

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 二 部 会 第 21 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年2月20日（水） 14：00～17：08

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （1）農薬（フェンバレレート）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）

吉田座長、松本副座長、泉専門委員、腰岡専門委員、根岸専門委員、藤本専門委員

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山評価専門官、河野技術参与、南係長、大田係員

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 フェンバレレート農薬評価書（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 JMPR：Pesticide residues in food-2012. Joint FAO/WHO
Meeting on Pesticide Residues(2013)

机上配布資料2 フェンバレレート追加コメント（小澤専門参考人）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

事務局が遅れてすみません。定刻でございますので、ただ今から第21回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

今日は先生方6名に御出席いただいております。食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以降の進行を吉田先生、よろしくお願いします。

○ 吉田座長

今日はなかなかゆったりとした人口密度の低い会議でございますけれども、それでは議事を進めたいと思います。本日の議題は、前回に引き続きまして農薬フェンバレーートの食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料確認をお願いいたします。資料 1 でございますが、農薬専門調査会での審議状況の一覧、資料 2 は本日御審議いただきますフェンバレーートの農薬評価書の案でございます。資料 3 は振り分けの際に用いました論点整理ペーパーです。それから、机上配布資料 1 でございますが、先般昨年の JMPR のレポートが刊行されまして、前回も吉田先生からちらっとお話があったかと思いますが、フェンバレーートが昨年評価にかかりましたので、サマリーレポートをつけさせていただきました。それから、机上配布資料 2 でございますけれども、一昨日でしたか、吉田先生のほうから動態の捉え方について先生方にお尋ねがございました。それに対して動態の先生方からのお返事を評価書のほうに反映することができなかったのも、まとめさせていただいたものでございます。

配布資料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ください。

○ 吉田座長

ありがとうございます。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。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します先生方の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。本日の議事につきまして、先生方からあらかじめ御提出いただきました確認書を事務局で確認させていただきましたが、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先生はいらっしゃいませんでした。

以上でございます。

○ 吉田座長

御提出いただきました確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬フェンバレーートの食品健康影響評価について始めたいと思います。前回途中までいったのですが、今回エスフェンバレーートというフェンバレーートの約 4 分の 1 を占める異性体 Aα に関する情報が入りましたので、前回審議を行ったところも含めて事務局から御説明をいただいたほうがよいかと思いますが。

○ 堀部課長補佐

先生、その前に目次のところを御覧いただくとよろしいのですけれども、追記をさせていただいた試験にグレーがけをさせていただいております。代謝の関係なのですが、動物の試験が 5 本と、それ以外に土壌と作残が少し追記になっているだけなのですね。いつもみたいに動物で切るのか代謝全般までいくか、いかがいたしましょうか。

○ 吉田座長

いかがいたしましょうか。そうしましたら代謝全般までいきましょうか。よろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは、資料 2 に基づき説明させていただきます。

今回、今御説明いたしたけれども、エスフェンバレレートにつきまして、海外の評価書の記載に基づいて追記をさせていただいております。

少しエスフェンバレレートとフェンバレレートの関係について説明させていただきますと、抄録の 373 ページにわかりやすい図が載っております。フェンバレレートは、この 4 つの光学異性体の混合物となっております。ここにあります 2SaS 体、2RaS 体、2SaR 体、2RaR 体とありまして、それぞれ Aα、Ba、Aβ、Bβ ということで、これらの略称については評価書の中でも同様に使わせていただいております。海外評価書の情報、JMPR の評価書の情報なのですけれども、フェンバレレートですと、この 2SaS、2RaS、2SaR、2RaR の順番で異性体比が 23 : 27 : 27 : 23 で入っていると。エスフェンバレレートのほうは今の順番ですけれども、87 : 8 : 7 : 1 で含まれているというものというふうに JMPR の評価書に記載がございました。今回はこの 2SaS ですね、こちらを主要な成分とするエスフェンバレレートが海外で農薬として使われているということで評価書が出ておりまして、こちらの記載を追記させていただいたという次第です。よろしいでしょうか。

○ 吉田座長

すみません、1 点よろしいですか。今のところは重要なので。異性体が 4 つあって、その割合ですけれども、フェンバレレートの中にエスフェンバレレートの入っている割合は、ですから約 4 分の 1 とか……。

○ 堀部課長補佐

23%です。

○ 吉田座長

23%と考えればよろしいのですね。

○ 堀部課長補佐

Aα 体ですね、それだけが高められたものをエスフェンバレレートとして、試験が別に実施されているということです。

○ 吉田座長

2α ですね。ここでは 2α。

○ 堀部課長補佐

2a でいきますか。はい、わかりました。

○ 吉田座長

JMPR だと 2SaS。

○ 横山評価専門官

そうしましたら、資料 2 にお戻りいただきまして、まず追記した試験と、あと前回御審議いただきまして、その際に確認が必要な事項としていただいた点につきましても回答が得られたものについては追記してありますので、それについて御説明させていただきます。

まず、11 ページなのですが、まずは腰岡先生から化学名の記載の不備があるということで御指摘いただいております、こちらは間違いがございましたので、間違いについては修正するように、あと、化学名の和訳なのですが、MAFF 名ですとか IUPAC 名などで若干字訳の仕方が違っておまして、それぞれ特に MAFF 名は古い農薬については古くから登録に使っている名前ということも多分あるのかと思ひまして、できる範囲とできない範囲があるかもしれないのですが、少なくとも記載の間違えていた化学名を直す際に可能な範囲であわせるというか、そのような対応でよろしいでしょうか。

○ 腰岡専門委員

はい、結構です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

○ 横山評価専門官

あと、今日の考え方ということで、10 ページの上のほうのボックスで吉田先生からいただいた御意見を記載しております。エスフェンバレレートが今回追記されたということで、どこがフェンバレレートと同じでどこが異なるのか、発現用量はどうか、異なる場合はなぜかということ議論しながら進めたいと思います。また、今回提出された試験でエスフェンバレレートが評価可能かについてもそれぞれの動物運命、植物、毒性それぞれで議論していきたいと思ひますというふうにいただいております。

そうしましたら、11 ページからが動物体内運命試験になります。ラットの試験につきまして、12 ページになりますが、血中濃度推移で血中の濃度を経時的に測定してあったのですが、薬物動態学的パラメータが算出されておらずでして、前回御審議の折に必要ということで確認をいたしまして、得られた情報を追記させていただきました。フェンバレレートと SCN⁻ですね、こちらについてそれぞれ出されました。フェンバレレートよりも SCN⁻ のほうが遅れて C_{max} に達して、濃度も高いというような結果になっているかと思ひます。

次のページに今日御欠席ですが、細川先生から問題ないというコメントをいただいているところです。

13 ページの 2 行目ですね。吸収率のところ、今説明させていただきました薬物動態学的パラメータを見ますと、フェンバレレートそのものがそのままの骨格で吸収されているというよりは、SN 基、これが外れた状態で吸収されているというようなことも考えないといけないというような旨、山添先生から御意見をいただいております、そういった点も踏まえ、この吸収率というのは放射能全体の尿中排泄率から算出したものでして、もう少し実際に吸収しているものをこのままの文面ですと的確に表せないということで、少し文章を修正させていただきたいと思います。修正部分としましては、4 行目、経口投与後 2 日目の尿中排泄率から、「フェンバレレートの」というところを削除して、「吸収率は少なくとも 49.7～61.3%と推定された」と説明することで、この排泄のデータで得られているこの情報で吸収された分はこういったものですよと説明することができるかと思ひまして。

○ 吉田座長

お願いします。

○ 山添委員

少しだけ補足します。なぜそのようなことがあるかということ、12 ページの表 2、13 行目ですね。そこを御覧ください。そのところで、前回にはなかったところで追記をお願いしましたフェンバレレートとチオシアンそれぞれの T_{max} 、 C_{max} 、半減期のデータが記載されるようになりました。このところでフェンバレレートのほうが分子量はチオシアンより大きいですが、チオシアンは無機物ですから。大きいのですが、 C_{max} を見ていただきますと、チオシアンのほうが高く、10 倍以上、20 倍ぐらい高い濃度になっているということで、しかも T_{max} 、最高血中濃度に到達する時期がチオシアンのほうが遅いんですね。これはチオシアンそのものをはかっているわけではなくて、そこにラベルした ^{14}C をはかっているわけですので、こういう結果になります。そうしますと、消化管で吸収される前にシアンが外れてチオシアンになって、ゆっくりと吸収される。かなりのものが外れるので、チオシアンの濃度は高いのだけれども、フェンバレレートとしてははかられているものの濃度は低いのだと考えないと説明がつかないことになりますよね。体内に入ってから、そのままの形で体内に取り込まれていけば濃度的にはほぼ同じ濃度になって最高血中濃度に到達する時間もそれほど変わらない、こんな逆転現象は起きないということになります。そういうことから考えると、どうもシアンは吸収される前に一部切れて、それでチオシアンとして入っている可能性が高いと。そういうことで、 ^{14}C のラベルで吸収率を評価しているということから、この吸収率は必ずしも未変化体だけの吸収率を示さない、つまり両方合わせたものの可能性が大きいので、少し文章を修正させていただけないかということをお願いしたわけです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。私もシアンがこのフェンバレレートに含まれているというのは教科書的にも出ていたので、そうなのかなと思ったのですが、そういうように読む

のですね。ありがとうございます。

では、続きまして 13 ページからよろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

14 ページ、松本先生から御質問いただいています、被毛の数字が 119 と大きいのですけれども、これはほかの例えば 0.56 とか小数点以下 2 けたの数字まであるのに比べて、ちょっとけたがおかしいんじゃないかという御指摘ということだったので、評価書上、有効数字は 3 けたでまとめさせていただいております、実際の数字は 118.62 と算出されていたものを 119 と整理させていただいております。

続きまして、16 ページをお願いいたします。確認事項といたしまして、動物、植物、環境中における代謝物の異性化についての説明が出されました。ここのボックス内に記載させていただいておりますが、シアノ基が結合するほうの α 位の炭素につきましては、不斉中心が反転して異性化して、異性体比がおおむね 1 : 1 の等量混合物になることが知られていると。一方、イソプロピル基が結合するほうの 2 位の炭素につきましては、化学構造から酸性度は高くなくて化学的及び生物学的な異性化はほとんど進行しないというような説明がなされております。

17 ページです。代謝物の表記なのですけれども、この表記それぞれの異性体、どの異性体が起源になってできた代謝物かというのが今の評価書のまとめ方ではわからないということで前回腰岡先生に御意見をいただいていた、これからエスフェンバレートの評価書などを見て、得られる情報によって整理し直しましょうということになっていたのですけれども、エスフェンバレートの新しい情報などを見ましても、代謝物を同定するときに一つ一つの異性体を分けてはかっているということではなくて、まとめてこういった構造のものということではかっているのではないかと思われまして、評価書の表記については前回のままとなっております、この点についてちょっと確認いただければと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。腰岡先生、これ以上はなかなか出てこないようなのですが。

○ 腰岡専門委員

私もどうやっているのかなと思ったら、そういうことだったので、これは分離が非常に難しいことがあるのもういたし方ないかなと。それで、一番最後に構造式のところと名前が書かれているそこは RS、ラセミ表記にしているから使ったものを親と考えればそれでもいいかなと思いました。特に代謝物がいたずらしないのであれば、これでいいと思います。

○ 吉田座長

特にこことは関連しないかもしれないのですが、この 4 つある異性体のうちの一つの Ba 体が今回、毒性に非常に強く絡んでくるので、メーカーは多分ばらばらにできる技術は持っていると思うのですが、そこは出してきていないということがちょっと……なのですが、確かにでも、どのデータも 1980 年代から 90 年代と余り新しいものは出てきてい

ないので、ここの記載についてはこのままでということ。

これから毒性との絡みで肉芽腫というのができるのですけれども、そのところで加水分解というのが出てきますので、そのところでまた先生からのコメントもいただければと思います。

続いてよろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

17 ページで追加させていただいた試験になります。ラットの試験です。21 行目からですね。ラット②として追記したものです。こちらは標識体 2 種類でフェンバレレートとエスフェンバレレートを異なる用量で、または混合物で試験がなされております。この結果としましては、主に放射能のほとんどが 7 日間で糞尿中に排泄されるということ、あと糞中には 44～60%が未変化体として排泄されるということ、あと代謝物としてはフェンバレレートで得られているのと同じような代謝物が認められたというような結果が得られております。

「尿糞中」という記載については、「糞尿中」がいいということで細川先生に修正いただいております。

18 ページの 16 行目からラット③としてこちらも試験を追記させていただいております。こちらは妊娠ラットを使って試験を実施しております。フェンバレレートとエスフェンバレレートの標識体を異なる用量で投与しております。フェンバレレートのほうの残留濃度はエスフェンバレレート投与に比べて約 4 倍高いという結果になっております。経口投与後の母体血液、胎盤、羊水、卵巣ではフェンバレレートのほうが 18 から 31 倍高いというような結果、反復投与後の卵巣ではほぼ同等の濃度であったというような結果となっております。母体血液、胎盤、胎児中の主な代謝物としては O、P、Q などが認められたという結果です。

おめくりいただいて、19 ページですね。反復経口投与においては、代謝物 P はフェンバレレート投与群よりもエスフェンバレレート投与群で多く、O は逆にエスフェンバレレート投与群よりもフェンバレレート投与群で多く認められたというような結果となっております。

