

# 食品安全委員会

## 新開発食品（第63回）・添加物（第76回）

### 合同専門調査会会合議事録

1. 日時 平成21年9月2日（水） 14:00～18:15

2. 場所 食品安全委員会大会議室

#### 3. 議事

- (1) 高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性について
- (2) その他

#### 4. 出席者

（新開発食品専門調査会専門委員）

池上専門委員、磯専門委員、及川専門委員、尾崎専門委員、菅野専門委員、小堀専門委員、清水専門委員、山崎専門委員、山本専門委員

（添加物専門調査会専門委員）

福島座長、石塚専門委員、井上専門委員、今井田専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、三森専門委員

（新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループ専門委員）

吉田専門委員

（専門参考人）

高橋専門参考人、津田専門参考人、若林専門参考人

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、野村委員、畑江委員

（事務局）

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

## 5. 配布資料

- 資料 1 「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性について」－中間とりまとめ－（案）
- 資料 2 専門委員からの追加意見
- 資料 3 福島座長提出修正案
- 資料 4 DAG 評価書の修正に関する意見（菅野専門委員提出資料）
- 参考資料 食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について

## 6. 議事内容

○福島座長 定刻となりましたので、ただいまから「食品安全委員会新開発食品（第 63 回）・添加物（第 76 回）合同専門調査会」を開催いたします。

本日は、予定では 18 名の専門委員が御出席ということになっております。

専門参考人として、これまで出席していただいております名古屋市立大学の津田先生、国立がんセンターの若林先生と高橋先生にも今日は御出席いただいております。よろしくお願いたします。

また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席でございます。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に議事次第を配付しておりますので、御覧ください。

それでは、まず事務局から配付資料の確認をお願いできますか。

○前田評価調整官 では、配付資料の確認でございます。

1 ページ目が議事次第。

その裏に議事と配付資料のリストがございます。

2 ページ目が本合同専門調査会の座席表でございます。

3 ページ目が新開発食品専門調査会の専門委員名簿。

4 ページ目が添加物専門調査会専門委員名簿。

資料 1 が『高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性について』－中間とりまとめ－（案）」でございます。

資料 2 が 3 月以降に各専門委員の方々からいただいた御意見の取りまとめ、御意見集でございます。

資料 3 が「福島座長提出修正案」。

資料 4 が前回にも菅野委員から御提出いただきました「DAG 評価書の修正に関する意見」。

参考資料といたしまして、8月25日付けで当内閣府食品安全委員会事務局評価課長から厚生労働省の医薬食品局食品安全部基準審査課長あてに出しました「食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について」ということで、参考資料を出ささせていただいてございます。

ここで資料の紹介を越えるものでございますが、8月25日の補足資料の提出依頼を受けまして、厚生労働省から伺っております今後の追加調査のスケジュールについて、グリシドールの脂肪酸エステルにつきましての基本的な考え方ですとか、血中移行性検討といったものが行われまして、その分析の一部につきましては、11月末を目標に結果が報告されるということを伺っているところでございます。

もう一つ、机上配付資料でございますが、津田専門参考人からの当日配付資料としまして、2枚あるところでございます。

机上に配付資料といたしまして、第1回～第5回のワーキングの事業者提出資料といったものを置いているところでございます。

以上でございます。

○福島座長 資料はよろしいですか。

そうしましたら、議題1に入りたいと思います。「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性について」でございます。

まず、事務局からお願いできますか。もう資料はいいですか。

○前田評価調整官 先生、その前に、厚生労働省に通知した資料。

○福島座長 それについて申し上げますと、前回の審議で何項目か挙げました。これはグリシドール脂肪酸エステルの問題であります。それを今日ここで議論して通知するということだと時間が経ってしまいますから、早急な形で厚労省の方に通知するということになりました。通知していただきまして先ほどのようなことがあったのですが、それでスケジュールが出されました。

私としましては、そのスケジュールで努力してもらいたいのですが、一番のポイントとしましては、早急に資料を出していただきたい、できるだけ早く審議すべきポイントとなる資料を出していただきたいということをここで申し上げたいということでもあります。

いくつかいただきましたけれども、特に試験が必要になった場合、例えば遺伝毒性試験など文献調査をしてあればそれでよし、ない場合には早急にその試験を厚労省としてやってほしいということ、これは皆さんも承知していると思います。

そのことも含めまして、早急に文献調査をしていただきまして、文献調査の結果、そのデータがない場合には遺伝毒性試験をやってもらう、そしてこの審議の場に出してもらうということをお願いしたいということでございます。

それが皆さんにお諮りしたいということですが、これにつきましていかがでしょうか。よろしいですか。

もう一点は、既に項目が7つか8つありましたね。それは出してあります。それは皆さん、メールなどで承知だと思います。それ以外に、改めて2点私としてはお願いをしたいということであり、ます。よろしいですか。

そうしましたら、そのデータが出ましたら、また早急に会議をしたいと思っております。

あと、資料の方について説明してもらえますか。

○前田評価調整官 7月の資料におきまして、グリセロール脂肪酸エステルを低減に向けて努力する。

○福島座長 もう一つ、忘れていました。いつまでこの問題を放置しておくかということでありましたけれども、まず取るべきことは、グリセロール脂肪酸エステルはあくまで不純物であります。その不純物の扱いをどうするかという問題があります。

これまで私が属しております食品添加物専門調査会では、不純物に関しましては、現在、遺伝毒性発がん物質の場合にはVSDで対応してきております。そのほか、TTC理論に基づいて評価するという方法も行われております。

いずれにしても、今回、この不純物がどうも現在相当量入っているということであり、また、この不純物をできるだけ低減する、少なくとも、おそらく現状のほかの油にも含まれている可能性が十分にあると思います。そのレベルまで低減に努めてもらうということが今取る処置ではと思っております。その点がもう一つ、追加でございます。

その点に関しましていかがでしょうか。もっとこういうふうにした方がいいのではないかとすることがありましたら。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 私の意見は、前回提出させていただいた資料5は今回も資料4で出ていますが、そのような対応が正しいものだと考えます。

○福島座長 この要約修正案ということですか。

○菅野専門委員 特に不純物として発がん性のものが入っていることが強く疑われた場合には、実質的にそういう対応が適切なのではないか。特に食品であり、健康食品であって、国民に対しては体にいいものであるとして売っているわけです。

○福島座長 これに関しましては、今要求しているデータの一部でも出されて審議して、その結果ということになると思うのです。今すぐに要約の修正案に、これは今回中間取りまとめという形に評価書はなりました。その中間取りまとめの形の中でも、要約のことに関しては、全体が済んでか

らここに入っていくという形になりますので。

○菅野専門委員　そういう意味で申し上げたのではなくて、資料4あるいは前の5の中身に書かれていることと同等のことを先生が御提案なさったのに対して、対案としてお出ししたいということです。

○福島座長　そうすると、先生がおっしゃりたいのはどのようなことか、一遍説明していただけますか。

○菅野専門委員　危険性が疑われた段階で、危険性がないことを明らかにするまで危険ではないという立場を取るのか。

○福島座長　申し上げているのは、科学的事実に基づいてやりますから、早急にとにかく出してくださいということなのです。その早急というのは前にも申し上げましたけれども、とにかく数か月であります。そこで事実が出たときには、それからすぐに議論しましょうというのが1点。

その間でも、製品の低減化に努めてくださいということを行っているのです。量を減らしてください、普通のほかの油にも想像するにおそらくあると思いますので、そこまで落としてくださいということを行っているのです。

○菅野専門委員　結果的にはそれで結構だと思うのですが、落とすまでの間食べておられる方々に関しては、どう担保するかという問題が残ると思うのです。それは食品安全委員会としての方針であるというのならば、安全委員会でそこは慎重に論議していただいた方がいいというのが前からの私の意見です。

○福島座長　我々としては、添加物と新開発食品の合同の検討会としては、今のことを言いまして、あとそれをどうするかというのは、今度は管理側の問題だと思います。

だから、先生の言われることに関しましては、それを管理側としてうんと強く受け止めて対応してもらおうということだと思います。私は管理の問題だと思っています。

磯専門委員、どうぞ。

○磯専門委員　「不純物の低減に努めるように」といった方針を座長から出されましたが、努めるというのはどの程度の強制力があるのでしょうか。できなければそのまま数か月そのままになる可能性はあるということも含めて努めるのか、その低減ができなければ市場に出さないで止めるのか、そこら辺でかなりニュアンスが違ってくると思います。

○福島座長　厚労側が努めるという意味をどういうふうに解釈するかということについては、正直私は知りません。ただ、私としては、努めるというのは非常に厳しい意味と解釈しています。

だれか事務局、そこの辺りでこう返したら厚労ではこういうふうにするだろうとか、そういうようなことはありますか。そこは全くわかりませんか。

要するに、厚労がどうするかということだと思っております。我々が努めるというのは、私は非常に厳しいことだと思っております。

池上専門委員、どうぞ。

○池上専門委員 今の件ですけれども、福島先生がおっしゃるように、最終的に DAG をどうするかという問題に対しての企業への取扱いというのは、厚労省の問題だろうと思っておりますけれども、ただ、そのことに対して食品安全委員会の合同専門調査会の方から、厚労に早急にこの問題については何らかの管理側としての対応が必要ではないかという形ですぐに出すのか、努めるという程度を先生は強いとおっしゃったのだけれども、弱いのではないかと思います。

ですから、いつそれを出すのかということも含めて考えておかないと、2〜3 か月後に出すのでは、後からいろいろな形での批判というものは免れないように思うのです。

○福島座長 その結果、厚労からすぐレスポンスをもらってくださいということですか。

○池上専門委員 もらえるようにこちらが動くということも考える必要があるのですが、今すぐ、まだディスカッションが始まったばかりですから、ほかの先生方の御意見とかいろいろなことがあると思いますので、そういう議論の結果として、厚労側に早急に対応を求めていくようなアクションをこの委員会としてした方がいいという考え方もあるのではないかと。

○福島座長 磯先生、どうぞ。

○磯専門委員 座長は「努める」というのが非常に強いです。多分、研究者仲間では努めるは非常に強い言葉だと思うのですが、例えば健康増進法で、国民は健康の増進に努めなければならないといった文言がありますが、努めるというのは行政レベルから考えると罰則はないものですから、国民の中には努める人もいますが努めない人もいます。「努める」という言葉に対する感覚の温度差というのはかなりあると思うのです。

○福島座長 私は努めるという言葉にこだわっているつもりはありません。今、努めると言いましたけれども、申し訳ないですが、私の思っている努めるというのは、非常に厳しい、早急にということを考えていますから、それをほかの言葉に変えたいというのならそれはそれで結構ですし、また事務局の方で、ここでの審議の結果を迅速に対応して、迅速に厚労がそれに対してさらに対応して、またこちら側にもレスポンスしてもらおうということだと思っております。

ですから、その辺りを努めるという言葉がよくないというのであれば、また事務局と私で考えて、今ここでそれをどうしましょうということは今日はまだほかにもありますし、あくまで内容をとっていただいて、実際にそのような対応をしてもらおうということだと思っております。よろしいでしょうか。

○磯専門委員 不純物の低減を早急に要求するとか、そういうニュアンスと受け取ってよろしいで

しょうか。

○福島座長 そう思います。よろしいですか。ありがとうございます。

そうしましたら、事務局、迅速に対応をお願いいたします。

今日の本題、議題 1 に入ります。先ほど言いましたように「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性について」ということで、前回の積み残しがあります。さらに前回の修正のところもありますので、その辺りを含めまして、事務局から説明をしてもらいます。お願いします。

○前田評価調整官 では、資料 1 に沿って説明をさせていただきます。赤字で書かれている部分が前回からの修正点でございます。

まず、表紙が「評価書」から、先ほどのグリシドール脂肪酸エステルの件もございましたので、「中間とりまとめ」という形で修正してございます。

8 ページ目でございます。脚注といたしまして、試験 F-1、F-2、津田先生が行われた研究も含めまして、そちらについて厚生労働省の検討会で検討の上決定されたというのを脚注に加えさせていただいているところでございます。

15 ページ目でございます。こちらは試験 A の結果についてでございます。こちらについては前回の御議論で、何匹のラット、マウスを対象としたのかということをはきちんと書くということ。有意差がある場合には、何に比べて有意差があるのか。有意差がある場合には有意と書くべきではないか。そういった御意見を踏まえて、24 行目でございますとおり、「TAG 油高用量群（③群）に比べ」という形ですとか、「線形回帰分析により」ですとか、「有意な増加」という文言を付け足してございます。

17 ページ目につきましては、内容につきましてデータの追加、一部修正をしているところでございます。

18 ページ目の試験 B-1 でございますが、こちらも用量についての内容ですとか、16 行目でございます「AOM（+）大豆油群（②群）に比べ」という表現を加えてございます。

19 ページにつきましては、一番下のところですが、表の作り方をほかの表と同じような形で平仄を合わせたものでございます。

20 ページの上は例数を入れているところと、20 ページの 20 行目のところでは、比較対象を②群としているということを明確に記載してございます。

21 ページも右の有効数字ですと、1 の位までのデータで表 5 を修正してございますし、表 5-1 につきましては、標準偏差の記載と有意差その他記載を加えてございます。

23 ページは例数を加えてございます。

24 ページの試験 F-1 につきましては、前回の御議論を踏まえて修正したり、対照群と比較して

とか、そういったところについての修正、がんを扁平上皮がんと直したりといった修正をさせていただきます。

25 ページは例数の追加。

26 ページにつきましても、例数の追加でございます。

27 ページにつきましては、こちらも前回の御議論を踏まえまして対照群、有意になどということをつけ加えているところでございます。

28 ページにつきましては、一番右のところの表 8-1 でございますが、乳頭腫と扁平上皮がんを足して有意差が出るかどうかという御質問がございましたので、津田先生から資料を御提供いただきまして、一番右の 2 列を加えているところでございます。

29 ページの表 8-2 でございますが、こちらにつきましても内容をもう一度チェックしていただいた上で修正したところでございます。

30 ページ、試験 G についてでございますが、こちらも対象何々と比較してというところをきちんと明確に書くということと、増加というのを、有意に増加しているか、有意に増加していないかということについて、有意に増加している部分については有意という表現を入れてございます。

31 ページの表 9-1 と 9-2 につきましても、津田先生の資料を基に修正してございます。

34 ページも原典に当たりまして、例数の修正を行っているところでございます。

35 ページにつきましては、アセトン（溶媒）の量がそれぞれ表 10、表 10-1、表 10-2 とございますが、150  $\mu\text{L}$  というのを入れているところでございます。

40 ページは、前回、福島座長から出されました資料でございますが、舌を含む口腔内腫瘍発生に及ぼす DAG 油の影響について、A が抜けておりますが、試験ごとに A、E、F、G それぞれについての影響についてまとめていただいた資料を載せているところでございます。

資料の修正については以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。

そうしましたら、今日の本格的な議論の前に修正のところを見てもらいたいと思います。まず表紙ですけれども、中間とりまとめという形に変えさせていただきました。よろしいですね。

（「はい」と声あり）

○福島座長 ずっと赤字のところを見ていただきたいと思います。

3 ページには調査会のあれが加わったということ。

8 ページで脚注に、実験プロトコルは DAG の追加試験に関する検討会で検討され決定されたというのが入っております。こういうようなことでいいかどうかということですが、これは脚注として入れることはいいですが、ここに名前まで載せますか。検討会において検討の上、決定されたと

ということで、このときのメンバーをここに入れる必要があるかどうかということなのです。

入れることの意味の大きさ小ささは別にしまして、一般的にこういうところに入れますかということなのです。いかがですか。飯郷先生、津田先生、廣瀬先生、若林先生によって検討の上決定されている。ちょうど津田先生もみえますし、若林先生もみえますし、廣瀬先生もですけども、どうですか。私は要らないのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

若林さん、何かありますか。

○若林専門参考人 私自身、特に必要ないような感じがいたします。

○福島座長 私は門外漢と言ったらおかしいですけども、ここに入っていないから一般的には入れないなというだけの話なのです。

それでは、省きます。よろしいですか。

どうぞ。

○津田専門参考人 私はきちっとしておいた方が明らかなだと思って、入れたらどうですかという提案をしました。

○福島座長 廣瀬先生、どうぞ。

○廣瀬委員 なぜこの試験に限ってそういう名前まで入れるのか、すごく疑問に思っているのです。せめて入れるとしたら、先ほど座長がおっしゃったように、検討会で決定されたということだけで十分だと思います。

○福島座長 津田先生、どうぞ。

○津田専門参考人 デザインに関しては相当な議論があったためにそう申し上げただけです。

○福島座長 問題は、こういう脚注をこういうところに普通は入れないですねということなのです。あまり深い意味はありません。いいですか。

若林先生も省いた方ですけども、あまりここに時間をとりたくないのです。

津田先生、どうしても入れておいてほしいですか。

○津田専門参考人 名前を除いた状態で、ここで検討されたということでしたら、残しておいていただければ良いと思います。

○福島座長 では、そうします。理由は、あまり一般的でないと思ったから申し上げただけの話です。この検討会で検討され、決定されたというのは入ります。

15 ページ、試験 A について訂正になっておりますが、よろしいですか。

17 ページ、数字、例数がこの表に入るようになりました。そのほか字句の訂正も勿論ございます。

18 ページ、19 ページ、20 ページ、皆例数が入っております。

21 ページ、表 5-1 で P value などを入れております。よろしいですね。

23 ページ、例数が入りました。

24 ページの試験 F-1 でございます。これについていかがでしょうか。

どうぞ。

○津田専門参考人 F-1、F-2 はどうして 2 とかは知りませんが、読むと世代試験をさすみたいなので誤解を招きかねないので、普通にアルファベットに番号を付けていただきたいと思います。

