

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 16 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 17 年 1 月 14 日（金） 9:59～11:48

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 香料 2,3,5-トリメチルピラジンに係る食品健康影響評価について
- (2) 香料 アミルアルコールに係る食品健康影響評価について
- (3) 香料 イソアミルアルコ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、今井田専門委員、江馬専門委員、西川専門委員、
林専門委員、山添専門委員、吉池専門委員

(参考人)

太田参考人

(食品安全委員会委員)

小泉委員、寺尾委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、一色事務局次長、富澤評価調整官、丈達課長補佐

5. 配布資料

資料 1－1 2,3,5-トリメチルピラジンの概要

資料 1－2 2,3,5-トリメチルピラジン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 アミルアルコールの概要

資料 2－2 アミルアルコ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 2－3 アミルアルコール及びイソアミルアルコールに関する追加資料

資料 2－4 追加関連論文（アミルアルコール）

資料 3－1 イソアミルアルコールの概要

- 資料 3－2 イソアミルアルコ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 3－3 イソアミルアルコールに関する追加資料
- 資料 3－4 追加関連論文（イソアミルアルコール）

6. 議事内容

○福島座長 定刻より少し早いですが、これから始めたいと思います。

本年初めでちょっと遅くなりましたが、明けましておめでとうございます。本年もよろしく願いいたします。

それでは、第 16 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。

本日は井上専門委員、大野専門委員、三森専門委員の 3 名が御欠席でございます。吉池先生は遅れていらっしゃるという連絡をいただいております。

また、本日の議題であります、2,3,5-トリメチルピラジン、アミルアルコール及びイソアミルアルコールに係る食品健康影響評価についての参考人として、東京薬科大学の太田先生に御出席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もされています。太田先生、よろしく願いいたします。

食品安全委員会からは、小泉先生、寺尾先生、本間先生に御出席していただいております。よろしくお願いします。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元の資料に「第 16 回食品安全委員会添加物専門調査会議事次第」がございますので、御覧いただきたいと思います。

まず、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○丈達課長補佐 それでは、資料の確認をさせていただきます。

資料 1－1 は「2,3,5-トリメチルピラジンの概要」、資料 1－2 は「2,3,5-トリメチルピラジン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 は「アミルアルコールの概要」、資料 2－2 は「アミルアルコ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 2－3 は「アミルアルコール及びイソアミルアルコールに関する追加資料」、資料 2－4 は「追加関連論文（アミルアルコール）」、資料 3－1 は「イソアミルアルコールの概要」、資料 3－2 は「イソアミルアルコ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 3－3 は「イソアミルアルコールに関する追加資料」、資料 3－4 は「追加関連論文（イソアミルアルコール）」でございます。

なお、資料 1－1、2－1、3－1 の添付資料及び資料 2－3、2－4、3－4 の論文本体につきましては、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、一部の非公開資料を除き、調査会終了後、事務局で閲覧できるようになっておりますので、必要な方は会議終了後にお申し出いただければと思います。

資料の不足等ございませんでしょうか。

○福島座長 よろしいですか。

それでは、議題 1 に入らせていただきます。「2,3,5-トリメチルピラジンに係る食品健康影響評価について」でございます。

事務局から説明をお願いいたします。

○丈達課長補佐 御説明に先立ちまして、本日御審議いただく 3 物質につきまして、提出されました資料の中に、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させていただきます。

○福島座長 そうしますと、林先生は退室ということになります。遺伝毒性に関しては林先生の御意見は必要と思いますので、本日の審議案件にあります 3 物質の関係部分については、私の方がお求めした場合のみ発言していただくということで、御出席いただき、ほかの部分については御発言をいただきたいということにしたいと思います。よろしくお願いいたします。

また、当該資料を含めた遺伝毒性に関しましては、先ほど御紹介させていただきました、太田先生に御意見をお伺いしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、お願いいたします。

○丈達課長補佐 それでは、2,3,5-トリメチルピラジンの資料について、御説明させていただきます。

お手元の資料 1-1 でございますけれども、この資料は厚生労働省の方で作成された概要の資料という形になっておりまして、これを基にしまして、事務局の方でつくらせていただいた資料が 1-2 になります。1-2 に基づきまして御説明をさせていただきたいと思います。

まず、1 ページを御覧いただきたいと思います。まず最初のところですが、本物質はローストナッツ様の加熱香気を有する食品中に天然に存在する成分でございまして、欧米におきましては、既に焼き菓子、アイスクリーム等々におきまして、さまざまな加工食品において、香りを再現するために使用されているという実績がございます。

背景ですけれども、既に御存じのように、厚生労働省におきましては、国際的に汎用されている香料につきまして、企業等からの指定の要請を待つことなく国が主体的に指定に向けた検討を開始しておりまして、今般、本物質について評価資料がまとまったということございまして、評価の依頼がなされたものということになっております。

「3. 名称等」でございますけれども、これはここに記載のとおりでございます。

「4. 安全性」でございます。まず「(1) 遺伝毒性」のところでございますけれども、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いました染色体異常試験ともに結果といたしましては、陰性だったという報告になっております。

「(2) 反復投与」でございますけれども、雌雄ラットを用いまして、混餌投与をいたしました 90 日間の反復投与試験が実施されております。その結果といたしましては、死亡

は認められておりませんで、血液学的検査等々の各種検査におきましては、対照群との差を認めなかったという結論になっておりまして、論文におきましては、NOAELは18 mg/kg体重/日とされております。

「(3) 発がん性」でございますけれども、IARC等々におきましては、発がん性の評価は行われていないということでございます。

「(4) その他」といたしましては、内分泌かく乱性を疑わせるような報告は見当たらないということでございます。

「5. 摂取量の推定」でございますけれども、本物質の年間使用量の全量を人口の10%が消費するという仮定に基づきますJECFAのPCTT法に基づいて、欧州、米国の1人1日当たりの推定摂取量を求めましたところ、それぞれ46 µg、120 µgという結果になっております。

日本では指定がされれば、これから使用するということになるわけですが、過去の情報で、日本と欧米の使用量というのは同程度だろうという情報がございすことから、我が国での本物質推定摂取量は、その間を取りまして、46から120 µgの範囲ということが想定されるということでございます。

なお、食品中にもともと存在する成分として、本物質の摂取量というものは意図的に添加されたものの65倍であるという報告がございす。

「6. 安全マージンの算出」でございますけれども、先ほどの90日間の反復投与試験の結果のNOAEL値と想定される推定摂取量等を比較いたしまして、安全マージンを算出いたしますと、7,500～19,565という数字が得られるということでございます。

「7. 構造クラスの基づく評価」でございますけれども、本物質はピラジン誘導体に分類される食品成分でございまして、主な代謝物といたしましては、メチル基が酸化されて、水溶性のピラジンカルボン酸になるもの、ピラジン環も水酸化されまして、ヒドロキシピラジンカルボン酸となるというようなものがございまして、これらのものはかなりのものが尿中に排泄されるということでございます。

本物質、その代謝産物は生体成分ではございせんけれども、酸化の代謝経路が存在しておりまして、経口毒性は低いということが示唆されることより、クラスⅡに分類されるというものでございます。

「8. JECFAにおける評価」でございますけれども、2001年にピラジン誘導体のグループとして評価がなされておりまして、クラスⅡに分類されてございます。その際、想定される推定摂取量がそのクラスⅡの摂取許容値540 µg/ヒト/日という数値を下回っているということで、香料としての安全性の問題はないという評価を受けているというものでございます。

