

食品安全委員会添加物専門調査会

第 84 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 22 年 4 月 20 日（火） 13:58～15:06

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）ピロ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）

山添座長代理、石塚専門委員、伊藤専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、
塚本専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、三森専門委員、森田専門委員、
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、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 ピロリジンの概要

資料 1－2 添加物評価書 ピロリジン（案）

資料 1－3 追加関連論文（ピロリジン）

6. 議事内容

○山添座長代理 それでは、定刻より若干早いのですが、この時間に間に合うとおっしゃっている先生方、皆さんお集まりですので、ただいまから第 84 回「添加物専門調査会」

を開催いたします。先生方には御多忙中にもかかわらず、御出席をいただき、ありがとうございます。

本日は今井田先生が御出席の予定だったのですが、飛行機が欠航とのために、急遽御欠席ということになりました。食品安全委員会専門調査会運営規程第2条第5項に、座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名するものが、その職務を代理するという規程がございます。この規程に基づきまして、本日は私が座長を務めさせていただきます。よろしくお願い申し上げます。

本日は、11名の専門委員が御出席の予定になっております。三森先生はまだ御出席ではありませんが、後で少し遅れて御出席になると思います。井上専門委員、久保田専門委員、林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。

食品安全委員会からは、小泉委員長、見上先生、長尾先生、廣瀬先生、野村先生。畑江先生は後で少し遅れて御出席の予定になっております。

本日の会議のスケジュールについては、お手元の議事次第を御覧いただきたいと思います。

それでは、この議事次第に従いまして進めていきますが、事務局から資料の確認をお願いできますか。

○角井課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いします。議事次第の4.には配付資料の一覧を書かせていただいておりますので、御確認をいただければと思います。

議事次第、座席表、専門委員名簿とございまして。

資料1-1「ピロリジンの概要」。

資料1-2「添加物評価書 ピロリジン（案）」。

資料1-3「追加関連論文（ピロリジン）」。

以上でございます。資料の過不足等ございましたら、随時事務局の方まで御指示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、事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴者の中で必要とされる方はこの会議終了後に事務局までお申し出いただければと思います。

以上でございます。

○山添座長代理 どうもありがとうございました。

それでは、議事の「（1）ピロリジンに係る食品健康影響評価について」に入りたいと

思います。

それでは、事務局の方からこの概要について説明いただけますでしょうか。

○角井課長補佐 資料 1-1、1-2 をお出しいただければと思います。

資料 1-1 は評価要請者の方から提出されましたピロリジンの概要でございますので、資料 1-2 の評価書（案）に基づきまして説明をさせていただきますが、1-1 の方を適宜御参照いただければと思います。

それでは、資料 1-2 の方でございますけれども、2 ページを御覧いただければと思います。

まず「審議の経緯」でございますが、4 月 5 日に厚生労働省から添加物の指定に係る食品健康影響評価の要請がございました。

4 ページにまいります、香料でございます。「2.」にありますように主成分はピロリジンでございます。構造式等は「3.」～「5.」に書かせていただいているとおりでございます。

「6. 評価要請の経緯」といたしまして、この添加物ピロリジンにつきましては、ラディッシュ、チーズ、コーヒー、とうもろこし、麦芽、ホップ油等の食品中に存在する成分を主成分としております。

添加物のピロリジンは、欧米においてチューインガム、ソフト・キャンデー類、焼菓子等に香りの再現等の目的で添加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でございますが、39 行目以降にございますけれども、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づきまして、厚生労働省の方で資料の整理が行われているところでございます。

43 行目「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」でございますが、厚生労働省の委託によります試験が実施されております。5 週齢の SD ラットを用いまして用量を対照群に加えて 0.25、2.5、25 mg/kg 体重/日を 90～91 日間強制経口投与した試験でございます。

結果としまして、器官重量、剖検及び病理組織学的検査におきまして、高用量群の雌の脾臓について、相対重量の増加並びに髄外造血及び褐色色素の沈着が認められておりまして、うち 1 例には脾臓の腫大及び好中球の浸潤を伴う限局性の壊死が認められております。

この試験の担当者は、対照群での発生頻度及び程度との差がないこと、あるいは脾臓の腫大及び限局性の壊死につきましては、1 例のみで観察されていることから、これらの変化は偶発的なものであるとしております。

なお、骨髄において異常は認められておりませんで、高用量群の雌雄の肝臓において門脈周囲性の肝細胞の脂肪化及び小肉芽腫が認められておりますけれども、対照群での発生頻度及び程度との差は認められていないところでございます。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び眼科学的検査におきまして、被験物質の投与に関連した変化はみられておりません。

試験担当者はNOAELを本試験の最高用量である25 mg/kg体重/日としているところでありまして、担当の先生と相談をいたしました結果、添加物専門調査会としても、本試験におけるNOAELを、本試験での最高用量である25 mg/kg体重/日と評価した、という案にまとめさせていただいております。

