

食品安全委員会添加物専門調査会

第 34 回 会合 議事録

1 . 日時 平成 18 年 7 月 14 日 (金) 10:00 ~ 11:27

2 . 場所 食品安全委員会中会議室

3 . 議事

(1) リン酸一水素マグネシウムに係る食品健康影響評価について

(2) 香料 イソブタナールに係る食品健康影響評価について

(3) 香料 2 - メチルブタノールに係る食品健康影響評価について

(4) その他

4 . 出席者

(専門委員)

福島座長、今井田専門委員、久保田専門委員、中島専門委員、林専門委員、
山添専門委員、吉池専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員、長尾委員、野村委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、一色事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、
丈達課長補佐

5 . 配布資料

資料 1 - 1 添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」(案)

資料 1 - 2 追加関連論文 (リン酸一水素マグネシウム) その 2

資料 2 添加物評価書「イソブタナール」(案)

資料 3 - 1 2 - メチルブタノールの概要及び添付資料

資料 3 - 2 添加物評価書「2 - メチルブタノール」(案)

6 . 議事内容

福島座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから、第 34 回「食品安全委員会
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にもかかわらず、御出席いただきまして、ありがとうございます。

本日は急に御都合が悪くなられた先生が多うございまして、7名の専門委員が御出席の予定です。

欠席の先生を申し上げますと、石塚先生、井上先生、江馬先生、大野先生、西川先生、三森先生です。

吉池先生は少し遅れて来られるということでもあります。

今井田先生は11時15分が20分ごろ、やむを得ず退席されるということもございます。食品安全委員会から委員の先生方にも御出席していただいております。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に「食品安全委員会添加物専門調査会（第34回会合）議事次第」というものがございますので、御覧ください。議題に入ります前に、事務局より資料の確認をしていただきます。お願いいたします。

丈達課長補佐 それでは、まず資料の確認をさせていただく前に、先般、委員の改選がございましたので、その御報告を先にさせていただきます。

7月1日付けで食品安全委員会委員の改選がございまして、寺田雅昭委員、見上彪委員、小泉直子委員、本間清一委員が再任されました。

また、長尾拓委員、野村一正委員、畑江敬子委員が新しく委員に就任されました。

委員長は寺田委員が、委員長代理は見上委員がなされることになっております。以上、御報告を申し上げます。

続きまして、資料の確認をさせていただきたいと思っております。お手元の資料を御覧いただきたいと思っております。

議事次第、座席表に続きまして、資料1-1は「添加物評価書『リン酸一水素マグネシウム』（案）」、資料1-2は「追加関連論文（リン酸一水素マグネシウム）その2」、資料2は「添加物評価書『イソブタナール』（案）」、資料3-1は「2-メチルブタノールの概要及び添付資料」、資料3-2は「添加物評価書『2-メチルブタノール』（案）」でございます。

なお、資料1-2及び資料3-1の添付資料につきましては、資料の量の関係などから傍聴の方々にはお配りしておりません。公表資料につきましては、調査会終了後、事務局で閲覧できるようになっておりますので、必要な方は事務局までお申し出いただければと思っております。

資料の不足等ございませんでしょうか。

福島座長 よろしいでしょうか。それでは、これから議題に入りたいと思っております。

長尾先生、野村先生、これからよろしくお願いいたします。

本日は出席していただいている先生の数が非常に少ないということで、3つの案件がありますが、順序を変えまして、最初に議題の3をしたいと思っております。その後、議題の2、議題の1と逆の方から審議していただきたいと思いますのですが、よろしいでしょうか。

それでは、議題の3に入らせていただきます。「香料 2-メチルブタノールに係る食品健康影響評価について」でございます。

事務局から説明をお願いいたします。

丈達課長補佐 資料の説明に入ります前に御報告申し上げます。提出されました資料に林先生がデータ作成のアレンジに関与されました資料が含まれております。

福島座長 いつもですと、林先生は退室ということになります。林先生の御意見は必要だと思いますので、関係部分について、求めがある場合のみ発言していただくということで、このまま御出席していただき、他の部分については発言もいただくということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

いつもの場合ですと、遺伝毒性に関しまして参考人をお呼びするということになっております。冒頭ですが、本日は参考人の都合がどうしてもつきませんでした。この審議に関しましては、資料については後で事務局から説明をしていただきますが、遺伝毒性そのことについては次回、参考人をお呼びして議論をしたいということにいたします。その点、御了解いただきたいと思います。

それでは、資料3 - 2について、お願いします。

丈達課長補佐 お手元の資料3 - 1、3 - 2でございます。

まず資料3 - 1につきましては、厚生労働省が申請資料ということでおまとめになったものでございます。この申請資料を参考にしながら評価書案をつくりましたものが資料3 - 2になります。説明の方は資料3 - 2の方で行わせていただきたいと思います。

資料3 - 2の2ページをお開けいただきたいと思います。

まず「1.はじめに」です。2 - メチルプタノールはフルーツ様またはワイン様の香気を有し果実等の食品に天然に含まれている成分でございます。欧米では焼き菓子、清涼飲料、キャンディー、インスタントコーヒーなど、さまざまな加工食品において香りを再現するために添加されているということでございます。

「2.背景等」です。これはいつものものですが、厚生労働省が平成14年7月の薬食審におきまして、1つ目は、JECFAで国際的に安全性評価が終了して、一定の範囲内で安全性が確認されているということ。

2つ目は、米国及び欧州連合の方で使用が広く認められていて、国際的に必要性が高いと考えられる。これらの条件を満たした食品添加物については企業等からの指定要請を待つことなく国が主体的に指定に向けた検討を開始するという方針が示されております。

