

# 食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

## 第 13 回 会 合 議 事 録

1．日時 平成 16 年 6 月 30 日（水） 14:00～15:50

2．場所 食品安全委員会中会議室

3．議事

（１）農薬（ベンチアバリカルブイソプロピル）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）

鈴木座長、石井専門委員、江馬専門委員、太田専門委員、小澤専門委員、  
高木専門委員、武田専門委員、林専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員

（事務局）

一色事務局次長、村上評価課長、宮寄評価調整官、木下課長補佐

5．配布資料

資料 1 ベンチアバリカルブイソプロピルの安全性評価資料

6．議事内容

○鈴木座長 それでは、一応来られるという方がそろったようです。津田専門委員が天候の関係で、来られないということで、急遽連絡がございました。ですから、一応今日出席の予定の方が皆さんそろっています。それでは、第 13 回の「食品安全委員会 農薬専門調査会」を開催したいと思います。

お知らせしたように、今回も非公開で行います。

それでは、事務局の方から資料の説明をお願いいたします。

○宮寄評価調整官 お手元に議事次第、それから本調査会の名簿、本日の座席表のほかに、ベンチアバリカルブイソプロピルの農薬評価書たたき台を配布しておりますので、御確認いただければと思います。

また、本日の会議には食品安全委員会から見上委員が出席しております。

また、関係省庁からオブザーバーとして厚生労働省、農林水産省、環境省の担当者も出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

○鈴木座長 ありがとうございます。

それでは、早速審議に入らせていただきます。前回の積み残しで議題 1 にベンチバリカルブイソプロピルの食品健康影響評価についてですけれども、経緯も含めまして、まず事務局より御説明していただきます。

○木下課長補佐 本日御審議いただきたい農薬はベンチアバリカルブイソプロピルの 1 品目でございます。農薬取締法に基づく登録申請中の品物で、平成 15 年 12 月 25 日付けで厚生労働大臣より意見聴取され、本年 1 月 14 日の第 5 回会合で審議いただきまして、16 年 6 月 2 日付で更に追加資料が提出されたものです。これらの追加資料につきましては、各委員に御送付いたしまして、担当分野ごとに御確認いただいております。

各委員から事前に御意見をいただきまして、それらを農薬評価書のたたき台の見え消しの状態で本日配布してございます。

また、その御意見の中から、更に追加資料を求めるようなものについては、たたき台の最終ページに表にしてございます。

また、追加資料の概要のコピーも配布してございます。

なお、いつものとおり予備の生データのフルセットは後ろのテーブルに、また農薬登録申請に係るガイドラインは各テーブルに置いてございます。よろしくお願いいたします。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。ベンチアバリカルブイソプロピルで、コメント対応という形のことになります。比較的要領よく審議を進めたいと思います。一応コメントとしまして、大きな項目が 3 つあります。追加資料についてということで、まとめも出ていると思います。それぞれの方で説明をいただいて、なるべく要領よく説明していただいて、議論をまとめていきたいと思っております。皆様の進行に対する協力をお願いいたします。

最初のところが、これは 90 日亜急性試験ラットで、アルブミンが増加した一方で、アルブミン - グロブリン比が減少した。その理由を考察した資料を提出することというのが 1 番目のものですが、これは高木委員でしょうか。どなたにすればいいのでしょうか。

回答書のところの要望事項 1 に対しての話ですね。どなたでもとりあえずわかる範囲で構わないと思いますが。

○吉田専門委員 特に問題はないと思います。鈴木先生、特にこの A/G 比のことにつきましては、この回答の内容で問題はないと理解しています。

○高木専門委員 私も問題ないと思います。

○鈴木座長 それに対して農薬抄録その他、訂正したということも、一応問題ないと考えてよろしいですね。そうすると、どういうことだったわけですか。

○高木専門委員 これは分母の方も増加したために、A/G 比が低下したと考えられるということで、それは別に問題ないと思います。

○鈴木座長 それは特に意味のある変化ではないということですね。一応これは問題ないとして、先に進みたいと思います。

2つ目のところが病理所見に関連したことで、よくわからない話がたくさんあるので、それらについてよく整理をした上で、用語その他等々も含めてというようなことなんですが、これはあのときの議論ですと、津田専門委員と吉田専門委員からかなりいろいろと指摘されたように思っていますが。

○吉田専門委員 申し上げます。要求事項に対しまして、非常に丁寧に修正がなされておりまして、とてもたくさんの資料をまた配布いただきまして、感謝しておりますが、主に1番の問題にありました、例といたしまして、恐らく津田先生もおっしゃっていました、例えば同じようなものはまとめてというものについては、かなりまとめてインシデンス、発生頻度を拾うようになっておりまして、わかりやすくなっていたと思います。

特に肝臓、膵臓の所見だったと記憶しております。

②の慢性腎症につきましては、お送りいただいた資料の回答書のブルーの表紙のところにそれぞれの細かい説明がなされていますが、慢性腎症の定義についてです。慢性腎症というのは、複数の組織所見が認められるものですから、それぞれを拾っているのか、それとも慢性腎症としてまとめているのかということだったんですが、慢性腎症ということで、まとめて所見をしているのと、慢性腎症とはこういうものが認められるという定義が今回は入っておりますので、慢性腎症についても問題はないと思います。

③の肝臓の「転移」は腫瘍性病変ではないかということについては、腫瘍性病変としてそちらの方にまとめてもらっています。

④の腎臓の「鉍質沈着」及び「鉍質化」についても統一してあります。

⑤の膵臓につきましては、きちんと外分泌部なのかラ氏島なのかということも加えてあります。ですから、出したところに関しては、ほとんど直っているというように理解しております。

○鈴木座長 病理の関係の先生方で、何か御追加等ありますか。

○廣瀬専門委員 まだかなり直し方が甘いと思うんです。例えば抄録の59ページ、これはイヌの亜急性毒性試験の病理表というところに、真ん中より少し上に膵臓外分泌部に、腺管ラ氏島細胞増殖という訳のわからない所見が出ていますね。外分泌部で何でラ氏島になるんだろうということですが、これはどこか間違っているはずなんです。

○吉田専門委員 イヌは多分こういう、いわゆるネジリオブラシトーシス、両方のものが見られるときがあるので、そのことを言っているのではないかと思うんです。ネジリオブラシトーシスのことだと理解しました。

○鈴木座長 どうしますか。

○廣瀬専門委員 そうならそれでいいんですけれども。

○吉田専門委員 下にあるC細胞区ごとのCセルコンプレックスと、C細胞がばらばらと瀟胞細胞の中に入っていたものというふうに、イヌ独特の所見だと思うんです。

- 鈴木座長 そうだったら、それで構いません。名前が脾頭とかいうことなんですか。
- 吉田専門委員 できれば一般的に例えば横文字でもいいですから、一般的に使うように、わざわざ日本語になさなくてもいいかなと思います。
- 鈴木座長 これは口頭で更に追加という話になりますか。欧文表記に直せという形のコメントになるんでしょうかね。
- 廣瀬専門委員 そのほかにもいろいろあって、79 ページの肝臓ですが、非常にわかりにくいんです。例えば肝細胞壊死と単細胞壊死、両方とも肝細胞の壊死なんでしょうけれども、肝細胞壊死というのは、多分フォーカルネクロシスのことではないかと思うんですが、肝細胞壊死と単細胞壊死が一緒に並ぶと、それが意味がどう違うのかわからなくなってくる。

それから、細胞浸潤というのがありますが、そのほかにマクロファージ集簇、一番下に泡沫細胞出現と、やはり同義語がかなり並んでいる。マクロファージ集簇と泡沫細胞とはどう違うのか。これもわかりません。両方とも細胞浸潤には違いないと思います。

