

# 食品中の遺伝毒性発がん物質に対する暴露マージン (Margin of Exposure : MOE) アプローチの適用

## 要旨

この論文では、「遺伝毒性発がん物質のリスク評価：新しいアプローチ」における国際会議の勧奨をフォローアップするために、ILSI ヨーロッパ支部によって構成された専門家グループの作業成果を報告する。食品中に存在する 12 の遺伝毒性かつ発がん性を示す化学物質が、動物試験における経口による発がん性の用量反応の出発点 (PoD) とヒトの食事由来の推定暴露量との暴露マージン (MOE) を計算するために選択された。MOE はリスク管理の際の優先順位決定の裏付けに使用することができ、もし、MOE が十分大きい場合は、ヒトの健康への懸念が低いレベルとしてコミュニケーションに使用できる。PoD と推定暴露量の決定の際に採用されるアプローチによっては、MOE が大きく異なる値を導き出してしまうことがある。よって、MOE アプローチの結果が信頼に値し、リスク管理者に有用であるためには、発がんのエンドポイントの選択とデータの数学的取り扱いを明確に記述し、正当性を証明することが必須である。今回の結果の透明性の確保の一助とするために MOE 算出の概要骨格を提案する。

## 1. 背景と目的

2005 年、食品添加物合同 FAO/WHO 専門家会議 (JECFA) とヨーロッパ食品安全機構 (EFSA) は遺伝毒性発がん物質のリスク評価についてのガイダンスを作成した (FAO/WHO, 2005 ; EFSA, 2005)。直接的にあるいは代謝変換後に DNA と相互作用する遺伝毒性発がん物質に焦点が当てられた。JECFA は 2005 年 2 月に開催された第 64 回会議の中でそのような物質に対する助言を公式化するため一般的考察を作成した。その中に、遺伝毒性発がん物質と考えられている三つの物質 (アクリルアミド、カルバミン酸エチル、多環芳香族炭化水素) の評価も含まれていた (FAO/WHO, 2005)。JECFA は、遺伝毒性発がん物質はおそらく非直線的用量反応関係を示すが、それは発がん性試験における無影響量が閾値の可能性を推定しているというよりも、むしろ動物試験の検出限界を示すものだろうと言及した。よって、健康を基準としたガイダンス値を規定できないこと、そして暴露量を可能な限り低い値 (ALARA) まで低減すべきであるという従来からの助言を推奨した。しかし、そのような助言はヒト暴露量あるいは発がん性の強さのいずれも考慮されていないことからその価値には限界があると考えられた。JECFA は ALARA アプローチに対して 3 つの主要な代替案に言及した。

- 発がん性の観察用量範囲 (observed dose range) に基づいた PoD とヒトの食事由来の推定暴露量を用いた MOE の算出；
- 定義されたリスク推定値に関連する用量の低用量外挿；
- 観察用量範囲の PoD からの直線外挿。

これらの3つのアプローチの中から、JECFAはMOEが好ましいと結論付けた (FAO/WHO, 2005)。同様に、EFSAはMOEの大きさは優先順位設定のためにリスク管理者が使用可能であり、暴露をALARAまで低減するべきとの助言より有益であると結論付けた (EFSA, 2005)。

次に、WHOとEFSAはILSIヨーロッパとともに「遺伝毒性発がん物質のリスク評価：新しいアプローチ」についての国際会議を2005年11月に開催した。この会議は食品から予想される低暴露におけるこれらの物質のリスク評価のアプローチ、評価結果の解釈、リスク管理者の要求を満たすかどうかについて取り組んだ。背景情報として、参加者にはEFSA (EFSA, 2005)、WHO (FAO/WHO, 2005)、ILSIヨーロッパ (O'Brien et al., 2006) の関連情報が提供された。

MOEは無毒性量 (NOAEL) あるいは重要な毒性に対するベンチマークドーズ信頼下限値 (BMDL) と、理論上のあるいは予測、推定された暴露量・濃度との比率と定義された (WHO, 2009)。DNA反応作用機作 (MOA) を介して引き起こされる発がん過程では (Preston and Williams, 2005)、用量反応関係においておそらく閾値が存在しないと考えられている。よって潜在的作用のない用量は存在しないと考えられている (Barlow et al., 2006)。したがって、遺伝毒性発がん物質についてNOAELを特定することは科学的に妥当ではないと考えられている。ゆえに、MOEは実験的あるいは疫学的調査から得られた用量反応関係に基づいたPoD (参照点としても知られている) から算出される。EFSA/WHO/ILSI会議の参加者はベンチマークドーズ (BMD) アプローチは観察用量反応範囲において適切なPoDを導き出すために最善のツールであると提案することに同意した。低い測定可能な反応 (ベンチマーク反応あるいはBMR、通常5%もしくは10%) を引き起こす用量はBMDとして示され、そしてその95%信頼下限値はBMDLである (Fig. 1 ※原文参照)。

BMDLは最も適切なPoDと考えられた。なぜならデータの不確実性を考慮するからである。但し、もしBMDとBMDL間に100以上の係数が存在するならば、BMDLとして使用するには不確実性が大きすぎると考えると補足説明がある (Barlow et al., 2006)。10%のベンチマーク反応 (BMR) は5%よりも好ましい。なぜならば、より下側の反応のモデル化は概してより大きな不確実性に陥るからである。もしデータがBMDL<sub>10</sub>を導き出すにあたって不十分であった場合、T25の使用が推奨される (Barlow et al., 2006)。T25は、特定の腫瘍部位で動物の25%が腫瘍を誘発するであろう慢性的暴露量の推定値であり、その動物種の標準的生存期間内の自然発生腫瘍の補正を行い求められる (Sanner et al., 2001)。

プロットしたグラフは各用量における超過リスクの推定を示している。実線は適合した用量反応モデルである。この曲線は BMD を決定しており (point estimate, 点推定)、これは低い測定可能な反応変化 (BMR を意味し、この例では 10%の超過リスク) と一致する用量として一般に定義されている。点線は適合させた用量反応モデルの 95%信頼下限値 (片側) を示す。

ヒトの食事由来の暴露量の推定が異なる場合はリスク管理者に異なる情報を提供する。例えば、暴露量の平均値あるいは中央値は一般的状況を与える一方、消費者の 90、95、97.5 パーセンタイル値の暴露量は高暴露消費者に関する情報を提供する。MOE は単なる比率であるため、異なるパーセンタイルの暴露を用いると異なる MOE 値として評価する可能性がある。

遺伝毒性発がん物質の MOE アプローチは個別の物質や暴露源に対しても化学物質分類や集合体の暴露に対しても適用可能である。観察用量範囲を超えた外挿や不確実なリスク推定を行うことなく、食事由来の暴露と利用可能な用量反応関係のデータ(すなわち反応性の強さ)の両方が考慮されているため、MOE は助言の公式化に最も科学的に信頼し得て、なおかつ現実的なアプローチと考えられる (Barlow et al., 2006)。MOE の大きさは懸念レベルの指標を提供するが、リスクの正確な定量化でない。MOE が大きくなればなるほど、対象物質の暴露によって引き起こされる潜在リスクは小さくなる。例えば、MOE が 1,000 の発がん性物質は MOE が 10,000 の異なる発がん性物質の 10 倍のがんリスクを表しているとは言えない。EFSA/WHO/ILSI 会議は、MOE アプローチは遺伝毒性発がん物質のリスク評価に有用かつ現実的選択肢であると結論付けた。なぜならリスク管理作業の優先順位付けを支援すべく物質間の比較を可能にするからである (Barlow et al., 2006)。

EFSA 科学委員会は、動物の発がん性実験データに基づいた 10,000 以上の MOE は公衆衛生の観点から健康懸念は低く、合理的にリスク管理の優先順位は低いものと考えられるだろうと考えた (EFSA, 2005)。ところが、EFSA/WHO/ILSI 会議は MOE の特定の値や範囲に対する懸念レベルをどう割り当てるか、その必要性があるかについてさらなる考慮の必要があり、これは究極的にはリスク管理者の判断であると結論付けた。また、異なる化学物質の同様な MOE は必ずしも同じリスク強度を意味しないことを承知することがリスク管理者にとって重要であると考えられた (Barlow et al., 2006)。なぜならば、発がん性の強さと暴露データに異なる不確実性があるからであり、異なる発がん性物質では用量反応曲線の形が異なる可能性があるためである。

また、EFSA/WHO/ILSI 会議の参加者は MOE アプローチの実用性と適合性の理解を促進するためにさらなる討議を勧奨した。最後に、公衆衛生の観点で MOE の解釈と適合性のさらなる理解を進めるための基礎として、MOE は食品中に汚染物質として検出される多くの様々な遺伝毒性発がん物質に対して算出されるべきであると示唆した。

本報告は MOE を適用した 12 のケーススタディ考察により上述の勧奨を検証する。本報告の目的は、食品中の遺伝毒性発がん物質に対する MOE アプローチの適合性を評価するこ

とと、算出した MOE に従って、これらの化学物質を高・中・低のヒト健康懸念に分類が可能な実用的分類アプローチとして応用可能かどうかを評価することである。今回の結果の解釈は重要である。なぜなら、いくつかの MOE は同じ物質であっても異なる暴露シナリオや母集団の中の異なるサブグループを用いて算出されるからであり、または BMDL が様々な腫瘍タイプに由来しているからである。

## 2. 評価の一般的アプローチ

### 2.1. ケーススタディ

JECFA、EFSA あるいは FSC などにより最近の 10~15 年間に実施された評価の有効性にに基づき選択された対象化合物は 12 物質である。ここでは、遺伝毒性と発がん性に関する知見があることが前提となっている。このケーススタディの目的は、Table 1 に示したように、利用可能な様々な質の発がん性研究や暴露データ、および様々な発がん性の強さに関する情報を有する物質を盛り込むことである。ケーススタディの詳細は後述するが、ここでは、鍵となる毒性学および暴露データ、用量反応モデルの結果、および算出された MOE 値をまとめる。一般的な評価原理については、実例と共に論文中で説明する。

### 2.2. 発がん性データの選別

最近の研究により、ヒトにおいては DNA 反応機序が発がんに関連していることが明らかになっており、遺伝毒性の知見は前提条件と考えられている (Preston and Williams, 2005)。その知見は専門家の見解に基づいており、再評価はされていない。それ以外の場合には、「the mode of action human relevance framework」(Meek et al., 2003) を使用して発がん性データのヒトとの関連性を評価するのが適切かもしれない。

原則として、MOE 計算にはヒトの食事暴露とがん発生率との関連に関する説得力のある証拠を示している疫学研究データが用いられる。ここで選択した物質の中で、そのようなデータが使えたのはアフラトキシンのみであり (EFSA, 2007)、したがってヒトにおける MOE 値を用いた比較はできなかったと思われる。それゆえ、実験動物で行われた発がん性試験データに焦点を合わせ評価を行った。

モデル化のために使用された発がん性試験の大部分 (12 物質のうち 10 物質) は、発がん性試験の現行基準に従って行われた。残りの 2 物質の発がん性試験は使用に適していると考えられなかった。しかしながら、現行基準に従って行われた動物実験でも用量が少な過ぎる、あるいは多過ぎるなど、必ずしもモデル化に有用なデータを提供していない。試験デザインに関し、剖検、腫瘍または前がん病変の評価が許容できる項目で実施されている

かの試験の質が重要な点であった。

ほとんどのげっ歯動物の発がん性試験が規則上の要求事項を満たすために、欧州医薬品審査庁、欧州連合、ICH、厚生労働省、経済協力開発機構（OECD）、米国環境保護庁、米国食品医薬品局などの当局によって開発されたガイドラインに従って実施されている。これらの様々なガイドラインは種・系統の選択、用量の選択、試験期間、組織検査、判定基準、統計解析について規定されている（詳細は Williams et al., 2008）。通常、米国国家毒性プログラム（NTP）によって行われた試験で示されるような動物実験は、雌雄のラットもしくはマウスの一般的な系統の中の 1 つを使い、2 用量（うち 1 用量は最大耐量）で 1 群あたり 50 匹以上の動物に投与し、約 40 の腫瘍が誘発される典型的な組織について評価する。動物実験結果を評価する時には、十分な過去の対照データが利用可能であることが重要である。適切に計画され実施された試験からは、検討した化学物質が一つ以上の性および種における多発性発がん物質であるか否かに関するデータが得られる。これは発がん物質が遺伝毒性機序によって活性化されている傾向があるかどうか、または、潜在的なヒト発がん物質としてみなされる傾向があるかどうかを考える際に、重要情報となりうる。

プロトコルが一般的な方法から外れている試験も重要になる場合がある。重要標的臓器における発がん性が明らかになった例として、PhIP が投薬された F344 ラットの前立腺がん（Imaida et al., 2001）や、その系統や種における自然発生腫としては稀である特異的な腫瘍のタイプがある。試験は 2 年に満たない期間で実施されたが、それが MOE 評価に重要だと考えられた時は、2 年の平均投与量を定めるために投与期間に対する修正が適用された。投与の違い（投与方法や投与期間）は、ECHA（2008）に記載されている方法により修正された。これは、実験期間が標準寿命よりも短い場合、観察される腫瘍の数が生涯で発生するであろう数よりも過少評価してしまう事を意味している。仮に投与を標準寿命である 104 週の前に  $w$  週（ $w \leq 104$  週）で終えて、その動物が 104 週の最後まで観察された場合には、観察された腫瘍発生頻度を与える平均一日投与量  $d$  は、 $w/104$  で修正される。仮に投与が  $w_1$  週で終わり、観測が  $w_2$  週までの場合には、観察された腫瘍発生頻度を与える平均一日投与量は  $(w_1/104)$ （ $w_2/104$ ）によって修正される。したがって、104 週間の標準試験期間で 96 週間続いたラット試験は、 $(96/104)^2 \times d$  により修正される。同じ論法によって、動物に 1 週間のうち 5 日間投与するなら、観察された腫瘍の発生頻度を与える一日量は  $(5/7) \times d$  で修正される。

本検討の中では、MOE 計算は標的組織の暴露に関連する腫瘍に対して行われており、良性腫瘍と悪性腫瘍が両方ある場合は、その両方がある特定腫瘍タイプから発生したと容認できる場合のみ合算された（例えば肺）。大抵の場合には、データは用量反応評価の感度がそれほど高くなく、バックグラウンドを含んでおり、モデル化に全てのタイプの腫瘍の合計を使用することはなかった。投与に関連する腫瘍を有する動物の総数に関するデータもモデル化したが、一般的には個々の腫瘍よりも BMD(L)値が高くなった。この例外としてはベンツ[a]ピレン（BaP）と多環芳香族炭化水素（PAH）があるが、これは暴露が PAH 類

の混合物に対して起こるため、PAH 混合物と BaP がタイプの異なる応答の誘導を介して異なる種類の腫瘍を誘導するためである。したがって、PAH に関しては、担がん動物の数がモデル化に最も適切なデータと考えられた。同一の原発組織由来の良性腫瘍と悪性腫瘍を両方とも含めた理由は、標的組織における腫瘍誘導能を最大限に見積もるためであった。強制経口投与で発生する前胃部および腺胃部の腫瘍は、その投与手法における局所刺激が原因である可能性があり (IARC, 2003)、ヒトにおける摂取した食事由来の発がん物質の潜在的発がん作用への関連性を示すとは考えられていない (例えば、1-メチルシクロプロペン不純物による前胃部腫瘍)。吸入試験は、その暴露経路が経口による食事によるものと異なるため、考慮されていない (例えば、ベンゼン)。高い頻度で自然発生する F344 ラットの精巣の間質細胞腫瘍 (Williams et al., 2008) は、一般的にヒトにおけるリスク評価にはほとんど関連性が無く、そのデータは MOE 値 (例えば、ロイコマラカイトグリーン) の決定には使用されなかった。

