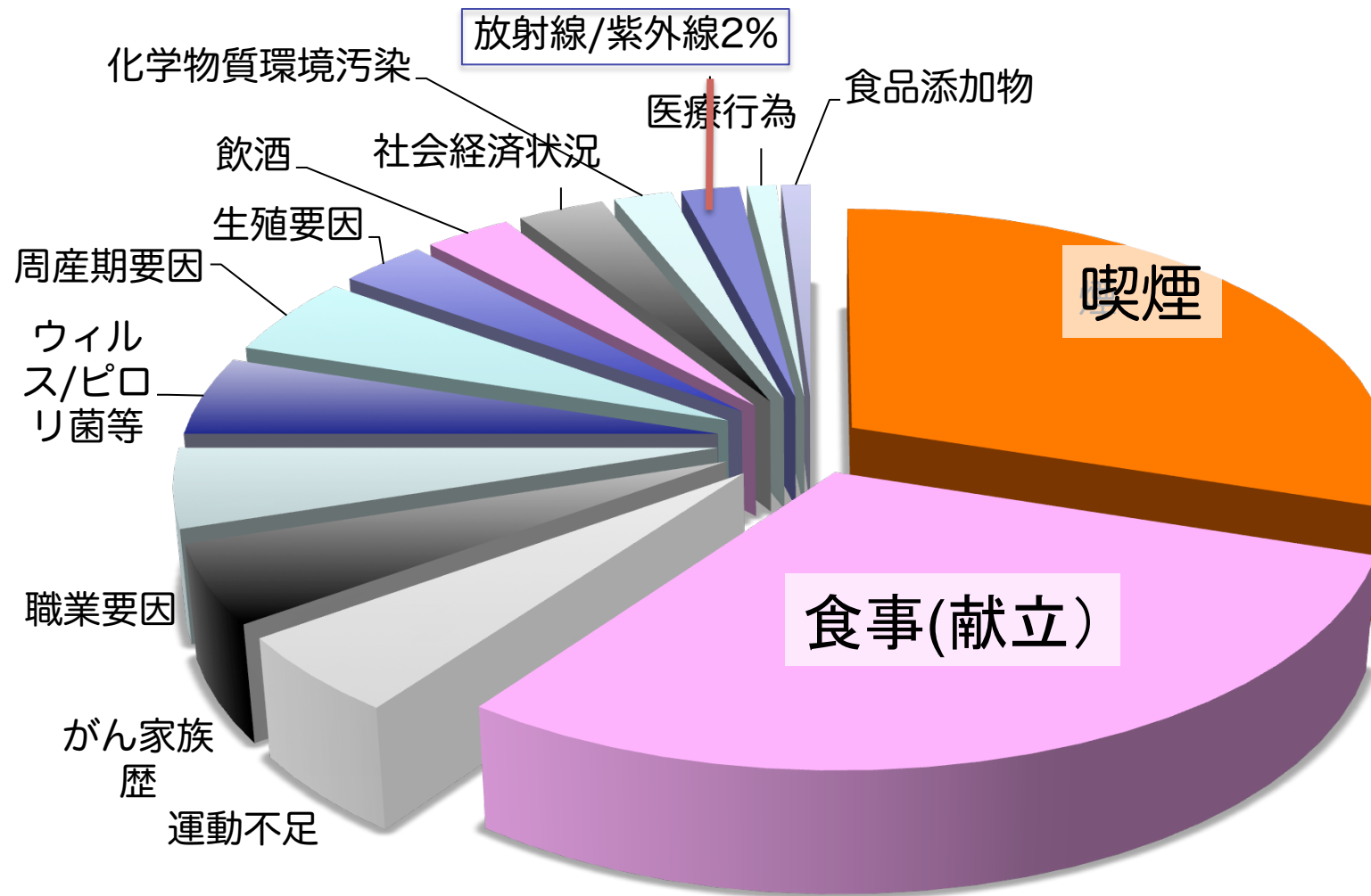


発がん性と労働者の健康被害防止のためのリスク評価に関する意見交換会

化学物質の発がん性の迅速評価法

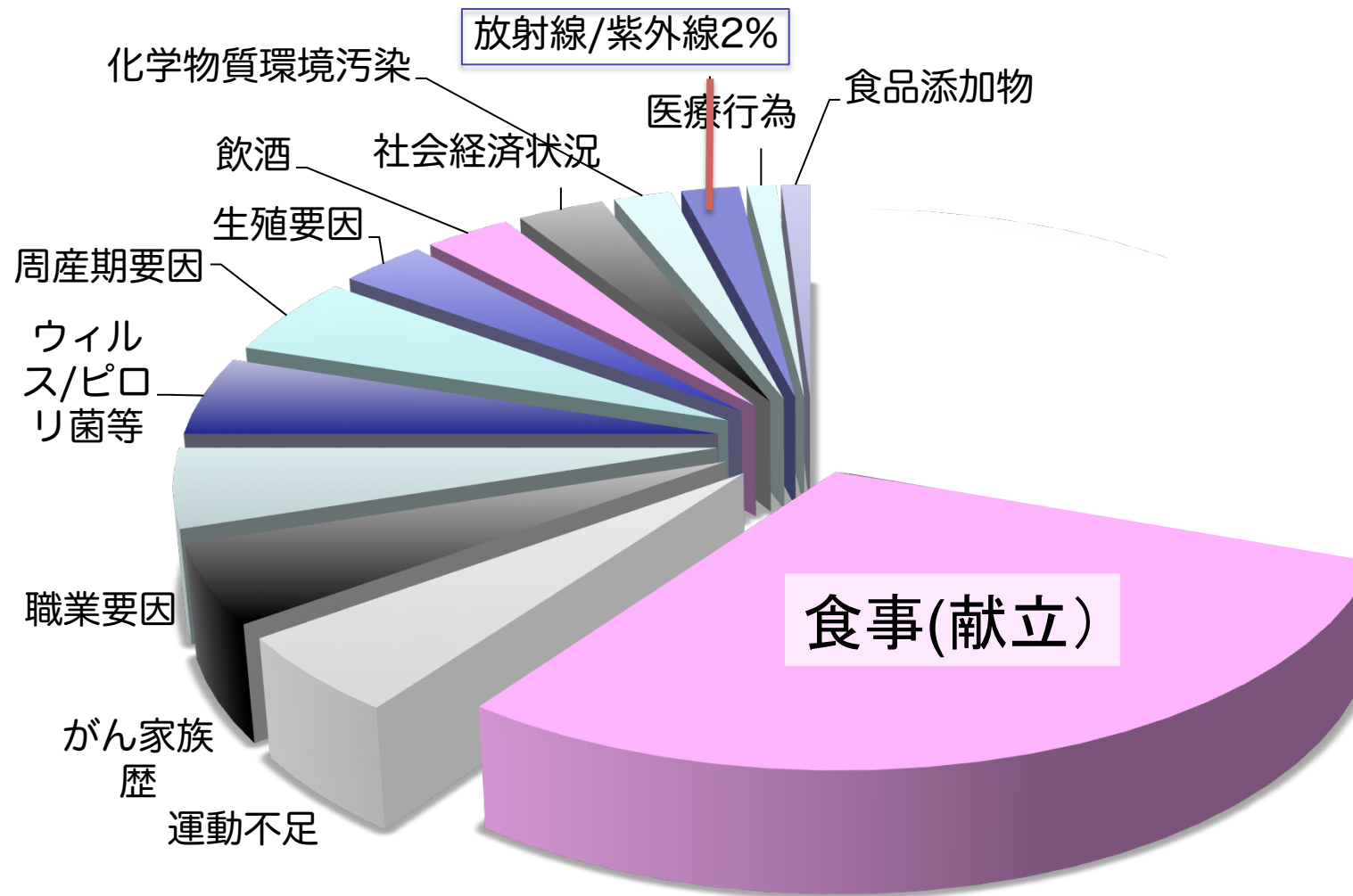
名古屋市立大学 津田特任教授研究室
津田洋幸





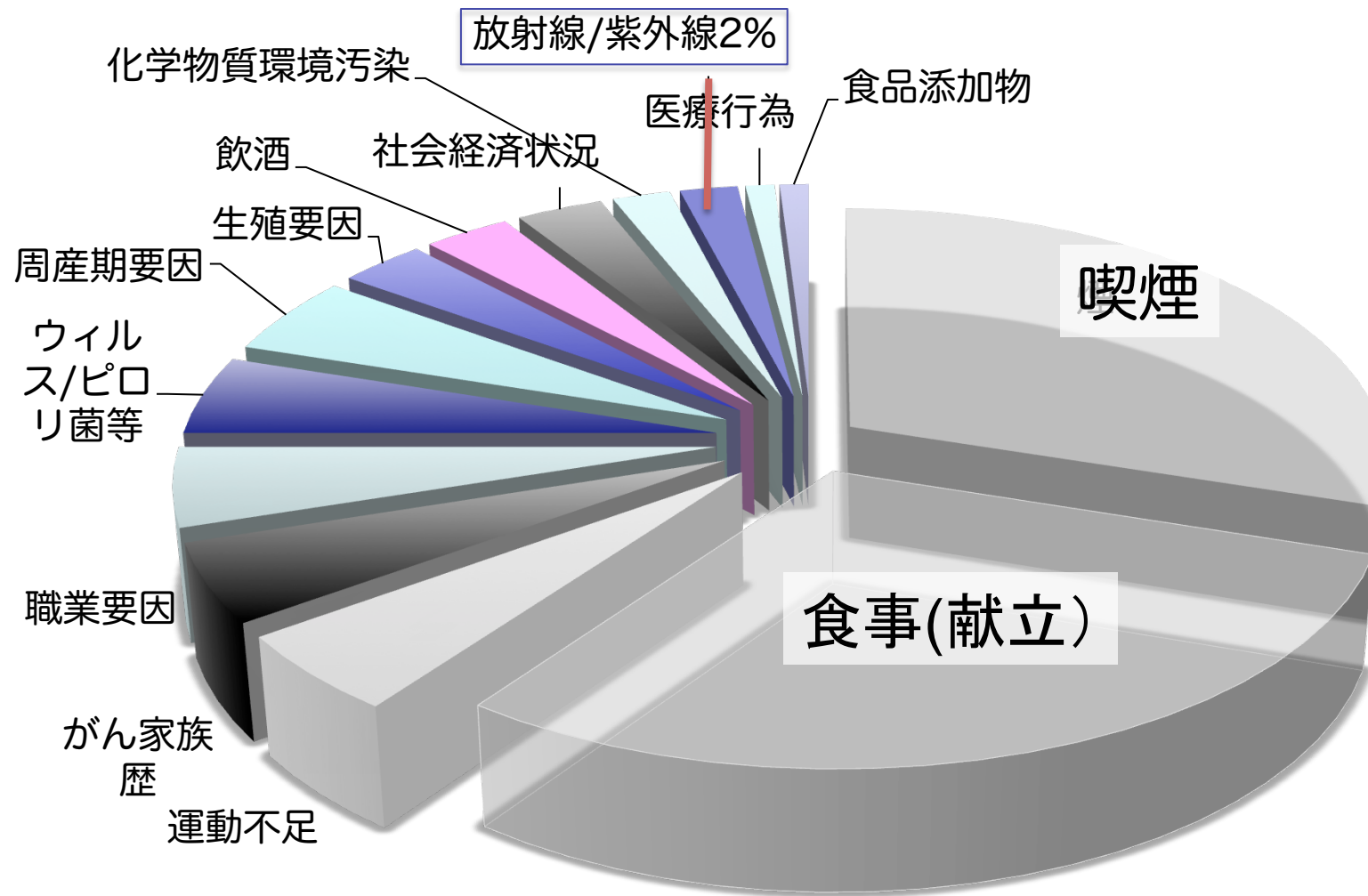
がんの原因：Richard Doll (疫学者)・WHO/IARC・
国立がん研究センター、Harvard大学等





