

食品安全委員会添加物専門調査会

第 58 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 5 月 26 日（月） 14:00～16:56

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 2,3-ジメチルピラジンに係る食品健康影響評価について
- (2) 2,5-ジメチルピラジンに係る食品健康影響評価について
- (3) 2,6-ジメチルピラジンに係る食品健康影響評価について
- (4) ソルビン酸カルシウムに係る食品健康影響評価について
- (5) その他

4. 出席者

(専門委員)

福島座長、井上専門委員、今井田専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、
久保田専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、中島専門委員、林専門委員、
三森専門委員、山添専門委員、吉池専門委員

(参考人)

森田参考人

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、野村委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、蛭田課長補佐、大竹係長

5. 配布資料

資料 1 添加物評価書「2,3-ジメチルピラジン」（案）

資料 2 - 1 2,5-ジメチルピラジンの概要

- 資料 2 - 2 添加物評価書「2,5-ジメチルピラジン」(案)
- 資料 3 - 1 2,6-ジメチルピラジンの概要
- 資料 3 - 2 添加物評価書「2,6-ジメチルピラジン」(案)
- 資料 4 - 1 ソルビン酸カルシウム 指定のための検討報告書
- 資料 4 - 2 添加物評価書「ソルビン酸カルシウム」(案)
- 資料 4 - 3 追加関連論文(ソルビン酸カルシウム)
- 資料 5 亜塩素酸水のパブリックコメントへの対応について
- 参考資料 ソルビン酸カルシウムの試験データ一覧

6. 議事内容

○福島座長 定刻となりましたので、ただいまから、第 58 回「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。

もうじき吉池専門委員がお見えになると思いますが、本日は、予定では 13 名の専門委員に御出席いただくこととなります。

専門参考人として、独立行政法人国立健康・栄養研究所の森田明美先生に御出席いただいております。よろしく申し上げます。

○森田参考人 よろしくお願いいいたします。

○福島座長 石塚専門委員は、御都合により御欠席との連絡をいただいております。

後で見える吉池専門委員は 4 時ごろに、中島専門委員は 4 時半ごろに退室されるということでございます。

食品安全委員会からも、委員の先生方に御出席を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 58 回会合)議事次第」がございますので、御覧ください。

まず、事務局から資料の確認をお願いできますか。

○蛭田課長補佐 それでは、資料の確認に入らせていただきます。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料 1 は「添加物評価書『2,3-ジメチルピラジン』(案)」。

資料 2 - 1 は「2,5-ジメチルピラジンの概要」。

資料 2 - 2 は「添加物評価書『2,5-ジメチルピラジン』(案)」。

資料 3 - 1 は「2,6-ジメチルピラジンの概要」。

資料 3 - 2 は「添加物評価書『2,6-ジメチルピラジン』(案)」。

資料４－１は「ソルビン酸カルシウム 指定のための検討報告書」。

資料４－２は「添加物評価書『ソルビン酸カルシウム』（案）」。

資料４－３は「追加関連論文（ソルビン酸カルシウム）」。

参考資料は「ソルビン酸カルシウムの試験データ一覧」。

資料５は「亜塩素酸水のパブリックコメントへの対応について」でございます。

なお、資料２－１、３－１、４－１及び４－３の添付資料につきましては、大部になりますこと等から、傍聴の方々にはお配りしておりません。公表資料につきましては、調査会終了後、事務局で閲覧できるようになっております。必要な方は、この会議終了後に、事務局までお申し出いただければと思います。

不足の資料等ございますでしょうか。

○福島座長 よろしいですか。

それでは、議題（１）からスタートすることになりますが、その前に、議題（５）を見てもらいたいと思います。その他の事項をまず確認したいと思いますので、事務局、説明をお願いできますか。

○蛭田課長補佐 その他の事項のうち、資料５に関する内容について、事前の御審議いただければと思います。

亜塩素酸水につきましては、第５２回、第５３回及び第５５回添加物専門調査会において御審議をいただいております。添加物の評価書（案）をとりまとめていただいております。

この評価書（案）を本年３月に食品安全委員会へ報告いたしまして、３０日間の国民からの意見の募集の手続を行ったところでございます。そうしましたところ、２通の御意見をいただいております。そのうちの１通につきましては、本日御説明させていただき、今後の取り扱いについて、添加物専門調査会としての御意見をいただきたいと考えております。

まず、資料５の「２．パブリックコメントの概要」を御覧いただければと思います。

この内容を要すれば、亜塩素酸水は、食塩を原材料として、電気分解をして製造するとされております。そういたしますと、食塩に含まれております臭化物が臭素酸になるという御指摘でございます。

したがいまして、本亜塩素酸水の評価に当たっては、臭素酸がどの程度含有するのか実態を調査するべきという御意見でございます。

３．は、この御指摘に関する基本的な考え方でございます。

今回、御指摘により新たに判明いたしました内容でございますが、本品の評価に影響を及ぼす可能性がございます。まずは、臭素酸が含有されるのか、どの程度なのか、実態を

十分調査した上で、その規格基準の設定の可否について慎重に検討する必要があると考えているところでございます。

その上で、今後の取扱いでございますが、2ページを御覧ください。大きく2通りの選択肢を記載しております。

詳細は再度御説明いたしますが、(案1)は、評価依頼に当たって提出された資料に基づく評価は終了していることから、これまで提出された資料に基づく評価結果を一旦通知するという対応案でございます。

今回の御指摘でございますが、厚生労働省からの評価依頼時には全く想定されていなかったものでございまして、一度これまでの評価を確定して、不純物の臭素酸の問題を再度厚生労働省に慎重に御検討いただくという考え方でございます。

通知の仕方も2通り提案しております。

a)は、現時点での情報から、ADIを設定できるという判断ができるのであれば、ADIを設定した上で付帯事項を付ける形の対応案でございます。

b)は、不純物たる臭素酸の評価ができないということで、評価を行うことは困難という記載で返答する対応案でございます。

ただし、a)とb)のいずれも臭素酸の残留が事実ということであれば、大きな問題になりますことから、亜塩素酸水の新規指定に当たっては、規格基準の設定の必要性について検討いただきたいという付帯事項を付ける。更に、厚生労働省が最終決定をする前に、食品安全委員会に御報告いただき、引き続きフォローしていく形のものでございます。

(案2)は、評価に必要な資料が提出されるまで、食品安全委員会に留め置くという考え方でございます。現時点では、国民からの御意見について検討するための情報がございませんので、追加資料の提出を要求した上で、提出された段階で、添加物専門調査会での審議を再度行うという対応案でございます。

なお、国民からの御意見の中にもございますように、次亜塩素酸ナトリウムは、既に指定がなされて、使用が認められている添加物でございますが、これにも同様の問題があるとの御指摘をいただいております。

したがって、このような既に使用が認められているものについても、厚生労働省に対し亜塩素酸水と同様に、この臭素酸の問題について検討を求めることになるかと思えます。特段の問題があれば、このことについても御意見をいただければと思えます。

説明は、以上でございます。御審議をいただきたいと思います。

○福島座長 ありがとうございます。

この調査会として、このパブリックコメントに対する対応として、案が出されております。我々はどれにするかということであり、御意見ございますでしょうか。

まず、大きく分けまして、(案1)にするのか(案2)にするかということであり、

(案1)の方は、我々の評価は終了したという前提。

(案2)の方は、言ってみれば、まだ審議中であるという形になると思います。

私は、このようなパブリックコメントが出ましたが、我々としては、この亜塩素酸水の食品健康影響評価は終了したとみなすのが一番良いのではないかと考えています。したがって、(案1)をとるというスタンスであります。いかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。そうすると、今度は(案1)のa)にするのか、b)にするのかということでございます。今、蛭田さんから説明がありましたけれども、これもa)の方が妥当ではないかと思っておりますが、皆さんいかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうしましたら、この調査会としては、(案1)のa)で対応することにしたと思います。

今後の進め方について説明してもらえますか。

○蛭田課長補佐 本件を含めまして、寄せられましたパブリックコメントに対する回答案につきましては、座長を始め、先生方に御確認をいただいた後、食品安全委員会に報告することになります。御了承いただければ、厚生労働省あてに通知することになります。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。よろしいですね。

それでは、次の議題に入ります。議題(1)「2,3-ジメチルピラジンに係る食品健康影響評価について」です。事務局から説明をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 それでは、資料1に基づきまして、御説明させていただきます。

2,3-ジメチルピラジンでございますけれども、前回の専門調査会において一通り御審議いただいたところでございます。

特に5ページの2行目「1. 反復投与毒性」のところ、大腸粘膜の過形成の問題について慎重な御審議をいただいております。ここの部分の評価の記載ぶり等について、再度専門調査会において御確認をいただくことになっていたものでございます。

まず、5ページの5行目に「腺胃の暗赤色巢」という記載がございますが、これは雌雄の最高用量群で1例ずつ認められていたものでございます。偶発的なものであるとの御評価であり、この部分については削除と御指示いただいたものでございます。

11行目ですが、発がん性試験のデータがないのであれば、そのような記載するべきという御指摘をいただいて、今回修正をしたものでございます。

6ページの28行目からは「9. 食品健康影響評価」でございます。

先ほどもお話があった大きな論点でございました大腸粘膜の過形成でございますが、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないという御評価でございましたので、毒性影響の閾値が設定できると考えられることから、香料として用いられる低用量では、生体にとって特段問題となる毒性はないと考えられるという整理をいただいたところでございます。以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。前回、私が欠席いたしまして、失礼いたしました。山添先生に座長をお願いしておりました。ありがとうございます。

今、事務局から修正の案が出されました。このところを検討していただきまして、結論を出したいと思います。大まかなところに関しては、既に了解されております。

確認ですが、5ページの5行目と11行目をこのような形に訂正したいということですが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうしますと、次は6ページの28～35行目です。

もう一度30行目から読み上げますと「本物質の90日反復投与毒性試験において、大腸(結腸)の粘膜の過形成が認められているが、本物質には生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられることから、毒性影響の閾値が設定できると評価される。従って、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と考えられる。また、『国際的に汎用されている香料のわが国における安全性評価法』(参照a)により、クラスⅡに分類され、安全マージン(10,000～40,000)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(4～16 μg/ヒト/日)が構造クラスⅡの摂取許容値(540 μg/ヒト/日)を下回る」ということでございます。このような修正ですが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。それでは、このように決定いたします。

そうしますと、これから結論を出したいと思いますが、何か追加の御意見ござい

ますか。

ないようでしたらば、私から結論を述べさせていただきます。

2,3-ジメチルピラジンについて審議を行った結果、本物質を食品の着香の目的で使用する場合、安全性の懸念がないと考えられるということになります。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、ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果として、食品安全委員会に報告したいと思います。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

では、本件に関する評価の報告書を作成して、委員会に報告することにいたします。

評価の報告書の原案の作成は、私、座長に御一任いただきたいと思います。

また、本日の審議を踏まえ、報告書に盛り込むべきとお考えの事項については、事務局に御連絡をいただきたいと思います。よろしくお願いします。

それでは、事務局から今後の進め方について説明していただけますか。

○蛭田評価課長補佐 先生方には、評価の報告書(案)が完成次第、その確認をお願いしたいと思います。

御確認いただいた評価の報告書につきましては、食品安全委員会に報告した後、ホームページ等を通じて、広く意見の募集を行う予定でございます。いただいた意見等についての対応は、座長と相談させていただきたいと思います。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。

次に、議題(2)に入りたいと思います。「2,5-ジメチルピラジンに係る食品健康影響評価について」であります。事務局から説明をお願いいたします。

○蛭田評価課長補佐 それでは、資料2-2を御覧いただければと思います。

4ページでございます。本剤の用途は、香料でございます。

構造式が16行目以降に出ておりますけれども、いわゆるピラジン環の2位と5位にメチル基が結合したものでございます。本日御審議いただく2,3-、2,5-及び2,6-ジメチルピラジンは、いずれも同じようなピラジン骨格を持って、そこに付くメチル基の位置が違うというものでございます。

