OECD/OCDE

1981/05/12

試験ガイドライン No.453

慢性毒性／癌原性併合試験

ご利用に関する注意事項

本文書および本文書に掲載している翻訳は OECD による公式文書**ではありません。**本文書における翻訳と原文の間に用語ないし表現等の齟齬がある場合、**原文のみが有効とみなされます**。内容について疑義が生じた場合、もしくは研究に公的な認証を必要とする場合は、原文に準拠してください。

本翻訳を使用したことに起因する如何なる損害について、当所は一切責任を負いません。

This document and translation are NOT official work by OECD. In the event of any discrepancy between the original work and the translation, **only the text of the original work should be considered valid**. Refer to the original document when there is any doubt about the translation, or legal or official verification is needed for your study. NIHS takes no responsibility even if you get any damage by using this translation.

Original work:

OECD (1981), Test No. 453: Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/topics/policy-sub-issues/testing-of-chemicals/previous-test-guidelines/section-4/replaced-test-guidelines/replaced-test-guideline-453-1981.pdf.

©OECD(1981)

You are free to use this material subject to the terms and conditions available at

http://www.oecd.org/termsandconditions/

経済協力開発機構 （OECD）の化学物質の試験に関するガイドライン Section 4 Health effects
邦訳: 国立医薬品食品衛生研究所(NIHS) 安全性予測評価部

慢性毒性／癌原性組合せ試験

1．序論

・経口による試験のための基礎的前提条件

－固体または液体の被験物質
－被験物質の化学的同定
－被験物質の純度および不純物
－溶解性
－安定性（投与時に餌あるいは水に混入したときの安定性も含む）
－加水分解と pH の関係
－復合物生成能
－融点／沸点

・吸入による試験のための基礎的前提条件

－ガス、揮発性物質またはエアゾール状／粒子状の被験物質
－被験物質の化学的性状
－被験物質の純度および不純物
－液体：蒸気圧、沸点
－エアゾール／微粒子：粒子の大きさ、形および密度分布
－引火点
－爆発性

・基準となる文書

毒性ならびに安全性評価の指針を準備すべく多くの文書が出版されている。これらの文書を一覧すると、目的や実験計画には多少違いがあるが、多くの共通点を持っている。これらの指針の発展がみられるとともに、多くの国々で用いられている試験的な指針が利用できた。WHO（世界保健機関）と IARC（国際癌研究機関）の代表専門家の意見と多くの国際機関の専門家の努力に感謝する。

本テストガイドラインを使用するものは、序文の特に3、4、7及び8を熟慮すること。

慢性毒性／癌原性組合せ試験

２．試験法

A. 緒言、目的、範囲、関連性、適応および限界

慢性毒性／癌原性組み合わせ試験は、哺乳類に化学物質を長時間繰り返し投与したとき現れる影響の検討を目的とする。この指針の適用によって、主な慢性および発癌性作用が確認され、また用量反応関係を決定するための成績が得られる。

理想的には、試験の計画と実施に際し、神経学的、生理学的、生化学的および血液学的影響や、被験物質投与に伴う形態学（病理学）的影響などの一般毒性の他に、催腫瘍性の検出や発癌性の決定ができるように考慮する。

B. 試験手順の解説

・被験物質とその混合試料の特性

毒性試験の開始に先だって、被験物質の特性をつかむべきである。化学的同定や構造に関する情報は、ときとして生物学的あるいは毒性学的活性を明らかにするための解析に使用できる。被験物質の物理・化学的性状は、投与経路の選択、試験の計画、被験物質の取り扱いおよび保存に対して重要な情報を提供する。

被験物質の組成は、主な不純物も含めて、試験の開始前に明らかにしておくべきである。

被験物質の安定性を含め、関連する物理・化学的性状は、慢性毒性試験の開始に先だって明らかにしておくべきである。

投与時の媒体や生体試料中の被験物質（できれば主な不純物も含めて）の定性的および定量的分析方法の開発が長期間試験開始に先行すべきである。

慢性毒性／癌原性組合せ試験

・試験動物

動物種および系統の選択

急性および亜慢性影響ならびに体内動態に関する予備試験を行い、それらの知見を適切な動物の選択（種および系統）に役立てる。他の指針で議論しているように、ラットとイヌが慢性毒性試験には最も使用されているが、癌原性の評価ではマウスとラットが最も広く使われている。

