

食品安全委員会農薬専門調査会 幹事会 第 21 回会合議事録

1. 日時 平成 19 年 6 月 20 日（水） 10:31～12:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（ホルペット）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

鈴木座長、上路専門委員、三枝専門委員、林専門委員、柳井専門委員、吉田専門委員
(食品安全委員会委員)

見上委員長

(事務局)

齊藤事務局長、國枝評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、
渡邊評価専門官

5. 配布資料

資料 1 ホルペット農薬評価書（案）（非公表）

参考資料 キャプタン農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、引き続きまして、第 21 回「食品安全委員会農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。本日は 10 名のうち 6 名の専門委員に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から見上委員長が御出席されています。

○ 鈴木座長

それでは、第 21 回の幹事会の議事を始めたいと思います。開催通知等で御連絡いたしましたように、第 21 回の会議につきましては、非公開で行いますのでよろしくお願いいたします。

御出席の親委員会の先生方、今日は見上先生だけですが、是非、審議に参加いただきました

いと存じます。

まず、事務局から資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会幹事会専門委員名簿のほか、資料 1 としてホルペット農薬評価書（案）、参考資料としてキャプタン農薬評価書（案）を配布しておりますので、御確認願います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。資料はお手元におそろいですね。

（「はい」と声あり）

○ 鈴木座長

それでは、議題の「（1）農薬（ホルペット）の食品健康影響評価について」を始めますけれども、事務局から御説明いただきたいと思えます。

○ 都築課長補佐

ホルペットについて御説明申し上げます。ホルペット評価書（案）の 4 ページを開いていただけますでしょうか。

ホルペットにつきましては、農薬登録申請及び暫定基準の施行に伴いまして、平成 17 年 12 月 13 日、それから、平成 18 年 7 月 18 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されています。

平成 18 年 12 月 25 日に開催されました第 2 回農薬専門調査会確認評価第一部会において審議されまして、この中で遺伝毒性が懸念されるということが専門委員から出されまして、幹事会で審議をするということになりました。

具体的には、この剤はマウスを用いた発がん性試験において十二指腸で腫瘍が認められるという発がん性がございまして、併せて遺伝毒性で、特に *in vitro* の試験を中心に陽性の結果が多く出ているということもございまして、遺伝毒性のある発がん物質の可能性があるということで、是非、慎重に幹事会の先生に本剤の審議をしていただきたいという要請がございました。

その後、公開された議事録を見ました農薬の申請者から、本剤について十二指腸の遺伝毒性を特に慎重に調べた資料があることがわかりましたということで、十二指腸の細胞を用いたコメットアッセイの試験結果が追加で提出されましたので、今回はその点を中心に審議をいただければと思います。

本日は、このホルペットの評価書と併せまして、参考資料としてホルペットと構造が似ているキャプタンの評価書も用意いたしました。キャプタンも、実は後日、意見聴取がなされると聞いております。ですので、その段階で改めて詳細な御審議をいただきますけれども、本日はあくまでホルペットを中心に御審議いただいて、キャプタンはできたら参考資料として活用できるところは使っていただくという意図で用意させていただきました。

ホルペットの評価書につきましては、既に先生方に評価資料を事前に送付してござい

て、担当分野ごとに御確認をいただいているところでございます。

評価書（案）たたき台につきましては、先生方から御意見をいただいておりますし、前回の部会でいただいた意見を基に、それを入れ込む形でつくっております。

それでは、順番にというか、確認評価部会で一通り先生方に御審議いただいておりますので、前回、議論があった場所を中心に事務局から説明をさせていただければと思います。

あと、言い忘れかもしれませんが、生データをそちらのテーブルに並べてありますので、必要なところがございますらおっしゃってください。

それでは、7ページを開いていただけますでしょうか。

ホルペットは、6番に書いてあるような構造をしている剤でございます。体内に入ると比較的速やかに、このNとSとの間の結合が切れて、 $S=CCl_2$ というチオホスゲンが発生するというような代謝を受けます。

8ページに、濃度の単位が書いてあったんですけども、総投与量で表記する形に直させていただきました。

進んで、12ページにまいります。抄録の本文中「5-OH フタルイミド」と書いてあるんですけども「4-OH フタルイミド」というふうに表中では書いていて、恐らくこちらが正しいと思われるので、評価書では「4-OH フタルイミド」という表記に統一させていただいております。

13ページに行ってくださいまして、JMPR ですか EPA の評価書の中では、ホルペットが毒性を示す原因として代謝物チオホスゲン、先ほど申し上げました $S=CCl_2$ の生成に言及しております。農薬抄録の中ではあまりチオホスゲンのことについて触れられていないんですが、評価書の中である程度言った方がいいのかどうか。これは言った方が丁寧かとは思いますが、少し御意見をいただければと思います。

それから、植物体内運命試験がたくさん作物でやられておりまして、これは表を入れて、残留が一目で見やすいような形に改めさせていただいております。

22ページに、代謝マップの記号が誤っているようであるということで、これは評価書の中では改めた形で書かせていただいております。

26ページに、山手先生から御意見が来ております。ラットの90日間亜急性毒性試験で見られた毒性所見の表が書いてあるんですけども、胃の過角化症なんですけれども、山手先生は、具体的に過角化症が起きているのは前胃と思われる。前胃と腺胃では出現病変とその病的な意義が異なるので、前胃とわかる場合には前胃と書いてくれということで、前胃に統一する形で書き改めております。

28ページ、ラットの90日間亜急性毒性試験で胃の病理組織学的検査が低用量側では行われていないんですが、どうでしょうかということなんですけれども、山手先生からは、ADIには直接関与しないけれども、標本があるなら検査をするべきではないかという御意見をいただいております。

それから、JMPR の評価書について、3000ppm のときの無毒性量が、換算すると 300m

g/kg 体重/日としているんですけれども、ひょっとしたら誤りではないかということが書いてあります。JMPR の結果を特に採用するということであれば、このところは問題になるのかなということなんですが、我々の手元に生データがあるので、大きな問題にはならないかと思えます。

慢性毒性の方に移りまして、31 ページ、吉田先生から、本文と表で重複している部分については本文を削除しましたということで、修正をいただいております。

35～36 ページのところ、慢性毒性に関する無毒性量について、報告書では「発がん性は認められない」と結論のみ示されているんですけれども、雄の体重増加抑制を毒性所見と取らなかったことに関して抄録では触れられていないんですが、どうでしょうかということで、山手先生、吉田先生からコメントをいただいております。

続いて、マウスの発がん性試験でございます。ここでがんが確認されております。

38 ページに表 43 を入れていたんですけれども、山手先生から、具体的な腫瘍の発生頻度を示す表もあった方がいいのではないかとということで、その下に更に表を作成いたしました。発生頻度、発生件数を入れた表をつくっております。

