

報道関係者 各位

令和3年7月30日
(照会先)
労働基準局安全衛生部
計画課
課長 小宅 栄作
課長補佐 中村 昭彦
(代表電話) 03(5253)1111(内線 5472)
(直通電話) 03(3502)6752
化学物質対策課
課長 木口 昌子
課長補佐 樋口 政純
(代表電話) 03(5253)1111(内線 5516)
(直通電話) 03(3502)6756

日本バイオアッセイ研究センターにおける試験方法に関する手順書からの逸脱行為に対する検討会の報告書等について

令和3年3月5日付けの報道発表にて、化学物質等の発がん性等を調査するための動物試験を実施している(独)労働者健康安全機構の日本バイオアッセイ研究センターにおいて、試験方法に関する手順書から逸脱する行為が行われていた事実が確認されたことを受けて令和3年4月に設置した、日本バイオアッセイ研究センターにおける試験手順書からの逸脱行為事案に関する検討会(以下「逸脱行為事案検討会」という。)において、別添1のとおり報告書がまとまり、併せて、日本バイオアッセイ研究センターにおける試験手順書からの逸脱行為事案による規制等への影響評価に関する検討会(以下「規制影響評価検討会」という。)においても別添2のとおり報告書がまとまりましたので、公表します。

逸脱行為事案検討会報告書では、逸脱行為の認定、発生原因の調査及び再発防止策の提言、規制影響評価検討会報告書では、逸脱行為が行われた可能性のある試験について、再評価を行った結果、評価を変更する必要はないこと等についてとりまとめられています。

また、別添1の報告書を踏まえ、(独)労働者健康安全機構に対して、別添3の概要のとおり指導を行いましたので、併せてお知らせします。

- 別添1 日本バイオアッセイ研究センターにおける試験手順書からの逸脱行為事案に関する検討会報告書
- 別添2 日本バイオアッセイ研究センターにおける試験手順書からの逸脱行為事案による規制等への影響評価に関する検討会報告書
- 別添3 日本バイオアッセイ研究センターにおける試験手順書からの逸脱行為事案に関する検討会報告書を踏まえた対応について

日本バイオアッセイ研究センターにおける試験手順書からの
逸脱行為事案に関する検討会
報告書

2021 年 7 月 30 日

日本バイオアッセイ研究センターにおける試験手順書からの
逸脱行為事案に関する検討会

目次

報告概要	3
1. 調査の端緒	5
2. 調査の経過	6
(1) 調査方法の概略	6
(2) 調査票による調査	6
(3) 対面によるヒアリング調査	6
(4) 関係書類の調査	6
3. 逸脱行為の認定	8
4. 逸脱行為の原因、センターの運営上の問題点等.....	18
5. 再発防止策	21
6. まとめ	23

報告概要

○ 本検討会について

本検討会は、2021年4月2日、厚生労働省労働基準局長により、独立行政法人労働者健康安全機構（以下「機構」という。）の日本バイオアッセイ研究センター（以下「センター」という。）における試験方法に関する手順書や試験毎に定められた試験計画書からの逸脱行為事案について、事実関係の調査を行うとともに、発生原因を究明し、再発防止策等を検討することを目的として設置された組織である。

本検討会は、同年4月から7月までの間、機構及びセンターの現・元職員に対するアンケート調査及びヒアリング調査並びにセンターの現地調査その他必要な調査を実施し、複数回の会議を経て、本報告書を取りまとめた。

○ 逸脱行為事案の概要について

本検討会は、センターにおいて実施された試験のうち、

- ① 2020年3月31日から同年9月30日まで実施された、被験物質2-クロロベンゾイルクロリドを rasH2 マウスに強制経口投与した中期発がん性試験（試験番号 0933、0934）、
- ② 2020年11月24日から2021年3月に試験が中止されるまで実施された、被験物質2-クロロベンゾイルクロリドを p53 ヘテロ欠損マウスに強制経口投与した中期発がん性試験（試験番号 0942、0943）及び
- ③ 2020年10月13日から同年11月23日まで実施された、被験物質3,5,5-トリメチルヘキサノ酸をラットに強制経口投与した肝中期発がん性試験（試験番号 0940）

において、センターで作成された標準操作手順書（以下「SOP」という。）及び試験毎に定められる試験計画書では、概ね、瀕死、状態異常などの理由で被験物質の投与が困難な動物はその日の投与を中止する旨定められていることから、一般状態（呼吸、外観、行動等の状態をいう。）の悪い動物に対する投与の中止又は減量を実施したが、投与量指示シートの当該動物の備考欄に「レ」（以下「チェックマーク」という。）と記載することで、当該動物に被験物質を全量投与したように装った逸脱行為を確認した。

そもそもSOPでは、投与量指示シートは毎日試験責任者の確認を受けることになっていたが、上記①と②の中期発がん性試験では、1週間に1度1週間分をまとめて試験責任者に提出され、試験責任者が投与状況等を確認した後に動物管理の部署に戻され、試験全体が終了した後再び試験責任者に提出されていた。かかる投与量指示シートの取扱いも逸脱行為であるが、これにより記載の逸脱行為が容易となったと考えられる。

なお、動物の一般状態と関係なく、投与を中止すべきでないにもかかわらず投与を中止又は減量したという逸脱行為は確認されていない。

また、被験物質を投与した後、動物が吐き出す等のアクシデントがあった場合については、その頻度は不明であるものの、従前から投与したものとして投与量指示シートにチェックマークを付す運用となっている。ここでは、一旦は投与していること、強制経口投与試験に内在する想定内のリスクであること、意図的なものではないことなどから逸脱行為

には分類していない。

- 発生原因と再発防止策について
本文中 18 ページから 22 ページまでのとおり。

1. 調査の端緒

センターは、化学物質の有害性を調査するため、1982年に労働省（当時）が設置した国有の試験施設である。2015年度まで厚生労働省が中央労働災害防止協会に業務運営を委託し、2016年度からは機構の組織として、国が指定する化学物質の発がん性試験（ラット・マウスを用いた動物試験）等を実施しており、発がん性試験の結果は、厚生労働省の化学物質に対する規制の検討に当たって、参考データとして活用されている。

2021年3月5日に、センターで行われている2-クロロベンゾイルクロリドという化学物質の強制経口投与試験を担当する職員が、弱った動物に規定量の化学物質を投与しなかったときに、試験方法に関する手順書から逸脱して、投与したかのように記録していたことが、機構の調査により確認された旨、厚生労働省から公表された。

本事案を契機として、センターにおける試験方法に関する手順書や試験毎に定められた試験計画書からの逸脱行為事案について、事実関係の調査を行うとともに、発生原因を究明し、再発防止策等を検討することを目的として、厚生労働省労働基準局長が2021年4月2日に本検討会を設置した。本検討会の構成は次のとおりである。

本検討会では、次のとおり検討会を開催したほか、関係施設・資料の確認、関係者へのヒアリング等を重ね、再発防止策等の検討結果について、本報告書にとりまとめた。

なお、本検討会は、再発防止策の検討を目的としており、ヒアリング等の内容は公開しない前提で関係者の協力を得て行われたものであること等から、本報告書には個人を特定しうる情報や企業秘密に該当する情報等は記載しないこととする。

(1) 逸脱行為事案検討会の構成

座長 柳 志郎 弁護士
参集者 五十嵐 康之 弁護士
参集者 沖田 美恵子 弁護士
参集者 小野寺 博志 国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員

(2) 逸脱行為事案検討会の開催経緯

第1回 4月2日（金）
第2回 4月27日（火）
第3回 5月20日（木）
第4回 7月1日（木）

このほか、4月5日（月）にセンターの現地調査を実施し、また、後述するヒアリング等実施のために、17日にわたり合計30回、ヒアリングを担当する本検討会構成員の参集を求めた。

2. 調査の経過

(1) 調査方法の概略

本検討会は、以下のとおり、センターに現在在籍している職員（派遣職員、業務委託会社職員を含む。以下同じ。）、過去に在籍していた職員及び国の担当職員に対し、アンケート調査を行うとともに、逸脱行為に関する情報を持っている可能性がある一部の職員について、本検討会参集者によるヒアリング調査を実施した。また、機構、中央労働災害防止協会のセンター関係部署に対してもアンケート調査を行い、機構の関係部署の職員からもヒアリングを行った。

