

職場における化学物質のリスク評価推進事業（有害性評価書作成等）

令和2年度 第1回  
化学物質のリスク評価検討会  
（発がん性評価ワーキンググループ）

日時：令和2年6月11日（木）13:30～15:36

場所：中央労働委員会会館 612会議室

議題：（1）中期発がん性試験の候補物質の選定について

（2）遺伝子改変動物を用いた発がん性試験結果の評価等について

ア 4-（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル）フェノール（経口）

p53K0マウス

rasH2マウス

イ 二酸化窒素（吸入）

p53K0マウス

rasH2マウス

（3）その他

午後1時30分 開会

1 ○**神田有害性調査機関査察官** それでは、定刻となりまして、皆様おそろいのようにございます  
2 ので、始めさせていただきたいと思えます。

3 本日は大変お忙しい中、令和2年度第1回発がん性評価ワーキンググループに御参集いただき  
4 まして、誠にありがとうございます。私、本日、座長の先生に進行をお渡しするまで司会を  
5 務めさせていただきます、有害性調査機関査察官の神田と申します。どうぞよろしくお願いい  
6 たします。

7 まずは、委員の皆様の出席状況でございますが、全員御出席いただいております。また、本  
8 日は、日本バイオアッセイ研究センターの方々にも御出席いただいております。

9 なお、本日の会議は、新型コロナウイルス感染症の状況に鑑みまして、一般の傍聴者の方な  
10 しということで開催させていただいております。なお、取材の記者の方も1名いらっしゃると  
11 いうふうに伺っているのですけれども、まだ到着されていないようにございます。

12 まず、本年4月に事務局のほうに異動がございましたので、御紹介させていただきたいと思  
13 います。

14 4月1日付で化学物質対策課長に木口が着任しておりますので、一言御挨拶申し上げます。

15 ○**木口化学物質対策課長** 先生方、大変お忙しい中、また、コロナの対応がまだ続いている中、  
16 お集まりいただきまして、大変ありがとうございます。4月1日付で化学物質対策課長を拝命い  
17 たしました木口でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

18 新しい化学物質がどんどん出てきて新たな健康障害の可能性が懸念されるという中、いかに  
19 そういうスピードに立ち遅れないような形で労働者を守る対策が打てるかという面でこのリ  
20 スク評価の検討委員会には大変重要な役割を果たしていただいていると思っております。ひと  
21 えに先生方の御協力のたまもでございます。大変ありがとうございます。

22 今日いろいろと新しい課題などもあるようにございますけれども、できるだけ施策に生か  
23 していけるような方向で議論を進めていただければ、大変ありがたく思います。

24 どうぞ本日もよろしくお願いいたします。

25 ○**神田有害性調査機関査察官** また、改めまして、私、4月1日から有害性調査機関査察官を拝命  
26 いたしまして、リスク評価を担当することになりました神田と申しますので、どうぞよろしく  
27 お願いいたします。

28 それでは、以後の議事進行を座長の平林先生にお願いしたいと思えます。よろしくお願いい  
29 たします。

30 ○**平林座長** 平林でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

31 まず、事務局から資料確認をお願いいたします。

32 ○**神田有害性調査機関査察官** 資料ですが、本日も、ペーパーレス開催ということで、お手元の  
33 タブレットのほうに全部収納させていただいております。下のボタンを押していただきまして、  
34 資料が出ている画面を出していただければと思います。

35

36 ○**若林委員** すみません。出ていないですね。

37 ○**神田有害性調査機関査察官** 下の丸いボタンをちょっと押していただければ閲覧できます。

38 ○**若林委員** もう1回押す。分かりました。失礼しました。

39 ○**神田有害性調査機関査察官** 次に、このファイルを開けていただければ、中身を見ていただ  
40 けるようになっております。一番上に、タブレットのみに収納ということで2019年第3回発がん  
41 ワーキングの資料、こちらは3月に持ち回り開催という形でさせていただいた分の資料を念の  
42 ために入れております。その下に参考資料を入れさせていただいております。参考資料を押し  
43 ていただきまして開けていただきますと、参考1から参考8までであると思えます。こちら、参考  
44 1が開催要領や参加者名簿、参考2がリスク評価の実施状況、参考3-1から5がスクリーニングさ  
45 れて行う発がん性試験に関する各種の基準などを入れております。参考4-1と4-2ありますけれ

46 ども、こちらは遺伝子改変動物を用いた発がん性試験に関する決まり事とかになります。参考  
47 5から8までが、今回、議論をいただきます遺伝子改変動物を用いました発がん性試験の予備試  
48 験として実施していただいた4週間毒性試験の報告書になってございます。

49 戻っていただきまして、資料のほうの確認でございますけども、議事次第プラス参考資料一  
50 覧というものがあまして、その後、資料が全部で6まであります。資料1から3のものが、中  
51 期発がん性試験の候補物質の一覧、資料2から資料5まで、こちらが遺伝子改変動物を用いた発  
52 がん性試験の実施報告書ということになります。資料は枝番がついていますけれども、枝番の  
53 6がそれぞれの試験結果の概要ということになっております。資料6としまして、遺伝子改変動  
54 物を用いた発がん性試験の結果の評価の基準（案）ということで、事務局としてのたたき台のよ  
55 うなものをつけております。

56 以上が資料になりますので、大丈夫でしょうか。

57 よろしければ、資料は以上でございます。

58 ○平林座長 ありがとうございます。それでは、本日の議題に入りたいと思います。

59 まず、中期発がん性試験の候補物質の選定について検討を行っていただきたいと思います。  
60 事務局から説明をお願いします。

61 ○神田有害性調査機関査察官 では、資料1-1から1-3のほうでございます。こちらは、紙でも配  
62 らせていただいております。ちょっと大きめの紙、A3の用紙で配らせていただいております。  
63 皆様、御案内のとおり、厚生労働省では、化学物質の発がん性スクリーニングということで、  
64 ラット肝中期発がん性試験を実施しているところでございます。その対象物質の選定に当たっ  
65 ては、この発がん性評価ワーキングでお願いしているところでございます。

66 本来であれば、リスク評価に係る企画検討会のほうで絞込みを行っていただいた上で、こち  
67 らの発がん性ワーキングで決定という手順ではありますが、申し訳ございません、スケジュール  
68 の都合上、企画検討会よりもこちらの発がん性ワーキングが先の開催となりましたので、今  
69 回は、先にこちらのほうで検討していただいて、後から企画検討会で確認をいただくという形  
70 を取らせていただきたいと思っております。

71 今見ていただきました資料1-1から1-3まででございます。資料1-1、こちらが、中期発がん性  
72 の試験の対象とする物質の一覧でございます。その対象物質は、遺伝毒性のワーキンググルー  
73 プなどで遺伝毒性が認められた物質などを対象としております。それを一覧にしたものがこち  
74 らになっています。

75 1-1でございますけども。物質名のところに色をつけております。ピンクで着色したものが国  
76 の委託事業で実施した形質転換試験の結果、遺伝毒性評価ワーキングのほうで陽性と評価され  
77 た物質になります。緑で着色している物質が、変異原性試験の結果で陽性の物質でありますと  
78 か、あるいは、既存の遺伝毒性等の情報を踏まえて、遺伝毒性評価ワーキングにおいて強い遺  
79 伝毒性ありと評価された物質でございます。

80 最後のほうに少しついているのですけれども、水色で着色しているものが遺伝毒性評価ワー  
81 キングでの検討開始する前から強い変異毒性の物質であるとして、行政指導の対象としていた  
82 ものということになります。

83 資料1-2ですが、今の1-1の中から製造量の多いものを抽出していったものになります。先ほ  
84 どのリストから製造量や輸入量のデータがないものや公表されていないもの、また、1,000t未  
85 満のものを除外しまして、多いものから並べてみたというものでございます。

86 1-2を見ていただきますと、ラット肝中期発がん性試験（伊東法）という欄があります。これ  
87 に○、×、△をつけております。この欄の中で○をつけてある物質、これは、8つありますけ  
88 れども、これを事前に検討した事務局案として、この中から6物質を今年度の中期発がん性試  
89 験を対象物質として選んでいただけたらというふうに考えているところです。

90 ○、△、×をどうやってつけたかと言いますと、あらかじめ、バイオアッセイ研究センター  
91 において試験の可否について検討していただきました。その結果、分析可能と判断できる

192 のが○ということになります。△のものが、これは、すぐには分析の可否が判断できない、例  
193 えば試験の実施には分析方法の確立が必要など、そういった理由があつてすぐには判断できな  
194 いものが△、これも8つあります。試薬の入手や分析が非常に困難で試験の実施が困難である  
195 と判断されるものについては×をつけていただいております。なお、このセルで灰色に着色  
196 しているもの、こちらは、昨年度の検討対象になっていた物質で、昨年の検討の中で×と判断  
197 されたものなどになります。

198 それと、もう一つ、資料1-3ということで、バイオアッセイ研究センターの検討結果を詳細に  
199 示したものを添付しておりますので、必要に応じて御覧になっていただければというふうに思  
200 います。

201 資料の説明は以上でございます。

202 ○平林座長 ありがとうございます。

203 ○内田化学物質評価室長 すみません。補足でちょっと御説明をさせていただきたいと思いま  
204 す。全体の構図等に関して、別途ペーパーで、こういう発がん性スクリーニングのフローという資  
205 料をお配りさせていただいておりますかと思えますけれども、ございますでしょうか。

206 皆様には、御案内のところかと思えますけれども、平成25年からこういう形でスクリーニ  
207 グということで取り組ませていただいております。今回、お決めいただくのは真ん中にござ  
208 います肝中期発がん性試験（ラット6週）と書いてある伊東法のを6物質選んでいただくとい  
209 う形になってございます。

210 先ほど、ピンクとか緑とか、いろいろございましたけれども、判断ができない物質というこ  
211 とで3つありますけれども、そのうちの一番左の遺伝毒性がある物質ということで、既に、例  
212 えば新規化学物質については、届出をする際に変異原性試験というものを実施していただ  
213 いております。そこで強い変異原性があるということで指導対象になっているもの、これが青で  
214 ございます。

215 それから、変異原性試験を通じて、その結果、変異原性が認められたというものが緑、それ  
216 から一番右が形質転換試験を経由してやってくるものがピンクという流れになってございま  
217 す。

218 それで、実は、中期発がん性試験については、3月にも持ち回りで評価いただきまして、全て  
219 陰性という形になりましたけれども、実は、これまで38物質やっております。その中では、  
220 陽性となったものが一つのみということで、具体的には、参考資料の参考2というところ、すみ  
221 ません、失礼しました。参考資料3-2に中期発がん性試験の実施状況ということで、これまでの  
222 試験結果というのを掲げてございますけれども、全体38物質のうち、陽性となったものが一つ  
223 という状況でございます。これにつきましては、2月に遺伝毒性ワーキングを開いたときにも  
224 いろいろと議論が少しございまして、この陽性になったものも形質転換試験からではなくて、  
225 変異原性試験を通じてやってきたものということで、形質転換からやってきたもので陽性とな  
226 ったものはないといったような状況もございまして、形質転換試験が有効に機能しているのか  
227 とか、そういった議論が少しあったところでございます。