本検討の中では、BMD と MOE アプローチを使用する特定の腫瘍を採用するための重要な必要条件は、腫瘍が直接作用性の遺伝毒性機序で発生した可能性があるということとした。複数の組織における腫瘍の増加は、腫瘍が実際に発がん物質による直接的な遺伝毒性によって誘導されたということをより確かにするものとして利用できる。いくつかの腫瘍については、閾値を持つと考えられているホルモン様機序を主として、あるいは、酸化ストレスなどのように腫瘍形成上重要な役割を担う過程を介して発生すると考えられるかもしれない。フェントン反応で発生するヒドロキシラジカルが DNA 付加体を形成する鉄誘導性酸化ストレスの場合には、影響を受ける臓器に保護的に作用する抗酸化物質の濃度が DNA 付加体形成前に減少される必要があるため、毒性は事実上閾値が存在する。閾値は事実上臓器における抗酸化の蓄積の限界である。したがって、もし腫瘍の発生段階における律速段階が、ラットにおいて胆管がんを誘導するフランの酸化ストレスのような間接的な遺伝毒性メカニズム (Hickling et al., 2009a,b) や、あるいは細胞増殖の代償性増大に繋がるような重要な細胞毒性を含んでいると考えられる場合には、MOE アプローチを用いた定量的評価に不相当と考えられていた。ラット精巣の間細胞腫 (ライディッヒ細胞腫) は、通常、ホルモンの恒常性機能の異常が原因で発生すると考えられており、それ故に、MOA (作用機作) 研究を別な方法で示さなければ、直接的な遺伝毒性メカニズムで発生するとは考えられていない。

BMD 計算用の適切な腫瘍性反応を選んだ後に、最も小さな BMD を示す腫瘍タイプについて MOE が算出された。

Table 1

## MOE 評価の対象物質

物質	発がん性データの質	最も感受性の高い種における発がん性 <sup>a</sup>	暴露データの質	食事由来の暴露の性質
アクリルアミド	ラット2試験、質は中程度	中	質は非常に高く、複数の国の暴露分析結果が利用可能	高温調理中に生成し、特にデンプンを含む食品で多い。食事中に常に存在。
アフラトキシンB1	現行基準に則っていない古い試験は多くの種で実施されている	高	質は非常に高く、複数の国のデータセットおよび暴露分析結果が利用可能	ある地域の落花生、木の实、ドライフルーツのような食品に共通して含まれるカビ毒で、これらの食品中に常在。
ベンゼン	質は良いが、エンドポイントおよび暴露経路とヒトのがん発生率との関連は疑問がある	低	質は低く、経口摂取の暴露データが不足しており、疑問の余地がある	環境汚染物質であり、飲料中に安息香酸とアスコルビン酸があると生成することが判明。それらの食品中に常在。
ベンツ[a]ピレンおよび多環芳香族炭化水素	マウスおよびラットにおける最近の質の良い試験がある	中	質は非常に高く、食事由来の暴露に関する利用可能な多数の一致した報告がある	環境汚染物質で、調理中や乾燥中に生成。それらの食品中に常在。
1,3-ジクロロ-2-プロパノール	ラットの試験が一つあり、質は良い	低	質は高く、利用可能な一致したデータがある	発酵産物。それらの食品中に常在。
カルバミン酸エチル	いくつかの古い試験があり、最近ではマウスの質の高い研究がある	低	質は高く、多数の食品由来の利用可能なデータがある。特定のアルコール飲料の消費に関するデータが不足している	発酵産物であり、特に核果ブランドで多い。ある種の食品に常在。
フラン	試験の質は高いが用量反応データが乏しい	中	質は高く、米国に利用可能な詳細な分析結果がある	調理中に生成し、それらの食品中に常在。
ロイコマラカイトグリーン	ラットおよびマウスの両方で2005年に実施した質の高い試験がある	中	質は高いが、暴露は限定された調査データに基づくものである	魚の養殖で非合法的に使用される抗真菌剤マラカイトグリーンの代謝物。暴露は間欠的である。
1-メチルシクロプロペン(1-MCP)不純物	ラットおよびマウスの両方で1986年に実施した質の高い試験があるが、対照群+2用量のみの実施である	低	質は低く、1MCPや不純物に関するデータはない。暴露は最大残留基準値(MRLs)を基とした	1MCPは果実の熟成制御に使用される。暴露は間欠的である。
メチルオイゲノール	質の高い試験がある	低	質は低く、評価におけるばらつきが大きい。暴露のほとんどはスパイス由来	ハーブ類およびスパイス類、特にバジルに含まれる天然成分。それらの食品中に常在。
PhIP <sup>b</sup>	現行基準に則っていない古い試験はいくつかある	中	質は高く、複数の汚染源に関する利用可能な一致したデータがある	肉類や魚を高温で調理する際に生成。それらの肉、魚の消費者において連続性の暴露がある
スーダン I	質は高いが2試験のみ(マウスとラット)	低	質は低く、限られた暴露データにおいて大きなばらつきと不確実性が存在。シナリオはモデルの仮説に極端に影響されやすい。	非合法的な色素として使用。暴露は間欠的である

<sup>a</sup> 発がん頻度の増加を示す最低用量に基づいた定量評価。低: >10 mg/kg・bw/day。中: >0.1<10 mg/kg・bw/day。高: <0.1 mg/kg・bw/day。

<sup>b</sup> 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-f]pyridine。

## 2.3. モデル化において考慮すべき一般事項

がんの用量反応データは、国際化学物質安全性計画の文書「化学物質のリスク評価のための用量反応モデル化の原則 (WHO/IPCS, 2009)」あるいは最新の EFSA ガイダンス (2009) に従った用量反応モデル化によって分析された。各々の物質のエンドポイントは、傾向テストを行って予め分析した。重要な傾向が認められたものについては、データの用量反応解析を正確に実施して (次章で解説)、BMDs およびその 95%信頼限界 (BMDLs) を導き出した。

データにいくつかのモデルを当てはめることにより **BMD** を求め、客観的な基準によりそのうちの一つを選択する方法が通常行われる。各々のモデルによって **BMD** 値は異なる可能性があるため、使用する基準に基づいて **BMD** を決定する。一般には、最もフィットするモデル、あるいは最も **BMDL** が小さいモデルが選択される。最もフィットするモデルから得られる信頼限界は **BMD** 値の不確実性を過小評価する傾向があり、一方、最も **BMDL** が小さいモデルを選ぶと、不確実性は過大評価されてしまうことが多い。ここでは、それぞれの手法の代替法として「average-model アプローチ」(Wheeler and Bailer, 2007) が、**BMD** 値およびモデル化されたエンドポイントの **BMD** 値の信頼下限を計算するために用いられた。average-model アプローチは真の用量反応性を無視して求めた **BMD** 値の不確実性の特徴付けに適しており (Wheeler and Bailer, 2007)、その結果として、フィットするモデルによって算出する **BMDL** の最小値よりも数値が高くなると予想される。この手法では、Table 2 (※原文参照) で示す各モデルに各々のデータを順番に適合して、下記のプロセスに従って平均モデルを算出する。

- i. 各々のモデルについて、最適化に関連する“対数尤度値”を算定する。
- ii. “対数尤度値”は、モデルの相対的適合度の指標と考えられている。見積もられるパラメーターをこのモデルに当てはめて、以下で使用する“重み”を計算する。
- iii. いずれの用量（試験用量でなくてもよい）においても、モデル平均応答は各々のモデルの予測応答から計算でき、ii で得られる重みである予測応答の加重平均を算出する。この方法では、よくフィットしているモデルを、フィットしていないモデルよりも優先的に採用する。
- iv. モデル平均応答が **BMR**（たとえば過剰リスク=10%）と等しくなる用量を見つけ、この用量をモデルの平均 **BMD** と定義する。

ピアソンのカイ二乗適合度検定も同じように計算された。信頼限界や適合度検定の確率値  $P$  は、下のブートストラップ法で見積もり、下記に従って求めた。

- i. 上記の平均モデルを用い、この研究の各々の用量におけるがんを発生した動物の割合を計算した。
- ii. 実際のデータから用量および動物総数（サンプルサイズ）を割り出し、各用量について (i) で計算した値と等しい  $P$  値の二項分布によって影響を受けた動物数とサイズのサンプリングを行って、2,000 セットの新しい（人工的な）データを作成した。

iii. 各々の BMD 値およびカイ二乗の適合性を計算するため、平均モデルを作成した人工データ（実際のデータとして上記で説明）に当てはめた。

上記手順で算出した BMDL は、この方法で計算した 2,000 の BMD の累積分布の 5 パーセントイルであり、適合性統計の  $P$  値は、真のデータとして計算された値を超えたブートストラッパーカイ 2 乗値の割合である。mabmd というソフトウェア (Wheeler and Bailer, 2008) を計算に使用して、Table 2 に示す制約条件を使えるように変更している。

この手順をチェックする時には、米国 EPA の BMD ソフトウェア (BMDS; version 1.4.1c) (US EPA, 2007)<sup>1</sup> を用いて Table 2 の各々のモデルをデータにフィットさせた。Weibull モデルでは、平均モデル手順で作成されたモデルと BMDS ソフトウェアパッケージで作成されたモデルにおいて、制限が少し異なった。いくつかのモデルでは、形状パラメーターがやむをえず 1 を超えてしまうことがあった。そのようなモデルでは、形状パラメーターが 1 以下（通常 0 以上）になると、用量が 0 のときに用量に関する用量反応曲線の傾きが無限大になる。この状態は生物学的にありえないため、形状パラメーターは常に少なくとも 1 になるよう制約する必要があるという意見がある。しかし、Wheeler と Bailer (2007) は、Weibull モデルにおける形状（パワー）パラメーターの限度を BMDS の既定値である 1 から 0.5 にゆるめることで、モデルはある程度線に乗るようになり、平均的な BMDL の統計的特性が改善された。しかし、BMDS ソフトウェアは 0 より大きい、あるいは 1 より大きいという制約を使えるだけなので、このプロジェクトでは形状パラメーターが 0.5 未満にならないように工夫された BMDS Weibull モデルの改良版が使われた。log-probit モデルでは、形状パラメーター  $\beta$  が 0 より大きくなるように設計されており、これにより用量増加に伴って log-probit が急速に上昇するようにしている。しかし、log-probit においては用量が 0 の時の傾きは常に 0 であるため、いくつかのケースにおいてプロットによる可視化はできないものの、この BMDS の制約緩和は log-probit モデルにおける用量反応曲線を生物学的に不可能な結果を導くものとはなっていない。

過剰リスクを 1%、5% および 10% としたときの BMD が計算され、 $BMD(L)_{01}$  と  $BMD(L)_{05}$  として付録のケーススタディー中に掲載されている。4.2 章での BMR の考察を考慮して、これらは MOE を算出するための PoD として用いられなかった。比較のために、 $BMD(L)_{10}$  の値は BMDS ソフトウェアで利用可能なモデルにより算出されたものとし、BMDS ソフトウェアのガイダンスに従って、データにフィットした最も低い値も比較用として含まれた。全体の手順は統計処理言語 R を使って自動化され (R Development Core Team, 2007)、平均モデル手順と BMDS モデルの両方を包括した。

<sup>1</sup> <http://www.epa.gov/NCEA/bmds/index.html>.

## 2.4. T25 の計算

T25 値は、Sanner らによって報告（2001）されている通りに計算された。一般的には、モデル化のために選択した腫瘍タイプの発生頻度が統計学的に有意に増加した最低用量を、T25 の計算の基礎として用いた。この用量 ( $D$ ) の過剰リスク ( $R$ ) は、追加リスク（投与群の発生頻度%－対照群の発生頻度%）を対照群の影響を受けない部分（100－バックグラウンド応答 (%)）で割って算出した。この T25 は、 $(D \times 25) / R$  である（例については付録を参照）。もし、高用量によって T25 を小さく出来たのであれば、その値を使用している。

## 2.5. 暴露評価

食事からの暴露（時には摂取と呼ばれる）の推定は、しばしばデータが不足するという制約を受ける。そして暴露量の推定に使用するためにデータを集めることはほとんどない。最近の例題に用いている推定も、説明の目的で過去のレビューから引用したもので、必ずしも同質のものではない。多くの場合、デフォルトの仮定（通常保守的である）は、特定のデータが不足した状態で作成されている。例えば、ここに示す例では、メチルシクロプロペンに含まれる発がん性を有する不純物についてのデータがなく、メチルシクロプロペンの最大残留基準値（MRLs）を使用し、不純物の食事由来の暴露量を計算するための不純物レベルの推定が行われた。スーダン I の場合は、食用として認められておらず、たまたに見受けられる高レベルの汚染が、食事からの推定暴露量のシナリオよりも 5 倍も高く見積もる仮説のモデル化につながっている。

もっとも基本的な状況の場合、食事暴露量の推定は一般には一日当たりのグラム量による食品の消費量や、食品に含まれる当該物質の濃度として計算される。食品の消費量や汚染物質濃度数値の具体的選択は、決定論的または点推定であるので、評価者によって、適切な方法で行われる。それは、当該物質を含んでいるすべての食品において、食品の摂取データを選択することで慢性モデル、亜慢性モデル、あるいは急性消費のいずれかを評価者が選択することになる。単回の食品摂取は急性の摂取を表わしており、一方、複数回摂取の平均は、慢性または亜慢性シナリオで表すことができる。食事からの暴露量推定で使用される汚染濃度は、ハザードのタイプにも基づいている。急性毒性物質には、毒性が出る単回投与量として、高パーセント濃度を用いる。また、生涯の長い期間にわたって影響する毒性物質には、濃度の異なる食品を食べることを念頭に置いて、食品中の平均濃度が必要となる。

確率的推定には、影響を受ける集団における食品消費の完全な分布と、食品中の当該物質の完全な分布のどちらかあるいはいずれかが利用できる。いずれの場合も、暴露評価者は最終的にはリスク評価全体の結果に影響する仮説を作る必要がある。

食品中の汚染物質については、さらに追加の考慮事項が必要となる。アクリルアミドや PAHs のような遍在的な汚染物質については、実質的にすべての食品サンプルに広範囲にわたって汚染物質が存在していることが、食品からの暴露評価において不確実性が少ないという状況につながっており、したがって慢性的な暴露は確実に評価されている。食品中に稀にしか存在しない汚染物質、あるいはほとんど食べることのない食品にしか含まれていない汚染物質については、リスク評価者は、加工済みのデータ、あるいはゼロの値が多くあるようなデータセットを用いることで生じる不確実性の増加について検証しながら、食品からの暴露データを注意して使わなければならない。例えば、観賞魚の餌の着色に使われるマラカイトグリーンが分解して生成するロイコマラカイトグリーン (LMG) について考えてみよう。マラカイトグリーンとその代謝物の LMG は、養殖魚への使用が許可されていない。しかし、表面の寄生虫や真菌の治療にマラカイトグリーンの不正使用が確認されており、LMG は時折いくつかの養殖魚種より見つかっている(一般的に検体の約 10%)。LMG によって汚染されている可能性のある特定の種ではなく全種類の魚の消費分布を使用したり、あるいは全ての魚が LMG によって汚染されていると仮定することは、LMG のヒトへの慢性的な暴露を過大評価することに繋がる。

同じようなことが遍在的な環境汚染物質であるベンゼンにも当てはまる。ベンゼンは高揮発性である(空气中に揮散する)ため、食品への汚染は限定的であり、食事からの暴露は最小限(総ベンゼン暴露量の 1%未満)と考えられている。しかし、最近になってベンゼンは炭酸飲料などの特定の清涼飲料水において存在が報告されていて、ソフトドリンクのハイエンド<sup>2</sup>消費者は、暴露評価を検討する必要があるとされている。本稿では特に言及しないが、リスク評価においては特に暴露量の高いグループを考慮すべきであり、これらのグループについての暴露データを得る努力が求められる。このようにデータが不足しているとき、MOE が与える潜在的な影響について、MOE の注釈として注意深く解説されている必要がある。

