

# 食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

## 第 138 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成27年1月14日（水） 10:00～12:02

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 1-メチルナフタレンに係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

梅村座長、穂山専門委員、石井専門委員、石塚専門委員、  
今井田専門委員、宇佐見専門委員、祖父江専門委員、  
高橋専門委員、塚本専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、  
中江専門委員、北條専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

高須専門参考人

(食品安全委員会委員)

三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、池田評価情報分析官、  
高橋課長補佐、鹿田係長、武内係員、山中参与

5. 配布資料

資料 添加物評価書「1-メチルナフタレン」(案)

参考資料 1 添加物に関する食品健康影響評価指針

参考資料 2 国際汎用されている香料の安全性評価の方法について

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第138回「添加物専門調査会」を開催いたします。

先生方には御多忙のところ御出席いただきまして、まことにありがとうございます。

本日は、14名の専門委員に御出席いただいております。

本日は専門参考人として、国立医薬品食品衛生研究所の高須伸二先生に御出席いただいております。

なお、伊藤専門委員、久保田専門委員、森田専門委員は、御都合により御欠席との連絡をいただいております。

食品安全委員会からも、委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元に第138回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますので、ごらんいただきたいと思っております。

まず、事務局から配布資料の確認と「食品安全委員会における調査審議方法等について」（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○高橋課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。議事次第、座席表、専門委員名簿でございます。

資料でございます。「添加物評価書『1-メチルナフタレン』（案）」でございます。

参考資料1「添加物に関する食品健康影響評価指針」。

参考資料2「国際汎用されている香料の安全性評価の方法について」。

以上でございます。資料に不足等はございませんでしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事1「1-メチルナフタレン」に関する審議でございますが、昨年12月の137回調査会でも御報告いたしましたとおり、参考文献集の文献番号14番、*gpt delta*マウスを用いた13週間反復投与毒性試験の文献は梅村座長が共著者でいらっしゃいますが、本文献は査読を経て公表された科学論文であり、調査審議等に参加しないこととなる事由には該当しないことを申し添えます。

次に、参考文献集の文献番号15番、90日間反復投与毒性試験の文献は梅村座長、高須専門参考人が所属する国立医薬品食品衛生研究所病理部において作成され、お二人が関与されております。

次に、参考文献集の文献番号26番、1-メチルナフタレンの確認結果は、穂山専門委員が所属する国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部の第一室において作成されたものでございます。

なお、本品目「1-メチルナフタレン」は、国際汎用香料として厚生労働省が自ら指定手続を行うこととして評価依頼がなされたものであり、企業申請品目ではないことから、本品目については、特定企業は存在しません。

このうち、文献番号14、15につきましては、梅村座長が作成に関与されておりますので、本件に係る議事進行につきましては、頭金座長代理にお願いできればと考えております。頭金座長代理、よろしくお願いいたします。

○頭金専門委員 それでは、本件に関して、座長にかわり、議事進行を務めさせていただきます。

昨年12月の第137回添加物専門調査会における取り扱いと同様に、文献番号14、梅村座長の件につきましては、該当の資料は査読を経て公表された科学論文であり、調査審議等に参加しないことになる事由には該当しないとのことで問題はないと思われま

す。文献番号15の梅村座長、高須専門参考人の件につきましては、同委員会決定の2（1）⑥の「その他調査審議等の中立公正を害するおそれがあると認められる場合」に一部該当すると考えられますが、当該試験の妥当性に関連する議論、つまり反復投与毒性試験のうち、当該試験の妥当性に関する審議についてのみコメントや発言を差し控えていただくのが適当であり、それ以外の部分については審議の参加やコメントの提出があっても問題ないとするのが適当かと思われま

す。反復投与毒性試験に関する項目の議事進行につきましては、座長にかわって私が行うこととし、評価書全体の取りまとめにつきましては、梅村座長にお願いしても問題ないと思われま

（「異議なし」と声あり）

○高橋課長補佐 次に、文献番号26、穠山専門委員の件に係る議事進行につきましては、梅村座長よりお願いいたします。

○梅村座長 昨年12月の第137回添加物専門調査会における取り扱いと同様に、文献番号26番、穠山専門委員の件につきましては、同委員会決定の2（1）⑥の「その他調査審議等の中立公正を害するおそれがあると認められる場合」に一部該当すると考えられますが、当該試験の妥当性に関連する議論、つまり遺伝毒性や反復投与毒性試験の被験物質の同一性に関する審議についてのみコメントや発言を差し控えていただくのが適当であり、それ以外、例えば穠山専門委員の御担当の「評価品目の概要」の部分については審議の参加や、コメントの提出があっても問題ないとするのが適当かと思われま

（「異議なし」と声あり）

○梅村座長 ありがとうございます。

○高橋課長補佐 その他の議事につきましては、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○梅村座長 提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○梅村座長 では、まず、議事（1）に進みたいと思います。議事（1）「1-メチルナフタレン」です。

事務局から説明をお願いいたします。

○鹿田係長 よろしくお願

者等の知的財産等に係る情報であり、一般には非開示となっております。これらの情報については取扱いに注意いただくとともに、調査会では、これらの情報を読み上げる等、非開示情報の公開につながるおそれのある発言を控えていただきますよう、よろしく願いいたします。

それでは、内容について御説明いたします。評価書の2ページ、審議の経緯でございますが、先月12月に一度審議いただきまして、今回は先月からの継続審議でございます。

評価書の5ページ、概要でございます。内容につきましては、前回から変更はございません。事務局にて、5ページの22行目「6. 国際機関等における評価」の誤記を1点修正いたしました。

続きまして、評価書の7ページの12行目、遺伝毒性でございます。こちらも前回の議論を踏まえまして、形式的な修正を事務局にて行いました。

8ページの表1の6項目目、Kadenらの前進突然変異試験でございます。こちらにつきまして、山田専門委員、戸塚専門委員より、原著の記載に即した形で修正をいただいております。

10ページの1行目以降、遺伝毒性のまとめでございます。こちらにつきましても前回の御審議から大きな内容の変更はございません。

発がん性につきまして、前回御審議いただきましたが、こちらにつきましても、山田専門委員よりコメントを頂戴しておりますので、後ほど御発言いただければと思います。

以上でございます。御審議をよろしくお願いいたします。

○梅村座長 それでは、今、説明のありました評価書案の担当の先生にコメントをいただければと思います。

まず、概要ですけれども、久保田先生は御欠席です。副担当の穂山先生、何かございますか。

○穂山専門委員 特にコメントはありません。

○梅村座長 ほかの委員の先生方で、概要の部分に今回修正は入っておりません。誤記が幾つかあったということで、その訂正ですが、何かコメントはございますか。

ないようでしたら、引き続き、遺伝毒性ですけれども、山田先生、よろしく願いします。

○山田専門委員 前回欠席しまして、失礼いたしました。それもありません。後からコメントをさせていただきました。8ページの前進突然変異のところですが、実際は本文の記載とグラフの横軸の数字とのずれがあったので、どれを採用して、ここに書くかということで、戸塚先生と相談をさせていただきました。最終的にこの6 mMが妥当ではないかということで、「及び7 mM」を削除させていただきました。

いろいろな物質をやった中の一つとして結果が記載されていまして。それでベンゾピレンとの比較をし、相対値として論文に書かれていまして、6の脚注を9ページのほうにつけさせていただきました。ベンゾピレンの100分の1だったという記載がありました

ので、それで大体、程度が推測できますので、記載を脚注につけさせていただきました。  
あとは記載上だけのことで、用量等のところの修正は重要なものではありません。  
以上です。

○梅村座長 戸塚先生、何かございますか。

○戸塚専門委員 特に、山田先生が御説明いただいたもので問題ないと思います。

○梅村座長 前進突然変異試験は用量のところは0、0.7、3.5、7 mMとなっているけれども、6 mMというのはどこから出てきた数値ですか。

○山田専門委員 前進突然変異というのはガイドラインがあるような試験ではありませんので、この論文で著者らがこのレベル以上を超えたら陽性になるという基準を設けています。それがグラフだと線が引いてあって、交差するところが6 mMというような計算で表には書かれていました。実際に値だけとると7 mMになると思うのですが、本文に6 mMというような記載がありましたので、それで迷ったのですが、論文の記載を尊重したということで、6 mMにしました。それで事務局の方に5番の脚注をつけていただいて、原著の換算のとおりというのは、そういうことです。

○梅村座長 何か御質問はございますか。どうぞ。

○石塚専門委員 細かい質問ですけれども、最高用量で表しているところと用量を細かく書いているところに違いは何かあるのでしょうか。

○山田専門委員 陰性になったときは、最高用量を書いております。

○梅村座長 よろしいですか。トランスジェニックの試験は陰性だけれども、何か違う記載になっているようですが。

○鹿田係長 石塚先生の御質問なのですが、*in vitro*で実施した試験で陰性になっているものにつきましては、最高用量で記載しております、*in vivo*や陽性が出ている場合については、全ての用量を記載するという方針で記載しております、その方針に沿った形で記載をいただいております。

○梅村座長 ほかにございますか。どうぞ。

○宇佐見専門委員 先ほどの6 mMの件ですけれども、この書き方だと6 mMで試験を実施しているように解釈できるので、評価書を読んだ時に、先程のような疑問が出てきてしまうので、計算の結果、6 mMになったというような表現にしたほうがいいのではないかと思います。

○梅村座長 どうでしょうか。

○山田専門委員 6 mM以上で突然変異が検出されたとされているというようなことではないかがでしょうか。

○宇佐見専門委員 その濃度で試験を実施したような雰囲気の記事だと、ちょっと誤解を生じると思うので、6 mMは計算上の値だということがわかるように記載した方がよいということです。

○山田専門委員 それで脚注をつけたのですけれども、脚注よりはここに書き込んだほう

がいいということですね。

○宇佐見専門委員 そうですね。

○梅村座長 実際の用量と表中の数値がずれているのは何となく奇異に感じますが。

○宇佐見専門委員 6 mMで検出されたという表現の場合、その濃度で実施したという感じを受けてしまうと思います。判断されたとかならいいと思いますけれども、今は判断と言いましたか。