20行目以降でございますが、本剤は、アスパラガス、生落花生、緑茶などに含まれる成

分でございます。また、加熱調理等をするとう生成することが知られておりまして、国際的にもさまざまな食品に香りを再現する、風味を向上させる目的で使われてございます。

5 ページ「II. 安全性に係る知見の概要」でございます。

まず、2 行目は「1. 反復投与毒性」でございまして、我が国で行われた 90 日の反復投与毒性試験のデータが提出されております。最高用量群まで本剤に起因する影響は認められておりません。提出された報告書によると、NOAEL は 44 mg/kg 体重/日ということでございます。

「2. 発がん性」でございまして、発がん性試験のデータはないということと、国際的にも、本物質についての発がん性の評価は行われていないということでございます。

「3. 遺伝毒性」でございまして。

まず、in vitro でございまして、細菌を用いた試験では陰性となっております。

酵母を用いた試験でございまして、高用量の部分では陽性結果があったということでございますが、毒性学的に意義のあるものとは考えられなかったということで、専門委員から御意見をいただいております。

22 行目からの細胞を用いました染色体異常試験の書きぶりでございますが、このところで陰性であったということで記載しておりますけれども、6 ページの表の一番上のところで、染色体異常試験、チャイニーズ・ハムスター培養細胞、2.5~40 mg という用量群のカラムでございますが、**が 2 つ付いておりまして、40 mg 群最高用量群で陽性になっております。

この書きぶりについては、事前に専門委員との調整がついておりませんので、後ほど専門委員から御意見等をいただければと思います。この評価としては陰性であったということで、5 ページの 22~23 行目の記載はさせていただきます。

24 行目からは in vivo でございまして、小核試験のデータがございまして、陰性であったということでございまして、最終的には、本物質には、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと整理いただいております。

次に、6 ページの 5 行目「4. その他」の試験ということで、皮下投与の試験が報告されております。24 行目にもございまして、いずれも経口によるデータではないということで、あくまで参考ということで整理をいただいております。

27 行目から「5. 摂取量の推定」でございまして、JECFA の PCTT 法に従って推定いたしますと、欧米ではそれぞれ 8 μ g、22 μ g という推定がなされております。我が国においても、その範囲となるであろうと推定しております。

なお、米国の調査でございますが、7ページの1行目に、天然由来の摂取量が意図的に使用されたものの、約680倍あるという報告があるということでございます。

4行目から「6. 安全マージンの算出」でございますが、先ほどの90日間の試験のNOAELが44 mg/kg体重/日で良いといたしますと、安全マージンは100,000~275,000ということになります。

10行目から「7. 構造クラスに基づく評価」でございますが、7ページの後ろにフローチャートが付いておりますけれども、これに従って分類していきますと、クラスIIに分類されるということでございます。

代謝でございますけれども、このピラジン環に付いているメチル基が酸化されるということでございまして、ピラジンカルボン酸となって、24時間以内にほとんど排泄されるという記載がございました。

18行目から「8. JECFAにおける評価」でございますが、2001年に評価をされて、香料としての安全性の問題はないということでございます。

23行目から「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』（参照a）に基づく評価」でございますが、安全マージンが90日間の適切な安全マージンとされております1,000を上回っている。更に想定され得る摂取量は、構造クラスIIの摂取許容値を下回るということでございます。

以上でございます。御審議をいただければと思います。

○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。

4ページの「I. 評価対象品目の概要」に関しまして、久保田先生、何かございますか。

○久保田専門委員 特に付け加えることはございません。

○福島座長 そのところはよろしいですか。

そうしますと、5ページ「II. 安全性に係る知見の概要」に入りたいと思います。1つ、反復投与毒性試験が行われておりますけれども、今井田先生、何かコメントございますか。

○今井田専門委員 この試験も2005年に厚生労働省の委託試験として日本で行われているもので、GLPに基づくものでありまして、信頼性における結果であります。最高用量群を含めまして、特に毒性を懸念するようなデータは得られていないということでございます。

ついでに発がん性に関しましても、試験は行われていないということで、その評価のデータはないということでございます。

以上でございます。

○福島座長 ここではNOAELが44 mg/kg 体重/日と考えられたとなっております。よろしいですか。

これは本質的なことと違うのですけれども、最高で44 mg/kg 体重/日を取られているのですけれども、もっと上を取ったら、もっと高い数字が出る可能性はあるのですね。今井田先生、予備試験で44 mg/kg 体重/日に決定した経緯など、その辺りはわかりませんか。

○今井田専門委員 ごめんなさい、ちょっと。

○福島座長 廣瀬先生、これは食薬センターですけれども、国衛研の指導で行ったのではないですか。

○廣瀬委員 違うと思います。聞いたことないですね。

○福島座長 それから、もう一つ。毒性専門の先生にお聞きをしますが、今回、この一連の試験に対して、みんな高い公比で行っていますね。これは別に良いのですけれども、そこら辺についてちょっと一般的ではないなと思います。

結論的には良いのですけれども、どうしてその高い公比を取ったかなと思わしてね。こういうものはそうなのですか。三森先生、その辺りおわかりですか。

○三森専門委員 香料ですので、臭いが強くなり過ぎて、実施できないということがありますね。ですから、通常的一般化学物質でやるような高用量暴露というのは難しいということによるものと思います。動物はものすごく臭いに敏感ですので、投与量を上げることができないということではないかと思います。

○福島座長 それで高い公比ですか。

○三森専門委員 44 mg/kg 体重/日というのは低いのですけれども、恐らく臭いのために、実験ができないのではないかと思います。10分の1で落としていった理由は私も知りません。

○福島座長 最高44 mg/kg 体重/日というのは、臭いの関係ですかね。

○三森専門委員 そう思いますね。

○廣瀬委員 福島先生、ちょっと追加しますけれども、先ほど衛研を経由していないということは、少なくとも病理部を経由した実験ではないということです。

○福島座長 済みません、失礼しました。

いずれにしても、44 mg/kg 体重/日という非常に高い値が求められております。

○今井田専門委員 先ほどの用量設定の件なのですけれども、提出されている2,5-ジメチルピラジンの資料の「7」の3ページに、設定の理由が少し書いてあります。

左側のカラムの中ほどに「2) 用量」とあります。読みますと「本試験の投与量は、PC

TT (JECFA が香料として年間使用量の全量を人口の 10% が消費していると仮定) 値で、22 mg/人/day を日本人平均体重 50 kg で除し、これに 1,000 倍、10,000 倍、100,000 倍を乗じ、それぞれ、低用量群に 0.44 mg/kg、中用量群に 4.4 mg/kg、高用量群 44 mg/kg を設定した」という記載がございました。

○福島座長 わかりました。いいですね。

それで、発がん性試験は実施されていないということでございます。

林先生、遺伝毒性のところについて、先ほど事務局から修正の提案がありましたが、いかがですか。

○林専門委員 事前に修文ができなくて、この場になってしまうのですけれども、内容的には特に問題になるような所見は得られておりません。

今、一番問題になるかと思うのは、6 ページの表の一番上を見ていただくと良いのですけれども、in vitro の続きということで、染色体異常試験、チャイニーズ・ハムスターで、2.5、5 から始まって、40 mg/mL までの試験がなされていて、**の脚注に「40 mg/mL で ±S9 で共に陽性」という表記があります。

これは現行のガイドラインは 5 が限界値ですので、それから比べても、現在試験が行われたとすれば、全く試験されないような用量でのみの反応ということで、一番最初の原案としては、陰性と書いてあったと思います。

そのところで、もう少し説明を入れておくとすれば、22～23 行目「チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHO 細胞) を用いた染色体異常試験では、高用量において陽性の結果が認められたが、現行ガイドラインで設定されている限界用量より高い用量のみでの反応であり、毒性学的に意義のあるものとは考えられなかった」という表記で良いのではないかと思います。

また、6 ページ目の先ほどの脚注なののですけれども、**の後ろに「40 mg/mL でのみ」ということで「のみ」を入れておいた方が良いと思います。±S9 ともに陽性であったが、それより低い用量ではすべて陰性であったという表記を付けておけば、まず解釈する上で問題は起こらないのではないかと思います。

したがって、この in vitro での陽性というのにも意味がありませんし、in vivo で十分高用量で試験されたもので陰性ということで、遺伝毒性に関しては問題がないものと考えます。

○福島座長 ありがとうございます。

そうすると、林先生、酵母の 19～20 行目のところも「高用量において陽性の結果が散見

され、非常に高い用量での反応であり」となっていますけれども、下の方だけ「現行のガイドライン」というのが入りますか。

○林専門委員 酵母の場合には、現行のガイドラインでは推薦されていないというか、規定されていません。したがって、現在はほとんど使われていないというのが現状でして、こういう表現しかとり得ないのかなと思います。

○福島座長 わかりました。林先生から提案がありました文章の訂正は、よろしいですか。良いですね。

あと、表の表現ですが、ここは陰性としておいて、*を付けるという形で良いですか。

○林専門委員 私もそれが良いと思います。

○福島座長 それでは、そのようにさせていただきますが、よろしいですね。

いずれにしても、結論としては、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たということです。この点はよろしいですね。

それでは、6ページに入ります。「4. その他」は、皮下投与による生殖系への変化を見た試験で、こういうデータがあるということでもあります。何かこのところでコメントございますか。よろしいですね。

2,3-ジメチルピラジンの場合も同様ですが、皮下投与ということで、経口投与による試験成績ではないということで、NOAELの設定根拠には用いませんでした。これは通常の毒性試験でもありません。そういうことから、この記載だけにとどめたいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしますと、次、27行目以下の「5. 摂取量の推定」になります。吉池先生、何かコメントございますか。

○吉池専門委員 型どおりの整理・記述ですので、特に問題ないと思います。

○福島座長 7ページを見ますと「本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約630倍である」。要するに、添加物としてとったとしても630分の1増えるということだと思います。よろしいですね。

「6. 安全マージンの算出」は、NOAELを44 mg/kg 体重/日と決定されておりますので、その数値、想定される推定摂取量8~22 μg/ヒト/日、そして日本人の平均体重50 kgから算出される推定摂取量は、0.00016~0.00044 mg/kg 体重/日ということでもあります。

したがって、安全マージンとしては、100,000~275,000という非常に高い値が得られるということでもあります。

「7. 構造クラスに基づく評価」では、構造クラスⅡに分類されるということですから

ども、中島先生、山添先生、この構造クラスⅡはよろしいですか。別添のチャートを見ていただくと、構造クラスⅡに行くようになっております。よろしいですね。

6. と7. はよろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、今度「8. JECFAにおける評価」であります。JECFAでは2001年に評価しておりまして、そのときはピラジン誘導体のグループとして評価しております。そして、推定摂取量はクラスⅡの摂取許容値(540 μ g/ヒト/日)を下回るということで、香料としての安全性の問題はないと評価しております。

「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』(参照a)に基づく評価」であります。

読み上げますと「本物質には、生体内にとって特段問題となる毒性はないと考えられる。また、クラスⅡに分類され、安全マージン(100,000~275,000)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(8~22 μ g/ヒト/日)が構造クラスⅡの摂取許容値(540 μ g/ヒト/日)を下回る」という記載になっております。

こういう評価でよろしいですか。よろしいですね。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 評価は全く問題ないのですけれども、「生体内」の「内」は取っていただいた方が良くと思います。