<sup>2</sup> 本稿では、ハイエンド消費者という用語が使用されている。この一般用語は、食事からある物質の暴露をうけている全集団の中で高暴露側に位置する消費者を意味している。規制団体や学術団体では、これら消費者の暴露を示すものとして、通常は 90 パーセンタイル (P90)、95 パーセンタイル (P95)、あるいは 97.5 パーセンタイル (P97.5) という用語を用いるため、ここでも有用な特定情報として暴露のパーセンタイル値を使用する。ローエンドという用語、あるいは MOE 計算に使われている低食事暴露とは、暴露の平均値あるいは中央値 (50 パーセンタイル) を指していることもあるし、摂取シナリオモデルが示す暴露範囲の最も低い部分を指していることもある。

## 2.6. MOE の計算

本論文中のケーススタディとして実施された食事からの暴露評価は、アメリカの食事摂

取データと同様に、ヨーロッパ各国の食品摂取のデータを用いて行われた。加えて、実施した物質のいくつかには、データの不足あるいは不適切さをシナリオあるいは仮説で補っている。これらのデータより算出された MOE は、注意して比較すべきである。しかしながら、提供された MOE 算出に用いられた食事由来の暴露評価は全て一貫しており（すなわち、集団の平均、あるいは高パーセンタイルの消費者のいずれかを反映している）、異なる化合物の MOE を比較することは、異なる相対レベルの懸念を反映することができる。Table 31 に示した MOE は、各々別のデータから導き出されたものであるが、12 の対象物質を、影響を受ける集団に対するハザード重要性のおおよその減少順に示している。絶対的な比較は、消費および発生データが比較対象となる同一の集団に利用できる時のみ、実施されるべきである。

一方、遺伝毒性発がん物質の PoD は、動物が一生涯にわたって一定量を摂取する慢性毒性試験から求められたものであり、ヒトへの暴露は、常にそのパターンと比較できるわけではない。食事由来の暴露には日間変動があり、極端なケースでは、例えば全く摂取しない期間に摂取のピークがあることが考えられる。このような不確実性についても、リスク管理者や利害関係者に伝えなければならない。

### 3. 暴露マージン

12 の事例研究にて見積もられた BMD/L と T25 の値について、以下で説明する。MOE 値とは、それらを得るのに使用した発がん性や暴露データの精度不足を認めただうえで、1 つの重要な数字として概算したものである。

#### 3.1. アクリルアミド

アクリルアミドはポリアクリルアミドの製造における化学的中間体として 1950 年代から用いられてきた工業化学物質であり、多くの食品で高温調理時に生成されることが近年になってわかってきた。ヒトでのアクリルアミドの神経毒性は、職業的な事故暴露としてよく知られている。動物でのアクリルアミド実験研究では、神経毒性に加えて、生殖毒性、遺伝毒性、および発がん性が示されている。アクリルアミドは、食品、特に高炭水化物かつ低タンパク質のものが調理や他の加熱工程で高温にさらされると生成される。

JECFA は、乳腺腫瘍データから BMD<sub>10</sub> と BMDL<sub>10</sub> をそれぞれ 0.48–0.57 と 0.30–0.46 mg/kg-bw/day の範囲とし、MOE の算出には最も低い BMDL<sub>10</sub> を用いた (FAO/WHO, 2006)。ここで注意すべきことは、JECFA は 2 つの利用可能な動物実験 (Friedman et al., 1995 and Johnson et al., 1986) から得られた乳腺腫瘍データを動物実験の共分散分析として、あわせて BMD 分析に適用しているが、これはモデル平均を算出するのに用いる Wheeler らの

ソフトウェアパッケージ **mabmd** では不可能なことである。従って、データは Wheeler のソフトウェアを用いて別々に評価された。これは、この事例において、モデル平均アプローチからの **BMDL** が、なぜ **JECFA** で用いられる最も低いと期待される **BMDL** よりも高くないのかを説明している。

**Table 3** と **Table 4** は、雄雌ラットにおける 2 つの研究でのアクリルアミドによって誘導された腫瘍における、最も低い **PoD** と算出した **MOEs** を示している。**MOE** 算出に用いた平均および高食事暴露量は、第 64 回 **JECFA** で完結したたくさんの国際的なアクリルアミドの暴露評価を考慮したものである (**FAO/WHO, 2006**)。それらは報告された食事暴露の範囲の両端に反映された。

**Table 3**

アクリルアミドの **MOE** 算出のために得られた **PoD**

腫瘍	<b>BMD</b> <sub>10</sub> <sup>a</sup>	<b>BMDL</b> <sub>10</sub> <sup>a</sup>	<b>T25</b> <sup>b</sup>
雄ラット精巣周囲の中皮腫 <sup>c</sup>	1.50	1.00	0.9
雌ラット乳腺腫瘍 <sup>c</sup>	0.50	0.16	0.7

<sup>a</sup> mg/kg-bw/day でのモデル平均用量

<sup>b</sup> 0.5 mg/kg-bw/day の用量から得られた

<sup>c</sup> 飲水投与用量 0.01–2.0 mg/kg-bw/day の範囲で観察された (**Johnson et al., 1986**)

**Table 4**

雄雌ラットでのアクリルアミドによって引き起こされた精巣周囲の中皮腫および乳腺腫瘍から算出された **MOEs**

暴露評価 (mg/kg-bw/day)	モデル平均 <b>BMDL</b> <sub>10</sub> から算出した <b>MOE</b>
精巣周囲の中皮腫	
平均 (0.001) <sup>a</sup>	1,000
高レベル (0.004) <sup>b</sup>	300
乳腺腫瘍	
平均 (0.001) <sup>a</sup>	200
高レベル (0.004) <sup>b</sup>	40

a 平均暴露評価

b 上限パーセンタイル暴露評価

### 3.2. アフラトキシン B1

アフラトキシンはアスペルギルス属カビの特定の種によって産生されるカビ毒であり、落花生、木の実、ドライフルーツ、スパイス、イチジクといった食品での汚染が最も良く認められる。アフラトキシンは実験動物の複数の種において肝細胞がんを起こすことが示されている。IARC は、アフラトキシンは、特に慢性 B 型肝炎が多発する地域において、肝臓がんの原因物質であり、ヒトへの発がん性があると結論づけている (IARC, 2002a and IARC, 2002b)。アフラトキシン B1 は最も強力なアフラトキシンであると考えられている。それは *in vitro* や *in vivo* で DNA 損傷と突然変異を起こす。培養細胞と実験動物で示された突然変異スペクトル (大部分は p53 腫瘍抑制遺伝子の 249 番目のコドンで G と T の塩基対置換) は、アフラトキシン暴露が高いと予想される地域や B 型肝炎ウイルスによる慢性感染症が流行している地域の肝細胞がんの人にも多く見受けられる。これらの突然変異はアフラトキシン B1 の発がん性作用機作において重要な役割を持つ可能性が高いと考えられている。

アフラトキシン B1 は動物試験では、肺、腎臓、腸のような他の部位でも腫瘍を引き起こすと報告されているが、利用できる用量反応データは肝臓での腫瘍発生のみであった。

経口暴露に関するヒトのデータは他の選択したいかなる発がん物質に対しても利用することはできないため、ヒトのデータは今回の検討ではモデル化しなかった。それゆえに、MOE s を算出するアプローチを比較することはできないと考えられた。モデル化するために選択した発がん性データ (Wogan et al., 1974) は、最も感受性の高い動物モデルとされている F344 雄ラットを用いた混餌投与による試験での肝細胞がんデータである。これは古い研究であり、現在の発がん性試験の設計において適切と考えられるものよりも用量群あたりの動物数は少ないが、多くの用量群で実施されたことは、用量反応モデルにとって利点である。用量は、摂取濃度に適用するデフォルトの変換係数を用いて評価された。異なる用量群の動物は異なる時期に屠殺されており、結果的に投与期間の違いを補正するために、計算に使用する用量群数を調整する必要があるがあった。最も高い 2 つの用量群は全試験期間よりも実質的に短い間で観察されたため、追加した用量反応モデルでは、最も高い用量 (54 週) と二番目に高い用量 (82 週) を逐次省略した。これらのデータセットから得た類似の BMD 値と BMDL 値、そして完全なデータセットの値を Table 5 に示す。BMDS ソフトウェアを用いて、EFSA (2007) は multi-stage モデルからの最も低い BMDL<sub>10</sub> 値として 0.00017–0.00034 mg/kg-bw/day を特定した。Table 5 の値との比較でのわずかな違いは、おそらく EFSA は、EC (2006) で明記され、最近の評価に適用されているような投

与期間と観察期間について個別に補正するのではなく、単独の用量補正のみを用いているためであると考えられる。

Table 5 と Table 6 は、最も感受性の高い動物種および性別である雄の Fisher ラットにおける肝細胞がんの誘導に基づき算出した PoD と MOEs を示す。MOE 算出において用いた平均および高摂取暴露量は、第 68 回 JECFA (FAO/WHO, 2008a) で結論されたアフラトキシン B1 の国際的な暴露評価を考慮したものである。低いほうの値は GEMS/Food データベースから最も低い母集団クラスター (cluster K) として報告された平均暴露範囲の平均値であり、一方、高いほうの値は、最も高い GEMS/Food クラスター (Cluster J) の範囲の平均値である。

Table 5

アフラトキシン B1 の MOE 算出のために得られた PoD

腫瘍	BMD <sub>10</sub> <sup>a</sup>	BMDL <sub>10</sub> <sup>a</sup>	T25 <sup>b</sup>
雄ラット肝細胞がん <sup>c</sup>	0.00039	0.00025	0.00039

<sup>a</sup> mg/kg-bw/day でのモデル平均用量

<sup>b</sup> 0.00124 mg/kg-bw/day の用量から得られた

<sup>c</sup> 観察された用量範囲: 投与期間および観察期間の調整後、0.00004–0.00124 μg/kg-bw/day (Wogan et al., 1974)

Table 6

異なる地域でのアフラトキシン B1 の食事由来の平均暴露評価から得られた MOEs

暴露データ (mg/kg-bw/day)	モデル平均 BMDL <sub>10</sub> から算出した MOE
低暴露地域における MOE (0.0000004) <sup>a</sup>	600
高暴露地域における MOE (0.0000026) <sup>b</sup>	100

<sup>a</sup> GEMS/Food Consumption Cluster Diet K (South America) における国際的な食事由来の暴露平均の下限-上限幅からの平均値 (FAO/WHO, 2008a)

<sup>b</sup> GEMS/Food Consumption Cluster Diet J (Africa) における国際的な食事由来の暴露平均の下限-上限幅の平均値 (FAO/WHO, 2008a)

### 3.3. ベンゼン

ベンゼンは、自然のプロセスと人間の活動から作られ広く使用されている化学物質であり、環境中にどこにでもある汚染物質である。環境汚染物質としての食品中での存在に加えて、それはアスコルビン酸と保存料である安息香酸を含んでいる飲料中でも形成される。

人間においては、ベンゼン暴露の主な経路は吸入である。食事を介してのベンゼン暴露パーセンテージは1日総暴露量の1%未満と評価されているが、ベンゼンによる食品や水の汚染は、結果として経口摂取していることとなる (ATSDR, 2005)。食品からのベンゼンの発生レベルと摂取のデータは限られており、存在する暴露データの質は疑わしい。ベンゼンは様々な食品で検出されているが (例 Duarte-Davidson et al., 2001; Fleming-Jones and Smith, 2003 or HEXPOC, 2005)、食品中のレベルについては論争で満ちており不確実性も多分にあることから、食品からのベンゼンの暴露評価を成し遂げるにあたっては大きな影響を及ぼす。

ベンゼンの経口暴露における毒性データは限られている。ベンチマークドーズモデル化は、NTPによるF344/NラットおよびB6C3F1マウスにおける2年間の強制経口投与データより導かれた (NTP, 1986a)。この研究は質が高く、GLP条件のもとで実施されたものとして評価されている。この研究において、ベンゼンは多臓器発がん性物質として観察されたが、モデル化は雄雌のラットとマウスの両方の有病率と腫瘍形成のエンドポイントの感受性から、Zymbal腺がんに着目した。Zymbal腺は、まったく特異的 (ヒトでは退化している) というわけではないが、げっ歯類特有の臓器であることが知られている。Zymbal腺には人間の骨髄 (ヒトでベンゼンによって変異が誘導される主要臓器) で見つかる酵素が豊富にあり、フェノール代謝物質を毒性のあるキノンやフリーラジカルに活性化させるペルオキシダーゼが高いレベルで含まれている。サルファターゼもまた高レベルで存在する (Low et al., 1989 and Low et al., 1995)。

Table 7とTable 8に、雌のF344/NラットにおけるZymbal腺がんの誘導に基づき算出したPoDとMOEsを示す。データは5日/週の強制経口投与の研究からのものであり、それゆえにBMD/L値は5/7を乗じて一日平均用量に調整した。飲料水の消費からMOEを計算するために用いた食事由来の暴露量は、1日あたり500mLの高消費量で、ベンゼンを1ng/g含んでいるものとしてのデフォルトの評価を使って用意した。ベンゼンの食品からの暴露量の下限および上限はHEXPOCレポートに示されており (HEXPOC, 2005)、以前に報告された (そしてその後減少された) 非常に高レベル含有とは反対に、生卵にはたった2 ng/gのベンゼンを含有するとされている。

Table 7

ベンゼンのMOE算出のために得られたPoD

腫瘍	BMD <sub>10</sub> <sup>a</sup>	BMDL <sub>10</sub> <sup>a</sup>	T25 <sup>b</sup>
雌ラットのZymbal腺がん	31.7	17.6	34

<sup>a</sup> mg/kg-bw/day でのモデル平均用量

<sup>b</sup> 25 mg/kg-bw/day の用量から得られた

<sup>c</sup> 観察された用量範囲: 2年間の強制経口投与による一週間当たり 5日の 25–100 mg/kg-bw (NTP, 1986a)

Table 8

食品と飲料水からの保守的なベンゼン暴露評価から得られた MOEs

暴露データ (mg/kg-bw/day)	モデル平均 BMDL <sub>10</sub> から算出した MOE
飲料からの暴露 (0.000008 mg/kg-bw/day) <sup>a</sup>	2 × 10 <sup>6</sup>
食品からの暴露下限 (0.000003 mg/kg-bw/day) <sup>b</sup>	6 × 10 <sup>6</sup>
食品からの暴露上限 (0.00005 mg/kg-bw/day) <sup>b</sup>	0.4 × 10 <sup>6</sup>

<sup>a</sup> 保存料として安息香酸塩の使用により生成したベンゼンを含む飲料 (500 mL/日) の上限消費量を想定

<sup>b</sup> HEXPOC (2005)

### 3.4. BaP と PAHs ベンツピレンと多環芳香族炭化水素

PAHs は有機物質の不完全燃焼やさまざまな工業プロセスから生成し、それゆえに広範囲にわたる環境汚染物質である。それらは食品の調理過程でも形成される。通常、BaP 単独よりもむしろ PAH 混合物として暴露されている。15 種類の PAH は遺伝毒性発がん物質として考えられているが、経口経路によって発がん性試験がなされた PAH は BaP のみであり、他の個々の PAH の発がん性はわかっていない。暴露は常に PAH の混合物としてであり、各々、発がん能や標的臓器が異なる可能性があるため、BaP 単独の発がん性データはヒト暴露の比較には適切ではないと考えられている。雌マウスでの混餌投与による発がん性試験は、遺伝毒性発がん物質である PAH (Culp et al., 1998) と同様のプロファイルをもった 2 つのコールタール混合物にも利用することができ、これらは MOE アプローチに最も適切なデータを与えると考えられている。コールタール混合物は、マウスの肝臓、肺、腎臓、下垂体、舌、および消化管のいくつかの場所で腫瘍の増加を引き起こした。コールタール混合物の 1 つにおける 2 つの高用量データはモデル化から除いた。なぜならこれらの用量群のすべての動物が研究の終了前に死亡したためである。腫瘍ができたマウス数のモデル化はどんな個々の腫瘍のモデル化よりも低い BMD を示す結果となり、異なる PAH は異なる発がん性メカニズム、たとえば、代謝経路や突然変異のタイプと異なる腫瘍プロファイルの誘導をもっているため、最も適していると考えられた。

