

3. TTC の概念によるリスク評価法の発展

本項では、FDA 1995、ILSI 2005、Danish EPA 2011、EFSA 2012a に記載されている TTC の概念によるリスク評価法の発展の歴史をもとにして記述した。

(1) TTC の概念の提唱

「食事を通して摂取される化学物質について、その濃度以下ではヒトの健康へのリスクを無視できると考えられる包括的な閾値が存在する」という考えを最初に提唱したのは Frawley である。これは、食品包装材料に用いられる物質（その多くは試験に供されておらず毒性が未知のもの）の安全性評価、という背景のもとでなされた提案であった（Frawley 1967）。

Frawley は、食事を通して摂取される 220 物質（食品添加物、工業化学品、消費者製品及び食品包装材料に含まれる化学物質、農薬、重金属）の 2 年間慢性毒性試験データを解析し、NOEL 値によってこれらの物質を 5 つのカテゴリー（食事中濃度として 1、10、100、1,000、10,000 mg/kg 以下）に分類した（表 2-3-1）。220 物質のうち 69 物質は、NOEL 値が食事 1 kg あたり 10,000 mg (= 10,000 mg/kg 食品) 以上であった。

NOEL 値が 10 mg/kg 食品以下を示したのは 19 物質であり（この中に 1 mg/kg 食品以下の 5 物質が含まれる）、それらは全て重金属あるいは農薬であった。このような物質は、食品包装材料には用いられない物質であると考えられる。また、100 mg/kg 食品以下を示したのは 40 物質で、そのうち 39 物質が重金属あるいは農薬であり、残りの 1 物質はアクリルアミドであった。

この解析から Frawley は、重金属と農薬を除けば、商業的に生産される化学物質で 10 mg/kg 食品以下の NOEL 値を示すものはほとんどないだろうと結論づけた。そして、未試験で毒性未知の食品包装材料用化学物質に対する基準値として 10 mg/kg 食品を選定することを提案した。さらに一般的な安全性マージンの値として 100 を適用し、食品包装材料に用いられるあらゆる物質についてヒトの健康にリスクを与えることなく摂取できる食事中濃度を 0.1 mg/kg とした。これは、ヒトが一日に固形食を 1.5 kg 摂取すると仮定すると、150 µg/人/日の摂取量に相当する。

(ILSI 2005、Danish EPA 2011、EFSA 2012a)

表 2-3-1 Frawley (1967) が行った 220 物質の分類（累積で示す）

NOEL分布 (mg/kg-food)	化学物質数 (220)*	重金属及び 農薬(88)
< 1	5	5
< 10	19	19
< 100	40	39
< 1,000	101	72
< 10,000	151	86
* 220物質のうち69物質のNOELは10,000 mg/kg-food以上		

(2) FDAにおける発がん性を含む毒性エンドポイントへの包括的TTCの開発と適用

発がん性を含む毒性エンドポイントに関して公式に閾値を導出した最初の規制機関は、米国食品医薬品局（FDA）である。FDAは、食品接触材料のリスク評価について、限られたリソースを明らかな懸念に集中させるべきであると考えた。そこでFDAは10年をかけて、TTC原則に基づいた閾値の設定方法を開発し、科学的判断とリスクマネジメント上の判断を含めた「規制の閾値(Threshold of Regulation: TOR)」政策を1995年に確立させた(FDA 1995)。

(ILSI 2005、Danish EPA 2011、EFSA 2012a)

以下に、TOR設定の基となった主な検討結果について示す。

1) Rulisらによるリスク分布図に基づく閾値の提案

Rulisら(1986、1989)は、「低濃度で最も重篤な影響は発がん性である」という仮定に基づき、発がんデータベース(Carcinogenic Potency Database: CPDB)(Gold et al. 1984)にまとめられた経口発がん性343物質の動物試験データを用いて、例示のための解析を行った。

まずRulisは、“Potency”を「Goldら(1984)のTD₅₀値を表す点と、ゼロリスク及びゼロ用量を表す点を結んだ直線の傾き」と定義した。各物質の発がん可能性について、範囲ごとに分類して確率分布として片対数目盛上にプロットすると、ガウス分布(正規分布)の形の曲線となる。この分布図を、一定の想定リスク(10⁻⁶生涯リスク)を用いて暴露分布図に変換した。得られた曲線(risk equivalent exposure distribution: リスク相当暴露分布図)は、「既知の発がん性物質群からランダムに選択されたある発がん性物質が、横軸上に示された暴露レベルにおいて10⁻⁶生涯リスクを示す物質である」という相対的確率を表したものである。なお、10⁻⁶生涯リスクは、発がん性物質である塩化メチレンの規制において、FDAが認定したリスクレベルの上限値であることから選択されたものである。

このリスク分布図に基づいて、Rulisは閾値の例として0.15 µg/人/日を提案した。これはリスク分布図の85パーセンタイル値を示す値であり、つまり「0.15 µg/人/日の摂取において、10⁻⁶より大きい生涯リスクを示すのはデータベース中の発がん性物質のうち15%だけである」ということを意味している。

なお、発がんデータベース(Carcinogenic Potency Database: CPDB)は、約770化学物質についてのおよそ3,000の長期慢性動物試験のデータを含むデータベースとしてGoldらにより1984年にまとめられた。その後、新しい試験データが幾度かにわたり追加され(Gold et al. 1986、1987、1989、1990、1991、1993、1995、1999、2005)、現在では最新のデータベースはオンライン(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/>)で利用可能となっている。

Rulisらが作成した発がん性に基づく10⁻⁶リスク分布図は、CPDBのデータ拡張に伴って解析が繰り返され、その信頼性が確認された。図2-3-1に、Cheesemanら(1999)がCPDBの発がん性709物質のデータを用いて行った解析を示した。げっ歯類に対するTD₅₀値に

基づく発がん強度を分布図に描き、また直線外挿により実質安全量（VSD、 10^{-6} 生涯発がんリスクに相当）を算出して同様にプロットすると左側にシフトした図となる。この解析により、0.5 ppb（= 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 食品、1日に3 kgの飲食物を摂取すると仮定して1.5 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ に相当）の摂取は、既知の発がん性物質のほぼ半数について 10^{-6} 以上のリスクが推定されるという結果となることが確認された（Rulis et al. 1986、1989）。

（ILSI 2005、Danish EPA 2011、EFSA 2012a）

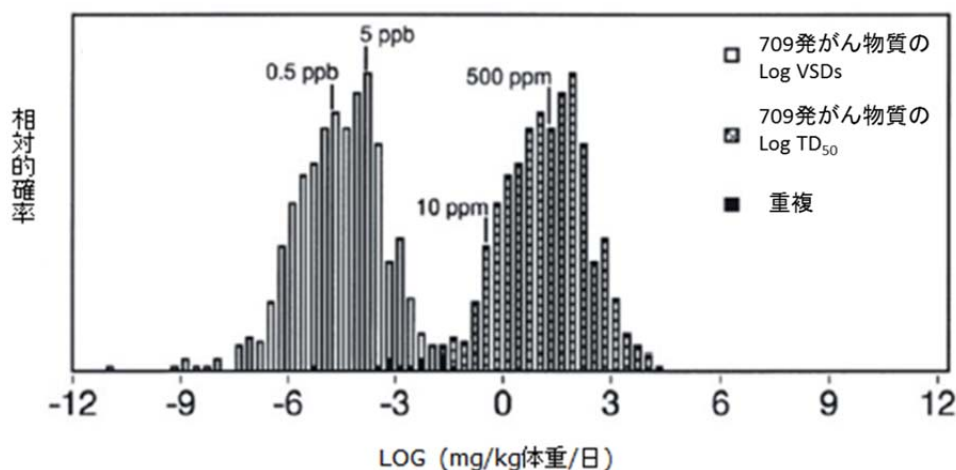


図 2-3-1 Cheeseman ら（1999）による発がん物質の TD_{50} 分布及び 10^{-6} リスクへの外挿
（Cheeseman et al. 1999 を参考に作成）

2) Munro（1990）による閾値の提案

Munro らは、Rulis（1986）が用いた CPDB に加えて 3 つのデータセットを新たに解析し、Rulis が出した結果「0.15 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ は 10^{-6} リスク分布の 85 パーセンタイルに相当する」ことを再確認した。

また、表 2-3-2 に示すように、発がん性化合物が化学物質群中に存在する割合別にリスク回避可能性を算出した表を作成した。

0.15 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ は、データベース中の化学物質が全て発がん性物質である場合は 10^{-6} リスク分布の 85 パーセンタイル値であるが、発がん性物質の割合が 50%の場合は 93 パーセンタイル値となる。

一方、1.5 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ を閾値とした場合、「評価化学物質が全て発がん性物質である」としても 63%の化学物質は 10^{-6} リスクを超えないし、「評価化学物質の 1/10 が発がん性物質である」と仮定すれば 96%の化学物質が 10^{-6} リスクを超えないことが示された。

ここから、1.5 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ が高度に健康を保護する閾値である、と Munro らは結論付けた。

（ILSI 2005、Danish EPA 2011、EFSA 2012a）

表 2-3-2 Munro ら（1990）が作成した発がん性化学物質が存在する割合別のリスク回避可能性

	リスク回避可能性（％）							
閾値 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	発がん性と推定される化合物の割合（％）							
	100	50	20	10	100	50	20	10
	10^{-6} 生涯発がんリスク				10^{-5} 生涯発がんリスク			
0.15	86	93	97	99	96	98	99	>99
0.3	80	90	96	98	94	97	99	99
0.6	74	87	95	97	91	96	98	99
1.5	63	82	93	96	86	96	97	99
3	55	77	91	95	80	90	96	98
6	46	73	89	95	74	87	95	97

