

令和7年度 厚生労働科学研究費 補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

定量的化学物質発がん性予測のためのゲノム安全性評価新規解析手法の開発研究
分担研究課題名:化学物質の人健康に関する有害性評価における定量的発がん性評価の
現状・課題の整理と各種新規解析手法の活用場面の検討

研究分担者：井上 薫
所属 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター
安全性予測評価部 第一室 室長

研究要旨

本分担研究では、化審法や家庭用品規制法、室内濃度指針値設定等のためのリスク評価において、発がん性の定量的評価の現状を調査し、具体的評価事例に基づき課題を整理した。化審法のための発がん性の定量的評価の現状調査の結果、変異原性の有無に応じて発がん性の定量的評価が行われていることを確認した。また、評価事例に基づき以下の2つの課題を抽出した。①変異原性を有することが確認されたものの、発がん性の定量的評価に資する有害性情報がないために、発がん性の定量的評価ができないこと。②変異原性の有無を明確に判断できる遺伝毒性試験結果がない場合、発がん性の閾値の有無（発がん性の有害性評価値導出方法）の決定が困難であること。また、室内空気濃度指針や家庭用品のための評価においても、化審法と同様の課題に直面する可能性があることを確認した。これらの課題を解決するには、理想的にはOECD テストガイドラインに準拠したトランスジェニックげっ歯類の体細胞および生殖細胞を用いた遺伝子突然変異試験、または発がん性試験を追加で実施することが望ましいが、既存物質の場合、動物実験の追加実施（特に発がん性試験）は現実的ではない。また、発がん性を有することが明らかな化学物質に定量的評価に資する発がん試験データがなければ有害性評価値を導出することができないことは、変異原性の有無に関係なく共通の課題となる。これらの課題に対応するためには、変異原性のみならず、発がん性に関与する可能性がある各種遺伝毒性関連イベント（DNA 損傷応答、染色体不安定性、代謝活性化依存的な遺伝毒性、次世代シーケンスにより検出される変異頻度・変異スペクトル等）に着目し、それらと発がん性の定量性との相関性を明らかにすることが重要である。本研究事業により新たな評価手法の確立を試みることは、発がん性試験データが不足する化学物質の発がん性の強さを半定量的又は定量的に見積もるための基盤整備につながると考えられた。

A. 研究目的

化学物質の定量的発がん性評価は、「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」（化審法）等の化学物質安全対策行政上の種々のリスク評価において必要であり、遺伝毒性の定性的評価結果と発がん性試験結果に基づき有害性評価値を導出する。しかし、実際の化審法のための有害性評価の現場では、遺伝毒性（変異原性）陽性（あるいは陽性である可能性がある）と判断され、化学物質（あるいはその代謝物）が直接 DNA に作用し、突然変異を誘発することにより発がん性を発揮する懸念があるにもかかわらず、妥当な発がん性試験情報が無いなど定量的評価に資する情報がない場合は、評価対象物質について発がん性の定量的評価（有害性評価値の導出）を行うことができない。

本研究班では、発がん性定量評価を可能とするような新しい指標をゲノム安全性の観点から見出し、それらを活用した評価手法を開発するとともに、新手法と既存の発がん性試験結果等との定量定性的な相関性を明らかにすることで定量的化学物質発がん性予測への適用性を検証することを目的としている。新たな評価手法の定量的化学物質発がん性予測への適用性を検証するには、まずは、化審法等のための有害性評価における発がん性の定量的評価における現状と課題を把握する必要がある。

そこで、本分担研究では、化審法や「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」（家庭用品規制法）、室内濃度指針値設定等のためのリスク評価において、発がん性の定量的評価の現状を調査し、具体的評価事例に基づき課題を整

理した。

B. 研究方法

分担研究者は、化審法における既存化学物質の人健康に関する有害性評価のための評価案作成を業務としている。また、家庭用品や室内空気濃度指針設定のための有害性評価案の作成も行っている。

まずは、有害性評価が技術ガイダンスなど明文化された文書に基づき行われている化審法の優先評価化学物質に関する発がん性の定量的評価の現状を調査し、具体的な評価事例に基づき課題を整理した。また、最近、初期リスク評価のスキーム及び詳細リスク評価の考え方が整備された室内空気濃度指針の設定のための有害性評価と、家庭用品のための有害性評価における発がん性の定量的評価の現状についても調査した。

