

## 研究成果報告書（研究要旨）

研究課題名	遺伝毒性発がん物質のリスク評価手法に関する研究（課題番号：1304） （研究期間：平成25年度～平成26年度）
主任研究者名	研究者名：小野 敦 所属機関：国立医薬品食品衛生研究所

本研究では、食品安全委員会における食品中に含まれる遺伝毒性発がん物質の定量的リスク評価手法の検討のため「1. *in vivo*遺伝毒性試験の遺伝毒性発がん物質の定量的評価手法への適用性の検討」及び「2. 国内外で採用されている遺伝毒性発がん物質の評価手法や評価事例の情報収集と専門家検討会の開催」により得られた成果をもとに我が国の食品安全委員会の役割に適合した評価指針案の提案を行った。

*in vivo*遺伝毒性試験（TG試験）の定量的評価手法への適用性の検討においては、4種の遺伝毒性発がん物質についてTG試験を実施した結果、発がん性とTG変異原性は量的相関性が高く、TG試験のBMDL10から発がん性のBMDL10を推測できる可能性が示された。結果から定量的評価に利用可能な発がん性試験データが無い場合でも、TG試験データから発がん性の定量的リスク評価ができる可能性を示している。発がん性の発現が遺伝毒性に質的・量的に依存していることが明らかな場合には有効な方法と考えられるが、実用化のためにはさらなるデータの蓄積が必要と考えられた。

一方、遺伝毒性発がん物質の評価手法や評価事例の情報収集と専門家検討会における議論をもとに、食品安全委員会における遺伝毒性発がん物質のリスク評価の原則となる評価指針案を作成した。本研究班で提案する評価指針案は、遺伝毒性試験結果から、発がん性における閾値の判断を行うための遺伝毒性評価部分と、その評価結果に応じた以降のリスク評価の方針を示すものである。遺伝毒性試験については、不可逆的な遺伝子損傷を検出する系のみを変異原性を示す試験結果として取り扱うこととし、変異原性陽性の結果が示された場合には、原則として閾値が設定できないものとして扱うこととした。また、定量的リスク評価値については、評価目的に応じて発がんスロープファクター、特定の発がんリスクレベルにおける摂取量及びMOE評価を選択することとし、評価算出の基準となる出発点（POD）については、ベンチマークドーズ法（BMD法）が適用可能なデータが入手できる場合は、BMD法により算出することとした。

本研究で提案する指針案は現時点における最新の科学的知見をもとに専門家の合意により作成されたものであり、国際的にも受け入れられる手法と考えられる。しかし、遺伝毒性や発がん性のメカニズムや閾値の問題については未解明の部分も多く、現在でも新たな研究や試験法開発が進められている。今後、新たな知見が得られた場合には、改めて議論を行う必要があると考えられた。

## 研究成果報告書（本体）

研究課題名	遺伝毒性発がん物質のリスク評価手法に関する研究 (研究期間：平成25年度～平成26年度)
主任研究者名	所属：国立医薬品食品衛生研究所 氏名：小野 敦（研究課題番号：1304）

### I 研究の期間及び研究目標等

#### 1 研究期間

平成25年度～26年度（2年間）

#### 2 研究目的

遺伝毒性発がん性物質のリスク評価手法に関しては、食品や飲料水中に混入する汚染物質などに焦点を絞った定量的なリスク評価手法として米国で先行した研究が行われてきていたが、近年では米国の評価機関のみにととまらず、欧州や WHO などの国際的な評価機関でもその手法が取り入れられるようになってきている。その評価手法は、遺伝毒性という理論的なメカニズムを背景とした評価のため閾値が設定できず、確率論的数値や毒性量とばく露量とのマージンの大きさという概念的な評価結果が導かれることになっている。しかし、食品中の化学物質に対する評価基準値等の設定を目的とした評価体系では、この考え方をそのまま適用することは困難である。特に、食品添加物などのように意図的に食品に加える物質に関連する物質において、遺伝毒性発がん性を評価しなければならない状況においては、リスク管理機関への提言方法も含めた評価指針を作成しなければ、リスク評価結果を適切にリスク管理に反映することができないと考えられる。こうした状況下において食品安全委員会においては遺伝毒性発がん性物質の定量的リスク評価手法は、清涼飲料水中の汚染物質に対する評価手法としては一部取り入れられているが、その他の物質に対する評価も含めた統一的な指針は策定されていない。本研究では、国内外の最新の遺伝毒性発がん物質の評価手法や指針等の動向を調査して、収集した情報をもとに専門家検討会を実施して我が国の食品安全委員会のミッションに適合した評価指針の策定に向けた検討を実施した。さらに、食品中に含まれる遺伝毒性の関与による発がん性が疑われる物質の評価手法を確立するため、*in vivo* 遺伝毒性試験結果の定量的評価手法への適用性を検討した。この手法は、定量評価に適用できる動物を用いた発がん性試験や疫学データが利用できない場合に有用なツールになると考えられる。本研究では、得られた研究成果を基に、食品安全委員会として科学的知見と適正なリスク管理を見据えた遺伝毒性発がん物質のリスク評価を統一性をもって行うための原則となる評価指針案の提案を目的とした。

### 3 研究体制

研究項目名	個別課題名	研究担当者名（所属機関名）
発がんリスク評価における遺伝毒性データ利用法に関する研究	1) 個別課題名：遺伝毒性試験結果の定量的評価法の開発と、それを利用した発がんリスク評価への応用	本間 正充・小野 敦 (国立医薬品食品衛生研究所)
遺伝毒性発がん物質のリスク評価基本指針の作成	1) 個別課題名：遺伝毒性発がん物質のリスク評価手法の国際動向の調査と専門家検討会による評価手法の検討	小野 敦・本間 正充 (国立医薬品食品衛生研究所)
	2) 個別課題名：遺伝毒性発がん物質リスク評価指針の作成	小野 敦・本間 正充 (国立医薬品食品衛生研究所)

### 4 倫理面への配慮について

動物を用いる実験は国立医薬品食品衛生研究所の各規定に基づき、動物実験委員会の承認を得て実施した。

## II 研究内容及び成果等

### 1 研究内容及び方法

(1) 研究項目名：発がんリスク評価における遺伝毒性データ利用法に関する研究（研究担当者名：本間 正充・小野 敦、所属機関名：国立医薬品食品衛生研究所）

1) 個別課題名：遺伝毒性試験結果の定量的評価法の開発と、それを利用した発がんリスク評価への応用

遺伝毒性化学物質で、発がん性が疑われ、発がん性データが不明、もしくは十分な用量相関性を示す発がん性データが無い場合、遺伝毒性試験データから発がんリスク評価を求められる場合がある。しかし、これまでの遺伝毒性試験は主に遺伝毒性ハザードの同定に用いられており、リスク評価に用いるための十分な用量相関性をもつ試験としてはデザインされていない。本研究項目においては、齧歯類発がん性試験結果と相関性が高いとされるトランスジェニック動物遺伝毒性試験（TG 試験）結果から、遺伝毒性リスク評価のための POD(Point Of Departure)導き、遺伝毒性 POD とは発がん POD から遺伝毒性発がん物質の定義の明確化と、試験結果から発がんのリスク評価を行うための手法の開発を行う。TG 試験は代表的な遺伝毒性肝発がん物質 4 種類について実施する。用量相関性を明らかにするため十分な試験容量を確保した試験を実施する。試験結果から遺伝毒性ベンチマークドース（TGBMDL10）、遺伝毒性無作用量（NOGEL）を算出し、遺伝毒性 POD とする。発がん性試験結果はカリフォルニア大学の CPDB から抽出し、TD50 値から発がんのベンチマークドース（CARCBMDL10）を計算する。両者のベンチマークドースを比較

し、発がんに対する遺伝毒性の関与を検証する。また、発がん性の程度の指標（TD50）に替わる遺伝子突然変異誘発性の程度の指標を開発し、発がん性データが十分でない場合、遺伝毒性試験結果から発がんリスクを評価する手法を提案する。

（2）研究項目名：遺伝毒性発がん物質のリスク評価基本指針の作成（研究担当者名：小野 敦・本間 正充、所属機関名：国立医薬品食品衛生研究所）

遺伝毒性発がん物質リスク評価においては、多くの場合、安全な閾値が無いことから、原則としてガイダンス値は設定せず、可能な限りばく露を低減すべきといういわゆるゼロリスク指向での評価が行われてきている。しかし、ばく露の回避が容易な物質であれば問題はないものの、食品中に非意図的に存在する化学物質については、実際の使用実態に応じたリスク管理に適用可能な定量的なリスク評価指標が求められている。食品安全委員会では、一部で数理モデル等による発がんリスク評価が行われているものの、現在のところ統一的な指針はない。本研究項目では、以下2つの研究課題により食品安全委員会におけるリスク評価に最適な遺伝毒性発がん物質のリスク評価指針案を作成した。

1) 個別課題名：遺伝毒性発がん物質のリスク評価手法の国際動向の調査と専門家検討会による評価手法の検討

本研究課題では、海外の行政機関やリスク評価機関において公表もしくは提案されているリスク評価手法及びそれらを用いた評価事例について調査を行い、我が国における遺伝毒性発がん物質のリスク評価指針の作成のため、用いられている評価手法やその違い等について解析を行うとともに、遺伝毒性や発がん性の評価専門家による検討会を開催して、手法や評価法の妥当性や有用性について検討を行った。

2) 個別課題名：遺伝毒性発がん物質のリスク評価手法の国際動向の調査と専門家検討会による評価手法の検討

本研究課題では、個別課題1) で得られた調査結果や検討会での議論の結果を踏まえ、食品安全委員会におけるリスク評価に最適な遺伝毒性発がん物質のリスク評価手法をとりまとめて評価指針案を作成した。

## 2 研究成果、考察、今後の課題

（1）研究項目名：発がんリスク評価における遺伝毒性データ利用法に関する研究（研究担当者名：本間 正充・小野 敦、所属機関名：国立医薬品食品衛生研究所）

1) 個別課題名：遺伝毒性試験結果の定量的評価法の開発と、それを利用した発がんリスク評価への応用

<結果>

肝臓に腫瘍を誘発することが知られている遺伝毒性発がん物質である 2-アセチルアミノフルオレン（2-AAF）、2, 4-ジアミノトルエン（2, 4-DAT）、ジメチルニトロサミン（DMN）、d) ジエチルニトロサミン（DEN）についてトランスジェニックマウス（MutaMouse）を用いて肝臓における遺伝子突然変異誘発性（TG 試験）を実施した（図1）。試験結果から、

