

定量的な発がんリスク評価のケーススタディの実施状況

平成 29 年 1 2 月 2 6 日
環境保健部環境リスク評価室

平成 28 年度の第 22 回中央環境審議会化学物質評価専門委員会（第 15 次とりまとめ案について議論）においては、非発がん影響に係る無毒性量等を設定し、MOE を算出した結果を報告した。一方、一部の物質の発がん性に関しては、IARC 分類の 2B 又は 2B 相当（ヒトでの発がん性に関する知見がない不十分）であったことから、ヒトに対する発がん性の有無は判断できないとして、現行ガイドラインに従い、定量的な発がんリスクの評価は実施しなかった。

しかし、専門委員会の委員から、

- ① 2B に分類されている物質の中には、ヒトでの発がん性の証拠が十分に揃っていないため、2B 分類にとどまっている物質が存在するのが現状であり、2B に分類された物質であってもヒトへの発がん性がないとは言えない。このため、遺伝子傷害性が疑われる 2B の物質のうち、非発がん影響の評価で影響を認めた最小用量あるいはそれ以下の用量において実験動物で有意ながんの発生を認めた物質については、スロープファクターやユニットリスクによる定量的な発がんリスク評価を実施してはどうか。それらの値が算出されていない場合には、独自に算出できる状況にあることから、それらを初期リスクとして算出して、リスク評価に用いてはどうか
- ② 非発がん影響に基づいた無毒性量等から MOE を算出する際、発がん性を考慮する係数の設定については十分な検討が必要ではないか

というご指摘があった。

このため、①については既報のすべての物質について検討した結果、上記の指摘に該当する第 14 次の 1 物質（1,1-ジクロロエチレン）及び第 15 次の 3 物質（三酸化ニアンチモン、2-クロロ硝ロベンゼン、4,4'-ジアミノジフェニルエーテル）については、閾値があると考えた根拠が明確でないため、ベンチマークドーズ（BMD）法を用いた定量的な発がんリスク評価のケーススタディを実施した。加えて、閾値があると考えられている四塩化炭素については算出した BMDL₁₀ による評価を試行した。また、②の発がん性を考慮する係数については、今後の評価においてケースバイケースで十分な検討を経て設定することとした。

表：ケーススタディの対象物質

公表	物質	動物種	非発がん影響	発がん性
			影響を認めた 最小用量	がんの発生を 認めた最小用量
14 次	1,1-ジクロロエチレン	ラット	25 ppm	25 ppm
		マウス	6.25 ppm	6.25 ppm
15 次	三酸化ニアンチモン	ラット	3 mg/m ³	10 mg/m ³
		マウス	3 mg/m ³	3 mg/m ³
	2-クロロ硝ロベンゼン	ラット	4 mg/kg/day	19 mg/kg/day
		マウス	11 mg/kg/day	11 mg/kg/day
	4,4'-ジアミノジフェニルエーテル	ラット	10 mg/kg/day	10 mg/kg/day
		マウス	20 mg/kg/day	20 mg/kg/day
	四塩化炭素	ラット	25 ppm	125 ppm
		マウス	25 ppm	5 ppm

