

## ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き（清涼飲料水部会案） （清涼飲料水を対象）

### はじめに

清涼飲料水の安全性評価において、従来は発がん性を示す物質については、遺伝毒性発がん物質と判断することは適切でない場合は一般毒性の NOAEL から TDI を求め、遺伝毒性発がん物質の可能性が高い場合は毒性学的閾値の設定ができないことから TDI を求めることができないとして、評価を行わないこととしていた。この件に関しての最も大きな理由は、遺伝毒性発がん物質の評価法については国内外での合意が得られていないとの見解によるものであった。

遺伝毒性発がん物質は他の物質（非発がん物質や非遺伝毒性発がん物質）に比べてヒトが暴露されたときのリスクは一般的に高く、その暴露量は他の物質より低く管理するか、理想的には限りなくゼロにすることが求められる。しかしながら、一元的なリスク管理では制御が困難な環境汚染物質においては、現実的に暴露を完全にさけることが困難な場合や、さらにこれまで未検出であった物質でも分析技術の進歩により検出可能になってきているという現実直面してきている。そのため、遺伝毒性発がん物質についても食品安全委員会としての定量的な評価結果をリスク管理機関に答申することがより求められていると考えられる。また、評価法に合意が得られていないとの見解は、米国と欧州では異なった手法を用いているためであるが、近い将来にその見解が統一される可能性は極めて少ない。

以上のことから、現時点において遺伝毒性発がん物質の発がんリスクを求めることが適切であると考え、発がん性を有する物質の評価方法の全体の枠組みや考え方について整理した。（評価手順について別紙参照）

- 発がんに対する遺伝毒性の関与を考慮し、TDI または発がんリスクの設定について検討する。
- 非発がん性と発がん性の評価は独立して実施する。
- 原則的に、経口摂取に基づくリスク評価を行うこととするが、経口摂取の定量評価に必要な場合は経口摂取以外の暴露による有害性評価結果も十分に考慮する。
- 発がん性のリスク計算に関しては、新しいデータが得られた場合、または明確に考え方を定めるべき根拠が生じた場合を除き、算出方法が公開／公認されている場合は原則として既存の算出リスク評価値を継承する。

1. 「発がん性に対する遺伝毒性の関与がない」と判断される場合の評価（Ⅰ）  
（*in vitro* 変異原性試験、*in vivo* 変異原性試験のいずれも陰性の場合など）

**■TDI を算出する。**

○疫学研究または動物実験から発がん性に関する NOAEL を得ることができ  
る場合

- ・不確実係数で割って TDI を求める。

**【不確実係数の考え方】**

- ①動物からヒトへの外挿として 10
- ②個体差として 10
- ③発がん性に対して 1-10

○発がん性に関する NOAEL を得ることができない場合はベンチマークド  
ーズ法の適用を考慮する（National Toxicology Program [NTP] による 2 用  
量試験で低用量でも発がん性が認められる場合を想定）。

2. 「発がん性に対する遺伝毒性の関与が不確実」と判断される場合の評価（Ⅱ）  
（*in vitro* 変異原性試験では陽性であるが、*in vivo* 変異原性試験のデータが不  
十分で判断できない場合など）

**■TDI と数理モデルによる発がんリスクを、併記あるいは一方を記載する。**

**（1）TDI の算出について**

○疫学研究または動物実験から発がん性に関する NOAEL を得ることができ  
る場合

- ・不確実係数で割って TDI を求める。

**【不確実係数の考え方】**

- ①動物からヒトへの外挿として 10
- ②個体差として 10
- ③発がん性に対して 1-10

（必要があれば、遺伝毒性のデータ不足に対して 1-10 を追加する。）

○発がん性に関する NOAEL を得ることができない場合はベンチマークド  
ーズ法の適用を考慮する（NTP による 2 用量試験で低用量でも発がん性が認  
められる場合を想定）。

**（2）数理モデルによる発がんリスクの算出について**

○発がんリスクについては、我が国の水道水での評価値が妥当であればその  
値を参照する。「我が国の水道水での評価」で発がんリスクを記述していな  
い場合は、EPA 等の他機関の既存の評価データの妥当性を考慮し、妥当で  
あればその値を参照する。なお、新たな知見が得られた場合には、その知  
見について検討することとする（新規にリスク算出が必要な場合は、ベン

チマークドーズを用いた数理モデル（直線外挿等）を検討する）。

○発がんリスクの記載方法は、 $1\text{mg}/\text{kg}$  体重/日の用量で生涯にわたり経口暴露した時の発がんリスクとして表記する(Linearized multistage model の場合は slope factor:  $q$  に相当する)。

○発がんリスクの数値化とともに、遺伝毒性についての情報を記載する。また、参考として、発がんリスク  $10^{-4}\sim 10^{-6}$  に相当する用量を記載する。