(2) アンケート調査

2021年4月にセンターに在籍している職員と過去に在籍していた職員計64人及び国のGLP査察官計8名（センターは、労働安全衛生規則第34条の3第1項第2号に定める有害性の調査を適正に行うため必要な技術的基礎を有する試験施設が具備すべき設備等の基準（GLP）への適合状況について、定期的に国の査察を受けている。）に対してアンケート調査を実施した。機構及び中央労働災害防止協会に対しても、組織として同月にアンケート調査を実施した。

(3) 対面によるヒアリング調査

センターの統括者のほか、試験を管理する部署、動物を管理する部署、試験を監査する部署に在籍する（又は過去に在籍していた）管理職及び担当者、動物を管理する部署に在籍する業務委託会社の担当者の計14人に対し、本検討会構成員によるヒアリング調査を実施した。

また、機構の関係部署所属の職員のヒアリング調査を実施し、センターの組織規程、組織図や財務状況に関する資料等の補足資料の提出を受けた。

(4) 関係書類の調査

厚生労働省及び機構を通じて提出を求め、センター等で作成された以下の書類の調査を行った。

- ① センターで行われた試験の試験計画書及び試験報告書
- ② センターで作成されたSOP及びその改正履歴が分かるもの
- ③ センターで行われた試験に関するデータ（動物への被検物質等の投与の状況が記載された投与量指示シート、動物の状態を記録した要注意動物観察記録、分析機器の検量の記録）
- ④ センターの試験を管理する部署や動物を管理する部署の担当者が作成したメモ
- ⑤ 逸脱行為を行った職員の使用するPCに保存されたデータ
- ⑥ センターの組織規程、組織図や財務状況に関する資料

- ⑦ センターの職員の教育に関する資料
- ⑧ 本件事案発覚後、機構が行った予備調査の報告書及び機構が作成した関係職員の供述書（当該職員による内容確認済みのもの）

3. 逸脱行為の認定

本検討会においては、2記載の調査の結果、以下の事実を認定する。

(1) 前提事実

センターにおいて実施される化学物質の有害性試験は、試験毎に定められた試験計画書並びに施設における設備の操作、被験物質や動物の取扱い及びデータの取扱い等を定めたSOPに基づき実施されている。

被験物質の投与状況については、SOPでは、調整被験物質投与記録に必要事項を記入し、署名することとなっているが、LA端末（安全性調査情報処理システム飼育情報管理端末装置といい、動物の体重や一般状態等を入力、記録する端末）より出力した投与量指示シートをもって調整被験物質投与記録に代えられることになっており、その際は投与量指示シートに投与開始時間、投与終了時間及び投与確認チェックを記入することとなっている。センターにおいては、投与量指示シートをもって調整被験物質投与記録に代える方式が一般化していた。

SOPでは、投与量指示シートを使用した際の具体的な投与チェックの記載方法は定められていなかったが、運用上は各動物の備考欄に、投与した動物についてはチェックマークを記載し、投与しなかった動物については何も記載しない、あるいは、「投与中止」と投与を中止した理由とを記載する方法がとられていた。

また、動物の状態の伝達や投与中止等の指示・伝達は、口頭によるものだけでなく、それぞれ独自に作成したメモを、被験物質を投与する飼育室に残す方法でも行われていた。

(2) 2020年3月31日から同年9月30日まで実施された、被験物質2-クロロベンゾイルクロリドをrasH2マウス（ヒト由来のHRAS遺伝子が導入された遺伝子改変マウス）に強制経口投与した中期発がん性試験（試験番号0933、0934 以下「本件中期発がん性試験①」という。）について

① 認定した逸脱行為

関係者の供述、後記の職員G作成のメモ及び投与量指示シート等を総合考慮すると、本件中期発がん性試験①においては、動物管理の部署の責任者A及び同部署の職員Bに加え、センターが業務委託を行っているC社の従業員数名（以下「補助スタッフ」という。）も動物への被験物質の強制経口投与を担当していた。本件中期発がん性試験①の試験計画書において「瀕死、状態異常などの理由で投与実施が困難な動物は、その日の投与は中止する」とされているところ、一般状態の悪い動物に対する投与について、Aの判断で投与の実施・中止を決定していた（なお、Aが直接判断できないような場合は、投与担当者によっては、Aが事前に示していた基準により判断することもあった。）。

A、B並びに補助スタッフD、E、F、Y及びZは、別添1の日付欄記載の日にお

いて、同動物番号欄記載の動物番号の動物について、当該動物の一般状態を踏まえAの判断等により被験物質の投与を中止し、同日の投与量指示シートの当該動物の備考欄を空白にしたまま、同日の投与作業を終え、同シートを試験責任者であるGに渡した。

本件中期発がん性試験①のSOPにおいては、投与量指示シートは、毎日試験責任者の確認を受けることとされていたところ、実際には、1週間に1度1週間分をまとめてGに渡され(逸脱行為1-1)、Gが投与状況等を確認した後に動物管理の部署に戻され、試験全体が終了した後、再びGに渡されていた。

Gは投与量指示シートを確認した際、幾つかの動物において、投与チェックがなく、備考欄が空欄になっていることに気づき、空欄になっている日及びその動物の動物番号を他の用紙にメモするとともに、Aに対し一部の動物について備考欄が空欄のままになっている旨の指摘をした。

Aは、試験全体が終了した後、投与量指示シートを再びGに渡す前に、空欄の一部については投与担当者に投与中止及び投与を中止した理由を記載させたものの(別添1記載内容欄のとおり)、残りの空欄については、A自らが備考欄にチェックマークを記載して投与がなされた体裁にしたうえ、Gに渡した(逸脱行為1-2)¹。

② 動機・原因

逸脱行為1-1については、土日や休日などは、投与量指示シートについて、試験責任者が不在で試験責任者に渡すことができないなどの事情があったことなどから、1週間分をまとめて試験責任者に渡す運用が以前から行われていたとの供述があり、試験責任者及び投与担当者ともに当該運用に対する問題意識がなかったと思われる。

逸脱行為1-2を行った動機について、Aは、自身の性格が雑だった等の不合理な供述に終始しており、真の動機は不明である。

③ 補足

念のため、本件中期発がん性試験①において、動物の一般状態と関係なく、投与を

¹ Aは本検討会の聞き取り調査の際、中期発がん性試験①においては、一般状態の悪い動物について投与中止あるいは規定量以下の投与をした場合において、その後当該動物の症状が回復して投与を再開したときは、投与を中止等している期間の投与量指示シートの当該動物の備考欄にチェックマークを記載させ、投与を中止等した動物が瀕死や切迫と殺となった場合には『投与中止(状態異常)』と記載させた旨供述している。したがって、認定した逸脱行為1-2以外にも、投与中止後に回復し、投与を再開した動物について中止期間中の記載に逸脱行為が行われた可能性はあるが、いつ、どの動物にどのような逸脱行為が行われたかを具体的に示す証拠や供述はないため、逸脱行為があったと認定されるものはない。

ただし、この点につき、Aや補助スタッフは、投与を中止等された動物については要注意動物観察記録に記載されている可能性があるとも供述していたので、要注意動物観察記録の存在と投与中止等との間の相関性についても調査した。その結果、一部の委員からは要注意動物観察記録が存在し、かつ、途中で死亡等せずに最終の試験の評価に供された動物については、逸脱行為があった可能性は否定できないという指摘があった。

中止すべきでない動物について投与を中止した逸脱行為がなかったか確認したが、投与が中止された動物の一般状態が悪かったことについては関係者の供述が一致しており、他にかかる逸脱行為を認定するに足りる証拠は見つからなかった。したがって、投与を中止すべきでないにもかかわらず投与を中止した逸脱行為があったと認定することはできない。

(3) 2020年11月24日から2021年3月に試験が中止されるまで実施された、被験物質2-クロロベンゾイルクロリドをp53ヘテロ欠損マウス(ガン抑制遺伝子であるp53遺伝子の片方を欠損させたマウス)に強制経口投与した中期発がん性試験(試験番号0942、0943 以下「本件中期発がん性試験②」という。)について

