

職場で使用される化学物質の発がん性評価の加速化に関する検討結果

「リスク評価に係る企画検討会」の前回会合（昨年6月）において、今後のリスク評価対象物質の選定に併せて、「リスク評価対象物質の選定根拠となる化学物質の発がん性に関する評価を促進するため、国が委託により実施している発がん性試験の手法の効率化について、今後、リスク評価検討会において検討を行う。」としていたところ。

これを踏まえて、リスク評価検討会（有害性評価小検討会）において、昨年9月から12月に、特別参集者の参画も得て検討を行い（別添1参照）、別添2及び別添3のとおり、とりまとめられた。

また、この方針に沿った発がん性評価を推進するため、来年度以降、別添4のとおり、有害性評価小検討会の中に、発がん性と遺伝毒性の専門家からなるワーキンググループをそれぞれ設置する。

リスク評価検討会（有害性評価小検討会） 参集者名簿（発がん性評価検討関係）

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
大前 和幸	慶應義塾大学医学部教授
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
宮川 宗之	独立行政法人労働安全衛生総合研究所健康障害予防研究グループ 部長

＜特別参集者＞

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
福島 昭治	日本バイオアッセイ研究センター所長
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

(50音順・敬称略)

職場で使用される化学物質の発がん性スクリーニングについて

国が行う長期発がん性試験の効率化については、別途、検討結果をとりまとめているところであるが、職場で使用される化学物質の種類が飛躍的に増加している状況に対応するためには、長期発がん性試験の効率化に加えて、以下のような方針で、効果的な発がん性物質のスクリーニングを行うことが必要である。

長期発がん性試験の実施を含めた、発がん性評価の全体像については、別紙のフロー図に示した。

なお、スクリーニング手法の細部については、さらに検討を行うことが必要である。

1 スクリーニングの対象物質

職場で使用される化学物質のうち、一定程度以上の製造・輸入量のあるもの等を広く対象とする。（現在までに、本検討会でリスク評価を実施済みのものや、国による長期発がん性試験を実施したものは除く。）

（参考）

化学物質審査規制法により昨年度に製造・輸入の届出のあった一般化学物質
約7千物質（1事業者以上で年間1トン以上の製造・輸入のあるもの）
CAS番号ベースでは約1万1千物質
同法の対象とならない物質（農薬等）等については、別途検討が必要

2 スクリーニング方法

（1）既存の発がん性に関する情報による判断

ア 既存の発がん性に関する情報により、IARCの発がん性評価の基準の「2B」以上に相当すると考えられる物質については、下記の（2）以下のスクリーニングの対象外とする。

このような物質は、従来どおり、リスク評価の対象物質とすることを検討すべきである。

イ 上記アの判断は、IARC等の関係機関の発がん性評価区分、及び既存の発がん性試験結果等の情報により行う。

ウ なお、上記イと同様の情報から、下記の（２）以下で示すスクリーニングの結果と同等の情報が得られ、（２）以下の方法により長期発がん性試験の対象とすべきと判断される物質と同等に扱うべきと判断される場合には、順次、長期発がん性試験を実施することを検討すべきである。

（２）遺伝毒性の有無の判断

遺伝毒性の有無により、適切なスクリーニング手法を選択するために、上記（１）アでスクリーニングの対象外としたもの以外の化学物質については、以下の方法により、遺伝毒性の有無の判断を行う。

ア 既存の遺伝毒性試験（細菌復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験等）の情報を収集し、これらの情報から、遺伝毒性の有無を判断する。

なお、判断を迅速に行うため、化学物質審査規制法の一般化学物質のスクリーニング評価のために収集される既存試験情報、及び変異原性に関する評価結果も活用することとする。

イ 上記アの既存試験情報の収集で、十分な情報が得られない化学物質については、構造活性相関により遺伝毒性の有無を推定する。構造活性相関の実施に当たっては、複数のモデルを組み合わせて予測の精度を向上させることとする。

