

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第62回会合議事録

1. 日時 平成29年3月17日（金） 14:00～17:00

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（デスメディファム）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）

三枝座長、小野座長代理、納屋座長代理、中島（裕）専門委員、中山専門委員、
根岸専門委員、美谷島専門委員、義澤専門委員

（専門参考人）

松本専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田委員

（事務局）

関野評価第一課長、橘評価調整官、横山課長補佐、濱砂課長補佐、
諸係長、岩船係長、小牟田専門職、高嶺専門職、小田嶋係員、
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 デス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）

机上配布資料1 デスメディファムのイヌにおける毒性試験のMetHb値について（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから、第62回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は評価第二部会の専門委員の先生方8名、専門参考人として松本先生に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員の予定です。佐藤委員長は少し遅れて参ります。

また、本日、三枝座長の御都合により、以後の進行を小野座長代理にお願いしたいと思います。

○小野座長代理

本日も私、小野が代理として議事を進めさせていただきます。

それでは、議事を始めたいと思います。本日の議題は、農薬（デスメディファム）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、よろしくお願いします。

事務局より資料の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、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2、デスメディファム農薬評価書（案）、

資料3、論点整理ペーパー、

机上配布資料が3点ございます。

机上配布資料1がイヌにおけるメトヘモグロビン値のデータ、机上配布資料2が杉原先生からいただいたコメント部分、

机上配布資料3は、先ほどはイヌのみのデータだったのですが、今度はラットとマウスとイヌで、主に影響が出ている用量が横並びで御確認できるような資料となっております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○小野座長代理

先生方、資料は不足等はないでしょうか。

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）」に基づいて、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告を申し上げます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたと

ころ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○小野座長代理

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)

○小野座長代理

それでは、農薬（デスメディファム）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○諧係長

資料2をお願いいたします。農薬評価書デスメディファムでございます。

今回、初回の審議でございまして、こちらは暫定基準が設定されている剤で、暫定基準の見直しの依頼がされております。

国内ではてんさいのみに使用される除草剤でございます。

3ページをお願いいたします。1行目から審議の経緯でございます。2011年2月8日に厚生労働大臣から要請がなされてございます。

8ページをお願いいたします。27行目から構造式でございます。こちらはカルバニラート系の除草剤でございまして、光合成阻害を行うことによって効果を示すと考えられてございます。

10ページから、Ⅱ．安全性に係る試験の概要でございまして、10行目から1．動物体内運命試験でございます。永田先生から、コメントは特にありませんとコメントをいただいています。中島美紀先生からは、植物で認められるグリコシル配糖体等は、そのままではほとんど吸収されず腸で加水分解されて、代謝物B等に戻りグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体等に変換されて排泄されると考えます。評価書案にはコメントありませんとコメントをいただいております。

動物体内運命試験、ラットの試験でございます。①吸収でございますけれども、薬物動態学的パラメータは表1に示されているとおりでございます。

また、11ページの1行目から【事務局より】というところで、「全血におけるAUC、血漿における T_{max} 、 C_{max} 及びAUCは抄録には記載されていないため、申請者に問い合わせ、その回答を記載しました。抄録の差し替え頁は、3月3日付の評価書（案）送付の際のメールに添付いたしました。ご確認ください。」ということで、杉原先生から確認いたしました。ただ、ampの標識をしたパラメータもあると、フェニルの消失が遅いのが比較でき、よいかと思えますとコメントをいただいております。こちらは、本日の抄録は既に

差しかえたものを御用意させていただいてございます。

11ページの3行目からはb. 吸収率でございます。こちら、低用量投与群で72.3%～91.4%、高用量投与群で39.3%～51.2%と算出されてございます。

その下の10行目から②体内分布でございますけれども、主要組織の残留放射能濃度は表2に示されているとおりでございますして、肝臓、腎臓、全血、血漿等で残留が認められてございます。

12ページの3行目から【事務局より】というところでございますして、胃腸管につきましては、内容物を含むかどうか不明なため、表2には記載しませんでしたとボックスをつけさせていただいております、杉原先生から、記載なしでよいと思いますとコメントをいただいております。

その下、5行目から③代謝でございます。主要代謝物は表3に示されているとおりでございますして、代謝物B、D、F、G、I等が認められてございます。

13ページの杉原先生のコメントのところでございますけれども、机上配布資料2を御覧ください。ここの部分を抜粋したものでございますけれども、杉原先生から、①加水分解でBは生成すると思いますが、フェニル基側はアニリンになると思います。類似品のフェンメディファムではトルイジンが生成していました。アニリンがメトヘモグロビン血症を起こしますし、組織と結合して[phe-¹⁴C]体の排泄が遅い原因になっていると思われます。Iの生成過程が予測できないのですが、糞中のみで検出されていますので、腸内細菌などの関与が考えられます。従って、②の「代謝物IのE及びGへの変換」も起きる可能性はあるとは思いますが、Iは糞中のみでの検出でG、Eが尿中から多く排泄されていること、排泄が速く腸肝循環もみられないことから、Iの生成とG、Eの生成は別経路だと思います。別件ですが、類似品のフェンメディファムより本剤の方が吸収率は高いです。とコメントをいただいております。こちらのコメントを踏まえまして、そのすぐ上のところのラットの主要代謝経路のところを、事務局にて修正をさせていただいております、杉原先生から修正文でよろしいかと思いますがコメントをいただいております。

評価書のほうに戻りまして、14ページ4行目から④排泄でございます。尿中及び糞中排泄率につきましては、表4に結果をお示ししてございます。排泄は速やかで、投与後96時間で尿及び糞中に83.9%^{TAR}～96.9%^{TAR}排泄されてございます。低用量の単回投与及び反復投与では主に尿中に、高用量の単回投与では主に糞中に排泄されてございます。

15ページの上のところでございます。3行目から【事務局より】ということでボックスをつけさせていただいております。表4の数値につきまして、抄録と報告書で複数箇所数字の違うところがあったため、全て報告書の数値に基づき記載しましたということで、杉原先生からは、細かな数値まで全部は確認していませんが、了解致しましたとコメントをいただいております。

その下の5行目のところから、畜産動物の代謝でございます。

まず、ウシの1つ目の試験でございます。こちらの結果といたしましては、最終投与23

時間後には、投与放射能の81.1%**TAR**が尿中、18.9%**TAR**が糞中に認められておりまして、排泄は速やかでした。また、組織中の残留放射能は肝臓で最も高く、次に血漿、腎臓、全血等といった結果になってございます。また、10%**TRR**以上認められた代謝物としましては**G**が認められてございます。

23行目から、ウシの2つ目の試験でございます。こちらの結果といたしまして、10%**TRR**以上認められた代謝物は**B**、**F**、**D**が確認をされてございます。

15行目から（4）ニワトリの試験でございます。結果といたしまして、投与後24時間に85.3%**TAR**～96.7%**TAR**が排泄物中に認められております。組織中の残留放射能は、未産卵で最も高く、次いで肝臓といった結果になってございます。また、10%**TRR**以上認められたものとしまして、**B**及び**D**が認められています。

動物体内運命試験までは以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日、動物代謝の関係の先生は誰もいないような気がするのですがけれども、杉原先生からのコメントについては、基本的にいずれも了解しましたとの意見が出されています。あと、永田先生と中島美紀先生も特にコメントがないということですので、特に問題はないと思いますので、先に進んでください。

○諸係長

17ページから2. 植物体内運命試験でございます。腰岡先生のほうから、グリコシル配糖体等が動物体内でどのように排泄あるいは代謝（加水分解）されるのかは気になるところですが、評価書（案）の担当部分については特にコメント等はございませんといただいております。また、中山先生からは、特に意見はありませんとコメントをいただいております。

2行目からてんさいの1つ目の試験でございます。放射能分布及び代謝物につきましては表5に示してあるとおりでございます。結果といたしまして、10%**TRR**以上認められたものは、代謝物の**K**、**L**、**N**でございました。

18ページ5行目から、てんさいの2つ目の試験でございます。残留放射能濃度の結果につきましては表6に示してあるとおりでございまして、10%**TRR**を超えて認められた代謝物としましては**N**が認められてございます。

19ページ3行目、てんさいの3つ目の試験でございます。残留放射能濃度の結果としましては表7に示されてございます。また、10%**TRR**以上を超えて認められた代謝物といたしまして、**Q**と**B**及び**S**の合計ということになってございます。

20ページの24行目から3. 土壌中運命試験でございます。まず、好氣的土壌中運命試験の1つ目でございますけれども、結果といたしまして、デスメディファムの推定半減期は15℃で12.4日、25℃で5.5日と算出されています。分解物**B**につきましては、最大に達してから半減するまでの期間は、15℃で21日、25℃で9日と算出をされています。

21ページ7行目から好氣的土壤中運命試験の2つ目でございます。こちらの結果といたしましては、デスメディファムの推定半減期は15℃で20.5日、25℃で8.3日と算出されています。分解物Bにつきましては、最大に達してから半減するまでの期間は15℃で27日、25℃で21日と算出されています。

同じページの21行目から、(3)嫌氣的湛水土壤中運命試験でございます。こちらの結果といたしましては、デスメディファムの推定半減期は、4.3日と算出されてございます。

22ページ1行目から(4)土壤吸着試験でございます。結果といたしまして、デスメディファムはいずれの土壤においても速やかに分解物Bに加水分解されたため、土壤吸着係数は求められなかった。という結果になってございます。

分解物Bの吸着係数につきましては、1.62～11.2、有機炭素含有率により、補正をした吸着係数につきましては、164～579という結果になってございます。

11行目から4.水中運命試験でございます。(1)加水分解試験①でございますけれども、結果といたしまして、デスメディファムの推定半減期は、pH 5、7、9でそれぞれ約70日、19.6時間及び10.2分という結果になってございます。

21行目から(2)加水分解試験②でございます。結果といたしまして、デスメディファムの推定半減期はpH 4、5、7及び9でそれぞれ248日、39日、12時間及び7分という結果になってございます。

34行目から、水中光分解試験①でございます。こちらの結果といたしましては、合成自然水中におけるデスメディファムの光照射による推定半減期は、107時間と算出されてございます。

23ページ11行目から水中光分解試験②でございます。結果といたしまして、光照射による滅菌自然水(pH8.2)中におけるデスメディファム及び分解物Bの推定半減期はそれぞれ0.17及び29.8時間となってございます。

23ページ30行目から5.土壤残留試験でございます。結果といたしましては、表8にあるとおりでございます。

また、24ページ4行目から6.作物残留試験でございます。結果は別紙3にございまして、デスメディファム及び代謝物Bは全て定量限界未満でございました。

作物残留試験までは以上でございます。よろしくお願いします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

植物代謝に関しましては、中山先生が特に意見はありませんということですが、特にないと。

○中山専門委員

そうですね。

○小野座長代理

腰岡先生は本日御欠席ですが、腰岡先生のコメントの「グリコシル配糖体等が」という

ものに関しては、恐らく、最初のほうで中島美紀先生からのコメントの「植物で認められるグリコシル配糖体等は、そのままではほとんど吸収されず」というのがその回答だと思われます。腰岡先生にお伝えください。それ以外には特にコメントはないということですので、先に進んでください。よろしくお願いします。

○諸係長

24ページの11行目から、毒性の試験でございます。7. 一般薬理試験でございます、結果は表9にまとめられてございます。こちらは高木先生、義澤先生から修正をいただいております。

高木先生からは25ページの真ん中の自律神経系の「BaBl₂」となっていたところを「BaCl₂」に御修正していただきました。また、26ページの上の3行目のところのcを大文字に変えていただいております。

義澤先生からは、中枢神経系の3つ目のところでございますけれども、0に注がついておりましたものを間違いではないかと御指摘いただきまして、修正をさせていただいております。

26ページ6行目から【事務局より】で、「マウスの一般状態観察において、50 mg/kg体重で呼吸不規則及び遅延が認められましたが、2/5例での所見であり、当該用量ではほかに影響が認められていないことからARfDのエンドポイントとせず、500 mg/kg体重をエンドポイントとしました。ご検討下さい。」ということで、確認をさせていただいております。高木先生、松本先生から御了解をいただいております。また、美谷島先生からは、用量依存性のある一連の変化で、50 mg/kg体重だけ切り分けるのも難しいように思われますが、原体500 mg/kg体重では5例中4例に同変化と、それに続く運動性の低下がより明らかになっていることは理解できますので、この500 mg/kg体重をエンドポイントに設定するという事には同意しますとコメントをいただいております。

また、義澤先生のほうから、50 mgにつきましてはARfDのエンドポイントとすべきではないでしょうかとコメントをいただいております。デスメディファム／フェンメディファム混合剤でも同様の所見が見られておりますとコメントをいただいております。

その下、【事務局より】というところで、デスメディファム、フェンメディファム、デスメディファム／フェンメディファム混合剤を用いた一般薬理試験の一般状態観察の結果を以下の表にまとめでございますので、御参照いただければと思います。

27ページの2行目から、8. 急性毒性試験でございます。こちらはLD₅₀が2,000、3,500以上、5,000以上と、ラットの経口で見られております。そこまで急性毒性が高いものではないと思われます。

28ページ4行目から、9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験のところでございます。皮膚刺激性は認められておりませんでして、また、皮膚感作試験のほうでは1試験で弱い感作性が認められましたけれども、ほかの2試験では感作性は認められなかったとなっております。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験までは、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

まず初めに、一般薬理試験に関してですが、修文以外に、マウスの一般状態観察におきまして、50 mg/kgを急性参照用量の根拠とするかということに関して、義澤先生はエンドポイントとするべきだという意見ですか。