### 3. 「発がん性に対する遺伝毒性の関与が強く疑われる、または、関与がある」と判断される場合の評価（Ⅲ）

（*in vitro* 変異原性試験、*in vivo* 変異原性試験のいずれでも明らかに陽性の場合など）

#### ■原則としてTDIを設定せず、数理モデルを用いて発がんのリスクを求める。

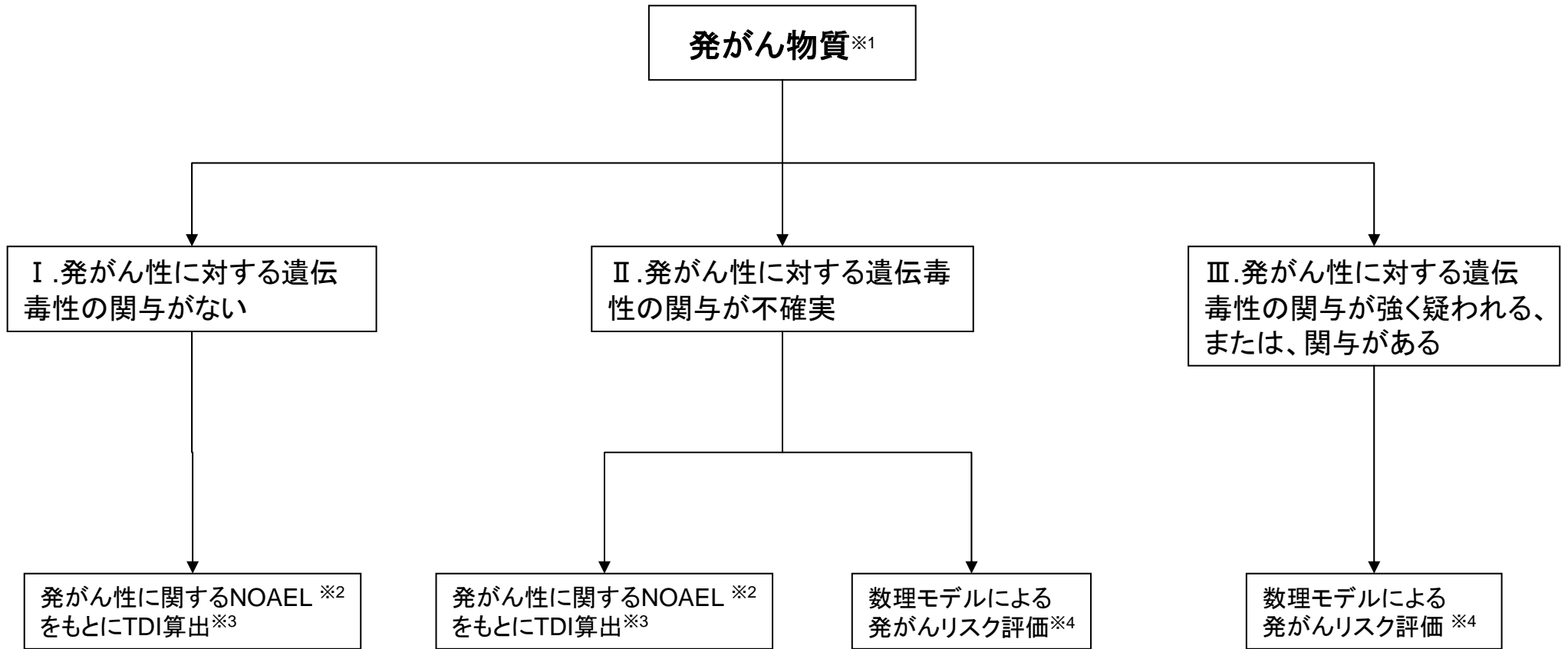
○発がんリスクについては、我が国の水道水での評価値が妥当であればその値を参照する。「我が国の水道水での評価」で発がんリスクを記述していない場合は、EPA 等の他機関の既存の評価データの妥当性を考慮し、妥当であればその値を参照する。なお、新たな知見が得られた場合には、その知見について検討することとする（新規にリスク算出が必要な場合は、ベンチマークドーズを用いた数理モデル（直線外挿等）を検討する）。

○発がんリスクの記載方法は、 $1\text{mg}/\text{kg}$  体重/日の用量で生涯にわたり経口暴露した時の発がんリスクとして表記する(Linearized multistage model の場合は slope factor:  $q$  に相当する)。

○発がんリスクの数値化とともに、遺伝毒性についての情報を記載する。また、参考として、発がんリスク  $10^{-4}\sim 10^{-6}$  に相当する用量を記載する。

# ヒトに対する経口発がんリスク評価手順(清涼飲料水部会案)

(清涼飲料水を対象)



(併記あるいは一方を記載)

※1 基本的に経口摂取による発がん物質を対象とする

※2:NOAELが求められないときはベンチマークドーズ法を考慮

※3:不確実係数  
①動物からヒトへの外挿→10  
②個体差→10  
③発がん性→1-10  
(必要があれば遺伝毒性のデータ不足に対して1-10を追加する)

※4:1. 我が国の水質基準策定時における評価値の採用  
2. EPA等他機関の評価値の採用  
3. ベンチマークドーズ法で新規に評価値を算出