

PVP の副生成物ヒドラジンに係る発がんリスクレベルの考え方に基づく試算（改案）

1. 背景

添加物ポリビニルピロリドン（以下、「PVP」と言う。）のリスク評価にあたり、夾雑物ヒドラジンに係るJECFA評価の詳細（「1 mg/kg 以下」のJECFA規格を設定した考え方）は、不明である。しかしながら、当時、VSD（Virtually Safe Dose）の考え方をういた評価がなされたとの情報もあったことから、2006年12月の第39回食品安全委員会添加物専門調査会の調査、審議において、米国EPAの手法に基づき、ヒドラジンのリスクレベルを試算し、JECFA規格のリスクレベルについて確認したところ、我が国での推定一日摂取量とヒドラジンの残留レベルを考慮した発がんリスクは 1.5×10^{-5} （約7万分の1）と、一般にリスクを無視しうるレベルとして規制当局等で使用されている10万分の1から100万分の1のリスクを上回っていた。

2. 閾値がないと推定される化学物質の評価¹⁾

発がん物質に閾値が存在するか否かは、従来から、種々論議されてきた問題であるが、一般に反応が不可逆的な場合には閾値が存在しないと考えられている。諸外国において、閾値がないと推定される主に汚染物質等の化学物質（遺伝毒性発がん物質）の評価は、数理モデルを用いて低用量に外挿し、実質的に安全と考えられるリスクレベルに相当する量（VSD）を算出してリスク管理に使用することが行われている。

算定方法としては、何段階かの用量で行ったがん原性試験結果から、用量と発がん率との関係を数理モデルにあてはめ、ある危険度（ 10^{-5} から 10^{-8} ）に対応する用量を求める。

発がん物質のリスク評価に用いられている数理モデルには、いくつかの種類が知られているが、以前は線形マルチステージモデルが最も広く用いられてきていた。

なお、最近では、このような遺伝毒性発がん物質の評価手法に関しての国際調和に関する認識も高まってきており、JECFAやEFSAでは選択する数理モデルに結果が依存する低用量外挿より、実際の実験用量に近いベンチマークドーズ¹⁾と暴露量との比に相当する安全域（MOE：margin of exposure）の使用が推奨されている²⁾。米国EPAでも、2005年の発がん性評価ガイドライン改訂で、同様のベンチマークドーズを使用した直線外挿評価法が採用されている³⁾。

3. ヒドラジンのVSD（EPAの手法に基づく試算：2006年）

ヒドラジンについては、米国EPAが1986年に経口暴露による発がん性リスクの定量評価⁴⁾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) リスク評価の概要¹⁾

Oral Slope Factor : 3.0 per (mg/kg bw/day)

Extrapolation Method : Linearized multistage procedure, extra risk

¹⁾ EPAのリスクレベル試算では、ベンチマークドーズの計算の基となる投与量は、動物実験で設定されたAdministrated DoseからHuman Equivalent Doseに変換されている。しかし、その過程は公開されておらず、食品安全委員会における検証が困難となっている。

(2) 用量反応データ (発がん性、経口暴露)

腫瘍タイプ : 肝がん
試験動物 : マウス (CBA/Cb/Se、雄)
投与経路 : 強制経口 (硫酸ヒドラジン水溶液)
投与期間 : 25 週間 (6 日/週)
観察期間 : 生涯
参照文献 : Biancifiori, 1970

(3) 試算

① PVPに1mg/kgのヒドラジンが含まれていると仮定すると、JECFAが評価したPVPのADI⁵⁾(50mg/kg bw/day)の上限まで、PVPを摂取すると、ヒドラジンの1日あたりの摂取量は 5×10^{-5} mg/kgに相当する。

この摂取量に経口スロープ係数の3.0 per (mg/kg bw/day)を掛け合わせることで、発がんリスクを算出できる。この場合の発がんリスクは、 5×10^{-5} mg/kg \times 3 (mg/kg) $^{-1} = 1.5 \times 10^{-4}$ (約7千分の1)となる。

② PVPの一日摂取量は、人ひとりあたり480mgと推定され⁵⁾、人ひとりあたりの体重を50kgとすると、体重あたりのPVPの一日摂取量は約10mg/kg bwとなることから、ヒドラジンの1日あたりの摂取量は、 10^{-5} mg/kg bwに相当する。更に、PVP製造時に発生するヒドラジンの実測値が平均で100~200 ppb(95パーセントイル値: 270~400)と報告されている⁶⁾ことから、ヒドラジンの推定残留量を500 ppb以下と仮定すると、ヒドラジンの1日あたりの最大摂取量は、 5×10^{-6} mg/kgに相当する。

