

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第198回) 議事録

1. 日時 平成29年1月12日(木) 13:59～16:58

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(ジシクラニル)に係る食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品(ワクチン添加剤)に係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石川専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、
島田章則専門委員、島田美樹専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、
宮田専門委員、吉田和生専門委員、吉田敏則専門委員

(専門参考人)

本間専門参考人、森田専門参考人

(食品安全委員会)

吉田委員、山添委員、山本委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橋評価調整官、大倉課長補佐、中村係長、
武内評価専門職

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成29年1月11日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「ジシクラニル」

資料3 動物用ワクチンの添加剤の分類(案)

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 皆さん、明けましておめでとうございます。

定刻になりましたので、ただいまから本年の第1回ではありますが、第198回「動物用医

薬品専門調査会」を開催いたします。

今年も忌憚のない活発で建設的な議論を進めたいと思っておりますので、どうぞ先生方よろしく御協力いただきますようお願いいたします。

本日は須永専門委員、辻専門委員、舞田専門委員、渡邊専門委員の4名が御欠席でございますので、12名の専門委員の出席であります。

吉田敏則専門委員は、少し遅れてお見えになるということですので、到着次第、議論に加わっていただきます。

議題（1）はジシクラニルの審議であります。本日は専門参考人として本間正充先生と森田健先生にお越しいただいております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第198回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、こちらをご覧ください。

では、議題に入ります前に事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○大倉課長補佐 本年もどうぞよろしくお願いいたします。

本日の議事の確認の前に、先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

このたび熊谷委員の後任としまして、新たに委員に就任されました山本委員でございます。山本委員は本専門調査会の副担当となっております。

○山本委員 明けましておめでとうございます。

1月7日に着任いたしました山本でございます。

動物用医薬品の専門調査会は初めて出ることになりますが、よろしくお願いいたします。

○大倉課長補佐 それでは、引き続き議事の確認をさせていただきます。

本日の議事は、ジシクラニル及びワクチン添加剤に係る食品健康影響評価とその他になります。

次に資料の御確認をお願いいたします。

資料は本日の議事次第、委員名簿、座席表の2枚紙。

それから、本日の評価、御審議に使用いただく資料1～3は、議事次第の裏面に記載されているとおりでございます。

また、机上配付資料としてジシクラニルの関係で机上配布資料1、それから、議題2のワクチン添加剤の関係の机上配布資料2をお配りしております。

参考資料としては、タブレットをお一人にお1つずつ机の上に置かせていただいております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

続きまして、事務局から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いて、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、御報告をお願いいたします。

○大倉課長補佐 本日の議事（１）ジシクラニルに関する審議につきまして、前回、昨年10月の調査審議から引き続きになりますが、参照16の文献には能美専門委員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。

そのほかにつきましては、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2（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。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

議事（１）の参照16の文献ですが、これにつきましては能美先生が共著者であります、当該資料は査読を経て公表された科学論文であって、調査審議等に参加しないこととなる事由には当たりませんので、問題ないと思います。

その他の先生方、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）

○青山座長 ありがとうございます。

では、早速議題に入りたいと思います。議題（１）の動物用医薬品（ジシクラニル）に係る食品健康影響評価です。まず事務局から御説明ください。

○武内評価専門職 資料2と机上配布資料1をお手元をお願いいたします。

まず資料2の評価書案の4ページ目、審議の経緯のところを簡単に御説明いたします。

ジシクラニルは2007年に残留基準設定に係る評価要請が厚生労働省からあったもので、2008年に第7回確認評価部会にて一度御審議をいただきました。その当時のデータでは、遺伝毒性を示すデータは提出されていなかったものの、発がん性を有するということで、当時そのような発がん物質に対する評価の方向性が定まっていなかったということもあって、発がんメカニズムの詳細な解析が必要とされて継続審議となっていたものでございます。

その後、発がんメカニズムに関する知見の収集ができましたことから、昨年10月、第195回の専門調査会にて御審議をいただきました。その際、トランスジェニック動物を用いた遺伝毒性試験において陽性を示すというデータが新たに出てきたことから、遺伝毒性及び発がんのメカニズムに関しては、より詳細な議論が必要ということになりまして、新たに専門家の先生をお呼びして、改めて御議論いただくことになっておりました。本日はお二人の専門参考人の先生にお越しいただき、御議論いただくという状況でございます。

なお、昨年10月の審議の際に、遺伝毒性及び発がん性以外の部分についてはおおむね審議は終えておりますので、本日はその部分につきましては、修正箇所のための御説明とさせていただきます。

では、評価書の18ページ、遺伝毒性試験のところから御説明をさせていただきます。

18ページの下に表7として *in vitro* 試験、19ページの真ん中あたりに表8として *in vivo* 試

験をそれぞれまとめております。*in vitro*試験全て、それから、*in vivo*試験に載せてあります小核試験及びコメットアッセイにつきましては、全て陰性という結果が出ておりまして、最後に青字で書いておりますが、トランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験、こちらで陽性の結果が出ているという状況でございます。

少し飛びますが、発がんのところもあわせて御説明をさせていただきます。26ページ、3行目から慢性毒性及び発がん性試験で、一つ目のマウスの18か月慢性毒性/発がん性併合試験でございます。細かい所見の扱い等は別途御議論いただくとして、問題となる肝腫瘍の部分だけ御説明をさせていただきたいと思います。

28ページの下の方に表15とございますが、この試験において認められた肝腫瘍の発生頻度をまとめております。雌に対して高用量にて肝細胞腺腫及び肝細胞がんが認められているという状況でございます、この肝細胞がんが認められている1,500 ppmで先ほど御説明したトランスジェニック動物での遺伝毒性試験が行われているという状況です。

発がんメカニズムの詳細な知見が必要ということで、その知見についてまとめた部分もあわせて御説明します。それが評価書の36ページの23行目からでございます。ここで5報、JECFAの評価以降に認められたメカニズムを解析するための知見を載せております。具体的には37ページの2行目からでございますけれども、1つ目はラットを用いたイニシエーション活性試験で、②～④は雄のマウスを用いた試験でございます。最後が38ページの36行目からございますが、これが遺伝毒性試験のところと同じ論文の内容になりますけれども、*gpt delta*マウスを用いた試験ということで、こちらは雌雄のマウスで行われているものでございます。

どの試験の結果につきましても、酸化ストレス、活性酸素絡みで発がんが起こっていることを示唆する知見かと思われます。今、御説明した遺伝毒性、発がん性、最後のメカニズムの話につきまして親委員とも相談をしまして机上配布資料1を作成しておりますので、こちらをごらんいただければと思います。

今回御審議いただくジシクラニルですが、本来はポジティブリストに関連する剤でございますので、評価書評価が基本になるものですが、国際機関JECFAでは2000年に評価されており、それ以降に出てきたものが先ほどの発がんメカニズムを調べた5報となりますので、それを別途項目を立てたほうがよいのではないかという御意見をいただきまして、それをもとに作成した資料がこの机上配布資料1でございます。

遺伝毒性の先生方から既に御意見をいただいているところではございますが、とりあえず事務局案の部分の説明させていただきます。

まず1ページ目に遺伝毒性試験の抜粋ですが、こちらでは先ほどのトランスジェニックの試験については、JECFA以降の知見ということで別途まとめるという意味で、ここの表には載せておりません。遺伝毒性のまとめとしては、そうなりますとほかの試験全てで陰性であるという結果と、遺伝毒性は後述する発がん性との関連で考察すべきであるというまとめにしております。

続きまして、2ページからが発がん性の試験を書いておりますが、これは先ほど評価書に載っているものと変更はございません。

4ページ目から、先ほどのメカニズムのところに書いてあったものを移したものでございますが、こちらをJECFAの評価以降の知見の考察ということで、新たに項目を立てるような形で記載をしております。(1)～(5)は先ほどのものを載せておまして、6ページの(6)として、ここまでの遺伝毒性、発がん性をまとめて、調査会としてどのように考察するかということで項目を立てております。

具体的には(6)の1つ目のパラグラフが遺伝毒性試験の結果を書いております。従来の試験では陰性、一方で*gpt*を用いた試験では雄で陰性、雌で陽性という結果を記載しております。

次のパラグラフでは、*gpt delta*マウスを用いた試験については投与量が1用量のみである、陽性対照が設定されていない等に留意する必要があるということ。それから、陽性を示した原因としては、8-OHdG濃度の増加等から示唆される活性酸素を介した間接的な遺伝毒性の可能性も考えられることも考えあわせて、遺伝毒性の有無をこの時点で判断することは困難であると考えたとまとめさせていただいております。

さらに、TGを用いた試験では発がん性を示さない物質に対しても、陽性の結果を示す場合があることにも留意する必要があるという一文を加えさせていただいております。

次のパラグラフは発がん性のところのまとめでございますが、雌で発がん性が認められていること。雄では用量相関性がないので発がん性としては認められていないということを書いております。

最後、以上のことからまとめておりますけれども、ジシクラニルの遺伝毒性の判断は明確に行うことはできないものの、従来の試験では陰性の結果が得られていること、それから、低用量においては発がん性は認められていないと考えられていること、それらを考えあわせて各試験結果の証拠の重みづけを考慮すると、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、遺伝毒性に基づく発がんの可能性は極めて低く、ADIの設定は可能であると事務局案としてまとめさせていただきました。

以上のところについて御意見をいただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

前回の議論では、新たに追加された遺伝毒性に関する文献がピアレビュージャーナルに掲載された論文が幾つか出てまいりまして、一つはこれをどのように扱うかという観点。もう一つは、そこで報告された内容の科学的信憑性もしくは*weight of evidence*の観点からさまざまな議論したわけですが、その場では結論が出なかったということで、ただいま事務局からの御説明のとおり、本日は専門参考人として本間先生と森田先生にもお入りいただいて、もう一度ここできちんと議論したいという趣旨でございます。

議論の順番として、まずもともとの資料の評価書案の19ページ。これが前回の専門調査会が終わった時点でのコメントに基づいて、12行目以降、このような記載を入れてまとめ

てはどうかというものに対して、今回さまざまな意見を反映いたしまして、事務局からは机上配布資料1のごとく少し体裁を変えまして、18～19ページの記載について、まず遺伝毒性試験の部分で、前回の議論のときにはトランスジェニックマウスを使った遺伝子突然変異試験の結果を含めておったのですが、これを一旦、表から抜いて、さらにその下の専門調査会の意見として、このように机上配布資料の1ページの最後の2つのパラグラフですが、全ての*in vitro*試験並びに*in vivo*試験ではマウスを用いた骨髄小核試験及び肝臓を含むコメットアッセイにおいて、いずれも陰性の結果が得られた。食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ジシクラニルの生体に対する遺伝毒性は、後述する発がん性との関連で考察すべきであると考えたというような形で、ひとまず遺伝毒性のところを完結しておいて、評価書26～28ページに慢性毒性及び発がん性試験に関する記載をつけた後、机上配布資料の4ページからのような記載で、6ページに(6)としてジシクラニルの遺伝毒性と発がん性との関連についての考察。このような形で再整理させていただけないかという御提案であります。

このような進め方については、まず最初にこういった取りまとめでよいかという観点から、能美専門委員から、「このようなまとめ方で表8からトランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験の結果を抜くと、少し議論しにくい」とのことで、ここには入れた上で、机上配布資料2ページの一番上のボックスにあるところ、「全ての*in vitro*試験並びに*in vivo*試験ではマウスを用いたこれこれにおいて、いずれも陰性の結果が得られた。」ここまでは同じです。「しかし、雌マウスの肝臓に突然変異が誘発されることから、食品安全委員会動物用専門調査会は、ジシクラニルの生体に対する遺伝毒性は、後述する発がん性との関連を考察すべきであると考えた」というような修文をしたらどうかという事前の御意見を賜っております。

ここにつきましてまず議論して、フォーマットを固定した上で中身について議論してはどうかと思うのですが、そのような進め方でよろしいでしょうか。先生方、よろしいですか。

では能美先生、ここに書いてあるとおりの御意見ということですが、何か補足はございますでしょうか。

○能美専門委員 事務局から机上配布資料を見せていただきまして、先ほどのトランスジェニックの試験を抜いた表ですと、第三者が見たときに表7、表8、机上配布資料はオールネガティブになっていますので、一般的に言うと、そうであるので生体に対する遺伝毒性はないでしょうという記載になるのが、今回の場合には後述する発がん性との関連で考察すべきとなると、なぜそのようにしたのかというのがわかりにくいのではないかと私は思いまして、このところに1項目トランスジェニック試験の結果を入れて、このような結果もあるので、それについては簡単には説明ができないから、もう少し後ろのほうで発がんとの関連で考察しますという流れにしたほうがスムーズなのではないかと思いまして、昨日、提案させていただきました。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、能美先生の御意見では、*gpt*トランスジェニックマウスのお話が遺伝毒性のところの表にも入るし、もう一回、最後に机上配布資料でいきますと（5）に入る。多少ダブリがあってもそれはやむを得ないという御意見ですね。ありがとうございます。

これらの点について先生方、忌憚のない御意見をお伺いしたいのですが、いかがでしょうか。

実は前回、石川さと子先生は御欠席で、事前コメントをいただいていたのですが、これらの点についてまだ御発言を伺っておりませんので、もしよろしければ口火を切っていただけるとありがたいのですが、いかがでしょうか。

○石川専門委員 余り寄与できていなくて申しわけありません。今のフォーマットを固定するということですが、確かに能美先生のおっしゃるように何もなく後述するというのも「あれ？」と思うかもしれないのですけれども、今いただいた案を見ると、先の項目にあるデータに関して雌マウスの肝臓に突然変異が誘発される、という文章を載せてしまうのは逆に違和感があります。後述の発がん性との関連という表現で全て包括されるのかと私は思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