定量的な発がんリスク評価のケーススタディ結果一覧（案）

【閾値なしの場合】

定量的な発がんリスク評価のケーススタディ結果													無毒性量等に基づく評価結果					
番号	対象物質 [CAS No.]	曝露経路	最も高いリスクを示した腫瘍とその腫瘍の発生状況	選択基準 ^(注2)	選択されたモデル	BMDL ₁₀	曝露媒体	予測最大曝露量・濃度	リスク評価の指標	過剰発生率	リスクの判定	総合的な判定	過去の公表	リスク評価の指標 (動物種)(エンドポイント)	MOE	リスクの判定	総合的な判定	
1	1,1-ジクロロエチレン [75-35-4]	吸入	雌マウスの肝腫瘍	①	Multistage 1次	1.56 mg/m ³	一般環境大気	1.7 μg/m ³	6.4 × 10 ⁻⁵ (μg/m ³) ⁻¹	6.4 × 10 ⁻⁵ ~ 1.0 × 10 ⁻⁴ (μg/m ³) ⁻¹	1.1 × 10 ⁻⁴ ~ 1.7 × 10 ⁻⁴	■	■	第14次 無毒性量等	0.44 mg/m ³ (マウス) (尿管過形成、鼻甲介の萎縮と骨化過剰、嗅上皮の呼吸上皮化生)	5 ^(注5)	■	■
			0 ppm (28/50)															
			6.25 ppm (30/50)															
2	三酸化ニオンチモン [7440-36-0]	吸入	雌マウスの悪性リンパ腫	①	Multistage 1次	0.502 mg Sb/m ³	一般環境大気	0.0057 μg Sb/m ³	2.0 × 10 ⁻⁴ (μg Sb/m ³) ⁻¹	2.0 × 10 ⁻⁴ ~ 3.2 × 10 ⁻⁴ (μg Sb/m ³) ⁻¹	1.1 × 10 ⁻⁶ ~ 1.8 × 10 ⁻⁶	▲	▲	第15次 無毒性量等	0.045 mg Sb/m ³ (ラット、マウス) (体重増加の抑制、肺の重量増加、炎症など)	160 ^(注5)	○	▲
			0 mg/m ³ (7/50)															
			3 mg/m ³ (17/50) ^(注1)															
3	2-クロロニトロベンゼン [88-73-3]	経口	雄マウスの肝腫瘍	①	Multistage 1次	1.39 mg/kg/day	飲料水	-	7.2 × 10 ⁻² (mg/kg/day) ⁻¹	4.3 × 10 ⁻² ~ 7.2 × 10 ⁻² (mg/kg/day) ⁻¹	-	×	○	第15次 無毒性量等	0.40 mg/kg/day (ラット) (肝臓相対重量の増加、慢性腎症の増悪)	-	×	○
			0 mg/kg/day (30/50)															
			11 mg/kg/day (36/50)															
4	4,4'-ジアミノジフェニルエーテル [101-80-4]	経口	雄ラットの肝腫瘍	①	Multistage 2次	3.52 mg/kg/day	飲料水	-	2.8 × 10 ⁻² (mg/kg/day) ⁻¹	1.9 × 10 ⁻² ~ 2.8 × 10 ⁻² (mg/kg/day) ⁻¹	-	×	○	第15次 無毒性量等	1.0 mg/kg/day (ラット) (体重増加の抑制、ヘモグロビン濃度の減少、肝疾患)	-	×	○
			0 mg/kg/day (1/50)															
			10 mg/kg/day (13/50) ^(注1)															

【閾値ありの場合】

BMDL ₁₀ を用いた評価(今回のケーススタディ)													無毒性量等に基づく評価				
番号	対象物質 [CAS No.]	曝露経路	最も高いリスクを示した腫瘍とその腫瘍の状況	選択基準 ^(注2)	選択されたモデル	BMDL ₁₀	曝露媒体	予測最大曝露量・濃度	リスク評価の指標 (動物種)	MOE	リスクの判定	総合的な判定	過去の公表	リスク評価の指標 (動物種)(エンドポイント)	MOE	リスクの判定	総合的な判定
1	四塩化炭素 [56-23-5]	吸入	雌マウスの肝腫瘍	①	Multistage 2次	2.42 mg/m ³	一般環境大気	0.85 μg/m ³	2.4 ~ 4.0 mg/m ³ (マウス)	56~94 ^(注5)	▲	▲	第14次 無毒性量等	0.56 mg/m ³ (マウス) (肝細胞腺腫)	13 ^(注5)	▲	▲
			0 ppm (4/50)														
			5 ppm (9/49)														
2	四塩化炭素 [56-23-5]	吸入	雌マウスの肝腫瘍	②	Probit	4.02 mg/m ³	室内空気	-	2.4 ~ 4.0 mg/m ³ (マウス)	-	×	(注4) ▲	第14次 無毒性量等	0.56 mg/m ³ (マウス) (肝細胞腺腫)	-	×	(注4) ▲
			25 ppm (44/50) ^(注1)														
			125 ppm (48/49) ^(注1,3)														

注1 有意差ありを示す。

注2 選択基準の①、②、③は以下のとおり。

- ① Multistageモデルを優先してBMDL₁₀を選択した場合
- ② すべてのモデルの中から、最小のAICに注目してBMDL₁₀を選択した場合
- ③ すべてのモデルの中から、最小AIC+2の範囲内にあるモデルを候補としてBMDL₁₀を選択した場合