228 これらにつきましては、もう少しちょっといろいろ検証というか、どこかのタイミングで御検  
229 討いただいて、いろいろと必要に応じて見直しなりをしていかなければいけないというふう  
230 に思っておりますけれども、大変申し訳ございませんけど、今年度のものにつきましては、従来  
231 どおりの形で、もともとの資料2にございますリストの中から全体として、すみません、資料1-  
232 2でございますけれども、この中で○がついているのが8つございますけれども、基本的には、  
233 この中から6つを選んでいただくという形なのかなというふうに思っております。

234 ただ、1点、申し訳ございません、上から2つ目、ベンジリジン＝トリクロリドにつきま  
235 す。一番右の備考に書いてございますけれども、IARCで2Aがついているという状況でございま  
236 すので、基本的には、発がん性評価を受けているということで、○にはしておりますけれども、  
237 対象にはならないかというふうに思っているところでございますけれども、そういったことも

- 138 含めて御検討をお願いできればというふうに思っておりますので、よろしく願いいたします。  
139 以上でございます。
- 140 ○平林座長 ありがとうございます。それでは、日本バイオアッセイ研究センターから補足が  
141 あれば御説明いただきたいと思います。
- 142 ○バイオアッセイ/加納氏 今説明いただいたことで特に追加はございませんが、個別の物質で、  
143 もし議論の中で御質問があれば、それについて対応したいと思います。
- 144 ○平林座長 ありがとうございます。それでは、中期発がん性試験候補物質について御意見を  
145 いただきたいと思います。
- 146 事務局からの御提案では、この資料1-2の中の○のついている8物質ということでしたが、一  
147 番上のものについては、既にIARCの評価が出ているため対象外になるということです。従って  
148 7物質が候補に挙がっていて、そこから6選ぶというようなことかと思いますが、いかがでしょ  
149 うか。
- 150 ○小川委員 すみません。質問してもよろしいですか。
- 151 ○平林座長 はい、小川先生。
- 152 ○小川委員 ちょっと自分が不勉強で申し訳ないのですが、形質転換試験というのは、どの試  
153 験、Bhas42を使われている試験でイニシエーション、あるいは、プロモーションに主眼を置い  
154 た試験だったのか、確認させていただけますか。
- 155 ○内田化学物質評価室長 Bhas42Bhas42ですかね、を用いた試験という形になります。
- 156 ○平林座長 いいですか。
- 157 津田先生。
- 158 ○津田委員 いや、今のはよく分からなかったのですけれども、を用いた試験というのは、何を  
159 用いた試験。
- 160 ○神田有害性調査機関査察官 Bhas42Bhas42。
- 161 ○津田委員 すみません。何を用了試験なの。
- 162 ○内田化学物質評価室長 ちょっとお待ちください。すみません、申し訳ございません。
- 163 ○小川委員 Bhas42はBhas42、二つあって。今調べていただいているので。
- 164 ○若林委員 食薬センターでやっているんですよ。
- 165 ○平林座長 若林先生、お願いします。
- 166 ○若林委員 多分、食薬センターでやっている形質転換試験だと思うのですが、違いますか。
- 167 ○小川委員 でも、資料1-1にバイオアッセイさんの名前があるので、もし、そこでわかりますか。
- 168 ○平林座長 そちらでやっていらっしゃる。
- 169 ○小川委員 食薬さんとバイオアッセイと、ボゾさんで。
- 170 ○内田化学物質評価室長 すみません。Bhas42Bhas42細胞を用いる形質転換試験ということにな  
171 ります。
- 172 ○小川委員 そのうちの、イニシエーションを主眼に置いたものと、プロモーションを主眼に置  
173 いたものと、そういう言葉を使うのが適切かどうか分かりませんが。
- 174 ○西川委員 多分、プロモーションに重きを置いた試験。
- 175 ○小川委員 プロモーションに主眼を置いた方法ですね。遺伝毒性なしの品目を検索対象にして  
176 いるので、多分、そういうことかなとは思ったのですけれども。その形質転換試験で陽性だっ  
177 たものについてラット肝中期発がん性試験を実施したということですね。分かりました。あり  
178 がとうございます。
- 179 ○神田有害性調査機関査察官 事務局でございます。Bhas42細胞を用いる形質転換試験というこ  
180 とでございますが、当リスク評価では、プロモーション試験のみについて規定するというふう  
181 な形で基準が定められておりますので、プロモーションということになるかと思います。
- 182 ○平林座長 はい。そうしましたら、先ほどのフローからしても、まず、緑の物質である二つの  
183 物質、メタクリル酸2-(ジメチルアミノエチル)とチモールについては、事務局案どおりの候補

184 にして差し支えないということでもよろしゅうございますでしょうか。そこは、よろしゅうござ  
185 いますか。

186 そうしますと、プロモーション効果だけが認められたとされる残りの5物質から4物質を選ぶ  
187 ということになるかと思いますが、そこで何か順番をつけるようなものが何かありますか。

188 特段ないようであれば、もともと事務局が作ってきたこの評価にしても、産生量ですとか、  
189 流通量といったようなことが多い順に並んでいるというふうにお聞きしていますので、上から  
190 順番に4つ4つを選ぶというようなことかしらと思います。最後に挙がっている1,8-オクタン-  
191 ジ-カルボン酸、別名がセバシン酸だそうですけど、これをほかの4つのどれかを除いても入れ  
192 たほうがいいのかというような情報があれば、そこを検討して、特になければ順当に上から順番に  
193 行くというようなことではいかがかと思いますが。

194 ○バイオアッセイ/加納氏 バイオアッセイで調べた情報では、1,8-オクタン-ジ-カルボン酸、340  
195 番なのですが、これは、ひまし油を原料として合成されたもので、いろんな物質の情報、詳し  
196 いことは得られなかったのですが、LD50などの情報ものすごいものではものすごくものすごい低  
197 くて、低毒性物質というふうには考えられております。

198 なので、私としては、順位としては下のほうなのかなという考えです。

199 ○平林座長 ありがとうございます。

200 ○若林委員 形質転換の作用濃度等についての比較はできますか。活性が、例えば強・中・弱で  
201 すとかに分けた場合に、形質転換での活性はどうでしょうかという質問です。

202 ○バイオアッセイ/加納氏 形質転換が陽性・陰性の情報しか得ておりませんで、そこら辺の比較  
203 はちょっとしておりません。

204 ○平林座長 ほかに何か御意見はないでしょうか。

205 西川先生、ないですか。

206 ○西川委員 特にはないですけど、先ほど、LD50が小さいということは。

207 ○バイオアッセイ/加納氏 LD50が、すみません、大きい。

208 ○西川委員 大きいのですね。

209 ○バイオアッセイ/加納氏 で、毒性が低いと。

210 ○平林座長 津田先生、よろしゅうございますか。

211 小野寺先生。

212 ○小野寺委員 どれを取っても、多分、一緒だと思うのですが、その順番で、有意な差をつけ  
213 るだけの根拠というのもないので、実験のしやすいさとか、原料の入手しやすいさとか、その辺  
214 のところから決めていくこともいいのかなと思います。

215 ○平林座長 ありがとうございます。小川先生もいいですか。

216 ○小川委員 特にコメントはありません。実施可能なものから実施するということもありますし、  
217 あと、やはり遺伝毒性があるものも、もう少し見ることと、形質転換の意義も少し今後検討す  
218 ることが必要かと思いました。

219 ○平林座長 ありがとうございます。そうしますと、よろしゅうございますか、バイオアッセ  
220 イセンター。

221 ○バイオアッセイ/加納氏 私どもも結構です。

222 ○平林座長 ということは、事務局が提案してくださったこの8物質のうち、最初の物質につい  
223 てはIARCの評価が出ているということで対象外、なので、その次の二つ、5077と、違う。ごめ  
224 んなさい、それは違う。852と、つまりメタクリル酸2-(ジメチルアミノエチル)と、それから543  
225 のチモール、それから形質転換が陽性になったところのノナン酸、それから3,5,5-トリメチルヘ  
226 キサン酸、それから炭酸ジフェニル、2-sec-ブチルフェノール、そこまでですかね。その6物質  
227 を候補にしたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

228 ○内田化学物質評価室長 ありがとうございます。

229 ○神田有害性調査機関査察官 ありがとうございます。

230 ○平林座長 ありがとうございます。

231 では、次の議題に移りたいと思います。遺伝子改変動物を用いました発がん性試験結果の評  
232 価等についてであります。

233 事務局から説明をお願いします。

234 ○神田有害性調査機関査察官 では、議題2の遺伝子改変動物を用いた発がん性試験の評価等に  
235 ついてでございます。

236 資料としましては、資料2から資料5のほうになります。

237 遺伝子改変動物を用いた発がん性試験の評価は、試験の導入を承認いただいてから今回が初  
238 めての評価実施ということになります。参考資料4-1を御覧になってください。こちらが、当時、  
239 承認いただいた内容ということになります。先ほど、ラット肝中期発がん性試験の対象物質に  
240 ついて御検討いただきましたが、この中期試験の課題といたしましては、皆様御案内のとおり  
241 かと思いますが、臓器の標的性が疑われて、その調査結果のみでは発がん性の強度が評価でき  
242 ないこと、あるいは、経口ばく露による調査が不能なガスや蒸気、粉じんなどの物質はどうす  
243 るかといったことが、以前から挙げられていたところでございます。

244 そのため、平成28年の第2回の発がん性評価ワーキング、平成29年1月16日に開催させていた  
245 だいたものにおきまして、遺伝子改変動物による発がん性試験の導入を諮らせていただき、御  
246 承認をいただきましたものでございます。

247 導入が決まってから初めて実施した、遺伝子改変動物による発がん性試験の結果の報告を、  
248 日本バイオアッセイ研究センターからいただきましたので、今回の発がんワーキングで評価い  
249 たいと思います。

250 資料は2から5になっております。枝番が6がついているものにつきましては、バイオアッセ  
251 イセンターのほうに、改めて作成いただいた結果の概要となっておりますので、まず、こちら  
252 のほうから御覧いただければというふうに思います。

253

254 ○内田化学物質評価室長 すみません、補足です。経緯も含めて、少し御説明をさせていただき  
255 ます。また、先ほどお配りしたフローの資料をちょっと御覧いただければと思いますけれども、  
256 今し方説明がありましたように、遺伝子改変動物による発がん性試験につきましては、今回初  
257 めて評価をいただくという形になってございます。これは、スクリーニングの過程で実施する  
258 ものが初めてということで、2物質ございます。一つは、4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェ  
259 ノールということでございますけれども、こちらにつきましては、中期発がん性試験で陰性だ  
260 ったものを、この遺伝子改変動物の試験をやっているというものでございます。

261 もう一つは、二酸化窒素、こちらにつきましては、一酸化窒素が変異原性試験で陽性であっ  
262 たと、で、ガス状であるということ踏まえて、遺伝子改変動物による発がん性試験に持ってき  
263 たというものでございます。

264 実は、この遺伝子改変動物の発がん性試験、昨年9月に一度、2-ブロモプロパン、酸化チタン  
265 について評価いただきました。そちらのほうは、長期発がん性試験、ラットと、この遺伝子改  
266 変動物を組み合わせるといってやるという形のもので、このスクリーニングの過程とは、ちょっと別の  
267 形の評価をいただいた経緯がございますけれども、その際に何に基づいて評価をするのかきち  
268 んと整理をすべきだといったような御指摘もいただいたところでございます。

