

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第62回会合議事録

1. 日時 平成24年11月6日(火) 10:00~11:48

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 飼料添加物「エトキシキン」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)

唐木座長、青木専門委員、今井専門委員、江馬専門委員、桑形専門委員、  
下位専門委員、高橋専門委員、津田専門委員、宮島専門委員、山中専門委員、  
吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

熊谷委員長、三森委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価課長、前田評価調整官、関口課長補佐、  
本河評価専門官、平岡係長、森田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成24年11月5日現在)

資料2 (案)飼料添加物評価書エトキシキン

参考資料

6. 議事内容

○唐木座長 時間になりましたので、ただいまから第62回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、秋葉、池、戸塚、館田、細川の5人の専門委員の先生方が欠席でございまして、11人の専門委員に御出席いただいております。

それでは、議事を進めさせていただきます。

本日の会議全体のスケジュールについては、お手元に議事次第が配布されておりますので、ごらんいただきたいと思います。

議事に入る前に、事務局から議事、資料等の確認をお願いします。

○関口課長補佐 本日の議題でございますが、先月、残留試験まで御審議いただきました飼料添加物エトキシキンの食品健康影響評価とその他でございます。

資料の確認をお願いいたします。

まず、本日の議事次第、委員名簿、座席表を綴っております 3 枚紙でございます。それから資料 1 と 2、その他として参考資料を 1 つお配りしております。資料 1 につきましては、リスク管理機関からの意見聴取要請の状況、資料 2 につきましては、エトキシキンの飼料添加物としての評価書案となっております。また、参考資料はエトキシキンの文献等の資料でございます。

不足等ございましたら事務局までお願いいたします。

○唐木座長 資料はよろしいでしょうか。

続いて、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」に基づいて必要となる専門委員の調査・審議等への参加に関する事項についての報告を行ってください。

○関口課長補佐 本日の議事に関します専門委員の先生方の調査・審議等への参加に関します事項、いわゆる利益相反について御報告いたします。

本日の議事につきまして、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、こちら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) に規定いたします調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する委員の先生方はいらっしゃらないということでございますので、御報告させていただきます。

○唐木座長 専門委員の先生方は、本日の審議事項についての利益相反はないということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 それでは、議事 1 に入らせていただきます。

事務局から資料の説明をお願いします。

○本河評価専門官 資料の 6 ページでございますが、エトキシキンは抗酸化剤ということで、飼料添加物、農薬の用途のあるものです。

前回、残留試験までを御審議いただきました中で、津田先生をはじめ先生方から修文の必要な箇所を御指摘いただきました。

まず、7 ページの 21 行目「ラットでは、」からの記述がわかりにくいということで事務局で修文いたしました。本日御欠席の細川先生から再度ご修文をいただきまして、最終的に 26 行目から、「ラットでは、僅かな差ではあるが、高用量投与の排泄が低用量投与の場合よりも遅延した。これは、胃内容物排出速度の遅延に伴い脂肪組織への分布が有意に増加したことが原因となっているものと考えられた。」としております。

次に、8 ページの 4 行目「250 mg/kg 体重/日」以下の記述ですが、細川先生から、この部分は排泄の結果なのか分布の結果なのか不明で、また未発表データであるため、削除

したほうがよいということで修文いただいております。

次の 13 行目から 19 行目も未公表のデータについての記述になっております。前回この未公表データの取扱いについても津田先生からご指摘をいただき、事務局で修文しておりますが、この記載の取扱いについても御審議いただければと考えております。

続きまして 9 ページから 10 ページの薬物動態試験（イヌ）ですが、これは内容が代謝試験に当たるということで、11 ページに移動させていただきました。

次に、19 ページの 19 行目「内臓では、対照群を含む全ての群から検出され、」という記述ですが、これは対照群からも検出されているためデータの信頼性が低いのではないかとということで、事務局としては、この部分を削除したほうがよいのではないかと考えております。この部分も御審議いただければと思います。

全体的に、エトキシキンに関しては吸収、代謝は早く、比較的尿中に多く排出され、残留性は低いといったことが書かれてあるかと思えます。

以上、まず残留試験まで御審議いただければと思います。

○唐木座長 それでは、7 ページの 26 行目、前回御意見をいただいたところですが、細川先生に修文をいただいたということでございます。この部分はこれでよろしいでしょうか。

それでは、このように直すことにさせていただきます。

次は、8 ページの 4 行目から 7 行目ですが、これも細川先生から削除したほうがよいのではないかと。理由は、排泄なのか分布の結果なのか不明だということ、それから未発表データだということの 2 点でございますが、この部分の削除はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次は事務局からの提案ですが、13 行目から 19 行目の記載、一応これは記載して修文はしてありますが、18 行目にありますようにデータ未公表となっております。未公表のデータをどう取り扱うのかはかなり面倒な問題ですが、今までも未公表のデータを幾つか取り上げる、あるいは未公表のデータがむしろ多い場合もございました。その場合は、企業の利益を守るなど様々な理由から公表できない、しかし、どこがそのデータを出したのか、その内容は必要であれば確認できるという未公表だったため取り上げたということですが、18 行目あるいは 6 行目、7 行目のデータ未公表はどこが出しているかもわからないという——これは EFSA ですか。

○本河評価専門官 こちらは JMPR の評価書を参照したものでございます。

○唐木座長 どこが出しているのかわからないので、何かあったときに出典までたどれない、そういう事情があるということで、データ未公表を一概に否定はしないということですが、この場合は出典をたどれないので削除したほうがよいのではないかと。そんな考え方でよろしいかどうか御意見をいただきたいと思います。

あるいは JMPR を信頼すれば、「JMPR は知っているだろう」ということでこれを取り上げるということも、ないことではないということです。ただ、JMPR を信頼しない

と我々は出典をたどれない、そういう 2 段階になっているということで、このデータ自体が全く根拠不明でおかしなデータだと決めつけることもできない、そういう複雑な事情があるということだと思います。その辺をどう考えたらよいのか。

これは、この専門調査会の問題でもありますが、もう一つは親委員会の問題であるのかもしれない。その辺で、何か委員の方から御意見がありましたらお願いします。

○熊谷委員長 評価書評価であれば、JMPR で記載があるものをここに記載してもよいと思います。しかし、その中身が果たしてこの評価に必須なものか、その判断にもよるだろうと思います。必要性の少ないもので出典がたどれないのであれば、掲載する必要はないのではないかと。これは私の個人的な意見です。

○唐木座長 リスク評価者としての個人的な意見で結構でございます。

確かにおっしゃるとおり、必要性は大事で、必要であるからここに引用する、必要ないものは引用しない、これは大原則です。必要であると思ってここに引用したがデータ未公表であった、しかし、JMPR がそれを引用しているので我々もそれを信用して評価書評価を行っているという大前提がある。そういう大前提であれば、ここですぐに出典がたどれなくても JMPR に聞けばわかるだろうということで、これをそのまま取り入れておく、そういうこともあるだろうと思います。

これは最後のほうでも関係する問題ですが、先生方にはもう釈迦に説法ですが、100 % のデータがあってリスク評価ができることは極めて少ない。データが少ない中で、どう評価をすべきかがリスク評価で一番苦労するところなので、これもそういった問題の 1 つなのかもしれません。

そんなことを総合して先生方の御意見もいただきたいということですが、熊谷委員長の御意見も参考にして、この場合は、この内容が絶対なくてはいけないという内容ではないが、削除しなくてはいけないという内容でもないということから考えると、取り入れてもよいし、取り入れなくてもよい、そのようなことになるのかなと思いますが、この辺はいかがでしょうか。

○今井専門委員 専門外にはなるのですが、今、委員長がおっしゃった重要性について、リスク評価の上で、このパラグラフの中で最も重要なのは「筋肉には蓄積は認められなかった」という最後の部分ですが、これは残留試験でリスク評価に必要なデータが十分ありますので、ここについては削除しても問題ないかと思えます。

○唐木座長 データ未公表かどうかということではなく、それも関連はしますが、データ未公表であることが主な原因ではなくて、この部分は別の試験で同じ内容が担保されるので、ここには必ずしも入れなくてよい、そういう理由で削除する、そういう御提案ですが、いかがでしょうか。

それでは、この部分は、データ未公表という理由ではないことを明記した上で削除することにしたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次に、9 ページの 30 行目から 10 ページにかけては記載を移動しただけですね。したがって、この部分はこのとおりに削除することにしたいと思います。11 ページに移したということです。

