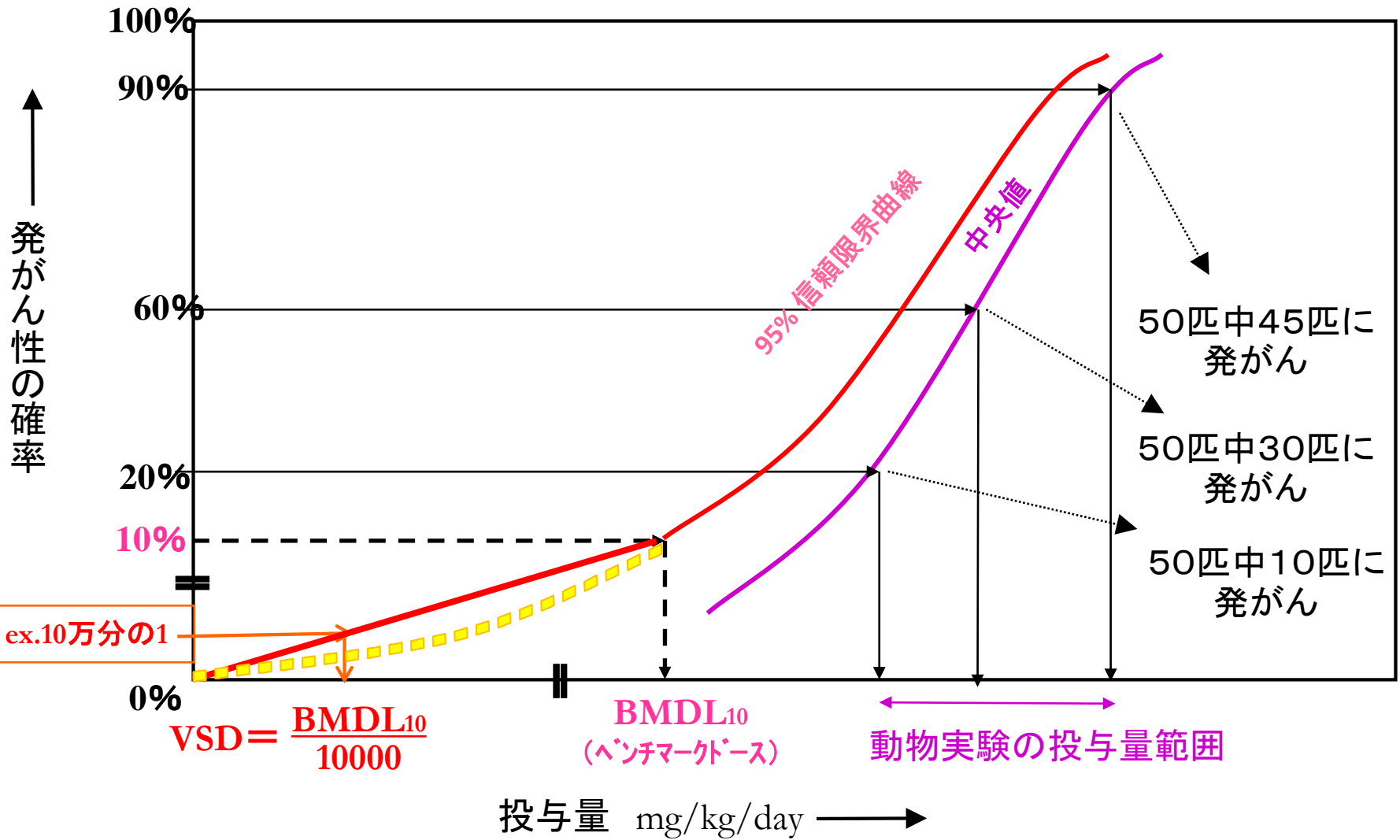


# 食品等に含まれる化学物質のリスク評価の 経験とそこから見えてきた課題

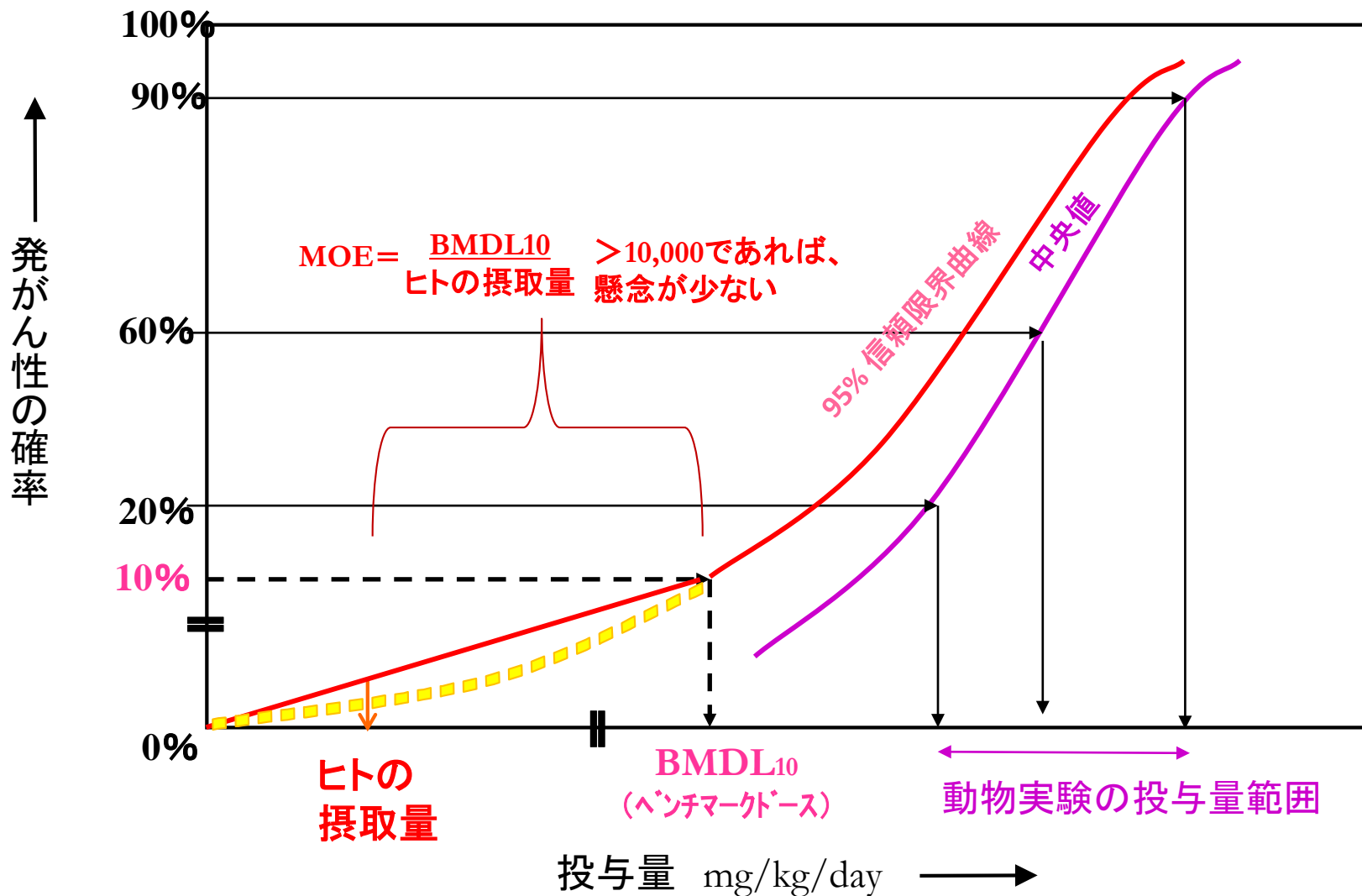
国立医薬品食品衛生研究所  
広瀬明彦

- 遺伝毒性発がん性の評価の課題
  - 定量的評価方法
  - 汚染化学物質の評価
  - 添加物の不純物の評価
  - アクリルアミドの評価
- 暴露評価とMOE法の課題
- 基準値設定と管理の課題

