

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 166 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成30年4月19日（木） 13:30～16:34

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 平成30年度食品安全委員会運営計画について
- (2) 「二炭酸ジメチル」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)

梅村座長、石井専門委員、伊藤清美専門委員、宇佐見専門委員、佐藤専門委員、杉山専門委員、祖父江専門委員、高須専門委員、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、松井専門委員、森田専門委員、山田専門委員

(食品安全委員会委員)

山添委員、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、小平事務局次長、吉田評価第一課長、池田評価情報分析官、本堂課長補佐、三宅係長、治田係長、新井参与

5. 配布資料

資料1 平成30年度食品安全委員会運営計画

資料2 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について

資料3 添加物評価書「二炭酸ジメチル」（案）

6. 議事内容

○梅村座長 それでは、定刻となりましたので、第166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、誠にありがとうございます。

本日は、17名の専門委員に御出席をいただいております。

なお、石塚専門委員、伊藤裕才専門委員、西専門委員は御都合により御欠席との御連絡をいただいております。

また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元に第166回添加物専門調査会議事次第を配付しておりますので、御覧いただきたいと思っております。

まず、事務局から配付資料の確認と「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。

○本堂課長補佐 それでは資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表に続きまして、資料1「平成30年度食品安全委員会運営計画」、資料2「『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）に係る確認書について」、こちらについては当専門調査会において本年4月1日付で石塚先生、杉山先生、中江先生の3名が専門委員に任命されておりますので、こちらの3名の先生方の確認書を新たにお配りさせていただいたものでございます。資料3「添加物評価書『二炭酸ジメチル』（案）」でございます。

また、審議において参考にしていただくため、机上配付資料として4点配付しております。今回新たに机上配付しました机上配付資料4-1、4-2については、本日の主な議題でありますMCの毒性所見における所見等の整理をしたものでございます。

なお、机上配付資料1～3の3点は、一部修正箇所はありますが、前回の調査会で配付したものと基本的に同じものになっております。

指定等要請者からの概要書を含む前回までの調査会での配付資料、その他参考文献、追加文献等は、タブレット端末を御参照いただければと思います。

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。専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、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。

○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。

それでは、議事「（1）平成30年度食品安全委員会運営計画について」です。事務局から説明してください。

○池田評価情報分析官 それでは、運営計画、資料1をお願いいたします。1ページを御覧ください。「審議の経緯」がございますけれども、この運営計画につきましては、1月の企画等専門調査会で御審議いただいた後にパブリックコメントを経まして、3月27日の食品安全委員会でおまとめいただいたものでございます。本日は、その後、最初の調査会と

ということで、簡単に御紹介をさせていただきます。

内容は2ページからになります。主に前年度から変わったところを中心にさせていただきます。 「(2) 重点事項」でございますけれども、昨年度に引き続きまして5本の柱を立ててございます。幾つかかいつまんで申し上げますと、「① 食品健康影響評価の着実な実施」ということで、食品用器具・容器包装ポジティブリスト制度の導入を含む食品衛生法の改正等の動きを踏まえて対応するというところについて盛り込んでおりますのと、いわゆる新たな評価技術としまして、ここに記載の構造活性相関((Q)SAR)につきまして、平成29年6月30日に評価技術企画ワーキンググループで取りまとめが行われたことから、これに基づきまして、リスク評価への活用を検討するというところで盛り込んでおります。

「③ 研究・調査事業の活用」につきましては、研究・調査事業の推進の方向性を示しましたロードマップを改正しておりますので、これに従って進めることを明確化しております。

「④ 海外への情報発信、国際会議等への参画及び関係機関との連携強化」につきましては、委員会活動の周知、委員会の機能強化、国際社会への貢献という観点も掲げてございます。

3ページをお願いいたします。「第2 委員会の運営全般」につきましては、内容の変更はございませんけれども、着実に委員会、専門調査会を開催するというところで、改めまして御協力にお礼を申し上げますとともに、引き続きよろしくお願ひしたいと思います。

4ページに参りまして「第3 食品健康影響評価の実施」でございますけれども、「1 リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件の着実な実施」の点については、まさに先生方をお願いをしている部分でございます。

「2 評価ガイドラインの策定等」につきましては、これまで作成した評価書を迅速に参照できる仕組みの導入について記載をしております。また、ベンチマークドーズ法等につきまして、リスク評価への活用方策の検討を進めるところでございます。

少し飛びまして、7ページ「第6 リスクコミュニケーションの促進」でございますけれども、「1」の「(1) ホームページ」につきましては、各専門調査会を紹介するページを設ける、それから「(3) メールマガジン」で、委員会や調査会等の活動の状況を簡単に「Weekly版」として発信する、次のページの「(5)」としましては、委員会の1年間の取り組みをわかりやすく冊子に取りまとめるといったこと、「(6)」では、YouTubeに普及啓発用の講座の開催動画を掲載する等、戦略的に全体的にやっ払いこうというメッセージを込めているところでございます。

9ページの「第7」あるいは次のページの「第8」につきましては、従来のように取り組んでまいります。

10ページの「第9 国際協調の推進」につきましては、11ページの「(3) 海外の食品安全機関等との連携強化」にございますように、デンマーク工科大学との連携を進めるな

どしてまいりますということでございます。

駆け足でございましたけれども、説明は以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ただいまの説明についてコメント、質問などはございますか。

それでは、この計画に基づき、今年度も審議を進めていくこととしてまいります。

では、議事「(2)『二炭酸ジメチル』に係る食品健康影響評価について」です。本日は、これまでの専門調査会で審議をしていない「II. 安全性に係る知見の概要」の「2. 毒性」の箇所についてを中心に審議したいと思います。

まずは「(5)カルバミン酸メチル(MC)」について議論したいと思います。前回の調査会でMCの体内動態について保留したところがありましたが、あわせて確認したいと思います。それでは、事務局から説明してください。

○三宅係長 それでは、事務局より説明いたします。添加物評価書「二炭酸ジメチル」の3回目の審議でございます。

まず、資料の取り扱いについて説明いたします。今回、非開示資料はございません。

評価書案につきまして説明いたします。

10ページでございますけれども、図3のとおりDMDCを飲料中に添加した場合、さまざまなDMDC関連化合物ができますが、前回までDMDC及びメタノールの毒性について御審議いただいたところで、今回、座長がおっしゃったとおり、MCから審議をお願いできればと考えております。

MCの毒性についての説明の前に、前回、体内動態の審議におきまして保留となったところ、前回から修正がありましたところにつきまして、まず説明させていただきます。

36ページの5行目から「② 分布」でございますが、Ioannouらの文献でございます。

先に38ページの枠囲みを御確認ください。前回、165回専門調査会の御議論におきまして、Ioannouらの文献に、前回の評価書案には記載していないものの、MCの体内動態・毒性の議論の上で参考となる情報があるのではないかという御指摘を受けまして、文献を見直しまして、各試験で認められました放射活性が未変化体に由来するのか、代謝物に由来するのか、文献中の記載をもとに整理し、体内動態の担当の先生方に御確認いただいたところでございます。また、試験結果につきまして、文章で書いていたところを表でまとめるといった修正もしてございます。具体的に説明いたします。

37ページに戻りまして、20行目からでございます。マウス又はラットに放射活性のあるMCを投与し、体内における分布を調べる実験でございますが、投与15分後から25時間後の各時点における組織の放射活性、表5にありますような組織を調べておりますが、これはマウス、ラットともに未変化体に由来していたと記載しております。

41ページ、同じ文献でございますが、排泄に関わる内容につきまして、こちらに記載してございます。29行目から「投与後0-24時間のCO₂としての排泄率は、マウスで平均51.5%、ラットで6.9%であった。また、揮発性物質としての排泄率はマウスで平均3.4%、ラットで

0.5%であり」といった記載に続きまして、「尿中へのMCの排泄率は、マウスで11.1%、ラットで12.9%、糞便中へは、マウスで0.2%、ラットで0.2%とそれぞれ同等であった。なお、尿中で放射活性を示した物質の約90%は未変化体、8~9%は代謝物、微量（2%）は二次代謝物であり、糞便中では未変化体のみが認められ、揮発性物質中では専ら未変化体が認められた」と追記してございます。これらの追記内容につきましては、担当の頭金専門委員、石井専門委員のほか、松井専門委員からもコメントいただいています。

39ページでございます。別の文献でございますが、枠囲みの2つ目にございますLawsonらの文献につきまして、記載するかしないかが曖昧になっていました。この文献は一番下の「○」にございますとおり、マウスにMCを投与し、放射活性を調べる実験でございますが、40ページ、頭金専門委員、石井専門委員に、記載は不要と御確認いただいております。

43ページでございます。ここが前回保留とされていたところでございますが、25行目から「⑤ 代謝等の系統差」ですが、この内容につきまして、体内動態に記載するべきかどうか、議論として残ってございました。現在、前回の御議論及び担当の先生方との御相談を踏まえまして、それぞれ「一般薬理試験」、又は「反復投与毒性」に記載を移しております。この後、毒性について説明するときに説明いたします。

MCの毒性について説明いたします。78ページを御覧ください。MCの遺伝毒性ですが、表に記載のとおりでございまして、さまざまな試験が行われておりますが、ほぼ陰性でございます。

80ページ、2行目「本専門調査会としては、MCについて*in vitro*及び*in vivo*で実施されたいずれの試験の結果も陰性であることから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた」と記載をしております。

同じページの表の上から2行目、3行目の形質転換試験につきましては、「遺伝毒性」から削除しております。これについて説明いたします。

専門委員の担当の先生方からもコメントいただいておりますが、形質転換試験につきましては、狭義の遺伝毒性試験、ほかの試験とは少し性質も異なるため、記載をどうするか検討をしていただいたところです。

また、82ページ、一番下の「事務局より」のところでございますが、農薬専門調査会幹事会で審議のあった剤におきましても、形質転換試験につきましては「遺伝毒性」ではなく「その他の試験」に記載することが適切と決定されております。

ページが飛びますが、118ページ「⑦ その他の試験」としまして、形質転換試験の記載をこちらに移してございます。シリアンハムスター胚細胞又はラウシャーマウス白血病ウイルス感染F344ラット胚細胞を用いた形質転換試験、また9行目からの「b. 形質転換試験」につきまして、こちらに記載をしております。

83ページをお願いいたします。「② 急性毒性」が2行目から表27のとおりでございます。記載のとおりです。

83ページ、7行目から「③ 反復投与毒性」でございます。枠囲みの中でございますけれども、反復投与毒性試験としまして、マウス16日間経口投与試験、ラット7日間経口投与試験等の提出がございましたが、これらはより長期の試験を実施するための用量設定試験ということもございまして、担当の先生方には御確認いただき、コメントいただいておりますところでございますけれども、参考資料として前回の評価書案から記載場所を変更してございます。

85ページから、13週間経口投与試験につきまして説明します。説明に当たりまして、机上配付資料の説明をさせていただきます。今回、机上配付資料4-1、4-2を配付いたしました。机上配付資料4-1につきましては、参考資料としていない反復投与毒性試験及び、後ほど説明いたします発がん性試験のうち103週間試験につきまして、現在の評価書案に記載の毒性所見、その他の所見についてまとめたものでございます。資料4-1は評価書案と記載の順序が異なりまして、Fischerラット、Wistarラット、B6C3F₁マウスの順になってございますけれども、それぞれの試験ごとに試験期間、方法、群設定、投与量、現在評価書案に記載の毒性所見及びその他の所見について、一覧表にまとめたものでございます。

また、机上配付資料4-2は、それぞれの試験について、こちらの資料につきましては評価書案の記載順で試験を並べておりますが、体重増加に関する内容や、現在評価書案に記載の毒性所見、その他の所見についての認められた匹数等につきまして、原著から抜粋したものでございます。適宜御参照いただければと思います。

評価書案に戻ります。85ページ「a. マウス13週間経口投与試験」でございます。マウスに13週間、表28-1の用量のとおり経口投与してございます。毒性所見は表28-2のとおり認められてございます。

また、その他の所見としまして、15行目から次のページの4行目までの所見が認められております。

20行目から、本専門調査会としての御判断としまして、本試験で認められた所見を判断するための十分な情報を参照できないことから、本試験ではNOAELを得ることはできないと考えた旨、記載いただいております。

現在記載いただいている毒性所見につきましては、原著の判断に倣い、統計学的有意差がついているかどうかといった点も含めまして記載いただいておりますけれども、本専門調査会としてどのように判断するのか、その他の所見についてどう考えるのか、NOAELを得ることはできないと記載がございしますが、これに関しましてNOAELを得られないと考える理由について本文中に記載する必要がないかどうかといった点につきまして、後ほど御議論いただければと考えております。

93ページ「b. ラット13週間経口投与試験」でございます。Fischer344ラットを用いまして、表29-1のとおり投与群を設定しまして、強制経口投与する試験が実施されてございます。

毒性につきましては、表29-2のとおりでございまして、主にQuestらの文献をもとにし

た記載でございます。

Questらの文献につきましては、94ページ、5行目からでございますが、肝毒性に関して考察を記載してございます。

また、NTPは13週間試験だけでなく、いろいろな試験を包含して一つの文献とされておりますけれども、NTPによる考察につきましては、10行目以降に記載しております。JECFA、EFSAの判断に続きまして、23行目でございますが、本専門調査会としては、本試験におけるNOAELは、雄で100 mg/kg 体重/日、雌で125 mg/kg 体重/日と判断したと記載をしてございます。

先ほどのマウス13週間試験と同様に、毒性所見として何をとるか、その他の所見として何を記載するのか、また、専門調査会としての御判断につきまして御検討をお願いいたします。

