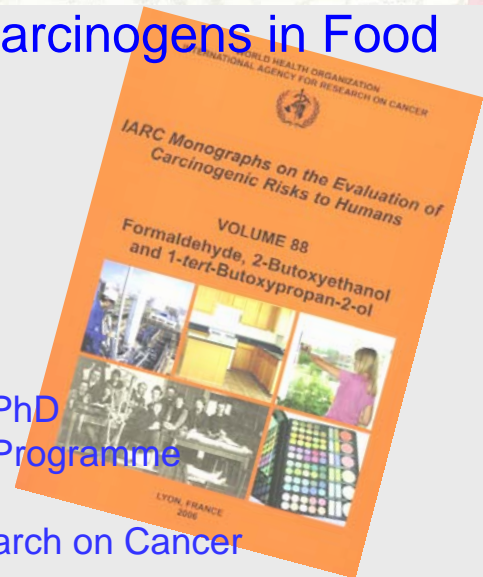


# The International Agency for Research on Cancer and IARC's Assessments of Carcinogens in Food



Vincent Cogliano, PhD  
Head, IARC Monographs Programme

International Agency for Research on Cancer  
Lyon, France

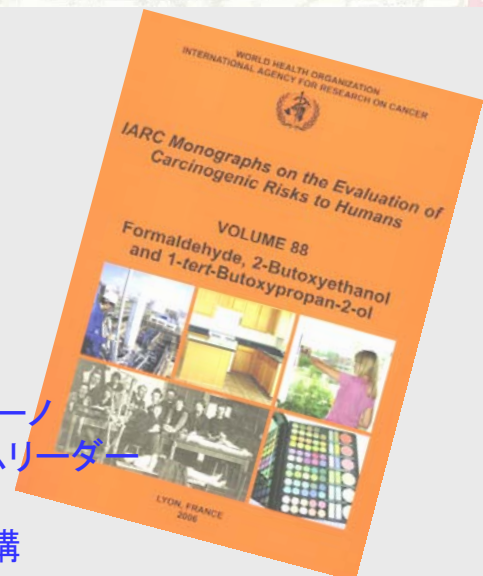


## 国際がん研究機構 (IARC) と IARCによる食品中の発がん物質の評価



ビンセント・コグリアーノ  
IARCモノグラフプログラムリーダー

国際がん研究機構  
リヨン(フランス)





## Overview

---

What is IARC?

The *IARC Monographs*: IARC's contribution to risk assessment

Known and suspected carcinogens associated with some foods

International Agency for Research on Cancer



## 概要

---

IARCとは？

*IARCモノグラフ*: リスク評価に対するIARCの貢献

食品に関連する既知の発がん物質および発がん性が疑われる物質

International Agency for Research on Cancer





## IARC and its mission

IARC's objective is to promote international collaboration in cancer research

- Plan, promote, and develop research in all phases of the causation and prevention of cancer
- Collect and disseminate information on the epidemiology of cancer, on cancer research, and on the causation and prevention of cancer worldwide
- Consider proposals and prepare plans for projects in, or in support of, cancer research
- Educate and train personnel for cancer research

IARC does not duplicate the role of national cancer agencies; it stresses projects that would benefit from international collaboration

International Agency for Research on Cancer



## IARCとそのミッション

IARCのミッション: がん研究における国際協力の促進

- がんの因果関係および予防の全段階における研究を計画、推進、展開
- がんの疫学、がん研究、がんの因果関係と予防に関する情報を世界中で収集・普及
- 提案の検討とがん研究プロジェクトやがん研究支援プロジェクトの計画立案
- がん研究に携わる人員の教育・訓練

IARCの役割: 各国のがん機関と重複せず、国際協力により利益を受けるプロジェクトを重要視

International Agency for Research on Cancer





## Some facts about IARC

---

Established by the 18th World Health Assembly in 1965

Participating States: 21

### Personnel

- Approximately 270 people from 50 countries
- Staff Scientists and Supporting Personnel
- Visiting Scientists
- Special Training Awardees, Students, and Post-Doctoral Fellows

### Budget

- Regular budget: 38 million euros for the 2010-2011 biennium
- Extramural grants: approximately 30 million euros

International Agency for Research on Cancer



## IARCについて

---

第18回世界保健総会により1965年設立

加盟国: 21カ国

### 職員

- 50カ国から約270名
- 研究員および補助職員
- 客員研究員
- 特別訓練受給者、学生および博士研究員

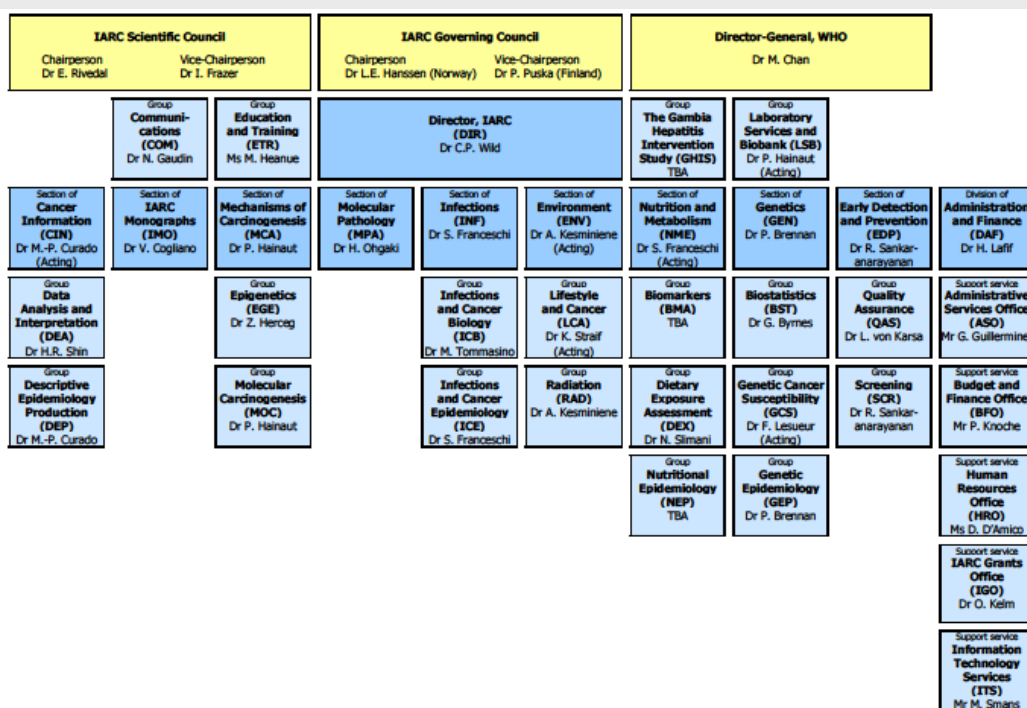
### 予算

- 通常予算: 2010~2011年の2年間に3800万ユーロ
- 外部助成金: 約3000万ユーロ

International Agency for Research on Cancer



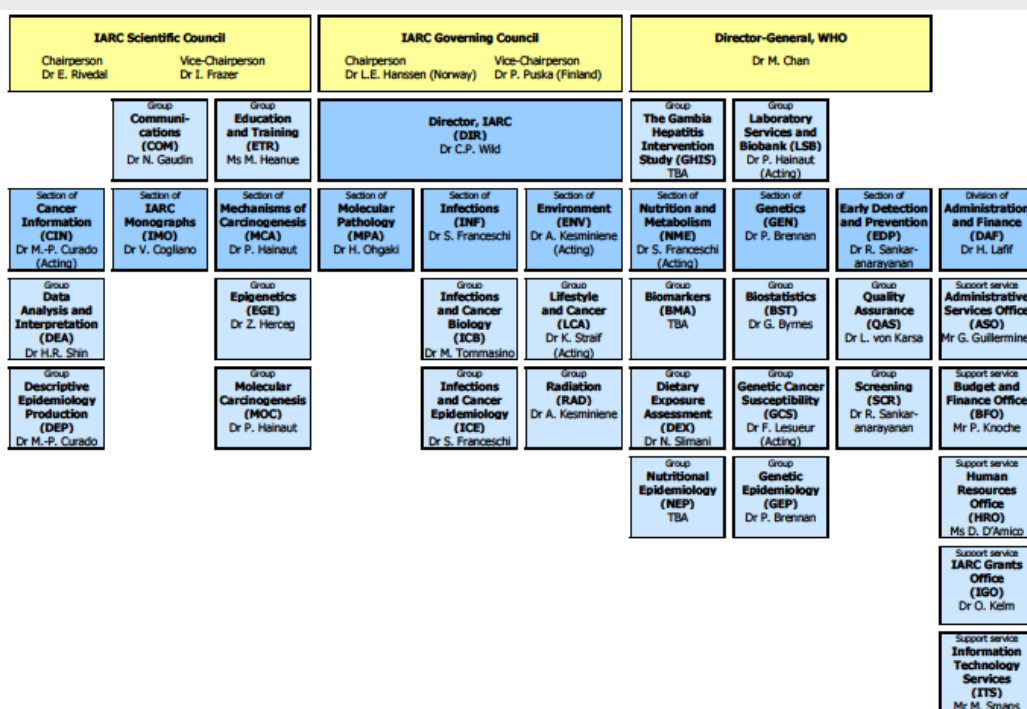
# IARC's Organizational Structure



International Agency for Research on Cancer



# IARCの組織構造



International Agency for Research on Cancer





## Some current activities at IARC

---

Describing the global burden of cancer

*Cancer Incidence in Five Continents*

*WHO Classification of Tumours* ("Blue Books")


Special focus on cancer in developing countries

- Gambia Hepatitis Intervention Study
- Screening for cervical cancer in developing countries

Training and fellowships

*IARC Monographs*

International Agency for Research on Cancer



## IARCにおける現在の活動の一部

---

世界的ながんの状況を調査

刊行物『5大陸のがん罹患率』

刊行物『WHOの腫瘍分類(「Blue Book」)』

開発途上国のがんを特に重要視

- ガンビア肝炎介入試験
- 開発途上国における子宮頸がんのスクリーニング

訓練およびフェローシップ

刊行物『IARCモノグラフ』

International Agency for Research on Cancer





## Global burden of cancer

---

In 2000


- 10 million cases diagnosed each year
- 6 million deaths
- 22 million cancer patients

These figures are expected to increase by 50% before 2020

There are disparities between developed and developing countries

- 12% worldwide, but 25% in developed countries, will die from cancer
- 25% of cancer in developing countries is caused by infection
- 80% who die from cervical cancer live in developing countries

International Agency for Research on Cancer



## 世界的ながんの状況

---

2000年

- 診断数は年間1000万例
- 600万例が死亡
- がん患者は2200万名

2020年までに50%の増加が予測されている

先進国と開発途上国との間の格差

- がんによる死亡率:世界的には12%だが、先進国では25%
- 開発途上国ではがんの25%が感染に起因
- 子宮頸がんによる死亡例の80%は開発途上国の住民

International Agency for Research on Cancer





## Cancer Incidence in Five Continents

One of IARC's major achievements has been to establish and support cancer registries worldwide, especially in developing countries

Data from these cancer registries is published regularly in *Cancer Incidence in Five Continents*

Volume IX was published in 2007

- Contains data from 200 registries in 60 countries
- Published electronically at <http://www-dep.iarc.fr/>
- Provides tools for online production of summary tables and breakdown analyses
- Globocan will be updated to include data up till 2007

International Agency for Research on Cancer



## 『5大陸のがん罹患率』

世界中(特に開発途上国)でのがんデータベースの確立・支援はIARCの主な業績の1つ

これらのがんデータベースから得られたデータを『5大陸のがん罹患率』で定期的に公表

第9巻は2007年公表

- 60カ国、200のデータベースから得られたデータを掲載
- <http://www-dep.iarc.fr/>でオンライン公開
- オンラインでの集計表の作成およびブレイクダウン分析実施のためのツールを提供
- Globocanが更新予定、2007年までのデータを掲載

