

## 遺伝毒性試験の取扱いについて

### 1. 経緯

第 48 回器具・容器包装専門調査会において、食事中濃度区分の「区分Ⅱ」から「区分Ⅳ」に対して、以下の対応（案）（*in vitro* 試験結果に疑義がある場合は *in vivo* 試験を実施）に示す遺伝毒性試験を要求することについて議論した。

#### （前回の対応（案））

##### ① ステップ 1: *in vitro* 試験

原則として、次の a 及び b の組合せによる、2 種類の *in vitro* 試験結果を要求する。

- a 細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames）
- b ほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験（次の 3 つから 1 つ以上を選択）
  - ・ ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験（CA）
  - ・ ほ乳類細胞を用いた小核試験（*in vitro* MN）
  - ・ ほ乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験（MLA）、又は、ヒトリンパ芽球様細胞（TK6）試験）

##### ② ステップ 2: *in vivo* 試験

*in vitro* 試験結果等から対象物質の遺伝毒性が否定されない場合、生体における遺伝毒性を評価するため、以下に例示する *in vivo* 試験の結果を要求することがある。

- ・ げっ歯類を用いた小核試験（*in vivo* MN）
- ・ トランスジェニックげっ歯類を用いた突然変異試験（TGR）

本対応（案）に対する中江専門委員及び横井専門委員からの以下のコメントを受け、遺伝毒性試験の取扱いについて再度検討することされた。

#### <ステップ 1 で *in vivo* 小核試験（*in vivo* MN）を要求する必要性について>

- 国内における農薬及び添加物のガイドラインでは、標準的組合せとして、「*in vivo* MN」を要求しているが、器具・容器包装でも「*in vivo* MN」を要求する必要はないのか。
- 遺伝毒性の評価に関して、段階的アプローチを否定するわけではないが、FDA は食事中濃度が 50 µg/kg を超える場合は、標準的組合せとして「*in vivo* MN」を要求しており、非常に安心感を覚える。

#### <ほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験のうち、TK6 試験を選択肢の 1 つとすることの是非>

- ほ乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験について、「ヒトリンパ芽球様細胞（TK6）試験（TK6 試験）」を選択可能としているが、TK6 試験は最も感度が悪いと考えている。また、Ames 試験と TK6 試験を組合せた場合の検出感度は、他のほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験との組合せと比較した場合と同等以上であるのか懸念がある。したがって、TK6 試験を入れることについて、再度検討する必要はないか。

## 2. 提案

専門委員からのコメントに対して、「3. 検討材料」を踏まえ、「4. 対応（案）」に示すとおり遺伝毒性試験を要求することとしてはどうか。

## 3. 検討材料

### <ステップ1で *in vivo* 試験を要求する必要性について>

#### (1) 遺伝毒性試験の標準的組合せに係る国内外の各種規制での要求と整合性について

遺伝毒性試験の標準的組合せにおける *in vivo* 試験の取扱いについては、以下に示すとおり、規制地域や規制対象の化学物質の種類によって異なることから、国外だけではなく国内においても、一律に整合が図られているものではない【別紙1参照】。

① 国内の各種規制における標準的組合せについて、農薬及び添加物は *in vitro* 試験に加え *in vivo* 試験を必須としている。一方で、香料<sup>1</sup>及び化審法<sup>2</sup>では *in vivo* 試験を必須としない標準的組合せでの評価を可能としている。なお、香料の特徴としては、その特性から、農薬や添加物と比してばく露量が小さいと想定されることが挙げられる。

② 国外の各種規制における標準的組合せについて、例えば、欧州連合のEFSA（器具・容器包装、添加物<sup>3</sup>）及びREACH規則<sup>4</sup>は *in vivo* 試験を必須としていない。一方で、米国のFDA（器具・容器包装）は食事中濃度 50 µg/kg を超えるものについては、*in vivo* 試験を必須としている。

