

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第10回会合議事録

1. 日時 令和3年6月17日（木） 14:00～16:28

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（イプロジオン）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)

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、高木専門委員、永田専門委員、中山専門委員、
藤井専門委員、本多専門委員、安井専門委員

(専門参考人)

納屋専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

(事務局)

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、栗山課長補佐、横山課長補佐、
中井専門官、糸井専門官、原田係長、藤井専門職、町野専門職、高橋専門職、
宮木係員、山口技術参与

5. 配布資料

- 資料1 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 イプロジオン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 資料4 食品安全委員会での審議等の状況
- 参考資料1 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について
- 参考資料2 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順
- 机上配布資料 イプロジオン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第10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、御出席いただき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13名、納屋専門参考人に御出席いただいております。食品安全委員会からは3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（イプロジオン）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、よろしく願いいたします。

初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

○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、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「農薬に関する専門調査会での審議状況一覧」、

資料2として「イプロジオン農薬評価書（案）」、

資料3として「論点整理ペーパー」、

資料4として「食品安全委員会での審議等の状況」、

参考資料1として「「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について」、

参考資料2として「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」、

机上配布資料としてイプロジオンの参考資料を御用意しております。

資料については以上でございます。不足等がございましたら事務局までお申しつけいただければと思います。よろしいでしょうか。

本日はWeb会議形式で会議を行いますので、そちらの注意事項を3点お伝えいたします。

1点目は常時の内容ですけれども、カメラは基本的にオンにさせていただきますよう、お願いします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくよう、お願いいたします。対面の会議と同様です。

2点目は発言時の内容ですが、御発言いただく際は、まずお手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。万が一映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただくことができます。途中で挙手機能、映像機能が機能しなくなった場合は、一度退室していただいて、再度入室していただくと問題なくなる場合もございます。よろしくお願いいたします。

次に、事務局又は座長が先生の名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして冒頭にお名前を発言いただいた上で御発言を開始いただき、発言の最後に「以上です」とおっしゃっていただいて、マイクをオフにしていいただければと思います。

3点目に接続不良時ですが、音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合など、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下の「ビデオを停止」というボタンをクリックいただくとオン・オフができます。

以上、Web会議における注意事項となります。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。

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等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

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、御提出いただい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（イプロジオン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含め、事務局より説明をお願いいたします。

○中井専門官

事務局でございます。本日はどうぞよろしくお願いいたします。

イプロジオンはジカルボキシイミド系の殺菌剤でございます。資料2の評価書案を御用意いただければと思います。

表紙を御覧いただければと思いますけれども、本剤は前回の5月24日の調査会において、遺伝毒性試験、評価書案の[13.]のところまで御審議いただいております。引き続きその他の試験及び食品健康影響評価について御審議をお願いできればと思います。

また、確認事項については回答及び追加資料が提出されましたので、御確認をお願いいたします。

評価書につきましては事前を送付しておりまして、担当分野ごとに御確認をいただいております。

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の先生方から様々な御意見を事前にお知らせしておりますので、これを見え消しにして作成しております。

4ページをお願いいたします。

審議の経緯について、繰り返しとなりますが、御紹介いたしますと、本剤は2013年に厚生労働省から残留基準設定に係る食品健康影響評価の要請、2021年に適用拡大に関する食品健康影響評価の要請があり、今年の5月24日に農薬第四専門調査会で御審議いただきまして、本日6月17日に継続の御審議をお願いするものでございます。

7ページをお願いいたします。

評価対象農薬について御説明いたします。

今回の評価対象農薬は、ジカルボキシイミド系の殺菌剤でございます。植物病原菌の細胞膜中でヒスチジンキナーゼを含む浸透圧信号伝達系をかく乱することにより、殺菌効果を示すと考えられております。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されておりまして、今回、非結球レタスの適用拡大に伴う農薬登録申請が出されております。

9ページをお願いいたします。

前回、遺伝毒性試験のところまで御審議いただいたところですが、事務局から修正をしている点、確認事項について先生に御確認いただいている点を中心に御紹介いたします。

1点目ですが、9ページの動物体内運命試験ラット①の試験を御覧いただければと思います。

ラット①の代謝の試験で、前回の御審議で抱合体である代謝物と、抱合体として排泄される代謝物を書き分けるようにという御意見を頂戴したことを踏まえまして、29行目～30行目にかけて修正を行っております。こちらについて御確認をいただければと思います。

以降のラット、ウシ、ヤギの試験について、特段のコメントは頂戴しておりません。

20ページをお願いいたします。

ニワトリの試験につきまして確認事項が出されておりました。

21ページを御覧いただければと思うのですが、表17で肝臓と腎臓に未知物質という代謝物が10%TRRを超えて検出されております。こちらにつきまして、永田先生からどうして同定できないのかというコメントをお寄せいただきまして、同定できない理由、安全性について申請者に回答をお願いしておりました。

回答が机上配布資料1に出されておりますので、1ページ目を御覧いただければと思います。

こちらの確認事項に対する回答としては、No.1の回答を御覧いただければと思います。同定できなかった理由ですけれども、申請者からは、あらかじめ準備されていた代謝物の標準品と比較した際に該当するものがなく、結果として同定できなかったものと推測しているという回答がございました。

また、試験報告書において未知物質Zは順相TLC上で主要代謝物の一つであり、評価書案では代謝物Wとして記載してございますが、こちらよりも僅かに遅く移行したとの記載があることから、代謝物Wよりも僅かに極性が高い化合物であり、さらに代謝されて生成したのではないかと考察しております。

残留量についての検討結果が記載されてございまして、飼料作物として大豆、てんさい及びなたねの残留試験における各残留値等を用いて予想飼料最大負荷量を試算したところ、産卵鶏で0.177 ppm、ブロイラーで0.07 ppmの結果が得られました。

一方、産卵鶏における代謝試験では、飼料中濃度10 ppmに相当する量が投与されておりまして、この投与量を考慮して予想飼料最大負荷量を投与した場合の未知物質の濃度を計算しますと、産卵鶏で0.0045 ppm、ブロイラーで0.0018 ppmと推定されて、0.01 ppmを下回るということで、安全性に懸念はないと考察しております。

こちらに関しましては、評価書案にお戻りいただきまして、22ページの【事務局より】を御覧いただければと思います。

永田先生からは、申請者からの回答について、予測通り構造については不明とのことですが、申請者が述べている残留量が少ないとの返答を踏まえ、回答内容を了承しますというコメントをお寄せいただいております。

1点、当日になって大変恐縮ですけれども、申し訳ありません。事務局の勝手際でございます。今回の申請者からの回答は腎臓についてのみの回答となっております。ニワトリについては肝臓でも未知物質が10%TRRを超えておりましたので、本来肝臓についても回答してもらいたいところではございました。

申請者が算出した予想飼料最大負荷量の計算に従いまして、事務局で肝臓中の未知物質の濃度を算出しましたので、そちらも併せて御検討いただければと思います。

口頭で大変恐縮ですけれども、今から産卵鶏及びブロイラーの肝臓における濃度について申し上げたいと思います。

産卵鶏については0.0123 ppm、ブロイラーについては0.0049 ppmという濃度になると推定されます。産卵鶏の肝臓の濃度がほかに比べて若干高くなっておりますけれども、こちらも踏まえまして御検討をお願いできればと思います。当日のお願いになってしまい恐縮ですが、よろしく願いいたします。

続きまして、評価書案22ページの9行目以降、植物体内運命試験になります。

中山先生と本多先生から特段のコメントはないと頂戴しております。

これ以降、植物体内運命試験、環境の試験、作物及び畜産物の残留試験につきましては、事務局からの修正等もございません。

作物等残留試験までは以上です。よろしくお願いたします。

○小野座長

ありがとうございました。

初めに、9ページを前回の調査会の指摘を基に事務局で修文いただいたということですが、この修文について何かコメントがある先生がいたら挙手をお願いしたいのですけれども、特によろしいでしょうか。抱合体の記載ぶりですが、大丈夫ですか。

ありがとうございます。

では、9ページについては今回の事務局の修文案ということにしたいと思います。

次に、21ページの表17はニワトリの代謝試験で、未知物質というのが代謝物として10%TRRを超えているということで、前回調査会のときになぜ同定できないのかという質問をしたところ、机上配布資料1のような回答であった。同定できないのは致し方ないとして、申請者からの回答として、最終的な残留濃度は、腎臓では机上配布資料1に記載のとおり、産卵鶏で0.0045 ppm、ブロイラーで0.0018 ppmという回答だったのですが、今事務局からお話があったとおり、肝臓で未知物質が10%TRRを超えて認められていて、26.2%となっています。こちらから同様に算出をかけると、産卵鶏では0.0123 ppmということで、これはもともと一律基準の0.01 ppm未満であることから安全性の懸念はないだろうという考察でしたが、肝臓では若干それを超える結果になっているということです。

その辺も含めてコメントをいただきたいと思いますが、永田先生、いかがでしょうか。

○永田専門委員

永田です。

事務局に計算していただいたのは感謝いたします。

回答の内容を見ると、残留量が非常に低く、回答の仕方も非常に丁寧なので、私は内容を受け入れようかなと返答したのですが、先ほどの肝臓の例で、0.01未満をどういうふうにするか。ぎりぎりの線ですね。

ただ、肝臓は普通、どうしてもほかの臓器に比べると量が多いことを考えると、問題なのは腎臓と肝臓だけだと思うのですけれども、ぎりぎりの線で私はオーケーかなと判断いたしました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

永田先生からは、超えているといってもぎりぎりで、どこまでならいいとかいうものがあるわけではないと思いますが、問題はないだろうというコメントでした。

ほかの先生方で何か追加でコメントがございましたら、お願いできますか。今の永田先生の御意見に同意ということでよろしいですか。

杉原先生。

○杉原専門委員

同意で結構ですけれども、せっかく回答があったので、一言この内容を文章に載せてはいかがでしょうか。

以上です。

○小野座長

この回答の数値ということですか。

○杉原専門委員

数値というか、10%TRRを超えているけれども、計算的には一律基準以下ぐらいになるという内容について一文を記載するというのはいかがでしょうか。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

