

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

1. はじめに

遺伝毒性発がん物質のリスク評価においては、多くの場合、閾値が設定できないとされていることから、原則として評価値は設定せず、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。

しかしながら、画一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、現実的にばく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と直面している。

ばく露の回避が容易な物質であれば問題はないものの、食品中に意図せずに存在する化学物質については、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結果をリスク管理機関に答申することが求められている。

食品安全委員会では、これまでに清涼飲料水の安全性評価においては手引き¹が示されおり数理モデル等によるヒトに対する遺伝毒性発がんリスクの定量的評価が行われているものの、その他の分野においては統一的な評価指針は示されておらず、発がん性試験及び遺伝毒性試験がともに陽性でかつ発がんへの遺伝毒性の関与が否定できない化学物質のリスク評価は、その都度検討されてきた。

近年、遺伝毒性のメカニズムによっては、閾値を前提としたリスク評価や、突然変異を誘発する直接的DNA反応性を示す物質では、発がん性試験における用量反応性をもとにした定量的リスク評価が主流となりつつある。しかし、リスク管理の考え方の違いなどから米国と欧州では異なったリスク評価手法が用いられており²、近い将来に両者の手法が統一される可能性は少ない。

以上のことから、本評価指針案では、現時点の科学的知見に照らして遺伝毒性発がん物質のヒトに対する経口発がんリスクを定量的に評価するために最適と考えられる手法について評価方法の全体の枠組みや考え方について整理した。

2. 目的

本指針案は、動物試験の結果もしくはヒトにおけるエビデンスにより発がん性が示されている化学物質のうち、各種遺伝毒性試験のいずれかにおいて陽性の結果が得られている化学物質について、遺伝毒性試験結果から、発がん性における閾値の有無を判断するための遺伝毒性評価と、その評価結果に応じた以降のヒト経口発がんリスクの定量的評価の原則

¹ 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）

² FAO/WHO, 2005. Joint FAO/WHO Expert Committee on food additives. Sixty-fourth meeting, Rome, 8-17 February 2005. Summary and conclusions.

を示す。

発がん性が認められていない化学物質や発がん性評価に十分なデータが得られていない化学物質については、本指針案を一律に適用するものではない。

3. 適用範囲

本指針案は、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。ただし、ばく露の低減が容易である場合は、定量的評価の結果によらず低減に努めるべきである。

本指針案は、食品への遺伝毒性発がん物質の使用を許容するものではない。ただし、不純物について定量的評価が必要と判断される場合は、本指針案で示す手法を参考として用いることができる。

なお、本指針案における遺伝毒性の評価に関する考え方については、いかなる化学物質に対しても適用できる可能性がある。

4. 評価の原則

評価の原則を以下に示す

- 遺伝毒性メカニズムや発がんへの遺伝毒性の関与を考慮し、TDI³ または数理モデルによる定量的発がんリスク評価値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、経口摂取以外のばく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、海外リスク評価機関等において算出方法が公開／公認されている既存のリスク評価値が示されている場合、新しいデータの有無や考え方を変えるべき根拠の有無について検討を行ったうえで本指針案に照らして妥当と判断される場合には既存のリスク評価値を継承することができる。

5. 遺伝毒性の評価

化学物質の発がん作用が遺伝毒性に起因するか否かの評価は、当該化学物質のリスク評価に極めて重要である。従来、遺伝毒性発がん物質の作用には閾値が無いとの考え方から評価が行われてきている。

一方、遺伝毒性試験で陽性結果が示されている物質であっても発がん部位における化学物質のばく露やメカニズム等から *in vivo* 発がんへの遺伝毒性の関与が否定できる場合があ

³ TDI : Tolerable Daily Intake (耐容 1 日摂取量)

る。例えば、DNA複製装置や染色体の分配に関与する蛋白質（例えばDNAポリメラーゼ、トポイソメラーゼ、紡錘体）の機能阻害などのDNAを標的としないメカニズムによる間接的な遺伝毒性については閾値を前提とした評価が妥当である⁴。こうした化学物質の発がん性については、他の毒性と同様にTDIを評価値としたリスク評価が可能であると考えられる。

すなわち、遺伝毒性評価においては、遺伝毒性のメカニズムや発がんへの遺伝毒性メカニズムの関与、特に発がんの標的臓器における遺伝毒性の有無についての評価が重要である。