通常は、ラットが慢性毒性／癌原性組み合わせ試験に使われている。しかしこれは、他の種の使用を軽んじているというのではない。できるならば、被験物質の発癌性あるいは毒性に敏感な系統を選択すべきであるが、自然発生障害が高すぎると評価に影響を及ぼす。

性および試験開始時の週齢

雌雄両性を使用する。慢性毒性および癌原性の長期試験は、ほとんどの場合、離乳時あるいは離乳直後の動物を使って開始する。この方法を用いると、動物の生涯の大半にわたって被験物質を暴露させ腫瘍の発生を観察することができる。

新生児で感受性が増加し得るという問題は、ウイルス性発癌において宿主の年齢が影響するという報告から関心が持たれるようになった。最近になって、出生前の投与が有力な実験の対象となっている。ある種の組織、とくに神経系組織は、胎児期がそれ以後の時期より感受性が高いことが証明されている。この感受性の増大は、胎児の活発な器官形成や細胞増殖から予測できるところである。

胎児の特異的な感受性がどの程度かを判定するまでにはいたっていない。

新生児は、通常、といっても常にではないが、成熟動物よりも感受性の高いことが知られている。現在、ある化学物質の癌原性が出生前の投与では現われ、それ以後の時期に行われた投与では現われないという結果はごく限られている。

胎児、新生児および離乳動物は、解剖学的・生化学的・生理学的特性、ウイルス感受性、ホルモン状態あるいは免疫能力などその他いくつかの点で成熟動物と異なる。発癌過程におけるこれらの要素の正確な役割については、今後さらに明確にする必要がある。

げっ歯類への投与は離乳し、順化したのち、できれば６週齢になる前に始める。出生前あるいは新生児での実験は特別の場合のみ推奨される。

試験群の規模

最大限の信憑性と推計学的評価の容易な試験結果を得るためには、推計学の助けを求めることが必要である。動物を処置群と対照群に適当に割り付けるための適切な無作為配分法はとくに重要である。

試験の終了時に、各群とも生物学的、統計学的評価に役立つような十分な動物数を用いる。

このような理由で、早期に解剖する予定のない各投与群および対照群は、少なくとも雌雄 50 匹ずつ必要である。発癌性とは別の病理学的評価のための高用量衛星群にはさらに雌雄 20 匹ずつの動物を用い、その対照群として雌雄 10 匹ずつの動物を追加する。群内の匹数を多少増加させても、それに比例して試験の統計学的意義が増加することはない。途中で解剖を計画する場合には、開始時にそのための動物数を増やさなければならない。

動物飼育、給餌および給水

環境条件の厳密な規制と適切な動物管理技術は、意義ある結果を得るために必須である。このような管理の一部として、動物施設への出入りは過度にならないよう監視する。

動物の収容状態、合併症、薬物療法、餌・空気・水・床敷の中の不純物、一般的な動物管理設備などの諸要因は動物試験の結果に重大な影響を与える。

もし、げっ歯類が特定の病原微生物から隔離された条件下で飼育維持されているならば、合併感染症や寄生虫に対する制御は容易になる。長期毒性試験に使われる床敷は消毒する。動物は、静かで、よく換気され、照明・温度・湿度が調整された部屋で飼育する。試験は動物が環境に馴化するまでは開始せず、また外部から搬入された動物は一定の検疫期間を経て試験に使用する。

一つの部屋に１種以上の動物を飼うのは避ける。被験物質の不注意による交叉暴露の機会が少しでもある場合には、各部屋で一つの化学物質を試験する。交叉暴露に対する配慮は、試験動物と同じ部屋で飼われている対照動物にも払う。もし、対照動物が違う部屋で飼育されると、試験成績の評価に際し別の問題が起こるであろう。

ケージ、架台およびその他の備品は、定期的に、容易に洗浄できるものでなければならない。消毒剤や殺虫剤のような生物学的活性化合物は、動物試験の結果に影響するので、動物に接触する可能性のあるところでは、とくに使用を避ける。より詳しい動物飼育方法は、科学文献、動物飼育関連書およびOECDを含むGood Laboratory Practices の公的な文書などから得ることができる。