がんの原因：Richard Doll (疫学者)・WHO/IARC・
国立がん研究センター、Harvard大学等



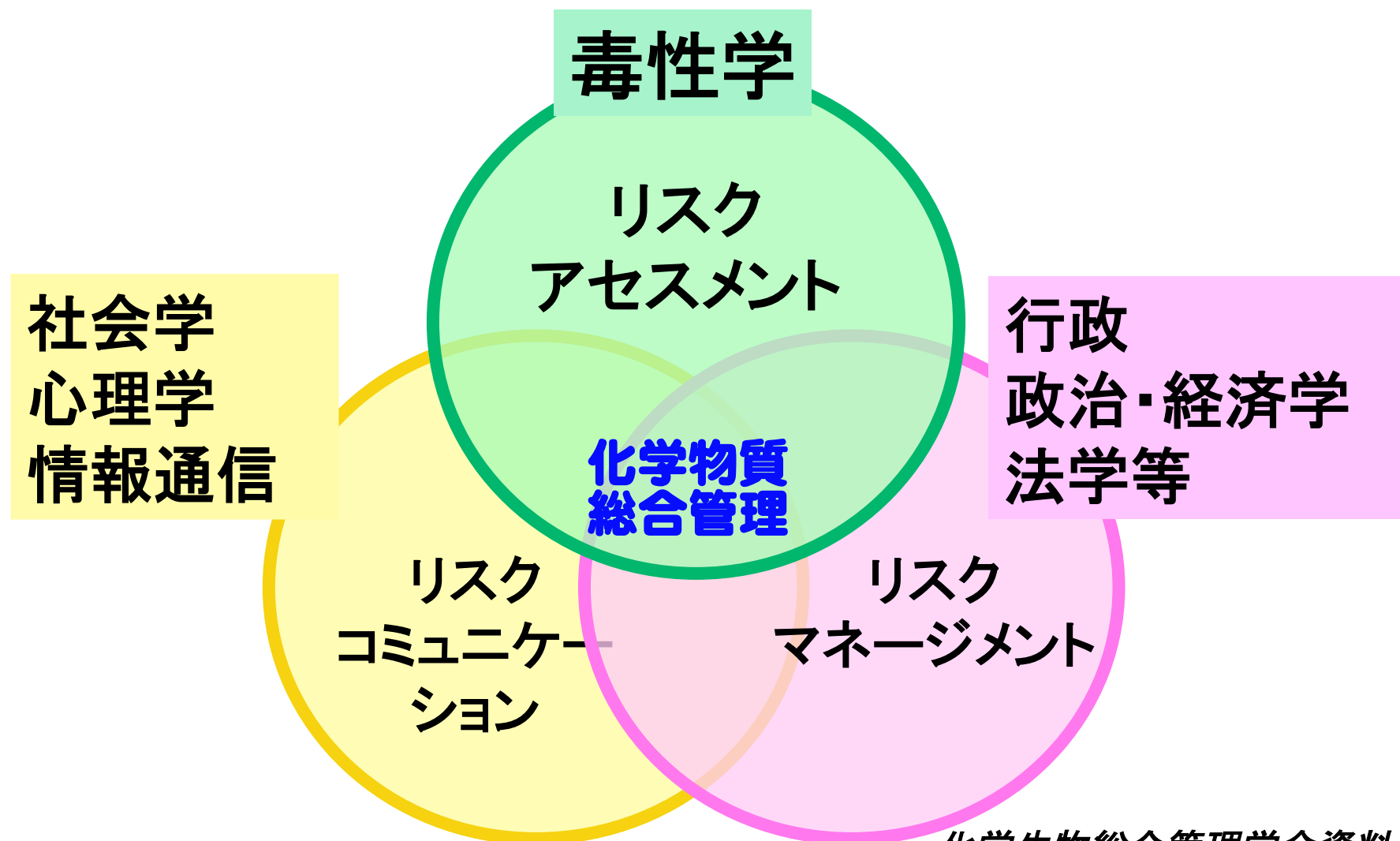


がんの原因：喫煙と食事（献立）を除く因子



安全で安心な生活環境

ー化学物質の総合管理三原則ー



発がん性試験

2種類の実験動物、2用量、1群50匹

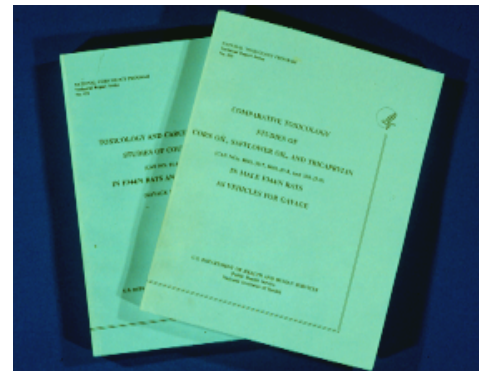
ラット 雌雄各150匹（1群50匹）104週

マウス 雌雄各150匹（1群50匹）

78週

- ・ 多数の動物、長期間の飼育・観察
- ・ ガイドラインに沿った飼育施設、観察、実験方法
- ・ 統一された専門家による病理組織診断

NTP Technical Report
Series



Costs of Toxicity Tests

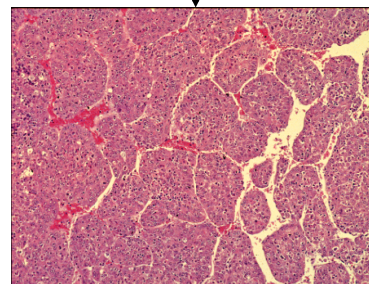
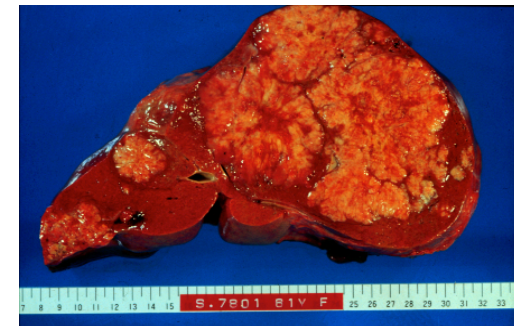
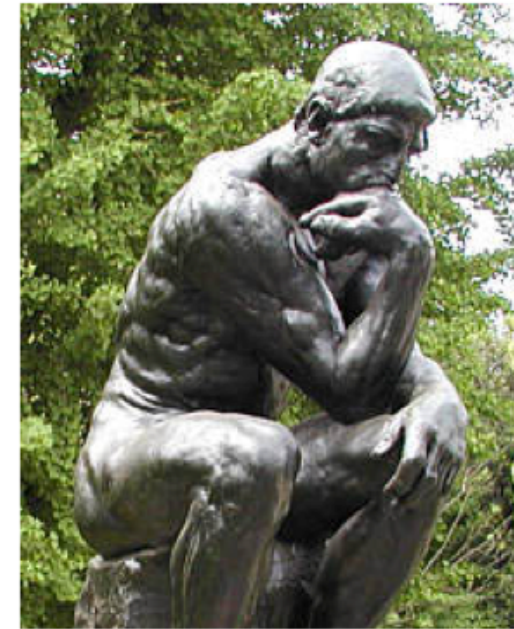
Ames' Tests	\$7,000
Acute Toxicity Tests (Rat, Mouse)	\$6,500
Acute Dermal irritation (Rat)	\$3,500
Repeated dose Tests (Rat, 14-day)	\$45,000
Chronic Toxicity Tests (Rat, 90day)	\$110,000
Chronic Toxicity Tests (Rat, 1-year)	\$250,000
Carcinogenicity Tests (Rat, 2-year)	\$1000,000 1 億円)

(from Casarett & Doull's Toxicology)



Need for '*Short-term in vivo System*'
to reduce costs of carcinogenicity test





Liver cancers :
Similar histology
and behavior



Nanotoxicology Project Laboratory, Nagoya City Univ.

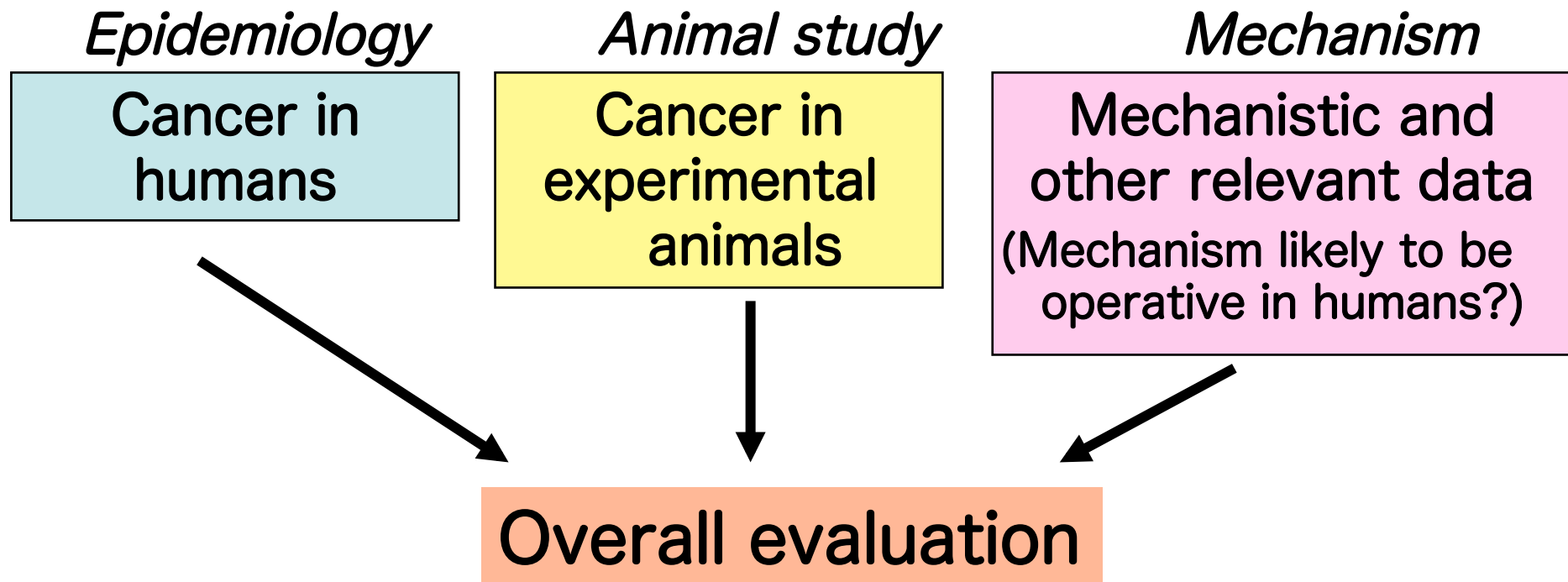
WHO国際癌研究機構 環境物質発癌性評価モノグラフシリーズ



Lyon, France

Project Laboratory, Nagoya City Univ.

