

第1回石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性試験法の開発

(反復投与毒性試験と遺伝子発現変動による発がん性等発現可能性情報の

取得手法の開発) 中間評価検討会

議事録

1. 日 時 平成25年10月7日(月) 13:00~17:00

2. 場 所 経済産業省別館1階108各省庁共用会議室

3. 出席者

(検討会委員) [敬称略・五十音順、※は座長]

※ 今井田 克己 国立大学法人香川大学医学研究院 病理病態・生体防御医学講座 腫瘍病理学 教授

堀之内 彰 武田薬品工業株式会社 CMC研究センター 主席研究員

宮城島 利一 特定非営利活動法人システム薬学研究機構 理事

山田 弘 独立行政法人医薬基盤研究所 創薬基盤研究部 トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト プロジェクトリーダー

吉村 功 学校法人東京理科大学 名誉教授

(研究開発実施者)

小島 肇 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部 新規試験法評価室 室長

今田中 伸哉 一般財団法人化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所 所長

武吉 正博 一般財団法人化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所 研究第一部 部長

齋藤 文代 一般財団法人化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所 研究第一部 研究第一課 副長

松本 博士 一般財団法人化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所 研究第一部 研究第一課 主任

寶珠山 五月 一般財団法人化学物質評価研究機構 日田事業所 研究第二課 専門職

渋谷 淳 国立大学法人東京農工大学 農学研究院 動物生命科学部
門 病態獣医学研究分野 教授

(事務局)

製造産業局化学物質管理課リスク評価室

企画官 藤沢 久

課長補佐 柳原 聡子

技術専門職 道源 由紀

(評価推進課)

産業技術環境局産業技術政策課技術評価室

技術評価一係長 加藤 二子

4. 配布資料

資料1 石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性試験法の開発（反復投与毒性試験と遺伝子発現変動による発がん性等発現可能性情報の取得手法の開発）中間評価検討会委員名簿

資料2 研究開発評価に係る委員会等の公開について

資料3 経済産業省における研究開発評価について

資料4 評価方法（案）

資料5 プロジェクトの概要

資料6 評価用資料

資料7 評価報告書の構成（案）

資料8 評価コメント票

資料9 質問票

資料10 評価項目・評価基準について

参考資料1 経済産業省技術評価指針

参考資料2 経済産業省技術評価指針に基づく標準的評価項目・評価基準

参考資料3 平成22年度事前評価報告書（概要版）

参考資料4 石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性試験法の開発基本計画

5. 議事

(1) 開会

事務局から、出席委員・研究開発実施者・事務局の紹介が行われた。

委員の互選によって、今井田委員が本検討会の座長に選出された。

(2) 評価検討会の公開について

事務局から、資料2により、評価検討会の公開について説明がなされた後、本評価検討会について、知的財産権保護等の観点から、「議題3. 5 成果詳細 神経毒性」に関しては、該当する資料も含め非公開とすることが了承された。

(3) 評価の方法等について

事務局から、資料3、4、7、8、9、10により、評価の方法等について説明がなされ、了承された。

(4) プロジェクトの概要について

事務局及び研究開発実施者から、資料5により、本プロジェクトの概要について説明があり、以下の質疑応答がなされた。

【事業目的・政策的位置付け】

○吉村委員 スライドのNo.6を出していただけますか？ そこで、下のほうに「関連する技術課題」として「高速のin vivo試験法」、「マルチエンドポイントのin vivo試験法」と書いてあるのですが、in vitroのものは一切考えないということなののでしょうか。

○柳原課長補佐 このプロジェクトについてはvitroではございませんが、もう一つのバイオ細胞のほうについてはvitroになります。

○吉村委員 我々のほうは、そっちは関与しないということですね。

○柳原課長補佐 はい。

○今井田座長 我々のミッションにはvitroのほうの評価は入っていないという、そういうことですね。

○吉村委員 遺伝子解析は使うけれども、ということですね。

○柳原課長補佐 次の小島先生のご説明にまた入っていきますけれども、このプロジェ

クトは2つに分かれておりまして、この会で評価をいただくのは遺伝子発現解析手法、もう一方がバイオ細胞試験法になります。

○柳原課長補佐 28日間のvivo試験があって、その試験で普通は動物を解剖して終わるのですけれども、今回のものはさらに遺伝子をみるという内容になります。

○吉村委員 そもそも「高速のin vivo」というのが僕には理解できないんです。

○藤沢企画官 この文章が変ではないかという、そういう趣旨ですね。

○今井田座長 宿題として残しておいて、後からこの件についてはしっかりと報告していただいたほうがいいかと思うのですが、いかがですか。

○吉村委員 私もそのほうがいいと思います。

○今井田座長 今こうだこうだといって、いや、実はこうでしたとかいうよりは、しっかり見直していただいて、後から報告いただいたほうがいいかと思うのですが、よろしいですか。

○柳原課長補佐 はい、そうさせていただきます。

○今井田座長 では、お願いします。

どうぞお願いします。

○吉村委員 別件ですけれども、スライドのNo.3を出していただけます？ そこでREACH規制、化審法、GHSと。GHSにも、EUのGHSとかFDAのGHSとかいろいろありますよね。そうすると、この資料のスライドNo.9、そこで「将来的には国際標準化にむけた取り組みを行い、」ということですから、とりあえず我々は国内のほうのことを主にして考えていて、それがやがてFDA、EUのGHS、UNのGHS、それからREACH、化審法と、そういうものをやがてユニファイしようと、そういうふうな位置付けだと思っていいのですね。

