

食品安全委員会添加物専門調査会

第 83 回会合議事録

1. 日時 平成 22 年 3 月 30 日（火） 13:59～15:17

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) ピペリジンに係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

今井田座長、石塚専門委員、井上専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、
久保田専門委員、塚本専門委員、中江専門委員、森田専門委員、山添専門委員
山田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、見上委員、長尾委員、廣瀬委員、野村委員、畑江委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、角井課長補佐、
竹口係員

5. 配布資料

資料 1-1 ピペリジンの概要

資料 1-2 添加物評価書 ピペリジン（案）

資料 1-3 追加関連論文（ピペリジン）

6. 議事内容

○今井田座長 それでは、若干定刻より早いようですけれども、皆さんがおそろいの方
ですので、ただいまから第 83 回「添加物専門調査会」を開催いたします。いつも先生方
には御多忙中にもかかわらず御出席をいただきまして、誠にありがとうございます。

本日は 11 名の専門委員に出席いただいております。伊藤専門委員、頭金専門委員、林
専門委員、三森専門委員は御都合により御欠席との連絡をいただいております。また、食
品安全委員会からも委員の先生方に御出席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、お手元に第83回添加物専門調査会議事次第を配付しておりますので御覧ください。議事に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。議事次第の方に「4. 配布資料」として書かせていただいておりますので、御参照いただければと思います。

議事次第の後ろに専門委員名簿と座席表がございます。

資料1-1「ピペリジンの概要」。

資料1-2「添加物評価書 ピペリジン（案）」。

資料1-3「追加関連論文（ピペリジン）」。

以上でございます。資料の過不足等がございましたら、随時事務局までお申し付けを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以外で専門委員等のお手元にあるものにつきましては、大部になりますこと等から傍聴の方にはお配りしておりません。調査審議中に引用されたもので公表のものにつきましては、調査会終了後に事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴者の中で必要とされる方はこの会議終了後に事務局までお申し出をいただければと思います。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。本日は当初2品目を予定しておりましたけれども、1品目だけになりました。

それでは、議事1になります「ピペリジンに係る食品健康影響評価について」でございます。事務局の方から説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、資料1-1と資料1-2をお出しいただければと思います。資料1-1につきましては、評価要請者の方から提出されましたピペリジンの概要でございます。これから評価書（案）の方を御説明いたしますけれども、適宜御参照いただければと思います。

資料1-2の評価書（案）を御覧いただければと思います。

2ページ「審議の経緯」といたしまして、3月15日に厚生労働大臣から評価要請が来た品目でございます。

4ページ「I. 評価対象品目の概要」でございます。香料でございます。主成分の名称でございますけれども、ピペリジンでございます。分子量・分子式、構造式は3～5にかかましてのとおりでございます

「6. 評価要請の経緯」といたしまして、ピペリジンはホップ油、コーヒー、大麦、にしの塩蔵品等の加工品、麦芽、チーズ等の食品中に存在する成分でございます。添加物ピペリジンといたしましては、欧米において焼菓子、グレービーソース類、ソフト・キャンデー類、アルコール飲料、清涼飲料、冷凍乳製品類等様々な加工食品において香りの再現等のために添加されているところがございます。いわゆる国際汎用香料の考え方に従い

まして、厚生労働省の方で今般資料を取りまとめられまして、評価が要請されたものでございます。国際汎用香料の考え方に基つきまして、資料の整理が行われているところでございます。

43行目以降「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。1試験の研究報告がされておりますので、引用されております。4週齢のSDラット（各群雄5～6匹）に塩酸ピペリジン、ピペリジンといたしまして最高0.31%を予備試験を14日間、それに引き続く84日間ということで、合計98日間の混餌投与試験が行われております。0.16%以上の投与群におきまして、体重増加抑制が認められております。病理組織学的検査におきましては、0.31%投与群で精囊腺の著しい萎縮及び重量の減少、精囊腺の分泌顆粒の減少、前立腺の腺管虚脱及び分泌物の減少が認められております。0.08%投与群におきましては、そのほか、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量及び剖検におきまして、被験物質の投与に関連した変化は認められておりません。原著論文の著者らは、これらの結果よりNOAELを0.08%としているところでございます。

担当の先生方の方におきまして、添加物専門調査会としてもNOAELを0.08%と評価したという案をおまとめいただいております。

「2. 発がん性」でございます。こちらもいわゆる通常のガイドライン上の発がん試験は行われておりませんが、発がん性に関する試験が3つほど見つかりましたので、ここに参照させていただいております。

まず1つ目のパラでございますが、8～10週齢のMRCラット（各群雌雄各15匹）にピペリジン水溶液を、亜硝酸ナトリウム0.05%との混合で0.025%、単独で0.1%、亜硝酸ナトリウム0.2%との混合で0.1%というような用量を振りまして、1ケージ当たり5匹に対しまして1日100 mLの水溶液を与えまして、それを週5日、75週間投与したというものでございます。投与終了後は通常の飼育を継続して、特にと殺はせずに自然に死亡した後に病理組織学的検査が行われております。その結果、被験物質の投与に関連した腫瘍発生頻度の増加はなく、当該動物種の対照群に通常見られる腫瘍（下垂体の腺腫や乳腺、子宮及び精巣の腫瘍）の発生にも変化が認められなかったとされております。

2つ目ですが、SIV50ラット（各群雌8匹）に対しまして、ピペリジンを0.5%、又は亜硝酸ナトリウム0.5%との混合で0.5%、mg/kg体重/日で換算しますと250になりますけれども、こちらを76日間混餌投与いたしまして、投与開始後380日にと殺をしたところ、被験物質の投与に起因した腫瘍発生は認められなかったとされております。

