

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第27回会合議事録

1. 日時 平成21年1月23日(金) 13:59～16:16

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(ブタクロール)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)

小澤座長、泉専門委員、小林専門委員、代田専門委員、根岸専門委員、
藤本専門委員、松本専門委員、吉田専門委員、若栗専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木座長

(食品安全委員会委員)

長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、猿田評価調整官、
都築課長補佐、高橋評価専門官、渡邊評価専門官

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 ブタクロール農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

若干時間は早いんですけども、先生が方おそろいですので、ただいまから、第 27 回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開会いたします。本日は、総合評価第二部会の先生方が皆さん御出席でございます。

また、確認評価第三部会より、鈴木専門委員に御出席いただいております。

親委員会からは、廣瀬委員、長尾委員、本間委員に御出席いただいております。

それでは、以後の進行を小澤座長にお願いいたします。

○ 小澤座長

では、議事を始めたいと思います。

本日の議題は、農薬「ブタクロールの食品健康影響評価」でございます。

本日御出席の鈴木先生並びに親委員会の先生方におかれましても、審議に御参加いただきまして、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと思っております。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議については非公開で行いますので、よろしくをお願いいたします。

まずは、事務局より資料確認をよろしくをお願いいたします。

○ 都築課長補佐

資料確認の前に、1点御報告させていただきます。

先日事務局で人事異動がございまして、1月5日付けで、事務局次長が日野から大谷に代わりましたので御紹介いたします。

○ 大谷事務局次長

大谷でございます。どうぞよろしくをお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料の確認ですが、お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿。

資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2として「ブタクロール農薬評価（案）（非公表）」を配付しております。

参考資料といたしまして、廣瀬先生から「ブタクロールの催腫瘍性に対するコメント」。

申請者が用意したもので Wilson という方が書いた「Sprague-Dawley 系ラットにおけるブタクロールの非遺伝毒性的催腫瘍性メカニズム」という資料を今、お配りさせていただきましたので、よろしくをお願いいたします。

○ 小澤座長

それでは、農薬ブタクロールの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯を

含めまして、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

また、説明へのコメントをいただくときには、できる限り簡潔にさせていただき、迅速な審議に御協力をお願い申し上げます。

では、よろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

資料2の4ページ「審議の経緯」でございますが、ここにありますとおり、1973年に初回登録がされております。

2007年10月に、厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請がございました。

2007年の11月と12月、これは1回で終わらずに2回審議を続けてやったという形になっておりますが、この審議を経て今日に至っております。

続きまして剤の概要でございます。7ページを御覧ください。

ブタクロールは除草剤でございます。構造は6. に示すような形をとっております。似たような構造としましては、同じ会社のアラクロールといったものがございます。プレチクロール、メトラクロールなどを本専門調査会で既に審議をしているところでございます。

「7. 開発の経緯」としましては、1968年アメリカのモンサント社によって開発された酸アミド系の除草剤でございます。超長鎖脂肪酸の生合成阻害によって、植物を枯死させるという作用メカニズムでございます。

海外では、韓国、アルゼンチン等で登録が取得されております。今回、魚介類への残留基準設定の要請も併せて行われております。

今回はコメント回答の審議ということなので、コメント回答と今回いただきましたコメントの箇所を中心に御説明させていただきたいと思っております。

動物代謝は特にコメントはいただいていないんですけれども、ざっと剤の概要ということで御説明させていただきます。

本剤の排泄としましては、ラットで糞中排泄がメインでございます。サルでは尿中ということでした。

体内分布で特徴的なものとしたしましては、赤血球によく結合するという剤でございます。これはヘモグロビンのβサブユニットの125システイン残基に結合するということで、ラット特有のメカニズムであると言われております。

ラットで鼻への局在化ということが特徴的なものでございました。動物体内運命試験は

ざっとこんなところでございます。

続けて、植物体内運命試験を御説明させていただきたいと思います。

17 ページにつきましては、小林先生から修文をいただいております。

まず、先生からいただきましたコメントとしまして、17 ページの下に書いてあるんですけども、通常 11% を超えて出た代謝物については作物残留試験の分析対象になるということなんですけれども、代謝物 20 というものが対象とされていないということでコメントをいただいております。

ただし、代謝物 20 も含めて、総ブタクロールという形で参考資料として作残資料が出されておりますので、そちらの方を追記したらどうかという形でコメントをいただいております。

それを受けまして、事務局の方で全体の作残をまとめた別紙 3 の 62 ページになりますが、そちらの下のところに、2,6-ジエチルアニリン系代謝物ということで表を追加いたしました。

後ほど出てきますが、作残の 22 ページのところにも、この物質を分析した旨を追記してございます。

コメントは以上ですが、前回までの議論としましては、植物代謝においては、特に動物と異なるような代謝物はできないということが言われております。

植物で一旦切りましょうか。

○ 小澤座長

そうですね。今の事務局の御説明でございまして、小林先生、いかがでございましょうか。

○ 小林専門委員

私がコメントさせていただきましたのは、抄録の IX-118 ページに玄米における代謝経路が書かれているんですけども、そこにスルホンの形で、一番左下なんですけど、(20) という化合物があるんです。その化合物が 10% を超えて検出しておりますので、それが作物残留試験で分析対象になっていないのは変だと思ひましてコメントさせていただきました。

参考資料として、代謝物の 20 の NHC0 のところで切れた 2,6-ジエチルアニリンです。その化合物を測定しておりますので、それで今、事務局から説明ありましたように、総ブタクロールとして検出されておりますので、それを追加したらいかがでしょうか。

土壌の方も同様です。評価書では 19 ページ「3. 土壌中運命試験」の「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」です。代謝物 9 ですけども、抄録の方で IX-124 ページです。これも同様

な方法で定量しています。すなわち代謝物 9 も 10%を超えているんですけども、それも 2,6 ジエチルアニリンを計っておりますので、こちらの方もよろしければ、別表の形で土壌の方に追加していただいた方がよろしいかと思えます。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ちょっと先のところも教えていただいたんですけども、よろしいでしょうか。

それでは、ほかの先生方からなければ次に進んでいただきたいと思います。

○ 高橋評価専門官

22 ページなんですけれども、今、小林専門委員の方から御説明のありました作物残留試験の関係、追加した分を下線して 3 行入れさせていただきます。

毒性の方にまいります。

○ 小澤座長

ちょっと待ってください。土壌のところは、今の御指摘でよろしいですね。確認までということですか。

○ 小林専門委員

はい。

○ 高橋評価専門官

毒性の方は 25 ページからになります。こちらにつきましては、吉田先生、藤本先生、泉先生から、表中、本文中と修正をいただいております。

25 ページ表 18、26 ページにわたっておりますけれども、ここの文言の修文をいただいております。

27 ページの表 20 につきましても、同じく表中の修文をいただいております。

28 ページの表 22 につきましても、表中の修文をいただいております。表 22 に 1,000 ppm 以上のところで消していただいております「肝絶対及び比重量増加」というところなんですけれども、前回の幹事会で両方が動いた場合には、当分の間、毒性としてとることが確認された経緯がございますので、ここについては、御審議をしていただくようお願いをいたします。

亜急性のところまでは、以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。亜急性の項目 10.(1) 及び(2)のところは、用語の修正をそれ

ぞれしていただいております。吉田先生、藤本先生から表 18、吉田先生からは表 20、修文についてはこれでよろしいでしょうか。何かほかにお気づきのところがあれば、よろしくお願いたします。

○ 吉田専門委員

今、事務局からあった肝臓の重量につきましては、一昨日の幹事会でそのように決まりましたので、そのことが明らかになるまでは私もこの案で了承したいと思います。肝絶対及び比重量増加という状態をとりあえず毒性ととるということです。

○ 小澤座長

表 22 の件でございますね。それでは、これは残すということで、ありがとうございます。

藤本先生から、何か御追加などはありますか。

○ 藤本専門委員

結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ほかの先生方から、特段の追加等がございましたらお願いたします。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

では、よろしいようです。

○ 高橋評価専門官

そうしましたらば、慢性毒性試験及び発がん性試験の方にまいります。修文いただいている箇所としましては、30 ページの表 25 のところに、変異細胞巢の混合型ということで文言の追加をいただいております。

31 ページの表 28 につきましても、表中の修正をいただいております。

32 ページが前回の追加資料要求事項 3 番に当たるものでございます。

胃の腫瘍の発生に性差が見られる。その原因と代謝面などからの原因の考察ということのコメントでございます。

回答としましては、代謝自体には性差は認められないということでございます。認められている腺胃の腫瘍としましては、未分化の胃がんということで診断されておまして、神経細胞特異的エノラーゼ陽性を示すということでございます。

この未分化の腺胃の腫瘍としましては、胃カルチノイドと考えられておまして、ECL 細胞の分布に性差があるということで、雌の方に特に分布が高いことが知られております。

雄の方では、胃底部粘膜の萎縮の程度というのが雌に比べて軽度であったことから、性差の原因だと考察がされております。

こちらにつきましては、吉田先生の方から回答を了承するという事でいただいております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ここは追加資料要求事項3、胃の腫瘍の発生ということで、廣瀬先生からいただいた追加資料要求事項で、回答については、吉田先生から回答を了承しますということですが、吉田先生、それでよろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

私は多分この試験が行われた1983年の時点で、このような腫瘍の免疫染色等がまだ発達していませんし、わからないということで、物すごい名前が付いていたのだと思います。

その次のコメントにいたしましても、未分化のというのはよくわからないというところはあるんですけども、どうもメカニズムを考えますと、恐らく胃酸が分泌する細胞がサイトキニンがあつて、胃酸が低下して、いわゆるプロトンポンプインヒビターではありませんが、一連そのようなことが、エンテロクロマフィンフェズが増えるということは、いろいろな化学物質等が出ておりますので、恐らくその経路だろうということであれば、私はこの考え方でいいであろう。