各種の遺伝毒性試験は、それぞれ検出可能なメカニズムが異なるが、全ての遺伝毒性物質について詳細なメカニズムの検証結果が得られているわけではない。そのため、入手可能な遺伝毒性試験結果から閾値の有無を評価し以降のリスク評価手法を選択する。

遺伝毒性と似た用語として変異原性がある。世界保健機関/化学物質安全性国際プログラム（WHO/IPCS）⁵では両者を区別し、「遺伝毒性」はDNAあるいはDNAの恒常性に影響を与える蛋白質に損傷を与える化学物質等の性質であるのに対し、「変異原性」はDNA損傷により遺伝物質（DNA）の構造あるいは数の永続的变化（遺伝子突然変異、染色体の構造及び数的異常）を誘発する化学物質等の性質と定義している。遺伝毒性物質の中で、変異原性物質でない物質は、一過的なDNA損傷を誘発する物質と考えられ、閾値の設定が可能である。一方、変異原性は不可逆的であることから、理論的には閾値の設定はできない。この考え方と同様に、本指針案では変異原性のみを閾値が設定できない性質として扱う。また、変異原性物質は変異原性試験によって陽性を示す化学物質と定義し、変異原性試験により陽性が示される物質については、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。同様に、遺伝毒性物質は遺伝毒性試験によって陽性を示す化学物質として定義する。変異原性試験、遺伝毒性試験は以下のように分類する。本指針案での変異原性試験の分類は、これまでの慣例とは異なるかもしれない。たとえば、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、ここでは変異原性試験とはしない。これは、染色体異常や小核を有する細胞のほとんどは、その後、細胞死等により消滅するため、それらは永続的变化とは言えないためである。本指針案では「変異原性」の厳密な定義に従い、試験を分類する。

- 変異原性試験：Ames試験、*in vitro* 遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ試験を含む）、トランスジェニック動物（TG）突然変異試験、Pig-a試験等
- 遺伝毒性試験：上記変異原性試験と、染色体異常試験、小核試験、コメット試験、UDS試験、DNA付加体試験等

各種の遺伝毒性試験結果から以降のヒトへの経口発がんリスク評価手法を選択するため

⁴ 日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）S2R1 および医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて（平成24年9月20日付薬食審査発0920第2号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

⁵ Eastmond DA et al., *Mutagenesis*. 2009, 24(4):341-9.

の基本的考え方を表 1 に示す。

原則として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 種の試験成績から以下の 4 つのケースに分類する。その他の試験成績については、必要に応じて証拠の重さ (weight of evidence) に基づいて考慮する。3 種の試験結果のいずれかが得られていない場合には、その他の入手可能な試験成績からの評価 (分類) が可能であるか検討する。また、同一の試験について結果の異なる複数の試験成績が得られている場合、結果の再現性や信頼性に応じて評価を行う。

ケース 1 : いずれの試験も陰性である場合、もしくは *in vitro* 染色体異常試験のみ陽性である場合、非遺伝毒性発がん物質と評価する⁶。

ケース 2 : Ames 試験が陰性であり、*in vivo* 小核試験が陽性の場合、原則、非変異原性発がん物質と評価する。ただし、*in vitro* における代謝活性化が十分では無いと判断される場合は、発がん標的部位での他の試験成績も考慮して評価を行う。

ケース 3 : Ames 試験が陽性であり、*in vivo* 小核試験が陰性の場合、発がん標的臓器での他の試験成績より判断を行う。

1. TG 突然変異試験成績が発がん標的部位で得られており、その結果が陰性であれば、他の試験 (例えば *in vivo* コメット試験や肝不定期 DNA 合成試験) で陽性であっても原則として非変異原性発がん物質と評価する⁷。
2. TG 突然変異試験結果が得られていないが、他の試験が発がん標的部位で陰性を示し、かつその結果の信頼性が高いものであれば、非遺伝毒性発がん物質と評価することができる。
3. 他のいずれかの試験で陽性あるいは他の試験成績が無い場合⁸、原則として閾値のない変異原性発がん物質として評価する。

ケース 4 : 3 種の試験全てが陽性、もしくは *in vitro* 染色体異常試験は陰性であるが他の 2 種の試験が陽性の場合、原則、変異原性発がん物質と評価する。ただし、発がん標的臓器において TG 突然変異試験で陰性の結果が得られている場合、非変異原性発がん物質と評価することもできる。

⁶ 3 種の試験成績が陰性であっても、トランスジェニック動物を用いた *in vivo* 突然変異試験 (TG 突然変異試験) が発がん標的部位で陽性を示す場合もあるので注意を要する (Umemura et al., *Mutat. Res.*, 2007, 633, 46-54.)

