

食品安全委員会添加物専門調査会

第 91 回会合議事録

1. 日時 平成 22 年 12 月 21 日（火） 13:58～16:29

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) *trans*-2-ペンテナールに係る食品健康影響評価について

(2) 2-エチル-6-メチルピラジ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)

今井田座長、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、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、角井課長補佐、竹口係長、
小山係員、藤田技術参与

5. 配布資料

資料 1-1 *trans*-2-ペンテナールの概要

資料 1-2 添加物評価書 *trans*-2-ペンテナール（案）

資料 2-1 2-エチル-6-メチルピラジンの概要

資料 2-2 添加物評価書 2-エチル-6-メチルピラジン（案）

6. 議事内容

○今井田座長 定刻より少し早いようではありますが、出席予定の先生方が御出席ですので、ただいまから「添加物専門調査会（第91回会合）」を開催したいと思います。先生方には年末のお忙しいところをお集まりいただきまして、ありがとうございます。

本日は12名の専門委員に御出席いただいております。井上専門委員、久保田専門委員、林専門委員が御欠席との連絡をいただいております。食品安全委員会の方からも委員の先生方に出席いただいております。

お手元に「添加物専門調査会（第91回会合）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。議事次第の後ろに専門委員名簿、座席表がございます。議事次第の「4. 配布資料」に一覧を記載さ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。

資料1-1「*trans*-2-ペンテナールの概要」。

資料1-2「添加物評価書 *trans*-2-ペンテナール（案）」。

資料2-1「2-エチル-6-メチルピラジンの概要」。

資料2-2「添加物評価書 2-エチル-6-メチルピラジン（案）」。

資料の過不足等がございましたら、事務局まで随時御指示をいただければと思います。なお、傍聴の方に申し上げますが、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、専門調査会終了後、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。

○今井田座長 それでは、議事に入ります。本日の議事の順番ですが、予定では(1)で *trans*-2-ペンテナール、(2)で 2-エチル-6-メチルピラジンに係る食品健康影響評価となっておりますけれども、都合によりまして(1)と(2)を入れ替えまして、先に議事「(2) 2-エチル-6-メチルピラジンに係る食品健康影響評価について」をやらせていただいて、それから(1)の *trans*-2-ペンテナールに戻りたいと思いますので、よろしく申し上げます。

それでは、議事「(2) 2-エチル-6-メチルピラジンに係る食品健康影響評価について」でございますが、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、資料は2-1と2-2になります。2-1は評価要請者の方から提出されました概要でございまして、適宜御参照いただければと思います。2-2に基づきまして、概要を御説明させていただきます。

2 ページ。審議の経緯といたしまして、2010 年 12 月 6 日に厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請が来ております。

4 ページ「I. 評価対象品目の概要」。用途は香料でございます。

「2. 主成分の名称、分子式、分子量及び構造式」。本品目、添加物「2-エチル-6-メチルピラジン」は、2-エチル-6-メチルピラジンと 2-エチル-5-メチルピラジンとの混合物でございます。それぞれの成分につきまして、名称、分子式、分子量、構造式は(1)と(2)に記載させていただいているとおりでございます。

「3. 評価要請の経緯」。2-エチル-6-メチルピラジン及び 2-エチル-5-メチルピラジンは、ポテトチップス、麦芽等の食品中に存在し、豚肉等の加熱調理、カシューナッツ等の焙煎により生成する成分でございます。添加物「2-エチル-6-メチルピラジン」は、欧米において、焼菓子、ソフトキャンデー類等、様々な加工食品に、香りの再現等の目的で添加されているものでございます。

今般、厚生労働省におきまして、5 ページの上の方に書いてありますけれども、「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、評価資料が取りまとめられまして、食品安全委員会に対して食品健康影響評価の依頼がなされたものでございます。

5 ページ「II. 安全性に係る知見の概要」。

「1. 遺伝毒性」。

「(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験」としまして、厚生労働省の委託試験により、添加物「2-エチル-6-メチルピラジン」についての TA98、TA100、TA1535、TA1537、大腸菌の WP2 *uvrA* 株を用いた復帰突然変異試験が、最高用量を 5 mg/plate として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であったとされております。

「(2) 染色体異常を指標とする試験」としまして、厚生労働省の委託により添加物「2-エチル-6-メチルピラジン」について、CHL/IU を用いた染色体異常試験が、最高用量を 1.2 mg/mL、すなわち 10 mM 相当としまして、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされております。

御担当の先生の方で 27 行目以降の文章をまとめていただいております。以上のとおり、添加物「2-エチル-6-メチルピラジン」については、ガイドラインに規定された最高用量まで実施された試験において、遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性のいずれも認められていない。したがって、添加物「2-エチル-6-メチルピラジン」には、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、としていただいております。

「2. 反復投与毒性」。厚生労働省委託試験によりまして、5 週齢の SD ラット各群雌雄各 10 匹を

用いまして、添加物「2-エチル-6-メチルピラジン」、成分といたしまして、2-エチル-6-メチルピラジンが 76.38%、2-エチル-5-メチルピラジンが 23.33%のものを被験物質としておりますが、これを、対照群のほか、0.034、0.343、3.43 mg/kg 体重/日という投与群を設定いたしまして、90 日間反復強制経口投与する試験が実施されております。結果、血液学的検査では 0.343 mg/kg 体重/日投与群の雄で好塩基球比の高値がみられております。試験担当者は白血球数に異常はなく、用量と関連のない変化であることから、毒性変化ではないとしております。血液生化学的検査では 3.43 mg/kg 体重/日投与群の雌で γ -GTP 及びトリグリセリドの高値がみられたとされております。これについて、試験担当者は、他の関連する項目で異常値がみられないこと、当該試験施設の背景データの範囲内の変動であることから毒性変化ではないとしております。尿検査では、3.43 mg/kg 体重/日投与群の雄で結晶出現頻度の低下がみられたとされております。試験担当者は、当該試験施設の背景データの範囲内の変動であることから、毒性変化ではないとしております。0.034 mg/kg 体重/日投与群の雄でたん白の低値が見られるとされておりますが、試験担当者は、用量と関連のない変化であることから毒性変化ではないとしております。眼科学的検査では、投与期間最終週に対照群及び 0.343 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で水晶体微粒混濁又は水晶体限局性混濁がみられたとされておりますが、試験担当者は投与開始前にも観察されていたことから毒性変化ではないとしております。器官重量につきましては、0.343 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で甲状腺の絶対重量の高値が認められておりますが、試験担当者は用量と関連のない変化であることから、毒性変化ではないとしております。剖検では 0.034 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例に片側腎の腎盂拡張がみられたとされております。試験担当者は用量と関連のない変化であることから毒性変化ではないとしております。そのほか、一般状態、体重、摂餌量及び病理組織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認められなかったとされております。試験担当者は、本試験の NOEL を、本試験の最高用量である 3.43 mg/kg 体重/日としております。

御担当の先生の方でおまとめいただいた文章が 18 行目以降でございまして、本専門調査会としては、3.43 mg/kg 体重/日投与群の雌に見られた γ -GTP 及びトリグリセリドの高値並びに雄に見られた尿の結晶出現頻度の低下については、関連する項目の異常並びに臓器及び組織の変化がみられないこと、かつ、当該試験施設の背景データの範囲内の変動であることから、被験物質の投与に関連した変化ではないと判断した。そのほかみられた変化についても、試験担当者の判断を妥当と判断した。以上より、本専門調査会として、本試験における NOAEL を 3.43 mg/kg 体重/日（2-エチル-6-メチルピラジンとして 2.62 mg/kg 体重/日）と評価した、とおまとめいただいております。

「3. 発がん性」。評価要請者は、2-エチル-6-メチルピラジン、2-エチル-5-メチルピラジ

ン又はそれらの混合物について、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いないとしております。

「4. その他」。評価要請者は、2-エチル-6-メチルピラジン、2-エチル-5-メチルピラジン又はそれらの混合物について、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しております。

「5. 摂取量の推定」。JECFA の PCTT 法によりますと、米国及び欧州の推定年間使用量から算出される一人一日当たりの推定摂取量は、0.4 µg でございます。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられますが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米との推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.4 µg になると推定される、とおまとめをいただいております。

「6. 安全マージンの算出」。90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 3.43 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 0.4 µg/人/日を体重 50 kg で割って得られる 0.000008 mg/kg 体重/日とを比較しまして、安全マージン 400,000 が得られます。

「7. 構造クラスに基づく評価」。2-エチル-6-メチルピラジン及び 2-エチル-5-メチルピラジンは、ともに構造クラス II に分類されます。体内動態についての直接の知見はございませんが、ピラジン環の 5 位又は 6 位のメチル基はカルボン酸に、2 位のエチル基は 2 級アルコールにそれぞれ酸化されると推定されます。これらの代謝産物は、そのまま、又はグリシン抱合、グルクロン酸抱合若しくは硫酸抱合を受けた後に、排泄されると推定される。2-エチル-6-メチルピラジン及び 2-エチル-5-メチルピラジンは、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、とおまとめをいただいております。

「8. JECFA における評価」。JECFA は、推定摂取量が構造クラス II の摂取許容値を下回るため、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おります。

「9. 国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価」。添加物「2-エチル-6-メチルピラジン」には、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。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 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が構造クラス II の摂取許容値を下回る、とさせていただきます。なお、構造クラス II の分類につきましては、8 ページのフローをたどりますと構造クラス II になるということでございます。

遺伝毒性と反復投与毒性につきまして、厚生労働省の委託試験が実施されておりますので、被験物質の確認につきましては、詳細を小山の方から説明させていただきます。

○小山係員 資料 2-1 の 2 ページの脚注 iii を御覧ください。被験物質 2-エチル-6-メチルピラジンの確認結果でございますけれども、今回は厚生労働省の委託試験により反復投与毒性試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験が実施されています。なお、この反復投与毒性試験でございますが、昨年に御評価いただいた添加物「2-エチル-5-メチルピラジン」の評価書にも引用した文献でございます。

各試験に使用された製品の純度規格につきましては、試験実施当時、2-エチル-6-メチルピラジンと 2-エチル-5-メチルピラジンの合計で設定されており、その混合比率については別途製造会社より報告がされていました。昨年、添加物「2-エチル-5-メチルピラジン」の評価を進めていたところ、平成 21 年 9 月 28 日に開催した第 78 回添加物専門調査会で厚生労働省より、国立医薬品食品衛生研究所がこの被験物質を分析した結果、製造会社の報告とは混合比率が逆転していることが明らかになった旨、報告があったものでございます。

今回の評価依頼に当たり、当時用いた被験物質の残品及び同ロット品は入手できなかったとのことでございますが、同等品を用いた当時の分析結果により、今回の 3 つの委託試験に使用された被験物質が 2-エチル-6-メチルピラジンと 2-エチル-5-メチルピラジンの混合物であるという確認は既になされているものと判断する、という報告をいただいております。

