

食品安全委員会添加物専門調査会

第 73 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 21 年 6 月 29 日（月） 14:00～15:15

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１） 2－エチル－5－メチルピラジンに係る食品健康影響評価について
- （２） 5， 6， 7， 8－テトラヒドロキノキサリ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）

福島座長、石塚専門委員、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、三森専門委員、
山添専門委員、吉池専門委員

（専門参考人）

伊藤専門参考人、森田専門参考人、山田専門参考人

（食品安全委員会委員）

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、角井課長補佐、竹口係員

5. 配布資料

資料 1－1 2－エチル－5－メチルピラジンの概要

資料 1－2 添加物評価書 2－エチル－5－メチルピラジン（案）

資料 2－1 5， 6， 7， 8－テトラヒドロキノキサリンの概要

資料 2－2 添加物評価書 5， 6， 7， 8－テトラヒドロキノキサリン（案）

資料 3－1 フルジオキシソニルの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意
見・情報の募集結果について

資料 3－2 農薬・添加物評価書 フルジオキシソニル（案）

6. 議事内容

○福島座長 時間がまいりましたので、これから第 73 回「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。

資料を配付しておりますので、事務局から資料の確認をしていただきます。お願いします。

○角井課長補佐 それでは、お手元に議事次第が配られていると思いますが、議事次第の 4 番に配付資料を書かせていただいておりますので、そちらを御覧いただきながらお願いします。

議事次第、座席表、専門委員名簿がございます。

資料 1-1「2-エチル-5-メチルピラジンの概要」。

資料 1-2「添加物評価書 2-エチル-5-メチルピラジン（案）」。

資料 2-1「5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリンの概要」。

資料 2-2「添加物評価書 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン（案）」。

資料 3-1「フルジオキシニルの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について」。

資料 3-2「農薬・添加物評価書 フルジオキシニル（案）」。

以上でございます。もし資料の過不足等がございましたら、事務局の方に適宜お申出いただければと思います。

傍聴の方に申し上げますけれども、以上、申し上げました資料、参考資料のほか、先生方のお手元の参考資料につきましては、大部になりますことから、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可のものにつきましては、調査会終了後、事務局で閲覧できるようになってございますので、傍聴者の中で必要な方はこの会議の終了後に事務局までお申出をいただければと思います。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。いつも最初に、今日は何名御出席ですということを言うのですが、飛ばしてしまいました。本日は 12 名の専門委員の先生に出ていただいております。

専門参考人といたしまして、武蔵野大学薬学部の伊藤清美先生に出ていただいております。よろしく願いいたします。

森田明美先生、いつものようにお願いいたします。

国立医薬品食品衛生研究所の山田雅巳先生にも御出席していただいております。よろしくお願いいたします。

中島専門委員と林専門委員は御欠席であります。

資料はよろしいですか。そうしましたら、議題 1 に入りたいと思います。2-エチル-5-メチルピラジンです。

最初に事務局から説明をいただきます前に、本日御欠席の林専門委員が所属されております、食品農医薬品安全性評価センターによる試験結果が含まれております。勿論これは林先生がこちらの方に移れる前の試験ですが、そういう試験結果が含まれておりますということを御報告いたします。

事務局の方から説明をいたします。

○角井課長補佐 資料 1-2「添加物評価書 2-エチル-5-メチルピラジン（案）」を御覧いただきたいと思います。

2 ページ。審議の経緯として書かせていただいておりますのは、3 月 13 日に厚生労働省の方から評価要請がございまして、3 月 19 日に食品安全委員会にて要請事項の説明があったものでございまして、本日は第 1 回目の審議でございます。

4 ページ。I の 1~5 の用途、化学名、分子式、分子量、構造式は御覧のとおりでございまして、いわゆるアルキル基が付いたピラジンというものでございます。

「6. 評価要請の経緯」でございます。まずローストナッツ様の加熱香気を有するというものでございまして、食品、緑茶とかポテトチップ等にはそのまま存在しているという状況。それから、豚肉等の加熱をしたときに含まれる、ないしはコーヒー、ピーナッツ、カカオ等の焙煎により生成する、いわゆるストレッカー分解によって生じる典型的なピラジン化合物であるということでございます。

欧米では焼菓子、ソフトキャンディー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、清涼飲料、肉製品といったものに意図的に添加をされているというものでございます。いわゆる国際汎用香料物質であるということで、それに沿った評価のお願いをしたいと思っております。

5 ページ「II. 安全性に係る知見の概要」でございます。

「1. 反復投与毒性」でございます。離乳したての FDRL-Wistar ラット各群雌雄各 15 匹へ混餌投与で 90 日間反復投与毒性試験を行っております。対象群の他は投与群は 1 用量群しか設けられておりません。

結果としまして、まず摂餌量について、雌ですけれども、変化が認められなかったものの体重増加抑制の傾向が見られたということでございました。雄ではそういった変化は認められなかったということでございます。

その他、一般状態、血液、血液生化学、尿、臓器重量、剖検、病理組織学的検査結果におきましては、被験物質投与に関連する変化を認めていないということでございます。これらの結果によりまして、NOAEL は本試験の最高用量である 17 mg/kg 体重/日と考えられたということでございます。

なお、参考までにということで、この 2-エチル-5-メチルピラジンと 2-エチル-6-メチルピラジンとの混合物を投与したラットの 90 日間反復投与毒性試験がございまして。こちらでは一般状態、体重、摂餌量、血液、血液生化学、尿、眼科学、臓器重量、剖検、病理組織学的検査におきまして、被験物質投与に関連する変化を認めてはいないということでございます。