95ページ、3行目から「c. ラット13週間経口投与・飲水投与試験」でございます。Wistarラットに表30-1のとおり投与群を設定しまして、強制経口投与又は飲水投与する実験が行われております。4週間後と13週間後に検査等が行われておりまして、毒性所見等は表にまとめられたとおりでございます。

98ページ、2行目からは、原著者らの考察について記載をしてございます。

29行目でございますが、本専門調査会としては、本試験において肝臓以外の病理組織学的所見は不明であることから、NOAELを得ることはできないと考えたと記載しております。これにつきましても、後ほど御議論をお願いいたします。

100ページ、2行目から「d. 参考資料」としまして試験を4本記載してございます。

100ページ「(a) マウス16日間経口投与試験」につきましては、用量設定の試験であることから参考資料として記載したもので、参考資料としたために、毒性所見、その他の所見等を、通常は分離して記載しておりますが、認められた所見としまして、15行目、16行目のようにまとめて記載をしてございます。

102ページ、2行目は「(b) ラット7日間経口投与試験」でございますが、Wistarラットにつきまして、7日間の試験を行ってございます。

104ページ、1行目は「(c) ラット7日間経口投与試験」としまして、Wistarラット及びFischer344ラットに対してMCを投与する試験が実施されてございます。この試験は、もともと「体内動態」に記載がございましたけれども、前回の調査会での御議論を受けまして、ALTやASTなどの影響につきまして、ここに記載を移したところでございます。

105ページから「(d) ラット16日間経口投与試験」でございます。これにつきましても、先ほど説明しました13週間経口投与試験のための用量設定の試験でございます。

ここまで反復投与毒性試験でございますが、それぞれの試験につきまして、高橋専門委員、高須専門委員、塚本専門委員からコメントをいただいております。

106ページから「④ 発がん性試験」でございます。

107ページ、3行目「a. マウス6か月間、12か月間、18か月間及び103週間発がん性試

験」が実施されております。これは、103週間発がん性試験を実施するに当たりまして、並行しまして中間解析のために6カ月間、12カ月間、18カ月間に途中で検査をするといった群を設定して試験を行っているものでございます。6カ月間、12カ月間、18カ月間試験の用量設定は表35のとおり、103週間試験の用量設定は表35-2のとおりです。

各投与群では、16行目でございますけれども、試験Iでは、投与期間後、肝臓におきまして被験物質に関連した病理組織学的な影響は認められなかったと記載いただいております。

20行目から、試験II、103週間試験でございますが、21～24行目のような所見が認められておりますが、108ページの3行目、肝細胞腺腫又は肝細胞がんの合計の発現頻度には有意差が認められなかったとして、12行目でございますが、専門調査会としては、試験結果から、MCについて発がん性の懸念はないものと判断したと記載いただいております。

109ページ「b. マウス2世代発がん性試験」でございます。NMRIマウスに表36のような投与群を設定しまして、記載のと通りの発がん性試験が実施されてございます。

110ページ、3行目でございますが、腫瘍発生数はいずれの群においても生物学的な変動範囲内であり、認められた腫瘍の種類も正常範囲内であったと判断し、発がん性を示す証拠が認められなかったと原著者らは考察してございます。

11行目でございますが、本専門調査会としては、発生した腫瘍の詳細が不明であるが、この試験結果について、発がん性を示唆する結果ではないと考えたと記載いただいております。

112ページ、2行目「c. ラット6か月間、12か月間、18か月間及び103週間発がん性試験」でございます。Fischerラットにつきまして、先ほどのマウスと同様、6か月間、12か月間、18か月間に強制経口投与する試験Iと、103週間経口投与する試験IIが実施されてございます。用量設定は、表37-1、37-2のとおりでございます。

その結果、表37-3が6か月間、12か月間、18か月間試験の毒性所見、表37-4が103週間で認められた毒性所見でございます。

113ページ、30行目からNTPが行っている考察について記載をしてございます。

114ページ、JECFA、EFSAの考察に続きまして、12行目でございますが、本専門調査会としては、これらの試験結果から、MCはFischer344ラットにおいて雄では400 mg/kg 体重/日、雌では200 mg/kg 体重/日投与により肝臓に対する発がん性があるものと判断したと記載をいただいております。

115ページ「d. ラット2世代発がん性試験」でございます。Wistarラットに116ページ、表38のような用量設定をしまして、2世代発がん性試験として実施されてございます。

116ページ、3行目、MCの発がん性を示す証拠は認められなかったとされております。

11行目、本専門調査会としては、発生した腫瘍の詳細が不明であるが、この試験結果について、発がん性を示唆する結果ではないと考えたと記載をいただいております。

発がん性試験の各試験につきましても、高橋専門委員、高須専門委員、塚本専門委員よ

りコメントいただいております。この後、毒性所見、その他の所見、専門調査会としての御判断につきまして御議論をお願いいたします。

117ページ、1行目、生殖発生毒性につきまして、知見は認められておりません。

4行目「⑥ 一般薬理試験」でございます。

5行目から「a. 代謝酵素活性等への影響」として2つの試験を記載しておりますが、これが「体内動態」から移行させた試験でございます。

118ページ「⑦ その他の試験」でございますが、形質転換試験を記載しております。

120ページ、2行目「⑧ ヒトにおける知見」につきまして、知見は認められなかったとしております。

「⑨ 毒性のまとめ」は、文案調整中とさせていただきます。

大変駆け足になりましたが、説明は以上でございます。

○梅村座長 ありがとうございます。

ちょっと長かったのですけれども、まずは戻って36ページの体内動態のところなのですが、頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 前回の議論からの追加した点なのですけれども、まず大きいところは、Ioannouらの文献が見つかりましたので、その内容を追加しております。要点といたしましては、組織中あるいは排泄物とも未変化体が残留している、あるいは未変化体のまま排泄されているということです。

それから、42ページの18行目に書いておりますように、組織中の残留において、ラットとマウスで種差が認められているということです。これは後ほど議論になると思いますけれども、ラットとマウスの毒性の種差を検討する上で重要な情報になるのではないかとということで追記いたしております。

それから、前回の調査会で議論になりました代謝酵素への影響に関しましては、体内動態というよりも代謝酵素に対する影響ということで、一般薬理のほうに移したということです。

あとは、松井先生から御指摘のあった分布率という言葉が、意味が不明瞭な点があるということです。最初のところで説明を記載しました。

○三宅係長 36ページの10行目、11行目でございます。

○頭金専門委員 36ページの10行目から11行目にかけて括弧書きで説明を加えて、意味をより明確化したということです。

私からは以上になります。

○梅村座長 石井先生、いかがですか。

○石井専門委員 特に頭金先生のコメントに対して追加はないのですけれども、表のタイトルの表記の仕方とか、ちょっとした言葉遣いで修正を入れさせていただきました。基本的には頭金先生の修文、御意見に賛同しております。

それで、表4のタイトルを私は修正して長くしてしまったのですけれども、ほかのタイ

トルを見るとこんなに長々と書いていないかなというのがありまして、ちょっとどうかなという気が今はしております。

それから、もしこういったスタイルで例えば表5も書くとする、修正を私は忘れていまして、同じような形にしなければいけないと考えております。

以上です。

○梅村座長 頭金先生、表4のタイトルはどうですか。長過ぎますか。

○頭金専門委員 他の表との整合性をとりながら、石井先生と御相談させていただければと思います。

○石井専門委員 そうですね。表だけ見てわかればそのほうがいいかなということでしたのです。バランスがありますので。

○梅村座長 ありがとうございます。そのあたりは担当の先生方で詰めていただきたいということで、よろしく願いいたします。

松井先生、分布率のところはどうでしょうか。

○松井専門委員 この表現で結構です。

○梅村座長 ありがとうございます。

伊藤先生、何かございますか。

○伊藤清美専門委員 ごめんなさい。今、見ているだけで申しわけないのですが、表4が24時間後で、表5の24時間とは違うデータなのではないでしょうか。すみません。すぐに理解できなかったのです。

○梅村座長 どうなのですか。そのあたりも含めてタイトルがよくないということですか。

○伊藤清美専門委員 表4が経口投与で、表5は静脈内投与ですね。すみません。タイトルを統一していただければ大丈夫です。ありがとうございます。

○梅村座長 どうぞ。

○石井専門委員 それから、表5のほうは経時的な変化を追っているデータなのです。

○伊藤清美専門委員 その24時間と一致しないなと思ったのです。

○石井専門委員 違う実験のセットなので、ちょっとずれているのかもしれませんが。

○梅村座長 そのあたりは適切なタイトルと、誤解のないような形でまとめていただければと思いますので、よろしく願いいたします。

39ページのLawsonらのものを記載不要にしたのですね。これはこれで結構ですか。

○頭金専門委員 40ページの四角囲みに書いておりますように、カルバミン酸エチルと比較しているのがこの文献の趣旨と理解しましたので、不要と考えました。

○梅村座長 石井先生もそれでよろしいですか。

○石井専門委員 私もそう思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

ずっと行って、その後、43ページの代謝等に関する系統差についての記載を体内動態の場所から一般薬理試験として117ページに移動させているのですが、このあたりは

担当の先生方はこれで御了解いただいているのですね。

これらも含めて、ほかに委員の先生方で何かございますか。よろしいですか。

この117ページはそのまま転記した。117ページの一般薬理試験は、その後、またそのときに審議するのですか。

○三宅係長 事務局より回答いたします。そのまま転記して、酵素名につきまして赤字で修正を若干入れておりますが、内容については変えておりません。

○梅村座長 もうこれは審議済みでしたか。

○三宅係長 内容につきましては、前回の調査会におきましては、記載する必要があるかないかといった議論もありましたけれども、特に結論は出ていなかったと理解しております。

○梅村座長 では、またこれはそのところに行ってから内容を確認していただければと思いますけれども、とりあえず体内動態のところを、今、一応、前回の審議から修正点を確認していただいたのですが、ここまででいかがですか。何かございますか。よろしいですか。

そうしますと、次はMCの遺伝毒性です。78ページになりますけれども、山田先生、何かございますか。

○山田専門委員 80ページの形質転換試験を後ろの「その他の試験」に移していただいたので、それ以外の記載についてはどの試験も陰性ですから、これで結構です。

○梅村座長 わかりました。一番問題になっていたのは形質転換試験のところですね。

○山田専門委員 これが遺伝毒性試験ではないということは、基本的に遺伝毒性の担当の間ではコンセンサスを得られていることだと思います。でも、陽性なので、全く削除してしまうことは避けたいので、その他の試験に記載していただいたということです。ちょうどいい形だと思います。

○梅村座長 戸塚先生、いかがでしょうか。

○戸塚専門委員 特に異論はございません。

○梅村座長 形質転換試験についても。

○戸塚専門委員 はい。形質転換試験についてはその他の試験に移動するというに関して、異論はございません。

○梅村座長 ありがとうございます。

杉山先生はいかがですか。

○杉山専門委員 今の議論で大筋は私も同意しているところなのですが、1点確認なのですが、事務局からの82ページ、農薬評価書「カズサホス」について、既に遺伝毒性からその他の試験に入れているということをお書きになっているので、今後はこういう審議があった場合には、基本的にはデフォルトでそちらのほうに入るという理解でよろしいですか。これは確認です。

○三宅係長 今回そのように確認いただければ、次回以降、そのような形で評価書案を整

理させていただきたいと考えております。

○杉山専門委員 最初からその他の試験に入って、そこで確認をさせてもらうという理解でよろしいわけですね。

○三宅係長 そのように考えております。

○梅村座長 先生、何か御懸念が。

○杉山専門委員 大丈夫です。

○梅村座長 大丈夫ですか。

山田先生、今回は陽性所見があったのでということでしたけれども、そうでない場合は記載する必要もないですか。今の杉山先生の質問とかぶっているかどうか分からないですけども、これを必ずその他の試験の中で触れていくのか、それとも、今回は陽性だったのであえて書いておくという形にするのか。今後のことですが、そのあたりはどうかのでしょうか。

○山田専門委員 そこはこの調査会だけで判断できないような気がします。必ずしも載せなくてもいいかもしれませんが、試験の数などにもよるでしょう。今回のようにたくさんデータがあったら、陰性の場合は不要ということもあると思います。あと、発がん試験の結果とかそういうことで。

○梅村座長 ケース・バイ・ケースでいくということですね。

○山田専門委員 ですかしらね。今はまだデータが出てきていないので、そのように考えております。

○梅村座長 そのあたり、よろしいですか。

○杉山専門委員 私から、これはコメントなのですけども、バランスも含めてというのは山田先生がおっしゃるとおりだと思うのですが、基本、例えば化合物Xというものを評価するに当たって、最初から陰性だったら省くということではなく、一度は専門委員の目に触れるような形で載せてもらうほうが、個人的には安心かなと考えています。

○梅村座長 よろしいですか。何かこのあたりでコメントはございますか。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 見た目の問題ですが、表26の略語についてです。例えば、78ページの5個目の試験に「UDS試験」と書いてあり、79ページでは染色体異常試験のところ「マウスリンフォーマ試験 (MLA)」と書いて書いてあるように、日本語で書いてあったり、英語で書いてあったりしています。さらに、その下に「MLA」とだけ書いてあったりします。スペース的に余裕のあるこれらの表の中ではあえて略語を入れる意味がないと思います。

65ページでは、染色体異常試験で「姉妹染色分体交換試験 (SCE試験)」と書いてありますが、SCEの略は「姉妹染色分体交換」までなので、そのところに括弧して「(SCE)」と書けばよいと思います。わかりやすさで言えば、わざわざここで略語を入れて変えてしまう必要はないと思います。マウスリンフォーマ試験などは、一見、違う試験なのかと思えます。遺伝毒性の方からすると、そのように書いたほうがよろしいのですか。

