

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第200回) 議事録

1. 日時 平成 29 年 3 月 23 日 (木) 14:00～16:00

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) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、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、須永専門委員、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、渡邊専門委員

(専門参考人)

森田専門参考人

(食品安全委員会)

山添委員、山本委員、吉田委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、
大倉課長補佐、中村係長、西川係員

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 29 年 3 月 22 日現在)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「ジシクラニル」

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 定刻になりましたので、ただいまから第 200 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。どうぞよろしくお願ひいたします。

本日は、石川専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、舞田専門委員の 4 名が御欠席でございます。したがいまして、12 名の専門委員の先生方が御出席いただいております。

また、専門参考人として本間正充先生と森田健先生に加わっていただいておりますが、

本日は森田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 200 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、ごらんいただきたいと思います。

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 それでは、議事の確認をさせていただきます。本日の議事は、動物用医薬品（ジシクラニル）に係る食品健康影響評価とその他でございます。

次に資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、座席表を記載した二枚紙。

資料 1、意見聴取要請。

資料 2、ジシクラニルの評価書案でございます。議事次第の裏面に記載しております。

参考資料としまして、タブレットにお一つずつお配りして資料を入れてございます。

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。

引き続きまして、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）」に基づきまし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報告ください。

○大倉課長補佐 本日のジシクラニルに関する審議につきましては、前回の調査審議からの継続ではございますが、参照 16 の文献は能美先生が共著者でいらっしゃいますが、この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 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。

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 の文献は能美先生が共著にお入りでいらっしゃいますが、この件につきましては、当該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となる事由には該当しないということでありまして、前回同様、お認めして問題ないと思います。

その他、御提出いただきました確認書について、先生方、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、事務局から説明をお願いいたします。

○中村係長 それでは、資料 2 の御用意をお願いいたします。

4 ページ、審議の経緯をお願いいたします。ジシクラニルは、本年 1 月に 3 回目の御審

議をいただきまして、今回 4 回目の審議となります。前回の御審議で遺伝毒性及び発がん機序の検討部分の方向性につきまして御了承いただきましたので、その部分の記載の確認と、その他の未審議の部分が幾つかございますので、御審議をお願いしたいと考えております。

18 ページをお願いいたします。遺伝毒性試験の部分でございますが、前回、通常のバッテリー試験が陰性ということで、*in vivo* の発がん用量 1 用量の *gpt delta* マウス用いた文献データにつきまして、内容と取り扱いについて御審議いただきました。方向性について御了承いただきましたので、記載について対応させていただいております。

19 ページをお願いいたします。表 8、*in vivo* 試験でございますが、こちらから *gpt delta* マウスの試験を削除させていただいております。

8 行目、通常であれば調査会の判断を記載するところでございますが、前回の審議では、今回は記載をしないということになりましたことから、調査会の判断は記載しておりません。

表 7 の脚注につきまして、森田先生よりコメントいただいております。「ガイドラインでは、突然変異試験や染色体異常試験の最高用量は細胞毒性が見られる濃度と定められています。したがって、高細胞毒性下における陽性反応知見でもないのので、この脚注は不要です」ということで削除いただいております。御確認をお願いいたします。

23 ページをお願いいたします。18 か月間の慢性毒性/発がん性併合試験でございますが、8 行目「激しく引掻き自分を傷つける症状」という文言がございました。前回の審議では、この自傷行為については神経疾患ととられないような記載のほうがよいという御意見がございましたので、事務局で若干修文をさせていただいております。

10 行目でございますが、前回、雄の動物のみ 1,500 ppm 投与群で試験を終了しているということで議論していただいておりますが、雌も同様に 58～59 週で試験を終了しておりますことから、発がん性の判断について再度御議論いただきたいと考えております。

24 ページをお願いいたします。3 つ目のボックス、森田先生からのコメントでございますが、23 ページ 9 行目の文章につきまして、「この内容につきましては、次のページの表 14 にも記載がございますが、データとして表 15 からは読み取れません。表 15 は正確でしょうか」というコメントをいただいております。

24 ページの 1 行目、最大耐量につきまして、用量を併記するのがよいですということで、最初の最大耐量に用量を併記させていただいております。

それから、発がん性の判断ができないことについて「理由を記載すべきと思います」ということで、こちらにつきましては、24 ページの【事務局より】という一番下のボックスもあわせて御判断いただきたいと思いますが、発がん性に関する記載について、委員より、用量で分けて記載してはどうかというコメントをいただきましたので、以下の事務局案を提示させていただきたいと思います。「500 ppm 以下の投与群において、雌に発がん性が認められた。雄では肝腫瘍の発生頻度について用量相関性が確認できないことから発がん性は判断できなかった。また、1,500 ppm 投与群において、雄では肝腫瘍の発生頻度につ

いて判断できなかったが、雌では、肝腫瘍の発生頻度が増加した」という事務局案を提示させていただいております。

それから、吉田敏則先生のコメントで、雌で発がん性があるので、発がん性の評価はできているようです。雄の記載は当日、確認させていただきたいというコメントをいただいております。

また、こちらの試験におきまして、所見として嗅上皮の色素沈着というものがございしますが、後ほど御説明させていただきたいと思っております。

続きまして、34 ページをお願いいたします。7 行目から JECFA の評価以降の知見に基づいた肝腫瘍の発現機序の検討ということで、前回の審議を踏まえまして、まず、ラットを用いたイニシエーション試験については削除させていただきました。

(1) から (3) までマウスを用いた混餌投与による試験をまとめております。こちらの部分につきまして、森田先生に文言の修正をいただいております。

36 ページをお願いいたします。*gpt delta* マウスを用いた試験でございしますが、前回の御審議の方向性としましては、肝腫瘍の発現機序の検討のための知見として用いることが了承されましたので、そのような脚注をつけさせていただいております。文言については、能美先生、森田先生から修文をいただいております。

25 行目、肝腫瘍の発現機序についての考察ということで、上記の (1) から (4) の知見から、ジシクラニルの発がん機序の一つには、活性酸素を介した間接的な遺伝毒性に基づく機序の可能性が考えられたが、肝腫瘍の発現機序に対する明確な根拠は得られなかったというふうにまとめさせていただいております。

32 行目から調査会の判断としまして、マウスの 18 か月間の発がん試験において、最大耐量以上の高用量群の雌において発がん性が認められること、肝腫瘍発現異常に対する明確な根拠が得られなかったこと、遺伝毒性試験の結果が全て陰性であることから、ジシクラニルの発がん性は直接的な遺伝毒性に基づくものである可能性は極めて低いと判断したとさせていただいております。森田先生から御修文をいただいております。

37 ページに【事務局より】ということで青いボックスをつけさせていただいておりますが、先ほどの発がん試験の審議の後にこちらの修文について御検討いただければと思います。

まずはここまで御審議をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

ここまでの部分は、いわば前回の復習のようなところでありますが、順に見ていきたいと思います。まず、18 ページの遺伝毒性試験へお戻りください。18 ページ、8 行目「3. 遺伝毒性試験」からですが、ここにつきましては、前回さまざまな議論を尽くした上で、まず、*gpt delta* マウスを用いた試験の結果につきましてはここで述べずに後に回すということで、表から削除させていただきました。

通常ですとここに、問題となるような遺伝毒性はなかったというようなことを書くのですが、今回は *gpt delta* に関するものをメカニズム等々の記載とあわせて後述する

ことにして、遺伝毒性があるとかないという中間結論のような部分は全て削除ということにさせていただきました。

修正案として、森田先生から御意見をいただいています。これは恐らく、例えば細胞毒性が極めて明確なところで見かけ上あるいは偽陽性のような反応があれば脚注はあってもよいのだけれども、全くそういう所見がないところで脚注は不要ということによろしいでしょうか。

○森田専門参考人 基本的にはそうです。ただ、このコメントをさせていただいた後に事務局からコメントいただきまして、それは、一般的に JECFA などの表に書かれていた事項を書いているとの申し出でしたので、そういう観点からでしたら書くことは構わないと思います。ただし、a、b、c、d は二つにおさまると思いますので、簡略にされればよいかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

今回は紛らわしいデータではないので、脚注は全て削除でよろしいのではないかと座長は思いますが、先生方、いかがでしょうか。御了解いただけますか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここは削除とさせていただきます。

次に、慢性毒性及び発がん性に関する議論であります。23 ページをお開きください。この 3 行目から「6. 慢性毒性及び発がん性試験」というところで、前回の議論、あるいは先生方からいただいたコメントに沿って、まず、8 行目の記載を少し改めまして、自傷行為という神経毒性を疑わせるような表現を避けるようにという御指摘に沿って、「頭頸部に激しい引掻き傷が認められた」という表現に改めました。やや口語的ではありますが、このように書いておけば、少なくとも神経毒性を疑わせるような書きぶりにはなっていないと思いますが、先生方、これで御了解いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

もう一つ、これは座長もうっかりしていて申しわけございませんでしたが、前回の議論では、1,500 ppm 投与群で雄の死亡率が高くて発がん性の評価ができないという議論でしたが、この試験では、雌はさほど死亡率が高くないにもかかわらず、雄と同様に 58~59 週で殺処分をしているという経緯がございましたので、この部分が誤解のないようにということで、9 行目、10 行目あたりの記載ぶりに直しました。10 行目でいきますと「1,500 ppm 投与群の全動物は、58~59 週で試験を終了することとした」と、このような記載に修正させていただきました。

