

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

第 27 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 17 年 3 月 16 日（水） 15:40 ～17:40

2. 場 所 食品安全委員会中会議室

3. 議 事

- （１）農薬（メトコナゾール）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、高木専門委員、武田専門委員、
長尾専門委員、平塚専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

寺尾委員

（事務局）

一色事務局次長、村上評価課長、富澤評価調整官、木下課長補佐

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：メトコナゾール安全性評価資料（非公表）

6. 議事内容

○鈴木座長 定刻となりましたので、只今から、第 27 回「農薬専門調査会」を開催いたします。

現在、11 名来ていただいております。

事前にお知らせしましたように、本日の会議につきましては、非公開で行ないますので、よろしくお願いいたします。

まず、事務局より資料確認をお願いいたします。

○木下課長補佐 資料の確認をお願いいたします。

お手元に議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表が各 1 枚。

また、資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料 2 として「メトコナゾール」の農薬評価書たたき台を配布してございます。御確認をお願いいたします。

また、本日の会議には、食品安全委員会から、寺尾委員長代理が出席しております。

また、関係省庁からは、オブザーバーとして、厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も出席しておられますので、あらかじめ御報告申し上げます。

○鈴木座長 どうもありがとうございます。

では、早速、審議に入らせていただきます。議題 1 の「農薬（メトコナゾール）の食品健康影響評価について」を始めます。

経緯も含めまして、まず事務局より御説明いただきたいと思います。

○木下課長補佐 メトコナゾールは、平成 16 年 2 月 13 日に、厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

平成 16 年 4 月 28 日の第 10 回会合、また平成 16 年 9 月 22 日の第 17 回会合の審議結果を受けまして、平成 17 年 2 月 8 日に最近の追加資料が提出されたというところでございます。

これらの資料につきましては、事前に各専門委員に送付申し上げまして、各分野ごとに御確認いただいているところでございます。

また、農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方から、いろいろな御意見を事前にいただいておりますので、見え消しの状態にてお配り申し上げます。更に本日の審議のため、追加資料の概要についても、テーブルに配布してございます。

また、いつものように予備の生データフルセットを後ろのテーブルに、また参考として農薬登録申請に係るガイドラインについて、各テーブルに置いてございます。よろしくをお願いいたします。

○鈴木座長 ありがとうございます。

それでは、メトコナゾールの審議を始めたいと思います。この委員会で審議するのは、3 回目ということになります。追加資料の要求事項は、基本的には 4 項目だったと思いますが、それ以外に新しく幾つか意見があるようでございますから、それらも含めて審議したいと思います。

まず最初に 1 の問題です。これは代謝分解物一覧の構造式と名称の不備ということで、代謝関係の方からの追加資料の要求のコメントです。平塚専門委員、お願いします。

○平塚専門委員 それでは、要求事項の 1 ですが、前回、代謝物一覧表等に、特に立体構造式を含めた名称が不正確であったということで、再整理を求めました。

既にこちらに配布されている回答資料集の中に、訂正された箇所を含めて記載されております。確認しましたところ、指示したところについてはきちんと訂正されていると思います。

それから、M12 と M13 というメトコナゾール代謝物が実はあるんですけれども、構造

式を見ていただくとよろしいかと思いますが、回答資料のオレンジの中敷から 2 枚目のところになります。この M12 と M13 はシクロペンタン環 1 位のアルコール体で、ここに記載されているような 4 種類の異性体があります。要求事項 1 ではこれら異性体の分析がきちんとされているかどうかというのを確認しました。それに対して申請者は、それら異性体の構造式の識別と液体クロマトグラフィーによる分離について回答を寄せております。

添付されている 400 メガ NMR、60 メガ NMR 並びにシアノカラムを用いた HPLC の分離という点から、きちんと分離されているように判断いたしました。

もう一点ですが、代謝物 M22、次のページに記載されておりますが、これは先ほどの M12、13 の 1 位あるいは 3 位の硫酸抱合体を指していますが、申請者は当初、M12、13 の 3 級アルコールにのみ、つまり 1 位にのみ硫酸抱合化が行なわれているという結論でしたが、その根拠が前回きちんと示されていなかったこと、さらに同化合物中の 3 位のアルコール水酸基の硫酸抱合化も起こるのではないかという疑問を背景にして質問しましたところ、やはり申請者のデータからは、3 級アルコールのみに硫酸抱合が起こっているという根拠には至っていないということで、両者の可能性があるという訂正がなされております。これもよろしいかというふうに思います。

私の方からは、以上でございます。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。そうすると、代謝のところでは出されていた問題が解決したと。それで抄録の訂正もできているということですね。

そうしますと、1 は終わって、2 つ目の問題です。これは基本的には規格を大きく外れる原体を用いた実施した試験に対してどういうことだ、という話だったんですが、これはちょっと事務局の方から。

○木下課長補佐 申し上げます。要求事項 2 というところで、概要で言うと 2 枚目の裏にあります。結論といたしましては、GC 法による標準的な方法でやり直すと何とか規格の 80 はあったということだそうです。

初期に HPLC 法でし、また GC に変え、最終的に標準的な GC 法をやったということでございます。つきましては、評価書のたたき台の 32 ページに、その旨を記載しました。前回の議論のときに、原体の③の 76.5 はちょっと低過ぎるのではないかという議論になったと思うんですが、やり直したところ、80.8 ということなので、これはこれでよろしいのかなというふうに感じておりますが、いかがでしょうか。

○鈴木座長 メーカーの方から GC で測ったところ、規格の含量は含まれていた、担保できているという話だったのですが、これはこれで信じるしかないというか、最初の段階で規格に合致したものを各ラボに送ったところ、各ラボの測定法がいろいろで、規格を切ってしまうようなデータが得られた。だけど、今になってもう一度やってみたら、GC 法では規格を満たしていたということだというのですが、どうしましょう。

代謝の委員、あるいは石井専門委員、何かコメントがあれば。

○石井専門委員 分析法の問題としましては、HPLC と GC で、残留分析みたいに微量の場合は 10%、20% 違ったって別に不思議でもないんですけれども、製剤レベルの分析でこんなに違うのかなと思いついて見ているんですけれども。

確かに、いずれも *cis/trans* は分かれていますので、あとは分析をした技術者の腕前次第という話になってしまうんですけれども、方法としては別にどちらを取られても特段問題がないように、私はちょっと分析表を読ませていただきましたけれども、HPLC は通常の UV 吸収のようなのを使って、もう一つの GC は水酸塩ガスクロでやっていますので、水酸塩ガスクロの場合は炭素数に応じて感度が比例すると一般に言われていますので、その辺の表を使って分析しておりますので、いずれも分析法がいいとも悪いとも言いがいいんで、たまたま同じ原体を分析したら、多少、数値が違ったと。偏りというのはおおよそありますので。このぐらいの差が問題になるのかなという思いも一方でありますけれども。わずか数%の違いですね。

○鈴木座長 そうですね。そういったところからすれば、現在の規格の問題でクリアしているので、これはこれでよしとするしかないかと。

○武田専門委員 測定時に相当希釈して量るでしょう。元へ戻すところ違ったり。それもあると思います。

○鈴木座長 その関係で多少変動が生ずることがあるというわけですか。

○石井専門委員 原体ですから、量るときは μ g/ml オーダーまで薄めなければいけませんからね。

○鈴木座長 逆に、そういったところで問題が出ることもあるんだと。

○武田専門委員 その辺は慎重にしないと。元へ戻すと大きな誤差になるんだと。

○鈴木座長 私ももう 1 つ不思議に思ったのは、88 年、89 年当時の原体を今になって GC ではかると 80% 以上の話が担保できたというんで、その間、よほど分解しないような環境にきちんと保存されて、すごいなと思ってみただけのことなんですけれども。事情はよくわからないので。

○石井専門委員 これは低温保存しているんでしょうけれども。この *cis/trans* がどのくらい変化があるのかなのか、その辺の情報も、今これだけ読んでいただけではよくわかりません。