C. 研究結果

1. 化審法

化審法における優先評価化学物質の有害性評価では、詳細評価の優先順位付けの段階である評価Ⅰから、発がん性の定量的評価（有害性評価値の導出）を行っている。後述の通り、発がん性の定量的評価を行う際は、遺伝毒性（変異原性）に関する試験結果に基づき、発がん性の閾値の有無を判断することになる。そのため、本報告では、一般化学物質（優先指定されていない既存化学物質）及び優先評価化学物質のための遺伝毒性評価の現状についても示し、発がん性の定量的評価に関する課題を整理した。

1) 化審法における既存化学物質の遺伝毒性評価

スクリーニング評価手法の詳細（案）
（平成 22 年 10 月 8 日：
https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/screening_detail.pdf）によると、化審法では、「被験物質の遺伝毒性、がん原性を予測すること」を目的に遺伝毒性（変異原性）を評価する。また、化審法では、変異原性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験（以下、Ames 試験）及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（以下、染色体異常試験）又はマウスリンフォーマ TK 試験が、長期毒性（がん原性及び次世代への遺伝的影響）のスクリーニング毒性試験として位置づけられている。Ames 試験、染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験を合わせて「変異原性試験」と呼び、最低でもこれらの試験結果（陽性または陰性）があれば、スクリーニング評価での遺伝毒性評価を完了することができる（注：化審法では、染色体異常をエンドポイントとする試験についても「変異原性試験」と呼ぶことに留意が必要）。

既存化学物質のうち、一般化学物質を対象とするスクリーニング評価の段階では、信頼性が担保された情報源（国内外の評価機関が公表している評価書等）から得られる *in vitro*, *in vivo* 試験結果（上記の「変異原性試験」以外の試験法の結果についても対象とする：後述）を網羅的に収集し、表 1 に示す判断基準に基づき有害性クラスを付す。評価対象とする試験法は、上記の「変異原性試験」のほか、表 2 に示した試験法も含まれるが、

突然変異誘発性だけでなく、染色体異常試験や小核試験など染色体異常をエンドポイントとした試験法についても評価することとなっている。また、前述の通り、化審法では「被験物質の遺伝毒性、がん原性を予測すること」を目的に遺伝毒性（変異原性）を評価することになっているが、スクリーニング評価における発がん性評価は定性的であり、表 3 に示す国内外の機関が公表している発がん性に係る分類結果に基づき有害性クラスを判定するに留まっている。つまり、スクリーニング評価の段階では、遺伝毒性（変異原性）の評価結果が発がん性評価に反映されることはなく、評価対象物質の遺伝毒性（突然変異誘発性及び染色体異常）の有無を判断している。

スクリーニング評価の結果、優先評価化学物質に指定された物質群は、詳細評価（評価Ⅱ）の優先度判定を行う評価Ⅰ段階に進む。評価Ⅰでの遺伝毒性（変異原性）評価は、スクリーニングと同様の方法、考え方で行う。ただし、評価Ⅰにおける発がん性については、定性的な分類情報を整理するとともに、可能であれば新たに収集した既存の定量情報に基づく有害性評価値の導出を行うこととなっているため、発がん性試験（OECD テストガイドライン 451）または慢性毒性／発がん性併合試験（OECD テストガイドライン 453）に関する情報があれば収集し、有害性評価値の導出を行う。発がん性の定量的評価にあたっては、遺伝毒性（変異原性）の評価結果に基づき発がん性の閾値の有無を判断しなければならない。