そうしますと、雌は高死亡率によって発がん性の評価ができないと思込む必要はないのではないかとということで、24 ページの部分であります。順番が前後して申しわけございません。18 行目からのボックスの下から 2 番目に吉田敏則専門委員から、雌で発がん性があるので、発がん性の評価はできているようです。雄の記載は、当日確認させていただきました。

きたいというコメントがございまして、事務局から 25 ページのボックスですが、「500 ppm 以下の投与群において、雌に発がん性が認められた」云々という、このような記載案を提案しております。

どうでしょうか。この部分について話す前に、小さい修文ですが、24 ページの 1 行目で、最大耐量というところにドーズを入れたほうがよろしかろうという森田先生の御示唆がありましたので、ここに「最大耐量 (500ppm)」と書かせていただきました。

その上で、雌については発がん性の評価ができるかどうかということについて、少し議論したいと思います。それと同時に、森田先生からお尋ねいただいております表 15 で腫瘍の発生率が記されているのですが、特に雄は死亡率が極めて高いと言っておきながら、分母が高用量群でも 60 になっている点について、これは死亡率が高くて評価できる動物が本当に 60 いたのか確認したほうがよろしかろうという御意見だったと思います。これは事務局としても可能な範囲で確認したのでありますが、何分評価書評価で、少なくとも評価書によれば母数は間違っていないということで、恐らく試験実施者が一定のクライテリアをもって、途中、死亡例も含めた累積のがんの発生率という形で表記しているであろうと推測されますが、申しわけございません。それ以上のことがわからないという状況であります。

これについて、数字が出ている以上、加工して変化させることもできませんし、ひとまず表はこれでいきたいと思うのですが、先生、どうでしょうか。

○森田専門参考人 私は了解です。

○青山座長 ありがとうございます。

では、一応頻度はこれであるという前提で議論したいと思いますが、そうしますと、吉田敏則先生の雌では評価できますねというところを少し御説明いただいてよろしいですか。

○吉田敏則専門委員 この剤は雄のほうで死亡率が高くて、最終の 18 か月まで試験を継続できなくて、雄のほうは 58~59 週で試験を終了しているようなのですが、雌ではその記載がなくて、恐らく最後まで行ったということですね。死亡率にも問題はなかった。

表 14 を見ていただきますと、1,500 ppm の雌で体重増加量約 50%減少ということなので、かなり高い用量で試験をできているということになっています。発がん性に関連する所見として、そこに肝細胞肥大と前がん病変と考えられる変異肝細胞巢の増加がありまして、これに伴って肝臓の腫瘍が出たのだらうということですね。それから、雌では 500 ppm でも肝細胞腺腫の増加が見られておりますが、これも関連する変化として肝臓の絶対及び相対重量の増加があります。

一方、雄のほうですが、1,500 ppm が途中で解剖せざるを得なくなっているのですが、肝発がんを示唆する変化として肝細胞の有糸分裂像、多核肝細胞、それから前がん病変の変異肝細胞巢の増加があります。

こういう所見がありますので、もし 18 か月まで試験を満了できていれば腫瘍がふえていた可能性があったのではないかと推察されます。ただ一方で、500 ppm を見ますと、肝臓の臓器重量の変化があつて肝細胞肥大もありますので、500 ppm も十分高い

用量だったのではないかという解釈も可能で、1,500 ppm は使えなかったのですが、500 ppm で評価が可能ではないかと感じているところです。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、どうぞ。何かありますか。

○大倉課長補佐 冒頭、吉田先生から、雌が最後まで実施しているというコメントがあったのですが、そこが少し前回誤解があったところで、23 ページの 10 行目で、確かに 9 行目から雄の死亡率は高くとあるのですが、10 行目の真ん中で文が切れていまして、1,500 ppm 投与群の全動物は 58~59 週ということなので、1,500 ppm は雄も雌も 58~59 週で試験は終わっているというところがございます。

○吉田敏則専門委員 そうしますと、500 ppm が発がん用量であったかということになって話が簡単になるのですが、雌は 500 ppm で肝細胞腺腫が明らかに増えているということですね。雄ではないということなので、これでオーケーかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

議論が明快になったように思うのですが、1,500 ppm は雄の高死亡率を理由にして、雄も雌も 58 ないし 59 週で終わってしまっているのですが、500 ppm は最後まで行っているということで、もしかすると 1,500 ppm ではもう少し長期に暴露したら腫瘍の出現率にはもう少し明らかな増加があったかもしれないが、これはわからない。一方で、500 ppm は最後まで行っていて、今、吉田敏則専門委員から御指摘あったように、雌で肝細胞腺腫が 53 分の 9 で、対照群の 52 分の 0 と比較すれば、少なくとも数字を見る限り腫瘍がふえていると読めるのではないかと、こういう議論だと思います。

この点につきまして、病理の専門の先生方、いかがでしょう。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 1,500 ppm ではどうだったかということとは言えないところだとは思いますが、途中屠殺の例も含めて、少なくとも雌においては腫瘍発生が見られているということですから、雌については発がん性があるという言い方でよろし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。

島田先生もうなずいていらっしゃいます。皆さん、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、ここでは、今回は少し我々が読み違いをしておったのですが、正しく読んでいくと、発がん性の評価は可能であろうと。それから、雌では 18 か月間の暴露を満了した 500 ppm 群において少なくとも肝細胞腺腫の増加があるということで、500 ppm には発がん性があるという判断でいきたいと思えます。

25 ページのボックス、一番上の行です。ここで事務局案をお出しいただきましたが「500 ppm 以下の投与群において、雌に発がん性が認められた」という記述になっております。これについて、今の議論では、少なくとも 500 ppm の肝細胞腺腫の出現頻度は高いであろうということですが、100 ppm や 10ppm について、この表現だと全部含んでいるように

も見えますが、「以下」は削除したほうがよろしいでしょうか。先生方、いかがでしょう。

吉田先生、いかがですか。

○吉田敏則専門委員 表 15 の発生頻度表を見ていただくと、肝細胞腺腫の雌の発生頻度は 0 ppm が 0、10 ppm が 2、100 ppm が 3、500 ppm が 9 で明らかにふえておまして、コントロールが 0 なので少し増えているようには見えるのです。雄と雌の発生頻度を比べていただくと、背景的に明らかに雄が多いのは周知の事実なのですが、雌も出ないことのないかなという印象なので、線を引くなら 100 ppm と 500 ppm の間かなという印象を持ちます。はっきりしたことは背景病変などを引っ張ってきて比較しないとわからないということですね。

○青山座長 ありがとうございます。

吉田先生は、100 ppm と 500 ppm の間に閾値が想定できるように見えるのではないかという御意見ですが、このあたりはいかがでしょうか。

例えば島田先生、何かお考えございますか。

○島田章則専門委員 私も同じように、9 と 3 と 2 は大分違いますので、今のお考えに私も賛成いたします。

○青山座長 ありがとうございます。

これは実は全部取ってしまうといかにも閾値がないように見えてしまっていて混乱するのですが、そんなことはないですよ。恐らく私が見ても、53 分の 3 ですから、分母が小さくなっている分、頻度にすると少し高いかもしれません。高いというか同じですね。53 分の 9 と 53 分の 3 だから、単純に 3 分の 1 以下の頻度になっているということから、100 ppm と 500 ppm の間に閾値があると読んで差し支えないというのが病理の御専門の先生方の御意見かと思えます。

これでよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

そうしますと、25 ページの冒頭のボックス、事務局案で「500 ppm 以下の」を削除して「500 ppm 投与群において」という文言で、この試験から発がん性の評価はできたのであって、500 ppm が発がん用量であるということが明確になるような文章でいきたいと思えます。ありがとうございました。

はい。

○小川専門委員 どうしてもここに数字を書かなければいけないのかというところは少し気になるころではあるのですが、500 ppm で発がん性が見られたでもいけないことはないのですが、1,500 ppm で見られた動物に関しては少なくとも肝細胞がんが雌では確実に見られているので、満了ではないのですが、数字を入れるのだったら 500 ppm 以上ということのほうがよいのかなという気はするのです。1,500 ppm が完全に宙に浮いてしまうので、むしろ「以上」と言うてはいけないのでしょうか。

○青山座長 貴重な御意見をどうもありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員 1,500 ppm は、いわゆる発がん性が評価できない用量であるというのは、確かに肝腫瘍についてはわかっています。でも、これだけ体重増加抑制が激しいと、もしほかの腫瘍が増加したとしても見えなくなっている。かつ、記載によりますと肝臓と肺しか 1,500 ppm は見ていない。となりますと、この試験、肝臓については見えていますよ。評価した。でも、ほかについてはわからない状態において、1,500 ppm の発がん性が云々と言えるだけの情報を私たちは持っているのかということについて、先生方に御判断いただければよいと思うのですが。通常このように非常に激しい体重増加抑制があるような用量については発がん性が見えてこない可能性もあるので、そういった場合は、少なくとも 1,500 ppm についてはこういう理由により発がん性は評価できなかったと書くのも一案かなと思います。