21 行目「2. 発がん性」は、試験が行われておらず、評価も行われていないということでございます。

27 行目「3. 遺伝毒性」です。復帰突然変異試験、染色体異常試験の 2 本のみでございまして、いずれも最新のガイドラインに則って行われておりまして、代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性の結果であるというものでございます。

35 行目に総括として「以上の結果から、本物質には、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。」という案でございます。

38 行目「4. その他」。内分泌かく乱性、生殖発生毒性に関する試験は行われておりません。

6 ページの 3 行目「5. 摂取量の推定」でございます。いわゆる PCTT 法によりまして、95 年のアメリカとヨーロッパにおける 1 人 1 日当たりの推定摂取量は 0.8 μg 及び 4.7 μg であるということでございます。

10 行目。アメリカでのいわゆる食品にもともと入っている量と意図的に添加している量との比率でございますが、意図的に添加された物質の 800 倍に相当する量が食品にもともと入っている、といった知見もあるということでございます。

14 行目「6. 安全マージンの算出」でございます。先ほどの 90 日の NOAEL17 mg/kg 体重/日と「5. 推定される摂取量」の 0.8~4.7 μg /人/日。これは体重 50 kg で割りまして計算いたしますと、安全マージン 200,000~900,000 でございます。

20 行目「7. 構造クラスに基づく評価」です。構造クラス II でございます。ピラジン誘導体でございまして、ピラジン環の 5 位に置換しているメチル基は酸化されてピラジンカルボン酸を生成すると推定されます。

また、2 位に置換しているエチル基はチトクロム P450 により 2 級アルコール、さらにケトンに酸化されますけれども、細胞質のカルボニル還元酵素によって対応する 2 級アルコールに還元されると推定されております。

代謝産物はそのまま、ないしはグリシン、グルクロン酸、硫酸抱合された後に排泄されると推定される、本物質及びその代謝産物は生体成分ではないが、比較的速やかに排泄されると推定される、という案でございます。

30 行目「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をしております、推定摂取量はクラス II の摂取許容値 540 μg /人/日を下回るということで、当該グループの物質は現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらすものではない、としております。

36 行目「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。

37 行目にございますけれども、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、としておりまして、7 ページでございますが、クラス II、安全マージンは 200,000~900,000 ということで、90 日間反復投与毒性試験に求められます安全マージン 1,000 を上回っている、かつ、想定される推定摂取量は 0.8~4.7 μg /人/日ということで、クラス II の摂取許容値 540 μg /人/日を下回るということでございます。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、これから審議に入りたいと思います。

まず 4 ページを見ていただけますか。対象品目の概要のところですが、久保田先生、追加はございますか。

○久保田専門委員 特に付け加えることはございません。資料もこのように確認いたしました。

○福島座長 よろしいですか。そうしましたら5ページ「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」で、まず反復投与毒性について、今回は三森先生ですか。お願いいたします。

○三森専門委員 先ほど角井補佐から説明がありましたように、2つの毒性試験が実施されておりまして、第1パラグラフの方は1969年に実施された毒性試験です。1用量のみで、17 mg/kg 体重/日を投与したということで、その用量で何ら異常はなかったということでございます。

第2パラグラフの方ですが、これは日本の三菱化学安全科学研究所が実施した最近のデータでございます。これは3用量を使っており、一番下が0.026、0.26、2.6 mg/kg 体重/日ということで、これは日本人の予測摂取量の1,000倍、10,000倍、100,000倍に値するという事で用量設定されているそうです。

そのようなことから、2.6 mg/kg 体重/日という用量と、先ほどの第1パラグラフでの古い毒性試験ですが、17 mg/kg 体重/日と約7倍ほど高い用量を使っておりますので、そこでも毒性は起こっていないということでございますので、香料のこのくらいのレベルでは何ら毒性的に影響はないものと理解しております。発がん性は実施されていないということでございました。

以上です。

○福島座長 石塚先生、追加で何かありますか。

○石塚専門委員 特にありません。

○福島座長 この反復投与毒性のところはいかがでしょうか。最初の方の実験ですけれども、1用量のみの実験で、NOAELは17 mg/kg 体重/日ということですが、これでよろしいですか。

三森先生、これは体重増加抑制の傾向だけですか。

○三森専門委員 傾向だけでございます。

○福島座長 そうですか。1 doseですけれども、いいですか。もう一つ下の方に90日間の反復投与毒性のデータがあります。NOAELは17 mg/kg 体重/日という上の方の値を取るということですが、よろしいですね。発がん性試験は行われていないということです。

遺伝毒性のところにつきましては、山田先生、いかがですか。

○山田専門参考人 林先生が今日はいらっしゃらないので、代わりにと言われたのですけれども、特に問題はないと考えます。復帰突然変異試験の方は、いわゆる標準株と言われている株で5,000 µg/plateまで行われて、一部TA100で生育阻害が見られているのですが、きれいな陰性といえますか、全くdose responseのない陰性と考えていいと思います。染色体異常試験の方も通常どおり行われていまして、特にdose responseはなく、陰性ということで結構だと思います。

○福島座長 よろしいですか。遺伝毒性が陰性で、反復投与毒性のNOAELが17 mg/kg 体重/日と高い値を示しております。その他のところで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あります。

