

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第16回会合議事録

1. 日時 令和4年4月21日（木） 14:30～16:08

2. 場所 食品安全委員会中会議室 （Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（イソピラザム）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）

小野座長、佐藤座長代理、石井専門委員、太田専門委員、楠原専門委員、
小林専門委員、杉原専門委員、永田専門委員、中山専門委員、納屋専門委員、
藤井専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

高木専門参考人、本多専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

中事務局次長、近藤評価第一課長、栗山課長補佐、横山課長補佐、
糸井専門官、中井専門官、原田係長、落合専門職、三枝専門職、高橋専門職、
町野専門職、宮木係員、海上技術参与

5. 配布資料

資料1 イソピラザム農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 イソピラザム参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第16回農薬第四専門調査会を開催いたします。
先生方にはお忙しい中、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを利用して行います。

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員12名、専門参考人2名に御出席いただいております。食品安全委員会から2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は農薬（イソピラザム）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いたします。

事務局より、まず初めに資料の確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないよう、お願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、イソピラザム農薬評価書案。

資料2として、論点整理ペーパー。

また、机上配布資料は1点でございますが、いただいたコメントをまとめた資料を御用意してございます。

資料については以上でございます。不足等ございましたらお申し付けいただきたいのですが、よろしいですか。

また、本日はWeb会議形式で会議を行います。そちらの注意事項につきましては、先ほどの第15回会合でも御説明させていただきましたとおりでございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について、平成15年10月2日食品安全委員会決定に基づき、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。

○横山課長補佐

本日の議事に関す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御報告申し上げます。本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定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。

○小野座長

先生方、御提出いただきました確認書について相違はございませんでしょうか。
ありがとうございます。

それでは、農薬（イソピラザム）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。
経緯も含め、事務局より説明をお願いします。

○町野専門職

よろしくお願ひいたします。

資料1をお願いします。農薬評価書（案）イソピラザム（第4版）でございます。
今回、イソピラザムの農薬取締法に基づく農薬登録申請に係る評価依頼に関して第4版の
評価をお願いするものとなっております。

本剤ですが、ADI、ARfDは既に設定いただいております。今回、表紙に記載の試験
が新たに追加されてございます。そちらの試験につきまして、食品健康影響評価に影響が
及ぶかどうかについて御検討をお願いいたします。

また、先ほど御説明がありましたとおり、評価書案の記載内容の修正に基づきまして修
正を行っておりますので、そちらも御確認をお願いできればと考えております。

審議の経緯でございます。お開きいただきまして、5ページをお願いいたします。2行
目にございます第4版関係が今回のものがございます。適用拡大として非結球レタスがご
ざいまして、本年3月に食品安全委員会にて要請事項説明がなされております。

続きまして、剤の概要でございます。11ページをお願いいたします。用途は殺菌剤で
ございまして、化学名、分子式、分子量、構造式につきまして、11ページから12ページ
にかけて記載のとおりでございます。また、今回から物理的・化学的性状を追記するという
ことでして、7. としまして本剤の物理的・化学的性状を追記してございます。こちらにつ
きまして、小野専門委員から、フォントサイズがほかより小さいのはわざとでしょうかと
コメントをいただいております。農薬第一専門調査会での審議のときにもこのサイズで
ございますけれども、見やすいようにしていただいておりますので、こちらは
このサイズでよいか、念のため御確認をお願いできればと思います。

また、楠原専門委員から、解離定数につきまして御意見をいただいております。酸解
離定数でよいのか、少し分かりにくいということでコメントをいただいております。こち
らは測定不能と今回なっておりますけれども、 pK_a の値について測定不能ということでご
ざいましたので、そちらが分かるように網掛け部分を追記させていただいております。こ
ちらの記載でよろしいか、御確認をお願いできればと思います。

開発の経緯でございますが、ピラゾールカルボキサミド系化合物に属する殺菌剤という
ことでして、ミトコンドリアの電子伝達系を阻害することで抗菌活性を示すものと考えら
れております。海外での登録ですけれども、確認いたしましたところ、米国については国
内登録がございませんで、インポートのみとなっておりますので、そちらを修正させ
ていただいております。

続きまして、試験の概要でございます。14ページをお願いいたします。11行目から土

壤中動態試験でございます。今回新たに追加された試験はございませんで、新しい評価書の標準的記載順序に基づきまして、修正後のとおり記載を修正いたしております。

修正前としているところが前版までの記載となっております、修正後のところが今般から残る記載の案とさせていただきます。

中山専門委員、本多専門参考人からは、こちらについては特段御意見ない旨頂戴しております。

却土壤中動態試験に関しましては以上でございます、ページをお進みいただきまして、21ページをお願いいたします。6行目から水中動態試験でございます。こちらについても今回新たに追加された試験はございませんで、新しい記載案で修正しております。

こちらにつきまして、本多専門参考人から御質問を1点いただいております。土壤中動態試験では修正後記載に分解経路についての記載がありますが、水中動態試験では分解経路の記載がないのはなぜかということをお願いしております。こちらにつきましては、申し訳ございません、事務局のミスでございます、該当箇所が(2)の水中光分解試験でございますけれども、こちらは修正後としているところを本多専門参考人から修正いただいておりますが、修正前のところ、22ページの22行目から24行目にかけて、前版の記載でもイソピラザムの主要分解経路について記載がございまして、こちらは修正後のほうでも記載をさせていただければと考えていたところ、こちらの記載が漏れていたということでございました。大変申し訳ございません。

23ページの4行目から修正後の記載がございしますが、網かけにしている部分で前版からの記載のとおり、主要分解経路について追記させていただければと考えておりますので、こちらの修正でよろしいか御確認をお願いできればと考えております。よろしく願いいたします。

続きまして、24ページ、2行目から土壤残留試験でございます。こちらについて今回新たに追加された試験はございません。

続きまして、ページをおめくりいただきまして、25ページをお願いいたします。植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。こちらは今回、作物残留試験が新たに追加されてございます。まず(1)の植物代謝試験でございますが、こちらは新たに追加はございませんで、特段修正もいただいております。

28ページの25行目をお願いいたします。作物残留試験でございます。今回新たに追加された試験を追加しております、結果は別紙3に詳細をまとめてございます。修正としましては、29ページの2行目からイソピラザムの最大残留値を記載してございますが、今回追加された試験に基づきまして、最大残留値の修正がございましたので、サラダ菜で認められた19.1 mg/kgであったという記載に修正させていただきます。

また、定量限界の値が分かるところにつきましては、こちらを今回から追記させていただきます。

後作物残留試験に関しましても、定量限界のところを記載しております。

(4) の家畜代謝試験を御覧いただければと思います。こちらについては今回新たに追加されたところはありませんで、試験の名前のところだけ修正をさせていただいております。

(5) の畜産物残留試験につきましても、特段修正はございませんで、31ページをお願いいたします。4行目から推定摂取量でございまして、今回追加されたデータも踏まえまして、推定摂取量の計算を再度実施しておりまして、表18に計算結果をまとめて修正させていただいております。

動物体内動態試験の前までは以上でございますので、こちらまでよろしくをお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

