

食品安全委員会添加物専門調査会

第 82 回会合議事録

1. 日時 平成 22 年 2 月 23 日（火） 13:59～15:58

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 1-ペンテン-3-オールに係る食品健康影響評価について

(2) 3-メチル-2-ブテノール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)

今井田座長、石塚専門委員、伊藤専門委員、井上専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、
久保田専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、林専門委員、三森専門委員、
森田専門委員

(専門参考人)

太田専門参考人

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、見上委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員

(事務局)

大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、角井課長補佐、竹口係員

5. 配布資料

資料 1-1 1-ペンテン-3-オールの概要

資料 1-2 添加物評価書 1-ペンテン-3-オール（案）

資料 2-1 3-メチル-2-ブテノールの概要

資料 2-2 添加物評価書 3-メチル-2-ブテノール（案）

6. 議事内容

○今井田座長 ちょっと定刻より早いのですがけれども、皆さんおそろいようですので始めたいと思います。

それでは、第 82 回「添加物専門調査会」を開催いたします。先生方には御多忙中のところ御出席いただきまして、誠にありがとうございます。

本日は 13 名の専門委員に出席いただいております。山田専門委員、山添専門委員は所用により欠席との連絡をいただいております。本日は専門参考人として、東京薬科大学生命科学部教授の太田敏博先生に御出席いただいております。よろしく願いいたします。また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席でございます。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元にあります第 82 回添加物専門調査会議事次第を配付しておりますので御覧ください。審議に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第に「4.配付資料」といたしまして、資料の一覧を書かせていただいております。名簿、座席表がございまして、

資料 1-1 「1-ペンテン-3-オールの概要」。

資料 1-2 「添加物評価書 1-ペンテン-3-オール（案）」。

資料 2-1 「3-メチル-2-ブテノールの概要」。

資料 2-2 「添加物評価書 3-メチル-2-ブテノール（案）」でございます。

資料の過不足等ございましたら、随時事務局までお申し出をいただければと思います。

なお、傍聴の方に申し上げますけれども、以上申し上げました資料及び参考資料以外で、専門委員等のお手元にあるものにつきましては、大部になりますこと等から傍聴の方にはお配りをしておりません。調査審議中に引用されたもので公表のものにつきましては、調査会終了後に事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴者の中で必要とされる方はこの会議終了後に、事務局までお申し出をいただければと思います。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、議事（1）に入ります。1-ペンテン-3-オールに係る食品健康影響評価についてでございます。調査審議に入ります前に、提出した資料として利用されておりますものの中に、御所属の前の試験だと思っておりますけれども、林専門委員が現在所属されておられます、財団法人食品農医

薬品安全性評価センターによる試験結果が含まれていることを報告いたします。なお、座長といたしましては林先生におかれまして、当該の試験において発言していただくことが必要と考えておりますが、本専門調査会としてそのように考えるということによろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○今井田座長 では、そのようにさせていただきます。

事務局より説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、資料 1-1 と資料 1-2 をお出しいただければと思います。

資料 1-1 は評価要請者から提出された資料でございます。これから申し上げます評価書（案）の説明の際に適宜御参照いただければと思います。

資料 1-2 の評価書（案）でございますけれども、2 ページを御覧いただきますと去る 2 月 2 日に厚生労働省から評価要請があったものでございます。

4 ページ、国際汎用香料ということでございます。主成分の名称は 1-ペンテン-3-オールでございます。分子式、分子量、構造式は御覧のとおりのものでございます。

「6.評価要請の経緯」といたしまして、この物質は緑茶、後発酵茶、紅茶、グアバ、ほうじ茶、あんず等の食品中に存在するものであります。欧米におきましては焼菓子、ソフトキャンデー類等に、香りの再現等の目的で添加をされているところでございます。いわゆる国際汎用香料の手続によりまして厚生労働省の方で資料を取りまとめ、今般評価要請があったものでございます。

安全性についてですけれども「Ⅱ.安全性に係る知見の概要」以降について、説明申し上げます。

「1.反復投与毒性」でございますが、厚生労働省の方で委託試験が行われております。用量は対照群 0 に、0.05、0.5、5 mg/kg 体重/日での 90 日試験が行われております。一般状態といたしまして投与後 5 週目以降に低用量群から高用量群にかけまして、動物の前肢と下腹部に脱毛が認められたというものでございます。この試験担当者としては、病理組織学的検査で異常が認められていないことから、投与時におけるストレスによる変化としております。

そのほか体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、器官重量並びに剖検及び病理組織学的検査におきまして、被験物質の投与に関連した変化はみられなかったということでございます。試験担当者は NOAEL を本試験の最高用量である 5 mg/kg 体重/日としております。

添加物専門調査会としても、担当の先生の方で脱毛については被験物質投与群のみに認められているが、発症率、発症時期に用量依存性はなく、途中で改善しているものもあることから、被験物質の投与に関連した変化とは考えず、NOAEL を本試験の最高用量である 5 mg/kg 体重/日と評価したという案をおまとめいただいております。

「2.発がん性」につきましては試験は行われておらず、国際機関におけます評価も行われていないということでございます。

「3.遺伝毒性」でございますが、まず微生物を用いる復帰突然変異試験でございます。こちらも厚労省の委託試験でございますけれども、結果としまして代謝活性化系非存在下の TA1537 株におきましてのみ、陽性の結果が報告されております。この試験担当者は、陽性となった用量群の復帰突然変異コロニー数は、いずれも陰性対照に係る背景データの変動の範囲内にある、それから、最大比活性が極めて低いということから、本品目の変異原性は極めて弱く、生物学的に問題となる影響を及ぼす強さではないものと考えられるとしております。

染色体異常試験も厚労省の委託試験でございますが、結果といたしまして、用量依存性を伴った構造異常の誘発性が認められておりますが、数的異常は認められておりません。

げっ歯類を用いる小核試験におきましては、最高用量 300 mg/kg 体重/日で陰性の結果が報告されております。こちらも厚労省の委託試験でございます。

以上の結果から、担当の先生方におきまして細菌を用いた復帰突然変異試験では、4 mg/plate 以上の高用量で代謝活性化系非存在下の TA1537 株のみにコロニー数の増加が認められるが、これは陰性対照値の 2 倍程度であり、背景データの変動の範囲内である。

染色体異常試験につきましては、代謝活性化系存在下で構造異常誘発性が認められておりますが、高用量まで試験された *in vivo* 骨髄小核試験で陰性であるということをもちまして、本品目につきましては、少なくとも香料として用いられる低用量域では、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た、とおまとめいただいております。

「4.その他」としまして、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われておりません。

「5.摂取量の推定」でございますけれども、PCTT 法に基づきまして 1995 年の米国と欧州におけます 1 人 1 日当たりの推定摂取量は 1.2 μg 及び 2.4 μg となります。我が国と欧米の推定摂取量が同程度といたしますれば、我が国の本品目の推定摂取量はおよそ 1.2~2.4 μg の範囲になると推定されるということでございます。なお、米国と欧州におきまして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というのは、意図的に添加された本物質のそれぞれ約 580 倍及び 310 倍であると報告されております。

「6.安全マージンの算出」につきましては、先ほどの 90 日の試験の NOAEL 5 mg/kg 体重/日と、想定される摂取量 1.2~2.4 μg /人/日を体重 50 kg で除したものとを比較いたしまして、安全マージン 100,000~300,000 が得られるということでございます。

「7.構造クラスに基づく評価」につきましては 8 ページに書かれておりますけれども、こちらのフローをたどりますと構造クラス II に分類されることとなります。本物質の属する脂肪族二級アル

コールといたしまして、消化管から吸収され、主にグルクロン酸抱合された後に尿中に速やかに排泄されると推定される。また、ケトンに酸化されグルタチオン抱合された後にメルカプツール酸誘導体となって排泄される経路も報告されているということでございます。

「8.JECFA における評価」ですが、JECFA は脂肪族二級アルコール、ケトン及び関連エステルのグループと評価をしております、推定摂取量は構造クラスⅡの摂取許容値を下回っているということで、本品目は現状の摂取レベルにおいて安全性の懸念をもたらすものではないとしております。

「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、本品目には少なくとも香料として用いられている低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、国際的に汎用される香料の我が国における安全性評価法により構造クラスⅡに分類され、安全マージンは 100,000 ないし 300,000 でありまして、90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされます 1,000 を上回っており、想定される推定摂取量は 1.2～2.4 µg/人/日でございます、これは構造クラスⅡの摂取許容値 540 µg/人/日を下回るとしていただいております。

