

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 86 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 22 年 6 月 29 日（火） 14:00～16:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）３－エチルピリジンに係る食品健康影響評価について

（２）５－エチル－２－メチルピリジン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、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、山添専門委員、山田専門委員

（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、村田委員

（事務局）

栗本事務局長、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、小山係員、藤田技術参与

5. 配布資料

資料 1－1 ３－エチルピリジンの概要

資料 1－2 添加物評価書 ３－エチルピリジン（案）

資料 2－1 ５－エチル－２－メチルピリジンの概要

資料 2－2 添加物評価書 ５－エチル－２－メチルピリジン(案)

6. 議事内容

○今井田座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 86 回「添加物専門調査会」を開催いたします。先生方にはお忙しいところをお集まりいただきまして、誠にありがとうございます。

本日は、14 名の専門委員に出席いただいております。井上専門委員は、御都合により欠

席との連絡をいただいております。また、食品安全委員会からも委員の先生方に出席いただいております。よろしくお願いいたします。

それから、本日の会議全体のスケジュールに関しまして、お手元にあります「食品安全委員会添加物専門調査会（第 86 回会合）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 資料の御確認をお願いいたします。

議事次第の後ろに名簿と座席表がございます。

議事次第の「4. 配布資料」に本日の配付資料一覧を記載しておりますので御参照下さい。

資料 1-1 が「3-エチルピリジンの概要」。

資料 1-2 が「添加物評価書 3-エチルピリジン（案）」。

資料 2-1 が「5-エチル-2-メチルピリジンの概要」。

資料 2-2 が「添加物評価書 5-エチル-2-メチルピリジン（案）」。

以上でございます。資料の過不足等ございましたら、随時事務局の方に御指示いただければと思います。

なお、傍聴の方に申し上げますが、以上申し上げました資料以外で、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、専門調査会終了後、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。よろしいでしょうか。

それでは、審議に入ります。本日は、まず議事「（2）5-エチル-2-メチルピリジンに係る食品健康影響評価について」から審議を行いたいと思います。内容について、事務局の方から説明をお願いします。

○角井課長補佐 資料 2-1 と資料 2-2 をお出しいただければと思います。資料 2-1 は、評価要請者から提出された、本剤についての概要でございますので、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）を基に説明をさせていただきます。

こちらの 2 ページを御覧いただきたいのですが「審議の経緯」といたしまして、6 月 15 日に厚生労働大臣から食品健康影響評価の要請が来ております。

4 ページ目「I. 評価対象品目の概要」

「1. 」の「用途」にございますように、香料でございます。

主成分の名称、分子式、分子量、構造式は、「2. 」～「5. 」にかけて御覧のとおりでございます。

「6. 評価要請の経緯」でございますが、5-エチル-2-メチルピリジンは、ウイスキー、チーズ等の食品中に存在し、えびの加熱調理により生成する成分でございます。欧米におきまして、焼菓子、肉製品等、さまざまな加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で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いうことでございまして、厚生労働省が主体的に指定に向けた検討を行うことになっておりまして、今般、評価資料が取りまとめられたということで評価要請が来ております。「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」に基づき資料の整理が行われてございます。

41 行目の「II. 安全性に係る知見の概要」以降でございますが、まず「1. 反復投与毒性」でございます。

5 週齢の SD ラット（各群雌雄各 10 匹）を用いまして、対照群のほか、0.03、0.3、3 mg/kg 体重/日を 90 日間強制経口投与する試験が行われております。

結果としまして、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ておりません。試験担当者は、NOAEL を本試験での最高用量である 3 mg/kg 体重/日としているところでございます。

今回の毒性の担当の先生の方で、「添加物専門調査会としても、本試験における NOAEL を、本試験での最高用量である 3 mg/kg 体重/日と評価した。」とおまとめいただいております。

9 行目、OECD の SIAR の方で引用されております、SD ラットを用いた OECD の TG407 に従った 28 日間の強制経口投与試験が行われております。対照群のほか、用量は 30、95、300 mg/kg 体重/日でございます。

結果としまして、体重については 300 mg/kg 体重/日投与群において、摂餌量の低値を伴う増加抑制が認められております。血液生化学的検査については、95 mg/kg 体重/日投与群におきまして、幾つかのパラメータで軽微な逸脱がみられておりまして、300 mg/kg 体重/日投与群におきましては、尿素窒素、クレアチニン及び AST の高値が認められております。器官重量については、95 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓の絶対重量の高値、300 mg/kg 体重/日投与群においては、肝臓及び腎臓の相対重量の高値が認められています。剖検及び病理組織学的検査においては、95 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に硝子滴腎症が認められています。以上をもちまして、SIAR では、NOAEL は 30 mg/kg 体重/日とされているところでございます。

担当の先生の方からは、「添加物専門調査会としても、本試験における NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と評価した。」とおまとめいただいております。

25 行目「2. 発がん性」でございますが、評価要請者は本剤につきまして発がん性試験は行われておらず、国際機関等による発がん性評価も行われていないとしているところでございます。

32 行目「3. 生殖発生毒性」でございます。やはり SIAR におきまして引用されている

試験でございまして、いわゆる OECD の TG421 に従った簡易生殖発生毒性試験が行われております。用量は、対照群のほか、30、95、300 mg/kg 体重/日でございまして、雄には交配前 15 日間及び交配期間を含む 7 週間、雌には交配前 15 日間、交配期間及び妊娠期間を含め哺育 4 日までの期間、強制経口投与が行われております。

親動物については、一般状態ですべての投与群において被験物質投与後の流涎の増加がみられておりまして、特に 95 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において顕著であったということでございます。また、300 mg/kg 体重/日投与群において、投与 2～4 週にかけまして、被験物質投与後の体温低下及び異常呼吸がみられたと報告されております。さらに、被験物質投与後に運動失調、腹這い位等の徴候を示し、瀕死状態となったため屠殺された 300 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例については、剖検の結果、消化管内容物の減少・脱水、肝臓の小葉像明瞭、精巣、精巣上体、前立腺及び精囊の重量の低値がみられたほか、精巣上体に精子肉芽腫がみられたと報告されております。SIAR では、当該死亡は被験物質の投与に関連した変化と推察されているところでございます。

6 ページ、親動物の体重でございすけれども、300 mg/kg 体重/日投与群の雄、95 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の妊娠中の雌に増加抑制が認められておりまして、300 mg/kg 体重/日投与群の哺育中の雌に低値がみられております。「親動物の剖検及び病理組織学的検査」とございすが、後ほど申し上げますが、9 行目～11 行目にかけまして親動物で剖検所見が認められておりますので、これはミスで申し訳ないのですけれども「剖検及び」というのは取ってお読みいただければと思います。親動物の病理組織学的検査につきまして、被験物質の投与に関連した変化は認められていないということでございます。

発情周期につきましても、被験物質の投与による影響は認められておりません。妊娠期間につきましては、いずれの雌動物においても正常の範囲内であったとされております。30 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雌 3 例に、全胚/胎児に死亡がみられております。これらの雌動物には、乳腺不全がみられたということございまして、300 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例では、剖検で肝臓の変化、小脾臓及び腎臓の白色部位が観察されたと報告されております。

児動物への影響ですけれども、30 及び 95 mg/kg 体重/日投与群では、着床数、児の出生前の生存及び発育、出生後の児数及び生存率、性比、生後 1 日の児体重並びに生後 4 日までの児体重増加に被験物質投与の影響は認められなかった。300 mg/kg 体重/日投与群の児動物については、生後 1 日体重及び生後 4 日までの体重増加の低値並びに生存率の低下がみられたとされております。また、児動物の剖検に被験物質の投与に関連した変化は認められていないとされております。

以上より、SIAR では、親動物に対する NOAEL は雄で 95 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 95 mg/kg 体重/日とされております。

担当の先生の方で、添加物専門調査会としても、親動物に対する NOAEL を雄で 95 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL を 95 mg/kg 体重/日と評価し

たという文書をおまとめいただいておりますけれども、親動物の雄の 95 mg/kg 体重/日につきましては、前の 5 ページの方で親動物で流涎が認められているところがございますが、特に 95 mg/kg 体重/日以上 of 投与群におきまして顕著であったとされているところがございます、さらに加えて 5 ページの 41 行目以降にございますけれども、被験物質の投与後に運動失調等の徴候を示したということで、これを神経の影響ととらえるのであれば、95 mg/kg 体重/日以上 of 投与群においてみられた顕著な流涎を毒性としてとらえるべきかもしれない。その場合には、この親動物に対する NOAEL が、雄につきまして 95 とここで記載してありますけれども、この 95 以上の流涎をとらえるとするのであれば、30 となる、ということも併せておまとめをいただいております。

「4. 遺伝毒性」でございますが、こちらも SIAR における引用になります。

まず「(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験」でございます。TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株を用いた試験で、最高用量は 5 mg/plate まで実施されております。これにつきましては、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がございます。

「(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」でございます。ヒト初代培養リンパ球を用いた 2 つの試験が行われておりまして、どちらも最高用量が 0.4 mg/mL、3.3 mM でございます。いずれも代謝活性化系非存在下で陰性の結果であったとされているところがございますが、もう一つ、やはりヒトの初代培養リンパ球を用いた染色体異常試験が行われておりまして、こちらは 5 mg/mL、41 mM 相当まで実施されておりまして、結果、代謝活性化系存在下で陰性でしたが、代謝活性化系非存在下では陽性の結果であったとされているところがございます。

「(3) げっ歯類を用いる小核試験」でございますが、やはり SIAR における引用でございますけれども、CD-1 マウスへの単回強制経口投与による *in vivo* 小核試験が、最高用量 625 mg/kg 体重まで実施されております。結果は陰性であったという報告でございます。

