

## 発がん性評価（閾値等）に関する資料

- 1 Sato S. Risk evaluation of environmental carcinogens. *J. Occup. Health.* (1996) 38: 149-154.

発がん物質の評価については、反復投与による生涯にわたる発がん性試験成績に基づき行われ、得られた用量反応曲線の低用量域への外挿により、VSD(実質安全量) すなわちがん発生率が  $10^{-6}$  である用量を算出し、この値を問題とする発がん性物質の実際のヒト摂取量と比較する。

ヒト摂取量が VSD 前後、またはそれより少ない場合、発がん物質はヒトにとって安全であるとみなされる。なぜならば、ヒト及び実験動物は、生涯にほぼ 100% がんを発生するため、ある化学物質によって、がんが発生する確率が 100 万分の 1 を下回る場合は無視できると考えられるからである。

それぞれの VSD とヒトの摂取量との比較から BHA やサッカリン等の食品添加物の発がん性のリスクは低く、これは一部の発がんを有する医薬品を除いて大半の環境発がん性物質に当てはまるものと思われる。ヒトにおけるがんの発症は、喫煙、食事等の生活習慣の因子により影響を受けるようである。

- 2 Cheeseman MA, Machuga EJ, Bailey AB. A tiered approach to threshold of regulation. *Food Chem. Toxicol.* (1999) 37: 387-412.

単一の“閾値規制”の原則を構造活性相関、遺伝毒性及び短期毒性データを使用することにより、0.5 ~ 15 ppb の間の濃度範囲に拡大し、段階的なスキームについての考え方を示した研究。

- 3 Pratt IS, Barron T. Regulatory recognition of indirect genotoxicity mechanisms in the European Union. *Toxicol. Lett.* (2003)140-141: 53-62.

化学品の規制に関する欧州連合のシステムは、医薬品、農薬、殺生物剤の認可制度、有害性の分類及び工業化学品のリスク評価に関する要求を含んでいる。規制当局は意思決定過程において、一般に認められた化学品の遺伝毒性(DNA 反応性)物質あるいは非遺伝毒性物質の分類を伝統的に用いており、一般に遺伝毒性物質に閾値は無いと考えている。

多くの遺伝毒性物質は、酸化ストレス、DNA 合成の抑制又は細胞毒性のよう

な間接的遺伝毒性により作用するとの認識は、規制当局に新しい問題を提起する。そのような物質の多くでは、用量作用相関が閾値を示すことは一般に受け入れられているが閾値の受け入れの程度は種々の欧州規制システムで異なっている。

遺伝毒性物質に対する分類システムは、主にリスクよりもむしろ内在する有害性に基づいており、分類基準は閾値で判断するといった分類を認めていない。対照的に、農薬等及び薬に対する認可システムは、リスク評価アプローチに基づいており、そのアプローチにおいて遺伝毒性物質に対する閾値による判断は、化学品の認可決定に際し重要な因子である。

- 4 Fukushima S, Wanibuchi H, Morimura K, Iwai S, Nakae D, Kishida H, Tsuda H, Uehara N, Imaida K, Shirai T, Tatematsu M, Tsukamoto T, Hirose M, Furukawa F. Existence of a threshold for induction of aberrant crypt foci in the rat colon with low doses of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine. *Toxicol. Sci.* (2004) 80: 109-114.

遺伝毒性発がん物質は、発がん性に閾値を有しないと考えられている。しかしながら、非閾値論はヒトの発がんリスク評価において異議を唱えられうるものである。食品由来の肝がんの原因物質である 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP) は、ラットの結腸において 50 ppm 以下の低用量で異常な嚢胞 (ACF) の発生を誘導しなかった。また、8-hydroxy-2'-deoxyguanosine も 400 ppm 以下では誘導しなかった。

さらに PhIP の DNA 付加体は低用量( 0.01 ppm 以下 )では認められなかった。したがって、ACF の発生を誘導する用量は、付加体の形成がみられる用量の約 5,000 倍となる。

この結果は、遺伝毒性発がん物質による結腸における発がん性についての NOEL ( 閾値の存在 ) を示唆するものである。

- 5 Hoshi M, Morimura K, Wanibuchi H, Wei M, Okochi E, Ushijima T, Takaoka K, Fukushima S. No-observed effect levels for carcinogenicity and for in vivo mutagenicity of a genotoxic carcinogen. *Toxicol. Sci.* (2004) 81: 273-279.

*In vivo* における発がん性と遺伝毒性発がん物質の変異誘発性の関連を解明するため、Big Blue トランスジェニックラットを用いた 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-*f*]quinoxaline (MeIQx) の低用量における試験を実施した。雄の Big Blue ラットに 16 週間の混餌投与 ( 0.001、0.01、0.1、1、10、100 ppm )

し、肝臓における *lacI* における変異の頻度と肝臓のグルタチオン S-トランスフェラーゼ胎盤型 (GST-P) 陽性病巣数を観察した。

変異の頻度は、10 及び 100 ppm で有意に増加し、GST-P 陽性病巣数は 100 ppm で有意に増加した。しかしながら、低用量においては、両指標とも統計学的に有意な増加は認められなかった。

したがって、NOEL はいずれの指標においても求めることができ、また *in vivo* における遺伝毒性に関する NOEL は、発がん性より低いことが示唆された。

- 6 Kroes R, Renwick AG, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schlatter J, van Schothorst F, Vos. JG, Wurtzen G. European branch of the International Life Sciences Institute. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food Chem. Toxicol.* (2004) 42: 65-83.

Threshold of Toxicological Concern (TTC) は実用的なリスクアセスメント手法であって、化学物質全てについて、ある暴露濃度以下ではヒトの健康へのリスクを引き起こす確率が極めて低い閾値を設定できるという原則に基づいている。

毒性が明らかな既知の化学物質について ADI を設定するのは、有害作用をもたらさない暴露濃度が存在するという考えがあるためである。TTC の原則では、この考えを広げて、多くの化学物質は一連の毒性データがそろっていなくても化学構造がわかり、構造上の特徴を共有する他の物質の毒性情報に基づいて *de minimis* (無視できる程少ない) 値を設定することができるのではないかと、提案している。

「国際ライフサイエンス協会 (International Life Science Institutes, ILSI)」欧州支部の専門家グループは代謝と蓄積、化学構造、神経毒性、催奇形性、免疫毒性といった毒性指標を精査し、これらの毒性指標を考慮に入れるべきかどうかを段階的に決めていった。

専門家グループは、食品中の微量化学物質の場合、しっかりした暴露量の推定があれば、毒性データが欠けていても TTC の原則を適用することは可能であると結論した。TTC の原則を適用する判断樹が提案されており、本報告では、この方式が段階を追って記載されている。