飼料は、試験動物種の栄養要求を満たし、試験結果に影響するおそれのある不純物を含んでいてはならない。これは、飼料中の不純物や種々の栄養物の量は、試験動物の生理過程を変えることがすでに明らかにされているからである。げっ歯類は自由に摂餌や飲水ができ、少なくとも週に１回、飼料をかえるようにする。現在、一般（標準）飼料、合成飼料、各種の配合飼料のような三つのタイプの飼料が利用されている。初めの二つのタイプが発癌性の生物試験に最も広く使われている。どの飼料を選んだにしても、供給者は基礎飼料中の栄養成分や不純物の量を定期的に検査すべきである。飼料の成分の代謝や腫瘍発生と同様に動物の寿命に対する影響を知ることは望ましいことである。

被験物質自体が栄養成分の場合（たとえば、工業処理した蛋白や澱粉、微生物飼化蛋白、照射食品製品)、餌の調合には特別の注意を払う。それは、このような製品は普通 20～60%という高レベルで飼料に混合し、それに相当する栄養物の代わりとなるからである（たとえば、加工および未加工澱粉、微生物飼化蛋白と大豆食品)。

453

慢性毒性／癌原性組合せ試験

世界各国での工業用および農業用化学物質の使用パターンが様々であるため、OECD として飼料中に含まれる不純物を一つのリストに統一して掲げることは難しい。この事実にもかかわらず、毒性に影響を及ぼすことが知られている一般的な飼料成分（たとえば, 抗酸化剤、不飽和脂肪酸、セレン）は、影響を現す濃度で入ってはならない。長期毒性試験の評価に影響があると思われる一般的な飼料不純物は、それらの存否についてとくに注意を払う。これに関係するものとして、たとえば残留農薬、塩素化あるいは多環芳香族炭化水素、エストロゲン、重金属、ニトロソアミン、マイコトキシン類などがある。

さらに、基礎飼料の定期的な分析は、発癌物質を含めて、栄養成分と非意図的汚染物質の両方について試験実施機関で行うのがよい。このような分析結果は保存しておき、各々の被験物質の最終報告に添付する。

被験物質を水や餌に入れて投与する場合は、安定性試験が必須である。慢性試験に先だって飼料の調製や必要な検査の回数を決めるために適切な安定性・均一性試験を行う。

飼料を消毒するときは、被験物質や飼料成分に対する影響を知っておく。栄養成分の量は適度に調整する。生物検定における化学的消毒薬（たとえばエチレンオキサイド）の影響を確かめておく。

癌原性試験の期間中、研究者は使用する水の中に潜在的な不純物が存在する可能性があることを考慮しておく。たとえば、ヒトが使う上で問題がないとされた水は一般的に満足できるものと思われるが、研究者は利用する水質成分データを可能な限り確かめたほうがよい。

慢性毒性／癌原性組合せ試験

・試験条件

用量段階および投与回数

発癌の危険性評価の目的で試験を行うためには、対照群に加えて、少なくとも３段階の投与群が必要である。最高用量は、腫瘍以外の影響で動物の正常な寿命を変えずに最小の毒性徴候を引き出すに十分な量とする。毒性の徴候は血清中の酵素値の変化や、体重増加率のわずかな低下（10%以下）などによって示されるだろう。最高濃度を飼料に混合する場合、栄養成分を混合する場合を除いて５％を超えてはいけない（飼料の項を参照)。

最低用量では、動物の正常な成長、発育、寿命に障害を及ぼさず、その他の毒性の徴候も現さないものとする。通常、最低用量は高用量の 10%以下であってはならない。

中間用量は、高用量と低用量のおよそ中間をとり、もしわかっているならば、化学物質の毒性学的生体内動物をもとに決める。

慢性毒性評価のためには、追加の衛星投与群とその対照群を試験のなかに含める。この追加した群の最高用量は、被験物質の毒性学的プロフィルが明らかになるような影響が出る量を選ぶ。

これらの投与量の選択は、既存の成績を参考にし、できるだけ亜慢性試験に基づいて決める。

通常、投与回数は毎日であるが、選択した経路によって変えられる。被験物質が、飲料水あるいは飼料に混ぜて投与されるならば、継続的に投与できる。投与の回数は、被験物質の毒物動力学的情報に合わせて調節してよい。