更に、マウスの 2 年間発がん性試験で十二指腸の腫瘍等が観察されているということで、この表が 40 ページ以降に出ております。

41 ページに、山手先生から、十二指腸の腺癌と腺腫及びその合計、空腸腺癌と腺腫の合計でそれぞれ統計処理はされているのか。されているなら、この表に記載すべきではないかというコメントをいただいております。その点については表を修正いたしました。

また、山手先生から、腎腫瘍性病変と胃乳頭腫の発生が高いけれども、投与と関連しないなら、それについて説明が必要ではないかということで、その点については本文中に記述をいたしました。

また、体重増加抑制について事務局から書かせていただいたんですが、山手先生と吉田先生からコメントをいただいております。

御覧のように、マウスの発がん性試験が更に 42 ページにも出てきておりまして、発生頻度が 43 ページのところに表で書かせていただいております。

山手先生から、43 ページのところで「『異形成』は『異型性』ではないのか？要確認」ということでコメントが出されておりました。事務局からこのように変えております。恐らく「異型性」でいいのではないかとということでございます。

それから「前胃の扁平上皮に 1～3 個の腫瘍が見られることは通常予測できるため、」というふうに書いてあるんですが、科学的に評価するためには背景データを提示させるべきではないかというふうにコメントが出されておりました。この点について、報告書には参考文献があったんですが、内容については詳細はわかりませんでした。

以上のように、マウスでは腫瘍が出ているという点を心にとめ置いていただきたいと思えます。

48 ページに移りまして、ラットの発生毒性試験、コントロール群で肋骨屈曲のより適切

な発現率として、今回の試験実施機関におけるコントロール群の値を用いると、発現率の有意な上昇は 2000mg/kg 体重/日の胎児のみで、その下の 550mg/kg 体重/日で観察されたものについては胎児で骨格の異常が見られるので、ホルペットの胎児に対する無影響量は 150mg/kg 体重/日としています。また、ホルペットに催奇形性はないとしているということで、コメントを書かせていただきました。

それから、ウサギで水頭症が出ているということが 50 ページに書かれておりまして、この点についても若干補足をいただければと思います。

51 ページ以降に遺伝毒性試験の結果が出ておりまして、ここが直接の議論の原因になったんですけども、53 ページの表 54 の下のところにコメントアッセイというものが出ておりまして、前回の議論では、ICR マウスを用いた小核試験において陰性の結果が出ているので問題ないのではないかということに対して、遺伝毒性の専門の委員から、これは小核試験で観察をした部位においては変異が起きていないけれども、がんが起きた部位において遺伝毒性がないことを保証することはできないのではないかというコメントが出されておりました。それに応える形で、マウスの十二指腸におけるコメントアッセイのデータが出されておりますので、この点について御議論をいただければと思います。

事務局からの説明は以上にさせていただきます。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

一応、念のため確認しますが、今日の会議は 12 時までですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

結構、急がなければいけないということではあるんですが、簡単に確認が済む話のところというのはさっと確認して、どうも全体としては、変異原性がかなり *vitro* の系、その他でもかなり認められていて、なおかつマウスで発がん性があるところがかんりの大きな問題だろう。だから、できることであればそちらの方に集中的な議論をしたらよいのかなと思っております。そんなわけで、一応、簡単に済むところは簡単に済ませていきたいと思います。

最初のところで、13 ページで確認しなくてはいけない話が、代謝物チオホスゲンの話、あるいはフタルイミド、フタル酸といったような代謝物についての毒性に関して、この評価書で言及した方がよいでしょうかということなんですが、どなたか御意見のある方は御意見をいただきたいと思います。

上路先生、その辺はいかがでしょうか。

○ 上路専門委員

キャプタンもそうなんですけれども、植物についてチオホスゲンがきちんとしてつかまっていないということなんです。この抄録の方にも出ていないし、ほかのところも、代謝

マップを見ているんですけども、チオホスゲンを経由しているんですけども、チオホスゲンがどこに出ているというのは動物も書いていないんです。だから、非常に難しいと思うんです。

○ 鈴木座長

中間代謝的には、恐らく経過しないと話が見つからない部分はあるわけですね。

○ 上路専門委員

そうだと思います。ただし、フタル酸の方から直接、炭酸ガスの方、いわゆるキャプタンの場合ですと片方のベンゼン環だけが残ってしまって、そこから直に炭酸ガスというふうに矢印が行っているものもあるんです。だから、炭酸ガス自体はすごくたくさん生成されるということがわかるんですけども、それがチオホスゲンから行くということが中間代謝物として括弧に入れてしまっているのかということところが心配です。多分、そうだと思うんですけどもね。

○ 鈴木座長

恐らく、植物の残留とかそちらの方では問題はない。そうすると、動物の体内の話のところ、若干、毒性の問題としては出てくるのか。それらについては、事務局からは言及した方が丁寧であろうというような話であって、ただ、それでは証拠がどこにあるのかと言われた場合、なかなかややこしいねという話にはなりません。

○ 上路専門委員

ほかの代謝マップを見ても、ホルペットでチオホスゲンがどこに出てきたというのは何も記載がないんです。キャプタンの場合は少し動物に出てくるみたいです。

○ 鈴木座長

確かに、構造的には非常に似ているし、どうしますか。キャプタンと合わせ技で見ますか。とりあえず、ホルペットはホルペットだけで見てというような形しかないんですか。

○ 上路専門委員

代謝マップがかなり似ていますけれども、完全に同じではないですね。

○ 都築課長補佐

わかりました。実験事実としてとらえられていませんけれども、どうでしょうか、推定代謝物としてこういうものの生成が想定されるというような言いぶりにしても問題ないですか。

○ 鈴木座長

それは問題なさそうですね。

○ 上路専門委員

それは問題ないのではないですか。

○ 鈴木座長

一応、我々もそれは承知しているという意味もあるので、一応、そこら辺での記載はしていただいてということで、これはここで議論を打ち切りたいと思いますが、よろしゅう

ございますね。

何かありますか。

○ 林専門委員

今、おっしゃったキャプタンを、今回のこの議論に参考として、その情報をどの程度組み込むかによってかなり違ってくるような気もするので、特に遺伝毒性の辺りの解釈というのは難しいところがあるんです。

○ 鈴木座長

今のチオホスゲンの話はとりあえず話がついたとして、後ほど遺伝毒性のときに、キャプタンとの関連はどうしましょうかというところで蒸し返していただきたいと思います。

そうしますと、次のところでは、何ページまで進むのでしょうか。

22 ページの代謝マップの話とか、26 ページの前胃の過角化症の話というのは話す必要はないのかなと思います。

28 ページのところ、若干、問題がある部分があるのかなと思うんですが、胃の病変の部分で、ラットの90日間亜急性毒性試験の低用量のところについてどうしましょうかというのがあるんですが、病理関係の方、もし標本があるならば検査を実施させる必要があると山手専門委員からは指摘があったようなんですが、特にADIには関係しないというような話なので、今回、ADIの話に行く際に絶対不可欠なものとも思われないんですが、どんな扱いにしたらよろしゅうございますか。