3つ目でございます。腹腔内投与の試験でございますので、参考データということでございます。6～8週齢のA/Heマウス（各群雌雄各20匹）にピペリジンを、無処置対照、溶媒対照のほか、50 mg/kg体重/回ということで、24週間に合計19回腹腔内投与をしております。結果は被験物質の投与に関連した腫瘍の発生は認められなかったと報告されております。

なお、国際機関等による発がん性評価は行われてございません。

「3. 生殖発生毒性」でございます。8～10週齢のC57BL/J6×DBA2のハイブリッドですけれども、このマウスと、10週齢の近交系のゴールデン・シリアン・ハムスター（各群雄3匹）にピペリジンを、対照群又は400 mg/kg体重/日で飲水投与しております。投与開始後40～90日まで5日間ごとに精子検査を行っております、異常精子の頻度に被験物質投与の影響は見られなかったとされております。

同様のマウスでございますけれども、こちらは各群雌15匹～20匹と設定しまして、雄は雌2匹に対して1匹としまして、ピペリジンを、同じように対照群又は400 mg/kg体重/日ということで、投与期間を細かく区切りまして、2週間から12週間、飲水投与をまず行い、雌雄で交配を試みたところ、メスの受胎率に被験物質の投与に関連した変化は認められなかったが、妊娠動物当たりの死亡胎児数の増加が認められたと報告されているところでございます。妊娠動物当たりの死亡胎児数の増加が認められたと報告されているところでございますけれども、後ほど江馬先生の方から補足があるかと思っておりますが、結果を見ている動物数も少なく、陽性対照と比べても低く、また陰性対照と比べて、それほど大きな有意な増加ではないのではないかとこのことを御示唆いただいております。

「4. 遺伝毒性」でございます。幾つかの試験が行われております。

「(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験」でございます。2つございまして、まず1つ目が通常用いられます4つの菌株に対しまして、最高用量は0.3 mg/plateでございますが、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。

もう一つは、TA1530、1531、1532、1964という菌株でございますけれども、こちらは最高用量5 mg/plateまで実施されております、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されております。

「(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」でございます。こちらは厚生労働省の委託により行われた試験でございます。CHL/IU細胞株を用いまして、最高用量10 mMまで実施されております。結果、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果ということでございます。

「(3) マウスリンフォーマ TK 試験」が報告されております。L5178Y株を用いまして、マウスリンフォーマ TK 試験が行われて、最高用量が8.1 mMでございますが、結果としまして、代謝活性化系非存在下の6.1 mMの1用量群ですけれども、こちらでのみ、相対増殖率が10%以上確保されている中で、突然変異コロニー数が2倍以上になったとされているところでございます。

「(4) げっ歯類を用いる小核試験」でございます。こちら厚生労働省の委託により行われた試験でございます。7週齢のICRマウス（各群雄5匹）に対しまして、*in vivo* 骨髄小核試験が行われております、最高用量は150 mg/kg体重/日でございます。陰性の結果でございました。

「(5) その他」といたしまして、同じマウスリンパ腫由来培養細胞株を用いて、DNA

鎖の切断試験が行われております。最高用量は 8.0 mM でございましたが、結果としまして最高用量群のみで、この報告の中の判定基準で陽性という要件が、細胞株の生存率低下が 5%以上で、DNA 単鎖増加率が 6.5%以上ですけれども、それを満たしたものが最高用量群の 1 用量群のみであったということで、この研究報告の中での判定基準によりますと、陽性か否かの判定は不能、equivocal であるとされているところでございます。

以上の結果から、マウスリンフォーマ TK 試験では代謝活性化系非存在下での評価可能な最高用量のみにおいて、突然変異コロニー数の増加が報告されているが、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験で陰性であり、かつ、最大耐量まで実施された小核試験でも陰性の結果が報告されていることから、添加物（香料）「ピペリジン」には少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた、と担当の先生からまとめをいただいているところでございます。

7 ページ「5. その他」といたしまして、内分泌かく乱性に関する試験は行われておりません。

「6. 摂取量の推定」でございます。香料として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 法によりますと、米国と欧州における 1995 年の一人一日当たり推定摂取量は 96 又は 103 μg であるということでございます。

正確には追跡調査による確認が必要と考えられますけれども、既に指定されている香料物質と我が国の推定摂取量は同等という情報があることから、我が国での品目の推定摂取量はおよそ 96~103 μg の範囲になると推定される。なお、米国におきましては、もともと食品に存在する成分としてのピペリジンの摂取量が、添加物として添加されたものの約 13 倍であるという報告がございます。

「7. 安全マージンの算出」でございます。98 日間の反復投与毒性試験におけます NOAEL 80 mg/kg 体重/日と、想定される 96~103 μg /人/日を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 0.002 mg/kg 体重/日とを比較いたしますと、安全マージンが 40,000 になります。

「8. 構造クラスに基づく評価」でございます。8 ページに構造クラスについてフローがございます。こちらのフローに従って見ますと、ピペリジンは構造クラス II に分類されることとなります。

生体内ではリシン等から生成される物質でありまして、ヒトの血中、尿中等から検出されたとする報告があるところでございます。ピペリジンは生体内で主に水酸化による代謝を受けるものと考えられているというものでございます。

「9. JECFA における評価」でございます。JECFA は、ピペリジンについて、脂肪族のアミン及びアミドのグループとしてグループ評価を行っておりまして、推定摂取量は構造クラス II の摂取許容値 540 μg /人/日を下回っておりますので、本品目は現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではないとしているところでございます。

「10. 国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価」でございます。ペペリジン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ものと考えられ、また、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン 40,000 は短期間の反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量 (96~103 µg/人/日) が構造クラスⅡの摂取許容値 (540 µg/人/日) を下回るとまとめていただいております。

