

ラット肝中期発がん性試験における陽性対照物質の投与方法について(意見照会)

1. 経緯

平成30年度第2回発がん性評価WGにおいて、陽性対照物質の投与方法が試験機関によって異なっていることについて、今後プロトコルとしては統一すべきとの意見があり、事務局が委員の意見を聴きながら検討することとなった。

(参考) 関連する委員コメント概要

- ・ 今までの試験データは、コントロール群やフェノバルビタール群の値は非常にステータブルで、この投与量の餌の場合もその間ではまったく変わりはなく同じぐらいきちっと出て、そして陽性に出ているので、今まで行われたデータに関しては特に問題はないと思うが、今後に関しては、できれば1つのプロトコルの方がわかりやすい。
- ・ 今までの経験では、フェノバルビタール群の GST-P 陽性細胞巢数はコントロール群のおよそ2倍になる。これまで行われた試験の結果はおよそその範囲に収まっており問題はないが、手法として揃えた方がよい。

(参考) プロトコルの統一を検討する際の留意事項に関するコメント

- ・ ヒストリカルデータと比べるのであれば、500 ppm の混餌投与がわかりやすい。
- ・ 検体の溶媒に合わせるという考えもあると思う。現場としては、そういう「合わせ」という発想も常にあるので、そことの関係を考えることが必要。(過去のデータと突き合わせて検討すべき)
- ・ フェノバルを混餌投与する場合、粉末試料は動物室の中で飛散するので実験者側の労働安全衛生の面で粉末試料での実験は非常にやりにくい。
- ・ フェノバルを混餌投与する場合、どの程度の期間の安定性があるのかという点もはっきりしたデータが多分ないのではないかと。

2. これまで実施した試験における陽性対照物質の投与方法

- ・ これまで「発がん性スクリーニングの加速化」のスキームの中でラット肝中期発がん性試験を実施した試験機関は3機関。
- ・ 起始物質(DEN)を200mg/kg、単回腹腔内投与すること、陽性対照物質としてフェノバルビタールナトリウムを用いることは共通。
- ・ 陽性対照物質の投与方法として、① 25mg/kg を強制経口投与する方法(媒体は生理食塩水、あるいは注射用水。ともに被験物質媒体とは異なる)、② 500ppm を混餌投与する方法がとられている。
- ・ 強制経口投与を選択した理由としては、体重当たりの陽性対照物質の投与量を一定にするため(また、被験物質の投与方法と合わせる)と説明されている。
- ・ 混餌投与を選択した理由として、文献を参考に決定したとされている。

3. 事務局からの委員への意見照会

(1) 陽性対照物質投与方法の統一の方向について

- ・ 陽性対照群は、試験系の成立を担保するために設けている。このため、陽性対照物質の投与方法は、被験物質の投与方法と合わせる事が適当と考えられる。
- ・ これまで実施した試験では、被験物質の投与は、体重当たりの投与量を一定にするため強制経口投与方法がとられている。
- ・ このため、フェノバルビタールの投与方法を統一するのであれば、強制経口投与に統一することが適当であると考えられるが、強制経口投与で統一すること でよいか？
- ・ 陽性対照物質の投与方法を強制経口投与に統一した場合、これまで混餌投与していた試験機関では、ヒストリカルデータとの比較ができなくなることになるが、陽性対照群は試験の成立を担保するために設けていること、フェノバルビタール投与群の GST-P 陽性細胞巢数がコントロール群に対しておよそ2倍になることを目安に試験の成立について判断しうることを考慮すれば、陽性対照物質の投与方法を強制経口投与に統一しても問題はないと考えてよいか？

(2) 『ラット肝中期発がん性試験による調査の基準』の修正案

(1) について、陽性対照物質の投与方法を強制経口投与に統一することとなった場合、『ラット肝中期発がん性試験による調査の基準』の「1. 試験方法」を次のように修正することでよいか？

(現 行)

ラット肝中期発がん性試験は、2段階発がんモデルによる試験方法（伊東法）とする。投与方法は、被験物質の物理化学的性質及び人がばく露される経路を考慮して選択する。

(修正案)

ラット肝中期発がん性試験は、2段階発がんモデルによる試験方法（伊東法）とする。投与方法は、被験物質、陽性対照物質とも強制経口投与とする。