

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第 37 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 9 月 8 日（月） 14:00～17:05

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（フェンメディファム）の食品健康影響評価について
- （２）その他

4. 出席者

（専門委員）

吉田緑座長、松本副座長、川口専門委員、腰岡専門委員、佐藤専門委員、
杉原専門委員、根岸専門委員、細川専門委員、本間専門委員、山本専門委員、
吉田充専門委員

（食品安全委員会）

三森委員、佐藤委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、丸野専門官、
齊藤係長、賀登係長、木村専門職、小牟田専門職、河野技術参与

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 | フェンメディファム農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料 3 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 資料 4 | 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について |
| 机上配布資料 1 | フェンメディファム参考資料 |
| 机上配布資料 2 | フェンメディファム参考資料 |
| 机上配布資料 3 | フェンメディファム追加コメント |
| 机上配布資料 4 | フェンメディファム参考資料 |

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただ今から第 37 回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

なお、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 11 名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会からは 2 名の委員が出席しております。

では、以後の進行を吉田座長にお願いしたいと思います。

○吉田（緑）座長

大分涼しくなりました。それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、前回に引き続き、農薬のフェンメディファムの食品健康影響評価についてです。

開催通知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、まず資料確認をお願いいたします。

○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。

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料 2 フェンメディファム農薬評価書（案）。

資料 3 論点整理ペーパー。

資料 4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件についてということで、アキュートリファレンスドーズに関する評価書（案）の記載ぶりについて幹事会で検討されましたので、御報告させていただきます。

また、今日は机上配布資料といたしまして、4 点御用意しております。

まず、机上配布資料 1、こちらは吉田座長に御作成いただいた資料で、一般毒性の各試験のラットの試験です。こちらは複数の試験が実施されていることから、各試験の NOAEL と LOAEL の用量を比較しやすいように表を作成いただいたものでございます。

机上配布資料 2 といたしまして、一般毒性の部分の先生方のコメントを反映した資料といたしまして、準備の都合上、机上配布資料 2 として御用意させていただきました。

机上配布資料 3 は、動物代謝の部分の評価書の記載ぶりについて、細川先生からいただいたコメントでございます。

机上配布資料 4 は、毒性試験のヘモジデリン沈着をどこから毒性と考えるかということに対するコメントと、あと、植物代謝試験で認められました M12 と M13 の構造についてコメントが出されましたので御用意させていただきました。後程説明させていただきます。

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。

○吉田（緑）座長

資料の不足している先生方がいらっしゃいましたら、そのときにでもよいので事務局にお申しつけください。

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」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、報告をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、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でした。

以上です。

○吉田（緑）座長

先生方、御提出いただきました確認書について相違はありませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

それでは、農薬フェンメディファムの食品健康影響評価について、今日は 2 回目ですけれども、始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より御説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料 2 に基づき説明させていただきます。

経緯ですけれども、今回は 8 月 7 日の評価第二部会で御審議いただきまして、動物代謝試験から植物代謝試験、残留まで御覧いただきました。今日は動物代謝試験の評価書の記載ぶりで 1 点残っておりますところと、てんさいの植物体内運命試験の代謝物に関するところが残っておりますので、それを御説明させていただいた後、毒性について御審議いただくことを予定しております。

まず、評価書（案）の 8 ページをお願いできればと思います。このものの構造ですが、6. 構造式にございますとおりの構造をしておりまして、左側の環、メチルフェニル環を標識したものと、右側のフェニル環を標識したもので動態試験などを実施されております。左側の環のメチルフェニル基、こちらから m -トルイジンというものができて、こちらが非常に鉄との反応性が高く、結合が考えられるのではないかなという議論を前回いただいたところでございます。

動物代謝試験につきまして、議論が残っている部分が 16 ページでございます。おめくりいただきまして 17 ページ、薬物動態学的パラメータですけれども、雄と雌の差が若干あるということで、16 ページの本文中 11～14 行目の記載について、前回どのようにしたらよいかという御議論をいただきました。性差が主に認められるのが、メチルフェニル環の方の標識体ということで、どのようにしたらよろしいかということで事務局よりお問い合わせさせていただいたところでございます。

基本的に、先生方から既に御意見をいただいております、記載する内容として、パラメータのうち、こういったパラメータが同じになっているのか、違うのか、そして、AUC なのですけれども、この剤では、表 8 に示されているとおり、高用量になると吸収率が頭打ちになって見かけ上小さくなってしまって、投与量に比べて線形になっていないということに記載すべきではないかという御議論を既にいただいております。

17 ページの上のほうに【事務局追記案】をお示しさせていただいたものに対して、細川先生から机上配布資料 3 の文案をいただいております、内容としましては、上から 2 つ目のパラグラフなのですけれども、 C_{max} 、AUC に関しては、メチルフェニル環標識体の方が高い値が認められたということ。特にそのメチルフェニル環標識体においては AUC が雌の方が高く、 $T_{1/2}$ は雌の方が延長しているので、雌の消失が雄よりも遅いという結果が得られたと修文いただいております。

細川先生からは、AUC が線形ではないといったような内容の記載ぶりの案はいただいております。

また、高用量になって吸収が頭打ちになるような状況、線形にならないということに関しまして、杉原先生から吸収の飽和という表現をしてはどうかと当初御意見をいただいたことに関しまして、小澤先生から、吸収の飽和というのは適切ではないという考えから今まで使っていなかったのだけれども、どうしたものだろうとコメントをいただいているところでございます。

小澤先生から、今朝メールで御出席の先生方に御議論をお任せするということと、細川先生から今いただいている文案については了解という御意見をいただいておりますので、御出席の先生から御意見をいただければと考えているところでございます。お願いいたします。

もう一点、続けて、植物代謝まで御説明してよろしいですか。

○吉田（緑）座長

はい。

○横山課長補佐

植物体内運命試験では、22 ページをお願いいたします。

腰岡先生からコメントをいただいております、この試験で認められております、フェンメディファムの抱合体として記載されておりました M12 と M13 ですけれども、こちらの構造がおかしいのではないかと前回御指摘をいただいております、それについて申請

者が確認をいたしました。この評価書の 22 ページに記載されているのは申請者のうちのユーピーエルからの回答で、報告書では、親化合物から一回加水分解の過程が入って、その後、抱合化されるというので、こういった化合物、もともとの抄録に記載されていたとおりの化合物ができるのではないかというコメントが出ているのですけれども、一方バイエルのから新たにコメントが出てまいりました。机上配布資料 4 として御用意させていただいている資料の 6 ページ目から説明が入ってございます。

6 ページの一番上にございますけれども、M12 と M13、フェンメディファムの N から O がつながって、ここが抱合化されるという構造がおかしいのではないかという前回の御指摘で、もともとの試験ではさまざまな解析がされていて、それなりに検討はされていたのですけれども、こういったものが植物で起きるのかという観点で申請者のほうでいろいろ調査したとのことでした。

どうしてもおかしいということできいろいろ調べたところ、結果といたしまして、バイエル社として新たに実施した試験が 2 本あることがわかったということで、その試験の結果の内容などをあわせて考えると、どうもこのもともと御提示していた構造のものは生成しないのではないかと。結論としましては、8 ページにあるように、親化合物のマロニルグリコシドかグリコシドサルフェートというものができているのではないかと。ただし、加水分解されているような位置が特定されていないものが見つまっているという説明がございました。

ただ、残念ながら、データがあるというこの回答が出てきたのが今日ということで、具体的な試験成績などをここでお示しして御説明することができない状況になってしまいました。申しわけございません。試験成績につきましては、抄録の記載ぶりも含めて、後日管理機関を通して提出されることになっておりますので、出てまいりましたら、また御確認いただきますようお願いしたいと思います。

26 ページ、土壌吸着試験の (5) の試験なのですけれども、こちらは吸着平衡に達していないという結果でして、これに対して腰岡先生から、参考資料として記載するということが自体いらないのではないかと。というのは、ほかにも試験がきちんと実施されているものがあるので、そういった御意見をいただいているところでございます。削除してしまってもよろしいものかどうか、御確認いただければと思います。

御説明は以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、前回の宿題もあったので動物代謝にお戻りください。16 ページ、次回記載ぶりについて確認というところです。

今回、動物代謝の先生方 3 人で御討議いただいたのですが、まず細川先生、この点についてはいかがでしょう。

○細川専門委員

前半のほうは片方だけでいいと思うのですけれども、後半につきましては、小澤先生の思い入れがあるのと、これはどうやって表現すればいいのか。要するに、現象としては飽和で、膜透過には理論的に飽和があり得ない。ただ、それは、ヒトの場合は 200 m^2 と大きな表面積であり、ラットの小腸の場合はヒトと比較してかなり小さいですね。そうすると吸収の飽和が起こっても不思議ではないような気がするのです。ヒトの薬で考えれば、確かに受動拡散である限り吸収の飽和は起こらないのですが、それだからといってこういう書きぶりがいいのか悪いのかと思います。小澤先生には申しわけないのですけれども、やはり現象として飽和であること、飽和か非線形かをはっきり示しておかないと、要するに投与量と吸収量が比例しないということをここで示しておかないと、後々、毒性試験の解釈に齟齬が生じるような気がするので、余りにも曖昧な書き方をしておくとかえってわかりにくくて、飽和か非線形かというのをはっきり示したほうがいいのではないかと思います。

確かに理論的にはあり得ないのです。ところが、現実には起こっているのですね。そうしたら、その起こっている現象に対して、理論的にあり得ないからといって無理にこういう表現をするのはいかなものかなという気はします。

小澤先生から、部会で決めてもらえればいいということで、これまで、先ほど経過を聞いたら、小澤先生は幹事会でそれをかなり強調しているので、今までの評価書はみんなそのようになっていたと、私も初めて知ったのですけれども、そこをどう考えるかですね。完全に AUC と比例しなければ飽和というのが常識的な線で、それを理論的にはあり得ないけれどもと言っているのかどうかという問題です。

私もコメントに示しましたが、これは $\log P$ 値が示されていないので、100%受動拡散と考えていいのかという問題も1つあります。トランスポーターの影響が全くないと考えていいのかという問題もありますので、そうしたときに全部このようにしていいのかと、ちょっと感じたことがありますので、杉原先生が最初に言っていた飽和とかのほうが、普通の目で見ればわかりやすい気がします。

○吉田（緑）座長

そうしますと、評価書をどのような書きぶりにするのが一番よろしいでしょうか。

○杉原専門委員

今、細川先生がいろいろ説明してくださっていたのですけれども、データの的には 20 mg/kg と、ヒトの投与量と比べると随分多く、その 50 倍量という量を投与しているということで、私的には吸収が頭打ちしているのかなと思ったのです。吸収の飽和という言葉をやめて余り使わないという方向であれば、糞中代謝が増えたというような書き方でおさめておくのが無難ですかね。

○細川専門委員

そのときに誤解が起こるのですね。

○杉原専門委員

そういうことですね。

○吉田（緑）座長

評価書に書き込みますので、具体的にこういう文言でというのをお示しいただけますとありがたいです。一応 17 ページに事務局案も出ているのですが、16 ページの（3）のところの文言をどのようにというのをお示しいただけるとありがたいです。事務局案でよろしければそのままですけれども。

○細川専門委員

この表現は変えた方が良いと思います。

○杉原専門委員

ちょっと細か過ぎるような。でも、はっきりとしたパラメータとかが出ていないので。

○吉田（緑）座長

そういたしましたら、次の植物代謝に進んでいる間に、小澤先生は全権委任するということなので、杉原先生と細川先生で、文言を考えていただけますか。

○横山課長補佐

補足で、先ほど $\log P_{ow}$ がわからないという御意見だったのですが、抄録には記載がございまして、 $\log P_{ow}$ は 3.59 というものです。

○吉田（緑）座長

よろしくお願いします。

続きまして、22 ページを御覧ください。腰岡先生からの質問と、あと、本日机上配付で先生方のお手元にもありますけれども、どうも新しいデータが出るようだ。ただ、今すぐ手元に入るわけではなく、少し時間がかかるようだということなのですが、腰岡先生、吉田先生、いかがでしょうか。どのぐらい大きな違いがあるかということにも出てくるのですが、新しいデータがあって、少なくともそれが出ない限り ADI 等はある程度のところは決まってもその次には行かないので、もし新しいデータが出たときにもう一回先生方に御覧いただき、どういう文言修正にするのか、例えば 10%を超えてしまうのがあり得るのかどうか。ただ、毒性データはもうこれ以上追加はないと思います。

○腰岡専門委員

そのとおりです。

○吉田（充）専門委員

待つしかないですね。

○吉田（緑）座長

またそのときはよろしくお願いいたします。もうちょっと早くに分析してくれればよかったですね。

○腰岡専門委員

多分このデータを信じ過ぎていたのでしょうね。

○吉田（緑）座長

ここはまたデータが出たら先生方に御覧いただくということで、あと、26 ページの腰岡先生からの御指摘の部分につきましては、腰岡先生、いかがでしょうか。もう仕方がないですか。

○腰岡専門委員

そうですね。わざわざ書く必要もないのではないかなと思います。

○吉田（緑）座長

では、ここは修文をお願いいたします。

今、動物代謝グループで熱心なディスカッションが行われておりますが、前回は申請者への質問ということまでしかしておりませんので、今日は毒性のところへ進みたいと思います。

では、事務局、よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、31 ページをお願いいたします。まず、一般薬理試験でございます。表 28 に結果をまとめてございます。

表 28 の一番上の試験ですが、マウスの一般状態の観察の試験で、500 mg/kg で活動性低下、呼吸速迫などが認められておりまして、最大無作用量としては 150 mg/kg となっております。

一方、33 ページ以降、急性毒性試験が実施されておりまして、ラット、マウスとも LD₅₀ 値は非常に高い値となっております。

表 29 ですけれども、ラットでは 5,000 以上という数字が出てございます。

また、34 ページの表 29 の上のほうですけれども、マウスの試験がございまして、LD₅₀ は 8,000 以上ですとか、そういった非常に高い数字が出ております。