○山田専門委員 評価書の書き方をどこまで統一するかということだと思います。今回は不要だと思います。ただ、それを後ろのまとめで触れるときがあって、この試験はこうだった、ああだったと書くときに、だらだら長いものが出てくる場合は省略形を使っていてもいいかもしれないです。でも、今回はないので、触れないときの評価書では全部書く、触れる評価書では略語を書くというような。それで行くのだったら、今回は別に書かなくてもいいのかもしれないと思います。ただ、表もスペースが狭いので、字が何行にもなるというところもあるのかもしれないです。

姉妹染色分体交換試験の場合は、SCEというのは、SCEと言えば遺伝毒性の人はわかるのですけれども、細かいところですが、宇佐見先生が言われたみたいに、SCE試験のSCEは確かに「分体交換」の後ろに「(SCE)」と書くものだろうとは思いますが、いっそもう「SCE」にしてしまっただけで「試験」をつけないという書き方もあるかもしれないですけれども、どうしましょう。

○梅村座長 事務局、どうぞ。

○三宅係長 他の専門調査会との整理の関係もありますので、まずは事務局で他の調査会の記載もあわせて確認して整理させていただければと思います。

○梅村座長 よろしいですか。UDSはUDS。

○山田専門委員 UDSは記載漏れだと思います。今回、UDSは1回しか出てこないのに、UDSと書く必要はなくて、フルで書いてもらうということです。

○梅村座長 他の調査会等の記載の仕方を見て、それに沿った形で書いていくことにしようかと思います。ほかによろしいですか。

結果として、80ページ、2行目に本専門調査会としての結論を記載しているのですけれども、ここについてはいかがでしょうか。遺伝毒性の専門の先生方でつくっていただいた文章ではあるわけですが、何かこの点についてコメントはございますか。よろしいですか。結局、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えたという結論になります。陽性はなかったのですね。それでよろしいですか。

ありがとうございました。

次は、急性毒性はよくて、反復投与毒性ですね。反復投与毒性については、先ほど事務局から説明があったのですけれども、1試験ごとに認められている所見について担当の先生にコメントをいただければと思うのですが、机上配付資料4-1の順序は、ラットでマウスと来ているのですね。今回も所見が多く出ている、あるいはNOAELの判断にも影響するようなことがあるので、Fischerラットの試験を個別にして、その後、Wistarラット、B6C3F₁という順序で行きたいと思いますが、よろしいですか。混乱しますか。机上配付資料4-1の順序に沿って行きたいと思うのですけれども、時間の関係もあるのですが、順序はそれでいいですか。毒性の先生方、準備はよろしいですか。

そんな順序で行くとすると、最初はFischer344ラットの13週間試験になるのですけれども、93ページ「b. ラット13週間経口投与試験」です。よろしいでしょうか。

毒性担当の高橋先生、よろしく申し上げます。まず、この試験だけのお話をさせていただければと思います。

○高橋専門委員 非常に所見が多いわけですが、93ページに書いてあります毒性所見のとおりで、体重の抑制、肝臓における病変のことがいろいろ書いてあるわけですが、まず1つ問題は、原文のNTPの1987年のデータと、Questが出している1987年のペーパーの細かいデータが合っていないというところがあります。おそらく同じ試験だと思うのですが、体重に関しても、病変の頻度にしても微妙なところが合致していないところがありまして、有意差等も部分的にちょっと違うところがあって、なかなか詳細なデータの読み取りが難しいところがあります。

毒性所見の中で、雄のほうで200 mg/kg体重/日以上で肝細胞内の好塩基性封入体の増加というのがありますけれども、これは両論文ともきちんと用量依存性に増加している所見として捉えられております。雌でも同じであります。ただ、この好塩基性封入体というものの病的意義が少し不明であるのと、ペーパーに載っている写真の画質が悪いというか、全く何が載っているのかわからないような状況で、病変として把握するのが非常に難しいのですが、おそらく毒性の発現臓器が肝臓であることと、肝細胞自体にこのような変化が用量依存性に出てくるということであれば、肝細胞内の好塩基性封入体を有意にとりまして、NOAELをとれるだろうと考えました。

その意味で、雄では100 mg/kg体重/日、雌では125 mg/kg体重/日であると判断できるのではないかと考えております。

○梅村座長 事務局が盛んに気にしている毒性所見として表にまとめた部分と、その他、以下の所見が認められたという分け方です。これはどのように区別したのでしょうか。

○高橋専門委員 これは有意差がついているものと、おそらく用量依存性に出ている変化は毒性所見として入れていると。

○梅村座長 投与に起因していて、しかも毒性影響であると判断したものをこの表の中に入れ込むという感じでいいのですか。

○高橋専門委員 基本的にはおそらく有意差がきちんと出たものを入れるべきだとは思いますが、この表がなかなか有意差検定できないような内容の部分もありまして、その意味で用量依存性があるような所見はこちらの毒性所見という形でとっているのだと思います。

○梅村座長 これまでは毒性所見の表の中はどんな定義で入れていたのですか。何度もこれは議論していたような気もするのです。つまり、有意差がなくても、逆に言えばあっても毒性影響と見ないようなもの、あるいは逆のようなものであればとっていくのか。adverse effectということなのかもしれないですが、毒性影響と考えた部分を毒性所見の表の中にまとめ、それ以外を外に出すということではなかったのですか。

○三宅係長 そのように理解しております。最終的に毒性と御判断いただいたものを毒性所見、そうでないものをその他の所見として記載させていただいていると思います。

現在、二炭酸ジメチルの評価書案につきましては、調査会の御議論もまだこれから始まるというところでございますので、有意差検定をなされたもの、用量依存性があるもの、また軽微でないものといったところで一定の線引きがされているものと思います。

○梅村座長 わかりました。ですので、ここから考えるということなのです。つまり、これは表から外したほうがいいのではないかとか、以下の所見は表に入れて毒性影響と考えるべきではないかというあたりを議論していただきたいとか、先生方に判断していただきたいということなのです。それで、これでよいかどうかということなのです。

○高橋専門委員 わかりました。そういう意味で言えば、例えばこの表の中で脾臓の色素沈着の増加とか、これはあえて入れる必要はないと思いますけれども、そのほかはここに入れておいても問題ないと思います。

○梅村座長 逆に、以下の所見の中から拾い出すようなものは、とりあえず今のところ、この試験に関してはこれで。

○高橋専門委員 こちらのほうは、あえてこの表の中に移動させなくてはいけないような内容は、この辺は症状になってくるので難しいのです。文面の中からこれを有意であるといった形で酌み取るのは非常に難しいので、ここに置いてあるという形になります。

○梅村座長 高須先生、いかがですか。

○高須専門委員 以下の枠外の所見に関して、高い用量で認められた変化なのですけれども、死亡例が出るような用量での一般症状の変化ということなので、そちらと関連しているかもしれないので、MCの毒性という枠内には入れなくてもいいのかなと思います。あと、精巣の萎縮も体重が減るような用量で見られているので、これも外してもいいのかもしれない。

○梅村座長 ほかにありますか。毒性の先生、いかがでしょうか。

○中江専門委員 確認だけしたいのですけれども、acidophilic fociの話ですが、雌は500 mg/kg体重/日投与群で認められた匹数が2/10、1,000 mg/kg体重/日で6/6なのです。雄は400 mg/kg体重/日で5/10で、800 mg/kg体重/日で5/5と。現在の表29-2は、雄は400 mg/kg体重/日以上をとり、雌は500 mg/kg体重/日以上をとっています、雄のほうは意味がわかりますけれども、雌はこれでいいのですか。

というのは、一連の反応があって、上のほうの用量では例えば統計学的な有意性があるとか、あるいは組織学的な所見があるとかいう変化と、同列の変化がそれより下の用量で例えば病理組織学的な所見がないとかいう場合には、この下の用量の変化について、調査会では毒性変化でないとと言われてきました。けれども、この場合、同じacidophilic fociという変化であります、雌の500 mg/kg体重/日の2/10を毒性ととるとというのは、私個人の意見じゃなく、ここの調査会での、先ほど御説明したような先例からいうと少し疑問に思いますが、それでよろしいのですかという確認です。私個人の意見ではありません。

○梅村座長 先生、いかがですか。

○高橋専門委員 これは、対照群に出ていない病変として化学物質を投与したときに出現

している。確かに頻度は低いですが、500 mg/kg体重/日、1,000 mg/kg体重/日とだんだん用量依存性が増えてくるという意味合いで500 mg/kg体重/日をとっている形にはなりません。確かに頻度的には低いですが、相関性があるものではないかと。なかなか難しいのですが。

○梅村座長 危惧することは、例えばNOAELの根拠がそこになったときに、500 mg/kg体重/日をとるかとらないかという話になってしまったり、自然発生で出ない病変ではないので、そのあたり。つまり、それで毒性所見の表の中に入れるものは毒性影響ととったものを入れていくということをお先ほど確認させていただきました。

○高橋専門委員 ですので、はっきりと有意差が出そうところで切る。例えば、これが4/10とかだったらとるかとかとらないのかという微妙な判断になってくると思うのですが、その辺がなかなか難しいとは思っています。

○梅村座長 中江先生自身は、これを影響と見るかどうかの点についてはどうですか。書き方の問題ではなくて。

○中江専門委員 上の用量ではっきりした変化なのであれば、下の用量でそのマグニチュードが低いため、毒性ととるとというのが私個人としての立場ですが、一般的に医薬品でもここでもそうですが、それはお認めいただけないのです。統計学的有意差があるかないかではなく、生物学的な有意性として、そういう場合マグニチュードが十分に低ければ、それは毒性ととらないというのが趨勢であるのです。それに従えば、今回は、座長もおっしゃいましたが、コントロールで普通はあるものが0/10なので、それが多分問題になっているのかもしれませんが、それはしょうがないので、そこから考えれば、今のお話でいけば、雌の500 mg/kg体重/日はちょっと厳しいかなと思います。

ただ、NOAELには関係ないので、どちらでもいいといえどどちらでもいいですが、私が言いたかったのは今までの流れと違う判断をなさっていますが、それをおわかりですよという確認をしたかっただけです。

○梅村座長 ただ、ちゃんともう一回確認しておいたほうがいいと思うのです。今回はNOAELにひっかからないのでいいのですけれども、専門委員の先生方の中で共有しておいてもらったほうがいいと思って、あえて今、確認しているのです。

○高橋専門委員 おっしゃることはよくわかっているのですが、例えば、本当に微妙な値になったときに今後どうするかというのは、実際に有意差検定をやった上で判断することになるのですか。

○梅村座長 そもそもこの病変が通常出るようなものでなかったら、それが例えばすごく強いのと、ずっと下がってきても出ているのであれば、そこは毒性影響ととるのが普通の考え方だと思うのですが、たまに出てくるような病変が少しの頻度、それから上に行ったらすごい頻度になるといったときに、普通は上の頻度だけをとると思うのです。統計学的有意差を使っていくのですが、先ほど中江先生がおっしゃったように今回は0/10だったので、この2/10というのがいかにもなふうにはなっているのですが、そのあ

たりを毒性学的な見地から、これは自然発生でもまあまあ見られるような病変なので、こまではとらないとかというジャッジをしていただきたいのです。

○高橋専門委員 要は、**historical data**とあわせて考慮するという考え方でよろしいですか。

○梅村座長 例えばですね。一つの方法としてはそうです。

高須先生、いかがですか。

○高須専門委員 私も、一連の流れから見ると化学物質によるものを否定できないと考えていたのですけれども、確かに別に自然に出てもおかしくないような病変であることを考慮すると、強くこれを、ここから毒性だというのは厳しいかと考えています。

○梅村座長 塚本先生、いかがですか。

○塚本専門委員 この実験のデータだけ見ると、**250 mg/kg**体重/日以下、コントロールも含めて**0/10**ですけれども、座長が言われるように背景データというか、その辺のところはわからないので、その範囲内に**2/10**が入ってしまうのだったら毒性ととるべきではないと思います。

○梅村座長 どうしますか。

事務局、どうぞ。

○三宅係長 すみません。最初の事務局の説明が漏れていたところもありまして、振り出しに戻ってしまうかもしれないので大変恐縮ではあるのですけれども、この文献は**Quest**らと**NTP**の記載を両方あわせて記述しておりまして、現在の評価書案は主に**Quest**らの所見をもとに毒性所見の表をつくっているところがございます。**Quest**らと**NTP**が2つありますので、このまま**Quest**らで毒性の表をつくるのか、**NTP**はそれぞれの肝細胞の種類といいますか**toxic hepatitis**という形でまとめて記載しておりますが、どちらにのっとして評価書案を作成するのがよろしいかといったところについて確認いただきたいという説明が漏れておりまして、大変申しわけございませんでした。

○梅村座長 わかりました。その前に、今、言っていた好酸性のことなのだけれども、吉田先生、何か御意見ございませんか。

○吉田委員 大変申しわけないのですけれども、最初の高橋先生の御懸念が私は重要で、大分所見が違いますよと高橋先生が言ってくださいましたね。そこをまず議論する。今、事務局は、そこを決めていただかないと、多分毒性量としてはそう大きく違いませんが、まずこの剤のプロファイルがどうかということを考えることにおいて、先ほど事務局から一言、肝炎があるかどうかというのは結構重要な毒性所見に普通はなってきますので、まず今の議論、どちらでしょうかということをお先生方に決めていただけますとありがたいと思います。

○梅村座長 通常、**NTP**の試験はその後に誰かが**publication**しますけれども、そのあたりは通常はどのようなのですか。どちらのほうが信頼性があるのですか。

○山添委員 信頼性があるというのではなくて、**NTP**の場合にはドラフトを最初にやった

ところが出して、外部のレビュアーで一回チェックして、それで終わった部分はドラフトが外れてpublicationになっています。それがオフィシャルです。

その後、やったところの研究所が個人的な見解を含めて自分の業績として出してもいいということになっていますので、それが出てきたのがその論文化されたものですので、基本的に外部のレビュアーを含めてチェックされているのはNTP Studyだと思います。

