

食品安全委員会添加物専門調査会

第 22 回会合議事録

1 . 日時 平成 17 年 6 月 14 日 (火) 14:00 ~ 15:46

2 . 場所 食品安全委員会中会議室

3 . 議事

(1) 2 - エチル - 3 - メチルピラジンに係る食品健康影響評価について

(2) 5 - メチルキノキサリンに係る食品健康影響評価について

(3) ブタ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、江馬専門委員、大野専門委員、

林専門委員、三森専門委員、山添専門委員、吉池専門委員

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、本間委員、見上委員

(参考人)

太田参考人

(事務局)

一色事務局次長、村上評価課長、丈達課長補佐

5 . 配布資料

資料 1 - 1 2 - エチル - 3 - メチルピラジンの概要及び添付資料

資料 1 - 2 2 - エチル - 3 - 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 (案)

資料 2 - 1 5 - メチルキノキサリンの概要及び添付資料

資料 2 - 2 5 - メチルキノキサリ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 (案)

資料 3 - 1 ブタノールの概要及び添付資料

資料 3 - 2 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 (案)

6．議事内容

福島座長 定刻となりましたので、ただいまから、第22回「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。

本日は、井上専門委員、西川専門委員、今井田専門委員から御欠席との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 - エチル - 3 - メチルピラジン、5 - メチルキノキサリン及びブタノ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。先生は「農薬専門調査会」の専門委員もされております。よろしくお願ひいたします。

「食品安全委員会」からは、寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員及び本間委員に御出席いただいております。よろしくお願ひいたします。

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「食品安全委員会添加物専門調査会（第22回会合）議事次第」というものがございまして、御覧いただきたいと思ひます。

議題に入ります前に、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、お配りしております資料の確認をさせていただきます。

資料1 - 1は「2 - エチル - 3 - メチルピラジンに概要」、資料1 - 2は「2 - エチル - 3 - 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(案)」、資料2 - 1は「5 - メチルキノキサリンの概要」、資料2 - 2は「5 - メチルキノキサリ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(案)」、資料3 - 1は「ブタノールの概要」、資料3 - 2は「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(案)」でございます。

なお、資料1 - 1、2 - 1、3 - 1の添付資料につきましては、資料の量の関係から、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、一部の非公開資料を除いて、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、必要な方は事務局まで申し出いただければと思ひます。資料の不足等ございませぬでしょうか。

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 - エチル - 3 - 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 資料の説明に入ります前に、提出されております資料の中に、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申し上げます。

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が、先生の御意見は必要と思ひますので、関係部分については求めがある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、他の部分については御発言もいただくということにしたいと思ひますが、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。

また、当該資料を含めた遺伝毒性に関しまして、冒頭に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、よろしくお願いたします。

それでは、資料の説明をお願いできますか。

丈達課長補佐 それでは、2 - エチル - 3 - メチルピラジンについて御説明させていただきます。お手元の資料 1 - 1、1 - 2 を用いまして、御説明させていただきたいと思ます。

まず、資料 1 - 1 でございますけれども、これは厚生労働省の方から評価資料ということで出てまいった資料でございます。したがって、この資料を基にしまして、調査会で議論いただく資料として作成したものが資料 1 - 2 となっております。

お手元の資料 1 - 2 で説明をさせていただきたいと思ますので、御覧いただきたいと思ます。

2 - エチル - 3 - メチルピラジンについてですが、まず「1 . はじめに」のところでございます。

本品はナッツ様の加熱香気を有してありまして、食品中に天然に存在、または加熱によって生成するというものでございます。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム等々に使われているというものでございます。

「2 . 背景」としましては、これはこれまで御評価していただいているものと同じでございますけれども、国際汎用の香料ということで、厚生労働省自らが指定に向けて作業をしているというものでございまして、今回評価のための資料がまとまったということで、当委員会の方に評価依頼が来たものということでございます。

「3 . 名称等」でございますけれども、英名、構造式等々につきましては、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つ目の遺伝毒性についてでございますが、細菌を用いた復帰突然変異試験におきまして、S9mix の添加の有無にかかわらず陰性だったというデータがございます。

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につきましても、結果は陰性であったというデータがございます。

マウスを用いました *in vivo* 小核試験におきましても、小核の誘発は認められなかったというデータがございます。

続きまして、反復投与毒性試験ですが、これは雌雄ラットを用いました混餌投与による90日間反復投与試験を行ったものです。投与群では雄が5.31 mg/kg 体重/日という用量、雌が5.22 mg/kg 体重/日というもので行ってありまして、体重、摂餌量、血液検査、病理組織学的検査等におきまして、対照群との差がなかったという結果が得られてありまして、NOAEL は5.22 mg/kg 体重/日とされております。

発がん性についてですが、これは国際的な評価機関等におきまして評価はされていないということでございました。

その他、内分泌かく乱性を疑わせるような報告は見当たらなかったというものでございます。

「5. 摂取量の推定」でございますが、本物質の年間使用量の全量を人口10%が消費するという仮定を置きまして計算をするPCTT法によって計算をいたしましたところ、欧米それぞれですが、9 μ g、84 μ gということになっております。既に許可されている香料が我が国と欧米と同程度という情報があることから、我が国でもおよそ9~84 μ gの範囲で使用されるのではないかと想定という形になっております。

なお、別の情報といたしまして、食品中にもともと存在する成分としての摂取量というものは、意図的に添加されたものの、251倍であるという情報が別途ございます。

「6. 安全マージンの算出」ですが、先ほどのNOAELと、これも先ほどの想定される摂取量というものを日本人の平均体重で割ったもので比較いたしますと、安全マージン3,107~29,000という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」でございますが、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すが、アルキル基置換のピラジンにつきましては、ピラジン環に直結するメチレン基がチトクロームP-450の触媒によって酸化されまして、アルコールに代謝されます。そのアルコールは更にケトンとなりますが、また還元酵素によって2級アルコールに戻るといった情報がございます。

ただ、アルキル基の酸化が進行しないような構造の物質につきましてはそれに代わりまして、ピラジン環が水酸化され、そのままもしくはグリシン抱合体として排泄されるというような情報がございました。

本物質及びその推定代謝物は生体成分ではございませんが、酸化等の代謝経路が存在していることで、クラス 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」でございますが、2001年にピラジン誘導体のグループとして評価が行われておりまして、クラス に分類されております。想定される推定摂取量9~84 μ g/ヒト/日というものは、クラスの摂取許容値を下回るということから、香料としての安全性は問題ないという評価がなされております。

「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」に基づいて評価をしてみますと、本物質はクラス に分類され、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す。安全マージンは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の摂取許容値も超えていないということになります。

資料の説明は、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、これから審議に入りたいと思います。いつものように各項目別に審議をお願い