また、先ほど一般状態のほうで活動性低下、呼吸速迫などが 500 mg/kg で認められてございましたが、34 ページのほうの試験では、一番上の試験、12,800 mg/kg 体重でも症状及び死亡例なしという結果になっております。また、2 行目の欄の試験につきましては、8,000 mg/kg の用量で投与直後に雌雄で活動性低下（apathy）が起きているという結果となっております。

ほか、34 ページの腹腔内の試験の所見です。小腸の過敏の削除、腹水症を腹水増加に御修正いただいているところでございます。

35 ページには、表 32、代謝物 M1 の結果がございます。代謝物 M1 は、動物、植物両方で生成する代謝物ですが、LD₅₀ の数字自体は 1,460～1,600 mg/kg 体重と親より少し低い数字が出ております。また、死亡動物の全例で肺に軽度の炎症が認められております。

佐藤先生から主な症状記載とコメントが出ていますのですけれども、資料ではこれ以上の情報が得られておりませんので、ここには炎症と記載させていただきました。

35 ページの 13 行目から、刺激性と感作性ですが、眼では検体投与 1 時間後にのみ結膜の軽微な発赤が認められておりますが、24 時間後には消失しております。皮膚刺激性は認

められず、皮膚感作性は **Maximization** 法で陰性という結果となっております。

急性は以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございました。

急性毒性試験、まず、ラットはほぼ最高用量まで影響がないということによろしいかと思うのですが、若干マウスが薬理試験で影響量に違いがあるようだという事です。雄だけで行った Irwin 法ですと、症状が 500 mg/kg 体重でも若干出ていて、毒性のない用量は 150 mg/kg 体重。ただし、34 ページの表 29 にあるように、non-GLP でちょっと古い試験ではありますが、ddY マウス、これは雌も合わせて各 10 匹ずつで行った試験において、単回投与だと 12,800 mg/kg 体重まで何も出ていないということで、一般薬理試験はこのあたりは限界ということなのではないでしょうか。だから、非常に急性毒性は低いというか、毒性は弱いということによろしいのではないかと思います。佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

急性毒性は弱いと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

なので、この薬理試験を後々使うのはちょっと難しいかと思っています。

それでは、亜急性毒性試験に進みたいのですが、松本先生の説明が終わってからにしますか。と申しますのは、先生方も御覧になっていると思うのですが、本剤の特徴として溶血性貧血が出まして、それによって全身に壊れたヘモグロビンが沈着するというようなことが見られています。恐らく申請者の人もそれを気にしているのか、非常に頻回に採血をして、昔ですから眼窩でとれたのでしょうかけれども、眼窩静脈からとって血液検査をして、どこから貧血が出ているかということ調べているようです。それにつきまして、松本先生から、共通の項目であることからこのように考えたかどうかという御提案がありましたので、松本先生、35 ページの下の方の中を御説明、よろしくお願いします。

○松本副座長

前回もちょっと説明させていただいたのですが、この試験系の全体として、この剤の血液学的な関連の評価についてはちょっと注意すべき点があるかと思います。

1 つは、年代の比較的古いものが含まれていまして、例えば 85 年前後のデータがありまして、中には 60 年代のものもあるという点が 1 つ。

それから、今、吉田先生が御説明になった、採血部位が眼窩静脈叢から採血するという点がありまして、これも先生方御承知のとおり、動脈と静脈血が混在し、その比率もわかりませんし、とり方によって変わってしまいますし、組織液とか周辺の体細胞が混入することがよく見られる採血法であるということ。

それと、溶血性貧血ということで、赤血球数とかヘモグロビンとかいろいろな、赤血球絡みのパラメータの有意差がいくつも出てくるのです。眼窩静脈叢採血とか時代が古いと

いうことも含めて、まず1つの目安として、数字を言ってしまうとひとり歩きをしてしまうので余り言いたくないのですけれども、5%ぐらいを超える変化というのを1つの目安にしてはどうでしょうか。

ただ、例えば5%を超えたから毒性所見だというようなとり方ではなくて、対照群の検査値がどうだったのか、あるいはばらつきがどうかということと、一番大事なのは、赤血球系のパラメータがいくつも動いたときは別ですけれども、1つだけ動いたような場合には、例えばほかに関連する病理の変化があったかとか、あるいは生化学の変化があったかとか、そういうことまで含めて評価してはどうでしょうか。そういう点が貧血の評価において大事だと思います。

それと、メトヘモグロビンとハインツ小体の話が出てくるのですけれども、これは次の食品健康影響評価か何かのところで一緒に話させていただきたいかと思いますけれども、今やったほうがいいですか。

○吉田（緑）座長

考え方はお示しいただいておいたほうが、私たちが評価をしやすいと思います。

○松本副座長

それでは、この剤がカーバメート系ということと、もう一つは、先ほど来構造の御説明があったように、アニリンに類似する物質なので、アセチルコリンエステラーゼ活性が影響していないかという点。もう一つは、メトヘモグロビンが出ないか、そのへんのことに注目が必要かと思います。

メトヘモグロビンとハインツ小体の関係なのですけれども、よく出てくるのは、メトヘモグロビンが出てきて、それに続いてもうちょっと高用量でハインツ小体が出現するような例。それと逆に、メトヘモグロビンが余り出ないのだけれども、ハインツ小体が非常に高率に出るというものもありますし、最初の説明で1つ申し忘れましたけれども、メトヘモグロビンだけが出てハインツ小体が出ないというものと、おおよそですけれども3つぐらいに分けられる。つまり、メトヘモグロビンがメインに出てくる剤と、メトヘモグロビンに続いてハインツ小体も出現するものと、もう一つは、メトヘモグロビンは出ないのだけれども、ハインツ小体が非常に高率に出てくる、そんなものがある。そのへんの分類という意味で、この剤はどれに当てはまるのだろうか、という見方をしながら評価を進めればよろしいのではないかと思います。

以上です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、前半の先生のお話から、農薬抄録から言いますと、どうしても対照群を100として値があるので、例えば非常に値の小さいものについては、あつという間に200%、300%と一見上がっているように見えるけれども、それは背景値の中におさまるようなものも多いのではないかと。特に今回、眼窩静脈から採血していること、データが余り

新しくないこと、測定法も含めて、そういうことで非常にシビアにとるというよりも、全体を眺めながら、本当にこれは溶血性貧血が起きているのか。

例えば、これだけ頻回にとっているけれども、全く貧血が、血液学的影響がない用量での病理変化をどう考えるかも含めて、少し柔軟に、そこに所見があるからといって、それが必ず毒性なのかどうかということを試験ごとに少し考えながら、そして全体を見渡していけばいいなと思っています。

後半のところは最後の健康影響評価にもかかわりますので、ハインツ小体とメトヘモグロビンがどの用量から出ているかということをもう一度最後におさらいしたいと思います。ありがとうございます。

そういたしますと、そのことを何か文言としてこの最初に残しますか、松本先生。特にメトヘモグロビンのまとめとして評価をしたということ、評価の前提というか、いかがでしょうか。実を言うと、一部の先生は御記憶があるかもしれないのですが、以前にジフルベンズロンという剤の評価をこの部会でやったときに、どのようにメトヘモグロビンを考えましょうかみたいなこともみんなで話し合ったことがあるので、松本先生、いかがですか。

○松本副座長

この剤の場合、溶血性貧血が一つの大きな所見ですので、統計学的有意差がいくつも出てきますから、それをこのように評価しましたという考え方を最初に書いておいたほうが、先生がおっしゃったように理解しやすいと思います。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、ここの最初に書く文言を松本先生に、前回のものをたたき台にしながら考えていただくことになりますか。

○堀部課長補佐

多分、中身を少し御審議いただく中で、いろいろな判断基準にのっとったようなものが出てくると思うので、その議論を見ていただきながら、何を書くかという感じのほうがいいかと思います。お願いします。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、もう少し進んでからということで、病理の先生方もそのあたりはぜひ御協力をいただきたいと思います。そういたしましたら、亜急性毒性試験からお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、机上配布資料2を御覧いただければと思います。申しわけございませんが、こちらで説明させていただきます。

机上配布資料2の36ページ、まず、ラットの亜急性毒性試験です。この試験の所見につきましては、表32としまして36～37ページとなります。

所見の用量について御意見をいただいております。36ページの尿比重量減少は不要とい

うことでいただいているのですけれども、ほか 37 ページ、コメントとしていただいているものとしまして、まず雌の 10,000 ppm の体重増加抑制ですが、3,000 ppm から影響かということいただいております。3,000 ppm では 4 週と 7 週で 90% 程度の値が出ているのですけれども、13 週で有意差がなかったということで、事務局案としては 10,000 ppm で影響としているのですが、どこから影響としたらよろしいか、御確認いただければと思います。

また、雌の 3,000 ppm の PLT につきましては、3,000 ppm では 4 週のみ有意差が認められておりまして、一過性のため 10,000 ppm から影響ではないかという御意見です。

また、松本先生から、大赤血球（症）という言葉については御修正いただいていて、大小不同という表現だけでいいのではないかということです。

また、雌雄ともに 3,000 ppm で認められております脾臓のヘモジデリン沈着ですが、特殊染色をしているかどうか報告書で確認しましたところ、特殊染色の記載がございませんで、多分していないのではないかと思いますので、脾の褐色色素沈着に修正させていただきます。この試験は一番下の用量の 1,000 ppm でも影響が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満というまとめとさせていただきます。

37 ページの 4 行目から、ラットの②の試験になります。先ほどの試験は Wistar の試験でしたが、これは SD ラットを用いた試験となります。

結果については 38 ページの表 34 のとおりとなりまして、こちらについても所見の上げ下げについて御意見をいただいております。

また、用語としましては、雌の脾臓の T 及び B 細胞帯というのは白脾髄に御修正いただいております。こちらは、ヘモジデリン沈着に関しましては鉄染色で確認しておりました。こちらは 400 ppm 以上で影響が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm 未満という結果となります。

38 ページの 11 行目から、SD ラットの試験の③になります。所見につきましては、39 ページのとおりです。雄の一番上の用量で認められましたヘモグロビンの減少についてコメントをいただいております。500 ppm 投与群では 3% 程度の減少、97% ぐらいの数字が出ておりました。また、雌のほうの赤血球数、RBC につきましては、500 ppm では 94～96% という減少ぶりでしたので、もう一つ上の用量から事務局案としては入れさせていただいたものになります。

ヘモジデリン沈着については、鉄染色を確認しております。

この試験は、150 ppm の白血球数の増加は上の用量に上げていただいておりますので、無毒性量としましては雌雄とも 150 ppm となります。38 ページの無毒性量の記載が 22～24 行目、無毒性量は雌雄とも 150 ppm と記載させていただいております。

39 ページの 7 行目からラットの④の試験、今度は Fischer ラットを用いた試験になります。所見については 40 ページのとおりで、雌の白血球数にコメントで、13 週は有意差なしというコメントをいただいております。500 ppm、ヘモグロビンとヘマトクリットにつ

いても同様のコメントをいただいております。

雄のほうの白血球数については、上の用量に上げていただいております。

また、雌の 500 ppm、尿量減少と色調変化（黄褐色～赤褐色）については投与の影響かもしれませんが、その他の試験で認められていないことから、何らかの腎障害を示しているものではないのではないのでしょうかという御意見かと思いますが、いただいております。こちらは所見の扱いについて御確認いただければと思います。

また、脾臓のヘモジデリンの沈着に関しましては、報告書に特殊染色の記載がなく、褐色色素沈着と御修正いただいております。

こちらの試験では、無毒性量は雌雄とも 50 ppm というまとめになっております。

40 ページの 4 行目から、これは参考資料です。1 日当たりの用量を 5 分割して投与していることと、血液生化学的検査、病理組織学的検査が実施されていないことから参考資料としてまとめさせていただいております。

結果につきましては、41 ページをおめくりいただきまして、2,500 mg/kg 体重/日以上 の雌雄とも、体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数の減少、網状赤血球数の増加、5,000 mg/kg 体重/日の雌雄でヘモグロビンの減少が認められたという結果になっております。

吉田先生から、亜急性の試験、参考資料を除く 4 試験をまとめて総合評価の案をいただいております。血液への影響について 400～500 ppm、およそ 30～40 mg/kg 体重/日以上で血液への影響が認められているので、overall NOAEL は 13.0 mg/kg 体重/日であると判断したという文案をいただいております。

41 ページの 8 行目から、(6) の Wistar ラットを使った 120 日間の試験になります。こちらは投与 2、4、8 及び 16 週に雌雄各 5 匹ずつと殺して各種検査が実施されているもので、一般的なプロトコールで行われた試験ではないこと、血液生化学的検査が実施されていないことから参考資料としてまとめさせていただいているものでございます。

こちらにつきましても、体重増加抑制ですとか血液のパラメータの変化が認められております。

14～16 行目まで、川口先生から御修文いただいております。脾臓の重量増加ですとか網状赤血球の増加について所見として御追記いただいているところでございます。

一方、松本先生からは、簡略的に記載してはどうでしょうかということで、250 mg/kg で認められたものについては特段に記載なしということで御修正をいただいております。ですので、125 mg/kg 以上でというところだけ記載というような案でいただいております。

41 ページの 23 行目から、ラットの試験で Wistar を用いた 24 週間の試験です。こちらは検査項目が不十分なことから参考資料ということでまとめさせていただいております。

これは最初、事務局のほうで 5 匹ずつと殺と記載させていただいておりましたが、すみません、間違いでございましたので、評価書（案）は修正させていただいております。

松本先生からは、体重のばらつきも大きくなっているのです、内容的にも削除してはどうでしょうかという御意見をいただいているところでございます。

42 ページの 7 行目から、8 週間のマウスの試験です。マウスの試験はこれ 1 本となります。本試験では尿検査が実施されていないのですけれども、吉田先生からの御意見で、かなりの項目が実施されているので、あえて参考資料とする必要はないと思いますというコメントを 43 ページのほうにいただいております。

所見としましては、表 40 のとおりになっております。雌雄の最高用量で認められております脾胚中心、これは過形成か増生かというコメントをいただいております。原文のほうは **prominent germinal centers** となっておりますが、どのように記載したらよろしいか御確認いただければと思います。