① 認定した逸脱行為

関係者の供述、2020年12月17日にAが作成したメモ及び投与量指示シート等を総合考慮すると、本件中期発がん性試験②においては、A及びBに加え、補助スタッフも動物への被験物質の投与を担当していた。本件中期発がん性試験②の試験計画書において「瀕死、状態異常などの理由で投与実施が困難な動物は、その日の投与は中止する」とされているところ、一般状態の悪い動物に対する投与について、Aの判断で投与の実施・中止のみならず、投与量を規定量の半量とする決定もなされていた(なお、Aが直接判断できないような場合は、投与担当者によっては、Aが事前に示していた基準により判断することもあった。)

また、本件中期発がん性試験②のSOPにおいては、投与量指示シートは、毎日試験責任者の確認を受けることとされていたところ、実際には、1週間に1度1週間分をまとめて本件中期発がん性試験②の試験責任者であるGに渡され(逸脱行為2-1)、Gが投与状況等を確認した後に動物管理の部署に戻され、試験全体が終了した後、再びGに渡されていた。

Aは2020年12月17日、当該動物の一般状態を踏まえ自身の判断により、動物番号1314の動物に対して投与を中止し、動物番号1317の動物に対して規定量の半量しか投与しなかったものの、同日の投与量指示シートの当該動物の備考欄にチェックマークを記載した(逸脱行為2-2)²。ただし、いつチェックマークを記載したかについては明確にならなかった。

上記A作成メモには12月22日までの投与中止及び規定量の半量投与が記載されている上、補助スタッフの中に投与中止や規定量の半量投与があったかもしれない旨供述している者もいることから、12月17日に引き続き、同月18日から同月22日まで、上記1314及び1317の各動物について、当該動物の一般状態を踏まえて投与中止又は

規定量の半量投与がなされたと推認しうる³。ところが、同月 18 日から同月 22 日までの投与量指示シートにおいて、1314 及び 1317 いずれの備考欄にもチェックマークが記載され、全量投与が記録されていることから、これらも逸脱行為であったと認められる（逸脱行為 2-2）。

なお、これらの証拠から実際に誰が備考欄にチェックマークを記載したのかまでは判然としないが、センター内における職員と補助スタッフの日常的な上下関係を踏まえると、A が自らか補助スタッフに指示して記載させていたと推認することが合理的であり、補助スタッフが自身の判断でチェックマークを記載していたとは考えにくい。

② 動機・原因

逸脱行為 2-1 については、土日や休日などは、投与量指示シートについて、試験責任者が不在で試験責任者に渡すことができないなどの事情があったことなどから、1 週間分をまとめて試験責任者に渡す運用が以前から行われていたとの供述があり、試験責任者及び投与担当者ともに当該運用に対する問題意識がなかったと思われる。

逸脱行為 2-2 を行った動機について A は、自身の性格が雑だった等の不合理な供述に終始しており、真の動機は不明である。

③ 補足

念のため、本件中期発がん性試験②において、動物の一般状態と関係なく、投与を中止すべきでない動物について投与を中止した逸脱行為がなかったか確認したが、投与が中止され又は規定量より減量投与された動物の一般状態が悪かったことについては、A 及び補助スタッフの供述並びに上記メモから認定しうる。したがって、動物の一般状態と関係なく、投与を中止・減量すべきでないにもかかわらず投与を中止・減量したとの逸脱行為があったと認定することはできない。

(4) 2020 年 10 月 13 日から同年 11 月 23 日まで実施された、被験物質 3,5,5-トリメチルヘキサン酸をラットに強制経口投与した肝中期発がん性試験（試験番号 0940 以下「本

² A が 2020 年 12 月 17 日に作成し、飼育室内に残したメモには

「1314 投与なし（レ点あり）

上の歯が回復するまで 12/22 半量

1317 所見なしへ

投与半量で 12/22 全量

12/17 A」

との記載がある。

³ SOP 等において一般状態の悪い動物に対しては規定量全量の不投与（投与中止）が許容されている以上、規定量より減量して投与すること（規定量の一部の不投与）は、実質的には投与中止に含まれると考えられ、逸脱行為と認定しないこととした（他の試験においても同様である。）。)

件肝中期発がん性試験」という。) について

① 認定した逸脱行為

関係者の供述、後記のメモ及び投与量指示シート等を総合考慮すると、本件肝中期発がん性試験においては、A及びBに加え、補助スタッフも動物への被験物質の投与を担当していた。本件肝中期発がん性試験のSOPにおいて「投与前の一般状態観察によって、投与の行為に耐えられない状態にあると判断された動物については、動物福祉の観点からその日の投与は中止して経過観察する」とされているところ、Aは、一般状態の悪い動物に対する投与について、Aの判断で、投与の実施・中止のみならず、投与量を減らす決定をしていた。

また、補助スタッフD、E、Fは、別添2記載のとおり10月16日から10月19日までの間、動物番号1304、1305、1307、1308、1309、1310、1312及び1321の動物について、当該動物の一般状態を踏まえ、Aの判断により又はAの事前の指示に基づき被験物質の投与を中止し、又は規定量より投与量を減らして投与したにもかかわらず(別添2の投与欄に「投与中止」との記載があるものについては投与中止、それ以外の記載があるものについては当該記載の量を投与した。)、Aの指示に従い、同日の投与量指示シートの備考欄にチェックマークを記載した(逸脱行為3)^{4 5}。

したがって、本件肝中期発がん性試験については、少なくとも2020年10月16日から19日の間、上記に記載された動物番号の動物について、被験物質の投与を中止し、又は規定量より投与量を減らして投与したにもかかわらず、同日の投与量指示シートの備考欄にチェックマークを記載したという逸脱行為が認定できる。

② 動機・原因

逸脱行為3を行った動機についてAは、自身の性格が雑だった等の不合理な供述に終始しており、真の動機は不明である。

③ 補足

念のため、本件肝中期発がん性試験において、動物の一般状態と関係なく、投与を中止すべきでない動物について投与を中止した逸脱行為がなかったか確認したが、投与が中止され又は規定量より減量投与された動物の一般状態が悪かったことについては、A及び補助スタッフの供述並びに上記メモ及び投与量指示シートから認定しうる。したがって、動物の一般状態と関係なく、投与を中止・減量すべきでないにもか

⁴ 「10月16日 1305 半量、1307, 1309, 1310 投与しない」旨が記載された同日の投与を担当した補助スタッフD作成のメモ、「10月17日 1309 0.3ml 投与、1304, 1305, 1310, 1321 投与しない」旨が記載された同日の投与を担当した補助スタッフD作成のメモ、「10月18日 1307, 1308, 1310, 1312, 1321 投与なし」旨が記載された同日の投与を担当した補助スタッフE作成のメモ及び「10月19日 1307, 1308, 1310, 1312 投与ナシ」旨が記載された同日の投与を担当した補助スタッフF作成のメモが存在している。

⁵ ただし、10月17日の動物番号1305については、当該日の投与量指示シートの備考欄には、「投与中止(状態異常)」との記述がなされており、この部分については、逸脱ではない。

かわらず投与を中止・減量したとの逸脱行為があったと認定することはできない。

(5) 2019年4月9日から同年10月10日まで実施された被験物質1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオンをp53ヘテロ欠損マウスに強制経口投与した中期発がん性試験(試験番号0923、0924 以下「本件中期発がん性試験③」という。)について

① Aは、上記(2)から(4)において認定した逸脱行為以外にも、投与をしていないのにチェックマークを付けた可能性は否定できない旨供述し、自身が関わった強制経口投与による中期発がん性試験のリストを確認のうえ、本件中期発がん性試験③については、投与していないのにチェックマークを記載した可能性がある旨供述した。

本件中期発がん性試験③の報告書には、「予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたこと」として、試験動物への被験物質投与を中止した事例29件(これらの投与中止理由は瀕死又は状態異常のどちらかである。)が記載されていることから、投与していないのにチェックマークを記載した可能性があるのはこの29件ではないかと確認したところ、この29件とは別である旨回答した。

② また、補助スタッフFは、Aは2、3年くらい前から投与を中止した場合でもチェックマークを記載するようになった旨供述をしている。このFの供述が本件中期発がん性試験③を含むのかどうか定かではないが、先のAの供述と一定程度一致する。