このような形で、正直に申し上げて*gpt*トランスジェニックマウスを使ったデータを表の中に入れてしまうということは、そのまま我々はこれを陽性をとったという意思表示にもなるので、その議論をしつつ、どこまでこのデータの信頼性を評価するかということを議論するのであれば、表には載せておかないほうがよいだろう。そうすると、表に載せないのであれば、今の事務局案のような形にならざるを得ないだろうというような御意見であらうかと思います。

このあたりにつきまして、専門参考人の先生方でも結構ですし、あるいは別に遺伝毒性の中身そのものというよりは、フォーマットのお話でもありますので、ほかの先生方、何かよいお知恵あるいは御意見があればお伺いしたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○吉田委員 口火ということで御紹介までなのですけれども、このような方法というのは、今回、評価書評価ということなので、ウエイトの違うものをどうするかということにつきましては、私が9月に参加しておりますJMPRの農薬評価でも同じようなことを、そこは評価書評価はしないのですが、昨年行ったグリホサート等の評価でIARCの評価で見たものと、それ以降のものということである意味で分けて、あとIARCの文献のものとGLPとしての試験ということは全て分けてというのは、一般的に行われているようですし、読む方にとってはむしろそのほうが、このデータはこういうところから持ってきて、このデータはこういうことだということで、くくりとしてはわかりやすいかなと。一般的に国際的にも用いられていることを御紹介したいと思います。

○青山座長 どうもありがとうございます。

記載形式に関する議論ではありますが、このようなまとめ方が比較的最近、国際的にも用いられているという御紹介でありました。

いかがでしょうか。能美先生の御意見のように、表の中にまずデータを入れてしまったほうがよろしいというような御意見の先生方いらっしゃいますか。よろしいですか。

能美先生、そうすると、できればまずはこの表に入れないで進めたいという御意見が大勢を占めているようですが、仮にそうであれば、例えば文言でももう少し何かを補うというような折衷案のようなもののお考えはございますか。

○能美専門委員 今、即にということではないのですけれども、何か後でトランスジェニック試験の信憑性といいますか、そういうものが信頼に足るものかどうかという、そこともひとつ関係してくるかなと思うのです。例えば表から除いて文言で残すということになると、例えばトランスジェニック試験で陽性の結果が出ているので、食品安全委員会としては発がんとの関連で考察すべきであると考えたとか、何か後述するように、後ろのほうではこのような結果が出ていますので、オールネガティブだから生体に対して遺伝毒性の問題はありませんよとは単純には言えませんという、そういう記載をするのも1つかなと思うのです。ですから書き方はいろいろかなと思うのです。

私が気になったのは、ここの表7、表8だけですとオールネガティブの結果になっていますから、通常で言うと生体に対する遺伝毒性は問題ないというADI設定は可能でしょうという流れになるかなと思うので、そことの区別を何か文言なりでつけられたらよいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

例えば「いずれも陰性の結果が得られた」の後に、しかし、実は年代からいくと2006年、2007年なので最新とは言にくいのですが、その後、遺伝毒性に関する公表文献等が公表されたことからというような文言でも補って、ジシクラニルの生体に対する遺伝毒性は、後述する発がん性との関連で考察すべきと考えたというような記載は先生方いかがでしょうか。

本間先生、どうぞ。

○本間専門参考人 余り進む前に意見を言ってもしょうがないので最初に言いますが、この試験自体を評価書から削除するというのが私の意見です。

まず最初に言っておきたいのは、私自身はトランスジェニック突然変異試験というものを遺伝毒性試験の中では最も重要な試験と位置づけています。この試験は臓器の突然変異誘発性、つまり変異原性を直接見ることができますので、その組織に発がん性があった場合、つまり陽性が出た場合には遺伝毒性発がん性の非常に大きなエビデンスになります。したがって、トランスジェニック突然変異試験で陽性で、その臓器に発がん性があれば、これは閾値がない遺伝毒性発がん物質として評価して、ADIは設定できないというのが基本的なスタンスです。

私はこの試験は非常に重要だと思っていることは、親委員の先生は多分理解していると

思います。例えば去年キャプタンの農薬評価がありました。このキャプタンという農薬はAmes試験陽性です。染色体異常試験陽性。小核試験は陰性です。十二指腸でがんが起きます。海外の評価書は、この十二指腸のがんは非遺伝毒性の影響ということで評価していましたが、食品安全委員会に私が意見を求められた時は、これはぜひとも十二指腸における突然変異誘発性をトランスジェニック突然変異試験を用いて見るべきだということを進言しました。なかなか企業はやってくれなかったのですが、ついこの間、試験結果が出ました。結果はネガティブでしたので、非遺伝毒性発がん物質と評価され、今は多分パブコメを求めているところです。これがもし陽性だったら、かなり厳しい措置がとられたと思います。ですから、この試験の重みというのは非常に重要であって、簡単に考えてはいけないと私は考えています。基本的にはトランスジェニック突然変異試験が陽性で、発がん性があったら、それは閾値のない遺伝毒性発がん物質であり、ADIは設定できないというのが私のスタンスです。

ただ、重要なのは、その陽性が本当に陽性なのか。信頼できる陽性なのか。生物学的に妥当な陽性なのかということをきっちり評価する必要があります。でないと議論の意味がありません。

今回のこの試験は、科学論文でレビューされたとありますが、たった1用量での試験です。そして陽性対照はありません。投与プロトコルも間違っています。こういった試験での陽性結果を一々とっていたら、はっきり言って、遺伝毒性評価をすることにはなかなか難しい問題があります。先ほどデータの重みということを言いましたが、それから考えると、ここでは他にAmes試験、染色体異常試験、*in vitro*のHPRT突然変異試験、小核試験があります。そして、これらは全部GLPで実施されています。これが全て陰性です。従って、トランスジェニック突然変異試験の陽性結果が、他の試験の陰性結果に対抗できるほどのデータかどうかということです。私は、それは違うのでは無いかと思います。

このようなケースは、実は食品安全委員会ですらたびたび遭遇します。農薬専門調査会の部会では、基本的に抄録と海外評価書から評価書をつくりますが、実は私は余り抄録を信じていません。疑い深いため、企業から提出されたデータというのは多分、都合のよいデータを出しているのではないかと、そういうことを考えていますから、調査会に来る前にはGoogle Scholarや、PubMedで、新しい剤については遺伝毒性のこれまでのデータや、最新のデータを一応、チェックしています。その中に時々こういったデータがあります。

例えば最近あった例では、トリアゾール構造を持つプロピコナゾールという農薬がありました。これは今回の剤の毒性プロファイルとすごく似ています。遺伝毒性は全て陰性です。ただ、肝臓でがんがあります。最新の論文では、アメリカのNIEHのグループが、このプロピコナゾールを含む3つのコナゾール系の農薬のトランスジェニック突然変異試験を実施し、このプロピコナゾールはビッグブルーマウスの肝臓で突然変異陽性の結果が出ています。

これを見て、私がこの論文をを食品安全委員会に提出して、最新の論文の知見からこれ

は遺伝毒性発がん物質ではないですか？と指摘することはしませんでした。その理由は、試験データの質が、今回のジシクラニルのケースと同様に低いからです。試験用量は一緒の1用量、陽性コントロールもない、投与プロトコルも間違っている。こういった例はしばしばあり、もしこういうようなデータを評価書に入れると、これまで我々が基本的に信頼性の高い試験データで評価していたことが、全て意味のないものになってしまいます。従って、このような事例というのは私の経験からしてもよくあることであって、今回もこの試験結果は信頼に足るようなデータではないから、無視して削除すべきだというのが私の意見です。

○青山座長 ありがとうございます。このタイミングで伺ってよかったです。

本間先生のお気持ちの少なくとも9割ぐらいは、実は私も共有できる部分がございます。

一つ、二つ、少しほかの先生も交えて議論したいというのは、一つは残念ながら動物用医薬品専門調査会で議論するときに、動物用医薬品としての承認申請の場合は、企業からのGLPでのガイドライン試験のデータがそれなりにまいます。今回のような評価書評価の場合ですとデータが少ないのです。ですからガイドライン試験でないものは極力使わないというような設定をしてしまいますと、議論が前に進められなくなってしまうという苦しみがございます。それが一点。

もう一点は、ここで取り上げるということイコール、鵜呑みにしてポジなのだからポジだということを私は進めたいわけではないですし、恐らくほかの先生方も同じようなお気持ちだと思うのです。ですからこういうデータが現実には投稿論文として出ている以上は、その信頼性をきちんと評価して、恐らくその結果からは今、本間先生がおっしゃったような、これをそのまま鵜呑みにして、遺伝毒性があるという結論には至らないという議論もできるし、だからこそ、そこをやっておくべきではないかと思うのですが、そのあたり先生、いかがですか。

○本間専門参考人 机上配布資料の最後の（6）の考察に関しては、はっきり言って全く私は納得できません。というのは、先ほどから言っているようにトランスジェニック突然変異試験で陽性で発がん性があれば、これは遺伝毒性発がん物質で、閾値がないと言って評価するのが筋なのです。それをこの考察の中では全く非ロジックに議論して、何となく玉虫色のほうにおさめているのが全くおかしいと考えます。

しかも、この最初のパラグラフの最後に、トランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験では、発がん性を示さない物質に対しても陽性の結果を示す場合があることに留意する必要があると記載されています。私が最初に言ったようにトランスジェニックの試験というのは極めて重要な試験であって、遺伝毒性発がん性の決定因子となる重要な試験なのに、こんなことを書かれたらいい加減な試験だと思われかねません。このような文章自体が私は全く容認できません。

○青山座長 おっしゃりたいことはわかりました。

実は私も遺伝毒性の専門家ではありませんので、ほかの専門委員も一部、必ずしも全て

が理解できていないと思うので、遺伝毒性あるいは変異原性の先生方に一般論としてお伺いしたいのですが、例えばAmes試験の場合はポジかネガしか言いませんね。このトランスジェニックマウスあるいはほかにもあるかもしれませんが、こういう場合もポジネガだけしか言わないというのが常識なのでしょうか。あるいはそうではなくて、もう少しこの中味をどう議論するんだという余地があるのでしょうか。

○森田専門参考人 遺伝毒性に関しては、基本的に陰性、陽性で話を進めていきます。ただし、例外がありまして、例えばトランスジェニックマウスにつきましても、**caution**が必要な陽性知見が存在することは以前から言われています。それはクローン増殖による陽性を拾っている可能性が一つ。もう一つは、長期投与による影響（腫瘍誘発、炎症反応など）によって生ずる非遺伝毒性機序による陽性の可能性で、今回のジシクラニルの場合はこれに該当するのではないかと思います。すなわち、ジシクラニルの長期投与によって活性酸素の生成が示唆されているような状況もふまえ、それらに起因した陽性反応あるいはクローン増殖による陽性反応が、可能性としては挙げられるのではないかと思います。

実際にいわゆる非遺伝毒性の肝発がん物質と言われているWyeth 14643とかフェノバルビタールでもTGR陽性知見があります。これらはトランスジェニックマウスが陽性だからといって、閾値がとれないとはしておらず、また、フェノバルビタール様の肝発がん物質はADIを設定できないかということ、そんなことはないわけです。実際問題として、そういった陽性知見があるわけで、注意を要する知見については、単に陰性、陽性だけで判断するのではなくて、当該陽性知見は真の陽性なのかどうかを見きわめた上で評価する必要があるのではないかと考えています。

○青山座長 ありがとうございます。

本間先生、そうすると重ねてお伺いしますが、この場合、取り上げた上で（6）の記載をポジネガ云々だとか、あるいは先生が御指摘くださっているように、こういう書き方ではなくて、きちんと整理するというチャンスはありましようか。

○本間専門参考人 これは今、森田先生も言ったように陽性か陰性か、それともマージナルかといったら、これは1用量であっても明らかに上がっていますから陽性としかとれません。陽性をとったとしても今、言ったように、用量相関性がこれではわかりません。1用量しかないのですから。

○青山座長 つまり、そういうことをきちんと議論して、見かけ上、陽性としかとれないという短絡的な議論をすべきでないということを書けないかという質問なのですが、どう思われますか。

○本間専門参考人 この陽性が、真の陽性か、見かけ上の陽性かを試験結果だけから判断するには、話が複雑になります。それより、さきに言ったようにデータの信頼性が重要です。この後でまた信頼性のことを議論するかもしれませんが、私としては、信頼性に対してもかなり疑問を持っていますので全て削除するというのが私の意見です。そのほうが非常にすっきりするし、最終的には今の議論をしても結論は変わらないのですよね。

結局ADIは求めるのですよね。

○青山座長 いや、それはわかりません。あくまで議論の結果次第です。私が予断をもって「結局求めるのであります」とは、この時点で申し上げられません。先生が農薬専門調査会も含めて食品安全委員会全体への影響を懸念されることは重々理解しておりますが、一方で公表論文があって、そのためにJECFA等々のリスク評価が終わった後で食品安全委員会がこれを取り上げて、それらを含めて議論をするんだという立場を取っていることからいくと、この論文に関する記載をすべて削除してしまったのでは、そもそもこれを今、評価する意味自体がなくなってしまうのではないかと思いますので、できれば正論で本当にここからDNAアタッキングだという結論は下せるのか下せないのかというのをきちんと議論した上で、その答えを責任を持って書いていくというのが、青臭いようですが、私としては望んでいるところです。

私一人が力んでも余りよいことではないので、例えば山添先生あるいは親委員、今、本間先生おっしゃったように、食品安全委員会としてのリスクな部分も含めてどう捉えるかということについて、御意見いただけたらありがたいです。

○山添委員 今、座長がお話になりましたように、一応、我々はJECFA以降のものを取り上げて、論文等を一応、アベイラブルなものを見ていったうちに、それで懸念があるものがあるかどうかというのを個別に見て行って、相互的な判断をしようという考え方に一応、基づいているわけです。