○福島座長 そうすると、今、みんな頭には G はどれだと言うのにくっついていきますね。もうやめませんか。またそれは事務的に後で変えてもらうということで、ここの審議では今までのままでいく。事務的にどういう形がいいかを検討してもらって、そうしましょう。どうですか。

○津田専門参考人 是非検討していただきたい。F-1、F-2 試験と言われるとおかしな感じがします。私も自分自身でどうして F-1、F-2 かとずっと思っていましたので、はっきりしていただきたいと思います。

○福島座長 そこは事務局の方でまた検討させていただきます。内容的にいかがでしょうか。よろしいですか。

25～26 ページを見てもらいたいと思います。よろしいですか。

27 ページの 24 行目の赤字のところですが、舌に DAG 油の投与に関連した腫瘍発生の増加は認められなかったがということで、「の増加」を入れたいと思います。

27 行目、対照群 (①群) より有意に減少したとなっておりますが、そのところに括弧して表 8-1 と 8-2 を入れ込みたいということです。

29 行目、そこには表 8-1、8-2 となっておりますが、8-1 だけにして、8-2 は削除したいと思います。それが正しいと思います。また事務局の方でもきっちり調べてもらいます。よろしいですか。

28 ページ、ここに数値を入れていただきました。ここのところについて、このデータについても一度御議論いただきたいと思います。

乳頭腫+扁平上皮がんと合わせると、野生型のグループ③とグループ④のところの腫瘍数について有意差が付いたということです。

これは津田先生、有意差でわからないのは、グループ②が  $0.6 \pm 0.5$  という数値で、あと③④はほとんど同じような数値なのです。ここだけどうして付くのかなというのが。

○津田専門参考人 お手元の資料を見ていただければわかります。

○福島座長 手元の資料ですか。

○津田専門参考人 そちらの説明ならば時間をくださるようでしたら説明します。

○福島座長 それでは、説明してください。

○津田専門参考人 では、手元の 8-1 というのを御覧ください。事務局でどうしてもこういうスタイルでとお作りになったのですがこれではわかりにくいものですから、分かりやすいように作り直してあります。原案では数字は 2 けたで書いてあります。これが全部 1 けたになっているから有意差について誤解を生じたのです。上の方は  $0.60 \pm 0.68$ 、下が  $0.65 \pm 0.59$  ということでございます。それで御理解いただけると思います。

もう一つ、群が 7 群まであるみたいを書いてありますが、実際は 7 群もありません。もう少しわかるような表現はないものでしょうか。そういう意味で書き直したのがお手元の資料です。

○福島座長 お手元の資料というのはどれですか。

○津田専門参考人 表 9 の方です。G の実験になってしまうのですがよろしいですか。

○福島座長 配付資料を見ますと 8-1、8-2 が今の F-2 の試験ですね。表 9-1 というのが次の G の試験だという意味ですか。

○津田専門参考人 そうです。7 群までないのに 7 まであるというのも変なことです。

○福島座長 それでは、もうついでに説明してください。これは実験 G の方です。よろしいですか。

○津田専門参考人 G です。

○福島座長 ややこしくなりますか。

○津田専門参考人 まず 8 だけ。

○福島座長 まず 8 だけにしましょうか。

津田先生、前回から変わったところと言いますと、前回乳頭腫の腫瘍数は付いていましたか。扁平上皮がんのところは覚えているのですけれどもね。

いずれにしても、新しくなって乳頭腫+扁平上皮がんのところは菅野先生から御指摘があったところだと思いますけれども、腫瘍数について有意差が付いたということです。

○菅野専門委員 津田先生に 1 つだけ確認です。

○福島座長 9 はちょっと待ってもらえますか。今 8 だけやっています。

○菅野専門委員 8-1、ワイルドは 4NQO によるイニシエーションが適切に行われたような実験になっていると見えます。用量相関性をもって扁平上皮系の腫瘍の合計ですが、乳頭腫と扁平上皮がんが用量相関性をもってプラスのトレンドであり、かつ有意差をもって出たということで、このデータは有意な変化だと考えた方がいいと思います。

Tg の方は、ベースラインが上がり過ぎているために検出できていないと考えるのが正しいと判断したいです。

○福島座長 ということなのか、逆の見方をしますと、野生型ラットのコントロールの値が低かつ

たために、次の②③④に有意差が付いたというようにも反対には見るができますね。

○菅野専門委員 その点はもう一つの質問になるのですが、8-1と8-2で4NQOの効き方がすごく違ったのかどうかという問題だと思うのです。やはり用量は同じ10 ppmでしたでしょう。

○福島座長 8-1、8-2は同じ実験ですね。

○菅野専門委員 同じ実験ですか。

○福島座長 下の方は口腔内腫瘍性病変としています。8-1の方は舌です。ですから、全部硬口蓋、下顎などをみんな合わせているということです。

○菅野専門委員 ということは、ワイルドタイプでも4NQOは、その部位に関しては均等に十分にイニシエーションはかかっていたということにもなるわけですね。

○福島座長 吉田専門委員、どうぞ。

○吉田専門委員 本日、津田先生から配っていただいた8-2の表の数字と評価書案の29ページの表8-2の数字が違いますので、今日津田先生に配っていただいたものが御本人からの御提出ですから、確かなものとして評価をもう一度考え直されたらどうでしょうか。

○菅野専門委員 今それを見て申し上げていました。

○吉田専門委員 そういたしますと、表8-2の方はほとんど有意差が付いていないという状態ということでよろしいのですね。ぱっと見ても10か所近く数字のデータが違いますので、先生方、御確認いただければと思います。

○福島座長 これが正しいということですね。

○津田専門参考人 確認しております。

○福島座長 よろしいですか。

どうぞ。

○前田評価専門官 事務局からでございます。評価書の29ページの8-2は、※1が扁平上皮がんのみで、※2が乳頭腫+扁平上皮がん、※3が過形成+異形成+乳頭腫+扁平上皮がん、それを8-2の一番上の段で記載してございます。

本日、津田専門参考人からお配りいただいた資料は、※2の乳頭腫+扁平上皮がんに統一して、発生頻度及び個体当たりの発生個数に対する影響ということで出していただいたものでございます。そういう点が違うところでございます。

○津田専門参考人 8-1が舌のみ、8-2は口腔内と例を挙げて書いてあります。

○福島座長 ですから、口腔内という意味は、舌、硬口蓋、下顎、3つともということですね。

○津田専門参考人 それを8-2の一番最後にまとめています。ですから、前のものは複雑でよくわかりにくかったので、硬口蓋、下顎に分けてデータを取って、最後に舌と一緒にしてあります。

- 福島座長 そうすると、とにかく先生としては8のこちらを見てくださいますということですね。
- 津田専門参考人 そういうことです。
- 福島座長 菅野先生、どうぞ。
- 菅野専門委員 そうすると、たしか最初の実験と津田先生がやられた実験の系統が違ったと思うのですが、そうでしたか。フィッシャーとSDで。
- 津田専門参考人 全部SD系ラットです。
- 菅野専門委員 先生がやられたのではなくて、前に舌がんが増えたかもしれないもの。
- 福島座長 菅野先生、西川先生の話ですか。
- 菅野専門委員 そのもっと前のものです。SDです。廣瀬先生、国立衛研で実施されたものは、フィッシャーだったですか。
- 廣瀬委員 舌関係はみんなSDです。
- 津田専門参考人 ただ、バックグラウンドとして、田中先生のグループの4NQOによる舌発がん実験ではフィッシャー344系です。
- 福島座長 それで同じSDでも違いは、西川先生、梅村先生のSDは、通常の市販のSDですね。
- 津田専門参考人 そうです。
- 福島座長 津田先生のところの野生型というのは、Tgラットのワイルドだという意味なのです。どうぞ。
- 菅野専門委員 4NQOのデータベースとしては、フィッシャーの場合は舌に専ら出て、舌以外は出ないという話だったと思うのですが、SDになると舌とそれ以外の両方出てしまう。そうしますと、舌とそれ以外、感受性が違うということを経験しておられるかという質問なのです。要するに4NQOで、舌は用量相関性が出てもおかしくない。ほかは感受性が高いとかそういう問題です。
- 津田専門参考人 この実験では、SDを使ったのはすべて口腔内のあちこちにできますので、一概には申し上げられないと思います。
- 福島座長 よろしいですか。この津田先生の当日配付資料というのを見ますと、舌の方に関しましては、確かに乳頭腫、中用量のところに★が付いている。扁平上皮がんの最高用量群の腫瘍数で★が付く。乳頭腫と扁平上皮がんを合わせると腫瘍数のところで中用量と高用量で出ているということでもあります。
- 口腔内全体ということから見ると、どの群についても差がないということでもあります。今、言いましたのはワイルドタイプであります。
- Tg型の方に関しましては、舌、口腔内とも有意差はないというデータであります。

菅野専門委員、どうぞ。

○菅野専門委員 また津田先生にお伺いしたいのは、この場合、口腔内を見渡すと、舌腫瘍が有意に見えるのですか。それとも全部めちゃくちゃ、扁平上皮の場所は全部同じように反応しているに見えるのですか。

○津田専門参考人 それはここで分けてインシデンスの数が書いてありますので、見てのとおりと解釈いただければと思います。ただ、全部を足してしまうと、硬口蓋その他の腫瘍がランダムで出ます。多分そちらの方が4NQOに対する感受性が高かったためだと思うのですが、足すと薄まってしまう。舌の方だけとればこういうふうにデータがあったという意味です。

○福島座長 では、ほかに御意見はございますか。

どうぞ。

○菅野専門委員 となると、もしフィッシャーでやっていたら、舌だけこのようになったというふうにも考えられるという御意見だと受け取ってよろしいのでしょうか。

○津田専門参考人 それはやってみないと全くわかりません。別の説もありまして、この実験は主に名古屋近辺で行われましたので、木曾川の水が原因であるのではないかという意見もありますし、金沢の方と、もう一つは沖縄でやられています。水で溶かした4NQOの方が舌に作りやすいとかいろいろなspeculationがありますが、これはやってみないとわからないと思います。

○福島座長 ほかにこのデータについて何かありますか。

もう一度ディスカッションしておりますが、確かにこのデータを見ますと、前にマイナスと判断しましたが、このデータを見る限りにおいてどうもマイナスと言えそうにないと思うのです。

ただ、菅野先生は、舌の方の話で乳頭腫と扁平上皮がんをとったら用量相関があるということを言われましたけれども、私はこのときのコントロールを見ると非常に低くて、あと乳頭腫、扁平上皮がんの方を見ても、用量相関があるとはどうも見られないのです。これはいろいろな見方があると思います。

菅野先生はむしろTgの方のコントロールが高過ぎたのではないかというようなコメントですが、私は反対にワイルドの方のコントロールが低過ぎたのではないかと読めるのです。

三森専門委員、どうぞ。

○三森専門委員 前回、F-2の実験については、前がん病変のことまで議論されたと思うのです。それとこれはどういう関係になるのでしょうか。

前がん病変のDysplasiaやHyperplasiaについてはほとんど動いていなくて、最終的には乳頭腫や扁平上皮がんだけがワイルドタイプで動いたということについて、前回の議論では前がん病変も動いてしかるべきであるとのことでした。前がん病変が動いておらず、がんだけが動くことはない

ということであったと思います。それが大きな議論だったと思います。

○福島座長 確かに思い出します。そうですね。

及川専門委員、どうぞ。

○及川専門委員 その点は覚えていまして、私の知り合いで臨床の大腸がんの専門の先生を中心に何人かの方にお尋ねしてまいりましたけれども、そういった前がん状態というものを問題にする必要はないのではないかという御意見も強くありました。

できてきたものを見て判断すべきではないかという先生方の御意見でした。

○福島座長 先生、それは人のケースですか、何のケースですか。

○及川専門委員 両方なさっています。人の方もいますし、動物実験もやられます。

○福島座長 実験の場合には、前がん病変から良性腫瘍、がんという発生経路がはっきりしているのです。いわゆるデノボタイプというのがまず少ないというのが基本的な考えなのです。したがって、我々がずっと実験をやりまして、この前も申しあげましたけれども、いつも出てくるのは腫瘍とかそういうところでの変化と前がん病変というのはパラレルであるという。その延長線上として、我々としては発がん性試験に対してその代替法というのは前がん病変で評価すればいいのではないかというのを一つは主張してきているのです。

前日も言いましたけれども、腫瘍の方でやはり用量相関を持って上がれば、前がん病変の方も、これまでの実験上、用量相関を持って上がるというのが今まで実験をやってきた経験上に基づきます。

及川専門委員、どうぞ。

○及川専門委員 それに反対するわけではないのですが、私も理解ができませんのでいろいろ周りの先生方にお聞きしているわけです。その中で、この間もたしか菅野先生、津田先生から御意見があったと思うのですが、前がん状態は御専門の先生方が動物で御覧になっている腫瘍の形成過程を説明する上では大変重要な所見なのかもしれませんけれども、この物質は新しい展開をしているわけですね。

ですから、先生方の常識から外れたところにももしかしたらこういった物質はあるというような考え方にはならないのでしょうか。

○福島座長 今までオイルに関しましては、一般的に **prevention** という考え方で実験が相当あるのです。勿論、プロモーションというような考え方で実験が行われていますけれども、いずれもオイルの影響を見るというときには、すべて今までと同じ、今回だけ特別に考えられないかと言われましても、私もオイルの実験をずっと前にやっていたけれども、やはり前がん病変と腫瘍だけがアンバランスに動くというのはないのです。

○及川専門委員 いろいろな考え方があっていいわけですね。こうでなければならぬという既存の先生方の知識の中で、理解できないことが今見えているという考え方で物事を進めていただかないと、入り口は DAG、出口はがんということがはっきり見えているわけですね。その形成過程、進行過程は、早いか遅いか、あるいは先生方のやられている一般的な知識に、タイムコースにのっていないということも確かかもしれませんが、たしかこの間の議論でもあったと思いますが、もっと早く動物を剖検していたら、がんはあまりなくて前がん状態が多いという組織変化もあるかもしれないわけですね。これは想像ですからやってみないとわかりません。

そういう可能性をいくつか考えておかないと、先生方の常識から外れているから理論的にはこれはおかしいという理論がどうも理解できないと申し上げているわけです。

○福島座長 三森専門委員、どうぞ。

○三森専門委員 このような実験動物を用いた発がん性評価では、どうしても「ぶれ」（正常範囲内での変動）が出てくるものです。その「ぶれ」が出ているということも今回の現象かもしれません。

私たちは、今までにたくさんのがん原性の評価を実施してきておりますけれども、食品中に含まれる化学物質の発がん性評価という原則があります。

もし化学物質に発がん性があるのであれば、前がん病変から同じように発生頻度が増えてしかるべきです。そういう形でないものについては、及川先生はそういうものは今回新たに出てきたのではないのでしょうかとお考えになるかもしれませんが、私どもから見ればそれはかえって「ぶれ」の一つだと思います。

今回のような形で動いていた場合、この H-ras ラット実験モデルが詳細にバリデーションされて、ポジティブになるものはすべてポジティブという形のデータがあれば、私たちも信用いたしますけれども、今回は、このデータしかないということです。

幾つもやられていますね。A~F まで実験が実施されていて、これらの病変がほとんど同じように動くのであれば、私たちもこれは DAG の何らかの作用によるものと評価いたします。しかし、今回は、野生型に限って F-2 でのみ出ているだけであり、ほかでは動いていないということなのです。それに対しては、私たちとしては、これを危険信号とみなす前に、まず「ぶれ」があったとみなし、この変動が一種の deviation（変動）の範囲内であると理解したのです。

○福島座長 菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 2 点あります。津田先生に私がお伺いしたときは、経過の途中においては、Dysplasia、Hyperplasia と、実際に実験の最後まで残る目に見える大きな腫瘍等との間に相関性がない場合もあり得るという答弁を津田先生から前回いただいた記憶があります。

もし、これがグリシドール脂肪酸エステルで起こっていると仮定した場合、エステラーゼが多い場所だけグリシドールが遊離されるというようなことがもし後でわかったとしますね。そうすると、例えば炎症の強いところとかではエステラーゼが多いとなれば、そこだけ下駄が履かせられるわけですね。

要するに、これはプロドラッグみたいな感じの化学物質で、プロドラッグみたいな発がん剤だと仮定した場合、場の問題が出てきてしまうのです。及川先生が心配されるものというのは、特にグリシドール脂肪酸エステルの場合にはあり得ると考える方法もあるわけですね。

津田先生のおっしゃることと及川先生のおっしゃることと、グリシドール脂肪酸エステル、グリシドールの関係がプロドラッグのような関係にある可能性と、9-2の乳腺の場合、Tgでは辛うじてですけれども、腫瘍数に関しては星が付いているなど、いずれも「片鱗」が見えていると考えると、これは全部つながってくるのです。

前から申し上げているとおり、食べ物というのは発がん物質純粋で実験を実施した場合に比べて、人間が摂取する量との Margin of Exposure が取れない。最大 50 位しかどの実験も取れていないのです。人間が食べる量の 50 倍しか油は動物に入っていないのです。ですから、本来全く結果が動かないのが普通だと。ちょっとでも動いたら、何か考えなければいけないというのが食べ物の場合の問題だと思います。そういうことを検討して、有意差がつく、及川先生の言われるように新しい現象で、例えばエステラーゼの活性が病変で違ってしまった場合は、病変によって発がんのブーストがかかる、そういう可能性まで展開した上で、これは前例に従ってだめなのだとやるか、これは前例に従えない可能性があると思われるか、是非慎重に判断をお願いしたいです。

