

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第73回会合議事録

1. 日時 平成25年7月17日(水) 14:00~15:28

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、秋葉専門委員、池専門委員、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、舘田専門委員、津田専門委員、戸塚専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

(専門参考人)

太田専門参考人、能美専門参考人

(食品安全委員会委員)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、山本評価第二課長、前田評価調整官、関口課長補佐、本河評価専門官、村山係長、森田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成25年7月16日現在)

資料2 (案)飼料添加物評価書エトキシキン

資料3 食品健康影響評価に係る追加資料の提出について

資料4 ラットを用いた二段階膀胱発がん試験におけるエトキシキンの発がん修飾作用について

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、時間になりましたので、ただ今から第73回肥料・飼料等専門調査会を始めさせていただきます。

委員の先生方にはお忙しいところお集まりいただきまして、ありがとうございます。

本日は、細川、宮島のお二人の専門委員が御欠席でございます。また、東京薬科大学の太田先生、それから独立行政法人医薬基盤研究所の能美先生に専門参考人として御出席をいただいております。お二人には本日の議題であります飼料添加物エトキシキンの遺伝毒性試験に関する評価について後ほど御意見をいただく予定であります。また、大阪市立大学の鰐淵先生にも今回エトキシキンの発がん性に関しまして専門参考人として御意見をいただいておりますが、本日は御欠席ということでございます。

それでは、会議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きましてはお手元の議事次第のとおりでございます。

議題に入る前に、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 それでは、本日の議事、資料につきまして確認をお願いいたします。本日の議事でございますが、継続審議となっております飼料添加物エトキシキンの食品健康影響評価及びその他となっております。

資料の確認をお願いいたします。資料といたしまして本日の議事次第、委員名簿がつづっております 2 枚紙をお配りしております。また、資料として 1 から 4 までお配りをしております。資料 1 でございますが、リスク管理機関からの意見の聴取の要請の昨日付までの状況及び審議状況について取りまとめた資料でございます。資料 2 でございますが、飼料添加物エトキシキンの評価書案となっております。資料 3 でございますが、前回の審議の結果、必要とされたエトキシキンに関する追加試験等の厚生労働省からの回答でございます。それから資料 4 でございますが、ラットを用いた二段階発がん試験におけるエトキシキンの発がん修飾作用についてということで、先ほど御紹介いただいた鰐淵先生からのコメントでございます。

資料は以上でございます。また、参考資料といたしまして厚いドッチファイルのもの、紙のファイルのもの、参考資料 3 という紙の資料の 3 種類をお配りしております。

また、机上配布資料として前回御審議いただいた際の第 62 回肥料・飼料等専門調査会の議事録をお配りしております。

資料等不足がございましたら、事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。以上でございます。

○唐木座長 資料はよろしいでしょうか。

それでは続きまして、事務局から平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の「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お願いします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等の参加に関する事項、いわゆる利益相反でございますが、御報告させていただきます。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を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日の委員会決定でござい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。

以上でございます。

○唐木座長 委員の先生方から利益相反はないという御返事をいただいておりますが、よろしいでしょうか。

それでは、議題 1 に入らせていただきます。飼料添加物エトキシキンの食品健康影響評価です。

これは既に先生方に二度御審議をいただきまして遺伝毒性や発がん性が疑われるということでしたが、その詳細が不明であるということでしたので、追加資料をそろえて今回もう一度審議をしていただくということでございます。

それでは、事務局から説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは資料 2 を基に説明させていただきます。

まず 4 ページ、座長から御説明がありましたように、平成 24 年 10 月及び 11 月に 2 回専門調査会を開催しまして先生方に御審議いただいております。11 月の専門調査会の際に発がん性に関する試験が不足していること、また遺伝毒性について若干懸念があるという御意見がありましたので、追加資料等を厚生労働省に要求したという経緯になっております。今般、厚生労働省から資料 3 として配布しておりますように、回答が提出されております。また、追加資料としまして発がん性試験のデータ等が提出されておまして、それを基に評価書を整理させていただいております。

6 ページになりますが、前回御審議いただいたところにつきましては、今回説明等省かせていただきまして、特に修正等あったところについて重点的に御審議をいただきたいと考えております。エトキシキンは抗酸化剤で、海外等でも抗酸化剤として広く使用されているものです。

7 ページになりますが、日本では飼料添加物として指定されており、ポジティブリスト制度に伴う残留基準値が設定されております。今回、甲殻類への残留基準値設定のため評価要請がなされているところです。

薬物動態試験ですが、秋葉先生、宮島先生から修文いただきました。ありがとうございます。秋葉先生から幾つかコメント、意見等をいただいておりますので、その部分は、後ほど御審議、御意見いただければと思っております。7 ページ、こちら秋葉先生からの修文になります。それから、7 ページの 23 行目からは前回細川先生から修文いただいたところを事務局で修正しております。

次に 9 ページ、秋葉先生からコメントとしてラットのエトキシキンの反復投与なのですが、0.2 %と 1 %の差で鶏よりもラットの代謝分解速度が大きいとしてよいのでしょうかというコメントをいただいております。これは参考資料に記載されております、「A greater degree of metabolic breakdown may occur than in chicken, because about 1 % of the ^{14}C administered is exhaled as $^{14}\text{C}\text{-CO}_2$ in rats as compared with 0.2 % in chickens.」という JMPR の評価書の文を記載させていただいておりますので、後

ほどコメントいただければと思っております。

同じく 34 行目から、48 時間以内に 99 %回収されたとありますが、どこに回収されたのでしょうかというところですが、ここは特に糞尿等の記述ありませんので、恐らく糞尿を含む総回収量だと思われれます。

続きまして、11 ページまでが薬物動態試験です。基本的にはエトキシキンの吸収及び排泄は速やかで、尿及び糞への排泄がほとんどであり、尿が若干多いということになります。脂肪組織、肝臓及び腎臓に残留性が高く、代謝に関しては未変化体はほとんどみられず、主に代謝物がみられたということで、11 ページの図 1 にラットの推定代謝経路が示されております。

それから、11 ページから残留試験になります。こちら秋葉先生からコメント等いただいております。(1) の試験では 3 例という記述をしておりますが、秋葉先生から 3 例は全例ではないかとのコメントをいただいておりますので、全例に修正させていただいております。

それから、12 ページ、同じく秋葉先生から 21 行目ですが、タンパク質含有の意味が不明ですが、脂肪を除くという意味でしょうかということですが、こちら資料では **protein-containing organ or tissue** ということで、原文のとおり記載させていただいたところですが、残留試験に関しては特に修正等ございません。前回御審議いただいた内容で特に残留性で問題があるというような内容にはなっておりません。

19 ページまでが残留試験となっております。

以上、コメントの部分を御審議いただければと思います。

○唐木座長 それでは、7 ページに戻っていただきまして、幾つか修文をいただきましてありがとうございます。これはわかりやすくなったということで、これでよろしいかと思っております。よろしいでしょうか。

それから、次は 9 ページでございますが、9 行目、それから 33 行目、秋葉先生から二つコメントをいただいております。二つとも **JMPR** の原文をそのまま日本語に訳すところなるということでございますが、秋葉先生、追加のコメントいただけますでしょうか。

○秋葉専門委員 このとおりでして、ほとんど変わってないとなれば 99 %以上が変わっていないということ、代謝されていないのでしょうか。それで差があるとしてよいのかなというのが私の疑問です。

○唐木座長 そうすると、何か修文の御意見をいただけますでしょうか。

○秋葉専門委員 いや、私としては特にその差を強調しなくてもよいのかなという感じはするのですが、いかがでしょうか。

○唐木座長 そうですね。この部分、**JMPR** の原文がわかりにくいといえればわかりにくいところがあります。ここは差を強調しないとすれば、事実のみをそのまま記載するというところでよろしいですか。