いします。

まず最初ですが、「1. はじめに」というところで御質問ございますでしょうか。よろしいですか。

それでは「2. 背景等」はもうよろしいですね。これはいつものとおりです。

「3. 名称等」について、構造式などもこれでよろしいですね。間違っていないですね。よろしいですか。

それでは「4. 安全性」です。まず初めに「(1) 遺伝毒性」ですが、ここで3つの試験が行われております。太田先生、コメントございますか。

太田参考人 遺伝毒性に関しましては、標準的な3種類の試験をやっております。ここに書いてあるとおりの結果でありまして、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。いずれもガイドラインで決めてある最高濃度までやっておりまして、陰性の結果が得られております。

もう一つ、マウスを用いた小核試験ですが、これは最高用量が300 mg/kg 体重/日の2回投与ですが、6匹いたうち1匹の死亡が認められ、その最高用量までやって、結果が陰性となっております。

3つの結果を総合いたしまして、本薬剤に変異原性はないと結論できると思います。

福島座長 ありがとうございます。

林先生はどうですか。

林専門委員 特に追加のコメントはありません。ただ1つ、表記のことなのですが、今の1ページ目の下から3行目に「±S9mix」という表記があります。これまでも使ってきた表記ではあるのですが、先ほど「±」というのはちょっと誤解を生むというか、何かあまりいい表現ではないのではないかという話もありましたので、「+/-」の方がここではわかりやすいのではないかと思います。その表記の面だけです。

福島座長 それは、やはり頭に出すのですか。

林専門委員 +/-S9mix です。

福島座長 わかりました。 +/-S9mix といたします。

こういうのは国際的にはどうなのですか。

林専門委員 国際的にはあまり記号で書かずに、presence and absence of 何々、とかというような表現が多いことは多いと思います。だから、これもそのすぐ上のところには「S9mixの有無にかかわらず陰性であった」というような表現もあるので、そういうふうな言葉での表現に統一することも可能かと思えます。

福島座長 どうしましょう。表現だけの問題なのですが。

太田先生、どうですか。いかがいたしましょうか。

太田参考人 林先生が言われたとおりでもいいと思いますし、あるいは+S9mixの6時間及び-S9mixの6時間及び24時間としてもいいかもしれません。どちらでもいいと思います。濃度が違ったりすることがあるので、ケース・バイ・ケースだと思いますが。

福島座長 あとのところにも「及び-S9mix」と書いていますから、先ほど林先生が言われた表現でよろしいですか。それでは「+/-S9mix」といたします。

次に「(2) 反復投与」に入ります。ここについて、コメントいただきたいと思いますが、まず今回欠席されている、西川先生と今井田先生からコメントをいただいていますか。

丈達課長補佐 西川先生からは、今回評価する3つのもの全体という意味だと思いますが、評価に関わる大きなコメントはありませんということで、細かな言葉を直した方がいいという御指摘が何点かいただいております、その御指摘については反映させたものを今回資料として配らせていただいております。

今井田先生につきましては、本日、急に御欠席だということでございましたので、特段内容についてのコメントはいただいております。

福島座長 ありがとうございます。

あとは反復投与、ここの毒性のところですが、三森先生よろしいですか。

三森専門委員 少し年代が古い試験ですが、コメントはございません。

福島座長 NOAELは5.22 mg/kg 体重/日ということであります。

どうぞ。

大野専門委員 今の反復投与のところ、これは言葉のことなのですが、修正したところで「血清生化学」と書いてあるのですが、元の古いレポートを見ると、そこまではっきり書いていないんですね。血清であるか血漿であるかとか。だから、血液生化学とやるか、臨床生化学とするか、その方がいいのではないかなと。血清としてしまうと、場合によっては間違いである可能性もあって。

福島座長 一般には血清なのですが、元のレポートが血清と書いていないのだったら、血液でもいいですけどもね。

大野専門委員 昔は血清なんですね。最近は血漿でよくやっていますが。

福島座長 血液生化学にしますか。

三森専門委員 もともとがクリニカルケミストリーなんですよ。臨床化学検査なのですが、やっていることは血液生化学ですね。

丈達課長補佐 ちなみに最初のうちの資料は臨床化学検査としていたのですが、西川先生のコメントで血清生化学検査という御指示をいただいたものですから、最終資料としてはそのように直させていただいております。

福島座長 血液にしましょう。元に準じて血液にいたします。

ほかはよろしいですか。

それでは(3)は発がん性の評価はされていないということです。

(4)は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もあります。いいですね。

どうぞ。

江馬専門委員 先ほど、山添先生から文献をいただきまして、ピラジンの誘導体を使っ

て、ハムスターの卵管を *in vitro* で調べたという実験がありまして、10 の -13 乗ぐらいから反応するというようなデータがあります。情報だけです。*in vivo* の試験ではないので、反映は必要ないと思います。

福島座長 *in vivo* の試験ではないということですね。*in vitro* の試験であるということですね。

今、江馬先生から追加のデータの報告がありましたが、*in vitro* の試験であるということから、この評価の対象にはしないということによろしいですか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

ないようでしたら「5. 摂取量の推定」に入りたいと思います。ここについてはいかがでしょうか。

大野専門委員 非常に細かいことなのですが、よろしいでしょうか。

福島座長 どうぞ。

大野専門委員 この下から3行目のところで「おおよそ9から84 μ gの範囲にあると想定される」。まだ許可していないものなので「ある」ではなくて「なる」と想定されるとした方がいいのではないかと思います。

福島座長 「範囲になると想定される」と訂正いたします。よろしいですか。いずれにしても、9~84 μ gと比較の幅があるということですよ。

ないようでしたら、6番に入りたいと思います。「安全マージンの算出」のところはいかがでしょうか。安全マージンとしては3,107~29,000というような幅。大きい方を取りますと、29,000という非常に大きな数字が取れると思います。

どうぞ。

大野専門委員 今、細かいところに気が付いたのですが、1行目の一番最後のところが、推定摂取量が9~84 μ gと書いてありますね。その下が0.00018~0.00168mgとなっていますね。両方とも μ gにしたらいかがでしょうか。

福島座長 そうですね。わかりやすいですね。事務局、ここを直しておいていただけますか。 μ gで統一するという事ですよ。

丈達課長補佐 わかりました。

大野専門委員 数値的にはもう既になっているので、mgを μ gにすればいいだけではないですか。プリントをしているときに変わったのかもしれませんがね。

福島座長 それでは、今のmgを μ gに変えます。あとはよろしいですね。

7番に行きます。「構造クラスに基づく評価」ですが、ここの代謝のところはちょっとわかりにくいことがあるのですが。どうぞ。

山添専門委員 ここのところで2行目のところで「チトクローム P-450 触媒」で「触媒」は多分要らないと思います。そこは言葉の問題なのですが、3行目で「2級アルコールに代謝される」でレファレンスは8、11、12でいいのですかね。そのうち、これはいずれも本

物質に対してのデータは記載がありません。「ピラジン類は」というのでそうなのですが、それで特に 11 番の論文はあまりにも懸け離れた構造のものなので、少なくとも削除する。12 番は代謝全般に関するパーキンソンのレビューなので、私はどちらかというとも 8 番だけでいいのではないかという気がします。