楠原先生、いかがでしょうか。

○楠原専門委員

今の杉原先生のコメントに同意します。

追加するということです。

○小野座長

ありがとうございます。

楠原先生は同意ということで、永田先生はいかがでしょうか。

○永田専門委員

載せるというのは賛成です。

○小野座長

ありがとうございます。了解です。

では、代謝の先生方、この全文を記載ということではないと思いますけれども、10%TRRを超えて認められているものの、みたいな内容を本文か脚注のどこかに記載したほうがよろしいのではないかとということです。事務局、いかがでしょう。

○横山課長補佐

かしこまりました。

御提案なのですけれども、こちらの調査会で過去に御審議いただいた事例で、脚注に実際の残留量を記載させていただいたものがございます。

申請者の回答は一律基準未満だからという説明ではあるのですけれども、この場合、評価の場面で基準値の上だから、下だからということではなく、絶対量をみていいと思ったかということかと思しますので、実際の残留量が0.012ぐらいだったということに記載するのはいかがでしょうか。

○小野座長

それでよろしいと思います。脚注がよろしいのではないかと僕も思いました。

記載案に関しては、念のため後で先生方に確認を取る形で最終化していただければと思

います。よろしくお願いいいたします。

○横山課長補佐

かしこまりました。

○小野座長

動物代謝、植物代謝の作残試験等々の範疇では、その他事務局からの修正及び先生方からのコメントはいただいておりますので、前回審議済みということで先に進みたいと思います。

一般薬理試験以降の説明をお願いいたします。

○中井専門官

事務局でございます。

では、39ページの7番の一般薬理試験以降について、先生方からお寄せいただいたコメントと事務局の修正を御紹介いたします。

一般薬理試験以降のところですが、高木先生からは追加のコメントはありませんと頂戴しております。一般薬理試験と急性毒性試験につきまして、事務局からの修正等もございません。

亜急性毒性試験に関しましては、48ページを御覧いただければと思います。3行目以降に「4週間亜急性毒性試験（マウス）③」を記載してございます。

前回の御審議でJMPRの評価書を基に記載していましたが、毒性所見の試験結果の詳細が不明ということで、参考資料の扱いとしたことに伴う修正を行っております。こちらにつきまして、特段の御意見は頂戴しておりません。

続きまして、慢性毒性試験及び発がん性試験に参ります。

50ページからの1年間慢性毒性（イヌ）①について、こちらは51ページに認められた毒性所見を記載してございますが、前回の御審議の際に御確認をお願いすべきところが漏れておりました。申し訳ありませんが、再度御確認の上、御検討をお願いしたいと存じます。

具体的には、表50の600 ppm以上の雌に認められた所見の1番下、「近位尿細管上皮リポフスチン沈着」という所見でございますが、こちらは用量相関性が不明確で、もう一つのイヌの1年間の試験では認められておりませんので、扱いについて御検討をお願いできればと思います。

小野先生からは事務局案に御同意をいただきまして、佐藤先生、石井先生、高木先生からは毒性としなくてよいとのコメントをいただいております。

続きまして、生殖発生毒性試験に参りたいと思います。57ページをお願いいたします。

生殖発生毒性試験につきましては、小林先生、藤井先生、納屋先生からはコメントをお寄せいただいております。

61ページをお願いいたします。

発生毒性試験（ウサギ）①について、事務局からの修正を記載してございます。前回の

御審議で毒性所見としなかった胸骨分節未骨化につきまして、御検討いただいた内容を本文に記載する修正を行っております。先生方から特段のコメントは頂戴してございません。

続きまして、遺伝毒性試験でございます。

前回の御審議では原体について御審議いただきまして、代謝物Lについても結果を記載すべきといただいております。

62ページ～64ページにかけては、原体の結果について記載してございます。

太田先生から記載整備の修正をいただいております。事務局においてほかの評価書案を確認の上、それらと合わせた修正をさせていただいております。

64ページの3行目以降で代謝物Lの結果について追記をしております。先生方からいただいた修正を見やすくするために、評価書案を送付した際の事務局の履歴は反映させていただきます。

こちらの代謝物Lの結果は、EFSAの2015年の資料、今回机上配布資料2でお送りしておりますが、申請者から1992年の復帰突然変異試験のみ提出がございましたので、それらを基に記載してございます。

本文につきましては、太田先生から記載整備の修正をいただき、事務局で確認しまして、追記をさせていただいております。

表70の遺伝毒性試験の概要につきまして、太田先生と安井先生からコメントをお寄せいただいております。

65ページを御覧いただければと思います。

中ほどより下に太田先生からいただいたコメントを載せております。2015年のEFSAの資料に関して、*in vitro*小核試験の+S9の試験、試験IIAで最高用量の箇所の「n.e.」の記載の意味が不明。脚注でn.e.は、「最高用量で細胞毒性がなかったので評価しなかった」とあるが、細胞毒性がなければ小核の測定をしなければならない。細胞毒性が強くて測定できなかったのであれば、中間用量で処理した標本の評価をスキップした理由が不明である。この点についてはオリジナルの報告書の参照しかありませんが、代謝物Lの総合評価の観点からは、*in vivo*小核試験が陰性と評価されたので、問題はないと考えます。

表中の試験濃度は実際に小核の測定まで行った用量で記載しました。また、陽性結果の場合は脚注に試験条件の記載があったと思われましたので追記しました。その際「析出・沈殿がみとめられた用量」と入れるかどうかは、これまでの事例を参考にしてくださいとお寄せいただきました。

いただいたコメントを踏まえまして、表70の修正、その脚注に追記・修正をしております。

安井先生からも、代謝物Lの*in vivo*小核試験の結果が、EFSAの2015年と2016年で評価結果が異なりますけれども、なぜ評価結果が異なるのか、その*in vivo*小核試験の最終報告書を見れば分かるかもしれないと思いましたが、申請者もその報告書を持っていないとのことですので、今回得られている試験情報や資料からは、これ以上のコメントはあり

ません。今後新たな知見が得られた場合には、再度評価をする必要があるかもしれません。表70及び代謝物Lに関する本文につきましては、事務局案及び太田先生の修正に同意いたしますというコメントをお寄せいただいております。

脚注について、事務局から2点御確認させていただきたい点がございまして、そちらについて御検討をお願いできればと思います。

具体的には、脚注aについてでございます。太田先生より陽性となった条件の濃度を記載いただいているところが「-S9の250～350 µg/mlで陽性」というところでございます。こちらにつきましては、表70の③の試験の結果について記載してございますが、①と②につきましても、統計学的に有意差となっている結果がございまして、そちらの記載は必要かどうか、御確認させていただければと思います。

そちらに合わせまして、沈殿がみられた濃度につきましても、結果に影響があった濃度のみ記載したいと考えておりますので、整理をさせていただければと思います。

以上です。こちらの資料の基となりましたEFSA2015の結果につきましては、後ほど画面で共有させていただければと思います。

では、御検討を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。

それでは、事務局からの修正及びコメントのあったものについて見ていきたいと思っております。

初めに、一般薬理試験、急性毒性試験については特にコメント等はございません。

48ページの4週間亜急性毒性試験（マウス）の資料で、前回の議論の結果、こちらは参考資料でよろしいでしょうということで、毒性所見もEFSAの資料しかございませんということで、内容が不明であるということで、EFSAの資料に記載されている肉眼所見も入れるという形で表を作り直していただきました。

こちらは先生方、よろしいですね。コメントのある先生がいらっしゃいましたらお願いしたいです。

51ページは、今事務局から説明がありましたように、前回事務局からの質問に対して先生方からコメントをいただいていたのですが、審議から漏れてしまった部分です。1年間のイヌの試験で、腎臓の近位尿細管上皮のリポスチン沈着が認められたものについて毒性とするかどうかということで、私は事務局案でよろしいと回答しましたが、先生方は3人とも毒性としなくてよろしいのではないかとということでしたので、先生方がそういう御意見でしたら私もよろしいかと思っておりますので、しないということでもよろしいですか。これは雄のほうも3,600で認められて、こちら併せて削除でよろしいですね。

ということで、こちらについては私も同意しますので、毒性としないということにしたいと思っております。

先に進みまして、生殖発生毒性の61ページの（6）ウサギの発生毒性試験です。

こちらも前回の審議におきまして毒性としないとされた所見について、事務局に記載の修正をさせていただいております。この記載内容について、先生方、よろしいですか。

ありがとうございました。

先生方にいずれも御同意いただきましたので、今回の事務局案で最終とさせていただきます。

次に、遺伝毒性の部分です。

前回、審議が途中まででしたが、初めに原体の遺伝毒性試験に関しては細かい記載の修正をさせていただいておりますが、こちらはこれでよろしいですね。

代謝物Lの遺伝毒性試験の結果については、前回申請者にコメントを出して、もともと海外評価書に基づいて記載されたものですが、試験結果があるようであれば提出するようというコメントに対して、復帰突然変異試験の古いほう、1992年のものについては報告書が提出されたということで、今回机上配布資料でお配りしております。

こちらの試験については先生方から特にコメントをいただいていませんので、陰性ということでもよろしいのではないかと思います。

復帰突然変異試験は2つ実施されておりまして、いずれも陰性ということ、問題になるのが小核試験です。まず、事務局から記載内容を確認していただきたいと言われたほうについて先に確認したいと思いますが、事務局からの質問は、脚注aというところで太田先生から-S9の陽性が認められた濃度が250～350と記載いただいているものについて、脚注aというのは小核試験の全体の陽性というところについていますので、これの①、②、③のうち③の部分だけが脚注に書かれたみたいな感じになってしまっているということだと思うのですが、よろしいですか。

ということで、事務局からは①、②についても陽性となっている濃度があるので、どういふふうに記載したほうがいいのかということなのですが、太田先生、いかがでしょうか。

○太田専門委員

太田です。

これは全体をみて書きました。確かに、①、②でも低い濃度で有意差が出たところもあるので、再現性がないのですね。確実に陽性だと判定できるのは、この3つの試験を総合的にみて250以上だろうという判断をしました。

ということで、この脚注の数字が出てきました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

今、共有されているものが試験結果ということでもよろしいですか。

○中井専門官

今太田先生に御説明いただいたものは、上のほうのⅠ、ⅡA、ⅡCの試験でございます。こちらの結果、Ⅰ、ⅡA、ⅡCともに太字の部分が統計学的有意差が出たところなのです。