また、43 ページ、5,000 ppm 投与群の雄ですけれども、こちらはちょっと表が見切れていますが、肝絶対重量増加という所見を記載してございますが、比重量の情報はどうなのですかという御質問をいただいております。確認しましたところ、絶対重量の情報しかございませんでした。

肝のクッパー細胞の病理の変化も認められておりまして、絶対重量だけの情報ですけれども、所見として事務局案としては入れさせていただいた次第になります。御確認いただければと思います。

続きまして、43 ページ、3 行目からイヌの試験になります。所見につきましては、表 42 のとおりとなります。こちらにつきましては、特段御質問などはいただいております。所見の修正などをいただいております。

また、特にイヌで一般状態などが認められておりましたので、投与後どのくらいで認められたものかについては、表 42 の 30,000 ppm の四肢皮膚温低下ですとか活動性低下といったもの、投与 39 日とか 59 日目以降に認められましたので、念のため記載させていただきました。

また、佐藤先生から、44 ページの 4 行目になりますが髄外造血についてということでコメントをいただいております。正常なイヌではほとんど脾臓での造血が見られまませんので、300、3,000 ppm の変化（1 例）が気になるというコメントですが、血液パラメータの変化を伴っていないので影響としないという原案で同意という御意見をいただいております。

松本先生からの略語の追記については対応いたします。

以上になります。

また、御説明が後先になりますが、先ほど三森先生から所見の書き方について御意見をいただいております。髄外造血の記載の仕方なのですけれども、イヌの場合は健康な動物で起きないので髄外造血だけでいいのだけれども、げっ歯類などについては特に剤の影響でなくても認められる影響なので、髄外造血亢進というようにつけ加えてわかりやすくしてはどうかという御意見をいただいておりますので、御確認いただければと思います。該当箇所が参りましたら御説明いたします。

44 ページの 6 行目から、イヌの 90 日の試験になります。所見につきましては、45 ページのとおりです。雄の 1,000 mg/kg 体重/日のところで MCV の増加、300 mg/kg 体重/日

の4週で有意な値があったということでコメントをいただいております。

また、所見の記載なのですが、300 mg/kg 体重/日の雌雄、大腿骨/胸骨骨髓脂肪減少又は大腿骨/胸骨脂肪髄減少ということでいただいております、どのように表記したらよろしいか御確認いただければと思います。

また、雄の 1,000 mg/kg 体重/日と雌の 300 mg/kg 体重/日で肝重量増加というので調整重量といただいております。こちらは通常、補正重量として、脚注にその説明、群平均臓器重量を平均剖検時の体重に対して調整したというもののなのですが、そういった脚注をつけさせていただいておりますので、同様に表現させていただきたいと考えております。

この試験では一番下の用量から影響が出ておりますので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日未満というように評価書案を整理してございます。

45 ページの 7 行目からイヌの試験、参考資料としております。これは投与方法が漸増法で一般的でないということと、内容が限定的で詳細が不明だったということで参考資料とさせていただいております。こちらでも雌雄のヘモグロビンの減少ですとか脾臓の髄外造血など血液関係の影響が見られてございます。

亜急性については以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

かなりいっぱい、特にラットの試験が行われているので、机上配布資料 1 で少しまとめさせてもらいました。これからだんだん長期になっていくのですが、かなり近い時期、同じラボ、同じ系統で、用量は違うときもあるのです。90 日では違うのですが、1 年、2 年では同じ用量で行われている試験だと思います。前回申請者の方にその質問をしたところ、たまたま後でわかったということですが、ある意味ではほぼ同じ系統でもあるということなので、これだけ同じだとあわせて評価するほうが評価しやすいかなということで、ラットの SD で行われた 2 番目と 3 番目の試験、1 年のラットの SD の試験、2 年のラットの SD の試験、どれも GLP 試験だと思いますけれども、これを 2 つずつあわせて NOAEL なり LOAEL を出していくのはどうかなと思うのですが、よろしいでしょうか。

では、ほかの F344 の試験とかいろいろありますので、36 ページにお戻りください。これはまず Wistar を用いた試験で、比較的新しい 2002 年の GLP 試験ですが、こちらにつきまして川口先生からコメントをいただいているのですが、表 32 が見られた主な所見です。本剤の特徴である溶血性貧血の所見が、今、事務局から説明があったように一番下の 1,000 ppm から認められていて、LOAEL はあるのですが、NOAEL がとれないといった試験になっています。

ここで松本先生からいくつかコメントをいただいたと思うのですが、松本先生、MCV の書き方は大小不同とする。表 32 です。

○松本副座長

大赤血球という言葉が実は気になりました。ここに書いたとおりなのですが、大小不同という言葉があれば、これはもう含まれているので、特に書かなくてもいいのではないのでしょうか。ここに書いたように、もう少し MCV が大きいときに大赤血球症という言葉を使うことになると思うので、こう書かせていただきました。

○吉田（緑）座長

そういたしましたら、この松本先生のコメントにある大赤血球（症）という言葉は削除。この中に入っているのですか。

○堀部課長補佐

37 ページの 1,000 ppm 以上の 2 つ目のポツで、既に先生から消していただいています。

○吉田（緑）座長

消してもらっていますね。ありがとうございます。ここはもう消す。

○堀部課長補佐

雌も 3,000 ppm で同じように。

○吉田（緑）座長

ここではどの項目も、たった一つ動いているというよりも複数の項目が動いているので、1,000 ppm は血液に対する毒性量であるという考えになると思うのですが、よろしいでしょうか。

あと、川口先生からもコメントをいただいているのですが、川口先生、この御修文の内容につきまして、いかがですか。特にいいですか。

○川口専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

私が入れた部分は、この後も出てくるのですが、混同してはいけないのは、HE 染色で見た色素沈着と、鉄染色をして増えた、どこの部位か細胞もわからないけれども、その臓器の全体としての沈着が増えたというところを分ける必要があるのかなということがありまして、色素沈着と、ヘモジデリン沈着と書く場合は必ず鉄染色をしたものだけにしようということですが、佐藤先生、そのくくりでよろしいですか。

○佐藤専門委員

はい。正確な表現だと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

あと、三森先生から御指摘いただいた、げっ歯類では脾臓は髄外造血亢進だけれども、イヌでは髄外造血は通常していないので、髄外造血ということについては注意をしたいと思います。

ここで髄外造血亢進は、1,000 ppm では消えているというか、1 個上がっただけなのですか。

○堀部課長補佐

20,000 ppm まで上がっています。

○横山課長補佐

前のページにあります。

○吉田（緑）座長

20,000 ppm まで上がっている。これは髄外造血亢進になっていますので大丈夫ですね。

ということで、1,000 ppm が LOAEL で、この知見では NOAEL はとれなかったということになります。

○三森委員

雄のほうですが、雄の 3,000 ppm、表 32 で見ると髄外造血というのがあります。これは脾臓のことを言っていますか。

○吉田（緑）座長

これは髄外造血亢進ですね。

○三森委員

これは亢進になりますか。脾臓ですね。

○吉田（緑）座長

そうです。脾臓だったら亢進を入れてください。

○三森委員

では、それで統一していただければ結構です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

続きまして、2 つ目の 90 日の試験に移りたいと思います。この試験と次の（3）の試験がほぼ同時期に行われた試験です。

○堀部課長補佐

先生、すみません。川口先生は先ほどコメントはもういいですとおっしゃったのですけれども、体重とか血小板とか、雌のところなのですけれども、このコメントは川口先生のコメントではないかと思われませんが、元案でよいかどうか、いかがいたしましょうか。

○吉田（緑）座長

松本先生、この川口先生の修正はいかがですか。

○松本副座長

川口先生のコメントなので、先に川口先生から御意見を言っていた方がいいのかなと。私がしゃべってよければしゃべりますけれども、よろしいですか。

○川口専門委員

はい。

○松本副座長

この血小板の増加ですけれども、貧血にリンクする変化であって、明らかな赤血球数の

低下があるので、それと、またこういう数字を言うと具合が悪いのですけれども、125%を超えた数字なので、一応私は気になるから、1 つでもとったらどうかと思って、4 週だけしかないのですけれども、とってはどうかという書き方にしました。

雌の 126%を消してしまうと、雄にも 126%があって、雄も消さなければいけなくなってしまうので、そのへんは微妙なところですが、拾っておけばどうでしょうかということです。

○吉田（緑）座長

川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

同意します。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

○堀部課長補佐

あと、体重も御指摘いただいているのですけれども、具体的には抄録のデータですと毒-60 ページにデータがあるのですが、バイエルのグレーの表紙です。

○吉田（緑）座長

川口先生、お願いします。

○川口専門委員

毒-60 の表で雌を見ていただきますと、平均体重及び平均体重増加量、体重増加量のところの一番最後の行を見ていただきますと、3,000 ppm のところも 84 と有意な低下を示しているので、これはとらなくていいのかなと一瞬思っコメントしたところです。その上のほうの平均体重のところは伴っていないので、それで省いてもいいかとは思ったのですけれども、一応審議したほうがいいかなということです。

○吉田（緑）座長

雄は下がっているポイントがあるからということなのですね。毒-60 の表はいわゆる体重量だけで、体重増加量ではないのですけれども、体重増加量でもとったらいかがですかね。

○川口専門委員

それは 3,000 ppm から。

○吉田（緑）座長

3,000 ppm から、いかがでしょうか。よろしいですか。

では、3,000 ppm から。本当は体重増加量の抑制ですね。体重増加量の減少か。

○川口専門委員

正確にはそうですね。

○吉田（緑）座長

正確にはそういう言い方になります。体重増加抑制の定義が恐らくここではないので、体重増加量の減少。

○佐藤専門委員

それに関連してなのですけれども、雄のほうの表現は体重増加抑制のままでよろしいのですか。

○吉田（緑）座長

ここでは雄も同じでもいいかもしれないのですけれども、体重自体も4週と7週で下がっていますから。

○佐藤専門委員

表現を変えると意味が読者に伝わるかどうかというところが疑問なので、体重増加なし体重増加量の減少。

○吉田（緑）座長

でも、この上の用量は、実を言うと体重自体の値が有意に対照群と比べても低くなっている、いわゆる体重増加抑制ということが起きているので、それを入れてしまうと、私としては。

そうしたら、体重増加抑制でいしましょうか。用語は統一したほうがいいと思いますので、前言撤回して、3,000 ppm から雌雄で入れたいと思います。

では、次の試験に行きます。1986年に行われた GLP 試験 2 本ですけれども、まず最初の試験は用量が 400～1,200 ppm です。2 本目の試験が、同じ剤なのですが、若干違いまして、150～1,500 ppm という、1 本目の試験よりも低い用量からちょっと高い用量まで行っています。

表 34 に結果が出ておりますけれども、こちらはどちらかというと血液の影響も出ていますし、やはり病理で腎近位尿細管にヘモジデリン沈着が出ているという所見が 400 ppm からあるので、この試験も NOAEL がとれていないということになります。

その次の（3）の試験では、表 36、39 ページになりますけれども、400 ppm より 100 ppm 高い 500 ppm ではほぼその前の試験と同じようなことが見えているのですが、150 ppm では、事務局案ですと WBC が上がっているのではないかとあったのですが、松本先生がそれを否定されており、この部会でもこれを否定するということになれば、90 日のこの 2 つの試験で NOAEL が、150 ppm は影響がない可能性が出てくるのです。

修文について、まず表 34 を直してしまいたいと思いますけれども、こちらについては川口先生、松本先生からコメントをいただいておりますが、血液関係につきまして、松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

先ほど御説明したような、基準という考え方で見たら、川口先生と同じで、こういうところではないでしょうかということです。

○吉田（緑）座長

川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

いいです。

○吉田（緑）座長

では、先生方の修正していただいたものを採用して、表 34 はフィックスしたいと思います。これも NOAEL がとれていません。

その次の試験、表 36 ですけれども、こちらは WBC の増加を、松本先生はこれは 2 つ上がるのではないかとということなのですが、松本先生、御解説をお願いします。

○松本副座長

生データといいますか、資料を見ますとコントロールが低いのですね。そういうことが影響して全て上がってしまったのであって、投与群で特に白血球数が多いとは私は考えませんでした。

○吉田（緑）座長

6 週のみであります、1,500 ppm は一応とっておくということになるのですか。

○松本副座長

1,500 ppm は残っていますか。

○吉田（緑）座長

1,500 ppm は残っています。6 週で認められたからと。

○堀部課長補佐

6 週と 13 週と両方で。

○松本副座長

そうです、そうです。

○吉田（緑）座長

13 週も。

○松本副座長

はい。

○堀部課長補佐

バイエルの抄録だと毒-44 ページにあるのですけれども、低用量のほうは 13 週のみなのですが、1,500 ppm は 6 週も 13 週も両方とも一応上がっているように見えるということかと思いました。

○吉田（緑）座長

WBC ですね。

○堀部課長補佐

WBC です。

○松本副座長

13 週のコントロールは低かったんで、全部が上がっているように見えます。だけれども、

6 週の 1,500 ppm は雌雄ともにある程度の増加があるので、とってもいいのかなということです。

○堀部課長補佐

すみません。雌のデータだけを申し上げてしまいました。雄は最高用量の 6 週だけです。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、6 週だけですけれども、1,500 ppm は残して 500 ppm 以下は消すということになります。ほかに毒性の先生はよろしいでしょうか。これはコントロールが低い。ということになりますと、150 ppm の雌は毒性所見がなくなりますので、この試験では 150 ppm が NOAEL で 500 ppm が LOAEL ということになります。

先ほどのほぼ同じ時期に同じ系統、同じ施設で行われた試験をあわせると、400 ppm で毒性が認められているのですけれども、150 ppm では恐らく認められなかったのかなということが見えてまいります。

どういたしましょうか。私、実を言うと、41 ページに全てのラットの無毒性量はこのあたりかなということを書いたのですけれども、この 2 と 3 だけでまとめるべきか、あとはこのあたりにあると考えられたということで最終的にまとめるほうでいいですかね。そういたしましたら、次に進みたいと思います。

次は non-GLP の試験です。4 つ目の試験、結果が表 38 にまとめられています。1981 年の non-GLP だったのですね。ただ、項目としてはほぼカバーをしているということです。