福島座長 11 番と 12 番は削除ですか。

山添専門委員 削除した方がいいと思います。

それで、下の方に行きまして、下から 3 行目のところで「本物質及びその推定代謝産物は生体成分ではないが、側鎖の酸化及びピラジン環の水酸化の両方の代謝経路が存在し」となって、これは本物質についての記載になってしまっているんですね。ここのところは本物質のデータははっきりしたところがわからないので、「本物質は生体成分ではないが、ピラジン誘導体には側鎖の酸化及び環の水酸化の両方の代謝経路が存在し」というふうには書けば、この辺の物質についての一般的な性質についての記載になると思います。

福島座長 わかりました。「本物質及びその推定代謝産物は生体成分ではないが、ピラジン誘導体には側鎖の酸化及び環の水酸化」と。よろしいですか。

ここのところで、ほかにございますか。

大野先生、いいですか。

大野専門委員 結構だと思います。

福島座長 私から 1 つだけちょっと確認をしたいのですが、下から 2 行目のところで、「経口毒性は低いことが示唆されることよりクラス に分類される」ということですが、ここの「経口毒性は低いことが」という、その言葉だけでいいのかどうかということです。要するに、この構造クラスの分類を見ますと、クラス は「単純な化学構造を有し効率の良い代謝経路があり、経口毒性が低いことが示唆される物質」。

クラス は「クラス とクラス の中間的な構造を有する。クラス I の物質のように経口毒性は低いとは言えない構造を有するが、クラス の物質とは違って毒性を示唆する特徴的構造は有しない」ということになっているんです。

そうすると、それで実は前にほかの物質を評価したときにも、経口毒性は低いことが示唆されることよりクラス としているんですね。ところが、構造クラスの分類から見ると、ちょっと合わないなということで、経口毒性は比較的低いこととか何か入れるとか。

そこら辺、いいアイデアがあったら、ちょっといただきたいのですが。

大野先生、山添先生。

大野専門委員 NOAEL が 5.22 mg/kg 体重/日というのが、その数値が低いと言えないということですかね。

福島座長 そういうふうにするのか、次の構造クラスの分類というところで、そういうときの定義の問題ですね。その兼ね合いの問題なんです。

要するに、ここら辺の 5.22、その物質に対して経口毒性が低い、高いというのは目的によって違うと思うのです。使用目的とかいろんなものによってですね。だから、ある目的

に使うときには、5.22 というのは高いということになりますし、ある目的に使うときは今度は低いとなってしまいます。

三森先生、いかがですか。

三森専門委員 安全マージンのところを考えていくと、確かに毒性は非常に低いというように取れるのですが、5mg というのは、その数値からいくと難しいですね。

福島座長 「経口毒性は低いことが示唆されることにより」は要りますか。付けないで、存在しクラス に分類されるということにいたしませんか。

林専門委員 それか、逆にそれを後ろに持ってくるということは可能かなと思ったんですが。「代謝経路が存在することよりクラス に分類され、経口毒性は比較的低いことが示唆される」か、「考えられる」ということでもいいのかなど。

福島座長 取りましょう。「存在し、クラス に分類される」ということにします。

山添専門委員 多分取った方がいいのは、主語が、先ほども私はややこしくて中に間の文章を入れまして、本物質のことなのか、その誘導体なのかということが、間を入れ替えるとすごくあいまいになってしまうので、切ってしまった方がいいと思うのです。

福島座長 わかりました。それでは、そういたします。

次に行ってもよろしいですか。「8. J E C F Aにおける評価」はいかがでしょう。よろしいですね。

それでは「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」であります。このところで「生体内において特段問題となる遺伝毒性」という、この「特段問題となる」というのは要りますか。

太田参考人 本物質は遺伝毒性はないと考えると。

福島座長 いいですね。取ります。「生体内において遺伝毒性はないと考えられる」といたします。

あとはいかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、もう一度全体を通して、何かこの物質に対しての疑問点はございますでしょうか。ないようでしたら、まとめたいと思いますが、よろしいですか。

それでは、2 - エチル - 3 - 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 - エチル - 3 - メチルピラジンについて審議を行った結果、「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。

その他、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 どうもありがとうございました。

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思います。

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、事務局に御連絡いただくよう、よろしく願いいたします。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、今後の進め方について、事務局から説明をしていただけますか。

丈達課長補佐 報告書案ができ次第、先生方に御確認をお願いしたいと考えております。その後、でき上がりましたものを委員会に報告いたしまして、委員会の御了承が得られれば、ホームページ等を通じまして、広く意見等の募集を行う予定でおります。

また、そこで意見等がございましたら、先生方に再度御相談させていただきたいというふうに考えております。よろしく願いします。

福島座長 それでは、続きまして、5 - メチルキノキサリン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。

事務局から説明をお願いいたします。

丈達課長補佐 資料の説明に入ります前に、この資料につきましても、林先生がデータ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 そうしますと、遺伝毒性の審議に関しましては、議題1と同様の対応で行きたいと思いますので、よろしく願いいたします。

資料の説明をお願いいたします。

丈達課長補佐 それでは、資料2 - 1、2 - 2を御覧いただきたいと思います。

2 - 1は先ほどと同様、厚生労働省の方から概要書という形で上がってきた資料でございまして、これを参考にとりまとめたものが資料2 - 2となっておりますので、2 - 2を御覧いただきたいと思います。

5 - メチルキノキサリンにつきましてもですが、まず「1. はじめに」でございまして。本品は焦げ臭、ロースト臭等々の加熱香気を有しまして、食品中に天然に存在、または加熱により生成するというものでございまして。欧米では、アイスクリーム、肉製品、清涼飲料などに使われているというものでございまして。

「2. 背景等」は先ほどと同じであります。

「3. 名称等」でございまして、構造式等もここに記載のとおりでございまして。「4. 安全性」。まず遺伝毒性でございまして、細菌を用いた復帰突然変異試験につきましても、S9mixの有無にかかわらず陰性だったというデータがございまして。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におきましては、細胞毒性の見られる最高濃度でS9mixの有無にかかわらず染色体異常誘発性が認められたというデータがございまして。

マウスを用いました *in vivo* 小核試験におきましては、小核の誘発が認められなかったというデータがございました。

続きまして、反復投与毒性試験ですけれども、ラットを用いました混餌投与による 90 日間の反復投与試験が行われております。投与群としましては、17.1 mg/kg 体重/日というものでございます。体重、摂餌量、血液検査等々測定等しましたけれども、対照群との差は認められなかったという結果でございます、NOAEL が 17.1 mg/kg 体重/日とされております。

