

化学物質の安全性管理に関するシンポジウム  
化学物質安全性管理の新展開

# 化学物質の発がん性評価に関する 最新動向

西川秋佳

国立医薬品食品衛生研究所  
安全性生物試験研究センター

本講演の内容は個人的意見です

# 1. 国際動向



**World Health Organization/  
International Agency for Research on Cancer**



**Organisation for Economic Co-operation  
and Development**

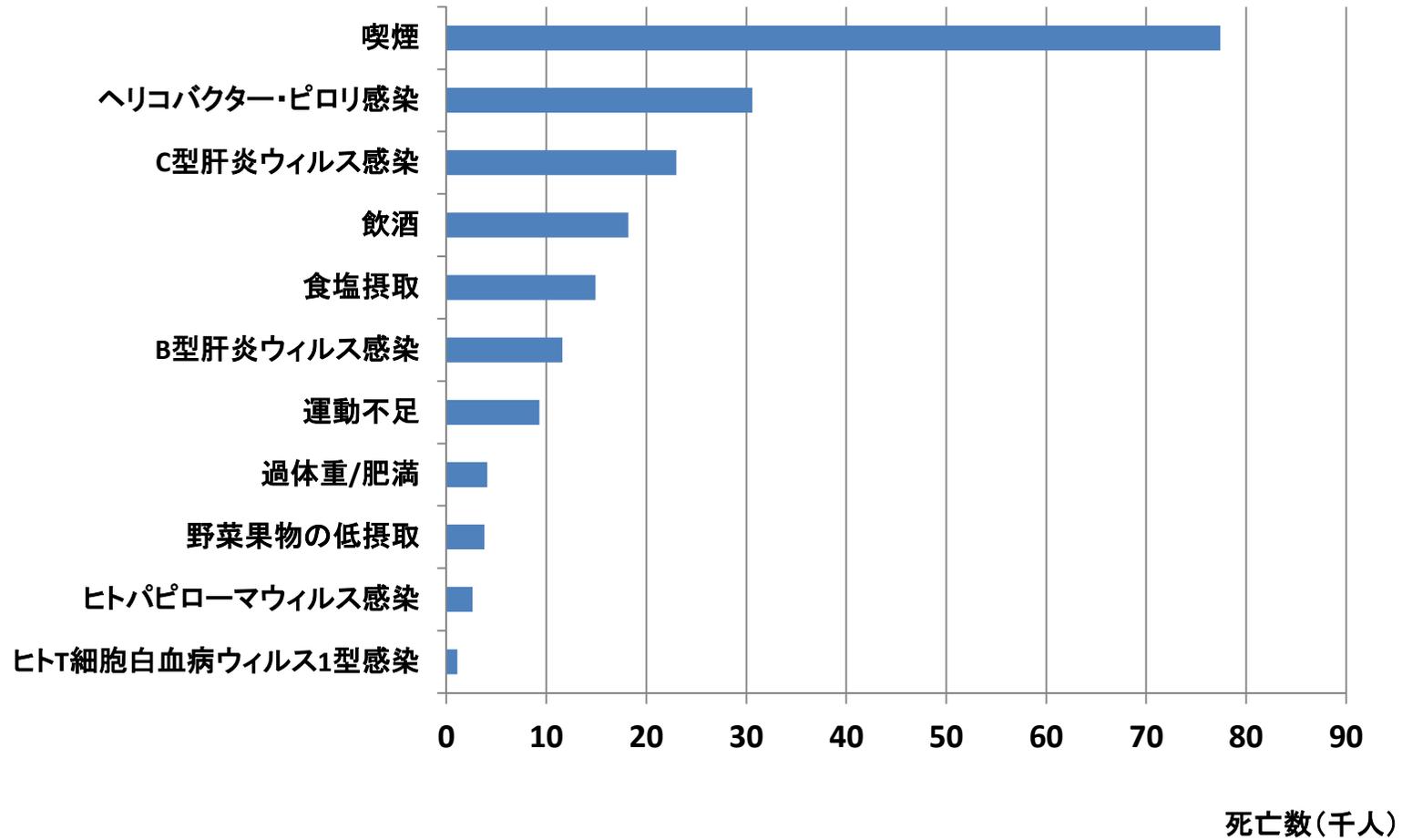


**International Council for Harmonisation of  
Technical Requirements for  
Pharmaceuticals for Human Use**

# 2. 国内の動向

# 3. 課題

# 危険因子に関連するがん死亡数(2007年)





# Overview of IARC classifications

		Evidence in experimental animals			
		sufficient	limited	inadequate	ESLC
Evidence in humans	sufficient	Group 1			
	limited	Group 2A	Group 2B		
	inadequate	Group 2B	Group 3		
	ESLC	Group 3			Group 4