19 ページの 7 行目からの試験です。こちらはマウスの試験について JMPR の評価書に基づいて記載しております。エスフェンバレレート投与群の副腎、脾臓、卵巣中の放射能濃度は同用量のフェンバレレート投与群に比べて低いという結果ですね。代謝物 O のコレステロール抱合体がフェンバレレートの投与群で検出されておりますが、エスフェンバレレートの投与群では認められなかったとされております。

19 ページの 28 行目からマウス②として追記したものです。こちらも糞尿中に 7 日間でほとんどの放射能が排泄されております。尿と糞中への排泄割合はほぼ同等であったとされております。

20 ページ、マウスの③の試験です。こちらは反復投与の試験になります。こちらも最

終投与後 1 日で 90%TAR が排泄されております。尿と糞中にはほぼ等量の排泄で、フェンバレレートとエスフェンバレレートの反復投与後の排泄パターンはほぼ同様、用量、性別による差は認められなかったというふうに記載がございました。

植物と土壌については特に追記はしておりませんで、37 ページ、土壌残留試験につきましてエスフェンバレレートの情報を追記しております。圃場での試験結果になります。フェンバレレートの圃場の試験結果と同様の半減期、64 から 127 日という結果が出ております。

作物残留試験につきましても追記させていただいております。最大残留値につきまして、トマトの 0.28 というふうに記載させていただいております。腰岡先生から、藁のほうが高い値という御指摘をいただきました。ここについては可食部で最大のものを記載させていただいておりますが、本剤は、飼料の基準を立てることもありますので、飼料にどのくらいという残留の記載も必要ということであれば、可食部ではトマトの何とか、藁ではという書き分けでよろしいでしょうか。

○ 腰岡専門委員

そのほうが親切だと思います。夏みかんの場合は皮を食べるのかと言われると、マーマレードにするからかなということだと思うのですけれども。

○ 横山評価専門官

残留までの説明は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございました。そういたしますと、最初のところ、もう一度動物運命のところ、11 ページに戻っていただきますと、このエスフェンバレレートのところが今回加わったのですが、動物体内運命試験としては大きな差はないというように理解してよろしいのでしょうか。もともとの 4 分の 1 を占めているからということ、例えば代謝物とかではないので、同じようにさっき山添先生がおっしゃったように、吸収のときは一部シアンのところを外れて吸収されてというようなことで考えてよろしいのですね。山添先生、よろしくをお願いします。

○ 山添委員

全体として見れば、消化管からの吸収の際には先ほど言ったように一部ある程度のものはシアンが外れる形で、体内に取り込まれた状態では脂溶性が非常に高いので、かなりのものの脂溶性物質が行く組織というのは脂肪組織、副腎とかの組織を含めてかなり広い部分のところに分布をするということになります。この状態で脂肪組織から出てきた場合には、多分血漿中のエステラーゼによって加水分解されて、カルボン酸部分とアルコール部分になって、それぞれが代謝されるという経路に行くのだと思います。ですから、最初の時点で脂肪組織等のところに行くというのと、それから、あとどれだけ抱合代謝を受けて出ていくかというところの差になると思います。

今回のいわゆる S 体と R 体との違いは、後で毒性のところにも出てきますけれども、

エステルの加水分解はこの申請者が書いているように、どちらかといえば S 体のほうが加水分解されやすく、脂肪組織にたまるけれども、出てきたら加水分解をされて除去されると。それに対して特定の臓器に副腎とか腸間膜とかそういうところに行った部分のごく一部は R 体がトランスエステリフィケーションといって、このエステル体がほかのコレステロールとエステル交換をするということで、コレステロールのエステル体に変化をする。そのものが多分そのトランスエステリフィケーションのしやすさなのか、できた生成物の安定性なのか、そこはここでは判断が付きませんが、とにかくその組織に R 体のほうが残りやすい。ですから、どちらかといえば S 体のほうが若干除去はしやすいということは考えられるのだと思います。

あとは本質的には S 体のほうが作用本体なわけですね、薬効からいえば。ですから、当初の薬効がきく部分については、S 体のほうが若干強く出る可能性はある。ただし、長期間においては残留性等を考えていけば、基本的にはそれほど大きな差はなくて、むしろラセミ体のほうが今回では問題になってくる点が多いというふうに見ればいいんじゃないかと思いますけれども。

○ 吉田座長

どうもありがとうございました。確かに R 体のほうが肉芽腫の本体にもなりますし、ただ、シアンについてピレスロイドの薬効は S 体が。多分そのあたりが非常にちょうど 4 分の 1 の用量を投与していたりするので、よくわかってきますけれども、ありがとうございます。

腰岡先生、植物についてもほぼ同じというように見てよろしいですか。

○ 腰岡専門委員

同じだと思いますけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、一応動物と植物のところは御審議いただいたということで、毒性の項に入りたいと思います。では、事務局よろしく願いいたします。

○ 横山評価専門官

一般薬理は審議済みでして……。

○ 吉田座長

すみません、1 点、JMPR の資料が今回入ってきたのですが、もともとこの評価書は Aa とは AB だったのですが、JMPR では 2SaS と記載しています。37 ページですが、ここは Aa とか変換してもらうことはできますか。統一しておいたほうがいいかなと思うのですが、それはしないほうが専門的にはいいというならばもちろんいいのですが、同じものが別の名称ですと、例えば 37 ページの 29 行目ですね。エスフェンバレレートで追加したところですが、ここは 2SaS とか S 体と R 体の記述になっているので。

○ 堀部課長補佐

全体としてどっちを使ったほうがいいのでしょうか。というのは、今ちょっと見てもらったのですが、68 ページのメカニズムのところでは **Aa**、**AB** はこうですと書いてあるのをもっと前のほうに持ってくればどちらにでも整理可能なのですね。その上で、今机上配布としてお配りした **JMPR** の評価資料を見ると、頭のところに **racemic mixture of four stereoisomers** と書いて、**2SaS**、**2SaR** というような記載があるので、こちらに統一したほうがいいのであれば、逆にこっちに統一をするとか。

○ 腰岡専門委員

化学屋さんから言えば、**2SaS** のほうで構造が非常にわかりやすい。多分 **Aa**、**AB** というのは単にそうやって指定しただけの話であるので、よそに行けばまた全然話が変わってくるので、**Aa**、**AB** を使うほうが簡便なのであれば、それは一番最初にそれをこういうぐあいに規定するとしておかないとややこしくなっちゃう。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、今 68 ページに逆のことが書いてあるのですけれども、この注釈はなくしてしまっただけで、**Aa** とか **AB** という言葉を使わずに、**2SaS** というように全体を統一して書いていくことでまず整理したいと思います。その上で、それぞれについては先ほどの腰岡先生のお言葉をお借りすれば、化学屋さんが見れば、さらに注釈は必要ないだろうと思いますが、いかがですか。

○ 吉田座長

専門家が見てこれでわかるというほうがいいので、腰岡先生の御意見に私は統一してよろしいのではないかと思います。では、腰岡先生の御意見の方向でお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

では、**JMPR** と書き方を揃えるという形で整理をさせていただきます。

○ 吉田座長

すみません。では、毒性の項を続けてお願いいたします。

○ 横山評価専門官

評価書案の 41 ページから急性毒性になりまして、追記したのが 43 ページのエスフェンバレートの情報になります。表 24 になりますが、ラットですと **LD₅₀** が 90 とフェンバレートの情報が 42 ページの表 23 にございまして、それとお比べいただければと思いますが、エスフェンバレートのほうが強い値になっております。一方、マウスのほうでは 320、250 と 1 ページ前の値ですね。270、230 と同じぐらいになっています。ただ、ちょっと表 24 に追記した試験では、ラットのほうはコーンオイル、マウスのほうは **CMC** を使っているというようなこともあります。

あと、吸入につきましてもエスフェンバレートのほうが小さい値になっております。経皮については同様な結果が得られているのではないかと思います。

続きまして、44 ページ、こちらは既に御審議いただいた部分ですけれども、着地開脚

幅の「低下」というのを「減少」でほかの部分と平仄を合わせた記載とさせていただきます。45 ページの表 26 も修正しております。

45 ページの 7 行目からのエスフェンバレートの試験を追記しております。急性神経毒性試験です。ラットを用いて試験をしております、こちらで症状としまして流涎ですとか振戦、異常歩行などが認められております。病理組織学的変化は認められなかったという結果になっております。表の記載につきましては、吉田先生から御指摘いただいて修正しております。

46 ページ、刺激性につきましては 16 行目からの記載になりますが、眼粘膜と皮膚に対して軽度の刺激性が認められております。Maximization 法では陽性という結果です。

急性は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、薬理作用はないので、41 ページからになりますが、フェンバレートと比較していきたいと思うのですが、このエスフェンバレートは LD₅₀ として 4 分の 1 ぐらい。ですから、ちょうど含まれている比に沿っていて、こんなにクリアに出るのだなというのが私の中では。

今回いろいろな試験で 4 分の 1 の投与量というのを設けた試験がエスフェンバレートでは出てくるのですが、非常にきれいに相関がとれていて。エスフェンバレートにつきましては、43 ページの表 24 の SD ラットのところにありますが、舞踏病症状という恐らくピレスロイド系に典型的な症状が出ているというような記載があります。皮膚からはどうも吸収されないという点についても同じようです。

そして、急性神経毒性ですけれども、急性神経毒性につきましても、フェンバレートの表 26、45 ページとその下にある表 26 と 27 を比較していただきたいのですけれども、1 段低い用量まで出ております。この 1.7 というのは後で審議に出てきます、ADI と非常に類似したところなのですけれども、このピレスロイドというのはいわゆるナトリウムイオンのところを変化させるということなので、非常にきれいに神経症状が出ますけれども、このものは複数回投与してもそこに蓄積するというようなものではないということもその後出てきますので、ぜひ御確認いただきたいというように思います。ですから、コリンエステラーゼほどではないのかもしれないですけれども、この神経毒性が出てくるのが非常に ADI の設定根拠に近いというのが今回の剤の特徴だと思います。今後はこれを根拠に ARfD になるかなと思っていますけれども。

また、皮膚、眼に対する刺激性、感作性につきましても、エスフェンバレートはフェンバレートと同じように刺激性はないけれども、感作性はあるということになります。

これからは、こういう剤では免疫毒性試験をしていくような対象になっていくのかなというように思いますけれども、急性毒性と刺激性まではいかがでしょうか、松本先生。

○ 松本副座長

特にありません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、引き続き亜急性毒性に進みたいと思います。47 ページからお願いします。

○ 横山評価専門官

追記させていただきましたのが 49 ページ、14 行目からのエスフェンバレートのラットの 90 日の亜急性試験です。こちらは 500 ppm ですと死亡例も認められておりまして、症状として振戦、痙攣、音への過敏症、不安定歩行などが認められております。病理組織学的検査では、やはり 500 ppm で耳下腺の実質細胞肥大、下垂体の実質細胞肥大が認められております。耳下腺のほうの変化は 300 ppm でも認められているということです。無毒性量は 300 ppm で体重増加抑制など認められておりまして、150 ppm というまとめとなっております。

49 ページの 30 行目から、こちらはラットの試験で少し用量を変えて試験が実施されております。やはり症状として不安定歩行など認められております。あと、腎臓の臓器重量の増加が認められております。無毒性量は体重増加抑制などが出ておりまして、125 ppm という結果になっております。

50 ページ、マウスの③の試験として記載しております。こちらはフェンバレートとエスフェンバレートを比較できるような試験となっております。結果は 51 ページのほう、少し表にまとめさせていただいておりまして、フェンバレートとエスフェンバレート、同じような所見も認められているのですけれども、LAP の増加と減少で異なるというものの、あと、肝臓ですとか脾臓、リンパ節の小肉芽腫、巨細胞浸潤増加がフェンバレートで認められているという点が異なる点となります。

50 ページにお戻りいただきまして、まず松本先生からの御意見で、事務局は今回雌雄の情報や有意差が本当についているかというのは海外評価書からの記載ですのでわからない状態なのですが、表に入れてみたのですけれども、むしろわかりにくいので、要点のみ本文に書き込めばいいのではないかとということで、50 ページの 11 行目から 16 行目のような案をいただいております。また、吉田先生からは 22 行目から 24 行目ですけれども、フェンバレートとエスフェンバレートでの毒性の発現の違いについて御追記いただいております。

続きまして、51 ページの 4 行目から亜急性神経毒性です。こちらは高用量で皮膚障害などが認められております。また、神経症状としましては 360 ppm で前肢握力の減少などが認められております。また、120 ppm でも自発運動量の減少が認められておりまして、亜急性神経毒性に対する無毒性量ということで、雄で 120 ppm、雌で 40 ppm とまとめさせていただいております。

52 ページの 9 行目から、こちらでも亜急性神経毒性の試験です。用量をやはり少し変えて実施されております。高用量ですと、異常歩行ですとか開脚幅の減少が認められております。100 ppm 投与群でも前肢握力の低下が認められておりまして、亜急性神経毒性に

対する無毒性量として、雄で 50 ppm、雌で 100 ppm とまとめさせていただいております。

亜急性については以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。まず、松本先生からコメントいただいた点につきまして御説明をお願いしたいと思います。

○ 松本副座長

そうシビアな点ではないと思うのですが、こういう農薬抄録というどちらかというと生データに近いようなものを見ながら評価していた部分がフェンバレレートで、エスフェンバレレートのほうは要約したものが出てくるのですね。それが表として出てきたときに、同じように生データの的なものを見た結果ではないかというようなデータソースの違いがわかりにくくなるんじゃないかと思ひまして、それなら評価書評価のほうは要点だけ文章で書いてはどうかなというのが私の気づいた点なのですが。このへん、先に事務局のほうからこれまでの取り扱いとかこういうふうにしてきたということをちょっと御説明いただいて、それで皆さんに御意見を聞けばどうかと思ったのですが。