⁷ TG 突然変異試験で評価可能な標的臓器は限られている、また、試験結果が陰性であっても投与期間や投与量から結果の妥当性についても評価する必要がある。

⁸ 評価に十分な信頼できる試験成績が得られていない場合、発がん性に関する閾値の有無が不確実な場合の評価値の算出に従い評価を行う

化学物質のリスク評価は、非遺伝毒性もしくは非変異原性発がん物質と評価された場合は発がん性に閾値があると判断される発がん物質として、一方、変異原性発がん物質と評価された場合は閾値があるとは判断されない発がん物質として、それぞれ行う。

表1 食品中の微量発がん物質の遺伝毒性評価スキーム

CASE	Ames* 試験	In vitro* 染色体異常	In vivo 小核	判定	発がん標的臓器での 他の試験、もしくは追 加すべき試験	発がん標的臓器での 試験の種類	対応	結論	その後の対応
1	-	-/+	-	非遺伝毒性発がん物質	不要	-	非遺伝毒性発がん物質としてリスク評価 することができる。	「遺伝毒性はない」 もしくは 「生体にとって問題となる遺伝毒性 はない」	
2	-	-/+	+	非変異原性発がん物質	不要	-	原則、非変異原性発がん物質として閾 値を設定し、リスク評価することができ る。 in vitroにおける代謝活性化が十分では 無いと判断される場合は、発がん標的 部位での他の試験成績を考慮する。	「遺伝毒性には閾値が設定でき、 実際の曝露レベルでは生体にとっ て問題となる遺伝毒性はない」	発がん性に閾値が あると判断される場 合の評価を行う
3	+	-/+	-	他の試験結果から判定を行う	要	TG突然変異試験、コ メット試験、UDS試 験、小核試験、DNA 付加体試験	1. TG突然変異試験で陰性であれば、 他の試験で陽性であっても非変異原性 発がん物質としてリスク評価すること ができる。 2. TG突然変異試験結果がなく、他の試 験が発がん標的部位で陰性を示し、か つその結果の信頼性が高いものであ れば、非遺伝毒性発がん物質としてリス ク評価することができる。 3. 他のいずれかの試験で陽性ある いは他の試験成績が無い場合#、原則と して閾値のない変異原性発がん物質と して評価する。	1, 2の場合； 「発がんに関連する変異原性、もし くは遺伝毒性はない」	
4	+	-/+	+	変異原性発がん物質	不要 (もしくは要)	TG突然変異試験	原則、閾値の無い変異原性発がん物質 としてリスク評価する。 ただし、TG突然変異試験で陰性であ れば、非変異原性発がん物質として閾 値を設定し、リスク評価することが できる (Case3-1として扱うことができる)。	「閾値のない発がん物質としてリス ク評価」	

* in vitro 試験(Ames 試験や in vitro 染色体異常試験)において、代謝活性化なしでのみ陽性（代謝活性化により陰性）の場合、生体内では代謝により不活性化される可能性について考慮する。

評価に十分な信頼できる試験成績が得られていない場合、発がん性に関する閾値の有無が不確実な場合の評価値の算出に従い評価を行う。

6. 発がん性に関するリスク評価値の算出

6.1 発がん性に閾値があると判断される場合の評価値の算出

遺伝毒性の評価により、発がん性に閾値があることを前提として評価することが妥当であると判断された場合は、評価値として以下に従い TDI を求める。

動物実験において発がん性に関する NOAEL⁹が得られている場合は、NOAEL を不確実係数積で除して発がん性に関する TDI を算出する。

動物実験において発がん性に関する NOAEL が得られていない場合は、専門家判断により、ベンチマークドース法（BMD 法）の適用または発がん性に関する LOAEL¹⁰からの評価による追加の不確実性の適用を検討する。