Evaluation of the weight of the evidence



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*



IARC の環境発がん物質評価分類

		動物試験		
ヒト疫学データ		確実にあり	可能性あり	データ不十分
	確実にあり (100物質)	1 (109)	1	1/2A
	可能性あり (300物質)	2A (65)	2A/2B	2B (275)
	データ不足 (500物質)	2B/3	3 (503)	3

(Vol. 1/106 において分類された物質/職場/生活習慣の数)





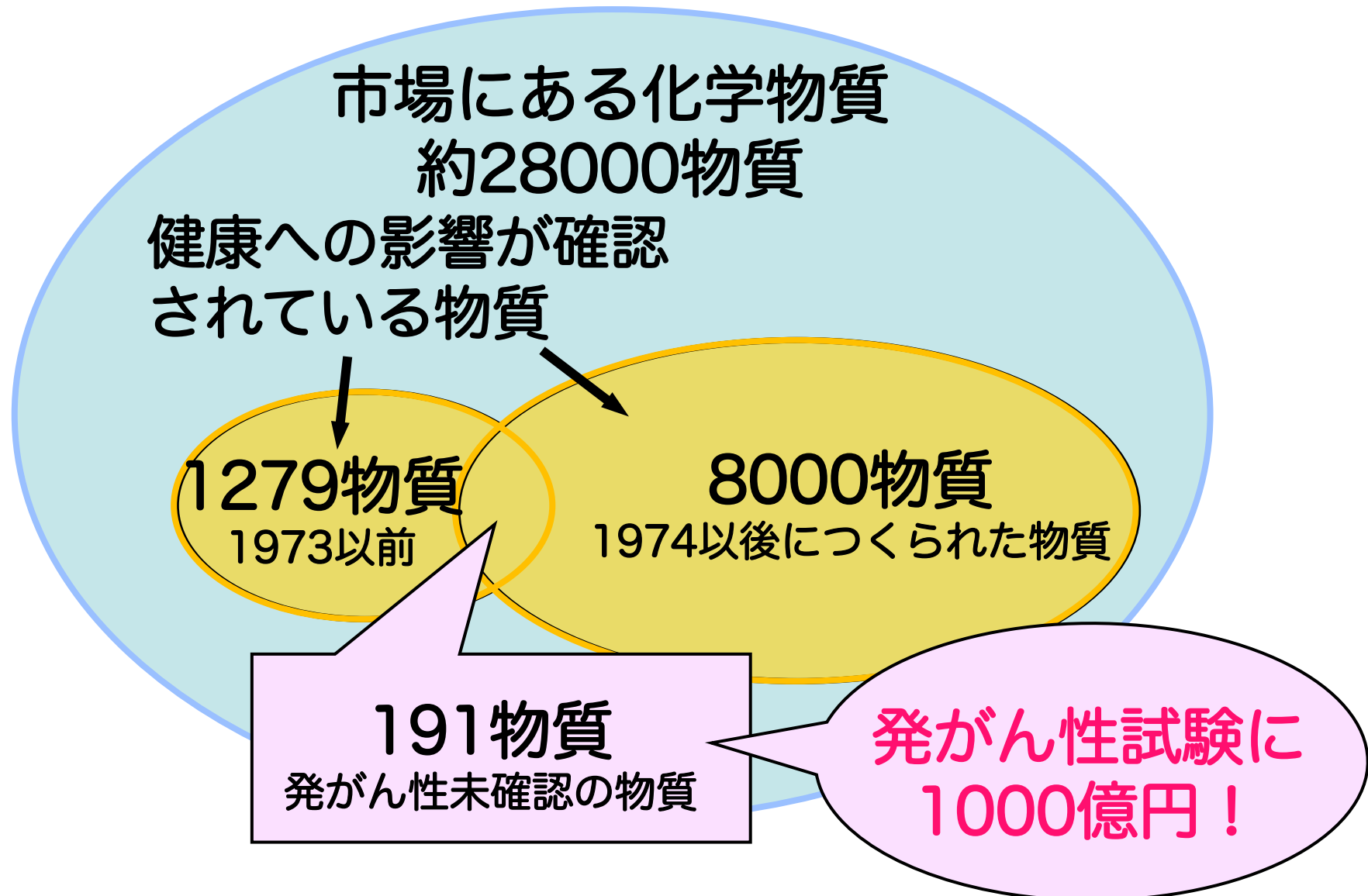
年齢的には70代がピーク
印刷工場発症例は20代から40代
(NHK 2012 時論公論より)

WHO/IARC

- ⇒ Dichloromethane: **Group 2B** (経口投与：ヒト発がん物質である可能性あり)
- ⇒ 1,2-dichloropropane : **Group 3** (経口1実験、吸入1実験：発生毒性試験、データが不足で分類出来ない)



不足している発がんリスク情報



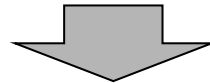
データが十分ではない

Dichloromethane: Group 2

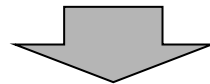
経口投与：ヒト発がん物質である可能性あり

1,2-dichloropropane : Group 3

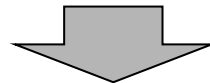
経口1実験、吸入1実験：発生毒性試験、データが不足のため分類出来ない



吸入曝露長期毒性試験が必要



時間、費用、設備ともに不足

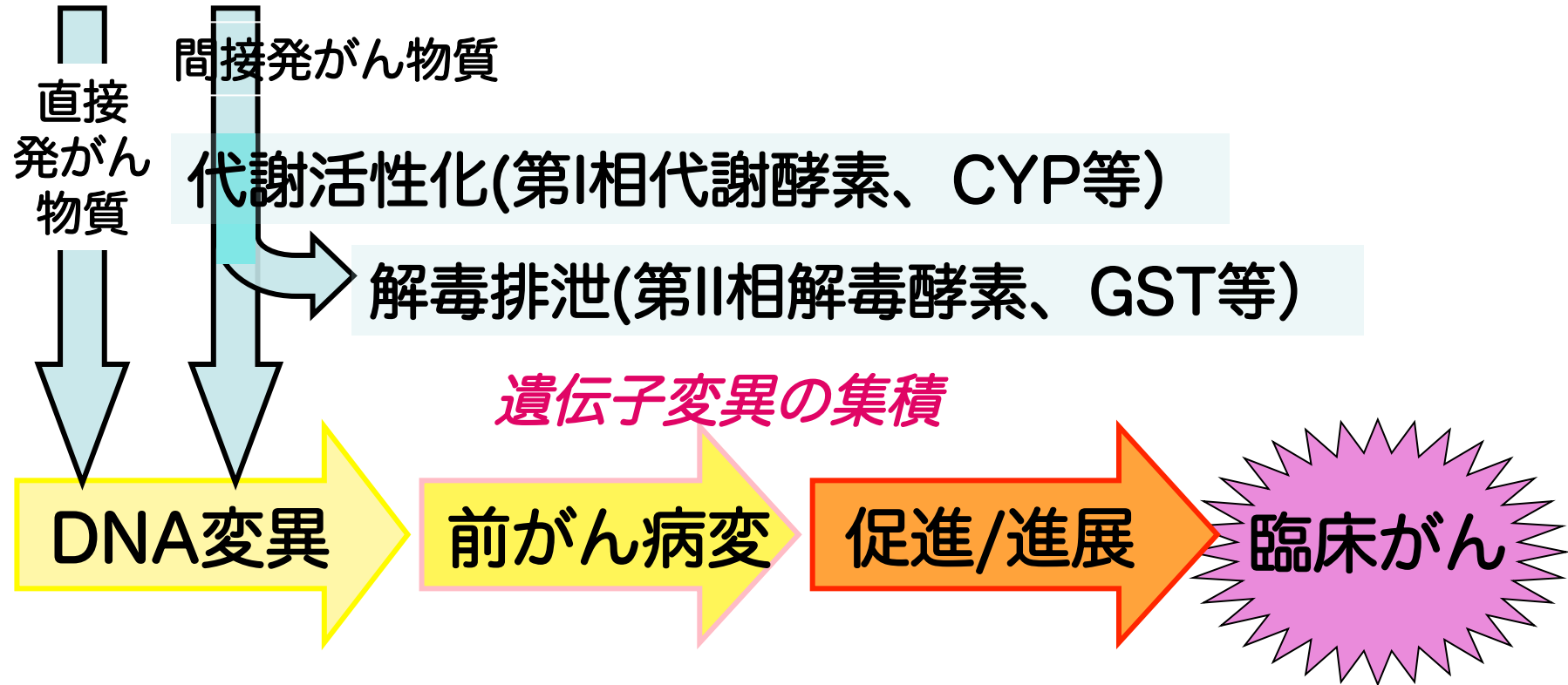


発がん性の迅速評価法の導入が必須



化学発がんの概念

発がん前駆物質



イニシエーション期：プロモーション・プログレッション期

発がんの二段階説

イニシエーション

発がん物質→標的細胞→DNA損傷、突然変異など→変異細胞

遺伝毒性発がん物質はイニシエーション作用とプロモーション作用を併せ持つ。

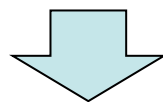
プロモーション

変異細胞が増殖→前がん細胞巢あるいはがん細胞巢

非遺伝毒性発がん物質はプロモーション作用を持つ。

発がん性の中・短期試験法

ICH（日米EU医薬品規制調和国際会議、1997）では、
「従来からの2 種類の長期試験の実施の代わりに1種類
の長期試験（通常はラット）に加え、もう1つの試験は
短期・中期の代替試験を用いる」を策定した。



その候補

- 1・遺伝子改変動物を用いた短期発がん試験
- 2・発がんプロモーションモデル（二段階試験法）
- 3・新生仔動物モデル



発がん性と労働者の健康被害防止のためのリスク評価に関する意見交換会

化学物質の発がん性の迅速評価法

1. 遺伝子改変動物を用いた短期発がん試験
2. 発がんプロモーションモデル（二段階試験法）



RasH2マウス

- ⇒ ヒト由来の正常型c-Ha-ras遺伝子を導入したトランスジェニックマウス。
- ⇒ 導入遺伝子をヘテロにもつC57BL/6JJcl系雄マウスと既知の近交系BALB/cByJ系雌マウスとの交雑F1 (CB6F1-Tg rasH2) であり、市販されている。
- ⇒ 発癌物質投与および自然発生において、皮膚腫瘍、前胃腫瘍、リンパ腫、血管肉腫等が短期間に発生する。
- ⇒ 多くの**遺伝毒性、非遺伝毒性発癌物質ともに陽性結果。**
- ⇒ 適切な試験期間は自然発生腫瘍の少ない**6か月。**



p53ヘテロノックアウトマウス

- ⇒ がん抑制遺伝子p53のExon5が欠損したp53^{+/-}-C57BL 6マウス。
- ⇒ ホモ個体 (p53^{-/-}) は悪性リンパ腫により6ヵ月齢までに死亡する。
- ⇒ 発癌性評価には自然発生腫瘍の少ないヘテロ個体が用いられる。
- ⇒ メスC57BL/6Ntacとオスp53^{-/-} N4マウスを交配させたB6.129N5-Trp53が市販されている。
- ⇒ 適切な試験期間は自然発生腫瘍の少ない**6か月**。



Tg.ACマウス

- ⇒ ζ (zeta)-グロビンのプロモーター下で発現制御される v-Ha-ras遺伝子を導入したトランスジェニックマウス。
- ⇒ 導入遺伝子の持続的な発現は骨髄のみであるが、化学物質の経皮投与によって、**皮膚に発がん**する。
- ⇒ **26週モデル**として用いられる（米国）。
- ⇒ FVB/Nマウスに戻し交配されたものが維持されている。
- ⇒ 発癌メカニズムが明確でないので、ヒト発癌リスクの**補助的試験法**として用いられる。



XPAノックアウトマウス

- ⇒ XPA (ヒトXeroderma Pigmentosum Group A Protein色素性乾皮症A群タンパク質)のヌクレオチド除去修復に関与するXPAをノックアウト (XPA^{-/-}) させたマウス。
- ⇒ 皮膚に紫外線(UV-B)を照射で皮膚扁平上皮癌が高頻度で発生する。
- ⇒ XPA^{-/-}及びXPA^{-/-}/p53^{+/-}のいずれもリンパ腫が多いが、背景データが少ない。
- ⇒ 試験期間が39週間、他と比べて長い。