○ 堀部課長補佐

事務局からこれまでの整理の方法を御説明します。評価書評価だからとか農薬抄録で評価をしたからということで評価書のつくり方を変えるわけではなく、むしろたくさんの所見を捉えてしまう場合ですと、本文にだらだら書いてしまうとかえってわかりにくくなるだろうということから作表する一方、例えば所見が 1 つ 2 つしかないような場合ですと、農薬抄録による評価であっても本文で記載するという整理をしております。例えば今ちょうど 50 ページを御覧いただいていると思うのですが、49 ページの吸入の試験というのは、農薬抄録をもとにした試験なのですが、所見として一過性の興奮症状が認められたほかには検体投与に関連したものがないということで、こういう場合にはあえて作表せず本文で書いております。

この試験では、評価書評価のものではありますが、かなりの数の所見があったということから、単に見た目でどちらがわかりやすいかということで書いているだけなのです。先ほど松本先生から御指摘があったのは、例えば評価書からくると有意差がわからないというのがあって、最初のところではこういう所見とこういう所見とこういう所見があったと書いてあって、次のところで、しかし、これらについては有意差が認められなかったとか書いてあって事務局は混乱するんじゃないでしょうかというようなお尋ねもあったのですが、一応そのへんは見た上で有意差がないと書いてあったら消しているとか、あるいは「事務局より」のボックスで、ここは有意差がないと言われましたというような形で先生方に御判断を仰いでいるというのが今までの整理論でございます。

くどういふのですけれども、結論として評価書評価だからどうというような区別はしていません。むしろ評価書評価であるかどうかということは、参照の番号と、今回の場合でし

たら安全性に係る試験の概要の冒頭のところでは、エスフェンバレレートについては、JMPR と EFSA の評価書をもとに評価しましたということを記載しているので、そことの関係から御覧いただく、ちょっと不親切なのかもしれないのですが、そういう整理はしておりますので、あとは逆にどちらが評価書として読みやすいかについて先生方の御判断を仰げればというのが事務局の考えです。よろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。では、いきなり泉先生に振ってしまうのですが、いかがでしょうか。今、松本先生からこういう御意見があって、見やすさとかいうことも含めまして御意見を賜りたく。

○ 泉専門委員

松本先生の御意見もごもっともなのですが、表にするのがだんだん私はもう慣れてきましたので、わかりやすいなと思いました。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがでしょうか。多分毒性のところが一番表が。

○ 藤本専門委員

そうですね。特徴的なものだけを抜き出してということだと、松本先生の書かれたことになりますけれども、一応表に書いてあるものを全部書き出しておこうということであれば、確かにこれだけ出すのであれば表ということになると思います。

○ 吉田座長

JMPR も本当にサマリーのときとモノグラフまであるのと大分内容が違ってはまいりますけれども、では毒性お二人の先生がもう見なれてきたとおっしゃるので、この表に 1 個しか所見がないということはないようですので、今回は表に記載するという進めたいと思います。

そういたしますと、90 日の試験につきましてはエスフェンバレレートでもやはり神経毒性が出ておりまして、49 ページのラットでは 2 つ試験が行われておりますけれども、神経症状の一番低いのが 300 で出ています。これはその前のページ、47 ページを御覧いただきますと、フェンバレレートでは、ラットでは 1,000 ppm 以上で刺激反応が亢進という神経症状を疑わせるものが出ておりますので、やっぱりここでも 3 倍ぐらいは開いているということで、この神経毒性の本体もどうもエスフェンバレレートくさいなという感じはこのあたりからも読み取れると思います。

しかし、ラットの 1 つ目の①の試験、1985 年に行われた試験ですけれども、この NOAEL のエンドポイントは、神経症状ではなくて耳下腺の実質細胞の肥大と下垂体の実質細胞の肥大をとったということです。これ以上のデータは JMPR の資料がないので、それ以上はわかりません。

これは単に私からのコメントなのですが、今回、さっき私、刺激性がないと言ったのですが、エスフェンバレレートは軽度ですが刺激性が認められているのですね。刺激

性だけではないのかもしれないのですが、例えばタンニンのような苦味成分のあるものを混餌投与で与えると耳下腺、なぜか唾液腺のうち耳下腺だけなのですが、ほかには何の毒性もなくとも耳下腺が腫れます。強制経口すると出ないということなので、恐らく口の中にそういったものがあることによって反射刺激のようなものが起きているのではないかなと思うので、もう少しメカニズムがきちっとすれば、ここの耳下腺というのはひょっとしたら反射によるものであって、悪影響ではないのかもしれないと思いますけれども、今回はそれ以上のことが行われていないので、恐らく心臓とかに変化がないので、β アドレナリンのそういうような作用ではないというように思いますけれども。これはちょっと私からのコメントです。

次に、50 ページを御覧ください。マウスにつきましては 51 ページの表 32 を御覧いただくのがわかりやすいかと思います。こちらも用量設定が 4 分の 1 の混餌投与ですが、明確な違いとしては、いわゆる単球、食細胞系の肉芽腫性の変化が腸間膜リンパ節を中心として、これは肝臓には出ていないですかね、脾臓に出ています。こちらのメカニズム試験につきましては、後ほどまた審議したいと思いますけれども、そこが大きな違いです。マウスだけ皮膚障害が出ているのですが、こちらについては泉先生からコメントをいただいています、恐らく自分で引っかいてしまうという症状によって二次的に起きるのであって、恐らく皮膚刺激性が亢進したものではないというように捉えているのですけれども、泉先生、このあたりについてコメントをお願いいたします。

○ 泉専門委員

スクラッチというふうに書いてありましたので、やっぱり相当なかゆみか何かがあるんじゃないかと。そうすると、局部と書いてありますが、所属リンパ節の肥大というのは特に要らないんじゃないかというふうに。フェンバレレートの方も要らないのでしょうかね。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、局部リンパ節肥大は削除していただくということになります。

50 ページにお戻りいただきまして、私から今回はエスフェンバレレートとフェンバレレートの毒性を比較しながら審議を進めるということでこのように少し踏み込んだ形で書かせていただきましたが、この内容でよろしいですか。もう少しこうしたらどうかという御意見があれば。よろしいですか。

そういたしましたら、亜急性神経毒性に進みたいと思います。51 ページと 52 ページですが、亜急性神経毒性試験がなぜか 2 つ行われているのですけれども、こちらでもやはり神経症状及び皮膚障害はあるのですけれども、病理学的に神経系には影響がなかったということになります。すみません、いきなり三森先生にお尋ねしますけれども、ピレスロイド系はやっぱり病理にも変化が出るものと、やっぱりこういったものは出ないことも結構あるのでしょうか。

○ 三森委員

ピレスロイドの場合は、神経症状が出ても組織学的に検出ができないというのは割と多いと思うのですけれども。

○ 吉田座長

やっぱりナトリウムイオンのところで、病理変化を伴うようなものではない。

○ 三森委員

ではないと思うのですが、ただ、これは起こっていますよね。

○ 吉田座長

きれいに起こっていますよね。

○ 三森委員

ですから、少し違う感じがしますが、やはりチオシアンが関与しているのではと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。神経症状は出ているけれども、病理の変化は出てこなかったということになります。

そういたしますと、亜急性毒性までが済んだことになりますので、続きまして長期試験に移りたいと思います。52 ページからお願いいたします。

○ 横山評価専門官

前回御審議いただきましたのが 54 ページの上のほうの試験ですね。前半のラット②の試験、ここまで御審議いただきまして、今日はフェンバレートの試験の 25 行目からの試験、ここからお願いしたいと思います。

まず、この 54 ページの 25 行目からのラットの試験です。こちらは中間と殺群、吉田先生から御指摘いただいているのですけれども、中間と殺群は設定されていない試験でしたけれども、最終のこの 104 週、119 週で、普通発がん性試験でガイドライン上は測定されないという血液生化学的検査の結果ですとかそういったものもありましたので、このような記載とさせていただいたところです。

○ 吉田座長

それならば特に。血液生化学もきちっと行われているでしょうから。

○ 横山評価専門官

内容といたしましては、所見につきましては 55 ページ、まず非腫瘍性病変が表 38 で、腫瘍性病変、過形成も含めて表 39 に整理させていただいております。こちら、間質細胞腫につきまして吉田先生からこれについてはこの系統のラットで認められるものであるということで、55 ページの本文中に追記をいただいております。一方、泉先生からは 55 ページの 21 行目からのボックス内に御意見をいただいております、やはり発生しやすい系統ということは同じ御意見で、有意に間質細胞腫が増えたということで腫瘍促進効果があると考えるという御意見をいただいております。

また、56 ページ、こちらのマウスの 18 か月の試験です。これも最終と殺のところで血液生化学的検査も含めて検査が実施されておりましたので、このような表題でまとめさせていただきます。

○ 吉田座長

そうしたら、それはイキにしてください。

○ 横山評価専門官

はい。あと、このガイドラインに比べますと、匹数が現行のガイドラインに比べると不足しているということで吉田先生から疑問をいただいています。発がん性評価をこの結果でできるか否かについて御審議をお願いできればと思います。所見につきましては、表 41 のとおり、一番下の用量の 100 ppm、57 ページに切れていますけれども、100 ppm でも腸間膜リンパ節の巨細胞の形成が雌雄で、雌では肝巨細胞の肉芽腫が認められておりまして、こちらを影響ととりますと、無毒性量は 100 ppm 未満となります。この吉田先生からの御意見は、この試験だけということではなくて、腸間膜リンパ腫、あと小肉芽腫ですね。こちらを影響ととるかどうかにについて、このマウスの試験を通して御意見をいただいたということかと思います。それぞれのデータについて抄録の該当部分を御紹介したほうがよろしいですか。

○ 吉田座長

とりあえずマウスはたくさん行われているので、マウスの説明を最初にしていただければと思います。

○ 横山評価専門官

すみません。マウスの試験、57 ページの 4 行目からございます。こちらの試験でもやはり非腫瘍性病変、58 ページの表 43 になりますが、肉芽腫ですとかリンパ節の巨細胞の浸潤など認められております。こちらの試験では 30 ppm も設定されておりまして、今のまとめでは 100 ppm 以上を影響ということで表のほうは整理させていただいております。

58 ページの 7 行目から、こちらマウスの試験になりまして、こちらは 50 ppm 以上投与群の雌雄で腸間膜リンパ節の肉芽腫性の炎症ですね。表についてはすみません、59 ページの表 45 になりますけれども、これが認められております。雄のほうでは 50 ppm でさらに脾臓のヘモジデリン以外の色素沈着ということで出ております。マウスの試験も複数実施してございまして、吉田先生からはこの 3 つの試験をまとめて総合評価の案ということで、59 ページの 4 行目からのボックス内に案をいただいております。overall NOAEL ということで、各試験総合して判断すると 30 ppm が NOAEL となると考えられたという案文をいただいております。

続きまして、今度はエスフェンバレートでの試験を追記した部分になります。59 ページ 6 行目からですね。まず、イヌの 1 年の試験になります。これは最高用量 200 ppm まで混餌で試験が実施されておりまして、200 ppm まで検体投与の影響が認められなかったという結果になっております。

60 ページ、マウスの試験になります。この試験では 150 ppm 投与群ではリンパ節及び骨髄の過形成を伴った脾臓の髄外造血が認められておりますが、自傷に伴う炎症の二次的なものというふうにされております。JMPR では 150 ppm 投与群では低い生存率のため発がん性の評価が困難であったけれども、その下の 35 ppm 投与群の発がん性はないと結論づけていることから、このような文案をつくらせていただいております。

NOAEL につきましては、脾臓の髄外造血については炎症の二次的なものということで削除いただいております、体重増加抑制などが 150 ppm で認められております、無毒性量が雌雄で 35 ppm というまとめとなっております。

長期については以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。幾つか特にラットでは腫瘍の増加というものが認められておりますので、これについて審議を進めたいと思います。

まず、53 ページから御覧ください。既に審議は済んだところですが、ラットの試験が 3 試験行われて、②と③の試験では特に腫瘍で発生頻度が増加したものはなく、特に②は非常に頻度が低かったせいか神経症状の記載もないのですね。大分古く、non-GLP だからなのかもしれないのですけれども、実際この 250 というのはフェンバレレートだから出ないですね。もう一つ目の③の試験ですけれども、こちらにつきましても神経症状の記載はないのですよね。1,000 ppm でなかったですかね。2 群しかないのでは何とも言えないのですけれども、44.1 mg/kg ですよ。抄録の 168 ページ、特に記載がしていないので、もう少し見てもらったらありそうな気もするのですが、一応毒性所見としては体重増加抑制ぐらいしか、あと一過性の、これだけ一応入れていただいておりますけれども、余り明らかなピレスロイド系に特徴的な痙攣のようなものはなく、無毒性量は、1,000 で見られたからということで、1 用量ですからこのような記載になっております。

