

食品安全委員会添加物専門調査会

第 88 回会合議事録

1. 日時 平成 22 年 8 月 31 日（火） 13:58～15:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 6, 7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンに係る食品健康影響評価について
- (2) ピラ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、塚本専門委員、中江専門委員、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、坂本評価課長、前田評価調整官、角井課長補佐、竹口係長、小山係員、藤田技術参与

5. 配布資料

資料 1-1 6, 7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンの概要

資料 1-2 添加物評価書 6, 7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン（案）

資料 2-1 ピラジンの概要

資料 2-2 添加物評価書 ピラジン（案）

6. 議事内容

○今井田座長 それでは、定刻より早いですが、出席予定の方は皆様おそろいなので、ただいまから第 88 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、暑いところを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 10 名の専門委員に御出席いただいております。井上専門委員、久保田専門委員、頭金専門委員、林専門委員、三森専門委員は御都合により御欠席との御連絡をいただいております。食品安全委員会から委員の先生方が御出席でございます。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「食品安全委員会添加物専門調査会（第 88 回会合）議事次第」を配付しておりますので、御覧ください。

それでは、議事に入ります前に、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 その前に事務局の方で人事異動がありましたので、御報告させていただきます。7 月 30 日付けで評価課長が北條から坂本に代わりましたので、御紹介いたします。

○坂本評価課長 坂本でございます。どうぞよろしく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したいと思います。お手元の議事次第の「4.」に配付資料の一覧がございますけれども、その後ろに委員名簿と座席表がございます。

資料 1-1 「6, 7-ジヒドロ-5-メチル-5H-シクロペンタピラジンの概要」。

資料 1-2 「添加物評価書 6, 7-ジヒドロ-5-メチル-5H-シクロペンタピラジン（案）」。

資料 2-1 「ピラジンの概要」。

資料 2-2 「添加物評価書 ピラジン（案）」でございます。

資料の過不足等がございましたら、随時事務局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いただければと思います。

以上でございます。

○今井田座長 それでは、本日の議事（1）に入ります。「6, 7-ジヒドロ-5-メチル-

5H-シクロペンタピラジンに係る食品健康影響評価について」でございます。

事務局の方から説明をお願いいたします。

○竹口係長 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本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。資料 1-2 の評価書（案）を基に説明をさせていただきます。

1 ページ。審議の経緯といたしまして、8 月 16 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。「I. 評価対象品目の概要」の「1. 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. 」から「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。6, 7-ジヒドロ-5-メチル-5H-シクロペンタピラジンは、麦芽、ビール等の食品中に存在し、コーヒーの焙煎及び豚肉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、ソフト・キャンデー類、肉製品等、様々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となっておりまして、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いるところでございます。

5 ページ。「II. 安全性に係る知見の概要」以降でございます。

「1. 反復投与毒性」でございます。Wheldon らの未公表文献について、JECFA モノグラフにおいて引用されております。5 週齢の SD ラット各群雄 10 匹を用いまして、対照群のほか、100、1,000、8,200 ppm、体重当りに換算しまして、5、50、410 mg/kg 体重/日を 13 週間混餌投与する試験が行われております。その結果、410 mg/kg 体重/日投与群において、投与開始後 3 週間に被験物質を含んだ飼料に対する忌避によると考えられる摂餌量の一過性の低値が認められております。体重については 410 mg/kg 体重/日投与群において増加抑制が認められましたが、摂餌効率の被験物質の投与に関連した変化は見られておりません。器官重量については、50 mg/kg 体重/日以上投与群において腎臓の絶対重量及び相対重量の高値が見られましたが、病理組織学的変化を伴うものではありませんでした。そのほか、一般状態、血液学的検査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認められておりません。Wheldon らは 410 mg/kg 体重/日投与群で認

められた体重増加抑制を根拠として、本試験における NOAEL を 50 mg/kg 体重/日としております。

担当の先生方の方で「本専門調査会としては、410 mg/kg 体重/日投与群においてみられた体重増加抑制については、被験物質を含んだ飼料の忌避のために摂餌量が減少したことを原因の一つとするものであると考えられるが、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 50 mg/kg 体重/日と評価した。」と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、この物質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。

「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、厚生労働省の委託により行われた試験でございます。5つの菌株を用いまして、最高用量 5 mg/plate まで実施されております。これにつきましては、代謝活性化系非存在下の TA98 株及び TA1537 株においてのみ陽性の結果が報告されてございます。その他の菌株では、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。こちらも厚生労働省の委託により行われた試験でございます。チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株を用いて、最高用量は 10 mM まで実施されております。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。

「(3) げっ歯類を用いる小核試験」でございます。こちらについても厚生労働省の委託により行われた試験でございます。9週齢の ICR マウスへの2日間強制経口投与による *in vivo*、骨髓小核試験が最高用量 1,000 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ございます。

6 ページの 5～15 行目にかけて、担当の先生におまとめをいただいております。

「以上の結果から、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において、フレームシフト型の変異を検出する 2 株 (TA98 及び TA1537) で陽性の結果が得られているが、最高用量で対照群の 2 倍程度の反応であり、最高用量の 1/2 用量程度までは背景データの範囲内であること、また、代謝活性化系存在下では陰性の結果であったことから、生体内で問題となるような復帰突然変異の誘発は認められないものと考えられる。また、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陰性の結

果であり、かつ、最大耐量まで実施されたげっ歯類を用いた *in vivo* 骨髄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）『6, 7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン』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。」とおまとめいただいております。

「4. その他」でございます。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ます。

「5. 摂取量の推定」でございます。JECFA の PCTT 法によります 1995 年の米国及び欧州における 1 人 1 日当たりの推定摂取量はそれぞれ 4 μg 及び 5 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 4~5 μg の範囲内になると推定される、と担当の先生におまとめいただいております。

「6. 安全マージンの算出」でございます。13 週間反復投与毒性試験における NOAEL 50 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 0.00008 ~ 0.0001 mg/kg 体重/日とを比較いたしまして、安全マージンは 500,000~600,000 ということでございます。

「7. 構造クラスに基づく評価」でございます。8 ページのフローによりますと、構造クラス II ということになります。本物質が属するピラジン誘導体に関しまして、酸化的代謝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考えられている。また、本物質を 3 日間腹腔内投与したラットにおいて、肝臓における CYP2E の誘導が示唆されたとの報告がある、と担当の先生におまとめをいただいております。

「8. JECFA における評価」でございます。JECFA は本物質をピラジ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 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 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に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。本品目には、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。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、安全マージンは短期間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 を上回り、かつ、想定される推定摂取量が構造クラス II の摂取許容値を下回る、とさせていただいております。

なお、遺伝毒性の復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験につきましては、厚生労働省の委託により行われているところでございますが、お手持ちの青い冊子の4-3のタグを御覧いただければと思います。国立医薬品食品衛生研究所による被験物質の確認結果が添付されてございます。3つの試験を実施しましたラボにおきまして、当時試験に用いた被験物質は保管されておりませんでしたので、二通りのやり方、その該当ロットを出荷するときに被験物質のメーカーの方で品質管理上取っておりましたデータのうち、IRによるスペクトルを非公式に提供していただいております。それと産総研で公開されておりますスペクトルのデータを比較したところ、IRのスペクトルパターンは一致していたことを確認しましたと中ほどに書いていただいております。

