別紙

番号	御意見	御意見に対する回答
１	和文新旧の５ページの改正後欄の最下行「すべて」は「全て」のほうがよい。	ご意見に従い修正しました。
２	3R 原則を謳っているものの、実際に動物使用数が増加するリスクが残る。適切な試験設計や代替手法が確立されていない現状を鑑みると、動物福祉に反する結果となる。 3R 原則に基づく代替試験法が十分に普及していない場合、実験者が従来の試験法に頼らざるを得なくなり、動物実験の削減が実現しない可能性がある。 検討が不十分であり、改正案の取り下げおよび更なる検討を求める。	VICH では公開会議や HP で公開しているトレーニング教材を通じて、あるいは新しいトレーニング方法を検討し、３R の原則にのっとった取組みを持続的に実施しています。2024 年 11 月に行われた公開会議でも、*in vitro* の試験精度を高めることで、試験に使用する動物実験や動物の数を減らし、*in vitro* の試験を新しいゴールデンスタンダードにできるように意識改革を進めようという発表がありました。３R の原則の推進を、引き続き推進してまいります。
３	1.全体に対する意見 この改正案に、VICH の目的である試験における動物使用を最小限に抑えるという観点からの大幅な改善が含まれていないため、VICH に対し、以下の提案を検討するよう強く求めます。 ・3R の推進:*in vivo* 遺伝毒性試験がリスク評価に付加価値を与えるかどうかを判断するための証拠の重み付け(weight-of-evidence)アプローチな	VICH では公開会議や HP で公開しているトレーニング教材を通じて、あるいは新しいトレーニング方法を検討し、３R の原則にのっとった取組みを持続的に実施しています。2024 年 11 月に行われた公開会議でも、*in vitro* の試験精度を高めることで、試験に使用する動物実験や動物の数を減らし、*in vitro* の試験を新しいゴールデンスタンダードにできるように意識改革を進めようという発表がありました。3R の原則の推進を、引き続き推進してまいります。

	どを通じて、動物使用を削減する機会について説明する 3R の原則に関する専用のセクションを新たに追加する。 ・試験の段階的アプローチ：*in vitro* 試験から開始し、*in vitro* 試験で特定された懸念事項に対する、さらなるデータを得るため、科学的な正当性がある場合にのみ、最後の手段として *in vivo* 試験を適用する段階的アプローチを導入する。このアプローチが採用されず、最終案にオプション 1 とオプション 2 が残る場合、・オプション 1 をデフォルトとし、科学的に正当化される場合にのみオプション 2 を使用する。 ・国際ワークショップ：ベストプラクティスを共有し、動物試験に代わる、あるいは特に遺伝毒性試験におけ る動物使用を減らし、改良するためのさらなる機会を見極めるための国際ワークショップを開催する。 ・透明性と報告：専門家作業部会(EWG)の作業と、更新されたガイドラインで追加された *in vivo* 試験を推奨する科学的根拠を含む議論の概要をまとめた報告書を公表する。 VICH の目的に沿って、3R の原則(代替、削減、軽減)を推進する一文が追加されたことを歓迎しま	その他の意見につきましては、専門家作業部会（EWG）で取りまとめて確認された結果、本ガイドラインの範疇外であると判断されました。いただいた意見については、今後の参考として承ります。

	す。しかし、この一文は、動物使用を最小限に抑え、例えば証拠の重み付け(weight-of-evidence)アプローチの使用による動物を用いないアプローチを促進することを強調する独立したセクションに拡大する必要があります。証拠の重み付け(weight-of-evidence)アプローチはガイドライン案の中で簡単には説明されていますが、“追加”情報の収集のためにこのアプローチを推奨するだけでなく、可能な限り *in vivo* 試験に代わるものとして推奨するよう強く求めます。遺伝毒性の可能性を評価するのに十分なエビデンスがある場合、このアプローチは、科学的根拠に基づいて、特に *in vivo* 試験を免除する根拠として、標準的な試験の組み合わせに取って代わるために使用されるべきです。 このガイドライン案は、上記で簡単に述べた問題に対処するために、さらに発展させることができます。現在の案では、第二の試験の標準的組合せとして「オプション 2」が追加されたことで、より多くの動物が使用される可能性が高まったようにしか見えません。私どもは VICH に、試験の標準的組合せのみを記述することを再検討し、段階的な試験アプローチを採用するよう強く求めます。そ	