そして、今回 3 つ目ということになりますけれども、今回は Slc:Wistar、F344 ラットと出てくる自然発生性の腫瘍のプロファイルが非常に近いラットを用いまして試験を行っております。その結果が 55 ページ、表 38 及び今回精巣におけます間細胞腫が増えたのですが、表 39 に記載されておりますので、御覧ください。毒性といたしましては、亜急性毒性試験でも認められましたように、リンパ節や肝臓におきまして肉芽腫性の変化が出ております。これは Ba 体、2RaS 体によるものだと思いますけれども、出ております。そのほかに腫瘍性の変化といたしましては表 39 にありますように、間細胞腫が 500 ppm 以上で頻度としては増加しております。

ただ、その上の過形成、この間細胞腫というのは非常にいわゆる F344 系では多くて、104 週ではほぼ 100% 右か左に出てくるのですけれども、多段階発がん過程をとりますので、過形成が増えて腫瘍が出るということですが、どうもこの過形成はむしろ減っているという相反する結果になっております。こちらにつきましては、泉先生から間細胞腫が増えたので促進があるのではないかということなのですが、一方、JMPR 等ではむ

しろこの抄録にも記載しているのですが、非常に下の群で生存率が低い時期がありまして、そこでむしろちょうど腫瘍が出る時期に動物が死んでしまったためではないかということで、この腫瘍の増加というのは投与の影響ではないというように判断をしているところがあります。そのあたりもあわせまして泉先生、まず、この表 39 の間細胞腫の頻度の増加についてコメントをいただければと思いますが。

○ 泉専門委員

間細胞腫の場合、過形成と腺腫となかなか実際に区別できないものを無理やり区別している。ですから、ここでは有意差があるからというふうに書きましたけれども、死亡率が高いということは全然考慮しなかったのですが、本当は過形成と腫瘍を両方足して比較して有意差はないのだよという言い方もあるのかなというふうにも感じました。多分、足したら少しずつ増えているように見えますけれども、差はないのだろうと思います。腫瘍が多くなってくると、過形成の頻度が減ってくるのは当然なので、余り文章の中に前癌病変がどうというようなことは書かないほうがいいんじゃないかというふうに思いました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。合わせて統計処理をすれば多分これは出てこなさそうですね。

○ 堀部課長補佐

今、事務局で計算をしてみたのですが、コントロール群から足し算の結果が 74 分の 40、76 分の 48、78 分の 34、75 分の 66、77 分の 56 ということで、恐らくどこにも有意差はつかないし、用量相関も余り明確にはならないものと。統計をかけたわけではありませんが、単なる数字から見ても用量相関もほとんどないのかなというふうに見えるのは見えます。

○ 吉田座長

私が一部修文をいたしましたのは、たまたま昨年 JMPR に出ていたということもあるのですが、やはり 52 週ではこの間細胞腫はせいぜい過形成の非常に小さいのが出るぐらいなのですが、1 年半を越しますと非常に増えてきて、2 年というので、ちょうどそのころに生存率が低かったというところが、また、この腫瘍は体重なり生存率、例えば生存率が悪いというのは多分体重にもかかわってきていると思うのですが、そういうことに影響を受けやすい腫瘍で、例えば体重増加抑制が激しいと慢性腎症、下垂体腺腫、乳腺腫瘍、精巣間細胞腫は下がりますというのはよくあることなので、そのうちの一つなのかなというように思っていたものですから、この記載をしたのですが、もし泉先生のようにもう少しあっさり書いたほうがいいのかということならば、過形成はむしろ減っており、両方あわせた頻度には用量相関性がないことからというような記載ぶりのほうがいいのかもしいかなというふうにも私としては思っているのですが、どちらでも書き方があり得るかなというふうに思っております。

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

そうですね。私もちょっと今、生存率のことはきちんと考えていなかったのですが、それはもしそうであれば、かなりきちんとデータを見て考えないとちょっとなかなか判断できないところかと思います。そうすると、私もちょっとここも修文させてもらったのは、もともとの農薬抄録を生かす形で少し訂正するところかなということなのですが、確かに今、泉先生がおっしゃったとおり、そもそもこれを何か前癌病変などとははっきり考えて、それが下がったみたいなそこまで明確に本当は書かないほうがいい、ただ、農薬抄録にははっきりそう書いてあるもので、それをちょっと尊重すればこういう書き方になるのですが、本来はやはり合わせて余りそこははっきり書かない、何かもうほとんどサイズの違いだけだという感じだと思うので、それで、ですから農薬抄録を余りもうちょっと拡大、データを解釈するという立場からすると、合計で考えて有意差がもしなしということであれば、一番それがディスカッションとしては楽かなというふうに思うし、それは一番今あるデータを解釈する意味では現実的なんじゃないかなというふうには考えます。

○ 吉田座長

あと一点ですが、ある意味では腫瘍が大きくなる、より早く大きくなるというのも促進作用の一つだとは思っているんですね。それを思いますと、最近ですと確かに過形成を、限局性の過形成が分けにくいけれども、一応前腫瘍、前癌病変だとして捉えていることは確かですよ。そういうこともあり、現在ですと例えば精細管萎縮/異常というのはありますが、恐らくこの時代はしていない、えいやーと病理の人が分けてしまっている時代だとは思いますが。ただ、やはり大きくなっているということに対して、確かに合計を合わせれば頻度も差がないのですが、大きくなったということについて、もしこれを投与の影響ではないと考えるということに結論するならば、もう一声例えばやっぱり説明が必要かなと思って、それについて私はやっぱり生存率というのは非常に重要なファクターかなと思って、この JMPR での審議というのはリーズナブルなのかなと思って書いたのですが、三森先生、このあたりについて。

○ 三森委員

時代が 1981 年ですので、クライテリアがしっかりしていないですね。専門調査会で過形成は前癌病変だからといって発生頻度を全部含めて評価するというのは適さないと思いますね。過形成と診断されたところでこういうことになっているし、腫瘍はこうなっていますから、JMPR の評価のほうでは途中で生存率が投与群のほうでよかったということも一つの理由となります。また、この Slc:Wistar はもともと Fischer ラットですので、100%背景の発生頻度がありますので、たまたま対照群が少なかったというこれも原因と思うのです。ですから、そのへんを考慮した上で総合的に考察されたらどうかなと思いますが、過形成と腫瘍を一緒にしてというのはやめたほうがよいと思います。よくわかるのですが、それをやってしまうと、発がん病理の専門家には何かわけのわからないことをやっているのではと言われかねないことになります。やはりその当時のしっかりしたクライ

テリアでここからは過形成、ここからは腫瘍として区別しているわけですので、それを尊重して評価すべきと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。泉先生、今、三森先生がおっしゃられた方向で。

○ 泉専門委員

それはそうだと思いますけれども、悪性かどうかということが一つ問題で、これは別に悪性でないわけですから、別に足してもいいのかなと私自身は。ただ、最近は毒性がとにかく過形成と良性病変、悪性病変とはっきり分けるという時代ですので、そうせざるを得ないかなというのはそのとおりです。

○ 吉田座長

確かに。ただ、この間細胞腫は多分悪性化したらケースレポートものぐらい多分珍しくて、この後メカニズム試験、そういったしましたらメカニズム試験と一緒に審議したほうがよろしいかと思いますので、ちょっと飛びますが、71 ページから 73 ページを先に進めたいと思います。メカニズム試験もそのような形でちょっと古いのですが行われております。71 ページの (3) で精巣腫瘍の発現機作検討ということで、Slc:Wistar にフェンバレレート を 50 から 1,500 ppm まで混餌投与して、血中ホルモンを測り、さらに非常に珍しいのですけれども、隣に雌を置いてホルモンを測ったと、それで上がるのかなという試験を行っておりますけれども、上がらなかった。ですから、ちょっとこの (3) は余りメカニズムにはなりにくいのですが、少なくとも LH 及び TES は上がっていないという事実はございます。

次のページの (4) ですけども、ステロイドホルモンレセプターに対する影響ということで、*in vitro* の実験でバインディングアッセイをしています。藤本先生、もし私の説明が違ったらあれですけども、それでホルモン活性はなかった。そして、(5) ですけども、これはホルモン作用を *in vivo* で調べるということで、Hershberger と子宮肥大をしているけれども、ホルモン様作用もなかったということですが。藤本先生、このところについて御解説をいただけるとありがたいのですが、すみません、急に振りまして。

○ 藤本専門委員

(4) ですか、例えば。多分、これ時代背景的にもこういう実験が何か非常にはやった時期だということもあってされている感じもあるのですけれども、基本的には受容体を介して転写活性があるかどうかを見るという、このフェンバレレート自体がホルモン作用を持っているかどうかというのを *in vitro* で調べた実験になっていまして、2 つちょっと私が注文したのは、最初にそれが全部ちょっと省略されると、さすがに何をしているかよくわからないと思ったので少し追加というか、もともとの農薬抄録に沿って追加させていただいたのですけれども、受容体に結合するかどうか、それから受容体と結合して、フェンバレレートが受容体に結合してコアクチベーターとインタラクションするのかどうか、それから、実際にそれが受容体を介したターゲット遺伝子の転写活性化をするかどうかという

そういうクライテリアで見て、いずれもなかったということになります。5 番は今御解説いただいたとおり、*in vivo* でアンドロゲン作用またはエストロゲン作用があるかどうかということを見たという試験になっていて、これもネガティブということで、そうすると、やはりこれはトータルではあれなのですかね、もともと発がん試験で見えたものは自然発生性だということを支持するという形かとは思いますが。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そのような解説をいただきまして、かつ LH が上がっていない、例えば TES の合成を何らか抑えるものであれば、TES が上がればネガティブフィードバックで LH が上がる、あるいは例えばドーパミンで何か作用するようなものであれば持続的に TES の値はともかくとして、LH が持続的に上がってくるというようなことが今まで例えばオキシソリニック酸とか出てきたと思うのですけれども、そういうことはないということなので、少なくともホルモン様作用あるいはそういったホルモンの合成あるいは視床下部のほうからの影響ではないということは、これらの試験である程度は示唆できるということに思いますので、今、藤本先生がおっしゃったように自然発生性の腫瘍が増えたのだということは共通の認識でよろしいかなと思うのですが、そこはよろしいでしょうか。

先ほど三森先生がおっしゃった対照群が低いんじゃないのというのは非常に重要なポイントだと思ひまして、これを見ますと、対照群が 74 例中 21 例しか肝細胞腫ができていないと。多分 Slc、Fischer としてはかなり低いと思うのです。普通は、絶対半分は超してくるので。なので私からの御提案といたしましては、確かに生存率もあるのですけれども、これに加え、今回偶発的というか原因はわかりませんが、対照群での発生頻度が低いことというののもかなり影響しているのではないかと思いますので、そのことを追記したいと思います。先生方、いかがでしょうか。ですから、生存率が三森先生、いかがでしょうか、その対照群が低いですね。

○ 三森委員

そうしていいんじゃないでしょうか。この Slc の Wistar がそういう特徴ですので、無処置対照群として飼育すれば発生して当たり前です。

○ 吉田座長

どちらかに必ずありますよね、この大きな精巣になっていると。

○ 三森委員

そうです。ですから、偶発的に対照群の発生が低かったとみなしてもよいと思います。

○ 吉田座長

ですから、今回特に背景データが提示されているわけではありませんが、F344 に精巣腫瘍が出るというのは教科書レベルで書かれていることですので、そういたしましたら、この 73 ページの 11 行目からを御覧ください。ここに精巣腫瘍のことについてまとめたのですけれども、この 12 行目から 13 行目に生存率が高いことが原因と書いてしまったのですが、これは生存率が高い時期が存在したことの前に対照群での発生率が低かった

こと及びこれはこれらの群ではなくて、むしろ低い用量のほうで生存率が高かった、そうですね。これらの群において生存率が高かったことが原因と考えられたということで、1つ加えていただくということではよろしいでしょうか。

そういたしますと、55 ページについてはそこまで書き込む必要が、むしろ 73 ページにこの 55 ページの修文させていただいたところを要約して、発がん性試験のところでは増加したが、こういうところでは一回も否定したほうがよかったのですよね。そうすると……はい。

○ 三森委員

55 ページの 12 行目ですか、検体投与による影響ではないと言っておりますので、このところに生存率が高かったことと背景的な発生頻度がコントロールで少なかったということをご追記しておいたほうがよいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、そこを加えるという形で、きっと休憩がとれると思いますので、そのときにちょっと修正案をつくりまして御提示したいと思います。よろしいでしょうか。なので、この精巣間細胞腫はたまたま対照群が何らかのぐあいでは低かったことあるいはこれらの群で生存率が高い時期があつて、精巣間細胞腫がより早期にできてしまったことというのが原因で投与による影響ではないとこの調査会での結論にしたいと思っておりますけれども、先生方よろしいですか。泉先生、よろしいですか。悪性化は見られないということもございますし。

○ 三森委員

座長、もう一つ前の案件ですが、用語的な問題で、間細胞腫と間質細胞腫という 2 つが出てきていますね。オリジナルのほうは何となっているのですか。間質細胞ですか。JMPR を見るとライディッヒになっていますね。

○ 吉田座長

だから、私は間細胞腫と思って書いちゃっているのですけれども。

○ 三森委員

56 ページの表 39 は間質細胞過形成と間質細胞腫。

○ 堀部課長補佐

抄録が間質細胞になっていたの、そのように記載しました。

○ 三森委員

ルールの的にはそうなのですか。

○ 堀部課長補佐

いえ、これはエキスパートジャッジにお任せします。どちらでも結構です。

○ 三森委員

やはり皆さん慣れているのは間細胞でしょうね。間細胞腫でよいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。間質細胞腫はむしろ **Stromal cell** みたいなので出るので、間細胞腫ですよね。よろしいですね。では、間細胞腫で、ですから 39 ページの「質」はとってください。間細胞腫で統一したいと思います。三森先生、ありがとうございます。