3ページの上を御覧いただきたいと思います。「9. 『国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法』に基づく評価」をいたしますと、本物質はクラスⅡに分類されておりまして、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まして、安

全マージンが先ほどの 7,500～19,565 という数値は、90 日反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回っておりまして、かつ想定される推定摂取量はクラスⅡの摂取許容値を超えていないという状況がございます。

それから、このものに関しまして、本日御欠席の三森専門委員の方から事前にコメントをいただいております、「JECFA の評価を支持し、安全性に懸念なしとの判断でよろしいと思います。」というコメントをいただいております。

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、これから審議に入りたいと思います。まず「1. はじめに」「2. 背景等」「3. 名称等」、そこはよろしいですね。

それでは、「4. 安全性」から入ります。

まず「(1) 遺伝毒性」のところについて、いかがでしょうか。太田先生、御意見ございますか。

○太田参考人 細菌を用いた復帰突然変異試験は現行のスタンダードなガイドラインに従った菌株と最高用量を用いた試験が 2004 年に行われております。更に 89 年ですけれども、最高用量 97.7 mg/plate と非常に高い濃度まで行った試験もありまして、その結果、陰性であります。

一方、培養細胞を用いました染色体異常試験も 2004 年度にガイドラインに従った手法をもって行われておりまして、結果に何ら問題ございません。

そういうことで、遺伝毒性に関しましては全く問題ないと考えてよろしいかと思います。もう一つ、最後の行ですけれども、「±S9mix の短時間及び－S9mix の 24 時間」と書いてありますけれども、片方が 24 時間と書いてありますので、短時間の方も 6 時間と書いておいた方がよろしいかと思います。

○福島座長 「±S9mix 6 時間」ということですね。

遺伝毒性はないということです。よろしいですか。

それでは、次の「(2) 反復投与」に入ります。90 日間の反復投与試験が行われておりますが、ここについて、いかがでしょうか。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 90 日反復投与試験の用量の記載の件ですけれども、「0、18 mg/kg 体重/日」と記載されているのですが、オリジナルの文献を見ますと、74 ページからになるとありますが、74 ページの一番下から 3 行目に「14.9 mg/kg」、そして表 7 や 8 でも「14.9 mg/kg 体重/日」という記載なので、ここの 18 という数字はこのオリジナルの論文から見ると 14.9 になるのではないかと思いますのですが、いかがですか。

○福島座長 西川先生、どうぞ。

○西川専門委員 78 ページに 18 mg/kg 体重/日ということが書いてありますので、このままで良いかと思います。真ん中辺りです。

○今井田専門委員 わかりました。要するにこれは予定した投与量としての数字は 14.9 であって、実際の摂取量は 18 ということですね。実際に計った平均値としての数値が 18 だったということだろうと思います。

○西川専門委員 そういうふうに思います。

○福島座長 こういうときは 18 で良いのですか。実施形態としては 14.9 で行ったのですが、餌のインテークを計算すると最終的に 18 になったと。だから、その場合の書き方として、反復投与試験を 0、14.9 と書いておいて、NOAEL は 18 というふうにするのか、最初から反復投与を 0、18 として、NOAEL も 18 とするのかということなのですが、その書き方の問題だと思うんですね。

○西川専門委員 14.9 というのは、試験開始当初に予定した用量であって、実際に食べた摂餌量から換算すると 18 になったということですので、18 が記載としては良いかなと思います。

○福島座長 わかりました。それと、資料 1－1 の厚生労働省の方でまとめていただいたところでも 18 になっていますね。そういう意味からすると、18 というふうにまとめておいた方が、日本での整合性は取れるかなということになりますかね。

いずれにしても、NOAEL が 18 mg/kg という、一番キーポイントのこのところについては変わらないと思います。

そうしましたら、今井田先生、18 でよろしいですか。

○今井田専門委員 結構です。論文では本文中にも、表などもすべて 14.9 という数字で出ているので、非常にややこしいと思うのですが。

○福島座長 何かちょっと付け加えますか。

○今井田専門委員 そうですね。NOAEL の評価には問題ないのです。

○福島座長 このところで、反復投与試験 14.9 と試験計画ではなっているが、餌のインテークを計算すると 18 mg という文章をどこかに入れるということはどうですか。

西川先生、どうぞ。

○西川専門委員 繰り返しですけれども、当初から混餌投与での濃度を mg/kg 体重/日というふうに設定するのは無理なわけです。濃度でいけば良いわけですが、したがって、14.9 はあくまでも仮定の数値でありますので、むしろ意味がないというふうに思います。

○福島座長 という強い主張です。それはそれで理解はできます。書き方だけの問題なんです。

わかりました。そうしたら、18 mg ということにいたします。

他にありますか。どうぞ。

○西川専門委員 この試験ではコントロールと投与群の 1 群ずつしかないので、無毒性量は 18 よりも場合によってははるかに高い可能性もあります。こういう試験の場合には、18 mg/kg 体重/日以上としてはどうかと思うのですが。

○福島座長 なるほど。「18 mg/kg 体重/日以上と考えられる」ということですか。「さ

れている」ではなくて、「考えられる」ということですね。

今の点に関しまして、よろしいですか。

「発がん性」の評価はされていないということでもあります。

「その他」は内分泌かく乱を疑わせる報告は見当たらないということですのでございます。この点はよろしいですね。

「5. 摂取量の推定」のところで何かございますか。

吉池先生、ここの辺りはどうでしょうか。

○吉池専門委員 ほかの香料における摂取量の推定方法との整合性もありますので、これでよろしいかと思います。

○福島座長 吉池先生からは、これで結構ですということですが、文章で1つ、細かいことなのですが、一番最後の行のところで、「65倍であるとの報告もある」というのを「報告がある」にしたらどうですか。これは何倍もある、何倍もある、何倍もある。そして、65倍であるとの報告もあるというふうな意味に私は解釈してしまうんですね。細かなことですけれども。もう少し強くして、「65倍であるとの報告がある」ということでよろしいですか。

では「が」に直します。

それから、「6. 安全マージンの算出」。安全マージンが非常に高いようですけれども、ここについて、よろしいですか。

「7. 構造クラスに基づく評価」のところでございます。クラスⅡということですが、山添先生、何かございますか。

○山添専門委員 この物質は一応クラスⅡになっていて、しかもカルボン酸に代謝されます。類似物質の代謝データが抗結核剤についてあります。文献を調べていますと、類薬でカルボン酸体が尿酸の排泄を抑える作用があるということが、一応、*J. Pharmacol. Exp. Ther.*の昔の論文にあります。投与量が非常に高いときに初めて現れる現象で、添加物としての作用は考えにくいので、この形で良いのではないかと思います。

○福島座長 ありがとうございます。ほかによろしいでしょうか。

それでは、次に「8. JECFAにおける評価」。香料としての安全性の問題はないとされているということですのでございます。よろしいですね。

「9. 『国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法』に基づく評価」でございすけれども、ここのところはいかがでしょうか。

これは太田先生、林先生にお聞きしたいのですが、「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、これをもう少し前に持って行って、「本物質は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。」それで「クラスⅡに分類される」というふうにしたらどうでしょうか。

遺伝毒性はないということをまず言うておいて、そしてクラスⅡだということで、よろしいですか。

○林専門委員 それで良いと思います。

○福島座長 あとは、これは適切な安全マージンの1,000を上回っているということでございます。それから、クラスⅡの摂取許容値を超えていないということです。あまり問題になる化合物ではないと思いますが、いかがでしょうか。

