

## B. 発がん性の評価のための手順書（平成 15 年 1 月版）

### 1. 評価の方法の概要

健康リスク初期評価の一環として、対象物質のうち発がん性の評価が必要と考えられる化学物質について、信頼できる主要な評価文書等を用いてリスク評価等を行う。

- (1) IARC（国際がん研究機関）の分類がグループ 1 及び 2A である物質については、発がん性の定量的な影響評価に関する知見をとりまとめ、暴露評価の結果求められた暴露量との比較により定量的なリスク評価を行う。
- (2) IARC の分類がグループ 2B の物質については、発がん性に関する定性的な評価を行う。

### 2. 発がん性の定量的なリスク評価

#### (1) 発がん性に関する情報の収集

- 既存の評価文書を効率的に利用して文献調査を省力化し、作業のスピード化、効率化を図る。
- 評価文書の引用文献から主要な判断根拠となった論文等を抽出し、原報を取り寄せ、記載内容を確認する。

#### ア. 利用する評価文書

IARC 等の健康リスク初期評価で用いた国際機関等の評価文書に加え、以下の資料を収集する。

- ・ JMPR (Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues) : FAO/WHO 合同残留農薬会議
- ・ JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) : FAO/WHO 合同食品添加物専門家部会
- ・ GAQ (Guidelines for Air Quality: WHO) : 大気ガイドライン
- ・ 許容濃度提案理由書集（日本産業衛生学会）
- ・ その他

#### イ. 評価文書等の引用文献以外の文献

下記の要領で文献検索を実施し、主要な文献を収集・整理する。

##### ○検索対象データベース

JICST、MEDLINE、J-MEDLINE 及び TOXLINE

##### ○検索キーワードの検討

化学物質名／CAS No.

発がん性／変異原性／遺伝（子）毒性

○文献検索遡及年

1990年以降発行の学術雑誌(上記評価文書の策定期間に応じて設定)

(2) 発がん性に関する知見のとりまとめ

次の項目に沿って別添一1(1)～(3)の様式でとりまとめる。

- ・体内動態及び代謝などの知見
- ・発がん性の知見

遺伝子傷害性に関する知見

動物実験に関する知見

ヒトに関する知見

- ・主要な機関による発がん性の評価

次の主要な機関による発がん性評価を表にとりまとめる。

IARC、EU、米国EPA、ACGIH、米国NTP(国家毒性プログラム)、日本産業衛生学会

(3) 発がん性のリスクの定量的評価

発がん性のリスク評価において、物質ごとの発がんに関する閾値の有無を判別する手法については、国際的に統一された標準的なものが確立されていない状況である。

また、「閾値あり」もしくは「閾値なし」の前提による評価を行う際、例えば「閾値なし」といった同じ前提に基づき評価を行う場合でも、評価方法の詳細については、国により異なる手法が採用されている。

こうしたことから、スクリーニングとしての健康リスク初期評価の一環として本作業を行うという目的から、発がん性評価においては、幅広く情報収集を行った上で得られた評価手法をすべて活用することとする。

具体的には、主要な国際機関等におけるそれぞれの手法による発がん性の定量的な評価を用いて、暴露評価の結果求められた我が国における暴露量により、定量的なリスク評価を行い、得られた結果をすべて並記する。

その上で、今度更に詳細な評価を行う候補とするかどうかを総合的に検討する。

ア. 閾値ありの前提による評価

腫瘍発生をエンドポイントとした無毒性量(NO<sub>AEL</sub>)、最小毒性量(LO<sub>AEL</sub>)、無影響量(NO<sub>EL</sub>)、最小影響量(LO<sub>EL</sub>)及びBenchmark-Dose(BMD)に関する主要な評価文書の知見を踏まえ、発がん作用の閾値を設定し、この閾値と暴露評価における1日暴露量の予測最大量との比により判定する。

①暴露状況による補正

暴露状況に応じてNO<sub>AEL</sub>等の補正を行うものとする。

例えば、動物実験条件が6時間/日、5日/週の吸入試験では、以下の換算式により、1日24時間、1週7日間に平均化した値に補正する。

$$\text{補正值 (mg/m}^3\text{)} = \frac{6\text{時間}}{24\text{時間}} \times \frac{5\text{日}}{7\text{日}} \times \text{NOAEL等 (mg/m}^3\text{)}$$