そういたしますと、マウスの発がん性に進めて、そこで一度休憩をとりたいと思いますけれども、マウスにつきましては 3 つの試験が行われております。1 つ目の試験は若干動物数が 50 というガイドラインの値よりも少ないのですが、1977 年という non-GLP で古い試験ですが、発がん性を評価するにこれが 10 匹とかいうわけではないので、可能かなと思ったのでちょっと加えさせていただきました。

ただ、1 点気になりますのがこの表 41 のところで 3,000 ppm の体重増加抑制が結構きついです。抄録の体重のグラフが確かあったと思うのですが。

○ 堀部課長補佐

217 ページに表、それから、その前のページ、216 ページにグラフです。216 ページのほうがわかりやすいかと思いますが、確かにほかの分とかけ離れたところに 1 本だけ、線が低いところにいます。

○ 吉田座長

マウスですから、どんなに太っても 50 g 前後なのですが、それが 35 g あたりで雄は推移しておりますから、30%の体重増加抑制が続いている。雌につきましても、やはり最高用量は 25 ちょっとなら 30 というところなので、きちんとした発がん性はこの最高用量の 3,000 ppm では見ることはできなかったのではないかなと思ったので、これを加えました。ただ、1,000 ppm 以下では MTD の範囲を超していることはほぼないと思いますので、発がん性の評価はできるということなので、この試験自体としては、この 18 か月間の試験としては発がん性を評価はできるけれども、この最高用量だけについては発がん性を評価するには体重が減り過ぎたかなというのが私からのコメントなのですが、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

先生も書かれているとおりで、記載しておくのが正しいと思います。ただ、体重抑制に関しては、はっきり 3,000 ppm で体重抑制が非常に大きいので判断できないというふうにはっきり書くのかどうかというところですが、一応これ、データとしてやはりもともと不備なところもありますので、それを記載するのみでいいので、つまり体重抑制が例えば何%と書くとよりいいかもしれないですけれども、体重抑制が MTD を超えていると、ここまではやっぱり書くほうがいいのですかね。

○ 堀部課長補佐

先生、その体重増加抑制なのですけれども、217 ページ、農薬抄録の表を御覧いただくと、今この毒性所見の表 41 でもそうなのですけれども、雄のほうは最高用量群の 3,000 の 77%に有意差がついているので、ここを毒性ととってしまして、雌のほうは 3,000 に加えて 1,000 のマイナス 17%の減、83%のところから毒性ととって表を作っているの

すね。今、藤本先生のお話を伺いながら、表中に例えば体重増加抑制を雄だったら「(23%減)」とか書こうかなと、少しそういうふうにして、きついよということを書こうかなと思ったのですが、そうすると、では雌はどうしようかなということを迷い始めてしまったので、この 83%で有意差のつかないところというのをまずとるかどうかなというのを御議論いただいて、もし例えば最高用量の 77 と 70 をとるのであれば、表中に例えば 3 割ぐらい減っていますよということを明確に書くというのも、本文に書かなくても MTD を超えていることを暗示的に示せるのかな、そういう手もあるのかなと思っていました。御検討ください。

○ 吉田座長

ありがとうございます。泉先生、いかがでしょうか。いろいろ持続的なのですよね。急じゃなくて持続しているので、発がんが。

○ 泉専門委員

3,000 に関しては相当な毒性なので、本当はここでもう実験をやめなきゃいけないような現象ですね。あとはもう最終的に有意差があるところを毒性という判断にするしかないのかなと。

○ 吉田座長

1,000 ppm 以下は評価できますよね。

○ 泉専門委員

そうですね。

○ 吉田座長

1,000 ppm 以下はがっかり落ちていないですものね。松本先生、このあたりどうですか。

○ 松本副座長

余り発言したくなかったのですが、3,000 の 77%と 1,000 の 80%とありますが、ここを毒性ととるという考え方は私も賛成なのですが、これは Student の t 検定をやっているのですね。これで 77%でしか有意差がつかないというのは、多分かなりどっちかにばらつきが大きくてこういうことになっているのかな。ですから、このグラフを見ると誰が見てもこれは体重増加抑制だというふうに見えるのですが、統計処理するとちょっとはつきりしない。ただ、私、先に言いましたように、23%減と 17%減、このへんを体重増加抑制と考えるのは、それはおかしくないと思います。

○ 吉田座長

はい、お願いします。

○ 三森委員

本来でしたら体重増加抑制なので、各時期での対照群の体重に対して有意な差があるかどうかという形で評価すべきですね。体重増加量だけで見ているのでこのような有意差になってしまったので、だれが見ても 3,000 は体重増加抑制、ものすごく激しい変化です

ね。

○ 吉田座長

MTD を超えていますよね。

○ 三森委員

超えています。ですから、それを超えていても公比 3 分の 1 ですから、その 3 分の 1 の下の 1,000 ppm で十分評価できます。したがって、発がん性は問題なく評価できるという形で、ただし書きで 3,000 は体重増加抑制が激しいので、発がん性の評価が難しいという言葉を入れておいてもよいと思います。1,000 で十分評価できますので。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら御提案なのですが、41 ページの表の脚注に 3,000 のところについては、持続的な顕著な体重増加抑制があり、MTD を超えていると考えられたため、発がん性の評価からは除外したとするのはいかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、そうすると、ここに記載されている、3,000 のところに記載されているほかのパラメータの変化については、もうそのまま影響しないということだとすれば、だとすると、この表は非腫瘍性病変の表で、表の下の方の脚注に書くのは余り適切ではないので、であればむしろ本文の 10 行目のところに書いたほうがおさまりはよいかなという気がいたします。

○ 吉田座長

どこかに書いておきたいということだと、確かに毒性ということでは、本文に書き込むことにしたいと思います。ただ、この試験自体としては 3,000 の発がん性は評価できないけれども、1,000 以下で評価ができるので、試験としては成り立っているということになります。今でしたら、ここまで下がったところで、3,000 ppm 群は試験が中止になる場所ですね。

ただ、この試験で 1,000 以下を見ましても腫瘍性の変化は増えていないということです。見られているのは、いわゆる肉芽腫性の変化が雌雄ともに 100 ppm 以上で出ている、NOAEL はここではとられていないということになります。

よろしければ 2 つ目のマウスの発がん性併合試験にいきたいと思います。こちらにつきましては、先ほどのものよりもかなり低い用量で行われておりまして、その結果が 58 ページ、表 43 に記載されております。こちらは毒性のプロファイルとしては先ほどのものと同じで、やはり肉芽腫性の変化が 100 ppm 以上で雌雄とも出ておりますが、30 ppm 以上ではないということになります。こちらの試験については特に問題ないと思うのですが、よろしいですか。

よろしければ 3 つ目の試験ですが、こちらは先ほどの試験が 20 か月なのですが、次の試験は 2 年間行われておりまして、こちら余り新しくなく、non-GLP で 1979 年です。こちらの試験は、投与量といたしましては先ほどの①と 2 つの試験の間及び更に低い用量まで振っておりまして、15、10、250、1,250 ppm の混餌投与です。結果が 59 ページ

の表 45 になりますけれども、結果といたしまして、やはり先ほどの 2 つのマウスの長期の試験と同じような肉芽腫性の変化が出ております。体重増加抑制は、上の用量だけですね。10 ppm では影響は出ていないということになっています。腫瘍性の変化もないという結果です。

私から御提案いたしましたのは、この 3 つの試験をどういうふうに考えるのかと。1 つ目の試験では NOAEL はとれていませんが、それぞれに NOAEL あるいは LOAEL があるのですけれども、総合的にやはり考えて、どこまでが長期投与による毒性所見が出ているのか、発がん性があるのかというのを見たほうがいいと思ひまして、そう思ひますと、今回は発がん性はないので、発がん性については考えなくてよいと思ひます。ただ、毒性についてはほぼ同じようなプロファイルを示していることから、3 つの試験を総合的に考えてみますと、どうも 30 から 50 ppm あたりが NOAEL になりそうな影響ではないかというように思っております。

といいますのは、3 つ目の試験で 50 ppm で肉芽腫性の変化が出て腸間膜だけ、脾臓の色素沈着もありますが、出ておりますが、2 つ目の試験では 30 ppm では出ていない。これを裏づけるように 3 つ目の試験では 10 ppm では毒性はないということになりますので、総合的に考えると、恐らくこの 30 ppm というのをマウスの長期毒性に対する overall NOAEL というように判断できるのではないかと御提示したのですが、いかがでしょうか。公比でどうしても NOAEL が上がったたり下がったりというのはあるのですけれども、overall に考えると 30 ppm を NOAEL と考えて、マウスの長期毒性の NOAEL と考えていいかどうかということについて先生方の御意見を賜りたいと思ひます。また泉先生からなのですが。

○ 泉専門委員

全体から見て毒性がはっきりないというところとあるところの境目は 30 と 50 のところですから、先生の提案でいいのだらうと思ひます。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

はい、結構だと思います。ただ、これは書かないとどうなるのですか。③の試験の 10 というのがきいてきてしまうのですか、これ。

○ 吉田座長

これはたまたまなのですけれども、この後審議するウサギで ADI が決まってくるのと同じ用量なので、それについて問題は今回はそうないのですけれども、いっぱい試験を行っているものについてどう考えるかというのを今まで余り農薬専門調査会としては考えてこなかったのですが、私が前書きに引かせていただいている JMPR では、必ず複数の試験があった場合はコンバインドあるいは overall ということで、では全体を横並びにしてみたときに NOAEL を決めるということが非常に大切ですので、overall という言

薬を使うのでということなのですからけれども。

○ 藤本専門委員

よくわかりました。そうすると、確かに抄録によっては同じ動物の試験が幾つも出る場合とない場合とあるわけですがけれども、今回こういう形、特に古い試験ということもあるので、overall で見ると 30 というのは正しい判断だと思います。

○ 吉田座長

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

今、もうお二人が言われたことで結構だと思います。100 というところで、100 ppm で所見がある試験とない試験があって、しかも、30 ppm というところもやられていてということなので、それで結構だと思います。

○ 吉田座長

三森先生、いかがでしょうか。

○ 三森委員

皆さんがおっしゃるように、総合的に NOAEL を出せばよいということで、この方向性でよろしいと思います。しかし、JMPR の 2012 年の机上配布資料 1 を見ていましたら、同じ overall NOAEL で出しているのですが、試験 1 のところの NOAEL のとり方が高いですね。これ何か理由があるのですか。

○ 吉田座長

実を申しますと、今回これから審議する肉芽腫性炎なのですが、病理を御覧の先生はよく御存じだと思うのですが、腸間膜リンパ節は非常に肉芽腫がよく出る臓器なのですが、ほかのリンパ節に比べて。多分吸収のところに絡んで、それが 2 年間にもわたるのですが、そこでとどまっていて、かつ肝臓とか脾臓とかに広がらないものは、これは毒性ではないのじゃないかというのが 2009 年か、JECFA で審議をされたので、では JMPR もそれを踏襲しようということで、実を申しますと、45 ページの腸間膜だけしか所見がないものは、これは投与の影響だけれども、これは毒性とみなさなくてもいいのではないかとということで外してしまったのです。それで 1 個 NOAEL が上がったのですが、これにつきまして抄録を拝見しますと、頻度が対照群がゼロに対して 10 何匹とか明らかに有意差を持ってやはり増えているので、これが例えば対照群が 2 に対して 5 とか微妙なものならいいのですが、明らかに増加しているので、これをとるのはどうかなということで、私自身は、表には今回は残してもいいのかな……。もしこれを外すならば、食品安全委員会のすべてのものに対して、例えばこういうものはアダプティブだからとか、これはマイナーな変化だからとかいう、ある程度ガイダンスを決めてからではないと非常に決めにくいので、今回は残したほうがいいのじゃないかなと思って、あえてそこには先生鋭い御指摘だったのですが、踏み込まなかったのです。

○ 三森委員

抄録を見ると、これは否定できないですね。一番下の 100 までとらざるを得ないので、JMPR と評価が違っても、最終的な結果は同じ 30 になりますね。わかりました。ありがとうございました。

○ 吉田座長

結構 JMPR は最近、さらに一步踏み込もうとしていて、本当にマイナーな変化をどうとるのかとかいうのを非常に審議する機会が多いのですけれども、今回につきましては、私はちょっと残したいというように思いますけれども。

○ 三森委員

病理の専門家がもっといてほしいですね、JMPR に。

○ 吉田座長

すみません、自分の剤を作るのにちょっと一生懸命で申しわけございません。ただ、非常に腸間膜リンパ節の肉芽腫はよく出る、あとはいわゆるマクロファージのはよく見る変化なので、本当にこれが毒性なのかどうか。ただ、今回は先ほど山添先生がおっしゃったコレステロールエステルの部分があるので、非常に電頭的にも結晶が見られているということですから、どうなのかなというふうに思います。

では、今回はこの表に残すということで、1 段低い NOAEL のものがありますけれども、このままでいきたいと思います。

続きまして、エスフェンバレレート of 長期毒性にいきたいと思います。こちらが 59 と 60 です。まず、59 ページを御覧ください。イヌの 1 年間の試験です。エスフェンバレレートにつきましては、3 か月の試験が行われておりませんが、1 年が行われておりますので、これで担保できるというように考えておりますが、よろしいでしょうか。イヌは何回も採血もできますし、御異存がなければエスフェンバレレートにつきましては、3 か月はないけれども、1 年で担保できるということで進めたいのですが。何も出なかったということです。神経症状はどれもイヌのほうがきつくないみたいですね。この投与量は 1 年のフェンバレレートと比較いたしますと、1 年のイヌは最初はカプセルなのですね。20 分の 1 だから、かなり低い用量だということで神経症状が出ていないのかもしれませんが。

