

一部の遺伝毒性発がん性物質の一次評価値について

1 本検討会のリスク評価においては、評価値として、次の2つを設定している。

一次評価値：リスクが十分に低いか否かの指標（行政指導の参考として活用）

二次評価値：健康障害防止措置の規制等が必要か否かの指標

このうち、発がん性物質に関する一次評価値は、遺伝毒性物質についてはユニットリスクをもとに、非遺伝毒性物質については、発がん性に関する NOAEL をもとに設定してきた。この遺伝毒性の有無による相違は、遺伝毒性発がん性物質には、発がん性に関する閾値がないとの整理に基づくものである。

2 平成24年度委託調査結果の有害性総合評価表においては、上記1の遺伝毒性と発がん性の閾値の関係の整理とは異なる扱いをしているものが、下表のとおりあるので、これらについての検討が必要である。

物質名	遺伝毒性	発がん性の閾値	根拠等
① リフラクトリーセラミックファイバー (24年度ばく露実態調査対象)	あり	あり	<p>発がんは酸化ストレスによる二次的な遺伝毒性メカニズムによると考えられる。</p> <hr/> <p>・ 繊維状物質による遺伝毒性発生のメカニズムとして、炎症性細胞から持続的かつ長期にわたって発生する活性酸素種（ROS）がDNA傷害に重要な役割を担うと考えられ、遺伝毒性は一次的ではなく、二次的なものとみなすことができる。EC SCOEL（欧州委員会職業ばく露限界に関する科学委員会）は、本物質を発がん性分類C（実際的な閾値の存在可能性大）に分類している。（EC SCOEL 勧告2011）</p> <p>http://search.yahoo.co.jp/search?p=SCOEL+OCCUPATIONAL+EXPOSURE+LIMIT&aq=-1&oq=&ei=UTF-8&fr=top_gal_sa&x=wrt</p> <p>（参考）EC SCOEL の発がん性分類 A：閾値なし（明らかにDNA反応性かつイニシエーター活性） B：不明（DNA反応性で変異を起こすもので、A、C以外） C：実際的な閾値の存在可能性大（弱い遺伝毒性で二次的機序が重要） D：閾値あり（非遺伝毒性又は染色体レベルのみの遺伝毒性）</p>

物質名	遺伝毒性	発がん性の閾値	根拠等
② 酸化チタン（ナノ粒子） （24年度ばく露実態調査対象）	あり	あり	<p>難溶解性の粒子における遺伝毒性は、核に対する直接作用よりは、フリーラジカルが引き起こす間接的（二次的）遺伝毒性が関与する。</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> 酸化チタンによるフリーラジカル産生に関する報告は、有害性評価書改訂版の15～16ページを参照。 長期吸入ばく露試験における肺腫瘍の発生率と難溶性低毒性化学物質の表面積との関連は、有害性評価書改訂版の35ページ(Appendix)の図を参照。表面積用量を用いると、一定の用量から急に発生率が増加しており、このような物質を過剰投与すると肺腫瘍の発生が増加することを示している。 <p>（参考）NIOSH CIB63 37～39ページ http://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-160/pdfs/2011-160.pdf#search='NIOSH+CIB63'</p>
③ カーボンブラック （ばく露実態調査は25年度以降）	あり	あり	<p>酸化チタン（ナノ粒子）と同様に二次的な遺伝毒性であると考えられている。</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ラットの肺がんの発生メカニズムは、肺におけるクリアランスの障害と粒子の沈着を起点として、炎症、細胞障害、そして活性酸素種の生成、これによる突然変異の誘発という経路が多くの実験的研究により支持されており、また、本物質のような難溶性粒子における炎症と酸化ストレスによる腫瘍発生メカニズムは、二次的な遺伝毒性メカニズムであると考えられている。 <p>（参考）IARC モノグラフ 167 ページ Figure4.2 http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol93/mono93-6D.pdf</p>
④ 三酸化ニアンチモン	あり	判断できない	<p>肺過負荷を引き起こす高濃度ばく露では、二次的な遺伝毒性が生物学的には意味をもつ。</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> EUリスク評価書(2008)は、本物質のエアロゾルの長期吸入ばく露による肺がんは、肺クリアランス機能の低下による微粒子の肺内蓄積の増加によって、肺炎症反応が長期にわたって持続する結果として引き起こされることによるものであり、閾値のある発がん性物質であると考察している。(472～474ページ) http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/risk_assessment/REPORT/datreport415.pdf