

食品添加物のリスク評価

- 発がんリスク要因としての食品添加物
- リスク評価の考え方

大阪大学大学院医学系研究科環境医学
祖父江 友孝

1

祖父江 友孝 略 歴

1983年	大阪大学医学部卒業
1983年	大阪府立成人病センター調査部
1986- 87年	米国Johns Hopkins大学公衆衛生修士
1994年	国立がんセンター勤務 研究所がん情報研究部室長
2002年	研究所がん情報研究部長
2003年	がん予防・検診研究センター情報研究部長
2006年	がん対策情報センターがん情報・統計部長
2010年	独立行政法人国立がん研究センター勤務 同センターがん情報・統計部長
2011年	同センターがん統計研究部長
2012年	大阪大学大学院医学系研究科教授

肺がんの疫学
がん検診の評価

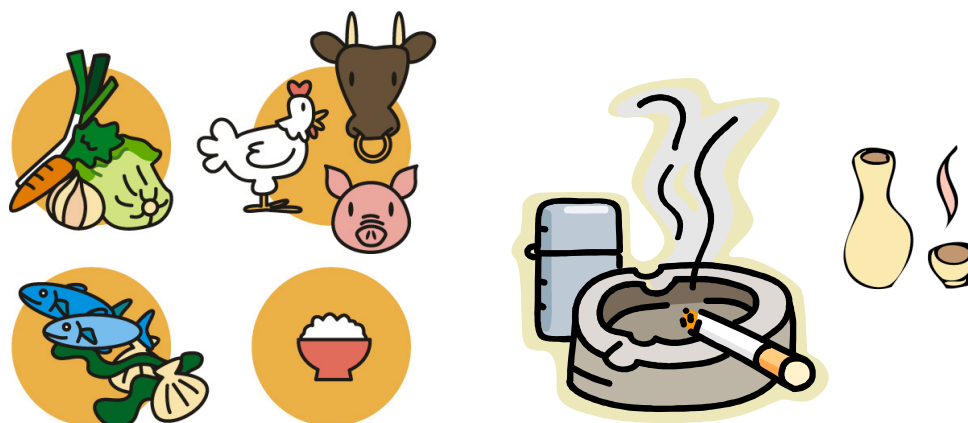
厚労省多目的
コホート研究

がん登録
がん検診の評価
がん対策

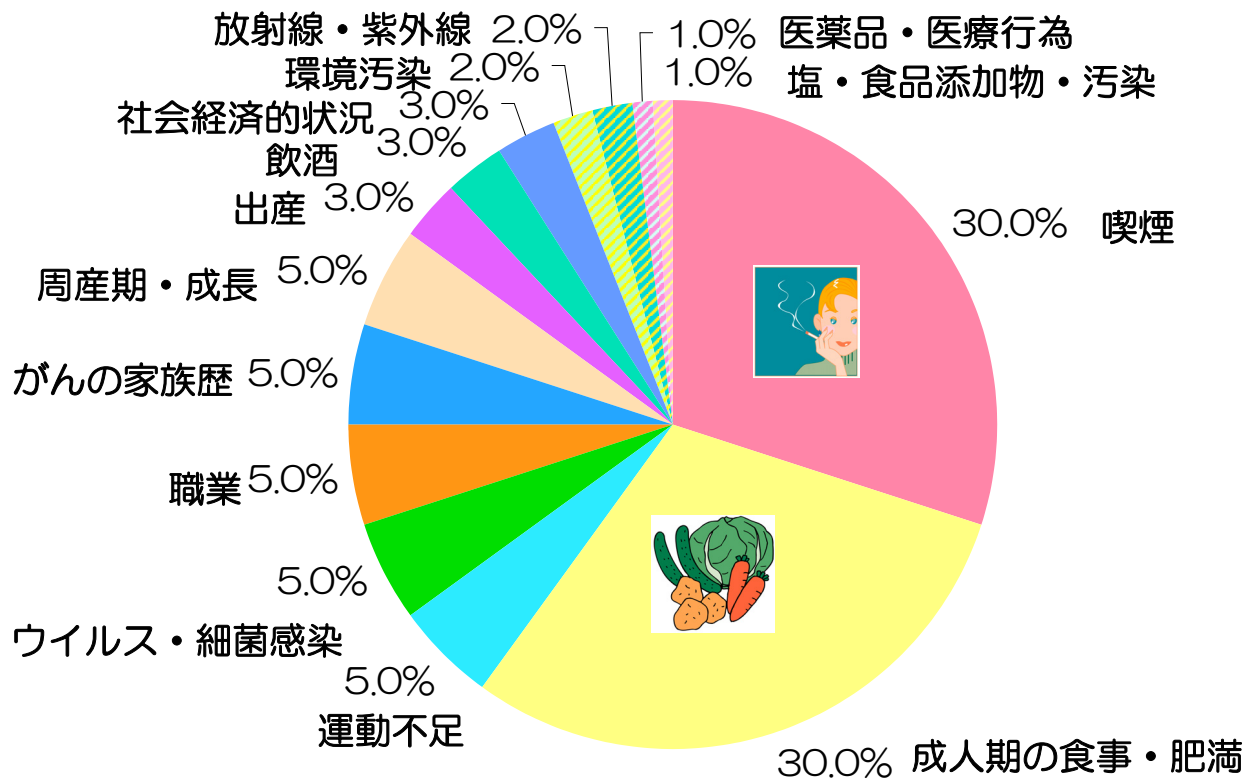
社会的活動

- 内閣府：食品安全委員会専門委員（添加物、化学物質・汚染物質）
- 厚労省：厚生科学審議会がん登録部会委員、がん対策推進協議会専門委員、がん検診のあり方に関する検討会委員、電離放射線障害の業務上外に関する検討会委員、厚労科研がん政策研究事前評価・中間事後評価委員、たばこの健康影響評価専門委員会委員
