

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第84回会合議事録

1. 日時 令和元年8月22日（木） 14:00～16:47

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（ベンズピリモキサン）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）

松本座長、平林座長代理、義澤座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、
栗形専門委員、本多専門委員、増村専門委員、山本専門委員、若栗専門委員
（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、中山評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、
塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、海上技術参与

5. 配布資料

- 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
 - 資料2 ベンズピリモキサン農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
 - 資料4 農薬専門調査会の運営等について
- 机上配布資料 ベンズピリモキサン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第84回食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方10名に御出席いただく予定です。

小澤先生は、45分ほど遅れて到着されると御連絡を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。

初めに、事務局の人事異動につきまして御報告申し上げます。

7月8日付で事務局長の川島が退職いたしまして、後任として小川が着任いたしましたので、紹介いたします。

○小川事務局長

小川でございます。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を松本座長にお願いしたいと思います。

○松本座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（ベンズピリモキサ）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、よろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2としてベンズピリモキサ農薬評価書（案）、

資料3として論点整理ペーパー、

資料4として農薬専門調査会の運営等について、こちらは後ほど、事務局から御説明させていただきます。

また、机上配布資料を3点御用意しております。

机上配布資料1が、ラットの急性神経毒性に関する参考資料、

机上配布資料2が、事前にいただいた確認事項に対する回答、

机上配布資料3が、ラットの併合試験に関する参考資料となります。

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。

○松本座長

皆さん、資料はよろしいでしょうか。

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。

○松本座長

先生方、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。

(「はい」と声あり)

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、農薬（ベンズピリモキサシ）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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○福地専門官

よろしく願いいたします。

それでは、資料2をお願いいたします。農薬評価書（案）ベンズピリモキサシでございます。

3ページ目をお願いいたします。

審議の経緯でございますけれども、本年6月に稲、また、畜産物、魚介類への基準値設定について評価要請がなされております。

6ページ目をお願いいたします。

本剤の概要ですけれども、28行目のとおりの構造式でして、新規骨格を有する殺虫剤でございます。詳細な作用機序は不明ですが、水稻ウンカ類・ツマグロヨコバイ幼虫において特異的に脱皮異常を引き起こし、幼虫の密度を低下させることにより殺虫効果を示すと考えられております。

7ページ目のボックスの中を御覧ください。渡邊先生より、コメントをいただいております。6ページ目の33行目について「詳細な作用機序は不明であるが」と追記をさせていただきます。

8ページ目から安全性に係る試験の概要でございます。

本日、小澤先生が遅れて御出席ということで、植物体内運命試験から御説明さしあげたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、18ページ目をお願いいたします。植物体内運命試験、水稻の試験でございます。

結果は、19ページの表10のとおりでございます。抽出画分における主要成分として、未

変化のベンズピリモキサン。また、代謝物M4が認められております。

M4は、玄米でも10%TRRを超えて認められております。

また、渡邊先生より、根の残留放射濃度も確認しています。濃度は0.05～0.09 mg/kgと低かったですが、その結果も本文若しくは表10に加筆する必要があるであろうとのコメントをいただいております。18ページ目の18、19行目に結果を追記させていただいております。御確認ください。

続きまして、19ページ目の10行目から植物体内における主要代謝経路について記載しております。20ページ目の1行目、2行目について、本多先生より、2行目の網掛け部について、この順に反応しているかどうかわかりませんとコメントをいただいております。修正をいただいております。

続いて、8行目から土壌中運命試験でございます。

本多先生から、土壌中運命試験について、修正点、コメントはございませんといただいております。

9行目から好氣的土壌中運命試験でございますけれども、主要分解物としてM4、M5、M7が認められております。

推定半減期は、124～125日と算出されております。

30行目から好氣的湛水土壌中運命試験でございます。

ページをおめくりいただきまして、主要分解物としてM4が認められております。

また、推定半減期ですけれども、549～567日と算出されております。

14行目から土壌吸脱着試験でございます。

結果は、18行目から20行目の記載のとおりとなっております。

24行目から水中運命試験でございます。本多先生より、修正点、コメントはない旨、いただいております。

25行目から加水分解試験でございますけれども、主要分解物はM8が認められております。

推定半減期は、22ページ目の10行目から12行目のとおりと算出されております。

15行目から水中光分解試験でございます。

光照射区で、分解物としてM1、M10、M11、M13が認められております。

推定半減期は、29行目から33行目の記載のとおりでございます。

23ページ目から土壌残留試験でございます。本多先生より、修正点、コメントはない旨、いただいております。

推定半減期は、表11の記載のとおりとなっております。

続いて、12行目から作物等残留試験でございます。本多先生から、修正点、コメントはない旨をいただいております。

13行目、作物等残留試験でございますけれども、稲を用いてベンズピリモキサン、代謝物M4を分析対象化合物として試験が実施されております。

結果は、57ページの別紙3の記載のとおりでございます。

ベンズピリモキサン、代謝物M4の最大残留値としまして、可食部におきましては、ベンズピリモキサンの最終散布7日後に収穫された玄米の0.46 mg/kg。また、代謝物M4につきましては、最終散布7日又は14日後に収穫された玄米の0.15 mg/kgという結果でございます。

23行目から畜産物残留試験でございます。

まず、ウシの結果でございますけれども、ベンズピリモキサン、また、代謝物M1、M2、M4、M5、M6を分析対象化合物として試験が実施されております。

結果ですけれども、60ページからの別紙4-①に示されております。

60ページの別紙4-①の上のところに【事務局より】をつけさせていただいております。残留値の含量について、報告書では全化合物の含量、ドシエでは親化合物と主に検出された代謝物の含量が記載されておまして、評価書案ではドシエに基づいて記載をしております。

また、定量限界が0.01 µg/gのため、分析値は小数点以下3桁目を四捨五入して記載しております。

これについて渡邊先生より、御了解いただく旨のコメントをいただいております。

結果ですけれども、乳汁中においてはベンズピリモキサン、また、代謝物M4、M6で定量限界付近又は未満という結果でございます。代謝物M5の最大残留値が、8 mg/kg飼料投与群では0.03 µg/gという結果でございます。

臓器・組織中の結果でございますけれども、ベンズピリモキサン、また、M2、M5の最大残留値が8 mg/kg飼料投与群で、それぞれ0.01、0.03、0.06 µg/gという結果でございます。

続いて、19行目からニワトリの試験でございます。

ベンズピリモキサン、また、代謝物M2、M5を分析対象化合物として試験が実施されております。

結果は、68ページからの別紙4-②に記載されているとおりでございます。

卵中の結果ですけれども、ベンズピリモキサン、代謝物M2、M5いずれも定量限界付近又は未満という結果でございます。

臓器・組織中の結果でございますけれども、代謝物M2、M5の最大残留値が9 mg/kg飼料投与群の0.05 µg/gという結果となっております。

続いて、25ページをお願いいたします。

3行目から魚介類における最大推定残留値でございます。

水産PEC、BCFをもとに魚介類の最大推定残留値が0.24 mg/kgと算出されております。

11行目から推定摂取量でございます。農産物中の暴露評価対象物質をベンズピリモキサン及び代謝物M4、また、畜産物、魚介類中の暴露評価対象物質をベンズピリモキサンとして推定摂取量を算出した結果を表12に示しております。

作物等残留試験まで以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

今、事務局から、冒頭で御説明がありましたように、動物代謝の件で、小澤先生は遅れて来られるということで、植物代謝と、あと時間のある範囲で毒性のほうに進ませていただこうと考えています。よろしく願いいたします。

まず、今の御説明があった部分ですけれども、開発の経緯は6ページですが、渡邊先生から、詳細な機序は不明であるがという点を明記したほうが良いということで修正いただいています。

それから、植物のほうは18ページからです。

まず、18ページの18行目ですけれども、渡邊先生から、本文に根における残留放射能濃度は0.05～0.09 mg/kgであったという点を明記したほうが良いでしょうということで、追記していただいています。

本多先生、この点はよろしいでしょうか。

○本多専門委員

はい。特に問題ないと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

次に、20ページの1行目から2行目にかけてですけれども、本多先生から記載整備をいただいています。先生、ここにも何か御追加はございますか。このままでよろしいでしょうか。

○本多専門委員

はい。このままで大丈夫だと思います。

○松本座長

あとは、水中運命試験とか土壌残留等についてのコメントは特にございませんということでしたけれども、どうやら植物のほうでは、玄米にM4という代謝物が残留しているようであるということ。それと、具体的には23ページの18行目、19行目のところですが、可食部でM4が玄米の0.46 mg/kgないしは0.15 mg/kg、残留していることがわかったということでございます。

あとは、特になかったのですけれども、60ページのところに、事務局からこういうふうに記載しましたということで、渡邊先生から了解しましたということですが、本多先生も特によろしいでしょうか。

○本多専門委員

はい。了解しましたと書いていないだけです。

○松本座長

わかりました。ありがとうございました。

作物残留について、今、申し上げたこと以外で本多先生、何かお気づきで御追加の点が特にあるようでしたら。

○本多専門委員

特にありません。代謝物の表で代謝物がちょっと落ちていたのでそれを指摘させていただきました。53ページです。それも追加していただいていると思いますので。

○松本座長

ありがとうございました。

ほかの先生方、植物についてはよろしいでしょうか。

よろしかったら、次の一般薬理試験のほうに行きましようか。よろしく申し上げます。

○福地専門官

それでは、25ページ目の23行目から一般薬理試験でございまして、一般薬理試験については参照した資料に記載はございませんでした。

26行目から急性毒性試験でございまして、ベンズピリモキサンの原体を用いた急性毒性試験の結果が26ページの表13のとおりでございます。

ラットを用いた経口投与による試験で、LD₅₀が2,000超という結果でございます。

また、9行目から代謝物M4を用いた急性経口毒性試験でございまして、結果は表14のとおりでございます。

ラットを用いた試験でLD₅₀が2,000超という結果でございます。

義澤先生から、限界用量の2,000 mg/kg体重のみ投与しているの、「毒性等級法による評価」という脚注は必要でしょうかというコメントをいただいております。

こちらにつきましては、評価書で毒性等級法による評価が行われた場合は、このように脚注を入れさせていただいておりますので、よろしければこのままの記載とさせていただきたいと考えております。

それから、表13と表14ですけれども、今は観察された症状ということで腎臓への所見を書かせていただいているのですけれども、こちらは症状ではなく毒性所見となりますので、よろしければ脚注のところ、肉眼的に所見が認められたものについて病理組織学的検査を実施と、表13と14の下に入れさせていただければと考えております。御確認をお願いいたします。

続いて、27ページをお願いいたします。

2行目から急性神経毒性試験でございます。神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められておりません。

また、1,000及び2,000 mg/kg体重投与群の雄において、投与1日後にそれぞれ体重減少及び増加抑制が認められ、雌ではいずれの投与群でも毒性影響は認められなかったの、無毒性量は雄で500、雌で本試験の最高用量の2,000であると考えられた。急性神経毒性は認められなかったとの記載とさせていただいております。

13行目からのボックスの中の【事務局より】ですけれども、体重の所見について2つの

御検討をお願いしておりました。

まず、1,000 mg/kg体重投与群の雄の体重増加抑制について、投与1日後に統計学的有意差が認められたため、毒性所見とする案としておりました。

この点について、先生方から御同意いただくコメントをいただいております。

また、雌では対照群を含む全ての群で投与1日後に体重減少が認められておまして、2,000 mg/kg体重投与群では統計学的有意差が出ておりませんでしたので、事務局案ではこちらを毒性所見ととってはいないのですけれども、観察終了時までに対照群に対して体重の低値が認められていることから、扱いについて御検討をお願いしておりました。

この点について、山手先生、平林先生、義澤先生から御同意をいただいております。

また、松本先生から、雌の体重はPre試験でも同様に低値が認められているので、「統計学的有意差はないが、投与による影響」でよいと思いますとのコメントをいただいております。

また、久野先生から、有意差はありませんが、検体投与の影響と考えますとのコメントをいただいております。

こちらにつきましては、机上配布資料1に実際の報告書から雌の体重についてのデータを御用意しております。机上配布資料1の表が用量設定試験の結果でして、裏が本試験の結果でございますので、データを御確認いただき、雌の体重の所見について御確認をいただければと考えております。

続きまして、28ページ目をお願いいたします。眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

眼及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められております。

また、皮膚感作性試験は陽性という結果が得られております。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験まで以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

一般薬理試験からですけれども、今、御説明いただきましたLD₅₀が原体で2,000 mg/kg。それから、M4も同様に2,000 mg/kg体重以上ですけれども、「観察された症状」というところに幾つかの所見が書かれています。