評価対象農薬の概要から動物体内動態試験の前まで説明いただきました。

ほとんど新しく追加された部分はないのですが、まず初めに、12ページの物理的・化学的性状が先ほどの第15回の専門調査会のほうで報告がありましたように新しい様式になりまして、追加されています。こちらはほかの部分よりフォントサイズが小さかったのでわざとでしょうかと僕が質問させていただきましたが、これをほかのフォントと同じ大きさにするとちょっと邪魔ではないかということで、わざと小さくしてあるということですので、これでよろしいのではないかと思います。先生方、よろしいですか。

楠原先生より、解離定数については酸解離定数でよろしいのでしょうかという質問がありまして、通常、農薬ではpKaが測定されるということですので、記載のようにpKaと入らせていただきましたが、楠原先生、これでよろしいでしょうか。

○楠原専門委員

結構です。そのコメントのとおりです。対応していただきました。

○小野座長

ありがとうございます。

14ページからの土壌中動態試験に関しましては、新たなデータはないのですが、記載の様式がちょっと変更になっていて、修正後となっている部分が新しい評価書の記載となります。中山先生、本多先生から特にコメント等はいただけていないのですが、よろしいですか。大丈夫ですか。

先に進みまして、21ページ、水中動態試験のほうで、本多先生より、水中動態試験で分解経路について記載がないというコメントがございまして。これは事務局のミスということで、記載をするということになって、23ページの修正後となっている部分の記載になるということですが、23ページの8行目からですね。本多先生、これでよろしいですか。

○本多専門参考人

本多です。大丈夫だと思います。旧の記載そのままですので。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。ということです。

それより先に行きまして、今回新たに追加された試験としては、28ページの一番下のほうからの作物残留試験がございますが、こちら先生方から特にコメント等はいただけていないのですが、よろしいでしょうか。一番最初から推定摂取量のところまで、全体を通してもし何か質問、コメント等ございましたら、お願いします。

脇先生、お願いします。

○脇委員

ありがとうございます。非常に些細で、また事務的なことで恐縮ですが、26ページの表13の中のわらのところのイソピラザムの注意書きが「a b」となっていますけれども、これはaとbという注意書きだと思いますので「a, b」、それからその下も「a, b」にカンマを入れていただきたいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということです、事務局のほうで対応のほど、お願いいたします。

ほかは先生方、よろしいでしょうか。

では、よろしいようですので、動物体内動態試験の部分の説明をお願いいたします。

○町野専門職

そうしましたら、31ページの15行目から動物体内動態試験でございます。こちらは今回新たに追加された試験成績はございませんで、いただいたコメントにつきましては、机上配布資料におまとめさせていただいておりますので、そちらを御覧いただければと思います。

5. の(1)のラットの試験につきまして、永田専門委員、杉原専門委員からコメントを頂戴しております。まず、永田専門委員からは、本文の記載整備をいただいておりますのと、杉原専門委員からは、評価書中31ページの27行目から28行目にかけて記載がございます、雌で血漿からの消失がより速いことが示唆されたというのが、数値が確認できませんということでコメントを頂戴しております。

また、33ページにございます代謝の結果でございますけれども、こちらで胆汁中の抱合体と糞中の抱合体の記載についてですが、永田専門委員から、胆汁中ではグルクロン酸抱合体が多く検出されているが、硫酸抱合体が出ていない。しかし、糞中ではグルクロン酸抱合体が検出されず、雌においてのみ硫酸抱合体が検出されているということで、この件に関してその理由、説明を要望したいということでコメントを頂戴しております。

また、33ページの21行目には記載整備のコメントを頂戴しております。

こちらは机上配布資料としておまとめしまして、次回の審議の際に確認することで扱わせていただければと考えております。どうぞよろしくお願いいたします。

評価書案のほうにお戻りいただければと思いますが、動物体内動態試験につきましては、特段ほかに御意見は頂戴していないところでございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

動物体内動態試験の部分に関しましては、評価書本体には特段修正等は今入っていない状態ですが、机上配布資料という形で先生方にいただいたコメントがまとめられていて、こちらは重版ということで、いただいたコメントに関しては次の再評価の際に確認して、記載が必要であればアップデートしていただくという形での対応にさせていただきたいというのが事務局からの説明だったと思いますが、先生方、それでよろしいでしょうか。

(「同意」の意思表示あり)

○小野座長

永田先生は同意いただきました。あと、杉原先生もコメントいただいておりますが、ありがとうございます。御同意いただきました。

ということですので、こちらについては次回というか、今後検討いただくということで、評価書本文に関しましては今のままとさせていただきます。

では、先に進みたいと思います。毒性の部分、急性毒性から説明をお願いいたします。

○町野専門職

そうしましたら、評価書案の38ページをお願いいたします。11行目から急性毒性試験等でございます。

こちらは急性毒性試験等の試験、それから、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験、神経毒性試験まで、今回新たに追加された試験はございませんで、小野専門委員から御了解の旨、コメントをいただいております。

今回追加された試験はございませんけれども、事務局のほうで少し記載整備をさせていただいております。今回追加された試験としまして、メカニズム試験が多く実施されてございまして、肝細胞の腫瘍についてのメカニズム試験も出ておりまして、その中で肝薬物代謝酵素の誘導の試験などもやられているところでございます。

亜急性毒性試験等につきましても、一部の試験で試験の中で薬物代謝酵素誘導等を測定している試験がございましたので、そちらが分かりやすくなるようにということで、例えば40ページの18行目にございます(2)の28日間亜急性毒性試験のラットの②の試験ですが、試験で測定がされているものにつきましては、それが分かるように本文中に記載させていただいております。こちらは御確認をいただければと考えております。

毒性試験につきましては以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

急性毒性試験から生殖毒性試験の前までの部分についても新たな試験は追加されていません。記載についても特に修正はないのですけれども、40ページの(2)の28日間亜急性毒性試験のようにちょっと説明を追加した部分があるということです。

先生方から特にコメントをいただけていないのですが、よろしいですか。

ありがとうございます。

では、先に進みたいと思います。48ページの生殖発生毒性試験の部分をお願いいたします。

○町野専門職

続きまして、生殖発生毒性試験でございます。こちらも今回新たに追加された試験はないのですけれども、記載整備を1つさせていただいております。(1)の2世代繁殖試験につきまして、49ページでございます表50の中、親動物の3,000 ppmのP世代の雌の所見の中で、卵巣及び子宮絶対、比及び補正重量の記載がございますけれども、こちらは増加と書いておりましたが、減少の誤りということがございまして、後ほど子宮内膜腺癌のメカニズム試験につきましても御審議いただくということで、こちらの誤記を修正させていただいております。御確認いただければと思います。

また、そのほかに先生方から発生毒性試験のウサギの試験についてコメントを頂戴しておりまして、そちらは机上配布資料におまとめさせていただいております。机上配布資料も御覧いただきながら御確認いただければと思います。

今回、本剤につきまして、ウサギの試験につきましては4つの試験が記載されてございまして、そのうち①から③が用量設定試験ということで記載がございます。そちらにつきまして、用量設定試験ということで無毒性量を記載する必要がないのではないかというコメントを3名の先生方から頂戴しているところでございます。納屋専門委員から、過去にどのような議論があったか御教授くださいということでコメントも頂戴しておりますので、こちらは初版の審議について確認いたしましたところ、4つの試験が提出されているということでして、各試験のつながりが分かるように用量設定試験については用量設定試験と記載してはどうかということで、そちらの記載をいただいております。