その後追加をして、免疫染色をして、神経内分泌系のマーカーである神経細胞特異性エノラーゼを染めてもらっていますので、本来ならば写真を付けてくだされば一番いいのですけれども、一応了承できるのではないかなとは考えております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。私、病理は全くわからないのですが、神経細胞特異的エノラーゼ陽性といって、細胞の機能が陽性であるということをしつかり言っているにもかかわらず、どうして未分化という言葉を使うのかというのがよくわからないなと思って、この資料を見ていたんですけども、廣瀬先生の御意見をいただきたいと思いますが、いかがでございましょうか。

○ 廣瀬委員

私は2枚にわたっていろいろコメント書いたのですが、それに基づいてでよろしいでしょうか。それともこのところだけに関するコメントということにしますか。

私の方は、広範囲にわたっていますので、後でまとめてということの方がよいかもしれ

ません。

○ 小澤座長

幾つかのがん種について議論をしなければいけないということもございますので、そのようにさせていただきたいと思いますが、この試験は、免疫組織学的組織への結果とか、形態というものの写真そのものは見るのでしょうか。

○ 吉田専門委員

CDに付いていましたか。

○ 小澤座長

CDの中かもしれないわけですね。

○ 廣瀬委員

一言言わせていただきますと、一応未分化な胃がんと最初に診断されていて、その後神経細胞特異的なエノラーゼに陽性を示したということから、神経内分泌細胞の特徴を示しているので、未分化なカルチノイドと診断されたということですが、未分化な胃がんでも、ECL細胞というのは混ざりますので、エノラーゼ陽性の細胞がどのくらいあるかということは非常に興味があるところなんです。

この細胞が少なければ、別に未分化な胃がんと診断してもいいと思いますし、また、多くの細胞がこれに陽性を示すのであれば、未分化なカルチノイドということになるかもしれないわけです。

組織学的にどの程度の陽性かということは、とても重要な所見かなと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。そうしましたら、CDの中の資料が見つければということで、ここは先に進んで御審議をさせていただきたいと思います。ほかの先生方から何かございますか。よろしければ先へ行きたいと思います。

○ 都築課長補佐

今の廣瀬先生の御指摘ですけれども、農薬抄録の8の240ページに、神経細胞特異的エノラーゼがどの程度の陽性だったのかというのが個体ごとに書いてありまして、陽性細胞が散在しているタイプから全般的に陽性を示したようなものまで、さまざまな出方がございます。

これでいきますと、ほぼ全例がサイトケラチン陽性であって、神経細胞特異的エノラーゼに関しては、主として陽性というものから陽性細胞が散在、それから陰性のものまでバリエーションが出ております。

○ 小澤座長

更に CD で画像があればよろしいということになりますね。スライド番号に従って写真が CD の中に収められていれば、それを見させていただくということでもよろしいのでしょうか。

○ 廣瀬委員

これは難しいですね。

○ 小澤座長

審議としては、先を御説明いただきながらと思いますが、よろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

同じボックスの中の追加資料要求事項 4 番というものでございます。抄録の 8 の 243 ページに表 3 のところの、腫瘍の発生頻度につきまして、統計的有意性について示すということで、コメントが出ました。

有意差検定をしていなかったようでございまして、今回 Fischer などの直接確率法にて検定がされました。その結果特に有意差は認められないという結果でございました。

それを受けまして、表 30 の下にこの検定法を明記させていただきました。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。この点はよろしゅうございますでしょうか。

では、先に進んでください。

○ 高橋評価専門官

修正いただきました箇所としまして、34 ページの表 33 の表中を修正いただいております。

35 ページ、追加資料要求事項の 1 番になります。

マウスで認められた白内障について、背景データを示すことと、眼科的検査によって判定した値と病理組織学的検査によって判定した数値を比較して示すということがコメントでございました。

回答としましては、眼科的検査及び病理組織学検査で、いずれも白内障が見られた動物というのは、最終と殺動物で雌雄とも 500 と 2,000 ppm で有意に増加していたという結果でございました。

背景データとしましては、試験期間が古いものであるという理由等から、背景データは 1 例しかないということでもございました。

最終的な考察としましては、ブタクロールの影響もあるけれども、加齢の影響が加わっ

て、密接に関連しているものと推察されております。

前回このコメントをいただきました高木先生からは、回答を了承しますというコメントをいただいております。

松本先生の方からも、記述を支持しますということでいただいております。

36 ページ、藤本先生の方から、50 の白内障について、取るのかと取らないのかということでコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。まず、了承いただいた先生方、松本先生、これは基本的によろしいということですか。

○ 松本専門委員

指摘は背景データを出していただいて、それと比較をしたらどうかという指摘だったと思うんですけども、今、御説明のとおり 1 件しかなくて、比較のしようがないというか難しいと思います。

話が元に戻りますけれども、マウスの 2 年の実験ということと、白内障ということが何回も書かれておりますが、加齢によってかなり修飾されるところがある。見ていくと、この剤が白内障を誘発するのは事実かもしれないけれども、ここで問題になるのは、次の 50 ppm というところはどうかということが問題になるのだと思います。

この点も前回もどなたか委員の先生がおっしゃっていましたが、例えば眼科的検査と病理組織学的検査の両方で有意差が見られた場合ということ、1 つの意味があるといえますか。意義があるというらえ方をするのも 1 つの方法ではないかなという気がします。

これをながめてみると、やはり 50 ppm は雄も雌も、出現頻度が 2 年目であっても 10% ないし 16% くらいの中で収まっている。それがこの回答の中にある背景データの中にあるということだと思えます。

そうすると、50 ppm という問題は、私は個人的には頻度も十数パーセント止まりなので、雌雄とも影響ではないという読み方をしてもいいのではないかと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。今の御意見とともに藤本先生からも 50 ppm のことに関して、御意見をいただいておりますが、どういたしましょうか。

○ 藤本専門委員

私も加齢で特に 79 週齢に比べて、104 週齢の場合は、バックグラウンドも非常に上がってきているということで、この 50 ppm については、最終的に非常に気になってこういう書き方をさせていただいたのは、今もお話があったように前回この議論がされているようですけれども、病理よりも、いわゆる眼科的な白内障の方が検出率は高いのではないかという議論もそのときにあって、むしろその方をメインにとるということであれば、それに対応する対照データというのは存在しなかったわけです。

そういうことを考えたときに、そうすると論理的には 100% 否定できない。つまり文章にも加齢の影響が関わっているということは非常に明らかで、加齢の影響に対してこの薬剤が影響を与えているということに対しては、完全否定は難しいということは事実だと思います。ですが、この試験が行われた時期、それから、非 GLP であること。そして 104 週齢という、ここを理由とするということではこれはとらないという論理でいいのか。それも何が論理的にいいのかという気がしたので、ほかの先生方の御意見を伺いたいと思ってこういう書き方をさせていただきました。

○ 松本専門委員

追加させていただいてもいいですか。

回答書の 4 ページですけれども、ここに 79 週までのデータがあって、2 年ではありませんけれども、1 年半ほどのところまでは、ほとんど投与による影響というか白内障の影響はないことになっています。

この白内障が出たのはマウスだけだと思うんですけれども、1 つの実験だけで特異的にこういうことがあったということと、農薬ではないんですけれども、ほかの化学物質の影響を幾つか調べてみたんですが、大量にやると、白内障が結構短期間に出る薬剤というのがあるんです。そうすると当然亜急性と慢性毒性の出方というのは違うので、一概には言えませんけれども、もしこの剤にそういう白内障への影響があるとすると、ラットとかマウスとかの、亜急性辺りの高用量のところでは何らかの変化があってもいいのではないかと。先ほどそれを言いそびれたんですが、そういうことも加えていいのかなと思いました。

○ 吉田専門委員

白内障のようなものが、片側だったのか両側だったのかということも重要なファクターだと思いますので、これは片側が多いようであれば、恐らく加齢性のものでしょうし、薬剤の場合は恐らく両側性に出るということですので、そういう面でも比較された方がよろしいのではないかと思います。私は先生方のコメントに賛成をいたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、加齢という要素があまりにも強いので、マスクされてしまっているという言い方になるのでしょうか。藤本先生いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

今、松本先生御指摘のことを含めて、少し修文いただく方がいいと思います。それで全体としてはつじつまが合うのではないのでしょうか。

つまり、これだけの文章ですと、加齢と合わさったら影響があるけれどもとらないよというふうにしかなんかどうしてもとれない。ちょっとそこが引っかかったということです。

○ 小澤座長

そうしますと、松本先生何かうまい文章の案をいただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

考えます。

○ 小澤座長

勿論、後で結構ですので、よろしく願いいたします。

それでは、ほかの先生方から特に追加の御指摘はよろしいのでしょうか。

そうしましたら、先に進めていただければと思います。よろしく願いします。

○ 高橋評価専門官

36 ページ、追加資料要求事項 2 番になります。こちらにつきましては、ラットの腺胃、甲状腺、鼻腔、肝臓において腫瘍が認められたということ。

2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で雌雄の膀胱に過形成が見られたということ。

肉眼的所見としまして、前胃に結節、腫瘍が見られた。

肺に小腫瘍が見られたということで、肉眼的病理所見については、病理組織学的所見を確認するというのが 1 つ目のポイントでございます。

これだけ広範囲なものが出ているということで、遺伝毒性のメカニズムの発がんの可能性は否定できないということから、この機序について検討しなさいというコメントでございます。