○福島座長 議論が F-2 のところからまた総合的な評価のところに入っていますけれども、これはまた繰り返しになりますけれども、F-2 の実験についてどうですかということですから、このところであくまでこれが+だとか-というのはまた前と一緒に、私も前回申し上げましたように、これは土と考えるのならばそれで結構ですし、-と考えるならばそれは結構です。+と考えるならばそれでいいと思うのです。

ここの表 8、すなわち F-2 の実験に関しまして確認したいのは、ワイルドではいろいろな取り方があるでしょう。そして Tg の方に関しては、これはネガティブですねということだと思うのです。それだけはまず確認したいのです。

そのほかに、次の表 9、G の実験もありますので、そちらも総合的に考えませんかということになっています。

どうぞ。

○菅野専門委員 ワイルドは equivocal あるいは+だというのが私の意見だというのは前から変わ

らないです。

Tg は用量相関性がないとおっしゃる前に、これはもう検出できないぐらい反応系が飽和していると読むかどうかは一応専門家の御意見をいただきたいのです。

○福島座長 まず、津田先生、どうぞ。

○津田専門参考人 まず前がん病変の件ですけれども、前がん病変である乳頭腫が動いていないから、有意ではないという意見がありました。

○福島座長 前がん病変というのは、あくまで腫瘍になる前のこと。

○津田専門参考人 この前は白斑症とかそういうものということですね。それには動いていないということから議論があったと思います。

今、そのことはここにデータも載っていませんけれども、そのことを基にして。

○福島座長 先生のレポートには、あるわけですね。

○津田専門参考人 はい。白斑症と、たしか肥厚については差はなかったです。それは確かです。乳頭腫、扁平上皮がんが上がっているというデータです。これはいいですね。

白斑症で、その前の段階で何もなかったから、その後のことは見ないというのならばそれはいいです。実験者としてかなり不本意です。前がん病変で動いていないから、後のがんとかその辺は意味がないという議論は反対です。総合的に判断いたしたいと思います。

○福島座長 それはそれで結構です。先生の御意見として承ります。

○津田専門参考人 だから私は F-1、F-2 は嫌いなのですけれども、この実験は、前の F-1 の実験と比べますと、こちらの方が TAG 検体の投与期間が 10 週間長いわけです。そういう意味もあって、前がん病変が必ずしも動いていなくても、後のものを否定するものではないというのが私の意見です。

これはこの試験結果として評価いただきたいと思います。総合的にどうするかは別かもしれません。

○福島座長 その件はむしろ終わったのです。

○津田専門参考人 終わっていないです。

○福島座長 今は Tg の方についてどうですかという菅野先生からの質問です。

○津田専門参考人 その前に、ワイルドについて前がん病変が動いていないから意味がないという意見があったではないですか。そこをはっきりしていただきたい。

○福島座長 ですから、そこは先生の意見として聞きました。

それはいろいろな先生が、今まで自分の実験上での経験に基づいてコメントしているわけです。私はすべてについていちいち細かく申しませんが、先生がそう言われるのならば、そういう

ことを皆さんはお聞きしたということです。それはそれでいいのではないですか。

問題は、菅野先生がお聞きになった Tg の方についてはどうですか。

○津田専門参考人 Tg に差があるかどうかですか。見てのとおり、これは差がありません。その理由について、菅野先生が飽和されたとおっしゃられましたけれども、飽和しているかについては意見を持っていません。

○福島座長 ということです。今は F-2 です。

どうぞ。

○吉田専門委員 F-2 のことで、その考えに基づきますと、もし飽和していたら、この Tg ラットで 4NQO の実験すべてがデータにならないのではないのでしょうか。

そもそも最初は、より感度のいいラットでということで A の実験が始まって、そこで Tg に出て、それでということで B から G に至るまでの実験が行われたわけですから、手法としてはほぼ変わっていないわけですので、その御意見はいかがかなと思うのです。

○福島座長 少なくともこういうことが言えると思うのです。今回いろいろな投与方法が、投与期間が決まっていますけれども、それは津田先生が今までの実験を行った、この Tg を使った実験の経験に基づいていろいろな motivation を変えているわけですね。だから、結果論としてどうなるかわからないのですけれども、それが飽和かどうかはまた別にしまして、最初、計画段階ではインシエーションとして十分かかる量ということを選択されています。

○津田専門参考人 そのとおりです。

○福島座長 及川先生、どうぞ。

○及川専門委員 今のようなことをお話ししたかったのです。実験系が違うからということではなくて、私たちが見せていただいたこのデータをどのように考えるかということが大変重要な点でありますから、こういった資料を基にして、どういう考えが出るだろうというディスカッションをしないと、私は素人でここに参加する意味がないということになりますので、今のような座長の御意見でよろしいのではないかと思います。

○福島座長 そうしましたら、ほかに F-2 に関しましてよろしいでしょうか。

それでは、G の方を津田先生、説明していただけますか。

○津田専門参考人 資料をお願いします。9-1 ですけれども、資料の方でお話しします。まず雄です。これは 3 群から構成されています。そこには用量がわかるように書いてございます。全部 4NQO が投与されております。

食品安全委員会さんのまとめに文句をつけるわけではないのですけれども、n 数が書いていないのでわかりにくいのです。普通、動物実験ですと、動物数、母数が幾つで、例えば腫瘍があったの

は幾つかと書くのですけれども、母数と%だけでは何匹かよくわからないので、実は私の方には手書きで書いてあるのですが、匹数と合わせて書いております。

舌の方にワイルドで腫瘍数/ラットに一応有意差が付いてございます。全部を合わせますと、有意差はございません。Tgについては有意差がございません。

○福島座長 確認ですが、この実験は結果ですね。

○津田専門参考人 口腔内の腫瘍の発生結果です。

29と33ページです。投与の内容がわかるものが表の後にきているので、これは前にやっていたかかないと見ていて混乱すると思います。

○福島座長 これは前に持っていきます。

○津田専門参考人 7群あるわけではないですから、7群に分けるのはやめていただきたいと思います。

○福島座長 実際にはないのですか。

○津田専門参考人 2つの実験を合わせてしまっているからこういうことになっているので、雄については3群、雌については4群という構成です。

○福島座長 そういう意味ですね。ここは整理いたします。技術的な問題です。

口腔内腫瘍、舌、舌+硬口蓋+下顎のことについて言われましたけれども、このGの実験で、次のページの9-2についての説明をしてもらえますか。今度は雌の方です。

○津田専門参考人 雌は31ページの方。乳腺部腫瘍ですけれども、前のときに0があつてという御意見がございました。そのところは肉眼的な大きなfibromaがあつたために重さが出ております。乳腺腫瘍は2つに分けました。乳腺がんと良性腫瘍である乳腺の線維腺腫又は腺腫ということです。

それで見ますと、Tgにおいて乳腺のがん、腫瘍数/ラットにおいてTAGと比べてDAG郡が多くなっているということ。良性腫瘍については、第2群のTAGの3回、DAGの1回群で有意差が付いているということ。

Tgにおいては、0を一個だけ、9個のうち1匹にfibroadenomaがあつたので1/9と出ていますが、顕微鏡でみられる小さな病変なので重さは0ということでもあります。

○福島座長 ごめんなさい。混乱する基をむしろ申し上げたかもわかりません。雌の乳腺のところは津田先生に説明していただきましたが、後にディスカッションするとして、もう一度確認で、前回の結果、今回のデータを基にして、舌を含む口腔内腫瘍のまとめを確認したいと思います。

したがいまして、39~40ページ、申し訳ありません、乳腺のところをしばらくの間だけ忘れてください。また後でやります。舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用のところについて、ま

とめを先にやりたいと思います。というのは、前はまとめましたが、津田先生にもう一度データを一部出してもらおうということがありましたので、こういうふうにしたいということでもあります。

私が作りました 40 ページを見てもらいたいのです。40 ページ、このまとめの表に当たりまして、①の実験は「A」が抜けておりますけれども、その  $T_g$  のところ、前は私は一として、(用量相関性の傾向あり) ということにしましたが、いろいろな誤解とか全体として見たときには、これはペト検定とか何かだと思っておりますけれども、フィッシャーで舌発がんについてはネガティブだと。しかし、ペトで用量相関性の傾向があるということで、むしろ一又は土にした方がいいなということであらうな感じがいたしました。これは前回と違うところです。

今の⑥ですけれども、F-2 の野生型のところには、一又は土というように、これは前回のまとめのときの私の意見、菅野先生の意見でこういうふうに書きました。しかし、今のデータを見ると、この実験に見る限りにおいてはどうも一とは言えないだろうと思っております。だから、これは削除したいと思っております。

あとはこれを土とするのか、+とするのか、その議論。ここではできればいいですけれども、もしできないようでしたら土から+というような書き方をしておいたらどうかと思っております。そういうような書き方にしたいと思います。いかがですか。

菅野専門委員、どうぞ。

○菅野専門委員 +にさせていただいて結構だと思います。私、土にこだわらない。一でなければいいので、+でいいと思っております。

○福島座長 ほかはいいでしょうか。ほかに御意見はございますか。

○吉田専門委員 前回は思い出していただきたいのですが、ここは随分時間をとって、例えば今日御欠席の立松先生等からも、これは陰性ではないですかというような御意見もあったので、いろいろな意見があったということですから、少なくとも土というか、いろいろな意見があったということは残すべきだと思います。

○福島座長 というのは、むしろもう土だけという意味ですか。

○吉田専門委員 土と+はおそらく意味が違くとまたおっしゃると思うので、少なくとも。

○福島座長 私はこことしては、土から+というみんなの意見があるという。ここで+とかもう今は決められないと思うのです。それをやるとまたエンドレスになってしまいます。ですから、もう土から+という考えでいきませんかということなのです。

○菅野専門委員 座長もこれは一は無理だとおっしゃったので、土から+でこの場はよろしいのではないかと思います。

○福島座長 よろしいですか。

そうしますと、39 ページのところでもとめの書き方をどうするかということでもあります。

11 行目に①舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用についてであります。12 行目から 16 行目、この書きぶりはこれでいいのではないかと思います。これは飯郷先生がやられたのですけれども、訂正になっているのは 15 行目に舌に DAG の投与に関連した腫瘍発生の増加は認められなかったということです。これはただし、雌 Tg と雌雄の野生型ラットです。これは表を見ていただきますとわかると思います。

○津田専門参考人 いいと思います。

○福島座長 いいですね。私の提案は、ワーキングのときに作ってもらって、座長として非常に申し訳ないのですが、17 行目から 24 行目ですが、テーブルと見るとどうも一つわかりにくいところがある。これでいいですよということならばこれで結構ですけれども、どうも私自身見ましてわかりにくいなと思いましたので、このテーブルを見ながら資料 3 を作りました。

資料 3 を見てください。私自身はこの方が素直な記載で、テーブルをそのまま表現しているのではないかと思います。こちらを見て御議論いただきたいと思います。要するにこの文章を全面的に修正したらどうかということでもあります。

(2) の①で、ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究 (試験 A) の再現性を確認するために実施された試験 E、F-1 及び F-2 の舌二段階発がん試験の結果は次のごとくであるという形にまとめました。

舌の腫瘍発生に関しては、野生型ラットでは試験 F-2 においてがん発生の有意な増加が見られたものの、各群の有効匹数がより多い試験 E 及び F-1 では腫瘍発生の増加は認められなかったとあります。それが野生型の雄の結果です。

雌においては、試験 F-1 及び F-2 とも腫瘍発生の増加は見られなかった。

Tg ラットでは、試験 F-1、F-2 とも腫瘍発生の増加は認められなかったといたしました。

次に、括弧しまして、この場合はあくまで口腔という全体で見えております。舌+硬口蓋+下顎。全体で見るのが適切だと判断いたしました。この腫瘍発生に関しては、野生型ラットでは、雄を用いた試験 E さらに F-1 及び F-2 の雌雄とも腫瘍発生の増加は見られなかったということでもあります。

Tg ラットでは、雄において腫瘍発生の増加は認められなかった。ただし、試験 F-1 において過形成+異形成+腫瘍を見直しております。その発生増加と硬口蓋+下顎の腫瘍発生増加が見られたが、それぞれ用量相関性のない変化である。

また、試験 F-2 において、硬口蓋、硬口蓋+下顎の腫瘍発生の減少が認められた。雌においては、試験 F-1、F-2 とも腫瘍発生の増加は見られなかったということでもあります。これはもう淡々

と書きました。

前回の議論では、これらの結果から DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められないと答えをいただきましたので、「と考えた」と1文増やしました。

前のオリジナルの方に戻りまして、39 ページ目の 25 行目に入ります。今度は試験 G について別途書いております。また、実験動物数が少ないものの (2) で⑦Tg ラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験 G において、Tg ラット及び野生型ラットにおいて舌を含む口腔内の腫瘍発生の増加は認められず、DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められないと考えたということです。これは試験 G に関してプロモーション作用が認められないと考えたということです。

修正してこういうふうにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

磯専門委員、どうぞ。

○磯専門委員 先ほどの議論で、3 行目ですが、F-2 に比べて各群の有効匹数が多い試験 E 及び F-1 との違いを述べられているのですが、暴露の時間も違うということが先ほどの議論にあったように思うのですが、その点はいかがでしょうか。この E 及び F-1 との違いは有効匹数だけの問題なのでしょうか。

○福島座長 もう一つ、E と F-1 の違いは、ここではまず野生型ラットの話ですけれども、厳密に言いますと、E の試験は通常市販されているいろいろな実験に使う動物で、そういう面でいうと背景がしっかりしているということは言えると思います。

F の方の野生型というのは、Tg を繁殖したときに用いた、そのときに発生したといいますか、生まれた野生型であるという違いがあります。

○磯専門委員 この文章だけを読みますと、F-2 に比べて E 及び F-1 の実験計画の信頼性の方が高い。それによって腫瘍発生の増加が認められなかったととれるのですが、それでよろしいのでしょうか。

○福島座長 実験の信頼性という言葉はどこにするかだと思うのです。実験の信頼性ということになると、実験の手法ということについては皆それぞれあるでしょうと言いますし、津田先生を目の前にしてあれですけれども、一般的に動物実験する側に立つと、やはり背景のデータがしっかりある、そこでのデータの重みというのはあると思います。

どうぞ。

○菅野専門委員 試験 E は 1 群何匹でしたか。

○福島座長 40 でしたか。

○菅野専門委員 だから、40 よりも 20 の方が少ないですけれども、20 と 8 との差ほどではないで

すね。ですから、20は20でそんなに少ないということではないですね。なおかつ、投与期間とか違いますから、「見られたものの」という接続詞がよくないのだと思います。見られました(n=20)とかで、他方、こちらではn=40の何々で見られませんでしたと書けば、すべての記述が淡々と書けるのだと思います。

○福島座長 わかりました。先生が言われるように、もう淡々としてこれを書いていますので、このところを事務局で直します。

どうぞ。

○前田評価調整官 試験Eですけれども、各群30です。

○福島座長 30ですか。では、30に直してください。

どうぞ。

○山崎専門委員 この文章は、一番はっきり言うとF-2の実験結果の信頼性がなかったということですね。

○津田専門参考人 そんなことはないです。

○江馬専門委員 信頼性という言葉が悪いかもしれませんが、F-2の試験の結果を最後のところには反映していないわけですね。その理由として、福島先生が行間で読めということをおっしゃったと思うのですが、それはこの評価書というのが一般的に一般の人も読むことを前提になっているので、そのような読み方は無理ではないかと思います。

もう少し、F-2の試験結果をここで採用しないという理由を明確にしないと。

○福島座長 F-2の結果を採用しないとかという意味ではなくて。

○江馬専門委員 言葉は悪いのですが、F-2の試験結果は最後の2行に反映されていないですね。

○福島座長 それは結局この前の意見でE、F-1、F-2をトータルとしましたら、この間においてF-2で見られた変化はむしろ考慮はしますけれども、トータルとしてはネガティブに解釈すべきだということなのです。

○江馬専門委員 先生のおっしゃることはよくわかります。ところが、この文章でそこまで行間で読めというのは無理があるのではないかと思います。

○福島座長 ですから、何か加えたらどうですかということですね。

○江馬専門委員 はい。

○福島座長 山崎専門委員、どうぞ。

○山崎専門委員 私、毒性の専門家ではないのですが、1つ気になるのでお話しさせていただきたいのです。

F-1の試験、F-2の試験あるいはEの試験を見ますと、匹数の違いは福島先生がおっしゃった

とおり、使用する実験動物の信頼性という意味は福島先生がおっしゃったとおりだと思うのですが、もう一つほかの先生が言ったように、投与期間という問題がここでは触れていないのですが、よく見ますと、F-1とF-2の試験は雄と雌で投与期間が違ってきます。

F-2の中でもF-2の雄だけが一番投与期間が長いのです。Eよりも長い。ですから、それは実験結果を作られた人がそういう意図でされたと思うのですが、E、F-1、F-2すべての試験の中で、一番投与期間が長いF-2の雄だけがんの見かけ上有意な増加が見られたというのは、福島先生のおっしゃる信頼性の問題があるにしても、やはり考慮しないとイケないのではないかなと思うのです。

○福島座長 これは実験を担当された先生、津田先生に聞かないとわからないのですが、その違いというのは対照群と比較するときが一番いいだろうという実験上のいろいろな期間を見てやっているわけです。山崎先生は、一番長期間やっている実験だから、むしろそれをこの際考慮したらどうだろうかということなのですか。