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

私は、手間を考えたら、やらなくてもいいような気がするんです。ADIと直接関係するものでもないですしね。

○ 鈴木座長

そうですね。ラットでがんが出ているわけでもないですからね。関係ないという形でよろしいかと思います。

それでは、これは合意されたというような話でよいかと思います。

それから、JMPRの話についても、これは一概に誤りというふうに言えなくて、計算上で出したのかもしれないし、我々のところでは生データがあるので、これについてはあまり問題にしなくてよろしいかと思います。

そうしますと、飛んで、31 ページ等々の記載の問題もよろしいかと思います。

36 ページがどうなりますか。さっきの説明でよくわからなかったんですけども、体重増加抑制のところとの関係でしょうか。すみません、これをもう一度お願いします。

○ 都築課長補佐

慢性毒性試験の中で、無毒性量を取るときに、表38を御覧いただきますと、雄の500ppm以上のところ、体重増加抑制を毒性所見と取るか取らないかというところで、山手先生から、一過性なので毒性所見と見なくていいのではないかというようなコメントをいた

だいております。

また、それとは別に「良性線維上皮腫」は「良性の線維腺腫：fibroadenoma」という表現の方がいいのではないかというコメントもいただいております。

○ 鈴木座長

その辺で、それでは吉田専門委員、何かございますか。

○ 吉田専門委員

多分、山手先生がおっしゃる線維腺腫なんだと思うんですが、原文で fibroadenoma という記載になっていれば線維腺腫という表現が一般的だと思うので、訂正していただければよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

事務局から、原文だと「benign fibro-epithelial tumor」となっているということです。

○ 吉田専門委員

書きぶりが非常に違いますので、ただ、これでも特に理解ができないことはないので、このままでもいいかと私は思います。

○ 鈴木座長

体重増加抑制は取らなくていいということでもいいんですね。そうすると、これもそう神経質に考えなくてもよかった、皆さんの確認ができたということでもよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それで、38 ページのところはマウスの発がん性試験で、腫瘍の発生頻度の表が加わりましたということなんですが、これを見ると、マウスの場合、かなり用量依存的な発がん問題というのが見えてしまうということになるんですか。

○ 三枝専門委員

これは伺いたいんですけども、抄録にあった表をそのまま持ってきたんですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 鈴木座長

もう一度、がんのところを再掲してわかりやすくしたということですね。ですから、*vi vo*の問題としてということなんですが、やや細かい話が継続して出てくるかと思うんですが、40~41 ページ辺りのところで、十二指腸の腺がんと腺腫、その合計というような話のところも、これは一応、統計処理もされているという意味合いで、ここに表 46 として再掲されたという意味ですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 鈴木座長

そうすると、やはり雌も雄も 12000ppm ないしはその下の 5000ppm で、腫瘍が十二指腸においてかなり明瞭に認められるということになるかと思えます。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

大変恐縮なんですけれども、ここはもうちょっと時間をかけていただかないと。マウスの発がん性試験がいっぱい行われていて、一つひとつでどこの用量まで腫瘍があったというのを皆さんの中で 1 回コンセンサスを得ておかないと、これも変化ではないのかということになると困ると思うので、確認したいと思うのです。

37 ページの「(6) 2 年間発がん性試験 (マウス) ①」では、1000ppm 以上で十二指腸の異型性・過形成もあるので、どうも 1000ppm 以上がマウスの雌雄で怪しいということによろしいでしょうか。

次の 39 ページの「(7) 2 年間発がん性試験 (マウス) ②」でも、やはり 1000ppm 以上が怪しい。

○ 鈴木座長

1000ppm が怪しいというのは、統計的に有意差はないけれどもね。

○ 吉田専門委員

有意差はないけれどもということなのか、それとも、頻度で見ますと、5000ppm で切れるんですね。それで、このところをまず、もう一回確認していただかないと。

○ 鈴木座長

さきの試験、①のところでは 1000ppm の部分が、そこをどう読めばいいんでしょうか。

○ 三枝専門委員

それは、39 ページの 8~9 行目で、発がん性はあるということと、無毒性量は 1000ppm 未満ということで、だから、これは設定されないわけです。

○ 鈴木座長

1000ppm の合計で、雄の 4、雌の 2 というのは明らかに発がん性だというふうにとったわけですね。

そうすると、その次の 2 つ、②の話のところは、統計学的な処理をすると 5000ppm 以上だということに言っているんですけれども、前のときと同じ 1000ppm で、これも前のものが B6C3F1 マウスだったんだけれども、これは ICR マウスですね。ともに同じような場所になんか出ていて、同じ用量で、この 1000ppm のところをどう見るかですね。

○ 吉田専門委員

これは、過形成が上がっているんですね。②の発がん性試験では、1000ppm 以上で十二指腸の粘膜過形成の頻度が明らかに上がっているのによろしいんですね。

○ 鈴木座長

表 45 を見ろということですね。

○ 吉田専門委員

はい。表 45 です。これは抄録でも確認しました。

○ 鈴木座長

ということになると、この 1000ppm の問題というのは、やはり前がん的な状態にあるというふうに読んでいいわけですね。

この場合も、やはり 1000ppm 未満の話になってしまいます。

○ 吉田専門委員

それでよろしいんですね。

○ 三枝専門委員

40 ページの 19 行目では「無毒性量は」としてしまっているんですけども、だから、これは表現としては無毒性量 1000ppm というふうには言えないと思うんです。

○ 鈴木座長

無毒性量は、1000ppm 未満ですね。

○ 三枝専門委員

はい。ですから、さっきの表現と同じようなふうにはしない限りはね。

○ 吉田専門委員

それでは、これについて、私、コメントを出した部分を撤回します。これは過形成が明らかに上がっているのに、がんだけで頻度を見ておりましたので、よく見ると、コントロールが雄雌それぞれ 3 と 9 なのが、20 と 25 ですから、3~7 倍近く上がっているの、これは取らざるを得ないと思います。

○ 鈴木座長

ということは、今の指摘で、がん並びに一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 1000ppm 未満ということですね。40 ページの 19 行目になります。

それで、更に追加の実験が行われておりまして、③の話になりましょうか。これはトップドーズが 1350ppm で、以下、450ppm、150ppm という形になってきております。