○鈴木座長 データが出てきたことで、それを否定することはできないということで、了解せざるを得ませんね。

そうしますと、3 つ目の要求事項に移りたいと思いますが、基本的には貧血、クッパー細胞の色素沈着及び肝臓癌の発生機序に関わる再考察の話になるのかな。幾つか、例えば、連続反応であるとか項目が分かれていますと思います。

たたき台ですと、17 ページのところでしょうか。要求事項 3 に関しての話がまとめられているかと思います。それでは、これは吉田専門委員から最初にお願いしましょうか。

○吉田専門委員 それでは、申し上げます。前回、要求事項 3 といたしまして、もう 1 つ、

要求事項 4 で病理がございますけれども、3 点要求事項を出しました。

1 点は、この剤がコレステロールの合成阻害ということが起こるので、これと毒性との関連性を、何がこのコレステロールの減少に伴って起きているのかということを考察して欲しいということ。

2 点目が、広瀬専門委員から御指摘があったと思うのですが、溶血性貧血でクッパー細胞内に色素沈着があるけれども、ということだったのですが、これについては、ヘモジデリンではなくセロイドだというようなコメントが出ております。

3 つ目は、マウスの肝臓の発がんについてのことですけれども、特にこれは代謝の委員からもコメントがあったのですが、小葉周辺性に肝細胞肥大が起きているというふうな記載があるけれども、誘導されているのは小葉中心部にある酵素なので、どうも内容が一致していないのではないのかというふうなコメントがありましたので、それについて考察しなさいという、この 3 点です。

まず、今回の回答資料では、いろいろと大幅な訂正がなされているようです。連続性につきましては、回答資料で約 2 ページにわたって出ているのですけれども、例えば、コレステロールの合成阻害に関わるものとして、副腎あるいは肝細胞の空胞化、血中のコレステロールの減少あたりは納得できるものかと考えております。

ただ、今回貧血が起きた原因ということにつきましては、原体はその赤血球の膜がコレステロールの合成阻害によって阻害され、それによって溶血が起きるというメカニズムを提唱していたのですが、今回は大幅に訂正されています。

今回、大幅な訂正というのは、体重増加抑制というものを全面的に打ち出してきております。確かに、すべての各種試験で特に高用量群では体重増加抑制が著しいので、もしこれを打ち出すならば、確かにそういうことも考えられなくはないけれども、ということで、ある程度、私は了承するのですが、すべてがこういうように言ってしまっているかなというのは、各委員の御意見を是非伺いたいというように思っております。

まず、その連続性反応というところでは、今回いろいろと大幅な回答の変更がありますので、むしろ各委員の御意見を伺った方がよろしいのではないのかというふうに思っています。

○鈴木座長 全体で 3 つないし、もしかすると 4 つぐらいの内容があるから、とりあえず 1 つずつ議論しますか。連続反応についてというところで、今の話は代謝の委員にもちょっと伺った方がいいのかな。

どんなふうに解釈したらよろしいんでしょう。これはこれでいいということになりますか。

コレステロールの合成阻害のところまでは行くんですけども、その後のステロイドに至るところまでを全部このせいにしてしまうというのは、ちょっと言い過ぎではないか。あるいは末梢のところでのアロマターゼ等々に対して影響があるというふうな考察は、ちょっと言い過ぎではないかというような話なんですけれども、どんなふうになりました

ようか。

○平塚専門委員 ちょっと私は専門でないので、正しい答えができるかどうか分かりませんけれども、いずれにしてもコレステロール生合成の各段階で各キー酵素が働いているということになりますので、例えば、上流のところで阻害が起これば、その下流のホルモンの生合成も抑制されますし、例えば、アロマターゼということになると、抱合化酵素の前の段階で阻害がかかれば、当然その下流のエストラダイオールだとかエストロジェン合成も阻害されますので、ですから、一括して全部がというのは、どこがということがきちんと指定されないと、非常に乱暴ではないかなというふうに思うんですが。

○鈴木座長 どうなるのかな。14 α -demethylase 活性の抑制というようなことが、今回のこの剤の特色とされていて、それによってコレステロールの合成低下が起こるよというところまでは確かなんでしょう。

そうすると、コレステロールを母核として合成されるような、さまざまな物質に関しては、ある意味で基質が足りなくなるよという話にはなるんですけども、例えば、ステロイドに変換されるようなところで働いているさまざまな酵素に対して、この剤が効くというようなことは考えなくても、基質が減っていることによって相対的な産生が減るというような話で見て問題はないのではないかなと、私自身は思っているんです。

○平塚専門委員 そうですね。その段階について、それは勿論言えると思います。

○鈴木座長 その他のところで、例えば、赤血球に関しては、何か誤解だとかいうような話があって、取り下げたわけですね。そうすると、病理の委員方でその他、これは説明の仕方としておかしいというようなところがあれば、御意見を伺いたいなと思うんですが。廣瀬専門委員。

○廣瀬専門委員 貧血に関しましては、小球性の低色素性の貧血があるということはいいんです。前回コレステロールの代謝異常に基づく溶血性貧血ということを書いていたんですが、それを撤回して体重増加抑制及び一般状態不良の二次的影響と解釈するのが妥当だというように言い換えてきたわけですけども、本当にこの体重増加の抑制と一般状態の不良でこういう貧血が起こるのかどうか、実際に文献を持ってきてディスカッションしてほしい。

要求事項のところでも、文献的考察をして下さいと書いてあるんですけども、この辺に関してはほとんど文献考察がされていなくて、申請者の意見しか書いていないということです。

貧血だけではなくて、他のところに関しまして、非常にディスカッションに問題があると感じています。

それから、その前のディスカッション以外に、文章が推敲されていないんですね。要求事項3の1枚目の紙の裏の方に、前回回答資料11というのがありますけれども、ここを読んでいても、ここでは白血球関連所見について書いてあるんですが、最初の3行目に白血球のことが出ていて、その4行目、5行目になると、脾臓のことが次に出てくる。

その下にまた白血球の所見が書いてあって、その下にまたマウス、ラットで観察されたという脾臓の所見について書いてあって、一番下の 3 行になるとまた白血球増加のことが書いてあるということで、文章があっちに行ったりこっちに行ったりしていて、全然まとまりがない。

その下に前回回答資料 12 というのがありますね。これはラットの 90 日間の亜急性毒性における卵巣、子宮及び精巣についてということですが、ここの 3 行目に精巣の体重比が増加と書いてありますけれども、これは減少の間違いかと思います。

精巣、卵巣、子宮のことが書いてあって、その下になるといろいろとエストラジオールのこと、肝臓の薬物代謝酵素のことが書いてあって、その下にまた子宮、卵巣のことが書いてある。またその下になると今度はコレステロールの 14α -demethylase の関係、あるいは肝臓の所見が書いてあって、とにかくあっちに行ったりこっちに行ったりして、読んでいるうちに何かわけがわからなくなっていくますので、とにかくもうちょっとこの書き方を整理してほしいというのがまず感じました。

○鈴木座長 確かにね。どうしますかね。意見を変えたのは確かにあるんだけど、どうも要求事項に直接答えていない。

○廣瀬専門委員 要求事項と違うことがかなりここに書いてあるというのも疑問なんです。

○鈴木座長 恐らくコレステロールの欠乏と赤血球膜の脆弱化、それから溶血性貧血としたんだけど、全体として見ると、それは例えば、肝クッパー細胞の色素沈着の話のところで調べたら、ヘモジデリンではなくてセロイドだったので、溶血は起こっていないというような話になってしまって、だからコレステロール欠乏と赤血球膜の脆弱化というのが直接は結び付かないよと。その結果、そういう説明をするには体重増加抑制とかそういうような、言わば低栄養性の変化と言いましょか、それが赤血球にも変化を引き起こしたんだというふうになっているんですね。

○廣瀬専門委員 それはある程度はわかるんですけども、実際に例えば、体重増加の抑制が起こったり、あるいは一般状態の不良が起こったりしたときに、小球性の低色素性の貧血が起こるかどうかなという文獻ですね。そういうものがあれば、やはり提示していただきたいなと思うんです。

○鈴木座長 したがって、ちょっと根拠が薄弱で、どうも申請者がそう考えているだけで、あまり強い根拠あるいは再現性を保証するような文獻的な考察もなされていないので、認めるわけにはいかないということになりますね。