「2. 発がん性」でございますが、発がん性試験は行われておらず、国際機関等による発がん性評価も行われておりません。

「3. 遺伝毒性」でございます。まず「(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験」でございます。2つの試験報告がなされております。

1つ目がサルモネラのTA98、TA100、TA1535、TA1537株を用いた試験でございます。最高用量は0.21 mg/plateまででございますけれども、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つ目としまして、TA1530、TA1531、TA1532、TA1964株を用いた試験でございます。最高用量5 mg/plate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が報告されてございます。

「(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」でございます。こちらは厚生労働省の委託試験で行われております。添加物(香料)「ピロリジン」を被験物質としまして、チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株を用いた染色体異常試験、最高用量10 mMまで実施されております。

結果としまして、構造異常誘発性は代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であるということでしたが、代謝活性化系存在下の最高用量で倍数体の有意な増加が認められたという報告がされております。

「(3) げっ歯類を用いる小核試験」ですけれども、こちらにも同様に厚労省の委託試験によるものでございます。添加物(香料)「ピロリジン」を被験物質としまして、9週齢のBDF₁マウスへの*in vivo*骨髄小核試験、最高用量が320 mg/kg体重/日まで実施されておりますけれども、陰性の結果が報告されてございます。

以上の結果から、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験では、代謝活性化系存在下の

最高用量で倍数体の有意な増加が報告されているが、復帰突然変異試験で陰性であり、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）「ピロリジン」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、と遺伝毒性の先生方と相談した結果、こういう案とさせていただいてございます。

「４．その他」、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ございません。

「５．摂取量の推定」といたしまして、JECFA の PCTT 法によります 1995 年の米国及び欧州における一人一日当たり推定摂取量は、それぞれ 2 μg 及び 0.1 μg となります。既に指定されております香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報がありますことから、我が国での本品目の推定摂取量はおよそ 0.1 から 2 μg の範囲になると推定されます。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としてのピロリジンの摂取量は、意図的に添加された本物質の約 515 倍だと推定されるということでございます。

「６．安全マージンの算出」でございますが、先ほどの 90～91 日間の反復投与毒性試験におきます NOAEL 25 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 0.1～2 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ を体重 50 kg で割ることで算出されます 0.000002～0.00004 mg/kg 体重/日とを比較して、安全マージン 600,000～10,000,000 が得られます。

「７．構造クラスに基づく評価」といたしまして、7 ページにフローを付けさせていただいてございますけれども、こちらのフローをたどりますと、本物質は構造クラスⅡということになります。このピロリジンにつきましては、健常なヒトの血中から検出されたという報告がございますし、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ことでおまとめをいただいております。

「８．JECFA における評価」でございますが、JECFA はピロリジンを脂肪族及び芳香族のアミン及びアミドのグループとして評価をしております、推定摂取量は構造クラスⅡの摂取許容値（540 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）を下回るということで、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ころでございます。

「９．国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価」でございますが、添加物（香料）「ピロリジン」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毒性はないものと考えられる。

構造クラスⅡに分類され、安全マージン（600,000～10,000,000）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

(0.1～2 μg/人/日) が構造クラスⅡの摂取許容値(540 μg/人/日)を下回る、という案でまとめさせていただいてございます。

なお、被験物質の確認につきまして、竹口の方から説明をさせます。

○竹口係員 続けて御説明させていただきます。反復投与毒性試験と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が、お手持ちの青い冊子の8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7として引用しておりますが、国立医薬品食品衛生研究所による被験物質ピロリジンの確認結果が添付されてございます。

従前の御指摘に従いまして、厚生労働省の委託試験で用いられております被験物質の確認を国立衛研で行っていただいております。

反復投与毒性試験、染色体異常試験、小核試験に用いられましたロットの01830JCと15307CDというものにつきまして、片方について保存されていた被験物質の一部が入手できたということで、これについてGC/MS、IR、¹³C-NMRのスペクトルの測定を行ったということでございます。

産総研の公開データと比較いたしまして、MSスペクトルのパターンとNMRの化学シフト値はほぼ一致しているということでございます。

一方、IRスペクトルにつきましては、スペクトルが一致しませんでした、その原因としては、保管されていた被験物質が吸湿していたと考えられるということで、別の試薬のピロリジンに少量の水を加えてスペクトルを測定したとのことです。

種々検討しましたところ、産総研の公開データ及び保管されていた被験物質のスペクトルとそれぞれ一致するスペクトルが得られ、水分量等によってピロリジンのIRスペクトルが変化すると推察されたということでございます。

また、この製品についての試薬メーカーの品質管理の際に測定したデータというものが非公式に入手されております。このときにメーカー側でとられたIRスペクトルと、先ほどの種々検討したIRスペクトルのパターンとが一致していることを確認していただいております。保管していた被験物質は保管中に吸湿したものの、出荷時の含水量は低かったものと考えられるということでございます。