が、250～350で陽性とするということで承知いたしました。

○小野座長

ということで、①、②、③を総合的に判断した結果として250～350という数字が出てきているという理解でよろしいですか、太田先生。

○太田専門委員

そのとおりです。

○小野座長

ありがとうございます。

その先の沈殿がみられた濃度は、事務局の今のものでは①、②、③それぞれを記載いただいています。こちらは事務局の追記でよろしいですか。

○太田専門委員

この250以上というのは析出がかなりみられた濃度ですよというのが分かればいいかなと思って析出濃度と書いただけで、全部細かく書かなくてもとは思いましたけれども、それはお任せいたします。

○小野座長

今の①だと、3.3とか、8.4とか、非常に細かく拾っているようにみえるのですけれども、今の太田先生の話だと、要するに陽性の結果がみられた250以上では沈殿が非常にたくさんみられているということが分かればいいということでよろしいでしょうか。

○太田専門委員

そうです。

○小野座長

ということですが、どうしたらいいですかね。

○太田専門委員

そうしましたら、「-S9の250～350 µg/mlの析出がみられる用量で陽性」というのでいかがでしょうか。

○小野座長

ということですが、事務局、いかがでしょうか。

○中井専門官

承知いたしました。

○小野座長

ということで、脚注の記載については、その後のbの記載も太田先生に修正いただいているので、これでよろしいですね。

ということで、脚注の記載については御同意いただきましたので、よろしいかと思います。

問題になっている *in vitro* の小核では陽性であったものが *in vivo* の小核では陰性であることについて、安井先生からのコメントのところにあるように、EFSAのほうではこの

結果をもって総合的な判断というのかどうかは分からないのですが、遺伝毒性の懸念があるのではないかという評価をされているようですけれども、全体を通して太田先生、安井先生から、今回は残念ながら試験結果自体は提出いただけていないのですが、コメントをいただけていますので、簡単に御説明いただけていいですか。

太田先生、よろしくお願いします。

○太田専門委員

太田です。

*In vitro*の試験は、脚注のところにも書いてありますように、用量反応の有無を見たいなところもありますけれども、仮に中間用量の評価で結果が変わってきたとしても、そもそも*in vitro*小核試験が陽性ということには変わりありませんので、ここは評価に影響しないだろうと思っています。

あとは*in vivo*の試験ですけれども、*in vivo*の試験を単独で評価するのであれば、間違いなく陰性として評価していいと思うのです。何でEFSAはequivocalにしたかという、私は新しい結果が出たとは思っていないのですね。同じ表を見ながら違った判定をした。

それはなぜかという、想像でしかありませんけれども、*in vitro*の小核試験で陽性になっているのではないか。発がん性についてもあるのではないか。だから、*in vivo*小核試験での有意差は無視していいものではないと思ったのではないか。

でも、それはおかしいことで、*in vitro*の試験がこうだからということで*in vivo*の試験の評価は変わってはいけないのですよ。同じ*in vivo*の再現性をみる試験をして、両方の結果を考慮するならばいいのですけれども、全く違う試験、あるいは発がん性試験の結果を考慮して、そういったバイアスをかけて評価を変えるのはよろしくないのではないかと思うのです。

私はこの*in vivo*の小核試験は陰性だと判断しておりますので、EFSAの最初の評価書を作成したフランスの評価を支持したいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

安井先生からもコメントをいただけていますので、簡単でよろしいので、説明をお願いします。

○安井専門委員

私からはここに書いたコメントのとおりなのですが、*in vivo*の小核試験がGLPでやられているので問題ないと思うのですが、何か予期しないトラブルがあったとか、MTDが適切に求められているか等を見て、再確認できればと思って、申請者に報告書の提供を依頼して頂けるように事務局にお願いをしました。しかしながら、申請者側が報告書を持っておられないということなので、現状で利用可能な参照35の資料を見ますと、結論部分にも記載がある通り、陰性であると私も思います。

*In vitro*の小核試験は、沈殿がたくさん出てきて正しくカウントできていないのだと思います。中間の用量で、試験を止めてしまうと用量不足と言われる可能性があるため、3桁ぐらいまで一応試験を実施しているものと推察します。

総合的には、先ほどの太田先生と似たような意見ですけれども、*in vitro*の小核試験で陽性だったものは*in vivo*の小核試験で陰性であれば、同じ小核誘発のエンドポイントをみていることになるので、総合判定としては陰性でいいと思います。

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、先生方いずれも、EFSAでは陽性というよりequivocalと言っているようですが、*in vivo*の小核で陰性で、*in vitro*の小核も今お話を伺った限りでは陽性となっはいるものの、そこは沈殿が非常に多くみられた濃度であるということで、これも偽陽性とまで言っていないかどうかは分かりませんが、そういった条件であるということで、遺伝毒性に関しては陰性という判断でよろしいということだと理解しましたので、現在の64ページの記載でよろしいかと思います。ありがとうございます。

先生方、よろしいですかね。

ありがとうございました。

では、遺伝毒性のところまで終了しましたので、この試験はその他の試験が結構多くありますので、事務局から説明をお願いいたします。

○中井専門官

事務局でございます。

続きまして、その他の試験をお願いいたします。

その他の試験は全部で4つの内容がございまして、肝腫瘍の機序検討試験、精巣腫瘍の機序検討試験、眼の影響に関する試験、最後はJMPRの評価書からの記載ですが、ヒトにおいて行われた試験について記載してございます。

最初に肝腫瘍発生機序検討試験につきまして、66ページからお願いいたします。

試験としましては、2つ行われておりまして、①が7行目以降に記載してございます。ICRマウスに14日間混餌投与しまして、肝腫瘍発生メカニズム試験が実施されております。

杉原先生から8行目に修正をいただいておりますけれども、こちらは投与期間について記載したいと考えておりまして、ほかの部分も確認して記載整備をさせていただければと考えております。

結果につきましては表71～表72にかけてまとめてございまして、本文は66ページの16行目から、4,000 ppm以上投与群と12,000 ppm投与群についておまとめしております。

最後のところの22行目から、これらの試験のまとめといたしまして、イプロジオン投与において認められた変化は、肝ミクロソーム酵素活性の増加、組織学的変化及び肝細胞

増殖活性の増加等であり、フェノバルビタール投与において認められた変化と相似するものと考えられたとしております。

こちらの網掛け部分につきまして、先生方からいただいた記載整備のコメントを入れております。

永田先生からは、同じく網掛けの部分に関するコメントをお寄せいただいております、66ページが一番下の【事務局より】を御覧いただければと思いますが、網掛け部については、前の段落から改行なしで、「また、肝ミクロソーム酵素活性の増加、組織学的変化（小葉中心性肝細胞肥大等）及び肝細胞増殖活性の増加等は、フェノバルビタール投与において認められた変化と相似するものと考えられた。」という修正案をいただいております。こちらのまとめ方について御検討いただければと思います。

続きまして、表72に関して先生方からいただいた御意見を御紹介いたします。

杉原先生から、67ページの検査項目のP450量のところに修正をいただいております。

68ページの検査項目の網掛けをしている部分につきまして、杉原先生から表現を修正したほうがよいという案をいただいているのと、永田先生からも同じくここに関して、表現を修正の上、ウエスタンブロッティング免疫染色法で発現増加が認められたP450分子種という説明を脚注に加えてくださいというコメントを頂戴しております。

脚注につきましては、脚注cとして、ほかの評価書を参考にしまして、事務局で追記をさせていただきます。

こちらにつきまして、検査項目についてどのようにしたらよろしいか、また、脚注についてはこちらでよろしいか、御確認をいただければと思います。

続きまして、②の試験でございます。マウスにおける肝細胞増殖性を検討するために、ICRマウスに90日間混餌投与した試験が実施されております。

69ページに参りまして、結果は表74、表75に記載してございます。

まとめといたしまして、7行目から「4,000 ppm投与群の肝細胞増殖活性の増加は投与期間にわたり観察されたが、800 ppm以下では観察されなかった」という案にしてございます。佐藤先生からいただいた修正案を追記しております。

事務局の修正案は見やすさの関係で反映させていただいておりますけれども、Mitogenicではないことを強調し、毒性試験ではないことを踏まえた修正という趣旨で行わせていただいております。石井先生から、Mitogenicではないのでしょうか。本データは本剤が肝細胞に対して細胞増殖促進作用を有していることを示していると思いますというコメントをお寄せいただいております。こちらにつきましても御確認をいただければと思います。

以上、①と②の試験を踏まえまして、70ページの4行目からまとめの記載をしてございます。

小野先生から、肝腫瘍発生機序に関するまとめを記載すべきという意見をいただきましたので、追記の上、反映しております。先生方からいただいた修正案を見え消しで入れ

てございます。

5行目～6行目に関しては、①の試験を基に記載してございました。網掛け部分に対してコメントをお寄せいただきまして、杉原先生から、フェノバルビタールと類似の現象がみられただけで、CAR/PXRを介すると確認されていないというコメントをお寄せいただいたのと、小野先生からこの部分について、フェノバルビタールと同様の代謝酵素誘導が顕著であったとしたほうがよいというコメントを頂戴してございます。

6行目～8行目にかけては、②の試験の結果を踏まえて、肝発がん機序について記載した文章となります。

佐藤先生から修正いただいたものを反映して記載しておりますが、網掛け部に、小野先生からの修文が必要という意見と、杉原先生から、フェノバルビタールにより肝細胞増殖能は90日間投与では減少するという現象が確認されているという認識でよろしいでしょうかというコメントをいただいております。

佐藤先生からいただいた修正を踏まえ現在の案では、6行目からになりますが、「しかし、肝発がん機序に重要な肝細胞増殖能を検討する試験では、発がん用量である4,000 ppm投与群の肝細胞増殖能が90日間投与後も高値を示したことにより、本剤による肝発がん機序は、CAR等核内受容体を介した肝発がん機序のほか、持続的な肝細胞増殖活性の上昇に起因した可能性が示唆された」という案になってございます。