対照群

対照群は、被験物質の投与以外すべての点で実験群と同一条件で扱う。

慢性毒性／癌原性組合せ試験

エアゾールを用いる吸入試験や経口試験で、生物学的活性の特徴が不明の乳化剤を使うような特別の状況下では陰性対照群を用いる。

陰性対照群は、被験物質や溶媒を投与していないと対照群を除いたすべての試験群と同じ方法で扱われる。

・投与経路

主な三つの投与経路は、経口、経皮および吸入である。投与経路は、被験物質の物理的・化学的性状や、ヒトが暴露される形により選択される。

通常、投与の回数は、投与経路や投与方法によって様々であり、もしできるならば、被験物質の毒物動力学的情報によって調整する。

経口投与試験

被験物質が胃腸管から吸収されることがわかっているならば、経口投与が選ばれる。被験物質は飼料に混合するか、飲料水に溶かすか、強制あるいは経口投与で以下に記してある試験の継続期間動物に与えられる。被験物質が飲料水あるいは飼料に混ぜて投与される場合、投与は継続的なものになる。被験物質を飼料に混合する場合、最高濃度は栄養成分の混合時を除いて５％を越えるべきではない（動物飼育、給餌および給水の項参照)。理想的には、一週間に７日間毎日投与という方法を使う。なぜなら一週間に５日間投与というのは、投与していない期間に毒性が回復あるいは消褪する可能性があり、したがって、結果およびその後の評価に影響を及ぼす。しかしながら、実際上の問題を第一に考慮すると、一週間に５日間投与というのが受け入れられると思われる。

経皮投与試験

皮膚からの投与は、ヒトの主な暴露経路に類似性をもたせる目的で、または皮膚障害誘発のモデルとして選択される。皮膚腫瘍誘発のための特別の試験法についてはこの指針では触れない。

慢性毒性／癌原性組合せ試験

吸入試験

吸入試験は、他の生物学的試験に比べ技術的により複雑なため、この指針では吸入試験について詳細にわたって述べるが、特殊な条件下では気管内注入法も有効な手段である。

長期暴露試験には、労働環境に基づく方法、すなわち、チャンバー内の濃度が平衡になった後、動物に１日６時間、週５日の暴露を行うもの（間歇暴露）、およびできるだけ環境での暴露法に準じ、すなわち、動物の給餌やチャンバーの管理などに１時間程度の時間をとり、１日 22～24 時間、週７日の暴露を行うもの（連続暴露）がある。いずれの場合も、動物は一定濃度の被験物質に暴露される。間歇暴露および連続暴露の相違点は、前者には毎日 17～18 時間という暴露による影響から動物が回復する時間があることと、週末にはより長期間の回復期があることである。

間歇暴露あるいは連続暴露の選択は、実験の目的およびヒトでの暴露状態をもとに行われるが、それぞれの実験の技術的困難さも考慮に入れなければならない。たとえば、連続暴露は、環境大気への暴露状態の模倣としての利点はあるが、暴露中に給水、給餌を必要とすること、より複雑な（しかも確実な）エアゾールおよび蒸気を発生させることやそのモニター技術が求められるために相殺される面もある。

暴露チャンバー

試験は、19%の酸素濃度と均一な分布を保つために、１時間あたり 12～15 回の換気が行えるチャンバー内で行う。確実な暴露条件を得るためのチャンバーの構造やデザインは、被験物質を暴露するという点を除いて、いかなる点においても対照群および暴露群で同じでなければならない。チャンバーは、動物の詰め込みを最小限にし、被験物質の暴露が最大となるものでなくてはならない。チャンバー内の大気を一定に保つには、動物の総体積がチャンバー容積の５％を越えないようにすることである。また、被験物質がチャンバー外へ漏れないようにチャンバー内をわずかに陰圧に維持する。

慢性毒性／癌原性組合せ試験

物理学的測定

チャンバー内の大気濃度の大きな変動や、チャンバー操作上での不都合を避けるために次のような測定を注意して行う。

(a) 流量：チャンバー内の空気流量を連続的に監視することが望ましい。

(b) チャンバー内濃度：暴露期間中は、被験物質の実効濃度をできるだけ一定に保つ。

(c) 温度および湿度：げっ歯類ではチャンバー内の温度を 22℃（±２℃）にし、被験物質を水で溶解させた場合を除き湿度を 30～70%の範囲とする。また温度、湿度ともに連続して監視する。