回答の(1)のマウスの前胃の結節及び腫瘍についての回答でございますが、胃の結節、腫瘍が雌雄で 32 例認められておりまして、25 例が 3,000 ppm の雌で認められていました。その大部分は腺胃の腫瘍でございました。

雌における前胃での腫瘍というのは、1 例でございまして、特に 3,000 ppm にも 3 例、

特に有意な増加ではなかったということから、前胃に対しては腫瘍性はないものと推察されております。

吉田先生の方から、前胃の方はブタクロールの刺激性が関連しているのではないかとこの考察をいただいております。

トータルとしましては、本剤に対しては、腺胃の腫瘍の方が重要な所見だと言われております。

(2) の肝臓の腫瘍についてでございます。

肝臓の腫瘍が雌雄で 25 例認められまして、腫瘍として確認されたものが雄では 10 例中の 7 例。雌では 15 例中 1 例ということでございます。

病理の方で見られました所見 1,000 ppm の雌雄で、肝臓腺腫、がんの合計が有意に増加しているという結果でございますが、背景データ内の範囲であるということでございます。

この結果から、肝臓に対して特に腫瘍性はないという考察がなされております。

吉田先生の方からは、肝腫瘍の増加はないということで了承いただいております。

(3) のマウスの肺の小腫瘍についての回答でございます。

こちらにつきましては、2,000 ppm の雌雄で、肺胞／気管支腺腫、肺胞／気管支腺腫がんの合計が有意に増加しているという結果でございます。

最終計画殺動物においては、この有意な増加というのは認められておりませんで、全動物トータルしますと、有意な増加が認められないという結果でございます。

背景データは入手できなかったという結果なんですけれども、途中死亡例でのこれらの腫瘍につきましては、背景データの範囲内の範囲、あるいは上回る程度ということございまして、この範囲につきましても、催腫瘍性はないということで考察されております。

吉田先生からのコメントとしましては、肺胞の過形成の病変が増加しているということはあるが、腫瘍は増加していないということで回答を了承いただいております。

(4) ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で見られました膀胱粘膜の上皮過形成についての回答でございます。

こちらにつきましては 1,000 ppm の雌雄でこの過形成が増加しているということがありました。ただし、この過形成につきましては、単純過形成ということで、それに加えて、2 年間の併合試験の方で、腫瘍の増加が認められないという結果、これらトータルとしまして膀胱に対しては、催腫瘍性はないものと推察されております。

吉田先生の方からは、単純過形成の増加の原因について考察が必要だというコメントを

いただいております。

(5) 腫瘍性病変の発生メカニズムについて、総合的にのおおのの考察がされております。

①腺胃腫瘍につきましては、後の方に出てきますけれども、高ガストリン血症ということと、この状態が持続することで ECL 細胞の増殖、カルチノイドを誘発するということが原因と考察されております。

②ラット鼻部につきましては、要求事項の 5 番の方に詳しい考察があるんですけども、DABQI という代謝物が、ラットの鼻部において、蛋白質付加体を形成し、酸化ストレスと細胞毒性によって誘発されるという考察がされております。

甲状腺につきましては、甲状腺関連ホルモンのネガティブフィードバックにより、腫瘍が発現したという考察でございます。

藤本先生の方からは、催腫瘍性がないということは了承いただいているんですけども、それぞれの過形成、腫瘍についてのそれぞれの考察が必要ということでコメントをいただいております。

吉田先生につきましても、同様のコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

まず、(1) の前胃の結節及び腫瘍に関してということですが、これに関しては吉田先生から、この回答に対する意見をいただいておりますが、何か御追加等があれば、よろしいですか。

○ 吉田専門委員

前胃は腫瘍性はなしということですよ。

○ 小澤座長

(2) に関しても、催腫瘍性はないものと推察したで、吉田先生から、変異巢の増加が雄のみで観察されていますが、肝臓腫瘍の増加はないということですよ、これもよろしいですか。

○ 吉田専門委員

確認しますが、回答では増加と書いてありますが、私が見た限りでは増えているものはないと思います。ラットの 1 ですね。アデノーマが 3 と 2。

全動物からいきますと、抄録の 89 ページで肝細胞腺腫が、対照群がそれぞれ 0 なもので、雄が 0、0、2、3。雌が 0、1、0、2 ということですよ。雄では、肝細胞がんが 0、2、0、2 と

ということなんですけれども、おそらくこの程度の頻度は、背景データの範囲内と思い、これについてトータルというよりも、それぞれでは催腫瘍性はないというふうに、有意に増加しておりませんので、私はこれについては、この回答でよろしいのではないかと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

それでは(3)、マウスを用いた2年間発がん性試験の2,000 ppm投与群の雌雄における肺の小腫瘍について、これに関しては背景データの範囲内であってということですが、吉田先生からは、過形成病変は増加していますが、腫瘍は増えていませんということで回答を了承しますということをお願いしております。これはいかがですか。

○ 吉田専門委員

そもそも肺の腫瘍という言い方がマクロの所見でして、実を申しますと、マウスの24か月の試験は、肺がマクロファージの集ぞくが増えて、これも肉眼で見ますと結節状に白く見えたりいたしますので、どこまで腫瘍ととったかということが非常に曖昧なので、やはりミクロの所見を基に考察をいただいた方がいいかと思います。マクロはあくまでもマクロですので、そう申しますと、ミクロの所見だけで考察いたしますと、肺の腫瘍についても、特に懸念することはないのではないかなというような発生頻度です。特にマウスは、通常の18か月ではなく、確かこれは24か月しておりますので、18か月よりも若干変化が増えていると思いますが、マウスでは非常に困難な腫瘍ですので、この程度の頻度は増えているというようには判断しなくてもよろしいのではないかと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。明快な御説明をいただいたと思いますけれども、(4)はラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験、これは膀胱粘膜上皮過形成ということでございます。単純性過形成ということでございますけれども、吉田先生から、単純性過形成の増加の原因について考察すべきではというコメントをいただいておりますけれども、さらに何かございますか。

○ 吉田専門委員

2年間投与しても、単純性過形成なので、腫瘍にはいかないと思いますが、実を言いますとこの排泄というのはほとんどラットでは糞中で尿ではないと、アドメのところで書かれているのに、何で膀胱が出てくるのか。写真も付いておりますけれども、そこが若干気になりました。

もう一つの所見で、雌でも雄でも、膀胱粘膜下水腫、いわゆる炎症を思わせるような所見があります。特に雌では増加しておりますが、雄は対照群も多いので、特に有意差が出ておりません。ひょっとしたら何か炎症があったのかなと思ったんですが、それについては回答に何も書いていないので、もう少し多方面から考察をしていただければよかったですかなというのが、特にこれ以上の要求はいたしません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かに腫瘍は標的組織が相当ありますし、(5)の発生メカニズムのところでも少し事務局から言及いただいておりますが、②のラット鼻部腫瘍に関しては、追加資料要求事項の5のところの回答で、かなり詳しく述べられておりますし、①腺胃腫瘍に関してはまだ問題は解決していないということで、最後にもう一度まとめて考察をして、メーカーには追加回答みたいなものを求めるかとか、そういうことを御議論いただければと思います。

○ 吉田専門委員

確かにこの剤はいろいろ腫瘍が発生しているのですけれども、それぞれメカニズムが違っているようでして、遺伝毒性の先生方からはその辺りをどう考えているかというのを最初にコメントいただいた上で、我々ももう一度考えるというのはいかがでしょうか。

○ 小澤座長

全くそのとおりではないかと私も思います。前胃に関しても遺伝毒性の懸念が少しあるということもございますので、ほかの先生方から甲状腺腫瘍も含めて、御追加等ないようでしたら、繁殖発生毒性試験に進ませてもらいたいたいですけれども、よろしいでしょうか。腫瘍に関しては後でもう一回戻るということで、よろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

39 ページ生殖発生毒性試験でございます。

(1) 繁殖試験につきまして、代田先生よりコメントをいただいております。本文中に下線を引かせていただいているんですけれども、母動物が1例死亡したことによって、胎児の生存率が低下したということが見られているんですが、胎児が減った理由というのが、母動物の死亡だけを理由としたのであれば、そもそもの計算から外したらいいのではないかとコメントをいただいております。

それをやった上で、特に有意差等がない状況であれば、この下線部は削除でいいのではないかとコメントをいただきました。

40 ページ、ウサギの発生毒性試験になります。

こちらにつきまして、ラットの方は抄録の 8 の 162 ページの表中なんですけれども、体重増加抑制につきまして、投与期間 6~20 というできちんと投与期間での体重抑制を見た記載になっております。ウサギの方がそういう形になっておりませんので、併せた形で修正するようというコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。代田先生、御意見をいただきたいと思っております。

○ 代田専門委員

ただいまの御説明のとおりで結構です。追加をさせていただきますと、2 世代繁殖試験の方ですが、子どもの生存率 1,000 ppm 群にも有意差が認められておりますけれども、これも 1 例のみの変化ですので、3,000 ppm の結果を集計し直して、特に差がないようでしたら、用量反応性もないですし、1 例のみの変化なので生存率に関する記述は書かなくてもよろしいのではないかと思います。

2 世代繁殖試験なんですけど、古い試験ということもあって、あるいは非 GLP というところもあるので、若干、一般毒性学的な観点の検査項目が少ないようにも思われます。ほかの試験でたくさん検査されているので、そちらでカバーできるのではないかと思いますけれども、その辺のところも本当はないのかどうか確認していただいた方がよろしいのではないかと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。(1) に関しましては、集計結果で差がなければ生存率の記述は削除ということでいただいておりますが、(3) の件に関しては、一般毒性の検査項目が少し少ないのではないかとこの御指摘をいただいております。