- 環境省：東京電力福島第一原子力発電所事故に伴う住民の健康管理の在り方に関する専門家会議委員、疫学研究に関する審査検討会委員、石綿の健康影響に関する検討会委員、トリクロロエチレン健康リスク評価作業部会委員
- 日本医薬品医療機器総合機構(PMDA)：専門委員
- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)：Program Officer
- 放射線影響研究所：科学諮問委員会委員
- 放射線影響協会：原子力発電所等従事者コホート研究の調査研究評価委員会委員
- 自治体：鳥取県がん対策推進評価専門部会長、兵庫県健康づくり審議会対がん戦略部会委員、神戸市がん対策推進懇話会委員など、
- 日本疫学会理事、日本がん疫学研究会幹事、日本癌学会評議員、日本癌治療学会編集委員、日本肺癌学会評議員、日本がん予防学会評議員、日本産業衛生学会許容濃度委員会起案委員

発がんリスク要因としての 食品添加物



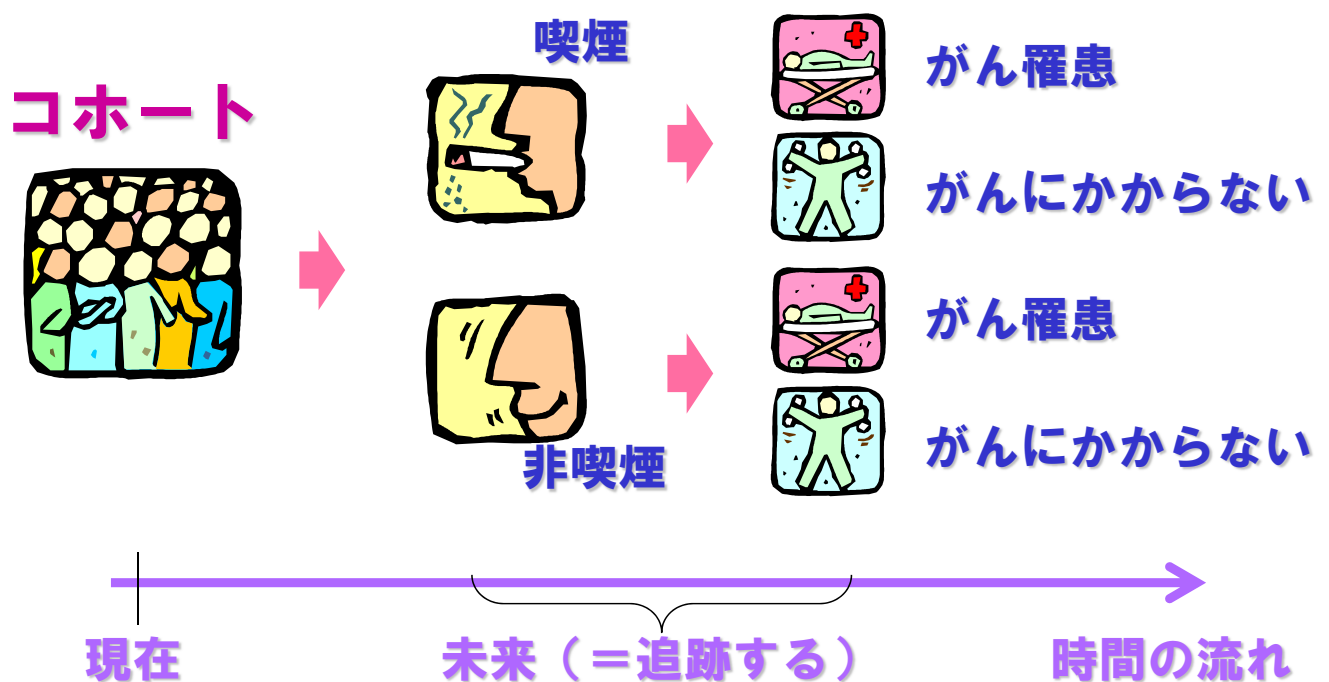
アメリカ人についてのがんの原因



Harvard Center for Cancer Prevention: Harvard Report on Cancer Prevention, VOLUME 1: Causes of Human Cancer, Cancer Causes Control 7:S3-S59, 1996.