6ページの「5. 摂取量の推定」に入りたいと思います。このところにつきまして、吉池先生、いかがですか。

○吉池専門委員 これまでの他の香料と同じような形の記載で、問題ないと思います。

○福島座長 森田先生、何か追加はありますか。

○森田専門参考人 特に付け加えることはございません。

○福島座長 よろしいですね。「6. 安全マージンの算出」ですが、先ほど言いました NOAEL 17 mg/kg 体重/日と想定される推定摂取量は 0.8～4.7 µg/人/日ですが、そういうのを考慮いたしますと、推定摂取量は 0.00002～0.00009 mg ということになりまして、安全マージンは 200,000～900,000 という値が得られるということです。ここのところもよろしいですね。非常に高い安全マージンを得ております。

「7. 構造クラスに基づく評価」です。構造クラスⅡという分類をされるということですが、ここに関しまして、頭金先生、お願いします。

○頭金専門委員 香料の化学構造に基づきますクラス分類につきましては、8 ページにフロー図が示されております。各ステップでの YES・NO の判断は妥当であると考えます。したがって、結論といたしましては、クラス分類はⅡになります。

また、7 の項目で推定の代謝経路について述べられております。この箇所につきましても、推定であります。2 位と 5 位のエチル基及びメチル基が酸化された後そのまま、あるいは抱合されて排泄されるという代謝経路とされております。この推定代謝経路も概ね妥当であろうと考えます。

以上です。

○福島座長 「7. 構造クラスに基づく評価」ですが、山添先生から何か追加はございますか。

○山添専門委員 基本的にはいいと思いますが、23 行目の一番右に「チトクロム P450 により」と書いてありますが、基の文献には酵素についての記述はなくて、JECFA の方で議論の文章の中に入っています。

これは日本語の問題かもしれないですけども「チトクロム P450 により酸化される」と続いてしまうので、そうすると文章的にはっきりしているかのように受け取られるので、ここは「チトクロム P450 により」のところを「生体内で」というふうに置き換えてしまったらいかがでしょうか。頭金先生、どうですか。

○頭金専門委員 私も実はここは引っかかったところではあるのですが、いずれにしても代謝経路は推定だということで、実際に実験的にはここは何も確かめられておりません。したがって断定的に書くのは確かに問題かもしれません。

○福島座長 伊藤先生、今のところで何かコメントはございますか。

○伊藤専門参考人 ございません。

○福島座長 そうすると、これは山添先生の方から「チトクロム P450 により」を「生体内で」と修正したらどうかという意見が出ておりますが、そのようにしてよろしいですか。頭金先生、よろしいですね。

○頭金専門委員 結構です

○福島座長 それでは「チトクロム P450 により」を削除して「生体内で 2 級アルコール、さらに」と続けるようにいたします。

「8. JECFA における評価」です。JECFA ではピラジン誘導体のグループとして評価しており

まして、推定摂取量はクラスⅡの摂取許容値 540 µg/人/日を下回るため、当該グループの物質は、現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらすものではない、としているということであり
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」であります。
ここを読みますと、7 番までの結果を基に作られておりまして「本物質には、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と考えられる。また、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法（参照 11）により、クラスⅡに分類され、安全マージン（200,000～900,000）は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ想定される推定摂取量（0.8～4.7 µg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回る」ということです。この内容について、よろしいですか。

もう一度見ていただきまして、以上のところまでで、さらに何か追加はございますか。いいですか。

そうしましたら、この 2-エチル-5-メチルピラジンに係る食品健康影響評価について、調査会の審議の結果を取りまとめたいと思います。申し上げます。

2-エチル-5-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、ということにしたいと思いますが、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。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にいたしますが、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。そうしましたら、本件に関する評価の報告書を作成して、
食品安全委員会に報告することにいたします。評価のところ、これから作成に当たりまして一部
変更、これはいつものパターンですが、評価結果（案）をこれから作ることにいたします。

6 ページを見ていただきたいのですが、評価結果（案）を作るに当たりまして、36 行目「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」を「Ⅲ. 食品健康影響評
価」と変えます。

38 行目の「毒性はないと考えられる。また」の後に「本調査会として」と入れます。そして「国
際的に汎用されている香料」云々と行きまして、7 ページの 4 行目で「クラスⅡの摂取許容値を下
回ることを確認した。」とします。

さらに続けまして「2-エチル-5-メチルピラジンは、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。」というのを追記することにいたします。よろしいですね。

事務局の方から、今後の進め方について説明していただけますか。

○角井課長補佐 先生方には評価の報告書（案）ができ次第、その確認をお願いいたしたいと思
います。御確認いただきました評価の報告書につきましては、食品安全委員会に報告した後、ホーム
ページ等を通じまして、広く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
見等につきましてはの対応は、座長と相談の上、対応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。議題 1 は終了ということにいたします。

次いで議題 2 に入らせていただきます。「5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリンに係る食品健康影響評価について」であります。

ここの資料の中にも、林先生が現在所属されております安評センターの試験結果が含まれておりますことを報告いたします。

事務局の方から、説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 資料 2-2「添加物評価書 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン（案）」を御覧いただければと思います。

2 ページ。先ほどと同じでございます、3 月 13 日に厚生労働大臣から評価要請がございまして、今回は第 1 回目の審議でございます。

4 ページ「I. 評価対象品目の概要」でございます。1～5 に御覧いただきますような用途、化学名、分子式、分子量、構造式の物質でございます。

4 ページの 19 行目「6. 評価要請の経緯」でございます。ローストナッツ様の加熱香気を有する物質でございます、パン、ココア、コーヒー等の食品に存在するほか、ヘーゼルナッツ、ピーナッツ、ゴマ等の焙煎により生成する成分でございます、先ほどと同じようにアミノ酸や糖の存在下で加熱をして、ストレッカー分解で生成する典型的なピラジンの類であると考えられます。