③ とはいえ、具体的にいつ、どの動物に対してどのように投与しなかつたのか、投与しなかつたにもかかわらずなぜチェックマークを記載したのか等については、A及びFには一切記憶がないとのことであり、また、当該供述を裏付ける資料等の存在も確認できなかつた。

(6) 他の強制経口投与試験における逸脱行為について

① 被験物質を投与しなかつたのにチェックマークを記載する行為について

i Aは、一般状態が悪い動物について、当該動物に対する被験物質の投与を中止する運用(規定量の一部のみ投与することを含む。この項において以下同様。)を始めたのは2015年の被験物質を反復投与する試験からである旨供述している。それまでは、たとえ動物の状態が悪くとも被験物質を投与しなければならないと考えており、そのように実行していたところ、米国の論文等を読み、試験期間中において被験物質を投与しない日が数日あったとしても試験結果に影響がないと理解したことから、以後一般状態が悪い動物に対して無理に投与することをしなくなったと供述している。Aの供述どおりであれば上記で検討した試験以外でも同様の逸脱行為(被験物質を投与しなかつたのにチェックマークを記載する行為)が行われていた可能性があることとなる。

ii そこで、Aの供述を検証すると、以下のような事実が確認された。

(i) A及び補助スタッフから、投与実施が困難な瀕死、状態異常の動物について

は、投与量指示シートへの記載とは別に、要注意動物観察記録にも記載することがある旨の供述が得られた。

要注意動物観察記録の調査を行ったところ、2014年に実施された試験では被験物質の投与期間中における記載はなかったが、2015年に実施された試験のうち試験番号0870（4-（1,1,3,3-テトラメチルブチル）フェノールの肝中期発がん性試験）及び同0871（1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノベンゼンの中期発がん性試験）においては、被験物質の投与期間中における記載が存在していた。

(ii) 更に2014年以降の投与量指示シートを調査したところ、2014年実施の試験には投与中止の記載はなく、2015年実施の試験番号0871の試験においてはじめて投与中止の記載がなされていた。

(iii) 2015年より前に投与を中止したとの供述をしている者はおらず、Aの供述と矛盾する資料等も見当たらない。

iii iiの各事実はいずれもAの上記供述と矛盾するものではない。したがって、Aが投与中止を行ったのは2015年以降に実施された試験であると考えられるが、そのうちのどの試験において投与を中止したときに、同日の投与量指示シートの当該動物の備考欄にチェックマークを記載した（逸脱行為をした）のかが問題となる。

この点について、Aは、そのような逸脱行為をした可能性があるものとして、本件中期発がん性試験①～③及び本件肝中期発がん性試験を挙げていたところ、本件中期発がん性試験③を除く本件中期発がん性試験①、②及び本件肝中期発がん性試験において逸脱行為を認定したところである。

② A以外の者による強制経口投与試験における同様・類似の逸脱行為（投与しなかったにもかかわらずチェックマークを付す行為）の有無について

Aの前任者であるHが1998年ころから2014年ころまでの間、強制経口投与による生殖毒性試験において、自らの誤投与、投与時の事故、投与液の漏れ等により規定量の被験物質を投与できなかったときに、同日の投与量指示シートの当該動物の備考欄にその旨を記載することなく、チェックマークを記載したことがある、また、他の投与者が誤投与、投与時の事故、投与液の漏れ等により規定量の被験物質を投与できなかった際に、同日の投与量指示シートの当該動物の備考欄にその旨を記載することなく、チェックマークを記載することを了解したことがある旨供述している。

Hの説明によれば、いつ、どの試験でそのようなことがあったのか具体的なことは記憶があいまいだが、自ら行ったことも他者が行うことを了解したこともそれぞれ数回程度であり、全て別個の試験であると記憶しているとのことである。

Hは誤投与等の具体例として、

- i 投与している時に動物にチューブが噛み切られ、当該動物の口の中に被験物質が飛んだこと
- ii 誤って被験物質を動物の気管に入れてしまい被験物質が溢れ出てきたこと
- iii 投与中シリンジの付け根が外れ被験物質が飛び散ったこと

iv 被験物質を投与した動物が咳き込み異常呼吸を起こしたため、途中で投与を中止したことを挙げている。

Aもラットに対する強制経口投与の際、逆流して吐き出しそうになったときに、Hと相談をして、一度は投与しているのでチェックマークを記載することにしたことがある旨供述している。

Hの供述は、どの試験においてどの動物に対しいつ、どのように行われたのか特定されておらず、他に客観的な証拠もないことから、具体的な逸脱行為として認定することは困難である。しかしながら、上記の誤投与等については、いずれも強制経口投与に内在する想定内のリスクとして合理的に理解することができ、かつ、Aの同旨の供述もあることから、一般論としていえば、その頻度は不明としても、上記の誤投与等があったと考えてよいように思われる。

もっとも、上記の誤投与等は、いずれも動物に経口投与した点において、投与していない上記逸脱行為とは性質が異なると考えられ、また、かかる誤投与等は強制経口投与に内在する予測可能なリスクとして理解され、これまでの運用上も、一旦は経口投与したものとしてチェックマークを付する扱いをしてきたとのことであることから、これをもって一律に逸脱行為と認定することは困難と言わざるを得ない⁶。

③ 試験責任者の確認を毎日受けるべき投与量指示シートを1週間に1度1週間分をまとめて試験責任者が確認していたとの逸脱行為について

上記逸脱行為は、以前から行われていたとの供述があり、上記で特定した強制経口投与試験以外の強制経口投与試験においても、同様の逸脱行為がなされていた可能性がある。

当該逸脱行為は、後述するように逸脱行為1-2及び逸脱行為2-2の発生の要因の一つとなったという意味で、SOP等からの逸脱行為として改善が求められる行為であると考えられるが、それ自体が試験結果を左右するような性質のものではないことから、本検討会としては、逸脱行為1-1等と同様の行為を全て調査、認定することはせず、逸脱行為1-1等と同様の行為が他にも行われていた可能性を示唆し、その可能性を踏まえた上で再発防止対策の徹底を図るべきであることを指摘するに止めたい。

(7) 強制経口投与以外の試験について

⁶ ただし、誤投与等の場合において、実際に投与できなかった被験物質の量によっては、チェックマークを付すことが適切かどうかを改めて検討すべきであるという指摘もあった。すなわち、投与できなかった量が相当量に達し、投与したとは評価しえない事態に至れば、投与量指示シートへのチェックマークの記載は事実と異なる記載となり、逸脱行為と言わざるを得ないのではないかという問題である。

① 検討対象行為の概要

民間事業会社のW社から受託した一連の試験のうちの一つである試験機器バリデーション試験（試験系が期待されたとおり動作するか等を検証するための動物を使用しない予備試験）について、当該試験の試験責任者Iは、被験物質の測定値のばらつきを示すCV値が、W社が指示した数値よりも高く出ることが予想されたため、その原因となりうるサンプルを他のサンプルと入替えて、CV値がW社の指示の範囲内に収まるようにした旨供述をしている。

当該行為を行ったI自身の供述であり、かつ、供述された試験の種類及び内容が相当程度具体的ではあるものの、この行為に関して具体的に供述しているのはIのみである上、入替えの事実は現存している資料からは確認・特定が不可能であり、入れ替えた日時や入れ替えたサンプルの特定、サンプルの入替えにより数値にどの程度の影響があったかなどについては、解明に至らなかった。

② 補足

後に行われたいずれの試験においても、上記バリデーション試験における数値は利用されておらず、逸脱行為は確認されていない。

(8) その他

① 情報提供

本検討会による調査開始後、本検討会に対し、以下の情報提供があった。

- i 2017年ころ、ラットの肝中期発がん性試験において、肝臓の組織標本のスライドの顕微鏡観察をしたところ肝臓に所見がない個体があり、投与ミスが疑われていた。
- ii 1991年ころ、長期吸入がん原性試験において、ガスクロマトグラフィ結果に問題があることが判明し、試験をやり直したにもかかわらず、試験計画書は修正されなかった。そのため、試験計画書における試験日程と実際の試験日程がずれている。
- iii 2004年、2005年ころ、長期吸入がん原性試験において、ガスクロマトグラフィに問題があることが判明したが、そのまま試験が続行された。