(Munro et al. 1990)

3) FDA における包括的 TTC の概念の規制への適用

以上における検討結果を基に、FDA は「食品接触材料に用いられる物質の規制閾値」として、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 食品（ $= 0.5 \text{ ppb}$ ）を採用した。これは、ヒトが 1 日に 3 kg の食品・飲料を摂ると仮定して、 $1.5 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ の摂食暴露に相当する値である。

この値の論理的根拠として、経口飼養試験に供試した 220 化学物質の大部分が非発がん性毒性影響を引き起こす濃度（1,000 ppb）より 2,000 倍低い値であること、そのうち毒性が高いと推測される化学物質（農薬）が毒性影響を誘導する慢性暴露レベル（100 ppb）より 200 倍低い値であることが挙げられた。さらに、CPDB の発がん性 477 物質の発がん強度に基づき、既知の発がん性物質のほとんどが $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 食品では 10^{-6} 生涯リスクを示さないことが挙げられた。

この規制の閾値（TOR）アプローチは、発がん性が知られておらず、発がん性の要注意構造を持たない間接食品添加物に対して適用されている（FDA 1993、1995）。

(ILSI 2005、Danish EPA 2011、EFSA 2012a)

以下に、閾値レベル 0.5 ppb の適切性に関する FDA の見解（FDA 1995）を記す。

①閾値の決定について

FDA の目的は、規制から除外された物質が、後にそれが発がん性であることが判明したとしても、無視できるほどの安全上の懸念しかもたらないことを保証するのに十分なほど低い閾値を設定することである。閾値の設定は、非発がん性の毒性エンドポイントをベースにしたものではない。

FDA は「食事に 0.5 ppb 濃度で存在する規制除外物質が、後に発がん性であることが判明した場合、当該物質の使用による生涯リスクの上限値は 100 万分の 1 以下であると見込

まれる」と決定した。この決定は、(i)477 化学物質についての発がん作用解析、(ii)この試験された 477 化学物質の発がん作用の分布は既知・未知の全ての発がん性物質を代表したものであるとする仮定、及び(iii)未試験化学物質が発がん性であってなおかつ試験化学物質で観測される典型的な作用よりはるかに高い内因性発がん作用を有するということはほとんどないという仮定を基にしている。

規制閾値の決定の過程で、FDA は動物発がん性物質 477 化学物質の効力を摂食濃度範囲で分類した。効力を確率分布として半対数目盛上にプロットし、それらが釣鐘型の分布曲線を示すことを見出した。発がん作用についてのこの確率分布を用いることにより、既知発がん性物質のほとんどは、日常の食事に 0.5 ppb 以下で存在する場合には、生涯リスクの上限値 100 万分の 1 よりリスクが低い、と FDA は決定した。

(FDA 1995)

②生涯にわたって日常の食事に存在する、という仮定について

食品包装産業の技術は日々変化しており、対象の包装材料が生涯にわたって日常の食事に存在するかどうかを予測するのは不可能である。しかし、規制除外を検討される物質の多くは毒性試験を受けないことから、閾値の設定にあたっては、そのような添加物の使用に伴うリスクを過小評価しないようなアプローチを用いることが必須である。従って、FDA では、対象の包装材料が生涯にわたって日常の食事に存在すると仮定したアプローチを用いた。

(FDA 1995)

③変異原性を示さない、あるいは比較的高い LD₅₀ 値を有する物質の取扱について

変異原性を示さない、あるいは比較的高い LD₅₀ 値を有する物質について、個別の閾値を設定することは可能かもしれない。しかしその場合は、「そのような化学物質が、もし発がん性であった場合、変異原性を示す、あるいはより低い LD₅₀ 値を有する化学物質よりも効力が低い」ことを確実に示すために直接的な相関が必要である。

変異原性あるいは急性毒性と発がん作用の相関については、現在 FDA で進行中の分析課題である。FDA の結果により、「変異原性を示さない、あるいは比較的高い LD₅₀ 値を有する物質は、発がん作用による著しいリスクを与える可能性が非常に低い」という見込みが確認された場合は、その物質について、0.5 ppb 以上であってもなお、食品接触材料に用いても無視できる安全上の懸念しかもたらさないような閾値を設定できる可能性がある。

(FDA 1995)

④構造上の懸念について

構造上の懸念を持たない（既知の発がん性物質との構造類似性を持たない）化学物質についてはより高い閾値を設定するという提案が寄せられた。

FDA が、物質が発がん性であるという疑いの根拠を確認するために SAR（構造活性相関）を用いる場合はあるものの、現時点ではそのような相関についての知見は、より高い閾値を設定するための根拠とするほど十分な信頼性はない。

(FDA 1995)

⑤非発がん性（発がん性を示さない）物質の取扱について

2年間のバイオアッセイの結果から非発がん性であると分かった物質の場合、非発がん性毒性影響が生じないレベル、あるいはそれ以下のレベルを基にして、0.5 ppb より高い閾値を設定することは、将来的には可能だと考えている。

提案規則（58 FR 52719 at 52722）において述べたように、ラット及びマウスでの急性混餌投与試験 18,000 データの解析により、全ての急性毒性影響は 1,000 ppb 以上で起こることが分かった。220 化学物質に対する 2 年間の慢性混餌投与試験の結果、そのうちの 5 化学物質のみが 1,000 ppb 以下での毒性効果を示したが、この 5 化学物質は全て農薬であり、多くの物質よりも毒性が高いと予測される化学物質であった。これらの 5 化学物質についても、100 ppb 以下の摂食濃度で毒性を示すものはなかった。この結果は、適切な試験の実施により発がん性がないと確認された物質について、個別の閾値を設定することが可能であることを示している。

しかし、FDA は現時点では、非発がん性物質に対する個別の閾値設定は行わない。なぜなら、「この解析結果は食品接触材料の製造に用いられる物質を代表するものである」ということを保証するには、分析した化学物質の数（特に農薬）が十分でないからであり、より多くの数及び種類での解析が必要である。

(FDA 1995)

⑥結論

多くのコメントにおいて、0.5 ppb の閾値は適切な公衆衛生保護に必要な値より保守的で制限的だという意見が述べられたが、食品中濃度として 0.5 ppb より高い規制懸念閾値を FDA が規定することを正当化するデータは提示されなかった。利用可能な証拠を分析した結果、「0.5 ppb よりはるかに高い閾値の設定について、特に除外を検討されている物質についての毒性試験が行われていない場合には、その妥当性を裏付けるような証拠ではない」と FDA は結論づけている。従って、本最終規則では、食品接触材料への使用を目的とした物質については、規制懸念の閾値として 0.5 ppb を規定する。

また、食品接触材料中に用いる規制直接食品添加物については、当該物質に対する ADI の 1%かそれ以下の摂食暴露という規制懸念の閾値を規定する。

(FDA 1995)

(3) 非発がんエンドポイントにおける構造に基づく階層的 TTC の提唱

Munro ら (1996) は、化学物質の非発がん性毒性影響について、化学構造と毒性の関係に基づいたヒト暴露量の包括的な閾値を提案した。

Munro らは、非発がん性毒性データのある 613 物質（食品添加物、医薬品、工業化学品、農薬）からなる基準物質データベースについて、Cramer (1978) が作成した 33 の質問に対するディシジョンツリー (図 2-3-2) を用いてクラス I、II、III (表 2-3-3) に分類した (Munro et al. 1996)。

(ILSI 2005、Danish EPA 2011、EFSA 2012a)

Cramer ら (1978) による化学物質の構造クラス分類は以下のとおりである。

(別添 1 256～261 頁参照)

表 2-3-3 Cramer らによる化学物質の構造クラス分類

クラス I	単純な化学構造をもつ物質で、効率的な代謝機序を有し、経口毒性が低いと考えられるもの
クラス II	クラス I ほど無害性は低くない構造をもつが、クラス III のような毒性を示唆する構造特性を持たない物質 (中間物質)
クラス III	初期評価で安全であるという強い根拠は全くないか、あるいは顕著な毒性を示唆する化学構造を有する物質、又は活性化された官能基を有する物質

ディシジョンツリー

- (a) 設問 1 からスタート
 (b) 「no」の場合「左下」、「yes」の場合「右下」へ進む
 (c) 下線が付された番号に到達したら、丸囲いの同じ番号へ移行する
 (d) 最終の I、II、III に到達するまでツリーを進む