この発がん性の閾値の有無の判断は、評価対象物質が直接 DNA に作用し突然変異を誘発するか（真の意味での変異原性

を有するか) 否かで決定される。実際の評価Ⅰでは、遺伝毒性に関する評価結果が「Ames 試験 及び/または 何らかの *in vivo* 試験が陽性」であった場合に暫定的に「閾値なし」と判断し、必要に応じて変異原性試験の条件や結果の妥当性を精査した上で最終判断する。この段階での閾値の有無の判断は、閾値の有無を明確にするというよりは、明らかに閾値がない、あるいは閾値がないと確認できない物質を選別することを目的とし、閾値の有無の判断が困難な場合は、専門家判断によることとしている（化審法における優先評価化学物質に関する リスク評価の技術ガイダンス II. 人健康影響に関する 有害性評価 Ver. 1.2 参照：https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/02_tech_guidance_ii_hitoyuugaisei_v_1_2.pdf）。実際の評価Ⅰでの発がん性の閾値有無の判断は、分担研究者を中心として国立衛研・安全性予測評価部第一室が担当し、判断が困難だった場合は、部内の遺伝毒性専門家が総合判断した。暫定的な閾値の有無の判断基準に基づき「発がん性に閾値なし」と判断した物質については、Ames 試験のみ陽性だったケースや、Ames 試験の陽性結果以外に、*in vitro* または *in vivo* の突然変異誘発性をエンドポイントとする試験（例：Hprt 試験, gpt アッセイ）の陽性結果があるケース、Ames 試験は陰性だったが TG 試験が陽性だったケースが含まれていた。また、Ames 試験が陽性であっても gpt アッセイなど *in vivo* の突然変異を検出する試験で陰性であった場合は、「発がん性に閾値あり」と判断したケースがあった。このように、評価Ⅰでの発がん性の閾値有無の

判断は、基本的には「突然変異誘発性をエンドポイントとする試験結果」に基づき行われており、この判断を下す過程において、染色体異常をエンドポイントとする試験結果は、*in vivo* の試験結果であっても、その意義は低い。

評価Ⅰの結果、詳細評価が必要と判断された優先評価化学物質は、評価Ⅱに進む。詳細評価の場合である評価Ⅱでの遺伝毒性の評価は、国内外のリスク評価機関による遺伝毒性の判断結果を参考にしつつ、評価対象物質に関する全ての遺伝毒性試験の結果を精査し、その結果に基づき総合判断する。この総合判断では、発がん性の有無に関わらず「評価対象物質に遺伝毒性があるか否か」を判断することと、発がん性を有する場合にその閾値の有無を判断するため「評価対象物質に突然変異誘発性があるか否か」という2つの目的がある。前者の目的の場合は、染色体異常等を含めて評価・判断するが、後者の目的に場合は、基本的には「突然変異誘発性」に着目して評価・判断する。つまり、現行の有害性評価において、発がん性の定量的評価を行うにあたっては、「突然変異誘発性の有無」を判断できればよい状況となっている。

2) 化審法における発がん性の定量的評価

化審法では、発がん性の定量的評価は、優先評価化学物質を対象とする評価Ⅰ及び評価Ⅱの段階で行う。このとき、前述の「化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンス」第Ⅱ章 人健康影響の有害性評価 Ver.1.2【2022年7月】に示された方法に従い、

発がん性の有害性評価値を導出する。

評価Ⅰにおける発がん性については、定性的な分類情報を整理するとともに、可能であれば新たに収集した既存の定量情報に基づく有害性評価値の導出を行うこととなっているため、発がん性試験（OECD テストガイドライン 451）または慢性毒性／発がん性併合試験（OECD テストガイドライン 453）に関する情報があれば収集し、有害性評価値の導出を行う。

前項に示した通り、遺伝毒性試験結果に基づき発がん性は閾値ありと判断された場合、入手できた発がん性試験情報から得た発がん性に関する無毒性量（NOAEL）または最小毒性量（LOAEL）を不確実係数積（種差 10、個体差 10、重篤度（発がん性） 10。LOAEL 採用の場合は、追加で 10）で除して有害性評価値を算出する。発がん性試験情報がない、あるいは発がん性情報はあるが、最高用量でも発がん性が認められない等、発がん性を評価するには情報が不足している場合は、発がん性の定量的評価が困難であるため、「情報なし」とする。

一方、発がん性は閾値なし（あるいは閾値がないと確認できない）と判断された場合、原則として、内外の評価機関が導出している発がん性に関する定量情報あるいは発がん性試験結果（ユニットリスク（UR）、スロープファクター（SF）、50%発がん用量（TD₅₀）、Benchmark Dose Lower Confidence Limit（BMDL）、NOAEL）を基点として 10⁻⁵の発がんリスクレベル相当の有害性評価値を求める。ただし、発がん性試験結果の情報が無い等の理由により発がん性の定量的評価が困難な場合は、暫定的に発がん影響に対