(d) 粒子の大きさの測定：液体や固体のエアゾールを含めてチャンバー内の粒径の分布を調べる。エアゾールの粒子は試験動物にとって吸入可能な大きさでなくてはならない。試料空気サンプルは、動物が呼吸しているものと同じものを採取すべきである。試料空気は、動物が暴露されている粒子分布を代表するものでありエアゾールの大部分が吸入されていない場合でもそのエアゾールを重量的に示すものでなくてはならない。粒径分布は、粒子分布の定常性の確保が必要なので、エアゾールの発生装置の調整期間中、および動物が暴露されている暴露期間中できるだけ頻繁に行う。

・試験期間

投与群は、それぞれ衛星群として雌雄各 20 匹、同時に対照群として雌雄各 10 匹の動物を用い、少なくとも 12 カ月間の実施を行う。これらの動物は、被験物質の病理学的変化と老化に伴う変化と区別して評価するために剖検を予定する。

癌原性試験の試験期間は、使用動物の一生涯にわたることが必要であることが提案されてきた。しかし、少数の動物が平均寿命をかなり越え、不必要に試験期間が延ばされ、実験の処理や評価

が複雑になるので、むしろ投与は使用動物の系統の平均寿命のほとんどをカバーできるような期間行った方がよいと思われる。これは、ほとんどの化学物質において腫瘍発生がこの観察期間中に起こる可能性が高いということによる。

次のような指針が推奨されている。

(a) 試験期間は、一般的にマウス、ハムスターで 18 カ月、ラットで 24 カ月とする。しかし、寿命が長く、腫瘍の自然発生率が低いということが明らかにわかっている系統については、マウス、ハムスターで 24 カ月、ラットで 30 カ月とする。

(b) 低用量群または対照群の生存動物数が 25%になったときは試験を終了してもよい。反応に明らかな性差が認められる場合には、雌雄群を夫々異なった実験と考えて試験終了時期を決める方がよい。高用量群のみの動物が明らかに被験物質の毒性で早期に死亡しても試験終了を早める理由にはならない。

試験成績を陰性として受け入れられるためには、次のような基準を満たす必要がある。

(1) 自己融解、共食いおよび管理上の問題による損失が各群で 10%以下である。

(2) マウス、ハムスターで 18 カ月目、ラットで 24 カ月目の各群の生存率が 50%より少なくない。

３．データおよび報告

・観察

少なくとも１日１回注意深く観察を行う。これ以外にも観察を行い、試験中の損失動物数を最小限にするために、たとえば、死亡動物を冷蔵保存または解剖するとか、衰弱動物あるいは瀕死動物を隔離または剖検するといった適切な手段を講ずる。疾病、自己融解および共食いなどによる損失を最小限にするだけではなく、毒性の影響発現やその進行状態を明らかにするために注意深く観察する。

慢性毒性／癌原性組合せ試験

死亡と同様、神経症状や眼球を含めた臨床徴候を全動物について記録する。毒性の発現やその進行形態、また腫瘍の疑いなどについても記録する。

個々の動物の体重を試験開始後 13 週までは週 1 回、それ以後は少なくとも 4 週に 1 回測定する。摂餌量についても試験開始後 13 週までは毎週測定し、以後、健康状態や体重に変化がない限り 3 カ月ごとに行う。

血液検査

血液学的検査（ヘモグロビン量，血球容積，赤血球数，白血球数，血小板，凝固能等）を 3 カ月目、6 カ月目、それ以降は約 6 カ月ごとに行い、試験終了時には全群雌雄 20 匹のラットから採血を行う。可能な限り、これらの採血は毎回同じ動物から行う。対照群および最高用量群、必要な場合のみ中間用量群も含めて動物の白血球百分率を同じ間隔で検査する。

試験中、臨床観察により動物の健康状態がよくないことがわかれば、それらの動物についても白血球百分率を検査する。

白血球百分率は最高用量群と対照群について行う。次に低い用量群については上記 2 群の間に大きな差がみられる場合あるいは病理検査で必要性が示唆された場合にのみ行えばよい。

尿検査

上記の血液検査と同じ間隔で、できれば同じラットから全群 10 匹について採尿し分析を行う。個々の動物または群および性別にプールしておいた尿について次のような検査を行う。