今、事務局からも御説明がありましたけれども、この「観察された症状」というのは、普通、一般的な症状を書く場合が多いのですが、変化があったので組織検査をして、そこで認められた所見を記載していただいているので、その旨を脚注に追記するという御説明をいただきました。

その点はよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○松本座長

そのことと、7行目に義澤先生から、限界用量の2,000 mg/kgのみを投与しているの
ということで、脚注云々という御意見がありました。これはどうでしょうか。

○義澤座長代理

事務局の御説明で納得しました。

○松本座長

わかりました。

それでは、26ページはよろしいでしょうか。

もう一つが急性神経毒性についてなのですけれども、今、事務局から御説明がありまし
た雄の1,000 mg/kg体重の体重増加抑制については、毒性所見としました。

それで、「一方、雌では」というところなのですけれども、対照群に比べて体重の低値
が認められるけれども、この点はどうですかという問いかけだったのですが、私は、同様
に低値が認められるので毒性とするということで聞いているのかなと思ってこう書いたの
ですけれども、今、御説明があった机上配布資料1の体重をよく見てみますと、いずれの
時期にも対照群に比べて投与群で、2,000を含めてですけれども、統計学的有意差が認め
られていないので、これを毒性としなくてもいいのかなというふうに、実は今、考えまし
た。

例えば久野先生からは、投与の影響というようにお答えいただいているので、御意見が
ありましたらと思います。

○久野専門委員

すべからくというか、全ての群で一応下がってはいるのですけれども、用量相関性もあ
りませんし、そういう意味では毒性としなくていいと思います。

○松本座長

それでよろしいですかね。

ということで、毒性の先生方皆さんが、これを毒性としないという返事と解釈させてい
ただきます。

そこまででよろしいでしょうか。急性神経毒性試験と急性試験全体で何か追加の御意見
はありますか。よろしいでしょうか。

○義澤座長代理

特にありません。

○松本座長

よろしいでしょうか。

それでは、次をお願いします。

○福地専門官

それでは、28ページの9行目から亜急性毒性試験でございます。

まず、ラットの90日間亜急性毒性試験でございます、結果は表16に記載のとおりでござ

ざいます。1,000 ppm投与群の雌雄で腎盂結晶の発生頻度増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも300 ppmであると考えられたとの記載案としております。

22行目の追記部分につきましては、その他の試験のところでも御説明させていただきたいと思っております。

表16の中ですけれども、3,000 ppm投与群の雌の一番下のところに閉塞性腎症の所見がございまして、義澤先生から注を追記いただいております。

29ページをお願いいたします。

【事務局より】のボックスですけれども、①として、腎盂結晶の発生頻度増加について、対照群では認められていない変化でしたので、発生が認められた用量での毒性所見としましたが、雌雄とも1,000 ppm投与群では閉塞性腎症等の病理組織学的変化を伴わないので、扱いについて御検討いただいております。

こちらにつきましては、いずれの先生方からも同意いただく旨のコメントをいただいております。

また、②としまして、3,000 ppm投与群の雄で投与1週で認められた体重増加抑制ですけれども、投与0～1週の体重増加量が36 gでして、対照群の48 gに比べて僅かな変化と考えられることから、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も、先生方から御同意いただく旨のコメントをいただいております。

30ページ目のボックスの中をお願いいたします。

松本先生から、「腎盂結晶」という言葉について、一般に結晶化して結石になると思うのですが、この剤の場合、あくまでも結晶のみを認めたということで、この用語を使っているのでしょうかというコメントをいただいております。報告書を確認しまして、原語は“crystal(s),pelvis”となっております。膀胱内、尿中においても、“crystals”とされていることを確認いたしました。御確認をお願いいたします。

また、義澤先生より、3,000 ppm投与群の雌雄で脾重量増加がみられていますが、病理組織学的に関連する変化がないことから、毒性変化として取り上げなかったのですねとのコメントをいただいております。

続きまして、30ページの2行目からマウスの90日間亜急性毒性試験でございます。

毒性所見の結果は、31ページ目の表18のとおりでして、2,000 ppm以上投与群の雄で肝単細胞壊死、同投与群の雌で閉塞性腎症等が認められておまして、無毒性量は雌雄とも400 ppmであるとの案としております。

31ページ目の表18ですけれども、松本先生よりコメントを2点いただいております。

6行目のボックスですけれども、まず、6,000 ppm投与群の雌の体重増加抑制の部分の網掛け部分について、体重変化が投与0～13週で有意差がありますが、投与1～13週では増加抑制の傾向しかありませんとのコメントをいただき、修正をいただいております。

また、2,000 ppm以上投与群の雌雄で認められていますLUC増加ですけれども、単にWBCの増加が反映されたもので、毒性影響としないほうがよいと思っておりますとのコメントを

いただきまして、修正をいただいております。

続いて、31ページの8行目からイヌの90日間亜急性毒性試験でございます。

毒性所見は、32ページの表20のとおりでございます。

2,500 ppm以上投与群の雌雄でコレステロール、PL増加等が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも500 ppmであると考えられたとの記載としております。

33ページ目をお願いいたします。

事務局より、3点の御検討をお願いしておりました。

まず、①としまして、2,500 ppm以上投与群の雄で認められている、コレステロール、PL増加ですけれども、統計学的有意差がなく、増加の程度は雌に比べて小さいですけれども、毒性所見とする案としておりました。

この点について、山手先生より、肝臓の重量増加や肝細胞肥大があるので、採用してもよいと思いますが、当日の部会の判断に委ねます。

松本先生より、増加の程度は小さく、増加した動物数が2/4例など微妙ですが、増加の傾向はうかがえます。ほかの所見も考慮して、毒性とする方向でよいと思います。

また、平林先生、義澤先生、久野先生からも、毒性としてよいと思う旨のコメントをいただいております。

また、【事務局より】の②としまして、肝細胞色素沈着について、特殊染色が実施されていない旨をお伺いしておりました。

山手先生より、表24、こちらはイヌの1年間の試験ですけれども、こちらではリポフスチンとして証明されていますので、この試験では特に必要はないと思いますが、リポフスチンかヘモジデリンかの同定は難しくないもので、できればこの試験でも調べるように依頼してはどうでしょうか。毒性評価の上で参考になりますのでとコメントをいただいております。

義澤先生より、1年間のイヌの試験では、Schmorl法、PAS反応で陽性、また、Hall法で弱陽性、Berlin blue染色で陰性であったことから、リポフスチンを含む外因性色素によるものと判断されています。90日間亜急性毒性試験では評価には影響しないので、特殊染色が実施されていなくても問題はないと思いますといただいております。

また、松本先生、平林先生、久野先生から御了解いただく旨のコメントをいただいております。

続いて、【事務局より】の③ですけれども、2,500 ppm以上投与群の雄、また、10,000 ppm投与群の雌で投与初期に嘔吐が認められております。投与4日以降は、雄では対照群が2,500 ppm投与群では数回、雌では対照群を含む全ての投与群でそれぞれ1～2回の発生のため、毒性所見とはしない案としておりまして、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

また、ボックスの一番下ですけれども、義澤先生から、イヌの試験では血液生化学的検査でPL測定を実施していますが、ラット毒性試験では実施されていないとのコメントを

いただいております。

続きまして、2行目から28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）でございます。

34ページに参りまして、1,000 mg/kg体重/日投与群の雄で体重増加抑制、Ht、Hb、MCV及びMCH減少が認められておりまして、雌ではいずれの投与群でも毒性影響は認められておりませんでしたので、無毒性量は雄で200、雌で最高用量の1,000であると考えられたとの記載としております。

こちらの4行目のMCHの記載を間違っておりまして、松本先生、平林先生に修文をいただいております。ありがとうございます。

また、こちらの試験の表題ですけれども、ボックスの中の【事務局より】ですが、ドシエでは表題が21日間となっておりますが、報告書で28日間であることを確認しております。いずれの先生方からも御了解いただく旨、コメントをいただいております。

続きまして、34ページの11行目から代謝物M4を用いたラットの90日間亜急性毒性試験でございます。

毒性所見は、35ページの表22のとおりでございます。300 ppm以上投与群の雌雄で腎盂結晶の発生頻度増加等が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも100 ppmであると考えられたとの記載としております。

36ページに【事務局より】を設けておりますので御覧ください。

こちらの試験につきましても、腎盂結晶の発生頻度増加について対照群では認められない変化のため、発生が認められた用量での毒性所見とする案としておりました。

これにつきまして、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

続きまして、37ページ目のボックスの中のコメントを御覧ください。

表22の中の3,000 ppm投与群の雌雄で認められていますNCBN減少の記載でございますけれども、略語欄にNCBMの説明がありますけれども、省略せずに「骨髓有核細胞数」としたほうがよいと思いますとのコメントを、松本先生、平林先生よりいただいております。修正をさせていただきます。

また、平林先生から、その下の所見の「MCV及びRet増加」と「MCHC、NCBN等」の記載が雌雄で、前後が逆になっておりますとの御指摘をいただきまして、統一をさせていただきます。

また、松本先生より、表22の脚注が36ページに記載ございますけれども、こちらの脚注が多くて見づらいうように思いますとのコメントをいただきまして、一部、毒性所見の発生時期を表の中に書き込むなどして、脚注を少し減らしております。御確認をお願いいたします。

また、ボックスの最後ですけれども、義澤先生より、腎性上皮小体機能亢進症による高カルシウム血症が関係した全身性の鈣質沈着が特徴ですとのコメントをいただいております。

また、この表22の毒性所見の記載につきまして、親委員の先生から御指摘をいただい

おります。今回、3,000 ppm投与群で死亡例ですとか、動脈ですとか色々な臓器での鉍質沈着が認められておりました、親化合物に比べて毒性が強く出ているというところもございまして、毒性所見の書き方をもう少し工夫したほうがよいという御意見をいただきました、よろしければ、鉍質沈着の所見の書き方ですけれども、鉍質沈着と所見を書いた上で、その後ろに、所見が認められた臓器を書かせていただくなどをさせていただければと考えております。

また、3,000 ppm投与群の雄で精巣の精細管萎縮など、精巣への所見が認められておりますけれども、こちらについては体重増加抑制に関連した変化と申請者は考察しております、こちらについて二次的な変化と考えられるといった記載を脚注にしたほうがよいか、御審議をいただければと考えております。

亜急性毒性試験まで以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

亜急性試験ですけれども、28ページからです。

今、事務局から御説明がありましたけれども、22行目の修正がありますけれども、これは後で触れるということです。

それから、まず、28ページの表16の一番下の雌の3,000 ppmですけれども、義澤先生から脚注4という修正をいただいておりますが、これは特にはよろしいですか。

○義澤座長代理

はい。

○松本座長

事務局から御質問があったのは、腎盂結晶の発生頻度についてということで、雌雄とも1,000 ppm投与群では閉塞性の腎症等の病理変化を伴わないので、扱いについてということでしたが、いずれの先生もこの所見を毒性としておいたほうがいいでしょうということをお返事をいただいております。

それから、2番目の3,000 ppmの雄の体重増加抑制についてですけれども、対照群に比べて僅かな変化なので、ARfDのエンドポイントにしなかったという点についても、先生方から事務局案で結構ですということですが、この腎盂結晶とARfDについて、特に御追加はございませんか。よろしいですか。

次が、私から「腎盂結晶」という言葉について質問したのですけれども、実は結晶を証明するのは尿検査で見るのが一番見やすいのかなと私は思っておりまして、病理でどの程度見えるのでしょうかということをお聞きしたかったのでこういう質問をしましたけれども、義澤先生、組織的にはどうということでしょうか。

○義澤座長代理

このレポートを見ていたら、結晶の写真がちゃんと載っていますので、組織でも確認できます。

○松本座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

あれは結晶ですか。結石じゃないのですか。報告書に写真が出ていますよね。というのは、普通、結晶でしたら絶対に病理のプロセスでかなりキシレンを使うし、アルコールも使うし、普通でしたらほとんど見えないのに、あんなにはっきり尿細管にも見えるので、結晶成分だけではなくて何かがかっついているのではないですかね。

○義澤座長代理

そうです。薬剤あるいは代謝物が出てきて、それが結晶となって、それに対して結晶化が起こっています。

○吉田（緑）委員

しかし、あれの一部はミネラルゼーションなのではないですか。

○義澤座長代理

ええ、カルシウムが沈着しています。

○吉田（緑）委員

ですので、大変恐縮なのですけれども、この脚注の閉塞性腎症の所見なのですけれども、私はこれはあまり説明としてはよくないと思っていて、閉塞性腎症で大切なのは尿細管に物が詰まっているか詰まっていないかということを書かないと。確かに出ますよね。しかし、閉塞性なのだから尿細管の形がむしろ変形しているあるいはそこに何かか詰まっているということを書かないと、これでは読み手にわからないのではないですか。この29ページの脚注です。