次は、19 ページの 19 行目を見ていただきますと「内臓では、対照群を含む全ての群から検出され、」と書いてあって、対照群から検出されるのは、そもそもこの実験系が悪いのだということを言っているということで、このにじますの部分ですか、16 行目から 21 行目まで削除したらどうかということでございますが、よろしいでしょうか。

「内臓では、」の部分のみを削除するのが事務局の案でしたか。そうですね。訂正します。19 ページの 19 行目「内臓では、」から 21 行目の「であった。」までの実験結果の部分のみを削除するというのでございますが、よろしいでしょうか。

○江馬専門委員 削除するのだったらパラグラフ全体だと思います。実験系がよろしくないという理由であれば、このパラグラフ全体の削除になると思います。

○唐木座長 そうですね、そこが悩ましいところですが、内臓の結果は明らかに適切ではない。そうすると、その他のにじますの実験は大丈夫なのかということになるわけですが、論理的にはこの実験全体に問題があると見るほうがよいのかもしれないですね。

そうすると、16 行目から 22 行目までを削除ということになりますが、削除しても全体にそう大きくかわらないところだろうと思いますので、16 から 22 行目までは削除することにしたいと思います。

続いて、遺伝毒性から説明をお願いします。

○本河評価専門官 20 ページの遺伝毒性から説明させていただきます。

エトキシキンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* の試験を表 8 に示しております。

復帰突然変異試験の結果は、陰性。

遺伝子突然変異試験では、EFSA の Draft Assessment Report (DAR) から参照したマウスリンフォーマ細胞の試験において陽性が出ておりますが、この陽性に関しては、染色体切断誘発性によると書かれております。

それから染色体異常試験で、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞、ヒト抹消血リンパ球の試験において陽性が出ております。

*in vitro* の小核試験では陰性、*ex vivo* の不定期 DNA 合成試験でも陰性という結果が得られておりました、JMPR では「この結果から、遺伝毒性は示さないと考えた」という記述がありまして、事務局でもその案で記載させていただいておりましたが、下位先生から御意見がございまして、この部分は削除ということでご提案いただいておりますが、この場で審議が必要ではないかと先生からコメントをいただいております。

それから、植物における 3 種類の代謝物／分解産物についての試験がなされております。メチルエキシキン (MEQ)、デヒドロエトキシキン (DHEQ) 及びデヒドロメチルエトキシキン (DHMEQ) の遺伝毒性に関する結果は表 9 に出ておりますが、いずれ

も同様の結果になっておりまして、復帰突然変異試験では陰性、染色体異常試験で陽性、*in vivo* の小核試験で陰性となっております。

こちらは植物における代謝になりますので参考になるかと思いますが、これも含めて遺伝毒性について後ほど御審議いただければと思います。

続きまして、急性毒性試験になります。

結果は 23 ページに示されておりますが、腹腔内投与、静脈内投与では若干強い毒性が示されているかと思いますが、経口投与試験、経皮、吸入試験においては毒性は低いと記載しております。ただ、一部で振戦等の神経症状的な兆候もみられております。

それから、急性毒性試験として記述させていただいていますが、イヌを用いた単回経口投与試験が行われております。エトキシキンと代謝物に関する試験を 23 ページから 25 ページにかけて記載しております。

主な毒性の兆候については表 11 に示しておりますが、主に肝臓における所見が見られております。最終的に、25 ページをごらんいただければと思いますが、MEQ とエトキシキンがかなり高い毒性で、DHEQ、DHMEQ はそこまで毒性は高くないのではないかとこの結果になっておりますが、JMPR ではエトキシキン、代謝物含めて NOAEL を 50 mg/kg 体重と結論づけております。

急性毒性試験までについては、以上です。

○唐木座長 21 ページに戻っていただいて、6 行目、7 行目で「問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられた」という部分を削除するということですが、22 ページの下の方に「この後のコメントについては議論が必要かと思いますが」と。下位先生から追加の御意見がありましたらお願いします。

○下位専門委員 今回この剤については CHO で染色体異常が発現しています。それでコメントを読んでみますと、これはチャイニーズハムスター特有の何かがあるのではないかとこの感じの内容が書かれているのですが、EFSA の結果に書かれていたことですが、マウスリンフォーマ細胞試験で陽性となっております。これもコメントを読みますと、先ほど御説明がありましたように染色体の異常が原因ではないかといったことが書かれているのですが、この場合、明らかに陽性の反応が出ているので、どのように対処すればよいのか悩み、それで議論をお願いしたいと思いました。

ただ、*in vivo* の小核試験は、骨髄細胞がターゲットですが、それは陰性です。それから、不定期 DNA 合成はラットの肝臓由来の細胞を使っていますが、これは *ex vivo* の試験になりますが、これも陰性ということです。CHO のみでしたら CHO 特有のものかなという判断もできたのですが、マウスリンフォーマでも陽性になっているので、その辺をどう解釈したらよいのか、少し悩みました。

○唐木座長 そうですね、試験結果が全部ピタリと一致していればこれほど楽なことはないのですが、こういう場合どう解釈するのか、やはり専門の先生方にすべてのデータを総合的に見ていただいて判断するしかないだろうと思います。

津田先生、何かありますか。

○津田専門委員 下位先生、教えてほしいのですが、普通、染色体異常、切断、構造異常が出る場合は突然変異が進んで二本鎖切断等が起こっていると思われるのに、同じマウスリンフォーマで突然変異が起これば出ている、しかも先生おっしゃったように、それ以外でもみんな構造異常の染色体異常が起こっている。そこがどうしてなのかよくわからないのと、もう一つは、*in vivo* の小核試験で出ていないときに、この薬は代謝物が働いているとは思えないですね。S9 Mix ではないから。そうすると、これは骨髄には十分到達しているのでしょうか。

○下位専門委員 まず、マウスリンフォーマですが、これは **discussion** といいますか、そういう部分で染色体のブレイクといいますか、それが起きているのではないかということが書いてあるのですが、マウスリンフォーマ試験はもともと突然変異を見る系ですので、その辺が、**suggestion** のみかなと思います。

それと、骨髄に到達しているかどうかということですが、様々な結果を見ますと、チャイニーズハムスターの場合も+/-S9 で陽性になっていますので、代謝活性化が必要な場合もあるということですが、骨髄に到達したかは、すみません、**distribution** の知見の結果を確認していただけたらと思います。

○津田専門委員 疑問に思うのは、その点なのです。血液中にはかなりあるのですが、これをもって、染色体異常が様々な試験で散発的に出たならよいのですが、全部出てしまっているのがすごく気にはなりますね。

高橋先生、染色体異常が出ていて、しかも突然変異がないというのか、その関係はどういう機序なのでしょう。

○高橋専門委員 すみません、よくわからない。

○下位専門委員 要するに、この剤には **mutation** を起こす作用がないのかもしれませんが。しかし、染色体の異常を起こす原因は様々にあるかと思うのです。ダイレクトに切断が入る場合、分裂するときに異常が起きる場合など様々にありますので、もしかしたら、そういうところで切断が引き起こされているのかもしれませんが。

突然変異にかかわるような、いわゆる **point mutation** 的なところでの問題はないかもしれませんが、ただ……

○津田専門委員 それが生体で起こるとすれば、害になる可能性はあるということですね。

○下位専門委員 そうですね、構造異常を引き起こした場合、その可能性はあります。ただ、後で結果が出てくると思いますが、発がん性試験に関しては陰性という報告がありますので、それほど問題がないと判断してもよいのかどうか、悩むところです。

○三森委員 発がん性試験について、後ほど **discussion** されると思いますが、動物数が少なくて適切に評価できないということで、陰性とは見なせないと思います。

この染色体異常についての、*in vivo* 小核試験が陰性だということですが、末梢血の骨髄まで到達していない可能性もあると思うのです。このような場合に、さらに *in vivo*

の遺伝毒性試験を実施しておくべきではないかという点をお伺いしたいです。例えば *in vivo* の肝臓の小核試験などですね。その結果を見ると遺伝毒性があるかないかももう少し詰めることができるのかどうか、その辺を専門の先生方から教えていただけませんか。