改めてこの被験物質と同じ製品番号の製品を新たに購入して、それにつきまして、MS、IR、¹³C-NMR、¹H-NMRを測定されております。産総研のスペクトルと比較を行った結果、¹³C-NMRについては77.0 ppm、¹H-NMRでは7.3 ppm付近に溶媒由来のピークが見られるものの、MSスペクトル、IRスペクトルのパターン、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。

結果、国立医薬品食品衛生研究所の食品添加物部第一室としまして、使用された被験物質が6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラ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 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っております。

最初に品目の概要に関してですけれども、いつもコメントをいただいている久保田先生が今日は御欠席ですけれども、何かコメントをいただいておりますでしょうか。

○竹口係長 特にコメントはいただいております。

○今井田座長 わかりました。4ページの「1.」から「6. 評価要請の経緯」を含めて、何かコメントはございますか。これはよろしいですね。

それでは、了解いただいたということで、5ページの「II. 安全性に係る知見の概要」です。「1. 反復投与毒性」、「2. 発がん性」に関しまして、お願いします。今日の担当は梅村先生ですね。よろしく申し上げます。

○梅村専門委員 反復投与毒性試験については、今回はJECFAのモノグラフからの引用ということで、生データの示されていない、いわゆる二次文献的な資料ですが、このような資料で評価ができるのかどうかというところが一つ、最初は問題になるのかと思ひまして、事務局の方にも前例の有無などを確認しましたところ、これまでもこのような形で評

価をしているということで、今回は、我々としてはこの JECFA のモノグラフの引用記載を用いて評価を試みました。

この青い提出資料一覧の 7 のタグの 23 ページの下から 2 つ目の段落「Groups of 10 male ~」のところからの記載を、実際にここの「Wheldon ら (1967) (未公表) は」以下、15 行目の「している。」というところまで、ほぼそのままの形で和訳させていただきました。

2 つ問題点があつて、1 つは体重増加抑制が認められるということで、この記載をそのまま読みますと、投与開始後 3 週間に被験物質を含んだ飼料に対する忌避があつたということが記載されております。その結果かどうかかわからないですが、その忌避の見られた体重の群で最終的にも増加抑制が認められた。一方、9 行目「摂餌効率に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、ここだけを読みますと最高用量での体重増加抑制が投与開始後 3 週間の忌避によるものである可能性は高いのですが、最終的にこの試験担当者は、この最高用量での体重増加抑制を根拠として、本実験における NOAEL はその下の用量であります 50 mg/kg 体重/日としている、という結論になっております。

我々としてもその辺が明らかになっていない、つまりこの最高用量での増加抑制が飼料の忌避にのみ依存しているかどうかかわからない時点での評価ということで、あえて 16 ~ 20 行目までの文章を入れさせていただきまして、忌避のために摂餌量が減少したことを原因の一つとするものかもしれないが、被験物質の毒性に起因するものである可能性は完全に否定できない、という文章を付け加えさせていただいて、最終結論はこの試験担当者と同じく、50 mg/kg 体重/日と評価した、と結論させていただきました。

もう一つは、この腎臓の絶対重量と相対重量の高値は、実は 50 mg/kg 体重/日からみられていたのですが、この高値という値が統計学的に有意なものかどうかは実は確認できないし、しかし、病理組織学的変化を伴うものではなかったということから、この 50 mg/kg 体重/日で NOAEL はよいのではないかと結論させていただきました。

発がん性試験については評価は行われていないということで、この記載のとおりになっております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。石塚先生、何か追加のコメントがありましたら、お願いします。

○石塚専門委員 特に追加はございません。

○今井田座長 ありがとうございます。これはデータが非常に古くて、いつから古いかというところ難しいところですけども、1967 年の unpublished のデータで、唯一出てきてい

るのが、今、梅村先生から御紹介のあった JECFA のまとめの文章。これが我々が入手できる唯一のデータになります。

まず確認で、今回のこの試験は SD 系のラットで雄だけの試験しかないということですね。雌のデータはないということですね。

○梅村専門委員　そうです。

○今井田座長　多分書いていないだろうけれども、用量設定の根拠に関しての記載は何かありませんでしたか。

○梅村専門委員　用量の根拠も出ていません。最高用量の下のドーズなので、そこは何かいいのかなというところですが、実際に根拠は書いてありません。

○今井田座長　わかりました。最高用量だけ 8,200 ppm という奇異な数字なので、何か根拠があって、こういう最高用量を設定したのかなと思ったのですが、不明ということですね。委員の先生方、コメントがあったらお願いします。

この体重増加抑制をどう取るかということだと思います。その前に腎臓の話が出たのですけれども、確かに原文の 23 ページのところを見ると、表現としては「**The absolute and relative weights of the kidney were increased in animals at the two higher doses, but these changes were not accompanied by any lesions,**」という書き方だけで、梅村先生が言われたように、確かに統計的に有意な差があるかどうかすらも書かれていないですね。

○梅村専門委員　そうですね。わからないということですね。

○今井田座長　ということだと、どうなのでしょう。例えばこの文章をそのまま残すとすると、病理組織学的変化はないにしろ、絶対重量、相対重量ともに高いと。これをなぜ取らないかという疑問が出てくるのではないかと思うのですが、その点はどうですか。

○中江専門委員　確かに統計学的有意差があるかどうかは原文には書いていませんけれども、reference list を見ると Huntington のラボラトリーの仕事なので、一般的に、統計学的有意差がないけれども大きかったという場合は日本語だと傾向が見られたという書き方をしますし、英語でも tendency という言葉を使うことが多々あるので、勿論断定はできないけれども、わざわざ書いているということは有意であろうという可能性の方が高いと取らざるを得ないと思います。これは二次資料なので、それ以上の判断は勿論できないわけですが、二次資料で判断をするとすると、その文章に基づいて判断しないといけないわけですから。この場合、現在までのこの専門調査会での判断は、例えば相対重量だけ変わっていますよとかいう場合、ほかに組織学的な変化等がなければ、毒性変化と取らないというスタンスでしたけれども、両方が同じ方向に変わっている場合、一般的に毒

性を取っていたと記憶しているので、これだけをそうしないという積極的な根拠がわからないです。二次文献であるという制限はあるにしても、それを採用するからにはそのまま採用するのが順当でないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。ほかの先生方はいかがですか。

○江馬専門委員 今の中江先生の御意見に賛同します。体重増加も別に有意であるとか書いていなくて、腎臓重量と一緒に、ただ「～ was lower than～」という記載だけなので、両方同じように扱わないとしようがないと思います。

○今井田座長 わかりました。ほかの方はどうでしょうか。これは統計学的な表現がないので、もしそうであれば、これは文章として残さない方がいいかなと思って質問したのですけれども、確かに言われるとおりの、ほかにも統計学的な数値云々という表現がないので、そういう変化があったものと判断した方がいいのかもしれませんが。

梅村先生、どうですか。

○梅村専門委員 その不明な部分のところでは本当に議論のしようもないのですけれども、実際に用量相関性があったのかどうかもわからない状態ではあるわけですが、その病理組織学的な変化を伴わなかったというところに、それはそういう情報としては確かな情報なので、そこに重きを置いて、これを取らないという担当者の意見に同意したというのが私の意見です。

○今井田座長 わかりました。腎臓の絶対重量及び相対重量の高値が見られたというのはこのまま残すとしまして、今、言われた病理組織学的な変化を伴うものではないということと理由として、50 mg/kg 体重/日以上腎臓の臓器重量を変化としてとらえない、ということに関してですけれども、御意見はございませんか。