それから、用量設定試験と記載することについてはそのような審議がございまして、一方で参考資料とするかどうかということにつきましては特段議論されていないところでございますけれども、ウサギの胎児のところ所見としまして小眼球がどの試験でも認められたことについて御審議いただいております。そちらの無毒性量について御議論もいただいております。最終的には評価書の53ページでございます24行目から4つの試験のまとめを記載するような形で、小眼球についても26行目の後ろから400 mg/kg 体重以上投与群の胎児において小眼球が認められたというような記載をいただいております。こちらの用量については①の試験の用量なども引用しているような状況でございます。

そのような状況であったということで御報告させていただきます。

そのほかに(6)のウサギの発生毒性試験③の試験に関しまして、表54にございます

母動物の早期杯吸収率増加につきまして、藤井専門委員から、胎児の検査項目だと思いませんということでコメントを頂戴しておりまして、机上配布資料に記載させていただいております。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

生殖発生毒性試験についても新たな試験の追加はございませんで、49ページの表50は記載が間違っていたということで修正されています。

それ以外に先生方から幾つかコメントをいただいている部分に関しましては、机上配布資料にまとめさせていただいており、こちらについて先ほどの動物体内動態試験の扱いと同様に、記録を残して次回検討いただくという扱いにさせていただきたいということですが、これについてちょっと先生方、御意見があればと思うのですが、納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋専門委員

納屋です。以前のどこかの部会で、予備試験だけでも大事だからこれは無毒性量を書いたほうがいいよねと言ったことがありましたよね。皆さん覚えていらっしゃると思います。そういうことを言っておきながら、これはなくてもいいんじゃないかという趣旨の発言を今している自己矛盾も感じながらお話しさせていただくと、今回は特に無毒性量を書く必要はないのではないかという気がしていたので、最初にそういった議論をしていたのかどうかを事務局に確認してくださいとお願いしました。

今お話を聞いていて、小眼球が予備試験でも出ているから、これは残したほうがいいだろうということを当時の専門委員の方々が御判断になったということは十分に理解できました。ただし、無毒性量まで書く必要があるのというのはいまだもって不思議な感覚です。特に1群5匹とかいう試験データにもかかわらず、無毒性量までとうとうと書いてしまって、すごいなというのが私の感触です。

ただし、重版なのでできるだけ触らないということであれば、事務局の御判断に従います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

それから、藤井先生は(6)の試験の所見についてコメントいただいておりますが、そちらについて何かコメントいただければと思います。お願いします。

○藤井専門委員

藤井です。私も重版なので再評価の際にもう一度検討させていただいていいと、結構でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、先生方から御同意いただきましたので、いただいたコメントについては記録として残して、再評価の際にはぜひ検討いただくという扱いにさせていただきたいと思っております。

では、先に進みたいと思っております。遺伝毒性試験をお願いします。

○町野専門職

そうしましたら、評価書案54ページをお願いいたします。遺伝毒性試験でございますので、今回新たに追加された試験成績はございません。

太田専門委員、安井専門委員からも、コメントはない旨を頂戴しております。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

遺伝毒性試験は追加も修正も今回されていないで、先生方からも特にコメントいただいておりますので、よろしいかと思っておりますが、よろしいですかね。

ありがとうございます。

先生方から御同意いただきましたので、先に進みたいと思っております。

55ページから、12. 経皮投与、吸入ばく露等試験と新たに項分けされた部分です。説明をお願いいたします。

○町野専門職

55ページをお願いいたします。12. 経皮投与、吸入ばく露等試験でございます。こちらは急性毒性試験の経皮投与及び吸入ばく露試験、それから眼・皮膚に対する刺激性、皮膚感作性試験をまとめさせていただいております。こちらにも新たに追加された試験等はございません。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

こちらの試験自体は新たに追加されたものはないですが、記載場所が変更になったというものです。先生方から特にコメントをいただいておりますが、よろしいですね。

では、その他の試験の部分に進みたいと思っております。こちらについては一部新たな試験が追加されております。説明をお願いいたします。

○町野専門職

そうしましたら、56ページの11行目からその他の試験でございます。今回、肝臓と子宮に対するメカニズム試験が新たに提出されておまして、そちらは追記をさせていただいております。また、前版から一部の試験に記載されてございますけれども、追記した試験と記載する観点から一部記載整備を行わせていただいております。

まず(1)肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する検討試験でございます。ラットの2年

間併合試験において肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められておりまして、そちらの機序解明の目的で実施されております。

①の試験につきましては、一部記載整備をさせていただいております。

また、②の試験でございますが、ラットの肝細胞を用いた細胞増殖と薬物代謝酵素誘導の検討試験でございます。こちらは原体を用いた試験となっております。こちらの試験の記載に関しまして、楠原専門委員から高用量の上の2濃度におきまして細胞毒性が認められておりまして、そのことについて言及をしなくてよいかということでコメントを頂戴しております。また、2点目としまして陽性対照のフェノバルビタールのばく露濃度の記載は不要かどうかということでコメントを頂戴しております。こちらにつきましては、杉原専門委員からも同様のコメントを頂戴しております。

こちらにつきましては、まず②の試験はラットの肝細胞の試験でございますけれども、同様の方法で③が原体を用いたヒトの肝細胞を用いて検討している試験でございます。④、⑤が今回新たに追加された試験で、今度は代謝物Fsを用いて同じことをしている試験となっております。このようなこともございますので、この4つの試験に関しまして記載をそろえる形で、まず②の具体的な記載を御覧いただければと思いますけれども、57ページの3行目から陽性対照の記載がございますが、そちらに濃度の記載を追記させていただいているのと、6行目、7行目に細胞毒性が認められたことから、解析には用いなかったという旨の記載を追加させていただいております。4つの試験について記載をそろえる形で修正をさせていただいております。このような修正でよろしいか御確認をいただければと思います。

③の試験に関しまして、同様の修正を20行目から25行目にかけて行っております。

④の試験が今回新たに追加された代謝物Fsの試験となっております。陽性対照のところは10行目から記載しておりまして、12行目に細胞毒性について記載をしております。こちらは楠原専門委員からは、500 $\mu\text{mol/L}$ のところは細胞内ATPレベルのところから細胞毒性と判断しているということでコメントを頂戴しておりますけれども、事務局のほうで確認したところ、100 $\mu\text{mol/L}$ の処理区につきましても、顕微鏡検査によって細胞毒性を判断し、解析に用いておりませんでしたので、そちらの2つの用量について解析に用いなかったというのが分かるように12行目から14行目にその旨記載させていただいております。このような記載でよろしいか確認をお願いできればと思います。

また、小野専門委員から、こちらの試験に関しまして代謝物の試験は代謝物の項に記載すべきではとコメントを頂戴しております。今回から新しい記載項目の変更をしております。代謝物の試験は代謝物で後ろに項立てしてまとめるようなことで修正をさせていただいております。メカニズム試験に関しまして、どのように記載したらよいかということで事務局のほうで考えていたところでございますけれども、次の子宮のメカニズム試験を後ほど御紹介させていただきますが、代謝物と原体の試験が同じ試験の中で実施されていたりですか、そのような状況もございまして、代謝物の試験だけ抜き出して書くよ