この方針に基づきまして、今般この2 - メチルプタノールについての評価資料がまとまったということで、食品安全委員会に依頼されたという経緯でございます。

なお、この香料につきましては資料のまとめ方でございますが、これは通常の添加物と違いまして、香料ということになりますので「国際的に汎用されている香料の安全性評価方法について」という過去に厚生労働省が示した評価方針に基づいて資料の整理が行われているというものでございます。

「3.名称等」です。2 - メチルプタノールということで構造式はここに記載のとおりでございます。その他、化学式、分子量等はここに記載のとおりとなっております。

「４．安全性」に入ります。

「（１）遺伝毒性」です。細菌を用いました復帰突然変異試験、最高用量 5,000 µg/plate におきまして、S9mix の有無にかかわらず、結果としては陰性であったというものであります。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いました染色体異常試験が実施されております。この結果についても陰性であったということでございます。

３つ目ですが、雄マウスを用いました *in vivo* の小核試験が実施されておりました、この結果につきましても陰性だったという結果でございます。

この３つの試験の結果をもとに総合的に判断がなされておりました、本物質は生体にとって遺伝毒性はないと考えられるという結論が出されております。

３ページ目の上の「（２）反復投与毒性」です。これはラットを用いました強制経口投与によります 90 日間反復投与毒性試験が実施されております。

投与群ですが、0、30、100、300、1,000 mg/kg 体重/日の投与群が設定されて行われております。

その結果ですが、一般状態の変化におきましては、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の全例で流涎が投与期間中継続的に認められ、臨床検査では 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄でヘモグロビン量の増加と LDH の低下、300 mg/kg 体重/日投与群以上の雌で AST の上昇、眼科学的検査におきましては 300 mg/kg 体重/日投与群の雌に 1 例、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌の 2 例におきまして、眼底の光反射亢進、病理学的検査では 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で心臓の相対重量の増加がそれぞれ認められたという結果が出ております。

厚生労働省の御判断ですが、これらの変化のうち、流涎以外はいずれも毒性学的意義が乏しいか明らかでないものがあったということで、1,000 mg/kg 体重/日投与群で認められました流涎を毒性影響として考え、それ以外は毒性としては取らなかったということになると思いますが、本試験における NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と判断したということでございます。

これに関しまして、後ほど論点として御議論いただきたいと考えておりますのは、お手元に黄色のファイルで、タイトルが「２ - メチルブタノール添付資料」となっているものの 6 番の耳のところをお開けいただきたいと思っております。

この 6 番の試験につきましては、今、御説明したこの 90 日の反復投与毒性試験を実施された財団法人食品農医薬品安全性評価センターの報告書が添付されております。

この報告書の最終的な結論の部分ですが、18 ページを御覧いただきたいと思っております。

18 ページの「考察及び結論」で、今、御説明したことを少し詳しくに考察されております。

例えば第 1 パラグラフのところを見ていただきますと、1,000 mg/kg の投与群で流涎が認められたということが記載されてございますし、その次のパラグラフにおきましては、臨床検査の結果のところのコメントがございまして、1,000 mg/kg の雄でヘモグロビン量の有

意な増加が認められたということ。そうだけれども、他の血液学パラメーターの変化は認められていないことであるとか、骨髄、脾臓などのところの病理学的な検査での異常が認められなかったことから、これは毒性学的意義の明らかでない変化であったという判断がなされているということ。

その次の下のところですが、300 及び 1,000 mg/kg 投与群の雌で AST の有意な上昇が認められているのですが、他の酵素系パラメーターの変化は伴っていないというようなことが記載されております。

それから、他の臓器の病理学的な異常がなかったということを考え合わせて、毒性学的意義が明らかでない変化であったというコメントになっております。

その下のパラグラフですが、眼の検査において 300 mg/kg 以上の投与群の雌の 1~2 例で眼底の光反射亢進が認められておりますが、これも毒性学的な意義の明らかでない変化だったというコメントになっております。

ずっと最後のところまで行っていただきまして、一番最後の行の「以上のことから」ということで、本試験における NOAEL は 100 mg/kg/日だという推察がされております。

これを追加で御説明させていただきましては、このつながりがかなりわからなくて、一応この報告書をつくられたところに確認させていただいたところ、先ほど説明させていただいた変化は毒性学的な意義が明らかでなかったということ、その判断が非常に難しかったということ。それから、完全にその毒性学的な意義を否定できるものでもなかった、300 mg/kg のところも含めて毒性影響としてとらえられて、その結果として NOAEL を 100 mg/kg/日としたという考え方だったという御報告をいただきました。

したがいまして、実際に試験された方はこういう考え方で報告書をまとめられておりますが、厚生労働省からいただいております資料 3 - 1 においては、結局 1,000 mg/kg 投与群で認められた流涎以外は毒性とは見ないという御判断をされて、ここでは NOAEL を 300 mg/kg 体重/日とされているということです。今まではあまりこのように実験者と最終的な評価を行ったところの判断が違ったような形で出てくることはまれなものですから、今回このような状況になっていることの御報告をさせていただきたいと思っております。

長くなりましたが、この部分につきましては以上でございまして、ここについては最終的にはこの調査会での評価をいただければと考えております。

続きまして「(3) 発がん性」です。IARC 等では、発がん性の評価はなされていないということでありまして。

「(4) その他」です。内分泌かく乱性を疑わせるような報告はなかったということでございます。

「5. 摂取量の推定」です。本物質の年間使用量の全量を人口の 10% が消費していると仮定する JECFA の PCTT 法による推計ですが、1995 年の年間使用調査に基づきます欧州におけ 1 人 1 日当たりの摂取推定量は 331 µg となります。