○山田専門委員 6 mM以上で突然変異が検出されたと。

○梅村座長 6 という数字は計算上の換算値なので、そのことは脚注に書いてあるのだけれども、こちらの表に出ていたほうがわかりやすいのではないかということだと思います。

○山田専門委員 論文で7 mMという数字はグラフにしか書いていなかったのですね。本文中には7 という数字が出てこないのです、それで何かこう。

○梅村座長 実際の用量は7 mMでいいのですか。

○山田専門委員 グラフには7 mMで、用量の振り方からしても、3.5の次に6 とすることはないので、グラフの横軸の数字が間違っているわけではないと思います。実際にほかの物質についてもグラフの横軸の数字とは違う数字が換算で書かれていたりしているので、多分やった用量で書いているのではないだろうと思うのですが、全部推測です。

○梅村座長 実際の試験は7 mMでやっていて、そこで陽性が出ていて、その下の用量では何か出ているのですか。

○山田専門委員 線を引いて、3.5 mMまではその線よりは下です。

○梅村座長 どうぞ。

○山添委員 6 mM以上で、突然変異が有意と判定されたというような表現にしたらどうですか。

○山田専門委員 やったというのとちがって、判定という言葉はいいかもしれません。

○梅村座長 よろしいですか。

ほかにございますか。どうぞ。

○中江専門委員 それでも、やはり宇佐見先生がおっしゃった懸念は残るので、脚注の5に「原著の換算のとおり」と、さらっとしか書いていないのを、6 mM以上で判定されたと、つまり、これは著者らの換算だというふうに書いておけば、誤解はないと思います。

○梅村座長 山田先生、よろしいですか。

○山田専門委員 そのように修文させていただきます。

○梅村座長 事務局、大丈夫ですか。

○鹿田係長 先生方と相談しまして、そのような形で修正させていただきます。

○梅村座長 ほかにございますか。変異原性試験のまとめの中で、10ページの9行目以降、発がん性のほうとも絡んだコメントが入っていますが、結局これはそのまま残すのですかね。結構踏み込んだ感じというか、いつも遺伝毒性のほうで発がん性まで言及することは余りなかったような気もするのですけれども、あえてなぜここに踏み込んだのです

か。最終的な評価のまとめのほうなら、まだわかるけれども。

○山田専門委員 それはそうですね。

○梅村座長 認められた遺伝毒性が生体にとって問題かどうかについては14行目に書いてありますけれども、こちらはすごく重要なことだとは思いますが、

○山田専門委員 確かにこれは、トランスジェニックが陰性であることは、特にここに書くよりは、むしろ発がん性のところ、肺では（トランスジェニックが）陰性だったみたいなことを書くとしたら、そちらかもしれません。

○梅村座長 *in vitro*試験では陰性、陽性と矛盾した結果が出ているけれども、*in vivo*小核もトランスジェニック試験も陰性なので、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないという結論ではないですか。いつも、そういうふうに書いてありますね。

○山田専門委員 そうですね。ただ、通常はトランスジェニックアッセイをわざわざ肺でせず、大体は肝臓で、大腸でという感じなので、それもあつたのではないかと。肺は消化器官ではないので。

○梅村座長 どうでしょうか。どうぞ。

○中江専門委員 ここに出てくると奇異な感じがします。発がん性の問題にもなりますけれども、もしこの内容を書くとしたら、座長のおっしゃるように総合的なまとめのところです。そこで言及するのであれば、それはそれでよい情報だと思うけれども、ここでいきなり、肺でどうのこうの、あるいは細気管支肺胞腺腫がどうのこうのと言われても、それは奇異ですね。

さらに言えば、ちょっと違う話ですけれども、9～10行目についても、おっしゃる意味はわかりますが、わざわざ判定が矛盾していると書くのはいかなものかと思います。その前の、例えば1～3行目の話を想定しておっしゃっているのかとも思いますが、ここで一応解決させているのに矛盾があるともう一回言うのはどうもおかしいので、9～10行目も要らないと思います。

○山田専門委員 多分9～13行目は削除して、8行目の「陰性であった」というので、「以上より」というので、遺伝毒性のまとめとしては問題ないと思います。

○梅村座長 1～4行目までの記載で、陽性もあつたけれども、それは細胞毒性がある用量ということですが、結果として、それを陰性と考えるのではなくて、非常に弱い陽性だと考えるのですか。

○鹿田係長 9～10行目ですが、*in vivo*小核試験が陰性という記載がございますので、これはまとめの文では残していただければと考えます。

○梅村座長 なるほど。だから、1段落目でAmes系の試験結果を記載して、2段落目で染色体異常を記載して、3段落目に*in vivo*の小核とトランスジェニック試験の話もしていいわけですね。それで最終的に14行目以降の話になるということですね。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 やはり12～13行目の「これは」から始まる文章は奇異な表現ですね。この後

の発がん性評価でまだもめているわけであり、背景の発生頻度の中に入ると言ったら、発がん性はなくなってしまうわけですから、ここで発がん性があるような形で書くのはやめたほうがよいと思います。

10行目の「発がん性試験で細気管支肺胞腺腫が観察された肺」、これが遺伝毒性によるかどうかを見るためにJinらが実験をしているわけですから、ここは書かざるを得ないと思うので、やはり12~13行目は削除ということによいと思います。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 通常、事務局がおっしゃったことに関しては、*in vivo*で例えば陽性・陰性が混在していた場合、あるいは陽性しかなかった場合、その陽性についてどうだこうだということを書くわけです。しかし、ここはたまたま今回トランスジェニック動物の試験があったのでややこしいけれども、結局*in vivo*の遺伝毒性試験としてはオールネガティブですね。だから、これは、先ほど座長がおっしゃったように、第1段落目で突然変異の話をして、第2段落目で染色体異常の話をして、第3段落目で*in vivo*の話をする。第3段落は、「*in vivo*の遺伝毒性試験は陰性だった。」でいいのではないですか。

○梅村座長 私もそういうまとめが良いと思います。

どうぞ。

○山添委員 それでスタンダードとしてはオーケーなのだと思いますが、1つだけ特殊な状況としては、この物質ではなくて、ナフタレンですけれども、ナフタレンのanalogは肺に発がん性が高いのですね。なぜかと言われているのが、肺に特殊な活性化機構があって、CYPの2Fというのがあって、それがあつたために肺特異的に活性化されるという事実も知られています。私はわかりませんが、ここに書かれているのは、そういうことを考慮して、ほかの系ではネガティブになる可能性があるけれども、肺のところのデータを入れておきたいということであれば、残すのも一つの方法なので、それはここでどうするか判断されるのがいいと思います。

○梅村座長 中江先生、それはいいのですか。

○中江専門委員 それでいいです。というか、そうであれば、発がん性試験がどうのこうの、細気管支肺胞腺腫がどうのこうのはここに書かないでほしいので、*in vivo*では、例えば小核は陰性だったと。さらにトランスジェニックマウスを用いて確認をしたところ、肺でも陰性だったと。さらっとそれだけを書いておいていただければ、ありがたいです。

○梅村座長 私もそれがいいかと思いますが、どうでしょうか。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 今の意見に賛成します。

○梅村座長 ほかにどうでしょうか。よろしいですか。

そうすると、山田先生、戸塚先生、もし先生方がそれでよろしいということであれば。

○山田専門委員 9~13行目を修文するような形で、そこに*in vivo*の結果を書くということにします。



○梅村座長 よろしくお願ひいたします。

よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、一応、遺伝毒性のところまで終わったということで、引き続き、事務局から願ひします。

○鹿田係長 よろしくお願ひいたします。反復投与毒性でございます。

反復投与毒性の御審議の前に、事務局から御報告がございます。先ほどの御報告のとおり、参考文献集の文献番号15、1-メチルナフタレンのラットを用いた90日間反復投与毒性試験の作成には、梅村座長及び高須専門参考人が関与され、当該報告の適否に関する議論、つまり反復投与毒性試験のうち当該報告に関する試験についてのみ、コメントや発言を差し控えていただくのが適当であるとされたところでございます。反復投与毒性の項目に係る議事進行は頭金座長代理に願ひすることとされたところでございます。議事進行につきましては、頭金座長代理よりよろしくお願ひいたします。

では、内容について御説明させていただきます。評価書の10ページの17行目以降でございます。

「(1) ラット90日間反復経口投与毒性試験」でございます。こちらにつきましては、前回御審議いただきまして、11ページの3行目以降のまとめの文章に御修正をいただいております。まとめにつきましては11ページの13行目以降、「本専門調査会としては、本試験におけるNOAELを最高用量である2 mg/kg体重/日と判断した」といただいている結論に変更はございません。

続きまして、(2)でございます。試験としましては12ページの4行目、「a. *gpt delta* マウス13週間反復投与毒性試験」でございます。こちらにつきましては前回御審議いただきましたとおり、11ページの16行目以降の四角囲みに記載がございますが、前回も本試験を参考資料とするかどうかにつきまして、御議論がございました。

その後、事務局におきまして、他の調査会において審議された評価書を確認いたしましたが、*gpt delta* マウス、ラットの反復投与毒性試験の結果からNOAELを判断した例はございませんでした。OECDガイドライン488は遺伝毒性試験としてのガイドラインでございまして、反復投与毒性そのもののガイドラインではございません。したがって、前回調査会と同様、参考資料という形で記載をさせていただいております。こちらにつきましては、塚本専門委員よりコメントを頂戴しておりますので、後ほど御発言いただければと思います。

それでは、中身について御説明いたします。12ページの5行目以降でございます。*gpt delta* マウスに1-メチルナフタレンを表3のような投与群を設定しまして、90日間混餌投与する試験が実施されております。

その結果、17行目以降のような所見が認められたとされておりますが、「いずれも軽微な変化で、用量相関性及び相応する病理組織学的変化はなく、対照群にも認められたものであったため、本専門調査会としては、毒性とは判断しなかった」といただいております。