269 そういったことも踏まえまして、今回、資料6ということで、遺伝子改変動物を用いた発がん  
270 性試験の結果の評価基準（案）というものをお出ししてございます。肝中期発がん性試験のほう  
271 は評価基準というのを別途ございまして、こちらについては参考資料のほうにも入っておりま  
272 すけれども、陽性面積等を考慮して判断してということで、比較的是っきりとした評価基準と  
273 いうことが設けられているところでございますが、こちらの遺伝子改変動物の評価基準につい  
274 ては、なかなかちょっとバイオアッセイとも相談はいたしましたけれども、ちょっと難しいと  
275 ころがあって、取りあえず素案という形で、こういった形で整理をさせていただいているとこ

276 ろでございますので、また、いろいろと御意見を踏まえながら改編をしていきたいというふう  
277 に思っております。

278 かいつまんで申しますと、発がん性の判断基準ということで、動物の種類ですとか、あるいは  
279 は、雌雄ごとの評価基準については、原則、以下のとおりということで、これはバイオアッセ  
280 イのほうで整理をされている区分けということで発がん性を示す明らかな証拠がありですと  
281 か、発がん性を示す証拠あり (some evidence)、それから、発がん性を示す不確実な証拠、それ  
282 から、④として、発がん性を示す証拠なしということで、ここに書いてあるような判断根拠を  
283 基に整理をされているという状況でございます。

284 ただし、これは原則ということでございまして、下にございますように、上記判断には、統  
285 計解析、あるいは腫瘍の種類や発生時期、他臓器にわたる腫瘍発生、それから、前腫瘍性病変  
286 の発生状況等の生物学的意義、当該動物種における背景データ、用量反応関係の有無、試験の  
287 実施状況、及び被験物質の特性等も考慮して判断をする、結論するという形で、それぞれの物  
288 質の状況、いろいろございますので、そういったものを踏まえて御判断いただくということに  
289 してございます。

290 また、これら試験に用いた動物の種類、あるいは、雌雄ごとの評価結果を基に、全体として、  
291 動物の種類ごとの特性等も勘案して、発がん性があるか否か (陽性・陰性)について総合的に御  
292 判断をいただきたいというふうに思っております。

293 加えまして、仮に陽性という形になった場合には、以下、その後どうしていくのかというこ  
294 とで御判断いただくことがございます。三つございますけれども、一つ、がん原性指針の作成  
295 の要否の判断ということ、それから二つ目といたしまして、リスク評価に進むかどうかという  
296 判断、それから最後に、3ページ目になりますけれども、その後、例えば陽性となった場合に、  
297 さらに長期がん原性試験に行くのかどうか、そういったことについても、併せて御判断いただ  
298 きたいというふうに思っておりますが、まず、それぞれ2物質について、その陰性・陽性の御検  
299 討をいただいた上で、仮に陽性のものがあるということになれば、もう少し詳しく御検討いた  
300 だければというふうに思っておりますので、よろしく願いいたします。

301 以上でございます。

302 ○平林座長 ありがとうございます。そうしましたら、まず、1物質目から行きます。日本バイ  
303 オアッセイ研究センターのほうから試験結果の概要について説明をお願いしたいと思います。

304 まず、4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノールについてお願いします。

305 ○バイオアッセイ/加納氏 日本バイオアッセイ研究センターの加納です。よろしく願いしま  
306 す。

307 ○津田委員 ちょっと、すみません。

308 ○平林座長 ごめんなさい。ちょっと待ってね。

309 ○津田委員 もう一度聞きますが、この物質は、この流れでいうと、一番上の遺伝性毒性はなか  
310 ったのですね。この流れの上でちょっと説明してください。

311 ○内田化学物質評価室長 すみません。遺伝毒性につきましては、変異原性については陰性で、  
312 ほ乳類の染色体異常試験については陽性という。

313 ○津田委員 ややこしいわけですね。それで、これで言うと、それでという理由と、はっきりし  
314 ないということで、中期発がんのほうに落ちてきたと、そういうことですね。

315 ○内田化学物質評価室長 はい。

316 ○津田委員 それで、陰性だったから横へ流れて遺伝子改変のほうへ来たという経過を経ている  
317 わけですね。

318 ○内田化学物質評価室長 そういうことでございます。

319 ○津田委員 分かりました。次いで、次の物質も一緒に説明しておいてください。

320 ○内田化学物質評価室長 次の二酸化窒素につきましては、変異原性試験で陽性になったもので、  
321 ガス状になりますので、そこから遺伝子改変動物……。

322 ○津田委員 もうそれは、こっちへ直接来て中期発がん性試験のほうは通らずに、吸入試験を遺  
323 伝子改変動物でやったと、そういうことですね。

324 ○内田化学物質評価室長 はい。

325 ○津田委員 分かりました。

326 ○平林座長 では、よろしく申し上げます。

327 ○バイオアッセイ/加納氏 資料2-6を御覧ください。よろしいでしょうか。p53ヘテロ欠損マウス  
328 の試験結果になります。資料は9ページまでございまして、5ページから腫瘍の発生状況、6ペー  
329 ジに生存率グラフ、7ページに体重グラフ、8ページには陽性対照物質の発生状況を示していま  
330 す。

331 被験物質は、4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノールになります。

332 物質の構造式、物理化学的性状等につきましては、1-2と1-3に示したとおりでございます。

333 製造・輸入量につきましては、平成29年度2万3,364tとの報告があります。

334 用途は樹脂、非イオン界面活性剤、ゴム添加剤の製造中間体です。

335 許容濃度等につきましては、管理濃度は未設定。日本産業衛生学会、ACGIH等では、許容濃  
336 度が未設定。IARCでも発がん性の評価などはされておりません。ドイツ研究振興協会 (DFG)  
337 では、: MAK valueとして、0.5ml/m<sup>3</sup>との設定がされております。

338 遺伝毒性のほうにつきましては、Ames試験で陰性、チャイニーズハムスターの肺由来線維芽  
339 細胞を用いた染色体異常試験では陽性の結果があります。

340 次、2ページ目、試験の結果に行きます。p53ヘテロ欠損マウスを用いた結果になります。

341 3の方法ですが、媒体対照群、被験物質投与群3群、陽性対照群として、2-Methoxy-5-  
342 methylaniline、別名パラクレシジン投与群の計5群の構成で、対照群と被験物質投与群は雌雄各  
343 25匹、陽性対照群は15匹としました。

344 投与は毎日1回強制経口投与で26週間実施、用量は、雌雄とも、0、50、100、200 mg/kg、陽  
345 性対照物質は、雌雄とも300 mg/kgとしました。観察・検査としては、一般状態観察、体重・摂  
346 餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、解剖時の肉眼的観察、臓器重量測定  
347 及び病理組織学的検査を行いました。

348 4の投与用量の設定理由になります。本試験に先立ちまして、4週間の用量設定試験を基に設  
349 定しました。雌雄のC57BL/6Jマウスを用いて、1群、各10匹に0、30、100、200、300 mg/kgの用  
350 量で、毎日4週間の強制経口投与をしました。

351 結果、雌の300 mg/kgで1匹の死亡が認められ、これは腎臓病変による死亡と推察されました。  
352 試験終了時の最終体重には差は見られていません。

353 被験物質の毒性標的器官は主に腎臓において重量増加や近位尿細管の再生像など、肝臓で重  
354 量増加など、血液造血系でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低値などが見られています。  
355 雌の300 mg/kgで腎臓病変による死亡が1例見られ、雌雄の300 mg/kgで認められた近位尿細管の  
356 再生像は広範囲に見られ、尿細管への傷害も広範囲に起きたと判断できることから、300 mg/kg  
357 は26週間試験の最高用量としては高過ぎると考えました。

358 一方で、その下の用量、200 mg/kgでは、近位尿細管の再生像は全例に見られましたが、その  
359 程度は減弱し、体重増加に抑制は見られないこと、血液学的検査、血液生化学、臓器重量への  
360 影響も減弱したことから、200 mg/kgは26週間耐え得る用量であると判断しました。

361 従って、最高用量を200 mg/kg、公比2で100、低用量を50 mg/kgとしました。

362 あと、陽性対照群として、今回初めての試験ということで国際共同検証試験、ILSIの試験を  
363 参考に4週間の毒性試験を実施しまして、その結果を基に雌雄とも300 mg/kg体重としました。

364 5番目、結果になります。生存率のグラフは6ページ、体重のグラフを7ページに示しておりま  
365 す。ちょっと一緒に見れませんが、すみません。動物の生存率、媒体対照群と比較して雌雄と  
366 も200 mg/kgで低下が認められています。200 mg/kgでの生存率は雄が80%、雌が68%でした。  
367 一般状態では、雌雄とも被験物質投与の影響と考えられる異常所見は認められませんでした。

368 体重は雌雄の200 mg/kgで増加抑制が見られました。摂餌量は投与期間として対照群との間に差  
369 は見られませんでした。

370 次、3ページ目の病理組織学的検査の結果です。雄の腫瘍性病変を5ページ、表1に示していま  
371 す。雄では全ての臓器において、投与による腫瘍の発生増加は見られませんでした。次、雄の  
372 非腫瘍性病変になります。腎臓で慢性腎炎の発生増加が最低用量の50 mg/kg以上で認められ、  
373 200 mg/kgで生存率の低下が見られましたが、主な原因は、この腎臓病変によるものでした。

374 骨では、骨異栄養症の発生増加が200 mg/kgで認められました。

375 次に、雌の腫瘍性病変の結果です。表は5ページの表2になります。雌でも全ての臓器におい  
376 て、被験物質投与による腫瘍の発生増加は見られませんでした。

377 次に、雌の非腫瘍性病変です。これも雄と同様に変化が見られました。腎臓で慢性腎炎の発  
378 生増加が最低の50 mg/kg以上で、200 mg/kgで雌の生存率の低下が見られましたが、主な原因は、  
379 この腎臓病変によるものでした。

380 雄と同様に、骨でも骨異栄養症の発生増加が50 mg/kg以上で認められました。

381 最後、6のまとめになります。p53ヘテロ欠損マウスを用いて4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)  
382 フェノールの26週間にわたる強制経口投与によるがん原性試験を行った結果、雌雄p53ヘテロ  
383 欠損マウスに対するがん原性を示す証拠は得られなかった、no evidence of carcinogenic activity  
384 と結論しました。

385 本試験の結果は以上ですが、7として陽性対照物質の評価を記載しました。陽性対照の腫瘍  
386 の発生状況を8ページ、表3と4に示しています。陽性対照物質として、2-Methoxy-5-methylaniline  
387 を雌雄15匹に300 mg/kgで26週間反復強制経口投与しました。

388 腫瘍性病変の発生は、雌雄とも膀胱に認められ、雄では、移行上皮癌の発生、移行上皮乳頭  
389 腫と移行上皮癌を併せた発生が有意な増加を示しました。雌では扁平上皮乳頭腫と移行上皮乳  
390 頭腫を併せた発生が有意な増加を示しました。

391 表には示しておりませんが、前腫瘍性病変である乳頭状ないし結節状過形成（PN過形成）が  
392 雌雄とも有意な発生増加を示しました。雌雄とも対照群0匹に対して、陽性対照群では雌雄と  
393 も5匹ずつ、33%の発生が見られました。