○義澤専門委員

なぜ考慮しなくていいのかというのがわからなかったので、エンドポイントとしないという判断をされた先生に、理由を教えてくださいました。

○小野座長代理

ほかの先生方は。美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島専門委員

私は、ここに書かせていただいたのですけれども、50 mg/kgは、変化としては弱いかなと。合剤でも1例、原体で2例というところで、どこでエンドポイントとするかという話だと思うのです。私は、所見がはっきりしている500、その一つ上の用量でとるほうもわかりやすいということです。もちろん、安全サイドに立てば、50をエンドポイントとするべきなのではと思うのですが、あまりはっきり所見として出ていないという印象を持ったので、同意させていただきました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生は、事務局案で了解しましたということですが。

○松本専門参考人

今の御説明のとおりで、毒性所見としては弱いのではないのでしょうかということです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生は、特にコメントは。

○三枝座長

すみません、コメントを忘れました。

急性毒性試験のICRマウスで、3,500で症状なしということもありますし、急性毒性では雄も雌もやっついて、なしということなので、もし出たとしても軽いのではないかという想定で、私は事務局案でいいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

高木先生はお休みですが、私もコメントし忘れましたが、50 mgは呼吸不規則が2例出ていますが、その上の用量から運動性の低下とか、よりはっきりした症状が認められているので、私も事務局案でよいのではないかなと思います、義澤先生はどうでしょうか。

○義澤専門委員

はい、わかりました。

○小野座長代理

では、ここは急性参照用量の設定根拠としては500 mg/kgをとるということにしたいと思います。それ以外の部分は、特に先生方からコメントはいただいていないと思いますので、亜急性毒性のほうに進んでください。

○諧係長

28ページ15行目から10. 亜急性毒性試験でございます。

この剤の特徴的な反応としまして、血液の溶血性貧血ですとか、メトヘモグロビン血症、甲状腺のろ胞細胞肥大等が認められてございます。これ以降の試験につきまして、メトヘモグロビンの測定をしている試験としていない試験が混ざっておりまして、測定していない試験につきましては、文末にMetHbの測定をしていない旨、追記をさせていただければと思っております。御確認をお願いいたします。

16行目から（１）13週間亜急性毒性試験（ラット）①でございます。こちらの結果といたしまして、300 ppm投与群の雌雄で、MetHb及びRetの増加等が認められてございますので、無毒性量は雌雄ともに60 ppmであると考えられてございます。

29ページ12行目から、（２）13週間亜急性毒性試験（ラット）②でございます。毒性所見は表14のとおりでございます。800 ppm以上の投与群の雄で脾臓のうっ血等が、また、雌でRBC、Ht、Hbの減少が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも160 ppmと考えられてございます。

30ページの2行目のところ【事務局より】ということでボックスをつけさせていただきまして、3つほど先生方にご検討をお願いしているところでございます。

1つ目が、4,000 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制が投与1週以降にみられています。摂餌量は投与1週から減少しているので、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたという点。

2つ目が、「脾臓のうっ血について、雄では160 ppm投与群でも有意に増加していますが、抄録において、同投与群では関連するほかの所見が認められないため毒性学的に意味のある変化として考えなかったとされており、評価書案においても毒性所見としませんでしたという点。

3つ目が、800 ppm 以上投与群の雌における脾ヘモジデリン沈着について、染色はHE染色のみで、鉄染色は実施されていませんが、抄録及び報告書における所見名に沿って記載しましたという、この3点につきまして、高木先生、三枝先生、小野先生から御了解をいただいているところでございます。また、松本先生からは①と②について了解しましたとコメントをいただいております。

義澤先生からは、1つ目と3つ目について了解ですといただいております。2つ目の点につきまして、溶血性貧血の初期変化として、病的に脾臓のうっ血が一般にみられま

す。「同投与群では関連するほかの所見が認められないため毒性学的に意味のある変化として考えなかった」という判断は、800 ppm雄でみられた脾臓のうっ血も血液学的変化はみられていませんので、160 ppm雄の変化を否定する根拠にはならないと思いますとコメントをいただいております。

また、美谷島先生からは、1つ目は同意します。そして、2つ目の点は「脾臓の同所見は、用量依存的に発現し、雄160 ppmから有意差はありませんが脾重量や、剖検でも変化が見られており、赤血球系への影響は発現しているものと推察します。うっ血（ないし髓外増血）等の組織学的変化は比較的早くみえてくる所見であり、他に変化がないからといっても、毒性を否定する根拠としては乏しいものと考えます。」といただいております。

3点目は、脾臓の同所見は、血液検査の所見とも関連しており、またイヌの試験でもみられている変化であることから、ヘモジデリン沈着として、この用語のままでいいと思いますとコメントをいただいております。こちらは、机上配布資料3を御覧いただければと思います。A3の資料でございまして、こちらはデスメディファムの各毒性試験におけるMetHbの値でございまして、影響がみられた最初の毒性量に二重下線を引いてございまして、審議の際の御参考にしていただければと考えてございまして。

続きまして、31ページ2行目から(3)13週間亜急性毒性試験（イヌ）①でございまして。こちらですけれども、150 ppm投与群の雌雄でMetHbの増加が認められたが、ほかの赤血球系には変化が見られずというところと、イヌのほかの試験を引用させていただいて、MetHbの影響が認められていないことから、無毒性量を雌雄ともに本試験の最高用量である150 ppmということで最初、事務局のほうから記載をさせていただいておりますけれども、イヌを用いた13週間の亜急性毒性試験の2つ目の試験でございまして、こちらは下の先生からのコメントもございましてけれども、MetHbは測定されておらずでして、削除をさせていただければと考えてございまして。

その下の32ページの5行目から、先生方のコメントを御紹介させていただきます。

高木先生からは、イヌを用いた13週間亜急性毒性試験②ではMetHbが測定されていません。また、イヌを用いた1年間慢性毒性試験でMetHbは300 ppmで有意差はないものの2倍程度に増加しています。MetHbの増加が必ず他の赤血球系の変化を伴っているとは限らないことから、150 ppmのMetHb増加を毒性ととらえるべきと考えますといただいております。

机上配布資料1を御覧いただければと思います。デスメディファムのイヌにおける毒性試験のMetHbの値を抜粋したものでございまして。上のイヌの13週間亜急性毒性試験というのが、今、御紹介させていただいております1つ目の試験でございまして。横に投与期間がございまして、縦に投与群を記載させていただいております。イヌでMetHbを測ったものがもう1試験ございまして、後ほどご説明させていただきます、イヌの1年間慢性毒性試験の結果でございまして。それが下の表になってございまして。審議の際の御参考にしていただければと考えてございまして。

評価書に戻りまして、義澤先生から、より長期の試験の同様の投与量で観察されていない場合、毒性学的に意義はないというのは理解できます。これとは別に、MetHbの増加がみられている場合で貧血所見が認めなければ毒性学的意義はない（許容範囲）と、一般的に解釈してもOKかどうか、ご教授ください。また、網掛け部分を確認してください。農薬抄録・レポートにもMetHb測定が実施されたかどうか記載がないように思いますといただいております。

また、小野先生から、網掛け部分の試験ではメトヘモグロ빈は測定されていないようですとコメントをいただいております。コメントを踏まえまして、31ページの10、11行目の記載を修正をさせていただきました。

32ページ7行目から（4）13週間亜急性毒性試験（イヌ）②でございます。毒性所見は表17に記載してあるとおりでございます。1,500 ppm投与群の雄及び500 ppm以上の投与群の雌で甲状腺ろ胞細胞肥大等が認められてございますので、無毒性量は雄で500 ppm、雌で100 ppmであると考えられています。先に、33ページのボックスを御確認いただければと思います。【事務局より】というところで、1,500 ppm投与群の雌雄で「肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着」について、本試験においても染色はHEのみで鉄染色は実施されていません。扱いについて御検討くださいとボックスをつけさせていただいております。

三枝先生から、この表記で結構ですといただいております。

義澤先生から、「オリジナルのままでOKだと思います。溶血性貧血に起因した変化だと思いますので、ヘモジデリン沈着で構いません」といただいております。また、「MetHb測定の実施が農薬抄録・報告書には記載されていません」といただいております。

小野先生からは、報告書にプルシアンブルーで確認したと記載がありますといただいております。

美谷島先生からは、ラットの脾臓の所見と同様に、血液検査の所見とも関連しており、ヘモジデリン沈着として、この用語のままでいいと思います。報告書に特殊染色（PBR）にて肝のヘモジデリンであることを証明しているようですとコメントいただいております。小野先生、美谷島先生のコメントを踏まえまして、表17を修正させていただいております。

亜急性毒性試験までは以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

順番にいきたいと思います。亜急性毒性試験、最初のラットの①の試験は、先生方のコメントがないようですので、特に問題ないと思います。ラットの②の試験についてですが、【事務局より】の②の脾臓のうっ血について、160 ppmでも認められているという部分について、義澤先生と美谷島先生は、毒性を否定する根拠としては乏しいのではないかと、毒性としてとるべきだという意見と思いますが、義澤先生、どうでしょうか。

○義澤専門委員

抄録の毒の38にデータが出ていますが、雄のコントロールは0例、160 mg低用量群が6例、800 ppmが9例、4,000 ppmが10例です。コントロールで所見が取り上げられていないということから、13週の時点では血液検査では異常がみられていないみたいですが、毒性所見を否定する根拠としては足らないのではないかと、この変化は毒性として挙げておくべきかなと思いました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

美谷島先生は。

○美谷島専門委員

確かに、抄録の頻度が気になっておりました。もちろん、血液系でこういった赤血球の脆弱性などがあり、反応すると雄のほうがよく出るということも経験したことがあったので、こういう薬剤の特徴かなとは思っておりました。

どこから毒性ととるかというのは、悩むところなのですが、どうしても脾臓というのは、特にラットの場合はすごく反応が早くて、変化として見えてきてしまうというのはあると思います。だから、所見としてはこのままだろうなと。なので、どこから毒性ということをとるときに、ほかに所見がないから、脾臓の所見はとらないとすることができますという言い方自体が、私はおかしいのではないかとということを申し上げただけでありまして、一つは、安全サイドに立てば、当然現象としては始まっているので、160 ppmを消す根拠にはならないのではないかと考えた次第です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生は、どうでしょうか。

○松本専門参考人

ただ、私は血液のほうしか見ていないのですけれども、雄のほうの影響としては弱いように見受けられます。それで有意差のある項目もないので、貧血のようなことは起こっていないのではないかと。だから、うっ血だけの数をどう評価するかということだけだと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生はいかがでしょうか。

○三枝座長

私も松本先生とほぼ同じ意見なのですけれども、ラットを扱っていると、結構関係なく脾のうっ血は出たりするのです。松本先生がおっしゃるように、パラメーターで出ていないと、これは何とも言えないのではないかと。むしろ私はとらなくていいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生から説明いただいたように、血液系への影響というのは出ていないという部分がある。病理で匹数的にはコントロールゼロ例で、6例にうっ血がみられていると。匹数的には明らかにみられているわけですが、血液系への影響がみられていないからとらないという意見が多かったように感じるのですが、義澤先生はどうでしょうか。

○義澤専門委員

血液毒性のみられる化合物の場合、病理組織検査を実施して初めて影響として「うっ血」が観察されたとよくこういうことがあります。血液検査で異常がなくて、うっ血が強くなっているということをよく経験します。医薬品の場合は血液検査に異常がないので、実際に生体への影響は乏しいだろうと考察することはあります。

この剤の場合どうすべきかというところが一番悩んでいたのですね。私は安全サイドに立ったほうがいいかなと思いました。だけど、先生方の御意見もごもっともだと思いますので、それはそれで納得します。美谷島先生、いかがですか。

○美谷島専門委員

私も、こういう系統の毒性の特徴だと思うのですね。パラメーターで、雄でははっきりしなくて、雌のほうが貧血が強いというのもよく経験することです。その原因としては、造血能が雄のほうが高いし、テストステロンなんかも造血に寄与すると。やはり、雄のほうがそういう所見が出づらくなるというのはあるので、そういう変化を見ているのだなというのはわかります。だから、毒性としてははっきりしないところはとらないという考え方であれば、もちろん賛成できるのですけれども、安全サイドに立ったら160を考慮したほうがいいのかというふうにしてコメントした次第であります。なので、基本的にはとらないことに反対する強い理由はありません。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そうでありましたら、先生方の意見を総合しまして、脾臓のうっ血という症状としては明らかに160 ppmでみられてはいますが、毒性影響として明らかなのは800 ppm以上だという形でいきたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

○吉田委員

もし、そうであるならば、これを今後のために、もしこれが2版、3版と進んできたときのためにも、こういう理由なのでというのでとらない。確かに、医薬品ではそういうことがあるかもしれませんが、これはエビデンスベースですので、医薬品の知識と、農薬には農薬の毒性学というのを私たちは10年間してまいりました。なので、今、私は松本先生がおっしゃったように、MetHbを測っていないのですけれども、MetHbは比較的早く出るようなものなのかどうかということも含めて、少なくともこれをとらなかったということを欄外に記載されるのはいかがでしょうか。

○小野座長代理

それがいいと思います。

この試験に関しては160 ppmのことは全く記載されていないので、調査会としては毒性ととらなかったということを、欄外でもいいと思いますが、記載をお願いします。

ということで、先生方、よろしいでしょうか。

それでは、ラットの②の試験についてはほかは皆さん了解ということですので、次に行きたいと思います。(3)のイヌの①の試験ですが、こちらは、150 ppmでのMetHbの増加は、ほかの赤血球系に変化がみられず、また、イヌの1年の試験では、300 ppmで影響が認められていないことからという部分について、義澤先生からはより長期の試験で観察されていないので、毒性学的に意義はないというのは理解できますが、ほかの貧血所見がないから毒性学的意義がないのは変だろうというコメントが出されています。高木先生からは毒性ととるべきだということですが、このあたりについて、松本先生はどうでしょうか。

