参考資料２

国際機関等における発がん物質のリスク評価について

１. FAO/WHO 残留農薬合同専門家会議（JMPR）

JMPR が 1990 年にまとめた「食品中の残留農薬における毒性評価の原則」[1)]において、農薬の発がん性評価の原則について、以下のとおり記載されている。

(１) 以下のような農薬について発がん性評価がされるべきである。
- ヒトの食品として直接及び間接的に使用される作物中にその使用の結果として相当量残留するもの
- 既知発がん性物質と類似の化学構造を有するもの、既知発がん性物質又は関連の深い化合物を代謝物又は残留物として生じるもの
- 腫瘍発生の可能性を示唆するような組織学的変化を生じるもの

(２) 食品中の残留農薬による発がん性を決定するにあたって、実験動物への投与経路は、経口が最も適当である。

(３) 発がん性の評価、決定にあたり、入手可能な全てのデータを考慮すべきである。

(４) 実験動物への発がん性について限られた証拠しかない農薬の使用は必ずしも禁止されるべきではない。

(５) 動物の発がん性データをヒトへ外挿する際、作用機序を考慮することは非常に重要である。

また、発がん性試験を含め試験データのヒトへの外挿について、以下のような考え方が示されている。

動物試験データをヒトに外挿する場合、次の３つの方法が一般に用いられており、安全係数の利用、薬物動態に関する外挿の利用あるいは低用量線形外挿モデルの利用が挙げられる。

JMPR では、低用量線形外挿モデルの利用は使用されていないが、ヒトに対する発がん性の「実質安全量（virtually safe dose: VSD）」を決めるために、多くの種類のモデルが一般的に使われてきている。これらのモデルの最大の欠点は、考慮しなければならない多くの生物学的要因の考察が欠落している点である。さらに、JMPR は、異なる計算モデル（Probit 法、Weibull 法等）を同じデータに当てはめてみると実質安全量（VSD）は桁違いな差になることがあり、毒性学者の間には、どの計算モデルが「最良」であるかという合意もなければ、果たしてこれらの計算モデルに生物学的見地からの意味があるかどうかについて統一見解はないとしている。薬物動態学的な外挿を行う場合、ヒトと実験動物の薬物動態の比較を行うことになるが、農薬の場合、そのようなデータはほとんどない。以上から、JMPR は、外挿法については、安全係数の利用に限定しており、実験動物データまたは可能であればヒトのデータから得られる NOAEL に安全係数を適用することとしている。

２．FAO/WHO 食品添加物合同専門家会議（JECFA）

JECFA が 1987 年にまとめた「食品添加物の安全性評価の原則」[2)]において、発がんの機序は物質

によって、あるいは作用する体組織の種類によって異なり、また大多数の発がん性物質については無理であるとしても、一部の発がん物質に関しては耐容量の設定が可能であるとしている研究者も多く、WHO ワーキンググループの見解によると、内分泌機構あるいは膀胱結石の形成を介して腫瘍を誘発する発がん物質の場合には耐容量の設定が可能であるとしている。どのような試験系であれ、とにかく発がん性の事実が知られている化学物質は、いかなる量でも食品添加物として使用すべきでないという理解が広くゆきわたっているが、JECFA は決してこのような考えを公示あるいは公式的に採用したわけではないものの、実際的には最終判断にあたり委員会の考え方に影響を与えているとしている。

（参考）香料の安全性評価

JECFA は香料については、その安全性の評価についてはパターン化が可能であり、ヒトの摂取レベルが非常に低いことに特別な配慮が払われるべきであって、他の食品添加物のように品目毎に一連の毒性試験データに基づいて評価することは現実的ではないとしている [3)]。

その上で、JECFA は 1995 年以降、数回にわたりカナダの Munro 博士が提唱した香料物質の安全性評価法を討議し、JECFA における香料安全性評価法（以下、JECFA 法）をとりまとめ、現在、これに基づき香料の国際的な評価が行われている。

JECFA 法は、毒性データの乏しい物質を含めて香料全般の安全性評価を迅速に行うために構造活性相関を活用し、代謝・摂取量・毒性に関するデータを用いながらデシジョンツリーに従い、総合的な安全性の判断を行う方法である。

最初の step において、個々の香料を構造及び推定代謝経路等から構造クラスⅠ、Ⅱ、Ⅲに分類する（図１）。次の step では代謝産物の情報に基づく分類に続き、香料毎に推定されたヒトの摂取量が、既存のデータベースを用いて構造クラス毎に設定された暴露許容値（表１）を超えないかどうか確認する。