# 遺伝子ベンチマーク手法を用いた遺伝子(DNA)障害を引き起こす場合の実質安全量(VSD)の求め方

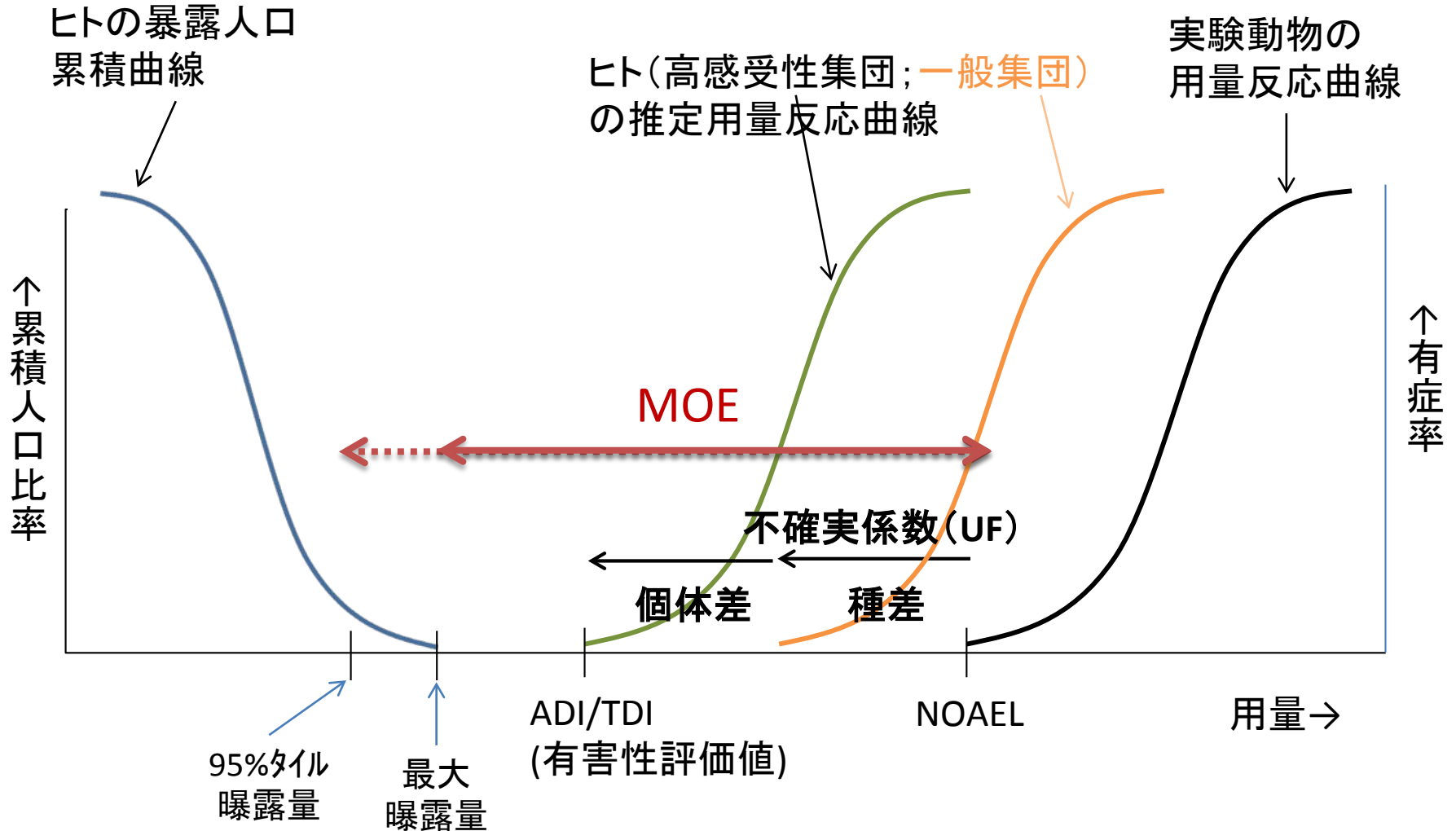


# 遺伝子(DNA)障害を引き起こす場合の安全域(MOE)求め方



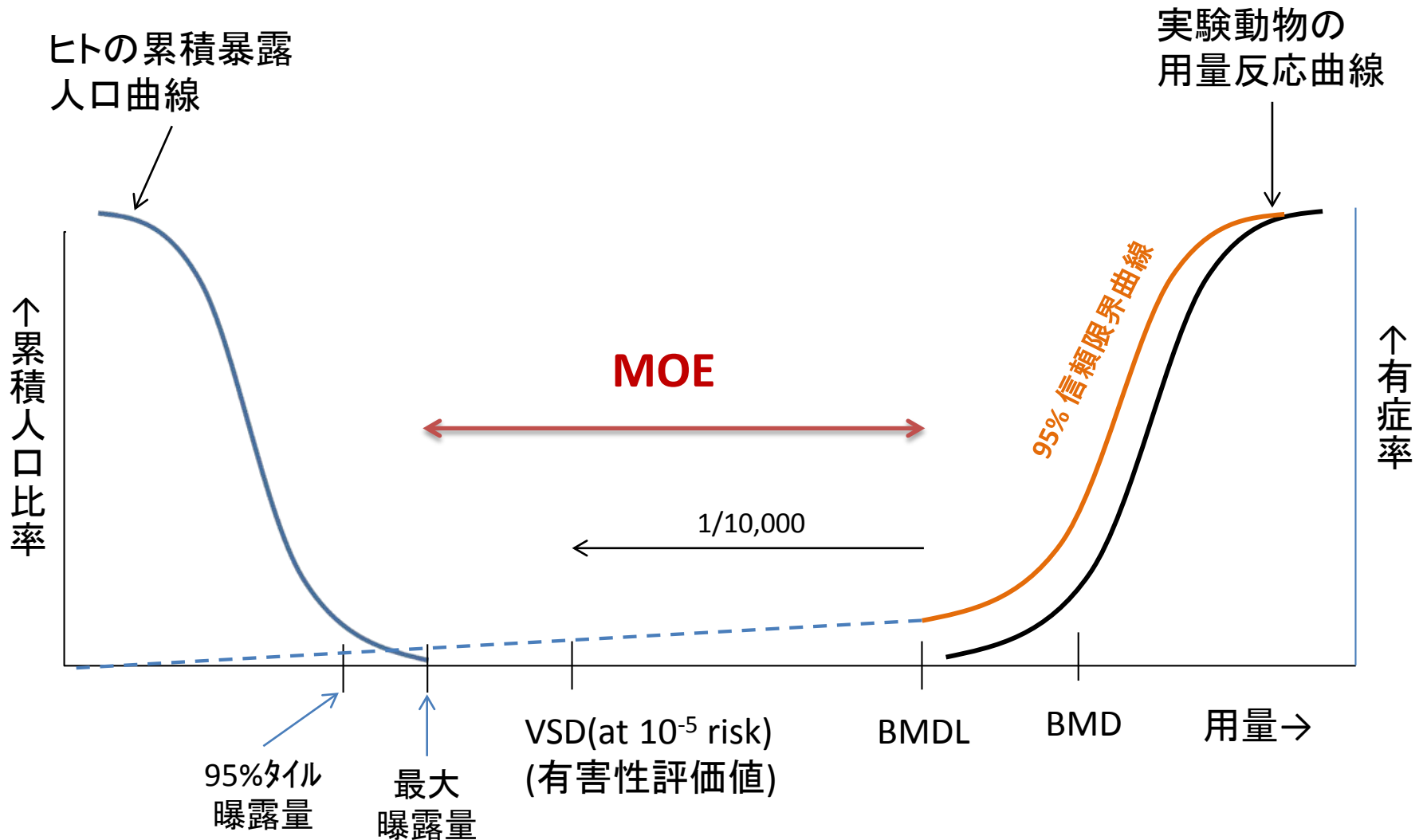
# 有害性の用量反応曲線とヒト暴露量

不確実係数(UF)及び暴露マージン(MOE)



# 有害性の用量反応曲線とヒト暴露量

遺伝毒性発がん物質の暴露マージン(MOE)

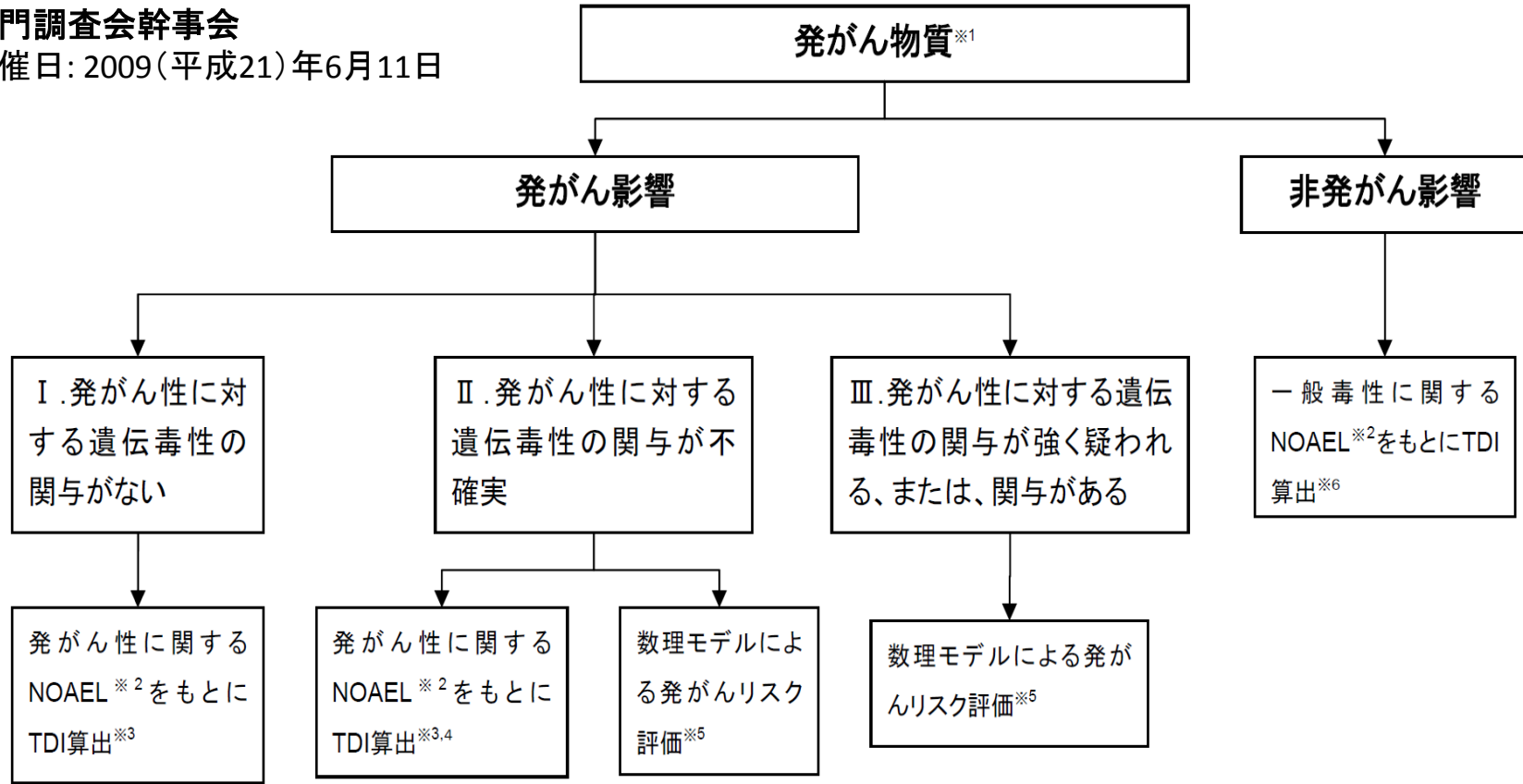


# ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き(清涼飲料水を対象) (平成20年9月2日 化学物質・汚染物質専門調査会決定)

別紙

会議資料詳細  
第5回化学物質・汚染物質  
専門調査会幹事会  
開催日: 2009(平成21)年6月11日

## ヒトに対する経口発がんリスク評価手順 (清涼飲料水を対象)



(併記あるいは一方を記載)