② 調査

上記iについては、仮に肝臓に所見が見られなかったとしても、その原因が投与ミスかどうか、組織標本で確認することは不可能である。

上記ii及びiiiについては、長期吸入がん原性試験を担当するJにヒアリングした結果において大要、自らセンターで行われた過去の試験一覧を確認したが、これまでにガスクロマトグラフィが故障し、それにより濃度設定が適切に行われなくなり動物が死んで試験を中止した例は1例（2003年のプロピオノニトリルのラットを用いた吸入がん原性試験（試験番号0514）。試験番号0535で再試験）であること、また、2004年、2005年ころにおいて、検量線（ガスクロマトグラフィから出力される測定データがどの程度の濃度に該当するかその関係を表したもの）が間違っていたにもかかわらず試験を続行したという記録はない等の供述を得た。

③ 結論

以上から、情報提供を得た逸脱行為はいずれも認定するには至らないとの結論に至った。

4. 逸脱行為の原因、センターの運営上の問題点等

本件逸脱行為の原因・背景を調査する中で、以下のような問題点が認められた。なお、以下に掲げる中には、直接本件の原因となったわけではないが調査の過程で問題があると認識した事項も含まれる。

(1) 投与の有無に関する記載の改ざんが物理的に可能かつ容易であったこと

- ① 投与量指示シートは、動物に投与した場合にはチェックマークを付すこととされていたが、投与しなかった場合には空欄にしておくという運用がなされていた。そのため、投与していない動物の欄に、後からチェックマークを書き加えるということが可能かつ極めて容易であった。
- ② 投与量指示シートは、投与当日に試験責任者に提出するという運用になっていなかった。また、試験責任者においても、提出を受けた投与量指示シートの状況を保全しておく（コピーをとる又は試験管理者が保管する）などの措置を講じるべきこととされておらず、その後に記載の改ざんがなされたとしてもこれを発見することが困難であった。
- ③ 投与は原則として1人で行っているため、どの動物に投与したかどうかを2人以上で確認することや、投与量指示シートの投与していない動物の欄にチェックマークを付す行為を防ぐ仕組みがなかった。

(2) SOP等のルールのもろさ

- ① SOP上、投与しなかった場合に投与量指示シートにどのように記載すべきかの定めが明確になっておらず、投与しなかった場合に空欄にしておき、後日追加記入が容易な運用が継続されていた。

すなわち、SOP上、「投与前の一般状態観察によって、投与の負担に耐えられない状態にあると判断された動物については、動物愛護の観点からその日の投与は中止して経過観察する。状態が回復した場合、投与を再開する」と定められている。しかしながら、SOPでは、その場合の記録方法については明確な定めがなく、「調整被験物質を動物に投与する場合、調整被験物質投与記録に必要事項を記入し、署名する。なお、LA 端末より出力した投与量指示シートは調整被験物質投与記録に替えられるが、その際は投与開始時間および終了時間、投与チェックを記入する。」との定めがあるのみである。この「投与する場合」というのが「投与した場合」だけでなく「投与しなかった場合」も含むかどうか不明確であるが、それに加えて、SOP上、動物の状態により投与しないことがあり得るとされているのに、その場合の投与量指示シートにどのように記載すべきか明確な定めがなかった（ヒアリング対象者の中には、投与しなかった場合には空欄にしておくのがルールであると考えていた者もいれば、投与しなかった理由を明記して投与実施者がサインするルールとなっていると考えていた者もいるなど、センター職員間での理解も統一されていない様子があった。）

- ② SOP上、動物が投与の負担に耐えられない状態にあると判断された場合には投与を中止するとの記載はあるが、投与の可否や投与量に関する指示を誰がどのような基準で判断するのか、また、その判断根拠をどのように記録化すべきかが定められておらず、適宜口頭や手書きメモ（特に保管が指示されていない。）によってなされているため、当該「判断」の妥当性を後日検証できる仕組みになっていなかった。
- ③ 投与量を減量するという行為も行われていたが、SOP上では明確な記載がない。上記のとおり、投与を中止することは認められているので、当然に投与量を減らすことも認められていると解釈する者もいれば、投与を中止することは明記されているが投与量を減らしても良いと記載はないのでそれは認められていないと解釈する者もいて、センター職員間での理解も統一されていない様子があった。

(3) 研究者倫理の理解不足

- ① センターにおける業務（特に厚生労働省からの受託事業）は、単に試験を実施し、結果を報告するだけのものなのか、より研究者としての意識を持って行うべきものなのかの区別が明確ではなく、適切な研究者倫理の教育を受けられているか疑問がある。
- ② Aは、試験結果に影響がないということを、本件逸脱行為を正当化する要素として考えているようであった（他にも同趣旨の発言をする者もいた。）。この点は、試験の実施内容をありのままに記録すべきであるという信頼性のある試験を実施する研究機関・試験施設の職員としての基本的な倫理観が不足していることをうかがわせる。
- ③ SOPに書かれてあることには忠実に従うべきであると考える職員が多かったが、その反面、SOPで具体的に記載されていない事項については実施者の判断で行えるように考える傾向が見受けられた。研究機関・試験機関の職員として記録の重要性が十分に教育されていない感がある。

(4) 体制面での問題

- ① センター内部での人事異動が少ない、外部（機構内の本部組織や他の機関を含む。）との人的交流がほとんど行われていない、などの理由により、ルールに抵触する行為や研究者倫理上問題のある行為が行われても、それが内部で慣行化してしまい、問題であるとの認識を持っていないか、気が付いても指摘しにくい風土となっていた。同様の理由により、職員間の適切な監督機能が発揮されず、緊張感が足りない状態となっていた。
- ② 職員数の減少や人事異動の少なさにより、人間関係の固定、適材適所の配置が困難、など、既に、組織として多くの問題が顕在化しているにもかかわらず、組織的な手当てが十分になされず、個々人の努力と犠牲により何とか運営を継続している状態となっている（例えば強制経口投与試験におけるAへの依存性の高さ、信頼性保証主管に実験経験がない者を充てざるを得ない状況となっていることなどが具体例として挙げられる。）。個々人は与えられた業務を真摯に行おうとしているが、既に個人の努力でカバーしきれない範囲を超えており、機構が組織として対応すべきであるのになされ

ていない。また、人員不足による問題点はすでに数年来継続しているようであるが改善される様子がない。

- ③ 機構本部では、センターの部長会の情報を共有するなど一定の情報共有は図っているが、それにもかかわらず、上記のようなセンターの組織としての危機的な状況に対する認識は低く、問題意識すら持たずにいるように思われた。2020年4月の前所長の退任後、1年以上次期所長の選任が行われていないことも問題の一つである。
- ④ 機構では「研究活動に関する不正行為の取扱いに関する規程」を定め、不正行為に関する相談・告発は研究試験企画調整担当理事が窓口とされ、調査手順等も定めている。しかしながら、当該規程には担当理事の連絡先や實際上連絡可能な受付窓口は記載されておらず、周知もなされていない状況にある（専用のメールアドレスや電話番号の設置もなされていない）。職員にとって、研究不正に関する相談・告発を行いにくい環境にあったと指摘せざるを得ない。
- ⑤ 独立行政法人として自主的・自律的に業務を行うことが求められていたが、その意識は低く、国からの試験指定と監督にただ従う状況が見受けられた（そのことが人員採用の困難さなどにつながっていた。）。
- ⑥ センターの化学物質等の有害性調査については、機構の中期計画に基づき計画的に実施することとなっており、経費は交付金として一括で交付される仕組みになっているが、試験ごとに実施の可否を判断できる仕組みとなっていない。厚生労働省としても、センターを実施機関として必要と考えているのであれば、センターの試験実施体制等を考慮した試験計画が立てられるよう、試験の実施指示のあり方を検討すべきである。

5. 再発防止策

(1) 物理的に改ざんを困難にする措置

投与量指示シートは、投与しなかった場合に空欄にしておくのではなく投与しなかったことやその理由を明記する方法に変更し、後に追加、訂正を行った場合は日付と訂正者が分かるようにすべきである。