#### (2) 知見

##### ① 同一のエンドポイントに対する *in vitro* 試験結果と *in vivo* 試験結果の比較

IPCS EHC240<sup>5</sup>はThompson (1986) を引用し、*in vitro* 及び *in vivo* の両方で染色体異常誘発性の試験が実施されていた216物質について、これらの試験結果を比較した。明確な結果が得られた181物質のうち、126物質が *in vitro* 及び *in vivo* の結果が一致し、53物質が *in vitro* 陽性/*in vivo* 陰性、2物質<sup>6</sup>が *in vitro* 陰性/*in vivo* 陽性であった。以上より、*in vitro* で染色体異常誘発性が低い物質が、*in vivo* の試験（骨髄）で染色体異常誘発性を示す可能性は低いことが示唆されるとした。

<sup>1</sup> 「香料に関する食品健康影響評価指針（2016年5月 食品安全委員会）」

<sup>2</sup> 「新規化学物質等に係る試験の方法について（平成23年3月31日付け薬食発0331第7号、平成23・03・29製局第5号、環保企発第110331009号）一部改正 平成30年3月29日付け薬生発0329第13号、20180326製局第1号、環保企発第1803293号」

<sup>3</sup> 「Guidance for submission for food additive evaluations EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) (2012)」

<sup>4</sup> REACH規則とは (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) は化学物質の登録、評価、認可及び制限に関する規則

<sup>5</sup> IPCS EHC240: Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Foods (「食品中の化学物質のリスク評価の原則と手法」) (2009年)

<sup>6</sup> D-アスコルビン酸及びエチニルエストラジオール

1 ② げっ歯類発がん物質、又は *in vivo* 遺伝毒性物質と *in vitro* 試験結果の関係

2 英国の遺伝毒性諮問委員会である UK COM<sup>7</sup> (2011) は、2010年6月のCOMミーテ  
3 イングにおいて、2種類の *in vitro* 試験 (Ames 及び CA) により、げっ歯類発がん  
4 物質、又は *in vivo* 遺伝毒性物質が検出されないという確固たる証拠はないと結論  
5 づけた。

6 ③ *in vivo* 試験結果のみ陽性の物質

7 EFSA (2011) は、*in vitro* 試験結果が陰性で *in vivo* 試験結果が陽性を示す化  
8 学物質が報告されていることについて、遺伝毒性試験に関する国際ワークショップ  
9 IWGT<sup>8</sup>の調査結果を基に、以下のとおり、2つのカテゴリーに分類し考察している。  
10 しかし、これらの物質の報告は例外であることから、ステップ1の標準的組合せに  
11 *in vivo* 試験は入れないこととした。

- 12 1. 生理的な影響により骨髄の小核または赤血球を増加させる物質<sup>9</sup>において、  
13 実際のばく露条件下でヒトに関連性があるかどうかはケースバイケースで検  
14 討する必要がある。
- 15 2. *in vitro* よりも *in vivo* で検出されやすい物質<sup>10</sup>において、*in vitro* で網  
16 羅されていないメカニズム、又は代謝経路が、評価対象物質に適用可能である  
17 ということが他のデータからの示唆される場合、*in vivo* 試験または *in vitro*  
18 代謝系の改変の必要性が考慮されるべきである。

19  
20 ＜ほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験のうち、TK6 試験を選択肢の1つとすることの是非＞

