}/\text{日}$ というクラス I の摂取許容量を上回る可能性はあるけれども、本物質または代謝物が完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため、香料として安全性の問題はないというふうにされております。

3 ページでございます。我が国の評価法での評価でございますが、この物質はクラス I に分類されて、生体内において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられるということ、安全マージンは、1,111~7,142 ということで適切な安全マージンとされます 1,000 を上回っておりますが、本物質の想定される推定摂取量につきましては、クラス I の摂取許容であります 1,800 $\mu\text{g}/\text{ヒト}/\text{日}$ を上回る可能性がございます。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、御審議をしていただきたいと思いますが、まず 1 番の「はじめに」から 3 番まではよろしいですか。

無いようでしたら、4 番の「安全性」のところに入りたいと思います。まず「(1) 遺伝毒性」ですが、陰性という結果が得られておりますが、太田先生、このところで何か御意見ございますか。

太田参考人 最初に書いてあります、TA100 を用いて最高用量 6,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ と書いてありますけれども、データの方を見ますと、これは 1,000 μmol で分子量計算しますと、多分 60,000 μg ではないかということになりますけれども、これは引用文献を見ますと、そのところでネガティブだったというデータがなくて文章だけあります。ですから、これは評価するには適切ではない資料かもしれません。

これは 19 ページに書いてあるんですけども、19 ページを見ていただきまして。

「DISCUSSION」というところのすぐ上のところ、3 行目のところにこのプロパノールの変異原性のことが書いてありますけれども、1,000、また 1,000、そして 100 μmol と書いてある。これもミスプリントかと思うんですけども、1,000 が 2 つ重複します。ということでこれだけの記載ですので、これで変異原性がないというのもちょっと信用できないという意味ではなくて、使えるデータではないかと思えます。しかし、この試験は資料 12 の方で TA100 株を含んで通常のガイドラインで決められた試験菌株を使いまして、最高用量 5 mg まで使って実験をしております、これで全く変異原性ないということが明らかになっております。

それから、ハムスターの培養細胞を用いて、*in vitro* で姉妹染色分体と小核試験、染色体異常試験をやっておりまして、これも陰性であります。こちらの場合、*in vivo* の試験とい

うのはございませんけれども、*in vitro*の試験で2つともきれいにネガティブであることから、*in vivo*の試験が必要とは思われません。

最後のところに、ラットに経口投与した骨髄細胞の染色体異常の試験というのが資料の6を引用して載っておりますけれども、確かに評価資料2-2に書いてあるように実験方法がよくわからないということと、データを見ましても、資料の50ページになりますけれども、テーブル1というところが該当のデータでありますけれども、コントロールだけはゼロでほかのものが全部2~3ぐらいということで、とても信じられないデータですので、これは評価の対象から外すということは適切かと思えます。ということで、この資料2-2に書いてあります、この評価案でよろしいかと思えます。

福島座長 ありがとうございます。そうすると、太田先生、全体として評価は陰性であるということは認める。しかし、記載の内容をちょっと変えた方がいいということでよろしいですか。

太田参考人 そうですね。最初にTA100を用いた試験のところはあまり評価の対象にしない方がよろしいかと。

福島座長 そうしたら、次のTA98、TA100、ここにもTA100がまた出できますね。

太田参考人 ですから、この括弧のところの「TA100」というところから「並びに」までを取ってしまえばよろしいかと。

福島座長 次のTA100というのはどうですか。

太田参考人 それは入れておいていいです。それで、陰性だったことの引用として資料の12だけを使っていたら、2の方を削除して。

福島座長 わかりました。それではよろしいですか。

どうぞ。

山添専門委員 今のTA100の件なんですけれども、確かに太田先生がおっしゃるように、この論文の中に実際のデータがないんですね。ただ、文章としてはこの文章は読み方によるんですけれども、私はn-プロパロールは100 $\mu\text{mol}/\text{plate}$ でいいのではないかなと思うんです。そうすると、ここの表示の6,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ で一応当たっているのではないかなと。

