

5.4. ホルムアルデヒド吸入曝露による発がんリスクの定量的評価の結論

5.4.1. ヒトデータに基づいた吸入によるユニットリスク推定値

セクション 5.2 で説明したように、持続的なホルムアルデヒド曝露の生涯過剰発がんユニットリスク（妥当と思われる上限値） $1.1 \times 10^{-2} / \text{ppm}^{-1}$ ($8.8 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$) は、次の要領で上咽頭がんの発生について推定した値である。すなわち、生命表解析において、品質の高い職業曝露に関する疫学試験由来の（累積曝露量に基づく NPC [上咽頭がん] 死亡率に関する）対数線形モデル化の結果を用いて POD（point of departure：出発点）を求め、POD から原点まで低用量線形外挿を行った。ほぼ同じ方法と、ホルムアルデヒド累積曝露によるホジキンリンパ腫と白血病の死亡率に関する同じ試験由来のデータを用いて、ホジキンリンパ腫発生の生涯過剰発がんリスク推定値（妥当と思われる上限値） $1.7 \times 10^{-2} / \text{ppm}^{-1}$ ($1.4 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$)、白血病発生の推定値 $5.7 \times 10^{-2} / \text{ppm}^{-1}$ ($4.6 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$) が導き出された。こうした推定値にみられる不確実性の原因については、セクション 5.2.2.4 と 5.2.3.4 で検討している。以上 3 種類のがんを合わせた発生リスクについて、合計発がんユニットリスク（上限）推定値 $8.1 \times 10^{-2} / \text{ppm}^{-1}$ ($6.6 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$) を得た（セクション 5.2.4 参照）。

5.4.3. 吸入ユニットリスク推定値の要約

疫学データとげっ歯類吸入データは、複数の部位のがんに関したものである。これらのデータから別々に算出したユニットリスク推定値を表 5-26 に示す。

要約表からみてとれるように（表 5-26 参照）、ヒトデータから求めた上咽頭がんのユニットリスク推定値は、げっ歯類の鼻がんデータをもとに算出した気道がんのリスク推定値の範囲におさまっている。また、ホジキンリンパ腫のユニットリスク推定値も同じ範囲におさまっているのに対して、白血病のユニットリスク推定値と合計がんユニットリスク推定値はげっ歯類由来推定値の 4 倍にまでなる。

EPA（アメリカ環境保護庁）の *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment*（発がん性物質のリスク評価に関するガイドライン、U.S. EPA, 2005a）に記載されているとおり、定量的評価にあたっては、高品質のヒトデータが利用できるときは通常、実験動物データよりヒトデータが優先される。このため、本評価で推奨するユニットリスク推定値（妥当と思われる上限値）は、上咽頭がん、ホジキンリンパ腫および白血病に関するヒトデータに基づいた $8.1 \times 10^{-2} / \text{ppm}^{-1}$ ($6.6 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$) になる。

セクション 4.5 で説明したとおり、ホルムアルデヒドは変異原性発がん物質であり、証拠の重みは、ホルムアルデヒドの発がん性が少なくともある程度、変異原性の作用機序に起因するという結論を裏付けている。したがって、吸入という曝露経路によるライフステージ別感受性を評価できるほどの十分な化学物質別データがないことから、若年期は感受性が高いと考えるべきであり、若年期に曝露していれば、EPA の *Supplemental Guidance for Assessing susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens*（若年期の発がん性物質曝露に対する感受性の評価に関する補完的ガイダンス、U.S. EPA, 2005b）に準じて ADAF（年齢依存調整係数）を適用する必要がある。ADAF 適用の詳細については、下記のセクション 5.4.4 を参照すること。

上記の吸入によるユニットリスク推定値は、POD（有効濃度 [EC] の 95%信頼下限値）から原点までの

線形外挿によって算出したもので、発がんリスクの上限値を示すと考えられる。しかし、費用便益分析などの一部の用途では、リスク推定値は、PODを下回る「中心傾向 (central tendency)」の値が望ましい。ヒトデータに基づいたがん反応に対する有効濃度 (例: 0.005/EC₀₀₅) からの線形外挿によって求めた過剰発がんリスク推定値 (ppm⁻¹) を表 5-27 に示す。このように外挿によって求めたリスク推定値は、リスクが線形外挿されて有効濃度を下回ると、有効濃度と LEC (有効濃度の 95%信頼下限値) を生成した元の (Cox 回帰) モデルの関数ではなくなることから、いかなる統計的な意味でも「中心傾向」推定値にあたらぬことに留意する。こうした推定値は、有効濃度推定値の適切さのほか、低用量線形外挿の妥当性にも左右される。なお、低用量で線形性を示すという仮定は、ホルムアルデヒドの変異原性によって裏付けられている (セクション 4.5.3 参照)。