	うすれば、食品・飼料中の物質の安全性評価について EFSA が定めた段階的アプローチ 2、工業用化学品に関する REACH 規制の下での段階的安全性評価、殺生物性製品に関する規制に従って実施される段階的評価など、他の分野で採用されているアプローチと整合させることで、VICH ガイドラインを近代化することができます。 食品および飼料の安全性評価に適用される遺伝毒性試験戦略に関する EFSA のガイダンスでは、*in vitro* 試験を優先し、必要な場合にのみ *in vivo* 試験を推奨する段階的なアプローチを奨励されていることに留意してください。このアプローチでは、Tier1 は 2 つの *in vitro* 試験で構成され、両方が陰性であれば、それ以上の i*n vivo* 試験は必要ありません。1 つの試験が陽性であれば、*in vivo* 試験に移る前に追加の *in vitro* 試験が検討されます。細菌を用いる復帰突然変異試験(AMES 試験)など、一部の *in vitro* 試験は偽陽性の結果になりやすく、不必要に *in vivo* 試験をトリガーする可能性があることに注意することが重要です。これに対処するため、EURLECVAM は AMES 陽性物質と陰性物質の両方のデータベース 3 を開発しました。これは、動物試験が必要かどうかを決定する前に	

	*in vitro*の知見の信頼性を評価するための貴重なツールになる可能性があります。 EU の REACH では、遺伝毒性試験の段階的アプローチも規定されています。このアプローチでは、*in vitro* 試験が標準的な初期ステップとして実施され、*in vivo* 試験はそれまでの試験結果に基づいて開始され、必要に応じて(物質のトン数に応じて) *in vivo* 生殖細胞試験に進みます。対照的に、VICH ガイドライン案では段階的アプローチは採用されておらず、代わりに初期試験の結果に関係なく *in vivo* 試験を含む一連の試験の組み合わせを実施することを推奨しています。 3R の原則に完全に沿い、動物試験が最後の手段としてのみ実施されるようにするため、私どもは VICH に対し、現在提案されている試験戦略を修正し、代わりに段階的なアプローチを記述するよう求めます。私どもは、(現在の草案で提示されている)オプション 1 に類似した段階的アプローチを強く推奨しますが、このアプローチでは、最初に複数の *in vitro* 試験を実施します。これにより、実施される可能性のある追加試験に十分な情報を提供できます。*in vivo* でのさらなる試験は、潜在的な未解決の懸念が残っており、その試験が科	

	学的に正当化される場合に、*in vitro* 試験の結果とその他の既存データを十分に評価した上で、最後の手段としてのみ実施されるべきです。 現在、ガイドライン案では、「VICH は、標準的な試験の組み合わせに次の 2 つのオプションを推奨しており、どちらのオプションも同程度に適切と判断される」と述べられていますが、オプション 1 またはオプション 2 を選択する根拠は何か、どのような状況で 2 つのオプションが同等であると考えられるかは説明されておらず、また、オプション 2 が最も適切なアプローチであると考えられる根拠も示されていません。いずれにしても、段階的な試験戦略により、すでに利用可能なデータによって提起された懸念をさらに調査するために、最小限かつ最も適切な *in vivo* 試験の選択(オプション 1 またはオプション 2 に挙げられている)が可能になります。 このガイドライン案では、「一部の管轄地域では、法律により可能な限り 3R の実施が義務付けられている」こと、およびオプション 2 が動物の使用を増やす可能性があることが認められているため、標準的な試験の組み合わせのオプション 2 を削除することを強く推奨します。少なくとも、固	

	定された試験の組み合わせとしてのオプション 2 は、例外的な状況で、強力な科学的正当性が提供されている場合にのみ検討されるべきであることを明確にする必要があります。ただし、繰り返しになりますが、現在オプション 1 またはオプション 2 に挙げられている *in vivo* 試験は、*in vitro* 試験と利用可能なすべての情報の評価が行われた後でのみ実施する必要があります。固定された試験の組み合わせとしてのオプション 2 をガイドラインに残すのであれば、そのアプローチを選択するのに考えられる正当性と科学的根拠をガイドラインで明確に記述する必要があります。 さまざまな分野や管轄地域でのレギュラトリー試験における動物の使用を減らすのに効果的であるため'*in vivo*遺伝毒性試験を反復投与毒性試験に組み込むことをガイドラインが推奨していることを歓迎します。ただし、可能な限りこれが確実に実施されるように、文言をより明確かつ一貫性のあるものにすべきです(下記の「ガイドライン案文への具体的な意見」を参照)。 VICH ガイドラインの更新は、動物を使わない方法の科学的進歩に対応し、ガイドラインが科学的に堅牢であり続けるように、将来を見据えたものに	