○山崎専門委員 1つは、今回使っているDAG油の場合は、汚染物質のように非常に高用量使っているわけでもないで、ある意味ノイズの中に埋もれるようなdose responseの領域に入っている試験だと思うのです。

そうした場合に、少し投与期間を長くすることによって、そのレスポンスが少し大きくなって、がんという有害事象が少し見えるようになってきたという可能性は否定できない。勿論、積極的な肯定もできないのですが、否定もできない状態だろうと思いますので、考察の際には後でそれが考察できるような痕跡、記述を残しておくという必要があるのではないかという意味で言わせていただいたのです。

○福島座長 わかりました。そのところも皆加味して、当然前回の議論のときには委員の先生方、そういうことも皆含めて結論を出されていると思うのです。ですから、先生の言われるように、そういう投与期間の違いというものがあるということは、加えることについてはやぶさかではありませんし、思い出しましたけれども、山崎先生ももう少し突っ込んだことをグループで考えて出してくれとか言われましたけれども、私は時間がないからそれをできるかどうかお約束できませんということを申し上げたのです。今、聞いていまして、それと関連することかなと思ったのです。

その辺りもここの中に加える文章として、今どういう文章にするかは別にしまして、一度考えさせてもらいたいと思います。

若林先生、どうぞ。

○若林専門参考人 発がんの実験をするときに、投与量と投与期間というのは重要なファクターになってくると思います。菅野先生が言われたように文章中に、いわゆる有効匹数を入れるのでした

ならば、実験期間も入れておけば非常にクリアーになるのではないかと思います。

○福島座長 今いただきました意見を勘案して、事務局の方で作ってもらいます。

菅野専門委員、どうぞ。

○菅野専門委員 私、Eの実験が短いのだと今まで認識していなくて申し訳なかったのですが、一番長くてきちんと結果が出ているとなると、そして、なおかつ20匹対30匹ですと、統計学的な力の差というのはその平方根ですから、あまり差はないわけです。

むしろ「見られたものの」という文章を直されるというのはそれで結構なのですが、結論に関してもそこまできちんと書いていくと、かえって今問題にしている雄のデータというのは、そう簡単に、他の実験の結果が陰性だからということで無下に却下、という判断を下すのは総合的には難しいのではないかと、となおさら思えてくるのですが、いかがでしょうか。

○福島座長 皆さん、いかがですか。私は長さというものは勿論ありますけれども、出た結果の重みはどうかということにつきまして、要するに皆そうですけれども、イニシエーション、プロモーションの実験をやるときの期間というのは相当皆真剣に考えるのです。要するに、最適の期間というのがあるのです。そこを選んでみんな実験をしているのです。

そういうことから見ると、Eの実験はF-2に比べると短い、だからこれは価値がないというのではないと思うのです。それぞれの最適の実験を選んでやっているということですから。

○菅野専門委員 ですから、裏を返すと、Fの方もそう無下にデザインが悪かったとは言えないというのは。

○福島座長 デザインが悪いなどということは全然ないです。だれも言っていないと思います。

○菅野専門委員 相対的な信頼性みたいな内容。

○福島座長 相対的な信頼性というのは、野生型の使った動物の背景がしっかりしているか、していないかということをお願いののです。

○菅野専門委員 すみません、時間がないところあれですけれども、ただ、信頼性の背景という場合は、どのくらいコロニーの中に heterogeneous な雑音が入っているかという問題になるのですね。下駄が履かされてしまっている場合は、差分で見るというところで見られなくはないわけですね。ですから、津田先生のところのコロニーが遺伝的に雑多になってしまっているというのだと話は違うのですけれども、もしそうでないとするれば、違うコロニーで投与による効果の差を見た話だということにもなるわけですね。

○福島座長 そうです。これはあくまで Tg に対して野生型を使いますから、これは当然その実験系ではそうだと思うのです。ただ、全体で見たときに、同じ SD の野生型と見たときに、片一方、ブリーダーからそれこそ相当な数が出回っているわけですね。それを使っているわけですね。その

違いを申し上げているのです。

○菅野専門委員 差分で見る限りは、あまり優劣は付けられないのですね。

○福島座長 そのことについて、私は遺伝学者でもありませんからあまり申し上げないです。一般的に見るとそうになっていきます。だから、この実験系で Tg に対して野生型を使ったのを悪いなどは一言も言っていませんし、当然だと思います。

どうぞ。

○前田評価専門官 事務局からですが、野生型の雄に限って週数で比較いたしますと、E の野生型が 24 週、F-1 の野生型の雄が 25 週、F-2 の野生型の雄が 36 週ということで、E、F-1、F-2 の順に 24 週、25 週と長くなってございます。

以上です。

○福島座長 正確には覚えていなかったのですが、その間の差があるということですね。これから見ますと、長期間云々ということについて問題、長期の方がよりいいのだというようなディスカッションにはならないと思います。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 期間はそうですが、匹数は E が 30、F-1 が 40、F-2 が 20 ですね。E はともかく、F-1 と F-2 は結局どちらも用いた動物が一緒なわけなので、この表の 7-1 と 8-1 を比べれば、雄の野生型動物の舌の乳頭種だのがんだの、あるいはそれを足したものを比べた場合に、確かに F-2 は先ほどから話が出ていますように、アスタリスクの付いているところに有意差が出ていますけれども、それぞれの用量のぶれ方を見れば、表 7-1 のぶれ方と表 8-1 のぶれ方はそれほど差がないという考え方ができると思います。

○福島座長 ですから、結論として。

○中江専門委員 結論としては、勿論淡々と書かれるということでしたからそれでいいのですけれども、匹数がどうだ、あるいは F-2 が一番長いから F-2 だけがいいというようなことにならないだろうと思います。先ほどどなたかがおっしゃった、ぶれの中の範囲とも考えられないことはないということです。

○福島座長 それはそのとおりだと思います。ただ、今、正確に理解しやすいように入れていきましょうということだと思います。

ほかに御意見はございますか。

山本専門委員、どうぞ。

○山本専門委員 実際認められたかどうかということもあると思うのですが、先ほど御意見があったみたいに、記述としてそのまま読むと認められないというのは、要はこれだけを読むと文

章としてはつながっていないような気がします。

ですので、認められないと書くのであれば、何らかの判断、要は一つ無視したという判断が必要でしょうし、しないのであれば、何か書くという方が単に文章の問題としてはそのところは抜けているとは思いますが。

○福島座長 そのとおりだと思います。それはこの前山崎先生が言われたことですね。ここにはそれは入っていません。そういう意味で、その内容をどうするかということについて、何を加えたらいいかということについて御議論いただきたいと思います。

中江専門委員、どうぞ。

○中江専門委員 それぞれの実験の匹数と長さを書くわけですから、その前提の下に、最後のところでそれらを総合的に判断した場合に、あるいはそれぞれの **deviation** についても若干触れられてもいいかと思いますが、そうしたものを加えられれば別に日本語としても通ると思います。

○福島座長 ほかにございますか。

山崎専門委員、どうぞ。

○山崎専門委員 もしそういうふうを書くのでしたら、1つは三森先生がおっしゃっている、前がん病変に関しては動いていない。今までやっている試験では前がん病変とがん病変が平行に動いている。だけれども、今回は動いていないというのも、やはり総合評価の場合には重要なファクターになると思います。

そういうことも含めて、結局明確な結論が出ないというのがここでは一番重要なことだと思うのです。前から先生方がおっしゃっているように、ぶれの中にここは埋もれてしまいそうな結果なのだというのが、ここでの中間的なまとめになるのではないかと思うので、それがわかるような記載が必要なのではないかなという個人的な見解です。

○福島座長 その前がん病変のことについて言うと、先ほど津田先生が私は不満ですとか、いろいろな意見、またその統一論が始まるわけですね。ただ、一般的なことといえば当然動くのが当たり前です。

○津田専門参考人 発がんですとかなり高用量をやって短い期間で終わった実験だったら、当然前がん病変と動いているはずです。

この実験は 10 ppm というのは通常の半分の用量で、しかも 4NQO が終わって 26 週を経ているわけですね。半年です。その実験まで延ばすと、前がん病変は出きってしまっていてそんな動かないと思います。発がん実験で 2 年物でやったものでも、最終 **sacrifice** を増やして前がん病変も一緒に動いていたところまでは、そんなに見られないと思います。

○福島座長 普通の発がん性試験でも、前がん病変が確立しているようなところ、例えば肝腫瘍の

場合、一般的にはきちっと動いていますね。

○津田専門参考人 肝臓の場合は特別だと思います。この場合は Papilloma で動いていますから、前がん病変まで動いていないという判断は間違っていると申し上げているのです。

○福島座長 前がん病変までは動いてなくて。

○津田専門参考人 前がん病変が動いていないから、この試験の科学的な正当性が薄いという意見があったのですけれども、それには反対だと申し上げているのです。現実には Papilloma まで動いているのです。

○福島座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 津田先生から表 8-1 として本日お配りいただいたデータを見させていただきますと、乳頭腫は中用量ですね。DAG が 11%入っている用量で有意差がついていないのです。ですから、乳頭腫から動いているとは評価できないと思います。このデータから見ても、扁平上皮がんはグループの 4 群。乳頭腫と扁平上皮がんを足すとこのような形になるということですから、乳頭腫自身で有意な増加は 11%群であるとは理解しておりません。

したがって、乳頭腫も動いているとは少なくとも考えておりません。

○福島座長 津田先生、どうぞ。

○津田専門参考人 そういうふうな論旨でいきますと、がんが増えていても減っていても前がん病変が動いていなければ正しくないということにもなりかねないから、私は正しくないと思います。

○福島座長 今、正しいか正しくないかというよりは、一般的に我々が経験上動きますねということなのです。

だから、この実験そのものを何も否定していません。

○津田専門参考人 私はそれを申し上げているのです。ここではこの実験の話をしているわけですから、一般的には前がん病変が動くことは否定しません。特に発がん物質を大量にやった場合は当然どんどん出てきますので、一緒に動いています。しかしながらこの実験の場合は、さほどそれを大事に見る必要はないと申し上げているのです。

○福島座長 大事に見る必要はないと今ディスカッションしているのは、一般論として動きますねということでディスカッションしてきているのですけれども、この表には前がん病変の数が何も入ってきていないのです。ですから、この表だけについて何もディスカッションしていないのです。

○津田専門参考人 そうおっしゃるのならば結構です。

○福島座長 菅野専門委員、どうぞ。

○菅野専門委員 この実験は公比 2 の実験なのです。ですから、この程度でこぼこは当然あっておかしくなくて、それでもなおかつ足せば同系統のものが出るとするのは、そう簡単に却下して

はいけないのだと思います。公比はたった 2 ですからね。

○福島座長 大体用量相関を見るときには、公比 2~4 でやっておりますね。発がん性試験でもそうですね。だから公比 2 が狭すぎるということはないだろうと思います。普通、2~4 でとりますね。

中江専門委員、どうぞ。

○中江専門委員 前回からの流れで、この場でこの段階で評価の話をしてはいけないと言われたのでずっと黙っていたのですけれども、今の話はよく見れば確かに 0.55、0.60、0.65 と動いていますけれども、DAG を 2.75% やっただけで 0.20 個から 0.55 個にぼんと上がっているわけですね。ところがこれは統計学的には有意でない。そこから先は 0.55、0.60、0.6 をしかも標準偏差はこれだけの大きいものですね。だから、ソフトウェア的に統計学で有意差が付いたところで、これを生物学的に有意があるかどうかととるのはまた別の話になってきます。今そういう議論をしてよいのであればその議論をしますけれども、まだ議論しないのならば、言及しないでほしいです。

○福島座長 このまとめの方はもうしていいのです。

○中江専門委員 そうであったら、この前から申し上げているように、これを生物学的に意味のある変化ととるかどうかにについては、単なる統計学的な有意差だけにとられるのではなく議論していただきたいと思います。

○福島座長 そのとおりだと思います。今回、各実験においては統計上、有意かどうかというだけで記載しなさいとなりましたから、そのことで記載しているのです。まとめの方は総合的ですから、統計学的な観点、さらには生物学的な観点、いろいろな観点を含めてディスカッションしてもらいたいと思います。

そこを私が申し上げていないのであれば、ここで議論して申し上げます。あくまでこのまとめのところは、当然のことながらここに書きましたように、①から⑦まで実験があるわけですから、これはもう総合的というようなことは前回発言していると思います。総合的、生物学的に判断してくださいということを行っているはずで。

もう一度、もしそれを聞いていないということでしたら、ここで改めて申し上げます。

井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 がんについては全く素人なので、薬理的な立場ということによろしいですか。

○福島座長 どうぞ。

○井上専門委員 この 40 ページに記載されているトータルの表がございまして、これを発がんで見ないで一般的な薬理の影響として見て答えを出しなさいと言われたら、この影響は認め難いという結論ができると思います。

先生が資料 3 としてお出しになされるところで、気になるところは下の 2 行の一番下の認められないというところでございますので、問題はプロモーション作用が認められるか認められないかというのが命題ですから、「プロモーション作用は認め難い」と書くなと思います。

そうすると、別に F-2 を特に否定するわけでもないし、前後の矛盾というのも出てこない。プロモーション作用は認め難いと、私としては納得できる記述なのです。

以上です。

○福島座長 認め難いですか。

○井上専門委員 この文章はプロモーション作用に関する研究のとりあえずのまとめですから、プロモーション作用についてはどうなのだというのが命題ですね。その答えについてはないという言い方もあるけれども、認め難いという答えも特に違和感なく聞こえませんか。

○福島座長 今、井上先生から修文を求められましたが、認め難いと認められないとの違い。ちょっと待って、考えさせてください。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 今回の議論の始めは、評価書の 40 ページの試験 A、トランスジェニックの雄ラットで用量相関性の傾向がある、これの再現性があるかどうかから始まったのではないのでしょうか。その再現性を見ようとして E、F-1、F-2、G と実施されてきて、トランスジェニックラットに関してはそのような腫瘍の増加はほとんど発現してきていないということです。一貫性がないことから、DAG のプロモーション作用は否定できると理解できるのではないのでしょうか。

問題は、野生型で発現してきた F-2 の雄でがんが増加したということですがけれども、これについては本調査会としては、先ほど中江先生がおっしゃったように、発生個数、Standard Deviation (標準偏差) が非常に「ぶれ」ているということがあって、統計学的には有意であるけれども、かなりばらつきがあるのだということで、F-2 の野生型の実験をもって発がんプロモーション作用があるとは言い切れないと解釈したわけです。

ですから、2 つに分けたらどうでしょうか。本来の Tg ラットでは再現性はなかった、一貫性はなかったという形でプロモーションは認められないということで、これは結論が出るのではないかと思います。野生型ラットの F-2 については、御議論いただいても議論は平行線のままエンドレスだと思います。

しかし、ここで最終的に決定したらいいかと思います。そういう面でいくと先ほどの表の 8-1 にある  $\pm SD$  のデータですが、かなり SD が動いております。この変動について、生物学的に有意とみなすかどうかというところの御議論をしていただいて、あるという御意見とないという御意見に分かれるかもしれませんが、最終的にはこれも一貫性がなく、ほかの実験での野生型ラットでは

ほとんど動いておりませんので、その辺の説明を付けられるような形でいかがでしょうか。

○福島座長 ありがとうございます。今、新しく井上先生の御意見、三森先生の御意見をいただきました。

井上先生としては、認め難いと考えたというような、それは Tg と野生型すべて含んでここに書いてありますので、それで言われたと思います。

三森先生としては、このところでこれらの結果の総合的に判断して、Tg において舌、口腔内の発がんプロモーション作用は認められない。野生型につきましても、F-2 のデータの解釈、いろいろな生物でいろいろな解釈からすると、ほかの試験で陰性であるということから、プロモーション作用が認められないと考えたということで、Tg と野生型を分けて記載して、そのところにそれら何らかの文章、理由なりを入れ込むという形をいただきました。それはいいですね。

その内容として、三森先生が言われたこと、中江先生が言われたことが入るかなと思います。一つは用量相関性がないということがやはり一番大きなことだと思います。

いろいろなことを考えていきますけれども、結論として。

どうぞ。

○尾崎専門委員 総合的に判断をして1つの数学的な統計学から得られた結論を却下するというのは、相当慎重であるべきだと思うのです。危険率 0.05 というのは、20 回実験をして1回以下しか間違わないということを行っているわけですから。

私は相当慎重にやるべきだと思います。

○福島座長 確かに相当慎重にこれをやるのは当然だと思います。ただ、ここでもう一度考えなければならないのは、統計上、確かにこういうのは出ていますけれども、それを我々は発がんとしてみて、このデータを見てみて、全部のデータを見てみますと、結論としてどうしてもこれはネガティブだと考えるのが一般だと思うのです。

それで前回この会議のところでは、表の一部を今回訂正しましたけれども、発がんプロモーション作用は認めないということで皆さんの全員の合意をいただいたのです。

ですから、今そこをそうではないだろうかと、そのところに関しましてはもう前回に発がん作用を認めないと考えたと結論が出ているのです。今そこをどういうふうに書き込むかという議論をしておるのです。