「なお、肺に対して増殖細胞核抗原免疫染色（PCNA）を行った結果、単位面積当たりのPCNA陽性細胞数は、雌雄ともに対照群と投与群との間に有意な差は見られなかったとされている」といただいております。

なお、このPCNAデータにつきまして、塚本専門委員、高橋専門委員よりコメントを頂戴しております。12～13ページにかけてでございます。

こちらの所見につきまして、13ページの1行目の2番目の四角、中江専門委員よりコメントを頂戴しております。

この所見でありました肝臓の単細胞壊死頻度の増加、ALT、ASTの上昇につきまして、高橋専門委員より、毒性ととるべきではないかというコメントがございましたので、これにつきまして、高橋専門委員、塚本専門委員、中江専門委員よりコメントを頂戴しております。

反復投与毒性につきましては、以上でございます。御審議のほど、よろしく願いいたします。

○頭金専門委員 それでは、反復投与毒性に関しましては、座長にかわりまして、議事進行役を務めさせていただきます。

ただいま説明のありました評価書案につきまして、担当の先生からコメントをいただきたいと思っております。反復投与毒性の主担当の塚本先生、お願いいたします。

○塚本専門委員 まず、11ページのところですけれども、*gpt delta*マウスのデータを採用するかどうかということですが、先ほど参考資料ということでお話がありましたが、OECDのガイドラインは遺伝毒性のガイドラインなのでということだったのですが、遺伝子変異のデータが信用に値するならば、この病理所見も評価可能ではないかと思ひまして、そのように記載しております。ただ、データの蓄積等がないということなので、その辺は皆さんの御意見に従いたいと思っております。

それから、*gpt delta*マウスを使った実際のデータですけれども、13ページのところですけれども、肝臓単細胞壊死頻度の増加とALT、AST上昇が見られるということですが、雄では0.15%投与群でAST、ALT上昇がありますが、雌では有意な変化はありません。そして、single cell necrosisについても、雄ではsingle cell necrosisに有意な上昇がありますが、focal necrosisまでは至っておりません。一方で、雌のほうではcontrolでも70%とsingle cell necrosis が非常に高値で、focal necrosisも見られているということで、著者らの結論を尊重して、毒性とはとらないと判断いたしました。

そして、*gpt delta*のデータを採用すればということですが、採用すれば、NOAELは最高用量と判断したいと思ひます。

以上です。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

それでは、副担当の高橋先生、よろしくお願ひします。

○高橋専門委員 意見がまとまっていなくて申しわけないのですけれども、私はこの*gpt*

deltaのデータはあくまで参考資料とすべきと考えています。毒性所見についてはwildと同等の感受性があるかどうかということは検証されていないわけですし、こういう動物でNOAELをとるというのは、やはりまずいのではないかと考えておりますので、参考資料ということで扱っていくのがいいのではないかと考えております。

PCNAのデータについては参考資料という考えですので、記載のみで十分かと思いますが、肝臓の所見ですけれども、single cell necrosisが雄で明らかに有意差を持って出ておりますし、それに伴ってALT、ASTも反応して出ているということであれば、やはりこれは生体反応として起きていることであると考えられます。雌ではcontrolからもsingle cell necrosis、focal necrosisが出ておりますけれども、雌に出ているからと言って雄を同等に扱いというのは、やはり別に考えるべきであると思いますし、雄では全くcontrolでは出ていないわけですので、これは毒性とすべきであると思っております。

血液学的データと組織が合致するということでもありますし、focal necrosisがないと言われても、これは程度の差でありますし、どちらかというfocal necrosisは壊死ですし、single cell necrosisはapoptosisの反応系ですので、動くpathwayも違いますし、当然別に考えるべきですので、私はこれを毒性とすべきだと思います。ただ、参考資料としての考えですので、これでNOAELをとるということはせずに、所見のみという考えです。

以上です。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

幾つかの点で意見が分かれているわけですが、まず初めにgpt deltaマウスのデータの扱いですが、これは前回、事務局のほうにこれまでの評価書を確認していただいたわけですが、その結果が11ページに書いてありますが、gpt deltaを使ったガイドラインはOECDガイドラインでは遺伝毒性の試験として用いられているということですが、これにつきまして、その他の先生方から御意見がありましたら、お願いいたします。

○石塚専門委員 私は、個人的にはgpt deltaマウスは参考資料として扱ったほうがいいのではないかと考えていまして、もし今回、gpt deltaを参考資料以外に正規の資料として扱うのであれば、今後、恐らくほかのマーカー遺伝子を入れたBig Blue系のマウス、ラットも多分考慮する必要が出てくるので、かなり大きな判断になるのではないかと考えています。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

そのほか、このgpt deltaマウスのデータにつきまして、何かございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 私は前回の調査会で参考とすべきでないとし上げたのですが、2つの理由で、現在は参考資料でよろしいと思っております。前回の調査会后、事務局のほうからお聞きして、石塚先生も今おっしゃいましたけれども、遺伝子変異を見るためのマーカー遺伝子を導入したトランスジェニック動物について、食品安全委員会では、もともと参考としている発がん性なり、目的とする毒性に感受性を高めるために遺伝子改変を

行った動物と同等に扱うかどうかについて、検討をなさるとお聞きしましたので、その検討が終わるまで、こちらのほうも参考資料でよいかと思ったというのが1つ。

もう一つは... まあいいです。1つ目の理由だけで結構です。そういうことで、私としては、今回、参考資料でよろしいかと思えます。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

ただいまの先生方の御意見は、今の段階では*gpt delta*マウスを用いた試験データは参考資料になるとの意見です。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 私もこれは参考資料にすべきだと思います。もう一点は、今回のこの*gpt delta*マウスの実験をやろうとした経緯がこの後にあるマウスの81週間の慢性毒性/発がん性併合試験で肺腫瘍が出てきたということに対して、白黒決着はついていないので、遺伝子変異があるかどうか、*gpt delta*マウスを使って実施しているわけです。ということで、用量が0.075と0.15%の2用量しか使っていないわけです。本来の毒性プロファイルやNOAELの評価には使えないわけです。用量が2つしか振っていませんので、そういう面から言ってもNOAELは設定できないわけですので、*gpt delta*の検証作業の蓄積が余りないということプラス、毒性試験としての十分条件が整っていないということで、参考資料とせざるを得ないと思います。

○頭金専門委員 今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 前回この議論をしたときに、私もこれは使えるのではないかという趣旨の発言をしたと記憶しているのですが、今までの議論を聞きまして、私もこれは参考資料でいいと今は思います。1点確認したいのですが、中江先生が最初に言われた、今後、食品安全委員会では、こういう遺伝子改変動物のデータの扱いをどうするか検討をするということと言われたのですが、その内容をお聞きしていいですか。どういう話なのか。

○関野評価第一課長 1つだけコメントいたしますと、これからこういった研究も含めて、かなり進んでいくと思いますし、従来の方法よりも、より効率的で、なおかつ精度の高いような試験系ができてくる一環の中で、こういったマウスも使う可能性はゼロではないと思っていますし、どんどん研究が進めば、それはガイドラインなり何なり、評価に導入していくという手順を踏んだ上で、使う可能性はあるということでの検討は必要かなと思っている段階でございまして、具体的に時期ですとか、具体的にこういったものに適用していくかというところは未定でございまして。

○今井田専門委員 ありがとうございます。

○頭金専門委員 よろしいでしょうか。

それでは、今の御議論ですと、現時点では、この*gpt delta*マウスのデータは参考資料とすべきという意見が多いのですけれども、塚本先生、それでよろしいでしょうか。

○塚本専門委員 はい。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

それでは、もう一つ意見が分かれていたのが、この *gpt delta* マウスの試験の中で、肝臓の単細胞壊死の頻度の増加について、ALT、ASTが上昇したことの評価になります。中江先生からもコメントがあるようです。中江先生、お願いします。

○中江専門委員 そもそも論としては、14ページの上のほうに私のコメントがございすけれども、参考資料であるならば、調査会の判断が必要かというのをまず御議論いただきたい。つまり、著者の考えはこうでしたよという、それで終わっていいのかどうかということです。その議論があったという前提で、かつ、調査会としての判断が必要だという前提でのコメントは、その上になりますけれども、基本的に肝臓のものについて、高橋先生と同様でございす。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

これは参考資料ではあるが、調査会としての判断が必要かということですが、これは事務局のほうはどうですか。

○高橋課長補佐 通常であれば、参考資料につきましては、判断ではなく、試験の概要を記載していただくのみでございす。

○頭金専門委員 この場合も、事実を書くだけで、後の判断には特に影響しないということでもよろしいですか。

どうぞ。

○三森委員 著者らは、このALT、ASTの増加については、どのように評価されたのでしょうか。single cell necrosisについては0.15%で増えていると要旨に書いてありますから、それはよしとして、ALTとASTは著者らはどう考えていたのでしょうか。どなたかが見られていると思いますが、御意見をいただけませんか。

○頭金専門委員 塚本先生か高橋先生、コメントがあれば、お願いいたします。

○姫田事務局長 回答を求められているので、共著者の梅村座長からもお話ししていただいて結構だと思います。

○塚本専門委員 著者らは、いずれの変化も重要視していないというディスカッションだったと思います。

○高橋専門委員 ディスカッション部分では、dose dependencyがないということで、毒性とはとっていないと記載してあると思います。

○梅村座長 著者としての判断は、このときは対照群が37.1に対して50.6のASTの上昇や、20.3のALTの対照群に対する30.1の上昇は、通常肝障害のときに認められるALTやASTの高値と比べて明らかに低く、有意差はつきまじけれども、これを毒性学的な意義はないと判断したということです。

○頭金専門委員 著者としては、毒性的な意味はないと判断されているということですが、いかがでしょうか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 では、著者としては、肝細胞壊死についてどうお考えですか。