5

コホート（追跡）研究のイメージ



日本の主な大規模コホート研究

- 健康な人を対象とした数万規模の研究 -



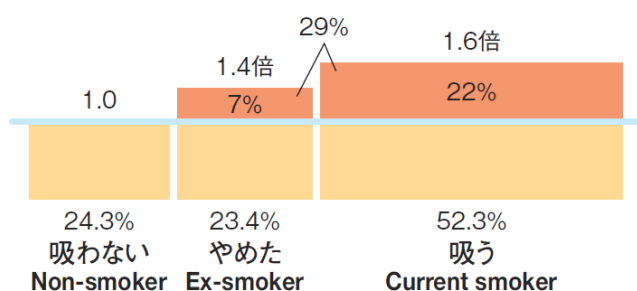
喫煙による全がん罹患への寄与危険

もし、現在タバコを吸っている人が、タバコを吸っていない人に置き換わったら、がんになる人がどの程度減少するか？

男性
30-40%

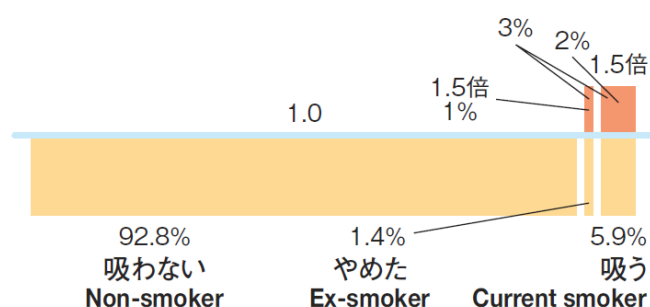
女性
3-5%

男性 全がん
Male : All cancers



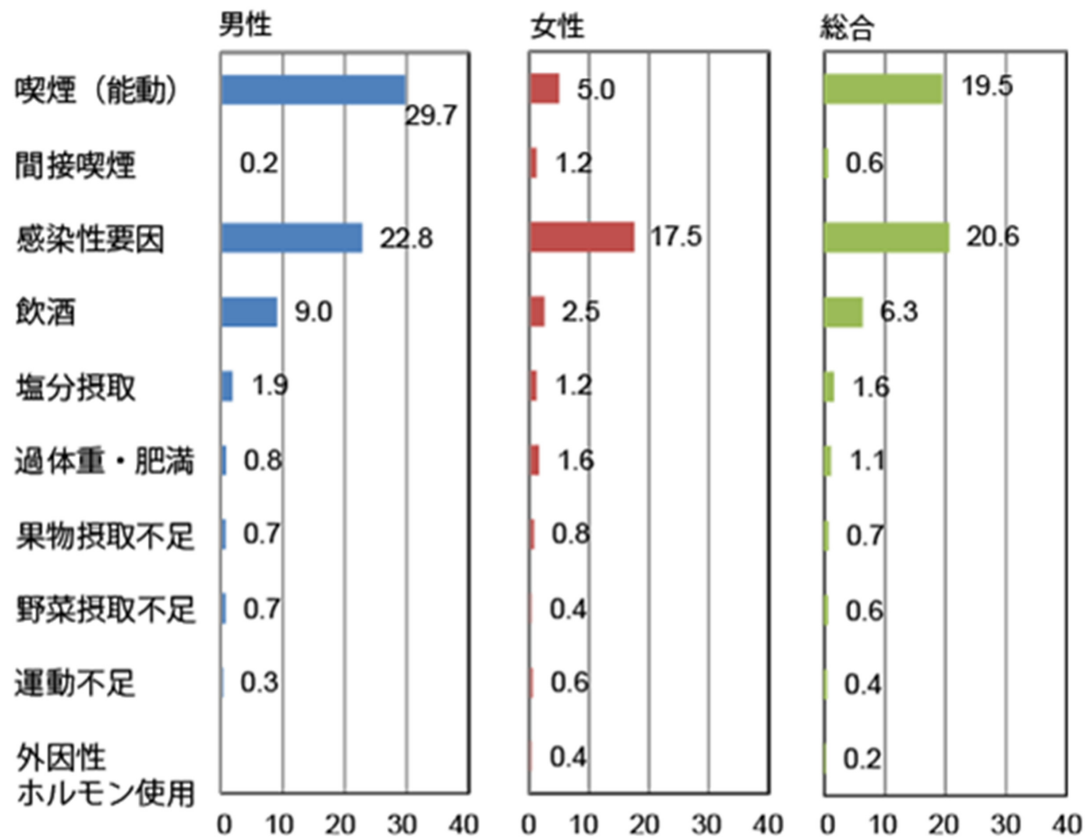
Inoue M, et al. Prev Med 2004;38:516-22

女性 全がん
Female : All cancers



Inoue M, et al. Prev Med 2004;38:516-22

がん発生の要因別PAF



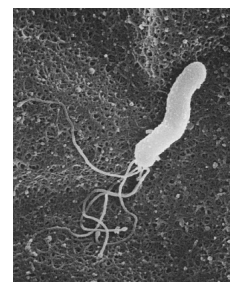
<http://epi.ncc.go.jp/international/618/2835.html>

Inoue M, et al. Ann Oncol. 2012 May;23(5):1362-9.

慢性感染

がんの原因となる細菌・ウイルス

- ヘリコバクター・ピロリ菌（胃）
- ヒトパピローマウイルス（子宮頸）
- B型・C型肝炎ウイルス（肝）
- ヒトT細胞性白血病リンパ腫ウイルス（白血病・リンパ腫）