りはメカニズム試験としてまとめたほうが評価しやすいのかなと考えまして、今の記載案とさせていただきますところをごさいます、こちらは記載する場所について御確認をお願いできればと考えております。よろしくお願いたします。

58ページの21行目から⑤の試験、こちらはヒトの肝細胞を用いた代謝物Fsの試験となっております、陽性対照のところと細胞毒性のところについては同様に追記を入れております。

59ページの9行目から肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する試験結果のまとめということでございますけれども、前版までは(2)の子宮のメカニズム試験の結果と併せて記載がされていたところがございますけれども、今回、子宮についてのメカニズム試験が多数報告されてございますので、肝臓のほうと子宮のほうと分けて記載してはどうかということで、前版までの記載のうち肝細胞腺腫の発生メカニズムに関するまとめの記載について、こちらに移動させていただいております。

前版の記載のままでございますけれども、こちらの記載に関しまして、石井専門委員、佐藤専門委員、杉原専門委員から御同意の御意見、了解の旨を頂戴しております。

続きまして、(2)の子宮内膜腺癌の発生メカニズムに関する検討試験でございます。まず①の試験でございますけれども、こちらは前版から記載のある原体を用いた子宮肥大試験でございます、今回②に記載がされておりますけれども、代謝物Fsでも子宮肥大試験が提出されておまして、両試験の記載をそろえる形で記載整備をさせていただいております。

②の代謝物Fsを用いた子宮肥大試験の結果でございますが、代謝物Fsはエストロゲン様活性を有さないと考えられたという結果でございます。

60ページの16行目から③の試験、こちらはヒト培養細胞を用いたエストロゲン α 受容体の転写活性化試験でございます。こちらは小野専門委員から試験の名前について、結合試験ではなく転写活性化試験であることから本文のところも修正をいただいております。また、脚注のところも説明が間違っていたということで修正をいただいております。

続きまして、④が今回追加された試験、肝臓及び子宮における17 β -エストラジオールの代謝に対する影響試験でございます。13.(1)①の試験で用いたラットから肝臓、子宮サンプルを用いてエストラジオール代謝に対する影響が検討されております。

まず肝臓につきましては、結果としては61ページの6行目からのパラグラフに記載しておりますけれども、対照群に比べて代謝が進んでヒドロキシエストラジオールの濃度が増加しております。子宮におきましては、CYP1B1mRNAレベルが測定されてございまして、そちらは投与群におきまして増加がみられていますけれども、個体間のばらつきが大きかったということでございまして、以上の結果から、イソピラザム投与により肝臓におけるエストラジオールからヒドロキシエストラジオールへの代謝誘導が示唆される一方で、子宮におけるCYP1B1mRNAレベルについては用量相関性が認められず、個体間のばらつきも大きかったことから、関連性は不明であったというような記載とさせていただきます。

いております。

続きまして、⑤に記載しておりましたプロラクチンサージに対する影響の試験でございますけれども、こちらは小野専門委員から記載場所について御指摘をいただいておりますので、13. (2) ⑧の後ろに移動させていただいておりますので、そちらで御説明させていただきます。

34行目からの下垂体プロラクチン及び視床下部チロシンヒドロキシラーゼに対する影響試験でございますが、こちらはラットを用いた2年間の併合試験で採取されております下垂体と視床下部のパラフィン包埋組織を用いて、免疫組織化学的検査、*in situ*ハイブリダイゼーション検査を行っています。結果としましては、まずプロラクチン蛋白の発現をみておりますけれども、対照群と3,000 ppm投与群で差が認められなかったということでございます。また、視床下部におけるチロシンヒドロキシラーゼの蛋白発現とmRNAレベルの検査結果を表58にまとめてございますけれども、投与群におきまして対照群よりも蛋白発現もmRNAレベルも増加が認められたという結果が出ております。

続きまして、22行目のところ、ドーパミン輸送体の結合能に対する影響試験でございます。こちらは楠原専門委員から24行目のところ「導入した」ということで修正をいただいているのと、28行目に「結合物質」と記載しておりましたけれども、次の試験では「リガンド」と記載をされていて、評価書の中で統一してはどうかということでコメントを頂戴しておりましたので、こちらについて、リガンドということで修正をさせていただいております。御確認いただければと思います。

また、リガンドとして使用しておりましたBTCPにつきまして、佐藤専門委員から、よく知られていない輸送体リガンドの略語だと思いますので、フルスペルアウトか日本語訳があれば追記したほうがよいと思いますとコメントを頂戴しております。こちらは略語ということもございまして、評価書のほうでは別紙2にBTCPについて記載を追加させていただいておりますので、このような扱いでよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

続きまして、63ページの6行目からドーパミン輸送体及びドーパミンD₂受容体への結合に対する影響試験でございます。原体と代謝物Fsを用いて実施されております。

11行目から12行目のところ、楠原専門委員から、スルピリドについて英語表記のままでもいいかということでコメントを頂戴しておりますので、こちらは片仮名で修正させていただいております。

また、高木専門参考人から、この試験につきまして50%以上が阻害された場合に阻害があると判定しているということでして、その結果から原体及び代謝物ともドーパミン輸送又はドーパミンD₂受容体結合を阻害しないと結論されたというのを記載してはどうかということでコメントをいただいておりますので、事務局のほうで16行目から18行目にその旨、書き起こさせていただいております。このような記載でよろしいか、御確認をお願いできればと思います。

続きまして、先ほど移動させていただいておりましたプロラクチンサージに対する影響試験を22行目から記載しております。結果としましては、64ページの12行目から13行目に記載しておりますが、プロラクチンサージの抑制が認められず、ドーパミン輸送体阻害能がないもの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。

64ページの16行目、⑨線条体シナプトソームへのドーパミンの取り込みに対する影響試験でございます。こちらは21行目のところ、楠原専門委員から修文いただいておりますのと、25行目から27行目にかけての記載でございますが、楠原専門委員から、原文からニュアンスが変わっているように感じましたので、原文のとおり修正したということで、この阻害が非特異的な影響を反映している可能性もあり、イソピラザムがドーパミン輸送能に直接影響すると明確に結論することはできなかったというふうに修正いただいております。御確認いただければと思います。

続きまして、最後でございますが、⑩80週間混餌投与によるメカニズム試験が原体と代謝物Fsを用いて実施されておまして、こちらの試験で多くの影響についてみております。

まず、体重への影響をみておまして、65ページの10行目からまとめております。イソピラザム投与群におきまして、体重増加抑制が500と3,000 ppmで認められております。こちらは体重増加抑制が投与1週から3,000 ppm投与群では認められておりましたので、ARfDのエンドポイントとなるかどうかという観点で御検討をお願いしておりました。こちらは投与1週に摂餌量が有意に減少していることもございまして、摂食忌避の可能性があると考えまして、事務局案ではARfDのエンドポイントとはしない案としておりました。

