

国が行う長期発がん性試験の試験方法について（案）

- 1 労働安全衛生法第57条の5の国が行う有害性試験として、委託により、昭和57年度以降、実験動物を用いた長期発がん性試験が行われてきた。

この試験結果については、労働安全衛生法第28条第3項の健康障害防止のための指針の公表等に反映され、労働者の健康障害防止のための施策に活用されるとともに、国内外の機関における化学物質の発がん性の評価に貢献しているところであるが、職場で使用される化学物質の種類が飛躍的に増加している状況に対応するためには、長期発がん性試験の対象化学物質を選定するためのスクリーニングを迅速化するとともに、長期発がん性試験の方法についても効率化を検討する必要がある。

- 2 現在、委託により実施している長期発がん性試験の方法の概要は、以下の①～③のとおりである。

- ① 実験動物として2種類のげっ歯類（ラット及びマウス）を使用
- ② 対象化学物質は吸入ばく露による方法により投与
- ③ その他の試験方法は、OECDテストガイドラインTG451（発がん性試験）に準拠

このうち、①の実験動物の種類数については、医薬品の製造販売の承認申請に必要な発がん性試験では、日米EU医薬品規制調和会議（ICH）における合意に基づき、平成11年に試験ガイドラインが改正され、1種類のげっ歯類を使用した長期発がん性試験と短期・中期 in vivo げっ歯類試験系による追加試験による方法が取り入れられているので、上記1の試験方法の効率化の検討に当たっては、これを参考とすることができると考えられる。

- 3 このようなことから、上記1の国が行う長期発がん性試験においては、平成25年度に新規に着手する対象化学物質から、以下のような試験方法を試行的に導入し、労働者の健康障害防止を目的とする化学物質の発がん性評価における有効性を検証することが、必要であると考えられる。

- （1）1種類の実験動物を使用した長期発がん性試験と短期・中期 in vivo 試験系による追加試験（以下、「短期・中期試験」という。）を実施する。

- （2）長期発がん性試験において使用する実験動物の種類については、対象化学物質の代

謝、動物の種類による感受性の相違等に関する既存の知見を事前に調査し、これをもとに検討することとする。なお、これらに関する既存の知見が十分でない場合は、原則としてラットを使用する。

使用する動物の種類の選定以外については、現行の試験方法（上記２の②及び③）を採用することとする。

（３）短期・中期試験については、以下の①、②のいずれかの試験方法を、試験方法及び対象化学物質の特性等を勘案して採用することとする。

① ２段階発がんモデルによる試験

発がんのイニシエーターとして作用することが知られている物質を投与した後に、試験対象の化学物質を投与する試験

② 遺伝子組み換え実験動物を使用する試験

がん遺伝子を導入した実験動物やがん抑制遺伝子を欠損させた実験動物等を使用する試験

短期・中期試験において使用する実験動物の種類については、試験方法の特性、長期発がん性試験で使用する実験動物の種類、対象化学物質の代謝、動物の種類による感受性の相違等に関する既存の知見等を勘案して選定する。

短期・中期試験における投与方法については、対象化学物質の性状、試験方法の特性、試験の効率化等を勘案して選定する。

(別紙)

IARC（国際がん研究機関）の発がん性分類基準について

- 1 IARCの発がん性評価の分類基準は、IARCの発行しているモノグラフの序文(Preamble)において示されており、評価の対象となる化学物質について、①ヒトでの発がん性の証拠、②実験動物での発がん性の証拠、③発がん性のメカニズムとその他の関連データをもとに、グループ1～4への分類が行われている。

この分類の際に、上記②の実験動物での発がん性については、根拠となるデータに基づいて、「発がん性の十分な証拠」、「発がん性の限定された証拠」、「発がん性の不十分な証拠」及び「発がん性がないことを示唆する証拠」に分類される。

- 2 2006年には、この序文(Preamble)の改正が行われ、実験動物での発がん性の証拠における、長期発がん性試験に使用する動物の種類数、及び短期・中期発がん性試験の扱いについては、以下のような点が変更されている。(Preambleについては、IARCのホームページを参照 <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/currentb6evalrationale0706.php>)

- (1) 実験動物での「発がん性の十分な証拠」の基準は以下のとおり改正され、下線部が追加されたことによって、1種類の動物の1例の試験結果であっても、「十分な証拠」と見なされる範囲が相当拡大した。

The Working Group considers that a causal relationship has been established between the agent and an increased incidence of malignant neoplasms or of an appropriate combination of benign and malignant neoplasms in (a) two or more species of animals or (b) two or more independent studies in one species carried out at different times or in different laboratories or under different protocols. An increased incidence of tumours in both sexes of a single species in a well-conducted study, ideally conducted under Good Laboratory Practices, can also provide sufficient evidence.

A single study in one species and sex might be considered to provide *sufficient evidence of carcinogenicity* when malignant neoplasms occur to an unusual degree with regard to incidence, site, type of tumour or age at onset, or when there are strong findings of tumours at multiple sites.

- (2) 実験動物での発がん性の評価に使用する試験結果として、以下の文章（1パラグラフ）が追加され、長期試験以外の試験が含まれることが明記された。

Carcinogenicity in experimental animals can be evaluated using conventional bioassay, bioassays that employ genetically modified animals, and other in-vivo bioassays that focus

on one or more of the critical stages of carcinogenesis. In the absence of data from conventional long-term bioassays or from assays with neoplasia as the end-point, consistently positive results in several models that address several stages in the multistage process of carcinogenesis should be considered in evaluating the degree of evidence of carcinogenicity in experimental animals.

また、「限定された証拠」の根拠として、限られた組織又は臓器でプロモーター活性のみを示す場合 (the evidence of carcinogenicity is restricted to studies that demonstrate only promoting activity in a narrow range of tissues or organs.) が追加され、この改正に先立ち取りまとめられたアドバイザリーグループの報告書では、以下のとおり、このような試験結果に加えて、1種類の動物の長期発がん性試験で、雌雄どちらかにおいて因果関係が示されている場合等は「発がん性の十分な証拠」になり得るとされている。

(アドバイザリーグループの報告書については、IARCのホームページを参照 <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/Preamble-IntReport.pdf>)

Agents that only show promoting activity in one or more well-conducted initiation-promotion study, while showing a causal inference for increased carcinogenic activity, would need additional mechanistic data or data from other sources to conclude that this causal inference was sufficient evidence of carcinogenicity. Examples of other types of data that may raise this degree of evidence could include multiple initiation-promotion studies in several species and several different organ systems that consistently demonstrate promotional activity, an initiation-promotion study that shows a causal increase in the initiating capacity of the agent or a single two-years carcinogenicity study in a single sex of a single species that demonstrates a causal association.

(アドバイザリーグループ報告書8ページ下から14～6行目)