**Group 1: carcinogenic to humans**

**Group 2A: probably carcinogenic to humans**

**Group 2B: possibly carcinogenic to humans**

**Group 3: not classifiable as to its carcinogenicity to humans**

**Group 4: probably not carcinogenic to humans**

**ESLC: evidence suggesting lack of carcinogenicity**



# Mechanistic data can be pivotal when the human data are not conclusive

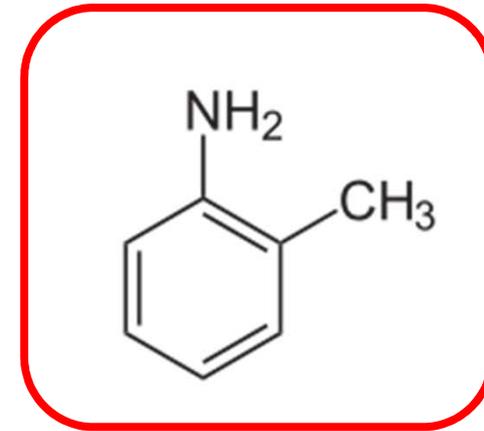
		Evidence in experimental animals			
		sufficient	limited	inadequate	ESLC
Evidence in humans	sufficient	Group 1			
	limited	Group 1 ↑ Group 2A	Group 2A ↑ Group 2B		
	inadequate	Group 1/2A ↑ Group 2B ↓ Group 3	Group 2A/2B ↑ Group 3		Group 3 ↓ Group 4
	ESLC	Group 3			Group 4



メカニズム重視の方向  
将来的には、ハザード評価からリスク評価へ



# オルトトルイジン



疫学調査



**Sufficient** evidence  
(urinary **bladder cancer**)

動物実験



**Sufficient** evidence  
(mouse vascular tumor, rat **bladder cancer**)

メカニズム



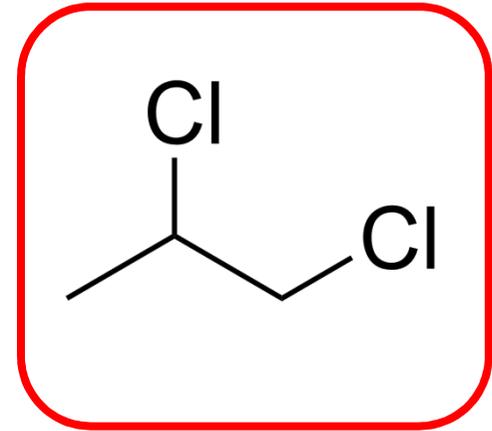
Moderate evidence  
(genotoxicity)



**IARC Group 1**



## 1,2-ジクロロプロパン



疫学調査



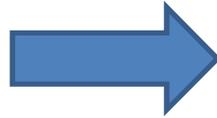
**Sufficient** evidence  
(biliary tract cancer)

動物実験



**Sufficient** evidence  
(mouse liver tumor, rat breast tumor)

メカニズム



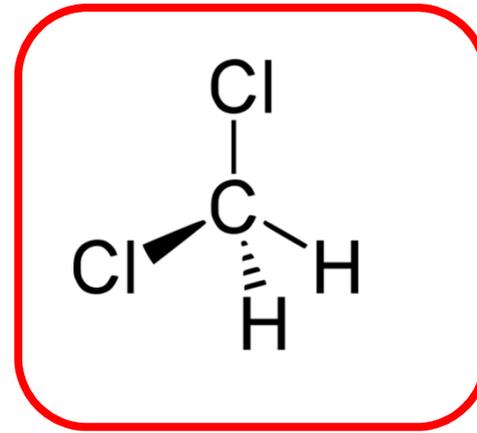
Moderate evidence  
(*in vivo* genotoxicity)



**IARC Group 1**



# ジクロロメタン

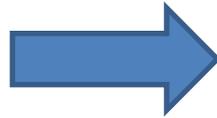


疫学調査



**Limited** evidence  
(biliary tract cancer, lymphoma)

動物実験



**Sufficient** evidence  
(mouse liver tumor, rat breast tumor)

メカニズム



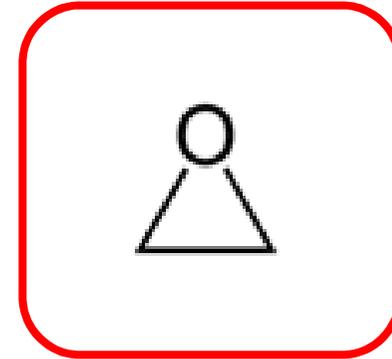
**Strong** evidence  
(GSTT1-mediated metabolism)