この*gpt delta*の論文もその中の一つとして出されてきている以上、何らかのジャッジメントを食品安全委員会としては中身についてもある程度見た上で判断をして、その上でこれについての結果を採用しないなら採用しないでよいのですけれども、最初からなしにしていまいますと、この評価書をなしの状態で見ただけが、これについては見ていないのではないかなというようなことになるというのは、食品安全委員会としては好ましくないのではないかなというのが我々の考え方で、ですから一応できれば先生にジャッジメントを含めて、見ているんだよと。だけれども、それを採用するにしろ採用しないにしろ、一応このものは見たということはきちんとした形、それで結果としての判定を加えて書いていただければ本当はありがたいなと思っております。

○青山座長 ということで、もちろん自由に御発言ください。

○本間専門参考人 先ほどプロピコナゾールのお話をしましたが、なぜプロピコナゾールの時にはトランスジェニック突然変異試験のデータが評価書から漏れたのか私にはわかりません。だから、今回はなぜこの試験データを取り上げた理由がまずわかりません。そういった例というのはこれまで幾つかありますか。

○山添委員 確かに本間先生おっしゃるように、サーベイが完全であれば当然のことながら入ってきてよいのかもしれないのだけれども、アベイラブルなデータがほかに十分あった場合には、そういうものをこれでよいとしてやってきた経緯もあったりして、必ずしも完全ではない。我々もできる限りのことはしているつもりですけれども、漏れていること

は確かにあると思います。

○吉田委員 私はある意味でクオリティーということ、毒性評価のクオリティーです。論文のクオリティーのことを申し上げているのではなくて、毒性評価のクオリティーというものには、やはり重みづけというものがあるべきだというのが私の考えです。

なぜJECFAやEMAの評価を重視するかということは、JECFAやEMAでは元データに基づいて毒性評価を、元データというのはGLP試験で行われた、GLP施設で、かつテストガイドラインに準拠したもの。それはクオリティーという意味で担保された。内容がということではなくて、クオリティーが担保されたもので評価したということ。それが、このような評価書評価のものに関してはベースになるという考えだと思います。

今、本間先生の意見を伺っていくと、結局この事務局、こちら側で机上配布資料にしたものというのは、JECFA以降に出たものはいわゆるなぜ肝腫瘍が出たかという発がんのメカニズムに関しての研究論文だということですね。しかし、結果としては実際、発がんメカニズムをこれだという決め打ちになるようなものは、今のところこの論文で得られていないというのが恐らく結論になるのだと思うのです。その考え方は先生方はどうなのかなと思うのですが。

○青山座長 ありがとうございます。さまざまな立場からさまざまな意見を拝聴しておりまして、強引に座長が進めることは簡単でも非常に悩ましい問題です。

森田先生、どうぞ。

○森田専門参考人 私の意見としては、このトランスジェニックのデータを使ったとしても、全ての遺伝毒性試験データをふまえたweight of evidenceからは、先ほど吉田委員は発がんのメカニズムはわからないとおっしゃっていましたが、メカニズムがわからないなりに、いわゆる遺伝毒性機序の重みは極めて低いと言えると思うのです。その理由は例えばジエチルヘキシルフタレートや、オキサゼパムは、遺伝毒性標準バッテリー試験では陰性でTGR陽性ですが、両者とも活性酸素によるものと考えられており、いずれも閾値がとれないという扱いはなされていません。もちろん医薬品であったり、工業化学物質であったりして、ジシクラニルとは用途は違いますけれども、そういった過去の類似のプロファイルを示すような物質の扱い等々を見ても、また、ジシクラニルの遺伝毒性の知見ないし発がん性の知見を見ても、ジシクラニルの発がん性がダイレクトな遺伝毒性に基づくものではないと十分な確度を持って言えると思います。どういう書きぶりにするかは別として、たとえこのトランスジェニックの試験を記載するにしても、さほど大きな問題は出てこないのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 食品安全委員会としては、多分、出てきた論文は精査する必要があるのではないかなと思うのですけれども、一律に全部平等に載せる必要はなくて、例えば実験手技上、問題があったりだとか、本来のプロトコルにのっとっていないけれども、参考には

しましょうというのも、参考データとして別枠で記載をするケースがあると思うので、その方向も考えてもよいのではと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

議論した後に信頼性が低ければ、参考データとして扱うことも可能である。それから、森田先生からはポジネガ、白黒だけではなくて、いわば生物学的にといいましょうか、科学的に評価することは十分可能であるし、それによってADI設定できないということになるリスクは、十分に回避できるのではないかという御意見をいただいています。

ほかに先生方、非常に我々の基本的なスタンスにかかわる重要な問題だと思いますので、御意見があればどうぞ。小川先生。

○小川専門委員 私も石塚先生がおっしゃったように、動物用医薬品ですと今まででも例えばイヌの匹数がすごく少なく悩ましいものなども一応載せた上で参考データということで記載する。13週の試験であるということで、今のOECDのガイドラインとは違うプロトコルであることは、もちろんそのとおりだとは思いますが、この内容自体がどうかということは私には判断ができないところではありますが、やはり記載した上で参考資料として下にコメントを加えるような形では如何でしょうか。

どういう実験においても、もちろん動物のミュレーションアッセイというのは非常にパワフルなツールだとは認識しているのですが、100%評価可能な系になるかどうかはいろいろな評価系においてなかなか言えない部分もあり得るというのは念頭に置いた上で、ジャッジをすることは可能なのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほか先生方、もし御意見があれば。では寺岡先生。

○寺岡専門委員 お話の内容の視点が違っているかもしれませんが、今お話をしていたのは1ページの話ではなくて(6)のことに入っているわけで、(6)の内容によって1ページの最後のあたりが変わってくるわけですね。

自分も能美先生とかと同じでして、事務局案ですとなぜこういう文章になっているかわからないのです。だから何らかの説明が必要ですが、そのときには(6)で結局どこかと遺伝毒性があるかどうかというのが曖昧だからという話になるわけなので、能美先生の後で言われた一案だと思えるのですが、そもそも最後の段落「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は」という最後の2行です。これというのは判断がつかないでまだ考えますよというものを、ここで無理に入れる必要はあるのでしょうか。

つまり、表7あるいは表8の試験の結果は陰性であったということで、その後、発がん性試験なりトランスジェニックの試験などがあって、そこでも議論できるかもしれないし、最後にまた議論することができますね。ここが1ページの下2行というのはないほうがわかりやすいのではないかと思います。今のは本題とはずれていると思いますが。

○青山座長 ありがとうございます。

今の寺岡先生の御意見は、まずは本間先生からの問題提起はもっとも重要で、私もここ

で議論を始めてしまったのですが、議論を前に進めるためには机上配布資料にあります評価書案の改訂案のうちで、最後の下2行に何も書かずに遺伝毒性試験はいずれも陰性の結果が得られたとだけ書いておいて、次に発がん性試験の議論をして、その後に最終的には参考データになるかもしれませんが、信頼性に乏しいということで削除になるかもしれませんが、その発がんのメカニズムに関する議論をした上で、(6)の部分をどう記載するか議論していく。そのような打開策を御提示くださいましたが、事務局いかがですか。そのような考え方は成り立ちますか。

○山添委員 要は先生方が従来のバッテリーの試験で一応の結果が出ているものとして、*gpt delta*については発がんのメカニズムに対するツールと明確に区切って使用するという形でよいならば、それで中身はすっきりするのではないかと思います。

○青山座長 事務局の懸念は、通常こうであれば人に対して問題となる遺伝毒性はないと考えられたと結びたいところ、それだけ削除したような形になるというのが御懸念だと思うのです。それはある意味では従来の定型文でありますので、それがないと常にこういうものを読んでくださっている読者にしてみれば、「おや？」という気持ちが残るだろうという懸念は十分にわかります。

一方で「おや？」と思って読んでいただければ、次にきちんとした議論が出てくるということであれば、形式としては私、寺岡先生の御提案は一種のブレークスルーで議論を前に進める上でもありがたい御提案と思うのですが、本間先生、何かおっしゃりたいですか。

○本間専門参考人 遺伝毒性がなければ別に議論をする必要はないというのが私の意見ですが、メカニズムに関する議論に利用可能かもしれないということですね。それも含めてこの論文の信頼性を議論するということですね。それで信頼性がないということであれば削除しますか。この場合、私は今後この論文のレビュアーとしての目線でしか見ませんが、それでよろしいですか。

○山添委員 要するに中身の問題の議論はしてもよいと思うのです。ただ、パブリッシュされているものについて、食品安全委員会が評価をしたのかしていないのかということは明確に書いておく必要があるので、そのことについて完全に何も書かないというのは、食品安全委員会としての中立的な評価という立場からすると、若干逸脱する可能性があるもので、その辺も含めた上で先生方に御議論をお願いしたい。

○青山座長 吉田委員、どうぞ。

○吉田委員 あと一点、最初に事務局からも御説明差し上げたと思うのですが、なぜかなり長い間を経て今回、先生方にもう一回この剤について御議論いただいているかというと、議事録に関しては残っているわけなのですけれども、前回こういった経緯があるからと。そうなりますと、そこが全てステップとしてデリートはできないわけですから、経緯ということを思いますと、どういう御判断になるにせよ、こういったステップを踏んで今回の審議があるということは、何らかの形で一言、文言で残さざるを得ないのではないかと私は思っております。何とぞよろしくお願いいたします。

○青山座長　ありがとうございました。

ということですので、では最後にもう一度ここで返りますが、暫定的に机上配布資料の1ページの最後のパラグラフ、お尻からの2行を削って、その上で次の議論を進めて、是々非々でこのトランスジェニックマウスのデータについて、どこが信頼できて、どこが信頼できなくて、だからこれは参考資料にするのか、あるいは議事録に議論したことをとどめるだけで削除するかということをもう一度議論をするということで前へ進みたいと思いますが、よろしゅうございますか。ありがとうございます。先生方よろしゅうございますか。

○能美専門委員　そのとおりで、この論文の信頼性が一つ問題になってくると思うのですが、もう一つは信頼できたとしても、本間委員がおっしゃられたようにトランスジェニック試験で発がんの標的部位で遺伝毒性が陽性となりますと、通常、ADI設定ができないということになります。そういう場合であったとしてもADI設定ができる場合は無いのか。つまり、ではなぜ遺伝毒性が起きたのかというメカニズムを考えて、ADI設定ができるかどうかというのを私は考えるべきではないかと思います。

この論文は13週間長期投与していますが、今、トランスジェニックマウスやラットの試験を昨年来、レビューを随分書いていまして、そうしますと4週間がスタンダードになっていますけれども、発がんとの関連を捉えるという意味でかなり長い13週間ですとか26週間ですとか、さらに52週間までやっているような試験もあって、ただし、シーケンス解析というのをやりますと、clonalに同じものがふえた場合ですと明確にわかりますから、それを是正することによって本当に突然変異が起きているのかどうかというのは、そこで判断がつくのです。

この試験もシーケンス解析を行っていますので、13週間に長くしたから、その結果artificialに変異頻度がふえましたという可能性は低いと思います。

ただ、私自身の個人的な考えとしては、この試験自体の信頼性というのはあると思うのですが、ベンツピレンですとか、そういうもののようアダクトをつくって*in vitro*でも陽性結果を出して、付加体をつくって突然変異を起こすような物質ではないのではありませんか。むしろCYPの酵素を誘導することによって間接的に酸化ストレスを上げるとか、そういうメカニズムによって結果としては突然変異を起こしているかもしれないので、メカニズムとしてADI設定ができるのではないかと考えております。

ですので一つはこれから論文の信頼性を皆さんで審議していただくのが非常に重要だと思いますけれども、その結果、もし信頼できるものであったとしても、遺伝毒性がどういうふうに起きたのかということも議論していただきたいと思うのです。通常のDNAに付加体をつくるようなものとは違うので、そういう場合の遺伝毒性発がん物質の閾値形成といえますか、ADI設定をどうするのかということを、この場でぜひ議論していただければと思っています。

少し長くなりました。

○青山座長　ありがとうございました。

では、御指摘いただいた事柄を念頭に置いて順番にいきたいと思いますが、事務局、先ほどの御説明で急性毒性試験、22ページ、23ページあたりの記述については特に修正もなく終わったものですので、改めて90日間亜急性毒性から順に事務局から一旦お話を伺ったほうがよいか、そのまま机上配布資料の2ページ、評価書の26～28ページ該当部分の議論に突入してしまうか、どちらがよろしいでしょうか。

○武内評価専門職 まずは遺伝毒性に絡む部分を先に終わらせていただくほうがよいかなと思いますので、マウスの18か月と最後のメカニズムの5つの試験のあたりの議論を先に進ませていただくほうがよろしいかと思います。

○青山座長 わかりました。

では、そのようにいきたいと思いますが、皆様、机上配布資料にもう一度戻りますが、2ページから3ページにかけてマウスの18か月間慢性毒性/発がん性併合試験のデータがございます。ここについては前回まだ審議していませんね。事務局の先ほどの説明だと、このようにまとめ直したというところまでは伺ったのですが、この内容について少し御説明をいただけますか。

○武内評価専門職 評価書のほうに先生方からいただいたコメントも記載しておりますので、評価書の26ページで御確認いただけますでしょうか。マウスの18か月間慢性毒性/発がん性併合試験ですが、投与量が10、100、500、1,500 ppmということでございます。

所見につきましては、28ページの表14に載せております。

この結論につきましては、JECFAでは肝臓に対する影響からNOELを10 ppm、EMEAでは同じく肝臓への影響に基づいてNOELを10 ppmとしていて、オーストラリアでは肝細胞肥大と嗅上皮の色素沈着双方からNOELを10 ppmとしてございます。