※1: 基本的に経口摂取によるヒトの発がん性の可能性を否定できない物質を対象とする。

※2: NOAELが求められないときはベンチマークドーズ法を考慮

※3: 不確実係数  
①動物からヒトへの外挿→10  
②個体差→10  
③発がん性→1-10

※4: 遺伝毒性のデータ不足などに対して係数を追加することがある

※5: 1. 我が国の水質基準策定時における評価値の採用  
2. EPA等他機関の評価値の採用  
3. ベンチマークドーズ法で新規に評価値を算出

※6: 不確実係数  
①動物からヒトへの外挿→10  
②個体差→10  
③LOAEL使用、亜急性試験、毒性の重篤性等→1-10

水質基準逐次改正検討会(2009年6月)

物質名	食安委の評価内容	H15 答申	対応方針
臭素酸	<<発がん性>> 評価値: <u>0.009mg/L</u> ※根拠論文、発がん UR は H15 答申と同じ。  <<非発がん性>> ラットの臭素酸カリウム 100 週間飲水投与試験における腎の尿路上皮過形成 (WHO ガイドライン 第 3 版 background document, 根拠論文: DeAngelo, 1998) から、  TDI : 11µg/kg/日 (UF : 100)  評価値: <u>0.06mg/L</u> (寄与率は 20%)	<<発がん性>> ラットの 100 週間飲水投与試験における精巣の中皮腫発生率の増加 (DeAngelo, 1998) に基づいて、線形マルチステージモデルを用いた $10^{-5}$ 過剰発がんリスク摂取量を 0.357µg/kg 体重/日と算出。寄与率 20% とし、評価値 0.009mg/L が求められた。  しかしながら、BAT の考え方を取り入れるとともに、0.009mg/L は概ね丸めると 0.01mg/L と考えられることから、以下のとおり設定。  評価値: <u>0.01mg/L</u>	発がん性に関し、H15 答申と同一の評価であり、また、水道水の消毒剤として広く用いられる次亜塩素酸ナトリウムに不純物として含まれることやオゾン処理による生成が認められることから、現行評価値を維持。

食品安全委員会

評価書詳細

項目	内容
評価案件ID	kya20030703011
評価品目名	臭素酸 (清涼飲料水の規格基準の改正)
評価品目分類	化学物質・汚染物質
用途	オゾン処理時及び消毒剤としての次亜塩素酸生成時に不純物化され、臭素酸が生成する。 臭素酸カリウム:小麦粉改良材 臭素酸ナトリウム:分析用試薬、毛髪のコールドウェーブ用薬品
評価要請機関	厚生労働省
評価要請文書受理日	2003(平成15)年7月3日
評価要請の根拠規定	食品安全基本法第24条第1項第1号
評価目的	清涼飲料水の規格基準の改正に係る食品健康影響評価
評価目的の具体的内容	清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
評価結果通知日	2008(平成20)年11月6日
評価結果の要約	非発がん毒性を指標とした場合のTDIを11 µg/kg 体重/日、発がん性を指標とした場合の発がんユニットリスクを $2.8 \times 10^{-2}$ (mg/kg 体重/日)と設定した。
評価結果の要約補足	-

厚生労働省

清涼飲料水中の汚染物質及び化学物質(農薬を除く)に係る規格基準の設定方針について(2009年7月)

3. 基準値の設定及び曝露量の試算

(1) 閾値が設定される物質

水道法水質基準において、WHO等で飲料水の水質基準設定に当たって広く採用されている手法を基本として、基準値の設定が行われている。具体的には、食品、空気等他の曝露源からの寄与を考慮した上で、対象物質の一日推定曝露量が、基本的に以下の条件で許容一日摂取量(TDI)を超えないことを確認する。

- ・人が1日に飲用する水の量: 2 L
- ・人の平均体重: 50 kg (WHOでは60kg)
- ・水経路の曝露割合としてTDIの10% (消毒副生成物については20%)

(2) 閾値が設定されない物質

遺伝毒性/発がん性を有するなど閾値が設定されない物質については、食品安全委員会において、当該物質の摂取により生涯を通じたリスク増分が $10^{-5}$ となるリスクレベルをもってTDIに相当する値を算出する手法が用いられている。

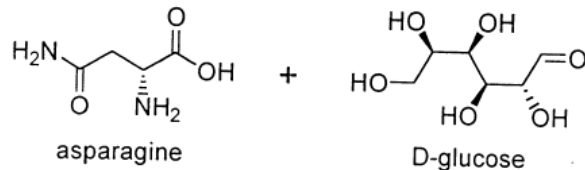


## ポリビニルピロリドン(PVP) 評価書(案)抜粋 (2013年5月～パブコメ中)

本専門調査会において、米国及び欧州におけるヒドラジンの発がんリスクの定量評価結果 (p 3 1 ~ 3 2) 及びヒドラジンの含有量 (過剰に見積もっても 500 ppb) に基づき、添加物「ポリビニルピロリドン」を我が国の推定摂取量 (480 mg/人/日) まで摂取した場合を想定してヒドラジンの経口暴露による過剰発がんリスクを検討した。米国による評価結果であるユニットリスク (経口傾斜係数)  $3.0 \text{ (mg/kg 体重/日)}^{-1}$  に基づく計算では、発がんリスクは  $1.5 \times 10^{-5}$  (約 7 万分の 1) となった。欧州での評価の際に算出された  $\text{BMDL}_{10}$  (2.3 mg/kg 体重/日 (ヒドラジンとして 0.57 mg/kg 体重/日)) を出発点として直線外挿を行うことにより算出したユニットリスク (経口傾斜係数) は  $0.18 \text{ (mg/kg 体重/日)}^{-1}$  となり、この値に基づく発がんリスクは  $9.0 \times 10^{-7}$  (約 110 万分の 1) となった。本専門調査会としては、米国及び欧州の評価手法について検討を行い、米国により算出されたユニットリスク (経口傾斜係数) は、その計算過程の検証が困難であること、欧州の **BMD** 法を用いた手法が最近の国際的な評価動向に沿っていると思われること等の理由から、欧州における評価手法を基にした計算結果を我が国における生涯リスクとして適切と判断した。この発がんリスクの値 ( $9.0 \times 10^{-7}$  (約 110 万分の 1)) は、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ことから、添加物「ポリビニルピロリドン」に含まれるヒドラジンの摂取については、安全性に懸念がないと判断した。