○塚本専門委員 私も梅村先生の御意見と同じように考えているのですけれども、相対重量、絶対重量は多少の高値は今までもあったと思いますが、病理組織学的に変化がない場合、統計学的に有意でない場合は、もうそれで特に問題はないであろうということにしていたと思いますので、今回の梅村先生の御意見と同じように、取り立てて異常であるというほどではないと思います。

○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 統計学的に有意であるかないかはわからないので。先ほど申し上げたように、書いてある以上はこちらが勝手に統計学的に有意でないだろうという判断をする根拠もないわけですから、どちらかはわからない状態で、しかし、この二次文献の資料を受け入れると。これを基にして判断するという場合は、そこに書いてあることをそのまま受

け取るのが当たり前の姿勢であって、有意差がないだろうとか変化がちょっとだろうとか、あるいは用量相関性がないだろうとか、そういうことも書いていないわけですから、勝手にこちらが類推してはいけないと思います。ここに書いてあるのは、相対重量と絶対重量が増加していた、組織学的に変化はなかった、この2点しかありません。

先ほど申し上げたことの繰り返しになりますが、組織学的変化があろうがなかろうが、これまでは、ある臓器重量が、相対重量と絶対重量の両方が同方向に変化していた場合、毒性と取っていたと記憶しております。間違っているかもしれませんが、それが正しいとすれば、今回だけそれを変える積極的な理由がない限り、変えてはいけないと思います。もう一つ、江馬先生が御指摘になったように、こちらだけをそういうふうに判断して、体重は別の判断をするというのはダブルスタンダードになります。

○梅村専門委員 もともと絶対重量と相対重量の高値に有意差が付いているかどうか、あるいは用量相関性があるかないかをない方に取り、有意差をない方に取り、50 mg/kg 体重/日を毒性としないというのではなく、私が言いたかったのは、病理組織学的変化を伴うものではないという明らかなデータがあって、それを拠り所にとということで、そのところがそれではやはり足りない。そうでもここを取ろうという議論かどうかということです。私がこの相対重量、絶対重量の高値を有意ではないとかいうことを言っているわけではありません。

○今井田座長 ありがとうございます。論点は腎臓の絶対重量、相対重量が高値であるということ。それと病理組織学的変化は伴っていなかったということで、これをどう判断するかということですね。臓器重量の絶対重量と相対重量の両方の値が有意に動いた場合、それを毒性というか、そういう有害事象として取るかどうかということに関しては、今までは、例えばたしか農薬専門調査会では、この両方の数値が動いている場合は、それを有意な事象として取るということでしたね。それをここでどうしているかということは、それぞれのケースで判断していったのではなかったでしょうか。

○江馬専門委員 私も中江先生と一緒に、両方動いていたら毒性所見とするという場合が多いと思います。私もそう思うのですが、そういうケースが多いと思います。必ずしもそうかという、それはちょっとわからない。大体両方動いていたら毒性とするケースが食品安全委員会の専門調査会の中では多いと思います。

○角井課長補佐 私が申し上げようと思ったのは同じでございます、「こういうことになっている」とは申し上げられないのですけれども、事務局担当として見る限りでは、そういうような判断をされているケースが多いと思います。

○今井田座長 わかりました。ということになりますと、この病理組織学的変化を伴うものではなかったけれども、腎臓の相対重量、絶対重量の高値があるということ。これが 50 mg/kg 体重/日以上で、50 mg/kg 体重/日と 410 mg/kg 体重/日であったということとなりますと、それがこの表現で言うと、有害事象として取るということですね。それで皆さんよろしいですか。梅村先生、よろしいですか。

○梅村専門委員 それは構いません。

○今井田座長 となりますと、この 50 mg/kg 体重/日のところで来るとなると、NOAEL として取れるのは 5 mg/kg 体重/日ということになりますね。この下の体重云々という表現は苦しい表現でもありますし、これは腎臓のデータを基に、NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と評価したという表現でよろしいですか。

○梅村専門委員 そういう表現にすることになると思います。

○今井田座長 では、そういう形にしたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。事務局の方もよろしいでしょうか。

○角井課長補佐 はい。

○今井田座長 本専門調査会では NOAEL として 5 mg/kg 体重/日と評価した、とさせていただきます。ありがとうございます。ちょっと時間を取りましたけれども、次に進みます。

「3. 遺伝毒性」について、山田先生、お願いいたします。

○山田専門委員 資料は 5 ページの真ん中辺りからです。遺伝毒性について 3 種類の試験が行われています。

微生物を用いる復帰突然変異試験について、この物質に関しては微生物を用いる復帰突然変異試験でのみ陽性の結果が報告されていまして、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験とげっ歯類を用いる *in vivo* 小核試験では陰性の結果が報告されています。

これまでに微生物を用いる復帰突然変異試験でのみ陽性という結果だった物質は多くはないそうで、手持ち参考資料としまして先ほど事務局の方が配られた 1 枚紙にある 5 物質だけだそうです。そのときのまとめでは、陽性だけれども、そんなに危なくないという判断をした根拠としてここに書かれていますように、微生物を用いる変異原性試験自体が 1 つではなくて 2 つくらい行われていて、その結果が合っていないということが多くて、あまり重要視できないというような論点です。今回、試験は厚生労働省の委託試験 1 つだけですので、その中で別に矛盾があるわけではありません。

6 ページの「以上の結果から～」に書いてありますが、陽性になった株がフレームシフト型の変異を検出する 2 株 (TA98 と TA1537) だけで、この表現でご理解いただけるかわ

からないのですが、最高用量でもそんなに多くコロニーが誘発されているわけではないという結果であり、特に用量相関性があるというわけでもないということ、代謝活性化系の存在下で陰性になっているということから、生体内では特に問題となるような遺伝毒性はないのではないかと判断しました。それに加えて、ほかの2つの試験で陰性なので、最終的に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と判断しております。これは林委員とも相談しまして、こういう結論にいたしました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。これも悩ましいデータのような気がしますが、今日の手持ちの資料で5品目のものがありますけれども、これに似たようなものは、代謝活性化系の非存在下でのみ陽性ですね。手持ちの資料の方でも大体そういう物質と理解していいですか。6-メチルキノリンは違いますね。

○山田専門委員 ここに書いてある物質の判定はいろいろです。

○今井田座長 わかりました。この手持ちの資料は、今までで突然変異試験で陽性の結果があったけれども、認められてきたものということですね。これを含めまして、何か御意見はございませんでしょうか。この変異原の強さということであると、今まで認められた5品目と比べてはどんなものでしょうか。

○山田専門委員 評価書ではあまり使われてこなかった数値ですけれども、微生物を用いる変異原性試験の場合は、陽性となった物質は1 mg/plateの物質当たりどれくらい復帰変異コロニーが誘発されるかという数である程度強さを表すということがありまして、陽性対照物質などは1 mg/plateに対して陰性対照よりも1,000個以上多くコロニーが出てくるという物質が大体陽性対照物質になっているのですけれども、この物質の場合はそれが5~6個です。それだけ見ても弱いというのはわかります。しかしながら、評価書にそれを根拠に書くことはあまり見たことがありませんので、このように文章のみで表現しようとすると、随分回りくどい感じになってしまいます。実際にそんなに強なくて、非常に弱いものであるということが言いたいことです。何倍ということになりますと、陰性対照のコロニーの数は菌株ごとに随分違います。例えばTA100などでしたら100個近い数が処理しなくても出てくるのですけれども、特にTA1537は通常10個までの数しか陰性対照で出てこない。ここの試験のときに陰性対照がたまたま4個だったので、それもあって割り算をすると7倍くらい出ているという数になっています。ただ、物質の1 mg/plate当たりという計算にすると、コロニーは5~6個、実際は10個程度の復帰変異コロニーしか誘発されないということになります。

