

食品安全委員会

動物用医薬品専門調査会

第 34 回 会合 議事録

1 . 日時 平成 17 年 9 月 26 日 (月) 13:30 ~ 15:12

2 . 場所 委員会室

3 . 議事

(1) 動物用医薬品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)

三森座長、青木専門委員、明石専門委員、江馬専門委員、大野専門委員

鈴木専門委員、寺本専門委員、長尾専門委員、中村専門委員、林専門委員

(委員)

寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、見上委員

(事務局)

齋藤事務局長、一色事務局次長、福田評価調整官、

國枝評価課長、増田評価課長補佐、平野係長

5 . 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 17 年 9 月 22 日現在)

資料 2 マラカイトグリーン及びロイコマラカイトグリーンの食品健康影響評価
について (案)

資料 3 経緯等

6 . 議事内容

三森座長 ただいまから、第 34 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、井上専門委員、菅野専門委員、嶋田専門委員、津田専門委員、藤田専門委員の 5 名が御欠席でございまして、10 名の専門委員が御出席でございます。

林専門委員と江馬専門委員は少し遅れるというように伺っております。

また、本日は「食品安全委員会」から寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、見上委員に御出席いただいております。

では、議事に入りたいと思います。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第 34 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配布されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議事に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

増田評価課長補佐 では御説明いたします。本日の議事でございますが「動物用医薬品に係る食品健康影響評価について」1 点でございます。

次に資料の確認をさせていただきます。

まず、本日の議事次第、委員名簿、座席表それぞれ 1 枚ずつになっております。資料につきましては、1 ~ 3 がございます。厚生労働省から提出されましたフルセットの資料につきましては、お席の後ろに配置させていただきましたので、適宜御利用いただければと思います。

資料 1 でございますが「意見聴取要請（平成 17 年 9 月 22 日現在）」でございます。これは、農林水産大臣及び厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに意見を求められたもののうち、当専門調査会で審議することが適当とされた案件の一覧でございます。

次が資料 2 でございますが「マラカイトグリーン及びロイコマラカイトグリーンの食品健康影響評価について（案）」でございます。あらかじめ配布させていただきましたものから御指摘をいただきまして、赤字で加筆修正を加えております。

次が資料 3 でございますが、厚生労働省から提出された意見聴取の概要となっております。

また、参考資料の冊子を各コーナーに用意させていただきましたので、適宜御利用いただければと思います。

資料については以上でございます。資料の不足等ありますでしょうか。

資料の確認については以上でございます。

三森座長 それでは、議題 1 に入らせていただきます。

「動物用医薬品に係る食品健康影響評価について」です。まず、事務局から説明をお願いいたします。

増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。

まず、厚生労働省から食品健康影響評価の依頼のありました概要について、若干説明させていただきます。

まずは、資料3を見ていただきたいのですが、資料3は、まず表が「食品健康影響評価について」という、厚生労働省から食品安全委員会委員長あてに来た文書が1枚目になっておりました、2枚目に「『マラカイトグリーン及びロイコマラカイトグリーン』の食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について（9月13日付けで食品健康影響評価を依頼した事項）」ということで、諮問についての説明が書いてあります。

ここにまず第1に「経緯」というものが示されておりまして「マラカイトグリーン（MG）及びその代謝物であるロイコマラカイトグリーン（LMG）については、諸外国において魚介類からの検出が報告されている。また、我が国においても、輸入時の検査において魚介類からMGが検出されことに伴い」ということで、これは本年の8月に魚介類から検出されたというような事例が実際にありました。「現在、食品衛生法第26条第3項に基づく検査命令により検査強化が実施されている」という状況にあるということです。こういったことで、代謝物であるロイコマラカイトグリーンも含めて、マラカイトグリーンの食品衛生法に基づく残留基準値の設定の検討を厚労省としては開始したいということで、今回、評価依頼が来たということでございます。

マラカイトグリーンとロイコマラカイトグリーンについては2番目に書いてあるのですが、マラカイトグリーンについては、繊維の染色や観賞魚用の水カビ病の治療剤に使用されております。これは、抗菌性物質たる緑色の合成色素でございます、諸外国においては、養殖水産動物への使用が禁止されているというような状況になっております。

我が国におきまして、マラカイトグリーンが養殖水産動物へ使用するということは、薬事法により禁止されておりまして、更に食品衛生法におきまして、化学的合成品たる抗菌性物質は、含有してはならないというような規定になっているところでございます。

一方、ロイコマラカイトグリーンについては、マラカイトグリーンの代謝物なのですが、現在のところ、上記規定に該当しないということで、特段の規制は行われていないということでございます。

この2、3の辺りですが、これは厚労省から追加説明という資料がその後ろに付

いておりますが、これで簡単に御説明したいのですが、現状、マラカイトグリーンにつきましては、食品・添加物等の規格基準の第1のAの2におきまして「魚介類は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない」というような基準の中で管理されております。

具体的に言いますと、資料3の一番後ろに実際の条文を入れさせていただいておるわけなのですが、これは「食品、添加物等の規格基準」の厚生省告示の抜粋でございます。「第1 食品」とありまして「A 食品一般の成分規格」というのがございます。ここの2番目に「食肉、食鳥卵及び魚介類は、化学的合成品（化学的手段による元素又は化合物に分解反応以外の化学的反応を起こさせて得られた物質をいう。以下同じ）たる抗菌性物質を含有してはならない」ということで、この中で現在、マラカイトグリーンは管理されている。

ただ、これにつきましては、一般的な基準ということで、試験法につきましては、課長通達で対応しているというような状況でございます。

マラカイトグリーンにつきましては、例えば評価を受けました後、今度は第1のAの6番にありますところにマラカイトグリーンが規定されることとなります。そうしますと「表の第1欄に掲げる農薬等」の成分であってというのがありますが、これがマラカイトグリーンならマラカイトグリーンというものが指定されて、残留基準値があるのであれば残留基準値、「不検出」ということであれば「不検出」というような基準が定められる。そういう中で、また最後の線を引いたところに「食品については、次の（3）から（10）までに規定する試験法によって試験した場合に、その農薬等の成分である物質が検出されるものであってはならない」ということで、この告示の中で試験方法も設定されるということで、今までのマラカイトグリーンの管理よりもしっかりとした管理ができるようになるというようなことでございます。

一方、ロイコマラカイトグリーンの方ですが、現在、法律上の規制はないというような状況なのですが、ここで評価した後、これも第1のAの6の成分規格、この中で管理することができるという状況になって、マラカイトグリーンとロイコマラカイトグリーンがここで管理できるようになるというようなことでございます。

簡単に御説明したわけなのですが、こういったことを踏まえて資料2を見ていただきたいのですが、資料2の初めの項に、今、言ったような内容も含めて、その経緯をまとめさせていただいております。

「1. はじめに」のところを簡単に御説明させていただきますと、マラカイトグリーンでございますが、水産業において水カビ病の治療薬等として広く使用されていた。発がん

性が疑われるというようなことが指摘され、特に近年、食用動物への使用が制限されてきている。J E C F A、I A R Cといった国際機関による評価はなされていないが、欧州等の諸外国において養殖水産動物への使用は禁止されている。

2段落目でございますが、日本におきましては、マラカイトグリーンはすべての食用水産用動物に対しての使用が禁止されている。食品衛生法上の規制として、合成抗菌剤を含有してはならないというふうにされていることから、マラカイトグリーンが検出された食品は、流通、販売させないように現在のところ管理されております。しかしながら、毒性に関する詳細な評価は現在されていないということで、マラカイトグリーンについての個別基準が設定されていないというような状況にあります。