図１　構造クラスの分類

クラスⅠ：単純な化学構造を有し、効率の良い代謝経路があり、経口毒性が低いことが示唆される物質。

クラスⅡ：クラスⅠとクラスⅢの中間的な構造を有する。クラスⅠの物質のように経口毒性が低いとはいえない構造を有するが、クラスⅢの物質と違って毒性を示唆する特徴的構造は有しないもの。クラスⅡの物質は反応性のある官能基を含むことがある。

クラスⅢ：容易に安全であると推定できないような化学構造を持つか、または重大な毒性を示唆する可能性のある化学構造を有する物質。

表１　JECFA における構造クラス毎の暴露許容値

既存のデータベースをもとに設定された構造クラス毎の暴露許容値。

構造クラス	5 パーセントタイル NOEL（μg/kg 体重/日）	暴露許容値（μg/日）
Ⅰ	2993	1800
Ⅱ	906	540
Ⅲ	147	88

5 パーセンタイル NOEL（注）に 60（体重 60 kg と仮定）を乗じ、安全係数 100 で除して暴露許容値を得た。

（注）5 パーセンタイル NOEL とは、約 600 の化学物質の一般毒性、発がん性、生殖毒性、神経毒性等の約 3,000 種の毒性データに基づき、各クラスに分類される物質を、NOEL の低い順に累積していった際、各構造クラスの物質 5%が含まれる NOEL の値 [4)]。

また、安全な産物に代謝されると考えられる物質以外の物であって、毒性試験データに基づく NOEL が求め

られない物質については、一律の許容閾値による判断を導入しており、許容閾値 1.5 μg/ヒト/日を超えない場合においては、ヒトに対する安全性に関する懸念はないとしている。この許容閾値は、約 500 に及ぶげっ歯類に対する発がん物質を用いた解析から得られたものである。その根拠は、ある未知の物質が 20%の確率で発がん物質である場合、1.5 μg/ヒト/日を許容値とすると、発がんに関する生涯リスクが 100 万分の 1（米国等における最大摂取を受けるヒトの生涯リスクレベルの目標）を超えない確率が 93%であると推測されることによる。

未知の化学物質が発がん性物質である確率については様々な説が唱えられているが、毒性データは不十分であるが化学構造などの知見から発がん性が疑われる物質についての検討結果から、Scheuplein ら[5]は過大に見積もった場合でも 10%、Rulis ら[6]は 20%という報告をしている。また、Ashby ら[7, 8]は米国国立がんセンターの調査結果を用いて、過大に見積もった場合でも 54%であると報告している。

３．国際化学物質安全性計画（IPCS）

WHO における環境保健クライテリア（EHC）のプロジェクトは、環境汚染物質の評価、又は指針の作成をはじめ国際的な毒性学及び疫学の方法のハーモニゼーションの推進等を目的に 1973 年に始まった。「化学物質暴露によるヒトへの健康リスクアセスメントの原則」[9]は環境保健クライテリア 210 として、1999 年に発行されたものであり、リスクアセスメント及びリスク対策の基本的な原則について、まとめられている。

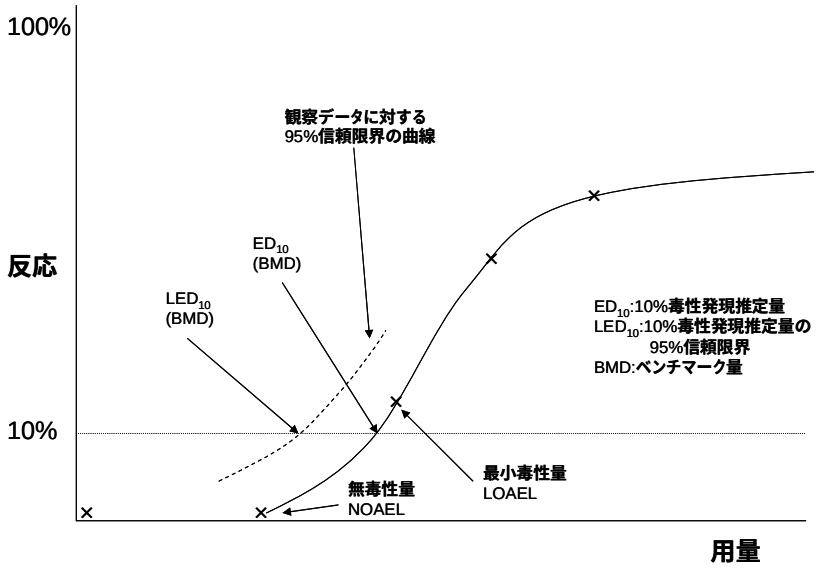
本書において、定量的なリスクアセスメントについて以下のように記載されている。

遺伝毒性発がん物質に対する手法とその他の種類の毒性作用に対する手法が異なっているのは、第一に基本的に *in vitro*（試験管内）での活性化や共有結合のような単純な事象は非常に広い濃度範囲にわたり線形であるという前提による。閾値の有無を実験的に実証するのは困難だが、遺伝毒性発がん物質と非遺伝毒性発がん物質とで用量－反応アセスメントのための手法を区別することが受け入れられている国もある。また、染色体の異数性を誘起する遺伝毒性には、閾値が存在する見込みもある。