International Agency for Research on Cancer







## WHO Classification of Tumours ("Blue Books")

---

This series provides consensus definitions and terminology that are essential for clinical practice and investigation

These classifications are periodically reviewed and updated to incorporate new information

The third edition of 10 volumes was developed during 2000-2005

- Involved 1200 scientists from 43 countries
- Copies in print: 168 000 [IARC's best seller]

The fourth edition was begun in 2006

International Agency for Research on Cancer



## 『 WHOの腫瘍分類(「Blue Book」) 』

---

医療および検査に不可欠な統一定義および用語を提供

定期的に改訂および更新し、新しい情報を掲載


第10巻の第3版は2000～2005年に作成

- 43カ国から1200名の科学者が参加
- 発行部数: 168,000部 [IARCのベストセラー]

第4版は2006年に着手

International Agency for Research on Cancer





## IARC's special focus on cancer in developing countries

---


The most common cancers worldwide are

- Lung
- Breast
- Colorectum
- Stomach
- **Liver**
- Prostate
- **Uterine cervix**
- Oesophagus
- Bladder
- Non-Hodgkin lymphoma

Tobacco is by far the leading cause of cancer

For liver cancer and cervical cancer, there are great disparities between developing countries and developed countries

International Agency for Research on Cancer



## IARCは開発途上国のがんを特に重要視する

---

世界中で最も一般的ながん

- 肺がん
- 乳がん
- 結腸直腸がん
- 胃がん
- **肝臓がん**
- 前立腺がん
- **子宮頸がん**
- 食道がん
- 膀胱がん
- 非ホジキンリンパ腫

タバコは明らかながんの主因

肝臓がんおよび子宮頸がんに関しては、開発途上国と先進国との間に大きな格差がある

International Agency for Research on Cancer





## Gambia Hepatitis Intervention Study

### Hepatitis B

- Infects 350 million people worldwide
- Is a major cause of liver cancer, especially in Asian and African countries
- Causes 59% of liver cancer in developing countries and 23% in developed countries

### The Gambia Hepatitis Intervention Study

- Vaccinated 60 000 children against hepatitis B during 1986-91
- Has already been shown to be effective in reducing the risk of chronic hepatitis B infection
- IARC is continuing to study the size of the effect on liver cancer incidence

International Agency for Research on Cancer



## ガンビア肝炎介入試験

### B型肝炎

- 世界中で3億5000万人が感染
- 特にアジアおよびアフリカ諸国では肝臓がんの主因
- 開発途上国では肝臓がんの59%、先進国では23%がB型肝炎に起因

### ガンビア肝炎介入試験

- 1986～91年に小児60,000名にB型肝炎の予防注射を実施
- 慢性B型肝炎感染リスクの低下に対する有効性が証明済み
- IARCは肝臓がん発生率に対する影響の大きさを継続的に研究

International Agency for Research on Cancer





## Other activities against liver cancer

---


In developing countries, liver cancer is caused by

- Hepatitis B: 59%
- Hepatitis C: 33%
- Aflatoxin

To control this epidemic, IARC recommends

- Childhood vaccination against hepatitis B
- Reducing dietary exposure to aflatoxin
- Monitoring hepatitis C and its interactions with HIV, hepatitis B, aflatoxin
- Registering new cases of liver cancer

International Agency for Research on Cancer



## 肝臓がんに対するその他の活動

---

開発途上国における肝臓がんの原因

- B型肝炎: 59%
- C型肝炎: 33%
- アフラトキシン

肝臓がんの流行を抑えるため、IARCは以下を推奨

- 幼児期のB型肝炎ワクチン接種
- 食品中のアフラトキシンに対する曝露の抑制
- C型肝炎およびそのHIV、B型肝炎、アフラトキシンとの相互作用のモニター
- 肝臓がんの新規症例の登録

International Agency for Research on Cancer





## Screening for cervical cancer, visually

Pap-smear screening has reduced cervical cancer mortality by 70% in North America, western Europe, Australia, and New Zealand

80% of cervical cancer deaths occur in Africa, southern Asia, and South America

Pap-smear screening is too resource-intensive for these regions

IARC has developed visual screening methods

- Collaborations with national institutions in India, Nepal, Angola, Burkina Faso, Congo, Guinea, Mali, Niger, Tanzania
- Screening and training materials for 80 000 women
- Estimated to reduce cervical cancer mortality by 35%
- Estimated to have saved tens of thousands of lives annually

International Agency for Research on Cancer



## 子宮頸がんの視覚的スクリーニング

パプスメアのスクリーニングにより、北アメリカ、西欧、オーストラリアおよびニュージーランドで子宮頸がんによる死亡率が70%低下

子宮頸がんによる死亡例の80%はアフリカ、南アジア、および南アメリカで発生

上記地域がパプスメアのスクリーニングを行うためには大量のリソースが必要

IARCは視覚的スクリーニング法を開発

- インド、ネパール、アンゴラ、ブルキナ・ファソ、コンゴ、ギニア、マリ、ニジェール、タンザニアの国立機関との協力により開発
- 女性80,000名分のスクリーニングおよびトレーニング資材
- 子宮頸がんによる死亡率が35%低下と推定
- 年間に何万人もが助かるものと推定

International Agency for Research on Cancer





## Training and fellowships

---

Key programmes at IARC since 1966

IARC Summer School

- 78 students from 48 countries in 2007
- 51 students from developing countries, 45 got IARC support
- Course offerings: cancer registration, cancer epidemiology, genetic epidemiology, and biobanking

Post-doctoral fellowships

- 10-12 per year, over 500 fellows from 60 countries since 1966
- Since 2004 the focus has shifted to junior researchers from developing countries

Special Training Awardees

International Agency for Research on Cancer



## 訓練およびフェローシップ

---

IARCにおける1966年以降の主要プログラム

IARCサマースクール

- 2007年は48カ国から78名の学生が参加
- 開発途上国から51名の学生が参加、45名はIARCが支援
- 講義科目:がんの登録、疫学、遺伝疫学およびバイオバンキング

博士研究員フェローシップ

- 年間10~12名、1966年以降60カ国から500名以上
- 2004年以降は開発途上国からの若手研究者に重点が移行

特別訓練受給者

International Agency for Research on Cancer





## The IARC Monographs

The *IARC Monographs* are a series of scientific reviews that identify environmental factors that can increase the risk of human cancer

Each *Monograph* includes

- Critical review of the pertinent scientific literature
- Evaluation of the weight of evidence that the agent can increase cancer risks

The *Monographs* strive to be authoritative

- Complete: all epidemiology studies, all animal bioassays, representative mechanistic data are considered
- Accurate: text and printed tables are verified by IARC scientists
- Trusted: impartial reviews, no conflicting interests, no interference

The *IARC Monographs* are unique in that they are developed by experts who conducted the original research

International Agency for Research on Cancer



## 『IARCモノグラフ』

『IARCモノグラフ』は、ヒトの発がんリスクを増大させる可能性のある環境要因を同定する一連の科学的レビュー

各モノグラフに含まれるもの

- 関連性のある科学文献の批判的レビュー
- 当該する作用因子が発がんリスクを増大させる可能性があるという証拠の重みの評価

モノグラフは信頼できるものであろうと努力

- 完全: すべての疫学試験、動物を用いたすべてのバイオアッセイ、代表的なメカニズムデータを検討
- 正確: 本文および印刷された表をIARCの科学者が検証
- 高信頼性: 利益相反・干渉のない公平なレビュー

『IARCモノグラフ』は、オリジナルな研究を実施中の専門家により作成されているという点でユニーク

International Agency for Research on Cancer



A worldwide endeavour that since 1971 has involved  
over 1200 scientists from 53 countries



International Agency for Research on Cancer



『IARCモノグラフ』には、1971年以来  
世界53カ国1200名以上の科学者が参加



International Agency for Research on Cancer





## “The encyclopaedia of carcinogens”

The *IARC Monographs* evaluate

- Chemical agents and complex mixtures
- Occupational exposures
- Physical agents, biological agents
- Personal habits and household exposures

More than 900 agents have been evaluated

- 108 are *carcinogenic to humans* (Group 1)
- 59 are *probably carcinogenic to humans* (Group 2A)
- 248 are *possibly carcinogenic to humans* (Group 2B)

National and international health agencies use the *Monographs*

- As a source of scientific information on known or suspected carcinogens
- As scientific support for their actions to prevent exposure to these agents



Dr Lorenzo Tomatis  
1929-2007  
Founder of the *IARC Monographs*

International Agency for Research on Cancer



## 『IARCモノグラフ』は“発がん物質の事典”

『IARCモノグラフ』における評価項目

- 化学薬品および混合物
- 職業曝露
- 物理的因子、生物学的因子
- 個人的習慣および家庭での曝露

評価物質は900種以上

- 108種は ヒトに対して発がん性がある(グループ1)
- 59種は ヒトに対しておそらく発がん性がある(グループ2A)
- 248種は ヒトに対して発がん性の可能性がある(グループ2B)

国家および国際的な保健機関が利用

- 既知の発がん物質または発がん性が疑われる物質に関する科学的情報のソースとして
- これらの物質への曝露を予防するための措置に関する科学的な裏づけとして



Dr Lorenzo Tomatis  
1929-2007  
Founder of the *IARC Monographs*

International Agency for Research on Cancer






## What causes cancer? ... Not everything!

---

|  |         |
|--|---------|
| Chemicals in commerce                                    | 75,000+ |
| NTP cancer bioassays                                     | 500+    |
| Potential carcinogens evaluated                          |         |
| ➤ <i>IARC Monographs</i>                                 | 900+    |
| ➤ Cal/EPA Proposition 65 identifications                 | 700+    |
| ➤ U.S. EPA IRIS evaluations                              | 500+    |
| ➤ <i>NTP Report on Carcinogens</i>                       | 200+    |
| — <i>Known to be a human carcinogen</i> (54)             |         |
| — <i>Reasonably anticipated to be a human carcinogen</i> |         |

A few studies have tried to identify broad classes of exposures that cause cancer

International Agency for Research on Cancer



## すべての物質ががんを引き起こすわけではない !

---

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| 商業利用される化学物質                    | 75,000+ |
| NTP(米国国家毒性プログラム)の発がん性バイオアッセイ   | 500+    |
| 評価された潜在的発がん物質                  |         |
| ➤ 『IARCモノグラフ』                  | 900+    |
| ➤ Cal/EPA Proposition 65による同定  | 700+    |
| ➤ U.S. EPA IRISの評価             | 500+    |
| ➤ 『発がん物質に関するNTPレポート』           | 200+    |
| — <i>ヒトの発がん物質として既知のもの</i> (54) |         |
| — <i>ヒトの発がん物質であるとの予測が妥当なもの</i> |         |

がんの原因となる幅広い曝露の同定を試みた試験は少数

International Agency for Research on Cancer



## Cancers attributable to identifiable causes in the United States in 1981

|                           | <u>Percent</u> | <u>Range</u> |
|---------------------------|----------------|--------------|
| Tobacco                   | 30             | 25-40        |
| Alcohol                   | 3              | 2-4          |
| Diet                      | 35             | 10-70        |
| Food additives            | < 1            | (-5)-2       |
| Reproductive factors      | 7              | 1-13         |
| Occupational exposures    | 4              | 2-8          |
| Environmental pollution   | 2              | < 1-5        |
| Industrial products       | < 1            | < 1-2        |
| Drugs, medical procedures | 1              | < 1-3        |
| Geophysical factors       | 3              | 2-4          |
| Chronic infections        | 10             | 1-?          |
| Unknown                   | ?              | ?            |

Source: Doll and Peto 1981

International Agency for Research on Cancer



## 原因が同定可能であったがん(米国、1981年)

|          | <u>%</u> | <u>範囲</u> |
|----------|----------|-----------|
| タバコ      | 30       | 25~40     |
| アルコール    | 3        | 2~4       |
| 食事       | 35       | 10~70     |
| 食品添加物    | < 1      | -5~2      |
| 生殖要因     | 7        | 1~13      |
| 職業曝露     | 4        | 2~8       |
| 環境汚染     | 2        | < 1~5     |
| 工業製品     | < 1      | < 1~2     |
| 医薬品、医療行為 | 1        | < 1~3     |
| 地球物理学的要因 | 3        | 2~4       |
| 慢性感染     | 10       | 1~?       |
| 不明       | ?        | ?         |