はい。それでは、それぞれ 1%と 0.2 %であったというところで文を止めておくという

ことで修正させていただきたいと思います。

下の 33 行目はこれでよろしいでしょうか。糞尿のみではなくて総回収量だと思われま
すということですが。

はい、よろしければこのとおりにさせていただきます。

それから、次は 12 ページの 4 行目、これも秋葉先生から御意見をいただきました。3
例というのは全例であるということで、全例に直させていただきます。

それから、21 行目、これも秋葉先生に御意見をいただいたタンパク質含有の意味が不
明ですが、脂肪を除くという意味でしょうかということに對しまして、これは原文が
protein-containing organ or tissue ということなので、タンパク質含有ということになり
ますが、秋葉先生、ここはどうしたらよろしいでしょうか。

○秋葉専門委員 タンパク質含有ということになりますと脂肪組織も当然若干タンパク質
を含んでいますので、それも入ることになりますから、例えば脂肪組織を除くなどの表現
が多分わかりやすいのかなという気がします。

○唐木座長 そうですね、ここは、タンパク質を含む可食部組織という意味ですね。これ
も原文が何を意味するのか必ずしも明確ではないところがあります。11 行目ですね、可
食部筋肉及び肝臓並びにその他のタンパク質を含む可食部組織においてというところで、
ここでいいかったのは、タンパク質には残留しないというそういうことをいいかった
のでしょうか。当然それは脂肪組織にも入ってはいるのですが、しかしそこで認められな
かった。そうすると、必ずしもタンパク質を含むという記載は不要で、可食部組織とい
うことでよろしいですか。それで間違いにはならないですね。可食部筋肉及び肝臓並びにそ
の他の可食部組織ということでしょうか。あるいはタンパク質を主要な成分とする可食部
組織というそういうことなのですかね。

○本河評価専門官 基本的にエトキシキンが脂肪に残留性が高いということで、恐らく脂
肪組織には残留性が高いが、それ以外脂肪が余りみられないような組織においては残留が
認められないという内容だと思われまますので、秋葉先生がいわれるように脂肪を除くとい
うか、恐らく脂肪が余り含まれないような組織への残留性は低いという内容だと思われま
す。そのあたりをどういうふうに記載するかということだと思われまます。

○唐木座長 そうですね、これはそれほど重要なところではないのですが、可食部筋肉及
び肝臓並びにその他のタンパク質を主成分とする可食部組織、これは脂肪を主成分とし
たらそうならないわけですから、タンパク質を主成分とする可食部組織というふうにしたほ
うが正確でしょうか。

○秋葉専門委員 ええ、それでもよいですが、例えば可食部組織として、括弧して脂肪を
除くなどがわかりやすいかなという気がします。

○唐木座長 可食部組織から脂肪を除いたわけでもない、多分脂肪を余り含まない可食部
組織のことをタンパク質、ですから除くという意味が、人為的に……

○秋葉専門委員 脂肪組織以外の可食部組織ということですか。

○唐木座長 それが一番よいかもしれませんね。では、脂肪組織以外のということがタンパク質のという、そういうことですね。

○秋葉専門委員 そうですね。

○唐木座長 はい。では、脂肪組織以外の可食部組織というそういういい方で直させていただきます。

そのほかに今までで御質問御意見ございますか。

よろしければ、事務局、次の説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、遺伝毒性試験、20 ページからになります。今回追加の試験を実施しておりますが、こちらは太田先生から修文いただいております。

こちらの試験の記載について修文いただいております。下位先生からも試験の記載方法はほかの調査会等と整理したほうがよいのではないかという意見いただいておりますので、今後検討し、できるだけ統一した記載にさせていただきたいと思っております。

21 ページになります。SD ラット肝細胞の小核試験が今回追加で実施された試験ですが、下に記載しておりますように、400 及び 800 mg/kg 体重投与群で小核を有する肝細胞の有意な増加がみられたとなっております。ただし、400 及び 800 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 19 個、33 個となっており、陽性対照群の 132 個に比べて非常に少ないということとなっております。

この結果をどう考えるかということなのですが、前回染色体異常試験で陽性がみられたということで、骨髄細胞の小核試験について、この投与用量が骨髄まで十分到達する用量なのかどうか不明ではないかということで、追加試験を実施しております。結果を踏まえて、先生方の意見を基に、(2) としてエトキシキンの遺伝毒性という形でまとめさせていただきます。CHO 細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験が陽性になっております。CHO 細胞では構造的異常のほかに倍数性細胞や核内倍加の顕著な増加が認められたということで、代謝活性化の条件でより強く現れているということです。また、マウスリンフォーマ TK 試験においてチミジンキナーゼ欠損 (tk-) 細胞の出現頻度が代謝活性の有無にかかわらず有意な増加が認められたということなどから、遺伝突然変異ということではなく染色体異常が誘発された結果がみられるということになっております。

染色体異常誘発を指標にした *in vivo* の試験、幼若ラットの肝臓を用いた小核試験、こちらは先ほど説明したように 400 及び 800 mg/kg 体重で弱陽性となっております。

一方、マウス骨髄を用いた小核試験ですが、1,500 mg/kg 体重の用量まで試験されたということですが、エトキシキンは脂溶性が高いということ、それから幼若ラットの肝臓を用いた小核試験においてエトキシキンの血漿中濃度測定が実施されておりますが、その結果から全身暴露が確認されているということで、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験における陰性結果は信頼できるのではないかということです。

肝細胞において弱い陽性結果が得られた要因としても、恐らく染色体異常誘発で、エト

キシキン、おそらくその代謝物が高濃度で存在することで誘発されるのではないかと考えられるということです。

in vivo のラット肝臓を用いた不定期 DNA 合成試験、こちらは陰性になっております。こちらでは 750 mg/kg 体重の 2 回投与でも肝細胞では DNA 損傷が検出されておられません。

エトキシキンまたは代謝物については、ラット肝臓においては DNA と直接反応して付加体を形成するのではなく、間接的な作用で染色体異常を誘発するメカニズムが考えられるということです。DNA ではなくタンパク質を介しての作用ではないかということです。

22 行目からになります。細胞毒性と同じくタンパク機能の阻害はある用量以下では生じないということで、間接的なものであれば基本的には無毒性量が存在すると考えられるということから、エトキシキンの染色体異常の誘発には閾値が存在すると考えられます。また、26 行目から、エトキシキンには DNA と直接反応して付加体を形成する作用がみられないことは、細菌を用いた復帰突然変異試験が全て陰性だったことから支持されております。エトキシキンについては DNA に直接損傷を与えて遺伝子突然変異を生じる可能性は極めて低いこと、染色体異常誘発はタンパク質への作用を介しての間接的な要因によると思われる。というように遺伝毒性をまとめさせていただいております。

代謝物の遺伝毒性に関しては特に修正等はありません。

以上、遺伝毒性です。

○唐木座長 これが前回追加になった試験に関する記述でございますが、まず最初に、太田先生から遺伝毒性試験についての御意見をお願いしたいと思います。

○太田専門参考人 それでは、専門参考人として遺伝毒性に関するコメントを述べさせていただきます。

遺伝毒性試験がいくつか実施されておりますが、復帰突然試験が陰性、それから細菌を用いた DNA 修復試験が陰性です。一方、マウスリンフォーマ TK 試験、*in vitro* の染色体異常試験が陽性です。*in vivo* 試験にまいりますと、小核試験が 2 件ありまして、骨髄細胞では陰性、肝細胞では弱いが陽性であった。それから、肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が陰性です。これをどう解釈するかということになります。