する毒性学的懸念の閾値 TTC 1.5 µg/person/day (=0.00003 mg/kg/day)を発がん性評価値として扱う。

評価Ⅱにおける発がん性の定量的評価は、発がん性に関する情報（ヒトを対象とした疫学研究結果を含む）を精査後、キースタディーを選定し、発がん性の閾値の有無の判断結果に応じて有害性評価値を暴露経路毎（経口・吸入）に導出する。有害性評価値の導出については、閾値ありの場合、発がん性の NOAEL、BMDL 等を不確実係数積で除して算出する。閾値なしの場合は、原則として、発がん性試験データから独自に計算して得られる BMDL₁₀ 等を用いて、UR 又は SF を求め、さらに 10⁻⁵ 相当の発がんリスクレベルを求める。

このように、評価Ⅰ、評価Ⅱいずれにおいても、発がん性の定量的評価においては、閾値の有無に応じて有害性評価値の導出方法が異なるため、「突然変異誘発性の有無」を明確に判断できることが、非常に重要になる。

3) 評価事例に基づく課題の抽出

評価Ⅰ及び評価Ⅱにおける遺伝毒性、発がん性の評価方法は前項までに示した通りであるが、実際の評価では、得られた毒性情報の量や質により、評価対象物質に関する突然変異誘発性の有無、発がん性の有無や用量反応関係を明確に判断できない場合がある。そこで、本検討では、実際の評価結果を調査し、突然変異誘発性及び発がん性の閾値の有無の判断における課題を抽出することを試みた。

評価Ⅰでは、変異原性があると判断されたものの、発がん性の定量的評価に資する有害性情報がなかったために、発が

ん性の有害性評価値として TTC 0.00003 mg/kg/day を暫定的に採用している物質がある（硫酸ジメチル、クレオソート油）。

硫酸ジメチルの遺伝毒性は、*in vitro* 試験では Ames 試験、染色体異常試験等、多くが陽性、*in vivo* 試験では、マウス及びラットを用いた優性致死試験以外は小核、染色体異常、DNA 損傷、マウススポットテストなどが陽性であることから、変異原性陽性（発がん性閾値無し）と判断した。発がん性については、マウスやラットを用いた長期間投与試験結果を得ることができたものの、いずれも発がん性を検索するには十分な投与期間ではなかったこと、試験によっては、1 群当たりの動物数が十分でなかったこと等の理由で、いずれも発がん性の定量的評価に資する試験情報ではなかった。

クレオソート油の遺伝毒性は、Ames 試験および *in vivo* 小核試験の陽性結果が得られている。クレオソート油は、多環芳香族炭化水素 (PAH) を 80-85% 含有しており、PAH の中には変異原性を有するものがあることから、評価Ⅰでは変異原性あり（発がん性閾値なし）」と判断した。発がん性については、化審法では経口及び吸入経路の暴露を想定して有害性評価を行うが、経皮暴露の試験情報しかなかったため、経口及び経皮経路の発がん性について定量的評価を行うことができなかった。

このような「変異原性を有することが確認されたものの発がん性について定量的評価ができない」状況については、先行研究立ち上げのきっかけとなった課題であり、未だ解決方法は見い出されていない。

評価Ⅰ及び評価Ⅱでは、評価対象物質

に変異原性の有無を明確に判断できる試験結果が無く、発がん性の閾値の有無（発がん性の有害性評価値導出方法）の決定が困難だったケース（例：スチレン、アクリロニトリル、1, 4-ジオキサン）があった。

評価Ⅰ対象であるスチレンについて、当初の遺伝毒性評価では、本物質にそのものに突然変異誘発性はないが、主要代謝物である Styrene-7,8-oxide により突然変異誘発性含む遺伝毒性が発揮されると推察されたことから、発がん性は「閾値なし」として評価していた。しかし、その後、突然変異誘発性の有無を決定づける試験（トランスジェニック動物を用いた遺伝子突然変異試験 (OECD テストガイドライン 488 準拠)）が器具・容器包装のために実施されたため、その結果 (Murata et al., 2023) に基づき変異原性の有無の判断が可能となった (*in vivo* 変異原性陰性、発がん性は閾値ありに変更)。このように、テストガイドラインに準拠した *in vivo* 遺伝子突然変異試験を追加的に実施できれば、突然変異誘発性については判断することが可能となり、発がん性の定量的評価方法を決めることができる。しかし、評価Ⅰ及び評価Ⅱのために、この試験を実施するための仕組みはない。

評価Ⅱ対象であるアクリロニトリルの遺伝毒性については、トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験の情報があり、陰性結果が得られていたものの、「げっ歯類動物では多くの *in vivo* 試験で陰性を示すが、バクテリアを用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスターの培養細胞を用いた染色体異常試験等では、一部陰性結果が