続きまして、エスフェンバレレートの 18 か月の長期毒性試験、長期投与試験のマウスです。こちらにつきましては、皮膚のびらん等が見られているのですけれども、それに伴う髄外造血があるぐらいで、明らかな神経症状というのは、こちらについても記載されております。また、もちろん肉芽腫性の変化も出ていないということになります。これ以上の詳細なデータはないのですけれども、150 ppm を LOAEL として、NOAEL は 35 ppm、雄 4.3、雌 5.7 となっております。長期のマウスにつきましては、先生方、特にコメントはございませんか。

ありがとうございます。休憩しましょうか。でも、ラットの長期がないので、その取扱いだけ審議させてください。ラットの長期がございませんけれども、こちらにつきましては、私としてはフェンバレレートで 3 試験ございますし、フェンバレレートの長期毒性

をもってエスフェンバレレートの長期毒性もある程度は予測可能ではないかと思うのですけれども、先生方、いかがでしょうか。エスフェンバレレートとフェンバレレートでの NOAEL を比較して最終的に ADI を設定しなくては行けませんので、私としては比較いたしますと、きれいにフェンバレレート割る 4 程度でエスフェンバレレートの毒性が出てくる、もちろん肉芽腫性の変化はエスフェンバレレートにはないのですけれども、担保可能かなと思うのですが、泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

エスフェンバレレートに関しては何%と……。

○ 吉田座長

25%。

○ 泉専門委員

25%として評価したというような、そういう書き方であれば評価できるのでしょうか。

○ 吉田座長

ある程度予測は可能だということによろしいでしょうか。藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

先生が最初から強調されているように、急性毒性なんかを見ても比較的きれいに含有量と毒性レスポンスということは、それで見える限りは見えてくるので、別のものを見てそれを予測するわけじゃないですから、予測は可能だと思うのですけれども、特にマウスは何かははっきりちょっとしないところがあったけれども、ラットはそういう意味では何かドーズがきれいにいっているように思うのですけれども。ただ、ラセミ体において他の 4 つの成分について何かちょっと少しサポータティブに、例えばラットについてはほとんどアクティブがあったとかそういうようなことがあればよりいいかなというふうに思うのですけれども、いずれにしても、もうちょっと根拠を書き込むことができたなら。では何を言ったらいいか、毒性のことぐらいしか、最初の急性毒性の数字とかぐらいしかちょっとわからないのですけれども、できるとちょっといいかなというふうに思いました。

○ 吉田座長

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

急性毒性も亜急性も比較的 4 倍というような数字にはなっていると思うので、評価できるんじゃないかなというふうに考えていました。

○ 吉田座長

いきなり腰岡先生に振ってしまうのですけれども、腰岡先生から代謝とかそういうところから御覧になっても、代謝物じゃございませんので評価可能なのかなと私は思うのですが、先生からのコメントを。

○ 腰岡専門委員

私、植物専門ですけれども、植物の場合もラセミを置いた場合、4 対 1 であれば大体そ

のような比率に合わせて出てくるので、これを見せていただくと、ラットの場合はきれいに出ているからそれでいいんじゃないかなと思いますけれども。

○ 吉田座長

お願いします。

○ 堀部課長補佐

JMPR の 2002 年のエスフェンバレレートの評価書の中でも、その当時の評価書の中ではエスフェンバレレートの長期の毒性試験がないという状態で評価がされているのですが、その中で代謝の観点と、短期の毒性試験の結果から、両者の動態が似ているので、エスフェンバレレートの毒性に関しては、フェンバレレートの試験結果で信頼性のあるガイドになるというようなことが記載されていて、さらに面白いことに、NOAEL に関してはフェンバレレートの 4 分の 1 だよということまでわざわざ評価書の中には書き加えられているのですね。JMPR のジャッジもそういうふうになっていて、今先生方の御議論を伺っていると、そのジャッジと遜色ないのかなというふうに感じましたので、そうなればラットに関してもフェンバレレートの試験があつて、90 日とか動態とかを比べた感じでそんなに大きな違いがないということであればラットの試験がないことも許容範囲というか、フェンバレレートの試験をもって代替できるものというふうに判断をしていただけるのかなと、JMPR と同じような議論かなと拝聴しておりました。補足でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございました。そういたしますと、最初のところで比率を書きしておく必要はありませんか。エスフェンバレレートは明らかな比率でないとしても、例えばエスフェンバレレートの率はどのぐらいかということがある程度のところは書き込めないか。例えばエスフェンバレレートが JMPR の資料を読むと約 4 分の 1 ということはわかりますけれども、それがないと何故このすべての試験が 4 で割ったような数字のところにあるかということが理解できないのではないかと思います。

○ 堀部課長補佐

JMPR の資料は公開資料で、企業の秘密事項にも当たらないと思うので、JMPR の資料によるところであると記載されているということを書くことはできるかと思います。

○ 吉田座長

そういたしましたら、それを記載したほうが何故例えばエスフェンバレレートのほうが亜急性毒性試験でも用量が低いですし、そういうことが非常にわかりやすいかと思うのですけれども、先生方、いかがでしょうか。

では、よろしいですか。

○ 藤本専門委員

すみません、よろしいですか。その点ですけれども、実際に各試験のところで書いてありますよね。括弧して不明とかなので、その辺とのちょっと最後にまとめるときに何か少し書くのか、試験によってははっきりパーセントがわかっているものもあるようですし、

今回ここにまとめていただいている中に全部書いていただいているかと思うのですけれども。

○ 腰岡専門委員

いいですか。私も今、そこを言われたのが気になって。フェンバレレートのところは原体しか書いていないのですよね。それで、エスフェンバレレートはいろんな原体が使われているので、その原体濃度も違うのにそれぞれで NOAEL が出ているから、そこはちょっと不思議だなと思ったのです。書き方としては、その原体を用いてやっている値だから、その数値はいいのですけれども、ここに書くときにいちいち原体濃度が何%でエスフェンバレレートがどれだけ入っていると書く必要があるのかどうかというのがちょっと疑問に思ったのです。そこをかちっと書いてしまうと、ではこの数値はちゃんとそこも評価して出したのということになってしまう。例えば 95%しか成分は入っていないのにといった場合、では数値が 0.95 掛けているのかということになってしまうのですね。だけれども、それを含んだ原体として使っている、だから原体としてはこの数値が出ていますよという話だから、いちいち原体を使ったということだけを記載して、そこに濃度を書く必要があるのかどうかというのがちょっと気になったのですけれども。書くのであれば濃度不明というのはまさにおかしい話であって、純度不明か。だから、全部そういうところをエスフェンバレレートについては削除してしまったらどうかなと思いました。

○ 吉田座長

事務局に振ります。

○ 堀部課長補佐

エスフェンバレレートの試験だったので、その原体の中にエスフェンバレレートがどれだけ含まれているのかというのは事務局としてむしろ重要な情報なのかなと判断して、しかも、海外の評価書に書かれていたことでもございますので。正直、海外の評価書からとっているものに関して私たちは具体的なデータに当たることができないので、むしろエスフェンバレレートの情報としてこの評価書の中にまとめるのであれば、使った全体の剤の中にエスフェンバレレートがどれぐらい含まれていたかということは、エスフェンバレレートの毒性試験として判断する場合に重要な情報なのかなと思ったので、事務局としてわかる限りの範囲で記載をしたものです。

不明と書いてあるところは、海外の評価書に記載がなかったもので、それ以上追っかけようがないので、私たちとしてはできれば全ての試験で書きたいということではあるのですけれども、評価書に書かれていないのでわからないのです。ですから、先生方のお考えともしかしたら事務局は逆の発想をしたのかもしれないのですが、それであえて書くことを前提にしながら、書けないものを書かなかったというのが実際です。

○ 吉田座長

恐らく最近の JMPR は必ずロット番号、あとは純度を書き込みなさいということを通通で書かせられるのですけれども、きっとこの当時はまだ書く人によって大分違ったりす

ることもあるのですが、少なくとも国際機関で評価されたということは評価可能であったということなので、ある意味では純度不明の意味は、純度不明だから評価できないというのではなくて、純度不明だけれども、多分どこかには書いてあったのですね。でも、それが記載していないので、純度不明と書いてあったのでしたか、**JMPR** で。記載がないのですよね。記載がないというのと不明というのは違うから、例えば記載なしとするのも一案かなというように思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

not given と書いてあります。**proportion of esfenvalerate not given** という書き方で明確にされているので、これはわからなかった。ですから、多分オリジナルに戻ってもそこは明確にされていないんじゃないかと思います。もう一つは、もしかすると、ここからは私の憶測ですので聞き流していただければと思うのですが、もしかすると、原体の中での有効成分の純度の話なので、企業の知的財産にかかわるところで、メーカー側がマスクしている可能性があります。結果的に当時は **not given** になってしまっている。やはり知的財産なり原体の管理なりに関しての考え方も 2002 年から 10 年たっておりますので、少しずつ変わってきていて、もう **JMPR** の中では先生に先ほど御紹介いただいたように、今はもう純度をちゃんと書くことが前提になっているのかもしれないと。ちょっと当時のことを当たってみないとわからない部分はあると思いますが、そういうのはあり得るかなとは思っています。

○ 吉田座長

そうですね。そういたしましたら、このままでいしましょうか。それで、ここは評価書評価なので、これ以上は無理なのですが、一応これはでも、**JMPR** で評価したということが書いてあるので、特に異性体の場合は確かに割合の秘密のところとかロットによってずれるというところがあると思いますので。腰岡先生、よろしいでしょうか。

ということで、すみません、ここで一たん休憩を 15 分までとらせていただいて、できれば根岸先生がいらっしゃるの、生殖発生試験のところは先生方がいらっしゃらないのですが、さらっとして遺伝毒性にいきたいと思いますので。15 分まで休憩をいたします。

(休 憩)

○ 吉田座長

そういたしましたら、60 ページ、生殖発生毒性……。

○ 堀部課長補佐

先生、さっきのいいですか、紙。

○ 吉田座長

そうですね。では、そちらをしてしまいましょう。お願いします。

○ 堀部課長補佐

今、先生のお手元のほうに 11 の (4) ということでラット③に関して、これは評価書の 54 ページの最後のところからコピーしてもらって、まとめてもらったものです。先ほ

どの議論の中で……。

○ 吉田座長

この 1 枚紙。

○ 堀部課長補佐

はい、1 枚紙を御覧ください。青で 1 行入っているだけのものなのですが、真ん中ぐらいから Slc:Wistar は Fischer344 系と自然発生病変の発生状況が極めて類似し、精巣間細胞腫の発生も Fischer344 と同様 19 か月以降、加齢に伴い急速に増加することが報告されている。本試験における本腫瘍の有意な増加の原因として対照群における発現頻度が低かったこと、最終死亡率には有意差が認められなかったが、84 週例においての死亡率が対照群に比べて 500 ppm 以上で低値だったことが考えられた。前癌病変である間細胞過形成の発現頻度が低下したことから、検体投与による影響ではないと考えられたとしてはどうかということで御提案をさせて、すみません、そうさせていただければと思っておるところでございますが、いかがでしょうか。

○ 吉田座長

先生方、いかがでしょう。ちょっと最後の下、「また」……。

○ 堀部課長補佐

原文どおりですけれども、先ほどの議論でもし不要であれば削除いたします。

○ 吉田座長

私からは 1 点なのですが、真ん中あたりで報告されている特に文献はどこだと言われるとあれなので、「知られているとか」はいかがでしょうか。「よく知られている」というような形で、報告されているとなると、例えば上に持っていったときに論文と言われると、また……。

○ 松本副座長

ありますよ。

○ 吉田座長

ありますか。あるならばそこで「報告されている」で文献が出てきそうということなので。下から 2 行目、3 行目のところですが、「検体投与による影響ではないと考えられた」のところですが、むしろここに書かなくても、「以上のことから間細胞腫の増加は検体投与による影響ではないと考えられた」と持ってきたほうがいいと思うので、この「また」から「むしろ低下した」は、私は削っていただいて、むしろそういうふうを書くのであれば、最初の 2 パラ目に「有意に増加したが、前癌病変である間細胞過形成の発生頻度は有意に減少した」でとどめておいたほうがいいのではないかと思います。でも、泉先生。

○ 泉専門委員

そのほうがいいです。

○ 吉田座長

いいですね。三森先生はいかがでしょう。

○ 三森委員

最後の「また」のところは外しておいてよいです。

○ 吉田座長

いいですか。そういたしましたら、この「また」の「前癌」から「低下したことから」を外していただいて、「したがって、間細胞腫の発生頻度の増加は検体投与による影響ではないと考えられた」、いかがでしょう。この1文だけ。

ありがとうございます。御修文いただいてありがとうございました。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。発生頻度と発現頻度という言葉が今混じっていることに気がついて……。

○ 吉田座長

発生頻度ですね。

○ 堀部課長補佐

発生頻度でよろしいですね。それから、評価書の本文なのですが、55 ページのところに実は 13 行目のところで吉田先生から修文いただいたところの後、「また」以降の文章を修文、この「また」というのは 10 行目の「また」ですので、今消していただいたところですね。14 行目からの結論を消すという意味ではなかったですね。念のための確認です。