次にロイコマラカイトグリーンについて記載しております。

ロイコマラカイトグリーンにつきましては、マラカイトグリーンの主要な代謝物でございます。マラカイトグリーンが生体内で還元されて生じるとされております。この物質に抗菌活性はほとんどないとされておりますが、例えば0.8 ppmのマラカイトグリーン溶液で1時間処理したナマズにおいて見ますと、血漿中のマラカイトグリーンというのは、1日、2日以内に検出限界以下になってしまうのですが、ロイコマラカイトグリーンについては、4週間まで検出され、筋肉中ではマラカイトグリーンは2週間、ロイコマラカイトグリーンは6週間まで残留が認められたという報告があります。

また、ニジマス筋肉中のマラカイトグリーンの半減期についての報告もございまして、それが半減期1.5日であるのに対しまして、マス筋肉中のロイコマラカイトグリーンの半減期につきましては、10日～40日という報告がある。マラカイトグリーンが使用された魚類組織中におきましては、ロイコマラカイトグリーンが残留する可能性がある。ロイコマラカイトグリーンにつきましても、毒性に関する詳細な評価が行われておりませんので、現在のところ残留基準は設定されていないというような状況になっております。

こういったことを踏まえまして、今回、厚生労働省においてマラカイトグリーン、ロイコマラカイトグリーンの食品衛生法に基づきます個別規格基準の設定の検討を開始するに当たりにまして、食品安全基本法に基づき「食品安全委員会」に食品健康影響評価が依頼されたということでございます。

残留基準値を設定するための評価要請というふうに、今回なっているのですが、基本的には現時点で入手された情報から、これらのものにつきましてA D Iの設定が可能なのかということを中心に御議論していただければよろしいかと思っております。

ここまでについてはいかがでしょうか。

三森座長 事務局から御説明がありましたように、この薬剤は国内では食用動物に対する使用は認められておらず、欧州や米国を始めとして多くの国でも同様でございますが、なお検出される事例があるということでございます。

マラカイトグリーンについては、合成抗菌剤の観点から規制がかけられているわけですが、物質そのものについての毒性評価はこれまで実施されていないということです。また、ロイコマラカイトグリーンについても、規制対象にはなっていないことから、これらについて評価が依頼されたということでございますが、今までのところで、御質問などありましたらお願いしたいと思っております。いかがでしょうか。

本調査会としては、A D I 設定が可能かどうかというところの議論になるかと思っております。ないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いいたします。

増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。

まず2ページを御覧ください。現時点におきましては、体系的な毒性試験は実施されておりませんが、2年間の発がん性試験とそのパイロット試験としての28日の亜急性毒性試験が、いずれも米国のNTPから公表されておまして、また遺伝毒性についての種々の論文が公表されているというような状況でございます。

まず、薬物の概要と亜急性試験のところまで簡単に御説明したいと思っております。

薬物の概要ですが、物質名はマラカイトグリーン、代謝物であるロイコマラカイトグリーンという形で、構造式はこういう形になっております。

マラカイトグリーンとロイコマラカイトグリーンの安全性につきましては、今、申し上げましたとおり、NTPの試験が公表されているというような状況になっております。そこで、まず亜急性毒性試験について御説明いたしたいと思っております。

まず、マラカイトグリーンについてですが、これは雌雄のラットとマウスにおきまして、塩化マラカイトグリーンを混餌するというので、28日間の亜急性毒性試験がやられております。これについては、アメリカNTPから報告されております。

この中の毒性所見としましては、ヘマトクリット値の低値。これは雄マウスの300 ppm以上の投与群、雌マウスの600 ppm以上の投与群、雌ラットの1200 ppmの投与群で見られております。それから、ヘモグロビンの低値ということで、マウスの300 ppm以上の投与群の雌雄、ラットの1200 ppm投与群の雌雄で見られております。それから、赤血球数の低値ということで、これは雌マウスの100 ppm以上投与群と雄マウスの300 ppm以上投与群、雌ラットの1200 ppm投与群で認められております。

また、ラットにおきまして、雌の300 ppm以上の群で肝臓の相対及び絶対重量の増加、6

00 ppm 以上の雄で相対重量の増加、血液生化学的検査で雌の 600 ppm 以上投与群で γ -glutamyltransferase 活性の増加、病理組織学的検査におきましては、1200 ppm 投与群の雌雄で肝細胞空胞化が認められております。ラットの肝毒性といったものがこれらの試験から示唆されております。

マウス、ラットとも雌で影響が強い傾向が認められたということでございます。

ロイコマラカイトグリーンにつきましては、雄ラットと雌マウスでロイコマラカイトグリーンの混餌投与による 28 日間による亜急性毒性試験がやられております。これも N T P により報告されております。

毒性所見ですが、ラットにつきましては 1160 ppm 投与群でヘマトクリット、ヘモグロビン量、赤血球数の低値等の貧血傾向が認められております。

ラットのすべての投与群で肝臓の相対重量の増加が認められておまして、1160 ppm 投与群におきましては、絶対重量についても増加していたということです。マウスにおきましては、1160 ppm 投与群の雌で相対重量の増加が認められております。

ラットの 1160 ppm 投与群におきましては、 γ -glutamyltransferase 活性の増加、病理組織学的検査におきまして、580 ppm 以上投与群に肝細胞空胞化が認められまして、マラカイトグリーンと同様にラットにおける肝毒性というのが示唆されております。

また、マウスの 1160 ppm 投与群におきましては、膀胱におきまして移行上皮細胞のアポトーシスが認められております。

これらの知見から、げっ歯類におきましては、マラカイトグリーンよりもロイコマラカイトグリーンがより強い毒性を示すということが示されておるところでございます。

一応、亜急性毒性につきましては以上で、28 日の亜急性毒性試験からマウス、ラットともに、雌でより強い影響が見られ、マラカイトグリーンよりもロイコマラカイトグリーンが強い毒性を示したというようなことになっております。

ここまですべてはいかがでしょうか。

三森座長 亜急性毒性試験についてですが、ここまでのところでコメント、御質問などがありましたらお願いしたいと思います。

よろしいでしょうか。

では、引き続き資料の説明をお願いいたします。

増田評価課長補佐 次に発がん性試験の概要についてです。

米国の N T P により実施された試験でございますが、2005 年に結果の詳細が公表されたということでございます。

マラカイトグリーンにつきましては、B6C3F1 マウス、F344 ラットについて雌のみ。それから、ロイコマラカイトグリーンにつきましては、B6C3F1 マウスの雌、F344 ラットの雌雄について2年間の混餌投与試験が実施されているということでございます。

まず、3ページの続きから御覧いただきたいのですが「マウスを用いた2年間の発がん性試験」の「マラカイトグリーン」について御説明いたします。これにつきましては、B6C3F1 マウスで行われております。

結果ですが、生存率、一般的な臨床症状観察、平均体重、摂餌量といったものに有意な変化は認められなかったとされております。

臓器重量につきましては、右腎臓で絶対重量の減少が225 ppm以上投与群、相対重量の減少が100、225 ppm投与群で認められております。左腎臓におきましては、絶対重量の減少が450 ppm投与群、相対重量の減少が225 ppm投与群で認められております。

剖検及び病理組織学的検査におきましては、すべての投与群で膀胱の移行上皮細胞に細胞質内封入体の増加が見られておりまして、その頻度につきましては高用量で高かったとされております。47分の7、46分の15、45分の34、48分の39と高用量で高くなっております。

そのほか、マラカイトグリーンの投与におきましては、特にがん、前がん病変の発生に影響を与えていなかったとされております。

一方、ロイコマラカイトグリーンでございますが、B6C3F1 雌マウスで行われております。これにつきましては、生存率、一般的な臨床症状観察、平均体重、摂餌量につきましては、有意な変化は認められておりません。