ただ、この試験は非常に公比が大きくて、一番低いところが 50、500、5,000 ppm と、90 日には公比が大きいという試験です。ここにつきましても松本先生、川口先生からコメントをいただいています。では、また血液のところでも松本先生、いかがですか。

○松本副座長

吉田先生が御指摘になった WBC の雄の増加なのですけれども、これは私のチェックミスで、先生の御意見がいいと思います。

○吉田（緑）座長

今、先生がおっしゃったのは 500 ppm の雄。

○堀部課長補佐

500 ppm の雄を消して、吉田先生に 5,000 ppm に上げていただいているようです。

○松本副座長

私はそれでいいと思います。

あとは、これも今までどおりの見方で書いたと思うのですけれども、何か特別なことはありましたか。500 ppm 以上で RBC、ヘモグロビン、ヘマトリットが、全ての週というわけではない部分があるのですけれども、5%を超えて減少しているところが見えるので、500 ppm 以上というところに RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少を書いたのだ

と思います。もちろん御指摘いただいたように、13週は欠如していますという御指摘もあるのですが、全体的に見てそういう書き方でよろしいのではないのでしょうかと思いました。

○吉田（緑）座長

川口先生からもこちらの表についてコメントをいただいているのですが、お願いいたします。

○川口専門委員

雌の 5,000 ppm で 13 週のところに有意な変化が見られていないので、審議したほうがいいかと思いますが、今、先生から説明がありましたように、全体的な流れでとっておいたほうがいいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

私が申し上げたところは c) ですから、脾臓の重量を 1 つ上げていますね。なかなか記憶が復元をしてこないのですけれども、バイエルの毒-49 ですか。

○横山課長補佐

毒-56 です。上のほうに脾臓の。

○吉田（緑）座長

これは確かに上がっているのですが、4%とかなので、果たしてどうなのかなと。病理変化もないので、この 10%以内の臓器重量を用量相関性があるからといってとらなくてもいいのかなというのが私のコメントでした。

佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

非常に難しいです。108%、110%の違いがどの程度あるかということなのですが、血液のデータが動いていれば、それに反応して増加したのですよということで、とってもいいかなと個人的に思います。

○吉田（緑）座長

それが沈着なのか、髄外造血亢進なのかはわからないけれども、この 500 は他の試験でも毒性用量であるので、どちらでもいいのかなと思ったのですが、余りにちょっとだったので。

○佐藤専門委員

確かに難しいですね。

○吉田（緑）座長

そうしたら、これは 1 個元に戻しましょうか。ただ、余り重要な所見ではないのかもしれないですね。では、これは戻してください。ここでは髄外造血亢進あるいは沈着というのは 500 ppm では出ていないようですね。おもしろいですね。それで、50 ppm は何もなかったということになります。

事務局、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

脾臓の重量ですけれども、雌のほうも 500 ppm では 108%ですが、とってよろしいですか。

○吉田（緑）座長

はい。とてもちょっとですけれども、元に戻すということになります。

次に、40 ページ、今度は5つ目の試験。こちらは4週間の試験で参考資料扱いですが、これは参考資料扱いでよろしいですね。参考資料となったものは、一般的なプロトコールで扱っていないということと、これだけほかの試験がございますからよろしいかと思うのです。かなり高い用量でもありますので、ただ、毒性のプロファイルとしては同じようなところが出てきているだろうということです。

先生方に修文いただいたところの御解説をよろしくお願いします。

○川口専門委員

参考資料なので余り詳しく書く必要はないというこれまでの経緯があるのであれば、自分のところは全部カットしてもらって構わないです。

○吉田（緑）座長

でも、この先生方が直していただいたところは採用ですね。違うのですか。

○川口専門委員

私を書いた 250 mg/kg 体重/日以上のところは全部ないほうが良いという松本先生の。

○松本副座長

ないほうが良いという意味ではなくて、125 mg/kg 体重/日で RBC と体重増加抑制と脾臓のヘモジデリン沈着、骨髓造血があったと書いてあると、それでみんなわかるのかなと私は思っただけなのですけれども、細かく書いたほうがよければ川口先生の案になると思いますから、決めていただければ。

○吉田（緑）座長

川口先生はいかがですか。決めてください。

○川口専門委員

できればシンプルに無くしてください。

○吉田（緑）座長

では、シンプルにということ。ここも、もし脾臓であれば髄外造血亢進になりますけれども、ここはもう書かないのであれば。上にありますので、これがもし脾臓であれば髄外造血亢進となります。

○横山課長補佐

脾臓です。

○吉田（緑）座長

よろしくお願いします。

ということで、もう一個、参考資料ですけれども、7 番目の試験があります。これも non-GLP の試験ですが、こちらもうやはりプロトコールが十分ではないということで、参考資料でよろしいかと思います。

これがまず 7 つのラットの試験を行ったときに、かなりいろいろな試験のドーズが割れているので、机上配布資料を御覧ください。4 つの試験が GLP 試験で主な試験で、系統も Wistar、SD、F344 とさまざまなのですが、これで見ると、どうもおもしろい事実としては、400 ppm とか 500 ppm は毒性用量であろうと、溶血性貧血が出る用量だろうということはよくわかりますし、50 ppm は何もない。そして、150 ppm も何もない可能性があるだろうということで、overall という考え方をするのであれば、私は溶血性、血液への影響はと書いたのですが、毒性として恐らく 150 ppm はラットにおける 90 日の毒性に対する無毒性量である可能性が高く、400 ppm あたりが最小毒性量になるのかなということが見えてくると思います。

最後に ADI を決めるに当たり、一番低い NOAEL をとるということになるのですけれども、その場合に overall という考え方をすることによって、より本当の毒性量に近い、あるいは無毒性量に近いところを見つけることもできますので、何でもかんでも一緒にしてしまうというのは危険なのですけれども、今回については特に試験の実施年も、若干差はありますが、毒性のプロファイルが同じだということからできるのかなということで、このあたりにあるということは考えられるのではないのでしょうか。

といいますのは、90 日の 50 ppm という値が ADI にひっかかってくる可能性がある値になるものですから、そこで 50 ppm は、これは単に用量設定の問題であるということを書き込みたいと思うのですが、ここでマウスに行く前に私が御提案しました 41 ページの 6 行目のラットの文案を少しモディファイして 42 ページの上に入れるということによろしいのでしょうか。

ですから、ラットの亜急性毒性試験の無毒性量は恐らく 150 ppm あたりで、毒性量は 400～500 ppm あたりにあるのではないかと、400 ppm は毒性量であろうという記載です。

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

そのほうがいいと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

事務局、フォローしていただきましたでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○吉田（緑）座長

では、マウスに進みたいと思います。

○横山課長補佐

マウスに入る前に1点だけ、40ページの表38の雌の500 ppm以上の尿の色調変化ですが、こちらはそのまま残しておいてよろしいかどうか御確認をお願いします。

○吉田（緑）座長

松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

尿量が減少して色調の変化があったということなので、残したらどうでしょうか。

○吉田（緑）座長

ある意味では、濃縮してこういう色調になった可能性があるということですね。

○松本副座長

もちろんそうです。

○吉田（緑）座長

佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

BUNはどれぐらい変化があったのですか。

○川口専門委員

毒-53です。

○松本副座長

減少なのですよ。

○佐藤専門委員

減少なのです。では、関係なさそうですけれども、色調だけですか。では、きっと濃縮したのですね。残しておいても影響ないですものね。

○吉田（緑）座長

そうですね。変化としてはその程度ですが。

○佐藤専門委員

余り重要な所見ではないと思うのですけれども、残しておいてもいいかと思います。

○吉田（緑）座長

では、残すということで、残したいと思います。だから、若干腎臓にも何かあるのかもしれないですね。色素沈着とかも出てくるから、少し二次的に影響があるのかもしれない。

あともう一点ですが、7番目の試験、松本先生からもういらないのではないかという御意見もあるのですが、

○松本副座長

残してください。

○吉田（緑）座長

そうすると、(6)も同じ基準になるので、参考資料ということですが、毒性のプロファイルは出ているかと思うので、参考資料以上に上がれないと思いますけれども、よろしい

でしょうか。では、参考資料で残す。

では、マウスに進みます。マウスの試験は1本です。42ページ、表40を御覧ください。こちらでもやはり溶血性貧血に伴う変化が出ております。ここで佐藤先生から胚中心ということだったのですが、**prominent**という言葉で、これはマクロの所見ではなのですね。ミクロですから、佐藤先生、何ですかね。赤脾髄の肥大、大型化。

○佐藤専門委員

これは胚中心だから、きっと**B-cell**領域ですね。白脾髄の大型化とか、**prominent**、明瞭、**accentuated**したということですね。

○吉田（緑）座長

肝小葉の明瞭などでマクロには時々使います。

○佐藤専門委員

これは多分、大きくなったことの表現だとは思うのですけれども、ここを皆さんでディスカッションしてもらいたいと思います。

○吉田（緑）座長

佐藤先生からそういう御意見だったのですが、川口先生、いかがですか。白脾髄の大型化。

○川口専門委員

それでいいかと思います。

○吉田（緑）座長

三森先生、白脾髄の大型化でいかがですか。それとも英語を併記する。

○三森委員

白脾髄ではないですね。胚中心だから、白脾髄の中に胚中心がありますので、そこが大きくなったと思います。

○吉田（緑）座長

B-cell 領域の大型化。

○佐藤専門委員

胚中心の大型化。

○三森委員

そうですね。そんなところでどうでしょうか。

○吉田（緑）座長

では、胚中心の大型化で、ありがとうございます。だから、過形成や増生とはちょっと違うだろうと、ちょっとここだと踏み込んでしまいますね。大型化でいきたいと思います。

まず、この試験の取り扱いです。一応＜参考資料＞と事務局が書いてくださったのですが、ラットの試験はいっぱいあるのですけれども、マウスの試験での亜急性のデータがないことと、これは慢毒の予備試験として行われていて、ほぼ全ての検査項目があるので、私としては、別にあえて参考資料としなくてもいいのではないかと思いますのですが、佐藤

先生、よろしいですか。

○佐藤専門委員

バランスなのですけれども、バイエルのほうにこの資料が載っていないくて、ユーピーエルだけに載っている資料ということですね。こういうところはどうかのでしょうか。

○横山課長補佐

それは各社の。

○佐藤専門委員

自由ですか。

○横山課長補佐

はい。

○佐藤専門委員

では、自由ということで。すみません、とんだ気遣いでした。

○吉田（緑）座長

多分長期をやる前に必ず予備試験を行います、日本はそれを出すということを義務づけていないのですね。本当は出るとマウスの短期の情報も出てきて、ラットだけではわからないときもあるので非常に比較としてはいいかと思っているのですが。

松本先生、これはどうでしょうか。採用してよろしいですか。

○松本副座長

はい。

○吉田（緑）座長

そういたしましたら、これは参考資料でなく毒性試験として扱いたいと思います。ただ、行っていなかった検査項目は書く。

表 42、あとは佐藤先生から御修文いただいています、佐藤先生、いかがでしょうか。そのほか MCV とか、それは川口先生か。

すみません、川口先生、血液の項目の記載を追加していただいているのですが。

○川口専門委員

これはピンクの抄録の 148、ここで有意差があるところをチェックしていったところなのですけれども、脾臓の変化もあるとか、その他の関連するところもあるということから見ていくと、例えば雄ですと MCV の増加は 15,000 ppm もとっておくとか、雌ですと MCV、WBC、その他もろもろの変化もとっておいたほうがいいかと判断して入れたところでは。

○吉田（緑）座長

松本先生、いかがですか。特に必要ないというのなら削除です。

○松本副座長

このデータは、生データを見ると非常に悩ましいのです。コントロールが本当にこういう値なのだろうかというところがあって、実は私はコメントを差し控えた部分があるので。だけれども、非常に高用量のところの変化で委員の先生からこのへんはどうかという

があるのであれば、追記することを私は拒みません。

○吉田（緑）座長

そういたしましたら入れましょう。15,000 ppm という非常に高用量の変化なので、松本先生もいいのではないかということです、入れたいと思います。

○佐藤専門委員

関連して、ここは雌だけではなくて雄のほうも変化が出ていますね。

○吉田（緑）座長

15,000 ppm ですか。

○佐藤専門委員

15,000 ppm も 5,000 ppm も 5%以上超えている。一応、動物の種を超えても同じような血液への影響があるということをここで示しておくのも意味があるかと思ったのです。

○松本副座長

今のお話でいいと思いますし、私はデータを見まして、メトヘモグロビンの増加が入っていると、もうこれだけで十分かなと実は考えました。メトヘモグロビンのデータが一番しっかりしていると思いました。

○吉田（緑）座長

よろしいでしょうか。では、入れます。

この試験におきましては 1,000 ppm でも、1,000 ppm というのはラットでも十分な毒性量であるということもありまして、NOAEL は雄ではとれないということになります。ただ、長期がありますので、そこで否定できると思います。参考資料だったら書かなくてもいいのに、参考資料ではなくなると、事務局に一文追記をしてもらわなくてはいけません。

次に、イヌにいきます。イヌの試験は 60 日と 90 日の試験が行われております。60 日の試験が表 42 に、90 日が表 43 に記載されております。この試験につきましても先生方からかなり詳細に見ていただいております、切迫と殺が 60 日では特に 30,000 ppm というすごく高い量で出ております。こちらについては主に松本先生から修文をいただいております。