7 ページの 4 行目～10 行目にかけまして、担当の先生の方におまとめをいただいておりますけれども、「以上の結果から、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系非存在下で陽性の結果が報告されているが、SIAR で引用されているその他の 2 つの試験では陰性の結果が報告されており、陽性結果の再現性が得られていない。また、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であり、かつ、高用量まで実施された小核試験でも陰性の結果が報告されていることから、添加物（香料）「5-エチル-2-メチルピリジン」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。」ということがございます。

12 行目「5. その他」でございますが、評価要請者は、内分泌かく乱性に関する試験は行われていないとしております。

16 行目「6. 摂取量の推定」でございますが、JECFA の PCTT 法によりますと、1982 年の米国、1995 年の欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 0.1 µg 及び

0.04 µg でございます。既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報がございすことから、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.04 µg から 0.1 µg の範囲になると推定されるということでございます。

26 行目「7. 安全マージンの算出」でございます。90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 3 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量を体重 50 kg で割ることで算出されます 0.0000008～0.000002 mg/kg 体重/日とを比較いたしまして、安全マージンが 2,000,000～4,000,000 ということでございます。

32 行目「8. 構造クラスに基づく評価」でございますが、9 ページのフローによりますと、構造クラスはⅡということになります。本物質が属するピリジン誘導体に関しまして、アルキル側鎖が酸化を受けて極性の高い代謝物質となり、抱合体となって尿中に排泄されると考えられている、と担当の先生の方でおまとめをいただいております。

37 行目「9. JECFA における評価」でございます。JECFA は、本物質をピリジン、ピロール及びキノリン誘導体のグループとして評価し、構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回るため、本品目は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いるところでございます。

43 行目「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）「5-エチル-2-メチルピリジン」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Ⅱに分類され、安全マージン（2,000,000～4,000,000）は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量（0.04～0.1 µg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回る。」とさせていただいているところでございます。

90 日の試験につきましては、厚生労働省の委託試験でございまして、それに従いまして被験物質の確認を行っていただいているところでございます。詳細は、竹口の方から説明をさせます。

○竹口係員 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の確認を、国立医薬品食品衛生研究所で行っていただいております。お手持ちの青い冊子の 5 番のタグを御覧いただければと思います。反復投与毒性試験に用いられましたものにつきまして、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、¹³C-NMR のスペクトルの測定を行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、¹³C-NMR については溶媒由来と考えられる 77.0 ppm 付近のピークがみられるものの、主成分の MS スペクトルのパターン、¹³C-NMR の化学シフト値はほぼ一致しているということでございます。一方、IR スペクトルについては一致しなかったということで、同じ製品番号の別ロット品を別途購入し、再度 IR スペクトルの測定を行い、その IR スペクトルにつきましては産総研のデータと一致している

ことを確認したということでございます。

また、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が非公式に入手されております。このときにメーカー側で取られた IR スペクトルと産総研の公開データとを比較したところ、ほぼ一致したということでございます。

結果、国立衛研の食添部第一室としまして、使用された被験物質が 5-エチル-2-メチルピリジンであると考えられるという報告をいただいております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、最初に戻りまして順番に審議していきたいと思います。

まず最初に、4 ページ、品目の概要等に関しまして、久保田先生の方からコメントいただけますでしょうか。

○久保田専門委員 特に付け加えることはございません。このままでよろしいかと思えます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の方に入ります。最初に反復投与毒性、次の発がん性のところを含めましてお願いします。

担当の石塚先生、コメントをお願いいたします。

○石塚専門委員 反復投与試験の方なのですが、2 つ試験が行われておりまして、先ほど説明がありましており 90 日間の反復投与試験と 28 日間の強制経口投与試験が実施されております。

90 日間の投与試験ですけれども、そちらの方は投与量の方なのですが、JECFA の香料の安全性に懸念がないとされる摂取量の閾値の 1.5 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ というところを基準にして、その 1,000 倍、10,000 倍、100,000 倍ということで用量を設定しているとのことですので。

こちらの方は、特に被験物質の投与が引き起こすと考えられている毒性的な変化は認められず、NOAEL は慣例に従いまして最高用量の 3 mg/kg 体重/日とみなすことができると考えました。

もう一つの 28 日間の投与試験ですけれども、こちらの方は GLP 基準には当然則っているということも記載されておりまして、動物数は不詳ということでしたが、OECD のガイドラインで動物数が 5 匹以上と規定をされておりますので、おそらくそれに則った試験が実施されたと判断しました。

こちらの方は、最高用量で毒性と認められる変化がみられましたので、NOAEL は 30 mg/kg 体重/日とみなすことができると考えました。

実際には 90 日間の方の反復投与試験の NOAEL を採用するのがよいのではないかと考えております。

以上です。

○今井田座長　ありがとうございます。

塚本先生、何か追加のコメントございますか。

○塚本専門委員　今、石塚先生が御説明されたとおりで、特に追加はありません。

○今井田座長　ありがとうございます。

90 日間の反復投与の方で、NOAEL として 3 mg/kg 体重/日。それから、28 日間の投与試験の方で NOAEL として 30 mg/kg 体重/日という結果が出ておりますけれども、90 日間の方のデータを採用した方がいいのではないかという御意見だと思います。

この点につきまして、何か御意見ございますか。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員　5 ページ、9 行目の OECD-SIDS の initial assessment report ですが、これはサマリーのデータしかないわけです。GLP に準拠して実施されているようですが、このデータを評価に使っていいのかどうかという議論をしていただいた方がよいと思います。もし使うのであれば NOAEL 30 mg/kg 体重/日の方がずっと上ですので、90 日試験の 3 mg/kg 体重/日より 28 日間の強制経口の 95 mg/kg 体重/日なら NOAEL で十分いけると思います。これが 1 点。

20 行目の 95 mg/kg 体重/日以上で、雄に硝子滴腎症が認められたということですが、添加物専門調査会の場合は、雄に特異的に発現する硝子滴腎症、 α_{2u} -グロブリンだと思えますけれども、これが沈着した場合の毒性はヒトに外挿できないという形で評価するのか、それともラットには起こったのだからヒトへの外挿は関係なく、とにかく毒性とみなすという評価にするのか。このことについても御議論をいただいた方がよいのではないかと思います。

以上です。

○今井田座長　ありがとうございます。

今、2 点御指摘いただきました。まず 1 点目の方から、OECD が出している 28 日間のデータ、これがサマリーデータしか得られないということで、これを評価として採用してよいかどうかという点だと思います。

ほかの方の御意見はいかがでしょう。石塚先生、何かありますか。どうぞ。

○石塚専門委員　その点に関しまして、実は私もちょっと気になりまして、事務局の方に確認をさせていただいたのですが、過去にもサマリーデータで評価せざるを得ない状況が何度かあったということでしたので、今回の試験も得られたサマリーデータから判断を下すことができるのかなと考えました。ただ、三森先生が御指摘されているところの詳細な内容は、確かにサマリーデータですので、こちらの方ではさらにより詳細な内容は見ることができない状況です。

○今井田座長　ありがとうございます。どうですかね。

梅村先生、コメントいただけますか。

○梅村専門委員　私も最初違和感があったのですがけれども、ただ、生殖発生毒性等々も全

部この SIAR のデータを使っているという並びで、おそらくここに記載しているのかなという印象です。

それから、硝子滴腎症については、これがもし本当に α_{2u} -グロブリンであれば、ヒトへの外挿はできないという形で、私はヒトへの外挿はできないと思いますけれども、今の石塚先生のお話によりますと、これ以上のデータがないということで、この硝子滴腎症が本当に α_{2u} -グロブリンなのかどうかということも証明できないということになり、これを一概に α_{2u} -グロブリンと決めて、このデータを使うかどうかという議論をするのは難しいかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

そのほか、毒性関連の先生方、いかがでしょうか。

林先生、どうぞ。

○林専門委員 遺伝毒性についても SIAR のデータが使われているわけですし、食品安全委員会全体をながめると、農薬などの場合はやはりそういう評価書を基にした評価も、それはポジリスのものについてですけれども、行われているというところもありますので、こういう場合には使わざるを得ないのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

事務局に尋ねたいのですが、添加物専門調査会としても、以前に OECD のデータ、要するに詳細なデータはないけれども、サマリーデータだけでいろいろと見てきたという前例はあるわけですね。

○角井課長補佐 そうですね。SIAR につきましては、比較的最近アルコール系の添加物で使われ、評価いただいたと思います。

○今井田座長 前例があるということですね。わかりました。では、そういうことで OECD の SIAR のデータは採用できるだろうということで、皆さんよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○今井田座長 そうなりますと、三森先生が御指摘されたように、90 日間の 3 mg/kg 体重/日を NOAEL とするか、28 日間の 30 mg/kg 体重/日を NOAEL とするかという判断になると思うのですが、その点についてはいかがですか。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 期間は短いのですが、もっと高い用量で強制経口投与の毒性試験を実施しているわけですので、30 mg/kg 体重/日で NOAEL が取れているのであれば、その値を取るのが本筋ではないでしょうか。それよりも下は当然安全量ですので、NOAEL で当たり前です。よって、3 mg/kg 体重/日を NOAEL にする根拠はないと思います。

それと、95 mg/kg 体重/日以上で認められた硝子滴腎症ですが、添加物専門調査会の場合には、 α_{2u} -グロブリンであるという証明があればヒトに外挿しないということで、過去にも評価したと思いますので、ここではそこまでのデータがないので、どういう硝子滴腎症なのかがわからないので、毒性とみなそうという、梅村先生がおっしゃった意見に私も