出典: Doll and Peto 1981

International Agency for Research on Cancer





## Further research is needed into “unknown” factors

---

A large number of chemicals that cause cancer in animals are present in the environment and in the workplace

Numerous chemicals have not been tested for their adverse health effects ... and fewer still are regulated

Cancer develops from multiple causes, but interactions have hardly been studied

There is little information on women, children, and those with chronic illness

Some special classes

- Hormones and hormone-like compounds: could have effects at very low concentrations
- Persistent compounds: exposure could continue indefinitely, externally and internally

International Agency for Research on Cancer



## 「不明」の要因に関してはさらなる研究が必要

---

周囲や職場には、動物へがんを引き起こす原因となる多くの化学物質が存在している

多くの化学物質については健康への悪影響が検討されておらず、規制されているものはさらに少数

がんは複数の原因によって起こるが、相互作用についてはほとんど研究されていない

女性、小児、慢性疾患患者に関する情報はほとんどない

一部の特殊なクラス

- ホルモンおよびホルモン様化合物: 非常に低濃度で作用する可能性あり
- 難分解性化合物: 無限に外部および内部曝露が続く可能性あり

International Agency for Research on Cancer





## Types of information used to identify carcinogens

---

### EPIDEMIOLOGIC STUDIES

Can provide direct evidence of an association

BUT causation can be difficult to establish and many exposures cannot be studied

International Agency for Research on Cancer



## 発がん物質の同定に利用された情報の種類

---

### 疫学研究

相関の直接証拠が得られる可能性あり

ただし、因果関係は証明しにくく、多くの曝露については研究不可能

International Agency for Research on Cancer





## Types of information used to identify carcinogens

---

### EPIDEMIOLOGIC STUDIES

Can provide direct evidence of an association

BUT causation can be difficult to establish and many exposures cannot be studied

### BIOASSAYS IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Can demonstrate causation

BUT the correspondence between animals and humans may not be clear

International Agency for Research on Cancer



## 発がん物質の同定に利用された情報の種類

---

### 疫学研究

相関の直接証拠が得られる可能性あり

ただし、因果関係は証明しにくく、多くの曝露については研究不可能

### 動物を用いたバイオアッセイ

因果関係の証明が可能

ただし、動物とヒトとの対応が明白でない可能性あり

International Agency for Research on Cancer





## Types of information used to identify carcinogens

### EPIDEMIOLOGIC STUDIES

Can provide direct evidence of an association

BUT causation can be difficult to establish and many exposures cannot be studied

### BIOASSAYS IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Can demonstrate causation

BUT the correspondence between animals and humans may not be clear

### MECHANISTIC INFORMATION

Can address questions of correspondence

- Are precursor events occurring in humans?
- How do animal results correspond to humans?

International Agency for Research on Cancer



## 発がん物質の同定に利用された情報の種類

### 疫学研究

相関の直接証拠が得られる可能性がある

ただし、因果関係は証明しにくく、多くの曝露については研究不可能

### 動物を用いたバイオアッセイ

因果関係の証明が可能

ただし、動物とヒトとの対応が明白でない可能性あり

### メカニズムデータ

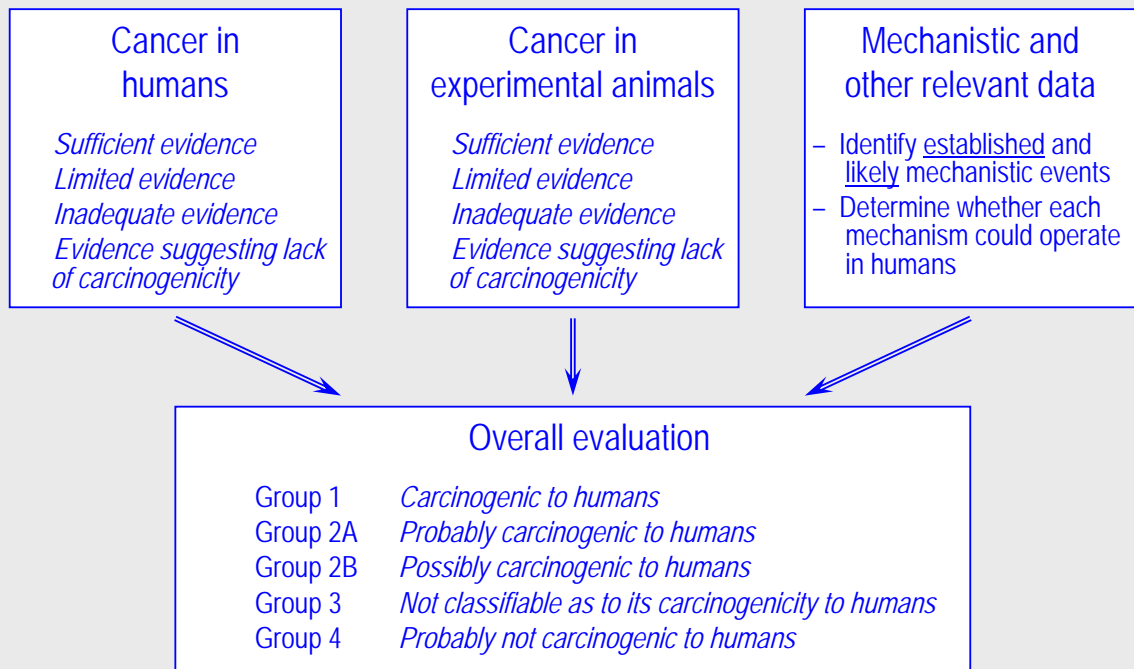
対応の問題に対処可能

- ヒトにおいて前兆事象が起こっているか？
- 動物での結果がヒトにどう対応するか？

International Agency for Research on Cancer



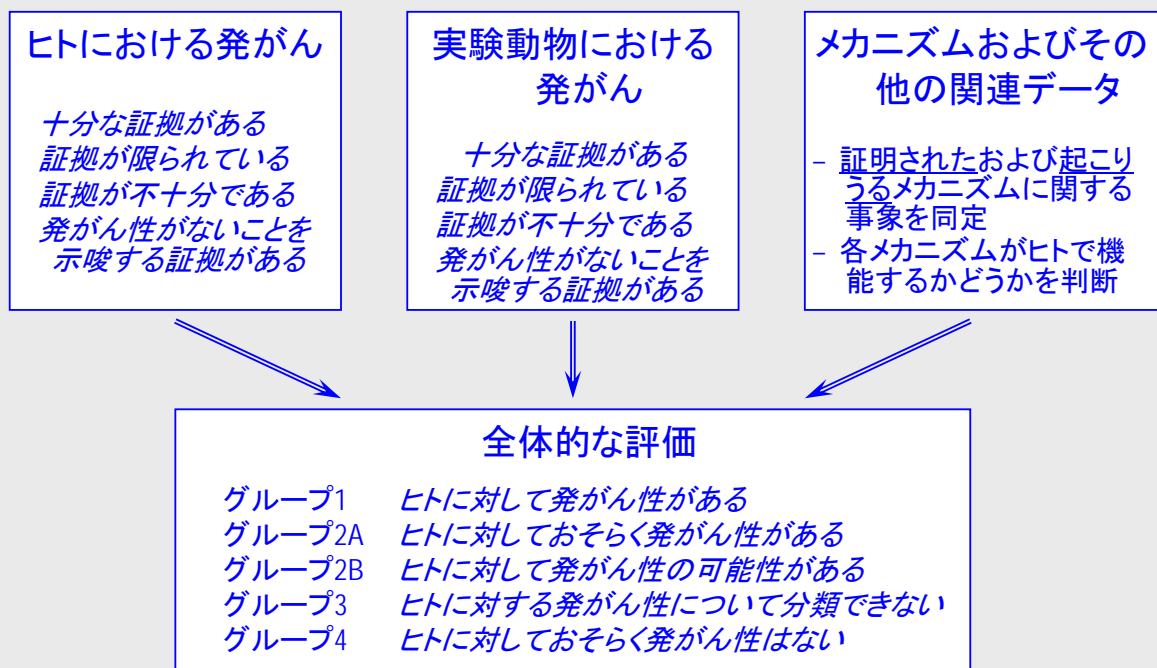
# Cancer data are complex but can be summarized for a general audience



International Agency for Research on Cancer



# 発がんデータは複雑だが、一般向けに要約可能



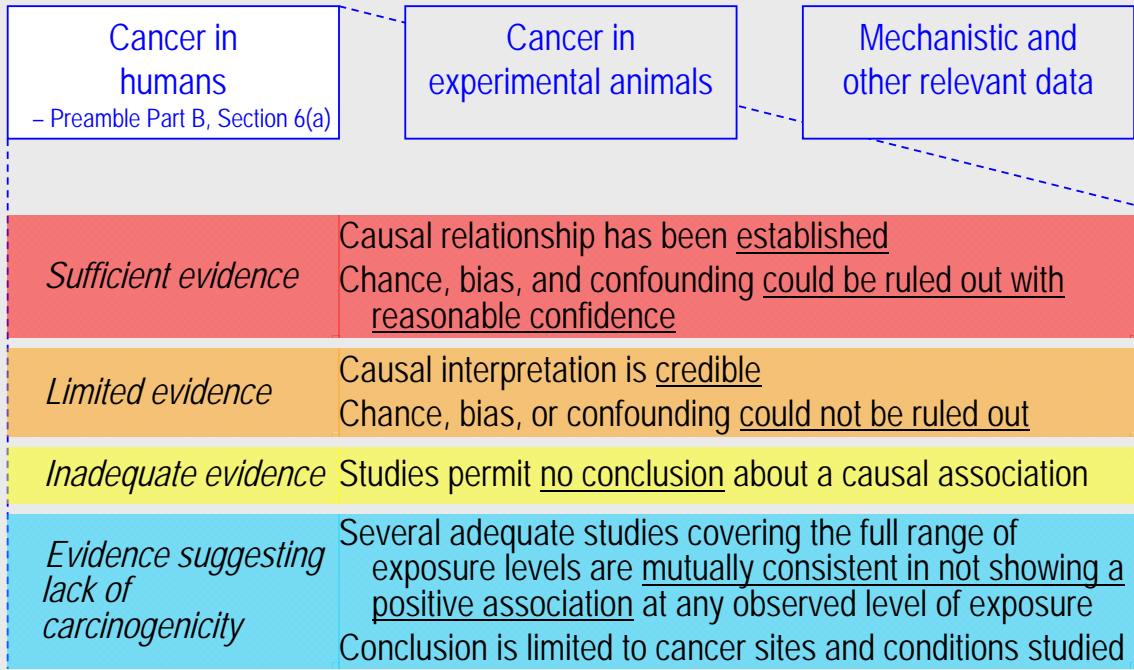
International Agency for Research on Cancer