それから、マクロファージ集簇の下に細胞巣というのがありますが、一番下から2つ目に変異細胞巣というのがあって、これもよく判別がつかない。

それから、肝臓の真ん中辺に胆管線維症と胆管上皮杯細胞化生というのがありますが、普通は胆管上皮の杯細胞化生は胆管線維症の1病変として出てくるわけですから、意味は同じことになると思います。そういうのがみんな分けて記載されているので、非常にわかりにくいです。

先ほど吉田専門委員の方から慢性腎症についてコメントがありましたけれども、次の80ページの腎臓の所見を見ても、慢性腎症という所見はあるんですけれども、更にその慢性腎症を構成している1病態である糸球体硬化、尿細管の好塩基化、硝子円柱、細胞浸潤等がまだばらばらにあって、この辺どう考えていいかわからない。

私が考えれば、慢性腎症をグレード分けすればもうちょっとよくわかるようになるのではないかなと思うんです。非常にわかりにくいです。

腎臓の下から3行目、4行目に、線維化、瘢痕性線維化と非常に類似した病変がわざわざ分けて書かれている理由もわからない。

甲状腺にも、先ほどの肝臓と同じようにマクロファージ集簇、泡沫細胞出現に似たような病変がある。

それから、82ページ、腫瘍性病変の表の上から4つ目に、膀胱というのがありますが、膀胱の所見としまして、移行上皮細胞乳頭腫、移行上皮細胞皮腫、これは85ページには移行上皮腫となっていますけれども、この区別かわからないです。移行上皮腫という名前自体がないと思うんです。それを分けてやるというのがわからない。

それから、下の5つ目に、靱帯というのがありますが、靱帯に黄色線維種、これはマリグナントになっているんですけれども、一般的にはこれはベナインと思います。

83ページに、皮膚、皮下組織という臓器がありますが、皮膚の真ん中辺に毛嚢上

皮腫というのがあって、皮下組織の一番上に毛嚢上皮腫という同じものがありますので、これは皮膚に統一するということが必要だと思います。

それから、84 ページに子宮という項目がありますがけれども、子宮に黄体腫という腫瘍が出ているんですけれども、これは多分卵巣じゃないかと思います。そういうようなおかしい所見ですね。

それから、99 ページ、これはマウスの骨髄に増血亢進というのが2つ別々に記載されています。

その下の胃は前胃か腺胃が全然わかりません。一部では腺胃、あるいは前胃と言うことが書いてあるところもありますけれども、全体を通してこの病変が腺胃にあるのか前胃にあるのかがよくわかりません。

その下の肝臓でも、やはり線維化と瘢痕性線維化があったり、胆管増生、細胆管増生と似たようなものがあったり、細胞浸潤、マクロファージ集簇、先ほどのラットと似たようなことがあります。

101 ページの副腎皮質の巣状増生肥大、それから皮質増生肥大、これも一緒にまとめてもおかしくはないのかなと思っています。

104 ページ、胃・十二指腸に腺腫様ポリープという所見がありますけれども、あまりこういう言い方はしないと思うんです。恐らくは腺腫、あるいは過形成のどちらから入ると思うんですが、これは非常に病理屋らしくない所見の取り方です。

それから、リンパ腫が全部の臓器に入っていて、まとめられていないので、インシデンスがよくわからない。

下の方の卵巣に嚢腺腫というのがあります。これがマリグナントになっている。嚢腺腫だから、言い方からすれば、ペナインですけれども、マリグナントになっている。

○吉田専門委員 悪性が抜けたんですね。上に嚢腺腫そのものがありますから。

○廣瀬専門委員 脊髄に表皮嚢胞は出ましたか？

○吉田専門委員 出ますね。

○廣瀬専門委員 まだいろいろありますけれども、切りがないからやめますけれども、そういうふうな所見が非常にわかりにくいということで、これはどうしましょう。

○鈴木座長 津田先生がお電話くださったところでも、やはり似たような話がありまして、先ほどの74 ページのところで肝臓の所見があるんですけれども、内膜の増殖というところがあるんですけれども、基本的には内膜の増殖のところは雌で1例あると。それが一体何なのかというお話。

○廣瀬専門委員 ほかに動脈の中膜増殖という所見もあったので、ひょっとした血管内膜の増殖？ 聞いたことがないな。

○鈴木座長 これは全部ゼロかなと思ったら、雌のコントロールが1例あるので、一体どういうことか私にもよくわからない。一応津田先生のコメントとしてまず1か所。

もう一つが、79 ページで廣瀬先生がたくさん指摘されたところなんです、津田先生

のは、肝臓のところで肝海綿性変性というのは一体どういう病変なのかというコメントがありました。

○吉田専門委員 これは spongiosis hepatitis という、いわゆる系細胞の中に、ムコタ等がたまって所見ですので、これはラットに一般的な所見と理解しています。

○鈴木座長 日本語に直した場合、テクニカルタームとしてはこの言葉でいいんですか。

○廣瀬専門委員 これはよく使います。

○鈴木座長 これは問題ないということですね。残りは、先ほど廣瀬先生が相対的に分類は細かくされているんだけど、まとまっていないというか、重複がある。あるいは意味がわからないというような話をされて、これは前に出したコメントそのものですね。だから、直っていないということじゃないですか。

○吉田専門委員 随分大量に訂正をなされて、まとめてはいるようなんですが、まだそれが不十分だったということだと思うんですが、私は腎臓に関しましては、すべてを慢性腎症としていいかどうかということは、よく腎傷害がある場合、初期では変性だけでも、2年目になりますと、慢性腎症のインシデンスなりグレードの増加ということで出てくることがあるので、私は確かに見にくいということはあるかもしれませんが、慢性腎症とくくらない方がいいかなと私は個人的には思っております。

○廣瀬専門委員 申請者がその辺をどれだけわかっているかということなんです。ほかにもおかしい所見がいろいろ出てくると、果たしてそれをちゃんと考えてやっているのかどうか、非常に疑問になってくるんで、その辺が私と吉田先生の差になってくるのかもしれないです。

○鈴木座長 80 ページの表のところですね。腎臓のところで、系球体硬化から始まって、尿細管の好塩基性化、結石、硝子円柱、次に慢性腎症と来るんだけど、くくるとすれば慢性腎症は廣瀬先生はグレーディングした方がいいんじゃないかと。吉田先生は、いや、慢性腎症とそれの前病変というか、その辺のところでは、慢性腎症とくくらないものもあっても、かえっていいんじゃないかということなんですが、くくり方としては素人目に見ると、慢性腎症をトップにしておいて、系球体硬化とかは、下の方の注を見ると、慢性腎症の構成病変であるということになっているので、慢性腎症として上にまとめて、その下に一段ランクを下げて、まとめればそれで済むのかと思うんだけど、どんなものなんだろうかね。

○吉田専門委員 確かに鈴木先生のおっしゃるように慢性腎症としてその下にこの脚注のところにシャープで慢性腎症は以下を定義するというのがありますので、これらの所見を慢性腎症の下に並べて、表をもう一回つくり直していただくと、もう少し慢性腎症とそれに関連した組織所見が並びますので、わかりやすいかもしれません。

○鈴木座長 表を直せと。つまり、今、指摘されたようなところについては、もう一度作業をしてもらうほかないということですね。

○廣瀬専門委員 それからさっき言い忘れましたけれども、hyperplasia をみんな増生と

という言葉に言い換えておりますので、それはやめてほしいですね。一般には hyperplasia と言うと、一部では前がん病変というようなニュアンスがありますけれども、それを過形成ではなくて、増生にしてしまうと、そういうニュアンスが見て取れなくなりますので、まずいと思います。