表 5-26 吸引ユニットリスク推定値要約

ガンの種類	服用測定基準	ユニットリスク推定値 (PPM ⁻¹)
疫学的データ		
上咽頭	累積曝露	0.011
ホジキンリンパ腫	累積曝露	0.017
白血病	累積曝露	0.057
合計 ガンリスク	累積曝露	0.081
動物実験データ		
扁平上皮ガン	ホルムアルデヒドの局所線量 pmol/mm ² - hour	0.011-0.022

*ユニットリスク推定値は全てガン発生率です。

*合計発ガンユニットリスクの推定値 (上限) は上記 3 種類のガン (上咽頭ガン、ホジキンリンパ腫及び白血病) の発生リスクを計算して、それぞれを加えた推定値です。

それぞれの (上限) ユニットリスクを加えたものではありません (セクション 5.2.4 を参照してください)。

5-140

[こうした推定値を費用便益分析や、その他の一定の目的に用いようとするのであれば、上記およびセクション 5.4.4 に記載するとおり、EPA の *Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens* (U.S. EPA, 2005b) に準じて、必要に応じて ADAF を適用する必要がある。]

詳しい計算例については、EPA の *Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens* (U.S. EPA, 2005b) に記載されている。

吸入によるユニットリスク推定値について上記で検討した不確実性のほかに、若年期の高感受性を調整する ADAF の適用にも、不確実性が存在する。ADAF は一般的なデフォルト係数であり、実際に若年期の感受性が想定どおり高いとすれば、ADAF がどの程度までホルムアルデヒド曝露に対する若年期の高感受性を反映しているかは不明である。生命表には小児がんのバックグラウンドリスクが盛り込まれているため、ホジキンリンパ腫と白血病のユニットリスク推定値はすでに、ある程度、若年期曝露による多少の高リスクを反映している。ただし、この多少の高リスクが最終的なリスク推定値に及ぼす影響は、ADAF に比べればごくわずかである。たとえば、生命表解析から 16 歳までのバックグラウンドリスクを減じると、POD での生涯過剰リスクは白血病が約 0.5%、ホジキンリンパ腫で約 1.2% 低下する。一方、ADAF を適用すると、生涯ユニットリスク推定値は約 66% 増大する。

5.4.5. 結論：吸入による発がんユニットリスク推定値

セクション 5.4.3 で説明したとおり、本評価でのホルムアルデヒド曝露に関する推奨がんユニットリスク推定値（妥当と思われる上限値）は、**上咽頭がん、ホジキンリンパ腫と白血病に関するヒトデータに基づいた合計発がんリスク推定値 $8.1 \times 10^{-2} / \text{ppm}^{-1}$ ($6.6 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$)** である。

また、セクション 5.4.4 で説明したとおり、証拠の重みが、ホルムアルデヒドの発がん性は少なくともある程度、変異原性作用機序に起因するという結論を裏付けており、年齢別感受性を評価できるほどの十分な化学物質別データがないため、若年期には感受性が高いと考えるべきであり、若年期に曝露した場合は、EPA の *Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens* (U.S. EPA, 2005b) に準じて ADAF を適用する必要がある。その結果、推奨されるユニットリスク推定値に ADAF を適用すると、次の**全生涯ユニットリスク推定値 (full lifetime unit risk estimate)** が得られる。

$$0.081 / \text{ppm} \times [(10 \times 2 \text{ 年} / 70 \text{ 年}) + (3 \times 14 / 70) + (1 \times 54 / 70)] = 0.13 / \text{ppm} = 1.1 \times 10^{-4} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$$

この全生涯ユニットリスク推定 $0.13 / \text{ppm}^{-1}$ を用いて、 10^{-6} に相当する高い発がんリスクレベルに対応するホルムアルデヒドの生涯慢性曝露量を次のように推定することができる。

$$(10^{-6}) / (0.13 / \text{ppm}) = 7.7 \times 10^{-6} / \text{ppm} = 0.008 \text{ ppb} = 0.009 \mu\text{g}/\text{m}^3。$$

同じように、 10^{-4} に相当する高い発がんリスクレベルに対応するホルムアルデヒドの生涯慢性曝露量は 0.8 ppb、すなわち $0.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ になる。(70 年の生涯より短い期間の曝露というシナリオ [つまり、年齢によって曝露量が変わる場合] では、成人ベースの総合推定値 $0.081 / \text{ppm}^{-1}$ を用いる必要があることに留意する。ただし、若年期曝露がある場合は、EPA の *Supplemental Guidance* [セクション 5.4.4 参照] に準じて ADAF を適用する必要がある)。