

## The UK Food Standards Agency approach to carcinogens in food

**Diane Benford**

**Food Standards Agency, UK**

The UK Food Standards Agency approach to carcinogens in food is based on the advice of independent expert scientific committees, of the UK, the EU and the World Health Organisation (WHO) These committees follow essentially similar risk assessment procedures

Within the UK, the Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COM) advises on whether a chemical is genotoxic, and has published guidance on a testing strategy<sup>1</sup> If a substance is genotoxic *in vitro*, but results of *in vivo* studies are lacking, then the COM normally concludes that it is prudent to assume the substance is genotoxic *in vivo* until the required studies are available

Similarly, the Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COC) advises on carcinogenicity of chemicals taking into account available data from animal and epidemiological studies, the conclusions of the COM and mechanistic information<sup>11</sup> If the COC concludes that a substance is a non-genotoxic carcinogen, then a threshold approach to risk assessment is recommended If the substance is a genotoxic carcinogen, then it is assumed that there is no threshold The COC considers that estimates of cancer risk derived by mathematical models give an impression of precision which cannot be justified by the approximations and assumptions upon which they are based Therefore the ALARP (as low as reasonably practicable) approach is appropriate

Furthermore, in response to consumer concerns about the so-called “cocktail effect”, the UK Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COT) has considered issues associated with risk assessment of mixtures of chemicals<sup>111</sup> The COT concluded that substances with a similar mode of action may have additive effects over the entire dose range Thus if a number of different genotoxic carcinogens are present in food at low levels, a possible additive effect of the mixture cannot be discounted, adding weight to the need for each to be ALARP

For chemicals that have to be approved before use in food production, such as additives and pesticides, the ALARP approach means that they are not permitted For contaminants that are unavoidably present, then it is necessary to consider other factors This approach will be illustrated with some recent topical examples

<sup>1</sup> Department of Health (2000) Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COM) Guidance on a strategy for testing of chemicals for mutagenicity Available at <http://www.doh.gov.uk/com/publications.htm>

<sup>11</sup> Department of Health (2003) Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COC) Guidance on a strategy for testing of chemicals for carcinogenicity Draft for consultation available at [http://www.doh.gov.uk/coc/whats\\_new.htm](http://www.doh.gov.uk/coc/whats_new.htm)

<sup>111</sup> Food Standards Agency (2002) Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COT) Risk assessment of mixtures of pesticides and similar substances Available at <http://www.food.gov.uk/science/ouradvisors/toxicity/reports>

## 食品中の発がん物質に対する英国食品標準庁の施策

### ダイアン ベンフォード

食品基準庁(英国)

英国食品基準庁の食品中の発がん物質に対する施策は、英国、EU ならびに WHO の独立した専門科学委員会のアドバイスに基づいている。

英国国内では、「食品、消費財および環境中の化学物質の変異原性に関する委員会 (COM)」が、その化学物質が遺伝毒性であるかどうかをアドバイスする。COM は、試験ストラテジーに関するガイダンスを発表している。当該化学物質が *in vitro* で遺伝毒性を示すものの *in vivo* 試験の結果が得られていない場合には、COM は、要求された試験の結果が得られるまでは、当該物質を *in vivo* における遺伝毒性物質と仮定することに、通常、慎重な立場をとっている。

同様に、「食品、消費財および環境中の化学物質の発がん性に関する委員会 (COC)」は、動物ならびに疫学研究から利用可能なデータ、COM の結論および作用機序に関する情報を考慮して、化学物質の発がん性についてアドバイスする。COC が当該物質は非遺伝毒性発がん物質であると結論付ければ、リスク評価に閾値による方法がとられる。一方、当該物質が遺伝毒性発がん物質であれば、閾値はないものと仮定する。COC は、数学モデルによって導かれた発がんリスクの評価は的確なもので、概算や仮定によって正当とみなされたものではないとの立場をとっている。したがって、ALARP (合理的に実用的な限り低い設定) 方式は、適切なものである。

さらに、消費者が心配するいわゆる“カクテル効果”については、「食品、消費財および環境中の化学物質の毒性に関する委員会 (COT)」が、複合化学物質のリスク評価に関連した問題を取扱ってきた。COT は、類似の作用機序を持つ化学物質は、用量範囲全体にわたって相加作用を示すだろうと結論付けている。したがって、多くの異なった遺伝毒性発がん物質が低いレベルながら食品中に存在するような場合には、当該混合物質の相加作用を無視することはできず、各物質が ALARP であることの必要性に重みを与えている。