なお、当時の分析結果につきましては、青い表紙のタグ 4 番 5 ページを御覧ください。当時、国立医薬品食品衛生研究所で 2-エチル-5-メチルピラジン及び「混合物」についての GC-FID の測定を行っていただいております。なお、この「混合物」は今回の被験物質になります。測定の結果、溶出順は 6 メチル体、5 メチル体の順であることを確認したとの報告がございます。

6 ページを御覧いただきまして、さらに 2-エチル-5-メチルピラジンと「混合物」の NMR を測定し、スペクトルデータより、「混合体」には 2-エチル-5-メチルピラジンと 2-エチル-6-メチルピラジンが 2 種類含まれていることが確認された。さらに「混合物」中の存在比率でございますが、¹H-NMR における低磁場領域のシグナルの強度比により、2-エチル-6-メチルピラジン、2-エチル-5-メチルピラジンがそれぞれ、およそ 7 : 3 と判明したという確認結果が報告されてございます。

なお、本製品の混合比率に関しましては、本年 9 月 30 日に製造会社よりピークの同定順を訂正し規格を修正した旨、連絡を受けたと厚生労働省より報告を受けてございます。

説明は以上でございます。

○今井田座長 最後のところで説明があったのですけれども、2-エチル-6-メチルピラジンですが、2-エチル-5-メチルピラジンに関しては既に評価が終了していて、そのときに使ったサンプルの中で 5 と 6 の混合物が問題になったということで、皆さんも御記憶にあると思います。

では、資料 2-2 の評価書（案）の最初に戻ります。

○中江専門委員 その前にいいですか。確認のところですけども、資料 2-1 の 2 ページの脚注 iii で御説明のあったことについて、残品ではなく、かつ、同ロットでないにもかかわらず同等品という意味がよくわからないのですが、確認は既になされているものと判断できるとした根拠は何ですか。

○小山係員 この製品ですけども、製品番号というものがございまして、その製品番号が同じものでロットが違うものを購入したと報告を受けております。この製品番号は、「2-エチル-6-メチル体と 2-エチル-5-メチル体の混合物の製品」として製造会社が定めている番号になります。今回はロットは異なる製品ですが、製品番号は同じ製品を購入しているということで、同等品とであると報告を受けております。

○中江専門委員 これまで、厚生労働省が「そうします」と決めて以来の何品かの確認に関しては、あくまでもでき得る限り試験を用いたものと同じものを使って確認をしていて、できない場合もせめてロットの同じもので確認されていたという記憶があります。この場合、ないものはないので、残品がなく、かつ同ロットも入手できないなら、それはそれで仕方がないので、今お話のあったように「同等品をやりました」というのはいいのです。しかし、私が問題にしているのは、それをもって、確認が既にされているものと判断できるという表現を使っていいのかという点で、それが気になったという意味です。

○角井課長補佐 今まで御確認いただいている例でも先生のおっしゃるとおり、まずは同じもの、なければ同じロットでということですが、実際になかった例も幾つかありまして、そのときには今回と同じように、その会社の同じ製品であるというものを使って確認をしてきた例はございます。ですので、こういったやり方をしたのは、今回が初めてではないということです。

○中江専門委員 それはわかっています。それはわかるから、それをもって、ほぼ確からしいと思うのはいいのですけれども、現在のこの文言では気になると言っています。「確認は既になされている」というのはどういう意味ですか。「既に」というのは何を指していますか。

○小山係員 タグ 4 をご覧ください。平成 21 年 9 月 18 日に厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課から連絡をいただいているのですが、この当時に分析を行っていることから「昨年に既に確認がなされているものと判断する」との意味合いになるかと思えます。

○中江専門委員 わかりました。ちょっと意味が違うのですね。

○今井田座長 よろしいでしょうか。では、資料 2-2 の評価書の方に入ります。

「2-エチル-6-メチルピラジン」は香料です。主成分のところ、添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」は、2-エチル-6-メチルピラジンと 2-エチル-5-メチルピラジンとの

混合物である、ということで、品目の「2-エチル-6-メチルピラジン」と化学物質としての2-エチル-6-メチルピラジンが2つ出てきていて、非常にややこしいのですが、今日評価いただくのは添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」という混合物ということで評価をいただくということでございます。その点はよろしいでしょうか。

概要をいつも久保田先生にお願いしているのですが、今日は御欠席ですが、何かコメントをいただいていますでしょうか。

○角井課長補佐 記載のとおりで問題ないという御意見でございました。

○今井田座長 では、記載どおりでOKということですので、5ページに進みます。8行目「II. 安全性に係る知見の概要」に入ります。

「1. 遺伝毒性」に関してですが、山田先生からコメントをいただけますでしょうか。

○山田専門委員 事前に林先生にも確認していただいているのですが、今回は遺伝子突然変異を指標とする試験としてAmes試験が行われていまして、その結果は代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であるとされています。これについては最高用量5 mg/plateまで実施されております。

もう一つが染色体異常を指標とする試験でして、いずれも厚生労働省の委託試験ですが、こちらも代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったという報告です。

5ページの27行目からまとめがあります。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るという結論でいいと思います。以上です。

○今井田座長 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るということでございます。この点に関しまして、何か御意見はございますか。

○中江専門委員 内容についてはいいのですが、用量の書き方について、これは後で反復毒性のところでも申し上げますが、そこで香料としてのものを記載した後に、括弧入りで化学物質としての2-エチル-6-メチルピラジンの用量を入れたという経緯があるのですが、そのときに私は、そのほかの部分でもそうするのならば統一をしないとまずいですねというコメントをしたと思いますが、この遺伝毒性のところはそうになっていませんが、それはよろしいですか。例えば5ページの15行目は最高用量5 mg/plateとなっていますし、23行目は1.2 mg/mLとなっていますけれども、これは5 mgあるいは1.2 mgは香料としての「2-エチル-6-メチルピラジン」の量ですね。反復投与毒性ではそれを提示した後に括弧入りで化学物質の2-エチル-6-メチルピラジンとしての用量を併記するという形にしたわけですが、これは厚生労働省と事務局との申し合わせがあったようなことを聞いたので、私としてもそれに同意した形でそういうふうにしたわけですが、そのときに付記のコメントとして、反復投与毒性でそうするのであれば、評価書のほかの部分でもそうしないと統一性が取れませんねというコメントを出しておきましたので、遺伝毒性については

そうになっていませんが、よろしいですかという質問です。

○今井田座長 事務局、何かありますか。

○角井課長補佐 当初、事務局の方で用意させていただいた案の中で、反復投与毒性も遺伝毒性におきましても、添加物 2-エチル-6-メチルピラジンとあるだけで何も書いていませんでした。中江先生の方から今、御紹介のあったような御意見をいただきまして、遺伝毒性の方でも書くかどうかという話を検討させていただきまして、御担当の先生とも相談させていただいた中で、まず組成については書く必要があるでしょうと。ここで言っている被験物質というのはどのような組成であるのかは書かなければいけないと思うのだけれども、用量については最高用量だけの記載でもあるし、特にこれについて、例えば最高用量 5 mg/plate について 2-エチル-6-メチルピラジンについて換算するところまでは必要ないのではないかとというところで相談をさせていただきまして、遺伝毒性については、そういう意味では後ほど御紹介いただく反復投与毒性の記載と違うのですけれども、遺伝毒性につきましては組成比だけを記載させていただいているという状況でございます。

○中江専門委員 それは駄目です。1つの評価書で2つの表記方法があるといけませんよということをコメントしたはずです。この調査会でそちらにそろえるなら、別に反復投与毒性の方をそちらにそろえていただいて私は一向に構わないけれども、どちらかに統一しないといけませんねというコメントをしたはずです。しかも、それは私が言い出したわけではなくて、そもそも事務局から送っていただいた、こういう議論があるけれども、どうですかというコメントに対して、私はそれを是とするのです。私の担当のところはそうしますと。ただ、そうするなら全部そうしないと駄目ですというコメントをしていたので、繰り返しになりますけれども、どちらでも私は構いません。ただ、1つの評価書の中に2つの異なる表記方法が並列するのはおかしいです。

○今井田座長 反復投与毒性が後から出ますけれども、その 37 行くらいに中江先生が言われていることが出てくるわけですね。香料の混合物「2-エチル-6-メチルピラジン」の割合と、その割合に応じた用量としての化学物質の 2-エチル-6-メチルピラジンとしての割合に減じた実数が出てきているということです。その書き方を遺伝毒性の方でも統一した方がいいのではないかという御意見です。

○角井課長補佐 一応直したものは事前に御配りしたので、それでよいとしていただいたのかなと思ったのですが、全体でこの場で御議論をいただければと思います。その御指示を受けて修正させていただければと思います。

○今井田座長 山田先生、どうぞ。

○山田専門委員 この件に関しては事務局からメールで問い合わせをいただいていたのですが、多分私の返事の書き方があいまいだったと思います。私も質問の意味をちゃんと理解していなかった

ところもあるかもしれませんが、私は反復投与毒性試験の方の先生から、記載について提案があったということで、私はそちらに合わせた記載に変更したものについて、今の記載でいいですかと、質問されたと考えて、それでよいという返事をいたしました。きちんと確認していなかったのだと思います。私は記載について、反復投与毒性試験の記載と合わせなくていいのかというような問い合わせだと思って、そういう提案でしたら、そちらに合わせてくださいという返事をしたつもりでしたが、事務局の方は遺伝毒性の記載は変更しなくてよいと受け止められたのでしょうか。そこで齟齬があるのではないかと思います、いかがでしょうか。

○今井田座長 これは完全に書き方の問題だけなので、そう議論するようなことではないですから、入れるということで統一すれば済む話だと思いますが、いかがですか。それと別件になりますけれども、先ほど説明がありましたけれども、2-エチル-5-メチルピラジンのときには、かなり純度が高い物質で99%以上だと思いますけれども、既に評価がされていて、それは遺伝毒性も評価されていると思います。ですので、こここのところにあくまで参考データかもしれませんが、2-エチル-5-メチルピラジンの遺伝毒性のデータを参考資料として追記するというところもあるかと思いますが、その点、山田先生はどう思われますか。いずれにしろ遺伝毒性はないということですが、99.3%の2-エチル-5-メチルピラジンの遺伝毒性のデータがありますので、陰性の結果でありますし、参考資料として入れてはどうかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○山田専門委員 今回の結果も陰性なので、どちらでもいいように思います。

○今井田座長 これは2-エチル-5-メチルピラジンが23.33%含有されていますので、入れておいたらどうかと思いますが、よろしいですか。

では、参考データということで、(2)の下ですね。入れ方とか文言は事務局と私に一任いただきたいのですが、2-エチル-5-メチルピラジンの純品の遺伝毒性のデータを追加させていただいて、参考データとして記載させていただきたいと思います。よろしいでしょうか。事務局の方はいいですね。

○角井課長補佐 御相談させていただきます。

○今井田座長 よろしく申し上げます。この遺伝毒性について、そのほかに御意見はございますか。よろしいですか。

では、33行目「2. 反復投与毒性」に入ります。反復投与毒性の担当の中江先生からコメントをお願いいたします。

○中江専門委員 これについては事前に私と三森先生とで拝見しまして、事務局との相談の上で、このような文言にしたというところです。これは当時の三菱化学安全科学研究所、現在のメディエンスで行われた90日間試験でありまして、その用量の設定の根拠は日本人の予測摂取量の1,000