○松本専門参考人

この後ずっとこういう質問が続くのだと思うので、少し私なりの考えをまとめたものをお話しさせてください。

まず、急性影響の話なのですがすけれども、急性参照用量の設定の仕事をさせていただいたときに、まず、ヒトのMetHbはどれぐらいなのだろうということを調べてみました。私はヒトのことを知らないで、データベースなどで間違っていたら修正いただきたいのですが、例えばヒトの場合は、測定値として2%まではいわゆる生理値で、変化ではないという捉え方が病院の生化学検査の見方みたいなどころには書いてあると思います。2%未満なら正常だと。

では、どの辺から異常になるかということ、多くの本は8%~10%ぐらいまでは無症状という表現があります。だけど、文献をいろいろ調べていくと、私が調べた中で一番低いMetHbで影響が出たと書いてあったのが6%でした。だから、ヒトだと5、6%までは何も出ない。6%を超えるとチアノーゼが見られるというものがあるという見方が一つあるかと思います。それに対して、ラットの場合、抗酸化作用といいますか、還元力が強く、測定してもらったデータでは、大体コントロール値は0.8%ぐらいです。一番高いもので1.2ないし1.3ぐらいまでしか上がらない。つまり、ラットのほうがずっと低いところに値があるということなのです。

もう一つ、ではイヌはどうかということなのですが、実はイヌを自分では測ったことがないのでわかりませんが、いろいろな今までのデータを見ますと、集約的に言えるのは、急性参照用量を設定するときに、イヌの場合は、背景値を4%を超えること、つまり、安全側に見ても4%という数字を超えたときに、急性参照用量の設定として有意だというふうに考えればいいということなのですね。

では、ラットはどうするかというと、統計学的有意差があったら影響と見ましょうと。もちろん低いからということなのです。ですから、その辺のことをベースに見てみますと、イヌの亜急性の1のデータというのは、確かに2倍ぐらいになっているのです。コントロ

ールが1%ぐらいで、2倍ぐらいになって2%というものもある。ですから、有意差もついているのですけれども、その辺のところをどう見るか。200%と言っても、すごく低いところの200%、低いというか、0.8が1.6になった、そういうものをどう見るかというところだと思います。というのが私の今、持っている情報なのです。何か違う御意見があれば、ぜひ、お話しいただきたいと。

○小野座長代理

ありがとうございます。

値的な説明もあると思うのですけれども、あと、有意差があるかどうかという部分もあると思うのですけれども、今の評価書案だと、ほかの赤血球系には変化がみられずというのが採用しない根拠の一つとして記載されているのですけれども、そういう考え方というのはどうなのですか。

○松本専門参考人

「上昇の程度が僅かであり」という言葉を頭につけると、わかりやすいのではないかと私は思うのです。

○小野座長代理

ほかの先生方は特には。三枝先生は何か意見はありますか。

○三枝座長

私は今、松本先生の御説明を伺っていて、すごく納得しました。

1%が2%になって、これが2倍になったというよりは、今、松本先生の御説明にあったように、正常範囲がこの程度だということを知っていれば、数値に惑わされることなく、これは正常範囲だということがわかると思いました。ですから、松本先生がおっしゃったように、ほかのファクターも変化がみられないし、正常範囲にあるからというようなことでいいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

私も、ほかの赤血球系には変化がみられずというところが気になってはいたのですが、今、松本先生の説明にあった、上昇の程度が僅かであり、他の赤血球系に影響がないという形であれば、義澤先生も納得いくのではないかと思いますので、そのような形にしたいと思います。よろしくお願いします。

それから、32ページの1行目ですけれども、もともと2つの試験でMetHbに影響が認められていないという文章だったので、「いずれも」という言葉が入っていますが、1つしか試験がないので、「いずれも」は外してください。

では、この試験についてはそれでよろしいかと思いますので、次に行かせてもらいます。イヌの②の試験ですが、これはヘモジデリン沈着について、鉄染色で確認をしたということで、特にそれ以外はコメントが出されていないと思いますので、慢性毒性試験及び発がん性試験の御説明をお願いします。

○諧係長

33ページ10行目から、11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず、11行目から（１）１年間慢性毒性試験（ラット）でございます。毒性所見は表19に示されてございまして、400 ppm以上投与群の雄及び1,200 ppm投与群の雌でT.Bilの増加等が認められておりますので、無毒性量は雄で100 ppm、雌で400 ppmであると考えられております。

34ページ15行目から（２）１年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。こちらの毒性所見としましては、表21にまとめているとおりでございまして、1,500 ppm以上投与群の雌雄で骨髓造血亢進等が認められておりますので、無毒性量は雌雄ともに300 ppmであると考えられています。

表の21でございますけれども、事務局修正ということで、こちらはお送りした時点とは少し変わっておりまして、申請者のほうから抄録の記載の修正がございました。本日お配りしております抄録は既に修正済みのものでございます。抄録の修正に伴いまして、こちらの表の修正をさせていただいてございます。御確認をお願いいたします。

36ページ7行目から、【事務局より】というところで、2点御確認をお願いしております。1点目が、雌雄の7,500 ppm投与時に体重減少がみられていますが、統計学的な有意差はなく、摂餌量減少も認められたことからARfDのエンドポイントとしませんでしたという点。

2つ目が雌の肝へモジデリン沈着について、投与52週に有意差が認められるのは5,000 ppm投与群ですが、300及び1,500 ppm投与群でも4例中3例に認められます。300 ppmでは貧血に関するほかの所見が認められないため、1,500 ppm以上を毒性所見としましたが、扱いについて御検討くださいということです。

高木先生、三枝先生、小野先生、から御了解をいただいております。また、小野先生からは2つ目の点につきまして、全動物では、1,500 ppmから有意ですので、1,500 ppm以上を毒性所見とするということで良いと思いますとコメントをいただいております。

また、松本先生からは①は了解をしましたといただいております。

義澤先生からは、①は了解ですといただいております。2つ目の点につきましては、了解です。各群のグレードを確認すると、300 ppm以上で検体投与による影響が示唆されていますというコメントをいただいております。

美谷島先生からは、1つ目の点については同意します。2つ目の点につきましては、「赤血球への影響は300 ppmにおいても多少起こっていると推察します（肝のへモジデリン沈着、骨髓の増血亢進）。しかし、変化が顕在化し血液への影響も認められる1,500 ppmからを毒性とすることには同意します。」とコメントいただいております。

また、37ページのところでございますけれども、高木先生から、雄1,500 ppm以上で認められた神経系への影響のメカニズムが知りたいところだとコメントをいただいております。その下に【事務局より】ということで、本試験において認められた神経系への

影響メカニズムについて、以下のとおり回答がございました。

回答を簡単に要約させていただきますと、震え、運動失調等の神経症状が認められているのが、主として5,000～7,000 ppmの最高用量の動物で認められております。これらの症状は、体重の低下など、全身状態の悪化が認められるような高用量群の動物で認められ、致死用量付近の高用量で死ぬ間際などによく認められる症状です。ですので、デスメディファムに特異的な神経症状を示すものではないと考えますということで回答をいただいております。

また、これを踏まえまして、38ページの下のところ、高木先生のほうから、「申請者回答を確認しました。震え、運動失調等については最高用量の7,500/5,000 ppmでは死亡動物も認められている用量でもあり、全身状態悪化に伴う可能性があります。一方、1,500 ppmでもそうなのかは何ともいえないところです。」とコメントをいただいております。

39ページの1行目から、(3) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)でございます。毒性所見につきましては表23に示されてございます。本試験におきましては300 ppm以上の投与群の雌雄で、MetHb、Retの増加等が認められておりまして、無毒性量は雌雄ともに60 ppmであると考えられております。発がん性は認められておりません。こちらの表は23-1、23-2と設けさせていただいておりますけれども、こちらにつきましては、三枝先生から、表23-2は表23-1と同内容なので不要とコメントをいただいております。

また、義澤先生から、表23-2は、23-1にまとめることができるのではとコメントをいただいております。

また、小野先生からは、1年の表(表23-2)は無くても良いと思いますとコメントをいただいております。

40ページの3行目から(4) 2年間発がん性試験(ラット)でございます。毒性所見につきましては表23に示してございまして、400 ppm以上の投与群の雄で肺泡マクロファージの増加及び雌で脾ヘモジデリン沈着等が認められておりますので、無毒性量は雌雄ともに100 ppmであると考えられています。発がん性は認められてございません。

また41ページの4行目のところ、小野先生からコメントをいただいております。表24の網かけ部分、全動物で有意なのは1,200 ppm投与群のみですとコメントをいただいております。こちらは抄録の毒の87ページを御覧いただければと思います。こちらに主要な非腫瘍性病変がございまして、全動物のヘモジデリン沈着で有意差が認められているのが1,200 ppm以上でございます。全動物の400 ppmのところでは、30例中20例で認められていますが、有意差がないという状況でございます。これは上のほうを見ていただきますと、切迫殺死亡群のところでは400 ppmでも同じ、30例中20例で有意差が出ているといった状況でございます。これを毒性所見とするかどうかについて御確認をいただければと思っております。

評価書にお戻りいただきまして、41ページ6行目から(5) 2年間発がん性試験(マウス)でございます。毒性所見につきましては表26に示されてございまして、750 ppm投与

群の雄でMetHb増加等が、雌でHb及びHtの減少が認められたので、無毒性量は雌雄ともに150 ppmであると考えられました。発がん性は認められておりません。

また、42ページ1行目のボックスのところでございまして、750 ppm投与群の雄の体重増加抑制は、中間と殺群で投与1週以降、発がん性試験群で投与2～3週及び投与25～45週に有意差が認められていますけれども、投与1～2週の対照群と750 ppm投与群の体重増加量の差が僅かであることから、発がん性試験群であることから、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということでボックスをつけさせていただいております。こちらは、高木先生、三枝先生、義澤先生、小野先生、松本先生、美谷島先生から御了解をいただいているところでございます。

その下のところに、義澤先生から「対照群も含めて死亡率が高い。死亡発生時期が遅いのならば、発がん性は評価できていると考えます。」とコメントをいただいております。こちらは次のページのところに生存率の報告書の表を掲載させていただいております。御確認いただければと思っております。

43ページ2行目から、(6)80週間発がん性試験(マウス)でございまして、こちらの毒性所見につきましては、表28にまとめてございまして、1,000 ppm以上の投与群の雌雄で肝細胞壊死等が認められておりますので、無毒性量は雌雄ともに400 ppmであると考えられています。発がん性は認められてございません。

44ページの2行目から【事務局より】というところで、1,000 ppm以上投与群の雄、2,500 ppm投与群の雌で認められた体重、体重増加量の増加抑制について、雌雄とも投与初期には有意な変化はなかったため、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたという点につきまして、高木先生、三枝先生、義澤先生、小野先生、松本先生、美谷島先生から御了解をいただいております。

その下、高木先生のほうからコメントをいただいております。心室性血栓症、心筋線維症については肝臓の病理変化に関連したものと考察されていますが、根拠が乏しいので記載しましたといただいております。

また、義澤先生から、2,500 ppm雄の心臓の変化(心室性血栓症・心筋線維化)は、肝臓の病理変化に関連していると考察されています。毒性を否定する根拠に乏しいと思いますので、毒性所見とすべきと考えますとコメントをいただいております。こちらのコメントを踏まえまして、表28の2,500 ppmの雄のところを修正させていただいております。

慢性毒性試験、発がん性試験までは以上でございまして、よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、こちらにも1つずついきたいと思います。初めに、(1)のラットの試験に関しては、いずれの先生方からもコメントは出ていませんので、特に問題はないかと思います。

(2) のイヌの1年間の試験について、記載の整備はこれでよろしいかと思います。1点、1,500 ppm以上の雌の一般状態の変化の中の括弧が「発運動低下」となっていて、これは多分「自発運動低下」ですので、修正をお願いします。それから、【事務局より】の質問のうち、①についてはいずれの先生方とも同意ということでもよろしいかと思います。

②について、ヘモジデリン沈着について、300 ppm、1,500 ppmいずれも認められますが、300 ppmでは貧血に関するほかの所見がないため、1,500 ppm以上を毒性としましたということに関して、いずれの先生も一応同意ということですが、義澤先生のコメントは、了解ですとなっていますが、各群のグレードを確認すると、300 ppm 以上で検体投与による影響が示唆されますというのは、300 ppmからとると。

○義澤専門委員

違います。事務局の提案に賛成なのですから、実際に報告書を見るとグレードがこれだけ差がありますよというのをお見せしただけです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

では、一応ここでは事務局の提案に同意ということでもよろしいでしょうか。

そうすると、本日出席の先生方はいずれも現在の内容で同意ということだと思います。

それから、高木先生からの質問で、神経系への影響のメカニズムについて申請者より回答があり、1,500 ppmについても全身状態の悪化によるものなのか何とも言えないところだそうですという高木先生からのコメントがありますが、高木先生は同意したということなのですか。同意できないということなのですかね。

本日御欠席なので、同意したのだと思いますが、確認をお願いします。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長代理

同意であれば、現在の内容で問題ないのではないかと思います。

それから(3)のラットの2年間の試験については、表が1年の結果と2年の結果と2つ事務局案にあるうち、1年の結果については2年の結果のほうに含める、まとめることができるのではないかという意見が、三枝先生と義澤先生と私と。これは、美谷島先生、どうでしょうかね。

○美谷島専門委員

このとおりで、一緒にしたほうがいいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

では、まとめるということをお願いします。

松本先生もそれでよろしいですか。

○松本専門参考人

こういうふうにするというルールにしたのではなかったのですか。

○横山課長補佐

中間と殺群、いわゆる1年でと殺する群と、最終的に最後まで生き残っていた群を見る時に、加齢による増強みたいなものがよりわかるようにということで、原則2枚で、本来に同じような所見しかないときは、部会の御判断で1枚にさせていただく。