正確には認められた後の追跡調査による確認が必要と考えられるのですが、既に許可さ

れている香料物質の摂取量が我が国と欧米とはほとんど差がない、要は同程度という情報があることから考えまして、将来の我が国での本物質の推定摂取量は、欧州と同程度の 331 µg 程度になるのではないかと想定をさせていただいております。

なお、本物質はもともと食品中の成分として存在するという報告はございますが、その具体的な摂取量についての報告はされておらず、見つけることはできませんでした。

「6.安全マージンの算出」です。90日間の反復投与毒性試験は、先ほど、一応 NOAEL は 300 mg/kg 体重/日ということでございましたので、この 300 mg/kg 体重/日を基に計算させていただいておりますが、300 mg/kg 体重/日としまして、それから想定される推定摂取量、先ほどの 331µg を日本人の平均体重 50 kg で割って算出される体重当たりの推定摂取量が 0.00662 となりますが、これと比較しますと安全マージンが 45,317 という数字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」です。本物質は生体成分と同一物質に代謝されるということでございまして、最終的には二酸化炭素と水に代謝されて、尿中及び呼気中に比較的速やかに排出されるということで、構造クラスは I に分類されているということであります。

「8. JECFA における評価」です。JECFA は 2003 年に他の物質も含めて評価をしております、アルデヒド、アルコールとかのグループです。

4 ページ目に、同じくそのクラス I に分類されているということでございまして、JECFA の行っている推定摂取量は 35µg/ヒト/日ということでございまして、これはクラス I の摂取許容値 1,800 µg/ヒト/日を下回るということから、香料としての安全性の懸念はないという評価を出しております。

「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」です。厚労省が出されている評価方法に基づいて評価しますと、ここに記載のとおりでございまして、まず生体内において遺伝毒性はないと考えられるということ。それから、クラス I に分類されまして、安全マージンが 90 日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 を大幅に上回っております、なおかつ想定される摂取量はクラス I の摂取許容値を超えていないということでございます。

これにつきましては、説明は以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、いつものように「1.はじめに」からずっと下の方まで審議していきたいと思っております。

まず初めに、2 ページの「1.はじめに」「2.背景等」。このところで御質問はございますか。この物質はフルーツ様またはワイン様の香気を有し果実等の食品に天然に含まれている成分であるそうであります。よろしいでしょうか。

次の「3.名称等」はいかがでしょうか。間違いがございませうか。どうぞ。

中島専門委員 分子量なのですが、御確認いただいているのかもしれないのですが、こ

ここでは 88.15 とありますが、資料 3 の 7 ページで、分子量が 88.17 となっているのですが、どちらか確認していただければと思いますので、お願いいたします。

丈達課長補佐 再度確認させていただきます。

福島座長 お願いします。あとはよろしいですか。

次に「4. 安全性」に入ります。

まず「(1) 遺伝毒性」ですが、これは先ほど冒頭で申し上げましたように、本日、どうしても参考人の先生の出席がかないませんでした。したがって、ここについては次回審議ということにしたいと思います。

ただ、私の方から 1 つ、事務局への確認なのですが、ここには Ames テストと染色体異常試験、小核試験の 3 つが行われておりますが、ほかにこれ以外の追加データというのはいないのですか。

丈達課長補佐 厚生労働省の方からいただいているデータはこれだけだったのですが、後でまた追加的な情報をいただきまして、これ以外に関連するかもしれない情報をいただいたものですから、それにつきましては別途、後日、先生方に見ていただきまして、ここに入れるべき情報なのかどうかということも含めて御判断いただきたいなと思っておりますので、次回ここを御評価いただくまでに再度整理をさせていただきたいと考えております。

福島座長 そのデータに、林先生は絡んでいますか。

丈達課長補佐 それは絡んでいないと思います。

福島座長 林先生、今の追加データを入れるかどうかについて、御意見はありますか。

林専門委員 追加データを加えることは別に問題ないと思います。今ここに提出されているのは日本で最近行った GLP 試験ですので、データ自身の信頼度は高いと思いますが、追加することは特に問題はないと思います。

丈達課長補佐 ちょっとまだ準備ができていないものですから。

福島座長 いいですが、その追加データに林先生が絡んでいると、私も聞けないものですかね。

丈達課長補佐 それは絡んでいません。

福島座長 絡んでいないということを確認して、林先生のコメントを求めたということです。

データとして追加することについては、やぶさかでないということですね。

林専門委員 私の名前は載っておりません。特にデータを追加することは問題ないと思います。1 つはミューテーションリサーチですので、それなりの評価をされていると思います。

福島座長 2 つあるのですか。

林専門委員 今いただいたのは 2 つあります。1 つがそのミューテーションリサーチで、もう一つがこれはドイツ語の論文ですね。

事務局から情報をいただいたのですが、著者が同じで、片方がドイツ語、片方が英語になっているものでして、内容的には中のデータはまだ見ていませんが、試験の種類は少なくとも同じです。だから、これは恐らく1つのものではないかと思います。

福島座長 いずれにしても、それを追加して、次回審議するという事でよろしいですね。

林専門委員 はい。それで結構です。

福島座長 余談ですけども、これはいつも寺田先生が言っています、ダブルパブリケーションということになりますね。

それはいつの話ですか。

林専門委員 このミュレーションリサーチの方が2002年です。だから、そんなに古いものではないです。ドイツ語の方は2001年です。

福島座長 よろしいですか。そのほかにないようでしたら、ここは次回審議ということで、次に3ページの「(2) 反復投与毒性」に入ります。このことについて、御意見をいただきたいと思います。