以上より、国立衛研の食添部第一室としまして、使用された被験物質がピロリジンであると考えられる、という報告をいただいております。

以上です。

○山添座長代理 どうもありがとうございます。物質については確認ができた。非常に微

妙で水が入るとスペクトルが変わるというものだそうですが、苦勞して確認していただきましたということで、間違いないという御報告をいただいているということです。

それでは、そこの部分は一応説明をいただきましたので、このピロリジンについて審議に入りたいと思います。

まず最初に概要については、久保田先生なのですが、今日御欠席になっておられますが、何か。

○角井課長補佐 特に記載のとおりで問題はないというコメントをいただいております。

○山添座長代理 問題はないというコメントをいただいていますか。

ほかの先生方、この記載に関しまして、どなたか御意見がございますか。よろしいでしょうか。名称、分子量、構造式、経緯等については、一応これでよいということにさせていただきますと思います。

それでは、次に安全性の方に入りたいと思います。今回の担当は中江先生ということになっていますが、中江先生の方からコメントをいただけますか。

○中江専門委員 それでは、4 ページ、44 行目「1. 反復投与毒性」について御説明いたします。

事前に私と梅村先生の方で拝見しまして、事務局とも相談した結果でこのような、5 ページの 14 行目までに至る書きぶりになっております。

簡単に御説明をいたしますけれども、先ほど事務局からも御説明のありましたように、これは厚労省の委託によって 2006 年に報告されたものでありまして、食品薬品安全センター秦野研究所によって行われた試験です。

SD ラットを使ってピロリジンをこの用量で投与しておりますけれども、投与量の設定の根拠は、PCTT の値 $12.7 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 。ちなみにこれは訂正されたものでございまして、提出資料一覧の 3-2 というところに記載がございます。この $12.7 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ を基にいたしまして、これを日本人の平均体重を 50 kg として割って、それにさらに 1,000 倍、10,000 倍、100,000 倍にした値であると記載しております。後に出てまいります評価書の 6 ページの「5. 摂取量の推定」の数字と違うのですけれども、それについては森田先生から後で御見解をいただければと思います。いずれにしましても、そういうことでこの用量を 90 日間あるいは 91 日間投与した。

結論的には、投与に関わる有意な毒性変化はなかったということでございまして、試験担当者は NOAEL を最高用量の $25 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日としております。

内容について拝見いたしまして、ここに記載がございますけれども、高用量群雌の脾臓、

これは1匹だけなのですけれども、腫大、限局性の壊死がみられた。ただ、この試験担当者が報告しておりますように、1例であるし、その程度あるいは対照群の発生頻度を考えれば偶発的なものであるという判断は、私どもとしても受け入れられるものだと考えます。

さらに脾臓の変化に髄外造血があったということで、骨髄の変化も紹介いたしましたが、特に変化はない。通常、こういう場合に評価書では7行目の「偶発的なものである。」で終わってしまってもいいわけですが、今の髄外造血との関係もございましたので、元の文章にあった骨髄云々ということはそのまま残そうということで事務局にお願いしました。そのため若干通常よりは冗長になっておりますけれども、これの是非については御議論いただきたいというところであります。

反復毒性については以上でございます。

○山添座長代理 今、中江先生の方から御説明をいただきました。特に髄外造血等のことがあったために、骨髄の結果を比較的詳しくここに記載をしているという御説明ですが、ほかの先生方、梅村先生、御意見ありますか。

○梅村専門委員 特にありません。

○山添座長代理 このところで髄外の造血があったということなので、骨髄においてこの程度の記載をしておいた方が私もいろいろな意味でいいのではないかと思います。石塚先生、どうですか。

○石塚専門委員 私も記載があった方がいいと思います。

○山添座長代理 それでは、中江先生がおっしゃったように、このところでこの記載をこのまま残すということにさせていただきたいと思います。

ということで、この反復毒性についてはこの程度にさせていただきまして、発がん性の問題については試験が行われていないということではありますが、今日のところで中江先生からこの発がん性についてコメントをいただきたいと思います。

○中江専門委員 資料1-1「ピロリジンの概要」の2～3ページにかけて見ていただきますと、(2)発がん性というところがございまして、3種類の報告が引用されてございます。

当初は評価書(案)にも、特に前の2つについてはこれがこのまま載っていたわけですが、それぞれの元の論文を見てみますと、ICRのもの、2つ目のMRCラットを用いたもの、いずれにもピロリジン単独群がございません。これらはどちらもニトロソピロリジンを含むニトロソ化合物の発がん性に関する試験でございまして、ピロリジンと亜硝酸の併用投与群は設定されているものがありますけれども、どちらにおいてもピロリジン単独投

与群は存在しません。したがって、今回のピロリジンの評価には全く無関係なものであると判断いたしまして、評価書では削除したという経緯でございます。

したがって、現在の評価書（案）にございますように、発がん性試験は行われていない、また国際機関では評価していないということになります。

ちなみに、資料 1－1 の 2 ページの一番下、3 つ目として、副腎皮質におけるプロモーター活性云々というのがございますけれども、これは元の評価書（案）では遺伝毒性のところに書いてございましたが、事務局からコメントを求められまして、元論文を読んできました。極めて古い論文でございまして、副腎皮質の有糸核分裂、細胞分裂の増加をもって発がんプロモーション活性を評価している、1979 年の *Experimental Pathology* の論文です。