閾値があると推定される場合には、実験的な無毒性量に不確実係数を適用し、ヒトにおける許容レベルを推定することになる。ただし、特定の作用に関する発生確率（例えば 5%）をモデルから導き出した推定値（又はその信頼限界の低い方の値）である「ベンチマーク量」を定量的アセスメントに採用しようという提案が増えつつある。

ベンチマーク量（濃度）は、観察された閾値の領域内での用量－反応曲線の下限値を決定する一つの代替法である[10]。ベンチマーク量とは、対照群のレベル以上に発生率をある程度増加させる（例えば最大毒性反応の 1%又は 5%）有効用量（またはその信頼限界の下限）と定義される（図２）。ベンチマーク量は、実測範囲内でのデータをモデル化し、ある影響の発生率が定められた分だけ増加するのに相当する点（または信頼限界の下限）を曲線状に設定して求められる。

図２　試験データにおける無毒性量、最小毒性量とベンチマーク量の関係の概念図 [11)]

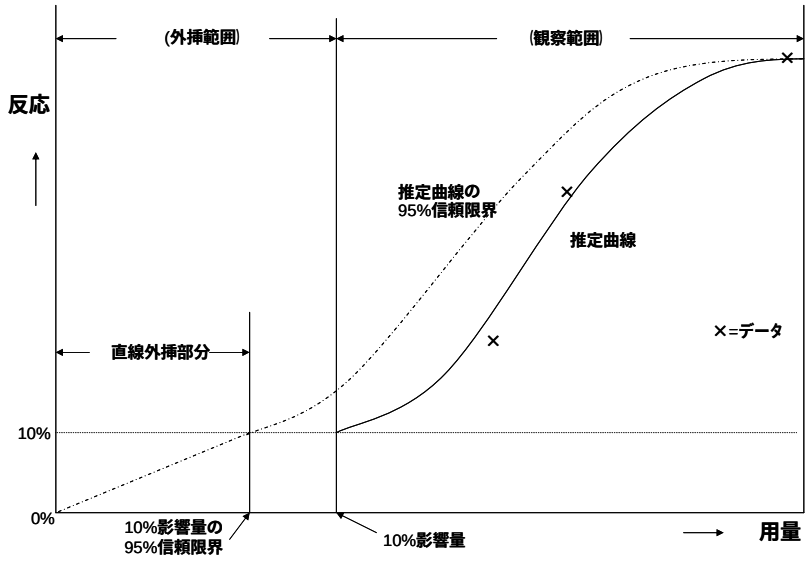


閾値が存在しない場合（遺伝毒性発がん物質及び生殖細胞変異原性物質）、そのリスクアセスメントのための適切な方法論に関して、明らかな合意は達成されていない。

北米及び欧州の一部では、観察可能な範囲内での用量－反応関係データの数学的モデルから発がんリスクを評価して、ヒトにおけるリスクを推定することを慣習としている国もある（低用量リスク外挿）。しかし、そのような定量的推定は、特に実験範囲より何桁も低いような用量では確実でないことに注意すべきである。この不確実性により、このアプローチを遺伝毒性発がん物質の規制の根拠として採用しないことを決定した国もあれば、他の評価手段を採用する傾向にある国もある。例えば、カナダと米国では、実験範囲内での強さと暴露量の間のマージンを発がんリスクの算定基準として明示する方向にある。英国は数値化することはせず、暴露をなくすか可能な限り低減することが管理の目標となっている。

発がん性の誘発メカニズムに関するデータが利用可能でない場合、リスクを低用量範囲に直線的に外挿される場合が多い。米国 EPA では、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（LED_{10}）に対する 95%信頼限界下限値による外挿が勧告されている [12)]（図３）。また、これまでに線形外挿のための様々な数学的なモデルが報告されている。

図３　米国 EPA の発がん性評価指針 [11)]



４．WHO 飲料水質ガイドライン（第 2 版）

1958 年に WHO が飲料水質について「International Standards for Drinking-Water」として初めて発行して以来、数度にわたり見直しが行われ、1984 年に WHO 飲料水質ガイドライン（初版）が発行された。その後、第 2 版が 1993 年に発行されている [13]が、さらに現在、第 3 版のドラフトが公表されている。