また、動物実験条件が6日/週の経口試験では、以下の換算式により、1週7日間に平均化した値に補正する。

$$\text{補正值 (mg/kg/day)} = \frac{6\text{日}}{7\text{日}} \times \text{NOAEL等 (mg/kg/day)}$$

ヒトの場合には、労働条件等に基づき同様の補正を行うが、原則として8時間/日、5日/週の労働時間とする。

#### ②最小毒性量 (LOAEL) から無毒性量 (NOAEL) への変換等

無毒性量(NOAEL)が得られず適当な最小毒性量 (LOAEL) が得られた場合には、これを無毒性量 (NOAEL) に変換する必要があるが、初期評価であることを踏まえ、安全側に立ち最小毒性量 (LOAEL) を10で除して、無毒性量 (NOAEL) とする (LOEL から NOEL を求める場合についても同様の取り扱いとする。)

#### ③種差に関する不確実係数

無毒性量 (NOAEL) または最小影響量 (LOEL) が動物実験結果より設定された場合には、ヒトに適用するために10で除す。

#### ④発がんの影響の重大性に関する補正

他の疾病等と比較した際のヒトの健康に対する発がんの影響の重大性を考慮した補正を行うため、原則として10 (場合により、1~10) で除す。ただし、評価文書でこれと異なる値による補正が行われている場合には、これを考慮する。

#### ⑤評価結果の判定

上記の補正を行った NOAEL 等と暴露評価結果に基づく我が国の暴露量との比を下表の判定基準に照らし、その結果をとりまとめる (別添-1 ; 表2)。

なお、閾値が設定できない、あるいは暴露量が得られない場合には判定不能とする。

閾値* / 暴露量	評価結果
10 未満	詳細な評価を行う候補と考えられる。
10 以上 100 未満	情報収集に努める必要があると考えられる。
100 以上	現時点では作業は必要ないと考えられる。

注) \* : 腫瘍発生をエンドポイントとした NOAEL 等に対して、暴露状況、種差及び発がんの影響の重大性に関する補正等を行った値を示す。

#### イ. 閾値なしの前提による評価

国際機関等において用量-反応関係から求められたユニットリスク (吸入暴露の場合) 及びスロープファクター (経口暴露の場合) を用い、次式によって、がんの過剰

発生率を算出する。

$$\text{がんの過剰発生率} = \text{ユニットリスク} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1} \times \text{吸入暴露量} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$$

$$\text{がんの過剰発生率} = \text{スロープファクター} (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1} \times \text{経口暴露量} (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})$$

がんの過剰発生率を下表の判定基準に照らし、その結果をとりまとめる（別添-1；表2）。

なお、ユニットリスクまたはスロープファクターが設定できない、あるいは暴露量が得られない場合には判定不能とする。

過剰発生率	評価結果
10 <sup>-5</sup> 以上	詳細な評価を行う候補と考えられる。
10 <sup>-6</sup> 以上 10 <sup>-5</sup> 未満	情報収集に努める必要があると考えられる。
10 <sup>-6</sup> 未満	現時点では作業は必要ないと考えられる。

ウ. その他の手法による評価（参考）

カナダの環境省及び厚生省による the Exposure/Potency Index (EPI) を用いる手法を参考として活用し、次式のとおり暴露量を生涯におけるがんの過剰発生率が5%となる用量 (TD<sub>0.05</sub>) あるいは濃度 (TC<sub>0.05</sub>) で除した値 (EPI) を算出する。

$$\text{EPI} = \text{暴露量} (\text{mg}/\text{kg}/\text{day}) \div \text{TD}_{0.05} (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})$$

$$\text{EPI} = \text{暴露量} (\mu\text{g}/\text{m}^3) \div \text{TC}_{0.05} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$$

EPI を下表の判定基準に照らし、その結果をとりまとめる（別添-1；表2）。

なお、TD<sub>0.05</sub> または TC<sub>0.05</sub>、あるいは暴露量が得られない場合には判定不能とする。

EPI	評価結果
2.0×10 <sup>-4</sup> 以上	詳細な評価を行う候補と考えられる。
2.0×10 <sup>-6</sup> 以上 2.0×10 <sup>-4</sup> 未満	情報収集に努める必要があると考えられる。
2.0×10 <sup>-6</sup> 未満	現時点では作業は必要ないと考えられる。

