

食品安全委員会添加物専門調査会

第 54 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 2 月 1 日（金） 14:00～15:15

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

(1) バレルアルデヒドに係る食品健康影響評価について

(2) イソバレルアルデヒドに係る食品健康影響評価について

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

福島座長、石塚専門委員、井上専門委員、今井田専門委員、梅村専門委員、
江馬専門委員、久保田専門委員、中島専門委員、林専門委員、吉池専門委員

(食品安全委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員、本間委員

(事務局)

北條評価課長、猿田評価調整官、蛭田課長補佐、大竹係長

5. 配布資料

資料 1 - 1 バレルアルデヒドの概要

資料 1 - 2 添加物評価書「バレルアルデヒド」（案）

資料 1 - 3 追加関連論文（バレルアルデヒド）

資料 2 - 1 イソバレルアルデヒドの概要

資料 2 - 2 添加物評価書「イソバレルアルデヒド」（案）

資料 3 ナイシンの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料

6. 議事内容

○福島座長 定刻になりましたので、ただいまから第54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10名の専門委員に御出席いただいております。

頭金専門委員、中江専門委員、三森専門委員、山添専門委員の4名の専門委員は御都合により御欠席との連絡をいただいております。

食品安全委員会からも委員の先生方に御出席いただいております。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に「食品安全委員会添加物専門調査会（第54回会合）議事次第」を配布しておりますので、御覧ください。

まず初めに事務局より資料の確認をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 それでは、資料の確認に入らせていただきます。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、

資料1-1「バレルアルデヒドの概要」でございます。

資料1-2「添加物評価書『バレルアルデヒド』（案）」でございます。

資料1-3「追加関連論文（バレルアルデヒド）」でございます。

資料2-1「イソバレルアルデヒドの概要」でございます。

資料2-2 添加物評価書『イソバレルアルデヒド』（案）」でございます。

資料3「ナイシンの食品健康影響評価に関する審議結果に係る資料」でございます。

なお、資料1-1、資料1-3及び資料2-1の添付資料につきましては、大部になりますこと等から傍聴の方々にはお配りしておりません。公表資料につきましては、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。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。資料の不足等ございますでしょうか。

○福島座長 よろしいですか。今、今日の審議の香料のサンプルが回っておりますので、一応嗅いでおいてください。

議題1に入らせていただきます。

「バレルアルデヒドに係る食品健康影響評価について」です。事務局から説明をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 それでは、資料1-1から資料1-3に基づきまして、概要を御説明させていただきます。

資料1-2は要請者が提出された資料を基に添加物評価書（案）として作成したものでございます。

まず4ページ、本日、御審議いただきたいと思っておりますバレルアルデヒドは、香料の用途が考えられているものでございます。

「2. 化学名」は、バレルアルデヒドとございます。

16行目でございますが、「構造式」としましては、このような直鎖状の構造を持っているものでございます。

19行目の「6. 評価要請の経緯」でございますが、今回要請のありましたバレルアルデヒドは、果物、穀類、豆類等のさまざまな食品に天然に存在している物質ということでございます。

また、酒類、茶葉、乳製品等の製造の過程で発酵、もしくは加熱などの際に生成することが知られているということでございます。

欧米においては、清涼飲料、キャンディー、焼き菓子等の加工食品において、風味を向上させるために添加されているものでございます。今回のバレルアルデヒドにつきましては、いわゆる国際的に汎用されている香料ということで、厚生労働省が資料を整理して、評価依頼をしてきたものでございます。

資料5ページ「II. 安全性に係る知見の概要」でございます。

まず、反復投与毒性でございますけれども、本物質につきましては、国際的にも長期の反復投与毒性を見たようなデータはございませんでして、このデータにつきましては、我が国で新たに試験がなされたものでございます。

SDラットを用いた強制経口投与による90日間の反復投与毒性試験でございます。用量群といたしまして、30、100、300、1,000 mg/kg 体重/日の4群が設定されたものでございます。

試験結果といたしましては、そこに記載されておりますとおり、一般状態から幾つかの検査項目が見られておりますが、本物質の投与に起因する変化は認められなかったということでございます。

しかしながら、組織学的検査におきまして、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌の前胃の扁平上皮細胞のびまん性過形成が用量依存的に認められたという記載がございます。

これらのことから、無毒性量は30 mg/kg 体重/日ということで考えられているものでございます。

発がん性でございますが、国際的な評価機関において、この物質の評価はなされておられませんし、また、文献等も知られていないということでございます。

18 行目の遺伝毒性でございます。こちらにつきましては、まず、19 行目からと 25 行目から細菌を用いた試験を記載しているところでございます。

28 行目、umu 試験において+S9mix で疑陽性があったということでございますが、その他のものについては陰性となっております。

その次 30 行目からでございますが、細胞を用いた試験でございますが、陽性になっているようなものもございませし、陰性という結果が出ているものもございませ。

そのような中で 42 行目からでございますが、我が国におきまして、ラットの *in vivo* の小核試験が実施されております。その結果、陰性ということでございます。

