

IARC等の発がん性評価の基準について

1 IARCの発がん性評価の基準

(1) 評価区分の基準

IARCモノグラフ PREAMBLE (抜粋)	評価区分の基準の主な内容
<p>The agent is described according to the wording of one of the following categories, and the designated group is given. The categorization of an agent is a matter of scientific judgement that reflects the strength of the evidence derived from studies in humans and in experimental animals and from mechanistic and other relevant data.</p>	<p>作用因子は、以下のカテゴリーの一つに分類される。分類は、ヒト及び実験動物による研究及び作用機序やその他の関連データから得られた証拠の強さを反映した科学的判断による。</p>
<p>Group 1: The agent is <i>carcinogenic to humans</i>. This category is used when there is <i>sufficient evidence of carcinogenicity</i> in humans. Exceptionally, an agent may be placed in this category when evidence of carcinogenicity in humans is less than <i>sufficient</i> but there is <i>sufficient evidence of carcinogenicity</i> in experimental animals and strong evidence in exposed humans that the agent acts through a relevant mechanism of carcinogenicity.</p>	<p>グループ1：ヒトに対して発がん性がある。 このカテゴリーは、ヒトにおいて「発がん性の十分な証拠」がある場合に用いられる。 ヒトにおいて十分な証拠があるとは言えないが、実験動物において「発がん性の十分な証拠」があり、ばく露を受けたヒトにおいて、関連する発がん作用機序を通して作用因子が作用することを示す強固な証拠がある場合は、例外的に、このカテゴリーに分類されることがある。</p>
<p>Group 2. This category includes agents for which, at one extreme, the degree of evidence of carcinogenicity in humans is almost <i>sufficient</i>, as well as those for which, at the other extreme, there are no human data but for which there is evidence of carcinogenicity in experimental animals. Agents are assigned to either Group 2A (<i>probably carcinogenic to humans</i>) or Group 2B (<i>possibly carcinogenic to humans</i>) on the basis of epidemiological and experimental evidence of carcinogenicity and mechanistic and other relevant data. The terms <i>probably carcinogenic</i> and <i>possibly carcinogenic</i> have no quantitative significance and are used simply as descriptors of different levels of evidence of human carcinogenicity, with <i>probably carcinogenic</i> signifying a higher level of evidence than <i>possibly carcinogenic</i>.</p>	<p>グループ2 このカテゴリーには、ヒトにおける発がん性の証拠の程度がほぼ十分な作用因子から、ヒトのデータはないが、実験動物における発がん性の証拠のある作用因子までが含まれる。</p>