こちらにつきまして石井専門委員、藤井専門委員、佐藤専門委員、高木専門参考人から御同意の旨、頂戴しております。

続きまして、16行目、発情周期に対する検査が実施されておまして、結果としましては、3,000 ppm投与群におきまして完全な発情周期を示す動物数の増加傾向が投与29から51週に、また、持続/連続発情動物数の割合の低値が投与34週から39週に認められておまして、代謝物Fsでは認められなかったというような記載をしております。

続きまして、66ページをお願いいたします。血漿中ホルモンの測定が実施されております。結果は表60にまとめさせていただいております。プロラクチンとレプチン、アディポネクチンについて測定されております。

まず、プロラクチンにつきましては、イソピラザムの3,000 ppm投与群におきまして、投与66週と80週で対照群に比べて低い値となっておりまして、80週では統計学的有意な差が出ております。このことから、加齢によるプロラクチン増加の遅延が示唆されたということを本文中に記載しております。

また、レプチンにつきましては、イソピラザムの3,000 ppm投与群におきまして、投与期間中一貫して低値が出ておまして、投与が進んで52週から80週にかけては有意な低値を示してございます。

アディポネクチンにつきましては、明らかな影響が出ていなかったということで、そちらを記載しております。

ページをお進みいただきまして、67ページの6行目からお願いいたします。神経科学的検査でございます。視床下部におきましてドーパミンとDOPAC濃度が測定されてございまして、3,000 ppm投与群において、投与26週にドーパミン、投与52及び80週についてDOPACの高値が出ているという結果でございます。

その下の14行目、臓器重量測定と病理組織学的検査が実施されてございまして、まず臓器重量でございますけれども、認められた影響としまして、イソピラザム投与群で脂肪体の重量の減少が500 ppm、3,000 ppmで認められております。代謝物Fsにつきましても投与26週以降に脂肪体の減少が出ております。また、肝臓の重量につきましても投与期間を通して増加又は増加傾向を示すという結果が得られております。

続きまして、病理組織学的検査の結果でございますが、下垂体、乳腺、卵巣、子宮、子宮頸部及び膣で実施がされてございまして、いずれの投与群におきましても子宮、子宮頸部及び膣で増殖性病変は認められておりませんで、ほかの組織でも投与に関連する明らかな変化は認められなかったと記載をしております。

最後になります。免疫組織学的検査でございます。68ページの4行目からでございます。52週におけます視床下部の試料を用いましてチロシンヒドロキシラーゼへの影響について検討がされております。結果としましては、いずれも検体投与による影響は認められないという結果が出ております。

9行目、「に」が2つございまして、小野専門委員、石井専門委員から修正をいただいております。

以上がメカニズム試験、各試験の結果でございます。まとめということで、19行目から子宮内膜腺癌の発生メカニズムに関する試験結果のまとめ案を記載させていただいております。こちらにつきましては、提出された報告書の中で子宮内膜腺癌の発生メカニズムについて考察された報告書がございまして、そちらの内容なども踏まえつつ、記載案とさせていただきます。

抄録がもしお手元にございましたら、t-278ページにその考察がまとめられておりますので、そちらを御覧いただきながら御議論いただければと考えていますが、そちらを見ますと、各メカニズム試験で得られた結果から考えられるMOA案が提示されてございまして、そこに記載されております重要事象、各試験の結果を見ますと、そのメカニズムを裏づける結果がおよそ出ているのかなと考えていたところでございますけれども、一方で視床下部におけるシグナル伝達の継続の影響などをレプチンの濃度低下によるものというふうにMOA案では提案されているのですけれども、そのように考えてよいのかというところが不明でございまして、どのように記載するかということで御検討をお願いしておりました。

また、こちらの報告書ですと、ヒトへの外挿性まで考察されてございまして、ラットとヒトでは生殖サイクルの生理学的制御機構が根本的に異なることから、外挿性が否定される

ということで考察されておりますけれども、そちらについても御検討をお願いできればと考えております。

いただいた先生方からのコメントを御紹介させていただきます。まず、小野専門委員からは、二重下線部、視床下部におけるシグナル伝達の継続について、何のシグナル伝達かということでコメントを頂戴しております。また、石井専門委員からこちらの二重下線部について修正をいただいているところをごさいます、メカニズムの可能性の一つとして記載する場合はヒトへの外挿性については避けたほうがよいと思いますとコメントを頂戴しております。また、佐藤専門委員からは、事務局の対応でよいと思いますとコメントを頂戴しております。また、定説化された子宮内膜の発がんメカニズムではなく、類似の変化を惹起する既知の化学物質もないように思いますので、可能性としての表現がよいと思いますというコメントを頂戴しております。また、ヒトで起こる可能性は低いと考えますが、上記発がんメカニズムが定説化されておらず、ヒトにおける影響を否定するには既知の知見や情報が十分でないことから、ラット発がんメカニズムの可能性までの記載がよいと思いますとコメントを頂戴しております。

また、高木専門参考人からは、根拠不明の考察であるということでして、少なくとも飼料効率の低いラットで子宮腺癌が多いというデータは見たことがないということでございます。また、メカニズムがはっきりしないことから、ヒトへの外挿性についての記載は無理だと思いますというふうにコメントを頂戴しております。

このように様々な御意見をいただいておりますので、今記載しておりますのが19行目から30行目にかけての案でございますけれども、どこまでメカニズムとして記載できるかどうかという観点でこちらのまとめの案について御議論を頂戴できればと考えております。よろしく願いいたします。

その他の試験に関しましては、(3)の28日間亜急性毒性試験が69ページからございますけれども、こちらは記載の整理を2行目のところにしていただけとなっております、そのほかには特段ございません。

以上、説明が長くなってしまいましたが、その他の試験について、よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

その他の試験に関しましては、肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する試験と子宮内膜腺癌の発生メカニズムに関する試験、あとちょっと異性体の試験が1本ありましたが、大きくはその2つの腫瘍に関するメカニズム試験が行われていて、肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する試験のほうは、①は文字の修正がありますけれども、②以降の*in vitro*の代謝活性化試験について、楠原先生より、細胞毒性で評価されていなかった用量について分かるように記載したほうがよいだろうと。それから、杉原先生、楠原先生、いずれからもフェノバルビタールの用量も記載したほうがよいだろうということで、事務局案でそれに対

応した修正をしていただいています。今のこの修正されたものでよろしいかどうかコメントをいただきたいと思いますが、杉原先生は御同意ということです。楠原先生、いかがですか。

○楠原専門委員

修正に同意いたします。

○小野座長

ありがとうございます。ということで、修正に御同意いただきました。

私のほうから、今、代謝物Fsの試験もここに記載されているので、今回から様式が変わりまして代謝物の試験は代謝物の項目が設けられているので、あえて質問させていただきましたが、このメカニズム試験に関しては、動物の試験でみられた肝細胞腺腫の発生メカニズムに関するものとして両方の試験がセットで最終的な発生メカニズムに関するまとめというところにつながっているものと判断しますので、こちらにあったほうがよいというふうに私も思います。

