

規制影響評価検討会における検討方針

※赤字が第 2 回資料 3 からの追加・変更箇所

逸脱行為事案検討会の調査により、逸脱行為がなされた可能性のあるを否定できな~~い~~試験の範囲は、下記のとおりとされた。

2015 年以降に試験開始された、直接投与試験

(対象試験リストは、別添資料 4 のとおり (13 物質))

◆試験の評価方法案

ポイント

- 動物が衰弱していた場合に、被験物質を投与しなかったことがあるとの証言
- 動物の状態異常が見られる場合には、「要注意動物観察記録」に観察記録を残すルール
- ラット肝中期発がん性試験については、「要注意動物観察記録」に記録があり、試験期間中に死亡又は切迫屠殺（以下「死亡等」という。）してしま~~った~~動物については、最終的な評価対象からは既に除外されていた。→発がん性の判断基準は、GST-P 陽性細胞巢の単位面積当たりの数及び面積（の平均値）であり、動物の生育・投与期間を揃えるため
- 遺伝子改変動物を用いた中期発がん性試験については、「要注意動物観察記録」に記録がある動物は、試験期間中に死亡等したものも含め、全ての動物を最終的な評価対象としている。→発がん性の判断基準は、腫瘍発生状況であるため

(ラット肝中期発がん性試験)

「要注意動物観察記録」に記録があり、かつ、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について、「投与が中止されていたにもかかわらず、投与されていたように記録されていた」可能性を最大限に考慮し、全て評価対象から除外した上で、試験としての成立の可否及びこれまでの評価の妥当性を検討する。

(遺伝子改変動物を用いた発がん性試験)

「要注意動物観察記録」に記録がある動物について、「投与が中止されていたにもかかわらず、投与されていたように記録されていた」可能性を最大限に考慮し、投与回数が少ないことにより腫瘍が発生しないといった影響を控除するため、「要注意動物観察記録」に記録があり、かつ、腫瘍が発生していない動物について評価対象から除外した上で、試験としての成立の可否及びこれまで

の評価の妥当性を検討する。

◆本検討会での検討対象試験

上記の評価方法案に基づき除外対象動物が存在する試験は、ラット肝中期発がん性試験で4物質（4試験）、遺伝子改変動物を用いた中期発がん性試験で3物質（8試験）となる。

(注)2-クロロベンゾイルクロリドの遺伝子改変動物を用いた中期発がん性試験については、病理組織診断中により腫瘍発生状況が明らかになっていないが、今後対象となる可能性があることを考慮し含めている。

◆評価方法案に基づく具体的な検討事項

1 試験結果について、既に発がん性 WG で評価済みの試験に係る検討

(1) ラット肝中期発がん性試験 3物質

対象となる10試験の中で、要注意動物観察記録に記録のある動物が試験期間中に死亡等せず、当該動物も有効動物数に含めて試験結果がとりまとめられている以下の試験

- 試験番号 871 1-フェニルアミノ-4-イソプロピルアミノベンゼン
- 試験番号 880 m-クロロフェノール
- 試験番号 927 5-クロロ-2-ニトロアニリン

について、当該動物を試験結果から除外した上で、試験としての成立の可否及びこれまでの評価の妥当性について検討する。

(2) 遺伝子改変動物を用いた中期発がん性試験 1物質

要注意動物観察記録に記録があり、かつ、腫瘍が発生していない動物がある以下の試験

- 試験番号 900,906,907 4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノール

について、当該動物を試験結果から除外した場合の試験としての成立の可否及びこれまでの評価の妥当性について検討する。

2 試験結果について、発がん性 WG での評価が未実施の試験に係る検討

(1) ラット肝中期発がん性試験 1物質

- 試験番号 940 3,5,5-トリメチルヘキサノ酸

(2) 遺伝子改変動物を用いた中期発がん性試験 2物質

- 試験番号 912,913,924 1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)ヘキサヒド-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオン

○試験番号 933,934 2-クロロベンゾイルクロリド

については、1と同様の考え方で除外対象となる動物を試験結果から除外した場合の試験としての成立の可否、及び今後の評価に当たっては当該動物を除外した上で評価することの妥当性について検討する。

「ラット肝中期発がん性試験」及び「遺伝子改変動物を用いた発がん性試験」 に関する調査基準及び評価基準

今回、検討対象となった試験は、「ラット肝中期発がん性試験」及び「遺伝子改変動物を用いた発がん性試験」の2種類。この2種の試験に関しては「国によるリスク評価」対象物質候補のスクリーニングの一部として実施してきたもの。それぞれの試験の調査基準及び評価基準の抜粋は以下のとおり。