次の4ページの表に結果が出ておるわけですが、剖検と病理組織学的検査におきまして、すべての投与群で膀胱の移行上皮細胞に細胞内封入体の増加が見られ、その頻度は高用量で高かったとされております。

がん、前がん病変につきましては、肝細胞腺腫が対照群を含めた全群で、肝細胞がんが204 ppm以上の投与群で認められております。腺腫の発生頻度につきましては、対照群との比較では統計学的に有意ではありませんでしたが、91及び408 ppmの投与群におきましては、背景対照における発生頻度を上回っていたということでございます。

背景対照ですが、これは4.6%で、範囲が0～11%ということでございます。

腺腫とがん腫の合計発生数につきましては、投与量とともに増加する傾向が認められまして、408 ppmにつきましては、対照群と比較して顕著に増加しております。また、その増加というのは、背景対照群を上回っていたということでございます。

次に「ラットを用いた2年間の発がん性試験」に移ります。

まずはマラカイトグリーンの方でございますが、これはF344/N雌ラットで行われております。

生存率、摂餌量、一般的な臨床症状観察において異常は認められていません。

体重変化におきましては、300 ppm以上の投与群で対照群を下回る傾向にあったということでございます。

臓器重量につきましては、600 ppm投与群で相対肝臓重量の増加が見られております。

剖検、病理組織学的検査につきましては、表にも結果が記されているわけですが、まず甲状腺濾胞上皮からなる嚢胞形成がすべての投与群で、過形成が300 ppm以上の投与群で認められたということです。肝臓において対照群を含めてすべての投与群に好酸性細胞巣が認められまして、600 ppmの投与群におきましては有意に増加していたということでございます。

この表の「Nonneoplastic effect」の「Liver eosinophilic focus」のところの太字で書かれた部分が有意に増加しているという部分でございます。

甲状腺のがん及び前がん病変につきましては、濾胞上皮細胞の腺腫及び腺がんが300 ppm以上の投与群で認められています。腺腫及び腺がんを合計した場合の発生頻度につきましては、背景対照群を上回っていたということでございます。背景対照群ですが、これは1.4%、範囲が0～3%ということでございます。

肝細胞腺腫が対照群を含めてすべての群で認められておりまして、発生頻度につきましては、いずれも背景対照群を上回っていたということでございます。これの背景対照群ですが、0.2%ということで、0～0.6%の範囲ということでございます。

乳腺がんが対照群を含めてすべての群で認められておりまして、600 ppm投与群におきましては、対照群と比較して有意ではありませんでしたが、背景対照群を上回る発生頻度で認められたということでございます。背景対照群が0.7%で、範囲が0～4%ということでございます。

次、5ページになりますが、ロイコマラカイトグリーンについてですが、これはF344/Nラットで行われております。これは雌雄のラットで行われております。

一般的な臨床症状観察では異常は認められなかった。

体重変化におきましては、272 ppm以上の投与群の雌、543 ppm投与群の雄で試験期間を通じて低値を示しております。

摂餌量につきましては、543 ppm投与群の雌雄で対照群と比較して断続的に減少してい

たということでございます。

臓器重量につきましては、272 ppm 以上投与群の雄で、肝臓の相対及び絶対重量、雌で相対重量の増加が認められたとされております。543 ppm 投与群の雌雄におきましては、甲状腺の相対重量の増加も認められております。

次に剖検、病理組織学的検査の結果ですが、これは下の表から5ページ、6ページにかけてその結果については表で示されております。

まず、甲状腺濾胞上皮由来の嚢胞形成が雄の543 ppm 投与群と雌の91及び543 ppm 投与群で、過形成が雄の対照群を含めたすべての投与群と雌の対照群と543 ppm 投与群で認められております。肝臓におきましては、対照群を含めてすべての投与群に好酸性細胞巢、嚢胞性変性、空胞性変性が認められております。

このうち、好酸性細胞巢につきましては、雌雄ともすべての投与群で、嚢胞性変性につきましては、雄のすべての投与群で、空胞性変性につきましては、雄の91 ppm 投与群、雌の272 ppm 以上投与群で統計学的な有意がありました。これにつきましては、5ページの表、6ページの表につきまして太字で示されております。

甲状腺のがん及び前がん病変につきましては、濾胞上皮細胞の腺腫と腺がんの合計がすべての投与群で認められております。543 ppm 投与群の雄と272 ppm 投与群の雌につきましては、腺腫及び腺がんの合計がすべての投与群で認められております。543 ppm 投与群の雄と272 ppm 投与群の雌につきましては、腺腫及び腺がんを合計した場合の発生頻度は背景対照群を上回っていたということでございます。

背景対照群でございますが、雄は0.4%、範囲0～2%、雌は1.4%、範囲0～3%でございました。

肝細胞腺腫につきましては、雌の対照群、91及び543 ppm 投与群で認められておまして、対照におけるものを含め、発生頻度はいずれも背景対照群を上回っておりました。雌につきましては、背景対照群は0.2%で0～1%の範囲ということでございます。

雌におきましては、乳腺腺腫と乳腺がんがすべての群で認められておまして、543 ppm 投与群におきましては、対照群と比較しまして、有意ではございませんが、背景対照群、1.7%で0～6%の範囲でございますが、これを上回る頻度で見られております。雄におきまして、精巢の両側性の間質性細胞腺腫が対照群を含めたすべての投与群で認められておまして、543 ppm 投与群におきましては、対照群と比較して有意であったということで、6ページの上の方の表の太字で示されている部分がそれに当たります。

一方、単核球性白血病につきましては、対照群を含め、すべての群で認められておりま

すが、雌雄ともに発生頻度は投与群で減少しているというような状況でございます。脳下垂体腺腫の発生頻度につきましても、雄では投与群で減少しておりますが、雌ではこのような減少は認められなかったとされております。

以上が発がん性についての記述でございます。

現時点で発がん性の評価に利用可能で、質的に適切な情報といえますのは、このNTPの試験のみでございました。この内容につきましては、菅野先生と津田先生からもいただきましたコメントを反映させております。

結論につきましては、後ほど10ページの方で検討いただければというふうに思いますが、両先生からはマラカイトグリーンの雌ラットの肝細胞腺腫、乳腺がん、ロイコマラカイトグリーンでの雄ラットの甲状腺濾胞腺腫、がん腫、雌ラットの肝細胞腺腫、雌マウスの肝細胞腺腫、がん腫につきましては、この試験結果のみからは無視し得ないのではないかとというような御意見をいただいております。

ここまでのところについてはいかがでございましょうか。

三森座長 事務局から説明していただいたように、マウスとラットの発がん性試験、米国のNTPの2005年に報告されているデータがあるということです。発がん性担当の両先生からのご意見は、この試験単独で見ると限りにおいては、マラカイトグリーンの雌ラットの肝細胞腺腫、乳腺がん、ロイコマラカイトグリーンの雄ラットの甲状腺腫瘍、雌ラットの肝細胞腺腫、雌マウスの肝細胞腺腫・がんについては無視し得ないのではないかとということでございますが、この発がん性のところにつきましてコメントや御意見がありましたらお願いいたします。

長尾専門委員 背景対照群と比べて上回ったという表現のところは、すべて有意差検定ではネガティブと解釈してよろしいのですね。

増田評価課長補佐 NTPの報告書の中でいいますと、有意差検定で有意差があったというものは、表の中の太字で書いた部分というふうにされております。

三森座長 ほかにございますか。

私の方からコメントがあります。4ページでしょうか。表のところは英文になってますね。「Nonneoplastic effect」あるいは「Urinary bladder」となっていますが、これは日本語に直された方がよいと思います。

