

ヒドロキシプロピルデンブun及びヒドロキシプロピル化 リン酸架橋デンブunに含有する不純物について

【経緯】

国際汎用添加物である加工デンブunのうち、ヒドロキシプロピルデンブun及びヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンブunについては、欧州連合において、これらの加工デンブunの製造工程で使用されるプロピレンオキシドや副生成物等の安全性情報が不足していることから、乳幼児食品への使用は適切でないとしている。

1994年、国際がん研究機関は、プロピレンオキシドについて、グループ 2B（ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質）と評価している¹⁾。

今般、加工デンブunの最終評価を進めるにあたり、プロピレンオキシドの実質安全量（VSD；Virtually Safe Dose）を算出し、審議する。

【加工デンブunに含有する不純物：プロピレンオキシド】

プロピレンオキシドについては、米国 EPA が 1994 年に経口暴露による発がん性リスクの定量評価²⁾を行っていることから、今回、この評価結果を基にリスクレベルの試算を行った。

（1）リスクの定量評価の概要

Oral Slope Factor : 2.4×10^{-1} per (mg/kg) /day

Extrapolation Method : Linearized multistage procedure, extra risk

（2）用量反応データ（発がん性、経口暴露）

腫瘍タイプ : 前胃、扁平上皮がん (squamous cell carcinoma)

試験動物 : ラット (SD、雌)

投与経路 : 強制経口 (サラダ油)

参考文献 : Dunkelberg, 1982

（3）試算

JECFA 及び米国ではプロピレンオキシドの規格は定めていない。わが国においても同様に規格の提案はなされていないが、実測値として検出限界（約 0.006 $\mu\text{g/g}$ ）以下という厚生労働省からの情報がある（参考 1）。

以下、この検出限界値を用いてプロピレンオキシドの推定暴露量と発がんリスクを試算した。今回、厚生労働省は、乳幼児以外のヒトの 1 日あたりの加工デンブun摂取量を 8.19 g と推定しており、ヒトの平均体重を 50 kg と仮定した場合、加工デンブunの 1 日あたりの摂取量は 0.16 g/kg となる。この値に検出限界値を乗じてプロピレンオキシドの 1 日あたりの推定暴露量を算出すると、 0.98×10^{-6} mg/kg 以下となり、経口スロープ係数の 2.4×10^{-1} per (mg/kg) を用いた生涯発がんリスクは、 2.4×10^{-7} 以下（約 420 万分の 1 以下）となる。

なお、一般に乳幼児の体重あたりの摂取量は成人より数倍高くなると考えられ、厚生労働省が推定した乳幼児における1日あたりの加工デンプン摂取量(4.09g(1歳)、6.05g(2歳)、6.31g(3歳))と平均体重(11kg(1歳)、13kg(2歳)、15kg(3歳))と仮定^注)に基づいて乳幼児における加工デンプン摂取量を求めると、1日あたり、体重あたり最大で0.47g/kgと試算される。この値は上述の乳幼児以外のヒトにおける加工デンプン摂取量の約3倍高い値となることから、この乳幼児期の曝露が一生継続くと仮定した場合のプロピレンオキシド摂取による発がんリスクはより高くなると推定される。しかしながら、経口スローブ係数は、生涯に渡って一定暴露量を摂取した場合のリスク係数であり、一時期の乳幼児期の高い暴露量をもとに生涯発がんリスクを算出するのは適当ではなく、乳幼児期の摂取量に比例してリスクが高くなるとは考えられない。また、かなり過剰な見積りとして、この乳幼児期の曝露が一生継続くと仮定しても、そのリスクは100万分の1を越えないと考えられる。

^注 平成13-15年の国民健康調査の結果の平均値を使用した。

【修正案】

ヒドロキシプロピルデンブun及びヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンブunに不純物として含有するプロピレンオキシドは、JECFAにおける評価はなされていないが、1994年、米国EPAにおいて行われた発がん性リスクの定量評価が明らかとなっていること、米国の定量評価結果を準用し、わが国の推定暴露量から算出したヒトの生涯リスクは米国で一般に遺伝毒性発がん物質の無視しうるレベルとされる100万分の1のレベルを下回っていることから、評価書(案)の記載を以下のとおり修正する。

1. 23頁の「6 国際機関等における評価」の「3) EUにおける評価」の項に、プロピレンオキシドで処理したデンブunを乳幼児及び小児向け食品には用いるべきでない理由を追記する。

「プロピレンオキシドで処理したデンブunを乳幼児及び小児向け食品には用いるべきではないとする理由については、エーテル化剤として用いられるプロピレンオキシド等の安全性情報が不足していることを挙げている。」

2. 24頁の「6 国際機関等における評価」の項に「4) 国際がん研究機関(IARC)における評価」を新たに追記する。

「ヒドロキシプロピルデンブun及びヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンブunに残存するおそれのあるプロピレンオキシドの評価を行っている。

1994年、プロピレンオキシドは、ヒトに発がん性を示す証拠はないが、実験動物には十分な証拠があることから、「グループ2B(ヒトに対して発がん性を示す可能性がある)」と評価している。」

3. 24頁の「8 評価結果」の項に、不純物としてのプロピレンオキシドに関する考え方を新たに追記する。

「EUにおいて、一部の加工デンブunについては、乳幼児向け食品に対する使用制限を設けているが、その根拠は不明であり、現時点で得られている情報から判断すると、科学的な合理性は認められないと考えられる。

ヒドロキシプロピルデンブun及びヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンブunに残存するおそれのあるプロピレンオキシドは、米国における発がんリスクの定量評価結果から、わが国の推定摂取量に基づく生涯リスクを導いたところ、一般に遺伝毒性発がん物質の無視しうるレベルとされる100万分の1レベルを下回っており、そのリスクは極めて低いと考えられる。但し、リスク管理機関としては、引き続き、技術的に可能なレベルで低減化を図るよう留意するべきである。」

<参考>

1 .加工デンブンプ製造時にはプロピレンオキシドを用いるため、微量の未反応物の混入を避けることができない。

プロピレンオキシドの実測値に関しては、厚生労働省より、「食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法」の個別試験法（通知試験法）の酸化プロピレン試験法（農作物）に準拠し、ヒドロキシプロピルデンブンプ 2 検体およびヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンブンプ 3 検体について、酸化プロピレンの分析を行ったところ、今回測定した 5 種類すべてのサンプル (n = 3) は検出限界値以下であり、酸化プロピレンは検出されなかったとの報告があった。

検出限界	0.006 µg/g (S/N>3)(パージ・アンド・トラップ GC-MS)
定量限界	0.025 µg/g (S/N>10)(パージ・アンド・トラップ GC-MS)
回収率	87.3±2.97% (n=4)

2 . プロピレンオキシドにおけるヒトの生涯リスク「 2.4×10^{-7} 」(約 **420 万分の 1**)

日本の全人口 1 億 2000 万人が対象となる残留発がん物質の最大許容レベル (2.4×10^{-7}) を 70 年にわたり摂取したとすると、70 年間の間にこの物質によってがんになる人数は、29 人 (1 億 2000 万人 $\times 2.4 \times 10^{-7}$) となり、1 年間で **0.4 人** (29 人 \div 70 年) となる。

なお、最大許容レベルを毎日、生涯にわたり摂取することはありえないことから、これらの試算は過剰な見積もりと考えられる。

<引用文献>

- 1) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 60 (1994)
- 2) IRIS (Integrated Risk Information System), Propylene oxide (CASRN 75-56-9) (<http://www.epa.gov/iris/subst/0403.htm>)