

ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き（清涼飲料水を対象）

（平成 20 年 9 月 2 日 化学物質・汚染物質専門調査会決定）

はじめに

これまで、清涼飲料水の安全性評価において、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が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定量的な評価を行わないこととしていた。その最大の理由は、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が一般的に高く、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避けることが困難な事態や、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いる。このため、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。また、評価法に合意が得られていないとされている理由は、米国と欧州で異なった手法を用いているためであるが、近い将来に両者の手法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。
- 非発がん影響と発がん影響の評価は独立して実施する。
- 原則として、経口摂取に基づくリスク評価を行うこととするが、経口摂取の定量的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変え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* 遺伝毒性試験、*in vivo* 遺伝毒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* 遺伝毒性試験では陽性であるが、*in vivo* 遺伝毒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ユニットリスクを、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

なお、遺伝毒性のデータ不足などに対して係数を追加することがあり得る。

○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ユニットリスクの算出について

○発がんユニットリスクについては、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）。

○発がんユニットリスクの記載方法は、 1mg/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)。: ○○/ (mg/kg 体重/日)

○発がんユニット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、発がんリスクレベル $10^{-4} \sim 10^{-6}$ に相当する摂取量を記載する。

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* 遺伝毒性試験、*in vivo* 遺伝毒性試験のいずれでも明らかに陽性の場合など)

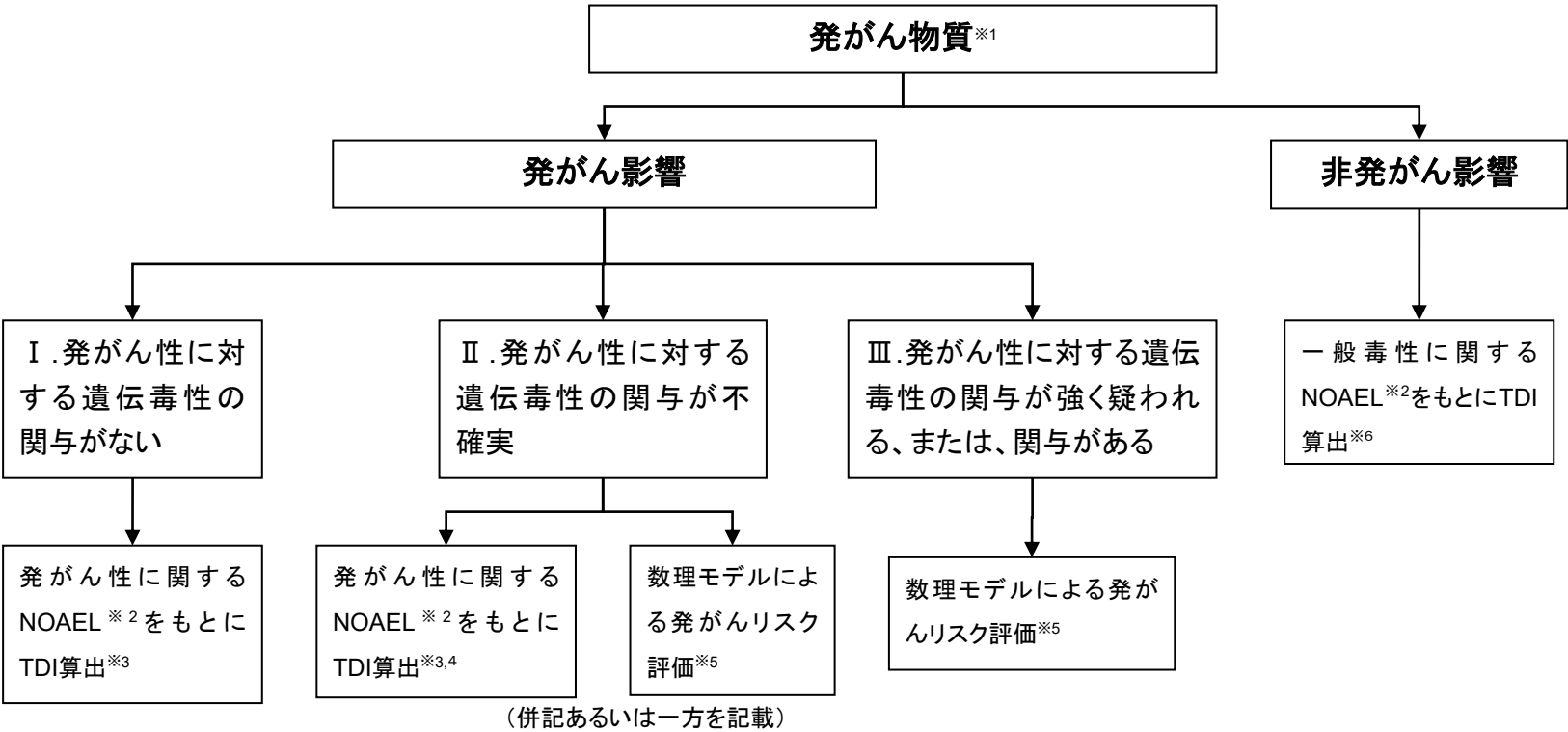
■原則として TDI を設定せず、数理モデルを用いて発がんユニットリスクを求める。

○発がんユニットリスクについては、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）。

○発がんユニットリスクの記載方法は、 1mg/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)。: ○○/ (mg/kg 体重/日)

○発がんユニット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、発がんリスクレベル $10^{-4} \sim 10^{-6}$ に相当する摂取量を記載する。

ヒトに対する経口発がんリスク評価手順（清涼飲料水を対象）



※1: 基本的に経口摂取によるヒトの発がん性の可能性を否定できない物質を対象とする。

※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

※4: 遺伝毒性のデータ不足などに対して係数を追加することがあり得る

※5: 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

※6: 不確実係数
①動物からヒトへの外挿→10
②個体差→10
③LOAEL使用、亜急性試験、毒性の重篤性等→1-10