欧米では、清涼飲料、ソフトキャンディー類、スープ、ゼラチン・プリン類、朝食シリアル、グレービーソースといった、さまざまな加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加をされているということでございます。いわゆる国際汎用香料の評価要請でございます。

5 ページの 5 行目「II. 安全性に係る知見の概要」でございます。

6 行目「1. 反復投与毒性」でございます。先ほどと同じように離乳したての FDRL-Wistar ラット各群雌雄各 15 匹への混餌投与による 90 日間反復投与毒性試験が行われております。対照群のほか、先ほどと同様に 1 投与群のみの設定で行われております。

結果、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、臓器重量、肝臓及び腎臓のみでございますけれども、並びに剖検、病理組織学的検査におきまして、被験物質投与に関連する変化を認めておりません。

これらの結果より、NOAEL は本試験での最高用量である 19 mg/kg 体重/日と考えられた、ということでございます。

14 行目「2. 発がん性」につきましては、試験は行われておらず、評価も行われていないということでございます。

20 行目「3. 遺伝毒性」でございます。復帰突然変異試験、24 行目の染色体異常試験、こちらも最新のガイドラインに則って GLP 下で試験が行われておりますが、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。

28 行目「以上の結果から、本物質には、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。」という案でございます。

31 行目「4. その他」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。

34 行目「5. 摂取量の推定」でございます。PCTT 法で 1995 年のアメリカ、ヨーロッパにおける 1 日 1 人当たりの推定摂取量は 8.7 μg 、2.3 μg ということでございます。6 ページにまいりまして、我が国の本物質の推定摂取量は、およそ 2.3 ないし 8.7 μg の範囲になると推定される、ということでございます。

5 行目「6. 安全マージンの算出」でございます。90 日の NOAEL 19 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 2.3～8.7 μg /人/日を用いまして計算いたしますと、安全マージンは 100,000～400,000 ということになります。

11 行目「7. 構造クラスに基づく評価」でございます。こちらは 7 ページのフローチャートをたどっていくと、構造クラスⅢに分類されるというものでございます。ピラジン誘導体に分類される食品成分でございまして、一般に細胞質、主に肝臓でございますけれども、こちらに存在するモリブデンヒドロキシダーゼが、水由来の酸素原子による、N-ヘテロ多環化合物の窒素原子に隣接する炭素原子への求核反応を促進するというものでございまして、例えば何も枝葉の付いていないキノキサリンですと、ウサギ又はラットの肝ホモジネート上清を作用させることによって、2 ないしは 2, 3 位の水酸化体を生ずるということが実証されているようでございます。

大量に腹腔内投与した試験がありまして、投与したラットの肝におけます CYP2B、3A、2E といったものを誘導している、ということを示唆する報告もございます。こうした代謝経路が推定されているところでございますけれども、代謝産物はそのまま、又はグリシン、グルクロン酸、硫酸抱合された後に排泄されると推定される。本物質及びその代謝産物は生体成分ではございませんけれども、比較的速やかに排泄されると推定される、ということでまとめております。

25 行目「8. JECFA における評価」。JECFA は本物質を先ほどと同様にピラジン誘導体グループとして評価をしておりまして、推定摂取量は構造クラスⅢの摂取許容値 90 μg /人/日を下回りますので、当該グループの物質は、現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらすものではない、としております。

31 行目「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。本物質には、少なくとも香料として用いられている低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないと考えられる、としております。構造クラスⅢに分類されるということでございまして、安全マージン 100,000～400,000 は 90 日間反復投与毒性試験に求められます適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、推定される推定摂取量 2.3～8.7 μg /人/日は、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。

以上でございます。

○福島座長 それでは、これから審議に入ります。4 ページ「I. 評価対象品目の概要」です。このところについて、久保田先生、いかがですか。

○久保田専門委員 このままで結構だと思います。特に付け加えることはございません。

○福島座長 ほかの先生はよろしいですか。

6行目「1. 反復投与毒性」に入ります。ここのところにつきましても、三森先生、お願いいたします。

○三森専門委員 反復投与毒性試験が1用量で実施されております。この試験も1970年に実施された古い試験でございます。用量は1用量しかやっておりませんが、19 mg/kg 体重/日で何ら被験物質投与に関連する変化はないということでございます。したがって NOAEL は 19 mg/kg 体重/日ということです。何ら問題はないと思います。発がん性試験については実施されていません。以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。石塚先生、何か追加はありますか。

○石塚専門委員 特にありません。

○福島座長 19 mg/kg 体重/日というのはどこから出てきたのですか。

○三森専門委員 評価書を見せていただいたのですが、用量設定の根拠は一切書いてございません。このようなものは今までにも何回もございまして、なぜ 19 mg/kg 体重/日なのかはわかりませんが、先ほどのメチルピラジンでは、日本人の摂取量の 10 万倍で大体 2.0 mg 強ですので、その 6～7 倍くらい高い用量ということなので、それだけの十分な用量で毒性試験が実施されているのだと考えざるを得ないのかなと思います。

○福島座長 ありがとうございます。

○角井課長補佐 その点ですけれども、三森先生からもその点を御指摘いただきまして、調べましたところ、お手元のファイルで 6 番の参考資料です。WHO の Food Additives Series 48 のピラジン誘導体のグループ評価の評価書でございます。ページがなくて非常に申し訳ないのですが 9 枚目です。