（注）当面、構造活性相関については遺伝毒性の有無の推定に用いることとし、発がん性の推定への活用の可能性については、引き続き検討する。

ウ 遺伝毒性の有無及び下記（３）の遺伝毒性の強さの判断に当たっては、労働安全衛生法の新規化学物質の有害性調査における変異原性に関する判断基準、及び化学物質審査規制法のスクリーニング評価等における変異原性に関する判断基準を参考とする。

（３）遺伝毒性のある化学物質のスクリーニング

上記（２）で遺伝毒性があると判断された物質については、既存の遺伝毒性試験の情報又は新たに実施する遺伝毒性試験の結果から、遺伝毒性の強さにより、発がん性のスクリーニングを行う。

また、上記（２）で遺伝毒性の有無が判断できないとされた物質については、試験の実施により遺伝毒性の有無を確認したうえで、遺伝毒性があると判断された場合は、その強さにより、発がん性のスクリーニングを行う。

ア 上記（２）で遺伝毒性があると判断された物質については、まず、収集した既存の遺伝毒性試験の情報から、遺伝毒性の強さを判断する。

イ 上記アで遺伝毒性の強さが判断できない場合、及び上記（２）で遺伝毒性の有無が判断できない場合は、細菌復帰突然変異試験等を実施し、その結果から、遺伝毒性の有無を確認するとともに、その強さを判断する。

なお、対象となる物質が多数である場合は、上記（２）で得られた情報や構造活性相関の結果から遺伝毒性の強い可能性が高いと推定される物質、物質の性状（蒸気圧等）から労働者のばく露の可能性が大きいと推定される物質、製造・輸入量の多い物質等を優先して試験を行う。

（４）遺伝毒性のない化学物質等のスクリーニング

上記（２）又は（３）イで遺伝毒性がないと判断された物質については、物質の性状（蒸気圧等）から労働者のばく露の可能性が大きいと推定される物質、製造・輸入量の多い物質等の中から対象物質を選定して、*in vitro* 形質転換試験、遺伝子の発現量測定による発がん性予測試験等を実施し、ヒトへの発がん性の可能性について検討を行う。

（５）短期・中期発がん性試験の実施

ア 上記（３）で強い遺伝毒性を有すると判断された物質、及び上記（４）の試験結果からヒトへの発がん性の可能性があると考えられた物質を優先して、げっ歯類を用いた短期・中期発がん性試験を実施し、ヒトへの発がん性の可能性について、さらに検討を行う。

イ 短期・中期発がん性試験としては、原則として、２段階発がんモデルによる試験方法を採用し、試験期間のより短いラット肝発がん性試験を優先的に実施する。肝発がん性試験で陰性となった場合は、必要に応じて、げっ歯類を用いた、多臓器発がん性試験を含むその他の２段階発がんモデルによる試験等を実施して、ヒトへの発がん性の可能性の確認を行う。

ウ 短期・中期発がん性試験は、上記アの対象物質の中では、上記（１）～（４）の情報収集、構造活性相関、及び試験の結果から発がん性の可能性がより大きいと推定される物質、物質の性状（蒸気圧等）から労働者のばく露が大きい可能性のある物質、製造・輸入量の多い物質等を優先して行う。

3 スクリーニング結果の活用

（１）長期発がん性試験の実施

ア 上記２（５）の短期・中期発がん性試験で陽性の結果が得られた物質については、健康障害防止措置のレベルの判断に活用するために、原則として、順次、長期発がん性試験を実施する。

イ 長期発がん性試験は、上記アの対象物質の中では、上記２のスクリーニングにおける情報収集、構造活性相関、及び試験の結果から発がん性の可能性がより大きいと推定される物質、物質の性状（蒸気圧等）から労働者のばく露が大きい可能性のある物質、製造・輸入量の多い物質等を優先して行う。