例えば、表23-1と2を比べると、病理の所見が出ている用量が変わったり、雌ですと、脾臓とか肺の病理の所見が1年ではみられないとか、そういうものを抽出していくために、一応2枚作ることになっていただいていたものなので、その点を御考慮いただいて、要る、要らないを御判断いただければということかと思います。

○小野座長代理

三枝先生、今の事務局の説明がありましたけれども、どうでしょうか。

○三枝座長

こちらからお願いした経緯がありまして、1年目と最終と殺でどう違うのかというのをはっきりさせてほしいという提案はさせていただきました。こういう例は今、事務局からお話があったように、1年で出ていないものが2年で出てくるということですが、それはこの剤のプロファイルとしては、出てくるものがそこではっきりするので、例えば腎尿細管過形成は、1,500 ppmで出ていたのが300 ppmでも出てくる。これは要するに、影響としては長期だったら300 ppmでも出てくるので、23-1にプロファイルとしてはっきり示されるのではないかという意味で、削除してもいいのではないかという御提案です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

その場合は、23-1の下に、この所見は2年だけでみられたとか、記載していましたか。

○三枝座長

していないと思います。

○小野座長代理

では、なしということで。

23-1だけにするという形で、先生方、御同意いただけますでしょうか。

では、23-1だけにすることで、よろしくお願いします。

次は(4)のラットの2年間発がん性試験に関しては、これは私のコメントで、事務局案のままでもよいかと思ったのですが、400 ppm以上のところに書いてある脾臓のヘモジデリン沈着が、コメントしたように、全動物で有意になるのは1,200 ppmのみでして、400 ppmでヘモジデリン沈着がみられていたのは死亡動物だけだったので、生存動物には400 ppmではみられてないので、ここは1,200 ppmのほうに記載する形のほうがいいのではないかと私は思ったのですが、どうでしょうか。

○義澤専門委員

すみません、見落としていました。そのとおりだと思います。

○小野座長代理

では、美谷島先生もそれでよろしいですか。

○美谷島専門委員

はい、同意します。

○小野座長代理

三枝先生もそれでいいですか。

では、ヘモジデリン沈着に関しては、1,200 ppmのほうに記載するという形でお願いします。

○横山課長補佐

一つ、よろしいでしょうか。

このラットの試験は2本ございまして、(3)と(4)がありまして、それぞれ併合か発がん性試験かの違いもありますのと、使っているのがWistarとSDということと、実施年も違いますし、実施施設も違うので、特段用量の違いによる総合評価などはしていないのですけれども、それでよろしいでしょうか。

○小野座長代理

それでよろしいと思います。

ほかの先生方もそれでいいですね。

それでは、その次の(5)のマウスの2年間の試験ですが、こちらについては、事務局からの設問としては、体重増加抑制を急性参照用量のエンドポイントとはしませんでしたということに関して、いずれの先生方も同意ということですので、特に問題ないかと思います。

あと、義澤先生から、対照群も含めて死亡率が高いが、死亡時期が遅いのであれば、発がん性は評価できていると考えますというコメントに対して、事務局から生存曲線のデータが次のページに参考として張られています、死亡は50週ぐらいからですかね、後半です、特に問題はないかと思います。

義澤先生、よろしいですか。

○義澤専門委員

全く問題ないと思います。

○小野座長代理

この試験に関しては以上で問題ないと思います。

(6)の80週のマウスの発がん性試験に関しては、高木先生と義澤先生から、心臓の変化についても表に記載したほうがよいということで、私も記載したほうがよいと思いますが、ほかの先生もそれでよろしいでしょうか。

では、今の事務局の修正案のとおりでよろしいかと思います。ありがとうございました。

そうしましたら、慢性、発がん性の部分は終了しました。

○吉田委員

すみません、何点か戻らせてください。

36ページの1年間のイヌの試験です。先ほど、義澤先生から御指摘のあった、雌の300 ppmで肝臓のヘモジデリン沈着が4分の3あるけれども、これはいいよとおっしゃったのですけれども、先ほど同じようなことがあって、それについては表外に記載されたね。なので、それを表外に同じように記載されるのがいかがかなと思うのと同時に、松本先生にお伺いしたいのです。事務局から配付しました1,500 ppmの雌が本当にMetHbが上がっていないと見てもいいかということについてお尋ねを申し上げたいのです。A3の大きな表で、1年間の上から2つ目です。一番下のカラムがイヌの1年なのですけれども、雄はMetHbが上がっているとして表中に記載されているのですけれども、雌は3.2、3.0、2.9というようになっていて、増強はしていないのです。先ほどの先生の御解析を含めても、例えばイヌというのはn数が少ないので、ラットの場合は有意差とおっしゃったのですけれども、このあたり、松本先生がこれは雌についてはいいよとおっしゃれば、私は何ら異存はないのですけれども、1点、表外に記載するということと、雌の1,500 ppmのMetHbというのは本当に変化がないとみなしてもよろしいですかという、この2点でございます。

○小野座長代理

松本先生、お願いします。

○松本専門参考人

イヌの1年の2本目の1,500 ppmですか。

○吉田委員

イヌの1年は1本だけですね。

○松本専門参考人

ごめんなさい、1,500 ppmですか。

○吉田委員

1,500 ppmの雌です。

○松本専門参考人

数値的には、13週が3%で、27週が3.2%、これはすごく微妙ですね。単回投与ではありませんので、連投での値ですので、1,500 ppmをMetHb上昇というとり方はあるかもしれません。それでもいいかもしれません。

といいますのは、抄録の97ページを見ていただければいいのですけれども、あとでまたこのことが関係するかもしれませんが、13週、27週、52週というふうに検査をして、期間にほとんど関係なく、同じような数字なのですね。1,500 ppmの雌というのは歯抜けになってしまっているのですけれども、数字をよく見ると、13週と27週の値というのは比較的似ているのですね。ですから、52週は2.9ですか。だから、3回の測定機関で3%という程度の数字は打ち出されているということなので、これはなかなか微妙で、毒性といえど毒性になるというところかな。毒性にしないというのは苦しいかもしれないですね。今、

こうやって見ていて。

○吉田委員

小野先生、よろしいですか。

○小野座長代理

はい。

○吉田委員

それを申し上げたというのは、脾臓はもともと血液を壊すところですから、1,500 ppmは肝臓にヘモジデリン沈着を認められていますので、それも血液系のものが動いていないのに、これ何でというのは思ったので、松本先生が、ひょっとしたらこの用量は反復投与により溶血性貧血が起き始めている可能性が否定できないと言ってくれるといいなと思ったということでございます。

○小野座長代理

松本先生、私からも質問していいですか。

MetHbが3倍ぐらいになっているのかな。わからないですけれども、もし、MetHbの増加を1,500 ppm以上からとるという形にした場合、赤血球とかヘモグロビンの低下も、雌は一応1,500 ppmで有意になっているのですけれども、それも一緒に1,500 ppmに移すほうがいいかどうかというのを。

○松本専門参考人

ただ、こういう測定をしたある時期だけが有意差があるということは、例えばヘモグロビンとこの場合はRBCだと思いますけれども、あまり拾わなかったように思うのです。でも、拾うとすると、MetHbだけかなという気が私はしましたけれどもね。

○小野座長代理

了解です。

では、MetHbのみ1,500 ppmのほうに移すという形にしたいと思います。それから、肝臓のヘモジデリン沈着に関しては、300 ppmに関しては脚注で毒性とは判断しなかったという形で示すということでお願いいたします。

よろしいでしょうか。追加で何かコメントがある先生があれば。特にないでしょうか。そうでありましたら、生殖発生毒性のほうの説明をお願いいたします。

○諧係長

45ページから、12. 生殖発生毒性試験でございます。前段につきまして、福井先生から、特にコメント等はございませんとコメントをいただいております。

2行目から、(1) 2世代繁殖試験(ラット)①でございます。各投与群で認められた毒性所見は表30に示されてございまして、250 ppm以上投与群の親動物の雌雄で脾ヘモジデリン沈着が、同投与群の児動物で体重増加抑制が認められておりますので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物でいずれも50 ppmであると考えられております。繁殖能に対する影響は認められてございません。

46ページの4行目から、(2) 2世代繁殖試験(ラット)②でございます。本試験におきましては、1,200 ppm投与群の親動物(P及びF₁)の雌雄で統計学的有意差は認められておりませんが、体重増加抑制及び摂餌量減少が、同投与群の児動物でF₁及びF₂ともに出生時の低体重及び哺育期間中の体重増加抑制が認められておりますので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄でいずれも400 ppmであると考えられております。繁殖能に対する影響は認められてございません。

46ページ19行目から、(3) 発生毒性試験(ラット)①でございます。毒性所見につきましては表32に示されているとおりでございます。1,000 mgの母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が、同投与群の胎児で外表異常(口蓋裂、小下顎)等が認められておりますので、無毒性量は母動物及び胎児ともに100 mgであると考えられております。母動物に毒性影響の認められる用量で、胎児に外表異常(口蓋裂、小下顎)及び骨格異常(胸骨欠損、胸骨縦裂、胸骨部融合)が認められております。

47ページ6行目のところにボックスを付けさせていただいております。3点御確認をお願いしているところでございます。

1つ目が、1,000 mgの投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められています。対照群及び1,000 mgの投与群における母動物の体重増加量は以下の表のとおりです。摂餌量は妊娠6～11日の対照群で20.7g/匹/日、1,000 mgの投与群で17.2 g、妊娠6～16日の対照群で21.3 g、1,000 mg投与群で17.6 gです。投与開始初期から摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められていることから、ARfDのエンドポイントとしましたという点。

2つ目は、1,000 mg投与群の胎児で認められた外表所見(口蓋裂、小下顎)について、1例の母動物の同腹児に認められたもので、母動物毒性によるものとされていることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。また、同投与群で認められた骨格異常についても、胎児の発育不全とされていることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたというのが2点目。

3点目が、100 mg投与群の胎児において、外表異常(無下顎、臍ヘルニア)が1例のみに認められていますが、1,000 mg投与群では認められていないことから、毒性所見とはしませんでしたと、3点確認をさせていただいております。

納屋先生、八田先生のほうから3つとも御同意をいただいております。

中島裕司先生からは3点も御同意をいただいております。3点目のところにコメントをいただいております。この化合物によって小下顎症が起きているので無顎症もこの化合物による可能性は否定できないと考えますが、他のラットの試験で再現されていないのでこの記載でよいと思いますとコメントをいただいております。

48ページ2行目から、(4) 発生毒性試験(ラット)②でございます。毒性所見につきましては表33にまとめておりまして、100 mg以上の投与群の動物で、MetHbの増加が、500 mg投与群の胎児で低体重等が認められておりますので、無毒性量は母動物で10 mg、胎児で100 mgであると考えられております。母動物に毒性影響の認められる用量で、胎児

に外表異常（小下顎）が認められております。

48ページ16行目から【事務局より】ということで、3点先生方に御確認をいただいております。

1点目が、500 mgの胎児で認められた外表異常（小下顎）について、抄録において1例で認められた所見であり、偶発的に認められたものであるとの説明がされていますが、ラット発生毒性試験①でも認められていることから毒性所見としましたという点が1点。

2つ目が、MetHbの増加について、単回投与で起きる可能性があるとしてされている所見であり、EPAではARfDのエンドポイントとされています。本試験では比較的短期間の投与後（妊娠6～16日）の測定結果ではありますが、単回投与の結果ではないことから、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。

3点目が、500 mg投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められています。対照群及び500 mg投与群における母動物の体重増加量及び摂餌量は以下の表のとおりです。投与初期から体重増加抑制が認められていることから、ARfDのエンドポイントとしましたという点につきまして、納屋先生、八田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、2つ目の点につきまして、MetHbの3.7%は10日間投与後の値ですが、連投による増加のパターンが分かりません。このことと、ARfDの根拠がMetHbの場合は統計学的有意差が根拠になることをどのように判断するかがポイントだと思いますとコメントをいただいております。

また、中島裕司先生から、1点目と3点目につきましては同意をいただいております。2点目につきまして、血中に長く滞留すれば単回投与で起きる可能性があると思いますとコメントをいただいております。

49ページ2行目から、（5）発生毒性試験（ラット）③でございます。毒性所見は表34のとおりでございます。250 mg以上投与群の母動物で脾臓の絶対重量増加が、1,000 mgの胎児で低体重、外表異常（口蓋裂）等が認められていますので、無毒性量は母動物で60 mg、胎児で250 mgであると考えられています。母動物に毒性影響の認められる用量で胎児に外表異常（口蓋裂）、内臓異常（心室中隔欠損及び精巣下降遅延）及び骨格異常（胸骨核非対称）が認められております。2行目と表34の着色尿のところにつきまして、納屋先生から御修正をいただいております。

また、50ページ16行目から【事務局より】ということで、3点ほど確認をさせていただいております。1点目が250 mg以上の投与群の母動物で認められた脾絶対重量増加について、比重量は算出されておられませんけれども、有意差のある変化で、一般毒性試験でも脾臓重量増加が認められるため、毒性所見としましたという点。

2点目は、1,000 mgの胎児で認められた外表異常（口蓋裂）及び内臓異常（心室中隔欠損及び精巣下降遅延）について、抄録において、母動物毒性の二次的影響との説明がされているため、ARfDのエンドポイントとしませんが、扱いについて御検討ください。

3点目が、1,000 mg投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められています。

対照群及び1,000 mg投与群における母動物の体重増加量及び摂餌量は以下の表のとおりです。投与初期から体重増加抑制が認められていることから、ARfDのエンドポイントとしましたと、この3点について御確認をお願いしております。