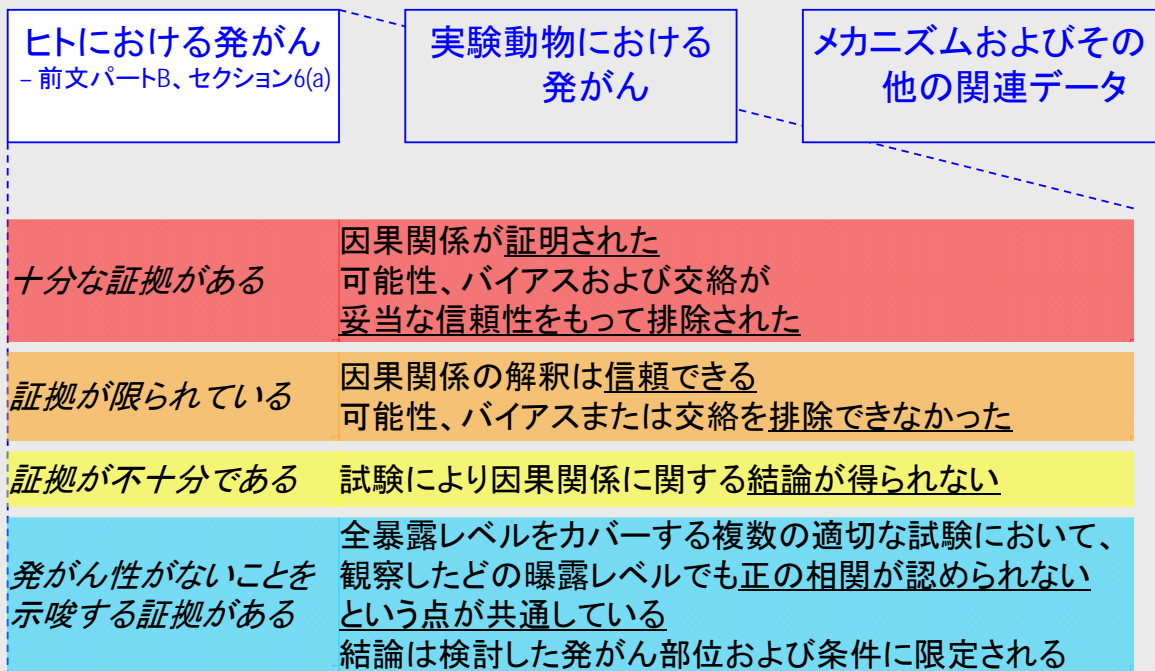
## Evaluating human studies



International Agency for Research on Cancer



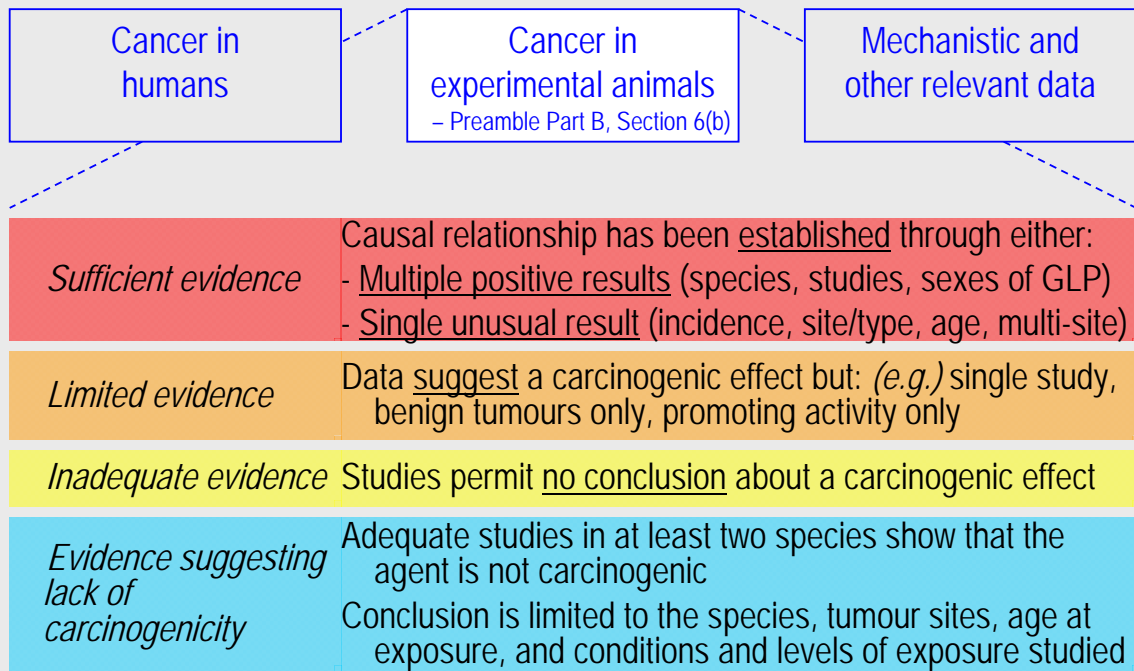
## ヒトにおける試験の評価



International Agency for Research on Cancer



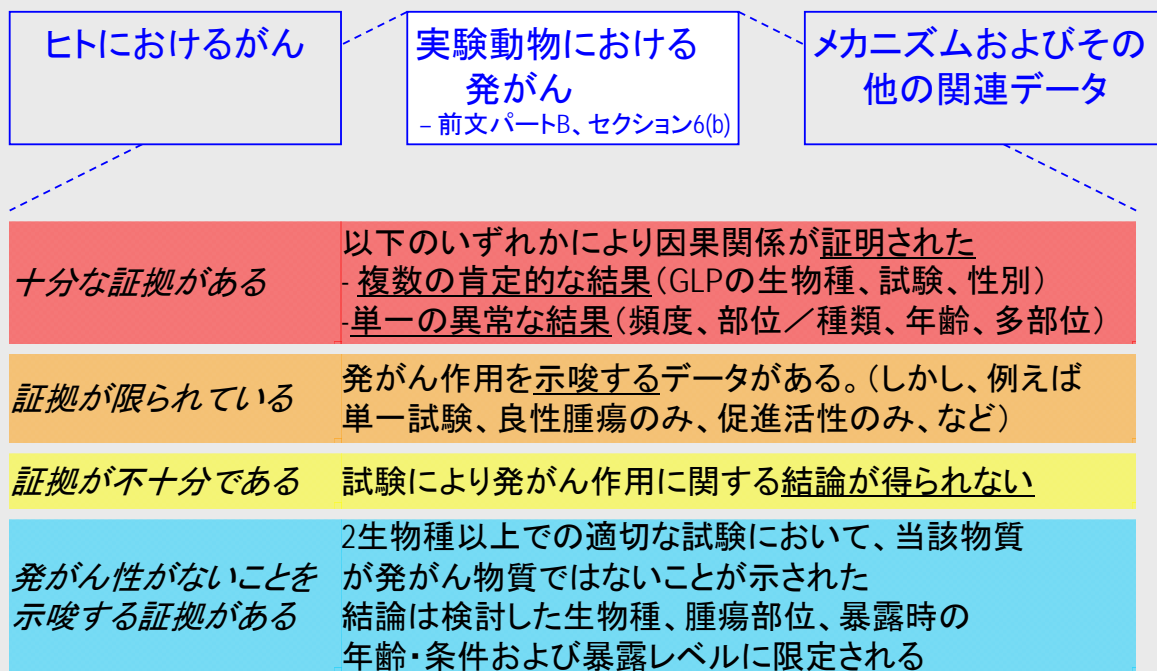
## Evaluating experimental animal bioassays



International Agency for Research on Cancer



## 実験動物におけるバイオアッセイの評価



International Agency for Research on Cancer

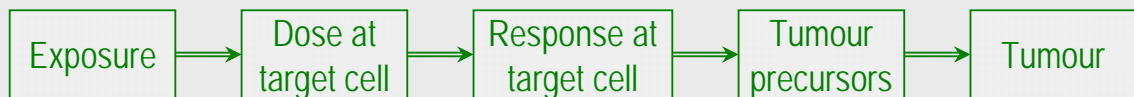


## Evaluating mechanistic information

Molecular epidemiology; animal research into mechanisms of carcinogenesis

- Biomarkers of exposure
- Biomarkers of effect (pre-cancerous events that are observable in humans)
- Biomarkers of susceptibility

These can help describe a causal pathway in humans



Animal research into mechanisms of carcinogenesis can address the question of correspondence between human and animal results

Mechanistic information should make it possible to identify carcinogens without waiting until tumours have developed in humans

International Agency for Research on Cancer

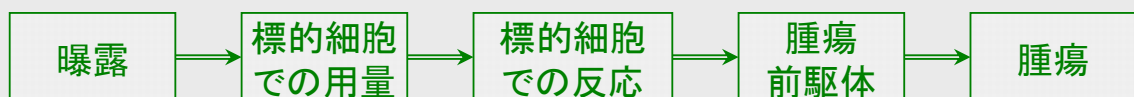


## メカニズム情報の評価

分子疫学; 動物での研究から発がんメカニズムへ

- 曝露のバイオマーカー
- 作用のバイオマーカー(ヒトで観察される前がん性事象)
- 感受性のバイオマーカー

以上はヒトにおける因果経路の説明に役立つ可能性あり



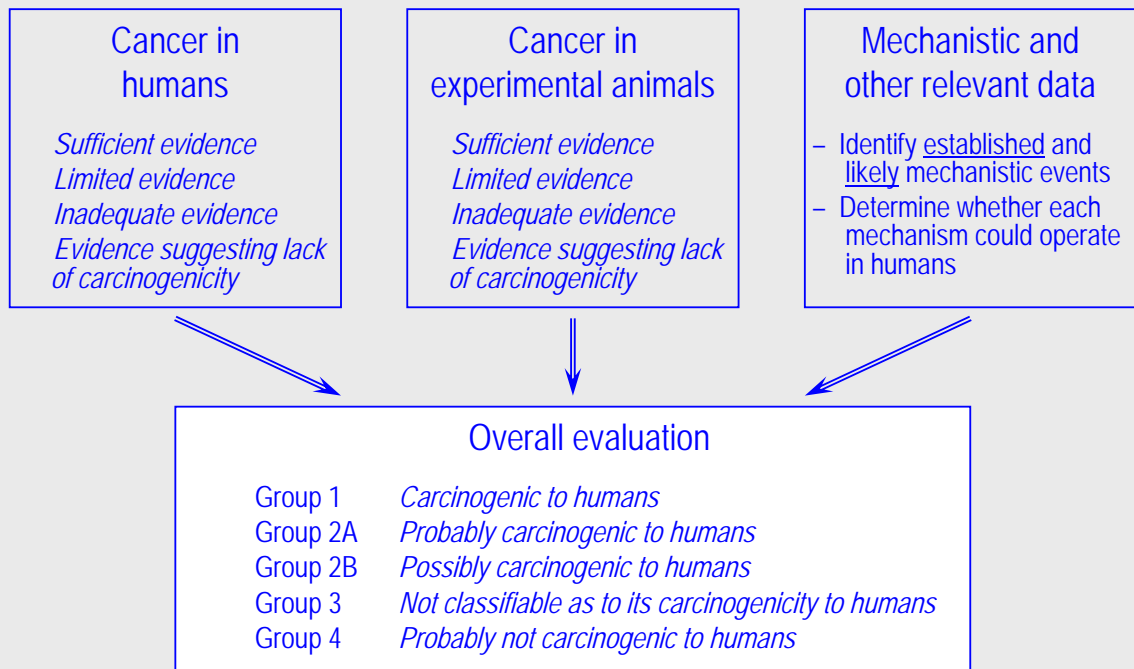
動物を用いる発がんメカニズム研究では、ヒトでの結果と動物での結果との対応に関する疑問に対処可能