43 ページに、発がんの腫瘍性変化についてまとめられているのですが、これについて、それではどなたか説明をしていただけますでしょうか。

○ 都築課長補佐

先生、すみません、表 46 なんですけども、統計処理の印を付け忘れていました。

○ 鈴木座長

ごめんなさい、42 ページにも表 46 というのがあって、これは 1 つずつずれています。40 ページの表 46 ですね。

○ 都築課長補佐

ごめんなさい、40 ページの表 46 で、雄の十二指腸腺がんのところ、0、1、7、34 とあって、7 と 34 はそれぞれ★が 2 つずつ付きます。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

これはここまでの話が見えて、42 ページ以降、表のナンバーが 1 つずつずれていくと思います。したがって、43 ページの表 48 というのは表 49 になるんですけれども、この辺りのところで用量とがんの話について、どなたか解説をしていただくといいんですが、どうぞ。

○ 吉田専門委員

申し上げます。これにつきましては抄録の 146 ページを御覧になった方がわかりやすいかと思います。

表 48 をつくってくださったんですが、これにつきましては十二指腸、肝臓、胃と並んでおりますが、これをぱっと見た限りはあまり影響がないように思えるのですが、146 ページの表の非腫瘍性病変というところを御覧いただきますと、十二指腸、回腸、空腸と病変が並んでおります。この非腫瘍性病変におきましての最高用量群 1350ppm を御覧いただきますと、例えば絨毛の過形成、絨毛の融合、異型性過形成、パネート細胞過形成といった、前腫瘍状態を思わせるような過形成が 1350ppm に、1 例ずつですが、並んでおりまして、私は、この 1350ppm は何らかの投与による影響があるのではないか。個々に見ましたら、コントロールがゼロですし、1 なので、有意差がつかないと思うのですけれども、ここは非常に微妙なのですが、やはり何らかの変化がこの最高用量群では起きているのではないか。

450ppm を見ますと、どうもそういうものはないようなので、例えば十二指腸の絨毛過形成などは 1 例ありますけれども、この所見はその次の最高用量群でも認められておりませんし、これについては雄についてはないと思いますけれども、何となく 1350ppm につきましては、有意差はないけれども、あまり影響が絶対ないと言い切れるような感じはしないように思っておりますので、これも、その前の CD1 と BCF1 の 1000ppm で影響があったという結果を裏付けているのではないか。450ppm は少なくともないだろうということはこの表から読んだのですけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

吉田先生の意見に全く賛成なんですけれども、その前の実験と照らし合わせると、やはり 1350ppm のところはかなり怪しげというか、だから、450ppm というのはこれで OK だと思うんです。

○ 鈴木座長

柳井先生、その辺はいかがでしょうか。

○ 柳井専門委員

全く同じです。

○ 鈴木座長

基本的に、CD-1 と B6C3F1 に比べれば若干、感受性が低いのかなと思われる部分があ

るんですけれども、1000ppmのところ微妙だった話が、今回の1350ppmもやはり微妙ながらんに関連した変化があると見る方がよいということのようでございますが、そう解釈してよろしいですね。そうすると、これは450ppmが一応NOAELに相当するということでいいわけですね。

○ 三枝専門委員

そう思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

もう一つ、参考として④のマウスの2年間発がん性試験というのが44ページにあるんですが、これはどなたか御説明いただけますか。

要するに、JMPRの話とEFSAの話の部分なんですけれども、ちょっと細かい話なんですか。用量的には1000、5000、10000ppmの実験の部分で、十二指腸だけでなくて前胃の方の話との関連を少し論じているというようなところなんです。これも本当は何を言っているのかというのがよくわからないところなんです。

○ 吉田専門委員

こちらにつきましても、一番低いのが1000ppmですから、1000ppmでも十二指腸の変化が見られたということで、今までのものを特に大きく覆すものではないと思います。むしろ、それを支持しているようなデータだと思います。

○ 鈴木座長

全体をながめてみると、ラットでは発がん性は検出されていないのだけれども、マウスで何回か繰り返しやって、系統の違うものを使ってもターゲットとして十二指腸のところにがんが出るけれども、どうも閾値がありそうであるというようなまとめ方になりますか。マウスだけではあるけれども、発がん性が認められる。

林先生、その辺のところ何かおっしゃりたいことがあればお願いします。

○ 林専門委員

特に、また後でコメントとの関係の話になるのではないかと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、とりあえず、今の確認で、前に進んでよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

その次が、生殖発生毒性関係のところかなと思うのですが、最初は47から48ページの「(4)発生毒性試験(ラット)②」の話のところ、事務局側から若干のreminderでしょうか、注意が喚起されております。

肋骨の屈曲というような話のところがあるんですが、通常、これらは変異の問題として扱われる部分で、あまり重要視されるような異常ではないということは申し上げてよいか

と思います。

それから、その意味で、ラットに関しては明瞭な催奇形性は認められていないというのも問題はない表現だというふうに思いますが、そういうことを申し上げれば、これはそれで済む話なんでしょうか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

それで、50 ページのウサギの話というのがまた悩ましくて、これは、この前、部会の審議が終わった後で、実は日本でこのホルペットが禁止になったときの話というのが伝わってきました、それが、このウサギの催奇形性試験で水頭症が認められたために禁止になってしまったという話だったんです。

これは構造上、サリドマイドと似たところがあるので、ウサギで奇形が出たからさあ大変という話になってしまったといういきさつが語られまして、實際上、今、検討してみますと、この催奇形性の水頭症の発現の仕方というのは、各腹で散発するといったようなタイプのもので、明らかな薬物誘発性の催奇形性とは認められないという話がありまして、これは大谷先生もはっきりそのように申ししておりましたから私も同意するんですが、そういうふうに思いますし、その後の試験が実際、追加で行われておりまして、奇形性については再現性がなかったという話になります。そのことは実は非常に大きなインパクトになっておりまして、この剤が復活したときの一番大きな理由だろうと考えられるところでございます。

そういう経過の話とかをお話しすれば、多分、この部分はそれでクリアーできるのかなと思います。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

そうしますと、残りが 53 ページ以降のところ、表のところコメントアッセイがという話があって、これは前回の議論の中で、やはり *in vitro* の方でかなりたくさん陽性が認められているというようなところで、がんもある。

経口投与で行われた小核試験はネガティブなんだけれども、既に吸収される時点で剤が分解されてしまって、骨髄に到達するときには発がん性のあるような化学物質はないからネガティブになっているだけなのではないか。せめて、消化管でがんができている場所のコメントアッセイでもあればという話だったんですけれども、実はそのデータがありますという話だったんですが、林先生、その辺のところを少し詳しくお話ししていただきたいと思います。

○ 林専門委員

結局、この剤については、十二指腸でがん原性が認められた。今のお話を聞いていると、それもそれほど強いものではないのではないかという印象を持ったんですけれども、あと、