○柳原課長補佐 GHSというのを、もしかすると違うものを思っているのかもしれないのですが……

○吉村委員 GHSにUN GHS、FDA GHS、それによって評価の内容が違ってらるんですよ、化学物質をどこに分類するかというのは。だから、とりあえずいわゆるGHSといたって、実はユニークじゃないんですよ、現時点で。

○柳原課長補佐 私のほうではUNを意識しておりました。

○藤沢企画官 GHSにつきましては、UNのGHSしかございません。1つだけです。評価結果としては、各機関もしくは各企業が独自に評価できるようになっていますので、それ

で結果が変わってくると。GHSにつきましては、基準は1つでございます。

○吉村委員　具体的に、この化学物質は1Aとか1Bとかいような議論をし始めますと、FDAの判定とEUの判定とUNの判定が現実には違っているんですよ。

○藤沢企画官　それは評価した者が異なりますので、同じ試験結果を使ったとしても、結果が変わってくるということは起こり得ます。ですので、GHSという評価基準だけでございます。

○今井田座長　よろしいですか。

○堀之内委員　そのとおりです。

○今井田座長　では、よろしいでしょうか。

ちょっと技術的というか書面上の問題ですけれども、我々のところに来ているスライド7のところ、一番上のところの年代が全部とれてしまって白紙の状態に来てしまっているのですね。ですから、左が2000年で一番右が2011年ということですね。

○柳原課長補佐　はい、そうです。

○今井田座長　なぜか資料のところ、一番上の年号と平成の年がずれて白紙になってしまっていたので、確認させていただきました。

【目標・成果概要、研究開発マネジメント・体制等、標準化等のシナリオ・波及効果】

○今井田座長　少々混乱するのですがけれども、先ほどの説明でToxomics等の遺伝子発現解析プロジェクトというのがあって、肝臓のところはグレーの絵になって、これはNEDOプログラムで終了しています、という説明があったと思うのですね。スライドNo.8ですけど、今の今田中さんの説明では、肝臓の発がん性の評価について、ガイドライン等で作成するとかということがあったのですが、私の質問は、今回のこの中間評価には、肝臓の発がん性に関する評価は今回の我々のミッションの中に入っているのか入っていないのかというところがわからないのですが、どうでしょうか。

○今田中ThL　基本的には一応入っております。といいますのは、確かに予測手法というのはかなり確立されておまして、今回このプロジェクトの中では、ここにお示しましたように、陰性対照物質のデータ取得をし、より信頼性を高めるための実験を加えております。それが今回のこのプロジェクト内で終わっていきますので、そのところが一応対象になろうかと思えます。

○今井田座長　では、その陰性対照云々のところだけが我々のミッションということで

すか。

○今田中ThL 中間においてはそのようになるかと思えます。

○今井田座長 でも、上の肝心の陽性対照のところは、これは終わっているという理解でよろしいのですか。

○今田中ThL 終わっておりますけれども、この部分も一部きょうの中でもご説明しないとなかなか理解が難しいところもありますので、後ほど齋藤のほうから少しこの辺もご説明した上で、先ほど行われている部分はどうかということも詳細に少しお話しさせていただきたいと思えます。

○今井田座長 要するに評価の項目に入っているという理解ですね。わかりました。

ほか、よろしいでしょうか。

どうぞ、吉村先生。

○吉村委員 「費用対効果」という言葉が随分出てくるのですけれども、何に比べて、つまり費用といった場合、何の費用に対して何の費用と、これだけ例えば費用が安くなったと。それに対して効果というのは、今までこういうことがわかっていたのが、このやり方ですと費用は安くなるけれども、多少はもしかしたら精度は落ちるかもしれないなんていうことはあり得るわけですよ。In vitro試験などでは。そうした場合に、費用対効果というのはどういう費用をスタンダードとして考えて評価するのでしょうか。

○今田中ThL 最後、ここで発がん性を例にして取り上げたのですけれども、通常これまで、今のガイドラインで定められています発がん性試験ですと、ここに書きましたように、極めて高コスト、1物質評価するのに2億円とか3億円必要になります。ただ、これが全て置きかわるわけではないのですけど、ここにいく物質をかなりスクリーニングできるということで、スクリーニング手法というものを確立しているわけですが、先ほど小島先生からもお話しいただきましたように、少なくとも陰性であろう物質をこちらでセレクトして、どうしても陽性になるような可能性のあるものだけをやることによって、最終形のこちらにいく試験数をかなり削減できるという意味で費用対効果があるというようなお話を差し上げたかと思えます。

○吉村委員 いわゆるトップダウンとボトムアップというアプローチがあるのですけれども、これは明らかに陽性であるというものは、in vitroで割と確実に把握できると。しかし、ちょっと微妙なものは必ずしもin vitroではうまく把握できない。そういうことを考慮すると、例えば今まで数億円かかったのが100分の1でできました、数百万円ででき

るようになりました、しかし、それはある意味では一部だけで、つまり非常にクリアなものだけはよくできるのだけれども、微妙なものは必ずしもできない。

問題は、in vitroでやるときいつも頭にひっかかってくるのは、どういう形で偽陽性、偽陰性が出てくるかということが問題なわけで、トップダウンの場合には、必ず明らかに陽性なものだけをチェックして、それはvivoはやらなくてもよろしいという形にするわけですね。そういうことを考慮して数量的に費用対効果というのを評価しようと、そういうことでしょうか。

○今田中T h L 最終的にはそのような形を望んでいるわけですがけれども、後ほど齋藤のほうで、詳細の中でご説明します。我々として、正答率が高くて、かなり有効に使える手法だと思いますので、今おっしゃられたようなところはかなりクリアできるのではないかとこのように考えています。

