

# 食品安全委員会添加物専門調査会

## 第 92 回会合議事録

1. 日時 平成 23 年 1 月 18 日（火） 14:00～16:11

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) *trans*-2-メチル-2-ブテナールに係る食品健康影響評価について

(2) ピロール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、久保田専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、林専門委員、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、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、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-メチル-2-ブテナールの概要

資料 1-2 添加物評価書 *trans*-2-メチル-2-ブテナール（案）

資料 2-1 ピロールの概要

資料 2-2 添加物評価書 ピロール（案）

## 6. 議事内容

○今井田座長 定刻となりましたので、ただいまから第 92 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出席いただきまして誠にありがとうございます。

本日は 14 名の専門委員に御出席いただいております。井上専門委員は御都合により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も委員の先生方に出席いただいております。

それでは、お手元に第 92 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。

○前田評価調整官 配付資料の確認をさせていただきます前に、事務局から食品安全委員会及び事務局の人事異動について御報告がございます。

まず食品安全委員会におきまして、当委員会の前委員長でありました見上彪が委員を退任しました。その後任といたしまして熊谷進氏が 1 月 7 日付けで委員に任命され、1 月 13 日の第 362 回食品安全委員会会合におきまして委員長代理に指名されました。

○熊谷委員 熊谷でございます。どうぞよろしく願いいたします。

○前田評価調整官 次に食品安全委員会事務局におきまして、1 月 11 日付けで事務局次長が大谷から中島に代わりましたのでお知らせいたします。

○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。

議事次第が配られていますけれども、そちらの後ろに専門委員名簿と座席表がございます。なお、座席表に野村委員と書かれておりますけれども、急遽御欠席ということで、修正したものをウェブサイトに掲載させていただきたいと思っております。

議事次第の 4. に配付資料一覧がございますので、こちらを御参照いただきながら御確認をいただければと思います。

資料 1 - 1 「*trans*-2-メチル-2-ブテナールの概要」。

資料 1 - 2 「添加物評価書 *trans*-2-メチル-2-ブテナール (案)」。

資料 2 - 1 「ピロールの概要」。

資料 2 - 2 「添加物評価書ピロール (案)」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に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。それでは、議事（１）に入りたいと思います。「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」に係る食品健康影響評価についてでございます。

この審議に入ります前に、提出資料として利用されているものの中に、現在の所属より前の試験とは思いますが、林専門委員が現在所属されておられ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。これらの試験は林専門委員が以前に所属されておりました国立医薬品食品衛生研究所からの委託試験でありまして、その委託試験者が林専門委員であることを報告いたします。なお、私座長といたしましては、林専門委員におかれましては該当の試験において発言していくことが必要と考えます。その点、本専門調査会としてそのように考えるということではよろしいでしょうか。御意見ございますか。

ありがとうございます。では、林専門委員よろしく願いいたします。

それでは、本物質 *trans*-2-メチル-2-ブテナールに係る審議に入ります。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 「*trans*-2-メチル-2-ブテナールの概要」は評価要請者から提出されている資料でございます。適宜御参照いただければと思います。資料 1-2 の評価書（案）を基に概要を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、1 月 4 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」でございます。用途は香料でございます。「2.」～「5.」にかけまして、主成分の名称、分子式、分子量、構造式は御覧のとおりでございます。

「6. 評価要請の経緯」でございますが、*trans*-2-メチル-2-ブテナールはラズベリー等のきいちご類等の食品中に存在し、牛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（香料）「2-メチル-2-ブテナール」は欧米において焼菓子等様々な加工食品に添加されているものでございます。「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、厚生労働省の方で評価資料が取りまとめられましたことから、食品健康影響評価の依頼がなされたものでございます。いわゆる国際汎用香料として資料整理がなされたものでございます。

44 行目「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」でございます。

まず「1. 遺伝毒性」でございますが、5 ページ、「(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験」でございます。

「① 微生物を用いる復帰突然変異試験」といたしまして、厚生労働省委託試験報告によります

と、添加物「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」についての TA98、TA100、TA1535、TA1537 株、大腸菌の WP2 株を用いた復帰突然変異試験が最高用量 5 mg/plate まで実施されているところをごさ  
いまして、代謝活性化系の有無にかかわらず TA100 においてのみ陽性でございましたが、その他  
の菌株では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いるところでもあります。

Seifried らの報告によりますと、TA98 と TA100 を用いた復帰突然変異試験が最高用量  
10mg/plate まで実施されております。結果、TA100 においてラット及びハムスター由来の代謝活  
性化系非存在下並びにハムスター由来の代謝活性化系存在下で陽性でありましたが、ラット由来の  
代謝活性化系存在下では陰性であったとされております。TA98 では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 マウスリンフォーマ TK 試験」でございます。Seifried らの報告によりますと、*trans*-2-メ  
チル-2-ブテナールについてのマウスリンフォーマ TK 試験が行われておりまして、代謝活性化系非  
存在下では 3 mM、存在下では 1 mM までを最高用量として実施されております。結果、代謝活性  
化系非存在下では投与群の変異頻度は陰性対照群の 2 倍を超えたとされています。

「(2) 染色体異常を指標とする試験」でございます。

「① ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」でございますが、厚生労働省委託試験報告により  
ますと、添加物「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」についての CHL/IU を用いた染色体異常試験、観  
察対象とした最高用量は代謝活性化系非存在下で 5 mM、存在下で 10 mM でございますが、結果  
としまして代謝活性化系の有無にかかわらず陽性であったとされております。

「② げっ歯類を用いる小核試験」ですが、厚生労働省委託試験報告によりますと、添加物（香  
料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」についての 9 週齢の BDF<sub>1</sub> マウス（各群雄 5 匹）への 2 日間  
強制経口投与による *in vivo* 骨髄小核試験が最高用量 1,000 mg/kg 体重/日まで実施されておしまし  
て、陰性であったとされております。

まとめの文章といたしまして 42 行目以降でございますが、「以上より、微生物を用いた復帰突然  
変異試験において、TA100 で陽性の結果が複数得られているが、いずれも強いものではなく、その  
他の菌株では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。また、マウスリンフ  
フォーマ TK 試験での変異頻度は非常に弱いものであった。一方、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異  
常試験では、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果が報告されているが、最大耐量まで実施  
されたげっ歯類を用いた *in vivo* 骨髄小核試験で陰性の結果が報告されていることから、添加物（香  
料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」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、御担当の先生の方でおまとめい  
ただいてございます。

7行目「2. 反復投与毒性」でございます。厚生労働省委託試験報告によりますと、5週齢のSDラット（各群雌雄各10匹）に添加物（香料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」を、溶媒対照群のほか、0.0124、0.124、1.24 mg/kg 体重/日という投与群を設けまして、90日間反復強制経口投与をする試験が実施されております。結果、剖検では1.24 mg/kg 体重/日投与群の雄1例に大脳の脳室拡張がみられ、病理組織学的検査でも大脳の脳室拡張として認められたとされております。試験担当者はほかに病理組織学的検査で脳に対する所見がみられず、当該変化は軽度の水頭症による先天性病変と考えられることから、被験物質による影響ではないとしております。また、剖検で1.24 mg/kg 体重/日投与群の雌の1例に下垂体の嚢胞、他の雌1例に乳腺の結節がみられ、病理組織学的検査でもそれぞれ下垂体後葉の嚢胞形成、乳腺の膿瘍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自然発生病変としてしばしば観察されていることから、被験物質の影響ではないとしております。

病理組織学的検査においては、1.24 mg/kg 体重/日投与群の雄1例に精巣の精母細胞の変性、成熟精子細胞の離出阻害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所見においてもしばしばみられることから偶発的な変化であるとしております。

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、眼科学的検査及び器官重量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1.24 mg/kg 体重/日としております。御担当の先生方から、添加物専門調査会としても、「本試験におけるNOAELを、本試験の最高用量である1.24 mg/kg 体重/日」と評価した。」というおまとめの文章をいただいております。

「3. 発がん性」でございます。評価要請者は*trans*-2-メチル-2-ブ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」につきましても、評価要請者は*trans*-2-メチル-2-ブテナール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」でございますが、JECFAのPCTT法によりますと1982年の米国及び1995年の欧州における一人一日当たりの推定摂取量はそれぞれ1.2 µg及び0.7 µgであるということでございます。米国の推定摂取量につきましては下の方に脚注を設けさせていただいております、JECFAの評価で参照されております米国の年間使用量というものが、1982年のほか1987年、1995年とございまして、それぞれ6 kg、0.9 kg、1.4 kgとあるところですが、これらをPCTT法で算出いたしますと一人一日当たりの推定摂取量は1.2 µg、0.2 µg及び0.2 µgとなるということでございまして、本評価では、安全側に立ち、これらのうちの最大値である1982年の一人一日当たりの推定摂取を参照することとした、とさせていただきます。

我が国での本品目の推定摂取量はおよそ 0.7~1.2 µg の範囲になると推定されまして、米国では食品中にもともと存在する成分としての 2-メチル-2-ブテナールの年間摂取量は、1982 年の添加物（香料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」の香料としての年間使用量の約 600 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」でございます。90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 1.24 mg/kg 体重/日と、推定摂取量 0.00001~0.00002 mg/kg 体重/日とを比較いたしまして、安全マージン 60,000~100,000 が得られます。

「7. 構造クラスに基づく評価」でございますが、*trans*-2-メチル-2-ブテナールは構造クラス I に分類されます。フローの詳細は 8 ページに記載させていただいております。

本物質の体内動態についての直接の知見はないが、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と推定される、とおまとめいただいております。