そういう指標をもって発がんプロモーション効果を見ているというものでございますので、現在の、というか、少なくとも最近の発がんプロモーション活性を評価する方法とはかけ離れているということで、発がん性の方でも書く必要はないでしょう。ただ、これは結果もややこしくて、ここに書いてございますけれども、溶媒によって変わるというような非常に不安定なものであるということもあって、いずれにしても、現行の基準に従えば、発がん性試験のところに記載する必要はないと判断いたしました。勿論、当初、評価書（案）にございました遺伝毒性のところでの記載については、関係ないので要らないのでないですかという御意見を申し上げたというところであります。

以上です。

○山添座長代理 どうもありがとうございました。今、御説明いただきましたように、発がん性でこのものだけを直接きちっと評価したものはない。ただ、亜硝酸が結合してニトロサミンになるという前提でその後、発がん性の可能性があるということを調べた試験が 2 つ。副腎皮質における有糸分裂を指標にした試験の扱いについては、非常に難しいけれども、そういう報告が 1 つあるということでもあります。

この試験について、今回の評価書（案）では直接のものでないということから記載をしないということになっておりますが、この点について先生方でどう判断されますでしょうか。特に毒性の担当の先生方、どうしましょうかということで、御意見をいただければと思います。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 事務局にお伺いします。確認ですけれども、今までの評価において今回評価する物質にかかわらず、例えば日常生活で接触するような機会がある亜硝酸との併合

投与で、どのような発がん性が発現してきたかということについては、記載されていた記憶があります。確かに今回は、ピロリジンの単独群がないのですけれども、亜硝酸との併合投与においてはニトロサミンが合成される可能性が十分あるわけですので、せっかくデータがあるのに削除してしまうという形でいくことについては、再考が必要と思います。従来は、確かに併用投与でそのような可能性があったら載せようということではなかったかと理解していたのですが、確認させてください。

○角井課長補佐 済みません、私が来てからですと、前回のピペリジンの例かと思うのですけれども、ピペリジンでは先ほど中江先生がおっしゃいましたけれども、単独でのピペリジンの投与群が実はございまして、明らかにこれは載せるべきだというお話がございました。

今回、過去の例までしっかりは見えていないのですけれども、この中身を見ましても、結果、陰性であるということもありますので、陽性であるという場合ですと、それはそれでほかの遺伝毒性とかでも、いわゆるガイドラインにはないような試験でも陽性の場合には評価書にきちんと書いていたりするというような整理もされてきたりしているのですけれども、この発がん性試験につきまして、過去全部の例を当たったわけではございませんけれども、1つこういう御議論はいただいた上で、結果陰性であるということで載せないというような御判断もあってもよろしいのではないかと考えております。

○三森専門委員 せっかくデータがあるわけです。亜硝酸と結合することによって、胃内でニトロサミンができるかできないかについては、重要な情報と思います。今回の文献では、それは陰性だという安全性にとってはよいデータがあるわけです。それをわざわざ陰性だからと削除する必然性もないと思うのです。

過去に私にはそのような記憶があるのです。あるものを載せないことはないでしょうというような議論をしたことがあったと思います。陽性だったら載せる、陰性だったら載せないということよりも、このような複合影響があるかないかということとはとても大事なことでと思います。

亜硝酸と一緒に投与したけれども、ネガティブだったということは安全性評価をする上でとても大事なことでと思います。しかし、過去にそのような経緯はないということであれば、この専門調査会で再度御検討いただいて、今回のような結論を出されてもよいと思います。御検討いただけたらと思います。

○山添座長代理 三森先生の御意見は、データが埋もれてしまう可能性があるし、今回のときにこう記載しておいた方が、ニトロサミンの生成で危惧をするということに対しても

否定ができるという御意見だと思うのです。その点について。

○角井課長補佐 事務局としまして、別に載せてはいけないということはありません。

○山添座長代理 載せるにしてもダイレクトなものはないので、評価を行われていないに付け加えて、直接的な評価をされていないけれども、亜硝酸塩との併用における試験においても、実際のところ発がん性を認められていないというような書き方で付け加えるということだろうと思うのです。

三森先生もそういうことでいいということですね。

○三森専門委員 はい。そういうことです。

○山添座長代理 いかがでしょう。

どうぞ。

○中江専門委員 前回のピペリジンのときに似たようなことがあって、ただあの場合は事務局がおっしゃったように、ピペリジン単独群があったのでそれに関する記載は残したというかそのまま載せてあるわけだけでも、そのときにたしか亜硝酸とピペリジンの併用投与群に関する記載は取りましたね。