27ページの23行目あたりに吉田敏則先生からコメントをいただいております、少し英語の訳の確認等が必要かと思われます。

28ページの3行目からも同じく吉田敏則先生からコメントをいただいておりますので、そのあたりの御確認もお願いいたします。

肝腫瘍につきましては、先ほど御説明させていただいたとおりでございます。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

では、全ての議論のスタートラインになると思いますが、ここで肝臓に腫瘍が誘発されているということを記載した部分でございます。

今、事務局から説明のとおり、まず見え消しになっている多くの部分は、これは内容の変更というよりは今後、結果は表にまとめるということで文言を消して28ページの表にした。ただそれだけの意味であります。これでいきますと、腫瘍性変化として肝腫瘍が見られた。肝腫瘍の発生頻度を表15に示したというのが26ページの31行目に書いてありまして、その表15というのが28ページです。

この中身につきまして少し議論したいと思うのですが、今後の議論にも少し重要だと思

いますので、座長から少し振りますが、雄ではコントロール群であっても肝細胞腺腫あるいは肝細胞がんというのが少なからず一定の頻度で見られている。これに対して雌はコントロールでは一切出ない。このこと自体は全く不思議なことではないし、病理の先生方の間では常識というか、周知の事実と考えて試験の信頼性には影響はないということによろしいでしょうか。

そうであれば、これは座長から病理の先生方にお尋ねするのでありますが、雄で何もしなくてもがんが出るときの自然発生のメカニズムのようなものは、ある程度理解されているのでしょうか。それとも現象としてこういうことがあるということが知られているだけで、雌では出ないけれども、雄では出るんだということについては、今のところ余りよくわかっていないという理解でよろしいでしょうか。小川先生、いかがでしょう。

○小川専門委員 済みません、不勉強でわからないのですけれども、「わかっていない」という理解で、例えばホルモン環境を変えたときに違うのかについては、現状で答えられないのですけれども、わかっていないと理解しております。

○青山座長 それでは、そのとおりの理解に沿って議論を進めます。

1,500 ppmで雌の場合ですが、肝細胞腺腫が60分の5、肝細胞がんが60分の6ですが、これもそうすると病理の先生から見れば明らかな発がん性である。ここも確定でよろしいですね。そもそもこれを疑うということはないということによろしいですか。

○小川専門委員 私自身はそうに思います。

アデノーマについても増加傾向もあることを考えますと、雌で発がん性があるということとは言えると思います。

○青山座長 ありがとうございます。

でありましたら、この記載は概ねこれでよくて、あとはまず一部の用語の問題を解決していけば、この発がんの部分は概ね答えが出るかと思います。

○吉田委員 先生方のその後の議論のあくまで御参考なのですが、表14をご覧ください。ただければと思うのですが、幾つかこのデータから見えてくるものがありまして、まず非常に高い用量は体重増加量が50%減少している。いわゆるかなり高用量、毒性が強く体重にも影響があるような毒性量でのイベントが起きているということが、最高用量で見えている。そして、肝細胞肥大が雄では500 ppmに、雌では1,500 ppmにある。しかし、雄では肝細胞の壊死というような肝障害を示すようなものが100 ppmから出ている。けれども、雌ではそういうものはない。そして、前腫瘍状態と言われている変異肝細胞巣が雌雄とも雄も含めて1,500 ppmに出ているというのは、マウスのデータから見えてくることは御参考まで申し上げたいと思っています。

○青山座長 ありがとうございます。

少し高用量は毒性が強過ぎるのではないかとということが私は気になったものですから、これはポジと読んでよろしいですねという確認をして失礼いたしました。解説ありがとうございました。

では、この中身について少し用語を確認していきたいと思います。一つ目が27ページの23行目からのボックスにあります吉田敏則専門委員から、自傷行為による外傷及び健康不良という表現ですが、これだと神経疾患と誤解されないか。あるいは健康不良は毒性試験では余り使用しないのではないかという御指摘をいただいております。自傷行為による外傷及び健康不良というのは、26ページの11行目に出ている文言です。

吉田敏則先生、もう少しよい言葉というのはございますか。

○吉田敏則専門委員 マウスなので雄だと恐らく排尿不全が結構背景的に出て、不快に思うのだらうと思うのですが、下腹部をよくかきむしってひどいびらんになることがあって、そのことを言っているのだらうなというのを想像しながら読んだのですが、神経毒性を専門にやっている方と話したときに、自傷行為って確かに用語としてはあるのですが、気をつけないと私が指摘したような誤解を招くので、なるべく避けたほうがよいだろうという話を過去にしたことがあります。

ですので、本文の26ページの9行目から13行目あたりなのですが、一般状態について1,500 ppm投与群の雄において激しく引きかき、自分を傷つける。この自分を傷つけるという行為は確かに自分でかいているのですが、これは精神障害では恐らくないので、気をつけないといけないのです。その後2つぐらい行をあけて、自傷行為による云々という問題のところなのですが、これは特になくても「そのため1,500 ppm投与群の生存動物は58～59週で試験を終了することとした」で筋は通ると思いますので、9行目の「激しく引掻き自分を傷つける」のところだけを少し変えていただくとよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

これが神経症状ではないというようなことは、何か裏どりできでしょうか。それと、私はここだけ読むと、激しく自分をひっかいたのはどこをひっかいているのかもわからないので、排尿障害によるものと言ってよいかどうかもちっと疑問なのですが。

○吉田敏則専門委員 例えば39ページの一般薬理試験の中枢神経系のところとかでも、特に自傷行為に関係するような所見はないようですので、恐らくマウスの発がん性で背景的に見られるような私が推察している排尿不全によるものかなと思います。もし本文に書いていただいて、発生部位などを確認できれば一番よいのですが、傷つけている部位が別の部位であれば、もちろんこのままでも結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

28ページの表14に少なくとも自傷行為と書いていますので、これはtreatment relatedなんだという解釈です。だから自然発生的なものではない。これは恐らく根拠なくここに入っているわけではないので、何らかの理由があると思うのですが、かゆいのか、何か薬物の薬理効果等々から類推できることはございませんでしょうか。

○山添委員 あくまでも勝手な推論で、論文を見ても出てこないのですが、ピレスロイドなどではシアンを含んでいるものは、組織に移行してからゆっくり外れるとシアンがかゆみを及ぼすというのはよく知られていることなのです。ただ、この物質はシアンを含んで

いるのですけれども、一応、シアンが抜けたメタボライトが見つかっていないのです。ですから一つの可能性は、証拠がもう一つはない。

もう一つは、代謝のデータのところにメタボライトでセリンとか β -アラニンが酸化と書いてあるのですが、恐らくは一旦切れて、このところはピリミジンアミン、 NH_2 のプライマリアミンになってアミノ酸抱合でできているものだと思うのです。ですからタンパクに対しては反応性があるものが、それこそ活性酸素の話に出ていましたけれども、活性酸素があつてアミノ基が酸化されてキノンになって、イミノキノンになって、アミノ酸とくっついた付加体として尿中に出ているのだと思うのです。そうすると、タンパクとの反応性は若干あるので炎症を起こしている可能性は十分にあると思います。だから、その二つのあくまでも推論なのですけれども、そこからスクラッチングを起こしている可能性は否定できないと思います。

○青山座長　ありがとうございます。

そうすると、ほかに直接的な証拠がない以上は、そのように推論せざるを得ないとして、この表現です。26ページ9行から「激しく引掻き自分を傷つける症状が認められた」というのをもう少しやわらかい表現をとというのは吉田敏則専門委員の趣旨かと思いますが、何かよい文言は思い浮かびますか。

その後の11行目以降は、「そのため1,500 ppmの生存動物は」。これも日本語がすっきりしませんか。「そのため1,500 ppm投与群の生存動物は58～59週で試験を終了することとした。」ここは「生存」って要りますか。よろしいですか。

○吉田委員　今ここを読んで、ひょっとしたら雄の一番上のドーズは非常に激しいトキシックドーズなので、私は腫瘍のことを先ほど解説したときに、ひょっとしたらこの用量を最後までやったら、雄も腫瘍が出た可能性は非常に高いのではないかというように思うのです。59週で1年で終わったら吉田敏則先生はよくマウスをご覧になっていて、52週ではそんなに出ないですね。18か月だと出ます。なるほど。

○青山座長　60週未満で殺処分してしまったということは、後々の我々の考察にも重要なことなので、ここはきっちり書いておくことにして、では差し当たってこの文言は、そのための部分だけはここで合意したとして、「激しく引掻き自分を傷つける症状が」の部分は座長で預からせていただいて、後ほど先生方に修正案を提示させていただきます。

次に、27ページのボックスですが、「悪性リンパ腫の浸潤と見られる部位」という文言について、より多くの臓器で見られたという意味かというクエスチョンですが、吉田敏則先生、これはどのような趣旨の御指摘でしょうか。

○吉田敏則専門委員　悪性リンパ腫の診断をするときに、いろいろな臓器でももちろんリンパ腫がふえていきます。脾臓だったり、胸腺だったり、リンパ節だったり、ひどい場合は肝臓も肺もほぼ全身に広がるので、そういった意味合いなのかなと。つまり、投与群ではコントロールに比べて、より多臓器に見られたのだらうかと理解してよろしいですかという質問です。

○青山座長 ありがとうございます。

これは用量反応関係があるようには見えないですね。500 ppmでこうだと事務局からお答えいただいたとおり、確かにそう書いてあるのですが、では1,500 ppmはどうなんだということは何もないですね。しいてこれを記載する必要があるのかというようなところにもつながると思うのです。「発生頻度の変化はなかった」でも全く問題ないように思うのですが、いかがでしょうか。

○吉田敏則専門委員 それは通常の評価ですね。

○青山座長 病理の先生方、いかがでしょうか。あるいはほかの先生方。もし特段の御意見がなければ27ページの1行目、「ジシクラニル投与による悪性リンパ腫の発生頻度の変化はなかった」で終わりにして、それ以降、云々かんぬん「他の投与群より多かった」までを削除。そのまま「(参照3、9)」としておきたいのですが、よろしゅうございますでしょうか。ありがとうございます。

それから、28ページに行きまして、これも吉田敏則先生、「肝臓の腫瘍及び/又は結節」について、対応する組織所見は特になし？というのは、特にないということですか。

○吉田敏則専門委員 単純に何に対応する肉眼所見なのかという質問なのですが、例えば表15の雌の500 ppmの発生頻度を見ると、肝細胞腺腫が例えば500 ppmだと9例出ているので、こういったものに対応する所見と考えてよろしいでしょうか。というのは、いろいろ組織変化があった場合に、肉眼所見を省略する場合も取りまとめのときにはあると思うので、これを入れるかどうかということの御確認をいただくとよいかもしれません。

○青山座長 ということでしょうか。表15に腫瘍の発生頻度が記載してあるにもかかわらず、表14の例えば雌500 ppm以上という枠に「肝臓の腫瘍及び/又は結節」という記載があって、二度出しだということですか。

○吉田委員 肉眼所見なので削除でいかがでしょうか。

○吉田敏則専門委員 本当だったら、この中にどれぐらい腫瘍が入っていて、どれぐらい非腫瘍が含まれているのかを確認して出さないと、確かな数値なのかどうかよくわからないですね。

○吉田委員 済みません、先生これはポジリスなので、詳細なデータに基づけないということのベースで先生方には御評価いただいていますので、これが特に先生の御専門、それから、考えてあえて毒性として必要ないと先生がお考えならば、削除というレコメンデーションをしていただけるとよいかもしれません。

○青山座長 そうしますと表14で「肝臓の腫瘍及び/又は結節」を削除させていただこうと思いますが、よろしゅうございましょうか。ありがとうございます。

もう一つ、骨髓細胞過形成の発生頻度の増加。これについて本文では骨髓細胞増加であったが、造血亢進の意味ですかというお尋ねですね。

同じく、500 ppm以上の雌の一番下の行です。hypercellularity。

○吉田敏則専門委員 増加なのか過形成なのかなのですけれども、削除になっている本文

だと増加だったのですが、それがまとめ表に移動したときに過形成になっているので、言葉を。

○青山座長 確認ということですね。

事務局すぐ確認できますか。過形成か増加か。

○吉田敏則専門委員 英語の翻訳の問題ですね。小川先生、これはいかがですか。

○小川専門委員 骨髄細胞のcellularityが上がっているという状況を過形成と言うのか細胞数がふえたと言うのかは、どちらがよいのかなというところはありませんけれども。

○吉田敏則専門委員 余り骨髄で過形成は使わないですね。

○小川専門委員 そういう言い方は余りしないとは思うのです。

○青山座長 そうすると骨髄細胞の増加というのは、最も素直な表現ということですか。では、そのように修正させていただいてよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 では、そうさせていただきます。

先ほど吉田委員から御指摘いただいた表15の1,500 ppmの雄ですが、これが最後までいっていないということをマークでもして脚注をつけますか。そのほうが雄では余り催腫瘍性がないように見えている理由の1つであることは後で議論するにはよいですね。

では事務局、ここでどこにつけるとよいかな。1,500 ppmのところにも1か何かを入れて、注で雄は59週で試験終了ということを記載お願いします。

そうすると、推測としてはですけれども、雄にも発がん性があったかもしれないという可能性が出てきたわけです。

29ページからも続けてよろしいですか。それとも事務局、何か御説明はありますか。ここは未審議なので。

○武内評価専門職 未審議なのですが、ラットには発がんが見られていませので、とりあえず発がんのところとしまして、36ページの肝細胞腫瘍のメカニズム検討のところに移っていただけると。