「8. JECFA における評価」でございます。JECFA は添加物（香料）「2-メチル-2-ブテナール」を飽和及び不飽和の分岐鎖脂肪族のアルコール、アルデヒド、酸及び関連エステルของกลุ่มとして評価しておりまして、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」でございますが、添加物（香料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」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（香料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」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、とさせていただきます。

なお、厚生労働省の委託による試験が幾つかございますので、通例によりまして被験物質の確認の概要を小山から説明させます。

○小山係員 青い表紙のタグ 5 を御覧ください。被験物質 *trans*-2-メチル-2-ブテナールの確認結果ということで、評価書（案）では参照 7 として引用させていただいております。厚生労働省委託試験により行われました 90 日間反復投与毒性試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験に用いた被験物質について *trans*-2-メチル-2-ブテナールであるかどうかの確認が行われております。今回の被験物質は 3 試験ともシグマアルドリッチ社製、ロット番号 02102HD という製品でございました。

試験機関において残品を入手できたということで、そのものの GC/MS、IR、<sup>13</sup>C-NMR、<sup>1</sup>H-NMR

の測定を行い、得られたデータと産総研の公開データを比較した結果、主成分の MS スペクトル、IR、<sup>13</sup>C-NMR、<sup>1</sup>H-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。

以上のことから、4つの委託試験に使用された被験物質が *trans*-2-メチル-2-ブテナールであると考えられると、国立衛研食添部第一室より報告いただいております。

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、最初に戻りまして順番に審議したいと思います。4ページ、評価対象品目の概要のところですけども、久保田専門委員、お願いできますか。

○久保田専門委員 これにつきましては、このままでよろしいかと思えます。

○今井田座長 ありがとうございます。山田専門委員、お願いします。

○山田専門委員 瑣末なことなのですが、24行目の一番最後のところに名称が書いてあるのですが、これだけ「*trans*」が入っていないのですが、それは別にいいのでしょうか。ほかは全部入れるようにしているみたいなのですが、読んでいるときは気づかなかったのです。その後に出てきているものも「*trans*」が入っていて、その前に書いてあるものにも入っていて、ここだけ「*trans*」が抜けているのです。

○角井課長補佐 事務局の方から説明させていただきますけれども、一応参照しているのが RIFM のデータベースです。青い冊子のタグ2ですが、こちらが JECFA の評価で引用された基のデータなのですが、JECFA の評価もそうなのですが、そちらでは「*trans*」、「*cis*」を特に区別しておりません。実は JECFA の香料規格としては *trans* 体も *cis* 体も含むとされているところがございます。ただ、厚生労働省におきまして、いわゆる国際汎用香料ということで本品目の流通を確認しましたところ、実態としては *trans* 体での流通しか確認できなかったということがございます。厚生労働省の方では、規格といたしまして *trans* 体のみ指定をする考えであるということから評価要請が来ておりまして、諮問もされているところがございますことから、*trans* 体の品目としてこの評価書を作成させていただいております。ただ、JECFA の評価ないし引用した RIFM のデータベースでは *trans*、*cis* の区別はございませんので、ここでの記載は *trans*、*cis* の区別をつけておりません。

○久保田専門委員 概要1ページのiにその説明が書いてありまして、青い表紙の1のところに、これは「平面体」ということで *cis* と *trans* が混ざったものということのようなのですが、実際に出回っているのは全部 *trans* なので *trans* を使うことにしたということの説明が欄外に書いてあります。それを受けているのではないかと思います。

○今井田座長 わかりました。ただ、この書き方が「添加物（香料）「2-メチル-2-ブテナール」と

いう書きぶりになっているので、どうなのですかね。こういう書きぶりで説明がつくのですか。

○角井課長補佐 「(参照 1)」と付けさせていただいておまして、参照 1 の RIFM のデータベースでは *trans*、*cis* の区別はしておりませんし、規格を伴った剤としての概念、いわゆるケミカルとしての主成分ではなくて剤として考えるべきところだと思いますので、添加物（香料）という書き方をさせていただいておりますが、もし必要であれば何か追記等々していただいても構わないかと思えます。

○今井田座長 8 行目に CAS 番号があって 497-03-0（参照 1）とあるのです。そのところの 6 行目の名称に *trans*-2-メチル-2-ブテナールとあるのです。なのでどうなのですか。逆に言うと入れたら変なのですか。表記から言うと統一した方がいいような感じがするのです。

○角井課長補佐 欧米では特に *trans*、*cis* の区別を規格上しておりませんので、逆に *trans* と書いてしまうとそれはよくないのかなと思った次第でございます。

○今井田座長 わかりました。だから例えば「欧米においては」という書き方から来て云々とするかしないと、ぱっと読んだ感じで確かに山田専門委員が言われたように *trans* だけ抜けているような印象を受けてしまうので。

○角井課長補佐 例えば脚注なり注釈を設けることも可能だと思います。

○今井田座長 そうですか。説明をちょっと入れたらどうですか。

○久保田専門委員 そうではなくて「欧米において」というのを添加物の前とかに持ってきたらどうですか。

○今井田座長 私もそれでもいいかと思えます。「欧米においては」を頭に置くのはどうですか。

○角井課長補佐 問題ないかと思えます。

○今井田座長 山添専門委員、どうぞ。

○山添専門委員 質問で、私もちゃんと調べればよかったですけれども、この物質は実質的に流通しているものがほとんど *trans* 体しかないということは、安定な形としては *trans* しか存在しないからということではないのですか。つまり、作ろうと思って作ってしまうと、ほとんどが安定な形にすると自然と *trans* 体だけになって、だから実際は *trans* 体になる。ただ、今まで平面構造で書いてきたから区別をしないで今まで表記はしていたけれども、実質的にはすべてを *trans* 体として扱っていいのではないか。国衛研にもう一度聞いていただきたいのですが、実質的にサンプルに異性体が存在したのかしないかということで、実質多分しないのだと思うのです。つまり液状にして置いてしまうと全部エネルギー的に *trans* 体になってしまうのではないですか。

○角井課長補佐 先ほどの青冊子タグ 5、被験物質の確認結果の概要ですけれども、1 ページの一番下に脚注がございまして、*cis*-体が、あくまで GC/FID のピークエリアでの話ですが、1 %前後



だったということもございます。あとは JECFA の規格では一応 *cis*-体と *trans*-体のミクスチャーであると規定されております。

○久保田専門委員 2 ページ目の GC を見ると、ちょっと隣に出ているのがもしかして *cis* の可能性があります。

○山添専門委員 だから多分エネルギー的に安定な形にほとんどが異性化してしまって、条件によって異性化もするけれども、実質的に異性体の中でもおそらく変換するのだと思うのです。だから *trans* として事実上扱っていいのだと思うのです。

○今井田座長 ありがとうございます。表記としては「欧米において」云々は頭に置くという意味ですか。 *trans* というのは特に入れなくてもいいという趣旨でしょうか。そういうことではないですか。

○山添専門委員 ここに入れると食品としての表記上は現時点では *trans*、*cis* を区別していないわけです。だから、それに該当するのがあるかどうかわからないというのは困るので、このままにしておいて、脚注のところで実際ほとんど 99% 以上は *trans* 体として存在することが確認されているという形を、どこかに入れておけばいいのではないですか。それでだから実質的に評価は *trans*-体のものの評価でやっているわけですね。

○今井田座長 林専門委員、どうぞ。

○林専門委員 今の話で私も脚注でそういうふうに説明されるのが一番いいと思うのですけれども、先ほどの資料 1-1 を見ていると、JECFA で評価しているものの CAS 番号が、やはり向こうは *cis*、*trans* 混ざったものを使っているので、今ここで評価しているものと CAS 番号が違います。そういうときにその辺をこだわる人がいて、向こうで使っているものと今、評価しているものとが違うのではないかという懸念がないような書き方をしておかないといけないのかなと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。中江専門委員、どうぞ。

○中江専門委員 これはもともと一番最初のときは *trans* なしであったものが、途中から先ほど言われたような経緯で *trans* が付いてきたと思うのです。先ほど座長もおっしゃったけれども、4 ページの 5~8 行目にかけてを 1 としていて、ここの和名は *trans* が付いている。いろんなことを考えれば脚注で説明するのは勿論された方がいいと思うけれども、一番最初に出てくるのはここですね。だから 5~8 行目に foot note を付けて、そこで説明をしまえば、あとは懸案の 24 行目も含めて全部 *trans* を付けておけば見た人も混乱しないし、いろんな経緯も反映されるのでよろしいのではないですか。一番最初に出てくるところで脚注を付けて、今のごちゃごちゃしたことを CAS のことも含めて説明しておけば、誰も彼も納得できるのではないですか。

○今井田座長 中江専門委員が言われるのは、5～8で脚注を付けて説明を加えるということですね。いかがですか。

○久保田専門委員 今回評価したのは *trans* の CAS 番号がこのものを使って評価しているということです。実際に下に書いてあるのは将来修正したいということで、実際にはこれと同じものだけども、それまでは CAS 番号の違うものを使っていた。今回の評価は間違いなくこの CAS 番号で *trans* のものでやっているの、ここで何かそれまでのことを書くと、この評価としてかえって混乱するのではないかと思うのですが、いかがですか。むしろ脚注で下の方で説明した方がよろしい。評価対象はあくまでもこの物質です。

○今井田座長 ありがとうございます。確かに CAS 番号が違うので、今回対象にしているのはここに書いている CAS 番号のもの。497-03-0 を対象としてすべて評価書ができていますので、ここはこのままにして、24 行目以降で「欧米において」云々のところに脚注を入れて、欧米ではこういうものでやっていることにしてはどうかという意見でございます。森田専門委員、どうぞ。

○森田専門委員 CAS 番号の横に参照 1 と書いて、参照 1 の CAS 番号が間違っているという脚注が付くと本当に混乱が起こるので、ここの参照 1 を消した方がよろしいのでないですか。