納屋先生、八田先生からは御同意をいただいております。中島裕司先生からも御同意をいただいております。2つ目の点につきましてコメントをいただいております。#100と#95の母動物の低体重児にみられた所見であるため、ARfDのエンドポイントとしなくてもよいと考えますとコメントをいただいております。

51ページ2行目から、(6)発生毒性試験(ウサギ)①でございます。毒性所見は表35に示しているのとおりでございます。450 mg投与群の母動物で体重減少及び摂餌量減少が、150 mg以上の投与群で胎児で低体重が認められておりますので、無毒性量は母動物で150 mg、胎児で50 mgであると考えられてございます。催奇形性は認められてございません。

52ページの1行目のところから【事務局より】ということで、450 mg投与群の母動物で体重減少/増加抑制及び摂餌量減少が認められています。対照群及び450 mg投与群における母動物の体重増加量及び摂餌量は以下の表のとおりです。変化の程度は僅かと考えられますが、投与初期から体重減少が認められていることから、ARfDのエンドポイントとしました。御検討くださいというボックスをつけさせていただいております。

納屋先生、八田先生、中島裕司先生から御同意をいただいております。

52ページ3行目から、(7)発生毒性試験(ウサギ)②でございます。毒性所見につきましては、表36のとおりでございます。本試験におきましては、90 mg以上の投与群の母動物で脾絶対重量の増加が、270 mg投与群の胎児で低体重並びに骨化遅延(胸骨)及び未骨化(指骨)が認められたので、無毒性量は母動物で30 mg、胎児で90 mgであると考えられております。催奇形性は認められてございません。

53ページの5行目のほうから【事務局より】ということで、2点ほど先生方に御確認をいただいております。

1点目は、90 mg以上の投与群の母動物で認められた脾絶対重量増加について、比重量が算出されておられませんけれども、ラット等の一般毒性試験で脾臓に影響が認められるため毒性所見としましたという点。

2点目が、270 mgの母動物で体重減少/増加抑制及び摂餌量減少が認められています。対照群及び270 mg投与群における母動物の体重増加量及び摂餌量は以下の表のとおりです。投与初期から体重減少が認められていることから、ARfDのエンドポイントとしましたという点につきまして、納屋先生、八田先生、中島裕司先生いずれの先生からも御同意をいただいております。

生殖発生毒性試験については以上でございます。よろしくお願いします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日、福井先生と八田先生はお休みですが、いずれも事務局からのコメントには同意し

ます、もしくは特にコメントがございませんという意見をいただいています。おおよそ、ほかの先生方も、いずれも事務局案にほぼ同意という感じがしますので、全体を通して納屋先生、何かありましたら、お願いします。

○納屋座長代理

事務局案に特に異存がありません。

○小野座長代理

ありがとうございます。

中島裕司先生は。

○中島（裕）専門委員

私はよくわからなかったのですけれども、このMetHb血症、これは単回投与では起こる可能性というのはないのでしょうか。

○小野座長代理

その辺は松本先生。

○松本専門参考人

この話でよろしいのですか。この49ページのことでしょうか。

○小野座長代理

そうです、49ページのMetHb、投与後の測定値ですが、これは単回投与の影響があると外挿すべきかどうかという話ですが。

○松本専門参考人

まさに10日目の値ですので、連投後の値だということは私も十分理解した上で。何パーセントでしたか。

○小野座長代理

3.7%。

○松本専門参考人

ラットの3.7%という値は、正確に測れていれば、かなりはっきりした上昇だと私は思います。

もちろん、10回連投したので、そういう値になったのだという言い方もあるかもしれませんが、一つは亜急性のラットで27 mgでMetHbが上昇しているのです。そういうことと、用量100 mgという結構高い値なので、今日いらっしゃらないけれども、代謝の先生にこの剤はどのような動態をするのでしょうかということを実はお聞きしたかったのです。それはどういうことかということ、ごく単純に言って、MetHbの場合は、1回投与して、これは投与は何でしたか。

○納屋座長代理

強制経口投与です。

○松本専門参考人

強制経口ですね。1回投与して、MetHbが上がって、また戻るというパターンがもちろ

んあるし、もう一つは、用量が高いと、戻り切らなくてどんどん上がっていくのです。だから、戻り切らなくて上がっていった3.7というふうにとるのか、そうではなくて、結構戻っていて、1回、2回あたりと変わらないのではないかと判断をするのか、それは私にはわからないので、用量と日数をどう見るかということと、中島先生がこの後お話しになると思うのですけれども、長くとどまる可能性はないのかというところと、それをどう考えるかなということなのです。

○三枝座長

門外漢が口を挟むことではないと思うのですけれども、先ほどのイヌの場合、13週、27週、52週でほぼ同じ値だったということが話題に上がったと思います。こういうものを見ると、蓄積性はなく、今、先生がおっしゃったように、ぼんと上がってすぐ下がるのではないかと。今日、代謝の先生がいらっしゃらないのですけれども、最初のほうの御説明では、迅速に吸収されて迅速に排せつされるというこの剤の特徴があるので、松本先生がおっしゃるように、ぼんと上がってぼんと下がるという印象は、私は持ったのです。その点はいかがですか。

○松本専門参考人

わかりません。わからないのですけれども、私が懸念したのは、3%を超える値ということは、1.5とか1.6%に1回でなり得るのではないかと。これはスペキュレーションなのですが、3にならなくても、1.5とか1.6という数字になる。それは、イヌの場合は大したことはないのですけれども、ラットで1.5を超えますと、それはいわゆる有意な域に入っているのです、そういうことも勝手に私が考えているだけの話で、何の資料もありませんから根拠はないのですけれども、そういう心配をしたという言い方が正しいのでしょうか。そういう可能性があるかもしれない。

○吉田委員

門外漢ばかりが。

私は、最初の10ページを拝見しますと、全血と血漿ではかっていて、血漿ですと、半減期が低いほうの用量で見たほうがいいですね。100のほうが30とか60なのですから、全血のほうが長いのです。ということは、血液への半減期は短い。ただ、これが放射性の同位体をつけたフェノキシのほうにつけたのは、左側のほうにフォローしているので、ここが切れたとしても、これはむしろ左の系であって、右の方に分かれる、ラットの代謝のどこかにあったと思うのですが、どこでしたか。それを見ると、MetHb血症が右経路で起きているのか左経路で起きているのかを、私は今日、代謝の先生にぜひ伺いたかったのですが、アニリンとおっしゃったけれども、アニリンは本当に出てきていないので、それは薬学の先生方に今日はフォローしていただくしかないと思って、今、発言をいたしました。

○横山課長補佐

ラットの代謝経路は抄録の運命の29にございまして、そちらを御覧いただければと思います。

○小野座長代理

恐らく、アミノフェノールができていますので、貧血を起こす原因はそのあたりですね。

○吉田委員

では、こちらの右の系も貧血を起こしてもいいわけですね。

○小野座長代理

そう。だから、右側も左側も原因になりうる物質が途中でできている。

○吉田委員

ありがとうございます。ずっとむずむずしていたのです。

○小野座長代理

吸収もかなりよさそうな、途中で出ていましたね。90何%となっていないませんでしたか。排泄もよいということで、血中濃度的には、特にこの発生の試験は強制経口なので、ばーんと上がってばーんと下がってというのを毎日繰り返しているような形になっているのだと思っているのですが、そういう意味では単回でも100 mg/kgという量で打つていきますので、出るのではないかなという気はします。ただ、スペキュレーションになってしまうので、それを急性参照用量の根拠とするべきなのかどうかというのはどうでしょう、吉田先生。

○吉田委員

今日は、MetHbのことを松本先生に伺えるというので、私は全て松本先生に投げたいと思うのですが。

あと、別件で納屋先生にお伺いしたいのですが、今回、ラットの発生毒性試験で、非常に高用量では催奇形性が出ていますけれども、ものすごく貧血の状態みたいなきに、こういうことはお母さんがへろへろみたいな状態だと起き得ると考えてよろしいのでしょうか。

○納屋座長代理

私のいい加減な記憶ですが、アニリンを単回強制経口投与した奇形誘発実験で、多分、お母さんの貧血が原因だと思われる胎児の奇形というのが発生したという論文があったような気がします。

○吉田委員

ありがとうございます。

松本先生に考えていただいている間に、ただ、この専門調査会も、前に小野先生もおっしゃったようにエビデンスベースということなので、確かにどこからも持っていきようがないという場合は仕方がございませんですが、最後のほうに影響の検討試験も出されているようですから、最後までいってから検討されるのはいかがでしょう。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そのようにしたいと思います。

あと、これは私から事務局に質問なのですが、生殖発生毒性試験の（１）の試験の表30の下に、肝ヘモジデリン沈着については鉄染色で確認と書いてあるのですが、脾臓のヘモジデリン沈着は確認していないという意味ですか。肝臓だけが確認されている。そういうことですか。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長代理

そうであれば問題ないです。

○小野座長代理

中島裕司先生もよろしいでしょうか。MetHbはまた後半で。

○納屋座長代理

中島先生の御質問の、単回で起こり得るのかということに対して、どなたかお答えしていただいたのでしょうか。

○小野座長代理

その辺も含めて、後半でMetHbのメカニズム試験というのがついていますので、それも加味してディスカッションしたいと思います。

それでは、次の遺伝毒性試験のところの説明をお願いいたします。

○諸係長

54ページから、13. 遺伝毒性試験でございます。本文中でございますけれども、4行目、5行目、6行目、10行目のところ、本間先生、根岸先生から御修文をいただいております。

遺伝毒性試験の結果でございますけれども、マウスリンパ腫由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣細胞由来を用いた染色体異常試験におきまして陽性でございました。ですが、復帰突然試験及びマウスを用いた小核試験を含むほかの試験の結果がいずれも陰性であったことから、デスメディファムには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという記載にさせていただいております。

また、その下、表37でございますけれども、本間先生、根岸先生から御修正を幾つかいただいております。また、55ページの表の中のin vivoの小核のところでございますけれども、こちらは事務局の方から例数を追記させていただいております。御確認をいただければと思います。

55ページの下、【事務局より】というところで、マウスを用いた小核試験において、5,000 mgを単回経口投与後6時間にわたり全例に鎮静状態が認められたことから、ARfDのエンドポイントとしました。御検討下さいとボックスをつけさせていただいております。

本間先生から、ARfDエンドポイントについては同意します。ただし、今回は設定根拠にはなりませんでしたが、もし今後、小核試験での毒性が他の単回強制経口の試験より低い用量で現れた場合、これをARfD設定の根拠とすることによろしいですねとコメントを

いただいております。また、マウスL5178Y突然変異試験(MLA)の結果は定量的には再現性の低い陽性反応ですが、一応ガイドラインを満たしていますので陽性と判断します。また、CHOでの染色体異常も再現性が低く、細胞毒性の影響の可能性が示唆され、抄録では「染色体異常誘発性を有する可能性が示唆された」、とされていますが、いずれも事務局案通りで同意しますといただいております。

また、遺伝子突然変異試験のヒエラルキーは、Ames試験（復帰突然変異）<Hprt試験（性染色体前進突然変異）<TK試験（常染色体前進突然変異）であり、TK試験陽性は理論的にはAmes試験、Hprt試験陰性でも否定できません。また、仮に*in vivo*でTG試験陰性であっても否定できません。しかしながら、TK試験の中でもMLAは擬陽性が高いことから、よほど強い反応が認められない限り、この記載内容で問題ないと考えますとコメントをいただいております。

根岸先生からは、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた染色体異常試験の陽性は、抄録に記載されているコメント（細胞毒性を示す濃度において陽性）を入れたほうがいいのではないかと思います。御検討くださいとコメントをいただいております、こちらのコメントに基づきまして、表中の染色体異常試験の陽性のところのJという注釈をつけさせていただきます。

また、ARfDのエンドポイントについては了解しましたとコメントをいただいております。

遺伝毒性試験につきましては、以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日、本間先生はお休みですので、根岸先生、コメントがありましたら、お願いします。

○根岸専門委員

54ページの最初の修正したところなのですが、削除が不十分だったようなので、6行目の重なっております「遺伝子突然変異試験」というのも削除していただいて、「マウスリンパ腫由来細胞及びチャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験」、それから「ヒトリンパ球及び」というふうにつなげてください。

あとは、語句の修正で、私がコメントで注釈として入れたほうがいいと思いましたが、チャイニーズハムスターの染色体異常試験なのですが、これは何度も行われているのですが、ポジティブコントロールが出なかったりとかでやり直してあるのですね。それで、結局陽性は陽性なのですが、最高濃度ではないのですが、抄録にも書いてありますように、この人達も自分の試験に自信が持てなかったのか、そういうことがコメントに書いてありますので、それを入れておいたほうがいいのではないかと判断しました。入れておいていただければと思います。

ARfDのエンドポイントについては、本間先生の事務局に対する御質問がオーケーならば、それでいいのではないかと思います。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本間先生もいろいろ説明を書いていただいています、基本的には事務局案に同意ということだと思いますので、これで結構だと思います。

○吉田委員

遺伝毒性のところでは先生方に御確認いただきたいのは、先ほどの事務局からので、5,000 mg/kg体重の小核については症状が出たが、そうしたら、この下のICRの2,000はいかなのですか。これは症状がないということを書いておかないと。表を見ますと5,000でそれが挟み込んで、多分2,000と5,000 mg/kg体重の間でしょうというのがわかるのであれば、それなりの情報だと思いますけれども、症状があるから5,000 mg/kg体重だけなら。もし、5,000をとるならば、2,000で行ったICRマウスのものもエンドポイントとされたほうがよいように思うのですが、いかがでしょうか。