IARCモノグラフ PREAMBLE (抜粋)	評価区分の基準の主な内容
<p>Group 2A: The agent is <i>probably</i> carcinogenic to humans. This category is used when there is <i>limited evidence of carcinogenicity</i> in humans and <i>sufficient evidence of carcinogenicity</i> in experimental animals. In some cases, an agent may be classified in this category when there is <i>inadequate evidence of carcinogenicity</i> in humans and <i>sufficient evidence of carcinogenicity</i> in experimental animals and strong evidence that the carcinogenesis is mediated by a mechanism that also operates in humans. Exceptionally, an agent may be classified in this category solely on the basis of <i>limited evidence of carcinogenicity</i> in humans. An agent may be assigned to this category if it clearly belongs, based on mechanistic considerations, to a class of agents for which one or more members have been classified in Group 1 or Group 2A.</p>	<p>グループ2A：ヒトに対しておそらく発がん性がある。 このカテゴリーには、ヒトにおいて「発がん性の限定的な証拠」があり、実験動物において「発がん性の十分な証拠」がある場合に用いられる。 いくつかのケースでは、ヒトにおいては「発がん性の不十分な証拠」で、実験動物では「発がん性の十分な証拠」があり、かつ、その発がんがヒトでも機能する作用機序によって誘発されることを示す強固な証拠が存在する場合に、このカテゴリーに分類されることがある。例外的に、ヒトにおいて「発がん性の限定的な証拠」があることのみで、このカテゴリーに分類されることがある。一群の作用因子のうち1種類以上の作用因子がグループ1又は2Aに分類されている場合に、作用機序からみて明らかに同じ群に属する作用因子が、このカテゴリーに分類されることがある。</p>
<p>Group 2B: The agent is <i>possibly</i> carcinogenic to humans. This category is used for agents for which there is <i>limited evidence of carcinogenicity</i> in humans and less than <i>sufficient evidence of carcinogenicity</i> in experimental animals. It may also be used when there is <i>inadequate evidence of carcinogenicity</i> in humans but there is <i>sufficient evidence of carcinogenicity</i> in experimental animals. In some instances, an agent for which there is <i>inadequate evidence of carcinogenicity</i> in humans and less than <i>sufficient evidence of carcinogenicity</i> in experimental animals together with supporting evidence from mechanistic and other relevant data may be placed in this group. An agent may be classified in this category solely on the basis of strong evidence from mechanistic and other relevant data.</p>	<p>グループ2B：ヒトに対する発がん性の疑われる。 このカテゴリーには、ヒトにおいて「発がん性の限定的な証拠」があり、実験動物では「発がん性の十分な証拠」があると言えない場合に用いられる。 また、ヒトにおいては「発がん性の不十分な証拠」で、実験動物において「発がん性の十分な証拠」がある場合にも、このカテゴリーが用いられることがある。ある場合には、ヒトにおいては「発がん性の不十分な証拠」で、実験動物においては「発がん性の十分な証拠」があるとは言えないが、作用機序及び他の関連データから支持する証拠が一緒に得られている場合、このカテゴリーに分類されることがある。作用機序及び他の関連データからの強固な証拠のみによって、このカテゴリーに分類することもある。</p>
<p>Group 3: The agent is <i>not classifiable as to its carcinogenicity to humans.</i> This category is used most commonly for agents for which the evidence of carcinogenicity is <i>inadequate</i> in humans and <i>inadequate</i> or <i>limited</i> in experimental animals. Exceptionally, agents for which the evidence of carcinogenicity is <i>inadequate</i> in humans but <i>sufficient</i> in experimental animals may be placed in this category when there is strong evidence that the mechanism of carcinogenicity in experimental animals does not operate in humans. Agents that do not fall into any other group are also placed in this category. An evaluation in Group 3 is not a determination of non-carcinogenicity or overall safety. It often means that further research is needed, especially when</p>	<p>グループ3：ヒトに対する発がん性について分類することができない。 このカテゴリーは、ヒトにおいては「発がん性の不十分な証拠」であり、実験動物において「発がん性の不十分な又は限定的な証拠」である場合に、最も一般的に使用される。 例外的に、ヒトにおいて「発がん性の不十分な証拠」であり、実験動物では「発がん性の十分な証拠」があるが、実験動物における発がん性作用機序がヒトで機能しないことを示す強固な証拠がある場合に、このカテゴリーに分類されることがある。 他のいずれのグループに分類されない場合も、このカテゴリーに分類する。</p>

IARCモノグラフ PREAMBLE (抜粋)	評価区分の基準の主な内容
exposures are widespread or the cancer data are consistent with differing interpretations.	
<p>Group 4: The agent is <i>probably not carcinogenic to humans</i>. This category is used for agents for which there is <i>evidence suggesting lack of carcinogenicity</i> in humans and in experimental animals. In some instances, agents for which there is <i>inadequate evidence of carcinogenicity</i> in humans but <i>evidence suggesting lack of carcinogenicity</i> in experimental animals, consistently and strongly supported by a broad range of mechanistic and other relevant data, may be classified in this group.</p>	<p>グループ4：ヒトに対しておそらく発がん性がない。 このカテゴリーは、ヒト及び実験動物において「発がん性がないことを示唆する証拠」がある場合に用いられる。ある場合には、ヒトにおいて「発がん性の不十分な証拠」で、実験動物においては「発がん性がないことを示唆する証拠」があり、広範な作用機序及び他の関連データによって、一貫して強力に支持されるときに、このカテゴリーに分類されることがある。</p>

(2) 実験動物における証拠のカテゴリーの基準

IARCモノグラフ PREAMBLE (抜粋)	証拠のカテゴリーの基準の主な内容
<p>(b) Carcinogenicity in experimental animals Carcinogenicity in experimental animals can be evaluated using conventional bioassays, bioassays that employ genetically modified animals, and other in-vivo bioassays that focus on one or more of the critical stages of carcinogenesis. In the absence of data from conventional long-term bioassays or from assays with neoplasia as the end-point, consistently positive results in several models that address several stages in the multistage process of carcinogenesis should be considered in evaluating the degree of evidence of carcinogenicity in experimental animals. The evidence relevant to carcinogenicity in experimental animals is classified into one of the following categories:</p>	<p>実験動物における発がん性 実験動物における発がん性は、従来の動物試験、遺伝子改変動物を用いた試験、その他の発がん現象の一つ以上のクリティカルな段階に焦点を当てた in vivo 試験を用いて評価することができる。伝統的な長期動物試験、又は腫瘍の発生をエンドポイントとした試験のデータがない場合、実験動物における発がん性の証拠の程度について評価する際には、多段階発がん過程のいくつかの段階について検討したいくつかのモデルで得られた一貫した陽性の結果を考慮すべきである。 実験動物における発がん性に関する証拠は、以下のカテゴリーのいずれか一つに分類される。</p>
<p>Sufficient evidence of carcinogenicity: The Working Group considers that a causal relationship has been established between the agent and an increased incidence of malignant neoplasms or of an appropriate combination of benign and malignant neoplasms in (a) two or more species of animals or (b) two or more independent studies in one species carried out at different times or in different laboratories or under different protocols. An increased incidence of tumours in both sexes of a single species in a well-conducted study, ideally conducted under Good Laboratory Practices, can also provide <i>sufficient evidence</i>.</p>	<p>発がん性の十分な証拠 (a) 2種類以上の動物種、又は (b) 1種類の動物で異なる時期、異なる研究機関、又は異なるプロトコルで実施された2つ以上の独立した研究において、作用因子と、悪性腫瘍の発生率増加、又は良性腫瘍と悪性腫瘍の適切な組合せの発生率増加との間に因果関係が確立されたものと判断される場合。 適正に実施された試験研究 (GLPで理想的に実施された試験) で、1種類の動物の雌雄両性で腫瘍発生率が増加した場合も「十分な証拠」となり得る。</p>