賛同いたします。

ということで、30 mg/kg 体重/日で何ら問題ないと思うのですが、むしろ 3 mg/kg 体重/日を取る方が論理的ではないと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。おっしゃるとおりだと思います。まず、NOAEL のことに関しましては、28 日間の OECD のデータを採用して、30 mg/kg 体重/日のデータを採用するということです。これはよろしいですね。

（「はい」と声あり）

○今井田座長 ありがとうございます。

それと、もう一点の御指摘であった、雄の腎臓にみられる硝子滴腎症の件に関しまして、今、三森先生にまとめていただいたような感じで、これがはっきりとした α_{2u} -グロブリンであるという証拠が現時点で出せないというか、証明できないという状況だと思いますので、おそらくそうでしょうけれども、一応この記載のままとして評価するというところ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。

それでは、次の発がん性のところは記載のとおりでよろしいですね。評価は行われていないということでございます。

次に進みます。生殖発生毒性に関しまして、江馬先生、コメントをお願いしますか。

○江馬専門委員 これは簡易生殖試験が行われていまして、一番高用量の 300 mg/kg 体重/日で雄の体重の低値、雌の体重の低値が 95 mg/kg 体重/日以上で認められています。

児動物への影響としては、300 mg/kg 体重/日で児動物の体重の低値と生存率の低値が認められております。

先ほど事務局からも説明がありましたが、流涎の問題があります。流涎が 95 mg/kg 体重/日以上で顕著に認められたという記載があります。ところが、28 日間反復投与毒性試験では、流涎は認められておりません。この流涎を毒性所見とするかどうかで、NOAEL が変わってくると思いますので、御議論いただければ幸いです。

○今井田座長 ありがとうございます。流涎の問題は前もありましたね。投与に伴う刺激で出てしまうということで、それを毒性と評価するかどうかということだと思います。

この点に関しまして、御意見はございませんか。

毒性の先生方、いかがですか。

三森先生、いかがですか。どう扱ったらよろしいでしょうか。

○三森専門委員 当ててほしくなかったのですが、気になるのが、先ほどの 28 日間の強制経口投与の試験でございますね。こちらと同じだと思うのですが、こちらでは流涎が出ておりません。なぜ生殖発生毒性の方だけ出てきたのかというところの説明が付かないので、両方出てきた場合には条件反射的に薬剤のにおいか味などで出てくる場合がありますので、それであつたら無視してもいいと思います。28 日間試験にはそうい

う記載がないのですね。評価書評価だから仕方がないと思うのですが。

○今井田座長 28日間反復投与毒性試験でもひょっとしたら流涎があったのかもしれないのですね。ただ記載がないだけなのかもしれませんが、詳細なデータを確認することができませんので、その点がわからないところですけども。

○三森専門委員 そこから先は推測になりますので、答えになりません。

○今井田座長 ほかの先生方、いかがですか。

中江先生、御意見ありますか。特にないですか。

○中江専門委員 ないですね。ないというか、今、三森先生がおっしゃったことと全く一緒で、この段階で持っているデータだけでは、流涎が毒性かどうか評価しようがないと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

梅村先生、御意見をお願いします。

○梅村専門委員 流涎の問題は、いつも問題になると思うのですけれども、つまり神経症状としての流涎なのかどうかということで、ほかのいろいろな所見を見ると、そう取りにくいことはあるのですけれども、否定するのが一番難しいので、否定するためにはもう少しちゃんとした詳細なデータが必要なので、先ほどの硝子滴も座長がおっしゃるように、おそらく α -2u-グロブリンだろうと私も思いますけれども、否定するための十分なデータがないということで、同様にこの流涎を neglect するだけの十分なデータがないとなると、無視できなくなってしまうと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 ただ、この流涎については、すべての動物に認められたと記載されています。95と300 mg/kg 体重/日投与群が「marked」ではあるけれども、観察されたのはすべての treated animal ということでですから、もしこれを毒性であることが否定できないと考えてしまうと、30 mg/kg 体重/日投与群でもあったとみなさざるを得なくなります。それでよろしいですか。

○今井田座長 今の先生の御指摘はどこにあたるのか、具体的にお願いします。

○中江専門委員 この評価書だと38～39行目です。それはOECDの文書をそのまま和訳されているのであります。したがって、すべての投与群において流涎の増加が見られて、特に95 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において顕著であったということは、30 mg/kg 体重/日の群でも流涎の増加があったということになりますね。

○今井田座長 そうですね。本文中だけでなく、実際のテーブルでもそうになっていますか。

○中江専門委員 詳細なものがないのです。

○今井田座長 わかりました。そうしますと、本文に記載してあるのが正しいとすると、今、中江先生が言われたとおりになりますね。「顕著な流涎」ということで言うと、95 mg/kg 体重/日以上以上の投与群においてということになります。

江馬先生、もし流涎を取らないとしたら、流涎以外のデータでいくとしたら、NOAELは幾つになるのですか。

○江馬専門委員 雌で 30 mg/kg 体重/日ですから、一番低い NOAEL が 30 mg/kg 体重/日です。

○今井田座長 わかりました。難しいですね。どういたしましょうか。この文書だけなので細かいデータがないところが非常に辛いところで、流涎の程度が強いところだけを毒性と評価して、そうでない弱い変化は毒性と評価しないというのも、細かいデータがない以上、判断が非常に難しいですね。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 「Marked」というのを「顕著な」という日本語に直訳すると、すごく「顕著」であるように見えますけれども、英語では単に「marked」ですから。それに、程度の問題であって、数的に頻度が増えた、増えないという話でもない。非常に具体的なものではありませんから、これをどうこうはできない。

我々はサマリーデータしか持っていないので、それ以上のことを云々することも論理的にはできないので、この SIAR を採用するのであれば、不都合がない限り SIAR の評価を受け入れても矛盾しません。SIAR はこれを毒性と取っていませんから、極端な不都合がない限り、あるいは明確な不合理がない限り、それを認めるにやぶさかでないという態度は取れなくもありません。

○今井田座長 ありがとうございます。非常に分かりにくい、難しい表現でしたけれども、中江先生が言われた表現も一つの方法かもしれませんが、林先生、どうぞ。

○林専門委員 この辺は評価書評価の限界だと思うのですけれども、要するに流涎があったという事実は事実として記載しておいていいと思うのですけれども、それが毒性かどうかという評価は、今、中江先生がおっしゃったように、実際のデータを見た人たちの評価を我々は信用するより仕方ないと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。この流涎に関しましては、いつも難しい議論になると思うのですけれども、特に、今回はサマリーデータしかない状態での評価ですので、一応ここでこれだけ議論していただいたので、そろそろまとめに入りたいと思います。山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 この物質は苦味があるので、そのことによって起きたものと区別ができないということを記入しておけばいいと思うのです。これを直ちに毒性とみなすことはできない、としておけばいいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。非常にいいコメントをいただいたと思います。この流涎の増加のところに、今、山添先生が御指摘されたように、この物質による苦味もその一つの原因になりうる、ということで、流涎がこの物質そのものによる毒性なのか、あるいはそういう苦味に伴う反射的なものであるのか、その毒性学的な評価が難しいという趣旨の文書を入れていただければと思います。

事務局の方、よろしいですか。

○角井課長補佐 はい。

○今井田座長 それでは、この問題の議論はこの辺でまとめさせていただきます。
どうぞ。

○前田評価調整官 確認でございますが、先ほどの苦味の話につきましては、SIAR の方の評価書の引用の中で書くのか、それとも 6 ページの添加物専門調査会としての部分で書くのか。

○今井田座長 多分、添加物専門調査会としての意見ですね。

○前田評価調整官 そうですね。確認でございました。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、次に進ませていただいてよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○今井田座長 ありがとうございます。

では、遺伝毒性に入りたいと思います。遺伝毒性のことにに関して、山田先生、コメントをお願いします。

○山田専門委員 遺伝毒性に関しましては、6 ページから書かれています。評価書どおりなのですが、微生物を用いる復帰突然変異試験は SIAR、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験も、げっ歯類を用いる小核試験も、いずれも SIAR における引用ということです。Ames 試験は最高用量 5 mg/plate まで実施されていまして、陰性の結果。染色体異常試験は、2 つ実施されているのですが、片方は陰性なのですが、もう片方は代謝活性化がない状態で陽性の結果が出てはいるのですが、*in vivo* 小核試験で陰性という結果が出ておりますので、7 ページの 4 行目からにありますように、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いう結論でよいと思います。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

林先生、何か追加のコメントございますか。

○林専門委員 特に追加の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。

では、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る、という結論でございます。

では、次に進みます。「5. その他」のところで、内分泌かく乱性に関する試験は行われていないということでございます。

次に、「6. 摂取量の推定」に入ります。森田先生、コメントをお願いいたします。

○森田専門委員 こちらは、香料の一般的な摂取量推定と全く同様でして、PCTT 法によりまして、米国及び欧州で 0.1 µg 及び 0.04 µg の推定摂取量となっております。

この年度が変わっておりますのは、もともと生産量が年度によって非常にばらついており、なおかつ、あまり多くない生産量ですので、このようにある程度生産量のある年代を取ってということで計算しております。

また、一般の食品からの摂取量に関しましても、一般食品中の含有量が、この物質に関しては非常に少なく、今回の摂取量の推定としては出ておりません。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。今の点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した。

それでは、次に進みます。「7. 安全マージンの算出」でございますけれども、これは先ほど議論いただきましたように、評価書は90日間を取っておりますけれども、これが28日間の反復投与毒性のデータを取るということで、NOAELが30 mg/kg 体重/日ということになると思います。これで計算すると、安全マージンが1けた増えることになりますか。