先ほど、事務局の方からNOAELの取り方について、厚生労働省の方では300 mg/kg 体重/日としているが、試験機関の方のレポートによるとNOAELは100 mg/kg 体重/日になっているということだそうです。その議論は後ですとしまして、内容的にこれでいいかということをも確認をお願いしたいと思います。

字句の訂正で、ここは直した方がいいのではないかとか、そういうのがありましたらお願いしたいと思います。今日は毒性の先生が何人か休まれておりますが、林先生は遺伝毒性ということで、唯一の今井田先生。

今井田先生 一番の問題は、先ほど事務局から詳しく説明していただいたのですが、300 mg/kg 体重以上の雌でASTが上昇していて、それをどう考えるかということになると思うのですが、先ほど説明していただいたオリジナルのデータを見ますと、添付資料の6の文献の後ろの方に、ページ数が横向きになっていますが、35ページでテーブル6というのがございます。

そこに実際のデータが出ておりまして、それを見ますとASTのところの下段の雌で確かに300、1,000で有意差が付いております。これはよく見ますと対照群が溶媒だと思うのですが、コーンオイルの54という値に対して71、74という値で有意差が付いているのですが、一番最後の群がディスティレートウォーターをやっているのですが、それは67というそんなに低くない値で、もしこれと比較すれば有意差は消えるかなという感じの値です。これは当然、比較はコーンオイルとしなければなりませんので、有意差は付くと思うのですが、いずれにしろ、あまり強い有意差ではないということが言えると思います。

ただ、このASTの上昇は、例えば肝障害、心臓、腎臓ですとか、そういう障害が起こったときに逸脱酵素として血中に上がってくるものですので、あまり簡単に扱わない方がいいかなという感じはいたします。

確かに詳しい説明がありましたが、ここの文章のところにも、ASTの上昇はあったけれども、ほかのALTに伴う要素がない点、病理学的、組織学的に変化がなかった点等を書いて、毒性学的な意味が乏しいという解釈をしたという言葉を残した方がいいような感じが私はいたします。

この点に関しては、三森先生や西川先生から、何かコメントはないですか。

丈達課長補佐 三森先生からはいただいているのですが、西川先生からは、ここの部分について、100か300のどちらにするかというところについて、どちらかと言えば100の方が妥当かもしれませんという言い方ではコメントをいただいているのですが、更に詳細にどちらをどう判断すべきか、というような情報は今回はいただいているものから、先生がどうお考えになったかという詳しいことはわからない状況でございます。

福島座長 今井田先生、そのほかにありますか。

今井田専門委員 NOAELの判定のことは後にしまして、あとは心臓の相対重量のこの記載がありますが、そこのところで「病理学的検査では」とあって「心臓の相対重量の増加がそれぞれ認められた」ということですが、「病理学的検査では」という言葉はここで必要でしょうか。なくてもいいと思うんです。1,000 mg/kg 体重/日の雌で心臓の相対重量が増加したという記載だけでいいような気がします、いかがでしょうか。

福島座長 わかりました。これは心臓の相対重量の増加があったら、心筋細胞の肥大とかいうのはあるのですか。相対だからあまりないでしょうね。

今井田専門委員 なかったということです。

福島座長 そのほかにここで御意見はございますか。

私は今の追加ですが、この眼底の光反射亢進が300 mgで1例、1,000 mgで2例と出てきているということですね。どうも眼底そのものには変化がないようですが、もう少し中枢性の方の何かがあるのかなという気がして、こういう亢進が起こっているなという気もいたします。

300にするのか100にするのか、これはそれぞれの見解があるところなのですが、今井田先生からいただいたASTの上昇の解釈、心臓の相対重量の1,000 mgのところの解釈、眼底の光反射亢進での解釈を、毒性の先生が見えたときにもう一度しっかりディスカッションしたいと思うのですが、その点について御意見をいただけたらと思います。

とにかく試験機関では100 mgとしていて、厚生労働省では300 mgとしているところなんです。それによりまして、安全マージンが相当変わってくるということなんです。

御意見がないようでしたら、ここのところについて、また再審議という形にしたいと思います。よろしいですか。

それでは、次に行きます。どうぞ。

山添専門委員 この流涎の問題なのですが、流涎を今、先生がおっしゃっている中枢の作用とするのか、胃の方の反射的なものから上がってきて、それによってこういうよだれが出てきたのか、その辺のことはどうなのかということは今度のときに、メカニズム的な

考察も少し加えていただけますか。

福島座長 そうですね。実際にそれが試験機関でどこまでされているかわからないですが、眼底の光反射亢進ということもありますので、この流涎との関係も事務局は検討をお願いいたします。

丈達課長補佐 はい。

福島座長 よろしいですか。どうぞ。

久保田専門委員 こういう試験のときに、例えば物質によって何 mg という非常に大きな数字で投与しているのですが、素人の質問で申し訳ないのですが、こういう試験のときの数字はどのように決めるものなのでしょうか。

福島座長 これは私の推測ですが、まず LD₅₀ を参考にして、それから恐らく 4 週間の強制経口投与試験を予備試験としてやっていると思います。その結果、そこでの MTD を取りまして、最高 1,000 にしたと思います。一般的にはそういう手法を取ります。