そうしますと、全体を通しまして、何か御意見ございますか。ないようでしたら、この2,3,5-トリメチルピラジンに係る食品健康影響評価に関して、添加物専門調査会の審議の結果をとりまとめたいと思います。

2,3,5-トリメチルピラジンについて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で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。その他ございませんか。

ないようでしたら、ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果として、食品安全委員会に報告したいと思いますが、よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○福島座長 ありがとうございます。

では、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、座長に御一任いただきたいと存じます。

また、本日の審議を踏まえ報告書に盛り込むべきとお考えの事項については、後日で結構ですので、事務局の方に御連絡をいただきたいと思います。よろしくお願いします。

事務局から、今後の進め方について御説明いただけますか。

○丈達課長補佐 本日、御審議していただきまして、御指示いただいた内容を修正いたしまして、最終案をつくりました上で、座長並びに委員の先生方にもう一度確認をしていただきたいと思っております。それが最終的にでき上がりました後に、委員会の方に報告いたしまして、お許しが出了た場合におきましては、その後、4週間のパブリックコメントを求めるという手続を行いたいと思っております。そこで再度、御意見等が来れば、また先生方に御相談したいというふうに考えております。

○福島座長 よろしいでしょうか。

それでは、続きまして「アミルアルコールに係る食品健康影響評価について」、御審議をお願いいたします。

事務局からお願いいたします。

○丈達課長補佐 それでは、お手元の資料2-1から2-4までを使いまして、御説明させていただきます。

まず資料2-1でございますけれども、これは厚生労働省の方が作成されたアミルアルコールの概要の資料でございます。これを基にしまして、私どもの方で作成しました資料2-2でございます。これを用いまして、御説明をさせていただきたいと思っております。

資料2-2の1ページ目を御覧いただきたいと思っております。本物質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。欧米等では既に清涼飲料、キャンディー等において使用実績があるというものでございます。

背景は先ほどの物質と全く同じでございます。

「３．名称等」でございますけれども、ここに記載してあるとおりでございます。

「４．安全性」でございます。まず１つ目の遺伝毒性についてでございますけれども、細菌を用いた復帰突然変異試験につきましては、陰性であったという報告がございます。細菌を用いたペーパーディスク法による試験の結果は陰性でございましたが、アミルアルコールを含むフーゼル油の細菌を用いた試験、大腸菌を用いた試験も含めまして、陽性だったというような報告も一部ございます。

チャイニーズ・ハムスターの培養細胞を用いました染色体異常試験の結果ですけれども、これは陰性であったということでございます。

ハムスターの V79 培養細胞を用いました細胞間代謝協同阻害試験、紡錘体の機能阻害に係る試験で陽性という報告も一部ございました。

「（２）反復投与」試験でございますけれども、雌雄ラットを用いた強制経口投与によります 13 週間の反復投与試験におきまして、2 週間投与の 150 及び 1,000 mg の投与群におきまして、白血球数の低値、13 週間投与の 50 及び 1,000 mg の投与群の雄におきまして、ヘモグロビン量の低値等、血液学的検査値の散発的な毒性がみられたということがございますけれども、その他におきましては、種々検査しておりますけれども、異常が認められなかったということで、論文におきましては、NOAEL が 1,000 mg/kg 体重/日という結果になっております。

「（３）発がん性」でございますけれども、IARC 等におきましては評価がなされていないということでございます。

「（４）その他」、内分泌かく乱性を疑わせる報告等もございません。

「５．摂取量の推定」でございますけれども、先ほどと同じような方法で 1 人 1 日当たりの推定摂取量を求めますと、米国及び欧州におきましては 34 µg 及び 83 µg という形になります。先ほどと同様、我が国での本物質の推定摂取量というものを考えますと、およそこの 34 から 83 µg の範囲であろうというふうに想定がされるということでございます。

なお、この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 47 倍という報告があるということでございます。

「６．安全マージンの算出」でございますけれども、先ほどの NOAEL 1,000 mg/kg 体重/日と推定される摂取量を比較いたしますと、安全マージンとしては 588,235～1,470,588 の数値が得られるという結果になっております。

「７．構造クラスに基づく評価」でございますけれども、本物質の代謝産物は生体成分であるということでございまして、これらは二酸化炭素と水に代謝され、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から、構造クラスは I ということになります。

「８．JECFA における評価」でございますけれども、1997 年に飽和脂肪族非環式鎖状一

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がされておりまして、クラス I に分類されているというものでございまして、想定される推定摂取量がクラス I の摂取許容値を下回っているということから、香料としての安全性の問題はないという評価を受けているというものでございます。

なお、＊が付いておりますけれども、これは当時 JECFA で評価したときに用いられた推定摂取量ということでございます。

最後のところでございますけれども、「9. 『国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法』に基づく評価」でございますけれども、本物質はクラス I に分類されておりまして、安全マージンが 90 日間の反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回っておりまして、かつ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ことでございます。

資料 2－3 を御覧いただきたいと思っておりますけれども、これは次に御審議していただく、イソアミルアルコールの情報も一緒に入っている資料でございますけれども、その 1 ページ目の上の 1. のところが「アミルアルコールの推定摂取量」になっておりまして、JECFA が評価したときには、この 1987 年の調査年の資料を用いております、その下の「補足資料」というふうに書いておりますけれども、直近の 1995 年の資料を今回この評価の中で用いさせていただいているというものでございます。

資料 2－4 を御覧いただきたいと思っておりますけれども、これはこの評価をまとめた後に見つけた関係論文というものでございまして、2 つございます。

上も下も、経口ではなくて吸入による試験ということで、投与経路が違うということで、これをこの評価書の中に盛り込むかどうかについて、御審議をしていただけたらというふうに考えております。

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、これから審議に入りたいと思います。「1. はじめに」から「3. 名称等」まではよろしいですね。

それでは「4. 安全性」。まず「遺伝毒性」ですけれども、太田先生、いかがでしょうか。

○太田参考人 たくさんの試験結果がここに書いてありますけれども、ちょっと説明の順番がこのとおりになりませんが、引用文献 3 の試験というのは、これは 1958 年の試験です。その後に引用文献 4 という陽性であったという試験は 1969 年の試験です。

4 番について、まず説明したいと思っておりますけれども、これは大腸菌で DNA 修復試験と復帰突然変異試験で陽性であったという報告になっております。これは突然変異の頻度を求める試験で、変異コロニー数を生菌数で割って頻度を求めるといった試験でございますけれども、この試験はアミルアルコールのような非常に殺菌性が強い化合物に関しましては、どうしても菌が死にやすいということで、データが非常にふれます。そういうことでなか

なか再現性と信頼性がないということで、その後 Ames 法という試験が開発されてきたわけです。

そういう経緯もありますので、その Ames 試験で行った引用文献 2 の試験、これは 2004 年に行われた試験で、結果が全く陰性であります。私の考えといたしましては、この 3 番、4 番に関しましては、評価に使う必要はないのではないかと考えております。結果が陽性であると報告されていますけれども、その陽性に関して、やはり先ほど言いました頻度を求めているといった問題点、そういうことを考慮して、細菌を用いた復帰突然変異試験に関しましては、これは陰性であると結論してよろしいのではないかと考えております。