先ほど概略説明がありましたが、*in vitro* の培養細胞において、染色体異常を誘発することは明らかであります。その中身をみますと、構造的異常もあるのですが、倍数性の細胞や核内倍加という、こういった細胞がかなり増えております。これは通常の DNA に切断を起こすのみの作用を持つ変異原ではなかなか起きなくて、タンパク質に作用して染色体の分配などに影響しているときによくみられるものです。

それからもう一つ、マウスリンフォーマ TK 試験は、これは遺伝子突然変異も検出できますし、染色体異常も両方検出できる試験ですが、このどちらが起こったかはコロニーの大きさを解析することによって推定できます。今回はその解析をした結果、コロニーが非常に小さい、つまり染色体異常を基本にした、遺伝子突然変異ではなくて染色体異常が誘

発されたということを示す結果であったと報告されております。

この二つの試験から、*in vitro* の培養細胞においては染色体異常を誘発する物質であるということは確かだと思います。

では、*in vivo* ではどうなのかということで小核試験が 2 つ行われております。今回追加された幼若ラットの肝臓を用いた小核試験においては陽性の結果が出ております。小核を有する細胞数の増加に有意な差が出ておりますので、強い作用ではありませんが、陽性であります。

前回の審議の議事録では、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験で陰性であったが、これは骨髄が暴露されていないために陰性になった可能性の懸念があったということですが、追加資料でエトキシキンの全身暴露が確認されておりますし、この 1,500 mg/kg 体重という骨髄細胞の小核試験での投与量を考えますと、十分に骨髄細胞にエトキシキンが暴露されていたと考えられます。その条件下で陰性だったということで、決して暴露されていないから陰性だったということではないと思います。

そうしますと、骨髄細胞においては陰性であったが、肝細胞においては弱い陽性結果だったことをどう考えるかということになります。代謝物の濃度が一番高いところの臓器、肝臓のみ陽性だったということで、そういう非常に高い濃度の暴露量が必須であったと考えられます。

そうすると、このエトキシキンの代謝物は肝細胞に対して染色体異常を弱いながらも誘発するのですが、そこでもう一つ考えなければいけないのが *in vivo* の試験であるラットの肝臓を用いた不定期 DNA 合成試験です。これは DNA に損傷ができたときにそれを修復する活性を検出する試験であります。これを 750 mg/kg 体重、2 回投与で行って、肝細胞には全く DNA 損傷検出されておられません。ということは肝細胞に DNA 損傷は生じていないのだけれども、染色体異常、つまり小核が誘発されているということです。

これをどう解釈するかですが、このエトキシキンの代謝物はラットの肝細胞において DNA と直接反応して付加体を形成するのではなくて、恐らく間接的な作用で染色体異常を誘発するメカニズムが考えられると思います。

こういったメカニズムはまれなケースですが、いくつか知られておまして、例えばトポイソメラーゼの酵素を阻害して DNA の複製を阻害する場合、あるいは紡錘体タンパク質に作用して染色体の分配機構を阻害するようなことで染色体異常を誘発するというメカニズムがありますので、このようなタイプのものではないかと類推しております。

もしエトキシキンがこのタイプの、つまり間接的な作用で染色体異常を誘発するような物質であれば、それは DNA と直接反応して付加体を形成して染色体異常を引き起こす場合とは異なりますので、つまりタンパク質への作用は普通の細胞毒性と同じく、ある濃度以下では生じないところが確実に存在しますので、考え方としては無毒性量という用量が存在すると考えます。

そういうことで、概念としては、DNA に付加体を形成するタイプの遺伝毒性物質であ

れば明確な閾値設定は困難だと思いますが、これがタンパク質を標的とした間接的なメカニズムによる染色体異常誘発であれば、そこには閾値は存在するのではないかと考えております。

もう一つ重要な事実として、細菌を用いた復帰突然変異試験、これは遺伝子突然変異を検出する非常に高感度な試験であります。これがすべて陰性であった。それから、細菌を用いた DNA 修復試験も陰性であったということです。表 8 に記載されている遺伝毒性試験結果のリストからはエトキシキンあるいはその代謝物が DNA と直接反応して遺伝子突然変異を誘発しているという証拠は今のところないのです。ただ、*in vitro* あるいは *in vivo* のある条件において染色体異常の誘発がみられるということを考えますと、タンパク質への作用を介した間接的な要因によって染色体異常を誘発しているのではないかと考えております。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。

先生方から御意見をいただく前に、引き続き能美先生からも御意見をいただきたいと思っております。

○能美専門参考人 今、太田先生から御説明がありましたように、私もこの物質につきましては *in vitro*、それから *in vivo* で染色体異常を起こすそういう力はあるが、しかし DNA に損傷を起こすようなそういう物質ではないというように考えております。それは一つには *in vitro* での Ames 試験の陰性結果、それから枯草菌 (*Bacillus subtilis*) を用いた Rec-assay の陰性結果、それから、*in vivo* での肝臓の UDS 試験の結果、これらはいずれも DNA との反応性というものを否定するような結果になっております。ですので、この物質につきましてはその低用量に関しては *in vivo* であっても染色体異常を起こすというような懸念は少ないのではないかと。ただ、やはり通常よくありますように、*in vitro* では何か染色体異常や突然変異を起こしても *in vivo* では何も起こさないという物質とは異なりますので、*in vivo* でもラットではこのような染色体異常を起こしておりますから、高用量になってきた場合にはやはりそれなりの影響が出てくるという可能性はあると思っております。ただ、低用量においては無作用領域が設定できるのではないかと、そういうように考えているところです。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。

事務局からの説明、それから太田先生、能美先生からの御意見をいただきましたが、専門委員の先生方から御質問あるいは御意見ございますか。

○下位専門委員 太田先生が非常によくまとめてくださりまして、おっしゃられたことでよいかと思います。この化合物が、確かにタンパク質等に作用して染色体異常を誘発するというようなことはあると思うのですが、活性酸素を生成するような作用はどうか、その辺が心配になったのですが、その点についてはいかがでしょうか。

○太田専門参考人 抗酸化剤ですので存在状況によっては活性酸素を発生することはあり得るとは当然考えられますが、通常細胞の中には活性酸素を消去する酵素系等が十分ありますので、これは通常の状態ではそれが働いて、我々の細胞の中で発生する活性酸素を全部除去しておりますので、低濃度においてそういうことがあっても問題ないと。もちろん高濃度の非常にキャパシティを上回るような濃度になって活性酸素が出てくればそういう影響は出てくると思います。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

ほかに何か御意見・御質問はございますか。

○吉田専門委員 一般的な質問なのですが、抗酸化剤が非常に高用量になるとこういった遺伝毒性の試験で陽性になるという事実はあるのでしょうか。

○太田専門参考人 例えばビタミン C も抗酸化剤ですが、存在状況によっては高濃度で DNA 損傷作用が出てきます。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

ほかに御意見、御質問ございますか。よろしいでしょうか。

○池専門委員 これは高等生物に対しての染色体異常ということだと思うのです。それと、ここに書いてあるトポイソメラーゼに作用する薬という表現があります。これは細菌の場合でもトポイソメラーゼに作用する薬によって結果的に DNA 異常又は DNA 変異が起きることがあります。

○能美専門参考人 トポイソメラーゼはヒトも持っておりますので、もちろん細菌もあります。したがって、この場合培養細胞などでもトポイソメラーゼの阻害剤で染色体異常が起こるということはよく知られていると思いますが。

○池専門委員 その場合は染色体異常は起きるが DNA に異常又は変異は起きないという意味ですか。

○能美専門参考人 そうですね、直接 DNA に付加体をつくるわけではなくて、DNA をトポイソメラーゼは切断してもう一回ほどくといいますが、複製したときにそれがきちんと分配できるようにしてやる装置ですが、そこを壊してしまいますので。