○梅村座長 single cell necrosisが増えたことによってASTやALTが上昇するという知見を今まで経験したことがなく、また、ALTやASTの上昇に直接的に関与するfocal necrosisが認められなかったことをもって、この変化に毒性学的意義を求めなかったということです。

○中江専門委員 この変化というのは、肝細胞壊死のことですか。

○梅村座長 このALT、ASTの関係とsingle cell necrosisという病理学的な変化の関連性はないと考えたということです。

○中江専門委員 Single cell necrosisそのものについてはいかがですか。

○梅村座長 それが上昇したことがですか。

○中江専門委員 Single cell necrosisが雄で上がったことには毒性学的意義があるとお考えなのか、これもないとお考えなのかということです。

○梅村座長 これもないと考えました。これは頻度だけでいくと50%なのですが、非常に軽微な増加だったので、これを毒性学的な変化とはとらえなかったということです。

○三森委員 その論文のアブストラクトには、増えたと書いてありますね。

○梅村座長 増えたのは事実なのですが、それを毒性学的な影響とは考えなかったということです。

○三森委員 それは考察に書いてありますか。

○高橋専門委員 ディスカッションの719ページに書いてあります。

○三森委員 そのsingle cell necrosisは。

○高橋専門委員 histopathologicallyにhepatocyte necrosisがあるけれども、dose dependencyがないので、これらの所見は毒性所見とはとらななかったと書いてあります。

○頭金専門委員 石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 dose dependentではないのですか。0、3、5で、0、30%、50%になっているように見えなくもないのですけれども。

○梅村座長 おっしゃるとおりですけれども、その程度が非常に低かったということで、incidenceだけを見ると0、3、5となっているのですけれども、その程度が強く出ているわけではなかったなので、毒性学的意義はないとの判断を下したということです。

○頭金専門委員 三森先生、どうぞ。

○三森委員 雄でsingle cell necrosisが0ですが、historical dataでは、どうなのですか。gpt deltaマウスで出るのですか、出ないのですか。

○梅村座長 gpt deltaマウスではsingle cell necrosisの出現頻度が通常のマウスに比べて低くなることはないのですが、具体的な数値は持っていませんけれども、散見されるという認識です。

○三森委員 そうすると、今回のデータに関しては毒性学的な意義は余りないですね。

○梅村座長 そう判断しました。

○三森委員 これは参考データですので、著者らの意見を尊重したらよいのではないかと

思います。

○頭金専門委員 ほかにいかがでしょうか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 私のコメントに対する先ほどの事務局からの御返答もあったように、これはあくまで参考データなので、著者はこう考えているということで、ザッツオールですから、例えば12ページの12行目の本調査会云々は省くということで、そのまま著者のお考えをお書きになれば、それで結構だと思います。

○頭金専門委員 12ページの12行目、「本調査会としては、毒性とは判断しなかった」という部分ですね。

○中江専門委員 これを削除するという事です。先ほどから議論があったように、これは参考資料なので、著者のお考えをそのままというか、著者はこう考えている、こう結論している、ということで終わりですから、本調査会の判断は必要としないということです。だから、逆に言えば、書いてはまずいということです。

○頭金専門委員 高橋先生、いかがでしょうか。

○高橋専門委員 私もそれで同意します。

○頭金専門委員 塚本先生はよろしいですか。

それでは、このまとめの本調査会としての判断のところを削除するというにしたいと思えますけれども、それでよろしいでしょうか。

○高橋課長補佐 ただ今のご議論で、調査会としての判断は削除するという事ですので、ここに著者らの判断を記載することとさせていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○頭金専門委員 どうでしょうか。参考資料ですので、本調査会としては判断せず、著者らの判断をここに記載するという意見ですが、よろしいですか。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 それでいいと思います。12行目のところが、認められないものであったとされているとか、そういうような表現でよろしいのではないですか。15行目にありますね。そういう書き方でいいのではないですか。

別の話をしてよろしいですか。

○頭金専門委員 まず、それはそれでよろしいですか。

○高橋課長補佐 では、そのようにさせていただきます。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 13～15行目の話ですけれども、*gpt delta*マウスの肺に対してPCNA云々の話がここに書かれています。しかし、ここだけ見ますと、*gpt delta*マウスを用いた実験結果の中で、なぜ肺のPCNAのデータがここに出てきたのかわかりにくいと思います。なぜ肺のことについてPCNAをやったかというところがわからないので、ここはあえ

て書く必要があるのかどうかというところもあって、削除をしてしまえば、それですっきりします。けれども、もし残すのであれば、どうして、ここで肺のことをあえて書いたかというところは、何か一言が要るのではないかと思います。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

塚本先生、いかがですか。

○塚本専門委員 この*gpt delta*の実験は、次に出てくるマウスの81週の発がん性試験を受けてやったものと思いますので、その次のディスカッションをしてからのほうがいいかもしれませんが、肺に腺腫が増加ということを受けてやっている試験なので、その次の実験については、私自身は腺腫増加は背景データ範囲内としているのですが、そういう結果ということによれば、特にここで肺のPCNA云々というのは不要だと思います。

○今井田専門委員 まさにそのことで、こちらが先に出てしまうので、ここであえて肺のPCNAの話を持ってくると順番がややこしいと思います。結果としても、有意差がなかったことなので、ここでは削除をしたらどうですか。もし入れるとしたら、場所を移して、後のディスカッションの部分に入れておくのはいいのですが、先にこれが出てしまうと、なぜ肺のことをやったかというところがわからないので、流れから行くと後先か逆になるような感じがします。私は削除をすることを提案します。

○頭金専門委員 高橋先生はいかがでしょう。

○高橋専門委員 特にこだわりはないので、削除されてもいいのかもしれませんが、書きぶりを少し変えて残すのもいいのかなと思います。確かに順番は逆になりますが、後で出てくる発がん性の試験の文献を引っ張って、ここに残すとか、どちらかというに残したいです。余りきれいな形に収まらないのは確かですけれども、これを抜いてしまうと、この実験のやった意義が何かよくわからなくなってしまうのではないかと思いますし、かと言って、これを発がん性試験の後ろに回すのもいかがなものかなと思います。

○今井田専門委員 残すのもいいと思いますけれども、肺の腫瘍性の変化も疑われていて検討した結果である、など、何か一言必要ではありませんか？

○高橋専門委員 もちろん何か入れるべきですけれども、スマートな形でなかなか入らないというか。

○頭金専門委員 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 結論から言えば、削除したほうがいいと思います。なぜかというところ、この実験は確かに発がん性試験の結果を受けてなされたのでしようが、その主眼は、つまり、これも先ほど三森先生がお話になっていましたが、わざわざ*gpt delta*を使っているのは、肺で*mutagenicity*があったかどうかを見るがためです。これは90日ですから、肺で細胞増殖が上がっていき上がっていき、それが必ずしも肺の発がん性と直接的に関連するかどうかはわからないので。はっきり言えば、ここでのPCNAは、あくまでも補助的な指標として見ておられると私は思います。

先ほど申し上げたように、ここでPCNAが上がっていたからと言って、それが腺腫ので



きた原因ですというのは、とても言えないですから。それが一つ。

もう一つは、この評価書の中での流れの中では、この実験が何のためにやられたかという事は、はっきり言えばどうでもよくて、反復投与毒性の参考資料として、こういう試験がありましたよと。先ほどの議論のように、著者はこう考えていますよ、というところでザツオールです。例えばPCNAが陽性であったら、それを一つの毒性ととるかどうかはともかくとして、著者がそれについてこう考えましたよというのは書く必要があるけれども、これは陰性なので、その意味からも、まったく書く必要がない。

その2つの理由で、ここでPCNAをわざわざ書く必要は認めないと私は思います。

○頭金専門委員 山添先生、どうぞ。

○山添委員 両論があると思いますけれども、結局これは次のところの試験の結論がどちらになるかによっても影響を受けると思うので、先に次のところをやっただいて、それで後ろのところに、なお、*gpt delta*の結果でもこうであったと書くのか、あるいは削除をするのか。後ろとの関連があるので、そこを判断されたほうが良いような気がします。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

ここの部分は結局、発がん性試験の結果を受けて、実際には必要になるという部分ですので、発がん性試験の評価をしてから、この記載ぶりを決めてはいいのではないかという御意見ですけれども、いかがでしょうか。

では、ここの部分に関しましては、発がん性試験の評価が終わってから議論をしていたきたいと思います。

そのほかに反復投与毒性試験に関しまして、御意見はいかがでしょうか。

宇佐見先生、どうぞ。

○宇佐見専門委員 この試験について、12ページの4行目にGLPと書いてあるのですが、これはどこを見たらGLP対応だとわかるのでしょうか。これはGLP対応試験なのですか。

○頭金専門委員 これは間違いですか。

○梅村座長 間違いです。

○鹿田係長 確認させていただきます。

○頭金専門委員 ほかはいかがでしょうか。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 最終的に食品健康影響評価でクラス分けをするときに、NOAELの根拠になるのが10ページの18行目からのラットの90日間反復試験ですが、この用量設定が11ページの一番上に載っておりますけれども、低いですね。最高用量で2 mg/kg体重/日ですので、その後の*gpt delta*では220と各段に用量が違います。これについての用量設定の根拠は、香料の摂取量からの例の評価法がありますね。1,000倍、10,000倍、100,000倍、その値で用量設定をしたという文章を入れておいたほうが、評価書としては理解いただけるのではないかと思います。なぜこんなに低い用量で毒性試験をラットで実施したのか、評価書を読まれた方たちが疑問に思うと思いますので、用量設定のところその文章を入れるとい

うことを御検討いただけませんか。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

そうしますと、10ページの(1)の試験ですね。ここに用量設定の考え方を記入することですが、塚本先生、よろしいですか。

○高橋課長補佐 香料の評価はこれで54品目目でございますが、これまでの品目では、90日間反復投与毒性試験の用量設定の根拠は書いていなかったかと思えます。この品目には特別に記載すべきとお考えでしょうか。

