

発がんリスクのヒトへの外挿
～ 動物試験データと疫学データの評価から ～

岩田光夫

(独)産業技術総合研究所化学物質リスク管理研究センター



発表内容

- 詳細リスク評価書シリーズでの発がん性の評価
- 発がんの連鎖
- 疫学データからのリスクレベル
- 2006年に改定されたIARCの前文について
- 動物試験データからのリスク評価
- まとめ



詳細リスク評価書シリーズでの発がん性の評価

評価化合物	遺伝毒性 ^{*1}	ヒト疫学調査	動物試験	IARCの 評価	参照値に 採用した種 ^{*2}	UF ^{*3}	参照値
1,3-ブタジエン	○		○	2A	ヒト	10 ⁻⁵	1.7 μg/m ³
フタル酸エステル	-	-	○	3	-	-	-
1,4-ジオキサン	-	-		2B	ラット	1000	0.83mg/m ³
トルエン	-	-	-	3	-	-	-
ジクロロメタン	○	-		2B	マウス	10 ⁻⁵	667 μg/m ³
短鎖塩素化 パラフィン	-	-	○	なし	-	-	-
ビスフェノールA	-	-	-	なし	-	-	-
p-ジクロロ ベンゼン	-	-	○	2B	-	-	-
鉛	-	○	○	2A	-	-	-

:評価のエンドポイントとした陽性。○:評価のエンドポイントとしなかった陽性。-:陰性もしくは評価のエンドポイントとしなかった

^{*1}:代謝物を含む。^{*2}:ヒト有害性評価の参照値に採用した種。^{*3}:発がん性エンドポイントとした時のUFまたはリスク値

発がんの連鎖

腫瘍の発生
形質転換

腫瘍の発達

正常細胞

Initiation
遺伝子変化
Promotion (促進)
クローン性増殖

DNA付加体
エピジェネティック(後生的)な影響
細胞複製

前腫瘍性の細胞または細胞集団

Transformation
(形質転換)
遺伝子変化

細胞複製
アポトーシスの減少
DNA修復の欠乏
がん遺伝子の活性化
サプレッサ遺伝子の不活性化

腫瘍性の細胞または細胞集団

Promotion
クローン性増殖
成長

クローン性増殖
アポトーシスの減少

良性腫瘍

Promotion
成長
Progression(進展)
遺伝的变化
Heterogeneity
(異質化)

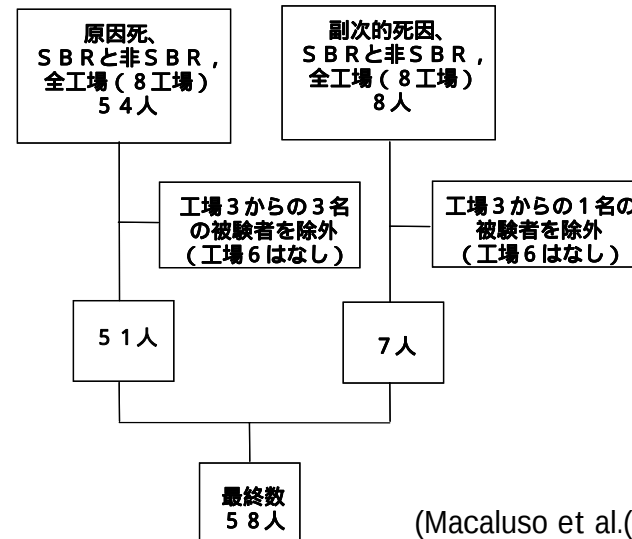
クローン性増殖
アポトーシスの減少
血管形成

悪性腫瘍

(O'Brien et al. 2006を一部改変)

疫学データからのリスクレベル

- 1,3-ブタジエンのDelzell (1995) の疫学調査
 - 北米工場の中から, 暴露の詳細が明らかな6工場(米国5工場11,251人, カナダ1工場5,359人)の16,610人の男性労働者が対象(白血病死は58人)
 - 暴露推定手順は, プロセス解析, 作業解析, 暴露推定(個人の職歴にリンク)
 - 人種, 年齢, 累積スチレン暴露で補正



SBR: スチレン-1,3-ブタジエンゴム
8工場で解析を試みたが, 推定暴露量の詳細が不明な2工場を除外した。
工場3の除外は推定暴露量不明3名と他の化学物質の暴露1名である