44 行目から OECD の SIDS、Initial Assessment Report の記載を転記しております。

細菌を用いた試験においては、S9mix の有無にかかわらず陰性ということでございますが、マウスのリンパ腫 L5178Y を用いたマウスリンフォーマ tK 試験で、S9mix の非存在下で陽性とされています。マウスを用いた骨髄の小核試験では、陰性ということでございませ。

8 行目でございますが、これは、この調査会としてどう考えるかということでございませが、これまでの香料の評価を基にこのような記載をしております。

結論といたしましては、細胞の試験におきまして、陽性というデータもございませが、十分高用量まで試験された小核試験が陰性であることを考慮に入れて、総合的に判断すると、少なくとも香料として用いられるような低用量域では生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられるとしております。

14 行目から「4. その他」でございますが、内分泌かく乱でありますとか、生殖発生毒性に関する報告は見当たらないということでございませ。

OECD のレポートにおいても、直接の物質ではありませんが、構造が類似している物質のデータより、このような懸念を起ささないということで記載がなされております。

20 行目から「5. 一日摂取量の推計等」でございますが、JECFA の PCTT 法に基づきまして、米国及び欧州の推定摂取量を出しておりますが、それぞれ 8.8 μ g、86.4 μ g ということでございませ。

我が国における香料の摂取量と欧米の推定摂取量は同程度という情報があるということで、我が国の推定摂取量はおよそ 8.8 μ g ~86.4 μ g の範囲になると想定されるとしております。

また、「なお」以下でございますが、米国においては天然からの摂取量と意図的に添加される物質との摂取量の比を見ておりますが、天然から摂取される量は意図的に添加され

るものの 140 倍という報告があるということでございます。

31 行目から「6. 安全マージンの算出」でございますが、先ほどの 90 日反復投与の NOAEL が 30 mg でよいということでありますと、推定摂取量 $8.8 \mu\text{g}$ ～ $86.4 \mu\text{g}$ を、日本人の平均体重で割りまして、推定摂取量を導きますと、34 行目の数字になります。

これと先ほどの 30 mg/kg 体重/日という比を取りますと、安全マージンは約 17,000～170,000 ということになります。

37 行目以降「7. 構造クラスに基づく評価」ということでございますが、8 ページ「別紙」ということで、「香料構造クラス分類（バレアルデヒド）」というのがございますが、構造クラス分類を決定するための質問表がございまして、それに基づきまして、本物質が構造クラスが I～III のどれに入るかということで、この質問表を進めてまいりますと、真ん中辺に質問 18 というのがありますが、そこで a.～i. の項目のどれにも当てはまらないということで、この物質は構造クラスが I になるということでございます。また、生体内で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物され、尿中及び呼気中に排泄されるということでございます。

7 ページ「8. JECFA における評価」でございますが、1997 年に評価がなされております。この際、推定摂取量 $8.7 \mu\text{g}$ ～ $3,000 \mu\text{g}$ はクラス I の摂取許容値 $1,800 \mu\text{g}$ を上回るが、完全に生体成分に代謝されることから香料としての安全性の問題はないという評価がなされております。

なお、ここの JECFA において $3,000 \mu\text{g}$ ということで、かなり摂取量は高い推定量が出ておりますが、今回先生方の添付資料にも入っているかと思いますが、欧州の方において調査が適切ではなかったということで、今回食品安全委員会においては、最新のデータを用いて摂取量を算出しているところでございます。

「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」でございますが、本物質は生体内において特段問題となる毒性はないと考えられる。また、クラス I に分類され、安全マージンが 90 日の反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回り、かつ想定され得る推定摂取量が構造クラス I の摂取許容値、これは $1,800 \mu\text{g}$ ということで設定されておりますが、これを大幅に下回るということでございます。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

これから審議に入りたいと思います。

最初に「I. 評価対象品目の概要」ですが、久保田専門委員、何か追加するとか、いろいろな点を簡単をお願いします。それぞれポイントとなる点をお願いいたします。

○久保田専門委員 バレルアルデヒドは炭素数が5の直鎖のアルデヒドということで、今、事務局の方から御説明があったとおりで、ここは特にこれ以上追加することはございません。

そして、天然に香気成分として存在するとか、加工品に含まれているということにつきましても、これでよろしいということを確認いたしました。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。よろしいですか。

次は5ページの「II. 安全性に係る知見の概要」というところに入ります。その「1. 反復投与毒性」「2. 発がん性」のところ、今井田専門委員、コメントお願いできますか。

○今井田専門委員 先ほど事務局から説明がありましたように、この物質に関しての毒性試験、発がん性を示す長期の試験はほとんどなくて、1. の反復投与毒性試験が日本で2004年に行われたデータです。反復投与毒性試験の結果、90日間の強制胃内投与での試験の結果であります。説明にありましたように、ラットの前胃の扁平上皮のびまん性過形成が高用量群で認められています。