倍、10,000倍、100,000倍で計画したということです。ただし、被験物質の用量に関する事情が変わったので若干状況が変わっていますが、予定としてはそうであったということです。

結果的には被験物質の投与に関わる変化はないということなので、6ページの15～17行目。この報告書ではNOELを使っていますけれども、最高用量の被験物質として3.43 mg/kg 体重/日を取っています。18行目以降で、それを承認するという形で、専門調査会としてはNOAELを使うのでNOAELに書き換えておりますけれども、同じようにしているというところです。だらだらと長い文章になっているのですが、それ要は、5ページの34行目から6ページの17行目にかけて、統計学的に有意な変化が出たものを全部挙げて、かつ、それに対して試験担当者がこれこれという理由で、それは毒性学的な有意性がない、あるいは少ないと判断したと記載していて、その後我々としてもそれを承認したという形になっているからであります。したがって、私は個人的には、全部書く必要がないかと思いますが、書くか書かないかについて御相談をした結果、一応これまでの例に基づいて書いておきましょうということになったので、若干長い文章になっております。以上です。

○今井田座長 副担当の三森先生、何か追加のコメントはございますか。

○三森専門委員 今、中江先生がすべてお話しいただきましたので、私からは特段コメントはございません。

○今井田座長 それでは、委員の先生方、何か御質問はございませんか。

○石塚専門委員 確認ですけれども、遺伝毒性の方で2-エチル-5-メチルピラジンを参考データとして載せるということでしたが、反復投与毒性試験の方で、1969年と古いのですが同じく2-エチル-5-メチルピラジンのデータが載っていますが、これは参考データとしては取り扱わないということではなかったでしょうか。

○今井田座長 ちなみに先ほどの遺伝毒性の方のデータは、何年のデータでしたか。

○角井課長補佐 2004年です。

○今井田座長 2004年の新しいデータで、純度も99.3%のデータということで入れています。反復投与毒性の方に関しましては、今、石塚先生が御指摘のとおり1969年の論文でありまして、このときの純度等の記載はあったのでしょうか。事務局はわかりますか。

○角井課長補佐 うろ覚えですけれども、多分なかったかと思います。

○今井田座長 そういう違いがありますので、いかがでしょうか。古いといったらあれですけれども、きちんとした純度の記載等がないデータでもありますので、今回の90日のデータは厚生労働省の委託試験の報告書であって最新のデータでもありますし、あえて追加で書かなくてもいいような気がいたしますけれども、いかがですか。

○石塚専門委員 わかりました。

○今井田座長 そのほかにいかがですか。これで NOAEL として 3.43 mg/kg 体重/日ということでございます。よろしいですね。

「3. 発がん性」に関しましては、評価が行われていないということです。

「4. その他」のところでは内分泌かく乱性、生殖発生毒性に関する試験も行われていません。それはその旨、表記されております。

「5. 摂取量の推定」に入ります。森田先生、お願いいたします。

○森田専門委員 摂取量の推定ですが、今回は推定年間使用量の報告がない物質になっております。これも 2-エチル-6-メチルピラジンというものに絞りますと、資料 2-1 の 6 ページを御覧ください。下部の注釈を少し読んでいきたいと思っております。「注）JECFA モノグラフでは米国の値を Lucas らの 1995 年の使用量調査結果の報告に基づくとしているが、引用文献を確認したところ数値は報告されていなかった。本品目は、FEMA GRAS の結果公表が 2000 年であるため実際には 1995 年の調査の対象にはなっておらず、2001 年の JECFA 評価時までに流通状況の正確な確認をするにいたらなかったと考えられる。」。そのような事から、確認していただいたところ、GRAS 評価を受けた当時に見積られた欧米における推定の年間最大使用量ということで、米国 3 kg、欧州 3 kg という値が示されていると判断いたしました。そこでこの欧米ともに 3 kg を基に計算しますと、それぞれ同じく 0.4 μg が推定摂取量になりましたので、この値を日本人での推定摂取量ということで表記しております。以上です。

○今井田座長 今の摂取量について、何か御質問、コメントはございますか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、7 ページの「6. 安全マージンの算出」です。90 日間反復投与毒性における NOAEL 3.43 mg/kg 体重/日、今の推定摂取量で 0.4 μg/人/日を体重 50 kg で割るということで、推定摂取量がここにある数字になりまして、安全マージンとして 400,000 という高い値が得られるということでございます。

「7. 構造クラスに基づく評価」。代謝を含めまして、頭金先生、お願いいたします。

○頭金専門委員 「2-エチル-6-メチルピラジン及び 2-エチル-5-メチルピラジン」の構造クラスに基づきます分類についてのフローチャートは、8 ページに記載されております。各ステップでの判断は妥当なものであると思っております。したがって、最終的には両物質とも構造クラス II に分類されるということでございます。

代謝に関してですが、この両物質そのものに関しての代謝のデータはございません。類似物質から類推をした代謝経路といたしましては、このエチル基、メチル基がそれぞれ酸化を受け、最終的

には抱合体になるという代謝経路が推察されているということでございます。

ただ、参照文献の引用の仕方について、伊藤先生から御意見があると思いますので、伊藤先生から御説明をしていただけますか。

○伊藤専門委員 参照の 17~20 というのが類似物質の体内動態を検討した論文で、それらをすべて JECFA の資料では引用してしまして、その JECFA の資料が 14 番になっていますので、ここで 17~20 を引用する必要はないのかなど。文献としては 1、14、16 だけでよろしいのではないかと考えたのですが、いかがでしょうか。

○今井田座長 これは 17~20 の文献は 14 の文献の中に含まれているということですね。

○伊藤専門委員 そうです。引用されています。

○今井田座長 そうであれば除いてもいいかと思えますけれども、どうですか。

○角井課長補佐 問題ないかと思えます。

○中江専門委員 その 14 は JECFA のものですね。17~20 の論文を引いて、推定のここに書いてあるようなことを書いてあるわけですか。

○伊藤専門委員 そうです。

○中江専門委員 では、いいです。

○今井田座長 よろしいですか。では、17~20 を除いて十分ではないかという御意見ですね。

○山添専門委員 私はちょっと反対です。18 はほとんど類似の化合物の生データがあるので、18 は残した方がいいと思います。

○今井田座長 あとはいいですか。

○山添専門委員 あとはいいです。あとは総説みたいなものばかりですので、あまり役に立たないと思います。

○今井田座長 この番号で言いますと、18 だけは残して、17、19、20 を除くという形でよろしいですか。伊藤先生、いいですか。

○伊藤専門委員 はい。

○今井田座長 頭金先生、いいですか。

○頭金専門委員 それで結構です。

○今井田座長 途中で入ってしまいましたけれども、頭金先生、伊藤先生の方から追加はもうございませんか。では、今、言ったような整理の仕方、引用をしたいと思えます。

次に「8. JECFA における評価」でございます。JECFA としては、これをピラジン誘導体のグループとして評価しているということでございます。

「9. 国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価に基づく評価」ということで、

この添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」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ということで評価をまとめたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」について審議を行った結果、添加物（香料）「2-エチル-6-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、という結論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）

○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いたしまして、食品安全委員会に報告することといたします。

それでは、通例ですけれども、7ページの25行目の9.の題目を「Ⅲ. 食品健康影響評価」といたしまして、食品健康影響評価の文章に整えようと思います。細かい文言等は座長に一任していただければ幸いです。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、この物質の今後の進め方について、事務局から説明をお願いできますか。

○角井課長補佐 どうもありがとうございました。それでは、5ページのⅡ.の「1. 遺伝毒性」の(1)と(2)でそれぞれ用量に換算値を反復投与毒性と同様に入れるということと、遺伝毒性のまとめの部分で「2-エチル-5-メチルピラジン」についての試験結果についても触れた上で、座長と御相談の上で取りまとめた文章を作成する。それと7ページの「7. 構造クラスに基づく評価」のところ、JECFAと構造クラスの資料と山添先生から御指摘がありました18番の文献、どれもメチル基が付いたものについての文献ですけれども、類似の化合物であるということで、この引用を残すと、17、19、20の引用は削除するということで、審議結果の報告案を作成させていただきたいと思います。その案につきましては、先生方の御確認をいただきまして、食品安全委員会に報告をさせていただきまして、了とされましたら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は、座長と御相談させていただきたいと思います。よろしく申し上げます。

○今井田座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 遺伝毒性で「2-エチル-5-メチルピラジン」についての情報を入れるということとは反対しませんけれども、どの程度入れるのですか。先ほどの話だとデータを入れるというお話でしたけれども、割ときっちり詳しく書くのか、あるいはごく単純に2-エチル-5-メチルピラジンは遺伝毒性がなかったと、極端に言えばその一言にするのか。それはどちらですか。

○角井課長補佐 先ほどの御審議を伺った認識としましては、(1)、(2)とありまして、それに引

き続いて、2-エチル-5-メチルピラジンについての2試験を(3)、(4)で参考として書かせていただきまして、かつ、最後の「以上のとおり」の文章の中に、その旨も適宜参照した上で、結果としては遺伝子突然変異誘発性についても染色体異常誘発性についても認められていないということですが、添加物「2-エチル-6-メチルピラジン」についての試験結果に加えて、その参考として参照しました「2-エチル-5-メチルピラジン」についての試験結果にも言及した上で、「以上のとおり」の文章をまとめるのかなというふうに理解をしておりますが、いかがでしょうか。

○中江専門委員 私の個人的な1つの意見として申し上げますけれども、これはあくまでも混合物である2-エチル-6-メチルピラジン、2-エチル-5-メチルピラジンの評価書なので、参考情報として2-エチル-5-メチルピラジンでかつてこういう評価をしていますと書くことの意義はわかりませんが、今おっしゃったように、そのデータを細部にわたって書くことは、より混乱を招く可能性があるのでは、ごく単純に、この被験物質の中に含まれている2-エチル-5-メチルピラジンについてはかつて評価をしていて、それでは遺伝毒性はnegativeであったと書けばいいと思います。突然変異と染色体異常はnegativeであったというくらいの文言はあってもいいけれども、データを入れることについて、私個人としては、反対です。

○今井田座長 いかがでしょうか。あくまでも参考データであることは間違いありませんので、参考データとして出すわけですけれども、山田先生、お願いします。

○山田専門委員 私もそんなに詳しく書く必要はないと思いますけれども、純度だけは入れた方がいいと思いますので、純度と陰性だったということを書けばいいのではないかと思います。最高用量とか菌株名とか、そういうものは要らないのではないかと思います。

○今井田座長 では、今の山田先生の御意見もありますので、純度99.3%の2-エチル-5-メチルピラジンを用いた遺伝毒性試験は陰性結果であったということ参考データとして記載することにとどめようかと思いますが、それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○今井田座長 ありがとうございます。では、今の2-エチル-6-メチルピラジンに関しまして、そのほかに御意見がありましたら、よろしいでしょうか。