私は、最初に廣瀬専門委員が言われていた、書き方として前回回答資料の 5 とか 11 とか 12 というのが途中で入れてあって、これの関係がよくわからないんです。

○廣瀬専門委員 そうですね。何で入っているんですかね。

○鈴木座長 どうしますか。

○廣瀬専門委員 その後の肝臓のクッパー色素の件は申請者の誤解ということで、これはいいかと思うんです。

- 鈴木座長 そうすると、溶血性貧血ということではなくなるというところはよいということですか。
- 廣瀬専門委員 そうですね。
- 鈴木座長 だけど、溶血性の貧血が生ずる話のところの説明が、そうすると根拠が薄弱であるということになるんですね。
- 廣瀬専門委員 そうです。
- 鈴木座長 これについては、文献の考察も含めて、再度あるいは全体を整理し直してということになるんですか。
- 廣瀬専門委員 これを認めてしまうと、体重増加の抑制があった場合、何でも起きていいよということになってしまうんですね。
- 鈴木座長 もうちょっとつながりがはっきりしないと、確かにそれはあるんですけども。
- 太田専門委員 済みません。前回回答資料 5、11、12 というのは、前回のこの全部の回答ではないのですか。それに対して、その次のページに今回の考察というのが書いてあるというのではないんですか。
- 廣瀬専門委員 前回の回答自体がもうおかしいということに。
- 太田専門委員 それが一応ここに書いてあるということではないですか。前のそのままの文章を。
- 鈴木座長 前はこういうふうに書いたけれども、ということね。
- 太田専門委員 それをもう一回ここに書いておいて、それを右のページで再考察と。
- 鈴木座長 そうすると、2 ページ目の各種試験で認められた貧血についてというところから 3 つ書いてあることが、今回の彼らの回答だというふうにして読むと、一応各種試験で認められた貧血についてというところを見ていくと、コレステロール欠乏と赤血球膜の脆弱化、その後の溶血性貧血については、そういうのはなかった。文献検索もしましたが、コレステロール合成低下と赤血球膜の脆弱化に関する報告はなかったというところは文献検索をして考察をせよというところに一応合致はしているんですが、その次からが一般的に典型的な貧血と言われるというところから先のところなんですけれども、赤血球系の検査項目が必ずしも一致して変化していないし、試験によってはその項目の一部が逆に増加もしていたということで、これはどういうことになるんですかね。このため、軽度の小球性低色素性貧血が一部の試験に見られたと考えられますが、全体的には血液に及ぼす影響は軽度で、本剤投与により特異的变化は赤血球に生じたとは考え難く、むしろそれらの同一に見られた高用量投与による体重増加抑制及び一般状態不良の二次的影響との解釈が妥当と訂正しますということですから、小球性低色素性貧血というのは、全般的に起こるとは考えないという話になっているんです。
- それから、肝のクッパー細胞に色素沈着がヘモジデリンではなくてセロイドだったことから、溶血性貧血というのも根拠がなくなってしまったというふうに出て、この回答資

料が悩ましくて、5とか11とか12、前回回答資料というのは、ただ再掲しただけで、これをどういうふうに訂正したというところがわかるようにしたためのものだと解釈すれば、もうちょっとわかりやすくなるということなんじゃないかな。

○廣瀬専門委員 結局、この1枚目の資料の裏側は、前回の資料を要約したものがここに書いてあるということですね。そうすると、この要約の仕方が非常に悪いということになるかと思います。

ですから、まずいずれにしろ、要約をもうちょっとわかりやすく書いてほしいということと、さっきも言いましたけれども、クッパー細胞の色素沈着についてはこれでよろしいと。それから、貧血については、こういう貧血が実際に体重の増加抑制あるいは一般状態が不良になって生理的な恒常性が損なわれたときに起こり得るかどうかということとを文献的に検索してほしいということです。

○鈴木座長 その血液のところの話なんですけれども、メーカー側の意図というのは、基本的に小球性低色素性貧血が普遍的に起こるのではなくて、一部の試験でそういった変化があるのである。しかも、それも軽度であるということで、何らかの特異的な変化が赤血球に生じたというのは考えにくいというふうに評価してしまったものだから、言わば一種の変動が見られることだという書き方になっていて、そのために体重増加抑制、一般状態不良の二次的な影響という形で、その小球性低色素性貧血がその結果生ずるというふうには勿論考えていないので。

○廣瀬専門委員 考えているんじゃないんですか。

○鈴木座長 それが要するに一部の試験に見られたと。

○廣瀬専門委員 一部というのは勿論そうです。私は一部のことを言っているわけです。例えば、ラットの90日だったと思いますけれども。

○鈴木座長 そうすると全般ではなくて一部の試験で小球性の低色素性貧血が生じたことについて、体重増加抑制及び一般状態の不良の二次的波及と考えるとした根拠について、データと文献に基づいて再考察するということ。

○廣瀬専門委員 そういう文献があれば、それを提示していただければいいというだけのことです。

○鈴木座長 基本的には、これは例示でも構わないわけですね。

○廣瀬専門委員 はい。恐らく貧血の原因を全部見出すことというのは簡単なことではないんですけれども、簡単に体重増加の抑制あるいは一般状態不良に持っていったいいかというところがあります。

○鈴木座長 そうすると、もう一度このデータを精査して、貧血に至る機序についてはよく見て、もしかしたら体重増加抑制とかそういったことではなくて、別の理由があるかもしれないから、それについては1回よく見なさいと。

更にその上で、もし体重増加抑制などの二次的影響と考えざるを得ないんだったら、そういうようなことが見られているような論文なり何なりを示してくださいということ

ですか。

○廣瀬専門委員 それほど深く追求しなくても別に構わないんですけども、単にこういう論文があれば、それで。

○鈴木座長 許しますよと。

○廣瀬専門委員 そうです。なければ、貧血の原因はよくわかりませんということになるかと思いますが、それはしょうがないかと思います。

○鈴木座長 とすると、そういうよくわからないというところでの調べ方がちょっと足りないようだから、それについてはもう一度文献調査を要求するということですね。

○廣瀬専門委員 はい。

○鈴木座長 肝臓のクッパー細胞の色素沈着についてはよろしいということで。

○廣瀬専門委員 次の肝臓癌についてが、またよくわからないんです。ここで書いてあるのは、まず肝臓癌はマウスでかなり高率に発生しておりまして、細胞障害もかなり強く見られております。それで幾つか試験を行っておりまして、例えば、BrdUによる細胞増殖がかなり高くなるだとか、あるいは酸化ストレスとして8-OH-dG、Tバースをやっておりますけれども、8-OH-dGは上がらなくてTバースが上がっているというようなデータが出ております。

ここでその辺のことをまとめているんですが、非常にわかりにくいんです。1行目から2行目にかけて「本剤の高量投与により肝細胞への酸化ストレスが亢進し、本剤の mitogen 効果に加えて肝細胞の変性（肥大、空胞化）及び単細胞壊死が増加し細胞回転が高まり、背景的遺伝子傷害の頻度増加と固定化が促進され」云々ということが書いてありますが、ここで言っている mitogen 効果というものがよくわからないんですね。この2行目に mitogen 効果というのが書いてありまして、更にその6行目にやはり mitogen 効果というのが書いてあるんですけども、6行目の mitogen 効果というのは細胞増殖活性を指しているんです。

しかしながら、この2行目の mitogen 効果というのを見ると、その後に「単細胞壊死が増加し細胞回転が高まり」とありますので、このことを指しているわけではなさそうなんです。

○鈴木座長 それに加えてというので、別の話かなと思って読んだんですが。

○廣瀬専門委員 だから、この mitogen 効果に加えて、その後にまた「細胞回転が高まり」ということがありますね。その4行下に、細胞増殖活性が増加し mitogen 効果があると。ですから、ここで言っている mitogen 効果というのは、細胞増殖活性にも見えるし、また上から2行目のところの書きぶりを見ると、細胞回転の高まりとはまた違うものということにも解釈できるんです。わかりますでしょうか。