遺伝毒性のメカニズムでそれが誘発されたかどうか非常に問題になってくるわけで、閾値の考えを導入できるかどうかが決まって、ADIが設定できるかどうかというところまで行き着くというようなものと理解しています。

これをずっと見ていただくとわかるんですけども、とにかく *in vitro* ではいろんなところでも陽性の結果が出ているので、このもの自身の性質として遺伝毒性の活性を有するという事は否定できないということと言えます。

あと、今度はそれが生体に入ったときに、生体内でも同じような活性を示すのかどうか。特に、がん原性でのターゲットオーガンと考えられる十二指腸で活性が出てくるのかどうか。それを見極めることが非常に重要なことになってきているわけです。

先ほど、座長の方からも御説明がありましたように、コメントアッセイの結果が出てきた。コメントアッセイというのは何をみているかといいますと、今の場合だったら、このホルペットが十二指腸の細胞に到達して、その DNA とインタラクションを起こして、DNA に傷をつけるかどうかという現象を見ているわけです。

試験は、報告書の作成が 2004 年 9 月ですから割と最近の試験だと思うんですけども、委託者がイスラエルの方で、イギリスで行われた試験で、割ときちっとした試験のようです。中身も見せていただきましたけれども、これは現在、まだ国際的に認められたガイドラインというのはいないんですけども、一般的に考えられている手法に近い手法で行われておまして、用量としても 1000mg/kg 体重/日と 2000mg/kg 体重/日という限界用量まで試験がされています。それで、結果は陰性であったということを見ると、まず、この結果を信頼していいだろうというふうに思われます。

最初、材料を取ってくるタイミングを少し気にしたんです。というのは、タイミングを逸してしまいますと、それは DNA の修復が起こって、それで見えなくなってしまうというようなアッセイなので、タイミングというのは非常に大事なんですけども、この場合は 2 点取ってまして、それで十分評価できるだろうと思われるタイミングですので、それについてもまず問題はないだろう。そういうことになれば、その十二指腸でのホルペットが直接 DNA 損傷を介する遺伝毒性を示すということは、まず考えなくてもいいのではないかというふうに結論することができると思います。

それで、本日、別紙としてお配りさせていただいたような修文が可能かと思えます。

「ホルペットの遺伝毒性に関しては、標準的な試験の他に、実施年代が古く GLP 適合でないものも含め多数の試験が行われている。結果は、細菌を用いる復帰突然変異試験において代謝活性化系の存否にかかわらず陽性、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験においても代謝活性化系の存否にかかわらず陽性が報告されている。ほ乳類培養細胞株を用いた遺伝子突然変異試験では陽性と陰性の両結果が、またヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で陰性結果が報告されている（最高用量が不十分であると考えられる）。」というコメントを入れました。

それから「*in vivo* 試験系についてはマウス、ラットを用いる細胞遺伝学的試験が行わ

れており、限界用量までの試験で陰性の結果であった。」ということは、これは先ほどの *in vitro* の染色体異常試験が生体内ではまず起こらないだろうということを保証している試験です。

「さらに、腫瘍発生の標的組織であると考えられるマウス十二指腸を用いての単細胞ゲル電気泳動試験（コメット試験）が、限界用量である 2000mg/kg/日まで実施されており陰性の結果であった。その他ラット、マウスを用いた優性致死試験も実施されているが、陰性の結果であった」。

1つ、気になる点とすれば「また、ショウジョウバエを用いる伴性劣勢致死試験が行われており陽性の結果となっているが、昆虫の試験であり、かつ試験の詳細が不明である点」、これは原論文をなかなか見つけることができなかつたので、本当に詳細が不明かどうかは確認する必要があります。

それから「ラットを用いる優性致死試験で陰性の結果が示されている点も考慮すると、ヒトの健康危害を考える場合にはあくまで参考資料としての扱いであると考えます。

以上のように、ホルペットは *in vitro* において遺伝毒性を示すが、*in vivo* 試験の結果からそれらが生体内で発現するとは考えがたく、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示す可能性は低いものと考えられる。」というふうな修文案を提出させていただきました。

先ほどから言っているキャプタンとの絡みの話なんですけれども、このキャプタンの方は優性致死試験で陽性という結果が出ているんです。それは、要するに生殖細胞を介した次世代への悪影響を及ぼす可能性があるというような情報を同時に考え合わせると、先ほどのショウジョウバエの試験、それもあくまで次世代への影響を見ている試験なんですけれども、それを簡単に否定し切ってしまうていいのかというようなところがあります。

ただし、それは、今、ここにも書きましたように、非常に限定された試験系であるというようなこと、それから、それでは逆に考えて、このショウジョウバエの試験だけでアラートを鳴らすだけの重みがあるのかというふうに聞かれると、私個人的には、それはないでしょうとしか答えることができないというのが正直な気持ちです。

それから、今回、このホルペットを独立で、要するにホルペットの試験結果を中心に考えますと、今、お示ししました別紙の案のようになって、十二指腸で見られた腫瘍発生のメカニズムとして遺伝毒性が関与する可能性は低い。したがって、閾値の考えを持ち込むことによって ADI の設定が可能ではないかというふうに今は考えております。

以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

要約すると、がんとの関係で見ると遺伝毒性的な問題のところというのはある程度クリアされて、閾値が設定できるであろうということのように聞こえました。

ただ、懸念が、ショウジョウバエの劣勢致死のところを代表されるような、次世代に関する問題のところをどう評価しようかということに悩まれているというような形の表明で

はなかったかと思うんですけれども、いかがいたしましょうか。その辺のところでは御意見をいただきたいと思うんです。

○ 林専門委員

御意見をいただく前に付け加えると、今の場合、ここではショウジョウバエは陽性だったけれども、ほかのマウス、ラットの優性致死試験の方ではマイナスであったという、それは非常に重みづけとすればそちらの方が重いのかなというふうには考えます。

○ 鈴木座長

どうぞ、吉田先生。

○ 吉田専門委員

この剤のポイントは、この遺伝毒性だろうと思って今日まいりましたので、もし、この十二指腸に出た腫瘍のメカニズムがしっかりわかっている程度いいんですが、1つ考えられるのは、かなり胃に変化があるので、そういうことで胃内容の pH とかそういうものが慢性的にこの剤で崩されている可能性がある。粘膜の刺激性もあるし、胃自体には腫瘍性の変化は出ないのですけれども、そういう可能性があるのかなと思います。

そういった面でのメカニズム試験はほとんど行われていないので何とも言えないんですが、やはり胃に慢性的に変化があるというのは小腸の腫瘍増加に関与しているかなと思うという程度のことしか申し上げられないのですが。ただ、今、林先生のお話を伺って、そういうことならば、このがんの発生というのが直接、この十二指腸の粘膜に DNA の障害を起こしているのではないのではないかというように思えたのです。