- 今井田座長 ありがとうございます。具体的な数字を示していただけないでしょうか。
- 山田専門委員 資料の4-1の最終報告書の18ページです。「Appendix3」の比活性という小さな表があります。これは陽性になった物質でだけ出す数値なので、TA1537とTA98だけが書いてあります。比活性と書いてあるのが物質1mg当たりの数値です。例えば一番上の「用量設定試験」のTA98の株ですと、5000 µg/plateのとき出てきたコロニーの数が41個で、陰性対照が9個なので、引き算して5 (mg/plate) で割って、整数値にするために四捨五入して7個。その程度のものです。
- 今井田座長 これが今回のもののデータですか。
- 山田専門委員 そうです。TA1537の株でもTA98でも、どの用量でも大体数個しか出ていないというので、これだけでかなり弱いということはわかるのですが、比活性値が幾つだったということを今まで書いているのを見たことがありません。
- 今井田座長 わかりました。評価書の7行目で「最高用量で対照群の2倍程度の反応であり、最高用量の1/2用量程度までは背景データの範囲内であること」とありますが、このことは要するに遺伝毒性の強さとしては弱いといえるということですか。
- 山田専門委員 この表現も再考の余地があると思います。実際に2倍程度かと言われると、もう少し大きな数字になります。具体的に書くと3~7倍くらいになるのですけれども。ここに3~7倍と書いてしまうと非常に強く感じるのですが、実際は割り算の分母が非常に小さいので大きくなってしまふということなんです。2倍程度というのが陽性か陰性かを判断する目安の境目です。あまり強くないというような漠然とした表現をここに使うことも適切ではないので、数字を出すとしたらこんな感じかなということになりますけれども、正確さを期すには削除した方がよいかもしれません。
- 今井田座長 割る方が非常に小さい値なのでということですが、それはどこを見たらいいですか。
- 江馬専門委員 Amesで陽性反応が強くて、*in vivo*の小核試験をやったら陰性だったら、全体的に陰性と判断します。そうすると弱いということは別に関係ないですね。最終判断は*in vivo*の小核試験で判断するわけだから、*in vitro*のAmesで弱かろうが強かろうが関係ないのではないですか。
- 山田専門委員 そうですけれども、そうしてしまうとAmes試験をやらなくていいことになってしまいますので、あまり強くなかったという表現は必要ではないかと思います。
- 江馬専門委員 一時的スクリーニング試験ではそのようなことになると思います。
- 今井田座長 中江先生、何かありますか。

○中江専門委員 実はこの4-1を拝見するまでは、先ほどの手持ち参考資料の4番の「1-ペンテン-3-オール」に近いのではないですかとお聞きしようと思っていたのですが、**Table 2-2**で判断すればいいわけですね。これを見たときに先ほどもおっしゃったけれども、単純に例えばTA1537の場合、27を4で割れば7弱というのはこのことをおっしゃっているのだと思います。TA98も3くらいになってしまうと。先ほどの比活性の方がむしろよく話がわかったのですが、ここで3倍だ4倍だというのは、この資料に戻れば見えてしまうので、2倍程度というのは極めてまずい表現だと思ってしまいました。ただ、その背景値をここにお書きだけでも、背景値はどこに出ているのでしょうか。

○山田専門委員 19ページです。この施設ですっと取っているデータで、例えば「TA100」の「-S9mix」で書いてある「128.9±21.6」というのが、下に「(n=140)」と書いてありますけれども、140回の試験の平均値とその標準偏差が示されているというものです。勿論コロニーの数ですので、ある程度の幅をもっています。菌株の特性の管理をしていますが、ある程度の幅は出てくるというものです。

○中江専門委員 「TA98」の場合は「23.5±6.3」だから、29.8ということは、3,000 µg/plateの用量に対する結果までは背景値に入っていますという見方ですか。

○山田専門委員 そうです。

○中江専門委員 同じくTA1537もおおむね3,000 µg/plateまで入っていますということですね。

○山田専門委員 そうです。

○中江専門委員 とすると、ここの文章の最高用量の1/2用量程度までは云々というのもおかしいですね。

○山田専門委員 「1/2用量程度までは背景データの範囲内である」というところはそんなに外れていなくて、「2倍程度」は削除した方がいいかなとは思いますが。

○中江専門委員 結局何を言いたかったかということ、比活性を今までは使っていなかったので躊躇なさっているということでしたけれども、今まで使っていなかったから今回以降使ってしまったはいけないというわけではないので。例えばお話を聞いていても比活性の方が少なくとも私はわかりやすかったですし、要は最終的な判断は今、江馬先生がまさに御指摘になったのと私も全く一緒だと思うので、どうせここを書き換えるのであれば、今回及びそれ以降は比活性で書いた方が、普通に読んで強弱がわかりやすいような気がしますけれども、いかがでしょうか。

○山田専門委員 そのとおりだと思います。ただ、今まであまり使っていないのをいきな

り使うということのためらって、こんな形になりました。

○今井田座長 ここのところは少し書き換えていただくということでいいですか。

○山田専門委員 はい。

○今井田座長 ありがとうございます。いずれにしろ、数値を見ていただいたのは、Table 2-2がこの文章の基になっていると思いますけれども、それと19ページにあるものが背景データとしてあって、それをかみ合わせた文章がここに文章として出てきたということですね。

○山田専門委員 そうです。

○今井田座長 最終的に結論は何回も出てきているので問題はないと思いますので、このところを少し書き換えていただくということでよろしいですか。

○山田専門委員 そうしたいと思います。

○今井田座長 では、よろしく申し上げます。事務局の方は山田先生と相談していただいて、最終的な文章は事務局と座長に一任いただくということで修正したいと思います。結論は江馬先生の言われたところで落ち着くかと思えますけれども、それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。予想外に悩ましい問題が出てきて、時間を取りました。今まで遺伝毒性のところを議論いただきましたけれども、ほかはよろしいですか。

では、次に進みまして「4. その他」で内分泌かく乱性、生殖発生毒性に関する試験は行われていないということです。

「5. 摂取量の推定」に入ります。森田先生、お願いします。

○森田専門委員 摂取量の推定でございますが、いつものとおりJECFAのPCTT法によりまして、資料1-1の4ページの下に計算式が書いております。米国及び欧州の1995年の年間使用量のデータから計算しますと、米国の方が4 µg、欧州の方が5 µgということで、1日当たりの推定摂取量が出ております。

本品目は、コーヒーを焙煎したときに出てくるもので、天然の食品からも摂取しておりますが、天然からの摂取量と香料からの摂取量の比率はわからないということで、今回データが示されておられません。結論としては、我が国での本品目の推定摂取量はおおよそ4~5 µgの範囲になると推定されるということになってございます。

○今井田座長 ありがとうございます。今の説明に何か御質問はございますか。

○中江専門委員 時間が押しているようなので申し訳ないですけれども、これは今までの評価書の決まり文句のように書いてあったので、私もそのまま読んでいて、今ふと気が付いて読んでみたのですけれども、参照12だから資料8になりますか。この文章のどこに

