

世界保健機関
国際がん研究機関

ヒトに対する発がんリスク評価に関する
IARC モノグラフ

前 文

リヨン、フランス

2006

本文書は、国際がん研究機関（IARC）のホームページに公表されている IARC モノグラフのまえがき（Preamble）の英文を電磁界情報センターができるだけ忠実に日本語に翻訳したものです。

なお、文意は英文が優先されますので、日本語訳における不明な箇所等につきましては、英文でご確認下さい。

ホームページの URL :

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/index.php>
(Posted 23 January 2006, updated 4 September 2015)

目 次

A. 一般的原則と手順	1
1. 背景.....	1
2. 目的と範囲.....	2
3. レビューの対象とする作用因子の選出.....	3
4. モノグラフに供せられるデータ.....	3
5. 会議の参加者.....	4
6. 作業手順.....	5
B. 科学的レビューおよび評価	6
1. ばく露データ.....	7
2. ヒトのがんに関する研究.....	8
3. 実験動物のがんに関する研究.....	12
4. メカニズムおよび他の関連データ.....	14
5. 要約.....	18
6. 評価およびその論理的根拠.....	19
参考文献	23

2006年1月改訂版
最終更新日 2015年9月

前文

IARC モノグラフ前文は、このプログラムの目的と範囲、**モノグラフ**作成における科学的原則および手順、考慮される証拠のタイプおよび評価の指針である科学的クライテリアを説明しています。**モノグラフ**や評価一覧表を読むにあたっては、ぜひこの前文を参考にして下さい。

A. 一般的原則と手順

1. 背景

IARC は、1965 年に設立されると、化学物質の発がんリスクに関して助言するように再三要求されました。それらの中に、既知あるいは疑わしいヒト発がん物質リストを求める要望もありました。入手できる情報をもつ複雑さを適切に取りまとめることが簡単な仕事でないことは明白でした。そこで IARC は、国際的な専門家からこの課題に関する意見を聴取する手段を検討することから始めました。1970 年、IARC の環境発がん諮問委員会 (IARC Advisory Committee on Environmental Carcinogenesis) は、「発がん性化学物質の一覧表を専門家が作成するのが望ましい。生物学的活性および公衆衛生への実際的重要度評価について参考文献を挙げて、証拠を提供することが望ましい。」と勧告しました。IARC 理事会 (IARC Governing Council) は、環境発がんに関する専門的で独立の科学的意見を各国政府当局に提供する IARC の役割についての決議を採択しました。その目的を達成するための一つの手段として、IARC 理事会は、「化学物質のヒトに対する発がん性リスクの評価に関するモノグラフ (monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man)」を IARC が作成することが望ましいと勧告しました。これがその後のシリーズの最初のタイトルになりました。

その後、このプログラムの範囲は広げられ、関連化学物質、複合的混合物、職業ばく露、物理的因子、生物学的因子、そして生活スタイル要因などのグループについて**モノグラフ**が作成されました。1988 年に、「化学物質の」という語句がタイトルから除かれ、現在の形である「**ヒトに対する発がん性リスクの評価に関する IARC モノグラフ (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans)**」になりました。

IARC は、**モノグラフ** プログラムを通して、ヒトのがんの原因を同定しようとしています。原因の特定は、IARC 設立時と同様に今日でも非常に必要性が高いがん予防の第一段階です。がんの世界的な負担は大きく、かつ増加し続けています：2000 年の年間の新規症例数は 1.01 千万人と推定され、2020 年までに 1.5 千万人に達すると予想されています (Stewart & Kleihues, 2003)。人口学およびばく露における現時点のトレンドに伴い、がんの負担は高資源国から低および中程度の資源国へ移行しつつあります。**モノグラフ**評価の結果として、各国の保健当局は、科学的根拠に基づいて職場および環境中の発がん因子への人体ばく露の低減対策を実施することが可能になりました。

1971 年に確立されたヒトに対する発がん性リスク評価のクライテリアは、最初の 16 巻の**モノグラフ**シリーズを審議したワーキンググループに採用されました。その後、このクライテリアは特別諮問グループによってさらに更新されました (IARC, 1977, 1978, 1979, 1982, 1983, 1987, 1988, 1991; Vainio et al., 1992; IARC, 2005, 2006)。

前文は、本来、科学的原則の表明文書であり、作業手順の仕様書ではありません。この科学的原則をワーキンググループが履行する手順の詳細は明示されていません。通常、それらの手順は、それま

での**モノグラフ**会議において効果的であったとして確立されてきた進行運営に準拠していますが、優先的には個々のワーキンググループの専権事項であります。

2. 目的と範囲

このプログラムの目的は、広範な人体ばく露による発がん性に関する批判レビュー（Critical Review）およびその証拠となる情報を検証し、専門家からなる国際的ワーキンググループの支援を得て作成し、**モノグラフ**として出版することです。**モノグラフ**は、発がん性因子のリスクアセスメントの第一段階を意味します。それには、ある作用因子がヒトのがんの年齢階級別発生率を変える可能性について入手できる証拠の確かさを判断するために、全ての関連情報を審査することが求められています。また、**モノグラフ**は、評価に直接関連するデータが入手できない場合には特にそうですが、追加的な研究努力が必要な分野を示唆することがあり得ます。

この前文において、用語「作用因子（agent）」は、その**モノグラフ**で評価の対象となる任意の実在物または状況を指します。プログラムの範囲が広がったため、現在、作用因子のカテゴリーには、特定化学物質、関連化学物質群、複合的混合物、職業ばく露または環境ばく露、文化的または行動的な習慣、生物および物理的因子があります。悪性疾患との因果関係、および悪性疾患との関連性がより完全に理解されるにつれて、このカテゴリーリストは拡張することになります。

がんの「ハザード」とは、ある状況下でがんを引き起こす能力をもつ「作用因子」です。がんの「リスク」とは、がんのハザードへのばく露から予測される発がん作用の「推定値」です。**モノグラフ**は、そのタイトルの中に「リスク」という単語が（歴史的に）用いられていますが、実質的にはがんの「ハザード」の評価を行っています。「ハザード」と「リスク」を区別することは重要です。**モノグラフ**は、たとえ現在のばく露レベルではリスクが非常に低い場合であっても、がんのハザードを同定します。なぜならば、新たな用途または不測のばく露により、著しくそのリスクを上昇させる可能性があるからです。

モノグラフでは、作用因子に悪性新生物の発生率を増加させる、その潜伏期を短縮させる、あるいはその重篤度または多重度を増加させる能力がある場合、その作用因子に「発がん性」という名称を付けます。良性新生物の誘発も、ある場合においては（パート B の第 3a 節参照）、その作用因子が発がん性を有するという判定を導く可能性があります。なお、本文の中では、「新生物」および「腫瘍」という用語は互換的に使用されます。

前文は、歴史的な継続性から、これまでの「証拠の強さ」という語句の使用を受け継いでいます。ただし、**モノグラフ**の評価では、がんのハザードに関する知見を支持する研究ばかりでなく、支持しない研究も同様に考慮していることは当然のことです。

いくつかの疫学研究および実験研究から、種々の作用因子が発がんプロセスの種々の段階に作用するかも知れないこと、いくつかの異なるメカニズムが関与するかも知れないことを示唆しています。**モノグラフ**の目的は、当初から一貫して、発がんの原因となるメカニズムとは独立して、発がんプロセスのいずれかの段階における発がん性の証拠を評価することです。しかし、全体的評価の作成においてメカニズムに関する情報が採用されることはあります（IARC, 1991; Vainio et al., 1992; IARC, 2005, 2006; パート B の第 4, 6 節も参照）。発がんメカニズムが解明されると、IARC は国際科学会議を招集し、如何にして特定のメカニズムデータをヒト発がん性評価に適用したらよいかについて、幅広いコンセンサスが出来ているか否かを判断します。そのような会議の結果は、IARC の科学出版物にて報告され、科学的知識の最新の状態を反映している限りにおいて、それがその後のワーキンググループの指針になる可能性があります。

モノグラフはハザード同定を重要視してきたとはいえ、用量反応関係のアセスメントもまた重要問題であることに違いはありません。多くの場合、がんハザードの評価に用いられたものと同じ疫学および実験研究を用量反応関係の推定にも用いることになります。この**モノグラフ**が対象とするのは、使用可能な疫学データの範囲内で用量反応関係を推定すること、あるいは実験研究と疫学研究から得られた用量反応的な情報を比較することです。場合によっては、定量的な用量反応関係アセスメントが専門である別のワーキンググループが後続の出版物を作成することもあり得ます。

モノグラフは、各国の関係当局や国際機関によるリスクアセスメントの作成、予防的措置に関する決定の策定、効果的ながん対策プログラムの提供、および公衆衛生上の選択肢の決定において、その一助になっています。IARCのワーキンググループの評価書は、入手可能なデータを基に、発がん性を肯定する証拠と否定する証拠に対して、科学的および定性的な判定を行います。この評価書は、公衆衛生的決定の根拠となり得る情報の一部を表しているに過ぎません。公衆衛生上の選択肢は、状況によって、国によって変わり、社会経済的優先順位およびその国特有の優先順位を含む多くの要因に関連します。したがって、規制や法制化に関してはいかなる勧告も与えていません。規制や法制化はそれぞれの国またはIARC以外の国際機関の責任になります。

3. レビューの対象とする作用因子の選出

レビューの対象とする作用因子は、次の2つの主要なクライテリアを根拠に選出されます：(a) 人体ばく露の証拠がある；(b) 発がん性に関する何らかの証拠または疑いがある。混合ばく露は、職業的および環境的場面において、さらに個人的および文化的習慣（例：喫煙および食習慣）の結果として、起きる可能性があります。疑われた発がん因子に類似した生物学的または物理的特性をもつ化学的類似体および化合物は、たとえヒトまたは実験動物において予測される発がん作用のデータが無くても、検討される可能性があります。

発がん性アセスメントに関連する公表データを入手するために、文献検索が行われます。IARCが1984、1989、1991、1993、1998および2003年に招集した特別諮問グループは、**モノグラフ**シリーズで評価すべき作用因子に関する勧告を作成しました。最近の勧告は、**モノグラフ**プログラムのウェブサイト (<http://monographs.iarc.fr>) 上で入手できます。IARCが新たな科学的情報を認識した場合、または各国の保健当局ががんに関連する緊急の公衆衛生ニーズを同定した場合、IARCはその他の作用因子のレビューをスケジュール化することがあります。