なお、遺伝毒性の染色体異常試験と小核試験につきましては、厚生労働省の委託により行われているところでございますけれども、お手持ちの青い冊子の 16 番のタグを御覧いただければと思います。評価書 (案) では参照 14 として引用しておりますけれども、国立医薬品食品衛生研究所による被験物質ペペリジンの確認結果が添付されてございます。

この染色体異常試験と小核試験を実施しましたラボにおきまして、当時試験に用いた被験物質は保管されておりませんでしたので、二通りのやり方、すなわち、その該当ロットを出荷するときに被験物質のメーカーの方で品質管理上取っておりましたデータのうち、IR によるスペクトルを非公式に提供していただいております。それと産総研で公開されておりますスペクトルのデータを比較したところ、IR のスペクトルパターンは一致していたことを確認しましたと中ほどに書いていただいております。

また、改めてこの被験物質と同じ製品番号の製品を新たに購入して、それにつきまして MS と IR、¹³C-NMR を測定されております。産総研のスペクトルと比較を行っておりますけれども、MS と IR のスペクトルパターン、¹³C-NMR のケミカルシフトはほぼ一致しております。¹H-NMR のケミカルシフトにつきましても 1 位の水素シグナルが観察されないということではありますけれども、ほかのケミカルシフトはほぼ一致しましたということでございます。

産総研の機械と国立衛研の機械に差があるということで、スペクトル等の細かいところは若干差異がございますけれども、以上を総合いたしまして、国立衛研の食品添加物部第一室として、使用された被験物質がペペリジンであると考えられることを報告いたします、とまとめていただいたものを提供いただいております。

以上、資料についての概要の説明とさせていただきます。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、戻りまして、4 ページから審議をしたいと思います。

このペペリジンの概要に関しまして、久保田先生からコメントをお願いします。

○久保田専門委員 ここに示されているとおりでございます。含まれている物質等につきましても確認いたしまして、これでよろしいかと思っております。付け加えることはございません。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、4 ページの 43 行目「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」に入ります。反復投与毒性に関しまして、石塚先生、お願いいたします。

○石塚専門委員 反復投与毒性試験で先ほど説明がありましたとおり、SD ラットを用いた 98 日間の投与試験が行われていますが、このときの濃度が、0.08%、0.16%、0.31%で投与されていますけれども、この濃度は、14 日間の予備試験の結果、体重の増減等の比較が可能な範囲ということで設定されています。0.16%の投与群では体重増加の抑制、0.31%投与群で様々な組織変化が見られたことから、NOAEL は 0.08%と考えられました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。この 98 日間混餌投与試験の結果から、80 mg/kg 体重/日という NOAEL が出ているということでございます。これに関しまして、何か御意見はございますか。塚本先生、何かございますか。

○塚本専門委員 特にありません。

○今井田座長 ありがとうございます。これが NOAEL として後々採用されてくるデータになるかと思えますけれども、この委員会としましても、80 mg/kg 体重/日を NOAEL と考えるということでございます。ほかに何かありますか。

では、引き続きまして、発がん性のところを石塚先生、お願いします。

○石塚専門委員 発がん性は全部で 3 つの試験が記載されていますが、最初の MRC ラットを用いた試験ではピペリジン単独投与の個体群もあるのですけれども、亜硝酸ナトリウムとの共投与の投与群もありまして、それらとの比較を行っています。

飲水投与になるのですけれども、5 匹を 1 ケージに入れまして、1 日当たり 100 mL の水を自由に摂水させるということで、1 匹当たりの投与量は判っていません。75 週間飲水投与した後、飼育を継続したのですが、16 行目に「その結果、被験物質の投与に関連した腫瘍発生頻度の増加はなく」とありますけれども、ピペリジンの投与に関連した腫瘍発生頻度の増加はないと考えられました。

その次の試験が SIV ラットを用いた試験ですけれども、こちらの方は混餌投与ですが、同じく亜硝酸ナトリウム 0.5%の混餌投与になっています。こちらの方もピペリジンの投与に起因した腫瘍の発生頻度の増加等は認められませんでした。

最後の試験が、これまでの調査会ですと、経口投与でない場合には参考試験として引用するというようになっておりますけれども、マウスを用いた試験でこちらの方が参考データになるのですが、同じくピペリジンの投与に関連した腫瘍の発生は認められなかったという報告でした。以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。これについても御意見は何かございますか。塚本先生、追加はありますか。

○塚本専門委員 特に追加はありません。

○今井田座長 ありがとうございます。ほかの方、いかがですか。私の方から 1 点コメントがあります。ここに記載されている報告書は一応発がん性に関する試験結果として記載されていますが、最初の MRC ラットを使った実験にしろ、2 番目の SIV50 ラットを使った実験にしろ、両方とも、いわゆるガイドラインに従った発がん性試験ではないですね。

亜硝酸アミンと混合投与して、生体内でのニトロソアミンの合成があるかどうかということで見ているような試験だと思えます。そこで、私からの提案ですけれども、いわゆる一般のガイドラインに従った発がん性試験のデータではないので、「ガイドラインに従った発がん性の報告はない。だけれども、発がん性に関連する報告として以下のようなものがある」、という文言を最初に書いたらどうかと思えますが、いかがですか。

(「はい」と声あり)

では、賛同していただいたものとして、文面を事務局の方で考えていただいて、その趣旨で記載させていただきます。

もう一点ですけれども、24行目以降の記載のことです。これは石塚先生から説明があったように、腹腔内投与しているので参考データということで、青い冊子の7番が論文になると思えますが、この実験はタイトルが「**Test for Carcinogenicity of Food Additives and Chemotherapeutic Agents by the Pulmonary Tumor Response in Strain A Mice**」ということで、A系のマウスを使った実験で肺腫瘍の発生を指標として見えています。この書き方でいうと、この論文自体は肺腫瘍を指標として発がん性を見ているので、そのことが判るような言葉を入れた方がよいかと思えますが、いかがですか。