○義澤座長代理

29ページの脚注の記載の方法を改めたらいいということですね。

○吉田（緑）委員

そうです。それもそうですし。

○義澤座長代理

これは多分レポートをそのまま書いてあると思います。

○吉田（緑）委員

腎盂結晶についても、松本先生から御質問が出たように、非常に珍しいタイプだと思うのです。これは例の不凍液みたいなタイプの腎盂結晶ではないですよ。

○義澤座長代理

はい。

○吉田（緑）委員

なので、それがわかるように、例えば腎盂結晶で書いて、病理組織学的検査で検索みたいなことを書かないと、普通だと尿検査のほうがもっとシビアに出るのではないかと思う

けれども、今回はどうも違うのですよね。

○義澤座長代理

ええ、違います。

○吉田（緑）委員

だから、違うということがわかるように書かないと、読み手にはわからない。私も写真を今日見るまでは、普通の閉塞性腎症だと思っていたのですけれども、どうもパターンが違うので。かなりネフロン単位ですし。

○義澤座長代理

こういうタイプの出方もあると思うのです。それは化学物質とか代謝物の違いによってこういうふうに出ることはあると思います。私も色々なタイプを見てきましたけれども、これは毒性試験ではまとめて、この所見名はこれでいいと私も思います。ただ、脚注にもうちよっと詳しく書けばいいということですね。

○吉田（緑）委員

ええ、そういうことですね。

○義澤座長代理

わかりました。

○松本座長

その腎盂結晶は、腎盂結晶として脚注に詳しく書くということです。それでは、義澤先生に。

○義澤座長代理

はい。ここの脚注の表現をちょっと変えます。

○松本座長

お願いします。

その点について、久野先生はよろしいでしょうか。

○久野専門委員

そういう感じでいいと思います。閉塞すれば尿細管の萎縮とかがきて、皮質菲薄化すると思うのです。そういった所見を記載すればいいかなと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

それと、義澤先生から3,000 ppmの脾重量の話が出ていますけれども、これは特にはよろしいですね。

○義澤座長代理

病理組織学的検査で異常がないからとっていないだけです。

○松本座長

ありがとうございます。

そうしましたら、ラットはそれでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

もう一点だけ。細かくて恐縮なのですが、今回、腎臓がやられるということで、カルシウムの高値ということが出てくるのですけれども、今、90日というのを見たら103%なのです。だから、3%の増加ですよ。3%の増加をカルシウム増加と言えるかどうか、松本先生に御判断いただかないと、次のところで石灰沈着という明らかに高カルシウム結晶とみられるようなものが出てくるので、それと同じなのか、それとも3%であるので、今まではあまり3%はとってこなかった例が多かったと思うので、そこを丁寧に記載していただいたほうが私はよいのではないかなと思うので、申しわけございませんが、よろしくお願いいたします。90日の3,000 ppmのカルシウム増加について、これを増加とみなすかどうか。

○松本座長

無機物はもともとSDが小さいというか、ばらつきが小さいので、ちょっと動くところいう有意差がついてしまうのですけれども、先入観を持ってはいけないのですけれども、こういう腎の結晶ということがあって、増加症というものではないのですけれども、統計学的有意差があったという程度ですけれども、増加は増加として所見にしておくのかなというのが私の考えなのです。

ほかの先生、何か追加していただけることを。

○義澤座長代理

値としては大したことないかなと私も思いますが、1例に出ているので、やはり置いておいたほうがいいかなと思うのです。例えば、後でM4のところと言いますが、値が全然違いますので。

○松本座長

というようなことでよろしいでしょうか。

あとはマウスですけれども、31ページの表18、6,000 ppmの体重増加抑制の週齢だけ修正させていただきました。

それで、2,000 ppmですけれども、ここにLUCの増加というのが雌雄にあったのですけれども、LUCは、これまでにもお話ししたことがあるのですけれども、これはLは“Large”で、Uは“Unstained”で、Cは“Cell”なのですけれども、大型の非染色性の細胞という略語で、何に非染色性かということ、ペルオキシダーゼに“Unstained”です。染まらない。それで大きい細胞という意味なのです。

結局、これは何を言いたいかというと、例えば激しいウイルス感染があったときに、活性化されたリンパ球などは大きくて、ペルオキシダーゼに陰性である。

もう一つ大事なものは、骨髄系とか単球系の幼若な細胞で、いわゆる芽球といわれるような大型の細胞が白血病などで出てきますけれども、そういう細胞を認識するためのマーカーなのです。

この実数を見ますと、コントロールは1%未満なのです。なので、この試験で出てきているLUCというのは、白血病細胞とかリンパ球の活性化したようなものではなくて、どちらかというところ、その他細胞が若干増えたという認識が正しいと私は思いますので、LUCの増加というのは毒性所見にしないほうがいいのではないのでしょうか。好中球が倍になった程度ですので、大した変化ではないので、削除してはどうでしょうかということをお聞きさせていただきました。特になければ、こうさせていただきますかなと思います。

次がイヌの亜急性試験ですけれども、ここは特に意見としては、事務局からの質問としては33ページにありますけれども、2,500 ppmの雄でコレステロールとリン脂質の増加があるけれども、有意差がないので、これをどう取り扱いますかという質問が1番目にあって、いずれの先生も、関連する変化なので、増加の程度は弱いけれども、一応毒性としてとればどうかという御意見でした。私も、微妙だけれども、毒性としていいのかな、関連所見としていいのかなと思いました。

それから、2番目は、肝細胞の色素沈着ということで、特殊染色についてですけれども、これは義澤先生から御意見をいただいているので、御追加をいただければかなと思います。

○義澤座長代理

山手先生からの御質問なのですけれども、新規剤なので特殊染色をやっておいてほしいなというのは正直なところなのですけれども、1年の慢性毒性試験できちんと特殊染色を幾つかやって証明していますので、あえて90日のこの試験でやってもらうこともないかなと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

これでいいのではないかということですが、久野先生もよろしいですか。

○久野専門委員

はい。

○松本座長

それで、3点目が、投与1～3日に10,000 ppmの雌で嘔吐が認められているという件ですけれども、これは全投与群で1～2回発生がみられるので毒性としないということで、先生方いずれにも同意していただいています。私もこれでいいと思います。

33ページのボックスの一番下ですけれども、義澤先生から、リン脂質についてのコメントがありましたけれども、これをお願いします。

○義澤座長代理

イヌの結果でリン脂質が増加しているというデータがあるので、ラットはどうなのかと思って見てみたら、プロトコルに書いてないのです。リン脂質をラットで測っていません。だから、一応、コメントで残しておこうかなと思って、こういうふうにコメントさせていただきました。

○松本座長

ありがとうございます。

特になければ、次の経皮のラットの試験ですけれども、28日間の投与でしたという事務局からの御説明でした。これはこれでいいかと思います。

それと、平林先生からも御指摘いただきましたけれども、MCHという項目の修正がありました。これは特に問題ないと思います。

次が、34ページの11行目からの代謝物M4の亜急性試験についてです。

細かな修正を先にさせていただきますと、MCVとRetの増加は3,000 ppmの雄ですけれども、これはダブっているので削除するという。それと、同じ3,000 ppmですけれども、NCBMという言葉があって、平林先生からも御指摘いただきましたけれども、骨髓有核細胞数としたほうがわかりやすいと私も思います。こういう語句の修正が一つありました。

あっちこちに飛んで申しわけないのですけれども、36ページのボックスです。事務局から腎盂結晶の発生頻度増加について、対照群では認められない変化のため、発生が認められた用量での毒性所見としましたということと、雌の300 ppmの閉塞性腎症の病理組織学的な変化を伴わないので、その2つをどういうふうにしましょうかということでした。

腎盂結晶の発生頻度の増加については、先生方から、有意差に関係なくとにかく発生が認められた用量での毒性とするということ。

それと、雌の300 ppm投与群の閉塞性の腎症についてですけれども、これはいずれも毒性とするということで、義澤先生から、程度が強くなると閉塞性腎症につながるからという御説明をいただいていますけれども、そういうことで全て毒性とするとという返事をいただいています。

その2点について、何か御追加ありますか。

久野先生、よろしいですか。

○久野専門委員

ラットの90日の毒性でも、同じように結晶が出たところで毒性というふうにしていたと思いますので、同じでいいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

それと、ボックスを先にしますと、私からの②ですけれども、脚注が多くて見づらいので、省けるものは省いてくださいということで、既に事務局から修正していただいています。これで私は結構です。

それと、義澤先生から、その腎性上皮小体機能亢進症による高カルシウム結晶が関係した全身の鉍質沈着が特徴ですと。これの追加は特にはよろしいですか。

○義澤座長代理

単なる私のコメントなのですけれども、これはカルシウムがものすごく上がっているのです。びっくりするほど上がっています。コントロールが9.8で、3,000 ppmが91.9、これ

は多分、この高カルシウム結晶がついたら、色々なところにカルシウムが沈着して当然かなと思いました。

腎性上皮小体機能亢進症と書いていますけれども、これは90日試験ですから、上皮小体の変化は組織学的に多分捉えられなかった可能性があるのだと私は思います。私も色々経験していますけれども、あります。これは投与期間が長くなると、上皮小体の“hyperplasia”とか、“hypertrophy”というのが明らかになってくるように個人的には思います。あくまでも個人的なコメントです。これは意見が分かれるところだと思うのですが、多々こういうパターンがあります。

○松本座長

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

病理の先生に伺いたいのは、今回、申請者が丁寧に写真をつけてきてくださっているのですけれども、私はこんなタイプのカルシウム沈着は見たことがない。長期ですけれども、ラットの慢性腎症で出るような場合は、むしろ中膜に出る。あとは、“basement membrane”に出る。このあたりが特徴なのですが、今回はむしろ壊死が強いです。これは本当に高カルシウム結晶なののでしょうか。これは“necrotic”が出て、“necrotic”の結果として石灰沈着が起きているのではないのでしょうか。だから、カルシウムとかが異栄養性の可能性はないですか。

○義澤座長代理

腎臓は異栄養性の可能性があると思います。尿細管の髄質のところにカルシウムがついているのですけれども、壊死を伴っています。

○吉田（緑）委員

今回の件で、腎臓にはついていない。

○義澤座長代理

ついてます。

○吉田（緑）委員

でも、腎臓よりもむしろ大動脈ですよ。

○義澤座長代理

大動脈に関しては、動脈炎が絡んでいると思います。ほかのところの、例えば胃とかあいうところは高カルシウム結晶。ですから、かぶっているのだと私は思います。

○吉田（緑）委員

そうすると、義澤先生に伺いたいのですけれども、このターゲットが高カルシウム結晶ではなくて、直接に何らかの血管への傷害性がある可能性があるということですか。それとも、血中にそれだけ、例のクリスタルのような、ころころした石みたいなものが血中にもかなり高濃度に出てきている可能性が、申請者はM5と言っていますけれども、M5の結晶が血中にもかなり浮遊しているような状態をネズミに起こしてしまっていると考えられ

るということですか。

○義澤座長代理

血中の結晶に関しては多分検出できないと思うのです。血液塗抹をやっていたら出てくるかもしれませんが、多分それはわかりません。結晶がかなり析出するような毒性試験をしても、動脈炎を起こすようなことはまず経験したことがないです。だから、これは動脈への影響というのもあると思うのです。ただ、この結果からではその辺がわからないので、動脈は動脈炎で所見を残しますよね。

事務局から提案があったように、鉍質沈着とまとめてしまうのが表としては一番わかりやすいと思うのですけれども、それは思っています。どこまでまとめていいのか。機序から考えたときに、まとめてしまっていいのかなという不安もあるのですけれども、表としては見やすいので、鉍質沈着にまとめたほうがいいかなと思いました。