増田評価課長補佐 わかりました。記述の方も日本語なので、それに合わせて日本語にさせていただきます。

三森座長 それと、4ページの下の方です。事務局でお調べいただきたいのですが、下

から6行目「Thyroid gland follicular cell adenoma or carcinoma」と書いてありますね。そのところの数値ですが、0、0、2、1となっていますが、私が調べさせていただいたら、0、0、3、2になっています。そこをチェックしていただけますか。

増田評価課長補佐 済みません。これはおっしゃるとおり3、2ということで、直しておきます。

三森座長 あと、6ページの上の表の4行目「Testes interstitial cell carcinoma (bilateral)」となっていますが、これは「adenoma」ですね。間細胞腺腫の方だと思いますので、これは修正された方がよいと思います。

よろしいでしょうか。

以上のように、この表の太字になっているところが、統計学的に有意に増加しているということでございます。したがって、ほかのものについては、背景データをやや上回ったというぐらいの増加だというように御理解いただきたいと思います。津田先生、菅野先生、両先生ともに背景データを少し上回っている、統計学的に有意ではないが、このデータを見る限り否定はできないという御意見でございました。

よろしいでしょうか。

それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

増田評価課長補佐 では、6ページ下の方からでございますが、遺伝毒性についてです。

マラカイトグリーン、ロイコマラカイトグリーンそれぞれにつきまして種々の論文が報告されております。入手しました論文の試験の内容、報告結果を6ページからマラカイトグリーン、ロイコマラカイトグリーンの順で、in vitro、in vivoに分けて、これが9ページまでにかけて表にしております。

マラカイトグリーンにつきましては「in vitro」で「Ames試験」「前進突然変異試験」「Comet試験」の論文がありまして、Amesの1試験とComet試験で陽性の報告があります。

「in vivo」におきましては「小核試験」「前進突然変異試験 (HPRT)」「突然変異試験 (マウス肝臓 cII 遺伝子突然変異試験)」の論文がありまして、ともに陰性の報告でございますが、DNA付加体形成を見た「³²Pポストラベル試験」で肝臓のDNAについて付加体の増加が認められたとする論文報告がございます。

ロイコマラカイトグリーンにつきましては「in vitro」におきまして「Ames試験」「前進突然変異試験」「Comet試験」の論文があり、すべて陰性と報告されております。

「in vivo」におきましては「小核試験」「前進突然変異試験 (HPRT)」「突然変異試験

(肝臓 lacI 遺伝子突然変異試験)」「突然変異試験(肝臓 cII 遺伝子突然変異試験)」、DNA 付加体形成を見た「32P ポストラベル試験」の論文がございまして、マウス小核の1試験で陽性、マウス「肝臓 cII 遺伝子突然変異試験」で陽性、「32P ポストラベル試験」で、ラット肝臓 DNA についての付加体の増加が認められたとする論文報告がございました。

一方、その他の試験におきましては陰性ということになっております。

英国の COM におきましては、遺伝毒性ありとみなすのが賢明という判断をしておりますが、結果はこのような陽性だったり陰性だったりということで錯綜しておりますので、調査会としてどのように判断するかについて御検討をいただければというふうに思っております。

以上でございます。

三森座長 このマラカイトグリーンとロイコマラカイトグリーンですが、遺伝毒性試験で、in vitro の「Ames 試験」「前進突然変異試験」、in vivo の「小核試験」「前進突然変異試験」といったもののほかに、今回、肝臓の cII 遺伝子の突然変異試験や DNA 付加体形成を見ます 32P のポストラベリング試験も実施されています。明確な陽性所見が得られているものが少なく、かなり錯綜した結果となっているわけですが、調査会としてどのように判断するか大きなポイントになると思います。

御意見、御質問をお願いしたいと思いますが、林先生、コメントいただけますでしょうか。

林専門委員 遺伝毒性試験につきましては、ここに書いてあるように、非常の多くの試験が実施されており、全体で見れば陰性の結果が多いような印象ですが、幾つか陽性の結果が報告されています。

1つ、マラカイトグリーンの方の Ames 試験で TA98、+S9 で陽性という報告が1つあるのですが、そのほかの試験では陰性という結果になっています。陰性結果を報告している論文の1つ Fessard の論文だったと思うのですが、自分たちがやった場合には、10 µg/plate 以上の用量で試験することができなかった、と書いてあります。この陽性結果というのは、かなり高い用量、30 µg/mL 以上のところで陽性結果が認められているわけですが、それはバックグラウンドの lawn がバクテリアのキリングでほとんど透明になってしまったために、小さなコロニーを見間違ったのではないかというような考察もしております。

したがって、確実な結果を得ようとするれば、再試験等が必要になるようなものでは

ないかというふうに思います。

C o m e t 試験につきましては、陽性の結果だと思えます。

マラカイトグリーンの方の *in vivo* の試験もいろいろ行われてはいるのですが、ほとんどが陰性ということになっております。

ただし、多くの試験が混餌投与での試験でして、遺伝毒性試験で見られるように、非常に高用量まで試験したというものではないというようなことも考え合わせると、試験条件下ではこれはすべて陰性だったのですが、用量の面でどうだったのかというところに少し疑問は残ります。

ポストラベルの方は、陽性という判断でよいかと思えます。

一方、ロイコマラカイトグリーンの方なのですが、この方は *in vitro* ですべて陰性でして、陽性の結果というのは *in vivo* の方の試験で認められております。

この小核試験の2つ目の「マウス末梢血」を使った小核試験というもののなのですが、これの陽性というのも非常に微妙な陽性でして、28日間の混餌投与という、これまで一般的に行われている小核試験とは少し違ったプロトコルでの試験で行われており、低い方の2用量で、少し小核を持つ幼若な赤血球の出現頻度が上がっていたというもので、用量相関性という意味からは、少し問題があります。

なお、そのほかにもやはり小核試験は行われているのですが、すべて陰性であったというようにも考え合わせると、この陽性結果がどれだけ生物学的な *relevance* を持つのかという検討は必要かと思えます。

もう一つ、重要な陽性だと思っていたのは、9ページの表の上から3行目なのですが「Big Blue」のマウスとラットを用いた肝臓での *c//* 遺伝子に対する突然変異なのですが、これはマウスで陽性の結果が得られたというように報告されております。これだけだとそうかかもしれないということなのですが、その上の部分を見ていただきますと、³²Pのポストラベル試験では、今度は逆にラットの方で付加体の形成が認められたが、マウスでは付加体形成が認められなかったという報告になっており、統一的に説明することがなかなか難しいというような状況だと思えます。

したがって、この遺伝毒性に確実に決着をつけるためには、いろんな著者たちも言っているように、このままでは不足で、もう少しきちんとした試験が必要だろうというように思います。私の個人的な評価とすれば、白に近い灰色というようなところで、真っ白ではない。やはり、マラカイトグリーンもしくはロイコマラカイトグリーンの遺伝毒性を完全に否定し切れるようなものではないというように考えております。 その辺のところ

につきましては、長尾先生の方からも是非コメントをいただきたいと思います。

三森座長 ありがとうございます。

長尾先生、いかがでしょうか。

長尾専門委員 林先生とちょっと違う意見のところだけを申し上げますと、T A 98 では + S 9 でマラカイトグリーンのアメステストで陽性と出ていまして、データを見ますと、コロニーのマキシマムが70個か80個ぐらいで非常にわずか。しかも、doseによってどんどん上がって。だから、toxicityで一応説明できるのではないかということを行っている人がいると紹介されましたが、私はこれがtoxicityでは説明できないカーブだと。ぼんと上がってそれが減るのであったらわかるのですが、キリングでぼんと死んだ残りを見ているわけだから、それがだんだんにdoseが上がっていくということは考えられないので、私は違うと思うのです。