394 以上から、雌雄とも、陽性対照物質による膀胱腫瘍及び前腫瘍性病変の発生増加が認められ、  
395 本試験の有効性が確認されました。

396 p53KOマウスの結果は以上であります。

397 ○平林座長 ありがとうございます。それでは、今御説明いただきました試験概要について御  
398 意見をいただきたいと思います。

399 ○小野寺委員 いいですか。

400 ○平林座長 小野寺先生。

401 ○小野寺委員 陽性対照で出てくる腫瘍の数というのは、この程度なのですか。15匹中、2匹とか  
402 3匹。

403 ○バイオアッセイ/梅田氏 マルチプリシティ、多数見られたかという御質問ですか。

404 ○小野寺委員 いや、8ページに書いてありました陽性対照群のうちの300 mgを投与した動物15  
405 匹中、いわゆる膀胱腫瘍が1例、2例というのですけど、これ、陽性対照としては標準の数なの  
406 か。

407 ○バイオアッセイ/梅田氏 そうですね。陽性腫瘍が2匹で、扁平上皮乳頭腫が2匹で、特に雌のほ  
408 うですよ、少ないのは、2匹、1匹とか、例数が少ないので陽性対照はこれでいいかどうかと  
409 いった御質問ということですよ。

410 ○小野寺委員 そう言うことです。

411 ○バイオアッセイ/梅田氏 少なかったと思います。ただ、もともと、この系統で膀胱の移行上皮  
412 の腫瘍というのはまれな腫瘍でして、バイオアッセイでデータがそろっているわけではないの  
413 ですけれども、今回、初めての1回目の遺伝子改変事業の御報告になりまして、過去にちょっと

414 2試験はやっておりますけれども、ヒストリカルデータ、コントロールデータとしてはそんなに  
415 にそろってはいないのですが、外の文献等の情報を得ますと、膀胱の腫瘍は1%未満、まれな腫  
416 瘍であるというふうに、ILSI ACTのアクトプログラムの論文ですけれども、そちらのほうに書  
417 かれておりまして、この物質の基準は、15匹中の2匹程度であっても、それに関連する非腫瘍性  
418 の前腫瘍性病変が明らかであればいいのではないかとといった論文もありますので、そういった  
419 ものを根拠にバイオアッセイで行ったこの陽性対照も非常に少ないですけれども、この程度で  
420 も出たというふうに、腫瘍があったというふうに判断するものだというふうに考えております。

421 ○小野寺委員 ありがとうございます。腫瘍の発生数、腫瘍自体の数としては、これでもいいと  
422 思うのですけれども、この前がん病変の過形成ですね。そういうものもここに記載していただ  
423 けると、すごく陽性対照としての有意性というのが明らかになると思いましたので、ちょっと  
424 質問しました。

425 ○バイオアッセイ/梅田氏 資料の作成の助言ですね、ありがとうございます。

426 ○平林座長 若林先生。

427 ○若林委員 陽性対照物質の選定なのですけれども、次のrasH2マウスの場合は、N-Nitroso-N-  
428 methylurea、発がん物質としては非常によく使われて有名な物質ですけれども、私ちょっと不勉  
429 強かもしれないですけど、この2-Methoxy-5-methylanilineというのが陽性物質として、あまり使  
430 われていないような気がします。これを選んだ理由は何ですか。

431 ○バイオアッセイ/加納氏 参考にしましたILSIの共同検証試験で、多くのラボでパラクレシジン  
432 と一般的に言われていますが、これを使った陽性対照において試験を実施しています。それで、  
433 やっぱりその試験でも、陽性対照での発生数が少ないのではないかと話がございます。今、  
434 論文を持っていないのですが、ラボによって発生数がかなり試験ごとに違うような印象を受けて  
435 います。我々も、次回報告する試験でパラクレシジンを同じように使っておりますが、今回  
436 と違う結果が得られています。これが陽性対照として適切かどうかという議論は、内部でもし  
437 ております。

438 ○平林座長 ありがとうございます。西川先生、御記憶ですか。パラクレシジン、多分、p53でか  
439 なり一時期はやったというか、使われたような記憶がかすかにございますのですが。

440 ○西川委員 僕は、あまり、それは記憶ないですね。ですが、今回は低頻度ながら、有意に膀胱  
441 の腫瘍が増えたということなので、一応、陽性コントロールとしての意義はあると思いましたが、  
442 やはり今後もp53KOマウスの試験を継続して行うのであれば、陽性対照については少し検  
443 討が必要かなと思います。

444 ○平林座長 ありがとうございます。

445 津田先生。

446 ○津田委員 全く同じ意見でして、これ、これから使われることが多くなってくると思うのです、  
447 そんなに多くの2年実験もやれないので。そうすると、やっぱりバックグラウンドがしっかり  
448 していないと、こういうふうに少ししか出ない、やっとな緩い統計学有意際で出たということに  
449 なる、本当にそうかという話になってくるので、若林先生が言われたように、やはり、どこ  
450 でも知られた標的がマルチフルな還元物資を使って、ある程度、データを持っていただく、そ  
451 れを公開する。それからもう一つは、このマウスはどうしてもバックグラウンドの系統によっ  
452 て感受性が違ってきますね。そうすると、やっぱり、このまま投与をしないで放っておいて75  
453 週まで見て、どこに腫瘍があるかと、データを、やっぱり要ると思います。それで、バイオア  
454 ッセイさんだけにとということできなしに、全体として要るので、集めるなりして、データをきち  
455 んと持ってほしいと思います。

456 これだと、ちょっと誰も、判断に苦慮するのだと思うのですけど。不足かな、どうするかな  
457 と判断できないと思います。

458 ○平林座長 ありがとうございます。どうぞ。

459 ○バイオアッセイ/梅田氏 ちょっとこちらから御質問というか、先生方に御相談したいかなと

460 思っていることが、この陽性対照の内容でもあるのですけれども、バイオアッセイでも、先ほ  
461 ど、加納のほうから言いましたように、この結果をこれでいいのかといった議論を一度してお  
462 りまして、ほかのMNUという物質もp53に投与して、やってデータをちょっと出してみたので  
463 すけれども、出てくる腫瘍の種類がmalignant lymphomaのみなのですね。パラクレシジンのほ  
464 うは、膀胱の腫瘍で匹数が少ないと。MNUにしてみると、今度はmalignant lymphomaは、そこ  
465 そこ例数的には出るのですけれども、このmalignant lymphomaのみの腫瘍でいいのかなといっ  
466 た、ちょっと悩みもありまして。この後、また加納のほうから御報告しますけれども、rasH2の  
467 ほうはMNUを使いますと、ちゃんと上皮系の腫瘍も、肺の腫瘍ですとか、胃の腫瘍ですとか、  
468 その上malignant lymphomaも出るのですけれども、多臓器にわたった腫瘍が出てきて、rasH2マ  
469 ウスのほうにおいては、MNUが陽性対照としてうまくいっている感があるのですけれども、  
470 p53に関しましては、MNUであってもlymphomaしか出ないのかといったところがどうなのかな  
471 というふうにはちょっとバイオアッセイでも悩んでおりまして、先生方の御意見をいただくと  
472 大変ありがたいなと思っております。

473 ○平林座長 小野寺先生。

474 ○小野寺委員 この場合の陽性対照の陽性の考え方として、一つは、そういうp53KOヘテロノッ  
475 クアウトとしても、系統によって全然感受性が違う、いわゆる系統差がもろに出てくる可能性  
476 が強いものと、臓器ごとによって異なり、malignant lymphomaは試験によって、すぐばらつく  
477 腫瘍です。特殊な臓器、腫瘍発生が稀な臓器、例えば膀胱とか何かまれに発現する腫瘍は、結  
478 構頻度が少なくてもそんなにばらつかないという、腫瘍ごとによって、発生頻度に違いがある  
479 ので、これを一定にするというのは、非常に難しいことだと思います。

480 それで、陽性というのはどういうことかということ、この場合の試験の陽性対照の意味とい  
481 うのは、僕自身の考え方だと、p53のヘテロノックアウトはいわゆる感受性が腫瘍に対して高く  
482 なっているかというのを見るだけの話で、感受性が高くなっているかというのを指標にするの  
483 が目的であって、臓器ごとの腫瘍発生についての標準を指標にすると、相当な匹数を使わない  
484 と出てこないと思います。これだけの数、たかだか15、20匹ぐらい使っただけで、その臓器で  
485 の発生が一定になるということは、僕自身は生物学的には難しい、あり得ないと思うのですね。

486 ですから、この陽性対照という意味をもうちょっとこの中に入れるときに、腫瘍の感受性が  
487 高くなると、いわゆる発がん発生率が高くなるというところに指標を置いた陽性として考えた  
488 ほうがいいのかなと思います。

489 ○バイオアッセイ/梅田氏 ありがとうございます。

490 ○平林座長 若林先生。

491 ○若林委員 もう一点、陽性対照について、これ、考え方なのですけれども、MNUのrasH2を使っ  
492 ているときには、単回腹腔内投与ですよね。こちらのほうは、300 mg/kgで、強制投与で26週間  
493 しているので、やはり陽性対照に関しては動物ですとか、あとはやる人たちの労力を考えて、  
494 単回投与で量を少なくして、効率的に発がんするような物質を選んでおいたほうが、私は、今  
495 後、使う上においてはいいような気がしますけれども、その点についても、ぜひ考慮してくだ  
496 さい。

497 ○平林座長 ほかに。

498 ○バイオアッセイ/梅田氏 ありがとうございます。持ち帰ってバイオアッセイでも検討させて  
499 いただきたいと思っております。

500 ○平林座長 西川先生、追加で。

501 ○西川委員 2種類のトランスジェニックマウスを使って、中期発がん性試験をやろうというの  
502 は、最初議論があって、どちらかにしたほうがいいのではないかみたいな意見もあって、一応、  
503 もめたのですが、取りあえず両方やってみようということでスタートした、そういう経緯を記  
504 憶しております。

505 p53KOの場合は、医薬品のほうでも、最近ほとんど実施されなくなっています。rasH2につい

506 ても、どうも発がん性の検出力があまり高くないのではないかなという意見もあって、医  
507 学研究医薬品などではいろいろ議論されているところですが、経緯からいって、p53KOマウス  
508 は、今後実施しなくてもいいような方向になる可能性もあるので、そういった場合を想定して、  
509 陽性対照についても併せて検討していただくのがいいのではないかなと思っております。

510 ○平林座長 ありがとうございます。ほかに。

511 p53KOマウスは感受性としては、遺伝毒性物質については検出力があるにしても、非遺伝毒  
512 性物質については、なかなか検出力がないというようなことも言われているところでもござい  
513 ますし、あと、いろんな物質を曝露しても出てくる腫瘍は殆どがmalignant lymphomaになると  
514 いうことは、バックグラウンドとして知られていることでもございますので、系統試験系とし  
515 て発がんの感受性が上がるということだけから判断出来ると考えれば、malignant lymphomaし  
516 か観察できなくてもいいのかなというふうには思うのですけれど、一方で、西川先生が御指摘  
517 のとおり、検出力には、かなり限定的というふうなことも分かってまいりましたので、(p53KO  
518 とrasH2の) 両方を取りあえず使ってみるというような経緯で始めたというふうにおっしゃっ  
519 ていただきましたけれど、今後、少し整理をしていくということもあるのかなというふうに分  
520 かります。そんなところでよろしゅうございますか。

521 ○西川委員 それに加えて、バイオアッセイの菅野先生が紹介していたように、26週では確実に  
522 がん原性を検出できない場合もあるので、特にp53KOの場合は、もう少しより長期の実験期間  
523 というか、投与期間が必要になる可能性もあるということだと思えます。