○池専門委員 細菌の場合、トポイソメラーゼに作用する薬というのは DNA にも異常又は変異を起こしますよね。

○能美専門参考人 はい。染色体異常ですから最終的には DNA の形が変わってということにはなりますが、直接付加体をつくるというような形で DNA の異常を起こしているわけではないという。最終経路としては染色体異常が起きるということはそのとおりだと思うのです。途中経過としては直接 DNA に作用しているわけではないということです。

○池専門委員 言葉の定義の問題だと思います。薬剤により、染色体に異常を起こすということと DNA 又は遺伝子に突然変異を起こすということをどのように区別しているのですか。前者の場合、複製や分配等の染色体に関連する蛋白に作用した場合も、結果的にはやはり DNA には異常又は変異を起こすと思います。

○能美専門参考人 一つには DNA に付加体をつくるというのがこうしたレギュレーションでは非常に重要になってきまして、最終的に例えば染色体異常を起こすにも大まかに分けますと 2 経路あって。一つは例えばアフラトキシンのように付加体をつくって DNA 複製を止めてしまうために染色体異常を起こす。もう一つは今回のようなトポイソメラーゼですとか紡錘体形成のような分裂装置に影響を与えるために結果として染色体異常が起こる。だから最終的には両方とも染色体異常が起こるということは同じなわけですが、ただ途中経過が異なるという意味です。

○池専門委員 染色体異常ということと DNA 異常又は変異ということを区別して語られていますが、DNA 異常又は変異はないけれども、染色体異常はあるというような発言をされたので、そこはどうか区別されているのかなという疑問なのです。

○能美専門参考人 DNA 異常というようには私ども申してなくて、DNA 損傷などですね、傷ですとかあるいは付加体がないというような……

○池専門委員 要するに DNA に対して変異が起きるということですよ。

○能美専門参考人 染色体異常が起きているということですね。ただ、ものとして DNA に付加体をつくっているわけではないという、そこが非常にポイントだと思います。

○池専門委員 結果を聞いているのです。これを投与することによって何に作用するかということではなくて、その結果最終的に何が起きるのかということが重要だと思います。染色体異常と、DNA 異常又は変異という言葉の区別が最終的に遺伝子に起こる結果を区別しているのかしてないのかということなのです。

○能美専門参考人 最終的には区別してないです。染色体異常が起きたと……

○池専門委員 染色体異常ということは結果的に遺伝子異常又は遺伝子変異が起きるということですね。

○能美専門参考人 そのとおりです。

○池専門委員 薬剤により作用物質は異なるが、遺伝学におこる結果は同じであると使われているわけですね。

○能美専門参考人 遺伝子異常。

○池専門委員 そうすると DNA における変異は起きるという理解でよいわけですね。

○能美専門参考人 そのとおりですね。ただメカニズムが 2 通りあると。

○池専門委員 わかります。

○能美専門参考人 おっしゃるとおり。ですので、メカニズムとして DNA に付加体をつくるような場合には一般的に閾値がないという。

○池専門委員 結果的に遺伝子変異は起きているということですね。

○能美専門参考人 そのとおりです。そういうふうに、染色体異常が起きているというようにいってよろしいと思います。

○唐木座長 用語の問題で、よろしいでしょうか、池先生。

ほかに何か御質問御意見ございますか。どうぞ。

○今井専門委員 エトキシキンという剤を越えた質問になるかもしれないのですが。太田先生の御説明は十分よくわかりました。タンパク質との **interaction** で主に紡錘体形成期に影響して小核をつくるというのがメカニズムであろうということだと理解しているのですが、最近よく使われる技術として、例えばこの剤の場合ですとエトキシキンをビーズに付着させておいて、**cell lysate** と反応させて、実際に細胞の中のどのようなタンパク質と **interaction** しているのかというようなことを説明するというような手法もあるというように理解しているのですが、この食品安全委員会でこのような考察をする場合に、今のデータで十分考察可能と考えるか、あるいは今の技術に照らしてある程度こういう証拠まであればこういう考察をして十分な根拠となり得ると考えるかということに関して、幅が広がって申しわけないのですが、教えていただければと思います。

○太田専門参考人 今回のタンパク質に対する作用というのは、具体的なデータの傍証があるわけではないのですね、推定です。それはなぜそう推定したかということ、DNA の反応性が検出されないから、だから考えられるメカニズムとしてはそういうことではないかということでもあります。

では、どのタンパク質に作用しているかを技術的に簡便に検出できるかどうか私はよく知りませんが、トポイソメラーゼなどの一部のものについては研究が進められております。そうでないものについてタンパク質との反応性を試験しても、強い反応性があったタンパクが標的分子であるとは限らず、なかなか難しいのではないかと思います。

現在ここに書いてあるデータからは染色体複製に関連する具体的なタンパク質と反応するという、それを直接示唆するようなデータはありません。

○今井専門委員 反復になるかもしれないのですが、これまでの御説明を私の理解に反映させると、データとしてはこのエトキシキンの場合データが十分であって、それはなぜかということ、DNA に対する反応性を示唆するデータが全くないということによろしいのですか。

○太田専門参考人 あくまでも今回のメカニズム解釈は様々な可能性から消去法でやっていますので、積極的にタンパク質と反応するということに関しては推定の域を出ませんが、そうであろうという可能性が高いと考えております。

○今井専門委員 すみません、繰り返しになって。DNA に対する反応性はほとんどないという判断に関しては間違いないわけですね。

○太田専門参考人 ここに書いてある遺伝毒性試験の結果を見る限りは、遺伝子に直接反応して、突然変異を起こした細胞が生き残るという突然変異誘発はないということです。つまり染色体異常の場合には染色体異常によって DNA に大きな変化が起きますが、その細胞は増殖できませんので、子孫細胞には残りません。問題なのは遺伝子に塩基対置換などの **point mutation** が起こってその細胞が変異を持ったまま生き残ることが非常に懸念されるのです。もしそういう作用があれば、復帰突然変異試験や、あるいは不定期 DNA 合成試験で陽性結果が出てくると考えられます。

繰り返しますが、染色体異常の場合には染色体の構造はバラバラになってしまいます。試験ではそういう異常の起こった細胞を観察していますが、このような細胞は増殖できず、いずれ消滅していくと考えられます。したがって、DNA と直接結合するような証拠はなく、染色体異常のみを起こす物質は特殊なメカニズムによるものということです。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

どうぞ。

○津田専門委員 教えてほしいのですが。ここでマウスリンフォーマ TK 試験を実施して、そのとき **mutation** がありませんよね。**forward mutation** がなくて染色体異常。やはり DNA 損傷を起こすようなもの、知られているものだと両方起こってくることが多いのでしょうか。そのあたりのデータといいますか、剤でどのぐらいそういう、感度の問題ですが。

それともう一つ、UDS がありますが、*in vivo* の UDS の感度はほかと比べてどのぐらいのものなのか、その二つの感度について教えていただけますか。

○太田専門参考人 遺伝毒性試験の検出感度といっても 90 %、85 %とそういう高いところではありませんので、ケースバイケースの判断になってしまいます。だから、ただ単にこの UDS の検出感度が例えば 70 %だから信頼できる、できないという議論をしても仕方がないと思います。試験の組合せの中で総合的に判断していくしかないのではないかと思います。

○津田専門委員 例えば能美先生がおっしゃったみたいに *in vitro* でたとえ陽性が出て *in vivo* では陰性になるなど、そういうことがあるのに、同じ *in vitro* で 2 つ検出できるもので、やはり染色体異常しかないのは、やはりこれは染色体異常の誘発はほかのメカニズムで示すのだなというように感じられると思うのです。ですが、例えば遺伝子突然変異を起こすようなものは両方起こっているというデータを知らなかったものですから、教えていただきたいと。