○青山座長 承知しました。だからこそ今日参考人の先生方にお越しいただいている意味があるわけですね。わかりました。

では、先生方ちょっと議論が飛んで申しわけございません。まずマウスでがんが出るということを確認しました。これにつきましては机上配布資料ではなくて本文のほうで議論をしたので、ちょっとすっ飛んだような感覚を持ってしまいましたが、ここで机上配布資料でいきますと2ページから3ページにかけて、先ほどの18か月間慢性毒性/発がん性併合試験があつて、雄は1,500 ppmでは少なくとも58~59週で終わってしまっているの、見かけ上の腫瘍の発生頻度が低いのは、恐らく腫瘍が出る前に終わったのであろうというような推測ができるかもしれないというところまでですね。それで、これらを受けてJECFAの評価は11ボツです。

○吉田委員 ごめんなさい。そちらのメカニズムに行く前に、先ほど雄は58週で終わった

ということから、ある意味では雄の1,500 ppmの発がん性については評価ができないということにはなりません。

○青山座長 はい。なり得ると思います。

○吉田委員 もし先生方がそう御判断されるのなら、そのことを評価書に書き込むことは今回重要なポイントになると思うのです。

○青山座長 そうすると、机上配布資料の2～3ページの例えば3ページの「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会」から始まるところに、雄に対する発がん性についてはということで、この試験では十分な評価がなされていない可能性があるなり何なりという文言を入れたらどうかという御提案です。おっしゃるとおりかと思うのですが、このあたりは。

○小川専門委員 私がよく理解していないかもしれないですけども、用量設定において1,500 ppmが適切でなかったという考え方になるのかどうか。確かにもしこれが死ななければできている可能性は高いなとは思いますが、評価できなかったという言い方がより適切と思われます。だから1,000 ppmぐらいでやっていけばということなのかもしれないですけども、どういう言い方がよいのかなかなか難しいところだなと思っているのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 どうぞ。

○森田専門参考人 門外漢ではあるのですが、ここの部分をどう表記するかというのは次にかかわってくる大きな問題と思うのです。

その理由は、メカニズム試験で用いられている動物種がラット、要するに発がん性は陰性ですね。あと、ほかに用いられているのがトランスジェニック試験を除いて雄マウスなのです。なぜ発がん性のメカニズム検討を発がん性が陰性の雄マウスを使ってやったのかというのは誰しもが持つ疑問なわけです。この疑問に回答しない限りは、これらの試験を入れても意味がないと思います。こういう理由で雄マウスを用いて検討したという説明がないと、メカニズム試験としてなぜこういう試験をしたかという点が曖昧なまま議論が進んでしまいます。雄でも発がんの可能性があったから検討したというのであれば納得できますが、その説明がないまま進むと、なぜ発がんメカニズム試験を雄マウスでやったのかという疑問が残ります。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。おっしゃるとおりかと思います。本来はそれを論文の著者がきちんとイントロダクションで書いていただかなければいけないところなのですが、恐らく本間先生はそういうことも書いていない論文を本当に使うのかという御指摘でもあらうと思うのですが、座長も気がついております。

重要であることはわかったのですが、少なくとも手元の資料で表15から類推するのは100、500 ppmで有意差はないけれども、上がっているかどうか。ほとんどコントロールと一緒にです。1,500 ppmに行ったときに、これが1,000 ppmであれば例えば本当に腫瘍が出たのかというのは、この調査会での類推はかけても、今、森田先生がおっしゃってくださったように、だからこそ次のメカニズムがあるのだとまで勝手に言ってしまってよいか

どうかは若干の不安が率直に言って残るのです。

森田先生の御指摘はまことにもっともでありまして、論文があるから並べたって、それはそのとおりではあるのですが、一方でとるに足る論文であるから我々は最終的にどうするかは別にして議論をするわけでして、そのときに発がんメカニズムを調べるのにがんが出ない動物でやったんだということになると、なかなか、では何でそんなものを議論しているんだという森田先生の御指摘は極めて耳の痛いところでありまして、このあたり、先生方どこまで書くか、あるいは一旦議論をしてからというか、ここがチャンスだと思うのです。雄では少なくともマウスの慢性毒性/発がん試験で肝腫瘍の増加は見られていない。類推としては最高用量がオーバードーズになっていて、途中で終わってしまったのももう少し低い用量であれば腫瘍が出たかもしれないというスペキュレーションができるというような書きぶりができるかどうか。これは言えますかね。

○吉田委員 最高用量でインシデンスがふえたという記載があるので、ポテンシャルとしてはあると思うのですが、実際に試験をしておりますので、そこに踏み込むのは危険であろうと思います。

メカニズム試験からは同じ最後までいかなかった1,500 ppmという試験でマウスの試験を幾つかしているのですが、いわゆるプロモーターとしての作用を見ている試験が主で、それ以上のことはわからない。イニシエーション・プロモーションモデルを使えば腫瘍がふえたという結果はありますけれども、実際に18か月やってどうかというのは、あくまでわからないということしか、この結果からは読めないと、もし私が評価するならそのように思うと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると机上配布資料の3ページに戻っていただいて、3ページの6行目以降、NOAELはこれでよい。最後に発がん性が認められたとだけ書いてある部分をどう書くかですね。雌について発がん性が認められた。雄については試験が途中までしかできなかったから、発がん性の有無は評価できていないと考えるというような文言がぎりぎりかなというところですかね。

先生方、そのようなまとめでよろしいでしょうか。そうであれば座長で預らせていただいて、文章は少し練ろうと思うのですが、趣旨はそのようなことをつけ加えるということではよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

4ページへ行きます。雌に対しての催腫瘍性はあるけれども、雄については十分な評価ができていないという認識のもとに以降を読んでいきます。

○能美専門委員 今の表15の肝腫瘍の発生頻度なのですが、雌のほうでは最高用量でだけ肝細胞がんがふえていて、500 ppmから下は出ていないのですが、こういうことを記載する必要はないのか。あるいは後の食品健康影響評価の部分で、低用量域では発がんの懸念

はないと、そこまで書くかどうかはわかりませんが、発がんの専門の方がこういうものをどのように考えられるのか。高用量に特異的なものだと考えるのか、そうではなくてこれは検出感度だとかそういう問題なので、低用量域でも懸念があると考えべきなのか。そこら辺を簡単にお聞かせいただければと思うのですが。

○青山座長 ただいまの能美先生の御質問について病理の先生方、どなたかお答えをお持ちでしょうか。

○小川専門委員 よくわからないというのが正しいところで、腫瘍発生の閾値という言葉が使われる先生もありますし、まだその考え方に対して合意がされているのかというところは難しいところかと思えます。

ただ、事実として1,500 ppmで有意に見られたということだとは思っているので、それ以上でも以下でもない。ただ、下の用量では腺腫がふえてきているということはあるので、そのところは考慮しないといけないのかなと。事実以上のことを言うのはなかなか難しいのではないかとこのところだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

素人目にはアデノーマは用量反応関係を持って、1,500 ppmはドーズが高過ぎたので雌にしても死にはしなかったにしても発生率は若干低いように見えますが、傾向としては用量に伴って上がる傾向は見えてとれる。それに対してがんとなると一番上でだけ発生したということで、それなりの理解はできるかなという気がしまして、これはこれかなと見ておりますが、能美先生、いかがでしょうか。

○能美専門委員 後でディスカッションになるかと思うのですがけれども、遺伝毒性との関係でこういう低用量、先ほど本間先生が言われたように *in vivo* で遺伝毒性が出てきたということになって、化合物自体がDNAに反応しているということになると、閾値がないということになるわけですが、果たしてこの物質がそのようなカテゴリに入るかどうか。これから議論をしますが、低用量域では発がん性がないということになりますと、遺伝毒性はあったけれども、発がん性がない物質になるわけでありまして、そういうものの中に入ると考えることができるのか、それとも発がんの常識から考えてそんなことはできません、高用量域で陽性が出れば、疑いは払拭できないので、低用量域でも発がんの懸念のある物質として考えるべきなのか、そこら辺のコンセンサスをお聞きしたいと思って質問いたしました。

○青山座長 ありがとうございます。

ただし、この時点ではDNAアタッキングだという前提で話しているわけではないので、今のお答えは、そこを議論した上でしか判断しようがないということによろしいでしょうか。ありがとうございます。

4ページに戻ります。(1)はラットを用いた混餌投与による変異肝細胞巢イニシエーション活性試験で結果が書いてありますが、そもそも事務局、ラットではがんは出ないですよ。これは参照11で論文ではありましようけれども、ここにがんの出ない動物種を使っ

てイニシエーション作用があったかどうかをわざわざメカニズム解析として入れなければいけないのかというところは、先生方いかがでしょうか。別に見つけた論文を全部入れなければいけないわけではないし、場合によっては何も残らないかもしれませんが、ここについて事務局、何か強い根拠はございますか。

○武内評価専門職 議論にお任せします。

○青山座長 ありがとうございます。

○吉田敏則専門委員 先ほど御指摘のあったマウスの発がん性。そうか。今はラットの話ですね。済みません。マウスでは変異細胞巢の変化があったので、それだったらと思ったのですけれども、わかりました。

○青山座長 では、このイニシエーション作用がないということを言いたいというお気持ちはわかりますが、残念ながらがんが発現しない動物でやっているの、これは余りプラスに働くような議論ではなかろうと思いますので、削除したらどうかというのが私の意見ですが、先生方いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、まず(1)は削除をさせていただきたいと思います。後ほど番号は整理しますので、議論の都合上、(2)と表現させていただきます。(2)マウスを用いた混餌投与による変異肝細胞巢プロモーション活性試験というものです。これが参照13ですから、これを見ながらやったほうがよいですかね。この内容であります、事務局、この机上配布資料というのは今日初めて先生方にお見せしているので、事前のコメントはないと考えて議論していくのですか。

○武内評価専門職 いえ、評価書の36ページ、もともとJECFA以降としてはまとめていなかったのですが、内容自体は肝細胞腫瘍のメカニズム検討としてまとめていたものですので、事前に御確認はいただいているものです。評価書のほうでは寺岡先生だったり小川先生から細かい文言の修正はいただいております、それを既に反映したものが今お配りしている机上配布資料になります。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方ちょっと混乱のないようにもう一度確認したいのですが、机上配布資料ではなくて評価書案でいくと36ページ、23行目から下ということでよろしいですか。

○大倉課長補佐 そうです。

○青山座長 既に小川先生と森田先生からコメントをいただいているわけですね。失礼いたしました。

そうすると1番目はよいとして、2番目以降も森田先生からは、肝細胞腫瘍が認められたのは雌マウスにもかかわらず、1番は先ほど私が申し上げたとおりラットを用いた試験で、2~4は雄マウスを用いているので、いずれも発がん動物種・性の検討ではない。つまり、余りここで取り上げて議論する意味はないのではないかという御意見と承知してよろしいでしょうか。

○森田専門参考人 そうですね。ただ、吉田委員が最初におっしゃったように、雄マウス

にも可能性があった、すなわち変異細胞巢があったことに重みづけるのであれば、それなりの説明を記載して取り上げた理由がわかるようにすべきではないか、というのが私の意見です。

○青山座長 ありがとうございます。

雄に対する発がん性は評価できていない可能性があるとは言えても、あったかもしれないとまでは言えないということだと、なかなか評価できていないからここでこういう簡便というか、短期のプロモーション作用等々を評価しているんだととっていきますか。

○吉田委員 私が申し上げたかったのは、いわゆるGLP試験として行われた18か月の試験からは、最高用量での雄が早くと殺してしまっているので、発がん性については言えません。ただ、発がんのいわゆるポテンシャルという言い方は変なのかもしれないのですけれども、発がんは多段階で起きると考えられておりますので、その面からは58週までの試験でもふえている。でも、この試験について言うのはオーバースペキュレーションではないかと申し上げたかったわけです。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、そこでの不足を補う意味でもここを1回議論してみて、使えるものであれば残しましょうというスタンスで議論いただければよろしいですかね。森田先生、そういう趣旨であればよろしいでしょうか。

○森田専門参考人 はい、結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

では、順に見ていききたいと思います。(2)ですが、これはこのようになっている、先ほどの試験と比べると基本的にマウスの系統が違うので、同じ用量であるかどうかはさほど意味がないかもしれませんが、しかし、それなりの用量はとられている。750 ppmが一番上です。

これで見えていくと、ここで言っているのはどうも酸化ストレスがありそうだなということがこの論文の趣旨かと思うのですが、先生方、この内容につきまして、ここでは言いっぱなしですね。結果だけまず述べるというスタンスで、これはこれかなと思いますが、まず続けて読んでいくということでよろしいでしょうか。

3つ目が今度は0、1,500 ppm、ただし雄というものです。これが参照14でありまして、Moto先生らのものですね。これが13、26週で、同じように見ていくと8-OHdGが上がっている。恐らく本間先生が御指摘くださったのはこの内容かなと思うのですが、今、先生方、開けていますでしょうか。この論文は雑誌のページでいくと700ページまで行っていたかと、よろしいでしょうか。Figure5というものが出てきます。これはlevels of 8-OHdG in the liver DNA of hepatectomized mice treated with DC for 13 and 26 weeksというものです。これはたしか方法のところを読んでいくと匹数が少なく、13週では3匹しか使っていないと読めるのです。26週だと7匹ぐらい使っています。DCだけ投与してもイニシエーションでDMNを打っても26週であれば8-OHdGは有意にふえている。26週だと若干

untreatedよりは高いのだけれども、13週の時点ではDCだけ投与したものでは有意差を持ってふえている訳ではないという結果で、この匹数なのでこんなものだろうというような気がしなくもないのですが、これについて先生、何か御意見はございますか。