BMD 法を用いる場合は、最適なモデルで得られた BMDL10¹¹を不確実係数の積で除して TDI を算出する。

不確実係数の考え方は、以下に従う

【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
- ④LOAEL からの評価 1-10

※ 発がん性に対しての不確実性については、毒性の重篤性を総合的に評価して検討する。例えば、NOAEL の根拠を前がん病変とした場合は小さい不確実係数を用いる。

6.2 発がん性に閾値があるとは判断されない場合の評価値の算出

遺伝毒性の評価において、発がん性に閾値があることを前提として評価することが妥当ではないと判断された場合には、数理モデルを用いて発がん性試験のデータより POD¹²を求め、以下のうち、リスク評価の目的に応じて適切な評価値¹³を算出して示す。

- ・発がんスロープファクター（発がんユニットリスク）
- ・発がんリスクレベル（ 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} ）に相当する摂取量
- ・許容リスクレベルと VSD（virtually safe dose）
- ・MOE（margin of exposure）

海外評価機関等における定量的評価結果が入手可能な場合、既存の評価データの妥当性

⁹ NOAEL：No Observed Adverse Effect Level（無毒性量）

¹⁰ LOAEL：Lowest Observed Adverse Effect Level（最小毒性量）

¹¹ BMDL10：Benchmark Dose Lower Confidence Limit at 10% response（10%反応レベルにおけるベンチマークドース信頼限界下限値）

¹² POD(point of departure)：動物試験やヒトの疫学調査などから得られた用量-反応評価の結果において、ヒトでの摂取量領域における健康影響評価基準値等を設定する際の基準となる出発点となる値

¹³ 各評価値の定義については、6.2.2 章を参照

を考慮し、妥当であればその値を参照することができる。なお、新たな知見が得られている場合には、その知見について検討し、新規にリスク評価が必要な場合は、新たに定量的評価を実施する。

6.2.1 PODの導出¹⁴

PODの導出は、原則としてBMD法により行う。また、評価値としてMOEを用いる場合においてBMD法が適用可能なデータが得られていない場合は、PODとしてT25¹⁵の利用を検討する。

6.2.1.1 POD導出のためのエンドポイント選定における注意点

POD値は、モデル化のため選択された腫瘍エンドポイント及びデータの解析手法により大きな差異を生じる可能性がある。そのため、エンドポイントの選択の妥当性とデータの数学的処理について明確に示すことが重要である。

POD算出に用いるエンドポイントは、全ての利用可能なデータセットから、食事等を介したヒト経口ばく露評価のために妥当かつ被験物質投与による影響として最も感受性の高いエンドポイントを選択する。エンドポイントの選択にあたっては、以下の点も考慮すべきである。

- ・ 種特異的な腫瘍の扱いについて検討を行う
- ・ 性差の有無について検討を行う
- ・ 前がん病変をPOD算出に含めるべきか検討する
- ・ 良性腫瘍と悪性腫瘍が発現する場合、良性腫瘍をPOD算出に含めるべきか検討する
- ・ 多臓器発がんを引き起こす化学物質では、全腫瘍の担腫瘍動物数をエンドポイントとするか検討する
- ・ 1試験のデータでは数理モデル適用に不十分である場合、複数の試験結果を統合(合算)して評価を行う妥当性について検討する
- ・ 投与期間が短い試験を用いる場合や体内動態に著しい種差のある場合は、投与量の補正について検討する

6.2.1.2 BMD法

BMD法が適用可能なデータが得られている場合は、原則としてBMD法の適用に関するガイダンス¹⁶に従って、適切なモデルを選択し、反応レベル(BMR¹⁷)10%の時のBMD 95%下側下限値であるBMDL10を算出しPODとする。

6.2.1.3 T25

¹⁴ 参考図1参照

¹⁵ T25：がんが認められた用量における発がん頻度を表す点から直線外挿により求めた発がん頻度25%となる用量

¹⁶ <http://dra4.nihs.go.jp/bmd/>

¹⁷ BMR(Benchmark Response)：BMD(L)を求める際の反応レベル(10%、5%、1%などが用いられる)

評価値として MOE を用いる場合において BMD 法が適用可能なデータが得られていない場合は、以下に従い T25 を求め POD として用いる。

T25 の導出方法

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。T25 値は、モデル化のために選択した腫瘍タイプの発生頻度が統計学的に有意に増加した最低用量から以下の式を用いて直線外挿により求める (Dybing et al., 1997)¹⁸。

$$C = [(B/100-A/100)/(1-A/100)] \times 100$$

$$T25 = (25/C) \times D$$

A: 対照群における腫瘍発生頻度(%)