太田参考人 1,000の方は。

山添専門委員 後ろに *respectively* と入っていますので、そうするとn-プロパロール100に相当します。

太田参考人 誤解していました。

福島座長 山添先生はそうすると、これはむしろ生かしておいたらどうかということですね。

山添専門委員 数値的には合っています。ただ、生のデータは、これが総説ですのでないんですが、一応総説を信用するとすると、それでよろしいかと思えます。

福島座長 そうすると何かちょっと回りくどいですが、先ほどのTA98以降、陰性だったと。

また、TA100 を用いた最高用量 6,000 陰性との記載をする文献があるという形で入れるかです。

林先生、この辺りどうなんでしょうか。全体的なコメントとして。

林専門委員 私はこのままでもいいかと思ったんですけども、今の御意見はごもっともだと思いますので、もう少しその辺がわかるような表現にしておいた方が後で誤解を生まなくていいかと思います。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、できる限り正確に記載するという事で対応したいと思います。全体としては陰性という評価でいいでしょうということでもあります。

「(2) 反復投与」「(3) 発がん性」。まず反復投与の方ですが、ございますか。どうぞ。

今井田専門委員 この表記の仕方だけなんですけれども、反復投与でこの記載があるんですけども、これは文献番号が7番の文献を引用していると思うんですけども、ここに表記されていないのでおいた方がいいかと思います。

福島座長 西川先生、どうぞ。

西川専門委員 引用文献の番号が抜けているということですが、61 ページから1つ論文があって、もう一つは65 ページから別の文献が添付されていますけれども、もし、これが2つとも引用されているのであれば、2つの番号を引用していただきたいと思います。

福島座長 そうすると何番と何番ですか。

西川専門委員 7番とすると、7番、8番ということになって、以下1つずつずれるということになると思います。

福島座長 事務局、そこの辺り整理しておいていただけますか。

西川専門委員 中身のことを質問してよろしいでしょうか。

まず、この実験というのが雄だけを使った、普通の試験ではないということに加え、2行目に肝臓において変化はみられなかったという記載があり、肝臓だけを対象にした実験である可能性があるのではないかと、つまり、肝臓以外のほかのところは最初から見ることがなかったというふうにも考えられますので、その辺ちょっと確認しないと、この試験のみをもってNOAELを出すというのは問題があるのではないかと思います。

福島座長 わかりました。今、西川先生が指摘される7番と8番の文献で全体的な毒性的な変化に至るデータはありますか。文献上どうなんでしょうか。確かに今、西川先生が言われるように、いわゆる90日の試験というものは要求されております。そこから無毒性量は求めるということになっています。その意味からすると、この実験は肝臓だけみている試験ではないかと。そうすると評価に値するデータかどうかということでもあります。

西川先生、その辺りどうですか。反対に先生にお聞きしてあれですけども。

西川専門委員 コピーの状態が悪くて、途中で読むのをあきらめようかなと思っていると

ころなんですけれども。

福島座長 そうしたら、今のここのところはやはり重要なポイントだと思いますので、もう一度事務局の方できちんと整理していただいて、私の方でも調べたいと思います。そういうことでよろしいですか。

坂本課長補佐 1点、先生が先ほど、65ページからは別の論文という御指摘でしたが、これを見ますと元文献のページが180、181と連番なので、雑誌の表紙を後に付けるがために付いているものようです。181ページはメソッドで切れていますので多分、表題を見ましても違うと思いますので、表紙を付けるがために1ページ入ったものと思われませんが、確認いたします。

福島座長 今井田先生もここのところ、もう一度きちんと整理しておいていただけますか。

今井田専門委員 わかりました。

福島座長 「発がん性」の方はどうでしょうか。

どうぞ。

西川専門委員 これも先ほどと同じで、0.3 ml/kg という表記はまずいので、原液を使っているのであれば、比重から換算した通常の mg/kg という表記に改めていただきたいと思います。

福島座長 わかりました。事務局、この点の検討もお願いいたします。結論として発がん性の懸念を惹起するものではないと考えられるとされているということでもあります。

ここのところでもやはり IARC、ECB、EPA と出てきますが、今井田先生、この辺のところ検討していただいてどうだったでしょうか。この表記でよろしいでしょうか。

今井田専門委員 わかりませんが、多分これは前のとそろえるべきものと思います。

坂本課長補佐 前のは手元に資料がなかったのですが、こちらの方は今、手元にある資料を見てみますと WHO の中にあります、IPCS というところが出している文書の中の表現ですので、IARC では多分なく、化学物質の評価をしているセクションの方のコメントだと思います。先ほどの方はもう一度確認いたします。

福島座長 ここではそうするとむしろ WHO と一緒にしておいた方がいいということですか。

坂本課長補佐 どの表記が正確なのか、WHO の更に下の IPCS 等まで書いた方がいいか等は事務局で確認いたします。

福島座長 それは書いた方がいいですね。そうでないと、この IARC との混同が起こると思います。4番はその他、見当たらないということでもあります。今のそこまでの安全性のデータはよろしいでしょうか。そうすると、反復投与のところでもう一度きちんとした NOAEL の根拠を記載するということが対応したいと思います。