○本間専門参考人 この後、議論されるかもしれませんが、Umemura先生の*gpt*の突然変異の論文では8-OHdGの増加が認められています。そこでは、13週の時に、確か2倍弱程度増加していたのに、この論文では13週では増加が認められない。従って、私としては8-OHdGの増加そのものが疑わしいのではないかと。つまり再現性がないのではないかとという意見を、次の論文のときに少し言わせてもらおうかと考えていました。

○青山座長 ありがとうございます。

ではまずは全体を通しての議論でしょうから、このデータはこのデータだということなところで順番に次に進んでいってよろしいですか。どうぞ。

○能美専門委員 この論文のFigure 6というのが次のページにあるのですが、*in vitro*でマウスのマイクロソームと反応させると活性酸素種の有意な増加が見られるという記載があるのです。ただ、ここは石川先生や山添先生にお伺いしたいところなのですが、この物質を*in vitro*といいますか、そういうマイクロソームで代謝させたときに、そういう活性酸素種が出てくるような代謝物というのはあるのだろうか、私は見えていて非常に疑問に思うところなので、何かコメントをいただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 両先生、いかがでしょうか。

○山添委員 評価書の10ページをあけていただけますか。これは該当する動物種ではないのですけれども、図1の下の方の左側、MET-4Uというものがありますね。これは脱アルキル化された代謝物ですが、これは活性酸素を出します。

○青山座長 ありがとうございます。

石川先生、何か補足はございますか。

○石川専門委員 活性酸素が絡む場合、本当にその構造によるものか、というのはいろいろな条件で活性酸素は常に生体内でも出ていますので、その判断は非常に難しいのです。けれども、今、山添先生がおっしゃったように、構造上からも活性酸素を出してもおかしくないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると(3)の論文の中身は、このような記載で大体要約できていると考えてよろしいですね。

次に(4)に行きます。これが参照15、Toxicologic Pathologyに載ったまたMoto先生の論文です。Gene Expression Analysis on the Dicyclanil-Induced Hepatocellular Tumors in Miceというものです。この要約は、今度は1,500 ppmの濃度で雄1群10匹に20週間、酸化ストレス関連遺伝子を含む遺伝子発現を検討した。その結果は*Cyp1a1*及び云々が上がった。

ここについて個別に、本間先生はここについて御意見がおありですか。ここではないで

すか。では、この論文の結果について解釈はともかく、このような結果であったということについては先生方、おおむねよろしいでしょうか。

恐らく遺伝子発現の結果というのはTable 3かな。マイクロアレイでやっているということは、遺伝子発現というのは例えばそれぞれの遺伝子についてプライマーを何セット取ったとか何かというのはチップだと全くわからないですね。1個だけですか。注意深いアレイだと一つの遺伝子についてエクソンの前のほうと真ん中辺と後ろのほうと少なくともトリプリケートぐらいしておいて、全体的に上がっているかどうかを見るということもありますし、我々はもっと長い領域を対象にしてRNaseプロテクションアッセイをやれよと言いたいところがないわけではないのですが、いずれにせよどこかある程度の領域について見てみると、24倍とか16倍とか、確かに上がっている遺伝子は上がっているし、0.04で下がっているものは下がっているだろうと言ってよいと思います。こういう結果が得られた。

これらを受けて5番目が問題の*gpt delta*です。(3)、(4)はICRを使っていますが、(5)は*gpt delta*で、遺伝的背景はB6C3F1になる。用量は1用量で13週間混餌投与。その結果がここにあるとおりで、8-OHdGの濃度が上がって、GC:TA transversionを主として変異率が有意に上がったという結果であります。

この内容についていろいろと御意見をいただいていると思いますので、まずは事前に御意見をいただいている本間先生の御意見を伺って、その後に石川先生、前回御欠席だったのですけれども、これについてコメントをいただけたらと思いますので、御意見をいただきたいと思います。

○本間専門参考人 タブレットの文献16をちょっと見ていただきたい。根本的な問題ですが、Table2、これは*gpt*の突然変異が表に示してあります。確かにコントロールに比べて、Femaleでジシクラニル投与の突然変異頻度は5倍程度上がっています。

ただ、突然変異頻度を見ていただきたいのですが、一番上のコントロールは 0.42 ± 0.20 、これは $\times 10^{-6}$ になっています。次のページのTable 4を見ていただきたいと思います。これは*gpt*ではなくSpiという欠失型突然変異頻度です。一番上のコントロール $0.27 \pm 0.17 \times 10^{-5}$ になっています。*gpt delta*の突然変異の頻度は開発当時からかなり変遷してきていますが、私のイメージでは*gpt*変異頻度は、Spi-に比べて大体当初10倍ぐらい高かったと思います。ところが、方法が改良されるにしたがって*gpt*の頻度がだんだん下がってきて、現在、大体*gpt*とSpiの突然変異頻度はほぼ同じぐらいのはずです。ところが、ここでは*gpt*はSpiより明らかに10分の1低い。こんなデータは今まで見たことがありません。これは明らかに間違っています。

○青山座長 データの表記が間違っているという意味ですか。

○本間専門参考人 間違っていると考えます。

○青山座長 まずそこで切ってよいですか。

○本間専門参考人 付け加えるとTable 3においても*gpt*の頻度が非常に低いと考えます。これは突然変異体の解析のデータですが、ここでの頻度も完全に間違っています。いや、

間違っているのではないかと私は思います。最初に見たときに、これはSpiとgptのデータを取り違えているのではないかと思います。

この間違ったデータのために論文の信頼性が低いというのが私の根拠です。多分レビューがきちんとされていないと考えられます。。普通だったら簡単にわかるはずです。

○青山座長 ありがとうございます。ちょっとここで切ります。

能美先生、今の御指摘についていかがでしょうか。

○能美専門委員 そうですね。gptのセレクションは私がつくったので責任があるのですが、けれども、かなりほかのlacIなどに比べると一般的に低いと言われているのですが、場合場合で、あと臓器などによっても変わってくるというのがあるので、ですからこれだけを取り上げて何か1桁間違えましたねというのは、なかなか言いがたいところです。

あと、シーケンス解析をTable 3でされていて、ジシクラニルのFemaleというものがTable 3の一番下のところにTotalという欄があるのですが、20とか21とか20とか104というのが書いてあって、それはコロニーを拾ってシーケンスした数なのです。その104個のうちの何個がGC:TAだったかというのは、この場合だと104個のうちの34個がGC:TAだったという表記になっていまして、私もgpt deltaですとかlacIのトランスジェニックとかレビューすることがあるのですが、このシーケンスデータを見て無処理群に比べて有意にスペクトラムも変化しているかとかいうのが、1つ重要なキーポイントになるのではないかと思います。

ですので変異頻度もさることながら、ここのシーケンス解析をして、通常はGC:ATというものが、この場合も104個のうち26個がGC:ATのトランジションなのですが、コントロール群ですとここが一番多くなるのですが、ジシクラニルの雌のほうだとGC:TAが非常にふえているので、これはやはりコロニーをとってシーケンスすると確かにこういうものが出たんだというのは、私はそのように理解しました。

○本間専門参考人 実際にこれだけ低い突然変異頻度なのに、こんな遺伝子解析ができるのかは理論的には不可能です。労力的にはすごく大変な仕事になります。これは単純にスペルミスというか、おそらくは6を5に間違えているだけだと思います。Table2とTable3の表記を間違えているのだけかもしれませんが、これに気がつかないのは絶対におかしい。

○能美専門委員 コロニーの数というのは、Table 2にずらずらとtotalというものが真ん中あたりにありまして、コントロールとかジシクラニルでFemaleのところは31、29、51、11、34というコロニーが出てきたということなのです。そのうちの100、全部足すと多分200以上になると思うのですが、そのうちの半分ぐらいのコロニーを取り上げてシーケンスしましたというデータだと思います。

○青山座長 本間先生、一つ素人からお尋ねしてよいですか。表記が間違っている可能性があることはあるとして、このTable 2の今、能美先生がおっしゃっていた6-TG^R and Cm^R coloniesというもののTotalとかIndependentという数字が、我々から見ると雌の16番から20番まででふえていると見えますが、ここについてはいかがでしょうか。

○本間専門参考人 これは問題ないと思います。ですからあくまでも5と6を間違えたというのは私の推測です。もしかすると、本当は3番目のカラムで、プラークのトータルが 10^5 になっていますね。これがもしかすると 10^6 なのかもしれません。だから低いのかもしれません。これも私の推測ですけども、いずれにしてもこの数字は明らかにおかしい。でも、頻度は上がっていることは間違いありません。

○青山座長 おっしゃりたいことは何となくわかってきました。

○本間専門参考人 GLPだったらこんな間違いは絶対にあり得ません。

○青山座長 御批判はわかりますけれども、そうすると我々がデータを読んだときに、仕掛けからいってコロニーが出てくるということは変異があった、これは1回、肝臓からDNAをとって、タグを使って抜いてきた酵素、*gpt*をもう一回それをヌルにした大腸菌に戻して播種しておいて何かをぶっかけるのですよね。そうするとミューテーションが起こっていれば、それを取り込めないから細胞が死ななくてコロニーをつくる。原理はそういうことです。

そうすると、その数が実際にふえたということは、パーセントあるいはMutant frequencyの表現には誤りがある可能性が高いと本間先生は御指摘ですが、コロニー数がふえたから現実に変異はふえていたんだということは事実と考えてよろしいと。先生方、大体そこら辺の御理解よろしいでしょうか。

信頼性が低いと判断される理由の一つに、この値はおかしい。でも変異があったであろうことは事実だろうということで、一つ目の御批判はそういう意味ですね。ここらあたり先生方よろしいでしょうか。

○本間専門参考人 そこはピアレビューの論文としては非常に重要なところで、こういうデータを使っていいかどうかです。このような明らかに間違った論文を、です。

○青山座長 本間先生がおっしゃりたいのは、どこか間違いがあったものは初めから捨てましょうということですか。

○本間専門参考人 かなり深刻な問題です。これは突然変異頻度のデータですから、これが一番肝心のデータです。突然変異頻度が上がったか、上がらないかということが議論の焦点ですから、このデータが一番重要なポイントです。

○青山座長 先生、おっしゃることはわかるけれども、もう一回質問をさせてください。計算は間違っているかもしれないが、コロニーのカウントは正しいわけでしょう。そうしたら変異はふえていることは事実なわけでしょう。

○本間専門参考人 それはもちろん研究室レベルで議論する分にはそれで全く構わないです。ただ、ここの食品安全委員会で使う論文になり得るかということを言っているのです。しかも、記載ミスというのはあくまでも私の推測です。

○青山座長 だから、どこかに間違いがあるかもしれない論文ではあるけれど、変異がふえているという事実は示されている論文であるということですね。

○本間専門参考人 先ほども言いましたように、私は最初にこれはもしかすると*Spi*と*gpt*

を間違えているのではないかということを行いました。そうしたらこれはかなり深刻な問題です。

○青山座長 でも、それは推測ですよ。

○本間専門参考人 推測です。もちろん。だから全て推測です。

○青山座長 もう少し言葉をかえて言うと、「そういう推測のある論文を使って、少なくとも専門調査会で議論すべきではない」というご意見ですね。

○本間専門参考人 間違いがあると推測される論文を基に議論すべきではないというのが基本です。アカデミアの分野で、推測を含めていろいろ議論するのだったら私はよいと思うのです。これは評価書に載せる論文ですから、重要なところを間違えてはいけなく考えます。

○青山座長 そういうことをおっしゃっているんだ。おっしゃりたいことをやっとな理解しました。

そうすると、本間先生のおっしゃっていることは、科学的に正しいかどうかではなくて、少なくとも専門調査会でリスク評価をするときに議論の土俵に上げるべき資質を備えていないんだという御指摘ですね。おっしゃることは理解できましたが、例えば事務局は何かご意見がおりますか。

○東條事務局次長 形式的な話ということで発言させていただきたいのですが、この評価書をつくるに当たって、今回の論文の中身、内容は、信頼性という言葉というよりは、評価書を作成するに当たってサイエンスベースで見て参考になる情報があるかないかということで御判断いただければよいのかなと思うのです。

もし参考になる情報が少しでもあるのであれば、載せ方はいろいろなやり方があると思うのですが、載せることは可能だと思うのです。ただ、全然参考にならないというのであれば、これは関係ないねという整理の仕方はあろうかなと思います。論文の信頼性というよりは、評価に当たって参考にすべきものかどうか。そういうことで御議論いただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

本間先生としては、だからもうこの議論をやめるとおっしゃっているのですか。

○本間専門参考人 この点以外にも問題があると思っていますので、議論を続けても構いません。ただし、ここは結構重要なところですよ。一番重要なのは要するにSpiと間違えているのではないかということであれば、突然変異のスペクトラムのデータも全て意味のないものになってしまいます。信頼性がないどころか、Spi変異が上がっているのにgpt変異が上がっていないということになります。

○能美専門委員 技術的なことですが、gptとSpiというのは数で書いてあるのですが、片方はコロニーという寒天の上に盛り上がってくるバクテリアの塊みたいな形でできて、Spiというのはプラークといって大腸菌の生えたところに透明に抜けてくるようなものが出るのです。もし必要でしたら衛研におられる先生ですし、もとのデータを見させて

いただくというのも可能かなと思うのです。

○青山座長 山添先生。

○山添委員 過去の事例なのですけれども、フタル酸のときに論文でやはり御本人に1桁間違っているのではないかというので問い合わせしたことがあります。回答はなかったのですが、だから一応、著者がわかっていてアクセスができる場合には確認をすることは可能ではあります。