メカニズム情報により、ヒトにおいて腫瘍が発現するまで待たずに発がん物質を同定可能

International Agency for Research on Cancer



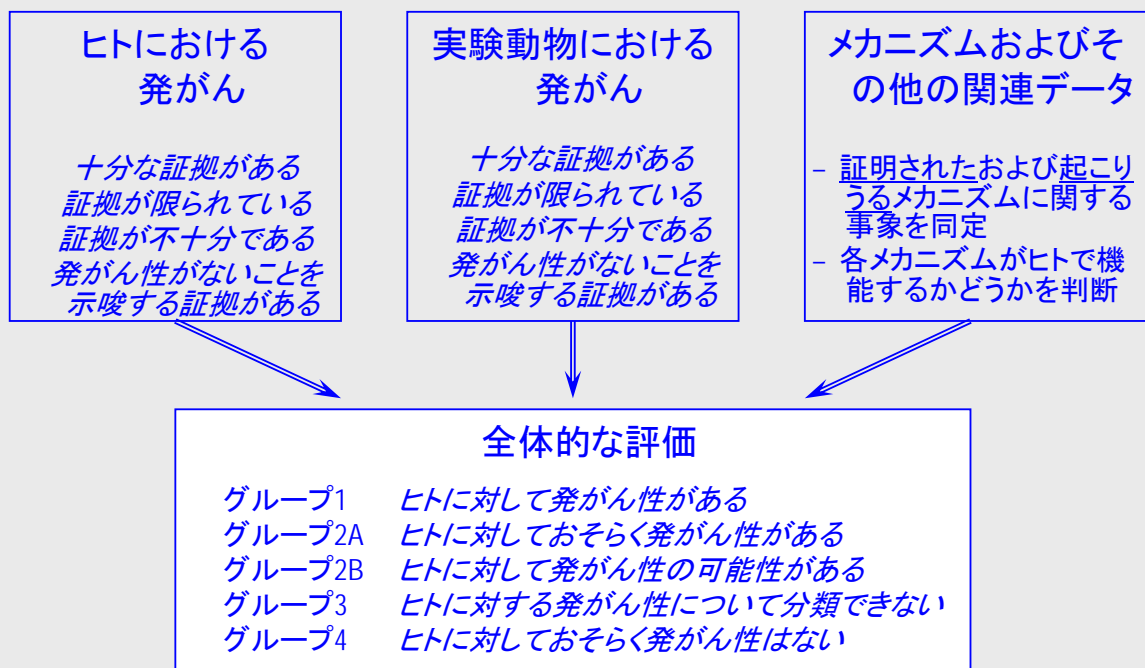
## All studies contribute to the overall evaluation



International Agency for Research on Cancer



## すべての試験が全体的な評価に寄与



International Agency for Research on Cancer



## Overview of IARC classifications

|                    |            | EVIDENCE IN EXPERIMENTAL ANIMALS |  |            |         |
|--------------------|------------|----------------------------------|--|------------|---------|
|                    |            | Sufficient                       | Limited  | Inadequate | ESLC    |
| EVIDENCE IN HUMANS | Sufficient | Group 1 (carcinogenic to humans) |  |            |         |
|                    | Limited    | Group 2A (probably carcinogenic) | Group 2B (possibly carcinogenic) (exceptionally, Group 2A) |            |         |
|                    | Inadequate | Group 2B (possibly carcinogenic) | Group 3 (not classifiable)                                 |            |         |
|                    | ESLC       |                                  |  |            | Group 4 |

... it is biologically plausible that agents for which there is sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals also present a carcinogenic hazard to humans."

International Agency for Research on Cancer



## IARC分類の概要

|          |        | 実験動物における証拠             |                                   |        |       |
|----------|--------|------------------------|-----------------------------------|--------|-------|
|          |        | 十分である                  | 限られている                            | 不十分である | ESLC  |
| ヒトにおける証拠 | 十分である  | グループ1 (ヒトへの発がん性がある)    |                                   |        |       |
|          | 限られている | グループ2A (おそらく発がん性がある)   | グループ2B (発がん性の可能性がある) (例外的にグループ2A) |        |       |
|          | 不十分である | Group 2B (発がん性の可能性がある) | グループ3 (分類できない)                    |        |       |
|          | ESLC   |                        |                                   |        | グループ4 |

「... 実験動物において発がん活性の十分な証拠がある物質はヒトに対しても発がん性を示すと考えることは生物学的に妥当」

International Agency for Research on Cancer



# Mechanistic data can be pivotal when the human data are not conclusive

|                    |            | EVIDENCE IN EXPERIMENTAL ANIMALS   |   |  |   |
|--------------------|------------|--|---|--|---|
|                    |            | Sufficient   | Limited   | Inadequate   | ESLC  |
| EVIDENCE IN HUMANS | Sufficient | Group 1  |   |  |   |
|                    | Limited    | ↑1 strong evidence in exposed humans<br>Group 2A   | ↑2A belongs to a mechanistic class where other members are classified in Groups 1 or 2A<br>Group 2B (exceptionally, Group 2A) |  |   |
|                    | Inadequate | ↑1 strong evidence in exposed humans<br>↑2A strong evidence ... mechanism also operates in humans<br>Group 2B<br>↓3 strong evidence ... mechanism does not operate in humans | ↑2A belongs to a mechanistic class<br>↑2B with supporting evidence from mechanistic and other relevant data<br>Group 3        | ↑2A belongs to a mechanistic class<br>↑2B with strong evidence from mechanistic and other relevant data<br>Group 3 | Group 3<br>↓4 consistently and strongly supported by a broad range of mechanistic and other relevant data |
|                    | ESLC       | Group 3  |   |  | Group 4   |

International Agency for Research on Cancer



# ヒトでのデータが決定的でない場合 メカニズムデータが重要

|          |        | 実験動物における証拠   |  |   |   |
|----------|--------|--|--|---|---|
|          |        | 十分である  | 限られている   | 不十分である  | ESLC  |
| ヒトにおける証拠 | 十分である  | グループ1  |  |   |   |
|          | 限られている | ↑1 曝露を受けたヒトにおける強力な証拠<br>グループ2A   | ↑2A メカニズムクラスに属し、その他のメンバーはグループ1または2Aに分類される<br>グループ2B (例外的にグループ2A) |   |   |
|          | 不十分である | ↑1 曝露を受けたヒトにおける強力な証拠<br>↑2A 強力な証拠 ... メカニズムがヒトでも機能する<br>グループ2B<br>↓3 強力な証拠 ... メカニズムがヒトでは機能しない | ↑2A メカニズムクラスに属する<br>↑2B メカニズムデータとその他の関連データからの裏づけとなる証拠<br>グループ3   | ↑2A メカニズムクラスに属する<br>↑2B メカニズムデータとその他の関連データからの強力な証拠<br>グループ3 | グループ3<br>↓4 幅広いメカニズムデータとその他の関連データにより一貫して強さに裏づけられる |
|          | ESLC   | グループ3  |  |   | グループ4   |

International Agency for Research on Cancer





## Case study: alcohol drinking and acetaldehyde

---

### Human studies: *sufficient evidence*

- Clear evidence that alcohol drinking causes cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus (relative risks are about 2-3x)
- Liver cancer: in developed countries alcohol is the main cause; in developing countries alcohol increases effects of hepatitis B and C viruses
- Breast cancer: Million Women Study (UK) shows that the relative risk of breast cancer increases 10% for each 10g of alcohol (about 1 drink) per day
- Colorectal cancer: pooled results from cohort studies and a meta-analysis show that the relative risk increases 40% for consumption of 50g alcohol/day

### Animal studies: *sufficient evidence*

- Ethanol added to drinking water induced hepatocellular carcinomas in mice, head-and-neck carcinomas in rats, forestomach carcinomas and osteosarcomas in rats, and mammary carcinomas in female rats

International Agency for Research on Cancer



## ケーススタディ: 飲酒とアセトアルデヒド

---

### ヒトにおける研究: 十分な証拠

- 飲酒が口腔がん、咽頭がん、喉頭がん、食道がんの原因となる明らかな証拠(相対的リスクは約2~3倍)
- 肝臓がん: 先進国では、アルコールが主な原因; 発展途上国ではアルコールがB型・C型肝炎ウイルスの影響を増大させる
- 乳がん: 百万の女性の研究(英国)によると、乳がんの相対的リスクが、1日10gのアルコール(およそ1杯)毎に10%上昇
- 結腸直腸がん: コホート研究からの蓄積結果およびメタ分析によると、1日50gのアルコール消費により相対的リスクが40%上昇

### 動物による研究: 十分な証拠

- エタノールの飲料水への添加により、肝細胞がん(マウス)、頭頸部がん(ラット)、前胃部がんと骨肉腫(ラット)、乳がん(メスのラット)を誘発

International Agency for Research on Cancer





## Case study: acetaldehyde's role in alcohol risks

---

The major alcohol-metabolising enzymes are

- ADH, which oxidises alcohol to acetaldehyde
- ALDH, which detoxifies acetaldehyde to acetate

A variant allele (ALDH2\*2) is highly prevalent in some Asian groups


Compared with carriers of the genotype that encodes the active enzyme (ALDH2\*1/\*1), heterozygous carriers (ALDH2\*1/\*2) have 10% of ALDH activity and 12 times the risk of esophageal cancer

Homozygous carriers of the variant allele (ALDH2\*2/\*2) generally abstain from alcohol because of severe acute reactions

Sources

- Volume 96; *Lancet Oncology* 8(4): 292-293 (2007)
- Volume 100E; *Lancet Oncology* 10(11): 1033-1034 (2009)

International Agency for Research on Cancer



## ケーススタディ: アルコールの危険性におけるアセトアルデヒドの役割

---

主なアルコール代謝酵素は

- アルコール脱水素酵素 (ADH); アルコールをアセトアルデヒドに酸化する
- アセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH); アセトアルデヒドをアセテートに解毒する

変異型対立遺伝子 (ALDH2\*2) を高頻度を持つアジア人種もある

活性酵素 (ALDH2\*1/\*1) をコードする遺伝子型のキャリアーと比較して、ヘテロ接合のキャリアー (ALDH2\*1/\*2) は、10% の ALDH 活性と 12 倍の食道がんのリスクを持つ

変異型対立遺伝子 (ALDH2\*2/\*2) のホモ接合のキャリアーは急性反応を起こすため、通常ではアルコールを控えている

出典

- Volume 96; *Lancet Oncology* 8(4): 292-293 (2007)
- Volume 100E; *Lancet Oncology* 10(11): 1033-1034 (2009)

International Agency for Research on Cancer







## Case study: salted fish

---

### Human studies (*sufficient evidence*)

- Nasopharyngeal cancer: many case-control studies
  - risk increases with frequency/duration of salted fish consumption
  - risk increases especially for consumption before age 10 yrs
  - linked to polymorphism in CYP2E1 (nitrosamine metabolism)
- Stomach cancer (*limited evidence*): 5 case-control studies all show an association, but interactions with Epstein-Barr virus and *Helicobacter pylori* have not been studied
  - Tsugane and Sasazuki (2007) observed this risk with other salty foods in other populations
- Oesophageal cancer: risk appears to be confounded with alcohol
- Other cancer sites: too few studies for a conclusive evaluation

International Agency for Research on Cancer



## ケーススタディ: 塩漬けの魚

---

### ヒトにおける研究 (十分な証拠)

- 鼻咽腔がん: 多くの症例対照研究
  - 塩漬けの魚の消費頻度および期間によりリスクは増大
  - 10歳未満での消費は、特にリスクを増大
  - CYP2E1 (ニトロソアミン代謝)の遺伝子多型と関連
- 胃がん (限られた証拠): 5つの症例対照研究はすべて関連性を示しているが、エプスタイン・バール・ウイルスとヘリコバクター・ピロリとの相互作用については研究がなされていない
  - Tsugane and Sasazuki (2007)は、他の集団における他の塩気の強い食物で、このリスクを報告している
- 食道がん: リスクはアルコールによって悪化しているように思われる
- 他の部位のがん: 確実な評価のためには研究の数が少なすぎる

International Agency for Research on Cancer





## Case study: salted fish (continued)

---

### Animal studies (*sufficient evidence*)

- three studies in rats fed salted fish show an increase in nasal cavity tumours

### Hypothesized mechanisms for nasopharyngeal cancer

- Nitrosamine formation
- Reactivation of Epstein-Barr virus

Note: The Working Group focused on studies of “Chinese-style” salted fish, but there are also positive results from Italy, Japan, Tunisia, USA

### Sources

- Volume 56
- Volume 100E; *Lancet Oncology* 10(11): 1033-1034 (2009)

International Agency for Research on Cancer



## ケーススタディ: 塩漬けの魚 (続き)

---

### 動物による研究 (十分な証拠)

- ラットに塩漬けの魚を与えた3つの研究では、鼻腔腫瘍の増加が示された

### 鼻咽腔がんの仮定のメカニズム

- ニトロソアミン生成
- エプスタイン・バール・ウイルスの再活性化


注: ワーキンググループは「中国風」塩漬けの魚の研究に力を入れているが、イタリア、日本、チュニジア、米国からは肯定的な結果も示されている

### 出典

- Volume 56
- Volume 100E; *Lancet Oncology* 10(11): 1033-1034 (2009)