○鈴木座長 細胞増殖活性というところでは、細胞回転というのが当然含まれているはずなのという意味合いですね。

○廣瀬専門委員 一般的に mitogen 効果というと、細胞傷害がなくて核分裂が増えるとい

うようなことを **mitogen** 効果と言うんです。だから、もしその定義をこの申請者が言っているとしたら、その **mitogen** 効果があるという根拠がなくなってくるんです。

○鈴木座長 そうすると、どういうふうにしようかな。

○廣瀬専門委員 いろいろデータを見ていると、ある程度のストーリーは私自身でつくんですけれども、全くここで書かれていることが何かちゃらんぽらんになっていて、話がわからなくなってしまう。

○鈴木座長 若干混乱してしまうということですね。

○廣瀬専門委員 ですから、**mitogen** 効果という言葉は、敢えて使う必要がないと思うんです。細胞増殖と酸化ストレス、**CYP** の関係、それをうまくまとめれば、ちゃんとストーリーがつくと思うんですけれども。

○鈴木座長 **mitogen** 効果ということを使って説明しようと思うから、かえって混乱してしまうので、その言葉を省略してしまえば、客観的な事実だけを言っているのだから、話がわかりやすいということですね。

○廣瀬専門委員 はい。酸化ストレスも単に酸化ストレスが亢進しているということだけで、もうちょっとどのような酸化ストレス、ちゃんと実験しているわけですから、その辺のことも加えてわかりやすいように説明してもらわないと、なかなかこれでは納得ができないですね。

○鈴木座長 過酸化脂質が増えているなどの証拠からというような話があれば、それで済むよということですね。

○廣瀬専門委員 別にそう新しい実験が必要ということではないんで、恐らく言っては悪いんですけれども、あまりその辺の毒性がわかっていない方が書いているかもしれないなと思います。

○鈴木座長 一部、**CYP1A**、**2B**、**3A** の誘導の話というのが、細胞に組織上の影響が見られている部位と誘導部位というのが必ずしも対応しないがというような話があったかもしれないんですが、それについては今回、何も触れられていないような気がするんですけれども。

○吉田専門委員 申し上げます。今、廣瀬専門委員がおっしゃったマウスの発がん性試験で認められた肝臓癌についてという回答集の最後のところで、今回、門脈周囲性からびまん性に訂正しましたと。これは本当にすべて御覧になって訂正したのかどうかちょっと不安なのですが、そのように一応コメントはされています。

○鈴木座長 これは **CYP** の話を測定したのは、実際に測定して有意に誘導されてしまっているから、そのデータを無視するわけにもいかないよと。形態の方との関係で見ると、どうも対応しないねという話のところなんだけれども、それを門脈周囲性から肝障害のびまん性だと。

○廣瀬専門委員 これも話がよくわからないんですよ。何か胆管の障害と肝細胞の肥大を同じ次元の毒性と考えているのかしらと思うような記述になっておりまして、非常にわ

かりにくいです。

それに先ほど、吉田専門委員がおっしゃったんですけれども、肝細胞の肥大が最初は小葉中心性をびまん性に変えたというところも、こんなことが申請者の誤解で起こるのかしらと思うんです。

一般的に肝細胞の肥大が起こる場合には、やはり小葉中心性あるいは周囲性に起こって、それがだんだん強くなるに従ってびまん性になるわけですが、14 日間の試験の肝臓の所見を見ると、軽度のびまん性の肥大という所見があります。最初から肝細胞がびまん性に肥大してくるというのは経験したことがないので、本当に起こるのかなと、疑問を感じてしまいます。

○鈴木座長 さて、どうでしょうか。これはどうにもならぬのかな。基本的には。

○廣瀬専門委員 写真を提出してもらったらどうかなと思うんですけれども。その門脈周囲性の肝細胞の障害の部分だとか、小葉中心性に肥大しているだとか、びまん性に肥大しているとか、その辺の写真があれば、すぐに納得できるかなと思います。

○鈴木座長 やはり、こう二転三転する説明に対して、若干、にわかには信じ難い部分があって、やはり何らかの形で信じることができるような証拠を示して欲しいと。それがないと、門脈周囲性からびまん性という話だけでは、にわかには納得できないということですね。

○廣瀬専門委員 安易にこの申請者の誤解でしたという言葉が出てくるので、信頼性が心配なんです。

○鈴木座長 確かに、そこに 1 つある。あと前段のところで **mitogen** というような言葉を使って説明していたところとか、胆管系の話と細胞系の障害の話が果たしてこの説明でよいのかというところをまとめると、このマウス発がん性試験で認められた肝臓癌についての説明全般については、どう書くんでしょうね。やや合理的な説明とは言い難いともするんでしょうかね。

○廣瀬専門委員 確かにそうですね。

○鈴木座長 それで再度説明を求めると。それに際して、特に肝臓の小葉中心性の肥大、門脈周囲性の肥大、もしくはびまん性の肥大といったようなことが十分に識別できるような写真を提出せよというような形の話で、再度差し戻しをしないと何ともこれは評価できないという結論になりますかね。

○吉田専門委員 もしそのときに、今のマウスの件はそうをお願いしたいのですが、要求事項 3 の 1 つ目のコレステロール欠乏が膜の脆弱化を起こしたわけではないということを今回おっしゃっていて、文献考察を含めてということに記載しているにもかかわらず、文献考察されていないので、それを加えていただくこと。

○鈴木座長 それはさっき言ったと思うんですけども、一応報告はなかったとして。

○吉田専門委員 あと、2 についてはいいのですが、今回のこの回答資料では前回の回答集の最初の 2 ページにわたって回答したものの要約を記載していらっしゃるんですね。

今、前回のを拝見しますと、数ページにわたるのを半ページ程度にまとめていらっしゃるの、非常に前回との比較がわかりにくいようになっているので、こういうことは必要ないと思いますので、質問されたことに対してきちんと回答していただかないと、よくわからないなというのがあります。

○廣瀬専門委員 これは誤解しますね。

○吉田専門委員 はい。誤解されてしまうように思います。

○廣瀬専門委員 前回回答資料があつて、またそれに対して、こういうふうに新たに回答したのかというような誤解を私自身してしまったわけですから、これは非常にわかりにくいです。

○鈴木座長 確かにそうですね。文献考察のところもどうしますかね。コレステロールと膜の脆弱化の話については、もう一度調査をしろというふうに言いますか。

それから、先ほどの廣瀬専門委員の論調では、体重増加抑制などの二次的な影響と小球性低色素性貧血について、文献考察をすることというのが出てくるんですけども、そちらの方だけにとどめますか。それとも、コレステロールの合成低下と赤血球膜低下の膜合成低下の話。

○吉田専門委員 できれば、今回は体重増加抑制ということが、その前回資料の回答よりも大分強調されて書かれているようなので、そちらに対する文献を付け加えるなり、文献考察をしていただいた方がより。

○鈴木座長 ちょっと委員の間で若干温度差があるようには思うんですけども、どこまで厳密にその体重増加抑制と貧血の話を捉えるかというようなところで、廣瀬専門委員がそういう事例があれば、その形でいいよとおっしゃっておられるんですけども。

○吉田専門委員 そこには1行書かれているだけです。

○鈴木座長 一応、資料もないし、その分は出しましょうということね。あまりものすごく厳密な話としては向こうも言えないと言っているものね。ごく一部の試験でということだからということなので、全体の機序とは考えていない。ただ、その一部の試験でそういうことが起こるということについて、何らかのそれをサポートするような文献を探して出しなさいということですね。

○廣瀬専門委員 ただ、文献はやはり肝臓の方でも、ある程度の文献は付けていただきたいと思います。

○鈴木座長 その肝臓の色素沈着のこと。

○廣瀬専門委員 肝臓癌の方です。

○鈴木座長 癌のところは、これは基本的に今回の説明は合理的だとは考えられないという形で、再度説明を認める形にして。

○廣瀬専門委員 きっちりした文献を付けろと。文献がないと本当に自分勝手な解釈でどんどん話を進めてきてしまうので。これはここだけの問題ではないと思うんです。全体にそうなんですけれども、やはりある程度の文献での考察というのはこの剤についても