○福島座長 わかりました。前はどうなっていましたかね。

○中江専門委員 2,3-ジメチルピラジンは「生体」になっています。

○福島座長 では、取りましょう。「生体にとって」の方が良いですね。ありがとうございます。

淡々と進行していますが、何かそのほかございませんか。

ないようでしたら、これから審議結果をとりまとめたいと思います。読み上げます。

2,5-ジメチルピラジンについて審議を行った結果、本物質を食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられるということでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

そうしましたら、この結果を本添加物専門調査会の審議結果として、食品安全委員会に報告したいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 それでは、本件に関する評価の報告書を作成して、委員会に報告することいたします。評価の報告書の原案の作成は、座長に御一任いただきたく存じます。

また、本日の審議を踏まえ、報告書に盛り込むべきとお考えの事項については、事務局に御連絡いただくようお願いいたします。よろしくお願いいたします。

事務局から、今後の進め方について説明してください。

○蛭田課長補佐 先生方には、評価の報告書の案ができ次第、その確認をお願いしたいと思います。御確認いただいた評価の報告書につきましては、食品安全委員会に報告した後、ホームページ等を通じて、広く意見等の募集を行うこととしております。

いただいた御意見等については、座長と相談させていただいて、その対応を考えたいと思います。よろしくお願いいたします。

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、議題(3)に入ります。「2,6-ジメチルピラジンに係る食品健康影響評価について」であります。事務局から説明をお願いします。

○蛭田課長補佐 それでは、資料3-2に基づきまして、御説明させていただきます。

4ページ「Ⅰ. 評価対象品目の概要」でございます。

本剤は、香料でございます。

16行目の構造式を御覧になっていただきますと、ピラジン環の2位と6位の部分にメチル基が結合したものでございます。

20行目以降を御覧になっていただくとわかりますように、先ほどのピラジン類と同じような食品、アスパラガスでありますとか、生落花生、緑茶などに天然に存在しているものでございます。また、加熱調理によっても生成することが知られている国際汎用香料でございます。

5ページ「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」でございます。

まず「1. 反復投与毒性」が2行から記載されております。

我が国で行われました90日間の試験でございますけれども、雄の最高用量群におきまして、1例でございますが、悪性リンパ腫が認められております。この報告書によりまして、本剤の影響ではないという評価がされております。この考え方が正しいといたしますと、本剤による毒性変化は認められないということでございますので、NOAELは最高用量群の4 mg/kg 体重/日になります。

発がん性のデータはないということで、国際機関でも評価はされていないということで

ございます。

20 行目からは「3. 遺伝毒性」でございます。

まず、細菌を用いました復帰突然変異試験では、一部で陽性の結果が得られております。

23 行目からの酵母のデータは、先ほどと同じように、高用量で陽性反応が出ている。

また、26 行目のチャイニーズ・ハムスターの試験も、先ほどと同じものでございますので、同様な修正をさせていただきたいと考えております。

28 行目からは、マウスを用いました *in vivo* の小核試験でございまして、こちらは陰性ということでございます。

以上の結果から、本物質には生体にとって問題となる遺伝毒性はないということで整理をいただいているところでございます。

6 ページ、5 行目から「4. その他」でございます。

先ほどのものと同じように、ラットを用いまして、皮下投与のデータの報告がございました。こちらも経口のデータではないということで、NOAEL の設定根拠には用いなかったという説明をしております。

12 行目から「5. 摂取量の推定」でございまして、JECFA の PCTT 法に従いまして、欧米の推定摂取量を推定しておりますが、いずれも $2 \mu\text{g}$ とされております。我が国においても、その程度になるのではないかと推定しております。

なお、20 行目は米国の調査でございまして、天然由来の摂取量が意図的に使われたものの、約 2,600 倍あるという報告がございました。

22 行目から「6. 安全マージンの算出」でございまして、先ほどの NOAEL が 4 mg/kg 体重/日でよいとなりますと、ここに記載されておりますとおり、安全マージンは 100,000 となります。

27 行目から「7. 構造クラスに基づく評価」でございまして、こちらもクラス II でございます。更に、先ほど同様に、ピラジン環に付いているメチル基が酸化されて、ピラジンカルボン酸として排泄されるという記載がございました。

7 ページ「8. JECFA における評価」でございまして、こちらも一連のピラジン誘導体と同じように 2001 年に評価が終了してございまして、香料としての安全性の問題はないとされておるものでございます。

最後「9. 『国際的に汎用されている香料の我が国の安全性評価法』（参照 a）に基づく評価」でございまして、安全マージンが 90 日間の試験の適切な安全マージンとされております $1,000$ を上回って、かつ想定される摂取量が構造クラス II の摂取許容値を下回ると

いうことでございます。

以上でございます。御審議をよろしくお願いいたします。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、4ページのⅠ. から入りたいと思います。

まず「Ⅰ. 評価対象品目の概要」のところで、久保田先生、何か追加はございますか。

○久保田専門委員 特にございません。問題ないと思います。

○福島座長 よろしいですね。

そうしますと、5ページ目「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」の「1. 反復投与毒性」と「2. 発がん性」ですが、今井田先生、何かコメントありますか。

○今井田専門委員 これも今までの2,3-、2,5-ジメチルピラジンと同様に、2005年に日本で行われて報告されている信頼がおけるデータに基づくものであります。

用量が最高用量4 mgで行われておりまして、そこに記載がありますように、悪性リンパ腫がありますが、これも私の記載どおりで、SDラットで自然発生に発生し得る量ですの
で、被験物質の影響ではないと思います。

ということで、NOAELとしては4 mg/kg体重/日以上になると思います。

発がん性に関しましても記載どおりで、評価はなされていないということでございます。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。御意見ございますか。NOAELは4 mg/kg体重/日という
ことで、やはりこの試験においても、最高用量が取られております。恐らく、ドーズ設
定も先ほどと同じような内容から決定されていると思います。

○今井田専門委員 そうです。実は、欧米でのヒトの量から算出したということで、全く
同様の算定基準です。

○福島座長 今井田先生から、この悪性リンパ腫が1例認められたのですけれども、それ
は自然発生だろうということで、毒性影響と見ないというコメントをいただいております
が、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。そうですね。

これはちょっと余談になりますけれども、代謝関係の先生にお聞きしたいのです。臭い
がもし、ないとする。先ほど三森先生が、これは臭いがあるから高用量はできないだろう
とおっしゃっていましたね。それもあるにはあるのですけれども、それをクリアーでき
るとしたときに、2,3-、2,5-及び2,6-ジメチルピラジンはずっと一連のもので、毒性を
考えたときに、構造活性相関か何かを見たときに、どれが一番強そうだとか、そういうこ

とはありますか。

○山添専門委員 それは結構難しいのです。CYPの2E1の基質になって、メチル基が酸化されるのは、ある程度予測はできます。カルボン酸にまでいって水溶性になり、小分子であることから、大部分が尿中の経路で出ると予想されます。用量が代謝能を超えない限り、それほど蓄積をするとは考えられないです。慢性の毒性が出るということは、代謝が機能している限り、あまり考えなくて良いのではないかなと思います。

○福島座長 前の議論に戻りますけれども、2,3-ジメチルピラジンの場合には、大腸の過形成が認められていますね。2,5-の場合は全く変化がない。2,6-についても全く変化がない。私たちのような毒性屋からすると非常に乱暴で、こういう化学物質というのは毒性試験をやらないとわかりませんねといつも思ってしまうのです。

○山添専門委員 そうなのですよ。

○福島座長 ただし、もう一方では、やはり構造活性相関というのは、非常に重要だと思っているのです。だから、いつもそのことを頭に入れながらいるのですけれども、先ほど言ったように、やってみないとわかりませんねというのが結論になってしまうのですけれどもね。

○山添専門委員 確かにピラジンの窒素の配置の位置が、多分その酵素の阻害に関わっていて、2,3-ジメチルピラジンの場合に、N1がちょうど代謝を阻害する位置にはまっているので、一番遅いと申し上げていることなのですからけれども、だから遅いのだと思います。

○福島座長 済みません、個人的な興味に時間を取りました。ありがとうございます。

発がん性は実施されていないということでもよろしいですか。何かコメントございますが。今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 7行目の字のことなのですからけれども、「被検物質」の「検」は、実験の「験」だと思しますので、修正をお願いします。

○福島座長 わかりました。

梅村先生、何か追加はありますか。

○梅村専門委員 特にないのですけれども、SDラットで90日間ということは、18週齢ぐらいでリンパ腫が出ていますけれども、このぐらいで出ても良いのか、どうなのでしょう。ちょっと早いような気がします。

○今井田専門委員 確かに週齢から言うと早いと思いますけれども、1例だけということもあるし、そのデータを見ますと、ほかの9例は全く認められておりませんし、その他のものと解釈してできるのではないかなと判断しました。

○福島座長 私の個人的な経験ですけれども、やはり発生します。恐らく文献でもあるのではないかと思います。

○三森専門委員 SD系ですので、クローズドコロニーですね。したがって、そのぐらいの年齢から、すなわち3か月の毒性試験においても発生しますので、それほど気にしなくて良いと思います。

○福島座長 毒性のところはよろしいですか。

それでは、次「3. 遺伝毒性」に入ります。ここについて、林先生、コメントをいただけますか。

○林専門委員 ここにつきましても、先ほどの2,5-ジメチルピラジンのものと同様のコメントをしたいと思います。したがって、文章等は先ほどのものをそのまま使っただけであれば良いと思います。

1つだけ気になるというか、5ページのテーブルの2つ目の復帰突然変異試験のところ、TA98の-S9mixで陽性という表記があるのですけれども、これは再現性がないということと、-S9での陽性で、代謝活性化系を加えることにより、それがディミニッシュするということを考えると、これについても特に問題とするようなものではないと考えます。

したがって、文言の訂正や修文は少しありますけれども、内容的には問題がないと思います。

○福島座長 林先生、そうしますと、5ページの表の記載も少し変えた方がよろしいですね。どうでしょう。

○林専門委員 これは今までもGLPのものだけを載せようとかという話はあったのですけれども、まだ完全に統一したやり方というのはなかったように思います。

ですから、一応ここに書くのは書いておいて、もし何だったら、今、お話ししたようなことを脚注で説明しておくのが良いのではないかと思います。

○福島座長 要するに、ここで結果が陽性で、本文を読むと陰性になってしまうのですね。ですから、本文と表を一致。

○林専門委員 一部陽性。

○福島座長 一部陽性であったのですね。良いですね。わかりました。ちょっと間違えていました。

林先生のコメントのように訂正したいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 林先生、もう一つ伺いますが、6ページの表で「*」や「**」も先ほどの

ように変えてよろしいですか。

○林専門委員 これも先ほどと全く同様の表記で良いと思います。

○福島座長 そうすると、2,5-ジメチルピラジンと同じように「*」と「**」は陰性として、*を付けておくことにしたいと思います。

結論としましては、本物質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ということによろしいですね。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

6 ページの「4. その他」ですが、皮下投与による実験が1つあります。こういう結果だということにしたいと思います。よろしいですか。

それでは、次「5. 摂取量の推定」に入ります。ここについて、吉池先生、コメントありますか。

○吉池専門委員 表記上のことなのですが、15行目の「2 μg 」という数字は、たまたま米国、欧州の数字が両方とも2 μg だったということですので、正確を期すためには、その前に「両者ともに2 μg となる」としておいた方がよいかと思います。

○福島座長 ありがとうございます。「両者ともに2 μg となる」にしたいと思います。これは「となる」ですか。

○吉池専門委員 「であった」の方が日本語として落ち着くのですが、これまでの表現が「となる」となっていたので、積極的にそこまで変えるかどうかはやや悩ましいところです。

○福島座長 今までそうなら、それで結構です。

もう一度この辺りの細かいところも、事務局の方で検討してもらいたいと思います。

本物質の摂取量は、19~20行目に書いておりますけれども、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の2,600倍であると報告されているということです。