(Macaluso et al.(1996年)による分析)

発がんポテンシーの算出

➤ 1,3-ブタジエンの白血病による発がんポテンシーの算出

(カナダ評価書(EC/HC 2000)での算出から)

➤ 第一段階 RR(率比)の算出

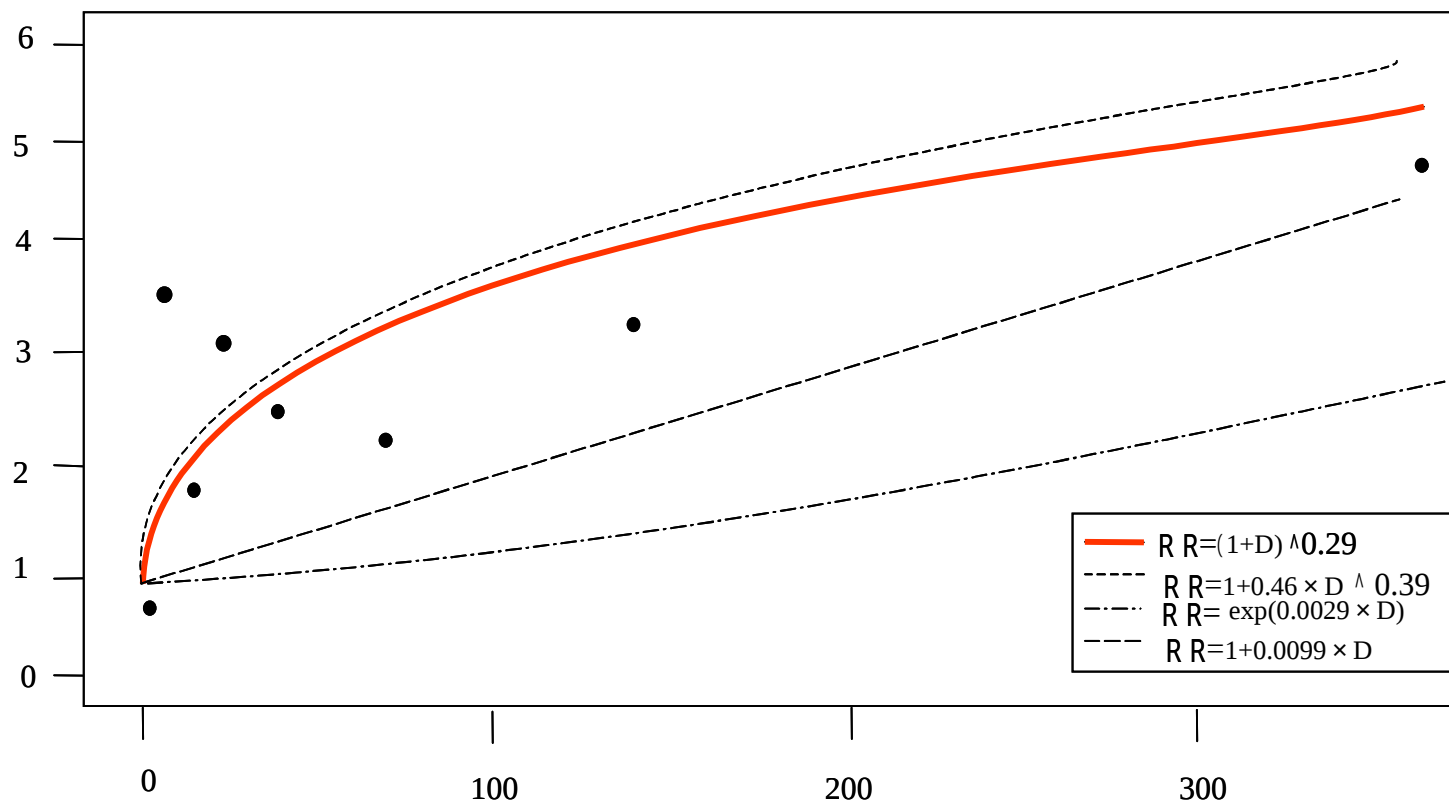
- Delzell et al.(1995)を疫学の基礎データとした
- RR(率比)の算出は、層別化して平均累積暴露量として算出
- 適合させた4つのモデル中、 $RR=(1+用量)^\alpha$ (次の図の赤実線で表示)が特に低用量領域で適合