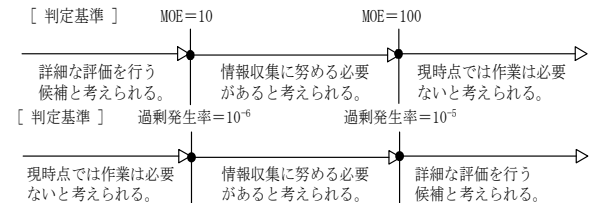
注3 4群のデータセットでは全モデルあるいはほぼ全てのモデルが除外されたため、高用量群を除いた3群でモデル化した。

注4 過去の曝露データやPRTRデータを用いた濃度予測結果による推定値を使用した。

注5 MOE算出にあたっては、発がん性を考慮して5で除した。

(凡例) 評価結果と判定基準

- : 現時点では作業は必要ない
- ▲: 情報収集に努める必要がある
- : 詳細な評価を行う候補
- (○): 情報収集等を行う必要性は低いと考えられる
- (▲): 情報収集等を行う必要があると考えられる
- (■): 詳細な評価を行う候補と考えられる



本ケーススタディに用いた動物実験に関する発がん性の知見

【閾値なしの場合】

1,1-ジクロロエチレン

動物種	エンドポイント	各群の腫瘍発生状況			
		0 mg/m ³	4.44 mg/m ³	8.83 mg/m ³	17.7 mg/m ³
雄ラット	中皮腫	1/50	12/50*	28/50*	23/50*
雌ラット	甲状腺腫瘍	3/50	10/50*	8/48	13/50*
	単核細胞白血病	10/50	11/50	13/50	25/50*
雄マウス	尿細管腫瘍	0/50	11/50*	37/50*	27/50*
雌マウス	肝腫瘍	28/50	30/50	37/50*	38/50*
	血管腫瘍	4/50	6/50	6/50	11/50*

*：有意差あり

三酸化ニアンチモン

動物種	エンドポイント	各群の腫瘍発生状況			
		0 mg Sb/m ³	0.448 mg Sb/m ³	1.50 mg Sb/m ³	4.48 mg Sb/m ³
雄ラット	副腎腫瘍	1/49	0/50	2/49	7/50*
雌ラット	副腎腫瘍	0/49	2/49	2/49	7/50*
	肺腫瘍	0/50	2/50	6/50*	5/50*
雄マウス	肺腫瘍	13/50	29/50*	28/50*	34/50*
	皮膚 組織球腫 + 線維肉腫	0/50	1/50	3/50	4/50*
雌マウス	肺腫瘍	3/50	22/50*	27/50*	18/50*
	悪性リンパ腫	7/50	17/50*	20/50*	27/50*

*：有意差あり

2-クロロニトロベンゼン

動物種	エンドポイント	各群の腫瘍発生状況			
		0 mg/kg/day	4 mg/kg/day	19 mg/kg/day	99 mg/kg/day
雄ラット	肝腫瘍	2/50	3/50	10/50*	全数死亡
		0 mg/kg/day	4 mg/kg/day	22 mg/kg/day	117 mg/kg/day
雌ラット	肝腫瘍	0/50	0/50	2/50	23/50*
		0 mg/kg/day	11 mg/kg/day	54 mg/kg/day	329 mg/kg/day
雄マウス	肝腫瘍	30/50	36/50	49/50*	49/50*
		0 mg/kg/day	14 mg/kg/day	69 mg/kg/day	396 mg/kg/day
雌マウス	肝腫瘍	8/50	24/50*	50/50*	50/50*
		0 mg/kg/day	14 mg/kg/day	69 mg/kg/day	396 mg/kg/day

*：有意差あり

4,4'-ジアミノジフェニルエーテル (4,4'-オキシジアニリン; ODA)