B: 発生頻度が統計学的に有意に増加した最低用量における腫瘍発生頻度(%)

C: 腫瘍発生増加率(%)

D: 発生頻度が統計学的に有意に増加した最低用量(mg/kg 体重/日)

BMDL10 は、10%腫瘍誘発を基準とした値であるのに対して、T25 は 25%腫瘍誘発を基準としている。代表的な遺伝毒性発がん物質での検討から T25 と BMDL10 の比は、平均で 2.5 倍より大きいことが示されている^{19, 20}。

6.2.2 発がん性に関する評価値²¹

6.2.2.1 発がんスロープファクター (発がんユニットリスク)²²

POD から原点へ直線外挿したときの傾きに基づきスロープファクター (経口ばく露の場合) もしくはユニットリスク (吸入ばく露の場合) を求める。

発がんスロープファクターの記載方法は、1mg/ kg 体重/日の用量で生涯にわたり経口ばく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)

発がんスロープファクターとともに、遺伝毒性についての情報を記載する。

BMDL10 を POD とした場合、スロープファクターは以下の式に従って求める。

$$\text{Slope factor} = \text{BMR} / \text{BMDL10}$$

6.2.2.2 発がんリスクレベル ($10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6}$) に相当する摂取量

¹⁸ Dybing et al., 1997. Pharmacology and Toxicology 80, 272-279.

¹⁹ O'Brien et al., 2006. Food and Chemical Toxicology 44, 1613-1635

²⁰ Benford et al., 2010. Food and Chemical Toxicology 48, S2-S24.

²¹ 参考図 2 参照

²² スロープファクター (単位は(mg/kg/day)⁻¹)・ユニットリスク (単位は(μ g/m³)⁻¹ 又は (μ g/L)⁻¹) は、「単位量 (又は濃度) を一生涯 (70 年) 摂取した場合に増加する発がん確率 (リスク)」と定義される。これは、ある化学物質へのばく露のみが原因で発がんする確率 (リスク) である。

発がんスロープファクターから、以下の式に従い発がんリスクレベル 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} に相当する摂取量を求める。

発がんリスクレベル相当の摂取量 = 発がんリスクレベル (10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6}) / スロープファクター (又はユニットリスク)

※ 許容リスクレベルと VSD (virtually safe dose) ²³

リスク評価の目的に照らして適切な許容リスクレベル ²⁴を 3 段階の発がんリスクレベル (10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6}) のうちから選定し、許容リスクレベルにおける摂取量を VSD として示すことができる。

許容リスクレベルの設定においては、体内動態の種差や得られている遺伝毒性試験や発がん性試験の信頼性、メカニズムに関する情報、リスク許容の程度等を考慮する場合もある。また、ばく露が受動的であるのか能動的であるのか、ばく露量を管理することが可能かどうかについても考慮すべきである。

6.2.2.3 MOE (margin of exposure) ²⁵

ばく露量に関する情報が得られている場合には、以下の式に従い MOE を求める。

$$\text{MOE} = \text{POD} / \text{ばく露量}$$

POD として BMDL10 を用いた場合、MOE = 10,000 (T25 を用いた場合は、25,000²⁶) は、ばく露量が許容リスクレベル 10^{-5} における摂取量相当であることを示す。MOE はリスク懸念レベルの指標であり、リスクの正確な定量値ではない。しかしながら、MOE は、POD とばく露量の比率であるため、ばく露状況の差異によるリスク懸念レベルの差異を示すことができる。例えば、ばく露量の平均値あるいは中央値における MOE は一般的なばく露状況におけるリスク懸念レベルを示す一方、90、95、97.5 パーセンタイル値のばく露量における MOE は高ばく露状況でのリスク懸念レベルを示す。

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

²³ VSD(virtually safe dose) : 閾値があると判断されない発がん性に関し、生涯の発症リスクが十分に小さく (通常生活で遭遇する稀なリスクと同程度) 許容可能なリスクの増分 (許容リスクレベル) に対応する用量