International Agency for Research on Cancer





## Case study: furan

---

Human studies: none (*inadequate evidence*)

Animal studies (*sufficient evidence*)

- Rats: cholangiocarcinomas and mononuclear-cell leukaemia in both sexes; hepatocellular carcinomas in males
- Mice: hepatocellular adenomas and carcinomas in both sexes


Mechanistic studies

- Furan induces liver-cell proliferation and bile-duct hyperplasia
- Chromosomal aberrations in rodents *in vivo*
- Gene mutations and sister chromatid exchange, chromosomal aberrations in rodents *in vitro*

Overall evaluation: *possibly carcinogenic to humans* (Group 2B)

Source: Volume 63

International Agency for Research on Cancer



## ケーススタディ: フラン

---

ヒトにおける研究: なし (不十分な証拠)

動物による研究 (十分な証拠)

- ラット: 両性での胆管がんと単核細胞白血病; 雄での肝細胞がん
- マウス: 両性での肝腺腫と肝細胞がん

機序に関する研究


- フランは肝細胞増殖と胆管過形成を誘発
- げっ歯目における体内の染色体異常
- げっ歯目における遺伝子変異と姉妹染色分体交換、染色体異常 (*in vitro*)

全体の評価: ヒトに対して発がん性の可能性がある (グループ2B)

出典: Volume 63

International Agency for Research on Cancer





## Case study: acrylamide

---

### Human studies (*inadequate evidence*)

- One study showed a statistically non-significant excess of pancreatic cancer
- Another was too small, short exposure duration, and short follow-up period

### Animal studies (*sufficient evidence*)

- Male rats: peritoneal mesotheliomas and thyroid follicular adenomas
- Female rats: uterine adenocarcinomas; thyroid follicular tumours, mammary tumours, glial tumours, oral cavity tumours, clitoral gland tumours
- Strain A mice: increased the incidence and multiplicity of lung tumours

Ordinarily, this combination would lead to a classification of *possibly carcinogenic to humans* (Group 2B)

International Agency for Research on Cancer



## ケーススタディ: アクリルアミド

---

### ヒトにおける研究 (不十分な証拠)

- ある研究では統計的に重要でないすい臓がんの増加が示された
- もう一つの研究は小さすぎて、暴露期間と観察期間が短い

### 動物による研究 (十分な証拠)

- 雄のラット: 腹膜中皮腫と甲状腺濾胞腺腫
- 雌のラット: 子宮腺がん; 甲状腺濾胞腫、乳がん、神経膠腫、口腔腫、陰核腺腫
- A系統マウス: 肺腫瘍の発生と多様性の増加

通常、この組み合わせはグループ2B(ヒトに対して発がん性の可能性がある)に分類されるべきである

International Agency for Research on Cancer





## Case study: acrylamide (continued)

---

### Mechanistic studies

- Acrylamide and glycidamide form covalent DNA adducts in rats and mice
- They also form covalent haemoglobin adducts in humans and rats
- Acrylamide induces gene mutations and chromosomal aberrations *in vivo*
- Acrylamide induces cell transformation in mouse cell lines

This mechanistic evidence led to an upgraded classification of *probably carcinogenic to humans* (Group 2A)

Source: Volume 71

International Agency for Research on Cancer



## ケーススタディー: アクリルアミド (続き)

---

### メカニズム研究

- ラット、マウスにおけるアクリルアミドおよびグリシダミドのDNA付加体の分子構造
- アクリルアミドおよびグリシダミドは、ヒト、ラットにおいて、ヘモグロビンと付加体を形成する
- アクリルアミドは、*in vivo*で遺伝子変異や染色体異常を誘発する
- アクリルアミドは、マウス細胞株で形質転換を誘発する

この研究結果が証拠となり、分類がグループ2A(ヒトに対しておそらく発がん性がある)に格上げされた

出典: Volume 71

International Agency for Research on Cancer





## Case study: heterocyclic amines and benzo[a]pyrene

### Human studies

- *Sufficient evidence* for several mixtures of heterocyclic amines and for several occupations involving exposure to heterocyclic amines
  - Mixtures include soot, coal-tar pitch
  - Occupations include chimney sweeping, coal gasification, coal-tar distillation, coke production, paving and roofing with coal-tar pitch, aluminium production
- *Inadequate evidence* for benzo[a]pyrene and for other individual compounds

### Animal studies

- *Sufficient evidence* of lung tumours and skin tumours for benzo[a]pyrene, for several other heterocyclic amines, and for several mixtures
- *Limited evidence* for some heterocyclic amines
- *Inadequate evidence* for some heterocyclic amines

International Agency for Research on Cancer



## ケーススタディー: ヘテロサイクリックアミンとベンゾ[a]ピレン

### ヒトにおける研究

- ヘテロサイクリックアミンの暴露を伴う職業とヘテロサイクリックアミンのいくつかの混合物についての十分な証拠
  - ばい煙やコールタールピッチを含む混合物
  - 煙突清掃、石炭ガス化、コールタール蒸留、コークス生成、コールタールピッチを使っての舗装・屋根ふき、アルミニウム生成などの職業
- ベンゾ[a]ピレンおよび他の個別化合物についての不十分な証拠

### 動物試験

- ベンゾ[a]ピレン、いくつかの他のヘテロサイクリックアミン、いくつかの混合物による肺腫瘍、皮膚腫瘍についての十分な証拠
- いくつかのヘテロサイクリックアミンについての限定的な証拠
- いくつかのヘテロサイクリックアミンについての不十分な証拠

International Agency for Research on Cancer



## Case study: heterocyclic amines and benzo[*a*]pyrene (continued)

### Diol epoxide mechanism (lung and skin tumours)

- Metabolism: PAHs → oxides and dihydrodiols → diol epoxides
  - Oxides form stable DNA adducts
  - Diol epoxides form stable and depurinating adducts
- Both stable and depurinating adducts are formed with guanines and adenines, which can induce mutations (e.g., in *ras* proto-oncogenes) strongly associated with tumorigenesis
- Some PAH diols, oxides, and diol epoxides induce tumours in animals

### Radical cation mechanism (skin tumours)

- One-electron oxidation creates radical cations
- These result in depurinating DNA adducts with guanines and adenines, which generate apurinic sites that can induce mutations in *ras* proto-oncogenes

International Agency for Research on Cancer



## ケーススタディー:ヘテロサイクリックアミンとベンゾ[*a*]ピレン (続き)

### ジオールエポキシドの機序 (肺および皮膚腫瘍)

- 代謝: PAHs → 酸化物およびジヒドロジオール → ジオールエポキシド
  - 酸化物は、安定なDNA付加体を形成する
  - ジオールエポキシドは、安定的で脱プリン化した付加体を形成する
- 安定的で脱プリン化した付加体はグアニンとアデニンで構成され、腫瘍形成に大きく関係する突然変異を引き起こす(たとえば、*ras* がん原遺伝子)
- いくつかのPAH ジオール、オキシド、およびジオールエポキシドは、動物実験レベルで腫瘍を発生させる

### ラジカルカチオンのメカニズム (皮膚腫瘍)

- 1電子酸化によりラジカルカチオンができる
- その結果、グアニンとアデニンからなる脱プリン化したDNA付加体が形成される。それは、*ras* がん原遺伝子に突然変異を誘発し得る脱プリン部位をもつものである

International Agency for Research on Cancer





## Case study: heterocyclic amines and benzo[*a*]pyrene (continued)

---


### Overall evaluations

- Benzo[*a*]pyrene, with *inadequate evidence* in humans and *sufficient evidence* in animals, was upgraded from Group 2B to Group 1 on the basis of strong mechanistic evidence in exposed humans
- This is an example of mechanistic data allowing the identification of human carcinogens that cannot be studied as single agents in epidemiologic studies
- Three heterocyclic amines with *sufficient evidence* in animals were upgraded from Group 2B to Group 2A
- Two heterocyclic amines with *limited evidence* in animals evidence were upgraded from Group 3 to Group 2B

### Sources

- Volume 92; *Lancet Oncology* 6(12): 931-932 (2005)
- Volume 100F; *Lancet Oncology* 10(12): 1143-1144 (2009)

International Agency for Research on Cancer



## ケーススタディー:ヘテロサイクリックアミンとベンゾ[*a*]ピレン (続き)

---

### 総合的評価

- ベンゾ[*a*]ピレン、これはヒトにおいては不十分な証拠しかなく、動物では十分な証拠が揃っているのだが、この物質は、それを暴露されたヒトにおけるメカニズム上の強力な証拠を根拠に、グループ2Bからグループ1に格上げされた
- このケーススタディーは、疫学研究において単一の物質としては研究材料となり得ないような発がん物質の特定を可能にした、メカニズムデータの一例である
- 3種類のヘテロサイクリックアミンは、動物試験での十分な証拠が根拠となって、グループ2Bからグループ2Aに格上げされた
- 2種類のヘテロサイクリックアミンは、動物試験で限定的ながらも証拠があったため、グループ3からグループ2Bに格上げされた

### 出典

- Volume 92; *Lancet Oncology* 6(12): 931-932 (2005)
- Volume 100F; *Lancet Oncology* 10(12): 1143-1144 (2009)

International Agency for Research on Cancer







## Key points about IARC's approach

---

The *IARC Monographs* use a graded approach to assessing the level of evidence

- This reflects how scientific evidence accumulates
- This is useful in communicating the level of evidence to general audiences

The *IARC Monographs* encourage the use of mechanistic information

- Established and other likely mechanistic events are identified
- A cancer hazard can be identified based on mechanistic evidence alone

Transparent, written procedures

- Process for developing *Monographs*
- Selection of experts and avoidance of conflicting interests
- Scientific principles that guide evaluations

Re-evaluations when new information becomes available

International Agency for Research on Cancer



## IARCのアプローチの要点

---

IARCモノグラフでは段階的アプローチにより証拠のレベルを評価

- 科学的証拠が蓄積状況を反映
- 証拠のレベルを一般向けに伝達するのに有用

IARCモノグラフはメカニズム情報の利用を奨励

- 確認済みおよびその他の起こりうるメカニズムに関する事象を同定
- 発がん物質をメカニズムに関する証拠のみに基づき同定可能

成文化されたわかりやすい手順

- 『モノグラフ』作成手順
- 専門家の選定と利益相反の回避
- 評価の指針となる科学的原則

新しい情報が入手可能となれば再評価を実施

International Agency for Research on Cancer






## Known and suspected carcinogens associated with some foods

---

There are several sources of carcinogens in foods

- The food or beverage itself
- Naturally-occurring chemicals
- Pesticide residues
- Food contaminants
- Food additives
- Food packaging
- Cooking methods

International Agency for Research on Cancer



## 一部の食品に関連する既知の発がん物質 および発がん性が疑われる物質

---

食品中の発がん物質のものは複数である

- 食品または飲料自体
- 天然化学物質
- 残留農薬
- 食品汚染物質
- 食品添加物
- 食品包装
- 調理方法

International Agency for Research on Cancer





## Some carcinogenic foods and beverages

### Alcohol drinking (Group 1)

- Causes cancer of the oral cavity, pharynx, larynx, oesophagus, colorectum, liver, and female breast
- Acetaldehyde associated with alcoholic beverages
- Risks are much higher for those with reduced ALDH capacity

### Salted fish (Group 1)

- Evaluation was based on studies of "Chinese-style" salted fish
- Some positive results also from Italy, Japan, Tunisia, USA

### Pickled vegetables, traditional Asian style (Group 2B)

- Suggestions of cancers of the stomach, oesophagus, and nasopharynx

### Areca nut (Group 1)

International Agency for Research on Cancer



## 発がん性食品および飲料の例

### アルコール摂取(グループ1)

- 口腔がん、咽頭がん、喉頭がん、食道がん、結腸直腸がん、肝臓がんおよび女性の乳がんの原因
- アセトアルデヒドはアルコール飲料と関連性あり
- ALDHの処理能力が低いヒトではリスクがさらに高い