お手元の資料で青い表紙のものを出していただきたいのですが、タグ 5 として「被験物質 1-ペンテン-3-オールの確認結果」というものを付けております。評価書（案）でいきますと参照 6 として引用しているものでございます。

従前の御指摘に従いまして、厚生労働省の委託試験で用いられております被験物質について、確認を国立衛研でやっていただいております。90 日、Ames、染色体、小核試験に用いられましたロットの 09226PO と 06915KD というものにつきまして、片方について保存されていた被験物質の一部が入手できたということで、これについて GC/MS、IR、¹H-NMR、¹³C-NMR のスペクトルをとったということでございます。産総研の公開データと比較いたしまして、これらスペクトルのパターンは一致しております、NMR につきましてもケミカルシフト値がほぼ一致をしているという状況でございます。

この製品についての試薬メーカーの品質管理の際に測定したデータというものが、非公式に入手されておまして、このときにメーカー側でとられた IR スペクトルと、先ほどの産総研が公開しております IR のスペクトルのパターンが、一致しているということを確認していただいております、結果、国立衛研の食添部の第一室としまして使用された被験物質が、1-ペンテン-3-オールであると考えられる、という報告をいただいております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、順次審議に入ります。

まず最初に評価対象品目の概要というところで、久保田先生から何か御意見ございますでしょうか。

○久保田専門委員 ここに示されたとおり、特に追加することはございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、4 ページ「Ⅱ.安全性に係る知見の概要」で、反復投与毒性と発がん性に関しまして塚本先生、御説明をお願いします。

○塚本専門委員 反復投与毒性、発がん性については私、塚本と三森先生で検討いたしました。

まず投与量設定についてですが、JECFA の PCTT 法によって欧州の方が 2.4 µg/人/日ということで、体重 50kg で割りますと 0.05 µg/kg 体重/日、この 1,000 倍、10,000 倍、100,000 倍ということで 0.05、0.5、5 mg/kg 体重/日の 3 用量で検討しております。

青い表紙の資料 3 ですが、脱毛が被験物質投与群のみに認められているということで、資料 3 の Table1 を見ますと、「VC」という対照群では脱毛はみられておりませんが、被験物質投与群は低用量群、中用量群、高用量群いずれにおいても脱毛がみられております。しかしながら「Addendum1-2」を見ていただきますと、Loss of hair (forelimbs) という項目の Female ですが、この 54 番という個体は 8~11 週までは脱毛がありますけれども、12 週からは改善しております。発症時期についても見ていただきますと、「Addendum1-2」が低用量、次のページ「1-3」が中用量、次のページの「Addendum1-4」が高用量ですが、発症時期についても用量依存性があるとは考えられません。

以上のことから、この脱毛の変化というのは被験物質に関係しているものではないと考えられますけれども、今日お配りされている手持参考資料 1-1、化学物質評価研究機構からの資料ですが、これを 1 枚めくっていただいてその裏側にありますけれども、この表 1 が本試験での前肢の脱毛についてのまとめで、本試験は 2005 年ですが、表 2 は同時期の 2004~2006 年に実施された、この施設における前肢の脱毛の頻度がまとめてあります。

90 日間反復投与試験は全部で 7 試験行われております。そのうち脱毛がみられたものが表 2 にありますけれども、90 日間の方が①、②、⑤とありまして、①、②は媒体対照群で脱毛がみられたもの、⑤が被験物質投与群の低用量群でみられたものということです。これを見ていただきましても、媒体対照群あるいは被験物質投与群に用量と関係なく、前肢の脱毛が散見されているということです。

以上のことから、本試験で観察された前肢の脱毛は被験物質投与群のみではありますが、被験物質の投与に関連した変化と考えるべきではないと結論づけました。下腹部の脱毛は低用量群の 10 匹のうち 1 匹にみられておりますけれども、こちらについても用量依存性はなく、同様に被験物質

に関連したものではないと考えました。

その他の所見についてですが、それについても被験物質の投与による影響は認められませんでした。

以上を総合的に評価しまして、被験物質の投与に関連した変化は確認されず、本試験におけるNOAELを本試験の最高用量である5 mg/kg 体重/日と評価するをいたしました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。今回の試験で少し問題となっているのは脱毛がみられたということで、そのことに関しまして詳しく説明していただきました。最終的には被験物質投与による影響ではないだろうという結論でございます。このことを含めまして副担当である三森先生、何か追加のコメントはございませんでしょうか。

○三森専門委員 塚本先生と事前にお話をさせていただいて、今、御説明にあったとおりなのです。ただ、評価書（案）の5 ページ 8～11 行目のところですが、ここで当専門調査会での見解を出しているのですが、用量依存性がなくて途中で改善しているということのみならず、やはりここには「ほかの試験の媒体対照群でも脱毛が散見されている。」旨を、今回は出ていないのですが、記載しておいた方が説得力があると今、読んで考えました。

具体的に言いますと 9 行目「発症率及び発症時期に用量依存性はなく、途中で改善しているものもあり、」として、その後に文言を入れるとしたならば「他試験の媒体対照群においても脱毛が散見されていることから」という言葉を追加された方がよいと思いますが、ほかの先生方の御意見を伺いたいと思います。

○今井田座長 今、三森先生から提案がありましたけれども、いかがでしょうか。石塚先生、どうですか。

○石塚専門委員 ほかの3 件データに比べると、少し割合が高いのかなというのが気にはなったのですけれども、確かにほかの試験でもこのような散見がみられるということであれば、被験物質の影響ではないととらえていいと思います。

○今井田座長 ほかに何か御意見はございますか。梅村先生、何か一言お願いします。

○梅村専門委員 これが投与による影響ではないということに賛成しています。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

私もこれは投与による影響とは言い切れないだろうと思いますし、先ほど三森先生が言われたように、この施設のところのほかの試験での参考データでは、媒体対照群においても脱毛が散見されているということを付け加えるという三森先生の意見に賛成で、三森先生が言われた「当該試験実施施設のほかの試験の媒体対照群においても」という言葉を入れたらどうかと思います。それでよ

ろしいでしょうか。

○梅村専門委員 もしそこまで言うのであれば、同時期に実施したというのも一緒に付けた方が。

○今井田座長 わかりました。最終的な細かいところは事務局の方と修正させてもらって文面を考えたいと思いますけれども、今、言われたような形で修正したいと思います。この点はよろしいでしょうか。前田評価調整官、どうぞ。

○前田評価調整官 提出資料一覧のタグ 3 の 12 ページに試験成績があるのですが、先ほど脱毛の件で御議論いただいたところでございますけれども、この試験成績の「1.一般状態」から「10.病理組織学的検査」までの結果が出ているのですが、この中の「8.器官重量」で下垂体の相対重量の有意な増加がみられた。ただ、これは考察で 13 ページに記載されていますが、組織学的検査がないので、それで毒性影響による変化ではないと書かれているということでございますけれども、この評価書だけを見ますと 4、5 行目のところで全く所見がなかったような形になるのですが、ここまで細かく書かなくてもよろしいということで、確認をさせていただいてよろしいでしょうか。

○今井田座長 今の点はいかがでしょうか。三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 組織学的に異常が伴っているわけではありませんし、相対重量だけの増加ですので、所見としてわざわざとる必然性はないと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。ということでよろしいですね。ほかに御意見ございますか。

それでは、今の反復投与毒性試験による NOAEL は、最高用量の 5 mg/kg 体重/日ということになるかと思えます。

次の発がん性に関して、塚本先生、何か一言いただけませんか。

○塚本専門委員 発がん性についてですけれども、何も評価が行われていないということですので、ここからは結論づけたことは何も導き出せないと思いますが、その点についてはそのほかの遺伝毒性等の所見からも検討していただければと思いますけれども、この反復毒性の試験を見る限りは何も組織学的な変化はないということから、発がん性を強いて議論する必要はないと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。発がん性試験のデータはないということでございます。

それでは、次に遺伝毒性に入りたいと思いますが、よろしいでしょうか。「3.遺伝毒性」に関してですけれども、主担当は林先生になっているのですが、先ほど言いましたように、まず太田先生から説明をお願いしますでしょうか。

○太田専門参考人 遺伝毒性に関しましては先ほど説明がありましたように、3 つの試験が行われております。

最初の微生物を用いる復帰突然変異試験では、TA1537 株で陽性となっております。この菌株はもともとバックグラウンドが 1 けたの非常に少ない値ですので、ばらつきが多いのです。それで外

国のラボなんかでは3倍以上を陽性と採用しているところもあるくらいですが、この試験機関では2倍以上を陽性という判断基準にしていたので、最初の用量設定試験でちょうど2.0倍、本試験で2.4倍だったので陽性だと判定しているわけです。