○吉田（緑）委員

あと一つ、義澤先生に伺いたいのですけれども、1週間で鉍質沈着は出ますか。

○義澤座長代理

1週間で起こります。場所によります。例えば腎臓なんかは起こります。

○吉田（緑）委員

大動脈は。

○義澤座長代理

大動脈はわからない。大動脈で起こった経験はないです。

○吉田（緑）委員

あと、心筋の壊死が起きていますよね。

○義澤座長代理

ええ。動脈炎とかがひどくなったら壊死が来ますよね。

○吉田（緑）委員

心筋に壊死がきている。

○義澤座長代理

ええ。きます。

○吉田（緑）委員

それは動脈炎と関係しているのですか。

○義澤座長代理

動脈炎とか血管の石灰沈着がひどくなると、心筋壊死が起こったり線維化が起こったりしますよね。

○吉田（緑）委員

それでは、義澤先生は、動脈炎も全て高カルシウム結晶で片づける。

○義澤座長代理

それは違います。そこまでは言い過ぎだと思いますので、個人的には動脈炎の影響が多

分あると思います。だけれども、それは評価書に書かなくてもいいのですよね。書く必要はないですよね。

○吉田（緑）委員

その場合は、例えば、先生の専門性で、これが恐らく高カルシウム結晶によるものだねと先生が御判断いただければ、そういうふうに書いていただくと、読み手には非常にわかると思うのです。でも、どうもこんなに激しい、最高用量が非常に高い用量ではありませんけれども、動物が1週間ぐらいで死んでしまうように激しいものが出た場合、これは出ているが、別の所見と考えたということをあえて記載していただくというのも、読み手には理解ができるのではないですか。普通これを見たら、これは関係しているねとパソロジストは読み込んでしまいますよね。

○義澤座長代理

ここで書く必要ありますか。

○吉田（緑）委員

というのは、ターゲットの問題でして、“**toxicological profiling**”をするときに、全てが腎臓で片づくかどうかということがあるのです。動物代謝のほうはまだなので、これからですけれども、その場合、ターゲットがひよっとしたらほかにもあるかもしれないということちゃんと毒性のほうから上げておかないと、今回、全部腎臓で丸まってしまいませんか。

○義澤座長代理

難しいところですね。書けるかな。動脈炎という所見が残っていますから、私はそこまで文章に書き込む必要はないかなと思うのですけれども、どうなのですかね。先生のお気持ちはよくわかります。

○松本座長

どうでしょうか。

○義澤座長代理

所見を挙げているので、私はこのままでいいと思うのです。血管への影響が示唆されたとか、そういうことは書けないですよね。レポートにも書いていないし。私が読んでいて、そう思うのですけれども、そこまで言うと言い過ぎかなと思うのです。

それよりも、むしろ申請者にどのように考えますかという意見を確認したらどうですか。

○吉田（緑）委員

もし、申請者に最後にお尋ねになるとしたら、そこはそのときにまた戻ればいいと思うのですけれども、個別別表とかもあるので、こちらとして判断できることをある程度判断してから、申請者に一番有効なものを聞く。ヒトでこれが起きる変化かどうかというのはわからないので、それは最後でよろしいのではないかと私は思います。

○松本座長

それでは、今の議論を踏まえて進め方を考えるということですか。

確かに今の議論の中でも出てきましたけれども、このカルシウムの増加というのは、代謝物のM4が非常に高いということと、鉍質沈着という所見が幾つかみられる。先ほど、事務局からも御説明がありましたけれども、所見の書き方として、鉍質の沈着ということでもわかりやすく所見をまとめ直す。鉍質沈着でくくって表記するということになるかと思えます。

今、議論がありましたように、M4というものの毒性が非常に強いように見受けられますということだけお話しさせていただいて、亜急性で何か追加すること、見落としたことは。M4は、もう一度復活すると思えますけれども、よろしいですか。

そうしましたら、亜急性まで来ましたので、今の議論のM4が非常に大事なので、代謝経路がどうなっているかというようなことも含めて、小澤先生が来られたので動物代謝のほうに移りたいと思います。よろしくをお願いします。

○福地専門官

座長、申しわけありません。1点、よろしいでしょうか。M4の結果のところなのですが、精巣への毒性について二次的な変化と書けるかどうかというところについて、御確認をお願いできますでしょうか。

○松本座長

35ページの表22の3,000 ppmのずっと下のほうなのですけれども、精巣精細管萎縮と精子減少、ここですかね。

○福地専門官

はい。

○松本座長

これが毒性所見にあるのですけれども、これは体重増加抑制とどう考えるかというところなのですけれども。

○福地専門官

申請者のほうは、体重増加抑制と摂餌量減少に関連した変化というふうに考察しています。

○松本座長

その辺はどうでしょう。

○義澤座長代理

体重増加抑制と関連しているという考察をされているのですね。私は、それ以外の可能性もあるのではないかなと思って、所見として残しておくべきだと思います。

○松本座長

どうぞ。

○山本専門委員

実際のデータを見てみると、体重も半分ぐらいになってしまっているし、精巣上体も半分ぐらいになってしまっているのです、もう機能できないよという感じですよ。それを毒

性と見るか、体重がすごく減ってしまったからだめだよと見るかのどちらなのかしらという。

○松本座長

それは先生が御専門家ですから。

○山本専門委員

体重抑制が毒性であれば、そうしたら、それに伴う変化なので毒性とみなすという形なのではないでしょうか。

○松本座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

私が申し上げたのは、先ほどのところの毒性プロファイルを明らかにするときに、精巢毒性というのは重要な毒性ですので、私は今の山本先生と同じように考えたのです。ただ、これだけを見るとどちらかわからないので、前もあつたと思うのですが、毒性所見はみんな書き入れることにはなるのですけれども、その御説明として、どのように考えたか書くことで、これは精巢に影響があるけれども、この物は精巢毒性物質ではないのだなというのがわかりますので、そういう情報は繁殖試験とか全てに関わってきますので、毒性で判断できるところは書き込んでいただかないと読み取れないというのが私のお願いでございます。

○松本座長

この議論を残しただけではだめだということですね。

○吉田（緑）委員

だめです。

○松本座長

ということは、その精巢の関連の所見と、あとは胸腺の萎縮を含めて、それらは体重の増加抑制を伴うが、毒性としたという書き方ですか。

山本先生、どうぞ。

○山本専門委員

要するに、毒性というのは、精巢の機能にこの剤が直接的に作用しているとみなすのが毒性ですけれども、これだけ体重も減ってしまっているんで、精巢もへとへとで機能できないよというふうに考えるかなと、私は思います。

○松本座長

義澤先生、何かありますか。

○義澤座長代理

死亡する用量なので、おっしゃるとおり体重の変化もこれだけ減ったら、精巢もへによへによになるでしょう。機能もしないでしょう。胸腺も萎縮するでしょうと思いました。ただ、よくある副腎の肥大とかがないなというのも気になるのです。重量も動いていない

など気になりますけれども、それは二次的な変化というのでいいのではないのでしょうか。精巣と胸腺。

○松本座長

二次的变化ということはどうするのですか。

○義澤座長代理

二次的变化ということは、削るということになるのですよね。所見を上げて、評価書のほうに文章で書けばいいという話ですか。

○横山課長補佐

よろしいですか。

通例の評価書のまとめ方ですと、毒性所見としては表の中に挙げておいて、脚注で「体重増加抑制の二次的な変化と考えられた」と記載した例がございます。

○松本座長

それでは、体重減少の二次的变化ということに記載するというのでお願いします。

もう漏れはないでしょうか。よろしいでしょうか。

よろしければ、動物代謝のほうをお願いします。

○福地専門官

それでは、8ページ目をお願いいたします。

11行目から動物体内運命試験でございます。

まず、ボックスの中に小澤先生よりコメントをいただいております。試験に用いられた用量の範囲内では、投与量比に着目して体内動態にほぼ線形性が保たれていると言ってよさそうです。また、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の用量は、ラットの体内運命試験の用量の範囲内でした。両試験の用量の選べ方から考えると、動物体内運命試験における高用量投与群の血漿、肝臓、腎臓における生成代謝物は貴重なデータとなります。そうはいうものの、1,500 ppm投与群で認められた閉塞性腎症について、腎臓内での生成代謝物が示唆することはなさそうですとのコメントをいただいております。

12行目からラット①でございます。

吸収、血中濃度推移でございますけれども、結果は表1のとおりでございます。全血、血漿中の放射能は、低用量投与群で1～9時間、高用量投与群で6～12時間でC_{max}に達しております。投与放射能の血中動態について、標識体、性別の違いによる顕著な差は認められなかったとしております。

続いて、9ページ目をお願いいたします。

2行目、吸収率でございます。尿、糞、呼気中排泄試験から、投与後168時間の吸収率が40.8%～65.5%と算出されております。

8行目、分布でございます。

結果は表2のとおりでございます。標識体、性別の違いによる顕著な差は認められておりません。

また、 T_{max} 付近で消化管、肝臓、腎臓、膀胱等で比較的高く認められたという結果でございます。

10ページ目の8行目から代謝でございます。

尿、糞中の主要代謝物が11ページ目の表3、血漿、肝臓、腎臓中の主要代謝物が12ページ目の表4のとおりでございます。

尿、糞中の主要成分は代謝物M5でして、そのほかにM9、M10、それらのグルクロン酸、硫酸抱合体、M15、M16などが認められております。

また、血漿、肝臓、腎臓の主要成分として、代謝物M1、M2、M5、M6、M10などが認められております。

続いて、13ページ目の7行目から排泄でございます。

結果は表5のとおりでして、排泄は速やかで、投与放射能は投与後24時間で尿、糞、呼気中に79.5%TAR以上が排泄されたという結果でございます。

14ページ目の7行目からラットの②でございます。

吸収ですけれども、胆汁中排泄試験から、投与後72時間の吸収率が77.1%~82.8%と算出されております。

13行目から代謝ございまして、表6のとおりでございます。

主要成分が胆汁中で代謝物M2のグルクロン酸、硫酸抱合体。尿と糞中で代謝物M5という結果でございます。

15ページの4行目から胆汁中排泄でございます。

結果は表7のとおりでして、投与放射能は、投与後24時間で胆汁中に28.3%TARから45.7%TARが排泄されたという結果でございます。

18行目からラットの代謝経路の記載になりまして、中島先生から、20行目、21行目に、代謝物M1、M2という追記をいただいております。

また、小澤先生から、中島先生からのコメントは御指摘のとおりかと思っておりますとのコメントをいただいております。

続きまして、16ページ目からヤギの体内運命試験でございます。

結果は、表8のとおりでして、可食部では未変化のベンズピリモキサンはほとんど認められておりませんで、10%TRRを超える代謝物として、M1、グルクロン酸抱合体を含むM2、M5、グルクロン酸抱合体含むM6が認められております。

また、表8ですけれども、17ページ目の脂肪の大網膜について、山本先生より大網に修正をいただいております。

続きまして、9行目からニワトリの体内運命試験でございます。

結果は18ページの表9のとおりございまして、筋肉、脂肪中の主要成分が未変化のベンズピリモキサンでございまして、可食部で10%TRRを超える代謝物として、M2、M5が認められたという結果でございます。

動物体内運命試験までは、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

動物の体内運命試験について、今、事務局から御説明いただいたとおりで、尿、糞中の主要代謝物は、臓器としては肝臓、腎臓に分布しているということなどの説明がありまして、細かな修正については、15ページの20行目、21行目に、中島先生、小澤先生から修正いただきました。

それと、表8の大綱を山本先生から修文いただきました。

特に大きな修正はないのですけれども、小澤先生、まず何か追加の修正とか、修正はこれでよろしいでしょうか。

○小澤専門委員

はい。ここに書かれていることはこれでよろしいと思いますし、排泄された代謝物量とか、主要臓器にどのくらいあるかとか、そういったことも特に問題はないのです。

遅れて参りまして大変申しわけなかったのですが、先に非常に重要な代謝物M4の御議論を伺ったのですけれども、私の頭の中では、ドシエの-41ページを開けていただきたいのです。マップがあるのですけれども、図5.1.3-1、ベンズピリモキサンのラットにおける推定代謝経路というものですけれども、これと評価書たたき台の記載を拝見すると、この原体からどういうふうな経路で代謝が進んでいるかということ、先ほど来、問題になっていたM4というのは、原体から右に行った代謝物ですよね。DH-04ということですが、動物体内運命試験で検出されているのは、ほかにはM1、M2、M5ですね。

そうすると、ぱっと見ですけれども、この原体から下に2つ行っていただいて、点線で囲まれた矢印、DH-02とDH-01が恐らくアサインできないのだと思うのですけれども、このNNI-1501-acidと書いてあるDH-01というのがM1なのですよね。ですから、捕まっている代謝物としては、下に行っているものが捕まっている。下に行ってDH-01ができて、その右に行ったDH-05というものが、動物体内運命試験では量的には多く捕まっている。

そこで質問なのですけれども、そこまではそれでいいと思うのですが、先ほど来、問題になっている毒性に関して、M4を与えたというところはどういう経緯なのですかね。つまり、動物体内運命試験の結果だけを見てしまうと、この経路で下に行っているのかなという印象は受けるのですけれども、もちろん右の問題のM4を通っている。これは括弧で囲まれていますから、想定代謝物なわけです。捕まっていないのですけれども、こちらへ行って下へおりていくという経路はもちろん十分に想定されるわけですが、ただし、試験では捕まっていない。