それで、一応予備実験でN T PとかFessardは10 μg以上ではtoxicityが出てできないという予備実験があるから、一応10 μgまででネガティブというデータがN T PとFessardのところから出ているなというのが私の解釈です。

Cometassayはtoxicityがほとんどない。70~80%サバイバルがあるところで、マラカイトグリーンはポジティブに出ているので、これは一応ポジティブと読めるのではないかと思います。

混餌doseの件ですが、7ページのin vivo試験で下の方のテーブルの「マウス骨髄」「ラット骨髄」で、一応データがあるのですが、おそらくマウスでは37.5 mg/kg、ラットでは8.7がきつとtrailableなmaximum doseだったのではないかと。ちょっとそこまでチェックしていないのですが。そうしますと、これらの混餌のdoseでdaily intakeは、むしろ餌の方が高いので、投与方法が違うので作用の仕方は違って来るかもしれませんが、doseがそんなに不十分だとは思えないのです。

ということで、結論は、in vivoにおいてマウスにLMGでcII突然変異が見られたと、in vivoではそれが遺伝毒性で、それを裏付けるものとしてポストラベルがありますが、そのポストラベルでは遺伝毒性をうまく説明できない。合うところはこのマウスで肝発がんのときにcII遺伝子の、弱いのが、確かにこれは変異原性があると言ってもよいデータが出ているという、一致するところはそこだけです。それで、付加体ではそれはうまく説明できないのです。マラカイトグリーンの方が付加体は多いのですが、発がん性はないとか遺伝毒性は出ないとか、そういう矛盾がある。

三森座長 そうしますと、6ページのアメス試験のT A 98のところですか。これにつ

いては「結果」のところ「陽性」となっていますが、長尾先生、これはいかがですか。

長尾専門委員 わかりません。そういう結果を出した人がいて、だけど、その人はもう一度確認していますが、ほかの人がやるとかサンプル、コンタミがあったのか何なのかわかりません。

三森座長 そうすると、この報告書の記載どおり書かざるを得ないということになりますか。

長尾専門委員 ええ。私は1例ポジティブという報告もあるが、ということじゃないのでしょうか。

三森座長 わかりました。

長尾先生は9ページの肝臓のcII遺伝子の突然変異、特にマウスで陽性であるということです。この結果と発がん性試験のマウスでのデータが一致しているというので、遺伝毒性を疑うよりはもう少し強く強調してもよろしいのではないかというご意見です。

長尾専門委員 私は遺伝毒性が検出できたとしてもよいと思います。これを検出としない。一応、検出されて、それが本当かまではわかりません。

三森座長 わかりました。

それでは、最後の健康影響評価のところのまとめの文書に関わってきますので、そのところで御意見をいただくということでもよろしいでしょうか。

林先生、これについていかがでしょうか。

林専門委員 最初のマラカイトグリーンのT A 98に関しましては、これはもうデータがあるので「陽性」とこのテーブルには書いておくより仕方ないと思います。

もし強いて書かなければ、ほかの人たちの陰性データがあって、陽性となったほど高い用量まで試験できなかったというようなことも注釈する程度かと思います。

あと、トランスジェニックのcIIに関しましては、これもここにあるように「陽性」と書かざるを得ないのですが、先ほど、私も言いましたし、長尾先生もおっしゃったように、DNAの付加体の方ではそれをサポートするデータが得られていないということ。あと、そのほかの突然変異の試験「HGPRT」、別のエンドポイントを用いた遺伝子突然変異の試験では陰性であったというようなことを考え合わせると、陽性というコールはよいとは思いますが、あったとしても弱いものではないかというふうに考えております。

三森座長 わかりました。

長尾専門委員 H G P R Tは、細胞は。

林専門委員 肝細胞ではありません。

長尾専門委員 そうですね。

三森座長 ほかにございますか。

なければ、引き続き資料の説明をお願いいたします。

増田評価課長補佐 それでは、10 ページを御覧ください。ここがまとめの部分になります。

まず、発がん性の部分でございますが、発がん性につきましては、米国 N T P の実施した 2 年間の発がん性試験がございまして、マラカイトグリーンにつきましては、雌の B6C3F1 マウスの 450 ppm までのマラカイトグリーンの経口投与において発がん性が認められていない。雌の F344 ラットにおきましては、甲状腺濾胞細胞腺腫及び腺がんを合計した場合の発生頻度、肝細胞腺腫、乳腺がんの発生頻度のわずかな上昇が認められたということから、発がん性については明確でない証拠がある。これを「equivocal evidence of carcinogenic activity」としております。

ロイコマラカイトグリーンにつきましては、雌 B6C3F1 マウスにおいて肝細胞腺腫、腺腫とがん腫の合計発生頻度の上昇が認められたことから、発がん性を示すある程度の証拠がある。これは「some evidence of carcinogenic activity」とされております。雄 F344 ラットにつきましては、甲状腺濾胞上皮細胞の腺腫及び腺がんを合計した場合の発生頻度、精巢の両側性の間質性細胞腺腫の発生頻度のわずかな上昇が認められたことから、発がん性については、明確でない証拠があるとされております。

雌 F344 ラットにおきましては、濾胞上皮細胞の腺腫及び腺がんを合計した場合の発生頻度、肝細胞腺腫の発生頻度のわずかな上昇が認められたことから、発がんについては明確でない証拠があると結論されています。

また、英国の C O M と C O C はこの結論を支持するというふうにしております。

当調査会においてどのように判断するかということですが、あらかじめ御意見をいただきまして、案文をまとめさせていただいております。現時点で評価に用いることができるデータにつきましては、N T P の試験のみでございまして、この試験の単独の結果からは、マラカイトグリーンの雌ラットの肝細胞腺腫、乳腺がん、ロイコマラカイトグリーンの雄ラットの甲状腺濾胞腺腫とがん腫の合計、雄ラットの肝細胞腺腫、雌マウスの肝細胞腺腫とがん腫の合計についての結果は無視できず、これらの臓器の発がん性を否定し得ない。また、好酸性細胞巣があきらかに増加したということ、32P ポストラベル試験で肝臓 D N A に付加体が増加したことにつきましては、肝細胞腺腫が増加したとみなす判断を支持するものというふうを考えられました。

ということとしまして、現時点において得られている知見からは、ロイコマラカイトグリーンが雌マウスの肝臓に発がん性を有することが示唆されておりまして、ロイコマラカイトグリーンのラット肝臓及び甲状腺、マラカイトグリーンの雌ラット肝臓及び乳腺の発がん性が弱いながらも示唆されたとしております。

発がん性につきましては、以上でございます。

三森座長 発がん性についてのまとめの部分ですが、評価に利用可能な情報としては、米国NTPの試験のみということですが、統計的に有意な差があったというような発がん性ではないのですが、この試験単独の結果から見ると、幾つかの臓器において、特に肝臓について発がん性は否定できないのではないかとということだと思えます。

既に発がん性の担当お2人の先生からは御意見をいただいております、この11ページの案文を作成していただいているわけですが、これについて御意見いただけませんかでしょうか。

従来でありますと、統計学的に有意な差があって、初めて発がん性があるというような方向で本調査会は進めてきたと思えますが、今回のこの評価においては、統計的には有意ではないが、背景データを超えているということから、非常に強い発がん性があるということではないが、発がん性の可能性は否定できないという案文でございます。よろしいでしょうか。

この発がん性の部分と、その次の遺伝毒性の部分で1つになって、初めて最終評価になると思えますので、次の遺伝毒性部分の説明をお願いいたします。

増田評価課長補佐 それでは、遺伝毒性試験でございますが、in vitro、in vivoの種々の結果が報告されておるところなのですが、明確な陽性所見が得られているというものが少なく、また陽性と陰性の双方の結果が得られているというようなことで、錯綜した結果となっていると思えます。