○吉村委員 今盛んに問題になっているボトムアップ、トップダウンというときに、スクリーニングから逃げちゃったものが出てくると影響が非常に大きいんですよね。だから、単純に一致率みたいなものだけで評価すると、非常に危ないことが起こるわけですよね。その辺は後でちゃんと評価していただくということですね。

○今田中T h L はい。

○吉村委員 別件で。

○今井田座長 お願いします。

○吉村委員 このタイトルの中に盛んに「石油精製物質」というのと「石油精製物質等化学物質」というのと、単純に「化学物質」というのがありまして、そういうのは区別して比較しようということなのではないでしょうか。それとも、「石油精製物質」というのはある意味では典型的な例として挙げているだけで、実は一般的な化学物質。化審法でいうと要するにリスクですよね、量と有害性の絡み合いで出てくると。

そうすると、今ここで「石油精製物質」というのは余り意識しなくていいのか、それとも「石油精製物質」というのを非常に意識しなきゃいけないのか、その辺はいかがでしょうか。

○柳原課長補佐 経済産業省からご説明申し上げます。石油精製物質のほうの予算からいただいております、石油精製物質関係をマストでは考えております。その技術がほかにも生きれば、それはそれでオーケーということですよ。

○吉村委員 お役所がどういう事情があるかは別として、我々評価委員会としては、石

油精製物質ということは気にしなくていいのですね。

○藤沢企画官　そこは、我々はそれで予算をいただいているので、まずそこをマストで考えたいと思っています。それがプラスアルファで一般の化学物質まで広がるということはいいことだというふうにも考えておりますので、その辺、そういったフワッとした形になってしまうかもしれませんが、石油精製物質はマストで考えたい。一方で、一般の化学物質にも広げていきたいというのがあるということでございます。

○今井田座長　わかりました。ですので、後から出てくるかと思うのですが、被験物質等の選定のところで、そこら辺は考慮があるということですね。

○藤沢企画官　あと、言葉の使い方は、本当はもうちょっと統一できればよかったのですが、なかなか見切れてないところがあって申しわけありません。基本的には同じようなことをいっているということによっていただければと思います。

○吉村委員　1つだけ。陽性物質を被験物質にするというのはわかるのですが、一般に遺伝子発現解析ですと、必ずコントロールを用意しないと、どの遺伝子が問題かとわからないわけですから、要するに陽性物質、陽性物質という単語が割と出てくるのだけでも、それは被験物質を陽性物質として使うということであって、別に陰性物質を無視するというではありませんね。

○今田中T h L　はい、陽性物質をしていますけれども、必ずコントロールも置いていますので、必ず比較をしています。また、先に進めば、当然陰性物質をきちっとやった上で比較もしっかりとやっていく予定にしています。

○吉村委員　だから、単に一致率だけではなくて、ボトムアップかトップダウンかという問題は非常に大きく影響するものですから。

○今井田座長　ありがとうございます。

ほかはよろしいですか。

どうぞ。

○宮城島委員　ちょっと確認なのですが、多分後の成果報告でもあると思いますが、化合物全体で40くらいは計画していますか。

○今田中T h L　5年間で約40物質ぐらいたいと思っています。ただ、あと予算の関係がございまして、これはまた今後どうなるかわからないのですが、なるべくそれだけの物質をやりたいと考えています。

○宮城島委員　中間評価に関係あるかどうかかわからないのですが、最後の年に化合物

を用いて動物試験を幾らやってもしょうがないので、3年目ぐらいまでに化合物を用いた動物試験を終了して、その後、その予測と検証実施すべきでは。

○今田中ThL これは5年間ですので、当初から年間とりあえず10物質ずつを目標にし、実際には9とかいう年もでてきますが、早めに目標をクリアし、動物試験は、最終年度には少しだけやる予定です。最終年度の夏までには動物試験関係は終わるような予定を考えています。

○今井田座長 どうぞお願いします。

○山田委員 この事業の最終ゴールについて1つ確認をさせていただきたいのですが。先ほどガイドライン化に向けてのロードマップというのをお示しいただいたのですけれども、ずっとお話を聞いていると、動物試験の短期化とかクオリティを上げるとかというのが基本的に目標にあるかと思うのですけれども、その先にヒトへの外挿性は含まれていませんでしょうか。動物を使って毒性試験をやっても、じゃあヒトでどうかというのは必ず問われるところなのですけれども、この事業の延長において、そういったヒトへの外挿性というのが一応スコープの中に入っているのか。

というのは、それがもし入っているのであれば、被験物質の選び方とかというのも若干考慮されてくる内容になるかと思うのですけれども、その辺、動物試験レベルでとどめるのか、それとも、もう少し遠い将来になるかもしれないのですけれども、ヒトへの外挿というものも意識しながら今この事業を進めていращやるのか、この点についてお話しただけないでしょうか。

○今田中ThL 特殊なので、専門の齋藤のほうから回答させていただきます。

○齋藤副長 齋藤です。結論からいいますと、本プロジェクトの中ではヒトへの外挿性は含まれていない状況で物質選定を行っています。遺伝子発現量から毒性をみるということがまだまだ確立された方法ではないと私は認識しておりますので、(実験動物を用いて)その部分のデータをしっかりとることがまず第一だと考えておまして、そこを5年間でしっかりデータをとっていきたいと考えています。