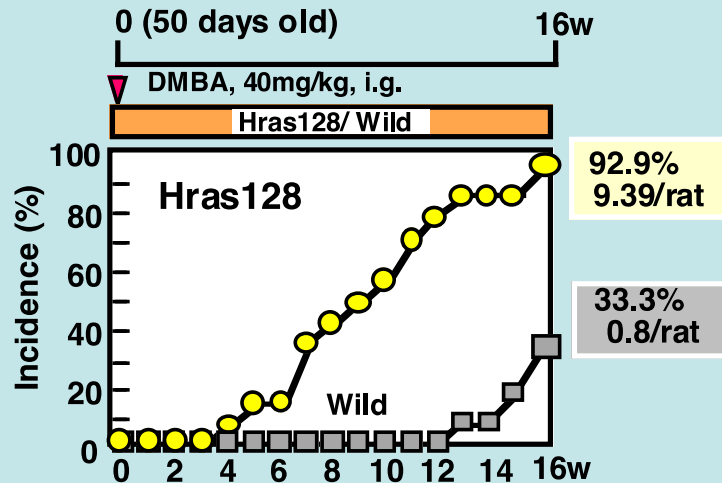


HRas128ラット

- ⇒ ヒト正常型c-Ha-ras遺伝子を導入したトランスジェニックラット。背景はSprague-Dawley (SD)ラット。
- ⇒ 乳腺ならびに乳腺を標的としていない発癌物質で10週程度で乳腺癌が発生する（同じ遺伝子のRasH2マウスは皮膚と肺）。
- ⇒ 乳腺腫瘍を指標として短期試験が可能。
- ⇒ 腫瘍では導入ras遺伝子の変異が高頻度にみられるが内在ras遺伝子の変異は殆ど無い。
- ⇒ 適切な試験期間は自然発生腫瘍の少ない10(F)/20(M)週。



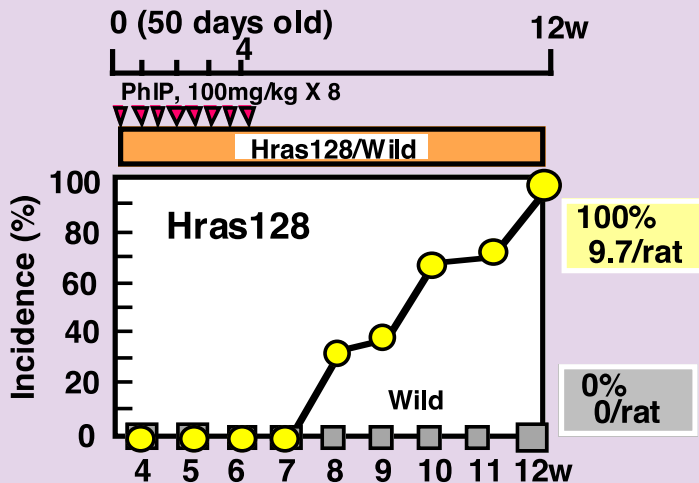
DMBAとPhIPによる短期高頻度の乳腺腫瘍発生と 導入c-Ha-ras遺伝子の変異



c-Ha-ras Gene Mutations

	No. of Tumors Examined	Human Transgene Exons 1&2	Rat Endogenous Exons 1&2
Hras 128	20	12 ^a (60%)	0
Wild	7	-	0

^a 3 GGC to TGC; 4 CAG to CTG; 3 CAG to CAT



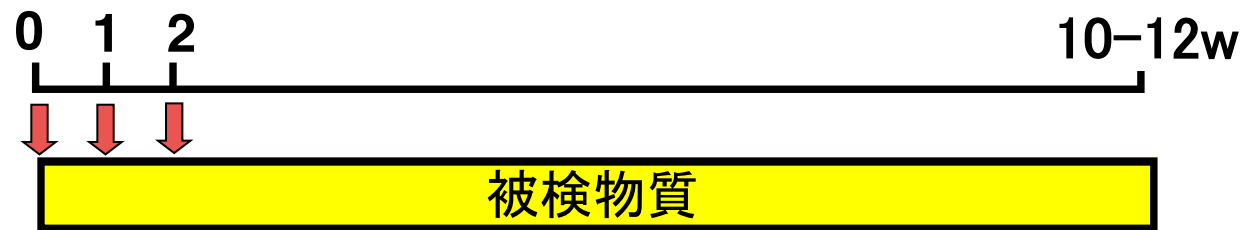
c-Ha-ras Gene Mutations

	No. of Tumors Examined	Human Transgene Exons 1&2	Rat Endogenous Exons 1&2
Hras 128	13	8 ^a (61.5%)	0
Wild	-	-	-

^a 2 GGC to GAC; 2 GGC to GTC; 1 GGC to TGC
3 (Exon 2) CAG to CAT



Hras128ラットにおける乳腺がんの発生



	Test compound	Route	Mammary gl.		Skin	
			Female	Male	Male	Male
Mammary Carcinogens	MNU	i.g., i.p	+	+	+	
	DMBA	i.g., Painting	+	+	+	
	PhIP	i.g.	+	+		
	3-MC	i.g.	+	+		
	B[a]P	i.g.	+	+		
Non-mammary Carcinogens	DHPN	i.g.	+	+		
	Anthracene	i.g.	+	+		
	Pyrene	i.g.	+	-		
	NNK	i.g.	+	-		
	IQ	i.g.	+	+		
	MeIQx	i.g.	+	-		
	AOM	i.g.	+	+		
	DEN	i.g.	+	+		
	TPA	Painting	+	-	+	
	NMBA	s.c.	+	+		+
	DMA	i.g.	-	-		

25 +, Yes ; - , No



発がん物質の短期検出を目的とした遺伝子改変動物

マウス

- rasH2 遺伝毒性発がん物質すべてが陽性ではない。ホルモンに対して陽性結果が得られているが、メカニズムが不明。
- p53^{+/-} 遺伝毒性発がん物質すべてが陽性ではない。発がんした場合、メカニズムとして必ずしもp53の変異・欠損が関与していない。
- Tg.AC 経口投与と経皮投与での結果が異なるまた発がんメカニズムが明確ではない。
- XPA^{-/-} 検証試験の数が少なく、背景データ不足。試験期間が9ヶ月と長い（他は26週）。

ラット

- Hras128 期間が10週前後と短い。検証試験の数が少なく、背景データが不足している。



遺伝子改変動物を用いた発癌物質の検出

種	モデル	検出できる物質		試験期間	評価
		遺伝毒性 発癌物質	非遺伝毒性 発癌物質		
マウス	p53 ^{+/-}	+++	±	26週	遺伝毒性物質の検出に有用
	XPA ^{-/-}	+	-	39週	検証物質数が少なく最終評価は困難
	Tg.Ac	++	+	26週	補助試験として有用
	rasH2	+++	+	26週	比較的信頼性の高いモデル
ラット	Hras128	++	+	10週 (♀) 20週 (♂)	背景データ不足のために国際的な評価はされていない

+++ , 高い ; ++ , 中程度 ; + , やや低い ; ± , 低いか無し ; - , 無し



Nanotoxicology Project Laboratory, Nagoya City Univ.

発がん性と労働者の健康被害防止のためのリスク評価に関する意見交換会

化学物質の発がん性の迅速評価法

1. 遺伝子改変動物を用いた短期発がん試験
2. 発がんプロモーションモデル（二段階試験法）



中期二段階発がん試験法（8-30週間） 前がん病変/がんを指標とする

既知発がん物質

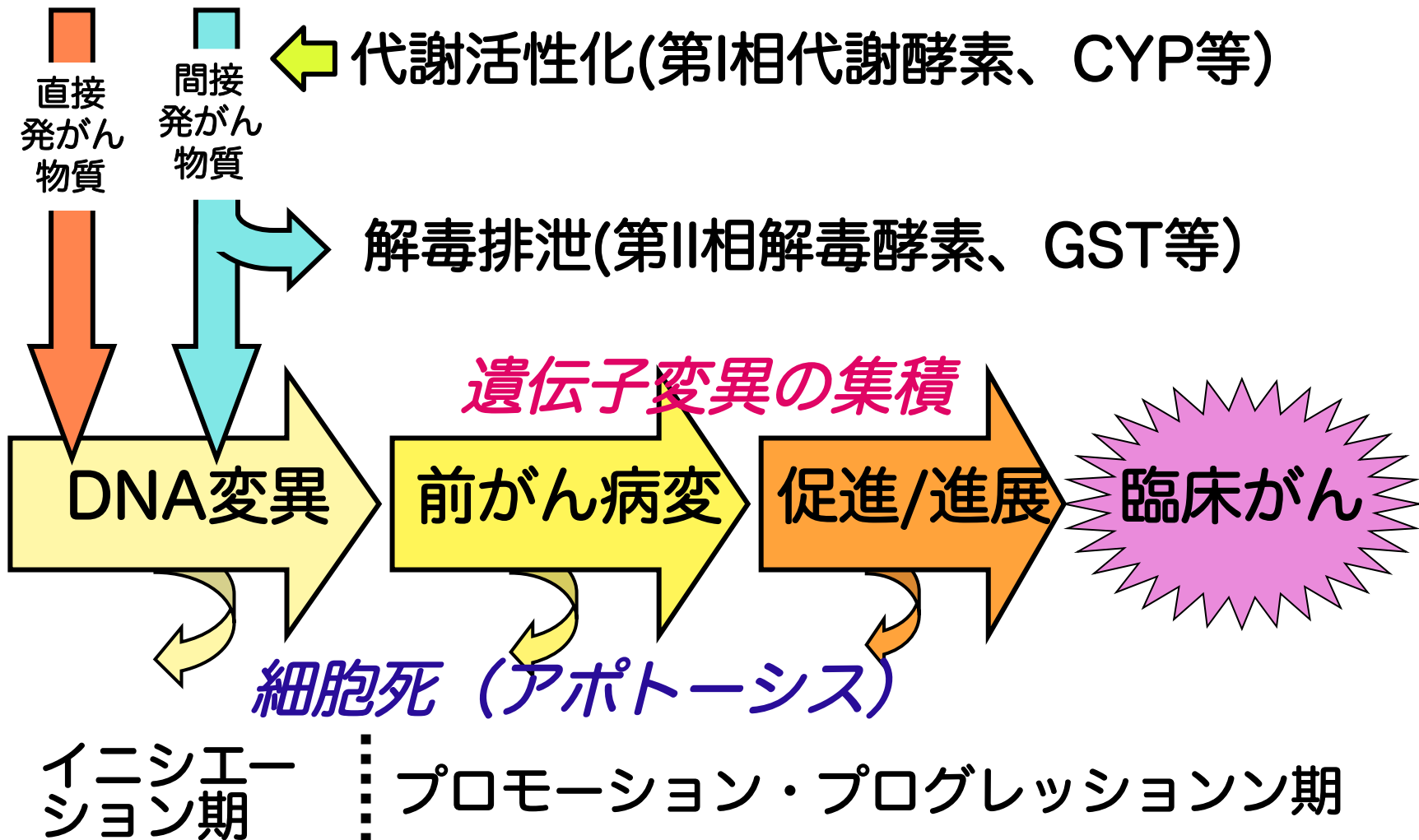
被験物質

- 発がん二段階説に基づき開発されたモデル。
- プロモーション期に被験物質を投与し、対照群との前がん病変あるいは腫瘍発生と比較することにより、化学物質の発がん修飾作用を検討する試験法である。
- 単一臓器発がん性実験法とラット中期多臓器発がん性試験法などが開発されている。