○下位専門委員 最近、肝臓の小核試験が行われるようになってきていますが、骨髄では反応しないが肝臓の小核では反応するという物質があるのは確かなのですね。ですので、小核は染色体の切断及び構造異常など様々なものから誘発されてきますので、そういう意味では、先生おっしゃったように肝臓の小核試験等を行えば明らかにはなるかと思えます。

○唐木座長 そうすると、この部分でどう結論を出すのかは意見が分かれているところだろうと思えますので、この部分についてはこの事実のみにとどめておいて、判断は最終的に他のデータともあわせてするというところで、21 ページの 6 から 8 行目を削除するのみにとどめておくということによろしいでしょうか。

○下位専門委員 すみません、私が削除した部分ですが、事実として小核の試験系の結果が陰性ということと、*ex vivo* の不定期 DNA 合成試験が陰性だという事実は書き留めておいてくださってよいかと思いますので、すみませんが、ここは訂正をお願いします。

○唐木座長 わかりました。そうすると、削除するのは 7 行目の「エトキシキン<sup>1</sup>は生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられた」という部分のみということですね。

○津田専門委員 すみません、*ex vivo* は、場所はどこですか。

○下位専門委員 これは肝臓ですね。

○津田専門委員 そこは書いておいたほうがよくないですか。

○下位専門委員 表の中にはラット肝細胞と書いてあります。表の一番下です。

○津田専門委員 わかりました。

○唐木座長 それでは、そのようにさせていただきます。

この部分で、その他に御意見ございますか。よろしいでしょうか。

よろしければ、亜急性毒性の説明をお願いします。

○本河評価専門官 26 ページ、28 日間亜急性毒性試験、ラットの経口投与試験が実施されております。

1,000 mg/kg 体重/日投与群では投与開始 3 日後までに死亡したとなっております。主に肝臓、腎臓についての血液学検査等の所見がみられておりますが、最終投与、27 ページになりますが、投与群全体で影響が見られたということで、本試験における NOAEL は設定されておられません。

13 週間亜急性毒性試験、ラットの強制経口投与試験が実施されております。

こちらでは死亡例は認められておられません。200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群以上で一般状態の変化、それから肝臓・腎臓疾患をあらわすような血液学的な変化等が見られております。それから病理組織において、腎臓が主にターゲットとなっており、腎臓病変が認められておまして、最終的には、28 ページになりますが、40 mg/kg 体重/日投与群

の雄において体重増加抑制がみられたことで、本試験における NOAEL は 20 mg/kg 体重/日と考えられております。

13 週間亜急性毒性試験、ラットの混餌投与による試験が行われております。

こちらにも死亡例は認められておりません。血液生化学的検査等で肝臓、腎臓等における影響がみられております。一部甲状腺等にも影響がみられたという記述があります。病理組織学的検査では、やはり腎臓、肝臓等に所見が認められています。ただ、29 ページになりますが、最低用量でも毒性兆候が認められたということで、NOAEL は設定されておられません。

26 週間亜急性毒性試験、ラットの混餌投与試験が実施されております。

特にこちらは、主な影響はなかったとなっておりますが、600 ppm 投与群で腎臓重量の増加がみられたということで、NOAEL は混餌濃度 300 ppm とされております。

28 日間亜急性毒性試験、イヌの経口投与ですが、こちらは津田先生から参考データとして取扱ったほうがよいのではないかというコメントをいただいております。

動物数が少ないことで参考としての取扱いになるかと思いますが、体重増加抑制、摂餌量の減少が全投与群でみられた、それから肝機能障害を示すような所見が認められたということです。結果的に NOAEL は設定されておられません、参考データの取扱いであるため、NOAEL の記述については削除したほうがよいのではないかということで津田先生からコメントをいただいております。

90 日間亜急性毒性試験、イヌの経口投与試験になります。

こちらは途中、40 mg/kg 体重投与群で試験当初の 7 週間で明瞭な毒性兆候が認められたということで、以後の 6 週間、空のカプセルを与えて投与回復試験が実施されております。

こちらにも、血液学的な検査等で肝機能障害が認められたという記述になっております。ただし、血液中の値は投与休止により回復したという記述も 33 行目にございます。

31 ページ、剖検、病理組織学的検査でも肝臓における変化が認められて、最終的には本試験において 4 mg/kg 体重/日投与群で一般状態の変化、肝臓への影響等によって NOAEL を 2 mg/kg 体重/日と考えられております。

こちらが NOAEL としての本評価書のエンドポイントになります。

6 か月間の亜急性毒性試験、豚の混餌投与試験です。

こちらは津田先生から、参考データとして取扱ったほうがよいのではないかという御意見をいただいております。

子豚を用いた 6 カ月試験ですが、こちらにも主に肝臓、腎臓における影響がありました、病理組織学的なものについては投与に起因するものとは判断されなかったという記述になっております。結果的に NOAEL は設定されておられません、参考データとしての取扱いでこの部分は削除したほうがよいのではないかということです。

同じく 6 か月間の亜急性毒性試験、豚における混餌投与。

こちら津田先生から、参考データとしての取扱いという御意見をいただいております。こちらは若干毒性が認められたということで、やはり肝臓、腎臓、それから、こちらの病理組織では脾臓、膵臓等における所見も認められたと記載されております。こちら NOAEL は設定されておきませんが、この記述については削除ということで御意見をいただいております。

続きまして、慢性毒性及び発がん性試験になります。

53 週間の慢性毒性／発がん性併合試験、これはマウスの皮下投与ということで、参考データの取扱いになります。

33 ページになりますが、腫瘍の発生頻度に有意な増加は見られないことが示されたという結論になっております。

18 か月間慢性毒性／発がん性併合試験、ラットの混餌投与試験ですが、こちらは吉田先生から、参考データとして取扱ったほうがよいのではないかと御意見をいただいております。これはやはり n 数が少ないためということです。

また、津田先生と山中先生から 26 行目の記載について同様のご意見をいただいております。「著者らは前がん性増殖を示す証拠はなかったと判断した」と修文をさせていただいております。こちら津田先生のコメントに基づいた修文になりますが、この試験では、がんを示すような証拠はなかったと判断されているようです。ただ、腎毒性に関する影響が示されております。

33 ページの一番下から、2 年間慢性毒性／発がん性併合試験ですが、こちら吉田先生から参考データとしてはという御意見をいただいております、腎臓等の病変が認められたということで事務局としては NOAEL の記述をしておりましたが、こちらについても、参考データということであれば NOAEL の記述は削除したほうがよいと考えております。

次に、5 年間慢性毒性／発がん性併合試験です。

これは簡単な記述になっておりますが、5 年間のイヌの混餌投与試験では、特に投与による影響は認められなかったとなっております。

35 ページの (5) と (6) については誘発性試験と同時投与したという試験になっております、特に主要な影響はなかったという記述になっております。

慢性毒性までについては以上です。

○唐木座長 まず、29 ページ以降、参考データとしたものが様々にあります。今までは、直接食品を介する影響といえない試験系については参考データとするというものが多かったのですが、ここでは例数が少ないから参考データにするのかという問題が 1 つあるだろうと思います。例数が少ないために参考データにしたほうがよいというのが 29 ページの (5)、31 ページの (7) (8)。32 ページの (1) は皮下投与だから参考データということで、これは今までの取扱いですが、今回、参考データの解釈が少し広がったわけですが、この辺について御意見いただけますか。これでよろしいかどうか。

○津田専門委員 私の理解では、例えば 43 ページからの一般薬理試験のような、こういうものがいつもあるのですが、直接に ADI を決めることがなくてその剤の性質を決めたりするような場合には、もともと「参考意見」とも書かずに書いてある。ところが、一見 NOAEL を決めて ADI 設定にかかわるように書かれているが、さまざまな理由によって ADI の設定には用いられないと思えば、それを参考データにする。このように考えています。

したがって、今までの考えに則ったと私は思っています。

○唐木座長 その辺を明確にしておきたかったのでお聞きしているのですが、ADI の設定に必要な、あるいは ADI 設定の参考になるようなデータであれば、これは本データでもよいわけですが、ADI の設定に必要なと思われるが参考データというところをどう定義するか、少し面倒な問題です。

そうですね……、ADI の設定に必ずしも必要ではないが、例えば発がん性の問題等は ADI の設定、直接ではありませんが、やはりデータがあったほうが参考になる。それを本データにするのか参考データにするのか、その辺の仕分けですね。