	することがますます重要になっています。遺伝毒性安全性評価は、革新的な技術やより複雑な *in vitro* システム(例えば、OECD はすでに先進的な *in vitro* システムのための試験ガイドラインを開発中である)が出現するにしたがって、常に最新のものでなければなりません。ガイドラインでは、ケースバイケースで代替の遺伝毒性試験を認めていますが、先進的でより動物を保護する効果の高い方法が利用できる場合は、それを優先し、*in vivo* 試験は最後の手段であることを明確に示すべきです。 OECD が 2022 年に、哺乳類赤血球 Pig-a 遺伝子突然変異試験の使用に関するテストガイドライン 470 を発表したことに注目しています。TG470 は詳細なレビュー論文の推奨事項に基づいており、この試験の独立したレビューでは、Pig-a 試験は高い正確度で *in vivo* 変異原を特定するのに適切であると結論付けられています。Pig-a 遺伝子変異試験は動物の遺伝子組み換えを必要とせず、安楽死させることなく実施できるため、*in vivo* 試験の組み合わせの重要な改良点となります。オプション 2(固定された試験の組み合わせや段階的試験戦略の一環として開始される試験として)がガ	

	イドラインに残る場合、Pig-a 試験がトランスジェニックげっ歯類の使用よりも優先されることを推奨し、最終的な VICH ガイダンス文書で TG470 が推奨試験として明確に引用されることを求めます。骨髄に達する試験物質または代謝物については、OECD TG470 に従って Pig-a 試験を使用する必要があります。このことは、特に表 1 に OECD TG470 を含めるなどして、最終的な VICH ガイダンスで明確にすべきです。 加えて、VICH に対して、ベストプラクティスを共有し、遺伝毒性を評価する利用可能な 3R アプローチ(動物を使用しない方法を含む)を評価し、新しい動物を使用しないアプローチを開発するために必要な規制上の判断をサポートするため、具体的な観察項目(エンドポイント)を特定する国際ワークショップを主催するよう強く求めます。ワークショップでは、*in vitro* 試験の結果と証拠の重み付け(weight of evidence)アプローチを評価する前に、*in vivo* 試験を標準的な試験の組み合わせに含めることの真の価値を確かめることに重点を置くべきです。 さらに、完全な透明性を確保するため、EWG の作業とそこで行われた議論、特に、*in vivo* 試験を	

	より多く盛り込むことになる、試験の標準的組合せへのオプション2の追加の科学的根拠に関する議論を概説した報告書を公表するよう強く求めます。 結論として、3Rの原則を支持するという声明が含まれているにもかかわらず、ガイドライン案における推奨事項が動物試験の増加につながる可能性が高いです。2つの *in vivo* 試験を含む試験の標準的組合せへのオプション2の導入は、3Rの推進から焦点をずらすように見えます。その代わりに、今回の改訂は、このVICHガイドラインを、10年以上前に発表されたICHの「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス」(S2)と整合させることに重点を置いているように思われます。前述したように、より科学的に確実で信頼性の高い試験戦略が利用可能です。動物を使用しない試験方法の大幅な進歩と、3Rの採用を求める世論や政治的機運の高まりを考えると、この更新は、前進するどころか、動物実験削減に向けた進歩を後退させるリスクすらあります。	
	2.ガイドライン案文への具体的な意見 タイトル (P1)	本意見につきましては、専門家作業部会（EWG）で取りまとめて確認された結果、本ガイドラインの範疇外であると判断

	ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験 意見 このガイドラインは、すべての「ヒトの食品」(非動物性食品など)に当てはまるわけでは ありません。したがって、ガイドラインのタイトルとその後の「ヒト食品」という用語の使用を「動物由来のヒト食品」に変更することを提案します。 変更提案 動物由来のヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験	されました。いただいた意見については、今後の参考として承ります。
	ア緒言(イ)背景(P2) VICH は、試験に使用する動物の代替、苦痛の軽減改善、及び削減という 3R の原則に基づき、動物試験を最小限にとどめるよう努力している。 意見 試験における動物使用を最小限に抑えるという VICH の目的に沿って 3R 原則を推進するためにこの一文が追加されたことを歓迎します。ただし、これを強化して専用の段落またはセクションに拡	本ガイドライン案に記載の通り、VICH では引き続き３R の原則を推進してまいります。ご意見の通り、動物の代替、苦痛の軽減改善、及び削減」の順序につきましては、「動物の代替、削減及び苦痛の軽減」に修正しました。