IARCモノグラフ PREAMBLE (抜粋)	証拠のカテゴリの基準の主な内容
<p>A single study in one species and sex might be considered to provide <i>sufficient evidence of carcinogenicity</i> when malignant neoplasms occur to an unusual degree with regard to incidence, site, type of tumour or age at onset, or when there are strong findings of tumours at multiple sites.</p>	<p>1種類の動物の片方の性を用いた1例の研究であっても、悪性腫瘍が、発生率、部位、腫瘍の種類又は発生齢に関して、異常な程度で発生した場合、又は、複数部位で腫瘍に関する強固な所見がある場合は、「十分な証拠」と判断されることがある。</p>
<p>Limited evidence of carcinogenicity: The data suggest a carcinogenic effect but are limited for making a definitive evaluation because, e.g. (a) the evidence of carcinogenicity is restricted to a single experiment; (b) there are unresolved questions regarding the adequacy of the design, conduct or interpretation of the studies; (c) the agent increases the incidence only of benign neoplasms or lesions of uncertain neoplastic potential; or (d) the evidence of carcinogenicity is restricted to studies that demonstrate only promoting activity in a narrow range of tissues or organs.</p>	<p>発がん性の限定的な証拠 データから発がん作用が示唆されるが、例えば以下のような理由から、最終的評価を行うには限界がある場合。 (a) 発がん性の証拠が1例の試験に限られている。 (b) 試験の計画、実施又は解釈の妥当性に関して未解決な疑問が存在する。 (c) 良性腫瘍のみ、又は、腫瘍形成の可能性が不明確な病変のみの発生を増加させる。 (d) 発がん性の証拠が、狭い範囲の組織又は臓器におけるがんプロモーター作用のみを立証した研究に限られている。</p>
<p>Inadequate evidence of carcinogenicity: The studies cannot be interpreted as showing either the presence or absence of a carcinogenic effect because of major qualitative or quantitative limitations, or no data on cancer in experimental animals are available.</p>	<p>発がん性の不十分な証拠 大きな定性的又は定量的限界があるため、試験が発がん性の有無のいずれを示すものか判断できない。 または、実験動物におけるがんに関するデータが利用可能でない。</p>
<p>Evidence suggesting lack of carcinogenicity: Adequate studies involving at least two species are available which show that, within the limits of the tests used, the agent is not carcinogenic. A conclusion of <i>evidence suggesting lack of carcinogenicity</i> is inevitably limited to the species, tumour sites, age at exposure, and conditions and levels of exposure studied.</p>	<p>発がん性がないことを示唆する証拠 少なくとも2種類の動物種を用いた適切な研究がなされており、それらの試験条件の範囲内で発がん性でないことが示されている。 この結論は、検討した動物種、腫瘍部位、ばく露時の年齢、ばく露条件、及び濃度に必然的に限定される。</p>

2 主要な機関の発がん性評価の分類基準

(△はケースバイケースで判断)