高用量群の方で発生頻度、発生する程度も用量依存的に認められております。ここにありますように、その結果から雄で100 mg/kg 体重/日、それから雌では300 mg/kg 体重/日以上で変化が認められるということで、雄と雌と違うのですが、総合してNOAELは30 mg/kg 体重/日と報告されております。

それから、2番目の発がん性ですが、先ほど言いましたように、データがございません。

以上でございます。

○福島座長 いかがですか。今井田専門委員、前胃の扁平上皮のびまん性過形成、この機序と言いますか、そこら辺、何か先生考えが論文を読まれてありますか。というのは、この試験は強制投与ですね。

○今井田専門委員 強制胃内投与です。

○福島座長 よく強制投与ですと前胃にハイパープレシアとか、更に高度の場合ですと腫瘍ができるということがしばしば経験することですが、この場合の過形成がびまん性ということですね。そういうことからすると、この過形成というのは、この添加物によるものなのか、強制投与を考慮すべきなのか、その辺りのコメントがあったらお聞きしたいのです。

○今井田専門委員 このコントロールは、コーンオイルに溶媒を溶かして強制胃内投与をしているのですが、コントロール0を含めて、すべての群が強制胃内投与をされています。強制胃内投与することによる前胃の刺激というのは確かにありますが、この場合は先ほど言いましたが、高用量群の方で発生頻度、程度も最高用量群の方で+1、+2、+3という表現になっているのですが、+3の方は最高用量群で高いということもあります。やはりこの被験物質に関連した変化ではないかなと思っています。用量が高いほど発生頻度も程度も高いですので、そうと思っています。

これがラットの前胃の扁平上皮という臓器の変化ですので、これをどう考えるかだと思います。

○福島座長 よろしいですか。

○梅村専門委員 よく見られる変化ではあると思うのですが、よく物質に刺激性のあるものを投与すると前胃の粘膜にびまん性過形成が出てくるので、直接的な作用の場合によく見られる変化かなと思っていますので、この物質についてもそのような作用があるのではないかなと想像しているのです。

○福島座長 いかがですか。

○廣瀬委員 補足すると、90日という比較的短期間で雄では100mg/kg体重/日以上でびまん性の過形成が出ているわけです。びまん性の過形成が90日間の間に出るという場合には、2年間の長期の発がん性試験をした場合に前胃に腫瘍が発生する可能性がかなり高いと思います。

しかしながら、腫瘍が発生したとしても、ラットの前胃というものはヒトではありませんし、前胃の発がん物質が食道そのほかのところにも影響を与えないということであれば、ヒトに外挿できないということで、ラット特有の現象ということで片づけて良いかなと思います。

○福島座長 この発生メカニズム、前胃の病変のヒトへの外挿について、今、御意見をいただきましたが、いかがでしょうか。私も確かにそうだと思います。

そのほかの先生、よろしいですか。

今、今井田専門委員、梅村専門委員、廣瀬委員から御意見をいただきましたが、この調査会としては、そのように解釈したいと思います。

それでは「3. 遺伝毒性」に入ります。林専門委員、コメントをお願いいたします。

○林専門委員 対応が悪くて、この評価書（案）に反映されていないのですが、内容的に言いますと、細菌を用いる試験では陰性、それからマウスリンフォーマ試験で陽性という

報告があるのですが、その陽性は代謝活性化系の非存在下でのものであり強いものではなく、代謝活性化系を組み込むことによってそれがなくなるという程度のものであります。

あと、しっかりした GLP 試験としましては、マウスの *in vivo* の限界用量まで試験された小核試験があつて、陰性ということなので、特に問題となる遺伝毒性はないという結論で良いかと思ひます。

ただ、ここの書き方として、いろいろな質のデータを全部並べてあるので、その辺は少し整理した方が良いのかなと考へています。これまた後で事務局の方と少し文案については詰めたと思うのですが、今、考へている文章とすれば、細菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験では S9mix の有無にかかわらず陰性であつた。

マウスリンフォーマ tK 試験において、代謝活性化系非存在下で陽性であるが、代謝活性化系を導入することにより陰性となつたとの報告があるということで、先ほどの OECD の SIDS を引いています。

マウスを用いた *in vivo* 骨髄小核試験、最高用量 2,000 mg/kg 体重×2 の強制経口投与の結果は陰性であつた。

ほかの試験はまとめてしまつて、その他細菌を用いる DNA 損傷試験、哺乳類培養細胞を用いる DNA 損傷試験、ヒトリンパ球を用いる姉妹染色分体交換試験等がなされており、一部で陽性結果が報告されているが、現行ガイドラインでの限界用量以上での反応でして、安全性を評価する上で意義の乏しいものと考えられた。

したがつて、総合的に判断すると、バレルアルデヒドに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えた、というふうになつてはどうかと考へておひます。

内容的には問題となるものはないということでごひます。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。いかがでしょうか。林先生、1つ私から質問ですが、5ページの27行目から29行目「umu 試験では+S9mix で疑陽性であつた」というのは、あくまでも高用量で出ているのか。その辺りはどうですか。