➤ 第二段階 発がんリスクの算出

- 発がんポテンシーの導出はproportional hazardモデル式で実施
- TC_{01} の(1%催腫瘍性濃度)算出
- 求めた暴露-反応関係とカナダ人のバックグラウンド死亡率に基づいて算出
- 職業暴露の TC_{01} は、 $7.8\text{mg}/\text{m}^3$
- 一般環境暴露の値に変換
$$7.8\text{mg}/\text{m}^3 \times (8/24) \times (240/365) = 1.7\text{ mg}/\text{m}^3$$
- 一般環境暴露の 10^{-5} の発がんリスクレベルは $1.7\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$

白血病に対して適合させた4つのモデル

(カナダ評価書(EC/HC 2000)から引用)



Person-year あたりの平均累積1,3-ブタジエン暴露 (単位; ppm-years)
年齢, 暦周期, 人種, 雇用年数及びスチレン暴露で調整

Person-year : 年間の一人ひとりの観察期間の総和. 通常は, 暦年毎, 性・年齢階級毎に分ける.
(例えば5年間の観察期間に20人観察したとすると, 観察人・年は100 person-yearsとなる)

IARCの発がん性Group分類(2006年1月に改正)

- IARCの発がん性Group分類(PREAMBLEより)
- Group 1 : 作因 (Agent)は, ヒトに対して発がん性である
 - ヒトでの十分な証拠
- Group 2 A : 作因は, ヒトに対して恐らく (*probably*) 発がん性である
 - ヒトでの限られた証拠, 実験動物での十分な証拠
- Group 2 B : 作因は, ヒトに対して発がん性であるかも (*possibly*) 知れない
 - ヒトでの限られた証拠, 実験動物での十分より少ない証拠
- Group 3 : 作因は, ヒトに対する発がん性については分類できない
 - ヒトでの不適切な証拠, 実験動物での限られた証拠
- Group 4 : 作因は, ヒトに対して恐らく (*probably*) 発がん性でない
 - ヒトと実験動物での発がん性の欠如を示唆する証拠

IARC MONOGRAPHS Volumes 1-95 (2006)

Group1 (100), Group2 A(68), Group2 B(246), Group3(516), Group4(1)
(「化学物質リスクの評価と管理」第2章に代表的な作因の説明がある)



IARCのGroup分類の説明の追加

➤ Group2

- 用いられた*probably*と*possibly*に定量的な意味はない
- *probably*は, *possibly*より明らかに(ヒト発がん性の)証拠のレベルが高い

➤ Group2A (*probably*)

- 機序的な考慮に基づき, 1つ以上の(Working Group)メンバーがGroup1かGroup2Aに明確に分類できるとした

➤ Group2B (*possibly*)

- ヒトに対する発がん性物質としての不適切な証拠と実験動物で十分より少ない証拠であって, **機序と他の関連データからの証拠が支持する**
- **機序と他の関連データが, 強く証拠を支持する**

➤ Group3

- 非発がん物質や全体的に安全であることの決定ではない
- しばしば, 更なる研究が必要であることを意味する
- 特に, 暴露が広範囲になった時や, 発がんデータの解釈が異なった時に, 更なる研究が必要である

Hill(1965) の因果関係の評価のための9つの判定基準

1. **強固性**: 要因と疾病が強く関連する
2. **一致性**: 異なる研究者, 異なる地域, 条件, 時間に, 関連性が繰り返し観察される
3. **特異性**: 特異的な関連性が存在する
4. **時間的一致性**: 原因が先行する
5. **生物学的勾配**: 要因の程度が強くなるほど疾病の頻度が
高くなる
6. **妥当性**: 関連性を支持する知見が存在する
7. **一貫性**: 既知の事実と一致する
8. **実験的研究**: 支持する研究が存在する
9. **類似性**: 類似した関連性が存在する

IPCSのCancer Framework Workshop (2005)