久保田専門委員 これはその物質に関係なく、ある程度添加物としては全部そのような感じですか。

福島座長 毒性のガイドラインにのっているということでもあります。

久保田専門委員 ありがとうございます。

福島座長 「(3) 発がん性」の試験は評価されていないということでもあります。

今井田専門委員 1 点なのですが、評価はされていないでいいと思うのですが、これはほかの機関が評価していないということを書いているだけなので、例えばこれは実際にはデータそのものがないわけですね。だから、その発がん性を示唆するデータがないということを書いて、ここでもちゃんとデータは見つけていないとして、国際機関でも評価されていないと持っていた方がクリアーだと思うのですが、いかがでしょうか。

福島座長 発がん性試験のデータはなく、何々では発がん性の評価はされていないということですね。今まではこの記載はどうなっていましたか。

丈達課長補佐 今まではこういう形で書かせていただいていたいました。直します。

福島座長 その方がクリアーです。これぐらいは整合性は別にいいんですね。では、そういうふうにしましょう。

「(4) その他」では確かに内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。

「5. 摂取量の推定」はいかがでしょうか。どうぞ。

吉池専門委員 内容的には問題ないと思いますが、表現上、最後の文章で「なお本物質はもともと食品中の成分として存在する」というのは、もう既知のことだと思うので、「との報告はある」というのは削っていいかと思います。「存在するがその摂取量についての報告はない」とした方が表現としてはすっきりすると思います。

福島座長 成分として存在するが、その摂取量の報告はないということですか。

吉池専門委員 「摂取量の」あるいは「摂取量についての報告はない」とした方がいいと思います。

福島座長 事務局、よろしいですか。

丈達課長補佐 はい。

福島座長 ほかにこの摂取量の推定のところはよろしいでしょうか。

次は「6. 安全マージンの算出」であります。ここは先ほどの議論で NOAEL が変わることによって安全マージンが変わってきます。そのことだけでしょうか。よろしいですね。

「7. 構造クラスに基づく評価」でございます。この物質は、CO₂ と水に代謝されるということで、構造クラス I に分類されるということでもあります。

山添先生、この代謝は速いのですか。この CO₂ と水になるにも速いのですか。

山添専門委員 恐らくこれは推定でしかないのですが、一部は肝臓のところでカルボン酸系にまで行って、いわゆる生体のカルボン酸、C2 ユニット経路から短くなっていく経路で行くのと、恐らく呼吸で肺からも一部は出ていくと思いますので、体内の存在時間は短いだろうと思います。

福島座長 よろしいですか。

それでは「8. JECFA における評価」でございます。ここではいかがでしょうか。

私から事務局にお聞きしますが、JECFA の推定摂取量 35 µg/ヒトとなっていますね。これはどこから出ているのですか。先ほど、摂取量の推定というところで、欧州は PCTT 法による云々ということによると推定摂取量は 331 µg ということで、ワンオーダー違うんですが。

丈達課長補佐 これは JECFA がその評価をしたときに、その時点でわかっていた使用量が、今回我々が使った数字とは違うものを使っていたということになるかと思います。

福島座長 JECFA のものは 2004 年、先ほどのは 2005 年入手ですか。いずれにしましても、クラス I の 1,800 µg を下回るということについては間違いはないと思います。

また一度、そここのところを調べておいていただけませんか。

丈達課長補佐 確認をさせていただきます。

福島座長 お願いいたします。ほかに御質問はございますか。

ないようでしたら「9. 『国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法』に基づく評価」です。ここのところも安全マージンが先ほどの NOAEL の取り方によりまして変わってきますが、全体の記載としてはこれでいいかどうかということでございます。それによって安全マージンの取り方が変わるかもわかりません。45,317 を取るとするとこうなるということでもあります。また、これも次回の議論にしたいと思います。

全体を通しまして、更に追加の御意見はございますか。ないようでしたら、遺伝毒性のところは参考人の先生に来ていただいて、きちんと評価をしていただくということになります。

もう一つは、反復投与毒性の NOAEL を幾つにするかということところです。大きな点はその 2 点でございます。

あと細かい点が少しございますが、その 2 点について、次回再審議ということにしたい

と思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

福島座長 ありがとうございます。

それでは、この2 - メチルブタノールに係る食品健康影響評価につきましては、本日の宿題が出ました。更に必要とされる追加情報が得られた段階で再度審議することといたします。よろしく願いいたします。

事務局から今後の進め方について、説明をお願いいたします。

丈達課長補佐 できるだけ間を置かずに資料を準備して、再度御審議いただけるようにしたいと思います。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、次に議題2に入りたいと思います。「香料 イソブタノールに係る食品健康影響評価について」でございます。

事務局から説明をお願いいたします。

丈達課長補佐 それでは、お手元の資料2を御覧いただきたいと思います。イソブタノールにつきましては、前回の調査会で1度、御審議をしていただきました。

審議自体は3ページの遺伝毒性のところまでを御審議いただきました。それ以降は資料の説明はさせていただいているのですが、審議には時間の関係で入れなかったという状況でございます。

前回、遺伝毒性につきましては、林先生の方から事務局案に手を入れていただきまして、林先生の手を入れていただいたもので御審議をしていただきました。

結果としましては、再度整理をし直すということでしたので、今般再度、林先生の方から更に修正した案をいただきましたので、先生方のお手元には真っ赤になっている部分があると思うのですが、これはすべて前回の案を今回の林先生の最新の案に置き換えたものということで、赤字で修正させていただいております。そこを簡単に御説明させていただきたいと思います。

2ページ目の下段のところです。細菌を用いる復帰突然変異試験であります。標準的な試験を始め、多くの試験が行われております。その結果はS9mixの有無にかかわらず陰性であると考えられるということです。

マウスリンパ腫培養細胞を用いたTK突然変異試験で陽性であった。ただし、代謝活性の存在下での試験はされていないということでもあります。チャイニーズ・ハムスターの卵巣細胞を用いました染色体異常試験におきましては、-S9mixで陽性であったが、代謝活性化系を導入することによって活性は低下し、疑陽性または陰性となった。