最後に、11行目～12行目に関しては結論を記載してございます。

全体を通しまして、永田先生からいただいた御意見を御紹介いたします。波線部を含む文章について、本実験は、「イプロジオンの潜在的な肝臓への影響」として試験が行われたもので、申請者は「マウス肝細胞腫瘍に関して機序検討試験」を行ったわけではありませんので、ここを残すのならば下記の内容だけで良いと考えますということで、具体的には6行目～10行目の内容を削除した形で、「マウス肝細胞腫瘍機序は、肝薬物代謝酵素誘導の結果からCAR/PXRに関する代謝酵素誘導が顕著であったが、得られた試験結果のみからは、本剤によるマウスの肝発がんの発生機序を明らかにすることはできなかった」という案をいただいております。

石井先生からいただいた御意見を御紹介いたします。

CAR/PXRの関与を否定したのは増殖活性の持続がフェノバル型ではないという判断からでしょうか。用量相関性がないことが気になりますが、核内受容体の関与を否定する結果ではないように思います。また、肝発がんが認められた4,000 ppmに一致して肝細胞増殖活性が認められたことから、肝発がんは持続的な増殖活性による非遺伝毒性機序によるものと考えましたとお寄せいただいております。

こちらの肝腫瘍発生機序のまとめにつきまして、どのようにおまとめしたらよいか御検討いただければと考えております。

続きまして、精巣腫瘍発生機序検討試験に行ってもよろしいでしょうか。

○小野座長

結構コメントをいただいていますので、一回ここで切りたいと思います。よろしいでしょうか。

これはマウスの発がん性試験で肝腫瘍が認められているということで、それに関連する機序検討試験が幾つか実施されています。

初めに、66ページのマウスを用いた14日間の試験です。これは記載の整備ですが、一番議論になっているのは22行目～24行目のところで、僕と佐藤先生と石井先生は、もとの事務局の文章がおかしかったので直したという程度ですが、永田先生からは、最後の文章の「イプロジオン投与において認められた変化は」のところは削除して、改行を外して、上の段の「EROD活性増加が認められた」の次に「また～」とつなげたらどうかということですが、永田先生、そういうことですね。

そういうふうにつないでしまうと、12,000 ppmのところの説明になってしまうと思うのですがけれども、これは肝ミクロソーム酵素活性の上昇だとか、それ以外の所見もそうですけれども、4,000 ppmでも認められているので、そこにつないでしまうと合わないのではないかと思うのですが、いかがですか。

お願いします。

○永田専門委員

永田です。

私はそこまで考えておりませんでした。

なぜここを取ったかという、読んでいて、この変化をみているのにわざわざこの名前を出してそこに入れるのはくどいかなという気がしたので、ここの前の部分を持ってきこうがシンプルかなと感じてこういう文章にしましたが、今おっしゃったように、全体がこうですというのであれば、これは残すべきかと思いました。前の意見は取り下げます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、僕と佐藤先生と石井先生からのコメントを基に修正されている今の事務局案でということにしたいと思います。よろしくをお願いします。

その次に、67～68ページにかけての表72の中の記載について、杉原先生と永田先生からコメントをいただいています。67ページの総P450量は「総」をつける形でよろしいかと思うのですが、杉原先生も永田先生もコメントとしては同じだと思うのですが、「染色性が上昇したP450アイソフォーム」というところの脚注の記載についてコメントをいただいています。

それから表中の記載です。杉原先生と永田先生で、意味としては同じなのですが、微妙に記載が違うのですが、これは杉原先生、いかがですか。P450とCYPというのはどちらがいいのですか。

○杉原専門委員

私はCYPのほうが好きなのですが、P450を使われる方も多いのです。ここでは横に分子種がCYP2Bとか書いてあるので、CYPがいいかなと思ったのですが、染色性が上昇したP450アイソフォームというのにcをつけて、脚注で説明をするという永田先生の御修正でいいのではないかと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

永田先生、お願いします。

○永田専門委員

永田です。

私も実はCYPよりP450のほうが昔からずっと使っていて、個人的には好きなのですよ。

ただ、P450の表記の仕方には今統一性がないのですね。薬剤師の国家試験問題は、単にCYP、あるいはシトクロムという表記で統一されているのですが、色々な文献を見ると統一ではないので、これは申請者がP450と言うなら残したほうがいいかなというのの一つです。

あと、分子種は、これも個人的な意見ですが、アイソフォームというのは分子と少し違うのですね。アイソフォームというのは同じような形が色々あるというのですが、各分子種は遺伝子が違うのです。アイソフォームは酵素学的にいうと同じようなものというニュアンスで使われていたと思うのです。だから、実際今は一般的にアイソフォームとして使われていますけれども、私の個人的な意見としては分子種がいいかなという意見です。

それから、書いてある染色性が上昇するというのを見たとき、染色体は何が関係あるのだろうかと思ってしまうので、この文章から内容がよく分からなかったもので、よくみると要するに免疫法で染色して増えたということだったので、脚注にウエスタンブロット法によると入れてもらえれば、何を判断しているか理解できるということで、提案させていただきました。

もう一つ、これは昔言われていたのですが、ウエスタンブロットというのは英語では動詞で、名詞ではないのですね。ウエスタンブロッティングとするのが正確な英語の表記なのです。ところが、日本語にするとウエスタンブロット法となっていますので、一応ここではウエスタンブロットとなっていますけれども、これはあえて私は反対しません。

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、脚注について、今の記載は永田先生が書いてくれたもので杉原先生も御同意ということですので、これで最終化にしたいと思います。

本文のほうは、染色性が上昇したというのと、たんぱく質発現量が増加したとか、発現上昇とか、どうなのですかね。「染色性が上昇した」でいいのですか。

永田先生、お願いします。

○永田専門委員

このところに私が下に書いたように「発現上昇P450分子種」と書けばいいと思います。

○小野座長

分かりました。発現上昇P450分子種ということですね。

脚注に詳しく説明がありますので、本文中にあまり詳しくなくても大丈夫だろうということだと思いますので、表中は「発現上昇P450分子種」ということにしたいと思います。事務局、よろしいでしょうか。

杉原先生、御同意いただいております。

楠原先生、よろしいですか。

○楠原専門委員

私もそれで結構です。

一つお尋ねしてもよろしいですか。

見落としていたのですけれども、永田先生と杉原先生に伺いたいのですが、CYP1A1とCYP1A2の代謝活性も増えていますが、このウエスタンでは発現誘導が確認できなかったのでしたっけ。元の資料は確認できなかったのですが。

○杉原専門委員

私も見ていないのですけれども、測定していないのではないかと思います。

○楠原専門委員

なるほど、分かりました。

○小野座長

永田先生、お願いします。

○永田専門委員

私もその細かいことは分かりませんが、恐らくCYP3A、あるいはCYP2Dが上がってくると、これら自身にERODの活性がもともと程度は弱いけれども、あるのですよ。でも、量が増えてしまうから結果的に活性が与えられている。だからもし、CYP1A1やCYP1A2が増えると、値はこんなものではなくて、10倍ぐらいに増えると思います。そういうふうに解釈したほうがいいと思います。

ただ、私はウエスタンを確認していませんけれども、恐らくそうであろうと思います。

以上です。

○楠原専門委員

ありがとうございます。

○小野座長

事務局お願いします。

○中井専門官

少し遅くなりましたが、補足ですけれども、このウエスタンブロット法でP450抗体を用いたものにCYP1A1は入っております。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

染色はしているということですね。

だから、CYP1A1は、たんぱく自体は量的に検出できるほど増えていないという結果だと思います。BRODとか、ERODとか、それぞれCYPを測っているわけではないですから、基質に対する酵素活性をみているだけで、今永田先生が言ったようなことが原因なのかもしれないですね。

ありがとうございました。

○楠原専門委員

ありがとうございました。

○小野座長

それでは、この試験については皆さんに御同意いただきましたので、次の試験です。68ページの②のマウスを用いた肝細胞増殖試験についてですが、こちらは佐藤先生から修文をいただきまして、特にこれについては先生方からコメントをいただいていないので、今の事務局案でよろしいですね。

何かコメントのある先生方がいたら、お願いします。

毒性試験ではないので、もともと書いてあった無毒性量とかは削除されているということだと思います。

あと、事務局の補足で、**Mitogenic**でないことを強調し、毒性試験ではないことを踏まえた修正と書いてあったのに対して、石井先生からコメントをいただいておりますが、石井先生、説明をいただけたらと思います。

○石井専門委員

石井です。

文章の修正については佐藤先生の内容で全く問題ないのですけれども、事務局の補足のところの「**Mitogenic**でないことを強調し」というのは、そのままなのですけれども、これは**Mitogenic**ではないのですか。**Mitogenic**の意味というか、細胞増殖活性を促進していると考えたのですか。

○小野座長

吉田先生が手を挙げていますので、よろしくお願いします。

○吉田（緑）委員

御存知だと思っていたのですけれども、よく肝腫瘍のときに、フェノバルビタールのよ

うにとんと上がってすぐ落ちる、これをMitogenicとって、だらだらと肝障害が続くとかは。

○石井専門委員

それでMitogenicではないということを書いているのですね。

分かりました。

○吉田（緑）委員

よろしく申し上げます。

○小野座長

ありがとうございます。

本文のほうは御同意いただいていますので、今の事務局案でよろしいかと思えます。

では、先に進みたいと思えます。

ここまでは肝腫瘍の発生機序に関連した追加試験ということになりますので、そこに何らかのまとめをしたほうがいいのではないかと僕がコメントさせていただいて、事務局のほうでまとめを作っていただいたのですが、その文章に関しまして、70ページの6行目のCAR/PXRに関するという部分については、僕と石井先生と杉原先生はほぼ同じ意見だと思うのですが、別にCARとかPXRについて試験をしているわけではないので、ここはフェノバルビタールと同様というぐらゐの記載がよろしいのではないかという意見だと思いますが、コメントをいただいた石井先生、杉原先生、そういう理解でよろしいですか。

永田先生、コメントをお願いします。

○永田専門委員

私も実はこの文章は要らないと思ったのですよ。申請者がCAR/PXRを考えて実験をして考察しているわけではないので、先生がおっしゃるように、PBと同様の代謝酵素誘導があったというだけでいいと思えます。もし入れるのであれば、私としては括弧のところがせいぜいかなと感じました。

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、6行目については「PBと同様の」という記載にさせていただきたいと思えます。