○能美専門参考人 両方起こっているのは、その染色体異常と……

○津田専門委員 **forward mutation** と染色体異常。

○能美専門参考人 両方起こすということですか。それは一般的には DNA に付加体をつくるようなものと両方起こってきます。

○津田専門委員 そうですよ、そういうことで理解してよい。

○能美専門参考人 はい。

○津田専門委員 はい、よくわかりました。

○太田専門参考人 そういうものがほとんどですね。

○津田専門委員 ほとんどね、わかりました。だから、エトキシキンが特殊だと。

○太田専門参考人 特殊なケースと考えています。

○唐木座長 ほかによろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、引き続き事務局、資料の説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、24 ページの 4 の急性毒性試験からになります。

急性毒性試験につきましては特に修正、追加等ありません。

亜急性毒性試験で、こちらにも特に修正はありませんが、28 ページからの (2) の試験ですね。こちらは前回の審議の中で甲状腺に関する記述については削除ということになっておりますので、該当箇所を削除しております。

それから、30 ページの (5) のイヌの試験、こちらは例数が少ないということで参考データの取扱いとなっております。

それから、31 ページの (6) の試験、こちらが本評価書の中で NOAEL として最小値ということになっております。EPA はこちらの NOAEL を根拠としているところです。

それから、(7) についても参考データの取扱い、それから (8) についても参考データの取扱いとなっております。

33 ページからが 6.慢性毒性及び発がん性試験になります。こちらにも前回の審議で参考データとなったところについては参考データとしての取扱いとし、評価に関する記述を修正しております。

(3) の試験につきましては 35 ページになりますが、こちらは参考データとはしておりませんが、発がん性については評価できなかったとなっております。

35 ページの (4) 、30 か月間慢性毒性/発がん性併合試験、ラットの混餌投与の試験、こちらが今回追加された試験になります。一般毒性の試験としましては血液学的性状の変化、それから肝臓、腎臓、甲状腺等に影響がみられたとなっております。それから、膀胱において粘膜上皮の過形成等がみられたとなっております。

腫瘍性病変、こちらは雌の膀胱において腫瘍性の病変、乳頭腫、それから角下棘細胞腫、移行上皮癌等がみられております。ただ、この膀胱以外には特に腫瘍性病変は認められていないということ。それから、腫瘍性病変全体の発生頻度につきましては対照群に比べて投与群が低いということになっております。

一般毒性としましては 400 ppm 以上投与群で腎臓、甲状腺、膀胱等に影響がみられたということで、NOAEL が 160 ppm、雄で 7.09 mg/kg 体重/日、雌では 8.38 mg/kg 体重/日というように考えられますが、膀胱に対して発がん性があることが示唆されたという内容になっております。

こちらの試験ですが、30 か月というかなり長期の投与試験、通常行われなような長期の試験になっておりますので、特に試験後期 100 週以降でかなり死亡率が高いというような試験であり、データとしての信頼性について御検討いただきたいと思っております。

今井先生からは、OECD のガイドライン、それから ICH のガイドラインであります。その ICH のガイドラインでは 24 か月以上、30 か月以内となっているということで、また死亡率は高いが、十分に発がん性の部分は評価できるのではないかという意見をいただいているところです。

それから、37 ページになりますが、こちら (8) の試験。これは前回の評価書にも一部記載しております二段階発がんの試験で、今回追加提出された資料になります。(8) の 32 週間膀胱二段階発がん性試験、ラットを用いた試験ですが、こちらでいわゆるプロモーション作用ということで BBN を投与した群で発がん性がみられたとなっております。ただ、エトキシキンの単独投与で、発がん性はみられていないが、膀胱に乳頭状・結節性過形成等の頻度が対照群に比べて有意に増加したという結果がみられております。

ただし、(9) の 22 週間膀胱二段階発がん性試験、同じような試験が実施されており、(8) より低用量の試験になりますが、こちらではプロモーション作用を含め特に病変はみられていないとなっております。

38 ページから今回膀胱の発がん性が示唆されたという試験が追加されておりますので、その点をエトキシキンの発がん性についてどう考えるかということでこちらにまとめとして記載させていただいております。

こちらは大阪市立大学の鱈渕先生が膀胱のがんについて特に見識をお持ちということで、先生から資料を配布させていただいておりますが、そちらの意見を基に内容をまとめさせていただいているところです。

ラットを用いた 30 か月の慢性毒性/発がん性併合試験において膀胱への発がん性が示唆されたということです。また、ラットを用いた 32 週間膀胱二段階発がん性試験においてエトキシキンを単独投与した群では膀胱に単純過形成及び乳頭状・結節性過形成が認められたが、腫瘍は認められていない。この腫瘍が認められていないという記述につきましては今井先生からここでこの記述が必要かどうか、この試験で腫瘍が認められないからといって発がん性を否定することはできないのではないかなという趣旨での御意見をいただいているところで、こちらも後ほど御意見いただきたいと思っております。

それから、22 週間の膀胱二段階発がん性試験ではエトキシキンの単独投与群では特に過形成を含めた病変は認められていないということになっています。

それから、32 週間の二段階発がん性試験におけるプロモーション作用での乳頭腫等の発生頻度なのですが、22 週間の試験では認められていないということで、用量相関性があるのではないかなという記載をしております。

こういった膀胱における単純過形成及び乳頭状・結節性過形成の所見ですが、このような所見はプロモーション作用を有する抗酸化剤である L-アスコルビン酸ナトリウム、ビタミン C ですが、そちらの投与試験においてもみられるということで、こちらは本日配付しております参考資料 3 として、2 報ほど配付しておりますが、こちらの知見をもとに記載しておりますが、エトキシキンに特に限った所見ではないということになるかと思っております。

こちらは今井先生からコメントをいただいておりますので、今回 L-アスコルビン酸ナトリウムの知見を追加して記載を修正しているところです。

以上のことから、39 ページになりますが、1 行目から、以上のことから、32 週間の膀胱

膀胱二段階発がん性試験でのエトキシキン単独投与分における膀胱の過形成の発生はイニシエーション作用によるものではなくプロモーション作用によるもので、その作用には閾値が存在するものと考えられるということです。

そのほかの慢性毒性試験等において脂肪酸の過酸化に由来するとされるリポフスチン沈着が腎臓等でみられているということで、エトキシキンの高濃度の暴露によって脂質の過酸化促進が生じているということが推察されます。

エトキシキンは生体内でフェノール性代謝物に変換され、さらに硫酸及びグルクロン酸抱合を受けて、尿及び糞中に排泄される。これらの代謝物、(4)代謝試験に図を記載しておりますが、これらの代謝物にはパーオキシターゼによるキノニンミンへの酸化によって過酸化促進 (prooxidant) 作用を示す可能性を持つものが含まれていると考えられるということです。抗酸化作用を示すビタミン E 誘導体やお茶の成分等においてもこういった prooxidant 作用を示すということが知られておまして、エトキシキン投与でみられた膀胱粘膜の増殖性病変が、親化合物、エトキシキンではなくて prooxidant 作用を持つ代謝物の持続的刺激によって促進されている可能性も考えられております。

最終的にラットを用いた 30 か月慢性毒性/発がん性併合試験においてみられた膀胱の発がん性については遺伝毒性によるものではなく、非遺伝毒性機序によるものとみなされ、閾値の設定は可能であると考えられたとしております。

また、幼若ラットで肝臓を用いた小核試験で弱い陽性が出ておりますが、肝臓においては特に発がん性はみられていないため、発がん性の標的組織ではないと考えられます。

以上、慢性毒性試験です。

○唐木座長 24 ページからの説明でございますが、34 ページまでは前回御審議いただいた点あるいは文言の訂正ということでございます。35 ページの 13 行目からは新しい記載が入っております。