○ 鈴木座長

まさしく、DNA 障害性ではない機序で起こるんだとすると、一体、それは何なのかという話がもうちょっとはつきりするといいねという意味合いなんですけれども、その点が先ほどの評価書（案）の 44 ページで「（参考）2 年間発がん性試験（マウス）（JMPR）」のところでは若干触れられていた胃の閉塞の話とか障害があつてというようなところの問題と若干関連するのかなと思います。

○ 吉田専門委員

マウスと同じですね。

○ 鈴木座長

試験は同じで、JMPR の評価として参考の話が載っていて、その中で触れられていることが機序に関わる部分の一部あるのかなという意味合いで言っているんですけれども、この剤の直接的な刺激性、もしくは pH が絡むような形で、更に十二指腸の方に刺激が及ぶ、びらんが生ずる。それらの補償的な反応として増殖性の変化が引き起こされるというようなことも考えられないわけではないんですけれども、直接、証明している話がないんです。

その辺のところは、柳井先生、三枝先生、何かコメントをいただければと思います。

○ 都築課長補佐

先生、発がんのメカニズム試験が 55 ページ以降、かなりあって、実は PCNA 染色で陽性が出たりというのが十二指腸でかなり調べられております。ですので、増殖活性は多分あったんだろうと思います。

○ 鈴木座長

増殖があって当然です。だから、何が引き金になっているかというところなんだと思うんです。

いずれにしても、増殖が DNA 障害性に基づくものではないという話がコメントアッセイで明らかになったというふうに解釈してよろしいということですね。そうであるとすれば、通常はプロモーションの過程が働くというふうに考えるので、さまざまなものが引き金にはなるんですけども、三枝先生、柳井先生、その辺り、もし何かあればお願いします。

○ 三枝専門委員

実は、これは確認評価第一部会で審議されたときも、都築補佐からお話があったように、遺伝毒性のデータが足りないのではないかというのがあのときの一番の問題でした。それで、今、林先生からクリアな御説明があったんですけども、コメントアッセイというかなり重要なアッセイで、一応ネガティブと出たので、このことは佐々木先生ともお話ししたんですけども、それがはっきり出れば細胞に対する直接の毒性は否定してもいいのではないかというお話もさせていただいたので、今、林先生が解説してくださったようなことを根拠にすれば、やはり閾値を設定してもいいのではないかと私は考えます。

○ 鈴木座長

柳井先生、いかがでしょうか。

○ 柳井専門委員

58 ページのところの十二指腸の増殖性変化を見た試験の中で、BrdU で S 期の細胞を見てますが、それと、あと年齢もあるということなんですけれども、その辺はあまりクリアな結果が出ていないと思われれます。その辺は、メカニズムがやはりわからないという感じがするんです。

○ 鈴木座長

in vivo はやってあるんでしょうか。

○ 柳井専門委員

PCNA だけ増加して BrdU の結果とのずれが生じたという、その点はどうでしょうか。

○ 鈴木座長

その辺は、割とよくあるのではないですか。セルサイクルのところで、BrdU の取り込みの部分と、PCNA、ポジティブな部分が若干ずれてくるので、多少、パラレルにならないことはよくあると思うんです。

○ 柳井専門委員

要するに、十二指腸での細胞活性について BrdU 標識率を指標とした場合、非常に高い

のかどうかというのは、この結果からはわかりません。コメントアッセイの結果も含めると、そう強い発がん性というのではないのかなという印象を持ちました。

BrdU 標識細胞がどんどん増加して、直接、小腸がんをつくるような感じではなくて、絨毛だけが過形成を起こしているというのは、普通の大腸がん発がん物質とは若干違うかなという、印象を持ちました。

○ 鈴木座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

私も、柳井先生と同意見です。

評価書（案）たたき台の 63 ページの方で、表 70 ですが、ラットとマウスで消化管内の pH を測った実験が行われておりますが、やはりラットでは十二指腸は変わらず、空腸のみで下がっているんですが、マウスではやはり十二指腸も空腸も一番上の用量群で下がっていますので、やはりこういうことがあるのか。

もう一步踏み込んだメカニズム試験ですと非常にいいのですけれども、それ以上のことを望むのは無理だと思いますので、これは一つの胃の変化が十二指腸、空腸にも及んだということを示すものかなというふうに思うんです。

○ 鈴木座長

実際は、胃酸の酸性が、ラット、マウスの場合は腭液中で中和されていくという話のところで、この程度の pH の変化からすると十分に中和されていますねという話になっていて、このことでがんの発生を説明するというのはちょっと難しかろうとは思っています。

それにしても、例えば 59 ページの①の脂質過酸化関係の問題とか、そのほかの GSH ペルオキシダーゼ活性に関する問題とか、あるいは胆汁中に表れてくるような代謝産物の分布等との相関を見るとか、いろいろやっているんだけど、結局、直接的な話というのはないんです。そうすると、さっき柳井先生や三枝先生が言われていたように、何か強い発がん性のある話とは思われない。

○ 柳井専門委員

ちょっと疑問に思うのは、なぜ小腸なのか。普通だったら、強い変異原性を持った物質だと大腸がんも同時につくってもいいような印象があります。なぜ十二指腸に局限しているのかというのが大きな、素朴な疑問です。

○ 鈴木座長

もし、何か非常に一般的に起こることであれば、種を超えてラットで出てもおかしくはないんです。そこら辺も問題かなという気がします。マウスでだけ十二指腸にがんができていて、その場所で、やはりコメントアッセイでネガティブだったというのは相当強い証拠になる。何の証拠かということ、DNA 障害性ではないがんだということだけなんですけれども、そう考えるしかないですか。

佐々木先生も、その辺はそういうふうに言っておられるんですね。

○ 三枝専門委員

はい。だから、林先生がおっしゃられたように、コメントアッセイが結構決め手となると思います。

○ 鈴木座長

そうすると、大体、発がんに関しては決着がついたかなと思います。

問題は、もう一つ残っている変異原性のところのショウジョウバエを用いる劣性致死の話のところなんですけど、これに関しては林先生が言われるように、ラットでの優性致死試験ではネガティブである。そちらの方が重い話だというのですが、もう一つ、繁殖試験で、それと似たような次世代に対する影響があるのかというようなところを念のために見ないといけないのかなと思うのですけれども、それで見えていきますと、2世代繁殖試験のところの評価書（案）たたき台の44ページ以降のところに出てくるんですけれども、若干、高濃度のところで繁殖性の低下というような部分が出てくるのではないかと思います。160mg/kg 体重/日辺りのところでしょうか、どこかにあればいいんですが。