- 国際化学物質安全性計画によるヒトでの発がんMode of Action (作用モード: MoA) 関連解析のためのフレームワーク
(MoAは、頑固な実験的観察と機序データに支持される生物学的に妥当な仮説/基礎である)
- 発がんリスクアセスメントの過程は、ここ30年間で進歩してきた
- ヒト発がんのハザードとリスクの国家的と国際機関のアセスメントは、主に動物試験の結果に依存してきた
- これは、実験動物に高用量で投与されて引き起こされた反応(発がん)が、ヒト発がんリスクに関連するという仮定に基づいていた
- この仮定は、多くの化学物質では有効であった
- しかし、かなりの化学物質がDNAに直接関与しないことが明らかになってきた

IPCS Harmonization Project Cancer Framework Workshop

21-23 April 2005, Bradford, United Kingdom

<http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/bradfordcancermeetingrecordfinal.pdf>

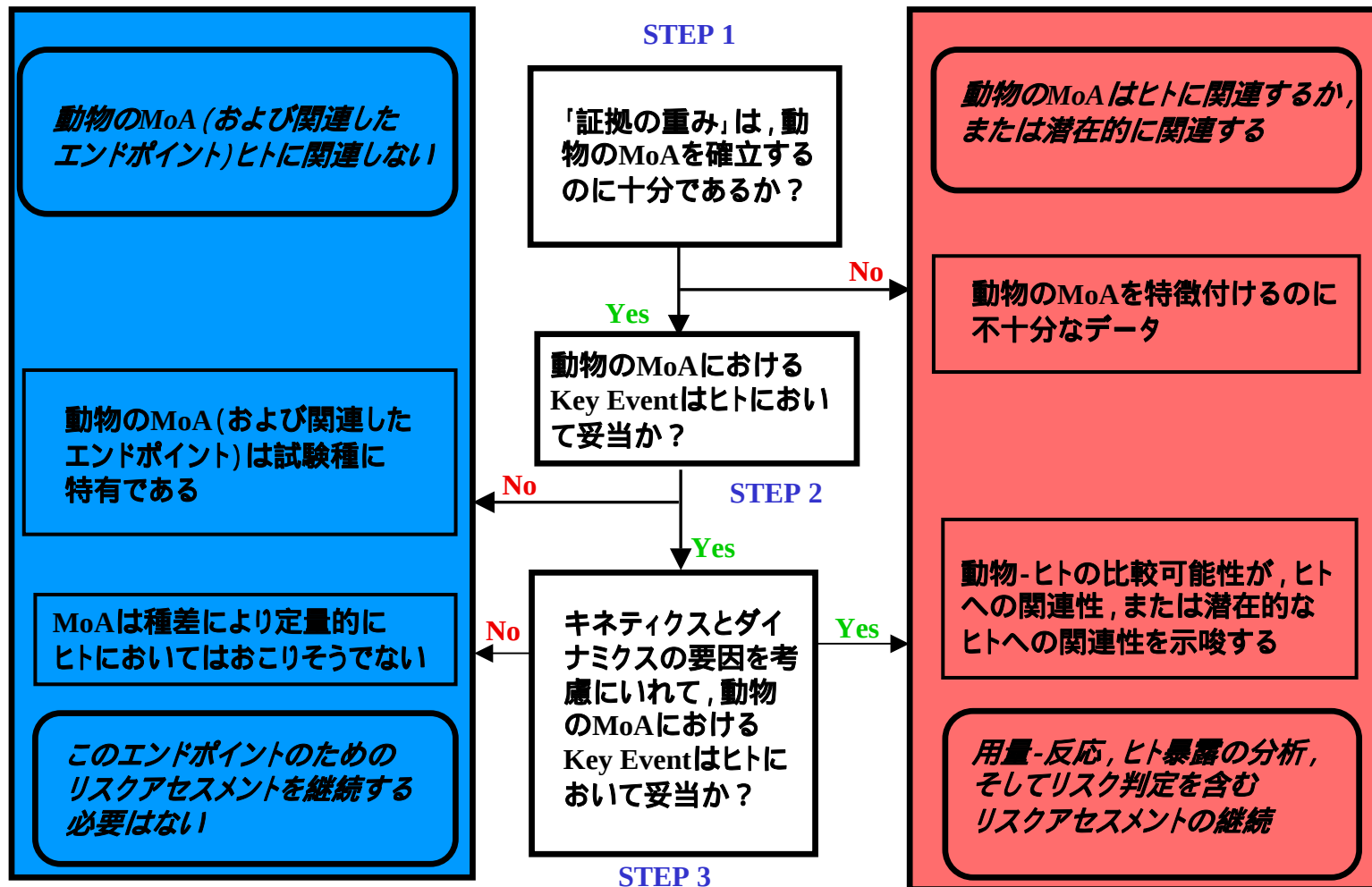


IPCSのCancer Framework Workshop (2005) 続き

- ここ20年間で動物とヒトの発がんのMoAの理解が進んだ
- Agents (作因)のキネティクス (薬物動態学)と ダイナミクス (薬力学)のより多くのデータにより
 - MoAの適切さが明らかになり
 - 生物学に基づくMoAの仮説が特徴付けられ
 - リスクアセスメンが適切になってきた
(生物学的なMoAとしては, 雄ラットのalpha 2u-グロブリンなどがある)
- MoA Frameworkの概念はEPA, UK, オーストラリア, カナダ, EUで採用されている
- MoA解析は, 次の三つSTEP(質問)からなる



MoA解析の決定図



(Cohen et al.2003を一部改変)

EPA(2005)の発がん性物質のリスクアセスメントのためのガイドライン

- 発がん性物質のリスクアセスメントのためのガイドラインと
幼少期暴露のがんリスクアセスメントのための補足ガイダンス
 - ガイドラインの要点
 - デフォルトオプション
 - 作用モード (Mode of Action, MoA)
 - 証拠の重み (Weight of Evidence)
 - 用量-反応 (Dose-Response)
 - リスク判定 (Risk Characterization)
 - 子供のリスク (Children's Risk)

Guidelines for Carcinogen Risk Assessment and
Supplemental Guidance for Assessing Cancer Risks from Early-Life Exposures