ツリーを下る際に、以下のシンボルが用いられている

- 生物学的に正常 ●●●
 高/低毒性 ●●●
 複素環 ———
 テルペン類 - - -
 脂肪族 ○○○
 芳香族 ○●○
 脂環式 - - -

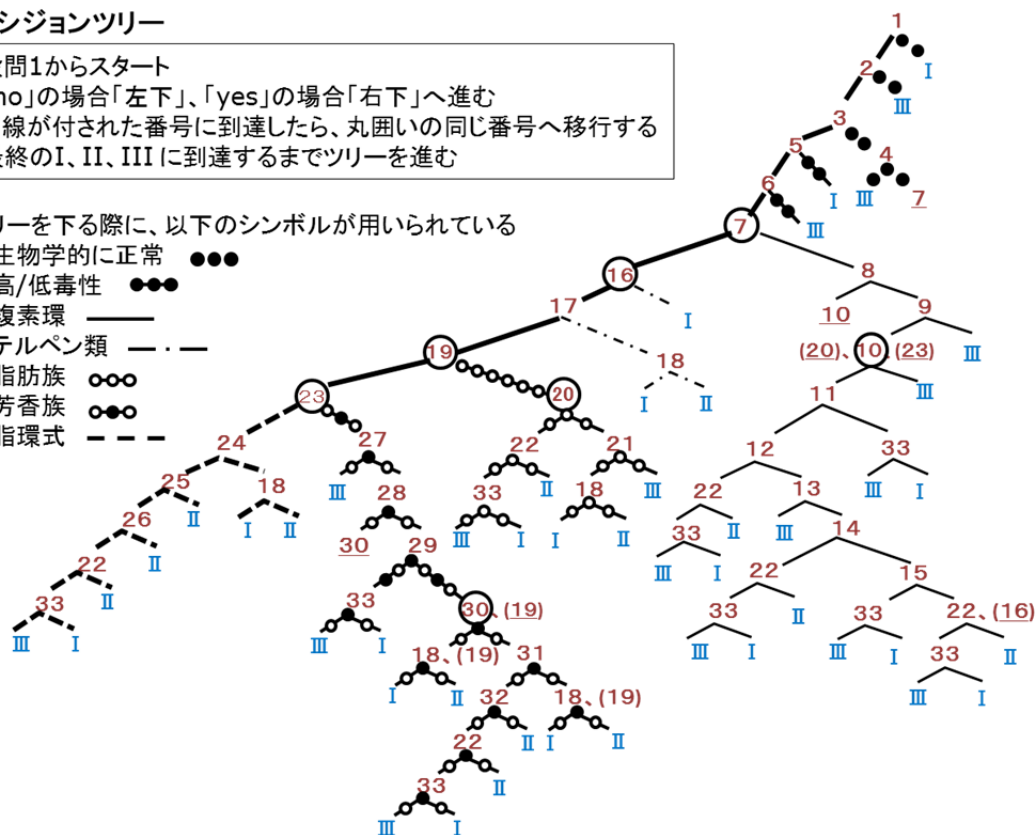


図 2-3-2 Cramer のディシジョンツリーのフロー

(Cramer et al. 1978 を参考にして作成)

Cramer のディシジョンツリーの 33 の質問

((A)~(K)が記された斜体の用語については、質問の後に定義を記載した。)

1. その物質は、*生体の正常成分(F)*であるか、又は、その物質の光学異性体であるか？
2. その物質は、以下の官能基のいずれかを含んでいるか： *脂肪族(A)*2 級アミン又はその塩、シアノ (cyano)、N-ニトロソ (N-nitroso)、ジアゾ (diaz) (例えば、 CH_2N_2)、トリアゼノ (triazeno) (RN=NNH_2)、又は 4 級窒素 (ただし、 $>\text{C}=\text{N}^+\text{R}_2$ 、 $>\text{C}=\text{N}^+\text{H}_2$ 又は 1 級又は 3 級アミンの塩酸塩 (hydrochloride) もしくは硫酸塩 (sulphate) を除く) であるか？
3. 構造に、炭素、水素、酸素、窒素又は 2 価硫黄を含んでいるか？
4. 質問 3 に記載されていないすべての元素は、以下の塩としてのみ存在するか？ (a) カルボン酸のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム又はアンモニウム塩、(b) アミンの硫酸塩又は塩酸塩、(c) ナトリウム、カリウム又はカルシウムのスルホン酸塩 (sulphonate)、スルファミン酸塩 (sulphamate) 又は硫酸塩。(答えが『はい』の場合、遊離酸、アミン、非スルホン酸塩又は非硫酸塩化合物として取り扱い、質問 24 及び 33 の目的を除き、前に進行する)
5. *単分枝(I)*非環式 *脂肪族(A)*炭化水素又は一般的な炭水化物であるか？
6. 物質は、以下で構成される置換基を有するベンゼン誘導体であるか？ (a) 炭化水素鎖又は 1'-ヒドロキシエステル置換炭化水素鎖 (1'-hydroxyester substituted hydrocarbon chains) 及び(b) 一つ以上のアルコキシ基 (alkoxy group)、その一つは、(a)における炭化水素鎖に対して、パラ位でなければならない。
7. 物質は、複素環化合物であるか？
8. 物質は、ラクトン又は環状ジエステル (cyclic diester) であるか？
9. 物質は、4 員環ラクトン又は 5-あるいは 6 員環 α 、 β -不飽和ラクトンであるか？又は、もう一つの環に融合したラクトンであるか？
10. 物質は、3 員環複素環化合物であるか？
11. 一つの環のヘテロ原子のみを無視すると、複素環 (以下にリストしたもの以外の置換基を有していない) は、*単分枝(I)*炭化水素 (架橋鎖及び単環式アリル又はアルキル構造を含む)、アルキルアルコール、アルデヒド、アセタル、ケトン、ケタル、酸、エステル (ラクトン以外の環状エステルを含む)、メルカプタン (mercaptan)、硫化物 (sulphide)、メチルエステル、ヒドロキシ又は単環 (ヘテロ又はアリル) 以外の置換基を含むか、又は有しているか？
12. 物質は、複素芳香族 (heteroaromatic) (B)であるか？
13. 環は、いかなる置換基を有しているか？
14. 構造には、1 つ以上の芳香環が含まれるか？
15. 物質は、容易に加水分解(H)されて、単核性の残基に変換されるか？

16. 物質は、一般的なテルペン (terpene) (D)-炭化水素、-アルコール、アルデヒド又はカルボン酸 (ケトンではない) であるか？
17. 物質は、容易に加水分解(H)されて、一般的なテルペン(D)、-アルコール、アルデヒド又はカルボン酸に変換されるか？
18. 物質は、次のうちの一つであるか？
- (a) 隣接するジケトン (diketone) ; 又はケトンあるいは末端ビニル基に結合したケトンのケタル
 - (b) 2 級アルコール又は末端ビニル基に結合した 2 級アルコールのエステル
 - (c) アリル (allyl) アルコール又はそのアセタル、ケタルあるいはエステル誘導体
 - (d) アリルメルカプタン (allyl mercaptan) 、硫化アリル (allyl sulphide) 、アリルチオエステル (allyl thioester) 又はアリルアミン (allylamine)
 - (e) アクロレン (acrolein) 、メタクロレイン (methacrolein) 又はそれらのアセタル
 - (f) アクリル酸 (acrylic acid) 又はメタクリル酸 (methacrylic acid)
 - (g) アセチレン化合物 (acetylenic compound)
 - (h) 非環式脂肪族(A)ケトン (acyclic aliphatic ketone) 、ケタル又はケトアルコール (ketoalcohol) であり、それ以外の官能基をもっていないが、ケト基のどちらかに 4 又はそれ以上の炭素がある。
 - (i) 官能基(E)がすべて立体障害をもつ (sterically hindered) (J)物質
19. 物質は、開鎖(G)であるか？
20. 構造は、直線又は次の官能基(E)のみのどれか一つ又は組み合わせを含む単分枝(I)脂肪族(A)化学物質であるか？:
- (a) アルコール、アルデヒド、カルボン酸、又はエステルのそれぞれが 4 あるいはそれ以下、及び又は
 - (b) 次の一つ以上のそれぞれ一つ (one each of one or more) : ケトン又はケタルのいずれか (両方ではない)、メルカプタン、チオエステル、ポリオキシエチレン (polyoxyethylene) $[-(\text{OCH}_2\text{CH}_2-)_x]$ (x は 4 より大きくはない) 、1 級又は 3 級アミンであるか？
21. 構造には、3 又は 3 を超える異なったタイプの官能基 (メトキシを除外して、一つの官能基のタイプとして、酸とエステルを考慮する) が含まれるか？
22. 物質は、食品の通常成分(C)であるか？又は食品の通常成分(C)に、構造的に、密接に関係しているか？
23. 物質は、芳香族(B)であるか？
24. 物質は、次の置換基をもったモノ炭素環 (シクロプロパン又はシクロブタン及びこれらの誘導体を除く) であるか？すなわち、環又は脂肪族(A)側鎖、非置換又はアルコールのみを含むか、アルデヒド、側鎖ケトン、酸、エステル又はナトリウム、カリウム又はカルシウムサルホン酸塩 (sulphonate) 又はスルファミン酸塩 (sulphamate) 又は非環式 (acyclic) アセタル又はケタルであるか？。
25. 物質は、(a) 質問 24 において、言及された置換基のみをもったシクロプロパン又はシクロブタン、あるいは(b) モノ又は二環式サルファイド (bicyclic sulphide) 又はメルカプタンであるか？
26. 構造は、質問 24 において記載された置換基以外の官能基を含んでいないか？そして、モノ