○林専門委員 このところも、多分細菌が死ぬところに近い用量で、-S9mix で陰性、+S9mix で疑陽性とあるのですが、この umu 試験というものは、安全性評価について十分バリデードされた試験ではないということ。それから、これは枯草菌での Rec-assay での試験がありますし、それよりか更に高次の遺伝子突然変異、染色体異常に関する試験があつて、それが陰性ということですので、特に問題とするものではないと考へています。

○福島座長 ありがとうございます。そうすると、6ページの10行目から12行目の文章ですが、「総合的に判断すると、本物質は少なくとも香料として用いられるような低用量域では、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる」としておくのか、「本物質は遺伝毒性はないものと考えられる」と言い切ってしまうかとか、その辺りについてはいかがですか。

○林専門委員 以前、今、ここに書かれているような文章を使ったのですが、そのときにはもう少しいろいろなところで影響があった。表のこの物質の場合には、まず有意な変化はないと考えましたので、低用量でという表現を省いてしまって、このものに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと言い切っても間違いではないと考えました。

○福島座長 いかがでしょうか。ほかの先生方、御意見ございますか。よろしいですか。それでは、今、林専門委員が言われたようなことで、この遺伝毒性を我々としては結論づけたいと思います。

次の「4. その他」で、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性について少し書いてありますが、江馬専門委員、このところ生殖発生毒性について何かコメントございますか。

○江馬専門委員 生殖発生毒性については、ここに書いてあるとおりですが、ただ、代謝物の発生毒性試験がありまして、母体にイリテーションが強く出たので、評価としては使いにくいということが書いてあるのです。それで恐らくNOAELが50 mg/kgになるのだろうと思います。

以上です。

○福島座長 そうしますと、江馬専門委員、その資料はここに掲載して我々として、ディスカッションしたというふうに解説しておいた方が良いのか。このとおりでいくか、その辺りどうしたらよろしいですか。

○江馬専門委員 数値から言うと、この30よりは高くなるのですね。このOECDの文章でS I A PとS I A Rとの記載が違います。

○福島座長 記載が違うとなると、あえてここに付け足す必要はないと解釈して良いですか。

○江馬専門委員 イリテーションが強く出ているので、発生毒性の評価には難しいという記載がありますので、そういう意味では書かなくても良いかもわかりません。

○福島座長 よろしいですか。それでは、この評価書の方には反映しないということにしたいと思います。

次に「5. 一日摂取量の推計等」というところですが、吉池専門委員、お願いできます

か。

○吉池専門委員 内容的には先ほどの事務局の説明に付け加えることはありません。28行目の表現についてですが、次のイソバレルアルデヒドのレポートと表現を同じにしますと、「意図的に添加された本物質の、約140倍であることが報告されている」となると思います。

○福島座長 わかりました。それでは、そのようにしたいと思います。

これは事務局の方にお聞きした方が良くもわかりませんが、米国の方は1995年となつて、欧州の方は2004年となっていますが、米国の方は2004年頃のデータはないのですか。

○蛭田課長補佐 米国の方では公表されているデータはないと聞いております。

○福島座長 ということだそうです。先ほど説明がありましたが、欧州の方のデータについては、後の方にも出てきておりますが、JECFAでは古いデータを使って、ここでは2004年の方のデータを入れて86.4 μg となっております。内容的にはよろしいですか。

そうしますと、「6. 安全マージンの算出」ということで、先ほどの今井田専門委員のコメントから、NOAELとしては30 mg/kg 体重/日ということであります。そのことから、ここに書いてありますように、非常に高い安全マージンが得られております。17,400～170,000ということであります。この記載はこれでよろしいですね。

「7. 構造クラスに基づく評価」ですが、ここに関しまして、先ほど事務局の方から8ページにあります判断に基づいて説明がありました。頭金先生の方から何かコメントはありますか。

○蛭田課長補佐 頭金先生の方から事前にコメントをいただいております。「バレルアルデヒドの化学構造は別紙香料クラス分類に従って、構造クラスIに分類されることを確認しました。脂肪酸を経由してTCA回路に入り、水と炭酸ガスに代謝されます」ということとでございます。

○福島座長 クラスIに分類されるということで、よろしいですね。

7ページの「8. JECFAにおける評価」ということで、1997年に評価しております。先ほど事務局から説明がありましたように、推定摂取量というのは8.7～3,000という非常に幅の広い推定摂取量をJECFAは用いております。このときには、クラスIの摂取許容値を上回るが完全に生体成分に代謝されることから、香料としての安全性の問題はないとしているというJECFAの結論でございます。

そうしますと、「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」です。国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について、皆さん

お手元にご覧いただけます。その 21 ページに流れ図が書いてございます。これに沿いますと、本物質は生体内において特段問題となる毒性はないと考えられる。先ほどの前胃の変化がありました、これはヒトに外挿できないだろうということ。

それから、遺伝毒性はないと考えられる。

また、クラス I に分類され、安全マージンは 90 日反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回り、かつ想定される推定摂取量 8.8 ～86.4 というのを我々としては取っております。それからしますと、構造クラス I の摂取許容値、1,800 $\mu\text{g}/$ ヒト/日を大幅に下回るということです。こういう内容になります。