○梅村座長 そのような背景がある中で、先生方はどちらのデータで並べてあるのですか。今、混ざっていると書いていましたか。

○高橋専門委員 そうですね。混ざってはいますけれども、基本的にAcidophilic fociとかClear cell foci、Basophilicは両方とも書いてあるのですけれども、AcidophilicはQuestの論文のほうです。NTPのほうには細かく書いていないのです。

○梅村座長 最初の事務局の質問に戻ってしまいますし、吉田先生の御指摘もそうなのですが、これはどちらでやるのか。

今までこういうNTPの試験を使うときは、必ずその後誰かが同じようなものを出しているわけですね。そういうときはどうしていましたか。NTPのtechnical reportと別にそれがどこかでpublicationで普通は出ていますね。そんなケースは今までいっぱいあったと思うのです。

○池田評価情報分析官 内容が食い違っていて問題になったという例が余りなかったような気がするのです。

○梅村座長 それはそうなのですね。同じ試験ですからそうあるべきですね。今回はそのあたりが異例なのですか。古いということもあるのかもしれないのですけれども、1987年でそうでもないのか。technical reportは、今、山添先生が御説明のようにレビュアーが外から入ってきちんとしたデータとして公表されているということになりますね。もしそうであれば、そちらを使うのは誰も異存ないですね。そんな見方をすると、この表は随分変わってしまうのですか。

○高橋専門委員 そうすると、おそらく、この好酸性／明細胞性の変異肝細胞巣というのは消えます。

○梅村座長 では、先生方に御異存がなければ、NTPの。

どうぞ。

○池田評価情報分析官 一応、御参考までに机上配付資料4-2の4ページを御覧いただきますと、QuestらとNTPと両方から表をつくってあるのですが、右側にQuestと書いてあるのがQuestらの論文からとった値で、NTPと書いてあるのがNTPの値ですので、Questらのほうにしか書いていないものはQuestと書いてあるところということになっています。なので、その場合、もしQuestらのほうをとらないという御結論になると、NTPのほうに書いてあるものだけを書くことになるのかもしれませんが、そういうことでよろしいかどうかということで御議論いただければと思います。

○梅村座長 1つの試験に対して毒性所見という表をつくるわけだから、NTPの試験では

肝炎しか書いていないわけですね。なので、それが入ってきて、そういうときはどうして
いましたか。NTPのTRがあって、その後、それから出てきた論文は別掲載でまた記載して
いましたか。同じ試験なのだけれども、そうするとまた別の表ができてしまう。

○池田評価情報分析官 おそらくそこは一緒にしていたような気がします。

○梅村座長 原則は食い違わないからね。では、これは注意書きみたいな形で何か書かな
いとだめですね。もしNTPのほう信頼性が高いというか、レビュアーも入っていて、結
局これは肝炎の中の標本をQuestさんがごちゃごちゃ見ていたということですね。なので、
例えばこれは肝炎という形で表にまとめてしまう。

どうぞ。

○中江専門委員 Questらのほうも公表論文なので、ピアレビューはされているはずです。

もう一つは、片方にあるものが片方にないのが問題なのであって、NTPのhepatitisは
Questらの論文には載っていないし、Questらの論文のfociに関してはNTPの報告には少な
くとも見られない。それでNTPのだけをとるということになると、なぜQuestらの論文を
外すのかという説明が要ります。例えば、mitotic indexがどうたらこうたらというのは肝
炎の一部を見ていると言えなくないけれども、focal lesionと肝炎は別個のものはずで
すね。だから、focal lesionのことについて述べていないのは、述べていないことの裏を考え
なければいけないのかもしれないですが、書かないなら書かないで、書かないという説明
が要ります。

○梅村座長 吉田先生、どうぞ。

○吉田委員 若干、歴史的な肝臓の所見。ごめんなさい。梅村先生に対して釈迦に説法な
のですけれども、多分、1970年代の終わりぐらいにNIHスタイルのいわゆるneoplastic
noduleとかいう言い方から、NTPのaltered fociというのにちょうど変わったような時期に
この試験が行われているという背景データがありまして、試験実施施設あるいは
pathologistによってかなり表現が、皆さんすごく悩んだ時期だと。例えば、高須先生のよ
うに若い先生にちょっとレクチャー。

先生方に見ていただきたいのは、肝臓への影響がどのあたりの用量からこの試験で毒性
影響としては出ているのだろうかということだと思いのです。2つ全く違う所見があるこ
とについては、例えばこの所見はNTPからとった。これを先生方が両方御覧になって、両
方とも信頼できると。論文は必ずしも、レビューは受けていますけれども、ピアレビュー
を受けているとは限りません。ですけれども、この論文は毒性のほうでは権威のある雑誌
に掲載された論文でございますし、これの所見をとるというならば、この所見はここから
とったということが最終的に評価書を読む方がわかるような記載にしていただければ、両
方とも見て、両方ともこのように判断したのだということがおわかりになるのではないか
と思うのです。よろしくお願いします。

○梅村座長 そうなると、机上配付資料4-2の4ページみたいな書き方になるということ
ですね。QuestらとNTPと一緒に。これは同じ試験なのだから、そのQuestらの報告、NTP

の報告みたいに分けていく感じになるかと思うのです。

一度それでもう一回、ここでずっとやってもあれなので、この試験に関してはそんなスタイルでいきたいと思うのですが、いかがですか。中江先生が、どちらか隠すのも変だし、どちらか選んでしまうのも変だということと、今、吉田先生が言ってくれたことは多分同じことだと思うので、ほかの先生方も含めまして、この辺、御異論がなければ、次回もうちょっとこの表を、これだと本当に混ざってしまっていて、どちらから来ているのかがわからないので、まさに机上配付資料の4ページにあるかのように、どちらからの出典かわかるような形で、同じ試験なので別々に項目立てするのはもっとおかしいので、そんな形でもう一回整理させてもらってよろしいですか。

だから、事務局の質問は、両方書くということで、もしそれで毒性の先生方がオーケーならば。

○高橋専門委員 それでお願いします。

○梅村座長 そうすると、個々の所見はこの試験に関しては今、議論できないので、少なくともNOAELの部分についてはいかがでしょうか。次のステップとして、94ページの23行目です。これは何を根拠にしているのですか。

○高橋専門委員 Basophilic cytoplasmic inclusionを所見どりして、ここからNOAELを出しているということになります。

○梅村座長 Questら発ですね。

○高橋専門委員 そうです。

○梅村座長 そこのところはどうですか。ほかの先生のも含めて、毒性の先生方、これを根拠にNOAELを設定ということに関してはいかがですか。

どうぞ。

○高須専門委員 私も結論的にはそこを判断したのですけれども、高橋先生も先ほどおっしゃったとおり、Questらの論文の写真とか電顕とかもしているのですが、これだとわからないぐらい不鮮明なところがある。そこは懸念ではあるのですけれども、考察を見るとmitoticに関連しているかもしれないというところがあるので、それを参考にする形で、私もこれはわかりましたが、写真がわかりにくいという懸念はあります。

○梅村座長 ほかに、塚本先生、御意見ありますか。病変のことに関してもそうなのですが、これをとるべきというか、とってもおかしくないかというあたり。

○塚本専門委員 十分把握できていないのですけれども、NTPのほうのデータは考慮していません。

○梅村座長 NTPはhepatitisとばんとまとめて言ってしまうと、それ以上の肝臓所見が出ていないのです。Questらのほうは細かく見ているという形にはなっている。所見の数だけで言えば。その中の好塩基性封入体というものが、担当の先生方は、これを根拠にNOAELをとりたいという御意見なのですが、好塩基性封入体、それは余り毒性学的意義が不明な部分もあるけれども、とったらどうだろうかという御意見に対して、先生は何か

コメントございますかということです。

○塚本専門委員 10/10以上をとるということは賛成です。ただ、4/10というのが先ほどから議論になっていきますけれども、これはとらないということ。

○高橋専門委員 いや、これをとっているのが雄のNOAELは100 mg/kg体重/日ということになっています。

○塚本専門委員 わかりました。

○梅村座長 ほかによろしいですか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 これは難しいですね。何の件だったか忘れてしまったけれども、以前にもhistologyがよくわからないものは放っておきましょうという話になったことがあったと思うのです。放っておきましょうというのは、とらないでおきましょうということ。今、ディスカッションもちらっと読みましたけれども、apoptotic bodyはあるよねみたいなことが書いてありますが、今回の彼らが言っているinclusion bodyがそれだとはディスカッションで言っていないです。それをもってNOAELを決めるのはなかなか厳しいんじゃないですか。これだけが根拠なのであれば。これの意義がよくわからない。しかも、写真がよくわからないのであれば、以前にはそういうものは所見としてとらなかったということが、どの品目だったかは忘れてしまったけれども、複数回ありました。今回は、なぜそうした前例には従わないのかというのが気になります。

○梅村座長 そのあたり、毒性というか、病理の先生というか、どうぞ。

○塚本専門委員 この論文を見ると、コピーのコピーなのかかわからないですけれども、もともとpublishされたものではちゃんとわかって判断しているということで記載しているような気もするのです。それをこの判定できない写真を見て、ここで判断できるのかどうなのかがよくわかりません。

○梅村座長 apoptotic bodyかどうかはわかりませんけれども。

○高橋専門委員 きれいな写真があつて、確かにinclusionだとわかって、おそらく病的意義はわかりません。ですので、実際、非常に難しいとは思いますがけれども、肝臓に標的性があつて、化学物質の投与によって濃度依存性に出てくる所見としてはこれがあるということになれば、一応、投与に関連した病変ではないかと考えましたので、このようにとったということで、根拠がないと言われればそれまでなのですけれども。

○梅村座長 今さらではないですけれども、NOELではないので、NOAELを判断することになると、毒性学的意義がわからないまま行ってしまうのはなというところがあるのですが、いかがですか。

吉田先生。

○吉田委員 事務局が多分大変苦労してつくられた机上配付資料4-2を見ますと、この剤の標的は肝臓である。それで最高用量は死ぬような用量だと。でも、死ぬ原因がどうも肝臓のような感じはないだろうと。だから、lethal doseの原因と肝臓は別だろうというような

ことは見えてきますね。

さらに肝臓を見ますと、NTPの試験でfociをとっていない原因はわからないのですが、どうも炎症があるだろうということが雄では400 mg/kg体重/日、雌では500 mg/kg体重/日以上で見えている。あと、血液検査をこれがもししていて、それも何も出ていないのであれば、少なくとも雄では400 mg/kg体重/日以上、雌では500 mg/kg体重/日以上はadverse doseだろうということですね。

私は、この電顕は比較的、histologyよりも質がよくて、少なくとも肝細胞であることはクリアにわかるような電顕写真であります。なので、それを思いますと、そこにちょっとあるということは、少なくともmicro bodyとかERが増えたようなパターンとはどうも違うので、何かのアポトーシス小体が食い込んでいるという推測は成り立つかもしれないけれども、これを毒性とするのはなかなか難しいのではないかとこの中江先生の御意見は、比較的、今のレベルのtoxicologyだと言えるのかなという個人的な感想を持ちました。

○梅村座長 ありがとうございます。

担当の先生方お二人、御意見はいかがでしょうか。

○高橋専門委員 皆さんの御意見に従います。

○梅村座長 高須先生、いかがでしょうか。

○高須専門委員 この封入体みたいなものが結局何なのか。その意義がわからないのは私もそうなので、そこに肝炎との絡みで考えると、adverseとするような意義的なものを見出せないというのは納得できます。納得というか、そうですね。

○梅村座長 高橋先生に御説明いただいた投与による影響である可能性は十分あって、NOELであればいいのですが、adverse effectかどうかのジャッジをしないといけないので、ほかの先生方は、これは意義がわからないという意味でもadverseととりにくいという御意見です。担当の先生方も、今、一応納得していただいたので、ここは200 mg/kg体重/日がNOAELということにさせていただければと思います。ここまではよろしいでしょうか。

○高橋専門委員 雄が200 mg/kg体重/日で、雌が250 mg/kg体重/日がNOAELということですね。

○梅村座長 そういうことです。所見については改めて整理し直すということで、よろしいですか。

ここまでのいいですか。この試験について、何か他の先生方、よろしいですか。

では、次の試験に移りたいと思いますけれども、Fischer344ラットの試験から行くので、次は発がん性試験に行きます。112ページです。

続けてすみません。高橋先生、お願いできますか。急に難関になってきましたね。

○高橋専門委員 毒性所見に書かれているのは、主に腫瘍性病変になりますけれども、こちらで重要になりますのは、103週間試験で200 mg/kg体重/日の投与で腫瘍性結節と肝細胞がんの出現個体の合計が雌で増加しているという所見は明らかに有意差が出るということで、ここでとっている。

雄の場合は18カ月の所見でとっているのだと思いますけれども、肝細胞がんの出現頻度が増加している。こちらは400 mg/kg体重/日になりますけれども、ですので、最終的に発がん性の濃度としては、雄で400 mg/kg体重/日、雌で200 mg/kg体重/日ということにしたのだと思います。

○梅村座長 高須先生は。

○高須専門委員 基本的には高橋先生の御意見と一緒になのですが、発がん性を6カ月、12カ月、18カ月と間を置いて、ちょっと用量は高いのですけれども、経時的なものを追っているということで、肝臓の発がんに対してsequentialな反応がありそうなので、肝臓に対しての発がん性はあるのかなど。結論的には高橋先生と同じ結論です。

○梅村座長 書き方は「ラット6か月間、12か月間、18か月間及び103週間発がん性試験」でいいのですか。これは103週間発がん性試験の途中で解剖していただけですね。