津田先生、何かよいお考えはありますか。

○津田専門委員 もう一回繰り返しますが、ここは食品から取り込まれたときにどこまで安全かということで、ADI を設定するわけですね。その基準になるのは NOAEL です。それを決めているような仕事の中で、例えば余りにも例数が少ない、GLP に関連してなくて信頼できないなど、これから ADI を書くと、この報告書の中にそう書いてしまうとかえって混乱を引き起こすようなものは参考として、ADI を書かないでおこうということが昔から決まっていたと私は信じています。

○唐木座長 余りにおかしな試験は記載しない、削除するということにしてきましたよね。

○津田専門委員 もちろんそれも 1 つですが、ただし、剤の性質を決める、例えば肝臓に毒性があるのだとか、あるいはこの限りにおいては発がん性が認められていないなど、そういうこととして参考になるから書くのです。

○唐木座長 議論がすれ違っていますが、参考になるかどうかと信頼があるかどうか、この 2 つがあるわけですね。信頼性がないものは削除する。ここでは、信頼性はあるが例数が少ないから参考データにする、そういう論理だろうと思いますが、それでよろしいかどうか。

○津田専門委員 余りくどいことを言っても仕方ないのですが、剤として、例えばターゲットが何だといったことはわかって、正確に NOAEL がこうであるとは言えない、そういうことです。

○唐木座長 それでは、例数は少ないが参考になるデータである、もちろん信頼性もあるし参考になる、ただ、NOAEL を設定するほどの信頼性はない。そこの中間的なところで参考データにする、そういう解釈でよろしいですか。

では、そのような理由で参考データにさせて……

○江馬専門委員 生殖発生の試験は、特に参考データにするという訂正はしていません。例数が少ないかどうかは、結構難しい問題だと思います。ガイドラインに沿って GLP で実施した試験は信頼性が高いので、それはよいのですが、こういう古い試験はそういうデータではないので、ある程度広目にデータを拾っていく必要があると思います。

もう一つ、従来は経口以外のルートの試験を参考データとしていたと私は思います。例数の少ない実験で NOAEL を設定するのは私も無理かと思いますが、それは従来でいけば、その試験の最後に「例数が少ないので NOAEL は設定できなかった」といった記載をしていたと思うのですが。記憶違いであれば訂正していただきたいと思います。

○三森委員 他の専門調査会でも、なぜ NOAEL を設定できなかったのか最後に 1 行入れています。したがって「例数が少ないために適切な毒性評価ができないので NOAEL は設定できなかった」そういう文章を入れておいたほうがわかりやすいと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。その辺がさきほどの議論で、実験の信頼性はあるが例数が少ないから NOAEL は設定できないと最後に 1 行加えるのはよいと思います。ただ、それを参考データにするのかどうか、そこが私は引っかかっているのですが、先ほど申し上げたように参考データの意味を少し、私は広げたと思っているのですが、広げたのか広げていないのかはともかくとして、データの信頼性はあるが例数が少ないから NOAEL は設定できないというものについては、参考データの取扱いにするということですね。

そのようなことでよろしいでしょうか。

○今井専門委員 参考データとすべきかどうか、価値があるかどうかについては、特に今回の豚の試験については例数が極めて少ないので、参考データ扱いにせざるを得ないのですが、動物種も違うということで、プロファイリングという意味では非常に価値の高いデータなので、参考データとして入れたほうがよいと私は理解しています。

あと一点、33 ページの 38 行目の 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験ですが、今の議論の中で、NOAEL を設定しない理由を明記するということでしたのであえて申し上げますが、この試験については発がん性試験としては例数が極めて少なく、もちろん参考データ扱いになるのですが、慢性毒性試験としては若干、血液学的検査、血液生化学的検査を恐らく欠いているであろうというところから試験項目が少ないのではありますが、6 mg/kg 体重/日という比較的低い値での NOAEL がとりあえず算出できているということで、慢性毒性試験としての NOAEL は明記してもよいのではないかと考えますが、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 非常に悩ましい点なのですが、一般にラットで 10 匹の試験を行うと、恐らくかなりの死亡動物が出ると思うのですね。そうすると、やはり 2 年間の慢性的な投与は成立していないと思いますので、NOAEL を書くのは厳しいかなと思います。

あと、このラットの系統が問題で、左のページにあるように Fischer だとまだましなのですが、もし SD ラット等が使われていると、かなり死亡率は高かったのではないかと思

います。

○津田専門委員 これに関しては、私は結論的に今井先生のおっしゃるように思ったのですが、2次評価の中でその理由をきちんと述べていて、1群当たりの動物は少ないが「用量範囲が広いこと及び経時的なサンプリングにより、報告された所見はある程度の信頼性があると考えられた」と。ある程度の評価ですが、やはり書いて、2次評価がこのように書いているということは、これと前のデータもあれですが、これをとってしまうとさまざまところで発がん性が全くわからなくなってしまうということもありますので、これは2次評価の判断を尊重して、入れてもよいのではないかと考えております。

○唐木座長 そういう御意見をいただきましたが、いかがでしょうか。

○三森委員 吉田先生にお伺いしますが、これは併合試験ということですが、慢性毒性を見るために中間殺処分は別途実施しているのですか。この文献では。

○吉田専門委員 記載されていないと思います。

○三森委員 そうすると、10匹のラットで2年間飼育したら通常でも相当の動物が死んでしまいますので、最終的に検査できないのではないかと思います。これはJMPRの評価書評価ですね。したがって、原典には到達できないわけですね。そうすると、かなり無理があるのとらざるを得ないのではないかとと思いますが。

○唐木座長 その辺が評価書評価の難しいところで、それではJMPRがなぜこのように考えたのかということですね。全く根拠なしに出したとは思えないが、我々がたどれるのはそこまでということですね。したがって、JMPRの評価を我々はどう評価するのかということですね。

○吉田専門委員 途中の解剖があったかどうかですが、34ページの3行目に「被験動物は、投与開始200、400、600及び715日後に剖検された」とありました。ただし、各ポイントで10匹を用意していたのか、10匹の中の動物をこのように割り振ったのかで大分内容が違ってきますので、それが確認できるかどうかによると思います。

○三森委員 座長、とても大事なところだと思いますので、JMPRの評価書をもう少し専門の方に見ていただきたいです。

○唐木座長 原典は……、ページ数わかりますか。

○本河評価専門官 恐らくこれは1969年の資料なので、かなり古い試験になるかと思いますが、参考資料の4ページと37ページになるかと思いますが。JMPRの1969年と1998年に記載がありまして、1998年の方がかなり詳しい記述になっていたかと思いますが。参考資料の37ページですね。

○唐木座長 結局、34ページの20行目から22行目、さきほど御指摘があった部分がJMPRの結論で、それ以外の記載はないということですね。

我々としては、22行目にある「報告された所見はある程度の信頼性があると考えられた」というJMPRの結論を肯定するか、否定するかということだろうと思います。ある程度の信頼性があると言われると、これはそうだろうと言わざるを得ないという書き方だ

ろうと思いますが。

○今井専門委員 推測するしか仕方がない部分があるのですが、ラットの試験で 1 群 10 匹の設定で、sacrifice のポイントが 4 ポイントあって、1 ポイント 2 例あるいは 3 例で評価結果を出しているとは考えづらい気がします。そうではなく、1 ポイント 10 匹は確保されていて、臓器重量あるいは肉眼所見、組織所見を評価しているということであれば、この JMPR の記載どおり、ある程度は評価できるという判断をしてもよいのではないかと思います。

○唐木座長 1 行目に書いてある「10 匹／群」の「群」が何を意味するのかという問題ですよね。しかし私も、常識的に考えると、3 行目でこれのみを剖検しているのであればそれぞれ 10 匹かなと思ったのですが、そこは原文では確認できないということです。しかし、それも含めて 22 行目のようにある程度の信頼性があると考えられたというところで、これはやむを得ないのかなという感じがしますが、いかがでしょうか。

○津田専門委員 この文章を読むと、10 匹ですね。10 匹以上は用意していないと思います。英語では……。

○唐木座長 トータルで、ですか。

○津田専門委員 トータル 10 匹に見えますよね。見えませんか。

○唐木座長 両方に読める。

○津田専門委員 いや、間違っているかもしれませんが、最初に書いてあるのが「各群 10 匹の動物が」となっていますよね。「各群 10 尾の動物がその用量の餌を与えられて、その動物が sacrifice された」と書いてありますよ。ということは、10 匹なのですよ。