よろしいでしょうか。良いですね。

何か更に追加でこのバレルアルデヒドに関しまして、御質問なりコメントございますか。よろしいですか。

そうしましたら、バレルアルデヒド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。

申し上げます。バレルアルデヒドについて、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。

それでは、ほかに何もございませんようでしたら、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。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、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、事務局の方に御連絡いただくようお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、今後の進め方について事務局の方から説明していただけますか。

○蛭田課長補佐 先生方には評価の報告書の(案)ができ次第、その確認をお願いしたいと思います。御確認いただいた評価の報告書につきましては、食品安全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にしております。いただいた意見等についての対応は座長と相談させていただきたいと思っております。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。非常にスムーズに議題1が進みました。

それでは、議題2に入らせていただきます。

「イソバレルアルデヒド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。

○蛭田課長補佐 それでは、資料2-1及び資料2-2に基づいて概要を御説明させていただきたいと思っております。資料2-2を御覧になっていただけますでしょうか。

要請者から提出された資料を基に評価書の形に整理したものでございます。

まず4ページでございますが、こちら「用途」は香料でございます。イソバレルアルデヒドという名称です。

更に17行目でありますが、「構造式」が先ほどのバレルアルデヒドと若干違って、側鎖が出ております。分子式は全く同じものでございます。

20行目から「6. 評価要請の経緯」でございますが、このイソバレルアルデヒドにつきましても、果実、野菜等のさまざまな食品に天然に存在するものでございます。また、お酒でありますとか茶葉、乳製品の製造の際に発酵、加熱等により生成することが知られているということでございます。欧米においては、お菓子でありますとか、清涼飲料、肉製品等のさまざまな加工食品に添加されているものでございます。いわゆる国際汎用香料として国が資料を整理して評価依頼をしてきたものでございます。

5ページ「II. 安全性に係る知見の概要」ということでございます。

まず反復投与毒性でございますが、こちらにつきましても、国際的にデータはございませんでして、この参考資料、参照8のデータにつきましては、我が国で試験がなされたものでございます。

SDラットの強制経口投与による90日間の反復投与試験でございます。用量群といたしましては、30、100、300、1,000 mg/kg 体重/日の4群が設定されたものでございます。大部分の試験検査項目において投与に起因する特段の変化は認められておりません。こちら先ほどと似たようなものですが、組織学的検査において、300 mg/kg 体重/日以上を投与された群に前胃の扁平上皮細胞のびまん性過形成が雌雄とも用量依存的に見られたとあります。

更に1,000 mg/kg 体重/日で雌雄とも前胃粘膜固有層のリンパ球の浸潤が有意に認められたということでございます

これらのことから、こちらのNOAELにつきましては、100 mg/kg 体重/日というふうにご考えられております。

13 行目から発がん性でございますが、国際機関等で評価はされておられませんし、発がん性を示唆するような文献も出ておりません。

19 行目から遺伝毒性でございます。細菌を用いた試験でございますとか、細胞を用いた試験がございます。いずれも陰性ということでございます。

32 行目からでございますが、我が国でマウスを使いまして小核試験が実施されておりますが、こちらも陰性でございます。

34 行目から OECD の SIDS、Initial Assessment Report の記載を転記しておりますが、38 行目にございますが、遺伝毒性の懸念はないということでございます。

40 行目でございますが、「以上の結果から、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる」というふうにまとめているところでございます。

6 ページ「4. その他」でございますが、内分泌かく乱性であるとか、生殖発生毒性に関して、これを疑わせる報告はないということです。

OECD の Initial Assessment Report に構造が類似した物質のデータから選択的に生殖毒性や発生毒性を起こす懸念はないという記載がございます。

7 行目「5. 一日摂取量の推計」は、JECFA の PCTT 法に基づいて算出しておりますが、1995 年の米国のデータから一人一日当たりの推定摂取量が $197 \mu\text{g}$ 、2004 年の欧州のデータから $155 \mu\text{g}$ という推定がされております。

13 行目でございますが、我が国での本物質の推定摂取量をおよそ $155 \mu\text{g} \sim 197 \mu\text{g}$ 範囲にあると想定をしております。

14 行目「なお」以下でございますが、先ほどの物質と同様に、天然に存在するものと、意図的に添加される物質の比をとっておりますが、82 倍、天然に存在する成分をとっているという報告がございます。

17 行目から「6. 安全マージンの算出」でございますが、こちらも仮に先ほどの 90 日反復投与毒性試験の NOAEL を 100 mg/kg 体重/日としたときに、一人あたりの推定摂取量の $155 \mu\text{g} \sim 197 \mu\text{g}$ から kg 当たりの摂取量を出しまして、比を取ります。そうすると安全マージンが約 25,000~32,000 と得られるということでございます。

23 行目からでございますが、「7. 構造クラスに基づく評価」ということで、先ほどの 7 ページに当たりますが、このクラス分類の質問表を用いて行いますと、本物質も構造クラス I に分類されるということでございます。