ですが、この毒性試験の間という中で、このM4をぽこっと投与してその毒性を捕まえたという、そのところの経緯がよくわからなくて、むしろ遅れて来たからよかったのかもわからないのですけれども、そこを教えていただければと思うのですが、どうなのでしょう。

○横山課長補佐

提出された資料には特に説明がないみたいですので、確たるところはわかりませんが、想像するに、植物では比較的大量に出るものでして、動物では検出はされていないということで、動物の試験、ラットに原体を投与した試験の中で毒性を包括的に見てよいものかどうか悩む部分があって実施されたのではないかと推察いたします。理由は示されていませんので、あくまでも推察です。

○小澤専門委員

確かにM4を通っていないという証拠は全くないのです。むしろ、通っていると考えたほうが自然かもしれないので、それはそれで構わないとは思いますが、私は毒性の専門家ではないので、原体を投与したときとM4を投与したときで、現れる毒性プロファイル、つまり、腎臓に対する影響がどのくらい違うかというのはある程度は言えるのでしょうか。

○吉田（緑）委員

強い。

○義澤座長代理

しゃべってはだめですか。

○松本座長

いや、いいですよ。

○義澤座長代理

腎臓もそうですし、ほかの毒性もそうなのですけれども、M4のほうが私は強いと思います。

○小澤専門委員

ということは、その理由は推測する以外にないのですけれども、強いけれども、原体を投与した場合に腎毒性が出ないということでは全然ないのです。そうすると、ある程度M4を通っていてその毒性が寄与していて、原体投与の毒性試験で腎臓への毒性が見えてくると考えるのが自然なのだろうと思うのです。

わかりました。植物にもできるということで、M4を投与する毒性試験が行われたというのは、論理としては非常に納得できるので、ありがとうございます。

○松本座長

それで、玄米にも多く含まれるのです。ですから、その辺が重要なところかなと思います。

○小澤専門委員

そうですね。それでは、この試験を行った合理性は十分にあると考えていいわけですね。ありがとうございます。

そうすると、今、御説明いただいた動物体内運命試験に関して、この書面から私から言えることはこれだけです。動物種差とかそのほかの問題が後で出てくるようなのですが、それはまたそのときに意見を陳述させていただきます。

以上です。

○松本座長

1つわからなかったのですけれども、M4がこの左に行くルートは、ここで独立しているのですか。

○小澤専門委員

左に行くというのは。

○松本座長

原体から。ごめんなさい、右です。

○小澤専門委員

右が独立しているかですか。

○松本座長

M4とM5が関連して出てくるのかなと思ったのですけれども。

○小澤専門委員

私は関連して出てくると思っています。M4からもできますでしょうし、下へ行って、捕まっているM1からも十分できると思います。

○松本座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

小澤先生にお伺いします。後で出てくるのですけれども、血漿を分析して出てくるのが、M5のマグネシウム塩なのです。となると、毒性の本体はM5ではないかと。となりますと、こちらの経由なのか、こちらの経由なのかということが一つです。どちらがメジャーかなということが一つです。

あともう一つは、分布を見ますと肝臓と腎臓にも結構分布するし、胆汁にも来るのですけれども、腎臓で代謝されて、多分再吸収がされないから腎臓毒性が出るというのは比較的簡単にたどり着くのですが、ひょっとしたら腎臓のS2のところでは薬物代謝酵素がありますよね。あそこでメインに。肝臓でももちろん出るけれども、腎臓でという可能性はないのか、この2つを先生に教えていただきたいのです。

○小澤専門委員

どこが難しいかというのと、それぞれの素過程を。素過程というのは、例えば原体からDH-03ができる過程とか、DH-03からその下ができる過程とか、それこそM1からM5ができる、つまり右に行く過程とか、あるいは原体から問題のM4ができる。そういう素過程のスピードを考えない限り、本当のところはちゃんと言えないのだろうと思うのです。そこが一つ難しいということなのです。

あとは、実はそのM5のマグネシウム塩が問題なのではないかということに関しては、つまりその素過程とも関係するのですけれども、どちらから来る速度が速いのか。M1からM5に来る速度が速いのか、あるいはDH-07というのはM7というのでしょうか、M7も捕まっていないみたいですが、M4でもいいと思いますけれども、M4からM5ができる過

程が速いのかということを押まえた上で。

この反応は何が触媒しているのでしょうかね。原体からM4ができるのは、P450の何か
がやっているのだと思うのですけれども、その先はなかなか。でも、やはりP450ですかね。
酸化酵素がやっているのだと思うのですけれども、だとすれば、酸化酵素といえば、まず
間違いなくP450かなんかと考えていいのだらうと思うのですけれども、腎臓にもP450が
当然あるわけですが、P450のうちの何がこの反応によく寄与していて、それが腎臓にどの
くらいのレベルでちゃんとあるか、その2つを押さえないと、本当のところはちゃんと
言えないと思います。

○川西委員

今、おっしゃったことの確認なのですけれども、原体からM3、それから、ここの想定さ
れているM4からM7のこの反応というのは、P450が代謝しますか。

○小澤専門委員

ごめんなさい。M4からM7は違いますね。これはP450ではないと思います。この開裂は
何でしょうか。

○川西委員

ですから、ここがこう飛んでしまって、カルボキシルに。

○小澤専門委員

開裂していますよね。

○川西委員

ええ。この反応に関与する酵素が何ものかというのがちょっと。

○小澤専門委員

そうですね。

○川西委員

あとはP450でいきそうなのですけれども、ここがどうもよくわからない。

○吉田（緑）委員

ここをですか。

○川西委員

これをこう切り離すところです。それ以外は。

○小澤専門委員

そうですね。

○川西委員

アルデヒドからアシッドは、普通の可溶性酵素と思うのですが。

○小澤専門委員

ええ。これは普通の酸化反応でいいと思うのですけれども。

○川西委員

普通の酵素、腎臓でもここはいく。

○小澤専門委員

そうですね。ありますよね。アルデヒド脱水素酵素みたいなものですから、P450でなくともいいと思うのです。

○川西委員

ええ。

○小澤専門委員

だから、それは普通にいくかもわからないですね。もしかしたら、右のM4からM5ができる反応というのは、意外と速いのかもしれません。意外と速いから、M4は動物体内運命試験では残らないという考え方もあり得ると思います。実はそれが正解かもわからないですけれどもね。

○川西委員

腎臓でもいくかもしれない。これはわからないですよ。

○小澤専門委員

そういうことになってしまいますね。ちょっと難しいですけれども、あまり学問に走ってもいけませんし。

そんなところでいいですか。

○川西委員

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

どうでしょうか。まず先に進みますか。

○小澤専門委員

この動物体内運命試験で書かれていることはこれでいいと思うので、先に進んでいただいて構わないのではないかと思います。

○松本座長

動物のほうではM5が出てくるけれども、植物ではM4が出てくる。それが玄米というたくさん食べるものだということだと思うのです。

○小澤専門委員

そこは注意点ですよ。ありがとうございます。

○松本座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

もう一点だけ。小澤先生のコメントにあるのですけれども、飽和のことが書かれていらっしゃるって、でも、この系というのは、別に血中濃度が飽和して起きていることでは恐らくないわけなのです。100 mg/kg体重まで。

○小澤専門委員

そうです。つまり飽和していたら、血中濃度の高いほうが100倍よりぐっと上がっているとか、代謝が飽和している場合は代謝し切れなくなるわけですから、原体の血中濃度は上がって見えるわけです。だけれども、これは100 mg/kg体重にしたときに吸収されずにスルーして糞便中に出てしまったとか、恐らくそういうことでちょっと低めになっている。だけれども、代謝が飽和してしまっていて線形性が保たれていなくてということではないだろうと。おおよそこのくらいのデータを拝見すると、線形性があると考えていいのではないのと。

○吉田（緑）委員

となりますと、この腎臓の毒性は、“non-linear”になってから起きるものではなくて、“linear”の過程で起きているということですね。

○小澤専門委員

私はそうだと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、慢性のほうに進ませていただきます。

事務局、お願いします。

○福地専門官

37ページ目の2行目からお願いいたします。

まず、イヌの1年間慢性毒性試験でございます。

毒性所見は表24のとおりでございまして、500 ppm以上投与群の雌雄で肝細胞色素沈着等が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも100 ppmであると考えられたとの記載としております。

また、こちらの試験をADIの設定根拠とする案としております。

38ページ目の表24の脚注aで、「統計学的検定は実施されていないが」という記載でございますけれども、松本先生より、Dunnett検定は行われているようですがというコメントをいただいております。再度、報告書を確認いたしまして、病理組織学的検査結果については統計学的検査が実施されていないことを確認いたしました。

続きまして、7行目からラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

毒性所見は表26のとおりでございまして、検体投与により発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められておりません。1,500 ppm投与群の雌雄で閉塞性腎症等が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも300 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったとの記載としております。

また、21行目の事務局の追記については、その他試験のところでは触れさせていただきます。

ページをおめぐりいただきまして、表26-2の1,500 ppm投与群の雄の体重増加抑制について、平林先生から追記をいただいております。

また、7行目からのボックスですけれども、【事務局より】としまして、1,500 ppm投与群の雄で投与1週から認められた体重増加抑制についてですけれども、投与0～1週の体重増加量が46 gでして、対照群の51 gに比べて僅かな変化と考えられますので、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。

いずれの先生方からも御同意をいただいております。

また、松本先生、義澤先生から、表26を1つにしてもいいのではないかというコメントをいただいております。

こちらの表26-1と表26-2で出ている所見が違うところとしましては、39ページ目の上の表26-1ですけれども、好塩基性及び好酸性変異肝細胞巢のみが発がん性群で認められておりますので、こちらのほうを脚注でわかるように記載しまして、表26-1と表26-2をまとめさせていただきたいと考えております。

また、義澤先生から、この試験が実施されていた時期は、試験施設のある地域で大雨による洪水があった時期みたいですのでこのコメントをいただいております。

続きまして、40ページの2行目からマウスの78週間発がん性試験でございます。

結果は表28のとおりでして、検体投与により発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められておりません。400 ppm以上投与群の雄で胆のう結石の発生頻度増加。また、1,500 ppm投与群の雌で小葉中心性/び慢性肝細胞肥大等が認められまして、無毒性量は雄で80 ppm、雌で400 ppm、発がん性は認められなかったという記載としております。

41ページのボックスの中の【事務局より】ですけれども、1,500 ppm投与群の雌で認められた肝重量増加、また、小葉中心性/び慢性肝細胞肥大について、び慢性に認められることから適応性変化としない案としておりました。90日間亜急性毒性試験において、2,000 ppm投与群の雌で肝毒性を示唆する血液生化学的変化が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しておりました。

また、事務局のほうで毒性所見を1つ見逃しておりまして、今、御確認をお願いしたいと思います。ドシエの5-172ページをお願いいたします。

172ページは全動物の肝臓の所見でございますけれども、雌で1,500 ppm投与群で小葉中心性の肝細胞空胞化が有意差がついて認められておりまして、こちらを1,500 ppm投与群の雌の所見として入れさせていただければと考えております。申しわけございませんでした。

また、【事務局より】の先生方のコメントとしまして、山手先生から、投与期間が異なることから、90日の試験は考慮する必要はないのではないかと思います。この試験の1,500 ppm投与群の雌における影響は採用しておくほうがよいと思いますとのコメントをいただいております。

また、松本先生から、マウスを用いた亜急性試験の2,000 ppm投与群の血液検査値の変化として、雄でMCHC低下、WBC増加、雌のRet、WBC増加が弱いながら認められていて、これらは4,000又は6,000 ppm投与群の肝毒性の変化に続くものです。また、暴露期間が異

なりますので、適応性変化としない案でよいと思いますといただいております。

平林先生から、御指摘の2,000 ppm投与群で血液生化学的变化に有意な変化が認められないのは、試験期間が短いことによるもので、矛盾はないものと存じますといただいております。

義澤先生から、小葉中心性/び慢性肝細胞肥大は、毒性所見として取り扱うことに賛成です。本試験では血液化学的検査は実施されていないこと、90日間亜急性毒性試験では肝肥大以外に肝臓に変化が認められることから、本試験で適応性変化と判断することは難しいと思いましたがといただいております。

また、久野先生から、適応性変化としないことに同意いたしますとコメントをいただいております。

また、ボックスの下の部分でございますけれども、義澤先生より、2点のコメントをいただいております。

1つ目が、本試験のマウスで認められた肝細胞肥大に関する考察を求めたいと思います。新規剤ですので、薬物誘導試験を実施してもらいたかったです。

2点目としまして、胆のうでは「結石」、その他の臓器では「結晶」という用語が使用されています。いずれも病理組織学的所見です。胆のう結石は、対照群も含めて観察されています。胆のう結石と、その他の臓器で観察されている結晶との関連を考察してもらいたいと思います。胆のう結石も代謝物M5が関連しているのでしょうかとのコメントをいただいております。