発がん性につきましては、国際機関における評価はなされていないというものでございます。

その他、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ものでございます。

次の「5．摂取量の推定」でございますけれども、これも P C T T 法によって計算をしております、米国、欧州それぞれが 1 μ g 及び 26 μ g という結果になっておりまして、先ほどと同様、日本での推定摂取量はおよそ 1~26 μ g の範囲に、ここは先ほどの御指摘で行きますと、そうなるという修正が必要かと思っておりますけれども、そういう結果になっておりまして、また別の情報としましては、食品中にもともと存在する成分としての摂取量が意図的に添加された物質の 28 倍というような報告があるというものでございます。

「6．安全マージンの算出」ですけれども、計算いたしますと、ここもちょっと単位が違っておりますので、先ほどの御指摘のように直したいと思っておりますが、32,885~855,000 という数字が得られております。

「7．構造クラスに基づく評価」というところでございますが、本物質は、2 環性の複素環の化合物でございます、単環化合物に比べまして、他の反応よりもピラジン環が水酸化されやすいということ。それから、キノキサリンのウサギ肝臓アルデヒドオキシダーゼを用いた *in vitro* 試験におきましては、2 - ヒドロキシキノキサリン及び 2 , 3 - ジヒドロキシキノキサリンが生成するという情報がございます。5 - メチルキノキサリンも同様にピラジン環の水酸化を受け、また、アルキル置換の単環ピラジン類と同様にメチル基の酸化を受けまして、水溶性のキノキサリンカルボン酸が生成すると予測されています。

メチル基の酸化及び環の水酸化によってカルボン酸を経てグリシン抱合により排泄されるという情報がございます。本物質及びその推定代謝物は生体成分ではなく、代謝経路は存在しますが、芳香環が縮環しており、効率のよい経路であるか否かが不明であるため、クラス に分類されるというものでございます。

「8．J E C F A における評価」でございますけれども、これも 2001 年に評価が行われておりまして、クラス に分類されております。その想定される推定摂取量がクラスの摂取許容値 90 μ g というものを下回るということで、香料としての安全性の問題はないとされております。

「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」でございますが、本物質は、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

また、クラス に分類され、安全マージンは 90 日間の適切な安全マージン 1,000 を上回っておりまして、かつ想定される推定摂取量がクラス の摂取許容値 90 µg を超えていないというものでございます。

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、審議に入りたいと思います。

まず初めに「1. はじめに」「2. 背景等」「3. 名称等」。このところはいかがでしょうか。よろしいですか。

そうしましたら「4. 安全性」に入りたいと思います。安全性のところでは「(1) 遺伝毒性」に関しまして、いかがでしょうか。

太田先生、お願いできますか。

太田参考人 まず遺伝子突然変異に関しましては、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性という結果が出ておりますので、遺伝子突然変異誘発性はないと考えます。

染色体異常誘発性に関しましては、培養細胞を用いた試験系で陽性の結果が得られております。この陽性結果ですが、S9 がない場合は、最高用量 720 µg/mL で異常頻度が 19% です。このときの細胞増殖率は 35% とかなり強い細胞毒性が現れております。したがって、この S9 がない場合の染色体異常の誘発というのは非常に細胞毒性が強いところに限られているということで、特段問題ないと思っております。

一方、S9 を加えた方の試験ですが、この場合にはもう少し高い頻度で染色体異常誘発性が認められております。大体 6 割ぐらいの細胞に異常が認められております。このときの最高用量、これも最高用量だけなのですが、細胞増殖率は 5 割を切っているということで、かなり細胞毒性が強いところでの反応であると思われれます。最高用量の 3 分の 1 の用量のところでも少し上がっているので、代謝活性化を受けて少し染色体異常誘発性が強く出るように思われれます。

ただ、*in vitro* においては、このように染色体異常誘発性が出ておりますけれども、*in vivo* になりますと、小核試験で陰性の結果が得られております。こちらの方は最高用量は 300 mg/kg ですが、この上の 1,000 mg/kg では動物が死んでしまうということで、かなり最高用量に近いところまで試験をしていて、陰性の結果です。

ですから、*in vitro* での代謝活性化によって現れる染色体異常誘発性は *in vivo* においてはその代謝が再現していないと思われれます。総合的に考えまして、この染色体異常誘発性が *in vivo* で発現することはないと考えられれます。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

そうしますと、遺伝毒性は陰性という結論でよろしいですか。

太田参考人 *in vivo* においては陰性と考えてよろしいのではないかと思います。

福島座長 林先生、いかがでしょうか。何かコメントがあったら、いただきたいのですが。

林専門委員 この部分は、データをアレンジした部分ではあるのですが、この遺伝毒性は、今、太田先生から御説明があったように、*in vitro*では染色体異常誘発が認められているということもありますので、評価の部分を少しこの部分にも書いておいた方がいいのではないかというふうに思いました。

遺伝毒性のこの部分の最後のところに「*in vitro*で観察された陽性反応は細胞毒性がかなり強く認められる用量域での反応である点、また十分高用量まで試験されたげっ歯類を用いる小核試験において陰性であったことを考慮すると、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる」というような、そういう評価文章を入れておいた方がいいのではないかと思います。

福島座長 太田先生、いかがですか。

太田参考人 そのところは残しておいた方がよろしいかと思います。

福島座長 そうしますと、今、林先生が言われました文章を入れていただくということにしたいと思います。よろしいですか。

遺伝毒性のところに関しまして、ほかはよろしいですか。

それから、今の確認で間違えていたらお許し願いたいんですが、小核試験の最高用量は500 mg。

林専門委員 はい。500 です。

福島座長 はい、わかりました。

それでは、次に行きますが、時間の関係上、ちょっと飛ばしまして「7. 構造クラスに基づく評価」。山添先生が3時で出られますので、そちらの方にちょっと行きたいと思えます。

山添先生と大野先生のコメントを「7. 構造クラスに基づく評価」のところでいただきたいと思いますが。

山添専門委員 先ほどと同じように、2行目のところで「他の反応よりも」というところは取ってしまえばいいと思います。「単環化合物に比べ、ピラジン環が水酸化されやすく」というのでいいのではないかと思います。

同じく、この本物質についての代謝データが明確なものはないので、ピラジン誘導体及びその推定代謝物は、という形の代謝については上記のような代謝経路が存在するというを下から2行目のところに挿入をしていただいて、ちょっと物質を明確にしていきたいということです。

福島座長 事務局、よろしいですか。

丈達課長補佐 わかりました。

福島座長 大野先生、お願いします。

大野専門委員 2行目から3行目にかけて「キノキサリンのウサギ肝臓アルデヒドオキシダーゼを用いた *in vitro* 試験においては」となっていますが、この12番の論文だと、特に生成したアルデヒドオキシダーゼを使っているわけではないですね。100,000 g 上清

を使って実験をやっているんですね。

こういう反応が起きるのはアルデヒドオキシダーゼだということで、そういうふうにはディスカッションしていますが、ここの表現はこういう表現でよろしいでしょうか。肝臓可溶性分画を用いた実験。