必要だと思います。

- 鈴木座長 その連続反応に関しても、やはり非常に委員会の側からクレームが付いたら、御無理ごもつともで、それをばっと聞いてしまって、かつて主張していた根拠も何も誤解でしたという話で済ましてしまう。どうも変だなというふうには思っているんですけども。もうちょっとまともに考えてもらわないといけないから、これはやはりそのまま、あるいは委員会として、こういうことではないのという話にはちょっと持っていきにくいですね。もう一度、どうしてもきちんと答え直してもらわないと話にならない。そうすると、今の点で事務局の側としてはよろしいですかね。後でまた私とも相談して決めたいと思います。

それで、要求事項 4 というのが、用語の問題ですか。病理組織学的所見の用語の整備をということで、戻ってきた話は、これは吉田専門委員、説明していただけますか。

- 吉田専門委員 前回、病理の用語がはっきりしないということで、要求事項 4 として出しました。この表に関する限りは、考察を加え、訂正されているようですが、抄録を拝見しますと、たたき台の 1 か所だけ、気が付いた 1 点だけを書いたんですが、たたき台の評価書の 22 ページの、今回投与に関係ないと結論されたのですが、ラットで LGL 白血病が増えています。抄録ですと、まだ単球性白血病と明らかな病理用語の間違いをしております。これは非常に基本的な間違いなので、指摘したことだけでなく全般に目を通していただければなということを思っています。

- 鈴木座長 抄録は直っていないよということね。その 1 か所だけならいいけれども。

- 廣瀬専門委員 その他にもう 1 つあるんですが、子宮の菲薄化を萎縮性菲薄化にしたというのは、何かよくわかりません。

- 鈴木座長 意味がわかりにくいですね。

- 廣瀬専門委員 萎縮だけで十分だと思うんですけども、どうしてもこうしたいというのなら、それでもいいんですけども。

それから、要求事項 4 の 4 番目に表がありまして、真ん中辺に旧用語で脂肪性空胞巣というのがあって、その横に新用語として肝細胞増殖巣というのがあるのはいいんですが、括弧して脂肪空胞化と付け加えてあるのが、またよくわかりません。普通、脂肪増殖巣には空胞性のものはありますけれども、脂肪空胞性の増殖巣というのはないんで、この辺はまだおかしいなと思います。

それから、下から 2 行目の斑状外分泌腺細胞萎縮、この斑状というのがどういうことかわからないんですが。これは取ってしまっても。

- 鈴木座長 先生、これはもしかして英語の報告書を訳すときに何か間違っているんですかね。

- 廣瀬専門委員 もしかしたら、誤訳かもしれないですけども、誤訳にしても、やはりそういう誤訳は非常に問題がありますので、とにかくこの 2 つは少し考えて欲しいです。

- 鈴木座長 どうしましょうか。考えるといっても。

○廣瀬専門委員 正確に脂肪性空胞巣と増殖巣では全然違いますのでね。本当に増殖巣なのか脂肪空胞化した変性巣なのかわからないんです。

○鈴木座長 いや、後でまたもう1つ新しいところで議論しなくてはならないのが繁殖のところにあるんですけれども、似たような話があるんですよ。どうしようかな。すぐに出ますかね。それぞれの例えば、この2年の反復経口の資料2-9。

○廣瀬専門委員 それからもう一つ、農薬抄録の方になりますけれども、96ページに、マウスの発がん性試験がありますが、表9-3、非腫瘍性病変の上から2つ目に、胸骨、骨髄というのがありますが、その3つの目に神経症というのがあるんですけれども、これは意味が全くわかりません。誤訳の可能性もあるかもしれないんですけれども、意味不明です。

○鈴木座長 これは、申請者のところには、毒性を行っているような部局というのがないんじゃないですか。あるんですか。

いずれにしても、毒性試験は、全部外部に出していますね。だから、そうすると、これは何だと言ったときに対応ができませんか。2通りぐらい対応の方が出てくるのか。言葉を間違っていましたということだけで済むような話になれば、どなたか専門家に御相談の上訂正してくださいという話になるんでしょうし、その上で何がわけのわからない話でしたと言ったら、試験したところまで遡って問い合わせをして、これは何ですかという話をするしかない。

さっきのマウスの肝臓癌の話なんかは、もう明らかに写真まで付けろと言っているわけですから、ラボに連絡を取らなければならない形になっていますね。全体で、この用語の話、どうしますか。

○吉田専門委員 もし、まだ他にも対応することがあるなら、私その個体別表をチェックします。恐らく現在では、用語等は国際化した用語を使うことが多いので、余り間違いないことが今までは多いように思っていました、今チェックいたしますので、時間があれでするので進めていただいたらよろしいかと思います。

今、廣瀬専門委員から御指摘のあった用語については、表でするのでチェックをいたします。

○鈴木座長 いずれにしても、ここの部分の要求事項4についても、まだクリアしてないよという話になりますね。

新たに出てきた問題として、繁殖の方の関係で幾つか問題があるということで、これについてはどちらから説明してもらいますか。長尾専門委員、どうぞ。

○長尾専門委員 まず、繁殖の方ですが、2世代繁殖試験の方で、3つほど新たにコメントを出したんですが、これは評価書の若干の修正、あと抄録の若干の修正だけで済む問題ですので、それで事務局の方の対応方法で私は結構ですので、そこに記載してあるとおりにしていただければと思います。

○鈴木座長 そうすると、重量増加等の変化について、取り下げるというか、事務局の修

文で納得ということですから、それはいいということですね。

○長尾専門委員 はい。

○鈴木座長 それから、発生毒性の方。

○江馬専門委員 発生毒性、ラットのところですが、胎児の 64 mg/kg、一番高い投与量のところで心室中隔欠損、あるいは心室中隔欠損（小）というような記載があります。一般的には心室中隔欠損というのは、奇形と考えざるを得ない用語として認識されていると思います。

これについては、若干の説明があったわけですが、もう 1 つよくわからない。

申請者の言うように、奇形と考えるというような小さな異常、症状であれば、言葉、ターミノロジーをもう少し厳選して記載する必要があるかと思います。

このままだと、奇形が発生したというような判断をせざるを得ない用語になっています。

○鈴木座長 追加、どうぞ。

○長尾専門委員 私も方もコメントを若干出しているんですが、今の心室中隔の欠損に関しては、最初の上 2 つです。いずれも、今、江馬専門委員がおっしゃったことと内容的には同じですが、根拠ですね、例えば 1 つ目「小さな心室中隔は・・・発育につれて遺残することはないと考えられ・・・」、確かに一般的にはそういうことが言えるんですが、やはり文献引用とか、そういうものをしていただいた方がいいかなということ。

それから、2 つ目はまさに VSD であれば、これは催奇形性ありというふうに判断せざるを得ないのです。申請者が言う VSD というもののグレートと言いますか、どういうものを心室中隔欠損と言っているのか、その辺、我々の認識とずれがあるんじゃないかというふうに危惧しております。

それ以降、肋骨異常とか胎盤のことは、これは私の認識不足で、既に過去の調査会において検討されて、しかも解決されていることですから、結構です。

○鈴木座長 そうしますと、若干説明をしないと他の委員にわかりにくいかもしれませんから、まず評価書の 23 ページの 33 行目の心室中隔欠損、「核」という字は、細胞内の核ではなくて、「隔」という字です。

その部分についてなんですが、64 mg/kg 群で、これは評価書の 119 ページのところに出てくるのですが、この用量は、例えば胚の死亡率が着床 57.7%とか、帝王切開で取り出した胎児の重量が、対照に対して約 1g 近く減少するといったような形で、胎児毒性があるというのは明らかな用量です。

そのときに、用語として、これは、ネクロプシーファインディング・アペンディックス 6 として原文を見ますと、スモール・ベントリクルケア・セプタル・ディフェクトとなっていて、VSD、心室中隔欠損という言葉を使ってしまっているのが、翻訳のミスではないんです。ただ、実際上はこの時期、妊娠満期の胎児、あるいは出生直後といったようなところで、発生期に肺の間の循環をバイパスしていた、卵円窓と動脈管といったようなものが、機能的な閉鎖を経て閉鎖するというようなことがありまして、それら