では、この品目はこれで終了させていただきます。最初に申し上げましたけれども、議事「(1) *trans*-2-ペンテナールに係る食品健康影響評価について」に入ります。この品目について、事務局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1-2でございます。資料1-1は評価要請者からの概要でございます、適宜御参照いただければと思います。資料1-2を用いまして、概要を説明させていただきます。

2 ページ。審議の経緯でございます。2010 年 10 月 29 日に厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請があったものでございます。

4 ページ「Ⅰ．評価対象品目の概要」。

「1. 用途」は香料でございます。2. ～5. と主成分の名称等がございますけれども、記載のとおりでございます。

「6. 評価要請の経緯」。trans-2-ペンテナールは、バター等の食品中に存在し、鶏肉等の加熱調理により生成する成分でございます。添加物「2-ペンテナール」は欧米において、焼菓子、ソフトキャンデー類等様々な加工食品に香りの再現等の目的で添加されているものでございます。いわゆる国際汎用香料でございまして、37 行目にあります「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、厚生労働省において添加物「trans-2-ペンテナール」についての評価資料が取りまとめられたということで、食品安全基本法に基づく食品健康影響評価の依頼がなされたものでございます。

「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」。

「1. 遺伝毒性」の「(1) DNA 損傷を指標とする試験」でございます。Eder らの報告によれば、大腸菌の PQ37 株を用いた SOS クロモ試験が最高用量 0.3 mmol まで実施されております。結果としまして、SOS 修復の誘発は認められなかったとされております。

「②その他」としまして、Kuykendall&Bogdanffy の報告によりますと、DNA-たん白質架橋形成試験が実施されておりました。架橋を形成しておりますが、その DNA-たん白質架橋形成能はホルムアルデヒドよりも低いとされているところでございます。

「(2) 遺伝子突然変異を指標とする試験」の「①微生物を用いる復帰突然変異試験」でございます。Eder らの報告によりますと、TA100 株を用いた復帰突然変異試験が最高用量 0.6 mg/plate まで実施されておりました。代謝活性化系存在下で陽性の結果であったとされております。これについて、プレインキュベーション法で行われているのですけれども、プレインキュベーション時間を延長し、かつ、その菌株濃度を増やした場合で最高用量 0.3 mg/plate で行った場合は、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果であったとされております。

この後者の場合ですけれども、エポキシドヒドロラーゼ阻害剤である TCPO を添加しても復帰突然変異コロニーの増加はなかったとされているところでございます。

「②ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験」ですが、Canonero らの報告によりますと、V79 を用いた遺伝子突然変異試験が最高用量 0.3 mM まで実施されておりました。代謝活性化系非存在下で HGPRT 遺伝子座の突然変異の頻度が用量に応じて増加したとされておりますが、Na/KATPase 遺伝子座突然変異の頻度については、変化が認められなかったとされているところで

ございます。

「(3) 染色体異常を指標とする試験」。こちらは厚生労働省委託試験によって行われておりまして、9週齢のマウスに添加物「*trans*-2-ペンテナール」を強制経口投与して行う *in vivo* の骨髄小核試験が最高用量 125 mg/kg 体重/日まで実施されておりまして、陰性の結果であったとされています。

「(4) その他（参考）」。Eder らの報告によりますと、御覧のようなデオキシグアノシン等につきまして、*in vitro* で5日間加熱という条件でございますが、付加体が形成されたという報告がございます。

6行目以降がまとめになります。以上より、SOS クロモ試験では陰性の結果であり、DNA-たん白架橋形成試験において架橋を形成したと報告されているが、その程度は低かった。また、微生物を用いた復帰突然変異試験では、プレインキュベーション時間及び菌体数がガイドラインの規定により近い条件下においては、代謝活性化系非存在下で陰性の結果であった。他方、代謝活性化系存在下では陽性の結果が報告されているが、突然変異コロニー数の増加は、細胞毒性がみられない最高の用量においても対照群の2倍をやや上回る程度の弱いものであった。ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験においては、代謝活性化系非存在下で突然変異の増加が報告されているが、より生体内の条件に近いと考えられる代謝活性化系存在下での試験結果は報告されていない。したがって、本物質には、生体内で問題となるようなDNA損傷性及び遺伝子突然変異誘発性の懸念はないものと考えられる。一方、最大耐量まで実施された *in vivo* 骨髄小核試験では陰性の結果であったことから、本物質には生体内で問題となるような染色体異常誘発性の懸念はないものと考えられる。なお、一部のヌクレオチド又はヌクレオシドとの付加体の形成については、生体内では起こりえない高温条件下で認められたものであり、生物学的には意義がなく、ヒトの健康に及ぼす影響について解釈することができない。以上を総合的に考察すると、*in vitro* で一部陽性を示すものもあったが、最大耐量まで行われた *in vivo* 試験系では陰性の結果が報告されていることから、添加物「*trans*-2-ペンテナール」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、とおまとめをいただいております。

「2. 反復投与毒性」。厚生労働省委託試験により行われておりまして、5週齢のSDラットを各群雌雄各10匹で群を構成しまして、添加物「*trans*-2-ペンテナール」を、対照群のほか、0.0136、0.136、1.36 mg/kg 体重/日投与するという群を設定し、90日間反復強制経口投与する試験が実施されております。結果としまして、血液学的検査では、0.136 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、血小板数の減少がみられたとされております。試験担当者は、明らかな用量依存性がみられないことから、偶発的変化であるとしております。器官重量については、0.0136 mg/kg 体重/日以上投与

与群の雌で子宮の絶対重量及び相対重量の減少がみられたとされています。試験担当者は、用量依存性が明らかでなく、最高用量である 1.36 mg/kg 体重/日投与群においても組織学的変化がみられなかったことから、被験物質の影響とは考えられないとしております。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査並びに剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされております。試験担当者は、本試験における NOAEL を、本試験の最高用量である 1.36 mg/kg 体重/日としております。

反復投与毒性の末尾でございますけれども、通例ですと「専門調査会としては」というパラグラフがこの後に入りますが、後ほど担当の先生からお話があるかと思いますが、議論いただくべき部分があるということで、この案では「専門調査会としては」というパラグラフを御用意しておりません。

「3. 発がん性」。評価要請者は、*trans*-2-ペンテナールについて、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いないとしております。

「4. その他」。評価要請者は、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しております。

「5. 摂取量の推定」。JECFA の PCTT 法によりまして、米国につきましては 1982 年、欧州につきましては 1995 年の一人一日当たりの推定摂取量を算定しますと、それぞれ 42 µg 及び 0.8 µg になるということでございます。ちなみに、米国の方は 1982 年となっておりますが、下に脚注を用意させていただいております。1975 年、1982 年、1995 年の米国の年間使用量がそれぞれ 4 kg、210 kg、1.3 kg であるとされているところがございます、それを PCTT 法で計算すると 0.5、40、0.2 µg になるということでございますが、本評価では安全側に立ち、これらのうち最大値である 1982 年の一人一日あたりの推定摂取量を参照することとしたと担当の先生の方でおまとめいただいております。

この数値につきまして、正確には指定後の追跡調査による確認が必要でございますが、既に指定されている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ることから、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.8 µg から 42 µg までの範囲になると推定される。米国では食品中にもともと存在する成分としての 2-ペンテナールの摂取量は、意図的に添加された本物質の約 0.3 倍であると推定される、とおまとめいただいております。

「6. 安全マージンの算出」。先ほど申し上げましたとおり、90 日間反復投与毒性試験の NOAEL については、本専門調査会としての御判断の案は用意できておりませんが、1.36 mg/kg 体重/日という試験担当者の数値に仮置きしますと、想定される推定摂取量 0.00002~0.0008 mg/kg 体重/日とを比較しまして、安全マージン 2,000~70,000 が得られます。

「7. 構造クラスに基づく評価」。 *trans*-2-ペンテナールは、9 ページのフローに従いますと、構造クラス I になるというものでございます。脂肪族直鎖 α , β -不飽和アルデヒドに属するものでありまして、カルボン酸に代謝され、さらに β 酸化を受けて、最終的には二酸化炭素に分解されるほか、一部はグルタチオン抱合を受け、メルカプツール酸となって排泄されると考えている。Grootveld らの報告によれば、ラットに単回強制経口投与したとき、投与後 24 時間尿中に排泄された主な代謝物は、3-*S*- (*N*-アセチルシステイニル) -ペンタン-1-オールであったとされておりまして、なお、*trans*-2-ペンテナールをヒト赤血球溶解液に添加してインキュベートして、 NaBH_4 で還元したところ、ヘモグロビンの *N*-末端バリリンと付加体を形成したという報告があるということでございます。

「8. JECFA における評価」。JECFA は推定摂取量は構造クラス I の摂取許容値を下回るため、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おります。

「9. 国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価」。添加物「*trans*-2-ペンテナール」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。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、添加物「*trans*-2-ペンテナール」は構造クラス I に分類され、その安全マージンは 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が構造クラス I の摂取許容値を下回る、ということで、これは 90 日の NOAEL につきましては、先ほどの繰り返しになりますけれども、仮置きということで案文を記載させていただいております。後ほど御議論をいただければと思っております。

厚生労働省委託試験が幾つか行われておりますので、先ほどと同様に、被験物質の確認の関係につきまして、小山の方から説明させます。

○小山係員 青い表紙の冊子のタグの 5 番を御覧ください。「被験物質 *trans*-2-ペンテナールの確認結果」ということで、評価書（案）では参照 11 として引用してございます。

今回、厚生労働省の委託試験により実施されました反復投与毒性試験及び小核試験について被験物質の確認が実施されております。使用された被験物質については、フィルメニッヒ社製のロット番号 510396K という製品でございました。試験機関において保存されていた被験物質の一部を入手できたということで、そのものの GC/MS、IR、 ^{13}C -NMR、 ^1H -NMR との測定を行い、得られたデータと産総研の公開データとの比較を行った結果、MS スペクトル、IR、 ^{13}C -NMR、 ^1H -NMR の化学シフト値は産総研のデータとほぼ一致したということでございます。

以上の結果から、2 つの委託試験に使用された被験物質が *trans*-2-ペンテナールであると考えられると国立医薬品食品衛生研究所から報告いただいております。確認結果は以上でございます。

○今井田座長 それでは、最初に戻りまして、「*trans*-2-ペンテナール」の審議に入りたいと思います。4 ページの「Ⅰ. 対象品目の概要」に関しまして、久保田先生からのコメントはございましたでしょうか。

○角井課長補佐 記載のとおりで問題ないという御意見をいただいております。

○今井田座長 では、概要のところは OK とさせていただきます。

4 ページ「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」に入ります。遺伝毒性に関しまして、山田先生、お願いいたします。

○山田専門委員 前回から記載を変えるということで、まず「(1) DNA 損傷を指標とする試験」がありまして、SOS クロモ試験、その他 2 つ書かれていますが、どちらも特段問題はないという結果です。

