

## TDI と発がんユニットリスク（試算）

グリシドールの発がん性については、「Ⅱ．安全性に係る知見の概要 2．毒性（4）発がん性」に示す通り、ラット及びマウスにおける経口発がん性試験において、種々の組織・器官に腫瘍発生が認められたため、発がん性を有すると判断された。遺伝毒性については、「Ⅱ．安全性に係る知見の概要 2．毒性（1）遺伝毒性」に示すように、*in vitro* 試験で DNA 損傷、遺伝子突然変異及び染色体異常を誘発する証拠があり、また、*in vivo* 試験においてもその染色体異常誘発性を完全には否定できていないものと考えられた。

以上より、TDI と数理モデルによる発がんユニットリスクを併記することとした。

## (1) TDI の算出について

NTP(1990)のラット及びマウスの発がん性試験では、発がん性に関する NOAEL を得ることができなかつたので、ベンチマークドース法を適用して検討を行った。

試験の結果を、EPA の Benchmark Dose Software ver.2.1.2 の Gamma, Logistic, LogLogistic, LogProbit, Multistage, Probit, Weibull, Quantal-Linear の各モデルにフィッティングさせ、用量に対する反応（腫瘍発生率）が最も大きかつた雄ラットの精巣鞘膜・腹膜の中皮腫の発生に係る BMD<sub>10</sub>(剰余腫瘍発生リスク 10%に相当する用量)及び BMDL<sub>10</sub>(BMD<sub>10</sub> の 95%信頼区間下限値)を算出した。

適合したモデルのうち最も低い BMDL 値を算出したモデルは LogLogistic Model (Restrict)であり（グラフ）、BMD<sub>10</sub>は 2.3 mg/kg 体重/日、BMDL<sub>10</sub>は 1.6 mg/kg 体重/日と見積もられた。

この BMDL<sub>10</sub>を TDI 算出の出発点 (POD) として、不確実係数 1,000（種差：10、個体差：10、毒性重篤性（発がん性）：10）を適用して、TDI は  $1.6 \times 10^{-3}$  mg/kg 体重/日と設定できる。

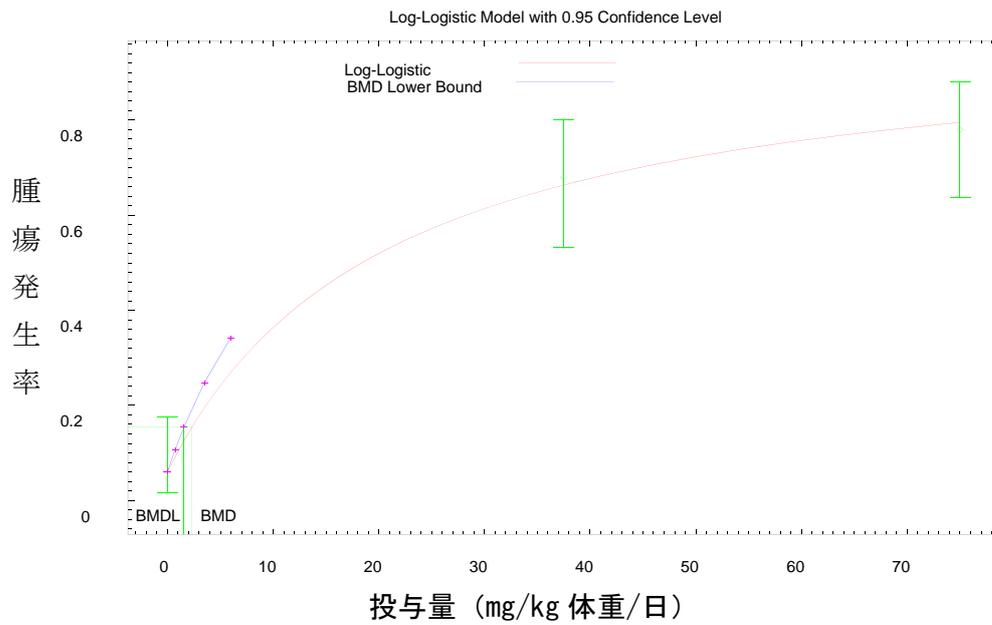
## (2) 数理モデルによる発がんユニットリスクの算出について

NTP(1990)のラットの発がん性試験により、グリシドールの経口暴露による過剰発がんリスクを、ベンチマークドースを用いた数理モデル（直線外挿法）により推定した。

上記の BMDL<sub>10</sub>の計算結果に基づき、雄ラットの精巣鞘膜・腹膜の中皮腫について、剰余腫瘍発生リスク  $10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6}$  に相当する曝露量は、BMDL のリスクを 0.1 とした場合の直線外挿を行うことにより表のように算出される。その結果、BMD 及び BMDL から算出された剰余腫瘍発生リスク  $10^{-6}$  に相当する曝露量は、それぞれ  $2.3 \times 10^{-5}$  mg/kg 体重/日、 $1.6 \times 10^{-5}$  mg/kg 体重/日であった。

また、EFSA の推奨する発がんリスク評価法を勘案して算出した参照値（ラット中皮腫の発生に係る BMDL<sub>10</sub>に基づく MOE が 10,000 となる曝露量）は  $1.6 \times 10^{-4}$  mg/kg 体重/日と見積もられる。

一方、グリシドールに体重 1kg 当たり 1mg の用量で生涯にわたり経口暴露した時に、この曝露に関連してがんが生じるユニットリスク（経口傾斜係数：Oral Slope Factor）は、 $0.0625$  (mg/kg 体重/日)<sup>1</sup>となった。



グラフ ラット精巣鞘膜・腹膜中皮腫の LogLogistics Model(Restrict)曲線

表 NTP 発がん性試験結果（雄ラット、精巣鞘膜・腹膜中皮腫）（1990）  
に基づき算出された各剰余腫瘍発生リスクに相当する曝露量

剰余腫瘍発生リスク	曝露量 (mg/kg 体重/日)
$10^{-1}$	1.6
$10^{-2}$	$1.6 \times 10^{-1}$
$10^{-3}$	$1.6 \times 10^{-2}$
$10^{-4}$	$1.6 \times 10^{-3}$
$10^{-5}$	$1.6 \times 10^{-4}$
$10^{-6}$	$1.6 \times 10^{-5}$