524 ○平林座長 ありがとうございます。

525 ちょっと系統試験系の背景の方に大分話がシフトしてしまいましたので、本題に戻らせてい  
526 ただきたいと思えます。この物質についての発がん性につきましては、お示しいただいたデー  
527 タから判断して、陰性ということでもよろしいかどうかというところに話を戻したいと思え  
528 ますが、その点はいかがでございましょうか。

529 ありがとうございます。そうしましたら、この剤、4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノ  
530 ルにつきましては、陰性と評価いたすということで。

531 ○若林委員 いや、p53だけで、まだ、rasH2があります。

532 ○平林座長 ごめんなさい。

533 ○神田有害性調査機関査察官 rasH2のほうもお願いいたします。

534 ○平林座長 そうだ。ごめんなさい。ちょっと先走りしましたね。p53KOマウスを使った試験系に  
535 つきましては、結果は陰性ということで御判断いただいたということで、次に行きたいと思  
536 います。

537 次の説明をいただいていいですか。

538 ○バイオアッセイ/加納氏 それでは、同じ物質でrasH2マウスの結果です。資料3-6を御覧くださ  
539 い。よろしいでしょうか。10ページございますが、5ページ、6ページに腫瘍の発生状況、7ペ  
540 ージに生存率、8ページに体重、9ページに陽性対照の結果を示しています。

541 1ページ目、物質につきましては、先ほどと同じですので省略します。

542 2ページ目になります。動物種はrasH2マウスを用いました。

543 方法につきましては、投与用量も前と同じになりますので省略しますが、異なるのは陽性対  
544 照として、MNUを単回腹腔内投与し、その後、26週間飼育しました。

545 4番目の投与用量の設定理由です。4週間の用量設定試験の結果を基に設定しました。雌雄の  
546 rasH2マウス (non-Tg) を使いましたが、1群各10匹に先ほどと同じ0~300 mg/kgで4週間強制経口  
547 投与をしました。

548 結果、雌雄とも全群で動物の死亡、一般状態に毒性症状は見られていません。体重は、雌雄  
549 とも投与群でやや高値傾向で推移しました。

550 毒性の標的器官は、主に腎臓において重量増加や近位尿細管の再生など、肝臓で重量増加、  
551 小葉中心性の肝細胞肥大、単細胞壊死など、造血系で網状赤血球比の高値、脾臓重量の高値な

552 が見られました。この中で腎臓の雌雄300 mg/kgに認められた近位尿細管の再生像は広範囲に  
553 認められ、尿細管への傷害も広範囲に起きたと判断できることから、300 mg/kgは26週間の投与  
554 には耐えられないものと考えました。

555 一方で、近位尿細管再生像は200 mg/kgでも全例に見られるものの、その程度は減弱したこと  
556 から、200 mg/kgは、26週間投与に耐え得る用量と判断しました。

557 従って、先ほどのp53と同じですが、200 mg/kgを最高用量、以下公比2で中用量を100、低用  
558 量を50 mg/kgとしました。

559 陽性対照物質の投与用量は国際共同検証試験の方法を参考に雌雄とも75 mg/kgとしました。

560 5番の試験の結果です。生存率が7ページ、体重が8ページに示しています。動物の生存率は雌  
561 雄とも媒体対照群と比較して差を認めませんでした。一般状態では、雌雄とも被験物質投与の  
562 影響と考えられる異常所見は認められず、体重、摂餌量も投与期間を通して媒体対照群との間  
563 に顕著な差は見られませんでした。

564 3ページ、病理組織学的検査の結果です。雄の腫瘍性病変を5ページに示しています。本試験  
565 は、rasH2マウスを用いた26週間試験の初回の報告ということから、当センターで行った対照群  
566 の蓄積データがないために、rasH2マウスの背景データを取得する目的で、本試験に先立ちまし  
567 て実施した無処置動物50匹のデータを評価の参考としました。また、文献によるヒストリカル  
568 コントロールのデータも評価の参考としました。

569 腫瘍の発生状況です。雄では胃(前胃)で腫瘍の発生が見られました。前胃の扁平上皮乳頭腫  
570 の発生が媒体対照群、50、100 mg/kgで0匹に対して、200 mg/kgで2匹、8%見られ、Peto検定と  
571 Cochran-Armitage検定では有意な増加傾向を示しました。扁平状上皮癌の発生は200 mg/kgで1  
572 匹、これは有意な増加は示しておりませんが、扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌を合わせた発生、  
573 200 mg/kgで3匹、12%は、これもPeto検定とCochran-Armitage検定で有意な増加を示しました。

574 雄の胃の扁平上皮乳頭腫は、発生が極めてまれな腫瘍であり、当センターの雄rasH2マウスの  
575 無処置動物50匹の発生率は2%、50匹中の1匹でした。

576 また、文献のヒストリカルコントロールデータでは、Paranjpe、Nambiar、Takaokaらの報告と  
577 比較しておりますが、試験単位での最高発生率は6.7%、本試験の200 mg/kgでの扁平上皮乳頭  
578 腫の発生、25匹中の2匹、8%は、この試験単位での最大発生率を超えていることから、被験物  
579 質投与による影響と考えました。

580 扁平上皮癌の発生も極めてまれな腫瘍であり、当センターの背景データでは、2%、50匹中の  
581 1匹でした。文献等の比較でも、これは試験単位での最大発生率が6.7%、本試験の200 mg/kgの  
582 扁平上皮癌は、25匹中の1匹、4%ですので、この範囲内であるものの、試験単位での上限に近  
583 い発生率でした。これらのことを考慮しまして、扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌を合わせた発生、  
584 25匹中の3匹、12%の被験物質投与による影響と考えました。

585 従って、雄に認められた胃の扁平上皮乳頭腫、及び扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌を合わせた  
586 発生増加は、rasH2マウスに対するがん原性を示す証拠と考えました。

587 次、雄の非腫瘍性病変です。

588 腎臓では、慢性腎炎の発生増加が200 mg/kgで認められました。

589 肝臓になりますが、小葉中心性の肝細胞肥大の発生が200 mg/kgで認められました。

590 次、雌の腫瘍性病変になります。6ページに雌の腫瘍の発生状況を示しております。雌では、  
591 被験物質投与による腫瘍の発生増加は認められませんでした。

592 雌の非腫瘍性病変です。これも雄と同様腎臓で慢性腎炎の発生増加と程度の増強が100と200  
593 mg/kgで認められました。

594 6のまとめになります。rasH2マウスを用いて4-(1.1.3.3-テトラメチルブチル)フェノールの26  
595 週間にわたる強制経口投与によるがん原性試験を行った結果、雄rasH2マウスに対するがん原  
596 性を示す証拠が得られた (some evidence of carcinogenic activity)と結論しました。

597 雌rasH2マウスに対するがん原性を示す証拠が得られなかった (no evidence of carcinogenic

598 activity)と結論しました。

599 試験結果は以上ですが、7番として、陽性対照の評価を記載しました。陽性対照の発生状況  
600 は、9ページに示しております。陽性対照物質として、MNUを雌雄15匹、75 mg/kgで単回腹腔  
601 内投与し、その後、26週間飼育しました。腫瘍性病変の発生は、雄で皮膚の扁平上皮乳頭腫、  
602 肺の細気管支-肺胞上皮腺腫と癌を合わせた発生、胸腺の悪性リンパ腫、胃の扁平上皮乳頭腫、  
603 及び扁平上皮癌の発生がそれぞれFisher検定で有意な増加を示しました。

604 7匹の途中死亡動物の死因は全て悪性リンパ腫、担腫瘍動物数は、媒体対照群で2匹、8%に対  
605 しまして、陽性対照群で15匹、100%でした。

606 雌では、胃の扁平上皮乳頭腫、及び扁平上皮乳頭腫と癌を合わせた発生、胸腺、脾臓及び全  
607 臓器の悪性リンパ腫の発生がFisher検定で有意な増加を示しました。11匹の途中死亡の死因は  
608 10匹が悪性リンパ腫、1匹が胃の腫瘍であり、担腫瘍動物数は、媒体対照群5匹、20%に対しま  
609 して、陽性対照群が15匹、100%でした。

610 以上の結果より、雌雄とも陽性対照物質投与による明らかな腫瘍の発生増加が認められ、本  
611 試験系の有効性が確認されました。

612 以上であります。

613 ○平林座長 ありがとうございます。

614 それでは、この結果について御意見をいただきたいと思います。

615 ○小野寺委員 いいですか。

616 ○平林座長 はい、小野寺先生。

617 ○小野寺委員 確かに、高濃度200 mg/kgでは影響がないとは言い切れないのですけれども、この  
618 結果で発がん性ありという判断というのは、非常にむずかしいです、個人的にはすごく微妙な  
619 ところで、もう少し何か強いエビデンスが欲しいなと思うのですよ。例えばの話なのですが、  
620 5ページにある、雄のところの欄の表の1なのですけれども、確かに、Peto検定では、前胃に関  
621 しては、有意差はつくのですが、これは200 mg以外が1例も発生していないので、どこかに  
622 1例でも発生すれば、多分、有意の差はつかないと思うのです。

623 それと、もう一つは、いわゆる100 mgのところ、ほかの腫瘍はほとんどゼロというのと、  
624 それと、あと50 mgと200 mgで、その下の全臓器の血管腫と血管肉腫を見ても、2、1と2,3例と  
625 いうことで、ほとんど微妙な差だと思うのです。ですので、この腫瘍の中で、乳頭腫と、血管  
626 腫と血管肉腫という、いわゆる腫瘍性の病変なのですが、ここに過形成とか、あと、いわゆ  
627 る例えば前胃の腫瘍でも大きさとか、severityとかいうのをもう少しそのグレードとして入れ  
628 れば、同じ腫瘍の数でも用量によっての影響というのがクリアになると思うのですが、その  
629 辺での考察というのは何かありますでしょうか。

630 ○平林座長 はい、お願いします。

631 ○バイオアッセイ/梅田氏 先生のおっしゃるとおりだと思います。この3匹という匹数で、判断  
632 するのは、実はバイオアッセイでも難しかったというのが正直なところです。1本目だったこ  
633 ともありまして、先ほど、加納から報告したとおりのほかの文献等を比べたりとか、そういう  
634 形で、判断した形で、実は前腫瘍性の過形成等の変化は認められていません。全くゼロだった  
635 というのではなくて、たしかコントロール、低用量でも低用量群あったような気はするのです  
636 けれども、投与による増加というのを認めておりません。

637 また、マルチプリシティは上がってなかったものですから、ここにあるだけのデータになり  
638 ます、今回。この胃の腫瘍が、文献的にほとんど出てなかったか、発生匹数が少なかったもの  
639 ですから、さすがに3匹は多いのかなといった形での最終的な判断です。かなりバイオアッセ  
640 イでも、この判断は難しかったのが正直なところです。