モノグラフが既に作成済みの作用因子に関して新たに重大なデータが入手された場合は、その後の会議で再評価が行われ、新しい**モノグラフ**が出版されることがあります。場合によっては、先の評価以降に公表されたデータのみをレビューすれば十分なこともあり得ます。このやり方は、データベースの更新、以前の未解決問題解決のための新しいデータのレビュー、またはある発がん因子に関連した新たな腫瘍部位の同定においても役に立つはずですが、ある評価結果における大きな変更（例えば、新たにグループIに分類すること、またはあるメカニズムがヒトでは働かないと決定すること、パートBの第6節参照）については、全面的な見直しにより、さらに適切に対処されます。

4. モノグラフに供せられるデータ

それぞれの**モノグラフ**は、全ての関連のある疫学研究および実験動物でのがん原性試験をレビューします。評価には不十分あるいは無関係と判定された研究は、引用されることはありますが、要約には含まれません。一群の類似研究がレビューされない場合は、その理由が示されます。

メカニズム関連および他の重要なデータもレビューされます。**モノグラフ**は、評価の対象となっている作用因子に関する文献のうち、メカニズムに関する文献は必ずしも全て引用していません（パ

ート B の第 4 節参照)。ワーキンググループがその評価に関連するとみなしたメカニズムに関するデータのみが含まれます。

疫学研究、がん原性試験、メカニズム並びに他の重要なデータに関しては、公的に入手可能な科学文献として、出版済みあるいは出版受諾済みの論文のみをレビューします。会議に先立って IARC が委託したメタ分析またはプール分析を含め、IARC 自体が行った研究にも同じ出版上の要求事項が適用されます (パート B の第 2c 節参照)。政府機関報告書からのデータも、公的に入手可能なものであれば検討対象になります。例外的に、博士論文および他の資料も、それが最終的な公表形態であり、公的に入手可能なものであれば、レビューされる可能性があります。

検討中の作用因子に関するばく露データおよび他の情報もレビューされます。「化学的および物理的性質」、「分析」、「生産および使用」、「環境中での存在」のセクションでは、公表および非公表の情報源が検討される可能性があります。

ある研究を **モノグラフ** に取り入れたとしても、そのことが、研究デザイン、分析、結果の解釈の妥当性を認めたことを意味するわけではありません。研究がもつ限界は、それぞれの研究についての説明の文末の角括弧中に明白に概説されています (パート B 参照)。ある個別研究について詳細な検討を行わない理由も、その角括弧中に示されています。

5. 会議の参加者

以下の 5 つのカテゴリーの参加者が、**モノグラフ** 会議への出席を許されます。

(a) ワーキンググループは、会議中に作成される批評レビュー (Critical Review) および評価書に責任を持ちます。ワーキンググループメンバーの任務は、(i) 全ての然るべきデータが収集されていることの確認、(ii) 科学的判断に基づき、評価に関連するデータを抽出すること、(iii) データの正確な要約を作成し、読者がワーキンググループの論旨を辿ることができるようにすること、(iv) がんに関する疫学および実験研究の結果を評価すること、(v) 発がんのメカニズムの理解に関連するデータを評価すること、(vi) ヒトへのばく露による発がん性の全体的評価書を作成することです。一般的にワーキンググループのメンバーは、レビューの対象になっている作用因子の発がん性に関連する重要な研究を公表しています。IARC は文献検索を使用して、ほとんどの専門家を特定します。ワーキンググループのメンバーは、(a) 知識と経験、および (b) 利益相反が実際上でも見かけ上でもないこと、の 2 つの根拠に基づき選出されます。また、人口統計学的多様性および科学的知見および見解におけるバランスも考慮されます。

(b) 招聘スペシャリストは、同じく重要な知識と経験を有しますが、実際上または見かけ上の利益相反をもつ専門家です。これらの専門家は、サブグループおよび本会議での議論において、彼らの類なき知識および経験に基づき、ワーキンググループの支援に貢献するために、必要なときに招聘されます。また彼らは、ばく露のセクションでの本筋に影響しない事柄、例えば、「生産および使用」についてのデータの全般的説明など、に関する事項で貢献することもできます (パート B の第 1 節参照)。招聘スペシャリストが行えないことは、会議の議長またはサブグループの座長を務めること、がんデータの説明または解釈に関係する事項の草稿を執筆すること、そして評価に参加することです。

(c) 各国および国際的な保健機関の代表者はしばしば会議に出席します。なぜならば、それらの機関はこのプログラムに資金提供しているか、あるいはその会議の議題に関心があるからです。このような代表者が行えないことは、会議の議長またはサブグループの座長を務めること、**モノグラフ** のどの部分であれ草稿を執筆すること、そして評価に参加することです。

(d) IARC は人数限定で、関連する科学分野のオブザーバとして、身分証明書を提出した場合、その会議への入場を認めることがあります。もちろん、問題の見方が異なる各分野からのオブザーバの数に偏りが無いようにすることに注意が払われます。彼らは会議に立ち会うために招待されるのであり、会議の評価の判定に影響を与えようとはなりません。オブザーバが行えないことは、会議の議長またはサブグループの座長を務めること、**モノグラフ**のどの部分であれ草稿を執筆すること、そして評価に参加することです。会議において、会議の議長またはサブグループの座長がオブザーバに発言の機会を与えることがあります、それは一般的に彼らが議論を見守った後のことです。オブザーバは、IARC **モノグラフ**会議オブザーバに関するガイドライン(<http://monographs.iarc.fr> で入手できます)を尊重することに同意しています。

(e) IARC 事務局は、関連する専門性を有し、IARC から任命された科学者で構成されています。彼らは報告者の役目を持ち、全ての議論に参加します。会議の議長またはサブグループの座長が要請した場合、彼らは草稿を執筆し、表および分析結果を準備することもあります。

招待状が送られてくる前に、IARC 事務局を含め参加見込みの人はそれぞれ、会議の議題に関連する財務上の利益、雇用およびコンサルタント、個人および所属組織への研究助成を報告するため、WHO の指定した利益宣誓書を提出します。IARC は報告された利益宣誓書を審査し、参加の資格に欠ける利益相反があるか否かを判定します。この宣誓書は、会議の開始時に更新され、もう一度審査されます。会議の議題に関連する利益は、その会議の参加者に開示され、**モノグラフ**を公表した巻においても開示されます (Cogliano et al., 2004)。

参加者の氏名および主な所属先は、それぞれの会議の約 2 ヶ月前に **モノグラフ**プログラムのウェブサイト上で入手可能です (<http://monographs.iarc.fr>)。それら参加者に対し、オブザーバまたは第三者団体が会議の前に接触すること、あるいはいかなる時でもロビー活動することは許容されています。IARC は、会議の参加者にその種の接触を全て報告することを求めています (Cogliano et al., 2005)。

全ての参加者のリストが、主な所属先とともに、それぞれの **モノグラフ**の巻頭に掲載されています。ワーキンググループのメンバーである参加者はそれぞれ、どこかの機関、政府、または産業界の代表としてではなく、一人の科学者として任務を遂行します。

6. 作業手順

個々のワーキンググループは **モノグラフ**のそれぞれ 1 巻の作成に責任を持ちます。1 巻が 1 つの作用因子をカバーするか、いくつかの関連作用因子をカバーするかによって、その 1 巻に 1 つまたは複数の **モノグラフ**が含まれることがあります。ワーキンググループ会議の約 1 年前に、**モノグラフ**プログラムのウェブサイト (<http://monographs.iarc.fr>) 上にレビューを開始する作用因子が公告され、IARC スタッフが他の専門家と協議して、参加者を選出します。その後、IARC は、PubMed などのデータ蓄積および検索システムを含め、広く認められている発がん性の情報源から関連する生物学的データおよび疫学データを収集します。指定のセクションについて予備的な作業報告書の作成を依頼された会議参加者は、彼らがそれぞれ文献検索を行うことで IARC の文献検索を補完することを期待されています。

産業界団体、労働組合および情報を有する他の組織は、「生産と使用」のセクションへの情報提供を求められることがあります。ただし、この関与は一般的に必要ありません。生産および商業取引に関する情報は、商業取引および市場に関する政府の調査出版物から得られ、場合によっては産業界に直接連絡して入手できます。一部の作用因子については、個別の生産データがさまざまな理由により入手できないことがあります (例えば、全ての生産国においては情報が収集されていないか、公表さ

れていない；生産が少ないなど）。使用に関する情報は、公表された情報源から入手できることもありますが、しばしば、製造業者との直接連絡により補完されます。他の国の情報源、国際的情報源からのデータでこの情報を補足する努力もなされます。

会議の6ヵ月前に、入手された資料を会議参加者に送り、会議参加者は予備的な作業報告書を作成します。IARC スタッフは、会議に先立ち、それぞれの作業報告書を編集し、ワーキンググループメンバーおよび招聘スペシャリストに送り、査読を求めます。

ワーキンググループメンバーは、テキストを議論して最終決定し、評価書を公式化するために、IARC で7-8日間の会議を行います。この会議の目的は、専門家によるレビューを行うこととコンセンサスを得ることです。最初の数日間は、4つのサブグループ（ばく露データ、ヒトでのがん、実験動物でのがん、メカニズムおよび他の関連データをそれぞれ担当するグループ）は持ち寄った作業報告書をレビューし、そのサブグループとして一体化した草案を作成し（訳者注：モノグラフの第1-4章に当たる）、要約を書き上げます（訳者注：第5章（全体的要約）に収められる各章の要約を指す）。個々の研究サマリの執筆者、およびそのサマリのレビューを行うものがその研究に関係しない人であることを確保することに注意が払われます。後半の数日間、ワーキンググループは本会議を行い、それぞれのサブグループ草案をレビューし、評価書を作成します。結果として、その巻全体がワーキンググループの共同産物となり、個人が著者となるセクションは一つもありません。

IARC ワーキンググループは、コンセンサスを得た評価の達成に努力します。コンセンサスとは、ワーキンググループのメンバー間での大筋の合意であり、必ずしも全会一致ではありません。議長は、容易にはコンセンサスが見通せない問題について、その問題に関する科学的意見の多様性を確認するために、ワーキンググループのメンバーに投票を行うことを選択することがあります。

会議終了後、マスターコピーを用いて、オリジナル文献との照合検証、出版のための校正と調整が行われます。ワーキンググループ会議後6ヵ月以内の出版を目標とします。成果の要約は、会議終了後すぐにモノグラフプログラムのウェブサイト上で入手可能です。

B. 科学的レビューおよび評価

ワーキンググループは、以下で議論できるように、科学的に定性的な観点に特に注目して、入手された研究のサマリを作成します。一般に、数値的結果はオリジナル論文に見られる通りにサマリに示されますが、単位は、比較を容易にするために、必要であれば変換されます。ワーキンググループは、公表されたデータの追加的分析を行い、それを証拠のアセスメントに用いることがあります。そのような補足的分析の結果を角括弧内に示します。ある研究の、その解釈に直接影響を与えるような重要な面について、読者の注意を喚起した方がよい場合、ワーキンググループのコメントを角括弧内に示します。