英国のCOMにおきましては、マラカイトグリーンについてはAmesの1試験と、公表論文ではございませんが、CHLの染色体異常、in vivoのポストラベリング試験による肝臓DNAの付加体形成の結果といったことから、in vivo変異原性物質とみなすのが賢明であるというふうにしまして、ロイコマラカイトグリーンにつきましては、発がん性試験の標的臓器である肝臓について、in vivoでcH1遺伝子突然変異試験やDNA付加体形成が認められたということから、in vivo変異原性物質とみなすべきという、やや強い表現をしておるところでございます。

現時点の案文なのですが、11ページの下の方で書かれた部分に示しておりますが、発

がん性との関連で遺伝毒性に関するデータを整理すると、マラカイトグリーンはラット及びマウス肝でDNA付加体が明確に示されているが、ラット及びマウスの肝で突然変異は検出されず、ラット肝発がんについて弱い示唆が得られているにすぎない。

ロイコマラカイトグリーンにつきましては、発がん性が示唆されているマウス肝では、*in vivo* cII 変異が陽性であるが、DNA付加体試験は陰性であり、DNA付加体生成によって *in vivo* 突然変異と発がん性を一義的に説明できない。しかし、遺伝毒性を完全に否定する証拠も不十分であることを考えると、マラカイトグリーン、ロイコマラカイトグリーンが遺伝毒性を有する可能性は否定できないと判断するのが妥当であると判断された。

なお、確実な結論を得るには、さらなる試験の追加が必要であろうというような結論にさせていただきます。

以上でございます。

三森座長 遺伝毒性に関する多くの報告が行われているわけですが、調査会としてはどのように判断するかということになると思います。この11ページの最後のパラグラフのところの文章についてですが、これについて御質問、コメントございましたらよろしく願います。

どうぞ。

大野専門委員 この11ページの下から4行目のところで「DNA付加体試験は陰性であり」というふうに書いてあるのですが、この報告書全体についてそうなのですが、DNA付加体って普通言うと、代謝物なのです。親化合物とかそういうのがDNAに科学的に結合することを、私たちの分野ではDNA付加体形成と言うのですが、代謝の分野では。この場合は、みんなポストラベリング試験で³²PがDNAの中に入っていったということですね。だから、ちょっとほかのところは。

長尾専門委員 そうではなくて、正常にはないスポットがヌクレオチド、だから modify されたベースが、ヌクレオチドを検出するのに³²Pを使っているだけですから、スポットとして新しいスポットが。

大野専門委員 それは、DNA合成が進んでするという意味ですね。違うのですか。

長尾専門委員 違います。

ポストラベルというのは、もうDNAをとってきて、それを切ってPを取ってしまうのです。そこへ³²Pを入れると modify のベースが。

大野専門委員 わかりました。誤解していました。代謝実験の方のところでは、結合しているというデータがあるのですが、どうも失礼しました。

三森座長 ほかにございますか。

どうぞ。

長尾専門委員 私、この文章なのですが、遺伝毒性を完全に否定できる証拠も不十分である。1度検出されたものは数えない。もう少しマイルドな表現にしないと、何か自分の首を絞めるみたいな感じの表現だと思うのです。

遺伝毒性が検出されていて、遺伝毒性発がん物質である可能性が考えられるのでというポジティブの方向に行っていないと、それを否定しようというのは、まずもって無理なことではないかと思うのです。

三森座長 そうすると、長尾先生としては、その3行目からの「しかし」のところから、どのような文章に変更されたらよろしいのでしょうか。

長尾専門委員 ここではどういうふうに言うか考えてこなくて、後ろの食品健康影響についてのところで一応考えてきたので、その辺のところをもしよければ後で。

三森座長 12ページのところでは、修正文を持っていらっしゃるということでしょうか。それに関連して、こちらを直すということは可能でしょうか。

長尾専門委員 そう思います。

三森座長 林先生、今の3行目の下のところですが、遺伝毒性を完全に否定できる証拠は不十分というところをもう少し強く言ってよろしいのではないかとということですが、いかがでしょうか。

林専門委員 文章を推敲するのは全く構わないと思います。ただ、今回示されているポジティブのレスポンスの中で、明確に陽性だと言えるものが何か少ないことから、私がこういう表現を取っただけで、文章を推敲することには異議はございません。

長尾専門委員 私、遺伝毒性を否定するというよりは、遺伝毒性が弱くてもあるというデータがあるのではというふうに持っていった方がいいのではないかとことです。

林専門委員 先ほどのT A 98にしても、あれを本当に陽性というには確認が必要だと思います。あとマウスのcの遺伝子の変異につきましても、これも非常にmarginalな反応ですし、先ほども言ったように付加体の形成も出ていない。それだけであればよいのですが、ラットではきちっと出ているというところも考えると、それもどれだけ強く陽性であったということが言えるのか疑問です。その辺の不安を感じた結果、こういう文章にした次第です。

三森座長 長尾先生は、遺伝毒性を完全に否定できる証拠も不十分であることと、そのところをもう少し強めた方がよろしいとのことを記載したほうがよいとのこと。し

たがって、遺伝毒性はあるが弱いことも考えるなど、そういう文章に変更したいということでしょうか。

林専門委員 それかその文章を削除してしまっただけですか。「しかし」から、次の行の「マラカイトグリーン」までを、遺伝毒性を完全に否定できる証拠も不十分であることを考えるというのを削除してしまって、マラカイトグリーン、ロイコマラカイトグリーンが遺伝毒性を有する可能性は否定できないと判断するのが妥当であると。

三森座長 いかがでしょうか。第3行目の「しかし」の次の「遺伝毒性を完全に否定できる証拠も不十分であることを考えると」までを削除して、しかし、MG、LMGが遺伝毒性を有する可能性は否定できないと判断するのが妥当であると判断されたという文章に変更したらいかがでしょうかということです。

長尾専門委員 これは、ほかのときにも関わってくるのですが、何もやらなくても可能性は最初からありますね。いろんな意味があると思うのです。可能性というのは、何も知らなくても可能性はあって、ですから、可能性が示されたと思うのです。例えば、DNA付加体と遺伝毒性を考えるかどうか、DNAをmodifyしても突然変異に至らないものは遺伝毒性とは考えないという考え方もありますから、その辺をどうするかによって、これはMGとLMG。

三森座長 そうですね。DNA付加体があった上に突然変異が起これば、これは完全に遺伝毒性と言ってよいと思います。しかし、cII遺伝子の突然変異は誘発されたが、マウスの方ではDNA付加体はあったのでしょうか。

長尾専門委員 あった上で突然変異が起これなければ、遺伝毒性と言わないという。

三森座長 意味がないですね。長尾先生は、DNA付加体があった上で、更にcII遺伝子の突然変異があったということなので、これは遺伝毒性があると言ってもよろしいのではないかと。そういうことですね。

林専門委員 マウスの像では、DNA付加体は形成されておりません。陰性だったので。だから、私が非常に引っかかっているところなのです。

長尾専門委員 そうなのです。それで、正確に言うと、LMGが遺伝毒性、発がん物質である可能性が示されたと。

三森座長 ちょっと待ってください。その前のページのP32ポストラベルで、マウスの肝臓はネガティブだったのですね。

長尾専門委員 LMGはネガティブです。

三森座長 そうすると、これは納得いかないですね。そのあとcII遺伝子の突然変異は

陽性だが、そうするとどうなりますか。

長尾専門委員 そうなのです。でも、*c11* 遺伝子が突然変異を起こしているから、これは遺伝子変異が起こっているわけですね。

三森座長 DNA 付加体の延長線上にあるかどうかは別だということですね。

長尾専門委員 別ですね。だから、ここではもう LMG で遺伝毒性が検出されて、発がん性が示唆されているから、LMG が遺伝毒性、発がん物質である可能性が示唆された。