○ 吉田座長

この「また」から「低下したことから」までを消すということです。

○ 堀部課長補佐

10 行目からの文章、今切っていただいたところの削除ですね。すみません、ありがとうございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。よろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それで、これなのですけれども、報告に関して、一応普段ですと、念のために申請者側に文献を出させるように手配をしております、そのほうがより安全ではないかと思うのですけれども、どうでしょうか。

○ 松本副座長

実は少し前、納屋先生からも聞かれて、ではこれと私、送った文献が存在するのですけれども、事務的な扱いとしてそのほうがよければ。

○ 堀部課長補佐

先般松本先生からいただいたものをそのまま引用させていただけるのであれば、それでも構いませんし、申請者から出してもらったものを使ったほうがいいのか、その御判断

だけです。

○ 吉田座長

松本先生のものを使わせていただければよろしいのではないかと思います、よろしいでしょうか。

そうしますと、生殖発生毒性試験にいきたいと思います。60 ページからです。

○ 横山評価専門官

60 ページ、28 行目からになります。まず、フェンバレートの 3 世代の繁殖試験です。こちら体重増加抑制に関しまして、60 ページの 32 行目になりますけれども、F₂ 世代だけというふうに当初書いておりましたが、ほかの世代でも認められているということで桑形先生から御修正いただいております。また、この試験なのですけれども、抄録のほうに説明があったのですけれども、検体摂取量の測定がされていないので、mg/kg の値は JMPR のガイダンスに基づいて計算したという説明がありました。少し御説明しますと、このガイダンスというのは「Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues」というものなのですけれども、通常使用している換算係数は、ラット Young の場合は 0.1 を掛けて、ラットの Older については 0.05 を掛けて摂取量を算出させていただいております。今回「15 で除す」と書いてあるのですけれども、15 で除すというのは、この先ほどの Young の 0.1 というのが 10 分の 1 にする、Older の 0.05 というのが 20 分の 1 にするというもので、この中間の数字を使いましょうというのがこの JMPR のガイダンスに記載してありまして、そのとおり 15 で除して算出された数字というのがこの評価書の 1.7、これは 1.66 の丸めた数字になるのですけれども、1.7 ということで算出されております。

一方、EMEA の海外評価書がございまして、これを見ると NOAEL は 1.25 となっております。算出根拠までは評価書に書いていなかったのですけれども、ちょうど 20 分の 1、ラット、Older のほうを使うとちょうど 20 分の 1 になって、25 ppm に対応する 20 分の 1 の数値として 1.25 になりますので、多分この 20 分の 1 を使っているのではないかと推測されます。この評価書上での換算係数を使えばよろしいかということであらかじめ事務局からお問い合わせさせていただいております。桑形先生からはほかの先生方に御教授いただきたいという御意見、松本先生からは 15 分の 1 がいいという御意見をいただいているところでございます。この 1.7、1.25 が仮にこのあたりの数字になりますと、最小の NOAEL の数字ということで、この剤の ADI の数字に関連する数字となりますので、ここをどのように扱えばよろしいか御審議いただければと思います。

試験の内容に戻りますと、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果となっております。

61 ページの 8 行目、マウスの発生毒性試験です。この試験では児動物が 11 週齢に達したときに交配させて繁殖能の検査が行われております。結果としましては、母動物では

振戦ですとか流涎などが認められています。催奇形性は認められなかったという結果、また、今回繁殖能の検査が実施されておりますが、検体投与の影響は認められなかったというふうにされております。この繁殖能に対する判断ですね、これについての扱いを事務局よりということで伺わせていただいております。まず、桑形先生からは、これは兄妹の交配というのですか、同腹内で交配を避けているかどうかということについて確認してくださいというものがあまして、申請者からの回答ということで避けているということで抄録にその旨が追記されました。この後、先生からその旨については確認したということ、繁殖能力の評価としては問題なく、評価書案どおりの記載で問題はないという御意見をいただいております。長尾先生からも生殖発生毒性に関しては特段大きな問題はないということ、生殖能力への影響の有無のみを評価対象とするのであれば、この評価書の原案で問題はないという旨、御意見をいただいております。

次に、ウサギの試験です。62 ページの 5 行目からになります。こちらにつきましては、桑形先生から体重増加抑制なのですけれども、50 mg だけで認められたというような抄録の記載になっておりまして、この判断根拠を確認することということでいただいております。説明が提出されました。桑形先生に御確認いただきまして、12.5 と 25 の体重増加抑制は影響でないと判断、すみません、63 ページになりますけれども、この用量ですね、影響でないということは理解したということで、書きぶりについては評価書案どおりの記載で問題ないという御意見をいただいております。催奇形性は認められなかったという結果になります。

続いて 63 ページ 4 行目からになります。エスフェンバレートの試験で、まず 2 世代繁殖試験です。こちらは体重増加抑制などが認められておりまして、無毒性量は親・児とも 40 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いう結果になります。あと、こちらにも JMPR の評価書から情報をもとに書いているものでございますけれども、ほかにもう一本試験がありまして、こちらは混餌で試験を実施しておりまして、非常に皮膚障害などが悪化したので、途中で用量を変えたりですとかされています。この試験ではペレット飼料で実施して NOAEL のとれた試験となったということで、この試験をこの評価書には記載したということを説明させていただいております。

63 ページ 17 行目からラットの発生毒性試験です。結果としましては、母動物ではやはり異常歩行ですとか振戦などが認められております。また、体重増加抑制なども認められております。胎児のほうでは影響が認められておりませんで、催奇形性は認められないという結果となっております。こちらについてももう一本試験が JMPR の評価書に記載があったのですが、神経症状が母動物で発現していて、NOAEL がとれていなかった試験ということで、ここには記載しておりません。

続きまして、64 ページの 10 行目からウサギの試験です。この試験でも母動物では体重増加抑制ですとか頭や足の震えを伴う過度の毛づくろいなど認められておりますが、胎児では影響が認められておりません。催奇形性は認められなかったという結果です。ウサギ

の試験に関しましても、同様にう一本試験の記載が JMPR の評価書にありましたが、神経症状の発現などで NOAEL が得られていない試験となっておりまして、そちらは記載してございません。桑形先生から 2 世代繁殖試験ですけれども、63 ページの試験、2 世代繁殖試験として記載しておりますが、JMPR の⑥のほうの試験です。記載内容ですと、3 世代という記載がございました。こちらではサマリーの記載がされておりまして、①のほう、試験内容がより詳しく書いてあるほうの記載を確認しますと、2 世代と書いてあること、あと症状などについても F₁ までの記載となっていることもありまして、2 世代でよろしいのかなというふうに確認いたしました。繁殖、催奇については以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。一般毒性に比べますと、神経症状が出ている程度で繁殖能への影響及び催奇形性はないというように全体を見て思いましたけれども、まず、事務局からお尋ねのあった 61 ページの摂餌量のところですが、松本先生からコメントがいただいております、松本先生、この点についてお願いいたします。

○ 松本副座長

発生毒性は専門ではないのですが、3 か月ぐらいの余り老齢ではない動物の摂餌量なので、経験的な体重から割り出すとこういう数字が妥当かなと私は思っているんじゃないでしょうかというふうに書きました。ちょっとほかの先生にも聞いていただけたらと思います。

○ 吉田座長

では、動物実験で藤本先生、いかがでしょうか、このあたりの値ということですが。

○ 藤本専門委員

ちょっと急に経験的にどうかと言われてもちょっと私にはわからないのですが、そもそも EMEA の根拠というのは何かあったのですか。ちょっとさっきよくわからなかったのですが。

○ 吉田座長

Older のほうを使ったということですかね。

○ 横山評価専門官

NOAEL の記載だけございまして、多分設定用量から考えると、そうかと考えられますが、根拠についての記載はございません。ですから、どういった数字で換算したかとかそういう記載は評価書上はございませんでした。

○ 堀部課長補佐

この換算係数というのは JMPR だけが使っているものではなくて、IPCS での EHC の中に収載されているコンバージョンテーブルなので、恐らくよっぽどの何か根拠がなければそのコンバージョンテーブルを使ったとすると、換算係数はこれだろうというような逆算から出たというものです。

ちなみに JMPR の先ほど御紹介したクライテリアが何で 15 をとったかということなのですが、実際に経験的に実測をしてみると、換算係数、Younger の換算係数である 10 と、それから Older の換算係数である 20 の真ん中ぐらいに経験的に入るので 15 を使っていますというような解説が書いてあって、それも限定的に「繁殖毒性試験における摂餌量が計算されていない場合には」とわざわざ特出ししているのですね。なので、繁殖試験で使うときの動物の週齢とか、そのときに実測したデータを積んでいった経験値から 15 というのが妥当ではないかと JMPR では推察をしているということのようです。

○ 藤本専門委員

わかりました。それと松本先生の経験ということを踏まえて、それで結構かと思います。

○ 吉田座長

そういたしますと、この専門調査会といたしましては、松本先生の御経験及び JMPR がガイダンスに基づき、この 15 で除した数字ということで……。

○ 堀部課長補佐

JMPR のガイダンスと書けばいいですか。

○ 吉田座長

JMPR のガイダンス、そうですね。この係数を使いたいというように思いますけれども、特に恣意的なものでなく、リーズナブルなものだと思います。ありがとうございます。そういたしましたら、この 15 で除すという係数でいきたいというように思います。

この 3 世代繁殖試験、これが ADI の設定根拠となりますけれども、やはり体重増加抑制が親であったということで、子供には最高用量まで影響がないということでございます。今回は発生毒性試験をマウスでもしておりまして、それが 61 ページ、②です。マウスにつきましては、50 mg という高用量で親動物に神経症状が出ておりますけれども、胎児には影響がないということで、無毒性量は母動物では 1 段下がって 15、胎児では最高用量の 50 ということです。よろしいでしょうか。こちらについては桑形先生及び長尾先生からも御承認をいただいております。

続きまして、ウサギの発生毒性試験ですけれども、こちらにつきましても、やはり 50 の母動物で体重増加抑制が見られました。一般毒性がありますが、胎児は最高用量まで影響はないということです。

続きまして、エスフェンバレレートに進みたいと思います。63 ページからを御覧ください。まず、ラットの 2 世代繁殖試験ですけれども、JMPR でもう一つ試験が行われている記載があるようですが、抄録にも記載されている、この評価書に書かれている①だけでよろしいのではないかと思いますけれども。エスフェンバレレートにつきましても、やはりこれは皮膚の障害があるのでペレット飼料を用いたということですね。混餌ではないということです。本試験では、10 行目からです。100 ppm で今回は児動物にも体重増加抑制と摂餌量の低下が認められたので、無毒性量は 100 の 1 段下の 40 になったということです。しかし、繁殖能に対する影響はないということです。この用量では神経症状は余

り出ないということですね。

②が発生毒性試験です。発生毒性試験です。エスフェンバレレートでは、これでは神経症状が 4 mg で出ております。随分公比の短い 1、2、3、4、5 みたいなすごいをとっているのですが、4 で出て、3 では出なかったということです。胎児の毒性は最高用量までない、催奇形性もないということです。

③のウサギの発生毒性試験に進みます。こちらにつきましては、やはり 3 で神経症状が出て胎児では影響がないということで、無毒性量は 2 ということになります。このあたりは種を越えて大体同じような用量で神経毒性が出ているというのが特徴かなというように思います。これにつきましても、桑形先生からコメントをいただいておりますけれども、事務局がお答えいただいているので、特にここで審議する必要はないのかなというように思います。

まとめますと、生殖発生毒性はフェンバレレート及びエスフェンバレレートにはほとんど認められないと。催奇形性もないということになると思います。先生方から特にございませんか。

そうしましたら、根岸先生、お待たせいたしました。遺伝毒性に進みたいと思います。

63 ページからよろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

前回、65 ページの原体の試験、また 67 ページの代謝物の結果については審議いただいております。すべて陰性の結果が得られておりまして、今回エスフェンバレレートの結果としまして、67 ページの表 48 を追加いたしました。こちらもすべて陰性という結果になっております。記載ぶりにつきましては、根岸先生、本間先生から本文、表中、御修正いただいております。

○ 吉田座長

根岸先生、よろしくお願いいたします。

○ 根岸専門委員

フェンバレレートについては、もう前回審議されましたので。今回追加されましたエスフェンバレレートについても、処理濃度は 1 点での試験ですけれども、むしろ濃い濃度でやっておりますので、それで陰性ということですから、遺伝毒性について問題はないと判断します。ただ、修正したのは書きようだけで、細胞の書きようとかをフェンバレレートの文章と統一してこのように書いたほうがよいのではないかという提案だけです。なので、今までどのように書いていたかということとあわせていただければと思います。

それから、表の中は確かに英語のほうは locus と書いてあったのですがけれども、今までこれは遺伝子と書いてきたと思いますので、こちらであわせてもらったらということで直しました。

以上です。特にほかにありません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、フェンバレレートもエスフェンバレレートもその代謝物も遺伝毒性はないと。

○ 堀部課長補佐

すみません。ふだんですと、原体に関してはバッテリーがちゃんとそろっていれば遺伝毒性の有無を判断していて、今回もそうなのですが、代謝物に関してはバッテリーがそろっていない Ames の試験だけなので、すべて陰性だったという書きぶりをしています。今回追記させていただいたエスフェンバレレートについては、一応その遺伝毒性を判断できるバッテリー、Ames と遺伝子突然変異もやってあって、小核もやっていると。きちんと遺伝毒性をセットで判断できるだけのバッテリーがやってあるので、本文中にも遺伝毒性はないというふうに結論をつけているのですけれども、ここまで書いても大丈夫ですか。確認です。