IARC モノグラフプログラムの範囲は、化学物質だけでなく、複合的混合物、職業ばく露、物理的および生物的因子、生活スタイル要因およびその他の潜在的な発がん性ばく露を含むまでに拡大しています。時代を経て、モノグラフの構成は以下のセクションを含むように進化してきました。

1. ばく露データ
2. ヒトでのがんに関する研究
3. 実験動物でのがんに関する研究
4. メカニズムおよび他の関連データ
5. 要約
6. 評価および論理的根拠

さらに、その巻の最初の総論セクションでは、その作用因子が評価の計画に組み込まれた理由、ワーキンググループが会議で議論した主な論点を記載します。

前文の部分では、**モノグラフ**の各セクションで検討・要約される証拠の種類、それに続いて、評価の指針となる科学的な判断基準を論じます。

1. ばく露データ

それぞれの**モノグラフ**は、作用因子に関する一般的情報を含んでいます。この情報は、作用因子によって大きく異なることがあるため、それに応じて変える必要があります。また、生産および使用（必要な場合には）、分析および検出の方法、発生、職業的および環境的な人体ばく露の発生源および経路に関する情報も含まれます。作用因子によっては、使用に関する規制やガイドラインが記述されることもあります。

(a) 作用因子に関する一般的情報

化学物質に関しては、化学的データおよび物理的データのセクションがあります：CAS (Chemical Abstracts Service) 登録番号、最新の一般名、および IUPAC 命名規則に基づく組織名が示されています：その他の同義語も示されていますが、リストは必ずしも包括的ではありません。物質の同定、発生および生物学的活性に関連する化学的および物理的性質に関する情報も含まれています。化学物質の工業生産の記述には、商品名、関連仕様書、および組成や不純物に関しての入手可能な情報が含まれます。与えられた商品名の一部は、評価すべき作用因子が含有物質の一つにすぎない混合物の商品名であることもあります。

生物学的因子に関しては、生物学的分類、構造および生態が記され、生物多様性の度合いが示されています。DNA 複製の様式、ライフサイクル、標的細胞、持続性、潜伏期間、宿主反応、およびがん以外の臨床疾患も記述されます。

物理的因子に関しては、放射線の形態をとる場合、放射線のエネルギーおよびスペクトル領域が示されます。外来異物、繊維性物質および吸入可能な微粒子の場合、サイズの範囲および相対的性状（長さ・幅・厚さなど）が示されます。

混合物、薬剤または生活スタイル要因に関しては、組成を含め、作用因子の説明がなされます。

必要な場合にはいつでも、歴史的概説、あるいは産業や習慣に関する説明など、その他の情報も示されることがあります。

(b) 分析および検出

作用因子の分析および検出方法について、感度、特異度および再現性を含めた全体的解説が記されます。規制目的に広く用いられる方法に重点が置かれます。人体ばく露モニタリングのための方法も記されます。いかなる方法についても、批判的評価あるいは推奨の表明、暗示はしません。

(c) 生産および使用

化学物質、混合物または他の作用因子の初の合成、および初の商業生産が成された日付が入手可能ならば記されます。自然には存在しない作用因子の場合、この情報によって、ある日付以前にはその作用因子への人体ばく露は起こり得なかったという日付を合理的に推定することができます。ばく露発生が初めて報告された日付も入手可能ならば記されます。さらに、過去および現在の商業生産に用いられる合成方法、および異なる不純物を生じさせるかもしれない異なる生産方法が説明されます。

その作用因子の企業による生産を報告した国名、およびそれぞれの国での企業数が確認されます。代表的な地域について、生産、国際商業取引および使用に関する入手可能なデータが得られます。しかし、これらの地域または国々が必ずしもその作用因子の唯一または主要な発生源または使用者であることを意味するわけではありません。同定された使用の一部は、最新の用途または主要な用途でない可能性がありますし、調査の範囲は必ずしも包括的ではありません。薬剤の場合、治療上の使用に関する記述は必ずしも最新の臨床実践を示していませんし、その治療上の有効性に関する判定を示していません。

(d) 発生およびばく露

ある作用因子の環境中での発生に関する情報は、職業環境、大気、水、土壌、植物、食品、動物およびヒトの組織レベルのモニタリングおよびサーベイランスから導かれたデータから得られています。入手可能な場合、その作用因子の生成、持続性および生体内蓄積に関するデータも示されます。そのようなデータは各国のデータベースから入手される場合もあります。

過去および現在の人体ばく露の程度、ばく露の発生源、最もばく露を受けやすい人々、ばく露に寄与する要因を示すデータも報告されます。職業的ばく露および環境的ばく露を含め、人体ばく露の範囲に関する情報も記されます。この情報は、先進国および発展途上国の両者からの関連知見を含みます。これらのデータの一部は広く配布されているものではなく、政府報告書および他の情報源から入手されることもあります。評価すべき作用因子が混合物、産業、職業または製造プロセスの場合、存在が既知の全ての作用因子についての情報が提供されます。製造プロセス、産業および職業の場合、歴史的な説明が記され、化学物質の組成、物理的性質および職業的ばく露レベルの時期と場所による変動について言及します。生物学的因子の場合、感染症の疫学が説明されます。

(e) 規制およびガイドライン

規制およびガイドライン（例：職業ばく露限度値、食品および水質における最大許容レベル、農薬登録）に関して記述されていますが、そのような制限値は継続的に見直しや変更が行われるため、最新の状況を反映していない可能性があります。ある国について規制の状況に関する情報が示されていない場合、それがその国にそのばく露に関する規制がないことを意味するととることは望ましくありません。生物学的因子に関しては、ワクチンおよび治療を含めた法律および管理が説明されます。

2. ヒトのがんに関する研究

このセクションは、全ての関係する疫学研究を記述します（パート A の第 4 節参照）。ヒトのがん性評価に関連するバイオマーカの研究を含めます。

(a) 研究タイプの検討

ヒトのがん性のアセスメントに寄与する疫学研究にはいくつかの種類、すなわち、コホート研究、症例対照研究、相関研究（あるいは生態学的研究）および介入研究があります。稀には、無作為化試験の結果も利用可能かも知れません。ヒトのがんに関する症例報告および症例シリーズもレビューする場合があります。

コホート研究および症例対照研究は、調査された個々の人のばく露と那些人達におけるがんの発生との関連を検討し、関連の主な指標として影響の推定値（相対リスクなど）を提供します。例として禁煙とその後の肺がんリスク減少が示すように、介入研究は因果関係推論のための強力な証拠を提供する可能性があります。

相関研究では、通常、調査の単位は住民集団全体（例えば、特定の地理的地域の住民集団または特定の時期の住民集団）であり、がんの発生頻度と調査された作用因子への住民ばく露の集約指標との関連を検討します。相関研究では、個人のばく露は調査されません。そのために、このタイプの研究は交絡を含みやすくなります。しかし、ある種の状況においては、分析的研究デザインより相関研究の方が多くの情報をもたらす可能性があります（例えば、飲料水中のヒ素に関する **モノグラフ**; IARC, 2004 を参照）。

いくつかの例において、症例報告や症例シリーズが、ある作用因子の発がん性についての重要な情報を提供しました。一般的に言って、このようなタイプの研究は、特定のばく露とある種のがんの発生という2つの事象の一致が、偶然による期待値より高頻度で起きているのではないかという臨床経験に基づいた疑いが発端となって行われます。症例報告や症例シリーズに通常として欠けているのは、あらゆる人口集団における症例の完全な把握、リスクに曝されている人口の定義または数の確認、そして、ばく露がない場合における症例発生期待数の推定です。

稀な例を除けば、症例報告、症例シリーズおよび相関研究は、その解釈にまつわる不確かさのために、それ単独で因果関係推測の根拠を示すには不十分です。しかし、症例対照研究およびコホート研究と総合すれば、このタイプの研究で、因果関係があるという判定を質的に下せる可能性があります。

良性新生物、前がん病変およびがんとの関連が考えられるその他の評価項目に関する疫学研究もレビューされます。いくつかの例において、がんそのものに関する研究から導き出された推論をこれらの疫学研究が強化しました。

(b) 研究の品質の検討

疫学研究の解釈においては、バイアス、交絡および偶然が何らかの役割を果たした可能性を考慮に入れることが必要です。バイアスとは、研究の立案または遂行中のある要因が原因となって生じる影響で、作用因子と疾病との間に実際に存在する関連より強め、あるいは弱めの関連が誤って導き出されるなどの影響を生じます。交絡とはバイアスの一形態ですが、もう一つの別の要因が、問題とする疾患の発生率増加あるいは減少に関連し、その要因が原因と見なされた要因とも関連するために、原因と見なされた要因と疾患との関連が真の関連より見かけ上強まる、あるいは弱まる場合に生じるものです。偶然が果たす役割は、生物学的変動に関連づけられる他に、作用因子の影響推定の正確度へのサンプルサイズの影響にも関連します。

個々の研究においてこれらの要因がどの程度最小化されているかを評価する際は、研究報告に記述されている研究デザインおよび分析の多くの側面について検討が行われます。例えば、発がん性の疑いが概ね単一の小規模研究から提起されている場合、より大きな人口集団で実施された同じようなデータを含む後続研究の解釈には注意深い検討が行われます。このような検討の大部分は、症例対照研究、コホート研究および相関研究に等しく適用されます。研究報告においてこれらの側面のどれか一つにでも明確さが欠落している場合、その研究の信頼性は低下し、ばく露の最終評価においてその研究に与えられる重みは低下します。

第一に、著者は、調査対象集団、疾患（または疾患群）およびばく露を十分に定義すべきです。調査対象集団における疾患症例の同定は、関心の対象であるばく露とは独立した方法で行うこと、そしてばく露アセスメントは、疾患の状態と関連しない方法で行うべきです。

第二に、著者は、研究デザインおよび分析において、疾患のリスクに影響を与え得る変数、および関心の対象であるばく露に関係していたかも知れない変数に配慮すべきです。そのような変数によ

る潜在的な交絡は、マッチングなどの方法で研究デザインにおいて対処するか、分析において統計的調整により対処すべきです。コホート研究においては、その地方の疾病発生率との比較が全国の疾病発生率との比較より適切である場合と適切でない場合があります。ばく露レベルが異なる個人間での疾病頻度の内部比較も、コホート研究では妥当なことです。その理由は、調査外の参照集団と調査対象集団の間のリスク要因の差に関連する交絡の可能性が最小になるからです。

