

## リスク評価に係る企画検討会における発がん性試験対象物質の選定について（案）

- 1 厚生労働省労働基準局では、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、49物質について、発がん性に係る長期動物試験を実施してきたところであり、試験の結果、労働者にがんを生じるおそれがあると判断された28物質を対象として、同法第28条第3項の健康障害防止措置の指針を公表している。
- 2 平成25年度からは、資料1の有害性評価小検討会の検討結果に沿って、職場で使用する化学物質の発がん性評価を推進することとしているが、この中では、長期発がん性試験の効率化に加えて、発がん性物質のスクリーニングのための短期・中期発がん性試験を実施することとしている（別紙1）。
- 3 この短期・中期発がん性試験としては、まず、試験期間のより短い肝発がん性試験（本試験期間：約8週間）を実施することとしており、平成25年度に2物質を対象とし、26年度以降は4物質以上を対象とすることを検討している。  
一方、今後、長期発がん性試験については、この短期・中期発がん性試験の結果を踏まえて、対象物質を選定することとしている。
- 4 従来、「リスク評価に係る企画検討会」において、職場で使用されている多数の化学物質の中から、長期発がん性試験の対象物質を選定していたところであるが、今後は、上記のような発がん性評価の取組を実施することを踏まえ、遺伝毒性の強さ等によりスクリーニングされた物質の中から、各物質の製造・輸入量、蒸気圧等の性状、社会的な必要性等を踏まえ、スクリーニングのための短期・中期発がん性試験の対象物質を選定することとする。

職場で使用される化学物質の発がん性のスクリーニングについて  
(有害性小検討会とりまとめ：抜すい)

(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。

# 化学物質による発がんプロセス

化学物質



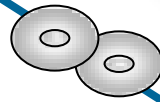
正常細胞

イニシエーション

変異細胞

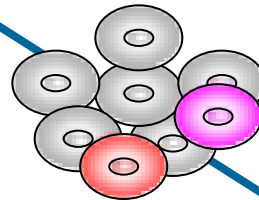


プロモーション



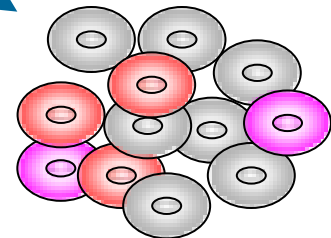
前がん病変

良性腫瘍



悪性腫瘍

プログレッション



- いくつかの遺伝子異常の集積  
＜多段階発がん＞
  - ・イニシエーション
  - ・プロモーション
  - ・プログレッション

- ・イニシエーション  
発がん物質によるDNA損傷
- ・プロモーション  
自律的な細胞増殖能の獲得
- ・プログレッション  
悪性化: 遺伝子異常の増加

## 2段階発がん試験法(8-30週間) 前がん病変/腫瘍を指標とする

既知発がん物質

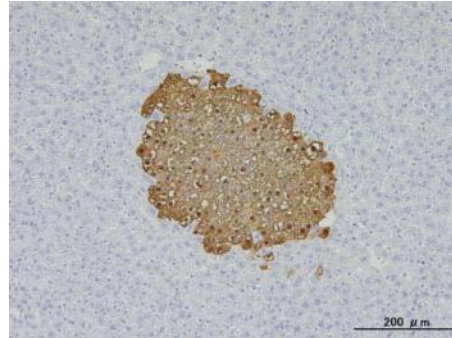
被験物質

	イニシエーション	プロモーション
遺伝毒性発がん物質	+	+
非遺伝毒性発がん物質	-	+

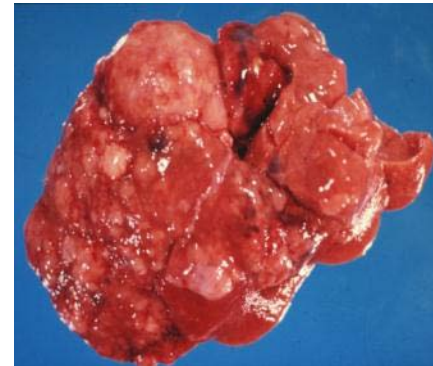
- プロモーション期に被験物質を投与し、前がん病変あるいは腫瘍発生を対照群のそれと比較することにより、化学物質の発がんプロモーション作用、ひいては発がん性を検討する試験法
- 単一臓器2段階発がん試験法、例えばラット中期肝発がん性試験法(伊東法)とラット中期多臓器発がん性試験法が医薬品の開発で承認