また、非常に高い用量ということもありまして、多分二次的ということになると思うのですが、骨髄への変化も出てきております。こちらは、先ほど三森先生から御指摘いただいたところは、イヌですので、肝臓も髄外造血で、ここは合っています。ここも特に直すところは、脾臓も髄外造血でフルストップになっていますので、特に直すところはないと思うのですが、やはりイヌにおいても溶血性貧血を示すような所見が 3,000 ppm 以上で出ている。そして、300 ppm では毒性所見がない。そして、イヌだけなのですが、若干甲状腺への影響が出ているのですが、ひょっとしたら溶血性貧血というところに紛れて、肝臓への肝汁量の増加等も出てくる試験があるのでそれなのかもしれないのですけれども、甲状腺の変化が雄では 30,000 ppm から、雌では、川口先生からの御指摘ですけれども、3,000

ppm から出ているだろうということです。

川口先生、これは雌の 3,000 ppm からということによろしいですね。

○川口専門委員

確認させてください。

○吉田（緑）座長

甲状腺の 60 日で見られた変化は 90 日でも見られているのです。だから、恐らくプロファイルとしては同じということです。

○川口専門委員

毒-80 に主な病理組織学的検査所見の表がありまして、下のほうに甲状腺があります。雌のほうの 3,000 ppm のところは、び慢性過形成が有意に上がっているのですけれども、その下の 3,000 ppm では、有意差は見られないのですが、4 例中 3 例と非常に発生があるので、有意差はないですがとっておいたほうが良いという判断で 3,000 ppm からとるようにしました。イヌでもありますし。

○吉田（緑）座長

佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

特に異論はございません。

○吉田（緑）座長

非常に軽微かもしれませんが、共通してとるということにしたいと思います。ということで、イヌの 60 日では LOAEL が 3,000、NOAEL が 300 ということになります。血液の検査の影響のほかに、若干イヌは違ったプロファイルの毒性も出てきているようです。

引き続きまして、90 日のイヌですけれども、こちらの毒性が表 43 に記載されております。ここで肝臓の重量のところを私が加えたのですけれども、これは報告書を見ますと、**liver cell hepatocyte hypertrophy** ということが 1,000 ppm のところで記載されてくるので入れてもいいのかなということで書いたのですが、調整重量というのは今まで何回かありましたね。

○横山課長補佐

補正重量として何回かとっていただいています。

○吉田（緑）座長

では、補正重量に統一していただいて。

そのほかの御修文は、川口先生から脂肪髄の減少。これは恐らく脂肪髄が減っているということなので、造血亢進が起きているのですね。でも、造血亢進と書くのもあれなので、例えば川口先生から御修文いただいた骨髓脂肪減少でよろしいですね。同じことを書かれているので、では、大腿骨/胸骨骨髓脂肪減少にしたいと思います。これは雄も雌も一緒です。

あと、調整重量は補正重量に直していただく。

この 90 日の試験ですと、100 mg/kg 体重/日から毒性が見られているのですけれども、このイヌの試験では、90 日では NOAEL はとれていないということになるので、これは 1 年の試験でカバーすることになると思います。よろしいでしょうか。

続きまして、参考資料の (11) につきまして、これは、非常に試験が古くて内容が限定的だということで参考資料としました。それはよろしいですね。

○川口専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

そういたしまして、やはりここに出てくるのは貧血だという、毒性のプロファイルは同様のものが出てきているようです。

ここまで亜急性の試験、ラット、マウス、イヌを見てきましたが、一旦休憩しますか。

○堀部課長補佐

一般毒性を全部御覧いただいたほうがいいということであれば、そこまでというのもあり得ると思ったのですが。

○吉田（緑）座長

そうですね。ここまでやったので、一般毒性まで審議してしまいたいなというのがあります。要領が悪くてすみません。

そういたしましたら、46 ページ、長期毒性の御説明をお願いします。

○横山課長補佐

まず、ラットの 1 年間の試験の①になります。表 45 に所見がまとまってございます。1,000 ppm の雌雄の WBC と、雌のアルブミンの減少などにコメントをいただいておりますので、後で抄録のページなどを紹介させていただきます。

あと、250 ppm 以上のヘモジデリン沈着は毒性でない可能性もありますというコメントをいただいているところです。

WBC は 107 ページで、リンパ球も 107 ページです。WBC につきましては、バイエルの方の抄録の毒-107 で、25 週で 1,000 ppm で有意差がついています。リンパ球もそうですね。ただ、51 週で有意差がないということで御指摘をいただいているものかと思えます。

また、アルブミンにつきましては 108 ページで、こちらは 51 週のみ 1,000 ppm の雌で 92% の減少ということで、比較的幅も小さいし、アルブミンだけの変化となっております。

この試験は前回も少し御議論いただいたのですけれども、ヘモジデリン沈着につきまして、鉄染色の結果、一番下の用量の 60 ppm から増加しております。ただ、HE 染色が 60 ppm と 250 ppm で実施されていないということで、これが本当に毒性ととるべきものかというのが、60 ppm からも含めて、どこの用量からとるべきかがわからないということで御議論いただいていたものです。

47 ページをおめくりいただきますと、吉田先生から、ヘモジデリン沈着についてコメントをいただいております。血液学的パラメータのほうで 13、25、51 週で血液検査をしているにもかかわらず、一番下の用量 60 ppm では少なくとも何も動いていなくて、雄では 250 ppm 以上、雌では 1,000 ppm で貧血関連項目が変動していることなどに関連づけて検討してはというコメントをいただいております。

また、今日配付させていただきました机上配布資料 4 を御確認いただければと思います。机上配布資料 4 の通し番号の 1 ページから申請者の回答が始まっております、まず表 1 にパラメータの検査結果ということでまとまっておりますが、やはり 60 ppm では変動が見られていないというもの。そして、ヘモジデリン沈着の所見につきましては、2 ページに再度整理してございますが、グレードを加味して χ^2 乗検定をやると 60 ppm から有意差がつくのですけれども、Fischer のほうですと 60 ppm の中等度というのが上がっているのですが、この用量については 250 ppm との切れ目が余りないということで、有意差が合計でついているのが 1,000 ppm だけということも含めて、それと、他の試験でも 60 ppm は血液関連のパラメータなどが動いていないので、それらを総合的に考えて、60 ppm は影響ではないのではないかという回答が出ておりますので、こちらも今日出てきたもので、今日初めて御覧いただくのですけれども、お目通しいただければと思います。

回答の通し番号の 5 ページのところにまとめの考察が記載されてございます。

机上配布資料 2 の評価書（案）のほうに戻らせていただきますが、46 ページの記載、こちらのヘモジデリン沈着、どこからを影響ととるかによって NOAEL も変わりますので、御確認いただければと思います。

47 ページの 2 行目から、こちらもラットの 1 年間の試験です。①の試験とほぼ同時期に同じ施設で実施された試験ということで、47 ページ、3 行目、その旨を吉田先生に御追記いただいております。

48 ページ、表 47 に所見がございます。こちらにつきましても所見についてコメントをいただいております、上げ下げについていただいております。まず重量についてコメントをいただいております、脾臓の重量、実重量は雄の 1,000 ppm で 113%で有意差がついているのですけれども、比重量が算出されていないというもので、こちらは実重量だけ記載するか、補正重量をあわせて記載するかということでコメントをいただいております。

脾臓の髄外造血につきましても、毒-139 ページにデータがありますが、髄外造血、1,000 ppm の雌雄で増加傾向ではないかというコメントをいただいております。

250 ppm の腎皮質/尿細管の色素沈着につきましては、貧血が認められない用量で再度御確認をということで、吉田先生からコメントをいただいているところでございます。

この①と②の 1 年間の試験ですけれども、ほぼ同じ時期、同じ施設で実施されたということで、48 ページの 11～13 行目のとおり、吉田先生から 2 本あわせてということでまとめの記載を、総合評価の記載をいただいております。

48 ページの 17 行目からですけれども、ラットの 2 年間の試験、1 本目の試験になりま

す。こちら所見につきましては表 49 のとおりとなっております。

所見につきましては、松本先生から多染性赤血球及び球状赤血球を伴う大小不同というように、赤血球の大小不同というところは削除していただいております。こちらの試験では、250 ppm では毒性所見が認められておりません。

続きまして、発がん性の試験ですけれども、腫瘍性の病変は認められておりません。

49 ページの 16 行目から②の試験で、やはり同じ時期に同じ施設で実施されたものです。用量も同じ用量で実施されておりました、50 ページの表 51 が所見になるのですけれども、ちょっと認められている所見が違ふのと、250 ppm、①の試験は毒性所見なしでしたが、こちらでは所見が入っているということで確認をとるというコメントをいただいているところでございます。

まず今の 250 ppm ですけれども、腎尿細管のヘモジデリン沈着については 1 年と 1 年半で検査していますが、貧血所見のない用量での変化ですということでコメントをいただいております。また、雌の RBC の減少ですけれども、こちらは 1,000 ppm という案を 250 ppm に川口先生に下げているのですが、吉田先生からコメントで、3 回の測定中 5% の低下ということで、御確認をとるというコメントかと思います。

1,000 ppm の「肝クッパー細胞及び門脈周囲ヘモジデリン沈着」ですけれども、こちらは鉄染色で確認されたということは記載がございませんので、こちら「褐色色素沈着」に修正させていただきたいと思っております。この試験につきましては、250 ppm を影響ととりますと、50 ページの 20 行目からありますとおり、無毒性量が 3.3 mg/kg 体重/日ということで、無毒性量の全体的な値の中で小さな値が出ますという御指摘を佐藤先生からいただいております。

吉田先生からは、15～19 行目になりますけれども、①、②の試験をあわせた総合評価として御記載いただいております。最小毒性量 250 ppm、無毒性量 60 ppm という案ですけれども、この 2 番目の試験の 250 ppm の所見について再度御確認いただいてから、この文案について再度御確認いただきたいと思います。

51 ページ、今度は併合試験です。

併合試験の 1 本目の試験です。こちらの試験では、表 53-1 の 52 ページ、500 ppm ですけれども、コメントとして、EPA とカナダはこの用量に影響をとっていないということで、所見ととるかどうかが確認したいと思っておりますという御意見をいただいております。

また、500 ppm の雄の所見の腎間質の炎症性細胞浸潤というところで、慢性腎症との関連について吉田先生からコメントをいただいているところなのですけれども、報告書などを見ましても、この所見をそのまま記載しているというだけで、その他の情報などについては入手することができませんでした。

また、今、1 つ上の用量に上げていただいております脾臓のヘモジデリン沈着ですけれども、こちら鉄染色という記載はございませんでした。

この試験では、腫瘍性病変といたしまして、53 ページの表 54 にございますが、下垂体

腫瘍の発生数、腺腫です。雄の 2,500 ppm で有意差がついております。また、傾向検定でも有意差がついております。

この点につきまして、51 ページの 12～18 行目になりますけれども、影響としないということで、背景データのかなり上限に近いところにあるということ、発生数が背景データに近いということ、前がん病変と考えられる限局性過形成の増加が見られないというものでおまとめいただいているところでございます。もし所見ととらないということであれば、この表 54 は削除ということで整理させていただきたいと思います。

続きまして、53 ページの 9 行目から、ラットの併合試験になります。こちらにつきましては、54 ページでございますとおり、一番上の用量が 500 ppm で、この用量まで影響が認められなかったという結果になっております。吉田先生から、この長期の試験 6 個を総合的に評価すると、250 ppm 以上でおおむね血液の影響が認められるということで、overall NOAEL としましては 4.60 mg/kg 体重/日という数字、こちらは 100 ppm ですね。

(5) の試験の表 52 を見ていただきますと、100 ppm のところに 4.60 mg/kg 体重/日というのがございまして、用量の差のところをお考えいただきまして、4.60 mg/kg 体重/日とおまとめいただいているところでございます。

また、54 ページの 8 行目からのマウスの発がん性試験です。こちらの試験では、体重増加抑制ですとか脾臓、副腎、卵巣のアミロイド沈着などが認められたとされておりまして、これらの影響は雌の 7,000 ppm ということで、雌では無毒性量が 2,000 ppm、雄では最高用量まで影響は認められず、無毒性量が最高用量の 7,000 ppm となっております。

続きまして、23 行目からマウスの 2 年間の試験です。おめくりいただきまして、こちらは最高用量 1,000 ppm で試験が実施されておりまして、最高用量まで影響が認められないという結果になっております。

55 ページの 9 行目からイヌの試験です。これも 1,000 ppm を最高用量で試験が実施されておりまして、最高用量まで影響が認められないという結果になっております。

説明は以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

発がん性試験もいっぱいあるので、今までの議論を踏まえて少しまとめていきたいと思えます。

46 ページにお戻りください。1 年間の試験が 2 本行われております。これにつきまして、まず表 45 に記載がありますけれども、ここのところで、ヘマトクリットの減少を松本先生がとられているのですが、これはヘマトクリットの減少でよし。

○松本副座長

はい。

○吉田（緑）座長

ということは、ここは毒性量でありますので、毒性でない可能性ということはないので

すけれども、ここで一回最初に議論をしておきたいと思うのは、ヘモジデリン沈着が鉄染色で認められたケースにおいて、例えば肝毒性、腎毒性、脾臓に対するそのほかの影響等が見られないときは、本当に溶血性貧血の結果なのかというのは、血液検査を全くしていないならばこれは毒性とせざるを得ないのですが、3回も4回も1つの試験の中で眼窩静脈ですけれども採血をしておりますので、そのほかに特に貧血ということがその前の血液検査なりその後の血液検査でも出ていないものにつきましては、私は、これはひょっとしたら投与の影響かもしれないけれども、毒性としなくてもいいのではないかとも思うのですが、先生方の御意見を承りたいと思います。

まず川口先生からお願いします。全てをそれで切ろうというわけではないのですけれども、そういう考え方もできる。

○川口専門委員

関連がないときには、とらないということですか。

○吉田（緑）座長

ええ。

○川口専門委員

それはそのほうがリーズナブルだと思います。

○吉田（緑）座長

佐藤先生はいかがでしょうか。血液検査がある場合です。ない場合は違います。

○佐藤専門委員

ケース・バイ・ケースで考えていくのがいいと思いますね。

○吉田（緑）座長

松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

それでいいと思います。何かの関連する変化があるものを毒性とするという考え方でいいのではないのでしょうか。

○吉田（緑）座長

いつも鉄染色をしていればいいのですけれども、いつも鉄染色をしているわけではないですから、ひょっとしたら今までだって溶血性貧血があるものは山ほど出てきて、そういうときに鉄染色をしたら上がっているものがあつたかもしれないですね。でも、今までは病理のHEと血液の検査で判定をしてきたので、鉄染色というところだけにこだわらなくてもいいのかなという気がするのですが、三森先生、いかがでしょうか。もちろんケース・バイ・ケースはあるのですが、何も貧血のない用量で増えた場合の考え方というのを少し整理しておいたほうがいいのではないかと思ったのです。