Table 9 と Table 10 は、コールドタール混合物における PAHs の投与によってできた腫瘍をもったマウス数にもとづいて算出した PoD と MOEs を示す。BaP は、PAHs の発がん性マーカー、および PAHs の暴露マーカーとして用いられている。MOE 算出に用いた平均摂取暴露量は、第 64 回 JECFA (FAO/WHO, 2005) で報告された典型的な PAH 暴露範囲の上限から得たものである。最も高い評価値は第 37 回 JECFA の考察から得られた (FAO/WHO, 1991)。

ヒトの健康のリスクアセスメントの根拠に用いられる最も関連性がある発がん性データについては不確実性がある。マウスのデータは、BaP 単独投与またはコールドタール混合物の成分を含む研究の中で、腫瘍発生箇所異なる結果が示されており、他の PAH が異なる作用機作を持つ、あるいは PAHs の組み合わせがおそらく標的臓器の分布を変える相互作用を引き起こしたことを示唆している。ラットにおける BaP によって誘導される腫瘍プロファイルは、マウスにおけるものとは異なり、ヒト健康に最も関連性があるかは不明確である。ラットの研究 (Kroese et al., 2001) は一週間に 5 日の強制経口投与が用いられており、それは摂餌投与と比較して薬物動態が異なる可能性がある。しかしながら、ラットのデータセットによるモデル化は、より高い BMDs を示し、それゆえにマウスデータがより感受性の高い種に相当するとして MOE 算出のために選択された。BMDs ソフトウェアを用いて、EFSA (2008) は、multi-stage モデルからの最も低い値として、BMDL<sub>10</sub> を 0.07–0.20 mg/kg-bw/day の範囲と算出し、一方、JECFA は同じデータセットから、わずかに高い BMDL<sub>10</sub> 0.10–0.23 mg/kg-bw/day の範囲として算出した。

Table 9

BaP の MOE 算出のために得られた PoD

	BMD <sub>10</sub> <sup>a</sup>	BMDL <sub>10</sub> <sup>a</sup>	T25 <sup>b</sup>
腫瘍が認められたマウス全体 <sup>c</sup>	0.17	0.12	0.26

<sup>a</sup> mg BaP/kg-bw/day でのモデル平均用量

<sup>b</sup> 0.44mg/kg-bw/day の用量から得られた

<sup>c</sup> 観察された用量範囲 : 0.027–3.15 mgBaP/kg-bw (Culp et al., 1998 and Schneider et al., 2002)

Table 10

PAH の暴露マーカーおよび PAH の発がん性マーカーとして報告された BaP の国際的な平均暴露評価の上限から得られた MOEs

暴露データ (mg BaP/kg-bw/day)	モデル平均 BMDL <sub>10</sub> から算出した MOE
平均 (0.000008) <sup>a</sup>	20,000

<sup>a</sup> FAO/WHO (2005) より

### 3.5. 1,3-ジクロロ-2-プロパノール

1,3-ジクロロ-2-プロパノール (DCP) は、食品加工、調理、貯蔵など様々な条件下で、食品中の脂質と塩化物イオンの反応によって生成する。最も高濃度のものは、酸加水分解した植物性タンパクや、麦芽製品などの原材料、醤油製品から検出されている。

Wistar 系ラットの雄に 1、2.1、6.3、19 mg DCP/kg-bw/day、雌に 0、3.4、9.6、30mg DCP/kg-bw/day の摂取量となる濃度の飲料水を 104 週まで与え続けた。雄は腎臓管状腺腫および腎臓管状腺がん、肝細胞腺腫および肝細胞がん、舌乳頭腫および舌がんをそれぞれ合わせたもので、用量との相関が認められた。一方、雌では、肝細胞腺腫および肝細胞がん、舌乳頭腫および舌がんをそれぞれ合わせたもの、さらに甲状腺の濾胞細胞腺腫および濾胞細胞がんを合わせたもので、用量との相関が認められた(RCC、1986年)。DCPは *in vitro* では遺伝毒性を示したが、*in vivo* では示さなかった。標的臓器での作用機作 (MOA) を確定するデータは不十分だが、いくつかの組織で腫瘍を誘発した事実が、遺伝毒性の MOA を示唆した。

雄のラットの腎腫瘍は、全身性の遺伝毒性の作用機作 (MOA) によって引き起こされる可能性が最も高いことを根拠に重要な腫瘍タイプとして選択された。Table 11 および 12 は、雄のラットに DCP を投与による腎腫瘍 (腎臓管状腺腫および腎臓管状腺がんを合わせたもの) の誘発 (それが最も低い BMDL の値となる) から推定される PoD および MOE を示す。MOE を推定するために使われた食事からの平均暴露量は、JECFA (FAO/WHO, 2007) の第 67 回会合で検討された国民の平均暴露報告範囲の上限を採用した。高推定値は、同会合で検討された 95 パーセンタイル暴露量報告の上限を採用した。

Table 11

DCP の MOE 算出のために得られた PoD

腫瘍	BMD <sub>10</sub> <sup>a</sup>	BMDL <sub>10</sub> <sup>a</sup>	T25 <sup>b</sup>
雄のラットの腎臓腺がんおよび腺腫を合わせたもの <sup>c</sup>	12.5	9.62	26

<sup>a</sup> モデルの平均投与量 mg/kg-bw/day

<sup>b</sup> 19mg/kg-bw/day の腫瘍発生率から直線外挿により計算

<sup>c</sup> 観察した用量範囲：1、2.1、6.3 および 19mg/kg-bw/day 飲水投与 (RCC, 1986)

Table 12

雄のラットで腎腫瘍合計の評価より得られた MOEs

暴露量 (mg/kg-bw/day)	モデル平均 BMDL <sub>10</sub> から算出した MOE
平均 (0.00009) <sup>a</sup>	100,000

高値 (0.000136) <sup>a</sup>	70,000
----------------------------	--------

<sup>a</sup> FAO/WHO (2007)

### 3.6. カルバミン酸エチル (エチルカーバメート)

カルバミン酸エチルは、以前は工業用、医薬用、獣医用として使用されていたが、現在の暴露は主に発酵食品および飲料の消費からとなっている。カルバミン酸エチルは発酵工程あるいは保管中に生成し、アルコール飲料において高濃度で見つかったほか、核果ブランデー、パン、醤油、およびヨーグルトでも確認されている。

カルバミン酸エチルは遺伝毒性が明確に示されている：ラットおよびマウスにおいて、カルバミン酸エチルは、CYP2E1 によってカルバミン酸ビニルエポキシドへの代謝活性を受ける。カルバミン酸ビニルエポキシドは、核酸とタンパク質に共有結合し、腫瘍組織から DNA で塩基対置換の誘発を含む付加物の生成をもたらす。肝臓および肺における DNA 付加物を化学的に特徴付ける研究で、エテノ付加物の生成が明らかとなり、同様の付加物がカルバミン酸ビニルにおいても見られた。リスクアセスメントのための重要な研究としては、マウスにおける発がん性に関する最近の長期研究がある (NTP, 2004)。カルバミン酸エチルは飲料水で 0、10、30、90mg/L 投与された。マウスの肺胞/気管支腺腫またはがんの増加する発生率は重大な応答と考えられ、関連する用量-反応のデータが分析された。カルバミン酸エチルの用量-反応は雌雄による違いはなく、より多い投与グループとなるよう雌雄を合わせた分析 (各グループの個々の投与量が利用可能) が実施された。

Table 13 および 14 は、マウスの気管支腺腫あるいは気管支がんの誘発をもとに計算された出発点(PoD)および MOE を示している。下限 MOE は JECFA (FAO/WHO, 2005) の第 64 回会議で検討されたアルコール飲料を除く食物からのカルバミン酸エチルの暴露量を使用して計算された。上限 MOE は、同じ会議で完結したアルコール飲料を含むカルバミン酸エチルの暴露の考察から計算された。

Table 13

カルバミン酸エチルの MOE 算出のために得られた PoD

腫瘍	BMD <sub>10</sub> <sup>a</sup>	BMDL <sub>10</sub> <sup>a</sup>	T25 <sup>b</sup>
マウスにおける肺胞/気管支腺腫およびがん <sup>c</sup>	0.50	0.25	1.0

<sup>a</sup> モデル平均投与量 (mg/kg-bw/day)

<sup>b</sup> 1.2 mg/kg-bw/day から直線外挿により計算

<sup>c</sup> 観察された用量範囲 : 0, 0.9 (1.2), 2.8 (3.3), 8.2 (10.1) mg/kg-bw/day の飲料水を雌および雄のマウス各々に 2 年間投与

Table 14

食事および飲料からのカルバミン酸エチル暴露の国際的評価より得られた MOEs

暴露データ (mg/kg-bw/day)	モデル平均 BMDL <sub>10</sub> から算出した MOE
0.000015 (アルコール飲料を除く) <sup>a</sup>	20,000
0.00008 (アルコール飲料を含む) <sup>b</sup>	3,000

<sup>a</sup> 5 地域の食事由来の平均暴露 (FAO/WHO, 2005)

<sup>b</sup> 食事由来に加え、アルコール飲料由来の高レベル暴露を追加した平均暴露 (FAO/WHO, 2005)

### 3.7. フラン

フランは食品中、例えばコーヒー、肉やさまざまな野菜から作られたベビーフードを含む缶・瓶詰め食品の中で発生し、炭水化物の熱分解によって形成されると考えられている。げっ歯類におけるフランの発がん活性のメカニズムはまだ十分に解明されていない。このメカニズムには、直接的(遺伝子に作用)および間接的なメカニズムの両方が含まれているかもしれない。いくつかの知見ではフラン又はその最も近い代謝産物である *cis*-2-butene-1,4-dial が直接 DNA と反応しうることを、また、この反応が標的細胞内で生じた場合、フランで誘発されたがんとなりうることを示唆している。ラットの肝臓でフランによって生じた胆管がんは酸化ストレスを含むメカニズムを通じて生じると考えられているため (Hickling et al., 2009a,b)、この種のがんはフランの MOE 算出に用いられなかった。そこで、雄のラット肝細胞腺腫と肝細胞がんのデータが MOE 算出のために使用された。というのは、それらのデータは直接的 (遺伝子に作用) メカニズムと比較的よく関係していると考えられ、最も保守的な BMDL 値を与えると考えられたためである。そのデータは 1 週間あたり 5 日間の強制経口投与からもたらされ、そのため BMD(L) 値は毎日の平均投与量に 5/7 を乗ずることによって、1 日の平均投与量に調整されている (Table 15 - 17)。MOE を算出するために使用された食事からの平均暴露量は、フラン暴露の分布解析による平均暴露量であり、アメリカ合衆国の FDA ウェブサイト上で公表されたアメリカでの発生データが用いられた。また 90 パーセントイル値の暴露データについても同様の分析によるデータが用いられた。

フランはラット、マウスにおいて肝細胞腺腫や肝細胞がんを引き起こすが、BMDL 値 (または T25 値) はマウスのデータよりもラットのデータの方が低かった。マウスの作用機作 (MOA) については大きな疑問がある。MOE を得るための今回の検討の対象は、腫瘍進展の作用機作 (MOA) が、少なくとも部分的に実際に遺伝毒性があると考えられる動物研究から得られるデータを選択することである。この場合、重要な腫瘍の選択が、PoD として用いられる BMDL 値に大きく影響を与えた。いくつかの研究では、細胞毒性が腫瘍の発達に影響を与える程度について、いくらか不確実な点が残されている。

Table 15

フランの MOE 算出のために得られた PoD

腫瘍	BMD <sub>10</sub> <sup>a</sup>	BMDL <sub>10</sub> <sup>a</sup>	T25 <sup>b</sup>
雄ラットの肝細胞腺腫およびがん <sup>c</sup>	1.84	1.28	1.6

<sup>a</sup> モデル平均投与量 mg/kg-bw/day

<sup>b</sup> 2.9 mg/kg-bw/day に調整された投与量より得られた

<sup>c</sup> 観察された用量範囲：2-8 mg/kg-bw//1 週間当たり 5 日間（2 年間の強制経口投与）  
（NTP, 1993）

Table 16

子供（>2 歳）と大人の見込みの食事からのフラン暴露量により算出される肝細胞腺腫およびがん（合計）に対する MOEs

暴露評価（mg/kg-bw/day）	モデル平均 BMDL <sub>10</sub> から算出した MOE
平均（50%） 0.0003 <sup>a</sup>	4,000
高レベル（90%） 0.0006 <sup>a</sup>	2,000

<sup>a</sup> 参照先：<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/ac/04/slides/2004-4045s2.htm>

Table 17

子供（0-1 才）のフラン食事からの暴露量により算出される肝細胞腺腫およびがん（合計）に対する MOEs

暴露評価（mg/kg-bw/day）	モデル平均 BMDL <sub>10</sub> から算出した MOE
平均（50%） 0.0004 <sup>a</sup>	3,000
高レベル（90%） 0.001 <sup>a</sup>	1,000

<sup>a</sup> 参照先：<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/ac/04/slides/2004-4045s2.htm>

### 3.8. ロイコマラカイトグリーン

マラカイトグリーン塩酸塩は魚と染色産業に使用されるトリフェニルメタン系の染色剤である。ロイコマラカイトグリーン（LMG）は生体内で腸内細菌によりマラカイトグリーンが還元されて生成する。マラカイトグリーンを水産業に使用することは認められていないが、安価で効力が高いことから不法に使用されているらしい。魚の筋肉中のロイコマラカイトグリーンの存在は、養殖魚へのマラカイトグリーンの不法な使用によるものであるため、ロイコマラカイトグリーンへの暴露は断続的である。利用可能なデータによるとロイコマラカイトグリーンが残留している魚はわずかに 10-15%程度である。しかしながら、魚の消費量のデータは一般的に天然と養殖を分けていない。消費される（鮮魚で海洋性の）全ての魚がサーベイランス調査で報告されたロイコマラカイトグリーンの平均濃度に汚染

されていると仮定するため、摂取予想量は極めて保守的な結果となると考えられる。

限られたサルモネラ、CHO/HGPRT アッセイ、および CHO 細胞を用いたコメットアッセイからの *in vitro* 変異原性試験において、LMG は陰性結果が得られている。Clup らは (1999) LMG で処理したマウスの肝臓にシングル DNA 付加体が存在し、用量に伴って増加すると報告している。遺伝子突然変異試験では LMG は生体内で肝臓の DNA 変異を誘発することが示されている。Big Blue F344 ラットを用いた研究では、LMG は最も高い用量（食餌中 543ppm）の 16 週目においてのみ lac1 変異を増加させたが、32 週以降は増加が見られておらず、あいまいな結果となっている。雌の Big Blue B6C3F マウスによる研究では、餌に LMG を処理したマウスの肝臓 DNA の CII 変異頻度が増加することが示されている。さらに DNA に見られる変異スペクトルは対照のマウスと異なることが示されている。総合するとこれらのデータが発がん性試験における標的臓器とした *in vivo* 変異原性の知見を提供している。

F344 ラットにおいて精巢の間細胞腺腫が報告されているが、2.2 章で論じたようにヒトとの関連性が疑わしいため、このエンドポイントは出発点 (PoD) を求めるのに使用されていない。間細胞腺腫は 2 桁低い BMDL<sub>10</sub> を与えていたかもしれないが、全ての用量で高い発生率が報告されており (0, 5, 15, 30 mg/kg-bw/day の用量でそれぞれ 37/48, 42/47, 43/48, 45/47)、データがモデル化に適していない。最も適合したモデルは、非常に低い用量範囲を超えると反応が急激に立ち上がり、設定された用量範囲においてはプラトーに達するので、BDML<sub>10</sub> は 0 に近くなる。