IARC Group 2A



# エチレンオキシド



疫学調査



**Limited** evidence  
(lymphatic/hematopoietic cancers)

動物実験



**Sufficient** evidence  
(mouse lung tumor, rat leukemia)

メカニズム



**Strong** evidence  
(*in vivo* genotoxicity)

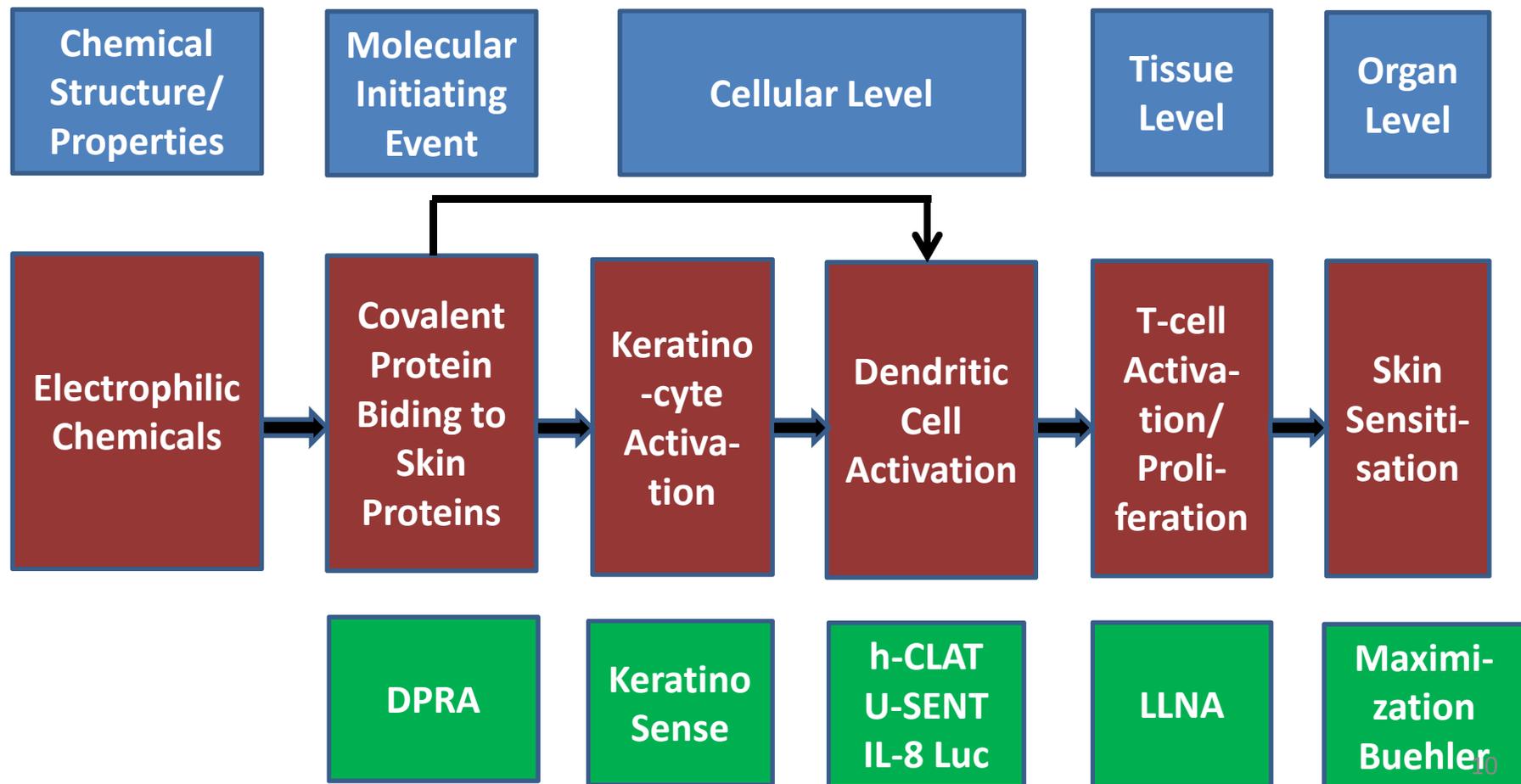


**IARC Group 1**

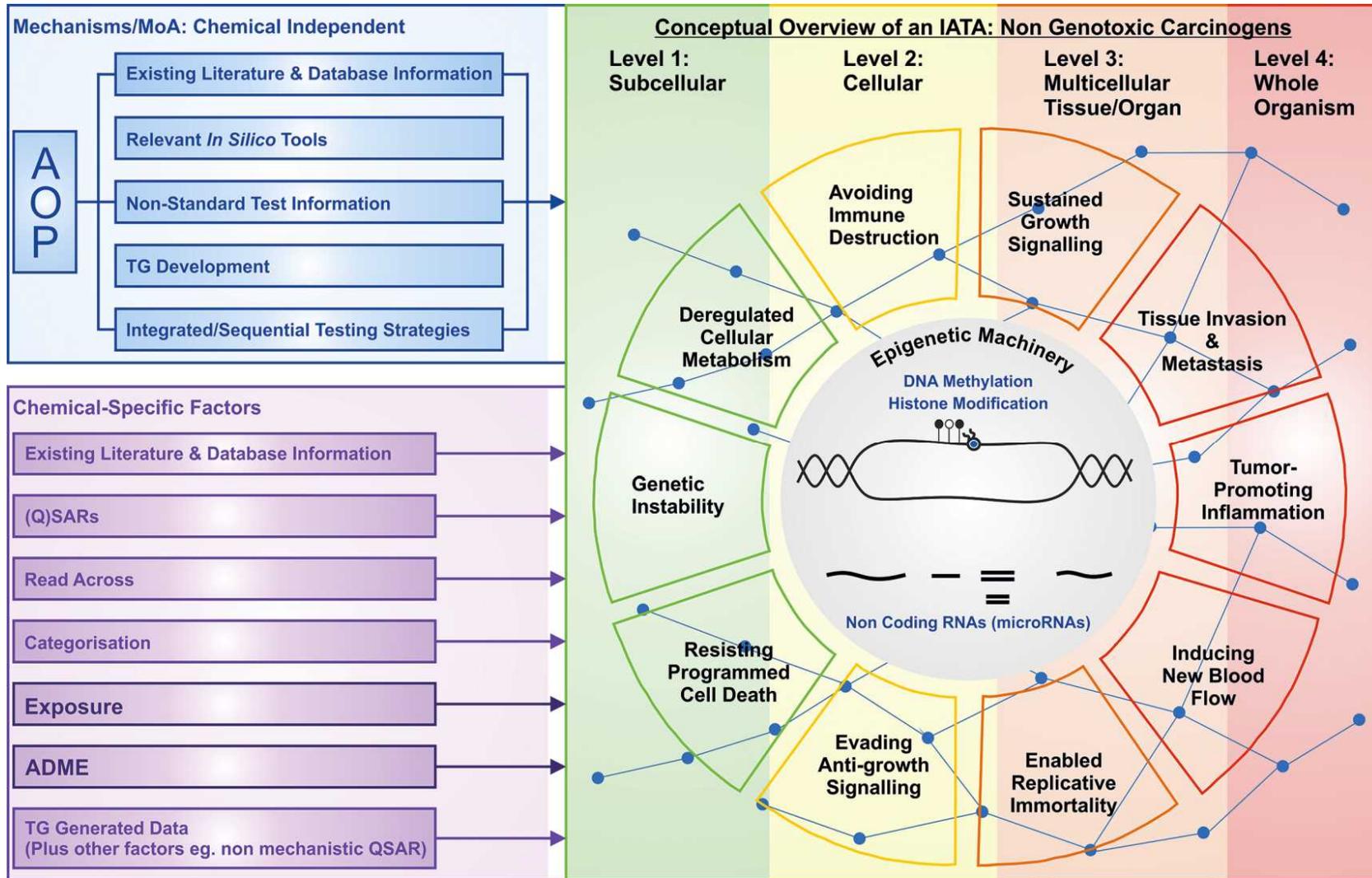


# Adverse outcome pathway (AOP)の一例(皮膚感作性)

Flow diagram of the pathways and the intermediate steps associated with skin sensitisation (adapted from OECD 2012)