こちらのほうを確認いたしまして、回答がございましたので御紹介いたします。机上配布資料2をお願いいたします。

1ページ目について、まず、マウスで認められた肝細胞肥大について、発生機序を再度考察することとしまして、回答ですけれども、肝臓では、2,000 ppm投与群の雄、80 ppm以上投与群の雌の最終生存動物又は全動物で、小葉中心性あるいはび慢性肝細胞肥大の発生頻度が有意に増加した。これらの毒性機序の検討は実施しておらず、ドシエでの考察も行わなかったが、肝細胞の障害性あるいは再生性変化はなく、腫瘍の発生頻度増加もみられなかったことから、生体異物の異化排泄にかかわる薬物代謝酵素の誘導による適応性の変化と推定していると回答が出てきております。

続きまして、2ページ目、3ページ目をお願いいたします。

こちらでは、胆のう結石とその他臓器で認められている結晶との関連について、代謝物M5との関連を含め考察が依頼されました。

回答としまして、ベンズピリモキサンをげっ歯類に投与した際に泌尿器系で認められる結石、結晶は、ラット尿結晶を用いた成分分析により、主要代謝物であるM5の二量体にマグネシウムイオンが付加したものと推察される。

こちらについては、その他試験で後ほど出てまいります。

また、代謝物M5は、ラットの胆汁排泄試験において、胆汁中に投与量の5.50%～11.61%

認められており、尿中と同様に胆汁においても主要代謝物であることがわかっている。マウスにおける試験はないが、胆のうを有するマウスの胆汁では尿と同様の結晶化が生じ、M5を核として胆石の形成が促進されたと推察される。結石、結晶が認められても、必ずしも病理的な変化がないことから、それらの生成が直ちに毒性を意味するものではないと考えたとの回答が出てまいりました。

慢性毒性/発がん性試験まで以上でございます。よろしく申し上げます。

○松本座長

ありがとうございました。

慢性発がん性試験、37ページからですけれども、今のところ、(1)のイヌの慢性毒性試験がADIの根拠になっているのですが、このことについて、私から統計の処理について確認のメールをしたのですが、事務局で確認していただいて、統計処理していないということなので、原文のままがいいということで承知しました。問題ないと思います。

それから、38ページの21行目に、結晶成分に関する試験は参照とあります。これはまた後でということになります。

それで、イヌは特に修正がなくて、(2)のラットの慢性毒性/発がん性併合試験ですけれども、まず、39ページの下の方の【事務局より】ですが、体重増加抑制について、僅かな変化なのでARfDのエンドポイントとしませんでしたという点について、先生方からいずれも、エンドポイントとしないことで結構ですというお返事でした。

それから、前後して申しわけありませんが、表26-2です。1,500 ppmのところ、平林先生から、体重増加抑制の追記をいただきました。ありがとうございました。

あとは、慢性発がん性試験で、通常は発がん性の期間の所見と、1年間の所見が違ふことが多いので、2つを分けて結果を書くということでしたけれども、中をよく見てみますと、好塩基性及び好酸性の変異肝細胞巣があったということだけですので、今、事務局から御説明いただきましたけれども、分けないでまとめていただくことにします。義澤先生からもそういう意見をいただきました。

それから、義澤先生の2つ目は別にいいですね。

○義澤座長代理

すみません。ひとり言です。気にしておられるかなと思って。

○松本座長

それで、次が40ページの表28ですけれども、大事な点は、まず、事務局から説明がありましたように、雌の1,500 ppmのところの組織所見で、肝細胞の空胞化が1,500 ppmに記載が抜けていましたということで、追加するということがありました。

そして、この表について、事務局から肝重量増加と小葉中心性/び慢性の肝細胞肥大について、び慢性で認められることから適応性の変化としませんでしたが、90日のマウスにおいて、2,000 ppmの雌で肝毒性を示唆する血液関連の所見の変化がみられないので、どうしましょうかという問いかけがありました。

それで、山手先生、平林先生、義澤先生、久野先生もそうですけれども、適応性の変化としないほうがいいのではないかと、私を含めてそういう回答があったのですけれども、今、御説明がありましたように、41ページの【義澤専門委員より】の下のところですが、マウスで認められた肝細胞肥大に関する考察を求めたいということで、配布資料2に従って、今、事務局から御説明がありましたけれども、肝臓については適応性変化と見るのがいいのではないかと回答がありましたが、その点について、義澤先生と久野先生に御意見をいただければと思います。

○義澤座長代理

多分データがないので、適応性変化と、こういうふうを書くと思います。新規剤なのでやってほしかったなというのが正直なところです。

今、事務局から言われましたように、2,000 ppmの雄は肝細胞の空胞化を伴っている。それから、1,500 ppmの雌も小葉中心性の空胞化を伴っているということで、肥大以外の変化も伴っているところが、やはり毒性としたほうがいいのかと感じました。

いかがでしょうか。

○松本座長

久野先生、何か。

○久野専門委員

やはり、び慢性というところに重きをとって、毒性としたほうが良いと考えました。ほかのことも、ほかの先生方が説明されているとおりでいいかなと思いますが。

○松本座長

それで、回答とはちょっと違うのですけれども、用量的には1,500 ppmに肝臓の空胞化があるので、用量は変わらないのですけれども、空胞化があることからこれを残すということですかね。それでよろしいですか。1,500 ppm。久野先生も、これを毒性としたほうが良いということですか。

○久野専門委員

はい。

○松本座長

平林先生、よろしいですか。

○平林座長代理

はい。

○松本座長

ということは、この表28については、今、記載されていることに加えて、肝細胞の空胞化を加える。1,500 ppmと。そういう御意見と伺いましたけれども、そういうふうにしてしまおうか。

○横山課長補佐

そのように伺いました。あと、80 ppmと400 ppmの肥大の所見ですけれども、それは適

応性変化にしたらよろしいですか。

○松本座長

私はいと思いますけれども、義澤先生、どうぞ。

○義澤座長代理

それでいいと思います。

○松本座長

今、言っているのは、先ほど説明があった5-172ページの雌の80 ppm以上で小葉中心性/び慢性の肝細胞肥大がいずれの群でもみられている点について、400 ppm以下は毒性とはしないということを含んでいるわけですけれども、それでよろしいですかね。

○久野専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

義澤先生からの結石の話はよろしいですか。

○義澤座長代理

胆のうだけ「結石」という用語が使われているので、まずは使い分けをどうしたのかなということを中心に質問したのです。ICRのマウスの胆のうの結石は、コントロールでも出てくるみたいです。本当に結石なのかどうかはわかりませんが、その例数が増えているということで影響と考えられるだろうと。恐らく、胆のうの結石というところに、薬剤あるいは代謝物がくっついて出てきて増えたのだというふうに理解しました。

吉田先生、胆のうの結石というのはそんなに多いですか。

○吉田（緑）委員

実を申しますと、この部会ではないと思うのですが、時々、マウスだけで結構低い用量で頻度が増えるのです。だから、今回、胆汁排泄しますよね。ラットは胆のうはないですよね。なので、胆のうのあるなし、ひょっとしたらその部分に関係している可能性はないのかなというのも小澤先生に伺いたかったところではあるのです。何もかもリンクさせて考えるのもいけないと思うのですが、少なくとも頻度が増えたことを、いくら自然発生だとしても、頻度が増えたらとりあえずここに置いておかないと。この中の胆石の分析をしていただければよかったですよね。

○義澤座長代理

多分解剖で見つかっていないと思うのです。これは病理だけなので、だからできなかった。くりぬいたらいいだけの話なのですが、状況はそうだと思います。

違う剤の話は私は知っているので、カルシウムは沈着してなくて、色々病理のほうで検討されて、これは本当に結石かというのが個人的な意見です。

○松本座長

結石についてそういう議論をしたということでもよろしいでしょうか。

ほかに、慢性毒性及び発がん性のところで何か指摘はありますか。よろしいですか。よろしければ、生殖発生毒性のほうをお願いします。

○福地専門官

それでは、41ページの4行目からお願いいたします。生殖発生毒性試験です。

5行目から、ラットの2世代繁殖試験でございます。

毒性所見は、42ページの表30のとおりでして、2,000 ppm投与群でF₁親動物の雌1例が異常分娩を示したことによる出産率の僅かな低下、また、児動物の生存率の低下が認められていますが、いずれも親動物の体重増加抑制に関連した哺育不良による二次的な影響であると考えられたという記載としております。

親動物及び児動物の雌雄で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は親動物及び児動物ともに300 ppmであると考えられたとの記載としております。

表30ですけれども、栗形先生からコメントをいただいております、コメントは43ページの上のボックスの中でございます。出産率の低下は分娩異常を示した一腹由来なので、例数を追記しました。哺育0日のみの生存率が低いことから、明確になるように追記しましたといただきまして、表30を修正いただいております。

続いて、43ページの3行目からラットの発生毒性試験でございます。

母動物で250 mg/kg体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められていて、胎児ではいずれの投与群でも毒性影響は認められていませんでしたので、無毒性量は母動物で50、胎児で本試験の最高用量の250であると考えられた。催奇形性は認められなかったとの記載としております。

13行目の【事務局より】ですけれども、体重は投与開始後3日ごとに測定されていて、1日ごとの変化量は不明ですけれども、妊娠6日～9日の体重増加量が、対照群で+15.2 g、250 mg/kg体重/日投与群で+4.3 gと、差が大きいと考えられましたことまた、同投与群の摂餌量についても、妊娠6日～9日に対照群の24.9 gに対して20.1 gと有意な減少が認められていましたので、あわせてARfDのエンドポイントとする案としておりました。

これにつきまして、栗形先生から御同意をいただいております。

また、山本先生から、本来であれば妊娠7日の体重と摂餌量のデータがあればよいのですが、グラフから妊娠7日に体重と摂餌量が減少していることがうかがえますので、ARfDのエンドポイントとしてもよいと思いますとのコメントをいただいております。

また、松本先生から、御同意をいただくコメントをいただいております。

続きまして、15行目からウサギの発生毒性試験でございます。

こちらの試験をARfDの設定根拠とする案としております。

母動物で30 mg/kg体重/日投与群で、流産、体重減少、増加抑制、また摂餌量減少が認められておまして、胎児では30 mg/kg体重/日投与群の雌雄で低体重が認められておまして、無毒性量は母動物、胎児ともに10 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性

は認められなかったとの記載としております。

44ページ目の3行目の【事務局より】ですけれども、こちらにも体重に関しまして、妊娠6日～9日の体重変化量が対照群で+0.013 kg、30 mg/kg体重/日投与群で-0.049 kgと、僅かですが減少が認められておりますので、ARfDのエンドポイントとする案。また、摂餌量につきましても有意な減少が認められておりますので、あわせてARfDのエンドポイントとする案としておりました。

いずれの先生方からも御同意をいただいております。

山本先生から、摂餌量が大きく減少している割に、体重増加抑制の程度が低い気もいたしますとのコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験は、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

まず、1つ目の2世代繁殖試験のラットですけれども、修正の点を言いますと、42ページの表30ですけれども、栗形先生から、出産率低下の例数を入れるのと、哺育0日という言葉を追記いただきました。こういうのがわかりやすいと思います。これはこれでよろしいでしょうか。

○栗形専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

所見を見ますと、一般毒性の所見が多いように思います。あまり生存率の低下とか出生率の低下ぐらいしかなかったようですけれども、発生毒性試験のラット、43ページですけれども、【事務局より】というところで、3日ごとに体重が測定されていて毎日のデータはないのだけれども、投与群と対照群で体重増加量の差が大分あるので、ARfDのエンドポイントとしましたという点について、お二人の先生から、エンドポイントとするということでもいいと思いますということをお願いいたしますけれども、これも追加説明は別によろしいですか。

3番目の発生毒性ですけれども、これも同じで3日ごとのデータだけれども、今、有意な体重増加量の減少がみられるのでエンドポイントとしましたということで、事務局案で結構ですということでした。

この3つの生殖発生毒性試験について、特に何か追加はよろしいですか。

ありがとうございます。

次いで、遺伝毒性試験のほうをお願いします。

○福地専門官

44ページの5行目から遺伝毒性試験でございます。

結果は表31のとおりでして、*in vitro*の染色体異常試験で陽性の結果が認められており

ますが、*in vivo*小核試験を含む他の試験では全て陰性の結果となっておりまして、ベンズピリモキサンには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとの記載としております。