遺伝毒性無作用量 (NOGEL)、遺伝毒性ベンチマークドース (TGBMDL10) を求めた。ベンチマークドースの計算には米国 EPA の Benchmark Dose Software (BMDS) ver. 2.5 を用いた。

a) 2-アセチルアミノフルオレン (2-AAF)

文献より得られた情報から 90.0 mg/kg/day を最高用量とし、30.0、10.0、3.00、1.00 および 0.300 mg/kg/day の計 6 用量を被験物質群として設定した。各群 6 匹に 1 日 1 回、28 日間連続強制経口投与した。90.0 mg/kg/day 群においては投与 13 日目に死亡が 1 例認められた。最終投与後 3 日に各群 5 匹から肝臓および膀胱を摘出し、肝臓について lacZ assay による遺伝子突然変異体頻度を求めた。その結果、2-AAF の 90.0 mg/kg/day 投与群において、遺伝子突然変異体頻度に、陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。以上の結果から、当該試験条件下において、2-AAF はトランスジェニックマウスに対して遺伝子突然変異誘発性を示すものと判定された。また、遺伝毒性無作用量 (NOGEL) は 30 mg/kg/day、遺伝毒性ベンチマークドース (TGBMDL10) は 2.99 mg/kg/day と計算された。

b) 2, 4-ジアミノトルエン(2,4-DAT)

文献より得られた情報より 80.0 mg/kg/day を最高用量とし、40.0、20.0、10.0、5.00 および 2.50 mg/kg/day の計 6 用量を被験物質群として設定した。各群 6 匹に 1 日 1 回、28 日間連続強制経口投与した。最終投与後 3 日に各群 5 匹から肝臓および大腿骨を摘出し、肝臓について lacZ assay による遺伝子突然変異体頻度を求めた。その結果、2, 4-DAT の 80.0 mg/kg/day 投与群において、遺伝子突然変異体頻度に、陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。以上の結果から、当該試験条件下において、2, 4-DAT はトランスジェニックマウスに対して遺伝子突然変異誘発性を示すものと判定された。また、遺伝毒性無作用量 (NOGEL) は 40 mg/kg/day、遺伝毒性ベンチマークドース (TGBMDL10) は 3.33 mg/kg/day と計算された。

c) ジメチルニトロサミン(DMN)

生存率低下が認められた文献情報と、用量設定試験を基に、3.00 mg/kg/day を高用量とし、1.00、0.300、0.100、0.0300 および 0.0100 mg/kg/day の計 6 用量を設定した。各群 6 匹に 1 日 1 回、28 日間連続強制経口投与し、3 日間の遺伝子突然変異発現期間をおいた後、肝臓および肺を摘出し、肝臓について lacZ assay により遺伝子突然変異体頻度を求めた。その結果、DMN の 0.300、1.00 および 3.00 mg/kg/day 群において、用量依存的な遺伝子突然変異体頻度の増加が認められ、陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。以上の結果から、当該試験条件下において、DMN はトランスジェニックマウスの肝臓に対して遺伝子突然変異誘発性を示すもの (陽性) と判定された。遺伝毒性無作用量 (NOGEL) は 0.1 mg/kg/day、遺伝毒性ベンチマークドース (TGBMDL10) は 0.0138 mg/kg/day と計算された。

d) ジエチルニトロサミン(DEN)

用量設定試験を基に、最大耐量の 10.0 mg/kg/day を高用量とし、2.50、0.625、0.156、0.0391 および 0.00977 mg/kg/day の計 6 用量を設定した。各群 6 匹に 1 日 1 回、28 日間連続強制経口投与し、3 日間の遺伝子突然変異発現期間をおいた後、肝臓および肺を摘出し、肝臓について lacZ assay により遺伝子突然変異体頻度を求めた。その結果、DEN

の 0.625, 2.50 および 10.0 mg/kg/day 群において、用量依存的な遺伝子突然変異体頻度の増加が認められ、陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。以上の結果から、当該試験条件下において、DEN はトランスジェニックマウスの肝臓に対して遺伝子突然変異誘発性を示すもの（陽性）と判定された。遺伝毒性無作用量 (NOGEL) は 0.156 mg/kg/day、遺伝毒性ベンチマークドース (TGBMDL10) は 0.0539 mg/kg/day と計算された。

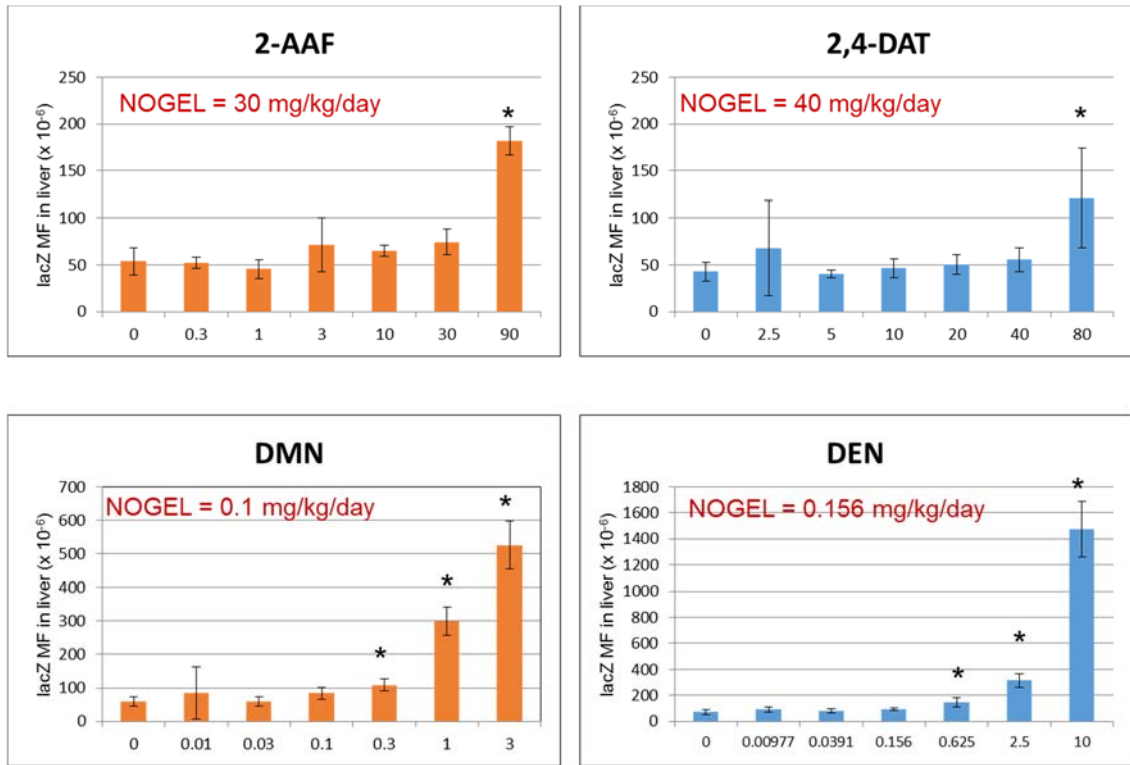


図1 4つの肝発がん物質の肝臓での突然変異の誘発 (MutaMouse)

<考察>

TG 試験で得られた各肝発がん物質の TG 試験結果から NOGL と TGBML10 を算出した。また、CPDB データから得られたそれら発がん性試験の結果から TD10、および CARCBMDL10 を計算した。CPDB に複数の試験結果が存在した場合は、データの信頼性が高く、より保守的な値を示すデータセットを用いた。DEN に関してはマウスのデータが無かったためラットのデータを用いた。これらのリスク評価のための POD とし、比較検討した（表 1）。

表 1 遺伝毒性 POD vs 発がん性 POD

Mutagens	TG Mutagenesis		Carcinogenesis		TGBMDL10 /CARCBMDL10
	NOGEL mg/kg	BMDL10 mg/kg*	TD10 mg/kg**	BMDL10 mg/kg*	
2-AAF	30	2.99	3.82	0.4014	7.449
2,4-DAT	40	3.33	5.34	2.0475	1.636
DMN	0.1	0.014	0.036	0.0361	0.388
DEN	0.156	0.054	0.010(Rat)	0.0112(Rat)	4.821
*Benchmark Dose Software (BMDS) ver. 2.5で算出					Av. 3.574
**TD10 = TD50/5					

表 1 には TGBMDL10 と CARCBMDL10 の比を示した。遺伝毒性発がん物質と判定する条件としては発がん標的組織と遺伝毒性誘発組織の一致性だけで無く、それらを発現する用量関係も重要と考えられる。すなわち、遺伝毒性が発がんの原因であるならば、遺伝毒性を発現する用量は、発がん性を示す用量より低くなければならない。しかしながら、表 1 で両者を比べると、DMN を除いて TGBML10 の方が高い。Harber の法則によれば、遺伝毒性発がん性物質の作用は総摂取量（1 日摂取量 X 摂取期間）に依存するとされている。TG 試験では OECD ガイドラインでは 4 週間の投与が標準とされているが、CPDB 発がん性試験は 39-101 週と試験によってその摂取期間は異なる。そのため、摂取期間を考慮して TGBMDL10 と CARCBMDL10 の比を再計算した（表 2）。