この判定自体はそれでよろしいかと思えますし、背景値ですけれども、微生物の仕組みの場合にはあまり背景値と比較することは少なく、同時に行った陰性対照群と比較するのが一般的ですので、弱い変異原性があったというのは、それでいいかと思えます。しかし4 mgという非常に高い濃度ということと、この菌株はアクリジンのような構造を持った化合物がDNAに挿入、インターカレートを起こすことによって起きる突然変異を起因とする菌株ですので、当該物質の構造を見ると、これに反応するような菌株ではないとも思われますので、その濃度が高いところで2倍と非常に弱い反応だったことを考えれば、特に問題にすることはないと考えております。

2番目の哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験におきましては、これは代謝活性化をさせますと構造異常を誘発することになっております。この代謝活性化の代謝が*in vivo*においてどうなるかというのが問題になるのですけれども、3番目に行われております小核試験におきまして、300 mg/kgまで試験してございまして陰性です。つまりそういった代謝が生体内で起こって小核を誘発することはない、となっております。

600 mg/kgでは全例が死亡しておりますので、300というのは本当に最大耐量ということで、そこまでやって陰性でありますので、2番目の*in vitro*における染色体異常の誘発性というのは*in vivo*の小核試験が陰性だったということで、特に問題にすることはないのではないかと考えております。事務局のまとめにありますような解釈でよろしいかと思っております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、座長といたしまして林先生の御意見も伺いたいのですけれども、追加はありませんでしょうか。

○林専門委員 今の太田先生の方で詳しく説明していただいたので、それに特に追加するコメントはございません。

○今井田座長 ありがとうございます。結論から言いますと、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないという結論でございます。

これに関しまして何か御意見はございますか。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 結論には別に異存はありませんが、今の太田先生の御説明と、評価書に書いてある陰性と判断する理由の文言とは若干ニュアンスが異なりましたので、太田先生の御説明をこの調査会の見解とするのであれば、太田先生の方で御修正いただく必要があるかと思えます。

○今井田座長 先生、少し具体的にどこの部分ですか。

○中江専門委員 例えば評価書の文言は背景値のレベルに入るとか、そういうことをむしろ前面に出していますけれども、先ほどの太田先生の御説明ではそういうことをあまりしない、量が異常に高いものでしか陽性が出ていないということでした。ですから、その理由について、結論は同じであっても、現在の文言と太田先生の御説明では若干ニュアンスが異なってしまうので、この調査会が太田先生の御説明をとるのであれば、文章を変える必要があるのではないですか、というコメントです。

○今井田座長 わかりました。いかがですか。林先生、どうぞ。

○林専門委員 確かに今、太田先生はそういうふうに説明されたのですが、背景値との比較が全く意味がないという意味ではないと思います。したがって、これまでもこういうふうな表現は割ととってきていますので、ここで急に書き方を変える必要もないのではないかと考えます。

○今井田座長 太田先生、いかがですか。25、26行目のところですが、いずれも陰性対照群に係る背景データの変動が範囲内にあること云々という文言があります。ここの文面での説明の仕方なのですが、コメントがございましたらお願いをしたいのですが。

○太田専門参考人 もともとばらつきが大きいからということなので、それも含めて背景データも参考にすることになると思うのですが、ニュアンスの問題ですが、私としては修文するにしても、このままであっても特にどちらでもいいかと思えます。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。少なくとも25、26行目の評価の仕方は試験担当者の言葉として、そのまま持ってきている言葉です。試験担当者は背景データの範囲内であること云々からという書き方になっています。我々専門調査会の解釈としては42行目以降の話になると思うのですが、そのところではその言葉を使っていないですね。

○中江専門委員 44行目で使っています。

○今井田座長 背景データの変動範囲内であることから云々、ですね。この言葉ですね。林先生はこのまま残せばいいのではないかということだったのですが。

○林専門委員 もう少し説明しますと、これは確かに太田先生がおっしゃるように、Amesの菌株の復帰変異コロニー数というのは増えます。そして *in vivo* の小核試験のように、非常に美しい二項分布をとるということはありません。しかしながら、そのラボでの長年積み重ねた背景データで大体どの程度増えるかというのは、それはある1つの指標には十分なり得ると考えています。背景データの蓄積の条件もAmes試験というのは十分満たしていると考えますので、こういう表現であっても間違いではないと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。これだけこの件に関しまして時間をとってディスカッションしましたので、今の林先生の御説明にあったように、これまで使ってきた書きぶりのこともある

と思いますので、それも踏まえてこのような書きぶりはいかがかと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、そういうようにさせていただきます。

次に進ませていただきます。内分泌かく乱性試験とか生殖発生毒性は行われていないということですので、次の「5.摂取量の推定」に入らせていただきます。この件に関しまして森田先生、御説明をお願いできますか。

○森田専門委員 今回は香料ということで、PCTT法により推定値が出されておりました、米国と欧州でそれぞれ1.2 µg及び2.4 µgという1日当たりの値が出ております。実際に食品中に存在しているのは、最初に出ていましたように緑茶等を中心としておりました、そこからの摂取量が香料からの摂取量の310~580倍ということになっておりますので、自然界で摂取する量の方がはるかに多いということも書いてございます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。今の点について何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

次に進みます。「6.安全マージンの算出」ですけれども、これは先ほど説明がありましたように100,000~300,000という数字で非常に高い安全マージンの値が得られております。

「7.構造クラスに基づく評価」ということで、この件に関しまして伊藤先生、説明をお願いいたします。

○伊藤専門委員 後ろのフローチャートに従いまして、本物質は構造クラスⅡに分類されます。2級アルコールになります。体内動態としましては、消化管から吸収された後にグルクロン酸抱合されて尿中に排泄される経路と、ケトンに酸化されてグルタチオン抱合されて排泄される経路が推定されております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。構造クラスⅡ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」、「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」ということで、そこに記載がございますけれども、全般を通しましてこの物質に関しまして、何か御意見はございますでしょうか。ないようでしたら、最終的にこの評価の取りまとめに入りたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、1-ペンテン-3-オールについて評価を行いましたけれども、その結果、本品目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、という結論にしたいと思いますが、よろしいでしょうか。御異論ございますでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、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することといたします。ありがとうございます。

では、この評価結果を私の方から口頭で確認させていただきます。現在この評価書の「9.」にあります題目を「Ⅲ.食品健康影響評価」と変えまして、この2つ目のセンテンスにございます、「また」の後からですけれども、そこに「本専門調査会として」を入れまして、一番最後の文章を「下回ることを確認した。」といたします。そして最終パラグラフに「添加物（香料）の1-ペンテン-3-オールは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」という一文を追加いたします。そういうことでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井田座長 ありがとうございます。

では、今後の進め方について事務局の方から説明をお願いできますか。

○角井課長補佐 先生方には評価の報告書（案）ができ次第、その確認をお願いいたします。御確認いただきまし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に、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す。いただいた意見等についての対応は座長と相談をさせていただきたいと存じます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、第一品目を終了ということにさせていただきます。

本日の議事の2番になりますけれども、「3-メチル-2-ブテノールに係る食品健康影響評価について」でございます。これに関しましても調査審議に入ります前に、この資料の中に、御所属の前の試験だと思いますが、林専門委員が現在所属されております財団法人食品農医薬品安全性評価センターによる試験結果が含まれておりますことを報告いたします。この物質に関しましても座長といたしましては、林先生におかれまして該当の論文について御発言をいただくことが必要と考えております。本専門調査会としてもそのように考えるということよろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、この物質に関しまして事務局から説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、資料2-1と資料2-2でございます。資料2-1は評価要請者から出された概要でございまして、続きます資料2-2の御説明の際に適宜御参照いただければと思います。

資料 2-2 の評価書（案）でございますが、2 ページを御覧いただきますと、先ほどと同様に 2 月 2 日に厚生労働省から評価要請があったものでございます。

4 ページ、用途は香料でございますが、主成分の名称は 3-メチル-2-ブテノール、分子式、分子量、構造式は御覧のとおりでございます。

「6.評価要請の経緯」につきましては、本品はホップ油、コーヒー、ラズベリー等のきいちご類、アセロラ、ライチー、はちみつ等の食品中に存在する成分でございます。欧米におきましてはチューインガム、ハード・キャンデー類等の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でございますが、厚生労働省において資料を取りまとめ、今般評価要請があったものでございます。