○吉田専門委員 前は過形成でしたか？

○廣瀬専門委員 いや、前は何だったかな、過形成にはしていない。

○鈴木座長 いろいろ使うとは思いますが、この場合はどっちが正しいんですか。

○吉田専門委員 私はこの件に関しては、廣瀬先生と全く同感で、例えば抄録の 80 ページの甲状腺のところに、C 細胞増生と甲状腺の欄の真ん中より下にあるんですが、これは C 細胞を過形成とすべきで、この所見は C 細胞腺腫の前腫瘍状態と一致している病変ですので、これを増生するのはまずいと思いますので、ただ、すべて増生を一括変換してもらっては困りますので、それぞれをきちんと確認しながら、直していただいて、単なる増生なのか、その後、腺腫、腺がんといく病変の過形成なのかをきちんとそれぞれ所見を分けていただきたいと思います。

○鈴木座長 例えばその下のハーダー腺の上皮増生となっているんですが、これはもしかしたら増生かもしれない。そうすると、全部を過形成と置き換えればいいというわけでもない。一応ちゃんと見た上で正しいものにしろということですね。

○廣瀬専門委員 多くのものが過形成になるかと思います。

○鈴木座長 そうですね。これは次のところのがんの問題との関連で、きちんとしておいてもらわないといけないうことだと思います。どうしましょう。それにしても指摘箇所が非常に多くて、あまりうまくまとめることができないんですけれども、これはどういうふうにして返せばいいでしょうか。それぞれ今、指摘のあったところを。

○木下課長補佐 前回も例だけ挙げて、全般を見てほしいという趣旨のコメントを出しておりますが、また、今回もいただいた例を挙げて全般を見ていただきたいと思います。

○鈴木座長 当然これ以外にもある可能性はあるわけですね。

○廣瀬専門委員 細かいところはあります。

○鈴木座長 どうしますか。細かいところをこっちからもう一度。

○村上評価課長 医薬の審査のときにも同じように、翻訳するときに問題が起きた場合があって、先生方はここがおかしいということは御親切に教えていただけるわけですが、向こうが出してきた全部の資料を漏れなく見て、こちらから指摘したところだけ直したら、向こうはそれで終わりというのはやはりおかしいので、こういう点についておかしいという御指摘を例示として挙げていただいて、全般的に見直せという指示をして、あとは事務局が親切のために、本日の御審議のときにこのような御指摘があったということをお伝えするという程度でよろしいと思います。

○鈴木座長 では前例もあることですから、そういうような形でということで、私が思ったのは、とにかくそういう指示は出してあるのに、できなかったということになると、も

っと細かく指示を出さないとだめなのかと思ったというだけのことから、原則は今のとおりだと思います。

要するに、前回出したコメントについて、大分改善は見られたものの、直っていないと。したがって、更に追加で例示をするので、よく見た上で、全体をもう一度見直して、きちんと直せという話でよろしゅうございますかね。津田先生のコメントについては解決したものと思います。

3つ目の話に入ります。これは結構骨が折れる話だと思うんですけども、廣瀬先生にお願いしてよろしいですかね。基本的には肝臓と甲状腺及び子宮における腫瘍発生について、多くのメカニズム試験が実施されているが、それぞれに矛盾がないかということでございますし、総合的にメカニズムを説明した資料を提出することということで、例としては肝臓では一貫して細胞増殖が認められていないにもかかわらず、プロモーションの作用が発現しているといったような矛盾した部分があるということで、別添として幾つかの資料を出された上で、考察されているようでございます。多分病理の関係の方ですが、恐らく。

○廣瀬専門委員 私から説明します。

この回答書の要求事項3の7ページ目に、まずラットにおける肝細胞腺腫の発生頻度が出ておりまして、雄で最高用量の10,000ppmで有意に増加しております。肝細胞がんにははっきりした有意差は見られていません。

その下にマウスにおける所見がありまして、肝細胞腺腫が2500ppm以上の雌雄で有意に増加しておりまして、肝芽細胞腫も増加、肝細胞がんも2500ppm以上で増加しております。この程度の発がんの増加が見られまして、そのメカニズムについて申請者が3ページにいろいろ説明しております。

まずマウスに関しましては、フェノバルに類似した肝薬物代謝酵素の誘導能があるという所見がまず見られております。

それ以外に、4ページの(6)に細胞増殖試験の結果を書いておりますが、この結果によりますと、7日間投与した実験、それから14日間投与した実験もありますけれども、PCNAによるラベリングインデックスは有意ではないんですが、増加傾向がある。

がん原性試験で腫瘍以外の所見としまして、肝細胞の多核化、あるいは肝細胞壊死、単細胞壊死が発生しておりまして、肝傷害を起こすポテンシャルがあるということを言っております。

したがって、マウスの発がんメカニズムとしては、フェノバルに類似した薬物代謝酵素の誘導に加えて、肝細胞の傷害、あるいはそれに基づく肝細胞の増殖が発がんに影響しているのではないかと断言しております。

マウスの次にラットに関する説明が書いてありますが、発がん性はラットに関しましては、マウスよりはるかに弱い。

それから(10)に、やはり肝臓のミクロゾームに関することが書いてありまして、マウ

スと同様の肝臓のミクロゾームの P405 を増加させて、薬物代謝酵素、CYP2B1、2B2、3A2 を誘導したという所見があります。

更に、ラットではイニシエーション試験、あるいはプロモーション試験を行っておりまして、イニシエーション作用はなく、プロモーター作用は明らかに見られているということです。

それから、ラットではどうも肝細胞を傷害するようなポテンシャルはないということにして、ラットに関しましては、主にフェノバルと同様な機序ではなかろうかということです。

そうしますと、ラットとマウスの間でかなりメカニズムの違いが出てくる。ラットとマウスで共通なメカニズムとしてはフェノバルタイプの酵素誘導というのがありますけれども、マウスに関しましては、それ以外に肝細胞を傷害させる作用があるということです。したがって、その辺の違いがこの薬物の代謝経路、マウスとラットの代謝経路の相違によってこういうものが起こってくるのか。その辺のスピーシスの違いがよくわかりませんので、その辺のディスカッションが必要ではないかと考えております。

○鈴木座長 今のは肝臓の違いで何らかの代謝上の変化があるだろうということですね。今のは肝臓についての話ですね。

○廣瀬専門委員 甲状腺の方は私ども特にこの回答されている資料で問題はないと思います。子宮の方は吉田先生の方から。

○鈴木座長 子宮で吉田先生から何かコメントがあるんじゃないですか。

○吉田専門委員 子宮腫瘍に対する回答について御説明します。質問は子宮腫瘍のメカニズムについてもう少しきちんと考察しなさいということだったのですが、私がこの回答を見たときに、何かすべてを一緒にたにして説明しているかなということで、それぞれをきちんと考察していないという感じがいたしましたので、更に質問を出したわけです。

1つ結果としてわかっていることは、まずアロマターゼの増加が認められる。肝臓におけるエストロゲンの代謝のうち、エストラダイオール2及び4ヒドロキシダーゼの活性が上がっているということと、あとはホルモンには影響がないということなのですけれども、この申請者の方々のコメントによりますと、アロマターゼが上がったことによって、エストロゲンが増えているだろう。ただ、血中は上がっていないんです。そこがまず気にかかったという点です。

あと⑥のところなんですけれども、どうもこの文章が繋がらないのでは、今回の発がん性試験の結果と、メカニズムスタディーで行ったことが必ずしも繋がらないのではないかとこのように思いまして、私が出したコメントといたしましては、この紙に書いたようにラットの卵巣、子宮及び肝臓中のアロマターゼ活性及び血清中ホルモン測定に関し、肝臓中アロマターゼの増加とエストロゲン代謝酵素の増加の関連性はよくわからないのではないかとこのコメントを出しました。

