

令和元年 5 月 27 日

## 第 1 回発がん評価ワーキンググループ提出資料

労働者健康安全機構

日本バイオアッセイ研究センター

平成 30 年度 第 2 回発がん性評価ワーキンググループ（31 年 3 月 7 日）における議題「遺伝子改変動物による発がん性試験」の期間延長（可変化）について、委員からのご指摘に対応し、日本バイオアッセイ研究センターでは以下のような所内標準の新規作成と試験計画書の変更を行った。

- (1) 所内標準「遺伝子改変マウス中期発がん性試験における投与期間の設定基準」を新規に作成し、投与終了日と最終解剖日の設定基準とその手順を定めた。
- (2) 試験計画書の変更として、投与終了予定日と最終解剖予定日及び投与期間の設定根拠となる瀕死・死亡動物の匹数を明記し、投与期間の設定基準（所内標準）を追記した。

## (1) 所内標準の新規作成

### 遺伝子改変マウス中期発がん性試験における投与期間の設定基準

#### 1 投与期間の設定基準

雌雄毎に対照群の腫瘍性病変に起因すると肉眼的に診断される瀕死あるいは死亡の例数が 10～15%となった時点を終了とする。但し、対照群の背景データ、及び投与群の動物の状態(腫瘍性病変の発生状況や死亡状況等)を考慮することとし、第 2 項に記載した手順により投与終了日、及び最終解剖日を決定する。

尚、投与期間は最長 39 週間（更に数週間程度の延長を許容）とする。

#### 2 投与終了日及び最終解剖日の決定の手順

- ① 瀕死例あるいは死亡例の動物を搬出する（動物管理室）。
- ② 瀕死例あるいは死亡例を解剖し肉眼的に診断する（病理検査室）。
- ③ 肉眼診断の都度、試験責任者へ報告する（病理検査室）。
- ④ 致死性腫瘍による瀕死/死亡例を雌雄毎に病理検査室と試験責任者の両方で積算・確認する。
- ⑤ 対照群の瀕死例あるいは死亡例が 10～15%に達した時点で試験責任者が投与終了日及び最終解剖日を決定する。
- ⑥ 但し⑤の対照群の瀕死例あるいは死亡例が 10～15%に達した時点が、対照群の腫瘍発生の背景データと比較して著しく早期であった場合、必要に応じて投与群の腫瘍発生状況や死亡状況等を考慮し、決定する。

尚、最終解剖に関する動物搬出作業、解剖作業は当該 SOP の定期解剖の項に従って行う。

## (2) 試験計画書変更内容（例：吸入曝露試験計画書 0926）

### 1. 試験目的

.....を遺伝子改変マウス（rasH2 マウス）に 26 週間以上（最長原則 39 週間） 全身曝露（経気道投与）し、その発がん性を検索する。本試験は、厚生労働省からの交付金事業として実施する。

### 9. 試験日程

（現状）被験物質投与終了予定日

（変更）被験物質投与終了予定日 （最長） 2021 年.....

（現状）定期解剖予定日

（変更）最終解剖予定日 2021 年.....

#### 13-1-3 投与期間

投与期間は 1 日 6 時間、1 週 5 日の曝露（原則として土、日曜日は曝露しない）で、2019 年 5 月 24 日～最短 2019 年 11 月 21 日（26 週間）、最長 2020 年 2 月 19 日（39 週間） までとする。

#### 13-1-5 投与経路、投与期間及び投与濃度の設定理由

投与経路は、被験物質を生産、使用する作業環境における労働者への主な曝露経路に合わせ、全身曝露による経気道投与とする。

投与期間は「遺伝子改変動物を用いたがん原性試験による調査の基準」に準拠し 26 週間以上とし、最長でも原則 39 週間とする。投与は、最終解剖開始前日までとし、最終投与日は、雌雄ごとに対照群の腫瘍性病変に起因すると肉眼的に診断される瀕死あるいは死亡例が 3 匹（10～15%）となった時点で、投与群の動物の状態（腫瘍性病変の発生状況や死亡状況等）を考慮して決定する。

\*その他、用語の統一

定期解剖→最終解剖