

## הקדמה

1. הרשימה והסיווג מעודכנים של החומרים המסרטנים, המתפרסמת בזאת, היא פרי עבודתה של תת הוועדה לחומרים מסרטנים (בראשות ד"ר יהודית שחם), של הוועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגניים וטרטוגניים (בראשות ד"ר אלי שטרך).
2. הרשימות של החומרים בקבוצות השונות מתבססות על מיטב הידע המדעי והרפואי הקיים היום בעולם, בעל בקשור לחומרים שנבדקו ומסתמכות על הסיווגים המעודכנים המפורסמים ע"י הסוכנות הבינלאומית לחקר הסרטן (IARC) ומתעדכנים מעת לעת. IARC מהווה כידוע את הזרוע המקצועית של ארגון הבריאות העולמי בנושאי חקר הסרטן וסיווג החומרים המסרטנים. רשימות אלה מעדכנות את רשימות המסרטנים הנוכחיות שהוכנסו לאתר האינטרנט של משרד הבריאות בסוף שנת 2010.
3. הרשימות והסיווגים הינם בגדר קווים מנחים כלליים לניתוח הסיכונים הפוטנציאליים מחומרים מסרטנים.
4. מודגש, שסיווג זה הוא בגדר המלצה מקצועית מבוססת, אך אינו מהווה תנאי מוקדם או מחויבות כלשהי מבחינת קבלת החלטות של הרשויות המוסמכות בתחומי הבריאות, הבריאות הסביבתית והגנת הסביבה במדינת ישראל, בכל הנוגע לפיקוח ולבקרה, לאיסור שימוש ו/או להיתר שימוש בחומר זה או אחר.
5. כמו כן מודגש, שרשימות החומרים המסרטנים המופיעות להלן אינן מהוות תחליף לייעוץ של אנשי מקצוע בתחומי הבריאות והגנת הסביבה באשר למידת הסיכון בשימוש ו/או חשיפה לכל אחד מן החומרים או לתערובת של כמה מן החומרים המופיעים ברשימות אלה.

## סיווג קבוצות הגורמים המסרטנים

### קבוצה א – גורמים המוכרים כמסרטנים לבני אדם

בקבוצה זו נכללים הגורמים עבורם ישנן הוכחות מספקות\* להיותם מחוללי סרטן בבני אדם. במקרים חריגים, נכללים בה גם גורמים עבורם הראיות שהם מחוללי סרטן בבני אדם הן פחות ממספקות\*, אך קיימות הוכחות מספקות\* לכך שהם מחוללי סרטן בחיות ניסוי וכמו כן קיימות עבורם הוכחות חזקות\* לקיום מנגנון כימי-ביולוגי להתפתחות סרטן בבני אדם.

### קבוצה ב - גורמים החשודים כמסרטנים בבני אדם

קבוצה זו כוללת שתי תת קבוצות:

1. גורמים המוכרים במסרטנים סבירים

2. גורמים המוכרים כמסרטנים אפשריים

בין המונחים של "גורם מסרטן סביר" ו"גורם מסרטן אפשרי" אין הבדל כמותי מובהק. מדובר על רמות שונות של חוזק ראיתי לגרימת התפתחות סרטן, כאשר החוזק הראיתי של הגורם שהוא "מסרטן סביר" הנו גדול יותר מאשר של הגורם "שהוא מסרטן אפשרי".

#### **קבוצה ב1 - גורמים המוכרים כמסרטנים סבירים בבני אדם**

בקבוצה זו נכללו הגורמים עבורם ישנן הוכחות מוגבלות\* להיותם מחוללי סרטן בבני אדם והוכחות מספקות\* להיותם מחוללי סרטן בחיות ניסוי.

במקרים מסוימים נכללים בקבוצה זו גם גורמים עבורם מתקיימים שלושת התנאים הבאים גם יחד:

(א) קיימות הוכחות חלקיות/בלתי מספקות\* להיותם מחוללי סרטן בבני אדם,

(ב) קיימות הוכחות מספקות\* להיותם מחוללי סרטן בחיות ניסוי ו-

(ג) קיימות עבורם הוכחות חזקות\* לקיום מנגנון כימי – ביולוגי להתפתחות סרטן בבני אדם.

במקרים חריגים, גורם מסוים עשוי להיכלל בקבוצה זו על סמך הוכחות מוגבלות\* להיותו מחולל סרטן בבני אדם (ללא הוכחות נוספות).

במקרים מסוימים, גורם עשוי להיכלל בקבוצה זו על סמך היותו שייך לקבוצה, שאחד או יותר מפרטיה מסווג בקבוצה 1 או 2A; וזאת על סמך קיום מנגנון כימי – ביולוגי להתפתחות סרטן בבני אדם

#### **קבוצה ב2 – גורמים המוכרים כמסרטנים אפשריים בבני אדם**

בקבוצה זו נכללים הגורמים עבורם קיימות הוכחות מוגבלות\* להיותם מחוללי סרטן בבני אדם, והוכחות פחות ממספקות\* להיותם מחוללי סרטן בחיות הניסוי.