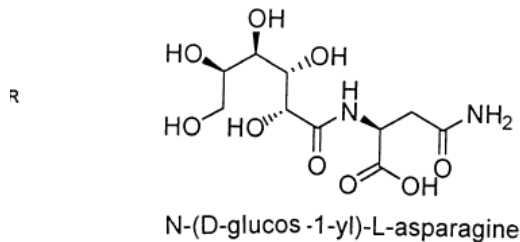
# 食品中におけるアクリルアミドの生成

- 1) 重要な前駆体はアスパラギンで、還元糖とのメイラード反応により生成
- 2) 120°C以上での加熱が必要（茹でる - × 焼く、揚げる - ○）



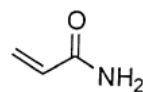
ACRYLAMIDE FORMATION

heat



several steps

R



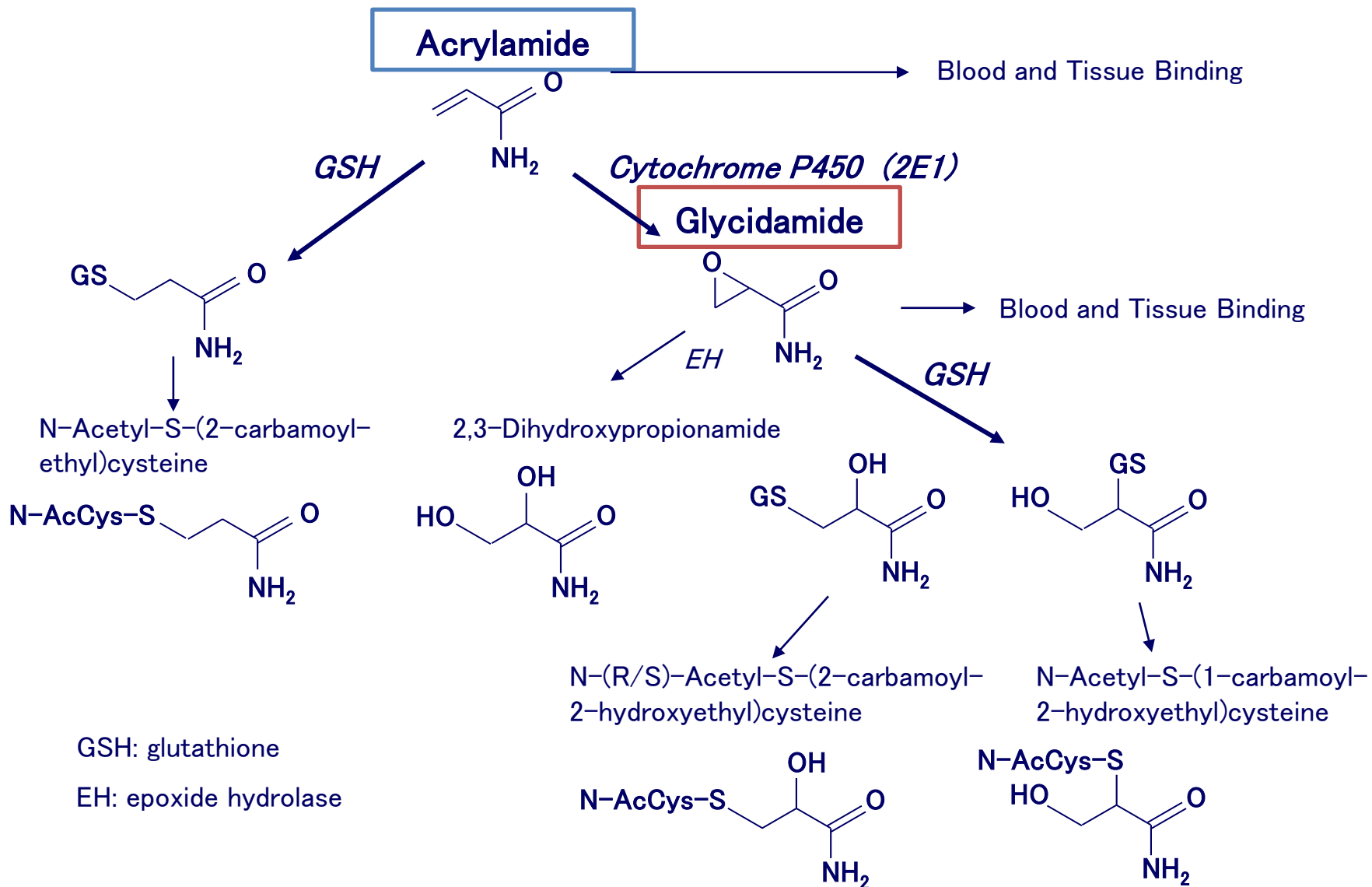
acrylamide

加工食品中のアクリルアミド含量 Acrylamide contents in processed foods

食品	日本国内		JECFA
	2002年	2004-2005年	2002-2004年
パン類	tr	tr	446 (3,436)
ビスケット類	224 (302)	180 (460)	350 (7,834)
フライドポテト	639 (784)	380 (910)	334 (5,312)
ポテトスナック	1,232 (3,544)	940 (4,700)	752 (4,080)
コーンスナック	319 (535)	150 (320)	-
マッシュポテト	nd	-	16 (69)
コーヒー(豆)	178 (231)	-	288 (1,291)
コーヒー飲料	15 (16)	9 (20)	13 (116)

単位 ppb、 平均値あるいは中央値 (カッコ内は最大値)

# アクリルアミドの代謝



GSH: glutathione

EH: epoxide hydrolase

Kirman C.R. et al., *J. Toxicol. Environ. Health, Part A* 66, 253 (2003) ,  
 Boettcher M.I. et al., *Mutat. Res.* 580, 167 (2005) 及び、  
 M.L. Gargas et al. *Food and Chemical Toxicology* 47 (2009) 760-768より一部改変

## 72<sup>nd</sup> JECFA(2010)におけるリスク評価

### <暴露評価>

2003年以降、アクリルアミド濃度が高い食品や、同じ食品の中でも他の製品に比べて濃度が製品については低減が報告されており、これによって一部の個人や集団の摂取量が大幅に低減された可能性はあるが、すべての国で一般集団の推定平均摂取量はほとんど影響していない

- 一般集団の推定一日平均摂取量は1  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{bw}/\text{day}$
- 高摂取量集団においては、4  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{bw}/\text{day}$

(前回 第64回評価時と変わらない評価)

### <有害性評価>

#### 主に体内動態評価

- ヒトもラットもCYP2E1によりグリシダミドに代謝される
- ヒトのグリシダミドへの代謝には大きな個体差が存在するが、CYP2E1の酵素多型よりも酵素量に関連している
- CYP2E1活性に種差が認められるが、PBPKモデルの解析結果は、ヒトとラットの適度な代謝過程違いはあるが、グリシダミドの血中濃度に大きな違いはない
- 発がん性試験結果(2-year NCTR/NTP studies)はアクリルアミドとグリシダミドで用量や腫瘍発現部位は概ね一致している。
- 以上のことは、グリシダミドが最終的な発がん本体であることを強く示唆している。

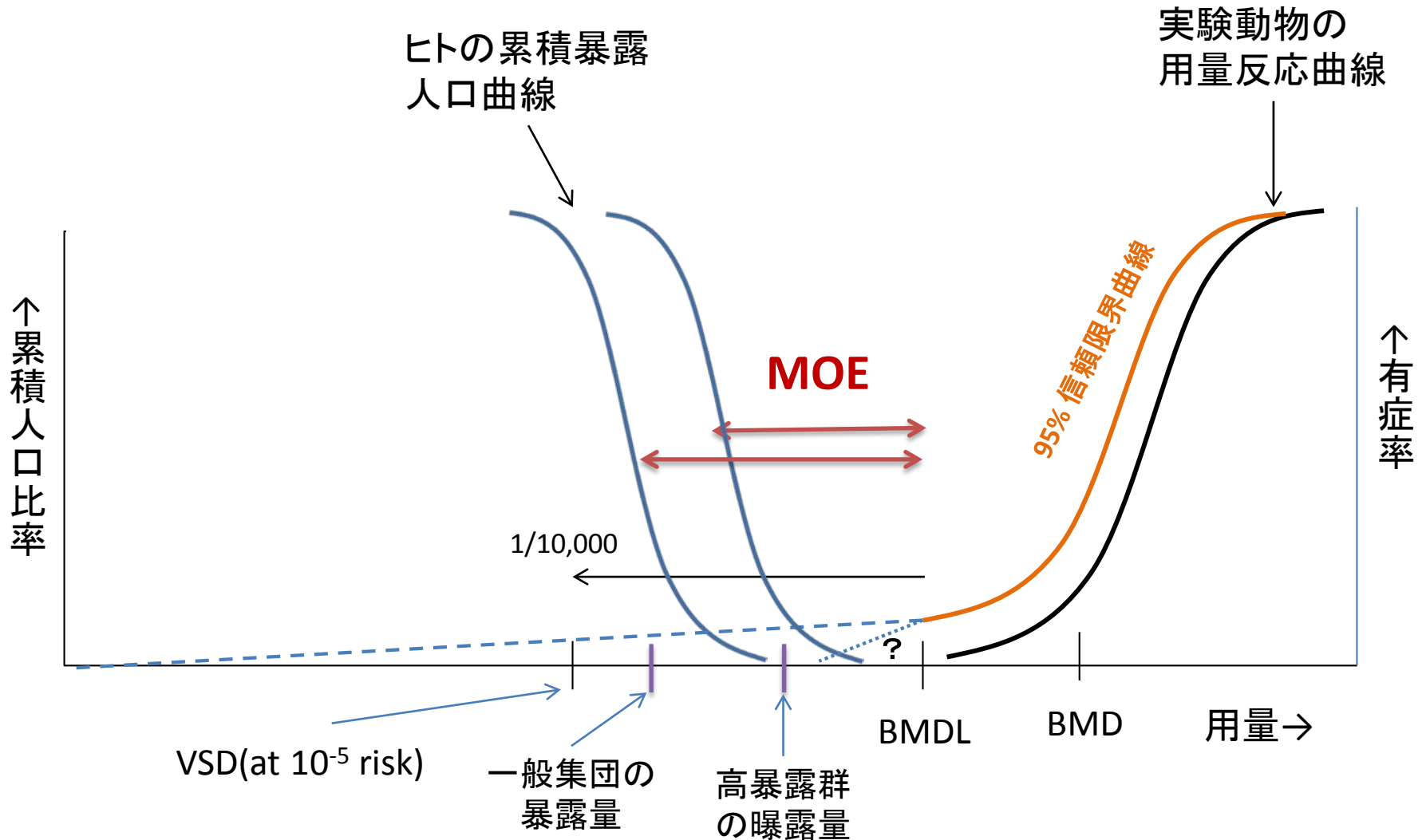
## 72<sup>nd</sup> JECFA(2010)におけるリスク評価

MOE (Margin of Exposure = BMDLまたはNOEL / 推定ヒト暴露量) 評価の概要

影響	NOAEL又は BMDL <sub>10</sub> (mg/kg体重/日)	暴露幅(MOE)		結論/コメント
		平均摂取	高摂取	
ラットにおける神経組織の形態変化	0.2 (NOAEL)	200	50	推定平均摂取量では神経学的な影響はないと考えられるが、アクリルアミド摂取量が多い人々の場合には神経に形態学的な変化が生じる可能性を排除できない。
ラットにおける乳腺腫	0.31 (BMDL <sub>10</sub> )	310	78	遺伝毒性及び発がん性を有する化合物としては、これらのMOEは健康への懸念を示唆するものである。
マウスにおけるハーダー腺腫	0.18 (BMDL <sub>10</sub> )	180	45	

推定一日平均摂取量: 一般集団 (1 µg/kg bw/day) ; 高摂取量集団 (4 µg/kg bw/day)