3ページの上の方です。*in vivo*試験系のデータですが、雄マウスの骨髄を用いた染色体異常試験で陽性との報告がございますが、毒性が強くなる最高用量のみの反応であったということでもあります。

一方、毒性が発現する用量まで試験されました雄マウス及び雄ラットを用いました小核

試験の結果は陰性でありまして、骨髄における染色体異常誘発性は再現できなかったという内容になっています。

その他ですが、チャイニーズ・ハムスター卵巣由来細胞を用いました姉妹染色分体交換試験では、S9mixの有無にかかわらず陽性でありましたが、ヒトリンパ球を用いました試験においては陰性であった。また、ショウジョウバエ伴性劣性試験では陰性であったというものがございました。

なお、OECDによります高生産物質スクリーニング用データセットのための初期評価報告のドラフトにおきましては、本物質で実施された大多数の *in vitro* バクテリア変異原性試験は陰性であるが、代謝活性化系非存在下ではバクテリアに変異原性を示し、動物の培養細胞を用いた *in vitro* 試験の幾つかで変異原性及び遺伝毒性を示し、4つの *in vivo* 遺伝毒性試験のうち3つが陰性であったと記述しているということでもあります。

トータルの評価の部分ですが、上記のように多くの試験がなされているが、明確な変異原性はマウスリンフォーマ TK 試験と、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験でのみ認められている。細菌を用いる復帰突然変異試験が陰性であることを考え合わせると、マウスリンフォーマ TK 試験の陽性結果は染色体異常誘発性に基づくものと考えられる。

染色体異常誘発性に関しては、マウス骨髄を用いる染色体異常試験においては毒性の見られる最高用量においてのみ陽性であったが、最大耐量まで試験したマウス及びラット骨髄小核試験では陰性であった。

なお、がん原性試験の結果が陰性であることも考え合わせると、イソブタナールには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。特に香料として用いられるような低用量域においては問題ないものとする、という最終的な修文をいただきました。

前回は、その後も御説明させていただいているのですが「(3)発がん性」を見ていただきますと、先生方のペーパーでは青色に修正をさせていただいております。

これは事務局でもう一度よく文章を見直しましたところ、前回お配りした文章がわかりづらい文章になっておりました。発がん性の欄でありますので、発がん性に絞って記載内容を精査させていただいて、わかりやすくさせていただきました。これはとりあえず事務局が修正をさせていただいたということでもありますので、ここについてもまた御議論いただければと考えております。

簡単ですけども、以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、これから審議に入りたいと思います。前回までは、先ほどの遺伝毒性のところまで終わりました。その遺伝毒性で宿題が残りまして、今回、林先生に徹底的に直していただいたということでございます。

したがいまして、まずこの遺伝毒性のことについて、もう一度審議をしたいと思います。御意見をいただきたいと思いますが、林先生に御意見をいただく前に、ほかに先生方から御質問はございますか。

林先生、私自身ちょっと確認したいのですが、ラットを用いた小核試験で3ページの上から5行目に、「(…腹腔内注射、24時間間隔3回投与)結果は陰性であり、骨髄における染色体異常誘発は再現できなかった」と書いてありますね。これはその前の1行目の「骨髄を用いた染色体異常試験(最高用量 1,750 mg/kg 体重、コーンオイル溶液、腹腔内注射、1回投与)で陽性との報告があるが、毒性が強く出る最高用量のみでの反応であった」というのを受けているんですね。

再現できなかったという意味は、小核試験で陰性だったから、ここは再現できなかったという解釈なのか、ここでもやはり小核試験と同時にもう一つ、この実験系の骨髄系を取って染色体異常誘発性を調べてあるという意味なんですか。

林専門委員 これは小核試験で陰性であったということで、要するにその小核試験というのは何をみているかということ、染色体異常誘発性を見るための試験であるということで、ここでの陽性結果というのは直接骨髄の染色体、分裂中期像を分析したものではないのですが、内容的にはこういう表現ができるかと思います。

福島座長 小核試験の結果を受けて、この表現になったということですね。

林専門委員 はい。

福島座長 わかりました。

もう一つ、真っ赤なところの下から4行目です。「試験したマウス及びラットの骨髄小核試験では陰性であった」ということなんですが、このラットは記載がどこに行くものですか。

林専門委員 このラットは今のページの上から5行目です。「及び F344/N 雄ラットを用いた小核試験」では陰性であり、というところです。

福島座長 マウス及びですね。わかりました。見落としました。

ほかの先生方はいかがでしょう。ここでも、前回の記載では、井上先生の方から字句の訂正、「総合的に」というのを削除したらどうでしょうかとか、いろいろな意見をいただきました。

そういう前回の審議に基づいて、林先生にこのように直していただいたということでございます。そうですね。

林専門委員 そのとおりです。特に Ames 試験などが前回のドラフトではいろんなところに分散していたのですが、それを1か所にまとめるとか、前回の皆さんの御意見を基にして、もう少しストーリー性を持たせたような統一的な書き方に修文させていただきました。

福島座長 ほかによろしいでしょうか。林先生、更にコメントをお願いしたいと思います。

林専門委員 このものは Ames 試験だけで多くの試験がされていて、中にはその論文として陽性、疑陽性という表現もあったのですが、それは評価基準がその論文によってかなりばらついていたというようなことも原因していると思います。現在一般的に使わ