「II.安全性に係る知見の概要」でございますが、まず「1.反復投与毒性」でございます。厚生労働省の方で委託をした試験でございますが、SD ラットに 0、0.11、1.1、11 mg/kg 体重/日の用量で 90 日間の反復投与毒性試験が行われております。一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、器官重量並びに剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した変化はみられなかった。試験担当者は NOAEL を本試験の最高用量である 11 mg/kg 体重/日と評価しています。

担当の先生方におきまして、本専門調査会としても、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 11 mg/kg 体重/日と評価した、とおまとめいただいております。

もう一つ試験が行われておりまして、こちらも参照しておりますけれども、OECD の高生産量化学物質の評価で参照されました試験でございます。Wistar ラット（各群雌雄各 10 匹）を用いまして、用量群としまして 0、200、1,000、5,000 ppm を飲水投与させた 90 日間の反復投与毒性試験でございます。その結果といたしまして、摂餌量でございますが、高用量群の雌雄におきまして有意な減少が認められまして、中用量群におきましても雌で減少がみられております。

摂水量でございますけれども、こちらも高用量群の雌雄で有意な減少が投与期間を通じて認められまして、中用量群におきましても雌雄で減少がみられているという状況でございます。これらにつきまして、OECD の高生産量化学物質初期評価会議（SIAM）の第 16 回会議では、被験物質水溶液の強烈な味及び臭いによる忌避が原因である可能性が指摘されているところでございます。

体重でございますが、高用量群の雌雄におきまして増加抑制が認められております。

器官重量につきましては中用量群以上の雄の肝臓におきまして、絶対重量の低値がみられておりますが、相対重量には変化は認められておりません。SIAM16 では、これは低体重を原因とするものであって、被験物質の投与に関連したものではないとされております。

尿検査におきまして高用量群の雌雄において比重の増加を伴う尿量の減少が認められておりま

すが、SIAM16では被験物質の投与に関連したものであるが、摂水量の減少を主たる原因とするものとされているところがございます。

そのほか一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、眼科学的検査、その他の機能検査並びに剖検及び病理組織学的検査におきまして、被験物質の投与に関連した変化はみられなかったとされております。

以上から、SIAM16では高用量群の雌雄において摂餌量及び摂水量の減少を伴う体重増加抑制が認められたことから、NOAELは1,000 ppmとされているところがございます。

担当の先生方でおまとめいただきました文章としましては、本専門調査会としても高用量群の雌雄においてみられた体重増加抑制については、被験物質の味及び臭いの忌避のために摂餌量及び摂水量が減少したことを原因の1つとするものであると考える。しかしながら、被験物質の投与方法は飲水投与であり、餌そのものには忌避要素はないことから、被験物質の毒性に起因するものである可能性を完全に否定することはできないと考える。したがって、本専門調査会としては、本試験におけるNOAELを、雄の65.4 mg/kg体重/日と評価したとされております。

「2.発がん性」といたしまして、発がん性試験は行われておりません。国際機関における発がん性評価も行われておりません。

「3.生殖発生毒性」でございます。まず上で述べました90日の2つ目の試験でございますけれども、飲水投与による90日間反復投与毒性試験におきまして、生殖毒性に関する項目がみられております。これについて抜き出して書いておりますが、雌雄の生殖器の重量測定及び病理組織学的検査並びに精子の検査が行われております。

結果といたしまして、高用量群におきまして雄に低体重によると考えられる精巣及び精巣上体の比重量の増加、雌に卵巣の絶対重量の低値が認められておりますけれども、病理組織学的検査では雌雄の生殖器に異常は認められておりません。精子の検査におきまして被験物質の投与に関連した変化は認められておりません。

以上のことから、本試験の最高用量5,000 ppmにおいても被験物質により生殖器へ有害影響を及ぼさないと考えられるとしております。

もう一つ、OECDのTG414に従いましてWistarラット（各群雌25匹）を用いまして、強制経口投与による出生前発生毒性試験が行われております。こちらでは結果としては、高用量群の母動物において、流涎、流涙、腹這い位及び立毛が投与期間を通じて認められた。被験物質の投与によると考えられる死亡も1例みられております。さらに摂餌量、体重、体重増加及び子宮重量を除いた補正体重の低下が認められております。他方、受胎率、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数、胎児の性比、胎児体重、着床前胚死亡率及び着床後胚死亡率に被験物質の投与に関連した影響は認

められておりません。

胎児の外表面、骨格及び内臓の検査で被験物質の投与に関連した変化は観察されていないということで、母動物に対する NOAEL は 200 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は本試験の最高用量である 600 mg/kg 体重/日と考えられた。発生毒性は認められなかったということでございます。

担当の先生でおまとめいただきました文章といたしまして、添加物専門調査会としては、生殖発生毒性試験における NOAEL は、600 mg/kg 体重/日で観察された母体毒性に基づいて 200 mg/kg 体重/日とした。本物質は生殖毒性及び催奇形性を含む発生毒性の指標に特段の影響は及ぼさないと考えた、としていただいております。

「4.遺伝毒性」でございます。まず 1 つ目の微生物を用いる復帰突然変異試験でございますが、2 つございまして、1 つ目は厚生労働省の委託試験でございますけれども、こちらは最高用量が 5 mg/plate で行われております。結果としまして代謝活性化系の非存在下で TA100 株においてのみ陽性の結果が報告されております。試験担当者は復帰突然変異、コロニー数の増加が軽度である。2 mg/plate 以上の高用量で認められていることを考慮すると、この陽性反応は強いものではないとしております。代謝活性化系存在下の TA100 株では陰性でございます、その他の菌株でも代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果であったとされております。

先ほど出ました SIAM の第 16 回会議におきまして参照された試験におきましては、TA98、TA100、TA1535、TA1537 株のみでございますけれども、最高用量 5 mg/plate で試験が行われておりますが、こちらでは代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性の結果であったとされているところでございます。

2 番目は染色体異常試験でございます。これは厚生労働省の委託試験でございますけれども、チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株を用いた染色体異常試験でございます、10 mM を最高用量として実施されております。結果としまして、代謝活性化系存在下で、中用量群及び高用量群で構造異常誘発性が認められております。高用量群では数的異常誘発性も認められているということでございます。試験担当者は 10 mM においても構造異常を有する細胞の出現率が 10% であり、数的異常を有する細胞の出現率も最高で 2% であることから、この陽性反応は低いと考えられるとしております。代謝活性化系非存在下では、陰性の結果が報告されているところでございます。

次に小核試験でございますが、こちらも厚生労働省の委託試験でございます。最高用量が 1,000 mg/kg 体重/日で行われている *in vivo* の骨髓小核試験でございますけれども、結果、最高用量群においてのみ小核多染性赤血球の出現頻度の高値が認められております。なお、2,000 mg/kg 体重/日でも投与が試みられておりますが、こちらは全例が死亡する用量でございます。試験担当者はこの高値が最大耐量である最高用量のみでの反応であり、小核多染性赤血球の出現頻度が当該試験

施設の背景データの範囲内であるということから、被験物質の小核誘発性の生物学的意義は低いものと考えられるとしているところでございます。

担当の先生方でおまとめをいただきました文章としましては、これらの結果を総合的に考察すると、細菌を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系非存在下の TA100 株のみに復帰突然変異コロニー数の弱い増加が認められているが、SIAM16 で評価された別の試験では陰性と報告されており、陽性結果の再現性が得られていない。また、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では代謝活性化系存在下の高い用量においてのみ染色体異常を有する細胞の弱い増加が認められている。一方、げっ歯類を用いた小核試験では、最高用量群において小核多染性赤血球出現頻度の有意な高値が認められているが、背景データの範囲内であることから生物学的意義は低いものと考えられる。以上のことから、添加物（香料）「3-メチル-2-ブテノール」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、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た、としていただいております。

「5.その他」といたしまして、内分泌かく乱性に関する試験は行われておりません。

「6.摂取量の推定」でございますが、PCTT 法によりまして 1995 年の米国、欧州における摂取量が 3.8 µg、5.4 µg と推定されるところでございます。これが我が国と同程度であるいたしますと、我が国での本品目の推定摂取量はおおよそ 3.8~5.4 µg の範囲になると推定されるというところでございます。

なお、米国におきましては、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約 212 倍であると報告をされているところでございます。

「7.安全マージンの算出」でございますけれども、先ほどの SIAM16 で参照されました 90 日間の試験の NOAEL、雄の 65.4 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量の 3.8~5.4 µg/人/日を体重 50 kg で割ったものとを比較しまして、安全マージンが 700,000~800,000 という計算結果になります。

8 ページ「8.構造クラスに基づく評価」でございますが、9 ページの香料構造クラス分類のフローをたどりますと、本物質は構造クラス I に分類されることとなります。本物質はアルデヒドを経てカルボン酸に代謝され、さらに β 酸化を受けて、最終的には二酸化炭素と水に分解されるといわれています。