○角井課長補佐 そのまま10倍といいますか。

○今井田座長 20,000,000～40,000,000の値になるということですね。いずれにしろ、非常に高い安全マージンが得られるということでございます。これはよろしいですね。変更していただきたいと思います。

次に、「8. 構造クラスに基づく評価」でございますけれども、伊藤先生、コメントをお願いしますか。

○伊藤専門委員 5-エチル-2-メチルピリジンの構造クラス分類につきましては、先ほどの御説明にありましたように、9ページのフローに従いまして構造クラスⅡに分類されることがわかります。本物質そのものの代謝に関する報告は見つけられませんでしたので、類似化合物からの推測になってしまいますけれども、本物質が属するピリジン誘導体に関しては、アルキル側鎖が酸化を受けて、極性の高い代謝物となり、抱合体となって尿中に排泄されるというJECFAの記述を引用しております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

頭金先生、何か追加のコメントございますか。

○頭金専門委員 今の伊藤先生の説明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。それでは、ここは終了ということにさせていただいて、次の「9. JECFAにおける評価」で、JECFAでは構造クラスⅡの摂取許容値を下回るということで、安全上の懸念をもたらすものではないという結論が出ているようでございます。よろしいですね。

次に行きます。「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」ということで、これも次のページの、構造クラスⅡに分類されて、安全マージンが変更になりまして、「2,000,000～」とあるのが「20,000,000～40,000,000」と変更し

ます。それから、これが 28 日間反復投与毒性試験における安全マージン 1,000 を上回る、とします。安全マージンは 1,000 でよかったでしょうか。

○角井課長補佐 短期の毒性試験という言い方でいつも書いておりますので、そのような要領でやらせていただきたいと思います。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。それを十分上回るということでございます。

ここの評価ですけれども、この点に関して何かコメントございますか。

どうぞ、お願いします。

○森田専門委員 ちょっと戻ってしまうかもしれないのですが、これは最終的に 28 日間の反復投与毒性試験で NOAEL を 30 mg/kg 体重/日にするというので、それから、おそらく生殖発生毒性のところでも雌が NOAEL が 30 mg/kg 体重/日と SIAR の評価書ではなっているのですが、この日本語の方の文章だけ読んでおきますと、6 ページの 8 行目辺りに、30 mg/kg 体重/日のものと 300 mg/kg 体重/日投与されたものと、両方で全胚/胎児死亡と乳腺不全がみられたと書いておまして、95 mg/kg 体重/日ではみられなかったとは書いてないのですが、何も記載が本文の方にはないのです。

SIAR の評価書としては、それで 30 mg/kg 体重/日を NOAEL と取っているのですが、この辺はこういう書きぶりではよろしいのでしょうか。30 と 300 でみられて、95 がみられなかったと、それで 30 を NOAEL にしているというのが、ちょっと専門外なのでわからないのですが、ここはこのような評価で、こういう形で出して疑問が出ないのでしょうか。

○今井田座長 江馬先生、コメントをお願いします。

○江馬専門委員 30 と 95 mg/kg 体重/日では全く影響がなかった。一番高い dose で影響があったと、だから NOAEL が 95 mg/kg 体重/日という意味です。なので、文章の順番が悪いのかもわかりません。

○森田専門委員 これは雌で 30 mg/kg 体重/日を NOAEL と SIAR の方でも書いているのですが、この文章だと合わないといえますか、疑問に思うのですが、

○江馬専門委員 親動物の雌で NOAEL が 30 mg/kg 体重/日、雄で 95 mg/kg 体重/日、胎児に対しては NOAEL が 95 mg/kg 体重/日ということです。

○森田専門委員 その 6 行ぐらい前に、雌の親動物で 30 mg/kg 体重/日と 300 mg/kg 体重/日の場合に、全胚/胎児死亡と乳腺不全がみられたと書いてありますので、この 1 例を無視して、95 mg/kg 体重/日で問題ないのであれば、30 mg/kg 体重/日を問題にしないのであれば、NOAEL が 300 になってくると思うのです。30 mg/kg 体重/日を問題にするのであれば、なぜ 30 mg/kg 体重/日で問題が出ているのに、NOAEL を 30 mg/kg 体重/日としているのかというところを疑問に思ったのですが、いかがでしょうか。

○江馬専門委員 私が混乱しているのかもわかりませんが、30 mg/kg 体重/日の 1 例、それから、300 mg/kg 体重/日の 3 例に、全胚/胎児死亡がみられたというのは、30 mg/kg

体重/日は1例しか出てないので、これは有意差が出ないです。300 mg/kg 体重/日の3例は、下のところとも関連するのですが、児の生存率が低下しているということと考え合わせて、ここを毒性所見としたということです。30 mg/kg 体重/日は毒性所見とはとらえなかったということです。それで通じますか。

○森田専門委員 それでしたら、95 mg/kg 体重/日では全く出てないわけですね。

○江馬専門委員 はい。

○森田専門委員 ですから、95 mg/kg 体重/日を NOAEL と書いてあれば、おかしく思わなかったのですけれども。

○江馬専門委員 30 mg/kg 体重/日を毒性所見としているというのは、どこですか。

○森田専門委員 30 mg/kg 体重/日は毒性所見としていないので NOAEL と取って、300 mg/kg 体重/日で毒性所見ととらえているのであれば、95 mg/kg 体重/日が NOAEL とはならないのですか。

○江馬専門委員 上の方を見ていただくと、95 mg/kg 体重/日で雌の体重の低値が認められているので、これを毒性所見として、雌で NOAEL が 30 mg/kg 体重/日ということです。

○森田専門委員 わかりました。この場合は、30 mg/kg 体重/日は毒性所見と取らなかったというふうに。

○江馬専門委員 30 mg/kg 体重/日の1例に全胚/胎児死亡がみられたのは、毒性所見とはしなかったということです。

○森田専門委員 わかりました。

○今井田座長 よろしいでしょうか。ありがとうございます。書き方の問題なのかもしれませんが、ちょっとわかりにくいかもしれません。

今の点、何かコメントありますか。

○江馬専門委員 ちょっと書き方を修正した方がいいかもわかりません。

○今井田座長 そうですね。今の疑問はごもっともかもしれないので、修文を江馬先生の方をお願いして、事務局と調整していただきたいと思います。よろしくお願いします。

ありがとうございます。その点は少し修正することにいたしまして、この点に関しまして、最終的に評価を取りまとめたと思いますけれども、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○角井課長補佐 事務局ですけれども、ちょっと確認をさせていただきたいところがありまして、5 ページの 11 行目でございますが、各群雌雄動物数不詳と書かせていただいているところが、この1か所と。もう1か所、6 ページの 45 行目にございますが、これは事務局の方で平仄を取るのを失念してしまったのですが、生殖発生毒性の方で江馬先生の方から、これは書く必要はないという御示唆をいただきまして、といいますのも、先ほどお話にも出ましたが、OECD の TG は一応特定しておりますので、ガイドライン上、何匹使っているということは類推されますので、もし差し支えなければ平仄を取りまして、これら「動物数不詳」というのは削除してはいかかかと思っておりますが、いかがでしょ

うか。

○今井田座長 私もその御意見に賛成なのですが、皆さんいかがですか。

(「異議なし」と声あり)

○今井田座長 それでは、削除ということでお願いいたします。

ほかによろしいでしょうか。それでは、この評価結果を取りまとめたいと思います。

どうぞ。

○角井課長補佐 あと1点ですけれども、今、森田先生の方から御指摘がありました、参照する NOAEL が 30 mg/kg 体重/日ということで、生殖発生毒性の方もそういうことになると親動物の雌で 30 mg/kg 体重/日ということになるのですけれども、それも併せて参照した方がよろしいかどうかなののですが。

○今井田座長 江馬先生、どうですか。同じ値ですので、30 mg/kg 体重/日というのを評価の1つとして、28日だけではなくて、この生殖発生毒性のデータも加えるということではよろしいですか。

○江馬専門委員 はい。

○今井田座長 それでは、両方のデータを基に NOAEL として 30 mg/kg 体重/日を取るという表現とさせていただきます。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 別にそれで構わないと言えは構わないのですけれども、反復投与毒性試験と生殖発生毒性試験があつて、生殖発生毒性試験の親動物のデータの NOAEL を全体の NOAEL と取らざるを得ない場合はともかくとして、この場合はたまたま一緒なので、この場合は生殖発生毒性試験の親動物の NOAEL を書く必要はないのではないのですか。反復投与毒性試験で NOAEL を設定できているので。

○今井田座長 でも、書いておいてもいいと思いますが。

○中江専門委員 書いてもいいのですけれども、わざわざ書く必要がなぜあるのかがいま一つわからないのです。

○今井田座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 28日の反復投与毒性試験の投与期間は28日ですが、生殖発生毒性試験は投与期間がもっと長いですね。ですから、もっと長く投与しても NOAEL は 30 mg/kg 体重/日だということで、ちょっと意味合いが違うから入れておいた方がよろしいのではないですか。

○今井田座長 よろしいですか。2つの試験でデータが取れたので、その2つの試験の結果 30 mg/kg 体重/日にした。それと、今、三森先生が言われたようなことから、両方の試験のデータを記載するということでいきたいと思いますが、よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○今井田座長 ありがとうございます。

そのほかよろしいですか。

それでは、最終的な審議の結果を取りまとめたいと思います。添加物(香料)「5-エチ

ル・2・メチルピリジン」について審議を行った結果、添加物（香料）「5・エチル・2・メチルピリジン」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した。

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、食品安全委員会の方に報告することにしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、いつものことですけれども、この評価書の「10.」にある題目を「Ⅲ. 食品健康影響評価」という項目に変えまして、通例に従いまして食品健康影響評価の文書に整えることにいたします。