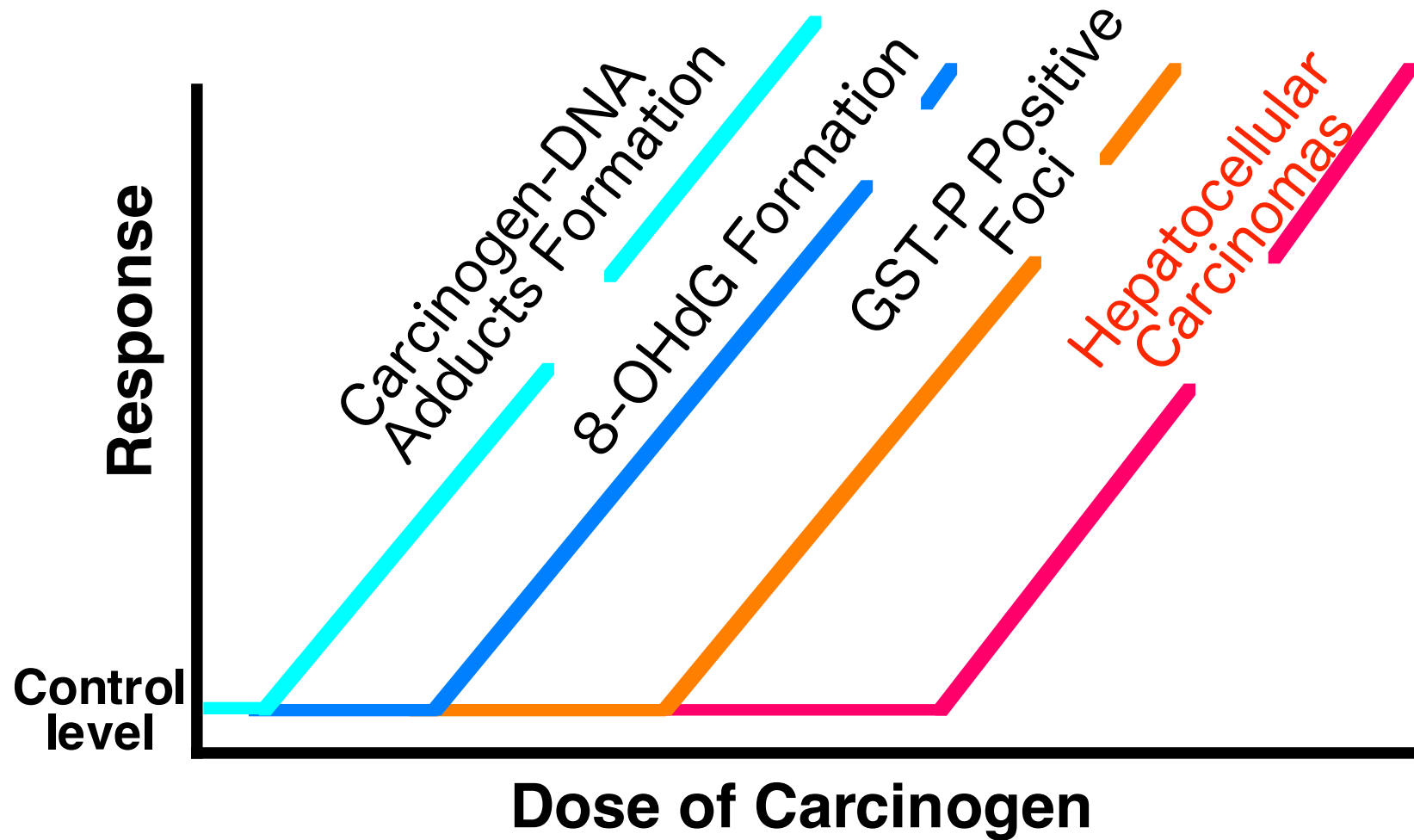


化学発がんの概念

発がん前駆物質



ラット肝における発がん指標



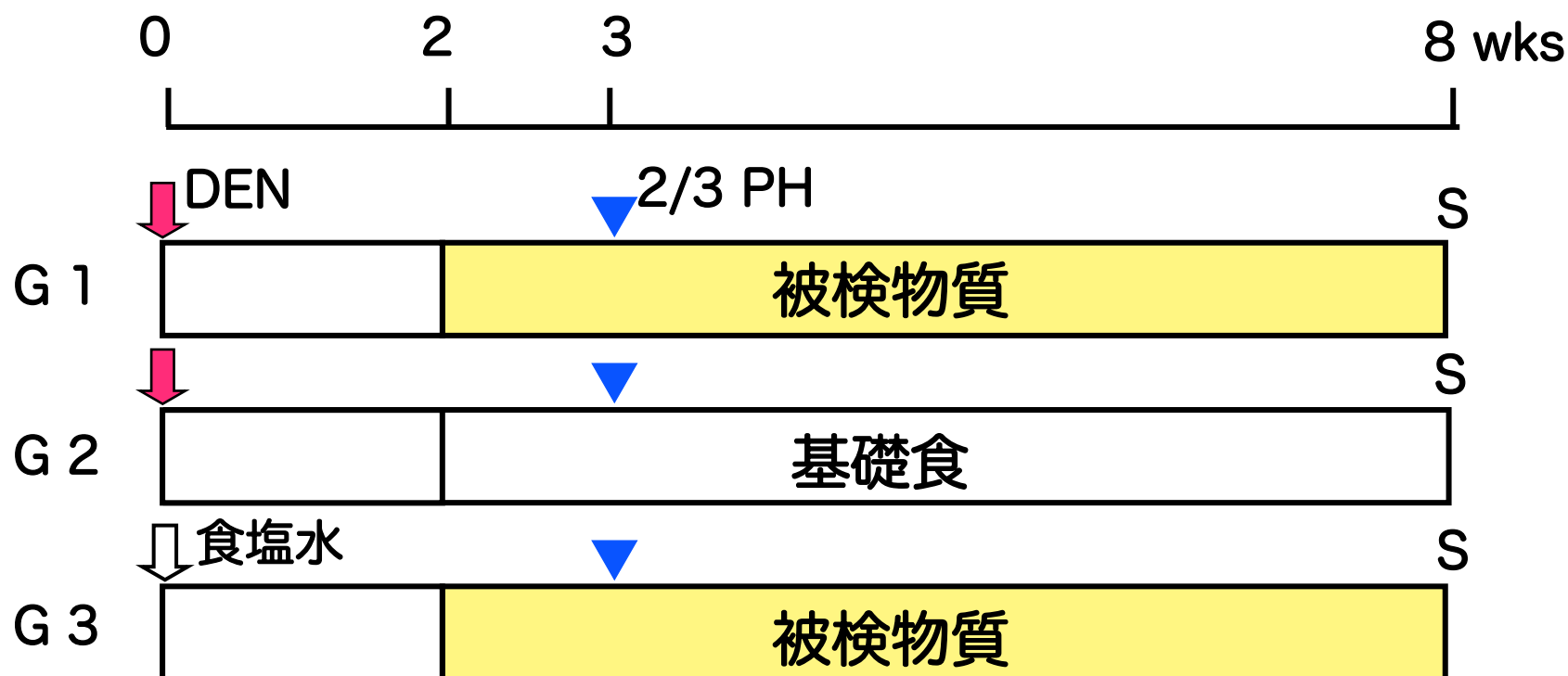
肝臓を標的とする発がん物質の数

出典	検索 化合物質	発がん物質	
		総数	肝臓標的数
WHO /IARC	587	147	87 (59%)
NCI/ NTP	224	149	80 (54%)

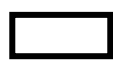
IARC Monographs, Supplement 7, 1987
E. Zeiger, Cancer Res., 1987



中期発がん物質試験法(伊東モデル)



動物 : 雄 F344 ラット, 6 週齢



: 基礎食



: 被検物質



: DEN (ジエチルニトロサミン), 200 mg/kg, i.p.



: 生食, i.p.

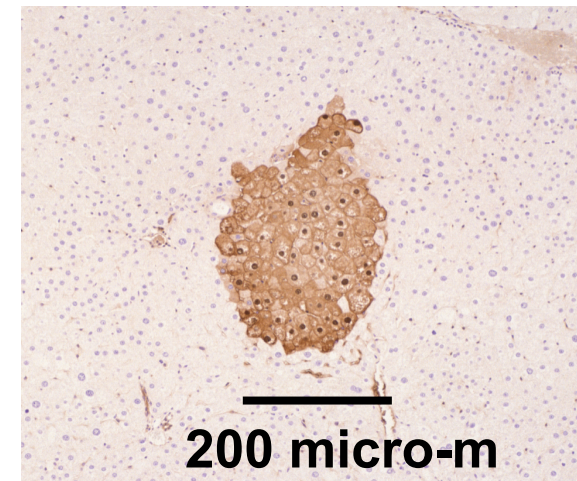
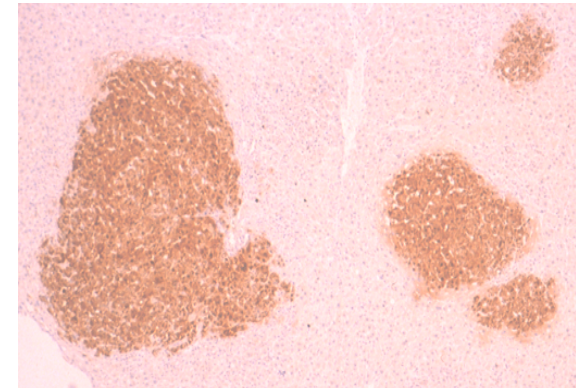
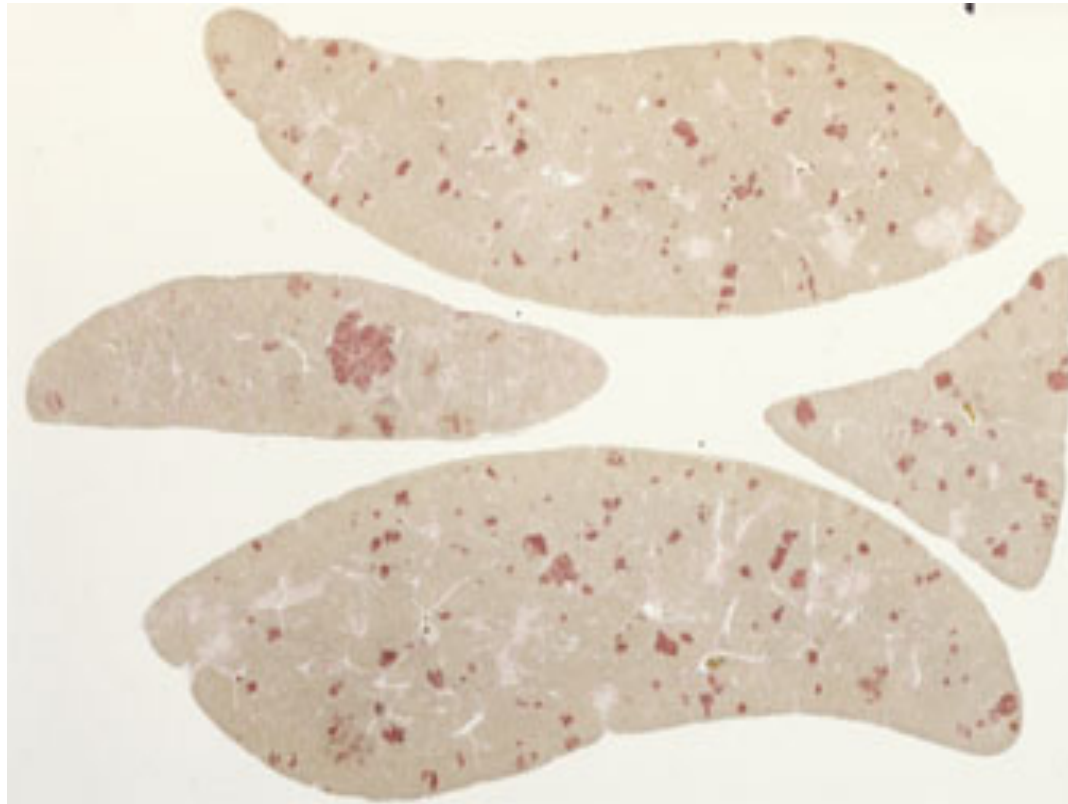


: 2/3 PH (部分肝切除)



Nanotoxicology Project Laboratory, Nagoya City Univ.