でも、今回は 500 ppm 以下が 3 用量もございますし、発がん性についての評価は可能なのかなと私は考えておりますが、それは先生方の御評価だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、ここを事務局案の冒頭に「1,500 ppm では発がん性の評価ができなかったが」を補って、500 ppm 投与群において雌に発がん性が認められたというふうには書けば誤解は生じないかと思うのですが、いかがでしょうか。それでよろしいですか。

○小川専門委員 全体の整合性をとっていただければ、それで構わないと思います。23 ページの 15 行目、1,500 ppm で肝発がん性の発生頻度が増加したという記載も、評価できないということであれば、そこは書かないということになるのか。肝臓以外についてはわからないというのはそのとおりだと思うのですが、全体の整合性をとっていただければ構わないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

確かにおっしゃるとおり、23 ページの 15 行目で「さらに、1,500 ppm 投与群の雌で肝細胞がんの発生頻度が増加した」とありますが、この一文は削除しておいて、その理由は、1,500 ppm では発がん性の評価ができなかったからという後に出てくる文言につながるのですが、この 1 行目を削除した上で、先ほどの 25 ページのボックスの冒頭に、1,500 ppm 投与群では発がん性の評価ができなかったが、500 ppm 投与群において雌に発がん性が認められたという文言にすることで、一応これであれば矛盾は解消できるのではないかと思います。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

では、この部分については、そのように修正させていただきたいと思います。

そうしますと、次に、JECFA の評価以降の部分に議論を移したいと思います。

34 ページの 7 行目、下のほうです。ここから「11. JECFA の評価（2000 年）以降の知見に基づいた肝腫瘍の発現機序の検討」ということで、前回の議論を踏まえまして、まず、発がんが見られたのはマウスであって、ラットには発がんが確認されなかったということから、ラットを用いた試験の成績は削除させていただきました。その上で番号を整理しますと、（1）（2）（3）（4）（5）と続いていくわけです。このようにまとめて、一部

アップレギュレーションというのは発現増加というところで文言を修正したのが 35 ページでありまして、36 ページに行っていたら、(4) で *gpt delta* マウスを用いた試験について述べるという章立てにいたしました。

ここにつきましては、前回かなり時間を割いて議論させていただいた結果に基づいておりまして、つまり、本間先生は *gpt delta* マウスの試験については触れないほうがよいという御意見で最初はいらっしゃったのですが、その後の議論で、せっかくデータが出そろったところで評価をすると言っているのだから、最新の知見として取り上げはすると。取り上げた上で、十分にその内容を考察して、直ちに遺伝子障害作用に基づく発がん性が証明されているという理解が得られているわけではないというような書きぶりにしていきました。一部修文もありますが、大事なところは、25 行目からの「肝腫瘍の発現機序についての考察」というところへ行きまして、30 行目です。「肝腫瘍の発現機序に対する明確な根拠は得られなかった」とまとめております。この流れあるいは全体の議論につきまして、先生方、何か御意見があればお聞かせいただきたいと思います。いかがでしょうか。

能美先生、どうぞ。

○能美専門委員 前回は随分議論させていただいて、うまくまとめていただいているのではないかと私は思います。

改めてなのですが、(4) の *gpt delta* マウスを用いた試験では、雌のマウスのほうに確かに突然変異が起きておりまして、ただ、そういう突然変異が活性酸素を介するものであれば、*in vitro* で何らかの陽性の兆候が出てよいのではないかと予測されるのですが、前の遺伝毒性の表にありますように、*in vitro* 試験では全て陰性という形で、果たしてどういうメカニズムに基づくのかはなかなかわからないところです。ですから、36 ページの 30 行目にあるように、肝腫瘍の発現機序に関する明確な根拠が得られなかったというのが、現時点でのコンセンサスなのではないかと思えます。

これは基本的には文献など評価書の評価ということなのですが、本来であればもう少し踏み込んで、*in vitro* では全く陰性であるが、*in vivo* では雌のマウスの肝臓に突然変異が起きており、高用量かもしれませんが発がんも起きているというメカニズムの解明がよりよい評価には求められるという印象を持っております。

書きぶりとしては、このような形で私はよろしいのではないかと考えております。

○青山座長 ありがとうございます。

もしよろしければ、森田先生には随分と修文で汗をかいていただきましたが、一言。

○森田専門参考人 修文自体は、よりわかりやすくさせていただいたということです。あと、発がん、肝腫瘍のメカニズムなど発現機序の記載については、これでよいと思えます。

私の考えでは、発がんにおいては、がん細胞そのものは何らかの変異を起こしているのですが、その変異に至る要因として何に重みを置くかが重要な知見だと思います。このジシクラニルに関しましては、遺伝毒性に基づく変異は重みとしては極めて低いということがデータから示唆されます。それを表現する記載になっていますから、こういう形でよいと思えます。

発がん性試験をトランスジェニック動物でやりますと、試験物質の遺伝毒性の有無にかかわらず、発がんした部位では恐らく導入遺伝子の変異も見られる可能性があると思いますので、変異要因の重みとしては遺伝毒性に基づくところは弱いということが示唆される表現になっていることが大事だと思います。

○青山座長 どうもありがとうございました。

事務局にお尋ねしますが、きょうは御欠席ですが、本間先生もこの内容で御了解いただいていると理解してよろしいですね。

○大倉課長補佐 構いません。

○青山座長 ありがとうございました。

少なくとも遺伝毒性の専門家の先生方からは御了解がいただけていると思いますが、このあたり、先生方、この書きぶりで御了解いただけますでしょうか。

ありがとうございます。

御同意いただいたものと判断いたします。

事務局、座長からで恐縮ですが、文言というか、スペリングと言ったほうがよいかもしれません。36 ページの 10 行目ですが、これは「Spi(-)」が「(-)」というところだけは消してあって「Spi」と書いてありますね、17 行目に来ると今度は「Spi(-)」になっていますが、これは別の意味ではなくて、どちらかに統一できますか。

○能美専門委員 済みません。17 行目のほうが間違いで、10 行目のほうが正しい記載です。

○青山座長 ありがとうございました。

では、ここは修正させていただきたいと思います。

その他、先生、お気づきはございますか。

事務局。

○大倉課長補佐 33 行目なのですが、先ほど【事務局より】というところで 37 ページの上のボックスのほうに記載をさせていただいていますが、ここが今、36 ページの 33 行目ですと「最大耐量以上の高用量群の雌において」というところが、37 行目のボックスにしたがいで、先ほど 500 ppm 以下を削除するというお話をいただきましたので、500 ppm 投与群の雌のみにおいて発がん性が認められたことという記載にさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○青山座長 ありがとうございました。

先生方、ここはよろしいでしょうか。1,500 ppm は発がん性の評価ができないと前の慢性毒性及び発がん性で書きましたし、500 ppm では発がん性があったと読むが、100 ppm 以下では読んでいないということですので、少し書きぶりを変えたいということですね。

そうすると、このボックスですが、500 ppm 以下の「以下」は削除ですね。500 ppm 投与群の。

○大倉課長補佐 雌において。

○青山座長 のみぐらいですかね。雌においてでよいですかね。

では、ここは、500 ppm 投与群の雌において発がん性が認められたことというふうに修文させていただきたいと思いますが、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

○大倉課長補佐 それから、もう一つ御確認なのですが、先ほど御確認いただきました 25 ページの一番上のボックスで、冒頭に 1,500 ppm は発がん性評価ができなかったという追記をした上で、500 ppm 投与群において雌に発がん性が認められた。雄では肝腫瘍の発生頻度について発がん性は判断できなかったという文章で、冒頭、1,500 ppm のお話を書きましたので、この「また」以下の部分は削除させていただきたいと思いますが。

○青山座長 ありがとうございます。

座長、うっかりしておりました。冒頭に持ってきたら、最後は同じことを二度出しですので、事務局案のようにさせていただきたいと思いますが、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

では、ここまでにつきまして、その他、御意見等がなければ次に進みたいと思いますが、よろしゅうございますか。

どうぞ。

○吉田敏則専門委員 済みません。誤植かどうかの確認をお願いしたいのですが、35 ページの(1)の試験の 16、17 行目の“Heme oxygenase 1”以下なのですが、原文を読んで比べてみると、“Heme oxygenase 1”が出ていない気がするのと、「Gpx2 及び」の「及び」は恐らく要らなくて、ここに列挙されているものが酸化ストレス関連遺伝子なので、含むとか何とかその辺を入れるのがよいかと思います。

あとは、これは記載が正しいのかもしれないですが、“Por”という遺伝子の後ろに「(NADPH)」とあって、少し誤解を招くので、括弧内は削除していただいてもよいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

御指摘の部分、35 ページの 16 行目からの一文ですね。まず、“Heme oxygenase 1”は原文に記載があるかどうか、すぐに調べることはできますか。もし出ないようでしたら、座長で預かって確認させていただくということにさせていただきますが、事務局。

○大倉課長補佐 お手元のタブレットの中にある参照 13「Jin M *et al.*」とある文献でございます。

○吉田敏則専門委員 72 ページの Table.1 に検索した遺伝子のプライマーのセットが書いてあるのですが、“Heme oxygenase 1”はないようですね。