添加物や農薬など、食品生産において使用前に承認を受けなければならない化学物質については、ALARP 方式では、許可できないということになる。存在が避けられないような汚染物質については、別の方策を考える必要がある。この方策について、いくつかの最近の話題を例示する。

## **Importance of the assessment of genotoxicity in the food safety program**

**Toshiro Nakagaki**

**Standards and Evaluation Division, Department of Food Safety, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan**

Consumers' biggest food safety concern is the carcinogenicity of chemical substances in food. In fact, about 70% of Japanese consumers suspect that food additives and pesticide residues are carcinogenic.

In most countries, laws require the related entities to conduct animal carcinogenicity studies before chemical substances that can remain in food, including food additives and pesticides, are marketed. If these studies find that substances are carcinogenic, the determination of the Acceptable Daily Intake (ADI) for the substances can be established depends on whether the threshold occurs. This is a basic principle. If a substance is non-genotoxic, the threshold is considered to occur, and the ADI can be established. If it is genotoxic, no threshold is considered to occur, and no ADI can be established. Substances for which the ADI cannot be established are prohibited to remain in food. This concept is widely used not only in Japan but also at the World Health Organization and in Europe and the USA.

The determination of genotoxicity has a significant meaning in the government's food safety program. What is demanded of scientists, as a criterion for administrative action, is the determination of whether a substance is genotoxic to the human body.

Several tests have been developed in the genotoxicological assessment field. The standard test package requires that the following three tests be conducted: 1) a test for gene mutation in bacteria, 2) an *in vitro* test with cytogenetic evaluation of chromosomal damage with mammalian cells or an *in vitro* mouse lymphoma tk assay, and 3) an *in vivo* test for chromosomal damage using rodent hematopoietic cells.

Determination of whether it is genotoxic is simple in concept—"the assessment of the genotoxic potential of a compound should take into account the totality of the findings and acknowledge the intrinsic values and limitation of both *in vitro* and *in vivo* tests." But, it is not so simple in execution. The question is, how should test methods that are being developed one after another be positioned? As an administrator, I fervently hope that a sufficient consensus will be formed within the scientific community.

## 食品安全行政における遺伝毒性評価の重要性

中垣 俊郎

厚生労働省 医薬食品局 食品安全部 基準審査課 (日本)

食品の安全に関する消費者の最大の関心は発がん性であると考えられる。特に、食品添加物、残留農薬については約7割の消費者が発がん性を懸念している。

食品添加物や残留農薬といった食品中の化学物質については、各国政府によって、市販前に、動物を用いた発がん性試験を行うことが定められている。この試験の結果、発がん性が認められた場合には、許容一日摂取量(ADI)の設定を検討することが基本原則である。一般に、遺伝毒性がない化学物質であれば閾値があると考えられ、ADIを設定できる。遺伝毒性を有する化学物質であれば閾値がないと考えられ、ADIは設定できない。したがってADIが設定できない化学物質については、食品中に含まれることを禁止することとなる。このような考え方は、我が国はもちろん、WHO、欧州、米国で広く採用されている。

このように食品安全行政においては、遺伝毒性の有無は決定的に重要な意味を持つ。しかも、行政の判断材料として科学者に要求されるのは、ヒトに対する遺伝毒性の有無である。

遺伝毒性の分野では、いくつもの試験が開発されている。標準的なデータパッケージは、次の3つの試験であろう。(1)細菌を用いた復帰突然変異試験(2)哺乳動物培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、またはマウスリンパ腫細胞を用いたチミジンキナーゼ(*t<sub>k</sub>*) 遺伝子突然変異試験(3)げっ歯類の造血系細胞を用いた染色体異常試験(小核試験)。

遺伝毒性の有無を判断する際の原則は簡単である。「遺伝毒性評価は*in vitro*試験と*in vivo*試験の本質的な意味と限界を理解したうえで総合的に判断すべきである」。しかし、行政的な執行となると簡単ではない。次々と新たに開発される試験法をどのように位置づけるのか、どのような試験で陽性と判断された場合に当該物質の使用を禁止するのか、具体的なコンセンサスが専門家の中で形成されることを行政官として強く期待する。