ヒトのリスク評価と関連した主要な用量反応評価は Clup らが報告 (2006) した混餌投与による NTP 調査とされており、雌の B6C3F マウスにおける肝細胞腺腫と肝細胞がんの増加が認められた (Table 18)。

魚中の LMG 濃度については限られたデータしか利用できなかったため、暴露推定量は仮定に依存するところが大きく、保守的な結果となっている。

算出された MOE を Table 19 に示した。平均 MOE 値は成人の「平均全国推測値」を反映させた暴露を基に計算した。95 パーセンタイル推測値は FSANZ レポート (FSANZ, 2005) に報告されているオーストラリアでの 95 パーセンタイルを反映させた。

Table 18

ロイコマラカイトグリーンの MOE 算出のために得られた PoD

腫瘍	BMD <sub>10</sub> <sup>a</sup>	BMDL <sub>10</sub> <sup>a</sup>	T25 <sup>b</sup>
雌のマウスにおける肝細胞腺腫およびがん (合計) <sup>c</sup>	39.6	20.4	87

a モデル平均用量 mg/kg-bw/day

b 用量 63mg mg/kg-bw/day から得られた (対照と 63mg mg/kg-bw/day グループの発生率はそれぞれ 6%と 23%)

c 観察された用量範囲 : 0, 13, 31, 63 mg/kg-bw/day (Clup et al., 2006)

Table 19

食事からのロイコマラカイトグリーン推定暴露量から求めた肝細胞腺腫およびがんに対する MOEs

暴露評価 (mg/kg-bw/day)	モデル平均 BMDL <sub>10</sub> から算出した MOE
平均 (0.0000005) <sup>a</sup>	4,000,000
高レベル (0.0000005) <sup>b</sup>	400,000

<sup>a</sup> MOE 値は成人の平均全国推定値を反映させた暴露量 5 ng/kg-bw/day を基に計算

<sup>b</sup> MOE 値はオーストラリアにおける一般人の魚消費量の 95 パーセントイルを反映させた 50 ng/kg-bw/day の高暴露を基に計算

### 3.9. 1-メチルシクロプロペン不純物

1-メチルシクロプロペン (MCP) は、密閉可能な倉庫に貯蔵する際のポストハーベストとして植物を保持するために使われる (EC, 2006)。気体で、密閉されたスペースで使用され、残留物は検出されない (EPA, 2009)。最大残留基準値 (MRL) は MCP の定量可能な下限をもとに設定されている (EC, 2007)。低毒性で、MCP 自身は現在注意すべき問題とされていない。技術的な問題により、MCP は 0.05% を越える、MCP の合成に由来する 2 種の不純物 (1-クロロ-2-メチルプロペン; ジメチルビニルクロリドとして知られている、および 3-クロロ-2-メチルプロペン) が含まれている。これらの不純物は、NTP の発がん研究対象となっており、安全性評価が注目されている。これらの塩化不純物は揮発性が低くなる傾向にあり、食物に残留する可能性がある。塩化不純物のヒトへの暴露に関するデータが存在しないため、2 つの異なる暴露シナリオについて評価が行われてきた。1-メチルシクロプロペン不純物の MOEs の計算に使用された全ての評価は、シナリオに基づいており、デフォルトの濃度はフランスのシリアル、果物、ナッツ、野菜、豆類、油糧種子、いも、茶、ホップの摂取量 (Volatier, 2000) について含まれる MCP を算出したヨーロッパ MRL をベースに仮定された。

シナリオ A は、それぞれの不純物が MCP の MRL の量で存在すると仮定されている (すなわち、揮発による不純物のロスが MCP 自身よりも 2,000 倍低い)。シナリオ B は、それぞれの不純物が 1-メチルシクロプロペンの MRL の 0.05% 存在すると仮定している (すなわち、揮発によるロスは MCP と不純物で同じ)。平均的な暴露について、シナリオ A では、フランスの 3-14 歳の果物、野菜の摂取をベースにした  $0.2 \mu\text{g/kg-bw/day}$  の 100%、シナリオ B では、0.05% を基にしている。100% (シナリオ A) または 0.05% (シナリオ B) をベースにした高レベルの暴露は、フランスにおける 3-14 歳の果物、野菜摂取量をベースにした 95 パーセントイル値である  $0.3 \mu\text{g/kg-bw/day}$  の 100% (シナリオ A) もしくは 0.05% (シナリオ B) とした。

1-クロロ-2-メチルプロペンは、S9 非存在下でのマウスリンパ腫 L5178Y/TK+/-アッセイで変異原性があった。S9 存在下での試験は実施されていない。チャイニーズハムスター卵巣細胞によるアッセイで、Aroclor 1254 誘発雄 SD ラット肝 S9 の存在下および非存在下において、姉妹染色体交換を誘発するが、染色体異常は誘発しなかった。1-クロロ-2-メチルプロペンはショウジョウバエの胚細胞において性関連劣性致死変異および相互転座の頻度の有意な増加を誘発した。3-クロロ-2-メチルプロペンは、*Salmonella typhimurium* TA100 株で代謝活性化しない条件において弱い変異原性、および Hela 細胞において不定期 DNA 合成を誘発した。これらのデータよりいずれの不純物においても弱い変異原性が示された。

NTP の研究で確認された主な用量相関関係は、マウスにおける前胃の腫瘍（どちらの不純物でも報告あり）と、雌雄ラットの鼻腔がん（1-クロロ-2-メチルプロペンで報告）である。最も低い BMDL 値は、マウスの前胃がんで算出されたが、いずれの化合物も経口で投与されていることから、この腫瘍のヒトのリスクアセスメントとの関連においては疑問があるとされている。次に最も高い BMDL<sub>10</sub> 値は、1-クロロ-2-メチルプロペンで処理された雌雄ラットの鼻腔がんであったが、このデータは 2 水準の用量で同じような高い頻度で報告されていることから、適切ではないとされた。重要な腫瘍のタイプとしての鼻腔腫瘍の選択は、遺伝毒性メカニズムを介するとする仮定に基づいている。3-クロロ-2-メチルプロペンの強さは 1-クロロ-2-メチルプロペンより弱く、雄マウスにおける前胃乳頭腫は別として、BMDL 値は 1-クロロ-2-メチルプロペンによる鼻腔腫瘍の BMDL 値よりも高くなった。

Table 20 と 21 は、1-クロロ-2-メチルプロペンを経口投与した雄ラットにおける鼻腔腫瘍の発生率をベースに算出した PoD と MOEs であり、それぞれの BMDL<sub>10</sub> 値をベースにした 3-クロロ-2-メチルプロペンよりも若干強力であった。この値は、週 5 日間の投与実験で得られたものであり、BMD(L)値は一日平均摂取量になるよう 5/7 を乗じて補正されたものである。

MOE を評価することの最大の問題は、燻蒸剤中に 0.05%までしか存在する可能性がないものの、低揮発性である不純物の推定値の指標として、1-メチルクロロプロペンの最大残留値を使用するという不確実性と関連している。

Table 20

1-クロロ-2-メチルプロペンの MOE 算出のために得られた PoD

腫瘍	BMD <sub>10</sub> <sup>a</sup>	BMDL <sub>10</sub> <sup>a</sup>	T25 <sup>b</sup>
雄ラットにおける鼻腔がん <sup>c</sup>	26.5	11.0	36

<sup>a</sup> モデル平均用量 (mg/kg-bw/day)

<sup>b</sup> 100mg/kg-bw/day の用量より算出 (コントロール群と 100mg/kg 群における発生率がそれぞれ 0%および 46%)

<sup>c</sup> 観察された用量範囲 : 0, 100, 200mg/kg-bw/1 週間当たり 5 日間 (2 年間の強制経口投与) (NTP, 1986b)

Table 21

1-クロロ-2-メチルプロペンの食事由来の暴露によるシナリオをベースにした鼻腔がんに対する MOEs

暴露評価 (mg/kg-bw/day)	モデル平均 BMDL <sub>10</sub> から算出した MOE
シナリオ A	
平均 (0.0002) <sup>a</sup>	60,000
高レベル (0.0003) <sup>b</sup>	40,000
シナリオ B	
平均 (0.0000001) <sup>a</sup>	100,000,000
高レベル (0.00000015) <sup>b</sup>	70,000,000

シナリオ A – 各不純物が 1-メチルシクロプロペンの MRL で存在すると仮定 (すなわち、不純物の揮発によるロスが 1-メチルシクロプロペンより 2,000 倍低い)

シナリオ B – 各不純物が 1-メチルシクロプロペンの MRL の 0.05% で存在すると仮定 (すなわち、揮発によるロスは 1-メチルシクロプロペンとその不純物で同じ)

<sup>a</sup> 平均暴露量は、フランスの 3-14 歳における 1-メチルシクロプロペン暴露平均値、0.2 μg/kg-bw/day の 100% (シナリオ A)、0.05% (シナリオ B) をベースにした

<sup>b</sup> 高レベル暴露量は、フランスの 3-14 歳における 1-メチルシクロプロペン暴露 95 パーセントイル値、0.3 μg/kg-bw/day の 100% (シナリオ A)、0.05% (シナリオ B) をベースにした

### 3.10. メチルオイゲノール

メチルオイゲノールは、クローブ油、ナツメグ、オールスパイス、カラシ、バジル、ヒアシンス、シトロネラ、アニス、メース、シナモン葉、pixuri の種、月桂樹の果実および葉を含む、多様なスパイス、ハーブ、エッセンシャルオイルに天然に含まれる化合物である。ブラックベリーエッセンス、バナナ、ブラックペッパー、ビルベリー、クルミにも含まれる。メチルオイゲノールを含むエッセンシャルオイルは食用でない用途に使用されるものもあるが、一般的には食物やメチルオイゲノールを含むエッセンシャルオイルを含む加工品を摂取することにより主に暴露される。

メチルオイゲノールは、げっ歯類において発がん性が認められている。多臓器発がん物質であるが、用量依存的な肝細胞がんと肝細胞腺腫を伴う肝臓が重要かつ感受性の高い標的臓器である。ベンチマークドーズモデル化は、F344/N 系ラットと B6C3F1 マウスを用いた NTP の 2 年間の経口投与試験結果をもとに行われた。しかし、モデル化されたデータは、マウスのデータは高頻度で肝細胞腺腫、肝細胞がん、肝芽腫を誘発する *Helicobacter hepaticus* の感染がコントロール群および処置群ともに認められたため、ラットのデータに

限定された。これらの試験は、質の高いものであり、GLP に準拠して実施されたものであった。

メカニズム解析結果は、遺伝毒性メカニズムで腫瘍形成が進行することを支持するものであった。これは通常の代謝経路の飽和により 1'-ヒドロキシアリル側鎖の代謝物からの DNA 反応性カルボニウムイオンの形成を相対的に増大させることでおこる。重要な問題は、代謝経路のバランスの変化および続いておこる動物の高用量における腫瘍形成（NTP の 2 年間発がん性試験のケースのような）と、ヒトへの影響との関連性である。高用量の動物による試験データのモデル化をベースに BMD/BMDL を求めることは、代謝における閾値の影響を説明できず、算出した MOE の解釈を変えてしまう。

メチルオイゲノールの暴露データは一定ではなく、異なる地域における摂取と感受性の高い亜集団のより明確な把握が必要である。全暴露の大部分（約 85%）に寄与は、バジルのようなハーブの摂取である。しかしながら、これらのハーブにおけるメチルオイゲノールの摂取は、品種、収穫時期、貯蔵条件に左右され、相当ばらついている（エッセンシャルオイル中 0 から 100% 近くまで）。このように一般集団の摂取量を明確に定めることが難しいため、実際何を摂取しているのかを更に調査する必要がある。Smith らは、メチルオイゲノールの通常の暴露は  $1\text{-}10\ \mu\text{g/kg-bw/day}$  のオーダーであると推定したが、少なくとも 10 倍高い暴露の可能性が頻繁にバジルソースを食べるなどの特定の消費グループにはあるだろうと報告している。

このような暴露グループは存在するかもしれないが、特定や調査は現在のところされていない。今回のために集められたデータ（補足ケーススタディ参照）を基にして、全食品からのメチルオイゲノールの一日一人あたりの摂取量は 10 から最も高い摂取群において最大理論上  $66\ \mu\text{g/kg-bw/day}$  までと評価された。最大値の評価は、全ての食品群にわたってメチルオイゲノールのレベルを最大許容できる値で EU のモデル食にあてはめた最も保守的な値である。さらに、バジルソースをよく消費する者が他の食品中のメチルオイゲノールを高いレベルで消費したり、日常的にバジルソースを摂取することは考えにくい。暴露データの不確かで保守的な特性は、MOE の記述において明確に認識されることが必要である。

Table 22 と 23 は、経口投与した F344 系雄ラットでの肝腫瘍発生率をベースに算出した PoD と MOE を示す。データは週 5 日経口投与の試験によるものであったため、BMD(L) 値は 5/7 を乗ずることで一日平均摂取量に補正した。

Table 22

メチルオイゲノールの MOE 算出のために得られた PoD

腫瘍	BMD <sub>10</sub> <sup>a</sup>	BMDL <sub>10</sub> <sup>a</sup>	T25 <sup>b</sup>
雄ラットの肝細胞腺腫およびがん	15.6	7.90	41

a モデル平均用量 (mg/kg-bw/day)

<sup>b</sup> 37mg/kg-bw/day より求めた

<sup>c</sup> 観察された用量範囲：37-300mg/kg-bw/週 5 日経口投与,104 週間 (NTP, 2000)

Table 23

メチルオイゲノールを含む食品の平均的摂取群および高摂取群における、肝細胞腺腫およびがんに対する保守的 MOEs

暴露評価 (mg/kg-bw/day)	モデル平均 BMDL <sub>10</sub> より算出した MOE
平均摂取群 (0.01) <sup>a</sup>	800
保守的高頻度摂取群 (0.006) <sup>b</sup>	100

<sup>a</sup> メチルオイゲノールの由来と考えられる全ての食品の平均摂取群

<sup>b</sup> 全食品群にわたって分布しているメチルオイゲノールの最大レベルを EU モデル食品にあてはめた保守的高頻度摂取群

### 3.11. PhIP

PhIP (2-アミノ-1-メチル 6-フェニルイミダゾ[4,5-b]ピリジン) はヘテロサイクリックアミンであり、肉や魚を焼いたり揚げたりする際に、糖とクレアチンのメイラード反応により生ずる遺伝毒性発がん物質である (Skog and Jagerstad, 1993)。PhIP は動物の大腸において腫瘍を形成することが実験的に示されており、ヒトの大腸がんを誘発において主要な役割を果たしていると考えられている。最近の前向きコホート研究では (Rohrmann et al., 2009)、大腸腺腫のリスクの増加と、特に遠位大腸の小さい腺腫および腺腫リスクの明確な増加が示されている PhIP の摂取を伴う、ヘテロサイクリック芳香族アミンの暴露との関連が示されている。大腸がん誘導の MOE は、遺伝毒性発がん物質に対する MOEs の過去の評価で研究されている (O'Brien et al., 2006)。しかしながら、大腸腫瘍のモデル平均 BMDL<sub>10</sub> である 2.7mg/kg-bw/day は、最近の MOE の計算に使用された前立腺と乳がんの値よりも高い。

最近の疫学研究では、PhIP の暴露と前立腺がんのリスク上昇との関連がハイライトされている (Cross, et al., 2005)。動物実験では、前立腺は雄ラットにおいて、PhIP 発がん性の標的臓器であり、乳腺は雌ラットの標的臓器であることが示されている。これらのことから、前立腺がんは、ラットで認められた乳がんとともに重要な事象として選択された (Table 24-26)。MOE 算出に用いられた平均的な暴露は、アメリカにおいてヘテロサイクリックアミンの暴露量が、炒めた肉の平均摂取量に反映するという論文 (Bogen and Keating, 2001) に基づく。高摂取群の摂取量推定は、成人のアフリカ系アメリカ人男性は良く焼けた肉を好むため平均よりも揚げた肉類の摂取量が約 3 倍であるという複数の論文から取られている。