○今井田座長 おっしゃるとおりだと思います。山添専門委員、どうぞ。

○山添専門委員 実質的に昔から *trans* 体だったのだと思うのです。CAS 番号は立体を規制しない形で書いてあったので、つまり *trans*、*cis* を区別しない表記の CAS 番号を使っただけの話だと思うのです。実質的に同じものなのです。ただ、測ってみるとほとんどが *trans* 体なので区別したものと CAS が新しく振られているわけです。残りは不純物としての取扱いだと思うので *cis* に変わってしまったわけです。だからもともとから多分 50%、50%ミクスチャーではない。

○久保田専門委員 そういうふうには説明が書いてあるわけですね。

○山添専門委員 ですから、実質的に昔のものと物質が変わったわけではない。変わってしまうと評価とか試験でまた困ると思うので、実質的に同じなのだけども、評価上は成分の分析の結果から大部分が *trans* 体であるために CAS 番号はこうなったという表記をしておかないと、無用な心配を与えるだけだと思うのです。

○今井田座長 いいですか。3 ページの要約のところが一番最初のところで添加物「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」(CAS 番号：497-03-0) について、食品健康影響評価を実施したと書いています。今、山添専門委員の意見だとすると、ここのところから脚注なり注意なり追記するといえますか、書き方を少し変えなければいけないことになるのですか。

○山添専門委員 場所はいいと思うのですが、例えば評価の要請の経緯の一番下のところでもいいと思うのです。2-メチル-2-ブテナールは従来この CAS 番号を用いられてきたが、実際には

ほとんどが *trans* 体で存在しているために、新しい CAS 番号のもので現在表記した。実質的には従来からほとんど *trans* 体として存在していることが確認されているということではないか。そうしないと昔の試験の結果が違う結果となってしまうとまずいと思うので。

○今井田座長 わかりました。よろしいですか。何かほかの先生方で何かありますか。

○久保田専門委員 それが概要の脚注には書いてあって、それをまとめてここに表記すればよろしいのではないかと思うのです。

○今井田座長 事務局よろしいですか。整理しておきますか。

○角井課長補佐 記載は「欧米において」は前に持ってきて、2-メチル-2-ブテナールの後に脚注を入れて、このページの下に脚注を作るということでよろしいわけですね。記載は関連の御発言いただいた先生方と相談して、修正案を作らせていただきます。

○今井田座長 わかりました。そういう扱いにさせていただきます。ですので、8行目の参照1は削除してもらった方がいいかと思います。

今、気がついたのですが、6行目の *trans*-2 の前にハイフンが2つ入っています。それを1つにしてください。

ありがとうございます。今の件はこれでよろしいですか。では次に進ませていただきます。

44行目からの安全性に係る知見の概要で、まず遺伝毒性のことにに関してですが、山田専門委員、お願いいたします。

○山田専門委員 5ページに書いてあります。遺伝子突然変異を指標とする試験としまして微生物を用いる復帰突然変異試験が2つ報告ありまして、ほ乳類培養細胞を用いる試験としてはマウスリンフォーマ TK 試験の報告があります。

微生物を用いる復帰突然変異試験については TA100 で陽性の結果が出ているのですが、これはあまり強いものではありませんでした。もう一件の報告では S9 をラット由来のものとハムスター由来のものと両方使って、陽性に出ている結果もあるのですが、ここではさきの試験で陽性になっていたラットの S9 を用いた代謝活性化系がある TA100 の結果が、こちらでは陰性になっているということで違う結果が出ています。最初の方の試験でもあまり強いものではありませんので、こういうことはあろうかと思います。

マウスリンフォーマ TK 試験は「2倍を超えた結果」というのが代謝活性化非存在下で出ておりますが、これは非常に弱いということをアメリカの NCTR の先生にも確認していただいています。

2つ目が染色体異常を指標とする試験ですが、ほ乳類培養細胞を用いる *in vitro* の試験では陽性に出ているのですが、2つ目のげっ歯類を用いる *in vivo* の小核試験では陰性であったという結果が出ておりますので、42行目からのまとめで、添加物「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」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という結論になりました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。遺伝毒性に関しまして林専門委員から追加のコメントはございますか。

○林専門委員 特に追加のコメントはないのですけれども、全体を眺めて遺伝子突然変異の方は非常に弱いものである。またターゲットとしては染色体異常となるかと思えます。

染色体異常は *in vivo* の小核試験で最大耐量まで行われており、それが陰性であったということから、ここに書かれている結論で問題ないものと考えます。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、遺伝毒性に関しましてコメント、御意見はございませんか。よろしいですか。

マウスリンフォーマ試験で、代謝活性化系非存在下で投与群の変異頻度は陰性対照群の2倍を超えたとされているということで、今、これは非常に弱いという説明があったのですけれども、書き方として「2倍を超えた」と非常に高いような印象を受けるのですが、このところでこれが弱い変化なのだとすることを、この文面に入れることはできないのですか。

○山田専門委員 「2倍をкаろうじて超えた」とか、そういうような表現になるのでしょうか。

○林専門委員 「2倍を超えた」と言うよりは「弱い陽性反応が認められた」ぐらいでいいのではないですか。

○今井田座長 そういう表現でいいですか。

○山田専門委員 そうしてください。

○今井田座長 最後のまとめのところで「非常に弱いものであった」という文章があつて、それはいいのですけれども、その本体のところの意味合いが。

○山田専門委員 そうですね。確かにそれだと何となく矛盾するように見えるかもしれませんので。2倍という数字を入れずに。

○今井田座長 「非常に弱い陽性反応が認められた」と変えていきたいと思えます。よろしいでしょうか。そのほか何か御意見はございますか。よろしいですか。

ありがとうございます。結論として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、という結論でございます。よろしいでしょうか。

では、次に進みます。評価書6ページの「2. 反復投与毒性」でございますが、三森専門委員、よろしくお願ひします。

○三森専門委員 先ほど事務局から説明があったとおりでございます。用量の設定の根拠については例のごとく JECFA の PCTT 法によって計算されました一日暴露量 0.62 µg/person だそうですが、この値に日本人の平均体重 50kg で割った値の 1,000 倍、10,000 倍、100,000 倍という高用量を投与したということです。

最高用量群で認められた変化については、ここの説明文では異常所見はすべて羅列することになっておりますので、11 行目で雄 1 例に大脳の脳室拡張、15 行目に 1.24 mg/kg 体重/日で剖検所見ですが雌 1 例に下垂体の嚢胞と、ほかの雌 1 例に乳腺の結節がみられましたが、これは下垂体の嚢胞形成と乳腺の膿瘍だということで、いずれも自然発生病変とみなされるものだということです。

さらに 20 行目のところで 1.24 mg/kg 体重/日で病理組織学的に雄 1 例に精巣の異常として精母細胞の変性と成熟精子細胞の離出阻害が認められております。この時期になりますと精細管は 5 層構造くらいになるのですが、一番下の辺りから成熟精子が離れて行くのですけれども、それが阻害されているという所見です。これは背景所見にもみられるということで、試験実施者としては偶発的な変化だとみなしたということで、最高用量の 1.24 mg/kg 体重/日を NOAEL と判定するというところでございますが、私、そして中江専門委員両方ともにこの内容については納得できるということで、28 行目に本専門調査会としても NOAEL は 1.24 mg/kg 体重/日と評価した、とさせていただきます。大きな問題はございませんでした。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。副担当であった中江専門委員、もしコメントがございましたら、お願いします。

○中江専門委員 特にありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、反復投与毒性に関しまして委員の先生方、何か御質問はございませんか。

確認ですけれども、1 例のみ最高用量の 1.24 mg/kg 体重/日で大脳の脳室拡張ということで水頭症が認められています。雌では下垂体の嚢胞形成と乳腺の膿瘍による結節があった。あとは精巣の変化が 1 例にあっただけという結果でございます。毒性の担当の先生方、何か追加のコメントはございますか。よろしいですね。それぞれ 1 例だけですし、自然発生でみられる変化ということで問題ないかと思えます。

では反復投与毒性の結果から NOAEL は最高用量である 1.24 mg/kg 体重/日ということでございます。ありがとうございます。

次いで発がん性、内分泌かく乱、生殖発生毒性に関しての試験は行われていないということでございます。

「5. 摂取量の推定」に移ります。森田専門委員、お願いいたします。

○森田専門委員 先ほど事務局からも御説明がありましたとおり、青い資料一覧のタグ2の1ページ目を見ていただきますと、その一番下のところに **flavor consumption** ということ各年代の年間の摂取量が載っております。基本としては最も新しいデータを用いて摂取量を推定することにはなっております。しかし、USAの動きを見てみますと95年は1.3なのですけれども、ずっとさかのぼると0.9、6、0.4、3というふうに非常に変動が大きいので、今回の場合は安全側に立ってということで1982年の6kgという値を用いて計算しております。その値を用いたPCTT法によりますと米国では1.2 µg/人/日、欧州では0.7 µg/人/日となりますので、我が国での本品目の推定摂取量はおよそ0.7~1.2 µg/人/日の範囲になると推定されました。

また、食品中にも特に加熱した牛肉等に自然に含まれている物質でありまして、これとの比較としましては1982年のデータが出ておりますので、1982年の香料として製造された6kgと、一般の食品中に含まれている3,870kgを比較しまして、おおよそですけれども、約600倍という数値を出しております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。摂取量の推定のところで何か御質問はございますか。中江専門委員、どうぞ。

○中江専門委員 すごく細かいところで失礼なのですが、今の脚注のところの1995年の米国が1.4になっているのは、先ほどのタグ2の一番下の1995 USAが1.3になっているのとは構わないのですか。