## List of Speakers

Dr Marilyn J Aardema  
Genetic Toxicology Group  
The Procter & Gamble Company  
PO Box 538707  
Cincinnati, OH 45253-8707  
USA  
[aardema\\_mj@pg.com](mailto:aardema_mj@pg.com)

Dr Diane Benford  
Principal Toxicologist  
Food Standards Agency  
Room 508C  
Aviation House  
125 Kingsway  
London, WC2B 6NH  
United Kingdom  
Tel +44 20 7276 8510  
Fax +44 20 7276 8513  
[Diane.Benford@foodstandards.gsi.gov.uk](mailto:Diane.Benford@foodstandards.gsi.gov.uk)

Dr David H Blakey  
Director  
Environmental Health Science  
Safe Environments Programme  
Health Canada  
Rm 210, EHC, PL 08012A  
Tunney's Pasture  
Ottawa, Ontario  
K1A 0L2, CANADA  
+1 (613) 957-3966  
[David.Blakey@hc-sc.gc.ca](mailto:David.Blakey@hc-sc.gc.ca)

Dr Sheila M Galloway  
Merck Research Laboratories,  
W 45-204, West Point,  
PA 19486, USA  
Tel +1 215 652 7292  
Fax +1 215 652 3888  
[sheila\\_galloway@merck.com](mailto:sheila_galloway@merck.com)

Dr Makoto Hayashi  
Head  
Division of Genetics and Mutagenesis  
National Institute of Health Sciences  
1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku,  
Tokyo 158-8501  
Tel +81 3 3700 9872  
Fax +81 3 3700 2348  
[hayashi@nih.go.jp](mailto:hayashi@nih.go.jp)

Dr David Kirkland  
Vice President,  
Scientific and Regulatory Consulting  
Covance Laboratories Ltd  
Otley Road, Harrogate, North Yorkshire  
HG3 1PY  
United Kingdom  
Tel +44-0 1423 500011  
Fax +44-0 1423 569595  
[David.Kirkland@covance.com](mailto:David.Kirkland@covance.com)

Dr Lutz Muller  
Head  
Investigational and *in silico* Safety &  
Metabolism  
Preclinical Safety (PCS)  
Novartis Pharma AG  
[Lutz.Mueller@pharma.novartis.com](mailto:Lutz.Mueller@pharma.novartis.com)

Mr Toshiro Nakagaki  
Director,  
Standards and Evaluation Division  
Department of Food Safety,  
Ministry of Health, Labour and Welfare  
1-2-2, Chiyoda-ku,  
Tokyo 100-8916  
Tel +81-3-3595-2341  
Fax +81-3-3501-4868  
[nakagaki-toshiro@mhlw.go.jp](mailto:nakagaki-toshiro@mhlw.go.jp)

Dr Young-Joon Surh  
Professor  
Biochemistry and Molecular Toxicology  
College of Pharmacy  
Seoul National University  
Shinlim-dong, Kwanak-ku  
Seoul 151-742, South Korea  
Tel +82 2 880-7845  
Fax +82 2 874-9775 or +82 2 872-1795  
[surh@plaza.snu.ac.kr](mailto:surh@plaza.snu.ac.kr)

Dr Veronique Thybaud  
Director of Genetic Toxicology  
Aventis Pharma  
Centre de Recherche de Paris  
13 quai Jules Guesde  
Vitry sur Seine, 94403  
FRANCE  
Tel +33-1-58-93-35-38  
Fax +33-1-58-93-38-44  
[veronique.thybaud@aventis.com](mailto:veronique.thybaud@aventis.com)

## JEMS Ad hoc committee members

Makoto Hayashi  
Division of Genetics and Mutagenesis  
National Institute of Health Sciences  
1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku,  
Tokyo 158-8501  
Tel +81 3 3700 9872  
Fax +81 3 3700 2348  
[hayashi@nihs.go.jp](mailto:hayashi@nihs.go.jp)