○角井課長補佐 はい。

○中江専門委員 だから、直近にそういう事例があったので、その際の判断に基づいたということが1つ。

先ほどから申し上げているように、今回の場合はピロリジン単独群がないので、ネガティブだから結果的にいいのですけれども、これはあくまでもニトロソピロリジンの発がん性を見たものであって、亜硝酸とピロリジンの併用投与の発がん性を見た論文ですらないということが2つ。

3つ目は、これはどちらがどちらか忘れましたが、どちらかの試験ではそもそもN-ニトロソピロリジンを投与しているのであって、併用投与ではありません。もう一つの方には確かに併用投与群がありますけれども、実際にニトロソピロリジンができたかどうかは確認していません。以上の4点から私は必要がないと判断したということですが、これはあくまでも私の判断ですので、御議論の結果、残せということならば別にあって反対はしません。

○山添座長代理 中江先生の御意見は、これは当該物質を投与した試験ではないというお考えに基づいた御意見だと思います。

○中江専門委員 ごめんなさい。当該物質を投与したものではないので当該物質の発がん性を見たものでないというだけではなくて、亜硝酸と当該物質の併用投与の発がん性を見

たものでもないということです。

○山添座長代理 その点については、先生方いかがですか。

頭金先生、これは2つの物質を投与したときに、体内に入ったときの状態というのは、こういう条件下で併用した場合にすべてのものをニトロソ体とするのか、それともかなりのパーセンテージでピロリジンはそのままの形で体内に入っていると考えるのか、その辺のところはどうですか。

○頭金専門委員 正確にはお答えできませんが、先ほど中江先生がおっしゃったこの試験は、ニトロソピロリジンを投与した試験だというお話でしたけれども、前回の評価書（案）を見ると、ピロリジン+亜硝酸ナトリウムというような書き方をしています。これは事務局から事前に送られてきました資料は間違いなのですか。

○中江専門委員 そうです。

○頭金専門委員 そうしますと、先ほど中江先生がおっしゃったように、この発がん性試験というのは複合作用を見る試験ではなく、ニトロソピロリジンの発がん性を見た試験が含まれているという理解でよろしいのですか。

○山添座長代理 先生方、資料4ですか。今回の青いファイルのところで見ていただければいいと思います。

この4の試験を見ますと、確かに中江先生のおっしゃるように1つの群はニトロソピロリジン、亜硝酸+ピロリジンの群。ただし、ピロリジンの群はないという試験を行っています。ここのところで亜硝酸とピロリジンを投与した群をピロリジンの暴露を評価する上で有用と考えるかどうかということになるかと思います。

胃の中でかなりの量を投与した場合に、すべてのものがニトロソ体になるとはなかなか考えにくくて、かなりの部分はピロリジンとしても入っていつている可能性があるということも考えられます。その場合には、ピロリジンを暴露しているという条件、単独ではないので同一には扱えないですけれども、参考のデータとして使えるならば、そのデータを使ってもいいのではないかという考え方もあるかと思います。そこの判断なのです。

梅村先生、どうですか。

○梅村専門委員 私は事前に中江先生と少しお話しさせていただいて、中江先生の意見に賛成した立場ではあります。1つは、繰り返しになってしまいますけれども、これがもとニトロソピロリジンの発がん性を探索する目的で行われた実験だということがあります。私は必要ないのではないかと考えました。

○山添座長代理 石塚先生、どうですか。

○石塚専門委員　今までのスタンスだと、一応参考になる文献は載せようというようなことにはなっていたと思うのですけれども、先週のようにこれはガイドラインに則った試験ではないということで、ガイドラインに載った発がん性試験は実施されていないということで、その後に参考として入れてもいいのかなとは思いますが。

それは、1つは同時に2つの物質を投与している試験ではあるのですけれども、ピロリジンそのものを使ってもいるということで、参考データとして扱うことはできるのかなと思います。

○山添座長代理　先生方の御意見は分かれていますのですけれども、三森先生、どうぞ。

○三森専門委員　このようなデータも考慮した上でピロリジンのリスクアセスメントを実施したというスタンスでいけば、参考ですけれども、いいのかなと思います。前回私はこの調査会に欠席しておりましたので、その議論を存じ上げなかったためにこういうことを言ってしまうして、皆さんによる決定事項をかき混ぜるようなことをしてしまい、大変申し訳ございません。

そのような形でいくというのであれば、私はそれで構いません。あくまでもこのピロリジンの評価をするのだということで、それ以外に関連するものはもう要らないということで調査会で決定されているのであれば、その方向性でも構いません。お騒がせいたしました。

○山添座長代理　三森先生、前回のときも単独群があったのでそのデータがあるのならばそれだけの記載がいいというつもりで、私は要らないのではないかと聞いた覚えがあります。

ただ、今回についてはそのもののデータがないということで、それと参考程度であったとしても、一応データがあるという考え方も三森先生におっしゃっていただいたようにあると思うのです。そここのところでどう考えるかということで、グレードとしては当然差があるデータにはなるかもしれませんが、全く何も行われていないとするのか、非GLPの試験で、しかも併用での試験ではあるけれども、こういう認められなかったという報告があるというような書き方をしておく価値はあるかなという気もするのですが、いかがでしょうか。