○森田専門委員 これもJECFAの資料でいつものごとく1.3になったり1.4になったりしてありまして、もともとのデータですと3ポンドという表記で、1.36と計算されましたので、最終的には1.4とこの脚注には書かせていただきました。

○今井田座長 ありがとうございます。そのほかございますか。参考16の引用文献に、食品中にもともと存在する成分としての2-メチル-2-ブテナールの年間使用量が云々という表現があります。その下に82年添加物（香料）が *trans*-2-メチル-2-ブテナールの香料としての年間使用量の600倍と推定するということが記載されています。書き方として先ほど議論になったところなのですが、こういう書き方になっているということです。

そのほか何かございますか。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、次に進みます。「6. 安全マージンの算出」です。先ほどの90日間反復投与毒性でNOAELとして1.24 mg/kg体重/日ということで、これを基に先ほどの推定摂取量0.7~1.2 µg/人/日を体重50kgで割って推定摂取量が出まして、安全マージンとして60,000~100,000という高い

値が得られたということです。

次に「7. 構造クラスに基づく評価」。代謝を含めまして説明を頭金専門委員、お願いいたします。

○頭金専門委員 構造クラスの分類については、8ページに構造クラスの分類のフローチャート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思います。したがって、構造クラスとしては I に分類されます。

代謝ですが、この物質そのものの代謝に関するデータはありませんが、青い資料のタグ9にある JECFA の資料の中の考察といたしまして、この物質はカルボン酸に代謝されてβ酸化を受けた後、TCA 回路を経て最終的には二酸化炭素に分解されると推定されております。私もこの代謝経路の推定が合理的であると考えております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。代謝のところで副担当は伊藤専門委員ですけれども、何か追加のコメントはございますか。ない、とのこと。ありがとうございます。

それでは、構造クラス、代謝を含めまして何か御意見はございますか。よろしいですか。ありがとうございます。

では、次に「8. JECFA における評価」に行きます。JECFA では最終的に現状の摂取レベルにおいては安全性に懸念をもたらすものではないという判断になっているようです。

「9.」に進みます。今回の添加物「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」は低用量域では特段問題となる毒性はないと考えられて、構造クラスは I、そして、安全マージンは 60,000~100,000 ということで、90 日間反復投与毒性試験の適正な安全マージンとされる 1,000 を上回る。そして構造クラス I の許容摂取量を下回るということでございます。今までのところで全般的に何か追加の御意見はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、最終的な評価に移れるかと思えます。添加物「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」に係る食品健康影響評価に関して、添加物専門調査会としてこの審議の結果を取りまとめたいと思えます。

添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」について審議を行った結果、添加物(香料) *trans*-2-メチル-2-ブテナールは、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えますが、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、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、食品安全委員会の方に報告することといたします。よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、いつものように今回の「9.」の題目を「Ⅲ. 食品健康影響評価」といたしまして、通例に従ってこの文章を整えようと思います。文面の細かい点に関しましては座長に一任していただけだと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、この件に関しまして今後の進め方について事務局の方から説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 ありがとうございます。先生方には審議結果の報告（案）ができ次第、その御確認をお願いしたいと思います。幾つか修正があると思いますので御相談いたします。御確認いただきましたものにつきましては食品安全委員会に報告し、了とされれば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きましてはの対応は、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）に進みたいと思いますが、よろしいでしょうか。ピロールに係る食品健康影響評価について、でございます。このピロールに関しまして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2-1と資料2-2をお出しいただければと思います。同様に資料2-1につきましては評価要請者の方から提出されましたものでございまして、御参照いただければと思います。資料2-2の評価書（案）を基に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が、同じように1月4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」でございますが、香料でございます、主成分につきましては「2.」～「5.」にありますような名称、分子式、分子量、構造式でございます。

「6. 評価要請の経緯」でございますが、ピロールはコーヒー等の食品中に存在し、牛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（香料）「ピロール」は欧米において焼菓子等様々な加工食品に添加されております。「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（香料）「ピロール」についての評価資料が取りまとめられましたことから、食品健康影響評価の依頼がなされたものでございまして、いわゆる国際汎用香料の資料整備がなされているところでございます。

「II. 安全性に係る知見の概要」でございます。

「1. 遺伝毒性」でございますが「(1) DNA 損傷を指標とする試験」といたしまして「① DNA 修復試験」でございます。Kim らによりまして rec-assay が最高用量 20.1 mg/disk まで実施され



ておりまして、代謝活性化系非存在下で弱い陽性であったとされております。

「② その他の DNA 損傷を指標とする試験」がございまして、その他の DNA 修復に関する試験で修復を誘発しなかったとされておりますし、DNA 切断に関する試験におきましては最高用量 50 mM でございますけれども、高い DNA 切断能が認められたという結果が報告されております。

「(2) 遺伝子突然変異を指標とする試験」でございます。①としまして微生物を用いる復帰突然変異試験で幾つかの試験が実施されております。Frolin らの報告によりますと TA98、TA100、TA1535、TA1537 を用いて復帰突然変異試験が最高用量 2 mg/plate (TA98 のみ)、TA98 以外につきましては 0.2 mg/plate で実施されておりました、陰性であったとされております。

Ho らの報告によりますと TA98 について最高用量が 0.5 mg/plate でございますが、陰性であったとされております。

Riebe の報告によりますと TA98、TA100、TA1537 を用いて復帰突然変異試験が、プレインキュベーションを行った試料中の最高濃度でございますけれども、35 mM ということで、結果は陰性であったということでございます。

Aeschbacher らの報告によりますと、TA98、TA100、TA102 を用いた復帰突然変異試験。こちらは最高用量が 94 mg/plate まで実施されておりました、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。

最後の Lee らの報告によりますと、TA98、TA100 を用いた復帰突然変異試験。こちらは用量が不詳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であったとされております。

「② 遺伝子突然変異を指標とするその他の試験」でございますが、Riebe らの報告によりますと陰性であったということでございます。

6 ページ「(3) 染色体異常を指標とする試験」でございます。「① ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」でございますが、厚生労働省委託試験報告によりますと、添加物（香料）「ピロール」を被験物質といたしまして、CHL/IU を用いて、観察対象といたしました最高用量は代謝活性化系の非存在下と連続処理におきましては 10 mM、存在下におきましては 1.3 mM までで行われておりますけれども、代謝活性化系非存在下では陰性でしたが、代謝活性化系存在下では陽性であったとされております。

「② げっ歯類を用いる小核試験」でございます。厚生労働省委託試験報告によりますと、添加物（香料）「ピロール」についての 8 週齢の ICR マウス（各群雄 6 匹）への 2 日間強制経口投与による *in vivo* 骨髄小核試験（最高用量 100 mg/kg 体重/日）が実施されておりますけれども、陰性であったとされております。

まとめの文章といたしまして、「以上より DNA 損傷を指標とする試験の一部において高用量で陽

性の結果であったが、遺伝子突然変異を指標とする試験においていずれも陰性の結果であった。また、染色体異常を指標とする試験においては、代謝活性化系存在下の *in vitro* 染色体異常試験で陽性の結果であったが、最大耐量まで実施された *in vivo* 小核試験では陰性の結果であった。したがって、添加物（香料）「ピロール」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。」としていただいております。

「2. 反復投与毒性」でございます。厚生労働省委託試験報告によりますと、5週齢のSDラット（各群雌雄各10匹）におきまして、添加物（香料）「ピロール」を、媒体対照群のほか0.03、0.3、3 mg/kg 体重/日の投与群に90～91日間反復強制経口投与する試験が実施されております。その結果、摂餌量については0.3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で増加がみられた期間があったとされておりますが、試験担当者は、全投与期間中にみられた変化ではなく、体重の推移には影響がなかったことから偶発的なものとしております。

血液学的検査におきましては、3 mg/kg 体重/日投与群の雄でAPTTの短縮がみられておりますが、試験担当者は、APTTの短縮は臨床的に意味を持たないことから、毒性学的な意義はないとしております。

0.3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で白血球数の減少が認められたとされております。血液生化学的検査においては3 mg/kg 体重/日投与群の雄で総コレステロール、カルシウム及び $\gamma$ -GTPの上昇が認められたとされております。試験担当者は、他のピロール関連化合物に係る知見も勘案し、肝臓での酵素誘導及びミトコンドリアにおける脂質代謝障害による変化であるとみなしており、他の血液生化学的検査及び病理組織学的検査で関連する変化がみられなかったのは用量が低いことによるものであるとしております。

尿検査においては、3 mg/kg 体重/日投与群の雌雄のウロビリノーゲンが、対照群と比べて有意に高かったとされております。試験担当者は、ビリルビンがほとんど陽性反応を示さなかったこと、血液学的検査で溶血等を示唆する所見がないこと、病理組織学的検査で胆管を含む肝臓、脾臓及び骨髄に異常がみられないこと等から毒性学的変化とはみなせず、被験物質が検査試薬のジアゾニウム塩と反応してアゾ化合物が生成されたことによるものであって、偽陽性反応であるとしている。

器官重量については、3 mg/kg 体重/日投与群の雄で左側の腎臓の絶対重量の増加がみられたとされておりますが、試験担当者は、片側のみの変化であることから偶発的なものであるとしている。

そのほか、一般状態、体重、眼科学的検査、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、雄については3 mg/kg 体重/日投与群の総コレステロール、カルシウム及び $\gamma$ -GTPの上昇を考慮して0.3 mg/kg 体重/日、雌については0.3 mg/kg 体

重/日以上 of 投与群の白血球数の減少を考慮して 0.03 mg/kg 体重/日としております。

御担当の先生の方では、本専門調査会としても、本試験における NOAEL を雄で 0.3 mg/kg 体重/日、雌で 0.03 mg/kg 体重/日と評価したとしていただいております。