混在しているものの、多くの *in vitro* 試験で陽性であること、また職業暴露したヒトに染色体異常の誘発が観察された報告があることから、変異原性は低いものの、変異原性が無いと言える確証はない。」と判断していた。また、発がん性の定量的評価（有害性評価値導出）は、「閾値あり」の場合と「閾値なしの場合」の両方の値を試算し、「閾値なし」の方が低値だったため、「閾値なし」の値を発がん性の有害性評価値として採用していた。変異原性の判断に至るまでの専門家による議論の内容は十分に確認できない状況だが、得られた試験結果から変異原性を容易に判断することが困難であったことが推察される。

評価Ⅱ対象である 1,4-ジオキサンについては、エンドポイントに関わらず *in vitro*, *in vivo* 試験（Ames 試験、Pig-a assay 含む）のほとんどが陰性だったが、*in vivo* 突然変異誘発性試験である gpt assay で陽性結果があったことから、その結果の解釈について専門家間で議論となった。最終的に、他の研究報告や遺伝毒性試験の結果に基づき総合判断した結果、研究目的で実施された gpt assay の陽性結果は、DNA 付加体の生成に代表される酸化ストレスに起因する二次的な遺伝毒性と推測することが可能であり、本物質が直接的な遺伝毒性（変異原性）を示すものではないと判断し、発がん性については「閾値あり」として有害性評価値が導出された。このケースは、突然変異誘発性の有無を決定づける gpt assay が、テストガイドラインに準拠して実施されたものではなかったため、最高用量のみの陽性結果の解釈のために、関連する研究報告や他の試験結果等の精査に基づく考

察が必要で、突然変異誘発性の判断（発がん性の閾値の有無の判断）までに時間を要した。このように、行政のための有害性評価に資する試験結果が得られなかった場合、発がん性の閾値の有無を決定づけるのが難しい。

以上の化審法のための発がん性の定量的評価の現状調査の結果、2つの課題を抽出した。

①変異原性を有することが確認されたものの、発がん性の定量的評価に資する有害性情報がないために、発がん性の定量的評価ができないこと。

②変異原性の有無を明確に判断できる遺伝毒性試験結果がない場合、発がん性の閾値の有無（発がん性の有害性評価値導出方法）の決定が困難であること。

2. 室内空気濃度指針

室内空気濃度指針について検討するシックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会では、令和5年度に「初期リスク評価の考え方」
(<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001187635.pdf>)」及び「詳細リスク評価の考え方」

(<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001210977.pdf>)」を整備した。

「初期リスク評価の考え方」によると、初期リスク評価における発がん性の評価は、化審法の評価Ⅰに準じて行うこととされている。また、「詳細リスク評価の考え方」によると、詳細リスク評価における発がん性評価は、閾値の有無に応じて有害性評価値を求めることとされており、明記されていないが、その考え方や方法は化審法の評価Ⅱと同様であった。

令和5年度に開催された前述の検討会において、2-エチル-1-ヘキサノール、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレートの初期リスク評価及びエチルベンゼンの詳細リスク評価が実施されたが、いずれの評価対象物質についても、入手できた遺伝毒性試験の結果から「遺伝毒性（変異原性）なし」と判断されたため、発がん性の有害性評価値導出が可能だったケース（2-エチル-1-ヘキサノール、エチルベンゼン）については、閾値の有無の判断については問題とならなかった。なお、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレートについては、定量的評価（ヒト及び動物）に関する有害性情報がなかったため、有害性評価値導出は行っていなかった。

以上の通り、室内空気濃度指針値設定のための最近のリスク評価においては、発がん性の定量的評価において問題となるケースはなかったが、今後の評価においては、評価対象物質が化審法における既存物質に相当するものであるため、前述の化審法の事例に基づくものと同様の課題①及び②に直面する可能性は大にある。

3. 家庭用品

家庭用品については、家庭用品安全対策調査会において、検討対象物質選定スキームにより選定された9物質について長期影響の詳細評価を行うこととなった。そのため、分担研究者が他の研究事業でその有害性評価案の作成を行っている。家庭用品については、調査会にて長期影