が遺残的な形で認められるのは特に胎児の成長が著しく劣っていたような場合には、よく見られることとして、割と一般的な事実ではあるんです。あるんですが、VSD とか書かれてしまいますと、本当に中隔が欠損した重篤な奇形であると考えざるを得なくなってしまうので、この辺のところが、仮にどういうふうな表現になるかわかりませんが、卵円窓の閉鎖が遅れているなり、不全があるなり、何かそうしたことに近い用語に書き替えられるのか、あるいはそれと同じことだったのかというようところは、ちょっと聞かないとわからない。全般として考えますに、これは最高用量のところで、母体にも当然毒性がある用量で、そのところで仮に奇形が生ずるとしても、その下のところで問題がないので、ADI 設定に関しては何ら問題も生じないわけですけども、ただ非常に悩ましい状況になります。ここの事実如何によっては、母体に毒性を生じるような用量ではあるけれども、催奇形性がありというような認識になるかもしれないというようなことで、これはやはり実態は確かめる必要があると。当初、委員間の議論としては、そのまま ADI にという話もあったんですが、今、病理の方の関係で、やはりこれは捨ておけないという問題が出てきましたから、併せてこれはコメントにして出した方がよいだろうと。

そういう形で、繁殖の委員方、今のような形でよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 その他の点については、胎盤についても問題はないということによろしいと思います。その他に、どうぞ。

○高木専門委員 細かいことなんですけれども、抄録の 119、120 ページの表に有意差があるように見えるのに入ってないけれども、これは付け忘れということですか。例えば、119 ページの下から 3 つ目の、腎臓、尿管、緑色沈着物、0、0、0、61 で、何にも書いてない。有意差が付いてないですけれども。

あと次のページの真ん中よりちょっと下の脛肋のところも、有意差があるように見えて入ってないんですけれども、そこら辺、確認していただきたいと思います。

○鈴木座長 異常の記載としては、書いてあったような気がするんですけれども、どうしますか、確かに少なくとも有意差は出てきますね。チェックしろという形で、先ほどの VSD の言葉の再確認と統計検定について、特に腎臓、尿管の緑色沈着物、脛肋については、有意差があるのではないかということを併せてすればよろしいですかね。

あともう一つ、たたき台の 17 ページ、病理の方からの問題で、用語の問題は子宮の菲薄化とかいろいろありますが、全般的には卵巣、子宮、精巣の変化については、体重増加抑制に関連しているということを了承しますというふうになっているんですが、31 行目のところに、繁殖試験で妊娠期間の延長と母動物の分娩時死亡が、CYP3A 誘導による E2 減少に関わっているという考察があるのだけれども、どうなのだという。

○吉田専門委員 この点につきましては、私ではわからなかったもので、例えば、こういう解釈で、確かに今回、CYP3A が上がっていますので、それぞれの代謝に関わる考察です

ので、それで繁殖の委員方もこれで問題ないということならば、私は了承するんですが、ちょっとわからなかったので記載いたしました。

○鈴木座長 これは、抄録で言いますと、109 ページの表 2-1 の一番下の話のところでしょうか。まず、本当に妊娠期間の延長なり、母動物の死亡というようなものが、どのぐらいかというような話なんですけれども、データとしてはどこですか。妊娠期間はわかったけれども、母動物の死亡、数がはっきりしないけれども、表で言いますと 2-1 の表で、一般状態の下での死亡率、パーセントのところ、750ppm の雌で 20.8% P_{F1}、あと右側の親の F₁、子の F₂ で、雌の 750 ppm で 16.7% というのが死亡率の増加になるんですか。文章で言うと、108 ページの 12 つのところ、P 及び F₁、親動物の繁殖能力のところ、真ん中辺から P 及び F₁ ともに妊娠期間の延長と分娩時の死亡が見られたという話の死亡が見られたのは今のところでいいですね。妊娠期間に関しては、表 2-1 の下から 2 行目のところで、P のところで 23.02 日、750 の F₁ のところで 22.7 日、こちらは有意差がない、前の方は有意差があるということなんです、さてどうしましょう。

繁殖の委員、そこのところは。

○長尾専門委員 考察と言えるかどうかわかりませんが、この CYP3A 誘導による E2 減少に関わっている、これらの減少がですね。これは、可能性としてはやはりあるので、考察としてこのまま、おかしいことではないので私はあってもいいかなと思ってはいます。

○吉田専門委員 それならば、それでいいです。

○鈴木座長 いいですか。本当は結構ややこしいことだとは思いますが、可能性としてはないわけではないですね。相対的にプロゲステロンが高くなってくるとなことで、妊娠期間が長引いてということで、母体に延長が来されてということも考えられるんですが、逆に矛盾するような減少も中には含まれているような気がします。大丈夫だとは思いますが、胎児の体重、出生時体重というのは、どこに書いてあったんですか。次のページですね。同腹時生存時体重というのが、大体低くなってくると、この辺が若干悩ましくて、矛盾するかもしれないと。一般に、妊娠期間が延長するにつれて胎児はどんどん成長しますから、そうすると分娩が起こらないと妊娠中毒を起こして母体が死ぬという話にはなるんですけれども、どうもそういう話でもないようなんですけれども、一応なぜか妊娠期間が延長する部分があって、ホルモンの変調があるとすれば、そのことに原因を求めるのは、必ずしも悪いことではないと。はっきりはしないんですけれども、しょうがないですね。一応、可能性のあるからということで納得していただけたね。

そうすると、大体終わったでしょうか。遺伝毒性の方はなかったですね。これはやむを得ませんね。個人的には今日 ADI を出せるかなと思っていたんですけれども、ちょっと問題が大き過ぎるので先になるんですが、どうでしょうか。用語のところ等々。

○吉田専門委員 用語につきましては、まず白血病のところは翻訳ミスようです。あと、

恐らく骨髄のところも骨髄の神経症も、恐らく対応する英文が見つかりませんが、唯一パシーというのがあったのは、**chondropathy** ですので、恐らくこの訳も間違いだと思います。あと、**vacuolated foci**については、原文に、**fatty vacuolated foci**とありますので、これはもう原文からそうなっていると思います。

○廣瀬専門委員 旧用語の方が正しいということもありますね。

○鈴木座長 そうすると、どうしますか。翻訳ミスのところは、どなたか専門家に対応してもらって直せば済むとして、どうも所見そのものが間違っている可能性があるわけでしょう。

○吉田専門委員 恐らく、ラットの肝臓の **foci** の区分は、最近変わった部分、国際的に変更された部分があるので、この試験が変更される前にもし行われていたものでは、この表現が使われている可能性は、この用語に関してだけはあると思います。他はわかりませんけれども。

○鈴木座長 マウスの発がんのところの問題になっていたようなところというのは、これはちょっと見逃すわけにはいかないわけでしょう。困りますね。こういうのが多くなると、非常にやりにくいですね。あんまりだということになると、どなたかにピュアレビューをお願いするようなことになりかねないということになってしまうんですけれども。

○廣瀬専門委員 それが一番手っ取り早いかもしれないですね。そういう専門家の方にちゃんと所見を全部読んでもらって、それでもう 1 回書き直してもらおうということが一番いいですね。そうすると、我々もそんなに時間をかけないで済むわけですし、非常に会議の流れも早くなって、そういうようにしていただきたいですね。

○鈴木座長 そうですね。これはもうやむを得ないから、そうするとどの試験とどの試験の病理についてピュアレビューにかけなければならないということになりますか。マウスの発がんはもうどうしても見なければいけないでしょう。

○廣瀬専門委員 肝臓のところですね。もしそういうことがやっていただけるのであればいいですね。

○鈴木座長 やっていただけるのであれば、先生、そんなことを言うけれども、やっもらうより他ないような気がするんですよ。この申請者が病理部門を持っているわけではなくて、外に出してしまっているわけですから、その対応を考えたときに、翻訳ミスでもなくてということを持ち切って、客観的な話で我々が評価できるように手だてを取ってもらわなければならないとしたら、他にないでしょう。