例えば26行目に「腹腔内投与したところ」云々とありますが、そこに「19回腹腔内投与し、肺腫瘍の発がん性を指標として検討したところ、被験物質の投与に関連した肺腫瘍の発生増加は認められなかったとの報告がある。」という文面はいかがでしょう。言い過ぎですか。

○石塚専門委員 私もこれを最初に読んだときに肺を指標にしているので、あれと思ったのですけれども、文章をずっと読んでいくと、ほかの腫瘍も発生は認められなかったというのが簡単には一応書いてあります。

○今井田座長 わかりました。私はタイトルを見て言っているだけなので、そういうことでしたら、それはそれで結構かと思えます。原文どおりということでよろしいですか。何か御意見はございますか。いずれにしろ参考の話ですので、重要な話ではないと思えます。では、そういう記載があるということであれば、原文どおりでいこうと思えます。

この発がん性のところで、ほかに御意見はございますか。

○中江専門委員 1つ目のMRCラットで15~16行目に「投与終了後は通常の飼育を継続し、死後に病理組織学的検査を行った。」とあります。先ほどの御説明の実験条件がこれではよくわからないので、先ほどの御説明に沿った文面に変えていただいた方がよいのではないかと思います。死ぬまで待っていた、ということが判らないので、最長どれくらい観察したとか、それくらいは書いておいた方がよいのではないかと思います。

○今井田座長 石塚先生、いかがですか。

○石塚専門委員 正確にどのラットがどのくらい生き残ったか、ということがあまり詳しく書かれてはいないのですけれども。

○今井田座長 あまり私がでしゃばらない方がいいのかもしれないですが、これを読んで

いて、私も中江先生と同じで、16行目で「死後に病理組織学的検査を行った。」とあるだけで、何週間生きてたかとか、実験期間についての記載がない。75週間は飲水投与したということは判りますが、せめて有効匹数としては何週間以上の生存動物をカウントした、という文面が書けないかなと思って見てみますと、この配布資料の青い表紙のタグ5番目がオリジナルの文献になります。

その142ページ目があって、皆さんのところにも黄色い線が入っていますね。その下のところの「ピペリジン」の黄色い線があって、右の方に「No.of animals at week」で「0、20、40、60、80、100」とありますので、ピペリジンの単独群に関しては、100週齢までで何匹生きていたかが一応そこに記載があります。

あと、各群はいろいろあるので、どういう記載とするかは難しいところですが、104週で2年ですけれども、100週の段階でそここの匹数が確保されているかとは思いますが。これを文章中にうまく組み込めれば、先ほどの中江先生の疑問もクリアーになるかなという感じはしますけれども、中江先生、どうですか。

○中江専門委員 同じ論文の141ページの一番下の2行が先ほど石塚先生がおっしゃったことですけれども、75週間投与して、その後、動物は死ぬまで置いておいたということですね。死ぬまで置いておいて、それから「complete pathological examination」をしたということだから、要は死ぬごとに解剖したということですね。ただ、死後と言われるとそのニュアンスがないなというのが、そもそも私の言いたかったことなので、そういうことが判るような文章になっていけばいいかなと思いました。

○梅村専門委員 これはタイムスタディーというものです。ですから、生涯飼育後はだめですか。

○今井田座長 どうですか。いいかもしれませんね。

○中江専門委員 よろしいのではないのでしょうか。

○今井田座長 どういう文面にしたらいいですか。

○梅村専門委員 「死後」に代えて、「生涯飼育後」というのはどうでしょうか。

○今井田座長 「死後」という言葉をやめて、その代わりに「生涯飼育後に病理組織学的検査を行った。」。伝わりますね。特に毒性の先生方、よろしいですか。事務局の方はいいですか。そういうことでお願いします。

では、この発がん性に関しましては、ほかに御意見はございませんか。

○中江専門委員 16行目と22行目の「被験物質」というのは、石塚先生がおっしゃったように「ピペリジン」に変わると考えてよろしいのでしょうか。

○塚本専門委員 もしその方が分かりやすければ。亜硝酸ナトリウムも一緒に使っているので区別した方がよいかと思ったのですけれども、「被験物質」が普通に評価書の中に使われておりましたので、そのままにしています。

○中江専門委員 今までの評価書は「被験物質」という表現を使っているのですが、普通にこれを読むと、実験条件としてピペリジン単独投与と亜硝酸ナトリウムとの併用投与が

あるから、この場合は「被験物質」と言うとその両方になる。そうしておいたとしても、どちらでも腫瘍が出なかったのだから必然的にピペリジンでも出なかったとも読めますし、これがピペリジンの評価書だからということで、石塚先生がおっしゃるように、この場合はあえて「ピペリジン」に直す、そのどちらでも私はいいと思いますけれども、先ほどの御説明がそうだったので、結局どうなるのかを確認したかったということです。

○今井田座長 石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 もし「ピペリジン」という言葉を使ってよいのであれば、共投与ですのでややこしいので、「ピペリジン」と変えた方がいいかとは思っています。

○今井田座長 では、担当された委員の先生がそう言われているので「被験物質の投与に関連した」を「ピペリジン投与に関連した」と変えるということですね。

○塚本専門委員 「ピペリジン投与」に変えると、ピペリジン+亜硝酸ナトリウムの群はどうだったのかという疑問が出てこないでしょうか。

○今井田座長 むしろ被験物質とした方がいいという意見ですね。

○塚本専門委員 この実験では何も出なかったという意味で、このままの方がよいと思います。

○今井田座長 こういう意見もありまして、確かにそういうふうにも取れますが、いかがですか。日本語の問題みたいな感じがします。

○石塚専門委員 そうしましたら、「被験物質」でお願いします。

○今井田座長 中江先生、いいですか。

○中江専門委員 勿論それで結構です。

○今井田座長 では、原文どおりということで「被験物質の投与に関連した」、とさせていただきます。ありがとうございます。ほかに発がん性に関しまして、御意見はございますか。