2 つ目に、チャイニーズ・ハムスターの培養細胞を用いた染色体異常試験が引用文献 5 で行われております。これは結果は陰性でございます。試験の実施年度は 2004 年で、文章のところは「短時間」を「6 時間」としていただきたいと思います。

培養細胞に関しましては、もう一つ、次の行にあります。「ハムスター V79」とありますけれども、これは「チャイニーズ・ハムスター V79」と、「チャイニーズ」というのを追加してほしいと思います。

この代謝協同阻害試験と紡錘体の c-mitosis の試験が陽性との結果があります。84 年の試験でございます。これは非常に細胞毒性が強いところに出てきた結果でありまして、この評価をどうするかというのはいろいろ考え方があると思いますけれども、これは外国で行われた試験でございますので、ここは是非、林先生に御意見を伺ってはいかがかと思えます。

私の方からは、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、まず最初の方から順番に行きたいと思うんですが、今の太田先生のコメントですと、文献 3 番、4 番というのは評価対象からはずしてはいかがかというような御意見がございます。これを削除するのか、ここに記載をとどめておいて何らかの注釈を入れるかという方法だと思います。その辺りの対処として、どうでしょうか。

まず結論として Ames テスト、いわゆる突然変異原性はないということは、まずきちんと述べておいて、その「また」以下のところに、なお、これこれであったが、これらについての試験に関しての信頼性は乏しいとか何かうまい表現はないですか。それか全く削ってしまえますか。

○太田参考人 その論文に対して、著者はそういう評価をしていますので、それを信頼性が乏しいと言うのもなかなか難しい。それから、陽性と書くと並列になりますね。2 番のところでは陰性、4 番のところでは陽性とあって、どちらにウエイトがあるかという客観的に見るとイーブンに見えてしまうので、やはりここに陽性であったというのを入れるのは、評価として本当にそれが使えるのであればよろしいのですが、評価として適切でないものをここにに入れておくのはちょっと…。

○福島座長 むしろ削除した方がよろしいですか。

○太田参考人 微生物に対する変異原性は陰性であるというのは2番で完全に担保できると、私は思っておりますので、紛らわしいものを入れない方がよろしいのではないかと思います。

○福島座長 林先生、その辺のところの解釈としては、先生はどういうふうにお考えですか。

○林専門委員 これは、今までも議論してきたような論文の質とも絡んでくるようなものだと思います。ここで全部外してしまうのか、先ほど座長がおっしゃったように残して一応それなりのコメントを付けるのか、その辺がちょっと微妙なところかなというふうには思います。

確かに後で見たときにすっきりはしているのですが、ここでこの論文も一応評価したという、その記録はやはりあった方が良くと思います。だから、その記録が今回の議事録だけで良いのか、評価書の方にも残した方が良く、その辺は正直なところ、どちらでも良いかなという気はします。

資料2-1に書いてあるように、まとめとしては、とにかくその現行の最新のガイドライン、GLPにのっとった試験結果が報告されているので、それらのデータで十分、今、太田先生がおっしゃったような突然変異原性がないというのは担保できるというふうに思います。

この辺の記載をどうするのかについては、もう少し皆さんの御意見も伺っていただいた方が良くのではないかと思います。

○福島座長 ほかにございますか。

山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 回答というより質問なんですが、その陽性であったというところの資料2-1の文章と、資料2-2もそうなのですが、「アミルアルコールを含むフーゼル油」としてありますね。そうすると解釈として二通りありまして、アミルアルコールに対して変異原性があるという解釈をするのか、それともフーゼル油であってアミルアルコール以外の成分が変異原性を持っていたのかが、この文章を見ると明確ではないですね。

○太田参考人 これは両方やっています。アミルアルコールだけでもやはり陽性です。

○山添専門委員 そうするとフーゼル油と書く必要はむしろないのではないかと。もし残すとすれば、少なくとも文章はそこのところを明確にしておかないといけないのではないかと思います。

○福島座長 そうすると「アミルアルコールの細菌」というふうに、削除した方がよろしいですね。

○山添専門委員 むしろ、議論としてはその上でこれを含めるか含めないかを判断した方が良く思うのですが。

○福島座長 わかりました。

今、山添先生のコメントをいただきましたが、要するにここの文章を削除するのか、入

れておいて、更に注釈を加えていくかということなのですが、今までのこの遺伝毒性に関するデータで、香料に関するものというのは、古いデータを結構記載してきたという経過はあると思います。そうではないですか。

○丈達課長補佐 これまでのやり方としましては、陽性、陰性とあって、最終的にこの調査会としての判断というものをこの最後に、調査会としては、それぞれこれはこういうふうに判断したというところを書かせていただいていると思いますけれども。

○福島座長 わかりました。

今の事務局からのコメントですと、古いデータも入れておいて、そしてこの専門調査会としてはこういうふうに評価するというようなことにしているということですので、太田先生、これは入れさせていただきまして、本専門調査会として、こう解釈するというふうにしたいと思います。

いずれにしても、1行目、2行目にある細菌を用いた突然変異原性試験では陰性であった。これが結論ということにしたいと思います。

あと、書き方のことに関しまして、ちょっと変異原の先生と事務局で打ち合わせをしていただけませんか。お願いいたします。

それから、もう一つ、太田先生の方からチャイニーズ・ハムスターの結果について、これは林先生にコメントを求めてくださいということですが、林先生、いかがでしょうか。

○林専門委員 これも古い論文でして、c-mitosisと、染色体の数の異常、c-mitosisもそれに絡むんですけれども、細胞が分裂するときのその分裂装置に何か障害をもたらすような作用があるのではないかと述べて論文なんです。この論文に関しまして、1用量しか試験をしていないということもありますし、その用量が非常に高いところで、現行のガイドライン等から比べて、そのリミット用量の更に数倍高いところでの試験があって、それでぎりぎりのところで統計学的な有意差が付いているという程度の陽性です。新たに行われた現行のガイドライン、GLP試験でも、やはりその数の異常というのは見ており、それが全くネガティブであったということから、ここに書かれている陽性という報告はそれほど重要視する必要はないというか、現行の試験で行われた陰性であるという結果を尊重して結論をすべきだと思います。

○福島座長 林先生、ちょっと私は理解し切れていないのですが、現行の試験というのは、これとは別にあるという意味なのか。

○林専門委員 現行の試験というのは、この文献の5番のチャイニーズ・ハムスターの培養細胞を用いた染色体異常試験です。この染色体異常試験の中には数の異常を代表して倍数体を観察することになっていまして、それもネガティブだったという意味合いです。

○福島座長 そうすると、これも先ほどの突然変異原性の方と大体同じような考え方ですね。文献5番。2004年の方のデータを本調査会では採用すると。そして、こちらの方についても記載するのですが、林先生、ここもやはり考えていただけませんか。結論として、本委員会として遺伝毒性に関しまして、特段問題となる所見はないということにしたいと

思います。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、次、(2)に入ります。「反復投与」のところですが、反復投与について、御意見ございますか。ラットの13週反復投与試験が行われて、NOAELが1,000 mgということになっております。

西川先生、いかがですか。

○西川専門委員 特にこの記載に問題はないと思います。

○福島座長 どうぞ。

○今井田専門委員 この書き方で13週間の反復投与の2行目ですけれども、「2週間投与の150及び1,000 mg/kg 体重/日」云々という記載がございます。この「2週間投与の150、1,000 mg/kg 体重/日」というのは、多分誤解を生むのではないかと思いますのですが、オリジナルを見ますと、123ページから本文がございまして、ここに記載してありますのは、上の方に通し番号があると思うのですが、125ページにちょっと見にくいですが、表がございます。その表のところで、上3分の1にWk2というのがある、中3分の1にWk6、下にWk13というのがあります。