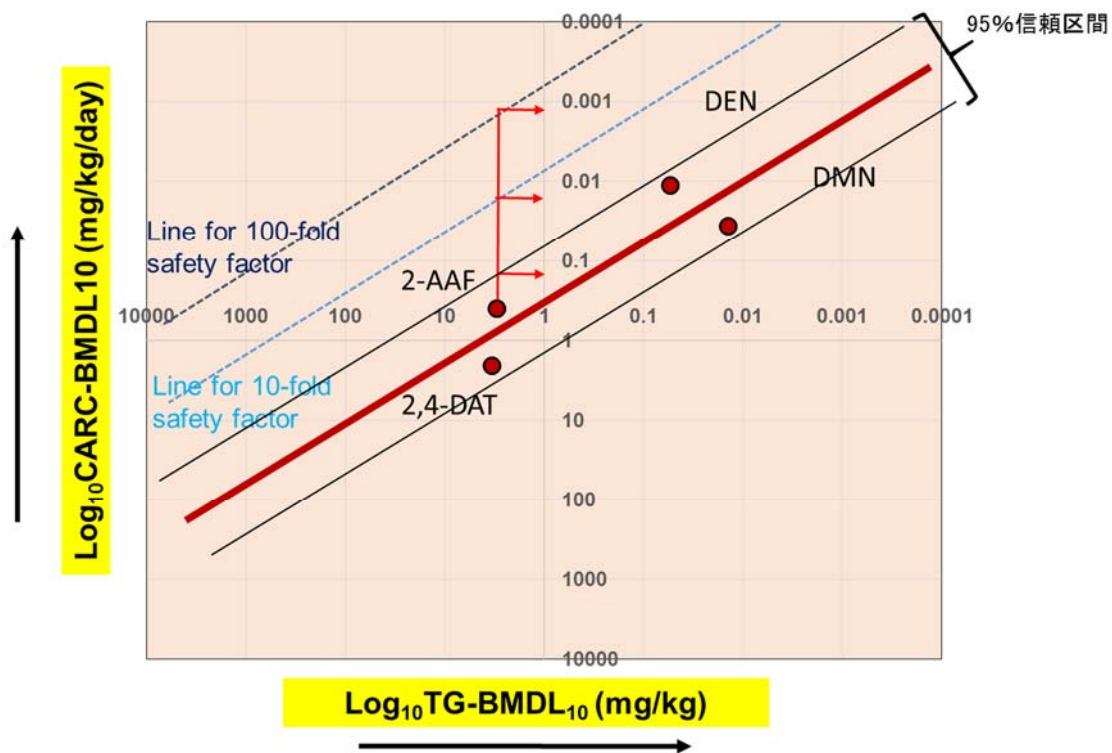
表 2 遺伝毒性と発がん性の用量比較

	MutaMouse TG Assay (week)	Mice CARC Assay (week)	Treatment Duration Factor(X)	TGBMDL10 /CARCBMDL10 /X
2-AAF	4	39	9.75	0.3067
2,4-DAT	4	101	25.25	0.1319
DMN	4	50	12.5	0.0011
DEN	4	(176; Rat) (44; Rat)		(0.0011; Rat)

再計算の結果、4つの発がん物質ともその比は1以下であり、このことはTG試験での遺伝毒性の発現が、発がん用量よりも低く、遺伝毒性発がん物質とすることに矛盾は無いことを示している。

しかしながら、ここでの発がん試験の期間は、発がんを引き起こすのに必要な期間を示すものではない。短期発がん性試験のマーカーとして利用されている GST-P 陽性細胞巢の出現は8週程度で観察されることから、もしかすると、遺伝毒性を示す用量よりも低用量で発がんを示すのかもしれない。特に2-AAFは発がん性と比較して *in vivo* 遺伝毒性は低いことが知られており、遺伝毒性の関与に関してはさらなる定量的検討が必要と考える。

今回試験した4つの遺伝毒性発がん物質のそれぞれのBMDL10をプロットしてグラフ化した(図2)。発がん性とTG変異原性は量的相関性が高く、TG試験のBMDL10から発がん性のBMDL10を推測できる。データにばらつきがあることを考慮し、10~100倍の安全ファクターをとることが必要かもしれない。この手法は発がんデータが無い場合でも、TG試験データから発がんリスク評価ができる可能性を示している。発がん性の発現が遺伝毒性に質的・量的に依存していることが明らかな場合には有効な方法と考えられるが、実現化のためにはさらなるデータの蓄積が必要と考える。



#### <今後の課題>

毒性の初期の分子的反応から、最終的な *in vivo* の病態までの発現プロセスを Adverse Outcome Pathway (AOP) としてとらえ、プロセスの重要な生物学的イベント (Critical Event) を、エンドポイントとして試験法と評価法を構築する Integrated Approach to Testing and Assessment (IATA) 手法が OECD で提唱されている。発がんのプロセスから



すると遺伝毒性は初期の分子的反応（DNA 損傷、突然変異）にあたり、これは発がんに先行しなければならない。しかしながら、これまで遺伝毒性試験と発がん性試験は独立して行われており、このような、時間的な相関性については検討されていない。同様に、今回示した用量的相関性に関しても、検討されてこなかった。理想的には、遺伝毒性試験と発がん性試験の低用量の長期試験を同一動物で同時並行して行い、遺伝毒性の発現用量と発現時期、発がん性の発現用量と発現時期を正確に解析することが必要である。現在の遺伝毒性試験は高用量短期間で試験されており、これはヒトにおける発がん物質のばく露環境と大きく乖離していることはおろか、動物を使った発がん性試験の条件とも乖離している。ヒトに対する遺伝毒性評価と発がんリスク評価の精緻化のためには、現在の遺伝毒性試験のプロトコルの見直しが必要と考える。さらには、OECD の提唱する IATA 手法に則った新たな遺伝毒性試験の開発、及び評価ストラテジーの転換も必要である。

（２）研究項目名：遺伝毒性発がん物質のリスク評価基本指針の作成（研究担当者名：小野 敦・本間 正充、所属機関名：国立医薬品食品衛生研究所）

１）個別課題名：遺伝毒性発がん物質のリスク評価手法の国際動向の調査と専門家検討会による評価手法の検討

（１）国際機関等から公表されている遺伝毒性発がん物質のリスク評価ガイダンス及び評価事例の調査

国際機関等から公表されている遺伝毒性発がん物質の定量的リスク評価に関するガイダンスや関連文章について調査を行った。調査の結果、遺伝毒性発がん物質の定量的リスク評価に用いられている代表的なアプローチとしては、FAO/WHO 食品添加物専門家会議（JECFA）や欧州食品安全機関（EFSA）における MOE を用いたアプローチと、WHO や EPA の飲料水質基準値設定における、実質安全量としてのリスクレベル値の算出によるアプローチに大別されることが明らかとなった。また、これらの手法の違いはリスク評価の目的によるものであると考察された。すなわち、現在のばく露状況におけるリスクレベルを評価するため MOE アプローチは有用であるが、ばく露に関する情報を必要とするのに対して、なんらかの基準値設定を目的とする場合には、特定のリスクレベルにおける摂取量の算出は有用と考えられる。基準値とするための許容されるリスクレベルとして WHO 飲料水水質ガイドラインにおいては、生涯過剰発がんリスクレベル  $10^{-5}$  を示しているが、低減が可能な遺伝毒性発がん物質については、可能な限りばく露を低減すべきであると考えられることから、リスク管理の状況により選択されるべきであると考察された。以下に各国リスク評価機関における評価手法及び評価事例の概要を示す。

（1-1）JECFA、EFSA における MOE アプローチを用いた遺伝毒性発がん物質の定量的評価

FAO/WHO 食品添加物専門家会議（JECFA）では 2005 年 2 月に開催された第 64 回会議において遺伝毒性発がん物質のリスク評価について見解を示しており、遺伝毒性発がん物質はおそらく非直線的用量反応関係を示すが、それは発がん性試験における無影響量が閾値である可能性を推定しているというよりも、むしろ動物試験の検出限界を示すものだろうと考察した。よって、健康を基準としたガイダンス値を規定できないこと、そし

てばく露量を可能な限り低い値（ALARA）まで低減すべきであるという従来からの助言を推奨する一方で、そのような助言はヒトばく露量あるいは発がん性の強さのいずれも考慮されていないことからその価値には限界があると考えられることから ALARA アプローチの代替案として、発がん性の観察用量範囲（observed dose range）に基づいた PoD とヒトの食事由来の推定ばく露量を用いた MOE が望ましいと結論している。欧州食品安全機関（EFSA）では、JECFA と同様に MOE の大きさは優先順位設定のためにリスク管理者が使用可能であり、ばく露を ALARA まで低減すべきとの助言より有益であると結論付けた（EFSA, 2005）。さらに、WHO と EFSA は ILSI ヨーロッパとともに国際会議「遺伝毒性発がん物質のリスク評価：新しいアプローチ」（2005 年 11 月）を開催し、食品から予想される低ばく露における遺伝毒性発がん物質のリスク評価のアプローチ、評価結果の解釈、リスク管理者の要求を満たすかどうかについて議論を行い、MOE は無毒性量（NOAEL）あるいは重要な毒性に対するベンチマークドース信頼下限値（BMDL）と、理論上のあるいは予測、推定されたばく露量・濃度との比率と定義された（WHO, 2009）。特に DNA 反応性に基づく発がん過程では閾値が存在しないと考えられるため、そうした遺伝毒性発がん物質について NOAEL を特定することは科学的に妥当ではないことから、MOE 評価における PoD を導き出すための手法としてベンチマークドース（BMD）アプローチが最善のツールであると提案した。また、BMD 計算において低いベンチマーク反応（BMR）のモデル化は概してより大きな不確実性に陥るとして 10% が好ましいとした。一方、データが BMDL10 を導き出すにあたって不十分であった場合、T25 の使用を推奨している（Barlow et al., 2006）。T25 は、特定の腫瘍部位で動物の 25% が腫瘍を誘発するであろう慢性的ばく露量の推定値であり、その動物種の標準的生存期間内の自然発生腫瘍の補正を行い求められる。MOE アプローチについては、JECFA や EFSA の提言以降、主にヨーロッパの多くのリスク評価機関で採用されている。表 1 に海外評価機関における MOE アプローチを用いた評価事例を示す。MOE は、POD とばく露量の比率であり、MOE が大きくなればなるほど、対象物質のばく露によって引き起こされる潜在リスクは小さくなる。しかし、MOE は、ばく露量により変わりうる値であるため、MOE が 1,000 と算定された発がん性物質が MOE が 10,000 と算定された他の発がん性物質の 10 倍の発がん性を有することを示すとは言えない。JECFA では食品中の polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) などの MOE が 10,000 以上となる物質については low concern と評価している。EFSA 科学委員会は、動物の発がん性実験データに基づいた 10,000 以上の MOE は公衆衛生の観点から健康懸念は低く、リスク管理の優先順位は低いと考えられるとしている（EFSA, 2005）。