22行目の「6. 安全マージンの算出」、27行目の「7. 構造クラスに基づく評価」のところは、中島先生、山添先生、いかがでしょうか。

○山添専門委員 前のところに戻るかもしれないですけども、表記の仕方だけなのですが、29行目です。

○福島座長 何ページですか。

○山添専門委員 6ページの29行目です。「メチル基がピラジン環の2位及び6位に置換

していることから」と書いてありますが、このところで、最初の「メチル基が」と最後の「ことから」を取っておいた方が良いと思います。2,6に置換していれば、必ず代謝するという論理が実際の実績があるかと見られてしまうとまずいので、「ピラジン環の2位及び6位に置換しているメチル基が酸化されてピラジンカルボン酸を生成し」ということで、前2つも全く同じ文章なのです。

○福島座長 前2つというのは。

○山添専門委員 2,3-と2,5-ジメチルピラジンです。そこもそういう形で切っておいた方が良いと思います。

○福島座長 わかりました。

山添先生から修正のコメントがありましたが、よろしいですね。

さかのぼりますが、2,3-、2,5-ジメチルピラジンの場合にもそのように修正することにしたと思います。

安全マージンは100,000が得られるということ、構造クラス分類ではクラスⅡに分類されるということでもあります。

24時間以内に入った代謝物のほとんどが排泄されるということでございます。7ページの2行目ですけれども、こういう表現で良いのですか。

○山添専門委員 「代謝生成物のほとんどが」です。

○福島座長 「代謝生成物」ですか。

○山添専門委員 はい。

○中島専門委員 代謝産物ではなくてですか。

○山添専門委員 「代謝産物のほとんど」にするか「代謝生成物」にするか。

○福島座長 決めてください。どちらが良いですか。

○山添専門委員 どちらでも良いのです。

○福島座長 代謝生成物か代謝産物。

○山添専門委員 過去に何かありましたかね。中島先生、お願いします。

○中島専門委員 2,3-ジメチルピラジンの場合は「代謝産物」になっておりますけれども、どうしましょう。

○福島座長 では「代謝産物」でよろしいですか。

○山添専門委員 はい。

○中島専門委員 済みません、そうしますと元に戻りまして、先ほどの2,5-ジメチルピラジンの方も、7ページの15行目ですけれども、代謝代謝物になっておりますので「代謝

産物」にしてください。

○福島座長 元に戻りまして、2,5-ジメチルピラジンの場合も「代謝産物」に変えます。

その1行上におきましても「推定代謝産物」となっていますので「代謝産物」にしたいと思えます。よろしいですか。

「8. JECFAにおける評価」については、こういう評価がされているということであり、よろしいですね。

「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』（参照a）に基づく評価」であります。

読み上げますと「本物質には、生体にとって特段問題となる毒性はないと考えられる。また、クラスⅡに分類され、安全マージン（100,000）は90日間反復投与毒性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（2 μg/ヒト/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 μg/ヒト/日）を下回る」という評価になります。これは良いですね。

ありがとうございます。

そうしますと、ほかにコメントはございますか。

本間先生、どうぞ。

○本間委員 蛇足か、あるいは余分なあれですけども、「推定摂取量」というのがありますね。これは国内で生産された量を割り振るわけですね。

○福島座長 これはアメリカ、欧米の値からこの数値が出てきているんです。国内での生産とかではないです。

○本間委員 それで全く余分な心配ではないのですけれども、例えば実際にお菓子をたくさんつくっている現場、あるいはコーヒーや何かをローストしている場面がありますね。ああいうところでは、一時的に相当濃度の高い香りをばっと体に浴びるといふか、そういうぐらいの量が出てくる瞬間があるという気がします。

あと、例えば実際に生産スケールで密閉した釜の中で焼くとき、そのふたを開けたとき、ばっとすごい量が出るという気がするのです。そのときの量というのは、私も測った例は知らないですけども、感覚的にはすごく量が多いと思っております。

私、子どものころ菓子屋でしたもので、それをかいで育ったもので、今、これを読んでいて、ピラジンがべらぼうに多い臭いをかいでいるという気がするんです。しかし、ここで安全係数は非常に高いというのを見て、すごく納得したような気がいたしました。

何かああいう摂取量というものは、そういう特殊な場を考えると、かなり高いことがあ

り得るのではないかという気がいたしまして、先生の先ほどの議論を興味深く聞いておりました。

○福島座長 先生、このものを例えばもう少し先生の御意見のように拡大して、工場での香料をつくっている。その従業員はどうなのですか。その従業員がプロテクトされていない条件下でなると、相当高い用量で暴露されているのですね。そうすると、それは労働衛生における暴露ということで、労働衛生面からの健康対策ということで、また別の委員会か何かで恐らく議論されるようになると思います。

○本間委員 済みません。

○福島座長 今のようなことは、別に香料に限らず、例えば医薬品で安全性 ADI を求めますけれども、それでは製薬工場における従業員はどうかということで、また別途同じような健康影響評価が行われております。よろしいでしょうか。

それでは、ほかにないようでしたら、本調査会の審議結果をとりまとめたいと思います。2,6-ジメチルピラジンについて審議を行った結果、本物質を食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられるとしたいと思います。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

この結果を添加物専門調査会の審議結果として、食品安全委員会に報告したいと思えます。よろしいですね。

それでは、本件に関する評価の報告書を作成して、委員会に報告することにいたします。評価の報告書の原案の作成は、座長に御一任いただきたくと存じます。

また、本日の審議を踏まえ、報告書に盛り込むべきとお考えの事項については、事務局に御連絡いただくようお願いいたします。

今後の進め方について、事務局から説明していただけますか。

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

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ければと存じます。よろしくお願いいたします。

○福島座長 ありがとうございます。

そうしましたら、今、3時15分ですから、10分休憩を取って、3時25分から開始したいと思います。

(休 憩)

○福島座長 25分になりましたので、これから審議を再開したいと思います。よろしいですか。

それでは、議題(4)に入らせていただきます。「ソルビン酸カルシウムに係る食品健康影響評価について」です。事務局から説明をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 資料の説明に入ります前に、提出された資料中に、林専門委員及び吉池専門委員の論文が含まれておりますことを御報告いたします。

○福島座長 そうしますと、いつものように林先生と吉池先生は、特に発言を求められない限り、当該資料についての発言は控えていただくことにいたします。

○蛭田課長補佐 それでは、資料4-1、4-2、4-3及び参考資料が関連資料でございます。資料4-2に基づきまして、御説明させていただきたいと思います。

まず、5ページを御覧ください。

「1. 用途」は、保存料でございます。

「5. 構造式」は、16行目に記載されておりますとおり、共役二重結合を有する脂肪酸のカルシウム塩でございます。

「6. 性状等」は、ソルビン酸には色々な塩類がございますけれども、その塩類によって溶解性が異なることが記載されております。

31行目以降の「7. 評価要請の経緯」については、そこに記載のとおりでございます。

6ページ、14行目「8. 添加物指定の概要」については、チーズでありますとか、魚肉ねり製品等、さまざまな食品への使用基準を検討して、成分規格を設定した上で、新たに指定をしようということでございます。

21行目から「II. 安全性に係る知見の概要」でございます。

まず「1. 食品中での安定性」でございまして、ソルビン酸カルシウムの情報ではございませんが、ソルビン酸でありますとか、その塩類で加熱処理でありますとか、微生物による分解等で副生成物が生成することが知られてございまして、以下、評価書の中で取り上げられているものを記載したものでございます。

7ページの19行目からは「2. 体内動態(吸収、分布、代謝、排泄)」でございまして、まず、ソルビン酸カルシウムのデータはないということでございます。ソルビン酸カルシウムは、他のソルビン酸塩類と同様に、胃液中で容易にソルビン酸になると予測されてお

ります。したがって、ソルビン酸及びその塩類のデータを基に評価書（案）を作成しているところでございます。

25 行目以下、まず「（１）代謝」でございます。

一般的には、 β -酸化機構により代謝分解され、最終的には水と炭酸ガスになることが知られているようでございます。

一方、空腹時などの条件によっては、ケトン体が生じることが報告されております。

8 ページの 5 行目から「（２）分布及び排泄」でございます。

まず「①マウス」「②ラット」のデータを御覧になっていただきますと、約 8 割程度が呼気中に排泄されたという記載がございます。

また、マウス、ラット、ヒトのいずれにも共通するものでございますが、尿中に *t*, *t*-ムコン酸という物質が検出されたという記載がございます。この物質に毒性があるという根拠はございませんが、ベンゼンに暴露された際に検出される物質ということで知られているものでございます。

9 ページの 1 行目から「3. 毒性」のデータでございます。

こちらにつきましても、ソルビン酸カルシウムのデータはございませんが、体内動態の項でお示しされているように、ソルビン酸とその塩類のデータから評価書（案）が作成されております。

また、ソルビン酸等の安全性のデータを、まず A といたしまして、ソルビン酸本体の毒性。

B といたしまして、ソルビン酸の副生成物の毒性。

C といたしまして、ソルビン酸と他の添加物との相互作用という観点で整理しております。

まず最初に、ソルビン酸本体の毒性ということで、12 行目が「（１）急性毒性」の記載でございます。

19 行目が「（２）反復投与毒性」のデータでございます。

多くのデータが報告されているところございまして、主だったところで御説明いたしますが、誤記がございます。9 ページの 27 行目で「14 週間投与した試験において」となっておりますが「14 週間混餌投与した試験において」と訂正をいただきたいと考えております。

また、10 ページの 15 行目で「90 日間投与した試験において」となっておりますが「90 日間混餌投与した試験において」と訂正をお願いしたく存じます。

22 行目からと 34 行目からの 2 つの試験でございますが、これらを基に JECFA では ADI を設定したということでございます。いずれも 1960 年代の古いデータでございます、22 行目のデータについては、原本が確認されておりません。

一方、34 行目からのデータにつきましては、ドイツ語の論文ですが、入手できましたので、関係の専門委員に事前に送付させていただいたところでございます。

11 ページを御覧いただきたく存じます。

まず、こちらにも修正をお願いしたいのですが、9 行目の「90 日間投与した試験」となっておりますが「90 日間混餌投与した試験」と修正をお願いしたいと思います。

この反復投与毒性試験でございますが、特段の毒性影響は認められていないかと存じます。

25 行目からが「(3) 発がん性」のデータでございます。

ソルビン酸及びその塩類のデータでございますが、腫瘍誘発性は報告されていないというところでございます。

13 ページの 8 行目からが「(4) 生殖発生毒性」のデータでございます。

ソルビン酸とソルビン酸カリウムのデータでございますが、こちらにつきましても生殖発生毒性に関する影響は認められていないようでございます。

14 ページの 17 行目からが「(5) 遺伝毒性」のデータでございます。

遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験の一部でございますが、陽性結果が報告されております。たくさんのデータがある中の一部がそういう状況でございますが、16 ページの 35 行目以降で小核試験が行われておりまして、こちらではいずれも陰性であったという情報が報告されております。

17 ページの 8 行目からが「B. ソルビン酸類に由来する副生成物」の記載でございます。

13 行目からでございますが、こちらのパラソルビン酸は、17 ページの下に構造式を書いてございますが、天然にも存在し、調理により生じる可能性のある成分ということでございます。こちらをソルビン酸と併せて投与した試験でございますけれども、ソルビン酸とパラソルビン酸を併用することによって発がん性に影響を与えなかったということでございます、JECFA においてもパラソルビン酸による発がん性の懸念はないとされているところでございます。

22 行目からが、ソルビン酸ナトリウムを 105℃で 6 時間処理すると 4,5-オキソヘキセノエートが出てくるというものでございまして、こちらにつきましては、この細菌を用いた試験において、S9mix の非存在下で陽性になるということでございますけれども、この