我が国と欧米の推定摂取量が同程度と書いてあるのかがわからなかったです。欧州とは同じで、アメリカは違うということは書いてありますが、欧米と同程度というのはこの資料のどこに書いてあるのかがわからなかったので、教えていただけませんか。13 ページの黄色になっているところやその後の結論もそうだけれども、欧州と同じでアメリカは 2 倍と書いてあります。

○森田専門委員 これは以前よりこの文章そのものは変わっておりませんで、欧州が同程で米国は 2 倍と書いてあるのですけれども、この文章をもってして、欧米とほぼ同等であろうというような形でずっと書かせていただいているということでございます。確かに正確に書くならば、欧州とは同程度であり、米国の 2 倍程度であろうと書かなくてははいけませんけれども、これはもともと推定摂取量そのものが年間使用量から PCTT 法を使っていることもあって過剰にはならないように計算されているということと、勿論この 8 番の資料そのものもそれぞれの品目の摂取量が同等という意味では使われていない。今これから日本で使われたら、この程度だろうという推定で、このような結果が書かれております。これは食品安全委員会の判断としてもそのように見てもらっていると理解していたのですけれども、いかがでしょうか。

○今井田座長 いかがでしょうか。

○中江専門委員 ですから、もともとこれはここに書いてあるものと例えば今回のものとは違うものですから、類推の類推であるので別に構わないと言ったら構わないけれども、決まり文句で何も考えずに読んでいたら、どこに書いてあるのだらうと思っただけなので、食品安全委員会として、この文言をもって、こう判断しますということであれば、別にもうですかと思うのです。その確認が欲しかっただけです。

○今井田座長 何か事務局からコメントはありませんか。

○角井課長補佐 これも私が来る前からこう書いてあるのですけれども、森田先生のおっしゃるように、これは国際汎用香料ということで、特に欧米で実際に長く使用されていることから、この評価要請が来ているというところで、欧米をまず参照すると。アメリカは確かに 2 倍ということが書いてありますけれども、おおむね欧米を参照して大体これくらいということをおっしゃるを得ないのかなと。かつアメリカが 2 倍ということで、アメリカの 2 分の 1 にするのかというと、評価ガイドラインでも摂取量は多めに見積もるといって、森田先生が今、御指摘になりましたけれども、そういったことも含めると、そこら辺を総合的に判断して、こういう流れで来たのかなと。ただ、言葉的により正確を期すべきかどうかということについては、書きぶりをもう少し正確に書くとか、そういったところは修

正の余地があるのかなとは思いますが、いずれにしても指定後の検証は行くと。実際に初期に評価を行った十幾つかの物質については、厚生労働省から指定後の生産量のデータもいただいて、この専門調査会で検証もいただいていますので、基本的には最終的に担保されるのかなとは思いますが、書きぶりはもし工夫の余地があれば、御指示をいただければ検討したいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。現実的にはどちらでも、ということになりますと思いますが、言葉としては8の表現がわざわざ書いてあるので、どうでしょうか。

○江馬専門委員 言おうとしているのは、欧米の摂取量を大きく超えることはないという、そんな感じの意味ですか。

○角井課長補佐 額面どおりに取りますと同程度と書いてありますので、超えないという表現の方がより正確だということであれば、そういう言いぶりを今後そのように改めて、より正確性を期すということであれば、そういう修正をするという余地はあるかと思いません。

○中江専門委員 さっきも言いましたけれども、8番に書いてあるのは何もすべての香料をやったわけではなくて、ここに載っているものだけを言っているだけなので、もともとが類推の類推ですから、食品安全委員会としてはそういうふうを考えていますということを書いていただければ、私はそれでいいです。別に表現を変えろとか言っているわけではないです。先ほどの繰り返しになりますけれども、今までは気にしていなかったものがふと気になってしまったので、どういうことかなと思って聞いただけです。

○角井課長補佐 事務局担当としては、そう思っています。

○今井田座長 そういう判断ということで、文章としてはこのままで行くということでしょうか。しっかりとディスカッションしていただいて、より正確な表現にしていくのは重要なことだと思いますので、ありがとうございます。

次の「6. 安全マージンの算出」です。13週間の反復投与毒性によるNOAELを50 mg/kg体重/日から5 mg/kg体重/日に変更しておりますので、推定摂取量を50 kgで割るということで、安全マージンとしては、ゼロが1個少なくなりますので、50,000～60,000となります。

「7. 構造クラスに基づく評価」ですけれども、代謝を含めて、伊藤先生、お願いできますか。

○伊藤専門委員 構造クラス分類につきましては、先ほど御説明がありましたように、8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。本物質の体

内動態としましては、本物質が属するピラジン誘導体は、酸化代謝を受け、さらに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。本物質を 3 日間腹腔内投与したラットにおいて、肝臓における 4-ニトロフェノールの代謝活性が上昇したことから、CYP2E の誘導が示唆されたという報告があります。この知見につきましては、本物質の体内動態に関するものではございませんので、ここに記載する必要はないのではないかと考えましたが、過去にも酵素誘導について、同様の記載をした例があるとのことでしたので、一応残していただきました。酵素誘導について、ここに記載することが適切かどうか。この場で御相談させていただければと思っております。よろしく願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。頭金先生はお休みですけれども、何かコメントは来ていますか。伊藤先生は頭金先生と相談されていますか。

○伊藤専門委員 はい。

○今井田座長 わかりました。酵素誘導の点も含めて、山添先生からコメントをいただけませんか。

○山添専門委員 伊藤先生と相談したのですけれども、当初、私はもう削ろうかなと言っていたのですが、代謝そのものに対するデータがないのですね。この物自身がどういう形で代謝をされるのかという情報がなくて、この物質についての代謝酵素との関連で言うと、酵素誘導が起きると。先ほど伊藤先生がおっしゃったようなところの話があるだけです。

多分 CYP2E1 の誘導が起きているのは、この物質が酵素とくっ付いていて安定化されるために、結果的に含量が増加しているというメカニズムだと思います。代謝の周辺情報ではあるのですけれども、ダイレクトにはない。ほかに代謝の情報があれば当然消してもいいと思いますが、何もないときにどういうふうにしようかと。調べた限りではこれしかないというので、載せるべきかどうか。そこのところだと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。提案ですけれども、この代謝のデータがないということで、こういうデータも加えておくのはいいと思うので、この始めのところに経口投与のデータではないとか、これは添加物なのでそういうことを入れたらどうかと思いますが、いかがですか。経口投与のデータではないが、腹腔内投与をしたラットにおいて云々。

○山添専門委員 入れるとすれば 40 行目のトップのところですが、「本物質が属するピラジン誘導体に関しては」というのも推定ですので、実際のデータではないです。そうすると、「本物質の代謝に関する直接的なデータはないが」という情報であれば、付加情報としてはこれだけですという形になるかと思えます。

○今井田座長 わかりました。伊藤先生、いかがですか。

○伊藤専門委員 それでよろしいかと思えます。

○今井田座長 事務局はよろしいですか。

○角井課長補佐 先生のおっしゃった経口、非経口投与の点はカバーされていますか。

○今井田座長 「直接的な」という表現がそれを言っているのではないかと思えますが、よろしいですか。

○角井課長補佐 わかりました。

○今井田座長 では、この点についてはよろしいですね。

次の「8. JECFA における評価」。JECFA としては、これをピラジン誘導体のグループとして評価しているということで、結論的に安全性に懸念をもたらすものではないということにしているようでございます。