(2) SOPの充実

- ① 原因分析において指摘した事項を盛り込んだSOPやマニュアル類を整備し、ルールを明確化して、逸脱行為を早期に把握し、その対策を講じるべきである。
- ② また、整備したSOPについては、その内容や趣旨の周知を図るべきである。

(3) 研究者倫理意識の向上

試験結果やデータの偽装・改変は、近時、民間事業会社でも散見される不祥事であるにもかかわらず、センター内部での研究者倫理の研修等にそれらの教訓が活かされた形跡がない。研究者倫理の研修は外部業者の提供するものを活用して行われているが、少なくとも昨年度と一昨年度は同じものが提供されたのみのように工夫が見られない。受講者には受講した旨のチェックをさせるだけでなく、実務上の問題点を踏まえたコメントの提出を求めるなど、より実効性のある研修となるよう努力すべきである。

(4) 外部組織との交流の実施

- ① 機構は、その傘下に病院、看護学校、センターのような研究機関等の様々な組織で構成され、もともと機構全体として同一法人である一体性を感じにくい特性がある。特にセンターは、2016年に機構に移管された新規参入機関でもある。しかしながら、機構傘下の機関にはそれぞれに共通する機能・事項もあるはずであり（それが全くないなら別個の組織とすべきである。）、機構内部の各機関における人的交流（異動も含めて）を活発化させることにより、全体としての組織風土を改善すべきである。
- ② また、センターは、研究機関として、例えば大学、民間事業会社の研究機関等と、積極的に情報交換し、人的交流（出向等を含む。）を行うなど、「外部の空気」を取り入れることにより、現在の組織風土を改善すべきである。

(5) 国との適切な関係構築と人員配置の問題

- ① 厚生労働省としても機構が独立行政法人として自主的・自律的に業務を遂行できるよう、国が指定した試験がセンターの採算の観点からその運営を圧迫することなく、また、センターの試験実施体制等を考慮した試験計画が立てられるよう、適切な試験の指定に配慮すべきである。また、機構としても、国が指定した試験さえ行っていればよいということではなく、自主的・自律的な業務運営を心掛けるべきである。
- ② 上記4の「逸脱行為の原因、センターの運営上の問題点等」で指摘したとおり、セ

ンターは組織として多くの問題を有し、適切な業務運営に大きな支障が出ていることに強い危機感を持ち、組織規程に基づく配置人員の実務と実態の担当者の業務との乖離を補正し、信頼性保証部門を含めて適材適所に人員を配置して適正な運営ができる組織にする必要がある。

(6) 研究不正の通報窓口の実効性確保

- ① 研究不正の通報窓口は形式的には設置されているが実効性を喪失しており、通報専用窓口（連絡先）の設置、匿名通報や外部の窓口の設置、担当者の顔の見える化、役員への制度・窓口の周知等、より実効性を確保できるものにすべきである。
- ② 研究不正以外にも、各種ハラスメントに関する通報窓口の設置も行われておらず、人事異動や外部との人材交流が少ないこととも相まって、風通しの悪い組織風土を生み出している可能性があり、ハラスメント一般に関する通報窓口も早急に設置すべきである。

6. まとめ

本検討会は、センターにおいて実施された試験で、一部のSOP違反等に係る逸脱行為を複数認定した。逸脱行為は投与内容の記録・保存に関する不備であり、許容されるものではない。本報告書においては、逸脱行為の事実確認とその原因を究明するとともに、再発防止策を提言した。

センターは日本で唯一、長期吸入ばく露試験を行える装置を有する公的機関であり、化学物質の規制等の検討に資するデータを提供してきた。これらの資料は国内のみならず国外でも利用されている。

本報告書で提言した再発防止策が速やかに検討実施され、センターが機構の重要な研究機関として再生することを強く望むものである。

なお、逸脱行為が発見された各試験の結果に対する科学的な評価については、他の検討会において別途検討される。

最後に、本検討会の調査と報告にご協力頂いた関係各位に対して、心から謝意を表したい。

試験番号0933

日付	動物番号	投与担当者	記載内容
2020/4/24	1120	B	レ
2020/4/25	1222	E	レ
2020/4/26	1222	D	レ
2020/5/5	1322	E	レ
2020/5/6	1322	F	レ
2020/5/7	1322	E	レ
2020/5/8	1322	B	レ
2020/5/10	1322	F	レ
2020/5/11	1213	E	レ
2020/5/11	1322	E	レ
2020/5/14	1317	A	レ
2020/5/14	1321	A	レ
2020/5/15	1317	E	レ
2020/5/15	1321	E	レ
2020/5/16	1317	D	レ
2020/5/16	1321	D	レ
2020/5/17	1317	F	レ
2020/5/17	1321	F	レ
2020/5/19	1323	F	レ
2020/5/20	1323	Y	レ
2020/5/21	1323	D	レ
2020/5/22	1323	F	レ
2020/5/23	1323	E	レ
2020/5/24	1323	D	レ
2020/5/25	1323	B	レ
2020/5/30	1308	D	レ
2020/6/1	1308	B	レ
2020/6/2	1301	E	投与中止(状態異常)
2020/6/2	1308	E	レ
2020/6/3	1301	F	投与中止(状態異常)
2020/6/4	1301	E	投与中止(状態異常)
2020/6/15	1301	D	投与中止(状態異常)
2020/6/15	1321	D	投与中止(状態異常)
2020/6/16	1301	Y	投与中止(状態異常)
2020/6/16	1321	Y	レ
2020/6/19	1313	D	投与中止(状態異常)
2020/6/20	1302	Y	投与中止(状態異常)
2020/6/20	1313	Y	レ
2020/6/21	1302	E	投与中止(状態異常)
2020/6/21	1313	E	レ
2020/7/8	1301	E	投与中止(モリバンド)

試験番号0934

日付	動物番号	投与担当者	記載内容
2020/5/9	2307	E	レ
2020/5/10	2307	Y	レ
2020/5/11	2307	B	レ
2020/5/12	2307	D	レ
2020/5/13	2307	Y	レ
2020/5/14	2310	E	レ
2020/5/15	2310	B	レ
2020/5/16	2310	F	レ
2020/5/17	2310	E	レ
2020/5/25	2219	F	レ
2020/5/26	2219	A	レ
2020/5/27	2219	B	レ
2020/6/27	2322	D	投与中止(状態異常)
2020/6/29	2322	B	投与中止(モリバンド)
2020/7/14	2122	A	投与中止(状態異常)
2020/7/17	2325	D	投与無(モリバンド)
2020/9/4	2116	Y	投与中止(状態異常)
2020/9/5	2116	D	投与中止(状態異常)
2020/9/6	2116	E	投与中止(状態異常)
2020/9/7	2116	E	投与中止(モリバンド搬出)
2020/9/24	2010	A	レ
2020/9/25	2010	D	レ
2020/9/27	2010	E	レ
2020/9/28	2010	Y	レ
2020/9/29	2010	Z	レ
2020/9/30	2010	Z	レ

試験番号0940

日付	動物番号	投与担当者	投与量
2020/10/16	1305	D	規定量の半量
2020/10/16	1307	D	投与中止
2020/10/16	1309	D	投与中止
2020/10/16	1310	D	投与中止
2020/10/17	1304	D	投与中止
2020/10/17	1305	D	投与中止
2020/10/17	1309	D	規定量の1/3
2020/10/17	1310	D	投与中止
2020/10/18	1307	E	投与中止
2020/10/18	1308	E	投与中止
2020/10/18	1310	E	投与中止
2020/10/18	1312	E	投与中止
2020/10/18	1321	E	投与中止
2020/10/19	1307	F	投与中止
2020/10/19	1308	F	投与中止
2020/10/19	1310	F	投与中止
2020/10/19	1312	F	投与中止

日本バイオアッセイ研究センターにおける試験手順書からの逸脱行為事案による規制等への影響評価に関する検討会 報告書

令和 3 年 7 月

1 検討会の趣旨

本検討会は、(独)労働者健康安全機構の日本バイオアッセイ研究センターにおける試験方法に関する手順書からの逸脱行為事案について、「日本バイオアッセイ研究センターにおける試験手順書からの逸脱行為事案に関する検討会」(以下「逸脱行為事案検討会」という。)における調査結果を踏まえ、①逸脱行為事案が試験結果に与える影響の評価、②逸脱行為事案が労働者の健康障害防止にかかる化学物質のリスク評価や規制に与えた影響の評価、③逸脱行為事案にかかる試験の再試験の可否等について検討することを目的とする。