○ 代田専門委員

検査項目が少ないのは(1) です。

○ 小澤座長

(3) については、どうですか。

○ 代田専門委員

(3) につきましては、最初に評価に上りましたときに、抄録の訂正要求のところ、ラットの方が評価の対象の時期を修正するようという項目がございました。そのときにウサギの方もやっていただけるとよかったようなんですが、ウサギの方が行われていなかったんで、併せて同じようにやっていただきたいということです。

○ 小澤座長

ありがとうございました。これに関して事務局から何か補足はありますか。特にありませんか。

○ 高橋評価専門官

特にございません。

○ 小澤座長

そうしましたら、これは申請者に少し対応してもらおうということによろしいですか。

では、そういうことによろしく願いいたします。ほかの先生方から何か御追加等よろしゅうございましょうか。

それでは、重要な遺伝毒性に進ませていただきたいと思います。よろしく願います。

○ 高橋評価専門官

41 ページから遺伝毒性試験でございます。

表 36、表 37 につきましては、若栗先生、根岸先生の方から修文をいただいております。用量のところ、パーセントなどになっていた部分などがあるんですが、申請者に確認して、単位を修正しております。

44 ページ、根岸先生の方からコメントをいただいております。復帰突然変異試験の有意差ありというところですが、陽性と判断しにくいところもあるということですか。抄録の記載を優先して書かざるを得ないのかなというコメントをいただいております。

44 ページ下の方ですが、表 38 に代謝物の試験が記載してございます。今回、回答資料の 6 番ですが、そこに代謝物 21 の試験の結果を引用して考察がされております。ここにつきまして、同じように代謝物として加えた方がいいのではないかというコメントをいただいております。

要求事項 6 番につきまして、審議の後、ここの追加等について改めて検討させていただきたいと思っております。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、まず、各試験の用量設定、処理濃度、投与量と、表 37 の項目にはございますけれども、この書き方がよろしくないのではないかとということで直していただいておりますけれども、若栗先生、根岸先生、いかがでしょうか。

○ 若栗専門委員

全体について言いますと、古い剤でありまして、ほとんどが非 GLP で試験されているということで、大体 GLP で出てきたものを中心ということを見ると、どこまで見ていいのかなというのが1つある。

もう一つは、この剤は復帰突然試験、Ames 試験でポジが出ているところが何か所かございます。一番初めに行われているというか、分析を標準品の一番初めの復帰突然試験辺りで陽性に出ているのは、実は+S9 で陽性に出ているんです。原体の方も初めの試験での+S9 で陽性に出ているにもかかわらず -S9 でそのあと一生懸命試験をやって、陽性や陰性とかいう結果がたくさん出ている。

とても見にくかったんですけれども、初めに送付いただいた資料の単位が 1,000 倍違っておりました、もう一度確認していただきましたところ、皆様のお手元にある方のたたき台に出ている濃度になりまして、そうしますと、最高が 10 mg とか、そういう数字になるんです。数字を見ますと、数 mg のところでポジに出るとかでないとかという話し方をしているのがほとんどでございます。

Ames 試験で1つだけ GLP でやられているのは、表 37 の⑬という試験なんですけれども、これが1つだけ GLP でこれは陰性であった。これで1つ気になったのは、これは 1.5 mg までしかやっていないんですけれども、これ以上で毒性が出ているという書き方がしてある。それにもかかわらず、その前の試験はすべて 10 mg とかいう数字でやっておりますので、前の非 GLP のデータをどこまで見ていいのかなという疑問がまず初めに生まれて、この GLP でやったデータを基に考えれば、Ames はネガティブと見ざるを得ないのではないかと考えております。

ほかのところのデータにつきましては、特に問題になるようなデータは出ていないというふうに私は考えております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。根岸先生いかがでしょうか。

○ 根岸専門委員 今、若栗先生のおっしゃったように、S9 存在下で変異原性が出たにもかかわらず、-S9 の条件で、しかも高濃度まで非常に細かい試験もたくさんやってあるところがある不思議なんです。データを細かく見ますと、このデータをどこまで信用していいのかなというところが実はありまして、1つの例ですが、抄録の 184 ページの表を見ていただければいいんですけれども、先ほど若栗先生ともお話をしていたんですが、DMSO を溶媒に使っていますが、20 μ L のときには、96 というコロニー数。40 μ L にして 186 と

倍になっているんです。

普通そのような出方はしないと思うんです。大体 DMSO で溶かしますと、同じ用量で DMSO が入った状態で試験をするというのが常識ですので、DMSO で変異原性が出てしまうというようなことがあると、試験そのものの信憑性についてどうなのかなという話をしていたんです。

この辺をかながみて、これらの濃度は非常に高濃度だったということで、あまり問題にしないで、先ほどの GLP のものを採用すればいいのではないかと考えます。

いろいろ有意差がありなしということで表を細かく直したんですけれども、この申請者は判定するのに、3 濃度以上で有意なコロニー数が出て用量相関性が、あった場合を陽性とするという判断基準が書いてありまして、そこを見落としておりましたので、もう少し表が簡単になるかとは思いますが。大体陰性で、非常に高濃度のところで陽性が少し出ているというものになると思いますので、原体そのものの変異原性としては、遺伝毒性はないと見ていいのではないかと考えます。

追加で、代謝物を入れた方がいいのではないかとという提案をさせていただいたんですけれども、発がん性のところでこの代謝物が問題になるということが書かれてありましたので、せっかく遺伝毒性試験がやっておりますので、これが関係ないということ、すなわちこれの遺伝毒性で起こっているのではないということを示すためにも、抄録あるいは評価書にも入れた方がいいのではないかと考えました。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。少し確認をさせていただきたいのですが、いわゆる Ames 試験で、この評価書たたき台では、いわゆる Ames 試験で若干陽性というものもありますが、ずらっと並んでいるわけです。in vitro と書かれている試験のほとんどと言っていいものですかね。復帰突然試験ということになっておりますが、染色体試験が in vitro で、CHO 細胞で陰性。小核試験は、スイスウェブスターマウスの骨髄細胞を使った試験で陰性。ICR マウスの優性致死で陰性ということですが、検査項目としてこれだけの数の試験項目をやって、特に in vivo で陰性ということであれば、生体にとって特段問題となるものではないということをお願いしてよろしいものなのでしょうか。そこについて教えていただけませんか。

○ 若栗専門委員

ガイドライン的に言うと、例えば Ames 試験と染色体と小核をやってネガティブなら陰性

というふうに考えていいのではないかと思うんですけれども、今回、原体につきましては、先ほど申しましたように、Ames 試験がかなりやられておりますが、43 ページの⑬に当たるものが、GLP でやられている Ames 試験で陰性。

その下の染色体異常試験、これも GLP 試験で行われていて陰性。その下の小核試験なんですけれども、これは非 GLP ですが、陰性という内容になるかと思えます。

その他のデータとして、原体について優性致死を見ていただいて、その前の表 36 のところの分析用の標準品として試験を行ったときのその他の 41 ページの一番下の遺伝子突然変異試験ですとか、42 ページの UDS 試験で、その下の *in vivo* の染色体異常試験も、やってみて陰性だったという見方でいいのではないかと考えております。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ガイドライン的には満足している。必要条件を満たしている。

41～44 ページまでの表の結果を総合的に判断すると、特段問題となる遺伝毒性はないと言っているという理解でよろしいですか。

○ 若栗専門委員

生体にとって問題となるような内容は見られていないと考えています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。私がどういう点で疑義を唱えさせていただいているかといいますと、今までのところでも、少し出てきましたけれども、例えば評価書たたき台 38 ページのラット鼻部腫瘍のところ、ジアルキルベンゾキノイミンの代謝物が云々と、これは蛋白付加体ということになっています。

また酸化ストレス及び細胞毒性を誘発することは書いてありますが、DNA 付加体が出たりするわけではないということ。

そういうことが書かれておるわけなんですけれども、48 ページの部分には、追加資料要求事項の 5、高木委員より、今のベンゾキノイミンの代謝物が DNA に結合しない、あるいは DNA 損傷を起こさないというデータがあればという指摘がございまして、一般的に遺伝毒性の試験でこういう損傷は見られるものなのかどうか。その辺りを先生方の御意見をいただきたいと思っています。この辺りはなかなか難しいところはあるのですけれども、実際のところはどのようなのでしょうか。御意見をいただければと思います。

○ 根岸専門委員

こういう障害というのは、タンパクに結合したものが酸化障害を引き起こすということでしょうか。

○ 小澤座長

いわゆる鶏と卵的な関係もあって、どちらが原因でどちらが結果というのは難しいかと思えますけれども、つまりタンパク結合性があるというのは、ある意味リアクティブ・オキシジェン・スピーシーズのようなものの介在もあるかもしれない。そのときに DNA 損傷が起こったりするということを、いわゆる遺伝毒性の検出系ではかれるものかどうなのか。その辺りの御意見を伺いたいということでございます。

○ 根岸専門委員

一般的に Ames 試験で、もし酸化損傷をチェックしようと思えますと、今、調べている株では恐らく難しいと思えます。違った株ではそういった酸化損傷を起こすようなもので、変異が起こる株はあると思えます。ただし、それで調べないとそれはわからないと思えます。

ただ、DNA が切れるとか切れないというのは、代謝物 21 では調べてありましたから、この DABQI がそういうことを起こすかどうかというのを調べなければそれはわからないと思えます。実際にキノン類ですと、そういう酸化損傷を起こす可能性は非常にあると思えます。スルホンの S が付いた方はやってあるみたいでしたけれども、キノンについては、されていなかったのではないかと思えます。

○ 小澤座長

わかりました。どうもありがとうございます。普通、現行のガイドラインを満たす遺伝毒性の試験で、なかなかクリアーに見つけることが難しい損傷である可能性があるということかと思えますけれども、ありがとうございます。