### 塩漬けの魚(グループ1)

- 評価は「中国式」の塩漬けの魚に関する試験をベースとして実施
- イタリア、日本、チュニジア、米国からも発がん性を示す複数の結果あり


### 野菜の漬物、伝統的なアジア式のもの(グループ2B)

- 胃がん、食道がんおよび鼻咽頭がんの原因となる可能性あり

### ビンロウの種子(グループ1)

International Agency for Research on Cancer






## Some carcinogenic chemicals that occur naturally in some foods

---

### *Possibly carcinogenic to humans (Group 2B)*

- Acetaldehyde: found in ripe fruit; also used as a flavouring agent
- Caffeic acid: found in many fruits, vegetables, and spices
- Safrole: found in sassafras root and other plants; has pesticidal properties

International Agency for Research on Cancer



## 一部の食品中で自然に生じる発がん物質の例

---

### *ヒトへに対して発がん性の可能性がある(グループ2B)*

- アセトアルデヒド: 熟した果実中に存在、香料としても利用
- コーヒー酸: 多くの果実、野菜および香辛料中に存在
- サフロール: サッサfrasの根およびその他の植物に存在; 殺虫性あり

International Agency for Research on Cancer





## Pesticides whose residues are found in some foods

### *Probably carcinogenic to humans (Group 2A)*


- Captafol – widely used fungicide

### *Possibly carcinogenic to humans (Group 2B)*

- Fumigants: ethylene oxide, propylene oxide, DBCP (in soil)
- Fungicides: chlorothalonil
- Herbicides: chlorophenoxy herbicides, sodium methanearsonate and disodium methanearsonate, nitrofen, sulfallate
- Insecticides: chlordane, heptachlor, DDT, dichlorvos, kepone, lindane, mirex
- General-use pesticides: pentachlorophenol
- Breakdown products of pesticides: chlorendic acid

Some of these are banned but still persist in the environment; exposure can occur through contaminated drinking water and following uptake by food crops

International Agency for Research on Cancer



## 一部の食品中に残留が確認されている農薬

### *ヒトに対しておそらく発がん性がある(グループ2A)*

- カプタホール- 広く利用されている抗真菌薬


### *ヒトに対して発がん性の可能性がある(グループ2B)*

- 燻蒸剤: 酸化エチレン、酸化プロピレン、DBCP(土壤中)
- 抗真菌薬: クロロタロニル
- 除草剤: クロロフェノキシ系除草剤、メタンアルソン酸ナトリウムおよびメタンアルソン酸二ナトリウム、ニトロフェン、スルファレート
- 殺虫剤: クロルデン、ヘプタクロル、DDT、ジクロロボス、キーポン、リンデン、マイレックス
- 一般用農薬: ペンタクロロフェノール
- 農薬の分解産物: クロレンド酸

上記の一部は禁止されているが、環境中にはまだ残留しており、汚染された飲料水や食用作物による取り込みを通じて曝露が起こる可能性あり

International Agency for Research on Cancer





## Pesticides whose residues are found in some foods (continued)

---


Some evidence of carcinogenicity, but not classified as carcinogens

- Atrazine (Group 3, but a priority agent for future IARC Monographs)

Special difficulties in evaluating pesticide risks

- Most toxicity studies are not publicly available
- Farmworker studies generally involve complex exposures to multiple pesticides
- Consumers cannot identify specific pesticides for dietary studies

International Agency for Research on Cancer



## 一部の食品中に残留が確認されている農薬 (続き)

---

何らかの発がん性の証拠があるが、発がん物質として分類されていないもの

- アトラジン(グループ3だが、今後のIARCモノグラフでは優先的に対処すべき物質)

農薬のリスク評価における特殊な問題点

- 大部分の毒性試験結果は公的に入手不可能
- 農場労働者試験における曝露は、一般に複数の農薬に対する複雑な曝露
- 消費者は食事試験向けの農薬を特定不可能

International Agency for Research on Cancer





## Food contaminants

### *Carcinogenic to humans (Group 1)*

- Aflatoxins: contamination occurs during hot, humid conditions
- Hormones: used in raising cattle

### *Probably carcinogenic to humans (Group 2A)*

- Ethyl carbamate (urethane): occurs in fermented foods, in alcoholic beverages (up to 12 ppm), soy sauce (up to 20 ppb), bread (2 ppb)
- Polychlorinated biphenyls (PCBs): contaminated fish (fatty tissue) is the most common dietary source today
  - 3,4,5,3',4'-pentachlorobiphenyl (PCB-126) is *carcinogenic to humans*
  - Yusho rice-oil contamination by PCBs and PCDFs

### *Possibly carcinogenic to humans (Group 2B)*

- Other mycotoxins: fumonisin B1, ochratoxin A
- 1,1-Dimethylhydrazine: breakdown product of Alar (plant growth regulator)

International Agency for Research on Cancer



## 食品汚染物質

### ヒトに対して発がん性がある(グループ1)

- アフラトキシン: 暑く湿潤な条件で汚染が発生
- ホルモン: ウシの飼育に利用

### ヒトに対しておそらく発がん性がある(グループ2A)

- カルバミン酸エチル(ウレタン): 発酵食品、アルコール飲料(最高12 ppm)、醤油(最高20 ppb)、パン(2 ppb)中で発生
- ポリ塩化ビフェニル(PCB): 汚染された魚(脂肪組織)を通じた取り込みが現在では最も一般的
  - 3,4,5,3',4'-ペンタクロロビフェニル(PCB-126)はヒトへの発がん性がある
  - PCBおよびPCDFによる油症米ぬか油の汚染

### ヒトに対して発がん性の可能性がある(グループ2B)

- その他のカビ毒: フモニシンB1、オクラトキシンA
- 1,1-ジメチルヒドラジン: エイラー(植物生長調節剤)の分解産物

International Agency for Research on Cancer





## Food additives

---

### *Probably carcinogenic to humans (Group 2A)*

- Nitrates and nitrites:
  - Used to preserve and to colour processed meats
  - These react in the stomach to form carcinogenic *N*-nitrosamines
  - This reaction can be inhibited by vitamin C and other antioxidants

### *Possibly carcinogenic to humans (Group 2B)*

- Acetaldehyde
  - Used as a flavouring agent
  - Acetaldehyde associated with alcoholic beverages is *carcinogenic to humans* (Group 1) based on studies of aldehyde dehydrogenase

Some evidence of carcinogenicity, but not classified as carcinogenic

- Artificial sweeteners (priority agents for future *IARC Monographs*)

International Agency for Research on Cancer



## 食品添加物

---

### *ヒトに対しておそらく発がん性がある(グループ2A)*

- 硝酸塩および亜硝酸塩:
  - 加工食肉の保存および着色に利用
  - 胃内で反応し、発がん性の*N*-ニトロソアミンが生成
  - ビタミンCおよびその他の抗酸化剤により阻害される

### *ヒトに対して発がん性の可能性がある(グループ2B)*

- アセトアルデヒド
  - 香料として利用
  - アルデヒド脱水素酵素に関する試験によると、アルコール飲料に伴うアセトアルデヒドはヒトに対して発がん性がある(グループ1)

何らかの発がん性の証拠があるが、発がん物質として分類されていないもの

- 人工甘味料(今後の*IARC*モノグラフでは優先的に対処すべき物質)

International Agency for Research on Cancer







## Case study: ingested nitrates and nitrites

- Volume 94; *Lancet Oncology* 7(8): 628-629 (2006)

The epidemiologic studies were perplexing

- Nitrate in food: no observed cancer risk, especially among people with the highest nitrate intake (frequent consumers of vegetables and fruits)
- Nitrate in drinking water: not informative, but studies were few and concentrations were low
- Nitrite in food: consistent, positive associations with stomach cancer; the strongest associations were in people with high nitrite and low vitamin C intake

Mechanistic data described the endogenous nitrate cycle

- Ingested nitrate ( $\text{NO}_3^-$ ) is reduced to nitrite ( $\text{NO}_2^-$ ) by oral bacteria
- This raised even more questions, as there should be little difference between nitrate in food and nitrite in food

International Agency for Research on Cancer



## ケーススタディ: 摂取した硝酸塩および亜硝酸塩

- Volume 94; *Lancet Oncology* 7(8): 628-629 (2006)

疫学試験は複雑

- 食品中の硝酸塩 (Nitrate): 特に硝酸塩摂取量が最も高い集団 (頻りに野菜および果実を消費する者) では発がんリスクが観察されず
- 飲料水中の硝酸塩 (Nitrate): 情報価値はないが、試験はほとんど実施されず、低濃度
- 食品中の亜硝酸塩 (Nitrite): 胃がんとの一貫した正の相関; 亜硝酸塩摂取量が高くビタミンC摂取量の低い集団において最も強い相関を観察

メカニズムデータにより、体内での硝酸塩サイクルが明らかに

- 摂取した硝酸塩 ( $\text{NO}_3^-$ ) は口腔内細菌により還元されて亜硝酸塩 ( $\text{NO}_2^-$ ) に
- 食品中の硝酸塩 (Nitrate) と食品中の亜硝酸塩 (Nitrite) の間にはほとんど差異がないため、より多くの疑問が生じる

International Agency for Research on Cancer





## Case study: ingested nitrates and nitrites (continued)

- Volume 94; *Lancet Oncology* 7(8): 628-629 (2006)

Mechanistic data described the endogenous nitrate cycle

- Ingested nitrate ( $\text{NO}_3^-$ ) is reduced to nitrite ( $\text{NO}_2^-$ ) by oral bacteria
- Nitrite reacts with amines and amides in the stomach to form *N*-nitroso compounds
- These reactions can be inhibited by the presence of vitamin C or other antioxidants

Conclusion

- Ingested nitrate or nitrite under conditions that result in endogenous nitrosation is *probably carcinogenic to humans* (Group 2A)

International Agency for Research on Cancer



## ケーススタディ: 摂取した硝酸塩および亜硝酸塩 (続き)

- Volume 94; *Lancet Oncology* 7(8): 628-629 (2006)

メカニズムデータにより、体内での硝酸塩サイクルが明らかに

- 摂取した硝酸塩 ( $\text{NO}_3^-$ ) は口腔内細菌により還元されて亜硝酸塩 ( $\text{NO}_2^-$ ) になる
- 亜硝酸塩は胃内でアミンおよびアミドと反応し、*N*-ニトロソ化合物が生成
- ビタミンCまたはその他の抗酸化剤の存在により阻害される

結論

- 体内でニトロソ化が起こる条件下で摂取した硝酸塩または亜硝酸塩はヒトに対しておそらく発がん性がある(グループ2A)

International Agency for Research on Cancer





## Food packaging

---

Some evidence of carcinogenicity, but not classified as carcinogenic

- Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): (Group 3, but under consideration for Volume 101, Feb 2011)
- Bisphenol A
- Perfluorooctanoic acid (PFOA)
  - Found in virtually everyone's blood serum
  - Uncertainty about dominant source of exposure: water pollution, food packaging, cooking
  - High-priority agent for future *IARC Monographs*

International Agency for Research on Cancer



## 食品包装

---

何らかの発がん性の証拠があるが、発がん物質として分類されていないもの

- フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP) : (グループ3だが、2011年2月の第101巻に向けて考察中)
- ビスフェノールA
- ペルフルオロオクタン酸(PFOA)
  - 実質的に全てのヒトの血清中に存在している
  - 主要な曝露源は不明: 水質汚染、食品包装、調理
  - 今後の*IARC*モノグラフでは優先的に対処

International Agency for Research on Cancer





## Some carcinogens formed through cooking

---

### Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)

- Found in toasted cereals and grilled meats
- Benzo[*a*]pyrene is *carcinogenic to humans* (Group 1)