今後こういった場合には、代謝物の試験であっても親物質の試験と一緒に記載するような形になるかと思いますが、先生方、そういう整理でよろしいですかね。

では、御同意いただきましたので、それでよろしいかと思います。ありがとうございます。

肝細胞腺腫の発生メカニズムに関するまとめの記載については、先生方からは、皆さん御同意いただいていますね。フェノバルビタールと同様の代謝酵素の誘導によるものであろうというような考えで記載されています。

59ページの14行目からは子宮内膜腺癌の発生メカニズムに関する検討がありまして、①は卵巣摘出ラットを用いた子宮肥大試験、②もそうですね。こちらは代謝物のほう。③はエストロゲン α のもともと結合活性試験と書いてあったのですが、この系は転写活性化試験、いわゆるレポーター試験ですので、私のほうで修正させていただきました。

脚注のレポーター、プラスミドの配列の記載も間違っていたので直させていただきました。hER α -HeLa-9903細胞というのはOECDのガイドラインで指定されている細胞ですので、修正させていただきました。

先に進みたいと思いますが、⑤として書かれていたプロラクチンサージに対する影響の試験、こちらはドーパミン輸送体阻害についてみる目的で実施されているものと判断しましたので、もっと後のほうに記載したほうがよいということで移してもらいました。

大きな修正はございませんが、62ページの新たに⑥となっている試験です。ドーパミン輸送体の結合能に関する影響の部分は楠原先生から結合物質をリガンドというふうに修正いただいています。これでよろしいかと思います。

1点、63ページに佐藤先生よりBTCPについて日本語を追加するか、若しくはフルスペルアウトするかというようなコメントをいただいています。後ろの略語表のほうには一応フルで書いてあるようなのですが、佐藤先生、これはいかがいたしましょうか。

○佐藤座長代理

90ページに書いてありましたので、これでいいかと思います。ありがとうございます。

○小野座長

ありがとうございます。多分、本文に書くと長いのですよね。というので、こちらは略語のままということにさせていただきたいと思います。

64ページの⑦の試験はスルピリドが英語のままだった部分を楠原先生からコメントいただいて片仮名に修正させていただいております。

16行目からは高木先生からのコメントで、50%以上のという3行追加されていますが、こちらはあったほうがいいですか。高木先生、コメントいただけたらと思います。

○高木専門参考人

これについては申請者のほうで50%以上を陽性とするというふうに記載しているので、それにのっとって結論を付け加えたほうがいいのかと思って、そのように修文しました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということですが、これは先生方、よろしいですか。試験の実施者のほうでそういう判断基準を設けて阻害しないという結論になっているということですので、記載するというにさせていただきたいと思います。

それ以外、64ページの⑨の試験ですね。線條体シナプトソームへのドーパミン取り込みへの影響の最後、結論部分、直接影響するかどうかは明らかにならなかったというのを楠原先生のほうで直接影響すると明確に結論することはできなかつたと修文いただいて、恐らく意味的には変わらないと思いますが、これでよろしいかと思います。ありがとうございました。

先に進みまして、⑩の試験も今回追加されたもので、80週間の混餌投与試験ということで、非常に広範な検査がされていて、主にこの試験の結果を基に、ほかの試験も含めて、68ページの19行目から子宮内膜腺癌の発生メカニズムに関する試験結果のまとめを記載いただいておりますが、これの20行目、21行目についてはよろしいかと思うのです。エストロゲン活性は示さなかつたというのは子宮肥大試験とレポーターアッセイの試験で一応明らかに言えることだと思しますので、その先の22行目以降の記載について先生方から色々コメントをいただいているのですが、僕は最初、シグナル伝達と書いてあったのが何のシグナル伝達か報告書を見てもそんな記載はちょっと見当たらなかつたのでコメントさせていただいて、その部分をそれこそ石井先生が修文していただきましたが、この辺りはどうですかね。

高木先生、根拠不明でというコメントをいただいておりますけれども、この辺りの記載はいかがですか。

○高木専門参考人

私の根拠不明というのは、飼料効率が下がって、それで子宮腺癌が多いというデータの関連を示すデータがないということで根拠がないのではないかということで、ニューロン云々に関しては、それについては起こり得ることかなと思っています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。そうですね。報告書には僕もコメントに書いたように飼料効率の減少が最初のキーイベントだと書いてあって、それに対して高木先生のコメントは根拠不明ということだと思うのですけれども、石井先生、いかがですか。

○石井専門委員

石井です。私も同じ意見なのですけれども、ちょうど今、小野先生がおっしゃられたように、視床下部におけるシグナル伝達の継続というのが私も分からなかったので、ちょっと文章を読んで、データも見て、視床下部におけるというところで何か記載するのであればこういう修正がいいかなと書いて今回修正させていただいたのですけれども、起きている現象自体は一応、データとしてはこういうことが言えているのかなと思いますので、機序の可能性の一つとして記載する分にはいいのかなと思っています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。そうですね。現象として認められてはいるので、可能性の一つとして記載する分には間違いではないのかなという部分はありますけれども、佐藤先生、その辺りはいかがでしょうか。

○佐藤座長代理

今、先生方皆さんがおっしゃったように、この辺り、ドーパミンの機能低下が起こらなくて、ドーパミンがリリースされていて、持続発情が起こらないで性周期が回っているので子宮発がんの可能性の一つとして考えられるというのは言えるかなと思います。次の文章のところはまだちょっと議論が必要かと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

脇先生、お願いします。

○脇委員

ありがとうございます。この部分は非常に難しい考察がされているのですけれども、まず小野座長がおっしゃいましたように、摂餌量が減ってかなり体重が痩せているということから、レプチンの著しい低下が起こっているということがこの剤の特徴かなと思うのですけれども、そういう状況にあって生殖活動が活発になるというのは基本的には考えづらいということがあるかと思います。

そこで、26行目に慢性的な子宮への持続的刺激が生じとあるのですけれども、その現象が今までのデータの中から言えるのかどうかということが疑問でして、どのデータでも

子宮の重量増加は認められておりませんし、それから、この最後の試験、64ページの⑩の試験ではがんも認められていないわけですので、ここのところは本当にこれでいいのかなと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

ここの部分は生殖発生の先生方から特にコメントをあらかじめはいただけていないのですが、生殖発生の先生方から見て、いかがですか。納屋先生、コメントいただけたらと思います。

○納屋専門委員

かなり書き過ぎだと思います。今、脇先生がおっしゃったように、持続的に刺激が続いていてということを誰が確認したのというのはおっしゃるとおりだと思いますし、こういったところまで我々は認めなくてもいいような気がします。特にこの辺に一番詳しいのは藤井先生なので、藤井先生の御意見を伺ってみたいと思います。よろしくお願いします。

○小野座長

では、藤井先生、お願いします。

○藤井専門委員

私もちょっと報告書等を読んだのですが、事務局のおっしゃるように、「一方で」からの視床下部におけるシグナル伝達継続の影響を血漿中レプチンの濃度低下によるものと考えてよいのか不明であるというのを、私もこの関係は本当に不明。実験結果だけから見るとはっきりと言うことはできないと思いますので、一つの可能性としては考えられるかもしれないですが、非常に自信のない感じがいたします。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