正常 → 前がん病変 → 良性腫瘍 → がん

肝臓

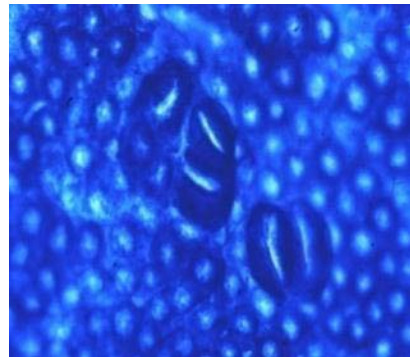


GST-P 陽性細胞巢



肝臓がん

大腸



変異クリプト巢 (ACF)



大腸がん

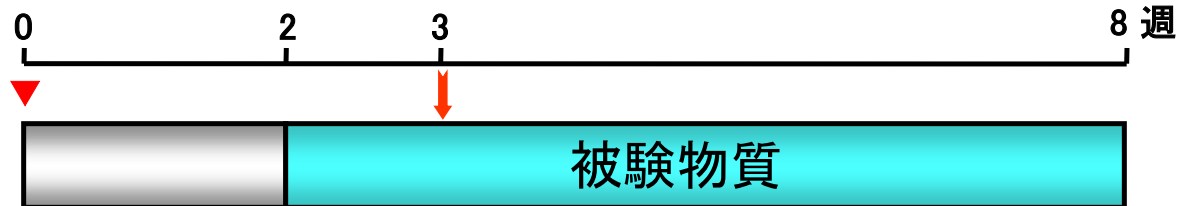
GST-P 陽性細胞巢: Glutathione *S*-transferase placental (GST-P) positive foci  
変異クリプト巢: Aberrant crypt foci (ACF)

# 肝臓を標的とする発がん物質数

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

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

## ラット中期肝発がん性試験法(伊東法)



動物: F344雄ラット 6週齢

▼: DEN 200 mg/kg, 腹腔内投与. ↓: 2/3部分肝切除

肝GST-P陽性細胞巢

v.s. 対照群: 増加→促進作用あり

v.s. 対照群: 減少→抑制作用あり

# 327種類の化学物質のラット中期肝発がん性試験 (伊東法)における陽性率

被験物質の発がん性	陽性率 (%)			
	遺伝毒性 (Ames 試験等)			合計
	陽性	陰性	未知	
肝発がん物質	31/32(97) <sup>a</sup>	29/ 33(88) <sup>b</sup>	1 /1(100)	61/ 66(92)
非肝発がん物質	7/26(27)	2/ 15(13)	1/ 2(50)	10/ 43(23) <sup>d</sup>
非発がん物質	0/ 6( 0)	1/ 42( 2) <sup>c</sup>	0/ 2( 0)	1/ 50( 2) <sup>d</sup>
未知	4/14(29)	32/ 90(36)	15/64(23)	51/168(30)
合計	42/78(54)	64/180(36)	17/69(25)	123/327(38)

a, 陰性の1物質; 4,4-diaminodiphenylmethane

b, 陰性の4物質; ペルオキシゾーム増生作用をもつ物質: clofibrate, di(2-ethylhexyl)adipate, di(2-ethylhexyl)phthalate, trichloroacetic acid

c, 陰性の1物質; malathione

d, 合計11物質; 陽性だが、肝発がん性はみられない

# 中期多臓器発がん性試験法の必要性

- すべての臓器についてそれぞれの2段階発がん性試験を実施することは不可能
- 時間、コスト等の軽減が必要
- 主要臓器についてのスクリーニングが重要





動物 : F344雄ラット, 6 週齢

- ⇩ ↓ ▽ : 溶媒(生食)
- : 被験物質
- : BBN, 0.05% (飲水投与)
- : DHPN, 0.1% (飲水投与)
- ↓ : DEN, 100 mg/kg BW, ip
- ↓ : MNU, 20 mg/kg BW, ip
- ▽ : DMH, 40 mg/kg BW, sc
- S : 屠殺

ラット中期多臓器発がん性試験 (DMBDD試験法):  
主要臓器を標的

## 65 種類の化学物質のラット中期多臓器発がん性試験 における陽性率 (DMBDD/DMD 試験法)

被験物質の 発がん性	陽性率 (%)			
	遺伝毒性 (Ames 試験等)			合計
	陽性	陰性	未知	
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) <sup>a</sup>	8/10(80) <sup>b</sup>	1/1(100)	19/22(86)
非発がん物質	0/ 1( 0)	0/ 4( 0)	0/0( 0)	0/ 5( 0)
未知	0/ 1( 0)	8/13(62)	3/7(43)	11/21(52)
合計	22/25( 88)	21/32(66)	4/8(50)	47/65(72)

<sup>a</sup>, 陰性の1物質; B[a]P

<sup>b</sup>, 陰性の2物質; sesamol, diaminozide