シクロアルカノン (monocycloalkanone) 又はケトン環のあり又はなしの二環式化合物であるか？

27. 環は、いかなる置換基をもっているか？
28. 構造は、一つを超える芳香環(B)を含んでいるか？
29. 構造は、単核性の残基に、容易に加水分解(H)されるか？（『はい』の場合、質問 30 によって、個々の芳香環の単核性残基を、そして、質問 19 によって、それ以外を処理する）
30. 環に結合した水酸基又はメトキシ基を無視したとき、環は、1-5 炭素の脂肪族(A)基以外の置換基をもっているか？すなわち、置換基として、炭化水素又はアルコール、ケトン、アルデヒド、5 又は 5 未満の炭素の環置換基 (ring substituent) に加水分解される可能性がある炭素のカルボキシル又は単純エステルのいずれかを含むか？（もし、加水分解される可能性がある単純エステルの場合、質問 18 によって、芳香環部分を、質問 19 によって、残基を処理する）
31. 物質が、上記の物質のどれかの非環式アセタル、ケタル又はエステルであるか（質問 30 を見よ）？（もし、『はい』ならば、加水分解を想定して、質問 19 により、非芳香族残基を、そして、質問 18 により、芳香族残基を取り扱う）。
32. 物質は、質問 30 においてリストにされた官能基(E)、又は質問 31 においてリストにされたそれらの誘導体のみを含んでいるか(次に掲げるすべて又はどれかををもっている)？(a) 一つの結合した非芳香族の炭素環、(b) 5 炭素よりも長い脂肪族(A)置換基鎖(substituent chains)、又は、(c) 芳香環又は脂肪族(A)側鎖のいずれかの上であり、x が 4 より大きくないポリオキシエチレン $[(-OCH_2CH_2-)_x]$ 鎖。
33. 物質は、以下のすべての主要な構造成分をもっているか？すなわち、少なくとも、一つのナトリウム、カリウム又はカルシウムスルホン酸塩 (sulphonate) 又はスルファミン酸塩 (sulphamate) に関してである。ただし、スルホン酸塩又はスルファミン酸塩に隣接した構造成分を除き、20 又は 20 未満の炭素原子ごとに、どんな遊離の一級アミンを有していない。

■ディシジョンツリーを使用するための定義

(イタリック体のキーワードの後の括弧内のアルファベットに対応する)

- (A) 脂肪族 (aliphatic) : オレフィン (olefinic) 及びポリオレフィン (polyolefinic) 化合物を含むが、アセチレン (acetylenic) 又は脂環式 (alicyclic) 化合物は含まない。
- (B) 芳香族 (aromatic) : 置換の有無や、他の環との結合の有無にかかわらず、その物質が少なくとも、一つのベンゼン (benzene)、フラン (furan)、チオフェン (thiophene)、ピリジン (pyridine) 又はピロール (pyrrole) 環を有する。
- (C) 食品の通常成分 (common component of food) : 少なくとも一種類の主要な食品中に有意な量 (約 50 ppm 以上) で存在しているか、あるいは、それほど重要ではない (minor) 又は頻繁に消費されない食品を含む複数の食品中に ppm レベル以下の微量で存在していることが、広く認められている文献に報告されている物質を意味している。後者には、香辛料 (spices)、ハーブ (herbs) 及び民族固有の特産品 (ethnic specialities) が含まれる。
- (D) 一般的なテルペン (common terpene) : イソプレノイド (isoprenoid) 化合物 (二つ以上の 5 炭素イソプレン単位から成る炭素骨格) であって、添加成分を加えずに生で又は普通に調理

され食用される二種類以上の一般的な食品中に、微量にとどまらない量が含まれる成分として、文献に報告されているもの。

- (E) 官能基 (*functional group*) : 有機分子の一部分 (しばしば、ラジカルと呼ばれる) であって、2 種類以上の元素 (*elements*) (少なくともそのうちの一つは、水素又は炭素ではない) の原子の組み合わせからなり、分子に特有な一連の反応を生じさせるものである。
- (F) 生体の正常成分 (*normal constituent of the body*) : ホルモンを除き、遊離しているか結合しているかにかかわらず、正常な生理学的レベルで存在するあらゆる全身性の成分を意味する。これには、必須栄養素 (*essential nutrients*)、主要食品成分及びそれらの生理学的に正常な代謝物が含まれる。
- (G) 開鎖 (*open chain*) : いかなる環構造も存在しないこと。
- (H) 容易に加水分解する (*readily hydrolysed*) : 食品の調理中又は消費された後の生理的過程のいずれかによって加水分解されることが知られている、又は加水分解されることが推測される (構造的に加水分解されにくいことを示唆するものがない場合) こと。
- (I) 単純な分岐 (*simply branched*) : 主鎖の 2 か所以下の C-C 結合において炭素原子二つ以上からなる分岐を持ち、2 級分岐 (*secondary branching*) を持たないことを意味する。 (*Simply branched means branched at C-C bonds, with branches of two or more C atoms, at not more than two points along the main chain, with no secondary branching.*)
- (J) 立体障害のある (*sterically hindered*) : ある官能基に対し、芳香環上の *o*-tert ブチル又は 2,6-ジ置換基によって示されると同等以上の立体障害をもたらすこと。
- (K) 構造的に密接な関係がある (*structurally closely related*) :
- (a) メトキシ化合物の高級同族体及びエトキシ化合物を除き、同族列 (*homologous series*) において、炭素原子数の隔たりが 2 以下のメンバー。
 - (b) 一級アルコール及びそのアルデヒド、又はこれらのいずれかに対応するカルボン酸。
 - (c) 二級アルコールと対応するケトン。
 - (d) 官能基の立体障害に関与しそうな構造異性体。
 - (e) 同じ官能基を持ち、かつ化学物質の残りの部分が容易にかつ無害に代謝されることが知られている化学物質。
 - (f) 立体障害を受けないエステル、チオエステル、アセタール、ケタールとその構成化学物質。

(Cramer et al. 1978)

上記に従って分類された各物質について最も保守的な NOEL 値を選定し、クラスごとの NOEL の対数累積分布図を作成した (図 2-3-4)。この対数累積分布図から 5 パーセンタイル NOEL 値を算出し、さらに体重 60 kg、不確実係数 100 を用いて、各分類に対するヒト暴露閾値を導出した (図 2-3-3、表 2-3-4)。クラス I に対しては 1,800 µg/人/日、クラス II に対しては 540 µg/人/日、クラス III に対しては 90 µg/人/日の閾値が得られた。データベースを 900 物質に拡大しても NOEL 分布図に変化はなく、TTC 導出法の妥当性が示されている。

これにより、構造が特定されているが毒性が不明である化学物質に対して閾値を選定することが可能となった。

(別添 1 262～266 頁参照)

(Munro et al. 1996)

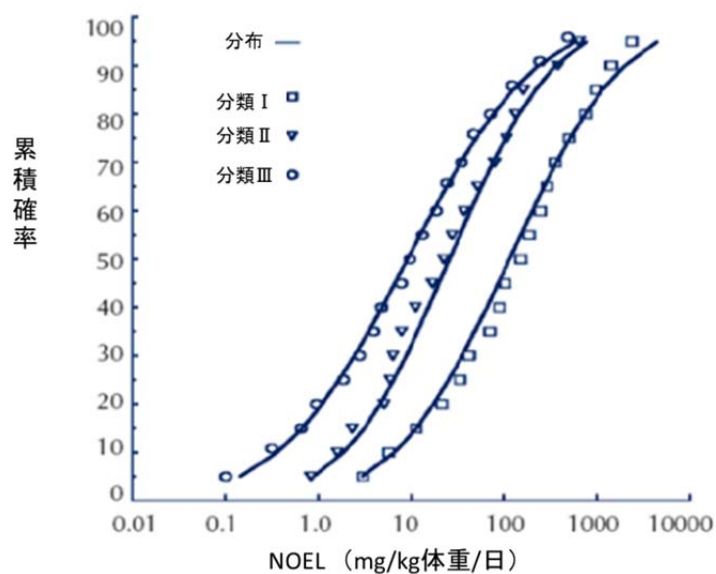


図 2-3-3 Munro (1996) が作成した各化学物質クラス (I、II、III) の NOEL 累積分布図
(Munro et al. 1996 を参考に作成)

表 2-3-4 Munro (1996) により算出されたヒト暴露閾値

化合物分類	ヒト暴露の閾値
Cramer分類I	1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$
Cramer分類II	540 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$
Cramer分類III	90 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$

（４）JECFA 及び EFSA における香料のリスク評価への階層的 TTC の適用

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)は、WHO Technical Report Series 934(JECFA 2006)において、2005年6月6～17日にジュネーブで開催された第65回会議の報告を行っている。ここでは、食品中の香料の評価手順に、Munro ら（1996、1999）による構造ベースの階層的 TTC アプローチを用いた結果を次のように紹介している。

TTC アプローチに基づいたリスク評価には、物質の構造情報、同じ構造クラスの化学物質についての ADME（吸収、分布、代謝、排泄）や毒性に関するデータ、暴露データなど、多様な科学的データが含まれる。このような実地的なリスク評価は、より総合的な評価が困難な場合に、リスク管理者に適時な助言を示すために用いることができる。また、リスク管理において優先順位づけを行う際にも役立つ。

このアプローチは、ハザード毒性に関する十分な化学物質別の毒性データがある場合は用いるべきではない。また、よく解明されている低分子量の化学物質についてのみ用いるべきである。

TTC を用いるアプローチは、化学構造と発がん性を含む長期毒性との相関分析を基にしたものである。また、他の毒性評価項目（エンドポイント）についても同様のアプローチが提案されつつある。JECFA では、香料添加物の評価において、一連の TTC に関する考察に基づいたディシジョンツリーアプローチを適用してきた（Annex 1、reference 107、116、131）。今回の会合では、TTC アプローチをさらに適用拡大するにあたっては、以下の検討を行うべきだと指摘された。