生体内では速やかにイソ吉草酸に酸化され、ロイシンの代謝経路及びトリカルボン酸回路を経て、最終的に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泄さ

れるということでございます。

29行目「8. JECFA における評価」でございますが、1997年に評価がされておまして、推定摂取量が110～140 μg /ヒト/日ということでございますが、クラスIの推定摂取許容値の1,800 μg を下回るということ香料としての安全性の問題はないとまとめているところでございます。

最後に「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」に沿って整理をいたしますと、「本物質は生体内において特段問題となる毒性はないと考えられる。また、クラスIに分類され、安全マージン(25,600～32,300)は90日反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を大幅に上回り、かつ想定される推定摂取量(155～197 μg /ヒト/日)が構造クラスIの摂取許容値(1,800 μg /ヒト/日)を大幅に下回る」ということでございます。

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、このイソバレルアルデヒドの審議をこれから行います。先ほどと同じように、また先生方からコメントをいただきたいと思います。

まず「評価対象品目の概要」につきまして、久保田専門委員、お願いいたします。

○久保田専門委員 こちらは今、事務局の方から御説明いただいたとおりで、「化学名」その他、そこに示されているとおりでございます。このイソバレルアルデヒドもバレルアルデヒドと同様に、いろいろな食品の香気成分として、あるいは加工食品とか非常に広い範囲で存在している物質として知られております。

これは特に枝分かれがという御説明がございましたが、これはロイシンという必須アミノ酸の1つと、例えば食品の中でも、それに糖などがありまして加熱されますと、アミノカルボニル反応がおこり、ロイシンから、こういうものができてくるということはよく知られていることでございます。

そういうことでいろいろな食品の中に含まれているものではないかと思います。以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。いかがですか。御質問ございますか。よろしいですか。

それでは、5ページの「II. 安全性に係る知見の概要」のところに入りたいと思います。反復投与毒性と発がん性につきまして、今井田専門委員、お願いします。

○今井田専門委員 これも先ほどのバレルアルデヒドと全く同様でございます、データ

としては、この反復投与毒性試験です。先ほどのバレルアルデヒドと同一の機関で実施された試験です。2005年に報告されております。

投与量が0、30、100、1,000と投与されておりまして、バレルアルデヒドで認められたのと同様に、前胃の扁平上皮のびまん性過形成が、こちらは雌雄とも300 mg/kg体重/日以上で認められています。

それと、バレルアルデヒドではなかったのですが、1,000 mg/kg 体重/日最高投与群の方でびまん性過形成が認められています前胃の粘膜固有層でリンパ球の浸潤も有意に認められています。このリンパ球浸潤は物質の刺激によって起こっている反応と考えられますので、扁平上皮のびまん性過形成と同様の意味と理解しております。

この結果から、300 mg/kg 体重/日以上で前胃の扁平上皮の過形成がありますので NOAEL としては、100 mg/kg という数字が出ております。

「2. 発がん性」に関しても、発がん性を示すデータ等は得られておりません。

以上です。

○福島座長 今、今井田専門委員から説明がありましたが、反復投与毒性の方、バレルアルデヒドと同じように前胃の扁平上皮細胞のびまん性過形成、先ほどもあれでしたが、扁平上皮のびまん性過形成の方が良いですね。先ほどのバレルアルデヒドの方はどうなっていましたか。

失礼しました。先ほども「扁平上皮細胞の」となっていますので、これはもう承認していただきましたが、「扁平上皮の」というふうに変えたいと思います。

それから、外挿の問題はバレルアルデヒドと同じ考えでよろしいですか。いいですね。

今井田専門委員、これは新しい試験ですが、これは GLP の下で行われている試験ですか。

○今井田専門委員 そう思います。GLP に基づいて行われています。

○福島座長 わかりました。そういうことから言うと、非常に信頼性の高いデータだということと言えます。

○梅村専門委員 反復投与毒性の最初の物質とも共通だったのですが、投与直後に一過性の流涎が出ているということだったのですが、それは事務局からそういう問い合わせがあって、今井田専門委員とお話しして、それは毒性ではないという判断を下したという経緯もありました。

○福島座長 わかりました。今の梅村専門委員の追加のコメントについて、よろしいですね。流涎という現象が見られたが、毒性評価には使用しなかったということでもあります。

それでは、ほかに何もなければ、「3. 遺伝毒性」に入ります。

林専門委員、コメントをお願いいたします。

○林専門委員 この遺伝毒性は先ほどのものより更に陽性の結果が少ないという状況です。Rec-assay でも陰性、ここも 27 行目のところに「reverse effect」と書いていますが、これは無視していただいて良いというか、DNA の損傷はなかったということによろしいかと思えます。

Ames 試験等の細菌を用いる復帰突然変異試験も陰性。日本で新しく実施された GLP 試験である小核試験では陰性ということで、遺伝毒性に関しては問題がないということでございます。最終評価の書き方ですが、以上の結果から生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられというふうにあるのですが、これは *in vitro* のデータもすべて陰性ということですので、以上の結果から「イソバレルアルデヒドに遺伝毒性はないものと考えられた」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。

