

意見及び考え方・対応

通し 番号	意見	考え方・対応(案)	同意 見数	提出者 番号
1. 全般				
1	新省令第2条第2項により規定される試験法と同等以上のものとして別途定める試験として、「ほ乳類を用いる90日間反復毒性試験」(28日間反復毒性試験と同等以上)および「マウスリンフォーマTK試験」(ほ乳類培養細胞をもちいる染色体異常試験と同等以上)の2試験法が追加されたことについては、試験実施の選択肢が増え、同様の試験を重複して実施する可能性が減るといった観点から事業者にとって望ましいことであるとともに、動物愛護の観点から見ても前進したものと考えられる。さらに、簡易試験法などの採用についても今後検討を実施し、現在の要求と同等以上であるものがある場合には追加を検討して頂くことを要望する。	今後も国際的な動向等を勘案しつつ、必要に応じ適時適切に検討していきたいと考えます。	1	1
2	試験法を新たに追加されることにより、2003年7月に公開された、2003年4月18日付け文書「指定化学物質への該当性の判定等に係る試験法および判定基準」を改訂し、今回追加となった試験法の判定基準について明確にして頂くことを要望する。また、法31条の2第1項についての有害性情報の報告等に関する省令が定められることとなるが、新たに追加された試験についての報告要件についても明らかにしていきたい。	ほ乳類を用いる90日間の反復投与毒性試験とマウスリンフォーマTK試験の判定基準の公表については、今後審議会での審議状況等を踏まえ、検討していきたいと考えます。有害性情報の報告基準については、「有害性情報の報告に関する運用について」(平成16年3月25日薬食発0325002号、平成16・03・19製局第5号、環企発第040325003)にてお示ししたとおりです。	1	1
3	新たに追加される試験法について、届出者が確実に実施できるよう、試験法の実施の手引きが必要と考える。出来る限り早期に手引き書を公開していただきたい。	ほ乳類を用いる90日間の反復投与毒性試験とマウスリンフォーマTK試験の試験法については、別途通知を発出し、周知をはかるかかるとしております。	1	1
2. ほ乳類を用いる90日間の反復投与毒性試験について				
4	今回の改正により、90日試験の結果によっても、化審法申請が可能になりましたのは、効率的な毒性評価の面、動物愛護の面から、非常に意義のあることと考えます。	-	1	2
5	「指定化学物質への該当性の判定等に係る試験方法及び判定基準」が平成15年4月18日に公示されましたが、指定化学物質の判定には、無影響量、毒性の質、回復性が基準とされとなっております。90日試験を実施した際にも、ほぼ同様の基準が適応されると理解してよいか確認したい。	無影響量、毒性の質、回復性等を基準としつつ、審議会において専門的知見に基づき判定されます。	1	2
6	90日の反復投与試験は原則としてOECDテストガイドライン408で定められた方法に準じて実施するとなっているが、OECD408準拠の試験でないか確認したい。また、90日試験のガイドラインには、必ずしも回復性の検討が求められていないものも存在するが、回復性の検討を実施していない試験でも、今回定められた28日の代替として認められると考えてよいか確認したい。	原則としてOECDテストガイドライン408で定められた方法に準じて実施することが求められます。また、OECDテストガイドライン408では回復性の検討を求めており、これに準じて回復性の検討が必要と考えます。	1	2

7	OECDテストガイドライン408に準じて実施したほ乳類を用いる90日間の反復投与毒性試験に加え、投与期間に関しこれらの試験よりも長い試験の試験成績であれば、ほ乳類を用いる28日間の反復投与毒性試験の試験成績と同等以上のものとして認められるか確認したい。	90日間の反復投与毒性試験より投与期間の長い試験としては、1年以上の慢性毒性試験が考えられますが、これらは、継続的に摂取される場合には人の健康を損なうおそれがあるかどうかを判定するための試験の1つとして扱われます。	1	2
3. 変異原性試験について				
8	<p>告示案での変異原性試験の組み合わせに加えて、平成13年11月21日の連名通知一部改正(医薬発第1271号、平成13・11・01製局第1号、環企第946号)での内容を反映し、Ames試験とほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(以下、染色体異常試験)の組み合わせ、又はAmes試験とマウスリンフォーマTKの組み合わせのうち何れか1試験において陽性が認められる場合には、小核試験の結果を加えて第2種監視物質の指定判定が行えるようにすべきと考える。平成13年の連名通知一部改正においてはAmes試験、染色体異常試験のうち何れかが陽性の場合には小核試験を実施するべく、試験法の選択として明記がなされている。しかし、現行法下での新規物質届出においては小核試験結果は参考事項の扱いである。届出資料のうち新規物質カードには記載項目として挙げられておらず、またCDR届出においてもブルーカード、届出様式に含まれてはいない。先頃公開された現行の指定化学物質の判定基準においても小核試験との組み合わせについては何らの示唆されていない。小核試験を参考事項ではなく、3大臣告示にあっては、告示案での2試験組み合わせに加えて、何れか1試験が陽性である場合に小核試験の結果を加えて判定する旨の明記を強く望みます。従って、"Ames試験及びマウスリンフォーマTKによる変異原性試験の試験成績、Ames試験及び染色体異常試験において何れかが陽性の場合には小核試験を加えた試験成績、Ames試験及びマウスリンフォーマTKにおいて何れかが陽性の場合には小核試験を加えた試験成績"とする。</p> <p>平成13年の連名通知一部改正の内容は学識者の方々のご意見、諸外国また他法規での変異原性評価を反映された非常に重要なものと考えています。小核試験による生体における吸収代謝排泄を含めた評価を加えた総合評価が、in vitroの2試験のみでの評価に比較して優れていることは明白であり、告示案においては後退していると言わざるを得ません。小核試験結果が陰性と確認されることで指定判定されないケースは多々出て来るものと考えます。in vitroの2試験何れかが陽性の場合において、上位試験による確認もなく製造輸入を開始されるのは限られた用途でのケースであると考えます。多くの製造輸入者は上位試験での確認を必須としており、届出費用の負担増にはあたらないと考えます。</p>	変異原性試験において、小核試験は、復帰突然変異試験及び染色体異常試験の両者いずれかで陽性の結果が得られた場合に実施されるものであり、継続的に摂取される場合には人の健康を損なうおそれ(長期毒性)があるものであるかを判定するための試験の1つとして扱われます。	1	3
9	細菌による復帰突然変異試験としてumuテストを加えるべきでは、umuテストはamesテストを改良した試験法でAmes試験で用いているalmonellatyphimurium TA1535株に遺伝子組換え技術でpSK1002とpNM12のベクターの組み合わせによって作製された遺伝子組換え菌株を用いた96well プレートで行う迅速で簡便な方法です。この試験は医薬品、食品添加物及び化粧品等の変異原性試験に広く使用されています。従って、今回の化審法の改正にあたり、umuテストを「細菌による復帰突然変異試験」の1つとして加えてほしいと思います。	umuテストは、あくまでAmes試験とあわせて医薬品、食品添加物等の申請時に提出されるもので、Ames試験の代替の位置付けの試験ではないと考えています。今後国際的な動向等を勘案しつつ、必要に応じ代替試験としてとり入れることについて、検討していきたいと考えます。	1	4