大腸がん誘発の MOE は、以前遺伝毒性発がん性物質の MOEs の評価 (O'Brien et al.,

2006) においてなされている。乳腺腫瘍の BMDL は、PhIP の 2 年間摂取試験 (Hasegawa et al., 1993) から計算されている。前立腺腫瘍の BMDL は、消化管の前駆病変と腫瘍の頻度、および前立腺において、PhIP とがん原物質である 7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン (DMBA) の共存が影響するかどうか、相互作用の可能性を研究した実験的病理研究 (Imaida et al., 1993) の PhIP 暴露群より取られている。2 水準の用量のみの実験であるが、PhIP のがん原性の標的臓器として前立腺を初めに特定した 1 用量の研究 (400ppm) (Shirai et al., 1997) よりも適切であった。2 年間の標準的な暴露期間ではなく、40 週であった。20-25 週齢より処置を開始し、60-65 週齢で試験終了した。これは、ECHA で提案された補正率を用いて、暴露期間と研究期間を訂正する必要があったことを意味する。

Table 24

PhIP の MOEs 算出のために得られた PoD

腫瘍	BMD <sub>10</sub> <sup>a</sup>	BMDL <sub>10</sub> <sup>a</sup>	T25 <sup>b</sup>
前立腺がん (腹葉) <sup>c</sup>	0.79	0.48	2.2
乳腺がん <sup>d</sup>	1.3	0.74	2.0

a モデル平均用量 (mg/kg-bw/day)

b 2.2mg/kg-bw/day より算出

c 観察された用量範囲：100-300ppm 混餌 (Imaida et al., 2001)

d 観察された用量範囲：25-100ppm 混餌 (Hasegawa et al., 1993)

Table 25

調理肉由来の PhIP の暴露を基にした、前立腺がん (腹葉) に対する MOEs

暴露評価 (mg/kg-bw/day)	モデル平均 BMDL <sub>10</sub> より算出した MOE
平均 (50%) <sup>a</sup> (0.000006)	80,000
高レベル (0.00002) <sup>b</sup>	20,000

a アメリカにおける炒めた肉からの推定消費量 (Bogen and Keation, 2001)

b アフリカ系アメリカ人の良く焼けた肉の摂取推定量より

Table 26

PhIP の食事由来の暴露から算出された乳腺がんより得られた MOEs

暴露評価 (mg/kg-bw/day)	モデル平均 BMDL <sub>10</sub> から算出した MOE	T25 から算出した MOE
平均 (50%) <sup>a</sup> (0.000006)	100,000	300,000
高レベル (0.00002) <sup>b</sup>	40,000	100,000

a アメリカにおける炒めた肉からの推定消費量 (Bogen and Keation, 2001)

b アフリカ系アメリカ人の良く焼けた肉の摂取推定量より

### 3.12. スーダン I

スーダン I は主に溶剤、オイル、ワックスおよび靴や床磨き剤の着色に使用される脂溶性のアゾ化合物である。スーダン I は食品に添加することは認められていないが、未だに違法に使用されており、ピーマンやチリパウダーの不正な色調（着色）強化に使用された。遺伝毒性試験では陰性と陽性の（両方の）結果が混在するが、各種の *in vitro* および *in vivo* 試験を基に、大抵スーダン I は変異原性があると見なされる。NTP（1982）が標準的な方法で試験を行ったが、発がん性データはげっ歯類への 2 年間（24 ヶ月間）投与試験に限られる。全体的に、データはスーダン I がラットにて変異原性および発がん性の両方があり、ある臓器（肝臓）で腫瘍を誘発するという知見を提供する。これは DNA と反応するベンゼンジアゾニウムイオンの代謝生成に起因する説が提案されている。スーダン I はシトクローム P450 およびペルオキシダーゼによる反応により反応性の代謝物に酸化されることが知られており、DNA 付加体の一部を形成することが知られている（Stiborova et al., 1993, 2002）。この代謝経路は、ラットにおけるスーダン I の変異原性および発がん性に重要な役割を果たすと考えられる。ヒトの肝臓サンプルから見つけられたこの経路は、ラットで得られた発がん性データがヒトにも関連性がある可能性が高いことを示唆している。肝細胞腺腫のみが両方の性のラットで用量依存的に発生し、肝細胞腺腫の有症数は雌よりも雄のラットの方が有意に高かった。Table 27 および 28 は、ラットの肝臓腫瘍の発生率に基づき計算された PoD（points of departure）と MOEs（Margin of Exposures）を示す。

スーダン色素の自然発生は知られていない。スーダン I の暴露源の可能性があると特定された製品は、主にチリパウダー、カレー粉、スパイスミックス、パーム油、およびそれらが含まれている加工製品がある。様々な推定暴露量データの選択が、スーダン I の MOE に影響する最も重要なパラメーターである。一般的な集団、およびとても辛くてスパイシーな食品を恒常的に消費する集団の、ヒト暴露量を正確に推定することは難しかったが、スパイス（フランスとドイツ）で生じたデータの二つの選択と、4 つの暴露シナリオ（フランス、ドイツ、ヨーロッパおよび他の GEMS/WHO 参加国からのデータを含む）からスーダン I の暴露評価を考察することができる。日常消費される食品中に存在する可能性が推定されるスーダン I の量の範囲に基づき、全てのスパイスおよび製品について検出レベル（非常に慎重なやり方）の汚染があると仮定して、成人（体重 60 kg）における各シナリオでのスーダン I の暴露幅が見積もられた（Table 28 参照）。

偶発的な暴露を考慮すると、ここで評価された 12 の遺伝発がん物質グループから、スーダン I は興味深い実例を示す。MOE 計算の基準として使用するための、最も関連のある暴露データについては不確かさが存在するため、フランス、ドイツ、ヨーロッパ、および他国における、全ての暴露データシナリオが考察された。

消費パターンと方法論に依存する各国特有な暴露データの大きなばらつきと不確かさは、結果として値に大きな幅をもたらしている。

Table 27

スーダン I のMOE算出のために得られたPoD

腫瘍	BMD <sub>10</sub> <sup>a</sup>	BMDL <sub>10</sub> <sup>a</sup>	T25 <sup>b</sup>
雄ラットの肝細胞腺腫 <sup>c</sup>	12.5	7.32	14

a モデル平均投与量 mg/kg-bw/day

b 最も低いT25が算出される高用量群から直線外挿により算出 (mg/kg-bw/day)

c 観察された用量範囲： 15および30 mg/kg-bw/dayで103週間混餌投与 (NTP, 1982)

Table 28

スーダンIの食事からの暴露における、異なるシナリオに基づく肝臓腺腫に対するMOEs

暴露評価 (mg/kg-bw/day)	モデル平均BMDL <sub>10</sub> より算出したMOE
フランス <sup>a</sup>	
最小値 (0.00008)	90,000
最大値 (0.00227)	3,000
ドイツ <sup>b</sup>	
最小値 <sup>b</sup> (0.000003)	2,000,000
最大値 <sup>c</sup> (0.00154)	500
ヨーロッパ	
最小値 <sup>d</sup> (0.000023)	300,000
最大値 <sup>e</sup> (0.0475)	200
中央アフリカ	
最小値 <sup>f</sup> (0.00128)	6,000
最大値 <sup>g</sup> (0.2482)	30
アマゾンとカリブ	
最小値 <sup>f</sup> (0.002)	4,000
最大値 <sup>g</sup> (0.0115)	600

a 食品 (平均値3,200 g/kg) に潜在的に存在する、一日に平均して消費される23.9 mgの唐辛子が含まれるready-to-eat製品 (クスクス、ピザ、ソーセージ、ソース) 中の最小 (200 mg/kg) および最大 (5,700 mg/kg) レベル量、最小 (200 mg/kg) および最大 (5,700 mg/kg) のスーダン I 量に基づく

b 唐辛子 (唐辛子、パプリカ) の平均一日消費量77mg、平均2.8 mg/kgのスーダン I レベルに基づく

- c 唐辛子の最大一日消費量264 mg、3,500 mg/kgのスーダン I レベルに基づく
- d 2.8 mg/kgのスーダン I を含む50 mgのチリパウダーの一日消費量に基づく（唐辛子で味付けされた料理を適用）
- e 5,700 mg/kgのスーダン I を含む500 mgのチリパウダーの一日消費量に基づく（唐辛子で味付けされた料理を適用）
- f パーム核油で100 mg/kg、スパイス類で200 mg/kgのスーダン I（汚染）レベルを伴う、1,200 mg/dayのパーム核油、100 mg/dayのピメント（赤、カイエンヌペッパー、パプリカ、唐辛子、ジャマイカペッパー）、および他のスパイス（ウコン、カレーパウダーを含む）の消費量に基づく
- g パーム核油で100 mg/kg、スパイス類で5,700 mg/kgのスーダン I（汚染）レベルを伴う、700 mg/dayのパーム核油、2,500 mg/dayのピメント（赤、カイエンヌペッパー、パプリカ、唐辛子、ジャマイカペッパー）、および他のスパイス（ウコン、カレーパウダーを含む）の消費量に基づく

#### 4. MOE の説明

遺伝毒性と発がん性を有する食品中の物質に対する MOE アプローチの従来からの考察から、MOE の算出に用いるデータに内在する強みと弱みを明確にする必要性が強調されてきた（FAO/WHO, 2005）。これらのデータは第一には食事による暴露量の推定を、第二には発がん性に対する用量反応曲線における適切な PoD を決めることに関係している。

##### 4.1. 暴露評価の不確実性

暴露量のデータにおける大きなばらつきと不確実性は、国の固有性があり、消費パターンおよび使用する方法論によるものであり、いくつかの例において MOE の値が広範囲の値となることに大きく影響している。集団特有の食事の残余と暴露情報の不足がしばしば発生する。全てのケースにおいて、食事由来の暴露量評価は保守的なデフォルトの仮定に基づいて行ってきたが、いくつかのケース、特にその暴露が断続的であると考えられる汚染や混入事件となるような場合には、極めて保守的な仮定が暴露量推定を行う場合に必要である（例 1-メチルシクロプロペンの不純物、ロイコマラカイトグリーン、スーダン I）。

例えば、1-メチルシクロプロペン中の遺伝毒性不純物がそれぞれの関連食品の中に1-メチルシクロプロペンとして最大の許容レベルで存在しているという仮定は、最初のリスクキャラクター化の篩い分けとして良いツールである；BMDL<sub>10</sub>に対する MOEs は、40,000 を超えており、暴露評価を再考する必要性がほとんど無い事を示している。

一方、断続的なヒト暴露によって生じる MOEs は、ヒトが摂取する暴露が長期間連続し

ている（アクリルアミド、アフラトキシン、フラン、PAHsのような）物質の MOEs とは比較できない。しかしこの方法により異なったリスク管理のオプションの潜在的な影響を評価することができる。例えば、スーダン I の既存データは EU に輸入された唐辛子製品においてスーダン I（および関連色素）の分析が法律で要求される前にすでに出来ていた。法律の施行は非常に高い発生レベルを最小化する事を期待するものであり、従って MOEs が増大することを期待するものである。理論上の MOEs の計算は、仮説の暴露シナリオにおけるスーダン I の異なる検出限界を用いる事により行うことが出来る。

暴露評価の限界は、ベンゼンの MOE を算出する場合にもまた著しい影響を持つものである。食品と飲料はベンゼン暴露の問題にならない汚染源と信じられており、そして存在する少ないデータは、極めて不確かなものであった。

もし最初の暴露評価によって低い MOE が示された場合は、その評価は、リスク管理行動を支援するために、保守的な傾向を少なくしたり、特に高レベルの暴露を受ける弱い集団を特定するよう改良される可能性がある。

## 4.2. 発がん性の用量反応における PoD の不確実性

MOE アプローチの使用に選択される発がん性データ、そのデータの解析手法に依存して、MOE 算出に使用される PoD は広範囲に異なる値となる可能性がある。従って、MOE 自身の値にもそのことがあてはまる。従って、もし MOE の方法の結果が信じるに足るものであり、リスク管理者に重要な価値があるならば、データの選択と数学的処理は明確に表現され正当化されることが必須である。考察され説明される必要のある重要点は以下の通りである。

### 4.2.1. ヒトで観察される腫瘍タイプの生物学的関連性

最近の検討において、重要な腫瘍タイプの選別は、遺伝毒性（用量反応関係の全範囲にわたりヒトの健康に関連性がありそうだと示されている）を介する可能性が高いという前提を基になされるべきである。一般的に、ヒトに関連性がないという良い知見がない限り、最も低い BMDL<sub>10</sub> が示される腫瘍タイプがリスク評価の基準として用いられていた。最も感受性の高い腫瘍部位が MOE の手法の適用に使用されない場合には、遺伝毒性の知見を含む作用機作に関する情報を考慮に入れ、明確に正当化されることが必要である。例えば 1-クロロ-2-メチルプロペンについての、鼻腔腫瘍（用量反応データが PoD を得るための情報を含んでいないという事実によって BMDL が”0”となると考えられた）の代わりにげっ歯類前胃腫瘍の選択がある。このエンドポイントが重要なものとして選定されなければ、MOE は全く評価できなかったであろう。しかしながらこれら腫瘍は、ヒトにとって関連性が疑わしいと見なされたので、このエンドポイントは MOE の算出から無視された。

状況によっては、様々な腫瘍のタイプ、例えば PhIP によって引き起こされた前立腺や乳腺などの性特有の部位を考察するのが妥当であるかもしれない。しかしながら、ヒトにおける腫瘍部位は実験動物で見られたものが反映されると考えるべきではない。

#### 4.2.2. データの質と PoD の算出

本研究の評価物質の中で、ヒトでの発がんリスクに関する有効な定量データが知られている発がん物質はアフラトキシンのみである。さまざまな物質間における手法の比較をするために、本評価では実験動物による発がん性試験の結果に注目して評価を実施した。

歴史的に発がん性試験は、実験に用いるげっ歯類において潜在的な腫瘍の原因化合物を極力見落とさないようにデザインされてきた（いわゆる、ハザード同定のことである）。つまり腫瘍形成能に関する用量反応曲線の算出は、あまり重要視されてこなかったのである。そのため典型的なげっ歯類の発がん性試験では、最大許容用量から低用量側に数点だけ用量点が設定されている。通常、これらのデータから用量反応曲線と BMD の算出が可能であるが、用量反応曲線の算出を最初から考慮して発がん性試験の実験デザインを行えば、算出された曲線の正確さはより信頼性が向上するはずである。本研究で分析した 180 データ（個別化学物質と評価項目との用量反応データ）のうち 9 データにおいて、試験した最低用量が高すぎたため、全用量で反応が 100% 近くなった。ある補助データセットにおいては、十分な用量範囲をカバーしているにもかかわらず、非コントロール用量で全て約 60% といった反応レベルを示していた。これらにおいては、いかなる反応レベルであっても、BMD の算出値は基本的に 0 であった。さらに、7 データは BMDL<sub>10</sub> の算出値が 0 という結果であった（ベンチマーク反応レベルをより低く設定するためにデータセット数を増やしても）。これらの問題により影響を受けた評価項目で、ヒトのリスク評価に適切であると判断されたものはなかった。しかし、このことは、用量反応評価に対して有用なデータを得るには、用量設定が重要な要素であるということを示している。