○青山座長 プライマーセットについては、この論文でいきますと 72 ページの部分ですか。

○吉田敏則専門委員 はい。

○青山座長 “Cyp1a1”、“Cyp1a2”、“Ogg1”、ずっときて“Por”までありますが。

○大倉課長補佐 文章としましては、この列挙してあるものの記載なのですが、73 ページの右側の下から 3~4 行目ぐらいには、一応この列記してある遺伝子の記載はあるのか

など。

○青山座長 “A significant up-regulation of stress response-related genes such as” ですかね。“*Cyp1a1* and *Cyp1a2* was observed” で切って “The expression of *Ogg1*, a DNA related gene, was significantly up-regulated” です。 “No significant differences were found in the expression of Heme oxygenase 1” で切っていますね。

これを列挙したということだと、上からいくと “Heme oxygenase 1, *Ercc5*, *Por*, *Txnrd1*, *Sod1*, *Gpx2*, and oxidative stress-related genes” だから、やはりこれも「及び」ですね。

○吉田敏則専門委員 この文章が恐らく間違っているのだと思うのですが、「及び」ではなくて、こちらの酸化ストレスジーンと言いたかったところを「及び」と書いてしまったのではないですかね。確かなのは Table.1 にある遺伝子リストのほうだと思うので、ひょっとしてやったのかもしれないが、最後にデータを省いたということかもしれません。

ただ、記載は記載なので、どちらに従って書いたということがはっきりすれば、引用は正しいということですね。

○青山座長 ありがとうございます。

○吉田委員 このデータがないから評価ができないというものではありませんので、このデータが信用できないということになれば、これは削除でもよろしいのではないかと思います。(2) (3) と続きますので。

○青山座長 ありがとうございます。

これはもしも、私はこの “molecule” がストレス関連遺伝子と言ってよいかわかりませんが、個別の名前をやめて単純に酸化ストレス関連遺伝子の発現に対照群と投与群に間に差は見られなかったと書けるものは、そこだけ残すという手もあると思うのですが、全部削除でいきますか。削除しても確かに本質には余りかわらないと思いますので、では、思い切って 16 行目、最後の “Heme” から 18 行目までを削除させていただくということに。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 個人的には少し違和感があるのですが、この論文は “*Cyp1a1*” も “*Cyp1a2*” も代謝及び酸化ストレス関連遺伝子に区分けしてしまっているのが、“*1a1*” と “*1a2*” は変動があるので、遺伝子の名前を全部削除してしまうと、“*1a1*” と “*1a2*” を酸化ストレスと言い切っているこの論文と少し齟齬が出てしまうかもしれません。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、削除するならば 16 行目の最後から 18 行目の最後まで、この一文全部削除したほうがよろしいということですね。

先生方、御了解いただけましたら、この一文を削除したいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

その他、御意見、御指摘ございますか。よろしいですか。

では、事務局、引き続き、お願いいたします。

○中村係長 それでは、未審議の部分等について御説明させていただきたいと思っております。

21 ページをお願いいたします。(3)の90日間亜急性毒性試験、こちらは審議済みではございますが、前回の資料に対するコメント等がございますので、そちらについて紹介させていただきます。

また、大変恐縮ですが、17行目の「肝細胞の傷害性」という「傷害性」と、26行目の「肝細胞傷害」の「傷害」を、障害物の「障害」に修正をお願いいたします。

29行目からのボックスで吉田敏則先生から、肝細胞浮腫という文言について、一般的な用語ではないというコメントをいただいております。

小川先生から、一般的ではないので、原文を入れてくださいということで、19行目から20行目にかけて原文を追記させていただいております。

23 ページをお願いいたします。1行目からのボックスでございますが、その上の22ページから23ページにかけての表12中の水色で示した「肝臓の絶対及び相対重量の増加」に関して、用量反応性なし、有意差なしということですが、毒性所見とすべきかどうか、お伺いさせていただいております。

吉田先生からは、イヌは個体差が大きいので起こり得る所見ですということと、表中の程度を含めて記載しますかというコメントいただいております。

その対応としまして、事務局では、過去に程度を含めた記載もしていることは確認させていただきました。それから、20 ppm 投与群で前回、肝細胞肥大の所見がありましたが、こちらについては適応性の変化ということで毒性ではないと判断されまして、20 ppm をNOAELと設定いただきました。そうしますと、現時点で20 ppmの雌ですが、「肝臓の絶対及び相対重量の増加、有意差なし」が残ってしまうと矛盾しますので、事務局でこちらの所見を削除させていただきまして、20 ppmの内容については、21ページの16行目に本文として戻させていただきまして、

100 ppmの所見については、一つ上のカラムに追記させていただいております。

22ページの500 ppm以上投与群の雌の「(用量反応性なし)(500 ppm)」は、そのまま残させていただいております。こちらについて確認をお願いいたします。

26ページをお願いいたします。「24か月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」、こちらは未審議となっております。

6行目からの網かけの削除線の内容につきましては、次のページの表17にまとめさせていただきます。

24～39行目の嗅上皮の色素沈着に関する内容につきましては、後ろでまとめさせていただきます。

27ページ、1行目からですが、JECFAは、嗅上皮に対する影響は自然な加齢性変化の促進であり、ジシクラニルは生存率、行動または健康全般に影響しないことを指摘し、NOAELを125 ppmと設定しております。

また、JECFAの表記では、換算値が22 mg/kg 体重/日と書いてありますが、換算値が

誤っているということで、小川先生、吉田先生から削除について御同意いただいております。

6行目から EMEA の評価ですが、嗅上皮における色素沈着の増加は毒性学的に有意なものではないとして、NOAEL を 25 ppm と設定しております。オーストラリアにおいては、2 回評価しておりますが、1 度目の評価では嗅上皮の色素沈着に基づきまして NOEL を 5 ppm と設定しておりますが、2 回目の評価においては、別の所見のこの NOEL よりも高い NOEL から ADI を設定しているという状況になっております。

15 行目から専門調査会の判断ですが、現時点では嗅上皮の色素沈着に対する JECFA や EMEA の考え方を支持し、NOAEL を 25 ppm と設定し、発がん性は見られなかったとしております。

28 ページをお願いいたします。表 17 の水色で記載した部分の所見の取り扱いについてお伺いさせていただいております。

小川先生、吉田敏則先生からは、無機リン濃度の上昇、有意差なしについては削除でよいというコメントをいただいております。

嗅上皮の所見の内容については、32 ページをお願いいたします。(6) でまとめておりますが、こちらの内容は、24 か月間試験の対照群と 500 ppm、90 日試験の対照群と 500 ppm、ほかの化学物質の長期試験の雄ラットの試料を用いて背景データ等が検討されている内容がまとめられております。

33 ページをお願いいたします。嗅上皮の色素沈着につきましては、90 日間試験の対照群には見られなかったということになっておりまして、その他の群では見られておりまして、3 か月後では軽度、12 及び 24 か月では中程度から重度で同程度であったという内容になっております。また、色素についてはリポフスチンであり、嗅上皮及び下部の固有層に局在していたとなっております。

11 行目ですが、色素沈着以外には嗅粘膜に投与に関連した形態学的変化は見られなかったとなっております。

12 行目、JECFA の評価書において、試験報告書の著者によれば、ジシクラニル投与による嗅感覚の障害はなかったとなっております。それから、ボウマン腺にムコ多糖類が存在していることから、ジシクラニルを投与したラットの嗅粘膜は機能的に正常であることを示していたとなっております。こちらにつきまして、小川先生から修文いただいております。

さらに、ジシクラニルを投与した雄ラットの嗅上皮に見られる色素沈着はボウマン腺の支持細胞及び分泌細胞の細胞質にリポフスチンが蓄積した結果であり、自然な加齢性変化の促進であると結論したとなっております。嗅粘膜に他の形態学的変化がなかったことから、色素沈着は嗅粘膜の構造上又は機能上有害なものでなく、毒性とは判断しないとしたと記載されております。

こちらの内容につきまして、小川先生からは、「ジシクラニルを投与したラットの嗅粘膜は機能的に正常であることを示していた」の部分につきまして、著者等の見解ですが、

若干言い過ぎに思われますということをごコメントいただいております。有害事象ではないとすると、18 か月間試験の評価とも整合性を考慮する必要があるでしょうかというコメントをいただいております。

吉田先生から、機能的異常がなかったかは不明瞭なので「毒性とはしない」は言い過ぎではないでしょうかということ。それから「加齢性変化の促進」にとどめてはどうかということ。また、「嗅感覚の障害」を裏づけるデータはないようですとコメントいただいております。

寺岡先生からも、リポフスチンの蓄積が加齢性変化であると明言した上で、毒性ではないと結論することは違和感がありますというコメントをいただいております。こちらの取り扱いについて、御議論いただきたいと思っております。

25 ページに戻っていただきまして、こちらの 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の毒性所見ですが、今、100 ppm 以上のカラムに二つ、嗅上皮の色素沈着について記載がございます。現在、こちらの所見を取るという形になっておりまして、NOAEL、雄雌ともに 10 ppm となっております。これが毒性ととらないとなった場合、雌については NOAEL が 100 ppm となります。