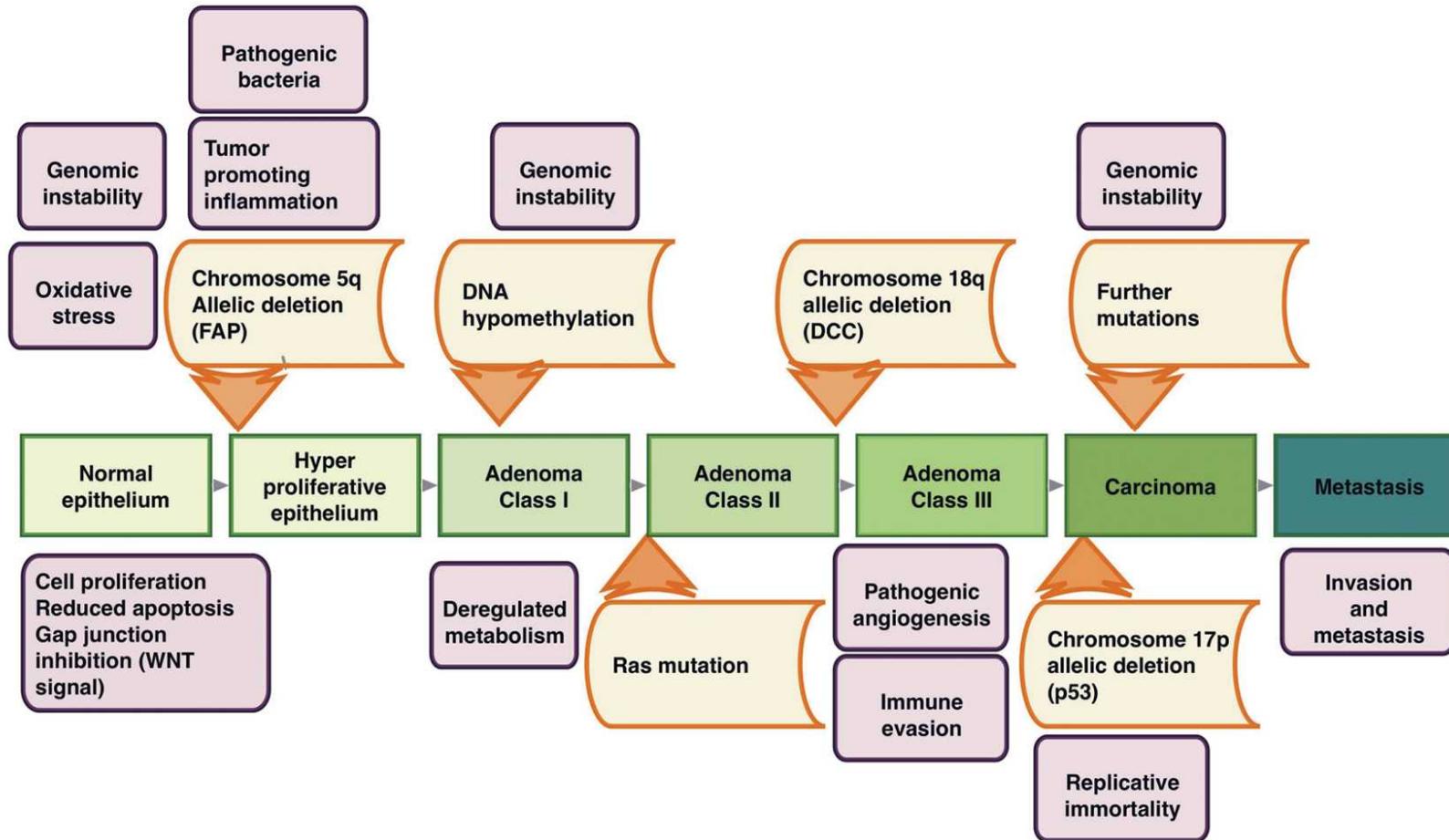


# Preliminary conceptual overview of an integrated approach to testing and assessment (IATA) for NGTxC

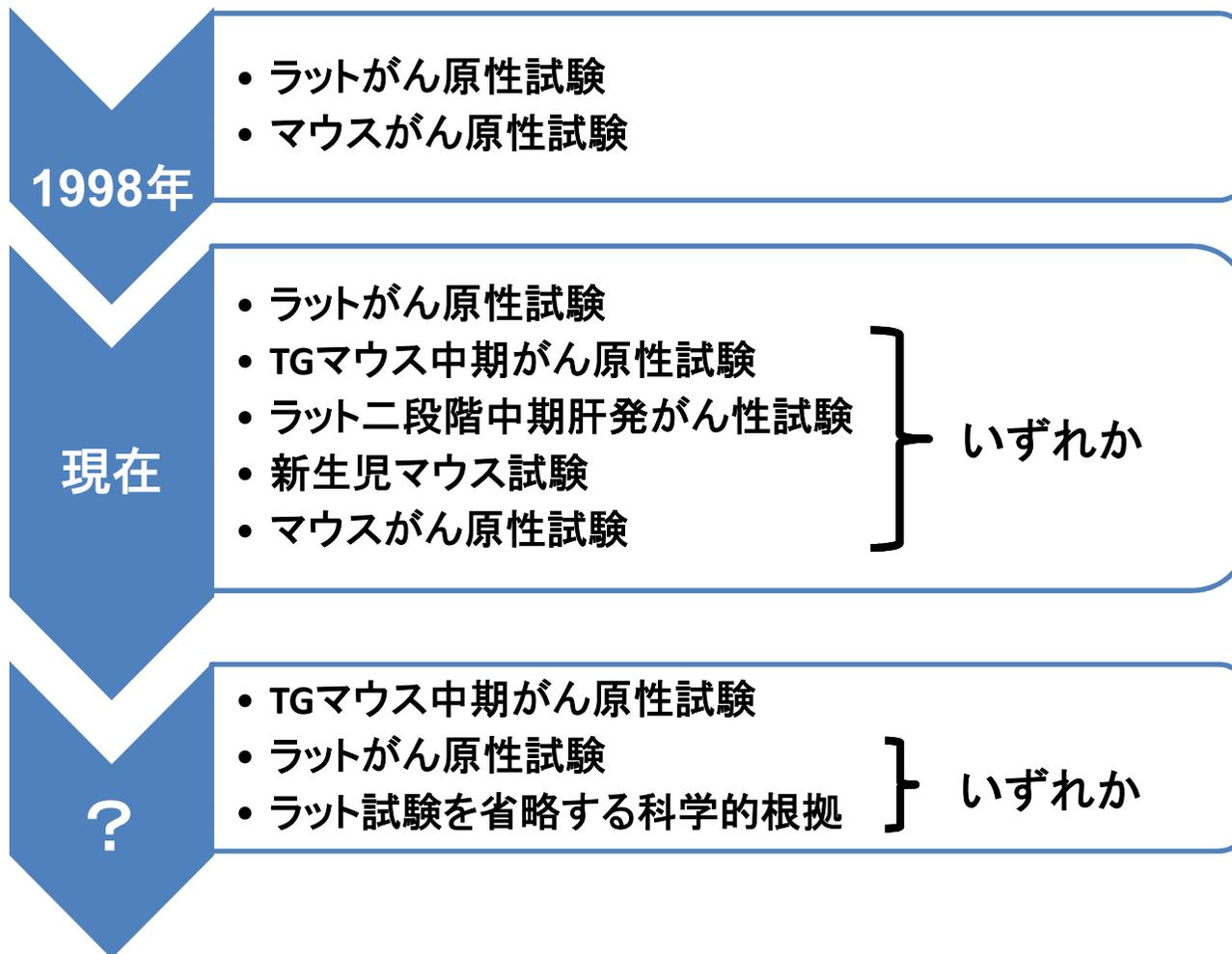


進行中だが難作業が予想される

# Colon multistep carcinogenesis



# 医薬品ICH S1の動向



## ヒトでの発がんリスクの予測

### 科学的根拠

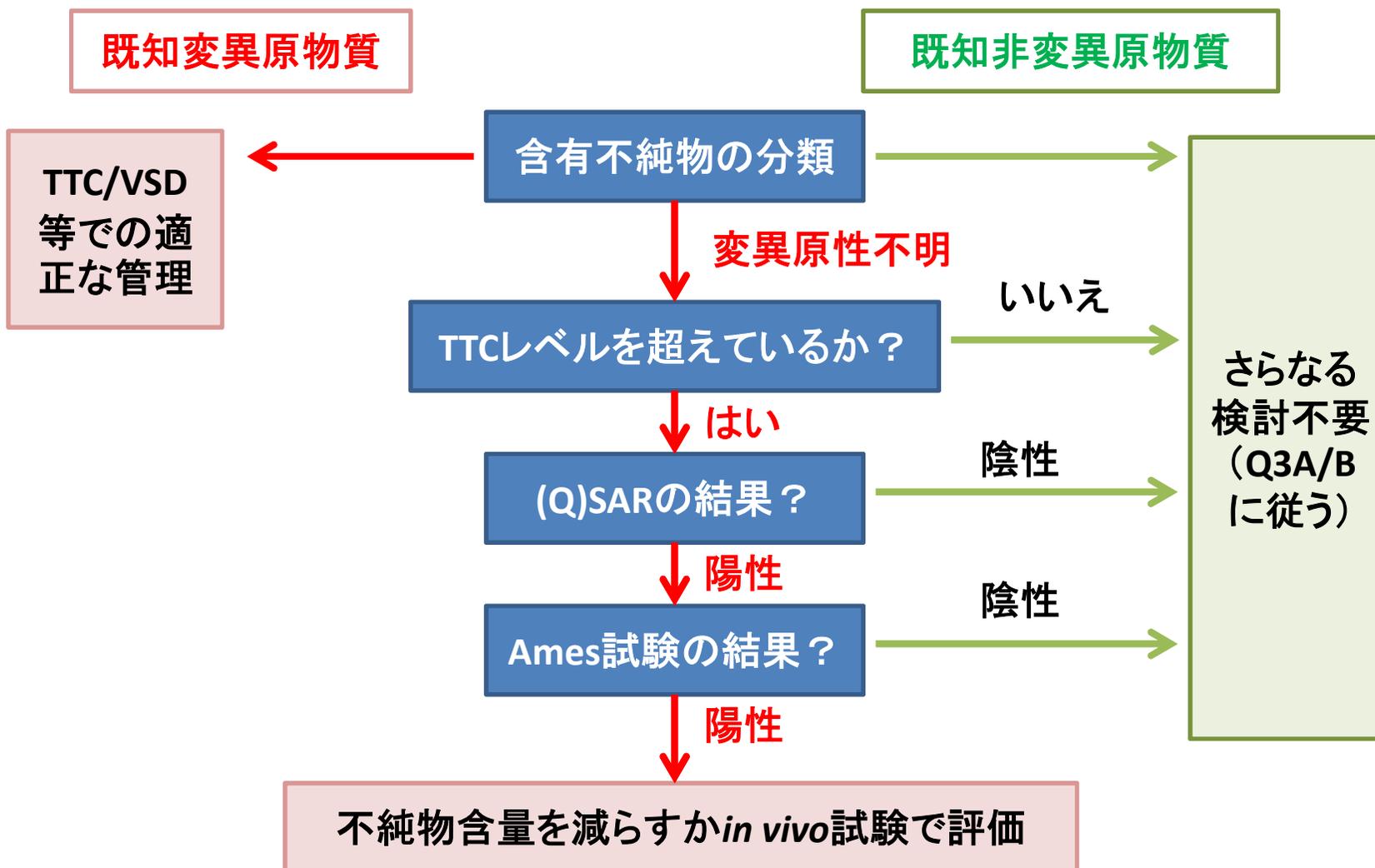
1. 標的、二次的及び 標的外の**薬理作用**
2. **遺伝毒性**
3. ラット慢性毒性試験における**発がん関連病変**
4. **ホルモン**かく乱作用
5. 免疫抑制
6. 特殊な試験及び検査
7. 非げっ歯類長期試験
8. TGマウス試験

## 発がん性予測のカテゴリー分類

カテゴリー	条件	ラットがん原性試験
1	ヒトに発がん性ありと予測される場合	ラベルにより省略可
2	ヒトの発がん性を予測できない場合	実施の必要あり
3a	ラットに発がん性ありと予測されるが、ヒトに外挿できない場合	実施の価値低い
3b	ラットおよびヒトに発がん性なしと予測される場合	実施の価値低い