これを見ますと、やはりこの2週間という表現は、著者たちは13週間が反復投与にプラスして、追加群として2週間だけ投与した後に屠殺した群をみています。これがこの表のWk2というところです。

6週間だけ投与したデータはWk6というのを示しています。これらは匹数も5匹ずつで50 mg/kg 体重/日という群はみていないです。ですので、ここの書き方でいきますと、13週間反復投与毒性試験において2週間投与の150及び1,000 mg/kg 体重/日という表現はちょっと誤解を生むのではないかと思います。

私の考えとしては、これはあえて2週間投与のデータ、6週間だけ投与して出しているデータをこの13週間投与毒性試験の中に入れる必要があるのかなと思います。むしろ、これは取ってしまって、13週間の試験だけで議論した方がわかりやすいのではないかと思いますのですが、いかがでしょうか。

○福島座長 この13週試験のところで、2行目で2週間試験の結果が出てくるが、それを削除してはどうかということのコメントです。

それについては、どういたしましょうか。御意見ございますか。

西川先生、どうぞ。

○西川専門委員 今の今井田先生の御意見に賛成です。

○福島座長 そうしますと、ここを削除します。「において」から3行目の「50及び1,000」でよろしいですか。

○今井田専門委員 はい。

○福島座長 あと細かいところですが、4行目のところで、「血液学的検査値の孤

発性かつ毒性学的意味の明らかな逸脱」という、ここはどうなんでしょうか。毒性学的意味のない変動を認めたというふうに解釈してはいけませんか。本文はどうなっているのですか。

西川先生、その辺を読まれて、この「毒性学的意味の明らかな逸脱」という、「逸脱」というよりも少なくとも「変動」と書いた方が良いと思うのですが、その「明らかな」というところをむしろ、私の見た範囲では、毒性学的意味がないのではないかなというふうに解釈しました。

一番重要なところは、その下の体重増加、摂餌量、摂水量、血液学的検査云々に異常は認められなかった。これはもう完全にそうなんですね。ここが結局この NOAEL を取るポイントになっているんですね。

○西川専門委員 座長の質問ですけれども、意味がないと言い切っていいかどうか、ちょっと戸惑いますが、意味の明らかなということでもよろしいのではないかと思います。つまり用量相関がはっきりしていないとか、雄だけにみられているということからは毒性学的にはほとんど意味はないと思うのですが、完全に否定して良いかどうかというのはちょっと判断が難しいところだと思います。

もう一つ、2週間のデータを取ってしまうと、ヘモグロビンの低値だけが異常値として引かかってくるので、「ヘモグロビン量の低値等」以下の「血液学的検査値の」というのは要らないと思うのですが。

○福島座長 「ヘモグロビン量の低値等」までは要るんですか。

○西川専門委員 「等」も要らないですね。

○福島座長 雄における血液学的検査値の散発性という意味になるわけですね。

それか、このこういう毒性学的意味のあまりはっきりしない変動を文章を入れてしまうかどうかなんです。完全に削除して、5行目の体重増加、摂餌量、摂水量等に異常は認められなかったと。いちいちその意味のないようなことを書かないということです。

この論文の抄録では、そうなっているんですね。この論文の抄録を見ますと、体重増加、摂餌量、摂水量、これは異常は認められなかったと、それだけになっています。その方がきちんとすっきりはいたします。ほかの先生方は。

そうしましたら、「において」からずっと削除しまして、体重増加、摂餌量云々に異常は認められなかったというふうにしてしまったらどうですか。

江馬先生、どうですか。

○江馬専門委員 それで良いと思います。誤解を招きやすいようなところは取った方がよろしいと思います。

○福島座長 それでは、削除いたします。

NOAEL は 1,000 mg ということで、これはよろしいですか。

○西川専門委員 削除するということでは良いのですが、「において」以下に体重増加、摂餌量、摂水量に加えて、血液学的検査と入ってきますけれども、それで異常は認められな

かったと言い切ってよろしいでしょうか。

○福島座長 それはよろしいのではないですか。毒性学的意味の明らかなでない変動を認めたほかはということで、あまりそこに特別意味を持っていないわけですから。

○西川専門委員 数値だけ見ると異常値ではあるわけですね。ヘモグロビンでは。

○福島座長 ですが、それは我々としては毒性学的に意味がないというふうに解釈して異常を認めなかったと。

○江馬専門委員 そうしたら、異常という言葉は毒性学的な変動とか変化という言葉に変えたらいかがでしょうか。

○福島座長 異常を毒性学的変動。

西川先生、何か良い言葉はないですか。

○西川専門委員 例えば、血液学的検査だけを別個にして、「毒性学的意義の乏しい血液学的検査値の逸脱を除いて、体重増加等に異常はなかった」というような表現はどうでしょうか。

○福島座長 そうですね。そうすると前のことはちょっと生きて、また同じことになっていきますね。

確認いたしますが、西川先生、その毒性学的意義はないというふうに言ってよろしいですね。先ほど、明らかなでない云々と言っていましたけれども。

○西川専門委員 やはり乏しいの方が良いと思います。

○福島座長 私は意義がないが良いと思います。先生、そうしましょう。

ですから、結論として、「検査等に毒性学的に意義のある異常は認められなかった」としましょうか。よろしいですか。

ほかにございますか。

○山添専門委員 先生、今のところですが、薬物投与に伴う毒性的所見等は認められなかったというふうに、何かの結論を出さないと、やはり下に結び付かないのではないですか。そのウエイトの問題なんですけれども。

○福島座長 血液学的検査のことを山添先生は入れるという意味からですか。私は今、これは削除してしまうという意味に解釈して…。

○山添専門委員 全部削除するんですか。

○福島座長 全部削除です。

○山添専門委員 それならば結構です。

○福島座長 全部削除してしまって、そして体重増加のところに行くことによって異議はないということにします。

ないようでしたら、3. 4. はよろしいと思います。5. は。

○今井田専門委員 済みません。細かいことですが、この(2)の「反復投与」で使っているラットのストレインの表記ですが、「Ash」のshが小文字になっているのですが、これはオリジナルでは全部大文字になっているので、大文字に変えておいた方

が良いかと思います。

○福島座長 では、大文字にします。ありがとうございます。しっかり見ていただきました。

○今井田専門委員 以前に厚生労働省で作成された書類の方も大文字になっています。

○福島座長 そうですか。

次、「5. 摂取量の推定」でございます。ここについてもコメントをいただきたいと思っています。吉池先生、どうでしょうか。ここも一番最後のところ、「報告もある」を「報告がある」というふうにしたいと思っています。ほかには。

○吉池専門委員 今、座長がおっしゃったこと以外は特段ございません。

○福島座長 よろしいですか。6. 7. のところはいかがですか。安全マージンが非常に大きい。クラスⅠに分類されるということであります。

○山添専門委員 7. の文章なんですけれども、2点。

1つのポイントは、「比較的速やかに排出される」というところと「本物質の代謝産物は生体成分であり」と、これは日本語的に言うとおかしいんですね。本物質は外から入れますから異物であるはずなのですが、生体成分であるというのは、わかるのですが、文章的にはちょっとおかしいので、例えば、「本物質は速やかに生体成分と同一物質に代謝される」のなるわかります。もともと外から入れていますので、異物ですね。そうでないとぱっと見たときに意味が通らないことになるので、「本物質は速やかに生体成分と同一物質に代謝される。」