発がん性試験において、より数多くの用量を評価に利用することは、不適切な用量選択のリスクを低減すると同時に用量反応曲線により多くの情報を提供すると考えられる。用量反応モデル化においては、個々の群に使用する動物数ではなく、むしろ統計的な正確さを左右する実験に用いられた動物の総数に着目すべきであり、各群の動物数を少なくし、より多くの用量を設定した実験デザインは、同等あるいはより正確な BMD 値を導き出した (Slob et al., 2005)。したがって、実験の動物の総数が十分で、バックグラウンドにおける病変／腫瘍の発生頻度が非常に少ないあるいは皆無で、反応が有意である限り、各処理群あたりの動物はかなり少数で評価することが可能である。

用量反応モデル化は、化学物質と腫瘍タイプに関する用量反応曲線を、データに沿って強制的に引くという概念に基づいている。良好な生物学的用量反応モデルが存在せず、モデル変数を評価するための必要データも不足している際には、統計学的用量反応モデルが一般的に用いられる。腫瘍発生率の用量反応曲線が単調で殆ど傾きの変化がない（もしくはは

変曲点が少ないと同義) 場合は、用量反応曲線を推定することは困難である。用量の設定数が少なく、用量あたりの動物数も少ないときは、データと一致する信頼できそうな用量反応曲線は広い範囲を持つ。逆に用量設定数が増加すると、データと一致する用量反応曲線の範囲を狭めることができる (Fig. 2 ※原文参照)。

Fig. 2a では用量 0、5、10 における反応値は 0.1、0.7、0.9 であり、Fig. 2b で追加された用量 1.5 と 3 における反応値は 0.1 と 0.3 である。動物総数は両パネル共に 150 匹で、用量群で等分されているとする。薄いグレー領域は 1,000 回のブートストラップ抽出により算出された曲線の存在範囲である。垂直の線は  $BMD_{10}$  と  $BMDL_{10}$  を表している。b のパネルに示すように初期データに対し、用量群を 2 群追加すると、 $BMDL$  に対する  $BMD$  の用量比が 2.4 から 1.5 に減少した。

Fig.3 (※原文参照) のような極端なデータ集団は、適切に  $BMDL$  を算出するには不十分と考えられ、これらの場合、算出される  $BMDL$  値は殆ど 0 となってしまう。この結果は  $BMD$  法の欠陥のようにも見えるが、実際は集めたデータが  $PoD$  を設定するには不適切であることを示している。

データから描かれる用量反応曲線が急激に上昇しているため、非常に小さい  $BMD$  を取らざるを得ないこともある。例えば Fig.3 の  $BMD$  は 0.19 と推定されるが、 $BMDL$  は  $1.4 \times 10^{-5}$  である。

雌と雄のデータは分離されて分析されるときもあれば、結合して分析されることもある。雌か雄のどちらかの感受性が低い場合、結合することにより  $BMD$  と  $BMDL$  の値は高くなると考えられる。この場合、性別は共変動する項目として解析に包含されるべきであり、反応曲線の傾きは性別依存的パラメーターとして評価される。このような分析により両性別に対する  $BMDL$  値が算出され、その値の中で最少量のものが選択されるのである。

一般的に、解析する際には、より多いデータ数が  $BMD$  付近の信頼区間幅を狭めることができ、データを合わせるにより  $BMDL$  が上昇することがある。両性の用量レベルが重なっていない場合、同時に用量反応関係における不確実性がより低くなる可能性があり、それゆえ好都合である (カルバミン酸エチルの例を参照)。

担がん動物の発生頻度をエンドポイントとすると、結果的に特定の腫瘍タイプの発生頻度と比較して高くなると考えられる。この方法は、相対的に腫瘍の発生がほとんどない場合には都合が良い。対照群の腫瘍発生頻度が低い場合、例えば PAH 混合物の場合などでは、担がん動物の発生頻度は最も感受性の高い評価項目となるであろう。それ以外のケースでは、組織特異的な腫瘍発生頻度がより感受性の高い評価項目となる。しかし一般的には、担がん動物の発生頻度を含め、様々な関連評価項目の  $BMD$  分析を行うことが、最も感受性の高い評価項目を決定する上で不可欠である。

#### 4.2.3. モデル平均アプローチと従来法の比較

Wheeler と Bailer (2008) によるモデル平均アプローチ以外に、Table 2 に記載した単

体 BMDL を算出するための代替法について、算出された BMDL 値の比較を行った。代替法は BMDL 算出に以下のようなアプローチを取っている。

1. 全モデルのうち、BMDL が最小のもの；
2.  $P$  値の適合度が最小で 0.1 以上のモデルから算出される最小の BMDL；
3.  $P$  値の適合度が最小で 0.05 以上のモデルから算出される最小の BMDL；
4.  $P$  値の適合度が最小で 0.01 以上のモデルから算出される最小の BMDL；
5. 最も適合するモデルの選択に基づき、複数のモデルが非常に均一にデータに適合する可能性が許容されるようデザインされたアルゴリズム：
  - a.  $P$  値の適合度が最小で 0.01 以上のモデル間で、AIC (Akaike Information Coefficient) の最小値をもつモデルから BMDL を選択する；
  - b. 同値が存在し、BMDL 間の差異が 2 倍以下の場合、それらの BMDL の相加平均を計算する。そうでない場合は、BMDL 最小値に戻る。
6. モデル平均 (MA) 法と同様に AIC 値から重みを計算し、その値を使って重み付けをされた平均 BMDL を計算する (Kang et al., 2000 の方法と同様にする)。

Fig.4 (※原文参照) では、これら個別モデルから算出された BMDL<sub>10</sub> 値とモデル平均アプローチから算出された値を比較している。各手法で、本評価でモデル化された全ての評価項目に関してその比率 (従来法 BMDL) / (モデル平均アプローチ BMDL) を計算し、分布領域を算出した (5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 パーセントイル)。

1 から 4 までの手法における数値分布は非常に類似しており、これらの BMDL はモデル平均アプローチから出た値より低いという結果になった。このことから、モデルがデータにフィットするか否かは、従来法による BMDL 値とモデル平均アプローチによる BMDL 値間での全体的な関連性に対しさほど重要でないということが言える。例えば、手法 1 の中央値の比率はおよそ 0.66 であり、これが示しているのは、モデル化された評価項目の半数で、全モデルの最小 BMDL 値は、平均アプローチ法から算出された BMDL 値の少なくとも 67% である。さらに、手法 1 による BMDL 値の 75% は、それに相当する平均アプローチ法の BMDL 値のおよそ 46% 以上であった。一方で、最適モデル法および個別 BMDL 値重量平均法 (手法 5 および 6) での結果は、相対的差異の分布がほぼ一致し、両分布ともに 1 に近い中央値を持っている。

y 軸は Log スケールでプロットされており、各線の形状は比率分布のパーセントを示している。細い縦線の両端部が 5 パーセントイル、と 95 パーセントイル分布になっており、2 番目に幅の広い線は 10 パーセントイルと 90 パーセントイル分布を示す。最も幅の広い線は、25 パーセントイルと 75 パーセントイルを示し、そこを交差する線は中央値を示す。平均アプローチ法による BMDL を有する 18 つの評価項目の詳細について、ここでは省略する。代替法は、本稿で記述した手法 1-6 に相当する。

#### 4.2.4. モデル化された用量の検証

近年一般的に行われている発がん性試験の中では、試験物質は通常 104 週間、混餌（または飲水）投与を行い、 $\text{mg/kg-bw/day}$  の用量は、動物の体重および摂餌量とともに、餌中の含有量を測定した値を基に算出される。ただし、古い研究ではこれがあてはまらない事例が多い。そのため、摂餌量・摂水量および動物の体重に関するデフォルトの推定を用いて餌や水の濃度から投与量を算出する方法を明確にし、標準化する必要がある。週 5 日間の強制経口投与に基づく用量を 1 日分に割って平均することは通常容認されているが、体内動態が違うため、混餌による継続的投与と直接比較はできない。104 週未満の投与および経過観察を補正する手法は、評価の正当性に疑問がある。このようなデータ補正は、BMD/L 値が大きく変化する結果を招き、MOE 値に影響を与える可能性がある。このことはデータ処理の透明性に欠けると同時に、異なるグループが異なる補正法と推定率を用いた際には、相反するメッセージをリスク管理者に送ってしまう。データを補正するための個々の手法はいずれも、個々の用量反応関係があることを仮定しているが、この用量反応関係は我々が見積もろうとしているそのものである。このようなデータの処理の他の方法は、何らかの理由で中断した動物群の発症率を考慮することである。

#### 4.2.5. 適切なモデル/ソフトウェアの選択

実験領域を超える用量のリスクアセスメントには、通常、毒性データの用量-反応モデルが PoD の決定に使われる。

モデルに強制される制約を含め、異なるモデルの使用やモデルを平均化させるアプローチは、BMD および BMDL の値を広範囲に変化させてしまう可能性がある。初期の、比較可能な評価（例 FAO/WHO, 2005）には、いくつかのモデル要因（パラメーター）に、現在の評価とは異なる制約が使われている。例えば、log-probit モデルは、その形状のパラメーターにおいて制限される。最近、根底にある数学を検討することで、log-probit モデルは低用量領域において、log-logistic、Weibull および LMS モデルと異なる挙動を示すこと、使用された初期の制約が不要ではないかということを示した。同じ理由で、ここで使用されるようなモデル平均化のアプローチは、BMDS ソフトウェアにおいて実行されるように、この制約を変えることが必要とされた。

BMD 解析は、用量-反応データより BMDs や BMDLs を求めることに使われるが、データの（統計の）質の評価ツールとしても利用される。BMDL 対 BMD の比率はこれを判断するのに役立ち、データはその率がある特定の値（例 10 や 100, Barlow et al., 2006）を超える場合には、却下すべきであることを示唆した。おそらく、データの却下を行うための判断基準としては、異なるモデルを使って得られる BMDL の範囲を求めることで更に重要な基準が示されるだろう。データの却下の判断基準は、現在 EFSA ワーキンググループが BMD で行っているように、さまざまなグループで議論されている。もし用量-反応関係

について結論を出すのにデータが不適切な場合、例えば、全ての用量において高頻度で腫瘍が認められた場合などは、数的な MOE を計算することに意味がないが、説明文書としてリスク管理者に提供することはできるだろう。

#### 4.2.6. BMR の選択

BMR の選択には、できる限り反応を低くさせたいという思いと、その結果 BMD の評価における不確実性が増えてしまうことの間で折り合いをつけることが考慮される。純粹に解析の観点からは、 $BMDL_{50}$  は MOE を計算するにあたり最適な PoD であると考えられるかもしれない。しかし、これは、線形に近くなるケースや、S 字曲線が過剰になるケースが考えられるため、用量-反応の形を無視していると思われる。 $BMDL_{10}$  は、実験領域での用量-反応の形を考慮する。MoE が主に要求されるのは、化合物間で比較可能な PoD を持つことであるという背景から考えると、10%リスクレベルより低い値 (BMRs) は、本来はあまり加えられないだろう。実際、低い値の BMR を採用すると、BMD はより不確かになり、MOE も同じように不確かになってしまい、不都合であるだけだろう。

目的の反応をより低い値へと外挿するとき、適切と考えられる用量-反応モデルの間にも差異があり、全体の不確実性の割合が増加する。用量-反応モデルに平均モデルを使うアプローチの利点は、不確実性のいくつかを定量化することである。Table 29 は、BMD の 95% 信頼限界 ( $BMDU_x$ ) と、3 用量の反応値を考慮した  $BMDL_x$  の比率の分布 (全ての化合物、データセットとエンドポイントは  $BMDL_x$  がゼロでないとする) の分位を示す。BMDU : BMDL 比率は、対応する BMD の評価において不確実性の程度を定量化する。

Table 29

全ての化合物、データセット、エンドポイント (MOE 計算に関連しないものも含む) の異なる BMR での BMDU と BMDL の比率の分布の分位

分位	BMDU/BMDL 率		
	BMD <sub>10</sub>	BMD <sub>05</sub>	BMD <sub>01</sub>
最小	1.1	1.1	1.1
5%	1.4	1.4	1.9
25%	2	2.7	5.2
50%	3.2	4.4	13
75%	5.1	12	49
95%	65	88	4,800
最大	1,300,000	590,000	2,400,000

#### 4.2.7. PoD の選択 : T25 vs. BMDL<sub>10</sub>

Table 30 に 12 のケーススタディーにおける BMDL<sub>10</sub> と T25 をまとめた。T25/BMDL<sub>10</sub> 比は、0.9 から 5.2 の間で変化し、平均値は 2.9、中央値は 2.6 であった。仮に、用量-反応曲線に沿っている T25 と BMDL<sub>10</sub> を比較した場合、25%と 10%というリスクは 2.5 倍となり、中央値 2.6 はそれよりわずかに高くした値と一致する。

T25 アプローチは、実は、1 用量のみで 1 試験のモデル (直線モデル) を利用した、BMD アプローチを単純化したものである。このため、用量-反応データにおける直線性からの逸脱を考慮に入れることができない。加えて、実験における統計の不確実性は、T25 アプローチによって除外されるモデルの不確実性と同程度にある。Barlow ら (2006) は、BMDL<sub>10</sub> は PoD に適しており、さらに T25 は BMDL<sub>10</sub> で充分得られないデータセットのオプションとして適しているだろうと結論した。しかし、そのデータから BMDL<sub>10</sub> を求めることが認められない場合、そのデータは 10%リスクと結び付けられる用量を評価する情報を含まないことを意味する。これは、最低用量において確認された反応が、10%よりも相当高いというケースもありうる。例えば、より高い BMR を選択したり、BMDL<sub>25</sub> を評価することが考えられるかもしれない。もし、全ての用量で 100%近い結果が得られた場合 (例 フランが誘導する胆管がん) のような手立てがない状態であれば、結論は、ただデータは PoD を求めるには適切ではない、単純に 100%のリスクより低い値と結びつける用量についての情報がない、ということになる。ただ手順に従って T25 を計算することはまだ可能だが、その値は意味がないだろう。更に、T25 と BMD あるいは BMDL との比較は個々の物質の用量-反応関係の形に影響されると考えられ、もし T25 が BMDL の代わりに使われるとすると、関連が低くなり、MOE の評価に何の提案も与えなくなるだろう。

Table 30

BMD<sub>10</sub>、BMDL<sub>10</sub> と T25 値の比較

物質	BMD <sub>10</sub> (mg/kg-bw/day)	BMDL <sub>10</sub> (mg/kg-bw/day)	T25 (mg/kg-bw/day)	T25/BMDL <sub>10</sub>
アクリルアミド <sup>o</sup> -乳腺腫瘍	0.50	0.16	0.7	4.4
アクリルアミド <sup>o</sup> -精巣周囲の中皮腫	1.50	1.00	0.9	0.9
アフラトキシン B1	0.00039	0.00025	0.00039	1.6
PAH 中の BaP	0.17	0.12	0.26	2.2
ベンゼン	32	18	34	2
1,3-ジクロロ-2-プロパノール	13	10	26	3
カルバミン酸エチル	0.5	0.25	1	4.0

フラン	1.54	1.28	1.6	1.25
ロイコマラカイトグリーン	40	20	87	4.4
1MCP 不純物	27	11	36	3
メチルオイゲノール	16	8	41	5
PhIP-乳腺腫瘍	1.3	0.74	1.8	2.4
PhIP-前立腺腫瘍	0.79	0.48	2.2	4.6
スーダン I	13	7	14	2

### 4.3. MOE の比較

Table 31 (※別ファイル) に、12 のケーススタディにおける PoD と MOE 値の比較を示した。先に述べた考えのとおり、これらは直接比較できるものではなく、他の MOE 値の解釈に対する評価基準として使用すべきでないが、いくつかの一般的な結論を得ることができる。

MOE 値の解釈は、暴露が、通常の食品に頻繁に含まれる不純物のように連続性があるか、関連する加工食品の摂取頻度が稀であったり、認可されていない化学物質の不法使用のように食品中には殆ど含まれることがないといった断続的なものか、ということによって異なってくる。最近論文化された統計モデル (例 Slob, 2006) を用いると、断続的な暴露状況を長期的な暴露としての評価が可能であるが、ここで検討した化学物質のほとんどはその評価のために必要となるデータを入手できない。従って、必然的に仮定の部分が大きくなり、おおよその評価しかできない。MOE 値の比較においても、発がん性データや MOE に付記した説明文書にある不確実性に注意すべきである。