44ページ目の8行目、11行目について、若栗先生から記載整備をいただいております。

また、表31の脚注について、45ページ目でございますけれども、こちらは増村先生から削除いただいております。

また、脚注の中で、検体の析出が認められたという記載について削除いただいております。

また、若栗先生からも、今まで処理群中の検体析出についての記載は行っていなかったと思います。特に記載が必要な理由がないのであれば、削除してよいと思いますとのコメントをいただいております。

最近の評価書では、特に評価に特段の影響がない限り記載しておりませんでしたので、こちらは削除させていただければと思います。

続いて、45ページの12行目から代謝物M4を用いた復帰突然変異試験の結果でございます。表32のとおり陰性という結果でございます。

表32について、若栗先生、増村先生から記載整備をいただいております。

また、17行目の検体析出についても、増村先生から削除の修文をいただいております。よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございます。

今、御説明いただいたとおりで、遺伝毒性試験については、44ページの11行目と、表31の「処理濃度・投与量」というところの修正を、若栗先生と増村先生からいただきました。ありがとうございました。

それと、表31の脚注の部分ですけれども、若栗先生からのコメント、増村先生からの修文を含めて、3行目から8行目までを削除していただきました。特によろしいですね。何か御追加はありますか。

○若栗専門委員

今、事務局から御紹介いただきましたように、記載の整備等を行っておりますけれども、この内容に関しましては特にコメントはございません。

○松本座長

ありがとうございました。

次が表32の代謝物M4の変異原性試験のようですけれども、表32の中も若栗先生と増村先生から脚注を含めて修文いただきました。特に遺伝毒性で先生方からコメントは。ここに陽性とありますけれども、これはこれでよろしいですかね。何か御追加があれば。

○増村専門委員

染色体異常試験で陽性がついてはございますけれども、そんなに強くないので。*in vivo*の試験

で限度用量までやった試験で陰性が出ていますので、総合的に遺伝毒性の懸念はないという判断でいいと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

本文に書いてあるとおりのことです。特になければ、その他の試験をお願いします。

○福地専門官

それでは、46ページ目をお願いいたします。

その他の試験として、ラットの尿結晶成分の分析でございます。

ラットを用いた90日間、また、2年間の試験で、尿、泌尿器系臓器で特徴的な結晶が認められておまして、閉塞性腎症等の病理組織変化が発生することから、尿結晶の構成成分を明らかにする目的で実施されております。

結果ですけれども、16行目からのとおり、質量分析の結果、尿結晶中の未同定成分は代謝物M5の二量体にマグネシウムイオンが付加した錯体とマススペクトルが一致したことから、ベンズピリモキサンの代謝、排泄の過程においてM5が濃縮、結晶化したものと考えられたとしております。

松本先生から、ラットの泌尿器系で認められる結晶について、「代謝物M5の代謝、排泄過程で生じた代謝物由来の結晶によって引き起こされたものと考えられた」という点は、重要だと思いますとのコメントを受けまして、20行目、21行目に、以上の結果から代謝物M5により閉塞性腎症等の病理変化が生じると考えられた旨を追記させていただきました。御確認をお願いいたします。

また、松本先生から、このような機序に関する解説の文言は、これまでは毒性試験の欄には書かないということでしたかとの御質問をいただいております。こちらは最近の評価書の例に従いまして、90日と2年間の試験のところに一文追記をさせていただきました。28ページをお願いいたします。

90日のラットの試験ですけれども、こちらの22行目に、尿及び泌尿器系臓器中の結晶成分に関する試験はその他の試験を参照という旨を記載しております。

また、2年間の試験の箇所にも同様の追記をさせていただいております。

また、義澤先生から、げっ歯類とイヌでは毒性ターゲットが異なる理由を考察してもらいたいと思います。その理由が代謝物M5だと思うのですが、イヌでの代謝データあるいは尿中分析データがあればよいのですがとのコメントをいただいております。

これにつきまして、回答が出てまいりましたので、机上配布資料2の4ページを御覧ください。

げっ歯類とイヌで毒性ターゲットが異なる理由について、代謝物M5との関連を含め考察が依頼されました。

回答は、2段落目以降でございますけれども、イヌの90日、1年の毒性試験では尿検査で尿沈渣の検査や泌尿器系器官の病理検査を行っているものの、結晶の増加、異常な結晶

の生成あるいは病理組織学的な変化等は認められていない事実から、イヌではM5に由来する結晶の生成は生じなかったと考えられる。イヌにおけるベンズピリモキサンの代謝試験成績はないが、恐らくは代謝物M5の生成量の種間差、さらには結晶生成にかかわる尿性状の何らかの差（pH、濃縮の程度など）があった可能性が考えられる。

泌尿器系への結晶生成及びその二次的な病理組織学的影響には種間差が認められるが、げっ歯類及びイヌにおいては肝臓が主たる標的器官であることから、ベンズピリモキサンの毒性には本質的な種間差はなく、ヒトに対する安全性評価への影響はないと考えられるとの回答が提出されました。

よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

特にラットで尿の結晶がみられるので、その他試験として尿結晶の成分の分析をしたという実験で、ここに書かれたとおりで、M5が関係しているということでした。

私からは、今、説明いただいたように、代謝物M5によって、ラットの場合ですけれども、色々な腎臓の所見がみられた、そういうことが考えられたと書いたほうがいいのではないのでしょうかということで、追記いただきました。

これも説明がありましたけれども、28ページの亜急性の始まりの部分と、38ページ目のラット慢性試験の始まりの部分に、この項を参照してくださいという文章を入れていただきました。

この追加した文章については、特にはよろしいですかね。御意見がなければこれでと思います。

それで、義澤先生からもM5について、イヌでは起こらないというか、動物の種差があるという点についての指摘があつて、今、事務局から御説明をいただいたように、質問に対する回答があつたわけですけれども、先生から何かコメントはございますか。

○義澤座長代理

データがないので、こう書かざるを得ないなという予想はできていたのですけれども、もうちょっと丁寧にと言ったら怒られますかね。そんな回答がいいかなと思いました。これぐらいしか書けないのはわかるのですけれども。

○松本座長

でも、大事なところですよ。イヌとラットはまず違いますし、結果というか、最終的にはヒトのことを考えないといけないので。

○義澤座長代理

あと、イヌの90日試験は骨髄に影響が出ているのです。骨髄の細胞数低下とかです。だから、ちょっと違うと思うのです。異なるところがあるかなと思ったのです。

○吉田（緑）委員

今、義澤先生がいいポイントで、実をいうと、ほかのげっ歯類でも、上のほうの用量は

骨髄が低下していますよね。でも、普通ですとそういう炎症が起きたらば、リアクションで造血亢進になってもよさそうな感じがするのに、山本先生の言葉をお借りするとへろへろですから、そうなのかもしれないのですけれども、先生方が、申請者の意見をそのまま、本質的に種差がないと判断とされるのであればよろしいのですけれども、そうはとも思えないのであれば、やはりこれは種差があるということをしちんと評価書に書き込んでいただかないと、この腎臓の変化は見えてこないですよ。

あと、先生がお尋ねの、イヌではひょっとしたら90日が出てきた別の変化があるかもしれないということですよ。でも、それが何の代謝物で起きているかというようなことが、データがないので、大変申しわけないのですけれども、この全部の毒性データを拝見しますと、もう少し現代の科学に合わせたような内容、作用機序がわかるようなことをしてきていただきたいですよ。せっかく新規剤なのですから、新規化合物を出されたことは私はすごいことだと思うのですけれども、それに見合ったハザードに関するデータは出していただきたいですよ。

○義澤座長代理

アグリーです。どこまで要求していいかわからないので、あえてコメントだけを今回はしたのですけれども、私はアグリーします。

○松本座長

確かに種差の話は非常に気がかりな部分なのですけれども、ほかの先生方、久野先生、その辺をどうお考えになったのでしょうか。

○久野専門委員

ラットは比較的膀胱に結石ができることが多いですし、この場合はやはり種差でまとめるしかない状態かなと考えています。評価書にちゃんと記載してという御意見には賛成ですし、メカニズムは難しいと思います。骨髄抑制のメカニズムと考えるというのは、考えづらいというか、そこまで要求するのは酷かなと考えています。

○松本座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○義澤座長代理

ラットの貧血に関しては、軽いから、もしかしたら腎性の貧血が関連している可能性があるというふうに私は思ったのです。ただ、イヌの骨髄変化はまた別物だと思っています。だから、種差があるのかなと思いました。

○松本座長

これはどうしましょうか。結局、先ほどもちょっと触れたのですけれども、ADIの根拠になっているのがイヌの試験だということがすごく気になっているのです。種差があるということになると、それではイヌの試験とかをどう評価するか、イヌとラットをどう評価するかということと、もう一つ大事なことはM4はラットでしかしていない。それも亜急

性しかデータがない。その毒性の結果が比較的ほかの試験に比べて、重篤という言葉はよくないかもしれませんが、毒性が強い内容になっているのです。その辺のことかなという気はするのです。

種差と代謝物について、平林先生、何かお考えがあれば。

○平林座長代理

ただ、M4で行われた試験では骨髓造血低下が認められていますので、剤が引き起こす毒性ということでは、本質的にはあまり差がないのかもしれないというまとめ方に、今のデータでは言わざるを得ないということは、そのとおりだと思います。確かに何らかの作用機序がわかるような追加試験が欲しいということは、私も思います。

○松本座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

どのようなデータがあれば、先生方がリファインできるかというところだと思うのです。一つは、今回、最終的にはヒトはげっ歯類のパターンなのか、イヌのパターンなのかということだと思うのです。そこが恐らく、私が最初に小澤先生に、腎臓でも代謝されますかと伺ったのですけれども、もしこれが腎臓でなくて肝臓で主に代謝されて血中に乗って、例えばこういうものを起こすのであれば、*in vitro*の系だってあるはずですよ。そこでどんな代謝物ができるかというのは、今の科学だったらわかれますし、本来は毒性試験に組み込んでいただければ、余計な動物を使わないで済んだわけですよ。

なので、そこで例えば種差が、明らかにヒトは肝細胞だったらヒトのをできると思うので、それでヒトの代謝はどちらなのだとわかって、M4というのはある意味では、毒性の強い代謝物が植物にも出てくる厄介なものになっていますので、そういったパターンもあるのではないかと思います。

それは先生方のご判断です。

あとは、非常にクラシックな方法ですけれども、安全係数を掛けているのでいいかというのもあるかもしれませんが、パターンですけれども、いかようにも、これが新規剤でございまして、先生方の忌憚のない、こんな試験があればもっと有効な判断ができたのというの、これは議事録に残って申請者も御覧になると思うので、先生方から御意見を賜っておかないといけないかなというのが私のコメントでございまして。

○松本座長

ありがとうございます。

結局、例えばですけれども、M4についても何らかのデータはないのですかね。これはラットの亜急性しかないのですかね。

どうぞ。

○小澤専門委員

吉田先生からそういう御意見をいただけると、動物体内運命試験を見せていただい

る委員としては、代謝経路の種間差のヒントになるような、*in vitro*試験でいいと思うのですが、今では肝臓のS9だろうが、ミクロソームだろうが、ラット、マウス、イヌ、ウサギぐらいは手に入るのです。もちろんヒトも手に入ります。ですので、原体とのインキュベーションをしたときに、どの代謝物が一番多く生成するのかぐらいはやってもらってもいいような気もします。それは、この剤だけにとどまらず、今後のためでもあるのです。

評価の質を上げていくために、こんなに生意気なことを言っているのかと恐ろしいのですが、我々がこれだけのデータを見ながらそれをスルーするというのが、果たして本当に今のこれだけ“commercially available”に肝臓の画分が得られるような世の中で、これをこのままスルーしていいのかというのは、私はやはり疑問に思います。

ただ、これは申請者に相当の負担になることではあると思うので、そこをどう考えるかなのですけれども、今の世の中で、新規剤でもありますし、見てもらえるものなら見てもらったほうがと私は思います。

○松本座長

ありがとうございます。

ごもっともな意見だと思いますけれども、結局、例えばM4についてなのですが、代謝物については亜急性だけのデータで評価するという方法もなくもないのですけれども、いきなりそういうことを決めてしまうのか。結局、毒性の所見が全く違うので、用量だけの問題ではなさそうに思うところもあるのです。

ですから、今までは、例えば慢性試験がなかったので5倍掛けますとか、10倍掛けますとか、あとは発がん性とかがないときにそういうのがあったのですけれども、このM4の亜急性の中身を見る限り、質が違うので、あまり単純にそういうことも、1本だけでというわけにもいかないのかなという気もちょっとします。