「(5) 摂取量の推定」「(6) 安全マージンの算出」。そのところではどうでしょうか。摂取量が米国とヨーロッパで大きな差、2,700 µg と 420 µg と大きな差があるんですね。ここの辺りもちょっと気になるところですが、そうすると我が国での推定摂取量。先ほどの

吉池先生の意見もありました、この 420~2,700 µg という書き方がいいのかという問題も出てきますし、実際に我が国での推定摂取量はアメリカ型なのかヨーロッパ型なのかと。可能性としてどちらかだと思うんですけれども、吉池先生、どうでしょうか。

吉池専門委員 座長のおっしゃいますように、420 と 2,700 という大きく違うもので推定の幅の話が出てきてしまうのですが、「おおよそ」の推定であるという記載が必要です。そうしたときに先ほどの整理にもつながりますけれども、この表現を 420~2,700 µg という数字で示すのではなく、後の推計上はそういうふうにしていかなければいけないと思いますが、例えば、「おおよそ 420 µg から」は平仮名の「から」で「2,700 µg の範囲にあると想定される」とここで一回説明しておき、その後は 420~2,700 µg という数字を使っていくとこのようなケースにも対応できるのではないかと思います。

福島座長 わかりました。要するに前置きを置くということですね。今の点、よろしいですか。

そのほか、ございますか。ただ、これは実際問題、これだけの幅がありますと、これ日本では可能性としてどうだろうというような文献的なことからでも調査できますか。

坂本課長補佐 日本がこの先どうなるかはまず難しいと思いますが、やれるとしたら欧州とアメリカの使用実態の違いみたいな情報が何かあるかどうか、調べても出てこない可能性があるとは思いますが、そういうことを調べてみるというやり方はあるかと思います。

福島座長 そうしたら、その使用実態を一応、可能なら調べていただきたいと思います。6 番の安全マージンはよろしいでしょうか。一応、安全マージン 1,000 は超えております。どうぞ。

大野専門委員 反復投与のところを見直すということで、これは申し訳なかったんですけども、反復投与で 60 mg/kg 体重/日というのはちょっと根拠がよくわからなかったんですけども。60 mg/kg 体重/日とする根拠ですね。

福島座長 無毒性量のですか。60mg と考えられているという。

大野専門委員 データをここの部分、見直すときに一つチェックしてほしいんですね。というのは、私が計算したら、どうしてもそういう値が出てこないの。ただ、非常に字が小さくてつぶれているので、どこかで読み違えているのかも知れません。テーブル 1 の表だけ見るとプロパノールの摂取量というのは私の計算だと 3 mg/kg ぐらいになってしまうので、かなりデータが違うので、ちょっと後で見直していただければありがたいと思います。

坂本課長補佐 確認いたします。

福島座長 お願いいたします。

7 番、8 番、よろしいでしょうか。5、6 とずっと引っかかってくる場所ですけれども。それから、9 番、我が国における安全評価に基づく評価というのですが、この辺りのところで、これはこれでいいにしましても、やはり私としては実際の先ほど、ちょっとくどいですがアメリカと欧州のこの違い。そこから、それでは日本はどちらの形になるだろうかという

ことが知りたいと思うのですね。我が国の安全評価法のところですが、安全マージンは適切な安全マージンとされる 1,000 を上回るということや摂取許容量ですね。そこにも引っかかってくる。そういうところから、いわゆるこの評価において前回の参考資料 2 という、こういう評価でもってやっておりますけれども、もう一方ではケース・バイ・ケースというようなことでもって評価するという考え方も入れておりますので、それに向かって議論するということについて、もう少し基礎的なデータを私としては必要ではないかなと思っております。

そのほか、先生方から御意見いただくとありがたいんですが。大野先生、その辺りどうですか。曝露という面からみて。

大野専門委員 すみません。

福島座長 要するに、あとこの結論になっていきますけれども、今日のこれだけのデータでもって我々は評価できるかどうかということに係ってくるわけです。今、評価していいかどうかということです。

大野専門委員 反復投与のデータを見直してみて、結果が十分だったらよろしいと思うんですけれども、その結果がこの結論に出るみたいな感じで安全マージンを 1,000 を上回るということですね。