○唐木座長 だから、1 群は 10 匹なのですよ。

○津田専門委員 それしか用意されていない。その 10 匹が途中で sacrifice されている。

○唐木座長 10 匹が、例えば 200 日の群は 200 日に全部 sacrifice されたのか。その中の何匹とは書いていませんよね。多分、全部と殺したということは、それぞれの群が 10 匹ずつ、そういう読み方もできますよね。

○今井専門委員 どこまで読み込んで、どこまで推測するかですが、ファイルの 37 ページの当該部位ですが、2 行目です。「Groups of approximately 10 male and 10 female」と「約雄雌 10 匹」という書き方をしているということは、トータル 10 匹・10 匹だったら恐らく「約」とは書かなくてよいのではないかという気がしまして、恐らくそれぞれのタイムポイントで設定している匹数が若干違っていると憶測できるかもしれない。

○唐木座長 多分そうだろうと思いますが、しかし、これはもう読み方で、ここで議論をしても仕方がないので、先ほどから言っているように、34 ページの 22 行目に書いてある「ある程度の信頼性があると考えられた」という JMPR の結論を我々は信じるということで、記載を残すということでもよろしいでしょうか。

それでは、その次は……

○津田専門委員 すみません、私は気にしていて、実はただ書いてしまったのですが、今

の状況で信頼性という、38 ページからのやつですね。NOAEL は、JMPR は 6 mg/kg 体重/日にしたのですが、最終的にここに書くのはこの調査会の結論になりますよね。そういう場合に、ここに「(JMPR の結論と同様に)」と入れたほうがよいですか。入れないほうがよいですか。私、入れてみたのですが。

○唐木座長 34 ページ 25 行目の、「(JMPR の結論と同様に)」と考えられたと我々が結論したということになるわけですね。NOAEL を……。

ここも、「NOAEL を JMPR はコレコレと考えている」としたほうが、記載としては正しいですね。それを採用するかどうかは最後に我々がもう一回判断する。

○津田専門委員 そこを判断してもらえれば。私、自信がないので。

○三森委員 10 匹ずつ 200、400、600 日、715 日に剖検したということで慢性毒性は評価できると思いますが、発がん性は評価できませんね。最後の生存動物 10 匹で発がん性は評価できません。したがって NOAEL は、慢性毒性をエンドポイントとして見る場合は評価書 34 ページの 21 行目から書いてあるような形で、JMPR はこう評価したというのは納得できると思いますが、これから発がん性が陰性だとは評価できないと思います。JMPR の評価書の中でも「発がん性はない」とは結論していないですね。

したがって、慢性毒性のエンドポイントと発がん性のエンドポイントを別々に記載されたいかががでしょうか。

○唐木座長 この記載でも、発がん性については書いていないわけですね。

○三森委員 そうです。

○唐木座長 したがって、この記載はこれでよろしいかと思いますが。

○三森委員 評価書 33 ページの 38 行目に「2 年間慢性毒性/発がん性併合試験」となっていますので、結論的には発がん性も見ているらしいのですが、とてもここにはたどり着けないのではないかと思います。

○唐木座長 34 ページの 15 行目から 4~5 行にわたって発がん性のことを書いてありますが、ここでは発生頻度に用量相関は見られない、対照にも発生が見られたなどという記載しかないということで、結論はしていない。したがって、一応発がん性試験を意図したからタイトルはこれでよいが、結論は、ここに書いてあるように出ていない。おっしゃるとおりのことが書いてあるので、これでよろしいでしょうか。

○今井専門委員 私の先ほどのコメントが舌足らずだったのですが、三森委員が言われるように発がん性についても結論を入れるべきなので、最終の「本試験において、」以降に「発がん性については評価できなかった」と明記すべきだと考えます。

ただ、それに加えて、その上のパラグラフの「この試験では 1 群あたりの動物数が少なかったため、」からの 4 行は、あくまでも JMPR の評価であって、この専門調査会においては「本試験において、」以下のところを我々として評価したので、上の 4 行は削除してもよいかと考えますが、いかががでしょうか。

○唐木座長 そういう御意見ですが、いかががでしょうか。

今、削除の御提案があったところは参照として、JMPR がこう言っているということが括弧で書いてありますから、これはあってもよいのかなと思いますが、いかがでしょうか。

24 行目からの結論では、御意見のように「発がん性についての結論は得られなかった」という記載を加えておくほうが確かに明確になるだろうと思いますが。

○今井専門委員 すみません、くどいのですが、上の 4 行を削除した方がよいというのは、この 4 行の文章が「動物数が少なかったため、背景レベルが低い腫瘍のような稀な事象の変化を検出するには感度に限度があるが、」最終的に「信頼性があると考えられた」ということですので、この文章をそのまま読むと発がん性も一部評価できているような読み方ができて、我々の評価として最終的に「発がん性は評価できない」というところと矛盾が出てくるので、削除したほうがよいのかなという意見を申し上げました。

○唐木座長 他の先生方から何か御意見ございますか。

○吉田専門委員 今の 4 行ですが、前半部分は発がん性に関する補足で後半部分は慢性毒性に関する補足のようですよね。後半は、投与量の範囲が広くて経時的なサンプリングをしているので、様々な毒性が書いてありますがそれは信頼性があると書いてある。

2 つのことが 1 つのパラグラフに入っているので、少しわかりづらい文章になっていると思います。

○唐木座長 そうですね、この 4 行も読み方によって、前半は「背景レベルが低い腫瘍のような稀な事象の変化を検出するには感度に限度がある」ので、ここでは結論が得られなかった。「しかし、」と切れば、これは悪くはない記載だろう。決してこれで発がん性を評価したとは読めないとは私は読んだのですが、この文章、そのように少し修文すればよろしいでしょうか。

○三森委員 それでは、20 行目から 23 行目ですが、発がん性に関連するところのみ外したらどうですか。例えば「この試験では」で切って、「1 群あたりの動物数が少なかったため」云々で「感度に限度があるが、」まで削除して、読みかえますと「この試験では、投与量の用量範囲が広いこと及び経時的なサンプリングにより、報告された所見はある程度の信頼性があると考えられた」ということで、発がん性のことのみ切ってしまったらどうでしょうか。

○唐木座長 そうすると「報告された所見」に発がん性のことも入ってしまいますので、やはりそこは specify して、要するに、今のところは「背景レベルが低い腫瘍のような稀な事象の変化を検出するには感度に限度があるため、この試験では結論は得られなかった」ということを 1 つ書き、「しかし、投与量の用量範囲が広いこと及び経時的なサンプリングにより、慢性毒性に関する所見はある程度の信頼性があると考えられた」こう 2 つに分けて考えれば明確になるだろうと思いますが、それでよろしいでしょうか。

○三森委員 よろしいと思います。

○唐木座長 事務局、よろしいでしょうか。20 行目から 23 行目はそのような形で修文す

るということ。

○関口課長補佐 20 行目から 23 行目は、2 つに分ける形で記載させていただきたいと思  
います。

24 行目につきましては、発がん性の評価はできない旨の記載を追加させていただき  
たいと思います。

また、20 行目からの部分につきましては JMPR がこう判断しているという部分につ  
いても明確にさせていただくような形でよろしいかと思っておりますので、こちらで検討さ  
せていただきたいと思います。

あと、事務局からの確認ですが、33 ページ (3) の試験につきましては、NOAEL の記  
載は残す形になるのですが、こちらは参考データ扱いで残すという形か、参考でない普通  
のデータとして取扱うのか、そこはいかがいたしましょうか。

○唐木座長 ここでまた参考データが出てきてしまいました。これば微妙なところだ  
ね。参考データにしなくてもよいような気もしますが、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 やはり群の匹数が明確でないですね。文章をそのまま読むと、津田先生  
のおっしゃるように各群 10 匹でやった試験のように見えるし、常識的に考えると各ポ  
イントで 10 匹とっているだろうと推測はできますが、いずれにしても推測なので、本採用  
のデータにはできないと思います。

○唐木座長 そうすると、ここは参考データでありながら、一応 JMPR の NOAEL は記  
載しておく、そんな取り扱いでよろしいですか。

参考データの取扱いに関しては余り本質的なところではないので議論しても、そんな大  
体の括りでいくということであれば、そのようにさせていただきます。

それでは、次の説明をお願いします。

○本河評価専門官 亜急性毒性については、先ほどの説明でよろしいでしょうか。

○関口課長補佐 26 ページから亜急性ございまして、27 ページで幾つかコメント等を  
いただいている部分がございます。説明不足で申しわけありません。

それぞれの試験について今井先生、吉田先生、津田先生から御修文等をいただ  
いている状況でございますが、その部分についても御議論いただければと思いますので、よろしく  
お願いいたします。