それと多少関連するのですが、9行目以降の辺りで、僕がすごく最初の事務局案で不思議だったのは、今の話で6行目はCAR/PXRといった記載を削除してもらいましたが、もともとの事務局案だと6行目で「CAR/PXRに関する代謝酵素誘導が顕著であった」と書いておきながら、9行目にはCAR等核内受容体を介した肝発がん機序とは異なると書いてあって、何か矛盾しているなと思って読んでいたのですが、そもそもCARとかPXRとか、その辺の核内受容体に関連した試験をしていないので、関与している可能性はもちろんあると思うのですが、核内受容体自体をここで書くのはスペキュレーションのし過ぎだ

ろうと実は僕は思っているのです。ほかの先生方も同じような意見ではないかと思ったのですけれども、先生方、いかがですか。

杉原先生。

○杉原専門委員

同意いたします。

核内受容体が関与しているかどうかというのははっきりしていなくて、PBのような効果がみられたとか、後のほうの90日間で持続的なものがよく分からなかったのですけれども、受容体の関与について触れる必要はないのではないかと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

吉田先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

大変恐縮なのですが、マウスの肝発がん機序というのは、核内受容体など、もうかなり確立されたものがあります。

セダキサン及びピジフルメトフェンの評価書にかなり詳しく書いてありますので、こういうもので発がんの機序を組み立てていくのだということをぜひ御覧いただければありがたいと思います。

申し上げますと、大切なことは肝発がんのキーイベントとアソシエートイベントというのがあるのですけれども、酵素誘導、あるいは肝肥大というのはキーイベントではなく、アソシエートイベントなのです。細胞増殖活性の増加というのはキーイベントです。

なので、キーイベントがフェノバルビタールと違うのは、酵素誘導としてはフェノバルビタールと類似だということは私は反対いたしませんけれども、細胞増殖がいつまでもだらだらと90日間も続くということは明らかにフェノバルビタールとは違う、プラスアルファの何かが起きているとみるのが、アドバース・アウトカム・パスウェイとかIPCSの肝発がんのフレームワークというので言われていることです。

ぜひそちらの文献も、先生方にはお時間のあるときに見ていただければと思います。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

要するに、PB様の酵素誘導が認められたというのが、実験結果としては一つ。それから、継続的な肝細胞の増殖活性が認められたというのがもう一つ。結局、メカニズムは分からないというのが結論だと私は思ったのですが、いかがですか。

吉田委員。

○吉田（緑）委員

なぜしつこく言うかといいますと、結局肝腫瘍が農薬の投与によっていっぱい出るので

すけれども、大切なのはこの肝発がんメカニズムがヒトに外挿するかどうかというところを、今後、国際的には農薬の評価ではきちんと書き込んでいくことになっていく。

この場合に、今回のこの程度のメカニズム試験でヒトに外挿性がないなんてことはとても言えないような形なのですけれども、我々は少なくともフェノバルビタールと酵素誘導は似ているけれども、持続的に肝の細胞増殖があるから、こんなメカニズムでは肝の発がんのメカニズムまでは分からないですねというところまでを書いていただけるのではないかとということです。

得られたデータ、プラス先生方のお知恵を中にインプットして、発がん機序のまとめというのは書いていただきたいというのが私のお願いでございます。

以上です。

○小野座長

先生方、今の吉田先生の御意見に対してでも、記載案に対してでもいいのですが、何かコメントをお願いできますか。

石井先生、お願いします。

○石井専門委員

要するに、先ほどの吉田先生のお話にもありましたけれども、細胞増殖活性が腫瘍のキーイベントになっているというところがむしろ大事なのかなと私は思っています。肝発がん性があって、遺伝毒性はなくて、では何で発がんが起きているのかとみたときに、これだけ強い持続的な細胞増殖活性があるので、非遺伝毒性メカニズムで起きているということは想像できるのではないかと。その細胞増殖の機序は何だろうと考えたときに、今回は明確にはならなかった訳ですけれども、一部ではこういう核内受容体の影響もあるということが示唆されるということ、今回のデータは示していると考えています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、何かコメントはございますでしょうか。

佐藤先生、お願いします。

○佐藤座長代理

佐藤です。

記載案なのですけれども、小野座長がおっしゃったように、PBに類似したような酵素誘導があるのと、持続的な細胞増殖活性が上がっていることを最後にまとめればよいと思います。

なので、9行目のところで、肝発がん機序はフェノバルビタールに類似した酵素誘導に起因した発がん機序のほか、持続的な云々とすればよろしいかと思えます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

佐藤先生の今の話は、今の事務局案の「可能性が示唆された」というところで終わりにして、その後はそのまま。

○佐藤座長代理

そのまま残すということです。

○小野座長

今佐藤先生に修正していただいたのが、実験データで認められたことをまず記載して、ただ実際のメカニズムは分からないという形のまとめになるかと思いますが、先生方、これでよろしいですか。さらに追加、若しくは削除したいという意見があれば、お願いします。

では、御同意いただけたものとして、今の文章の中で「CAR等核内受容体を介した」というのは削除して、「本剤による発がん機序はフェノバルビタール様の酵素誘導のほか」となるのですかね。何か上に書いてあることをもう一回言っているだけのような気がするのです。「持続的な細胞増殖活性の上昇」も、上に書いてあることをもう一回言っているだけのような気がするのです。

吉田先生が言ったように、こういったものがマウスに特異的な発がんのメカニズムの背景にあるということが明らかかなことは知っているのですが、やはりそれを示すようなきちんとしたデータを取ってきてもらわないことにはスペキュレーションになってしまうので、最終的には今出してもらった試験結果だけからメカニズムについて十分に説明ができないというのが結論なのではないかと僕は思うのです。

どうでしょう、8行目からの「本剤による」というところから「示唆された」というところは削除して、「肝細胞増殖能が90日投与後も高値を示した。」の後に、11行目からの「得られた機序検討試験結果のみからでは、本剤によるマウスの発がん発生機序は明らかにすることはできないと考えられた」というようにつないだらどうかと思うのですが、いかがですか。

ありがとうございます。

ということで、ここに関しては、色々スペキュレーションはできると思うのですが、あまりそれを書いてしまうのも、何も証明していない部分もありますので、そのような形にさせていただきたいと思います。

引き続きまして、今度はラットの発がん性試験では精巣腫瘍が認められたということで、それに関してのメカニズム検討試験が幾つかされています。

こちらはまだ説明していただけていないので、事務局、説明をお願いします。

○中井専門官

事務局でございます。

続きまして、ラットの精巣腫瘍発生機序検討試験のほうをお願いいたします。

71ページからになります。

まず、①の試験でございますが、単回でラットに経口投与しまして、血漿中テストステロン濃度及びLH濃度を測定した結果について記載してございます。

結果といたしましては、16行目以降でございますが、「イプロジオン単回投与による精巣間質細胞からのテストステロン分泌に対する影響は、投与24時間後には速やかに平常レベルに回復することが示唆された」という案にしてございます。

修正は事務局で行いました。

続いて、25行目からが②の試験でございます。

今度は14日間経口投与した後の血漿中テストステロン及びLH濃度を測定した結果について記載してございます。

結果としましては、表77を72ページに記載してございますけれども、テストステロンの減少が認められたのと、LHの増加が認められましたが、24時間後にはその変動が消失しているというところでございます。

本試験において、9行目以降にまとめを記載してございまして、イプロジオン反復投与により誘発されたテストステロン減少によるネガティブフィードバック機構の解除によりLHが増加すると考えられた。このLHの持続的な増加がラットにおける2年間慢性毒性/発がん性試験で認められた精巣間質細胞腫瘍発生の増加に関連することが示唆されたという案にしてございます。

③の試験につきましては、23行目から記載してございます。SDラットに14日間経口投与しまして、精巣間質細胞のBrdU標識率を免疫組織学的に評価したものでございます。

結果は表78、表79に記載してございまして、いずれの投与群でも精巣重量の変化はみられず、病理組織学的にも変化が認められませんでした。しかし、70 mg/kg体重以上の投与群でBrdU陽性細胞標識率の増加が認められたという結果でございました。

結論といたしましては、11行目と12行目に記載してございまして、本試験において6 mg/kg体重/日投与群では、精巣間質細胞増殖に影響を及ぼさなかったとまとめてございます。

続きまして、④の試験でございます。

アンドロゲン受容体との結合試験、それから内分泌系の影響検討試験を行ってございます。

小野先生から、前立腺ホルモン受容体は“前立腺アンドロゲン受容体”若しくは“アンドロゲン受容体”としたほうが良いと思いますというコメントをお寄せいただいたのとともに、4行目から記載整備をしていただいております。

こちらの試験では、試験を3つ行ってございまして、試験1ではアンドロゲン受容体の*in vitro*競合結合試験、試験2は試験3の至適な投与量と投与期間の検討のための内容、試験3としましては、23行目に記載してございますが、30日間、1日2回経口投与して、血漿中のLH、FSH、テストステロン、エストラジオール濃度を測定して、内分泌系への影響が調べられております。

佐藤先生から記載整備の修正をいただいております。

結果でございますけれども、結合試験の結果は75ページの表80に記載してございます。

まとめは74～75ページにかけて記載してございますが、イプロジオンは前立腺アンドロゲン受容体に対する親和性を示さず、代謝物Jは前立腺アンドロゲン受容体に対して弱い親和性を示すと考えられたとまとめてございます。

試験2の結果につきましては、表81と、本文では75ページの18行目以降にまとめてございます。

佐藤先生からいただいた修文を反映しております。FSH、LHの増加と、アンドロゲン依存性臓器の重量の低下は投与による影響と考えられましたが、摂餌量低下に伴う体重増加抑制も同時に認められており、イプロジオンによる直接的な影響か二次的な影響であるのかは明らかにならなかったという結果を記載してございます。

これを受けまして、投与用量は600 mg/kg体重/日と設定してございます。

最後に試験3でございますが、76ページから記載してございます。

結果の表は77ページ、78ページの表82と83に記載してございまして、本文には76ページの8行目から記載してございます。

イプロジオンの投与群と摂餌量を制限した (pair-fed) 群、両方とも血漿中テストステロン濃度の最高濃度が低下及び濃度変動幅が縮小しております。いずれの群も、イプロジオン投与群のほうで対照群よりも一定以上の濃度を示したサンプルの頻度が少なかったということでございました。