福島座長 わかりました。そうしたら、ほかに御意見ございますか。ないようでしたら、2点。1点は、反復投与のところのデータの確認ということが1点。もう一点は、この適切な安全マージン 1,000 を上回るということの問題です。その2点をもう少しクリアにするということが適切だと思いますので、このことを事務局の方できちんと整理していただいて、再審議という格好にしたいと思いますが、よろしいですか。

坂本課長補佐 先生、確認でございますが、反復投与データの見直しは、元文献その他確認させていただきます。それから、今おっしゃっていたもう一つは摂取許容量のお話で、要は欧州とアメリカの実態がどうかということと、今の試算では 420~2,700 μg ということで、クラス I の摂取許容量 1,800 が間に挟まっているが、日本はどの辺になるかということが議論できるようなデータをできる範囲で集めるという御指示ということでよろしいですか。

わかりました。

福島座長 それでは、この案件に関しましては再審議することにいたします。

そのほかに関しまして事務局の方から御説明ございますか。

坂本課長補佐 本件につきましては、今の御指示のデータ等を集めまして、資料ができ次第また先生方に御連絡いたします。

福島座長 わかりました。では、お願いいたします。

それでは、次の案件に入りたいと思います。3番目は、イソプロパノールですね。イソプロパノールについて御審議いただきたいと思っております。

では、事務局の方、お願いいたします。

坂本課長補佐 それでは、資料に基づいて御説明させていただきます。本日、御欠席の江馬先生から事前にコメントをいただきまして、資料3 2につきましては先生方にお送りしたものを修正した点もございますので、その点も含めて御説明いたします。

資料3 1は先ほど来同様、厚生労働省の方で作成されたものでございます。

資料3 2は、資料3 1に基づいて事務局でまとめましたが、先ほど申し上げましたとおり、江馬先生からの御意見もありましたので、資料3 2はそちらを既に反映させております。基本的に資料3 2に沿って御説明いたします。

イソプロパノールは、アルコール様の香気を有するもので、果実、野菜、乳製品、酒類等の食品に天然に含まれているものでございます。欧米では、清涼飲料、キャンディーなど、さまざまな加工食品に香りを再現するために添加されております。

「背景等」につきましては、先ほどの2品目と同様でございます。

「安全性」に関するところでございますが「遺伝毒性」については、細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣CHO細胞を用いた前進突然変異試験は陰性というところでございます。

また、マウスの腹腔内投与におけるin vivo骨髄小核試験は陰性ということでありまして、ラットへの胃内投与による骨髄細胞染色体異常が報告されておりますが、その詳細は報告されておらず、実験方法、結果の解釈には不備があると考えられ、評価の対象とすることはできないとされているということでございます。

2ページでございます。「反復投与」に関しましては、Wistar系ラットで12週間の投与試験で1,280 mg/kg体重/日以上以上の投与群で肝重量等の増加が認められております。腎臓へも影響があったということでありまして、肝臓及び腎臓への影響につきましては、本物質または代謝物アセトンによる酵素誘導等のため、また、腎臓の方につきましては雄ラットに特有の α_2u -グロブリンに関係したものと考えられております。NOAELにつきましては870 mg/kg体重/日と推定されております。

「発がん性」に関しまして、IARCでは、ヒトと実験動物で発がん性に関して十分な証拠がないため、グループ3「ヒトに対する発がん性については分類できない」というところに分類されております。

繁殖試験、催奇形性試験のところでございます。ラットへの強制経口投与の繁殖試験の結果、親動物では1,000 mg/kg体重/日で肝臓への影響等がみられております。500 mg/kg体重/日以上以上の投与群でも肝比重量の増加がみられております。児動物では1,000 mg/kg体重/日投与群で生後4日までの低体重、それから、500 mg/kg体重/日以上以上の投与群で保育中の生存率の低下がみられ、親及び児動物に対するNOAELは100 mg/kg体重/日と考えられるということでございます。

この辺につきましては、江馬先生からのコメントで修正しております。したがって、資料3 1と3 2では、この辺の記載は相当異なっております。

SDラットとNZWウサギの器官形成期強制経口投与の催奇形性試験では、ラットで800 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で母動物の死亡、胎児体重低下が観察されております。ウサギでは480 mg/kg 体重/日群で母動物の死亡、体重増加抑制及び摂餌量の減少がありますが、胎児への影響は観察されていないということでございます。ラットにおける母体毒性、発生毒性のNOAELは400 mg/kg 体重/日、ウサギにおける母体毒性のNOAELは240 mg/kg 体重/日、発生毒性のNOAELは480 mg/kg 体重/日と考えられるということで、ラット、ウサギで催奇形性は認められていません。

