

リスク評価における暴露幅 (MOE) 法の利用

ジョセフ・シュラッター、Ph.D.

食品には栄養物質以外に、多くの種類の化学物質が含まれている。すなわち、食品の天然成分（例えば、タピオカに含まれるシアン基含有グリコシド）、意図的に添加された物質（添加物）、動物用医薬品または植物保護剤の残留成分、食品包装材料からの混入物質、環境汚染物質（例えば、ダイオキシン、重金属など）、及び食品処理の過程で生成された物質（例えば、アクリルアミド）などである。食品中のそれらの成分がヒトの健康に有害かどうかを判断するために、通常各国の国立あるいは国際食品安全当局によってリスク分析が行われる。世界保健機関はリスク分析を次のように定義している。すなわち；リスク分析は、リスク評価、リスク管理、及びリスクコミュニケーションの三つの要素からなる。リスク評価は、リスク分析の中心的要素であり、リスク管理機関がヒトの健康を守るために必要と思われる対策を決定するための科学的根拠を提供する。その決定においては、当該物質に関するすべての入手可能な科学的データと、知識として不確実な点全てが考慮される。安全性評価（リスク評価）は、1）ハザードの同定、2）ハザードの特徴付け（用量反応評価を含む）、3）暴露評価、4）リスク判定の四つのステップからなるプロセスである。このフレームワークの概念に沿って、食品化学物質の安全性という点から、食品に含まれる化学物質への暴露から生じる可能性のあるヒトの健康に対する影響の評価に必要な情報を、系統的に審査することができる。(WHO 2009a)

最初の、ハザードの同定では、ある物質が本質的な作用として、生体、系統あるいは分布に引き起こすことができる悪影響のタイプや特質を調べる。用量反応関係の評価は、リスク評価方法論の第2段階の主たる部分である。用量反応評価は、リスク評価指標の開発に利用され、1日摂取許容量 (ADI)、耐容1日摂取量 (TDI)、あるいは急性参照用量 (ARfD) などのリスク評価指標の決定に利用される。リスク評価指標以下の用量の化学物質への暴露には、ヒトへの重大な健康リスクは存在しないと考えられている (WHO2009a)。リスク評価指標は通常、最も感受性の高いポピュレーションを保護するために、動物実験から最も高い感度で測定される健康への影響（多くの場合は、動物実験で得られる無毒性量の最も低い値 (NOAEL)、もしくはベンチマークドーズ (BMD；下記の解説を参照)) に基づいて、NOAEL または BMD に動物とヒトとの種差、及び人の個体差、そしてデータベースが不十分な場合はその不十分さを考慮した不確実係数を適用して設定される。食品添加物、食品中に残留する農薬および動物用医薬品については、リスク評価指標は ADI であらわさ

れる。一般的に回避不可能な食品汚染物質については、TDI 指標が使われる。このような食品は、一般的にその汚染物質が入っていなければ健全な食品であり、TDI は、汚染物質の摂取が避けられないそのような食品について、許容可能な摂取量を表す指標である。TDI の設定は、ADI の設定と同じ理論による。リスク評価の最終ステップ、リスクの特徴付け、では、このリスク評価指標と、当該物質へのヒトの暴露の比較が行われる。

しかしながら、遺伝毒性と発がん性の両毒性を持つ物質については、たとえ低用量であっても、とりわけその物質を日常的に摂取する場合には、暴露はリスクを伴うと考えられているので、一般的には、いかなる量の暴露も好ましくないとされている。すなわち、そのような物質については、それ以下なら健康に影響しないと期待できる用量である閾値が存在しないと考えられる。このために、遺伝毒性発がん物質については、リスク評価指標を設定することができず、そのような物質を意図的に食品に利用することは、一般的に容認されない。では、食品への混入が不可避な遺伝毒性発がん物質のリスク評価に最適な評価指標は何か。この点に関しては、国際的な科学的共通見解はなく、世界中で異なる方法が使われている。多くの国、特にヨーロッパ連合諸国においては、リスク評価機関からリスク管理機関に対して、そのような物質への暴露は、“無理なく到達可能な範囲でできるだけ低くすべき (ALARA)” レベル以下に抑えるよう助言されている。しかし、この助言はリスク管理機関にとって、必要となると思われる対策の緊急性及びその範囲という点に関して、行動の優先順位を設定する根拠とはならない (EFSA 2005)。

いくつかの国では、高濃度の当該物質に暴露された動物実験から得られた実験データを、ヒト暴露の低濃度域に数学的に外挿して、そのような低濃度におけるヒトへのリスクを推定する方法がしばしばとられる。動物実験での高濃度から、ヒトが暴露する数オーダー低い濃度に外挿するために、単純な直線外挿法から複雑な外挿法まで、多くの方法が開発され利用されている。このことが、同じ物質に関しても利用した外挿法によって異なる評価結果をもたらす原因となってきた。さらに、どの物質に対しても、そこで選択された数理モデルが、生体内で起こっているプロセスを正確に反映しているかどうかは分からない。その結果 EFSA は、そこで使われるモデルが実際のデータより重要であるという理由で、実験的に観察可能な範囲外の用量域に数学モデルを外挿する方法については重大な不安を持っている (EFSA2005)。

2005 年、EFSA は遺伝毒性と発がん性を併せ持つ物質のリスク評価の共通方法として、暴露幅 (MOE) の概念を利用することを提案し、同時にこの方法は第 64 回食品添加物に関する FAO/WHO 合同専門委員会に於いて、何種類かの汚染物質のリスク評価に使われた