○三森委員

そうですね。貧血に関連するものがほかに出ていない場合は、脾臓のヘモジデリン沈着は自然発生でも出ますので、やはり総合的に考えなければいけないのではないのでしょうか。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、まず表 45 につきましては、ヘマトクリットの低下があるので、ここは残す。ただ、雌につきましては1つ上げる。その考え方の整理をどこかに記載しておく必要がありますね。なので、松本先生のまとめのところに一緒に、先ほど堀部さんから御提案がありましたけれども、血液検査において貧血が認められない用量における鉄染色によるヘモジデリンの沈着については毒性影響とはとらなかったとして、もしそれから外れる場合は、こういう理由なのでここは毒性ととったというようにきちんとそれぞれ書き込みたいと思います。ですから、今回はヘマトクリットの減少があるので 250 ppm をとるということにしています。そうすると、川口先生も佐藤先生もとる。

次が2つ目の試験、これもほぼ同時期に同用量で行われているのですが、こちらにつきましては、川口先生が血液の影響があるのではないかと御判断されたのですが、松本先生ここはいかがでしょうか。表 47 の 250 ppm の雌雄の RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少につきまして、これは非常に継続的に出ている変化ではないのですけれども。

○松本副座長

これは全体を見ると 1,000 ppm だけではないかという気が私でしたのです。

○吉田（緑）座長

しかし、いずれにしろ体重増加抑制は残りますし、尿量の減少も残ってしまうのですが、1つ上げる。

こちらは「脾髄外造血増強傾向？」とありますけれども、これは「脾髄外造血亢進」ですね。ここは毒性用量ですから、あえて「？」ではなくても「造血亢進」で、もし有意差がないなら有意差はなかったという表現をしていただければいいのではないかと思います。

こちら 250 ppm が LOAEL で、60 ppm が NOAEL で、判定は変わらないということになります。

続きまして、48 ページ、49 ページと、今度は 2 年、これも同じ用量、同じ施設で数日違いで試験が行われております。ただ、血液の採取時期が、1つ目の 2 年は 1 年、1 年半、2 年なのですから、2 つ目はもう少し頻度があっていたのかもしれませんが。若干検査時期が違うのですが、これでは今まで出てきた変化が余り見えてこなくなりまして、先生方から御修文をいただいていますけれども、1,000 ppm と 250 ppm でどうも 1 つ目の試験は線引きができるようです。

2 つ目の試験、表 51、50 ページですけれども、こちらにつきましては、雄につきましては血液検査で変化がないので 1 つ上がるのですが、雌につきましては WBC の減少、こちらは松本先生はいかがでしょう。51 ページ、250 ppm、雌です。川口先生の御指摘なのですが。

○川口専門委員

毒-143 の表の血液学的検査結果のところに 250 ppm で 95%ということでは有意差が

いているのですが、最初に松本先生から意見もありましたように、程度の弱い変化であるので、御指摘のとおり、ここはとらずに 1,000 ppm でとることだと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

ほかの先生方はよろしいでしょうか。

そういたしましたら、250 ppm 雌の RBC の減少は 1 つ上がるということになります。雄の 250 ppm の腎尿細管のヘモジデリン沈着は毒性としないということになります。

ただ、そういたしますと、2 年は NOAEL が両方とも 250 ppm というということになります。長期になると色素沈着というのはどうしても出てくるので、なかなか見えにくくなるなりしているのかもしれないですね。

次に、51 ページです。併合試験、これは比較的新しい試験です。Wistar ラットを用いまして 2 年間の試験が行われております。これも半年ぐらいつつで血液検査をしていたと思います。その毒性所見が表 53-1 と表 53-2 ですけれども、1 年と 2 年を分けて書きましょうか、どうでしょうかということなのですが、私としては、先ほどのように 2 年だと見えにくくなる変化もあるので、1 年と 2 年は今回は分けたほうが良いと思いますが、御賛同いただけますか。

そういたしますと、まず 2 年で認められた変化が表 53-1 ですね。やはり 2,500 ppm。500 ppm でメトヘモグロビンの増加が出ていますので、松本先生、これはクリアなエビデンスと。

○松本副座長

そうですね。

○吉田（緑）座長

となりますと、もうこれは 500 ppm から上げることはなく、下げることもなく、500 ppm が LOAEL で、NOAEL が 100 ppm となります。

1 年も同様で、やはりこれはメトヘモグロビンが出ています。したがって、表 53-1 で私が行ったコメントについては、その域で上に上がることはなく、この用量で毒性用量ということになります。メトヘモグロビンというクリアなエビデンスがある。

髄外造血亢進は大丈夫ですかね。ラットだから、これは髄外造血亢進ですね。

そういたしますと、表 53-2 の 2,500 ppm、雄で見られた脾の髄外造血は「亢進」を入れてください。雌もそうですね。両方とも「亢進」を入れてください。こちら 500 ppm でやはりメトヘモグロビン。

こう思いますと、90 日も 2 年も余り溶血性貧血が増強することはないのですね。

松本先生、溶血性貧血とはそういうものなのですか。

○松本副座長

その前にメトヘモグロビンに戻らせてください。生データを見ますと、私はメトヘモグロビンを 1 年と 2 年で分けるのをしていなかったの、今、見直したのですけれども、メ

トヘモグロビンの有意な変化が見られるのは2年だと最高用量群だけです。500 ppm は出ないことになります。1年までは500 ppm もあります。そういう判断になりますので、それは修正したほうがいいと思います。

○吉田（緑）座長

でも、表 53・1 は両方が書いてあるから、これはこれで。でも、やはり長期になって貧血が亢進するものではないというのはよくわかりますね。

○松本副座長

了解しました。

それで、先生の質問は何でしたか。

○吉田（緑）座長

亢進するものではないのですねと。

○松本副座長

はい。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、この発がん性試験で腫瘍が1つだけ増えてきます。佐藤先生の御専門の下垂体なのですが、こちらは非常に一般的な腫瘍だということもあって、抄録をもとに51ページの11～16行目、それに基づいて書いてみたのですが、これはやはり投与の影響だよというのであれば、原因はわかりませんが、腫瘍が増えたということになります。佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

下垂体腫瘍はこんなものではないですかね。増えていないと思います。

○吉田（緑）座長

有意差はついているけれども。

○佐藤専門委員

Wistar の2000年以降のものは経験がないので。

○吉田（緑）座長

これは HanWistar です。

○佐藤専門委員

Hannover の Wistar だと。

○吉田（緑）座長

出ます、出ます。

○佐藤専門委員

出ますね。内分泌腫瘍は、特に下垂体腫瘍は雌だとほぼ80%とか出てくるのです。雄もそれなりに出ますので、背景データから消してもいいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

消していいと思います。

○吉田（緑）座長

三森先生、この下垂体については背景データも出してきて、2004 年なので、私は投与の影響でなくて、そのばらつきの中に入ってしまったのかなという気がするのです。

○三森委員

この形でよろしいのではないですか。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。過形成とかが増えたり何かホルモンが動くというのであればまた別なのですが、乳腺とかが動いているなら別ですけれども。

○三森委員

そうではないですからね。ですから、否定してよいのではないですか。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、この下垂体腫瘍の発生頻度の表は削除ということになります。ただ、記載としては残すということですね。ありがとうございます。

○横山課長補佐

先生、すみません、2 点だけお願いします。

今の下垂体腫瘍の記載ぶりで、51 ページの 13 行目、背景データの記載なのですが、平均値をお尋ねいただいているのですが、平均値が出ていないのですね。こちらは申請者に確認するなどの作業が必要かどうか。

それともう一点、52 ページの表 53-1 の 500 ppm の雄の「腎間質の炎症性細胞浸潤」、こちらを残すかどうか御確認をお願いします。

○吉田（緑）座長

まず、今度新しい資料がまた出てくるわけですから、もし平均があれば、レンジだけではなくて平均もあるといいかと思うのです。

もう一つですけれども、500 ppm で腎間質の炎症性細胞浸潤というものが増えているのですが、実を言うと、不思議なことに慢性腎症という用語がこの抄録には一言も出てこないのです。これは普通あり得なくて、ひょっとしたら合わせ技で、これは慢性腎症ですよということを説明したいのかなと。本当は望ましくないのですけれども、そう思うと、腎間質の炎症性細胞浸潤は増えているのですけれども、ひょっとしたら慢性腎症の一所見であって、たまたまこれが増えているのであって、慢性腎症全部が増えていると思わせるようなそのほかの近位尿細管の変化とかはありませんので、これはむしろ削除したほうが後々わかりやすいかと思ったのですが、先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。何で慢性腎症がないのかも原因はわからないのですけれども、そのほうが、気持ちは余りよくないのですけれども、こちらの所見については削除で。

では、最後の試験ですけれども、non-GLP で行われた 2 年間の試験。こちらについては低い用量で行われていることもあって、500 ppm は出てもよさそうな用量なのですから、なかったということになっています。

これらを見ますと、机上配布資料 1 を御覧ください。ラットの長期、1 年からをあわせて見ますと、90 日とは余り差がなく、どうも 250 ppm ぐらいで NOAEL と LOAEL が入りまじっているのかなということで、やはり NOAEL は 60～100 ppm の間にあって、LOAEL は 250～500 ppm かなということが見えてきます。一番高い NOAEL が雄だと 4.9 mg/kg 体重/日。

ただ、この 2 本目の試験はどうですかね。ちょっと試験が古いので、余りここにこだわる必要はないのかもしれませんが、私としては、1980 年の試験はほかの試験に比べて全体に低い用量で行っているの、全部あわせてしまうのはちょっと乱暴かもしれませんね。いかがでしょうか。

1 年と 2 年は 2 つずつあわせて考えると、やはり長期の一番低いものは 4.2 mg/kg 体重/日ということになりますね。250 ppm ぐらいから毒性量かもしれないということで、一番低い最小毒性量は 14.6 mg/kg 体重/日という値になります。これが ADI 等に関係してくるかもしれません。

では、あと 5 分ぐらいで休憩にしたいと思いますので、マウスに行きたいと思います。

54 ページを御覧ください。78 週間と 2 年間の発がん性試験が行われております。用量は結構高いのですが、余り明らかな毒性はなくて、先生方からコメントもいただいているようです。採血していないのですかね。ラットのほうが若干低い用量から溶血性貧血が出ていたので、毒性がマウスでは感受性が余り高くないのかもしれないです。

イヌにつきましても同様です。イヌにつきましては、最高用量が 1,000 ppm というのもあって、先ほど 90 日等で影響が出ていたのが数万のオーダーでしたから、ここでは影響は出ておりません。

長期まで終わりましたというところで、休憩にしたいと思います。生殖発生毒性から引き続き行いたいと思いますので、ちょっと短いのですが、今日は毒性のプロファイルまでは全部終わらせたいので、15 分からよろしくお願いします。

(休 憩)

○吉田（緑）座長

一般毒性で大変時間をとってしまいましてすみません。

それでは、生殖発生毒性をよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

生殖発生毒性については、資料 2 のほうにお戻りください。

54 ページをお願いいたします。まず 2 世代繁殖試験、1 本目の試験です。この試験では、

親動物で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められました。児動物でもやはり低体重が認められておりまして、無毒性量としましては、親動物の雄では最高用量 1,000 ppm、雌では 250 ppm、児動物は雌雄とも 250 ppm という結果です。繁殖能に対する影響は認められなかったとまとめさせていただいております。

54 ページの 28 行目から、2 本目の 2 世代繁殖試験です。この試験でも、55 ページの表 61 のとおり、体重増加抑制、摂餌量減少などが認められております。この試験でも、やはり繁殖能に対する影響は認められなかったとまとめさせていただいております。

55 ページの 19 行目から、3 世代繁殖試験になります。この試験では 500 ppm を最高用量として試験を実施しておりまして、P と F_{2b} 世代の各 15 腹で胎児の催奇形性の検討もされてございました。ただ、最高用量が 500 ppm ということで、いずれの用量でも影響は認められておりません。繁殖能に対する影響は認められなかったとまとめさせていただきました。

56 ページの 10 行目から発生毒性試験、ラットの 1 本目の試験になります。こちらは母動物で体重増加抑制、摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったという結果で、無毒性量は母動物で 450 mg/kg 体重/日、胎児では最高用量の 1,350 mg/kg 体重/日、催奇形性は認められなかったとまとめさせていただきました。

21 行目からラットの 2 本目の試験になります。母動物では体重増加抑制、摂餌量の減少が認められております。胎児で頸椎骨の不完全骨化が認められております。こちらにつきまして、57 ページにコメントをいただいております。山本先生から不完全骨化について、一番下の用量から増加しているので最低投与量の 625 mg/kg 体重/日を無毒性量とするのには賛成できないという御意見をいただきました。

これに対して桑形先生から、腹単位で再度データを解析いただきまして、一番上の用量で影響としてよいのではないかとということで、影響については、一番上の不完全骨化については最高用量だけ影響として、その下の用量はなしという判断で問題ないのではないかとコメントをいただいております。山本先生からも、異論はございませんとコメントをいただいたところですので、御確認いただければと思います。

57 ページの 4 行目から、今度はウサギの試験になります。この試験では、57 ページの 12 行目からございますとおり、【事務局より】で内臓変異、13 肋骨の発生頻度の増加について御意見を伺わせていただきました。

桑形先生からコメントをいただきまして、58 ページに内容がございますが、内臓に認められた変化は自然発生的に認められる所見であること、ウサギの肋骨は 12～13 対で、500 mg/kg 投与群で中軸骨格の異常を示唆する所見は認められていないことから、背景データを引用して検体投与の影響としないという申請者の判断に同意ということで、NOAEL は 50 mg/kg 体重/日で問題ないのではないかとコメントをいただいております。

まとめといたしまして、57 ページの本文の記載のとおり、いずれの投与群においても検

体投与の影響は認められなかったということと、催奇形性も認められなかったとまとめてございます。

58 ページ、2 行目から、ウサギの試験です。この試験では、母動物で摂餌量の減少、胎児では低体重と頭蓋骨の骨化遅延が認められたという結果になっております。無毒性量は母動物、胎児とも 225 mg/kg 体重/日、催奇形性は認められなかったとまとめております。