内分泌かく乱性を疑わせる報告はないということでございます。

「摂取量の推定」というところでございますが、米国と欧州での推定は9,900 µg と99,000 µg という値でございます。欧州の香料工業会での報告では、欧州での使用実態は香料としての使用のみならず、担体溶剤としての使用とか宗教上の理由によるエタノールの代替品としての使用分も含まれていると考えられるということでございまして、正確には認可後の追跡調査による確認が必要ということは当然でございますが、我が国での推定としては米国と同程度の9,900 µg と想定されるということでございます。なお、アメリカでは、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の0.7倍程度といった報告もございます。

安全マージンにつきましては、2世代繁殖試験成績のNOAELが100 mg/kg 体重/と、推定される摂取量、アメリカの値をベースにしたものなどから計算しますと、安全マージンは505が得られるということでございます。

「構造クラスに基づく評価」は、このものは生体成分で、酸化代謝物（アセトン）、またはそのままの形で呼気中及び尿中に、あるいはグルクロン酸抱合によって尿中に比較的速やかに排出されることから、構造クラスIということでございます。

JECFAの評価でもクラスIに分類されております。想定される推定摂取量はクラスIの摂取許容値を上回るものの、本物質またはその代謝物が完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるということで、香料としての安全性の問題はないとされております。

我が国の評価法に基づきますと、先ほど申し上げましたように、安全マージンは505ということで、適切な安全マージン1,000を下回っております。また、本物質の推定摂取量はクラスIの接写許容値1,800を超えているということになります。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、審議をお願いしたいと思います。1番～3番はよろしいですか。

4番の「安全性」に入ります。まず「遺伝毒性」ですが、これに関しまして、陰性ということですが、これは林先生、どうでしょうか。

林専門委員 ここは、また太田先生の方から何か追加があったらお願いしたいんですけれ

ども、細菌を用いた復帰突然変異、in vivoでのチャイニーズ・ハムスターの細胞を用いた突然変異試験はともに陰性であったということです。それで、染色体異常を指標とした試験がin vitroでは行われていないんですけれども、in vivoで十分高用量まで試験した骨髄の小核試験が行われておりまして、これは陰性の結果でございました。ここでこの資料の訂正をお願いします。4行目の「また、マウス(ICR、雌雄各3匹)」とありますけれども、これは5匹の間違いです。それは原文で確認いたしました。

また、その次の行の「(350, 1173 mg/kg 溶液)」とありますけれども、更にその上の用量が一つ試験されております。別試験にはなっているんですけれども、2,500 mg/kgでも試験されており、それでも陰性の結果になっております。このところをまとめますと、in vitroでの遺伝子突然変異試験がすべて陰性であるということと、in vivoの骨髄小核試験が陰性であることを考え合わせると、問題となる遺伝毒性はないものと考えられるというふうになるかと思えます。

福島座長 太田先生、ございますか。

太田参考人 一つだけ修正というか、細菌を用いた復帰突然変異試験がこれは3つやっただございまして、資料4を見ますとここに書いてある菌株以外にも、あとTA1538株とTA97株というのがやっております。こちらの方は全部で8菌株やっておりますけれども、最高用量が10 mg/plateまでやっておりますので、その辺りも記載しておいた方がよろしいかと思えます。

福島座長 では、記載の追加をお願いいたします。結論としては陰性ということによろしいですね。

「(2) 反復投与」の方はいかがでしょうか。

どうぞ。

今井田専門委員 まず、非常に細かい表記の点で申し上げますが、2行目の1,280 mg/kg 体重/日でコンマの位置が1,200でコンマを打っているんですけれども、その前の段階のところで「0, 870」というふうにそこでコンマを打っているんですね。同じようなコンマなので、何か工夫をしていただけないかなと思えます。

坂本課長補佐 点とコンマの使い分けをいたします。

今井田専門委員 よろしく申し上げます。細かいことで申し訳ありません。

内容の点ですけれども、まず重量で肝重量、精巣重量、腎重量、副腎重量の増加が認められたのは1,280 mg/kg 体重/日以上ということなんですけれども、データを見ますと確かにこの表記で問題はないと思うんですけれども、1,280 mg/kg 体重/日以上で認められているのが肝臓と腎重量なんですね。副腎は後ろの2つの用量、だから1,680 mg以上ですし、精巣は最高用量群だけの有意差がついているんですね。だから、この表記の仕方は分けた方が明瞭ではないかなと思えます。