²⁴ WHO 2011(Guidelines for Drinking-water Quality, fourth edition)では、実験的には証明できないもののほぼ無視出来るリスクレベルとして 10^{-5} を、飲料水中化学物質の基準値設定における許容リスクレベルとして用いられており、我が国の水道水質基準値や大気汚染物質の環境基準設定における環境目標値設定においても、リスクレベル 10^{-5} が用いられている。

²⁵ MOE(margin of exposure) : 評価値を実際のヒトの暴露量 (摂取量) あるいは推定摂取量で割った値であり、評価値に対して実際のヒト暴露がどの程度の安全幅があるかの目安となる

²⁶ JECFA では、MOE 評価において POD として BMDL10 もしくは T25 を使用する場合、それぞれ 10,000、25,000 をリスク評価基準と同等であるとしている

がん性を有することを示すとは言えない。JECFA²⁷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²⁸。EFSA²⁹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)³⁰。

また、発がん性の強さとばく露データに異なる不確実性があり、異なる発がん性物質では低用量での用量反応曲線の形が異なる可能性があるため、同程度の MOE を示したとしても、リスクの程度が同じであることを意味しないことを認識することがリスク管理において重要であるとの指摘もある (Barlow et al., 2006)³¹。

6.3 発がん性に関する閾値の有無が不確実な場合の評価値の算出

(遺伝毒性試験データが評価に不十分である場合など)

発がん性試験結果における用量反応性を注意深く評価し、ケースバイケースで TDI と数理モデルによる定量的発がんリスク評価値を併記あるいは一方を記載する。

※ 複数の動物種または複数の臓器に発がんが認められる場合は、一般に遺伝毒性発がん物質可能性が高い³²ことを考慮する。一方、用量反応性の急激な上昇は間接的作用あるいは代謝の変化を示唆する可能性が高い³³ことを考慮する。

6.4 動物実験において吸入曝露によってのみ信頼性ある発がん性の知見が得られている場合

発がんの種類や代謝データなどから、動物実験の吸入曝露による発がん性試験のデータに基づいて経口摂取による発がん性を評価することの妥当性を判断する。体内動態の特性等からヒトが経口摂取した場合でも発がん性を示す可能性が強く示唆される場合には、適切な変換方法により経口摂取量を求め、評価を行う。

謝辞；

本指針案は、平成 25、26 年度食品健康影響評価技術研究「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）」で実施した専門家検討会における議論をもとに作成された。ご協力頂いた検討会委員の先生方並びに内閣府・食品安全委員会事務局の皆様に感謝する。

²⁷ Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

²⁸ FAO/WHO, 2005. Joint FAO/WHO Expert Committee on food additives. Sixty-fourth meeting, Rome, 8-17 February 2005. Summary and conclusions.

²⁹ European Food Safety Authority

³⁰ The EFSA Journal (2005) 282, 1-31.

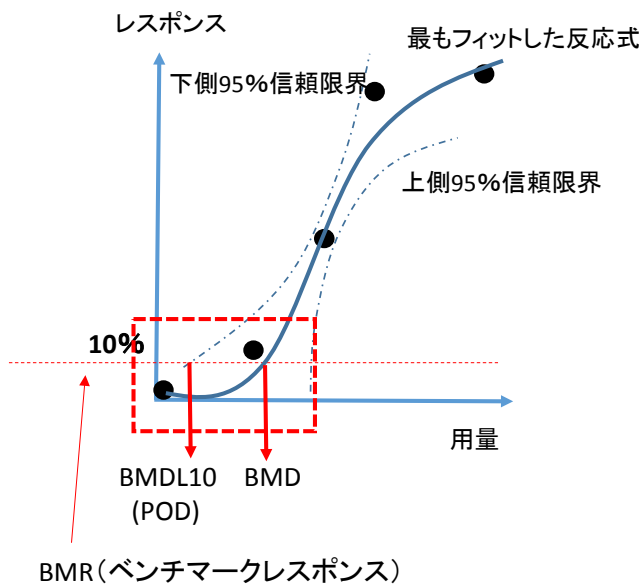
³¹ Barlow S. et al., 2006. Food and Chemical Toxicology 44, 1636-1650.

³² Meeting report of a working group of experts in carcinogenesis and related disciplines, 1992. Cancer Research 52, 2357-2361.

³³ ECHA 2014. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.7a: Endpoint specific guidance Version 3.0, pp348-349.