第三に、著者は、たとえ洗練された統計分析を用いた場合でも、結論の根拠とした基礎データを報告すべきです。最低限でも、症例対照研究では、ばく露および非ばく露別の症例および対照の数を、コホート研究では、症例の観察数および期待数を報告すべきです。ばく露が始まってからの経過時間毎の詳細な表の作成およびその他の時間的要因も重要です。コホート研究では、報告バイアスの可能性を明らかにするために、全てのがん部位および全死因に関するデータを報告すべきです。症例対照研究では、関心のあるばく露以外に調査された要因の影響も報告すべきです。

最後に、著者は、相対リスク推定値、がんの絶対発生率、信頼性区間および有意性検定、あるいは交絡の調整に用いた統計学的手法を明確に記述すべきです。これらの手法については、症例対照研究（Breslow & Day, 1980）およびコホート研究（Breslow & Day, 1987）に関するレビューがあります。

(c) メタ分析およびプール分析

同じ作用因子に関して独立的に行われた複数の疫学研究のために、結果の解釈が難しくなることがあります。多数の研究からデータを統合した分析は、このような不明確さを解明する一つの手段であり、十分に目配りされた分析は検討に値します。統合分析には2つのタイプがあります。一つは、個々の研究の相対リスクなどの集約統計量を統合するもの（メタ分析）、もう一つは、個々の研究の生データをプールして分析するもの（プール分析）です（Greenland, 1998）。

統合分析の利点は、サンプルサイズ増大により正確度が上昇すること、および研究間の不均一性を詳しく説明する可能性がある潜在的な交絡因子、交互作用、修飾作用を探索する機会が得られることです。不利な点は、ばらばらな研究から得られたデータに相互比較可能性がないかもしれないことです。それぞれの研究には、調査対象者の募集、データ収集の手順、測定方法に違いがあり、研究間で異なるかもしれない非測定の変数の影響もあるからです。このような限界があるにも拘らず、十分に目配りされた統合分析は、作用因子の潜在的発がん性についての結論を引き出すために、個々の研究より堅固な根拠を提供する可能性があります。

IARCは、特定の**モノグラフ**に関係するメタ分析またはプール分析を研究委託することがあります（パートAの第4節参照）。さらには、**モノグラフ**会議中にワーキンググループが、多数の個々の研究の結果から洞察を得る手段として、異なる研究のデータを統合した、特定の目的のための計算を行うこともあります。この独自の計算結果は、本文においては識別のために角括弧内に表記されますが、より新しい研究または最新の分析を組み入れたものであるため、以前の分析の最新化になることもあります。メタ分析およびプール分析のためのデータの出典が何であれ、データの品質には個々の研究に適用されるはずのクライテリアと同じものを適用することが重要です。また、研究間の不均一を生む原因を考慮に入れることを確実にすることも重要です。

(d) 時間的な影響

時間的変数との関連でみた相対リスクおよび絶対リスクの詳細な分析が入手可能であれば、それらをレビューして、要約します。時間的変数には、最初のばく露を受けた年齢、最初のばく露からの経過時間、ばく露期間、累積的ばく露、ピークばく露（必要であれば）およびばく露停止からの経過時間などがあります。時間的關係性の分析は因果的推論に有用なことがあります。さらに、このよう

な分析は、発がん因子が発がんプロセスの初期あるいは後期に作用するかについて示唆を与えるかも知れません。ただし、良くて発がんメカニズムについて間接的な推論を与えるに過ぎません。

(e) 疫学研究におけるバイオマーカの有用性

バイオマーカは、分子的变化、細胞の変化または他の生物学的変化の指標であり、さまざまな目的で疫学研究での利用が徐々に増えています (IARC, 1991; Vainio et al., 1992; Toniolo et al., 1997; Vineis et al., 1999; Buffler et al., 2004)。バイオマーカは、ばく露の証拠、早期影響、細胞・生体組織・生物体の応答、個体の感受性または宿主反応の証拠、またメカニズムの推論の一部になります (パート B の第 4b 節参照)。これは、ゲノミクス、エピゲノミクスおよびその他の最新技術の発展を取り入れて急速に進化している分野です。

遺伝子多型と解析すべき作用因子への感受性の個人差との関連を特定する分子疫学データは、ヒトに対する発がんハザードの同定に貢献する可能性があります。その多型が、感受性上昇と一貫性を持つような形で遺伝子産物の機能的活性を修飾することが実験的に証明されれば、このようなデータは因果的推論に役立つ可能性があります。同様に、感受性の基盤と考えられている細胞機能、酵素または代謝産物を測定する分子疫学研究は、生物学的もっともらしさを補強する証拠を提供する可能性があります。しかしながら、遺伝的感受性に関するデータが、サブグループ分析の結果としての多重比較に由来する場合、擬陽性の結果および研究間の不一致の原因となる可能性があるため、そのようなデータは注意深い評価が必要です。ある遺伝子多型の既知の表現型が、評価すべき作用因子の発がんメカニズムを説明する場合、この表現型に関するデータが因果的推論に役立つ可能性があります。

(f) 因果性のクライテリア

がん疫学研究について、その研究の質について詳細に検討した後に、問題の作用因子がヒトへの発がん性を示す証拠として、その研究の重みに一定の判断をします。その判断にあたって、ワーキンググループは因果性に関するいくつかのクライテリアを考慮します (Hill, 1965)。強い関連性 (すなわち大きな相対リスク) は弱い関連性よりも因果性を示す可能性がより高いです。しかし、疾病またはばく露がありふれたものの場合、影響推定値が小さいことは、因果性のないことを示唆するのではなく、重要な意味を持つこともあると認識されています。同じ研究デザインの中のいくつかの研究、または異なる疫学的アプローチを用いた研究、または異なるばく露環境下での研究で再現されている関連性は、一つの研究からの孤立した観察よりも因果関係を示している可能性がより高いです。研究間に結果の不一致がある場合、考えられる理由を (ばく露に違いがあるなど) 探求し、高品質と判定された研究の結果には、方法論的に不適切と判定された研究の結果よりもより大きな重みを与えられます。

リスクがばく露とともに上昇する場合、このことは因果性の強い示唆と見なされますが、かといって段階的反応がないことが必ずしも因果関係を否定する証拠にはなりません。個人または集団全体でのばく露の停止または低減後のリスク低下の実証も、知見の因果的解釈の裏付けとなります。

いくつかのシナリオを想定することで因果関係の信頼性が高まるかも知れません。ある作用因子が、一つの部位の腫瘍または形態学的に一つのタイプの腫瘍の原因として特異的なこともある一方、複数の腫瘍タイプでの因果性から発がん性が明白になる可能性もあります。経時的反応、影響の推定値の正確度、生物学的もっともらしさなど、データベース全体の一貫性を考慮します。バイオマーカのデータは、疫学的観察の生物学的もっともらしさについてのアセスメントに用いられます。

入手できるのは稀ですが、ばく露を受けた人達と受けない人達との間でのがん発生率の差を示す無作為化臨床試験結果は、因果性があることの特に強い証拠を提供します。

いくつかの疫学研究が、ある要因のばく露とがんとの関連はほとんど無い、または無いという結果を示した場合、それらの研究は、恐らく全体として、発がん性なしの証拠を示していると判定されます。そのような判定を下すに当たっては、まず、それらの研究が前述の研究デザインおよび分析の基準を十分な程度に満たすことが必要です。具体的には、観察結果がバイアス、交絡またはばく露またはアウトカムの誤分類によって説明される可能性を検討し、その可能性を合理的な確かさを持って排除すべきです。さらに言えば、方法論的に妥当と判定された全ての研究が、(a) 観察されたあらゆるばく露レベルでの影響推定値が一貫して1である、(b) 総合した場合、相対リスクの統合推定値が1または1に近い値である、(c) 調査集団が十分な大きさをもつために信頼性区間が狭い、となるのが望ましいです。その上で、個々の研究と全研究をプールした結果のどちらもが、ばく露レベル上昇に伴いがんの相対リスクが上昇するという一貫した傾向を一切示していないことが必要です。いくつかの疫学研究から得られた発がん性なしの証拠は、調べられたがんのタイプ（単数または複数）、報告されたばく露レベル、そしてそれらの研究で観察された最初のばく露から発症までの期間に限って当てはまる、ということを経験することは重要です。ヒトのがんについての経験から、最初のばく露から臨床的ながんの成長までの期間は時には20年以上であることが示唆されています；30年よりかなり短い潜伏期間では、ヒトに対して発がん性なしを支持する証拠を提供するには短すぎます。

3. 実験動物のがんに関する研究

既知のヒト発がん因子で、実験動物での発がん性が適切に研究されたものは全て、1つまたはそれ以上の動物の種において陽性の結果を示しています（Wilbourn et al., 1986; Tomatis et al., 1989）。いくつかの作用因子（例えば、アフラトキシン、ジエチルスチルベストロール、日光、塩化ビニル）の場合、疫学研究でヒトでの発がん性が確認される以前に、実験動物での発がん性が確認されていたか、強く疑われていました（Vainio et al., 1995）。このような相関性から、実験動物にがんを引き起こす全ての作用因子が、ヒトでも同様にがんを引き起こすと確定はできませんが、実験動物での発がん性（パートBの第6節参照）の十分な証拠がある全ての作用因子は、ヒトに対する発がんハザードも同様にもたらすことは生物学的にもっともらしいことです。したがって、追加的な科学的情報がない場合、これらの作用因子はヒトに対する発がんハザードをもつとみなされます。追加的な科学的情報の例は、ある作用因子が動物にがんを引き起こすメカニズムがその種に特異的なものであり、ヒトでは機能しないことを実証するデータ、あるいは実験動物におけるメカニズムがヒトでも同様に機能することを実証するデータです（パートBの第6節参照）。

レビュー対象である作用因子を用いた実験動物で、がんに関する全ての入手可能な長期研究の報告が検討されます（パートAの第4節参照）。入手可能であれば、全ての実験設定における、評価すべき作用因子中に存在する不純物または汚染物質の性質と量が示されます。動物種、系統（必要であれば、遺伝的背景を含む）、性別、1群当たりの動物の数、処置開始時の週齢、ばく露経路、投与用量レベル、ばく露期間、生存率および発生したがんに関連する情報（新生物または前がん病変の発生率、潜伏期、重症度または多重性）が報告されます。評価に関係しないと判定された、あるいは不十分と判定された（例えば、ばく露期間が短すぎる、動物の数が少なすぎる、生存率が低い；以下参照）実験動物研究は除外されます。長期がん原性実験の実施ガイドラインが公表されています（例えば、OECD, 2002）。

その他、実験動物による発がんに関連する研究のうち、以下の研究は記述に含まれます：発がん作用（carcinogenic effects）修飾要因の存在下で問題の作用因子を与えた実験（例えば、イニシエーションプロモーション研究、共発がん研究および遺伝子改変動物での研究）；評価項目が、がんではなく、定義された前がん病変の研究；既知の代謝物および誘導体の発がん性に関する実験；問題の作用因子のばく露を受けた非実験動物（例えば、家畜およびペット）でのがんの研究など。