「(2) 遺伝子突然変異を指標とする試験」で①、②とありまして、これらは陽性の結果は出ていますが、非常に強いという結果にはなっていません。

「(3) 染色体異常を指標とする試験」。これは陰性ということです。

「(4) その他 (参考)」。これは参考として書いていますが、非生理的な条件で行われて、付加体が形成されたというようなものです。

6 ページの 6 行目からまとめが書かれています。それぞれの試験結果について、少しずつ言及しているという意味ではいいのですが、全部一とおりに書かれているのでいいかなとは思ったのですが、非常に長くなっていますので、もう少し削除をした方がいいかなと。1 回これでいいですよと言ってしまったのですが、どう見ても、全体の評価書の長さのバランスから考えても、ここに 20 行近く割くのは長いのではないかと思いますので削除したいと思いますが、よろしいでしょうか。

結論は遺伝毒性はないということでもいいと思いますが、書き方として非常に長いので、削れば 3 分の 2 くらいにはなるのではないかと思いますので、検討したいと思います。

○今井田座長 分かりました。確かに全体のバランスからと言うと、我々の専門調査会としての結論も入る項目ではありますが、長いかもしれないので、削れるところは削っていただくということで、結論は先ほど言いましたけれども、特段問題となる遺伝毒性はないという結論でございますので、それは問題ないかと思います。

では、遺伝毒性のことに関しまして、何か御意見はございませんでしょうか。少しずつ陽性のデータもあるようですが、結論的には特段問題となる遺伝毒性はないということでございます。よろしいですか。では、結論のところをコンパクトにさせていただくということで進めたいと思います。

では、次に進みます。「2. 反復投与毒性」ですけれども、これについては詳しく見ていきたいと思いますが、塚本先生から説明をお願いいたします。

○塚本専門委員 反復投与毒性のところでは、まず投与量の設定の根拠ですけれども、PCTT法によって算出された暴露量 $0.68 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ を日本人の平均体重 50 kg で除した値に $1,000$ 、 $10,000$ 、 $100,000$ を乗じた量を低、中、高用量として、それぞれここに記載がありますように、 0.0136 、 0.136 、 $1.36 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日として、そのほかに媒体対照群としては精製水を用いておりました、90日間強制経口投与をしております。

問題点といたしましては、血小板数と子宮の重量の2点が挙げられます。まず血小板数についてですけれども、中用量群、高用量群、 0.136 、 $1.36 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日の雌で血小板数の減少がみられております。この青い表紙の資料で行きますと、資料3のテーブルの5の1.7ページですけれども、そちらにデータが載っております。

これを見てもみますと、雌の中高用量群で統計学的に有意な減少がありますけれども、これは雌だけの減少でありまして、さらに他の血球系に変化はなくて、用量相関性はみられないということから、明らかな骨髄抑制等は否定的で、試験施設の背景データも取り寄せてみたのですけれども、手持ち参考資料の1ページの一番上の表ですが、背景データの範囲内ということから、この試験物質による毒性とは評価いたしませんでした。

次に子宮の重量についてです。低、中、高用量群すべてで子宮の絶対重量及び相対重量の減少がみられております。試験担当者は、用量依存性がなく、最高用量でも組織学的変化がみられなかったということから、被験物質の影響とは考えておりません。実際にデータを見てもみますと、同じく資料3の15ページのテーブル8の2が絶対重量。めくっていただいて、テーブル9の2が相対重量です。こちらにありますように、絶対重量、相対重量ともに投与群三群とも統計学的に有意な低下がみられております。しかしながら、投与群間では用量相関性がみられておりません。

こちらについても試験施設の背景データを確認いたしますと、手持ち参考資料の1ページの下に2つの表です。こちらが背景データですけれども、今回の試験結果ですが、背景データの範囲内に収まってはいますが、背景データの方がかなりバラついているということもありまして、実際に今回のデータについて、本当に統計学的に有意かどうかということを見てもみました。

統計学的な解析方法については、資料3の10ページの下から3分の1辺りに「統計学的方法」ということで記載があります。実際にこの子宮の重量について、どのように解析されたかということと施設に問い合わせてもらったところ、手持ち参考資料の5ページの下半分のところには回答がありますが、詳細については明らかではないという御回答でした。

資料3のaddendumの8、9に生データが出ておりますので、私が試しにノンパラメトリックで検定してみますと有意差が付かなかったということになってしまったものですから、試験施設の方でもう一度、統計検定を御確認いただいて、有意差があるかないかという判断を再評価していただ

いて、その上にもう一度この会で評価するのが妥当ではないかと考えました。以上です。

○今井田座長 かなり詳細に調べていただいて、なおかつ試験実施機関の方にも問い合わせをして、確認をさせていただいております。副担当の梅村先生、コメントをお願いできますか。

○梅村専門委員 今の塚本先生からの御説明ですべてですけれども、もともとこの子宮重量についても投与群間ではある程度一定の重さになっているということと、もともと子宮ですから性周期に合わせて重量が変化するのは仕方ないところもありますので、背景データの中に入ってくればということと背景データを請求したところ、我々が想像している以上のバラツキがその施設での子宮重量の背景データにありましたので、この数値の並びで普通の統計でできるのかということところが塚本先生の考えで、それに沿って統計の再評価をさせていただいている状況でございます。

○今井田座長 悩ましい状況だと思いますけれども、先生方から何かコメントがございましたらお願いいたします。子宮重量に関しまして、いかがでしょうか。確認したいのですけれども、手持ち資料として、1枚目に実施機関の背景値が出てきています。そこで血小板数と子宮重量の絶対重量と相対重量の背景値が出ていますけれども、ここの試験はすべて90日間反復投与毒性の背景値であるにもかかわらず、背景値がかなりバラついて、範囲が大きいということがあるかと思います。この子宮重量の変化について、毒性の先生方からコメントがありましたらお願いいたします。

○三森専門委員 今、梅村先生がおっしゃったとおり、子宮は性周期でかなり動きますので、バラついて当然だと思います。ですから、この値から見て、すぐに投与との関連性に持っていくところまでは考えなくてよろしいのかなと思います。問題なのは、塚本先生が御自分で addendum から統計処理を実施したら有意差が付かなかったということです。それが本当であったら、これは GLP 試験ですので、信頼性保証がないということになってしまいます。こちらの方がもっと大変だと思います。従って、この試験実施機関のコンピュータでの有意差検定のソフトが問題になるわけですので、そこのところは再度検討してもらいなりして、本当に最終報告書の有意差は適切なのかを確認すべきです。もし再度実施してみたところ有意差が付かなかったという場合は、試験機関の信頼性保証は適切ではなかったということになってしまいます。そちらの方が大きな問題だと思います。

○今井田座長 そこに発展する前にこの物質の評価ですけれども、手持ち資料の5ページに統計処理の回答がございましたので、見ていただけますか。評価要請者らの回答ということで、「報告書に記載の統計処理は、N88BASIC を用いた自社作成の統計処理プログラムで行っております。プログラム自体は、バリデーションを行ったものです。しかし、当プログラムは、表示された統計処理の結果から、どのような処理で結果に至ったかがわかりません。つまり体重でたとえると、分散分析の結果から一元配置分散分析、次に Dunnett 検定又は Kruskal-Wallis 検定を行うとしていますが、

上記のどの検定まで至った結果として、有意差がみられたのかを追えません。結果だけ出ているということですね。「唯一、検定手順の追えるものが病理組織学的検査で、EXCELの統計処理で検定して～」云々がございます。

先ほど塚本先生も言われましたけれども、このケースの場合、パラメトリック、ノンパラメトリックかという処理になるわけですが、この試験機関で行ったのがパラメトリックの処理がされているのか、ノンパラメトリックの処理がされているのかが分からないということですね。それを含めて、塚本先生がやられると差が付かなかったということがあるので、このプログラムそのものを使ってしまうと分からないかもしれませんけれども、統計のところをもう一度、評価機関の方に確認していただくということではいかがでしょうか。これは子宮の重量で有意差が全部投与群の方で、絶対重量も相対重量としても有意に下がっているという結果ですので、統計学的にそれで有意差が付かなければ、それは問題にしなくても済むことになるかもしれません。重要なポイントかと思うので、それを確認していただけないかと思いますが、皆さんはいかがですか。

○中江専門委員 その統計云々を確認なされるのは結構ですけれども、特に子宮に関する性周期の件もありますし、血小板の量も含めて資料の生データを見たときに、普通に考えてこの変化であれば、統計学的な差があろうがなかろうが、生物学的に有意な変化であるとはとても思えないです。

いずれも少なくとも一義的な用量相関性はないとか、背景データ云々とか、あるいは関連する組織臓器なり関連項目の変化、先ほど骨髄の話も出ましたが、そういうのも何もないということなので、それでこのデータの差であれば、統計学的な有意差があろうがなかろうが、生物学的にこれを投与に関係する変化とは取らないのが妥当だと思います。

そういう判断は、先ほどの2-エチル-6-メチルピラジンのときもそうだったし、これまでもそうでしたけれども、この専門調査会ではそういうふうにしてきたので、そういう原則に照らして、今回もそれでいいと思います。

それとCROの統計がどうであるかは別個の問題であって、冒頭に申し上げたように、統計学的にそれはいいのか悪いのかを調査するのは結構ですけれども、このものの評価書をここで作るのとそれとは、それが問題になるのであればともかく、今、申し上げたように、特に一義的な問題ではないので、別途のものとして考えていただければと個人的には思います。

○今井田座長 毒性の専門の先生方、コメントをいただけるとありがたいです。

○梅村専門委員 この子宮重量について少しnervousになったところは、hormonalな影響で、もしそういうふうな大げさな意味で変化が出ると、しばしば用量相関を取らない場合もあるところもあったので、その辺りを気にしたという背景もあります。

○今井田座長 江馬先生、どうぞ。

○江馬専門委員 対照群にかなり大きい子宮重量のものが集中しています。背景値を見ると最高値が 1.07 ですね。対照群で **pro-estrus** の子宮が集中したということだと思います。解剖時に性周期のチェックをしていないですね。してあれば書いてあるはずですから。集中したというのが対照群なので、少なくとも被験物質のせいで **pro-estrus** が集中したのではないだろうというようには思いません。

○三森専門委員 その話はやはりやられた方がいいと思います。子宮と膣をおそらく採材していると思いますので、性周期は十分見えますので、私も **pro-estrus** に対照群の動物が固まってしまったと思います。ですから、子宮で見るより膣で見たら性周期はよくわかりますので、膣で検索してもらって、無処置対照群が **pro-estrus** ばかりになれば、評価上問題はなくなると思います。やるのであれば、その辺は実施した方がよいと思います。

評価上のことはそれでいいですけども、私はやはりこの統計解析はとても気になります。こんなことがまかり通っていたら大変なことだと思います。

○今井田座長 塚本先生、どうぞ。

○塚本専門委員 三森先生の統計についてのコメントに関してですけども、同じデータで同じように解析しても、コンピュータに違うソフトが入っていたりすると異なる結果になることもあるので、アルゴリズムが多少は異なっているかと思いますので、私は自分のデータが正しくて、このデータが間違っていると言いたいわけではなくて、一度御確認をとというだけのことです。