それ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。それでは、事務局の方から今後の進め方について説明をお願いいたします。

○角井課長補佐　それでは、幾つか修正の御指摘もいただきましたので、修正案を先生方と御相談させていただきまして、その結果、御了承いただいたものについて食品安全委員会の方に報告をさせていただきたいと思います。ホームページ等を通じまして、広く御意見等の募集を行わせていただいた後に、いただいた御意見等につきましては、座長と相談をさせていただきたいと存じます。

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、この件に関しまして、何かコメント、御意見ございますか。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○今井田座長　では、この件は終了とさせていただきます。ありがとうございます。

それでは、議事の（1）の方に戻りまして、3・エチルピリジンの審議に入りたいと思います。この3・エチルピリジンでございますけれども、審議に入ります前に、提出されている資料の中に、所属される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しております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。

もう一点なのですが、提出資料として利用されているものの中に、久保田専門委員の論文も引用されているものがあることを報告いたします。

座長といたしましては、林先生、久保田先生におかれまして、該当する資料につきまして、発言していただくことが必要と考えているところでございますけれども、この調査会としても同様に判断するという考え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。

それでは、この品目につきまして、事務局の方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 1-1、資料 1-2 をお出しいただければと思います。

資料 1-1 は、やはり同様に評価要請者の方から提出されている、この品目についての概要でございますので、適宜御参照いただければと思います。

説明は、資料 1-2、添加物評価書（案）の方を基にさせていただきたいと思います。

こちらの 2 ページを御覧いただきたいのですが、審議の経緯といたしまして、6 月 15 日に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございます。

4 ページの方に移らせていただきます。「Ⅰ. 評価対象品目の概要」でございますが、「1. 」にありますように、用途は香料です。

主成分の名称、分子式、分子量、構造式につきましては、「2. 」～「5. 」にかけて御覧のとおりでございます。

「6. 評価要請の経緯」でございますけれども、3-エチルピリジンは、ウイスキー、ビール、紅茶等の食品中に存在し、あさり、子めん羊肉、いか等の加熱調理により生成する成分でございます。

欧米におきましては、焼菓子、ソフト・キャンデー類等のさまざまな加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されております。

いわゆる国際汎用香料でございまして、厚生労働省の方で主体的に指定に向けた検討を行うとされておりまして、今般、「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」に基づいて資料が取りまとめられてきております。

41 行目「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」以降でございます。

まず、1 番の反復投与毒性でございますが、5 週齢の SD ラット（各群雌雄各 10 匹）につきまして、対照群のほか、0.22、2.2、22 mg/kg 体重/日の投与群を設定いたしまして、90 日間の強制経口投与試験が行われております。

その結果、高用量群の雄の肝臓について、相対重量の増加が認められ、うち 2 例では、肝細胞の単細胞壊死が認められております。また、中用量群以上の雌雄におきまして、変異細胞巣及び小葉中心性の肝細胞肥大が認められております。低用量群の雄 2 例においても、小葉中心性の肝細胞肥大が認められているところでございます。

そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び眼科学的検査において、被験物質の投与に関連した変化は見られなかったということでございます。

試験担当者は、本試験における NOAEL を、雄では 0.22 mg/kg 体重/日を下回るものとし、雌では 0.22 mg/kg 体重/日としているところでございます。

担当の先生の方では、「添加物専門調査会としては、本試験における NOAEL は 0.22 mg/kg 体重/日を下回ると評価した。」というふうにおまとめいただいております。

「2. 発がん性」でございます。評価要請者は、3-エチルピリジンについて、発がん性試験は行われておらず、国際機関等による発がん性評価も行われていないとしているところ

でございます。

20 行目「3.遺伝毒性」でございます。「(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験」でございますが、3-エチルピリジンにつきまして、TA98、TA100、TA1535、TA1537 株を用いまして、復帰突然変異試験が行われておりまして、最高用量は 0.32 mg/plate ございました。代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性の結果が報告されております。

「(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」でございますが、添加物「3-エチルピリジン」につきまして、チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株を用いまして試験が行われておりまして、最高用量は 1.1 mg/mL (10 mM) ございました。構造異常誘発性につきましては、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性でございましたが、代謝活性化系の有無にかかわらず倍数体の有意な増加が認められたと報告されているところでございます。

「(3) げっ歯類を用いる小核試験」でございますけれども、添加物「3-エチルピリジン」につきまして、9 週齢の BDF₁ マウス（各群雄 5 匹）への 2 日間強制経口投与による *in vivo* 骨髄小核試験が、最高用量 300 mg/kg 体重/日で行われておりまして、陰性の結果が報告されております。

担当の先生の方でおまとめいただきました文章としましては、「以上の結果から、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系の有無にかかわらず倍数体の有意な増加が報告されているが、10 mM 又はそれに近い高用量のみでの反応であり、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であり、かつ、最大耐量まで実施された小核試験でも陰性の結果が報告されていることから、添加物（香料）「3-エチルピリジン」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。」ということでございます。

「4.その他」といたしまして、評価要請者は、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いないとしているところでございます。

「5.摂取量の推定」でございますが、PCTT 法によりまして、1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 3 µg 及び 11 µg であるということでございます。既に指定されております香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報がありますことから、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 3 µg から 11 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、米国では、食品にもともと存在する成分としての 3-エチルピリジンの摂取量は、意図的に添加された本物質の約 1.8 倍であると報告されております。

「6.安全マージンの算出」でございますが、90 日間反復投与毒性試験における NOAEL は雄で 0.22 mg/kg 体重/日を下回ることから、想定される推定摂取量を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.00006~0.0002 mg/kg 体重/日) と比較すると、安全マージンは 1,000~4,000 を下回ることになります。

「7.構造クラスに基づく評価」でございます。これは、7 ページの方にありますフロー

図によりますと、構造クラスⅡに分類されるということでございます。担当の先生の方で、「3-エチルピリジンは、ラット等の肝ミクロソーム画分により 3-エチルピリジン-*N*-オキシド又は 1-(3-ピリジル)-エタノールを生じたとする報告があるという文章でおまとめいただいています。

「8.JECFA における評価」でございます。JECFA は、「添加物（香料）「3-エチルピリジン」をピリジン、ピロール及びキノリン誘導体のグループとして評価しておりまして、推定摂取量は、構造クラスⅡの摂取許容値 540 µg/人/日を下回るということから、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。「添加物（香料）「3-エチルピリジン」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Ⅱに分類され、想定される推定摂取量（3～11 µg/人/日）は、構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回る。しかしながら、安全マージン（1,000～4,000）、済みません、ちょっと文字が抜けておりますけれども、1,000～4,000 を下回る、「を下回る」という言葉を加えていただければと思います。申し訳ございません。「（1,000～4,000 を下回る）は、90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を下回る場合があると考えられる。」という案でおまとめをさせていただいてございます。

なお、5 ページの上にあります 90 日間の反復投与毒性試験に関しまして、特に肝臓での所見につきまして、御要望もございましたことから、先生方お手持ちの資料といたしまして、病理の写真を用意させていただいてございます。御参照いただければと思います。

被験物質の確認につきましては、厚生労働省による委託試験が 90 日の試験と遺伝毒性の染色体と小核の試験につきまして行われているところでありますが、この詳細につきまして、竹口の方から説明をさせます。

○竹口係員 本品目につきましても、厚生労働省の委託試験で用いられております被験物質の確認を国立医薬品食品衛生研究所で行っていただいております。お手持ちの青い冊子の 5 番のタグを御覧いただければと思います。

反復投与毒性試験、染色体異常試験、小核試験に用いられましたロットの 15008MO と 06702BD というものにつきまして、いずれについても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、¹³C-NMR 及び ¹H-NMR のスペクトルの測定を行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、IR スペクトルについては二酸化炭素由来と考えられるピークが 2,350 cm⁻¹ 付近に、¹³C-NMR については、溶媒由来と考えられる 77 ppm 付近のピークが見られるものの、主成分の MS スペクトルのパターン、IR スペクトル、NMR の化学シフト値は、ほぼ一致しているということでございます。

また、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ります。このときに、メーカー側で取られた IR スペクトルと産総研の公開データとを比較したところ、ほぼ一致したということでございます。

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 3-エチルピリジンであると考えられる、という報告をいただいております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、3-エチルピリジンに関しまして、順番に評価していきたいと思います。

まず、最初に 4 ページです。品目の概要でございますけれども、久保田先生、コメントをいただけますでしょうか。

○久保田専門委員 特にございません。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは「Ⅱ.安全性に係る知見の概要」に進みます。反復投与毒性、それから発がん性を含めてお願いします。

石塚先生、お願いできますか。

○石塚専門委員 90 日間の反復投与毒性試験なのですけれども、投与量の設定は PCTT 法から算出して、推定摂取量を 11 μg /人/日から平均体重で除して、安全マージンから計算された値で投与されております。

一番問題となっているのが、肝細胞の肥大と、それと高用量における変性巣が出ているというところだと思います。

これまで調査会の方では、単なる小葉中心性の肝細胞の肥大ですと、adaptation ということで、それを毒性と認めないときもあったと思うのですけれども、今回に関しましては、変異細胞巣ができていくということで、慎重な評価が必要ではないかと考えております。

結局、0.22 mg/kg 体重/日という最小用量におきまして、肝細胞の肥大が出ているということで、これを NOAEL として取るか、取らないかというところで非常に迷うところではあると思います。

それで、慣例ですと、0.22 mg/kg 体重/日というのを LOAEL と取る見方もあるかと思うのですけれども、今回の評価書（案）としましては、一応、0.22 mg/kg 体重/日を、NOAEL を下回るとして書かせていただきました。