評価書（案）たたき台の44ページ「(1) 2世代繁殖試験（ラット）①」のところをざっと見ると、46ページに最終的な話があって「繁殖能に対する影響は認められなかった」となっています。

それから、同じ試験でEPAは何と言っているかといいますと、やはり最高用量が無毒性量であるというのが繁殖の話です。

②の試験の方ではどうかということになるんですが、これも大体似たようなところで、中間用量が最初の試験よりもやや低いところで見られているんですけれども、繁殖能に対する影響は見られなかったというふうに言っています。

47ページ「(参考)繁殖試験(EPA2003)」、SDラットを用いた繁殖試験のところ、160mg/kg 体重/日と35mg/kg 体重/日の2群の設定のようなんですけど、160mg/kg 体重/日のところで雄の繁殖能の低下が認められたという話があって、繁殖能を言っている話というのはこれだけですか。160mg/kg 体重/日というのはどこのところになるかということ、ちょうど合う話がないのではないですか。

恐らく、①の試験で1500ppmのところになるのかなと思うんですけれども、はっきりわからないです。

○ 三枝専門委員

近いのはこれですね。

○ 鈴木座長

でも、書きぶりが、このところはちょっと違います。

○ 三枝専門委員

160mg/kg 体重/日としてあるんです。

○ 鈴木座長

下の群が35mg/kg 体重/日で、次が160mg/kg 体重/日という話になっているので、①の

試験がどうもそれに該当するらしいと読むんですけれども、5000ppmの話というのは載っていないんです。

トータルで評価すると、繁殖試験では影響がないというのが①の我々の評価だということになるんですけれども、林先生、それだとどういうふうに見ますか。

○ 林専門委員

先ほども言いましたように、やはり、これは昆虫のデータということ、それから、実際のラットで行われた優性致死で陰性であったということを見ると、これだけでどうかというような話ではない。それほど懸念するには当たらないというふうに結論してもいいと思います。

○ 鈴木座長

繁殖試験と対比をさせてみた場合にも、ショウジョウバエで見られたような話を反映するということはなさそう。

54 から 55 ページのところに、EPA2003 のまとめの表が載っておりまして、*in vivo* のマウスにおける細胞遺伝学的試験というものがあって、それに児動物の死産率上昇とか、母動物の体重増加抑制というのがあって、これが陽性という結果になっているのがちょっと気になっているんですが、これは何を見ればいいんですか。EPA の試験を見ないといけないんですか。

○ 都築課長補佐

EPA の評価書にある記載を表の形式に直したものでございます。バックデータはありません。

○ 鈴木座長

ないんですか。こういうものはどういうふうに扱えばいいんですか。

普通、マウスにおける細胞遺伝学的試験というのはどんなふうにして行う試験なんですか。

○ 林専門委員

これも、もとの報告書をまだ見ていないのでよくはわかりませんが、EPA の評価としては、ホルペットはワイドレンジのジェノトキシックのイベントを *in vitro* でインデュースするが、その活性というのは S9 を共存させることによって弱減されるというような表記がしてあるだけで、遺伝毒性全体に対するクリアーな結論というのは書いてありません。

○ 鈴木座長

どうも、これも本当は具体的にデータを見ないといけないんだろうけれども、繁殖毒性のところでも、印象としてですけれども、どうも閾値があるというふうに考えることはできないわけではなさそうだという印象があるんですけれども、その辺からすると、この EPA の言っているマウスの細胞毒性試験の辺りのところも似たような話なのかなとは思っているんです。

○ 林専門委員

これがちょっと腑に落ちないのは、概要という左から 2 つ目の欄ですけれども、児動物の死産率上昇とか、母動物体重増加抑制という遺伝毒性と全く関係のない指標がここに書かれているだけなので、この試験自身が何をやったものかがよくわかりません。

○ 鈴木座長

繁殖試験的な感じで、何か母動物に投与しているのか、雄に投与してなのか、その辺が見えないんですけれども、普通は雄に投与したら優性致死でしょう。優性致死ではやはり陰性だということになってくると、ちょっとわけがわかりません。

さて、一応、議論は大体尽きたかなと思うのですけれども、どうでしょうか。もう一つの問題は、キャプタンとの関係をどう見るかというところがあるんですけれども、これはやはり化合物自体が厳密に言えば違うわけですから、その意味ではほかの作用の機序、毒性のメカニズムがかなり具体的に、どことどこで共通している、違うのがどこだというような話があれば割と話がしやすい部分があるんですけれども、ホルペットに限りますか。その方がいいみたいですか。本当に私もわかりません。

見上先生、何かアイデアがあれば御指導いただければと思います。

○ 見上委員長

林先生が、遺伝毒性と繁殖毒性というか、その辺で総括なされたとおりで、それほど気にすることもないのかなという感じはします。

○ 鈴木座長

全体として見てみると、確かにものすごく強い話ではなさそうだ。それから、ありとあらゆる種にあまねく出るという話でもなさそうだ。閾値があるという形からすると、それでは、やはりホルペットに限らしましょうか。

そうすると、今の話だと、*in vitro* で遺伝毒性があるものの、*in vivo* では特になんとの関連で大事なコメントアッセイなど、あるいは優性致死でネガティブだということからすると、十二指腸で認められた発がんという部分については遺伝毒性の機序によるものではない。したがって、これについて閾値があると考えて差し支えなさそうであるということで、ADIを設定してよいというふう結論をするということではよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

そうしますと、あと 10 分ぐらいしかないんですけれども「III. 総合評価」のところは前のときにどこまでやったんですか。

○ 都築課長補佐

前回は、総合評価はほとんど議論しておりません。

それで、今回、いろいろと先生方からまた御意見をいただきましたので、それを見ながら書きぶりについては若干修正させていただいて、改めて先生に見ていただくとして、今回、ADI の設定根拠をどの試験にするか。

○ 鈴木座長

そこままで置きましょうか。

○ 都築課長補佐

お願いします。

○ 鈴木座長

そうすると、これは 70 ページ以降の表を見てということになるんですけども、68 ページのところにサマリーがあるんですけども、今日の話の中で ADI が変わった部分というのはないですね。例のマウスの 2 回目の話のところは NOAEL が設定できないという話になったので、いずれにしても ADI 設定には関係ない。

それからすると、イヌ、ラット、ウサギのところ、これは 72 ページでしょうか。イヌの 1 年間慢性毒性試験②で 10mg/kg 体重/日というものが 1 つあります。

それから、発生毒性試験のところはラットです。これは前の方の 71 ページに戻って、発生毒性試験③です。母動物のところの 10mg/kg 体重/日というのが出てきます。