	張することを提案します。このセクションでは、動物使用を削減する機会に関するより詳細なガイダンスを提供し、可能な限り動物試験を代替する必要性を強調すべきです。これにより、本ガイドラインが将来にわたって有効なものになり、動物試験を段階的に廃止するという世界的な取り組みと整合させることができます。さらに、この文中の 3R の順序を調整して、削減を軽減改善よりも優先することをお勧めします。 変更提案 VICH は、試験に使用する動物の代替、削減、及び苦痛の軽減改善という 3R の原則に基づき、動物試験を最小限にとどめるよう努力している。in vivo 試験を実施する前に、証拠の重み付け(weight-of-evidence)アプローチなどを通じて、動物試験を回避する機会を常に考慮すべきである。動物試験以外の方法が利用可能になった場合には、可能な限り、動物試験から置き換えるべきである。	
	イ　試験の標準的組み合わせ(P4) VICH は、標準的な試験の組み合わせに次の 2 つのオプションを推奨しており、どちらのオプションも同程度に適切と判断される。	本意見につきましては、専門家作業部会（EWG）で取りまとめて確認された結果、本ガイドラインの範疇外であると判断されました。いただいた意見については、今後の参考として承ります。

	意見 オプション1を変更して段階的アプローチを可能にし、最初に *in vitro* 試験を実施し、標準的な試験の組み合わせとしてのオプション2を削除するか、オプション2の試験を段階的アプローチに組み込むことを強く勧めます。段階的アプローチを優先すること、および科学的に正当化されない限り動物試験を回避することに関する私どもの「全体に対する意見」を参照してください。 私どもが推奨する変更案 ~~VICHは、標準的な試験の組み合わせに次の2つのオプションを推奨しており、どちらのオプションも同程度に適切と判断される。~~段階的な試験戦略が推奨され、そこでは、まず最初に *in vitro* 試験を実施し、in vivo 試験は、未解決の懸念が残り、かつ試験が科学的に正当化される場合に、*in vitro* 試験の結果およびその他の入手可能な情報を十分に評価した後、最後の手段としてのみ実施する。	

	標準的な試験の組み合わせに残す場合の代替案 (私どもが最も推奨しないアプローチ) ~~VICH は、標準的な試験の組み合わせに次の 2 つのオプションを推奨しており、どちらのオプションも同程度に適切と判断される。~~標準的な試験の組み合わせには 2 つのオプションがある。動物の使用を最小限に抑えるため、オプション 1 をデフォルトのオプションとし、オプション 2 は例外的な状況において、科学的に強い正当性が提供された場合にのみ使用されるべきである。 私どもの「全体に対する意見」で詳述しているように、ガイドラインでは、オプション 2 を標準的な試験の組み合わせとして選択することが正当化される状況について概説する必要があり、同時に、可能な限り動物試験を回避するあらゆる機会をとらなければならないことも明確にする必要がある。	
	イ　試験の標準的組み合わせ 一部の管轄地域では、法律により可能な限り 3R の実施が義務付けられている。したがって、オプション 2 を使用する科学的根拠がある場合、または第二の *in vivo* 試験を、動物の数を増やすことな	本意見につきましては、専門家作業部会（EWG）で取りまとめて確認された結果、本ガイドラインの範疇外であると判断されました。いただいた意見については、今後の参考として承ります。

	く反復投与試験に統合できる場合を除き、オプション１が推奨される。 意見 私どもは、3R の実施に関するこの記述の追加を支持しますが、VICH に対し、段階的な試験戦略を提示するためにガイドラインをさらに発展させることを再度強く要望します。	
	イ　試験の標準的組み合わせ ほとんどの場合において、試験されるのは親化合物であるが、時には食品中に残留する一つ又はそれ以上の主要代謝物も試験されることがある。(中略)一部の地域では、代謝物に親化合物の分子構造には存在しない警告構造がある場合等、主要代謝物以外の他の代謝物の試験も考慮する必要がある。 意見 必要な動物試験の繰り返しを避けるため、親化合物かその代謝物かを問わず、関連する残留物のみを試験することが重要です。特に動物使用を伴う試験を開始する前に、残留物のどの成分が遺伝毒性を引き起こす可能性があるかを正確に特定する	本意見につきましては、専門家作業部会（EWG）で取りまとめて確認された結果、本ガイドラインの範疇外であると判断されました。いただいた意見については、今後の参考として承ります。