○福島座長 下の方に 12/35 とか 13/35 と入っていますが、どれですか。

○角井課長補佐 失礼しました。20/30 と書いてあるページでございます。(b) Short term studies toxicity と書いてあるところでございまして、このグループ評価をした対象物質のうち、短期の short term の反復投与毒性試験が行われた物質のリストがこのテーブル 4 にずらっと並んでいます。このピラジン誘導体グループの 41 物質の中でこの 17 物質だけ、90 日ないし 13 週という短期の毒性試験が行われているようでございます。

その辺は (b) にずらずらと書かれていますが、これはおそらくアメリカだと思うのですが、5 行目に「33 food categories」とありますけれども、アメリカの添加物の指定の際に食品群というのが決まっていて、例えばよく出てくる「焼菓子」といった類の群ですが、その 33 food categories ごとに実際に添加している量、多分最大量だと思うのですが、その実態を調べて 33 食品群の摂取量をそれぞれかけ合わせて、実際に添加した量を最大で摂取したときの摂取量を計算して、「100 times」とありますので、100 倍をかけてということです。

要は何が言いたいのかといいますと、厚生労働省が委託して試験をやっているのと同じような考え方で、要はその摂取実態を踏まえて、ある程度のマージンをかけて、dose を 1 用量だけですけれども、決めてやっているのだということでございます。

○福島座長 わかりました。よろしいですか。いずれにしても NOAEL は 19 mg/kg 体重/日という

ことであります。よろしいですね。発がん性は実施されていないということであります。

次は「3. 遺伝毒性」に入ります。遺伝毒性のところにつきましては、これは山田先生ですね。お願いします。

○山田専門参考人 これも先ほどと同じように標準株を用いて、標準的な試験が行われておりまして、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。染色体異常試験につきましても同じように試験が行われていて、特段問題はなく、陰性という結果でよいと思います。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。遺伝毒性では2つの試験が行われておりまして、いずれも代謝活性化系の有無を問わず陰性であるということであります。よろしいですね。

内分泌かく乱性と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あります。

「5. 摂取量の推定」に入ります。ここにつきましては、吉池先生、いかがですか。

○吉池専門委員 特にございません。

○福島座長 森田先生、追加で何かございますか。

○森田専門参考人 特にございませんが、評価書の方の参照番号が多分ずれていると思いますので、御確認をお願いいたします。6 ページの上から2行目の参照8が、今日の資料ですと参照7になっておりますので、お願いいたします。

○福島座長 確認して訂正しておいてください。

○角井課長補佐 確認して相談させていただきます。

○福島座長 我が国の本物質の推定摂取量は、およそ2.3~8.7 µg/人/日の範囲になると推定されるということであります。

「6. 安全マージンの算出」であります。NOAEL と、想定される推定摂取量から安全マージンは100,000~400,000 という値が得られているということであります。よろしいですね。

「7. 構造クラスに基づく評価」であります。ここに関しまして、頭金先生、いかがですか。

○頭金専門委員 構造分類につきましては、先ほど説明がありましたように、7 ページにフローチャートが示されておりまして、各ステップでのYES・NOの判断は妥当であると考えます。したがって、結論といたしましては、クラス分類はⅢに当たるという判断でよいと思います。代謝経路につきましては、類似している化合物の代謝から類推をしておりますが、この代謝経路も構造式から考えて妥当であろうと考えます。

また、P450 の誘導についての記述があります。CYP2B、CYP3A、CYP2E を誘導するという記載がされておりますけれども、実際のデータを確認いたしましたところ、CYP2E1 の誘導は誘導されていると判断して間違いないと思いますが、それ以外の分子種につきましては、対照群と比較いたしますと、有意差があるということではあるのですが、それほど大きな誘導とはいえないような数字でありますので、この部分は各分子種を並列して書くのではなくて、「CYP2E1 等のチトクロム P450 を誘導することを示唆する報告がある。」という記述の方が実際のデータを反映しているのではないかと考えます。

以上です。

○福島座長 要するに CYP2B と CYP3A を削除するということですか。

○頭金専門委員 誘導されている可能性もありますので、「CYP2E1 等のチトクロム P450 を誘導することを示唆」という書きぶりではいかがでしょうか。

○福島座長 山添先生、伊藤先生はいかがですか。

○山添専門委員 今、頭金先生から、先ほど見せていただいたデータを見ると、確かに CYP2E1 の誘導はしています。他のマーカー活性も若干上がっていますが、それほど強くはないので、酵素誘導に関しては、頭金先生がおっしゃったところでいいのではないかと思います。