がんを防ぐための 新 12か条

自分へ家族へ。
予防は思いやり。



1 条 たばこは吸わない

2 条 他人のたばこの煙をできるだけ避ける

3 条 お酒はほどほどに

4 条 バランスのとれた食生活を

5 条 塩辛い食品は控えめに

6 条 野菜や果物は不足にならないように

7 条 適度に運動

8 条 適切な体重維持

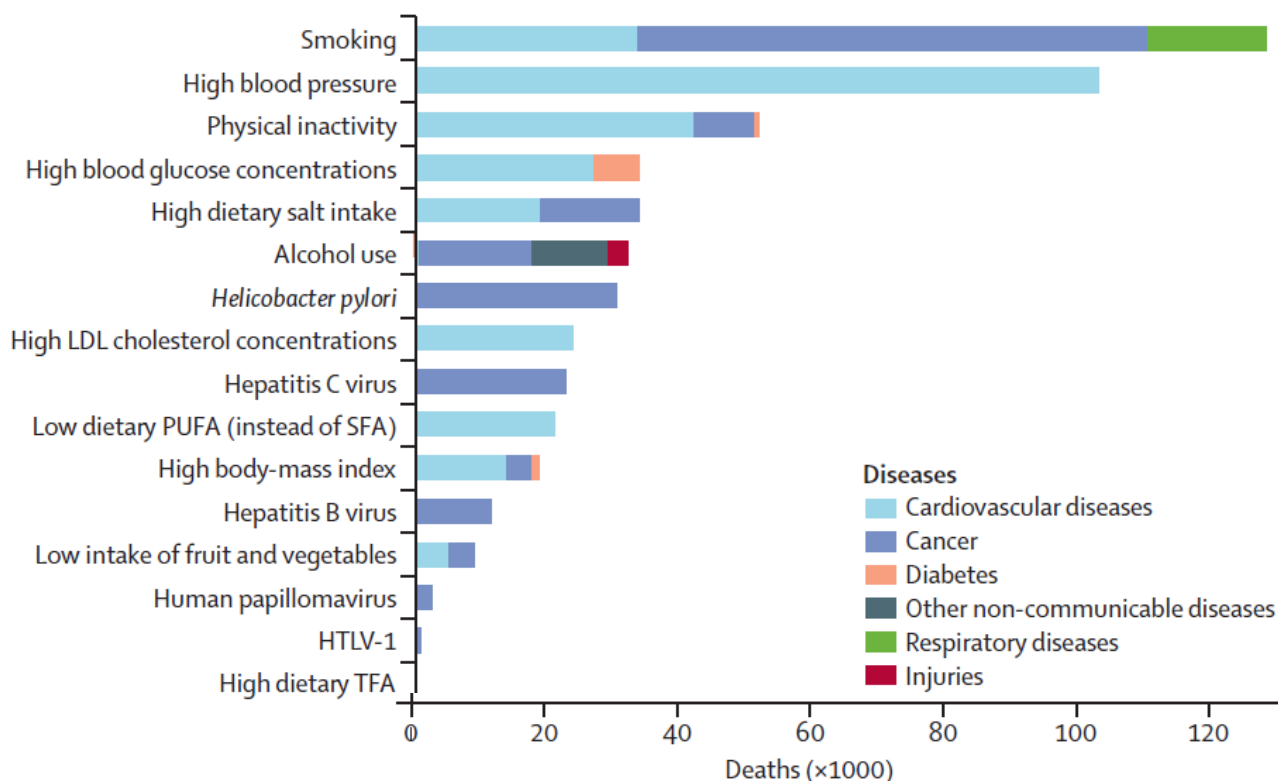
9 条 ウイルスや細菌の感染予防と治療

10 条 定期的ながん検診を

11 条 身体の異常に気がいたら、すぐに受診を

12 条 正しいがん情報でがんを知ることから

Deaths from non-communicable diseases and injuries that were attributable to risk factors in Japan in 2007 (both sexes)



Ikeda N, et al. What has made the population of Japan healthy?
Lancet. 2011 17;378(9796):1094-105.

リスク評価の考え方



内閣府

Food Safety Commission of Japan

2003年～

<https://www.fsc.go.jp/>

食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制や指導等のリスク管理を行う関係行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に**リスク評価を行う機関**です。