36 ページにあります 23 行目で、今井先生から御意見をいただいております。事務局からはこの 35 ページの 13 行目からのデータにつきまして 130 週と長期であるために 100 週以降の死亡率が高くなっているのを、参考データとして取り扱うかどうかという意見の聴取がりましたが、今井先生からはこれでそのままよいのではないかという御意見をいただいております。

今井先生、追加の御意見は何かございますか。

○今井専門委員 100 週以上で死亡率が高いということで、このデータを参考資料にするかどうかというところが論点かと思ひまして、その答えを出すために 2 点挙げさせていただきました。

一つは、一般的には 24 か月が長期発がん性試験の投与期間として考えられているところですが、ICH のガイドラインでは 30 か月を最長とする期間設定もあるということが一つであります。

それから、死亡率が高いという点ですが、対照群の生存率は 25 %が一つの基準になっ

ているので、この 30 か月間の試験の場合については、雄の場合は少し下回るところもあるのですが、雌も含めて考えると評価は可能ではないかということで記載させていただきました。

○唐木座長 ありがとうございます。ということで、これは参考データではなくてこのままでよろしいという御意見をいただきました。

ほかの先生方、何か御意見ございますか。これでよろしいでしょうか。

はい。それでは、今井先生の御意見のようにこのままにするということにさせていただきます。

それから、37 ページ、38 ページの赤字のところは今回の追加、39 ページまでございますが、ここにつきましては、特に 38 ページの 13 行目からは鱈淵先生の御意見を中心に記載をさせていただいたところでございます。

ここも今井先生から 22 行目で、32 週あるいは 22 週の投与で腫瘍あるいは増殖性病変がないことを記載しても余り意味がないような気がしますという御意見をいただきました。これは削除したほうがよいということなのか、あるいはこのままでよろしいのかということですが、今井先生、いかがいたしましょう。

○今井専門委員 私の意見としては削除したほうがよいのではないかと思います。それは二段階の試験の中で BBN を投与していない群で腫瘍がないという事実に関してその事実をそのまま書いたということだと思っておりますが、例えば 37 ページの 33 行目あたりにも腫瘍の発生はみられなかったという事実は書いてあるので、38 ページのエトキシキンの発がん性という (10) で要約に記載するのであればあえて繰り返す必要はない。その繰り返す必要がないという根拠については、先に議論になっておりましたラットを用いた 30 か月間の試験で膀胱への発がん性を示唆するデータが出ておりますし、また 32 週間試験の BBN 非投与群で乳頭状・結節性過形成が認められているのは、30 か月間の膀胱への発がん性をむしろ支持する、比較的短期間の投与で増殖性病変あるいは前がん性病変と考えられる所見があつて、長期の試験で腫瘍性病変が認められたということです。恐らく事実としてはこのエトキシキン自体ラット膀胱に対して発がん性があるというふうに思いますので、要約はそれでよろしいかと思えます。

ただ、それ以降のそれがプロモーション作用によるものか、何によるものかという話はまた別問題だというふうに考えています。

○唐木座長 はい、という御意見をいただきましたが、ほかの先生方いかがでしょうか。

それでは、この部分の記載の場所を移して前の事実を述べるところにこれを一緒に併合して入れておくということであれば何も問題ないということですね。

事務局、よろしいでしょうか、そのようにこれを移してください。

それから、37 行目から、これも今井先生から御意見をいただきました。文献を引用したほうがよいという、これにつきましては引用させていただくということです。

ということですが、そのほかに先生方から御意見・御質問ございますか。

○今井専門委員 よろしいですか。先ほどの遺伝毒性に関して DNA に対する反応性がないというところが大きな根拠になるのですが、私は 38 ページに記載させていただいた長期投与によって遺伝毒性がなくてもラットの膀胱に対して発がん性を示す化合物としては、私自身が経験しているものとしてアブラナ科植物、ワサビなどですが、に含まれるアリルイソチオシアネートといわれるような化学物質についても、既に 1982 年に米国の NTP で発がん性試験が行われて、遺伝毒性はないが発がん性はあるということが知られております。このような具体的なケミカル（化学物質）はあといくつかあると思いますので、そういうものを積極的に挙げていけば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、事務局にその辺を。
どうぞ。

○高橋専門委員 教えていただきたいのですが。39 ページの 9 行目に、このものの代謝物の中にキノニンミンのタイプのものでできると記載されていると思うのですが、これはどの文献に書いてあるのでしょうか。

○本河評価専門官 基本的には 11 ページの図 1 に推定の代謝経路が出ておりまして、Bile の左側の中央のこれがキノニンミンということです。

参考資料として、39 ページの記載で 15 から 19 を追加しておりますが、この中の、18、19 が代謝物に関する追加の資料になっております。

○高橋専門委員 ありがとうございます。わかりました。

○唐木座長 それから、先ほど途中になってしまいましたが、今井先生からその追加すべき文献について、事務局にお知らせをいただければと思います。よろしく願いいたします。

ほかに何か御意見ございますか。どうぞ。

○今井専門委員 あと 1 点。39 ページの 19 行目から 21 行目につきまして、エトキシキンは幼若ラットの肝臓を用いた *in vivo* の小核試験においてという文章がありますが、その後段の部分で、肝臓における発がん性はみられず、肝臓はエトキシキンの発がん標的組織ではないことが示唆されたという記載について、2 つ、質問と意見がございます。

一つは質問なのですが、私の理解としては遺伝毒性は必ずしも発がん標的臓器と一致するところで遺伝毒性があるないということではなくて、全身のどこか、それが骨髄である場合もあるし、肝臓である場合もあるのだと思いますが、そこで陽性であれば遺伝毒性ありの判断をしていると思うのですが、ここであえて肝臓における発がん性はみられずという文章が適切かどうかということが私自身よくわからないということです。

もう一つは、種々世の中にたくさんある発がん物質の中で、一般的に長期投与しても発がん標的臓器にならないものであっても、例えば肝臓を例にしますと、つい最近出された知見かと思いますが、DMBA という有名な皮ふ発がん物質がございますが、それに対して高脂肪食を与えると肝臓に対して発がんを示すようになるなど、様々な修飾を与えることによって発がん標的臓器が変わってくるということもあるので、そのこともあって 19

から 21 行目は削除したほうがよいのではないかと考えています。

○唐木座長 という御意見をいただきましたが、ほかの先生方、何か御意見ございますか。どうぞ

○能美専門参考人 そうですね、確かに一般的にいいますと、この場合には染色体異常ですが、遺伝毒性、例えば突然変異を起こす臓器が何種類か、例えば 5 種類あったとすると、その中の一つか二つから発がん標的臓器が出てくるといような形で、完全に 1 対 1 的には一致していないということはあると思います。ですので、ここに記載するかどうかは、こちらの委員会が決められることかと思うのですが、あえてここまで書かなくてもという、やはりそういう気はします。

やはり弱いものではあったとしても、そういう染色体異常を *in vivo* で起こしているということは事実ですので、それが一体どういうようなところに健康影響に結び付いていくかは今の段階ではよくわからないということだと思います。

私は今井先生の御指摘に賛成です。

それから、質問を一つさせていただいて。こういうプロモーション作用のみで発がんしていく場合、そのイニシエーションは何なのか。例えばそういう内因性の傷があって、それをプロモーターががんに至るまで導いていくと、そういうふうに考えればよろしいわけですか。