混合物の場合、その収集、保存、抽出、濃縮および輸送において、個々の物質の物理化学的性質の変化が生じる可能性を検討します。もう一つの検討事項は、混合物の構成成分間での化学的および毒性学的な相互作用が用量反応関係を変化させる可能性です。

動物実験において、試験のために投与された混合物の人体ばく露との関連性も査定されます。これには、試験される混合物の以下の点に関する検討が含まれる可能性があります：(i) 物理的および化学的特性、(ii) あるクラスの物質の存在の指標となる同定された構成成分、(iii) 遺伝毒性および関連試験の結果。

評価すべき作用因子に類縁性のある（例えば、構造が類似している、または同じウイルス属である）作用因子について得られた結果の妥当性も検討されます。それらの結果は、ヒトでの発がんプロセスの理解に関連する生物学的およびメカニズム上の情報を提供し、評価すべき作用因子がヒトに対する発がん性をもつことの生物学的もつともらしさを強化する可能性があります（パート B の第 2f 節参照）。

(a) 質的な観点

発がん性アセスメントには、以下のような質的な価値に関するいくつかの検討事項が含まれます：(i) 試験の実験的条件、これは、ばく露の経路、スケジュールおよび期間、動物種、系統（必要であれば、遺伝的背景を含む）、性別、週齢および観察期間を含みます、(ii) 結果の一貫性、例えば、動物種および標的臓器の間で一貫性、(iii) 新生物発生のスペクトル（前がん病変および良性腫瘍から悪性新生物まで）、(iv) 発がん修飾要因が働いた可能性。

特定の研究の解釈および評価における重要な検討事項は以下の通りです：(i) 作用因子の定義が明確か、混合物の場合には、試料特性の情報提供が適切か、(ii) 用量の測定が適切か—特に吸入実験において、(iii) 用量、処置期間およびばく露経路が適切か、(iv) 処置群の動物の生存率が対照群のものと同様か、(v) 実験群当たりの動物数が適切か、(vi) 雄と雌の両方を用いているか、(vii) 動物の各実験群への割り当てが無作為に行われたか、(viii) 観察期間が適切か、(ix) データの報告と分析が適切か。

良性腫瘍が、(a) 特定の研究において、ある臓器または組織に、悪性腫瘍と同じ細胞タイプとの共存あるいは由来で発生している場合、(b) 悪性腫瘍へのプログレッションへの段階を促進するように見える場合には、通常、そのような研究は腫瘍発生率のアセスメントに統合されます（Huff et al., 1989）。前がん状態と推定される病変の発生は、場合によっては、観察されている何らかの新生物発生の生物学的もつともらしさの判定の助けになる可能性があります。ある作用因子が、容易には悪性腫瘍に移行しないように見える良性腫瘍のみを引き起こす場合、そうではあっても、その作用因子について、発がん性を疑うことが望ましく、さらなる研究を必要とします。

(b) 量的な観点

腫瘍の発生率は、動物の種、性別、系統、遺伝的背景および週齢によって異なり、ばく露の用量、経路、タイミングおよび期間によっても異なります。ばく露レベル上昇につれて新生物の発生率が上昇することを示す証拠は、ばく露と新生物発生の間の因果的関連の推定を強固にします。

用量反応関係の形は、研究している特定の作用因子およびその標的臓器に依存して、幅広く変化することがあります。DNA 損傷の誘導または修復阻害、細胞分裂および細胞死割合の変化、細胞内情報伝達における変化などのメカニズムは、ある種の発がん因子についての用量反応関係の重要な決定要素です。多くの化学物質は、反応中間体への変換の前段で代謝による活性化が必要であるため、用

量反応のパターンの決定においては、代謝および毒性動態の2つの観点が重要です。吸収、活性化、不活性化、排泄などの段階での飽和が、用量反応関係の非線形性を生む可能性がありますし(Hoel et al., 1983; Gart et al., 1986)、DNA修復などのプロセスの飽和も同様の可能性があります。また、用量反応関係は、処置群間での生存率の違いの影響を受ける可能性もあります。

(c) 統計学的分析

検討される要因は各処置群についての次のような情報が必要であり、それが目的達成のために十分であるかが検討されます：(i) 実験された動物数および病理組織学的に検査された数、(ii) ある特定の腫瘍タイプが生じた動物数、そして(iii)生存期間の長さ。用いた統計学的手法を明確に記述すること、およびその手法が、ここでの目的のために科学的に一般に受け入れられている技法であることが望ましい(Peto et al., 1980; Gart et al., 1986; Portier & Bailer, 1989; Bieler & Williams, 1993)。最適な統計学的手法を選択するためには、各処置群の間に生存率の差があるか否かを検討することが必要です；例えば、腫瘍に関連しない死亡率による生存率の低下は、その後起きたかも知れない腫瘍発生を排除してしまいます。生存率に関する詳細情報が入手できない場合には、腫瘍が出現する以前に生存率に有意差があるならば、有効数(最初の腫瘍発見時に生存している動物の数)の動物における担がん動物の割合の比較が有効です。腫瘍致死率の検討も必要です：急速に死に至る腫瘍の場合、死亡の時点が腫瘍発生の時点の指標になるため、生命表法によりそれを査定することができます；生存に影響しない非致死性腫瘍または偶発腫瘍(訳者注：症状が無く、他の目的で実施した検査により偶然発見される腫瘍)については、腫瘍有病率の変化をマンテル-ヘンツェル検定などの方法で査定できます。腫瘍の致死性の確定はしばしば困難であるため、そのような情報を必要としないPoly-K検定のような方法も使用可能です。実験動物に観察される腫瘍の数および大きさについて実験結果が得られる場合(例えば、マウス皮膚の乳頭腫、核磁気共鳴トモグラフィで観察された肝腫瘍など)、上記以外のさらに複雑な統計学的手法が必要になる可能性があります(Sherman et al., 1994; Dunson et al., 2003)。

定型的な統計的手法は、ヒストリカルな対照データを対象とする実験で得られたデータの分析に組み込むために開発されてきました。このような手法は、その施設で行われた研究間およびその研究内の変動の大きさに基づく妥当な重みをヒストリカルおよび同時進行の対照に割り付けます：ヒストリカルな対照には、その変動が大きい場合には小さな重みを、変動性がほとんどない場合には大きな重みを与えます。同時進行の対照に比べて有意に上昇した腫瘍反応を、それがヒストリカルな対照の範囲内にあることを論拠に割り引くのは一般的に適切ではありません。特に、ヒストリカルな対照が研究間で大きな変動を示し、したがってそれらは現行の実験にほとんど関連しない場合、そのような割引は適切ではありません。その一方、稀な腫瘍に関する結果の分析においては、ヒストリカルな対照の研究間変動が小さい場合には特に、ヒストリカルな対照の検討によって分析が改善される可能性があります。ヒストリカルな対照は、同時進行の対照と動物種、性別および系統、さらには対照動物での腫瘍反応率に影響を与える可能性がある基礎食および全般的な実験環境など他の要因に関して、可能な限り密接に類似するように選択すべきです(Haseman et al., 1984; Fung et al., 1996; Greim et al., 2003)。

動物実験では、動物の系統に違いがあるため、メタ分析および統合分析が実施される頻度は疫学研究の場合より少ないですが、実験プロトコルが十分に類似している場合、そのような研究が動物データの解釈を有効に支援する可能性があります。

4. メカニズムおよび他の関連データ

メカニズムおよび他の関連データは、発がん性の証拠を提供する可能性、また動物およびヒトでのがんの知見の関連性および重要性の査定に役立つ可能性があります。メカニズムおよび他の関連データの性質は、検討対象作用因子の生物学的活性に依存して決まります。ワーキンググループは、代

表的な研究を検討し、彼らが重要と考える関連のデータおよび問題を簡潔に説明します；したがって利用可能な研究が残らず引用されるわけではありません。関連するトピックスには、毒性動態、発がんメカニズム、発がんの高感受性、人口集団およびライフステージ、その他の関連データおよびその他の有害影響が含まれる可能性があります。バイオマーカのデータが発がんメカニズムについての情報を提供する場合、それらもこのセクションに含まれます。

これらのトピックスは、相互に排他的ではありません；したがって、同じ研究が1つより多くのサブセクションで議論されることもあります。例えば、研究対象作用因子を代謝する酵素をコードする遺伝子の突然変異は、毒性動態、メカニズム、それが遺伝的多型として存在するならば個人の感受性のサブセクションにおいても議論されるはずです。

(a) 毒性動態学的データ

毒性動態には、ヒト、実験動物、そして関連する場合には細胞系での作用因子の吸収、分布、代謝および排泄が関連します。用量-反応関係に影響する可能性がある動態的要因の例には、生体組織での取り込み、沈着、生体内持続性および半減期、タンパク質結合、代謝活性化および解毒などがあります。ヒトおよび実験動物における作用因子の代謝様式を示唆する研究は簡潔に要約され、可能であれば、ヒトおよび動物から得られるデータの比較がなされます。ばく露と標的部位に達する用量との関係に関する比較情報は、動物種間でのハザードの外挿、および *in vitro* 実験結果の役割の明確化において重要である可能性があります。

(b) 発がんメカニズムに関するデータ

ワーキンググループは、論点を明確にするために、仮にその作用因子ががんのリスクを増加させる場合のメカニズムとして可能性のあるものを同定することを試みます。

そのような候補のメカニズム一つ一つに関して、ヒトおよび実験系の主要データからの精選された代表的データを要約します。データの得られていない部分、それから、1つより多くのメカニズムが働く可能性を示唆するデータにも注意を払います。特に、メカニズムに関するデータが実験モデルから導かれた場合、そのメカニズムのヒトへの外挿性を議論します。影響を受ける臓器、組織または細胞での変化は、以下のような非排他的な3つのレベルに分類することができます。

(i) 生理学的な変化

生理学的な変化とは、細胞、組織および臓器の生理学および/または反応のばく露に関連した変化を指します。潜在的に有害な生理学的変化の例には、有糸分裂誘発、代償性細胞分裂、アポトーシスおよび/または細胞老化からの回避、炎症・過形成・化生および/または前がん状態の存在、血管新生、細胞接着の変化、ステロイドホルモンの変化および免疫監視システムの変化があります。

(ii) 細胞レベルの機能的変化

機能的変化とは、がんのリスク上昇との関連で決定的に重要なプロセスを管理するための、細胞の信号伝達経路におけるばく露に関連した変化を指します。機能的変化の例には、生体異物の代謝に関与する酵素の活性変化、DNA 修復を調節する主要遺伝子の発現の変化、細胞周期促進を司るサイクリン依存性キナーゼの変化、タンパク質の翻訳後修飾のパターンの変化、アポトーシス率を変化させる調節因子の変化、DNA 複製および転写の刺激関連因子の分泌の変化、ギャップ結合を介した細胞間コミュニケーションの変化があります。