エ. 経口暴露量と吸入暴露量の相互変換

経口経路と吸入経路間の暴露量を変換する必要がある場合、以下の換算式により計算するものとする。

$$\text{経口暴露量} (\text{mg}/\text{kg}/\text{day}) = \text{吸入暴露量} (\text{mg}/\text{m}^3) \times 15 \text{ m}^3 \times 1/50 \text{ kg}$$

オ. リスク評価のまとめ

上記ア.～ウ.の手法による評価結果を用いて、今後更に詳細な評価を行う候補とす

るかどうか検討する。なお、複数の評価結果が得られた場合には、安全側に立ち最もリスクが高いと推定された評価結果を用いることとする。

### 3. 発がん性の定性的な評価

#### (1) 評価文書に基づく知見のとりまとめ

##### ア. 利用する評価文書

- ・ IARC モノグラフ
- ・ EHC
- ・ その他

##### イ. 発がん性に関する知見のとりまとめ

次の項目に沿って別添-2の様式でとりまとめる。

- ・ 遺伝子傷害性に関する知見
- ・ 動物実験に関する知見
- ・ ヒトに関する知見

動物及びヒトにおける発がん性の証拠が多く、イニシエーター（正常な体細胞の DNA にがん化の引き金となる傷害を生じさせる物質）と推定される場合、当該物質について、以下のとおりより詳細な情報収集を行う。

#### (2) より詳細な情報収集

(1)における評価文書を用いて、各種試験方法（in vitro 系、in vivo 系）における遺伝子突然変異、染色体異常および DNA 傷害等の知見をとりまとめる。

その結果、発がん性が強く示唆される物質については、今後、IARC の分類がグループ 1 及び 2A である物質と同様に定量的なリスク評価を行う候補とする。

(別添－1) 発がん性の定量的なリスク評価の様式

(1) 体内動態及び代謝などの知見

(2) 発がん性の知見

- ① 遺伝子傷害性に関する知見
- ② 動物実験に関する知見
- ③ ヒトに関する知見

(3) 主要な機関による発がん性の評価

表1 主要な機関による対象物質の発がん性評価一覧

機 関	分 類
IARC	
EU	
米国 EPA	
ACGIH	
米国 NTP	
日本産業衛生学会	

(4) 発がん性のリスクの定量的評価

- ① 閾値ありの前提による評価
  - 閾値に関する記述
  - 評価結果
- ② 閾値なしの前提による評価
  - ユニットリスク、スロープファクターに関する記述
  - 評価結果
- ③ その他の手法による評価 (参考)
  - TD<sub>0.05</sub>、TC<sub>0.05</sub>に関する記述
  - 評価結果

表2 評価結果

暴露経路	暴露量		閾値*		閾値*/暴露量 過剰発生率 EPI
	平均値	予測最大量	ユニットリスク、スロープファクター TD <sub>0.05</sub> 、TC <sub>0.05</sub>		
経口	μg/kg/day	μg/kg/day		**	
吸入	室内空気	μg/m <sup>3</sup>		**	
	環境大気	μg/m <sup>3</sup>		**	

注1) \*: 腫瘍発生をエンドポイントとした NOAEL 等に対して、暴露状況、種差及び発がんの重篤性に関する補正等を行った値を示す。

注2) \*\*: 閾値、ユニットリスク、スロープファクター、TD<sub>0.05</sub>、TC<sub>0.05</sub> の設定根拠となった知見において用いられた動物種を記載する。

④ リスク評価のまとめ

(5) 引用文献

(別添-2) 発がん性の定性的な評価の様式

表1 評価文書に基づく知見のとりまとめ

CAS	
物質名	
IARC Vol. (発行年)	
遺伝子傷害性に関する知見	
実験動物に関する知見	
ヒトに関する知見	
評価結果	

表2 より詳細な情報収集結果

試験系	試験方法	使用生物種・ 細胞株	試験結果		文献番号
			代謝活性化系		
			あり	なし	
in vitro					
in vivo					
評価結果					