山添専門委員 多分これは論文のタイトルにアルデヒドオキシダーゼというのがあるので、多分こういう表現をされたのだと思います。

ただ、大野先生のおっしゃるのは正しいと思いますので、例えば、ウサギ肝臓、括弧アルデヒドオキシダーゼというような形か。この場合、10,000 g 上清だけです。

大野専門委員 「100,000 g 上清」それから「ウサギ肝臓可溶性分画を用いた」というのが正確なのではないですか。

山添専門委員 それでいいと思います。別に内容が大きく変わるわけではないので。

福島座長 そうすると「ウサギ肝臓可溶性分画を用いた *in vitro* 試験において」ということですか。文献は6と10でいいんですか。

大野専門委員 8と12ですね。

山添専門委員 前と後ろだったら引用は違うから、同じものです。ずれています。

大野専門委員 この論文の中には、ラットも使っているので、ウサギというと何か特殊な感じもするので、ウサギ及びラット肝臓とやると、一般的というような感じになります。特に種差が結構ありますので。

福島座長 両方とも可溶性分画。

大野専門委員 はい。あとは特にコメントはございません。

福島座長 この構造クラスに基づく評価で、結論としてクラス に分類されるということであります。初めて我々のところでクラス が出てまいりました。

よろしいですか。そうしますと、前にまた戻ります。「(2) 反復投与」です。そのところについて、いかがですか。これは1ドーズだけ用いた実験です。うまく行っていますね。

大野専門委員 ここも先ほどと同じで、2行目のところで「血清生化学」となっていますけれども、同じ論文を引用しているので、血液でよろしいのではないかと思います。

福島座長 では、これも血液にいたします。これはよろしいですか。

「発がん性」は評価されていないということでございます。

「(4) その他」で内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。これは山添先生、ないんですね。

山添専門委員 これは引っかけませんでした。さっきの文献はたまたま2004年、2005年の検索でやったらぱっと引っかけちゃってしまいました。

福島座長 よろしいですね。

それでは、5番に行きます。「摂取量の推定」でございます。ここのところについて、どうぞ。

吉池先生、何かございますか。

吉池専門委員 特にございませんが、先ほど言葉遣いで大野専門委員からあった「範囲にある」というのを「なる」というふうな表現にされればよろしいかと思えます。

福島座長 ここだと下から3行目ですね。1~26 μ gの範囲のなると想定されると。これは今までみんな、あるというふうにしていましたね。考えてみると、だんだんよくなってきますね。

よろしいですか。6番に行きます。「安全マージンの算出」であります。ここは安全マージンで非常に高い値が取られております。ここもよろしいですか。

そうしますと、3ページに行きまして「8. JECFAにおける評価」でございます。JECFAでは「想定される推定摂取量はクラス の摂取許容値を下回ることから、香料としての安全性の問題はないとされている」ということであります。いいですね。この辺りも文章でもし訂正がありましたら、どうぞ。

9番はいかがでしょうか。9番も安全マージンは大幅に高いですから、90日間の反復投与試験のときに採用する1,000を大幅に上回るということ。それから、クラス の摂取許容値を超えていないということでもあります。よろしいですか。

どうもありがとうございました。もう一度1~9のところまで見ていただきたいんですが、太田先生、林先生、9番のところ「本物質は、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はない」と入れておいてよろしいですね。

では、ここは「本物質は、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる」ということに。

どうぞ。

大野専門委員 勘違いしているかなと。先ほど私の指摘で、mgのmを μ にさせていただきまして、それで数値の値はそのままということでしたね。

福島座長 何かおかしいですか。

大野専門委員 やはりmg換算ですね。今の2ページ目のところの「安全マージンの算出」のところ、1行目のところで、想定される推定摂取量が1~26 μ g/ヒト/日ですね。それを50で割ると、やはりmgの単位でこうなりますね。 μ に直すんだったら小数点の位置を変えると。あと、その前の2-エチル-3-メチルピラジンも同じということをお願いします。

福島座長 どうしますか。統一して μ にいたしましょうか。これは前はどうだったんですかね。ここに来るとmになってきて。

丈達課長補佐 今まではこの原案どおりですけれども、私がちょっとお聞きしたかったのは、この1行目と2行目に両方とも「推定摂取量」という言葉が出てきていて、そこで単位を変えていて、それによって下のところがゼロがたくさん並んでいるというのが、何か見た目がどうかということをお聞きいただいているのかなと思いましたが、特に単位を変えて問題は別はないとは思いますが、どちらでも御指摘どおりにしたいと思

います。

福島座長 そうしましたら、ここは μ で統一するということにしますか。大野先生、この辺りはどうでしょうか。

大野専門委員 私もその方が見やすいと思います。

福島座長 吉池先生はどうですか。

吉池専門委員 「5. 摂取量の推定」のところで μg という単位を使っていますから、それに合わせた方がいいかと。

福島座長 みんな μ ですね。

大野専門委員 このところでぴっとこなかったのが、2行目のところの「算定される推定摂取量」のところが、体重当たりの推定摂取量ですね。それが入っていないので、何かすっと読めなかったところもあるんですね。

福島座長 割ることで算出される体重当たりの推定摂取量ということで、 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日。

大野専門委員 そうすると非常にわかりやすいと思うのです。

福島座長 体重当たりのということで、そうすると案件1の方も同じですね。ここを事務局でまた1番と2番をきちんと訂正しておいていただきたいと思います。両方とも μ で表現するというにいたします。数値ももう一度確認をお願いいたします。

丈達課長補佐 はい。

福島座長 ほかはよろしいですか。

そうしますと、5 - メチルキノキサリ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が、よろしいですね。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

5 - メチルキノキサリンについて審議を行った結果「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「食品安全委員会」に報告したいと思います。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

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、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、事務局に御連絡いただきたいと思います。よろしく申し上げます。ありがとうございます。

それでは、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 報告書案ができましたら、先生方に御確認いただきまして、最終的にでき上がったものを委員会に報告したいと思っております。委員会の御了承をいただけました場合には、ホームページ等で広く意見を募集したいと考えておりまして、意見等がまいりましたら、先生方にまた相談させていただきたいと思っております。よろしく願いいたします。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、3つ目の議題。ブタノールに係る食品健康影響評価について、御審議をお願いしたいと思います。

事務局から説明をお願いいたします。

丈達課長補佐 資料の説明に入ります前に、本議題につきましても先ほどと同様に、林先生が遺伝毒性のところデータ作成のアレンジに関係された資料が含まれております。

それから、発生毒性のところに関しまして、江馬先生がデータ作成のアレンジに関係されたものが含まれております。

以上、御報告いたします。

福島座長 そうしますと、まず遺伝毒性に関しましては、1と2と同様の対応で行きたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

それから、江馬先生は御退室ということになりますが、生殖発生毒性に関しては、次回の調査会で参考人をお呼びし審議することとしておりますので、今回は議論いたしません。したがって、生殖発生毒性以外のことにつきまして、江馬先生から御意見があった場合には、いただきたいと思っております。そのまま御出席していただいて、審議に参加していただきたいと思っております。