れている評価基準に照らし合わせて考え直すと、ほとんど陰性と考えていいと判断しました。

問題となるのはこの MLA、マウスリンフォーマ TK 試験と *in vitro* 染色体異常試験で陽性になっているということで、このもの自身には染色体に異常を引き起こす性質はあるものと考えます。

次に問題になるのは、それが実際に *in vivo* 生体内で発現するかどうかということなのですが、それを見るための試験が 3 ページの上のところに書いてあります。

その中でマウスを用いた骨髄の染色体異常を見る試験なのですが、それで最高用量のみで統計学的に有意な異常の出現というのが認められています。これは単回投与の試験でして、1,750 mg/kg というかなり限界用量に近い量を投与したものです。それと同じ系統の動物、マウス、更にラットも使って、これも最大耐量まで試験された小核試験がございます。

この小核試験の方は 24 時間間隔で 3 回投与をした試験ですので、その最高用量が 1,250 mg/kg 体重/日で、先ほどのものと比べると少し下がっております。しかし、3 回投与するとそれが最大耐量であったということで、とにかくその動物が生きていられるぎりぎりの用量まで試験した結果、小核の誘発が認められなかった。すなわち、先ほどのマウス骨髄で見られた染色体異常誘発性は確認できなかったということが言えると思います。

したがって、先ほど、最高用量だけで陽性が出たというものに関しましても、これは動物が死ぬ直前の毒性が非常に強く出ている部分のみでの反応であったというようなことを考えますと、小核試験の陰性の結果の方が信憑性があるのではないかと思います。

そのほか、陽性の結果が出たものとしては、チャイニーズ・ハムスターの細胞を使った姉妹染色分体交換試験、SCE という試験で報告もあるのですが、同じエンドポイントを見たヒトのリンパ球を使ったものでは陰性と、データが交錯しております。更に姉妹染色分体交換の毒性学的な意義というのが、まだ明確ではないということも考えますと、これをもってヒトの健康影響において有害なものであるというレッテルを張るには問題があるのではないかと考えております。

OECD の方の SIAR と少し表記の仕方は違うのですが、この SIAR の方追加試験のプラリオリティーは低いという評価に最終的にはなっているようなので、この遺伝毒性のところについての問題もそれほど重要には取り扱われてはいないのではないかと思います。最後のところには今、言ったようなことをまとめて書かせていただいたということでございます。

以上です。

福島座長 結論としては一番下の「香料として用いられるような低用量域においては問題ないものとする」。その上の「イソブタナールには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものとする」。それでよろしいわけですね。

林専門委員 はい。それで結構だと思います。

福島座長 御意見はよろしいですか。ありがとうございました。

それでは、次に「(2) 反復投与毒性」に入りたいと思います。そこにSDラットでの強制経口投与の90日間の試験が行われております。非常に短く書いてございますが、今井田先生、どうですか。

今井田専門委員 内容的には全然問題ないと思いますし、200 mg 以上で扁平上皮過形成が腺胃と前胃の境界縁にあったということで、60 mg/kg 体重/日をNOAELにするというのはいいと思うのですが、1点だけ、これは一番最後のところで「NOAELを60 mg/kg 体重/日とする」というところで文献13を引いているのですが、これはその1つ前の上皮過形成が認められたというのを13と引用しておいて、その後はここでの判断ですので、引用箇所を変えた方がいいと思うんです。

福島座長 この文献13ではNOAELを求めていないのですか。

今井田専門委員 文献中にも書いてあります。そうすると、この場合はこれでよろしいですか。

丈達課長補佐 最終的に調査会の御判断を書いていただくということになりますので、今の今井田先生がおっしゃったやり方にさせていただきたいと思います。

福島座長 ほかはよろしいですか。

ないようでしたら「(3) 発がん性」のところに入ります。非常にわかりやすく直していただきました。発がん性は認められなかったということでございます。

ただ、この発がん性の特徴は、普通の経口ではなくて吸入をやっているということなのです。恐らくこれはフレーバーということで吸入をやったのではないかと思われます。文献を見ますとNTPがやっております。1999年ですから比較的新しいです。信頼性は非常にあるという文献だと思います。よろしいですか。

どうぞ。

今井田専門委員 遺伝毒性のところを削除したというのは賛成で、非常にわかりやすくなったと思うのですが、書き方のところで、今、座長から説明があったように、これは吸入暴露ということで、最初のところでイソブタナール0、500、1,000、2,000 ppmを6時間、週1日、105週間なんです、その後のマウスとラットのmg/kg 体重/日の数字は換算値なんです。2,000 ppmを6時間云々吸入暴露なので、この後のマウスとかラットの数字が出ているんですが、これはもし換算値であるならば、後に持ってくるか。

福島座長 それ自体が吸入ですから、換算値が500が0.5とか1,000が1.0になりますね。

今井田専門委員 この数値はどこから来たのですか。オリジナルを見ても出てこないです。

福島座長 オリジナルに出ていますか。

今井田専門委員 出ていないと思います。この暴露のppmの数値だけだと思います。

福島座長 今、気が付きましたけれども、この数値はおかしい。

今井田専門委員 出ていました。エスティメートしています。

福島座長 エスティメートしていても、吸入の場合は、5,000ppm が 0.5 とか 1,000 が 1.0 にはならないはずですよ。私の知識だと、これは立方に直して、1立方当たりどれだけかということに換算して、それから行きますから。

今井田専門委員 引用文献 3 の 20 ページのところの右側の欄の右下のところです。2-Year Studies がありまして、Study Design があります。

ドーズのところは 0、500、1,000、2,000 とあって、その真ん中辺のところは estimated concentration ということで計算した値がここに出てきているようです。1 分間に 260 mL のボリュームを吸って、体重を雄が 350g、雌が 270g として仮計算しているようです。