# アクリルアミドの場合 (JECFA 2010)



# 疫学調査

## ＜職業曝露＞

- 前回のアクリルアミド吸入曝露に関するコホート研究(オランダ)の最新の解析結果は、アクリルアミド曝露との用量相関性は無くなった(Marsh et .al., 2007)。

## ＜食事曝露＞

- アクリルアミド食事曝露と発がん性に関しての5つのコホート研究が評価された。サブグループに分けた解析を除けば、アクリルアミド曝露量と発がんリスクに相関性は認められていない。

## ＜アクリルアミド付加体＞

- 前立腺癌を対象としたケースコントロールスタディでは、アクリルアミド-Val付加体との発がん性に相関性は認められなかった。
- コホート研究ではアクリルアミド-Valまたはグリシダミド-Valの検出量と閉経後の乳がんとの間に関連性は認められなかった。
- 喫煙歴を補正した解析では有意なリスクの増加が認められた(Valのみ)。

- 疫学研究全体としては、職業あるいは食事によるアクリルアミド曝露が発がん性に関連しているという一貫した証拠は得られていない。
- いくつかの腫瘍タイプ(ホルモン依存性の腫瘍)に有意な相関が認められているが、今後の検証が必要
- 食事摂取頻度調査票(FFQ)を用いたデータでは、曝露量と付加体との相関性を示せていないが、個々の食品のアクリルアミド濃度を捕捉することができないので、曝露指標と弱い発がんリスクとの相関性を検出するには限界がある

日本、EU、米国におけるフタル酸エステル含有おもちゃ等禁止措置の相違比較表  
2009年改正前

	対象物品	対象材料	使用禁止材料	基準値
日本	乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃ	ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂部分	DEHP、 DINP	DEHP 0.1%以下 DINP 0.1%以下
	上記以外の指定おもちゃ		DEHP	DEHP 0.1%以下
EU	おもちゃ及び育児用品であつて、子どもの口に入るもの	可塑化された材料部分	DEHP、DBP、BBP、 DINP、DIDP、DNOP	DEHP+DBP+BBP 0.1%以下 DINP+DIDP+DNOP 0.1%以下
	上記以外の、おもちゃ及び育児用品		DEHP、DBP、BBP	DEHP+DBP+BBP 0.1%以下
米国	子ども用おもちゃであつて、子どもの口に入るもの、又は育児用品	規定なし	DEHP、DBP、BBP、 (以下暫定) DINP、DIDP、DNOP	DEHP、DBP、BBP がそれぞれ0.1%以下； (暫定として) DINP、DIDP、DNOP がそれぞれ0.1%以下
	上記以外の子ども用おもちゃ		DEHP、DBP、BBP	DEHP、DBP、BBP がそれぞれ0.1%以下



- 乳幼児50例のMouthing行動調査  
 総Mouthing時間の最大値:351.8分、  
 おしゃぶりのMouthing時間を除外した総Mouthing時間:156.5分で  
 (カナダや米国の報告の範囲内であった。)
- 成人ボランティア25例による  
 DINP含有ポリ塩化ビニル製試験片のChewingによる唾液中溶出試験  
 唾液中溶出量の最大値(10cm<sup>2</sup>・60分換算量):241.04μg
- 推定最大曝露量:  
 総Mouthing: 0.169mg/kg bw/day  
 おしゃぶりを除いた総Mouthing: 0.0742 mg/kg bw/day
- 95%タイル値

パーセンタイル	モンテカルロ法により試算された曝露量 (mg/kg bw/day)	
	総 Mouthing	おしゃぶりを除く総 Mouthing
95%	0.0493	0.0364
99%	0.0762	0.0500
100%	0.1958	0.0966

# フタル酸エステル類のNOAELとおもちゃのMouthing等による 暴露推定量との暴露マージン(MOE)の試算

推定暴露量 (mg/kg/day): 最大値 (0.169), 95%タイル値 (0.0493)

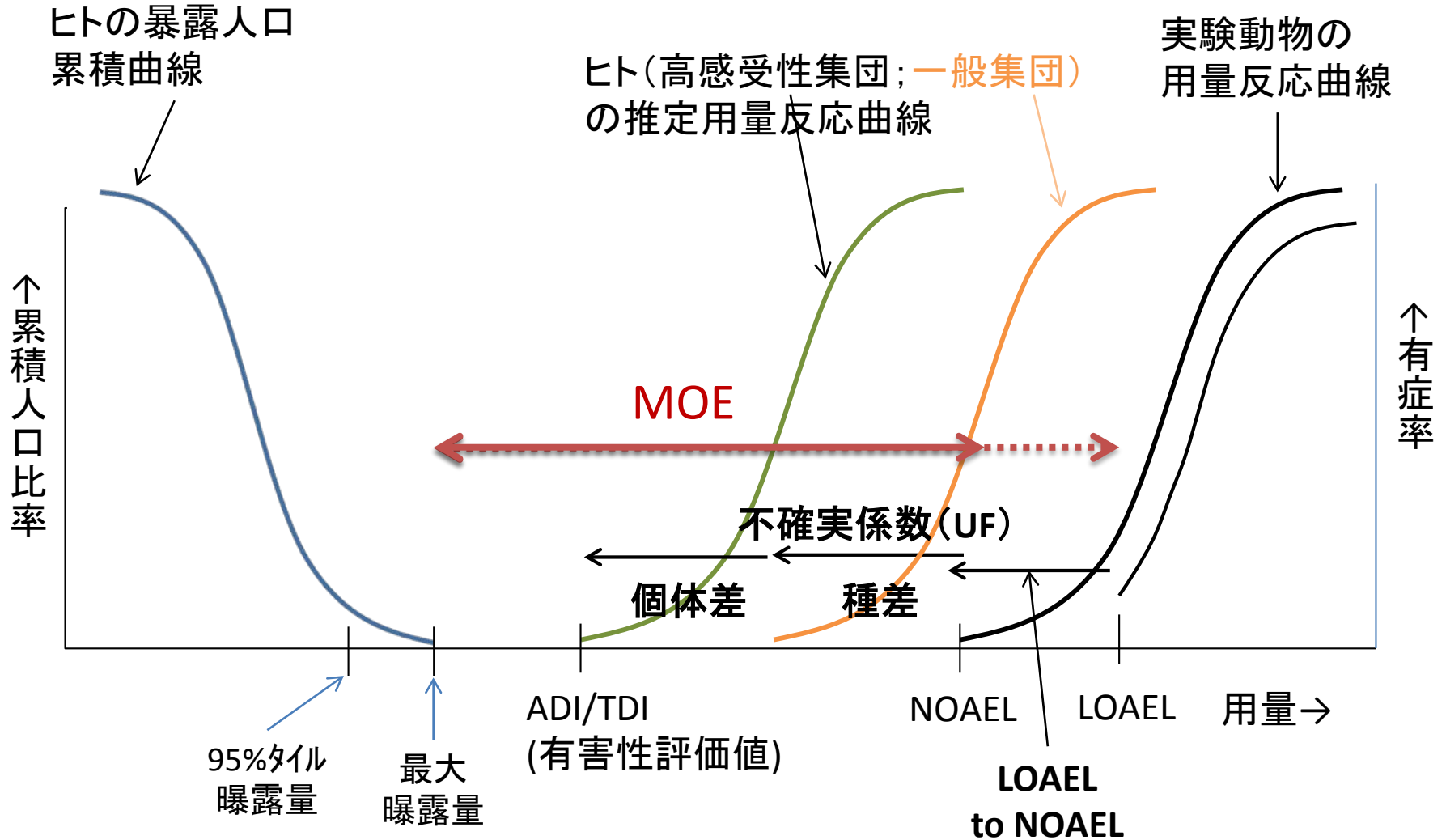
	NOAEL (LOAEL) (mg/kg/day)	NOAEL (LOAEL) の根拠となった影響	MOE (NOAEL / 推定暴露量)	
			対(最大値)	対(95%タイル値)
DEHP	4	ラット多世代試験、F1・F2 の精巣の発育異常	23	81
BBP	50*	ラット2世代試験、F1・F2 の雄のAGD短縮(LOAEL)	295	1014
DBP	2	ラット妊娠授乳期投与試験、児の精巣の発育異常	11	40
DINP	15	ラット2年間試験、肝臓毒性	88	304
DIDP	15	イヌ90日間試験、肝臓毒性	88	304
DNOP	37	ラット90日間試験、肝臓・甲状腺毒性	218	750
	*: LOAEL	フタル酸エステル含有おもちゃ等の取り扱いに関する検討会 中間報告書(案)より改変		

**生殖発生毒性のMOE:** 種差について×10(各物質共通)、個体差について×10(各物質共通)、  
最小毒性量を低用量側に外挿する場合×~10(DBP)、ヒトの生殖・発生への影響を  
評価するにはデータが不十分との見解がある場合×~10(BBP、DINP、DIDP、DNOP)