そうすると、これまでの経緯と反するのでこれは書かない方がいいという御意見と両方あるかと思います。

どうぞ。

○江馬専門委員　参考として書けばそれでいいと思うのですが、GLPあるいはガイドライ

ンの問題は別に評価書がそういう試験ばかりで成り立っているわけではないので、適宜、そういう非 GLP、非ガイドラインに沿った仕事も載せていますので、情報としては参考という程度でいいのではないかと思います。

○山添座長代理 先生方の御意見は分かれていますのですけれども、よろしいでしょうか。今回全くデータがないと書くよりは、単独の試験ではない、亜硝酸との併用試験ではあるけれども、マウスとラットの投与実験下において、併用ではあるけれども、発がん性は認められていない報告があるという形で記載をすることにはいかがでしょうか。

中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 先ほど申し上げましたように、ここでの議論の結果、そういうことになるのでしたら、私としては異存がありません。

○山添座長代理 それでは、梅村先生も協議してくださったのですけれども、いいですか。

○梅村専門委員 はい。

○山添座長代理 済みませんが、それでは、お認めいただいたようですので、そういう形で付け加えるということにさせていただきたいと思います。

○角井課長補佐 前回ピペリジンのときに入れていただいた文章が、「ガイドラインに準拠した方法による発がん性試験は行われていないが、以下のとおり発がん性に関連した複数の報告がある。」。この文章を頭に持っていきまして、この2つを入れるという。

○山添座長代理 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 3つ目の方はどうするのかというのを聞こうと思っていたのです。

○山添座長代理 3つ目についてはどうですか。こういう評価方法そのものを認めるかどうかということも1つあると思うのですが、中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 3つ目について、全く使ってはいけないと思います。

○山添座長代理 先生方の先ほどの御意見を伺っていますと、この方法というのは現在のサイエンスの部分でなかなか評価が難しいので入れない方がいいという両先生の御意見でしたし、多分ほかの先生方もそういう御意見だと思いますので、上の2つだけをそのように表記をするということにしたいと思います。

それでは、発がん性の方についてはこのように。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 そこの書きぶりについては多分事務局の方でやっていただけると思うのですけれども、ここの問題は GLP ではないということではないので、そこは押さえて文案を作っていただきたいと思います。

○山添座長代理 書いたものを一応中江先生等に見ていただくようにお願いします。

それでは、次の遺伝毒性のところにいきたいと思いますが、今週は山田先生ですね。

○山田専門委員 遺伝毒性の記載も事前に、林先生、事務局とも相談しまして、この内容にしています。簡単に説明させていただきます。

まず、行われている試験は微生物を用いる復帰突然変異試験とほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験とげっ歯類を用いる小核試験です。

微生物を用いる復帰突然変異試験については、2種類の報告があります。一つは最高用量は低いのですが、標準的なサルモネラの株を用いて行われています。もう一つは、最高用量は 5 mg/plate と通常の方法の最高用量を用いて、菌株は標準株とは違うのですが、同じように塩基置換とフレームシフトが検出できるサルモネラの株を用いて行われています。いずれも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ます。

染色体異常試験の方も陰性の結果が出ています。代謝活性化系存在下の最高用量で倍数体の有意な増加は認められてはいるのですが、強いものではありません。

最後に、げっ歯類を用いる小核試験は *in vivo* の骨髓小核試験が行われていまして、これも陰性の結果が報告されています。

以上の結果から、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験では、倍数体の有意な増加が報告されているものの、最高用量のみであるということもあり、細菌を用いる復帰突然変異試験と最大耐量まで実施された *in vivo* の小核試験で陰性ということですので、ピロリジンは、香料として用いられている低用量域では特段生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えます。

以上です。

○山添座長代理 ありがとうございます。遺伝毒性に関しましては、ほ乳類の培養細胞系で最高用量で倍数体の有意な増加はあったけれども、*in vivo* の試験では作用がないという結論で、この結果から香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないという判断でよいという御意見でしたが、これにつきまして先生方、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、毒性はないと判断したということにさせていただきます。

「5.」の摂取量のところにつきましては、先ほども中江先生は摂取量の推定のところは問題だということでしたが、森田先生、安全マージンを含めて。

○森田専門委員 「5. 摂取量の推定」でございますが、方法としましては、いつもどおり PCTT 法を用いて計算しております。1995 年の米国と欧州における年間の使用量、人

口の 10% が用いていると考えて計算したところ、米国では 2 μg 、欧州では 0.1 μg と、四捨五入するとなっております、これは資料 17 の方の結果として示されております。それが我が国の摂取量とほぼ同様であろうと推定しております。