参考

A : ベンチマークドース法による BMDL10 の導出



B : T25 の導出

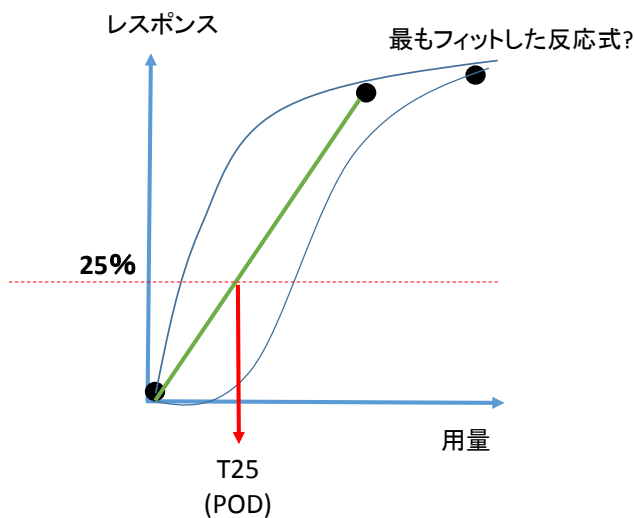
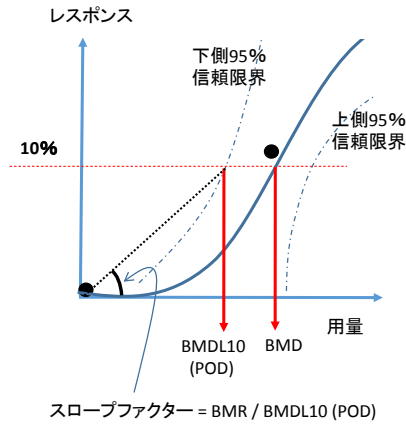


図1 POD(point of departure)の導出

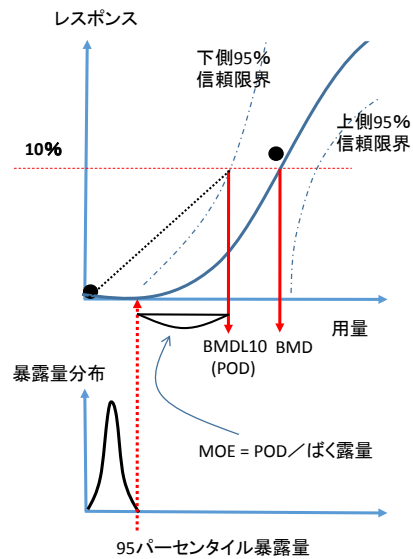
A:ベンチマークドース法によりフィッティングが行える場合は、BMR10%における下側95%信頼下限値をBMDL10として求める(赤点線枠は、図2の拡大範囲)。

B:ベンチマークドースフィッティングが行えない場合、有意な変化が観察された最低用量からの内挿により反応率25%の用量をT25として求める。T25はMOE計算のみに用いる。

A : スロープファクター



C : MOE



B : 発がんリスクレベルの摂取量

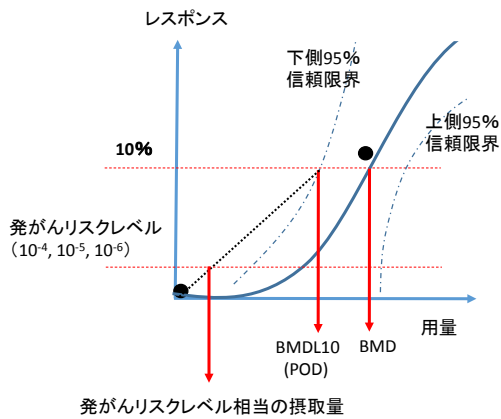


図2 遺伝毒性発がん物質の発がん評価値の導出

(各図は、図1の赤点線枠内の拡大図)

A:スロープファクターは、POD から原点へ直線外挿したときの傾きに相当する。

B:POD から原点に直線外挿した線から発がんリスクレベル (10⁻⁴, 10⁻⁵, 10⁻⁶) に相当する摂取量を求める。許容リスクレベルを設定した場合は、許容リスクレベルにおける摂取量を、VSD(virtually safe dose)と呼ぶ。

C:MOE は、POD と暴露量の比から求める。図は、暴露量分布の95%パーセンタイルを暴露量として用いた場合を示す。