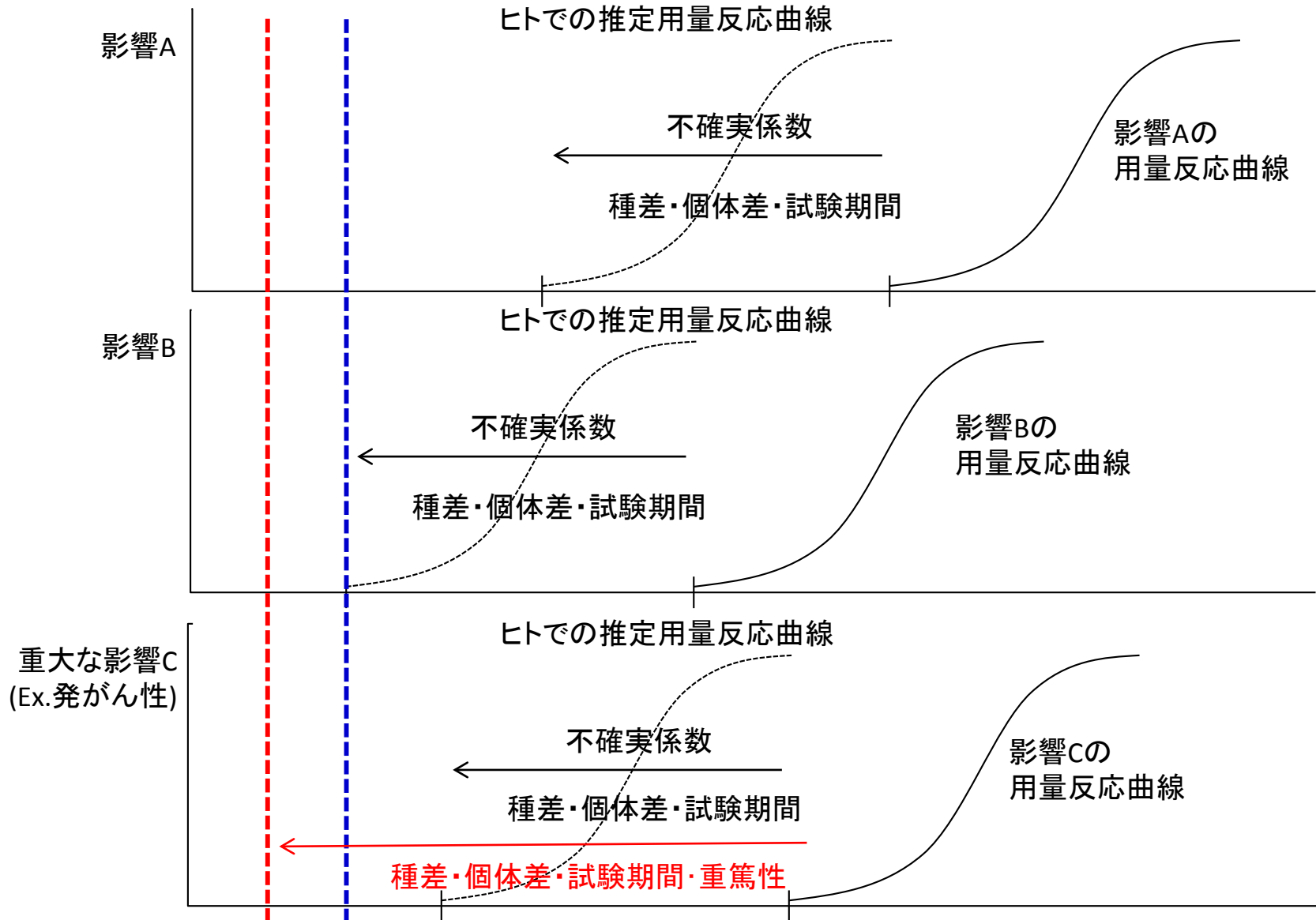
**一般毒性のMOE:** 種差について×10(各物質共通)、個体差について×10(各物質共通)、よ  
り長い曝露期間の条件に外挿する場合×~3(DIDP、DNOP)

# 有害性の用量反応曲線とヒト暴露量

不確実係数(UF)及び暴露マージン(MOE)



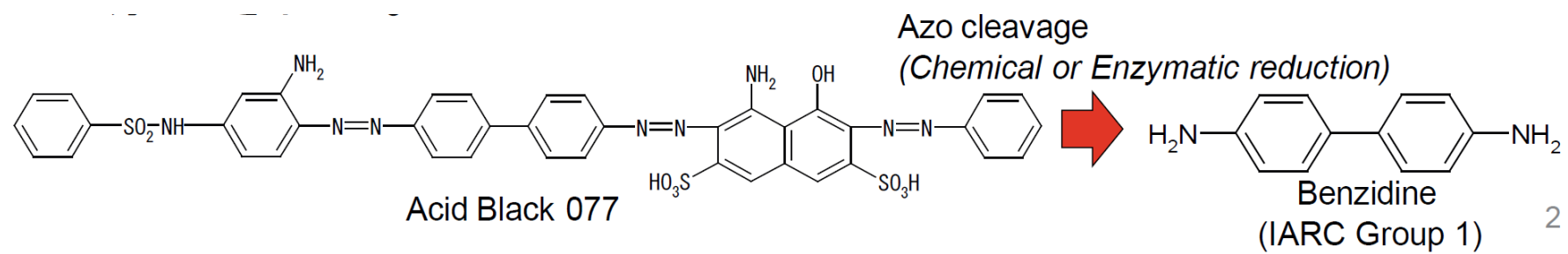
# エンドポイント毎の用量反応曲線と不確実係数(UF)



不確実係数の大きさが同じなら、最も感受性の高い影響を基にTDIが決まるが、  
不確実係数を大きく取らなければならないエンドポイントであれば、NOAELが高くても**低いTDI**が導出される

## 特定芳香族アミンに係る海外の動向について

- アゾ染料は現在、世界で3000種類以上が使用されていると言われている（市場に占める割合65%）。Trends Anal. Chem., 24, 49-56, 2005
- これらアゾ染料の一部は皮膚表面や腸内の細菌、肝臓等で還元分解され、発がん性またはそのおそれが指摘されている特定芳香族アミンを生成する可能性がある。
- 1994年にドイツにおいて、皮膚と長時間接触する繊維製品に対しての特定のアゾ染料の使用が世界で初めて禁止された。
- EU、中国、韓国などでは、22種類（中国は+2種類）が

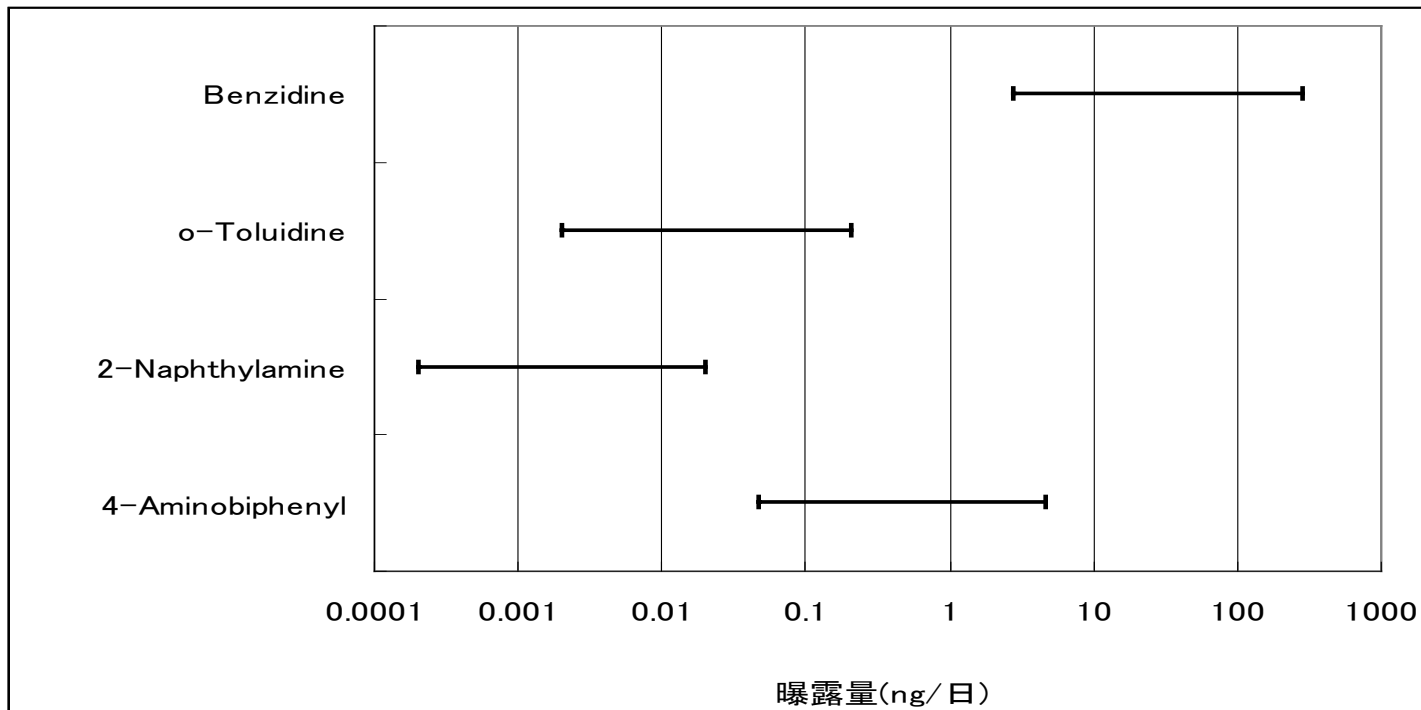


(発がん性が最も強いbenzidine(IARC Group 1)を基本骨格とする染料は250種類超ともいわれている。)