21 (1) 知見

- 22 ① Honma (2011) が実施した14の化学物質 (3物質が変異原性物質、11物質が染色  
23 体異常誘発物質又は紡錘体阻害剤) を用いた25試験施設間の共同試験結果による  
24 と、MLA で明確に陽性と判定されたのは12物質 (うち Ames 陽性は3物質)、TK6 試  
25 験で明確に陽性と判定されたのは7物質 (うち Ames 陽性は3物質) であった。TK6  
26 試験よりも MLA で陽性結果が高かったことについて、著者は MLA で用いられる  
27 L5178Y 細胞には p53 遺伝子に変異があることを理由として挙げ、MLA の代わりに  
28 p53 正常細胞である TK6 を用いることで、紡錘体阻害や異数性誘発物質の一部は検  
29 出できない可能性があるが、偽陽性率を低減させる可能性があるとした。
- 30 ② 各種 *in vitro* 試験 (Ames、CA、MN、MLA) を組合せた検出能については、Kirkland  
31 (2005) の検討結果 (詳細は別紙2参照) により示されているが、「TK6 試験」とそ  
32 の他の *in vitro* 遺伝毒性試験と組合せた場合の検出能を報告した文献は、調査し  
33 た範囲では見当たらなかった。

34  

---

<sup>7</sup> UK Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment  
における「GUIDANCE ON A STRATEGY FOR GENOTOXICITY TESTING OF CHEMICAL SUBSTANCES」

<sup>8</sup> International Workshops on Genotoxicity Testing

<sup>9</sup> 体温上昇 (クロルプロマジン等)、体温低下 (オキシモルフォン)、赤芽球への毒性、細胞分裂の促進

<sup>10</sup> 代謝の相違 (ウレタン、ベンゼン等)、腸内細菌叢の影響、ばく露量、薬理学的作用 (葉酸欠乏 (サ  
リチルアゾスルファピリジン、スルファピリジン)、受容体キナーゼ阻害)

1 ③ TK6 試験の試験法が規定されている OECD テストガイドライン 490 には以下の記  
2 載がある。

- 3 ▶ マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた MLA、及びヒトリンパ芽球様細胞を用  
4 いる TK6 試験はいずれもチミジンキナーゼ (TK) レポーター遺伝子座に遺伝  
5 子変異を生じる物質を特定するための試験であるが、両試験は、評価項目の  
6 類似性にもかかわらず、2つの細胞株には互換性がなく、ある特定の規制目  
7 的への使用に対しては他方よりも一方を望ましいとしていることに注意す  
8 べきである。例えば、MLA は、遺伝子突然変異だけでなく、対象物質の染色  
9 体構造異常誘発能も検出可能であることの妥当性を確認している。
- 10 ▶ MLA が規制対応目的に広く使用されている一方、TK6 試験の使用はかなり少  
11 ない。

#### 13 4. 対応 (案)

##### 14 (1) ステップ1に *in vivo* 遺伝毒性試験を要求することについて

15 上記の「3. 検討材料」を踏まえ、以下①～③の観点から、食事中濃度区分に応じた  
16 試験要求としてはどうか。

- 17 ① 遺伝毒性物質<sup>11</sup>については、原則として閾値が存在しないものとして取り扱ってい  
18 ることから、安全と言えるべく露量を設定することはできない。また、「*in vitro*  
19 試験が陰性、且つ *in vivo* 試験が陽性」の物質の存在が報告されていることを踏ま  
20 えると、本来は全ての食事中濃度区分で *in vivo* 試験を要求するという考え方もあ  
21 る。
- 22 ② しかし、過去の知見から「*in vitro* 試験が陰性、且つ *in vivo* 試験が陽性」の物  
23 質は限定的であると推定されること、また、遺伝毒性物質であっても、ばく露量が  
24 大きくなるに伴い潜在的リスクが高まるのは非遺伝毒性物質と同様であることか  
25 ら、ばく露量の程度、すなわち食事中濃度区分に応じた遺伝毒性試験の標準的組合  
26 せを設定することにも一定の合理性があると考ええる。
- 27 ③ *in vivo* MN の OECD テストガイドラインには、反復投与毒性試験 (例えば、亜慢性  
28 毒性試験等) に組込んで実施可能との規定があることを踏まえ、実務的な観点も考  
29 慮して、亜慢性毒性試験以上を課す水準 (食事中濃度区分Ⅲ及び区分Ⅳ) では、*in*  
30 *vivo* 試験を課すこととしてはどうか。