それから、ついでなんですけれども、腎臓の硝子滴の形成等のところで「雄特有の 2u

- グロブリン」という表記があります。その2つ上の行のところで「肝臓及び腎臓重量の増加は本物質又は代謝物（アセトン）による酵素誘導のため」という表記があります。肝臓に関してはこれで問題がないと思うんですけども、腎臓重量に関しましては、この α_2u -グロブリンに関連したものであるということで説明がつくかと思うんです。あえて酵素誘導を腎臓重量の増加のところに持っていかなくてもいいのではないかと思うんですが、いかがでしょうか。

福島座長 そうですね。ですから、ここの辺りの記載の整理をお願いしたいと思います。西川先生、どうぞ。

西川専門委員 細かいことについてはですけども、 α_2u -グロブリンは、今井田先生が読まれたとおりで μ というのは間違いですので、小さい u に直していただきたいと思います。

福島座長 そうですね。

坂本課長補佐 失礼しました。

福島座長 山添先生、何か。

山添専門委員 私も同じことを思ったんです。

大野専門委員 論文自体間違っています。

福島座長 この論文自体が。

無毒性量が 870 mg/kg 体重/日ということについてはよろしいですか。

それから「発がん性」の方はどうでしょうか。これは IARC ではグループ 3 ということになっております。よろしいですかね。

4 番の「繁殖試験」「催奇形性試験」。ここについて御審議をお願いしたいと思います。江馬先生の方から、NOAEL は 500 ではなくて 100 であるというような御意見を事前にいただきまして、訂正されております。そのところについて先生方よろしいですか。まず、これを 100 に変えていいかどうかということですが。

私もこれはちょっと見まして、江馬先生の言われるように確かに肝臓、腎臓の重量ですか。その辺り。

坂本課長補佐 238 ページです。

福島座長 238 ページですね。肝臓、腎臓よりか肝臓の重量ですね。それが 500 のところで有意差が付いております。増加しているということがあります。

その点から言いますと 100 だろうと思うんですが、JECFA の方はそうとっていないのですね。私としては非常に気になる場所なんです。

論文を見ましても文章中でも 1,000 でいろんな変化が出たというような表記はして、500 という表記は全然出てきていないんですね。ただ、テーブルのところには有意差を持った上昇がみられるということになっています。ここの辺りが非常に、JECFA の方での議論と江馬先生のコメントの NOAEL の取り方との間に差があるということでありまして。その点について、先生方どう思われますか。何か御意見ございますか、西川先生。

西川専門委員 今のところありません。

福島座長 ほかにございますか。山添先生は何か。

山添専門委員 さっと見たら確かに江馬先生のおっしゃるように 500 のところでの有意差が、しかもドーズのリレーションシップがあって、500 で出ていますからね。江馬先生のおっしゃるのも納得できるところかなというふうに思いますけれども。

西川専門委員 JECFA で 500 のところを取らなかった理由として、これは自分勝手な推測ですけれども、有意水準が 5 % なので取らなかった可能性があります。

大野専門委員 その辺、かなり迷うことがあるんですけれども。というか、私の考え方とほかの人の考えは違うことがあってあれなんですけれども、JECFA の方は絶対重量と比重量と両方有意差が付かないと取らないんですかね。今までの経験でそういうことはありませんか。

西川専門委員 常にそういうことではないと思うのですけれども。

大野専門委員 そうですか。

福島座長 そのほかによろしいですか。

そうしたら、まず、ここで私から提案したいんですけれども、今日、江馬先生が欠席ですので、もう一度、江馬先生が出席可能なときにこのことに関しては審議するというので、このところ、まず江馬先生の御意見をしっかり聞いて、そして要するに JECFA の方の取り方と我々の無毒性量の取り方のところをきちんと整理していく必要があると思うんですね。今、大野先生が言われるように、絶対重量と相対重量と両方を加味して向こうは判断しているのではないかというようなことなんですけれども、その辺りは調べることができますか、事務局。

坂本課長補佐 多分、無理だと思います。そこら辺まで細かいことだと、むしろこれまで JECFA とかに御出席の先生方に聞いて回るくらいしか調べようもないのではないかと思います。オープンになっているレポートでそのような記載は多分ないと思いますし、ちょっとそこは調べても出てこないのではないかなと思います。