○今井田座長 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 性周期をチェックしてもらおうということに賛成です。

○今井田座長 石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 もう言い尽くされた気がしますけれども、基本的には問題がないと思っているんですけども、念のためということで、もし性周期のデータがあれば、出していただいたらいいかと思います。

○今井田座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 性周期の再チェックは重要な問題ですので、それは私も賛成いたしますが、統計の云々は塚本先生がおっしゃったことで、これは見ると N88 の BASIC なので、今時これを使っていれば古いですから、塚本先生の最新のものでやって違っても、そんなに大して問題ではないと思いますし、三森先生の御懸念はよくわかりますけれども、それは食品安全委員会がやるべきことかというのもあります。

○三森専門委員 違うでしょうね。ここでやるべきことではないと思います。ただ、私たちは GLP 試験で実施してきたものを前提に評価しているわけですので、そこが崩れてしまったら、何を評価

しているか分からないということです。もしそれが本当であったら大変なことだと思います。今まで実施されてきた CRO からのデータは、全部アウトということになりませんか。

○今井田座長 議論があまりシフトし過ぎないようにしたいと思いますけれども、どういたしましょうか。そのほかにありますか。子宮重量が問題になっているということがあるので、もし可能であれば、性周期のデータを加味していただいて、それとその重量との関連性を確認していただけないか。

もう一点、統計の話になりますけれども、もう一度その統計学的な手法を確認していただくということでしょうか。

○森田専門委員 私も分からない部分がありますけれども、これは非常に古いプログラムでやっているんで、こういう結果になっていると思いますが、基本的に、論文等ですとの検定で最終的に有意差があったか、なかったかということが示されています。それがどの検定まで至ったのかという結果も分からない状態で、有意か有意でないかを示しているというのが、そもそもおかしいと思います。結果を見れば検定によって出てくる結果の数値は違いますから、どの段階の検定までやったかが全くブラックボックスでわからないというのも信じられないし、いったいどのようなプログラムを使ったのだらうとも思います。この委員会でこの物質についていうことではないとは思いますが、やはり試験期間にきちんと問い合わせをしていただいて、今回のように、「なんの検定をやったかわからない、統計部分は全くブラックボックスだ」というような結果を今後も示し続けてよいものか、ということをお調べいただければと思います。

○今井田座長 多分この添加物専門調査会から、ではなくて、食品安全委員会の方から厚生労働省に、こういう議論がありましたということをお知らせしていただいて、厚生労働省側でどう判断していただけるかはお任せする、という手順になるのではないのでしょうか。

○角井課長補佐 指示を出すのであれば明確に出すべきかと思いますので、何をしてくださいというのは少なくとも明確にさせていただきたいと思います。

○今井田座長 分かりました。明確にどういうふうにしましょう。多分 2 点ですね。1 つは子宮重量と性周期の点が分かるのであれば、はっきりさせてください。それは多分いいと思います。統計処理の点に関しましては、どういう形でコメントを出したらよろしいでしょうか。

○中江専門委員 これはもう一回やれと言っても、ここはこのソフトしか多分持っていないので、同じ結果しか出てこないですから。今、塚本先生がおっしゃったように、ほかのやり方であれば、こうなってしまうということをお知らせしてこの委員会として問題視するのであれば、このデータを使って統計学的な専門家にやってもらったらどうですかというのを厚生労働省に頼むというのは、1 つのやり方かもしれません。でも、この CRO にやれと言ったって、同じことが出てくるだけではない

いかと思います。別のソフトを持っているかもしれないけれども、それを指示してもしようがないのではないかと思います。そのようなことを食品安全委員会がいうべきことでしょうか。ここのCROがGLPできちんとやっているかどうかに対する告発をするのなら話は別ですけれども、そんなつもりは多分どなたもないでしょうから。

○角井課長補佐 いろいろとお聞きしている中で、おそらく塚本先生が御指摘になったポイントは、一応これはプロトコール上では等分散検定をやって、等分散であればパラメトリックで行くということで、方法は書いてありませんけれども、一元配置分散分析をやって、その後に多重比較をやっていくと。等分散でないとなればノンパラメトリックで行くということで、Kruskal-Wallis 検定をやって、やはり多重比較をやっていくということだと思いますけれども、根本の子宮重量について、パラメトリックでやったのかノンパラメトリックでやったのかという点を確認したいという点だったかと思しますので、それはいかに通常ルーチンのプログラムがブラックボックスであるとは言え、この点について、結果はどのような計算方法でやったのですかという検証はできるのではないかという気はいたしますので、例えばその御指摘をするということであれば、この点についてはパラメトリックでやったのか、ノンパラメトリックでやったのかという照会はできるのではないかという気はします。

○中江専門委員 それをしてどうするのですか。

○角井課長補佐 御検討いただきたいと思ったのですが。

○中江専門委員 何が言いたいかということ、パラメトリックあるいはノンパラメトリックでしたと言われても、それが正しいかどうかという問題です。塚本先生もおっしゃったように、違うバージョンの違うメーカーのOSを使って、違うソフトでやれば、この程度の微妙な違いのものは、違う結果が出て、別にそんなに不思議ではないです。それを聞いてパラメトリック、あるいはノンパラメトリックでしたよと言われて、そうですかと言わざるを得ないでしょう。それ以上、我々は何もできないではないですか。本当にこんなやり方ではまずいかもしいかなと、GLPでこんなことではだめではないかと厚生労働省に告発でもする気なら話は別だけれども、このものの評価を食品安全委員会がするに当たって、そんなことを聞いたって、返ってきた答えを、ああそうですかと言うだけでしょ。それはあまり意味がないと私は思います。

○塚本専門委員 今の中江先生のコメントですけれども、具体的にどういう方法でやったかははっきりしないという回答だったので、それを問い合わせて、どういう方法であって、このデータがこういうデータのバラツキなので、これだったらパラメトリックでやるべきとか、ノンパラメトリックでやるべきとか、そういう議論はできると思いますので、まずはお問い合わせいただいて、結果をいただいてからもう一度考えるという方が、ああだったら、こうだったらと言っている話も進

まないで、まずは問い合わせさせていただくのが今できることとしてはいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○今井田座長 どっちみち子宮の性周期の件は問い合わせをしますので、統計学の話についても、今の塚本先生の御意見ではございませんが、確認するというのはどうですか。それはしてもいいと思いますけれども。梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 病理組織学的にも投与群の子宮に、例えば萎縮性の病変も出ていないわけですから、1つ問題なのは性周期の偏りが投与群にあるかどうか。そのことが払拭できれば、特に中江先生がおっしゃったように、この数値に星が付こうが付くまいが、毒性学的意義は少ないという結論は導くことができるのではないかと思います。

○今井田座長 では、性周期のことだけ聞けばいいという御意見ですか。

○梅村専門委員 そういうことではなくて、塚本先生の御意見で、勿論ノンパラなのかパラなのかをやっても分からないというのはあまりにもひどいと思いますので、その辺は問い合わせる必要があると思いますけれども、その2つの答えが返ってきて、再び議論が硬直することはないかなと思います。

○今井田座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 座長がおっしゃったように、どうせ聞くなら聞くのは別に構いませんけれども、それであれば、例えばパラメトリックでしたよ、あるいはノンパラメトリックでやりましたという答えが返ってきたときに、それが妥当であるかどうかを我々は判断できますか。

○今井田座長 統計の専門家にこれを委ねて、専門家の判断としてどうかというのを聞けばいいですか。

○中江専門委員 それをしなければ、どうやってやったのですかと聞いて、ひょっとしたら、わからないという答えがもう一回返ってくるかもしれない。あるいはこれこれをやりましたという答えが返ってきたとして、それが正しいのか正しくないのか。私は、そのような細かいところまで、統計の専門家でないので、いいです悪いですと判断できません。この調査会の専門委員の方々の中で、それができるとおっしゃる方がおられるのなら、それは聞く価値があるけれども、そうでないなら最初に私が申し上げたように、統計の専門家に意見を求めなければ意味がないです。

○今井田座長 意味がないことはないと思いますけれども。山添先生、お願いします。

○山添専門委員 この回答を読んでも、元のデータはここにもあるわけだし、彼らはどちらの結果になったか、有意差が付かないかは分かっているはずですが。再度別のプログラムでやって。だけれども、このことが再現できないから、こういう回答をしてきているわけです。この回答ということは、多分有意差はないです。つまり前と同じであれば、この回答で同じような結果がこういう

ことで再現できるので、こういうことでやったものと判断しますと言えるわけです。パラメトリックであろうとノンパラであろうとどちらでも。でも、どうやってこんなに有意差が出たのか分からないから、こう回答してきているのだと思います。ですから、実際にこれは有意差がないです。しかも病理の先生方の判断で毒性学的に意義がないと考えれば、こんなことをあまり議論しているより、これは問題にしなくていいということだと思います。これを突き詰めていったところで、彼らは回答ができないはずです。

○今井田座長 山添先生の意見もごもっともですので、どういたしましょう。まず子宮の性周期のことについては確認をすると。統計云々の話はどういたしますか。あえてこれ以上のことはしないか。

○江馬専門委員 聞かなくても生データがあるので、やる気になればできます。

○今井田座長 しかるべき専門の方に委ねて、意見を聞きますか。

○三森専門委員 私はやはり引っかけります。私たちが、この専門調査会に提出されたデータを基に最終的なリスクアセスメントをしているわけです。その根拠になるのは統計学的な有意性ですね。それがメチャクチャな形で実施されたものを、私たちは信じてこれからも評価を続けるのですか。GLP 上ですべて信頼性保証が整ったデータで、かつバリデーションがなされたものを私たちは見ていると理解しております。これは 1960 年代のデータではないわけです。そういうものに対して、目をつぶって、このような問題点を無視して今後も評価して行くべきではないと思います。それは適切にやってくださいよということで、監督官庁である厚生労働省の方からいってもらわなければならないでしょうか。記録にも残っていないような統計処理はあり得ないと思います。そういうことがこれまでまかり通っていたのでしょうか。おそらく GLP 調査ではそういうところまで見ないと思いますが、そここのところは科学の原点だと思います。有意差があっても生物学的には問題がなければいいというのは分かりますが、これからもずっと続くということについては、私は納得できかねます。過去の評価書評価をやるのと意味が違います。これは何年ですか。

○今井田座長 これは報告書としては何年の報告書になりますか。

○江馬専門委員 平成 17 年です。

○今井田座長 5 年前の報告書ですね。

○三森専門委員 私の個人的な意見なので、食品安全委員会としてはそれでいいということであれば、私は取り下げますが、大事なことだと思いますか。もう一言言うと、私たちが評価したもので将来的に何か問題が発現した場合の責任はだれが取るのですか。この専門調査会に出されるいろいろな毒性試験報告については、すべて信頼性があったものと、私たちは信用して評価しているのではないのでしょうか。その信頼性が崩れたものを見て私たちが、変な方向性に評価してしまった場