判定指標のGST-P陽性反細胞巢 (前がん病巣)



伊東法による陽性率

被検物質の 発がん標的臓器	陽性率(%)			合計
	Ames' test			
	陽性	陰性	未検査	
肝	31/32 (97) ^a	29/33 (88) ^b	1 /1 (100)	61/66 (92)
他臓器	7/26 (27)	2/15 (13)	1/ 2 (50)	10/43 (23) ^d
非発癌物質	0/6 (0)	1/42 (2) ^c	0/ 2 (0)	1/50 (2) ^d
合計	38/64 (59)	32/90 (36)	2/5 (40)	72/159(45)

a, 陰性; 4,4-Diaminodiphenylmethane

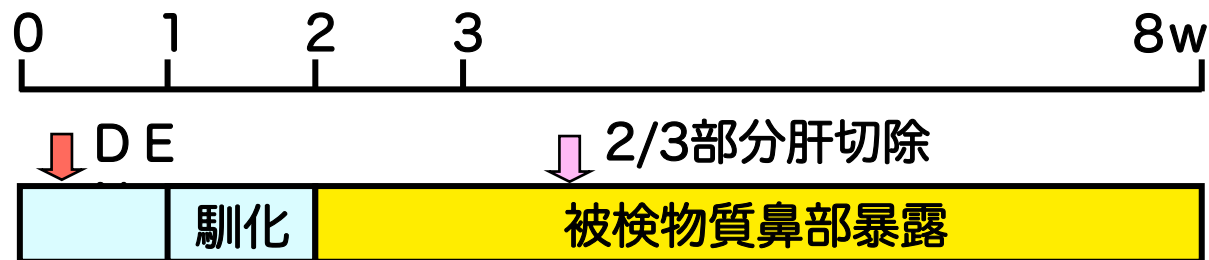
b, 陰性; Clofibrate, Di(2-ethylhexyl)adipate, Di(2-ethylhexyl)phthalate, Trichloroacetic acid

c, 陽性; Malathione

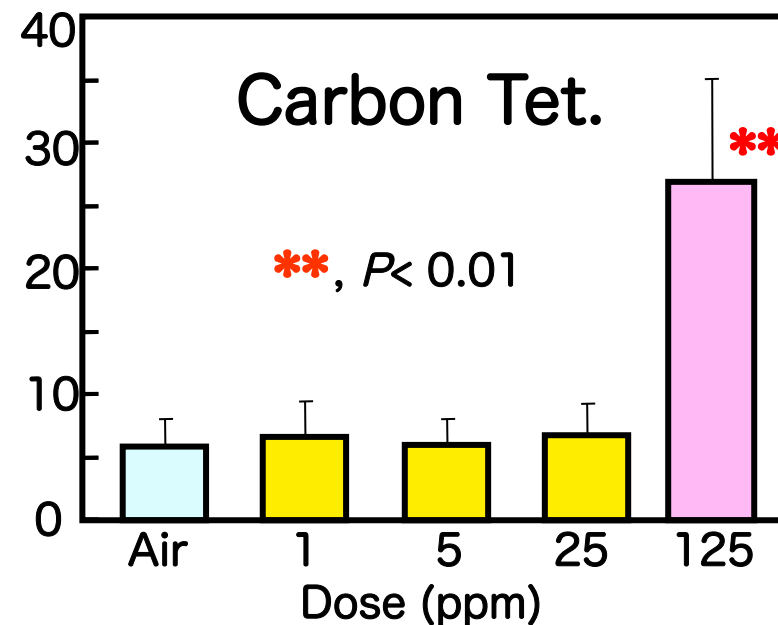
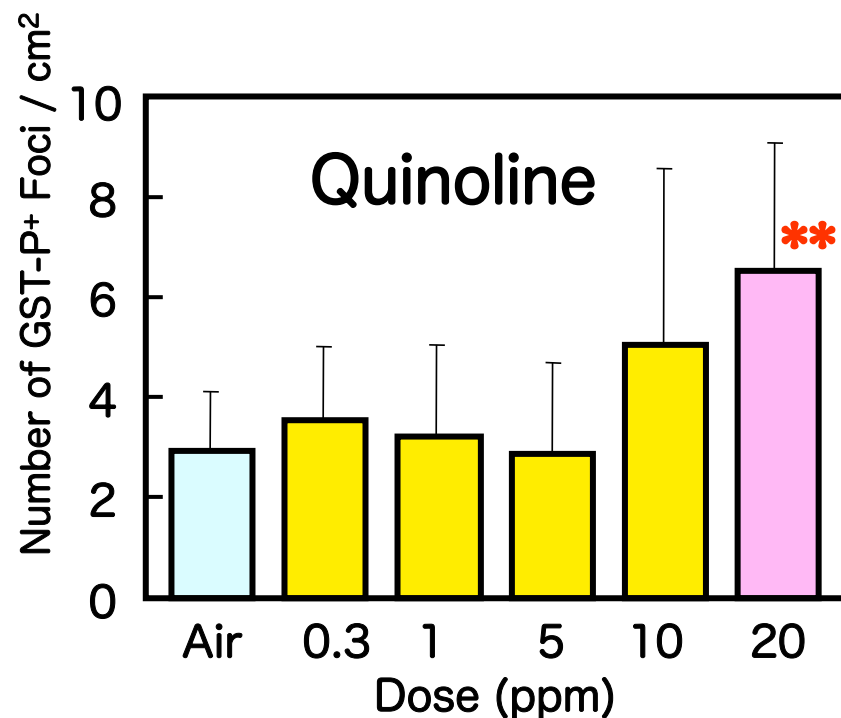
d, 発がん性が既知多臓器＋不明の11 物質はもの試験で陽性結果.



吸入試験（鼻部暴露）



F344/DuCrj (Fischer) 雄ラット、15匹/群
 曝露：6時間/日x6日間/週x6週間



被検物質	0	最低 投与用量 最高				
Quinoline	—	—	—	—	—	6.21mg ***
2-Nitropropane	—	—	—	—	10.0mg *	***
1,4-Dioxane	—	—	—	—	—	200mg ***
2,4-Diaminotoluene	—	—	—	—	—	4.0mg ***
N-Nitrosomorpholine	—	—	—	—	0.08mg *	***
1,2-Dimethylhydrazine	—	—	—	—	—	1.0mg ***
Quinoline	—	—	—	—	—	10ppm ***
Carbon Tetrachloride	—	—	—	—	—	25ppm ***

Dose , NOAEL (Highest) * , $P < 0.05$ ** , $P < 0.01$



伊東法の感受性と特異性

肝発がん物質 * vs 非発がん物質

感受性	100 % (60/60)
特異性	97.9% (47/48)
偽陽性確率度	0.02% (1/48)
偽陰性確率度	0 % (0/60)

* : ペルオキシゾーム増殖活性のある物質を除外した肝発がん物質
(J.A. Cooper II , et al., Br. J. Cancer, 1979)

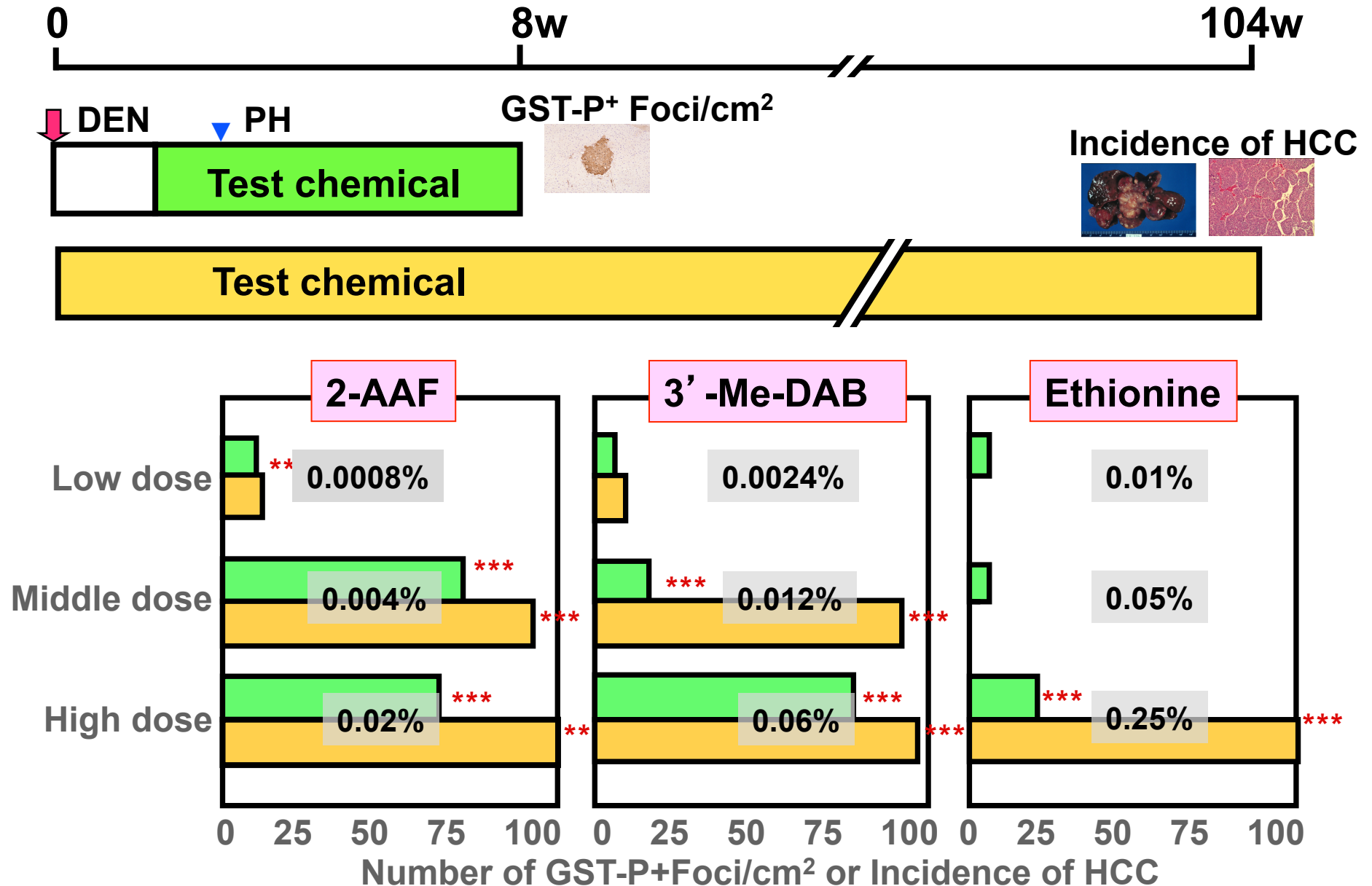


マウスで陰性の発がん物質は伊東法で補完できる

被検物質	Ames' test	伊東法
肝発がん性		
Aldrin	—	+
Barbital	—	+
Carbazole	+	+
Chlordane	—	+
Chlorobenzilate	—	+
Dieldrin	—	+
Di(2-ethylhexyl)adipate	—	—
Dipyrone (Sulpyrin)	—	+
Ethenzamide	—	+
Prochloraz	—	+
Propiconazole	—	+
Triadimefon	—	+
Trichloroacetic acid	—	—
Trifluralin	—	+
他臓器発癌性		
Bucetine	?	—
Captan	+	+
Daminozide	—	—