表 1 海外評価機関における MOE アプローチを用いた遺伝毒性発がん物質の定量的評価事例

評価機関	年度	Substance 物質名	MOE		条件	食事ばく露量（摂取量）の推定値 ※ P=パーセンタイル	MOE算出に用いられる PoD
			平均摂取群	高摂取群			
JECF A	2005	Acrylamide アクリルアミド	300	75	ラット乳腺腫瘍誘発	平均摂取群: 0.001mg/kg 体重/日 高摂取群:0.004mg/kg 体重/日	BMDL 0.30 mg/kg 体重/日
JECF A	2005	Ethyl carbamate カルバミン酸エチル	20,000	3,800	雄雌のマウスにおける肺胞、気管支腺腫 平均摂取群:アルコール飲料を除く食品由来 高摂取群:食品とアルコール飲料	平均摂取群:15ng/kg 体重/日 高摂取群:80ng/kg 体重/日	BMDL 0.30 mg/kg 体重/日
JECF A	2010	Acrylamide アクリルアミド	200	50	ラットにおける神経組織の形態学的変化	平均摂取群: 0.001mg/kg 体重/日	NOAEL 0.2 mg/kg 体重/日
			310	78	ラットにおける乳腺腫	高摂取群:0.004m/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.31 mg/kg 体重/日
			180	45	マウスにおけるハーダー腺腫		BMDL <sub>10</sub> 0.18 mg/kg 体重/日
JECF A	2010	Furan フラン	960	480	雌マウスにおける肝細胞腺腫およびがん	平均摂取群: 0.001mg/kg 体重/日 高摂取群:0.002mg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.96 mg/kg 体重/日
EFSA	2007	Ethyl carbamate カルバミン酸エチル	18,000	5,000 >600 (P95)	平均摂取群:アルコール飲料を除く食品由来 高摂取群:食品とアル	平均摂取群:17ng/kg 体重/日 高摂取群:65ng/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.30 mg/kg 体重/日

					コール飲料		
					フルーツ ランデーの 大量摂取者 :P95	高摂取群 (P95) :558ng/kg体重/日	
EFSA	200 8	B[a]P  ベンゾ[a]ピレン	17,900	10,800	食品由来  平均摂取群 :欧州人の 中央値	平均摂取群: 3.9ng/kg体重/日 高摂取群:6.5ng/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.07 mg/kg 体重/ 日
EFSA	200 8	PAH2  多環芳香族炭化水素類(2種)	15,900	9,500	高摂取群: 欧州人の P97.5	平均摂取群: 10.7ng/kg体重/日 高摂取群:18ng/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.17 mg/kg 体重/ 日
EFSA	200 8	PAH4  多環芳香族炭化水素類(4種)	17,500	9,900		平均摂取群: 19.5ng/kg体重/日 高摂取群:34.5ng/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.34 mg/kg 体重/ 日
EFSA	200 8	PAH8  多環芳香族炭化水素類(8種)	17,000	9,600		平均摂取群: 28.8ng/kg体重/日 高摂取群:51.3ng/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.49 mg/kg 体重/ 日
EFSA	201 2	MOSH  ミネラルオイル飽和炭水 化物	500~110	160~150	欧州人 乳 児 食事由 来 高摂取群: P95	平均摂取群:0.10~ 0.11 mg/kg体重/日 高摂取群:0.12~0.13 mg/kg 体重/日	NOAEL 19 mg/kg 体重/日
			230~100	110~73	欧州人 幼 児 食事由 来 高摂取群: P95	平均摂取群:0.11 mg/kg体重/日 高摂取群:0.22 mg/kg 体重/日	NOAEL 19 mg/kg 体重/日
			290~110	140~59	欧州人 子 ども 食事 由来 高摂取群: P95	平均摂取群:0.11 mg/kg体重/日 高摂取群:0.21~0.22 mg/kg 体重/日	NOAEL 19 mg/kg 体重/日
			680~200	300~95	欧州人 青	平均摂取群:0.064~	NOAEL 19 mg/kg 体重/日

					少年 食事由来 高摂取群: P95	0.066 mg/kg体重/日 高摂取群:0.12~0.13 mg/kg 体重/日	
			610~280	320~160	欧州人 成人 食事由来 高摂取群: P95	平均摂取群:0.038~ 0.039 mg/kg体重/日 高摂取群:0.082~0.085 mg/kg 体重/日	NOAEL 19 mg/kg 体重/日
			610~320	330~200	欧州人 高齢者 食事由来 高摂取群: P95	平均摂取群:0.040~ 0.042 mg/kg体重/日 高摂取群:0.074~0.078 mg/kg 体重/日	NOAEL 19 mg/kg 体重/日
			590~350	280~230	欧州人 超高齢者 食事由来 高摂取群: P95	平均摂取群:0.037~ 0.039 mg/kg体重/日 高摂取群:0.076~0.079 mg/kg 体重/日	NOAEL 19 mg/kg 体重/日
FSA	201 2	PAH4  多環芳香族炭化水素類(4種)	86,800~ 138,800	68,800~ 50,900	英国人 乳児、穀物と野菜由来 高摂取群: P97.5	平均摂取群:1.82~ 2.45ng/kg体重/日 高摂取群:4.94~6.68ng/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.34 mg/kg 体重/日
			145,900 ~ 119,700	74,600~ 63,900	英国人 幼児、穀物と野菜由来 高摂取群: P97.5	平均摂取群:2.33~ 2.84 ng/kg体重/日 高摂取群:4.36~5.32ng/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.34 mg/kg 体重/日
			202,400 ~ 166,700	102,400~ 84,200	英国人 若年者、穀物と野菜由来 高摂取群: P97.5	平均摂取群:1.68~ 2.04 ng/kg体重/日 高摂取群:3.32~4.04ng/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.34 mg/kg 体重/日
			323,800 ~ 267,700	179,900~ 149,800	英国人 成人、穀物と野菜由来 高摂取群: P97.5	平均摂取群:1.05~ 1.27 ng/kg体重/日 高摂取群:1.89~2.27ng/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.34 mg/kg 体重/日

			269,800 ~ 223,700	157,400~ 129,300	英国人 菜 食主義者、 穀物と野菜 由来 高摂取群： P97.5	平均摂取群：1.26~ 1.52 ng/kg体重/日  高摂取群：2.16~2.63ng/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.34 mg/kg 体重/ 日
			27,600	15,500	英国人 全 食品由来 高摂取群： P97.5	平均摂取群： 12.3ng/kg体重/日 高摂取群：21.9ng/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.34 mg/kg 体重/ 日
			22,100	12,500	欧州人 全 食品由来 高摂取群： P97.5	平均摂取群： 15.4ng/kg体重/日 高摂取群：27.2ng/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.34 mg/kg 体重/ 日
COC	200 7	B[a]P	130,000~7,000,000		食品由来	0.7~4.14ng/kg体重/ 日	BMDL <sub>10</sub>
		ベンゾ[a]ピ レン	17,000,000~ 1,600,000,000		飲料水由来	0.003~0.03ng/kg体 重/日	BMDL <sub>10</sub>
COC	200 7	Chromium	9,100~ 90,000		食品由来	3,457~4,843ng/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub>
		クロム	770,000 ~ 5,500,00		飲料水由来	57.0ng/kg体重/日	BMDL <sub>10</sub>
COC	200 7	1,2-DCE	-		食品由来	※ 食品からのばく露 量は取るに足らず	BMDL <sub>10</sub>
		1,2-ジクロ ロエタン	4,000,000~ 192,000,000		飲料水由来	1~3ng/kg体重/日	BMDL <sub>10</sub>
BfR	201 1	Acrylamid e	882	361	食事由来	平均摂取群： 0.34µg/kg体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.30 mg/kg 体重/ 日
		アクリルア ミド	471	193	高摂取群： P95	高摂取群：0.83µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.16 mg/kg 体重/ 日
			698	288	食事由来	平均摂取群：0.43µg /kg体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.30 mg/kg 体重/ 日
			372	154	高摂取群： P95	高摂取群：1.04µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.16 mg/kg 体重/ 日
BfR	201 3	Pyrrrolizidi ne	7,373~ 12,128	1,475~ 2,454	欧州人 成 人の茶類 (全般)由来	平均摂取群：0.006~ 0.01µg/kg体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.073 mg/kg 体 重/日

ピロリジジナルカロイド		ブランド嗜好がない	高摂取群:0.03~0.05µg/kg体重/日
22,118~ 36,803	2,458~ 4,089	欧州人 成人のハーブティー由来 ブランド嗜好がない	平均摂取群:0.002~ 0.003µg/kg体重/日 BMDL <sub>10</sub> 0.073 mg/kg 体重/日 高摂取群:0.018~0.03µg/kg体重/日
4,021~ 6,691	957~ 1,593	欧州人 子どもの茶類(全般)由来 高汚染のブランド嗜好がある	平均摂取群:0.011~ 0.018µg/kg体重/日 BMDL <sub>10</sub> 0.073 mg/kg 体重/日 高摂取群:0.046~0.076µg/kg体重/日
8,570~ 14,155	1,614~ 2,686	欧州人 子どものハーブティー由来 高汚染のブランド嗜好がある	平均摂取群:0.005~ 0.009µg/kg体重/日 BMDL <sub>10</sub> 0.073 mg/kg 体重/日 高摂取群:0.027~0.045µg/kg体重/日
2,368~ 2,699	474~540	欧州人 成人の茶類(全般)由来 高汚染のブランド嗜好がある	平均摂取群:0.027~ 0.031µg/kg体重/日 BMDL <sub>10</sub> 0.073 mg/kg 体重/日 高摂取群:0.135~0.154µg/kg体重/日
7,104~ 8,098	789~900	欧州人 成人のハーブティー由来 高汚染のブランド嗜好がある	平均摂取群:0.009~ 0.01µg/kg体重/日 BMDL <sub>10</sub> 0.073 mg/kg 体重/日 高摂取群:0.081~0.092µg/kg体重/日
1,292~ 1,472	308~351	欧州人 子どもの茶類(全般)由来 高汚染のブランド嗜好がある	平均摂取群:0.05~ 0.057µg/kg体重/日 BMDL <sub>10</sub> 0.073 mg/kg 体重/日 高摂取群0.208:~0.237µg/kg体重/日