合の責任の所在はどこに行くのでしょうか。そのところまで入っていくと、「まあいいや」という態度で評価していつてはいけないのではと思います。

○今井田座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 私はまあいいやといったわけでなくて、統計学的な有意差があろうがなかろうが、ここに生データが少なくともあるので、それを見た範囲において、それから関連した変化が何も無い。生データがあって、かつ平均データもあって、この程度の差しかない。その性周期云々のことは置いて、そういう状況においては統計学的な有意差のあるなしについては、塚本先生たちが発見していただいて、この施設の統計手法にどうも問題があるということでしょう。そうしたら、逆にそういうところの統計学的な有意差を云々するのではなくて、生データを見て、関連データを見て、それで我々が判断すれば、それで十分なのであると言っただけであって、統計学的有意差があるかないかはどうでもいいと言ったわけではありません。

この CRO の統計学的手法に問題があるかどうかということについて、食品安全委員会としてそういうことがありましたよと厚生労働省にお伝えすることは構わないと思うし、あるいはこの CRO に注意をするということも構わないかもしれないし、別途、統計学的な専門家にも聞くということはこの専門調査会でしても構わない。しかしながら、先ほどからの話でもって言っているのは、この評価に関して、統計学的手法に問題があったとしても、結論が変わらないということを示しています。

○三森専門委員 中江先生は私の言ったことを勘違いしているようです。言っていることは同じことです。今回の有意性はあったとしても、この病変から見れば、**pro-estrus** にコントロールが傾いたために起こった変化ということで十分評価できると思います。私はそこを言っているわけではありません。ですから、厚生労働省の方に、評価の仕方ではなくて、有意性のことについて問いただしてみることは別段いいのではないのでしょうかということを示しあげた次第です。

○中江専門委員 いいですけども、私が言いたいのはそういうことでなくて、先生がさっきからおっしゃっている、統計学的な処理ができないようなことでは今後困るとか、だれが責任を持つのかとかいうことについて、GLP 云々を、厚生労働省に教えてあげることができるし、CRO に教えてあげるとはいいいけれども、食品安全委員会の添加物専門調査会の評価において、GLP に問題があるということを使うのですかということなんです。

○今井田座長 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 ですから、問題は評価を任されている側がデータを見ている途中に、そのデータに対する信頼性を我々が疑ったときに、我々側からというか、食品安全委員会側か分からないですが、厚生労働省にそのことについて申し上げる手段が何かあるのかどうかということだと思います。

中江先生は告発などという言葉が使われたかもしれないけれども、我々が見せられているデータの信頼性を我々が疑っているわけなので、そういうデータを見せられたときに、厚生労働省側に我々はその意思を伝える術があるのかどうかということではないかと思えます。

○今井田座長 坂本課長、どうぞ。

○坂本評価課長 論点を分けていただいた方がよろしいかと思えます。1点目は、専門調査会として、先ほど塚本先生あるいは森田先生からは、少なくともどういう統計でやったかわからないというところが引っかかるというお話がありました。中江先生はそれは重要ではないという御意見のようでございますが、それは確認した方がいいという御意見があるということであれば、そこはまず専門調査会からの照会事項として出しておくべきではないかと思えます。

そのほかのお話につきましては、それを伝える際に、我々の方から厚生労働省とは普段から連絡もしておりますので、背景情報を伝えることは可能でございます。ですから、まずは中江先生もおっしゃっていますように、この中で専門調査会として確認をしておいた方がいい事項がどこかということで、森田先生がおっしゃったように、どの方法でやったものいたかわからないと言われてるのはさすがにということであれば、そこは照会をして、それに対する答えを頂くとともに、こういう議論があったということは事務局から伝えられますし、その対応に関して厚生労働省の方がどういうふうを考えるか等々は、今は何とも申し上げられませんが、この議論をお伝えすることは可能だと考えます。

○今井田座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 それでいいと思えます。ただ、聞くのであれば、返ってくる答えが統計学として正しいかどうかを approve する答えもどこかでもらってこないと、もう一回聞かないといけないかもしれないということです。

○坂本評価課長 もしそういうことでございましたら、照会の際にこれを実施したところに対して、統計に基づいて正しいということをきちんと説明するようということも付言して照会することも可能だと思います。ただ、ブラックボックスという答えではなく、今回答える際には、前にどうしてこうだったというところまで検証した上で答えなさいという、説明のチャンスを与えるというような照会の仕方も可能だと思います。

○中江専門委員 それは勿論いいですけども、それが正しいかが分からないわけです。私が言っているのは、聞くのは構いませんと何度も申し上げているし、聞けばいいけれども、聞くことによって返ってくる答えが有意義であるためには、その答えが正しいかどうかを知らなければいけないということです。ここの専門調査会なり、あるいは食品安全委員会なりにその答えが統計学として正しいかどうかを判断できる方がおられるのなら、その答えをもらえればいいけれども、お

られないのなら、別途中立的な専門家のその答えが正しいかどうかを見てもらった上で、ここに返していただかないとわからないと言っています。

○坂本評価課長 回答を御覧いただいて、この専門調査会の先生方の中には既に統計を自らやられた先生もいらっしゃるということでございますが、分からないというようなことであれば、必要があれば新たに専門参考人の先生をお願いする等のことも、可能性としてはございます。ただ、まず回答を見ていただいた上で、その必要性について御議論をしていただくというのが通常のやり方かと思えます。

○今井田座長 ちょっとクールダウンしまして、中江先生の懸念もわかりますが、やり方としては最初から統計の専門家をお願いする。この機関の方にも統計のどういう方法で行ったかを確認するというのがあると思えますけれども、いずれにしろ、最終的な統計学的な有意差のあるなしは置いて、我々は、**expert judge** として有害性があるかないかを評価するということですので、戻ってきた統計が正しいか正しくないかという議論は、専門家を呼ばない限り、最終的にはここではできないと思うので、坂本課長が言われたような方向で向こうの方に返すと。その結果を見て、皆さんの御意見を伺って、そのときに必要であれば統計の専門の方を参考人として呼び出すということではいかがですか。

○中江専門委員 結構です。

○今井田座長 とりあえず、そういうことにさせていただきたいと思えます。この物質は想定外に時間を食ってしまいましたが、とりあえず 90 日間反復投与毒性試験。

○角井課長補佐 ちょっとよろしいですか。前例ですけれども、企業申請品で国際汎用品ではなかったのですが、評価要請者が厚生労働省ではなくてある企業で、それで補足資料要求をされたときに、専門家の意見を聞くことみたいな指示の仕方もあったかと思えますので、中江先生のおっしゃっているような統計の専門家の意見を聞くことというふうに指示を出すことも可能かと思えますし、実際にこのときの回答はあるアカデミアの先生に聞かれて、その人と当社とは中立性がありますということも添えた上で回答をいただいたという例もございます。そのようなケースもありますので、そういった方策も取れなくはないということでございます。

○今井田座長 今のはいかがですか。では、そういう形でお願いできますか。専門家の意見を踏まえて回答すること。

○角井課長補佐 結果は必ずできるかどうかはわかりませんが、そういう指示はしたことがありますので、それで検討させていただきたいと思えます。

○今井田座長 90 日間反復投与のところでは止まってしまったのですが、いずれにしろ、この物質は今回は結論が出ないかとは思いますが、進めるだけ進んでおいた方がよろしいですか。

○角井課長補佐 やっておいただければと思います。

○今井田座長 今の点以外で、反復投与毒性で何か御意見はございますか。よろしいですか。

では、ペンディングということで、次に進みます。発がん性評価は行われていないということですから。内分泌かく乱性、生殖発生毒性に関しても行われていないということでございます。

7 ページ「5. 摂取量の推定」。森田先生、お願いします。

○森田専門委員 御説明させていただきます。資料 1-1 の 4 ページの脚注を御覧いただけますでしょうか。これまでの摂取量の推定は基本的に最も新しいデータであるものを用いてやってまいりました。それが基本ですけれども、特にこういった香料の場合は年間の生産量が年度によって非常に大きくバラつくということもいわれておりまして、今までの例といたしましても、1995 年の年間使用量がゼロと出ている場合は、それより前の年代を取るということもしております。

今回、米国の生産量の推移を見ますと、青表紙資料の 21 に 1987 年までの推定の生産量がございます。こちらをたどっていきますと、資料 21 の 1 枚めくってもらったところですが、黄色囲みがありますように、1970、1975、1982、1987 年までの生産量の推移が書かれておりまして、これがポンドで書いてありますが、53 ポンド、7 ポンド、470 ポンド、8 ポンドと非常に年度によって大きく差があることも分かりました。1995 年のデータですと、年間の使用量を 3 ポンドと考えまして、これが 1.3 kg と考えて計算をしますと、推定摂取量は非常に少なく 0.17 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ になります。けれども、これだけ年間使用量が違う場合に 1995 年のものを採用していいものかというような意見も出ましたので、これは事務局の方とも相談しまして、やはり摂取量の推定に当たっては過小評価にならないようにするという原則に基づきまして、最も年間使用量の多かった、少し古いデータにはなりますが、1982 年の 470 ポンド、約 210 kg になりますので、こちらを用いて米国の摂取量を推定いたしました。欧州の方は残念ながらそこまで細かいデータがありませんので 1995 年のものを使いましたが、そこから計算しますと、米国は推定摂取量が 42 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、欧州では 0.8 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ となりましたので、今回は 0.8~42 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ を摂取量の推定値といたしました。

推定の最後の 3 行に「なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての 2-ペンテナールの摂取量は、意図的に添加された本物質の約 0.3 倍であると推定される。」と書いてありますが、これは、食品中に存在する成分を推定したのも 1982 年でございます。食品中の量の推定も生産量からの推定も同時に 1982 年の値を使いますと、意図的に添加された本物質の 0.3 倍であるということは、食品中に自然に含まれている量の方が、添加物から摂取する量より少ないというような結論でございます。以上です。

○今井田座長 細かい説明をいただきまして、米国の 1982 年のデータを使用するというので、よく理解できたと思います。摂取量の件で御質問はございますか。

「6. 安全マージンの算出」。これは NOAEL が特定できておりませんので、飛ばさせていただきます。

「7. 構造クラスに基づく評価」。これについては、伊藤先生からお願いします。

○伊藤専門委員 本物質の構造クラス分類につきましては、先ほど御説明がありましたように、9 ページのフローに従いまして、構造クラス I に分類されるということが分かります。各ステップの判断は妥当であると考えます。

JECFA の資料には、本物質が属する脂肪族直鎖 α , β -不飽和アルデヒドについて、カルボン酸に代謝され、 β 酸化を受けて分解されるという経路と、グルタチオン抱合を受けて、メルカプツール酸となって排泄される経路があることが記載されています。ラットで本物質の体内動態を検討した論文では、経口投与後の尿中の主な代謝物は、後者の代謝経路から生じると考えられます N -アセチルシステイニル誘導体であったと報告されています。

本物質をヒト赤血球溶解液とインキュベートし還元したところ、ヘモグロビンの N -末端バリンと付加体を形成したということも報告されていますが、これは本物質の体内動態に直接関係するものではなく、先ほどの遺伝毒性の DNA 付加体形成などの毒性にも関係する可能性があるかと考えますので、この記載内容あるいは記載箇所につきまして、毒性の先生方の御意見を伺えればと思います。よろしく願いいたします。