それぞれの1つとしては、アロマターゼが上がっているということ。もう一つは、エス

トロゲン代謝の異常があって、それが子宮がんに関与しているのではないかと。まずはアロマターゼが上がったことと、エストロゲン代謝酵素が上がったことを結び付ける必要はないのではないかと思います。むしろこのエストロゲン代謝酵素のうち4-ヒドロキシエストラジオールというのは、エストロゲン、または2-ヒドロキシエストラジオールに比べて、強い発がん性を、ハムスターの腎臓ですとか、マウスの子宮に対して、ハムスターは確かに腎臓の腫瘍が出ると思いましたし、マウスの子宮には子宮がんを誘発すると思われましたので、発がん性があるということは証明されております。こちらについては納得ができるんですが、わざわざアロマターゼと代謝酵素を結び付ける必要はないというふうなコメントをしたいと思います。

○鈴木座長 これについては病理の先生方はいかがですか。子宮の話のところ。一応回答書の今のラットにおける子宮腫瘍の話が3の項目の6ページに出てきています。その6)のところにおおまかなまとめとして、明らか子宮腺がん発生作用機構は不明ということを行いながら、今の2ないし4-ヒドロキシエストロゲンの話、それのところの発がん性を言っている。ただ、その前のところでアロマターゼの話のところを言っているんですが、はなはだすっきりはしない。今のようなところを勘案すると、どういうことになるんですかね。とらえ方をもうちょっとすっきりして、ここのところをわかりやすく書き直せということですか。

○吉田専門委員 メカニズムとしてはっきりわからないというのは正しいと思います。これをこの結果だけですべてを説明はできないと思いますが、4-ヒドロキシエストラジオールが増えるようなことかあれば、子宮がんが増えるのではないかなという1つの推測として納得はできるのですが、この辺りの代謝のことは、むしろ代謝の先生の方が御専門ですので、これらのCYP系のものが肝臓において動いた結果、むしろエストロゲンの代謝は先ほど言っていてCYPの1ファミリーではなかったと記憶しているんですが、1Aは動いているんですが、そう大きくはないという書かれ方をしておりますので、この点との食い違いがおきなかったということについて、フェノールで子宮がんが増えるというようなことはないと思いますので、代謝の先生のコメントも併せていただければと思います。子宮がんが増えるということ自体に関しては、4-ヒドロキシエストラジオールが増えれば、恐らく増えるというのは納得のいくものなんですが、ちょっと考察不足があるのかなと思います。

○鈴木座長 その辺のところはよくわからないんですが、代謝の先生。

○小澤専門委員 回答書の論旨が明瞭ではないなと思ったんです。CYPの1Aですけれども、これは確かにエストロゲンのヒドロキシレーションに関係する主代謝酵素だと思うんです。その実験結果がこの資料の10ページ、これはラットで、7日間連続で種々のCYPの分子に対する誘導を見えています。投与量が100ppmになってくると、1Aタイプが上がってくるということが書いてあるわけです。上げないことはないんだろうと思うんです。恐らく肝臓で1Aタイプの分子種が上がって、エストロゲンのヒドロキシレーションが盛んに起こ

って、確かに4ハイドロオキシ体が特に悪さをするというところは、まあいいんではないかと思うんですけども、本当に子宮腺がんの発生頻度の上昇と関連するかということになると、例えばトキシコキネティックス的な議論をしなくちゃならなくなるわけで、これは考察にとどめるしかないのかなと思います。

あとは先ほど吉田専門委員がおっしゃっていましたエストロゲンの血中濃度の増加が確認されていないんじゃないかというのは、全くそのとおりで、エストロゲンが上がっていないというような記述と、4ハイドロキシレーションとが、明確に関連づけられていないと思うので、記述を整理しろというコメントか口頭が一番妥当ではないかと思うんですけども、いかがでしょうか。

○鈴木座長 今のは意味がよくわからないところがあって、トキシコキネティックス的なところがというようなところとの関連なんだけれども、肝臓で例えば2ヒドロオキシターゼ、4ヒドロオキシターゼの活性が上がったとして、4ハイドロオキシターゼ、あるいは2ハイドロオキシターゼが肝臓で増えるんでしょうが、がんが起こるのは子宮なんです。どこかそれが肝臓から逸脱して行って、血中を通過して子宮まで行かなきゃいけない。あるいは子宮でそういう代謝の変換が起こるならばもうちょっと話は簡単なんだけれども、その辺りが私には何ともすっきりしないところがあるんです。

○小澤専門委員 私がトキシコキネティックス的なと言ったのは、まさにそういう意味です。ですから、血中に4ハイドロオキシターゼがどのくらい出ている、どのくらい子宮に到達しているのか。本当にやるならば、ドーズレスポンスはどうなのかということまで見なければ、本当のところはわからないと思うんです。そこまでやれというのはちょっと無理かなと思うので、それでしたら、せめてここで見られた現象をもうちょっと整理して、子宮の腫瘍発生との関連を簡潔かつ明快に述べたらどうかと思うわけです。明快というか、論旨を一貫させてほしいとか、整理してほしいとか、そういうことです。

○鈴木座長 そうすると、病理の先生方、今の話のところで、納得はできますか。

○吉田専門委員 済みません。1点確認したいんですが、そうなりますと、肝臓のところに書いてあったフェノバル型というのは異なった性格をこの剤が持っているというように考えてもよろしいわけでしょうか。

○小澤専門委員 そうだと思います。一般に1Aタイプの誘導というのは、いわゆるフェノバル型には入らない別物ですので、フェノバル型の誘導プロファイルもあるんでしょうけれども、一方で1Aも誘導するというので、ただ、フェノバル型だという議論をするのは構わないんじゃないかと思うんです。私はそう思います。

○鈴木座長 甲状腺の話というのは、そうすると、ここで納得ということで、酵素誘導があって、甲状腺ホルモンが壊されていくかという例の機序だというふうに承知してはいるんだけれども、そのところは特に今の肝臓・子宮の代謝変換的なところと比べたときに矛盾は起こらないんですか。

○小澤専門委員 矛盾は起こらないというか、子宮での話も事実ですし、肝臓での話も事

実でしょうから、それは両方の事象が同時並行的に起こったということでもいいと思います。それは本剤の性質としか言いようがないんじゃないかと思います。

○鈴木座長 先ほど廣瀬先生の方から、肝臓でマウスとラットの表れ方が少し違う。機序がマウスの場合、傷害作用が非常に強いようだ。それを裏づけるような代謝物についての考察をしてほしいということがあったんですが、それらについては代謝の先生方はどんなふうに。

○小澤専門委員 これも非常に難しいんですけども、代謝酵素のプロファイルのような種差で、本当にラットの肝臓の感受性とマウスの肝臓の感受性が違いが説明するための適切な実験が思い浮かばないんです。

ではどうすればいいかという問題なんですけれども、実際に本剤の動態の試験というのは、ラットでしかやっていないわけです。厳密なことを言うならば、マウスでの代謝物はどうかということも言わなきゃならないですし、あとは肝細胞に対する毒性代謝物というのは一体どれなのかという同定もしなきゃならないと思うんです。

ですから、代謝物で説明しようとするならば、そういうことをやらなければいけませんし、これも実験を足さなきゃならないのかもしれないですけども、1つの考え方として申請者ができるかどうかということもありますけれども、ラットの肝臓の初代培養細胞と、マウスの肝臓の初代培養細胞で本剤に対する感受性が違うのかというような実験をしない限り、細胞自体の感受性の違いもわからないだろうと思いますし、それを要求するのもちよっと簡単ではないなと思うんです。

