

2019年9月2日

## 第2回発がん評価ワーキンググループ資料

労働者健康安全機構

日本バイオアッセイ研究センター

以下の1~5の理由により、遺伝子改変動物による発がん性試験の期間延長（p53+/-マウスを40週、rasH2マウスを30週）を提案する。

1. NTPではp53+/-マウスの40週試験を既に実施しており、対照群の生存率は90%程度、腫瘍発生は10~15%程度であり、発がん性の評価を妨げるほどの自然発生腫瘍の増加はない。（NTP試験結果まとめ：資料6-2）
2. NTPのp53+/-マウス試験では、26~30週と40~45週の2種の投与期間で実施している物質が4物質あり、短い試験期間での発がん性評価が **Equivocal evidence** であり、長い試験期間での発がん性評価が **Clear evidence** となった物質がある。（NTP試験結果まとめ：資料6-2）
3. 試験期間延長に関する文献は少なくとも両系統に1報ずつ存在する
  - ① p53+/-マウスの報告：発がん性の低い物質の検出感度を上げるには、より長い試験期間および、多くの動物で達成される可能性が高く、1群あたり20~25匹のマウスを使用し、8~9ヶ月の試験を実施することが試験系の感度と信頼性を高めるために必要としている。（Storer et al. 2001：資料6-3（机上配布のみ））
  - ② rasH2マウスの報告：26週間試験の研究所間比較を実施した結果、強力な発がん性物質と非発がん性物質の結果には良好な一致が見られた。発がん性の低い化学物質のテストを成功させるには、より多くの動物とより長い実験期間で行うために実験デザインを修正する必要がある。（Maronpot et al. 2001：資料6-4（机上配布のみ））
4. 当研究センターで実施中の試験：クロロエタンはNTPの長期吸入試験により、雌マウスに子宮腫瘍が高率（43/50匹）に発生し、腫瘍による死亡も多く認められている物質である（NTP試験結果抜粋：資料6-5）。現在、クロロエタンのp53+/-マウスを用いた26週間試験を行っているが、投与20週の段階で曝露に関連する兆候はみられず、投与期間が短すぎる可能性がある。
5. 当研究センターで実施した結果からの考察：ラットの2年間がん原性試験で多臓器にわたり強い発がん性を示した物質のrasH2マウスを用いた26週間試験結果は **Some evidence** であり、2年ラットの結果と著しく異なった原因の1つに試験期間が短すぎた可能性があると考えた（ラット試験結果：資料6-6）。