58 ページ、11 行目から、ウサギの 3 本目の試験になります。母動物で体重増加抑制、摂餌量減少が認められております。胎児では最高用量でも検体投与の影響が認められておりません、無毒性量は母動物で 71 mg/kg 体重/日、胎児で最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日、催奇形性は認められなかったとまとめております。

以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

今日桑形先生はお休みなのですが、山本先生に来ていただいています、山本先生、まづラットの 2 つ目の発生毒性試験について、いかがでしょうか。山本先生も、古いデータであるし異論はないということです。

○山本専門委員

そのとおりでございます。桑形先生は相当きっちりとデータを解析し直してくださいまして、個人的に少しメールのやりとりもいたしまして、それで納得ということと、データも古いし、バックデータの催奇形性がとても高いので何とも言いがたいところもあるということもありますので、これでよいかと思っております。

○吉田（緑）座長

続きまして、2 つ目のウサギの発生毒性試験ですけれども、1 つ目で出ました肋骨の変異の件はいかがでしょう。

○山本専門委員

これにつきましては、桑形先生がおっしゃっているとおりで間違いないと思います。

○吉田（緑）座長

腎盂拡張もよろしいですか。

○山本専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

そのことをここに記載する必要はないですか。いいですか。

○山本専門委員

そうですね。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、事務局案どおりで先生方にお認めいただいたということで、修正は

ないです。ということで、ラット、ウサギともに催奇形性はない。

1 点、次に、ARfD を設定しなくてもいいかどうかというところにかかわってくるのですが、2 つ目のウサギの試験で摂餌量の低下とあるのですけれども、これは投与すぐではないですね。大丈夫ですね。投与直後ではないということだけ御確認をいただきまして、そうでないことを望んでいるのですが。

○横山課長補佐

確認します。

○吉田（緑）座長

では、遺伝毒性に進みたいと思います。

遺伝毒性の先生、すみません、お待たせいたしました。

○横山課長補佐

それでは、58 ページから遺伝毒性となります。結果につきましては、59 ページ、60 ページの表 63 のとおりになります。*In vitro* の染色体異常試験のうち、チャイニーズハムスターを用いたもの、あとヒトリンパ球細胞を用いたものにつきまして、あらかじめ事務局からその判断について御意見を伺わせていただきました。

本間先生、根岸先生から御意見をいただいております、まず、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞につきまして、本間先生から、抄録のとおり陰性でよいと思いますということ、10%以上の染色体異常の誘発は強い細胞毒性でのみ認められているということ、ヒトリンパ球細胞を用いたほうの試験の結果も陰性と判断してよいということで、わずかな染色体異常の誘発は、用量相関性がなく、細胞毒性若しくは沈殿の影響と考えられますということで御解説いただいております。

根岸先生から、本間先生の御意見に賛同しますということ。ただ、陽性結果があるので、それについて脚注に記載したほうがよいという御意見をいただきましたので、表 63 の結果につきましては「陰性」という記載で、脚注に高濃度で細胞毒性の影響と見られる陽性結果が観察されたと記載させていただきしました。御確認いただければと思います。

結論といたしまして、58 ページ、28 行目から御修正いただいております。結果として、全ての試験で陰性であるという結論で、遺伝毒性はないものと考えられたとおまとめいただいております。また、処理濃度等につきましては、先生方に御修正いただいております。

60 ページの 6 行目から記載がございますが、動物、植物、土壌、水中由来の主要な代謝物となっております代謝物 M1 について、Ames 試験が実施されております。61 ページのとおり、結果は陰性というものでございました。

以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

59 ページ、表 63 を御覧ください。随分いっぱい試験が行われておりまして、先生方か

らコメントをいただいたのですが、まず本間先生、全て陰性でよいのではということです。

○本間専門委員

最終的な事務局の修正案、表のとおりでよろしいかと思います。本剤は発がん性陰性ですから、ここでの陽性は全て擬陽性という扱いになりますので、余り細かな議論は不要だと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

かなり年代が古いものから新しいものまであるようですけれども、根岸先生、いかがでしょうか。

○根岸専門委員

事務局で御説明いただいたのでよろしいかと思います。

今、古いものがあるとおっしゃったのですが、私、修正には入れなかったのですが、*in vitro* の試験の復帰突然変異試験④というのが 1976 年の non-GLP なのですが、これは抄録のほうを見ますとワンドーズ・ワンプレートという試験ですので、ここからそれは削除していただいてもいいのではないかと考えております。

○吉田（緑）座長

いかがでしょうか。

○本間専門委員

同意します。

○吉田（緑）座長

そういたしましたら、この *in vitro* の 1976 年の試験は削除したいと思います。

あと、今、事務局から脚注として追加した「高濃度で」というところについては、先生、いかがでしょうか。

○本間専門委員

それで結構です。

○吉田（緑）座長

根岸先生もこの文言で。

○根岸専門委員

私が入れさせていただいたのですが、これを入れても遺伝毒性なしという表現で構わないですね。そうしたら、やはり一応入れておいたほうが、それを見たけれども遺伝毒性はないという判断ということで入れていただいたほうがいいのではないかと私は判断しました。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

結果といたしましては、58 ページの 28～30 行目で全ての試験で陰性であることからと

いう、本間先生に御修文いただきまして、この内容にフィックスしたいと思います。

代謝物 M1 の遺伝毒性についてはいかがでしょうか。若干 LD₅₀ が親よりも低いところにありますけれども、動物で出ますので、込み込みということになると思うのですが、これは陰性でよろしいですか。

○根岸専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

事務局、よろしいですね。

○横山課長補佐

はい。

○吉田（緑）座長

では、M1 につきましては陰性ということになります。

これで、まだちゃんと内容がフィックスしていない植物代謝の一部の試験と、それから、細川先生と杉原先生に文言をお願いしておりました件ですが、いかがでしょうか。

○細川専門委員

17 ページの事務局案の下線部の 20 mg/kg 体重からではまを除いて、ここを全部まずなしにした上で、投与量と AUC が比例しないことから吸収に非線形性が認められたと、もう短く、飽和という言葉は使わずに、非線形性ということで、小澤先生の意味を尊重してこのように変えさせていただきました。

○吉田（緑）座長

事務局、フォローできましたか。

○横山課長補佐

その前段の部分は、細川先生にいただいたコメントのとおり修文してよろしいですか。

○細川専門委員

はい。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、本当に植物代謝のところを除いて全て毒性の部分の評価が終わったことになってますが、先生方、もう少しここは議論しておいたほうがいいのではないかと思います。

私、早く休憩をしたくて申請者からのコメントのところ、本日届いたというほやほやのものをきちんと議論しなかったのですが、ちょっとごらんください。やはり議論をしておかなければと思うて、その回答なのですが、確かに有意差とか検定はそうかもしれないけれども、これは血液検査と合わせ技で溶血、色素沈着については毒性の可能性もあるの

ではないかと。有意差だけで、有意差がないから 1,000 ppm だけだよというのは、もう少しちゃんとしたエビデンスがないと私はつらいのかなと。

きっと急いで 1 カ月でこの回答をまとめていただいたのだと思うのですが、貧血がないところについては影響としないということは多分同じ考えなのですが、表 2 につきましては、確かに 1,000 ppm はクリアに、ここは明らかなのですけれども、その下は一体どこで引けるのかということは、やはりその一つ一つの試験で私たちが判断せざるを得ないのかなと思っているのですが、佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

異論ございません。

○吉田（緑）座長

川口先生。

○川口専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

松本先生。

○松本副座長

いいと思います。

○吉田（緑）座長

三森先生、この部分は、申請者の方の回答はこのように考えていらっしゃるかもしれないのですけれども、やはりそう統計的なことだけでは言い切れない部分もあるのではないかと思います。

○三森委員

前回のときに、今の回答書の 2 ページの表 2. にあるように、60 ppm から有意差がついてしまったという、このところをどう考えるかということが一番大事であったのです。病変の程度はやはり 1,000 ppm が明確ということで、そこで大体話は終わったのかと思います。

○吉田（緑）座長

最初からこういう形でちゃんと出してくださればいいのですよねということです。ありがとうございます。

この回答についても議論したということで、毒性につきまして、先生方からこれ以上御質問や議論をしたほうがいいということがないのであれば、食品健康影響評価について、植物代謝を除いた部分について進めたいと思います。よろしくお願いします。

（資料配付）

○堀部課長補佐

その前に、今、配らせていただいているのは、机上配布資料 1 を、今日の審議結果を踏まえて色をかけ直ししたりしていますので、後ほど御参考までに御覧ください。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

それでは、食品健康影響評価ですが、また机上配布資料 2 にお戻りいただきまして、無毒性量の表などは、もともとの資料 2 の 66 ページ以降を御覧いただければと思います。申しわけございません。

机上配布資料 2 の 63 ページをごらんください。食品健康影響評価です。ラットを用いました動物体内運命試験の結果ですけれども、吸収率は少なくとも低用量で 49.1%、高用量で 8.9%と考えられております。各臓器ですとか組織中の放射能ですが、血漿及び全血がほかの組織に比べて高いという結果になっております。排泄ですが、低用量で主に尿中に、高用量で主に糞中に排泄されております。尿中の主要な代謝物としまして、M1 のグルクロン酸抱合体である M16、硫酸抱合体である M17、そのほか M2～M9、M11、多数の代謝物が認められております。

13 行目以降、どのような代謝物が認められたかという点に着目して修正してございます。泌乳牛及び産卵鶏の体内運命試験の結果ですけれども、主要な代謝物としまして、M1～M7、M8 が認められております。産卵鶏においては、卵中の放射能の大部分は卵黄中に認められており、卵白中濃度は僅かという結果になっております。

植物体内運命試験の結果ですが、現状の記載ぶりとしましては、未変化のフェンメディファム及びその抱合体 M12、M13 が合計で最大 66.5%**TAR**、M1 とその抱合体、M14、M15 が最大で 38.6%**TAR**、M3 が 10.6%**TRR** 認められたという結果になっております。この記載につきましては、新しい試験も御確認の上、もう一度御確認いただきたいと考えております。

26 行目からですが、作物残留試験は親化合物と M1 を分析対象として実施されております。可食部である根部におきましては、いずれも定量限界未満という結果が出ております。

毒性についてですが、30 行目からになります。各種毒性試験の結果ですけれども、おめくりいただいて、吉田先生のコメントもいただいております。吉田先生からは、主要な毒性である血液の変化を一番先に記載するという御意見で、血液（溶血性貧血とそれに伴う組織への色素沈着、Ret 増加等）ということといただいております。松本先生から、この網状赤血球の増加は削除でメトヘモグロビン血症に置きかえていただくコメントをいただいております。

このメトヘモグロビン血症についてのコメントの趣旨というのが、亜急性の試験の前に少し御確認いただきました机上配布資料 2 の 36 ページにございますが、この剤としましては、ハインツ小体が主に増加しているものではないので、主な所見としましてはメトヘ

モグロビン血症を記載してはどうかと松本先生から御意見をいただいているところがございます。

吉田先生のほうからは、血液関係の色素沈着などが出ているものにつきましては、溶血性貧血と記載することで、64 ページの 3 行目からの記載は全て削除という御意見をいただいております。

64 ページの 6 行目から、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性はなしで、生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったとなっておりますが、全て陰性と御判断いただいておりますので、遺伝毒性もなしに修正させていただきたいと思います。

8 行目から、こちらは暴露評価対象物質についての記載となりますので、再度植物代謝試験を御覧いただいてからになります。現在の記載としましては、植物固有の代謝物というのがなかったので、暴露評価対象物質は親化合物のみという提案をさせていただいております。

12 行目からは、無毒性量をとれなかった試験についての御説明を記載させていただいております。こちらは一般毒性のところを総合評価として考えるかどうかということも含めて記載を整理させていただきたいと考えております。

23 行目から、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響ということで、急性参照用量につきまして、今回は設定は必要なしと記載させていただいております。この点に関しまして、溶血性貧血が単回での影響として考えられるかどうかという点につきまして、松本先生から 32 行目からの記載ぶりとして、フェンメディファム投与により溶血性貧血が認められたが、単回経口投与等により貧血が生じるとは考えにくく、急性参照用量の設定は必要ないと判断したと御意見をいただいております。

また、28 行目からになります。薬理試験でマウスの一般状態の試験で 500 mg/kg 体重で影響が出ていて、150 mg/kg 体重が無毒性量という点につきましては、先ほど急性毒性試験のほうでは認められない影響であるということで御議論いただいたところだと考えます。

65 ページに参りまして、ADI につきましては、事務局のほうで当初、一番小さい数字ということで提案しておりましたが、吉田先生から overall NOAEL という考え方をお示しいただきました。先ほど堀部のほうから作成を御説明させていただきました机上配布資料 1 の改訂版を御確認いただいて、この机上配布資料ですと、下から 2 番目の 2 年の併合試験、100 ppm で無毒性量がとれておりまして、どうもここが無毒性量という用量になるのではないかと考えられますが、御確認をいただければと思います。

海外の参照用量等につきましては、65 ページから記載しております。

それと、先ほど吉田先生から御指摘がありました、ウサギの催奇形性の摂餌量減少が投与後すぐに起きているかという点、急性参照用量の妊娠 12～19 日で減っているということで、妊娠 6 日から投与しておりますので、急性期の影響ではないのではないかと思います。調べがつきましたので御紹介させていただきます。

以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございました。

63 ページにお戻りください。植物代謝のところはまだ最終化できないのですが、まず動物代謝に関する部分が4～11行目に記載されておりますが、動物代謝の先生方、この文言でいかがでしょうか。

○細川専門委員

その部分ではなくて、その下の吉田先生が整理してくれた部分がもっと整理されて、代謝物として、M1～M8 とすればもっと短くなります。

○吉田（緑）座長

杉原先生、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

簡単にしたほうがいいのでしたら、それで結構だと思います。

○吉田（緑）座長

先生の御担当の動物代謝のところの文言はいかがでしょうか。

○杉原専門委員

余り記載しすぎるより、すっきりしたほうがいいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

それでは、植物代謝のところですが、門外漢が余計なことを申し上げたのかもしれないのですが、腰岡先生と吉田先生、まだ最終化はできませんけれども、余り植物代謝に詳しくない人間がわかっても、ずっと延々と書いているとわからなくなってしまうなど思ったので私はコメントしたのですが、いかがでしょうか。この事務局案でよろしいですか。まだここはフィックスできないのでしたか。