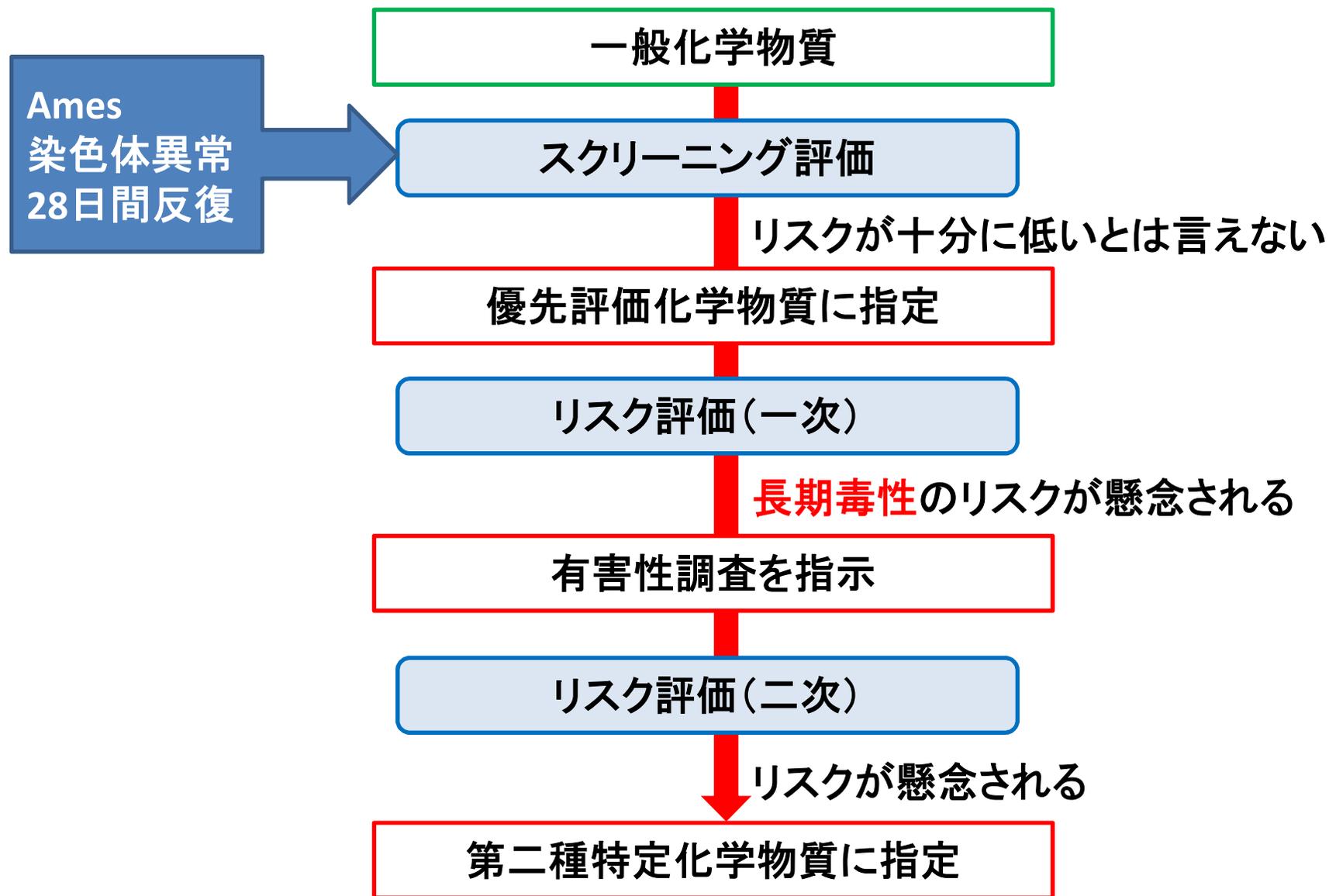
 がん原性試験が終了していないものについて、前向き評価を実施中

## DNA反応性不純物の安全性確認フローチャート(M7)

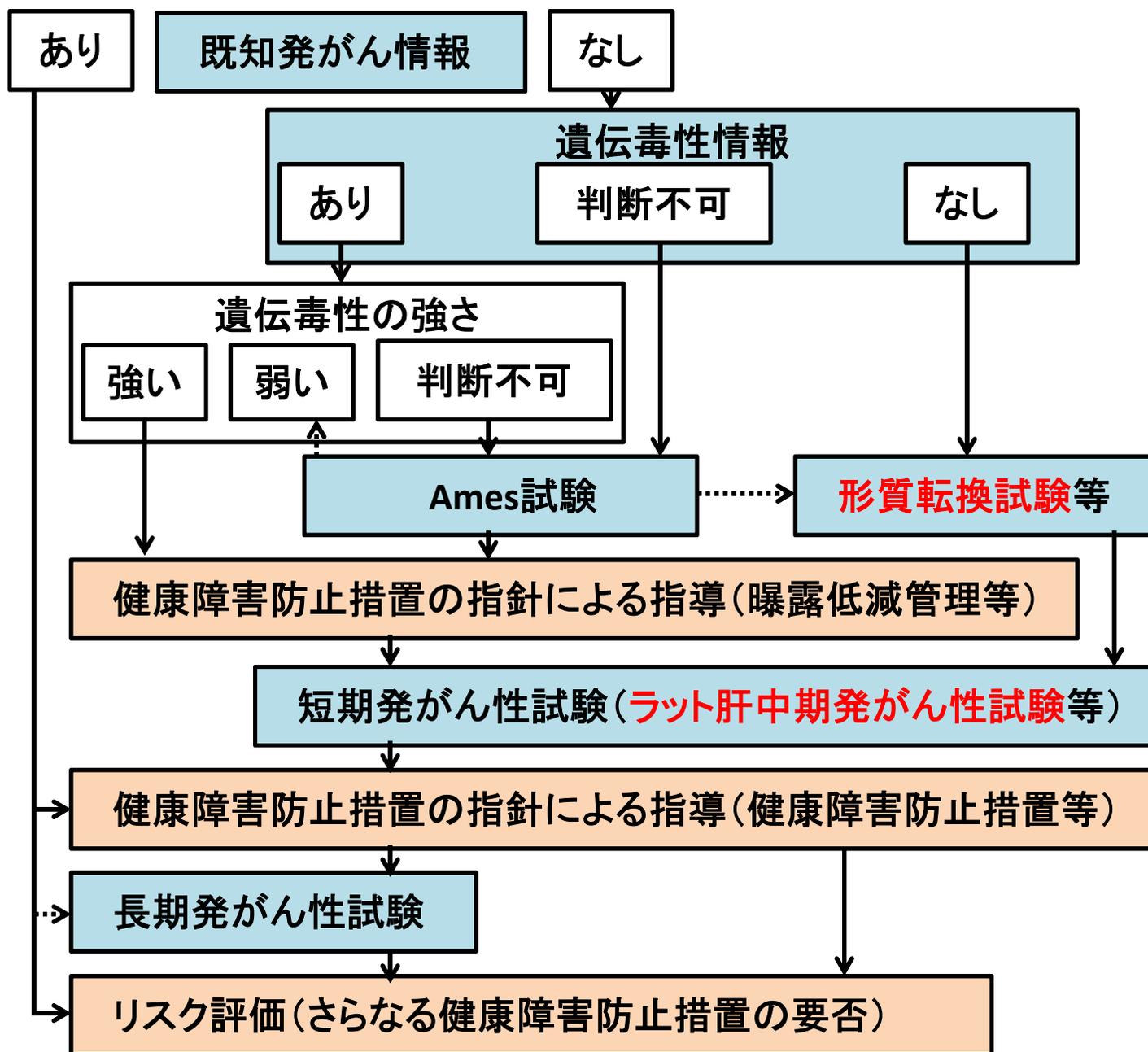


QSAR、TTCの導入

# 化審法における上市後の化学物質のリスク評価の流れ



# 職場で使用される化学物質の発がん性評価の流れ



# 遺伝毒性と発がん性によるリスク評価

## 遺伝毒性試験

Ames試験  
染色体異常試験  
マウス小核試験

## がん原性試験

ラット2年間試験  
マウス1.5年間試験

遺伝毒性なし

閾値あり

ADI/ TDI

発がん性あり

種特異性の可能性

WOE/ MOA

遺伝毒性試験と発がん性試験は別の試験

発がん臓器での遺伝毒性は不明

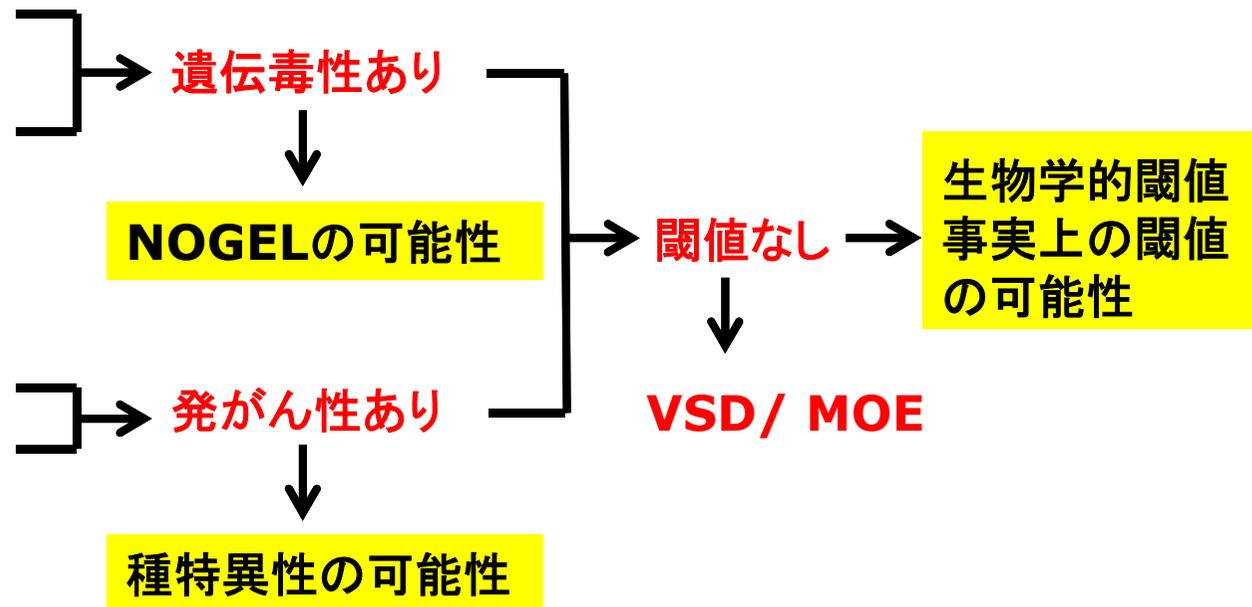
# 遺伝毒性と発がん性によるリスク評価

## 遺伝毒性試験

Ames試験  
染色体異常試験  
マウス小核試験

## がん原性試験

ラット2年間試験  
マウス1.5年間試験



遺伝毒性試験と発がん性試験は別の試験

発がん臓器での遺伝毒性は不明

## Performance of *in vitro* genotoxicity assays in detecting carcinogens and non-carcinogens

	Test system			
	Ames	MLA	MN	CA
No. carcinogens	541	245	89	352
No. clear positive	326	198	72	245