2 検討方法

(1) 検討の対象となる試験

逸脱行為事案検討会において、

- ① 調査の結果、2020年に行われた複数の強制経口投与試験において、瀕死、状態異常などの理由で投与実施が困難な動物についてその日は投与を中止するとの試験計画書等の記述に基づき、動物の一般状態を踏まえ被験物質の投与を中止した、又は規定量より投与量を減らして投与した場合に、投与状況の記録に規定量を投与したと記録していたことが確認されたこと(また、投与状況の記録は毎日試験責任者の確認を受けるととされていたが、実際には1週間に1度1週間分をまとめて確認を受けていたという逸脱行為も確認された。)
- ② 瀕死、状態異常などの理由で投与実施が困難な動物についてその日は投与を中止することがあったのは、2015年以降の強制経口投与試験においてと考えられるが、上記①の試験を除き、具体的にどの試験で逸脱行為が行われたのかを特定する情報は得られなかったこと

との調査結果を踏まえ、2015年以降に厚生労働省が指示等した強制経口投与試験であるラット肝中期発がん性試験又は遺伝子改変動物を用いた中期発がん性試験(13物質分、別添参照)について、逸脱行為が試験結果に与える影響等について検討した。

(2) 検討方法

逸脱行為事案検討会の調査においては、

- ① 瀕死、状態異常などの理由で投与実施が困難な動物に対して、試験計画書等の記述に基づき被験物質の投与を中止することが行われていたこと

② 投与実施が困難な瀕死、状態異常の動物については、全てではないものの投与状況の記録とは別に、「要注意動物観察記録」を残すことが確認された。

このことを踏まえ、「要注意動物観察記録」に動物の状態変化の記録がある動物については、「投与を中止した、又は規定量より投与量を減らして投与したときに、規定量を投与したように記録した」可能性があること、また、こうした行為により試験の対象となった化学物質の有害性を過小評価する可能性があることを考慮し、試験結果の対象となっている動物から、『要注意動物観察記録』に動物の状態変化の記録がある動物のうち試験結果から除外することが適当と考えられる動物（以下「要精査動物」という。）を全数除外して試験結果を再集計した上で、試験としての成立の可否及びこれまでの試験結果の評価との差異について検討した。

その際、ラット肝中期発がん性試験と遺伝子改変動物を用いた中期発がん性試験では死亡又は切迫屠殺（以下「死亡等」という。）した動物の取扱いが異なり、今回検討の対象となった試験においては、前者では肝臓の前がん病変（GST-P 陽性細胞巣）の単位面積当たりの個数及び面積の試験結果に死亡等した動物のデータは含まれていないのに対し、後者では腫瘍発生数の試験結果に死亡等した動物のデータは含まれているといった違いがあることを勘案し、

○ ラット肝中期発がん性試験においては、「要注意動物観察記録」に動物の状態変化の記録がある動物のうち、試験期間中に死亡等せず、最終的な評価対象となっていた動物

○ 遺伝子改変マウスを用いた中期発がん性試験においては、「要注意動物観察記録」に動物の状態変化の記録がある動物のうち、腫瘍が発生していない動物をそれぞれの試験における要精査動物とした。

なお、投与状況を記録した報告について1週間分まとめて試験責任者の確認を受けていたという逸脱行為に関しては、試験結果に影響を及ぼすものではないことから、検討に際し考慮はしていない。

3 検討結果

① 発がん性評価WG（注）において試験結果の評価を実施済みの試験のうち要精査動物が存在した試験（4物質、6試験）

厚生労働省が開催する発がん性評価WGにおいて試験結果の評価を実施済みの試験（10物質、14試験）のうち、要精査動物が存在した試験は4物質を対象とした6試験（ラット肝中期発がん性試験3試験（試験番号871、880、927）、遺伝子改変動物を用いた中期発がん性試験3試験（試験番号900、906、907））であり、これら試験に関する検討結果は以下のとおりである。

（注）化学物質のリスク評価検討会有害性評価小検討会発がん性評価ワーキンググループ

<対象となる試験>

- ラット肝中期発がん性試験（3物質、3試験）
 - ・1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノベンゼン（871） [要精査動物 1 匹]
 - ・m-クロロフェノール（880） [要精査動物 2 匹]
 - ・5-クロロ-2-ニトロアニリン（927） [要精査動物 1 匹]
- 遺伝子改変動物を用いた中期発がん性試験（1物質、3試験）
 - ・4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノール（900、906、907）
[要精査動物は 900 で 1 匹、906 及び 907 で各 6 匹]

なお、各試験において使用する動物数は以下のとおりである。

- ・ラット肝中期発がん性試験
被験物質の投与量が異なる 4 群でそれぞれ 22 匹の計 88 匹
- ・遺伝子改変動物を用いた中期発がん性試験
被験物質の投与量が異なる 4 群でそれぞれ 25 匹の計 100 匹

<検討結果>

- 要精査動物を試験結果から除外した上で試験結果を再集計したところ、
 - ・ラット肝中期発がん性試験については、要精査動物を除外しても有効匹数 15 匹以上の条件は満たされており、また、試験結果の評価基準である GST-P 陽性細胞巢の単位面積当たりの個数及び面積のほか、肝臓重量について、要精査動物の除外前と除外後で試験結果を比較したところ、3 試験のいずれにおいても、一部の数値について違いはあったものの GST-P 陽性細胞巢の個数及び面積に係る検定結果に違いはみられなかった。
 - ・遺伝子改変動物を用いた中期発がん性試験については、要精査動物の除外前と除外後で試験結果を比較したところ、腫瘍発生数に係る検定結果に違いはみられなかった。
- 以上を踏まえ、上記の 4 物質を対象とした 6 試験については、試験結果をもとにした当該物質に係る発がん性の評価について、これまでの評価を変更する必要はないものと考えられる。

さらには、仮に、要注意動物観察記録のない動物数匹に数日程度投与されていない試験があったとしても、ラット肝中期発がん性試験における影響は限定的であると考えられ、また、遺伝子改変動物を用いた中期発がん性試験については陽性の評価であることに鑑み、これまでの評価を変更する必要はないものと考えられる。

従って、当該試験について再試験を行う必要はなく、また、当該物質にかかる規制への影響はないものと考えられる。

- ② 発がん性評価WGにおいて試験結果の評価が未実施の試験（要精査動物が存在しない試験を除く 3 物質、6 試験）

発がん性評価WGにおいて試験結果の評価が未実施の試験（4 物質、10 試験）のうち、要精査動物が存在した試験は 2 物質を対象とした 4 試験（ラット肝中期発がん性試験 1 試験（試験番号 940）、遺伝子改変動物を用いた中期発がん性試験 3 試験（試験番号 912、913、924））である。また、病理組織診断中のため要精査動物の存在が不明な試験が 1 物質を対象とした 2 試験（遺伝子改変動物を用いた中期発がん性試験（試験番号 933、934））ある。これら試験に関する検討結果は以下のとおりである。

<対象となる試験>

- ラット肝中期発がん性試験（1 物質、1 試験）
 - ・ 3, 5, 5-トリメチルヘキサン酸（940） [要精査動物 3 匹]
- 遺伝子改変動物を用いた中期発がん性試験（2 物質、5 試験）
 - ・ 1, 3, 5-トリス(2, 3-エポキシプロピル)ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリオン（912、913、924）
[要精査動物は 912 及び 913 で各 1 匹、924 で 2 匹]
 - ・ 2-クロロベンゾイルクロリド（933、934）
[病理組織診断中のため要精査動物は現時点で不明]

<検討結果>

- 試験報告書が提出済みである 1 物質の 3 試験及び試験報告書が未提出であるが要精査動物が判明している 1 物質の 1 試験においては要精査動物数はそれぞれ 1～3 匹と限定的であった。
また、現在病理組織診断中の試験については、今後試験結果をもとに、腫瘍の発生状況を踏まえ要精査動物の整理が必要である。
- 今後、試験結果の評価を行うに当たっては、①の試験における要精査動物の取扱いの考え方を踏まえ試験結果を精査した上で、発がん性評価WGにおいて、適切に評価がなされるべきである。