31  
32 具体的には、食事中濃度区分Ⅱ (0.5 µg/kg 超 0.05mg/kg 以下) では、*in vivo* 試験  
33 は要求せず、前回の調査会で示した対応 (案) (原則として、ステップ1で2種類の *in*  
34 *vitro* 試験を要求し、当該試験結果によって遺伝毒性が否定されない場合に、生体にお  
35 ける遺伝毒性を評価するための *in vivo* 試験 (例えば、*in vivo* MN、TGR) を要求する  
36 こととする) とし、食事中濃度区分Ⅲ及びⅣ (0.05mg /kg 超) では、原則として、ス  
37 テップ1において、区分Ⅱで要求する2種類の *in vitro* 試験に加え、1種類の *in vivo*

<sup>11</sup> 当該物質又はその代謝物が DNA に直接作用することで遺伝子突然変異又は染色体異常誘発性を示すと考えられる物質。

1 試験（*in vivo* MN）を要求する。ステップ1の試験結果によって遺伝毒性が否定されな  
2 い場合に、当該試験結果を補足するための追加試験（例えば、Ames 試験結果が陽性の  
3 場合、TGR 等の *in vivo* 試験結果）を要求することとする。

4  
5 (2) ほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験のうち、TK6 試験を選択肢の1つとすることにつ  
6 いて

7 上記の「3. 検討材料」を踏まえ、以下の①～⑤の観点から、TK6 試験をステップ1  
8 の標準的組合せとして入れることは、現時点では時期尚早と考えられることから、ほ乳  
9 類細胞を用いた遺伝毒性試験の選択肢からは除外してはどうか<sup>12</sup>

- 10 ① 現在検討中の評価指針案では遺伝毒性物質を「当該物質又はその代謝物が DNA に直  
11 接作用することで遺伝子突然変異又は染色体異常誘発性を示すと考えられる物質  
12 と定義している。
- 13 ② 器具・容器包装の評価において要求する遺伝毒性試験の標準的組合せの構成の考え  
14 方は、Ames 試験により遺伝子突然変異を確認し、ほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試  
15 験により染色体異常誘発性も確認するというものである。
- 16 ③ OECD TG490 によると、MLA については、遺伝子突然変異以外に染色体異常誘発性の  
17 検出についても妥当性が確認されていることに関して言及があるが、TK6 試験につ  
18 いては染色体異常誘発性の検出について妥当性が確認されている旨の言及が認め  
19 られない。
- 20 ④ 各種 *in vitro* 試験（Ames、CA、MN、MLA）を組合せた検出能については、Kirkland  
21 （2005）の検討結果により示されているが、TK6 試験とその他の *in vitro* 試験を  
22 組合せた場合の検出能を検証した文献は、調査した範囲では見当たらなかった。
- 23 ⑤ 国内外で、標準的組合せに TK6 試験を採用している事例は、調査した範囲では見当  
24 たらなかった。

25  
26  
27 **全体の対応（案）**

28 (1) 食事中濃度区分が「区分Ⅱ」の場合

29 ① ステップ1

30 原則として、次の a 及び b の組合せによる 2 種類以上の *in vitro* 試験結果を要求  
31 する。

- 32 a 細菌を用いた復帰突然変異試験
- 33 b ほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験（次の 3 つから 1 つ以上を選択）
- 34 ・ ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験
  - 35 ・ ほ乳類細胞を用いた小核試験
  - 36 ・ マウスリンフォーマ TK 試験
- 37  
38

<sup>12</sup> 遺伝毒性物質に関する科学者間の合意の水準、TK6 試験に関する科学的知見の集積の状況によっ  
ては、今後、遺伝毒性試験の標準的組合せに組み込むことが妥当という判断もあり得ると考える。