○高橋専門委員 ただ、ドーズが違うので、6カ月、12カ月、18カ月のほうは400 mg/kg体重/日しか設定していないのです。2年間の発がん試験のほうは100、200 mg/kg体重/日という形になっております。

○梅村座長 では、別個の試験なのですね。途中で解剖というわけではないのですね。

○高橋専門委員 違います。2年間は2年間です。

○梅村座長 そうすると、今度は逆に、これはこれで一緒にしていいのですか。

○中江専門委員 今までは分けていました。

○高橋専門委員 そうですね。

○梅村座長 対照群は別なのですね。だから、完全に別の試験ですね。

○高橋専門委員 そうですね。

○三宅係長 事務局から補足させていただいてもよろしいでしょうか。別個の試験ではございますけれども、最終的な考察を一緒にやっているということもございまして、NTPでも2つの試験の結果から考察といったことともございますので、2つを一つにまとめた案を提案させていただいたという経緯がございます。

○梅村座長 でも、違うものは違うね。

どうぞ。

○中江専門委員 「今までは分けていましたよ」と私が言った今までというのは、「添加物専門調査会の評価書の今まで」という意味です。

○梅村座長 だから、NTPの試験でも6カ月、12カ月、18カ月、それぞれ別々の試験であれば、6と12、18は同じ用量で同じスタートになっていて、同じ用量でいっている単用量の試験なのでしょうけれども、それと103週間のNTPの試験があるということなのですね。用量は違うのですね。

○高橋専門委員 そのとおりです。

○梅村座長 そうすると、分けたほうがいいのではないかと。

それはちょっと後ということで、内容についてです。毒性所見をどうするのかとか、所

見の書き方はこれでいいかというのが事務局からの問いなのですが、先ほどの話と同じになってしまいますが、そのあたりはいいですか。つまり、毒性影響と考えた部分だけを表に載せて、有意差か有意差でないかは別にして、毒性影響とジャッジしたものは載せて、それ以外はそれ以外の所見というふうにしてありますか。

○高橋専門委員 ここに記載しているのは有意差があるものを入れていると思います。

○梅村座長 腫瘍に関連したような病変ということではなくてということですか。

○高橋専門委員 変異巢の話、こちらも有意差が出ておりますので、こちらは全て有意差があるものと思います。それ以外の所見は。

○梅村座長 例えば、6カ月の試験で腫瘍性の変化というか、前がん病変も含めたような病変のことしか載っていないですけれども、それ以外は出ていないということですか。それとも、そこしか見ていないのか。つまり、完全に発がん性試験のパイロットというか、それをsequentialに見たいからやっているような意味づけの試験で、腫瘍に関連したような病変だけピックアップして所見としてとっている試験なのかということです。

○高橋専門委員 基本的に、肝臓の所見と体重、臓器重量での肝臓と副腎ということになっておりまして、文中にもほかのものは、白内障ぐらいは載っていますけれども、網膜萎縮か。

○梅村座長 事務局、どうぞ。

○三宅係長 机上配付資料4-2に、この試験に関係する所見について少し抜粋をしてございます。先生がおっしゃったとおり、発がん性試験ということで、血液学的検査がなされていないくて、一般所見という意味では体重の情報が主になりますけれども、9ページでございまして、体重ですとか毒性所見で評価書案に記載している内容につきまして、NTPからの抜粋となっておりますが、記載のようなものが認められております。

また、10ページでございましてけれども、現在、その他の所見の内容につきましては、文中から拾ったところでございますが、表のような数字で出てきていると。

ただ、NTPのディスカッションのところに眼の症状に関しましては、表の下の英文で記載のとおりのことを記載してはございました。

以上、補足でございました。

○梅村座長 なので、一般毒性試験ではないのですね。でも、全身は見ているのですか。

○高橋専門委員 全身は見ていると思いますけれども。

○梅村座長 吉田先生。

○吉田委員 少なくとも表中に副腎という言葉があるから、副腎は入れる。

○梅村座長 これをどのように扱うかは難しいですね。つまり、103週間発がん性試験のデータの確かさというか、先ほど高須先生がおっしゃったように時期が段階的できてくるとか、腫瘍の発がん性のエビデンスをサポートするデータにはすごくなるのだろうけれども、評価書の中でどんな扱いをしていくのかというのは、わけても一般毒性試験ではないのですね。

吉田先生、何か。

○吉田委員 これはこの剤だけかもしれないのですけれども、よく海外の評価書だと、**short-term study**、**long-term study**というような分け方をする場合もありますね。むしろ今回、6、12、18カ月は**short-term**と**long-term**、**n**も10しかないのというようなことかもしれない。

○梅村座長 そうするとなかなか前例を踏襲しにくいですか。

どうぞ。

○中江専門委員 ものすごく細かくは見ていないのですけれども、ざっくり見たところであれば、今までこういうものは、たとえ同じものであっても、途中経過のものであっても、反復投与と発がんに重複して載せていたと思うのです。反復投与のところには反復投与の部分だけ書き、こちらには発がん性試験。このものは結局、肝臓でだんだん、ここでは**neoplastic nodule**と書いてありますが、いわゆる今で言う**foci**の大きいものです。それから、がんとかが時系列に雄も雌もだんだん増えてきていますよということだけが我々の欲しいことであって、あるいは書くべきことであると。だから、発がん性試験でがんが出ているということは、ちゃんと段階的にステージが上がってきたのだということがわかればそれでいい。しかも、**one dose**だからこれで**NOAEL**だ何だという話ではもちろんないわけなので、極端なことを言えば参考資料でもいいぐらいの話ですね。それは極端ですけれども。

だから、書くとすれば、いつものように反復投与は反復投与、これはこれで書いてあって、反復投与の部分にはこの位置づけだけを書くか、もしくは今回は肝臓がんのことだけを言うのであれば、併合試験だというふうに発がん性試験のところを書いて、今、申し上げたようなことがあるから、2年間のデータは意味がありますよ的な説明にするか、そのどちらかでいいと思います。

○梅村座長 ただ、用量が違うので、分けてしまって一個一個反復投与毒性試験として、6カ月、12カ月、18カ月があり、それぞれはもちろん、その結果から**NOAEL**はとれないわけけれどもというふうに淡々と書いて、いつものようにしていったらいいのではないですか。それで103週間があって、103週間の出た発がん性の結果については、反復投与の6、12、18カ月の結果から見ても妥当だとかいうような考察をしていけばいいわけですね。どうですか。

○中江専門委員 そうだと思います。ただ、6カ月と12カ月と18カを一々別々にするか。そこまでは別々にしなくてもいいと思います。

○梅村座長 反復投与の6、12、18カ月の試験があるというふうに、どうですか。それだったらわかりやすいかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○高橋専門委員 それは構いませんけれども、ほかの所見がきちんととられていないのです。コントロールの値がないですし、十分に反復投与毒性のところにも各所見が出てくるかどうかというのは。

○梅村座長 どうぞ。

○吉田委員 私もNTPなのでフルセット見ているだろうと思ったのですけれども、ただ、プロトコルを見ますと、**histopathological examination**といろいろずっと書いてあるので、こちらをもう一回復習していただくと、多分、血液生化学はやっていないとしても、病理はほぼ見ているような、あと臓器重量も見えています。もし事務局から何かフォローがあればよろしくをお願いします。

○三宅係長 103週間試験につきましては、NTPに結果の記載がありまして、机上配付資料4-2の12ページになります。現在、評価書案に記載しておりますが、103週間試験につきましては、全ての臓器に関しまして、結果はNTPに記載がございます。

○梅村座長 それはそうなのだけれども、そこではなくて、18カ月までの試験で、今、高橋先生、それは対照群がないと言いませんでしたか。6と12と18カ月のこの試験には対照群がないのですか。

○高橋専門委員 いや、対照群はあります。ありますけれども、所見として、例えば白内障とか網膜萎縮とか、投与群であるというデータが文中にはあるのですけれども、コントロールがどのぐらいだというのは書いていない。

○梅村座長 どうぞ。

○吉田委員 ただ、NTP試験の最後を見ると、**QAU (quality assurance unit)** も見ているようなのです。これがGLP試験として行われたかどうかは別だとしても、そう思いますと、例えば、表はないけれども、見て、記載すべきところは文中に書き込まれていて、それがもし文中に書き込まれていないのであれば、それはこのレポートとして特に毒性所見としてピックアップすべきものではなかったのかもしれないです。特に6カ月、12カ月では、ほぼ自然発生病変というのは出にくいですね。

○梅村座長 一度、今見た6、12、18カ月は分けて1個ずつの試験として記載をし直してみたらどうでしょうか。そこはまさに記載のところの話だけなので、今ここは、これに発がん性があるかどうかは実は議論の一番、そこを決めておかないといけないのです。書き方のほうが先行してしまっていますけれども、6、12、18カ月は別試験として用量も違うので、一度書いてみましょうか。また毒性の先生方に見ていただいて、書き方も特殊になるかとは思うのです。見ているような、見ていないような、対照群の頻度がわからない。

どうぞ。

○中江専門委員 わからないですけれども、例えば12-monthの**testicular atrophy**は、投与群10/10に対してコントロールは2/10とわざわざ書いてあるのです。そのほかの18カ月の**catalact**とかは投与群しか書いていない。ということは、多分0なのです。先ほど申し上げたように、2/10はわざわざコントロールはこうだったと書いてあるわけだから、それで書いていないというのは、好意的に見れば0だったと類推はできます。

○梅村座長 ただ、それを表にまで持ち上げられるかどうか。

○中江専門委員 だから、例えば普通に考えて、10/10が0/10だったら、**catalact**は毒性所

見ですね。ただ、それは意味があるかと言われれば、そんなの起こっても別にいいけれどもねという話だけです。この試験のキモは、先ほどから申し上げているように、だんだん肝臓がんができてきていますよということだけですから、そのほかはどちらでもいいといえどどちらでもいいけれども、書いてあるのだから、それは書かないとねと。いいとこどりだけはできないですねというだけです。

○梅村座長 だから、例えば、表のところは腫瘍に関連する。今のこの書き方のままでいって、その他の所見の中に、今、中江先生のそれを書いてあるような形でいくというのは問題ないですね。ただ、発がん性試験の中に一緒に組み込まれているのはちょっと違和感があったので、6、12、18カ月は分けて反復投与毒性試験にして、表に載せるのは腫瘍系の病変で、その他の所見に記載されている内容をそのまま書く。まさに今のこの形でいいです。では、そんな形で進めていきたいと思います。

肝心なところなのですが、発がん性について、高橋先生からは黒ということによろしいですか。

○高橋専門委員 はい。12カ月、18カ月で肝細胞がんが増加してきておりますので、雄の場合は400 mg/kg体重/日でとれると思います。

○梅村座長 高須先生、それはよろしいですか。

○高須専門委員 はい。

○梅村座長 雄が400 mg/kg体重/日、雌が。

○高橋専門委員 雌は2年間の試験で200 mg/kg体重/日が出ています。

○梅村座長 その点、この結論はよろしいですか。ほかの先生方。

どうぞ。

○森田専門委員 114ページから115ページにかけて先生方のところでも話し合われているので、私かわからないのでお聞きしたいのですけれども、雄のほうでも200 mg/kg体重/日で肝細胞がんとかは明らかに認められていて、ただ、これはコントロールでも出ているので、有意差は出ていないということなのです。

ただし、先生方の御意見を見ていると、増加傾向があつて、統計学的データが有意差はないけれども、例えば高須先生の最後に、経時的な観察も踏まえれば200 mgで発がん性は認められると思いますというようなことが書いてありまして、実際に机上配付資料4-2の最後の12ページにざっと経過が書いてあるのです。確かに雄のほうではコントロール群で腫瘍性結節、肝細胞がん、少しパーセンテージで多い分が出ていて、それに対して200 mg/kg体重/日で7/10ですから、有意差が出ていない。ただし、100 mg/kg体重/日では全く出ていないということも示されておりまして、その上の変異巢の増え方とか過形成の増え方などを見ますと、雄では400 mg/kg体重/日まで全く毒性所見がないと見ていいものかどうかというのを先生方にお聞きしたいと思います。

○梅村座長 いかがでしょうか。

○高須専門委員 すみません。このコメントの200 mg/kg体重/日は、雌の200 mg/kg体重/

日では発がん性は認められると思いますという意味でした。

○梅村座長 だから、今、森田先生から御指摘いただいたのは、雄の200 mg/kg体重/日は大丈夫かというお話ですね。

○森田専門委員 統計学的には有意差は出ないと思いますが、そのほかの所見も踏まえて、200 mg/kg体重/日は先生方は問題ないと考えていらっしゃるのかどうかという点をお聞きしたいと思います。

○梅村座長 雄の200 mg/kg体重/日です。自然発生しやすい腫瘍なので、統計学的な数値の上がり是非常に重要ではあると思うのです。ただ、森田先生がおっしゃっているのは、例えば、肝細胞変異巣とかも増えているのに、そういうときはとらないのかと言っているのです。

どうぞ。

○中江専門委員 これは多分、114ページの13行目のNOAELの話をなさっているのですね。これは変わります。発がん性があるかないかの話のときは、発がん性試験は200 mg/kg体重/日までしかしていませんから、この400 mg/kg体重/日だ何だというのはなくなります。18カ月が400 mg/kg体重/日だからといってこれが出てしまっているのでしょうか。違うのですか。だけれども、18カ月までのものはone doseだし、NOAELをそもそもとらないし、別のものとしてすることになるので、2年間のものは100 mg/kg体重/日と200 mg/kg体重/日しかしていませんから、そもそも400 mg/kg体重/日というのが数字として出てくるのはおかしいので、ここは変わります。