(iii) 分子レベルの変化

分子レベルの変化とは、ばく露に関連した分子レベルの細胞構造での変化を指し、遺伝毒性を含みます。分子レベルの変化の例には、DNA 付加体形成および DNA 鎖切断、遺伝子の突然変異、染色体異常、染色体異数性および DNA メチル化パターンの変化です。不可逆的影響がより重視されます。

発がんハザードを同定するためにメカニズム解析のデータを用いるのは、メカニズム解析の研究がある場合に限られます。メカニズム解析のデータを使用することはたやすいことではないので、上述の各レベルでの変化でもそのメカニズムに関して容易に記述されるものではありません。

このセクションで遺伝毒性が議論されるのは、メカニズム解析のデータの評価に関与する重要な問題を説明するためです。

遺伝子突然変異および染色体異常／異数性の発がんへの関連性の観点から、遺伝的影響とその関連影響についての試験法を説明します (Vainio et al., 1992; McGregor et al., 1999)。試料の特性に関して十分な情報があるかを検討し、必要であれば、コメントをつけます；混合物についての試験法に関するコメントは、動物の長期発がん性試験に関するものと同様です。入手可能なデータを、検出された影響評価項目である DNA 損傷、遺伝子突然変異、姉妹染色分体交換、小核形成、染色体異常および異数体などにしたがって総合的に解釈します。濃縮が行われた場合にはそれを記し、*in vitro* での生体外代謝系の使用が試験結果に影響を与えたか否かにも言及します。これらのデータについては、系統発生的分類法による表形式でリスト化します。

原核生物、下等真核生物、昆虫、植物および哺乳動物の培養細胞を用いた試験での陽性の結果は、哺乳類において遺伝的影響およびその関連影響が生じる可能性があることを示唆しています。そのような試験の結果は、生じる遺伝的影響のタイプおよび代謝活性化の関与に関する情報をも提供する可能性があります。前述の影響評価項目の一部は、明らかに本質的に遺伝に関するものですが（例えば、遺伝子突然変異など）、一方、その他の項目は遺伝的影響に随伴するものです（例えば、不定期 DNA 合成など）。腫瘍プロモーション、細胞形質転換およびギャップ結合による細胞間コミュニケーションに関する *in vitro* 試験は、必ずしも遺伝的变化の結果としてではなく、発がんプロセスとの特異的関連性を持つかもしれない変化に対して鋭敏である可能性があります。これらの試験法の批評レビューは公表されています (Montesano et al., 1986; McGregor et al., 1999)。

ヒトおよび実験動物における遺伝毒性または他の活性に関する明白な証明は、その他の生物における証明に比べ、より重要性が高いと見なされます。ある作用因子が哺乳類において *in vivo* で遺伝子および染色体の突然変異を引き起こし得ることの実験的証明は、その作用因子が発がん性を持つ可能性があることを示唆します。動物を用いた *in vivo* 実験でのいくつかの組織を選択して、それら組織における変異原性試験で陰性の結果を提供した場合、その重みは小さくなります。その理由の一つは、そのような結果は試験に用いた組織以外の組織における影響の可能性を排除しないからです。さらに言えば、遺伝的影響評価項目を用いた短期的試験の陰性の結果は、それ以外のメカニズム（例えば、受容体介在性の作用、再生的細胞分裂に伴う細胞毒性、ペルオキシソーム増殖など）を通して作用する因子の発がん性を除外する証拠を提供しているとは見なされ

ません (Vainio et al., 1992)。短期的試験の結果を見誤らせる可能性がある要因については、別のところで詳しく議論されています (Montesano et al., 1986; McGregor et al., 1999)。

ある作用因子が、遺伝毒性に関与しないある特定のメカニズム (例えば、ホルモンによる異常調節、免疫抑制、慢性刺激を引き起こす結石やその他の沈着物の形成) により作用する証拠がある場合、その証拠を提示し、発がんにおけるその特定のメカニズムについて、厳格なクライテリアのもとで、総合的に再検討します (e.g. Capen et al., 1999)。

ウイルス、細菌および寄生虫などの生物的因子の場合、発がん性に関連するその他のデータとして、感染の病理学的検討、ウイルスの組み込みおよびその発現、ヒトの腫瘍で見られる遺伝子変化との関連性の説明が含まれます。その他の観察として、感染への細胞および組織の反応、免疫応答および腫瘍マーカーの存在も検討します。

放射能を有する物理的因子の場合、発がん性に関連するその他のデータとして、化学的因子の場合と同様に生理学的、細胞および分子のレベルでの損傷影響の説明、そしてそれらの影響がどのように生じるかの説明が含まれます。「物理的因子」には、それらが組織中または体腔に物理的に存在する結果として、病気の原因となるような影響を生じる外来異物も含まれると考えられており、外来異物にはさまざまな種類の外科的インプラント、種々の大きさの難溶性の繊維、ダストおよび微粒子などがあります。そのような材料に関するその他の重要なデータには、その材料に対する細胞、組織および生理学的な反応の特性、その材料が関連するかも知れない腫瘍形成以外の病的状態の説明が含まれます。

(c) メカニズムに関連するその他のデータ

ある作用因子の発がん性評価に関連し得るあらゆる構造活性相関 (訳者注: 化学物質の構造と生物学的活性との間に成り立つ量的関係)、物理的および化学的性質の毒性学的意義、および他の箇所に含まれていない評価に関連するあらゆるデータに関する説明が提供されます。

遺伝子発現マイクロアレイから得られるデータのような高アウトプットデータ、および一つの影響評価項目についての数百個の作用因子の試験に由来するデータのような高スループットデータは、メカニズムデータを発がんハザードの評価に役立てる上において、特別に考慮すべき問題を提出しています。高アウトプットデータの場合、個別の影響評価項目の変化 (例えば、1つの遺伝子の発現変化) の解釈において、もっと幅広くその他の影響評価項目 (転写制御に関係する他の遺伝子群) との関係性の中において、その知見の一貫性を考慮しないと、過剰な解釈をする可能性があります。高スループットデータは、メカニズム査定に利用することができますが、1つの実験で測定されたすべての影響評価項目を適切な関係性の中で検討することが必要です。高スループットデータの場合、観測値の数が測定された影響評価項目の数をはるかに上回るため、複数の作用因子に共通のメカニズムの同定における有用性は高くなります。単に妥当と思われるだけでなく、関連する成分すべてのクラスにわたって一貫した発がん反応のパターンを持つメカニズムの同定にこのようなデータは役立ちます。

(d) 感受性データ

毒性動態、発がんメカニズムおよびその他の要因に基づき、ある作用因子に対する感受性が個人、集団およびライフステージで上昇あるいは低下する可能性があります。個人レベルの感受性に影響する宿主および遺伝的要因の例には、性別、評価すべき作用因子の代謝に関与する遺伝子の遺伝子多型、ライフステージまたは疾病の存在による代謝能力の差異、DNA 修復能力の差異、医薬品または他のば

く露による代謝能力の競合または変化、前から存在するホルモン不均衡の化学的ばく露による悪化、抑制された免疫系、通常より急速な組織増殖または再生の時期、行動（例えば、依存症）の違いをもたらす遺伝子多型などがあります。このようなデータは、疫学データからの証拠の強さを相当程度高め、*in vivo* および *in vitro* 実験研究のヒトへの関連性を強化する可能性があります

(e) その他の有害影響に関するデータ

がんの評価に関連する急性、亜慢性および慢性の有害影響に関するデータを要約します。腫瘍発生の分布およびその部位での生物学的影響、または腫瘍発生に結びつく可能性のある生理学的変化を決定づける有害影響が重視されます。生殖、胚および胎児の生存および発達に関するデータも簡潔に要約します。生殖への影響および遺伝に関する疫学研究とヒトにおける関連した影響の妥当性の判定には、がんの疫学研究に適用されるクライテリアと同じものを用いますが、詳細な記述は僅かにとどめられます。

5. 要約

このセクションは、この前までのセクションで記述されたデータの要約です。要約は、**モノグラフ**のウェブサイト (<http://monographs.iarc.fr>) 上で見ることができます。

(a) ばく露データ

必要に応じて、生産、使用、発生、職場および環境でのばく露レベル、ヒトの組織および体液での計測値などの要素に基づき、データを要約します。さまざまな職業および環境的状况におけるばく露を比較するため、量的データおよび時間的トレンドを記します。生物学的因子のばく露については、感染の伝播、有病率および持続性に関して説明します。

(b) ヒトでのがん

ヒトでの発がん性アセスメントに関連する疫学研究の結果を要約します。症例報告および相関研究も、関連性がある場合には要約します。がんの増加が観察された標的臓器（単数あるいは複数）または組織（単数あるいは複数）を同定します。用量反応関係およびその他の量的データも入手可能であれば要約されることがあります。

(c) 実験動物でのがん

動物における発がん性評価に関連するデータを要約します。動物種、実験デザイン、投与経路別に、新生物または前がん病変の発生率増加、潜伏期短縮、または重症度や多重性の増加が観察されるか否かを記述し、腫瘍部位も記します。その作用因子が、出生前ばく露後あるいは単回投与実験において腫瘍発生をもたらした場合には、そのことも記述します。影響を否定する知見、逆の関係、用量反応関係およびその他の量的データについても要約します。

(d) メカニズムおよびその他の関連データ

毒性動態（吸収、分布、代謝、排泄）および可能性のある発がんメカニズム（例えば、遺伝毒性、エピジェネティックな影響など）に関連するデータを要約します。それに加えて、感受性の高い個人、人口集団およびライフステージに関する情報も要約します。このセクションでは、生殖および発達への影響、および重要と考えられる追加的な関連データを含め、その他の毒性影響も報告します。

6. 評価およびその論理的根拠

ヒトおよび実験動物のデータから導かれた発がん性の証拠の強さの評価を、標準化された科学用語を用いて記述します。メカニズムに関する証拠の強さも同様にその特徴を明記します。

以下に述べるように、この評価書のクライテリアが、発がん性評価に関連する可能性のある全ての要因を網羅できていないことは承知されています。全ての関連する科学的データを考慮して、ワーキンググループは、総合的な解釈に基づき、高いあるいは低いカテゴリーに作用因子を割り当てることもあります。

これらのカテゴリーは、あるばく露に発がん性があるという証拠の強さを表すに過ぎず、その作用要因自体のもつ発がん性の強度の程度を表すではありません。新しい情報が入手可能になれば、分類が変更されることもあります。