1  
2 ② ステップ2

3 ステップ1の試験結果等から対象物質の遺伝毒性が否定されない場合、生体における  
4 遺伝毒性を評価するため、以下に例示する *in vivo* 試験結果を要求することがあ  
5 る。

- 6 ・ げっ歯類を用いた小核試験
- 7 ・ トランスジェニックげっ歯類を用いた突然変異試験

8  
9 (2) 食事中濃度区分が「区分Ⅲ及びⅣ」の場合

10 ① ステップ1

11 原則として、次の a、b の組合せによる 2 種類以上の *in vitro* 試験結果、  
12 及び *in vivo* 試験のげっ歯類を用いた小核試験結果を要求する。

- 13 a 細菌を用いた復帰突然変異試験
- 14 b ほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験（次の 3 つから 1 つ以上を選択）
  - 15 ・ ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験
  - 16 ・ ほ乳類細胞を用いた小核試験
  - 17 ・ マウスリンフォーマ TK 試験

18  
19 ② ステップ2

20 ステップ1の試験結果等から対象物質の遺伝毒性が否定されない場合、当該試験結  
21 果を補足するための追加試験結果（例えば、細菌を用いた復帰突然変異試験結果が陽  
22 性の場合、トランスジェニックげっ歯類を用いた突然変異試験等の *in vivo* 試験）を  
23 要求することがある。

24  
25  
26 上記 *in vitro*、及び *in vivo* 遺伝毒性試験における試験方法の例としては以下の表  
27 のとおりとする。

対応（案）の試験名	OECD ガイドラインの試験名	試験方法の例
<b><i>in vitro</i> 試験</b>		
細菌を用いた復帰突然変異試験	細菌復帰突然変異試験	OECD TG471
ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験	<i>in vitro</i> ほ乳類細胞染色体異常試験	OECD TG473
ほ乳類細胞を用いた小核試験	<i>in vitro</i> ほ乳類細胞小核試験	OECD TG487
マウスリンフォーマ TK 試験	チミジンキナーゼ遺伝子を用いた ほ乳類細胞の <i>in vitro</i> 遺伝子突然変異試験	OECD TG490
<b><i>in vivo</i> 試験</b>		
げっ歯類を用いた小核試験	ほ乳類赤血球小核試験	OECD TG474
トランスジェニックげっ歯類を用いた 突然変異試験	トランスジェニックげっ歯類の体細胞及び 生殖細胞を用いた遺伝子突然変異試験	OECD TG488

## (1) (ステップ 1) : 国内で要求される遺伝毒性試験の比較

遺伝毒性試験の種類		対応 (案)		国内			
		食事中濃度区分		農薬	添加物	香料	化審法
		区分Ⅱ	区分Ⅲ・Ⅳ				
<i>in vitro</i> 試験	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames)	○	○	○	○	○	○
	ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験 (CA)	△*1	△*1	○	△*1	△*2	○
	マウスリンフォーマ TK 試験 (MLA)	△*1	△*1	—	△*1	△*2	—
	ほ乳類細胞を用いた小核試験 ( <i>in vitro</i> MN)	△*1	△*1	—	△*1	△*2	—
<i>in vivo</i> 試験	げっ歯類を用いた小核試験 ( <i>in vivo</i> MN)	—	○	○	○	△*2	—
要求する遺伝毒性試験数		2 種類	3 種類	3 種類	3 種類	2 種類	2 種類

\*1 : CA、MLA、又は *in vitro* MN から、1 つ以上を選択

\*2 : CA、MLA、*in vitro* MN、又は *in vivo* MN から、いずれか 1 つを選択

1 (1) (ステップ2) : 国内のステップ1の試験結果に基づき、追加で試験が必要とされる遺伝毒性試験の例

遺伝毒性試験の種類		対応 (案)		国内			
		食事中濃度区分		農薬	添加物	香料	化審法
		区分Ⅱ	区分Ⅲ・Ⅳ				
in vivo 試験	げっ歯類を用いた小核試験 (in vivo MN)		— *2	規定 なし	— *4	△ *6	△ *7
	トランスジェニックげっ歯類を用いた突然変異試験 (TGR)	△ *1	△ *3		△ *5		—
	コメットアッセイ				△ *5		—