雄のラット肝臓に本物質の 65 mM 水溶液を灌流させた試験におきまして、その水溶液中の乳酸/ピルビン酸比が上昇したという知見がございます。この比の上昇というのはエタノールを投与したときに、その酸化によって生じた NADH により起こることが一般的に知られておりまして、このことから本物質も肝臓においてエタノールと同様の酸化を受けるものと推測される。

上記の試験では灌流液中の GSH（還元型グルタチオン）の濃度が減少したことから、本物質は肝臓において酸化をされ、グルタチオン抱合も受けた後、排泄されるものと推測される。

「9.JECFA における評価」でございます。JECFA は、本品目を飽和及び不飽和の分岐鎖脂肪酸のアルコール、アルデヒド、酸及び関連エステルของกลุ่มとして評価をしております、推定摂取量は構造クラス I の摂取許容値を下回るために、現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらすものではないとしております。

「10.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、添加物（香料）「3-メチル-2-ブテノール」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、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より、構造クラス I に分類され、安全マージン 700,000～800,000 は 90 日間反復投与毒性試験の適切なマージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量が構造クラス I の摂取許容値 1,800 µg/人/日を下回る、という案でございます。

お手元の青いファイルを御覧いただければと思うのですが、こちらのタグ 5 をめくっていただければと思います。被験物質 3-メチル-2-ブテノールの確認結果ということで、評価書（案）でいきますと参照 6 で引用している資料でございます。

こちらに国立衛研での確認結果がまとめられております。今般、90 日間の試験、Ames、染色体、小核試験といった厚労省の委託による試験で用いられました被験物質のロットが S12747、「-424」という枝番がありますけれども、S12747 と同じロットのものだということが確認されております。これと S27985 という 2 種類のロットが一連の試験で用いられております。

S12747、S27985 につきましては試験機関の方で保存されておりました被験物質を確認いたしましたところ、GC/MS、IR スペクトルをとりまして、得られたスペクトパターンと、産総研で公開されておりますものとの比較を行いました結果、一致したということでございます。

産総研では NMR データは公開されていないのですが、片方のロットにつきましては¹H-NMR 等を行いました結果、各関連の水素シグナルを完全に帰属いたしまして、関連の文献等の比較を行った結果、ケミカルシフト値がほぼ一致していたということでございます。片方のロットとの¹H-NMR のケミカルシフト値の一致も確認しているということでございます。

この被験物質の製造元のメーカーの品質管理の際に測定した IR スペクトルを非公式に入手いたしまして、こちらと産総研の公開スペクトルパターンを確認いたしました結果、一致していることを確認されているということでございます。

以上のことから、国立衛研の食品添加物部第一室として、使用された物質は 3-メチル-2-ブテノールであると考えられる、という確認結果をいただいております。

説明は以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、審議に入ります。

まず評価対象品目の概要に関しまして、久保田先生、何か御意見がございましたらお願いします。

○久保田専門委員 食品中の成分であるということも文献も確認いたしまして、特に付け加えることはございません。

○今井田座長 ありがとうございます。前田評価調整官、どうぞ。

○前田評価調整官 青いファイルの概要の英名別名に9つぐらいの名称が出ていますが、この評価書上は英名が3つのみなのですが、これは3つのみに絞ってもいいものなのかどうか、この分野はよくわからないのでお教えいただければと思います。

○久保田専門委員 そこまでは確認していないのですが、私が申し上げたいのは、よく標準試料で売っているときには、昔のいろいろな慣用名などで売っていることもあるのですが、特にこれで調べることが可能ならばよろしいのではないかと解釈しております。これを入れればいろいろなものが出てきて、見た人がきちっと調べることができればよろしいのではないかとということで、あまりたくさんあるよりは、一般的に多く使われているものがここに示されていればよいと私は解釈して、このままにしております。

○角井課長補佐 事務局の質問に対して事務局が説明するのもあれなのですが、一応考え方といたしまして、青いファイルのタグ2の資料でございますが、評価書の参照資料ではRIFMのデータベースを引いた結果でございます。一番先頭に「Synonyms」というものが出ています。こちらでCAS、EINECS、IUPAC、RIFM、METI、これは経産省の化審法の既存化学物質の名簿からとった名称だと思いますが、一連のケミカルの名前がこのようにいつも出てきておりまして、基本的には「principal」というのが香料の業界で基本的によく用いられるものであるということでございます。まずはこれを引くということと、基本的にはCASとIUPAC・名称を書くという整理でさせていただきます。よろしくお願いいたします。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。今の点に関していかがですか。Synonymをいろいろ書くということになっていて、和名と英名で書く。Synonymのほかにもいろいろな表現の仕方があると概要のところには出てきている。今、事務局の説明で検索したのは、もともとは何の情報ですか。

○角井課長補佐 これはRIFMというオランダの研究所と、FEMAというアメリカの香料工業会で共同して作っているデータベースでございます。香料の主成分についてのデータベースでございます。名称ですとか、性状、実際の食品への添加量、消費量といったものが出ていて、基本的にこれをいつも参照しておりまして、米国、JECFA等での評価でもこのデータが使われているやに

聞いております。

○今井田座長 わかりました。ですから、香料に関しましてはここに今ある RIFM のデータベースを参照してやってきているということで、ほかの評価書、ほかの品目等に関しましても **Synonym** に関しましては、このデータベースを基に掲載しているという理解だと思います。よろしいですね。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 そのルールを私は知らなかったのですけれども、そのルールであるなら、例えばここに書いてある **prenol** とか、アルケニルアルコールを書いていないのはどういう意味ですか。

○角井課長補佐 申し上げましたけれども、**principal**、**CAS**、**IUPAC** を基本的には書かせていただいているということでございます。

○中江専門委員 わかりました。

○今井田座長 よろしいでしょうか。多分化学物質名で検索するといろいろな表記の仕方が可能であろうと思うのですが、先ほど言われたようなルールといたしますか、基本に則って表記しているという理解でございます。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、次に進みます。「II.安全性に係る知見の概要」ということで、担当の塚本先生、説明をよろしくお願いします。

○塚本専門委員 反復毒性と発がん性について、私、塚本と三森先生で検討いたしました。試験が2つこちらに挙がっておりまして、まずはじめの方から御説明します。

参照 4、資料 3 ですけども、こちらの投与量の設定についてですが、**JECFA** の **PCTT** 法で摂取量推定がありまして、これは概要 6 ページの脚注にもありますけれども、欧州で **5.4 μg/人/日** ということで、体重 **50kg** で割りまして **0.11 μg/kg 体重/日** の **1,000** 倍、**10,000** 倍、**100,000** 倍ということで、**0.11**、**1.1**、**11 mg/kg 体重/日** の 3 用量を設定しております。

検査結果を確認しましたけれども、被験物質の投与に関連した変化はみられませんが、本試験における **NOAEL** は最高用量である **11 mg/kg 体重/日** ということで問題ないと思います。

次の試験は **OECD** ですけども、参照 7、資料 6 についてです。こちらは投与量が媒体対照群、**200**、**1,000**、**5,000 ppm** の 3 用量群が設けられております。飲水投与でありまして、実際の摂取量は、**200 ppm** のものは雄が **14.4** で、雌が **21.0**。**1,000 ppm** は雄が **65.4**、雌が **82.1 mg/kg 体重/日**。**5,000 ppm** は雄が **243.8**、雌が **307.2 mg/kg 体重/日** ということでして、**200 ppm** のものは雄雌が推定摂取量の **130,000** 倍、**190,000** 倍。**1,000 ppm** のところで雌雄 **590,000** 倍、**750,000** 倍。**5,000 ppm** で雌雄が **2,220,000** 倍、**2,790,000** 倍という摂取量です。

本試験の結論としまして、被験物質の味及び臭いによる忌避が原因で摂取量及び摂水量が減少し、高用量群で有意な体重減少がみられたという判断ですけども、そういう判断が妥当かどうかとい

うことでさらに検討いたしました。

過去の事例で被験物質の味及び臭いによる忌避があった場合、毒性ととっていたかどうかということなのですが、事務局の方で調べていただいた結果なのですが、農薬専門調査会の方で被験物質を混餌投与した場合、餌の味や臭いに対する忌避によると考えられる体重増加抑制について、他の毒性所見が認められていない用量では毒性所見とみなしていない。その他の所見が認められている用量では、体重増加抑制のみで毒性所見とはとっていないということです。