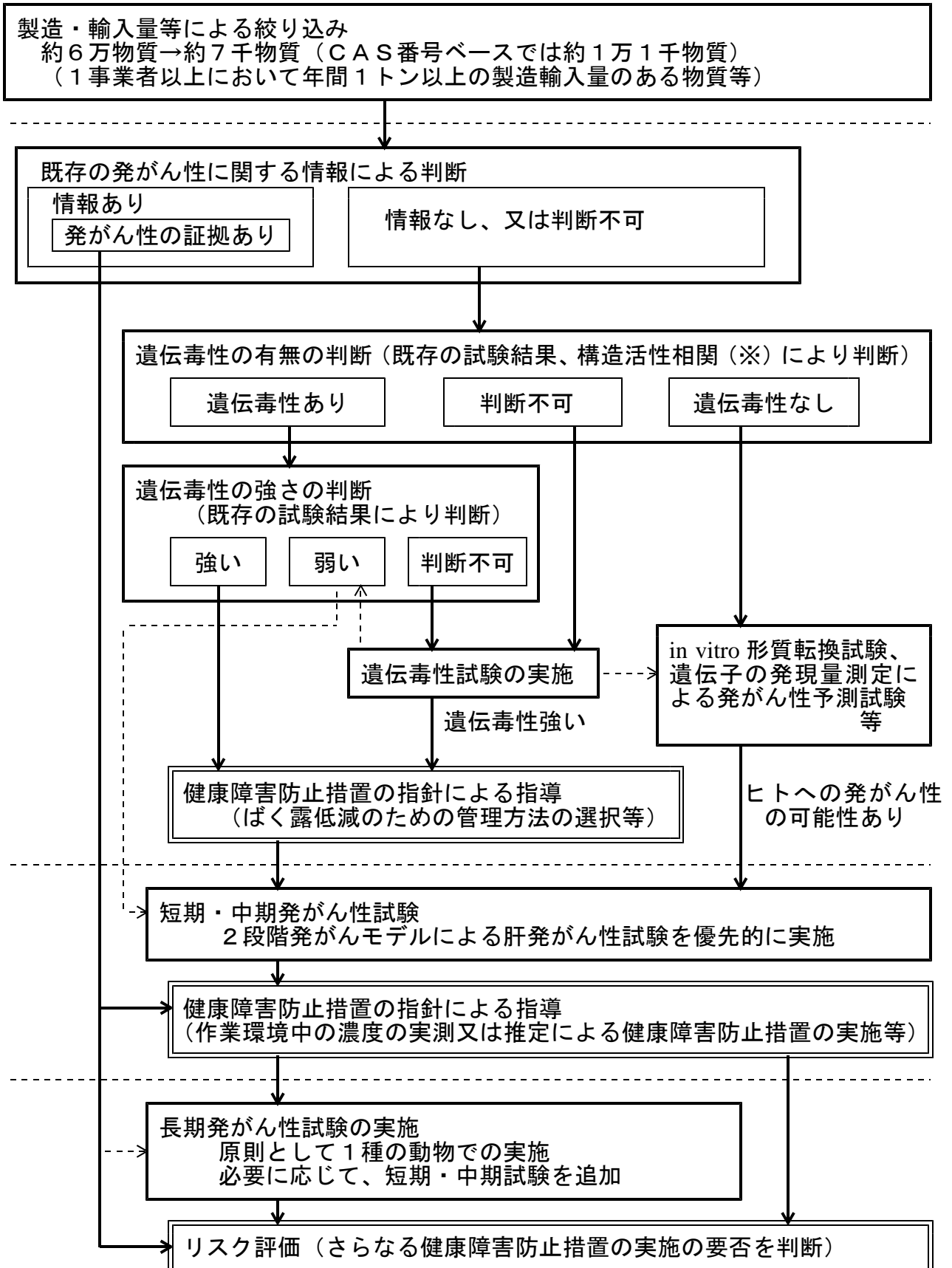
（２）その他

長期発がん性試験の結果が得られる前においても、労働者の健康障害を防止するために、以下のような措置を検討すべきであると考えられる。

ア ２（３）において、強い遺伝毒性を有すると判断された物質については、関連情報の精査等を行ったうえで、健康障害防止措置の指針により、ばく露低減のための管理方法の選択等を指導することを検討すべきである。