○唐木座長 亜急性毒性、様々なコメントをいただいて直してありますが、何か。

○今井専門委員 事務局からありました 27 ページですが、該当するところが 27 ペ  
ージの 35 行目から 37 行目、甲状腺の記載になります。ここで、*ultimobranchial cysts* の訳  
語について、私が修正を加えさせていただいたのですが、下の二重下線にコメントされて  
いますように、これは背景的な所見と考えられるということに関して私も合意いたします  
ので、当該の 3 行については削除をお願いできればと思います。

○唐木座長 甲状腺の組織所見は削除ということではよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 それに関連してですが、同じページの 27 行目に剖検所見で甲状腺の赤

色化があって、単純に読めば、これに対応した組織所見が書いてあるように思うのですが、「甲状腺の赤色化」が実は余りなじみのない剖検所見であることと、今、今井先生がおっしゃったように、ここの甲状腺の組織所見は背景的なものになると思うので、あわせてどうするかと思っていますのですが。

○唐木座長 どうするという事は、27 行目以下を削除しても構わないということでしょうか。

○吉田専門委員 27 行目の「甲状腺の赤色化」のみは残すかどうか。

○今井専門委員 今、御指摘の点ですが、28 ページのラットの 13 週試験の 31 行目ですか、この試験のみで甲状腺における組織学的所見の記載があるのですが、これは恐らく甲状腺の機能障害を示唆するような所見であると考えられます。今、吉田先生から御指摘があった 27 ページでは組織所見が記載されていませんが、甲状腺の機能が障害されて甲状腺腫の状態になると色調として若干赤色調を帯びてくることもあるので、この剤として、甲状腺に対して何らかの影響がありそうということ、複数の試験で示すとすれば、原典の記載どおり「赤色調」を残しておいてもよいのかなと、非常に微妙なところではあるのですが、私自身はそのように考えています。

○三森委員 私も今井専門委員の意見に賛成です。甲状腺が標的ですので、剖検所見で赤色化はありますので、残しておいてよいと思います。

○唐木座長 吉田先生、よろしいでしょうか。

○吉田専門委員 結構です。甲状腺の剖検所見は 28 ページの試験でも書かれてありました。29 行目です。こちらは「黒赤色化」になっていますが、恐らく同じような肉眼病変があったのだと思います。

○唐木座長 それでは、「甲状腺の赤色化」については残すことにしたいと思います。

その他、何かございますか。

○吉田専門委員 指摘しなかったのですが、30 ページの 3 行目、APTT の減少で、同じ所見が 27 行目、「APTT の用量依存的な減少」とあるので、これは「短縮」という言葉のほうが適切かと思います。修文をお願いします。

○唐木座長 事務局、よろしいでしょうか。

○関口課長補佐 修文させていただきます。ありがとうございます。

○唐木座長 他に何かございますか。

よろしければ、引き続き説明をお願いします。

○本河評価専門官 生殖発生毒性試験、35 ページからになります。

ラットを用いた混餌投与、多世代の繁殖試験が実施されております。40 日間の混餌投与です。これに関しては、繁殖成績に顕著な影響を及ぼさないという結論が出されております。

次に、ラットの混餌投与による多世代繁殖毒性試験が実施されております。こちらでは、375 ppm 以上投与群で同腹児数の減少が見られたことから、NOAEL を 125 ppm と結論

づけられております。

ラットの経口投与、2 世代生殖毒性試験が実施されております。F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 世代のエトキシキン投与群で肝臓、腎臓に対する影響が認められたという記述がありまして、最終的には 75 mg/kg 体重/日以上用量で腎臓及び肝臓に影響を及ぼし、300 mg/kg 体重/日の用量で生殖毒性が見られたということで、親動物に対する NOAEL は設定できないということですが、150 mg/kg 体重/日が本試験における生殖毒性の NOAEL となっております。

37 ページ、イヌの混餌投与による 2 世代繁殖毒性試験です。この記述はかなり長くなっておりまして、基本的には F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> で、こちらは一般状態、それからやはり肝臓機能障害が出たといったことが記載されておりますが、最終的な結論は 39 ページになります。

この試験においては、いわゆる一般毒性から結論が出されておまして、100 ppm 投与群で過剰な流涙及び脱水症状等の一般状態、血液生化学的变化及び肝臓の色素沈着が見られたことから、この試験全体の NOAEL は得られないが、LOAEL として 100 ppm、2.5 mg/kg 体重/日相当と考えられたとしております。

こちらが本評価書の LOAEL としてのエンドポイントになっておりまして、JMPR はこの LOAEL と先ほどの NOAEL を比較して ADI を設定しております。

ただし、この試験において、生殖能及び繁殖成績に対しては影響を及ぼさないという記述になっております。

同じく 39 ページにございますが、ラットの強制経口投与、発生毒性試験が実施されております。

1,000 mg/kg 体重/日以上ですべて死亡または切迫殺と書かれておりますが、最終的には、こちらは投与による影響は認められなかったということになっております。

40 ページに同じくラットの強制経口投与、発生毒性試験がございます。この試験では、150 mg/kg 体重/日投与群に体重増加抑制が見られたことから、母動物の NOAEL は 50 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は、試験の最高用量である 350 mg/kg 体重/日と考え、催奇形性は認められなかったとしております。

また、(7) ラットの強制経口投与試験、発生毒性試験が実施されております。

こちらは試験上「 $\mu\text{L}/\text{kg}$ 」という記述になっておりますが、確認できませんでしたので、そのまま記載させていただいております。

本試験では、130 $\mu\text{L}/\text{kg}$  体重/日投与群で摂餌量の減少が見られたことから、母動物の NOAEL を 45 $\mu\text{L}/\text{kg}$  体重/日、胎児に対する NOAEL を試験の最高用量の 400 $\mu\text{L}/\text{kg}$  体重/日とされております。催奇形性は認められなかったということです。

41 ページですが、ウサギにおける発生毒性試験が実施されております。こちらで若干奇形が認められたという記載もありますが、最終的には 120 $\mu\text{L}/\text{kg}$  体重/日投与群で体重、摂餌量、飲水量の減少等で母動物の NOAEL を 24 $\mu\text{L}/\text{kg}$  体重/日、胎児に対する NOAEL は 120 $\mu\text{L}/\text{kg}$  体重/日と考えられるとなっております。こちらでも、催奇形性は認められなかったと結論づけられております。

対象動物を用いた安全性試験が、鶏、豚、牛、魚類で実施されております。一部高用量で摂餌量の低下等がありますが、基本的には主な影響はなかったとされております。

一般薬理試験、体温、脳波及び瞳孔、血圧、心拍及び呼吸等を調べておりますが、こちらも顕著な影響はなかったとされております。

それから、ラットを用いた腎毒性の試験ですが、こちらは毒性試験のほうでみられたような腎毒性が認められたということで、腎臓に対する影響があるということが記載されております。

神経毒性ですが、これは EFSA の DAR の記述を参照しております。先ほどご説明した急性毒性で若干の神経症状がみられたということで、最終的な結論は出せないが、毒性試験のプロファイル等から遅発性神経毒性等は否定されるということで、最終的には神経毒性は無関係と結論づけられております。

ウサギにおける皮膚刺激性試験では、軽度の皮膚刺激性物質と分類されております。

ウサギ、モルモットの皮膚刺激性試験では、若干の影響、眼刺激性試験でも若干の影響が出ておりますが、4 日以内に完全に消失。モルモットの皮膚感作性試験では弱い紅斑反応がありました。

ヒトに関する知見については、主に皮膚による知見で影響が認められたという記述がされております。

以上です。

○唐木座長 35 ページからでございます。

特に御意見をいただいたところ、修正はたくさんいただいておりますが、44 ページ、薄膜 lamina の意味が不明で訳しづらい。確かに薄膜 lamina の意味……、そうですね。こういうのが一番困ってしまいますね。

○三森委員 恐らくこれは *basal lamina* の「lamina」なので、基底膜と思います。そこにタンパクが沈着してきているということで、「基底膜」とされたほうがよいのではないかと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。それでは、「尿細管基底膜のタンパク質蓄積」と。