伊東法の結果と実際の2年発がん性試験との相関



中期肝発がん性試験法(伊東法)の利点

1. 開発経費(時間、動物等)を削減できる。
2. 被験物質が少量で済む。
3. 非遺伝毒性発がん物質の肝発がん性も検出できる。
4. 既知のがん原性試験の結果と一致する。
5. マウス肝で陰性の発がん物質も検出可能であるため、げっ歯類を代表できる肝発がん性検出法である。
6. 投与経路を選ばない。吸入曝露も可能である。
(7. 非肝発がん物質の検出率は充分ではない。)



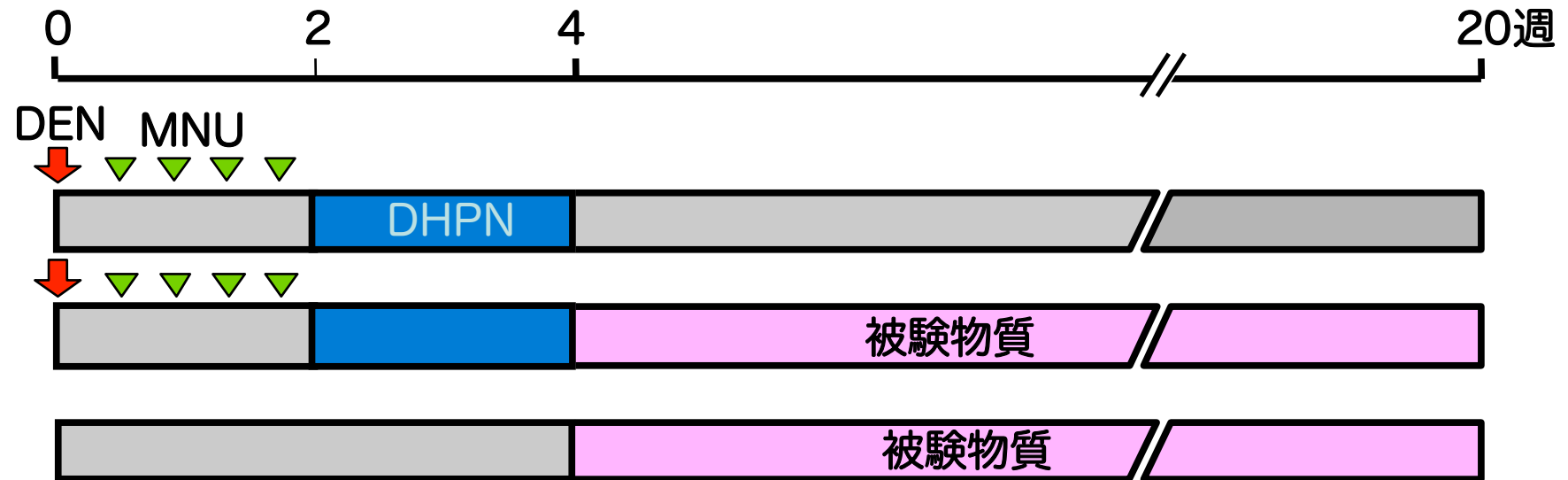
環境発がん物質の約半数は
伊東法で検出可能である



残りの半数の試験法が必要



多臓器発がん試験法 (DMDモデル)



動物：6週齢雄F344ラット

DMBDD処置 (発がん臓器)

↓ : Diethylnitrosamine(DEN), 100mg/kg, i.p. X 1 (肝)

▽ : Methylnitrosourea (MNU), 20mg/kg, i.p. X 4/2週 (乳腺, 甲状腺, 前立腺)

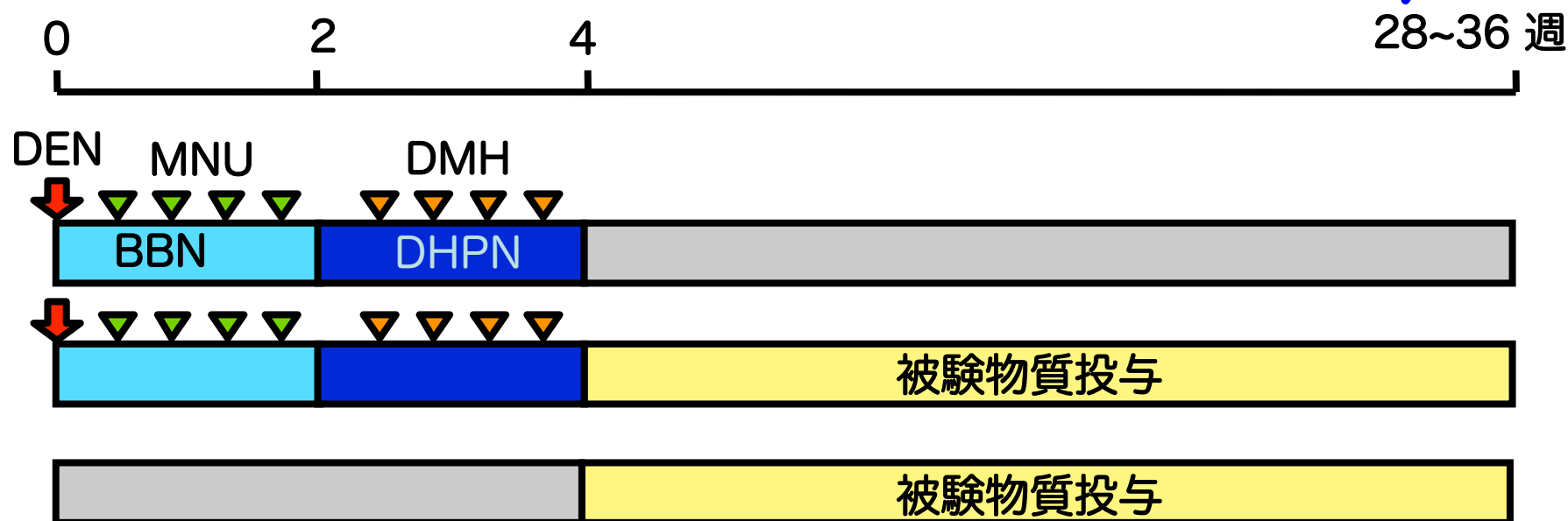
■ : N-bis(hydroxypropyl)nitrosamine (DHPN), 0.1% 飲料水, 2週間 (肺, 甲状腺, 腎間葉腫)

■ : 溶媒/基礎食

■ : 被験物質



多臓器発がん試験法 (DMBDDモデル)



動物：6週齢雄F344 ラット

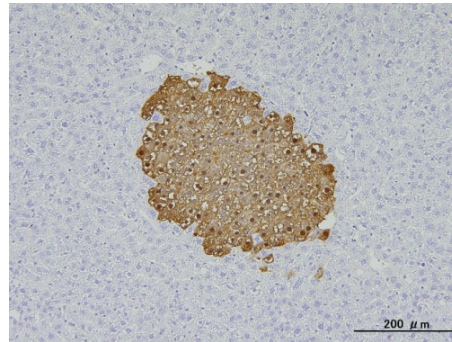
DMBDD処置 (発がん臓器)

- ↓ : DEN, 100mg/kg, 腹腔内投与 (肝)
- ▽ : MNU, 20mg/kg, 腹腔内投与4回／2週間 (乳腺, 甲状腺, 前立腺)
- ▽ : DMH, 40mg/kg, 4回／2週間 (大腸)
- : BBN, 0.05%, 飲料水投与2週間 (膀胱)
- : DHPN, 0.1%, 飲料水投与2週間 (肺, 甲状腺, 腎間葉腫)
- : 溶媒／基礎食
- : 被験物質投与

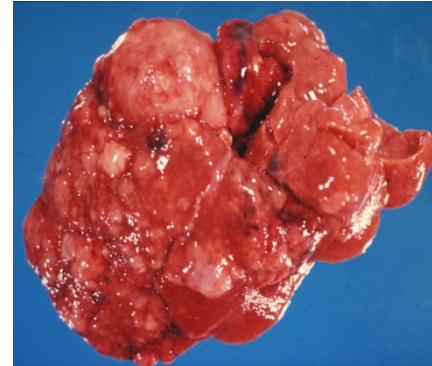


正常 → 前がん病変 → 良性腫瘍 → がん

肝臓

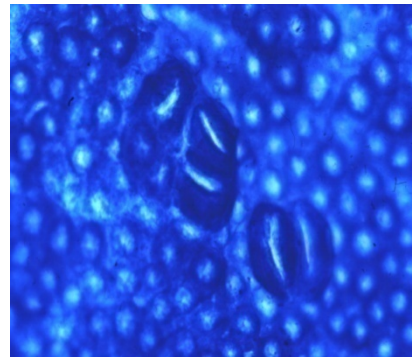


GST-P 陽性細胞巢

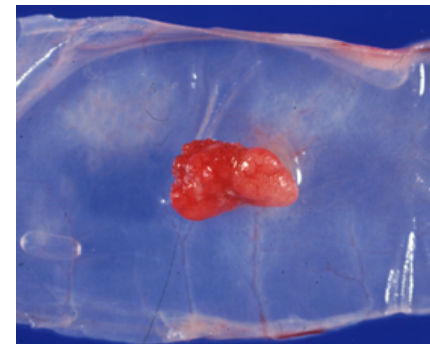


肝臓がん

大腸



変異クリプト巢 (ACF)



大腸がん

GST-P 陽性細胞巢: Glutathione *S*-transferase placental (GST-P) positive foci
変異クリプト巢: Aberrant crypt foci (ACF)



Nanotoxicology Project Laboratory, Nagoya City Univ.