イ ２（５）の短期・中期発がん性試験で陽性の結果が得られた物質については、①健康障害防止措置の指針により、作業環境中の濃度の実測又は推定による健康障害防止措置の実施等を指導すること、及び、②さらなる健康障害防止措置の実施の可否を判断するためのリスク評価の対象とすることを検討すべきである。

職場で使用される化学物質の発がん性評価の加速化



（※）当面、構造活性相関は遺伝毒性の有無の推定に用いることとし、発がん性の推定への活用の可能性については、引き続き検討する。

国が行う長期発がん性試験の試験方法について

1 労働安全衛生法第57条の5の国が行う有害性試験として、委託により、昭和57年度以降、実験動物を用いた長期発がん性試験が行われてきた。

この試験結果については、労働安全衛生法第28条第3項の健康障害防止のための指針の公表等に反映され、労働者の健康障害防止のための施策に活用されるとともに、国内外の機関における化学物質の発がん性の評価に貢献しているところであるが、職場で使用される化学物質の種類が飛躍的に増加している状況に対応するためには、長期発がん性試験の対象化学物質を選定するためのスクリーニングを迅速化するとともに、長期発がん性試験の方法についても効率化を検討する必要がある。

2 現在、委託により実施している長期発がん性試験の方法の概要は、以下の①～③のとおりである。

- ① 実験動物として2種のげっ歯類（ラット及びマウス）を使用
- ② 対象化学物質は、原則として吸入ばく露による方法により投与
- ③ その他の試験方法は、OECDテストガイドラインTG451（発がん性試験）に準拠

このうち、①の実験に用いる動物種については、医薬品の製造販売の承認申請に必要な発がん性試験では、日米EU医薬品規制調和会議（ICH）における合意に基づき、平成11年に試験ガイドラインが改正され、1種のげっ歯類を使用した長期発がん性試験と短期・中期 in vivo げっ歯類試験系による試験による方法が取り入れられているので、上記1の試験方法の効率化の検討に当たっては、これを参考とすることができると考えられる。

3 このようなことから、上記1の国が行う長期発がん性試験においては、平成25年度に新規に着手する対象化学物質から、以下のような試験方法を試行的に導入し、労働者の健康障害防止を目的とする化学物質の発がん性評価における有効性を検証することが、必要であると考えられる。

(1) 原則として、1種の実験動物を使用した長期発がん性試験と短期・中期 in vivo 試験系による試験（以下、「短期・中期試験」という。）を実施する。

(2) 長期発がん性試験において使用する動物種については、対象化学物質の代謝、動物種による感受性の相違等に関する既存の知見を事前に調査し、これをもとに検討することとする。なお、これらに関する既存の知見が十分でない場合は、原則としてラットを使用する。

使用する動物種の選定以外については、現行の試験方法（上記2の②及び③）を採用することとする。

(3) 短期・中期試験については、以下の①、②のいずれかの試験方法を、試験方法及び対象化学物質の特性等を勘案して採用することとする。

① 2段階発がんモデルによる試験

発がんのイニシエーターとして作用することが知られている物質を投与した後に、試験対象の化学物質を投与する試験

② 遺伝子組み換え実験動物を使用する試験

がん遺伝子を導入した実験動物やがん抑制遺伝子を欠損させた実験動物等を使用する試験

短期・中期試験において使用する動物種については、試験方法の特性、長期発がん性試験で使用する動物種、対象化学物質の代謝、動物種による感受性の相違等に関する既存の知見等を勘案して選定する。

短期・中期試験における投与方法については、原則として吸入ばく露によることとし、対象化学物質の性状、試験方法の特性、試験の効率化等を勘案して選定する。

また、短期・中期試験については、今回の試行的導入による試験の実施を通じて、労働者の健康障害防止を目的とする化学物質の発がん性評価のための、堅牢性の担保されている最適な試験方法を検証する。