641 ○平林座長 西川先生……。

642 若林先生。

643 ○若林委員 繰り返します。これらの胃の乳頭腫、がんに関しては、自然発生的発生については、

- 644 以前の論文では、パーセンテージは低いのですが、出てはいるのですよね。
- 645 ○バイオアッセイ/梅田氏 はい。
- 646 ○若林委員 全くゼロではなくて。
- 647 ○バイオアッセイ/梅田氏 全くゼロではなくて、出てはおります。
- 648 ○小野寺委員 それと、もう一つ、この物質での刺激性というのはないのですか。発生したところ  
649 が前胃なので、ゾンデで経口投与なので、一番最初に高濃度に曝露される場所なので、用量  
650 が200 mgになったときに、そういう物理的な刺激があれば、このぐらいの変化が出てきてもお  
651 かしくはないというか、可能性としては全くないとは言い切れないので。
- 652 ○平林座長 西川先生。
- 653 ○西川委員 いいですか。この本試験のコントロールでは全く胃の腫瘍が出てない。それから、  
654 1例ですが投与群でがんが出ていることから、全くエビデンスがないとは言えないということ  
655 なので、some evidenceという結論になっているのかと僕は思うんですが、どうでしょうか。
- 656 ○平林座長 ありがとうございます。
- 657 ほかに。小川先生。
- 658 ○小川委員 確かに、弱いという印象は受けますけれども、このデータを見る限りにおいては、  
659 やはりコントロールで投与の刺激ということであると、0、50、100でもいずれもないというこ  
660 とからすると、この試験においては、陽性と取らざるを得ないという判断になると思います。
- 661 ○平林座長 はい、西川先生。
- 662 ○西川委員 繰り返しになりますけれども、クリアなエビデンスと言っているわけじゃないのです。  
663 何かsome evidenceがあるというようなことなので、そういう範疇に入るのかなと思います。
- 664 ○平林座長 確かに、これをもって陰性とはなかなか言えないというところかと思いますが、ほ  
665 かに津田先生、よろしゅうございますか。
- 666 ○津田委員 僕はもう陽性とは言えない。で、これでもって2年の試験に持っていく理由になり  
667 にくい。もっとほかに重要なのがいっぱいあるような気がします。
- 668 ○西川委員 そういうことです。
- 669 ○津田委員 そういう意味で、ここで2年試験に持っていくような判断はしないほうが良いと思  
670 います。
- 671 ○平林座長 そうしますと、この結果は、some evidenceというところであって、今後の流れとい  
672 うことを考えると、このフローからいくと、長期の試験ということの可能性が出てくるわけ  
673 でございますが、そこについては、少し優先順位というものを考えて、この剤について、今回の  
674 結果を受けてすぐに対処しなければならないということではないだろうというようなまとめ  
675 になるかと思いますが、それで、よろしゅうございますでしょうか。
- 676 そうしますと、結果としては、この剤につきましては、some evidenceということではありま  
677 すが、陽性という評価になるかと思いますが。
- 678 ○内田化学物質評価室長 すみません。1点、ほかに判断いただくこととして、がん原性指針に追  
679 加するかということもありますけれども、今のお話からすると、強い陽性であるわけでもない  
680 ということを考えれば、そこに追加するというのもしなくてもいいという御判断でよろしい  
681 ですか。
- 682 ○平林座長 そうだと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。はい。
- 683 ○内田化学物質評価室長 あと、もう一点、リスク評価に持っていくということに関しては、そ  
684 れは持って行って、さらに、いろいろと情報は集めて判断をするという形でよろしいですか。
- 685 ○平林座長 それは、もちろん、そうだと思いますが、優先順位は必ずしも高くないという御判  
686 断でよろしかったかと思いますが。
- 687 ○内田化学物質評価室長 かしこまりました。ありがとうございます。
- 688 ○平林座長 ありがとうございます。
- 689 そうしましたら、次の剤に行つてよろしゅうございますか。

690 次の剤、二酸化窒素の試験結果について、バイオアッセイセンターから説明をお願いいたし  
691 ます。

692 ○バイオアッセイ/鈴木氏 では、私のほうからは、二酸化窒素のp53KOマウスとrasH2マウス、  
693 2種類の遺伝子改変動物を用いた吸入による中期がん原性試験結果について御説明をさせてい  
694 いただきます。

695 まず資料4-6を御覧ください。

696 最初に、p53KOマウスを用いた試験のほうから説明をさせていただきます。被験物質の二酸化  
697 窒素ですが、構造式、分子量、それから物理化学的性状については、御覧のとおりです。分  
698 子量46の刺激臭のある赤褐色の気体、または茶色の液体でございまして、気化時には、水と反  
699 応して硝酸を生じます。空気よりやや重いということでございます。

700 当センターの試験では、液化ボンベを事前に準備いたしまして、業者さんに作っていただい  
701 たんですけれども、液化ボンベより気化させた二酸化窒素を清浄な空気と希釈混合いたしまし  
702 て、動物を収容したチャンバーに供給して、マウスにばく露してございます。

703 被験物質の製造量につきましては、平成29年度の実績におきまして、他の、これは二酸化窒  
704 素単独という統計はございませんで、他の酸化窒素と合計で1,000トンから2,000トン未満とい  
705 うような数値が出ております。

706 用途としましては、合成ゴムを原料とする情報がございました。

707 許容濃度につきましては、日本産業衛生学会では、未設定であります。ACGIHのほうでは  
708 0.2 ppmという作業環境許容濃度、TLV-TWAですが、設定をしています。

709 次に、遺伝毒性についての情報です。少し古くて、いわゆるGLP試験で行われているような  
710 ものではないのですが、in vitroの試験では、エームス試験、染色体異常試験、DNA鎖切断試験、  
711 これらで陽性の報告がございまして。

712 in vivoの試験では、マウス白血球及び精母細胞の染色体異常試験、それから、マウス骨髓細  
713 胞を用いました小核試験、それとショウジョウバエの変異原性試験等で陰性という報告がござ  
714 いました。

715 ここから2ページ目になりまして、具体的にp53KOマウスを用いました試験の結果について  
716 説明をさせていただきます。

717 二酸化窒素をp53KOに26週間、経気道で全身曝露をいたしまして、そのがん原性を検索いた  
718 しました。

719 本試験は、被験物質投与群3群と対照群1群の計4群の構成で、各群雌雄とも25匹、合計で200  
720 匹の動物を用い使用しました。被験物質の投与は、二酸化窒素を1日6時間、1週5日で、26週間に  
721 わたり動物を全身曝露することにより行いました。

722 投与濃度は、雌雄とも対照群の0 ppm、投与群は10 ppm、20 ppm、40 ppmといたしました。  
723 観察・検査といたしましては、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液  
724 生化学的検査、尿検査、解剖時の剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行いました。

725 只今、行った濃度について述べましたが、次に、その濃度設定理由について御説明いたしま  
726 す。

727 投与濃度は、遺伝子改変動物でない通常のC57BL/6Jマウスを用いまして、4週間の予備試験  
728 を行い、決定しました。

729 二酸化窒素を0、5、10、20及び40 ppmの濃度で曝露した結果、動物の死亡は認められませ  
730 でした。一般状態の観察では、曝露開始日と2日目の、これは曝露後のみなのでございますけれども、そ  
731 のときの観察で雌雄全ての動物に自発運動量の減少、それと不整呼吸が見られました。体重は  
732 1週目と4週目で、雄で低値が見られまして、摂餌量も雄では1週目と4週目、雌では1週目に低値  
733 が見られました。臓器重量は、肺重量の高値が雌の20 ppm以上の群と雄の40 ppm群に見られま  
734 した。病理組織検査では、鼻腔に滲出液の貯留が40 ppmの雌雄に見られました。また、呼吸上  
735 皮細胞のエオジン好染性変化と、鼻腺の呼吸上皮化生が全ての投与群の雌雄に見られました。

736 肺では、炎症性細胞の浸潤が40 ppm群の雌雄に見られました。なお、病理組織学検査で見られ  
737 た所見の程度は全てが軽度でした。

738 以上、4週間のこの試験の結果、マウスの一般状態、体重、摂餌量、肺重量及び病理組織学検  
739 査結果に影響が見られましたが、毒性の程度はいずれも重度なものではなかったもので、40 ppm  
740 の濃度で26週間にわたって動物に曝露をしても、毒性兆候は示されるものの死亡を増加させる  
741 ことはないと考えましたので、本試験の最高濃度は、4週間の予備試験と同じく、最高濃度を40  
742 ppmとして、以下20 ppm及び10 ppmを設定しました。

743 それでは、本試験の検査結果について、主にグラフと表で説明させていただきます。6ページ  
744 のほうを御覧ください。

745 上段が雄、下段が雌です。御覧いただきますように、生存率には差はありませんでした。

746 次の7ページに、体重の推移を示しております。生存率のグラフと同様に、上段が雄、下段が  
747 雌です。雄の40 ppm群では、試験期間を通して、最大で約9%程度の体重増加の抑制が見られて  
748 おります。特に、1週目の体重増加抑制が顕著であります。次ページに摂餌量のグラフを示し  
749 ておりますが、1週目、グラフの一番端になりますけれども、そこも顕著な低値が見られており  
750 ます。

751 次に、腫瘍の結果について説明します。少し戻りますが、5ページを御覧ください。

752 表1に雄、下段の表2に雌の腫瘍発生を示しております。雄では、肺の細気管支-肺胞上皮腺腫  
753 の発生がPeto検定とCochran-Armitage検定で有意な増加傾向を示しました。雌では、腫瘍の発生  
754 増加はありませんでした。

755 雄の40 ppm群で2匹見られた細気管支-肺胞上皮腺腫は、文献によるヒストリカルコントロール  
756 データには、雄のp53KOマウスには発生は認められず、本試験の40 ppm群の発生率は、この  
757 値を超えていました。しかしながら、対照群との2群間の検定では、有意な増加を示しており  
758 ません。前がん病変とされるような非腫瘍性病変の発生も認められておりません。

759 したがいまして、がん原性を示す証拠、some evidenceと判断するには不十分と考えました。

760 結論といたしましては、p53KO雄マウスに対するがん原性を示す不確実な証拠ということに  
761 いたしました。

762 非腫瘍性病変としては、雌雄とも鼻腔から肺にかけての呼吸器に炎症、または、その修復に  
763 関わる所見が見られましたが、腫瘍に発展するようなものは見られませんでした。

764 p53KOマウスに関する試験に関しては、以上でございます。

765 ○平林座長 ありがとうございます。

766 そうしましたら、この結果について御意見をいただきたいと思えます。

767 ○小野寺委員 いいですか。ちょっと、教えてほしいのですが、ページ8の摂餌量のこの初日で落  
768 ちる、この1群だけ落ちるという理由は何なのですか、アクシデントなのですか。

769 ○バイオアッセイ/鈴木氏 これは、予備試験の説明のところで少しお話ししましたが、曝露を  
770 開始しまして、初日、特に初日なのですけれども、非常に動物の状態が曝露直後、悪い状況に  
771 なります。そういった状況が1日、2日、3日ぐらいいまで続くのですけれども、徐々によくなって  
772 いきまして、動物の状態が悪いので、当然、餌の食いも悪い。ただ、不思議なことに3日ぐら  
773 いたつと、ばく露後の状態観察でも、そういった呼吸の異常を含めて、特に見られなくなりまし  
774 て、グラフにありますように、翌週は、過剰に摂取して体重は戻るというようなことを、(今)  
775 予備試験の4週間試験のお話を先ほどしましたけれども、実は、その前に2週間試験のさらに当  
776 たりをつけるための予備試験は行ってございまして、それも、実は同じ濃度でやっています。そ  
777 のときには、もうちょっと間隔を狭くして、観察をしていたのですけれども、やはり、同じよ  
778 うに初日、2日目、3日目ぐらいから、だんだん回復してくるというようなことがありました  
779 ので、決して事故ということではなくて、そういう動物が不思議なことに3日もすると慣れて  
780 しまうというような状況だったのだと思えます。