- ・アプローチは堅実な摂食暴露推定値と併せて用いるべき。
- ・構造上関連のある物質の毒性に関する追加データが必要。

また今回の会合では、香料添加物に対するこのアプローチの利用について再確認し、次のように提言した。

完全な毒性学的データセットがない、あるいは必要でない物質についてのリスク評価に助言を行うために、食品中にわずかに存在する物質（加工助剤の残留物、包装材料、混入物質など）に対するアプローチ適用のガイダンスを作成する。そのガイダンスは、FAO/WHO 合同会議により指定された特別作業部会が作成し、「食品中の化学物質に関するリスク評価の原則及び手法」に盛り込む。

（JECFA 2006）

また、IPCS (International Programme on Chemical Safety) は Environmental Health Criteria 240 (2009) の Chapter 9 において、「少量消費される物質に関する特別な条件」として食品中の香料のリスク評価への TTC の適用を次のように解説している。

香料は以下のような多様な物質群で構成される。

- ・食品中に自然に存在する可能性は低い人工物質
- ・通常は食品として摂取されない天然物質、これに由来する生成物、及び同等のネイチャーアイデンティカルフレーバー（天然に見出されている合成香料）
- ・ハーブやスパイス、これに由来する生成物、及び同等のネイチャーアイデンティカルフレーバー

- ・食品として通常に摂取される野菜や畜産物から得る、加工の有無を問わない天然の香料、及びその合成香料

香料の消費は一般に低量であるが、商業用香料は世界中で数千種ある。これらの香料は全て、化学構造が関連している物質、代謝経路が類似している物質など、約 40 の物質群に分類することができる。これらすべての香料について、伝統的な毒性学的アプローチを用いて毒性試験を実施することは困難であり、膨大なリソースを必要とする。一方、香料の安全性評価は、TTC アプローチの適用も含めて摂取・代謝運命・毒性に関するデータを統合し、化学構造が互いに関連する物質群として評価することができる。

香料の安全性評価に対する現在の JECFA の手順は、Munro ら（1999）により後日発表される研究に基づいて 1995 年に最初に検討された（JECFA 1995）。JECFA は 1997 年の第 46 回会議で香料の評価に本手順を採用し（JECFA 1997）、それ以来、数回にわたって改良を加えてきた（JECFA 1999、2006、2009）。2005 年の第 65 回 JECFA 会議において（JECFA 2006）、香料の評価手順の中で TTC アプローチを用いることを同委員会では再確認した。

本手順における TTC アプローチには、香料を一貫して適時に評価するための一連の基準を盛り込んでいる。これらの基準では、現行の使用による食事暴露、構造活性相関、代謝に関する入手可能な情報、化学物質又はその構造的な関連化学物質に関して入手可能な毒性データを考慮に入れた。本手順の概略を図 2-3-4 に示した。

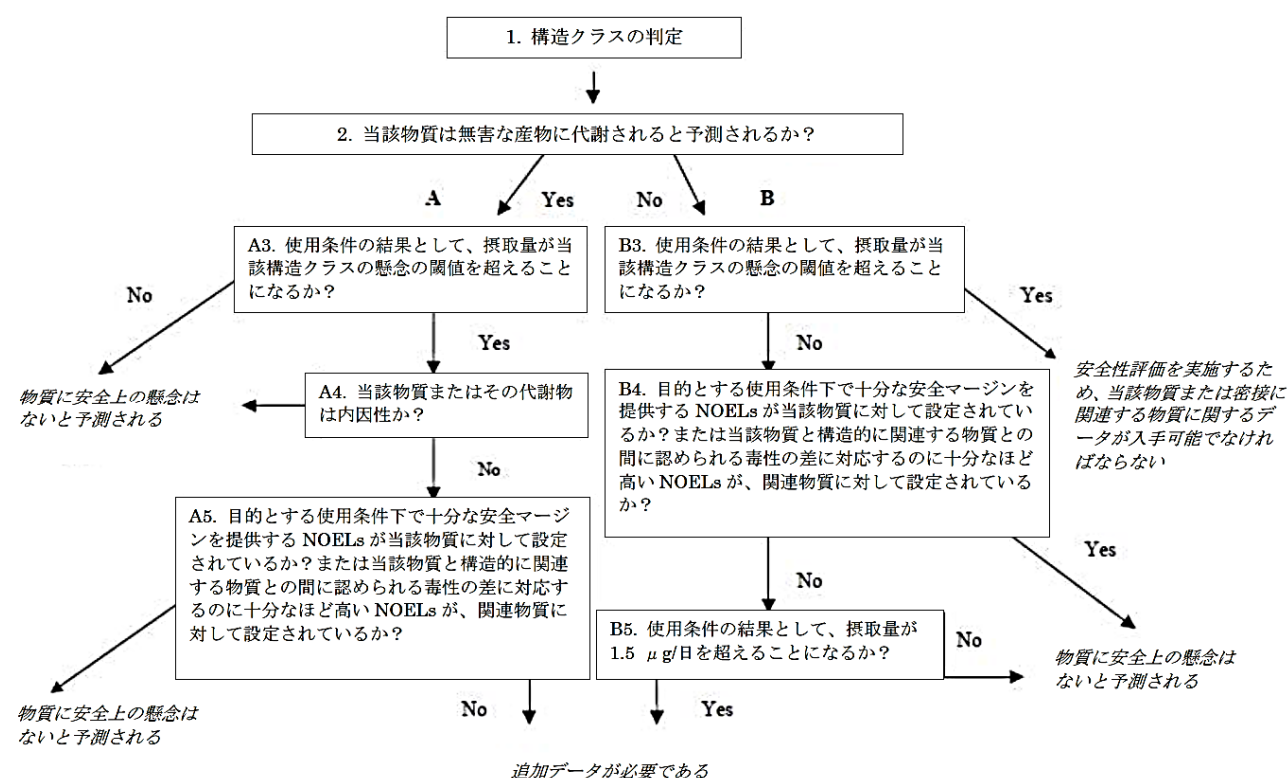


図 2-3-4 JECFA において香料のリスク評価で用いているディシジョンツリー

(IPCS 2009 を参考にして作成)

これらの基準は、香料が哺乳類組織の成分として生成されるか、又は代謝されてそのような成分になった後、完全に代謝されて二酸化炭素や水分などの無害な最終産物になると

いう場合に利用される。このような特性を持つ香料は、食事経路暴露量が、属する構造クラスの懸念の閾値以下であれば摂取して安全と考えられるが、食事経路暴露量が当該構造クラスの懸念の閾値を上回る場合は毒性データに基づいて評価する。この安全性評価では、当該物質の毒性データを用いてもよく、あるいは構造が密接に関連する物質の毒性データに依拠してもよい。

代謝物が無害であることが不明又は予測される香料の場合は、食事経路暴露量が少ないと推定される場合でも、毒性データに基づいて安全性を評価しなければならない。その場合、香料への食事経路暴露量と、安全性評価に際して依拠する当該物質の NOEL/NOAEL、又は構造が密接に関連する物質の NOEL/NOAEL との間に十分な安全マージンがなければならない。現在使用されている香料の中でも、毒性データ又は代謝データは存在しないが、推定される食事経路暴露量が極めて少なく、1.5 µg/日未満である香料については、遺伝毒性に関するアラート構造を含んでいない場合には、安全上の懸念はないと考えてよい。

注意すべき点は、この安全性評価手順が、毒性に関して未解決の問題がある香料に適用することを目的としていないことである。適用するには判断が必要であるため、JECFA は特定の香料に関するデータから代替アプローチが要求される場合には、代替アプローチを用いる権利を留保している。

本手順では、香料及びその代謝物が無害な物質かあるいは内因性物質かを判断することが重要であると指摘されてきた。同委員会では、「無害な代謝物」とは香料の推定摂取量でヒトに害を与えないことが既知の又は容易に予測できる代謝物と定義し、「内因性物質」とは遊離型又は抱合型でヒト組織中及び体液中に通常存在する中間代謝物と定義すると勧告している。ホルモン及び生化学的調節機能や生理学的調節機能を持つその他の物質は「内因性物質」に該当しない。また、内因性物質であるか又は内因性物質に代謝される香料に対する推定食事経路暴露量によって、生理学的範囲外の攪乱が生じることはないことが判断されるべきである。

JECFA は、一部の香料又は香料群の ADI がすでに設定されている場合、その設定の根拠情報は当該香料や物質群の安全性評価にとって適切であり、この ADI は例えば食品添加物などの香料以外の化学物質でも利用できる可能性があるため、この ADI を維持すべきであると勧告している。

(IPCS 2009)

また、Munro ら (2008) は、JECFA での TTC の概念の香料への適用について以下のように報告している。

Munro らは開発した階層的 TTC (Munro et al. 1996) を基にして、香料を評価するための手法を提案し (Munro et al. 1999)、JECFA では 1996 年に食品添加物の専門家会議においてこの手法を初めて採用した (JECFA 1997)。食品添加物は食品に極めて低用量で加えられるものであり、また感覚刺激性であるという特徴から暴露量が限定されるため、JECFA はそのリスク評価に TTC の概念が適するとして、以下のような手順を設けた。

JECFA では、その後、この手順を使用して 1600 以上の香料について評価を実施した。2 つの調査により評価した全ての香料の安全マージンを算出した結果、いずれも 100%あるい