	ために、利用可能なすべての関連データの包括的なレビューを実施すべきです。これには既存の試験データだけでなく、QSAR（定量的構造活性相関）のような *in silico* モデル、過去のデータ、その他の関連する科学的情報も含まれます。このアプローチにより、試験は最も関連性の高い物質に焦点を当てることができ、追加の動物実験の必要性を減らし、動物使用の削減と軽減という３R の原則をサポートします。 変更提案 ほとんどの場合において、試験されるのは親化合物であるが、時には食品中に残留する一つ又はそれ以上の主要代謝物も試験されることがある。(中略)一部の地域では、代謝物に親化合物の分子構造には存在しない警告構造がある場合等、主要代謝物以外の他の代謝物の試験も考慮する必要がある。<u>あらゆる試験、特に in vivo 試験を開始する前に、残留物のどの成分が遺伝毒性を引き起こす可能性があるかを正確に特定するため、利用可能なすべての関連データを包括的に検討する必要がある。</u>	

	イ　試験の標準的組み合わせ 標準的な試験の組み合わせに加えて、他の利用可能な情報(*in silico* データや公表文献等)は、残留動物用医薬品の遺伝毒性の可能性に関する証拠の重み付け評価の一部として追加の証拠を提供する可能性がある。 意見 ガイドラインに証拠の重み付けアプローチを使用するオプションが含まれたことを歓迎します。ただし、可能な限り、証拠の重み付けアプローチは追加情報収集のためだけでなく、標準的な試験の組み合わせの代わりに使用されることを強く要望します。証拠の重み付けアプローチから得られる証拠が、動物用医薬品残留物の遺伝毒性の可能性を評価する上で標準的な試験の組み合わせと同等の十分な信頼性を提供するのであれば、追加試験の必要性はなくなるはずです。これは不必要な動物使用を最小限に抑えるだけでなく、無駄で重複した試験も減らすことにもなります。 変更提案(段階的アプローチが記載された場合。私どもが推奨するオプション)	本意見につきましては、専門家作業部会（EWG）で取りまとめて確認された結果、本ガイドラインの範疇外であると判断されました。いただいた意見については、今後の参考として承ります。

	~~標準的な試験の組み合わせに加えて、~~段階的アプローチの一環として、他の利用可能なすべての情報(*in silico* データや公表文献等)は、残留動物用医薬品の遺伝毒性の可能性に関する証拠の重み付け評価~~の一部として追加の証拠を提供する可能性がある~~に寄与し、どのような種類の追加試験が実施されるべきか(実施される場合)を示す可能性がある。 変更提案(標準的な試験の組み合わせがガイドラインに保持されている場合。私どもが最も推奨しないアプローチ) 標準試験項目に加えて、あるいは科学的に正当化される場合には標準試験項目の代わりに、他の利用可能な情報(*in silico* データや公表文献など)は、残留動物用医薬品の遺伝毒性の可能性に関する証拠の重み付け評価~~の一部として追加の証拠を提供する可能性がある~~に寄与することがある。	
	ウ　標準的組み合わせの変更 代替的な遺伝毒性試験(新しいアプローチ方法を含むその他の検証済みの遺伝毒性試験)は、ケース	本意見につきましては、専門家作業部会（EWG）で取りまとめて確認された結果、本ガイドラインの範疇外であると判断されました。いただいた意見については、今後の参考として承ります。

	バイケースに考慮される。ただ、それらの使用には妥当性が必要である。 意見 「代替的な」方法を使用するというこの選択肢が追加されたことを歓迎します。このガイドラインは、継続的な進歩や動物試験からの移行をサポートするために、将来を見据えたものであることが不可欠です。「新しいアプローチ方法」という用語を、３R の原則に沿った方法/アプローチ、特に動物の使用に代わる方法/アプローチを含むように明確に定義することを提案します。 また、ICH S2(R2)と同様に、ガイドラインでは、*in vivo*試験特有の限界を強調し、*in vitro*法のみで遺伝毒性リスクを評価するのに十分な物質とシナリオを特定することを推奨します。ICH S2 の６ページの「*In vivo*試験系の利用の限界」のサブセクションを参照してください。代替アプローチへの期待と、既存の動物試験の限界の認識とのバランスをとることが重要です。 変更提案	