福島座長 わかりました。いずれにしても、これは後に安全マージンに非常に大きな影響を及ぼすんですね。ですから、ここはきちんと我々として慎重に審議したいと思います。したがって、この「繁殖試験及び催奇形性試験」のところに関しましては再審議したいと思います。あとはもう御意見だけを伺っていきますが、すべて引っかかってきますので、考え方の整理ということも含めて、5 番目の「摂取量の推定」から 9 番までのところで今、御意見だけでも何かありましたら、いただきたいと思います。

どうぞ。

西川専門委員 これは幾つかのところではハードルが越えられていないということですが、アセトアルデヒドのときに議論したように、生体成分に完全に代謝されて、それが生理的範囲を超えていないものであるということも一つの要件ではあると思います。つまり、それに

基づいて JECFA では評価されているわけですから、そういうことを今からでも検討してもいいのではないかという気もするのですが。

福島座長 西川先生が言われるのは、いわゆるこの評価方法のところにその生体成分に代謝され、そしてそのレベルが生理的範囲を超えないというようなものに関しては、総論的に我々として一定の方針を今から決めておいた方がいいのではないかという御意見ですか。

西川専門委員 そのとおりです。しかも、それに基づいて JECFA で評価されているわけですから。

福島座長 その点について、どうでしょうか。それは一定の評価方法だと思います。しかし、今、西川先生の言われたことに関しては、これは非常に重いと思うんですね。それが要するに最初の香料の審議に入る前にケース・バイ・ケースで行きましょうというようなところの範疇の一つでもあるわけなんですね。そういうことから含めまして、今、提案がありましたので、これがいい機会ですので、先生方、考えておいていただきたいと思います。これは坂本さん、この件、またできるだけ早急に案件として出すことはできますね。

坂本課長補佐 はい。今までのところ、事務局の作業として特に大きいお話しは出ていなかったと思いますので、必要であれば、例えば次回ということも可能だとは思いますが。

福島座長 わかりました。今の点はどうでしょうか。先生方、考えておいていただいて、これはいずれにしても、やはりチャート式には行かないと思うんですね。この問題に関しては。ただ、西川先生の言われるように、それであっても一定の線は一応出していくのも、この委員会の在り方かなとは思いますが。そうで行くのか、やはりケース・バイ・ケースという形で行くのかということをお先生方、考えておいていただきたいと思います。

どうぞ。

井上専門委員 ずっとさっきから疑問に思っていたことをお聞きしたい。どなたかおわかりになったら教えてください。

「摂取量の推定」のところで最後の辺のくだりで「意図的に添加された本物質」という表現があって、イソプロパノールの場合は 0.7 倍とか、前回のプロパノールの場合には 1,500 倍であるというふうにありました。この「意図的に添加された本物質」というのは例えば、イソプロパノールの場合、どういう量を指すんですか。

坂本課長補佐 基本的には香料あるいは添加物として添加されている量ということと、あと食品中にもともと含まれている物質の量との比が出ていたという理解ですが。

井上専門委員 そうしたら、先ほどは 1,500 倍ものものが自然に摂取している。しかし、この場合には 0.7 倍程度しかないというふうに理解しなさいということですか。

坂本課長補佐 はい。

井上専門委員 ありがとうございました。

福島座長 よろしいですか。そうしましたら、このイソプロパノールに関しましては、江馬先生が出席可能なところでもう一度再審議するというにしたいと思います。

それでは、事務局の方、何かほかにございますか。

坂本課長補佐 この件につきましては、次回の日程のときに江馬先生の日程だけは確実に
おさえた上で議題を調整せよという御指示と理解しましたので、その辺を踏まえて対応いた
します。

福島座長 ありがとうございます。

あと、案件として「その他」、事務局お願いできますか。

坂本課長補佐 それでは、2点ばかりございます。

まず、資料4でございますが、3月4日にステアリン酸カルシウムにつきまして、これを
新たに添加物として指定することについて、厚生労働省から意見が求められました。事務局
で整理でき次第、このものにつきましても御審議をお願いすることになりますので、どうぞ
よろしくお願いいたします。

資料5 1、5 2、6でございます。こちらの方は前回、御審議いただきましたグルコ
ン酸亜鉛につきまして、動物試験成績等、要請者から追加資料の提出がございました。また、
資料6につきましては、2,3,5,6-テトラメチルピラジンにつきまして、代謝、尿中排泄に関
する点を調べるようにという御指示で調べましたところ、この論文がありましたので、これ
らの資料は既に先生方に送付させていただいてはおりますが、本日、資料としてお配りして
おります。