は 99%以上の香料について、化学物質又はそれに関連する化学物質の NOAEL と推定摂取量との間のマージンから安全性が確認され、TTC 値の有用性が確認された。

著者らは以下のように結論付けている。特定データが欠如している化学物質に TTC の概念を適用することは、ヒトが食品や環境中で暴露されている化学物質の安全性評価を可能にする実用的なアプローチである。このアプローチの強みは、追加試験を必要とする化学物質を同定することにより、不必要な動物試験を実施しなくなることである。TTC アプローチは正式には香料と包装材料の評価のみに適用されてきたが、ヒトが低レベルで暴露される他の物質の評価に用いることを除外する制限の基準はない。したがって、JECFA は第 65 回の会合で、食品中に少量存在する他の物質（製造時の残留物、包装材料、不純物）に対して TTC の概念を拡大することを検討し、毒性データセットが利用できないか又は不必要な物質のリスク評価にこのアプローチを適用するガイドラインを作成することを推奨した。

(Munro et al. 2008)

一方、EFSA は、経口暴露量が TTC 値 ($1.5 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ($= 0.025 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)) 以下である場合を除いてこのアプローチを採用し、JECFA で使用されている手順を変更して以下のようなディシジョンツリーを用いている。EFSA の手順は JECFA の手順と類似しているが、EFSA では $1.5 \mu\text{g}/\text{日}$ の閾値を使用していない。また、JECFA はその香料が遺伝毒性を持つことが知られている場合には TTC 値を使用していない。JECFA 及び EFSA はそれぞれの手順の中で、特定の香料が添加されている加工食品を定期的に摂食することによる潜在的な暴露を反映する推定経口暴露量を導入し、高度の慢性毒性について考慮している (図 2-3-5)。

(EFSA 2012a)

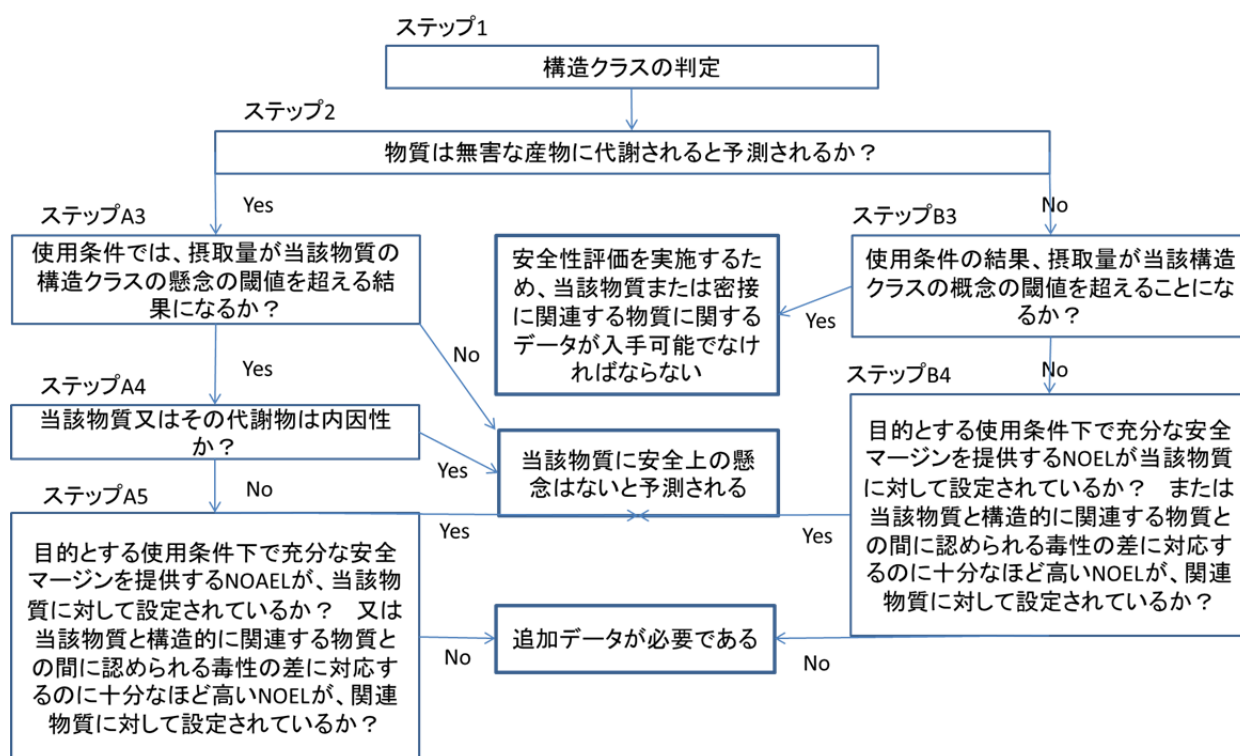


図 2-3-5 EFSA により定義された香料の安全性評価手順

(EFSA 2012a を参考に作成)

(5) FDA における除外物質及び階層的 TTC の検討

FDA に所属する Cheeseman ら (1999) により除外物質の特定及び規制の閾値 (TOR) に関する取り組みが行われた。Cheeseman らは更新された CPDB の発がん性 709 物質のデータを用いた解析により、FDA の TOR 値 ($1.5 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) の $1/10$ ($0.15 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) でも懸念の残る 5 つの物質群“Cohort of Concern”を同定した。これらは遺伝毒性物質の 3 群 (アフラトキシン様化合物、アゾキシ化合物、N-ニトロソ化合物)、及び非遺伝毒性物質の 2 群 (Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) とその類縁体 (ダイオキシン類)、ステロイド類) であり、TTC による評価から除外すべきであるとした。

また Cheeseman らは、段階的な規制の閾値にも妥当性があることを提案した。具体的には、構造アラートを持たない物質、あるいは構造アラートを持つが遺伝毒性試験が陰性の物質については $4\text{--}5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 食品、構造アラートを持たず遺伝毒性試験陰性でかつ LD_{50} 値が $1,000 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重以上の物質については $10\text{--}15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 食品などを提案した (表 2-3-5) が、現在までのところこの段階的な取り組みは FDA において承認されていない。

表 2-3-5 Cheeseman (1999) が提案した段階的な規制の閾値

化学物質	ヒト暴露の閾値
・ 構造アラートを持たない ・ 構造アラートを持つが遺伝毒性試験陰性	$4\text{--}5 \mu\text{g}/\text{kg}\text{-food}$
・ 構造アラートを持たない、 かつ遺伝毒性試験陰性、 かつ LD_{50} が $1,000 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重以上	$10\text{--}15 \mu\text{g}/\text{kg}\text{-food}$

さらに Cheeseman ら (1999) は、規制の閾値を設定する基礎となっていた「発がん性影響は、他の毒性影響より低い濃度で起こる」という前提の検証を行った。化学物質毒性データ総覧 (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances : RTECS) の経口生殖毒性データのある物質 (3,306 物質) とその他の反復投与毒性試験データのある物質 (2,542 物質) の情報を用いて再解析した。各物質について毒性影響が見られた最も低い用量 (Lowest Low Effect Level : LLEL) を求め、これを不確実係数 1,000 で除して「見かけの許容一日摂取量 (pseudo-ADI : PADI)」を算出したところ、生殖毒性物質の PADI の中央値 (10 ppm) は CPDB に基づく 10^{-6} リスクレベルの中央値 (1.2 ppb) の 8,300 倍となった。これにより、発がん性データを基にした実質安全量 (VSD) はその他の毒性影響に対しても有効であることが確認された。

(Cheeseman et al. 1999)

(6) ILSI Europe における階層的 TTC の展開

ILSI (2005) における TTC の概念の適用可能性の検討について、以下のように報告されている。潜在的に感度の高い各種エンドポイント（神経毒性、発生毒性、免疫毒性、エンドクリン活性、アレルゲン性など）に対する低用量での影響について検討するために、ILSI Europe の専門家グループが 1996 年に設立された。

神経毒性物質（有機リン系農薬を除く）、免疫毒性物質、催奇形性物質については、Cramer クラスⅢに対する閾値 90 µg/人/日より低い TTC 値は算出されなかったことから、Cramer 分類の階層的アプローチでカバーされることが確認された。また有機リン系化合物については、18 µg/人/日のヒト暴露閾値が新たに設定された。ただし、この閾値は通常の規制評価や有機リン系農薬の管理を置き換えるものではなく、未承認あるいは規制されていない有機リン系化合物が食品中への汚染物質として検出されるリスク評価に用いることができるものとされた。

ILSI Europe 専門家グループによる検討結果は、以下のように Kroes ら（2000、2004）がまとめている。

(ILSI 2005)

1) Kroes らによる種々のエンドポイントへの TTC 適用の検討

ILSI に所属する Kroes ら（2000）は、階層的 TTC について、以下のようにまとめている。

FDA では、食品接触製品に使用される物質に対する規制の根本原則として、ヒトの健康に対する有意なリスクのない上限、すなわちヒト化学物質暴露量の閾値を認めた。これに対して、さらに TTC の原則が整備され、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）が香料の評価の際にそれを使用している。