○譜係長

表中の小核試験の2つ目でございます。右肩にhで注釈を打っておりまして、下のhのところを見ていただければと思うのですが、「全動物で症状及び死亡例なし」ということで記載をさせていただいてございます。御確認をいただければと思います。55ページのところです。

○吉田委員

そうではなくて、その先の69ページのことを言っているのです。マウスで小核で上がっているのがこの試験だけなので。でも、翻って考えますと数千ミリグラムの話でございますね。

○小野座長代理

よろしいですか。

本間先生は小核試験の影響が、単回投与の試験より低い用量で影響が現れたら設定根拠とすることでよろしいですねと書いてありますけれども、通常、小核試験はかなりの高用量でやるので、単回投与でもしその用量で影響がない場合は、急性参照用量の設定の必要なしみたいなことになるのではないかと私は思うので、ここの部分はそんなに詰めなくてもよろしいのではないかと思います。

そうしましたら、その他の試験として、MetHbに対する影響の検討試験が提出されますので、その部分について、事務局、説明をお願いいたします。

○譜係長

56ページの8行目から14. その他の試験でございます。(1) MetHbに対する影響検討試験(イヌ)が行われてございます。表の40を御覧いただければと思います。こちらは投与群A、Bと分かれておりまして、Aでは投与量が150、200、500 ppmとどんどん変化をしていく。投与群Bでは75、300 ppmのあと、一旦0にして1,500 ppmと。連続で反復投与で

すけれども、用量がどんどん変わっていくといった試験になってございます。

結果は41に示されているとおりでございまして、本試験において1,500 ppm群の雄及び500 ppm以上の投与群の雌でMetHbの増加が認められたので、MetHbの毒性量は、雄で500 ppm、雌で300 ppmと考えられたと記載させていただいてございます。

こちらにつきまして、58ページの3行目から【事務局より】ということでボックスをつけさせていただいております、本試験におけるMetHb増加について報告書の個体別の結果では、変動が大きいですが、報告書のグラフによると、雄1,500 ppm 及び雌500 ppm 以上投与群で投与初期に増加が認められるため、ARfDのエンドポイントとしました。

高木先生、小野先生からは同意しますといただいております。

納屋先生からは、500 ppmの初回投与後の値は対照群等の変動の範囲内だと思いますとコメントをいただいております。

三枝先生からは、本実験デザインの結果からARfDを検討することは困難と考えますとコメントをいただいております。

義澤先生からは、この試験は連続投与試験になるため、投与群Aの150 ppm投与群と投与群Bの75 ppm投与群の投与初日の検査データのみがARfDの設定に使えるのだと思います。1,500 ppmと500 ppmは、低い投与量から高い投与量にdose upした連続投与試験にあたりますので、ARfDの根拠にするのは無理があるように思います。たとえ、餌の濃度を変えた日の何時間後の値に変化がみられている場合でもとコメントをいただいております。

松本先生からは、MetHbの上昇は理解できますが、この程度の上昇がARfDの根拠になるのかどうか、無処置の値を含めて判断する必要があると思いますとコメントをいただいております。

美谷島先生からは、変化の幅はあるもののMetHbの増加傾向はみられているものと思われます。しかし、この試験自体が漸増法で実施されており、Dose Upした際に連投の影響は否定できないのではないかと考えます。ARfDの根拠にするには多少無理があるのではないのでしょうかとコメントをいただいております。

その他の試験につきましては、以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生、いかがでしょうか。

○松本専門参考人

これもなかなか難解でして、グラフがすごくわかりやすいのですが、ぱっと見、1回投与で上がっているのですね。ところが、1%にしかになっていないのです。では、1%はだめですよと言おうと思ってコントロールを見たら、無処置のコントロールが一番高く0.5%なのです。つまり、ちゃんと測れていないのではないかと。ひょっとしたら、n数が小さいから、低いものばかりだったかもしれませんが、これだけの回数を測って一

番高いのが0.5%というのは、私には、言い方は悪いですが、わからない。この測定結果がわからない。なので、戻りますけれども。

○横山課長補佐

グラフにつきましては、タブレットの左上側の赤くなっているところを押していただきますと出るようになっていきますので。

○吉田委員

松本先生、そのグラフもわかりやすいのですが、さらに進んだ報告書の75ページから個体別の変化が出てくるのですが、それはいかがでしょうか。

先生がさっきおっしゃった低いという値を何ら補足はできないのですが、個体別の値がずっと出てきますので、これを見て先生がコメントいただけると。申し訳ないのですがけれども、抄録の表は非常にわかりにくいかなと私は思っております。

○松本専門参考人

どなたか助け船をお願いいただけないですか。

○納屋座長代理

今、示していただいた76頁と書いてあるところの150 ppmの、1回投与後のその後の2時間だとか、それから4時間、6時間を見ると、変化していないと見るべきだと私は思います。

○吉田委員

私もそう思います。150 ppmまでオーケー。

○納屋座長代理

それでオーケーではないかなと思っているのです。

○吉田委員

先生方、次に79ページに行きますと、Day 22～40というものがございまして、それが0、200、300 ppmの20日投与群のフェーズに入る。

○納屋座長代理

200も300 ppmも変動していないと見るのではないですか。

○三枝座長

変動していない。200も300 ppmも影響はないですね。

○吉田委員

ここで2日間か3日間、お休みをイヌはいただくみたいで、81ページからが43～80日という投与期間の表になっていると思います。

○松本専門参考人

この試験は複雑で、同じイヌを何回も使っていますね。

○納屋座長代理

だから、クリーンナップしていないのですね。だから、あくまでも、それまで全然暴露されていなくて、初めて投与されたときの24時間の値を見るというのが正しい姿だろうと

思うのですね。それ以外のところは使えないと思います。

○吉田委員

小野先生、それで、急性参照用量につきましては、今、300 ppmまでは影響がなさそうですねとおっしゃったのだとすると、さらにその上を見ると、結局Day 45というのが投与43日から投与しましたから、これですでに2日目ですね。その次の47が4日目、50日が7日目という形なので、このあたりで動くか動かないかというように見てもいいのかを松本先生に伺いたい。それとも、45日だけでもいいみたいなのでしょうか。

○松本専門参考人

データがこれしかないわけですので、これはここで読めると、1回単回投与の影響がここに出ているというふうに考えるのがいいのではないですか。だめですか。もちろんその手前で投与してありますけれどもね。

○小野座長代理

私も、動態も含めて、その用量は多分単回で投与してもその用量では出るのではないかと判断したので、事務局案でよいです的な回答をしましたが、実際、ほかの先生が言っているように、これは漸増法でやっているの、本当の最初の単回投与ではないですから、本当の急性影響がみられていると言われると、そうではないという可能性もあるのですけれども、その辺どうですか。MetHbがだんだんできてきてしまっているのか、それとも、単回でできてくる量と同じ量がみられているのは、そのあたり。吉田先生。

○吉田委員

松本先生に考えていただいている間に、81ページだけを見ましても、私はこの試験は使えるのかなとは見ているのです。というのは、松本先生がそんなにMetHb量が横ばいですよねとおっしゃったこともあるので。

使えるという前提でこの試験を見たときに、24時間以内ですから、0、500、1,500 ppmで行った全部の投与期間を見るのではなくて、急性参照用量については最初だけ見ればいいのですね。そう思ったときに、Day 45、47あたりで上がっていると言えるのかな。どうもあまりはっきりしないな。

例えば、動物番号5番がDay 47で0.9、Day 50で1.1%という数字を示していますけれども、対照群のグループ No.2でも0.6%ぐらいを示していたりして、本当にこれで上がっているのかしらという気がしていて、私は使えると思うのですが、使えるといった場合でも、これで本当に単回投与でMetHbが1,500 ppmまでで上がっていると見えるのかなというのが、私は上がっているように見えないのですけれども、それはエキスパートジャッジなので、先生方に御判断いただきたいなと思って発言をいたしました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

○中島（裕）専門委員

この剤に関しては、結構代謝時間が早いようですので、2日間休薬すれば、次のところ

へは単回投与というふうに判断してもいいとはならないのでしょうか。また、むしろそういう判断でこういうスタディーデザインを考えたということはないのでしょうか。

○松本専門参考人

私は先生の今の御発言でいいと思うのです。とにかくこれで判断しなければ仕方がない部分もあると思うのです。ただ、本当に元に戻るのかなというのが気にはなるのですけれども、この数値をもって判断したらいいと思います。

○三枝座長

先ほどの松本先生の御解説にありましたけれども、イヌを考えた場合は、この程度の上がり方だったら、私は影響はないというか、正常範囲域の中にとどまっているという判断でいいと思います。

○納屋座長代理

ちゃんと測れているという体で。

○小野座長代理

そうなのですね。値がグラフにすると上がっているように見えるのだけれども、最高でも1.2%とかで、これをとってしまうと、前半のほうであったイヌの13週の試験で、150 ppmで1.6とか1.7%になっていたのはとらなかったもので、そのあたりとの整合性というか、松本先生はこの試験自体が怪しいのではないかという意見もあるみたいですが、そのあたりも含めて、義澤先生とかはどうですか。

○義澤専門委員

値がコントロールも含めて非常に低いのですね。だから、試験の信頼性云々というのは非常に気になるころだと思います。もし、これが成立したとしても微々たるもの、あまり影響がないという判断かなと思いました。

○小野座長代理

美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島専門委員

やはり、値自体が低いというのも気になりますし、多分、MetHbへの影響というのは蓄積して出てくるものなので、2日休薬したからといって前の影響が消えるものではないので、仮に血中濃度が低くてもそれを否定する根拠にはならないということが一つ懸念されることと、あとは、混餌で行っているの、ガベージ、強制経口だったら納得するのですが、餌に混ぜているので、それもあって、初日投与の24時間みたいなことを言える試験系のかなというのがちょっと気になっていました。

○小野座長代理

では、この試験に関しては急性参照用量の根拠とはしないということにしたいと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

ちょっと戻りますが、先ほどの発生毒性試験の、こちらは強制経口ですが、3.7%まで上がっている。ただ、10日間投与後の値。こちらは仮に初日、1回目投与時にも上が

っていたと考えられるかどうかという点ですが、このあたり、松本先生。

○松本専門参考人

わからないですよ。

3回投与、2回投与というのだとある程度のことは言えますけれども、10日間の強制経口投与というのはちょっと怖いな。どなたか助けてくれないかな。

○小野座長代理

ほかの先生方で、何か御意見があれば、よろしくお願いします。

○吉田委員

ラットの発生毒性試験ですか、表33ですね。これがもし単回でMetHbの減少が起きたとしても、この用量は外表奇形などが出るのはその上の用量ですね。なので、単回投与が起きたと仮定しても、結構公比があいてしまうために、実際のNOAELに到達できているかわかりませんが、一番短いのがこの試験ということになってしまうわけですね。もし、これが単回投与で起きるかどうかはわからない、設定根拠とはしないとされるのであれば、ある意味では理由を記載されておいたほうが、10日間投与のためMetHbの増加が単回投与で起きるかどうかはわからなかったのということに記載されておいたほうがよろしいのかなという気がいたしますけれども、いかがでしょうか。

○小野座長代理

それは表33のほうにということですか。

○吉田委員

表33です。もし、単回投与でもこれが起きないという判断をされたのであれば、それは後ろのほうの表に反映されますので、エンドポイントとしてとったということはわかると思うのです。

○小野座長代理

先生方、御意見があれば。

○中島（裕）専門委員

私も今の御意見に賛成で、一応こういうことがあったということは記載しておいて、でも単回投与はないから急性参照用量の参考にはしなかったというふうに記載をしておけばよろしいのではないのでしょうか。そういう方法はどうでしょうか。

○小野座長代理

ありがとうございます。

一般毒性ですけども、一応、発生毒性試験ですので、納屋先生。

○納屋座長代理

あくまでも妊娠6～15日まで連日投与した結果、MetHbが100 mgで増加したというだけであって、単回投与によるという根拠はどこにもありませんので、今の御提案でよろしいかと思います。

○小野座長代理

そうしましたら、単回投与で起きるというエビデンスはないと。スペキュレーションになってしまいますので、そういったエビデンスはないので、これは単回投与の影響とは判断しないということにしたいと思います。その旨は、表33の下に記載をしていただくという形でお願いします。

そうしますと、試験の関係については全て議論が終了しましたので、食品健康影響評価の部分について説明をお願いいたします。

○吉田委員

その前に、先ほどのイヌの検討試験で、57ページの7行目を御覧ください。無毒性量はこちらでオーケーということですのでよろしいですね。これは複数回、反復投与も含めてなのですけれども、この用量で影響ありということでもよろしかったのですね。そこだけ、さっき私単回のことばかり申し上げてしまったので。

○小野座長代理

どうでしょうか。

○納屋座長代理

500 ppmは影響がなかったように見えました。

○小野座長代理

これは提案なのですが、今回、この試験については、急性参照用量の根拠には採用しないとしましたので、メカニズム試験ですのであえて無毒性量は記載しなくてもよろしいのではないかと思いますので、こういった試験がされていて、結果はこうであったと表が書いてあるだけでよろしいのではないかと思います。

○吉田委員

無毒性量が記載される必要はないと思うのですが、先生方の御判断はここに記載する必要があって、無毒性量ではなく、どこからMetHbが上がりましたか。もし評価ができないと御判断されたならばその理由をということに記載していただいたほうがありがたいと思います。

○小野座長代理

先生方、どうでしょうか。

○松本専門参考人

上昇があったのは雄の1,500 ppmと雌の500 ppmでMetHbの上昇がみられたというのは、これでいいと思います。ただ、それが統計学的有意でもないし、そうはっきりしたものでもないということですけれども、一応上昇がみられたのはそこだということは書いたらどうでしょうか。

