

発がん性のスクリーニングに関する主な御意見

以下は、前回までの本小検討会における主な御意見と、前回以降にメールでいただいた御意見をまとめたものです。

1 既存の有害性情報によるスクリーニング

(1) 発がん性に関する情報

- IARCの発がん性評価がされていない場合、区分3の場合、機関間で評価が異なる場合のすべてで、情報の詳細を検討する必要があります。

その場合に、動物種、性差、発がん性の強さ、臓器特異性、代謝、類似化学構造との関係、変異原性の有無と強さ等を総合して判断する必要があると考えます。(メール)

(2) 遺伝毒性の有無の判断

- 発がん性のスクリーニングにあたり遺伝毒性の有無で2グループに分けることに異存はありません。(メール)

遺伝毒性試験の種類としては、in vitro と in vivo の試験系の両者の結果があることが理想です。

In vitro の系としては、Ames 試験、染色体異常試験 (CHL、CHO、V79) は、単純に陽性、陰性の区別だけでなく強さまで評価できるので、スクリーニングとして有益であります。その他、小核試験、マリグナントリンフォーマ試験、不定期 DNA 合成試験、形質転換試験、SCE 試験などが参考になると思います。

In vivo 試験の系としては、小核試験、不定期 DNA 合成試験、優性致死試験等があります。

ただし、試験系によっては、発がん性物質との相関が十分立証されていないものもあります。(メール)

- 遺伝毒性試験には主なものとしてエームス試験、染色体異常試験、小核試験があるが、どの試験が陽性だったかで違いがでてくる。エームス試験を重視すべきである。(第2回小検討会)

- 遺伝毒性試験の情報がない場合に、構造活性相関で判断することはやむを得ないと思いますが、その場合には複数のソフトウェアを組み合わせる必要があると思います。(メール)

(3) 遺伝毒性物質のスクリーニング

- 遺伝毒性の強さを指標として使用することに関して：

現在、Ames 試験については比活性値を、染色体異常試験に関しては D_{20} 値を計算で求め、物質の変異原性の強さの比較に用いています。従って、有害性評価の時に用いている＋、－ だけの評価ではなく、原著に当たって活性値まで求める必要があります。

その他の試験系で活性値が求められる試験系はありませんが、低い濃度で陽性になる場合と、高い濃度で陽性になる場合とでは、評価の上で十分考慮する必要があります。(メール)

- 変異原性試験で、ガス状物質、揮発性の高い物質など吸入による毒性の判断と、経口投与による毒性判断とで全く同等に評価することができるのか判断が難しいところです。比活性値や D_{20} 値を求められないため、低濃度で陽性になる物質は当然厳しく評価する必要があります。(メール)
- 遺伝毒性試験の情報がない場合は、構造活性相関や代謝を参考にする以外にないのではないかと思います。(メール)

(4) 非遺伝毒性物質のスクリーニング

- 非遺伝毒性物質の場合も、構造の類似性、代謝の類似性、曝露形態、製造量等で判断するしかないと思われます。(メール)
- 非遺伝毒性の発がん性物質については、今まで見落としているものも多いかも知れないので、何らかの方法で、構造活性相関的にアプローチできるのではないかと。(第2回小検討会)

2 有害性試験の実施によるスクリーニング

- 発がん性のスクリーニングのための遺伝毒性試験で効率性と信頼性について：
これまで蓄積されてきた遺伝毒性試験を優先することではないかと思います。
その観点から、in vitro では Ames 試験、染色体異常試験の2試験系、および in vivo では小核試験のデータは最低限必要ではないかと思います。In vitro SCE 試験も比較的試験結果の報告数は多いと思いますので参考とすることができます。(メール)
- 新たな試験法について：
参考に挙げられている試験系に関して、データ数が少ない現状では、比較的、既知の発がん性物質との相関の高い試験系を選ぶことかと思っています。(メール)

(参考)

新たな試験法の例としては、以下のようなものが挙げられる。

- ・ 2 段階発がんモデルによる中期発がん性試験
- ・ 遺伝子組み換え実験動物を使用する中期発がん性試験
- ・ 遺伝毒性・発がん性包括的試験
- ・ トキシコゲノミクス手法による短期発がん性予測法
- ・ in vitro 形質転換試験

- 2 種類の実験動物を対象とした長期発がん性試験から、1 種類の実験動物の長期発がん性試験と 1 種類の短期・中期試験にかえて、空いた期間を利用して、スクリーニングのための短期・中期試験を行ってはどうか。(第 2 回小検討会)
- 遺伝毒性試験で、強い陽性、弱い陽性、陰性に分けて評価しているように、短期・中期発がん性試験が陽性の物質についても、その強さを考慮することが考えられる。強い場合には、すぐ何らかの対策をとる必要があるだろうし、弱い場合には、長期発がん性試験が必要なケースも出てくると思う。(第 2 回小検討会)
- 効率化と短期化を目的とすると、長期発がん性試験は後回しにして、対象物質について一通り短期・中期発がん性試験を行ってはどうか。(第 2 回小検討会)
- 遺伝毒性の強い物質や、構造活性相関で発がん性の疑いの大きい物質を対象として、短期・中期発がん性試験を実施すると、ほとんどが陽性の結果となる可能性が高い。(第 2 回小検討会)
- 長期発がん性試験については、短期・中期試験で陽性であったものを対象とするのか、陰性であった物質について確認のために実施するのかによって、位置づけが異なってくる。(第 2 回小検討会)

3 その他

- 非常にたくさんの未知の化学物質がある中では、確定して発がん性物質であると判断できないが、その前の段階で疑惑のある物質をほおっておいていいのかという気がする。発がん性が、まだはっきりしない段階では、管理のやり方を強めるという中間的な領域が必要になるのではないか。(第 2 回小検討会)