○三森委員 特別だと思えます。マウスの発がん性試験で用量が高いところで肺の腫瘍が誘発されてきたということから始まって、*gpt delta*のデータが出てきているわけですので、その用量と香料の評価では全然違うわけですので、やはり評価書を読まれた方たちが理解できるような形の表現はしておいたほうがよいと思えます。ギャップがあり過ぎると思えます。

○頭金専門委員 (1)と(2)の試験の用量がかけ離れているからという理由ですね。よろしいでしょうか。

では、文面に関しましては、塚本先生、高橋先生と相談しながら、事務局のほうで詰めていただけますか。

○鹿田係長 そのようにさせていただきます。

○頭金専門委員 そのほかにいかがでしょうか。

○宇佐見専門委員 今の2の(1)の試験ですけれども、NOAELを2 mg/kg体重/日と判断したというのは、2 mg/kg体重/日以上ではないのですか。2 mg/kg体重/日と判断してしまうと、これは後を引きずってしまうのではないかと思います。2 mg/kg体重/日より上だったらいいですね。最高用量で出ていないわけだから、NOAELは2 mg/kg体重/日で切ってしまう判断にすると、このNOAELが一番低いということになってしまいます。

○三森委員 その場合には、最高用量であるということをつけて、2 mg/kg体重/日以上とはしない。そういう形で今までまとめてきております。

○宇佐見専門委員 最終的な結論のときに、この値が来るわけですか。

○三森委員 本来であれば、NOAELはもっと高いところにありますけれども、この実験条件下では、最高用量である2 mg/kg体重/日がNOAELということですか。

○宇佐見専門委員 ほかの試験のNOAELがそれより上であっても、2 mg/kg体重/日をとってしまうということになるのですか。

○三森委員 データがありませんので、現時点では仕方がないと思えます。

○宇佐見専門委員 ほかの試験で2 mg/kg体重/日より上でNOAELが出ていても、ということになりますか。

○三森委員 これは香料ですので、使う量は非常に少ないわけですので、本来であれば、2 mg/kg体重/日で十分だと思います。問題は肺発がんがあるかないかということで、ほかのデータが出てきたから、このようなことになったと思えますが、通常であれば、香料で

すから、摂取量の1,000倍、10,000倍、100,000倍の3つの用量で評価するのが通常です。  
○高橋課長補佐 宇佐見先生の御懸念は、別の試験でさらに高い用量で最高用量NOAELが得られている場合どうするのか、とのことでしょうか。

○宇佐見専門委員 そうです。毒性影響が認められていない試験の値を使用するのかという話です。

○高橋課長補佐 本品目の場合、この試験以外には比較するものがないとは思いますが、一般の添加物の場合、複数の試験で最高用量NOAELとして異なった値が得られている場合は、より高いもので判断いただいたという例もございます。実際のご判断は、ケース・バイ・ケースでございますけれども、評価書の書き方としては「〇〇mg以上」ではなく、「最高用量」であるとの文言を使うこととさせていただきます。

○宇佐見専門委員 わかりました。

○頭金専門委員 よろしいですか。

ほかはよろしいですか。

それでは、反復投与毒性試験は少し追記いただくところや削除していただくところがあるのですが、大体大きなところでは御意見がないということでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○頭金専門委員 ありがとうございます。

では、反復投与毒性試験は以上ですね。

○鹿田係長 頭金先生、御進行いただきまして、ありがとうございます。

以降の議事進行につきましては、梅村座長にお願いできればと考えております。

○梅村座長 それでは、改めまして、発がん性以降のところの説明をお願いいたします。

○鹿田係長 それでは、発がん性につきまして、御説明させていただきます。14ページの2行目以降でございます。

まず、81週間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。B6C3F1系マウスに1-メチルナフタレンを表4のような投与群を設定して、81週間混餌投与する試験が実施されております。その結果は、11行目以降のような所見が認められたとされております。

申しわけございません。誤記がございまして、11行目と12行目の所見でございますが、雄と雌を逆に記載をしております。正しくは11行目が「雌の0.075%投与群で中性脂肪の増加」、12行目が「雄の0.075%投与群で細気管支肺胞腺腫の増加」でございます。

これらの所見につきまして、先生方から御意見をいただいております、所見別に記載させていただきます。

14ページの一番最後の四角、細気管支肺胞腺腫の増加に関しまして、塚本専門委員、高橋専門委員、中江専門委員から、15ページの肺胞タンパク症の増加、単球、中性脂肪、リン脂質の増加に関しましても、同様に先生方から御意見を頂戴しております。

まとめとしましては、16ページの2行目以降に記載いただいておりますが、こちらも御議論をいただければと思います。

16ページ、一番最後の四角でございますが、山添委員より追加論文の提供がございました。青色のファイルで追加3と記載があるものでございます。Rasmussenの試験でございます。

塚本専門委員より論文の内容をおまとめいただきまして、17ページ以降でございますが、記載位置についてもコメントをいただいております。同様に中江専門委員よりも記載位置についてコメントをいただいておりますので、これにつきましても御議論をいただければと思います。

引き続きまして、生殖発生毒性試験でございます。17ページの2行目以降、ラット発生毒性試験でございます。Wistarラットにメチルナフタレンを表5のような投与群を設定して、以下のような条件を設定して、強制経口投与する試験が実施されておりました、その結果、12行目、母動物に対する毒性及び発生毒性は認められなかったとされているとされております。

「本専門調査会としては、用量及び投与期間の設定が不十分であるため、発生毒性の有無については判断できないが、本試験におけるNOAELを最高用量である0.25 mL/kg体重/日と判断した」といただいております。こちらにつきまして、北條専門委員より追加のコメントがございましたので、後ほど御発言いただければと思います。

以上でございます。よろしくお願いたします。

○梅村座長 それでは、発がん性ですけれども、塚本先生、お願いたします。

○塚本専門委員 14ページからの発がん性試験ですけれども、前回もお話ししましたが、Murataらの実験で得られた肺胞腺腫の増加という結果ですが、これは追加文献1のHasemanらのNTPの2年の試験ですが、こちらの背景データの範囲内ということで、Murataらの実験で用量相関も認められておりません。

評価書の6ページ、米国における評価という記載がありますが、ATSDRの評価が記載してありますけれども、文献24でMurataらの文献を引用して、雄でpulmonary adenoma、肺腺腫の有意な増加があるとしておりますが、LOAELの判断には肺胞タンパク症を使っております。

ほかの箇所で、naphthalens vaporsを使った実験で腫瘍発生数の有意な増加があったということですが、この腫瘍発生頻度については他の同時に行った8つの実験の対照群、あるいは過去の実験の対照群、historical controlと比較して有意に低値であったとしております。

以上のことから、Murataらの肺腺腫の発生率については、背景データの範囲内と考えました。

肺胞タンパク症の増加等についてですけれども、こちらについてですが、ATSDRでLOAELの根拠としておりますが、このように肺腺腫が非常に高値に出るような動物のbackgroundの肺の病変ということで、これがどれほど毒性として意義があるかということは、判断に苦慮すると思います。他の血液生化学のデータは軽微な範囲なので、毒性とと

っておりません。

16ページ一番下のところから17ページのところですが、山添先生からの論文の御提供があったものですが、Rasmussenらの論文で追加3です。これはメチルナフタレンを腹腔内に単回投与した場合ですが、細気管支Clara cell、あるいは線毛上皮に細胞障害性を有するという記載になっております。

この1-メチルナフタレンが経口投与した場合にどのくらいの吸収率はわかりませんが、高用量が体内に入った場合には、肺に障害性があるということですので、腹腔内投与なので参考資料ということになるかと思いますが、このデータを考慮すると、先ほどの肺胞タンパク症ということは全く無視するわけにもいかないかなと思いますので、ATSDRがLOAELとしたというのと同じようなところが落としどころかなと考えました。

以上です。

○梅村座長 高橋先生、コメントをお願いします。

○高橋専門委員 このペーパーを読む限りにおいては、明らかな肺胞腺腫の有意な上昇がありますし、普通に見れば、発がん性ありと判断すると思うのですが、過去の調査会で、背景データ内であるということで処理していたのが何回かあったと思います。こういう発がん性ではないと思いますけれども、そういうことから判断すると、このHasemanのペーパーを見る限りは、その範囲内と判断せざるを得ないとは思いますが、本当にそれでいいのかどうかというのは、私にはなかなか判断できないところがあるので、皆さんの御意見をお聞きしたいと思います。

肺胞タンパク症についても、なかなか難しい判断なのですが、これはかなり効率に発生していますし、雌雄とも全てのdoseで出ております。さらに単球の増加がかなり目立っておりまして、恐らくこの肺胞タンパク症と関連があると私は判断しておりますけれども、それによる単球の増加。それから、脂質関係はかなりばらばらで、きちんとした相関性はないのですが、それでもところどころ高いところもありますし、やはりこれは毒性所見ではないかと思えます。

ただ、これも背景データがあると言われてしまうと、なかなか難しいのですが、調べた範囲内では、余りそのような背景データのようなものがないようですし、自然発生型でこのようなものがそうそう出てくるとも思えないですので、私の考えとしては、これを毒性と取りたいと思っています。そうであると、これはもうLOAELという形になってしまいますけれども、どちらも非常に難しい判断ですので、一度ここで皆さんで議論をしていただきたいと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

まず、発がん性の判断ですけれども、委員の先生方、コメントはございますか。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 Hasemanらのデータの背景頻度の範囲内ということですが、HasemanらのデータはNTPのデータですから、B6C3F1の2年間の発がん性試験です。ですから、比べ

る対象が違ふと思います。このMurataらの併合実験は投与期間が81週間で止まっていますので、本来であれば、81週間の無処置対照群のhistorical dataとの比較をしない限りは、Hasemanのデータを持っていくことについては問題外と思います。それで評価をしてはいけないと思います。81週間のデータと比較して、そのhistorical dataの範囲の中に入るのであれば、それは皆さんの意見でよいと思いますが、その辺について御議論をいただきたいと思います。