○鈴木座長 それは皆さんの意見も伺おうと思っているんですけども、その前に変異原性の話と合わせて、実際はマウスで高濃度群とは言え、相当の頻度でがん、ないし腫瘍が出ている。そのことについて、勿論発がん性ありということになるんでしょうけれども、恐らく変異原性の方の評価との関連で、閾値ありという話になるのかどうするのか。その辺のところも検討しなくちゃいけないと思うんですが、コメントを聞いた上で今の、小澤専門委員の話のところを、更に実験を加えるべきかどうかという議論にしたいと思うんですが、いかがですか。それでいいですか。

それでは変異原性の方の話を伺いたいと思います。

○林委員 変異原性に関しては、このまとめのところにも書いてあるんですけども、かなりいろんな試験がされています。ほとんどのものは陰性であったんですけども、トランスジェニックマウスを使った試験までが実施されていて、2000mg/Kg 体重の5日間の投与をした結果、雄の肝臓では突然変異は増加していなかったというデータもあります。あとはマウス、ラットでの肝臓、ラットでは子宮も見ているんですけど、DNAの酸化的傷害を見ていて、それでも異常は見つかっていません。遺伝毒性の専門家としての立場からすれば、TA98で少し陽性結果が出ているとは言えるものの、全体としては限りなくシロに近いというふうに考えざるを得ません。

更に先ほどの発がんの方のメカニズムとしての遺伝毒性を見るために何かやれと言って

も、これ以上この試験を追加すれば何かがわかるというものはほとんどないと思います。

○鈴木座長 そうすると、最終的なところの議論が今日幾つかコメントが出そうなので、今日特に結論を急ぐ必要はないのかもしれないですが、評価書の案の16ページにまとめてある文が一番わかりやすいのかもしれない。遺伝毒性試験のところで作られた試験の総覧が表8にまとめてあります。これを見ると、非常にたくさんのメカニズムに関係する話がいっぱいあるんで、これ以上更に何を要求するのか。今我々が考えているようなものを仮に培養細胞を使っているいろいろなやるとしても、そう明確に答えは出てこないぞという印象があります。

遺伝毒性の関係からは限りなくシロに近いという話だったんですが、もし、*vivo*の発がん試験との関係で行くと、要は発がんの現象に関して、閾値があると、今の手持ちのデータのところから明確に言えるかどうかということにかかってしまうんじゃないかなと思うんです。それにしても、最小限、ラット、マウスの話のところでは差があるとか、子宮についての見解についてこういう形ではなくて、もうちょっと整理された考察が必要だとかということはやるとして、どうぞ。

○吉田専門委員 まず子宮についてなんですが、さっき申し上げ損なったんですが、実を申しますと、これはF344ラットという子宮がんの嫌発系を使っているんですが、コントロールにも3例出ています。何かロットによる、げたをはかせたような状態が起きている可能性が1つ考えられるのではないかと思います、それについてもコメントをしたいと思います。

1998年にNTPから出ている文献ですと、1300匹中10匹程度なんです。ですから、本当に1群に3匹も子宮がんが、コントロールにも、その下の最小用量群にも出てしまったということから、非常にこの試験では高いわけです。ですから、ひょっとしたらたまたまそういうこともあるのかなということもありますので、それが1つ考えられるのです。あとは先ほど小澤先生もおっしゃったように、あくまで推察だけれども、一つひとつを整理してもう一度子宮がんについてはコメントし直していただくということです。

あと肝臓についてですが、実を申しますと、今回肝芽腫も出ておりまして、また肝細胞がんも高い頻度なんです、この肝芽腫というのは、一般的に肝細胞がんが発現したときに、出ることが多いと文献でもされておりますし、自然発生は非常に少ないものです。

先ほど個別別表からこの肝芽腫がどのような動物にできるかを確認しましたところ、私がざっと見たところなので違っているかもしれませんが、2500ppmの雄につきましては、1例を除きすべて肝細胞がんが発生している個体に肝芽腫が認められておりまして、また、肝細胞がんにつきましても、ほとんどの例が肝細胞腫が多発生、または単発生の場合もありますが、出ている個体に認められているということで、恐らく腫瘍の発生段階としては、そういうステップを踏んでいるのではないかと思います。

また、この肝芽腫なりが認められる個体では、非常に肝細胞傷害の所見が、程度の強いものが多かったんで、肝細胞傷害の強い個体にこのような腫瘍が出ているとも思います。しかし、このようなことは、ラットには強い肝細胞傷害が認められておりませんので、マ

ウスはもともと肝腫瘍好発系ですけれども、言うとしたらマウスとラットと若干違うようなメカニズムというのは考えられないかというとも考察していただくというのはいかがでしょうか。

○鈴木座長 肝芽腫との関係で言うと、廣瀬先生は薬物の方の側からの説明ということに対して、マウスとラットでアドメの方の問題も何かあるかもしれないから、そちらからの考察も入れてほしい。一緒にまとめてしまっていいですね。

子宮に関しても、前に言っていたメカニズム以外に F344 を用いた系統での自然発生率がちょっと高かったから、それが発生率を押し上げている可能性があるのではないかことについても、もう少し機序の中で論じてほしいという話のようです。それでいいのかな。

○廣瀬専門委員 マウスの肝臓でどれだけ細胞傷害が起こっているかということは、2年間の発がん性試験でしかわからないんですが、それ以外に肝臓腫瘍発生メカニズム試験でマウスに7日、あるいは14日間食べさせた実験、あるいは16週間食べさせた実験というのがあるんです。ですから、その辺の実験の肝臓を見れば、本当に毒性があったのかどうかということが確認できると思います。

166 ページにマウスを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験というのがあって、この実験ではマウスに16週間食べさせているんです。多分肝臓を取ってあると思うんです。これがないければ176ページ、細胞増殖活性を測った実験の標本を見て、初期から毒性が出ているのかどうかということを見れば、ラットとマウスとの違いがある程度言えるんじゃないかと思います。

根本的な種差を論ずるデータにはならないかもしれませんが。

○鈴木座長 今の御指摘の試験だと、例えば最初の方の話だと甲状腺に主体を置いた試験、エンドポイントがそうなっていて、どうも肝臓は見えていないぞと。後ろの方の試験だと、多分8-OHdGの話にエンドポイントを置いているので、形態は見えていないぞということですね。

○廣瀬専門委員 形態は見えていないです。細胞増殖の方を見えていますから。

○鈴木座長 そうすると、そのところを将来性を論ずる生物側の話からすると、そこで残っている材料を使って肝臓の所見を比較したらどうだということですね。これはやってみれば、それなりの補強材料にはなるかもしれませんがね。マウスで甲状腺の代謝を調べた試験、勿論、がんのメカニズム試験の中なんですが、そのほかに酸化的DNA損傷の試験をやった部分、これはマウスもありますね。その辺でマウスとラットと肝臓の依存性と言いますか、その辺を形態的に見れば、比較的投与の初期から16週までの間のところで違いがけ見えるかもしれない。それをもう一つコメントとして関連の話として入れましょうかね。そうすれば、先ほどの初代培養細胞を使ったマウスの問題というよりは、残っているので仕事をするだけ楽かもしれませんね。先生のはそうすると、除いてもいいですか。