この NOAEL を下回ると評価をしているのですけれども、勿論、これはちょっとこのままにはしておくべきではないと思いますので、これを例えば追加の試験を要求するなり、いろいろとこれから議論をお願いできればというふうに考えています。

○今井田座長 ありがとうございます。塚本先生、追加のコメントをお願いいたします。

○塚本専門委員 私も、今、石塚先生が御説明された御意見に賛成でして、現時点では、このレポートを見る限りは、0.22 mg/kg 体重/日というのが最低の dose で、そこで異常所見が出ておりますので、結果的には NOAEL 0.22 mg/kg 体重/日を下回ると言わざるを得ないわけなのですけれども、それ以下の dose で、どのような所見が出るかというのを確認し

ないことには、どの程度の安全性かというのが確認できないのではないかと考えております。

○今井田座長 ありがとうございます。これに関しましては、そこに記載がありますように、確かに小葉中心性の肝細胞の肥大があります。雄に関しては、それが **0.22 mg/kg** 体重/日以上で認められていて、用量相関性の認められるようなデータとなっています。それと **2.2 mg/kg** 体重/日以上で肝の変異細胞巣が出ています。さらに、最高用量群のみですけれども、肝細胞の単細胞壊死が最高用量でも出ているということで、最高用量群では肝臓に対して何らかの有害性の変化が示唆されるようなデータが出ているようです。

それと、肝重量の相対重量だけですけれども、最高用量では増えているということがあって、石塚先生、塚本先生の意見では、**0.22 mg/kg** 体重/日で **NOAEL** が取れないということで、その値を下回るということではないかということでございます。

この点に関しまして、何か追加はございますか。手持ち資料として配っていただいた病理組織像のカラーのコピーがございます。これは、どう説明してもらったらいいたいですか。これに関してコメントをいただけませんか。

石塚先生、いいですか。多分要求されて出てきたものだろうと思うのですが。

○三森専門委員 私が要求しました。

○今井田座長 失礼しました。三森先生、では、コメントをお願いします。

○三森専門委員 今、座長が概略説明されたように、肝重量が動いていないですね。最高用量の相対重量しか動いていないということで、一方、組織学的に肝細胞肥大が、一番下の用量からみられるとは考えにくいのですので、証拠写真を見せてくださいということで、お頼みした次第です。

一番の問題となっている、最低用量の肝細胞肥大の写真がほしかったのですが、今回、参考資料 2 には、一番先がコントロールの写真ですね。

次の下の **Photo4** は、最高用量 **22 mg/kg** 体重/日の小葉中心性の肝細胞肥大があるということですが、この写真だったらあるのかなという感じがするのですが、問題なのは、その下の **2.2** と **0.22 mg/kg** 体重/日で同じ変化が起きているかどうか、それを確認できていないということが問題点の 1 点目です。

裏のページを見ると、**Photo5** がありますが、「**Altered cell focus**」と記載されていますが、どれが **altered foci** なのかが認識できません。何をもちいて変異細胞巣といつているのか、もし、変異細胞巣が 90 日試験で発現したとなったら、これは大変なことですね。通常の化学物質ではこのような病変は誘発されませんので、遺伝毒性発がん物質のようなものであれば発現してくるかもしれませんが、そうではない限りは発現してきませんので、そのような前がん病変とみなされるものが **2.2 mg/kg** 体重/日から例数が 2 例ずつ発現しているということは、無視できない大きなポイントだと思います。

後ほど遺伝毒性試験の結果との兼合いがあるのですが、もし、**focus** が本当に発現となった場合は、本当に遺伝毒性は大丈夫ですかと、そちらの方の疑問も出てくるという

ことでございます。

○今井田座長　ありがとうございます。私も、今、三森先生が指摘された変異細胞巢のことにしましては、慎重な検討が必要であると思います。本当に90日間で、これが出るようですと、一応、この肝の変異細胞巢が肝の前がん病変の一つである、ということも考えないといけないと思いますので、重要なポイントだと思うのです。

ですので、少なくとも変異細胞巢がどういうものであるか、例えばラット肝の前がん病変のマーカーとして有名な *Glutathione S-transferase placental form* (GST-P) の染色などをしてもらって、これが GST-P に陽性細胞巢として認識されるものであるかどうかというのは、全然追加の試験をしなくてもできることだと思いますので、そのようなことを要求するということは、最低限必要だと思うのです。

それと、先ほど三森先生が言われたように、小葉中心性の肝細胞肥大が最低用量である 0.22 mg/kg 体重/日からある。ですけれども、残念ながら今回提出された写真は最高用量の写真しかないということで、それも確認できないということもございます。それで、少なくとも、変異細胞巢のことについては、どういう性格のものであるか、先ほど GST-P 染色と言いましたけれども、そういうのを含めて、もう少し検討を加えていただくことを要求した方がいいのではないかと思います。いかがですか。

○三森専門委員　そのとおりだと思います。免疫染色で GST-P を簡単に染めることができますので、本当にそういう病変があったのかどうなのか。この図で見えますと、何を変異巢と言うのか、少し認識できません。

それと、もう一つ、試験実施機関に問い合わせをお願いしたいのは、過去の背景データで、無処置対照群でこの変異巢が発生したことがあるかどうか、その辺の背景データをお示しいただきたいということです。

あとは、2例ずつですけれども、一番下の用量で小葉中心性の肝細胞肥大があったということですが、本当にあったのかどうかを確認させていただきたいと思います。通常、こういうものは *peer review* を受けていると思うのですが、*peer review* を受けてはいないと思います。これは GLP 対応試験ですので、本来であれば、第三者的にこの病変を確認しているはずだと思うのですが、していないとなったら、これはちょっと毒性試験として成り立つのですかというところまで行ってしまいます。それもコメントです。

○今井田座長　ありがとうございます。現時点で要求するといいますか、追加を簡単にできることは、今、三森先生が言われたことだろうと思うのですが、例えば石塚先生たちは、このままこれを採用して、0.22 mg/kg 体重/日より下が NOAEL だろうということで、NOAEL を特定した方がいいだろうと、要するに低い用量の追加試験も要求した方がいいのではないかとこの点だと思うのですけれども、石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員　それは、今、三森先生がおっしゃられたことを含めて、0.22 mg/kg 体重/日を本当に 0.22 mg/kg 体重/日で肥大が起こっているのかどうかというところで、NOAEL が変わってくると思いますので、まずはこの試験の再検討といいますか、いろいろ

ろなチェックをもう一度する方が先ではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。塚本先生、何かございますか。

○塚本専門委員 私も同じ意見で、まずできることは、三森先生が言われたように、この試験の評価の再検討ということになると思いますので、まずは、それをやってから必要であれば、低濃度で再試験というのが必要になるかと思いますが、まずは、再評価ということになると思います。

○今井田座長 ありがとうございます。毒性のほかの先生方、山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 先の肝肥大の件ですが、実は、この物質そのものではないですが、3-ピコリン-N-オキサイドというものの単回投与をする実験で、CYP2E1の誘導が起きるという報告があります。ピリジンでも同じことが起きます。このタイプのものでは酵素誘導が起きるということが出ています。

なぜ、CYP2E1と申し上げたかということ、CYP2E1の誘導というのは、ちょっと奇妙な誘導でして、たん白含量は増えます。しかし、メッセンジャーはわずかに増えるのですが、転写は上がらない誘導です。実質的にたん白の安定化がメインの機序だろうと現在では考えられています。

そういうことから、先ほど出てきましたトータルの肝重量も増えないけれども、一個当たりの細胞のサイズは増えるということも、このことにある程度起因している可能性があります。このようなことが起きる可能性は、一応知られています。

ですので、先ほどの問題はほかにあるのですが、サイズが大きくなっているという点は、酵素誘導で、いわゆる適応の範囲と考えることは可能だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 もしCYP2E1であれば、抗体がありますので、免疫染色でその小葉中心部が染まってくるはずですね。それを実施してもらったらどうでしょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。ほかの先生方、いかがですか。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 この肝肥大が最低用量でも認められている。この変異巢が本当に変異巢かどうか、ちょっと議論がある。私もこのHEを見てそう思いますし、GST-Pなどの追加試験で確認する必要があることは賛成なのではけれども、少なくとも、necrosisは高用量ではしっかり見られているわけで、これは明らかに毒性と取る。それはいいのですけれども、このhypertrophyの原因として、CYP2E1の免染をすることには賛成なのではけれども、CYP2E1で染まったとして、これの延長上に、毒性が、つまりこの肝肥大がさらに進行して、空胞変性あるいはnecrosis等々が起きていくのであれば、一番下の用量のadaptationも毒性と見るか、見ないかという議論にはなると思うのですけれども、今回のケースでは、最高用量においても、肝肥大の頻度は高くなるけれども、程度は変わらないわけですね。minimalのままになっています。こういうケースのときに、つまり、肝肥大から本来の毒性病変へと一連の変化が進行して行かない場合の一番下の用量、肝肥大のみ

認められる用量の取扱いについてどのように考えるかは議論の余地があると考えています。

○今井田座長 最後のところは。

○梅村専門委員 つまり、0.22 mg/kg 体重/日で認められている hypertrophy を adaptation と取って、例えば necrosis も見られなければ、変性も見られなければ、血清も上がらなければ、何も変わらない、重量も変わらない。例えば CYP2E1 を染めて肝小葉中心に染まった、そこを毒性と取るのかどうかという議論だと思うのですけれども、その延長上に necrosis があったということであれば、その一番下を毒性と取ってもいいかと思うのですけれども、今回の場合は、全く別のところで necrosis などの変化が最高用量で起きているように、私は思います。そうすると、この hypertrophy の延長線上に毒性が表われているわけではないと、私はこの所見から読める。したがって、一番下の用量を NOAEL と取ってもいいのではないかと、私は思うのですけれども。