若栗先生、何か御意見いただけますでしょうか。

○ 若栗専門委員

今、根岸先生がおっしゃったことと同じです。

○ 根岸専門委員

非常に強い酸化障害ですと、DNA が切れるということが起こると思えます。そういうことですと SCE が出る可能性はあると思うんです。それについて先ほど追加していただいたらいいのではと言った代謝物の方では、SCE も調べてありましたが、今回の中には染色体異常はありましたが、SCE を調べた結果が遺伝毒性の中にはなかったもので、そこは資料としては不十分ということにもなるかと思えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。先ほど御指摘の酸化的損傷を調べてある代謝物というのは、21

番のことをごさいますね。

○ 根岸専門委員

追加資料があるものです。

○ 小澤座長

その 21 番の件なのでございますが、根岸先生から、ジエチルアニリンの試験結果が回答書の追加資料には記載されていますが、その結果も入れた方がよろしいのではということでございますが、それに関しては申請者側から若干の、入れない根拠と言っているかどうかは判断が難しいところですが、ちょっと記載がございます。私から紹介させていただきたいと思います。

追加資料要求に対する回答書を御覧いただきたいと思います。幾つかいろんなところで書いてありますけれども、回答の 5 というところを御覧いただきたいと思います。

その 3 ページ、ブタクロールの DAQBI 代謝物というところで、ラットの推定経路とありますけれども、ブタクロールから、グルタチオン抱合体ができて、2 級のメチルスルフィドに行く。そこから左にいったものがいわゆる 21 番の DEA だと思いますけれども、この四角のところに書かれておりますように、従来考えられていた代謝経路はこうなただけけれども、新たに判明した主要代謝経路は右である。スルホキシドのまま、肝心なところは、芳香族アミンに対して、パラ位にあるヒドロキシル基が付く反応です。

つまり、DEA から次のパラヒドロキシ DEA に行くところとか、右の新たに判明した主要代謝経路ですと、2 級メチルスルホキシドからパラヒドロキシになるところ、これがいわゆるベンゾキノニンイミンの代謝活性化体というか、酸化ストレスと言っているかどうか。タンパク結合性の代謝物の活性中間体というのがベンゾキノニンイミンだと思いますけれども、この活性中間体を生じる経路として、DEA を介する経路は、むしろマイナーで、メジャーなものは新たに判明したスルホキシドから行く経路だということのようでございます。

このことが判明したことが根拠になりまして、メーカーは、DEA の結果、つまり 21 番の結果を取り立てて資料の中に入れなかったのではないかと考えております。

そのような記述はいろいろなところに書かれておりまして、回答の 6 とか、後でもまた御紹介させていただきますが、別添資料翻訳のところにも再三書かれておりまして、メーカーが新しく見つけた代謝経路ということで、かなり強調しておるところでございます。

そのことが文章でどこに書かれているかといいますと、今、見ていただいた経路のマップの 1 つ前のページの上の方に、5 項目書かれておりますが、その 3 番目のアセトクロ

ール及びアラクロールにおけるということで、これはブタクロールの類縁化合物なわけですが、鼻部組織を用いた *in vitro* 試験で、アミドが切れたものの加水分解の測定の仕方によって、従来考えていたことが、ある意味覆ったというか、従来考えていた経路はむしろマイナーであって、*in vivo* では、新たに判明した経路の方がメジャーに起こっているのではないかという趣旨のことを言っております。

ここで言われている文書の趣旨は、NADPH 非存在下で認められたと。シトクロム P450 の活性化には NADPH が必要であり、NADPH 存在下では、シトクロム P450 はアミドの加水分解よりも、2 級メチルスルフィドを酸化し、2 級メチルスルホキシドを生成する経路の方が有意な経路と考えられたということで、また次のページのマップに戻っていただきますと、従来は *in vitro* だと思ふんですけれども、シトクロム P450 に依存的な経路を見ていなかったんだということを言いたいらしいんです。より *in vivo* で起こっていると思われる実験系を採用してみると、メチルスルホキシドを介した経路の方がメジャーであろうという説明になっております。

ということですので、それを根拠として申請者側は、いわゆる代謝物 21 番の結果を載せなかったということがございます。

そういうことを申請者側はかなりしっかりと説明しておりますので、私としては、なくてもよろしいのではないかと考えておるところですが、御意見をいただければと思います。

○ 根岸専門委員

確かに回答 6 のところにもそういうことが書いてありました。そういう趣旨を代謝のところかどこかに書いておく必要があるのではないかなと思います。

もう一つの代謝物 19、20 をそういう意味ではメインの方の代謝物と考えるとしますと、この *in vitro* の試験だけでいいのかということも言えるのではないかと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。確かにおっしゃるとおりで、それだけメーカー側が根拠を幾つもの箇所に示しているのであれば、どこかで、評価書などに反映させた方がいいと、それは非常にもっともな御指摘と存じますので、そのことはちょっと記憶にとどめて、例えば食品健康影響評価のところなりメカニズム試験の考察のところなりに入れさせていただくことにします。どうもありがとうございます。

もう一つの重要な御指摘も非常に大切なところでして、19 と 20、*in vitro* だけで済ませていいのか。やはりそういう問題になってくるわけです。そのことはこの後の予定で考えております催腫瘍性のメカニズムを考える上で非常に重要なこととなってまいりますの

で、また後で御議論いただければと考えております。

では、遺伝毒性に関しては通常ガイドラインで要求されている試験項目は満足していて、その結果から判断すると、総合的に考察すれば *in vitro* で認められた反応は生体にとって問題となるものではないという結びになるということによろしいわけですね。どうもありがとうございました。

そうしますと、催腫瘍性に関連するメカニズム試験などを判断して考えていくということになるかと存じます。

ほかの先生から御指摘がなければ、その他の試験に進ませていただきたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

45 ページから始まります「14. その他の試験」でございます。

46 ページの一番上のところですが、泉先生から、言葉を正確に修正いただいております。

その他、メカニズムのところでは、特に修正はないんですけれども、48 ページ、追加資料要求事項 5 番でございます。ラットの鼻部における腫瘍性病変の機序についてということで、既に今、小澤先生の方から大分御説明をいただいているんですけれども、結論としましては最後の方でございますように、ブタクロール、アラクロール、アセトクロールの嗅覚上皮において特異的に生成される DABQI 代謝物によって、非遺伝毒性学的機序を介して鼻部腫瘍を発生することが明らかとなった。これについてはラットに特異的であり、ヒトには外挿されないものと推察されたという回答がなされております。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、まずこの部分に関して、私から更に御説明をさせていただきます。

今のところは追加資料要求の 5 でございますので、私はかなり説明をしてしまっておりますけれども、5 と別添資料の翻訳というところにも、同じようなことが書いてございます。

別添資料でもいいんですが、今、開けていただいた青いところの要求事項 5、回答 5 の図の 2 でございますが、メジャーな代謝経路だと言っているスルホキシドキノニンイミンでございます。

まず、この物質ですけれども、この物質は構造としましては、アセトアミノフェンの肝

毒性というものが非常に有名な例でございます、アセトアミノフェンというのは、構造的には、パラヒドロキシアセトアニリドということでございます。

アセトアニリドというのはベンゼン環に NHC(O)CH_3 というものが付いているわけで、それに対してパラ位のところにヒドロキシが付いている。それがアセトアミノフェンでございますが、それが代謝活性化をされて肝毒性になる。その際の代謝活性化の過程では核酸に対する損傷性は認められない。肝臓の実質細胞の細胞膜などの損傷による。そのときに細胞膜のタンパク質との付加体が非常に多く見られるという筋書きになっております。

今、私が説明させていただいたキノンイミンの構造が、まさにこのスルホキシドキノンイミンにしても、左の DEIQ にしても、本質的には同じでございますけれども、キノンイミン、左から見て O の二重結合、N の二重結合、この形がキノンイミンの基本的な骨格になっていまして、酸素の隣の位置の反応性が高くて、タンパク質との結合性が高い、このように読むことになるかと思えます。

そういう意味で、電子のやりとりというものも介在した反応で、タンパク質との結合物が見られるということになりますけれども、その反応の中で、先ほども申し上げましたけれども、活性酸素種が出てくる可能性は捨て切れないということで、酸化ストレスということも、もしかしたら作用メカニズム上考えなければいけないということかもしれません。

ただ、アセトアミノフェンの肝毒性というのは非常によく研究され尽くしていると言っているところではありますが、DNA に対する損傷性はほとんど起こらないと今、考えられている。それがコンセンサスかと思われます。

そのことから、この追加資料要求事項の回答は、代謝の面からは非常に私としてはリーズナブル、妥当なものであると考えまして、非遺伝毒性学的機序を介して鼻部腫瘍を誘発することが明らかとなったということに関しては、代謝の側面から私は了承してよいのではないかと考えております。

そういうことですが、高木委員からの御指摘と根岸専門委員からの御指摘もございましたが、DABQI 代謝物が DNA に結合しない。あるいは DNA 損傷を起こさないというデータがあってもいいのではないかとありますが、ここはリスク評価の場でございますので、ヒトへの外挿性ということでの参考データという意味で、メーカーは参考になる実験を引用しております。

それにつきまして、この分冊のもう少し後の回答 6 の翻訳というところを御覧ください。翻訳の 20 ページでございます。20 ページの表 5 というところに腫瘍形成に重要な酵素活性の比較というテーブルが載っております。