○吉田委員 今、能美先生、本間先生の議論を拝聴していたのですけれども、私は発がんもやってきたという立場から申し上げますと、この結果は結果だとしたとしても、どうもそのほかの論文からは、マウスには雄においてプロモーション作用があることが見えてはくるのです。それで長期の試験、最高用量はないとしても、それを比較すると、どうも全く違うプロファイルのような結果でなく、むしろ雄のほうが肝臓への影響が強く出ているような所見が見られた。例えば肝臓の壊死のようなものが見られ始めていますから、ただ、質としては程度は雄のほうが若干強いけれども、そう思うと何でこんなに雄はきれいなのだろうというのは、この結果を見ると今まで拝見してきた(2)、(3)、(4)のマウスの結果から見ると、何か合わないような気はするのです。それは何なのだろう。

確かに著者はこの雌に一致する。なのですけれども、だって雄は58週で終わっていてわからないわけです。ただ、雄にも前がん病変はふえ始めている。発がんというほうの立場から見ると、私はその *gpt delta* の結果の違いというのは何なのだろうというように、私は今日先生方の御解析を拝聴しながら思っておりました。

○青山座長 そうすると今の(2)、(3)、(4)の論文からはおおむねプロモーション作用があろうということと、雄に対しても恐らく同じような作用があって、1年半まで比較的高用量で持っていくことができれば、あるいはというところは少なくとも論理的に理解し得るデータであると。

○吉田委員 私はそう思います。

○青山座長 ところが、この文献についてもそれが大体イメージできるということを今、吉田委員はおっしゃったのですか。

○吉田委員 この(5)の *gpt delta* からはそれがイメージできない。といいますのは、(4)の試験は全てに最初からイニシエーターを打っておりますので、その単体のものがないものですから、(4)のICRのヘパテックを行った試験、これは1,500 ppmという最高用量の試験をしていますけれども、これでは腫瘍はふえているのです。ただ、これは打ってしまっているのです、何ともわからないのですが、少なくともプロモーション作用はあるだろうということだけなのです。プロモーション作用は少なくともあるだろうというのは、この公表論文からはそのように私は読むのがリーズナブルではないかと思っています。

○青山座長 ありがとうございます。

では小川先生。

○小川専門委員 私は必ずしも専門家ではないのですけれども、*gpt*の試験の方法を聞き

かじったところだと、このTable 2で先ほど10のマイナス何乗というところが違っているかもしれないというところは、おっしゃるとおりかなというところではありますが、Table 2で6-TGのレジスタントのコロニーとCm^Rのコロニーの数が、Totalの数とIndependentの数があって、このIndependentというのが先ほどのclonalにふえたものを除いたものということで、変異スペクトラムとして数えたものということになると思うのですけれども、そのFemaleのジシクラニルのものが104個であるとか、次のTable 3のTotalの数とぴったり一致しておりますので、少なくとも変異スペクトラムとgptの解析の数というのは間違いないところだろうなというところからは、Spiと間違えることはこのデータからはあり得ないだろうとは思っています。

ただ、先ほど先生おっしゃるマイナス6乗か5乗かというところは確かにわからないというところなので、必要であれば確認をすることは可能かと、7年以上、10年近いものになってしまっているのですけれども、近いものであればエラータムを出してもらえると、公表論文としても使えるところにはなるのかもしれないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

一つだけ、石川先生、もしよろしければ少し御意見を伺いたいのですが。

○石川専門委員 この論文自身が信じられるかどうかというところで、自分の意見をどう言ったらよいのかと考えていたのですが、前回の調査会の前にいただいた情報を見て考えた意見が評価書の22ページにあります。

今の議論と直接関係があるかどうかはわからなくて、参考にもなるかどうかわからないのですけれども、前のページには前回の結論を生かすという前提での意見なので、22ページに入ってからの一応、一番最初でジシクラニルそのものの構造からは活性酸素は出ないかと思ったのですけれども、先ほど山添先生もおっしゃっておられたように、代謝物から出るということです、産生されるのであっても非常に少なければここに書いたようなことが考えられる。

この内容の詳細を完全には思い起こせないのですけれども、2013年に出ている論文で8-OHdGが有意に上昇する条件で、結果的に酸化ストレスがプロモーターになっています。ただし、それが遺伝毒性を直接引き起こすかどうかということは、可能性は低いという記述がありました。それを見て実際に先ほど来この論文の後ろのほうを見ると、8-OHdGを定量した結果があるのですけれども、その結果が非常に低いのです。今回のgpt deltaの条件で出てくる8-OHdGなどが非常に低いという結果になると、では見えてくる遺伝毒性というのが本当にジシクラニルによるかということが現在、ほかのデータもそうだけれども、直接的な証拠はないと思っているのです。

先ほども活性酸素が絡むというのは非常にいろいろなところで起こっている、本当にそのものに由来するのかというのが判断できないような状況で、この意見を書かせていただきました。その時点で遺伝毒性についても記載するとしても、もしこの論文を採用するとしても、結果を事実としてふえたとかふえないの最終的な判断をするよりも、その

事実を書いて、結果的には今日ずっと議論しているように、最終的な判断には影響がないのです。影響がないという言い方も違うのですけれども、ジシクラニルのデータが基本的には全部セットで遺伝毒性陰性であるということの重みづけが一番なので、そういう意味で最後はもしかしたら参考情報として扱うのか、削除するのかというところに戻ってきてしまうかと、今日はずっとそういう思考が堂々めぐりをしていたのです。けれども、論文の一つ一つのデータが正しいかどうか、一つ一つの論文について常に全部確認するというのは非常に難しいので、トータルで考えると、やはり今の私の考えではそういう形かなと思っています。参考にしていただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○本間専門参考人 今の石川先生の見解に賛成します。

先ほどの参照14の基の論文になるMoto先生らの論文では、同じような条件では13週で8-OHdGの増加は見られていません。ところが今回、13週でなぜ実験をしたのかは理解ができないのですが、13週で今回このUmemura先生の論文では、確かに8-OHdGは増加しています。それはFigure 3に出っていますが、これは雌雄両方で観察されています。ただ、この増加量というのは1.8倍ぐらいで、2倍に満たないような量です。ところが、突然変異の増加は何と5倍も上がっています。

私の理解では、8-OHdGそのものは、それほど変異原性は強くなく、突然変異の増加は、これまでの報告では非常にわずかなのです。従って、この程度の8-OHdGの増加量で、これだけ突然変異頻度が上がるということは、非常に考えにくいというのが私の意見です。

さらに、Moto先生らの論文はタイトルを見ていただければよいのですけれども、“Possible involvement of oxidative stress”と書いてあり、あくまでも可能性を言っているだけです。従って、これが8-OHdGを介しているかどうかというのは、この論文のタイトルを見ればいいわけであって、それほどこれが強いエビデンスになっているとは私は実は思いません。

さらに、8-OHdGがどのような突然変異を起こすのかというのは、別にこれはジシクラニルの問題ではなくて、8-OHdGを発生させる化学物質においてよく研究されています。例えばUmemura先生は以前この論文の前に、臭素酸カリウムで同じような実験をしています。それはgptラットの実験ですが、同じように臭素酸カリウムを飲水投与して腎臓で8-OHdGとgptの突然変異を検討しています。確かにそこでも8-OHdGはわずかに増加します。2倍弱程度だったと思います。そして、突然変異頻度も増加します。

ただ、突然変異はgptの方では増加していません。Spiの方でのみ増加しています。その論文では、彼らは8-OHdGはいろいろなメカニズムで欠失を引き起こすということを言っています。実は8-OHdGがGTのトランスバージョンを特異的に引き起こすという論文はほとんどありません。あるのはOGG1欠損のラットで8-OHdGの量が数十倍ぐらい上がった場合において、突然変異スペクトルにそのような傾向が見られる報告だけであって、ジシ

クラニルによる8-OHdGがG:Tトランスバージョンを特異的に起こすというのは、この論文が実は初めてぐらいだと思います。ですから、これまでの議論の中から、8-OHdGがG:Tトランスバージョンが特異的に起きるとすることを結論づけるのはかなり難しいのではないかと思います。

○能美専門委員 8-OHdGのミューテーションということなのですが、これはもともと8-OHdGは先ほど *OGG1* という話が出ましたが、大腸菌とか酵母のほうで研究が進んで、そのときは基本的にはGC:TAへのトランスバージョンが主な変異です。ただ、mammalian cellになると本間さん自身が人の細胞を使ってアッセイされたりしていますけれども、あと、今、Umemuraさんの *gpt delta* ラットの論文ですとディリーションが出てくるのです。ただ、もう一方で福島先生という、前に大阪市立大学におられた先生たちがビッグブルーラットに臭素酸カリウムをどんどん低用量まで投与して、その場合ですと8-OHdGができて、そしてGC:TAのトランスバージョンが起きるのです。

ですから私もその論文のレビューをして、またレビューの形でいろいろな論文をまとめたのですが、正直言って動物ですとマウスとかラット、系統によるのか何の原因によるのかわからないのですが、ディリーションが出てくるんだという論文と、そうではなくてGC:TAのトランスバージョンが起きるんだという論文というのは両方あるのです。

ミューテーションリサーチに掲載された福島先生の論文は、私自身がエディターをしてパブリッシュされたのですが、そういう論文がありますので、ですからあながちこれ自身がGC:TAになるのはおかしいというのは、そういうことではないと思うのです。

確かにそのUmemuraさんの論文の図3を見ると雌雄で有意に8-OHdGは上がっているのですが、大した量ではなくて、ただ、私が非常にジシクラニルの特異性だと思うのはむしろ図5の細胞増殖活性といいましょうか、BrdUを取り込ませて細胞がどれぐらいふえていくのかというのを調べた図ですと、雄はむしろ若干減少して、雌のほうは非常に上がっているのです。ですからこの論文の中でUmemuraさん自身も8-OHdGができるのは雄雌だけでも、細胞増殖活性が雌のほうで特異的にぼんと上がるので、何回も何回も複製するために突然変異がふえたのだらうというディスカッションをされていて、ですからそれを私はリーズナブルなディスカッションではないかと思います。

ただ、どうしてジシクラニルという物質が雌のマウスの肝臓にこんなに細胞増殖活性を示すのかというのは、私はよくそこら辺の理解というのはできないところです。ですから今もしかするとそういう8-OHdGや、ここに出ているようなGC:TAのトランスバージョンがかんでいるのかもしれないですが、メカニズムとしては細胞増殖活性が非常に高くなるとか、あとは直接か間接に酸化ストレスを起こしている、付加体をつくるものではなくて、間接的にGC:TAを起こしているというメカニズムなのではないかと考えています。

ですからどなたか病理の先生方から、Femaleのほうで特異的に細胞増殖活性が上がるメカニズムというものがもし前例があれば、教えていただければと思います。

○吉田委員 能美先生の直接のお答えにはならないのですが、雄を使ったICRのいわゆるプロモーション作用を見た試験では、BrdUではありませんけれども、PCNAの陽性比は雄でも上がっています。だからそういう意味では今回の *gpt delta* の結果と、その前のICRマウスを用いた結果はかなり性差ということでは違うのかなと。余りすぐ結びつけないほうがよいのかなというような気は私はしています。(2) の試験です。

○青山座長 ありがとうございます。

私の采配が悪くて、どうも科学的議論がエンドレスになってしまいました。

○小川専門委員 一つだけ。8-OHdGの測定なのですからけれども、*in vivo*の検体を使って8-OHdGをはかるときというのは、そのときの実験条件によってデータが動いてしまうというのは、よくあることだと思いますので、絶対値で論文間を比較するのは結構難しい可能性があるというところは考慮する必要があるのかなと思います。

ただ、能美先生もおっしゃったように、Figure3のデータというのは微妙な差ですし、何しろ本当に1用量しかやっていないということは、いずれのデータにおいてもなかなか用量相関性とかそういったものも見られていないというところは、この試験だけで決定的なところを言うのは難しいのではないかと私は思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

さて、そうすると先ほど一度著者にデータの信憑性あるいはデータの確認をお願いしてみたらどうですかと山添先生からのアドバイスをいただきましたが、これをやるとすると一旦打ち切って、確認がとれた後に、それと同時に論点整理をしておいて、もう一回きちんと話すという仕切り直しというのもあるのですけれども、それはやめますか。ここでいきますか。

○吉田委員 青山先生、確かに今回は著者が日本人である、存じ上げている方であるといったよい面はあるのですが、そういたしましたら全ての著者がそうになってまいりますので、この論文は削りましたよねと言っても、公表論文は出たベースで見るとというのが私はそれしかないならば、ありますけれども、やはり幾つか先生方、今、石川先生、小川先生のお話を伺っていても、私が専門調査会での御意見は集約しつつあるのではないかと思っているんで、あえて何うということとはしなくても私はそう思うのです。むしろ今、能美先生、本間先生、石川先生たちの議論は非常に貴重な意見で、私たちは非常に今日はよい機会を得たと思っておりますけれども、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

私も議論は楽しいのですが、落としどころが見えません。正直。

○山添委員 *gpt delta* でもしもポジに出たとなると、Amesとかほかの試験ではマイナスだったわけですね。そうすると、その両者の違いをどうやって説明するのかという点では、感度の点だけで説明がつくのか。今日の話ではなかなか感度というのは説明がつかないような疑問点も出ているわけです。その辺のところの矛盾点がないとなかなか *gpt delta* の、それもかなり完璧なデータとは言えないものについてどう判断をするのかということも出

てくると思うのです。その辺、能美先生はどのように解釈したらよいか、お話しいただけますか。

○能美専門委員 臭素酸カリウムは有名な酸化ストレスで発がんも起こすし、8-OHdGをつくるのですが、それですと弱いながらも*in vitro*の試験などで陽性が出ていますが、今回は全く出ていないので、私は*in vivo*特異的な、あるいは間接作用、私は例えばCYPの発現など上がっていますね。三森先生のデータですが、あと、山添先生からは出てきたアミンからニトロになって活性酸素が出るという可能性を指摘されていましたが、そうであれば*in vitro*でもAmesや染色体異常試験で何かしらひっかかるのではないかと思います。