動物種	エンドポイント	各群の腫瘍発生状況			
		0 mg/kg/day	10 mg/kg/day	20 mg/kg/day	25 mg/kg/day
雄ラット	肝腫瘍	1/50	13/50*	41/50*	39/50*
	甲状腺腫瘍	1/46	6/47	17/46*	28/50*
雌ラット	肝腫瘍	3/50	0/49	24/50*	17/50*
	甲状腺腫瘍	0/49	4/48	29/48*	23/50*
		0 mg/kg/day	20 mg/kg/day	39 mg/kg/day	104 mg/kg/day
雄マウス	血管腫瘍	0/50	0/50	5/49*	5/50*
	下垂体腫瘍	1/37	0/44	0/34	7/35*
	ハーダー腺腫瘍	1/50	17/50*	13/49*	17/50*
雌マウス	肝腫瘍	8/50	13/49	15/48	29/50*
	甲状腺腫瘍	0/46	0/43	0/42	7/48*
	ハーダー腺腫瘍	2/50	15/50*	14/50*	12/50*

* : 有意差あり

【閾値ありの場合】

四塩化炭素

動物種	エンドポイント	各群の腫瘍発生状況			
		0 mg/m ³	5.62 mg/m ³	28.1 mg/m ³	140 mg/m ³
雄ラット	肝腫瘍	1/50	1/50	1/50	40/50*
雌ラット	肝腫瘍	0/50	0/50	3/50	44/50*
雄マウス	肝腫瘍	24/50	20/50	49/50*	48/50*
	副腎腫瘍	0/50	0/50	16/50*	31/50*
雌マウス	肝腫瘍	4/50	9/49	44/50*	48/49*
	副腎腫瘍	0/50	0/49	0/50	22/49*

* : 有意差あり

定量的な発がんリスク評価のケーススタディの実施手順

I. BMDL₁₀¹⁾の算出手順

1. 使用するソフトウェア

データの入出力：ICF International の BMDS Wizard

計算の実行部分：U.S. EPA の Benchmark Dose Software (BMDS)

2. ベンチマーク反応 (BMR) レベル

デフォルト値として 10%

3. ドーズ (用量)

連続曝露 (経口：週 7 日、吸入：24 時間連続) に調整した値

4. 使用するデータセット

- ・ 化学物質の投与により腫瘍の発生状況に有意差が見られた動物実験データ
- ・ 原則として対照群を含む 4 群以上
- ・ 高用量群で腫瘍の発生が横ばい又は減少している場合には、高用量群を除いた 3 群のデータセットでの検討も追加して実施

5. ベンチマークドーズ (BMD) の算出に用いるモデル式と制約 (Restriction)

U.S. EPA の Benchmark Dose Software (BMDS) の Dichotomous (不連続) データセット用に収録された標準モデルを使用 (制約はデフォルト条件)。なお、U.S. EPA は従来、発がん性の定量的評価では Multistage モデルを優先して使用。

- ・ Gamma (Restrict Power ≥ 1 : on)
- ・ Logistic (-)
- ・ LogLogistic (Restrict Slope ≥ 1 : on)
- ・ LogProbit (Restrict Slope ≥ 1 : off)
- ・ Multistage 1 次, 2 次, 3 次 (Restrict Betas ≥ 0 : on) [最大で (群数 - 1) 次式まで]
- ・ Probit (-)
- ・ Weibull (Restrict Power ≥ 1 : on)
- ・ Quantal-Linear (-)

6. 計算結果の中から、除外するモデル

- ・ χ^2 検定の p 値が 0.1 以下 (状況に応じて 0.05 以下)
- ・ スケール後残渣 (scaled residuals) の絶対値が 2 以上

¹⁾ ベンチマークドーズ (BMD) とは、用量-反応関係の曲線から計算される一定割合の有害影響を発現する用量であり、10%の有害影響が生じる用量の 95%信頼区間における上限信頼限界値が BMDL₁₀である。

- ・ $BMDL_{10}$ が異常に小さい ($BMD_{10}/BMDL_{10}$ 、最小用量/ $BMDL_{10}$ が大きい)、 $BMDL_{10}$ 算出不可
 - ・ Multistage 3 次以上で、パラメーター (バックグラウンド、傾き) のいずれかがゼロ
- 上記に該当するモデルを除外し、残ったモデルを候補とする