「3. 発がん性」でございますが、評価要請者はピロ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、ピロール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」でございますが、JECFA の PCTT 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、それぞれ 0.01  $\mu$ g 及び 0.1  $\mu$ g である。我が国での本品目の推定摂取量はおよそ 0.01~0.1 $\mu$ g までの範囲であると推定される。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ールの年間摂取量は、1995 年の添加物（香料）「ピロール」の香料としての年間使用量の約 20,000 倍であると推定されると、おまとめをいただいております。

「6. 安全マージンの算出」でございます。90~91 日間反復投与毒性試験における雌の NOAEL 0.03 mg/kg 体重/日と、推定摂取量 0.0000002~0.000002 mg/kg 体重/日とを比較し、安全マージン 20,000~200,000 が得られます。

「7. 構造クラスに基づく評価」でございます。9 ページにございますフローに基づきますと、構造クラス III に分類されるということでございます。本物質は酸化的代謝を受けて極性の高い代謝物となり、抱合体となって尿中に排泄されると考えられている。Shinohara らの報告によれば培養細胞株にピロールを加えインキュベートしたところ、リダクターゼの活性が上昇したとされております。Primiano らの報告によれば、ピロールを 4 日間反復腹腔内投与したラット肝臓において、クラス  $\alpha$  のグルタチオン *S*-トランスフェラーゼの発現が認められたとされております。Town らの報告によりますと、ピロール環を有するベンゾジアゼピン化合物をヒト肝ミクロソームとインキュベートしたところ、ピロール環の  $\alpha$ -位が水酸化を受けたとされております。

これにつきましては Primiano らの関連文献ということで、伊藤専門委員から後ほど御説明があるかと思っておりますけれども、先生方のお手元に手持ち資料で、Primiano らと同じグループによるものかと思っておりますが、abstract だけで恐縮でございますけれども、御参考までに関連の文献ということでお配りさせて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、添加物（香料）「ピロール」をピリジン、ピロール及びキノリ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 I の摂取許容値を下回るため、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。なお、評価要請者は、JECFA が本品目の構造クラスを III ではなく I とした理由については不

明であるとしております。

「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」でございます。添加物（香料）「ピロール」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（香料）「ピロール」は構造クラスⅢ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Ⅲの摂取許容値を下回る、という案とさせていただきます。

厚生労働省の委託試験が幾つかございますので、通例に従いまして被験物質の確認について小山の方から概要を説明させていただきます。

○小山係員 タグ 22 をご覧ください。被験物質ピロールの確認結果ということで、評価書（案）では参照 14 として引用してございます。厚生労働省の委託試験に用いられました被験物質がピロールであるかどうかの確認が行われています。今回は90日間反復投与毒性試験、染色体異常試験、小核試験が実施されており、これらの被験物質は3試験ともシグマアルドリッチ社製、製品番号W338605という製品でございますが、90日間の反復投与毒性試験と染色体異常試験のロット番号は09026LEという製品、小核試験はロット番号がS44913という製品でございます。

小核試験に用いられました被験物質は、被験物質と同時に入手した同じロット番号の製品についてGC/MS、IR、<sup>13</sup>C-NMR、<sup>1</sup>H-NMRの測定を行い、得られたデータと産総研で公開されているデータを比較した結果、MSスペクトルのパターン、IR、<sup>13</sup>C-NMR、<sup>1</sup>H-NMRのデータはよく一致したということでございます。

反復投与毒性試験と染色体異常試験については、被験物質の残品を入手することができず、同じロット番号の製品も入手することができなかったということでございますが、先ほど御説明させていただきました小核試験の被験物質の分析結果が同じ製品番号の同等品であることから、小核試験の分析結果からこの被験物質の判断を行うことは可能であると考えられると報告いただいております。

なお、これらの製造元であるシグマアルドリッチ社より、今回の被験物質と同じロット番号の品質管理の際に測定したIRのデータを譲り受け、これらと産総研の公開データを比較したところ、パターンが同じであることを確認しているということでございます。

以上のことから、3つの委託試験に使用された被験物質がピロールであると考えられる、と国立衛研食添部第一室より報告いただいております。

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、最初に戻りまして順番に評価していきたいと

思います。4 ページ、評価対象品目の概要ということで、久保田専門委員、よろしく申し上げます。

○久保田専門委員 分子式、分子量、構造式まではこのとおりでよろしいのですが、実は評価要請の経緯の「タマリンド、麦芽等の食品中に存在し、また、牛肉、鶏肉等の加熱調理により生成する成分である。」というところですが、資料 2-1 の要請者からの概要には鶏肉プラス「ばかがい等の加熱調理により生成する成分である。」と書かれておりました。それにつきましてブルーのタグ 1 が参照で「ばかがい」。食品中のどういうところに入っているかというのが、そこからの資料がとられているわけですが、ばかがいというのは 1 ページ目の「clam」で、その文献が次のページの下から 2 つ目の表の「clam」の中の「0.003」と書いてある「Journal of Food Science」からとられているものなのですが、実は *Rangia cuneata* について調べてみましたら、水棲生物情報のデータベースの中から、その学名に対しての標準の和名がないと書かれておりました、これをもう少し調べますと属が違っているのですが、ばかがい科ではあるのです。一般にいわれているばかがいとは近縁種ではあるのですが、属とか種が違っているということ。ですから日本語でこれをばかがいと書いていいかどうかというのが 1 つの疑問。もう一つ、Journal of Food Science を調べましたら、文献の中にこの貝はジオスミンを多くため込むらしくて、非常にかび臭くて食品のための商品化はされていない。だから何らかの改善をしたいということで調べられているものがございます。食品でこういうところから生成するとか、ここに入っていると出すということは、食経験があることを一応示す意味で載せられているのではないかと。実際にはここに載せられてくるのはほんの一部で、ほかにもたくさんある。その代表として出されるということで、その他のものについては鶏肉「等」という中にもっといっぱいのもが入っているわけです。

そういう 3 つの理由から、ここにわざわざばかがいを今回入れなくてもよろしいのではないかとということで、取ってしまって「等」の中に全部含めてしまうということをお勧めさせていただきたいと思ひまして、このように評価書の方には先に事務局の方にそのように申し伝えました。あとはこれでよろしいのではないかと。思います。

○今井田座長 ありがとうございます。資料 2-1 には含まれているところということで牛肉、鶏肉、ばかがい等の加熱調理により生成する成分であるということですが、今、詳しく説明していただきましたが、あえてばかがいを入れなくてもいいのではないかとということで、それを削除したもので評価書を提案してもらっています。いかがでしょうか、よろしいですね。あえて入れなくてもいいものでしょうし、例示として出しているものですし、先ほど久保田専門委員から詳しく説明していただきましたので、外して評価書の方は記載するということがよろしいかと思いますが、よろしいですか。

ありがとうございます。では評価書（案）どおりということで進めさせていただきます。

それでは、次に「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」ということで遺伝毒性をお願いします。山田専門委員、お願いいたします。

○山田専門委員 遺伝毒性につきましては DNA 損傷を指標とする試験がこの物質では行われていまして、DNA 修復試験というものが弱い陽性で、DNA 損傷を指標とする試験については1つは修復を誘発しなかったという結果と、高い濃度のところで DNA 切断能が認められたという結果はあるのですが、遺伝子突然変異を指標とする試験では、少し古いものですが、報告はたくさんありまして、いずれも陰性である、代謝活性化系があってもなくても陰性であるという結果が複数出ています。通常のサルモネラを用いた試験以外の試験でも、大腸菌を用いた試験も行われておりますが、それでも陰性という結果です。なので最初にありました高い DNA 切断能が認められたということにつきましても、遺伝子突然変異まで結び付くようなものではないのではないかと考えられます。

6 ページには染色体異常を指標とする試験が行われておりまして、前の DNA 修復試験でも弱い陽性であったとされている、と書かれていますので、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験の8行目には、結果は弱い陽性でしたので代謝活性化系存在下では弱い陽性であったという、「弱い」という言葉を入れておいた方がいいかと思えます。

最後のげっ歯類を用いる *in vivo* の骨髄小核試験ですが、これでも陰性であったという結果が出ています。

総合しまして 17 行目からまとめの文章がありまして、少なくとも香料として用いられる低用量域では、特段問題となる遺伝毒性はないという結論になりました。ここでも 20 行目のところは「*in vivo* 染色体異常試験で『弱い』陽性の結果であり」という書き方にしておいた方がいいのではと思えます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。今の点に関して副担当の林専門委員、追加のコメントがありましたらお願いをしたいのですが、よろしいでしょうか。

○林専門委員 特に追加はないのですけれども、とにかくこのものについては非常に無茶苦茶な高用量で DNA の切断が起こっていたが、それが本当にこの剤に起因するものかどうかというものはっきりしないということ。それと突然変異は検出されていないし、染色体異常の方も、今も山田専門委員からあったように、他の試験系ではプラスマイナスとか陰性という評価がなされてもおかしくない程度の強さのものです。だからあったとしても非常に弱いものであったということがいえません。さらにその染色体異常を *in vivo* で見た小核試験では最大耐量までやって **negative** だったので、それも問題ないものと思えます。

1つだけ提案なのですけれども、6 ページ 17 行目「一部において高用量で陽性の結果であった」

と書かれていますが、「陽性の結果が報告されている」という表現の方がいいのではないかと思います。結論としてはここに書かれているようなことで問題ないと思います。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性全般に関しまして何か御意見がございましたらお願いします。5ページの35行目「Leeら(1994)の報告によれば」というものがありまして、この報告で用いている用量が用量不詳とあるのですけれども、結果は陰性でよいのですが、これについて山田専門委員、追加の説明をお願いしますか。用量不詳のままよいですか。