先生のおっしゃるとおり、ヒトへの外挿性というのは非常に重要な問題でして、恐らくこの5年間のプロジェクトが終わった後の課題だと思うのですけれども、その間に、例えば、現在ヒトのiPS細胞等が注目されていますので、このプロジェクトだけではなくて、ほかでいろいろ動いている研究成果をミックスさせることで、ヒトへの外挿性というところも一つまた新たな展開ができるのではないかと考えています。

【成果の詳細 肝毒性・腎毒性】

○吉村委員 大変おもしろい話を楽しんで聞いていました。

プローブの総数は6万ぐらいですか。

○齋藤副長 はい、6万プローブあります。

○吉村委員 腎の場合は4つの部位に分割したということですが、肝臓は1部位でいいのですか。

○齋藤副長 そちらのほうは前身のプロジェクトのほうですけれども、8部位ほどランダムにとりまして、それぞれで遺伝子発現量プロファイルの比較を行いましたところ、余り変化がないということを確認しておりましたので、それをもとに、ランダムにどの部分でもいいからとってくるというプロトコルにしております。

○吉村委員 (腎毒性物質投与後の)腎の4つの部位それぞれの損傷の違いが、それぞれのところの遺伝子発現量の違いになっていると考えていいのですか。

○齋藤副長 恐らくですけれども、そういうふうを考えておりまして、今回、こちらのスライドのほうにはお示ししていないのですけれども、中間評価資料6の35ページ目に、皮質、髄質外帯、髄質内帯、乳頭、さらには腎臓(全体)という形で、変動遺伝子数のグラフをお示ししております。こちらのほう、横軸のレンジを全部合わせているので比較しやすいかと思うのですけれども、35ページ目の例えば皮質と髄質外帯を比べますと、隣り合った臓器ではあるのですけれども、変動遺伝子数は皮質のほうが断然多いというような結果になっています。実際、皮質で変動遺伝子数の多かったものは尿細管の壊死ですとかが起きているということと総合しますと、やはり障害を受けているところで媒体対照群に対して遺伝子の変化量が大きい傾向にあるかなと思います。

○吉村委員 遺伝子の場合にはいろいろなチャンネルを通して影響する可能性があるのですが、一般毒性といったときには、そうした場合にその部位は必ずしも損傷しなくても、この遺伝子に出てくるという可能性もゼロではありませんね。

○齋藤副長 ゼロではないと思います。先生がおっしゃるとおりで、間接的な影響というのやはり出てくると思いますので、まずは直接的な影響をとらえた後に、それがどのような形で間接的に影響しているかということも今後調べていきたいというふうに考えています。

○吉村委員 どうもありがとうございました。

○今井田座長 私のほうからですけど、今ここに出ているのもあるんですけど、個体差とかあるいは部位の差というのはみられているんですけど、動物の性差、雄、雌の差というのは検討されていますか。

○齋藤副長 今回、プロジェクトの中では雄のみを対象としておりまして、性差のほうについてのデータを持ち合わせておりません。

○今井田座長 わかりました。対象を雄だけにしたということですね。

それから、麻酔のところがいろいろされているんですけど、先ほど今後の成果のあれで、今回、ガイドライン化して国際的にもOECDに云々とかという話があったと思うのですが、恐らく世界的な傾向としては、国際的にはイソフルラン等による吸入麻酔が一般的になっていくのではないかと思うのですね。今回の話でいきますと、イソフルランでもCO₂/O₂の方法でも余り差はなかったと、だからイソフルランのほうではなくて、従来のCO₂/O₂の方法でいきますということですね。でも、今後の検討物質もそれでやるということでしょうか。

○齋藤副長 基本的に今後の検討物質につきましても、CO₂/O₂混合麻酔でとっていくことを軸にしたいと考えています。その一つの理由といたしましては、2物質だけにはなるのですけれども、イソフルラン麻酔でもデータを取得しておりまして、大きな差はないことを確認しています。

○今井田座長 大体理解はしているんですけど、余り差はないと。ただ、OECDとか国際的なところにガイドラインで云々、もっていこうとするときに……

○齋藤副長 ちょっと今回触れなかったのですけれども、例えばTGPのデータはエーテル麻酔なので取得されたもので……。

○今井田座長 エーテルもあるのですか。

○齋藤副長 TGPのデータにつきましてはエーテル麻酔のほうで取得されているのですけれども、そちらのほうのデータを開発したシステムにアプライしても問題ないということを次の発がんのところでご説明したいと思うのですけれども……

○今井田座長 それもそうですけど、動物愛護的な問題とかそういう面で、特にエーテル麻酔なんかはいろいろいわれておりますよね。だから、できたらイソフルランで統一されたほうがいいのではないかなと、これはコメントですけど。

○齋藤副長 ありがとうございます。今後検討したいと思います。

○今井田座長 お願いします。

物質を14物質選定されていますね。スライド17番目ぐらいになるのですか、この14物質の中に、先ほどちょっと話があったのですが、石油関連物質というのは含まれておりますか。

○齋藤副長　　そこまで細かく調査しておりません。といいますのが、どうしても肝毒性、腎毒性をとらえることというのが非常に重要であると我々考えましたので、データベースの中でその肝毒性、腎毒性、もしくは肝発がん、腎発がんを示すものを優先的に選定しましたので、その中に石油精製物質——石油精製物質は亜種も含めますとかなりあると思うのですが、それがどの程度あるかというところまで調査に至っておりませんで……

○今井田座長　　メーンは一般の化学物質で、特に肝毒性、腎毒性があるものでいいと思うのですが、この大テーマ、さっきの話なのだけど、「石油精製物質等」云々という言葉があるので、少なくとも1～2物質はないと、大テーマに合わないとかそぐわないような気がいたしました。