今までのところで他に御意見ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、最後の食品健康影響評価についての説明をお願いします。

○本河評価専門官 46 ページから、食品健康影響評価です。

国際機関等における評価について、まず、JMPR における評価です。

イヌを用いた 2 世代繁殖試験における一般状態等の LOAEL に、JMPR としては安全係数 500 を適用して ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と設定しております。NOAEL の 2 mg/kg 体重/日が 90 日間亜急性毒性試験でございますが、こちらと比較して、LOAEL の試験のほうの方が長期間にわたる試験データであることと、より新しい試験であることから、LOAEL のほうが採用されております。ただし、LOAEL を採用するというので、5 を追加した 500 という安全係数を適用して、ADI を 0.005 mg/kg 体重/日としております。

同じく 2005 年には、植物の代謝物になりますが、こちらの検討もしておりまして、結果的には、エトキシキンと代謝物、いずれも ADI は 0.005 mg/kg 体重/日で問題ないと結論づけられております。

EPA における評価ですが、食品摂取による影響評価で急性参照用量 (ARfD)、慢性参照用量 (CRfD) が算出されております。ARfD はウサギの発生毒性試験における 3 mg/kg 体重/日から求められておりますが、CRfD は NOAEL、先ほどの JMPR の NOAEL でございますが、そちらのデータを採用して、安全係数 100 を適用して 0.02 mg/kg 体重/日と設定されております。

また、EPA では、がんの発生率等が記載されております。

次に、EFSA における評価になります。

今回、当初評価書案をお送りしたときには ADI の設定という形で考えておりましたが、EFSA では、最終的にこの剤の評価——すみません、こちら 13 行目で「不純物の分析法」としてありますが、訂正をお願いしたいと思えます。「不純物に遺伝毒性の可能性がある」ということ、それから「哺乳動物を用いた毒性試験等において、評価への適用にあたり問題点が多いこと」を指摘しておりまして、最終的には ADI の設定が困難と結論づけられております。

こちらは農薬としての評価で、基本的には JMPR の試験とほとんど同じ試験を参照し検討しておりますが、こちらではエトキシキンに対する ADI その他の、いわゆるエンドポイントは最終的には設定できないという結論になっておりますので、本日は、果たして ADI を設定できるのかどうかという点について御審議いただければと思えます。

ただ、追加しますが、EFSA ではエトキシキンの飼料添加物としての用途についてはまだ評価中となっております、今のところ、まだ使用は認められているという状況となっております。

以上です。

○唐木座長 要するに、事務局の説明は、47 ページの 25 行目以下がその summary になっているわけですね。

○本河評価専門官 はい。

○唐木座長 JMPR、EPA では NOAEL を設定している、EFSA は、不純物の遺伝毒性のある可能性及び哺乳動物を用いた慢性毒性試験に関するデータが不十分であることから、ADI の設定は困難と言っている。3 者が違った判断をしているということだろうと思えます。

今まで御審議いただいた内容からおわかりになるとおり、これはかなり古い剤で、試験のデータもかなり古いものばかりである。しかも、必ずしも十分な例数がないものも多い中で、どう評価するのかという非常に難しい課題が突きつけられているということだろうと思えますが、何か御意見ございますか。

○江馬専門委員 一番低い NOAEL、LOAEL の出典の原典となっている実験はイヌの繁

殖試験ですが、恐らく今までイヌの繁殖試験で NOAEL、LOAEL を定めたことはないだろうと思いますし、余り頻繁に行われる試験ではなくて、非常に珍しい試験で、この試験の内容も、動物数が少ないのはイヌなのである程度仕方がないとしても、結果が非常にばらついています。というのは、例えば、38 ページの 24 行目を見ていただくと臓器の重量変化が括弧書きで記載されているのですが、例えば脾臓で 40 % の変化があったが統計的に有意ではなかったというような記述があります。結果もばらついていて、エンドポイントによるとはと思いますが、この試験で全体の NOAEL を決めるのは難しいのではないかと思います。

EFSA の記述通りにするなら非常に気が楽だなという感じがして、このデータ全体を見て決めるのは、きついかと思います。

○唐木座長 他の先生方、何か御意見ございますか。

○三森委員 先ほど遺伝毒性のところを下位先生が御指摘になったように、現時点では遺伝毒性があるかないか結論が出ていないということから、そこから先に進めないですね。江馬先生も御指摘のようにイヌの生殖毒性試験でのデータも信頼性の点で問題があるということで、ADI 設定に持っていく前で止まっているという感じがいたします。

問題点は、EFSA が 2010 年に評価された不純物、**impurity** でしょうか、これの遺伝毒性がわからないということですが、この不純物についてのデータをもう少し見せていただくことも大事ではないかと思います。その辺のことがわからないと次に進めないし、遺伝毒性試験で *in vivo* の肝小核試験ができるものかどうか、その辺も論点ではないかと思います。

○今井専門委員 遺伝毒性の懸念に関してですが、肝臓も 1 つ重要な検索対象臓器になり得るかと思いますが、47 ページの 1 行目にございます **2,2,4-trimethylquinoline** が腎臓に対する発がん性の懸念があるということを考え合わせると、肝臓のみではなくて腎臓における遺伝毒性の検索もしたほうが、評価の確実性がより増すのではないかと思います。

○唐木座長 その他、何か御意見ございますか。

この悩ましいところは、先ほども言いましたが、リスク評価は 100 % データがあればこんな楽なことはありませんが、100 % のデータがないところで最もあり得る可能性を推定しなくてはいけない。その辺の兼ね合いをどうするのかというところは常に我々、迫られているわけですが、今回問題になるのは、ここにあるデータのみから発がん性についてのどの程度判断できるのか、発がん性がある可能性がどのくらい大きいのか、小さいのか。全くないとか 100 % あれば、これは全く問題ないのですが、グレーゾーンがどのくらいなのかを判断するところだろうと思います。

ここで、国際機関等でも 2 つに分かれてしまっているところですが、その辺を少し議論していただきたいと思います。

○津田専門委員 やはりどう考えても、まず遺伝毒性発がん物質でないことが大前提になる遺伝毒性がわからない。下位先生が最初におっしゃったように、1 つならよいがみんな

陽性が出ている、しかも構造異常だということであれば、*vivo* で小核、そして肝臓の——ただ、下位先生、肝臓の小核は簡単ではないですか。肝切除してやれば。肝臓のみでよいのではないかという気もするのですが。そこで陽性が出なければ。

○下位専門委員 私も、後の様々な毒性評価をお聞きしていて、やはり腎臓が少し問題かなという感じはしたのですね。ですので、腎臓の小核試験ができるかどうかは、今、知見を持っていないのですが、今は様々な臓器や皮膚で小核試験ができるようになってきますので、もしかしたら可能かもしれませんが、私自身は腎臓を用いた経験がないので、今、できるかできないかという判断はできません。

○津田専門委員 もし何か「これを追加したら、これができるよ」というものがなければ、追加の実験は意味がないではないですか。肝臓でなければ——小核がない、メインのターゲットの肝臓でもない、突然変異はない、これでいけるとなれば、それを実行する。肝切除したときの、肝臓の小核はもう確立されていますので、そういう方向でこの部分は解決。

もう一つ大事なことは、普通は、それがあると他の NOAEL からきっちり決められるのですが、江馬先生がおっしゃったように、その大事なところがまだ動くとなると、本当に1つを実施して決められるのかどうか。そこの次の議論に行くと思うのですが。

○桑形専門委員 江馬先生と同じような意見ですが、イヌを使った2世代繁殖毒性試験は私も経験がなく、文献上も割と稀なのではないかと思いますが、そんな中でこの評価書を読むと、繁殖毒性については影響ないだろうとは私も agree できるのですが、LOAELとして2.5 mg/kg 体重/日を用いてADIに進むのは、このイヌを用いた繁殖毒性試験からはやや難しいのではないかと考えています。

○津田専門委員 先生、これは出てくるのが生殖ではなくて、どちらかという慢性毒性ですよね。それで、イヌが一番感受性が強わけですよね。これだけ長い試験を実施していて、データにはあるが、およそここでいけるということにはならないのですか。