○山田専門委員 前に、用量が分からずに実施されたものというのは、実際は判断できないので少し引っ込めて参考にするという話にはなったと思うのですが。

○今井田座長 ある程度用量の推測といたしますか、原著から用量をある程度見ることはできないのでしょうか。

どういたしましょう。もしこのような書き方のままだとしたら、「参考データではあるが」という形に落しましょうか。

○山田専門委員 そうですね。その方がいいと思います。数が多いので最後の1つだからそのまま載せてしまっていますけれども。

○今井田座長 わかりました。ほかのデータもありますので、「参考データ～」という書きぶりに落して、こういうものがあるという表現にいたしましょうか。

○林専門委員 1つ提案なのですけれども、この場合はAmes試験のデータがたくさんあるわけです。だからこういう訳の分からないものは削除しまってもよいのではないかと思います。

○今井田座長 山田専門委員、どうですか。

○山田専門委員 その方がすっきりすると思います。

○今井田座長 非常にすっきりしますね。よろしいですか。それでは、Leeらの報告(参照11)を、他のデータもあるということで、削除することでいきたいと思います。よろしいですね。ありがとうございます。

では遺伝毒性に関しましては「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。よろしいですか。他になれば次に進ませていただきます。

反復投与毒性になります。三森専門委員、お願いいたします。

○三森専門委員 6ページの26行目からですが、用量設定について御説明申し上げますけれども、PCTT法によりますと0.1 µg/人/日ぐらいなのですが、この試験担当機関におきましてはいつもの方法を使っておらず、1.5 µg/人/日よりも低かったということで、0.1 µg/人/日よりも15倍高い1.5

μg/人/日を基本にして、そこから 1,000 倍、10,000 倍、100,000 倍という用量を設定しているという事です。したがって、従来の香料の毒性試験よりも 15 倍ぐらい高い用量で毒性試験が実施されたということです。

試験実施者としては 35 行目辺りに書いてありますが、雌の 0.3 mg/kg 体重/日以上で白血球の減少があったということと、雄の 3 mg/kg 体重/日投与群で総コレステロール、カルシウム及び γ-GTP の上昇があったということで、これらは毒性だとみなしておりまして、肝臓での酵素誘導、ミトコンドリアにおける脂質代謝障害が誘発されたことによるものであろうとっております。

それ以外のものについては、最高用量で認められたものについては毒性学的に意義があるものではないということでまとめられておりますが、42 行目での 3 mg/kg 体重/日で雌雄のウロビリノーゲンが上昇したということがあります。これについては対応する所見がないと書いてあります。毒性学的な意義はないとなっておりますが、次の 7 ページの 1 行目に載っていますように、被験物質が検査試薬のジアゾニウム塩と反応してしまったためにアゾ化合物ができて、このアゾ化合物を認識したために偽陽性の反応が起こったための変化であってウロビリノーゲンの増加は投与に関係しないという形で締めくくっております。

以上のことから私と副担当の塚本専門委員で内容を見させていただきましたが、試験担当者の考察には納得がいくということで、12 行目のところに書いてございますように NOAEL は雄で 0.3 mg/kg 体重/日、雌で 0.03 mg/kg 体重/日と評価させていただきました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。副担当の塚本専門委員、何か追加はございますか。

○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。

それでは、反復投与毒性の試験に関しまして何か御質問、御意見、コメントがございましたらお願いします。中江専門委員、どうぞ。

○中江専門委員 結論などに全然異論はございませんけれども、書きぶりというか考察のところでは 2 点お聞きしたいです。1 つは 6 ページの 39~41 行目、総コレステロール、カルシウム、γ-GTP の変化についての考察ですけれども、その前の肝臓での酵素誘導があるとか、ミトコンドリアの脂質代謝障害があるという考察は別に構わないと思うのですが、39~41 行目の書き方はいつもの書き方と全く逆であります。同じ評価書でも 44~45 行目のように、血液学的あるいは病理組織学的に変化がないことをもって毒性学的有意性がないと書くのが常道であるにもかかわらず、わざわざ関連する変化がないのは用量が低いからであるといっている。どうして、こんなことをいわなければならないのか私には理解できないので、何ででしょうということが 1 つ。



もう一つは7ページの、今お話があった1～2行目ですけれども、参考文献タグ 13 を読んでみましたが、可能性はあるけれども、そうであるという保障がどこにあるのかが私には理解できないので教えていただきたい。

○三森専門委員 1つ目の方ですけれども、あくまでも考察に書いてあることをそのままコピー&ペーストされたものと理解しています。したがって 37 行目から後ろのところについても試験担当者のコメントがそのまま載っているという形です。肝臓の酵素誘導やミトコンドリアはあくまでも推察ですし、その後ろの用量が低かったらどうなのかというのも最終的な評価には関与しませんので別に要らないのですが、このような形で記載されていたのでここに載せたということです。

7ページの1～2行目ですが、提出資料のタグ 13 の 16 ページのところでしょうか。試験実施者の考察のところに書いてあります。16 ページの第2パラグラフの下から3行目に今のことについて、もう少し詳しく書いてあるのですが、こういうことが起こったことによってウロビリノーゲンが上がってしまったのではないかという考察です。それを引用させていただいたということです。ここから先のことについては私たちも判りませんので、それ以外に6ページの最後のところに関連する他の血液学的検査とか、組織学的検査でも対応するものがないというところで毒性とはみなさないとなっていますので、私どもとしてはそこで十分ですけれども、なぜ上がったのだということが明確にならないので、7ページの1～2行目にこのような記載を入れたということでございます。

○今井田座長 ありがとうございます。どういたしましょうか。ほかの毒性担当の先生方、今の2点なのですけれども、いかがですか。何かコメントはございませんか。

○中江専門委員 私がお聞きしたのは、例えば6ページの39～41行目に関して、その文章がなくても **speculation** と言え **speculation** だけでも、血液生化学的変化を毒性として捉えたことの考察としては普通のやり方もしくは一連の評価書の **routine** の書き方で十分であって、むしろ 39～41行目の書きぶりというのは非常に奇異に感じるというか **unique** な書き方であって、わざわざそのように書く必要がないのではないのでしょうかということです。だから、私個人としては、その部分を削除していただきたいと希望するというのが1つ。

同じことでウロビリノーゲンのことも、これも 43～45 行目にかけての理由で毒性変化としないというのは **routine** な考え方であって、それは勿論了解できるのだけれども、その後のことは原資料のタグ 13 の 16 ページを読んでも、何でそれが導き出されているのか全く理解できない。それを類推させるような引用文献もここにはないので、これがあろうがなかろうが、その変化を毒性変化とみなさないことが普通に推論できますから、取ってしまった方がいいとか、取ってしまうことを個人的には希望する、そういう意味で申し上げたということです。

○今井田座長 わかりました。まず最初のところからいきましょう。6ページの総コレステロール、

カルシウム、 $\gamma$ -GTPの上昇が認められたことに関して、その後に考察ということが出ている。なので中江専門委員の提案としては、後半の部分「他の血液生化学的検査及び病理組織学的検査で関連する変化がみられなかったのは用量が低いことによるものであるとしている。」、これを取ったかどうかということですね。

○中江専門委員 そうです。

○今井田座長 三森専門委員、いかがですか。

○三森専門委員 「肝臓の酵素誘導とミトコンドリアにおける脂質代謝障害による変化であるとみなしている」で切ってもいいです。そこから後ろは要らないと思います。よけいなことを考察しているだけであって、別段書かなくてもよいことだと思います。

○今井田座長 意見の一致を見たということで「ミトコンドリアにおける脂質代謝障害による変化であるとみなしている」で切って、その後「他の血液」云々から文章の終わりまでを削除したいと思います。

○山添専門委員 39行目で脂質代謝障害と書いていますね。これは障害なのですか。「脂質代謝影響とみなしている」でいいのではないですか。

○今井田座長 そうですね。障害かどうか判らないですからね。

○山添専門委員 多分、可逆性の変化です。

○今井田座長 そして総コレステロール、カルシウム、 $\gamma$ -GTPが上がっているだけですね。考察もあるのですが、他のパラメータは動いていないし、病理組織学的にも影響がないということなので、脂質代謝影響とみなしてよろしいですかね。

○梅村専門委員 この部分は試験担当者の考察の部分なので。

○今井田座長 なるほど、わかりました。「試験担当者は」という主語ですね。それでは、そのままにしましょうか。試験担当者は脂質代謝障害によるとみなしているという言葉であれば、試験担当者の判断だと思いますので、よろしいかと思えます。ただ、その後を取るというのはいいかと思えますので、削除したいと思います。

次は7ページでして、ここはどういうふうにしたらよろしいのですか。中江専門委員、これはどこから取ったらいいのですか。

○中江専門委員 7ページ1行目の「毒性変化とはみなせず」というのを「毒性変化とはみなしていない」とする。その後を取る。

○今井田座長 先ほどのところと同じように思うのですが、この点に関しまして三森専門委員、いかがでしょうか。

○三森専門委員 そこは私は同意しかねます。検査方法でジアゾニウム塩が検査試薬に入っていて、

これにピロールが結合することによってこういうことが起こったのだということをいっているのですから、試験実施者がいっていることに対して私たちは間違いでない限り書いておくしかないのではないかと思うのです。削除する筋合いはないと思います。