三森座長 そうすると、11 ページの下のところの MG、LMG が遺伝毒性を有する可能性というのは、これはもうやめてしまって、遺伝毒性を有すると判断するのが妥当であると。先生は、このように文章を修正された方がよろしいということでしょうか。

長尾専門委員 そうですね。ここでは発がん性を有していないから。

三森座長 林先生は、それに対して、それを結び付けるのにはもう少しデータが必要だということですね。

林専門委員 特にこの場合は、*in vitro* での試験もすべて陰性なのです。だから、*in vivo* だけで陽性を示すというものは、これまでも例外はないわけではないのですが、非常に希な現象です。

そういう意味からも、総合的に判断すると、その辺の表現はかなり弱めておいた方が安全ではないかと考えます。

三森座長 長尾先生、いかがでしょうか。

長尾専門委員 ですから、私の意見はそれで、あとは。

三森座長 わかりました。座長としては、今の林先生のおっしゃったような形で、もう少し証拠を得たならば、そういう明確な表現をしてもよろしいということと考えますので、遺伝毒性の可能性は否定できないぐらいの弱いニュアンスでよいとさせていただきませんか。

長尾専門委員 結構です。

三森座長 ありがとうございます。

それでは、11 ページのところの下から 3 行目の「しかし」の後ろのところの、フレーズは、遺伝毒性を完全に否定できる証拠も不十分であることを考えると、ここは抜きます。あとはそのままという形でよろしいでしょうか。

増田評価課長補佐 はい、わかりました。

三森座長 ありがとうございます。

そうすると、この 12 ページの食品健康影響評価についてのところになりますが、この

文章についてもこれでよろしいでしょうか。

今のところで、11ページのところと文章で違ってくるところはありますでしょうか。事務局そこを読んでいただけますか。

増田評価課長補佐 それでは、読ませていただきます。12ページ「食品健康影響評価について」でございます。

「M G及びL M Gは、現時点において発がん性を評価するのに適用な唯一の資料と考えられたげっ歯類を用いた2年間発がん性試験の結果から、L M Gが雌マウスの肝臓に発がん性を有することが示唆され、L M Gのラット肝臓及び甲状腺、M Gの雌ラット肝臓及び乳腺の発がん性が弱いながらも示唆された。ただし、認められた腫瘍性病変の多くは腺腫であり、標的臓器も限られていた。遺伝毒性については、M Gはラットおよびラット肝でDNA付加体が明確に示されているが、ラットおよびマウスの肝で突然変異は検出されず、L M Gについては、マウス肝で*in vivo* cII変異が陽性であるが、DNA付加体試験は陰性である等、*in vivo*突然変異と発がん性を一義的には説明できない。しかし、遺伝毒性を完全に否定できる証拠も不十分であり、M G、L M Gが遺伝毒性を有する可能性は否定できない。以上のように、これらの所見から発がん性のメカニズムを明らかにすることはできず、ヒトにおける発がんリスクは明確でないが、現時点で評価した試験結果からみ限り、げっ歯類における発がん性が示唆され、遺伝毒性も否定することはできないことからADIを設定することは適当ではないと考えられる」としております。

先ほどのところから言うと、下から5行目の「しかし、遺伝毒性を完全に否定できる証拠も不十分であり」と、そのところは削除になるかと思えます。

三森座長 ありがとうございます。どうぞ。

長尾専門委員 4行目の「腫瘍性病変の多くは腺腫であり、標的臓器も限られていた」という、この「標的臓器も限られていた」ということは、何を意味するものですか。

三森座長 乳腺とか、甲状腺、肝臓ぐらいしかないという意味ですね。

長尾専門委員 だったら、上に臓器が書いてあるから、これは特に要らないですね。

三森座長 多くは腺腫であったでよろしいですね。結構です。

長尾専門委員 ここのところは、少し重複になっている感じがするので、その後は整理したらよいかと思ったのです。遺伝毒性については、M Gはラット及びマウス肝でDNA付加体が明確に示されているが、ラット及びマウスの肝で突然変異を誘発せず、L M Gはマウス肝に*in vivo* cII変異を誘発したが、DNA付加体試験は陰性であるなど、発がん性を遺伝毒性によって一義的には説明できない。しかし、L M Gが遺伝毒性、発がん物質

である可能性が示された。以上のように、発がん性試験で認められた腫瘍性病変が遺伝毒性によるものかは明確ではないが、MG、LMGともにげっ歯類において発がん性が示唆され、遺伝毒性の関与の可能性があり、現時点で。後は、評価した試験結果から、というふうにしたらいいかと思いました。

三森座長 林先生、今の文章いかがでしょうか。

林専門委員 特に問題はないかと思って聞きましたが。

長尾専門委員 私が言ったのは、ヒトにおける発がんリスクというのが、特に入ってなかったのです。ヒトにおける発がんリスクを入れた方がよいか、どうかですね。

三森座長 この案文の12ページには、ヒトにおける発がんリスクは明確ではないというように記載されておりますが、ここのところの文章を入れるのですか。

発がんメカニズムが結局明確でないわけですね。遺伝毒性のデータと発がん性を結び付ける証拠が見つかってないので、メカニズムはわからない。しかし、遺伝毒性から見ても遺伝毒性はありそうで、発がん性も弱いながらありそうだが、本来のメカニズムはほとんど今までのデータでは明確ではない。しかし、ヒトに外挿するということになった場合には、遺伝毒性発がん物質の可能性を考えて評価せざるを得ないということだと思えます。

今、長尾先生が案文をお考えいただいたのですが、皆さんこれを一度読んでいただいた方が、よろしいかと思えます。相当修文されておりますので、どういたしましょうか。

増田評価課長補佐 1回文字にして見ていただかないと、ちょっとすぐにはわからないのかなというふうに思います。

三森座長 そうですね。そうすると、ここの文章については、本日ではなくて1回持ち越しますか。

増田評価課長補佐 今、コピーしてやりましょうか。

三森座長 長尾先生、そのコピーをお渡しいただけますか。そういたしましたら、どういたしましょうか。

鈴木専門委員 その間に細かいことなのですが、10ページ、11ページのところに「equivocal evidence of carcinogenic activity」という言葉が何か所か出てくるのです。それについて「明確でない証拠がある」という日本語に置き換えてあるのですが、これが甚だわかりにくくて、何か適当な言葉に変えた方がよいと思えます。

equivocalというのは、ポジティブになったり、ネガティブになったりして、余り一定した結果が得られないという意味ですね。その辺のところを、だれかよい言葉に置き換え

ていただけませんか。

三森座長 I R C のモノグラフの文章がありますね。あと N T P の文章にも出てくるのですが、日本語にされていると思うのです。それを参考にされたというように理解したのですが、違うのですか。

増田評価課長補佐 日本語になっているものを参考にして、こういう表現が書かれているので、こう書いたという状況でございます。

三森座長 equivocal という言葉が非常にわかりにくいということであり、これはこの調査会だけの問題ではないですね。ほかの農薬、添加物にも関連するところですので、これは事務局で統一していただくことになりそうですでしょうか。

増田評価課長補佐 ほかとも相談しながら考えてみたいと思います。ただ、もしかすると明確でない証拠があるとか、そういう書き方もしれないので、そういう場合はどうしましょうか。英語併記という形で対処するというところでよろしいでしょうか。

三森座長 鈴木先生、いかがですか。

鈴木専門委員 それにしたって、明確でない証拠って何だということになりませんか。これはちょっと表現自体を考えた方がよいですよ。英文を併記するというのは悪くないですね。日本語に equivocal という言葉がないからしょうがないので、ある程度意識して、説明をしておかないといけないと思っているのですが、大野先生とお話したときには、明確でないというというような言葉を補えばわかるかなという雑談はしたのですが、それもまだ私には得心がいかない。何か検討された方がよいと思っております。