בנוסף, נכללים בקבוצה זו הגורמים עבורם ישנן הוכחות חלקיות/בלתי מספקות\* להיותם מחוללי סרטן בבני אדם והוכחות מספקות\* להיותם מחוללי סרטן בחיות.

במקרים מסוימים, נכללים בקבוצה זו גם גורמים אשר לגביהם קיימות הוכחות חלקיות/בלתי מספקות\* להיותם מחוללי סרטן בבני אדם והוכחות פחות ממספקות\* להיותם מחוללי סרטן בחיות ניסוי וזאת בצרוף להוכחות תומכות לקיום מנגנון כימי – ביולוגי להתפתחות סרטן בבני אדם, בחיות או מידע רלוונטי אחר\*.

יש לציין שלעיתים גורם מסוים יכול להיכלל בקבוצה זו רק על סמך הוכחות חזקות\* לקיום מנגנון כימי – ביולוגי להתפתחות סרטן או מידע רלוונטי אחר לפעילות מסרטנת\*

#### **\* מילון מושגים להגדרות בעברית:**

Strong evidence - הוכחות חזקות

Sufficient evidence - הוכחות מספקות

Less than sufficient evidence - הוכחות פחות ממספקות

Supporting evidence - הוכחות תומכות

Inadequate evidence - הוכחות חלקיות/בלתי מספקות

Limited evidence - הוכחות מוגבלות

Other relevant data - עדויות לפעילות מסרטנת, ולקיום מנגנון ביולוגי- כימי להתפתחות סרטן בחיות ניסוי או שינויים ציטוגנטיים ומוטגנטיים בבדיקות/ניסויי מעבדה

CAS Number = Chemical Abstract Service Registry Number – "מס' CAS"

### סיווג קבוצות הגורמים המסרטנים באנגלית כפי שמופיע באתר IARC

#### **Group 1: The agent is *carcinogenic to humans*.**

This category is used when there is *sufficient evidence of carcinogenicity* in humans. Exceptionally, an agent may be placed in this category when evidence of carcinogenicity in humans is less than *sufficient* but there is *sufficient evidence of carcinogenicity* in experimental animals and strong evidence in exposed humans that the agent acts through a relevant mechanism of carcinogenicity.

#### **Group 2A: The agent is *probably carcinogenic to humans*.**

This category is used when there is *limited evidence of carcinogenicity* in humans and *sufficient evidence of carcinogenicity* in experimental animals. In some cases, an agent may be classified in this category when there is *inadequate evidence of carcinogenicity* in humans and *sufficient evidence of carcinogenicity* in experimental animals and strong evidence that the carcinogenesis is mediated by a mechanism that also operates in humans. Exceptionally, an agent may be classified in this category solely on the basis of *limited evidence of carcinogenicity* in humans. An agent may be assigned to this category if it clearly belongs, based on mechanistic considerations, to a class of agents for which one or more members have been classified in Group 1 or Group 2A.

#### **Group 2B: The agent is *possibly carcinogenic to humans*.**

This category is used for agents for which there is *limited evidence of carcinogenicity* in humans and less than *sufficient evidence of carcinogenicity* in experimental animals. It may also be used when there is *inadequate evidence of carcinogenicity* in humans but there is *sufficient evidence of carcinogenicity* in experimental animals. In some instances, an agent for which there is *inadequate evidence of carcinogenicity* in humans and less than *sufficient evidence of carcinogenicity* in experimental animals together with supporting evidence from mechanistic and other relevant data may be placed in this group. An agent may be classified in this category solely on the basis of strong evidence from mechanistic and other relevant data.

**(a) Carcinogenicity in humans**

The evidence relevant to carcinogenicity from studies in humans is classified into one of the following categories:

***Sufficient evidence of carcinogenicity:*** The Working Group considers that a causal relationship has been established between exposure to the agent and human cancer. That is, a positive relationship has been observed between the exposure and cancer in studies in which chance, bias and confounding could be ruled out with reasonable confidence. A statement that there is *sufficient evidence* is followed by a separate sentence that identifies the target organ(s) or tissue(s) where an increased risk of cancer was observed in humans. Identification of a specific target organ or tissue does not preclude the possibility that the agent may cause cancer at other sites.

***Limited evidence of carcinogenicity:*** A positive association has been observed between exposure to the agent and cancer for which a causal interpretation is considered by the Working Group to be credible, but chance, bias or confounding could not be ruled out with reasonable confidence.

***Inadequate evidence of carcinogenicity:*** The available studies are of insufficient quality, consistency or statistical power to permit a conclusion regarding the presence or absence of a causal association between exposure and cancer, or no data on cancer in humans are available.