証拠の程度について下された一定の評価は、物理的、化学的または生物学的に定義されたその試験対象の材料に限定されたものです。ワーキンググループが評価すべき作用因子（複数）に十分に密接な関連性があるとみなした場合、証拠の程度の評価を1つにするために、それらの作用因子を一括して扱うことがあります。

(a) ヒトにおける発がん性

ヒトでの研究から得られた発がん性に関する証拠は、以下のカテゴリーのいずれか1つに分類されます：

発がん性の十分な証拠：ワーキンググループは、その作用因子へのばく露とヒトのがんとの間因果関係が確立されていると判断しています。すなわち、合理的な信頼区間を有し、偶然、バイアスおよび交絡が排除されたと考えられる研究において、ばく露とがんと間に正の関連が観察されています。**十分な証拠**ありとの文言の後に、ヒトでがんのリスク上昇が観察された標的臓器（単数または複数）または組織（単数または複数）を認定する別の文章を付けます。標的臓器または組織を特定することは、その作用因子がその他の部位にがんを引き起こす可能性を排除するものではありません。

発がん性の限定的な証拠：その作用因子へのばく露とがんと間にポジティブな関連が観察され、その関連についての因果的解釈を信頼できるとワーキンググループは考えているものの、偶然、バイアス、または交絡作用を根拠のある確信を持って排除できていない可能性があります。

発がん性の不十分な証拠：入手可能な研究では、その研究の質、一貫性、または統計的検出力が不十分なため、ばく露とがんと間の因果的な関連の有無について結論を得ることが出来ない場合、または、ヒトのがんに関するデータが入手出来ない場合。

発がん性がないことを示唆する証拠：ヒトが遭遇するばく露レベルの全範囲をカバーするいくつかの適切な研究があり、それらの研究は、任意のばく露レベル観察値において、その作用因子へのばく露と調査対象のがんと間にポジティブな関連を証明しないことで一貫性がある場合。これらの研究は単独でも、統合しても、それらの結果は、1に近い上限値と狭い信頼区間をもつ（例えば、相対リスクが1）べきです。バイアスおよび交絡作用が根拠ある確信を持って排除され、十分な長さの追跡期間で調査されているべきです。**発がん性がないことを示唆する証拠**という結論は必然的に、入手された研究でカバーされたがんの部位、ばく露の条件およびレベル、観察期間に限定されるものです。さらに言えば、調査されたばく露レベルにおける非常に小さなリスクの可能性は決して排除されていません。

場合によっては、上述のカテゴリーは、特定の臓器または組織における発がん性に関する証拠の程度を分類するために使用されることがあります。

入手可能な疫学研究が、混合物、作業工程、職業または産業に関係する場合、ワーキンググループは、何らかの過剰リスクの原因となる可能性が最も高いと考えられる特定の作用因子を探索して同定します。評価は、入手されたばく露データおよびその他の観点が許容する範囲でできるだけ狭義に焦点を当てます。

(b) 実験動物における発がん性

実験動物における発がん性は、従来の長期発がん性試験、遺伝子改変動物を用いた発がん性試験、2段階あるいは多段階発がん過程を応用した *in vivo* 発がん性試験の結果を用いて評価されます。従来の長期発がん性試験、または腫瘍発生を影響評価項目とした試験実験のデータがない場合、実験動物における発がん性の証拠の程度の評価においては、多段階発がん過程のいくつかの段階に注目した発がんモデル動物での一貫した陽性の結果が考慮されるはずですが、

実験動物における発がん性に関する証拠は、以下のカテゴリーのいずれか1つに分類されます：

発がん性の十分な証拠：ワーキンググループは、作用因子と悪性新生物の発生率増加、または妥当であれば良性と悪性の新生物を合わせた発生率の増加との間の因果関係が、(a) 2つまたはそれ以上の動物種において、あるいは (b) 異なる時期に、または異なる研究機関で、または異なるプロトコルで実施された1種類の動物種での2つまたはそれ以上の独立した研究において、確立されていると判断しています。適正に実施された研究、理想的には試験実施適正基準 (Good Laboratory Practices) にしたがって実施された研究における1つの動物種の両性での腫瘍発生率増加も、**十分な証拠** を提出するものです。

1つの動物種の一方向の性を用いた1件の研究であっても、悪性新生物が、発生率、部位、腫瘍タイプまたは発生週齢に関して統計学的に有意に発生した場合、または、複数部位腫瘍の明確な所見がある場合には、その研究は**十分な証拠**を提出すると判断される可能性があります。

発がん性の限定的な証拠：データからは、ある種類の発がん作用を示唆しているものの、確定的評価を下すには不足している場合。不足の理由は、例えば、(a) 発がん性の証拠が1つの発がん性試験に限られている、(b) 研究の計画、実施または解釈の妥当性に関して未解決の疑問がある、(c) 作用因子が良性の新生物または悪性化が不確かな病変のみの発生を増加させる、または、(d) 発がん性の証拠が、狭い範囲の組織または臓器のがんプロモーター作用のみを立証した研究に限られている場合、などです。

発がん性の不十分な証拠：試験に大きな定性的または定量的限界があるため、その試験結果からは、発がん性の有無を判断していると解釈することが出来ない場合、または、実験動物のがんに関するデータが入手できない場合。

発がん性がないことを示唆する証拠：その作用因子が、その試験の範囲内で、発がん性を持たないことを証明できる少なくとも2つの動物種を用いた適切な研究が入手可能な場合。**発がん性がないことを示唆する証拠**という結論は必然的に、研究された動物種、腫瘍部位、ばく露時の週齢、およびばく露の条件とレベルに限定されるものです。

(c) メカニズムおよびその他の関連データ

発がん性およびその発がんの総合的な評価に影響すると判断された重要なメカニズムおよびその他に関する証拠に焦点を当てて記述します。ここには、前がん病変、腫瘍の病理学、遺伝的およびその関連影響、構造活性相関、代謝および毒性動態、物理化学的パラメータおよび類似の生物因子に関するデータが含まれる可能性があります。

観察された発がん性がある特定のメカニズムを介して生じることを示す証拠の強さを、「弱い」「中程度」または「強い」などの用語を用いて評価します。その次にワーキンググループは、その特定のメカニズムがヒトにおいて働く可能性があるか否かを査定します。あるメカニズムがヒトで働くという強い示唆は、ヒトでのデータ、またはばく露を受けたヒトから得られた生物学的試料でのデータから導かれます。問題の作用因子が、発がんに至る因果的な経路に係わる変化を、ばく露されたヒトに引き起こすことをデータが証明するならば、そのようなデータは特に重要と考えられる可能性があります。しかし、そのようなデータが入手されるようになることは決してあり得ません。その理由は、特定の化合物の実験系での毒性および/または発がん性の証拠があれば、それだけを根拠にその化合物のヒトでの利用は回避される可能性があるからです。

あるメカニズムが実験動物で働くという結論は、異なる実験系での一貫した結果の所見、生物学的のもっともらしさの実証、データベース全体の一貫性によって強化されます。あるメカニズム仮説について、その重要なプロセスの抑制が腫瘍発生の抑制に結びつくことを実証することを厳密に調べた研究から、強固な裏付けを得ることができます。ワーキンググループは、複数のメカニズムが腫瘍発生に寄与するか、異なる用量範囲で異なるメカニズムが働くか、ヒトと実験動物で別々のメカニズムが働くか、高感受性群において特別なメカニズムが働くかを検討します。実験動物で観察された腫瘍がヒトには関連しないと結論する前に、代替のメカニズムが寄与する可能性を考慮しなければなりません。異なるメカニズムに対する実験的裏付けのレベルが等しくないのは、人気のあるメカニズムの研究に研究資源が偏って集中したことを表すのかも知れません。

職業および産業ばく露を含む複合ばく露の場合、ワーキンググループはヒトでの発がん性の全体的評価を行うにあたって、その化学的組成、および既知の発がん物質の潜在的寄与を検討します。またワーキンググループは、実験系で試験される材料とヒトにばく露される材料との関連の程度を明らかにします。

(d) 全体的評価

最後に、その作用因子のヒトに対する発がん性を総合的に評価するために、証拠の本質部分を総合的に検討します。

ワーキンググループは、評価してきた1連の作用因子について1つの評価を下します。それに加えて、支援データがその他の関連作用因子に発がん性があるかも知れないことを示唆し、しかし、その関連作用因子がヒトまたは動物にがんを引き起こす能力についての直接的証拠がないという場合、このような結論の論理的根拠を説明する文言が評価の記述に追加されます：そうするだけの証拠の強さがある場合は、追加的な評価をこの広範な1連の作用因子について行う可能性があります。

作用因子は、以下のカテゴリーの1つの表現に拠って説明され、指定のグループに分類されます。作用因子の分類は、ヒトおよび実験動物での研究、さらにはメカニズムおよびその他の関連データから導かれた証拠の強さを反映した科学的判断です。

グループ 1：作用因子は、ヒトに対して発がん性がある。

このカテゴリーは、ヒトにおいて**発がん性の十分な証拠**がある場合に用いられます。例外として、ある作用因子のヒトにおける発がん性の証拠が**十分**とまでは言えないものの、実験動物において**発がん性の十分な証拠**があり、ばく露を受けたヒトにおいて、関連する発がんメカニズムを通してその作用因子が働く強い証拠がある場合、このカテゴリーに分類されることがあります。

グループ 2.