それでは、次の「3. 生殖発生毒性」に入りたいと思います。江馬先生、お願いいたします。

○江馬専門委員 19番がオリジナル論文です。先ほど座長から指摘がありましたように、冒頭に何か付けるなら、ガイドラインに沿った試験ではないということは付記した方がよいと思います。

この論文に沿って説明をします。マウスとハムスターにピペリジンを400 mg/kg体重/日を飲水投与しながら、5日ごとに雄をと殺して精子検査をしました。精子検査の結果では異常精子の頻度に影響は見られなかったという結果です。

マウスを持続的に飲水投与しながら交配させて、その妊娠率、受胎率と母体当たりの胎児数を調べたという、いわゆる受胎試験みたいなことを行っていて、その結果が216ページの「FIG.6」の2つの表です。受胎率に差はなかったのですが、母体当たりの死亡胎児数が若干増加しています。左の図の一番下の線がコントロールで、これが母体当たりの死亡数が0.2~0.6、右の図の黄色の線がピペリジン投与で死亡胎児0.6~1.0で、それほ

ど大きい数ではないと思います。ですので、死亡胎児数のわずかな増加が認められたと。「わずかな」というのを入れた方がよろしいかと思います。投与量 400 mg/kg 体重/日ですので、投与量から考えてもそれほど強い影響ではないと思います。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。一部修正が入りました。最初のところでガイドラインに沿った生殖発生毒性はないという文面を入れたらどうかということ。それから、死亡胎児数の増加で、わずかな増加という表現を加えるということでございます。この件に関しまして、何か御意見はございますか。

○中江専門委員 こういう場合に今まで何度かあった例では、この論文はこう言っているということを書いた後で、調査会としてはどうこうという書き方をしてきたと思いますが、わずかであるので、生物学的な意義がそれほどないということをも原文のままの参照 9 の後に「調査会としては～」という書き方で加えるのがいいのか。あるいは江馬先生がおっしゃったように、単に「わずかに」を加えた方がいいのか、御議論をいただければと思います。

○今井田座長 今、中江先生が言われたのは、例えば 98 日間投与で NOAEL を 80 mg/kg 体重/日で判定した。それは、この添加物専門調査会としても NOAEL を同様に評価した、という言葉を入れている。それと同じようなことをこの生殖発生毒性にも入れた方がいいのではないかということだろうと思います。

ただ、最初のところは NOAEL という設定というキーポイントを我々が評価したということで入れているということだと思いますけれども、江馬先生、どうですか。専門調査会としての判定を入れるかどうか。

○江馬専門委員 入れるとしたら、わずかな胎児死亡が増加しているが、先ほど中江先生が言われたように、毒性学的な意義は大きくはないとか、それほどないとか、そのような言葉だと思います。

○今井田座長 この辺はほかの評価書との整合性もあると思いますけれども、どうですか。NOAEL のように決めるのは専門調査会としての判定が要ると思いますけれども、どうですか。

○角井課長補佐 これは参照 9 として書くべきところは参照 9 で参照している内容しか書けないと思います。ですので、おっしゃるように「わずかな」というのもこの調査会としての評価になろうかと思いますが、そういう意味では参照 9 のパラグラフから段落を変えて「添加物専門調査会としては」と書くのが今までの通例かだと思います。

○今井田座長 わかりました。今、中江先生が言われて、江馬先生が言われたような形で、専門調査会としてわずかな増加を確認したというような趣旨で、文面は事務局の方で練っていただきたいのですが、追加して専門調査会としての判定をした、ということを残すことにしたいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

この生殖発生毒性に関しまして、そのほかによろしいでしょうか。

○山添専門委員 確認だけですが、今の参考論文の19のタイトルは「*N*-Chloropiperidine」と書いてありますが、これはピペリジンと同じ物質ですね。

○角井課長補佐 タグ19番の216ページのグラフに出てきている略語からしますと、「NCP」は確かに先生がおっしゃるように *N*-Chloropiperidine ですけども、「DP」とあるのがピペリジンでございます。ですから、この FIG.6 の右側の図にある「DP×DP」がピペリジン×ピペリジンの処置の雌雄の交配でございます。それで「C」はコントロール、「NCP×NCP」はタイトルどおり *N*-Chloropiperidine を処置したものの同士の雌雄の交配であります。

○山添専門委員 これはミスプリントですか。

○角井課長補佐 これは場所によって違います。おそらくピペリジンと思います。

○今井田座長 210ページは Treatment のところで「piperidine (PD)」になっています。ミスプリントのようです。よろしいですか。ありがとうございます。またあったら指摘をお願いいたします。

とりあえず次に進ませていただきます。「4. 遺伝毒性」で、山田先生からお願いいたします。

○山田専門委員 ほぼ評価書どおりですけども、一応読ませていただきます。微生物を用いる復帰突然変異試験は、Ames 試験が2つ行われていまして、1つは標準株を使っているのですが、用量が、非常にたくさんの検体について行われた Ames 試験の中の一つですので、通常は 5 mg/plate まで通常の試験は行うのですけれども、この論文では 0.3 mg/plate を最高用量しています。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いる。