ような物質がソルビン酸カリウムにおいて高温処理を行った場合であるとか、ソルビン酸の水溶液を保存しても、このような物質は得られないことから、欧州連合のEFSAの前の評価機関でございます。SCFでは、このような分解性はソルビン酸カリウムやソルビン酸カルシウムでは生じないという評価が過去にされているものでございます。

7行目から「C. ソルビン酸類と他の食品添加物の相互作用」ということで整理しております。

まず、16行目から「(1) 発がん性」でございます。

19行目以降に3つの組み合わせで試験がなされております。いずれも特段の影響は認められていないということでございます。

19ページの1行目から「(2) 生殖発生毒性」でございます。ソルビン酸とナイシンの組み合わせでございますが、これについても特段の異常は認められておりません。

11行目から「(3) 遺伝毒性」でございます。

まず、16行目以降に「①ソルビン酸類と亜硝酸塩」の情報がございまして、こちらもたくさんさんのデータがございまして、一部陽性所見が出ております。

ただし、こちら20ページの30行目からでございますが、小核試験が行われておりまして、32行目からの腹腔内投与試験では陽性でございますが、37行目の経口投与の試験では陰性という結果が得られております。

21ページの6行目から「②ソルビン酸と5種類のアミン類」でございますが、こちらはいずれも陰性ということでございます。

18行目の「③ソルビン酸カリウムとアスコルビン酸及び5種類の鉄塩」のデータでございますが、一部弱い陽性結果が認められたという記載がございまして。

31行目から「4. ヒトにおける知見」でございますが、過敏症反応を起こすという情報がございまして、国際的にも明確に評価されているような状況ではないということでございます。

22ページの9行目から「5. 一日摂取量の推定等」でございます。

10行目から「(1) わが国における評価」でございますが、11行目から「①マーケットバスケット調査による推計」でございます。

最新の調査が16行目以降にございまして、摂取量は13.6 mg/ヒト/日であり、対ADI比は1.08%とされております。

21行目から「②生産量調査による推計」でございますが、ソルビン酸として31.1 mg/ヒト/日と推定されておまして、対ADI比は2.5%ということでございます。

それ以降に欧米における実態を記載しておりますが、いずれも 20～30 mg 程度の摂取が推定されているところがございます。

23 ページの 10 行目以降「Ⅲ．国際機関等における評価」でございます。

まず、11 行目から「1．JECFA における評価」でございますが、ソルビン酸、同カルシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩に対して、グループとして ADI を 0～25 mg/kg 体重/日という評価がされております。

「2．FDA における評価」でございますが、いわゆる GRAS ということございまして、GMP の下で食品への使用が認められております。

最後「3．EU における評価」でございますが、いろいろ記載しておりますが、結論といたしましては、24 ページの 20 行目でございますけれども、JECFA の考え方と同じように、JECFA に準じて 0～25 mg/kg 体重/日という ADI を定めているところがございます。

説明は以上でございます。よろしくお願いたします。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、これから順に追って審議していきたいと思えます。

5 ページ目から入ります。

「Ⅰ．評価対象品目の概要」であります。ここについて、久保田先生、追加コメントがありましたらどうぞ。

○久保田専門委員 特にございませんけれども、ソルビン酸カルシウムは、ナトリウム塩と違って比較的安定であるということと、共役二重結合がありますから、酸化分解されやすいのですけれども、密封してきちんとした保存をすれば、比較的安定であることは確かめられているということだけ確認させていただきます。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。久保田先生から追加で、ソルビン酸カルシウムは比較的安定であるというコメントをいただきました。そのほかの先生、いかがでしょうか。ここの 1．～6．までのところで、何か追加の御意見ございますか。よろしいですか。

そうしますと「7．評価要請の経緯」は、記載のとおりであります。

6 ページの 1 行目ですが、我が国でも、ソルビン酸そのものについては 1955 年に、ソルビン酸カリウムについては 1960 年に指定されております。相当以前に指定されているということでもあります。

「8．添加物指定の概要」は、このような用途に使うということでございます。

「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」に入りたいと思えます。

まず「1. 食品中での安定性」でありますけれども、先ほど久保田先生から、このものは比較的安定であるということでありましたけれども、ここについていかがでしょうか。

○大竹係長 事務局ですけれども、この「1. 食品中での安定性」につきましては、まず、代謝の担当の頭金先生から御説明をしていただくことになっておりますので、お願いいたします。

○福島座長 頭金先生、お願いします。

○頭金専門委員 わかりました。それでは、簡単に説明申し上げます。

ソルビン酸カルシウムは、化合物としては安定しているのですが、食品中におきましては、加熱とかペニシリウム属の真菌によって分解いたしまして、4,5-オキソヘキセノエートあるいは1,3-ペンタジエンが生じます。ただ、この生じる条件というのは、かなり過酷な条件下であるということが記載されております。

また、ムコール属の真菌や乳酸バクテリアによりまして、*t, t*-2,4-ヘキサジエノールとか *t, 4*-ヘキセノールや種々の揮発性誘導体物質が生成することが知られているようでございます。

また、食品成分としてのアミン類、亜硝酸塩、亜硫酸塩及びチオール化合物、アスコルビン酸なども反応いたしまして、遺伝毒性の項目で説明しておられましたけれども、遺伝毒性を示す化合物が生成することが知られているようでございます。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。食品中の安定性のところ、頭金先生から追加のコメントをいただきましたけれども、いかがですか。

頭金先生、6ページで、ソルビン酸ナトリウムを高温（105℃）で6時間加熱して保存すると、こういう4,5-オキソヘキセノエートが生成するということですが、実際問題として、これはあくまで高温で6時間加熱して保存するということですが、使用するときにはどの程度の温度でこの物質を使っているのか、その辺りのコメントはございますか。

○頭金専門委員 105℃というのは可能性はあると思ったのですけれども、6時間というところかなり長い時間になるなと感じました。この点に関しては私よりも久保田先生の方が詳しいと思います。久保田先生、いかがですか。

○久保田専門委員 普通こういうものは、もし保存試験でしたら、もうちょっと低い温度で何時間でも加熱しますが、これですと、かなりの過酷な条件だとは思いますが。

○福島座長 その過酷というのは、どういうことですか。

○久保田専門委員 これは食品を加熱したときのとは別です。ただし、これはナトリウム

塩なので、今回、評価対象のカルシウムでも同じなのかどうかというのは、私も実はわからなかったのですが、頭金先生に教えていただきたいと思っています。

○福島座長 頭金先生、いかがですか。

○頭金専門委員 済みません、その点にこれにつきましては、私もよくわかりません。

○福島座長 ソルビン酸ナトリウムはソルビン酸とナトリウム、ソルビン酸カルシウムはソルビン酸とカルシウムに生体内では解離するわけですね。こういう条件下の生体外での実験では、やはり同じように見てはいけないのですか。要するに、ソルビン酸ナトリウムで高温の場合こういう分解物が生成されると、カルシウムでも起こるだろうと単純に考えてはいけないのですか。それではだめなのですか。

○久保田専門委員 私もちよっとよくわかりませんが、文献6の20ページに出ているのですが、色々なものをやるときに、ナトリウム塩ですと、つくってすぐのものでは良いのだけれども、貯蔵したものでやるときと試験結果が違ってきます。それはナトリウム塩が分解しているのですが、カルシウム塩などはそういうことがないらしいのです。

ですから、恐らく安定性という点では、カルシウム塩とナトリウム塩では違うということが出ております。

○福島座長 山添専門委員、どうぞ。

○山添専門委員 通常塩の形からフリーになるものであれば、量的に同じものができて良いような気がします。

1つは、異性化をする必要があるとか、あるいはpHとかの問題で変化をするのであれば、ナトリウム塩だけが異性化の後、酸化を受けるというなら考えられなくもない。けれども、「できない」と書いてあります。検出されないならまだわかるのですが、そのところが、例えば我々の見解として「できない」というのを認めて良いのか、あるいは「検出されていない」という表現にしておいた方が良いのか、そのところはきちんとしておいた方が良いと思います。

○福島座長 いかがでしょうか。

山添先生、いずれにしても、ここの内容から見ると、ナトリウム塩の高温の場合は生成されるが、もっと温度を下げたような条件下では、この4,5-オキソヘキセノエートは生成されなかったと書いてある言葉を見ると、カルシウム塩でも普通の状態においては生成されないと考えてはだめなのですか。

○山添専門委員 はっきりした機序があって説明するならわかるのですが、科学的には3つのカルシウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩との違いを説明するだけの背景がち

よっとわからないので、「できない」と書くのか「検出されていない」と書くのか、そのところは、私としては「カルシウム塩では検出されていない」としておいた方が安全な気がします。

○久保田専門委員 とても不思議なのは、カリウム塩も平気なのですよ。一価とか二価という違いはなく、カリウム塩とナトリウム塩ではほとんど同じかと思うのですけれども、カリウム塩では、そういうことは起こらないと書いてあるので、本当によくわからないのです。

○福島座長 この文章から、我々が推測するカルシウム塩については、結論的には、先生は検出されないと解釈できるというよりは、はかっても検出限界以下なのでしょうということですか。

○山添専門委員 はい。

○福島座長 そういう山添先生のコメントがございました。検出されないだろうということで理解していきたいと思いますが、よろしいですか。

頭金先生、よろしいですか。

○頭金専門委員 はい。実験事実としては、そういうことだろうと思います。

○福島座長 7ページ「(2)微生物による分解」は、こういうデータがございます。これについてはいかがですか。「25℃で7日間培養した真菌と3日間共存させた条件下において」ということで、それでまたそのほかのことが報告されております。こういう事実があるということでもよろしいですか。何かここから読み取るものはありますか。

どうぞ。

○中江専門委員 実は毒性でないのですけれども、25℃での3日間の共培養で1,3-ペンタジエンができてるのが、先程の高温の時と同様に過酷な条件と言えるのかどうかは私にはわからないのです。ですので、私は、真菌学の方面の専門家にとってみれば、この条件が過酷なのか過酷でないのかを確かめておかないといけないのではないのでしょうかというコメントを、事前に出しておりました。

ちなみに、文献21というのはペニシリウム属についてだけしか書いていなくて、ムコールとかバクテリアについては書いていないのですけれども、その点については結局どうなったのでしょうか。

○福島座長 それは事務局に問い合わせしたのですか。

○中江専門委員 一応しました。

○福島座長 事務局どうですか。文献21です。

蛭田さん、これは何か調べられましたか。まだですか。

○蛭田課長補佐 済みません、頭の整理がついていないので、後ほど御説明させていただきます。

○福島座長 それでは、ここはまた事務局で整理してもらおうことにします。

それから、今、中江先生から、7日間培養した真菌と3日間共存させた条件が過酷かどうかという御質問が出ましたが、何か御意見はございますか。

○山添専門委員 これは取り込まれた中で、生物が脱炭酸反応をしたのと、1つは還元反応をするとこの2つができるわけですね。ですから、過酷というよりも、何らかの菌体中の代謝経路に取り込まれて、こういうものが一部生成したと考えても不思議はないと思います。

○中江専門委員 先程の高温の場合は、頭金先生がおっしゃったよう何週間も続けることがまずあり得ないので、たとえその条件で生成される物質に変異原性があるがなかろうが、元の物質の毒性というか、健康影響に全く関係ないでしょう。

ただ、この場合はカビですから、わずか3日間の共培養で1,3-ペンタジエンができた。どれぐらいできたかは書いていないのでわからないのですが、1,3-ペンタジエンの毒性については何も書いていない。そこで、例えばソルビン酸カルシウムを添加したものが、保存中にペニシリウム属のカビに遭遇した場合に、起こり得るかどうかはわからないけれども、もし起こり得たとすると、それは、健康影響を起こすかどうかということを考えなくても良いでしょうかという質問を事前にしたということです。