27 ページをお願いいたします。表 17 に 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験の毒性所見をまとめておりますが、こちらでは今、嗅上皮の色素沈着については毒性と取らないという案になっていまして、この場合、NOAEL が雄も雌も 25 ppm となっております。これが毒性所見ととるとなった場合、雄の NOAEL につきましては 5 ppm となりまして、ADI の設定根拠となり得る可能性がございます。

続きまして、30 ページをお願いいたします。生殖発生毒性試験、2 世代繁殖試験の部分につきまして、前回の調査会資料に対するコメントとしまして、渡邊先生からコメントをいただいております。他の試験などと並びを合わせまして、換算値を追記してはどうかというコメントをいただいております。その対応としまして、16～18 行目に対して御修文をいただいております。

以上の部分について、御議論をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

幾つか話すべきことがあって、しかも、これがあっちに行ったりこっちに行ったりするので、先生方、議論しにくいかもしれませんが、順に見ていきたいと思っております。

まず、20 ページから始まる「5. 亜急性毒性試験」に戻りまして、21 ページです。（3）に 90 日間亜急性毒性試験のイヌの試験がございます。これにつきまして、前回の議論で、まず文言ですが、肝細胞浮腫という文言について、余り一般的な用語ではないという御指摘がありました。これが 21 ページの 19 行目ですが、原文は確かに“hepatocyte oedema without hepatocellular damage”と書いてありますので、小川先生の御示唆に従って、“oedema”ですので浮腫としか訳しようがないと思われまので、肝細胞浮腫として、その後括弧書きで原文を入れておくことにさせていただきました。

先ほど事務局の説明があったとおりで、17 行目と 26 行目、「障害」が「傷」という字

になっておりますが、これは「障」に修正したいと思います。

さらに、これについて 22 ページ、23 ページまで続いておりまして、23 ページのボックスの中です。水色の部分は「肝臓の絶対及び相対重量の増加（有意差なし）」というところですが、これを毒性と判断するべきかどうかという検討をすべきという意見がございました。

結果的には、NOAEL が 20 ppm と判断されるということから、表 12 が 22～23 ページにわたっておりますが、最後の 20 ppm の雌に、これまでは「肝臓の絶対及び相対重量の増加（有意差なし）（20 及び 100 ppm）」と書いておりましたが、少なくとも 20 ppm は NOAEL と判断するということから、前後の整合性がとれないということで、ここを削除したということです。これについて、吉田先生からは御了解がいただけております。

この点について、先生方、よろしいですか。

どうぞ。

○島田章則専門委員 少し確認させていただきたいのですが、先ほどの文言で、「傷害」の「傷」をどういう活字に変更するということでしょうか。

○青山座長 「傷」になっている部分を、障害物競走の「障」。

○大倉課長補佐 19 行目に修正をしているのですが、17 行目と 26 行目に修正漏れがございます。本当は 19 行目の修正に合わせて 17 行目と 26 行目も直すはずだったのが、漏れてしまったということがございます。

○島田章則専門委員 そこなのですが、機能障害のときは“functional failure”ということで、差し障りがある害と書きます。形態的に見える異常ということで傷害、“damage” “injury”という言葉は英語では使いますが、そのときは傷をつく害としてその字を用いますので、これはもともと原文にも“hepatocyte oedema without hepatocellular damage”と書いてありますし、17 行目も“damage”を全部共通して使っております。26 行目も恐らく“damage”を使っていると思うので、これはやはりこのままでよいと思いますし、このままでないといけないのではないかなと。違いますか。

○吉田委員 これは“hepatotoxicity”を示す、例えば ALT などそういったものはわかりますので、ざっくり肝臓に対するということで多分事務局は“disfunctional”、“functional”なことも含めて、ほかの項目もわかりますから、形態のみを見ているわけではないということだと思います。

○島田章則専門委員 それだったらわかります。全体的にそういうふうにはわかるのですが、もしこの文章をこのまま直訳したものとして載せるということだと“damage”はやはり“damage”だと思うのですが、それらをあわせて全て肝臓に障害が起こったというときには、もっと広くは吉田先生の、差し障りがある障害という言葉は大きくは使うということとは同意します。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、肝細胞障害と一単語で言うてしまうといかにも形態的な“damage”のみを言っているように聞こえるということであれば、「の」を入れますか。肝細胞の障害を伴

わないと言え、多分そう書けば“function”も含まれているというふうに、より印象づけられるような気がします、そうしましょうか。では、「の」を入れてください。

○吉田敏則専門委員 済みません。私は島田先生の意見に賛成で、やはり括弧で“damage”が出ているので、その前の日本語が差しさわりあるだと少し不整合ですね。先ほどの血液生化学も含めてという理解もわかるのですが、そこまではここから読めない、島田先生の意見のほうがよいかなと思います。

○吉田委員 どちらでも。そんなに差はございません。

○青山座長 では、順番に整理しましょうか。同じことが繰り返し出ますね。まず、21ページの17行目に「病理組織学的検査では、肝細胞の傷害性を示す明らかな形態学的所見は認められなかった」、ここもそうすると“hepatocyte oedema without hepatocellular damage”を意識して述べていらっしゃるのか、あるいは“function”も含めて述べているのかによって、どちらにするかになりますか。

○吉田委員 もし先生方がそちらなら、私は別にそれだからどうしてもいけないと言っているわけではないです。一般的にそう言いますよということでございます。

○青山座長 わかりました。

では、全部「傷」に戻しますか。先生方、それでよろしいですか。

では、事務局、「傷」でいきましょう。よろしく願いいたします。

○大倉課長補佐 はい。

○中村係長 「の」も入れますか。

○青山座長 「傷」でいくのだったら、別に無理に「の」を入れなくてもよいですね。直訳ということで、では「の」は入れずに単純に「傷」に直すということをお願いします。

この試験について、その他ございますか。先ほどのNOAELが20 ppmで表から「肝臓の絶対及び相対重量の増加（有意差なし）」の削除はよろしいのですが、変わって、21ページの16行目に文言で「20 ppm投与群の雌で、肝臓の絶対及び相対重量が増加した（統計的有意差なし）」と書いていただいたのですが、これはわざわざ本文に書くと少し混乱するというか、ルールは、投与に関連した変化あるいは毒性と認めたものは表に残すという原則があるから、表からは抜いたということですね。でも、そうであれば、わざわざ本文にこれだけ書くと、またここで毒性変化のように見えるので、私は21ページの16行目は本文から削除してしまったほうがわかりやすいと思うのですが、先生方、いかがでしょう。よろしいですか。

では、事務局、ここも削除でいきたく思います。ありがとうございます。

ということで、ここにつきましては、結論として、20 ppmはNOAELであるということになったと思います。

この試験について、ここまでの議論で漏れはございませんでしょうか。よろしいですか。

○吉田和生専門委員 聞き漏らしたかもしれないですが、先ほど浮腫の問題があったのですが、19行目、JECFAというところでは「肝細胞浮腫」、25行目以下、食品安全委員会のほうでは傷害性を伴わない肝細胞肥大ということが残っているのですが、最終的にはこ

れは統一したほうがよいのではないのでしょうか。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

一般的ではないが、浮腫を採用して、19 行目、20 行目に一応原文を書いておりますので、食品安全委員会の専門調査会の結論も肥大ではなくて浮腫にしておくのがわかりやすいかなと思いますが、先生方、それでも問題ございませんか。

では、御指摘に沿って、26 行目の肥大は浮腫で修文させていただきます。ありがとうございました。

その他、この試験についてよろしいですか。

次に、今度は 23 ページです。「6. 慢性毒性及び発がん性試験」について。

○中村係長 26 ページからです。

○青山座長 失礼しました。あっちへ行ったりこっちへ行ったりするので追いかけれなくなりました。26 ページの慢性発がんですね。これについて、先ほど言った投与に関連した、あるいは毒性と捉えられる変化は表に移動するということです。6 行目から 22 行目にかけての網かけ部分は削除して表にまとめたということでもあります。

嗅上皮の色素沈着に係る検討は 32 ページの 8. (6) に持って行って、本文はぐっと小さくなりました。

27 ページの 4 行目の次のボックスです。ここで事務局から、NOEL、125 ppm の平均被験物質摂取量の換算が少し不自然だということで、ここを削除させていただきたいという提案がありまして、小川先生、吉田先生からは御同意いただいております。先生方、ここは怪しげな数字は残さないほうがよいという判断ですが、御同意いただけてよろしいでしょうか。ありがとうございます。

ここに関して、表 17 にいろいろとありまして、今、表 17 には現時点で嗅上皮の色素沈着の増加は青字ですが、一応今残っております。もし残すのであれば、これは被験物質の投与によるものであって、毒性と判断するという考え方になるわけですが、さて、これを本当に被験物質投与のせいにするかというところが少し議論の必要なところかと思えます。

もう一つ、28 ページのボックスがありまして、こちらでは無機リンの上昇の取り扱いについてで、事務局、ここについては同意がいただけているということでよろしいですか。

では、嗅上皮の色素沈着の件に絞ってお話をしたいと思います。

○吉田委員 ここが恐らく ADI 等にかかわってくるのでクリティカルなポイントになるのですが、今回は細かいデータがない評価書評価なので、ある意味では、例えば程度を知りたいなど、先生方はもちろんお思いになるでしょうし。いつもの好酸性小体とはどう違うのだなどお思いになるのだと思うのですが、これ以上のデータも写真も何もないという状態で、むしろほかの海外が例えば EMEA や豪州でほとんど同じ評価をしていて、日本もそれを追認したというか、是認したと言えるのか、いやいや、これは毒性だよとお思いになるのかという、そのポイントだけではないかと思えます。