食品安全委員会委員

佐藤 洋（委員長）、山添 康（委員長代理）
熊谷 進、吉田 緑
石井 晃枝、堀口 逸子、村田 啓常

専門調査会（延べ200人程度）

○企画等

○微生物・ウイルス

○プリオン

○かび毒・自然毒等

生物系

○添加物

○農薬

○動物用医薬品

○器具・容器包装

○化学物質・汚染物質

化学物質系

○遺伝子組換え食品等

○新開発食品

○肥料・飼料等

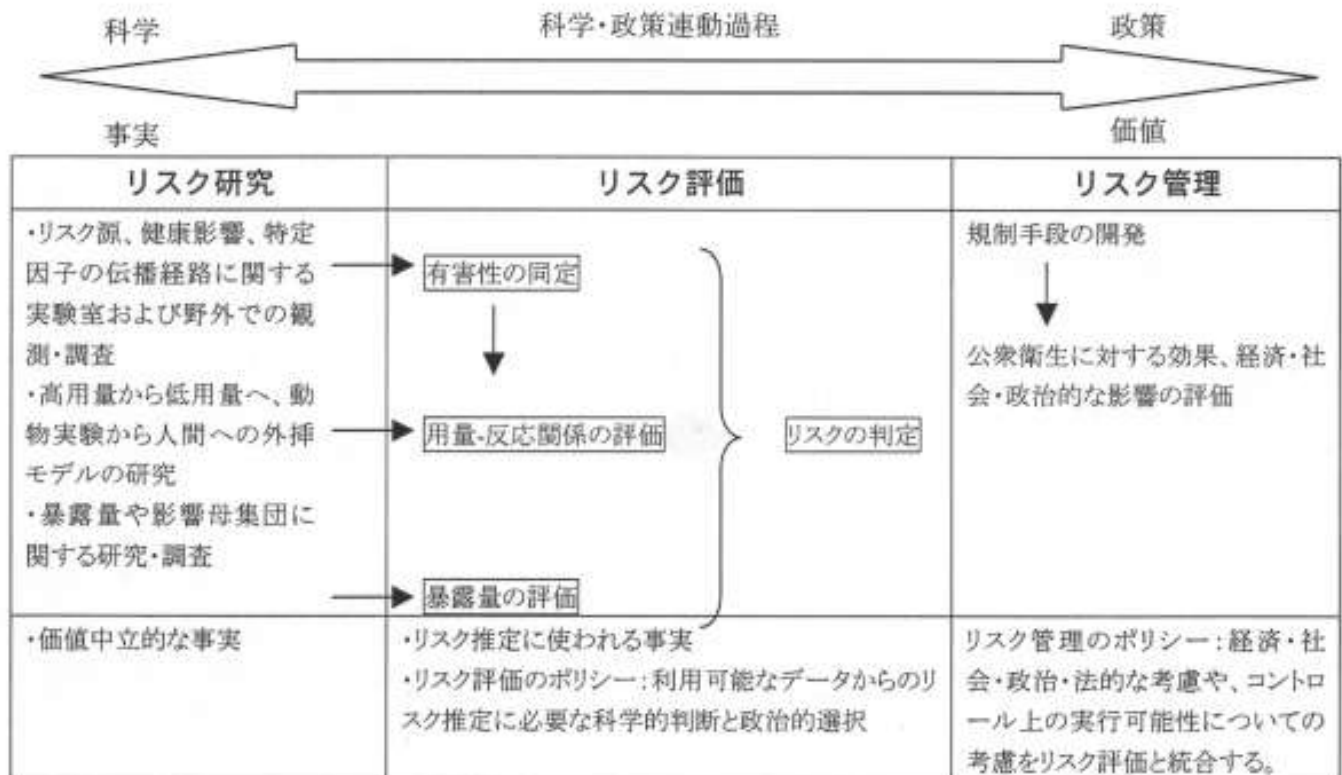
新食品等

Risk research

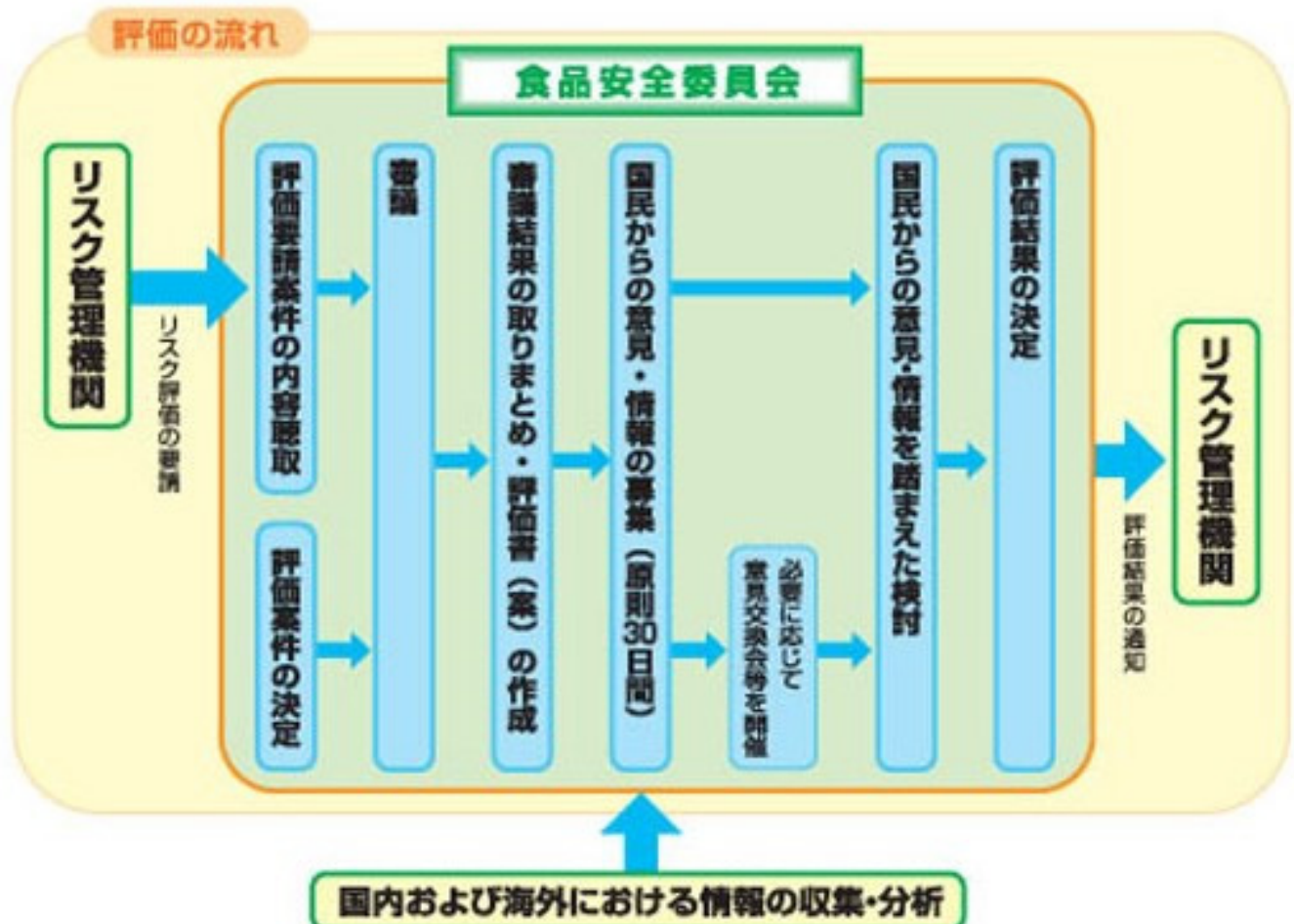
Risk assessment

Risk communication

Risk management

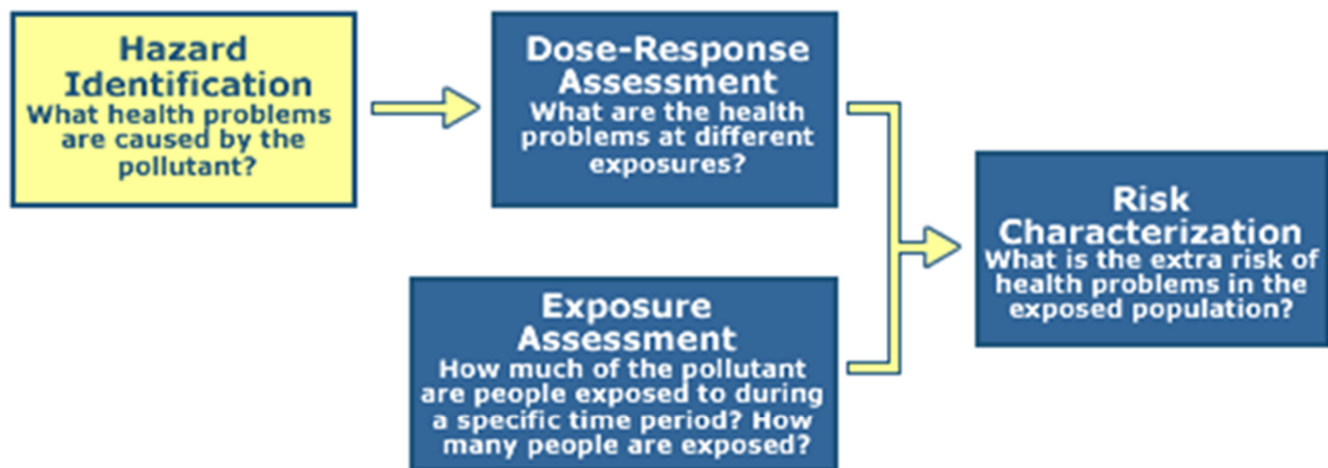


National Research Council, *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process* (National Academy Press, 1983)