また、こちらのグルコン酸亜鉛と2,3,5,6-テトラメチルピラジンを含めまして、前回御審
議いただきまして結論が出た4品目につきましては、報告書の案の御確認を現在お願いして
おりますので、先生方には調査会をまたぐ日程になってしまって、誠に申し訳ございませ
んが、報告書の案の方につきまして、何かございましたら事務局まで御連絡いただきたく、ど
うぞよろしくお願いいたします。

福島座長 ありがとうございます。そのほか、専門委員の先生方から御発言ございますか。
どうぞ。

西川専門委員 資料5 1について、これは追加資料ということなのですが、表2の一番
下を見ますと、NOAELとかLOAELの算出の方法みたいなことが書いてあるんですが、ヒトの
感受性を10倍として算出してというやり方は間違っていますので、きちんと指導していただ
ければと思います。

坂本課長補佐 そちらの方はグルコン酸銅のときに一応こういうような形で仮にやってみ
るとこういう値になるという仮定を置いて、一応それまでの審議の経緯でそういうことをや
ってみたらという話があったということで要請者がやっていたということで、亜鉛について
も今回、前回の御議論があったので一応、銅に合わせてやってみたといった以上の意味はな
いということでございます。

西川専門委員 私が今、指摘したのは、NOAELとかLOAELというのは、実験の数値そのも
のを書くべきであって、10倍をかけるのは間違いということですよ。

福島座長 西川先生が言われるのは、NOAELという言葉を使うなということですか。

西川専門委員 いや、NOAELを使うとしたら、ちゃんとそのままの数値を出すべきであるということですか。

福島座長 この亜鉛の人に対するNOAELの推定という表現はよくないですよということなんですか。

西川専門委員 結局、ケース・バイ・ケースでいろいろあるわけですから、そういう意味で適当ではないということなのですが。

福島座長 むしろ、この数値を求めることを再検討するべきであるということですか。

西川専門委員 書き方はともかく、もう少し正確な数値を書きいただきたいということですか。

福島座長 一律的に10ととるか。

大野専門委員 そうではなくて、私も同じ考え方だと思うのですけれども、今の表2のところですね。亜鉛のヒトに対するNOAELの推定となっていますけれども、このところはそういうことをしないで、例えば、2番の短期毒性、硫酸亜鉛、ラットのデータだったら推定NOAELというところではなくて、単にNOAELとしてラットの結果から推定されるデータをそのまま出せと。ヒトの値ではなくてということですか。そうすると、総合的にヒトでの無毒性量がどのくらいだとか、そういうのを推定するのはいいんですけれども、この実験データから計算するのはよくないのではないかと、私も思います。多分そういう考え方だと思います。

福島座長 ですから、亜鉛のNOAELというタイトルだったらいいですよということですね。そうしなさいということですね。

大野専門委員 そうですね。一番右側に「推定NOAEL(人/日)」と書いていますけれども、/ラットとか。

福島座長 それはやめなさいと。だから、ヒトに対するNOAELの推定ということはよくないということですか。

大野専門委員 この表記の形だとですね。

福島座長 わかりました。ただし、前にもこういう議論があったわけなんですね。こういうのをやったらどうかということが出てきたわけですね。

坂本課長補佐 銅の方で以前そういう議論があった際に参考にするので、仮にやってみたらどうかという話が出て、銅の方でやったので、銅の方では動物実験を付けていたところもあり、亜鉛についても前回の御指摘があって整理した際に前に出した銅の資料と合わせるといった趣旨でやったということがございます。確かに、仮にとか、そういうことを書かないとまずいのではないかとということ、そういう形にはしてあるのですけれども。

福島座長 あくまで参考資料として提出したと。しかし、それとしても正確でないから、こういう方式はむしろやめた方がいいだろうという意見だと思います。

坂本課長補佐 端的に言えば、表2は表1をあえて工夫したものですので、表2は不要であったということになるかと思えます。

福島座長 次回から、こういう資料は出さないということにした方が正確だと思います。そのほか、ございますか。よろしいですか。

それでは、本日の議事を終了いたします。そのほか、事務局の方から御連絡ありますか。

坂本課長補佐 次回は4月9日金曜日、次回は午前の開催で、午前10時からを予定しておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

福島座長 それでは、どうもありがとうございました。終了いたします。御議論ありがとうございました。