7. $BMDL_{10}$ の選択

7.1 Multistage モデルの中から優先して選択する場合

- ・ パラメーター (バックグラウンド、傾き) のいずれもゼロでない場合、最小の AIC (Akaike Information Criterion, 赤池情報量規準²) を示すモデルの $BMDL_{10}$ を選択 (最小 AIC が同値の場合、より単純 (低次) なモデルの $BMDL_{10}$ を選択)
- ・ 1 次又は 2 次モデルのパラメーター (バックグラウンド、傾き) のどれかがゼロの場合、1 次又は 2 次モデルで最小の $BMDL_{10}$ を選択 (最小 $BMDL_{10}$ が同値の場合、より単純 (低次) なモデルの $BMDL_{10}$ を選択)
- ・ 目視による最小用量域での適合度 (特に χ^2 検定の p 値が自由度 1 未満のために算出不可 (N/A) となった場合)、 $BMD_{10}/BMDL_{10}$ 、最小用量/ $BMDL_{10}$ 等を総合的に考慮

7.2 すべてのモデルの中から選択する場合

(a) 最小の AIC に注目する場合

- ・ 候補モデルの中で、最小の AIC モデルの $BMDL_{10}$ を選択 (最小 AIC のモデルが複数ある場合には、より小さな $BMDL_{10}$ を選択)
- ・ 目視による最小用量域での適合度、 $BMD_{10}/BMDL_{10}$ 、最小用量/ $BMDL_{10}$ 等を総合的に考慮

(b) 最小 AIC+2 の範囲内にあるモデルを候補とする場合

- ・ AIC の値が最小 AIC+2 の範囲内にあるモデルには有意差がないと経験的に考えられていることから、この範囲内にある候補モデルの中で、最小の $BMDL_{10}$ を選択 (最小 AIC のモデルが複数ある場合には、より小さな $BMDL_{10}$ を選択)
- ・ 目視による最小用量域での適合度、 $BMD_{10}/BMDL_{10}$ 、最小用量/ $BMDL_{10}$ 等を総合的に考慮

7.3 いずれのモデルの中からも選択出来なかった場合

- ・ 上記 5 に戻り、BMDS の Dichotomous (不連続) データセット用に収録された標準モデルのうち、デフォルトの制約スイッチを変更して計算
- ・ 上記 6 に基づいてモデルを除外
- ・ 上記 7.2 に基づいて $BMDL_{10}$ を選択

7.4 最終的にいずれのモデルの中からも選択出来なかった場合

- ・ 7.1、7.2(a)、7.2(b)、7.3 でモデルを選択できなかった場合、 $BMDL_{10}$ 算出不可として終了

7.5 各モデルの算出結果のとりまとめ

- ・ 7.1、7.2(a)、7.2(b)、7.3 で選択したモデルのそれぞれの算出結果を併記

² AIC とは、一組の観察値に対するモデルの適合度を示す値であり、最小 AIC のモデルが最も適合が良いとされている。モデル間の AIC の差に意味があり、AIC の絶対値には意味がない。

II. スロープファクター及びユニットリスクの算出手順

ベンチマーク反応レベル 10%に対する値が $BMDL_{10}$ であることから、次式のように 0.1 を $BMDL_{10}$ で除してスロープファクター³及びユニットリスク⁴を算出する⁵。

$$\text{スロープファクター及びユニットリスク} = 0.1/BMDL_{10}$$

この際、I の 7.1、7.2(a)、7.2(b)、7.3 で選択したモデルのそれぞれの $BMDL_{10}$ の中から、最も高いリスクを示した腫瘍の $BMDL_{10}$ を使用し、得られたスロープファクター及びユニットリスクのそれぞれを併記する。

III. がんの過剰発生率の算出手順

II で算出したスロープファクター及びユニットリスクの最小値～最大値に対応するがんの過剰発生率を次式により算出する。

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

$$\text{吸入曝露によるがんの過剰発生率} = \text{吸入曝露濃度}(\mu\text{g/m}^3) \times \text{ユニットリスク}(\mu\text{g/m}^3)^{-1}$$

³ 体重 1 kg あたり 1 mg の化学物質を、毎日、生涯にわたって経口摂取した場合の過剰発がんリスクの推定値。

⁴ 大気中 $1 \mu\text{g/m}^3$ の化学物質に、生涯にわたって吸入曝露したときの過剰発がんリスクの推定値。

⁵ 種間外挿としてヒト等価用量 (HED) 及びヒト等価濃度 (HEC) への換算係数の使用を検討したが、現状では検討する課題が多いことから、換算係数は使用しないこととした。