○小澤専門委員 そちらの方がより現実的だと思いますので、それで結構です。

○鈴木座長 そういう全体の話にしましょう。そのデータが出てきた上、あるはコメント

が返ってきた上で、多分最終的に発がん性についての問題に決着をつけたいとは思っているんですが、今の状況だと、恐らく 2500 以上のところで、マウスで腫瘍が非常に増えてくる。その催腫瘍性そのものは明らかであるけれども、それ以下のところでは、対照と大差ないということで、明らかな閾値があるように見える。大分用量は飛んではいるんですけれども、ということであれば、遺伝毒性の関係もかんがみると、そう問題はないかもしれないということになりますかね。

よろしければ、大体その方向でコメントを出すことにしたいと思います。

そのほかのところ、まださまざまな文言の変化その他があるのではないかなと思うんですけれども、もう一度見なくちゃいけないのは、評価書の方に載っている部分のところになっていくんでしょうか。評価書をめくっていただきますと、これは前のときにいろいろな指摘、事務局から口頭で出された指摘その他があったからになるんですね。正確にという話のコメントが幾つかあったのではないかなと思います。

○木下課長補佐 前回の指摘は中に入れて、再度今回見ていただきまして、見え消しで直しています。更にコメント、もしくは議論したいという部分については、○○先生よりという形で付していますので、そこを中心に議論をいただければよろしいかと思います。

○鈴木座長 そうすると、見え消しのところが、それぞれ 1 つずつ見ていった方がいいということですね。

○木下課長補佐 「何とか先生より」というのが事務局で整理できなかったものです。

○鈴木座長 そうすると、例えば 6 ページの好氣的土壌運命試験のところで見え消しで直してある部分があります。これについては直したところで問題がないという形で飛ばしていいということですね。そうしますと、ずっと見ていったところで、9 ページのところの作物残留のところ、あるいは推定摂取量のところも問題ないということですね。

11 ページ、最初の A/G 比の話のところかな。これは先ほど議論して、高木専門委員の話で大体問題ないということで済むと思います。

それから、その下にハイパーレジアの話があって、これも既に議論が終わっております。

12 ページ、これは 28 日間の亜急性神経毒性の話のところなんですけれども、これは NOAEL のところが雄で 2000、雌で 20,000 という話なんですけれども、この場合、一番高用量の雌の場合のところの話という表記の仕方がこれでよいというのが事務局から出てきているのですが、これはどなたに。

○木下課長補佐 普通にかけていたところを、「以上」を入れた方がいいのではないかなという御意見があったので、今までもやっていないものですから、御議論いただきたいと思っています。

○鈴木座長 最高用量のところでは影響が見られていないので、とりあえず NOAEL がその用量よりも高いところになるんですけれども、従来は以上という言葉を使っていなかったんだけれども、確かに考えてみれば以上だということだから、入れるべきなのかなというん

ですが。外国の事例ではこういう場合というのはどうなっているんですかね。

なければ、ここの形で原則論に基づいて議論すればいいと思うんですが、原則的には実験上の話ですから、これは何々以上とすべきなんでしょうね。

○木下課長補佐 日本では入れていません。NOAEL が取れなかったときだけ未満と書きますけれども、3段階で一番上だったときには入れていません。今回初めてこういう御意見が出ました。

○鈴木座長 何々以上としても基本的には意味がないんだ。それは仮に NOAEL が取れている実験としたって、厳密に考えれば、何々以上ということですよものね。だから、それは入れなくても意味は通じるということですか。従来 of の表記に合わせる方が世話はないですね。ここで変えると、従来 of のものを変えなきゃならない。そうすると、以上は付けない。12 ページはほかにはなくて、13 ページのところ、これはがんの話ですが、吉田専門委員からの検索例数についての話、これは議論しなかったのかな。

○吉田専門委員 あまり大きなところではないのですが、52 週は恐らく肝臓だけ検索していてということがあつたものから、この検索例数をここには肝臓と子宮が出ていますので、この数字で。

○木下課長補佐 その部分、52 週、78 週の合計を拾っているということで、すべて 70 ということでした。脚注に説明をいれるようにいたしましたので、こうしておけば誤解を招かないかなと思います。

○吉田専門委員 納得いたしました。削除していただいて結構です。

○鈴木座長 脚注 52 週、78 週の合計であるという話にすると、全例数 70 という検索数、動物数は間違いはないということですね。

その下に 71 ページの病理組織の中。

○吉田専門委員 これも細かいところなのですが、抄録では 78 ページに精巣という所見があります。雌の卵巣で雄でも精巣も見ているのではないかと思つたものから。

○鈴木座長 言葉としては、病理学的組織学的検査の項目のところには精巣というのは入っているんだけど、これはちょっと意味がわからないな。

○吉田専門委員 抄録の 81 ページをごらんいただきますと、表 2、腫瘍性病変というところ。52 週、78 週、最終と殺とありまして、78 週の臓器、肝臓、乳腺、精巣とあるんです。抄録のところでは、71 ページには、78 週の計画と殺解剖は肝、子宮、卵巣、乳腺なので、ここに卵巣、または精巣と入れていただきたいというだけです。あまり大きなところではないのですが、済みません。

○鈴木座長 わかりました。これは事務局から指示していただいてよろしい話です。

○廣瀬委員 それに関連して 1 つ言いますと、72 ページの一番上の非腫瘍性病変の次に認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示すとあるんですけども、この主要な非腫瘍性病変というのが、脾臓、肝臓、腎臓、甲状腺、ハーパー腺、これしかないんですね。例えば下垂体だとか副腎だとか乳腺だとか、その辺にもいろいろ過形成性の病変が出ていますはず

なんですけども、その辺がないのがなぜか。なぜこれが主要な非腫瘍性病変はこれだけしかないのかというのが疑問にはなっていたんです。こういうのを出すと、いろいろコメントするところが出てくる可能性があるんで、やぶへびかなと思うんですけども。

○鈴木座長 今のお話はどのような。病理所見その他を整理しろという話を出しますね。その中の1項目として、これについても見直せと。要するに、主要な非腫瘍性病変が今言われている臓器だけというのがちょっとね。

○廣瀬専門委員 ハーダー腺がどうして主要な臓器なのか。もうちょっとメインの臓器所見を出してほしいですね。

○鈴木座長 個別の表を見ていくしかないんでしょうけれども。

○吉田専門委員 メインの臓器しかないんです。

○廣瀬専門委員 でも、全動物の非腫瘍性病変の所見も非常に少ない。

○吉田専門委員 確認します。

○木下課長補佐 一般的なガイドライン上のルールを申し上げますと、主要な病変を表にしてまとめなさいというのが1つ。

もう1つは、文章で特徴的なところをまとめさない。この十数行の文章が本件の特徴的な部分をもし書いていないとしたら、こういう特徴について書けばいいんじゃないかという御指示をいただければいいと思うんです。表に主要なものを書きなさい。文章に特徴的なものを書きなさいと。

○鈴木座長 それからすると、そう大幅に外れたわけではない。でも、変ですよ。

○廣瀬専門委員 メインとなると肝臓と腎臓、甲状腺なんでしょうけれども、腫瘍性病変では下垂体でいろいろ腺腫、腺がんが出ていますので、当然、非腫瘍性病変として過形成がかなり出ているはずですし、副腎だって hyperplasia があってもおかしくはないし、少なくとも増殖性の病変について入れてほしいと思うんです。

○鈴木座長 表に示したのがある意味ですべてであって、非腫瘍性の病変となって、特徴的なものを文書として示すと、この表から拾ったもののうち、ここに書いてあるようなものが非腫瘍性病変の主なものであるという形には解釈上はなるんです。ただ、特に下垂体等の変化というのは、このくらいの長期間の飼育になりますと、当然いろいろ出てきますから、表には入ってもよさそうかなというのはあるんですけども。