投与の影響であっても adverse でないということはいっぱいあります。ただ、一般的には adverse と adverse でないところの違いを、例えば炎症を伴っていたり、そういったプ

ラスアルファの変化が出てきたような場合は、一般的に **adverse** というようですが、それらのポイントで先生方に御議論いただければ幸いです。

○青山座長 ありがとうございます。

今、吉田委員からコメントがございましたが、おっしゃるとおり評価書評価でありまして、事務局も可能な限りのデータあるいはその他情報をお出ししているのですが、どうしても限界があるという中で、ここについて、少なくとも JECFA 等々の評価を見る限りは、これを毒性ととることはないということで、例えば 33 ページの 12 行目から JECFA の結論が比較的丁寧に書いてありますが、基本的には 17 行目、自然な加齢性変化の促進であると結論したというのが JECFA の結論であるというふうに御理解いただくしかないというような御意見だったと思います。

その上で、この辺の判断です。毒性とはしないと書いてしまうのは少し言い過ぎではないですかというような御意見かと思うのですが、どちらからいきましょか。小川先生と吉田先生、一言ずつ、何か御意見があればお伺いしたいと思うのですが。

○小川専門委員 本当に評価書評価なので、非常に難しいところだということだと思います。この剤ではないところだと、リポフスチンの沈着は今まで **adverse** にしてきた経緯は、少なくとも嗅上皮ではないところのものについてはあったかと思うのです。加齢が促進されるということ、それは別に問題ないのではないかととるのかどうかもひっかかるころではあるのですが、そこで、この所見に関しては、今後ともリポフスチンの沈着に関しては加齢性変化の促進であって、**adverse** ではないと言い切るのは、私は少し問題があるのではないかと思うのですが、本件に関してはというような、何かそういったことが残せるのであれば、やむを得ないのかなというところがあると思います。

ただ、論理としてボウマン腺にムコ多糖が存在しているから機能的に大丈夫だったというところは、著者が言っているということではあるのですが、著者の言っていることに多少飛躍があるようにも見えるところもあります。いずれにしても、今回はということが読めるような形にせざるを得ないのかなとは思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

吉田敏則先生は。

○吉田敏則専門委員 余りコメントのしようもないところなのですが、細かい言葉の使い方、33 ページの 6 行目に、原文では確かに酸化という言葉があって、そのとおり翻訳していただいていて、ずっと読んでいくと下のほうで酸化がなくなってくるので、整合性をとるという意味で削除してはどうかというコメントを入れています。

ただ、同じ試験だったか、副腎でセロイドがたまっておりまして、セロイドの説明で原文だと酸化型のリポフスチンではないかというコメントがあるので、副腎も嗅上皮もたまっているのはセロイドではないかと著者は考察しているようですね。なので、リポフスチンだから、セロイドだからどうのという議論が可能なのかどうかかわからないですが、島田先生、たしか御専門ですね。このあたりで何か御意見を伺えればと思うのですが。

○島田章則専門委員 私はイヌなのですが、嗅上皮の加齢性変化を電顕も含めて解析した

経緯があって、公表しています。それですと、いわゆる加齢性の色素と言われるリポフスチンの蓄積はもちろん認められるのですが、変性や嗅上皮細胞の形態的な変化や脱落が見られるのです。今回の点では、リポフスチンの蓄積しか基本的には見られていなくて、明らかな毒性を示唆する構造変化、あるいは機能障害を明らかに示唆するものが認められていないということです。とにかく色素については様々な議論もあるかとは思いますが、それ以外には **adverse** な変化はやはり見られないということで、私は吉田先生、小川先生の御説明で同意します。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、基本的には、我々のスタンスとしては毒性と評価しない。ただし、情報が不十分なので、文言として断定的な表現は避ける、あるいは限られた情報の中では毒性と評価することができないというような表現をとる。そういったことを考えるという御意見でよろしいでしょうか。

石塚先生、何か。

○石塚専門委員 毒性学的な意義が見出せなかったのは私も全然異論はなくて、そのとおりだと思っています。ただ、加齢性変化の促進を一般の方がどう捉えるかと考えたときに、加齢性変化の促進によるものという断定も少し難しいかと個人的には思っていて、トータルの毒性学的意義は認められないという今の島田先生の御説明が多分一番フィットするかなと思っています。

○青山座長 ありがとうございます。

はい。

○吉田委員 何回も申し上げて恐縮なのですが、今、先生方のお話は大体同じようなお考えだと思うので、ここまで言うかなというようなものもありますが、これは報告者がということなので、よくやるパターンとしては、本専門調査会としてはとして、不明な点はあるものというようなことで、先生方の今おっしゃったようなことをまとめていただくということでもよろしいのではないかと思います。

評価書に今、書いてあるようなことは、報告書の中にそう書いてあるということなので、ここに手を加えるというよりも、本専門調査会としてはということ段を改めて、先生方が今おっしゃったようなことをまとめられてはいかがでしょう。

○青山座長 ありがとうございます。

座長からそのような提案をしようと思っているところでおっしゃっていただきまして、しかし、同じ意見の持ち主がいらっしゃったので、座長も非常にありがたいと思っておりますが、今の御示唆のとおりでして、ここで言い切りではなくて、33 ページの 20 行の下に、あくまで 20 行までは著者もしくは他の、権威があるとはいえよその評価団体の結論であって、我々としてはという意味で、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会としては、いずれの所見についても、明らかな毒性学的意義を認めることはできなかったというようなまとめですね。少し座長に預らせていただいて、後ほど先生方にお送りして、検討していただこうと思うのですが、そのようなものを挟んで、少ない情報の中でこれを毒性と

捉えるだけの根拠を我々は見出すことができなかったということがわかるように記載したいと思います。

それで預かるということで御了解いただいでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。貴重な御意見をありがとうございました。

そうしますと、嗅上皮の問題が終わりましたので、あとは生殖毒性の部分ですね。また前に戻ります。申しわけございません。29 ページから 23 行目「7. 生殖発生毒性試験」がありまして、ここにつきましては、渡邊先生から、ppm だけではなくて、食品安全委員会の専門調査会の結論として mg/kg 体重/日相当の値を入れたほうがよかろうということで御修正いただきました。30 ページの 16~18 行あたりです。

ここにつきましては、先生方、これで御了解いただいでよろしいでしょうか。渡邊先生、あるいは何か。

○渡邊専門委員 特にありません。

○青山座長 ありがとうございます。

これでいきたいと思いますが、事務局、少しお尋ねですが、200 ppm が 21 mg/kg であるにもかかわらず、500 ppm まで 2.5 倍になっても 24 mg/kg なのですか。

○中村係長 JECFA の記載のとおりになっています。

○渡邊専門委員 これは原文がこのように、換算がよくわからないところですが、こうなっています。

○青山座長 わかりました。でも、こう書いてあるということであれば、これでよろしいかと思えます。

その後、31 ページまで発生毒性試験のデータが出ておりますが、これにつきましても、特に内容に問題はないと思っております。渡邊先生もここについてはよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 特にこれで結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、あっさりいってしまいましたが、生殖発生毒性についてはこの文言でよいということで、事務局、引き続き、この後をお願いいたします。

○中村係長 24 ページをお願いいたします。

先ほど嗅上皮の色素沈着は毒性所見としないということになりましたので、15 行目からの調査会の判断に網かけで示しておりますが、「雌雄に嗅上皮の色素沈着」というところは削除させていただきまして、100 ppm 以上投与群の雄に肝細胞壊死及び色素沈着が見られ、500 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が見られたことからというような文言を補ってもよろしいでしょうか。

○青山座長 NOAEL の 10 ppm は変わらないわけですね。

○中村係長 雌の NOAEL は 100 ppm になります。

○青山座長 雄については相変わらずその他の所見が残るので、NOAEL は 10 ppm のままですが、今の色素沈着をとりますと、雌については 100 ppm が NOAEL になるということで、今のような文言の修正をということですか。先生方、これはよろしいでしょうか。あ

りがとうございます。そのように修正ください。

それから、済みません、先を急ぎ過ぎましたが、必然的に 25 ページの表 14 から嗅上皮の色素沈着は削除ということで、事務局、よろしく願いいたします。

それでよろしいですか。まだ漏れはございますか。大丈夫ですか。

では、引き続き、事務局、お願いいたします。

○中村係長 それでは、39 ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

まず、2 行目から薬物動態試験の結果をまとめております。ラットを用いた経口投与による結果から、吸収率は少なくとも 80% と考えられたとしております。主に肝臓、腎臓及び血液に分布し、局所投与時には皮下脂肪に分布したとしております。

4 行目から代謝物に関することをまとめておりますが、傾向投与時には、主に尿中から排泄されたとしております。

6 行目から残留試験の結果をまとめております。

8 行目から、ジシクラニルの投与による影響についてまとめておりますが、主に体重増加抑制、コレステロールの上昇、肝臓への影響であったとまとめております。

10 行目からですが、マウスを用いた 18 か月間の試験におきまして、500 ppm 投与群の雌に発がん性が認められたとさせていただければと思います。

12 行目から、各種遺伝毒性試験の結果の証拠の重みづけを考慮すると、ジシクラニルの発がん性は直接的な遺伝毒性に基づくものではなく、閾値の設定は可能と判断したと森田先生より御修文をいただいております。