			2,732~ 3,114	519~591	欧州人 子 どものハー ブティー由 来 高汚染のブ ランド嗜好 がある	平均摂取群:0.023~ 0.027µg/kg体重/日  高摂取群:0.124~0.141µg/kg体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.073 mg/kg 体 重/日
ANSE S	201 1	Inorganic Arsenic  無機ヒ素	1.1~1.3	0.6~0.7	フランス人 成人、食事 由来	平均摂取群:0.18~ 0.34µg/kg体重/日	BMDL <sub>01</sub> 0.3 µg/kg 体重/日
			29~33	16~17	高摂取群: P95	高摂取群:0.36~ 0.61µg/kg体重/日	BMDL <sub>01</sub> 8 µg/kg 体重/日
			0.8~1	0.4~0.5	フランス人 子ども、食 事由来	平均摂取群:0.25~ 0.48µg/kg体重/日	BMDL <sub>01</sub> 0.3 µg/kg 体重/日
			21~27	10~13	高摂取群: P95	高摂取群:0.47~ 1.16µg/kg体重/日	BMDL <sub>01</sub> 8 µg/kg 体重/日
ANSE S	201 1	Acrylamid e  アクリルア ミド	721	304	フランス人 成人、食事 由来	平均摂取群: 0.43µg/kg体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.31 mg /kg 体重 /日
			419	176	高摂取群: P95	高摂取群:1.02µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.18 mg /kg 体重 /日
			449	172	フランス人 子ども、食 事由来	平均摂取群: 0.69µg/kg体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.31 mg /kg 体重 /日
			261	100	高摂取群: P95	高摂取群:1.80µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.18 mg /kg 体重 /日
ANSE S	201 1	PAH4  多環芳香族炭化水素類(4種)	230,041	113,409	フランス人 成人、食事 由来 高摂取群: P95	平均摂取群: 1.5µg/kg体重/日  高摂取群:3.0µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.34 mg/kg 体重/ 日
			150,509	72,433	フランス人 子ども、食 事由来 高摂取群: P95	平均摂取群: 2.3µg/kg体重/日  高摂取群:4.7µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.34 mg/kg 体重/ 日
RIVM	200 9	Acrylamid e	429	250(P95)	オランダ人 子ども(2~	平均摂取群: 0.7µg/kg体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.30 mg/kg 体重/ 日



		アクリルアミド		200 (P99)	6歳)、食事由来 平均摂取群 : P50 高摂取群 : P95とP99	高摂取群 (P95) : 1.2µg/kg体重/日 高摂取群 (P99) : 1.5µg/kg体重/日	
	1,000		429 (P95)	オランダ人 (1~97歳)、食事由来 平均摂取群 : P50 高摂取群 : P95とP99	平均摂取群 : 0.3µg/kg体重/日 高摂取群 (P95) : 0.7µg/kg体重/日 高摂取群 (P99) : 1.0µg/kg体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.30 mg/kg 体重/日	
			300 (P99)				
RIVM	2009	Aflatoxin B1  アフラトキシンB1	221	88 (P95)  63 (P99)	オランダ人子ども (2~6歳)、食事由来 平均摂取群 : P50 高摂取群 : P95とP99	平均摂取群 : 0.8µg/kg体重/日 高摂取群 (P95) : 1.9µg/kg体重/日 高摂取群 (P99) : 2.7µg/kg体重/日	ラット BMDL <sub>10</sub> 170 ng/kg 体重/日
			1,130	448 (P95)  323 (P99)		平均摂取群 (P50) : 0.8µg/kg体重/日 高摂取群 (P95) : 1.9µg/kg体重/日 高摂取群 (P99) : 2.7µg/kg体重/日	ヒト BMDL <sub>10</sub> 870 ng/kg 体重/日
RIVM	2014	Acrylamide  アクリルアミド	500	214 (P95)  143 (P99)	オランダ人子ども (7~15歳)、食事由来 平均摂取群 : P50 高摂取群 : P95とP99	平均摂取群 (P50) : 0.6µg/kg体重/日 高摂取群 (P95) : 1.4µg/kg体重/日 高摂取群 (P99) : 2.7µg/kg体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.30 mg/kg 体重/日
	1,000		333 (P95)	オランダの若年層を含む成人 (16~69歳)、食事由来	平均摂取群 (P50) : 0.3µg/kg体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.30 mg/kg 体重/日	

				214(P99)	平均摂取群 :P50、高摂取群:95と P99	高摂取群(P95):0.9µg/kg体重/日  高摂取群(P99):1.4µg/kg体重/日	
HC	201 2	Acrylamide  アクリルアミド	947	338	カナダ人1歳未満、食事由来	平均摂取群: 0.221µg/kg体重/日	NOAEL 200 µg /kg 体重/日
			853	305	高摂取群: P90	高摂取群: 0.591µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 180 µg/kg体重/日
			328	132	カナダ人1~3歳、食事由来	平均摂取群: 0.609µg/kg体重/日	NOAEL 200 µg /kg 体重/日
			296	119	高摂取群: P90	高摂取群: 1.516µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 180 µg/kg体重/日
			335	144	カナダ人4~8歳、食事由来	平均摂取群: 0.597µg/kg体重/日	NOAEL 200 µg /kg 体重/日
			302	130	高摂取群: P90	高摂取群: 1.389µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 180 µg/kg体重/日
			452	192	カナダ人9~3歳、食事由来	平均摂取群0.442: µg/kg体重/日	NOAEL 200 µg /kg 体重/日
			407	173	高摂取群: P90	高摂取群: 1.043µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 180 µg/kg体重/日
			562	220	カナダ人14~18歳、食事由来	平均摂取群: 0.356µg/kg体重/日	NOAEL 200 µg /kg 体重/日
			506	198	高摂取群: P90	高摂取群: 0.910µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 180 µg/kg体重/日
			694	270	カナダ人19~30歳、食事由来	平均摂取群: 0.288µg/kg体重/日	NOAEL 200 µg /kg 体重/日
			625	243	高摂取群: P90	高摂取群: 0.740µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 180 µg/kg体重/日
			806	368	カナダ人31~50歳、食事由来	平均摂取群: 0.248µg/kg体重/日	NOAEL 200 µg /kg 体重/日

			726	331	高摂取群: P90	高摂取群: 0.544µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 180 µg/kg体重/日
			1,070	545	カナダ人50 ~70歳、食 事由来	平均摂取群: 0.187µg/kg体重/日	NOAEL 200 µg /kg 体重/ 日
			963	490	高摂取群: P90	高摂取群: 0.367µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 180 µg/kg体重/日
			1,274	651	カナダ人71 歳以上、食 事由来	平均摂取群: 0.157µg/kg体重/日	NOAEL 200 µg /kg 体重/ 日
			1,146	586	高摂取群: P90	高摂取群: 0.307µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 180 µg/kg体重/日
FSAN Z	201 4	Acrylamid e  アクリルア ミド	50~220	30~110	オーストラリ ア・ニュージ ーランド人 生後9か月	平均摂取群:1~ 4µg/kg体重/日	NOAEL 0.2 mg/kg 体重/ 日
			80~330	40~170	高摂取群: P90	高摂取群:2~8µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.31 mg/kg 体重/ 日
			50~190	20~100			BMDL <sub>10</sub> 0.18 mg/kg 体重/ 日
			60~110	40~70	オーストラリ ア・ニュージ ーランド人2 ~5歳	平均摂取群:2~ 3µg/kg体重/日	NOAEL 0.2 mg/kg 体重/ 日
			90~180	60~110	高摂取群: P90	高摂取群:3~5µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.31 mg/kg 体重/ 日
			50~100	30~60			BMDL <sub>10</sub> 0.18 mg/kg 体重/ 日
			80~160	50~90	オーストラリ ア・ニュージ ーランド人6 ~12歳	平均摂取群:1~ 2µg/kg体重/日	NOAEL 0.2 mg/kg 体重/ 日
			130~240	80~140	高摂取群: P90	高摂取群:2~4µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.31 mg/kg 体重/ 日
			70~140	50~80			BMDL <sub>10</sub> 0.18 mg/kg 体重/ 日
			120~240	80~130	オーストラリ ア・ニュージ	平均摂取群:1~ 2µg/kg体重/日	NOAEL 0.2 mg/kg 体重/ 日

					ーランド人 13～16歳		
			190～370	120～200	高摂取群: P90	高摂取群:2～3μg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.31 mg/kg 体重/ 日
			110～210	70～120			BMDL <sub>10</sub> 0.18 mg/kg 体重/ 日
			130～310	80～150	オーストラリ ア・ニュージ ーランド人 17歳以上	平均摂取群:1～ 2μg/kg体重/日	NOAEL 0.2 mg/kg 体重/ 日
			210～480	130～240	高摂取群: P90	高摂取群:1～2μg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.31 mg/kg 体重/ 日
			120～280	80～140			BMDL <sub>10</sub> 0.18 mg/kg 体重/ 日
CFS	201 2	Inorganic arsenic 無機ヒ素	9～32	5～18	香港人、食 事由来 高摂取群: P95	平均摂取群: 0.22μg/kg体重/日 高摂取群:0.38μg/kg体重/日	BMDL <sub>0.5</sub> 3.0 μg /kg 体重/ 日
CFS	201 3	Acrylamid e アクリルア ミド	847 1,459	334 576	香港人、食 事由来	平均摂取群: 0.21μg/kg体重/日 高摂取群:0.54μg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> 0.18 mg/kg 体重/ 日 BMDL <sub>10</sub> 0.31 mg/kg 体重/ 日