三森座長 リスクアセスメントの文章で、日本語訳が幾つも出ていると思うのですが、それにはこの equivocal という言葉をよく使っています。それを日本語的に完訳してどういう言葉が使われているか、まずそれをお調べいただいた方がよいと思います。unequivocal というと、明確なという意味になります。その un がないので。

林専門委員 発がん性を示唆する証拠はあるが、明確ではないと。

鈴木専門委員 そうということですね。その方がよいですね。

三森座長 勝手に決めてよろしいのでしょうか。

増田評価課長補佐 津田先生からもその辺の御意見が来ていたかと思うので、今、取りに行っておりますので、お待ちいただければと思います。

その間に、先ほどのコピーが出きましたので、まずそちらの方を見ていただきたいと思います。

三森座長 事務局、3時からの非公開の審議の方に少し延びてもよろしいですか。

増田評価課長補佐 構いません。

三森座長 わかりました。

では、長尾先生が書かれた文章がございますので、それを少しお目通しください。

長尾先生、もう一回説明していただきたいのですが、そこに書かれている「遺伝毒性については」というところはよろしいのですが、その4行目までの「である等、発がん性を遺伝毒性によって一義的には説明できない」。ここまでは皆さん理解していると思うのですが、この後の「しかし」のところから御説明していただけますか。

長尾専門委員 しかし、LMGが遺伝毒性発がん物質である可能性が示された。丸で困りであるのが「しかし」の次に来ます。

三森座長 その後に改行されて、以上のように、発がん性試験で認められた腫瘍性病変が遺伝毒性によるものかは明確でないが、MG、LMGともにげっ歯類において発がん性が示唆され、遺伝毒性の関与の可能性があり、現時点で。

長尾専門委員 評価した試験結果から見る限り、ADIを設定することは適当でないと考えられると。

三森座長 それは、元の文章のところが生きてくるわけですね。そういうことですが、いかがでしょうか。

先ほどの11ページのところの議論からいきますと、やはり遺伝毒性の可能性もあるが、強いものではないという形で、かなりトーンを落としているということですが、最後のところは遺伝毒性発がん物質というように可能性があるという形で変えられてきておりますので、これについてはいかがでしょうか。

その上の長尾先生が書かれた文章の「遺伝毒性については」のくだりの1センテンスに関しては、皆さん御同意いただけると思います。確かに、イコールではないですね。発がん性を遺伝毒性によって一義的には説明ができないという、ここまでは皆さん御異論はないと思うのですが、その後ろの「しかし」からのところですが。

林専門委員 これではちょっと強いのではないかと思うのですが、先ほどの前のページにあるように、LMGの遺伝毒性も否定することはできないというような表現の方が、現時点ではよいように思います。

三森座長 ほかに先生方、いかがでしょうか。今、林先生は、原文の12ページのところの下から5行目の「しかし」というところからに変えた方がよろしいのではないかとのことです。その前までの文章は、長尾先生の文章に修正して、原文の「しかし」の後の遺伝毒性云々というところと、「不十分であり」までは外して、MG、LMGが遺伝毒性を有

する可能性は否定できないと。こちらの方にされたいかがでしようかということです。

長尾専門委員 ちょっと私が無理している理由は、A D Iを設定しないというふうに持ってくるのだったら、ある程度言わないと、その説得力がないかなという意味だったのです。

三森座長 十分遺伝毒性の可能性はあるが、現時点のデータからはそこから先の評価ができない場合は、評価としては遺伝毒性があるという形で評価せざるを得ないですね。

ですから、かなり文章を丸くしたところで、最終的には遺伝毒性があるという形でいかざるを得ないので、長尾先生がそこまで結論的に持っていかななくても、十分これで行政の方には反映できると思いますが、いかがでしようか。結局、「しかし」の後の長尾先生が丸で囲んだ、L M Gが遺伝毒性発がん物質である可能性が示唆されたというよりは、前文のところの「しかし、M G、L M Gが遺伝毒性を有する可能性は否定できない」という後の文章は、大体同じ文章になりますね。

長尾専門委員 そこはもうお任せいたします。

三森座長 よろしいでしようか。今回、発がん性の専門家のお二人が欠席されていますので、鈴木先生に御意見を伺った上で決めさせていただきたいと思います。いずれにしても、方向性は同じです。

鈴木専門委員 私が思っていたのは、11ページの表現と12ページの表現を、やはり統一しておく必要があると感じていたもので、現時点であれば、座長が言うようにどちらの表現を取ったとしても、心は遺伝毒性ありだという話であるとするならば、11ページの表現を取って遺伝毒性を有する可能性は否定できないという形で、とりあえずくくっておくのが賢明かなと感じます。

三森座長 ありがとうございます。

ほかにありませんか。林先生、よろしいでしようか。

林専門委員 はい、結構です。

三森座長 それでは、長尾先生は、私に御委任されておりますので、そのような形で、最後に事務局でまとめさせていただきます。

その文章は、原文のところではいきますが、12ページの1行目、2行目、3行目、4行目の「ただし、認められた腫瘍性病変の多くは腺腫であった」。その後ろから、長尾先生の案文が入りまして、読みます。遺伝毒性については、M Gはラット及びマウス肝でDNA付加体が明確に示されているが、ラット及びマウスの肝で突然変異を誘発せず、L M Gはマウス肝に *in vivo* cII 変異を誘発したが、DNA付加体試験は陰性であるなど、発が

ん性を遺伝毒性によって一義的には説明できない。しかし、M G、L M Gが遺伝毒性を有する可能性は否定できない。以上のように、これらの所見から、発がん性のメカニズムを明らかにすることはできず、ヒトにおける発がんリスクは明確ではないが、現時点で評価した試験結果から見る限り、げっ歯類における発がん性が示唆されて、遺伝毒性も否定することはできないことから、A D Iを設定することは適切でないと考えられる。という文章でよろしいでしょうか。

そのような形で、まとめさせていただきまして、A D Iを設定することは適切できないということでございます。御異論なければ、この形で進めさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

三森座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの審議結果については、私の方で事務局の協力を得ながら資料2を基にした報告書を作成しまして、とりまとめたいと思います。よろしく願いいたします。

それでは、事務局、作業をよろしく願いいたします。

増田評価課長補佐 わかりました。本日、御意見をいただいた内容につきまして、座長の御指示をいただきながら、事務局で評価書の内容を修正しまして、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

評価書につきましては、委員会の報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。パブリック・コメントで寄せられました意見・対応につきまして、事務局の方で内容を取りまとめさせていただきまして、必要に応じて改めて調査会にお図りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

先ほどの「equivocal evidence」のところなのですが、津田先生からは、強くはないが証拠があるという形ではどうだという意見が来ておりました。ただ、その辺についてはほかとの並びを見ながら、また事務局の方で座長の指示をいただきながらやっていきたいと思っておりますので、そういうことでよろしいでしょうか。

三森座長 よろしいでしょうか。それでは、事務局、そのようにお願いします。

増田評価課長補佐 よろしく願いいたします。

三森座長 それでは、次の議題「(2)その他」になりますが、何かございますか。

増田評価課長補佐 とりあえずこれで非公開の会議に移行いたします。引き続き、新規承認に係る案件についての御審議をお願いすることとなりますので、15時20分から始めたいと思っておりますので、それまでの間、こちらの方で準備がありますので、よろしく願い

いたします。

以上です。

三森座長 それでは、15時20分から第2部を始めたいと思います。よろしくお願
いたします。