飲水投与による試験において、被験物質に対する忌避によって摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められた例はありません。添加物専門調査会による例としましては、被験物質による忌避による摂餌量の減少及び体重増加抑制を直接の理由として LOAEL、NOAEL を設定している事例はありません。ネオテームという物質を評価した際には、高用量で認められた摂餌量の減少と体重増加抑制を、被験物質に対する忌避によるとしております。しかし、この際には他にも毒性所見が得られたため、被験物質の影響と評価しております。

本試験に戻りますけれども、試験担当者は、摂餌量の低下及び体重増加抑制は、被験物質に対する忌避が原因であると判断し、他の検査データ、血液生化学、尿、病理組織所見などに異常所見がないことから、毒性影響とはみなしておりません。最終的には体重減少を有意ととって、NOAEL を 1,000 ppm とし、異常所見がみられないということから、LOAEL を 5,000 ppm としております。

担当の方で検討をした結果、高用量群の雌雄においてみられた体重抑制については、被験物質の味及び臭いの忌避のために、摂餌量及び摂水量が減少したということが原因の1つと考えられます。しかしながら、被験物質の投与方法は飲水投与であり、餌そのものには忌避要素がないということから、被験物質の毒性に起因することを完全に否定することはできないと考えました。

したがいまして本試験における NOAEL を、雄の 1,000 ppm 群ですけれども、65.4 mg/kg 体重/日と評価いたしました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。体重増加抑制があるということと、この物質に対する忌避ということがあって、それをどう評価するかということで詳しく説明していただきました。これに関しまして三森先生、追加の御意見はございますか。

○三森専門委員 塚本先生が既に御説明いただいた内容で、私は異論ございません。

もう一つ今回の議論で追加ということであれば、本日お配りしております手持ち参考資料 2-1 がございますが、これは JECFA の食品添加物の安全性評価の原則という赤い本を日本語に翻訳された版ですけれども、その 75 ページを見ていただくと「5.5.3 生理的反応と毒物反応」という記載がありまして、1 行目に「毒性試験を解析し、無影響量を設定する場合には、全体的に正常な生理

的過程もしくは生体の恒常性を維持する機構に起因する可逆的変化と、毒性反応それ自身に起因する可逆的変化との間の区別をしなければならない。」ということで、今回みられた味が悪いとか、臭いがするというのは前者の方、すなわち、生体の恒常性を維持する機構に起因する可逆的変化に含まれることとなります。

こういう場合には毒性とみなさないということもあるのですが、そのパラグラフの終わりから2行目に「対応する飼料摂取量の減少に伴う体重増加率の抑制は、飼料の味の悪さよりもむしろ、毒性による食欲不振が原因である可能性もある。」ということで、忌避効果があった場合に、完全に100%体重増加抑制が忌避効果によるかどうかについては注意しなければいけないということが、この安全性評価原則に書いてあります。その辺も塚本先生とディスカッションした結果、最高用量の5,000 ppmでは確かに飲水投与ですので、水の中に被験物質が入っておりますことから、忌避効果は水の方では出てくるかと思いますが、餌も有意に減少しておりますので、これを説明するのは少し無理があるだろうということで、摂餌量の減少と体重増加抑制については、忌避効果以外の毒性を考えなければいけないという結論にさせていただきました。

補足説明は以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。申請者が言ってきているのは忌避効果で体重増加抑制があったということで、NOAELを1,000 ppm群、65.4 mg/kg体重/日にしているのですけれども、今、三森先生から説明があったように、評価の仕方としてそれだけでは説明し切れないということで、最終的にこの専門調査会の意見としては、被験物質そのものによる毒性の可能性も否定し切れないという考えで、NOAELを1,000 ppm群、65.4 mg/kg体重/日にしたいということでございます。NOAELの設定数値自体は同じことですが、その根拠が違うということです。そういう説明でございます。

この件に関しまして、何か御意見ございますか。梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 確かに被験物質は水に入っているわけですが、やはりネズミは水を飲めないと餌を食べませんので、飲水量が減少すると摂餌量が減少するというのはよくあることで、つまり物が餌に入っていないから忌避効果がないとは言えないと思います。ただ、おっしゃるように、だからと言って食欲不振を起こしていないのかということ言えば、その可能性は完全に否定できないのだと思います。ただ、繰り返しになりますが、ネズミは水を飲まない餌は食べません。

○今井田座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 これは質問なのですが、SIAM16の解釈というのはhigh doseの変化を毒性ととっているのですか、いないのですか。摂餌量、摂水量が落ちたということは、要するに水がまずいということであると片方で説明していながら、それによる体重抑制を変化ととって、それよ

り下を NOAEL と設定しているということは、この高用量の変化を毒性ととっているのか、とっていないのか、SIAM はどちらなのかですか。

○今井田座長 塚本先生、いかがですか。

○塚本専門委員 資料の 6 番の 10 ページにまとめてありますけれども、体重減少がみられたということで NOAEL を 1,000 ppm としておりますが、体重減少が毒性によるというよりは、餌の臭いや味に対する忌避に起因するとしております。

○中江専門委員 それはお聞きしたとおりで、書いてあるとおりなのですからけれども、SIAM はどうであれ一番上を毒性であるかもしれないとしている。要は、ここで塚本先生と三森先生がおとりになったものと、同じような解釈をしていると考えていいわけですね。

○今井田座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 違うと思います。SIAM で評価をしているのは、下の用量の 1,000 ppm でも摂餌量と摂水量が減少しているのですが、体重増加抑制はないということで、体重増加抑制があったところを毒性とみなしている。そういう形で評価しているのですが、私たちが今、議論しているような要素のことについては何も記載がないのです。

飲水の中に被験物質が入っているわけですので、もし臭いがある忌避があるのであれば、その下の 1,000 ppm も毒性とはみなさないという形でいくわけですが、片手落ちの評価をしていると私たちには見えたということです。5,000 ppm だけ毒性ととって 1,000 ppm はセーフというのはおかしい理論です。塚本先生とさらにディスカッションをしまして、5,000 ppm についてはやはり確かに梅村先生がおっしゃるとおり、水を飲まなければ餌も食べないのは当たり前なのですが、それ+ α の何らかのことがあったのではないかと。完全に否定できないので、このような記載をされた方がよいのではないのでしょうかということです。よろしいでしょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。そのほかよろしいでしょうか。前田評価調整官、どうぞ。

○前田評価調整官 16~18 行目に雄の肝臓の件について記載されているのですが、今回は相対重量は変化なしなのですが、絶対重量が減少している。これにつきましては低体重を原因とするものである。それが中用量群以上にみられているということでございますので、1,000 ppm においても低体重がみられているのではないかと考えられるのですが、そこは SIAM も毒性ととっていないのですけれども、こちらについては先ほど体重増加抑制が毒性でしたら、この中用量の低体重というのは毒性に当たらないかどうかについて、ちょっと教えていただければと思います。

○今井田座長 塚本先生、何かありますか。

○塚本専門委員 今おっしゃられたように、中用量群でも体重減少があったと推測されるわけでは

けれども、有意な体重減少ではないということで、そのように OECD も評価されていまして、有意な体重減少があったのは高用量群のみであるとなっておりますので、そのように解釈いたしました。

○今井田座長 前田評価調整官、どうぞ。

○前田評価調整官 この SIAM の先ほどの上から 10 ページ 3 段落目の下から 4 行目に「**significantly reduced body weight**」とあったので、これは中用量群でも見つかったのかなと私は解釈したのですが、そうではないのですか。

○塚本専門委員 済みません、記載の箇所を確認したいのですが。

○前田評価調整官 10 ページの上から 3 段落目の下から 4 行目です。「**This is regarded as a consequence of the significantly reduced body weight**」ということで、有意な体重減少に起因するものと書かれているのです。

○今井田座長 三森先生、お願いします。

○三森専門委員 中用量で体重増加抑制が有意だという記載は載っていないです。high dose では体重増加抑制は有意であったと書いてありますけれども、中用量で **significantly decreased** という言葉は出ていないです。ですから、この文章の書き方自身に問題があると思います。

○今井田座長 江馬専門委員、どうぞ。

○江馬専門委員 体重に関しては 57 ページに出ていますので、ここを見ると high dose しか出ていないようです。

○三森専門委員 同じですね。

○今井田座長 そうですね。

○三森専門委員 もう一ついいでしょうか。

○今井田座長 どうぞ。

○三森専門委員 肝重量の減少ということですが、相対重量と絶対重量とが両方動いて減少という場合には、何かあるのかなという気がいたしますが、相対重量は動いていないということです。それと、もともと病理組織学的には何ら変化が出ていないということであって、毒性の専門家から見れば組織学的に何かがあって有害性の変化があるとか、器質的な変化があるような場合にはとっていかざるを得ないのですが、組織学的に何も異常がないということです。絶対重量だけの減少ですので、何ら毒性とみなす必然性はない。だから SIAM はそのように評価したのではないかと思うのですが、この文章が少しおかしいです。