March 29, 2005
www.epa.gov/cancerguidelines



EPAガイドラインの重要点

- デフォルトオプションを適用する前に、データの解析を更に強調した
- ガイドライン全体を通じて、基本的なMoAの理解を強調している
- “証拠の重みのナラティブ(narrative)”が従来の“A-B-C-D-E”分類と置き換えられた
- 用量-反応プロセスが次の2段階に分けられている
 - (1) 実測データのモデル化
 - (2) 低用量への外挿
- 線形様式か非線形様式のいずれを外挿するかが考察される
- 子供のリスクが焦点となった



EPAガイドラインでの作用モード

➤ 作用モード:

Key Events (重要事象) とプロセスは, 作因*と細胞間の相互作用に始まり, 機能や解剖学的な変化を通し, 結果として, がんや他の健康影響をもたらす

➤ 作用モード判定のためのEPAの枠組み:

IPCSやInternational Life Sciences Instituteとが開発した同様な枠組みとも一貫性を保つ

作因* Agentという用語は, 一般的に, 特に注がない場合は, 化学物質, 混合物, 物理的か生物学的な実体



EPAガイドラインの作用モード情報の使用

- 作用モードの知識は幾つかの過程で有用
 - 動物試験結果とヒト環境暴露との関連付けの評価
 - 用量-反応が、低用量において線形か非線形かの洞察をもたらす
 - 影響を受けやすい集団とライフステージの識別
 - 実験動物およびヒト集団における相対的感受性の定量化



EPAガイドラインの仮定作用モード情報の評価

- 仮定された作用モードの記述
- 仮定された作用モードの実験的サポートに関する議論
- 他の作用モードの可能性についての考察
- 仮定された作用モードに関する結論：
 - a. 仮定された作用モードは試験動物において、十分に立証されたか？
 - b. 仮定された作用モードはヒトと関連性があるか？
 - c. どのような集団またはライフステージが、仮定された作用モードに対して特に影響を受けやすいか？
 - 量と質のいずれについても問題である
 - 量的な違いは用量-反応評価の際に用いられる



EPAガイドラインの証拠の重みのナラティブ

- **ガイドラインは科学的証拠に関する詳細な考察を求める:**
 - **結論は, 証拠の重みの記述子を含む:**
 - ヒトに対して発がん性である
 - ヒトに対して発がん性らしい (likely)
 - 発がん性ポテンシャルの示唆的証拠
 - 発がん性ポテンシャル評価には不十分な情報
 - ヒトに対して発がん性らしくない (not likely)
 - **発がん性の条件:**
 - 暴露の経路, 大きさ, 暴露の期間
 - 影響の受けやすい集団, ライフステージ
 - **結論を支持する重要事項の要約**
 - **用いたデフォルトオプションの要約**
 - **作用モードの可能性の要約**