(4) 長期発がん性試験の対象物質のスクリーニングの段階で、上記(3)に該当する試験を行った場合には、その試験結果を活用する。

発がん性評価の推進のためのワーキンググループについて（案）

平成25年度から、資料1及び資料2に沿って、職場で使用される化学物質の発がん性評価を推進するに当たって、専門家による判断が必要なものの検討を行うため、有害性評価小検討会の中に別紙1及び別紙2のとおり、発がん性と遺伝毒性の専門家によるワーキンググループをそれぞれ設ける。

発がん性評価ワーキンググループの設置について

1 目的

職場で使用される化学物質の発がん性評価の加速化のために、平成25年度から、リスク評価検討会・有害性評価小検討会の検討結果に沿って、発がん性物質のスクリーニング及び新たな発がん性試験方法の導入を行うこととしている。

これらの推進に当たっては、スクリーニングに当たっての発がん性の可能性の評価基準の決定、個別物質の評価、試験対象物質の優先順位の決定、試験方法の選択等を行う必要がある。

このため、これらの事項のうち、専門家による判断が必要なものの検討を行うため、有害性評価小検討会の下に「発がん性評価ワーキンググループ」を設置することとする。

2 検討内容

(1) 発がん性の可能性の評価基準の決定

既存の情報のみからスクリーニングの対象外とし、リスク評価の対象物質の候補とするものの判断基準を決定

以下の①及び②を想定、このうち②については、長期発がん性試験対象物質の候補とすることを想定

- ① 関係機関の発がん性評価区分、既存の発がん性試験結果等から I A R C の発がん性評価区分「2 B」以上に相当する物質
- ② 既存の試験結果等に関する情報から、短期・中期発がん性試験で陽性の結果が得られた物質と同等の発がん性の可能性を有する物質

(2) 既存の情報による個別物質の発がん性評価

上記(1)の評価基準による評価結果の確認、及び個別判断が必要な物質の評価

(3) スクリーニング試験対象物質の優先順位の決定等

- ① 非遺伝毒性発がん性物質のスクリーニング試験対象物質の優先順位の決定等
遺伝毒性試験や構造活性相関の結果から、遺伝毒性がないと判断された物質のうち、*in vitro* 形質転換試験、遺伝子の発現量測定による発がん性予測試験等のスクリーニング試験を優先的に実施すべき物質の選定の考え方、及び具体的な試験対象物質を決定する。

現在のところ、物質の性状（蒸気圧等）から労働者のばく露の可能性が大きいと推定される物質、製造・輸入量の多い物質等を優先することを想定

- ② 中期肝発がん性試験で陰性となった物質の扱いの決定
中期肝発がん性試験の結果を踏まえ、当面さらなる試験が必要か否か、及びさらに実施すべき試験の種類を決定

(注) 長期発がん性試験対象物質の選定は有害性評価小検討会において、スクリーニングのために行う中期肝発がん性試験の対象物質の選定は「リスク評価に係る企画検討会」において行う。

(4) スクリーニング試験及び発がん性試験の試験方法の選択

- ① 非遺伝毒性発がん性物質のスクリーニング試験の方法の選択
in vitro 形質転換試験、遺伝子の発現量測定による発がん性予測試験等を想定。
必要に応じ、用量設定方法等試験方法の細部を決定
- ② スクリーニングのための中期発がん性試験の種類決定
中期肝発がん性試験を優先して行うことを想定しているが、対象とする化学物質について亜慢性試験結果等の情報がある場合は、その情報をもとに標的臓器についての検討を行い、中期肝発がん性試験の実施が効果的かどうかの確認を行う。
必要な場合は、肝臓以外の臓器に関する中期発がん性試験を実施することを決定する。
- ③ 中期肝発がん性試験の方法の細部の決定
用量設定方法、試験個体数等を決定する。

④ 中期肝発がん性試験で陰性となった物質に関する試験方法の決定

必要に応じ、肝発がん性試験以外の2段階発がんモデルによる試験等を実施することを想定。上記(3)②で決定した試験の種類について、必要な場合は、用量設定方法等試験方法の細部を決定する。