○今井田座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 私は、動物薬の調査会の座長を担当しておりますが、これについては既に議論がありました。食品安全委員会としての 1 つの取決め事項だと理解しております。この肝臓肥大については、勿論、臓器重量が増えれば当たり前のことですが、メカニズム的には、いろいろなものがあるので、食品安全委員会としては肝細胞肥大が組織学的に認められたら、適応反応とは取らず、毒性影響とみなすという形で議論してきております。

農薬も同じような形で評価しており、動物薬の専門調査会もその考えを入れて評価してきている経緯があります。この添加物専門調査会で、それを再度議論し直すのであれば、それもよいと思うのですが、結局、データが非常に限定して、いろいろなデータをいただかない限りは、これが毒性かどうかというのは判断できないと思うのです。ですから、その辺のことを考慮すれば、現在の食品安全委員会の 1 つの方向性という形で、組織学的に小葉中心性肝細胞肥大が見られたならば毒性と取るという方向性は、本専門調査会でも考えなければいけないのではと思います。

○今井田座長 どうぞ。

○梅村専門委員 その議論は、結局、これは NOEL か NOAEL かという判断になりこの 0.22 mg/kg 体重/日が NOEL でないことは、私も賛成なのですが、では、果たして adverse effect なのかどうかということなのです。ここで持ち出す話ではないかもしれませんが、少なくとも JECFA では、評価は NOAEL から取るということなので、つまり、この用量は取らないという結論、つまり、この変化は effect だけでも、adverse effect ではないというスタンスで、国際機関の 1 つですけれども、そういう評価をしているということもあります。

○三森専門委員 理解しています。当然、そういう形で国際評価機関は有害作用の定義をしっかりと持っています。しかし、日本では、現在、先ほどお話ししましたような形で議論がなされてきているわけであって、農薬が、最初にそのような形で有害作用と取りましようという形で起きているわけです。それを動物薬専門調査会も準拠したという経緯がありま

すので、どうしてもそれが問題であるというのであれば、化学物質を含めた4つの専門調査会で議論しなければいけないと思います。これはかなり時間がかかると思いますが。

○今井田座長 この添加物専門調査会だけではなくて、食品安全委員会として全体的にどういう基準で判断していくか、という点は重要だと思うのです。ある専門調査会だけはこの判断でやる、ある専門調査会は別の判断をやるというのでは、ちょっと問題だと思います。勿論、それぞれ固有の物質によって特別な判断基準はあってしかるべきだとは思いますが、そういう議論もあるということで、とりあえず、先ほど山添先生からいただいた資料といいますか、見解を基に、少なくともこの物質の CYP2E1 が誘導されている可能性があるということです。この CYP2E1 の染色、それから変異細胞巢のあるところに関しましては、GST-P の免疫染色の追加を要求してはどうかと思うのですが、いかがですか。最低限それはした方がいいと思います。三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 その形でまず見て、変異細胞巢が明らかに GST-P で染まってきているということが起こって、さらに CYP2E1 が誘導されてきているということになった場合、やはり遺伝子傷害性を考えなければいけないと思うのです。言い換えますとイニシエーションがかかっているということになりますので、それに対する次の段階のところに入らないといけないと思います。遺伝毒性があるとなった場合は、この剤は閾値がないことから、ADI 設定もできないわけですので、そこで安全性評価はおしまいになってしまいます。世界中でこの剤が使われているというのを聞いて、びっくりしておりますが、遺伝毒性発がん物質という判定に行かなければいいなと思います。

○今井田座長 この変異細胞巢がどういうものかというところにかかっているとは思いますが、とりあえず、現時点で我々が要求できること、先ほど言ったようなことで、データを要求して、その結果を見て、また議論を進めて、先ほど三森先生が懸念されるようなことまで行くのか、行かないのかわかりませんが、とりあえずその要求はしたいと思います。

それでよろしいでしょうか。

では、とりあえず、90 日間の反復投与毒性に関しまして、追加のデータを要求すると、それで、その結果をもって再度検討するということにしたいと思います。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○今井田座長 それでは、ここのところは、一旦これで保留ということで、次に進んでよろしいでしょうか。事務局、それでよろしいですか。

○角井課長補佐 ちょっと御指示を確認させていただきたいのですが、変異細胞巢につきましては、雌雄ともに高用量群、中用量群について見られていますが、一応、一とおろ glutathione S-transferase placental form ですか、これの免疫染色を行っていただく、それについて過去のラボでの背景データ、対照群についての変異細胞巢がもし出たということであれば、それについての発生率等々も踏まえて考察をしていただくというのが1つ。

○今井田座長 ちょっとすみません。変異細胞巢のことにしましては、過去のデータは変異細胞巢として、通常の HE 標本で認識したのがどれくらいあるかというデータを出してもらおう。GST-P は今回のものだけでよいと思います。多分 GST-P の過去のデータなどはないと思いますので。その点をクリアーにしてください。

○角井課長補佐 わかりました。済みません。ですので、まず HE で今回判断されているようですので、HE で判断したということ、それと関連して HE 染色で、このラボでの対照群についての変異細胞巢が見られたというのであれば、その発生の状況等を踏まえて考察をしていただくと、加えて、GST-P 染色を、この試験で見られた変異細胞巢について確認をしていただくと、可能性を消すか、消さないかということですね。

それと、低用量群の、これは雄だけですかね。雄で低用量群で肥大が見られているわけですが、CYP2E1 の染色も踏まえて。それから勿論、写真が今回済みません、一応、この試験でプロトコル上は、高用量群と対照群については HE 染色をやるほか、肝臓についてもやるということになっていますので、おそらく染色したものはあるのですが、リクエストを出したところ出てきたのが、対照群と高用量群だけしかなかったのです。おそらくプロトコル上はやっているようですので、この低用量群の雄について、まず、HE 染色の写真を出していただくとともに、CYP2E1 についての染色を行って、この肥大についての考察を行っていただくと、そういったようなことでよろしいでしょうか。

○今井田座長 ですから、CYP2E1 の染色に関しては、雌の方も小葉中心性肥大が 2.2 mg/kg 体重/日以上で出ているので、CYP2E1 の染色に関しては、雌の方のデータも要求した方がいいと思うのですが、皆さん、いかがですか。

○三森専門委員 22、2.2、0.22 mg/kg 体重/日、すべての用量で CYP2E1 の免疫染色を実施してほしいですね。2、3 例やればわかるかと思いますが、全例は要らないと思います。

○今井田座長 コントロールを含めてですか。

○三森専門委員 コントロールもです。

○今井田座長 事務局、よろしいですか。

○角井課長補佐 はい。

○今井田座長 では、反復投与毒性の評価のところは、ちょっとペンディングということにさせていただいて、次に進めるところだけ進めたいと思いますので、よろしいですね。

2 番目に入りますが、発がん性、これは従来どおり行われていないということだと思います。

それで、ちょっと問題になる部分ですが、「3.」の遺伝毒性のことにしまして、これは山田先生、お願いできますか。

○山田専門委員 「3.遺伝毒性」、5 ページの真ん中辺りからなのですが、ちょっと残念なことに、微生物を用いる復帰突然変異試験というのが、この文献では 239 化合物を一斉にやっているような試験結果の報告なので、最高用量が通常の 5 mg/plate までされてい

ないのです。1けた低くて、0.32 mg/plate というのが最高用量で、それで陰性という結果になっています。

ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、これは、最高用量 10 mM で、倍数体の有意な増加が最高用量だけで認められているという報告はあります。

さらに、げっ歯類を用いる小核試験、*in vivo* の骨髄小核試験は、陰性の結果ということになっています。

ですので、通常でしたら、香料ということもありまして、最高用量が Ames 試験、0.32 mg/plate までであっても、その濃度で陽性になっていないということでしたら、問題はないということだと思います。先ほどのこれまでの議論が気になります。その問題とは別に遺伝毒性ということだけで判断するのでしたら、ここに書いてあるように、おそらく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という結論でいいと思います。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。林先生、追加でコメントをお願いできませんか。

○林専門委員 小核試験のところは、ちょっとコメントを控えるとしても、ほかの部分で、これは厚労省の研究費で、ほ乳類の染色体と小核試験は行われていますので、Ames のデータはあるはずです。ですから、それは少し探してみる必要はあると思います。Ames のデータなしに染色体と小核というのは、やった覚えはないので、それをもう一度探して、厚労省の方に聞いていただければあると思いますし、あとは何を見るのが一番早いのか、ちょっと今、すぐに思いつかないですけども、まず、データを探していただければと思います。それで、全体的な評価としては、今、山田委員がおっしゃったもので、私も最終的な結論としては賛成いたします。

○今井田座長 ありがとうございます。反復投与毒性のところ、ちょっと懸念があるかどうかかわからないのですが、真っ白ではないというような状態ですので、例えば Ames の話が出ましたが、それを調べていただくということにして、染色体異常試験のところで、倍数体の有意な増加が認められたというのがあるのですけれども、これは大丈夫なのでしょうか。

○林専門委員 倍数体が認められたというのも、非常に高い用量のみでの反応で、弱い反応というようなこともありますし、あと、このものについては、ターゲットが DNA ではなくて、たん白であるということから、今、これについては threshold を認めるというのが国際的なコンセンサスになっております。したがって、たとえこれがあつたとしても、用量の関係で説明はできるかと思います。また、げっ歯類を用いる小核試験というのは、数の異常も検出できる系として認められておりますので、これで最高用量というか、MTD まで試験をして出ていないということを見ると、生体にとっては、問題はないだろうと考えることができると思います。