781 ○小野寺委員 いや、僕が思ったのは、自分でも実験やって、確かに、そういうことというのは

782 あり、投与初日は忌避をしたり、いろいろあるのですが、これは公比2でやっていて、幅はそ  
783 そんなに大きくないのですね。10、20、40と、その中で、40だけが断トツに、こういう初日で餌  
784 が食わなくなって、次の日にそれをリカバリーして超えるということというのは、あまり経験  
785 したことがないので、もしも1日目、初日で落ちたら、1週目、3週目とずっと継続して低値と  
786 いうか、下の域に行くのが普通なので、それより上がるというのは、この吸入試験の何か特徴  
787 なのかなというのは、ちょっと気になったもので、こういうグラフというのは、なかなか見た  
788 ことがなくて。あと、投与3週目辺りから以降は、ほかの濃度と変わらない推移をするわけす  
789 ね。それは体重なんかも影響がないというので、こういうことがあるということは、初日のと  
790 ころというのは、ちょっと気をつけなければいけないのかなというのと、40というのは、結構、  
791 この濃度はMTD（最大耐量）というか、毒性が出るようなのかなというのがちょっと気になっ  
792 たところです。ありがとうございます。

793 ○平林座長 ほかに。

794 若林先生。

795 ○若林委員 用語の使い方、some evidenceとequivocal evidenceの違いというのは、何か定義みた  
796 いなものはあるのですか。これ、数字で言いますと、前のsome evidenceに関しては、扁平上皮  
797 がんが1例あって、ほかのいわゆる腺腫は2例なのです。1例、扁平上皮がんがあるので、例some  
798 evidenceになって、腫瘍が2例ですとequivocal evidenceなのです。some evidence、equivocal evidence  
799 の使い方に関して、何か線引きみたいなものがあるんですか。

800 ○バイオアッセイ/鈴木氏 正直言って線を引きたいのですけれども、くっきりとした線を今引  
801 けずにいるというのが正直なところで、背景データとか、そういったものを今模索しながらや  
802 っているというところが実情でございます。

803 ○若林委員 分かりました。

804 ○小野寺委員 では、一ついいですか。すみません、腫瘍のこと。肺腫瘍で2例出ているのですけ  
805 ど、これの組織学的にいうか、びまん性なのか、結節性とか、数とか、大きさとかの違いは  
806 どうでしょう、がんには多分なっていないと思うのです。腺腫の程度というのは、今までの前  
807 例から見て、どういうレベルなのでしょう。

808 ○バイオアッセイ/梅田氏 腺腫ですけれども、大変小さな腺腫が1匹に1個あるだけです。さら  
809 にちょっと補足させていただきますと、この剤、肺に炎症性細胞浸潤が認められまして、これ  
810 は4週からずっと見られる炎症性変化なのですけれども、この炎症に伴って上皮が増えてくる  
811 という、そういった兆候が全く見られませんでした。今回、見られたこの2匹の腺腫も、そうい  
812 った炎症性の病変を現したところとは、全く別のところに独立して見られたものですから、ち  
813 ょっと事故で見られたといったら変ですが、たまたま現れただけかなという印象は、ちょっと  
814 病理のほうでは強かったというのがあるのですが。ちょっと正直申しまして、今回、こうやっ  
815 て前の剤と並べてみたら、3匹のほうはsome evidenceというふうに結果を出していて、今回、こ  
816 ちらの2匹のほうは、equivocal evidenceというような状況になっているのは事実なのですが、線  
817 引きというのは、ある意味、全く何の増加もなければnon-evidenceです。統計的に有意、特に  
818 Fisherではなく、傾向検定のみが上がってしまった場合には、これが本当に投与による増加な  
819 のかどうかといったところで判断せざるを得ないかなというふうに考えております。

820 それによって、より確からしい増加であれば、some evidenceに持っていくべきだと思います  
821 し、それが、もう分からなかったらequivocal evidenceというふうに下げざるを得ないのかなと  
822 いうふうに感触としては思っているのですが、それも、ちょっと実際は難しいと私も思ってお  
823 ります。

824 ○平林座長 西川先生。

825 ○西川委員 先ほどの試験がコントロールゼロに対して、投与群3匹であるところ、この試験は  
826 コントロールゼロに対して、投与群2匹ですが、雌ではコントロールにも1匹出ているのですね。  
827 だから、エビデンスとしては、先ほどよりもやはり弱いという考えが妥当かなと思います。

828 ○平林座長 ありがとうございます。

829 ほかに。津田先生よろしゅうございますか。

830 ○津田委員 動物について、IARCの発がん性の評価、先生も御覧になったことあると思うのです  
831 けれども、当初はそういう議論があったのですけれども、結局は、クリアエビデンスであるか  
832 どうかということで、決めてしまったということで、今は、それで評価されています。

833 というのは、マルチプル腫瘍が出た場合に、1個だけで進めるかという議論も出てくるので、  
834 インシデンスでクリアエビデンスというふうに使っていますので、この辺がつけられたのは、  
835 全くネガティブかどうかは分からないけれども、気持ちとしてちょっとという、そういうことだ  
836 と思います。

837 ○平林座長 ありがとうございます。

838 小川先生。

839 ○小川委員 既に言われたことで全てと思うところではありますが、前の剤については、良性病  
840 変と腫瘍性のがんと両方あってというシーケンスが見えていて、今回については、腺腫が一応  
841 あるのだけれども、過形成のような病変が全くなくて、ぽんとそれだけがあるということから  
842 も、先ほどよりも、さらに弱いものが偶発的に出てしまったという可能性が高く、この投与に  
843 依存した発がん性とは言えない状況と思いました。

844 ○平林座長 ありがとうございます。

845 そうしますと、かなり時間も押してきましたので、p53KOの結果につきましては、equivocal  
846 というような御判断でやむを得ないというか、最初に御説明のあった資料6の案、発がん性判  
847 断基準に従いますと、③の不確実な証拠というような分類をせざるを得ないというようなこと  
848 かと思います。

849 引き続きまして、rasH2の結果について、御説明いただきたいと思います。

850 ○バイオアッセイ/鈴木氏 ではrasH2マウスの試験について説明させていただきます。

851 資料5-6を御覧ください。

852 試験方法としましては、ただいま説明させていただきましたp53KOを用いました試験と同じ  
853 ですので、項目の1、被験物質から3の方法までは省略をさせていただきます。

854 4の投与濃度について説明させていただきます。こちらの予備試験の動物は、non-TgのrasH2  
855 マウスを用いておりますが、p53KOマウスを用いた試験の様式と同じく、40 ppmをトップド  
856 ーズといたしまして、以下20、10、5 ppmで実施しております。

857 見られた所見もほぼ同じであります。投与による動物の死亡は認められませんでした。一般  
858 状態の観察では、投与期間初期、曝露後の観察で、これも最初の1日、2日目のお話なのですけ  
859 れども、全動物に自発運動量の減少と不整呼吸が見られ、雌では異常鼻音も見られました。体  
860 重は雄では1週目のみ、雌では2週目から4週目に体重の低値が認められました。臓器重量では、  
861 肺重量の高値が雄の20 ppm以上と雌の10 ppm以上の群に見られました。病理組織学検査では、  
862 鼻腔と肺に影響が見られまして、鼻腔では、滲出液の貯留が雌雄の10 ppm以上の群、移行上皮  
863 のびらんまたは潰瘍が雄の20 ppm群以上、それと雌の10 ppm以上で見られました。肺では、細  
864 気管支肺泡領域に上皮の増生が雌雄の40 ppm、炎症が雄の20 ppm以上の群と雌の10 ppm以上の  
865 群に見られました。出現頻度や程度は濃度段階を反映いたしたものでありましたが、病理組織  
866 学的検査で見られた所見の程度は、多くは軽度のものであります。

867 以上の結果から、雌雄マウスの一般状態、体重、肺重量、病理組織学的検査結果に影響が見  
868 られたものの、毒性の程度は重篤ではないものと判断いたしまして、40 ppmの濃度で26週間曝  
869 露をいたしましても動物の生存に影響を与えるものではないというふうに判断いたしまして、  
870 26週間試験のトップドーズも同じく40 ppm群といたしまして、以下20 ppm、10 ppmといたしま  
871 した。

872 それでは、結果について、先ほどと同じようにグラフのほうで説明させていただきたいと思  
873 います。

874 7ページに生存率を示しております。上段が雄、下段が雌です。御覧いただきますように、生  
875 存率に差がありませんでした。

876 次の8ページに、体重の推移を示しております。こちら上段が雄、下段が雌です。雄の40  
877 ppm群では、試験後半で、雌の40 ppm群では試験期間を通して体重増加の抑制が見られました。  
878 その範囲なのですけれども、大体6%から7%、1週目の一番高いところでも先ほど御質問をい  
879 ただいた1週目のところ、雄のところ7%ぐらい、雌のほうはちょっと大きくて、こちらのほ  
880 うは12%ぐらいの抑制（程度といったかもしれません）になっています。

881 次ページに、餌のグラフも示しておりますけれども、こちらのほうも、先ほどと同じように、  
882 1週目に摂餌量は下がって、その翌週はリバウンドのように増えているという傾向が、先ほど  
883 のp53KOマウスの試験と同様でございます。

884 次に、腫瘍の結果について御説明いたします。少し戻りまして、5ページに表1、雄の腫瘍性  
885 病変を示しております。脾臓の血管腫と血管肉腫の発生が40 ppm群に1匹ずつ認められており  
886 ます。血管腫と血管肉腫を合わせた発生の2匹はPeto検定とCochran-Armitage検定で有意となり  
887 ます。

888 一方、対照群と40 ppm群との2群間では、有意な増加は示されておられません。

889 脾臓の血管腫と血管肉腫は、当センターで過去に実施したrasH2マウスの3試験においても、  
890 対照群あるいは投与群も関係なく、用量にも関係なく、発生していた腫瘍でございます。

891 血管腫と血管肉腫を合わせた発生は、それぞれの試験で、対照群で0~2匹、これは、まさに  
892 今回の試験と同じ範囲に含まれるわけではありますがありますけれども、認められております。

893 また、本試験においては、雄の脾臓腫瘍に関する肝の非腫瘍性病変を含めて認められており  
894 ません。これは、この脾臓腫瘍の発生ががん原性を示す証拠、some evidenceと判断するには不  
895 十分と考えておまして、結論といたしましては、雄rasH2マウスに対するがん原性を示す不確  
896 実な証拠としています。equivocal evidence of carcinogenic activityとしております。

897 雌の腫瘍発生は、6ページの表2に示しております。雌では、腫瘍性病変の増加はありません  
898 でした。非腫瘍性病変としては、雌雄とも鼻腔から肺にかけて呼吸器に炎症、または鼻部修復  
899 に関係する所見が見られましたが、腫瘍に発展するような所見はありませんでした。

900 rasH2マウスに関する試験の結果は、以上でございます。

901 ○平林座長 ありがとうございます。

902 そうしましたら、ただいまの結果につきまして、御議論いただきたいと思えます。

903 ○西川委員 いいですか。

904 ○平林座長 はい、西川先生。

905 ○西川委員 血管腫、血管肉腫がいろんなところで発生するのですが、さっきの物質の試験  
906 で示したように、全臓器での血管の腫瘍の発生については検討されていますか。