第 2 版の中で、飲料水中の化学物質の発がん性評価について、以下のとおり記載されている。

化学物質による発がん性のイニシエーションの段階では、体細胞の DNA に対し変異を誘導すると一般的に考えられている。遺伝毒性のメカニズムは理論的には閾値を持たないことから、暴露濃度のレベルにおいて有害性を示す可能性が考えられる。従って、TDI の設定は適当でないと考えられ、数学的な低用量への外挿が適用されている。一方で、非遺伝毒性発がん物質については、一般的にその毒性に閾値があると考えられている。

遺伝毒性があると考えられる物質の場合には、ガイドライン値は数学的手法によって求められ、生涯にわたる発がん性のリスクの増加を 10^{-5}（70 年間にわたり飲料水中に含まれる物質をガイドライン値程度で摂取した場合、10 万人に 1 人の割合で発がんする）として飲料水中のガイドライン値が示されている。分析技術や水処理技術が不十分なため、発がん性リスク 10^{-5} が実質的に達成できない場合には、実行可能なレベルで暫定的にガイドライン値を設定し、そのリスクレベルを示すこととした。

また、いくつかの数学モデルがあるが、これらのガイドライン値を設定する際には線形多段階モデルが用いられている。

しかし、数学モデルを用いて求められた発がん性物質についてのガイドライン値は、せいぜい大まかな発がん性リスクを示しているに過ぎないことを強調しておかなければならない。これらのモデルは、薬理学、DNA 修復、免疫学的防御機構などの生物学的に重要な点を考慮に入れているわけではないが、誤ったとしても安全側にあるように考えられたモデルである。

５．米国 FDA

米国 FDA は、容器からの溶出物等の間接食品添加物の規制にあたり、発がん性の有無を問わず、許容される暴露量の閾値を 1.5 μg/day としている [14]。

具体的には、容器・包装や器具に使用される物質のうち、その成分が食品に混入あるいは混入するおそれがあるもについて、当該物質を使用した際の食品中濃度が 0.5 ppb 以下であることが確認されている、あるいは予測される（これは、一日一人当たり 1.5 μg 以下の食品経由の暴露量（一日一人当たり固形食品および液体食品をそれぞれ 1,500 g 摂取した場合）に相当する。）場合、当該物質が健康や安全性に関わる問題を他に有していないと判断し、食品添加物に関する規則から除外すると規定している。

【参考文献】

1) WHO (1990) IPCS Environmental Health Criteria 104: Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food, Geneva, World Health Organization.

2) WHO (1987) IPCS Environmental Health Criteria 70: Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food, Geneva, World Health Organization.

3) 香料安全性評価法検討会（厚生労働省），国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について（最終報告），平成 15 年 11 月 4 日

4) Munro IC, Ford RA, Kennepohl E, Sprenger JG. Correlation of structural class with no-observed-effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern. *Food Chem. Toxicol.* (1996) 34: 829-867.

5) Scheuplein RJ. Chapter17. Perspectives on toxicological risk -an example: Food-borne carcinogenic risk. In *progress in predictive Toxicology* (1990) 351-372.

6) Rulis AM. De minimis and the threshold of regulation. In *Food Protection Technology*, ed. C.W.Felix. Lewis Publishers Inc., Chelsea, MI. (1986)29-37

7) Ashby J, Tennant RW. Chemical structure, Salmonella mutagenicity and extent of carcinogenicity as indicators of genotoxic carcinogenesis among 222 chemicals tested in rodents by the U.S. NCI/NTP. *Mutat. Res.* (1988) 204: 17-115.

8) Ashby J. Origins of current uncertainties in carcinogen/mutagen screening. *Environ. Mol. Mutagen.* (1989) 14: 51-59.

9) WHO (1999) IPCS Environmental Health Criteria 210: Principles for the Assessment of Risk to Human Health from Exposure to Chemicals, Geneva, World Health Organization.

10) Crump KS. A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam. Appl. Toxicol.* (1984) 4: 854-871

11) 関沢純、花井荘輔、毛利哲夫　共訳，化学物質の健康リスク評価，丸善株式会社，2001 年

12) US-EPA (1996) Proposed guidelines for carcinogen risk assessment. *Fed. Reg.* 6: 17960-18011.

13) WHO Guidelines for drinking-water quality 2nd edition (1993), Geneva, World Health Organization.

14) Federal Register (1995) Food Additives; Threshold of Regulation for Substances Used in Food-Contact Articles. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. 21CFR Parts 5, 25, 170, 171 and 174. Docket Nos 77P-0122 and 92N-0181.