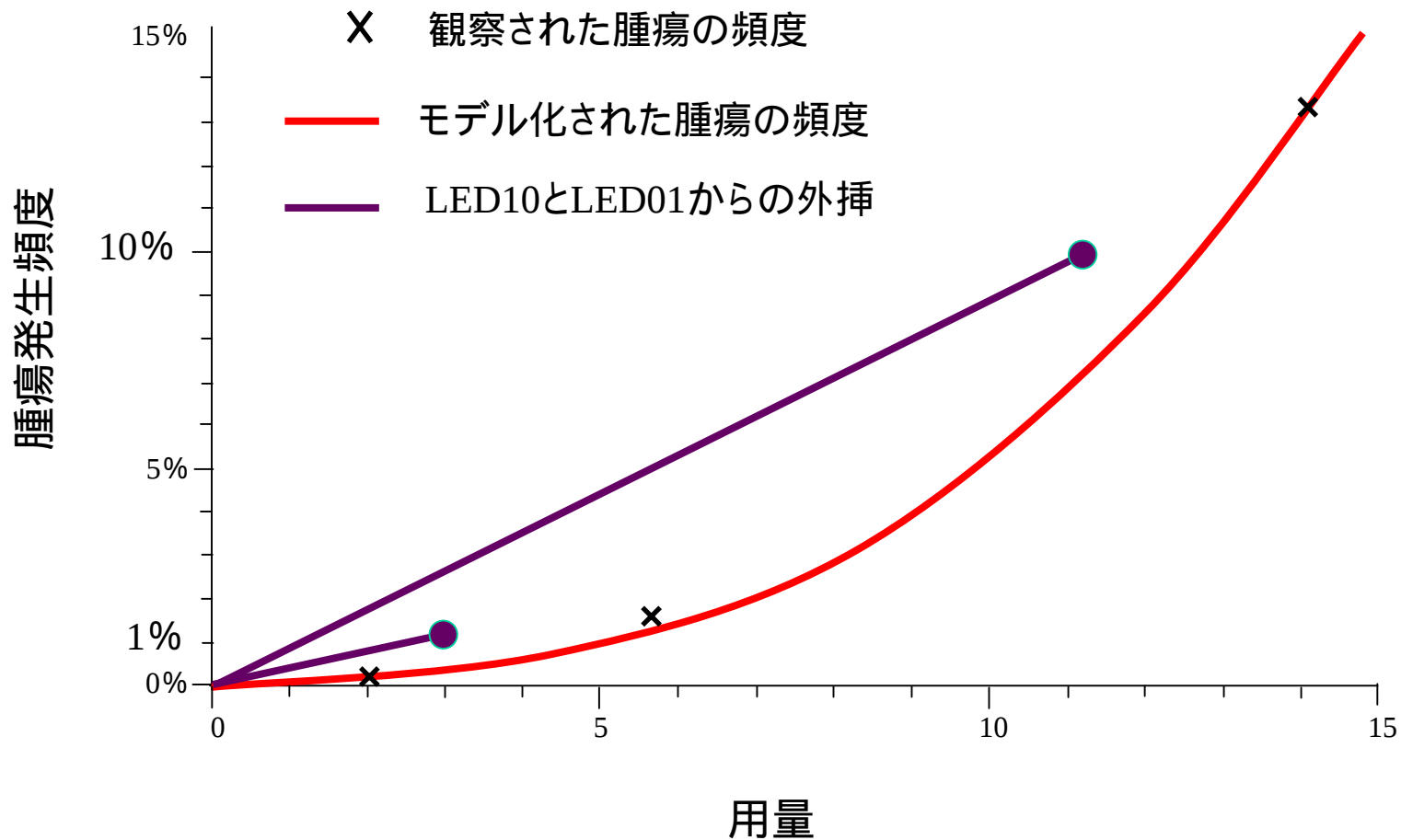


EPAガイドラインの外挿モデル

- 線形外挿と非線形外挿の何れもが検討される
 - 線形外挿が適用される場合:
 - その作因が変異原性の作用モードを示すか、または他の作用モードにより低用量において線形で作用すると考えられる場合
 - 得られたデータが作用モードを特定するにいたらないときには、デフォルトオプションとして線形外挿が使われる
 - 非線形外挿が適用される場合:
 - 線形である証拠がない場合
 - 作用モードが低用量で非線形であることを立証する十分な情報がある場合