不純物においては、MOE 値がリスク管理行動の優先順位付けに役立つはずである。Table 31 の値に基づくと、アクリルアミド、アフラトキシン、フランは、PAHs とベンゼンよりも優先順位が高いと考えられる。特定の発がん性物質の濃度を減らしリスク管理者の規定値以上に MOE を大きくすると懸念を減らせると考えられることから、MOE は、個々の商品の特定にも有用であると考えられる。ロイコマラカイトグリーンやスーダン I のような食品に稀に含まれる可能性のある無認可の物質について、非常に大きい MOE であることは、非常に低いまたは無視できるレベルのリスクあるいは懸案事項であるといった情報伝達の根拠として使用できるかもしれない。数 mg/kg の濃度でスーダン I の汚染がある食品を、単回あるいはたまたま摂取するケースでは、ヒトの健康に対するリスクはおそらく非常に低い。一方で、数千 mg/kg のスーダン I 用量と、高頻度での食品の摂取が結びついた場合 (ワーストケースシナリオ) はもはや想定できない。

しかしながら、リスク管理行動は、規制の背景や食品中に存在する物質に起因するあらゆる法的な意味合いも考慮する必要がある。

天然の植物成分であるメチルオイゲノールでは、リスク管理の選択肢が限定されている

ため、MOE 値が比較的小さいことに興味を持たれる。この例は、但し書きといった説明のない MOE 値にはあまり重要な価値がないという、算出された MOE の妥当性に関する明確な理解が必要であることを強調している。収集データに基づくと、高級志向の消費者の MOE 値が極端に低く、食品からのメチルオイゲノール暴露は、ある個人には強い懸念があるという可能性を示唆している。しかし、このような値の妥当性は、代謝活性化の重要性に関する知見や、ヒトにおける暴露の幅は広いという状況を考慮して検討されなければならない。メチルオイゲノールの生体内分解物と関連物質には用量依存性がある。低用量では、O-脱アルキル化（O-脱メチル化または O-脱メチレン化）は、ラットよりもマウスやヒトで起こりやすい。一般的なかげつ歯類の毒性や発がん性試験（この検討のためにモデル化された NTP データを含む）のような高用量では、これらの化合物の生体内分解物に、アリル側鎖（すなわち、1'-ヒドロキシル化とアルケンエポキシ化）が強く酸化されたものも含まれる（FAO/WHO, 2008b）。さらに高用量では CYP 誘導性の代謝活性化といった自己誘導に関する知見がある。これらの代謝の現象は、1-10mg/kg-bw の用量域で最少となる可能性が実験で示されている（Smith et al., 2002 ; FAO/WHO, 2008a,b）。この用量は、これらの物質によるヒトへの暴露の予想平均値の約 100-1,000 倍である。もし、算出された MOE を示すことによって、メチルオイゲノールには大きな懸念があると提起するのであれば、今回の検討のモデルとなった NTP の 2 年間の発がん性試験における最低用量は 37mg/kg-bw/day であるので、疑義が生じている低用量の外挿には注意を促す必要がある。逆に、どの様な MOE 値が高級志向の消費者のような亜集団にも当てはまるのか？ここで示された全ての MOE のように、これらの限界を MOE に付記した説明文書に明確に規定しておく必要がある。

フランにおける比較的小さい MOE は、フラン暴露後の雄ラットに肝細胞腫瘍を発生する作用機作とヒトとの関連性が解釈に役立っていることを強く示している。

保守的でない仮定を用いて暴露評価を見直すことで、MOE の信頼性も改善されると考えられる。毒物動態学における種差を考慮して、外因性の暴露/用量と暴露による内因性バイオマーカーの間の量的な関連性を特定することによって、比較的小さい MOE におけるヒトの健康への影響に関する理解が改善されるようになる。最近、リスク評価における DNA 付加体のデータを使う場合について、ILSI/Health and Environmental Science Institute のワーキンググループによるレビューが完成した（Jarabek et al., 2009）。

Table 31 の MOE 順位の解釈において、これらの値はおおよその評価であり、他の物質よりも不確実性の高いものも存在することに注意すべきである。MOE 手法における次のステップは、PoD と暴露評価における不確実性を定量化する試みることであろう。PoD における不確実性は、望ましくはモデルの不確実性を含むモデル平均化法で算出した BMD<sub>10</sub> 付近の間隔の長さによって数値化されると考えられる。この手法は現在利用でき、今回の検討においても使用された。暴露評価における不確実性の定量化については容易ではない。まず初めに、暴露の評価において、真の変化（集団における個人の消費習慣や、食品中の

濃度) と、曖昧で限定されたデータによる真の不確実性との差異を識別する必要がある。さらに、(ほとんど) 毎日暴露される化合物 (例 アクリルアミド)、稀であるもの (アフラトキシン)、非常に稀であるもの (例 ロイコマラカイトグリーン) がある。従って、最初の難問は、化合物を比較した暴露量の評価を確立することである。おそらく、通常の暴露量の最も単純化したものは、平均的な消費者における長期の平均暴露であろう。時々暴露されるような化合物では、長期の暴露量は、その時々々のピークと長期のゼロ暴露との平均値となる。現在のところ、変則的な暴露と発がんリスクに関連がある場合に、適切な長期暴露の測定基準とはどのようなものであるかが明確になっておらず、通常、(ゼロを含む) 日頃の全ての暴露の算術平均が長期の暴露量として見なされている。適切な暴露量が定義されたら、次の難問は、実際の消費と濃度データからどのように暴露を評価することが出来るかということである。集団における食品の消費行動の複雑さ、特異的な消費データ (例 個人あたりのごく少数の消費データ) が与えられても、統計モデルにはさまざまな分布に関する推論が必要である (例 消費頻度における変動、個人間の変動および個人における日毎の変動が区別された消費量の変動)。近年、この様な統計モデルが、利用できるようになった (例 Slob, 2006)。不確実性の分割定量化もまた実行可能である (例 Van der Voet and Slob, 2007)。しかしながら、今のところ、必要なソフトウェアはまだ公的に利用できず、暴露値における不確実性に関して改良されたこの評価法は、まだ標準適用の段階に到達していない。

定量的な暴露、特に食品、を評価するための前向き疫学研究や、MOE を導くためのさまざまな発がんの指標の有用性について検討する必要がある。しかしながら、このアプローチは特異的な発がん性物質 (例 アクリルアミド、アフラトキシン) にしか利用できなさそうである。疫学研究のデータは、種間や詳細な用量-反応の外挿の必要がなく、ヒトのリスクの大きさを直接見積もれる可能性がある。懸念が小さいと考えられるヒトのデータに基づいた MOE 値の提案はまだない。

## 5. 結論および勧告

遺伝毒性や発がん性物質の MOE の計算は、リスク管理措置の優先順位付けを裏づけるために使用でき、その MOE が非常に大きい場合には、ヒトの健康への懸念は低いという情報の伝達に使用できる。様々なレベルの懸念と関連する MOE 値の分類については、未だ意見が一致していない。MOE 値は、発がん性データと暴露評価における不確実性のため、必ずしも直接比較できるものではなく、これらの不確実性を MOE と共に説明することが重要である。さらに、遺伝毒性および発がん性を示す物質は、例えば農薬や食品添加物としての食品への意図的な使用が認められないという、既に確立された原則を変えるために MOE アプローチを使用してはならないという一般的合意は依然として存在する。

今回の検討において、MOE アプローチにおいて考察すべき点を探るため、12 の物質で MOE を計算したが、これらが最終的なものであると考えるべきではない。

MOE 計算は BMDL 算出に使用した発がん性データと同様に、推定した食事由来の暴露データの質に大きく左右される。暴露推定値の不確実性は、遺伝毒性や発がん性がある物質だけでなく、食品中の全化学物質にあてはまることであり、その限界はリスク評価者によく知られている。暴露シナリオが異なると、MOE の振れ幅は数桁に広がる結果となりうる。このことは健康に関するリスクの一般化を困難にしている一方で、そのような暴露シナリオは、リスク管理措置に関する決定および優先順位付けにとって多くの情報を秘めている。MOE アプローチを利用する目的を考えると、例えば、特定のサブグループに焦点を当てるかどうか等、実施する暴露評価の方法が決定されよう。異なる物質の MOE を比較する際には、食事由来の暴露評価は実施可能であるだけでなく比較が可能である必要がある。

今回の検討より明らかとなった重要な問題には、発がん性データの解析とそれが MOE に及ぼす影響が関係している。アプローチに使用するために選択された腫瘍エンドポイントおよびデータの解析手法次第で、MOE の計算に使用する PoD 値には大きな差異を生じる可能性があり、それゆえ MOE 自身の値にも差異が生じることが考えられる。従って、腫瘍のエンドポイントの選択とデータの数学的処理について明白に説明し、MOE アプローチの結果がリスク管理者にとって信頼でき価値があるかどうか正当性を納得させることが不可欠である。MOE 計算のフレームワークに対し合意が得られることが、その結果の透明性を保証する裏づけになるだろう。フレームワークの要点を Box 1 に示す。

**Box 1** : 提案された MOE フレームワーク-MOE 評価を実施する際に考察すべきキーポイント

1. 評価の目的（問題整理） 例
  - ・ 単一の化学物質に対するリスク管理措置の考察
  - ・ 多数の化学物質にわたるリスク管理措置に使用する財源の優先順位付け
  - ・ 食品汚染や粗悪品という突発事象との関連における懸念レベルの伝達
  
2. 作用機作の評価
  - ・ 構造アラート、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験、関係する化合物から読み取れる情報をもとにした遺伝毒性の知見の強度
  - ・ 知見が不十分な場合、明らかにすべき仮定
  - ・ 入手できれば、ヒトとの関連性に関する追加情報
  
3. 腫瘍データの選択
  - ・ 利用可能な全ての経口発がん性試験の識別
  - ・ 最も感受性の高い（適切な）動物種、系統、性を考察する

- ・ 明確な用量-反応関係を示し、適切なガイドラインに従って実施された混餌投与試験であるか
- ・ 用量は測定または評価されたか
- ・ 投与の補正が必要か、例えば、短期試験、週に5日の強制経口投与など
- ・ 有意な性差があるか、もしそうでなければ、雌雄のデータを一緒にしたものを基準とするかどうかを考察する

#### 4. 用量-反応モデルの作成

- ・ ソフトウェアの選択 例 model average, BMDS, PROAST
- ・ モデルおよび何らかの組み込まれた制約がないか説明する
- ・ 処置に関連した個体毎の腫瘍および処置に関連した腫瘍を有する動物の割合を含め、全ての利用可能なデータセットをモデル化する

#### 5. PoD の選択

- ・ モデル平均  $BMDL_{10}$  またはデータに良くフィットするモデルから得られた最も低い  $BMDL_{10}$  とする
- ・ 食事を介したヒト暴露に対するエンドポイントの妥当性を考察
- ・ 最低値を含むデータセットが妥当でないと考えられる場合、次に最も感受性の高いエンドポイントを考察する
- ・ 最も感受性の高い適切なエンドポイントの用量-反応関係について推論するためのデータが不適切な場合は、意味のある PoD が得られない

#### 6. 暴露評価

- ・ 評価目的との関係
- ・ ハザードの性質と、利用可能なデータを考慮して、食事由来の暴露推定値を評価する (例 暴露形式 ; 断続的 vs. 連続的、慢性 vs. 急性)
- ・ 食事由来の暴露推定値が表す集団に関する明確な情報を提供する (すなわち、全体なのか、特定の影響のある亜集団なのか)
- ・ 不確実性の性質の説明。 例 モデルの不確実性 vs. データの不確実性、可能であれば、PoD と比較するための現実的な推定範囲を提供する

#### 7. MOE の提示

- ・ PoD および暴露評価における不確実性の説明文書とともに数値を提示する
- ・ MOE 評価が目的に合致しているか、または暴露評価を修正する必要がないかどうかをリスク管理者と議論する

考察すべき点として、MOA の理解に基づいて実験動物で観察した腫瘍タイプのヒトとの関連性、用量-反応モデル化のためのデータセットの選択、並びに MOE の算出に際して PoD として用いるモデル化の最適なアウトプットの同定が含まれる。今回の検討ではモデル平均を用いるアプローチを使用したが、US EPA のベンチマークドーズソフトウェア (BMDS) は、PoD としてデータと良くフィットするモデルから最小の BMDL<sub>10</sub> を選択して、使用することもできる。

今回の検討でもたらされたデータの解析から、動物の発がん性試験の結果を基にした場合、BMDL<sub>10</sub> がより好ましい PoD であると結論付けることができる。正しく選択された用量範囲による発がん性試験で観察された用量範囲内で、このアプローチは用量-反応関係の全体像に関する不確実性を考慮に入れている。より低いベンチマーク応答レベル (例 5%、1%) を使用すると、より大きな不確実性がもたらされた。信頼できる T25 の計算が可能であるが同等に正当性のある BMDL<sub>10</sub> は求められないようなデータセットを予測できる状況は、たとえあったとしてもごく少ない。さらに、T25 と BMDL<sub>10</sub> の比は多様であり、T25 をもとにした MOE の解釈を困難にすると考えられる。

今回の検討における 12 のケーススタディで算出された MOE を比較した結果、特定の突発事象により高度の暴露に至る場合を除いては、ベンゼン、スーダン I、ロイコマラカイトグリーン、PhIP、1-メチルシクロプロペン不純物はリスク管理措置にとって比較的優先順位が低いことが示された。アクリルアミド、アフラトキシン、メチルオイゲノール、フランは、リスク管理措置にとって比較的優先順位が高いと考えられ、暴露推定値の精密化、暴露量の低減、および/または動物における発がん性の強さとヒトとの関連性の理解向上に焦点が当てられることになろう。追加の発がん性試験を計画する場合、試験デザインは用量-反応解析に適したものにすべきである。

最近の取り組みは、暴露評価における不確実性を説明する体系的なアプローチに向けられている (EFSA, 2006 ; WHO/IPCS, 2008)。しかし、MOE を導くために使用する PoD および暴露推定値の不確実性、したがって MOE における全体的な不確実性を説明する体系的なアプローチも考察する必要がある、リスク管理者はこのことを考慮しなければならない。MOE アプローチにヒトのデータや発がん性の早期バイオマーカーを使用することについても、さらに考察する必要がある。

### **Conflict of interest**

著者らは、利害の対立は無いことを宣言する。

### **Acknowledgements** (参考まで)

The authors would like to acknowledge Bernard Bottex, Ada Knaap and Angelika Tritscher for their advice during the course of the work of the Expert Group, and

participants in the Workshop on the Application of the Margin of Exposure Approach to Compounds in Food which are Both Genotoxic and Carcinogenic (1–3 October 2008, Rhodes, Greece) for their discussions which were taken into account in finalising this report. The authors would like to thank Iona Pratt and John O'Brien for reviewing the case studies that accompany this paper.

This work was commissioned by the Risk Assessment of Genotoxic Carcinogens Task Force of the European branch of the International Life Sciences Institute (ILSI Europe). Industry members of this task force are Coca-Cola Europe, Firmenich, Givaudan, Danone, Mars, Nestlé, L'Oréal and Unilever. For further information about ILSI Europe, please call +32 2 771 00 14 or email [info@ilsieurope.be](mailto:info@ilsieurope.be). The opinions expressed herein are those of the authors and do not necessarily represent the views of ILSI Europe. The following authors are also members of this task force: Dr. P. Carthew (Unilever), Dr. M. Coulet (Nestlé) and Dr. B. Smith (Firmenich). ILSI Europe covers travel and accommodation for non-industry, non-governmental experts and they may receive a small honorarium.

## **References**

(省略)