リスク評価の4つのステップ

The 4 Step Risk Assessment Process

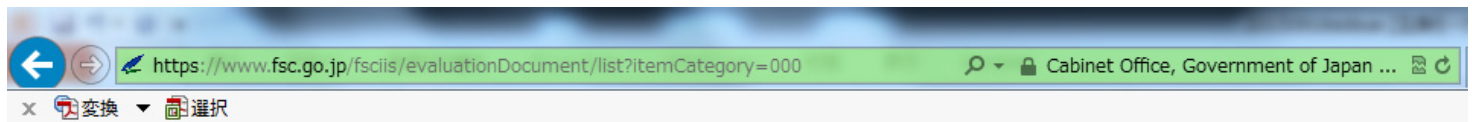


Step 1 – 有害性の同定

Step 2 – 量反応関係の評価

Step 3 – 暴露の評価

Step 4 – リスクの判定



食品安全総合情報

トップ キーワード検索 食品安全関係情報 会議資料 Q & A **評価書** 研究情報 調査情報 ヘルプ

評価書一覧

評価品目分類	No.	評価品目名
添加物	1	β-apo-8'-カロテナール
農薬	2	ひまわりレシチン
動物用医薬品	3	アカネ色素
化学物質・汚染物質	4	アセスルファムカリウム
器具・容器包装	5	アセトアルデヒド
微生物・ウイルス	6	アゾキシストロビン
プリオン	7	アドバンテーム
かび毒・自然毒	8	アミルアルコール
遺伝子組換え食品等	9	アルギン酸アンモニウム
新開発食品	10	アルギン酸カリウム
肥料・飼料等	11	アルギン酸カルシウム
その他	12	アルミノケイ酸ナトリウム
	13	アンモニウムイソバレレート
	14	アンモニウムイソバレレート
	15	イソアミルアルコール
	16	インキリン
	17	イソバレルアルデヒド
	18	インブタナール

146品目

評価書詳細

項目	内容
評価案件ID	kya20110426024
評価品目名	クエン酸三エチル
評価品目分類	添加物
用途	-
評価要請機関	厚生労働省
評価要請文書受理日	2011(平成23)年4月26日
評価要請の根拠規定	食品安全基本法第24第1項第1号
評価目的	添加物として新たに定め、規格基準を設定するにあたっての食品健康影響評価
評価目的の具体的内容	-
評価結果通知日	2015(平成27)年2月17日
評価結果の要約	-

印刷ページ

Copyright © 2010 Food Safety C

添加物評価書 クエン酸三エチル 2015年2月 食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象品目の概要	6
1. 用途	6
2. 主成分の名称	6
3. 分子式及び構造式	6
4. 分子量	6
5. 性状等	6
6. 我が国及び諸外国における使用状況	6
7. 国際機関等における評価	7
(1) JECFA における評価	7
(2) 米国における評価	8
(3) 欧州における評価	8
8. 評価要請の経緯、添加物指定の概要	9
II. 安全性に係る知見の概要	9
1. 体内動態	9
(1) 吸収	9
(2) 分布	10
(3) 代謝	11
(4) 排泄	11
(5) 体内動態のまとめ	12
2. 毒性	12
(1) 遺伝毒性	12
(2) 急性毒性	13
(3) 反復投与毒性	13
(4) 発がん性	16
(5) 生殖発生毒性	17
(6) ヒトにおける知見	17
III. 一日摂取量の推計等	18
1. 欧州における摂取量	18
2. 米国における摂取量	18
3. 我が国における摂取量	18
(1) 添加物（香料）「エステル類」としての使用に係る摂取量	18
(2) 添加物（香料以外）「クエン酸三エチル」としての使用に係る摂取量	19
別紙1：略称	22
別紙2：各種毒性試験成績	23
別紙3：添加物（香料以外）の推定一日摂取量	27
参照	29

食品安全委員会→厚生労働大臣

食品健康影響評価結果通知(H27.2.17)

「クエン酸三エチルが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取許容量を特定する必要はない。」

<要約>

乳化剤、安定剤、香料として使用される添加物「クエン酸三エチル」(CAS 登録番号77-93-0(クエン酸三エチルとして))について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。評価に供した試験成績は、クエン酸三エチル等を被験物質とした遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