資料に基づきまして、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、3-2でございます。3-1につきましては、先ほど来と同様に、これは厚生労働省の方から出てきたブタノールの概要書というものでございます。これに基づきまして、事務局で用意させていただいたものが資料3-2になりますので、こちらの方を御覧いただきたいと思っております。

ブタノールにつきまして、まず「1.はじめに」ですが、本品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、焼き菓子、アイスクリーム、ゼリー、プリンなどなどに使われているというものでございます。「2.背景等」につきましては、先ほどのものと同様でございます。

「3.名称等」でございますが、構造式等、ここに記載のとおりでございます。「4.安全性」にまいります。(1)遺伝毒性でございますが、細菌を用いた復帰突然変異試験については陰性という情報がございます。もう一方、文献等でも陰性という報告がございました。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験を実施した結果、陰性であったというものがあります。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた姉妹染色体交換試験の結果も陰性だったと。それから、小核試験の結果はいずれも陰性であったというものがございます。

マウスを用いました *in vivo* 小核試験のデータも小核の誘発は認められなかったというデータがございます。

反復投与試験ですが、2つございまして、1つ目ですが、雄ラットを用いました混餌投与による28日間の反復投与試験というものでございまして、体重増加、摂餌量に異常は認められなかったと。すべての投与群で副腎比重量が対照群に比べまして、有意に増加したということでしたが、剖検等において影響等は認められなかったということでもございました。JECFAは、この試験につきましては無影響量が940 mg/kg 体重/日としておりました。

もう一つの試験ですけれども、ラットを用いました、水溶液による強制経口投与による13週間の反復投与試験が行われておまして、500 mg 最高用量の投与群におきまして、雌雄で運動失調及び運動機能の低下の発症率が試験開始7週目以降に上昇して、雌では中間検査において赤血球数、血球容積、ヘモグロビン値のわずかな低下が認められたということでもございました。その他、一般状態等々を検査したものについては、対照群との差は認められなかったというものでございます。

本試験において、高用量群で観察された運動失調等については、投与の2、3分後に現れ、1時間以内に消失していること。また、赤血球パラメータの変化については、雄では認められず、最終検査ではいずれの群でも認められないということも考慮いたしまして、これらを毒性影響と見なす必要はないと考えられますので、NOAELは500 というふうに考えられるというものでございます。

発がん性については、国際機関等で評価がされておられません。

4つ目。発生毒性につきましては、一応御説明だけはしておきます。

まず1つ目ですけれども、ラットへの飲水投与によって行ったものがございまして、母動物の妊娠維持に及ぼす影響、胎児の生存に及ぼす影響は認められなかったが、5,654の投与群で母体毒性として摂餌量及び摂水量の減少、体重増加抑制が認められ、また、胎児への影響として胎児体重の減少、骨格変異の出現頻度の上昇等が認められたということで、NOAELを1,454と結論されているものがございました。

なお、別の発生毒性試験で腎盂拡張等が認められたという報告が別途ございますが、2004年の上記試験ではこれらは認められなかったというものでございます。

その他は、内分泌かく乱性を疑わせる報告はないというものでございます。

「5. 摂取量の推定」でございましてけれども、これもPCTT法によりまして計算いたしておまして、米国、欧州それぞれが800、1,640 µgという数字が出てきております。したがって、この範囲内に日本でもなるのではないかと想定を置いております。

別の情報として、食品中にもともと存在する成分として、意図的に添加されたものの83倍というような報告があるということでもございます。

「6. 安全マージンの算出」でございましてけれども、先ほどの13週間のNOAEL500とい

うものを用いまして比較いたしますと、安全マージンが 15,244～31,250 という数字が得られるということでございます。

本物質は生体成分と同一に代謝がなされまして、これらは最終的に二酸化炭素と水に代謝され、排泄されるということから、クラスⅠに分類されるということでございます。

「8. JECFAにおける評価」でございますが、1997年に飽和脂肪族非環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なされておりまして、クラスⅠに分類されます。「推定摂取量はそのクラスⅠの摂取許容値を上回っている」と。この上回るというのはJECFAの評価当時のデータとしてはそうだったということですが、「上回っているが、本物質は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ことから、香料として安全性の問題はない」という評価がされております。

「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」につきましては、本物質はクラスⅠに分類されまして、安全マージンは適切な安全マージン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ものでございます。

説明は、以上でございます。

福島座長 それでは、これから審議に入りたいと思います。

まず初めに「1. はじめに」「2. 背景等」「3. 名称等」。そこの辺りで御意見ございますか。よろしいですね。

それでは「4. 安全性」に入ります。まず初めに「遺伝毒性」のところですが、すべて陰性ということなのですが、これは太田先生、いかがでしょうか。コメントいただけますか。

太田参考人 いろいろな試験がやってありまして、また文献的にも幾つかありますけれども、試験結果はすべて陰性であります。本物質に変異原性はないと結論してよろしいかと思えます。

福島座長 ほかによろしいですか。遺伝毒性はないということでございます。

それでは、次に「(2) 反復投与」に入ります。反復投与では2つの実験が行われております。28日間の反復投与試験と13週間の反復投与試験でございます。このところについて、いかがでしょうか。

三森先生。

三森専門委員 28日間の反復投与試験は1969年でしょうか。IBTLが実施した試験ですね。信頼性という意味でどうかなと思えますが、JECFAは一応NOELを940というように設定していますね。次の13週間の反復投与試験の方ですが、これは1986年に実施されているようです。

比較的新しい内容なのですが、最終的には2ページの下から4行目の辺から書いてありますね。投与の2～3分間、運動失調が1時間以内には消失しているということと、赤血球

パラメータの減少が雄で認められていないということから、最終検査ではいずれの群でも認められていないことを考慮すると毒性影響と見なす必要はないと結論されていますが、添付資料ファイルのブタノールの11番のところから、J E C F Aの評価がされていて、次のところが12番のブルーのページであり、そのあとがこの1986年のデータなんですね。

その4ページ目でしょうか。英文の要約が載っていますが、その要約の次のページでしょうか。CONCLUSIONというところがありますが、そのCONCLUSIONのところでは、実験者としては500 mg/kgで起こった変化についてはtreatment-relatedというように言っておりまして、この実験者はむしろ投与に関連しないというのは30 mgと125 mgだと言っていますね。

ですから、実験者としては、この運動失調や赤血球のパラメータについては薬剤投与に関連した変化だと言っているわけですが、この実験者の意見を無視して、一過性に見られたものだから、無毒性量は500 mgであると断定しているところについては、皆さんで御検討いただいた方がよいのかなと思います。