(1-2) WHO における飲料水中基準値設定における遺伝毒性発がん物質の定量的評価

WHO 飲料水水質ガイドライン(2011)においては、発がん性に関連して、遺伝毒性があり閾値がないと考えられる物質の場合、過剰生涯発がんリスク（生涯にわたる発がん性のリスクの増加分） $10^{-5}$ （70年間にわたり飲料水中に含まれる物質ガイドライン値程度で摂取した場合、10万人に1人の確率で発がんする）における摂取量を数学的手法により求め、これをもとに飲料水のガイドライン値を示している。過剰生涯発がんリスクは、リスクの可能性の上限値であり、実際のリスクのレベルはこれよりも低くゼロにさえ近いとしている。数学モデルには、いくつかのモデルがあるが、一般的には線形多段階モデルが用いられる。これらの数学モデルは、生物学的に重要な点を考慮に入れておらず、実験動物での極めて高用量のばく露を、ヒトでの極めて低用量のばく露へ線形外挿することが、妥当であると仮定しており、モデルの精度不足による不確実性から、TDIにより導出された値とは異なる解釈をするべきであるが、求められるガイドライン値は安全側の値であり、ガイドライン値を超えるレベルの閾値のない化学物質による短期間のばく露は、リスクに大きな影響を与えるものではないとしている。表2にWHOにおける評価

事例として、数学モデルを用いた評価値より水質ガイドライン値設定が行われた物質の評価値及び Background document におけるガイドライン値導出根拠の記載を示す。技術的な理由などから、より高い値が設定された一部の物質（臭素酸イオン、ジクロロ酢酸）を除き、ほとんどの物質で、数学モデルを用いて求められる過剰生涯発がんリスク  $10^{-5}$  相当量がガイドライン値として採用されている。

表 2 WHO における飲料水中基準値設定における遺伝毒性発がん物質の定量的評価事例

評価物質	水質ガイドライン値	各物質のBackground document におけるガイドライン値設定根拠に関する記載
アクリルアミド	0.0005 mg/L (0.5 $\mu$ g/L)	upper-bound excess lifetime cancer risk of $10^{-5}$ is estimated to be 0.5 $\mu$ g/l
アラクロール	0.02 mg/L (20 $\mu$ g/L)	Concentrations of 200, 20, and 2 $\mu$ g/litre in drinking-water are associated with excess lifetime cancer risks of $10^{-4}$ , $10^{-5}$ , and $10^{-6}$ , respectively.
ベンゼン	0.01 mg/L (10 $\mu$ g/L)	10 $\mu$ g/litre is associated with an excess lifetime risk of $10^{-5}$
臭素酸イオン	0.01 mg/L (10 $\mu$ g/L)	The concentrations in drinkingwater associated with upper-bound excess lifetime cancer risks of $10^{-4}$ , $10^{-5}$ and $10^{-6}$ are 20, 2 and 0.2 $\mu$ g/litre, respectively. ... it is now considered that 10 $\mu$ g/litre is a technically achievable value for the removal of bromate from drinking-water. The health-based value of 2 $\mu$ g/litre should therefore be raised to 10 $\mu$ g/litre, on the basis of analytical and technological feasibility. A provisional guideline value of 10 $\mu$ g/litre is therefore recommended. This value is associated with an upper-bound excess lifetime cancer risk of $10^{-4}$ .
クロロフェノール	2,4,6-トリクロロフェノール: 0.2 mg/L (200 $\mu$ g/L)	The concentrations of 2,4,6-TCP in drinking-water (and hence the guideline values) associated with $10^{-4}$ , $10^{-5}$ , and $10^{-6}$ excess lifetime cancer risks are 2000, 200, and 20 $\mu$ g/litre, respectively.
1,2-ジブロモ-3-クロロ プロパン	0.001 mg/L (1 $\mu$ g/L)	The concentrations in drinking-water relating to excess lifetime cancer risks of $10^{-4}$ , $10^{-5}$ , and $10^{-6}$ are 10, 1, and 0.1 $\mu$ g/litre, respectively.

1,2-ジブロモエタン	0.0004 mg/L (0.4 µg/L)	<p>The drinking-water concentrations that correspond to upper-bound excess lifetime cancer risks (for various tumour types) of <math>10^{-4}</math>, <math>10^{-5}</math> and <math>10^{-6}</math> are 4–150 µg/litre, 0.4–15 µg/litre and 0.04–1.5 µg/litre, respectively.</p> <p>The provisional drinking-water guideline for 1,2-dibromoethane is 0.4 µg/litre, which corresponds to the lower end of the range (and thus is a more conservative estimate) of concentrations associated with an upperbound excess lifetime cancer risk (for various tumour types) of <math>10^{-5}</math>.</p>
ジクロロ酢酸	0.05 mg/L (50 µg/L)	<p>The concentration of dichloroacetic acid in drinking-water associated with upper-bound excess lifetime cancer risks of <math>10^{-4}</math>, <math>10^{-5}</math>, and <math>10^{-6}</math> are 400, 40, and 4 µg/litre, respectively.</p> <p>However, it may not be possible to provide for adequate disinfection treatment of potable water and maintain dichloroacetic acid at levels of 40 µg/litre or less. Accordingly, the guideline value is provisionally established as 50 µg/litre.</p>
1,2-ジクロロエタン	0.03 mg/L (30 µg/L)	<p>concentrations in drinkingwater of 300, 30 and 3 µg/litre, corresponding to upper-bound excess cancer risks of <math>10^{-4}</math>, <math>10^{-5}</math> and <math>10^{-6}</math>, respectively, were calculated. The guideline value of 30 µg/litre is consistent with the value derived from IPCS (1998), based on a <math>10^{-5}</math> risk level.</p>
1,3-ジクロロプロペン	0.02 mg/L (20 µg/L)	<p>excess lifetime cancer risks of <math>10^{-4}</math>, <math>10^{-5}</math>, and <math>10^{-6}</math> are estimated to be 200, 20, and 2 µg/litre, respectively.</p>
1,4-ジオキサン	0.05 mg/L (50 µg/L)	<p>nasal carcinomas (NCI, 1978) and hepatic tumours (Yamazaki et al., 1994) — drinkingwater concentrations of 88 and 54 µg/litre, respectively, were found to be associated with an upper-bound excess lifetime cancer risk of <math>10^{-5}</math> without body surface correction.</p> <p>The equivalent concentration in drinking-water is calculated to be 48 µg/litre based on 10% allocation of the lower TDI from the cancer end-point, by applying an uncertainty factor of 1000.</p> <p>As similar values of 54 and 48 µg/litre were derived with two different approaches, a rounded figure of 50 µg/litre is considered to be the appropriate guideline value for 1,4-dioxane.</p>

エピクロロヒドリン	0.0004 mg/L (0.4 µg/L); エピクロロヒドリンの毒性に不確実性があること、およびガイドライン値の導出に用いた不確実係数が大きいことから、ガイドライン値は暫定とする。	Although ECH is a genotoxic carcinogen, the use of the linearized multistage model for estimating cancer risk was considered inappropriate because tumours are seen only at the site of administration, where ECH is highly irritating. A TDI of 0.14 µg/kg of body weight was therefore calculated by applying an uncertainty factor of 10 000 (10 for the use of a LOAEL instead of a NOAEL, 100 for inter- and intraspecies variation and 10 reflecting carcinogenicity) to a LOAEL of 2 mg/kg of body weight per day for forestomach hyperplasia in a 2-year study in rats by gavage (administration 5 days per week) (Wester et al., 1985). This gives a guideline value of 0.4 µg/litre (rounded figure) based on an allocation of 10% of the TDI to drinkingwater.
MX	飲料水中では、健康に対する問題となる濃度より十分に低い濃度で発生するためガイドライン値を設定しない。	The increase in cholangiomas in female rats was utilized to derive a slope factor for cancer of 0.18 per mg/kg of body weight per day using the linearized multistage model. This slope factor does not incorporate a surface to body weight correction (US EPA, 2000). Based on this slope factor, the 95% upper confidence limit for a 10 <sup>-5</sup> lifetime risk of excess cancer was calculated to be 0.06 µg/kg of body weight per day. Therefore, assuming a 60-kg adult drinking 2 litres of water per day, the concentration associated with a 10 <sup>-5</sup> risk would be 1.8 µg/litre. However, this is significantly above the concentrations that would be found in drinking-water, and there remains uncertainty over whether MX is genotoxic in vivo, particularly at the low doses encountered from drinking-water.
N-ニトロソジメチルアミン	0.001 mg/L (0.1 µg/L)	the guideline value (GV) for NDMA in drinking-water associated with an upper-bound excess lifetime cancer risk of 10 <sup>-5</sup> was calculated from the unit risk (2.77 × 10 <sup>-3</sup> per µg/kg of body weight per day) which is calculated from the 95% lower confidence limit of the TD05 for hepatic biliary cystadenoma in female rats(WHO, 2002).
ペンタクロロフェノール	0.009 mg/L (9 µg/L)	Adequate dose-response data for carcinogenicity are available only from toxicological studies in animals. Based on multistage modelling of tumour incidence in the US NTP bioassay without incorporation of a body surface area correction, although recognizing that there are interspecies differences in metabolism, the concentration of PCP associated with a 10 <sup>-5</sup> excess lifetime cancer risk is similar to the current guideline value. The current provisional guideline value of 9 µg/litre is

		therefore retained.
多環芳香族炭化水素	ベンゾ[a]ピレン:0.0007 mg/L (0.7 µg/L)	The guideline value for BaP, one of the most carcinogenic PAHs, in drinking-water corresponding to an excess lifetime cancer risk of $10^{-5}$ was estimated as 0.7 µg/litre (WHO,1996).
塩化ビニル	0.0003 mg/L(0.3 µg/L)	A concentration of vinyl chloride in drinking-water of 0.5 µg/litre was calculated as being associated with an upper-bound excess risk of liver tumours of $10^{-5}$ for lifetime exposure beginning at adulthood. Exposure from birth would double this risk (US IRIS, 2000). This results in a guideline value of 0.3 µg/litre (rounded figure) for a theoretical risk of $10^{-5}$ .