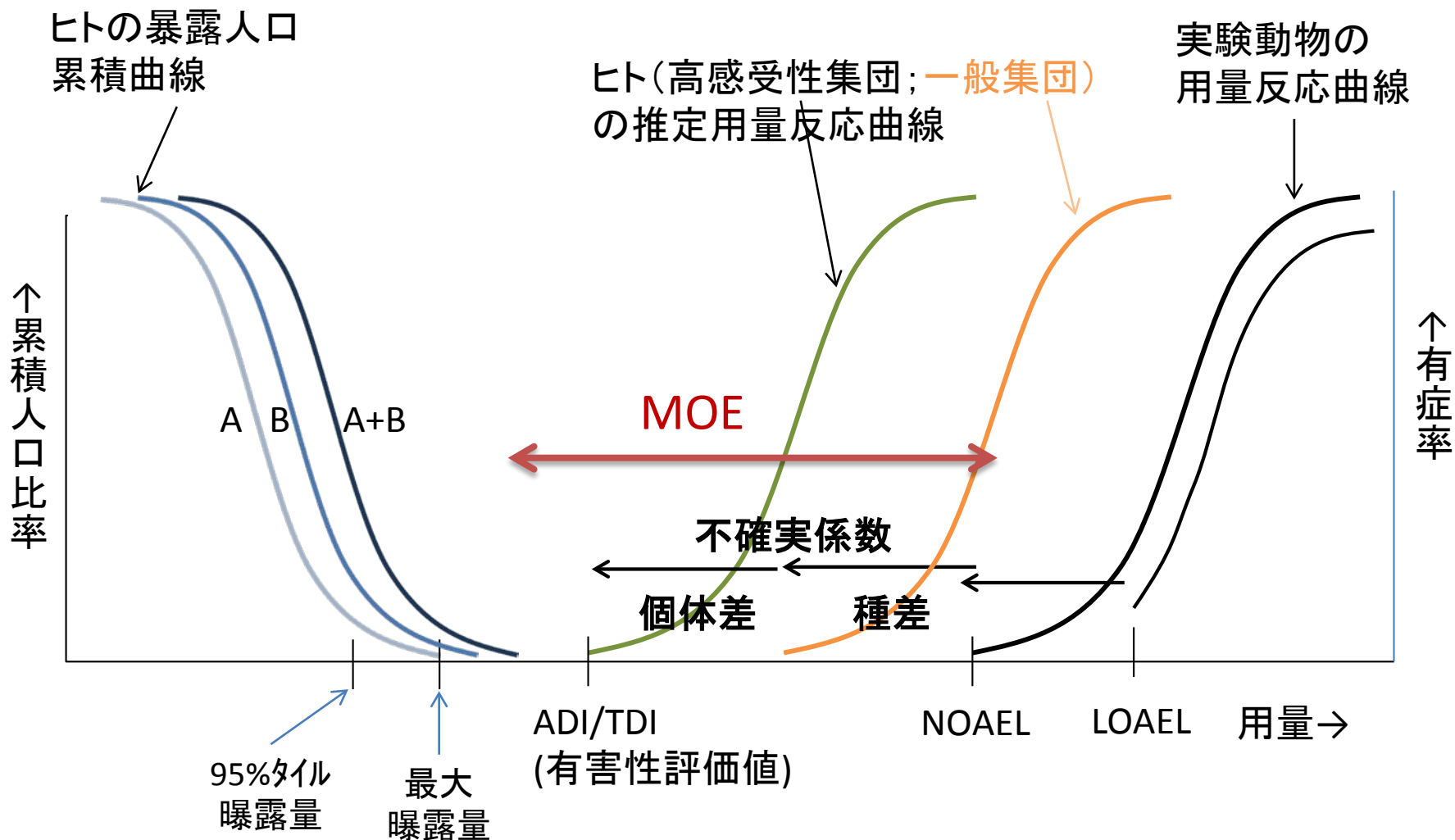
# アゾ染料を含む寝具類からの経皮曝露評価結果(物質別)(RIVM 2000の計算法)

物質	曝露量(ng/日)		年間購入数	アゾ染料を含む製品の割合	製品重量(g)	製品中のアミン類の含有量( $\mu\text{g/g}$ )	製品からの移行率(※)	皮膚接触回数	吸収係数
	最小	最大							
Benzidine	最小	2.80	1	0.060	1,000	181.0	0.005	0.19	0.1
	最大	280	1	0.060	1,000	181.0	0.5	0.19	0.1
o-Toluidine	最小	0.002	1	0.042	1,000	0.189	0.005	0.19	0.1
	最大	0.20	1	0.042	1,000	0.189	0.5	0.19	0.1
2-Naphthylamine	最小	0.0002	1	0.0060	1,000	0.130	0.005	0.19	0.1
	最大	0.020	1	0.0060	1,000	0.130	0.5	0.19	0.1
4-Aminobiphenyl	最小	0.0466	1	0.054	1,000	3.34	0.005	0.19	0.1
	最大	4.66	1	0.054	1,000	3.34	0.5	0.19	0.1

※:溶出率(0.0005~0.05) × 10(20回の洗濯ごとに溶出量が5%ずつ減少するとした場合の溶出量の累積率)



# 有害性の作用機序が同一の複数の物質に暴露している場合

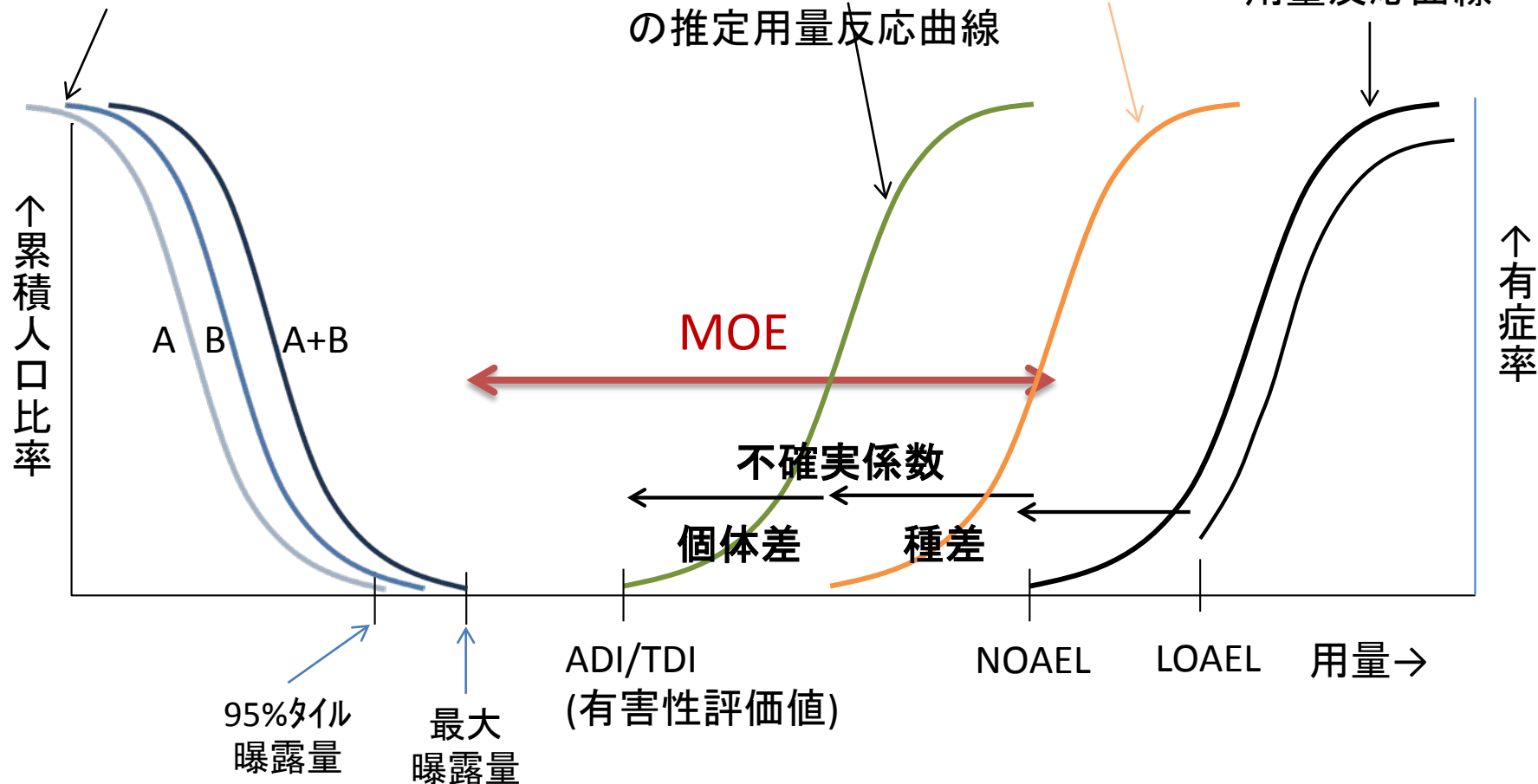


# 有害性の作用機序が同一の複数の物質に暴露している場合 しかし、用途(シナリオ)を共有している場合

ヒトの暴露人口  
累積曲線

ヒト(高感受性集団; 一般集団)  
の推定用量反応曲線

実験動物の  
用量反応曲線





# ホルムアルデヒドの評価と水質基準値の設定

表 13 WHO 等によるホルムアルデヒドの TDI 法によるリスク評価

	根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL	不確実係数	TDI (µg/kg 体重/日)
WHO 第 3 版 (2004)	2 年間のラット飲水投与試験 雌の腎比重量増加及び雌雄 の腎乳頭壊死ほか	15	—	100 10(種差) × 10(個 体差)	150
EPA/IRIS (1990)	2 年間のラット飲水投与試験 体重増加量減少及び胃の病 理組織学的変化 (参照 23)	15	82	100 10(種差) × 10(個 体差)	200
水道水	2 年間のラット飲水投与試験 摂取、摂水、体重の減少、胃 粘膜壁の不規則な肥厚、過角 化症と限局性潰瘍を伴う前 胃の乳頭状上皮過形成、およ び潰瘍と腺過形成を伴う腺 胃の慢性萎縮性胃炎 (参照 23)	15	—	1000 10(種差) × 10(個 体差) × 10(吸入暴 露による発がん性 を考慮)	15