907 ○バイオアッセイ/梅田氏 はい。データはここで出せていないのですが、報告書のほうでは、  
908 全臓器のデータを出しております。ここに載せていないのは、もう有意差も何もついていない  
909 ので挙げていない。

910 ○平林座長 いや、それを合計したときにどうかという御質問かと思いますが。

911 ○バイオアッセイ/梅田氏 増加を示さなかったかと思えます。すみません、ちょっと確認をした  
912 ほうがいいですね。

913 ○平林座長 今の結果だけを足し算して、雄は1.1.1.4ということかなと思いましたが。

914 ○津田委員 多分、それは血管腫だから、複数の臓器にわたって発生している可能性もあるので、  
915 ちょっと確認をしたいですね。

916 ○平林座長 そうですね。

917 ○バイオアッセイ/鈴木氏 訂正します。報告書には載せてないです。

918 ○津田委員 これ、見て分かるじゃないですか。1.1.1.4です。

919 ○西川委員 いや、だから、一つの個体で複数の部位に血管腫瘍が発生している場合もあるので

- 920 す。
- 921 ○平林座長 なのかということですよ。
- 922 ○津田委員 先生の御質問は、マルチプリシティのことですか。
- 923 ○西川委員 違います。
- 924 ○津田委員 全身臓器で、血管……。
- 925 ○西川委員 ただ単純にこの数字を足し合わせていかどうかという確認なのです。そうすると、
- 926 結構、多いですよ、これ。
- 927 ○津田委員 1.1.1.4です。
- 928 ○バイオアッセイ/梅田氏 すみません。
- 929 すみませんでした。先生おっしゃるとおりです。1.1.1.4の発生になりますので、Peto検定、有
- 930 意差、p値が0.05未満で増加傾向、矢印一つですけれども。
- 931 ○平林座長 そういう意味では、さっきのp53KOマウスよりはある程度、所見があるということ。
- 932 血管肉腫がどこの臓器にできたとしても、血管肉腫ということでもとめるということは可能か
- 933 とは思いますので、そういった形で、1.1.1.4の発生数ということであれば、それなりの結果で
- 934 はあるかというふうに思いますし、Peto検定をされていて、有意差がついているというような
- 935 結果というふうにもお聞きしました。
- 936 ほかに何か御意見はありますか。
- 937 それを踏まえても、equivocalでよろしゅうございますか。
- 938 ○西川委員 いや、僕はsome evidenceのほうがいいかなと思います。
- 939 ○平林座長 some evidenceと。
- 940 ○津田委員 血管腫とそれ臓器に取れば、そういうことになります。
- 941 ○バイオアッセイ/鈴木氏 バイオアッセイとしても、最初にまとめをしたときにも、そういうふ
- 942 うな傾向があるであろうというふうに判断をしております。
- 943 ○平林座長 それでもというのは、つまり。
- 944 ○バイオアッセイ/鈴木氏 脾臓のみで判断した場合も全部の臓器で血管腫と血管肉腫を合わせ
- 945 たものを考えても、どちらにしてもequivocalであるというふうに判断をしております。
- 946 ○小野寺委員 結局、この表というのは、臓器ごとの発生数でしか表されていないので、投与群全
- 947 体の中で、どこの臓器に関わらず血管腫、血管肉腫の数が増えているかどうかという検定をす
- 948 れば、良いと思います。
- 949 ○津田委員 それは、今の1.1.1.4です。
- 950 ○小野寺委員 はい、ですから西川先生が言ったように、1.1.1.4があつて、高濃度において、some
- 951 evidenceということの結論のほうがよろしいのではないかという意見です。
- 952 ○平林座長 それを踏まえた上でのequivocalという結論を出したという御説明を今いただいた
- 953 ように思うのですけれど、それは正しいのでしょうか。
- 954 ○バイオアッセイ/梅田氏 バイオアッセイのほうでも、全臓器で発生率、検定を出して検討した
- 955 ときもequivocalという意見が強かったのですが、ちょっとどのように御報告するのがよかった
- 956 かなといった反省点も、実はあったかなとも思います。1臓器に対して明らかに上がってい
- 957 れば分かりやすい結果なのかなというふうには思うのですが、もちろん、全臓器では上がってい
- 958 るかどうかというのを考慮しなければいけないというのも、もう一方であると。今回、両方を
- 959 並べてみまして、どちらも0.05未満の有意差は一つといったところで、強弱もあまりなかった
- 960 ので、1臓器で上がっていることが表せれば、この程度の増加はあったというのを表せるのか
- 961 かなと思って、今回こういう形で報告させていただいたのですけれども。といいますのは、ヒス
- 962 トリカルデータの全臓器というのも持っていなかったものですから、臓器ごとのほうですと、
- 963 今バイオアッセイで何試験か出て、このときには4試験あったものですから、過去の3試験と比
- 964 較をしたりとか、そういうヒストリカルデータの比較が臓器別ですとできたものですから、
- 965 equivocalに持っていく根拠を示すのに脾臓における発生率はゼロから2匹程度は出る腫瘍であ

966 ると。その範囲の中での増加であったという判断ができるのかなと思ひまして、そういうふう  
967 に報告書をまとめさせていただいたのですけれども、そこもなかなか、これでよかったのかな  
968 といったところも実際はありますので、こういった先生方の御意見をいただければと思ひてお  
969 ります。

970 ○平林座長 そうしますと、血管内皮が発がんの標的組織というふうに考えれば、どの臓器に発  
971 生したとしても血管腫あるいは血管肉腫ということでまとめるとすることは、一つの考え方と  
972 してあると思ひます。

973 西川先生はその立場でお話をされていますし、そこからすると、決して少ない発生数ではな  
974 いだろうということで、some evidenceとしてもよろしいかというような御意見かと思ひますが、  
975 津田先生はいかがですか。

976 ○津田委員 同じことです。ただ、それで、これでもって2年、中期発がん試験をやるかというの  
977 は、別の議論です。

978 ○平林座長 はい、分かります。もちろんです。

979 ということで、そうしますと、この剤の今回の結果につきましては、陽性は陽性ということ  
980 になるかと思ひますが、some evidenceということで、先ほどの結果と同じような扱いになる  
981 うかと。同じ扱いというのは、つまり、結果としては陽性と判断されるものの、がん原性指針  
982 に追加する必要はなかろうということ、それから、リスク評価については、いずれ機会があれ  
983 ばまとめていただくことは必要かと思ひますけれども、必ずしも優先順位は高くないだろう  
984 というような判断ということではいかがでしょうか。よろしゅうございますか。

985 はい、ありがとうございました。

986 そうしますと、あとは、事務局のほうから、これ以降のことについて説明をいただくという  
987 ことでよろしゅうございますか。

988 ○神田有害性調査機関査察官 ありがとうございました。

989 では、今いただいた議論を基に、資料6の基準の関係で少し御説明させていただきます。

990 ○内田化学物質評価室長 すみません、ありがとうございました。

991 それで、今回、資料6ということで、前回の議論を踏まえて、評価基準みたいなものを、取り  
992 あえず書き出して、作ってはみたものの、今日の御意見を聞くと、なかなか線引きも難しいと  
993 いったこともあって、なかなかこういう形でお示しするのが本当に適当なのかどうかという気  
994 もしてきました。

995 実は、有害性評価小検討会で長期発がん性試験の評価をいただいていますけれども、そちら  
996 のほうは、別にこういう評価基準はなくやって、個別、それぞれの状況を踏まえながら、いろ  
997 いろと判断をされているという状況なのですが、今後、遺伝子改変動物を用いた試験について、  
998 評価を行う場合、この評価指針をさらにいろいろ改善しなければいけないかと思ひますけど  
999 も、ベースにしてやっていったほうがいいのか、もう別にここではなくてもいいということな  
1000 のか、ちょっとそこの御判断をいただければ、大変恐縮でございますが。

1001 ○平林座長 これまでの御意見としては、見直したほうがいいのかという御意見が多か  
1002 ったようには思ひますけれども、いかがでしょう、津田先生。

1003 ○津田委員 いや、今、ちょっと話していたところですけども、それぞれいっぱい出てくると思  
1004 うのです。というのは、この系統のにも腫瘍発生において、バックグラウンドが結構あるので  
1005 す。そして、それが遺伝子改変p53KOとrasH2遺伝子を入れたりしますと、それが表面に出てく  
1006 る。そういうものなのです。その系系統のマウスで見ると、やはり悩むようなデータがいっぱ  
1007 い出てくる。環境中であって、そんな強くない発がん物質では、こういう難しいことが出ると  
1008 思ひます。それでもやっとな、辛うじて、有意が出たのを、2年試験に持っていくお金があるかど  
1009 うかという、厚労省さんの判断にもよってくると思ひます。

1010 ○小野寺委員 いいですか。

1011 結局、厚労省さんの試験の結果で何か判断できるほど強烈な差というのは、なかなか出てこ

1012 ないと思うのです。ですので、何かの遺伝毒性のとか、いわゆる強さのパラメータの一つの、  
1013 指標として、優先順位とか、そういうものを決めるときの段階として、これがこういう陽性で  
1014 p53とか、遺伝毒性疾患じゃなくて、遺伝子改変動物でやったものが、それだけの試験の結果だ  
1015 けで、2年間がん原性試験原性試験を決めるといのは、非常に乱暴だと思うので、一つのデー  
1016 タとして捉えればいいのかなどという気が。もしもこの試験で完全に陽性だというのが分かれば、  
1017 逆に2年間の試験はやらなくてもいいと思うのです。

1018 ○平林座長 そういことですよ。

1019 ○内田化学物質評価室長 分かりました。なかなか難しいところではありますけど、強烈な結果  
1020 が出れば、がん原性指針なりに、そういうところに反映できるかも分からないけれども、なか  
1021 なか今の状況だと、ちょっとこれだけをもってやるのは難しいというお話でございますよね。  
1022 分かりました。p53KOマウスを使っていくかどうかも含めて、今後、今の、このスキーム、平  
1023 成25年からやっていますけれども、ちょっと本当にこういう形で引き続きずっとやっていくの  
1024 がいいののかも含めて、よく検証しなければいけないのかなと思っておりますので、ちょ  
1025 っと、また改めて御相談をさせていただくということにさせていただければと思っております。  
1026 よろしゅうございますでしょうか。

1027 ○平林座長 ありがとうございます。

1028 そうしますと、以上になりますでしょうか。

1029 ○神田有害性調査機関査察官 はい。

1030 ○平林座長 その他、何かございますか。

1031 ○神田有害性調査機関査察官 最後、その他ということですが、本日検討の議題のうち、  
1032 中期発がん性物質については、検討いただいた案を基に6月22日に開催される企画検討会のほ  
1033 うで御説明させていただきたいと思ます。

1034 また、先ほど、議論いただきました遺伝子改変動物を用いた発がん性試験の結果の評価につ  
1035 きましては、今後、開催されます有害性評価小検討会のほうに御報告させていただきたいと思  
1036 っております。

1037 以上でございます。

1038 ○平林座長 座長の不手際で少し時間をオーバーしてしまいました。申し訳ございませんでした。  
1039 以上で本日の発がん性評価ワーキンググループを閉会とさせていただきます。

1040 本日は、お疲れ様でした。ありがとうございました。

午後3時36分 閉会