- 2 \*1: in vitro試験結果 (ステップ1) 等から対象物質の遺伝毒性が否定されない場合、生体における遺伝毒性を評価するため、  
3 in vivo試験として、例えば、in vivo MN、又はTGRの試験結果を要求することがある。  
4 \*2: in vivo MNについては、先に実施した試験で要求済  
5 \*3: ステップ1の試験結果等から対象物質の遺伝毒性が否定されない場合、区分Ⅲにおいては、当該試験結果を補足するための追加試験結果 (例  
6 えば、Ames試験結果が陽性の場合、TGR等のin vivo試験) を要求することがある。  
7 \*4: in vivo MNについては、ステップ1で要求しているため、ステップ2では要求しない  
8 \*5: ステップ1の試験結果を補足するための追加試験の例として、TGR、コメットアッセイが挙げられる。  
9 \*6: ステップ1の試験結果等から懸念があると判断した場合又は現在の資料から判断ができない場合、in vivo遺伝毒性試験等の結果に  
10 基づく遺伝毒性の懸念を判断する。なお、具体的な試験方法の記載はない。  
11 \*7: ステップ1の試験結果から、いずれかで陽性の結果が得られた場合には、in vivo MNを行う。  
12  
13  
14  
15  
16



1

## (2) (ステップ1) : 国外で要求される遺伝毒性試験の比較

遺伝毒性試験の種類		対応 (案)		IPCS EHC240	FDA ガイダンス		EFSA ガイダンス		REACH	
		食事中濃度区分			食事中濃度		器具 容器包装	添加物	製造・輸入量 (年あたり)	
		区分Ⅱ	区分Ⅲ・Ⅳ		0.5 µg/kg 超 50 µg/kg 以下	50 µg/kg 超			1 トン以上 10 トン未満	10 トン 以上
<i>in vitro</i> 試験	細菌を用いた 復帰突然変異試験 (Ames)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	ほ乳類細胞を用いた 染色体異常試験 (CA)	△*1	△*1	△*2	△*3	△*3	—	—	—	△*4
	マウスリンフォーマ TK 試験 (MLA)	△*1	△*1		△*3	△*3	—	—	—	—
	ほ乳類細胞を用いた 小核試験 ( <i>in vitro</i> MN)	△*1	△*1		—	—	○	○	—	△*4
<i>in vivo</i> 試験	げっ歯類を用いた 小核試験 ( <i>in vivo</i> MN)	—	○	—	—	○	—	—	—	—
要求する遺伝毒性試験数		2 種類	3 種類	2~3 種類	2 種類	3 種類	2 種類	2 種類	1 種類	2 種類

2

\*1 : CA、MLA、又は *in vitro* MN から、1 つ以上を選択

3

\*2 : ほ乳類細胞を用いた点突然変異又は染色体異常を検出する遺伝毒性試験を 1 つ又は 2 つを選択とされているが、具体的な試験方法の記載はない。

4

\*3 : CA、又は MLA から、いずれか 1 つを選択

5

\*4 : CA、又は *in vitro* MN から、いずれか 1 つを選択

6

7

8

9

1

## (2) (ステップ2) : 国外のステップ1の試験結果に基づき、追加で試験が必要とされる遺伝毒性試験の例

遺伝毒性試験の種類		対応(案)		IPCS EHC240	FDA ガイダンス		EFSA ガイダンス		REACH	
		食事中濃度区分			食事中濃度		器具 容器包装	添加物	製造・輸入量 (年あたり)	
		区分Ⅱ	区分Ⅲ・Ⅳ		0.5 µg/kg 超 50 µg/kg 以下	50 µg/kg 超			1 トン以上 10 トン未満	10 トン 以上
<i>in vivo</i> 試験	げっ歯類を用いた 小核試験 ( <i>in vivo</i> MN)	△*1	—*2	△*4	規定なし		△*5	△*5	△*6	△*7
	トランスジェニックげっ歯類を 用いた突然変異試験 (TGR)		△*3				△*5	△*5	△*6	△*7
	コメットアッセイ		△*5				△*5	△*6	△*7	