この場合の発がんリスクは、 5×10^{-6} mg/kg bw/day \times 3 (mg/kg bw/day) $^{-1} = 1.5 \times 10^{-5}$ (約7万分の1)となる。

4. ヒドラジンのVSD (EFSAの手法に基づく試算: 2012年)

ヒドラジンについては、EFSAが2010年にEPAと同じ知見に基づくベンチマークドーズ解析を行っている⁷⁾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) リスク評価の概要

BMDL10 : 0.57 mg/kg bw/day (ヒドラジンとして)
Model : Weibull, extra risk

(2) 用量反応データ (発がん性、経口暴露)

腫瘍タイプ : 肝がん
試験動物 : マウス (CBA/Cb/Se、雄)
投与経路 : 強制経口 (硫酸ヒドラジン水溶液)
投与期間 : 25 週間 (6 日/週)
観察期間 : 生涯 参照文献 : Biancifiori, 1970

(3) 試算

BMDL10をPoint of Departureとすると、Oral Slope Factorは、0.18 per (mg/kg bw/day)となる。

① PVPに1mg/kgのヒドラジンが含まれていると仮定すると、JECFAが評価したPVPのADI⁵⁾(50mg/kg bw/day)の上限まで、PVPを摂取すると、ヒドラジンの1日あたりの摂取量は 5×10^{-5} mg/kgに相当する。

この摂取量に経口スロープ係数の0.18 per (mg/kg)を掛け合わせることで、発がんリスクを算出できる。この場合の発がんリスクは、 5×10^{-5} mg/kg \times 0.18 (mg/kg) $^{-1} = 9.0 \times 10^{-6}$ (約11万分の1)となる。

- ② PVPの一日摂取量は、人ひとりあたり480mgと推定され⁵⁾、人ひとりあたりの体重を50kgとすると、体重あたりのPVPの一日摂取量は約10mg/kg bwとなることから、ヒドラジンの1日あたりの摂取量は、 10^{-5} mg/kg bwに相当する。更に、PVP製造時に発生するヒドラジンの実測値が平均で約100~200 ppb(95パーセンタイル値：270~400 ppb)と報告されている⁶⁾ことから、ヒドラジンの推定残留量を500 ppb以下と仮定すると、ヒドラジンの1日あたりの最大摂取量は、 5×10^{-6} mg/kgに相当する。

この場合の発がんリスクは、 5×10^{-6} mg/kg bw/day \times 0.18 (mg/kg bw/day)⁻¹ = 9.0×10^{-7} (約110万分の1)となる。

<参考>

1. 線形マルチステージモデル：マルチステージモデルは、低用量域では直線性を示すことから導かれたモデル。直線の傾きを q^* [(mg/kg/day)⁻¹]とすると以下の式になる。

$$P = q^* D \quad [P: \text{発がん率}, D: \text{用量}]$$

q^* は低用量域でのスロープの最大値を示し、このモデルでの95%上側信頼限界値に相当する。¹⁾

2. 米国FDAでは、一般に遺伝毒性発がん物質の許容できるリスクレベルを 10^{-6} (当該物質の許容できるレベルの量を70年間摂取した場合、100万人に1人の割合で発がんする)としている⁸⁾。一方、WHO飲料水質ガイドラインにおいて、遺伝毒性のある物質の生涯にわたる発がん性のリスク増加が 10^{-5} に相当する飲料水中濃度をガイドライン値として設定している⁹⁾。

<引用文献>

- 1) 「化学物質のリスクアセスメントー現状と問題点ー」(厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室 監修、国立医薬品食品衛生研究所 編集)薬業事報社(1997)
- 2) S. Barlow et al., (2006) Risk assessment of substances that are both genotoxic and carcinogenic Report of an International Conference organized by EFSA and WHO with support of ILSI Europe. Food and Chemical Toxicology 44: 1636–1650
- 3) U.S.EPA(2005) Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (Final) EPA/630/P-03/001F. (<http://cfpub.epa.gov/ncea/raf/recordisplay.cfm?deid=116283>)
- 4) IRIS (Integrated Risk Information System)、Hydrazine/Hydrazine sulfate (CASRN 302-01-2) (<http://www.epa.gov/iris/subst/0352.htm>)
- 5) 食品安全委員会第36回添加物専門調査会資料3-1
- 6) 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について(平成25年1月17日(平成25年3月18日差し替え) 厚生労働省)
- 7) European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion On the safety of polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer for the proposed uses as a food additive. EFSA Journal 2010; 8(12): 1948
- 8) 林裕造、遺伝毒性発がん物質の閾値問題を解決する道、Environ. Mutagen Res., 27:81-89 (2005)
- 9) 食品安全委員会第18回添加物専門調査会参考資料2
- 10) 「トキシコロジー」(日本トキシコロジー学会教育委員会編集) 朝倉書店