○尾崎専門委員 新しいデータの整理をしたら、少し疑問が出てきた、と私は解釈をしているのですが、そうではないのでしょうか。

○福島座長 全体的に見ると変わらないと思います。

○尾崎専門委員 今新しいデータ、そのところを議論しているのではないのでしょうか。

○福島座長 いや、全体的にというのは、ここを総合的に見たらということによっています。ですから、総合的に見て、この結論は変わらないということでもあります。

○菅野専門委員 そういう意味で、私は最後黙ってしまったかもしれませんが、乳腺の問題とか。

○福島座長 ですから、乳腺はまた置いておいてください。

○菅野専門委員 そういう問題と並べてみるまでの間は、この土とか+の要素があったという結論を残していただきたいという意向を申し上げていたのです。

○福島座長 この表の方ですね。

○菅野専門委員 表ではなくて、表からの結論にも。要するに、後で要素が3つぐらい出てきますね。扁平上皮がん。

○福島座長 ですけども、最終段階のところでは皆さんに、舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められませんということによろしいですねと、私は前回の最終的なところで申し上げたわけです。

○菅野専門委員 ただ、そのときに合わせ技をすると、Table 16が8-1になっているのだと思うのですが、これで津田先生に対して再計算してくださいというお問い合わせをした結果が今日返ってきたものだから、そこでまたディスカッションする場が戻ったのだと思っていたわけです。

○福島座長 今回の津田先生のデータを見ても、大幅に逆転するものではないですね。ですから、前回得た結論というのは変わらないのだと思います。

○尾崎専門委員 よろしいですか。私も発がんの専門でもありませんし、Toxicologyの専門ではないのですが、今までのいろいろな議論を聞いて、やはり意見は2つに分かれていると感じます。特に津田先生と福島座長との考え方は、かなりずれているのではないかと思います。そのこと自体がやはり1つの重要な結論というか論点ではないかなという印象を持ちます。そういったニュアンスが最後の2行の文章のところ、表れるべきではないかなというのが私の意見です。

○福島座長 それでは、もう一度、津田先生にお聞きしますが、前回は津田先生はこの席に同席されて、そしてプロモーション作用は認めないという結論でよろしいですねということで、合意をいただいているわけです。ですから、私は皆さんが一致したなと解釈しているわけです。

津田先生、その点についていかがですか。

○津田専門参考人 Tgに対してはそうです。

○福島座長 前回はTgと野生型すべてについてお聞きいたしました。今、Tgについてはそう思います、野生型は違いますということなのですか。

○津田専門参考人 Tgについては確かにばらついていて、これを評価するのは難しいと思います。8のものについては前のデータは、わかりにくいので、もう一度持ち帰って整理いたしますと発言

したように覚えています。

ただ、これを最終的にこのデータだけでプロモーションありなしと言うのは、この会で皆さんで御議論いただきたいと申し上げました。

○福島座長 最後に申し上げたデータをまた出していただきますけれども、データは大まかにそう変わるわけではないですね。

○津田専門参考人 そうです。あまり変わっていません。

○福島座長 ですから、舌発がんを含む口腔内腫瘍についての発がんプロモーション作用の結論として、これですらよろしいですねということを申し上げたのですね。

○津田専門参考人 多分データがずれていたものだから確認のために廊下に出て電話に出たので、その間のことならば記憶がないので申し訳ありません。

○福島座長 電話に出ていたから知らないなんて、そんなのおかしいと思います。

どうぞ。

○池上専門委員 基本的に舌がんに関連して発がんプロモーション作用はないということを、前回のこの会議でもし皆さんが合意されていて、論調としてはそういう形でまとめたということであったとしても、今回津田先生の方から出てきたデータを見たときには、これをどう解釈するかというところ、この部分についてはもう少し十分な説明がないと、福島先生から出てきた文章だけでは納得し難いと私は思うのです。

○福島座長 一つの理由は、先ほど中江先生が言われたことが大きな理由だと思います。これは乳頭腫から扁平上皮がんへの移行の頻度のこと。あと、三森先生はほかに何を言われたのですか。三森先生、先ほど言われた理由を言っていただけますか。

○三森専門委員 一貫性がない F-2 だけの動きで評価すべきではないということです。もし DAG にプロモーション作用があれば、野生型ラットのほかの実験でも発現してしかるべきだと思います。その辺を総合的に解釈するという事です。先ほどの **Standard Deviation**、ばらつきが激しいということと、今話しました一貫性のないことが入ってくると思います。

○池上専門委員 私はがんの専門家でもありませんのでわかりませんから、そういう人間にもわかるように、きちっと文章化していただくことが必要だと思うのです。この問題に関しては、私たちは先生方と津田先生とでは解釈が違うとすると、一体どちらを信用するのかということも、我々にとっては判断がしにくいところではあります。

○津田専門参考人 誤解のないように申し上げますが、ほかの実験に関しては非常に **unequivocal**、あまりはっきりしていないと思う。ただ、私の実験に関してはこういうことがあったということ、プロモーションするかもしれないということで、たしか前のときにプラスだけれども、ないと書い

であったのに対しては言い過ぎではないですかと申し上げたことは覚えています。

全体の話としてはプロモーションがあるかないかは、私はあるとも申し上げないし、ないとも申し上げませんが、一貫性から見たら、プロモーションははっきりあるとは言えないのではないかということについては反対はしません。

○福島座長 磯専門委員、どうぞ。

○磯専門委員 今の議論の中で、池上先生がおっしゃったように、この F-1 あるいは F-2 の話がそれぞれの立場で 2 つ違う解釈があって、否定する解釈もあれば、それが非常に低濃度で暴露の時間が長かったから、ある程度のばらつきがあるものの、所見が出てきたという解釈も成り立つので、この議論は先ほど座長がおっしゃったように切りがないと思うのです。

ただ、この評価書を私が見る限り、一般の方が見たときにこの書き方で最終的な結論がどうしても納得できないのは、ここに「舌を含む口腔内の」と書いてあるものですから、舌についても発がんプロモーションは否定されたと解釈できる。

もしこれが「口腔内全体の腫瘍発生について見ると」という言い方であれば、一通りは理論として納得はできますが、ただその中で、舌に関しては腫瘍発生はあるかもしれないということも否定できないと考えられます。したがって、この評価書自体の論理の構成に、一般の方がついていけない可能性があると考えます。

○福島座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 その表記については、先ほど資料を福島先生が出されて、39 ページの 25 行目から行くという話で、今お二人の先生方がおっしゃったように、それでは特に一般の方はわからないということですが、三森先生なり私なり、あるいは何人か発言がございましたが、そういうコメントを基に、事務局で一般の方がわかるように修正するという結論になっていたと思いますので、御懸念には及ばないと思います。

ただ、事務局の修正案は今ここにはまだなくて、別途事務局から提示されるのだと思いますけれども、まさに先生方お二人がおっしゃった懸念に関しては、それを払拭するための議論が先ほどなされたと記憶しています。

○福島主査 小泉委員長、どうぞ。

○小泉委員長 今までこれだけいろいろな意見が出るということは、私は完全に否定することはできないと思います。というのは、菅野先生が前回言われた中で、この DAG 油というのは非常に摂取量が多いですね。そのものを食べてしまうわけです。したがって、香料、農薬あるいは添加物といったものの毒性学では、三森先生が言われたそのとおりだと思います。

実験だけ見ればそういうことを言えるかもしれませんが、9 ページに書かれているところの DAG

油というのは、本来の油は 10%以下しか含まれていませんが、この DAG 油は非常に濃度の高いものを評価しているわけです。しかも、食用油というのは摂取量が非常に多い、暴露量が多い。すなわち、暴露マージンが非常に低いということがあるので、やはり慎重に評価した方がいいと思います。

○福島座長 今、小泉先生からいただきましたけれども、今回これは菅野先生ともこの前ディスカッションしましたが、添加物だからこういう評価をする、油だからそういう評価をするというものではないと思います。Toxicology、毒性学的な判断として、やはりそれはリスクアセスメントに関しましては、手法は一緒なのです。それでさらに最後どうするかということだと思います。

ですから、このリスクアセスメントについて、これは別の考え方で評価することについては agree しません。

どうぞ。

○池上専門委員 私は特定保健用食品の有効性や安全性の審査にずっと長く関わってきて、特に安全性に関しては、やはり添加物の安全性の考え方とは大分違うと、小泉先生が御指摘になったようなことを、我々は常に考えながらやっているといると思うのです。添加物の場合は不特定多数の方が temporary に摂取されるわけで。

○福島座長 添加物の場合は、化学物質のリスクアセスメントはどうかということなのです。

○池上専門委員 もう少し言わせてください。

特定保健用食品の場合は、これを摂取される方々は必ずしも健康的な人たちではないわけで、健康上に多少の問題を持つ人たちが摂取する可能性は、極めて高いということ、小泉先生がおっしゃったようにある程度多量であるということ、摂取される期間が極めて継続的に長いという。そういった別のファクターが添加物を考えるときに、考えられないようなファクターを私たちは常に考えながら、今までこの特定保健用食品の食品あるいは関与の成分の安全性を見てきたわけで、特定の化合物だけを見てはいないのです。

関与成分の入っている食品そのもので見る。ですから、勿論 contamination だとか、食品を加工するときに入ってくるような別の成分との間の interaction だとか、そういうものをトータルに見ていかないと安全性の評価ができないというのが、特保の添加物とは違う部分があるので、私たちは先生方が進められていくディスカッションに、なかなかうまく commit できないなという感覚を持ってきたということです。

○福島座長 池上先生、それはこういうことと違いますか。今、このところまではあくまで一般の手法で、何回も繰り返しますけれども、一般の化学物質のリスクアセスメントの手法で来ているのです。池上先生、小泉先生が言われるようなことは、この後に出てくる食品影響評価のディスカ

ッションだと思うのです。この結果だけれども、それでは食品影響評価として見たときにはどうなのだろうかというように今度はディスカッションになっていくと思うのです。

ですから、その考え方は否定は何もいたしませんし、ここはあくまでサイエンスとして化学物質の安全性、毒性評価として、手法は添加物だろうがどのものだろうが化学物質ということで、そこは一緒であるということなのです。それはユニバーサルなものなのです。ですから、先生が言われるようなことは後の食品影響評価という項目がありますから、そちらの方でディスカッションすべきことだと思います。

○菅野専門委員　ですから、20回に1回ポジティブが出てしまうような、本当に何もなかったところのノイズからぼっと出たデータなのか、ノイズの中ぎりぎりだけれども、本当の氷山の一角が現れているのかどうかというところは、非常に慎重にお願いをしたいということなのです。

例えば津田先生の当日配付の表8-1を見たら明らかなとおり、発生を合わせると1匹1個なのです。だから、標準偏差が同じになるのは当たり前なのです。ですから、こういうぎりぎりのところをたまたま本当に偶然として却下してしまって、最終ディスカッションまで持っていけないというフィルターをかけていいのか、これはひょっとすると氷山の一角かもしれないから、最後は土かーになるかもしれないけれども、最後までは一応持っていこうとするかどうか、というところで、食品の場合は非常に気を遣っているのです。

特にこの場合はがんですから、食べ続けている人の中にがんが出たらどうしようということをおもひ浮かべるから、お医者さんも健康食品の方も、みんな国民の顔が浮かんでいるわけです。なおかつ食べている人というのは、本人に聞けば特定できてしまうわけです。そこが添加物とかのときの動物実験のマージンとの違いの大きさなのです。ですから、本当に氷山の一角でないかどうかというところの感覚が、食品の場合は違うということ、まず申し上げているのだと思うのです。有意差の問題とか生物学的云々というのはありますけれども、先ほど言ったようにいろいろなことを考えた上で、Tg はだめというのは津田先生の意見に私も賛成なのですけれども、この場合いろいろな組み合わせのいろいろなことをやっていて、ちょうど検出感度に引っかかったものがたまたま8-1であって、ほかの実験は少しずつ感度の良い条件から外れたがために出なかったとか、そういうことが考えられないかという問題なのです。そこを説明していただかないと、この2行だけだと厳しい。

○福島座長　そここのところの説明をしていただかないとなると、各実験者からこの実験の最後の精度についてはどうだという考察をもらうしかないですね。

○菅野専門委員　逆に言うと、津田先生の立場からは否定できないとおっしゃったものだから、そういうことになるわけです。

○福島座長 吉田専門委員、どうぞ。

○吉田専門委員 この合同調査会は津田先生や若林先生のデータを基に、我々がどう考えるかというものを結論づけるものなので、津田先生のデータを基に我々が判断するものということだと思えます。

いつまでも総論ばかりで進まないのですけれども、時間も大分過ぎていきますので、私が御提案したいのは、まず三森先生がおっしゃったように、40 ページの表からトランスジェニックラットについてはどうだったのか、その次についてはそこできっともめる。まずトランスジェニックの動物については、皆さんプロモーション作用なしということですのでよろしいですねということで、まず1つ結論してしまって、その次にワイルドはいろいろな意見がある、ではどう結論まで書き込んでいくかということにしませんと、すぐ各論からまた総論にというのは、総論は皆さんそれぞれでもうわかっていらっしゃると思うので、各論を1つずつ埋めていったらいかがでしょうか。

○福島座長 わかりました。すみません、座長がうまく進行できないので、確かに三森先生、吉田先生が言われるように、そういう分け方がいいでしょうね。

そういう分け方をしますと、Tg に関して、舌を含む口腔内腫瘍にするから非常にまた繁雑になってくるんだと。口腔内腫瘍ということだけでどうなのだという御意見をいただきましたけれども、これはそもそも口腔内腫瘍となると、とらえ方によっては非常にあいまいになってくるのです。そもそも A の実験は舌発がんが始まっております。舌を中心にして実験をやってくると、硬口蓋も腫瘍ができるのではないかと、下顎にもできるのではないかと広まってきたわけです。そういう意味で、やはり我々はデータのところ、まとめのところも舌を含む口腔内腫瘍という形になっておりますし、その方が私としてはむしろ理解しやすいと思うのです。ですから、せっかく御意見いただきましたが、あくまでこのところのタイトルとしては、舌を含む口腔内腫瘍の発がんプロモーション作用についてという形でいきたいと思えます。

どうぞ。

○菅野専門委員 テクニカルには舌を除く部分と舌と言っておいて、合わせてしまうと消えると言った方が、第三者からはわかりやすいかもしれない。そこはお任せするところです。

○福島座長 ただ、今その分け方をすると、この表も今までトータルで含んでいるとか、いろいろな表があるのです。トータルにすると、またその表だけを作るとか、いろいろなことになってくるのです。ページの関係がありますので、ネガティブのはできるだけ入れないという形で来ているのです。

確かに菅野先生が言われるように、舌とそのほかという形も1つあると思えますけれども、私が作って提案させてもらったのも、そういう分け方も実は考えたのですが、むしろ舌、口腔内全体とし

て見た方が、かえって理解しやすいなということで、こういう分け方をしたのです。ですから、菅野先生の言われる舌、舌を除くその他ということになると、極端に言うと表全体をまた見直しをすることになってくるのです。

○菅野専門委員 田中先生のところに、フィッシャーでやると舌しか出ないという背景データがあるのだとすると、舌に注目したものと、SD の場合はそれ以外も出てしまうという、種差の問題も含めた背景があるという意味でわかりやすいのかなと思ったのですけれども、そこはコメントということですか。

○福島座長 どうでしょうか。

津田専門参考人、どうぞ。

○津田専門参考人 誤解があるかもしれないのでもう一度申し上げますが、腫瘍が増えたのは舌を対象とした5つの試験のうち、1つだけなのです。

○福島座長 ちょっと待ってください。野生型の話ですか、Tgの話ですか、どちらの話ですか。

○津田専門参考人 両方を含めてです。

両方だったとしても舌で増えたのは、ここで言うF-2のワイルドだけなのです。それも口腔内を全部足すとこれは消えてしまう状態です。ですから、強力なプロモータでもないし、発がん物質ではないわけです。

最初私が申し上げたのは、この1個の私の試験に対して意味がないという意見があったものですが、申し上げましたけれども、総合的に見ればそんな強力なものではないと思います。ですから、その上で御議論いただきたいと思います。

1個の試験の結果で、ワイルドで弱いプロモーションが出たことについてどう考えるかということで、おまとめいただきたいと思います。ですから、白か黒か決着をつけてしまうというのも1つの手ですが、何らかの形で、例えば中間報告ですので、いろいろなデータの収集が必要かもしれないとか、そんなものを入れられた方が理解しやすいと思います。

○福島座長 先生が最後に言われたことは、食品影響評価の方でどうするかということだと思います。

○津田専門参考人 いずれにしても、そういう形の方がまとまるのではないかと思います。

○福島座長 ですから、ここはあくまで今まで個々に出てきたデータをまとめて、どう考えますかということなのです。

○津田専門参考人 私が申し上げたのはそういうことです。

○福島座長 先生が最後に言われたことは、食品影響評価の方でどういうふうに反映するかということになってくるのではないですか。

○津田専門参考人 ほとんど同じところに行くと思うのです。ここでまとめたことと影響評価は、ほとんど同じところに行くのではないですか。そんなことはないですか。

○福島座長 違います。

○津田専門参考人 わかりました。

○福島座長 何かもうろうとしてきました。

○前田評価調整官 先生、一旦ここで休憩を5分か10分とった方がよろしいのではないのでしょうか。

○福島座長 わかりました。事務局から提案をいただきましたので、少しまとめる考えもありますので、40分からはしましょう。

(休 憩)

○福島座長 よろしいですか。よろしければ、今の続きをこれから開始します。

今、皆さんから御意見をいただきました。私の方からこれから提案させていただきますが、その前にどうしても言っておきたいということがございましたら発言をお願いします。

よろしいですか。

そうしましたら、今いろいろな御意見をいただきました。認められないというのを、認め難いとした方がいいのではないかとか。Tgと野生型とを分けて書いたらどうかとか。そのほかF-2で見られた変化、重みをどうするかとか。いろいろなことをいただきました。