1. ラット肝中期発がん性試験

◆「ラット肝中期発がん性試験による調査の基準（平成25年度第2回発がん性評価WG後再修正）」より抜粋

2 試験に用いる動物

(2) 1群当たりの動物数は、有効匹数15匹以上とする。

3 投与群及び対照群

(1) 試験における起始物質・被験物質投与群の用量は、3段階以上とする。

◆「中期発がん性試験（ラット肝中期発がん性試験）の結果の評価基準（平成26年度第1回発がん性評価WG確認版）」より抜粋

1 陽性の判断基準

投与群における肝臓の胎盤型 Glutathione S-transferase(GST-P)陽性細胞巢の単位面積あたりの個数又は面積が、媒体対照群と比較して有意に増加し、かつ、用量反応性が認められる場合、又は単一の用量群において明らかな増加が認められる場合、陽性と判断する。

<参考2>

(1) 陽性と判断された物質の場合

発がん性評価ワーキンググループにおいて、ラット肝中期発がん性試験の結果が陽性と判断された物質は、原則として、吸入による長期発がん性試験の可否を確認するためのフィージビリティ試験（試験用ガス、蒸気等の発生試験）を行う。

その結果、試験可能と判断された場合には、吸入による長期発がん性試験の候補物質とし、「有害性評価小検討会」において、候補物質の中から試験対象物質を選定する。

試験対象物質が選定された場合には、発がん性評価ワーキンググループ

において、長期発がん性試験の使用動物種等を決定する。

(2) 陰性と判断された物質の場合

発がん性評価ワーキンググループにおいて、ラット肝中期発がん性試験の結果が「陰性」と判断された物質は、原則として、肝臓以外の臓器を標的とした中期発がん性試験（以下「非肝臓中期発がん性試験」という。）の候補物質とする。

ただし、当分の間は、ラット肝中期発がん性試験を優先して行うこととし、将来、非肝臓中期発がん性試験を行う段階となった場合にはその時点までに実施したラット肝中期発がん性試験で陰性だった物質の中から、発がん性評価ワーキンググループにおいて、追加の試験が必要な物質を選定するとともに、標的臓器及び試験方法を決定する。

2. 遺伝子改変動物を用いたがん原性試験

◆「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（平成 28 年度第 3 回発がん性評価 WG 確認版）」より抜粋

2 試験に用いる動物

(2) がん原性試験に用いる動物数は、1 群につき、雄及び雌それぞれ 25 匹以上としなければならない。

3 投与群及び対照群

(1) がん原性試験における投与群の数は、雄及び雌それぞれについて、3 段階以上としなければならない。

◆「遺伝子改変動物を用いた発がん性試験の結果の評価基準（素案）（令和 2 年度第 1 回発がん性評価 WG 提出資料）」より抜粋

1 発がん性の判断基準

試験に用いた動物の種類（rasH2 マウス、p53KO マウス）及び雌雄毎の評価基準は、原則以下のとおりとする。

①発がん性を示す明らかな証拠あり（clear evidence of carcinogenic activity）：

- 1) 悪性腫瘍の増加
- 2) 悪性腫瘍と良性腫瘍を合わせた発生の増加、あるいは、
- 3) 悪性腫瘍への進行することが既に知られている良性腫瘍の明らかな増加と解釈される場合。

②発がん性を示す証拠あり（some evidence of carcinogenic activity）：

悪性腫瘍、良性腫瘍、または悪性腫瘍と良性腫瘍を合わせた発生前に投与による

発生増加がみられるが、「明らかな証拠」とするには弱い、あるいは、極めて稀な腫瘍（良性または悪性）の少数例の発生があり、投与による発生と考えられる場合。

- ③発がん性を示す不確実な証拠（equivocal evidence of carcinogenic activity）：腫瘍（良性または悪性）の発生に投与による増加が疑われるが、その増加極めて僅か（境界）と解釈される場合。
- ④発がん性を示す証拠なし（no evidence of carcinogenic activity）：投与に関連する腫瘍の増加はないと解釈される場合。

4 遺伝子改変動物を用いた発がん性試験以降のさらなる試験の実施

(1) 陽性と判断された物質の場合

発がん性評価ワーキンググループにおいて、遺伝子改変動物（マウス）を用いた発がん性試験の結果が「陽性」と判断された物質について、技術等の面から吸入試験の実施が可能であり、ラットを用いる長期がん原性試験が実施されていない場合は、試験実施の可否を検討する。

その結果、試験実施が可能と判断された場合には、ラットを用いる吸入による長期がん原性試験の候補物質とし、「有害性評価小検討会」において検討する。

試験対象物質が選定された場合には、発がん性評価ワーキンググループにおいて、長期発がん性試験の使用動物種等を決定する。

(2) 陰性と判断された物質の場合

新たな試験は実施しない。