もう一つの論文では、菌株は通常用いる標準株とは違うのですけれども、こちらは最高用量 5 mg/plate まで行われて、同様に陰性の結果が出ていますので、最初の方の試験の結果も問題はないと思います。この標準株とは違う4株は、TA1530は塩基置換を検出する株、残りの3株はフレームシフトを検出する株で標準株と同等の性質を持つと考えられます。

ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験も陰性の結果が出ています。マウスリンフォーマTK試験については、突然変異コロニー数が2倍以上になった用量は2つあるのですが、最高用量の方は増殖率が低く、評価が可能とされている10%以上の増殖率の条件を満たしていません。つまり、評価できる増殖率で突然変異コロニー数が2倍になっているのは1用量しかありませんので、あまり強いものとは認められない結果ということになります。げっ歯類を用いる小核試験としましては、*in vivo* の骨髄小核試験が最大耐量まで実施されていて、これが陰性の結果ということですので、総合的には6ページの39行目以下に書かれていますように、少なくとも香料として用いられる低用量域では、このピペリジンには、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないという結論でいいと思います。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。遺伝毒性のことに關しまして、林先生は今日は御欠席ですけれども、特にコメント等は来ていますか。

○角井課長補佐 最後の 39～45 行目のまとめの文章は、林先生にもお目通しをいただいでございます。

○今井田座長 わかりました。では、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えた、という結論でございますが、何かコメントはございますか。

○中江専門委員 内容ではなくて表記上の問題です。7 行目「ピペリジン」の後の「に」が抜けています。

○今井田座長 ありがとうございます。そのほかに何か御意見はございますか。

では、遺伝毒性は終わらせていただいて、次に 7 ページに進みます。

「5. その他」で内分泌かく乱性に関する試験は行われていないということです。

「6. 摂取量の推定」に關しまして、森田先生、お願いいたします。

○森田専門委員 資料 1-1 の方の 6 ページを御覧ください。こちらに詳しく計算方法が書いてありまして、PCTT 法によって求められております。1995 年の年間の使用量調査で米国が 730 kg、欧州が 720 kg ということで、これより求めましたところ、1 人 1 日当たりの推定摂取量が 96 μg と 103 μg ということで、我が国でも同様の摂取量であろうと考えられています。

下の方の「食品中にもともと存在する成分としての本物質の食品中の存在量は、総計で 1,115 kg と推算されており」ということで、これが古い 1982 年の米国のデータです。基本的にはもともと食品中に含まれている量が非常に少ない物質でして、この場合はホップ油とかモルトとか書いてありますが、量的に摂るものはコーヒーだろうということで、コーヒーから計算したのが 1,115 kg となっております。

この資料 1-1 の方では 1,115 kg 食品中、香料として 720～730 kg と考えて、香料と一般食品中との比が 2 倍。これは実は 1.5 倍を四捨五入して 2 倍となっているので、本来は 1.5 倍という表記の方がいいと思います。

評価書に戻っていただきますと、評価書の 7 ページの 14 行目に「意図的に添加された本物質は約 13 倍である」と表記が大きく違っているのですが、これは 1982 年の古データの香料からの摂取量が 82 kg となっております。1982 年段階での調査では、ほぼ 10 分の 1 量しか生産されていなかったということで、13 倍と計算しております。が、1995 年の新しいデータでは香料の生産量は 10 倍に上がっており、なおかつ日本のデータ等を見ましても、この 10 年間でコーヒーの摂取量が 10 倍に上がったというようなはっきりしたデータは出ておりませんので、一般食品中の量がほぼ変わらないと考えれば、ここは 13 倍と書くよりも安全性を見るならば 2 倍、もしくは 1.5 倍という表記がいいと思いたしましたので、こちらは評価書の方を「本物質の約 1.5 倍」と修正していただければと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。約 1.5 倍ということですがけれども、例えば参考と

するデータを何年のデータを参考にしたとか、そういうことを書かなくてよろしいですか。1.5倍という数字しか出ませんが、どうでしょうか。

○森田専門委員 参考とするデータを書くのであれば、食品中にもともと存在するピペリジンの摂取量は意図的に添加され、摂取量は1982年のデータによると入れればと思います。

○今井田座長 数字が大きく動いてしまうので、そういうデータがあった方がいいかなと思ったのですが、いかがですか。

○森田専門委員 申し訳ありません。それでしたら、食品中は1982年を取って、香料中は1995年を取るという判断になりますので、1982年のデータを「なお」のすぐ後に入れていただけますでしょうか。なお、1982年のデータによると米国では食品中にもともと存在する成分としてのピペリジンの摂取量は1,115 kgであり、ということを書けば、はっきりすると思います。

○中江専門委員 そうしてしまうと使っている年が違うので、科学的には正しくない表現になってしまいます。先ほどおっしゃったことはすごく納得できるので、むしろ何も書かない方がいいと思います。書くとしたら、先ほどおっしゃったことを全部書かないと、科学的には正しくないのでは、非常に長い文章になってしまいますが、書かならそこまで書かないといけないし、このままで十分いいのではないかと思います。こちらにだけ1982年と入れるのは正しくない態度だと思います。

○今井田座長 分かりました。私の方が言い出したことなので、13倍、1.5倍で両方の数字が出るわけではなくて、1.5倍という数字だけ出るわけですから、従来、おそらくこういう書き方だけで来たと思うので、中江先生が言われるようなことで、あえて年数の特定をしなくてもよいかなと思います。森田先生、いかがですか。

○森田専門委員 特に年の規定をしなくてよいのであれば、確かにこれは本来的には同じ年で見るとは思いますが、「安全性から考えて、現在の摂取量動向等を見てこうした」ということまで書かないと、なぜ違う年を取っているかということは説明できません。説明しないならば説明しないという方が、文章としては読まれたときに奇異な感じは受けないと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。では、原文どおりで、倍のところを「1.5倍」と修正していただくということでよろしいかなと思います。摂取量の推定のところで何か御意見はございますか。