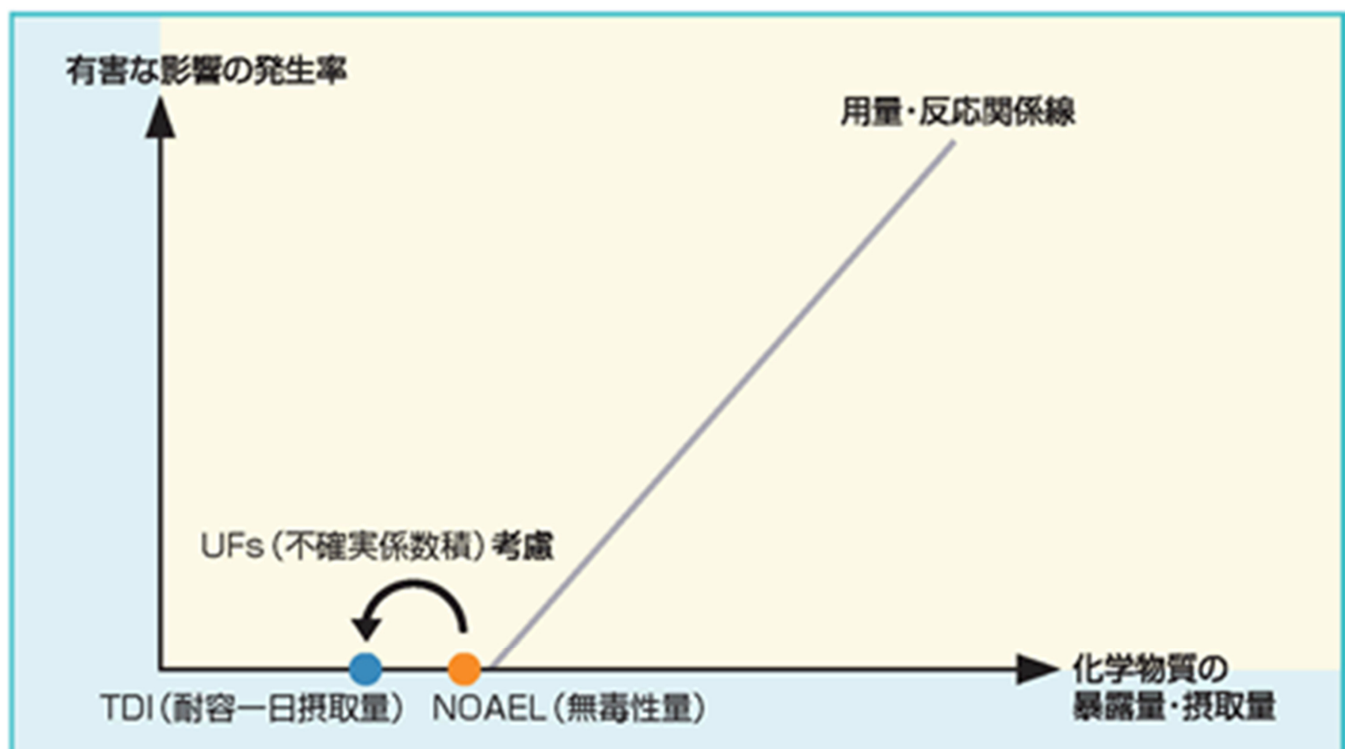
本委員会としては、クエン酸三エチルの体内動態に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本委員会としては、クエン酸三エチルについて生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと評価した。

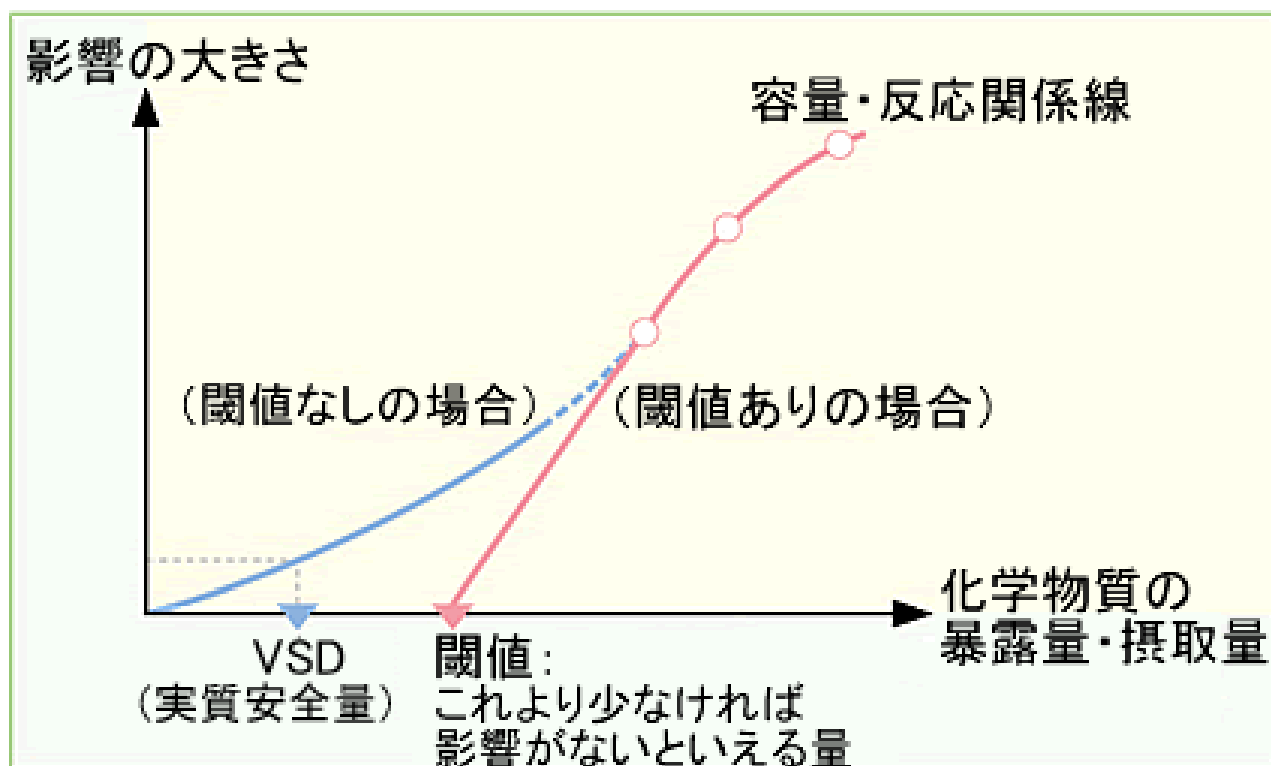
本委員会としては、クエン酸三エチルについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及びヒトにおける知見の試験成績を検討した結果、ラット2年間経口投与試験より、最高用量である2,000 mg/kg 体重/日をクエン酸三エチルの毒性に係るNOAELと考えた。また、発がん性は認められないと判断した。