これはむしろ今井先生、吉田先生の判断かもしれませんが、どうでしょうか。

○江馬専門委員 時期は長い実験系が違うので、そう単純には決められないだろうということが1つあるのですが、数値を見ると、イヌの実験のばらつきの大きさを無視しての話ですが、1つの試験で2 mg/kg 体重/日のNOAELが出ている。もう一つの試験で2.5 mg/kg 体重/日でLOAELが出ている。同じような数値が出ているかなということは言えると思います。

○三森委員 もしこの物質に遺伝毒性がないということであれば、様々なエンドポイントで、毒性試験で不備がありますね。したがって、この2.5 mg/kg 体重/日がイヌの次世代繁殖のNOAELですが、こちらを使わないとしても、90日のイヌの亜急性毒性試験、評価書の31ページに結論としてNOAEL 2 mg/kg 体重/日がありますので、この2 mg/kg 体重/日をADIの設定根拠にして、あとは安全係数を幾つにするかです。発がん性は評価できないという、かなり大きな面がありますので、それで安全係数を高めにとってADI設

定という形になるかと思いますが、いずれにしても遺伝毒性試験の結論が出ていないことが大きな問題かと思っています。

それと、EFSAにおいてADIが設定できない一つの根拠に、不純物として何%入っているのかについて情報がこの資料を見てもわからないですが、どういう物質であって、本当に遺伝毒性があるのかないのか、その辺の情報を得ることも重要な点かと思っています。これは事務局、EFSAに聞くことはできますか。2010年に評価された評価書が載っていますね。これにはimpurityのことは書いていませんね。

○本河評価専門官 impurity とのみ書かれています。物質名等はわからないので、問い合わせる予定にはしておりますが、果たしてその情報が得られるかはよくわからない状況にあります。EFSAに問い合わせることは可能かと思っています。

○津田専門委員 見当違いなことを言うかもしれませんが、これから使うこの剤が、今までされたよりもっとpureであれば、その部分はそんなに心配することはないのではないかと思います。何を問題とされているのですか。

○関口課長補佐 EFSAのPEER REVIEWで、ADIが設定できない理由の1つとして、impurity7に遺伝毒性の可能性があるとといった記載がございます。通常であれば原体に不純物は含まれておりますので、原体の毒性評価の中で不純物もみられていると思いますが、EFSAがなぜこのような形で不純物について言及したかについては、こちらでもわからない状況でございます。

○今井専門委員 ここで議論すべきことかどうかはありますが、不純物の問題が出てきているということは、今、流通しているエトキシキンそのものに関しては、今、問題視されている不純物は含まれていないという前提での話と理解してよろしいのですよね。

○本河評価専門官 そのあたりの確認はできておりません。EFSAのPEER REVIEWに関しては、1つの剤に対する評価となっておりますので、その剤についての不純物という記載になっているかと思いますが、一般的に使用されているものについての確認はできませんし、それも含めて、まず確認が必要なのではないかとは考えております。

ただ、エトキシキン原体の判断であれば、不純物も含めて本来判断すべきところなので、なぜEFSAがここで不純物を取り上げて評価したか、まずはその部分の確認が必要なのではないかとは思っております。

○関口課長補佐 あと、こちらのEFSAの評価はあくまで農薬としての評価となります。エトキシキンを品質保持の目的で梨に使用することがEFSAの評価の対象になっておりますので、そのような使用をする場合の評価という面もあるかとは思っております。

○津田専門委員 そうすると、肥料・飼料等専門調査会としては、例えばこれを使ったときに植物体内でimpurity7が特にできて、その評価がどうのこうのということであれば、ここでは、この使用の状況においては大丈夫だということになると考えてよいのですよね。

○本河評価専門官 そういう判断もあるかと思っております。あくまで飼料添加物として

の判断ということでお願いしたいと思います。

○山中専門委員 45 ページからのヒトに関する知見で、皮膚感作の問題が出ているのですね。これは基本的には作業者の問題、大量に曝露されてということではあろうかと思いますが、これのもう少し詳しいデータがあると、食品に残留したという程度でそういう感作が起こるかどうかを評価できるのかなと思います。

○唐木座長 この内容も、JMPR の記載しかないのでしょうか。

○関口課長補佐 そうですね。現状、たどれるのは JMPR の評価書の内容になります。

○本河評価専門官 EFSA の資料で、基本的には JMPR と同じ内容かと思いますが、そちらにももう少し詳しい内容が記載されているかもしれません。そこは確認したいと思います。

○山中専門委員 お願いいたします。

○唐木座長 大体御意見は出尽くしたのではないかと思います。大方の御意見は、遺伝毒性を否定するだけのデータがないということで、ADI の設定は困難であるという御意見だったろうと思いますが、もし評価書に書くのであれば、最低限、肝小核の試験でマイナスであるかどうかというところは一つの大きなポイントで、それがマイナスであったらイヌの 90 日間亜急性毒性、それから 2 世代の 2 mg/kg 体重/日あるいは 2.5 mg/kg 体重/日というところで設定が可能であるかもしれない、そういうことになるだろうと思いますが、そんなところでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 それでは、そのような結論にさせていただきたいと思います。

○本河評価専門官 途中の説明を私が飛ばしまして、申しわけありません。

実は 2 点ほど吉田先生からコメントをいただいた訳の関係ですが、33 ページ、腎臓に関して「間質性変性」という言葉が意味がとりづらいということです。「interstitial degeneration」ということで直訳すれば「間質性の変性」となって、水腫とはどうしても読み取れないのですが、この部分と、すみません、あともう一か所、35 ページで「過形成結節」という用語は古いということで、「肝細胞腺種」とするかどうかという御意見をいただいておりますので、この 2 点、何かよい案がありましたら。

○唐木座長 事務局でこの 2 つの用語は大変困っているようですので、御専門の先生方、何かよい訳語があったら御教示いただきたいと思います。

○今井専門委員 前者の間質性変性については意識がしづらいという事務局のコメントもありましたが、どうしてもない場合は、今まで括弧付きで「interstitial degeneration」と入れていたと思いますので、それで対応するしかないかと考えています。

後段の肝臓の増殖性病変に関しては、吉田先生のコメントどおりでよろしいのではないかと考えます。

○三森委員 過形成結節の用語ですが、この毒性試験が実施された時期に関連すると思

ます。したがって、現在の用語でいけば肝細胞腺種と思いますが、1990年代での毒性試験の場合には、ほとんど **hyperplastic nodule** という用語を使って区別していたと思いますので、報告された年限に依存すると思います。

したがって、これは **JMPR 98** 年と書いてあり、 $\gamma$ -GTP 陽性病巣という用語を用いています。本来であれば **GST-P** 陽性病巣で病変を見るべきですが、古いデータですので過形成結節という用語を使わざるを得ないのかもしれないと思います。これはいつごろ実施されたのでしょうか。データは、わかりませんか。

○今井専門委員 参考資料の 38 ページですが、1985 年です。

○三森委員 ボーダーかもしれませぬ。どちらも使っている頃だと思いますので、統一されていないと思います。原典に合わせておいたほうがよろしいのではないのでしょうか。専門家にはわかりますので。

○唐木座長 昔はこの言葉を使っていた、昔のデータだから昔のままということ。それは注釈要りませんか。

○三森委員 下に脚注で「現在では肝細胞腺種という用語が使われている」といった形でよいと思います。

○唐木座長 一言入れておいたほうがわかりやすいですね。

では事務局、そのようにしてください。

○本河評価専門官 わかりました。

○唐木座長 その他、何かございますか。

○磯部評価課長 今日の御議論で、遺伝毒性の問題と、**EFSA** に幾つか確認してみたいという御意見もあったかと思えます。その点については私どもで努力いたしまして、どのぐらいのことがわかるかというのはございますが、今日の御意見もございましたので **EFSA** なり、また、リスク管理機関にお聞きすることもあるかと思えますので、それを当たりにして、それがわかりましたら調査会に提出させていただきたいと思っております。

○唐木座長 それでは、今回の審議の結果を踏まえて事務局で評価書案を作成して、次回以降の調査会で報告をお願いします。

その他、何かございますか。

事務局から何かございますか。

○関口課長補佐 事務局からは特にございません。

次回の開催予定でございますが、12月18日の午前中を予定しております。議題が固まりましたら改めて御連絡させていただきますので、よろしく願いいたします。

○唐木座長 これで本日の議事はすべて終了いたしました。

以上をもちまして閉会いたします。御協力ありがとうございました。

(了)