○吉田委員

先生、もし可能であれば、食品健康影響評価のほうにも情報があるのですが、各国とも結構これをエンドポイントでとっているところもございます。ただ、各国は血液毒性の専門家がここまでいらっしゃって判断されたかどうかはわからない。なので、我々はこの根

抛をしてこれは使わなかったということをぜひ記載していただけると、よりよい情報になるのではないかと思います。

○三枝座長

私が言うことではないかもしれませんが、この実験の目的がはっきりしない。デザインが悪過ぎて、何が知りたいのかというのが私にはわかりません。だから、どういう目的でこれをしたかということが理解できないので、私はそんなにこの実験にこだわる必要はないと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○納屋座長代理

お言葉を返すようですが、先ほど松本先生がおっしゃったように、この試験からは、例えば雄は1,500 ppmで影響があって、雌は500 ppmであったと。そこまで書いておいて、なお単回投与による影響をこの試験から見出すことはできなかったにしておけば、海外と違うぞということはわかるような気がしますけれども、いかがでしょうか。

○三枝座長

ありがとうございます。

○小野座長代理

そのような形でどうでしょうか。

あと、確かに1,500 ppmとかで、増加傾向というのかどうかわかりませんが、上がっているのは見えているけれども、先ほど言ったように、レベルのマックスが1.2%とかで、これは毒性とは判断しないとか、何か書いておいたらどうかなと思ったのですけれども、どうでしょうか。

○納屋座長代理

事務局にお尋ねしたいのですけれども、この試験はMetHbだけを測って、ほかの血液のパラメーターを一切測っていないのですか。もしそうであれば、MetHbが上がることと毒性は1対1のペアになっていないのです。だから、これが有害事象なのかどうか判断できないということにもなるのですね。そのあたりはどうですか。

○横山課長補佐

MetHb以外の赤血球ですとかヘモグロビン量なども測っているのと、病理も肉眼所見と塗抹標本と骨髓組織は見ているようです。

○納屋座長代理

それで、影響がある用量というのはあるのですか。

○横山課長補佐

影響を詳しく書いてあるのがMetHbだけでして。確認します。

○吉田委員

私がこの報告書14ページで見る限り、Hematologyのところには投与に影響する変化はなかったと書いてありますね。

○納屋座長代理

MetHbが増えても影響がないのね。

○吉田委員

MetHbのところについては記載がありますが、“Methemoglobinemia”と“other hematology”と分かれていて、“other hematology”のところは投与に関連したエフェクトはないという記載が、先ほどの報告書の14ページの真ん中のところにあります。

○納屋座長代理

ということは、MetHbの変動がこの程度でも、血液の他のパラメーターには影響しないということですね。それがはっきりしたというのはとてもいいことだと思います。

○小野座長代理

そのあたりも含めて書くというか、どこかほかの試験にも書いていなかったですか。その他の血液系のパラメーターには影響は認められていないとか、そういったことも記載をしていただくという形にしたいと思うのですけれども、記載内容については松本先生と相談するのでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

大まかなイメージなのですけれども、この試験のデザインがいま一つ評価書案ではわかりにくいので、どういった項目について試験をしたかということと、MetHbは毎日測定しているということがわかるように書くということ。、結果はMetHbは1,500 ppmの雄と500 ppm以上の雌で増えていたという事実。そのほかのパラメーターとか病理、検査項目には影響がなかったということ。単回投与の影響として考えたかどうかという点については、漸増投与の試験というデザインと、その程度、ほかのパラメーターが動いていないことから、単回投与の影響とは考えなかったというイメージで、あとは松本先生と相談させていただきます。

○小野座長代理

そのようにお願いいたします。

○松本専門参考人

あと、これはハインツ小体になっていますね。それがサポートするデータになると思います。

○小野座長代理

では、よろしくお願いいたします。

○納屋座長代理

それで、先ほど吉田先生がおっしゃった69ページの表43の単回経口投与による毒性影響等で、このイヌの試験は削除ですよ。

○小野座長代理

削除です。

○納屋座長代理

それからマウスのところで、小核試験の5,000 mg/kg体重は影響があったけれども、

2,000は影響がなかったというところで、小核試験は雌雄のマイナス棒のところには2,000 mg/kg体重というのが入るのですか。

○小野座長代理

別の試験ですから、2,000の試験と5,000の試験は別試験なのです。

○納屋座長代理

もう一つ項目を。

○小野座長代理

なので、入れるとしたら小核試験をもう一つ入れてという形になるのだと思うのです。

○納屋座長代理

そうすると、一般薬理試験の50 mg/kg体重というのは、影響がない一番低い用量になるのか、2,000 mg/kg体重が一番低い用量になるのか、その辺の総合判断も必要になりますか。以上です。

○横山課長補佐

もし、マウスの薬理と、今御指摘いただいた小核の用量を比べて、薬理のほうをとらなくてよいと御判断いただけるようでしたら、食品健康影響評価のところに記載案を考えてみてはどうかと思いますが、いかがでしょうか。

○小野座長代理

先生方、どうでしょうか。小核試験であっても、状態観察はしているので、マウスの影響のない量として採用してよいかどうかということですね。

○三枝座長

さっきも申し上げましたが、急性毒性で同じ系統のマウスを使って何も症状がないというのがありますから、この薬理は削除でどうでしょうか。

○吉田委員

ただ、むしろ私はもともとこの小核試験自体がドーズがいわゆるARfDのカットオフの10倍ですね。確かに、ワンショットであるということは、単回で起き得る影響を見るのかもしれないですけども、小核試験というのは症状を見る試験ではなく、小核のための試験なので、症状が見えていなかったとしても、何らとがめられるものではないですね。

そういったことを思いますと、もうこれしかないというときには急性参照用量の設定に当たって、あらゆる試験を先生方に御探索いただくことになると思うのですが、そうでなければ、そもそもこの小核を、私は個人的にこんなに高い用量のものを書き込む必要はあるのでしょうか。本来でしたら、今回の最も感受性の高いエンドポイントであるMetHbで何らか決められればよかったのですけれども、頼みの綱のイヌもあまり芳しくなくというので、私の御提案としては、むしろ薬理を削除するというよりも、小核が本当にどうなるのかということを先生方に御議論いただいたほうがいいのかなと思います。

○三枝座長

私が申し上げたのは、小核のことではなくて、急性毒性試験をマウスでやっけていまして、

そこで症状がないというのが出ていますから、そっちをとったかどうかという御提案です。

○吉田委員

先生、急性毒性試験におきましても、これは概算の致死量を求める試験であって、症状をとらないと違反になりますか。そうではないですね。概算の致死量を求める試験ですから、死んだか生きるかだけです。

○三枝座長

いえ、でも症状を見ているから、症状なしという記載があるわけでしょう。

○吉田委員

ICR。

○三枝座長

そう。

○小野座長代理

急性毒性試験のほうは、雌は投与5日後には呼吸困難とかの症状が出ているので、無毒性量が出なくなってしまうのではないですかね。

○三枝座長

投与5日後。

○小野座長代理

これは単回投与しかしていないですから、5日後とはいえ、単回投与の影響ですね。

○三枝座長

薬理のほうも雄だけなのですね。

○吉田委員

先生が今御覧になっているのは27ページの急性毒性試験の経口のICRマウスのデータですね。よろしいですか。

○小野座長代理

そうです。

○吉田委員

それで、少なくとも急性毒性ですから1回しか投与していなくて、切迫と殺が1例雌で出ていますね。ということは、LD₅₀には至らないとしても、この3,500 mg/kg体重というのは5分の1の雌マウスを殺す量であるということですね。

○小野座長代理

そうです。

○納屋座長代理

だから、NOAELにはならない。LOAEL。それで10倍掛ける。3,500 mg/kg体重にして、1,000を掛けると3.5。

○吉田委員

薬理があるではないですか。

○三枝座長

いや、ARfDの根拠となるデータはまだほかにあるのだから、そこにこだわる必要はないのではないですか。

○納屋座長代理

そうですね。それで、マウスの薬理の50 mg/kg体重が正しいのか、2,000が正しいのかと思ったのです。えらい違うよねと。50の上が500なので、500 mg/kg体重では何かが出るのでしょうかけれども、2,000で出ないという事実もあるみたいだし、3,500の雄は何も出ていませんね。どうすればいいのと思いました。

○吉田委員

試験が実施された年を確認させてください。同じ年ですね。

○根岸専門委員

小核試験についてなのですが、本間先生も念押しをされていますね。もし低い濃度でと。ただ、今、小野先生も言われたように、観察しなくてもいいわけですね。だから、例えば200とか2,000で出ていたとしても、記載されない可能性も大いにあると思うのです。だから、もし小核もここに入れるとすれば、小核についても*in vivo*の試験だと動物の状況を報告しなさいということを入れなくてはいけなくなる気がするのです。だから、今までの例がどうかかわらないのですけれども、小核をここに入れる必要があるのでしょうか。私もそれを疑問に思います。ほかのところでそういう例はあるのでしょうか。

○納屋座長代理

小核で決めた例が1例ぐらいあったような気がする。

○横山課長補佐

農薬専門調査会ではないのですけれども、アメリカでつけている例があったので、それ以降、念のため事務局では見るようにはしているのですけれども、確かにこの剤でどこまでこだわるかということだと、用量的にはそんなに今回はということかと思います。エンドポイントに入れてしまっただけではいるのですけれども。

後ろの69ページの表に、マウスの急性経口の情報も入れていなかったもので、小核というよりはやはり高い用量には違いないのですけれども、三枝先生の御指摘もありましたので、小核にかえて急性毒性試験を入れるというのも一案かと思いますが、いかがでしょうか。

○小野座長代理

小核の試験が入っているよりは、急性の試験が入っているほうがよほどいいと思います。

○吉田委員

今、テストガイドラインを見ましたら、「注意深く症状も観察し」とあるので、症状は見なければいけないということで、ないということは、注意深く見たけれどもないという。テストガイドラインのようです。訂正します。

○根岸専門委員

小核の。

○吉田委員

いえ、経口急性毒性試験。

○小野座長代理

一般薬理試験の50 mg/kg体重はこれでよろしいということになるのですか。

○納屋座長代理

いや、正しいのですかと聞いているので。

○小野座長代理

先生方、どうでしょう。

○三枝座長

正しいかどうかはわかりません。

○吉田委員

まず、先生方にこの剤において急性参照用量を決めなければいけない剤かということを御判断いただいて、そうである、例えばほかのラットの発生毒性試験だと、100とかいう数字が表43を拝見すると打たれてくるので、恐らく何らかの形で急性参照用量を設定しなければいけないだろうと。それもジェネラルポピュレーションでという剤ですので、この中で御判断いただければいいと思うのです。

ただ、薬理試験は日本だけに要求されている試験ではありますが、今まで随分使ってきてしまいましたねという背景もございます。そこは、どちらを選ぶかというのは、先生方のエキスパートジャッジになるのだと思います。

○納屋座長代理

私は以前から使うなとずっと言い続けているのだけれども、みんなが使い続けてきた。今さらそんなことを言うのですか。

○吉田委員

でも、これを使うな、使わないという、急性参照用量のガイダンスには薬理試験を使うときは気をつけようねということを記載されているけれども、使ってこられたという背景がありますね。ただ、今回、同じ年に行われた同じ系統のマウスで急性毒性の試験がないということが打ち消されて、ほかのエンドポイントを探すという選択肢はあると思います。ただ、その場合は、ぜひ一言最後に説明をしていただいたほうが、今後こういう判断をこのときにはされたのだなということがよくわかりますので、よいかなと思いますが、いかがでしょうか。

○小野座長代理

いかがでしょうか。義澤先生、何か。

○義澤専門委員

私は三枝先生と同じように、急性毒性の試験を重んじるべきだと思っています。これは、日本で実施された薬理試験ですね。また、視点が違ってくるような気がします。だから、急性毒性試験の結果を重要視したほうがいいように私は思います。

○小野座長代理

薬理試験は使わないということですか。

美谷島先生はいかがでしょう。

○美谷島専門委員

やはり、急性毒性試験と一般薬理試験で、どうしても所見というか発現用量がずれてしまうのは当然のことだと思います。Irwinで細かく見る場合と、普通に単回経口投与をして急性毒性超過を普通に確認する場合で見方が違うので、そうするとこういうふうに乖離すると思うのですが、明らかに毒性を見に行こうとする仕事は急性毒性試験のほうなので、そっちに重きを置いて、そっちで判断できるのであれば、そのほうが明確な理由があるのかなと感じています。

○小野座長代理

松本先生はいかがですか。

○松本専門参考人

私も、薬理試験はできるだけ使わないほうがいいという考えでして、どうしようもなく何かを探さないと仕方がないというときには根拠にすればいいですけれども、基本的には使わないというのが私はいいと思います。急性毒性試験を根拠にしたほうがいいと思う。

○小野座長代理

三枝先生もそのことです。

先生方いずれも急性毒性の試験を根拠にしたほうがよいということですので、基本的には急性毒性試験がありますから、そちらを使う。ただ1点、Irwinの試験のほうは、行動の影響はともかくとして、2,500 mg/kg体重では死亡が1例出ていますので、それは急性毒性としてとった方がいいのではないかなと思うのですけれども、蒸し返して悪いのですけれども、いかがでしょうか。

○三枝座長

事実ですから。

○小野座長代理

なので、こちらは薬理試験のほうは2,500 mg/kg体重で死亡が出ているので、500 mg/kg体重を。ほかの試験でも無毒性量はもっと低くなっていますから、それが最終的な根拠にはならないかもしれないですけれども、記載としてはそれを。死んでいないですか。26ページに書いてある表を見ると、そう書いてあるのです。