○梅村座長 ほかにどうでしょうか。historical dataと言っても全く条件が違っているということで、そのようなデータを使って今回の試験の陽性結果について、一応、有意差があった変化について、無視することはできないのではないかという意見もあります。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 評価書の15ページのボックスの中です。3行目「しかし、本実験の対照群の腫瘍発生頻度が、他の同時に行った8つの実験の対照群や過去の実験の対照群と比較して有意に低値であった」という文章ですが、これはAdkinsらのデータのことを言っているのでしょうか。

○塚本専門委員 そうです。

○三森委員 そうすると、Adkinsらでもnaphthalens vaporsでは、肺腫瘍が増加しているわけですね。

○塚本専門委員 そういう記載ですが、対照群の発生頻度の範囲内であったという記載でした。

○三森委員 そうすると、ナフタレンでは肺腫瘍は誘発されていないと、Adkinsらは判断しているのですか。

○塚本専門委員 そうだったと思います。

○三森委員 そうすると、肺腫瘍が増えているのは、このMurataらの実験だけということになるわけですね。controlのhistorical dataがないので、わからないけれども、concurrent controlに対しては有意に増加しているのは事実だということですね。

○塚本専門委員 はい。

○三森委員 わかりました。

○梅村座長 石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 事前に論文を見られなかったのですけれども、1997年に多分同じ筆者が同じ系統のマウスで2-メチルナフタレンの試験を行っていますが、そのcontrolの発生率のデータが見られなかったのですが、どのくらいか確認をしたいなと思いました。

○梅村座長 NTPよりは同じ施設でのhistorical dataのほうが、この実験の解釈には役に立つのかもしれないですが、そもそもこの試験自体では有意な値が出ているわけなので、それを解釈するのにhistorical dataを持ってきて、無視するというのはどうなのでしょう。

どうぞ。

○中江専門委員 おっしゃるとおりだと思います。三森先生のおっしゃったことはもちろんそうなのですが、たとえこれがそうであったとしても、**historical data**の中に入るから何でも意味がないというのは暴論であると思います。対照群が低いとおっしゃいましたが、2例出ていまして、そんなに低くはないというか、こうであってもおかしくないと思いますから、それに比べて用量相関がないと言うけれども、**0.075%**で13例、**0.15%**で12例だから、要は**0.075%**で既に飽和してしまったと考えれば、用量相関性があります。

○梅村座長 **carcinoma**を加えれば。

○中江専門委員 それもあるし、これは用量相関性がないとは必ずしも言えない。しかも、これが例えば2例、3例、4例とか、その程度のものならともかく、こういう上がり方をしていけば、たとえ**historical data**の中であっても、発がん性がないと言うのは、なかなか難しいことになると思います。素直に言わざるを得ないのではないかと、私は思います。

○梅村座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 背景データと比較して云々ということに関しまして、背景データをここに示していないこと、及び背景データそのものが傾向を持って変動する可能性もあることなどから、背景データと比較するというのは毒性判断の上で意味はないと思います。対照群と比較して変化が出ているのであれば、それが発がん性を示すものであるかどうかは私にはわからないのですが、影響はあると判断するのが正しいのではないかと思います。

○梅村座長 高橋先生、どうですか。そのような形でよろしいですか。

○高橋専門委員 そのように言っていただけると、私としてはすっきりします。

○梅村座長 今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 これのオリジナルの論文で、16番の引用の47ページの**table.2**のところにあるのですが、肺の**adenoma**のところは雄のほうでは0%の2例に対して、**0.075%**が13例、**0.15%**が12例と有意に高い値になっていますし、**carcinoma**は最高用量だけで上がっています。この表を見れば、有意差があると言わざるを得ないと思います。

これは論文のところで著者らが言っているのですが、**weak carcinogenic potential**がある。だけれども、**carcinogenicity**の判定に関してはもっと**longer**な**study**が**recommend**されるということを本文中にも**conclusion**のところにも言っています。これは良性の病変ではあるけれども、**adenoma**のところと、**adenoma**と**carcinoma**を含めたところで有意があるので、弱い発がん性はある。問題はそれで遺伝毒性があるかどうかという話になると思うので、ここは判断してはそれでよろしいのではないかと私は思います。

もう一点、先ほど三森先生が言われた件で、評価書の15ページの2～3行目ですが、この**naphthalens vapors**云々でAdkinsらが腫瘍発生数の有意な増加があったという書き方なのですけれども、これのデータというか、これはどこにも出てこないのでしょうか。これは参考文献、参考資料というような形で見なくていいのですか。

○梅村座長 これは塚本先生、どこにありますか。

- 塚本専門委員 文献の24、ATSDRのものです。これの45～46ページです。
- 今井田専門委員 要は本文中というか、評価書のどこかに、このことを書かなくていいのでしょうか。
- 梅村座長 これは1-メチルナフタレンもやっているのですね。ナフタレンと1-メチルナフタレンと2-メチルナフタレンと書いてあるけれども。
- 塚本専門委員 私がこれを記載したのは、他の実験のcontrolやhistorical controlと比較していて、そういうほかの実験のcontrolを使って背景データの範囲内という記載がありますということなので、原著までは確認していません。
- 梅村座長 ただ、別のその他の発がん性試験はあるということになってしまいますか。
- 塚本専門委員 これはnaphthalens vaporsと書いてあるだけで、1-メチルナフタレンかどうかまでは確認していません。
- 梅村座長 でも、4番はそう書いていないですか。  
どうぞ。
- 石塚専門委員 1-メチルナフタレンはほとんどデータがないので、恐らくナフタレンと2-メチルナフタレンのことだと思います。
- 今井田専門委員 わかりました。
- 梅村座長 私もわかりました。  
今の議論ですと、発がん性は恐らく、この試験データから否定することはできないけれども、著者らも言っているように、弱い発がん性として認められるということについて、この弱いと考えるところについてはよろしいですか。  
高橋先生、どうですか。
- 高橋専門委員 endpointがadenomaですので、弱いでいいと思います。
- 梅村座長 塚本先生はどうですか。今、陽性のほうにとるということになってしまっているけれども、先生は逆だったから。
- 塚本専門委員 皆さんのおっしゃるとおりでいいと思います。
- 梅村座長 ありがとうございます。  
ほかに何かございますか。どうぞ。
- 中江専門委員 ですから、多分この後の議論になるのかもしれませんが、強い、弱いというよりは、mutagenicityがないと。ここでgpt deltaの話が出てくるわけですね。ということが一番大事なので、その辺をここで書くのか、最後の食品健康影響評価のところを書くのか、それは御議論をいただければと思いますけれども。そこが大事です。
- 梅村座長 もう一回そこで遺伝毒性もないし、弱いしという文言を入れたいという気持ちもなくはないです。それがhistorical dataの範囲内、もし上がっていてもhistorical dataはこれの実験のhistoricalではないのですけれども、一般的に言われているこの系統のマウスのもっと大量のデータベースで調べると、historical dataの範囲内に入ってしまうということは、発がん性があっても、それほど強くないとは言えないですか。



○中江専門委員 Historical dataの話についてはさっき三森先生もおっしゃったように、それをもってこのものの強さ、弱さを云々するべきではないです。強さ、弱さを言うのであれば、先ほど高橋先生もおっしゃいましたけれども、carcinomaが最高用量で非常にまれにしか出ていない。出ているのはadenomaであって、かつ50%にも満たないということで弱いと言うべきであって、historical dataの話は別です。

○梅村座長 わかりました。それでいいですか。

○山添委員 Adkinsの論文のタイトルからしかわかりませんが、その背景データはA/Jマウスの話ですので、それも違うので、このデータを余り議論できないのではないかと思います。

○梅村座長 わかりました。A/Jマウスにしては低いと言っているのかもしれないですね。好発系のマウスとしてはとすることで、B6C3F1マウスもある意味ちょっと高めに出るマウスだとは思いますが、発がん性のところはよろしいですか。

どうぞ。

○石塚専門委員 書けるかどうかはわかりませんが、一番最初に山添先生がおっしゃったように、1-メチルナフタレンはほとんど論文がないのですが、2-メチルナフタレンのほうはCYPの2f2でmetabolic activationを起こします。この酵素はげっ歯類に特有で、肺で2f2の活性が高いというのがあり、特にマウスだとラットの数十倍高いことが分かっています。マウスの肺で毒性変化を起こしますが、ヒトとかサルは肺に2f2がないので、動物種差がかなり大きいので、この結果はこのままヒトには外挿できないと思います。評価書の後半に代謝のことが書かれてあるのですが、どこかに種差のことを一言入れてもいいのかなと思っています。

○梅村座長 これは、この肺胞タンパク症の増加等々の毒性所見にも通じることですか。

○石塚専門委員 この肺胞タンパク症が例えばPF50の阻害剤を入れると起こらないことがわかっているのも、恐らく2f2が原因だろうということは言われているので、書いてもいいと思います。

○梅村座長 そうすると、発がん性の評価が終わり、次に、今度はこの試験で認められたその他の所見の内、どれを毒性ととるかというような話に移っていきたいと思いますが、今、石塚先生がおっしゃっていたのは、それらをヒトへ外挿するときの議論になると思います。実際この実験の中でいろいろと出てきた所見をどう考えるかということですが、その点については何か委員の先生方からコメントはございますか。肺胞タンパク症の増加、単球、中性脂肪、リン脂質の増加に関してというところで、担当の委員の先生からも少し意見が、必ずしも合っていないような部分もありますけれども、その点についてはいかがでしょうか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 16ページの上の四角の一番下に私のコメントが載っていますけれども、まず、対照群に散発的というのは別に、だからどうだという話になります。用量相関性が

ないとおっしゃいますけれども、細かく見ると、実は雌の中性脂肪の増加、単球の増加、肺胞タンパク質の増加、リン脂質の増加、それら全部に用量相関性が必ずしもないとは言えないのです。