○福島座長 伊藤先生はいかがですか。今の修正でよろしいですか。

○伊藤専門参考人 はい。

○福島座長 そうしましたら 20 行目ですけれども、ラット肝において、CYP2E1 等にする。

○頭金専門委員 CYP 2E の場合、CYP 2E1 とした方がいいと思います。山添先生、それでよろしいですか。

○山添専門委員 哺乳動物で共通の番号ですので、CYP 2E1 で結構です。

○福島座長 CYP2E1 等を誘導することを示唆する報告もある。ここも「示唆する」ということでいいですか。

○頭金専門委員 データを見れば、CYP 2E1 が誘導されているのは間違いないと思いますけれども。

○福島座長 先生は等を入れられたものですから、それで示唆するということになりますか。

○頭金専門委員 そうですね。それ以外の分子種に関しましては、示唆するという弱い表現になると思います。

○山添専門委員 「インデューサー」という言葉を外すのですね。

○福島座長 「等を誘導する」。

○山添専門委員 誘導を示唆する文献があるということですか。

○頭金専門委員 座長の御意見は、この示唆という言葉が弱めてしまっているのではないかという御意見ではないですか。

○山添専門委員 なるほど。「等を誘導する」と。

○福島座長 CYP 2E1 だけだったら「示す」となるのではないかとあって、「等」が入っているから、「示唆する」ということになったのかと思いました。

○山添専門委員 私はなぜ「示唆する」にしたのかというのは、最終の評価はヒトに持ってくるから、そういう意味かなと思いました。

○頭金専門委員 そうですね。これはラットでは誘導はしていますけれども、ヒトで誘導するかどうかのデータはないです。

○福島座長 この場合「ラット肝において」と書いてあります。頭金先生、決めてください。「等」を入れますか。

○頭金専門委員 他の分子種も、データを見ますと、有意差のあるものもあるので、「誘導する報告もある」というのでいかがでしょうか。

○福島座長 山添先生、伊藤先生、ここの P450 の扱いはいかがですか。井上先生。いつも最後に井上先生は非常に agree するようなことを言うので。

○井上専門委員 ここは構造クラスに基づく評価ですね。どういう CYP が誘導されるかというのは、このクラス分類の中にはどこら辺に入りますか。取り立てて、それがクラス分類に大きな影響を及ぼすのであれば、きちんとデータで示されている分子種だけ絞って記載してはどうですか。「等」とかはその前にやめて、「CYP2E1 の誘導が報告されている。」。

○頭金専門委員 実は「等」というあいまいな言い方をしたのは、これは酵素活性を測定した結果から分子種を推定しているためです。例えば特異的な抗体でタンパクを定量したとか、メッセンジャーRNA の誘導量を測定したという実験であれば、誘導される分子種のはっきりと同定できます。しかし、このデータが酵素活性で見えておまして、1 つの酵素活性が複数の分子種にオーバーラップをする場合がありますので、そこでこの酵素活性から分子種を 1 対 1 の対応で特定するのがなかなか難しいのです。

先ほど申しました CYP 2E1 に関しましては、2 種類の基質が用いられておまして、4-ニトロフェノールとアニリンの水酸化活性を見ております。両方の活性とも上がっておりますので、CYP 2E1 が誘導されているのは間違いなのですが、それ以外の基質に関しましては先ほど申しましたように、対照群に比べて投与群は若干上がっているのはあるのですが、その基質が複数の P450 の分子種によって誘導されているようなものもあります。したがって、どの分子種が確実に誘導されているかという判断がなかなか難しかったということです。そういう観点で、「等」というあいまいな表現を用いました。

○山添専門委員 ここは井上先生のおっしゃるように、あまり大きな影響がないので、作用を持っているものだけ明確で、CYP 2E1 はデータからすると明らかではないですか。それでもういいのではないですか。CYP 2E1 の分子種については、明らかにデータとしてははっきりしているので、それを書いておけばいい程度の強さというか、その程度の内容ではないかと思います。私は井上先生の案に賛成します。

○頭金専門委員 わかりました。いずれにしても、有意差があるという程度で、通常誘導が起こると判断する場合に比べれば随分小さな変化と言えます。したがって、ほとんど生物学的な意味がないのではないかという御指摘には、確かにそのとおりだと思います。

○福島座長 そうしますと、「CYP2E1 を誘導することを示す報告がある。」ということでもいいですか。

○頭金専門委員 それで結構です。

○福島座長 よろしいですか。この 7 番のところで御質問はありますか。

○山添専門委員 今回の提出資料一覧の WHO の資料 6 の 7 の 3 5 のところに構造式がずっと出ています。これは構造が間違っていますね。

○角井課長補佐 これは間違っています。片方は芳香環ではないです。

○山添専門委員 でも、化合物としてはデータは合っているですね。

○角井課長補佐 はい。ここだけ間違っているようです。

○福島座長 よろしいですか。そうしましたら「8. JECFAにおける評価」に入ります。ここではピラジン誘導体のグループとして評価し、推定摂取量は構造クラスⅢの摂取許容値 90 µg/人/日を下回るため、当該グループの物質は現状の摂取量において安全性上の懸念をもたらすものではない、としているということでもいいですね。

「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に基づく評価」です。読みます。「本物質には、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と考えられる。また、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、構造クラスⅢに分類され、安全マージン（100,000～400,000）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（2.3～8.7 µg/人/日）が構造クラスⅢの摂取許容値（90 µg/人/日）を下回る。」ということであります。よろしいですか。

これまでのところで何か御質問はございますか。どうぞ。

○今井田専門委員 先ほどの CYP の話に戻って申し訳ないのですが、資料 2-1 の 4 ページを見ますと大量投与した場合の記載があって、参考までに雄の SD ラットの腹腔内投与 134.2 mg により CYP 誘導、という記載があります。今回のこの大量投与のデータは腹腔内投与に基づくデータなので、こちらの評価書の方だけを見ていると大量投与という表現だけで、それが普通の経口とわからなくなってしまうのではないかと。ですので、少なくとも「腹腔内投与による大量投与」とか、そういう表現を入れるとか。

○福島座長 入れましょう。確かに私も今のに「？」を打ってありました。確認しますが、6 ページの 19 行目、「本物質は大量に腹腔内投与した場合」ということです。よろしいですか。

5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリンに係る食品健康影響評価について、添加物専門調査会の審議の結果を取りまとめたいと思います。5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリ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、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にいたします。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。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。

ここで先ほどと同じように、6 ページの 31 行目の「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」のタイトルを「Ⅲ. 食品健康影響評価」に変えます。

33 行目ですが「毒性はないと考えられる。また」の後に「本調査会として」という言葉を入れます。

37 行目ですが、クラスⅢの摂取許容値（90 µg/人/日）を下回ることを確認したということを入れます。

追記といたしましては、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリンは、食品の着香の目的で使用する