響の有害性評価の考え方等が定まっていない状況であるが、化審法における詳細評価（評価Ⅱ）と同じ方法で評価案作成を進めている。令和7年度までに、9物質中3物質の有害性評価案を作成したが、そのうちポリヘキサメチレンビグアナイドの評価案については、得られた遺伝毒性試験の結果から、変異原性を含む遺伝毒性の懸念はない（発がん性は閾値あり）と判断したものの、本物質は殺菌剤として使用されていることから、細菌を用いたAmes試験の陰性結果は信頼性が低い可能性があり、遺伝毒性の専門家の客観的な評価が必要な状況である。これは、変異原性の有無を明確に判断できる遺伝毒性試験結果がないケースであり、化審法における課題②に相当する。今後、評価対象物質の範囲を拡大すれば、化審法における課題①に相当するケースも出てくる可能性があり、状況としては、化審法と同様であると考えた。

D. 考察

本検討では、本研究事業により開発を試みている新たな定量的化学物質発がん性予測手法の、行政のための有害性評価への適用性を今後検証する必要があるため、化審法や家庭用品規制法、室内濃度指針値設定等のための有害性評価における発がん性の定量的評価の現状を調査し、具体的評価事例に基づき課題を整理した。現状では、変異原性（突然変異誘発性）の有無に基づき発がん性の閾値の有無を判断するため、遺伝毒性の評価の現状についても調査し、課題を整理した。その結果、前述の通り、2つの課題があると考えた。

①変異原性を有することが確認されたものの、発がん性の定量的評価に資する有害性情報がないために、発がん性の定量的評価ができないこと。

②変異原性の有無を明確に判断できる遺伝毒性試験結果がない場合、発がん性の閾値の有無（発がん性の有害性評価値導出方法）の決定が困難であること。

①及び②の課題を解決するには、理想的には OECD テストガイドラインに準拠したトランスジェニックげっ歯類の体細胞および生殖細胞を用いた遺伝子突然変異試験、または発がん性試験を追加で実施することが望ましい。しかしながら、既存物質を対象とした評価の場合、動物実験の追加実施（特に発がん性試験）は動物愛護やコストの面で現実的ではない。したがって、本研究事業により、遺伝毒性（変異原性）に関する新たな解析方法を確立し、遺伝毒性（変異原性）の観点から、発がん性試験データがなくても半定量的（強/中/弱）あるいは定量的（有害性評価値）に「発がん性の強さ」を見積もることを可能にする手法を確立することの重要性が高いと考える。

本検討では、発がん性の定量的評価の現状を踏まえ、変異原性に着目した。しかしながら、発がん性機序の中には、突然変異誘発性以外の各種遺伝毒性関連イベントが関与することが知られる。また、発がん性を有することが明らかな化学物質に定量的評価に資する発がん試験データがなければ有害性評価値を導出することができないことは、変異原性の有無に関係なく共通の課題となる。本研究事業は、発がん性に関与する可能性がある各種遺伝毒性関連イベント（DNA 損傷応答、染色体不安定性、代謝活性化依存的な遺

伝毒性、次世代シーケンスにより検出される変異頻度・変異スペクトル等）に着目して取り組んでいるが、これらのイベントと発がん性の定量性との相関性を明らかにし、新たな評価手法を確立することは、「発がん性の定量的評価に資するデータ取得」が可能な環境の基盤整備につながると考えた。

E. 結論

本検討では、化審法、室内空気濃度指針、家庭用品のためのリスク評価における発がん性の定量的評価の現状と課題を整理した。その結果、変異原性の有無を明確に判断できる遺伝毒性情報が不足する場合には発がん性の閾値の有無の決定が困難であること、また、変異原性が確認されても発がん性の定量的評価に資する有害性情報が不足する場合には定量的評価ができないことが明らかとなった。これらの課題に対応するためには、変異原性のみならず、DNA 損傷応答、染色体不安定性、代謝活性化依存的な遺伝毒性、次世代シーケンスにより検出される変異頻度・変異スペクトル等の各種遺伝毒性関連イベントに着目し、それらと発がん性の定量性との相関性を明らかにすることが重要である。本研究事業でこれらの評価手法を確立することにより、発がん性試験データが不足する化学物質についても、発がん性の強さを半定量的又は定量的に見積もるための基盤整備につながると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G.1. 論文発表

Inoue K, Hirabayashi Y, Azuma A. Detailed hazard assessment of ethylbenzene to establish an indoor air quality guideline in Japan. Environ. Health. Prev. Med. 2025. 30: 34.