○今井専門委員 説明しやすい臓器としては、ラットあるいはマウス 2 年間の発がん性試験をしますと、いわゆる自然発生腫瘍が出てくるということを考えると、そのイニシエーターが何であるかは特定しづらいところではありますが、プロモーション作用のみで十分発がん標的臓器に発がん性は出てくるといようなことだと思います。

ただ、ラットの膀胱に自然発生腫瘍が多いかどうかということについてはなかなか知見は十分ではないと思うのですが、先ほど申し上げましたように、あるいはこの評価書案に書かれているように、抗酸化剤ですとかあるいはある種の植物の中に含まれる成分でラット膀胱発がん性が誘発されるということも報告がありますので、十分それで説明可能なのかなと考えます。

○唐木座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、何かございますか。どうぞ。

○津田専門委員 僕も能美先生と同じように、ここの部分はいらないと思います。同じ *in vivo* でもコメントアッセイでポジティブになったところと発がんの部分の違い、むしろ一致しないというものだと思います。

○唐木座長 はい、ありがとうございます。

それでは、39 ページの 19 行目から 21 行目の 3 行は削除するということによろしいでしょうか。

はい、ありがとうございます。そのようにさせていただきます。

そのほかに何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。どうぞ。

○下位専門委員 教えていただきたいのですが、この化合物が膀胱にプロモーション作用を示すということなのですが、肝臓ではこういうことがなかったのですが、これは山添先生がいらっしゃるのでお聞きしたいのですが、代謝によって影響を受けている可能性が高いかなと思うのですが、膀胱と肝臓とでそういう代謝の違いによってこういう作用が出てきたと考えてよろしいのでしょうか。

○山添委員 あくまでも speculation (推察) 以上のことはデータがないのでいえないのですが。このエトキシキンが障害を起こしているものはヘムタンパク質のある場所ですね。したがって、やはり代謝物になってフェノール性のものができて、それが酸化をされて、それで prooxidant になって、それが高濃度に常に暴露するような条件下で障害が起きていると考えられます。骨髄で出なくて肝臓で弱陽性が出てしまったのも P450 のヘムが結構肝臓にあるわけですね。そこで結局フェノール性の代謝物ができて prooxidant ができる、そこで若干問題を起こしている。だから、骨髄の場合にはもちろんヘモグロビンがあるわけですが、そのときの濃度のバランスからいって出ていかなかったというふうに理解をしたらどうかなと。あくまでもこれは speculation で想像以上にはいかないのですが、そういうことがあります。

結局腎臓でリポスチンなどが出ているということは、そこで P450 などで結構過酸化のものがあるし、当然代謝物として高濃度に蓄積をされて尿中に出ていく。そこでやはり基質となるフェノール性代謝物が多いためにそこで prooxidant が貯留し、膀胱に暴露したというように考えられなくもないのではと思っていますが。

○唐木座長 はい、どうぞ。

○三森委員 少し戻りますが、先ほどの議論の 39 ページ 19 行目からのパラグラフの件ですが、これを全部外してしまうと、遺伝毒性試験では DNA reactive な変化ではないということで、あったとしても閾値がとれる Clastogen という議論はされております。しかし、現にあったことはあったわけであって、それが長期発がん性試験ではどうであったのかということについてはやはり記載しておいたほうがよろしいと思うのです。この言葉使いが少し気になるのかもしれませんが、肝臓が小核試験で陽性であったが、例えば 130 週間の慢性毒性/発がん性試験では肝臓には発がん性はみられていない、ということを書いておいたほうがよいと思います。遺伝毒性があつて発がん性はどうであったのかというところの続きをどこかに記載しておくべきと思うのです。

したがって、例えば 19 行目からですが、「弱い陽性を示したが」の後ですが、130 週間慢性毒性及び発がん性試験においては、肝臓に発がん性は認められていないと記載してはどうでしょうか。その後の発がん標的組織という言葉が恐らく気になっていらっしゃるのではないかと思いますので、そこを修文されたらどうかと思います。最後の食品健康影響評価にも響いてくることだと思います。

遅くなってすみませんが、少し気になりましたので発言いたしました。

○唐木座長 その事実は結果には書いてありますが、ここはまとめというところで事実を

もう一回ここに記載しておいたほうがよいというそういう御意見だと思います。それでよろしいでしょうか。

○津田専門委員 そうすると、やはり肝臓や膀胱についてメカニズムはどうなのだという話になるのかもしれないのですが、僕はやはり今井先生が最初におっしゃったように、全体として遺伝毒性でそこをみているので、肝臓でみられたことを含めて DNA に直接付加体をつくるとかそういうものではなくて、酵素や活性酸素などあったとしても高濃度でそれだけだと。これは膀胱にも肝臓にもみんなかかわるだろう、そういう面ではむしろないほうがよいというか全体の機序としては DNA に直接作用するものではないということを経験したことを最後の評価にまとめておけばよい、そんなふうにするのですが、どうでしょう。

○三森委員 この項は 38 ページの 13 行目からエトキシキンについての発がん性という形でまとめてあると理解しているものですので、膀胱にこだわらず、肝臓についても何らかの記載をしておいたほうがよいのではないかと思います。発言いたしました。

○唐木座長 両方の御意見が出ましたが、ほかの先生方何かございますか。どうぞ。

○今井専門委員 遺伝毒性と発がん性、もちろん最終的には総合的に評価すべきだというのは私も理解しているつもりなのですが、こと発がん性に限ってみますと、肝臓というのは三森先生がおっしゃったように、全く懸念材料はないことなので、そこであえて書く必要はないのではないかとこの点が 1 点です。

先ほど食品健康影響評価にかかわってくるということだったのですが、ここに関しては事務局案で作成されている文章に対して特にコメントはないのですが、文章を読み返してみますと、遺伝毒性としては先ほどから議論されているように、タンパク質を介する間接的な作用による染色体異常を誘発する作用はあるが、DNA に対する反応性はないという一つの結論があって、遺伝毒性発がん物質ではないという評価、前提に立てるということですので、発がん性のまとめでの 3 行は特に必要ないのではないかとこのように考えた次第です。

○唐木座長 ありがとうございます。

ほかの先生方何かございますか。

ということですが、三森先生、どうしましょう。

○三森委員 専門調査会での結論でございますので、皆様がそちらでよいということであれば私の意見は、参考意見とさせていただいて結構です。

○唐木座長 それでは、エトキシキンの発がん性というまとめの項目でございますが、また最後の健康影響評価で再度まとめると、そちらで明確になっていけばよろしいということだろうと思いますので、この 3 行は削除するというところで取り扱わせていただきます。

それでは、引き続き事務局から説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、39 ページの 23 行目から生殖発生毒性試験です。

生殖発生毒性試験に関しましては特に修文等はございません。ただし、40 ページの (4)、こちらの 2 世代生殖毒性試験、この試験はかなり長い文章になっておりますが、

42 ページの一番下ですね、この試験で LOAEL が 2.5 mg/kg 体重/日が LOAEL としての最小値ということで、JMPR はこの値を根拠としているところになります。

以下、発生毒性、それから対象動物を用いた安全性試験、一般薬理試験、その他の試験につきましても前回と変更等ありませんので省略させていただきます。

49 ページから III. 食品健康影響評価になります。国際機関等における評価に関しましては JMPR における評価が出ておりまして、こちらは先ほど御説明した LOAEL に安全係数 500 を適用してエトキシキンの ADI を 0.005 と設定しております。

それから、(2) EPA における評価につきましては、こちらではイヌの 90 日間の亜急性毒性試験の NOAEL 2 mg/kg 体重/日に安全係数 100 で 0.02 mg/kg 体重/日が慢性最小用量 CRfD として設定されております。EFSA につきましては特に評価はできないということになっております。