***Evidence suggesting lack of carcinogenicity:*** There are several adequate studies covering the full range of levels of exposure that humans are known to encounter, which are mutually consistent in not showing a positive association between exposure to the agent and any studied cancer at any observed level of exposure. The results from these studies alone or combined should have narrow confidence intervals with an upper limit close to the null value (e.g. a relative risk of 1.0). Bias and confounding should be ruled out with reasonable confidence, and the studies should have an adequate length of follow-up. A conclusion of *evidence suggesting lack of carcinogenicity* is inevitably limited to the cancer sites, conditions and levels of exposure, and length of observation covered by the available studies. In addition, the possibility of a very small risk at the levels of exposure studied can never be excluded.

In some instances, the above categories may be used to classify the degree of evidence related to carcinogenicity in specific organs or tissues.

When the available epidemiological studies pertain to a mixture, process, occupation or industry, the Working Group seeks to identify the specific agent considered most likely to be

responsible for any excess risk. The evaluation is focused as narrowly as the available data on exposure and other aspects permit.

### **(b) Carcinogenicity in experimental animals**

Carcinogenicity in experimental animals can be evaluated using conventional bioassays, bioassays that employ genetically modified animals, and other in-vivo bioassays that focus on one or more of the critical stages of carcinogenesis. In the absence of data from conventional long-term bioassays or from assays with neoplasia as the end-point, consistently positive results in several models that address several stages in the multistage process of carcinogenesis should be considered in evaluating the degree of evidence of carcinogenicity in experimental animals.

The evidence relevant to carcinogenicity in experimental animals is classified into one of the following categories:

**Sufficient evidence of carcinogenicity:** The Working Group considers that a causal relationship has been established between the agent and an increased incidence of malignant neoplasms or of an appropriate combination of benign and malignant neoplasms in (a) two or more species of animals or (b) two or more independent studies in one species carried out at different times or in different laboratories or under different protocols. An increased incidence of tumours in both sexes of a single species in a well-conducted study, ideally conducted under Good Laboratory Practices, can also provide *sufficient evidence*.

A single study in one species and sex might be considered to provide *sufficient evidence of carcinogenicity* when malignant neoplasms occur to an unusual degree with regard to incidence, site, type of tumour or age at onset, or when there are strong findings of tumours at multiple sites.

**Limited evidence of carcinogenicity:** The data suggest a carcinogenic effect but are limited for making a definitive evaluation because, e.g. (a) the evidence of carcinogenicity is restricted to a single experiment; (b) there are unresolved questions regarding the adequacy of the design, conduct or interpretation of the studies; (c) the agent increases the incidence only of benign neoplasms or lesions of uncertain neoplastic potential; or (d) the evidence of carcinogenicity is restricted to studies that demonstrate only promoting activity in a narrow range of tissues or organs.

**Inadequate evidence of carcinogenicity:** The studies cannot be interpreted as showing either the presence or absence of a carcinogenic effect because of major qualitative or quantitative limitations, or no data on cancer in experimental animals are available.

**Evidence suggesting lack of carcinogenicity:** Adequate studies involving at least two species are available which show that, within the limits of the tests used, the agent is not carcinogenic. A conclusion of *evidence suggesting lack of carcinogenicity* is inevitably limited to the species, tumour sites, age at exposure, and conditions and levels of exposure studied.

**(c) Mechanistic and other relevant data**

Mechanistic and other evidence judged to be relevant to an evaluation of carcinogenicity and of sufficient importance to affect the overall evaluation is highlighted. This may include data on preneoplastic lesions, tumour pathology, genetic and related effects, structure-activity relationships, metabolism and toxicokinetics, physicochemical parameters and analogous biological agents.

The strength of the evidence that any carcinogenic effect observed is due to a particular mechanism is evaluated, using terms such as 'weak', 'moderate' or 'strong'. The Working Group then assesses whether that particular mechanism is likely to be operative in humans. The strongest indications that a particular mechanism operates in humans derive from data on humans or biological specimens obtained from exposed humans. The data may be considered to be especially relevant if they show that the agent in question has caused changes in exposed humans that are on the causal pathway to carcinogenesis. Such data may, however, never become available, because it is at least conceivable that certain compounds may be kept from human use solely on the basis of evidence of their toxicity and/or carcinogenicity in experimental systems.

The conclusion that a mechanism operates in experimental animals is strengthened by findings of consistent results in different experimental systems, by the demonstration of biological plausibility and by coherence of the overall database. Strong support can be obtained from studies that challenge the hypothesized mechanism experimentally, by demonstrating that the suppression of key mechanistic processes leads to the suppression of tumour development. The Working Group considers whether multiple mechanisms might contribute to tumour development, whether different mechanisms might operate in different dose ranges, whether separate mechanisms might operate in humans and experimental animals and whether a unique mechanism might operate in a susceptible group. The possible contribution of alternative mechanisms must be considered before concluding that tumours observed in experimental animals are not relevant to humans. An uneven level of experimental support for different mechanisms may reflect that disproportionate resources have been focused on investigating a favoured mechanism.

For complex exposures, including occupational and industrial exposures, the chemical composition and the potential contribution of carcinogens known to be present are considered by the Working Group in its overall evaluation of human carcinogenicity. The Working Group also determines the extent to which the materials tested in experimental systems are related to those to which humans are exposed.