そこで、食品中の化学物質に対して TTC を設定する可能性を、一般的毒性エンドポイント（発がん性を含む）についてだけでなく、特定のエンドポイント、すなわち、神経毒性、発生神経毒性、免疫毒性、及び発生毒性についても検証した。これらのエンドポイントそれぞれに関する経口毒性試験を精査することにより、特定の無影響量（NOEL）のデータベースを編集した。それぞれの特定のデータベースに登録する物質は、実証済の健康影響に基づいて選定した。神経毒性及び発生神経毒性のデータベースにおいては、それぞれの影響が実証されたか、少なくとも、生化学的又は薬理学的基準によりそのような影響を示す可能性があると考えられる化学物質のグループ全てを扱った。免疫毒性のエンドポイントについては、それらの物質をほぼ全て Luster が定義した免疫毒性の基準を満たすという条件で、Luster らのデータベースから免疫毒性物質をデータベースに選定した。発生毒性のデータベースについては、600 種以上の化学物質に関する文献から引き出された最も低い NOEL を含む Munro らのデータベースから物質の選定を行った。これらを精査した後に、US EPA（1986）により幅広く定義された発生毒性の影響を示す物質を全てデータベースに記録した。

また、内分泌毒性及びアレルゲン性は異なる手法を用いて処理された。神経毒性、発生神経毒性、及び発生毒性エンドポイントに関する NOEL の分布は、非特異的発がん性エンドポイントについての NOEL の分布と比較した。免疫毒性のデータベースは免疫毒性の

NOEL の分布を引き出すには非常に限定的であったため、免疫毒性のエンドポイントは、その感度を非特異的エンドポイントと比較することを目的として免疫毒性の NOEL（又は、NOEL が利用不可な場合は LOEL—最小作用量）と非免疫 NOEL（又は LOEL）を比較することによって評価された。

内分泌毒性エンドポイントの評価には異なる方法を採用した。というのは、入手可能なデータでは内分泌活性化学物質とヒトにおける健康影響の間に明確な因果関係を確立できないからである。従って、このエンドポイントの分析は、ヒトのエストロゲン環境化学物質への暴露を推定し、暴露全体におけるそれらの割合に基づいたそれらのヒトの健康への潜在的影響、及び内因性ホルモンに関連したそれらのエストロゲンの有効性を評価することによって行われた。

アレルゲン性エンドポイントは同様の分析手法を用いず、独立したセクションで扱った。なぜなら、この問題はヒトの集団全体というより、むしろ影響を受けやすい人の部分集合に関連するものであり、アレルギー性リスクは毒性懸念の閾値手法以外の方法（すなわち、ラベル表示法）で通常は制御されるからである。しかしながら、数名の研究者がアレルギーにおける閾値の存在を現在考察していることから、食物アレルゲンについての閾値を決定する可能性を視野に入れ、化学物質が適切な食事量においてアレルギーを引き起こす可能性を検討した。

分析の結果、データベースの制限内では、発生神経毒性及び発生毒性は他の非特異的エンドポイントと比較して感度が高くはなかった。

神経毒性化学物質についての NOEL の累積分布は、他の非発がん性エンドポイントに関する NOEL より有意に低かったが、これらの物質は 1.5 µg/人/日の TTC 内に収められた。さらに、分析により、今回の研究で評価した特定の非発がん性エンドポイントでがんよりも感度の高いものはないこと、及び、発がん性エンドポイントに基づいた 1.5 µg/人/日の TTC は適切な安全余裕度を確保することが示された。

免疫毒性データベースの分析から、ここで考察された免疫毒性物質グループについて、特定の免疫毒性エンドポイントは他のエンドポイントより感度が高いわけではないということが示された。換言すれば、それらの化学物質についての免疫毒性 NOEL の分布は、同じ化学物質の非特異的エンドポイント NOEL の分布と類似していた。

環境エストロゲン化合物の人への健康影響を評価するために、環境エストロゲン化学物質の食事摂取量を予測し、それらのエストロゲン影響を内因性ホルモンの影響と比較した。その結果、現在までに得られている科学的データと一致しており、人工のエストロゲン様物質は内因性ホルモンと比較して、植物エストロゲンのようなホルモン活性をほとんど示さないことが示唆された。動物実験の結果から、ホルモン影響は食物中の低用量において示されるわけではないことが示された。

食物アレルゲンの閾値を決定するためには更なるデータが必要である。しかしながら、鋭敏化が起こるには様々な基準を満たす必要があるとするなら、食物中に少量で使用される小分子がそのような反応を引き起こすという可能性は低い。

現行の分析は、手順の各段階（すなわち、データ編集及びデータ分析）で保守的な仮定を用いて、「最悪の場合」の見通しを持続的に採用しながら行われたが、それに基づく、

1.5 µg/人/日の毒性懸念の閾値は適切に安全を保障すると結論付けられた。この閾値以下のレベルで摂取される食品中化学物質は認識可能なリスクをもたらさない。

さらに、遺伝毒性及び発がん性の構造アラートを持たない化学物質については、更なる分析により、より高い毒性懸念の閾値が適切となる可能性がある。

(Kroes et al. 2000)

2) Kroes らによるヒト暴露閾値の確立と TTC ディシジョンツリーの作成

発がん物質の約半数は、図 2-3-2 に示したように、外挿で得られる実質安全量 (VSD) が 0.5 ppb 以下となっている。そこで Kroes ら (2004) は、遺伝毒性の構造アラートを持つ物質に対してより低い閾値を導出することによって、発がん性エンドポイントに関する閾値を精緻化した。CPDB の発がん性 709 物質と追加物質を合わせて 730 物質を対象として、リスク算出値が最も高い構造アラートを確認した。構造アラート間の違いは 0.15 µg/人/日の濃度で最も顕著であったため、この値を遺伝毒性構造アラートを持つ物質に対する TTC 値として選択した。

有機リン系化合物については、NOEL の 5 パーセンタイル値が他の神経毒性物質よりも約一桁低いことから Cramer クラスⅢよりも低い閾値を設定することが推奨され、NOEL の 5 パーセンタイル値に不確実係数 100 を適用することにより 18 µg/人/日のヒト暴露閾値が導出された。ただし、既に規制対象になっている有機リン系農薬については、この閾値は適用されないとされている (表 2-3-6)。この結果を含めて、Kroes らは包括的 TTC と階層的 TTC を組み合わせたヒト暴露閾値を確立した (表 2-3-6)。

表 2-3-6 Kroes ら (2004) が確立したヒト暴露閾値

化合物タイプ	µg/人/日	µg/kg体重/日
遺伝毒性化合物	0.15	0.0025
非遺伝毒性化合物	1.5	0.025
有機リン酸エステル	18	0.3
Cramer分類Ⅲ	90	1.5
Cramer分類Ⅱ	540	9
Cramer分類Ⅰ	1800	30

また、TTC による評価が適当でないと考えられる化学物質を、除外されるべき物質として表 2-3-7 のように特定した。

表 2-3-7 TTC による評価から除外されるべき物質

TTC による評価から除外されるべき物質	除外すべき理由
アフラトキシン様化合物、アゾキシ化合物、 N-ニトロソ化合物、TCDD 類、ステロイド類	強力な発がん性を有するため。(Cheeseman らが “Cohort of Concern”として特定)
ポリハロゲン化ダイオキシン類 (ジベンゾ ダイオキシン類、ジベンゾフラン類、ビフェ ニル類) 重金属類	体内での蓄積が知られているため。
非必須金属 (元素、イオン、それらの有機 体) タンパク質	TTC を導出した Munro らのデータベースに含まれ ていないため。
エンドクリン活性化化合物	低用量影響が明らかでないため。

Kroes らは、これまでに開発されてきた推奨事項を盛り込む形で、段階的アプローチを取り入れたディシジョンツリーを作成した (図 2-3-6)。これは、食品の安全性評価の前段階として、TTC の概念をどのような場合にどのような形で適用できるか、についての指針として作成された。ディシジョンツリーを適用した結果は、「推定される暴露では安全上の懸念を生じることは予測されない」「当該化学物質についての毒性評価がない場合はリスク評価は適切ではない」のいずれかとなる。

(別添 1 266～279 頁参照)

(Kroes et al. 2004)