だから、高須先生たちは、雄の200 mg/kg体重/日は出ていますよということをおっしゃっています。

○梅村座長 雌の200 mg/kg体重/日は。

○中江専門委員 雌は何でしたか。

○高須専門委員 雌はちゃんと出ているかと思います。今、雄の200 mg/kg体重/日の話ですね。

○梅村座長 雄は何なの。

○高橋専門委員 雄の200 mg/kg体重/日は有意差がないということです。

○梅村座長 雌の200 mg/kg体重/日は有意差があつて。

○高橋専門委員 雌の200 mg/kg体重/日は有意差がある。

○梅村座長 そうすると、この物質は、雌の200 mg/kg体重/日で発がん性あり。以上。

○高橋専門委員 2年間ではそうです。だから、先ほどの雄のほうは、12カ月、18カ月で400 mg/kg体重/日でがんが出ているということです。

○梅村座長 でも、nは10なわけです。

○高橋専門委員 そうなのですけれども。

○梅村座長 だから、それで発がん性ありと言ってしまうといいのかという話です。

○高橋専門委員 10/10です。

○梅村座長 とるということですね。

どうぞ。

○吉田委員 腫瘍が増えていることは確実なのですが、まず、雄の400 mg/kg体重/日につきましてはMTDということも少し考えなくてはいけなくて、体重増加抑制がどのぐらいかということもあわせて考えていただかないと、余りそういった激しい増加抑制のあるような場合は、発がん性については評価の対象とはしないということが一般的には発がん性の評価のときにも言われますので。

○梅村座長 出ている。

○吉田委員 もちろん、出ているということは書いた上で、体重増加抑制のことも一言触れていただかないと、多分、発がん性の評価では、今、MTDを超えているかどうかというのを書き込むことが一般的だと思いますので、その場合はよろしくお願いします。

○梅村座長 ただ、そうすると雄の発がん用量は幾つかという話になってしまうのです。200 mg/kg体重/日だと出していないので。

○吉田委員 ただ、おそらく400 mg/kg体重/日は、24カ月まで生き延びられないようなドーズでしたね。そこで増えているということは書かなくてはいけないと思うのです。

○梅村座長 雌の200 mg/kg体重/日で発がん性ありなので、別にいいのですけれどもね。どうぞ。

○高橋専門委員 18カ月では確かにほとんど死亡してしまうのですけれども、12カ月ですと、一応、9/10は生存しておりまして、腫瘍の発生率が8/10ということになります。

○梅村座長 MTDであることは確かなのですね。MTD以下で行われた発がんを見る試験で、途中でまだ生きている間にとったらいっぱい発がんしていたときに、発がん性ありと言うか言わないか。その用量を発がん用量と言うかどうかということですか。

○吉田委員 腫瘍が増えたということは紛れもない事実なので、これは、こういう用量ではあるが、そういう用量においては増えているというような書かれ方をするのはいかがでしょうか。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 今の話はもちろんそのとおりのことなのですが、そうなってくると、確かに雄の200 mg/kg体重/日は統計学的に有意でないかもしれないけれども、MTDとはいっても、400 mg/kg体重/日の雄で段階的発がんが起こっているのは18カ月までで見られるわけですね。MTDで18カ月でばかすか死ぬといえども、そこまでの間を見れば。

そうすると、この2年間の200 mg/kg体重/日で、これはコントロールで出ているから、足しているのかわからないけれども、4例に対して7例、肝細胞がんだけでは1例に対して4例か。これは統計学的に有意でないかもしれないけれども、その話を考えれば、これをなしとすべきかというのはまた別の話になります。

○梅村座長 疑わしい。そこは先ほど吉田先生もおっしゃっていたように、これがMTDであるとか、400 mg/kg体重/日のときの話と同じように、ここも統計学的に有意にはなっていない。

いないので、発がん用量とは言いにくいと思うのです。

○中江専門委員 統計学的に有意であるかどうかは一つのメルクマールであって、統計学的に有意でなくたって生物学的に有意であるとジャッジするのなら、それはそれでいいわけです。結局、この場合は統計学的に有意でないけれども、総合的に判断した場合、雄の200 mg/kg体重/日も少なくとも疑いは残るという判断はしておくべきでないかと思いません。

○梅村座長 おそらくそうだと思います。私もそれは同意しますがけれども、発がん用量と呼んでしまうかどうかということです。

○中江専門委員 雌があります。

○梅村座長 雌があるからいいのですけれども、そこはそういう書き方に抑えておいてもらいたいという気はするのです。今、中江先生がおっしゃったように、もう十分怪しい用量であることだけは確かですけれども。

はい。

○吉田委員 雄の200 mg/kg体重/日ですか。

○梅村座長 雄の200 mg/kg体重/日です。

○吉田委員 NTPの試験で見ると、まず、neoplastic noduleは対照群と同じ頻度ですね。neoplastic noduleは3から変わらないということは、これをどう判断するかは先生方のexpert judgeだと思うのですけれども、combineしたので、これは増えましたというのも一つですし、これが多段階だということであれば、adenomaも増えないのに何でcarcinomaがここだけprogressionしたと考えるかというような、そこは多分、私よりも先生方のほうが御経験が豊富なので、そこでどう考えるかということになると思います。

ただ、いずれにしろ、雌で200 mg/kg体重/日は増えているので、あえて。

○梅村座長 今、別にその200 mg/kg体重/日を発がん用量と叫ぼうとは思っていないのです。だから、これは怪しいというところだとどめたいというのが私の意見なのですけれども、それなら大丈夫ですか。

○吉田委員 怪しいドーズである。

○梅村座長 怪しいドーズであることは確かなので、そこまでちゃんと記載するというところかと思うのです。親切に書くのであれば、完全に無視しない。

いずれにしても、評価的には雌の200 mg/kg体重/日が出ているので、雌の200 mg/kg体重/日が発がん用量であるというところまではいいいですか。よろしいですか。

では、一応、Fischerのシリーズはここまでで、少し所見名とか、試験を分けなければいけないようなところがいろいろありましたけれども、結論としては、雌の200 mg/kg体重/日が発がん用量と断言して結論したということになります。雄の200 mg/kg体重/日については少し丁寧に書きましようということにします。ここまではよろしいですか。

何か事務局、どうぞ。

○三宅係長 この試験の発がん性につきましては、おっしゃるとおり修正したいと思いま

す。

発がん性についての用量はそれでいいと思うのですけれども、この試験、先ほどからも御議論がありましたとおり、通常の反復投与との併合試験ではございませんけれども、一般毒性という観点で毒性量を考える必要があるかどうかについて御検討いただけるとありがたいと思っております。

○梅村座長 NOAELをとるかということ。

○三宅係長 そうですね。

○梅村座長 その辺はどうですか。100 mg/kg体重/日をNOAELにできるかどうかということですね。

○三宅係長 統計学的処理をされていないので、本当に臨床的な意義があるかというところだとは思いますが、100 mg/kg体重/日で幾つか肝臓関係の所見等も見られておまして、これをどう考えればよろしいのかといったところについて、コメントいただくと幸いです。

○高橋専門委員 おそらく問題になるのは肝細胞の過形成という所見だと思うのですけれども、これの細かい程度がわからないというか、肝重量のデータもないですし、実際に過形成の程度をどこから拾い上げたというか、葉全体にびまん性にあるのか、小葉中心にちょっとあるのかという形で詳しく読み取れないということで、これを本当にNOAELの評価対象にしているものかどうかというのは、私は実際、わかりません。

○梅村座長 ここからNOAELをとらないと大変なことになってしまうのですか。

○三宅係長 とらなければいけないというわけではないと思っておりますけれども、出ていることについてどう考えればよろしいのかというところを御議論いただきたいと思っております。

○梅村座長 どうぞ。

○中江専門委員 これは発がん性試験で、しかも、今、高橋先生がおっしゃったように詳細なところまで非腫瘍性病変が明確でないのであれば、発がん性試験だから発がん性があるかどうかは言えません。ものすごくきっちりした発がん性以外のデータがあるのであれば、それはとればいいのですけれども、それが無いのに、わざわざ非腫瘍性病変のNOAELだ何だと評価をする必要はないです。

○梅村座長 いいですか。何か御意見ございますか。

○吉田評価第一課長 ありがとうございます。まさにそのことをお聞きしたかっただけですので、事務局としては、それさえ確認できればそれでいいということです。ありがとうございます。

○梅村座長 どうぞ。

○吉田委員 確かに発がん性試験は発がん性を見るもので、繁殖試験は繁殖毒性を見るものではありませんが、やはり毒性試験の毒性の評価というのは、全ての毒性試験を見た上で、例えば繁殖毒性で得られた肝臓の所見であっても、そのNOAELをエンドポイントとしてADIを設定することがあるということも、発がん性試験だから発がん性しか見ないのだと、

ここからは絶対非腫瘍はとらないのだというようなことは思わないでいただきたいというのはお願いでございます。

○中江専門委員 私はそういうことを言っていないです。先ほど申し上げたように、非腫瘍性病変についてきっちり普通の一般的な毒性試験と同レベルのデータがあるのなら、当然それは評価するべきだけれども、今回の場合はそれが無いので必要がないと言ったのです。

○梅村座長 そのあたりはどうなのですか。十分な非腫瘍性病変の解析が行われた痕跡があるのですか。

○中江専門委員 NTPではやっているとは思いますが、ここには書いていないのでわかりません。

○高橋専門委員 文面には本当にさらっとしか書いていなくて、あとは数値が並んでいるだけなのです。ですので、本当に細かいところまでとってあるかどうかということは、こちらでは判断ができません。

○梅村座長 そこからNOAELをとるのは乱暴過ぎるという御意見ですか。

○高橋専門委員 とれと言うならとりますけれども、本当にとるべきものなのかという判断ができません。ですので、先ほどの話と同じような形になりますけれども、無理にとる対象とする必要はないのではないかと考えています。

○梅村座長 わかりました。

高須先生はいかがですか。

○高須専門委員 私も結論としては高橋先生と同じで、今出ている情報で考えても、もう少し病変に対する補足の情報があつたほうが、非腫瘍性病変からとってくるというところには、少なくともある情報だけではジャッジが難しいので、結論としては判断できないかと考えました。

○梅村座長 よろしいですか。塚本先生、何かありますか。

○塚本専門委員 毒性のことはわかりませんが、F344ラットの自然発生の肝腫瘍の頻度が、雌はコントロールが0なのですけれども、雄はある程度出ていますし、雌は通常のバックグラウンドのレベルを0と判断していいものかどうか気になっているのです。今、調べようと思ったのですけれども、わからないので。

○梅村座長 では、先生は、200 mg/kg体重/日が発がん用量であることもちょっとどうかなという感じですか。

○塚本専門委員 バックグラウンドが0ということだったら、発がん用量200 mg/kg体重/日というのは賛成です。

○梅村座長 いずれにしても、そんなに高くないということですね。あるけれども、そんなに強い発がん性はないということではありますね。そこまで書くかどうかは別としても、一応、200 mg/kg体重/日が発がん用量というところまでは行きました。この発がん性試験の非腫瘍性病変に関する記述が十分ではないという先生方の印象で、そこからNOAELを

とることはできないということになりました。それでよろしいですか。何か御意見はありますか。反対意見があれば。よろしいですか。

そうしたら、ここで少し休憩を入れたいと思いますので、あの時計で45分まで一度休憩します。

(休 憩)

○梅村座長 時間になりましたので、審議を再開したいと思います。

今、Fischer344ラットの13週間と発がん性試験のところまで行きました。ここまでで何か言い足りなかったこととかはありますか。次に移ってもよろしいですか。

次はWistarラットになります。95ページです。高橋先生、たびたび登場ですみません。

○高橋専門委員 こちらは少し複雑な試験になっておりますけれども、投与経路が違うのが、強制経口投与と飲水投与という2つと、さらに用量がそれぞれ別々。800 mg/kg体重/日は共通ですけれども、そういう所見になっていて、さらに4週間と13週間という期間を切って所見どりをしております。ただし、この試験の一番の問題点は、組織学的な評価が肝臓以外はされていないというところでありまして、その点においてなかなかNOAELをとるのは難しいのではないかと判断をしております。

いろいろ所見はあるのですけれども、特に脾臓の重量が減少していたり、そういうところが出ておりますが、脾臓の組織学的な所見はない、あるいは精巣の所見はないということで、NOAELはとりづらいのではないかと考えています。

○梅村座長 表と所見の並びのあたりの線引きは大丈夫ですか。

○高橋専門委員 一つ一つここで吟味するのはよく覚えていないのですけれども。

○梅村座長 またそこは改めて再確認したということで、表には毒性影響、それ以外を外にという方針で、もう一度見ていただければと思います。

○高橋専門委員 そうですね。再考いたします。

○梅村座長 Wistarラットの反復投与毒性試験に関しては、肝臓の所見しかとっていないということで、NOAELはここからはとれないだろうというのが高橋先生の御意見です。

高須先生はいかがでしょう。

○高須専門委員 結論としては一緒なのですけれども、おそらくこれもFischerの試験があって、もう肝臓がターゲットだということがわかったところから始まっている試験だろうと思うので、基本的に肝臓の変化を見るための試験ということになっていると思います。ただ、やはり重量とか肝臓以外で変わっているところもあるけれども、histologyの情報がないということで、NOAELの判断は難しいかなというのが私の考えです。

○梅村座長 肝臓以外の病理組織学的は不明であることからという理由をつけて、NOAELを得ることはできないと考えたという98ページの29行目からの記載ですけれども、このことですね。