○廣瀬専門委員 この現状では、絶対にこの形では不適當だということになります。

○鈴木座長 そうですね。どうぞ。

○江馬専門委員 英文の報告書については、日本語訳のところに訳者が出ていますね。それが訳したか。その人と、この農薬抄録をつくった人と違うので、その辺のところが。

○鈴木座長 それはどうしたらいいですか。

- 江馬専門委員 向こうで、申請者側で調整してもらわないとしようがないですね。
- 鈴木座長 申請者側で調整すると言っても、どうしますか。
- 江馬専門委員 向こうの抄録をつくった責任者というのはわからないんですか。
- 武田専門委員 ここに書いてあります。化学品開発部長と書いてありますよ。
- 廣瀬専門委員 だから、実際にセクションを受け持った人の名前だとかが出てくると、実際にその人も責任を感じてもっとうまく書くかもしれないですし、本当はそういう名前があった方がいいかもしれないですね。
- 鈴木座長 でも、申請者の対応としては、それはなかなかしにくいでしょうし、かといって、でもそれは会社が申請しているわけですから、申請者の責任において正しい用語に改める努力をしてもらうしかないですね。
- ただ問題が、所見がこれで本当にこれで納得できるかのところで、幾つか疑問が出てしまったわけですから、ピュアレビューにかけるとすると、何と何をかけなければならないかという議論になりますね。マウスの発がん、それで肝臓と限っていいですか。他のところはとりあえず許すという。さっき出ていた子宮の萎縮性、菲薄化なんていうのはどうするんですかね。
- 廣瀬専門委員 萎縮性、菲薄化というのは、あまり病理学的な用語ではないですからね。一般的には、もう萎縮で十分なんですけれどもね。
- 吉田専門委員 ただ、一番問題になるのが、やはりマウスの発がん性試験の肝臓だと思いますので、そこだけに今回は絞ってもよろしいかと思います。
- 鈴木座長 時間の問題等々を考えたときに、そこまではどうしても要求しておかないと評価ができないと。全体としては、そういう形になりそうですね。ですから、今日の議論の中で、特に3番目の問題、4番目の問題、それから新規に出てきた用語の問題等々を含めて、全体で考えると非常に所見自体が心もとない部分が出てきて、これはマウスの発がん性で肝臓に関して、どなたか専門家にもう一度標本を見ていただいて、それで所見を取り直してもらおうと。ピュアレビューにかけるという形のコメントを出すしかないですかね。
- 廣瀬専門委員 短期の実験で、肝細胞の障害、肥大がどうだったかということもそうですね。
- 鈴木座長 追加実験でやったものですか。
- 廣瀬専門委員 14日ぐらいの試験が確かあったと思いますけれども。
- 鈴木座長 肝薬物代謝酵素誘導のところのマウスの話でしょうか。
- 廣瀬専門委員 そうです。そこでびまん性の肥大が短期間にもかかわらず出てくるところは、とても納得できないようなところですよ。
- 鈴木座長 この実験は、生化学的な実験だけで、形態学的な実験が含まれていたんですか。病理組織学的検査に供したと書いてありますから、しかもこれは国内の業者ですから、今の試験は154ページ以降のところでした、2004年で国内でやられているマウス

の実験です。それで、158 ページ以降に病理組織学的検査の概要が書かれています。

○廣瀬専門委員 ただ、この辺は所見と 90 日の所見ですね。その辺も一緒にして。

○鈴木座長 国内のもピュアレビューかけるんですか。これはいいんじゃないですか。

○廣瀬専門委員 国内なら大丈夫かなとも思いますけれどもね。

○鈴木座長 一応、国内の話ではあるし、用語等々の話はあれなんだけれども、問題はマウスの発がんのところの。

○廣瀬専門委員 14 日の所見と 90 日の所見が合えばいいですけども。マウスの 90 日もびまん性の肝細胞肥大になっていますね。

○鈴木座長 これはかなり古い、1989 年の海外の試験なんですけれども、一応短期間の話のところは、ざっと見は対応が取れているように見えますね。そこのところで言うことと、長期慢毒、発がんのところの話が特に合わなくなってくるんですね。それも前の説明を反省して変えてしまったという話だから。

○廣瀬専門委員 びまん性を訂正したというのは、たしか小葉中心性をびまん性に訂正したということではなかったでしょうか。

○鈴木座長 もし、そういうことをするとしたら、普通は試験を行ったところの病理の責任者等々に問い合わせをして、間違えていましたという話にするのならわかるんですけども、これは申請者がもしかして勝手に解釈したのだとすると、報告書に何て書いてあったのかによっては、データの改ざんということになってしまうと思うんです。どうしましょうか。一応、90 日のマウスとマウスの慢毒は、89 年～92 年のデータです。それで外国でやっています。

それから、追加として行われてきていた 2 週間の試験というのは、2004 年ですから昨年度になって国内で行われた試験です。

○廣瀬専門委員 ちょっと待ってください。

○鈴木座長 はい。

○吉田専門委員 hypertrophy としか書いていません。

○廣瀬専門委員 肝細胞肥大としかこっちには書いていませんけれども、こっちにはびまん性になっています。

○鈴木座長 それもやはり言い訳が書いてあって、本試験報告書には障害部位は記載されていませんがということで、書いていないことは明らかなんです。それで、発がん性試験で卵円形細胞過形成及び胆管造成というような表現があるから、それから推測したというような表現があります。だから、恐らくは施設には問い合わせも何もしてないんですよ。

どうしますか。1990 何年の話で、プレパラートは残っていますかね。

○廣瀬専門委員 残ってないでしょうかね。

○鈴木座長 普通は残っているでしょうね。いずれにしても、そこの部分をもう少し細かく所見を取ってもらわないとわからないですね。解釈ができればいいんですけども。

最後の1行で、申請者の誤解でしたと書いてありますから、それはまた前のときの話が申請者の解釈で書かれていて、今回指摘されて誤解だと言っている。

○廣瀬専門委員　そういうことをすること自体が、もうけしからぬ話ですからね。

○鈴木座長　科学的ではないですね。これはちょっとある意味ではきちんとどこかで指導なり警告なりして、やはりデータというのは非常に重要なもので、データ自体を変更するようなことは許されないことですし、勝手な解釈をしてはならない、科学的に解釈しなければならないというのが、第一の原則だというのはどこかできちんと言っておかないといけないことだと思います。

○廣瀬専門委員　ここでは申請者の誤解というのが、何回か出てきているわけですからね。非常に大きな問題ですね。

○吉田専門委員　よろしいでしょうか。原文はちゃんとしているかもしれません。と言いますのは、個体別表を見ますと、1000 ppm という群がマウスで肝臓の肥大が起きていたと思うんですが、動物番号 4102 というのを見ますと、**moderate centrilobular hypertrophy** と読めますので、そう思いますと小葉中心性とちゃんと書いてありますので、この付表をきちんと拾えば出る可能性が出てきたんではないでしょうか。そこまでピュアレビューをしなくても。

○鈴木座長　そうしたら、データ再構築してくださいという形にしますか。

○吉田専門委員　ですから、この **hypertrophy** というのが **centrilobular** とアペンディックスにも書いてありますので、そこをもう一度拾い直してもらったら、今回のことははっきりするかもしれません。

○鈴木座長　**centrilobular** だったら、薬物代謝酵素の関係からすれば問題ないんですね。

○廣瀬専門委員　しかし、14 日間の試験ではびまん性になっており、矛盾してきます。

○鈴木座長　とにかく、1 つずつクリアしましょう。信用できない話としては、このヘーゼルトンのデータを申請者がまとめたところのまとめ方がおかしいわけですから、これは今のところでは我々が個体別の表まで戻ってみて調べたところ、やはり非常に重大な間違いがあるので、きちんと個体別表に基づいて報告書を作り直せと。

○廣瀬専門委員　ですから、そうなってくるとそれが肝臓の問題だけなのか、他のところもそういうところがあるかもしれないと。

○鈴木座長　ここまできたら肝臓だけではないと思います。

ちょっと時間がかかるかもしれませんが、やはりきちんとやっておかないとまずいし、我々が出しているコメントに対する対応の仕方を根本的に改めてもらわないとまずいですね。

今後こういう話が多くなんじゃないかと思って危惧しているんですけども、外国にこういうものを頼んでというときに、きちんと評価して農薬抄録に反映されていますよということを、どこか前段階できっちりやっておいてもらわないと、我々としてはここに来てやるんでは、とてもじゃないけれども仕事やってやられない。