○今井田座長 どういたしましょうか。

○中江専門委員 タグ 13 の 16 ページを見ると、試験方法はこういうことであって、アゾ化合物が生成して測定しているということですね。それはいいのだけれども、最後にイエロー線が引いてあるのですが、ここに書いてある、だからこれは擬陽性であるという判断の根拠が何もない。要するに単に飛躍しているのです。ここに書いてあるからそのまま載せなければいけないのであれば、それに対して、では調査会はそれをどうするかということをおいらないといけなく、私は思います。ですけれども、そうすると、何でこのことについてだけ言うのかということになります。先ほどの話と一緒に、意味のないものは、別に書こうが書くまいが結果的に変わりませんから、書く必要がありません。これを毒性評価とみなしていない理由は 6 ページの最後のところの、溶血もないし、肝臓、脾臓、骨髄に異常がないということである、それは私も了解できる。この説明でこの人たちが毒性変化とみなしていない考察は成立するし、それを我々も認めるのであれば、それ以上わざわざ何かいう必要はありません。そこまでの説明なら完結するのですけれども、偽陽性反応であるというのはこれを見る限り全く根拠がないので、評価書にそれを書くなら、それに対して調査会としてどう思うかということを書かないといけなくなると、私は思うのです。そんなことにわざわざ拘泥することはないので、取ってしまったでもいいのではないですかというが、私の言いたいことです。

○三森専門委員 私はこの調査会でそういう形でまとめるということであれば、それで問題はございません。取決めがあるわけではないのです。ただ、こういう不可思議なことが起こったということが現にあるわけで、それを評価書から外すことについては別段外さなくてもよいのではないかというのが、私の個人的な意見です。

○今井田座長 梅村専門委員、どうぞ。

○梅村専門委員 ウロビリノーゲンが上がったことによって考えられるような毒性所見は、その他の検査等で否定ができていますけれども、ウロビリノーゲンが上がったこと自体に対して否定する場所がないので、あえて後半のジアゾニウム塩の反応等々の考察を入れたのではないかと思うのです。これで 2 つとも否定できるという考え方なのではないですか。だから私はあった方がいいと思うのです。

○中江専門委員 入れるとすれば、これはそうであるとみなしている根拠がタグ 13 の 16 ページのどこに書いてあるのですか。勝手にこの人たちがそういっているだけでしょう。

○頭金専門委員 これは全く根拠が無いということではないと思います。有機化学的に考えてこの

ような反応が起こっても不思議ではないと思います。

○中江専門委員 不思議でないこととそうだとすることは違います。不思議でないのは、ここに書いていることで分かります。私は、そうであるところの試験担当者が結論していることについて、根拠がないと言っているのです。Chemical reaction としてあり得るということは分かります。ここに書いてあるこのとおりでしょう。だけれども、この動物実験の尿検査でウロビリノーゲンが上がったことがそうですよという根拠は、どこにあるのですか。

○今井田座長 塚本専門委員、どうぞ。

○塚本専門委員 三森専門委員と担当しまして、ウロビリノーゲンの上昇の根拠ということで偽陽性反応ということで記載がありまして、単に毒性とはみなさないと書くよりも、こういう偽陽性反応が起こったためであるということ、こういう説明を書いた方が納得しやすいと思ってここに記載するのは私も賛成したわけなのですけれども。根拠がないというので削った方がいいという中江専門委員の御意見なのですが、根拠がないものなのか、きちんとした根拠があって記載しているのか、元の報告書にも文献も入っておりませんので、ここで判断はできないと思うのですけれども、その辺の根拠があるものかないものか確認した上で、もう一度ディスカッションしてはどうでしょうか。

○今井田座長 どういたしましょうか。山添専門委員、お願いします。

○山添専門委員 1つは毒性におけるウロビリノーゲンの記述の重みづけです。それはあまりここではないわけです。そうすると本文中に毒性のことと記載するほどの重みではなくて、例えばそれこそ脚注に、ウロビリノーゲンの値について異常が示されているが、それは測定法上の問題から生じたものであると報告している、だけでいいのではないですか。ほかは要するに毒性に該当しないという判断なのです。それは皆さん認めているわけですね。そうすると記載することはないので、元の報告を見た人が気がつくかも分からないので入れるとすれば、脚注のところウロビリノーゲンについて異常が記載されているけれども、これはこういうものであって、例えばこれを妥当と我々も判断したとか、入れるとすればそこまで入れるか、どちらかでそれもあるかもしれない。

○三森専門委員 3 mg/kg 体重/日というのは最高用量ですね。3 mg/kg 体重/日でみられたウロビリノーゲンの上昇なのですが、6 ページの一番下にビリルビンが陽性反応を示さないということと、血液の溶血がないということ、病理組織学的検査で肝臓、脾臓、骨髄に異常がないといっても、それで全部は否定できないです。上昇したということは事実ですから、それを何とか否定しようとして試験実施者たちはジアゾニウム塩と反応してしまったために、こういうことが起こった。これを入れない限りは 100% 否定できないのではないですか。もしこれを取ってしまったらウロビリノーゲンが上がったことについては、病理組織学的に異常がなかったからといって否定できないです。

したがって、これは投与に関連した変化と取らざるを得ないかもしれないです。

そのためにも試験実施者のジアゾニウム塩、御親切にも 16 ページの第 2 パラグラフ全部を使っ  
てくださっていますけれども、こういうことが起こっているわけですので、特にピロールというの  
はジアゾニウム塩と結合しやすいということをいっているのですから、これを書かない限りは先に  
進めないのではないのでしょうか。そういうことで私はこの文書は入れざるを得ないと思っています。

○今井田座長 ありがとうございます。担当していただいた三森専門委員と塚本専門委員の御意見  
と、今、三森専門委員が言われた点は多分梅村専門委員が言われたことと同じことですね。

○梅村専門委員 私は化学的な性質が根拠だと考えたのです。

○今井田座長 要するにウロビリノーゲンが陽性を示したことの根拠ですね。今、三森専門委員が  
言われたことがあって、ここの書きぶりはあくまでも「試験担当者は」ということでずっと来てい  
るということです。もしここまで書いたとして、我々本調査会としても云々という言葉があります。  
そのところで我々調査会としても、試験担当者が考えた偽陽性反応であろうというの、うなず  
けるという判断を我々本調査会としても agree するというので、このまま残してはどうかと思  
います。中江専門委員、いかがですか。

○中江専門委員 私はこの文章を読んでも、そうはとれないので、だから私は反対しますが、調査  
会として総意でそうなさるのであれば別に構いません。

○今井田座長 困りましたね。そのほかの意見はどうですか。塚本専門委員どうですか。確認した  
方がいいと言われたのですけれども。

○塚本専門委員 私は入れた方がいいと思います。中江専門委員の意見は根拠が確認できないので  
要れない方がいいということなのですね。

○中江専門委員 そうではなくて、今の今井田座長の御意見は、これは試験担当者の判断だからそ  
のままにしておいて、本調査会としてはその見解に agree するとおっしゃったのです。この文章の  
内容から私は agree できないので、そういう考え方をとるのに対して私として個人的には反対だが、  
調査会としてそうなさるのであれば、それを止めることはしないと断言しています。

○今井田座長 山添専門委員、お願いします。

○山添専門委員 結局一番高い用量だけでなぜ出ているのかというのは、ピロールが高い用量だか  
ら代謝されずにそのまま尿中に出てくるわけなのです。それまでの用量ではほかの形になっている  
ので陰性の反応なのです。だからこの状態ではピロールが尿中に直接出ているということの間接的  
な indication なのです。だからそういう意味を考えれば毒性に関係なければ切ってもいいかなと思  
ったけれども、そういう意味も含めて載せておくという価値は全くないことはないもので、何らかの  
形で記載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。ではここばかり長くやっていますので、今、山添専門委員の後押しもありましたので、このまま記載を残すことにさせていただこうかと思ひます。中江専門委員の意見も含めて、最後の 12 行目に「本調査会としても」とあるのですけれども、本調査会としても本試験における NOAEL を云々という表現に、先ほどの意見の本調査会としても agree したという趣旨を含めて、この表現でいこうかと思ひますが、よろしいでしょうか。多分病理学的にはあまり大きな問題ではなくて、書き方というか解釈の表現の仕方の問題だろうと思ひます。ではそのほかなければ、そのままこの部分は残させていただくということではいこうと思ひます。

ありがとうございます。そのほか御意見ございますか。

○角井課長補佐 済みません、事務局ですけれども、最後のところですが「本専門調査会としても」というところに何々に agree したということを入れるというお話だったのですが、それは何を入れるのでしょうか。

○今井田座長 入れた方がいいかもしれないのですけれども、本調査会としても本試験における NOAEL を云々としたということに特に追加しなくても、この文章はそれを示唆しているのではないかと思ひます。あえて入れなくても今までの報告者が述べてきたことを agree したととれると思うのですけれども、どうでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。ちょっと時間をとりましたが、そのほか反復投与毒性のところでは何か御意見ございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、結論から言ひますと NOAEL は雄で 0.3 mg/kg 体重/日、雌で 0.03 mg/kg 体重/日ということになるかと思ひます。

では次に進みます。発がん性、内分泌かく乱性、生殖発生毒性はこれも行われていない。

摂取量の推定のところに進みます。森田専門委員、お願いいたします。

○森田専門委員 これも JECFA の PCTT 法によって計算いたしました。今回の場合も欧州の場合には 1995 年のデータしかございませんで、米国は経時的に幾つか報告がありまして、それを見ますと RIFM のデータベース上は 1995 年がゼロとなっておりまして、1987 年もゼロ、1982 年が 0.2、1976 年が 0.2 と書いてありますが、JECFA ではもう少し細かい計算をやはりしておりまして、元データを見ますと、76 年、82 年が 0.4 ポンド、87 年は生産量の報告なしです。おそらくゼロと考えていいと思ひます。95 年が 0.2 ポンドという報告でございまして、実際問題として非常に少量しか生産されていないことは確認されました。そのような事情によりまして、今回は原則に沿ひまして、最も新しい 95 年のデータから計算いたしますと、米国が 0.01 µg、欧州が 0.1 µg となりまして、我が国での推定摂取量もおよそこの範囲になると推定されました。また、食品中に自然に含まれる量と香料としての年間使用量との比較でございまして、これは 1982 年のデータでコーヒーか