### (1-3) 米国 EPA における飲料水中基準値設定における発がん物質の定量的評価

米国 EPA では、遺伝毒性の有無に関わらず発がん性物質については発がん性の定量的評価を適用した評価を実施しており、Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (2005) において、リスク評価値算出のアプローチとして、ベンチマークドース法により観察データ範囲における曲線への適合と 10%のリスク増加があると考えられる用量 (LED10) に対する 95%信頼限界下限値を求め、LED10 を POD とした低用量外挿を勧告している。また、低用量外挿のためには様々な数学モデルが報告されているが、科学的に適切なモデルの選択が出来ない場合、LED10 からの直線外挿による手法が示されており、評価結果として IRIS データベースにおいてユニットリスク及び生涯過剰発がんリスクレベルが  $10^{-4}$ ~ $10^{-6}$  相当の摂取量及びリスクレベル相当となる飲料水中濃度が示されている。米国の飲料水質基準は、米国安全飲料水法により 2 段階のアプローチで設定される。まず、リスク評価結果に基づいて強制力を持たない健康目標値である MCLG(maximum contaminant level goal)が設定され、経済的、技術的要素を考慮して、可能な限り MCLG に近い法的強制力を持つ基準値である MCL(maximum contaminant level)が設定される。MCLG は、有害な健康影響を生じないレベルに設定されることとなっており、飲料水からのばく露による発がんの強い証拠が認められる場合は MCLG はゼロに、飲料水からのばく露による発がんの証拠が限定的な場合は MCLG を無作用量から求めるか、生涯過剰発がんリスクレベル  $10^{-5}$ ~ $10^{-6}$  の範囲に設定される。表 3 に米国 EPA における評価事例として、発がん性について数学モデルを用いた定量評価が行われた物質について、定量的評価値 (生涯過剰発がんリスクレベル  $10^{-4}$ 相当量)、MCLG 及び MCL を示す。発がん性の評価が A (ヒト発



がん物質) もしくは B2 (ヒトでの発がんの明らかな証拠がある) と評価された物質では、定量的評価結果に関わらず MCLG は、ゼロと設定されている。一方、MCL と生涯過剰発がんリスクレベル  $10^{-4}$  相当量の比は、物質によって 100 分の 1~1 倍に設定されている。

表 3 米国 EPA における飲料水中基準値設定における発がん物質の定量的評価事例  
EPA(2000), Drinking Water Standards and Health Advisories (EPA 822-B-00-001) より  
抜粋

Chemicals	Standards			Status HA Document	Health Advisories		
	Status Reg.	MCLG (mg/L)	MCL (mg/L)		mg/L at $10^{-4}$ Cancer Risk	Cancer Group	
Acrylamide	F	zero	TT1	F '87	0.001	B2	
Alachlor	F	zero	0.002	F '88	0.042	B2	
Benzene	F	zero	0.005	F '87	0.1	A	
Benzo[a]pyrene (PAH)	F	zero	0.0002	-	0.002	B2	
Bromodichloromethane (THM)	F	zero	0.081	D '93	0.06	B2	
Bromoform (THM)	F	zero	0.081	D '93	0.4	B2	
Carbon tetrachloride	F	zero	0.005	F '87	0.03	B2	
Chlordane	F	zero	0.002	F '87	0.001	B2	
Chloroform (THM)	F	zero	0.081	D '93	0.6	B2	
Di(2-ethylhexyl)adipate	F		0.4	0.4	-	3	C
Di(2-ethylhexyl)phthalate (PAE)	F	zero		0.006	-	0.3	B2
Dibromochloromethane (THM)	F		0.06	0.082	D '93	0.04	C
Dibromochloropropane (DBCP)	F	zero		0.0002	F '87	0.003	B2
Dichloroacetic acid	F	zero		0.063	D '93	-4	B2
Dichloroethane (1,2-)	F	zero		0.005	F '87	0.04	B2
Dichloromethane	F	zero		0.005	D '93	0.5	B2
Dichloropropane (1,2-)	F	zero		0.005	F '87	0.06	B2
Epichlorohydrin	F	zero	TT*		F '87	0.4	B2
Ethylene dibromide (EDB)	F	zero		0.00005	F '87	0.00005	B2
Heptachlor	F	zero		0.0004	F '87	0.0008	B2
Heptachlor epoxide	F	zero		0.0002	F '87	0.0004	B2
Hexachlorobenzene	F	zero		0.001	F '87	0.002	B2
Pentachlorophenol	F	zero		0.001	F '87	0.03	B2
Polychlorinated biphenyls (PCBs)	F	zero		0.0005	D '93	0.01	B2
2,3,7,8-TCDD (Dioxin)	F	zero		3.00E-08	F '87	2.00E-08	B2
Toxaphene	F	zero		0.003	F '96	0.003	B2
Trichloroethane (1,1,2-)	F		0.003	0.005	F '89	0.06	C

Trichloroethylene	F	zero	0.005	F '87	0.2	B2
Vinyl chloride	F	zero	0.002	F '87	0.002	A

\* When epichlorohydrin is used in drinking water systems, the combination (or product) of dose and monomer level shall not exceed that equivalent to an epichlorohydrin-based polymer containing 0.01% monomer dosed at 20 mg/L.

## (2) 遺伝毒性及び発がん性評価専門家検討会

遺伝毒性発がん性物質のリスク評価に関わる専門家を委員として、「遺伝毒性評価の考え方に関する検討会」（平成 25 年度）、「遺伝毒性発がん性物質のリスク評価手法検討会」（平成 26 年度）を実施して食品安全委員会における評価に適した評価手法について議論を行った。各検討会での議論に協力頂いた先生方の一覧を表 4, 5 に示した。

表 4 平成 25 年度「遺伝毒性評価の考え方に関する検討会」委員

### 委員

青木 康展	独)国立環境研究所 環境リスク研究センター センター長
太田 敏博	東京薬科大学 生命科学部 応用生命科学科 応用微生物学研究室 教授
戸塚 ゆかり	独)国立がん研究センター研究所 発がんシステム研究分野 ユニット長
能美 健彦	独)医薬基盤研究所 創薬支援戦略室 東日本統括部 コーディネーター
西川 秋佳	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 センター長
本間 正充	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 部長
山田 雅巳	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 第一室長
杉山 圭一	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 第二室長
増村 健一	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 第三室長
森田 健	国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 第四室長
広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 室長
小野 敦	国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 主任研究官

### アドバイザー

林 真	公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター 理事長
-----	---------------------------

表 5 平成 26 年度「遺伝毒性発がん性物質のリスク評価手法検討会」委員

### 委員

青木 康展	国立環境研究所 環境リスク研究センター センター長
今井 俊夫	国立がん研究センター 動物実験支援施設 支援施設長
梅村 隆志	国立医薬品食品衛生研究所 病理部 室長
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所 病理部 部長
小野 敦	国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 主任研究官
渋谷 淳	東京農工大学大学院 農学研究院 動物生命科学部門 病態獣医学研究分野 教授
中江 大	東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部 部長
西川 秋佳	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 センター長
能美 健彦	医薬基盤研究所 創薬支援戦略室 東日本統括部 コーディネーター
広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 室長
本間 正充	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 部長
増村 健一	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 第三室長
山田 雅巳	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 第一室長
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院 医学研究科分子病理学 教授

平成 25 年度に実施した「遺伝毒性評価の考え方に関する検討会」では、議論の前提として発がん性が明らかな化学物質であって、食品を経由してばく露される可能性がある化学物質のうち食品添加物の不純物等のようにばく露量がそれほど高くないと想定され

る物質を対象として遺伝毒性評価の考え方について議論を行った。実際の評価においては、個別の物質については入手可能な情報に違いがあり、生体内での代謝を始めとした発がんに至るメカニズムに関する情報なども重要であり、評価指針を画一的に決めることは難しいことから、評価の前提となる原則について議論を行った。結果として、様々な種類の遺伝毒性試験法があるが、試験法により評価可能なメカニズムが異なっており、原則として直接的遺伝子障害性が否定出来れば、閾値を仮定した評価が可能であることについて合意が得られた。また、*in vitro*の試験で遺伝子障害性が示された物質であっても、発がん標的臓器におけるばく露が否定出来れば、発がんへの遺伝毒性の関与を否定出来る可能性があるとの意見でほぼ一致し、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames試験）、*in vitro*染色体異常試験及び*in vivo*小核試験の3種の試験成績から4つのケースに分類して評価を行う評価スキーム案を構築した。

引き続き平成26年度に実施した「遺伝毒性発がん性物質のリスク評価手法検討会」においては、発がん性評価及び遺伝毒性評価それぞれの専門家の協力を得て、遺伝毒性の評価スキーム案及び、遺伝毒性評価以降の発がん性に関する定量評価手法について議論を行った。遺伝毒性の評価スキーム案についての議論において、スキーム案では遺伝毒性のうち変異原性のみを閾値の設定出来ない性質と捉えるとしていることからスキーム案における遺伝毒性と変異原性の定義を明確化する必要性が指摘された。また、本評価スキームの考え方は国際的に合意されているかの点について質問され、慣例と異なる部分として染色体異常試験や小核試験はWHO/IPCSでは変異原性試験と分類されているが、評価スキーム案では変異原性試験とはしていないことについて指針案において説明を記載することになった。その他、評価スキームはあくまで原則を示したものとして合意された。一方、遺伝毒性評価以降の評価手法については、評価スキーム案により、その発がん機序に閾値があると判断される化学物質については、従来どおりTDI評価を行うことが妥当であるとされ、閾値があると判断出来ない化学物質について、定量的評価を実施することそのものに関しては、異議は示されなかった。しかし、農薬や食品添加物などのように意図的に食品に含まれる化学物質については、従来どおり遺伝毒性発がん物質の使用が認められるべきではなく、本研究班における定量的評価の対象としないこととなった。よって、本研究班で定量的評価の対象とする化学物質としては、既に定量的評価を実施している清涼飲料水中の化学物質に加え、汚染物質のように意図せず食品に混入する可能性のある化学物質であって、ばく露量がそれほど高くないと想定される物質に限定することとした。定量的評価の結果としての評価値については、海外ではSlope factor、リスクレベル値及びMOEが用いられているが、計算としては同じであることから、Slope factor、 $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$  リスクレベル値、MOEの全てを評価値として記載してはどうかとの意見が示された、指針案においては評価結果として示すべき評価値は、リスク評価の目的に応じて選択することとした。特に、ばく露量の情報が入手可能でない場合にはMOEは計算出来ないため示すことは出来ないため。そのような場合、正確なリスク評価のためには、出来るだけ正確なばく露実態の調査が必要である旨を評価書に記載してはどうかとの意見が出された。また、定量的評価により得られた値の位置づけとして、遺伝毒性発がん物質のリスクレベル値は、あくまでも化学物質管理の目安となる値であると合意された。また、MOEについては、EFSA等では行政的対応の必要性の優先