それから、私ばかりで申しわけないのですが、24ページ以降のところ、肝臓の毒性表現のところ、肝細胞の単細胞壊死はいいと思うのですが、肝細胞肥大というのと肝細胞の小葉辺縁性の肥大というのを分けておられますね。実際の最後のマーカーのところのグラフというかチャートをつくる場所でも、それを別の項目としてとらえているのですが、両方とも肝細胞肥大、肝細胞肥大ですよ。上の肝細胞肥大とだけされているほうが、例えば小葉中心性の肝細胞肥大のことをいっているのか、肝細胞肥大だけいったら、小葉辺縁性でも肝細胞肥大なのですよね。これをあえて分けているところがどうなのか。上はむしろ、どちらかという小葉中心性の肝細胞肥大のことをいっている。

○齋藤副長　　こちらは小葉中心性です。

○今井田座長　　であれば、(パワーポイントの表中の)下もこう書くのであれば、上も小葉中心性と明記した方がよいです。全体をもういってしまっているからそうわかっているのかというところで、病変の適切な病理用語の使い方としてちょっとひっかかりますので。

○齋藤副長　　ご指摘ありがとうございます。今後はきちんとそのあたりは分けて表示したいと思います。

ちょっと補足しますと、肝細胞肥大ということで、当初は同じ症状ということで一緒のグループでバイオマーカー候補探索をやるとしたのですが、実際遺伝子をみてみますと、かなり動いている遺伝子が違うということがわかりました。それで、ちょっと試験的ではあるのですが分けて今回やっております。今後これを本当に分けることに意味

があるのかについては結果をみて決めたいと思っています。

○今井田座長 私は分けることを反対しているわけではなくて、表現の仕方が問題ではないかと思います。スライド33、34のところで、まとめのところが出てきますよね。分けるのは、私いいと思うのです。メカニズム的に違うことも出てくるし。

○齋藤副長 違うのではないかなと我々も考えております。

○今井田座長 P450なんかは中心小葉性に来ますから、それを分けるのはいいと思うのですが、表現にちょっと気をつけられたほうがいいかなというふうな気がします。

私ばかりなので、ほかの方いかがですか。

お願いします。

○山田委員 2点ほど質問させてください。

まず、麻酔のところ。私たちも非常に悩ましい問題として、先ほどお話しあったように、私たちはエーテルを中心に使ったのですけれども、今非常にそれを使うのは難しい時代になってしまったので、どうしたものかというところで、少し検討し始めています。麻酔を選ぶときに気になるのが、血液の抜け方がちょっと違うのではないかと思うようなところでは。先生ご存じのように、血液のトランスクリプトームでバイオマーカーを提案している論文があるぐらいで、血球が混じることで結構ばらつく、データに影響を与える可能性があるかと思うのですけれども、今までご検討された中で、そういった血液の抜け方とかいろいろな状態で、麻酔の選択で考慮したほうがいいというものはいくつかあるのでしょうか。

○齋藤副長 先生がおっしゃるとおりで、血液のほうというのはかなりドラスティックに影響を受けるとは我々思っているのですけれども、今回プロジェクトで取り上げている臓器というのが一般毒で肝と腎で、あと神経毒で脳ということで、今回詳細に調べたのはこの部位に限定しております。全血を含めた血液の遺伝子プロファイルデータで、麻酔法でデータをとってはおりませんが残念なところなのですけれども、恐らくですけれども、麻酔法で全く無影響ということはまずあり得ないと思うのですけれども、それが例えば化学物質投与後の毒性影響に、どれだけパラメーターとして影響を与えるかというのが、次に多分重要になってくるかなと思います。そこは今後データをとっていく必要があるのではないかなと思うのですけれども、血液に関してはプロジェクトの対象外の臓器になっておりまして……。

○山田委員 14ページのスライドをみると、肝臓と腎臓で何となくイソフルランのほう全体に低くて、左側のカラムが高めなので、若干そういう影響もあるのかなというふう

にちょっと思っ、今みたいな質問をさせていただきました。

○齋藤副長　私もやってみて思ったのですが、イソフルラン麻酔のほうが遺伝子発現プロファイルの変動も少し強く出る傾向にはあるかなと思っております。(麻酔法の違いが)全く無影響ではないのですけれども、どこまでを良し、もしくは駄目にするかという線引きは非常に難しいところがありまして、現在のところでは、例えば化学物質を投与した後のレーダーチャートでの検討で、イソフルラン麻酔とCO₂/O₂混合麻酔を比較したところのデータをお示ししているかと思うのですけれども、こちらでもやはりイソフルラン麻酔のほうが大き目に出ています。こちらのTBAのほうもイソフルラン麻酔のほう若干大き目に出ています、やはり麻酔法の違いによる影響はゼロではないなと感じています。ただ傾向として、化学物質の示す毒性そのものの共通性は見出せているので、まずはどちらが良い・悪いではなく、ある程度の適用範囲内に入っているというような判断基準で研究は進めていこうかなと考えております。

○山田委員　せっかくきれいな基礎データをとられているので、これからガイドライン化を目指されるのであれば、いろいろな麻酔をいろんな施設が使いますので、そういう基礎データをつけてガイドラインのほうに反映していただければ、より横並びの評価がしやすくなると思うので、ぜひご考慮いただければと思っています。