GHS		IARC		EU (CLP規則)	日本産業衛生学会	
1 A	<p>ヒトに対する発がん性が知られている (known)</p> <p>○ヒトで、がん発生の因果関係が確立された場合</p>	1	<p>ヒトに対して発がん性がある (be)</p> <p>○ヒトで、十分な証拠がある場合 △ヒトでは十分な証拠と言えないが、動物試験で十分な証拠があり、ヒトにおいて、関連する発がん作用機序を通して作用することを示す強固な証拠がある場合</p>	GHSの基準を使用	第1群	<p>ヒトに対して発がん性があると判断できる</p> <p>○疫学研究からの十分な証拠がある場合</p>
1 B	<p>ヒトに対しておそらく発がん性がある (presumed)</p> <p>○動物試験で十分な証拠がある場合 △ヒトでも動物試験でも証拠が限定的である場合</p>	2 A	<p>ヒトに対しておそらく発がん性がある (probably)</p> <p>○ヒトで限定的な証拠があり、動物試験で十分な証拠がある場合 △動物試験で十分な証拠があり、ヒトでも機能する作用機序による誘発を示す強固な証拠がある場合 △ヒトで限定的な証拠がある場合</p>		第2群 A	<p>ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる (証拠が比較的十分)</p> <p>○疫学研究からの証拠が限定的で、動物試験で十分な証拠がある場合</p>
2	<p>ヒトに対する発がん性が疑われる (suspected)</p> <p>○ヒト又は動物実験の証拠があるが、確実に1に分類するには不十分な場合 △証拠の強さ等を考慮したうえで、ヒト又は動物試験で限定的な証拠がある場合</p>	2 B	<p>ヒトに対する発がん性が疑われる (possibly)</p> <p>○ヒトで限定的な証拠があり、動物試験では十分な証拠があるといえない場合 △動物試験で十分な証拠がある場合 △動物試験で十分ではない証拠があり、作用機序等からの証拠が一緒に得られている場合 △作用機序及び他の関連データに由来する強固な証拠がある場合</p>		第2群 B	<p>ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる (証拠が比較的十分でない)</p> <p>○疫学研究からの証拠が限定的で、動物試験からの証拠が十分でない場合 ○動物試験で十分な証拠がある場合</p>
		3	(省 略)			

A C G I H		E P A (1986)		E P A (1996)		E P A (2005)		N T P	
A 1	<p>確認されたヒト発がん性因子 (confirmed)</p> <p>○疫学的研究からの証拠に基づき、ヒトに対し発がん性がある</p>	A	<p>ヒト発がん性因子 (be)</p> <p>○疫学研究から十分な証拠がある場合</p>	K/L	<p>ヒト発がん性が知られている／可能性が高い (known/likely)</p> <p>○疫学研究、又は疫学研究と試験結果の組合せにより、ヒト発がん性が知られている場合</p> <p>○もっともらしい因果関係を示す疫学研究と、強い試験的根拠の組合せにより、ヒト発がん性が知られているように扱うべき場合</p> <p>○ヒト発がん性に関連する、又は関連することが仮定される作用機序により、腫瘍の生成又は生成が予測されるため、ヒトでがんを生じる可能性が高い場合</p>	Ca H	<p>ヒト発がん性である (be)</p> <p>○因果関係を確信させる疫学的証拠がある場合</p> <p>△動物試験で広範な証拠があり、がんの誘発の重要な前駆現象がヒトでも起こる等の条件がすべて満たされる場合</p>	K	<p>ヒト発がん性因子であることが知られている (known)</p> <p>○ヒトで、十分な証拠がある場合</p>
A 2	<p>疑わしいヒト発がん性因子 (suspected)</p> <p>○ヒトに関するデータは適切であるが、A 1に分類するには十分でない場合</p> <p>○動物試験で、労働者と関連のある用量、ばく露経路、作用機序等において発がん性を示す場合</p>	B	<p>おそらくヒト発がん性因子 (probable)</p> <p>B 1</p> <p>○疫学研究から限定的な証拠がある場合</p>			L	<p>ヒト発がん性である可能性が高い (likely)</p> <p>○ヒトのばく露とがんの間のもっともらしい関連性が証明され、裏付けとなる生物学的、実験的証拠がある場合</p> <p>○複数の動物種、性別、系統、部位又はばく露経路で陽性の結果の場合</p> <p>○催腫瘍研究で、悪性腫瘍の高率発生、幼若発症等を呈する場合等</p>	R	<p>合理的にヒト発がん性因子であることが予測される (reasonably anticipated)</p> <p>○ヒトで、限定的な証拠がある場合</p> <p>○動物試験で、十分な証拠がある場合</p> <p>○ヒト又は動物試験での証拠は十分でないが、十分に特定された構造関連分類に属し、その分類の他の物質がK又はRに該当する場合又は、ヒトにがんを誘発する可能性が高い作用機序を通じて作用することを示す説得力のある関連情報がある場合</p>
A 3	<p>確認された動物発がん性因子 (confirmed) であるが、ヒトとの関連は不明 (unknown)</p> <p>○動物試験で、労働者と関連がないかもしれない高用量、ばく露経路、作用機序等において発がん性を示す場合等</p>		<p>B 2</p> <p>○動物試験で十分な証拠がある場合</p>						
A 4 A 5	(省 略)	C D E	(省 略)	CBD NL	(省 略)	S I NL	(省 略)		