小林先生は何かコメントがありましたらお願いします。

○小林専門委員

メカニズム的なところに関しては、データからここまで言えるのかというのはまず先生方がおっしゃったように一つと、プロラクチンはドーパミンによって抑制されていて、基本は放出系のものであるというところが強いホルモンなので、レプチンの影響もあるかもしれませんが、レプチンというよりもむしろドーパミン系のほうが強いと思っていますので、繰り返しますけれども、このデータから言えることのみを文をまとめたほうがいいというのが考えです。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということですが、どこまで言っているのか。そこが多分問題なのだと思うので、すけれども、今の話を聞いていると、27行目の「示唆された。」の後ろは少なくとも削除したほうがいい気がするのですが、先生方、それはよろしいですか。

ありがとうございます。

では、少なくとも27行目の「視床下部における」という最後の一文は削除させていただいて、それより前の部分ですね。これはどの辺まで言っているのかという感覚が、何か先生方、アイデアがあったらお願いしたいのですけれども。

藤井先生、お願いします。

○藤井専門委員

藤井です。プロラクチン濃度が高く維持されることによって病理発生的に子宮内膜に刺激が持続的に続くと腺癌の発生が起こるといふようなことが病理の教科書にも載っているとしますので、ここまでの可能性は私は可能性として言えるのかなと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

でも、今、増加が抑制されと書いてある気がするのですけれども。

脇先生、お願いします。

○脇委員

藤井先生の御意見、ありがとうございます。しかしながら、この文章では22行目から、ドーパミンニューロンの加齢に伴う機能低下が抑制され、要するにドーパミンが上がっているということから、プロラクチンの上がりが悪くなったと考察しているのですけれども、これに関してはラットで加齢ではこのような現象が普通起こっているのか、そしてそれがこの剤によってかく乱されているということが本当に言えるのかどうかということがまず問われるかと思しますので、お教えいただければと思います。

○小野座長

いかがでしょうか、先生方。

藤井先生、お願いします。

○藤井専門委員

申し訳ないです。先ほどは逆のことを申し上げてしまいました。先生のおっしゃるとおりで、加齢による増加が抑制されているという実験結果だと思いますので、そこまでは記載してもいいかなと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

脇先生、お願いします。

○脇委員

その折に、62ページにございます⑤の件で8行目などにはプロラクチン蛋白はこの剤でコントロールと比べて同等に発現しているということなので、本当に下がるのかどうか。プロラクチンの濃度がこの剤で比較すると下がっているのかどうかということも本当に言えるのかどうか、ちょっと疑問があるのではないかと私は思うのですけれども、お教えいただければと思います。

以上です。

○小野座長

いかがでしょうか。恐らくこのプロラクチン濃度の部分は66ページの表60のプロラクチン濃度の測定結果から考察しているのだと思うのですけれども、80週でコントロール206に対して3,000 ppm投与群で104という、この辺りの結果でコントロール群では週齢に従い上がっていくものが、3,000 ppm投与群では上がってこないという、その部分ですね。先生方、いかがですか。脇先生もよろしいですか。

○脇委員

このデータからはそのように読み取れるかと思うのですけれども、試験によって結果が違うのかなと。

○小野座長

必ずしも見ているものが同じではないという部分もあって、なかなか難しいかなという部分はあると思うのですけれども。

○脇委員

プロラクチンが加齢で2年間でこのように上がるというのは普通の反応なのでしょう。そこら辺からしてあまり知識がないのでお教えいただければと思います。

○小野座長

この辺は藤井先生、コメントいただけますか。お願いします。

○藤井専門委員

ラットでは一般的に対照の動物ではプロラクチンは上がって、発情周期に関する検査でもありますが、対照群では投与によって発情が持続しない状態に加齢によってなっていくということがラットでは言われていまして、これはヒトには外挿できないと言ってしまっている考察があるように、ヒトとは違う動きをしているということです。

以上です。

○横山課長補佐

ありがとうございます。少し文章の整理が必要かと思うのですけれども、確認いただいてもよろしいですか。

22行目から24行目の「増加が抑制され」まではよいということでもよろしいですか。

○小野座長

よろしいのではないかとと思うのですが、先生方、よろしいですか。先ほど言ったように、プロラクチン濃度がコントロールでは増加していくのが抑制されているのが現象として捉

えられていると。御同意いただきました。

○横山課長補佐

24行目の最後からの「それに関連して加齢による発情休止期への移行が遅延する」、これはラットのことを書いているという観点で御覧いただければと思うのですけれども、これは正しいですか。

○小野座長

藤井先生、同意いただいておりますが、佐藤先生、お願いします。

○佐藤座長代理

ラットはたしか持続発情するのではなかったでしたか。加齢になっていくと持続発情してしまうので、エストラサイクルが止まる。ヒトとは違うメカニズムだったような気がするのですけれども、この辺はちょっと私も混乱しているのですが、教えていただければと思います。

○小野座長

ということですが。

○横山課長補佐

今の件は、プロラクチン濃度が下がっているので発情休止期への移行が遅延したという流れで佐藤先生がおっしゃったことと矛盾していないかなと思ったのですけれども、違いますか。

○小野座長

納屋先生、お願いします。

○納屋専門委員

佐藤先生がおっしゃっているのは、通常の何もしていないような無処置のラットで加齢によって持続発情に至って、だから発情が停止していると。その生理現象をお話しされたのですよね。それは正しいと思います。この剤によってプロラクチン濃度がちょっと下がるから、だから発情周期が回っているのですよと、申請者はそういうふうに考えているわけです。発情周期が回っているからこそ、この刺激が起こっているからこういったことになっているのではないかというふうに申請者はコメントをしてくれていて、それを我々がアグリーするか、あるいはこれは受け付けられないよというふうにするかの選択の段階に今来ていると思います。

そこまでは私は同意してもいいかなと思います。そこから先を同意するかどうかなのですよね。だから、25行までの発情休止期への移行が遅延したと考えられたと、ここまでは同意してもいいと思います。ここから先を受け入れるかどうかではないかなと考えますが、いかがでしょうか。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

佐藤先生、よろしいですか。

○佐藤座長代理

はい。納屋先生、どうもありがとうございました。よく分かりました。生理的に起こるはずの休止期への移行がずれているからエストラサイクルが回っていて、それが発がんにつながっているのではないかとメーカー側は考察しているということですね。なので、エストラサイクルが回っていて休止期への移行が遅延しているところまでは事実っぽいと思いますので、移行が遅延したことが子宮発がんの一つの可能性と考えられたでまとめるのが納屋先生の意見だと思いますし、私もアグリーできるかなと思いました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。今聞いていてずっと落ちました。25行目の発情休止期への移行が遅延したというところは事実として一応認められるということで、それが子宮内膜腺癌の増加の可能性の一つとして考えられたということにして、だから、その後ろの発情期が長く続くことで云々は削除ということにしたらどうかと思ったのですが、それでどうですか、先生方。