もう一つ、発生毒性試験でウサギのところ、これも①と②と両方あるんですけども、ともに 10mg/kg 体重/日というのがあります。

それよりも低いところというのは、ざっと見たところ、なさそうですね。

どうぞ。

○ 三枝専門委員

70 ページのラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験①なんですけれども、EPA では 1999 年のときに 9mg/kg 体重/日としているので、この取扱いをどうするかです。

○ 鈴木座長

1 ドーズ低くなっているんですね。

○ 三枝専門委員

というか、2003 年では 10mg/kg 体重/日なので、ささいなことなんですけれどもね。

○ 鈴木座長

そういう意味ですね。

これは多分、9 足す 11 割る 2 で 10 だという話になったのではないかと思うんです。

○ 三枝専門委員

ただ、抄録の方では同じ試験に対して 40mg/kg 体重/日としていますので、評価の分かれるところというか、EPA がなぜここで 10mg/kg 体重/日を取っているか。

○ 鈴木座長

何ページになっていますか。

○ 都築課長補佐

EPA の評価は 33 ページでございます。

○ 鈴木座長

これは、前胃の過角化症を取ったというものですか。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 鈴木座長

農薬抄録は、それを取っていないのでしょうか。

800ppm で、農薬抄録のところでは毒性所見なしという形でデータを取っているんですが、EPA はその群で、胃に潰瘍、びらん、過角化症が見られたということで、これを影響だとしているのですけれども、ここについての見解は病理の先生に伺わないとわからないと思っているのですけれども、抄録では何ページになるんですか。

○ 都築課長補佐

94 ページに、最終と殺のところでの胃の病変の表がございます。

○ 鈴木座長

200ppm では有意差はないのでしょうか。

○ 三枝専門委員

有意差はないです。コントロールで、例えば角化亢進が 800ppm で 6 出ています。

○ 鈴木座長

200ppm ではゼロで、統計検定をやるとということですね。

○ 三枝専門委員

これは取らなくていいですね。

○ 鈴木座長

ちょっと EPA が取り過ぎているんですね。

そういうことであれば、EPA のところの話は消えるので、10mg/kg 体重/日という話のところが 3 か所ですね。

○ 國枝評価課長

EPA は、2003 年に発がん性があるので、無毒性量は設定できなかったというのが書いてあります。

○ 鈴木座長

最終的にはそうなるんですね。すると、70 ページの表が間違っているわけですね。

○ 都築課長補佐

2003 年のところの評価が違ってきます。

EPA2003 で評価している甲状腺がんは、抄録 99 ページにございます。

○ 鈴木座長

今の國枝課長のお話なんですけど、発がんに関する無毒性量は決定できなかったということであって、一般毒性に関しての無毒性量は決めているんです。

99 ページですね。

これも取らないのではありませんか。105 週でしょう。2 年ではないですか。

○ 三枝専門委員

いやらしいのは、C 細胞癌が 0、1、2、3。これは多分、影響ないと思います。

○ 鈴木座長

malignant ですか。C 細胞癌ですね。

これは、系統は SD ですね。

吉田先生、この辺のところは SD で 105 週ぐらいだとどうなんでしょうか。

○ 吉田専門委員

私の経験から申しますと、C 細胞の腺腫及び腺癌も含めて、非常にラット、特に雄で多発いたします。恐らく、これは今回は SD ですけれども、F344 あたりだと 50% を超して出るような腫瘍なので、できればこういうときに背景データなりを示してくださると恐らく否定できたと思うのです。恐らく文献的な値から言っても、このコントロール群はむしろ非常に低い値でして、あと、この C 細胞腺腫が出るメカニズムというのもよくわかっておりませんで、今回のもので関連するというのは思いにくいのですけれども、もし、これをもって発がん性ありとするのは、ちょっと私は言い過ぎかなというのは思います。むしろ、コントロールが低いことによって生じてしまった統計学的に有意な変化ではないかというように、甲状腺についても、精巣についても思います。

○ 鈴木座長

柳井先生、三枝先生、その辺のところはいかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

全く同じです。

○ 柳井専門委員

同じです。

○ 鈴木座長

そうすると、あまり神経質に考えなくてよいということになると思います。

何ですか。

○ 都築課長補佐

精巣間質細胞も問題ないんですね。

○ 柳井専門委員

それは間質ではなくて間細胞です。文章で 1 か所「間質細胞」というのが載っていました。

評価書(案)たたき台の 33 ページで、EPA2003 の「精巣間質細胞がん」というのが「精巣間細胞がん」です。

○ 三枝専門委員

「間細胞腫」ですね。

○ 鈴木座長

「間細胞がん」ではなくて「間細胞腫」ですね。

そうしますと、大体疑問な点等々はクリアーできましたね。それで、ここの評価としては安全係数も 100 でよいという話になりますから、3 つ同じドーズで NOAEL が一番低い

ところがあるので、これを根拠にして ADI を、10 割る 100 で 0.1mg/kg 体重/日という形に定めたいと思います。

そうしますと、この結果をもう一度修正したりいろいろしたものを見た上でということになりますね。それで委員会の方に上げるということになると思います。

どうぞ。

○ 林専門委員

あと 1 つ、遺伝毒性のところ、今、こうやってたくさんの表が挙がってしまっていて、これはかなり重複しているデータがあると思うので、その辺、少し整理して、とにかく、この調査会で評価したテーブルとして 1 つにまとめるということと、あと、JMPR と EPA と EFSA がそれぞれ評価しているので、その遺伝毒性に対する評価結果を参考的に書いておくというのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

都築補佐、ちょっと確認しますけれども、これは元々確認評価部会でやる剤だったから、評価書として出るときには本文中のところに、例えば EPA とか JMPR の話というのは載らないんですね。消えていって、一番最後の表だけでまとめのところにということですね。

○ 都築課長補佐

通常はそうですけれども、林先生から御提案ございましたので、諸外国ではこう評価しているというようなものを参考的に載せてもいいかなとは思っています。

○ 鈴木座長

確かに、この剤はややこしいですしね。

○ 林専門委員

というのは、ほかのところは、特に EFSA などは、このコメントのデータを見ずに、*in vitro* では遺伝毒性ありだけれども、*in vivo* では出ていないから大丈夫ではないのかというような見解を示しているの、ほかの authority がそういうふうな見解を示しているというのも一つの情報ではあると思います。

○ 鈴木座長

安心のためにというようなところで、根拠がそれだけ増えるということになるんでしょうか。

いずれにしても、若干、書き足したり書き直したりする部分があるようでございますから、それらをもう一遍、見させていただくとして、設定根拠のところは先ほどお示ししたとおりという形で、本日のホルペットに関する議論を閉じたいと思うのですが、これ以降のこと等々について事務局から説明いただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

今後の開催予定は、先ほど申し上げたとおりでございます。次回の幹事会については 7

月 4 日を予定しております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、今日の話はこれで終わりにいたしたいと思っています。