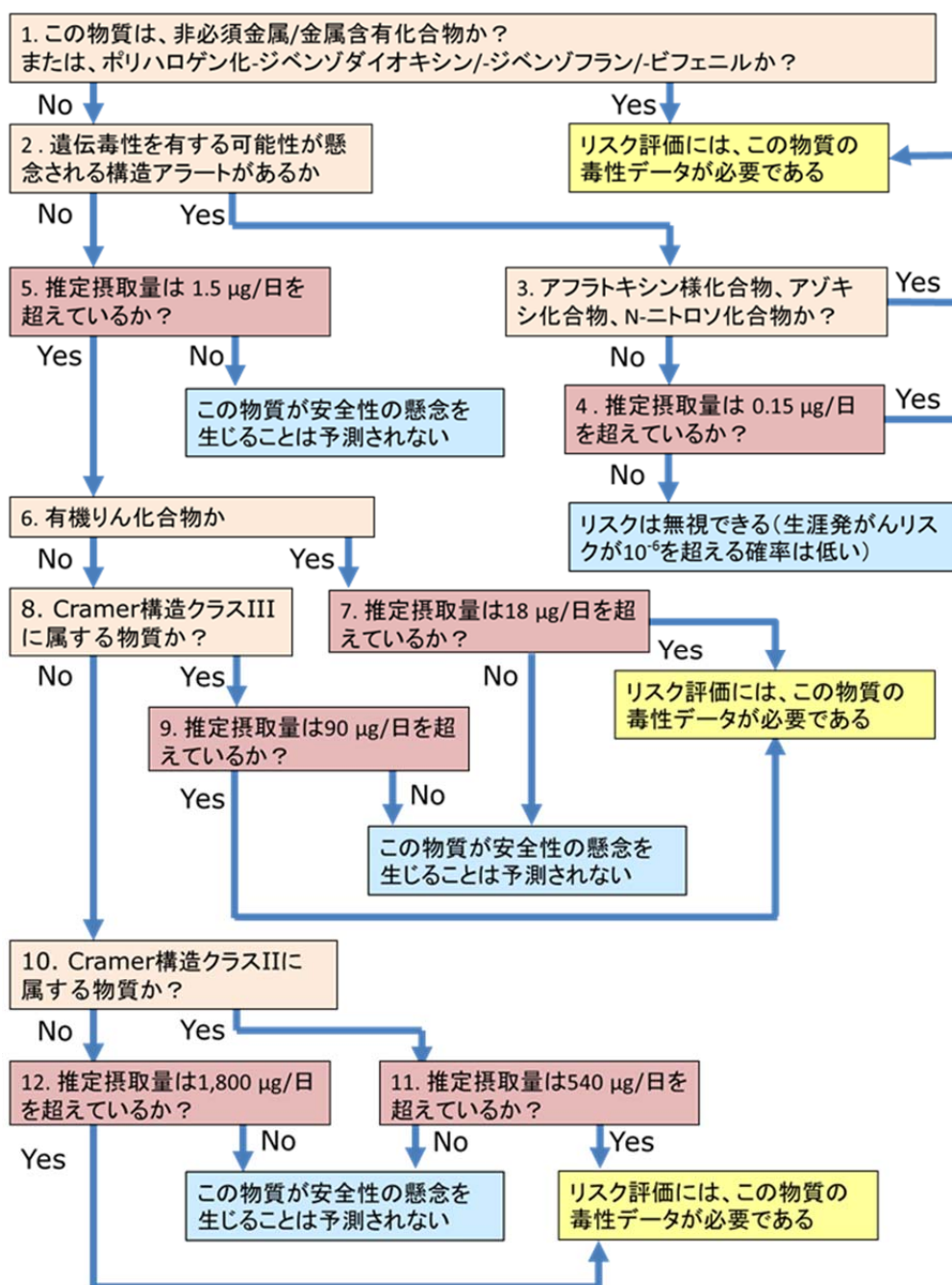


図 2-3-6 Kroes ら（2004）が作成したディシジョンツリー

（Kroes et al. 2004 を参考に作成）

3) Kroes らによるヒト暴露閾値の応用への提言

Kroes ら（2005）は、TTC 原則の歴史と適用、将来的な適用の可能性、リスク評価における TTC 原則の導入について、以下のように総説にまとめている。

これまでのリスク評価において、TTC 原則を導入する位置づけを図 2-3-7 に示した。このスキームから明らかなのは、（慢性）暴露評価は極めて重要なステップであり、確実な暴露／摂取推定値を導出するためには最適な方法で実施しなければならないということである。その数値が入手不可能な場合は、潜在的暴露推定のために科学的方法（Kroes et al. 2002）を

使用すべきである。Kroes ら（2002）が記述しているように、利用可能なリソースの使用を最大限活用するためには階層的アプローチが有用である。「最悪のケース」推定を提供するように設計された比較的大雑把なツールを使用して、該当する TTC レベル以上の摂取が予測されない場合には、より精密なツールの使用は不要であろう。

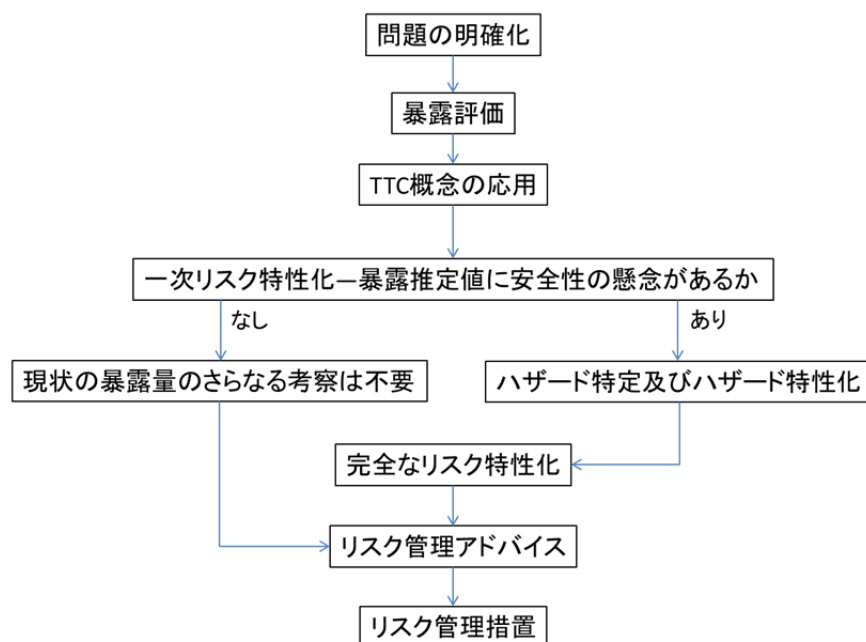


図 2-3-7 リスク評価の理論的枠組みにおける TTC 原理の応用

（Kroes et al. 2005 を参考に作成）

TTC 原則の適用に関して、評価される慢性暴露が暴露集団と関連性がある場合は、重要である。例えば、あるケースでは複数経路を組合わせて暴露が評価されるべきであり、一方別のケースでは物質が特定の目的だけに使われる場合（例えば特定食品又は化粧品）、その目的に関連した暴露／摂取が評価されるべきである。

Kroes ら（2004）の論文では、TTC（1人につき1日あたりの慢性摂取）と、食品供給における当該化学物質の潜在的分布との関連性を検討した。食事全体（食品 1.5 kg 及び飲み物 1.5 kg）に均一に存在する化学物質に対し、1日あたり1人 90 µg の TTC を例にとると（例えば構造クラスⅢに属する非遺伝毒性の非有機リン酸エステル）、この摂取は 30 µg/kg の食品中濃度で到達する。

しかし、定められた化学物質が食事全体に存在せず、特定製品にのみ存在する場合には、この化学物質に対するヒトの合計暴露は、その製品中の濃度及びその製品の消費者が毎日実際に摂取する製品の量により決定される。当該化学物質が飲料のみ（例えば 1.5 kg の液体）に存在し、食品中には存在しない場合、上記 TTC は 60 µg/kg の飲み物濃度に相当する。唯一の暴露経路が単一食品の摂取を介しておこなわれ、それが1日あたり消費量 100g の場合、1日あたり1人 90 µg の TTC は、食品中の当該化学物質の濃度 900 µg/kg で到達される。

仮に TTC が、認可された食品化学物質中の不純物、例えば数値的に許容された1日あたり摂取量（ADI）を持つ添加物などに適用されたとすると、1日あたり1人 90 µg の TTC（又

は 1.5 µg/kg 体重/日) は、 $[(1.5/\text{ADI in } \mu\text{g}) \times 100]\%$ 以上で存在するいかなる不純物に対しても懸念レベルとなるであろう。例えば、仮にその ADI が 10 mg/kg 体重/日であるとする、その不純物が遺伝毒性に対する構造的アラートを持たず、有機リン酸化合物でない場合、0.015%以下で存在する不純物に対する安全性懸念はないと考えられる。

ある場合には、香料として使用されるアリルエステルのように、共通の作用機序を持つと考えられる関連性のある物質への暴露を組み合わせることを検討する必要があるかもしれない。

TTC 原則の適用には適切な合計ヒト暴露推定が必要である。TTC 値は 1 人 1 日あたりの µg で表現されるので、例えば子どものように 60 kg の体重を持たない特定集団のために製造された食品には特別な考慮がなされるべきであり、摂取推定量及び TTC の両方が体重に関連付けられる必要があるだろう。

(Kroes et al. 2005)

4) ILSI による階層的 TTC の検討の報告

ILSI における TTC の概念の適用について、ILSI Europe Concise Monograph に解説されている。この解説の概要は次のとおりである。

ILSI ヨーロッパは、TTC の概念を食品安全性評価における初期段階としていつどのようによりよいという指針として、階層的アプローチによるディシジョンツリーをまとめた。ここでは、Kroes ら (2004) が確立したヒト暴露閾値 (TTC 値) を導入している。また、アフラトキシン様化合物、アゾキシ化合物、N-ニトロソ化合物、TCDD とその類縁体、ステロイド類は、発がん可能性が高いので TTC アプローチには含められなかった。また、タンパク質、重金属類 (カドミウム、鉛、水銀など) については、TTC を導出したデータベースにこれらの毒性データが含まれておらず、これらも TTC アプローチに含めるべきではないとした。TCDD やその類縁体のように、半減期が非常に長く、生物蓄積における種差が非常に大きな化学物質については、Munro ら (1996) の元のデータベースに入っておらず、これらもまた TTC アプローチによる検討から除かれた。さらに、エンドクリン活性化合物とヒトへの悪影響との因果関係について既存のデータからは確定されてはいないが、ホルモン様化合物の低用量での影響についての問題は未解決であるので、エンドクリン活性化合物もまた TTC アプローチによって評価されるべきではないとした。

(ILSI 2005)