ありがとうございます。先生方、御同意いただきましたので、そのような整理で事務局、作文してみてくださいませか。

○横山課長補佐

承知しました。

○小野座長

では、ちょっと時間がかかりましたが、どうやら落ち着きましたので、こちらはそのような形で、事務局でまず整理していただきたいと思います。

69ページの28日間亜急性毒性試験、構造異性体間比較試験は新たなデータではないです、よろしいかと思えます。

72ページからの代謝物の部分です。こちら新しいデータはないかと思えますが、一応説明をお願いいたします。

○町野専門職

ありがとうございました。そうしましたら、72ページをお願いいたします。代謝物の試験をまとめたところがございます。

1. 急性毒性試験等として、経口投与の代謝物FsとYの試験、それから、亜急性毒性試験として代謝物Fsと代謝物Yの試験が提出されております。こちらは前版から記載がございます。

亜急性の試験に関しましては、原体の試験と同様に試験におきまして薬物代謝酵素誘導等で策定されているものについては本文にその旨を記載させていただいております。

それから、74ページの遺伝毒性試験の結果は前版から同じとなっております。特段コメント等は頂戴していないところがございます。

説明は以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

若干記載の説明の追加がありますが、試験結果自体は新しく提出されたものではなくて、先生方から特にコメントいただいていませんので、よろしいかと思えます。

永田先生、お願いします。

○永田専門委員

永田です。細かいことなのですけれども、今、追加していただいていますね。本試験において試験終了時に肝臓の総P450並びにというところがありますね。P450の含量を入れていただいたほうがいいのかと思います。総P450含量です。これだったら活性につながっているようにみえるのですけれども、これは活性ではなくて含量しか見ていないので、これは訂正したほうがいいのかと思います。次のところもそうですね。28日間亜急性の代謝物YのところもP450含量を加えていただければと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

総P450並びにEROD及びPROD活性となっているところ、そのP450に含量を加えてくださいということですね。事務局、よろしいでしょうか。

○町野専門職

承知いたしました。原体のほうの試験も同様ということでもよろしかったでしょうか。

○小野座長

原体のほうの試験も同様ですね。よろしくお願いします。

○町野専門職

ありがとうございました。

○小野座長

ということで、コメントありがとうございました。

では、食品健康影響評価の部分に入りたいと思います。事務局より説明をお願いいたします。

○町野専門職

76ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

3行目から7行目にかけては今回の改訂に当たって提出された試験を記載しております。

8行目からの記載でございますけれども、試験の名称ですとかは修正をしております、12行目からにあります作物残留試験の結果でございますが、イソピラザムの最大残留値は変更がございましたので、そちらを修正しております。また、定量限界につきましても16行目、19行目の記載を修正しております。

24行目、29行目の記載についても記載整備でございます。

ページをおめくりいただきまして、77ページの2行目からお願いいたします。こちらに発がん性試験の結果について前版から記載がございまして、遺伝毒性試験では全て陰性の結果が得られており、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたという記載をしております。

今回、メカニズム試験が一部追加されてございましたので、今ちょうど御審議をいただいたところとございまして、場合によってはヒトへの外挿性を判断しているものもございましたので、念のため追記が必要ないかということで御確認をいただければと考えております。

先ほどの議論ですとヒトへの外挿性などまでには踏み込まなかったかなとお伺いしてありましたけれども、こちらについて確認をお願いできればと思います。

それから、11行目、12行目につきましては、記載の整備となっております。ADI、ARfDにつきましては、前版から修正はございません。

78ページの6行目のところ、小眼球がウサギで認められたものとして記載をしたほうがよいということで、小野専門委員から修文をいただいております。

食品健康影響評価につきましては、以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

76ページの部分は主には記載整備という感じだと思います。

77ページ、事務局から肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌のメカニズム試験からの結論について何らかの記載をしたほうがよろしいかどうかという質問がございまして、僕と佐藤先生は、特に今回は要らないというような意見だと思います。杉原先生、簡単に記載したほうがと書いていますが、簡単にというのはどの程度ですか。

○杉原専門委員

メカニズム試験の結果を書かれるのかなと思ってそのように書いたのですけれども、先ほどの議論を聞いておりますととても難しい内容でしたので、先生方に御同意をしたいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。なかなか簡単に書ける感じでもないかなというのと、インフォメーションとしてここに上げるまでの結論までいっていないのかなという気もしましたので、今回は記載しないということにさせていただきたいと思います。

78ページの小眼球に関しては、ウサギで認められたものと記載があったほうがよろしいかと思ひまして、追加させていただきました。

全体を通して先生方、何かコメントなり御意見なりがありましたらお願いしたいのですが、いかがでしょうか。

石井先生、まずお願いします。

○石井専門委員

すみません。すごく細かいところなのですが、先ほど佐藤先生が御指摘されたBTCPの略語のところなのですが、90ページの別紙2の表で、これは物質名がほかはみんな片仮名で記載されているので、恐らくBTCPの名称も片仮名のほうがいいのかなど。

○小野座長

そうですね。みんな片仮名で記載していますね、

○石井専門委員

くだらないことすみません。

○小野座長

いやいや、そうかなという感じですね。

○石井専門委員

以上です。

○小野座長

脇先生、お願いします。

○脇委員

ありがとうございます。78ページの6行目に小野座長の御提案で小眼球の記載がされているのですが、この用量との間には十分なマージンが存在するという記述に用量の具体的な数字がないのですが、ここだけ読んだ場合、マージンがあると言われてどれくらいあるのかなというのが分かりづらいので、もし可能でしたら数字を入れていただいたほうが分かりやすいと思ったのですが、これは53ページの発生毒性試験から取られたもので、150 mg/kg 体重/日だったかと思うのですが、いかがでしょうか。

○小野座長

ということですが、今この文章で小眼球が認められた用量と書いてあるので、認められた用量だと400になるのかなという気がするのですが、先生方、いかがですか。

納屋先生、御同意。400で御同意ですか。はい。

では、用量（400 mg/kg 体重/日）という形になるかと思えます。脇先生、それよろしいですか。

○脇委員

はい。ありがとうございます。

○小野座長

という形の記載にさせていただきたいと思えます。ほかにはよろしいでしょうか。

御同意いただきました。

では、先生方、ほかは御同意いただいたようですので、先ほどの子宮内膜腺癌のメカニズムに関する記載の部分は最終案を事務局に後で作ってもらうことになろうかと思えますが、ADI、ARfDについては、この剤については設定済みということで、そちらについて新しく出されている試験結果等が影響はないと判断しますので、本日の審議を踏まえまして、イソピラザムの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラット

を用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である5.5 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数100で除したADI、0.055 mg/kg 体重/日と。また、イソピラザムの急性参照用量 (ARfD) につきましても、以前の結論と同じで、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である30 mg/kg 体重を根拠として安全係数100で除したARfD、0.3 mg/kg 体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

そうしましたら、評価書案を修正いたしまして、もう一度メールでお送りさせていただきますので、御確認のほどお願いいたします。

○小野座長

では、そのようをお願いいたします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。本調査会は、次回は6月23日木曜日の開催を予定しております。5月に御予定いただいていたのですけれども、本日、審議終了していただきましたので、5月はお休みとさせていただきます、次回は6月23日の開催となります。よろしくお願いたします。

○小野座長

ありがとうございます。次回は6月23日ということですので、御予定のほどお願いいたします。

以上でよろしいでしょうか。その他、事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

特にございません。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、特にないようですので、先生方からも特によろしいでしょうか。

よろしいようですので、本日の会議はこれで終了とさせていただきます。ありがとうございました。

以上