つまり、さっきの腺腫と一緒に、0.075%でplateauに達してしまったと考えれば、それより上に上がらないですから、それをもって用量相関性がないとは言えないので、余り用量相関性の話をされると抵抗があります。ただ、軽微な変化であると。肺胞タンパク症は別ですけれども、相応する病理組織学的変化がないというのは、毒性所見ととらない理由にはなるかとは思いますが、その辺はそれぞれで判断していただきたいと思いますが、肺胞タンパク症はとらざるを得ないと思います。石塚先生の話は先ほどの議論のように後の話なので、ここではとらざるを得ないでしょう。

○梅村座長 塚本先生、いかがですか。

○塚本専門委員 肺胞タンパク症については、今のディスカッションのとおりでいいと思います。ほかのデータについてですが、単球の増加ということですが、白血球数は著変はないので、私は毒性とはとりませんでした。ほかの生化学のデータも軽微な変化ということで、毒性とはとりませんでした。

○梅村座長 高橋先生は、単球の増加等が、もしかすると肺胞タンパク症と関連性があるのではないかとというような御意見をされていましたけれども、そのあたりは。

○高橋専門委員 もともと肺胞タンパク症はリン脂質等が肺胞に蓄積して、その際に単球も出てくる、マクロファージが出てくるという、マクロファージが詰まったような状態になると思いますけれども、このペーパーに載っているフィギュアは見にくいのですが、恐らくこれはマクロファージが詰まっている状態だと思います。それに呼応した形で血中のmonocyteが増えているということです。この肺胞タンパク症に関連した変化ととらえられるのではないかと、思って、こういうふうに記載しました。

○梅村座長 この点について、ほかの委員の先生から何か御意見はございますでしょうか。今のところは肺胞タンパク症に関しては、いずれの担当の先生も毒性影響と考えて、単球や中性脂肪、リン脂質の増加がそれに付随した病変であるかどうかということが問題になるのですが……。実際にこれは何れにしてもLOAELをとるということになると思います。そのときにこれこれを毒性所見としてLOAELをこうしたというような書きぶりになるので、数値的には今はもう肺胞タンパク症を認めてしまえば、LOAELとしては変わらないのかもしれないのですが、その他の所見を加えるかどうかということになると思いますが、御意見はございますか。

どうぞ。

○中江専門委員 単球に関しては確かに軽微と言えれば軽微で、塚本先生がおっしゃるように白血球数としては変わらないのだけれども、逆に言えば、白血球数のトータルが変わらないのに、そもそも少ない単球がパーセンテージで倍以上、雄に至っては10倍になっている。もしこれしかなかったら、これは多分軽微ということになるのでしょうかけれども、高

橋先生のおっしゃるように、肺胞タンパク症との絡みで考えれば、意義があると考えてもおかしくはない。

リン脂質に関してもそうなのだけれども、ただ、リン脂質のほうは若干変化があるような、ないような。つまり、雄でも雌でも低用量のほうが余り上がっていないですから、ちょっと厳しいのですが。肺胞タンパク症のメカニズム的なことを考えれば、どちらが付随なのかはわかりませんが、付随と考えてもいいのかもしれません。

○梅村座長 塚本先生、そのあたりはどうでしょうか。今、肺胞タンパク症までは意見が一致したのですが、あとは単球までとるか、中性脂肪、リン脂質までとるかということです。

○塚本専門委員 一致していませんが、単球ですとか、脂質の変化。これは高橋先生が言われたように肺胞タンパク症に関連するものかなとは思っていましたが、それに関連した変化ということであれば、毒性ということになると思いますので、そういうことであれば、それでも結構です。

○梅村座長 今、出た所見は毒性所見として並べて、LOAELの根拠にするという方向性ですけれども、何かほかに。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 リン脂質が確かに雌の最高用量で有意に増加していますし、やはり肺胞タンパク症との関連は否定できないと思います。monocyteも総白血球数は動いていないのですが、やはり有意に増えてきているのは否定できないと思います。ただし、lipidについては、0.075%で有意差がついていますが、その上の用量ではついていませんので、これを毒性ととるのはやめたほうがよいのではと思います。

○梅村座長 どうでしょうか。よろしいですか。肺胞タンパク症はもちろんです、単球の増加とリン脂質と中性脂肪に関しては高用量で有意差がないという御意見なのですが、高橋先生、どうですか。

○高橋専門委員 中性脂肪はneutral fatではないのですか。

○中江専門委員 Neutral fatについて、雌はついているのだけれども、雄のhigh doseがつかないです。結局トータルとして見た場合、ひょっとしたら関係しているかもしれないけれども、わざわざ言わなくてもいいという、三森先生はそういうことを考えておられると思います。

○高橋専門委員 おっしゃるとおりです。

○梅村座長 ほかに御意見はございますか。どうぞ。

○高橋課長補佐 細かいことで恐縮でございますが、14ページの11行目からの所見につきまして、毒性ととる所見は表にすることになるかと存じますが、今の御議論を踏まえ中性脂肪については毒性ととらないことから表にしないということかと存じます。この点につきましては、毒性ととらなかった理由を追加させていただくということでもよろしいですか。

○梅村座長 表にした後に、中性脂肪のことは下に書くのではなかったですか。

○高橋課長補佐 はい。その際に、中性脂肪を毒性と判断しなかった理由につきまして、今、先生方にご議論いただいたことを書かせていただくということでよろしいですか。

○梅村座長 そのつもりですけれども、よろしいですか。

発がん性については認めるということと、毒性のほうは肺泡タンパク症の増加、単球、リン脂質の増加をもってLOAELとするということになります。よろしいですか。

○鹿田係長 それでは、16ページ以降のまとめの文につきましても、LOAELの記載と弱い発がん性があるという旨を修正させていただいて、細かい文言については担当の先生方と御相談の上、決めたいと思います。

○梅村座長 まだもう一つ、石塚先生のおっしゃっていた、今度はそれを外挿するということとどこに入れるかという話です。これらの所見も、もしかするとマウスspecificな変化の可能性が高いということになりますね。そのところをどの部分に記載すればいいのか。「本専門調査会としては」のところに考察として入れていくとなると、少し踏み込んだ書き方をしないとならないし、もしかすると文献も入れないといけないかもしれないですが、石塚先生、そのあたりの文献は押さえられるのでしょうか。

○石塚専門委員 文献は2-メチルナフタレンのほうであれば、結構出ているので大丈夫だと思います。

○梅村座長 そうすると、山添先生の提供していただいた論文もここで議論するほうがいいのですか。

○山添委員 これで議論しろと言っているわけではないので、参考にさせていただいたら。

○梅村座長 場所をどこに入れるかというのも議題になっているので、先生が提示していただいた追加文献、1-メチルナフタレンの肺でのcytotoxicityを書いた話で、担当の先生方、塚本先生はどこに入れれば良いと書いてありましたか。参考資料にとどめたいということですから。

○塚本専門委員 単回投与なので、発がんよりは急性毒性のところかなと思いました。

○梅村座長 中江先生は反復投与毒性の項目ですか。

○中江専門委員 私が書いたのは17ページの上に乗っていますけれども、単回投与は急性でいいのですが、ここでの増殖は恐らく毒性の二次的な変化なので、どちらかというところと書くのなら、というか書けばいいと思いますけれども、cytotoxicityのほうをちゃんと書いて、セカンダリーな意味で増殖もあるよ、みたいなニュアンスのほうがいいと思います。

○梅村座長 担当の先生に書いてもらいますか。

○高橋課長補佐 評価書に記載する文章としましては、今、塚本先生からいただいているような形になると思います。項目につきましては、通常、香料では急性毒性の項目がない場合が多いですが、一般の添加物の場合は、急性毒性の項目にはLD<sub>50</sub>が得られる試験を書いていただいております。また、腹腔内投与であることから参考資料であるとの御意見を頂いております。既存の項目に記載するのが難しい場合は、その他の項目に記載をいただくというのも一つの方法であるかと思っております。

○梅村座長 どうですか。それでよろしいですか。

それでは、今、発がん性のところからずっときて、「本専門調査会としては」のところ、認められた毒性所見に対しては、マウス *specific* な可能性のあるということをここに追記するということがよろしいですか。

どうぞ。

○中江専門委員 その前にと言ったら変だけれども、それはそうなのですから、一応このマウスでは発がん性がある、それは *gpt delta* のデータから遺伝毒性メカニズムはない、あるいは非遺伝毒性メカニズムであると考えられるみたいなことも書いた上で、そして、その変化はこれこれの理由で *specific* であろうと考えられるという書き方のほうがよろしいかと思えます。

○梅村座長 先ほど来、少し議論になった *gpt delta* ラットの肺での変異原性試験の結果を本専門調査会として、16ページの2行目のところにも書き加えて考察するという御意見をいただいていますけれども、よろしいですか。

それでは、ありがとうございます。どうぞ。

○頭金専門委員 先ほど反復投与毒性試験のところ、PCNAのことをどう扱うかというところが決まっておりませんが、これはどう判断をしたらよろしいですか。

○梅村座長 先ほど、PCNAはネガティブな結果であること、また、肺のPCNAに関する記述が突然出てきた違和感もあることについて、発がん性の議論が済んでから、改めてここを削除するか修文するかという議論をしましょうということだったのですが、今、発がん性のところは決着がついたので、振り返って。

○鹿田係長 こちらについては頭金座長代理より、議事進行をお願いできればと思います。

○頭金専門委員 それでは、私がこの部分に関しまして、もう一度、議論の座長をしたいと思います。先ほど梅村座長からもお話がありましたように、このPCNAのところは弱い発がん性があるという評価を受けてどうするかということですから、御意見がありましたら、お願いいたします。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 削除したほうが良いと思います。

○頭金専門委員 そのほかにいかがでしょうか。

○今井田専門委員 これは削除で良いと思います。

○頭金専門委員 三森先生。

○三森委員 済みません、私は削除しないほうがよいと思います。*gpt delta* で遺伝毒性がないということですので、肺に発がん性があったとしても、この物質は遺伝毒性発がん性物質ではないと言えます。では、プロモーション作用があるかどうかということについては、確かに *gpt delta* の13週試験はプロモーション試験ではないですので、参考データにはならないと思いますが、13週投与しても肺に対しては増殖活性が上がらないというサポーティングデータにはなると思います。