Sensitivity	60.3%	80.8%	80.9%	69.6%
No. non-carcinogens	176	105	26	136
No. clear negative	136	50	14	75
Specificity	77.3%	47.6%	53.8%	55.1%

MLA: mouse lymphoma assay

MN: *in vitro* micronucleus

CA: chromosomal aberration

## トランスジェニックげっ歯類遺伝子突然変異試験

	動物種	レポーター 遺伝子	回収方法	選別方法
Muta™	マウス	<i>lacZ</i>	$\lambda$ <i>in vitro</i> パッケージング	color positive
Big Blue <sup>R</sup>	マウス ラット	<i>lacI</i>	$\lambda$ <i>in vitro</i> パッケージング	color
<i>lacZ</i> plasmid	マウス	<i>lacZ</i>	リゲーション & エレクトロ ポレーション	positive
<i>gpt delta</i>	マウス ラット	<i>gpt &amp; red/gam</i>	$\lambda$ <i>in vitro</i> パッケージング	positive
Lambda <i>cII</i>	マウス ラット	<i>cII</i>	$\lambda$ <i>in vitro</i> パッケージング	positive

## まとめ

1. メカニズムやエビデンス重視の傾向
2. 新規*In vitro*および*in silico*系導入の動き
3. 迅速かつ精度の高い評価法の検討

ご清聴、ありがとうございました。