G.2. 学会発表

井上薫：有害性評価での科学的に妥当な adverse effects 判断に向けて，第 52 回日本毒性学会学術集会，那覇，2025 年 7 月 4 日

井上薫・田原麻衣子・河上強志：家庭用品に使用されるポリヘキサメチレンビグアナイドの長期影響に関する有害性評価，第 62 回全国衛生化学技術協議会年会，高崎，2025 年 11 月 7 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

別添 4

表 1. 変異原性の有害性クラス

(スクリーニング評価手法の詳細 (案) 図表 1-6 より抜粋)

有害性クラス	1	2	3	4	クラス外
指標	GHS 区分 1 A	以下のいずれか ・ GHS 区 分 1B, 2 ・ 化審法判定 における強い陽性 ・ 化管法の変異原性クラス 1 ・ 強弱不明の陽性結果	化審法の変異原性試験のいずれも陽性 ※1	化審法の変異原性試験のいずれかで陽性 ※1	以下のいずれか ・ GHS 区分外 ・ 化審法の変異原性試験のいずれも陰性 ・ in vivo 試験で陰性※2

※1 強い陽性及び軽微な陽性は除く。

※2 in vitro の変異原性試験で陽性の結果がある場合、「クラス外」とするかは個別に専門家判断。

別添 4

表 2. 変異原性に関する収集する試験法の範囲（[]内は化審法の通知試験名）
 (化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について【改訂第 2 版】
 図表 7 より抜粋)

化審法 の通知 試験	分類	試験法	試験法（英語）	OECD Test Guideline No.	【参考】 GHS 分 類基礎 試験*
○	<i>in vitro</i>	細菌復帰突然変異試験 【細菌を用いる復帰突然変異試験】	Bacterial Reverse Mutation Test	TG 471	⑥
○		哺乳類の <i>in vitro</i> 染色体異常試験	In Vitro Mammalian	TG 473	⑥
		験 【哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験】	Chromosomal Aberration Test	(2014)	
			In vitro Mammalian Chromosome Aberration	TG 473 (1997)	
		Hprt 遺伝子と xpirt 遺伝子を用いる哺乳類細胞の <i>in vitro</i> 遺伝子突然変異試験	In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xpirt genes	TG 476 (2015)	⑥
		<i>in vitro</i> 哺乳類細胞小核試験	In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test	TG 487 (2014)	
○		チミジンキナーゼ遺伝子を用いた哺乳類細胞の <i>in vitro</i> 遺伝子突然変異試験	In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene	TG 490 (2015)	
○	<i>in vivo</i>	哺乳類赤血球小核試験 【げっ歯類を用いる小核試験】	Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test	TG 474	③
		哺乳類骨髓染色体異常試験	Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test	TG 475	③
		げっ歯類を用いる優性致死試験	Rodent Dominant Lethal Test	TG 478	①
		哺乳類の精原細胞を用いる染色体異常試験	Mammalian Spermatogonial Chromosome Aberration Test	TG 483	②
		哺乳類肝細胞を用いる <i>in vivo</i> 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with Mammalian Liver Cells <i>in vivo</i>	TG 486	⑤
		トランスジェニックげっ歯類の体細胞および生殖細胞を用いた変異原性試験	Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays	TG 488	②、③

*) GHS 分類の基礎となる試験データの種別

- ①生殖細胞を用いる *in vivo* 経世代変異原性試験
- ②生殖細胞を用いる *in vivo* 変異原性試験
- ③体細胞を用いる *in vivo* 変異原性試験
- ④生殖細胞を用いる *in vivo* 遺伝毒性試験
- ⑤体細胞を用いる *in vivo* 遺伝毒性試験
- ⑥*in vitro* 変異原性試験

別添 4

表 3. 発がん性の有害性クラス

(スクリーニング評価手法の詳細 (案) 図表 1-8 より抜粋)

有害性クラス	1	2		クラス外	(有害性クラスを付与しない)
GHS の区分	1A	1B	区分 2	区分外	区分できない
IARC	1	2A	2B	4	3
産業衛生学会	1	2A	2B		
ACGIH	A1	A2	A3	A5	A4
EPA 1986	A	B1/ B2	C	E	D
EPA 1996	K/L			NL	CBD
EPA 2005	CaH	L	S	NL	I
NTP	K	R			
EU	1	2	3		