これはラットを 100 として、各種動物種でどうかという比較となっておるわけでありませぬ。これはどういう実験かという、in vitro での鼻部組織を用いた代謝活性化です。代謝活性化といってもここは核酸に対する損傷ではなくて、タンパク質との結合物をつくる反応を見ている。あるいはそれに関連する活性と思われる活性を見ていると御理解いただきたいわけですが、まず上から P450 活性ということですが、先ほどのマップと一緒に御覧いただくというのかもしれませんが、メチルスルホキシドから、私が先ほど指摘させていただいた窒素に対して、芳香族アミンに対してパラ位の水酸化反応、これが恐らく P450 活性 (ECOD) というものに相当するところを見ているということではないかと思いますが、そこはこの代謝活性化にとって非常に重要な段階ではありますが、これはサルでは 10 分の 1 であると言っております。

もっと大事なところということですが、セカンダリー・メチルスルホキシドのパラ水酸化、それが今申し上げた反応です。メチルスルホキシドが、パラヒドロキシメチルスルホキシドになるという段階のところを言っています。これは代謝の若干の研究の経験を持っている私からすると、P450 だと ECOD 活性を触媒する酵素がやっていっても不思議はないなと思ったものですから、そういう申し上げ方をしてしまいましたが、もっとダイレクトにきちんと申請者は測ってくれているわけです。

そうしますと、これはヒトでやっております、ラット 100 に対して、これは恐らく鼻部組織ですから、組織の総タンパク量に対してどうだという出し方ではないかと思いますが、勿論毎分とか、毎時間ということでしょうが、ラット 100 に対して、ヒトでは検出限界未満であるということをおっしゃるわけです。

比率にすると 0.32 未満になるということになるということなので、蛋白の附加体をつくる反応がヒトではほとんど起こらないのではないかと示すデータであると思われるわけです。

このことも含めて考えると、鼻部腫瘍に関しましては、ヒトへの外挿性というものも非常に少ないと見ていただろうということで、これは鼻部の腫瘍も発生メカニズムについては、いろいろ難しいところはありますが、アセトアミノフェンの類推を考えますと、閾値がとれるような変化であると考えてよければ、安全係数を考慮して、リスク評価につなげてよいのではないかと議論になるかと思っております。

以上、この点に関して代謝な面から説明をさせていただきましたけれども、代謝の面から説明を必要とするという御指摘をいただきました吉田先生、今の説明いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

非常に面白くて、アセトアミノフェンはいろいろありますけれども、鼻部で特に、そういう高いレベルの代謝が起きるということですが、ほかの臓器で起きる可能性はありますか。

○ 小澤座長

そこが最大の問題なのではないかと思えますけれども、鼻部の腫瘍に関しましては、これは経口投与の実験でありますので、結局動態の経路をどう見るかということに尽きるわけです。直接経口投与して、ゾンデか何かで投与して胃に入っている。そこでこのようなメチルスルホキシドが出るようなパスウェイがあるとはちょっと思えないわけですが、胃の表からいつも作用しているかということ、決してそんなことはないわけで、小腸を通過して肝臓にあって、胃の粘膜の裏側の毛細血管から作用しているということは十分考えなくてはいけないわけで、それは身近な例として、いわゆる、プロトンポンプインヒビターでのピロリの除菌の個体差というのは非常に有名な話で、今のプロトンポンプインヒビターを解毒代謝、つまり効力のない代謝物にする代謝経路というのが、日本人は遺伝的な個体差が非常に大きいわけですね。その活性が少ない人に関しては、除菌効果が高い。胃酸も抑えられているということは、経口投与したいいわゆるオメプラゾールというものですけれども、それが胃から腸を通過して肝臓を通過して、肝臓の代謝酵素が、ある人ない人ということで分かれるから除菌効果には明らかに違いがあるという立派な臨床薬理の研究データがありますが、そういうことを考えざるを得ないわけですね。

ですから、今の吉田先生の御指摘のように、この物質も肝臓を通過して活性化反応を受けて、胃の粘膜の裏側から作用しているという可能性は勿論捨て切れないということになります。ほかの組織に関しても、このメタボライトが何かをしているということは、全く捨て切れないわけで、そこに対してどう考えるかということになるかもしれない。それは言えると思いますが、量的な問題であるということと、重要なポイントは、閾値が取れるか取れないかという問題に尽きるのではないかと、このように考えます。

そういうことが頭にありましたものですから、遺伝毒性のことにに関して、このような代謝を受ける反応性の高い代謝物を生成するような剤の遺伝毒性というのは、この試験の結果から、ある程度類推できるのかどうかということで質問させていただいたということなんです。

鼻部腫瘍に関しては、ヒトの外挿性を含めて、申請者の考え方を認めてもいいのではないかと思いますけれども、先の廣瀬先生からの御指摘、まだ残っておるところですが、

胃に関しては、病理組織学的な所見、あるいは形態学的な所見というものを、できれば見て病理の専門の先生に是非コメントをいただきたい。勿論、廣瀬先生からもコメントをいただきたいと思うのですが、実際に資料があったんですか。

○ 都築課長補佐

入っていませんでした。

○ 廣瀬委員

この主要代謝経路、スルホキシドからイミンに行く経路は、胃の中というのは、かなり強い酸性条件下ですけれども、そういう酸性条件ということに、かなり依存されるものでしょうか。

○ 小澤座長

これは鼻部にいっているということはたしかだと思しますので、胃の表側からということに関してはわかりませんが、いわゆる全身循環系に1回は入っていることは間違いないわけです。胃の表側、強酸性の条件でどうかということに関しては、この物性との関わりですから、難しいのですが、酸性条件下ですと遊離形になっていますので、あってもおかしくはないのかなという気はします。

胃の問題に関しては、先ほど廣瀬先生から少しコメントをいただいて、抄録上にありました表だけでは判断は難しいという御判断をいただいておりますが、そこをどう見るか。

○ 泉専門委員

240～242 ページまでを見ると、組織学的に何かということも1つ問題なものですから、神経細胞特異的エノラーゼというのは、ヒトで染めていますけれども、これは特異性がほとんどないので、あまり参考にならないかと思えます。

クロモグラニンが明らかなカルチノイドというものに陽性に出ていますので、よく分化したカルチノイドであることは間違いないだろう。それ以外は、未分化な胃がんというふうを書いてありまして、これはひょっとしたら未分化というか、低分化のカルチノイドである可能性が高いのだろうということです。それは組織像を見れば、一番簡単なんですけれども、可能性としては、低分化のカルチノイドではなかろうかという想定はできます。

○ 廣瀬委員

私は逆に、かなり低分化な胃がんとしてもおかしくないなと思っていました。一番右端に未分化胃がんを診断している症例については、サイトケラチンが陽性に出ている、NSEは主として陽性と書いてあるのもありますけれども、散在性に陽性だとか書いてある。

クロモグラニンはほとんど陰性ですね。そうすると、どちらかというところ、分化度の低い胃癌とした方がいいのではないかと。一部明らかな腺がんとか、カルチノイドがありますが、それでも、全体に見たら、胃癌かなと思っていました。

○ 吉田専門委員

私もやはり写真を拝見すべきではないかと思えます。ただ、先ほどの小澤座長の話になりますけれども、これが 3,000 ppm だけで起きているということ。1,000 ppm では、過形成というものすらないということは、皆さんコンセンサスは得られるのではないかと思うんですが、それであれば、まず拝見してというのは、抄録 240 ページの表 1 ですけれども、こここのところに組織所見とあるんですけれども、その組織所見は大体同じような表現になっていて、ただ、「Anaplastic」と書いてあるものはあまりなく、大体同じような形態像ではないか。一部を除きまして、未分化胃癌と診断されたものはですね。

ただ、陰性なものに関しては、陽性のものは恐らくそれは特異性があるなしにかかわらず陽性なんでしょうけれども、陰性だからといって本当に、例えば固定時間が長いとか、死亡個体であったとか、いろいろありますのでなかなかわかりませんが、私が一番気になっているのは、クロモグラニンがここまで陰性かなというのが気になっておりました。

普通ですと、カルチノイドの場合は、NSEではなくて、クロモグラニンで大体診断をして来ますので、これが陰性だということが気になりますので、できれば組織の写真を、たかが 20 枚程度ですので、今は電子ファイルで送っていただくことも可能だと思います。もし可能であれば見せていただきたい。そうすれば、ヒトもラットも、御覧になっている先生がいらっしゃるわけですから、その辺りでもう一回見るということで、ある意味では決着がつくのかなと思います。

ただ、3,000 ppm で起きていることだということは明らかなことではないかなと思うので、私は閾値のあることだろうということについては賛成したいと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

○ 廣瀬委員

最終診断がどちらなのか。未分化胃癌になっていたり、カルチノイドになっていたり、最終的にどっちなのでしょうかね。表 1 というのは最終診断ではないのでしょうか。

○ 吉田専門委員

カルチノイドというのは、表では 3 例になっていますが、4 例ですね。

○ 廣瀬委員

匹数もよくわからないんです。

○ 吉田専門委員

2回目の診断では、クロモグラニンの陽性をもってカルチノイドとされているのかなと思うんです。

○ 廣瀬委員

ほかのところでは最終的に未分化カルチノイドと診断されたと書いてあるところがありましたね。この表1を見ると、最終診断は未分化胃がんですので、どちらを信用していいのかわからない。

○ 吉田専門委員

これはもとの英語があると思うので、それを見ればわかりませんか。

○ 小澤座長

その件に関してはCDを見ていただくとしまして、特に閾値に関する判断、ここはどういたしましょうか。廣瀬先生、胃の腫瘍に関しては、どのように判断なさいますか。

○ 廣瀬委員

遺伝毒性が関与しているかどうかという話に尽きると思うんですが、先ほどから鼻腔では、キノン代謝物が出て、その過程で活性酸素が出てくる。それが細胞障害、あるいは発がんにつながっているということでしたけれども、胃でもそういうことが起こっていないのか。代謝過程で酸化的なストレスが発生して、二次的な遺伝毒性というものが出ていないのか。ひょっとしたら酸化ストレスが、壁細胞に障害を及ぼすメカニズムかもしれないし、がん化のメカニズムに関係しているかもしれないということで、私は酸化ストレス、あるいは酸化ストレスによる二次的な細胞障害があるかどうかということ、ちゃんと証明した方がいいのではないかという気がしているんです。