事務局が、これをどうするかということについて考えてくれましたので、事務局からの提案という形で、皆さんにこれからお諮りいたします。

それについて、また御審議いただきたいと思います。

前田さんの方からお願いできますか。

○前田評価調整官 事務局からでございますが、ただいまさまざまな御意見をいただいたところでございます。ですので、またそれをペーパーの形で文字に落として御議論をいただく必要があろうかと考えてございますので、今日いただいた御意見をまた整理させていただきたいと思ひまして、その上でまた御議論いただければと考えてございます。

○福島座長 要するにペンディングだということですか。

どうぞ。

○北條評価課長 長時間にわたり御議論いただきまして、ありがとうございます。議論を拝聴させていただいておりまして、本日議論があった点については2つの御意見に分かれるところもござい

ます。

もう一つは、前回、前々回、厚生労働省の方から新たに、グリシドール脂肪酸エステルに関する報告がございまして、この点についても明らかにしていかなければならないということで、今の段階で結論を取りまとめるのはなかなか難しいと考えております。

したがいまして、これまでの議論につきまして、大きく言いますと先ほど申し上げたように2つの御意見に分かれると考えられますので、双方の御主張について事務方の方で整理をして、その整理をしたものについて改めて先生方に御議論をいただくように準備をさせていただきたいと考えております。

冒頭の方で御議論いただいた、グリシドール脂肪酸エステルの追加試験の話につきましても、既に厚生労働省の方には伝えているところでございますけれども、できるだけ関係の文献については早く提出いただくように、また追って連絡をさせていただきたい。

特に遺伝毒性の問題であるとか、代謝動態であるとか、そういったものを優先的に考えていくということであったと思いますので、そういったような趣旨も含めまして厚生労働省には伝えたいと思います。

それから、残念ながら本日の段階でまだ一定の結論が出ておりませんので、伝え方は工夫をさせていただきたいと思いますが、不純物として含まれております、グリシドール脂肪酸エステルの低減の御要請についても、併せまして厚生労働省の方に伝えておくこととさせていただきたいと思っております。

ちょっと補足的に説明させていただきました。

○福島座長 ありがとうございます。事務局の方からの提案として、今日の皆様からいただいた議論を踏まえて、トータル的に一度まとめてみる、そして次回に改めて提案して議論していただくということですが、それでよろしいですか。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 お伺いしますが、今の野生型のことについては考え方が2つあるわけであって、これについて新たなデータをもらうとか、あるいは、グリシドール脂肪酸エステルが分解してグリシドールになるというデータをいただくまで、ここのところはペンディングということになりますか。それとも、来月の専門調査会で御議論するということになりますか。どちらなのでしょう。

○北條評価課長 時期的な問題、確かに厚生労働省の方からいつデータが出てくるかということもあると思いますけれども、我々としてはやはり重要な問題だと思っておりますので、できるだけ早く、準備が整えば会議、調査会といいますか、こういう場をセッティングさせていただきたいと考えております。

なお、10月1日には、専門調査会の改選も実はございますので、その辺のスケジュールなどもございますし、それも含めて検討させてもらいたいと思っております。

○福島座長 ほかによろしいでしょうか。どうぞ。

○山崎専門委員 今の事務局の判断ですが、意見が大きく2つに分かれるということならば、ここで大体その意見はわかっているわけで、一応福島先生につくられた資料3の最後の2行のところが結局問題になると思うので、その部分を今の段階では併記のような形にして、ここは中間的なまとめのところなので、それでまとめてしまって、先生がさっきから言われる食品影響評価のところまでどんどん進んでいった方が現実的だと思いますが、いかがでしょうか。

○福島座長 まず一点、意見が大きく分かれたというのは、どの意味でしょうか。

○山崎専門委員 私の考えでは、野生型ラットで舌の発がんプロモーション作用は認められないという考えと、野生型ラットで弱いながらも舌の発がんプロモーション作用がある可能性がある。その2つだと思っているのです。

ですから、どの方も強いプロモーション作用があるとは絶対思っていないと思っています。弱いものがあるかもしれないと考える方と、ここではもう白黒がある程度はつきりできるので、ないと言い切っているという2つだと判断しました。

それならば、ここはそういう2つの意見があるということ併記して、もっと先に進んでしまった方が議論が進むのではないかという提案です。

○福島座長 今、山崎先生から出された併記というところについては、私は出せないと思います。というのは、今、可能性がということを言われたのですけれども、やはりどうしても考えなければならないのは、全体に見て、バイオロジカルに見て、トータルに見てどうなのだということなのです。それが、今、先生の言われるように、バイオロジカルに見て2つの考え方があるのだということで、併記だろうかということなのですけれどもね。

それはそれでも結構ですけれども、私は併記したときに、重みをどうするかということになってくると思います。そこまで考えさせていただいて、また事務局の方にも練ってもらいますけれども、単なる併記だけではなくて、その重みも考えて出してもらうことになると思います。

○及川専門委員 その重みのところが、以前からもそうなのですが、スタンドポイント、見地、見方でそれぞれの重みづけが変わっているわけです。先ほど小泉先生などがおっしゃったように、食品といったような目で見ると重く考えようという立場ですから、そういったところでも変わってくるのではないかと思います。

○福島座長 ですから、申し上げたいのは、ここはこの実験データについてどう考えるかというまとめなのです。そして、このデータに基づいて、次に食品影響評価の方で、小泉先生が言われたい

ろいろなことはそちらの方でまたディスカッションすると思うのです。ここはあくまで個々のデータをまとめたら、こうなりますねということなのです。そこはここのまとめなのです。

○及川専門委員 そういうことからして、山崎先生が御意見を出されたことに賛成です。

○福島座長 ですから、私は今回のいろいろな発言を見て、今、山崎先生が言われる、何も併記してということを否定していません。ただ、それはまた事務局で考えてもらいますけれども、併記するにしても、それは重みがあるでしょうということなのです。

どうぞ。

○池上専門委員 今の山崎先生の整理の仕方、私は異存はないのですけれども、ただ先生は、最後の食品健康影響評価のところ、改めてまた別な評価の仕方をするようなお話をさっきされたのですけれども、ここのところで、例えばプロモーション作用がないというふうな結論を出していったら、食品のところ、再びその問題を議論することはできないはずですね。ですから、やはりここで私たちとしては、食品段階でどう考えるかというところが、特定保健用食品の場合には大きな問題になってきますから、そうすると前段階のプロモーション作用を全面的に否定というか、なしだというふうになったら、後の議論はもうないということになってしまうのです。そこを非常に懸念するのです。

○福島座長 懸念とか、必ずしもそうなるとは限らないですね。今の併記等も見て、今度ディスカッションしていただいて、どういう形になるかわかりませんが、ここで認められなかったということだけにするのか、プラス何かというか、サイエンティフィックな言葉でまた別途追記するかということもあり得るわけですね。

どうぞ。

○梅村専門委員 併記の点については、早い話、新開発食品調査会の方たちの結論と、添加物の方の結論が併記されることになるのかと思いますけれども、このままこの合同調査会で結論が出るというふうに事務局はお考えなのでしょうか。そこを聞きたいのですけれども、このスタイルを続けていて、結論が出るとお考えなのでしょうか。

○北條評価課長 お尋ねは、こういう合同専門調査会という形式で結論が出るということなのか。今の議論で結論が出るということなのか。どちらでしょうか。

○梅村専門委員 新しいデータが、この舌に関してですけれども、コンタミの方はまだこれから新しいデータが出るので、議論はまだ深まるかと思えますけれども、少なくとも口腔に関するデータは出そろっているわけですね。その時点で、これだけ長い時間、何度も何度も合同の調査会をやって、結論併記で調査会は、食品添加物の方は一致した意見、新開発の方も一致した意見で併記されて、それがその先いつ1つの結論に達するか。このスタイルで、本当にこのまま行って、何度やっ

たら結論が出ると考えているのでしょうか。私には到底考えられないのだけれども。

○北條評価課長 できれば1つの結論にまとめていただければというふうには勿論思っております。

そこは、とりあえずこれまでの議論をもう一回整理させていただいて、これはおそらく両論併記的に整理をさせていただいた上で、もう一回議論をお願いするということかなと。今の段階ではそう思っております。

ただ一方で、まだ乳腺のところも残っておりますし、それから新しい要素として、先ほど申し上げましたけれども、グリシドール脂肪酸エステルの混在の問題も出てまいりましたし、そういったものを見ないと最終的な結論は出せないのではないかと思っておりますので、新たに提出されるデータも含めて、再度御検討していただき、できれば1つの結論にまとめていただければと考えております。

○福島座長 今までいただいた御議論を事務局として整理して、また皆さんのディスカッションができるような形に出してもらうことを期待いたします。

少なくとも私も一メンバーとして、私としては2つ併記をする場合の、単なる併記ではなくて、やはりその重みづけがあるだろうという希望ですね。そういうのをむしろしていただきたいということでもあります。そういうふうに解釈していただきたいと思います。

よろしいですか。どうぞ。

○江馬専門委員 この評価書にほかの試験結果が記載されていないのは、意図的に記載しなかったということですか。がんに焦点が当たっているから省かれているということですか。

○福島座長 出ているのではないですか。

○江馬専門委員 食品健康影響評価のところ、それから最初もそうですが、何々の試験があつて、特段の影響は見られていないという記載しかないのですが、いつもの評価書だったらすべての試験といえますか、いろいろな項目の試験のサマリーが載っていると思うのですが、それはいかがでしょうか。

○福島座長 12ページ以降、サマリーの方ですか。12ページに毒性というのがあります。

○江馬専門委員 毒性では反復投与試験、発がん性試験、遺伝毒性試験しか載ってないです。机の上に置かれている資料を見ると、急性毒性、催奇形性、2世代試験があるのですが、それらはこの評価書では要らないということでしょうか。

○福島座長 これは、前の評価書がこれだけしか載っていなかったということと違うのですか。

○前田評価調整官 12ページの2番の(1)に書かれていますように、特定保健用食品の食品健康影響評価時に確認されたものは試験の結果についてということでございます。

御議論いただいていますのは、発がんについてのプロモーション作用があるかどうかということを中心に行っております。

○福島座長 そういうことで、今回はあくまで主な試験のということにまとめたということですね。どうぞ。

○吉田専門委員 私もずっとここは不満に思っていたのですが、できれば催奇形性、あるいは繁殖試験、あるデータのサマリーをここに記載すべきだと思いますが、いかがでしょうか。

○福島座長 みんな整理してもらいます。

そうしましたら、舌及び口腔の資料のところのディスカッションは、もうこれでよろしいですね。

変わりまして、次に乳腺のところに入ります。42 ページ、Tg ラットを用いた試験において認められた乳腺腫瘍の発生増加のところ。ここについて御議論をいただきたいと思います。

○前田評価調整官 失礼いたします。その 42 ページの前に、31 ページの表 9-2 について、本日、津田先生から乳腺についての資料も御提供いただいているところですが、そちらを先にお願います。

○福島座長 わかりました。試験 G の雌の乳腺腫瘍のところ、まずここをディスカッションするということですね。そこに概略が書いてございます。そして 31 ページに表があり、さらには津田先生から当日配付資料ということで、先ほど説明は受けましたけれども 2 枚ものがございます。乳腺のこのデータについて確認したいと思います。

31 ページを見ますと、野生型では有意差はないのですね。津田先生。

30 ページを見ますと、35 行目に「よりも低値であり」と書いてありますけれども、これは今までの議論からいくと有意な低値なのかどうかということ。です。

○津田専門参考人 先生のおっしゃられるのは、Tg での。

○福島座長 いやいや、野生型の方です。

○津田専門参考人 有意差はつきません。

○福島座長 そうすると、Tg の方の、ここでいう 7、津田先生、先ほどややこしいと言われたけれども、投与の順番から言うと、ここでずっと書いてありますけれども、Tg の 7 のところで乳腺腫瘍が増えている、有意、これをどう解釈するかということでございます。

まず、この試験結果のところ、乳腺腫瘍の数値について御質問はございますか。それをまずやっていきたいと思えます。そして、ここはそのまま、今までのデータを含めてまとめの方に入りますので、まずこのデータについて、御質問していただきたいと思えます。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 津田先生のハンドアウトの 9-2 で質問は、ワイルドタイプで、申し訳ないです

が、期間はどのぐらいですか。Tg とワイルドは同じ期間でしたか。

○吉田専門委員 52 週だと思います。

○菅野専門委員 ワイルドが 52 週。Tg が短いのですね。それは、上段、下段とも同じ実験ですね。

○津田専門参考人 雄と雌で違うと思います。

○菅野専門委員 腫瘍の種類が違うのですね。上段が乳腺腫瘍で、下段は線維腺腫と腺腫で、ワイルドは 52 週ずっとほうっておいた実験で、下の Tg は 15 週ほうっておいた実験で、4NQO はなしと。そうすると、乳腺腫瘍の腺がんと線維腺腫、頻度は少なくともばかでない腫瘍があったために、重量はいろいろ跳ね回っているという解釈でよろしいわけですね。

○津田専門参考人 前回ここに重量のデータが付いていたのです。それは、1 個だけということです。

○福島座長 今の先生の言う 1 個だけですというのは、何が 1 個だけなのですか。Tg の腺がんのところに星が 1 個だけ付いているという意味ですか。

○津田専門参考人 ここでやり直したのは、線維腺腫と腺腫をまとめてあります。上のものががんだけです。幾ら切っても上皮成分のなかった fibroma というのがときたま出るのですけれども、それがこの前カウントされていたので重量が大きくなったということです。

○前田評価調整官 事務局からよろしいですか。先ほど 52 週という話でございしますが、中間とりまとめの 30 ページの 16 行目で、雌では 15 週間となっていたのですが、これは 52 週の誤りでございしますか。

○福島座長 雌は 15 週ですね。雌のワイルドは 52 週でいいのですか。

○津田専門参考人 雌の方は、4NQO なしです。まずそこを御理解ください。そして、Tg は 15 週、ワイルドは 78 週です。

○福島座長 わかりました。これは書いた方がいいですね。それぞれ実験の計画のところを書いてやっておりますので、そここのところの期間を書くことにしたいと思います。

ここのところについて、何か御質問ございますか。このデータに関しまして、よろしいですか。菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 そうすると、野生型は期間が長くて、腺がんから腺腫、線維腺腫までバラエティーに富んで出ていて、11%というのは 9 分の 1 ですから 1 匹だと思うのですが、合算していかどうかわかりませんが、上と下、腺がんと腺腫を足してみると、3 匹、6 匹、7 匹、5 匹というような形で発生頻度があると。おそらくこれは促進・発がんはなしと判定される。Tg の方は、15 週でやめていて、むしろ腺がんの方が出て、腺腫はすべての中で 1 匹しか出なかったということですね。

これは顕微鏡的なのですか。

○津田専門参考人　そうです。小さなものですから、あっても重量には入っていません。

○菅野専門委員　ということなので、むしろ Tg ではこの期間では腺がんしかできなかったということですね。

○津田専門参考人　そうです。ほとんどコンテジーでは、この期間かかるとがんまでいってしまいます。

○菅野専門委員　すべてがんになるということですね。

○津田専門参考人　はい。

○菅野専門委員　そうすると問題になるのは、上段の 15 週、Tg の 1 匹、4 匹、7 匹、7 匹で、腫瘍数が 0.4、0.7、1.0、1.3 ということで、最高用量群で複数腫瘍がある動物が 1 匹いたということですね。それがプロモーションとして働いたかどうかの判定をするかどうかということで、1、4、7、7 で、弱いながらあると見てもよいデータだと思います。

○福島座長　問題はこのデータと、32 ページの方にありますけれども、PKC アイソフォーム、mRNA を測ったのですね。それをどういうふうに関連づけるかということになってくると思います。

ですから、この腫瘍の発生だけから見ると、Tg の腺がんの発生が、DAG4 回のところで有意差を持っている。これは Tg です。

一方、2 年間の野生型の発がん性試験、通常の発がん性試験では、乳腺の発がんはネガティブであるということ。その場合に、Tg の方の遺伝子改変動物での値を、どのように解釈するかということだと思います。いわゆるいろいろなタイプの遺伝子改変動物というのがあります。この津田先生が使われた遺伝子改変動物が、発がん性の alternative の method としていいかどうかは別にしまして、こういう動物で起こったときに、どういうふうに解釈するかということになってくると思います。

もう一つ問題は、津田先生は自分の研究費でやられましたので、ネズミの匹数が 9 匹であるというところですね。これも 1 つの考えるファクターであると思います。

しかし、9 匹であったとしても、腺がんで腫瘍の発生個数は有意に増えているということですね。

吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員　今回は口の中に滴下したということで、投与経路が G は違うということをしかり記憶しなければいけないと思うのですが、最初に飯郷先生がなさった実験でも、4NQO を投与しないジアシルグリセロール群というのが設けられております。それにおきましては、腺がんの増加はないということも、1 つのデータかと思えます。

以上です。

○福島座長　そうですね。この G を除いた A~F・2 は、餌の中に入れて行った実験で、この G に関

しては滴下した実験、これまでの津田先生の説明ですと、その方が一時的に高用量だったのではないかという話がたしかあったと思うのですけれども、それはそれでいいのですか。

○津田専門参考人 違うのです。混餌投与では消化管に入って分解されてしまう。ですから、直接そのまま入れて、上部消化管、胃に達するまでの間の影響を見る試験をしたわけです。

混餌にしてしまうと、この発がん性をやろうとしても、ネガティブになってしまっている。結果的にはネガティブなのです。2年物、マウス・ラット等で全部ネガティブですので、同じことを繰り返しても仕方がないということで、プロモーション作用ではよくわからなかった。そういう経験から、直接口の中へ入れてみてどうか。別にポジティブを出そうというわけではありません。安全性をきちっと見るために、口の中で、口腔、食道の影響を見ようとしたということだけであります。

