

S3-2

The concept of revised ICH-S2 (R1) guideline and risk assessment of genotoxic carcinogens

Masamitsu Honma

Division of Genetics and Mutagenesis, National Institute of Health Sciences

Genotoxicity tests have been employed to identify genotoxic hazard. We have developed sensitive genotoxicity tests to never miss the genotoxic potentials of the chemicals as possible. This strategy, however, caused a lot of false positive results which are irrelevant to human carcinogenic risk. In the revised ICH-S2 (R1) guideline, we changed the concept of genotoxicity tests from hazard identification to risk assessment, and adopted flexible strategies, tools, and criteria to evaluate genotoxic potentials based on thought of risk assessment. To truly apply the genotoxicity data to risk assessment, however, quantitative evaluation of genotoxicity must be necessary. Most of genotoxicity tests are semi-quantitative tests, and their results are always judged as positive or negative. Genotoxic carcinogens cannot be permitted even if they exist in food at extremely low level, because it is generally known that genotoxicity has no-threshold. These zero risk idea and yes/no judgment prevent appropriate risk assessment of genotoxic carcinogens. We know that the strengths of genotoxicity and carcinogenicity depend on chemical classes and they are sometimes dissociated. To fill the gap between genotoxicity and carcinogenicity, quantitative approaches using QSAR and demonstration of genotoxic mechanisms should be useful.

ICH S2の概要および遺伝毒性研究における発がんの意味

本間 正充

国立医薬品食品研究所・変異遺伝部

遺伝毒性試験は従来、発がん過程の重要なメカニズムである遺伝子突然変異や染色体異常誘発性等の遺伝毒性ハザードを同定する定性的試験である。従って、化学物質等の遺伝毒性ポテンシャルをできるだけ見逃さないようにするため、高感度の試験法の開発に努力が払われてきた。しかしながらこのストラテジーはヒトの健康リスクとは無関係である偽陽性の結果を多く生む結果をもたらし、その確認のため動物実験を含む余分な追加実験が強いられてきた。ICH改訂遺伝毒性ガイドライン (S2(R1)) では、遺伝毒性試験におけるハザード同定の考えを改め、リスクアセスメントを念頭に置いたより柔軟な考えを取り入れている。しかしながら、遺伝毒性を真のリスク評価に利用するためには、試験結果の定量的評価が不可欠である。エームス試験はDNA損傷性の定性的評価としては最も優れた試験であり、この試験の陽性反応をもって発がん物質の遺伝毒性が決定されると言っても過言ではない。遺伝毒性発がん物質は閾値が無いとする考え方が一般的であり、たとえ低レベルでも発がんリスクは存在する。従って、エームス陽性発がん物質はいかなる低レベルでも許容できない。このゼロリスク思想と評価方法が真のリスク評価を妨げている。エームス陽性発がん物質でも、その変異原性の強さや、発がん性の強さは物質によって異なり、また両者の相関性は低い。実際、AF2や芳香族アミンはエームス試験で強い陽性を示すが、げっ歯類でのTD50値を考慮するとその発がん性は高くない。遺伝毒性発がん物質の発がんリスク評価にはQSARを用いた両者の定量的評価と、その両者のギャップを埋めるメカニズムの提示が重要と考える。