(参考) 検討会の参集者と開催状況

<参集者>

座長	大前 和幸	慶應義塾大学名誉教授
参集者	小野 敦	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(薬学系)教授
参集者	平林 容子	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長
参集者	吉成 浩一	静岡県立大学薬学部薬学科(衛生分子毒性学分野)教授

<開催状況>

令和3年4月7日	第1回開催
令和3年6月22日	第2回開催
令和3年7月28日	第3回開催(持ち回り開催)

対象試験リスト

物質 No.	試験番号	化学物質	試験方法	実験動物	試験実施年度	試験結果 <報告書の結論>	発がん性WG での試験結 の評価	試験結果が 評価された 発がん性WG	備考
1	870	4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノール	ラット肝中期発がん性試験	ラット(♂)	2015	陰性	陰性	H28年度 第1回	
	900		遺伝子改変動物を用いた 中期発がん性試験	rasH2マウス(♂)	2017~2018	some evidence	陽性	R2年度 第1回	
	901			rasH2マウス(♀)	2017~2018	no evidence			
	906			p53K0マウス(♂)	2017~2019	no evidence			
	907			p53K0マウス(♀)	2017~2019	no evidence			
2	871	1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノベンゼン	ラット肝中期発がん性試験	ラット(♂)	2015	陽性	陽性	H28年度 第1回	
3	879	p-トルエンスルホン酸メチル	ラット肝中期発がん性試験	ラット(♂)	2016	陰性	陰性	H28年度 第3回	
4	880	m-クロロフェノール	ラット肝中期発がん性試験	ラット(♂)	2016	陰性	陰性	H28年度 第3回	
5	898	1, 3, 5-トリス (2, 3-エポキシプロピル) ヘキサヒドロ- 1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリオン	ラット肝中期発がん性試験	ラット(♂)	2017	陰性	陰性	H29年度 第1回	
	912		遺伝子改変動物を用いた 中期発がん性試験	rasH2マウス(♂)	2018~2019	clear evidence	-	(未実施)	試験報告書提出済み
	913		rasH2マウス(♀)	2018~2019	clear evidence	試験報告書提出済み			
	923		p53K0マウス(♂)	2018~2020	clear evidence	試験報告書提出済み			
	924		p53K0マウス(♀)	2018~2020	clear evidence	試験報告書提出済み			
6	899	カルシウム=ジホルマート	ラット肝中期発がん性試験	ラット(♂)	2017	陰性	陰性	H29年度 第1回	
7	910	4-アミノフェノール	ラット肝中期発がん性試験	ラット(♂)	2018	陰性	陰性	H30年度 第2回	
8	911	o-ニトロアニリン	ラット肝中期発がん性試験	ラット(♂)	2018	陰性	陰性	H30年度 第2回	
9	927	5-クロロ-2-ニトロアニリン	ラット肝中期発がん性試験	ラット(♂)	2019	陰性	陰性	R元年度 第3回	
10	928	酢酸亜鉛 (II)	ラット肝中期発がん性試験	ラット(♂)	2019	陰性	陰性	R元年度 第3回	
11	940	3, 5, 5-トリメチルヘキサン酸	ラット肝中期発がん性試験	ラット(♂)	2020	-	-	(未実施)	試験報告書未提出
12	941	炭酸ジフェニル	ラット肝中期発がん性試験	ラット(♂)	2020	-	-	(未実施)	試験報告書未提出
13	933	2-クロロベンゾイルクロリド	遺伝子改変動物を用いた 中期発がん性試験	rasH2マウス(♂)	2019~2021	-	-	(未実施)	試験報告書未提出
	934			rasH2マウス(♀)	2019~2021				試験報告書未提出
	942			p53K0マウス(♂)	2020				試験報告書未提出
	943			p53K0マウス(♀)	2020				試験報告書未提出

対象試験リスト（続き）

物質 No.	試験番号	化学物質	試験方法	試験動物総数	要注意動物観察記録に 記録されていた動物数				投与期間中に死亡等した動物数				要精査動物数			
					溶媒 対照群	低用量 投与群	中用量 投与群	高用量 投与群	溶媒 対照群	低用量 投与群	中用量 投与群	高用量 投与群	溶媒 対照群	低用量 投与群	中用量 投与群	高用量 投与群
1	870	4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノール	ラット肝中期発がん性試験	88				1				1				
	900		遺伝子改変動物を用いた 中期発がん性試験	100	1							1				
	901			100		1		1		1		1				
	906			100		1	1	5		1	1	5		1	5	
	907			100				7				7			6	
2	871	1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノベンゼン	ラット肝中期発がん性試験	88				2				1			1	
3	879	p-トルエンスルホン酸メチル	ラット肝中期発がん性試験	88				1				1				
4	880	m-クロロフェノール	ラット肝中期発がん性試験	88			1	2			1				2	
5	898	1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)ヘキサヒドロ- 1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオン	ラット肝中期発がん性試験	88												
	912		遺伝子改変動物を用いた 中期発がん性試験	100	1			1	1			1	1			
	913			100		1		2		1		2	1			
	923			100			4	17			4	17				
	924			100		1	5	16		1	4	16		1	1	
6	899	カルシウム=ジホルマート	ラット肝中期発がん性試験	88												
7	910	4-アミノフェノール	ラット肝中期発がん性試験	88												
8	911	o-ニトロアニリン	ラット肝中期発がん性試験	88												
9	927	5-クロロ-2-ニトロアニリン	ラット肝中期発がん性試験	88	1			1	1						1	
10	928	酢酸亜鉛(II)	ラット肝中期発がん性試験	88												
11	940	3,5,5-トリメチルヘキサン酸	ラット肝中期発がん性試験	88				5				2			3	
12	941	炭酸ジフェニル	ラット肝中期発がん性試験	88			1				1					
13	933	2-クロロベンゾイルクロリド	遺伝子改変動物を用いた 中期発がん性試験	100				5				3	病理組織診断中のため不明			
	934			100	1	2	1	3	1	2	1	2				
	942			100												
	943			100												

※要精査動物数とは、ラット肝中期発がん性試験においては、「『要注意動物観察記録』に動物の状態変化の記録がある動物のうち、試験期間中に死亡等せず、最終的な評価対象となっていた動物の数」。遺伝子改変動物を用いた中期発がん性試験においては、「『要注意動物観察記録』に動物の状態変化の記録がある動物のうち、腫瘍が発生していない動物の数」。(2-クロロベンゾイルクロリドについては病理組織診断中で腫瘍発生状況が明らかになっていないため現段階で不明)

日本バイオアッセイ研究センターにおける試験手順書からの逸脱行為事案に関する
検討会報告書を踏まえた対応について

厚生労働省は、令和3年7月30日付けで、独立行政法人労働者健康安全機構に対し、下記事項を指導しました。

記

1. 報告書記の5(1)(2)に記載された事項を踏まえ、今回の調査で確認された逸脱事項についての是正策を速やかに検討の上、改善を図ること。併せて、同様な逸脱の有無を自己点検の上、必要な改善を図ること。さらに、今回確認された逸脱事案に関する操作手順以外でも試験手順書等からの逸脱が生じないよう、今後、計画的に標準操作手順書(SOP)の自主的な点検・見直しを行っていくこと。
2. 報告書記の5(3)に記載された事項を踏まえ、日本バイオアッセイ研究センターも含めた全ての試験研究に従事する職員に対し、速やかに研究者倫理の研修を行うとともに、研究者倫理研修の中長期計画を定めること。
3. 報告書記の5(4)に記載された事項を踏まえ、内外部組織の交流の実施に向けた方策を検討すること。
4. 報告書記の5(5)に記載された事項を踏まえ、左記指摘事項の改善を図ることを目的とした貴機構と厚生労働省との間での協議の場を設置することとするので、参加すること。
5. 報告書記の5(6)に記載された事項を踏まえ、研究不正等の通報窓口を速やかに実効性ある形で確保等すること。