2つ目ですけど腎臓、これも昔どうしたものかと考えたことがあるのですけれども、部位を分ける上で一番難しいのが、技術者の間での差が出やすいということではないかと考えています。先ほど個体差はない、部位別では随分差があるというお話だったのですけれども、技術者によるばらつきというのはそんなにないのでしょうか。何かきれいに線が引ひかれていけばいいのですけれども、部位別に切り取ることはそんな簡単ではないというのが自分のイメージで、いっそのことダンと纏めて切り取ってしまって、何か異常が出てきたら、それはどこが原因だろうかということで、逆に絞り込んでいくほうがやりやすいかなと思ったのですけれども……

○齋藤副長　まず、1点目の技術者によるものなののですけれども、寶珠山さん、現場では何人ぐらいで実際やられていますか。

○寶珠山専門職　採材は、腎臓の分割に関しては2名に絞っております。

○齋藤副長　こちらのデータに関しましては、基礎検討のデータではあるのですけれども、(データは示していませんが)投与した後の(腎部位別の)データにつきましても全て個体間差までみています。腎臓の部位別採取に関しましては、個体間差が大きくてデータを

除外するというようなことは今までないので、例えば2名というのに限定されているというのが理由かもしれませんが、一定基準を満たしています。また、(共同研究先である)農工大や京都産業大学のほうにも同じように腎臓の部位別の採取をお願いしておりまして、そちらのほうのデータもみているのですけれども、ばらつきはこの程度(CERIと同じレベル)に押さえられているので、プロトコルとしてきちんと伝わっていれば、ある程度一定以内のばらつきにはおさまるのかなという感触は得ています。

2点目の腎臓全体から絞り込むという方法なのですけれども、先ほどの吉村先生のとくにいいましたが、資料6の35ページと36ページのほうに変動遺伝子数のグラフを載せています。今回の発表スライドには入れていないのですけれども、36ページ目のほうに腎臓全体の変動遺伝子数というのを入れています。

例えばですけれども、各部位の変動を全部足し算した変化であれば、腎臓全体から各部位の毒性マーカーを選定することもできると思うのですけれども、そもそものベースの(遺伝子発現量)レベルが違いますので、難しいと考えています。例えば乳頭でこの遺伝子(Dhtkd1：乳頭では皮質の1/40倍の発現レベル)が物質投与で5倍変化したとしても、皮質、髄質外帯、内帯のベーサルな発現量の中に入ってしまったら変化としてとらえられません。実際それが事業原簿の資料6の35ページ、36ページでもあらわれていまして、変動遺伝子数としては皮質ですとか髄質内帯のある物質で多いのですが、腎臓全体にしますと逆に変動する遺伝子というのが減ってしまうということからも支持されます。

そこで、まず各部位で変化しているということを押さえないと、どこの部位の由来かということはなかなかつなぎ合わせができないと考えました。先生のお考え(腎臓全体から各部位の影響を外挿する)も最初考えたのですが、そういう相殺されてしまう遺伝子がかなりの数であるということが基礎検討でわかりましたので、部位別に遺伝子発現量データをとっていくという戦略にして、最後に各部位のデータをマージした1つのデータで測定できるようなものにするという戦略で進めております。

○今井田座長　　よろしいでしょうか。ほか、どうですか。何かございませんか。

もう1点だけ私のほうから。成果のところの30スライドになるのですかね、これまでの結果で、「肝・腎とも一部の病変についてはマーカー候補遺伝子を選定できた」ということなのですが、今後の方針として、今回までに選定できたマーカー遺伝子を、先ほど示されたようなチャートのようにしていこうと、そういうことですか。

○齋藤副長　　今後の課題といたしましては、一応判定システムのプロトタイプ、これは

形だけですので、これがまだ最終形ではないのですけれども、この形にもっていくまでのマーカー候補遺伝子というものの課題につきましては、今、一旦バイオマーカー候補として選定していますが、例えば陽性物質として用いたのは2物質だけだとか、3物質だけだとか、それほど多くはありませんので、今後まだ物質をふやしていく中で、同じ空胞変性が起きましたら、またそのデータを入れて再解析する予定です。そこで、この1,859プローブについては、遺伝子の中身も数も違ってくると思うのですけれども、これをまたブラッシュアップしていく必要があるというふうに考えています。

○今井田座長　　ですから私の質問は、今回できたマーカー候補の遺伝子、今後はマーカー候補の遺伝子だけをみていくわけではないのですか。

○齋藤副長　　マーカー候補の選定からやり直します。

○今井田座長　　そうですね。では、いいです。この書き方ですと、選定しちゃったから、今後はこれだけで判定していきますよというふうにとれなくもないのでお聞きしました。わかりました。

【成果詳細 発がん性】

○堀之内委員　　まず、がんのところのスクリーニング系なのですから、これはOECDガイドラインには載せる予定なのでしょうか？

○齋藤副長　　一応その方向では考えております。

○堀之内委員　　データは公開されていたのでしたっけ。

○齋藤副長　　ご質問の「データ」とは前身のNEDOプロジェクトで取得したほうでしょうか。

○堀之内委員　　データというか予測系の方法論です。

○齋藤副長　　予測法のシステムについてはまだ公開はしておりませんが、それは具体的なOECDガイドライン化にどのような形で提案をして、ガイドラインもしくはガイダンス案をつくるかに関係してくると思うのですけれども、必要に応じて公開というも考えております。

○堀之内委員　　公開しないと意味がわからないのだと思うのですけれども、そちらのところ非常にキー重要になっているのかなと思います。

　　といいますのは、それに絡んでいるのですけれども、結局企業側からみて正しいか正しくないか実はわからないのですよ、みていて。なぜかという、最初に選定されたときの試験というのは14日か28日ですよ、そのときに発がんしている物質はあったのでしょうか