最後の文章で、「なお、米国では食品中にもともと存在する成分としてのピロリジンの摂取量は、意図的に添加された本物質の約 515 倍であると推定される。」というところですが、これは先日のものと全く一緒でして、もともとの食品からの摂取量の推定は 1982 年の値を用いて、年間使用量の方は 1995 年を用いて計算しております。その値が今回はそれほど大きくずれていないということで、これは事務局とも相談いたしまして、参照文献 13 に書いてある値をそのまま今回用いまして、515 倍と記載しております。

先ほど中江先生の方からございました摂取量の推定が 0.1 μg ～2 μg でありますのに、なぜ 12.7 というのを使ったという点に関しては、これは推測するしかないのですが、年間使用量の報告として、提出資料 2 の方のフレーバーの Consumption としては、ヨーロッパが年間 1.3 kg、USA が 1995 年の年間の使用量が 12.7 kg というような記載がございまして、どうもこれを読み違えたのではないかと思います。ただこれはあくまでも推測ですので、なぜこういう値が参考にされたのかはわかりませんが、12.7 という数値が出てくるのはここしかございませんでした。

以上でございます。

○山添座長代理 どうもありがとうございます。

推定値を推定するのは、もうこれ以上のことはできないかと思いますが、実質的には高い濃度ですから、一応の試験としては成立しているので、原因としてはわからないということだと思います。

この摂取量の推定については、やはり両者の係数を取った時代が違うけれども、それほど大きな差はでないであろうということで、この数字をそのまま採用するということでございました。よろしいでしょうか。では、この記載のままださせていただきます。

安全マージンは自動的に計算されるということで、こうなると思います。

構造クラスに基づく評価については、頭金先生。

○頭金専門委員 構造クラス分類に関しましては、7 ページにフロー図が書かれております。各ステップでのイエス、ノーの判断は妥当なものと考えます。したがって、結論といたしましては、構造クラスとしてはⅡに分類されるということです。

代謝でありますけれども、このピロリジンそのものの代謝に関しますデータはないようですが、類似化合物の代謝のデータから酸化を受ける代謝経路を経ることが類推さ

れるということでございます。

簡単ですけども、以上でございます。

○山添座長代理 どうもありがとうございました。一応、構造クラス分類と代謝の推定のデータですが、これについて先生方の方からいかがでしょうか。

伊藤先生、何かコメントはありますか。

○伊藤委員 ありません。

○山添座長代理 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今の頭金先生の話ですと、生体内で酸化による代謝を受けると考えられるというのは、ピロリジンのデータではなくて類縁物質のデータからの類推であるということなのではないでしょうか。

○頭金専門委員 そうです。ピロリジンそのものではなくて、二級の脂環式のアミンでこういう代謝を受けるという例から類推をしているということです。

○中江専門委員 そうであるとすると、この文章は若干まずいのではないかと思います。というのは、先ほど議論になったものと若干性格が違いますけれども、あくまでも参考データとしてならばともかく、これだとピロリジンの代謝を考えることができるデータがあるとしたか読めないのが問題があると思います。

○山添座長代理 頭金先生、どうぞ。

○頭金専門委員 「考えられている。」というのが、ピロリジンのデータがあるととられるということですか。

○中江専門委員 類推でも考えられるでもいいのですけれども、この文章だと、例えば英語で言えば **It is suggested** ではあるのですが、でも英語であればピロリジンが代謝されるという文章が後に続くはずですね。そうとしか読めないのが、ただこれを考えているのが参照 13、16、17 の著者なのか、あるいは専門調査会なのかによって主語が違います。要は、文献としてあるのはどういうものである、そこからだれが類推してこういう判断をしたのだということが、事実在即するような書き方でないとまずいのではないかとというのが私の言いたいことです。

○山添座長代理 多分、中江先生がおっしゃるのは、この物質について直接のデータはない。ただ、これらのタイプの化合物では一般にこのような代謝をされるというように、はっきりこのデータについてちゃんとあるのかないのか書きなさいというのが中江先生の御意見なのですね。だから、そのところをどうするかというのは、きちっとしておいた方がいいかと思います。

○角井課長補佐 事務局ですけれども、17 番のタグをめぐっていただきまして、WHO の Food Additives series の 56、WHO の JECFA モノグラフの抜粋になっておりますけれども、358 ページの方を御覧いただきたいのですが。ハイライトしてあると思うのですけれども、中よりも下の方に「Pyrrolidine and」で始まる場所ですけれども、ここのパラグラフに 6 報参照がございます。この 6 報はいずれも頭金先生がおっしゃるとおり、このピロリジンそのものではなくて、ピロリジンに側鎖が付いたもの等の類縁化合物について、ここに書いてあるような代謝を受けるといったような報告がなされているものであります。

これを踏まえまして JECFA の方では、これを総括した形で 351 ページの方に戻っていただきたいのですが、下の方に「alicyclic amines」というパラグラフのタイトルがありますけれども、その 1 パラ目の最後のセンテンスですけれども、「piperidine and pyrrolidine～」ということで「mainly in urine as oxidation products」とまとめてある。JECFA ではそういうまとめ方をしているということで、それを踏まえて頭金先生の方でお考えになられたのではないかなと思っております。参考までに事実関係でございます。