○山添専門委員 わかりました。

○福島座長 本間先生、どうぞ。

○本間委員 6ページの(1)で、6時間という長さですけれども、普通、そんなに長く加熱することはあるのですか。105℃を6時間加熱するということは、普通こういう保存剤を加えて加工処理に使うときには、もっと短い時間ではないのでしょうか。それを6時間超えたものであれば、例えば糖だって普通に加熱しておけば、分解は始まるのではないのでしょうか。この6時間の妥当性というのは何なのでしょう。分解はするのでしょうか。食品のあり得る形として、6時間が妥当かどうか。

○福島座長 先ほど、久保田先生が、こちらに関しても過酷なという表現をされましたけれども、恐らくこういう条件はあり得ないのだなと推測したのです。実際にこれは現場では、どうなのでしょう。

○蛭田課長補佐 まず、加熱の方でございますが、事前に厚生労働省からいただいた情報

と言えますと、今、ソルビン酸を使える食品として、ロースハムがあるそうですが、これは約 75℃で 2 時間加熱するという話がございます。あとは、スモークソーセージが、中心温度が 63℃で 30 分以上、魚肉ソーセージが、中心温度が 120℃で 4 分以上という情報をいただいております。

あと、先ほどの微生物の 25℃で 7 日間培養というところが過酷かどうかという御質問でございますけれども、これも事前に厚生労働省からいただいた情報で言いますと、ソルビン酸でございますが、既に発酵乳でありますとか、乳酸菌飲料への使用が認められておまして、これはソルビン酸類が乳酸菌に対する効果がなく、ほかの菌を抑えることが期待されることから、昔は使っていたということでございまして、今は使っていないようでございますが、このような条件で使用される前例はあるようでございます。

以上でございます。

○福島座長 要するに、本間先生の今の質問をもう一度言いますと、こういう条件下では実際にはあり得ないということで良いのですね。

○蛭田課長補佐 6 時間というのは、情報をいただいております。

○福島座長 それから、中江先生の方ですけれども、実際にはもう使われていなく、ただ、こういう条件ではあり得るだろうということです。

○中江専門委員 あり得るのですね。繰り返しになって申し訳ないのですけれども、例えばこの物質を入れたチーズにペニシリウム属のカビが感染して、7 日間とおっしゃっているけれども、それは前培養なので、反応期間としては 3 日間ですから、3 日間 25℃の常温保存をされた場合に、1,3-ペンタジエンが、実験的に行われたと同じように生成され得るのかどうか。そういうことが起こり得るとして、どのぐらいの量で、健康影響するのかどうかということは、私にはわかりませんが、専門家の意見を聞いた方がよろしいのではないのでしょうかというのが私のコメントです。

○福島座長 このことに関しましては、一遍事務局に預けて、検討してもらいます。

○蛭田課長補佐 別途、こちらの方でも検討させていただいて、御質問に添えるような回答を用意しておきたいと思っております。

○中江専門委員 済みません、ムコール云々とか、乳酸バクテリア云々ということも同様にお調べいただけますか。

○蛭田課長補佐 承知いたしました。

○福島座長 お願いいたします。

山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 この化合物は、 α β 不飽和で二重結合がトランスでジエンになっているのです。こういう化合物では、生体の中に入るとグルタチオンが非酵素的にも付加体をつくり、ほとんどの場合は解毒されることが基本的概念にあるので、少量が入ってもほとんどトラップされるだろうとは思いますが、資料にも、グルタチオンとの反応性は出ていますので、多分問題はないとは思いますが、一応見ていただきましょう。

○福島座長 ありがとうございます。よろしいですか。

ほかに何か御意見ございますか。

「(3) 食品成分との反応性」では、アミン類とか硝酸等々の反応のことを書いてございます。ここについてはいかがですか。

中江先生、見ていただいたと思うのですけれども、ここについてはどうですか。

○中江専門委員 ここは最初なかったものだと思います。これは逆に問題ないと思います。

○福島座長 亜硝酸塩との問題というのも、当然知られている反応ですし、このところは良いですか。

そうしますと、次に「2. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）」について、頭金先生、何か追加のコメントいただけますか。

○頭金専門委員 ここにつきましても、簡単に私から説明申し上げます。

ソルビン酸カルシウムは、胃液中で容易にソルビン酸になると予測されます。ソルビン酸は不飽和脂肪酸でございますので、生体内に取り込まれますと、 β 酸化を受けまして、最終的にはアセチル CoA になりクエン酸回路に入りまして、水と二酸化炭素にまで分解されます。しかし、先ほどの事務局からの御説明にもありましたように、空腹時などの飢餓状態になりますと、このアセチル CoA のアダプターになります TCA 回路の中のオキサロ酢酸が不足いたしまして、その結果アセチル CoA が処理されなくなりまして、ケトン体が蓄積するという代謝経路も生じ得るということでございます。

ソルビン酸は、5%の食餌中濃度まで必須脂肪酸の代謝を阻害することはないとされています。大部分は β 酸化を受けるわけでありまして、一部につきましても、カルボン酸の反対側のメチル基が酸化される ω 酸化を受けまして、*t*, *t*-ムコン酸を一部生じるということがあるということでございます。

以上です。

○福島座長 分布、排泄もお願いします。

○頭金専門委員 分布、排泄も、先ほど申し上げましたように、 β 酸化を受けた場合は TCA サイクルに入って、水と二酸化炭素にまで代謝されます。マウスとラットの結果が示

されておりますけれども、投与されたソルビン酸の8割ぐらいが呼気中に二酸化炭素として排泄されております。

残留性については、マウスの場合ですと、投与量の4%ぐらいが残留すると述べられております。

尿中には、先ほども申し上げました ω 酸化によるムコン酸と代謝を受けなかったソルビン酸がそれぞれ投与量の1%以下で排泄されております。

ラットでは投与量の85%が呼気に二酸化炭素として排泄されて、糞尿中には2%程度排泄されると記載されております。

そのほかの体内に残留した活性の大部分は、投与量の約12%になるという計算になりますけれども、これは皮下脂肪あるいは器官の脂質組織中に残留していると述べられております。

ヒトでの排泄ですが、尿中に投与量の0.05~0.5%がムコン酸として排泄されると述べられております。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。

代謝のところですが、ほかの先生方、何か追加ございますか。飢餓状態のときには、ケトン体が発生するだろうということでもあります。また、一部は ω 酸化により、ムコン酸に代謝されるということでもあります。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 戻ってしまうのですけれども、ちょっと気がつきませんでした。パラソルビン酸について、後で毒性のところでも出てくるわけですが、このパラソルビン酸が調理過程で発生するかもしれないということが載っておりませんが、載せなくて良いのですか。

○福島座長 どこですか。

○中江専門委員 ですから、例えば食品中での安全性。本当にここでよいのかどうかはよくわかりませんが、要するに調理過程で出る可能性がある。

○福島座長 前のところですね。

○中江専門委員 そうです。というようなことは、この部分には記載しないで良いのかということです。

○蛭田課長補佐 6ページの「(1)加熱処理の分解性」のところ追記したいと思えます。

○福島座長 それを追加するというので、中江先生よろしいですか。

○中江専門委員 はい。

○福島座長 そうしますと、もう一度戻りますけれども、この代謝のところはいかがですか。こういう代謝経路だということによろしいですね。中島先生、山添先生、よろしいですか。

○中島専門委員 はい。

○山添専門委員 はい。

○福島座長 8 ページの「(2) 分布及び排泄」であります。ここでは、0.2~0.6%がムコン酸として24時間以内に尿中に排泄されるということです。

頭金先生、先ほど事務局から、ベンゼンのときにやはりこのムコン酸が見られるということですが、そういうことから考えると、このムコン酸の24時間以内に尿中に排泄されるということも考えて、あと毒性評価のところには何かこのものが影響するのでしょうか。

○頭金専門委員 福島先生がおっしゃったように、このベンゼンの代謝の指標として、ムコン酸が用いられるということなのではございますけれども、これはあくまでも代謝によって生成するというものでして、その物質自体に毒性があるという意味ではないと思います。ベンゼンは勿論毒性があるわけですが、それではただ単に代謝されて出てきているという代謝物ということの位置づけですので、特に共通の代謝物ができるからといって、毒性の面で注意する必要はないのではないかと考えます。

○福島座長 ありがとうございます。頭金先生から、ただいまのようなコメントをいただきましたけれども、よろしいですか。

梅村先生、何かございますか。

○梅村専門委員 ムコン酸は、最初事務局が用意してくれた資料では、毒性の項目に一応議論としては載っていたのですが、そのときの参考資料の論文が、今、頭金先生がお話になったようなベンゼンのバイオマーカーとして、ベンゼンがどのぐらい暴露されたかをはかる指標としてムコン酸が良いというところがあるという話で、しかし、食品添加物のソルビン酸由来のものが混じってくるので、そこが問題の論文だったのです。

直接的な毒性の証拠を示すような文献は、今のところ見つかっていないということで、毒性の項目から外してもらったという経緯があります。

○福島座長 わかりました。よろしいですね。

○中江専門委員 今は、代謝の分布、排泄のところなので、それはそれで良いのですが、後で毒性を評価すべきかどうかは、毒性担当として、別途議論していただきたいの

です。

○梅村専門委員 そのムコン酸に関しての毒性のデータはないと理解していたのですけれどもね。

○福島座長 私がお聞きしたいのは、このムコン酸を毒性評価する必要があるかどうかということで、今の頭金先生、梅村先生のコメントから、毒性評価をする必要はないでしょうと理解したのです。

中江先生はそうではないのですね。

○中江専門委員 この物質については、事務局から事前にいただいたのですけれども、一応変異原性があるという論文があるらしいです。

ただ、JECFAとしては、酸化物として生成されるかもしれないけれども、十分な炭水化物の存在下で、最終的に二酸化炭素と水に分解されるので大丈夫なのだろうという判断のようなのです。

ですから、私が申し上げたかったのは、毒性がないですよという一文がどこにも書いていないので、ないならないで明記しないとイケないということなのです。代謝のところにもムコン酸が発生しますよと書いてあるので、だれか、例えば細かい人が変異原性のデータを見つけてくると、困ったことにならないかと。それでも、毒性学的に大丈夫だということとどこかに書いておかないとね。

○福島座長 我々として何か書いた方が良いでしょうということですね。

わかりました。どこかはあれですけれども、記載するかどうかは検討します。

どうぞ。

○大竹係長 ムコン酸に関しましては、ベンゼンのバイオマーカーとして使われるということですが、念のため毒性試験があるかどうか事前に PubMed を使ったり、要請者側に確認したりして調べましたけれども、このムコン酸が直接遺伝毒性を示すというデータは特に得られておりませんので、必ずしも遺伝毒性があるとは考えておりませんので、お伝えしておきます。

○福島座長 あるかどうかもわからないということですね。

○大竹係長 ベンゼンとベンゼンの代謝物をミックスしたようなもので、遺伝毒性試験をやっているようなものは、確かにあるにはあるのですけれども、そのデータが直接ムコン酸の遺伝毒性を示唆しているようなデータではありません。

Ames 試験であるとか、染色体異常試験であるとか、通常添加物に用いられている試験とは違うものでもありますので、必ずしも毒性があるということではないのではないかと見

ています。

○福島座長 わかりました。そうしたら、そのところは事務局でもう一度整理してもらえますか。どうもまだまだじっくりいかないところがあります。中江先生もまだ「うん」とは言っていないようですし、整理して、次回に出してもらうことにしたいと思います。

○山添専門委員 今のところなのですが「 ω 酸化により、一部は *t*, *t*-ムコン酸に代謝される」というのが一番最後に来てしまっているから目立ちますし、その前のところに、ソルビン酸は脂肪酸の代謝に影響しないと書いてあって、ほかのものに対する影響があって、また戻って、自分自身の代謝に戻っているのですね。ですから、ムコン酸の話の方が先に来た方が良く思うのです。