か。

○齋藤副長 14日や28日投与で発がんの所見がみられているものということですか。

○堀之内委員 はい。

○齋藤副長 それはありません。

○堀之内委員 ないですね。そうすると、わからないのはそこなのですね。そこからジャンプアップするときに、例えば幼虫からチョウチョウになって、さなぎになってトンと飛ぶという次のステップが大きいのと違うかと思うときに、手前でわかるというのは非常におもしろいですよ。当たってそうにみえるのだけれども、外れているのと違うか。全部外れてしまうかという懸念が実はあるのです。そのために、スクリーニングをやられているとかやっているところを公開して、論文を出して、批判を受けたほうがいいと思うのです。そうでないとわからないですね。

もう少しうと、TGPのデータは150ぐらい出ているうち40だけを、当たったか外れたかと今日お示しになられていますけれども、あと110がどっちだったかどうかという。

○齋藤副長 それは発がん性の有無がはっきりしているものに限定しているので、発現性予測の結果として当たった、外れたのいいものだけを使ったわけではありません。

○堀之内委員 それはよくわかるのですけれども、そういう出し方をされると、都合のいいところだけ出して……

○齋藤副長 そのように思われることについては、理解できます。

○堀之内委員 というのは、最初のステップから都合のいいところではないかとずっと思っているのです、また都合のいいところを出しているのではないか。そうではなくて、150全部を出して、実はどうだったというのをぼんと出してしまったほうがあっさりしていて、議論を上げるときでも、どっちかよくわからないやつでも、ポジで出た、ネガと出たというのを示してくれるほうがあっさりしていると思うのです。

○齋藤副長 いいアドバイスをありがとうございます。繰り返しになりますが、今回示した40物質は発がん性の有無がはっきりしているものだけを用いており、TGPのデータはそれ以外に、おっしゃるとおり100以上まだあります。それらをCARCINOscreen[®]で予測することで正答した/しないは関係なく、どういう結果になったかというのご提示できると思います。

○堀之内委員 それで知りたいのは、結局ネガ(陰性)と思う物質が、予想外にポジ(陽性)に出たときに、(CARCINOscreen[®]での予測結果は)やはり違うのと違うかと思われるの

ですよね。そこのところがあるので、非常にそこは懸念しているところなのです。

○齋藤副長 今後また、それも検証物質としてデータをとりたいと思います。

○堀之内委員 それから、がんのところはちょっとおいといて、ストラテジーなのですが、発がんの場合は28日のときに、がんがないのを2年後の発がんを当てようという発想でしたよね。それだけけれども、肝毒と腎毒に関しては（病変が）出たところで選んでいますよね。それは、なぜ初回とかもっと短いところではないのですか？

○齋藤副長 そこもご指摘のとおりなのですが、まず28日間の化審法で行われています毒性試験、28日間反復投与試験を高めていきたいといいますか、そこを広げていきたいというのがコンセプトにありまして、まずは判定システムをつくることで毒性にダイレクトに関係した——発がん性とちょっと矛盾するところはあるのですけれども……

○堀之内委員 そうなのですよ、そこは矛盾だと思うのですよ。

○齋藤副長 そうなのですよ。そこはなぜかという、発がん性のときにもいろいろなコメントであったのが、発がんに至るまでをちゃんとモニタリングして、その中での28日ならわかるけど、というようなコメントも実際にいただいたことがありましたので、そういうコメントも踏まえまして、まずは少なくとも28日間の反復投与の腎毒性、肝毒性につきましては、その場でみられることは現実押さえられるので、まずそこから押さえていこうと。まずそこが第一ステップだと考えています。

それを押さえて、方法論なりマーカー遺伝子とかメカニズムのことを直にみえるもので押さえた後に、より短いもので28日間の実際の症状を予測するとか、もしくは28日までのデータでさらに長期の数カ月とか、そういうものを予測していくというふうに、システムの構築は、この次、第2ステップとしてそこに行こうというふうに考えています。

○堀之内委員 後ろが出ていないのだけれども、後ろが危ないという方を予測するというのだったら、発がんのときとストラテジーが一緒なのでわかるのだけれども、今回は違うではないですか？

発がんのときにもう一つ思っているのは、発がんするという用量を選んでいる用量の中で、何%発がんするのですか。

○齋藤副長 用量の中でというのは？

○堀之内委員 というのは、例えば100ミリで発がんすると予想しているというものをやっけて、それがスクリーニング系として使われていますよね。一番気になったのは、100%発がんするわけではないではないですか。そうすると、手前で来ているのが本当に当た

っているかどうかというのは物すごく疑問があつて、さっきいったように……

○齋藤副長　その例数ということですか。

○堀之内委員　そう。頻度が違う。ヘテロな情報が混じっているのに共通でつかんできたら、実際はばばをつかんでいるのと違うか（予想できていると誤認している可能性があるのではないか？）と思っているのですよね。

○齋藤副長　なるほど。例数との関係はちょっとみていないのですけれども、少なくともTD₅₀との相関というのは、先ほどお示ししたグラフの中でみえています。具体的に何例までだったらというのはないのですが、陽性、陰性の判定は少なくとも統計処理上、NTPがクリアポジティブだといっているものを陽性だという形で判定しています。

○堀之内委員　それはよくわかるのですよ。方法論が悪いとかそんなことをいっているのではないのですよ。僕は、方向はいいと思うのだけれども、出てきたデータが信用できるかどうかというところがわからないといっているのですね。