○廣瀬専門委員 こういうものの GLP にしてしまうとか。結局そういう話になってきますよ。

○鈴木座長 でも、89 年、90 何年の話ですから GLP でしょう。

○廣瀬専門委員 その実験自体じゃなくて、農薬抄録をつくるところです。

○鈴木座長 そこのところで GLP 的なものを、何かイメージ湧きにくいな。

そうしますと、表 5 のピュアレビューまで行く前に、一回オリジナルデータに基づいて表をつくり直した上で再評価のための資料を提出してほしいと。この場合、ちょっと肝臓癌だけにとどまらなくて、マウスの 2 年間の慢毒については全般的に整理し直してくれと。

どうぞ。

○木下課長補佐 今の再チェックの関係ですけれども、個体別表に肝細胞肥大の部位まで書いてあって、かつその報告書本体のテーブルだとか文章には部位が書いていないとしたら、ラボの責任ですね。その問題と、そこから先、申請者が抄録をつくる時に更にそれをびまん性にしたり、小葉中心性にしたりしているとしたら、申請者の責任です。その 2 つの問題があると思います。まず、抄録に関しては今回すべて見直してもらいましょう。

もうひとつの問題、その個体別表と報告書本体についてですが、最低限 GLP 下でやられています。日本とラボのある国のそれぞれの政府が相互に承認しています。よって、本文に部位まで書かないことは、非常に悪いということなのか、それとも今回重要なので再度見てくれというのか、その辺を御議論いただいておりますか。

○鈴木座長 ややこしい問題ですね。確かに言われてみればそうなんだけれども、どうしますか。

○吉田専門委員 今回は、おっしゃった後の方だと思います。すべてを余りに細かくすることで、非常に見にくくなるケースもあると思うのですけれども、今回は特にそういう薬物酵素誘導なり、合成阻害ということが問題になっておりますので。

○鈴木座長 中枢的な問題に触れるので、どうしてもということですね。

○吉田専門委員 特にマウスは腫瘍が増えておりますから、そこは見ていただきたいと思います。

○鈴木座長 それはそれでいいと思っています。

○木下課長補佐 コメントでそのように書くようにいたします。

○鈴木座長 そうしますと、全体として思っていない方向に行ってしまったような気もするのですけれども、重要な問題が議論されたのではないかと思います。

したがって、メトコナゾールについては、ADI の設定は今回は行いません。再度資料が提出されて、審議する形にしたいと思います。

○高木専門委員 1 つだけコメントがありまして、前のときに出したかもしれないんです

が、一般薬理試験のところで、ヘキソバルビタール誘発睡眠という表 16 のところで、睡眠延長というのがあります。その機序としては、薬物代謝酵素の阻害に起因すると考えられると抄録の方で書いていますけれども、その無作用量が 1 という、今までの NOAEL の中で一番低いところにあるので、もうちょっと慎重にここを検討した方がよろしいんではないかと思います。

○鈴木座長 一般薬理試験ですね。

○高木専門委員 薬がトリアゾール系だと特定の薬物代謝酵素が阻害されるということは、既によく知られていることなんで、この剤でもそういうことがあるのかどうかということとを考察していただいて、あるいはその酵素阻害を毒性と取るかどうかということとも考察していただければと思います。

○鈴木座長 ある意味で、非常に具体的な話をすれば、1mg/kg という無作用量が ADI 設定の際に用いられることがないように考察をきちんとなさいというふうにすれば話になりますね。

それは、今は高木専門委員がサジェストしたような話なので、これはどこにどうしましょうか。もともと抄録のところではどこになっているんだろう。多分、面白い話で。

○高木専門委員 145 ページ、データは 141 ページです。

○鈴木座長 やはり 3mg 以上から睡眠時間の延長があるんですね。これについては、どうしますか。我々が勝手に解釈することは多分大丈夫だろうと思うんだけど。何か、どうぞ。

○平塚専門委員 今のヘキソバルビタールの代謝の遅延というのは、CYP の阻害ということで解釈されているんですが、エストラジオールの血漿中濃度が非常に低下するのは、CYP の誘導であるという話があるわけです。彼らは、確かに血漿中のエストラジオールをはかっているんですけども、本当にラットの肝臓で彼らが誘導されているという 3A とか、あるいは 2B1 によって、エストラジオールがどれだけ、代謝のターンオーバーがどうなのかといったところと、それと今、委員が御指摘されたヘキソバルビタールの阻害というところは、ある意味で表裏の関係なんです。

ですから、文献的にエストラジオールは、1A1、2B1、3A2 によって代謝されるという文書は入っているんですが、どのぐらいの代謝率かという文献を示していただきたいというのが 1 つ。

もう一つ、プロゲステロンが果たしてそういった CYP によって代謝されないのかどうかということについては、全く言及されてないんですね。血漿中濃度では確かに変化がないので、されてないという解釈をしているんですが、ちょっとそこが正直言って疑問であるということです。

○鈴木座長 総合的に考えると、何か余り単純じゃないですね。わけわからないと。ヘキソバルビタールのところは、逆に代謝酵素阻害、ヘキソバルビタール系のものの代謝が阻害されていると。ややこしいですね。

- 平塚専門委員 トリアゾールに母核を持っていますので、これは全体たしか私が言ったと思うんですが、恐らく 3A が阻害される可能性があるんだと思うんです。ですから、濃度との関係が当然ありますけれども、阻害が起こるのは非常に理解できるというのと、もう一つは、ホルモン、ステロイドの代謝との関係というところがちょっと気になるということです。
- 鈴木座長 それは、どうでしょうか。ヘキソバルビタールの睡眠時間延長に関わる代謝阻害、それからエストロジェン系の代謝に関わる問題では、これは代謝の亢進になるんですかね。
- 平塚専門委員 一応そういうことで、EP 比というのを彼らは論じているので。
- 鈴木座長 それらについて、文献考察ぐらいで済みそうですか。トリアゾール骨格の話のものがあれば。
- 平塚専門委員 ここでは、全然触れられていないんですけれども、2 相酵素の関与というのは全く触れられてないんです。例えば、エストラダイオールの硫酸抱合化だとか、あるいはグルグルン酸抱合化だとか、そういったものが果たしてこの剤による誘導、そして代謝というところとどう絡んでいるのかということについては、触れられてないということが、ちょっと気にはなるんですけれども。
- プロゲステロンは構造中に水酸基とかそういう 2 相酵素の基質になるような官能基を持っていませんから、ですからプロゲステロンが減らなくて、エストラダイオールが減るというのは、へ理屈を言えば成り立ってしまうということで、P 450 だけに焦点が絞られているという点は、ちょっと気にはなります。
- 鈴木座長 全体として、エストロジェン、プロジェステロンの代謝、それにヘキソバルビタールの睡眠時間延長等を合理的に説明するように、再度本剤による代謝酵素の誘導、あるいは代謝系についての再考察を求めるといような形の話になるんですか。何かうまい具合に修文ができれば、平塚専門委員はいかがですか。
- 平塚専門委員 むしろそういうことにもなると思いますが、片方は薬理試験ですから、こちらは誘導であったり、あるいは妊娠中のということがありますので、エストラダイオールの代謝に関与する P 450 というのが、彼らが指摘しているような、3 種ともするというふうにはここには書いてあるんですね。ですから、その文献ということで説明ができれば、それで私はいいいと思います。
- 鈴木座長 類似の薬物などの文献を用いて説明しろという形で、よろしゅうございますか。これを付け加えるという話になります。
- もう他にないですね。なければ、今日のところのメトコナゾールの審議はこれで終わりたいと思います。
- その他のところになります。
- 木下課長補佐 次回なんですけど、1 週遅らせていただいて、4 月 13 日 14 時でお願いしたいと思います。

○鈴木座長 多分、4月の第1週にとなっていたんですけども、色々ありますし、1週間ずらそうということです。

その次がまた決まっているんですか。

○木下課長補佐 当初の予定どおり4月27日をお願いします。

○鈴木座長 他になれば、これで終わろうと思います。どうもありがとうございました。