ですから、例えばそこだと、32行目に「一般の脂肪酸代謝と同様、ケトン体（アセト酢酸又はアセトン）を生ずる」とありますね。更に「一部は ω 酸化により、ムコン酸単位として排泄される」と文章を流してしまって、事実は事実なので、そこに入れておけば良いわけです。そこに入れてしまえば「なお」ということで、ソルビン酸のほかの正常な脂肪酸への代謝に影響と区別ができるので、その配列にしておけば問題ないと思います。

○福島座長 今、山添先生は、7ページの32行目へ入れ込んでしまって、次の分布及び排泄のところでは、ムコン酸はこのような記載にしていく。

私もまだよくわからないのですけれども、そうするとムコン酸の毒性評価をしなくて良いということになるのですか。

○山添専門委員 というか、ムコン酸というのは、元のソルビン酸よりも水溶性が高いわけですね。恐らくそのまま出てしまっているの、尿中に出ているわけですね。尿中に出てきているということは、糞中にも行かないで、抱合体にもならないということは、多分速やかに出て行く正常の代謝の経路の1つだと思います。それはマイナーだけれどもと考えておけば良いのではないですか。

○福島座長 頭金先生、どうぞ。

○頭金専門委員 代謝物の毒性についての考え方なのですけれども、このムコン酸というのは、ヒトでもできますけれども、勿論動物でも ω 酸化ですのでできるわけです。毒性試験で、動物を使って、ソルビン酸の親化合物を投与したときに、当然実験動物の中でムコン酸ができております。従って、毒性試験では、代謝物を含めて動物実験での評価をしております。代謝物の毒性を注目しないといけないのは、ヒトでしかできない代謝物などの場合です。ヒトでしか生成しない代謝物の場合は、その代謝物そのものの毒性を動物を用い

て評価しないといけないのですけれども、動物でも生じるような代謝物につきましては、通常の動物実験で毒性評価の中に含まれて評価しているはずになりますので、改めてムコン酸だけの毒性評価をする必要はないと思います。

○福島座長 林先生、どうぞ。

○林専門委員 今回の頭金先生の御意見に賛成なのですけれども、農薬専門調査会などでも、動物での代謝産物というのは、特にそれを取り上げて試験をしてもらうということはしていません。他方植物での代謝物だとか、土壌での代謝物変化物というものが非常に多くできるような場合には、それについても毒性評価しますけれども、動物での場合は、やはり今、頭金先生がおっしゃったように、遺伝毒性にしても、in vivo の試験があれば、それでその代謝産物もカバーして評価していると今は考えております。

○福島座長 わかりました。そうしましたら、今のムコン酸の問題は、また後の方で、例えばソルビン酸ナトリウムの毒性のデータが出てくるでしょうし、そういうところで評価する形にしたいと思います。よろしいですか。

○大竹係長 事務局ですけれども、補足させてください。

要請者の方からは、ムコン酸について特に問題視して、検討報告書には書くようなことはされていません。その理由として、ソルビン酸の発がん性試験ですとか、反復投与毒性試験で特段の懸念が見られていませんので、そういう中で、ごく微量なムコン酸について、あえて記載することはしなかったということをお聞きしておりますので、お伝えしておきます。

○福島座長 そういう事実もあるということです。したがって、ムコン酸そのものについての毒性評価はしなくてよろしいということにいたします。

ほか、この分布及び排泄のところではいかがでしょうか。何かございますか。よろしいですか。

そうしますと、次に9ページ「3. 毒性」に入ります。

まず「A. ソルビン酸類の毒性」です。ここには急性毒性から反復投与毒性等が書かれております。ここにつきましては、梅村先生、何かコメントいただけますか。

○梅村専門委員 ソルビン酸類の毒性については、今、おっしゃられたように急性毒性から反復投与毒性、発がん性試験まで記載がありますけれども、内容については、特に大きな問題はなかったと思っております。追加のコメントはありません。

ただ問題は、先ほどちょっと中江先生がおっしゃっていたパラソルビン酸のところがありますけれども、これはこのページの流れだと後ろの方へ行ってしまおうのですが、それはどのタイミングでお話しすればよろしいでしょうか。17ページの「B. ソルビン酸類に由

来する副生成物」になります。

○福島座長 そのこのところでどうですか。

○梅村専門委員 今ですか。

○福島座長 後でということですか。

○梅村専門委員 わかりました。そうすると、ソルビン酸に関しては、特段コメントはありません。

○福島座長 ありがとうございます。

その前に、私ちょっと確認するのを忘れました。今回、我々はソルビン酸カルシウムについて審議しております。9ページの3行目に書いてありますように「ソルビン酸カルシウムについては毒性に関する試験の成績を確認することはできなかった。しかしながら」と記載されて、その結果として、9行目に「ソルビン酸、同カリウム塩及び同ナトリウム塩の試験成績を用いて検討した」とあります。

したがって、これらについて検討することによって、ソルビン酸カルシウムの毒性評価ができるということにしたいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 急性毒性について、このようなデータがあるということであります。

あと、反復投与毒性の(ソルビン酸)の「①マウス」「②ラット」で、このような成績があります。いずれにしても、特段特異的な変化は出ておりません。

内容的には良いと思うのですが、細かい字句はいかがでしょうか。「①マウス」について、このままでよろしいですか。先ほど、9ページの27行目で14週間混餌投与した実験の追加はございました。

山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 先生、ちょっと戻って良いですか。9ページの最初のAのところなのですが、ソルビン酸とソルビン酸ナトリウムのLD₅₀のデータを見ると、数値的には結構違うのです。この理由はわかりませんが、想像するに、実際には溶ける、溶けないの問題が結構きいていて、今回問題にしているカルシウムの場合は、ソルビン酸にほぼ近い程度だというデータがありますね。そうすると、9ページの5行目に「胃液中で容易にソルビン酸が遊離し」と書いてあるのですが、その「容易に」は取っておいた方が良いのではないかと思います。

理由は、後ろでLD₅₀にこれだけ差があると言っているながら、多分利用率の差で、かなりの部分がソルビン酸の場合には使われず、吸収されないで出て行くので下がっていると考

えれば説明がつきますので、カルシウムも恐らくそうだと思うので、そういうふうを考えています。

○福島座長 そうしますと「容易」という言葉を取るだけで良いのか、ナトリウムとか、そこら辺も全部削除してしまって、「しかしながら、ソルビン酸カルシウムは胃液中でソルビン酸が遊離し」云々とまで持って行くのは、ちょっと行き過ぎですか。

私が言いたいのは「ソルビン酸ナトリウムと同様に」を削除したらどうかということですが、これは付けておいた方が良いのですか。

○山添専門委員 例えば「胃液中で」というのは良いかどうかわかりませんが、「同様にソルビン酸として生体に取り込まれるものと考えられる」としておけば、利用率に差があるだけだとするのだったら良いかもしれません。

○福島座長 「胃液中で」というのは、何かおかしい気がしますね。

○山添専門委員 ですから「胃液中で」とか「炭水化物」とかも取ってしまって、「ナトリウムと同様にソルビン酸として生体に取り込まれると考えられること」にしておけば良いのではないのでしょうか。

○福島座長 「水と炭酸ガスになる」は要らないのですか。

○山添専門委員 はい。

○福島座長 これは必要ではないのですか。

○山添専門委員 では、入れますか。「ソルビン酸として取り込まれ、最終的には水と炭酸ガスになる」という形にしましょうか。

○福島座長 よろしいですか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 いろいろつまらないことで申し訳ありません。

この食品安全委員会では、二酸化炭素ではなくて「炭酸ガス」という単語を使うのですか。もしかしたら、これまでずっとそうしているのかもしれないですけど。

○福島座長 中江先生、もっと素直に言ってください。

○中江専門委員 私は、参加して日が浅いので、これまでの経緯でずっとそう言っておられたのかなと思ったのです。

○福島座長 頭金先生、どうぞ。

○頭金専門委員 表記が「CO₂」と書いたり、いろいろ不統一なので、ここら辺は統一して「二酸化炭素」としていただければと思います。

○福島座長 それでは、一度今の意見について、事務局で整理いたします。

ありがとうございます。

先ほど、山添先生の言われたコメントについてはよろしいですね。

先ほどの「炭酸ガス」については、しっかりと修正いたします。

先ほど申しました反復投与毒性のところの字句はよろしいですか。

よろしいですかと言っておきながら、今、気がついたのですが、10 ページの 1 行目です。

「全例が生存し、生存動物に急性中毒や神経症状を認めなかった」というのは、要りますか。これは特別神経症状をもたらすというのは想像しているのですか。例えばコリンエステラーゼが何かはかかってあるとかですか。これは「生存した」だけではだめなのですか。

○中江専門委員 良いと思います。これはそもそも原文にもともと書いてあったので、それを我々が消さなかつただけですから、結構だと思います。

○福島座長 では「全例が生存し」は、削除したいと思います。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 このマウスの毒性試験ですが、参照 60 ですね。厚労省のがん研究助成金の報告書から持ってきているのですが、これは中間報告です。これは朝比奈先生が福島県立医科大でなさったがん原生試験の前段階の亜急性毒性試験です。

○中江専門委員 ちょっとよろしいですか。実は発がん性のところでも出てくると思うのですけれども、発がん性の最初のソルビン酸の参照 60 については三森先生がおっしゃるとおりです。これに関しては、今日、事務局の方で、発がん性に関して最終のデータまで拾っていただきましたので、結論的に変わらないのです。現在は中間報告なので、例えば今、御指摘のところだと、組織的な検索成績が記載されていないとか、発がん性のところでもややこしい書き方になっておりますけれども、最終形のものを事務局で拾っていただきまして、その結果、結局何も無いということなので、それは修文させていただきます。最終結果が出ております。

○福島座長 出ているのですね。

○中江専門委員 はい。

○三森専門委員 そうすると、その最終には、以上の試験成績から NOAEL が幾つだということまで載っているのですか。

本調査会のエンドポイントとして、ADI 設定に持って行くのであれば、利用できる毒性試験データは利用して、NOAEL がどのぐらいなのかをまとめていかなるを得ないと思います。今回はまだドラフトのデータだということで良いのかもしれませんが、次回ときには、この辺も詰めないといけないと思います。

○福島座長　そうですね。特に JECFA での根拠としている NOAEL は、10 ページの下までですね。それとの関係を見るためには、やはり先生が言われるように、そこの辺りをきちっと整理していく必要があると思います。

○中江専門委員　最終形と申します報告書には、発がん性に関して言及しているだけで、いわゆる反復毒性に関して記載していません。ここの部分に関しては、残すとすれば、このままになります。ですから、今、おっしゃった NOAEL 云々のものは出てこないというか、一応ここでは何もありませんということを出しているわけですが、それが途中経過でだめということであれば、ここのマウスに関する部分は全て削除しなければいけません。その点については、御判断いただければと思います。

○梅村専門委員　これはもともと発がん性試験の用量設定のための亜急性試験なのだと思います。ですから、こういう濃度の振り方もしているのだと思います。

○三森専門委員　あくまでも毒性評価の情報にするということであれば、そういう実験系だということ述べておいても良いと思うのです。全部削除されると何もなくなりますので、こういう発がん性試験の用量設定のために実施されたものであるという形での説明文だったら良いのかもしれない。

○福島座長　結論として、この試験は 11 行目のところにも「組織学的な検査成績は記載されていない」ということが書いてありますので、あえてここで NOAEL は求めないという試験結果がやられていますよということにしたらどうですか。