○今井田座長 ありがとうございます。遺伝毒性のことにに関して、皆さん、何か質問、コ

メントはございませんか。よろしいでしょうか。

それでは、遺伝毒性のところも、少し宿題が出ました。Ames 試験での最高用量のデータの要求をするという宿題ですね。

これでよろしいでしょうか。この点、事務局の方はよろしいですか。

○角井課長補佐 了解しました。これは指示ということでしょうか。それとも、事実上あれば、また、それはそれでということで、指示を出した方がよろしいということですか。

○今井田座長 指示ですね。要するにデータを出してもらうという指示をする。

○角井課長補佐 はい。

○今井田座長 そのほか、よろしいですか。それでは、これも新しいデータ待ちということでペンディングということにします。

次に進みます。6 ページです。「4.その他」のところで、内分泌かく乱、それから生殖発生毒性に関しては試験が行われていないということでございます。

「5.摂取量の推定」のことにしまして、これは森田先生、お願いできますか。

○森田専門委員 他の香料と同様に、PCTT 法によりまして計算されております青い表紙の資料の方のタブの 2 の資料になりますが、2 の資料の下の方に「Flavor Consumption」ということで、1976 年から 1982、1987、1995 年までの生産量を書いてありまして、この 1995 年の生産量を使って計算したところ、PCTT 法によりますと、米国では 3 μg 、欧州では 11 μg /人/日というような結果になっております。本品目の推定摂取量は、我が国でも同様になるというふうに推定されます。最後のところに、なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての 3-エチルピリジンの摂取量は、意図的に添加された本物質の約 1.8 倍であると報告されている、となっておりますが、これは先ほど資料で見ていただきました表の中の 1987 年の値を用いて計算されておまして、一般食品からの摂取がほとんどビールからなのですけれども、これが年間トータル 5.3 kg と考えまして、それから、食品添加物として製造されたものが 3.0 kg という計算であれば、添加された本物質の 1.8 倍を一般食品から取っているというような計算でございます。

1987 年代と 1995 年代とビールの摂取量がどのくらい変化したかというのが、少しわかりませんし、また、現在ではビールそのものがいろいろな製品が出てございまして、ちょっとこちらの摂取量が推定できないので、確定的なことは申せませんが、ビールの摂取量が大きくは変わらないとしますと、1987 年代と比べて、香料の方からの摂取量は、米国で見ましても 8 倍、ヨーロッパが 76 kg でありますから、25 倍というような量になっておりますことから考えますと、現時点では、一般食品に対して香料から摂取している量の方が多い可能性も考えられるというような結論になると思います。

もし、修正していただくとしましたら「米国では」のところで「報告されている」の前に、1987 年のデータによると 1.8 倍であると報告されているとしか書きようがないと思います。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。これは、ビールに含まれているというのは、ビールにもともと入っている天然のもの、ということですか。

○森田専門委員 天然のもので、ビール以外には、ほとんど挙げられておりませんので、

○今井田座長 ビールとして摂っているということですね。

○森田専門委員 ビールとして摂っています。

○今井田座長 わかりました。少なくとも、データの年数ですが、1987年ですか、そこら辺のデータを基にしているというのは、どこかに記載が必要だと思います。よろしいですか。ほかに何かコメントはございますか。よろしいですか。

ありがとうございます。それでは「6.安全マージンの算出」ですけれども、これはNOAELのところ、ちょっとペンディング状態ですので、現時点では、安全マージンが1,000を下回っている状態だということです。これは、ちょっとペンディングというか、現時点での評価ということになると思います。

それから「7.構造クラスに基づく評価」に関しましてですけれども、これは伊藤先生、お願いできますか。

○伊藤専門委員 3-エチルピリジンの構造クラス分類につきましては、先ほどの御説明にありましたように、7ページのフローに従いまして、構造クラスⅡに分類されることがわかります。1978年の論文で、ヒトではないのですけれども、ラット等の肝ミクロソーム画分を用いた *in vitro* 代謝実験で、3-エチルピリジンは *N*-オキシド体及びエチル基が水酸化された 1-(3-ピリジル)-エタノールに代謝されることが報告されております。

27行目の「又は」は「及び」に変更していただいてよろしいかと思います。

この *N*-オキシド体につきましては、モルモットとウサギの肺ミクロソーム画分でも生じることが同じ論文に報告されておりますが、ラットの肺ミクロソーム画分については記載されておりましたので、最初の案にありました肺については削除することを提案させていただきました。

また、*in vivo*での代謝につきましては、JECFAの資料ではアルキル側鎖を有するピリジン誘導体は一般的にアルキル基の酸化及び抱合を受けて、速やかに尿中に排泄されると推測していますが、本物質そのものについての報告はないことから、頭金先生とも御相談させていただきまして、根拠が明確な *in vitro* の情報のみを掲載することによろしいのではないかと考えました。

また、本物質の代謝により生じる 1-(3-ピリジル)-エタノールは、さらに代謝されて 3-アセチルピリジンを生成することが報告されておまして、この 3-アセチルピリジンはラットに経口投与した場合の LD₅₀ が 50 mg/kg 程度とされているのですけれども、本物質の推定摂取量を考慮しますと 100% すべて 3-アセチルピリジンに代謝されると考えても LD₅₀ の 25 万分の 1 以下の値となります。また、この 3-アセチルピリジンの生成は、1-(3-ピリジル)-エタノールとの平衡反応でありまして、またそれ自身も *N*-オキシド体などの極性の高い化合物となって排泄されやすいということが報告されておりますので、蓄積性等は

考えにくいかと思います。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。頭金先生、何か追加のコメントございますか。

○頭金専門委員 先ほどの反復投与毒性試験の中で行われた肝毒性についての議論を聞いておきますと、この代謝物が *in vivo* で調べているデータが見つからなかったということが若干気になります。3-アセチルピリジンが *in vivo* で生成するかどうかは不明ですが、その毒性について、どの程度まで調べる必要があるのか気になります。これは山添先生にお伺いしたいのですが、さっき CYP2E1 を誘導されると言ったのは、今、伊藤先生がおっしゃった代謝物とは全く関係のない物質になるのですか。

○山添専門委員 多分、今までに知られている誘導体の構造から見ると、ピリジンそのものの、あるいは *N*-オキシサイドだと思うのです。

ですから、水酸基が入ったものは誘導しにくいのはなぜかというのと、先ほどさっと計算したのですが、logPow で脂溶性を計算すると、水酸化体で *N*-オキシサイドをみると、マイナス 0.08 になるので、ほとんど水溶性で水に出てしまうと思うので、長い間とどまらず長期間暴露しないと思うのです。

3 エチル体が 1.67 ですから、log 値で 1,000 倍ぐらい違います。ですから、この化合物が誘導している可能性があると思います。

○頭金専門委員 わかりました。そうすると、代謝物に関しましては、速やかに排泄される可能性が高く、むしろもとの化合物そのものが、先ほど肝毒性のところでも議論になっていた CYP2E1 の誘導に関与している可能性が高いと考えているということでしょうか。

○山添専門委員 基の化合物ないし *N*-オキシサイドだったと思います。

○頭金専門委員 そうですね。*N*-オキシサイド自身は *in vitro* ですが、生成するという報告は出ているわけですね。

○今井田座長 ありがとうございます。代謝のことにしても、この記載はこれぐらいの記載でよろしいのでしょうか。山添先生、どうですか。お願いします。

○山添専門委員 結構調べてくださって、こういうデータが拾えたところで、これ以上のデータを記載するのは非常に難しいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○頭金専門委員 結局、*in vitro* のデータしか見つかりません。伊藤先生にいろいろ調べていただいたのですが、*in vivo* のデータがないので、これ以上書きようがないと思います。確かに肝毒性のことを考えると、もっときちっとたくさん書いた方がいいのではないかなというようにお考えだと思うのですが、それであれば追加実験が必要になってくるということだと思います。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

そのほか、何かコメント、質問はございませんか。よろしいですか。

それでは、次の「8.」の方に進んで、JECFAにおける評価ということで、JECFAは構造クラスⅡで分類されていて、摂取許容値の540 µg/人/日を下回るということで、安全性上の懸念をもたらすものではないという結論を出しているようでございます。

この点に関しては、特によろしいですね。

（「はい」と声あり）

○今井田座長 それでは、「9.」の評価のところになるわけですが、これに関しましては、今回、反復投与毒性、遺伝毒性に関しまして、追加の資料を要求した方がいいだろうということになりましたので、そのデータを待って評価をしたいと思います。本日は、まだこの評価の結論はしないしたいと思いますですが、よろしいですね。

（「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、この物質に関しましては、追加資料を要求して、その結果が出てきたら再度審議という形にしたいと思います。

事務局の方は、それでよろしいでしょうか。

○角井課長補佐 それでは、また資料が整いましたら、審議をお願いいたします。よろしくをお願いします。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、その他についてですけれども、事務局の方から何かございますか。

○角井課長補佐 2点、事務的な報告がございます。

1点目は、4月28日～5月27日まで広く一般の方からの御意見等を募集しておりました、ピロリジンにつきましては、6月3日開催の食品安全委員会に報告をいたしまして、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。

2点目は、前回、6月2日の第85回の本専門調査会において御審議いただきました2,6-ジメチルピリジンにつきましては、審議結果案を6月10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行うこととされました。

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、全般を通じて結構ですけれども、何かコメント、御意見等がございましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

特になければ、本日の添加物専門調査会としての議事を終了したいと思います。

事務局の方から、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、7月27日火曜日14時からの御審議をいただくことを予定しております。よろしくお願いいたします。

○今井田座長 それでは、以上をもちまして第86回「添加物専門調査会」を閉会したいと思います。ありがとうございました。