石塚先生からも、肝臓以外の病理組織学的所見は不明であることというのがNOAELをとれない理由として来ていますね。

○三宅係長 はい。99ページの上の枠囲みの一番下のところに、石塚専門委員からいただいた御意見について記載しております。

○梅村座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○中江専門委員 98ページの上のほうに、例えばASTとかALTの変化はどうだこうだというような話が著者のディスカッションとして書かれていますけれども、これをどう考えるのかというコメントは何も載っていません。何を言いたいかというと、もしこの著者のディスカッションをそのまま受け入れるのであれば、ASTだALTだというのもそれほどの意義はないことになりますね。そうすると表からは取らないといけないことになります。

それから、これも今までの添加物専門調査会の評価書のルールとしては、絶対重量とか相対重量がどちらかしか上がっていない場合で、しかも病理学的な所見がない場合は毒性学的にはとらない、少なくとも表には載せないということになっていましたが、今回は肝臓絶対重量しか上がっていないですけれども表に載っています。その辺は御検討ください。

○梅村座長 今、表への入れ込みと外へ出すのは再考していただくということになっていますので、その視点でもう一度組み直しが必要であれば、そのあたりも含めて変更をさせていただければと思います。毒性学的なジャッジをここに入れてもらいたいということです。

ほかにございますか。よろしいですか。

次はB6C3F₁マウス、85ページになります。引き続き、よろしく申し上げます。

○高橋専門委員 このマウスの13週間試験ですけれども、これも先ほどのFischer344ラットと一緒に、NTP（1987）とQuestら（1987）から出てきているデータですが、やはり両者にデータの違いがありまして、非常に細かいところがとりづらいことになっています。毒性所見としてとっているのは主に重量になりますけれども、体重増加抑制ですね。それから、先ほどちょっと言われましたけれども、肝臓の相対重量の増加ということが書いてあります。ここの増加抑制につきましては、QuestらもNTPもその部分では一致しているのですけれども、生データのところがちょっと違って、少し読みづらいというところがあります。

表以外のところの所見として、肝臓の急性多巣性肝細胞壊死というものがありまして、これの頻度も両文献の中で微妙に違いが、多分、表現の違いだと思うのですけれども、少し値が違うところがありまして、所見どりに難しいところがあります。

ここにNOAELは得ることができないと一応書いてあるのですけれども、体重の変化が体重増加に対する抑制ということで、実際の最終体重につきましては微妙な変化で、有意差があるのかどうかという感じなのです。ですので、非常に弱い変化にはなっていますけれども、ここの部分でとるかどうかという感じですが、非常にとりづらい変化であると考

えています。

あと、肝臓の所見が非常に難しく、86ページのJECFA、EFSAの所見では、軽度から中等度の変化という書き方になっていますけれども、NTPの実際の文献内にはminimal to mildという形で、実際に中程度の所見ではないみたいで、非常に軽度であるという書き方になっておりまして、どこまで重要視するかという所見であるということなのです。

こちらはたしかコントロールでも出ているのかな。コントロールは出ていないですか。炎症の所見はコントロールでも少し出ておりますので、増加といってもそれほど強くないですし、程度も非常に軽度であれば、これを所見としてとりづらいということで、もしとるとしても、恐らく体重のところをとるかどうかということなのですからけれども、非常にそれが弱いということで、情報が十分ではないということで、NOAELを得ることはできないと。少し苦しいのですけれども、そういう結論にしてあります。

○梅村座長 高須先生はいかがでしょう。

○高須専門委員 Questらの論文とNTPの特に病理を、NTPはmitosisとnecrosisをあわせた所見を書いている、Questらは炎症だけを書くみたいな感じで、これは両方ともテーブルにはなっていないで文章中に数字が出てくるだけなので、その辺がどうなのだろうと。なので、結論としては判断できないとしました。

○梅村座長 ラットのときは両方の出典を明らかにして表をつくっていくということにしましたね。それをこのマウスには適用できないのですか。

○高橋専門委員 並べるのはいいのですけれども、データが同じ所見のところに違う数字が出てくるような感じに見える。

○梅村座長 でも、それは仕方ないわけですね。

○高橋専門委員 そうですね。

○梅村座長 先ほどのものは、所見があるものとないものが分かれていたからよかったのですけれども、今回は重なっているということですね。だけれども数字が違う。

○高橋専門委員 そうです。おそらく、先ほど高須先生が言われましたように、NTPはあくまで核分裂像のほうも考慮しているので、Questらの報告より微妙に多く頻度が出ています。ですので、その差をとればおそらくmitosisが出ているのはこれだけだろうという感じになるのですけれども、並べて見るとよくおわかりになると思うのです。

○梅村座長 でも、こちらでそれをいじってしまうわけにはいかないので、少し煩雑になるかもしれないですけれども、そのままの表にしてみる。

○高橋専門委員 ただ、これも程度が本当にわからないのです。あくまでminimal to mildとしか書いていなくて、それほど強い所見なのかどうか。写真もないですし、その辺の所見としてどの程度の重要性があるか。

○梅村座長 ただ、EFSAはここからNOAELをとっているわけですね。

○高橋専門委員 そうなのですからけれども、ここで軽度から中等度と書いてありますが、そういう書き方にはなっていないのです。

○梅村座長 なるほど。そこからNOAELがとれないということですか。

○高橋専門委員 なかなかコメントしづらいのですけれども、本当にこれでとっていいものかどうかという迷いはあります。

○梅村座長 ほかの先生方、何か御意見ございますか。一応、担当の先生方は、病変の程度がよくわからない中で、ちょっとNOAELの判断はできかねるという御意見なのですけれども、どうでしょうか。EFSAは一応ここからとってはいるのですけれども、別に、だからといってとる必要はないのですが、それでよろしいですか。御意見がないようであれば、NOAELはとれない試験ということにさせていただきますが、よろしいですか。

どうぞ。

○森田専門委員 細かいところなのですけれども、もしこの表の毒性所見の雌の125 mg/kg体重/日、体重増加抑制というのを表に残されるのであれば、これをなぜ毒性ととらなかつたかということも、それは組織の情報がないだけというのではなくて、先生方がこれを毒性ととらなかつたというような御判断になると思います。ただ、明らかに125 mg/kg体重/日から20%以上の体重増加抑制があるというのは書いていますので、そこも含めて、これはとらないというふうに書いてあってほうがわかりやすいのではないかと思うのです。表に入ってくるのであれば。

○梅村座長 とらないというのは。

○森田専門委員 毒性所見に雌の125 mg/kg体重/日では体重増加抑制があると書いて、でも、そこからはNOAELを得ていないので、それは。

○梅村座長 というか、これを毒性ととっていないのではなくて、これはこれなのだけれども、そのほかの判断ができないということですね。ほかの情報がない。

○高橋専門委員 実際に体重のほうは、125 mg/kg体重/日は確かに有意差が出ているのですけれども、250 mg/kg体重/日は有意差がつかないということで、さらに500 mg/kg体重/日以上からまた有意差がつく。

○森田専門委員 でも、これは本当に統計のあれで、たまたま250 mg/kg体重/日はついていないだけで、ずっと同じレベルで体重増加抑制がかかっているのです。これは完全に統計学的にはあると見てもらっていいレベルだと思います。

○梅村座長 EFSAは250 mg/kg体重/日をNOAELにしているのです。ただ、今、調査会の判断は、このそれぞれが毒性影響ではないと判断したのではなくて、この実験からNOAELがとれないと言っているだけです。

○森田専門委員 毒性所見とみなさないとかそういうのでもなくということですね。

○梅村座長 毒性所見かどうかはまたもう一回吟味していただいて、表に載せる所見と外に出す所見はもう一回、先ほど確認した区分けの仕方、つまり毒性影響と見たのか見なかつたのかを判断基準に、表の中の所見と外の所見はもう一回見直していただくこととなります。なので、今回結論したのは、この試験からNOAELを得ることができないという意味です。

どうぞ。

○中江専門委員 NOAELを本当に得ることができないのなら、そもそも毒性所見かそうでないかを分けられなかったということです。表に載せる、載せないはこれから再吟味するということは、それはそうでしょうけれども、その結果、表に載せるものがあるのなら、そこからNOAELは必然的に得られることになるし、本当にNTPとQuestらのをいろいろやって、あるいは情報量の問題もあって、これはよくわからない、判断できないということであれば、NOAELはもちろんとれませんけれども、その場合には表がないこととなります。どちらかしかあり得ない。

○梅村座長 どうぞ。

○吉田委員 今までこちらの専門調査会では、無毒性量を決めてこられなかったものでも、その場合、毒性所見の表はつけていなかったのですか。

○中江専門委員 いなかったと思いますよ。だって、例えば何mg以上はこれこれという毒性がありましたといったのなら、それは毒性所見であると判断したわけですから、そこより下がNOAELです。

○吉田委員 今回は、ほかの所見については、今、何回も高橋先生がおっしゃったようにわからないので、無毒性量が。

○梅村座長 わかっている所見はあるのですよ。わかっている所見はあるけれども、わかっている所見も混ざってしまっていて、そうするとその下にある用量にわかっている所見が並んでいたときに、これが毒性影響かどうかはわからないので、そこをNOAELと言えなくなってしまいうということなのです。

○吉田委員 そうですね。

○中江専門委員 そうであれば、わかっている所見であっても誤解のないように、表にするべきではないと私は思っております。

○梅村座長 毒性影響とはっきりしていても。

○中江専門委員 それはそう書いておけばいい。誤解を生みます。

○吉田委員 こちらの専門調査会では、それを避けるために評価書のところにNOAELが求められなかった理由を書いて文章化されてきたのではないのですか。ここは大きな記載の転換点になってしまうので、私は。

○梅村座長 毒性影響とわかっていることは表に入っているでもいいわけですね。違うの。どうぞ。

○森田専門委員 ですから、例えばまとめのところに何mgで毒性影響は認められたけれども、そのほかの所見。でも、これは一番下のなので、そういうことでNOAELを決められないというふうにもうちょっと丁寧に書いていただければ、それで誤解はある程度防げるのではないのでしょうか。

○梅村座長 これは今、ちょうど125 mg/kg体重/日の一番下が書いてしまっているからあれですけども、例えばこの125 mg/kg体重/日の体重増加抑制がなかったとしても、この

125 mg/kg体重/日で認められているほかの所見等々が本当に毒性影響なのかどうか判断できなかったということではないのですか。程度が書いていなかったなどということ。

ただ、毒性影響とはっきりわかっている所見は、この表に載せるべきだと思うのです。そこはちゃんと丁寧に説明しないとだめですね。中江先生がおっしゃっているような誤解が出てしまうので。

もう一回言いますがけれども、この表のところの出し入れは、今のような判断でもう一度精査してください。今回みたいに毒性影響を出しているにもかかわらず、NOAELが設定できないというときには、なぜそうなのかをちゃんと書くということですね。つまり、この表だけ読んだら、ここがNOAELでしょうと思うことを多分、中江先生は危惧されているのだと思うのですけれども、そうではないのだということ。その下の用量にもいろいろな所見があって、でも、それは毒性影響と判断できなかったのでNOAELをとれなかったという形にすれば誤解はないかと思えますけれども、それでよろしいですか。

ほかに何かございますか。よろしいですか。

そうすると、マウスの発がん性、107ページです。よろしくをお願いします。

○高橋専門委員 これもまた融合してしまって、6カ月、12カ月、18カ月のものと103週のもの、先ほどのラットと同じようなパターンであわせてしまっているの、またこれを分離するような形にいたします。

これは余り有意なものが出てきておりませんで、特に18カ月までのものでは、1,000 mg/kg体重/日のone doseなのですけれども、有意な病理学的所見が出てきていないということでもあります。103週のほうでは、雄で1,000 mg/kg体重/日の群で肝細胞がんの有意な増加が出てきてはいるのですけれども、こちらはhistorical dataの中におさまる範囲内の発生頻度でありまして、発がん性があるとは言えないであろうということで、これらの試験結果から、マウスにおきましては発がん性の懸念がないのではないかと判断した次第です。

○梅村座長 どちらかは有意になってしまったのですか。

○高橋専門委員 肝細胞がんだったと思いましたがけれども、対照群が5に対して投与群が10で一応有意差はつくのです。

○梅村座長 combineすると、ない。腺腫と足すと、つかないということですね。

○高橋専門委員 そうですね。それもありますし、historical dataの中でおさまるということで、発がん性を強く言うにはこのデータはそれを示してはいないと。

○梅村座長 逆に、ちゃんと否定できるかどうか。そちらのほうが問題なのかと思うのです。NTPの評価はなしですね。

○高橋専門委員 そうですね。

○梅村座長 EFSAもNTPの結論に同意するという形にされていますけれども、我々の調査会でもそれに同意するというか、発がん性はないものと結論しますかということなのです。

○高須専門委員 結論としては発がん性なしにしているのですけれども、高橋先生の説明に加えて、いわゆる発がんの前がんというか、関連するような病変が所見としてとられていないということと、6カ月、12カ月でもそういった変化がないということと、103週のものではたしか多核巨細胞が出てくるのですけれども、加齢のマウスではよくある変化だと思いますし、少なくとも前がん病変という認識ではないと理解していますので、そういったラットで見られたようなsequentialな反応がないので、あとはhistorical dataで20%ぐらいまでは出るということもありましたので、そういった意味で、発がん性はなしと私は判断しました。

○梅村座長 肝細胞がんが20%ぐらい出るということですか。

○高須専門委員 そうです。20%ぐらいまでは出る。

○梅村座長 今回は、雄の1,000mg/kg体重/日で認められた頻度は何%なのですか。

○高須専門委員 10/50なので、ちょうどそれぐらい。ぎりぎりかもしれないですが。

○梅村座長 どうぞ。

○吉田委員 その場合は、例えば文献値でもいいですし、本当はこの施設で行ったものがあるといいのですけれども、評価書の中にhistorical control dataを記載していただくことによって先生方の御判断がより明確化するように思います。よろしくお願いします。