「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に基づく評価」で審議の結果を取りまとめたいと思えますが、よろしいでしょうか。そのほかに特に全般を通じてありましたら、お願いします。

それでは、文章を修正する点は残りましたけれども、結論的なところでは問題ないと思えますので、添加物（香料）「6, 7-ジヒドロ-5-メチル-5H-シクロペンタピラジン」に係る食品健康影響評価について、添加物専門調査会としての審議の結果を取りまとめたいと思えます。

添加物（香料）「6, 7-ジヒドロ-5-メチル-5H-シクロペンタピラジン」について審議を行った結果、「添加物（香料）「6, 7-ジヒドロ-5-メチル-5H-シクロペンタピラジン」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。」という結論ですけれども、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○今井田座長 ありがとうございます。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。多少修文が加わりますので、その修文に関しましては、事務局と座長に一任いただければと思えます。よろしく申し上げます。それでは、従来どおりですけれども、7ページの「9.」を「Ⅲ. 食品健康影響評価」に書き換えまして、通例に従って食品健康影響評価の文章に整えたいと思えます。細かい文言等は座長に一任していただきたいと思えます。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、事務局の方から今後の進め方について

説明をお願いします。

○角井課長補佐 それでは、修正版ができ次第、先生方にその御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をいたしまして、諒とされればホームページ等を通じて、広く御意見等の募集を行わせていただく予定でございます。いただいた御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思っております。以上でございます。

○今井田座長 それでは、この品目についてはよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、本日の2品目目に入りたいと思っております。本日の議事「(2)ピラジンに係る食品健康影響評価について」でございます。

それでは、このピラジンについて、事務局の方から説明をお願いいたします。

○竹口係長 それでは、資料2-1、2-2をお出しいただければと思っております。資料2-1は評価要請者から提出された本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っております。説明は資料2-2の添加物評価書(案)を基にさせていただきます。

2ページ。審議の経緯といたしまして、先ほどの品目と同様、8月16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。「I. 評価対象品目の概要」の「1. 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、構造式につきましては、「2.」から「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。ピラジンは麦芽等の食品中に存在し、コーヒー、ココナッツ等の焙煎、えび、豚肉、牛肉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、ハード・キャンデー類等の様々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ございます。いわゆる国際汎用香料でございます。厚生労働省の方で主体的に指定に向けた検討を行うこととされておまして今般、「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。

「II. 安全性に係る知見の概要」以降でございます。

「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ございます。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認められなかった。試験担当者は、NOAELを本試験の最高用量である 3 mg/kg 体重/日としている。

添加物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 3 mg/kg 体重/日と評価したと担当の先生の方で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、ピラジンについて、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。

「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、ピラジンにつきまして、復帰突然変異試験が複数行われておりまして、陰性の結果が報告されているもの、陰性対照群の 2 倍以上の復帰突然変異が認められていないもの等が報告されてございます。

「(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。ピラジンにつきまして、チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株を用いた試験が行われておりまして、最高用量は 25 mg/mL でございました。代謝活性化系の有無にかかわらず、陽性の結果が報告されておりますが、その用量域は狭かったとされているところでございます。

「(3) マウスリンフォーマ TK 試験」でございます。ピラジンにつきまして、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。

「(4) げっ歯類を用いる小核試験」でございます。厚労省の委託試験でございまして、ピラジンにつきまして、7 週齢の ICR 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 1,000 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。

「(5) その他」でございます。酵母を用いた交叉誘発性についての試験では、交叉が誘発されたコロニーは認められなかったとされているところでございます。

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ガイドラインで定められている最高用量より高い用量群においてのみ染色体異常の誘発が認められている。また、細菌を用いた復帰突然変異試験で復帰突然変異の増加は認められておらず、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）『ピラジン』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

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。PCTT法によりまして、1995年の米国の推定年間使用量及び欧州の年間生産量から算出される1人1日当たりの推定摂取量は0.2 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0.2 µgになると推定される、と担当の先生におまとめいただいております。

「6. 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0.000004 mg/kg 体重/日とを比較いたしまして、安全マージンが800,000ということでございます。

「7. 構造クラスに基づく評価」でございます。これは8ページにありますフロー図によりまして、構造クラスⅢに分類されるということでございます。

担当の先生の方でピラジンは構造クラスⅢに分類される。本物質は、酸化的代謝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考えられている。本物質(80 mg/kg 体重/日)を3日間腹腔内投与したラットにおいて、肝臓におけるCYP2E1が誘導されたとの報告がある、とおまとめいただいております。

「8. JECFAにおける評価」でございます。JECFAは本物質をピラジ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Ⅲの摂取許容値(90 mg/kg 体重/日)を下回るということから、現状の摂取レベルにおいて、安全性に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。本品目には、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。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Ⅲに分類され、安全マージンは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が構造クラスⅢの摂取許容値を下回る、とさせていただきます。

なお、90日の試験と遺伝毒性の小核試験につきましては、厚生労働省の委託により行われているところでございますが、お手持ちの青い冊子の3-3のタグを御覧ください。先ほどの品目と同様に、国立医薬品食品衛生研究所による被験物質の確認結果が添付されてございます。

反復投与毒性試験、小核試験に用いられました被験物質につきまして、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、これについては GC/MS、¹³C-NMR、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たして、¹³C-NMR については溶媒由来と考えられる 77 ppm 付近のピークが認められるものの、主成分のマスマスペクトルのパターン及び 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。

結果は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ピラ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、このピラジンの評価に入りたいと思います。

4 ページ「Ⅰ．評価対象品目の概要」でございます。久保田先生はお休みですが、特にコメントはございませんか。

○竹口係長 特にコメントはいただいております。

○今井田座長 何か御意見はございますか。なければ、このとおりとさせていただきます。

4 ページの 43 行目「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」で「1. 反復投与毒性」と「2. 発がん性」を含めて、梅村先生、よろしく申し上げます。

○梅村専門委員 反復投与毒性試験は厚生労働省の委託によって行われた試験で、国内の試験施設で行われました。用量設定については資料 2-1 にもありますように、推定摂取量に対して 1,000 倍、10,000 倍、100,000 倍に相当する 3 用量を設定するのが通例ですけれども、今回はその推定摂取量が非常に小さい 0.2 µg/人/日ということで、今回 JECFA での香料としての使用に安全性の懸念がないとする閾値であります 1.5 µg/人/日を基本に、その値に対して 1,000、10,000、100,000 倍に相当する 3 用量群、ここで言います 0.03、0.3、3 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ました。

結果についてですが、いくつかばらばらと変化が出ていますが、用量相関性あるいは意義等から考えて、被験物質に起因する変化ではないと試験担当者は考え、NOAEL は本試験の最高用量である 3 mg/kg 体重/日としている、ということで、本調査会としても本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である 3 mg/kg 体重/日と評価した、とまとめさせていただきました。発がん性については行われていないということで、このような記載にとどめてあります。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。石塚先生から何かコメントがございましたら、お

願います。

○石塚専門委員 特にありません。

○今井田座長 ありがとうございます。この品目は厚生労働省の委託試験ということで、報告書が平成19年に出ている試験を基にしているのも、非常にすっきりとしたデータだと思います。この発がん性を含めて、反復投与毒性試験で何かコメントはございますか。NOAELとして最高用量群で3 mg/kg 体重/日ということでございます。