血漿中のLHの濃度につきましても、平均値は対照群との差はなかったのですが、個体別ではLHパルスの頻度がpair-fed群より有意差はない場合が多く、生物学的な意味を持つものと考えられたとしております。

血漿中FSH濃度につきましては、対照群と差がみられておりません。

剖検時の血漿中エストラジオール濃度はごく僅かに上昇したという結果でございました。佐藤先生からの修正を記載してございます。

最後の段落なのですが、佐藤先生から一部削除の修正をいただいているのと、小野先生からは、この部分は、20行目よりも上の記載を繰り返しているだけなので要らないように思いますというコメントとともに削除の御意見をいただいております。

以上の結果をまとめておりますのが77ページの6行目からになりまして、イプロジオン投与によりテストステロンの低下等、性ステロイドホルモンに対する影響が認められたが、性ステロイドホルモンの変化がフルタミドと比べて弱く、異なっていたことから、その作用機序はフルタミドとは異なるものと考えられたとまとめてございます。

続きまして、⑤の試験でございます。

以前はタイトルに*in vitro*試験と書いてございましたが、投与が*vivo*でございまして、誤解されないようにという趣旨で修正を行っております。

SDラットに12日間混餌投与して、血漿中テストステロン、LH濃度を測定し、さらに

精巣切片を作成しまして、hCG添加した培地中でのテストステロン濃度の測定を実施しております。

試験①が*in vivo*試験、試験②が*in vitro*試験でございますけれども、その結果を79ページに表で記載してございます。

試験②の結果について、78ページの25行目から記載してございまして、「hCG添加の有無にかかわらず、培地中へのテストステロンは全てのイプロジオン添加濃度に従って抑制された。産生された総テストステロン量もイプロジオン添加濃度に従って減少した。これらの培地中のテストステロンは時間経過と共に全ての濃度で増加した」とまとめてございます。

こちらの修正の趣旨としては、機序的に重要な結果から記載ということでございます。

続きまして、80ページです。以前こちらにまとめを記載していたのですが、⑧の試験の後に移動してはどうかというコメントを小野先生からお寄せいただきましたので、後ほど御確認いただければと思います。

続きまして、81ページの⑥の試験でございます。

こちらは*in vivo*ラット精巣に対する内分泌影響試験でございます。

SDラットに混餌投与いたしまして、hCGも投与して臓器重量、テストステロン濃度の測定が実施されております。

結果でございますが、表87に記載してございまして、イプロジオンはhCGの血漿及び精巣中のテストステロン濃度に影響を与えなかったという結果でございました。

⑦の試験は分泌阻害に対する*in vitro*検討試験でございます。

こちらはブタの精巣を使って試験をしております、代謝物Q、Vについても影響の検討がなされております。

7行目からでございますけれども、細胞内cAMPレベルを増加させるコレラ毒素などを処理するとテストステロン分泌が刺激されますが、そのときにイプロジオン、代謝物Q、Vの影響を検討しております。

試験2といたしまして、精巣間質細胞をイプロジオンで処理した後のhCG刺激によるcAMP濃度を測定してございます。

最後に、各種ステロイドホルモン基質がイプロジオンや代謝物によるテストステロン濃度分泌に与える影響を検討してございます。

試験1の結果については、23行目以降に記載してございまして、イプロジオンや代謝物Q、Vはいずれも精巣間質細胞におけるステロイドホルモン産生を阻害することが示唆されたという結果となっております。

試験2の結果といたしましては、31行目から記載してございまして、イプロジオンはhCGによる精巣間質細胞内cAMP産生に影響を及ぼさなかった。このことから、イプロジオンはcAMP産生より下流においてテストステロン分泌を阻害していると考えられたという記載にしてございます。

83ページからは試験3の結果についてまとめてございまして、各種ステロイドホルモン基質の添加により、イプロジオンによるテストステロン分泌に対する阻害作用は消失した。能動輸送なしにミトコンドリア内への取込みが可能なコレステロールである22ROHCTによりイプロジオンによるテストステロン分泌阻害が消失したことから、イプロジオンはコレステロール基質のミトコンドリア内への能動輸送を阻害していると考えられたとさせていただきます。

代謝物Vはイプロジオンと同様の結果であったということ、それから、代謝物Qについては22ROHCT、P5及び17OHP5の添加では分泌阻害がみられましたが、DHEA及び Δ 4Dioneの添加によりその影響は消失したということで、これらの結果から、代謝物Qはステロイド合成酵素17 α ヒドロキシラーゼ/17,20リアーゼ活性阻害によるテストステロン合成阻害作用を有すると考えられたという記載にさせていただきます。

最後に⑧の試験でございまして、分泌阻害に対する休薬効果に関する*in vitro*検討試験の結果が記載してございます。

ブタの精巣間質細胞を用いて試験が実施されておまして、イプロジオンによる短時間ばく露により、テストステロン分泌が抑制され、ケトコナゾールでも同様の分泌抑制がみられました。hCG誘発テストステロン分泌作用はイプロジオンを72時間培養液から除去することにより回復することから、この作用は精巣間質細胞障害によるものではないと考えられたというまとめにさせていただきます。

最後に、以上①～⑧の試験の結果を受けたまとめを8行目以降に記載してございます。9行目から14行目は、亜急性毒性、慢性毒性/発がん性併合試験でみられた精巣、ステロイド合成関係の影響を示唆する副腎皮質細胞に関連する所見をまとめてございます。

15行目以降が今回の機序検討試験の結果を受けた記載にございまして、15行目～16行目はイプロジオン投与により血漿中テストステロン濃度の低下、LHの増加が認められたこと、ネガティブフィードバック機構の解除によりLHを増加させる可能性が示されたということを記載してございます。

18行目～21行目まではアンドロゲン受容体との結合試験の結果について記載してございまして、親和性を示さないことから、総副生殖器における変化はAR阻害メカニズムではない可能性が考えられたという案にさせていただきます。小野先生と佐藤先生からいただいた修正を入れてございます。

21行目からは精巣切片を用いたhCG刺激の試験を基に記載してございまして、*in vitro*試験ではhCG刺激の有無にかかわらず、イプロジオンは精巣切片からのテストステロン分泌抑制を示した。これらのことから、イプロジオン投与により、血漿中テストステロン濃度の低下等、性ステロイドホルモンへの調節に影響を及ぼすことが考えられたという記載にさせていただきます。

永田先生から網掛けの文章についての記載整備をいただいたのと、小野先生からは、次の文章と重複するので網掛け部分は削除という御提案をいただいております。

最後の26行目からがまとめのまとめとなっておりまして、こちらは永田先生から修正をいただいたものを入れてございます。

以上、毒性試験及び機序検討試験の結果から、イプロジオンによるラットの精巣間質細胞の発生機序として、本剤が性ステロイドホルモンの分泌に影響を及ぼした結果、ネガティブフィードバック機構の解除によりLHが増加し、持続的なLH刺激が精巣間質細胞を増加させた可能性が示唆されたとしてございます。

31行目の文章は、小野先生より、前段落2文目と同じなので削除と御提案をいただいております。

精巣の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。

細かい修正等があちこちにありますので、一つずつ見ていきたいと思っております。

最初は71ページからです。

71ページ、72ページはいずれも事務局からの修文ということで、先生方からは特にコメントをいただいておりますので、事務局の修文案でよろしいのかなと思っておりますが、よろしいですか。

佐藤先生、ありがとうございます。

では、71ページ、72ページの①、②、③の試験は今の事務局案とさせていただきます。試験結果的にはテストステロンの減少、LHの増加といった辺りが認められたということです。

74ページは、もともと前立腺ホルモン受容体と書いてあったのですけれども、前立腺ホルモンというのもおかしいので、アンドロゲン受容体との相互作用があるかというのが最初の試験の目的ですので、アンドロゲン受容体として、本文中ではこれ以降ARと略す形にさせていただきました。

あとは細かい記載整備がされています。

それから、75ページです。試験2のほうの文章は佐藤先生からの修文をいただいているものと、事務局からの修文。

76ページ、77ページについても同様に事務局から修文されておりまして、佐藤先生の修文をいただいておりますが、先生方からは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。

76ページの21行目からの段落が、佐藤先生が下線を入れたところを削除ということだったと思います。僕はぱっと見、上のほうで書いてある所見のほとんどがもう一回記載されているように見えたので、重複しているのを削除でよろしいのではないですかとコメントしましたが、ここは削除でいいですかね。

特にその辺が重要というよりも、この試験は次の段落の「以上の結果から」というところに書いてあるテストステロンの低下だとか性ホルモンへの影響が認められましたという

ところが重要だと思しますので、その上の段落は削除という形にさせていただきます。表もあります。

次に、78ページです。こちらは試験のタイトルが、複数の試験が1つの項目にあるということもあって長いですが、修正されています。

これも先生方からは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。

目的としては、テストステロン、LHに与える影響を評価しましたということで、79ページも事務局からの修文がされていますが、先生方から特にコメントはいただけていません。

もともと80ページに書いてあったまとめの記載については、この後の試験も同様に精巣に関する影響のメカニズムの試験ですので、もっと後にしたほうがよろしいのではないかと、後ろのほうに移動させていただきました。

⑥、⑦、⑧までということで、テストステロン分泌等への影響の試験がされていまして、細かい修文が81ページにされていますが、これは記載整備ですので、よろしいかと思えます。

先生方からは特にコメントをいただけていません。事務局からも修文はいただけていませんが、⑥～⑧の試験結果の記載はこれでよろしいですかね。

最終的に84ページに、ラットにおいて認められた精巣腫瘍発生機序についてのまとめがされておりますが、この中で18行目、19行目辺りはAR結合試験のところは記載整備ですので、内容的にはもともとの事務局案と変わっていないのでよろしいかと思うのですが、AR結合試験では、ARとの親和性を示さない、いわゆる内分泌かく乱のターゲットであるアンドロゲン受容体への影響ではないだろうということが示唆された。その後の記載では、血中のテストステロン濃度の低下、それ以外のLHなどへの影響が認められたことから、それらが精巣の腫瘍発現のメカニズムではないかということが記載されていると思うのですが、グレーにしている23～24行目辺りの記載は、その後ろの26行目以降に同様のことが記載されていると思いましたので、私が削除でよろしいのではないかというコメントをしましたが、いいですかね。「テストステロン濃度の低下」というのが、なぜか28行目にあったものが消されてしまっていますが、ここは永田先生が消したのですか。26行目以降の文章が、永田先生と私の修文が合体したせいなのかどうか分からないのですが、うまくつながっていない気が先ほどしたのですが、大丈夫ですかね。「以上、毒性試験及び機序検討試験の結果から、イプロジオンによるラットの精巣間質細胞腫の発生機序として、本剤が低下等」とつながってしまいますが。