このラットを使った理由は、もし **remote organ** に影響するのであれば、この動物の雌で見るのが適当であるということで、**4NQO** なしで見ただけです。

○福島座長 どうぞ。

○梅村専門委員 ちょっとデータを確認させていただきたいのですけれども、津田先生、表 9-2 の **Tg** の最後の群の  $1.3 \pm 1.1$  に星が付いているところは、「**dose response effect on the number of ~**」と書いてあるのですけれども、これはどういう検定ですか。

○津田専門参考人 すみません。検定名は忘れましたが、用量効果も含めての検定です。

○福島座長 ペトではないですか。

○津田専門参考人 ペトではありません。

○福島座長 この実験だけに関して、何か御意見ございますか。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 プロキロに換算すると、大体どれぐらいになっていましたか。体重がわかれば概算できます。

○津田専門参考人 計算していただければわかると思うのですが、今は手元に持って来ていませんが、1匹当たり **0.5 mL** を週に **2回** ということであります。

○菅野専門委員 **4 times** というのは、どう考えるのですか。合計ですか。

毎週 **1 g** ですね。

○津田専門参考人 そういうことになります。

○菅野専門委員 体重はどのぐらいのネズミですか。

○津田専門参考人 体重はさほど差はありません。今、持って来てないのですけれども。

○菅野専門委員 **300** ぐらいですか。

○津田専門参考人 今、持って来てないのですけれども、差があればデータは出します。

スタートが、百何十グラムで、最終には 300 とか 400 になっています。体重に合わせて投与したということではございません。

○菅野専門委員 0.7 ぐらいでみます。

○福島座長 ほかに質問ありますか。これはこのデータだというふうに解釈してもらいたいと思います。

それから、先ほども少し言いましたけれども、この実験に関して、PKC の mRNA 測定試験がなされております。それが 32 ページの 2 行目～6 行目に書いてあるのですが、ここのところは前回の mRNA と数値をしっかりと見て、内容の正しいかどうかをチェックしましょうということで、今やっております。今、皆さんに御議論いただきまして、発がん性の試験のデータはこれで一応よしとしようということだと思いますけれども、mRNA のところも確かめたいと思うのですが、この内容でいいかどうかということ、津田先生、今日は何か資料ありますか。

○津田専門参考人 どういう御質問でお答えすればよろしいのでしょうか。

○福島座長 32 ページの 2 行目～6 行目の内容が正しいかどうかということです。

○津田専門参考人 もう少し詳しく言いますと、上がったのは  $\alpha$ 、 $\Delta$ 、 $\eta$ 、 $\lambda$ 、 $\nu$  であります。それらは、Tg 投与群には上がっていません。

○福島座長 Tg 投与群には上がってない。それで、野生型ラットにおいても増加はないと。

○津田専門参考人 野生型では全く上がっていません。雄では全く上がっていません。

○福島座長 ということですけれども、どうぞ。

○菅野専門委員 DAG も上がってないわけですね。

○津田専門参考人 上がっていません。

○福島座長 雄の mRNA はやっであるのですか。

○津田専門参考人 見てあります。雄、雌、ワイルド、Tg、全部見てあります。それで上がったのは、雌の Tg のみです。

○福島座長 そうすると、ここには雄・雌が何も書いてないですね。

○津田専門参考人 書いた方がいいですね。

○福島座長 そうしますと、これは Tg の雌での変化ですね。

○津田専門参考人 Tg の雌の DAG 投与群のみです。

○福島座長 あと Tg の雄ではネガティブ。

○津田専門参考人 ネガティブです。

○福島座長 野生型は雌雄ともネガティブですね。

○津田専門参考人 そのとおりです。

○福島座長 それでは、これは雄雌を入れていただけますか。というデータだということです。よろしいですか。

どうぞ。

○頭金専門委員 このとき、DAGは3つ用量を使われていると思うのですが、PKCの増加については用量依存性があったのでしょうか。

○津田専門参考人 用量相関はやっていません。

○頭金専門委員 わかりました。

○福島座長 あとはよろしいですね。

それでは、42ページを見ていただきたいと思います。ここにまとめが書いてございます。この内容でいかどうかということをもう一度御検討いただきたいと思います。いかがでしょうか。

内容的には、G以外の試験で、4NQOをやっている、なしにかかわらず、また先ほども言いましたように、2年間の通常の野生型ラットを使った発がん性試験においてはネガティブであったと。それから、今回行った2段階は発がん、一部の実験では乳腺にイニシエーションがかかっているところがある。それから、4NQOをやっていないグループもあったと思いますが、それらの実験ではネガティブであったと。この実験Gにおいてのみ乳腺腫瘍の発生増加が認められたということがあります。

そうすると、このGのデータを我々としてはどう解釈するかということになります。

24行目、これは前回までに我々も了承したのですが、そこにGにおける乳腺腫瘍の発生増加は、再現性のないものと考えたといたしております。これがいかどうかということでもあります。

○津田専門参考人 参考人はあまりしゃべってはいけないうでしょうか。

○福島座長 どうぞ。今日は、専門参考人であってもここでは一緒ですから、どうぞ。

○津田専門参考人 Gの再現性という言葉は正しくないと思います。この試験をだれも前にやっておりませんので。

○福島座長 それは滴下による試験はやってないと。今まではみんな餌であるということですね。どうぞ。

○及川専門委員 21行目に実験動物の数が、ここで文章として書かれていますけれども、これまでにすれば、括弧でnをただ示すだけでよいのではないかと思います。

○福島座長 そこは数を変えておけばいいのではないかと思います。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 全般的に、すべて何々はあったけれどもこうであるという関係があるように、否定するように書いてあるのですが、やはり78週のワイルドの実験と15週のTgの実験は同

格に扱えないし、匹数の問題もさることながら、滴下の問題と混餌の問題も接続詞でつなげて書ける内容ではないと思うので、これは一通り分けていただいて、ワイルドの 78 週で出なかったとか、あるいは 78 週ではがんから繊維腫までバラエティーに富んでいて、例えば全体を集計すると出ないとか、Tg は全部癌まで進んでしまっていてこういう結果だったと書かれた方がいいと思います。

たしか前の方では、そういうことをあまりきちんと書いてないですね。

以上です。

○福島座長 もう少し整理して詳しく書いた方がいいということですね。それは修文いたします。

若林先生、どうぞ。

○若林専門参考人 菅野先生が言われたように、ここは Tg ラットに 4NQO を投与していません。それに対する DAG の影響ですので、今までのストーリーと別個に扱った方が、よりはっきりデータが見えると思います。

○福島座長 津田先生、前の F-2 でも 4NQO を投与してないグループはもつとなかったですか。

○吉田専門委員 A だけです。

○福島座長 A だけですか。

○津田専門参考人 前の実験ですか。

○福島座長 F-2 とかね。

○津田専門参考人 F-1 は DAG のみということで、第 4 群は DAG のみですから。

○福島座長 先生が言われているのは F-2 ですね。

どうぞ。

○梅村専門委員 これはなぜ線維腺腫と腺腫をくっ付けて、もう一つ腺がんとされたのでしょうか。普通に考えると、腺腫と腺がんをやって、繊維腺腫を別立てにする方が病理学的にはいいのかなという気がしたのですけれども。

○津田専門参考人 これに足したデータを出せということでしょうか。それは出してもいいですよ。

○福島座長 違います。腺腫+腺がんと線維腺腫という分け方ではないですかという質問です。

○津田専門参考人 前のときに重さのことを指摘されたものですから、それで単なる fibroma だけ外して、残りが線維腺腫、線維の度合いがかなり違うものですから、結合織が増えているのは線維腺腫であるし、腺成分の多いものは腺腫にしたものですから、その辺の区別がないので、もう少しわかりやすくすれば、これは腺腫です。

○福島座長 おそらく梅村先生が言われるのは、SD 系ですと線維腺腫が自然発生としてよくできますね。その意味が入っていると思います。

○津田専門参考人 当然入ってくると思います。それも含めてのデータです。

- 福島座長 そうすると、腺腫と腺がんという観点から見ると、頻度はどうなるのですか。
- 津田専門参考人 Tg では、このままほっておくと全部がんになりますので、ゼロということです。
- 菅野専門委員 ワイルドはどうか。
- 津田専門参考人 ワイルドは多少出てきます。
- 福島座長 実際にどうかということです。
- 津田専門参考人 実際にはというのはどういう意味ですか。
- 福島座長 この実験で合わせるとどうですかということです。
- 津田専門参考人 adenoma と adenocarcinoma を合わせたデータはどうかということです。
- 福島座長 そうです。
- 津田専門参考人 今は持っていないので、必要なら次回に出します。前の御質問は、重さのことをクリアーにしろということでしたので。
- 福島座長 どうぞ。
- 及川専門委員 記述の仕方に戻らせていただいて恐縮ですが、今、菅野先生が2つに分けた方がよろしいのではないかと、若林先生の御意見もそうだと思いますし、私もそのように思いますが、その際には、津田先生のスライドをお使いになったプレゼンテーションのときもお話しされましたし、今日もお触れになりましたけれども、投与方法が問題であるということを非常に強調されておられます。食品という形体から考えると、大変意味のあることだと思いますので、是非その点をこの評価のところには書いていただいた方がよろしいと思います。
- 福島座長 その点はそうだと思います。先ほど来あった餌と滴下の問題、これは当然、いわゆるヒトへの外挿ということを考えますと、そこのところは十分記載しておく必要があると思います。どうぞ。
- 吉田専門委員 それに関しまして、ワイルドの乳腺腫瘍の発生頻度につきましては、78週間ですから、実際に開始しますと80週齢を越しているSDですので、むしろワイルドの、普通は発がん性試験は50匹でいたしますので、約半数近くにも出ることがあるような乳腺線維腺腫が多い腫瘍です。ですので、むしろ今回は9例ですから、たまたま2例という線維腺腫の頻度だと思いますけれども、実際はかなり頻度の高いものだということは申し上げたいと思います。
- そして、腺がんにつきましても、大体1群に1、2匹という頻度では出るのではないかと思いますので、この0匹~3匹という実験の結果、頻度につきましても、78週齢としてはSD系ではこのようなものかなというように考えております。

ですから、ワイルドでは、これからは何ら DAG の滴下で乳腺腫瘍が増えた、あるいはどうコンバインしても増えるということとは言えないのではないかと考えます。

○福島座長 だから、ワイルドにおいては、DAG の乳腺発がん性はなかったということですね。

津田先生、よろしいですか。

○津田専門参考人 結構です。

○福島座長 ほかの先生はどうですか。

○菅野専門委員 私もそう思います。

○福島座長 そうしますと、今度は Tg の問題であります、Tg の雌のデータをどういうふう解釈するかということですね。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 先ほど申し上げたように、9分の1、9分の4、9分の7に発生して、腫瘍数で見ると、1匹に1個ずつできていて、ただし最高用量群だけ1匹2つあった動物がいるようなデータに見えますので、分母が9ですからなかなか統計的なパワーは足りませんが、促進作用があったことを否定することは難しいと思います。equivocal、あるいはポジティブという形で判定せざるを得ないと思います。

ただ一つ伺いたいのは、15週で、無処置群の背景データがもし津田先生の方であれば、大体どのくらい出るものかという値を、一応念のため言っていただけるとありがたいと思います。

○津田専門参考人 その背景データというのは、何の背景でしょうか。

○菅野専門委員 全く何も投与しないときの先生のラボでの頻度。

○津田専門参考人 Tg のグループ群とほとんど変わらないと思います。

○菅野専門委員 わかりました。

○福島座長 ほかに御意見ございますか。

今の菅野先生のお話を聞きますと、この試験 G の重要性は十分かどうかは別にしまして、やはり考慮する必要があるということですか。

問題は、9匹の実験であると。津田先生には悪いですが、オウンリサーチですから、それをどうのこうの言うつもりはないですが、有害性をジャッジするときに、この9匹というのをどういうふう解釈するかということがもう一つあると思います。

どうぞ。

○尾崎専門委員 今、9匹だからという発言があるのですが、あくまで統計的な計算をしますと、5%以下の危険率で出てくるということは、100回やれば95回はそれと同じデータが出てくるのですということを示しているわけですね。だから、ここでは例数を云々ということは、あまり考

える必要はないのではないかと思います。

○福島座長 私が申し上げたのは、確かに先生言われるのはそのとおりだと思います。ただ、我々、ずっと発がん性をやっけていまして、いろいろ equivocal なデータが出たりするものですから、そういうときを考えて今、申し上げたのです。ですから、先生言われることはそのとおりだと思います。

ただし、これを評価したときに、9匹である結論が出たのは、滴下ではこの実験だけなのです。この実験だけで評価したときに、それは非常に重要なことですが、ユニバーサルに見たときに、どういうふうに今度はそれをまた評価されるかということまで考えると、そこまで考えて今、申し上げているのです。international にどう理解されるかということもあると思います。

○尾崎専門委員 だから、そのデータについても疑問があるのであれば追加実験をする、それを求めるということだと思います。

○福島座長 ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○山崎専門委員 この実験は、舌下に滴下するというのは、津田先生の非常にユニークなアイデアなので、逆に言うと国際的に方法論として establish されていない状態だと思うのです。

その場合に、ここでの Tg の結果というのは、今後考察する場合の1つの作業仮説を与えることは間違いないのだけれども、これをもって評価の断定はできないレベルだと思うのです。

どなたかの先生、追加試験が必要でしょうということをおっしゃったのですが、追加試験は確かに必要だと思うのですが、追加試験をやるとまた期間がかかる。ですから、ここはあくまでこういう作業仮説が成り立つようなデータが出ていますということで、総合評価の際にそれをどう考えるかという考察をすればいいのではないかと判断しますが、そこから先は毒性の専門家の方が専門だと思うので、その先生方の御意見を伺いたいと思います。

○福島座長 ありがとうございます。

ほかに御意見ございますか。全体のまとめになりますけれども、乳腺に関して滴下はこの1つしかないわけですから、餌ではこうだった、滴下ではこうだったという最後のまとめになると思うのですけれども、ただ、こうだったというときに、先ほど言った、おそらく9匹の考え方をどう我々が解釈するかということになってくると思います。

どうぞ。

○菅野専門委員 ワイルドでは、PKC のアイソフォームの mRNA の発現が増えずに Tg だけで増えたということは、*in vivo* のデータと関連づけようとするれば、そうですねというだけの話ですが、メカニズムが全然わからないと現段階では、津田先生からもメカニズムの説明があればいただきたいのですが、なければいけないけれどもそういうことが起きたという記載にとどめざるを得

ないと思います。

ただ、ここの二重線が書いてあるところは、山添先生がおっしゃった内容だと思うのですが、DAGが口から移行したことは考えづらいということは、実は津田先生が血中濃度をはかられていて、DAGがなかったということをこの前おっしゃっていたと思うので、これはそれでよろしいのだと思います。

だけれども、これがないから PKC のアイソフォームのメッセンジャーが動いたことが否定されるかという、それとは全く関係ない可能性があって、特にグリシドール脂肪酸エステルの話が出てきてしまうと、粘膜でグリシドールができてしまえば乳腺にいてもおかしくないわけですね。それは測定をだれもしてないわけです。

ですから、ここも DAG が口腔内で吸収されることはないだろうということと因果関係のような構文の文書は適切ではないということになると思いますので、ここの修文をする必要があると思います。

○福島座長 ですから、ここでは血中には移行していないと素直に書けということですか。

○菅野専門委員 津田先生のデータをここで採用されたのであれば、そういうふうに書けますし、移行することはないと思われるという山添先生の意見を尊重するのであれば、それはそれで独立で書けばいいと思います。

○福島座長 わかりました。考え方はそういうことにとどめていくということですね。淡々と書くということですね。

どうぞ。

○山崎専門委員 血中移行の件ですが、津田先生が前にお話いただいたときだと、血中濃度の測定は、投与後の採血は1日後だというお話をされていたと思うのですが、それでよろしいでしょうか。

○津田専門参考人 確認しますが、1日以内です。

○山崎専門委員 多分脂質ですので、投与してから数時間で血中濃度は上がると思いますが、その後どんどん代謝されますので、1日近い期間を置いて、それから測っても、これは血中で検出するのは多分無理だと思います。

ですから、実験データに基づいてこれを書くというのであれば、ここは削除しておいた方がいいと思います。それに対して、一般論として考えにくいというのであれば、それは話は別だと思います。

○福島座長 わかりました。実際問題として、津田先生からデータをもっているわけではないですし、我々もそのデータを見て確認しているわけではないですから、むしろ一般論として山添先生の言われたことを書いていくことにしたいと思います。

そうすると、24 行目～25 行目の再現性のないものと考えたというのは、あくまで別個に考えるべきであって、こここのところの修文が必要だということによろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 現実問題として、どうするかですけれども、この結論は結論として出しておいて、別問題として追記しようという話もありましたけれども、三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 今回の乳腺発がんの件ですが、もともとは DAG に舌発がんプロモーション作用があるか否かを検討するという目でデータを見てきたわけです。ところが、最後の実験において、イニシエーション処置をかけない H-ras の Tg ラットの雌に DAG を口腔内に滴下投与したら、乳腺に投与に関連した変化が発現してきたということであり、今までの経緯とは違うわけですね。

それで、ワーキンググループでは、滴下投与の場合と混餌投与ということで明らかに吸収が違うとか、その辺の議論はなされていない状態で、滴下投与しても混餌投与しても同じような形であろうということで、評価した経緯があります。