EPAガイドラインの用量-反応アセスメント



EPAガイダンスの子供のリスク

- 双方の“子供のリスク”に関心がる
 - 小児期に現われる影響
 - 後生のいつの時期にでも影響を及ぼす可能性がある幼少期の暴露
- Critical(重大)な情報の欠如, または不確実な場合には, 健康保護とする
- 新しい情報, 新しい知見が得られた時は, これらの手法を更新する
- 変異原性作用モードの化学物質による化学物質暴露のリスクは, 年齢-依存調整係数により増加させるであろう
- 定常生涯暴露では, 1.6倍の修正係数となる

最初の2年/70年 $\times 10$ (ADAF)
+(2年より16年まで)年/70 $\times 3$ (ADAF)
+(16年以上)年/70年 $\times 1$ (ADAF)
1.6倍(70年)

ADAFs: age dependent adjustments factors

詳細リスク評価書シリーズでの発がん性の評価

評価化合物	評価プロセス
1,3-ブタジエン	疫学調査のPODから発がんポテンシーを算出
フタル酸エステル	ヒトに関連しない動物での発がん
1,4-ジオキサン	潜在的なヒトへの関連性を示唆する (作用モードから非線形外挿を選択)
トルエン	動物での発がん情報なし
ジクロロメタン	潜在的なヒトへの関連性を示唆する (作用モードから線形外挿を選択)
短鎖塩素化パラフィン	ヒトに関連しない動物での発がん
ビスフェノールA	動物での発がん情報なし
p-ジクロロベンゼン	ヒトに関連しない動物での発がん
鉛	動物で発がん性あり*

*遺伝毒性が陰性で、4つの疫学調査では、定量的な情報が欠如し、喫煙や、ヒ素、カドミウム、亜鉛等の他の化学物質との交絡因子の解析が欠如している

IPCS (MoA) 枠組みを使用した例

- Pastoor et al. (2005) によって提示されたMode of Actionの解析を使用したThiamethoxam (チアメトキシサム; 短期と長期の毒性影響のために動物モデルにおいて広く試験されたネオニコチノイド系殺虫剤) のケーススタディーは優れた例である
 - 作用モードのデータを組織化
 - 独立したリスクアセッサーが、証拠の重みと仮定された作用モードが利用可能なデータに支えられるかどうかを評価できる

Thiamethoxamの一連の論文

- Case Study: **Weight of Evidence** Evaluation of the Human Health Relevance of Thiamethoxam-Related **Mouse Liver Tumors**
Pastoor et al. (Syngenta)
TOXICOLOGICAL SCIENCES 86(1), 56–60 (2005)
- Thiamethoxam Induced Mouse Liver Tumors and Their Relevance to Humans
Part 1: **Mode of Action Studies in the Mouse**
Green et al.
TOXICOLOGICAL SCIENCES 86(1), 36–47 (2005)
- Thiamethoxam Induced Mouse Liver Tumors and Their Relevance to Humans
Part 2: **Species Differences in Response**
Green et al.
TOXICOLOGICAL SCIENCES 86(1), 48–55 (2005)



発表内容のまとめ

- 詳細リスク評価書シリーズでの発がん性の評価について
- 発がんの連鎖
- 疫学データからのリスクレベル
 - 1,3-ブタジエンでの解析
 - 2006年に改定されたIARCの前文について
 - Group区分の追加の説明
 - Hill(1965)の9原則
- 動物試験データからのリスク評価
 - IPCS Report (2005) Cancer Framework Workshop
 - Mode of Action (作用モード)について
 - EPA(2005)の発がん性物質のリスクアセスメントのためのガイドライン
 - 作用機序から作用モードへ
 - 用量-反応評価の2段階
 - 幼少期暴露のがんリスクアセスメント
 - IPCS (MoA) 枠組みを使用した例