○腰岡専門委員

そうですね。M12 と M13 は、多分、今の構造式は間違っているのではないかと思います。

○堀部課長補佐

ここはペンディングにしたほうが。

○吉田（緑）座長

では、ここはペンディングですね。ありがとうございます。

吉田先生も次回、半年ぐらいたってから。どうぞ。

○吉田（充）専門委員

構造がわからないならわからないなりに何か書けると思いますので、抱合体なので、とても問題になる構造は出てこないだろうとは思っているのですが、どんな答えが出てくるか待ちたいと思います。

○吉田（緑）座長

答えが出てきたときには、ぜひよろしく願いいたします。

では、13～28 行目までは今回はさわらないということ。

○堀部課長補佐

26～28 行目は作物残留試験の結果なので、ここは見ていただいても。

○吉田（緑）座長

先生方、細切れで恐縮なのですが、26～28 行目の部分はいかがでしょう。

○腰岡専門委員

これでオーケーです。

○吉田（緑）座長

吉田先生もよろしいですか。

○吉田（充）専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、毒性のところの記載ぶりですけれども、私、網状赤血球増加と書いたのですが、こちらはまさしく松本先生のおっしゃるとおり、メトヘモグロビンというのを前面に出すのがいいと思ひまして、先生方、よろしいでしょうか。

では、松本先生の御修文案を。これがやはりこの剤のプロファイルを一番よくあらわしていると思います。

おめくりいただいて、64 ページ、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、そして遺伝毒性はないということが書いてあります。

次の代謝物のところですが、これもペンディングになりますので、8～11 行目はペンディングです。

12 行目からは、LOAEL しか求められなかった試験の、でも大丈夫よという言いわけになります。こちらについては事務局案で、もしマウスを入れるのであれば同様でお願いします。

特に先生方、よろしいですか。

では、ADI と ARfD の設定のところに。

○堀部課長補佐

今のところなのですが、ラットは逆に overall NOAEL をつけていただくと、LOAEL がとれなかった試験が overall NOAEL で NOAEL がついてしまうと思うので、ここは恐らくイヌとマウスが残って。ラットは書きますか。総合的に評価して、一部の試験で LOAEL だけでも大丈夫とか何かを書きますか。そこをどうしましょうか。

○吉田（緑）座長

これだけ試験の本数があるので、特にいいかと思うのですが、

○堀部課長補佐

はい。

○吉田（緑）座長

それでは、ADI と ARfD のところまで行きたいと思います。

ADI につきましては、事務局から、最初、一番低い 3.5 mg/kg 体重/日というのがあったのですが、今回ものすごくいっぱい長期の試験が行われておりまして、この 3.5 mg/kg 体重/日というのは 1 年間の 1 本目の試験なのですが、先ほど事務局に配っていただいたものによると、恐らくこの 1 と 2 をあわせても、4.2 mg/kg 体重/日を NOAEL としていいのかなということですね。

○堀部課長補佐

4.2 mg/kg 体重/日にするのか、コンバインの下から 2 行目の 100 ppm の 4.6 mg/kg 体重/日という数字があるので、そのあたりの数字の扱い方をどうするのか。大きな差はないと言えないのですけれども、先ほどの御議論を聞いていた限りにおいては 100 ppm あたりに何か線が引けるかなというような御議論があったかに思ったので、恐らく 250 ppm とかは極めてグレーなのだと思うのです。これをまとめていると、緑とオレンジが混在しているということは、ここがすごくグレーで、実はコンバインの 1 本は 500 ppm でも緑がついているのですけれども、ほかの 90 日とかの出方を考えると、250 ppm を超えるところは恐らくオレンジというか、毒性が出ているところなのだろうと思うのです。

250 ppm はグレーなののですけれども、150、100 ppm のあたりは NOAEL がとれているということで、そこと 60 ppm のあたりを、4.2 mg/kg 体重/日と 4.6 mg/kg 体重/日という数字をどう考えるかぐらいのところが思案していただきどころなのかと思いました。

○吉田（緑）座長

恐らく 250 ppm で影響が出ているのも、メトヘモグロビンとかいう、明らかではなくて毒性としては非常に弱い貧血なのではないかと思うのですが、松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

そういう捉え方でよろしいかと思います。

○吉田（緑）座長

先ほど三森先生がおっしゃったように、1,000 ppm は非常にきれいに影響が出ているのですけれども、そこから下、500 ppm も比較的クリアに出るのですが、250 ppm は毒性としては非常に弱いのですけれども、やはり毒性量であることは明らかなので、ここは確かに 250 ppm で無毒性量がとれているものもあるのですが、これは使えないと思います。

そういたしますと長期、1 年から 2 年のコンバインの試験を全てあわせてといいますのは、今回一番特徴的な毒性の溶血性貧血というものが、投与期間を延長したからといって増強するものではないというのも大きなファクターだと思うのです。これがもし増強するようなものであれば、より低い用量ということもあるのだと思うのですけれども、むしろ長期になると見えにくくなってくるということもあります。90 日と余り大きな差はないと

ころに NOAEL と LOAEL が来ているというのも特徴だと思いますので、1つの御提案としては、比較的新しい2年の併合試験である2004年に行われた試験の NOAEL、4.65 mg/kg 体重/日、4.60 mg/kg 体重/日を設定根拠として ADI を設定するということを御提案したいと思うのですが、先生方、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

お願いします。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういったしましたらよろしいでしょうか。こちらを設定根拠として決めたいと思います。事務局でここに全体を見てということと、それから、今回の毒性が投与期間の延長とともに増強することは認められなかったのということを加えていただきたいと思います。

次に、ARfD なのですが、まず薬理試験で若干出ているのですが、急毒では余り影響は出ていないのですね。ということは、このエンドポイントを用いるのはあまり、そこまで下げなくてもいいのかなと。そうなりますと、今回見られた溶血性貧血が単回投与で起きる可能性があるかどうかということですが、ここは松本先生にコメントをお願いします。これは先生がしなくていいよとおっしゃったので、そこを。

○松本副座長

最後に書かせていただいたように、全体を見まして、反復投与では溶血性貧血が見られるけれども、単回投与ではどうか、ここには 500 mg/kg のカットオフ値の数字は出せないのですが、感覚的にそういう用量でも出ないだろうと考えたのと、実はメトヘモグロ빈を指標に急性参照用量を考えたときに根拠にすべき動物種は、今回の場合はイヌだと思うのです。イヌのデータを見てきたのですけれども、急性参照用量でメトヘモグロ빈で有意な変化はどこかということがガイドラインに書かれていて、イヌの場合は背景値の4%を超えたときに影響であるというガイドラインの数字があるのですね。

イヌのデータを見てきたのですけれども、4%を超えるのは 600 mg/kg 体重ぐらいのところなのです。なので、そこまで解析するかどうかは抜きにして、急性参照用量としていくつかの試験を、溶血性貧血とメトヘモグロ빈の発生というのを見て、単回投与では影響を受けないという考え方でよろしいのかなと。御質問と答えが違ったかもしれないですけれども。

○吉田（緑）座長

その場合、イヌという動物種を選ばれた根拠というのは。

○松本副座長

急性参照用量の根拠としてメトヘモグロ빈をもし選んだとしますと、げっ歯類の場合は統計学的有意差があるものを根拠にしましょうと。それはどういう意味かというと、やはりげっ歯類は非常に還元力が強いので、メトヘモグロ빈が生じにくいからそういう判断基準になってしまうのだと思うのです。それに対してイヌは比較的メトヘモグロ빈血

症を起こしやすいので、ヒトの例を持ってきて、背景値といいますか、コントロールのデータよりも 4%超えたことを基準にしましょうと書いてあるわけなのです。その見方でイヌのデータを見ていくと、有意差といいますか、背景値の 4%を超える値が出たというのは大体 600 mg/kg 体重以上でした。ラットとイヌのデータがあるときは、今、申し上げましたように、イヌのほうが感受性が高いので、できればイヌのデータを参考にするのが大事ではないか。

もう一つは、溶血性貧血という話になるのですが、この貧血も、ざっくり言いますと、例えば 4 週間とか 3 カ月投与した場合に、赤血球とかヘモグロビンの値が 20%以上減少しますと、単回投与でも有意差がつく可能性があります。だけれども、20%を超えないと、まず単回投与では有意差はつかないと思います。影響は見られない。もし仮に有意差が見られたとしても、数値としては 2%前後の変化だと思います。そういうことの経験を踏まえてこのデータを見ていくと、多分 500 mg/kg 体重当たりのところでも単回投与の影響というのは見られないだろうと。

そういう 2 つを足して、溶血性貧血とメトヘモグロビン血症を同じ材料として捉えて、恐らく設定の必要はないだろうというのが私のデータ全部を見た評価でした。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

私はそのところは専門ではないので、松本先生の今の御説明を受け入れたいと思うのですが、溶血性貧血が出るものが多いので、今回でなくても、今のおっしゃったことを文言化しておいていただくと、次に、ある部会ではこれで ARfD を設定して、私たちは松本先生がいるので設定しなくてもちゃんと根拠が示せるというのがないようになれるといいですね。基本的考え方にそこまでかかり書き込みましたか。もう少しケースを蓄積して、プラスアルファで補遺といいますか、できればしていきたいと思います。ありがとうございます。

私は今の松本先生の御意見でよいかと思ったのですが、やはり設定したほうがいいのかという御意見は特によろしいですか。

そういたしましたら、今回は松本先生の溶血性貧血が認められたが、単回経口投与等により貧血が生じるとは考えにくくという、この 1 行に全て盛り込みまして、ARfD の設定はしない、設定する必要はないと判断したいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

これで事務局にお返ししてよろしいですか。

よろしくお願いします。

○杉原専門委員

動物代謝のところの代謝物でちょっと修正を。

63 ページの 9 行目から始まるのですが、その上の 8 行目の終わりの尿中の主要な代謝物として M1 のグルクロン酸抱合体 (M16) 及び硫酸抱合体 (M17) が認められとい

うところの、これは M1 及びそのグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体。

それで、10 行目のその続きなのですけれども、そのほか M2～M9 及び M11 と書いてありますけれども、M11 が原尿のほうでは検出されておきませんので、及び M11 は消していただいて、そのほか M2～M9 が認められたというのに変更していただければと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

9 行目、代謝物として M1 及びそのグルクロン酸抱合体」でしたか。10 行目は「M2～M9 で、及び M11 は削除。

事務局、フォローしていただきましたでしょうか。

○松本副座長

ごめんなさい、私、資料を見てしゃべればよかったのですけれども、思い出しながらしゃべってしまったので、実は逆を言ってしまいました。申しわけありません。この場で修正させていただきます。

今、600 mg/kg 体重ぐらいという話をしたのは、溶血性貧血をターゲットとしたときに、私の経験的に 20%以上低下する用量を根拠にすればいいのではないかというお話をしたのですけれども、溶血性貧血を指標とした場合にこの試験系を見たところ、636 mg/kg 体重が一番低い値で起こっている減少でした。

メトヘモグロビンについては、4 週間とか短い間のデータが実はないのですけれども、イヌの 8 週間の投与で 118 mg/kg 体重で 1 回だけ認められています。このことから、単回投与でメトヘモグロビン血症が見られるということは多分ないのではないだろうかと思いましたというのが正しいです。この紙を置いて帰りますけれども、私は説明を間違えてしまったので、ここで修正させていただきます。申しわけありません。

いずれにしても、イヌの話ですけれども、溶血性貧血あるいはメトヘモグロビン血症を起こすということは単回投与で考えなくていいのではないのでしょうか。申しわけありません。

○吉田（緑）座長

ただ、文言としてはこのままですね。ありがとうございます。

あと、細川先生と杉原先生もありがとうございます。最後まで見ていただいて助かります。

それでは、一部残しましたけれども、フェンメディファムの評価を一応ここで終わりたいと思います。また継続ですが、これで事務局にお返ししたいと思います。

○横山課長補佐

フェンメディファムにつきましては、毒性の評価は結論までいただきましたので、その内容を評価書（案）に反映したものを作成いたしまして、でき次第、内容の御確認のためメールでお送りさせていただきたいと思います。

確認事項といたしましては、下垂体腫瘍の背景データの平均値を確認します。それと、

植物代謝試験が新たに提出されましたら、その内容をまた新たに植物体内運命試験の項に追加いたしまして、すみませんがもう一度内容を御確認いただいて、食品健康影響評価の書きぶりは今日御審議いただけませんでしたので、継続でもう一度御確認いただくということで、本当に申しわけございませんが、よろしくお願いいたします。

あと、今日資料4というものを御用意させていただきまして、ちょっと簡単に説明させていただきます。

資料4、1枚紙のものですけれども、急性参照用量に関する評価書案の記載ぶりといまして、例えば表のタイトルとしまして単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等と書いてあって、単回経口投与のほか、臨界期暴露とかそういったものが入っていることがよくわかりにくいであるとか御意見をいただいております、幹事会で記載ぶりを検討していただいたのですけれども、現時点では設定について検討を始めていただいたばかりですので、具体的な事例が蓄積されてから再度もっと設定方法の内容なども含めて御検討いただくということで、先ほどのメトヘモグロビンの関係の考え方をガイダンスに盛り込むようなものも入るかと思うのですけれども、一定の知見が蓄積されたらもう一度検討するというところでございます。御報告させていただきます。

よろしいようでしたら、次回の予定について。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。お願いします。

○横山課長補佐

今回は、本部会は10月10日金曜日の開催を予定しております。多分、植物体内運命試験、10月10日までには提出は無理だと思いますので、別の剤を御用意させていただきます。よろしくお願いいたします。幹事会につきましては今週の木曜日、11日を予定しておりますので、こちらどうぞよろしくお願いいたします。

以上です。

○吉田（緑）座長

今日はどうもありがとうございました。