我が国において使用が認められた場合の添加物「クエン酸三エチル」の推定一日摂取量は127 mg/人/日(2.30 mg/kg 体重/日)と判断した。

以上から、本委員会としては、添加物として適切に使用される限りにおいて、安全性に懸念がないと考えられ、添加物「クエン酸三エチル」のADIを特定する必要はないと評価した。



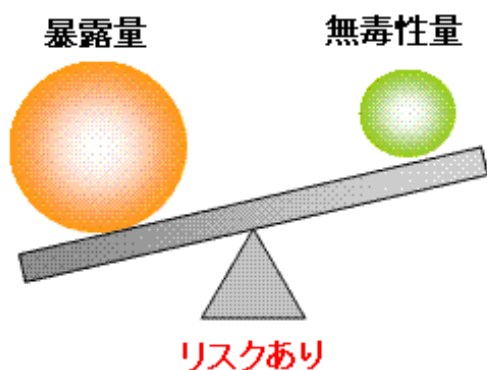
No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL)



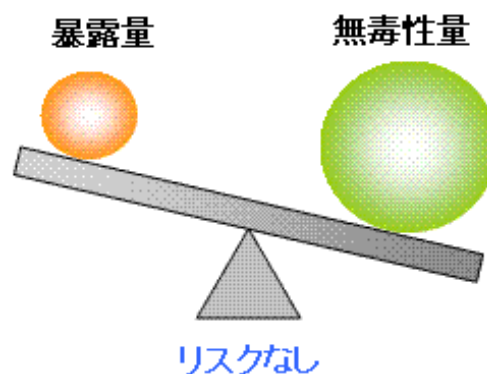
リスク評価

無毒性量 < 暴露量 **リスクあり**

無毒性量 > 暴露量 **リスクなし**



● 暴露量が無毒性量より多い場合は、影響が出る可能性がある。



● 暴露量が無毒性量より少ない場合は、影響が出ない。

動物実験の優れている点

(ヒトに対する疫学研究では問題となりやすい点)

- 適切な投与量を、実験者が決定できる。
- 純系の動物を使用することで、再現性を確保できる。

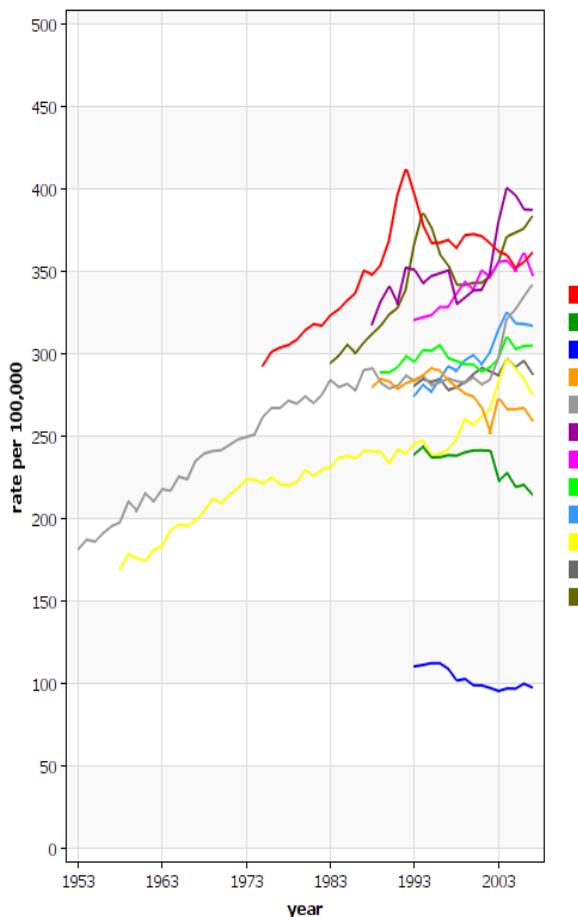
表 1. 不確実性係数 (UF) の種類

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 種間差：種間変動 (interspecies variation) を考慮して実験動物からヒトへの外挿を行う際の UF2. 種内差：種内変動 (intraspecies variation) すなわちヒトの集団内での個体間変動を考慮して導入する UF3. 毒性試験の曝露期間の差：慢性曝露より短い曝露期間、すなわち 90 日曝露 (亜慢性曝露) や 28 日曝露 (亜急性曝露) から慢性曝露への外挿を行う際の UF4. 曝露経路の差：経口曝露から吸入曝露への外挿を行う際の UF5. LOAEL しか得られない場合：LOAEL から NOAEL への外挿6. 毒性の種類・性質：臨界影響の深刻性、不可逆性、量・反応関係のデータの特徴など<ol style="list-style-type: none">① 非遺伝子障害性の発がん性、生殖発生毒性など重篤な毒性が認められる際に導入を検討する UF② 量・反応関係の勾配が緩やかな場合などに導入を検討する UF7. データベースの質：<ol style="list-style-type: none">① データが少ない、不適切などの場合に導入を検討する UF |
|---|

まとめ

- 発がんリスク要因の中で添加物の寄与割合は小さい。
- 食品安全委員会では、添加物についてのリスク評価を行っている。
- 添加物の場合、主として動物実験のデータに基づいて、リスク評価が行われる。

International Agency for Research on Cancer
All sites but non-melanoma skin
Age Standardised Incidence Rate (World), Male age



International Agency for Research on Cancer
All sites but non-melanoma skin
Age Standardised Incidence Rate (World), Female age [0-85+]