メカニズム試験で発がんの二段階試験がやってありましたけれども、どういう腫瘍が出たかということは知らないでいたんですが、今日の回答書を見ると二段階試験では主に上皮性の腫瘍が増加したということで、やはり壁細胞が脱落して、二次的に細胞増殖が起こり、それが上皮性の腺がんの発生につながっている。二段階試験ではそういうことが言えるわけですがけれども、それが発がん性試験の結果にも言えるのではないかなというように気がして来ました。

最終診断名として、未分化胃がんにした方がいいのではないかという、1つのエビデンスにも、この試験結果がなろうかなと思っております。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

○ 鈴木調査会座長

鼻の方の催腫瘍性のところで、スルホキシドキノニンミンの話のところがあるんですけども、どうやら代謝過程で、グルタチオンと抱合した後で出てくるという経路を考えますと、胃のところとかその他の臓器のところにも、肝臓での代謝を経た後で達する前駆体があって、それらがこの場所でもし代謝されれば似たようなものが出てくるかもしれない。

だから、胃で関与するとすると、小澤座長が言われるように、粘膜の裏側の方からきている可能性があるということになるかなと思っております。

よくわからないんですけども、二段階発がん試験の話と、240ページのところのさまざまな指標で免疫染色をしてもらったところ、サイトケラチンが陽性だということからすると、未分化の胃がんということがある意味で共通してくるのかなと思ったりもしています。

○ 吉田専門委員

カルチノイドでも、サイトケラチン陽性と書いてあります。それについてもわからない。

○ 廣瀬委員

どの程度のサイトケラチン、それから、一部ビメンチンも陽性になっていますけれども、NSEが陽性、それを確認した方がいい。

それから、胃の未分化がんというのは、まず出ないです。昔から一生懸命胃の未分化がん、あるいは低分化がんをつくろうと思って、いろんな人が研究していたわけですけども、なかなかいいモデルができなくて苦労していたということがあります。今でもなかなかできない。本当に分化型の胃がんばかりです。

○ 吉田専門委員

廣瀬先生に質問があるんですが、この病理所見から、これがどうも未分化胃がんだというような感じがあまりしないんですけども、いかがなんでしょうか。240ページにあるこの所見が、めちゃくちゃ悪性とかいう所見ではなく、そうは見つからないのですけれども、悪性ではないというか、悪性は悪性なんですけれども。

○ 廣瀬委員

未分化の胃がんというのがほとんど出て来ないから、だれもよく知らないかもしれない。せいぜい出るとしても低分化で、腺腔形成があるものだとか、あるいは印環細胞がんですね。その辺くらいですね。

○ 吉田専門委員

ここからは、あくまでも私の推測ですけれども、ひょっとしたら本にも出ていない。診断もつかないというので、こういった診断をしている可能性はないのだろうかという気がします。ここで写真を一度見ていただいて、きちんとした診断を付けた方がいいように思います。

○ 廣瀬委員

外国の人より日本の研究者の方が胃がんのことはたくさんやっています。経験はあると思います。

○ 小澤座長

どう整理するか非常に難しいところですが、まず代謝の側面から、胃のことについてもう一度考えさせていただきますと、評価書たたき台の 51 ページ、メカニズム試験のところの(8)に、腺胃と肝臓におけるグルタチオンの定量をしているんです。このグルタチオンの抱合反応というのは、恐らくグルタチオン転移酵素というものが触媒しているのだらうと思いますので、その代謝物がたくさんできれば、グルタチオンはその組織では減るわけです。

そういう目で見てみますと、(8)の肝臓では、雌ラット肝臓の GSH、グルタチオンは、投与後 2 時間から 8 時間で対照群より有意に減少し、投与後 4 時間では最小値となって対照群に比べて 60% 程度となった。その後増加に転じということはグルタチオンの恐らく合成が、代償的に活発になってきたんだらうと読めます。

それに対して腺胃の次のパラグラフですが、雌では投与 24 時間後に対照群に比べ有意な増加が認められた。これはどう見ればいいのか。減少しているタイムコースをきちんと見えてくれないので、何とも言いようがないのですけれども、262 ページですか。ここは表がありますね。時間を追ってくれているかどうかなんです、投与群ですと、1.28 が 1.34、対照群に比べて投与群で 2 時間でも減ってこないんですね。

それに対して肝臓では、2 時間でも減ってきている。これは原体による影響と見るわけですから、経口投与した直後から起こってくる反応と見ていいわけで、もしかすると胃の表側からという先ほどの廣瀬先生の御疑問ですが、代謝活性化に向く、つまり蛋白アダクトをつくる方向への代謝というのは、少なくとも胃の表面では起こっていないのかもしれないと読んでもいいのかもしれない。そんな気がします。

もう一つは、そもそも鼻粘膜を疑ってきたのは、オートラジオグラフィーの像だったと思うのですけれども、胃粘膜に対して、結合体によると思われる所見があったのかどうかというのは併せて考えてみると、胃と鼻粘膜と同じことが起こっているということではな

いような気もするんです。

写真という問題に関しては、絶対にそうなので見せていただかなければいけないとは思いますが、また閾値にこだわりますが、胃壁細胞の脱落というのは確かに起こっている。たたき台の49ページの(3)のところに書かれておるようですが、第2パラグラフに、ラットの前胃及び腺胃の境界縁5 mmの位置から始まる云々というところで、対照群と比較して有意な壁細胞の減少が認められたとはっきり書かれておるわけなので、その壁細胞の脱落というのは確かにメカニズムとしては起こっているだろう。ただし、いわゆる代謝の面からグルタチオン抱合体を経て、キノンイミンが起こっているかどうかというのは、やや可能性は低いのではないか。

そうすると、残るは閾値問題ということに尽きてくるのではないかと思います。写真はやはり要求した方がいいと思うので、それは申請者の方に資料として要求したいと思いますが、閾値問題に関する議論をもう少し詰めてADI設定ということをやってもいいのかどうか。そこについて集約して議論をしてはどうかと思うのですが、いかがでしょうか。

廣瀬先生、その点に関して何か御意見はありますか。

○ 廣瀬委員

最終的に、胃の上皮において遺伝毒性がないということが担保できれば、私はそれでいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうすると、やはり申請者に要求ということになるのでしょうか。なるとすれば、どういう方法で、どういう実験系を組んでもらうか。まず写真を見ますか。その上で、この専門調査会としては非常に詰まった議論になっていると思いますけれども、胃壁の細胞での、いわゆる病理所見として、未分化胃がんができています。そのメカニズムとして閾値が取れないようなメカニズムを想定しなければいけないのか。想定されたとすれば大変なことになってしまうわけで、それを否定することはできるのかどうかということ踏まえた意見を、本調査会としては戻すということになってしまっていますが、吉田専門委員、どうぞ。

○ 吉田専門委員

まだ腫瘍ははっきりしませんが、腫瘍ができたことは明らかですけれども、これは3,000 ppmでしか起きていない。3回発がん性試験をしておりますけれども、そのうちの2回の1,000 ppmのところでは、過形成すら起きていないということですので、私は少なくともこの3,000 ppmで、過形成を含め胃における腫瘍というのは発生したので、遺伝毒性の先

生方からは、生体にとって特にとということなので、1,000 ppmのところは閾値のある事象ですので、設定できると思います。

その他の腫瘍においても、ほぼメカニズムがわかっておりますから、閾値についてはできるのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

遺伝毒性はないでしょうということですよ。これだけ悪い病理組織像を持った胃の腫瘍が、一番高用量であっても、非常に高頻度でできるというのは、何と言うかね。

○ 吉田専門委員

さっきも申し上げたんですが、悪性の場合は、転移なども起きていると思うんですが、そういう像の記載が一切ない。

○ 廣瀬委員

浸潤があるかどうか。それも何も書いていないですね。

○ 吉田専門委員

浸潤があったり、転移があれば、個体別表を見ればわかることですから、そういうのはなかったんだと思います。

○ 廣瀬委員

恐らく転移はないだろうと思うんです。浸潤がどのくらいか。あったかなかったか。

○ 鈴木調査会座長

吉田先生の御意見からすると、実験的には明らかに発がんに関して、胃に関して閾値があるじゃないか。もう一つは、胃の組織像を見て診断をしっかりと付けないとわからないという話の指摘があって、それなりの組織像が評価できるような資料が得られれば、今のお二方の議論というのは決着がつきますか。そうであれば、実験的なところで、明らかに閾値があるというのが再現されているようですから、その辺のところを持っていくことができる。今日ここでどういうふうに作業するかは別として、もう一度組織の画像を見た上で御了解をして前に進むという方が、望ましいのであればそうすればよい話だと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。非常に判断の難しいところではないかと思えます。

○ 廣瀬委員

実験的に閾値があるというのは、遺伝毒性発がん物質もあるんです。同じような実験をすればですね。唯一の評価方法というのは、標的臓器で遺伝毒性が出ているかどうか。そ

このところだと思うんです。

今までの遺伝毒性試験から、それをまず担保して欲しいなと思います。

追加試験でイニシエーション試験をやっていて、一応ネガティブにはなっていますけれども、投与が1回ですから、あの試験でイニシエーション作用がないというのはなかなか言えないのではないかと思うんです。