最終的に食品健康影響評価を持っていくときに、発がん物質である、ただ、閾値はあるのですねというところのデータの参考には、この*gpt delta*の今のPCNAのデータは使えるのではないかと思います。ということで、入れておいたほうがいいのかと私は思いますが、私の個人的な意見ですから、皆さんの御意見に従います。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

最終的な食品健康影響評価のところの影響するのではないかという御意見ですけれども、いかがでしょうか。どうぞ。

○塚本専門委員 *gpt delta*の関連ですけれども、10ページの遺伝毒性の9～13行のところで、肺の腺腫というのは削除となりましたが、肺の腺腫が先ほどのMurataらの論文で観察されたということになるのだったら、これも復活させて、先ほどのPCNAと同時に記載をしたらどうかと思います。

○頭金専門委員 1カ所にまとめてということですか。

○塚本専門委員 どこにどういうふうに記載をしたらいいかはわかりませんが、Murataらの論文の後のまとめの評価のところでもいいのかなと思いました。

○頭金専門委員 どうぞ。

○中江専門委員 遺伝毒性のところでは発がん性云々を書くべきではないというのは、これは読んでいる順番の話なので、遺伝毒性云々に関しても、発がん性との絡みでは、先ほどの議論のように、16ページを直すときに書くべきものです。PCNAに関しても同じことでありまして、反復投与毒性においてPCNAはネガティブなので、反復投与毒性のところでは書く必要が全くないです。

16ページの発がん性の評価に関して、書くとすれば、先ほど三森先生がおっしゃったように、*promotor*活性もないかもしれない。ただ、これについては大分前に申し上げましたが、90日試験でこの用量で肺に増殖性がなかったからと言って、それをもって*promotor*でないと言えるかということ、かなり弱いと思います。書いてはダメだとは思いますが、ちょっと弱いとは思いますが。ただ、補強データになるということであるなら、16ページを直すときに、ここに入れるべきものであって、反復投与毒性のところでは削除すべきだと思います。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

いずれにしても、これは発がん試験の解釈という点で使うという御意見で、三森先生の御意見もそうだったと思いますので、16ページの発がん試験のまとめのところにPCNA等につきまして、追記するという御意見ですけれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

○姫田事務局長 この*gpt delta*の試験は反復投与毒性でNOAELをとるわけではないので、そうすると場所としてはその他か、作用機序の問題なので、場所が違うのではないかと思います。いかがですか。御議論をいただければと思います。

○頭金専門委員 12ページの「a. *gpt delta*マウス13週間反復投与毒性試験」の場所そのものを変えたらどうかという御意見だと思いますけれども、三森先生、どうぞ。

○三森委員 局長がおっしゃった意見に私は賛同します。場所を変えたほうが読む人にとってはわかりやすいと思います。*gpt delta*マウスの有用性は、注目されているわけであり、これはメカニズム解明にも使っているわけですので、マウスの発がん性試験の後のほうに入れたほうが、こういうことで実施したということが理解できやすいのではないかと思います。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

○高橋課長補佐 18ページにその他の項目がありますので、例えば、そこに書かせていただくというのも一つの方法かとは思いますが。

○頭金専門委員 どうぞ。

○梅村座長 そうすると、発がん性の評価というか、今回、調査会として陽性ととった発がん性の結果をどう解釈するかを16ページの2行目から書くとする、その前に*gpt*の結果を記述しておかないと順序が何か悪い感じがします。

○頭金専門委員 どうぞ。

○中江専門委員 現在は、遺伝毒性のところでは既に出ているわけですね。これはあくまでも、先ほど来の議論があったように、遺伝毒性の試験がいろいろある中で、一つこれがある、こうですよという、それだけにとどめたと。今、問題になっている反復投与毒性については、既に遺伝毒性のところに出ているので、現在載っているのだと思います。これは参考資料だから、先ほどの議論のように、その判断をせず、ただ、著者はこう思っているよと書くことにしました。けれども、もしこれを発がん性のほうに持っていくのなら、そこにおいては、ここに今、書いてあるような著者がこう思っているという毒性云々の話を書くともちゃくちゃ長くなってしまいますので、逆に何を言っているのかがわからなくなる可能性があります。

やるとすれば、現在のままにしておくか、もしくは反復投与毒性のところでは*gpt delta*を外して、局長と三森先生がおっしゃっているように、後ろへ持ってこないで、16ページのところで、「なお」か何かの形で、この発がん性のメカニズムについて*gpt delta*を使ったこれこれという試験があると。その試験では*mutagenicity*はないし、書くとなれば、PCNAで肺の増殖性もないと。それだけにとどめて、毒性変化に関することは、こちらに持ってくるのなら書かないほうがいいです。でないと非常に薄くなってしまって、エッセンスが何かわからなくなります。現状のままにするか、もしくはそういうふうに変えるかだと思います。

○頭金専門委員 恐らく、この*gpt delta*マウスのどこに主眼を置くかというところですね。反復投与毒性試験の毒性所見のところの主眼を置くのか、それとも発がんメカニズムの解析に用いるのかで場所が違ってくるのではないかという御意見ですね。

三森先生、いかがでしょうか。

○三森委員 中江先生がおっしゃるように、後ろに持っていったほうが読んでいく人にとっては理解しやすいと思います。マウスの発がん性試験でこういうデータで肺発がんがあ

りました、それに対して *gpt delta* を使っている実験をしているわけですので、それで遺伝毒性があるかないか。反復投与で細胞増殖活性が上がっているかどうか。プロモーション作用があるかどうかということも考慮した上で実験をしているわけですので、順番からいけば、16ページの2行目の前あたりに入れておけば、梅村先生もおっしゃっているように、非常に理解してもらえらると思います。

○姫田事務局長 そのスタイルで書いていただいで、もし *gpt delta* の試験を評価書に書くということであれば、その他のところに詳しいことを後で書いていただくというものもあるかと思ひます。

○頭金専門委員 石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 あくまでも遺伝毒性かどうかを判断する資料として使うのであれば、その他ではなくて、やはり発がん性のところに参考資料として入れるほうがいいのかなと思ひますけれども。

○頭金専門委員 どうぞ。

○中江専門委員 これは遺伝毒性試験としては入れざるを得ないので、遺伝毒性の7～10ページのところには、このまま載せておかざるを得ないと思ひます。だから、この評価書を読む側としては既に1回出ているので、16ページのところで発がん性の評価をするときに、今もお話が出ました「前述」か何かで、これのメカニズムはこうですよということを考察すればいいのであって、反復投与毒性について書くならば、場所はあそこしかないです。

だけれども、参考資料だし、専門調査会としての評価をしないのであれば、今の議論のように話があちこち行くねということであれば、もう反復投与毒性のところからは省いてしまつて、ここではあくまでも、この発がん性のメカニズムについて、こういう試験をやつたら、遺伝毒性はありません。プロモーション効果を示唆する変化もありませんとして、それだけにとどめてしまったほうがきれいだし、読みやすいと思ひます。

○頭金専門委員 ありがとうございます。

今の御議論を聞いておりますと、基本的には16ページのほうに移して、発がん性メカニズムというようなところに主眼を置いた書きぶりにするという方向性が出てきているのではないかと思ひますけれども、それでよろしいでしょうか。

よろしければ、ここのところにつきましては、毒性と発がんの担当の塚本先生と高橋先生に御検討をいただきたいと思ひます。よろしいですか。

では、この部分が終わりましたので、座長にお返しします。

○梅村座長 ありがとうございます。

生殖発生まで読んでいただいたのですが、時間が来てしまいました。

どうぞ。

○今井田専門委員 用量設定の件ですが、12ページの表3に用量の表記があつて、「mg/kg 体重/日として換算」とありますが、14ページも同じ用量設定の表記で、0、0.075、0.15



で、今度は「mg/kg体重/日で換算」と微妙に表現が違うのですが、同じ投与量をやっているのですけれども、実際の換算値がこれを比べてもらおうと大分違います。これは表3のほうは90日間反復投与、表4のほうは81週ということで、実際のデータをもとにこれだけ違いが出ているのでしょうか。

例えば、マウスの体重、摂取量を大まかな概数を用いて計算するのは換算値になりますね。それでやっているのか、実際のデータをもとに、ここに出てきているのかというところで、もしそうであれば、何かちょっと書いたほうがいいのかと思います。

○梅村座長 例えば、その換算方法ですか。

○今井田専門委員 そうではなくて、これは換算としてあるのですけれども、実際のデータをもとに、とか。

○梅村座長 平均摂餌量と平均体重から計算しているのかということですね。

○今井田専門委員 そうです。実際のデータのもとに表記しているのですか？

○梅村座長 事務局、調べられますか。

○鹿田係長 内容を精査して確認いたします。

○今井田専門委員 ちょっと確認してください。

○鹿田係長 わかりました。

○梅村座長 ここで今回の調査審議はこれまでにしたいと思います。次回以降、引き続き調査審議することといたしますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○梅村座長 ありがとうございます。

事務局から、今後の進め方について説明してください。

○鹿田係長 必要な資料の整理ができ次第、改めて審議をお願いしたいと考えております。

○梅村座長 よろしく願いいたします。

それでは、全般を通じてでも結構ですが、何かございましたら、どうぞお願いいたします。

事務局、その他は何かありますか。

○高橋課長補佐 次回の予定の前に、1点御報告させていただきます。この専門調査会で御審議いただきました添加物「グルコン酸亜鉛」及び添加物「ケイ酸カルシウム」につきまして、平成27年1月13日付で食品健康影響評価を食品安全委員会から厚生労働省宛てに通知いたしましたので、御報告させていただきます。ありがとうございました。

○梅村座長 次回の予定等をお願いします。

○高橋課長補佐 次回の予定でございますが、2月5日木曜日の15時からの予定でございます。よろしく願いいたします。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第138回「添加物専門調査会」を閉会いたします。

どうもありがとうございました。