○今井田座長 今の点ですけれども、いかがでしょうか。毒性の先生方、コメントがございましたら、お願いしたいと思います。頭金先生、追加があればお願いします。

○頭金専門委員 伊藤先生から御説明いただいたとおりですけれども、私もこの付加体を無視してしまうというのはいかかなものかと思ったのですが、体内動態に関する箇所に入れておくのが妥当かといわれると違和感があります。ほかに入れるところがないというのだったら、ここですけれども、その他のところもありますので、そちらに移していただいた方がいいのかなと思います。付加体につきましては、1992 年と古いのですけれども、論文が出ておりまして、データもきちんと出ておりますので、削除する必要はないと思います。

○今井田座長 今、問題にしているのは 37 行目以降のところですね。「なお、*trans*-2-ペンテナールを、ヒト赤血球～ヘモグロビンの N -末端バリンと付加体を形成したとの報告がある。」でございしますが、これをどこに持っていくかという話ですが、御意見はございませんでしょうか。

山添先生、コメントをいただけますでしょうか。

○山添専門委員 どこに持っていったらいいのかということですね。

○今井田座長 これはやはり残した方がいいと思うので、それでよろしいですね。

○山添専門委員 物質の持っている反応性のことですね。これはしかも *in vitro* なので実際の状況

には合わないのですけれども、こういう物性を持っているということを示すデータをどこかに入れる場所はどこがふさわしいのかというと、1つとしては、遺伝毒性の「(4) その他 (参考)」にグアノシンの付加体の話があります。そこにヘモグロビンとの付加体の反応性についても報告があるということを書くというのはいかがでしょうか。

○今井田座長 遺伝毒性の「(4) その他 (参考)」に移すという意見でございますが、いかがですか。

○石塚専門委員 事務局の方にお尋ねしたいのですけれども、今まで赤血球の付加体のデータで、評価書に載っているものはありませんでしたか。

○角井課長補佐 私が来てからになりますけれども、hemoglobin adductのような話は、香料の評価書では引用したことはないかと思います。データがなかったということがございます。

○今井田座長 石塚先生の御意見は、あえてここに入れる必要があるかどうかということですか。

○石塚専門委員 そうではなくて、もし過去に記載があったのであれば、そのときにどこに入れたのかと。

○今井田座長 過去の例を参考にとということですね。

○頭金専門委員 これは *in vitro* の試験なので、毒性学的にどのくらいの意味があるか、私自身は判断できなかったのですけれども、データがしっかりしているということでしたので、残しておいた方がよいと考えました。(4) のデータもかなり非生理的な条件という気がしますが、同じようにここに加えていただければいいのではないかと思います。

○今井田座長 同じ付加体のことでもありますし、*in vitro* のデータということですので、5~6ページにかけての遺伝毒性の「(4) その他 (参考)」の項目に移すという御意見ですが、いかがですか。

○伊藤専門委員 これは古い論文ではあるのですが、1992年の論文を見ますと、その中にもヘモグロビンとの付加体形成というのは、DNA との付加体形成とも関連があるかもしれないという考察が書いてありますので、位置としてはそこよろしいのではないかと思います。

○今井田座長 石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 残すことには賛成ですけれども、「(4) その他 (参考)」の付加体形成に関しては、6ページの6行目「以上より」という文章の中で、生理的な所見ではないというような記載が一応あるのですけれども、ここに移した場合には、そういう説明は何もないのでしょうか。

○今井田座長 伊藤先生の意見で、関連性があるということで続いて入れてもらうということはいいと思いますけれども、先生の御指摘の点は、この専門調査会としてのまとめの中の文章ということですね。

○石塚専門委員 19行目辺りに、例えば DNA との付加体に関してはあまり意味がないということが書かれていますけれども、赤血球の場合もここに文章として差し入れたときに、特にそれに関して説明を入れるか入れないかということです。

○今井田座長 わかりました。この点は山田先生、いかがですか。

○山田専門委員 今、考えている修文案としては、参考に対してのコメントをここに書く必要はないと思いますので、「なお」からの文章は削除するつもりです。

○今井田座長 では、付加体のところはまとめて6ページの上に入れてもらう。それ以下の専門調査会としての意見のところは、山田先生にまとめて作り直していただくということにしたいと思います。それでよろしいでしょうか。

○山添専門委員 7ページの日本語がおかしいので、もしそこに残すのであれば、「なお、*trans*-2-ペンテナールを、ヒト赤血球溶解液に添加して 37°Cで 3 時間インキュベートし」まではいいですけれども、その後は「NaBH₄で還元して調べたところ、当該溶液中のヘモグロビンの N-末端バリンとの付加体形成が検出された」。その「形成したとの報告がある」というのは変ですね。

○今井田座長 よろしいですか。

○伊藤専門委員 今からで申し訳ないのですが、「～の報告によれば、」という形にしないでいいですね。済みません。

○今井田座長 それは加えていただけますか。

○山添専門委員 NaBH₄で還元したら付加体を形成したと読まれてしまう可能性があるのです。

○今井田座長 事務局、フォローできましたか。

○角井課長補佐 フォローしています。タグ 16 番の文献で伊藤先生の御指摘があったのは、56 ページの 8~10 行目にかけての、「the demonstration of Hb adducts may be taken as potential evidence for the simultaneous formation of DNA adducts.」という、ここを御指摘いただいたかと思いますが、遺伝毒性のところに入れるに当たって、付加体が形成されるということだけですと、genotoxicity と直ちに結び付かないので、何らかの要素を入れておいた方がいいのかなという気がしたのですが、いかがでしょうか。

○今井田座長 どうですか。入れられますか。

○伊藤専門委員 どういう意味でしょうか。

○角井課長補佐 DNA adduct にもつながる可能性があるみたいなことを著者がいっているのです、それがあから遺伝毒性の項に入れているのだということがあった方がいいのかなという気が事務局的にはしたのですけれども、いかななものでしょうか。

○伊藤専門委員 56 ページの文章を少し盛り込むような形で、文章を考えてみてよろしいでしょう

か。

○山添専門委員 それだったら、生体高分子との反応性については、こういう論文も報告されているという形で入れたらいいのではないのでしょうか。どちらも生体高分子ですね。

○今井田座長 遺伝毒性の「(4) その他 (参考)」のところでの表記の仕方ですね。よろしいですか。伊藤先生、お願いしていいですか。

○伊藤専門委員 分かりました。

○今井田座長 そのほかに何かございますか。それでは、構造クラスに基づく評価、代謝のところを終わらせていただいて、8 ページ「8. JECFA における評価」。これもグループ評価としていて、構造クラス I で安全性に懸念をもたらすものではないという JECFA の評価がされているということでございます。

この物質に関しましては宿題が出ましたので、最終的な評価までせずにペンディングとさせていただきたいと思います。この物質に関しましては、かなり議論をしていただきましたけれども、必要な資料がそろいましてから、再度審議するというにさせていただきたいと思いますが、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。それでは、この物質の今後の進め方について、説明をお願いできますか。

○角井課長補佐 それでは、御指示のとおり対応させていただきまして、資料が整いましたら御審議をお願いしたいと思います。

○今井田座長 それでは、議事 (1) を終了とさせていただいて、議事「(3) その他」でございます。連絡と報告でございます。

まず座長代理の件です。この食品安全委員会の専門調査会の運営規程の第 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者が、その職務を代理する。」とありまして、平成 21 年 10 月 20 日に開催いたしました第 79 回添加物専門調査会において、私座長の方から山添専門委員を座長代理として指名させていただきました。現実には、山添先生には、座長をお務めいただいたこともございます。ありがとうございました。ですけれども、山添先生は、「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に関するワーキンググループ」の方で座長に選出されておりまして、大変御多忙になられたということもありまして、山添先生に代わりまして梅村専門委員を座長代理として指名したいと思います。皆さん、いかがでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○今井田座長 ありがとうございます。では、梅村先生、よろしく願いいたします。

○梅村専門委員 座長からの御指名ですので、今井田先生に何事もないことをお祈りしながら、引き受けさせていただきます。

○今井田座長 ありがとうございます。私は何事もないかもしれませんが、飛行機が飛ばないということがありますと、ここに来れないという物理的な事情がございまして、以前も山添先生に御迷惑をかけたということがございます。よろしくお願いいたします。

次に報告でございます。11月12日に開催しました第90回添加物専門調査会で御議論いただきました、いわゆる「自ら評価」の候補の案件に関して、本専門調査会として意見をまとめましたけれども、これが12月16日に開催されました第36回企画専門調査会において、事務局より報告されたということでございます。この件につきまして、事務局から報告をお願いできますか。

○坂本評価課長 前回、「自ら評価」の候補案件につきまして、御審議をいただきありがとうございました。12月16日に開催されました企画専門調査会に当専門調査会の御意見を報告いたしました。企画専門調査会におきましては、当専門調査会で御議論いただきました各案件につきましては「自ら評価」の対象とはしないという整理がなされております。「自ら評価」の候補案件につきましては、前回の企画専門調査会では案件の数え方にもよりますけれども、6案件に絞り込まれまして、次回、2月の企画専門調査会で最終的な絞込みの議論を行う予定でございます。なお、こちらで御議論いただきました案件以外の案件も含めまして、今回、「自ら評価」の対象候補として御提案いただいた各種の案件につきましては、情報提供を行う等の対応を検討すべきではないかという御議論がございまして、年明けにリスクコミュニケーション専門調査会が開催されますので、そちらで、「自ら評価」の対象とならなかった案件についての情報の提供手法について審議をさせていただこうということになっております。以上、御報告でございますが、当専門調査会では前回熱心に御議論いただきましたことにつきまして重ねて御礼申し上げます。どうもありがとうございます。

○今井田座長 前回もこの件は分かりにくいところもありまして、混乱があったかと思っておりますので、よろしくお願いいたします。今の件で何かございますか。それでは、その他といたしまして、事務局から何かありますか。

○角井課長補佐 事務的な報告ですけれども、3点ございます。

1点目、8月31日の第88回本専門調査会において御審議いただきました「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5H-シクロペンタピラジン」と「ピラジン」につきましては、審議結果(案)を11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行うこととされております。

2点目、9月27日の第89回本専門調査会において御審議いただきました「3-メチル-2-ブテ

ナール」につきましては、審議結果（案）を11月25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行うこととされております。

3点目、前回11月12日の第90回本専門調査会において御審議いただきました「イソキノリン」につきましては、審議結果（案）を12月2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行うこととされました。報告は以上でございます。

○今井田座長 それでは、全般を通じで結構でございますけれども、何かございましたら御意見をお願いいたします。よろしいでしょうか。特になければ、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、次回の開催についてお願いいたします。

○角井課長補佐 次回会合につきましては、平成23年1月18日（火）の14時から御審議をいただくことを予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○今井田座長 それでは、熱心な御議論をいただきまして、ありがとうございました。

以上をもちまして「添加物専門調査会（第91回会合）」を閉会いたします。どうもありがとうございました。