Masamitsu Honma  
Division of Genetics and Mutagenesis  
National Institute of Health Sciences  
1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku,  
Tokyo 158-8501  
Tel +81 3 3700 9847  
Fax +81 3 3700 2348  
[honma@nihs.go.jp](mailto:honma@nihs.go.jp)

Hiroshi Kasai  
University of Occupational and  
Environmental Health  
Institute of Industrial Ecological  
Sciences  
1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku  
Kitakyushu, 807-8555  
Tel +81 93 691 7468  
Fax +81 93 601 2199  
[h-kasai@med.uoeh-u.ac.jp](mailto:h-kasai@med.uoeh-u.ac.jp)

Takeshi Morita  
Division of Safety Information on  
Drug, Food and Chemicals  
National Institute of Health Sciences  
1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku,  
Tokyo 158-8501  
Tel +81 3 3700 1482  
Fax +81 3 3700 1483  
[morita-tk@nihs.go.jp](mailto:morita-tk@nihs.go.jp)

Minako Nagao  
Kyoritsu College of Pharmacy  
H-507 553-1 Shinanocho,  
Totsuka, Yokohama 244-0801  
Tel/Fax 81-45-822-1081  
[mnagao@m8.dion.ne.jp](mailto:mnagao@m8.dion.ne.jp)

Madoka Nakajima  
Genetic Toxicology Group  
Bio-safety Research Center  
Foods, Drugs and Pesticides  
582-2 Shiohinden,  
Fukude-cho, Iwata-gun,  
Shizuoka 437-1213  
Tel +81-538-58-3572  
Fax +81-538-58-1368  
[nakajima@anpyo.or.jp](mailto:nakajima@anpyo.or.jp)

Takehiko Nohmi  
Division of Genetics and Mutagenesis  
National Institute of Health Sciences  
1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku,  
Tokyo 158-8501  
Tel +81 3 3700 9873  
Fax +81 3 3707 6950  
[nohmi@nihs.go.jp](mailto:nohmi@nihs.go.jp)

Tastuo Nunoshiba  
Dept of Biomolecular Sciences  
Graduate School of Life Sciences  
Tohoku University  
Aramaki-Aoba, Aoba-Ku, Sendai-shi,  
Miyagi 980-8578  
Tel +81 22 217 6708  
Fax +81 22 217 3683  
[tnuno@mail.cc.tohoku.ac.jp](mailto:tnuno@mail.cc.tohoku.ac.jp)

Toshihiro Ohta  
School of Life Science  
Tokyo University of Pharmacy and Life  
Science  
1432-1, Hachioji  
Tokyo 192-0392  
Tel +81-426-76-7093  
Fax +81-426-76-7081  
[ohata@ls.toyaku.ac.jp](mailto:ohata@ls.toyaku.ac.jp)

YF Sasaki  
Hachinohe National College of  
Technology  
Tamonoki Uwanotai 16-1, Hachinohe  
Aomori 039-1104  
Tel /Fax +81-178-27-7296  
[yfsasaki-c@hachinohe-ct.ac.jp](mailto:yfsasaki-c@hachinohe-ct.ac.jp)

Toshio Sofuni  
NovusGene Inc  
2-3 Kuboyama-cho, Hachioji-shi  
Tokyo 192-8512  
Tel +81-426-96-4330  
Fax +81-426-91-6035  
[sofuni-t@novusgene.co.jp](mailto:sofuni-t@novusgene.co.jp)

---

Noriko Tanaka  
Laboratory of Cell Toxicology, Research  
Division  
Hatano Research Institute  
Food and Drug Safety Center  
729-5 Ochiai, Hadano-shi,  
Kanagawa 257-8523  
Tel +81 463 82 4751 (ext 431)  
Fax +81 463 82 9627  
[tanaka.n@fdsc.or.jp](mailto:tanaka.n@fdsc.or.jp)

Yoshifumi Uno  
Toxicology Laboratory  
Pharmaceuticals Research Unit,  
Research and Development Division,  
Mitsubishi Pharma Co  
1-1-1, Kazusakamatarai, Kisarazu,  
Chiba 292-0818  
Tel +81-438-52-3529  
Fax +81-438-52-3545  
[Uno.Yoshifumi@ma.m-pharma.co.jp](mailto:Uno.Yoshifumi@ma.m-pharma.co.jp)