○林専門委員 すみません。これは先ほどのときに言い忘れたのですが、遺伝毒性のまとめのときに、文章はできるだけ簡潔にして、データのものはほかの農薬等の調査会との整合性も考えて、表として入れてはどうかというふうに考えているところですが、その辺はいかがでしょうか。

○福島座長 表としてまとめるということですか。

○林専門委員 そここまでどおり要らないというのであれば、この文章のままでよければそれで良いのですが、農薬とか動物薬等では、テーブルをつくって、それで簡単な一覧表にしています。だから、文章としては、先ほど言った程度の簡潔な文章にして、それを補足するような形で用量等も含めたような表を付けてはどうかと考えているのです。

○福島座長 コメントとしては、どちらでも結構ですが、要するに、遺伝毒性にアンファミリアな私らにとって一番わかりやすい方法が良いです。どっちがいいですか。

○林専門委員 両方というか、文章だけ見れば簡潔にその結果が出ていて、ディスカッションポイントが書いてある。もう少し中身を知りたい人にとっては、その表があればどういうふうな試験系で、どういう実験条件でなされたかというところがある程度理解できるというような二段階的な考え方ですが、必要ないというのであれば、それは良いかもしれませぬ。

○福島座長 今までのものでも何でも結構ですので、一度つくっていただいて、どっちが良いのかを見せていただけるとありがたいです。

○蛭田課長補佐 今、林専門委員からお話がありましたように、今回のバレルアルデヒド

は既に先生方に御了解いただいておりますが、確認する際に両方の(案)をつくりまして、お示しさせていただいて、それでどちらが良いかということで決めていただければと思います。

○福島座長 林専門委員、御足労ですが、事前にチェックをお願いいたします。

○林専門委員 了解しました。

○福島座長 5 ページ目の 40 行目のところに入りますが、以上の結果から、遺伝毒性はないものと考えられた。このイソバレルアルデヒドという主語を入れて、「生体にとって特段問題となるような」を削除するというので良いですね。

○林専門委員 はい。それでお願いします。

○福島座長 それから、27 行目のところも、途中で認められなかったということで、あとは削除ですね。

○林専門委員 修文はもう少し簡潔にしたいと思います。

○福島座長 お願いいたします。内容的には皆さん御了解していただけますか。

○本間委員 濃い場合と薄い場合で、においの質がうんと違うということはありませんでしたか。

○久保田専門委員 かなり刺激が強いので、私が昨日実験室でふたを開けただけで、何のにおいですかとみなに言われるくらい強く、揮発性が高いのだと思うのですが、あまり差がないと思います。両方ともかなり刺激性がありますから、いずれも高濃度はきついと思います。

ちょっと私が調べたところによりますと、香りの閾値はイソバレルアルデヒドの方が 10 倍くらい低いです。

○福島座長 よろしいですか。次に 6 ページ「4. その他」のところですが、生殖発生毒性、それから内分泌かく乱性については、疑われる報告は見当たらないということですが、江馬専門委員、ここの生殖発生のところは何か追加はございますか。

○江馬専門委員 この記載で結構だと思います。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、よろしいですね。

「5. 一日摂取量の推計等」でございます。ここは吉池専門委員、追加コメント等ございませんか。

○吉池専門委員 特に追加することはございません。

○福島座長 そうすると、我が国の推定摂取量は $155 \mu\text{g}$ ~ $197 \mu\text{g}$ の範囲のなると想定されるということでよろしいですね。

15 行目「意図的に添加された本物質の 82 倍であることが報告されている」。ここはまさしく 82 で良いのですか。先ほどのように約なのです。

○吉池専門委員 先ほどは 141、幾つという数字を約 140 としておりました。過去もこのような表現を取っていると思いますので、それとの整合性から約 80 にしていただければと思います。

○福島座長 約 80、いいですね。そうします。そうしても問題は発生しませんね。

次「6. 安全マージンの算出」でございます。このものに関しましては、25,600～32,300 という値が得られているということでありませう。いいですね。

○中島専門委員 大変細かいことで恐縮ですが、先ほどの資料でバレルアルデヒドの場合には、この安全マージンの算出に有効数字 3 けたを使っておられまして、イソバレルアルデヒドになりますと、20 行目の推定摂取量が有効数字を 2 けたに取っておられます。安全マージンが 25,600 なのか 25,400 なのかという細かいところがちょっと違ってまいりますので、整合性を取っていただければと思います。

以上です。

○福島座長 事務局、この推定摂取量の数値は、こちらは確かに 197、155 という整数になっていますね。前の方は小数点 1 位まで取っていますね。そこら辺、文献上こういう値なのか、事務局の方で修飾したのですか。