○梅村専門委員 これは実際には1.5倍かもしれないけれども、「報告されている」と書いてしまった方がいいですか。報告は13倍と報告されています。

○森田専門委員 参照19の方の報告では実は、現在の生産量が730 kgで、なおかつ食品中は1,115 kgなので2倍というふうに、報告書中には2倍と書いてあります。参照19の方には年代の違う数値を用いて、そういう記載がもう既にしています。

○今井田座長 ややこしいですね。とすると「報告されている」ということだったら、2

倍という数字を使った方がいいのではないかということは梅村先生の御意見ですね。どうですか。

○森田専門委員 完全に 1.5 です。1.5 を四捨五入して 2 にしているので、私としては、ほかの香料と比べますとその香料中からの摂取が非常に多いものだということをはっきりさせるためには、このような書き方、もしくは先生が「報告されている」というのなら、19 と 21 でもう既に違いがありますので、「1.5 倍であると考えられる」というような表記に直してはいかがでしょうか。

○今井田座長 どうですか。

○梅村専門委員 私はむしろ報告されているという言葉がおかしいかなと思いました。

○今井田座長 先生、もう一度お願いできますか。

○森田専門委員 「1.5 倍であると推定される。」

○今井田座長 14 行目の初めから行きますと「本物質の約 1.5 倍であると推定される（参照 19、21）」という書きぶりです。ありがとうございます。

ほかに何か御意見はございますか。よろしいでしょうか。

では、次に進みます。「7. 安全マージンの算出」。これは先ほどの 98 日間反復投与毒性試験の結果を基に NOAEL を 80 mg/kg 体重/日ということ。それで推定摂取量が 96～103 μg/人/日を体重 50 kg で割ることによる推定摂取量 0.002 mg/kg 体重/日と比較して、安全マージンが 40,000 という数字でございます。

これはいつもは安全マージンとして幾つから幾つという表現だと思いますけれども、今回は 40,000 という数字だけになっていますが、これは事務局の方から。

○角井課長補佐 丸めの関係で、どちらもこの 40,000 になってしまうということでございます。

○今井田座長 要するに 96～103 μg があって、それが両方とも 40,000 になってしまうということですね。こういう書き方で仕方ないと思いますが、よろしいですか。一応確認だけです。

それでは、次に進ませていただきます。「8. 構造クラスに基づく評価」。代謝のことも含めまして、山添先生からお願いできますか。

○山添専門委員 先ほどの安全マージンと摂取量にも関係するかもしれないですけれども、たまたま気になったので論文を調べた結果、今日の追加論文の 3 番で Biochem J で古いものしかなくて 1961 年です。

もともとの論文だと 198 ページ、追加の 20 ページです。そこに実はピペリジンのヒトで、通常のダイエットのヒトと、絶食時に、尿中に排泄された 24 時間当たりのピペリジンの量のデータが表であります。そこを見ますと、通常の食事だと 5.7 mg/24 hr となっています。もっと古い 1945 年との比較になっていますが、もともと 5.7 mg/24 hr くらい尿中に排泄されているとされています。食事から来る以外に何かの形で出ていないと、尿中にこんなにたくさんは出ないということが一つ考えられます。

もう一つ、この論文で、後でディスカッションにも書いていますが、絶食のヒトからは検出されないと書いています。この点は JECFA との評価とも違っていています。したがって、絶食のときに出てこないということで、Biochem J の著者は、これは dietary origine だろうという表現をしています。

本文に戻りますが、8 の 22 行目で「ピペリジンは構造クラス II に分類される。」はよいのですが、その後「生体内では、リシン等から生成される物質であり、」と断定して書くのは問題があるということになります。それが 1 点目。

もう一つは、この論文がありますので、「ヒトの血中、尿中等から検出された」というのはいいわけですね。

「ピペリジンは、生体内で主に水酸化による代謝を受けるものと考えられている。」ということですが、この追加論文の 1 と 2 で、1 の日本語の訳と入れ替えてください。入れ替わっています。本文で追加の 1、追加の 2 の論文では、環の水酸化体が見つかったとする論文があります。ところが 4 の Beckett らの論文では、水酸化体は見つからなかったとわざわざ書いていて、N-水酸化体が見つかったと書いています。そこのところで一致がないということがあります。

したがって、ピペリジンは生体内で主に水酸化による代謝を受けるものと考えられるという文章は正しいのですけれども、どこの水酸化なのかということは問題になります。我々は試したわけではありませんので、どちらか分かりません。いずれにしる酸化的な代謝を受けるのは両者は一致していますが、水酸化なのか、あるいは N-オキサイドになるのか、という点は問題がありますので、ここでは「主に水」までを取って「生体内で酸化による代謝を受けるものと考えられている。」という形にしてしまった方がいいのかなと思います。

○中江専門委員 ざっと見ただけなのでなんですが、追加論文の 1 と 2 は *in vivo* のデータで、追加論文 4 は *in vitro* のデータですけれども、その差は関係ないでしょうか。

○山添専門委員 1 つはそれが一番疑われるのですが、何が言いたいかということ、バクテリアでしかつかれないのではないかと。このデータを素直に解釈すると、おそらく腸内細菌ではないかと思っています。ですから、腸内細菌がおそらくピペコリン酸みたいなものからカルボン酸を飛ばしてピペリジンをつくるし、水酸化体もつくる。絶食で食物もなくて腸内細菌が減れば、生成が減少する。生体内で代謝物ができるのだけれども、肝臓ではなくて、腸内細菌がやっている可能性の方が高いと思いますが、証拠がないのでそこは何も言えないというところが一つのポイントです。