### *Probably carcinogenic to humans* (Group 2A)

- Acrylamide: formed when carbohydrates turn golden or brown

### *Possibly carcinogenic to humans* (Group 2B)

- Furan: heat-induced

International Agency for Research on Cancer



## 調理を通じて生成する発がん物質の例

---

### 多環式芳香族炭化水素 (PAH)

- こんがり焼かれたシリアルおよび焼肉中に存在
- ベンゾピレン (ベンザピレン) はヒトに対して発がん性がある (グループ1)

### ヒトに対しておそらく発がん性がある (グループ2A)

- アクリルアミド: 炭化水素が金色または褐色になったときに生成

### ヒトに対して発がん性の可能性がある (グループ2B)

- フラン: 加熱により発生

International Agency for Research on Cancer





## IARC will soon evaluate some food carcinogens

Volume 101: *Some Industrial Chemicals, Food Contaminants, and Water Chlorination Byproducts* (15-22 Feb 2011)

### Naturally-occurring chemicals

- Cumene: occurs in many foods derived from vegetable and animal sources

### Food contaminants

- 3,3',4,4'-tetrachloroazobenzene: manufacturing byproduct present in some herbicides; dioxin analogue
- alpha-Chlorohydrin (3-MCPD), 1,3-dichloro-2-propanol: byproducts from acid hydrolysis of proteins, found at high levels in artificial soy sauce
- 2-Methylimidazole, 4-methylimidazole: byproducts found in fermented foods and in caramel colouring
- 2,4-Hexanedial: byproduct from oxidation of polyunsaturated fatty acids; also enters foods as a water pollutant

International Agency for Research on Cancer



## IARCは食品中に含まれる発がん物質を速やかに評価する

第101巻：工業化学製品、食品汚染物質および水の塩素処理による副産物の例（2011年2月15～22日）

### 天然化学物質

- クメン：野菜および動物に由来する多くの食品中で発生

### 食品汚染物質

- 3,3',4,4'-テトラクロロアゾベンゼン：一部の除草剤中に存在製造副産物；ダイオキシン類似物質
- $\alpha$ -クロロヒドリン（3-MCPD）、1,3-ジクロロ-2-プロパノール：タンパク質の酸加水分解の副産物、人工醤油中に高濃度で存在
- 2-メチルイミダゾール、4-メチルイミダゾール：発酵食品およびカラメル色素中に存在する副産物
- 2,4-ヘキサンジアル：多価不飽和脂肪酸の酸化の副産物；水質汚染物質として水中にも混入

International Agency for Research on Cancer





## IARC will soon evaluate some food carcinogens (continued)

---

Volume 101: *Some Industrial Chemicals, Food Contaminants, and Water Chlorination Byproducts* (15-22 Feb 2011)

### Food additives


- Benzophenone: flavouring agent
- beta-Myrcene: flavouring agent; also occurs naturally in some essential oils
- Methyl Eugenol: flavouring agent; also occurs naturally in some essential oils

### Food packaging

- Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): (Group 3, but a priority agent for future *IARC Monographs*)

All these chemicals have induced cancer in rats or mice in recent bioassays from the U.S. National Toxicology Program

International Agency for Research on Cancer



## IARCは食品中に含まれる発がん物質を 速やかに評価する(続き)

---

第101巻: 工業化学製品、食品汚染物質および水の塩素処理による副産物の例 (2011年2月15~22日)

### 食品添加物

- ベンゾフェノン: 香料
- $\beta$ -ミルセン: 香料; 一部の精油中でも自然に発生
- メチルオイゲノール: 香料; 一部の精油中でも自然に発生

### 食品包装

- フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP): (グループ3だが、今後の *IARC* モノグラフでは優先的に対処)

これらすべての物質は、米国国家毒性プログラムによる最近のバイオアッセイにおいて、ラットあるいはマウスでがんを誘発した

International Agency for Research on Cancer





## Priority agents for future *IARC Monographs*

---

### Process for identifying high-priority agents

- IARC posted a Call for Nominations from the general public (Feb-June 2008)
- 51 nominations were received
- IARC convened an Advisory Group of 15 scientists from 9 countries to review nominations and make recommendations (June 2008)

### Result

- After discussion of the information and public health importance of all nominations, Advisory Group members came to consensus on high and medium priority agents
- The Advisory Group identified 21 high priorities and a similar number of medium priorities

Source: *Lancet Oncology* 9(8): 708 (2008)

International Agency for Research on Cancer



## 今後の IARC モノグラフ部門にとっての優先物質

---

### 優先度の高い物質を特定するためのプロセス

- 一般大衆からの候補物質の募集 (2008年2~6月)
- 51個の物質が候補にあがった
- IARCは候補物質を検討し提案するために、9カ国15人の科学者からなるアドバイザリーグループを招集 (2008年6月)

### 結果

- 全候補物質の情報と公衆衛生上の重要性を審議した後、アドバイザリーグループのメンバーは、優先度の高いおよび中程度の物質を決定した
- アドバイザリーグループは、21個の優先度の高い物質および、ほぼ同数の中程度の優先度である物質を特定した

出典: *Lancet Oncology* 9(8): 708 (2008)

International Agency for Research on Cancer





## High-priority agents for future *IARC Monographs*

Acetaldehyde

\*\* Acrylamide and furan

\*\* Bitumen

Carbon-based nanomaterials

Crystalline fibres other than asbestos

Growth hormone

Iron and iron oxides

Malaria

\*\* Motor vehicle exhausts

Nucleoside-analogue antiviral drugs

Outdoor air pollution

PFOA, other perfluorinated compounds

\*\* Polyomaviruses (SV40, BK, JC, Merkel cell virus)

\*\* Radiofrequency electromagnetic fields and radar (includes mobile telephones)

Sedentary work

Statins

Stress

Testosterone, other androgenic steroids

Ultrafine particles

Welding


Agents recently tested in cancer bioassays

---

Never before reviewed

\*\* Most pressing priorities

International Agency for Research on Cancer



## 今後の IARC モノグラフ部門にとって優先度の高い物質

アセトアルデヒド

\*\* アクリルアミドとフラン

\*\* ビツメン

カーボン起源のナノマテリアル

アスベスト以外の結晶性ファイバー

成長ホルモン

鉄と酸化鉄

マラリア

\*\* 自動車排気ガス

抗ウイルス性ヌクレオシド-アナログ

大気汚染

ペルフルオロオクタン酸、他のペルフルオロ化合物

\*\* ポリオーマウイルス(SV40, BK, JC, メルケル細胞ウイルス)

\*\* 高周波電磁界とレーダー (携帯電話含む)

座業

スタチン

ストレス

テストステロン、その他のアンドロゲン性ステロイド

超微粒子

溶接

最近、がんバイオアッセイを実施した物質

---

未審議のもの

\*\* 最も緊急優先度の高い物質

International Agency for Research on Cancer







## Food-related high-priority agents for *IARC Monographs* after Volume 102

---

High priorities recommended by the 2008 Advisory Group

- Acetaldehyde
- Acrylamide
- Furan
- PFOA

High priorities suggested by Volume 100

- Salted fish, generally
- Polychlorinated dioxins, dibenzofurans, and biphenyls

International Agency for Research on Cancer



## 今後の*IARC*モノグラフで優先的に処理すべき その他の食品関連物質

---

2008年にアドバイザリーグループにより提案された優先的に対処すべき物質

- アセトアルデヒド
- アクリルアミド
- フラン
- PFOA

第100巻で提案された優先的に対処すべき物質

- 塩漬けの魚一般
- ポリ塩化ダイオキシン類、ジベンゾフラン類およびビフェニル類

International Agency for Research on Cancer





## How do we manage risks: two approaches

### CLINICAL APPROACH

Identify a population where adverse health effects are suspected

Clinically monitor that population for signs of disease

If signs of disease are observed, identify the causative agents

Reduce exposure if indicated

### PREVENTIVE APPROACH

Identify pollutants and exposure pathways where adverse health effects are suspected

Use animal experiments to identify adverse health effects caused by these pollutants

Set health-based standards for these agents

Reduce exposure to below these standards ... whether or not adverse health effects have been observed in a population

International Agency for Research on Cancer



## リスクの管理方法: 2種類のアプローチ

### 臨床的アプローチ

健康への悪影響が疑われる集団の同定

当該集団における疾患の徴候を臨床的にモニター

疾患の徴候が観察されれば原因因子を同定

必要に応じて曝露を抑制

### 予防的アプローチ

健康への悪影響が疑われる汚染物質および曝露経路の同定


当該汚染物質によって引き起こされる健康への悪影響を動物実験により同定

当該物質に関する健康に基づく基準を設定

曝露量をこの基準値以下に抑制(集団における健康への悪影響の有無は問わない)

International Agency for Research on Cancer





## Why are decisions about environmental carcinogens sometimes controversial?

---


Environmental decisions are often preventive, in that actions are taken based on reasonable inferences from the data rather on direct observation of adverse health effects in a population

Environmental decisions intend to protect against small risks that are not likely to be observed even among those most highly exposed

The health risks and the economic costs generally affect different segments of the population

Cancer data can be extremely complex, and sometimes only a small number of specialists can participate effectively in controversial debates about the meaning of the data

International Agency for Research on Cancer



## 環境発がん物質に関する判断が 論争を巻き起こす理由

---

環境的判断はある集団における健康への悪影響の直接的な観察ではなく、データから求められた妥当な影響に基づいて措置が講じられるという点で予防的


環境的判断の目的は、曝露量が最も高くなる集団においてさえも観察される可能性が低い小さなリスクからの保護である

健康リスクおよび経済的コストは、ある集団の異なるセグメントに影響を及ぼすことが一般的

発がんデータは非常に複雑で、データの意味に関する議論には少数の専門家しか事実上参加できないこともある

International Agency for Research on Cancer





## The way forward

---

Cancer research is as needed today as it was 50 years ago

- The global cancer burden is high and continues to increase
- Hundreds of new chemicals are introduced into commerce every year
- There is concern about interactions of small exposures to multiple chemicals

Evaluation agencies (like IARC) must continue to identify potential carcinogens

- Evaluation priorities should reflect public health priorities
- New chemicals should be evaluated when information is available
- Increased understanding of cancer mechanisms should make it possible to identify carcinogens without waiting until tumours have developed in humans
- Evaluations must be performed by experts with no conflicting interests

Regulatory agencies should continue to monitor new research and follow a preventive approach

International Agency for Research on Cancer



## 今後の方向性

---

現在のがん研究のニーズは50年前と同様

- 世界的ながんの状況は悪化し続けている
- 毎年何百もの新規化学物質が上市される
- 複数の化学物質に対するわずかな曝露の相互作用が懸念される

評価機関(例:IARC)は潜在的発がん物質の同定を継続

- 評価の優先順位は公衆衛生の優先順位を反映
- 情報が入手可能になれば新規化学物質を評価
- 発がんメカニズムに関する理解が進めば、ヒトにおいて腫瘍が発現するまで待たずに発がん物質を同定可能に
- 評価は利益相反のない専門家が実施

規制機関は新規研究の監視および予防的アプローチの追跡を継続

International Agency for Research on Cancer



# Acknowledgements

## IARC Monographs programme staff



Other IARC scientists and support staff also contribute to the *Monographs*

Several health agencies provide funding for the *IARC Monographs*

- U.S. National Cancer Institute (since 1982)
- European Commission, DG for Employment, Social Affairs and Equal Opportunities (since 1986)
- U.S. National Institute of Environmental Health Sciences (since 1992)
- U.S. Environmental Protection Agency (since 2001)

International Agency for Research on Cancer



# 謝辞

## IARCモノグラフプログラムのスタッフ



この他のIARC研究者および補助職員もモノグラフに貢献した

IARCモノグラフが資金提供を受けた保健機関

- 米国国立がん研究所 (1982年以降)
- 欧州委員会、雇用・社会問題・機会均等総局 (1986年以降)
- 米国国立環境衛生科学研究所 (1992年以降)
- 米国環境保護庁 (2001年以降)

International Agency for Research on Cancer