－外観：個々の動物の量及び濃度

慢性毒性／癌原性組合せ試験

－蛋白、糖、ケトン体、潜血（半定性的）

－沈渣の鏡検（半定量的）

臨床生化学的検査

約６カ月間隔および実験終了時には全群について雌雄各 10 匹のラットから採血し、臨床生化学的検査を行う。できれば毎回同じ動物で行う。これら血液から血漿を調製し、下記項目の検査を実施する。

－総蛋白濃度

－アルブミン濃度

－肝機能検査（ALP，GPT*，GOT**など、γ-GTP、オルニチン脱炭酸酵素の活性値など）

－炭水化物代謝；空腹時の血糖値など

－腎機能検査；血液尿素窒素など

・病理

顕微鏡的検査や肉眼的検査といった病理学的検査は、慢性毒性および癌原性試験の基本となるものである。したがって、これらの面にはあらゆる必要な注意を払い、診断を含めて詳細に記録、報告する。

剖検手順

適確に実施された肉眼的検査は、顕微鏡検査に対して最適な情報を与えるであろうし、ある場合には、より限定的に顕微鏡的検査を行う上での助けとなる。不十分な肉眼的検査は、顕微鏡的検査で償うことはできない。肉眼的検査は訓練された実験動物病理学者の指導のもとで行う。

---

* 血清アラニンアミノトランスフェラーゼ

** 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

慢性毒性／癌原性組合せ試験

途中で死亡および屠殺した動物を含め、すべての動物について完全な肉眼的検査を行う。剖検時にはすべての動物からあらかじめ採血し白血球百分率の検査を行う。また肉眼的に認められる腫瘍および腫瘍と疑われた病巣は保存する。肉眼的所見と顕微鏡的所見を対比して観察することも必要である。

すべての器官および組織を摘出して顕微鏡的検査を行う。通常、次のような器官および組織について検査する。脳*（延髄／橋，大脳皮質，小脳皮質）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺（気管支を含む）、心、唾液腺、肝*、脾、腎*、副腎*、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節、膵、生殖腺*、子宮、副生殖器、雌の乳腺、皮膚、筋肉、末梢神経、脊髄（頸髄，胸髄，腰髄）、骨髄を含む胸骨および大腿骨（関節を含む）、眼球

肺、膀胱を固定液で膨張させることは、これらの臓器を保存する上で適当な方法であるが、吸入試験などの特殊な場合、肺を膨張させることは、病理学的検査を行うために必須であり、鼻、咽頭、喉頭を含めて全気道についても検査を行う。

これらの他に臨床的検査を行えば、顕微鏡的検査をする前に種々の情報が得られ、病理担当者にとって有意義な指標となる。

病理組織学的検査

肉眼的に認められるすべての腫瘍や病変について顕微鏡的検査を行う。また次のような方法が推奨される。

(a) 保存したすべての器官、組織で観察された変化を全部記録するとともに、顕微鏡的検査をする。

(1) 試験期間中に死亡もしくは屠殺したすべての動物について

(2) 最高用量群および対照群のすべての動物について

---

*これらの器官重量を、げっ歯類では各群雄雌各 10 匹、また非げっ歯類ではこれらの他に甲状腺（上皮小体を含む）を全動物について測定する。

(b) 被験物質によって異常がみられるかまたは異常が起こったと考えられる器官および組織については低用量群でも検査を行う。

(c) 試験の結果、被験物質暴露による動物の寿命の変化やその毒作用の重大な影響が認められた場合、上記のように次に低い用量群でも検査を行う。

(d) 暴露された動物でみられた変化を正しく評価するためには、使用動物の系統で起こる病変の発生率（同じ試験条件下で得られたバックグラウンドデータ）が欠かせないものである。

・試験報告

各々の試験報告において明確にしなければならないことは、

－試験を行った施設の名称および所在地

－試験を行った全期間の日付

－試験の実施と報告に関する責任者

である。

試験の報告書には、完全で正確な試験手順の記載および結果の評価に必要なすべての情報が含まれていなくてはならない。成績の要約および解析、その解析から引き出された結論が含まれていなくてはならない。要約では、測定値または観察および過形成、前腫瘍状態、腫瘍を含む毒性の影響について対照群との差を明確に記録しなければならない。