15 行目から生殖発生毒性の結果ですが、親動物に体重増加抑制、胎児に骨化遅延等が見られたが、胎児への影響は親動物に影響が見られた用量以上で見られていたとまとめております。催奇形性は認められておりません。

18 行目からですが、最も低い用量で見られた影響は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における 100 ppm 以上投与群で見られたコレステロール及びリン脂質の増加であり、NOAEL は 20 ppm としております。しかし、より長期の試験であるイヌを用いた 12 か月間の慢性毒性試験において、500 ppm 以上投与群の雄にコレステロールの増加が見られております。NOAEL としては 25 ppm となっておりますが、両者において共通に見られたコレステロールの増加に対する NOAEL としては、より長期の試験で得られた NOAEL のほうが適切であると考えまして、ジシクラニルの NOAEL を 0.71 mg/kg 体重/日とすることが適当であると判断したとしております。したがって、この NOAEL に安全係数として 100 を適用しまして、ADI を 0.0071 mg/kg 体重/日と設定する案とさせていただいております。

40 ページをお願いいたします。寺岡先生から、亜急性毒性試験でより低い NOAEL を設定したのに、慢性毒性試験で得られた高い NOAEL を ADI の根拠として採用したのはわかりづらいですとコメントいただきましたことから、39 ページのような修文案とさせていただいております。

以上、よろしく願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、最後の食品健康影響評価について少し議論したいと思います。

39 ページですが、まず、薬物動態と残留につきましては、2 行目から 7 行目まで非常に簡潔にまとめておりますが、このようなまとめについて、宮田先生、島田先生、いかがでしょうか。これで御同意いただけますでしょうか。

○宮田専門委員 これですべてまとまっているのでよいと思います。

○島田美樹専門委員 これですべてです。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、続いて、その次の 8～13 行目にかけて激論いたしました。遺伝毒性に関する我々の考えをまとめたのでありますが、このように簡潔にまとめさせていただきます。能美先生、森田先生、これでよろしいでしょうか。

○能美専門委員 結構だと思います。

一つお尋ねしたい。10～11 行目にかけて「及び肝細胞がんの増加が」という、先ほどの議論を聞いていますと、この一番高い用量は評価しないのだということだったのではないかと思うのですが、その点のみ少し。

○青山座長 ありがとうございます。

確かに 1,500 ppm の評価は含めないということであれば、10～11 行目にかけては、雌に肝細胞腺腫の増加が認められたにすべきかと思いますが、先生方、それでよろしいですか。

はい。

○中村係長 500 ppm 投与群の雌に発がん性が認められたでいかがでしょうか。

○青山座長 より簡潔ですが、先生方、いかがでしょうか。

では、そのように修文ください。

このあたり、森田先生、このように簡潔な記載として御了解いただけますか。

○森田専門参考人 これですべてです。

たまたま今、気がついたのでありますが、9 行目にあります「肝細胞肥大」の肥大は、先ほどの御意見を伺っていると、浮腫という言い方にされるとおっしゃったような。

○青山座長 ありがとうございます。

浮腫が整合性とれると思いますので、浮腫にいたします。

それから、生殖発生毒性試験につきましては、極めて簡単ですが、催奇形性は認められないという結論で、渡邊先生、これで私は問題ないと思いますが。

○渡邊専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、18 行目から NOAEL の根拠の部分であります。最も低い NOAEL はイヌを用いた 90 日間の亜急性毒性試験における 20 ppm ではあるのだが、より長期のイヌの慢性毒性試験にいけますと、NOAEL が 20 ではなくて 25 ppm がとれているということから、25 ppm の体重一日当たりの換算値 0.71 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠として、安

全係数は通常の 100 を採用するという結論を下しておりますが、このあたり、一般毒性の先生方、考え方として御了解いただいてよろしいでしょうか。

先生方、うなずいていらっしゃいますので、御同意いただけるということで。

はい。

○大倉課長補佐 森田先生からいただいた 9 行目の肝細胞肥大なのですが、先ほど本文で修正をさせていただいたのが、21～23 ページで、21 ページの 26 行目は、20 ppm で見られた毒性とみなさなかつたほうの肝細胞浮腫でございます。

今、39 ページに書いている肥大は、毒性所見ととった所見でございます、これは 23 ページの 100 ppm の雌で肥大として毒性でとっていますので。

○青山座長 ありがとうございます。

23 ページの表の記載ですが「細胞浮腫とみられる肝細胞肥大」だから肝細胞肥大であるというのが事務局の御説明ですね。これは非常に微妙な日本語ですが。

○大倉課長補佐 全体のまとめで、ここは肝臓への影響ということで各種毒性試験の結果なので、ほかの例えば 25 ページの表 14 などでも、少し議論はありましたが、1,500 ppm で肝細胞肥大、ほかの試験でも肝細胞肥大が、今、申し上げたイヌの試験でも 22 ページのほうの 1,500 ppm の肥大があるので、ここに肥大を入れているということでございます。

○青山座長 ありがとうございます。

少なくとも 22 ページの表 12 の 1,500 ppm で、例えば雌の 1,500 ppm の欄の下から 2 行目、ここも一応「細胞浮腫とみられる肝細胞肥大」ですが、これは英文で例えばどこかに実際に、浮腫と思われる肥大などという表現は出てきますか。それとも、これは取りまとめのときの解釈を一々述べているのか、確認できますか。

すぐ出ないようでしたら、森田先生、これは少し座長に預らせていただいて、どちらが適切か判断させていただきたいと思います。

○森田専門参考人 事務局のおっしゃるとおりだと思いますので、少なくとも食品健康影響評価に書かれた 9 行目は肝細胞肥大でよいと思いますので、先ほどのコメントは撤回させていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、森田先生からはコメントをお引きいただきましたので、「肥大」のままです。

○島田章則専門委員 病理総論として一般に申し上げますと、「肥大」は“hypertrophy”であって、活性化しているような、あるいは細胞分裂につながるような、何か前向き、能動的な印象があるのです。“edema”、「浮腫」はむしろ変性性の変化で、その場合に大きくなっているのです。膜の異常などで水分が入っていますので。そういったときには“swelling”、「腫大」という言葉を普通は使うのです。

今回、先ほど吉田先生からも御指摘があったように、文言の使い方が一般的な病理学と少し異なるなという印象がありますので、これは事務局のほうで全体を通してまとめていただければ、肥大か腫大かということで、これがもし浮腫により大きくなっているということをしていっているのであれば浮腫にさせていただいてよいと思いますし、そうではない本当

に“hypertrophy”という所見を言っているのだったら肥大のほうがよいと思いますし、その御確認を後で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。

○吉田敏則専門委員 済みません。少し長くなるのですが、もう一個だけよろしいですか。イヌの肝臓の標本を見ておきますと、こういうふうには少し浮腫状に大きく見えるときがあって、ただ、実際には恐らく浮腫ではなくて、グリコーゲンがたまっていたり、細胞内小器官がふえていたりの実際の物を伴う変化のようなのです。

ただ、肝臓の葉によっても違うし、個体によってもすごくバリエーションがあって、いわゆる酵素誘導で起こるような肝細胞肥大がイヌで起こっているかどうかという判断はすごく迷うのです。そういうこと背景があって、申請者というかこの論文をつくった人たちが見たまま浮腫っぽく見えたので書いてしまったのだらうと思いますが、実際にはほかの試験でも CYP の誘導があるので、酵素誘導に関連した変化のことを言っているのではないかと推察はします。

○青山座長 ありがとうございます。

いずれにせよ、この 9 行目の肝細胞肥大につきましては、ここでは暫定的に肥大とさせていただきます、そうはいつでも手を抜かずに事務局でもう一度背景を確認させていただくことにいたします。先生方、御指摘、御示唆ありがとうございます。

そのほか、これについて何か議論しておきべきことはありましようか。

なければ、座長から少し、40 ページに本日いらっしゃっていませんが寺岡先生から、亜急性毒性でより低い NOAEL があつたのに、慢性毒性試験で得られたより高い NOAEL を ADI の根拠にしたのはわかりづらいということですが、もちろん事務局はこれを意識して修正してくださっているとは思いますが、39 ページの 23 行目から 24 行目にかけて、22 行目から読ませていただくと、あるいは 21 行目のお尻「しかし」以下の文で修正を提案したいのですが、少し読みます。

しかし、より長期の試験であるイヌを用いた 12 か月間慢性毒性試験において、150 ppm 以上投与群の雄に、ここで「のみ」を補って、雄にのみコレステロールの増加が見られたものの、NOAEL は 25 ppm であったというふうに少し、ほんのてにをはレベルですが、書きかえることによって、より長期の試験で、より高い NOAEL が得られているので、こちらを採用して構わないという気持ちが出るように思うのです、ここはこのような修正をしてはいかがかと思いますが、御了解いただいてもよろしいでしょうか。