⑤ 長期発がん性試験の試験方法等の選択

長期発がん性試験については、原則として1種類の動物での長期試験を実施し、必要に応じて中期試験を追加することとしているので、長期試験に使用する動物種、中期試験の実施の要否、実施する中期試験の種類、中期試験に使用する動物種等を決定する。必要に応じて、中期試験の方法の細部(用量設定方法、試験個体数等)も決定する。

(5) スクリーニング試験及び発がん性試験の結果の評価

① 非遺伝毒性発がん性物質のスクリーニング試験の結果の評価

② スクリーニングのための中期発がん性試験の結果の評価

③ 長期発がん性試験に併せて行う中期発がん性試験の結果の評価

(注) 長期発がん性試験全体の結果の評価は有害性評価小検討会において行う。

(6) 発がん性の構造活性相関の活用可能性の検討

当面、遺伝毒性に関する構造活性相関に付随して行う発がん性に関する構造活性相関の結果をもとに、この予測結果が発がん性のスクリーニングにどの程度活用できるか検討する。

また、発がん性に関する構造活性相関について新たな知見が得られた場合には、その知見をもとに、構造活性相関による発がん性の予測の活用可能性について検討する。

(7) その他

上記(1)～(6)以外で、発がん性物質のスクリーニング及び新たな発がん性試験方法の実施に当たって、専門家の判断が必要なことが生じた場合に検討を行う。

3 構成

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

津田 洋幸 名古屋市立大学特任教授

(座長) 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

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

若林 敬二 静岡県立大学環境科学研究所教授

(※) 構造活性相関について検討を行う場合は、必要に応じ専門家を追加

遺伝毒性評価ワーキンググループの設置について

1 目的

職場で使用される化学物質の発がん性評価の加速化のために、平成25年度から、リスク評価検討会有害性評価小検討会の検討結果に沿って、発がん性物質のスクリーニング及び新たな発がん性試験方法の導入を行うこととしている。

これらの推進に当たっては、スクリーニングに当たっての遺伝毒性の評価基準の決定、個別物質の評価、試験実施の優先順位の決定等を行う必要がある。

このため、これらの事項のうち、専門家による判断が必要なものの検討を行うため、有害性評価小検討会の下に「発がん性評価ワーキンググループ」を設置することとする。

2 検討内容

(1) 遺伝毒性の評価基準の決定

- ① 細菌復帰突然変異試験、in vitro 染色体異常試験等の結果の評価基準の決定
「陽性」又は「陰性」、及び陽性の場合の「強い」又は「弱い」の判断基準を決定する。
- ② 複数の試験結果が存在する場合の評価基準の決定
複数の種類の試験結果が存在する場合、及び同一の種類で複数の試験結果がある場合の評価基準を決定する。
- ③ 構造活性相関による遺伝毒性の評価基準の決定

(2) 個別物質の遺伝毒性の評価

上記(1)の評価基準による評価結果の確認、及び個別判断が必要な物質の評価

(3) 細菌復帰突然変異試験等の対象物質の優先順位の決定

既存の試験結果、又は構造活性相関により遺伝毒性があると判断されるが、その強さについて判断できない物質については、細菌復帰突然変異試験等を実施することとしているが、その対象物質の優先順位を決定する。

既存の試験結果や構造活性相関から遺伝毒性の強い可能性が高いと推定される物質、物質の性状（蒸気圧等）から労働者のばく露の可能性が大きいと推定される物質、製造・輸入量の多い物質等を優先することを想定

(4) その他

上記（１）～（３）以外で、発がん性物質のスクリーニングに当たって、遺伝毒性に関する専門家の判断が必要なことが生じた場合に検討を行う。

3 構成

荒木 明宏 中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター技術開発課長

太田 敏博 東京薬科大学 生命科学部 教授

(座長) 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

本間 正充 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変異遺伝部長

山田 雅巳 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変異遺伝部
第一室長

(※) 構造活性相関について検討を行う場合は、必要に応じ専門家を追加