このカテゴリーは、ヒトでの発がん性の証拠の程度がほぼ**十分**とされる作用因子から、ヒトのデータは無いが、実験動物での発がん性の証拠はあるという作用因子までの広い範囲を含みます。作用因子は、疫学および実験研究からの発がん性の証拠、さらにはメカニズムおよびその他の関連データに基づき、グループ 2A（ヒトに対して**おそらく発がん性がある**）またはグループ 2B（ヒトに対して**発がん性があるかも知れない**）のどちらかに割り当てられます。用語「**おそらく発がん性がある**」および「**発がん性があるかも知れない**」は定量的意味を持たず、ヒトでの発がん性の証拠のレベルの違いの記述語として単純に用いられます。「**おそらく発がん性がある**」は、「**発がん性があるかも知れない**」より証拠のレベルが高いことを意味します。

グループ 2A：作用因子は、ヒトに対して**おそらく発がん性がある**。

このカテゴリーは、ヒトにおいて**発がん性の限定的な証拠**があり、実験動物において**発がん性の十分な証拠**がある場合に用いられます。時として、ヒトにおいて**発がん性の不十分な証拠**があり、実験動物において**発がん性の十分な証拠**があり、かつ、その発がんヒトにおいても働くメカニズムが介在することを示す強い証拠がある場合、作用因子がこのカテゴリーに分類される可能性があります。例外として、ヒトにおいて**発がん性の限定的な証拠**があることのみを根拠として、作用因子がこのカテゴリーに分類される可能性があります。あるクラスの作用因子のうちの1つかそれ以上の因子が既にグループ 1 またはグループ 2A に分類されているようなクラスに、ある因子が、メカニズム的検討に基づき、明らかに属す場合、作用因子がこのカテゴリーに分類される可能性があります。

グループ 2B：ヒトに対して**発がん性があるかも知れない**。

このカテゴリーは、ヒトにおいて**発がん性の限定的な証拠**があり、実験動物において**発がん性の十分な証拠**があるとは言えない作用因子に用いられます。また、ヒトにおいて**発がん性の不十分な証拠**があり、実験動物において**発がん性の十分な証拠**がある場合にも、このカテゴリーが用いられる可能性があります。時として、ヒトにおいて**発がん性の不十分な証拠**があり、実験動物において**発がん性の十分な証拠**があるとは言えないものの、メカニズムおよびその他の関連データからの支援的証拠を伴う作用因子がこのカテゴリーに分類される可能性があります。メカニズムおよびその他の関連データからの強い証拠のみを根拠として、作用因子がこのカテゴリーに分類される可能性があります。

グループ 3：作用因子は、ヒトに対する**発がん性について分類できない**。

このカテゴリーは、最も一般的には、発がん性の証拠が、ヒトにおいて**不十分**、実験動物において**不十分**または**限定的**である場合に用いられます。

例外として、発がん性の証拠が、ヒトにおいて**不十分**、実験動物において**十分**であるものの、実験動物における発がんメカニズムがヒトでは働かないことを示す強い証拠がある作用因子がこのカテゴリーに分類される可能性があります。

他のいずれのグループへも分類されない作用因子もこのカテゴリーに分類されます。

ある時点でのグループ3という評価は、非発がん性または全般的安全性の決定ではありません。多くの場合、とりわけ、ばく露が拡大している場合、またはがんのデータが異なる解釈と一致する場合、さらなる研究が必要ということの意味しています。

グループ4：作用因子は、ヒトに対しておそらく発がん性がない。

このカテゴリーは、ヒトおよび実験動物において**発がん性がないことを示唆する証拠**がある作用因子に用いられます。時として、ヒトにおいて**発がん性の不十分な証拠**があり、実験動物において**発がん性がないことを示唆する証拠**があり、それを広範なメカニズムおよびその他の関連データが一貫して強く支持する作用因子はこのカテゴリーに分類される可能性があります。

(e) 論理的根拠

ワーキンググループが最終的な評価の判断をするための論理的な根拠について記述し、議論します。このセクションでは、ヒトでのがんに関する研究、実験動物でのがんに関する研究、メカニズムおよびその他の関連データからの主要な知見を統合します。その中には、議論の主な流れの簡潔な記述、研究タイプ別の証拠の強さに関するワーキンググループの結論、これらの結論を導くための引用文献、データの重み付けおよび評価の作成においてワーキンググループが用いた論理の説明が含まれます。ワーキンググループのメンバーの間で科学的解釈に重大な差異がある場合、選択可能な解釈の簡潔な要約を記述し、それと共に、それらの解釈の科学的な根拠およびそれぞれの選択肢が支持された根拠を記します。

参考文献

- Bieler, G.S. & Williams, R.L. (1993) Ratio estimates, the delta method, and quantal response tests for increased carcinogenicity. *Biometrics*, 49(3), 793-801
- Breslow, N.E. & Day, N.E. (1980) *Statistical Methods in Cancer Research, Vol. 1, The Analysis of Case-Control Studies* (IARC Scientific Publications No. 32), Lyon, IARC
- Breslow, N.E. & Day, N.E. (1987) *Statistical Methods in Cancer Research, Vol. 2, The Design and Analysis of Cohort Studies* (IARC Scientific Publications No. 82), Lyon, IARC
- Bufler, P., Rice, J., Baan, R., Bird, M. & Boffetta, P., eds (2004) *Mechanisms of Carcinogenesis: Contributions of Molecular Epidemiology* (IARC Scientific Publications No. 157), Lyon, IARC
- Capen, C.C., Dybing, E., Rice, J.M. & Wilbourn, J.D. (1999) *Species Differences in Thyroid, Kidney and Urinary Bladder Carcinogenesis* (IARC Scientific Publications No. 147), Lyon, IARC
- Cogliano, V.J., Baan, R.A., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, M.B., El Ghissassi, F. & Kleihues, P. (2004) The science and practice of carcinogen identification and evaluation. *Environmental Health Perspect.*, 112(13), 1269-1274
- Cogliano, V., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F. & Boyle, P. (2005) Transparency in IARC Monographs. *Lancet Oncol.*, 6(10), 747
- Dunson, D.B., Chen, Z. & Harry, J. (2003) A Bayesian approach for joint modeling of cluster size and subunit-specific outcomes. *Biometrics*, 59(3), 521-30
- Fung, K.Y., Krewski, D. & Smythe, R.T. (1996) A comparison of tests for trend with historical controls in carcinogen bioassay. *Can. J. Statist.*, 24, 431-454
- Gart, J.J., Krewski, D., Lee, P.N., Tarone, R.E. & Wahrendorf, J. (1986) *Statistical Methods in Cancer Research, Vol. 3, The Design and Analysis of Long-term Animal Experiments* (IARC Scientific Publications No. 79), Lyon, IARC
- Greenland, S. (1998) Meta-analysis. In: Rothman, K.J. & Greenland, S., eds, *Modern Epidemiology*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 643-673

- Greim, H., Gelbke, H.-P., Reuter, U., Thielmann, H.W. & Edler, L. (2003) Evaluation of historical control data in carcinogenicity studies. *Hum. exp. Toxicol.*, 22, 541-549
- Haseman, J.K., Huff, J. & Boorman, G.A. (1984) Use of historical control data in carcinogenicity studies in rodents. *Toxicol. Pathol.*, 12(2), 126-135
- Hill, A.B. (1965) The environment and disease: Association or causation? *Proc. R. Soc. Med.*, 58, 295-300
- Hoel, D.G., Kaplan, N.L. & Anderson, M.W. (1983) Implication of nonlinear kinetics on risk estimation in carcinogenesis. *Science*, 219, 1032-1037
- Huff, J.E., Eustis, S.L. & Haseman, J.K. (1989) Occurrence and relevance of chemically induced benign neoplasms in long-term carcinogenicity studies. *Cancer Metastasis Rev.*, 8, 1-21
- IARC (1977) *IARC Monographs Programme on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Preamble (IARC intern. tech. Rep. No. 77/002)
- IARC (1978) *Chemicals with Sufficient Evidence of Carcinogenicity in Experimental Animals - IARC Monographs Volumes 1-17* (IARC intern. tech. Rep. No. 78/003)
- IARC (1979) *Criteria to Select Chemicals for IARC Monographs* (IARC intern. tech. Rep. No. 79/003)
- IARC (1982) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Suppl. 4, *Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer in Humans* (IARC Monographs, Volumes 1 to 29), Lyon, IARC
- IARC (1983) *Approaches to Classifying Chemical Carcinogens According to Mechanism of Action* (IARC intern. tech. Rep. No. 83/001)
- IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Supplement 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, IARC
- IARC (1988) *Report of an IARC Working Group to Review the Approaches and Processes Used to Evaluate the Carcinogenicity of Mixtures and Groups of Chemicals* (IARC intern. tech. Rep. No. 88/002)
- IARC (1991) *A Consensus Report of an IARC Monographs Working Group on the Use of Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification* (IARC intern. tech. Rep. No. 91/002)
- IARC (2004) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 84, *Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic*, Lyon, IARC, pp. 39-267
- IARC (2005) *Report of the Advisory Group to Recommend Updates to the Preamble to the IARC Monographs* (IARC Int. Rep. No. 05/001)
- IARC (2006) *Report of the Advisory Group to Review the Amended Preamble to the IARC Monographs* (IARC Int. Rep. No. 06/001)
- McGregor, D.B., Rice, J.M. & Venitt, S., eds (1999) *The Use of Short- and Medium-term Tests for Carcinogens and Data on Genetic Effects in Carcinogenic Hazard Evaluation* (IARC Scientific Publications No. 146), Lyon, IARC
- Montesano, R., Bartsch, H., Vainio, H., Wilbourn, J. & Yamasaki, H., eds (1986) *Long-term and Short-term Assays for Carcinogenesis-A Critical Appraisal* (IARC Scientific Publications No. 83), Lyon, IARC
- OECD (2002) *Guidance Notes for Analysis and Evaluation of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies* (Series on Testing and Assessment No. 35), Paris, OECD
- Peto, R., Pike, M.C., Day, N.E., Gray, R.G., Lee, P.N., Parish, S., Peto, J., Richards, S. & Wahrendorf, J. (1980) Guidelines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments. In: *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Suppl. 2, *Long-term and Short-term Screening Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal*, Lyon, IARC, pp. 311-426
- Portier, C.J. & Bailer, A.J. (1989) Testing for increased carcinogenicity using a survival-adjusted quantal response test. *Fundam. appl. Toxicol.*, 12(4), 731-737

- Sherman, C.D., Portier, C.J. & Kopp-Schneider, A. (1994) Multistage models of carcinogenesis: an approximation for the size and number distribution of late-stage clones. *Risk Anal.*, 14(6), 1039-1048
- Stewart, B.W. & Kleihues, P., eds (2003) World Cancer Report, Lyon, IARC
- Tomatis, L., Aitio, A., Wilbourn, J. & Shuker, L. (1989) Human carcinogens so far identified. *Jpn. J. Cancer Res.*, 80, 795-807
- Toniolo, P., Boffetta, P., Shuker, D.E.G., Rothman, N., Hulka, B. & Pearce, N., eds (1997) *Application of Biomarkers in Cancer Epidemiology* (IARC Scientific Publications No. 142), Lyon, IARC
- Vainio, H., Magee, P., McGregor, D. & McMichael, A., eds (1992) *Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification* (IARC Scientific Publications No. 116), Lyon, IARC
- Vainio, H., Wilbourn, J.D., Sasco, A.J., Partensky, C., Gaudin, N., Heseltine, E. & Eragne, I. (1995) [Identification of human carcinogenic risk in IARC Monographs.] *Bull. Cancer*, 82, 339-348 (in French)
- Vineis, P., Malats, N., Lang, M., d'Errico, A., Caporaso, N., Cuzick, J. & Boffetta, P., eds (1999) *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer* (IARC Scientific Publications No. 148), Lyon, IARC
- Wilbourn, J., Haroun, L., Heseltine, E., Kaldor, J., Partensky, C. & Vainio, H. (1986) Response of experimental animals to human carcinogens: an analysis based upon the IARC Monographs Programme. *Carcinogenesis*, 7, 1853-1863