多臓器中期発がん試験法における65 物質の結果(DMD/ DMBDDモデルの合計)

被検物質の発 がん標的臓器	陽性数/被検物質 (陽性率%)			
	変異原性 (Ames' test)			合計
	陽性	陰性	不明	
肝発がん物質	12/12 (100)	5/ 5 (100)	0/0 (0)	17/17 (100)
非肝発がん物質	10/11 (91) ^a	8/10 (80) ^b	1/1 (100)	19/22 (86)
非発がん物質	0/ 1 (0)	0/ 4 (0)	0/0 (0)	0/ 5 (0)
合計	12/24 (50)	13/19 (68)	1/1 (100)	36/44 (82)

^a, benzo[a]pyreneは陰性

^b, Sesamol, Daminozide は陰性



多臓器発がん試験法の指標病変

臓 器	指標病変
肺	過形成、腺腫、腺癌
鼻腔	過形成、乳頭腫、癌
舌、食道	過形成、乳頭腫、癌
前胃	過形成、乳頭腫、癌
腺胃	腺腫様過形成、腺腫、腺癌
腸	大腸ACF、過形成、腺腫、腺癌
肝臓	GST-P陽性細胞巢、腺腫、癌
膵臓	変異腺房細胞巢、腺腫、腺癌
腎臓	変異尿細管、腺腫、癌
膀胱	PN過形成、乳頭腫、癌
甲状腺	濾胞過形成、腺腫、腺癌
前立腺、精囊	異型過形成、腺癌



伊東法陰性物質は多臓器発がん試験法で検出できる

物被検質	Ames' test	伊東法	多臓器モデル	
			結果	発がんする臓器
BBN	+	-	+	Liver, urinary bladder
EHBN	+	-	+	Urinary bladder
MNNG	+	-	+	Esophagus, forestomach, glandular stomach
PNU	+	NE	+	Thymus, small intestine, forestomach
DMAB	+	+	+	Colon, prostate
DMBA	+	-	+	Liver, forestomach, mammary gl., skin
B(a)P	+	+	-	Lung, injection site
3-MC	+	-	+	Liver, lung, hematopoietic, urinary system, injection site
PhIP	+	-	+	Small intestine, colon, mammary gl.
Captan	+	+	+	Liver, kidney, forestomach, small intestine
Folpet	+	-	+	Thyroid, forestomach, small intestine
BHA	-	-	+	Forestomach, urinary bladder
Caffeic acid	-	-	+	Forestomach
Catechol	-	-	+	Glandular stomach, forestomach
4-methoxyphenol	-	-	+	Forestomach
Sesamol	-	-	-	Forestomach
Sodium OPP	-	-	+	Urinary bladder
Sodium saccharin	-	-	+	Urinary bladder
D-limonene	-	+	+	Kidney
Daminozaide	-	-	-	Lung, uterus, blood vessel
Propineb	-	-	+	Kidney, thyroid, urinary bladder, lung, hematopoietic
Dimethylarsenic acid	-	+	+	Liver, kidney, urinary bladder, thyroid

Total (%), 11/22(50) 5/21(24) 19/22(86)

NE: not examined



Formula for Validation

(J.A. Cooper II, et al., Br. J. Cancer, 1979)

Test outcome	Carcinogenicity		Total
	Yes	No	
Positive	a	b	a + b
Negative	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a+b+c+d

- Sensitivity = $a / (a+c)$
- Specificity = $d / (b+d)$
- Positive predictivity = $a/(a+b)$
- Negative predictivity = $d / (c+d)$
- False positive = $b / (c+d)$
- False negative = $c / (a+c)$



Validity of the Medium-term Liver Carcinogenesis Bioassay for Hepatocarcinogens^a

	Including peroxisome proliferators	Excluding peroxisome proliferators
Sensitivity	61/66 (92.4%)	61/62 (98.4%)
Specificity	49/54 (90.7%)	49/50 (98.0%)
Positive prediction rate	61/66 (92.4%)	61/62 (98.4%)
Negative prediction rate	49/54 (90.7%)	49/50 (98.0%)
False positive rate	5/54 (9.3%)	1/50 (2.0%)
False negative rate	5/66 (7.6%)	1/62 (1.6%)

^a Cooper JAI, et al. Br J Cancer, 39, 87-89, 1979.

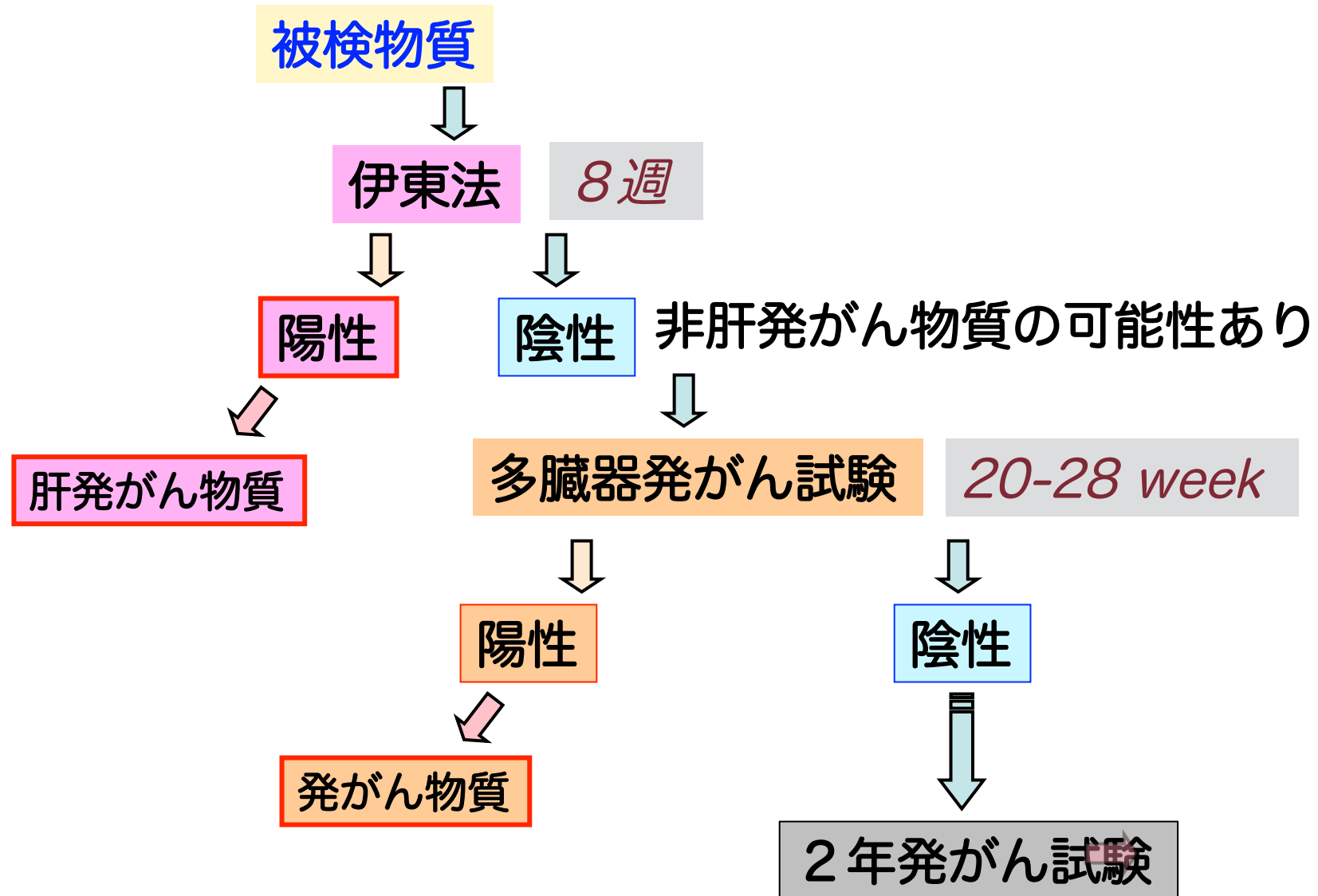


多臓器発がん試験法のまとめ

1. 伊東法の補完として非肝発がん物質の検出に有用である。
2. 発がんの臓器標的（がんの出来る臓器）を明らかにすることが出来る。
3. 試験期間が伊東法より長い。



発がん性の検索手順



伊東法と多臓器発がん試験法のまとめ

以上、我々は前がん病変の生物学的特性を追究するための二段階発がんモデルに改良を加え、新しい発がん性試験法として利用できる中期発がん性試験法を確立した。今後我々が開発したこれら試験法が各方面で利用され、かつ発展的に発がん修飾物質が持つ多様な発がん性機序の解明に貢献できることを期待している。



化学物質の発がん性の評価について

化学物質のリスク評価検討会 有害性評価小検討会委員
名古屋市立大学 特任教授
津田 洋幸

化学物質の発がん性評価の加速化の検討

広く労働者の安心を確保するため、職場で使用される化学物質の発がん性評価を迅速に進めることが必要

長期発がん性試験の効率化

国の委託事業で行っている長期動物試験（２年間）の効率化

発がん性物質のスクリーニングの迅速化

長期試験を行う前に発がん性の可能性を判定



「化学物質のリスク評価検討会」 有害性評価小検討会における検討

平成２４年９月～１２月



Nanotoxicology Project Laboratory, Nagoya City Univ.

有害性評価小検討会

(座長) 大前 和幸 慶應義塾大学医学部教授

池田 敏彦 横浜薬科大学臨床薬学科教授

江馬 眞 独立行政法人産業技術総合研究所安全科学研究部門
招聘研究員

小野寺 博志 独立行政法人医薬品医療機器総合機構上級スペシャリスト (※)

櫻井 治彦 中央労働災害防止協会労働衛生調査分析センター技術顧問 (※)

清水 英佑 中央労働災害防止協会労働衛生調査分析センター所長

高田 礼子 聖マリアンナ医科大学医学部予防医学教室教授

津田 洋幸 名古屋市立大学特任教授

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長

福島 昭治 日本バイオアッセイ研究センター所長 (※)

宮川 宗之 独立行政法人労働安全衛生総合研究所研究企画調整部
主席研究員

吉田 緑 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
病理部 室長 (※)

(※) は今回の検討のための特別参集者



長期発がん性試験の効率化

労働安全衛生法第57条の5に基づき、国が試験機関に委託して実施（実施機関：日本バイオアッセイ研究センター）

現行

- ◎ 2種のげっ歯動物（ラット、マウス）を使用
- ◎ 2年間の吸入ばく露試験
- ◎ OECDテストガイドラインに準拠



長期発がん性試験の効率化

今後

医薬品製造販売の承認制度を参考とし、以下の方法を試験的に導入

- ◎ 長期試験に使用する実験動物
 - ・ 2種 → 1種（原則としてラット）
- ◎ 長期試験に加えて、短期・中期試験を実施
 - ・ 短期・中期試験としては、以下の①、②のいずれか
 - ① 2段階発がんモデルによる試験
 - ② 遺伝子組み換え実験動物を使用する試験



発がん性物質のスクリーニングの迅速化

製造・輸入量等による絞り込み

(1事業者以上において年間1トン以上の製造・輸入のある物質等)
約6万物質 → 約7千物質 (CAS番号ベースでは約1万1千物質)

既存の発がん性に関する情報による判断

情報なし、又は判断不可

遺伝毒性の有無の判断

遺伝毒性あり、又判断不可

遺伝毒性なし

遺伝毒性の強さの判断

既存の試験結果、又は試験を実施して判断

発がん性の可能性の判断

(試験の実施により判断)
・ *in vitro*形質転換試験
・ 遺伝子の発現量測定による発がん予測試験等

遺伝毒性の強さによるスクリーニング（遺伝毒性のある物質）

新しい発がん性予測試験によるスクリーニング（遺伝毒性のない物質）

短期・中期発がん性試験の実施
2段階発がんモデルによる肝発がん性試験を優先的に実施

健康障害防止措置の指針による指導

長期発がん性試験の実施
原則として1種の動物で実施。必要に応じ、短期・中期試験を追加

リスク評価（さらなる健康障害防止措置の実施の要否を判断）

非遺伝毒性物質の発がん性のスクリーニング

◎短期・中期発がん性試験の実施にいたるまでのスクリーニング

- ・ 遺伝毒性のある物質
→ 遺伝毒性の強さによるスクリーニング
- ・ 遺伝毒性のない物質
→ 以下のような新たな方法の試験について、検討したが、具体的にどのような試験でスクリーニングするかは、さらに検討することとなった。

● in vitro形質転換試験

- ・ 培養細胞の形態や性質の悪性転換を指標とし、発がん性を推定
(形質転換細胞は造腫瘍性を示す。)

● 遺伝子の発現量測定による発がん性予測試験

- ・ 4週間投与試験のラットの肝臓等の遺伝子の発現量を測定
→ 発現量から構築した予測式により発がん性を推定



短期・中期発がん性試験の実施によるスクリーニング

◎試験期間のより短いラット肝発がん試験を優先的に実施（本試験：8週間）

- ・ 陽性の結果の得られた物質
 - 健康障害防止措置の指針による事業者の指導
 - 原則として、順次、長期発がん試験を実施
- ・ 陰性の結果の得られた物質
 - 必要に応じて、その他の2段階発がんモデルによる試験等を実施（多臓器発がん試験等）



ご清聴有り難うございました。