○蛭田課長補佐 これは単純に割り算していくものですから、それは決めの問題だと思います。

○福島座長 決めの問題というのは難しいですね。香料のときに、今までこういうのはどうしていたのですか。

○蛭田課長補佐 要請資料ベースでやっているところです。

○福島座長 片方は 3 けたということで、小数点 1 位を取らなかったということですかね。

○中島専門委員 有効けた数と言いますと、やはり 2 けたで計算して 3 けたを出すのは、よろしくないかと思えます。

○蛭田課長補佐 過去にはどちらのケースもございませう。

○福島座長 そうしましたら、今のところ、ポイントとしては重要ですが、このものの推定摂取量の量的なことに関しては、大幅に変わるものではないですから、一度私の方に預けさせてもらえますか。先ほどのバレルと比較して、きちっとした形にしたいと思います。内容的には変わらないと思いますので、その点だけ御了解しておいていただきたいと思えます。中島専門委員、それでよろしいですか。

○中島専門委員 はい。

○福島座長 次に「7. 構造クラスに基づく評価」に入ります。これは構造クラス I に分類されるということで、次のページに先ほど蛭田課長補佐の方から説明していただきましたようなことになっております。これについても頭金先生から何かコメントございますか。

○蛭田課長補佐 コメントをいただいております。

イソバレルアルデヒドの化学構造は別紙香料クラス分類に従って、構造クラス I に分類されることを確認しました。イソ吉草酸を経由してロイシンの代謝経路及び TCA 回路を経て水と炭酸ガスに代謝されます。

以上でございます。

○福島座長 尿中及び呼気中に比較的速やかに排泄されるということですね。よろしいですね。

「8. JECFA における評価」が記載されております。クラス I 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しているというのが JECFA の評価でございます。

以上、よろしいですか。

「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。37 行目から 41 行目までにまとめてございます。

「本物質は生体内において特段問題となる毒性はないと考えられる」、よろしいですね。

「また、クラス I に分類され、安全マージン (25,600~32,300) は 90 日反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回り、かつ想定される推定摂取量 (155 ~1997 μg /ヒト/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 μg /ヒト/日) を大幅に下回る」。

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。そうしますと、先ほどの確認ですが、一部私のところで確認してということになっておりますが、非常にマイナーなことですので、このイソバレルアルデヒドについての評価はこれで良いということにしたいと思っておりますが、その点はいいですか。

とりまとめたいと思っておりますが、よろしいですね。

そうしましたら「イソバレルアルデヒドに係る食品健康影響評価について」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っております。

イソバレルアルデヒド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でしょうか。いいですか。

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。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 それでは、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、座長に御一任いただきたく存じます。

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くようお願いいたします。よろしく願いいたします。

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いただけますか。

○蛭田課長補佐 先生方には評価の報告書の(案)ができ次第その確認をお願いしたいと思います。御確認いただいた評価の報告書につきましては、食品安全委員会に報告させていただいた後、ホームページ等を通じて広く意見の募集を行う予定でございます。

いただいた意見等につきましては、座長と相談させていただきたいと考えております。

以上でございます。

○福島座長 そうしますと、議事の「3. その他」について、何かありますか。

○蛭田課長補佐 2点報告事項がございます。

1点目でございますが、第51回及び第53回の2回にわたって本調査会において御審議をいただきました「L-グルタミン酸アンモニウム」につきましては、審議結果(案)を昨日の食品安全委員会に御報告させていただき、同日より30日間広く一般の方々から御意見等の募集を開始したところでございます。

2点目でございますが、資料3でございますが、昨年の8月30日～9月28日まで、広く一般の方々から御意見を募集しておりましたナイシンでございますが、4通の意見・情報等をいただいたところでございますが、回答(案)及び評価書の修正等につきましては、前回の本調査会において御審議をいただいたところでございます。

また、前回の調査会においては、乳培地を用いて製造されたナイシンと糖培地を用いて製造されたナイシンの同等性を御確認いただいたところでございます。

本件につきましては、昨日の食品安全委員会に報告させていただき、同日付けで評価結果を厚生労働省に通知したところでございます。

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、全般を通じてでも結構ですが、何かございましたら、お願いいたします。

○本間委員 こういう国際的に汎用されているもので、本会の審査に上がりそうなものというのとはわかってきたのですか。

○蛭田課長補佐 審査が上がりそうなものというのとは。

○本間委員 これからの評価に登場しそうなもの。

○蛭田課長補佐 香料についてですか。

○本間委員 香料に限らないです。

○蛭田課長補佐 香料につきましては、現在評価依頼を受けているものはこの2品目で終わりでございますが、今後更に評価依頼が来るかと思えます。

これ以外のいわゆる国際汎用添加物につきましては、評価依頼が来たもののうち審議中のものが10品目ございます。ただ、そちらの方の6品目は現在、厚生労働省に追加資料の提出をお願いしているところでございます。

いずれにしましても、資料の整理がつきましたら、添加物専門調査会で審議をお願いしたいと思っております。

○本間委員 わかりました。

○福島座長 よろしいですか。特になければ、それでは本日の「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述べてもらえますか。

○蛭田課長補佐 次回でございますが、2月25日月曜日の午後2時からを予定しているところでございます。よろしくお願ひしたいと思います。

○福島座長 それでは、以上を持ちまして、第54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。