○三森専門委員　今の発がん性試験の予備試験として実施されたという文章をどこかに入れていただければと思います。

○福島座長　わかりました。では、入れましょう。

事務局、良いですね。

○蛭田課長補佐　はい。

○福島座長　それでは、次、ラットです。ラットとイヌのところまで行きたいと思います。

10 ページの 13 行目の「②ラット」ですけれども、ここについても字句の修正はよろしいですか。何かございますか。

まず、14～20 行目までの試験のところについて、いかがでしょうか。

○三森専門委員　これも FDA と JECFA が評価しているのですね。参照 26 が FDA、参照 28 が JECFA だと思います。参照 82 は原典になると思います。

これも結局 4% までは何もなかったということであれば、本調査会として、NOAEL は幾つと言うのか言わないのか決めるべきでしょう。

○福島座長 これは詳細に検討されて、4%は何もなかったということによろしいですか。

この意味は、例えば19~20行目のところで、上の方で肝比重量の増加云々と言っていますけれども、4%群の肝臓では何ら異常を認めず、腎臓においても被験物質投与による影響を認めなかったということで、突然腎臓が入ってくるのですね。こここのところ、もう一度調べていただけますか。

○梅村専門委員 はい、わかりました。

○福島座長 もう少し確認して、今、三森先生が言われたNOAELが取れるかどうかについて、また判断したいと思います。

○中江専門委員 この文章は、8%と4%が逆になってちょっとわかりにくいかと思うのですが、原文に書いてあるので、多分そのまま起こしたのだと思います。早い話が、4%では、何もありません。8%では、肝比重量が軽かったけれども、肝臓において、被験物質投与による組織学的変化がありませんということです。

ちなみに、この原文では、NOAEL云々について述べていません。ですから、例えば肝比重量をとってNOAELを4%にするのか、あるいは8%にするのかは、ここで決めていただきたいと思います。

○福島座長 そうすると、JECFAの方では、なぜここであえてNOAELを求めたのかというのは書いていませんか。

○中江専門委員 それは書いていません。こうであったと書いてあるだけです。

○福島座長 私がもう一つ思ったのは、もう少ししっかりと調べていなくて、肝臓とか腎臓とかだけを中心に調べた試験なのかなと解釈したのです。

○梅村専門委員 全臓器を調べての話かどうかということですね。

○福島座長 そういう局所的な検索だけで済んでいるのかなと思ったのです。

○三森専門委員 82が基になるので、いわゆるトキシコロジーのレポートという感じではないですね。まとめたものなのですね。

○福島座長 そうしましたら、梅村先生、中江先生、もう一度調べていただけますか。お願いします。

ほかに何かございますか。良いですか。

次、22~32行目の文献についてはいかがでしょうか。二世世代試験の第1世代として行われた雌雄のラットの一生涯混餌投与した試験ですけれども、一生涯というのは下に平均寿命が書いてありますね。こここのところではいかがでしょうか。

問題は、29行目のところで「本試験結果は、論文として発表されていない」とあります

が、この意味はどうですかね。

あと、参照として 26、28 の文献があり、括弧内に書いてあるようなことがあります。こちら辺についてどうでしょうか。

最初、事務局から、JECFA では、これらの変化から NOAEL をとったという発言があったと思いますが、そうですね。

○蛭田課長補佐 はい。

○福島座長 ということであります。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 おっしゃるとおりで、最初見せていただいたときに、大変困った問題だったのです。ただ、そもそもは一般毒性のところに入っていないくて、生殖毒性のところに入っていたのですけれども、JECFA の根拠であるのは間違いないので、それをここに記載しないわけにはいかないだろうと。特に NOAEL の根拠になった部分は、こちらに移した方が良いでしょうということで、こちらに移させていただいたわけです。

とは言っても、26 と 28 で JECFA と FDA の引用の仕方が、はっきり言えば非常にいいかげんでございまして、特に 26 の FDA の方が非常にいいかげんなやり方をしておりますので、場合によっては、26 の参照を取ってしまえばいいと思います。一応 28 番の JECFA の方はそれなりに書いてありますから、これは JECFA の ADI 根拠ですので、これそのものを削除するわけにはいかないというところがあります。

○三森専門委員 本日記られた資料 4 - 3 「追加関連論文」ですが、これが Lang さんの二世世代試験のデータですね。これはもうお目通しされたのでしょうか。ドイツ語になっています。

○福島座長 次の文献ですね。

○三森専門委員 28 番です。

○中江専門委員 ここにいろいろ日本語で書き込まれている部分は見せていただきました。

○三森専門委員 これしかないですよ。

○中江専門委員 事務局に収集していただいて、私はドイツ語が読めませんので、このままではどうしようもなかったのですけれども、事務局の中でドイツ語が読める方に読んでいただいて、必要な部分だけ日本語で注釈を入れていただいたのです。正直言って、それを信用したというところですよ。

というか、10～11 ページにかけて書いてあるのは、あくまでも JECFA の書き方をベースに書いてあります。これはその原著がわからないので、事務局の方でお調べいただいたと

ということで、参考としてこれをお出ししたというところですか。というのは、その前の 10 ページの 22 行目からのものが、そこにも書いてございましたように、未公表でして、論文になっていませんから、これはどうしようもない。前回の件と一緒にですので、せめてこれだけではと気を遣っていただいて収集していただいたという事情です。

○福島座長 そうしますと、11 ページの 3 行目ですが、中江先生、先ほど FDA の方を削除して、JECFA の方を取ると言いましたけれども、ここの記載はどうなのですか。

○中江専門委員 こちらはこちらで逆なのです。これは本当にいいかげんも甚だしいです。と言いますのは、見せていただいたものと全く違う、あるいは 26 と 28 を比べると、28 の書き方はすごく書き方がずたずたに切っているような感じがあるのです。恣意的というか、要するに 26 と異なってしまっているのです。

○福島座長 結局 JECFA の方は、そう細かいことまで載せるわけにはいきませんね。ですから、そういうことで大まかなことだけ記載してあるという理解で、ずたずたに切つてあるとか、そういうものとは違うのではないですか。

○中江専門委員 印象としては、そうですね。

いずれにしても、ですから、そういう意味では、結局 26 を外すことはできないのです。ですから、この 2 つの実験に関しての書きよう、特に括弧内の参考文献に関する書きようはお考えいただかないといけないのですけれども、そのお考えいただくべきベースとして、これは残しておいていただいたところですか。

○福島座長 わかりました。いずれにしても、原文がこの試験の、先ほどの 22～32 行目に書いてあるところについては、そこに書いてありますように発表されていない。

次のところについては、ドイツ語ということで、しかし、このドイツ語のところは、中江先生、もう少ししっかり読み直す必要があるということによろしいですか。

要するに、先生は、これを見られてここから十分判断できるのですか。

○中江専門委員 一応、この暫定和訳というか、これで私としては OK を出したというところですか。これ以上となると、全文和訳をしていただかないとしようがないと思います。

ですので、この件については、事務局内でドイツ語がわかる方に読んでいただいて、抄訳をしていただいたものをもって我々として了承したわけですが、この場でそれを追認していただけるなら、それで結構ですし、また、それを希望いたしますけれども、それで不十分であるということであれば、全文和訳をお願いせざるを得なくなります。その辺は、御判断いただければと思います。

○福島座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 JECFA の 28 の資料ですが、右上に 5 / 7 ページがありますけれども、ここに今の二世世代繁殖試験のデータが載っているかと思うのですが、これから最終的に結論で 5 % が NOAEL だということはどこにあるのでしょうか。

「Comments」というのがありますね。参照文献 28 の右上に 5 / 7 ページというのがありますね。そこに今のラットの試験が載っていて、上から第 5 パラグラフのところ、今の二世世代試験のところだと思うのです。最終的に、その下の Comments のところに、JECFA の評価が載っているのかなと思ったら、載っていないのですよ。

以上の成績から、JECFA としては ADI に持って行くために NOAEL は 5 % というのは、どこかにあるのですか。

○中江専門委員 その次のページです。「Level causing no toxicological effect」にあります。

○三森専門委員 その次のページですね。「(5 %) in the diet」と書いてありますね。そうすると、5 / 7 ページの第 5 パラグラフの記述について、これと FDA が違うのですか。

○中江専門委員 若干違います。

○三森専門委員 でも、この基になった文献はドイツ語のこの文献で、内容的に整合性があるのでしたら、JECFA の評価を信じたら良いかと思えます。

○福島座長 わかりました。そうしましたら、中江先生、事務局に相談して、そのところをもう一度確認していただだけませんか。ここでディスカッションしても、どうも結論が出ないようですので、今、三森先生が言われたことも参照にしてね。

○梅村専門委員 「②ラット」の参照文献 82 で、肝臓と腎臓だけしか見ていないのではないかという話なのですが、これ自体がオリジナルの実験のペーパーではなくて、過去のデータをサマライズして、やはりレバーとキドニーだけピックアップして載せてあるので、そういう意味では、オリジナルのきちんとした実験のペーパーではないですね。

○福島座長 今、梅村先生が言われたのは、14~20 行目の実験のことについてですね。

○梅村専門委員 そうです。

○福島座長 もう一度再整理ということにいたしましょう。よろしく申し上げます。御足労申し上げます。

11 ページ目の「③イヌ」は、いかがですか。これは雄が 2 匹、雌が 1 匹で評価しております。投与範囲内においては、毒性影響は認めなかったということです。これについては、修文はございますか。よろしいですか。それでは、このままにします。

今日は、もうこれで審議を打ち切りたいと思います。先ほど言いましたように、前のところで「②ラット」の試験について、もう一度精査をお願いしたいと思います。よろしくをお願いします。

11 ページの 13 行以下については、次回以降、審議することにいたします。

何かここまでのところで追加のコメントございますか。またしっかりとここまでのところを見ておいていただきたいと思います。

そうしましたら、ソルビン酸カルシウムに係る食品健康影響評価については、次回、再度審議することといたします。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、事務局から、今後の進め方について説明していただけますか。

○蛭田課長補佐 本日、御議論いただきました内容を踏まえ、資料の整理ができ次第、先生方に資料を送付させていただきたいと思います。

○福島座長 そうしますと、その他の議事について何かありますか。

○蛭田課長補佐 1 点報告事項がございます。

○福島座長 ちょっと待ってください。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 今の二世代試験のデータなのですが、資料 4-1 です。日本食品化学研究振興財団がつくられているソルビン酸カルシウムの検討報告書がありますね。その 19 ページの第 2 パラグラフのところ、今の二世代試験のデータなのですが、その下から 3 行目ぐらいのところに「臓器重量では群間に差は認められず、組織学的検査では肝臓、腎臓、心臓および精巣に異常は観察されなかった」とあります。すなわち実施しているのです。ですから、次回のときにも、この辺の文言を入れておいた方が良いかと思います。こういうことが、研究振興財団の方では文献収集されて出ていますので、実施していることは事実のようですので、それは追記されておいた方が良いかと思います。あるいは確認していただいけませんか。

○江馬専門委員 それは、資料 4-2 の 10 ページの 30 行目の中ほどの括弧書きのところにあります。ここの記載だと思います。

○三森専門委員 では、二世代のことは載っていないのですね。済みません。勘違いしておりました。二世代はまだ何もわからないということですね。

○福島座長 まだ後です。

では、事務局をお願いします。

○蛭田課長補佐 第56回、第57回の2回の調査会において御審議いただきましたステアロイル乳酸ナトリウムにつきましては、審議結果(案)を5月22日開催の食品安全委員会に御報告いたしまして、同日より30日間、広く一般の方々からの御意見の募集を開始しているところでございます。

以上でございます。

○福島座長 それでは、全般を通じてでも結構ですので、何かございますか。

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。

次回の予定についてお願いします。

○蛭田課長補佐 次回でございますが、6月17日火曜日の午後2時からを予定しております。よろしく願いいたします。

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、本日の第58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。