最終的な食品健康影響評価は、51 ページの 4 行目からになります。先ほど御説明しましたように、エトキシキンの遺伝毒性についていただいた御意見を基に再度まとめ直しております。CHO 細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた試験の陽性の結果、それから先ほどもいわれたマウスリンフォーマ TK 試験の結果等から、染色体異常は誘発されるということですが、*in vivo* の試験、その他の試験の知見から、すでに御議論いただいたところですので特に説明は省かせていただきますが。最終的には 19 行目からになりますが、エトキシキンには DNA と直接反応して付加体を形成する作用がみられないということは、復帰突然試験が支持されるということで、現在の試験からエトキシキンが DNA に直接損傷を与えて遺伝子突然変異を生ずる可能性は極めて低く、染色体異常誘発はタンパク質への作用を介しての間接的な要因によると考えられるとしております。

それから、発がん性につきましても先ほどから御議論いただいたような内容をまとめさせていただいているところです。最終的に 52 ページになりますが、5 行目から。これらのことから、エトキシキンは、遺伝毒性により発がん性を示す物質とは考えられず、閾値の設定は可能であり、ADI の設定は可能であると考えられたというふうにまとめさせていただいております。

52 ページの 8 行目からが最終的な ADI の設定になります。各種毒性試験から得られた最小の NOAEL は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における 2 mg/kg 体重/日であったが、ADI の根拠としては、より新しく長期間の投与試験であるイヌを用いた 2 世代生殖毒性試験で得られた LOAEL 2.5 mg/kg 体重/日を採用するほうが適切であると判断される。しかしながら、この LOAEL は NOAEL の近傍の値であると考えられること、LOAEL の根拠となる試験において認められた一般状態、肝臓への影響等の所見は軽度であると考えられることから、追加係数としては 3、こちらは、先の方にお送りしたときには、JMPR の結論を尊重する形で 5 と提案させていただいたのですが、JMPR の評価からすれば、今回慢性毒性試験が追加されたということと、それからここに書いてあるように LOAEL、NOAEL は余り変わらないところにあるのではないかというようなことを考

慮すれば、5 の安全係数は少し大きすぎるのではないかなというように考えて、3 という形で今回評価書を記載させていただいております。追加係数としては、3 を用いることが妥当であると判断し、ADI の設定に当たっては、LOAEL に安全係数として 300 を適用し、0.0083 mg/kg 体重/日と設定することが妥当であると考えられたとしております。安全係数として 500 を適用した場合は 0.005mg/kg 体重/日ということになります。どちらの安全係数を採用するかについては後ほど御審議いただきたいと思っております。

その後に考え方ということで 53 ページに今いったような内容を書かせていただいているところです。

以上、食品健康影響評価です。

○唐木座長 ポイントは 50 ページの 36 行目、食品健康影響評価で、51 ページ、52 ページというところの御審議をいただきたいと思っております。ポイントが 2 点ございます。

まず 1 点は、エトキシキンが遺伝毒性により発がん性を示す物質とは考えられず、閾値の設定は可能であり、ADI の設定は可能であると考えられたというこの点につきまして、これは 52 ページの 5 行目、6 行目の記載でございます。これが第 1 のポイントですが、この点はよろしいでしょうか。

はい。これがよろしいということになりますと、2 番目のポイントは 52 ページの 8 行目以降の記載ですが。ここに追加の安全係数として事務局提案では 3 ということですが、これでよろしいかどうか。JMPR は 5 を使っているが、なぜ 5 を使ったのかという根拠につきましては 52 ページの 26 行目以下に書いてございます。しかし、今回この食品安全委員会の評価に関しましては 53 ページの 8 行目以降にありますように、慢性毒性/発がん性試験が追加されていること、LOAEL は NOAEL の近傍の値であると考えられること、その他からですね。4 番目、食品安全委員会における過去の事例では追加の係数としてこのような事例では 3 を用いていること等の理由により、3 を使ってはどうかという事務局提案でございますが、先生方の御意見をいただきたいと思っております。○関口課長補佐 すみません、事務局からもう 1 点よろしいでしょうか。

こちらの安全係数の前に ADI の根拠としまして、JMPR ではイヌの 2 世代生殖毒性試験の LOAEL、EPA ではイヌの 90 日間の亜急性毒性試験の NOAEL を採用しているなど、国際機関等で採用している試験にも差がございます。今回の評価書案については JMPR の案に基づいて LOAEL を採用させていただいておりますが、こちらの妥当性についても御審議いただければと思いますので、よろしく願いいたします。

○唐木座長 ということで、NOAEL を使うのか LOAEL を使うのか、この 52 ページ 8 行目以下の記載ですね、ここについての御意見をいただきたいと思っております。どうぞ。

○江馬専門委員 どちらの試験も一長一短があると思っております。イヌの繁殖試験の利点は比較的新しいということと長期であるということです。しかし、欠点は用量設定が 2 用量の試験であるということだと思います。LOAEL は NOAEL の近傍の値であるということが意味のある文章かどうかよくわからないのですが、長期なので必ずしも NOAEL は

LOAELの近くになるとは限らないと思います。

もしこのイヌの生殖試験を全体のNOAEL設定の根拠とした場合、LOAELから値を導くことになるわけですが、その係数としていくらが適切かということで、5か3かという案が出ています。これに関しても決定的な要因はないと思います。あるとすれば、今まで食品安全委員会ですべて使ってきた係数3ということだと思います。それを踏襲するということが一番合理的ではないかというふうに思います。

○唐木座長 ありがとうございます。

そのほかに何か御意見ございますか。

よろしいでしょうか。

○吉田専門委員 すみません、今問題になっているイヌの繁殖試験なのですが、42ページの24行目から書いてありますように、試験群の個体の中でかなり神経症状が出ていて、これは父親の系統に依存する遺伝的なものなので投与の影響ではないということはいいのですが、試験として適切かどうかは少し気になる場所です。

○唐木座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、何か御意見ございますか。

先ほど御意見いただいたように、NOAELの試験もLOAELの試験も一長一短であるというところではありますが、ここではJMPRに準じてこういった評価をしてはどうかということでございまして、安全係数につきましては食品安全委員会の今までの方式を踏襲してはどうかという御意見をいただいております。ということはこの原文のままではいかかかということでございますが、よろしいでしょうか。

もし御意見がなければ、ここでは結論といたしましてはエトキシキンのADIを安全係数300を適用して0.0083 mg/kg 体重/日と設定するということになりませんが、それでよろしいでしょうか。

はい、ありがとうございます。

それでは、これまでの審議を基にして、エトキシキンに係る評価をまとめさせていただきたいと思います。

幾つかの修正はございますが、エトキシキンに係る食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、エトキシキンの食品健康影響評価についてはADIを0.0083 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられるということで、資料2を基にして評価書案をとりまとめたいと思います。

各専門委員の先生方には必要に応じて御意見等をお伺いしたいと思っておりますので、よろしくお願ひします。事務局は作業をお願いします。

○本河評価専門官 わかりました。本日御意見いただいた内容について座長の指示をいただきながら事務局で内容を修正し、各委員の先生方に御確認いただきたいと思っておりますので、よろしくお願ひいたします。

なお、このエトキシキンについては農薬の用途もあるということですので、本評価書案

につきましては引き続き農薬専門調査会で御審議いただくということになります。

ありがとうございました。

○唐木座長 その他、事務局から何かございますか。

○関口課長補佐 事務局からその他特にございませんが、次回の日程について御連絡させていただきたいと思います。次回の本専門調査会につきましては 9 月 10 日の午前を予定しております。議題等固まりましたらまた改めまし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。

本日はどうもありがとうございました。

○唐木座長 それでは、これで本日の議事は終了いたしました。

以上をもちまして閉会をいたします。

御協力どうもありがとうございました。

(了)