る場合、安全性に懸念がないと考えられる、というのを入れます。よろしいですね。ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について説明していただけますか。

○角井課長補佐 先生方には評価の報告書(案)ができ次第、その確認をお願いしたいと思います。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た後に、ホームページ等を通じて広く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きましては、その対応を座長と相談をさせていただいて、しかるべく対応させていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○福島座長 それでは、次に議題3「その他」に入ります。何かありますか。

○角井課長補佐 資料3-1と3-2を御覧いただきたいと思います。既に御審議をいただきましたフルジオキソニルにつきまして、資料3-1の冒頭でございますけれども、平成21年4月9日～5月8日までパブリックコメントの手続を行いました。その結果、3通のコメント等をいただきまして、それをまとめた資料が3-1でございます。

本件はいわゆるポストハーベスト農薬ということでございまして、この添加物専門調査会と農薬専門調査会と両方で御審議をいただいてきた経緯がございまして、既に6月12日に農薬専門調査会幹事会で本件の御審議をいただいております。

このいただいた御意見のうち、特に農薬に関する部分と添加物に関する部分とがございまして、農薬に関する部分は既に農薬専門調査会幹事会で御審議をいただいておりますので、本日は、資料3-1の左側のコラムに番号がございしますが、2ページの2、3-1、3ページの3-2について添加物専門調査会で御審議をいただきたいと思います。他の部分は専ら農薬に係る部分でございまして、既に農薬専門調査会の方で御審議をいただいております。

いただいた御意見の概要を説明いたしますと、2ページ目の2番の御意見でございます。長いのですが、この御意見は3つパラグラフがあると思います。そのうちの2つ、1つ目と2つ目のパラグラフのみが添加物専門調査会に関わる御意見だと思っております。

1つ目の御意見が耐性菌に関することでございます。この耐性菌が選択されるリスクというものをVICH、動物用医薬品のICHのガイドラインに基づきます、いわゆる微生物学的ADIのアプローチで評価すべきではないでしょうかということが1点。

2つ目のパラグラフが耐性菌が選択される可能性につきまして、パブリックコメントに付した評価書(案)では、理論的最大1日摂取量TMDIの摂取量を摂ったとしても耐性菌は選択されないでしょう、といういい方をしているのですが、御意見としましては、TMDIではなくて、もっとmaximumのacceptableなdoseであるADIを摂取したとしてもどうなのか、というまとめ方にすべきではないか、という御指摘でございます。

回答案が右側のコラムにございますけれども、1つ目の、VICHガイドラインに基づいた微生物学的ADIによるアプローチで評価をすべきではないか、という点につきましては、回答案としては、このVICHのガイドライン、微生物学的ADIの適用する対象というものは、本来いわゆる腸内細菌叢への抗生物質を投与した場合の影響を評価するためのものでございまして、本剤は抗真菌

剤でございますので、このガイドラインの対象外ではないでしょうか、としております。

2 目目のパラグラフですけれども、こちらの御指摘、TMDI ではなくて ADI をもって評価をするべきではないかという点につきましては、受け入れて、TMDI が試算されているので、それに基づいて評価書を書きましたけれども、御指摘を踏まえて比較対象を TMDI から ADI に修正いたします、という回答案にしております。

○福島座長 すみません。一つひとつやりませんか。

○角井課長補佐 わかりました。失礼いたしました。

○福島座長 この 2 番について 2 つ、微生物学的 ADI として検討をすべきではないかということ。それから、ADI で表記すべきではないかということですので、右側が専門調査会としての回答になります。この回答でいかがですか。いいですね。

ありがとうございます。次に行ってください。

○角井課長補佐 繰り返しになりますけれども、TMDI ではなくて ADI を参照して評価文を書くべきではないかということでございます。結果は受入れという回答案ですけれども、それがどこに書かれているかということになりますと、資料 3-2 の 32 ページを御覧いただきたいと思います。

32 ページの下から 3 行目でございます。「以上より、ヒトにおいて」というところで、これはパブコメに付した評価書（案）では TMDI が書いてあったのですが、それを「Ⅲで設定される一日摂取許容量（0.33mg/kg 体重/日）に相当するフルジオキシニルを毎日摂取したとしても」という言葉に替わることとなります。

次の 33 ページでございます。こちらは真菌に対する作用についての評価文でございます。アミがかかっているセンテンスの一部でございますけれども「ヒトにおいて、Ⅲで設定される一日摂取許容量（0.33 mg/kg 体重/日）に相当するフルジオキシニルを毎日摂取した場合を想定しても」云々という言葉に置き換わるということでございます。

こういう回答案でいかがでしょうかということございまして、資料 3-1 に戻っていただきたいのですが、回答案の一番下になお書きが書いてありますが、この 3 行は農薬専門調査会幹事会の方で追加された文章でございます。「なお、フルジオキシニルの抗真菌作用の主たる機序は、既存の深在性真菌症の治療に用いられる医薬品の作用機序にはみられないものです。」ということを書いておくべきではないかという指摘が農薬専門調査会の方でございました。

この点については、以上でございます。

○福島座長 評価書の訂正と、資料 3-1 の 2 ページ目の農薬の方で 3 行追加されております。いいですか。

○角井課長補佐 1 点付け加え忘れましたが、この御審議のときにお越しいただいた耐性菌ワーキンググループの池先生にも御意見を伺ってしまして、この回答案で問題ないというコメントをいただいております。