なぜそこに速やかにと入れたのかと申しますと、添付資料の134ページのところに、「Table 1 (contd)」がありまして、そこに「Amyl alcohol is oxidized to its corresponding aldehyde, which is rapidly oxidized to the acid; metabolism」というふうに書いてありまして、その「速やかに」という言葉は、代謝が速やかであるというふうにかかるのが本来だと思います。速やかに呼気中、尿中に出るとは書いていないんですね。

そのところは「速やかに生体成分と同一物質に代謝され、これらは最終的に二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に排出される。ですから「比較的速やかに」をとってしまうという方が本来の文章の意味がそうになっていると思いますので。

○福島座長 わかりました。事務局、よろしいですか。

○丈達課長補佐 はい。

○福島座長 確かに、このTable 1のところから見ると、このrapidlyというのは上にかかっていますね。

ほかはよろしいですか。

そうしますと、8. に入ります。「JECFAにおける評価」ですが、こういう評価がされているということであります。よろしいですか。

9. はいかがでしょうか。9. も、まず最初に遺伝毒性に関し特段問題はないという一文を入れたいと思いますが、よろしいですか。本物質は遺伝毒性に関し特段問題となる遺

伝毒性はない、ですか。あとクラスⅠということ、安全マージンが1,000を大幅に上回っているということでもあります。それから、クラスⅠの摂取許容量を超えていないということですが、よろしいですか。

ほかに御意見ございますか。ないようでしたら、とりまとめたいと思います。

アミルアルコールに関わる食品健康影響評価に関して、本調査会の審議の結果をとりまとめたいと思います。アミルアルコールについて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。

ほかに何かございますか。ないようでしたら、この結果を添加物専門調査会の審議結果として、食品安全委員会に報告したいと思いますが、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、これも先ほどと同様に、評価の報告書を作成して委員会に報告することいたします。評価の報告書の原案の作成は、座長に御一任いただきたいと思います。また、本日の審議を踏まえまして、報告書に盛り込むべきとお考えの事項については、事務局に御連絡いただくようお願いいたします。よろしく願います。

事務局から、今後の進め方について、御説明いただけますか。

○丈達課長補佐 今回御指摘いただきました内容を修文いたしまして、座長及び先生方に御確認いただきまして、最終的にまとまったものを委員会の方に報告したいというふうに考えております。

その後、委員会でお認めいただければ、4週間のパブリックコメントに入りまして、ここに出てきた意見につきましては、再度先生方に見ていただきたいと思いますと考えております。よろしく願います。

○福島座長 よろしいですか。

それでは、続いて「イソアミルアルコールに係る食品健康影響評価について」、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。

○丈達課長補佐 それでは、資料3-1～3-4を使いまして、御説明させていただきます。

資料3-1は、厚生労働省の方が作成されました資料、本物質の概要ということでございます。この資料に基づきまして、事務局でまとめた資料が資料3-2になりますので、こちらを用いまして、御説明をさせていただきたいと思います。

1ページ目を御覧いただきたいと思います。本物質はラム酒またはウイスキー用の香気を有しまして、果実等々の食品に天然に含まれている成分でございます。欧米におきまし

ては、清涼飲料、キャンディー等の加工食品において使用されているという実績がございます。

背景は、先ほど来の物質と全く同じでございます。

「3. 名称等」は、ここに記載のとおりでございます。

「4. 安全性」のところでございます。

まず「(1) 遺伝毒性」につきましてですけれども、細菌を用いた復帰突然変異試験におきましては陰性という報告がございます。チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いました染色体異常試験の結果は陰性という報告がございます。

更に、マウスを用いました *in vivo* の小核試験の結果におきましては、小核の誘発は認められなかったという報告がございます。

1 ページおめくりいただきまして、「(2) 反復投与」試験でございます。雌雄ラットを用いました強制経口投与による 17 週間反復投与試験におきまして、高用量群では統計的にわずかに有意なレベルでの体重増加抑制というものが観察されておりますけれども、試験の全期間を通じましては、10%未満の減少であったという結果になっておりまして、血液検査等々におきましては、投与における影響は認められなかったというものでございます。

この論文の著者らは、無毒性量は 1,000 mg/kg 体重/日としております。

別の論文でございますけれども、雌雄ラットを用いました飲水投与による 53～56 週の反復投与試験の結果におきましては、明らかな異常は認められなかったというものがございます。

最後の 2 行につきましては、これは厚生労働省からの提出資料における御判断ということになりますけれども、ラット 17 週間強制経口投与試験の結果を考えますと、その高用量におけるわずかな体重増加抑制を考慮いたしまして、NOAEL は 500 mg/kg 体重/日とすべきではないかという意見になっております。

「(3) 発がん性」のところでございますけれども、IARC 等々におきましては、発がん性の評価は実施されておられません。

その下のところですが、ラットを用いました経口投与試験で悪性腫瘍の発生が報告されているものがございますけれども、発生部位が一定でなく散発的であり、定量・定性的にも不正確な試験であって、この物質の発がん性を評価するのに適した方法とは言えない評価がされております。

「(4) その他」は、内分泌かく乱性を疑わせるような報告というのは、特に見当たりません。

「5. 摂取量の推定」でございますけれども、先ほどの資料 2－3 でも御説明させていただきましたけれども、直近の資料でいきますと、同じ方法で算出しまして、米国及び欧州では 2,194 µg、1,581 µg という数字が算出されまして、我が国における推定摂取量はその間の 1,581 から 2,194 µg の範囲と想定されるということでございます。

なお、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

本物質の 95 倍あるという報告がございます。

「6. 安全マージンの算出」でございますけれども、これは仮にということで、仮に先ほどの 17 週間反復投与試験の NOAEL 500 mg/kg 体重/日というものを採用したと仮定いたしますと、この数字と想定される推定摂取量等を比較して安全マージンは 11,390～15,823 という数値が得られるというものでございます。

「7. 構造クラスに基づく評価」でございますけれども、本物質及びその代謝産物は生体成分でございますして、こ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から、構造クラス I に分類されているというものでございます。

「8. JECFA における評価」でございますけれども、1996 年にイソアミルアルコール及び関連エステル類のグループとして評価がなされておりまして、クラス I に分類されております。想定される摂取量は、この当時は古いデータを用いて評価がなされておりまして、その際はクラス I の摂取許容値の 1,800 を下回っていたということから、香料としての安全性の問題はないと評価がなされております。

「9. 『国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法』に基づく評価」でございますけれども、本物質はクラス I に分類されておりまして、先ほどの安全マージンを用いますと、90 日間反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回っているということがございます。

想定される推定摂取量は、クラス I の摂取許容値 1,800 をほんの少しですけれども、上回る可能性あるという結果になっております。

資料 3-3 を見ていただきたいと思いますけれども、資料 3-3 はイソアミルアルコールの代謝に関する情報でございます。JECFA で評価された際の会議資料を抜粋させていただいたものでございまして、イソアミルアルコールがほ乳類において、どのように代謝されていくかということについて、ここに示させていただいているというものでございます。