ですから、この場合ですと一つには細胞増殖活性を非常に高めているということと、もう一つは例えばCYPの発現量を上げるなり、もう一つ別の何らかのメカニズムによって間接的に酸化ストレスを上げている。ですからこの物質自身がそういう臭素酸カリウムのように酸化ストレスを上げているというものではないのではないかと思います。もしそうであるならば、この物質から何らかの形で代謝物として活性酸素なりが出るのであれば、何らかの*in vitro*の試験で兆候は出るのではないかと思います。ですから、それが全くないということは非常に*vivo*特異的な、あるいはもしかするとマウス特異的な現象なのではないか。しかも物質が標的にしているのはDNAではなくて、例えばP450なり、そういうタンパクを標的にして酸化ストレスを上げて、それが8-OHdGをつくり、最後、増殖活性が高くなったので*gpt*の変異も上がった。ですから見かけ上は遺伝毒性発がん物質のように見えるけれども、メカニズムとして分解していくと、必ずしもDNAを標的にして閾値がない物質とは考えられないと私は思っています。それは複雑な論理構成になるかなと思いますが。

○本間専門参考人 それは8-OHdGが本当にこれに関与していることが前提になっています。ただ、先ほどの突然変異スペクトルの話に関して、Table 3を見ていただきたいと思います。おっしゃるように、仮にこれがGからTへのトランスバージョンを特異的に引き起こすとする、このフラクションというのはTable 3の一番右上に出ていますが、0.73ぐらいしかありません。これを仮に引いたとしてもまだ突然変異の誘発が認められます。従って、仮に8-OHdGが関与していないとしても、まだそれ以外の可能性が残っている。そこはもしかすると本当にDNAに直接損傷を与え、突然変異を起こしている可能性もあるのではないかと思います。

従って、突然変異頻度の増加を前提にして議論をすると、もっといろいろな複雑なメカニズムを考えざるを得ない。ですから私としては、この論文を評価に使わない、でもそれが難しいのであれば、*gpt delta*を使ったトランスジェニック遺伝子突然変異試験で突然変異陽性の結果が出ている。ただ、様々な理由で信頼性が低いので評価には用いなかった。そのようなことをすれば記録にも残るし、議論もする必要がないからよろしいのではないかと思います。

○能美専門委員 補足させてください。8-OHdGという言い方をしましたけれども、酸化ストレスが起きたときというのは8-OHdGがふえますが、ほかのいろいろな塩基修飾が起きます。ですから私はほかのスペクトラムが変化しているというのは、臭素酸カリウムの場合は特異的に8-OHdGだけをつくりましますけれども、ジシクラニルの場合ですといろいろなダメージを起こしていて、その結果としてGC:TAを中心にほかのスペクトラムの変化も起きていると解釈しています。ですから酸化ストレスというのは効いていて、関与していて、ただ、それが直接的にこの物質から出ているものではないのではないか。それを根拠にして低用量での閾値の設定が可能なのではないかと考えています。どうでしょう。

○本間専門参考人 また議論が違いうように動いているような気がします。要するに8-OHdGだけではないということですね。

○能美専門委員 そうです。実際に酸化ストレスがかかれば8-OHdGだけができるわけではないですから、ほかの酸化修飾体というのは数十個できてきます。

○本間専門参考人 今までそういう議論をして来ませんでした。

○能美専門委員 済みません、私の議論の仕方が悪かったかもしれない。実際にUmemuraさんは8-OHdGをはかっていますけれども、これは一番はかりやすいからはかっただけで、ほかの標準物質があればチミンの酸化体、チミングリコールだとか、そういうものをはかれば、それはそれで何らかの結果は出たのではないかと思います。

○青山座長 山添先生、どうぞ。

○山添委員 今回議論していただいた結果、8-OHdGだけで説明はできないというのはかなりのところ、はっきりしてきたのではないかと思います。したがって、今回、議事にも残ることですし、そのところでgptの結果から何らかの明確な根拠は得られていないということを一応記載するということで、本間先生、そこまで許して下さったので、その辺のところでもまとめられれば一番素直で、いろいろな論文を詮索する必要もなくなるのではないかと思います。

○青山座長 助け船をありがとうございました。私が落としどころが全く見えないと申し上げたのは、つまりこの議論は果てしなく続くわけでして、議論自体は楽しいのですが、では延々と議論したことをここにすべて書き込むのか、あるいはどこかで例えば用いないという結論を出すのか、議論の終わりが見えないという意味で申し上げました。

今、山添先生に助けいただきましたので、評価書にはこの項目を起こして、これについて議論したけれども、今回の議論で概ねわかってきたようなことから、いまだここから結論を導くことは困難であると判断して、評価に採用しなかったというような書きぶりにするというところで、今日のところは一旦おさめないぐるぐる回りになりますので、それで先生方よろしいでしょうか。したがって、議論の内容は議事録に残りますが、同時に評価書では項目としては出した上で採用しないという扱いをするということです。本間先生、それでも御承知いただけますか。

そうすると、机上配布資料に戻りますが、(2)、(3)、(4)については先ほどの雄

でも高用量であればがんが出るかもしれないのに、そこが評価できていないから、これについてきちんと議論しましたし、その結果こういうことがわかりましたということで記載を残します。

(5) の *gpt delta* の結果につきましては、今の案ではいろいろ書かれていますが、どうしますか。結果をこう書いておいて、しかし、それははっきりしたことではないといくか、そうではなくて、こういうことを書かずに信頼性の点で幾つか例を挙げてこういう点、こういう点についてはこれだけではっきりしないという書き方をするか。

○山添委員 ある章立てした項目のときには、そのことを採用しなかったで結論になるようなことを書いて、最終的な評価には一切入れなくてよいのではないかと思います。

○青山座長 わかりました。

そうしますと、これは先生方にお諮りするのですが、そのようなことで座長が預かって、事務局と一緒に文案をつくって後ほど承認でお許しいただけますか。あるいはもう一回それをもとに議論しないと気が済まないという先生はいらっしゃいますか。

○能美専門委員 何か記載だけは残していただければなという気がします。こういう結果が出て、これについて議論をしたんだということを、こちらの机上配布資料のように前の JECFA の評価書が出てから、その後、このような論文が出て、これについて議論をしました。けれども、ここの調査会で検討したけれども、明確な結論というのは得られていないとか、それで結論としてはというような形へ持っていかれるというのが一つかなと思っています。

○青山座長 わかりました。

では小川先生。

○小川専門委員 一つ確認させていただきたいのですけれども、机上配布資料の 11 (1) のラットはこのまま残すという話だったのか、どうされるのですか。

○青山座長 (1) は削除させていただくということで同意いただきましたが、よろしいでしょうか。

○小川専門委員 はい。

○吉田委員 まだ先走っているのかもしれませんが、要約のところですけども、今回、2つのある意味ではパート、ここは JECFA なりを用いて評価し、それ以降というのはどこかにきちんと書き分けて、見ているソースが違うということはわかるようにしたほうがよいのではないかと考えております。

○青山座長 承知いたしました。

まだ大事なところが残っているのですよね。(6) です。そうすると (6) はどう書くかというところですが、今まだ申しわけありません。*gpt delta* マウスを用いた試験のところ、いずれにせよこれは評価できる内容ではない、あるいは評価に用いないんだということを書くことを前提にしていくと、(6) は全面的に最初のパラグラフから書き直しですね。ここで議論を進めていきますか。これはたたき台がないとどうしようもないような気

がいたしますが。

○鋤柄評価第二課長 よろしければ先ほどの部分とあわせて、再度座長と御相談をさせていただいて、整理した上で御議論いただければと思います。

○青山座長 そうしますと、本日は結論が得られないということでよろしいですか。結論は得られたのですか。

○山添委員 結論は出ているけれども、文章の修文の書き方とか、その辺についてももう一度先生方に確認いただく。

○青山座長 そうすると実はこれ以降、まだ生殖毒性とか。

○山添委員 だからそれを以降にやることになる。

○青山座長 積み残っていますが。

○山添委員 遺伝毒性については、今日の発がんについては結論が出たということです。

○青山座長 それ以降についてはもう一回、議論の場をいただく。この解釈で誤解はございませんか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

○寺岡専門委員 今の結論で賛成なのですけれども、（5）は要するに参考資料ということでよろしいのでしょうか。

○青山座長 先ほどの *gpt delta* ですね。これからの宿題ですが、議論したことをちゃんと評価書に書いて残すのであれば、恐らくこういう点とこういう点から、これに基づく評価はできないということですから、自動的に参考資料とでも書いて残すことになろうかと思うのですが、もう少し違う御意見があればぜひ。

○寺岡専門委員 それを確認したかったです。

○青山座長 ありがとうございます。では先生方、そのような扱いで合意が得られたということでよろしいですか。

○吉田委員 たしか今、分けて章立てしたのですけれども、そのほかのプロモーション作用の試験はメカニズムを書くということですか。それとも、それも参考なのですか。そこだけは決めていただいたほうがよいと思うのです。

○青山座長 座長の理解をお伝えしますと、（1）のラットの試験は記載もしないで捨てます。（2）、（3）、（4）が繰り上がって（1）、（2）、（3）になりますが、これは参考データ扱いではなくて、きちんと結果を残す。最後の *gpt delta* のトランスジェニックマウスの結果については、参考資料として議論の大まかな推移と、結論としてここからリスク評価に基づくようなデータあるいは結論を導くことはできないというような記載を用意させていただく。それから、それらをもとに（6）をもう一度きちんと記載したものを先生方に提示させていただく。

○吉田委員 先生方に1点だけ御確認いただきたいのですが、机上配布資料の（2）（3）（4）の試験から見えることは、雄においてプロモーション作用が見られたというのが、

この専門調査会としての結論になりますか。そこだけはしないと、ここだと結果しか書いていないのです。でもこれを評価に使うのであれば、ここから何を導いたかというのを記載していただきますと。

○青山座長 それは（6）に書くのだろうと私は思っていました。

○山添委員 この動物実験に関しては、雌雄差のことは余り関係がなく、生化学的にこの物質がどういう作用を持っているかという観点で書けばよいのだと思うのです。

○石川専門委員 今、ほぼ同じことを言おうと思ったのですが、（6）について、私は余りこのタイトルに縛られたくないなと思っていて、今は遺伝毒性は陰性であるという概ね合意が得られたので、それと発がん性を関連させるようなタイトルにはしないほうがよいと思いました。

そうすると、もともとの評価書の36ページの（7）というところに肝細胞腫瘍のメカニズム検討というものがありますけれども、例えばこういうものを生体内とか*in vivo*におけるジシクラニルの作用機序についての検討のようなタイトルにしていただけると、例えばプロモーター活性はこうである。参考資料としては*gpt delta*を使うとこのような結果も得られている。こういうところからジシクラニルの作用機序について少しだけまとめていただいて、それは最終的な判断のところにはレベルとしてはそんなに大きくないという形で、入れるか入れないかはまた書きぶりだと思いますけれども、そうしていただければ証拠としては残る。でも、あくまでもそこは1つの作用機序の検討の1つという位置づけにできるかと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、大体理解できましたか。机上配布資料でいくと、いきなり何のタイトルもなくJECFAの評価云々と来てしまっていてわかりにくいのですが、本来は机上配布資料でない案の36ページにある（7）の肝細胞腫瘍のメカニズムの検討というところからの議論だということですね。そのタイトルから少し考えて、その続きで（6）が遺伝毒性と発がん性との関連についての考察、そういうタイトルよりももう少し工夫をしたタイトルにする。

それから、吉田委員からの御指摘で、座長はプロモーション作用があるということについては、いずれの先生方も同意くださっていると思っておりますが、念押しという意味でよろしいですか。先生方、そこはよろしいですね。それを今の（6）が多分（5）にはなるでしょうし、タイトルが遺伝毒性と発がん性との関連についての考察というものではなくなると思うのですが、今、言ったような内容を反映して事務局で再整理していただいて、次の議論に備える。こういうことで全員の認識は一致いたしますでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 では、ジシクラニルについては今、申し上げたような点について再度、資料を整理して、後にもう一度議論をするということにさせていただきます。

では事務局、複雑ではありますが、各項目について確認の上、次回以降の調査会において報告をお願いいたします。

○寺岡専門委員 済みません、少しおくれてしまったのですけれども、表15なのですが、肝腫瘍の発生頻度ということで雄も雌も60匹で、60匹ということが1,500 ppmでも書いてあるのですけれども、文章で要するに最後までやらなかったというのが出ていると思うのですが、これは何か注釈か何かを入れないとわかりづらいのではないかと思います。

○山添委員 議論しています。

○寺岡専門委員 先ほどお話に上がったのですか。済みません。

○青山座長 27ページの表15ですね。1,500 ppmの雄のところに58ないし59週でこの群だけは注釈をつけるということで、そのようにさせていただきます。御確認ありがとうございます。

そうしますと、本日まずはジシクラニルの議論についてはここで一旦おしまいにしたいと思いますが、その後の運営についてどういたしましょうか。事務局と御相談したいのですが。

○大倉課長補佐 本日はここで閉じさせていただきます、ワクチン添加剤についてはまた次回以降お願いしたいと考えております。ということでよろしいでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

では、本日の議論としてはここまでにしまして、引き続き予定していた順番でいきますと議事(3)のその他に入らせていただきます。事務局、何かございましたら。

○大倉課長補佐 本日は長時間の御議論まことにありがとうございました。

その他、特にございませんが、次回の調査会は2月22日水曜日の午後を予定しております。審議する剤も含めまして、改めて御連絡を差し上げますので、引き続きどうぞよろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございました。

それでは、本日の議事は全て終了いたしました。座長の采配が悪くて会議が踊ってしまいましたこと、おわび申し上げます。御協力ありがとうございました。

(了)