○ 根岸専門委員

一応 *in vitro* の試験が細胞と、それからバクテリアでやってありますし、*in vivo* の試験もありますので、いいのだと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 吉田座長

今回は、遺伝毒性はないと。代謝物についても陰性ということで、そういたしますと、メカニズム試験に進みたいと思います。68 ページ、その他の試験からよろしく願います。

○ 堀部課長補佐

先生、71 から後ろの精巢の異常のところはもう既に審議済みでよろしいですね。

○ 吉田座長

はい、ですから、そうですね、そこは。

○ 横山評価専門官

まずは 68 ページの 4 行目からウサギを用いた皮膚錯感覚症誘発能の評価ということで試験がやってあります。皮膚に塗布で試験が実施されております。エスフェンバレレートはフェンバレレートに比べて、なめるまたはかむ行動の惹起作用が強く、その差は 4.6 倍であったと結論されております。

その 17 行目ですね。肉芽腫の発現機作検討がなされております。

○ 吉田座長

よろしいですか。まず、ここ、ウサギだけは別項目になるのですけれども、ここは特にこのままでエスフェンバレレートで強く出ているということで、肉芽腫に進みたいと思います。すみません、よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

肉芽腫のほうの試験です。17 行目以降になります。マウスとラットを用いまして、4

種の光学異性体を使って試験を実施しております。ラット、マウスとも組織中に残存する放射能は Ba 体ですね。ほかの異性体に比べて高い傾向を示したということです。また、Ba 体を投与した場合に、他の異性体と比較して高い残留放射能が認められ、組織中には脂溶性代謝物が検出されたとされております。代謝物 O とコレステロールとのエステル縮合体が同定されたとされております。この O-コレステロールですけれども、ラットでは副腎、腸間膜リンパ節及び卵巣、マウスでは副腎、肝臓、腸間膜リンパ節で比較的高い濃度で存在したとされております。

この 69 ページの下の方になります。このラットとマウスの組織中の残存量の記載と、このヒツジの脂肪中での残存量の記載ですね。これについて齟齬があるということで確認いたしましたして、回答が出ております。海外評価書のほうでヒツジの試験については、脂肪における残留を示しているということです。脂肪のみに 2R,αS 異性体での残留性が異なっているということで、その理由が述べられておまして、脂肪以外の組織では代謝物の 2R,αS 代謝物の代謝物 O のコレステロールエステルが残留するというので、脂肪のほうでは親化合物が残留するというので違いが出ているというような説明があります。この血漿中にいきますと、加水分解されるというような説明がされています。そのためにこのようなラットとヒツジの試験で代謝物の残留について違う記載になってしまったという説明がございました。

70 ページの 2 行目からのこちらは異性体の影響という試験がされております。こちらでも各種異性体を使って試験が実施されております。この結果、発現した肉芽腫巣に代謝物 O のコレステロール抱合体が取り込まれているということが確認されておまして、結論としましては、各試験で観察されたこの肉芽腫などの原因物質として Ba 異性体の特異的代謝物となっている O-コレステロール抱合体であることが示唆されたという結果となっております。

23 行目から加水分解性について、こちらでも 4 種の光学異性体を使って、*in vitro* の分析が実施されております。結果は 71 ページになりますけれども、Ba 体のみに O-コレステロール抱合体が検出されたとされております。また、*in vitro* で各異性体添加後の代謝物 O と O-コレステロールの生成を検討しておまして、腎臓、脾臓、脳は同様な立体選択性を示して、Ba 体のみを加水分解していたと。肝臓では Aα、Aβ 体に比べて Ba、BB 体をより多く加水分解したとされております。脳、腎臓、脾臓、肝臓、ミクロゾーム中では Ba 体からのみ O-コレステロール抱合体が生成したが、血漿では認められなかったとされております。

以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、68 ページからですが、恐らくこの肉芽腫形成につきましては、抄録の肉芽腫安全性考察というところにコンパクトにまとめられていると思います。ぜひ山添先生のサポートをいただきたいのですが、まず、なぜこの肉芽

腫がフェンバレートだけで出るのかと。その異性体 4 つのうちどれが本体かということ、あとはどういうメカニズムでこの肉芽腫の変化が出たかということをはっきりさせるためにいろいろな試験が行われております。まず、この 69 ページ、表 50 にありますように、恐らくラットとマウスでは大きな違いはないのだと思いますけれども、多分この表よりもこちらの考察というところの 8 ページ及び 9 ページあたりの表 5 より表 6 で見ますと、各種異性体ごと、まだここは Aα、Aβ、Ba、Bβ と申し上げますが、Aα というのがエスフェンバレートです。この Ba を見ますと、これだけが非常に残留濃度も高く、あと表 6 であるように脂溶性の代謝物もほかの Aα 及び Bβ に比べて高いというようなことが出ていると思います。

では、この Bβ、Ba そのものが起こしているのか、それとも代謝物かということなのですけれども、これにつきましては、特異でないのうんとはしょっちゃいますけれども、こちらの考察の 17 ページを御覧ください。ここにすべてまとめて書いてあるのですけれども、恐らく結論的には、なぜ Ba だけかというのは後で山添先生に御解説いただくとして、この Ba がカルボキシエステラーゼによって加水分解されて、それによって生じた CPIA 酵素複合体がコレステロールのように、コレステロール分解を受けて CPIA コレステロールエステルが生成して、これが肉芽腫のコアとなって、これが肉芽腫を生成したというのが申請者の方の筋道だと思います。

病理組織学的な検査につきましては、こちらの考察の 7 ページの表 3 を御覧ください。この表 3 にいろいろな異性体それぞれを投与したときの肉芽腫のこれは IV をした場合の形成が出ておりますけれども、Aα 体、エスフェンバレートでは全く出ず、また Bβ 体でも出ず、Ba 体のみで用量相関性を持って出る、1,000 では 100%出ているという結果から、Ba 体で肉芽腫が出るということは明らかであろうというように思います。

私が代謝とかが不得意なのでよくわからないのですが、恐らく IV をしても経口で腸管から吸収しても同じようなことが起きるというようなことで考えてよいのかなというように思っているのですが、すみません、山添先生、ここからなぜ Ba 体の代謝物である O-コレステロール抱合体でできるかというところを御解説いただけると大変ありがたいのですが。

○ 山添委員

僕もよくわかっているわけではないのですけれども、このデータから完全に機序がわかっているわけではないのですけれども、一つのデータは組織移行を見ると、もう一個データがありまして、もともとのカルボン酸部分のところの組織移行のデータが 394 ページに表 2 というのがあります。そこのところに血漿及び組織ミクロゾームにおけるフェンバレートの 4 種の光学異性体からの生成というのがあって、ここのところで結構いろんな組織を含めて、いろんなところで CPIA 及びコレステロールのエステルができるというふうに記載がされています。こういうことでできる機能はどんな組織にでもまずあるのだらうということになります。そこのところで一般的な比較的組織に非特異的な酵素系で

この反応が触媒されると考えると、カルボキシエステラーゼではないかと、膜の画分というような結論に持ってきたのだらうというふうに申請者側のデータからは考えられます。

ここのところで、先ほどトランスエステリフィケーションと言いましたけれども、カルボキシエステラーゼの場合にはアクセプターとドナーを結構ランダムに選んで変換反応をします。ここのところでは原体の化合物からエステル部分をとってきて、コレステロールがある場合にはコレステロールに移すということだろうと思うのです。したがって、反応としては比較的ノンセレクトィブに反応しているのではないかと思います。ですけれども、できた物質の安定性で、再度加水分解をしようとするときに、その立体的な問題があって加水分解されないがために、ここで言う副腎とか腸間膜であるとか性腺のところにたまってくると。コレステロールのエステルは非常に脂溶性が高いですので、そのためにお互いが集まって油滴のようなものを恐らくつくっていったら、その中から結晶化をしていくと。そういうことで結局ここのところで肉芽腫の刺激を常に与えるような物質の消失したものをつくるために、結果としてこういう有害事象等を起こすような原因になっているのだらうというふうに考えられます。

ですから、この反応はコレステロールができたものが非常に安定で、それで結晶化をするような性質があるがためにその場にとどまって、つまりコレステロールの産生ではありません。コレステロールをたくさん利用して使う組織にこういう現象が起きたというふうに考えたらどうかなと思います。外れない、もう一度切れるのが切れにくいのがたまたまこの立体を持っていたものが切れにくいために、こういう現象が起きたのだらうというふうに考えればいいんじゃないかと思います。

ここからはちょっとスペキュレーションになりますが、先ほど体重減少が 3,000 ppm ですごく多かったということが出てきた。それから、コレステロールが蓄積している臓器のところでは、臓器の肥大が全部起きていますね、各臓器に。大きくなっています。それから、血中のコレステロールが下がっていますよね。そうすると、この各ステロイドの産生臓器あるいはコレステロールを運ぶための臓器は十分だと感じていないので機能を拡大したいという要求がある。ところが、それがうまくいかない状況がつくられているということになると思います。したがって、これ自身が直接作用するというよりも、何か不測の状態、阻害剤として機能して、そのためにステロイドの機能自身もそういう形で十分ではないというような状況をつくるので、先ほどの間質の問題がありましたよね。そういう問題も出てきているのは、そういう現象が代償性の機能を亢進するようなところがあって問題を起こしている可能性のほうが高いんじゃないかというふうに考えられます。

腸間膜の場合には、恐らくコレステロールの問題と、もう一つはトリグリセリドもエステルトランスファーをやっていますので、そこのところに多分可逆的な阻害なので見えなくても、そのためにエネルギーの供給、脂肪酸の供給が足りない、そのために体重が増えないというふうに考えると、トータルな栄養源のリミットが来ているということで起きてきたと考えれば説明がつくので、一つのこの現象が全体に及んでいると考えられ

なくもないということかなと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。何でこれだけの神経症状でこんなに体重が減るのかなというのはあったのですが、でも、確かに体重が減るというのはほかにも、「だけ」というのは時々農薬であるので、おもしろい大変有意義な……。

○ 山添委員

多分エネルギーの供給のほうをリミットしている可能性が高いですね、極端に高い用量だけなので。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、ここのところ、71 ページのところで今大変面白いサジェスションも山添先生からいただいたのですが、71 ページの 10 行目のところで、なぜこれができたかというところをもう少しまとめるべきかなというように思いますので、今日はもう 5 時になりまして、私が非常に毒性のメカニズムが面白かったのでつつい時間をとって、本来終わらせるはずを終わらせなくて申しわけないのですが、次回に健康影響評価は持ち越したいと思います。それまでにここでこの肉芽腫のまとめを書き込みたいと思いますので、次回、また先生方にそれについては御審議いただきたいというように思います。

もう 5 時になりましたので、事務局、今日はここだと思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

1 点だけちょっと今のまとめ方の関係で、メカニズム試験の中で O-コレステロールエステルのことをエステル縮合体あるいはコレステロール抱合体と、2 種類の言葉が点-in-しているのですが、両方とも恐らく O-コレステロールエステルのことを言っていると思うのですが、縮合とか抱合という言葉をあえて使わなければいけないのか、あっさり O-コレステロールエステルと書いてしまったほうが実態に即していると思うので……。

○ 山添委員

はい、それで結構です。

○ 堀部課長補佐

O-コレステロールでとめるよりは、コレステロールエステルという形をきちんと示したほうがいいですね。わかりました。

○ 吉田座長

そういたしましたら、今日は一応毒性、食品健康影響評価の前までは審議が終わったということで、すみません、3 回にもわたってしまって大変申しわけないのですが、ぜひ次回の予習を先生方はしていただく場合は、エスフェンバレレートとフェンバレレートの Lowest NOAEL を比較していただいて、どこに ADI を持っていくべきかということを次回のときはそこから審議をしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。また、その前につきましても、やっぱりここはおかしいねというところがありましたら御意見を

賜りたいと思います。

最後までいなくて大変恐縮ですが、これで一回事務局にお返しします。

○ 堀部課長補佐

今の先生の御発言だと、今日の審議結果を踏まえてきれいにしたもので、先生方にもう一度コメントをいただくような格好になりますか。

○ 吉田座長

きれいにしていただいて、次回はもう健康影響評価から入りますけれども、まだすべて終わっているわけではないので、どうしてもここはやっぱりというのがあればおっしゃっていただいて、一応審議は終わったというようには思います。ただ、人数がこれだけですから。

○ 堀部課長補佐

念のために評価書は事前にお送りいたしますが、特に大きなコメントがなければお返事をいただく必要はないという形でのメッセージをつけさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

本剤の関係は、それではここまででございますが、先に進んでもよろしいでしょうか。

○ 吉田座長

はい。

○ 堀部課長補佐

それでは、今、次回の話が出ましたので、次回の日程をお知らせいたします。本部会でございますが、次回は 3 月 19 日の火曜日でございます。飛び石連休の前日で恐縮ですが、よろしくお願いいたします。幹事会につきましては、2 月 28 日木曜日でございますので、よろしくお願いいたします。

冒頭に私、申しそびれましたが、実は今日、今年最初の会議ということでございました。本部会最初ということでございます。1 年間どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 吉田座長

それでは、最後までまいりませんで申しわけありませんでした。今日はいろいろありがとうございました。

以上です。今日はどうもありがとうございました。