らの摂取量というものがほとんどを占めるのですけれども、以前もありましたように食品中のデータが 1982 年しかない。

ただ、今回は摂取量としてはかなり少なく 95 年を用いるのが妥当であろうと考えられ、年度が違っててもコーヒーの摂取量がそれほど莫大に変わっていないだろうと推測されることから、82 年のデータを 95 年、今回推定しました値の大きい方の 0.1  $\mu\text{g}$  で割りまして、年間使用量の約 20,000 倍自然から摂取しているということで、こういった数値を載せております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。摂取量の推定のところで何か御質問、御意見はございますか。よろしいでしょうか。0.01~0.1  $\mu\text{g}$  ということでございます。

それでは、次に進みます。安全マージンの算出です。これは先ほど議論いただきましたように、NOAEL は雄と雌で違いますが、低い方の雌の 0.03 mg/kg 体重/日を取りまして、今の推定摂取量 0.01~0.1  $\mu\text{g}$ /人/日を基に計算しますと 20,000~200,000 という値が得られるということです。

では、次に進みまして、構造クラスに基づく評価、代謝を含めまして伊藤専門委員、お願いいたします。

○伊藤専門委員 ピロール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 III に分類されることが分かります。各ステップでの判断は妥当であると考えます。

JECFA の資料には、本物質は酸化的代謝を受けて極性の高い代謝物となり、抱合体となって尿中に排泄されると記載されています。本物質による酵素誘導に関する報告としまして、ヒト由来の細胞を用いた *in vitro* 試験において NADPH-チトクローム c リダクターゼの活性を上昇させたこと、また、ラットでの反復投与によって肝臓におけるグルタチオン S-トランスフェラーゼの発現が上昇したことが報告されています。このラットでの GST の誘導につきまして、概要の方には 2 つの引用論文があるのですが、一方は学会要旨ですので評価書案ではそれは引用せず、参照 23 のみとしております。この参照 23 の延長線上にあると思われる同じ著者の論文が新たに見つかりまして、入手が間に合いませんでしたので abstract だけ手持ち参考資料として配付していただきましたけれども、この論文ではラットへのピロールの投与によって誘導された GST のサブユニットなどについて詳細な解析がなされているようです。内容を確認しまして必要と思われましたら代謝の先生、座長の先生、事務局の方と御相談した上で、引用文献に追加したいと思います。

また、本物質そのものではありませんが、ピロール環を有する化合物の代謝経路としましてヒト肝ミクロソームにおいてピロール環の  $\alpha$ -位が水酸化されることが報告されています。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。JECFA ではなぜかクラス I になっているのですけれども、構造クラスはⅢということでございます。このところ全体に関しまして頭金専門委員、何か追加コメントがございましたらお願いします。

○頭金専門委員 特にございません。

○今井田座長 ありがとうございます。追加文献ですけれども、伊藤専門委員の今の説明で追加文献として採用できるようであれば、追加していただくこととなります。この構造クラス、代謝のことに関しまして何か御意見はございますか。よろしいですか。山添専門委員、お願いします。

○山添専門委員 構造クラスがなぜ違うのかはよくわかりませんが、多分伊藤専門委員がおっしゃるようにⅢの方が合っていると思うのです。生体成分であれば I になってもいいのですけれども、そうではないと思います。ちょっと心配なので調べてみるとノネナールという脂肪酸のアルデヒドと primary amine がくっ付くと、ピロール誘導体ができるという論文はあることはあるのですが、ピロールそのものができるわけではないので、これは多分Ⅲのままだろうとは思っています。

あと、一番最後に「なお」と書いた 8 ページの 9 行目の部分は伊藤専門委員、要りますか。これはもとに書いてあったからそうなのですけれども、違う化合物ですね。だからこれはむしろ取った方がよいと思うのです。

○伊藤専門委員 削除して構わないのではないかと私も思います。

○今井田座長 わかりました。最後の 1 つの文章「なお」以下は削除ということでお願いします。ありがとうございます。石塚専門委員、どうぞ。

○石塚専門委員 済みません、確認なのですけれども、酵素誘導の記載はここでしたか。

○伊藤専門委員 以前にも酵素誘導をここに記載するべきかどうかということが何回か議論になっているかと思うのですが、結果的にそのものの代謝に関係する可能性もあるということで、いつも結局はここに記載していることが多かったと思います。以前ヘム鉄に結合するというところは他の場所に移動していただいたことがありましたけれども、代謝酵素の誘導に関しては結局構造クラスに基づく評価のところ記載することが多いように思うのですが、いかがでしょうか。

○石塚専門委員 分かりました。

○今井田座長 ありがとうございます。代謝に関係することもあってということですね。ほかの今までの評価書と合わせるという形でこのまま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。

それでは、次に進みます。JECFA における評価で先ほどから意見が出ていますけれども、JECFA は構造クラス I となっております。最後のところでなぜ JECFA が I にしたかについては不明であるという記載もございます。山添専門委員からも意見がありまして構造クラスⅢが妥当だろうとい



うこととございます。JECFA のことに関しては、梅村専門委員に御意見を伺いたいのですけれども、いかがでしょうか。

○梅村専門委員 去年の JECFA のときにもクラス分類を最初のドラフトから変えた例は何件かあったのですが、今回のものがそうならなかった理由はよく分からないのですが、私は専門でないで分からないので、もしこれが本当にⅢでありⅠが明らかに間違いであれば、見逃してしまったのだと思います。こういうことというのは JECFA に何か意見というか、そういうものを出す機会はないのでしょうか。このままずっと残っているというのは問題かなと思うのですが。

○今井田座長 どうですか。例えば厚労省を通してそういう意見があるということをお願いできるとか、事務的にどうですか。

○角井課長補佐 こうして欲しいと言いたいのですが、事実上、JECFA の事務局の担当は知っておりますし、このような議論があったという事実はその人にお伝えすることは担当ベースですが、できます。正式に調査会としてとかそういうことになるとうれしいので、そういう事実があったということだけ担当者にお伝えするというのであれば、対応可能かと思えます。

○今井田座長 ありがとうございます。その方がよろしいですね。

○三森専門委員 CCFAC に持っていくことはできないのですか。国から全部行っているわけですので、そこで JECFA の評価したものに対して物申すことはできるのではないのですか。CCFAC に厚生労働省から入ってもらって、そこから JECFA でクラス分類について再考して欲しいと言いたいことはできるのではないかと思います。CODEX まで持っていかなくて CCFAC でいいと思えるのですが。

○今井田座長 分かりました。この点は評価と直接関係ない点なので事務局と協議するというか、相談させていただくということでもいいですか。

○角井課長補佐 CCFAC の話ですと厚労省の話になります。担当はこれを見ていると思いますので、厚労省の方で適宜御判断いただくこともあるかもしれませんが、食安委の事務局としては CCFAC のことに関しては何か言える立場でないという状況でございます。

○今井田座長 わかりました。

○梅村専門委員 私の感覚では、間違いが指摘されれば、すぐにそれなりのコメントなり改訂なりをするシステムになっていると思いますので、その辺はできれば何らかの方法で、もし間違いであるということであれば指摘を出すべきだと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。よろしいですか。今、具体的なことを決めなければいけません。とりあえずそういう方向でしてもらおうということでもいいですね。わかりました。

今回の JECFA の評価でもちょっと違うのではないかということが出てきたわけですが、我々 JECFA のデータといいますか、JECFA の方でしかないようなデータ等も見ることがあるかと思うのですが、その点に関してはちょっと注意が必要だろうと思うのです。だからこれは事務局の方をお願いになるかと思うのですけれども、JECFA の評価というか、それを参照する場合においても十分に慎重に、注意深く見ていただきたいと思います。

ちょっと本筋からそれました。戻します。「9.」で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で、これは話しましたけれども、構造クラスⅢに分類されるということで、安全マージンが 20,000~200,000 ということで、90 日間反復投与毒性で適切な安全マージンとされている 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量が構造クラスⅢの摂取許容量 90 µg/人/日を下回るという評価になっております。

最後まで来ましたが、全般を通してでも結構ですが、ピロールに関しまして追加のコメント、御意見等はございますか。よろしいでしょうか。では、本物質に関しての添加物専門調査会としての結果を取りまとめたいと思いますが、よろしいですか。

添加物（香料）「ピロール」について審議を行った結果、この添加物（香料）「ピロール」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）

○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、先ほどの「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。細かい文章、文言等は座長に一任していただければと思います。ありがとうございます。

それでは、事務局の方から今後の進め方について説明をお願いいたします。

○角井課長補佐 どうもありがとうございました。修正の御指示、相談いただくべきところがあるかと思いますが、その辺は担当の関係の先生方と御相談させていただいた上で修正案を御用意させていただきまして、先生方皆様に御相談をさせていただいて、御確認いただいたものにつきましては食品安全委員会に報告をさせていただきまして、了とされれば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相談させていただきたいと存じます。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、議事（3）ですけれども、「その他」でござい

ます。「その他」のところでも事務局から何かありますか。

○角井課長補佐 1点報告事項がございます。平成22年11月18日から12月17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ピラジンにつきましては、平成23年1月6日開催の第361回食品安全委員会に報告し、同日付けで食品健康影響評価を厚生労働省に通知したところでございます。

報告は以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、全般を通して結構でございますけれども、何か御意見、コメント等がございましたらお願いいたします。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予定について何かありましたらお願いします。

○角井課長補佐 次回会合につきましては2月22日火曜日の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、よろしくをお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、以上をもちまして第92回「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。