○今井田座長 ありがとうございます。24 行目は山添先生が言われたように「主に水」を取った形で、「生体内で酸化による代謝を受けるものと考えられている。」という表現でよろしいですか。22~23 行目の「生体内では、リシン等から生成される物質であり、」はどうしたらよろしいですか。

○山添専門委員 結局、今も同じですけれども、多分リシンとカリジンですね。そういう

ものから行くのですが、多分、腸内細菌によって実際には生成されて尿中に出ていく。さっき言ったようにかなりの量が検出されていて、食物から摂取するより多いわけです。そういうことも考えていくと、腸内細菌叢が大半の寄与をしていると考えた方が素直ではないかと思いますが、だれもそういう実験をしていないので、ここでは推論だけでしか考えられないところがあります。

それと絶食時にゼロになるというデータがある以上、生体内ではリシン等から生成される物質という、素直に考えると我々は我々の体がつくると考えてしまうと思うので、それは消しておいた方がいいかと思います。

○今井田座長 わかりました。22行目の「生体内では、リシン等から生成される物質であり」までを正確を期すために消してしまうということですね。その後の「ヒトの血中、尿中等から検出された」はデータがあるということです。事務局はよろしいですね。ほかはよろしいですか。

○中江専門委員 「生体内では、」は、残しておいていいのではないですか。文章的に「リシン等から生成される物質であり、」を取ればよいのではないのでしょうか。

○山添専門委員 「生体内では、」と言ったときに、我々の体がつくるというふうにみんな考えてしまわないですか。

○中江専門委員 「リシン等から生成される物質であり、」を取ってしまうので、文章として残るのは「生体内では、ヒトの血中、尿中等から検出されたとする報告がある」。

○山添専門委員 不必要かなと思っただけで、それは構いません。

○今井田座長 なくても分かるのではないですか。あった方がいいですか。

○山添専門委員 あってもいいです。

○中江専門委員 主語がないかなと思いました。

○今井田座長 では、「生体内では、」は残して、「生体内では、ヒトの血中、尿中等から検出されたとする報告がある。」でよろしいですか。何か御意見はございませんか。では、そういうことにさせていただきます。これは構造クラスⅡでよろしいですね。

○山添専門委員 はい。最初にⅢかなと思ったのですけれども、こういう環状のものはⅢにはならないので下に行ってしまうそうです。

○今井田座長 ありがとうございます。今までのところで何か御意見はございますか。

では、「9. JECFAにおける評価」に進みます。説明していただいたとおりで、構造クラスⅡで摂取許容量の 540 µg/人/日を下回るため、本品目は現状の摂取量においては安全性上の懸念をもたらしものではないとしている、ということです。

「10. 国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価」として、今の話で構造クラスⅡに分類されて、安全マージンは 40,000 という数字でございまして、この 40,000 という数字は短期的な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の 96~103 µg/人/日が構造クラスⅡの摂取許容量 540 µg/人/日を下回るということでございます。

以上ですけれども、ここまでで何か追加の御意見はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、このピペリジンに係る食品健康影響評価について、この専門調査会としての審議の結果を取りまとめたいと思います。ピペリジンについて審議を行いました。その結果、本物質を食品に着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる、という結論にしようと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井田座長 ありがとうございます。では、ただいまの結果を添加物専門調査会の審議結果として食品安全委員会に報告することにいたします。

このピペリジンの評価結果(案)を座長の方から口頭で確認させていただきます。今、審議していただいた評価書の10の題目を「Ⅲ. 食品健康影響評価」と変えまして、ここにあります2つ目のセンテンス「また、」の後に「本専門調査会として、」という文章を入れます。その末尾を「下回ることを確認した。」と変えます。

最終パラグラフを追記いたしまして「添加物(香料)ピペリジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。」という文章を追記いたします。そういう評価結果にしたいと考えておりますが、よろしいでしょうか。御意見がございましたら。

ありがとうございます。今後の進め方に関しまして、事務局からお願いいたします。

○角井課長補佐 先生方から幾つかの修正の御指示をいただきましたので、それらを反映しました評価の報告書(案)ができ次第、御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させていただいた後に、ホームページ等を通じて広く御意見等の募集を行わせていただく予定でございます。いただいた御意見等についての対応については、座長と相談させていただきたいと存じます。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、議事2に進みます。「その他」についてですけれども、事務局から何かございますでしょうか。

○角井課長補佐 3点ほど報告がございます。1点目は昨年11月26日～12月25日まで広く一般の方からの御意見等を募集していましたブチルアミンにつきまして、3月4日開催の食品安全委員会にて報告をし、同日付けで評価結果を厚生労働省に通知したところでございます。

2点目は、昨年11月26日～12月25日まで広く一般の方からの御意見等を募集していただきましたフェネチルアミンにつきまして、3月18日開催の食品安全委員会にて報告をし、同日付けで評価結果を厚生労働省に通知したところでございます。

3点目は、前回2月23日の第82回添加物専門調査会において御審議をいただきました1-ペンテン-3-オール、3-メチル-2-ブテノールにつきましては、審議結果(案)を3月18日開催の食品安全委員会に御報告し、同日より30日間、広く一般の方からの御意見

等の募集を開始いたしました。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。何か質問等はございませんでしょうか。それでは、全般を通じて何でも結構ですけれども、御意見等がございましたらどうぞ。

早いですけれども、特にないようですので、本日の添加物専門調査会のすべての議事を終了いたします。事務局の方から次回の予定についてお願いいたします。

○角井課長補佐 次回は4月20日（火）14時から御審議いただくことを予定しております。よろしく申し上げます。

○今井田座長 それでは、以上をもちまして、第83回「食品安全委員会添加物専門調査会」を閉会とさせていただきます。本日はどうもありがとうございました。