○松本専門参考人

根拠にするのは、致死は2,000以下ではないですか。違いましたか。

○三枝座長

いや、500以下。

○松本専門参考人

500は症状。

○小野座長代理

致死は2,000でしたか。

○松本専門参考人

2,000だったと思います。

○小野座長代理

致死だけのルールはなかったのではないですかね。

○松本専門参考人

そうですね、致死が2,000または。

○吉田委員

LD₅₀が1,500であった場合は、500で死亡が出る可能性があるので、ARfDのエンドポイントに死というのは持ってこないというのがガイダンスだったと思います。なので、むしろそういった場合は薬理試験そのものをデリートされたほうが。急性毒性試験につきましても、今回はエンドポイントは死亡ではなくて症状になりますので。死亡というのは一番強い毒性なので、これは急性参照用量のエンドポイントにはならないというのは多分国際ルールだと思います。

○小野座長代理

死亡が出る用量における、例えば歩行失調だとか、運動性低下だとか、そっちは影響としてとらなくていいのですか。

○吉田委員

基本的にエキスパートジャッジなのですから、ARfDのエンドポイントに死亡は持ってこないということです。

○小野座長代理

死亡は持ってこないけれども、死亡が出る用量における状態変化。

○吉田委員

死亡した動物にそれが出ているのであれば、それは用いない可能性というのは非常に高いと思います。それは死だから。でも、これはほとんどの動物に出ているということであれば、単回投与に引き得る臨床症状というように捉えることもできますけれども。ただ、いずれにしても非常に高い用量なので、むしろほかのエンドポイントを使うかというほうがいいかと思います。一般的には、ほとんどの動物が死ぬような用量で出るような臨床症状というのは、ARfDのエンドポイントとすることは難しいだろう。もっと低い用量で本来出るべきなので、そういうものを本当にこの試験が使えるかということになりますね。そういう考え方でガイダンスはつくられていると思います。

松本先生、そういう考え方でよろしいのですかね。

○小野座長代理

ただ、その観点からいくと、急性毒性試験も3,500 mg/kg体重の単用量ですから、そんな急性参照用量云々のレベルのドーズではないので、それ自体も記載が要らないというふ

うに思うのです。

○吉田委員

もしマウスが両方デリートされたとしても、まだいっぱいございますね。

○小野座長代理

もちろん。だから、今、私が聞いたのはそれを根拠にする、しないの話ではなくて、この表に入れておくかどうかという話です。

○吉田委員

むしろ、それは先生方がお決めになることだと思うのです。

これは一応事務局が単回投与によるということによって挙げたものなので、こういうのはこうだから要らないよというのであれば、先生方が今のような議論の結果、こういうものは十分そのほかのエンドポイントがとれるという場合は削られてもいいのかなと思います。

○三枝座長

とってもいいのではないですか。

○小野座長代理

比較表なので、ここまで打ってもこの程度みたいな、急性で起きる変化がこれだけ打ってもこのぐらいしか起きないよみたいな試験。実際、今、ラットの急性毒性試験は書いてありますね。5,000 mg/kg体重。これも要らないという話になってしまうから、書いておいたらいいいのかなという気がしたのですけれども、それでよろしいでしょうか、先生方。

それでは表のほうはそのような形で、小核試験はあえて書かないということにしたいと思います。

○三枝座長

イヌも削除ですか。

○小野座長代理

イヌも削除です。

では、食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

○諧係長

59ページをお願いいたします。III. 食品健康影響評価でございます。4行目から11行目、動物体内運命試験の結果を記載してございます。単回経口投与後の吸収率は、低用量投与群で72.3%~91.4%、高用量投与群で39.3%~51.2%でございます。

投与放射能は、投与後96時間で尿及び糞中に83.9%~96.9% TAR排泄され、低用量の単回投与及び反復投与では主に尿中に、高用量の単回投与では主に糞中に排泄された。主要成分は尿及び糞中ともに代謝物Bで、ほかに尿中では代謝物D、F及びG、糞中ではD、F及びIが認められ、これらの多くは、硫酸又はグルクロン酸抱合体として認められてございます。未変化のデスメディファムは糞中のみに僅かに検出されています。

12行目から14行目、畜産動物の体内運命試験の結果でございますけれども、牛では乳汁、臓器及び組織中に代謝物B、D、G、産卵鶏では卵黄中に代謝物B及びDがそれぞれ10%TRR

を超えて認められています。

14行目から18行目が植物体内運命試験の結果でございまして、未変化のデスメディファムが認められたほか、10%TRRを超える代謝物としてK、L、N、Q及びB/Sが茎葉部で認められておりまして、可食部の根ではデスメディファムの抱合体が10%TRRを超えて認められています。

19行目、20行目が作物残留試験の結果でございまして、いずれの残留値も定量限界未満でございました。

21行目から毒性でございまして、各毒性試験の結果から、デスメディファム投与による影響は主に体重（増加抑制）、血液（溶血性貧血、MetHb血症）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大）に認められた。また、発がん性、繁殖能に対する影響及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

26行目からは、ラットを用いた発生毒性試験におきましては、母体毒性の認められる用量で胎児に外表異常（無下顎、小下顎、口蓋裂等）、内臓異常（心室中隔欠損等）及び骨格異常（胸骨核欠損、胸骨核非対称等）が認められた。ウサギの催奇形性は認められてございません。

29行目から暴露評価対象物質でございまして、植物体内運命試験においてデスメディファムの抱合体が可食部で10%TRRを超えて認められておりますけれども、作物残留試験の結果から残留量は僅かと考えられております。以上により、農産物中の暴露評価対象物質をデスメディファム（親化合物のみ）と設定させていただいております。

各試験における無毒性量につきましては表42に、ARfDにつきましては表43にそれぞれ示されてございます。

34行目から、ADIの設定でございまして、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の3.2 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.032 mg/kg体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定しています。

また、ARfDにつきましては、こちらに記載しておりますのがイヌでございましてけれども、先ほど、これをとらないということで御議論をいただきましたので、69ページのところで、この並びを見ますと、最小のものがウサギの発生毒性試験②の90というものでございますので、こちらを根拠といたしまして、安全係数100で除しました0.9 mg/kg体重が急性参照用量の設定になるかと思えます。

また、6行目から高木先生からコメントをいただいておりますので、デスメディファムの評価には異論はありませんが、製剤のデスメディファム／フェンメディファム混合剤の長期投与時の毒性について考察する必要があるように思いますとコメントをいただいております。

以上でございます。

○横山課長補佐

1点、59ページの22行目の主な毒性所見のところで、親委員の先生からコメントをいただいています、22行目の血液（溶血性貧血、MetHb血症）のところで併記していますが、いずれも溶血性貧血なので、2つ書く必要がありますかという御質問をいただきました。こちらはフェンメディファムという類薬でこのように書いていたので、参考にしたいのですが、どのように書いたらいいか御検討をお願いします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

これも松本先生、どうでしょうか。

○松本専門参考人

溶血性貧血はいろいろなことで起こり得るので、この剤はMetHbが特徴的にもう一つありますということは書いておいたほうがいいのではないのでしょうか。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ほかに今の事務局からの説明について。

お願いします。

○納屋座長代理

松本先生にお伺いしたいのですが、「溶血性貧血」という文章が、中の実験結果のところでどこにも出てきていないのです。どこかで説明しておいたほうがいいのではないかと考えたのですが、いかがでしょうか。

○松本専門参考人

脾臓の所見か何かですかね。

○納屋座長代理

今のところ、いろいろな実験の中で「溶血性貧血」という言葉がどこにも出ていないのです。いきなり食品健康影響評価のところでは出てくるので、専門外の人がこれを御覧になられたときにもわかりやすいような説明がどこかにあったほうがいいのかなと。

○松本専門参考人

そうだとすると、脾臓のヘモジデリン沈着とか、そういう所見のあるところのどこかに書いておくということですね。

○吉田委員

脾臓はイヌもラットの場合は100%ヘモジデリン沈着はありますので、できれば、肝臓及び脾臓と入れていただくと、よりいいのかなというように思いますが、いかがでしょうか。

○納屋座長代理

ぼくはMetHbだけでいいかなと思ったのですが。

○小野座長代理

「MetHb血症」だけではだめなのですか。

松本先生、脾臓とか肝臓のヘモジデリン沈着は、「血液（脾臓のヘモジデリン沈着）」

は変だから、多分、臓器のほうの病理変化という形で文章中に入れていいと思うのですけれども、「血液」の部分のもしかしたら「MetHb血症」だけということとは。

○松本専門参考人

それでいいのですけれども、この書き方を差しかえないといけませんよ。「主に」と書いてありますけれども、体重とMetHbと甲状腺だけでいいのですか。

○小野座長代理

そうですね。

○吉田委員

血液は削ってしまって、「MetHb血症を特徴とする溶血性貧血」とされるのはどうですか。溶血性貧血というのは、定義としては記載したほうがいいですか。

○納屋座長代理

毒性のプロの方ばかりが御覧になられるのではなく、色々いらっしゃいますね。そういう方が「溶血性貧血」という言葉を御覧になられたときに、どんなイメージを持たれるのか。だから、「溶血性貧血」という言葉をお使いになるのであれば、どこかで丁寧な説明をしておいたほうが誤解がなくていいのかなと思って申し上げました。

○吉田委員

そうしましたら、例えば溶血性貧血のどこかに米印をつけて、脚注に本製剤でみられた何ちゃらと書くかということですか。

以前は、こういうものをMetHbの影響としてとるみたいな剤はあったと思うのですね。そういう場合は、亜急性毒性試験の前に一言、本専門調査会としてはこういう所見を持って影響としてとって、そういったクライテリアでこの試験は見ていますよというようなことはいたしましたけれども、今回は「溶血性貧血」という言葉が出てくるのは健康影響評価だけですから、もし加えられたら最後の脚注あたりですかね。

事務局、どうですか。

○佐藤委員長

納屋先生のおっしゃることは、私、ごもっともだと思いますので、どこか本文の中に、さっき松本先生もおっしゃりかけていたけれども、ヘモジデリン沈着のあるようなところで、これはMetHb血症があつて溶血が起こっているのだというようなことをどこかに書いておけばよろしいと思うのですね。そういう書き方のほうが脚注よりもいいと思います。

○吉田委員

脚注だと本文と書きようが。

○佐藤委員長

だから、ヘモジデリンがあるところで、脾臓じゃない部分のところで上手に書いてもらうしかないのではないですか。

○松本専門参考人

イヌの1年の所見が一番多くて、溶血性貧血を説明するのに良い症状がたくさん出てい

るのですけれども、ここに「溶血性貧血」という言葉を書けばどうかと思いました。

○吉田委員

そういたしましたら、イヌのところに。

○小野座長代理

35ページあたりということですかね。

○吉田委員

御提案といたしましては、35ページの「本試験において」と始まる3行目のあたりからのところに、いきなり「造血亢進等」ではなく、ここで「溶血性貧血」という言葉を入れて。そこは松本先生にお願いします。

○小野座長代理

ここにMetHbの増加を伴う溶血性貧血がみられたみたいなことを書いておけばいいということですね。

○松本専門参考人

骨髓の造血亢進というのを置きかえたらいいのではないですか。

○小野座長代理

そうそう。

○松本専門参考人

骨髓は結局、反応性の変化なので、溶血性貧血とMetHbをここに書き込めばいいと思います。

○小野座長代理

事務局、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長代理

では、そのようにお願いいたします。

後ろのほうの健康影響評価の記載は現在のままという形ですね。ありがとうございます。ほかの部分で、何かコメント等ありましたら。

ADIについては事務局案どおり、ラットの2年間の試験を根拠としていますが、急性参照用量はウサギの発生毒性試験②を根拠で0.9 mg/kg体重ということで、御同意いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長代理

ありがとうございます。

高木先生から、製剤のデスメディファム／フェンメディファム混合剤の長期投与の毒性

について考察する必要があるように思いますというコメントがありますが、考察できる材料がないと思いますので、考察はここではしないということにしたいと思います。

○横山課長補佐

恐れ入ります。

今のフェンメディファム等の影響に関連いたしまして、25ページの薬理のまとめの表なのですが、マウスを蒸し返すつもりではないのですが、マウスの中樞神経系のところに3つ試験がありまして、一番上がデスメディファム単独、2番目がフェンメディファム単独、3つ目が両方の混合物でやっているのですが、少なくともフェンメディファムの情報はこの評価書には要らないのと、混乱する可能性がありますので、下の2つがここに必要かどうか、念のため御確認いただいてもよろしいですか。

○小野座長代理

必要ないような気がしますが、先生方どうでしょうか。

ぱっと見わかりにくいので、ここは必要ないと思います。

ありがとうございます。その他、御意見がないようでしたらまとめさせていただきます。

本日の審議を踏まえ、デスメディファムの一日摂取許容量（ADI）につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である3.2 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.032 mg/kg体重/日、また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験②の無毒性量である90 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.9 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○小野座長代理

今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案を整えまして、もう一度メールで送らせていただきまして、御確認をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

以上でよろしいでしょうか。その他事務局から何かございましたら。

○横山課長補佐

日程です。

本部会につきましては、本年度は最後で、次回が4月10日月曜日となります。幹事会につきましては、3月29日水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。

あと1点、お願いなのですが、次の4月10日分の資料を来週発送させていただく

予定です。年度末でもございまして、月をまたぎますので、もし、いつもと違うところに資料をお送りしたほうがよろしい先生がいらっしゃいましたら、事務局に御連絡いただけますと幸いです。よろしくお願いします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

送付先に変更の希望がございましたら、事務局に御連絡ください。年度末の忙しい時期に非常にハードなスケジュールとなっておりますが、今後ともよろしくお願いいたします

今日は時間がかかってしまいました。申し訳ありませんでした。これで終わりにさせていただきます。ありがとうございました。

以上