福島座長 今のサマリーだけ見ますと、確かにそういう記載ですね。この場合、CONCLUSIONとしてNOAELが幾つだとかいう表現はしていませんね。

三森専門委員 していませんね。

福島座長 単にこういう変化が500では見られたと「may have been treatment-related」と言っていますね。

三森専門委員 運動失調という神経症状が出ているわけですね。あと、運動機能の低下が出ているわけですが、それに対する器質的な障害はないということなんですね。形態的には何ら認められていないので、こういうものについては毒性変化と見なさなくてよろしいのではないですかというように、資料3-2の2ページ目のところには載っているわけですが、このように評価するものなんでしょうか。

福島座長 結局、これは2~3分後に現れて1時間以内に消失している。そういうのをどのように我々は評価するかということですね。いろいろな考え方ができると思うのですね。

これについて西川先生のコメントはございますか。

丈達課長補佐 コメントはいただいておりません。

福島座長 だから、今ここで「考えられる」という最後の結びになっているのは、結局著者らがはっきり言っていないから「考えられる」というふうな表現なんですかね。

丈達課長補佐 実は三森先生の御指摘のとおりでございまして、厚生労働省の方で資料をまとめてきているのが3-1の資料になりますが、今回そういう考察をして、500でいいのではないかという評価を厚生労働省の方が判断して出しているということで、その表現をそのまま3-2の方に、資料としては書かせていただいたということになっております。

三森専門委員 通常、神経系に器質障害が起こるような神経障害は、すごい変化なんですね。しかし、ほとんど形態学的な異常が起こらなくても神経症状は出るわけです。

例えば、農薬のピレスロイドを例に取りますと、相当症状は発言するのですけれども、形態学的には何ら変化が出てきていないということもありまして、そういうものについては神経毒性学的には影響がないと判断するという評価は、少し難しいのではないかと思います。500 mg/kg の下の 125 mg では起こっていないわけですので、安全サイドから見れば、500 mg で起こっている変化については、やはり投与に関連した変化と取っていた方が、消費者にとってはよいのではないかと思います。今までの添加物の調査会におきましては、そういう形態学的な障害が伴わないものについては無視するというような形で来ているのであれば、それを踏襲せざるを得ないのかもしれませんが。強制経口投与しているのですね。1 回投与により、相当の用量が入ってきますから、一過性にはそういう変化が起こってくるのかもしれませんが、この辺については、御討議いただけたらと思います。

福島座長 運動失調というのは、今ここを見たら、ataxia の一言だけなんです。アルコールを強制胃内投与でぼんと入れたら、その瞬間的にふらふらとなって、そういうのと同じようなことなのか、どういうものなのかということですね。

ただ、基本的に我々はこういう神経症状ということを非常に意識して、下の 125 を取ったとしても結論には余り影響はないんですね。

江馬先生、どうぞ。

江馬専門委員 例えは、化学物質の評価などでも、こういう場合は多分毒性症状として採用するだろうと思います。多分、農薬でもそうだろうと思います。

福島座長 それから、この「投与 2~3 分後に現われ、1 時間以内に消失していること」というのは、この試験で 13 週間ずっと続いて起こっていることなのでしょう。

三森専門委員 そうです。

福島座長 そうすると、やはり基本的には採っておいた方がいいかもしれないですね。これは病理をしっかりと調べていますかね。

三森専門委員 見ています。といっても通常の試験です。

福島座長 そうしますと、どうでしょうか。無毒性量を 500 mg/kg 体重/日というふうに厚生労働省の方でまとめとなっておりますが、我々の調査会では、やはり ataxia、運動失調、これが 500 mg で認められたということからして、もう一つ下の 125 を NOAEL とするということにしたいと思いますが、どうですか。

大野専門委員 それで結構だと思うのですが、一般的には毒性影響を取って全然問題ないと思うんですが、今、セーフティーマージンにかなり余裕があるから、そういう結論が出せるわけですね。それがもし近いときにどう判断するかということですけども、そういう場合には、今回の目的は非常に低用量暴露時の安全性を評価するのが目的ですね。これはこういう運動失調とかそういったものはアルコールの影響で酔っぱらったようなものですね。そういう用量がセーフティーマージンで 1,000 分の 1 とか 100 分の 1 にするような、そういう性格のものではないと思うんです。

だから、NOEL の設定のときにそれを加味するのは当然なんですけれども、安全性評価の

ときに、その辺がクリティカルな場合には、そういう性格も考慮して判断する方がいいのではないかなと思います。

福島座長 林先生、どうぞ。

林専門委員 今の太野先生の意見に、私も基本的には賛成なのですが、クリティカルな場合と、今のような場合で、その考え方を変えるというのも何かちょっと引っかかるころがあって、もしそのクリティカルな場合にそういうことを考えるのであれば、その考えというのはもっと一般化して、常にそういう考え方にこの委員会では立つというふうにしておいた方が、透明性という意味からもいいのではないかというふうに思うのです。

福島座長 そのときに、もう一つは試験が行われて発表された論文が、何年のものかということも一つ大きな参考データになりますね。これはいつなんですか。

三森専門委員 86年。15ページに準拠しています。

福島座長 どうぞ。

小泉委員 私も三森先生のおっしゃるとおりだと思います。神経毒性で形態変化が来るなどというのは、よほどのときだろうと思います。それと、これはいわゆる雌だけに出ていますね。アルコールというのは女性は大体男性の半分ぐらいを摂取量にしていますね。産業保健の現場なんですけど、こういう有機溶剤の暴露は女性は非常に弱いんです。ですから、やはりこれは雌で出ているということは、このブタノールの影響ではあろうと。

もう一つ、形態的变化を言われたんですが、ヘモグロビン濃度とかそういうのは形態的变化と言うのかどうか。生化学的な変化が血液中に出ているということは、やはりある程度何らかの障害というんですか、器質性というより機能性変化かもしれませんが、やはり多少考慮すべきではないかと思います。

福島座長 ありがとうございます。今、小泉先生も言われたように、なかなか基本的に形態的にこういう神経性変化をつかむのは難しいと思います。

三森専門委員 農薬の安全性評価も見てもここ10年来ですごく変わってきています。例えば、昔はHE染色で異常がなければ問題ないと評価された時もありました。明らかに行動異常が発現していることもあったことから、神経毒性試験という新たなガイドラインをつくって、行動異常の面からも評価をするという時代に現在はなっております。

一方、食品添加物については、そのようなガイドラインの足かせがあるかと言いましたら、ないわけです。提出されてくるデータは最低限の毒性データパッケージで評価しているわけで、一番問題になっているのは遺伝毒性だと思いますが、それが無いということが、まずブレイクスルーの一つになっていると思います。こういうものについては、ほとんど精査していないということになると思います。

そのようなものを考えると、医薬品の新薬の登録申請をする場合にこのようなことが起こった場合は、まずメカニズム的に、あるいはどんな毒性なのかということをもっと精査すると思います。しかし、添加物の場合は、そこまでのデータはほとんど要求できないのではないかということをお考えすると、やはり、小泉先生がおっしゃったような形のところ