しかし、このデータを見ますと、Tg ラットではイニシエーション処置はしてないということです。今までの舌発がんに関する実験では、すべて 2 段階発がんモデル、すなわちイニシエーション・プロモーションモデルでの評価を実施してきているのですが、この乳腺の変化についてはイニシエーション処置してなくて十数週間 DAG 油を滴下したことによって起こってきたということであって、このデータをどう評価するかといった場合、イニシエーション作用も否定できないということも考えなければいけないのではないかと思います。この Tg ラットがプロモーション作用に非常に感受性が高いと津田先生はおっしゃっていますが、今回の実験ではイニシエーション・プロモーションというフェーズに関係なく継続して投与したということであり、それによって乳腺発がんが生じたということです。したがって、従来の発がん評価法からいけば、イニシエーションをかけてない状態で DAG 投与によりがんが発現しているわけですので、DAG が遺伝毒性発がん物質である可能性が疑われます。しかし、この可能性については議論してきておりません。

菅野先生がおっしゃったように、DAG には不純物としてグリシドール脂肪酸エステルが入っているということです。グリシドールは、アメリカの NTP の発がん性試験では乳腺が標的臓器であることが報告されておりますことから、今回のデータから見れば、その不純物による影響も考えなければいけないのではないかと思います。

しかし、DAG を測定してみると、DAG は血中レベルには出てこないということであって、では何が PKC を動かしてきているのか、それも遠隔組織の乳腺組織でなぜ動いたのかということに対するメカニズム解析もなされていないのが現状です。

結局、この乳腺発がんの評価については、データが足りないということです。そのような状態で、

最終結論を今、出していいのでしょうか。今までワーキンググループでディスカッションして来たこととは違うことが起こってきておりますので、その辺のことも考えて、尾崎先生でしたか、追加実験も必要ですねということも一理あるのかなと思っています。したがって、ここで結論を出すのは難しい感じがいたします。

どのぐらいの用量を滴下した場合に、どのぐらいの量の DAG が摂取されてきているのか、混餌投与の場合にはどのぐらいの濃度の DAG が血中に入るのか、それもわからない状態のデータですので、その辺をすべて理解した上での評価が本来だと思います。

残念ながら、現時点ではそこまでのデータがありませんので、ここで白黒決着は付けられないと思います。

もう一つは、グリシドール脂肪酸エステルがグリシドールに変換するかどうかということです。もしそうならば、かなりストーリーも変わるのではないかと思いますので、ここについてはその辺のことも議論した上で、本専門調査会としてどのような結論を出すべきか御議論された方がよいと思います。

○福島座長 ありがとうございます。今またグリシドールの方にどうしてもいってしまいますけれども、確かに DAG 油でこの Tg ラット、イニシエーションなしでできているということからも、そうすると DAG 油、もしグリシドールを何も考えなければ DAG 油で遺伝毒性があるとは思えないし、なぜかということになってきてしまうし、ただし Tg において発がん性はあるのではというデータなのです。それを解釈すると、確かにそここのところに、それではイニシエーションをかけたのは何なのかということに入ってしまうのです。どう考えたらいいかということですね。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 ただ、グリシドールがもしイニシエーション作用を起こしているということになると、ワイルドで七十何週間やったけれども全く出てこなかったということが説明しにくいと思います。

○福島座長 それはそうだと思います。

○梅村専門委員 それはまた、この前の試算に戻ってしまうのですけれども、それでさっきプロキロの用量を伺ったわけですが、ざっくり言うと 0.5 mg/kg/day なのですね。またグリシドールに戻してしまいますけれども、80 ppm がグリシドールだとすると、もうこれは絶対に引かからないようになってしまうのです。ですから、やはりワイルドでは引かからないけれども、Tg で引かかるところが今回の、もしグリシドールに持って行くのだとしても、そここのところはもうはっきり分かれて構わない、ワイルドではもう出ない量だということは NTP のデータでわかっているということでもいいのではないかと思います。

○福島座長 結局、遺伝子改変動物を使ったら出ましたということですね。

○菅野専門委員 ですから、その先を言うとまた堂々巡りになるのだけれども、だからワーストケースシナリオでいくべきだとなるか、もっと情報を取るまで待ちましょうとなるか、そこにまた話がいく場合もある。

○福島座長 ですから、その議論になると堂々巡りになりますから、本日はもうやめたいと思います。おそらく思いは一緒だと思うのです。

ほかに御意見ございますか。どうもこここのところに関しましても、今はっきり結論を出すのは難しいというような、どうぞ。

○北條評価課長 先ほど三森先生から御指摘いただいた点なのですけれども、データが不足して解明できないということであれば、早いうちに具体的にどういう検討をすべきということを指示事項として出した方がよろしいかと思えます。

○福島座長 北條課長の方から、もう 6 時だから早く結論を出しましょうというようなお話がありましたけれども、ほかにございますか。

どうもこここのところについては結論は出し得ないと。もし今日は結論が出ませんでしたで終わってしまうと、またそのまま延びてしまうということで、今このところについて注文を、注文といったらおかしいですけれども、我々が検討した結果、こういうことを厚労側に伝えた方がいいということ、出したらどうかということでもあります。

今、北條課長が言われたのは、2、3 の先生から言われました、追試が必要でしょうと、そうでないと結論が出ませんということなのですけれども、その辺りについて実際に津田先生はどういうふうに思われますか。

○津田専門参考人 2 つ、これから追試するか、第三者、別の人にやっていただきたいと思えます。

もう一つは、このメカニズムを追記するという試験も必要であると思えます。現状では、何とも言えないということで、これについては追試験、あるいは機序の解析を含めて検討が必要であると考えております。

○福島座長 今回は、非常に大きな問題で、グリシドールをちょっと除いて、通常の試験で、餌で与えた場合には発がん性はネガティブである。遺伝子改変動物の Tg ラットに滴下して与えたときには短期間で発がん性が認められたということなのです。

ですから、そのところをどのように説明するかということで、津田先生も言われましたように、メカニズムということが当然求められてくると思えます。

一方では、この G のデータの再現性を見るということも、確かにそれは必要だろうということになってくると思えます。

現在の段階では、淡々として Tg においては滴下において陽性であったということで、それについてさらに追記するということの 2 点出ましたけれども、そういうことかなと思います。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 やはり私としては何歩か譲っての発言になるのですが、TAG 油では出てなくて、DAG では出ている、それも 2 つの系、PKC と Tg の系で差が出ているところが、少なくとも今の段階で、もし厚労省に伝えるのであればきちんと伝えるべき内容だと思います。

○福島座長 それはそうだと思います。きちっと DAG と PKC のデータのリレーションがあるということですね。

どうぞ。

○吉田専門委員 もし再現性をもう一回見ていただければ、ワイルドは今回はもう要らない。といいますのは、この乳腺の腫瘍発生のプロファイルからおわかりのように、かなり Tg はワイルドとは全く違う乳がんが出るというように考えられますので、それにおいてどうだったかということの再現性を見ることは意義があると思うのですが、ワイルドについては、もうこれだけ繰り返して行われていますから、不要かなと思います。是非確かめるならば、動態のところを見ていただきたいと思います。

○福島座長 動態と、Tg だけだったら長期は必要ないですね。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 今の流れの話は全く賛成ですけれども、ただ、追加試験をなさるときに、これがあくまでもこの Tg ラット特有のものでないという担保は取っていただくようにお願いします。

○福島座長 すみません。もう一度お願いします。

○中江専門委員 ですから、この Tg ラットでないと拾えないかもしれないけれども、この Tg ラットだから特異的に出る変化であれば、普遍化やヒトへの外挿ができない。

例えば PKC がメカニスティックに関係しているかどうかは、今はわからないですけれども、していたとしても、それがこの Tg ラットでしか出ないものだったらしょうがないですね。

○福島座長 基本線として、まず有害事象があるかどうかというのを今、見ようとしているのです。ですから、先生の言われる、発がんリスク評価になってきますと、何度も言いますが、やはり Tg でないデータというような、通常のワイルドを用いての評価になりますということです。

ただ、ここのところは滴下によってできるという考え方ですね。そうしますと、通常の、それこそワイルドだけれども、いや Tg でこうだけれども、それでは実際の評価はどう何だという議論が出てくるとは思うのです。

○中江専門委員 そうなのだけれども、グリシドールのことを言い出すと、また話がややこしくな

るから、それはそれとしても、せっかくそういうメカニズムも含めて追試だ何だということを考えるのであれば、そこを押さえておかないと、得られた結果が本当は何を意味しているのかわからなくなる恐れがあります。結果が出てきて、やはり再現されましたね、滴下だからすごいですねということになるかもしれない。でも、結果が再現されたとしても、PKCも含めて、しかもPKCがそのメカニズムであったとしても、それらがこのTgラットでしか出ない変化なのであれば、単にセンシティブだという意味ではなくなってしまい、普遍化やヒトへの外挿ができないですから、そのところを担保するデータが、せっかく追試をするなら必要だと思いますと言ったのです。○福島座長 どうぞ。

○尾崎専門委員 私が追試も必要ではないかと言ったのは、追試が必要だからという意味で言ったわけではありません。とりあえず今あるデータを信じるところから始めた方がいいという意味で申し上げたのです。

軽々に再現性がないという言葉は使うべきではないという観点から申し上げたのです。

○福島座長 それで、どうも再現性がないということについては修文する必要があるということだったと思うのです。

どうぞ。

○今井田専門委員 追試するかどうかという話になっているのですけれども、TgのTAGを4回投与したときの乳腺の腫瘍発生と、全くのバックグラウンド、TAGもやってない場合の乳腺の発生頻度はどうかというのは、さっき菅野先生が津田先生に聞かれたと思うのですけれども、あまり差がないという返事だったと思うのですが、これは具体的に津田先生のところではデータを持っておられると思うのです。

○津田専門参考人 すみません。もう一度。

○今井田専門委員 このトランスジェニック動物の全く無処置群、TAGも投与してない群で、実験期間は15週ということですので、週齢としては7週ぐらいで始めるから23週齢ぐらいになるのですか、そのときの乳腺の発生頻度、要するにこの動物のバックグラウンドデータを一応出していたら、それが一つの参考になるのではないかと思います。

というのは、もしもTAGの場合に全然変化がないのであれば、バックグラウンドは同じようなデータですし、自然発生というか何もしない群が発生頻度が高いのであれば、また見方が変わってくるのです。ですので、そのデータがもしあったら出していただければと思います。

○津田専門参考人 お答えになるかどうかわかりませんが、おそらくTgラットでも正常部を取って、DAGも何もやってない、といってもTAGは5.5%普通の餌に入っていますから食べているわけです。その状態では出るかどうか。多分出ないと思います。

しかし、この動物では出た。がんも見ているのです。がんのところの PKC は腫瘍ですから当然上がっています。問題は Tg ラットの正常部で上がったということです。

○福島座長 それで今井田先生が言っているのは、バックグラウンドデータを先生がお持ちだから、それを見せてもらえませんかということです。自然発生腫瘍の頻度のデータです。

○津田専門参考人 14 週、15 週のですか。

○今井田専門委員 このときは 15 週間やっていますので、週齢としては 22、23 週ぐらいになるのではないのでしょうか。乳腺のデータですので、先生のところは多分たくさん持たれていると思います。

○津田専門参考人 ちょっと御質問の意味がわかりませんが、表 9-2 ですか。

○今井田専門委員 表 9-2 の Tg で TAG を 4 回投与していますね。そうではなくて TAG も投与していないバックグラウンドのデータがあれば参考になるのではないのでしょうかということを申し上げました。

○津田専門参考人 やってないのは、あまり参考にならないと思ったからです。だって TAG を抜きにすることはできないわけですから。

○今井田専門委員 それで結構です。普通の基礎飼料だけ食べさせているデータ、全くの無処置コントロールというのがあると思うのです。その乳腺腫瘍の発生頻度、23 週齢ぐらいでの乳腺腫瘍の発生頻度のデータがあると参考になるのではないかと思います。

○津田専門参考人 ここではやっていませんけれども、大体一番上の TAG4 回群と大差ありません。そんなものです。

○今井田専門委員 そういうお話が前にあったのですけれども、具体的な数は見なくていいのかなと思いました。

○津田専門参考人 わざわざ 15 週でやったものは、今は持っていませんほかの実験で、ほかのときにやったのは探せばあるかもしれません。

多分データを取るときに見ていますけれども、この TAG の 1 週間 2 回群とあまり差はなかったと思います。

○福島座長 これまでの実験での対照群における乳腺腫瘍のデータを一度整理して出していただけますか。どうも皆さんこの前に数字を置いてディスカッションしたいということで、確かにそうだと思いますので、お願いします。

時間が過ぎましたけれども、ほかに、三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 追加試験ということで、H-ras に特異的かどうかという点については、中江先生がおっしゃったことはもっともなことだと思いますので、従来の確立されたラット 2 段階発がんモ

デル、すなわち、DMBA か何かでイニシエーション処置をかけると短期間に乳腺の前がん病変が発現してきますので、その実験モデルで本当に PKC が動いてくるということであれば、ほかの動物にも発現するということになりますので、トランススピーシーズ（動物種を超えた）な現象ということであることになります。したがって、実施するのであればこのラット 2 段階発がんモデルの実験も付けた方がよいと思います。

○福島座長 確認したいのですが、DMBA でイニシエーションして、その後 DAG をやる実験を組む必要があると。要するにイニシエーションプロモーションの乳腺発がんに対する実験系も組む必要があるでしょうということですか。

○中江専門委員 滴下でね。

○梅村専門委員 もしかするとイニシエーション活性があるかもしれないという議論なので、本当はもしそういういいプロモーターがあれば、滴下した後にプロモーターをかけて、乳腺の腫瘍が確かに出てくるかどうかということを見る方が直接的な気がします。

○福島座長 イニシエーション活性も見る。

○梅村専門委員 むしろイニシエーション活性を懸念しているのですね。

○中江専門委員 ただ、それは相当強いプロモーターをかけないと出てこない。

○梅村専門委員 この Tg で出たというのは、つまりそういうことを意味しているかもしれない。つまりワイルドでは出てないわけですから、ワイルドでは、もし同じようにイニシエーションがかかっている、プロモーション作用が少ない、Tg に比べて少ないから目に見えてこないのかもしれないという議論だったような気がしますので、そうであれば野生型を使ってプロモーションをかけて、実際、本当に遺伝子に障害があったのかどうかを確認することが必要かと思いました。

○福島座長 わかりました。今日の皆さんの意見で、メカニズム、追加試験をやった方がいいだろうということでした。追加試験の内容については、今回の舌発がんのところでも検討会を開いて、そこで議論して結果が出ているわけです。ですから、そちらの方で今日の意見も踏まえて議論してもらおうということはどうですか。

我々としては、ここでこうやりましょうということを使うのはやめておいて、それは相手の方にお任せすることにしたいと思います。

いずれにしても、今日の議論と大きな問題はグリシドールの問題があります。グリシドールの問題は、早急にデータを出してもらって、そしてまた議論したいということですが、よろしいでしょうか。

ほかに何かございますか。何か積み残したことはありますか。

○前田評価調整官 1 点確認させていただきたいのですが、本日、机上配付資料として津田

先生から御提供いただきました資料ですが、議論でかなり使用されたものでございますので、津田先生の御了解が得られましたら中間とりまとめ（案）の中にこのデータを盛り込ませていただければと思いますが、よろしいでしょうか。

○津田専門参考人 結構です。注文ですけれども、できたら母数で、ここで作られたのは合計数ですぐにパーセントが書いてあるのです。ここの議論をお聞きになってわかると思いますが、何匹、何匹という議論が出てきますので、是非そこも記して、わかりやすいようにしてください。

○前田評価調整官 あと表 8-2 でございますけれども、これは現在幾つかの種類に分けて書いてあるものですが、これは乳頭腫＋扁平上皮がんのものに置き換えるという理解でもよろしいでしょうか。今、乳頭腫のみですとか、過形成のみですとか、扁平上皮がんも込みとか、そういうふうに資料に書いてございますけれども。

○津田専門参考人 これは、もう一遍説明しますけれども、8-2 は 8-1 の続きです。そのまま横に置いてください。処置は一緒ですけれども、一番最初が乳頭腫、その次が扁平上皮がん、その次が乳頭腫＋扁平上皮がん、これは注文がありましたので付けました。その後が硬口蓋、下顎、そして最後が舌＋硬口蓋＋下顎の腫瘍全体、これは横につながるのです。ずっと並べて見ていただければわかります。これをどうおまとめいただくかは、事務局さんのお考えでやっていただいて、一番詳しくわかるようにまとめました。ただこれをあまりちぎったり張ったりしますと間違いが起こるので気を付けてください。

○前田評価調整官 ありがとうございます。

○福島座長 それでは、今日の議論はこれまでにしたいと思います。本日は、6 時までということで、中間とりまとめを行いたかったのですが、そこまでいくことができませんでした。これは北條課長さんからもありましたが、現在の専門調査会の委員の改選の関係で、現委員による合同専門調査会の審議は本日で最後ということになります。新しいメンバーでこの続きをやっていただくことになります。

それから、事務局の方にはお願いですが、今回の試験内容は、非常に貴重ないろいろな知見に基づき、早急に中間とりまとめができるよう頑張ってやったわけですが、後任の委員を選出していただいて、できるだけ早急に続きの会議を開催していただきたいと思います。

それでは、以上をもちまして「食品安全委員会新開発食品（第 63 回）・添加物（第 76 回）合同専門調査会」を閉会いたします。

どうもありがとうございました。