### 食安委の評価

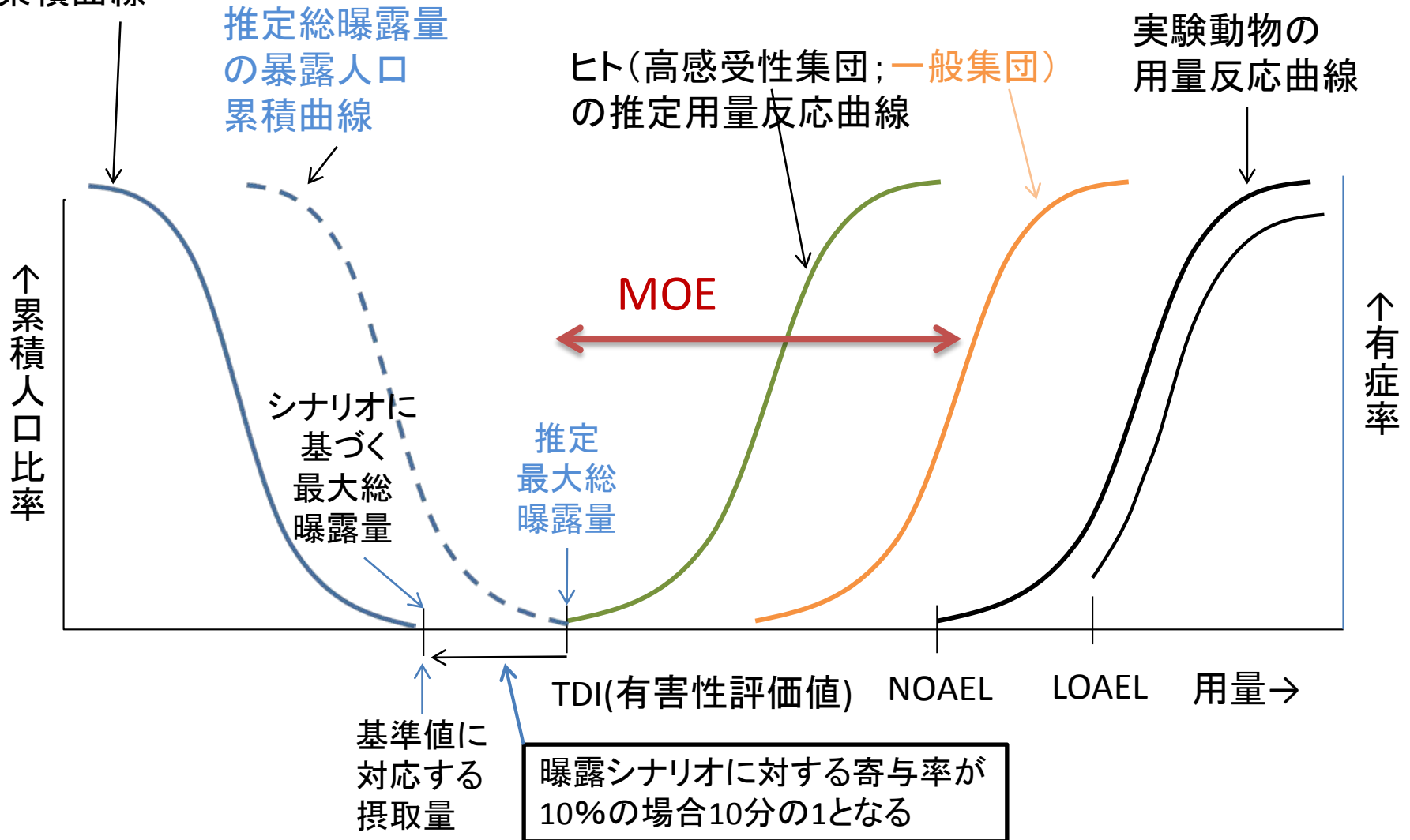
次に毒性学的影響が示されたラットを用いた 2 年間の飲水投与試験における摂餌量及び飲水量の低下、体重増加、胃粘膜壁の肥厚、雌の腎の比重量の増加、腎乳頭壊死の発生率の増加を基の NOAEL 15mg/kg 体重/日を採用した。これを根拠として、種差 10、個体差 10、毒性の重篤性 10 の不確実係数 1,000 で除した 15µg/kg 体重/日を耐容一日摂取量 (TDI) と設定した。

TDI	15 µg/kg 体重/日
(TDI 設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間

消毒副生成物であることから TDI に対する飲料水の寄与率を 20% とし、体重 50kg のヒトが 1 日 2L 飲むと仮定すると、評価値は、0.08 mg/L と求められる。

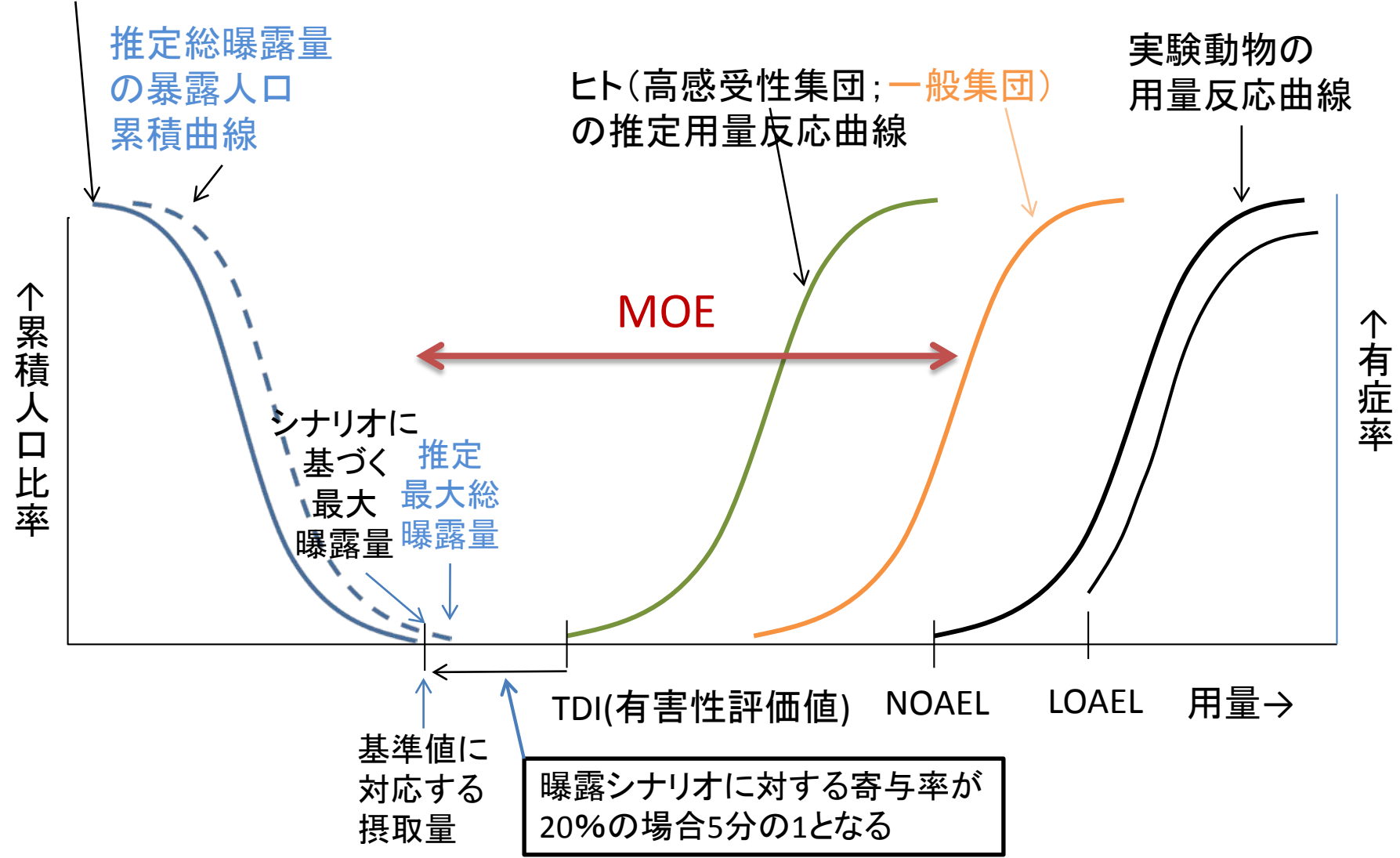
ある媒体の最大検出量が基準値に近い場合で  
その他の暴露経路も高いと想定される場合

特定の曝露シナリオ  
に基づく曝露人口  
の累積曲線



特定の曝露シナリオに基づく曝露人口の累積曲線

ある媒体の最大検出量のみが基準値に近い場合でその他の暴露経路は通常時と変わらないと想定される場合



# MOE評価に必要な情報

- どんな有害作用に基づくものであるか(重篤度、ヒト蓋然性)
- 有害作用の用量反応曲線の信頼性は(試験法、検体数)
- どのような不確実性を見積もったものであるか(種差、個体差、遺伝毒性)
- 暴露評価の基準値はどんな数値に基づくものか(最大値、95%タイル値、平均値)
- 測定データの信頼性は(測定法、測定頻度・時期)
- どんな曝露シナリオに基づいた暴露評価であるか(食品・飲料水、経皮のみ、数理モデルによる評価)
- どんなリスク管理政策に使用することを目的とするか(使用制限、製造量管理、注意喚起、暴露調査物質の選定・優先順位付け)
- そのリスク管理に使用するために不足する情報は何か(現状でも十分管理できるか? 更なる実験や調査が必要か?)