○中井専門官

そこのところは事務局の修正が上手に書けておらず、失礼いたしました。

恐らく、「テストステロン濃度の」を消しているのは元に戻したほうがよいかと思っております。

○小野座長

そうですね。「本剤が」も要らないかもしれないですね。「発生機序として、テストステロン濃度の低下等」というふうにしてよろしいのではないかと思います。

あとは多分大丈夫ですね。「性ステロイドホルモンへの」ということで、先ほどのグレーの部分はそこに記載されていますので、削除ということで。最後に記載されていたAR結合能の話は、先ほど事務局から説明がありましたとおり、19行目～20行目辺りに記載されていますので、もう一度記載する必要はないだろうということで削除させていただきました。

ということで、先生方、よろしいでしょうか。

吉田先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

生殖器専門なので、ごめんなさい。

先生方の今御議論いただいたことのコメントではなくて、追加の情報としまして、今回、ラットには明らかに精巣間質細胞腫が出るのですが、マウスにもやはり精巣毒性が出ているのですね。精巣毒性だけでなく、高用量ですけれども、卵巣の変化が雌にも出ているのですね。

こういうことを考えますと、ラットというのはアンドロゲン受容体が恐らくヒトの精巣と比べて数百倍あるだろう、だから精巣間質細胞腫ができやすかったのだと教科書的に教わってきたのですけれども、本剤はどうもマウスにも何らかの影響があるかもしれないというのを先生方にもぜひ共通認識としていただきたいことが一点。

もう一つは、生殖発生では恐らくあまりこういったテストステロンがじわじわ下がっているような影響は出てきていないという認識でいいのか。これは生殖発生毒性の先生にも御確認いただきたい。

3つ目なのですけれども、メカニズム試験でいきなりブタの精巣を使っているのですね。何でブタなのか。本来だったら、複数の種を並べればもっとクリアに分かっただろうになというのが、個人的なコメントです。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

今、生殖発生毒性との関係について質問がございました。生殖担当の先生方、コメントをいただけたらと思います。

納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋専門参考人

納屋です。

あまりはっきりといきなりお答えしづらいところではありますが、吉田先生がおっしゃるような影響を確認するためには、57ページ、58ページにありますような3世代繁殖試験、あるいは2世代繁殖試験のF₁に対する影響、あるいは繁殖能に対する影響をみるの

が一番よろしかろうと思います。

これらの2つの繁殖試験の成績結果を見ますと、性ホルモンの障害に対する影響というのは、次世代を作る能力や次世代の生後の発育等には大きな影響は及ぼしていなかったということがこのデータからは言えると思いますが、私だけではなくて、ほかの生殖の先生方にもぜひお尋ね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、ぜひコメントをいただきたいと思うのですが、小林先生、いかがですか。

○小林専門委員

難しい面もありますが、雄の生殖への影響が出るかどうかということに関しては、納屋先生もおっしゃいましたけれども、雄の生殖機能に異常があってテストステロンが減少するということがあれば、妊孕性にも当然関わってきますので、繁殖能や病理組織に影響が出れば、雄の精巣への影響があると考えていいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生はいかがですか。

○藤井専門委員

藤井です。

記憶がなかったのですが、抄録を繰り返して見ますと、特に精巣、あるいはほかの生殖に関わる異常がなさそうなのです。少し気になったのが、EPAの資料で、2世代試験の結果で、評価書には載せなかった資料の中に、参考資料にした資料なのですけれども、親動物の副腎に異常が出ているのが少し気になった変化で、直接生殖には影響はないかもしれないのですが、変化がみられたということが報告されておりました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

いわゆる生殖発生毒性試験のほうでは明確な影響は認められてはいないような感じがしますが、生殖系の臓器での腫瘍が、マウスでも生殖系の臓器への影響としては認められているらしいということで、EFSAのほうではいわゆる内分泌かく乱性が懸念されるという結論を出しているようですが、その辺りもあってARとの結合試験なども行われているものと思います。なかなかこの辺りの評価は難しい部分だと思うのですが、特に結論は出ないと思うのですけれども、もしコメントがあればと思いますが、よろしいですか。

今後の課題になってくる部分ではないかとは、私個人としては思います。

ただ、今回のARとの結合については影響は認められていないということで、どちらか

というと、テストステロンの産生に関わる酵素のどこかのパスに影響があるかなど、メカニズム試験を見ている限りでは思いました。

その辺りが生殖系臓器への影響、いわゆるラットで認められた精巣腫瘍への影響はその辺りからかなということが結論として示されたということであろうかと思えます。

そういうことを踏まえまして、食品健康影響評価に移りたいと思えます。事務局から説明をお願いいたします。

○中井専門官

では、食品健康影響評価に参りたいと思えます。

1点だけ、先ほど御説明が漏れた部分を御紹介いたしますと、85ページのその他の試験の眼への影響に関する確認試験のところで、こちらはイプロジオンの構造がジクロゾリンというものに似ているために、白内障を誘発するのではということで検討がなされておりまして、イプロジオン投与群では眼への変化は認められなかったという結果になってございます。

では、食品健康影響評価のほうに戻りまして、現在の評価書案を御紹介させていただければと思えます。

4行目からは動物体内運命試験の結果について記載してございます。

こちらはラット②の試験を基に記載してございます。杉原先生から修正をいただいておりますので、入れております。

14行目からが、10%TRRを超えて認められた代謝物について、家畜の結果を記載してございます。こちらは先ほど未知物質のお話がありましたので、こちらにも未知物質を追記しようかと考えてございます。

18行目からは、植物体内運命試験の結果について記載してございます。10%TRRを超えたものとしてI、Lを記載してございます。

21行目からが、作物残留試験の結果について記載してございます。それぞれ最大残留値を記載してございまして、本多先生からいただいたコメントを基に修正を行っております。

26行目からは、畜産物残留試験の結果について最大値を記載してございます。

31行目からは、各種毒性試験の結果から、イプロジオン投与による影響をまとめてございます。体重の増加抑制、イヌの赤血球ハインツ小体への影響、マウスの肝細胞肥大等を例として肝臓、腎臓（副腎皮質球状帯細胞肥大等）、精巣（精巣間質細胞過形成等）に影響が認められたと記載してございます。「催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった」としてございます。

太田先生から、原体の遺伝毒性試験の結果について評価すべき試験に絞ったものに、コメントをいただいた結果を踏まえて修正してございます。

36行目からは、発がん性試験において、ラット雄で精巣間質細胞腫の発生頻度の増加が、マウスで肝細胞腫及び肝細胞癌の発生頻度の増加がそれぞれ認められたが、それぞれ

腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものと考え難く、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられたと記載してございます。

40行目からは、ラットを用いた2世代繁殖試験において、平均産児数及び生後生存児数の減少が認められたと記載してございます。こちらは佐藤先生と藤井先生から修正をいただいております。

87ページの2行目からは、ばく露評価対象物質について記載してございます。植物体内運命試験の結果、それから畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果から、10%TRRを超える代謝物を記載しまして、そのうちラットでも認められているもの、代謝物YはWを経由して生成されて、代謝物ZはVを経由して生成されると考えられたことを踏まえて、ばく露評価対象物質をイプロジオンと設定したという案にしてございます。

こちらに先ほどニワトリの肝臓と腎臓で10%TRRを超えて未知物質が認められたが、残留量が低かった旨を記載したいと考えてございます。

本多先生から、ばく露評価対象物質の設定について、了解しましたとコメントをお寄せいただいております。

10行目からは、各試験における無毒性量、単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響等は、表91と92に記載している旨を載せてございます。

12行目からは、ADIについて記載してございます。

申し訳ございません、こちらは記載に不足している部分がございます、各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち、最小値はイヌの1年間の慢性毒性試験①の4.12という数字でございます。本来ならば4.12を取るべきところ、ラットを用いた2年間の慢性毒性/発がん性併合試験②の最小毒性量6.1に追加の安全係数3を考慮したものを比較しますと、イヌの無毒性量よりもラットの最小毒性量のほうがADIの値としては小さくなりますので、ラットの最小毒性量に追加の係数を加えた数字をADIとするという案に記載してございます。このような考え方でよければ、後ほどその辺の御説明を加えた形で修正案について御確認いただこうかと考えております。

17行目からがARfDに関する記載でございます。

まず、単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量、最小毒性量のうち、最小値は前回の御審議を踏まえまして、ラットの発生毒性試験②の90 mg/kg体重/日という数字に変更してございます。こちらを踏まえまして、安全係数100で除した0.9 mg/kg体重を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量という設定案にしてございます。

一般の集団に対しましては、亜急性毒性試験、生殖発生毒性試験からは、単回で生ずるとみられる影響が認められず、結果的に、101ページを御覧いただければと思っております、急性毒性試験で認められた所見と最小毒性量、無毒性量について記載をしてございます。

101ページの表92-1を御覧いただきますと、一番値が小さいものとしてはラットの最小毒性量が900、マウスで無毒性量が900という結果になってございます。

ラットのほかの試験では、2,000 mg/kg体重投与群でも症状がなかったものがあったのと、マウスでは900 mg/kg体重で無毒性量が得られていて、②と③の試験では最小毒性量が1,300というところがございますので、これらを総合的に考えまして、最小毒性量900のラットを用いまして、無毒性量はカットオフ値500以上と考えられたという旨を評価書案に追記しまして、ARfDを設定する必要がないと判断したという案にはいかがかと考えております。