○廣瀬委員 所見の纏め方に問題があるので、ほかのところの病変がどういうふうに分けてあるのかというのも非常に気になります。

○鈴木座長 それは私も言おうと思っていたんですけども、信頼性がないというのを直接言ってしまうのは問題だなと思っているんですけども、それもあって再整理しろという話を出したわけですから、まだ、再整理の仕方が足りないよという意味なんじゃないかな。そうすると、いま話していたような非腫瘍性病変に関しても、ガイドライン上の話からすれば、一応形にはなっている部分もあるのかもしれないんですけども、でも、一般常識からして、長期飼育に伴って出てくるような病変のことについて触れられていない印象も

あるので、もう一度再整理をしと。再整理中でのコメントとして、ここの非腫瘍性病変というのも加えて検討する。最初のコメントに加えてください。

そうしますと、13 ページのところはこれでよろしいですか。表 6 のところも随分変わってきています。

14 ページに言って、表 7 の話のところで、廣瀬専門委員から先ほどコメントとして出されたフェノバルビタール型のという話のところで、何が物質としてマウスに特有な傷害性のものがあるのか。考察せよということになっています。

15 ページ、遺伝毒性のところは文言の改正で済んだのかな。

○ 林専門委員 遺伝毒性のところはほとんどこれでいいんですけども、あと「てにをは」などの点でありますので、それは後でメモを事務局の方に渡します。

○ 鈴木座長 よろしくお願いします。そうすると、その話が済んでという話で、関連して 17 ページまで飛ぶんですが、高木専門委員から 3 点くらいポイントが出てきていますが、これについては、高木専門委員、説明していただけますか。

○ 高木専門委員 遺伝毒性試験を何種類もやられているんですけども、最初のところ、検体をとかすピークルを最初の Ames のところはジメチルホルムアミドを使っていて、それ以外の染色体異常試験等々については DMSO とかカルボキシメチルセルロース (CMC) を使っている。その使い分けた理由について明らかにしてほしい。例えば DMSO ならヒドロキシラジカルのスカベンジャーとかの作用があって、そういったものの代謝物と溶媒との相互作用等についてどう考えるか。

それから、CMC にいては、原体析出がかなりあると思うんですけども、それらが結果に及ぼす影響についても考察してほしいと思いました。

○ 鈴木座長 林さん、この話、何か解説がございますか。

○ 林専門委員 これ聞いてみても勿論いいんですけども、答える方としてはかなり大変というか、あまりこちらが期待するような答えは返ってこないような気がいたします。いろいろな試験ごとに溶媒の検討というのはかなりされていまして、恐らくその検体ごとに溶解性だとか、細胞毒性の出方等も勘案した上で溶媒は多分決めているはずなので、どんな答えが返ってくるかは難しいところはあると思います。

また、CMC 等に関しても、結局懸濁で処理しないとどうしようもないものについて CMC を使うんで、これも溶媒というよりか媒体、ピークルで懸濁させて、処理をするということですので、それも実際に有機溶媒に溶かした方が細胞毒性が強くなるのか、こういう非常に微粒子にして、懸濁して処理した方がいいのか。そのへんのところも試験系によってちょっと分かれるところがあるので、答える方としてはかなり難しいだろうなと思います。

○ 鈴木座長 一応それなりの予備的な実験があって、こういうものが選ばれたというふうには言えるわけですね。どうしますか。それでも聞きますか。今のようなことが予想されるという状況なんですが。

○ 高木専門委員 私としては聞いてほしいんです。つまり、Ames で陽性に出たのは、原

体で陽性が出たのは DFM だけだと思うんですけども、それをあえてほかの試験で避けたリーズナブルな説明がほしいということです。

○林専門委員 染色体異常等では多分これは使えないと思います。これだけでかなり細胞毒性が出てしまうんじゃないかと思います。

○鈴木座長 一応そういう疑念があって聞きたいということだとすれば、そのほかの試験では使っていないという理由という形に解釈すると、割と答えられるかもしれないから聞きましょうかということですね。

では、その次の。

○高木専門委員 抄録 133 ページの最初の行で、実験 2 の方では 1 群 4 匹とあるんですけども、次の 134 ページの実験 2 の表を見ると、対照が 5 で、その下はずっと 3,3,3,3 となって、多分これはどっちかが正しくて、どっちかが間違っているんじゃないかと思うんですが、数字が違うので確認したいということです。

○木下課長補佐 今、生データを調べていますので、後でお願いします。

○高木専門委員 次はバルブ C3T3 の 2 段階トランスフォーメーション試験です。抄録 144 ページと 145 ページで、145 ページのプロモーター試験のところのデータで、申請者の方はソルベントコントロールと書いてある。トランスフォーメーションが 10 の 1 に対して、MCA とメチルコラントレンとベンチアの検体をやったところ、10 の 4 で、10 の 1 と 10 の 4 でネガティブと結論しているんですけども、もう一つ上にネガティブコントロールというのがあって、これは MCA のメチルコラントレンの代わりに DMSO を加えて、ベンチアバリカルブイソプロピルの代わりに DMSO を入れると書いているんですけども、厳密にはネガティブコントロールの方が本当のコントロールとして処理する方に利用すべきではないかと思うんです、それを計算すると有意差が付いたので、そこを確認したいと思ったんですけども、事務局の方はソルベントコントロールの方を計算して有意差はつかないというコメントなんです。

○木下課長補佐 どちらのコントロールを取るかなので、専門の委員に御意見を伺いたいとおもいます。

○林専門委員 これは通常対照とするのはソルベントコントロールを使います。本当に何も処理しないコントロールというのは、細胞の状態をチェックするような意味合いで使う場合が多いので、私はこのソルベントコントロールというか、今、ここでやっているような方法でいいと思います。

○高木専門委員 無処理ではなくて、DMSO を入れているんじゃないですか。

○林専門委員 勿論そうですけども、今ここで見ているのは、プロモーション作用があるかどうかを見ているわけですね。要するに、検体を試験したものと、その対照となるのは、その検体だけを取り除いたもの。すなわちイニシエーターはかけた状態のもので比較しないと、比較にはならないんじゃないかと思うんです。

○高木専門委員 そのとおりですけども、メチルコラントレンを添加する際に DMSO を恐

らくとかしていると思うんです。ですから、本当のコントロールとしてはメチルコラントレンの代わりに DMSO を、原体の代わりに DMSO を入れたのがサイエンティックには本当のコントロールになるのではないかなと思ったんです。

○林専門委員 比較のための対照としては、やはり試験群から被験物質だけを除いたものだと思います。

○木下課長補佐 抄録記載上に問題がありますので 1 点だけ申し上げます。

今議論いただいている抄録の 145 ページのプロモーター試験の表ですが、イニシエーティングトリートメントの 2 段目が空欄になっていますが、その下の線が間違いで、勿論、NCA は溶媒コントロールにも入っています。それは生データを見るとそうになっていますので、この線を消すのが正しいです。

○鈴木座長 そこがちょっと問題だなと思って感じていたんですが、要するに、ソルベントコントロールのところは当然メチルコラントレンが入っている状況でやっている。ネガティブコントロールは入っていないということになると、比較としてメチルコラントレンが入っていて、原体が入っていないものと比較するのが原理的には正しいんだろうと思います。それでよろしいですか。