もしそれでよろしければ、ここも座長として預らせていただいて、修正案を後ほどお示ししたいと思います。

事務局、少し今の内容をメモしていただいて、よろしく願いいたします。

では、これで、もし先生方に御同意いただければ、ジシクラニルの ADI は 0.0071 mg/kg 体重/日としたいと思います。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

○大倉課長補佐 済みません。確認を二つほどさせていただきたいと思います。

25 ページの表 14 ですが、100 ppm で、先ほど嗅上皮の色素沈着を毒性ととらないという
ことで、雌も雄も削除ということになったのですが、雄の嗅上皮がボウマン腺の炎症性
細胞の増加とセットみたいにもしなるのであれば、こちらは残したほうがよろしいのでし
ょうかということをお確かめいただきたいと思っております。

○吉田委員 海外の評価書を見ますと、ボウマン腺は支持細胞等にも色素沈着があつてと
いう云々がありますし、先ほど、投与の影響だが、adverse とするかどうかの境目という
ことで、恒常性の範囲を超えて、例えば炎症など、先ほど島田先生がおっしゃったような
形態学的なそのほかの異常が出てきたときは、私はこれは adverse として、それ以上の情
報はわかりませんが、通常はするかなと思ひまして、少なくとも雄の 100 ppm はそのまま
残すのはいかがかなと思ひますが、そこだけ先生方に御確認いただきたい。

○青山座長 ありがとうございます。

これはもしかすると、色素沈着の発生率及び程度の増加を伴うボウマン腺の炎症性細胞
浸潤増加ということですか。それとも全く別の所見ということですか。

○吉田委員 恐らくどちらが先かは今さらわからないのですが、非常に近いところ、嗅上
皮にボウマン腺はありますから、ひょっとしたらメカニズムに関係ないかもしれないで
すが、それを否定できるだけのデータは今回我々は持っていないということ。そうな
った場合は、これを残しておいたほうが、後々見た人にもわかりやすいのかな。

これを外した場合は、なぜ外したかはきっと文章中に書き込むことになると思ひますが、
そうすれば我々は何を毒性とし、こういうものについては投与の影響だが毒性としな
かったということがクリアになるのではないかと思ひますが、いかがでしょうか。

○青山座長 御指摘の内容はよく理解しました。

一方で、雌をとるので、ボウマン腺の炎症性細胞浸潤の増加と一連の固まりのものであ
るというほうがわかりやすく、雌だけとってしまうと、逆に雌はとったのだが、雄で残
した説明がどこかにないという気がしたものですから。

○吉田委員 雌にはそれ以上の炎症などが出ていないからです。これがもし雌にも出てい
たならば、雌ももちろんとらざるを得ないのですが、炎症が出ているのは雄ですね。この
炎症の程度がどれだけのものかはわかりませんが、通常は嗅上皮に関する詳細な記載があ
る中にも、これについてというところにはあるので、先生方が、いや、これは全部削って
よいよとおっしゃるならば、私はこれ以上は申し上げないですが。

○青山座長 ありがとうございます。

私が言いたいのはそういうわけではなくて、関連しているのであれば、何とかを伴うか
んとかみたいにいくくりにして残したほうがわかりやすくないですかということ。そ
れはこだわりませんか。

○吉田委員 それはどちらでもこだわりません。

○青山座長 先生方、いかがでしょうか。この言葉を残すことについては、私は根本的に
反対ではありません。単語のぶつ切りで片方を取って、片方のみ残すと、かえってどこか
に言いわけがないとわかりにくいかなと思ひましたものですから、全く無関係の変化であれば

伴うなどそういうつながりを持たせないほうがよいかもしれませんが、そのあたりの表現はどうかということですが、もし病理の先生方で何かコメントがあれば、今、お伺いしますし、特にこの場ではなければ、座長に預らせていただいて、後ほどまた御意見を伺うということで、残す方向で検討したいと思います。

島田先生。

○島田章則専門委員 私も結論からすると、これはこれで残していただければと思うのですが、その一つの理由は、嗅粘膜、嗅上皮は基底膜の上にあります、大事な機能を果たす神経上皮、支持細胞等があります。そこの基底膜の上の細胞に今回、色素が見られたということは書かれているのですが、基底膜の下の粘膜固有層に“Bowman's gland”があって、その“Bowman's gland”から分泌物が粘膜の表面に分泌されている状態で、構造的には分かれておりますので、それが炎症性の変化と色素を含めたものとはつながっているのか、つながっていないのか、個別のデータを見ていないのでわかりませんが、伴うと書いていないということも、構造的な違いがあるので、これはここに見られた一つの所見と捉えるのは。

○青山座長 ないほうがよい。

○島田章則専門委員 いえ、別のものと捉えることは可能かと思います。要するに場所が違いますので。

したがって、伴わない現象が起こっているのかもしれませんが、伴っているのかもしれないのですが、それは実際の標本を見ていないのでわからないので、先ほどありましたようにこれは評価書評価ですのでそれはわかりませんので、これは別のものの可能性があるもので、このままこういう所見が見られたということで、吉田先生のおっしゃるような捉え方でとどめておくというので私はよいように思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

つまり、このまま併記しておくほうがよいということですね。

○島田章則専門委員 はい。

○青山座長 もし病理の先生方がそのほうがよろしいのであれば、門外漢が余りつなげないほうがよいと思いますので、では、ここはこのまま残す。雄についてはこの表現でいくことにいたします。

ほかに確認はございますか。

○大倉課長補佐 41 ページをお願いします。最後、表 22 として各国際評価や、今回の調査会で御判断いただいた無毒性量等の比較を記載した表がございます。こちらの一番上のマウスの 18 か月間慢性毒性発がん性の所見に「嗅上皮の色素沈着（雌雄）」とあるので、こちらは削除をさせていただければと思います。

○青山座長 雄は残さなくてよいですか。これは先ほどの。

○大倉課長補佐 マウスの試験では、最後の専門調査会の判断には嗅上皮の記載は残らないので、肝細胞の壊死や色素沈着のみが残りますので。

○青山座長 わかりました。

はい。

○石塚専門委員 メインには全く関係ないことなのですが、先ほどの 35 ページで、35 ページの 16 行目からの酸化ストレス関連遺伝子を削除するという事になったのですが、この論文をよく読みますと、酸化ストレスマーカーに変化がなかったのは実は少しある意味重要な部分になってきてしまうので、御提案なのですが、14 行目の“*Cyp1a1,1a2*”といった代謝関連遺伝子の有意な発現増加が見られたので、その酸化ストレス関連遺伝子という言葉削除した上で、16 行目の“Heme oxygenase 1”を除いて、“*Ercc5*”、“NADPH”、チオレドキシン何とかかんとかの酸化ストレス関連遺伝子の発現に差は見られなかったと書くほうが正確かと思ひまして、後からの提案になってしまうのですが、済みません。

○青山座長 ありがとうございます。

つまり、“*Cyp1a1,1a2*”は代謝関連遺伝子であって、「又は酸化ストレス関連遺伝子」とは言わないほうがよいということが一つですね。

○石塚専門委員 実は論文の本文でも、ROS を産生するとは書いてあるのですが、酸化ストレスマーカーだということは書いていなかったの。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、14 行目、代謝関連遺伝子というふうにつなげてしまって、「及び／又は酸化ストレス」を削除する。

そうすると、もう一つ大事なことは、酸化ストレス関連遺伝子の発現には特に動きはなかったということは述べておいたほうがよいということですね。では、ここにつきましては、石塚先生の御示唆をもとに座長で預かって、少し修文案を作成させていただきます。

もうよろしいでしょうか。

では、ここまでの審議をもとに、ジシクラニルに係る評価をまとめたいと思います。

幾つかの確認事項及び報告書の文言の修正を含みはしますが、ジシクラニルに係る食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、ジシクラニルの食品健康影響評価については、ADI として 0.0071 mg/kg 体重/日を採用することが適当と考えられるという結論を得ましたので、資料 2 をもとにして報告書を取りまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、修文案等々、必要に応じてさらに御意見を伺いたしたいと思いますので、どうぞよろしく御対応ください。

事務局は、このような方針で作業をお進めください。

○中村係長 本日御審議いただきました内容、座長預かりとなりました部分も含めまして、事務局で内容を修正しまして先生方に御確認いただきますので、よろしくお願ひいたします。

本案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめさせていただきます、必要に応じて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

○青山座長 どうぞよろしくお願ひいたします。

それでは、引き続きまして、議事（２）に入りたいと思います。事務局、何かございますか。

○大倉課長補佐 済みません。一点確認を。

35 ページをお願いいたします。先ほど座長の先生から、石塚先生と御相談してということがございましたので、念のためということで、35 ページの 28 行目、ここにも「代謝・酸化ストレス関連遺伝子 (*Cyp1a1*)」の後、先ほど御指摘いただきました“*Por*(NADPH)”等の記載がございますので、こちらも後ほど確認をさせていただければと思います。

○青山座長 よろしく申し上げます。

○大倉課長補佐 特にございませぬ。

次回の調査会は、4月17日月曜日の午後に予定しております。議題等に関しましては、改めて御連絡さしあげますので、どうぞよろしくをお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、これをもしまして、本日の議事は全部終了いたしましたので、閉会としたいと思います。御協力ありがとうございました。

(了)