○今井田座長 ありがとうございます。体重自体のところを見ても、中用量群 1,000 ppm 群のところは有意ではないという結論です。それと先ほど三森先生が言われたように、肝臓重量の低値とい

うことなのですけれども、絶対重量だけで相対重量は有意差はないということと、形態学的に病理組織学的な変化もないということで、この群においては影響はないという解釈で問題はないと思います。よろしいですね。

ありがとうございます。そのほか何かございましたらどうぞ。江馬先生、どうぞ。

○江馬専門委員 細かいことで申し訳ないですけれども、SIAM16と書いてあるのは、よく評価書なんかではSIDSで書く場合が多いと思うのです。何回目の評価会議となっていて、SIDSと書けばOECDの文書が全部入るわけなので、多分その方がいいのだろーうと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。事務局の方、江馬先生から表記の仕方を確認してもらえますか。何かありますか。

○角井課長補佐 書いている人はだれかというところで、通常の論文でありますとその著者はとか、厚労省の委託試験の場合にはその試験担当者はとか記載させていただいているのですが、Screening Information Data Setの世界では、これでいくとBASFという会社とドイツがスポンサーカントリーであるという状況なのでありますけれども、この方々を書くのもなかなか難しいです。どうしようかということで評価された場所で、そこでの評価ではという記載に苦しいながら書いてはいるのですが、もしSIDSということで引用してSIDSでこう書かれているというのがよろしければ、それで調整をさせていただきたいと思います。

○今井田座長 青い表紙の6の一番上のヘッダーを見るとOECD SIDSという表現です。このことですね。

○江馬専門委員 そうです。

○今井田座長 だから、江馬先生の言われるような表記でどうなのですか。これを参照にして、これを基に書いているわけですか。だからOECD SIDSという言葉にすれば問題はないような気がしますが、いかがですか。

○角井課長補佐 わかりました。御相談させていただいて、うまく書き方を工夫したいと思います。

○今井田座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 内容ではなくて表記のことで1ついいですか。

○今井田座長 どうぞ。

○中江専門委員 私がこれまで気づかなかっただけで、この評価書だけのことではないと思うのですけれども、略語の表記のときに略語が前に来て括弧の中が正しい場合と、正しいものが前に来て括弧の中が略語である場合と両方あるのですが、これは何か使い分けてあるのですか。

○角井課長補佐 そこまでの思いはいたしておりませんので、もしおかしければ御指示をいただければと思います。

○今井田座長 多分、今、中江先生が言われたのは、13 行目の OECD（経済協力開発機構）ですか。

○中江専門委員 例えばそれと、その下の方の IARC は International 云々が先に来ます。同じことがいっぱいあるのです。前が略称だったり後ろが略称だったり、いろいろごちゃごちゃなのですが、それでいいならそれでいいのですが、多分今までもそうだったのでしょうから、ちょっと今、表記上でふと気になったもので少し言ってみただけです。これでいいということだったら別にこれでいいです。

○今井田座長 ほかの今までやってきたところとの兼ね合いもあると思いますので、先ほど中江先生が指摘された、英文の場合は括弧を付けるというのはばらばらなので一度事務局の方で検討してください。お願いします。

そのほかございますか。ないようでしたら今、言われたところで NOAEL を 65.4 mg/kg 体重/日としたいと思います。

発がん性に関しまして、これも発がん性試験は行われていないということでよろしいですね。

生殖発生毒性ですけれども、江馬先生、お願いします。

○江馬専門委員 いわゆる生殖毒性試験というものは行われておりませんので、今の飲水投与の試験の生殖器に関する記載をここに書いております。その試験では精子の検査も行われていますので、それを生殖試験の項目に記載しています。有害影響は見られなかったという結果です。

発生毒性試験は Wistar ラットを用いまして、OECD のテストガイドラインに従って出生前発生毒性試験が行われておりまして、母体で一般状態の変化、摂餌量、体重、体重増加。体重と体重増加は投与初期の低下ですが、妊娠末期に母体をと殺したときの子宮重量を除いた母体の補正体重も低下しておりましたので、体重増加を抑制すると考えられます。

着床数その他生殖毒性の指標あるいは胎児に関する指標、胎児の形態学的検査につきましては、投与による影響は認められておりません。このような結果から、本試験における NOAEL は 200 mg/kg 体重/日でありますけれども、生殖毒性あるいは催奇形性を含む発生毒性の指標に影響はないという結論にしております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。今の説明で生殖発生毒性の件で何か御質問ございますか。よろしいですね。ありがとうございます。記載どおりということでいきたいと思います。

遺伝毒性に進みます。遺伝毒性の件に関しまして、これも太田先生から説明をお願いいたします。

○太田専門参考人 遺伝毒性についてですが、まず微生物を用いる復帰変異試験ですけれども、この剤の場合には TA100 株という菌株で非常に弱い、2 mg/plate 以上の高用量で 2 倍ちょっと増え

るぐらいの陽性反応が出ております。

SIAM16 の評価においても同じ菌株で用量も同じです。プレインキュベーション法という手法も一緒ですけれども、そちらで行った試験では陰性と報告されております。

2 番目の染色体異常試験ですけれども、これは最高用量に近いところの高い用量で弱い染色体異常誘発性が出ておりますが、代謝活性化系存在下ですので、*in vitro*、S9 でこういったアルコール類が代謝活性化されれば、少しはアルデヒド類もできますので、そういったものの影響かなと思いますが、いずれにしても非常に弱い反応であります。

7 ページの小核試験のところになりますけれども、これは *in vivo* の染色体異常ですが、2,000 mg/kg では予備試験で全例が死亡する非常に毒性のある量です。その半量の 1,000 mg/kg を最大用量にして試験を行っておりますけれども、最高用量の 1,000 mg/kg で統計処理をすると有意差がつくといった値が出ております。しかし、この値はここに書いてありますように背景データの範囲内であるということで、特に確認試験等もやっておりますのは、そういった背景データ内であって、問題ないと試験責任者が判断したからだろうと思っております。

ここに書いていないのですけれども、先ほどの微生物の試験のところは SIAM16 で試験が行われて陰性となっております。この小核試験も同じ SIAM の試験があるようで、資料 2-1 の 4 ページの表を御覧いただきますと、表の下の方に *in vivo* (参考) として 1997 年の GLP 対象の小核試験というのがあります。マウスの種類が違いますが、試験を最高用量 500 mg/kg でやっています、ここに皮下注射と書いてありますけれども、これは腹腔内投与の間違いだと思っておりますので、腹腔内投与を 2 回、500 mg/kg で 2 日間やって陰性だという報告が出ております。

一般に腹腔内投与の方が骨髄の暴露はたくさんあるはずですので、500 mg/kg でやって陰性だということも考え合わせますと、もう一つの小核試験で 1,000 mg/kg で出たという有意差はあまり生物学的な意義はないだろうと考えております。

そういうことを総合的に評価いたしますと、評価書に書いてありますように香料として用いられる上では、遺伝毒性は問題ないと考えていいものと思います。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。今、言われた 2-1 の *in vivo* の小核試験の 500 mg/kg の話ですけれども、これは評価書の方に記載をしますか。

○太田専門参考人 入れた方がよろしいのではないかと思います。

○今井田座長 入れない理由がよくわからなかったからお聞きしたのですが。

○太田専門参考人 今、気がついたのですけれども、微生物も入っております。多分皮下注射と書いてあったので入れなかったのかもしれませんが、青い方の 6 番の資料の 66 ページに小核試験が

ありまして i.p.と書いております。i.p.で行った試験であれば評価書の方に入れて、陰性だったというものをに入れておけば、よりよろしいかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。この点に関しまして林先生、何か御意見ございますか。

○林専門委員 今回の件なのですけれども、今まで添加物の部会では経口投与のものをとにかく一義的に評価しましょうということで、経口投与のものがあつた場合にはそれを優先的に評価してきていたように思います。だから、今の場合でも i.p.の試験があつてもネガティブだというのは、それは結構なことなのですけれども、何かの参考資料的な扱いになるのかなと思います。

この試験で微生物のところは今も説明があつたように、代謝活性化系を加えることによって反応がなくなる。要するに解毒の方に向かっているんだろつと考えられるということ。それを考えますとあと一番問題になるのは、*in vivo* で少なくとも統計的な差がついたという部分かだと思います。もう一度データを細かく見てみますと、このときの陰性対照の値は非常に振れが少なかつたという事実がございます。