資料 3-4 を御覧いただきましたと思いますけれども、これはこの資料をまとめた後に、新たに発見しました資料ということになります。

2 つございまして、まず最初の方でございますけれども、これはラットを用いまして、90 日間飲水投与をしたという試験でございまして、0、1,000、4,000、16,000 ppm という 4 つの投与群で試験を行っているということでございまして、赤血球数のわずかな増加並びに平均血球容積及び平均ヘモグロビン量のわずかな減少というものがみられたというような結果になっておりまして、イソアミルアルコールの NOAEL、雄で 4,000 ppm、数値的には 340 mg/kg 体重/日という投与群になりますけれども、4,000 ppm ではないかというのが、この論文でございます。

その下に※を付けさせていただいておりますけれども、仮にこの 340 mg という数字を NOAEL とした場合に安全マージンがどうなるかというのをその下に書かせていただいております。

あとで御議論いただきたいと思っておりますけれども、この論文の Table 1 に雄の NOAEL が 295 mg/kg 体重/日というような数値がございますので、この数字はどちらが良いのかというところは後で御議論いただけたらと考えております。仮に 295 mg の方を採用すべきだということになりますと、もう少し安全マージンが下がりますけれども、約 6,700～9,300 というような数字になるという計算を書かせていただいております。

2 つ目の文献でございますけれども、これはドイツの総説的なものということでございまして、ポイントとしましては、1 枚おめくりいただきますと、先ほどのこの追加関連論文の 1 番のところを評価した文章の中にございまして、ラットへの 13 週間の飲水投与試験の NOAEL が雄で 340 mg というような記載がございます。

その更に下のところの発がん性のところの評価につきましては、これもラットへの経口または皮下投与による発がん性試験結果の報告があるが、定量的・定性的に不適切であり、本物質の発がん性の評価には適さないという報告になっております。

3－4 の説明は以上でございまして、最後に本日御欠席の三森先生からのコメントですが、「新たに 90 日間の飲水投与試験データが提出されて、NOAEL が厚生労働省での評価資料での NOAEL より低かったんですが、それでも安全マージンは 7,000～10,000 ぐらいであり、安全性に問題がないと判断してよいと思います。」というコメントをいただいております。

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、審議に入りたいと思います。1. から 3. まではよろしいですか。

4. から入ります。「安全性」です。

まず「遺伝毒性」ですが、太田先生、コメントをお願いできますか。

○太田参考人 遺伝毒性は 2004 年に 3 つの試験をやっております、細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が行われておりまして、結論として遺伝毒性はないということでよろしいかと思います。

細かいことですが、先ほどの「短時間」というのを「6 時間」、小核試験の用量のところでは 250 を削除してください。250 はこの用量設定試験だけに使われておりますので、小核試験でやったのは 500、1,000、2,000 だけだと思います。

○福島座長 250 を削除ですね。

○太田参考人 はい。

○福島座長 ほかはよろしいですか。

それでは、ないようでしたら、「(2) 反復投与」に入ります。反復投与でまず 17 週間の反復投与試験が行われております。それから、先ほどは 90 日の追加試験が、これは 1997 年、新しいデータが出ているというような報告がございました。

まずこの 17 週間の反復投与試験のところで、いかがでしょうか。何かございますか。

西川先生、今井田先生、いかがでしょうか。

ここでの問題点は、著者らは無毒性量を 1,000 mg というふうにしておりますけれども、厚生労働省の方の判断としては、500 mg としています。ですから、我々の調査会として、どちらの方を取るかということだと思います。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 オリジナルの論文の通し番号の 86 ページに体重のデータがあると思います。それで見ますと、この体重の異常な値が出ているのが 68 日と 110 日です。2 回有意差のある体重減少が出てきています。ということがありますので、やはりこれは有意な体重減少として取った方が良いのではないかと、私も思います。

したがって、最終的な厚生労働省の判断と同じように、NOAEL は 500 mg にした方が良いのではないかと思います。書き方の点ですが、これは有意差が出ているのは、表を追ってみますと、雄だけです。2 行目「高用量群では統計学的にわずかに有意な」という表現を、「わずか」も取ってしまって、「高用量群の雄では統計学的に有意な抑制が観察された」と。その後の 10%未満であった云々というのは、これは不要ではないかと、個人的には思いますけれども…。

○福島座長 2 行目のところですね。

○今井田専門委員 はい。2 行目でございます。「高用量群では統計学的」とあるのですが、「高用量群の雄では」と。

○福島座長 「雄では有意な体重増加抑制が観察された」ということでよろしいですか。では、そういうふうにいたします。

○今井田専門委員 その「著者らは」云々という表現があって「100 mg/kg 体重/日としている」ということで終わっているのですが、ここでまた飛んで「500 mg とされている」という表現があるのですが、これは同じようにくっ付けて、そこで判断してはいけないうか。

○福島座長 その方が良いですね。

○今井田専門委員 それから、むしろその著者らの判断を削ってしまって、この調査会の判断としては 500 mg/kg 体重/日だということに変えても良いと思います。

○福島座長 そうしますと、今井田先生の御意見を伺いますと、著者らのところを生かすとする、「著者らは本試験における無毒性量を 1,000 mg/kg 体重/日としている」と。しかし、その下の方の「ラット 17 週間」、それを上に持つことで、「高用量における体重増加抑制を考慮し、無毒性量は 500 mg/kg 体重/日とする」。「本調査会は」と入れるかどうかは別ですけれども、そういうふうにしたらどうでしょうか。

西川先生、どうでしょうか。

○西川専門委員 結構です。体重増加を明らかな有意というふうに考えれば、今の修文で結構だと思います。

○福島座長 では、そういたします。

もう一つは、先ほどの 90 日、1997 年の追加論文ですね。これに入りたいと思います。

こちらのことについて、どうでしょうか。これは「反復投与」のところに明らかに入れるべき論文だと思います。内容的には問題ないのですが、先ほど説明がありましたように、NOAELを雄の4,000 ppmというところから取って、それを換算すると、約340 mgという見方と、Table 1にある295 mgという2つの数値のどちらをとるかということになると思います。

その点について、御議論をいただきたいと思います。どちらにしても安全マージンというのは高く取られているのですが。この340 mgというのは、どこから取ってきたのですか。西川先生、どこからですか。

○西川専門委員 よくわかりませんが、多分これは雄と雌で平均したような値かなというふうに思われますが。

○福島座長 そうすると、むしろクリアーになっているのは、Table 1に出ている295 mgですか。Table 1のところの数値で295 mgというのが、これはきちんと出ていますね。むしろそちらを取った方がいいかもわからないですね。

いかがでしょうか。NOAELを295 mgで取るということで、よろしいですか。

○西川専門委員 今回の論文のTable 2を見ますと、赤血球の増加というのは、実は4,000 ppmでも有意に増えているようです。これを取らずに16,000 ppmだけ取ったというのはちょっとよくわからないのですが、この論文の726ページの左側カラムの「References」の上の辺りに、この変化はいわゆる背景データの範囲内であって、あまり意味がないようなことを言っております。

ですから、考え方として、この赤血球の変動というのは毒性学的に意味がないと考えて、全部捨てる方法もあるし、もしこれに意味があると考えれば、中用量も取る必要があるというふうにも考えられます。

○福島座長 著者らは、この赤血球の増加を毒性学的には意味がないというふうに考えているわけですね。いかがでしょうか。MCV、MCHを見てみますと、そのところでは16,000 ppmの方だけで取るということですね。そういうことから見ると、4,000 ppmのところについては毒性学的に意味がないと解釈していかがですか。