福島座長 では、私が間違っているのかな。吸入のときの非常にややこしい計算式があるんですよ。私もよく知らないですけどもね。これがこうなっているから、そうなんでしょうね。

今井田専門委員 いずれにしても、これは書き方で言うとうっかりにくいと思いますので、暴露しているのは ppm ドーズを暴露しているわけですので、換算値の後の方に持ってきた方がわかりやすいのではないかと思うのですが、105 週間吸入暴露した、換算値、マウス、ラットとした方がわかりやすいと思います。

福島座長 わかりました。では、それはお願いいたします。

丈達課長補佐 はい。

福島座長 あとはよろしいですか。

それでは、次の「(4) その他」に入ります。内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらないということでありませう。

その下に Fisher 系を用いた 13 週の吸入毒性試験の結果が出ております。要するに生殖系には影響がないというデータでございます。ここで何か御意見はございますか。

今井田先生、どうもありがとうございました。もう少しいていただくとありがたいんですけどもね。

私から発言させていただきますが、ここの Fisher 系の 13 週の吸入毒性試験、B6C3F₁ マウスの 13 週吸入毒性試験。これはいずれも文献を見ますと、前の発がん性試験の予備試験、発がん性試験の用度設定のための試験なんです。

そういうことからすると、ここの記載は生殖毒性のことだけしか入らないんです。当然これは吸入ですから、全身に対する影響は、気道系に何か変化がある可能性があると言っていますね。

私はここの記載はもっと前の先ほどの反復投与毒性の方に持って行って、そして、先ほど文献をちらっと見たのですが、気道に確かに変化があるんですね。ですから、そういう病理学的な変化があることを上に記載して、更にそのほかに生殖系も影響なかったとすべきではないかと思ひます。

もう一つは、なぜここのところに生殖系だけのデータを持ってきたかというのは、ちょ

っとよくわからないところがあります。ですから、私はここを事務局の方をお願いして、もう一度この文献を見ていただいて、その内容をしっかりと検討していただいて、適当な箇所の方に入れ直してもらいたいと思います。

そうすると、13週の吸入毒性試験のNOAELも求めるということになってくると思います。先ほどの発がん性試験の方で換算してありますね。ですから、これもNOAELが求まるんでしょうね。求まるかどうか、また実際にこれは書いてあるかどうか、そこを検討していただけませんか。

丈達課長補佐 はい。

福島座長 よろしいですか。ほかにございますか。

ないようでしたら、次は「5. 摂取量の推定」に行きます。ここはいかがでしょうか。吉池先生。

吉池専門委員 特にございません。

福島座長 ほかの先生方はいいですか。

では、「6. 安全マージンの算出」。ここも今の反復投与毒性のところの解釈によって、また少し変わってくる可能性があると思います。

「7. 構造クラスに基づく評価」。これもよろしいですか。

山添先生、これも最終的に二酸化炭素と水に代謝され、ということでしょうか。

山添専門委員 この化合物は先ほど出てきました化合物と関連しますが、アルコールに行くものとカルボン酸に行くものとありますが、最終的には酸化をされ直して、呼気と肝臓から出ていくと思いますので、この表現でよいかと思います。

福島座長 「8. JECFAにおける評価」でございます。こういうような評価をしているということでございます。

「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」でございます。これもこう記載されておりますが、NOAELの取り方によって数値が変わってくる可能性はあります。よろしいですか。

そうしますと今回のこの審議で、遺伝毒性のところは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えるということで結論が出たと思います。

反復投与毒性のところでは1つだけの実験系、試験系が記載されておりますが、先ほど申し上げました、吸入試験のデータを一度調べていただきまして、こちらの方に入れられるのかどうかということを検討してもらおうということで、その結果次第で次回審議したいと思います。その結果、安全マージンの設定に入りたいと思います。

ほかにこれは何か御意見がございますか。よろしいですか。

事務局は何かありますか。

丈達課長補佐 結構です。

福島座長 そうしましたら、これも継続審議ということにいたします。次回、再度審議したいと思います。

今後の事務局からの進め方について、説明いただけますか。

丈達課長補佐 今、御指摘いただきました試験を精査いたしまして、次回かけられるように準備したいと思います。

福島座長 ありがとうございます。

それでは、あと残っているのは議題1の「1 リン酸－水素マグネシウムに係る食品健康影響評価について」でございますが、今井田先生も退室されまして、残っているのは6人で過半数を割ってしまいました。

したがいまして、残念ですが、今日はこれで閉会としたいと思います。よろしいでしょうか。過半数以下ではどうにもなりません。

事務局の方、今後の進め方で何かございましたら、お願いします。

丈達課長補佐 1点、御報告だけさせていただきます。

第29回、31回、33回で御審議いただきました酢酸 α -トコフェロールにつきましては、昨日の食品安全委員会に御報告いたしまして、昨日から30日のパブリックコメントに入ったことを御報告いたします。

以上でございます。

福島座長 ありがとうございます。あとは先生方から、全般を通じてでも結構ですから、何か御意見をいただけますか。

ないようでしたら、本日の添加物専門調査会の議事を終了いたします。

次回の予定をお願いできますか。

丈達課長補佐 次回は、8月11日金曜日午前10時を予定しております。よろしく願いいたします。

福島座長 8月11日午前10時ということでございます。夏休み、お盆の前ですが、是非御出席をお願いいたします。大学で欠席している学生に言いたいことを出席している者に言っているようなもので申し訳ありません。

それでは、以上をもちまして、第34回「食品安全委員会 添加物専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。