では、次の「3. 遺伝毒性」を、山田先生、お願いいたします。

○山田専門委員 遺伝毒性は5ページの真ん中辺りから書かれています。この物質については、微生物を用いる復帰突然変異試験が複数行われておりまして、いずれも陰性です。2倍以上の復帰突然変異は認められないというような表現ですが、いずれも陰性の結果が出ています。用いられている用量が非常に高いのですが、水にいくらでも溶ける性状ということで、通常は最高5 mg/plateのところを100 mg/plateまでやっているような試験も行われていますが、特に誘発復帰変異コロニーの増加は認められていないということでございます。

染色体異常試験が陽性ですが、高い用量のところだけで陽性になるという結果が出ているものです。マウスリンフォーマTK試験とげっ歯類を用いる小核試験も行われていて、さらに酵母を用いた試験も行われているのですが、これらは陰性の結果になっています。

したがって、今までよくあることですが、染色体異常試験だけ陽性で、他の試験は陰性だというような結果なので、これまでどおり、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、という結論にいたしました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。これは林先生と相談されていますか。

○山田専門委員 そうです。先ほどの物質とは違って、この物質は問題ないでしょうということですね。

○今井田座長 では、この遺伝毒性に関しまして、何か御意見はございますか。表現の問題ですけども、染色体異常試験のところは5ページの39行目です。陽性の結果が得られているのは最高用量のところだけということで、最後のところが「陽性の結果が報告されているが、その用量域は狭かったとされている。」。これは要するに最高用量のところだけしか陽性になりませんでしたよということですね。

○山田専門委員 最高用量だけではなくて、もう一個あると思います。非常に高いところでだけ上がったということですね。この表現は今まであまり見たことがなかったので、私も

違和感を覚えましたけれども、意味はそういうことです。

○今井田座長 これはちょっと変えていただいて、高用量域というか、そういうところだけだったということ。

○山田専門委員 検討します。

○今井田座長 お願いいたします。そのほかはよろしいですか。

○角井課長補佐 今の「狭かった」という点ですけれども、事務方で用意した元の文案がそのものなので説明させていただきますと、お手持ちのタグの8番をめぐっていただきますと、この Stich らの 1980 年のレポートです。

583 ページに結果があるのですけれども、5 行目「the range of pyrazine concentrations which produced a positive result was relatively narrow.」と書いてありますので、基本的には原著に忠実に書かせていただいたと。データがどうなっているかと言いますと、582 ページの上の Table1 の一番上の行にピラジンがありまして、40 mg/mL という用量では毒性が見られている。25 mg/mL で染色体異常誘発性が見られております。ここには陰性対照群のデータは出ていないです。かつ、これはどうやって陽性と判断したかという判断基準もないものですから、最終的にこの著者がどのように判断したかを忠実に書かざるを得なかったのが実情ではございます。

○今井田座長 ありがとうございます。山田先生、どうですか。

○山田専門委員 読まれた方の大部分がどのように感じるかというところもあると思いますけれども、今、事務局の説明で確かに用量域は狭かったとするのは、事情はよくわかったのですが、林先生とも相談させてください。これで別に悪くはないと思いますけれども。

○今井田座長 これで悪いということを行っているわけではなくて、よりわかりやすくした方がいいかなと思っただけです。これがより正確な表現であれば、これはこれでいいかと思えますけれども、林先生とも相談をしていただいて、要するにさっき説明したとおりで、最高用量の近い方だけで、そこの狭い範囲で陽性結果が出ていますよということだろうと思うので、表現の問題だけだと思いますので、問題ないと思います。林先生と検討をお願いいたします。遺伝毒性に関してはいかがですか。結論から言うと、香料として使われるような低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる、という結論ですが、よろしいですね。

では、次の「4. その他」でございます。ピラジン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いうことでございます。

「5. 摂取量の推定」に入ります。森田先生、よろしく申し上げます。

○森田専門委員 ピラジンの摂取量の推定でございますが、まず評価書の方の 27 行目「1995 年の欧州の年間生産量」と書いてありますが、これは私が事務局に伝えるのを間違いまして、「年間使用量」としていただいた方がいいと思います。

このピラジンに関しましては、摂取量の推定が少し複雑になっておりまして、資料 2-1 の概要 4 ページの下の方を見てください。脚注の部分です。JECFA のモノグラフでは、年間使用量は 1995 年の使用量調査に基づくと書かれておりまして、米国、欧州とも年間使用量が 1.2 kg ということで計算をしておりますが、実際には、本物質は 2001 年に GRAS20 で香料としての使用における安全性の確認結果が公表されておりまして、1995 年当時の使用実績はありません。この米国の年間使用量の元データになっております文献で調べていただいたところ、ピラジンの年間使用量の報告は全くないということで、そういった脚注が抜けているそうです。実際にこの「1.2 kg」は GRAS 評価を受けたときに見積もられた年間最大使用量であろうという返事が返ってきているそうです。

一方、欧州の方は 1995 年当時使われていたかどうかということ調べていただいたのですけれども、これは欧州の方の 1995 年の元データが非公表となっておりまして、実際に「1.2 kg」が正しいかどうかは確認できませんでしたが、こちらの香料工業会への確認においては、欧州の方はこの「1.2 kg」という値でいだろうと回答を得ているということでございます。そこで米国の方は推定年間使用量、欧州の方は 1995 年の年間使用量から計算したところによりますと、どちらも PCTT 法により 0.2 μg であるというように計算されました。ただし、もう一点疑問点がございまして、2008 年に公開された EFSA の評価書によりますと、本物質の欧州での推定摂取量は 0.024 μg と 10 分の 1 になっておりまして、青の資料の 17 番に EFSA の報告書を添付資料として付けていただいているのですけれども、この中を読んでみますと、JECFA の資料から取って計算したと書いてあるのに値が 10 分の 1 になっておりますので、これもどこかで計算間違いが起こったのであろうということでした。今回は、JECFA モノグラフと香料工業会からの返答を信用するとして、摂取量を計算しております。

本来であれば、資料のいつも 2 番に付いております RIFM のデータベースにも、ほとんどの香料は年間使用量が載っておりますが、今回はこの資料にも年間使用量の記載がありません。ですから、JECFA のモノグラフの間違ったデータを半分信用して、半分信用しないというような形で、非常にある意味、不安材料は残るのですけれども、このような返答しか得られませんでしたので、ここから計算させていただいた値として、米国及び欧州の推定の摂取量は 0.2 μg であるというようにしております。

本物質に関しましては、やはり先ほどの物質と同様に、コーヒーの焙煎時に出るような物質で、天然からも非常に多量摂取しておりまして、この米国、欧州の年間使用量が 1.2 kg ということを知るならば、天然からの摂取量は、添加物からの摂取量のおよそ 3,600 倍程度になるだろうということも概要には書かれておるのですけれども、今回は以上申し述べましたように、年間使用量に対する確実な元資料がございませんでしたので、この天然からの摂取量との比も特に記載はしていません。

以上のような結果をもちまして、今回は推定摂取量は 0.2 µg と推定すると書かせていただければと思っております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。詳しく説明していただきました。27 行目、1995 年の欧州の「年間生産量」は「年間使用量」に修正ということでございます。推定摂取量は 0.2 µg と推定されるということです。

森田先生、この参照 15 とあって、米国の使用量と欧州の 1995 年の年間使用量は両方とも参照 15 の文献の中に記載があるという理解でよろしいですね。

○森田専門委員 参照 15 の中には両方とも 1995 年のデータとして 1.2 kg と記載されております。

○今井田座長 ありがとうございます。この点は何か質問はございますか。推定の推定が加わっているような感じがしますが、よろしいですか。

では、次の「6. 安全マージンの算出」になります。90 日間反復投与毒性試験から NOAEL を 3 mg/kg 体重/日といたしましたので、安全マージンとしては 800,000 という非常に高い値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」。代謝を含めまして、伊藤先生、お願いいたします。