(WHO2006)。MOE は、多くの場合動物実験において低い測定可能な変化を引き起こす量に基づいて、参照用量または起点となる。この参照用量は、消費パターンの違いを考慮しながら、ヒトの食品からの暴露推定量と比較される。したがって、MOE とは、動物実験からの参照用量とヒト暴露量との割合である。ただし、一つの物質についてリスク評価指標 (HBGV) を設定できるだけのデータ量が十分でない場合には、MOE を非遺伝毒性物質に適用することも可能である。

EFSA は、遺伝毒性発がん性物質に対して MOE を設定する際の基準点としてベンチマークドーズ (BMD) を使うよう推奨している (EFSA 2005)。BMD は、健康リスクに特定の、通常 1 ~ 10 % の、低発生率を持つ物質の暴露量であり、反応を観察できる用量範囲での動物実験データから数学的モデルによって得られる代表的な基準点である。また、BMD は用量反応関係に関する全データを広範囲に利用する。(詳細は、EFSA 2009 and WHO 2009b を参照)

遺伝毒性と発がん性を有する物質について、EFSA はさらに $BMDL_{10}$ (発現頻度 10% 時の信頼下限値) の使用を推奨する。すなわち $BMDL_{10}$ は、げっ歯類での発がん作用発現頻度が 10% の時の、95% 信頼上限曲線上の用量を表す。BMD 法は用量反応データの利用範囲を広げ、BMD 計算の中で用量反応データに含まれる不確実性を数量化する。現在、BMD 解析用ソフトウェアを入手利用できるが、これは現在開発途上にあり、中長期的にはもっと改良されているだろうと思われる (EFSA 2009)。また、ヒトのデータが利用できる場合には、ヒトのデータに対しても BMD 法は利用できることに科学委員会は注目している。

遺伝毒性及び発がん性物質の食事を介した暴露 (または摂取) のリスク評価は、他のタイプの汚染物質の評価と同じである。さまざまな暴露の場合を考えないとならない。例えば、評価を受ける物質の違いや食品中の分布の違いによって、集団全員への暴露を評価するのか、特定のグループへの暴露を評価するのかなどである。全ての推定値は、その物質本来の不確実性も提示されないとならない (EFSA 2005)。したがって、特定の物質に対していくつもの違った MOE 値、例えば成人の平均的消費者と消費量の多い消費者についての MOE 値とか、子供についての MOE 値等、異なる値が計算される。

MOE はその他にもリスク管理者に対して、当該物質の影響の程度や、ヒトの暴露の程度や、それぞれの不確実性に関して、利用できるすべての科学的知見を考慮した科学的助言を提供する。MOE 値はリスク管理の優先順位の決定にも利用される。すなわち、低い MOE 値ほど高い値に比べてリスクが高いことを表す。また、EFSA は 2005 年、MOE をどのように解釈すべきかについてガイダンスを発表した。そのガイダンスでは以下の観点が考慮されている。すなわち；種差、同種内の個体差、発がん過程の特質、用量反応曲線上での参照用量、である。EFSA の見解は、一般に MOE が動物実験から得られた $BMDL_{10}$ に基づいた値で、10,000 もしくはそれより大きければ、公衆衛生という観点からの懸念は低く、リスク管理の優先

順位は低いと考える。しかし、そのような判定は、最終的にはリスク管理機関によってなされるべき判定である (EFSA2005)。

MOE を利用した食品汚染物質の評価の例、2 例 (カルバミン酸エチル、およびアクリルアミド) について詳しく述べよう。カルバミン酸エチル (ウレタン) は、食品 (例: パン) またはアルコール飲料 (例: 石果ブランディー) 中の発酵副産物である。この物質については、1940 年代、ヒトに対して睡眠薬として 1 g/人/日が処方され、白血病の化学療法剤として利用され、実験動物には鎮痛薬として利用されていたときに、最初にげっ歯類の異なる部位に対して発がん物質であることが確認されている。アクリルアミドは、1950 年代からポリアクリルアミドの生産過程で中間材料として使われていた重要な工業化学物質である。アクリルアミドがヒトに対して神経毒性を持つことはよく知られており、また、げっ歯類の異なる部位に対して発がん物質であることもよく知られている。2002 年、炭水化物を高濃度含有する食品を、高温で製造または調理する際に、アクリルアミドが生成されることが判明した。カルバミン酸エチル、およびアクリルアミドの評価結果は、WHO のウェブサイトで全文を入手できる (WHO 2006, WHO 2011)。

References:

EFSA 2005: Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. *The EFSA Journal* (2005) 282, 1-31 (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/282.pdf>).

EFSA 2009: Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. *The EFSA Journal* (2009) 1150, 1-72 (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/282.pdf>).

WHO 2006: Safety evaluation of certain contaminants in food. WHO Food Additives Series No. 55 (2006) (http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241660554_eng.pdf).

WHO 2009a: Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Environmental Health Criteria (EHC) 240 ISBN 978 92 4 157240 8 (World Health Organization, 2009) (<http://www.who.int/foodsafety/chem/principles/en/index1.html>).

WHO 2009b: Principles for modelling dose-response for the risk assessment of chemicals. Environmental Health Criteria (EHC) 239 ISBN 978 92 4 157239 2 (World Health Organization 2009) (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc239.pdf>).

WHO 2011: Safety evaluation of certain contaminants in food. WHO Food Additives Series No. 63 (2011) (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241660631_eng.pdf).