○吉田（緑）委員

まず、申請者に、今、小澤先生がおっしゃったそのままのことを一回ぶつけてみて、どういうコメントが帰ってくるかということに基づいて。いや、これは大変だなと思って、まずお返事だけでもいただいてから、その間で一生懸命にやってくだされれば何よりですし、まず、我々としてはこう考えるけれども、どう考えていますかというのを聞いてみるのも一つかなと思います。

ただ、小澤先生はここにいらっしゃる先生方がみんな思っていることを代弁してくださったように、私は思うのです。確かに追加の安全係数ということもありますけれども、それではあまり科学が進まないのかなと、申しわけないですけれども、不遜かもしれないけれども、私は思っています。まず、剤のことを一番知っている申請者がどういうふうを考えているかということを書面で聞くというのも一つだと思うのです。

○松本座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○小澤専門委員

M4を使った毒性試験をやったということは、恐らく、彼らはM4をサンプルとしてたくさん持っているわけですね。だったら、M4を基質とした代謝経路の種間差を見てもらう。イヌではものすごく下に行くとか、つまりM5のほうに行くとか、ラットではそうでもないよとか。そうすると、5の41の図で言うと、ラットでは原体からM1ができるような方向に行って、それからM5ができてくるというようなことも、若干の推定ぐらいはできるようなには思います。

そういう意味でも、投げかけてどういう答えが返ってくるかを見るのはいいと思います。

○松本座長

代謝の種差を考察してと。

○小澤専門委員

そういうことになってしまうのですけれども。

○松本座長

そうですね。まずは投げかけてみるというのはいいことだと思います。

ほかに何か。山本先生、何か御意見ありますか。

○山本専門委員

とてもいい御意見だなと。

○松本座長

久野先生、どうですか。

○久野専門委員

いいと思います。確かにそのとおりで、種差があるわけですから、動物体内運命試験も各動物でやるべきだろうと考えていますし、それを*vitro*でできるのだったら、どんどんガイドラインを変えるようなことを我々が御提案していくというのは、いいことだと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

ついでにと言うと怒られますけれども、ほかにまだ、代謝ともう一つ、毒性側から何か気づいたことがもしあればということなのですから。

○吉田（緑）委員

義澤先生は医薬品での多くの御経験があるので、こういった非常に重篤な閉塞性腎症に伴う動脈炎の御経験がある。そのメカニズムとして、私が拝見する限り、むしろ壊死が強いのです。ですから、普通は沈着するのは、高カルシウム結晶になっているから沈着するのであって、壊死があるから沈着するわけではないですね。壊死は別のメカニズムで起きていると思うので、もしそこについても伺えるのであれば。これがヒトはイヌパターンであるというなら、ほとんど杞憂に終わってしまうのですけれども、毒性の先生方、いかがでしょうか。

私は、こんなに激しく石灰沈着が短時間で起きているというのを今まであまり見たことがなかったので、ビタミンDでもここまで激しくは出ないのではないかと思ったものですから、このメカニズムの考察も一度していただけると。

○義澤座長代理

M4の毒性試験の、腎臓毒性の作用機序について考察せよということですよ。申請者の意見を聞くのはいいと思います。

○松本座長

そうですね。それと、今、骨髄が気になって見ていたのですけれども、造血能の低下ということと、大腿骨の線維、骨造成というのがあって、先ほどから出ている、例えば貧血自体はそう強くはないのですけれども、ヘモグロビンの1割ぐらい減るような貧血があったら、再生性で戻るのが普通というか、そういう場合が多いのですけれども、貧血があるのに骨髄細胞数が減って、しかも線維とか骨の造成があるというのはすごく大事なところかなという気がするので、その辺の考察もやってもいいのかなという気はします。

○義澤座長代理

これは骨代謝が完璧におかしくなっているのです。雌のほうでは破骨細胞が活性化して骨吸収が起こって、雄のほうは線維性骨炎かなんかに陥っているのだと思うのです。多分その辺のメカニズムを聞いたら、今、言ったようなことをちゃんと答えてくれるとは思っているのです。

○松本座長

ほかにありますか。

○義澤座長代理

雄、雌のターゲットの下です。

○松本座長

それでは、その代謝と、どこでしたか。

○義澤座長代理

下ですね。との関連性を考察せよと。

○松本座長

ということと、骨髄あたりの、カルシウムの代謝全般の話ですけれども、生体影響について考察する。

○義澤座長代理

それと、M4の毒性試験の毒性ターゲットについての作用機序を考察せよと。

○松本座長

その辺のことを問いかけるということによろしいですか。ほかに何か。

○平林座長代理

もちろんそれで異を唱えるつもりはありませんが、もしヒトの体内でM4ができるということがわかって、亜急性毒性試験しかないといったときに、慢性毒性試験を求めることは

できるのでしょうか。

長期の毒性プロファイルが違うということになれば、ヒトの安全性を考えたときに、長期の試験がなければやはり評価はできないということになると思うのです。その落としどころまでを一応考えた投げかけを、段階的にこうなったら次はこうやって質問してというやりとりができるのであれば、それはそれでいいと思うのですけれども、もしそうでなくて、ある程度まとめた形で質問を投げかけなければいけないということになると、その辺はどういうふうに整理をされるのかなというのが気になりました。いかがなのでしょう。評価できないとなれば、もちろん要求するしかないのだとは思いますが。

○吉田（緑）委員

恐らく、いきなり試験をやつてよと言うよりも、まずは意見を聞くということだと思えるのですけれども、これだけ強く皆さんがおっしゃっているので、そこをどのぐらい相手がかみ取るかということもあると思うのです。

あとは、恐らく親とM4のプロファイルが全く違うわけではないだろう。これが多分、親の腎毒性を動かしているメインのものですよね。代謝物M4からM5のものがきっと腎毒性物質だろうということになりますと、あとはどのあたりまでならそういうことが起き得ないのか。あとは、M4の例えば生殖発生毒性もございませんので、この物についてどうかというようなことも含めて、影響がある量とない量とという比べ合わせになってくるのだろうとは思っています。

ただ、発がんポテンシャルということを見ますと、少なくとも親に90日では過形成が起きているのですけれども、用量を下げてきているので出ない。炎症がありますから、それが慢性刺激になった結果として起きたとしても、遺伝毒性はないので、M4についても遺伝毒性はしていますので。ただ、M5はないです。そのあたりはむしろ遺伝毒性の先生に伺わないと。vivoのM4もないですよ。

松本先生、そういたしましたら、まず、申請者に伺うときに、遺伝毒性の先生のコメントも伺って、何もお伺いすることはありませんよと言うならば、それでよろしいですし、何かお聞きしたいということが先生方におありになるのであれば。

○松本座長

遺伝毒性の面はどうですかね。

○増村専門委員

今、コメントいただいたように、M5の遺伝毒性データはありません。M4もAmes試験のみです。なので、M5のAmes試験を要求できるのであればあってもよいと思います。ただ、その場合でも、フルセットの試験はないですから、評価書に書くときも、復帰突然変異試験で陰性だったというところまでは書けますけれども、生体にとっての遺伝毒性というところまでを書くには、原体と同じフルセットの試験が必要となってきますので、そこは最終的な評価対象物質を何にするのかということと、あとは、M4は代謝中に出るので、あるいは農作物の残留のほうから来るので、その量との関係から親物質のほうで判断でき

るというジャッジをするかどうかというところだと思います。

○松本座長

今まで、考察してもらい、あるいはこういう試験を追加してはどうかという意見が出ましたけれども、それをまずまとめることにしましょうか。

○横山課長補佐

まずは事務局のほうで、今日伺った内容でコメントを書き起こしてみまして、その内容で御確認いただければと思うのですが、主な論点としては、原体と代謝物M4の種差とヒトへの外挿性をどう考えるか。そのときにM5もあわせて聞いておいたほうがいいですか。M4からM5にすぐ行くこともあるので、M5も含めてということ。

それと、M4の毒性の発現のメカニズムを確認するという。問題としていただいたのは、主に骨髄への影響と石灰化ですね。

○義澤座長代理

あとは血管です。

○横山課長補佐

はい。

それと、遺伝毒性に関してM4のAmes試験はあるけれども、M5の情報がないので。

○増村専門委員

M5のAmes試験があったらいいのですが、これまでのやり方では、これはラットの代謝で出てくるので、親物質に含めて評価するというのが定法ですよね。だから、M5を要求するのはちょっと難しいと思います。どちらかといえばM4のフルセットが欲しいところですが、そちらのほうが負担が大きいので、M5のAmes試験を要求するまではちょっと難しいのかなと思います。

○横山課長補佐

そうしましたら、M4の遺伝毒性について考察してもらいことにして、そもそも先ほどの小澤先生のお話ですと、M4はラットの代謝経路にあって、M4からM5に行くであろうというお話もありましたので、その代謝経路も踏まえて、遺伝毒性もそうなのですが、M4の毒性の発現について、その代謝経路も踏まえて、原体の試験でM4の毒性が捉えられているかどうかという点も含めて、あまりまとまっていないのですが、そういう点も入れて考察してもらいということでしょうか。

○松本座長

言葉という言い方は失礼ですが、みんな入っていたと思いますけれども。今の言葉を丸めていただければいいのではないかと思います。

○横山課長補佐

気になっている点としては、M4のイヌの試験がないので、そこはとても知りたいということですね。いずれにしても、一旦まとめてみまして、落ちがないかどうか、先生方にもう一度メールで御確認をお願いしたいと思います。よろしくお願いたします。

○松本座長

よろしく申し上げます。

食品健康影響評価の前までは全てやりましたけれども、まず、何か言い残しというか、こぼしている部分がないでしょうか。よろしいですか。

そうしましたら、事務局で考察あるいは追加をしていただく点についての文案を考えていただいて、我々でまた確認させていただくということになると思うのですが、それでよろしいですか。

それでは、そういうことにさせていただきます。

○横山課長補佐

そうしましたら、評価書案のほうも、今日既に御審議を終えていただいた部分については修正を済ませまして、その評価書案と一緒に、質問の案を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。

○松本座長

わかりました。

今、事務局から説明がありましたように、評価書案にある試験の部分は全て議論したということで、追加というか、資料の要求といたしますか、質問をまとめていただくところまで、今日は終わりということでしょうか。

どうぞ。

○義澤座長代理

宿題をもらっている閉塞性腎症の脚注のコメントは、家に帰ったらちゃんと書きますので送ります。

○松本座長

そうしましたら。

○横山課長補佐

次は議題2で、事務局から説明させていただきたい点があるのですが、よろしいですか。

○松本座長

申し上げます。

○永川課長補佐

資料4になります。農薬専門調査会の運営等についてでございます。

少し前になりますが、6月20日に開催されました第172回幹事会において農薬専門調査会の運営等について審議されまして、こちらに基づいて御報告をさせていただきます。

まず、平成30年3月の幹事会において、農薬の評価の一層効率的かつ効果的な実施のため「農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について」に基づく調査会の運営等の見直しをお願いさせていただいていたところでございますが、再評価の制度の開始が今は1年と8か月後に迫っているわけですが、こちらの中で、より効率的、効果的に農薬評価を

進めるために、改めて円滑な運営に向けた見直しについて、6月20日の幹事会で事務局から提案させていただきまして、こちらの紙について御了解をいただいたところでございます。

具体的には一番下の下線部となりますけれども、重版剤の取り扱いについて、1点追加の記載がございます。

重版剤につきましては、追加された試験に係る部分、ARFDやガイダンスが整備され、新たに判断が必要な部分、具体的には、暴露評価対象物質の設定、ADIの見直しにつながる肝肥大の取り扱いとなりますが、こちらを中心に御審議いただくようお願いしてきまして、今回、それ以外の御意見、例えば食品健康影響評価に影響を及ぼさない修正であったり、再評価時に留意すべき点等は、審議当日は別紙として資料配布のみとし、議事録には事務局から御説明させていただいて残すという対応とさせていただくという内容が追加となりました。

この別紙とした内容につきましては、先ほど申し上げましたが、当日に事務局から御説明して議事録に残して、再評価等の、評価書の記載全体を改訂する際に、まとめてその御意見について審議することとさせていただくことを考えております。

再評価等も近づいておりますので、この審議会の円滑な運営に関しまして、今後とも御協力のほど、よろしく願いいたします。

事務局からの御説明は以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

幹事会の御報告をいただきましたが、各先生から、今の御説明に何か質問はありますか。よろしいですか。

よろしいようですので、以上でよろしいでしょうか。

そのほか、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。

本部会につきましては、次回は10月10日木曜日の開催を予定しております。

また、幹事会ですが、9月5日木曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○松本座長

ほかに何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上