順位付けのための値と位置付けられており MOE>10000 であれば“懸念は少ない”と判断されるとしており、検討会においてもこの解釈で合意された。また、評価算出の基準となる出発点 (POD) の算出については、多くの評価機関で、ベンチマークドーズ法 (BMD 法) を最も信頼性の高い手法としており、また、評価算出の基準となる出発点 (POD) については、多くの評価機関で、BMD 法を最も信頼性の高い手法としていることから、BMD 法により算出される BMDL10 を POD とすることで合意が得られた。一方、BMD 法が適用可能なデータが得られていない場合の POD 設定について、EFSA 等での MOE 評価において示されている T25 の取扱について議論を行い、EFSA 同様、MOE 評価を行う場合にのみ限って利用することで合意された。

## 2) 個別課題名：遺伝毒性発がん物質リスク評価指針の作成

### (1) 食品中の遺伝毒性発がん物質によるヒト経口発がんリスクの定量的評価指針案の作成

個別課題 (1) において収集した関連情報や専門家検討会における合意内容をもとに、別添のとおり「食品中の遺伝毒性発がん物質によるヒト経口発がんリスクの定量的評価指針案」を作成した。

本研究班で提案する評価指針案は、遺伝毒性試験結果から、発がん性における閾値の判断を行うための遺伝毒性評価部分と、その評価結果に応じた以降のリスク評価の方針を示すものである。適用範囲については、検討会における議論から、既に遺伝毒性発がん物質について定量的評価を実施している清涼飲料水中の化学物質に加え、汚染物質のように意図せず食品に混入する可能性のある化学物質であって、ばく露量がそれほど高くないと想定される物質を対象とするものであるが、遺伝毒性の評価に関する考え方については、同様にばく露量が微量であると想定される他分野の化学物質の評価においても有用な情報となると想定される。

遺伝毒性の評価部分については、平成 25 年度の遺伝毒性専門家検討会で合意された評価スキーム案について、平 26 年度に実施した遺伝毒性発がん性専門家検討会の議論をもとに、遺伝毒性と変異原性の違いについて明確にすべきとの指摘が出され、それぞれの用語や試験法の定義について明確化した。また、試験法の分類について、染色体異常試験や小核試験は WHO/IPCS では変異原性試験と分類されているが、本指針案では、不可逆的な遺伝子損傷を検出する系のみを変異原性を示す試験結果として取り扱うこととし、変異原性試験において陽性の結果が示された場合には、原則として閾値が設定できないものとして扱い、発がん性への関与を否定できる知見が得られている場合は、その知見の信頼性に応じて評価を行うこととした。

一方、遺伝毒性評価以降の発がん性の定量的評価の手法において、国際動向の調査結果から、定量的リスク評価値として、本指針案では、その評価目的に応じて発がんスロープファクター、特定の発がんリスクレベルにおける摂取量及び MOE 評価を選択することとした。また、評価算出の基準となる出発点 (POD) については、多くの評価機関で、ベンチマークドーズ法 (BMD 法) を最も信頼性の高い手法としていることから、本指針案においても BMD 法が適用可能なデータが入手できる場合は、BMD 法により算出することとした。一方、BMD 法が適用可能なデータが得られていない場合の POD 設定について、EFSA

等での MOE 評価において示されている T25 について、本指針案においても MOE 評価を行う場合にのみ限って T25 の利用について検討することとした。実際の評価においては、POD 算出に用いるフェノタイプ（発がん性病変）や代謝や体内動態において明らかな種差が認められる場合の取扱等について議論が必要と思われるが、それらについては個々の化学物質について得られている情報からの発がん性評価において議論されることから、画一的に決めることは出来ないと考え、評価において留意すべき事項の記載に留めた。

### (2) 食品安全委員会評価書を用いた遺伝毒性評価スキームの検証

本研究で提案する本指針案の適用範囲は、意図せず食品に混入する可能性があるが、実際のばく露がそれほど多くないと想定される化学物質を対象とする、一方で遺伝毒性の評価スキーム案については、いかなる化学物質に対しても適用できる可能性があるとした。そこで、これまでに食品安全委員会において評価が行われた、動物用医薬品、農薬、食品添加物のうち Ames 試験もしくは *in vivo* 小核試験で陽性の結果が得られているものの、閾値を前提とした評価が実施された 18 物質の評価結果をもとに、本指針案で示した遺伝毒性評価スキームの検証を行った。

検証に用いた 18 物質のうち、17 物質では Ames 試験で陽性の結果が得られていた。ほとんどの物質では、複数の試験結果が得られており限られた菌株もしくは非常に高濃度でのみでの弱い陽性結果であり再現性が無いことなどから生体にとって問題となる遺伝毒性は無いと評価され、評価スキーム案ではケース 1 に相当する。17 物質のうち 1 物質では、Ames 試験で再現性のある陽性結果が得られていたが、*in vivo* 遺伝毒性試験（TG 試験）、*in vivo* 酸化的 DNA 損傷（マウス、ラット）における陰性結果から発がん性への遺伝毒性の関与は無いと評価され、評価スキーム案におけるケース 3-1 に相当する。一方、*in vivo* 小核試験で陽性結果が得られた 2 物質については、小核誘発のメカニズム（チューブリン重合阻害による数的異常誘発、低体温）から直接的遺伝子障害性によるものではないと評価され、評価スキーム案においてはケース 2 に相当する。結果として、限られた範囲の検証結果ではあるが、本研究で提案する遺伝毒性評価スキームとこれまでの食品安全委員会における評価結果に祖語は認められず、様々な化学物質の評価に適用できる可能性が支持された。

### (3) 今後の課題

本指針案はあくまでも評価原則を示すものであり、実際の評価においては、得られている試験結果の質や再現性（複数の同じ試験結果が得られている場合）等も考慮して判断を行うべきである。また、本指針は現時点における最新の科学的知見をもとに専門家の合意により作成されたものではあるが、遺伝毒性や発がん性のメカニズムや閾値の問題については未解明の部分も多く、新たな知見が得られた場合には、改めて議論を行う必要がある。

### (2) 研究全体の成果、考察及び結論

本研究では、食品安全委員会において食品中に含まれる遺伝毒性発がん物質の定量的リスク評価を行うにあたり、我が国の食品安全委員会の役割に適合した評価指針案の提

案を目的として、遺伝毒性の関与による発がん性が疑われるものの発がん性試験において定量的評価に利用可能な結果が得られていない物質について *in vivo* 遺伝毒性試験の定量的評価手法への適用性の検討、及び国内外で採用されている遺伝毒性発がん物質の評価手法や評価事例の情報収集と収集した情報をもとに専門家検討会を実施して我が国で採用すべき評価手法について議論を行った。

*in vivo* 遺伝毒性試験の定量的評価手法への適用性の検討においては、4種の遺伝毒性発がん物質について *in vivo* 遺伝毒性試験（TG 変異原性試験）を実施した結果、発がん性と TG 変異原性は量的相関性が高く、TG 試験の BMDL10 から発がん性の BMDL10 を推測できる可能性が示された。結果から定量的評価に利用可能な発がん性試験データが無い場合でも、TG 試験データから発がん性の定量的リスク評価ができる可能性を示している。発がん性の発現が遺伝毒性に質的・量的に依存していることが明らかな場合には有効な方法と考えられるが、実用化のためにはさらなるデータの蓄積が必要と考えられた。

一方、遺伝毒性発がん物質の評価手法や評価事例の情報収集と専門家検討会における議論の成果として、食品安全委員会として科学的知見と適正なリスク管理を見据えた遺伝毒性発がん物質のリスク評価を統一性をもって行うための原則となる評価指針案を作成した。本研究で提案する指針案は現時点における最新の科学的知見をもとに専門家の合意により作成されたものであり、国際的にも受け入れられる手法と考えられる。しかし、遺伝毒性や発がん性のメカニズムや閾値の問題については未解明の部分も多く、現在でも新たな試験法開発が進められている。今後、新たな知見が得られた場合には、改めて議論を行う必要があると考えられた。

### III 本研究を基に発表した論文等

- 1 本研究を基に発表した論文と掲載された雑誌名のリスト  
該当なし
- 2 本研究を基にした学会発表の実績  
該当なし
- 3 特許及び特許出願の数と概要  
該当なし
- 4 その他（各種受賞、プレスリリース、開発ソフト・データベースの構築等）  
該当なし

#### IV 主任研究者による研究全体の自己評価

項目	評価結果	評価コメント
1 研究の妥当性	5	限られた研究期間でほぼ研究計画に従う研究を実施し、最終的に本研究の目的であった遺伝毒性発がん物質のリスク評価指針案を取りまとめることができたことから、研究体制、研究計画ともに妥当であったと考える。
2 研究目標の達成度	4	研究項目1においては、研究期間内に新たに取得できたデータは4物質のみであったことから、遺伝毒性試験結果から発がんリスクを評価する具体的な手法の確立には至らなかったものの、今後のデータ蓄積によりリスク評価が出来る可能性を示す重要な知見を得ることができた。 研究項目2では、当初計画の通り国際機関の情報収集に加えて、専門家検討会を開催し、最終的に、本研究で目的とした遺伝毒性発がん物質の定量的リスク評価に関する指針案を提案することにより、当初の研究計画と目標をほぼ達成した。
3 研究成果の有用性	5	研究項目1では、特に発がん性の発現が遺伝毒性に質的・量的に依存していることが明らかな場合、発がんデータが無い場合でも、TG試験データから発がんリスク評価ができる可能性が示された。研究項目2では、遺伝毒性発がん物質の定量的リスク評価に関する指針案を作成することができた。作成した指針案は、最新の科学的知見に基づいて国内の評価専門家の合意により作成されたものであり、国際的にも受け入れ可能であり、食品安全委員会におけるリスク評価に有用である。
合計	13	
総合コメント：全体として、当初の研究計画と目標をほぼ達成し、食品安全委員会における今後のリスク評価に有用な成果を得た。		

注) 評価結果欄は、「5」を最高点、「1」を最低点として5段階で記述する。

この報告書は、食品安全委員会の委託研究事業の成果について取りまとめたものです。本報告書で述べられている見解及び結論は研究者個人のものであり、食品安全委員会としての見解を示すものではありません。