	代替的な遺伝毒性試験(例えば、3R の原則に沿った新しいアプローチ方法、特に動物の使用の代替を含むその他の検証済みの遺伝毒性試験)は、ケースバイケースに考慮される。ただ、それらの使用には妥当性が必要である。遺伝毒性試験の組み合わせにおける動物の使用に取って代わる新たなアプローチ方法の新しい発展についても考慮すべきである。	
	エ　推奨試験の概要 （エ）*In vivo* 染色体異常試験 この試験は反復投与毒性試験に組み込むことができる。 意見 追加の *in vivo* 試験を反復投与毒性試験に組み込むという提案を歓迎します。ただし、これを可能な限り行う必要があることを強調するために文言を変更することをお勧めします。 変更提案 この試験は、可能な限り、反復投与毒性試験に組み込むべきである。	本意見につきましては、専門家作業部会（EWG）で取りまとめて確認された結果、本ガイドラインの範疇外であると判断されました。いただいた意見については、今後の参考として承ります。

	エ　推奨試験の概要 （オ）第二の *in vivo* 染色体異常試験 意見 同上 変更提案 この試験は、可能な限り、反復投与毒性試験に組み込むべきである。	本意見につきましては、専門家作業部会（EWG）で取りまとめて確認された結果、本ガイドラインの範疇外であると判断されました。いただいた意見については、今後の参考として承ります。
	オ　試験成績の評価 その他の入手可能な情報（*in silico* データ及び公表文献等）は、残留動物用医薬品の遺伝毒性の可能性に関する証拠の重み付け評価の一部として、追加的な証拠を提供する可能性がある。 意見 繰り返しになりますが、証拠の重み付けアプローチによって提供される証拠は、単なる追加情報としてみなされるべきではないことを提案します。可能な限り、残留動物用医薬品の遺伝毒性の可能性を合理的に評価するのに十分な証拠がある場合は、標準的な試験の組み合わせの必要性を置き換えるべきです。	本意見につきましては、専門家作業部会（EWG）で取りまとめて確認された結果、本ガイドラインの範疇外であると判断されました。いただいた意見については、今後の参考として承ります。

	変更提案 その他の入手可能な情報(*in silico*データ及び公表文献等)は、残留動物用医薬品の遺伝毒性の可能性に関する証拠の重み付け評価の一部として、~~追加的な~~証拠を提供する可能性がある。この証拠は、*in vivo* 試験の免除を正当化するのに使用することができる。	
	オ　試験成績の評価 ある物質が細菌遺伝子突然変異試験で変異原性に関して明らかに陽性の結果を示した場合、発がん性試験を含む *in vivo* 試験が必要となることがある。一部の管轄地域では、遺伝毒性で陽性の所見が得られた場合の結果を法律で規制している。 意見 私どもは、細菌遺伝子変異試験で陽性の結果を示した場合、既存の証拠を総合的に検討することなく、発がん性試験が必要となる可能性が、このガイドライン案に含まれていることを懸念しています。このアプローチは、単一の細菌アッセイだけでなく、一連の試験からの十分なデータによって、その物質の高い変異原性の可能性、あるいは逆に	本意見につきましては、専門家作業部会（EWG）で取りまとめて確認された結果、本ガイドラインの範疇外であると判断されました。いただいた意見については、今後の参考として承ります。

	低い可能性すでに示されている場合に、発がん性試験（およびその他の追加の *in vivo* 試験）を免除する可能性を制限しているように思われます。私どもは、これらの考慮事項を反映する改訂を勧めます。そうすることで、既存の証拠を活用し、不必要な試験を避けることで動物試験を減らすことができるからです。 変更提案 ある物質が細菌遺伝子突然変異試験で変異原性に関して明らかに陽性の結果を示した場合、懸念事項をさらに調査するために、さらなる *in vitro* 試験を実施する必要がある。その後、*in vivo* 発がん性試験~~を含む *in vivo* 試験が必要となることがある。~~は最後の手段としてのみ実施されるべきである。一部の管轄地域では、遺伝毒性で陽性の所見が得られた場合の結果を法律で規制している。	