○ 小澤座長

確かに遺伝毒性であってもVSDという考え方が出てくるように、結局投与量をゼロに外挿すると、ゼロにならない。そういう考え方もあるわけですが、現行のこの剤の試験では満足された遺伝毒性試験をやっておる。ただし、この剤の所見としてスペシフィックに、胃がん発生という所見があるわけで、そこをどう考えるか。メカニズムとしてどうしても胃の核酸に対する損傷性があるのかないのかということを示してもらわない限り、この議論は決着がつかないところまで来ているように思えるのですが、鈴木先生何か御意見はありますか。

○ 鈴木調査会座長

まさにそこら辺に行き着いてしまうんですけれども、その辺りよくわからないところがあって、今回の閾値の話という部分を振り返ると、がんとして診断された。そのがんが何かは別としてということと、前がん的な変化というのが、比較的早い時期とか、低用量であるとか、そういうところで見つかっていないよということから考えると、理由はわからないので、はっきりさせられないなと思いつつも、トータルで見たときには、遺伝毒性がポジティブのことを疑うというのはなかなかしにくいなと思っていたんです。

そのところは、議論の争点が組織診断のところでありそうな気がしていたので、それを御覧になった上で、もう一度閾値の問題とかメカニズムの問題についてすっきりした形にできないか。

もしあるとすれば、変異原性試験の方でしょうか。遺伝毒性の方の話で何かサポートされるようなことがありはしないかということとか、幾つかあると思うんですが、最終的にも今、言われたように、胃の上皮細胞もしくは分泌細胞のところ、DNAに対しての損傷作用みたいなものがあるかどうかということをやるとしたら、何をやればいいのか。なかなかイメージが湧かないなと思っているんです。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 廣瀬委員

トランスジェニックラットを使った試験くらいしか頭に浮かばないんです。

○ 小澤座長

廣瀬先生、トランスジェニックラットという。

○ 廣瀬委員

ビッグブルーです。実際に胃の細胞で見るということです。

とにかく、分化型のカルチノイドが発生するというならそれなりに納得できるんですけども、これだけ未分化なものができるというのはどうしても納得できない。そのところに何か別のファクターが働かないとこんなものができるはずがないと思うんです。そこに遺伝毒性がひょっとしたら関与していないかなというのが、私の中ではどうしてもぬぐい切れないわけです。

○ 根岸専門委員

確かに最終的に胃でということであれば、今、廣瀬先生が言われたようなことになるかと思うんですが、一応細胞の DNA に障害性があるかどうかということを見るというデータを得るためには、先ほど違いますよということになりましたけれども、ジエチルアニリンのときにされていたような細胞を使った DNA 鎖切断とか、SCE とか、in vitro でやれる試験を新しくわかった代謝物の方でやってもらうということは、サポートするデータにはなるのではないかなと思います。それが in vivo でされればもっといいかと思えますけれども、in vitro のデータでも、それで出なければ、DNA 障害はないと言えるのではないかと、ほかのデータからしても思えます。

○ 都築課長補佐

一応スルホキシドは、鼻に局在しているので、調べたんですけども、胃には多分そういうものはないと思うんです。だから、スルホキシドが仮に試験をやってネガティブだからといって、胃の懸念が払拭されることはないと思うんです。

○ 根岸専門委員

そうしますと、原体では S9 存在下で今のような DNA 鎖切断、SCE とかがやられておりませんので、追加のそういうことをするということになるのではないのでしょうか。代謝物ではなくて原体です。

○ 藤本専門委員

そういたしますと、先ほどから議論されているとおり、ここで想定されているような、いわゆる非遺伝学的なメカニズムで、今回胃がんが発生しているわけですけども、そのメカニズムから想定される範囲内であるかどうかということ、組織像で確認していただ

ければいいということではないかと思うんです。

廣瀬先生が懸念されているように、そのメカニズムではとても想定できない、納得できないような、がんが実際に発生しているということであると、少し考えなければいけないということではないかと思います。

○ 小澤座長

やはりそういうことかなと思います。フローチャートを後で落ち着いて書いてみればということなんですけれども、議論の根本的なところは、廣瀬先生の御指摘にあったような、今までの日本の長い胃の発がん研究の歴史を振り返ってみて、未分化がんの発生の例などというのは非常にまれである。それがそういう所見を書いてきたということは、それだけで組織像を見なければ判断できない。少なくともその作業はやりませんかということだと思います。その組織像を見させていただいたところで、更に判断をするということではいかがでしょうか。鈴木先生、事務局、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

その手順に従って、やってみましょう。とりあえずは、今までの範囲からすれば、非遺伝毒性的な発がんかなとも思えるんですが、確かに廣瀬先生御指摘のように、危惧される部分もありますから、きちんと確認をして前へ進んだ方がよいと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

ということで、本委員会の結論は今のようなことで、胃の発がんに関して、病理組織像を提出することということに尽きるかと思います。

それと並行して、吉田専門委員から御指摘のあったような、細胞に対する細胞変性というんでしょうか、そういうもののメカニズムについての考察というのはどうしますか。

○ 吉田専門委員

これは胃に集約されますから、胃以外はよろしいかと思います。

○ 小澤座長

では、胃に集約して、本剤投与後の胃の組織像を、最終診断で未分化胃がんとして診断された組織の像の提出を求めることが今日の判断ということではよろしいかと思います。

○ 泉専門委員

胃の診断というのは2回に分けてきちっと免疫染色までやって診断して、ここまでの診断しか到達していないということですから、相当明瞭な画像でないと、普通のレベルの低いものでは、結局無駄になるような気がしますので、ある程度数も出してもらった方がい

いかかもしれません。

○ 小澤座長

実際問題としてこういうクオリティーの組織像を求めているということがあるかと思えますので、これは病理御専門の先生方と事務局とで相談をしていただいて、どういうものを求める。ないと言われたらどうしようもないわけですがけれども、今、そういうことはあまり考えたくないの、抄録にここは出てきて最終診断が書かれているわけですから、少なくともだれかが見ているわけですので、その提出を求めるということではいかがでしょうか。できないのであれば、再実験はできるわけですか。

○ 廣瀬委員

もし病理組織が提出されないのであれば、先ほど根岸専門委員がおっしゃったように、簡単な実験を追加して、遺伝毒性がはっきりないよということを確認してもらえれば、それでいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、その二段階ということで、病理組織像があればそれはそれで、判断ができるようなクオリティーのものがあればそれでいいわけです。

○ 廣瀬委員

それでも実験は必要かもしれませんね。

○ 小澤座長

そうすると、いわゆるシスター・クロマチド・エクスチェンジですか。

○ 若栗専門委員

先生がおっしゃられたのと、あとは *in vitro* のコメントになるかなと思うんですが、直接障害性というので見るのであれば、そちらかなという気もしています。

○ 吉田専門委員

もしコメントをされるのであれば、さっき廣瀬先生がおっしゃったように、何回か投与してしませんと、今回のイニシエーション・アセッドも非常にもったいないなかったなと思います。

○ 廣瀬委員

その *in vivo* の場合は、胃でやることになりますか。それともまた別の臓器ですか。

○ 小澤座長

in vivo のコメントでしたら、やはり胃ですね。できませんか。

○ 若栗専門委員

GLP のグレードでできるかどうかというのが頭に浮かんだんです。

○ 吉田専門委員

胃と肝臓と何かがコメントのスタンダードです。

○ 小澤座長

メカニズムをサポートする試験ですから、GLP 準拠かどうかということに関しては、あまり問題にしなくても、まずはやってもらうということで、以前代謝物の膀胱発がんのことで問題になった剤がありましたけれども、あれと似たような考え方になると思いますが、都築課長補佐どうですか。

○ 都築課長補佐

技術的に可能かどうか。それから、投与の方法、期間、濃度をどうするかということも含めて、これはまた先生方と相談させていただいて、コメントをやるとなると、ちょっと大変かもしれませんが、SCE のテストでしたら、スライドを集めていただくと同時並行でやってもらってもいいのかなという気がしますので、それはまた御相談をさせていただきます。

○ 小澤座長

あの剤のときも 1 回集まったり、別途会合を持ったりもしましたので、かなり詰めた議論をしてメーカー側に提示をしなければいけないかと思いますが、まずは病理組織をいただく。この議論の中身も当然メーカーに伝達されるものと思いますので、メーカーには、SCE ないしは *in vivo* のコメントということも、委員会としては議論になったんだということも併せてお伝えいただければと思います。

本日の審議結果としましては、今の 2 点。胃の腫瘍の病理組織像を求めるとのことと、メカニズムを示唆する姉妹染色体分体の交換の試験、並びに *in vivo* のコメントアッセイについて考慮してくださいという追加資料要求を本日の審議結果としたいと思います。

何か先生方から御追加があれば、よろしく願いいたします。よろしいでしょうか。

そうしましたら、事務局から、何かフォローの必要があれば、落ち着いたところでまとめていただければと思います。

○ 高橋評価専門官

今、ありました胃の組織像、変異原のメカニズム試験関係のコメントをまとめさせていただきたいと思います。御相談しながらやりたいと思いますので、整理して早いうちに先生の方にお送りして、確認させていただきたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 小澤座長

では、そのようによろしくお願いいたします。

そのほか、何か事務局から、伝達事項などがありましたら、よろしく申し上げます。

○ 都築課長補佐

今後の予定だけ御紹介させていただきます。

本部会につきましては、次回の開催は2月17日、3月13日の開催予定しております。

ほかの部会の開催予定も併せて御紹介いたしますと、2月3日に確認評価第二部会。

2月13日に総合評価第一部会。

2月17日に総合評価第二部会。

2月20日に確認評価第一部会。

2月24日に幹事会を予定しております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、今後の予定についてはそのようなことによろしく
お願いいたします。

以上で今日の議事を終了させていただきます。どうもありがとうございました。