今井田先生、どうですか。

西川先生、提案されましたけれども、先生はどのようにお考えですか。

○今井田専門委員 赤血球数の数だけ見ると、4,000 ppmでも16,000 ppmでも有意に変化しています。その赤血球のほかのパラメーター、先ほど座長が言われましたけれども、MCV、MCHのほかのパラメーターを見ると、16,000 ppmだけしか変動がないということで、恐らく著者らはそれをもって、4,000 ppmの赤血球数の有意差はあまり意味がないというふうに判断したと思いますが、これはどう考えるかということなんですけれども、ほかのパラメーターは有意に動いていないので、これは毒性学的にあまり意味がない変化と解釈できると思います。

○福島座長 さっと「Discussion」を見ますと、どうも著者らも4,000 ppmをやはりNOAEL

というふうな根拠にしています。そのようなことが書いてありますね。赤血球が減るのではなくて増える。

山添先生、どうですか。

○山添専門委員 この文章はいろんなところで書いているところで表現が違うのが問題なんですけれども、「Materials and methods」の手前のところで「Introduction」の一番最後のところに、さっきの 340 mg を含めてサマリーみたいになっています。「On the basis of these results, the following concentrations were selected」とずっとあって、1000 ppm のところに「as the expected NOAEL」と出ています。この論文は場所によって、表現がよくわからないんです。後ろの方は先ほどからの議論の数字が出ています。

○福島座長 結果的にこうなったということですね。

○山添専門委員 最終的な結論は後ろ側に持っていったのだと思います。最初に expected したのは 1,000 ppm で厳しめにみたけれども、最終的には後ろに持っていったということだと思います。

○福島座長 そうしますと、この赤血球は確かに 4,000 ppm の数からみると増えておりますけれども、ほかのパラメーターからみますと、16,000 ppm については、これはやはり有意なものとして、毒性学的なものともみます。

4,000 ppm については、まだ毒性学的な変化は出ていないというふうに解釈したいと思っています。

先ほどの NOAEL ですが、295 mg/kg 体重/日ということで、もう一度確認したいんですが、よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○福島座長 では、そういたします。

それでは、ここのところは、事務局と私の方で作成いたしまして、この 90 日間の試験の一文を入れます。また先生方に後で見ていただくということにいたします。

「発がん性」「その他」の内分泌かく乱性のところはよろしいですか。

あと「5. 摂取量の推定」ですが、ここはいかがでしょうか。

吉池先生、どうぞ。

○吉池専門委員 表現自体は問題はないかと思いますが、今回、資料 2－3 で補足資料ということで計算していただいた結果が、特に生産量だけを見ると 1987 年から 95 年までの間の 8 年間で倍になっていて、それが推定摂取量の増加につながっています。この変化というのは大体予測されるものというふうに考えてよろしいのでしょうか。大体こんなものなんだろうと思われるものでしょうか。

○福島座長 でしょうね。

○丈達課長補佐 香料は、やはりすたりみたいなものもあるというふうに聞いておりますので、この間ではこういう増加が認められたということだと思いますけれども。

○福島座長 ほかはよろしいですか。ここも「報告がある」ということにいたします。

よろしければ、次は「6. 安全マージンの算出」。この安全マージンは先ほど NOAEL を 295 mg ということにしますと、6,720~9,335 に変えるということになります。このところは、また事務局の方で訂正してもらいます。その推定摂取量からすると、安全マージンはこうなるということですね。

7. の方どうでしょうか。7. は構造クラス I ということです。

8. JECFA はこの時点では下回るというふうにしております。しかし、先ほどの摂取量のところから見ますと、9. の方の「『国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価方法』に基づく評価」では、クラス I の摂取許容量を上回る可能性があるということでもあります。その中でいかがでしょうか。

山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 7. のところ。表現は先ほどのアミルアルコールと同じように文章は直していただきたいのですが、もう一点は、このイソアミルアルコールの場合には、比較的血中でアルデヒドが検出され、二日酔いの原因になります。ヨーロッパの人たちと比べると、日本人はアルコール脱水素酵素とアルデヒド脱水素酵素の異常を示す方が多い。したがって、比較的アルデヒドがたまりやすいという、民族的な特性を持っています。したがって、この点については、ある程度考えておかなければいけないと思います。実質的にこれまで実際にアルコールを摂取しているので、安全性は確保されていると思います。遺伝的な背景の違いがあっても、ヒトでの追加のデータ等も用意してくださっていますけれども、適用できるという範囲だというふうに理解をしています。

○福島座長 ありがとうございます。

アセトアルデヒドに関しては、ほかにございますか。この物質に関して、この代謝経路がはっきりしているということに関してはよろしいわけですね。

もう一つは、先ほど、クラス I の摂取許容値を上回る可能性があるということですが、これを意図的に添加したとしても、食品中にもともと存在する成分として、本物質の 95 倍であるというようなこともあります。

何かそのほか、このところで問題になるようなことはございますか。

吉池先生、どうでしょうか。よろしいですか。

○吉池専門委員 摂取量は幾つかの仮定に基づいて、ある一定のルールで推定しているものですから、その結果をこのような形で記載するという事は変わることはないと思います。

表現のところでは、9. で、2つの事柄が「かつ」でつながっているのですが、この「かつ」を変えた方が良くと思います。

○福島座長 そうすると、「上回る」ということで切ってしまうということですか。

○吉池専門委員 しかし、というとやや変なので、2つを分けて、それぞれのことを言うことでよろしいと思います。

○福島座長 では、「上回る。」そして切って、「想定される」というふうにいたします。

もう一つは、ここも特段問題となる遺伝毒性はないということを入れたと思います。よろしいでしょうか。

ほかにないようでしたら、まとめたいと思いますが、本調査会でイソアミルアルコールについて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でよろしいですか。

（「はい」と声あり）

○福島座長 どうもありがとうございました。

そのほかにないようでしたら、ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果とし、食品安全委員会に報告して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、本件に関する評価の報告書を作成して、委員会に報告いたします。報告書の原案の作成は、私、座長に御一任いただきたいと存じます。

また、本日の審議を踏まえ、報告書に盛り込むべきとお考えの事項がございましたら、後日御連絡いただきたいと思います。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。

それでは、今後の進め方について、事務局、説明をお願いいたします。

○丈達課長補佐 本日御指摘いただいた修正につきまして、修文いたしまして、座長及び委員の先生方に再確認をお願いしたいと考えております。

最終的にでき上がりました評価案につきましては、委員会に報告いたしまして、そこでお認めいただければ、4週間のパブリックコメントに入りたいと思っております。そこで出てきた意見につきましては、再度、先生方に御検討いただきたいと思いますと考えております。よろしくをお願いいたします。

○福島座長 その他の議事について、何かございますか。

○丈達課長補佐 前回、御議論いただき結論をいただいておりますヒドロキシプロピルセルロースにつきまして、修正が少し多かったということで時間がかかっておりますけれども、報告書の最終的な案につきまして、御確認をお願いしているところでございますので、何かございましたら、事務局の方まで御連絡をいただきたいと思いますと考えております。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。

全般的なことで何か、先生方から御意見ございますか。ないようでしたら、本日の調査会を終了したいと思います。

次回の予定をお願いできますか。

○丈達課長補佐 次回は1月26日水曜日午前10時からを予定しておりますので、よろしくをお願いいたします。

○福島座長　よろしいですか。

それでは、第 16 回の「食品安全委員会添加物専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。