で安全サイドに立った方がよいのかなというように思います。

福島座長 農薬の場合に、今、少なくとも行動異常と言いますか、そういうところでも評価項目に入っているということですね。医薬品の場合でしたら、確かに人の効能の方で安全性を見れば出てくるわけだから、そちらで評価できるけれども、この物質の場合、ヒトのデータはないわけですね。そういうことから見ると、やはり1つ下げた安全性ということをややはり考慮した方がよいということになりますね。わかりました。どうぞ。

大野専門委員 薬理作用と毒性ということと言おうと思ったのですが、なかなか区別が難しいので、よろしいと思います。

福島座長 そうなんですね。紙一重でどちらでも行く場合がありますから。

先ほど、三森先生、小泉先生、大野先生、林先生が言われましたことを踏まえまして、総合的に、やはりこの調査会としてはNOAELを何ら変化の出していない125 mg/kg体重/日とするということになると思います。そういうことでよろしいでしょうか。

大野専門委員 そうすると、この前の文章も若干変更する必要がありますね。

福島座長 そうですね。手直しする必要があると思います。今回、発生毒性のところを審議に入れませんので、またこちらの方で一度直したものを次回出すということにしたいと思います。今ここのところで先生の方から、どうしてもここのところだけは直してほしいということがありましたら、そこだけ言っておいていただけるとありがたいのですが。

三森先生、何かありますか。

三森専門委員 今の2ページのところの「(2)反復投与」の最後のところの3行目のところですか。ここの説明文のところは削除して。

福島座長 ちょっと待ってください。今のセカンドパラグラフですね。

三森専門委員 セカンドパラグラフのところの下から4行目の辺のところからです。「本試験において高用量群で観察された運動失調等については」という文章については削除していただいて、やはり運動失調については投与に関連する変化と見なされるので、無毒性量はその下の用量である125 mg/kgと考えられるという文章を付け加えることになると思います。

福島座長 それから、先ほど、赤血球パラメータ。ここはどうなのですか。

三森専門委員 これはもう一回見ていただいて、いわゆる正常の範囲の変動ぐらいのものであれば無視してもよいのかもしれないので、そこはもう一回精査した方がよいと思います。

福島座長 三森先生、ちょっとしっかり見ておいていただけますか。お願いいたします。また、西川先生方にもしっかり見てもらいます。

ここの文章の訂正については、また次回のところでディスカッションしていただきます。事務局、それでよろしいですか。

丈達課長補佐 結構です。

福島座長 ほかに反復投与のところがございますか。よろしいですか。

(3) の発がん性の評価はされていないということでございます。

(4) は今回は割愛いたします。

(5) の内分泌かく乱性を疑う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。吉池先生、どうぞ。

吉池専門委員 今回計算された値が、JECFAでの評価に用いられた摂取量と数値が大きく異なるわけですが、その理由としまして、資料11がJECFAの資料で、その中の157ページに、そのとき用いられた根拠データが載っています。

そうしますと、年間当たりの生産量として、米国43万トン、ヨーロッパ13万トンということで、それぞれ8,100、1,900 µg/日というものが出ているということになります。

それで、これが今回どうなっているかということですが、資料15。あちこち飛んで恐縮ですが、今回計算に用いられた数値の根拠として、資料15の2枚目のところがございまして、そこで「Flavor Consumption (in kg)」ということがございます。今回はヨーロッパの13トンとアメリカが6トンという数値を用いて計算をした。算出の方法自体は人口の10%の摂取者ということで、同じ方法に準拠していると思われるわけですが、米国の方が以前の42から6となっていて、これが非常に数値を大きく変えている原因となっています。

そうした場合、ちょっと周辺状況もわかると教えていただきたいのですが、87年～95年の8年間で、米国でこれほど生産が変わった理由というのは、何か特段あったんでしょうか。

丈達課長補佐 厚生労働省を通じて確認しておりますけれども、1987年のデータの方につきましては、香料の目的以外の目的のものも数値として含まれていたために、数値が大きくなったと。今回の1995年のデータは香料で使用されている量として出てきているものということで、その違いの関係で数値が過去のものとは大きくなっていたというふうに聞いております。

吉池専門委員 そうしますと、JECFAの推定値はかなり課題に推定して、今回の方が精度の高い推定値であるというふうに考えられると。ですから、JECFAでは1,800は超えるけれどもなっていました。今回もう一度精査をしたら、それは以下と推定されるという解釈でよろしいわけですね。

丈達課長補佐 そのとおりでございます。

福島座長 よろしいでしょうか。今、内容的には8の方にもちょっと入ったような質疑になっております。5、6の辺りですが、「6. の安全マージン」のところは変わってまいります。また計算しておいていただきたいと思っておりますけれども、今のNOAELが500、これを125に変わるということでございます。

「7. 構造クラスに基づく評価」。これは構造クラスがIに分類されるということでございます。今の5、6、7はよろしいですか。

それでは、8に入ります。「JECFAにおける評価」でございます。JECFAではクラスIに分類され、想定される推定摂取量はクラスIの摂取許容量を上回るがと、ここ

の辺りのところの想定される推定摂取量、先ほどの吉池先生の質問にも絡んでくることだ
と思います。よろしいでしょうか。

ただし、「本物質は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
いと予測されることから、香料として安全性の問題はないとされている」ということです。

9に行きます。9はいかがでしょうか。このところに、やはり遺伝毒性の結論を入れた
いと思いますが、よろしいですか。

太田先生、入れた方がいいですね。

太田参考人 はい。

福島座長 林先生もいいですね。

林専門委員 はい。

福島座長 本物質は遺伝毒性はないということでもいいですか。それでクラスⅠに分類さ
れるということでもあります。この安全マージンは変わってまいります。

ということですが、1~9、先ほどの「(4)発生毒性」を除いて、何か御質問、追加は
ございますか。

ないようでしたら、ここと先ほどの反復投与のところの記載を宿題といたしまして、次
回再度審議するというにしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、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、御指摘いただきました修文につきましては修正させていただき
たいと思います。反復投与毒性のところの書き方については、三森先生、お忙しいところ恐
縮ですけれども、ちょっと御相談に乗っていただきたいと思いますと思っています。

発生毒性のところに関しましては、次回参考人の方に出席を求めまして、引き続き審議
をしていただきたいと思いますと思っています。

以上でございます。

福島座長 その他の議事について、何かございますか。よろしいですか。

事務局、ありますか。

丈達課長補佐 特にございません。

福島座長 それでは、全般を通じて結構ですので、何かございましたら、発言をお願
いしたいと思います。

ないようでしたら、本日の「添加物専門調査会」の議事を終了いたします。

事務局から、次回の予定についてお願いできますか。

丈達課長補佐 次回は7月22日金曜日午前10時を予定しております。よろしくお願
いいたします。

福島座長 7月22日ですね。

それでは、以上をもちまして、第22回「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。

丈達課長補佐 どうもありがとうございました。