○中江専門委員 であれば、要は JECFA の判断になるわけですね。だから、ここだけ特別扱いするのはまずいので、ほかの毒性であったりそういうところでもそういう使い方をするけれども、参照文献はそう考えている。この場合、「JECFA が」だと。その上で、添加物専門調査会としてはそれを追認するのかどうか。追認しているわけですが、それは専門調査会の代謝の専門家の御意見としてそれでいいと判断なさったのであって、さらにその御判断を調査会が認めたという形になるわけですから、それはそれでいいのです。ただ、そういうことがわかるように、例えば今回の評価書でも毒性のところであったのと同じような記載方法にしないとそれは片手落ちになりますね。

○頭金専門委員 書きぶりの問題だと思いますけれども、私としてはこの JECFA の判断は妥当ではないかと考えております。

○中江専門委員 それは問題ないのです。それはそれでいいのです。だから、書き方としては、例えば今回の評価書の 5 ページの 13～14 行目のような書き方をしないとまずいのではないですかということ。もしこちら側を認めるならば、逆に毒性の側の書き方を変えないといけない。1 つの文書で違う書き方をするのはおかしいです。

○山添座長代理 中江先生も別に違ったことを言っていられないわけではなくて、どういう根拠でこれを出したのかということの後でわかる形として記載を残した方がいいのではないかと。そうでないと、「受けるものと考えられている。」というのを、我々なのか、JECFA の判断を信用するにしても、JECFA では生体内で酸化による代謝を受けるものと

記載があるという形で書いておいた方がいいのではないかと思います。

それについては多分頭金先生も反対ではないと思います。

どうぞ。

○頭金専門委員 書きぶりは統一していただいて何ら問題はありません。

○山添座長代理 そうしましたら、やはり中江先生のおっしゃるのは妥当だと思いますので、私もピロリジンは生体内で酸化による代謝を受けるものと JECFA で記載があるという形にしておきたいと思います。よろしいでしょうか。

というのは、多分この物質を探していっても、相当古いところを探さないと、Medline 以前の化合物なので、50 年代以前のデータを掘り起こすのはすごく大変なので出てこないのです。だから、JECFA もきちっとしたものを identification していないと思うのです。これはそういう形にしておいた方がいいと思います。

それでは、JECFA の評価は今のところそのように判断させていただきまして、記載を若干変えるということにしたいと思います。

最後のところに「国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価」ということの記述について、これでよいかということですが、この記載で問題ないでしょうか。よろしいですか。

一応これで全体のところをすつと通り過ぎましたけれども、これまで全体を含めて何か先生方の方で御意見はございますでしょうか。

それでは、皆さん御意見がないようですので、この評価書（案）でいいということで進めるということにさせていただきたいと思います。

それでは、この添加物の調査会では、毎度審議の結果の取りまとめというのをやっておりますので、ピロリジンに係る食品健康影響評価に関して、添加物専門調査会の審議結果を取りまとめたいと思います。

添加物（香料）「ピロリジン」について審議を行った結果、本品目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）

○山添座長代理 それでは、皆さん異議がないと判断をさせていただきます。ありがとうございました。

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、食品安全委員会に報告することにいたします。よろしいですね。

（「はい」と声あり）

どうもありがとうございます。それでは、「9.」の題目を「Ⅲ. 食品健康影響評価」とし、通例に従いまして、食品健康影響評価の文章に整えたいと思います。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事務局から説明ください。

○角井課長補佐 どうもありがとうございました。幾つか修正の御指示をいただきまして、発がん性の部分、構造クラスの部分につきまして、特に修正案をこちらの方で考えさせていただきまして、報告書素案を先生方に相談させていただきます。その上で御確認いただきました報告書につきましては、食品安全委員会の方に報告という運びとさせていただきたいと思います。

その後、ホームページ等を通じまして、広く御意見等の募集を行わせていただきまして、いただきました御意見等につきましての対応は、座長と相談させていただきたいと存じます。よろしくお願いします。

○山添座長代理 ありがとうございます。それでは、議事の「(2) その他」となっているのですが、何かございますでしょうか。

○角井課長補佐 1点報告がございます。前回、3月30日の第83回の本調査会において御審議いただきましたピペリジンにつきましては、審議結果(案)を4月8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しております。

以上でございます。

○山添座長代理 どうもありがとうございます。

それでは、全般を通じて何か先生方、御意見はございますでしょうか。なければ、本日の添加物専門調査会の議事を終了したいと思います。

事務局から次回の予定について、決まっていればお答えください。

○角井課長補佐 次回の会合につきましては、6月2日水曜日の13時から御審議をいただくことを予定しております。いつもは14時ですけれども、時間が13時でございますので、お間違えのないようよろしくお願いします。

○山添座長代理 それでは、以上をもちまして、第84回の「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。