以上、ばく露評価対象物質、ADI、ARfDに関しまして、ほかの修正案とともに御確認いただければと思います。よろしく願いいたします。

○小野座長

説明ありがとうございました。

全体を通して先生方からコメントはいただけていないのですが、初めに86ページの14行目からの段落、それから87ページの最初のパラグラフに、本日議論した10%TRRを超えている未知物質については追記をするということです。先生方、それでよろしいですね。

御同意いただきましたので、追記いただくということにしたいと思います。

それから、86ページの34行目で、「生体において問題となる」というところが太田先生のコメントで消されているというのは、どういうことなのか。

○中井専門官

事務局です。

説明が不足しておりまして、失礼いたしました。

前回の御審議の際に、事務局は海外評価資料に記載されている試験を評価書案に記載したのですが、太田先生から評価基準がしっかりしていない試験については評価の対象にはならないのでということで、削除していただきました。

その削除した試験の結果の中に陽性という結果があったので、こちらは前回「生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった」という案にしていたのですが、太田先生からの御意見を踏まえまして、原体のほうは全て陰性という結果となりましたので、「生体において問題となる」という部分を削除するという案にしております。

○小野座長

分かりました。

今日議論した代謝物の*vitro*ですけれども、あれは陽性結果があった。あれについては、ここには含まれないのですか。

○横山課長補佐

代謝物のほうは別途ですので、ここには含まれないです。

○小野座長

その辺は記載がないのですけれども、いいのですか。

○横山課長補佐

仮に記載するとすれば、ばく露評価対象物質の設定に関する文章の中で、Lの毒性につ

いて何か議論すべきようなものであれば、その中で書くということになります。

○小野座長

今回のLはラットでも認められている物質なのですね。

では、通例に従いという言い方も変ですけども、特に記載する場所がないということですか。

○横山課長補佐

通例の場合ですと、記載していないものです。

○小野座長

分かりました。遺伝毒性の先生方はよろしいですか。

安井先生、コメントをお願いします。

○安井専門委員

安井です。

今回はレアなケースで、代謝物で*in vitro*小核試験とか*in vivo*小核試験まで実施されているのは、初めて私は出会いました。代謝物は、通常、Ames試験までしかしていないのです。ですので、これまでの通例に従います。

以上です。

○小野座長

結論として、ここには記載はなくてもよろしいということですか。

○安井専門委員

あってもいいかなという気はしますけれども、小野先生にお任せします。

○小野座長

記載するといっても、あまりどこにという案がないので、今回は記載はなしにしたいと思います。

非常にしっかり議論しましたので、議事録等には残っておりますので、そちらで御了解いただくということにしたいと思います。

先に進みまして、ADIの設定根拠に関しましては、今事務局から説明がありましたように、現在の案ではラットの2年間の慢性毒性/発がん併合試験の、無毒性量ではなく最小毒性量を基に安全係数300を除いた形の案になっていますが、無毒性量ということであれば、イヌの1年間の試験のほうが低い値であるけれども、安全係数100でそちらを除いた値は現在のラットの併合試験を基にしたADIよりも高い値になることから今の案にしてありますということで、より安全という言い方がいいかは分かりませんが、そういった整理になっているということです。

先生方、それでよろしいですか。ADIとしてラットの最小毒性量を基にセーフティー・ファクター300という形です。

御同意いただきました。ありがとうございます。

先生方に御同意いただきましたので、ただ、事務局も先ほど言っていたように、何も記

載しないというのも不親切ですので、本文にはその旨を記載いただくということでお願いいたします。

それから、ARfD、急性参照用量に関しましては、ラットの発生毒性試験で、母動物に影響が認められない用量で胎児に影響が認められたということで、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対してのARfDを今の事務局案のような形で設定。それから、一般の集団に関しては、そこに記載してあるとおり、無毒性量が得られている試験は限られていますが、最小毒性量が900。急性毒性試験の結果も、急性毒性が必ずしも強くないというか、非常に弱い剤であることから、カットオフ値以上で設定の必要はないという事務局案になっております。こちらも先生方、いかがでしょうか。

納屋先生、お願いします。

○納屋専門参考人

納屋です。

少し気になったのでつぶやくだけですので、あまり真剣に考えないでいただきたいのですが、妊婦や妊娠の可能性のある人を対象としたほうの根拠となった60ページのラット②の発生毒性試験です。これが最高用量で、親動物に毒性所見がなかったから妊婦さんたちが対象となった試験なのですが、ここで得られた無毒性量というのは90ミリなのです。もしここで、最高用量の200ミリで親動物に何らかの毒性があったとしたら、妊婦さん対象ではなくなって、一般の集団に対してARfDの根拠が90になるのではないかという考え方がパブリックコメントのときに出てきたら、皆さんはどう考えますかという問題提起だけ、取りあえずさせていただこうかなと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

先生方、何かコメントがございましたら。

吉田先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

納屋先生、ありがとうございます。

恐らく、もし一般毒性が出たとしても、これがシングルドーズで出るかどうかというところが一般毒性で決める事象になると思うのですけれども、この毒性プロファイルから考えますと、どちらかというところとじわじわと精巣も含め副腎などに効いているという剤ですし、若干刺激性はあるようではございますけれども、そのようなものが出てこないもので、今回の妊娠可能な女性のみをターゲットとしたのは試験2つで確認していますから、比較的堅牢なエンドポイントではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○納屋専門参考人

どうもありがとうございました。納屋です。

妊婦さんを対象とすることに関しては、全く異論はないです。

私が申し上げたいのは、一般の集団に対してカットオフ値であると言い切ったときに、パブコメで意見が出される可能性がありますかということだけ申し上げたのです。

以上です。

○小野座長

吉田先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

これは少しADIにも関わってきて、今回イヌでNOAELが取れているのに、イヌでなくてラットとした理由としても、ラットでみられたのが副腎ですよ。副腎への影響というのは、投与を重ねるごとに少しずつ毒性用量が下がってくる。非常にクリティカルなエンドポイントをもってADIを設定するというのは、毒性評価ですごく重要だと思うので、その副腎の影響というのは、さっき言ったように、ARfDのエンドポイントではなくて、繰り返し投与することによるということも合わせるので、合わせてきっちりみているということにはなと思うのですが、いかがでしょうか。

○納屋専門参考人

納屋です。

多分、発言の中で言い間違いがあったのだらうと思います。

ADIに関しましても、全く異論はございません。それから、妊婦さんを対象としたARfDの提案にも異論はございません。

私が少し気になったのが、急性参照用量で一般の集団を対象としたときに、カットオフ値を選んだ試験だけを根拠にしているのだけれども、もしもこれがラットの発生毒性試験②で、あり得ない話ですけれども、仮定のことを言って申し訳ないのですが、最高用量の200で親動物にも何らかの影響が出ていた場合には、一般の集団に対するARfDも90日というのが根拠になり得る可能性が十分あるので、そういったことをパブリックコメントで意見が出された場合の理論武装が必要ではなかろうかということをお願いただけです。

以上でした。

○小野座長

ありがとうございます。

とはいえ、今回影響は認められていませんので、仮に影響が認められた場合はまた状況によって検討すべきだと思います。今回は全体的な毒性の発現機序などからも、今吉田先生に言っていただきましたように、どちらかというとな性的なばく露によって認められる影響が主であろうという考え方でよろしいのではないかと思います。

ありがとうございました。

事務局案自体は、ADI、ARfDの設定については、先生方、今の事務局案で御同意ということでもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、御同意いただきましたので、これで決定ということにしたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、イプロジオンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②の最小毒性量6.1 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数300で除したADIは0.02 mg/kg体重/日。また、一般集団に対する急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた急性毒性試験①の900 mg/kg体重が最小毒性量ですが、無毒性量に関しては急性毒性試験の影響を総合的に勘案した結果、カットオフ値以上であろうということで、カットオフ値が500 mg/kg体重以上であると判断されることから、設定の必要なし。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しての急性参照用量は、ラットを用いた発生毒性試験②の無毒性量90 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfDは0.9 mg/kg体重としたいと思います。

よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○小野座長

ありがとうございました。

では、今後の進め方について、事務局から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、評価書案を修正したものをもう一度メールで送らせていただきますので、御確認をお願いいたします。

以上になります。

○小野座長

では、そのようをお願いいたします。

では、その他の議題に移りたいと思います。

「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告について」です。

事務局より説明をお願いいたします。

○糸井専門官

事務局です。

暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告について、御説明申し上げます。

参考資料1と2を御覧ください。

本件につきましては、参考資料2の通知に基づく報告でございます。いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴います、暫定基準が設定された剤の評価手順の手续の一つで、参考資料1の上の表では、各集団におけます推定摂取量のADIに対する比率、下の表では推定摂取量のARfDに対する比率の最大値を示しております。

今回、上の表1の剤「バリダマイシン」につきまして、対ADI比は幼少児の0.4%となっております。

また、下の表1の剤につきまして、対ARfD比は1%以下となっていることの報告が来ております。

もし問題等がございましたら、厚生労働省に対しまして意見を言うことができるようになっております。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

事務局から説明がございましたが、何か御意見、御質問はございますでしょうか。

よろしいですか。

では、本日の議題は以上だと思いますが、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

資料4を御説明させていただきたく存じます。

食品安全委員会での審議等の状況でございます。

1番にございますとおり、7剤についてリスク管理機関から意見の聴取がありました。

2番目の1剤「メトミノストロビン」につきまして、国民からの意見・情報の募集を行っております。

また、一番下の3番ですが、9剤につきまして、リスク管理機関に評価結果を通知してございます。

ありがとうございます。以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。

説明をいただきましたが、先生方、質問等はございますでしょうか。

大丈夫ですか。

それでは、引き続き、事務局から日程ですかね。

○横山課長補佐

日程です。

本調査会でございますが、次回は8月5日木曜日を予定しております。7月9日も御予定いただいておりましたが、本日この剤の審議を終えていただきましたので、7月9日は中止で、次回は8月5日木曜日とさせていただきます。よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

今事務局から説明がありましたように、7月9日はこの調査会を開催いたしませんということですので、次回8月5日の予定を空けておいていただければと思います。

そのほかに事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

特にございません。

そうでしたら、座長、お願いします。

○小野座長

それでは、本日の調査会の会議自体はこれで終了とさせていただきたいと思います。

ありがとうございました。

以上