

がん原性試験から算定した評価参考値(作業環境測定 of 指標値)について

資料4

物質	非腫瘍性病変		変異原性	腫瘍性病変				作業環境測定			(参考)許容濃度等
	評価値A	エンドポイント		閾値有り		閾値なし		定量下限	捕集法(参考)	分析法(参考)	
				評価値B	エンドポイント	評価値C	エンドポイント				
①塩化アリル	0.19 ppm	ラット雄の鼻腔の嗅上皮のエオジン好性変化及びラットの雌の腎臓の近位尿管における上皮細胞の核の増大	あり(閾値なし)	0.38 ppm	ラット雄の膀胱の移行上皮癌及びマウス雌雄のハーダー腺腺腫	0.056 ppm	ラット雄の膀胱の良性、悪性腫瘍発生を合計(移行上皮癌、移行上皮乳頭腫)	1.6 ppm (10L捕集)	活性炭管	溶媒脱着 GC FID	日本産業衛生学会: なし ACGIH: 1ppm (TWA)、2 ppm (STEL)、発癌性分類 A3 IARC: グループ3
②オルトフェニレンジアミン及びその塩	5.4×10^{-1} mg/m ³	ラット雌の肝臓の好塩基性小増殖巣と腎臓の腎盂の尿路上皮過形成	あり(閾値なし)	1.1×10^{-1} mg/m ³	マウス雄の肝細胞腺腫	9.6×10^{-3} mg/m ³	ラット雌の肝臓の良性、悪性腫瘍発生を合計(肝細胞癌、肝細胞腺腫)	3.7 ppb	硫酸含浸ガラス繊維ろ紙	HPLC UV	(オルトフェニレンジアミンとして) 日本産業衛生学会: 0.1mg/m ³ 、 ACGIH: 0.1mg/m ³ (TWA)、 発癌性分類 A3
③ 1-クロロ-2-ニトロベンゼン	5.5×10^{-1} mg/m ³	マウス雄の肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大と脾臓のヘモジデリン沈着	あり(閾値なし)	5.5×10^{-2} mg/m ³	マウス雄の肝細胞腺腫	2.4×10^{-3} mg/m ³	マウス雌の肝臓の良性、悪性腫瘍発生を合計(肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝芽腫、肝細胞腺腫)	10 ppb	Tenax管 200ml/分 10分	加熱脱着 GC FID	
④ 2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼン	1.8 mg/m ³	ラット雄の腎臓の異型尿管過形成、乳頭硬質沈着、腎盂上皮の過形成	あり(閾値なし)	4.1×10^{-1} mg/m ³	マウス雄の肝臓腫瘍	2.5×10^{-2} mg/m ³	マウス雌の肝臓の良性、悪性腫瘍発生を合計(肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝芽腫、肝細胞腺腫)	1.0 ppb	Tenax管 200ml/分 10分	加熱脱着 GC FID	
⑤ 1,2-ジクロロプロパン	0.24 ppm (0.6 ppm)	マウス雄の腎臓の好塩基性変化、鉍質沈着(ラット雄の鼻腔の過形成)	あり(閾値なし)	0.6 ppm	ラット雄の鼻腔の扁平上皮乳頭腫、マウス雌の肺細気管支-肺胞上皮腺腫及びマウス雄のハーダー腺腺腫	0.035 ppm	ラット雌雄の鼻腔腫瘍の発生を合計 扁平上皮乳頭腫、腺腫、表皮腫	50 ppb	活性炭管	溶媒脱着 GC HALL	日本産業衛生学会: なし ACGIH: 10ppm
⑥ ノルマル-ブチル-2,3-エポキシプロピルエーテル	0.04 ppm	マウス雌雄の鼻腔の呼吸上皮の立方化	あり(閾値なし)	0.04 ppm	マウス雄の鼻腔の血管腫	0.83 ppb	マウス雄の鼻腔の血管腫	4.3 ppb	Tenax管 200ml/分 10分	加熱脱着 GC FID	
⑦ パラ-ニトロアニソール	4.6 mg/m ³	ラット雄のヘモグロビン、ヘマトクリット値、MCHCの低値	あり(閾値なし)	3.0 mg/m ³	マウス雄の肝芽腫	7.0×10^{-2} mg/m ³	マウス雌の肝臓の良性、悪性腫瘍発生を合計(肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝芽腫、肝細胞腺腫)	4.3 ppb	Tenax管 200ml/分 10分	加熱脱着 GC FID	
⑧ 1-ブロモ-3-クロロプロパン	0.19 ppm	ラット雄の鼻腔の呼吸上皮の炎症及びマウスの雌雄の肺の細気管支-肺胞上皮の増生	あり(閾値なし)	0.019 ppm	マウス雌雄の細気管支-肺胞上皮腺腫、細気管支-肺胞上皮腺腫	0.03 ppm	マウス雄の肺の良性、悪性腫瘍発生を合計(細気管支-肺胞上皮腺癌、細気管支-肺胞上皮腺腫、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌)	0.5 ppb	Tenax管 200ml/分 10分	加熱脱着 GC FID	

評価値A 動物試験で得られた腫瘍以外の変化をエンドポイントとしたNOAELにUF (動物種差10× (最小毒性量LOAELの場合10) ×試験期間係数1) を乗じた値
 評価値B 動物試験で得られた腫瘍をエンドポイントとしたNOAELにUF (動物種差10×発がん10× (最小毒性量LOAELの場合10) ×試験期間係数1) を乗じた値
 評価値C 生涯過剰発がんレベル10の-4乗に対応する生涯ばく露濃度

(参考) 評価値の計算根拠

評価値A

動物試験で得られた腫瘍以外の変化をエンドポイントとしたNOAELに
UF (動物種差 10× (最小毒性量LOAELの場合 10) ×試験期間係数1) を乗じた値

評価値B

動物試験で得られた腫瘍をエンドポイントとしたNOAELに
UF (動物種差 10×発がん 10× (最小毒性量LOAELの場合 10) ×試験期間係数1)
を乗じた値

評価値C

生涯過剰発がんレベル 10 の-4 乗に対応する生涯ばく露濃度

米国環境保護庁(US-EPA)の Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (2005)を参照した。混餌、飲水試験については動物からヒトへの被験物質の摂取量は体重の 3/4 乗に比例するとの記載により、ヒト相当被験物質摂取量 HED を以下の式より求め、この HED よりスロープファクターを算出し 10 の-4 乗に対応する摂取量を求め、これを吸入経路のばく露濃度に換算した。

$$\text{HED (mg/kg BW day)} = \text{被験物質摂取量 (mg/kg BW}_{\text{Animal}}) \times (\text{BW}_{\text{Animal}}/\text{BW}_{\text{Human}})^{1/4}$$

吸入試験については動物試験のばく露濃度よりユニットリスクを求めたうえ、上記ガイドラインに引用されている US-EPA の Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry (1994)により、腫瘍発生が被験物質の直接ばく露によると考えられる場合は腫瘍発生部位の表面積(S(PU or ET))及び呼吸量(MV)について動物とヒトでの比(RGDR(PU or ET))によって補正した。

※ 肺の場合はPU(pulmonary region)は 鼻腔の場合はET(extrathoracic region)
腫瘍の発生が血液を介しての全身作用より生じたと考えられる場合は動物とヒトとの呼吸器におけるガス分配係数の差、代謝の差、等により換算することとしている。今回の塩化アリルについてはこれらの情報が得られなかったため係数 1 とした。

以上どちらかの補正の後 10 の-4 乗に対応するばく露濃度を求め、これを労働環境に合わせて 8 時間ばく露濃度に補正した。