以上です。

○福島座長 よろしいですね。それでは、次にいってください。

○角井課長補佐 次は 3-1 でございます。別の方からですけれども、同じく耐性菌に関しての御

意見でございます。細菌への影響について、微生物学的 ADI 云々ということもおっしゃっているのですが、細菌に対して作用がない、ないしは腸内細菌の影響がない云々という評価書（案）のくだりがあったのですが、これについてももう少し手厚い評価をするべきではないか、ということでございました。

回答案といたしましては、微生物学的 ADI という御指摘もありましたけれども、本剤は抗生物質ではなくて抗真菌剤ですという点。細菌への作用につきましても、薬剤耐性の専門家に御参加を得て、十分に審議を尽くしたものと考えております、ということ。

細菌について全く評価をしていないわけではなくて、腸内細菌叢に影響を与えたことを示唆するような反復投与毒性試験等における知見は得られていないということ等をもって判断をしているということを入念的に書いて回答案としております。

以上でございます。

○福島座長 3-1 について、内容的にはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。この回答についても、池先生のコメントは何かございますか。

○角井課長補佐 これで結構ですということです。

○福島座長 そうですか。よろしいですか。

それでは、次に行ってください。

○角井課長補佐 3-2 でございます。抗菌性物質に関する評価をこちらの専門調査会の方で御審議をいただいているガイドラインの方に盛り込むべきではないか、というような御指摘でございました。

回答案といたしましては、結論としましては、こちらの添加物の安全性評価指針において、抗菌性のある物質に特化した評価原則等を盛り込む予定はございませんという事実を述べた上で、これまでの評価事例を見ましてもナisinのように特殊な抗菌性物質もあり、当面はケース・バイ・ケースで対応せざるを得ないと考えます、このような回答案としております。

以上です。

○福島座長 3-2 について、いかがでしょうか。ガイドラインは整備中ということで、この調査会としてはケース・バイ・ケースで対応せざるを得ないと考えますということですが、三森先生、石塚先生、こういうことでよろしいですか。いいですね。

それでは、このような回答にいたします。この3つですか。

○角井課長補佐 関連で、農薬専門調査会の方で評価書にパブリックコメントとして全く関係ない修正が1点入りましたので、御報告いたします。

事実関係でございます。こちらの資料 3-2 の 34 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」とありますページの下から3行目です。いわゆる2世代繁殖試験における児動物の無毒性量は F1 で 21.1 であったが、体重増加抑制の程度は軽度である、といった文言。これは実は添加物専門調査会の方で入れた文言ですが、こちらがあるので平仄を取る観点から、こちらの基の知見、29 ページの「12. 生殖発生毒性試験」の「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。

行番号がなくて申し訳ないですが、12 の (1) のアミがかかった部分です。「児動物に低体重が

認められたので」となっていたのですが、先ほどの食品健康影響評価の文言と平仄を合わせるために「F1 及び F2 児動物に体重増加抑制が認められたので」と修正が入っています。

もともと食品健康影響評価の方の御修正をいただいたのが江馬先生の御指摘だったかと思うので、もしよろしければ、江馬先生の方からも一言いただけるとありがたいかなと思います。

○福島座長 江馬先生、どうぞ。

○江馬専門委員 意味合いとしては同じですので、文言を合わせたということで結構だと思います。

○福島座長 よろしいですね。ありがとうございました。その他に何か訂正、追加はございますか。

○角井課長補佐 形式的でございますけれども、それに伴いまして、36 ページに表 23「各試験における無毒性量の比較」がございます。こちらでも 2 世代繁殖試験は全く同じ試験を各国参照しておりますので、こちらのエンドポイントで「低体重」だったところを「体重増加抑制」と形式的に修正を行ってございます。

○福島座長 わかりました。よろしいですね。ほかにはありますか。

そのほかにもこのフルジオキサニルにつきまして、御意見はございますか。よろしいですね。ありがとうございます。

そうしましたら、その他に何か議事についてございますか。

○角井課長補佐 先生、これは農薬との調整が必要でございますので、もしあれでしたら技術的事項につきまして、御一任を。

○福島座長 わかりました。このフルジオキサニルについて、最終的に農薬の方と再調整が必要かもわかりません。座長一任にさせていただきたいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 ありがとうございます。

それでは、次をお願いいたします。何かありますか。

○角井課長補佐 ありがとうございます。その他といたしまして、報告事項が 2 件ございます。

71 回の添加物専門調査会の会合において御審議いただきました亜塩素酸ナトリウム、3-メチル-2-ブタノールにつきましては、調査審議の結果案を 6 月 11 日開催の食品安全委員会の方に御報告いたしまして、6 月 11 日から 30 日間ということで、7 月 10 日まで一般の方からの御意見、情報の募集を開始させていただいております。

それから、6-メチルキノリンにつきましては、5 月 21 日付けで厚生労働大臣あて食品健康影響評価結果を通知しております。

以上でございます。

○福島座長 その他に全般を通じて、何か御意見はございますか。

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、お知らせください。

○角井課長補佐 その前に添加物専門調査会の副担当であります、本間委員の方から一言ございます。

○福島座長 本間先生、お願いいたします。

○本間委員 私は明日で 2 期 6 年の任期が終わります。そういうわけで、これが最後の出席になりますけれども、先生方に熱心に議論を賜りましたことを厚く御礼いたします。ありがとうございました。

○福島座長 どうも御苦勞様でした。ありがとうございました。

○角井課長補佐 次回の日程につきましては、また調整をさせていただいて、追って御連絡をさせていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○福島座長 日程は後日ということだそうです。

第 73 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。