○伊藤専門委員 構造クラス分類につきましては、先ほど御説明がありましたように、8 ページのフローに従いまして、構造クラスⅢに分類されることがわかります。

本物質の体内動態としましては、酸化的代謝を受け、さらに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。本物質を 3 日間腹腔内投与したラットにおいて、肝臓における CYP2E1 の発現が上昇したことが報告されています。この知見につきましても先ほどと同様、本物質の体内動態に関するものではございませんが、直接的なデータはないということで、この文は残していただき、先ほどと同様な修文をお願いできればと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。山添先生、何か追加はございますか。

○山添専門委員 伊藤先生がおっしゃったとおりだと思いますが、今ここで作業をしていて、1つだけウサギの代謝の論文がありそうですが、落とせると思ったのですが、出版社のホームページに別のPDFが貼り付けられていました。本来なら、落とせて、いいですとはっきり言えたのですが、今度、出版社に言いますけれども。

多分ウサギの代謝でN-オキサイドになるという報告が1996年の論文にあります。確認します。私の部屋に戻ると本があると思うので、それで確認をして、それがあれば、「本物質～は酸化的代謝を受けて極性の高い代謝物となり、尿中に排泄され～」として、「抱合体となって」というところを削りたいと思います。「抱合体となって」というのは、あってもなくても一緒ですね。想像しているだけなので、このところでは削っておいただいて、「極性の高い代謝物となり、尿中に排泄されると考えられている。」と修文していただけないでしょうか。多分それで間違いないと思うので、後で確認をします。

○今井田座長 その点をよろしくお願いします。確認ですけれども、先ほどの品目と同様にこれも腹腔内投与のデータということなので、同じような修文を追加していただいております。

先ほどのはCYP2E1だったのですけれども、これはCYP2E1で間違いありませんね。

○伊藤専門委員 この物質につきましては、ウエスタンブロットィングでCYP2E1の発現が上昇したことを確認しているようですので、同じ論文ですが、やっている試験が違いますので、こちらはCYP2E1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。代謝の点に関しまして、よろしいでしょうか。

では、次に「8. JECFAにおける評価」。JECFAはこのピラジンも先ほどと同様に、ピラジン誘導体として評価しておりまして、構造クラスⅢでの摂取許容値90 µg/人/日を下回るということで、安全性に懸念をもたらすものではないという評価でございます。

「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」ということで、ピラジン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と。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Ⅲに分類され、安全マージンは800,000ですので、90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージン1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量0.2 µg/人/日が構造クラスⅢの摂取許容値90 µg/人/日を下回るということでございます。

全般を通じてでも結構ですけれども、何かコメント、御意見はございませんでしょうか。お願いします。

○廣瀬委員 7ページの9行目「安全マージン（800,000）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」となっていますけれども、もう一つ前の長い名前のピラジンの 7 ページの 11 行目を見ると、「90 日間反復投与毒性試験」ではなくて、「短期間の反復投与毒性試験」の適切な安全マージンとされる、と微妙に違っているのですが、この辺は結局、この剤の場合反復投与毒性試験が 1967 年と古くて、雄しか使っていないということを考慮して、こういうように変えたのでしょうか。その辺を確認したいと思います。

○今井田座長 前の品目とピラジンの微妙な違いということですが、事務局はいかがですか。

○角井課長補佐 おっしゃるとおりでございます。前もこのように、例えば微妙な 1 日 2 日違うというような試験、昔の試験で今のガイドラインとは違いがあるようなプロトコールでやっている試験で、それを引用した場合には 90 日と書かずに短期間という言い方で書いています。いずれにしても香料の評価法ガイドラインの中で、短期の試験の場合は 1,000 で見るということが書かれておりますので、明確に 90 日でない、厚労省の委託試験でなく、今のガイドラインの 90 日試験でやっていないような場合には、「短期」と書くと、今までも事務的にはそう整理してきています。

○廣瀬委員 これは投与期間は 13 週で、ほぼ 90 日ですね。その辺がちょっと違和感があります。

○角井課長補佐 もし御指示があれば、90 日でもいいよということであれば、そこはそのようにさせていただきます。

○廣瀬委員 それと最近のガイドラインに沿った安全性の試験で安全マージン 1,000 はいいのですけれども、こういう古い参考資料程度にしかないような試験でも、同じく 1,000 でいいというのは、あまり細かいことは言いたくないのですけれども、少し気になることがあります。

○今井田座長 廣瀬先生が言われることはよくわかりまして、ピラジンの方を見ていると新しいデータで非常にすっきりとした毒性試験で NOAEL が設定できているというのに比べると、前の物質は確かにデータも古いですし、雄だけしか取っていないし、生データも見られないしというところで、それを両者同じような安全マージンを取って表現をするというところで違和感があるということだろうと思います。

ただ、表現としてはこういう表現で収めるしかないかなという感じもしますが、いかがでしょうか。

○廣瀬委員 こういうことが議事録に残るということだけでも結構です。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、ピラジンの方に戻らせていただきます。そのほかに何かコメントはございますか。

それでは、本日の審議の結果を取りまとめたいと思います。少し修文の必要な部分がございますけれども、評価そのものには影響しない修文だと思っておりますので、審議の結果を取りまとめたいと思います。

添加物（香料）「ピラジン」について審議を行った結果、「添加物（香料）「ピラジン」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。」ということに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。異議がないようでございます。

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。

恒例ですが、7ページの5行目の「9.」の題目を「Ⅲ. 食品健康影響評価」と変えまして、通例に従いまして、食品健康影響評価の文章に整えたいと思います。細かい文言等については座長に御一任くださいますようお願いいたします。

それでは、今後の進め方について、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、修正版を作成いたしまして、先生方に御確認をいただきたいと思っております。御確認いただきました評価報告書につきましては、食品安全委員会に報告いたしまして、了解をいただいた後、ホームページ等を通じて広く御意見等の募集を行わせていただく予定でございます。いただいた御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存じます。

以上でございます。

○今井田座長 それでは、議事「(3) その他」についてですけれども、事務局から何かありますか。

○角井課長補佐 3点報告事項がございます。

1点目ですが、少し前になりますけれども、1月7日～2月5日まで、広く一般の方から御意見等を募集していただきました「トリメチルアミン」につきましては、7月29日開催の食品安全委員会に報告いたしまして、同日付けで食品健康影響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点目ですが、7月22日～8月20日まで、広く一般の方から御意見等の募集をしていただきました「5-エチル-2-メチルピリジン」につきましては、8月26日開催の食品安全委

員会に報告いたしまして、同日付けで食品健康影響評価結果を厚生労働省に通知したところでございます。

3点目ですが、前回7月27日の87回の本専門調査会において御審議いただきました「2-(3-フェニルプロピル)ピリジン、「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」につきましては、審議結果(案)を8月19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、全般を通じて何でも結構でございますけれども、何か御意見がございましたら、よろしく願います。

特になければ、本日の添加物専門調査会のすべて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、よろしく願います。

○角井課長補佐 次回会合につきましては、9月27日(月)の14時から御審議をいただくことを予定しておりますので、よろしく願います。

○今井田座長 よろしく願います。

それでは、以上をもちまして、第88回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。