○梅村座長 では、やはりその辺は書き込んでいかないとだめですね。一応有意差がついているものがあるので、明確に否定するのであれば根拠を明らかにしたほうがいいと思います。

どうぞ。

○高須専門委員 historical controlはちょうどNTPと一緒に載っていて、後ろのほうにつけているので、この値とかを使いながら明示していければと思います。

○梅村座長 一応、結論的には、雄の1,000 mg/kg体重/日で肝細胞がん単独の発現頻度が有意にはなっているのですけれども、今、担当の先生方から御説明いただいたような理由で、それをもちろん書き込んだ上で、マウスでの発がん性はないという結論でいくということですが、このことに関して何かコメントはございますか。御意見があれば。

どうぞ。

○高須専門委員 historical controlならレンジ内と言いますけれども、NTPのuntreatedのcontrolがトータルで20.3%ということで、garbageだけだと17.8%なのですが、ぎりぎり範囲内かなと判断しました。

○梅村座長 高橋先生、それでよろしいですか。はい。

ここまでMCの反復投与と発がん性試験をF344ラットからWistarラット、マウスまで行ったのですが、全体について何かコメントはありますでしょうか。

MCの毒性について、今までの議論をまとめると、まず、MCの遺伝毒性は陰性でよろしいですね。これは皆さん、御異論なかったと思います。発がん性については、Fischerラットに対する発がん性はありと。雌の200 mg/kg体重/日を一応発がん用量とこの調査会とし

ては認めたということです。ぐちゃぐちゃ言うと、雄はうにやうにやという話で、それは文章のほうに書き込むとして、B6C3F₁マウスにおいては発がん性がなかったということによろしいですか。

それから、ここまでで、次に何に行くのでしたか。

○三宅係長 物質全体として、NOAEL、LOAELがもし結論できるのであればと思いましたが、今のところですと、Fischerの13週間試験では肝臓関係のものと、103週間試験では発がん性の用量についての毒性量といいますか、値が出ていると思います。マウスの13週間の毒性所見をどうとるのか、NOAEL、LOAELをどうするのかといったところがないと、MC全体としては結論が現段階では難しいところかと考えますけれども、現段階でMCのNOAEL、LOAELをどう考えるのかについて御意見がありましたら、いただければと思います。

○梅村座長 結局、どうしたのでしたか。NOAEL、LOAELはどこからもとれなかったのでしたか。ラットの13週で200 mg/kg体重/日。

○三宅係長 103週間の発がん性が200 mg/kg体重/日であるということは、無毒性量としてそこで100 mg/kg体重/日になると考えてよろしいでしょうか。

○梅村座長 そのあたりはどうですか。ラット13週間でNOAELは200 mg/kg体重/日でしたか。

○高橋専門委員 雄が200 mg/kg体重/日で、雌が250 mg/kg体重/日でとったのですね。

○梅村座長 それが長期間の発がん性試験で発がん用量なのですか。

○高橋専門委員 雌が200 mg/kg体重/日です。ちょっと矛盾があります。

○梅村座長 結局、どうするのですか。

吉田先生、なかなか添加物だとデータが十分な場合がないのですけれども、農薬や何かだと、短期でやったNOAELが長期でいったら有害影響が出るというようなケースはありますよね。

○吉田委員 よくあります。それはやはり繰り返し投与の特徴です。今回、おそらく炎症などがあるので、余計にそういう場合は、繰り返しで一段用量が下がるということはよくございます。

○梅村座長 そうすると、それは13週間の試験の1個下をとるということですか。

○吉田委員 実を言いますと、農薬は添加物と違いまして大体アクティブなので、ほとんど毒性が出るということと、ADIということを思いますと、一生涯投与してもということになりますと、なるべく長期で一番低いものをとりますが、同じ値でいろいろなところが出てくればそれはそれでいいのですけれども、なるべく長期があれば長期を見つけていこうというのが評価の基準には今までなってきたと思います。

ですから、このあたりで、NOAELは見つからなかったのですけれども、例えば2年間は大体100か200 mg/kg体重/日あたりかなということがあれば、先生方の中で大まかにどのあたりに。数十 mg/kg体重/日まで落ちてしまうのか、200 mg/kg体重/日で2年も大丈夫な

のか。でも、200 mg/kg体重/日は少なくともだめなので、下げていったときにどのあたりにぎっくり来るかということを見ていただければいいのかなと思います。

○梅村座長 そうなると、NOAELなどという言葉で当てはまらなくなってしまうですね。添加物では200、100 mg/kg体重/日をやっている、200 mg/kg体重/日がこの13週間でNOAELだったのが、長期をやったらそれが発がん用量になってしまったから、この13週間の100 mg/kg体重/日をNOAELにするということはないですね。今までなかったと思うのです。

○吉田委員 農薬の場合は、その試験ごとにNOAEL、LOAELあるいはエンドポイントはしっかり完結していきます。ただ、その中のデータを頭に入れながら、次々と生殖発生までを見て、大体このあたりが長期でも毒性が出ないという判断を先生方はされていると思います。

○梅村座長 そうすると、NOAELは100 mg/kg体重/日とってしまうのですか。

○吉田委員 それは、まず、これから、生殖発生とかは終わったのですか。

○梅村座長 まだこれから。

○吉田委員 それを全部見て、最後にまたお考えになるのはいかがでしょうか。

○梅村座長 もちろんそれは全然構わないです。

どうぞ。

○中江専門委員 私も吉田先生と同じ意見というか、同じようにやってきたと思っていたので、この段階で、つまり反復毒性、発がん性までの段階で、そこまでのNOAELでこのもののNOAELをとりあえず決めるとかということは多分してこなかったはずですが。全部やってからどれが一番低いでしょうという話でやってきたはずですから、その議論を現段階でする必要はまだないというか、生殖発生をやってからでないとその議論ができないのではないのでしょうか。

○梅村座長 もちろんそうなのですが。

どうぞ。

○三宅係長 MCに関しましては、生殖発生毒性の試験がないので。

○中江専門委員 ないのか。では、これで終わりですか。

○三宅係長 はい。一般的な毒性試験はこの5本が主要な試験と考えております。

○中江専門委員 それは失礼しました。

○梅村座長 私が言っていたのは、別に100 mgがほぼ安全量だということには全く異論はないのですけれども、ある13週間の試験で200と100 mg/kg体重/日がセットされていて、その試験では200 mg/kg体重/日がNOAELだったのだけれども、それを2年間やったら200 mg/kg体重/日が毒性量になってしまったときということ。そのときに、この試験のNOAELは200 mg/kg体重/日なのだから、この試験のNOAELが100 mg/kg体重/日になることはないわけですね。だけれども、安全量は100 mg/kg体重/日だと思うのです。長いもので出てしまっているわけだから、この200 mg/kg体重/日がだめなことはもちろんわかるけ

れども、そのときにNOAELが100 mg/kg体重/日になると言うのかなということです。

はい。

○吉田委員 長期のマウスでは出ないということになるのですね。

○梅村座長 先ほど、出ないということになったのですね。

どうぞ。

○頭金専門委員 これは発がん試験がワンドーズしかないからこのような問題が出てくるのですね。

○梅村座長 いや、200と100 mg/kg体重/日の2用量です。

○頭金専門委員 発がん試験のほうはワンドーズではなかったですか。

○梅村座長 200と100 mg/kg体重/日で、200 mg/kg体重/日が出ていて、100 mg/kg体重/日では出ていないので。

○三宅係長 整理させていただきますと、MCで今回、今まで5本の試験を審議いただきましたが、13週間のFischerラットの試験では、200と250 mg/kg体重/日が無毒性量である。Fischerの103週間発がん性試験では、一般毒性の意味でのNOAELの判断に適さない、することはできない試験であった。ただ、発がん性試験の用量としては雌の200 mg/kg体重/日。Wistarに関しましては、情報が不足しております、NOAELの設定はできない。マウスの13週間は125 mg/kg体重/日での体重増加抑制がございしますが、その他の所見も含めて考えると、とれそうにない。103週間は発がん性が認められていない、ということでしょうか。

○梅村座長 そのとおりです。なので、まとめて最後の評価のときに100 mg/kg体重/日という数字を使うことは私は全然かまわないと思うのですけれども。

どうぞ。

○中江専門委員 まだ誤解があるかもしれませんが、確認をしておきますが、ラットの13週ではNOAELが200 mg/kg体重/日になったのですでしたか。それでもめているわけですね。

○梅村座長 それは長期でやったらがんになる。

○中江専門委員 だからということですね。そうしたら、MCトータルとしてはLOAELが200 mg/kg体重/日になるわけでしょう。あるいは、NOAELの一番小さいのが200 mg/kg体重/日ではあるけれども、発がん性は別にしておいて、もしそれをとるとしても13週だから、安全係数10をどうせ掛けますね。そうしたら、全体の判断で200 mg/kg体重/日はLOAELだということになっても、それも結局10を掛けるから、結論的には一緒になりますね。安全係数10を掛けるでしょう。

○山添委員 別に10である必要性はないのではないですか。

○中江専門委員 10というか、要は追加の安全係数を掛けるから。

○梅村座長 どうぞ。

○吉田委員 今回、ラットの試験で、Fischerの試験が13週と103週、長期があるのですけ

れども、肝臓だけではありますが、ほかの系統の試験を見ますと、どうもFischerは比較的毒性が強く出ているなど、ある意味ではstrain differenceがあるような剤であるということをし少し気にしてもいいのかなど。ただ、性差はそんなに大きくはないだろうというのも一つですね。

そのあたりで、発がんのNOAELはとれている。問題は、毒性としてのNOAELをどうとるかということになりますと、2年のあたりのhyperplasiaをどうするかということ。確かに情報は不足していますが、そこで100 mg/kg体重/日をNOAELだとしたら、それに遺伝毒性もないということなので、その場合はどのぐらいの追加の安全係数をかけることが妥当か、どういうアプローチがあるかみたいなこと。

もう一つは、今回は摂取量なり、どのぐらいかというマージンを見てみるということ。

○梅村座長 MOEが十分とれるので、そちらで。

○吉田委員 実際にMOEを見ていただきながら、MOEが幾らぐらいだからおそらく問題ないというような御判断をいただくのも一つかなと御提案したいと思います。

○梅村座長 そのとおりだと思います。すみません。少し先走ってしまっていますけれども、最後の評価のところでは少しそのあたりを丁寧に記載していこうと思います。

もう時間になってしまって、事務局に怒られてしまいますけれども、予定どおり全然進まなかったですね。申しわけないです。

すみません。もう時間が来てしまっていますので、ここまでで全体で何か御意見はございますでしょうか。どうぞ。

○山添委員 今回、先ほどFischerの話があったのですが、ラットとマウスを比べてもラットのほうが感受性が高い。そのときの原因として、基本的には、マウスではほとんどが代謝されてしまって、もとの投与薬物はほとんど体内には残らない。早く消えてしまう。ラットの場合には残っていて、特にFischerのほうが若干ですけれどもWistarよりも残る。そういうeliminationが遅いということで、毒性の原因となる物質は、恐らくは未変化体由来する何らかの作用に起因しているだろうと考えたほうが素直というか、ストレートに考えるとそういうことになる。そうすると、物質のばく露量がダイレクトに毒性とリンクすると考えれば、用量の差によって基本的に毒性があらわれるかあらわれないかが決まると考えればいいのではないかと。このような組み立てで考えていけばいいのかと思います。

○梅村座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 体内動態のところ、38ページの参考資料について「以下の知見については、経口以外の投与経路…」と書いてありますが、その前の37ページに静脈内投与試験が記載されています。MC以外では静脈内投与の試験成績はなにげなく経口投与試験の中に入れて込んでいますが、このページ以降に静脈内投与試験の成績があるので、この書き方だと一貫性がないので、静脈内投与試験を外すか、参考資料についての書き方で、「以下の知見」ではなくて「以下の試験」としてはどうかと思います。今回の評価では、静脈内

投与試験のデータは参考資料ではなくて、評価に使うということなのですか。その辺が分かりにくいと思います。

○頭金専門委員 これは今回追加したIoannouらの論文に36ページの表4と表5が両方出ていて、表5のデータも、先ほど山添先生からも話があったマウスとラットの種差というものについて、特に筋肉中の分布率を見ると大きな差があつて、先ほど言った毒性を解釈する上で重要だろうということでここに残したということです。

○宇佐見専門委員 それはわかりますが、書き方として、経口投与ではないので外したと記載してあるのに、経口投与以外のものが前にあるのは変だということです。それで、試験毎に扱いを決めていることにして、記載を「この知見は」ではなくて、「この試験は」にしてはどうかと思ったのです。

○頭金専門委員 ここの説明の仕方をもうちょっと工夫してみようと思います。確かに今まではこういう試験について、経口投与試験以外は参考資料にするという形で一律判断してきたところがあります。この点から言うと、表5はイレギュラーなのですが、ただ、非常に重要なデータだと思ったので、ここに入れたということです。

○梅村座長 ありがとうございます。

ほかにありますか。よろしいですか。特になければ、本日の審議で修正、追加があつた点も含めて、次回以降、引き続き調査審議することといたします。よろしいでしょうか
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。

○三宅係長 それでは、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。

特になければ、本日の添加物専門調査会の全ての議事を終了いたします。

事務局から次回の予定等について何かありますか。

○本堂課長補佐 ありがとうございます。

次回会合は、残る毒性の審議もございますが、その他、本日いただいた指摘を踏まえた試験内容の記載の再構成、その他の所見を毒性ととるかどうかという整理などもありますので、そのあたり検討の上、資料の整理ができ、次回開催日程等が決まり次第、次回開催の連絡をさせていただこうと思います。

○梅村座長 それでは、以上をもちまして、第166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。