○高木専門委員 それなら結構です。

○鈴木座長 多分空白だったところが誤解の元だったんだろうと思います。そうすると、差はないということで、これもよろしゅうございますね。数の方はどうになりましたか。

○木下課長補佐 今、個別別のデータまでチェックしていますので、いましばらくお待ち願います。

○鈴木座長 いずれにしても、これは正しい方向に直すだけのことから、チェックをしていただいて、直しましょうということです。

前の方に進ませていただきます。19 ページまででしょうか。その他の毒性試験のところなんですけれども、これはどういうことなのかな。これは先ほどの廣瀬先生のコメント絡みということなんです、一応申請者、あるいはここでの評価として 1 ないし 5 から、本剤が特にマウスで肝細胞傷害性が示されるので、その他の性格を発現して肝腫瘍を促進したものの考えられるという表現なんです、これはこれで残るんでしょうかね。これは現状としてはしょうがないのかもしれませんが、ここはもしかすると、コメントのいかんによっては、更に書き換えられる可能性があるということですね。

20 ページのところ、甲状腺に関しての問題のところ、見え消しで次のような形になっていますが、これは問題がなかったの、いいと思います。

下に卵巣、子宮の話がありまして、ここはコメントが付いておりますから、とりあえずの主張をまとめたということなんです、21 にコメントが吉田専門委員から出ているということで、これは議論が終わっていると考えてよろしいんですね。

総合評価の 22、23、24、それから表 10 の無毒性量の話、その他のところは一応ないと思います。一応コメントが出ている、あるいは議論しなければいけないところというの

は、これで全部やったかなと思うんですが、事務局の方からはないですね。

○木下課長補佐 先ほどのところですが、文章で3匹、4匹というのが出てきます。今そこ全く同じ表が英文でないんですが、個別に個体表的に3行だったり4行だったりするので、3匹及び4匹が正しいと思います。

○鈴木座長 いずれにしても、最終的に今日の時点でこの剤については、まだADIを決めるに至りません。一応大きなコメントとして3つ出ているということになるんでしょうかね。1つは、前回の2番目の項目のところで、病理所見等が非常に整理が悪いという話で、随分改善はされたんですが、やはりうまくないので、それについてということが多くて、それはいろんなものを含んでいるので、例示としても、たくさんになるので、これらについては、事務局と座長、あるいは関連の方にもう一度相談することになると思いますが、具体的な話はその辺でもう一度練りたいと思います。

それから、腫瘍の関連で、1つは、マウスとラットの肝臓のがんのタイプの違いが出てくることについて、どうしますかという話が考察として、何か代謝物のところに違いがあるようなことがあるのかということ。

動物側の方からの問題で、甲状腺の関連の実験とか肝臓の酸化的傷害の実験のところ、もう一度病理組織を肝臓について調べて、物質のみならず、動物の側の方の肝傷害性というのがマウス、ラットで種差としてあるのかどうか確認しろと。これは実験を実際にやるわけですね。その辺のところは2つ目の問題です。

3つ目の問題というのは、子宮に関する発がんの問題で、これも考察をもう少し整理して、機序についてあまり疑いのないような形で考えたらどうだ。アロマターゼの問題については、もしかすると、あまり意味をなさないかもしれないし、4ハイドロキシエストロゲンの話というのも、もう少し強目に言ってもいいのかもしれない。いずれにしても、整理をしろということと、F344というラットに特有の子宮の発がんの問題だとすると、この実験に使ったロットで特に発がんに関する感受性が高い個体の頻度が高かった可能性があるので、それについて考察しろというようなこと。主としてこの3つになるかなと思うんですが、いずれももう一度修文のところでそれぞれの先生方や座長、事務局で練り上げて出したいと思います。これでよろしゅうございますかね。異議は特にございませんか。

石井専門委員や武田専門委員のところは。

○石井専門委員 若干言葉を修正してもらったところがあり、線を引いてあるところ、それで特に問題はないだろうと。単に言葉の問題だけです。

○鈴木座長 まだ発言していないのが江馬先生かな、特に何かありますか。

○江馬専門委員 特にありません。修文されていますので、これで結構です。

○鈴木座長 よろしいですか。太田先生も、よろしいですか。

○廣瀬専門委員 事務局の方にお聞きしたいんですけども、この調査会で追加試験などについてコメントを出しますね。それに関して申請者側から、直接委員のところに来て、説明を聞きたいというようなことがありえると思いますが、そういうことに対してはどの

ように対処すべきでしょうか。

○木下課長補佐 新しく専門調査会が始まったときに、座長や委員の皆様とも御相談しましたが、調査会から出すコメントについては、意見聴取した省、多くは厚生労働省に出すんですが、いずれ申請者の方が書くことになる場合が多いです。その場合、質問がある場合には、受けますよということを公式な文書で謳っています。それは先方省庁にもあったら連絡してくださいというふうに言っています。想定しているのは、当日だと何時に終わるかわからないので、次回だとかもし都合のいい時間に御説明する場を設ける準備があるということを表明しておりますので、ちゃんとした手続きを踏んでくれと言っていただくのがよろしいかと思います。

○村上評価課長 基本的に直接コンタクトは丁重にお断りしていただければと思います。

○廣瀬専門委員 断るべきだということですね。

○村上評価課長 はい。実際に本委員会において出されるコメントも、委員会としてのコメントになっておりまして、本当は座長が先ほどより御指示がありましたが、どなたがこのコメントを出したのかというのは、この中では議論するにしろ、それは公文書としては外には出ていきません。

○廣瀬専門委員 それはだめだということを徹底してもらえば非常にありがたいです。

○林専門委員 実際に実験をやる人との直接コンタクトの話なんですけれども、一応決まったことは決まったこととして、それはいいと思うんですが、今日の話なども聞いていて、結局ここで議論していることが、実際の作業をする現場にどれだけきちっと伝わっているのかというところがあるんです。その辺のところを、先ほどちょっとおっしゃったような正式なルートを通じての意見交換の申し込みをもう少し積極的に進めるというか、何かそれをしていかないと、同じことばかりやりとりしたり、それとどうしてもニュアンスの細かいところで伝わらなかったりということがあると思うので、その辺のところはちょっと考えていった方が最終的には効率的になるのかと思います。

○鈴木座長 確かに今日のところは申請者任せにして、一応例示するから、これに従って全体を見直せという話で恐らく一生懸命やったんだと思うんですけれども、その辺の伝え方が果たしてどうだったかというのは、林先生言われるように問題かもしれませんね。

○廣瀬専門委員 業者は議事録を見ているんでしょうかね。

○鈴木座長 見てるという話はよく聞きます。

○村上評価課長 ここはなかなか難しいところで、レビューアーとレビューをされる側というのを、どうやって峻別するかという話で、レビューアーの意思がレビューされる方に正確に伝わるということも重要ですが、レビューアーと被レビューアーが合同で資料をつくっているというのも、これもまた適当ではないと思います。

○鈴木座長 それはまたちょっと異論もあるところで、外国においては、事前に合同で会議をするような国もあるし、科学論文の話で、そういう手続を一方で言いながら、物の本によれば、論文というのはレビューアーと著者の共同作業であるという表現があって、実

際は著者の方がレビューアーの声は神の声と聞けという話があって、なかなか難しいところがある。

○村上評価課長 医薬品についても、確かに、アメリカにおける医薬品審査の側のように最初からオープンでレビューアーと被レビューアーが同じ場でプレゼンテーションをお互いにして、それをみんなが外部の人も聞いているという状況で議論をはじめるといったところもあります。

しかしながら本委員会としては、中立を維持しなくてはならないので、今の状況では少なくとも公開過程の中でやり取りをするという仕組みで対応するという事になっているわけであります。

○鈴木座長 要するに、改善されたところというのは公開の問題がありますから、私もそのワンステップとしてこの形で行くのが最善だろうと思っています。

○村上評価課長 ですから、会社の方が、特にこういう点についてクラリファイしたということであれば、それをまた厚生労働省、農林水産省経由で事務局がこちらにお示しして、それで議論をするというのが適当じゃないかと思います。

○鈴木座長 では、他にないようですので、これで終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。