○齋藤副長　定量性に関しましては、ちょっと今のところ検討しているのがTD₅₀との相関というところまでなのですね。例数との相関というのはまだやっておりませんので、今後検討の中で考慮したいなと思います。

○堀之内委員　というのは、結局……

○今井田座長　先生、いいですか、どんどん質問していただいてもいいと思うのですが、先生の質問はごもっともで、2000年からプロジェクトが始まっていますよね。前半のほうのところのことは僕わからないのですが、今先生の質問は、まさに2000年から始まったプロジェクトのところでクリアにされているべき課題のような気がするのですね。だからその段階で、先生がいわれたように、科学的な学術雑誌、特に英文の雑誌に論文を発表されて、その論文をもとにいろいろなガイドライン化云々とかというふうにもっていけば、今の質問は多分クリアされていると思うのです。きっとまだはっきりそういうデータというか論文というものが出てないのではないかと思うのですね。

○齋藤副長　そうです、まだ作成途中なところがありますので……

○今井田座長　ですので、きょういわれても、2000年からで、今2013年ですから、その辺のところは私もちょっとひっかかるころがあつて、もし出せるのであれば、早く論文を出していただいた方がよいのではないかと。——ちょっとこれ、中間評価と別の話をしているのかもしれないので、この辺でとりあえず、きょうは、とめていいですか、先生。——ありがとうございます。

○齋藤副長　でも、後半の質問は1個答えていいですか。

○今井田座長　どうぞ。手短にお願いします。

○齋藤副長　これまでの発がん性と今回の一般毒ストラテジーがなぜ違うかというのは、発がん性は発がん性あり・なしという、ポジ・ネガで分けやすいのですけれども、一般毒性というのは、その毒性症状がかなり多数の項目に分かれておりますので、一般毒性あり・なしという単純なところではなくて、どういう症状が起こっているかというところまで細分化する必要があったので、28日間投与でまず起こっている毒性症状を細分化して、それを精緻化するというステップから入っています。

○堀之内委員　その部分はよくわかっているのですが、発がん性のところで1つ、もう一回質問なのですが、何で、このプロジェクトで2年間のがん原性を幾つか打たなかったのかという質問です。打って見たらよかったのと違うのかなと思うのですが、時間があつたのに。

○齋藤副長　予算の関係上、それは無理です。

○堀之内委員　というのは、今の質問は結局最初のところに上がっていたところで、このプロジェクトを最初に評価した人がちゃんと評価したのかなというところが実は最初にあったので、そのことをコメントしてはいかんのかなというのはあつたのですけれども、そういうことがちょっと感じていることです。

○齋藤副長　ありがとうございます。

○今井田座長　評価する立場の者としては非常に辛いところです。ありがとうございます。

その他いいですか。

では、手短にお願いします。

○吉村委員　スライドのNo.47というのを出示してください。上から2行目のspecificityとかは1分の1ですけど、つまり11のうち1つしか陰性物質を入れなかったわけですね。

○齋藤副長　そうです。

○吉村委員　ちょっと少な過ぎるのではないかと。

○齋藤副長　中期発がん性試験については、論文になっていたり、要は我々が入手できるデータであり、さらに我々のところで試験している物質の重なりがある物質に限定して比較しました。つまり、我々のところでも遺伝子発現量データを取得して、なおかつ中期発がん性試験で論文やデータが公開されているものを全部調べたのですけれども、その中

でたまたま陰性物質が1物質しかなかったのことになります。その後、調査対象のデータベースを変えたりとか、いろいろまた調べ方を変えれば、これ以上に出てくる可能性はあると思いますので、調査は今後も継続して進めたいと思っています。

【成果詳細 免疫毒性】

* 質疑は行われなかった。

【成果詳細 神経毒性】(非公開)

【総合討論】

○山田委員 この手のプロジェクトを進めることの大変さというのは身にしみて知っていて、内容をみて、つくづく頑張っているということを感じて、ある種感動しております。非常に重要な事業だと思いますので、ぜひもっともっと発展させて、できれば本当にガイドラインまでつなげていただければと思っています。

○宮城島委員 先ほど山田委員のほうからもお話があったのですが、化学物質と医薬品とは違うと思いますが、これから化学物質を選定するときには、ヒトのことを考慮したデータがもしあるのだったら、そういうことを考慮した化合物の選定を行い、今までは全部動物だけのデータで予測していましたので、やはりヒトの外挿性というのをもう少し考慮した研究計画を考えていただきたいと思うのと、あともう一つ、発がん性のときもよくわからなかったのですが、先行するNEDOの成果の活用とあったのですが、多分10年間おやりになったので、そこの成果と今度の目標と成果をもう少し明確にしてお話ししていただいたほうが、今度の新しいこのプロジェクトの成果というのが明確になってくるのではないかなと感じました。

○堀之内委員 ちょっとクリティカルな話ばかりしたように思われるかもしれませんが、実はこのプロジェクトは真面目にいつてもらいたいと思っているのです。いい方向になってほしいというのが、立場的というか、そういうふうに個人的にずっと思っているのですが、いつてもほしいのだけれども、ちょっと甘いのと違うかなというところに対して質問をただけで、方向（について）は僕は間違っていないと思っているので、頑張りたいと思っています。

○今井田座長 ありがとうございます。

最初のところで、我々評価する立場の者がきょうの話を聞いて評価しなきゃいかぬという話がありまして、委員の先生方、かなりむちが入ったといいますか、非常に緊張されていろいろと途中意見が出て、活発な質疑応答だったと思います。