したがいまして、統計処理をすると非常に有意差がつきやすい状況にあつたとも考えられますし、今の太田先生の方からも説明がありましたように、コントロールの中に十分含まれてしまつているということを見ると、やはりこれは陰性と評価して差し支えはないものと考えます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。後の点からですけれども、説明いただいたような理由で陰性と解釈することで、本調査会としてそういう判断をするということでもいいと思います。

最初の点に戻るのですけれども、小核試験で *vivo* のデータを加えた方がいいのではないかと言いましたが、林先生が説明されたように、皮下投与であれ腹腔内投与であれ、添加物の専門調査会として扱うデータとしては、やはり経口投与のデータを基の評価を行つてきています。従いまして、入れるとしても参考データで、あえて入れなくてもいいかなという解釈だろつと思うのですけれども、このデータは評価書には入れなくていい、ということによろしいですか。太田先生、それによろしいですか。

○太田専門参考人 通常ネガティブでしたら入れなくても全然問題ないと思うのですけれども、ここで有意差がついていろいろ議論になつているという状況ですので、i.p.で陰性だというのは参考でもいいから書いておいた方がよろしいのではないのでしょうか。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。では参考データということで入れていただいて、それを参考にしてという書きぶりで追加させていただこうと思います。よろしいのでしょうか。書きぶりはまた事務局の方で考えていただいて、座長に一任いただければと思います。この点に関しましてほかに何かございますか。よろしいのでしょうか。では、遺伝毒性の評価を終わりにしたい

と思います。

それでは、次に内分泌かく乱性の試験は行われていないということをごさしまして、「6.摂取量の推定」に行こうと思います。森田先生、説明をお願いいたします。

○森田専門委員 摂取量の推定ですが、これも1995年の米国と欧州における生産量からPCTT法により推定されておまして、米国3.8 µg、欧州5.4 µgということで、我が日本でもほぼ同様な摂取量であろうと推定されています。

3-メチル-2-ブテノールに関しましても、一般の食品中、特にコーヒー等に大量に含まれておまして、この3.8~5.4 µgというのは一般の食品に比べると、212分の1という少量であることが示されております。

○今井田座長 ありがとうございます。何か御意見ございますか。よろしいですね。

それでは「7.安全マージンの算出」でございます。先ほど90日間の反復投与でのNOELを65.4 mg/kg体重/日ということでとりますと、安全マージンとして700,000~800,000という非常に高いマージンの値が得られるということでございます。

8 ページ「8.構造クラスに基づく評価」ということで、代謝を含めてでございますけれども、伊藤先生から説明をお願いいたします。

○伊藤専門委員 この物質は、後ろのフローチャートで構造クラスIに分類されます。体内動態としましてはアルデヒドを経てカルボン酸に代謝されて、さらにβ酸化を受けて最終的に二酸化炭素と水に分解されるといわれていますが、別にラットの肝臓の灌流実験をした論文がありまして、これは肝毒性を調べることを目的としているのですけれども、その実験で本物質を灌流したときに、乳酸とピルビン酸の比が上昇したということが観察されています。エタノールを同様に添加したときに生じたNADHによってこの比が上昇することが知られておまして、この結果から本物質もエタノールと同様の酸化を受けるものと推測されます。また、同じ実験で灌流液中のGSHが減少したということから、グルタチオン抱合もされるのではないかと推察されます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。今の説明に関しまして、何か意見はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは「9.JECFAにおける評価」です。JECFAとしても構造クラスIということで、現状の摂取レベルにおいては、安全性上の懸念をもたらすものではないとしているということでございます。よろしいですね。

「10.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」に入ります。この物質の結果を取りまとめる方向に持っていきたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井田座長 御意見ないようですので、それでは、この3-メチル-2-ブテノールに係る食品健康影響評価について、この専門調査会としての審議の結果を取りまとめたいと思います。

本日3-メチル-2-ブテノールについて審議を行った結果、本品目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、という結論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)

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果といたしまして、食品安全委員会に報告することにいたします。

最終的な取りまとめのところで口頭でまた説明させていただきます。いつものとおりでございますして「10.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」のところで「Ⅲ.食品健康影響評価」と題を変えます。2つ目のセンテンスの後に「本専門調査会として」という言葉を入れ、この文章の最後のところで「下回ることを確認した。」といたします。そして最終パラグラフを追加いたしまして「添加物(香料)「3-メチル-2-ブテノール」は、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。」という一文を追記いたします。そういう最終的な取りまとめにしたいと思います。何か異議はございませんでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、今後の取扱いに関しまして事務局から説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 ありがとうございます。先生方には評価の報告書(案)ができ次第、その確認をお願いいたします。御確認をいただきまし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でございます。いただいた意見等についての対応は、座長と相談をさせていただきたいと存じます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、議事(3)その他についてですが、何かありますでしょうか。

○角井課長補佐 事務局でございますけれども、2点報告事項がございまして、1点目は昨年12月15日の第81回本専門調査会において御審議いただきましたトリメチルアミンにつきまして、審議結果(案)を1月7日開催の食品安全委員会に御報告し、同日より30日間、広く一般の方からの御意見等の募集を開始し、2月5日に募集を終了いたしました。

2点目といたしましては、昨年11月26日~12月25日まで広く一般の方から御意見等を募集し

ていましたケイ酸マグネシウムにつきまして、御意見・情報はございませんでした。本件につきましては1月21日開催の食品安全委員会にて報告をし、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。

以上です。

○今井田座長 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ございますので、何か御意見がありましたらどうぞ。時間がいつもより早いので、この際に言っておきたいことがありましたら是非どうぞ。

○前田評価調整官 事務局から、ここの専門調査会で御議論いただければと思うのですが、今回2剤とも遺伝毒性試験のデータがかなり多くて、資料1-1と資料1-2があつて、資料1-2が評価書で資料1-1が概要なのですけれども、遺伝毒性の試験を見るときに表形式で資料1-1に書かれてございまして、それで評価書の方が文章形式になっているのです。

ほかの農薬の専門調査会ですとか動物用医薬品専門調査会などでは、評価書の方が表形式で遺伝毒性試験の結果を記載しているケースがございますけれども、この添加物専門調査会においては、どちらの方がより国民にわかりやすい評価書かということを考えて、また御議論いただければ幸いですと思ひまして提案をさせていただきました。

○今井田座長 ありがとうございます。遺伝毒性のことが出たのですけれども、確かにほかのところでは遺伝毒性だけでなく、ほかのデータも表で出しているところがあります。この点に関しまして御意見はございませんか。林先生、どうぞ。

○林専門委員 これは添加物でも、ほかの部分では表で出しているときもあります。香料に関してはこれまで国際汎用ということで、こういう形式でこれまでずっとやってきたという経緯はございます。だから、この辺についてはテーブルを載せることも可能かと思ひますけれども、その辺のところは新しいデータがきちっとそろっているわけでもないので、テーブルを作ることによって、かえって誤った印象を与えてしまうことも考えておかないといけないのかなと思ひます。したがって、今までその辺を考慮して、こういう形式で評価書を作ってきたのだと思ひます。

○今井田座長 ありがとうございます。三森先生、何かありますか。

○三森専門委員 食品安全委員会の事務局の方で、横並びで合わせるのだったら合わせていただけたら結構だと思います。私たちがいろいろ言う筋合いのものではないです。横並びで農薬、動物薬もやっているのでしたらば、添加物も同じようにするべきだと思いますので、ここで一々御議論するようなものではないかと思ひます。

○今井田座長 ありがとうございます。座長としては非常に言いにくいところをずばっと言っただきました。ただ、例えば農薬の場合ですとデータの量としても、大抵の場合はかなりのデータ

量になると思うのです。一方で、この専門調査会で扱っている香料の場合には、特に遺伝毒性ですとそんなにデータ数が多くあるわけではないと思います。確かに、データ量が多いときは表の方がいいかと思うのですけれども、それぞれケース・バイ・ケースかなという感じもします。今、三森先生が言われたのが一番の筋かと思いますので、よろしく願いいたします。

そのほかよろしいですか。あまり過熱にならない方がいいですね。ないようでしたら終わりにしたいと思います。事務局から次回の予定についてお願いいたします。

○角井課長補佐 次回会合につきましては、3月30日火曜日14時から御審議いただくことを予定しておりますので、よろしく願いします。

○今井田座長 ありがとうございます。御協力いただきまして早く進行しました。

それでは、以上をもちまして第82回「食品安全委員会添加物専門調査会」を閉会といたします。どうもありがとうございました。