2 \*1: *in vitro* 試験結果 (ステップ1) 等から対象物質の遺伝毒性が否定されない場合、生体における遺伝毒性を評価するため、*in vivo* 試験として、例え  
3 ば、*in vivo* MN、又は TGR の試験結果を要求することがある。

4 \*2: *in vivo* MN については、先に実施した試験で要求済

5 \*3: ステップ1の試験結果等から対象物質の遺伝毒性が否定されない場合、区分Ⅲにおいては、当該試験結果を補足するための追加試験結果 (例えば、Ames  
6 試験結果が陽性の場合、TGR 等の *in vivo* 試験) を要求することがある。

7 \*4: *in vitro* 試験結果 (ステップ1) のうち、1つ以上陽性の場合、通常、追加で *in vivo* 試験が必要となるとしている。また、*in vivo* 試験の選択は、  
8 *in vitro* 試験の結果や物質のトキシコキネティクスやトキシコダイナミクスに係る情報を踏まえ、ケースバイケースで選択するとしている

9 \*5: *in vitro* 試験結果 (ステップ1) のうち、少なくとも1つが陽性の場合、*in vivo* MN、TGR、コメットアッセイのような *in vivo* 試験が必要な場合が  
10 ある

11 \*6: Ames の試験結果 (ステップ1) が陽性の場合、CA、又は *in vitro* MN が必要となり、いずれか1つを選択。陽性の場合、適切な *in vivo* 試験 (例え  
12 ば、*in vivo* MN、TGR、コメットアッセイ) が必要な場合がある。なお、CA、又は *in vitro* MN の試験結果が陰性であっても、MLA が必要となり、その  
13 試験結果が陽性の場合、上記の同様に適切な *in vivo* 試験が必要な場合がある。

14 \*7: *in vitro* 試験結果 (ステップ1) が陽性の場合、適切な *in vivo* 試験 (例えば、*in vivo* MN、TGR、コメットアッセイ) が必要な場合がある。なお、  
15 CA、又は *in vitro* MN の試験結果が陰性であっても、MLA が必要となり、その試験結果が陽性の場合、上記の同様に適切な *in vivo* 試験が必要な場合  
16 がある。

1  
2

## Kirkland (2005) における各試験結果の感度、特異性及び相対予測性

		遺伝毒性試験の種類										
		1種				2種					3種	
		Ames	MLA	<i>in vitro</i> MN	CA	Ames			MLA		Ames	
						MLA	<i>in vitro</i> MN	CA	<i>in vitro</i> MN	CA	MLA	MLA
								<i>in vitro</i> MN		CA		
感度* <sup>1</sup>	(%)	58.8	73.1	78.7	65.6	81.0	85.9	75.3	87.0	81.3	90.7	84.7
特異性* <sup>2</sup>	(%)	73.9	39.0	30.8	44.9	32.4	12.0	34.6	10.0	27.1	5.0	22.9
相 対 予 測 性 * <sup>3</sup>	発がん 物質	2.59	1.40	1.70	1.46	2.93	2.72	2.99	1.76	1.72	2.96	3.47
	非発がん 物質	1.86	2.03	1.61	1.48	2.31	0.93	1.54	1.08	2.12	0.68	2.10

- 3 \*1 発がん物質を陽性と判定する能力  
4 \*2 非発がん物質を陰性と判定する能力  
5 \*3 正しく判定できた物質の割合を誤った判定した物質の割合で割った比率