

毒性学的懸念の閾値（TTC）を用いた
リスク評価手法に関する調査
報告書

平成27年2月

株式会社三菱化学テクノロジー

令和7年7月10日修正版
修正詳細は 320 ページ参照

目次

はじめに	1
第1章 調査の概要	3
1. 事業名	3
2. 調査の目的	3
3. 調査の方法	3
(1) 検討会の設置・運営	3
(2) TTC を用いたリスク評価手法に関する情報収集及び分析	4
第2章 TTC の概念の発展と評価機関における規制への適用	6
1. 評価機関の報告書等	6
2. TTC の概念に関連する文献	13
(1) 容器包装関連	13
(2) TTC 関連文献	14
(3) 暴露関係文献	18
(4) データベース関連文献	19
(5) その他	19
3. TTC の概念によるリスク評価法の発展	20
(1) TTC の概念の提唱	20
(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	21
(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	26
(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	32
(5) FDA における除外物質及び階層的 TTC の検討	37
(6) ILSI Europe における階層的 TTC の展開	38
(7) 階層的 TTC の改良	45
(8) EFSA における階層的 TTC の適用拡張の検討	46
(9) その他の TTC の概念の適用可能性の検討	70
4. 器具・容器包装における安全性評価に関する最近の文献	73
(1) 食品安全性の評価手法について	73
(2) 食品接触材料等における未知物質の TTC によるリスク評価手法	79
(3) 食品接触材料等における複合物質に対する TTC の概念の適用	89
(4) 食品接触材料のリサイクルプロセスにおけるリスク評価への TTC の概念の適用	90
(5) 食品接触材料に TTC の概念を適用するための拡張データセット構築	93

(6) Cramer 分類の再評価.....	94
(7) <i>in silico</i> 法を用いた階層的 TTC の改良	104
(8) TTC の概念の適用除外	110
(9) 種々のエンドポイントへの TTC の概念の適用	112
(10) 経口経路以外の暴露経路への TTC の概念の適用	119
5. TTC の概念の規制への適用及び検討	124
(1) 食品接触材料.....	126
(2) 香料	129
(3) 地下水	131
(4) 医薬品	132
(5) その他	140
 第3章 化学物質の暴露量の推定方法.....	157
1. 器具・容器包装における暴露量の推定.....	157
2. 評価機関における暴露量推定.....	158
(1) 米国及びEUにおける摂取量推定方法の違い	158
(2) 米国における規格設定.....	160
(3) EUにおける規格設定	163
(4) 日本における規格設定.....	170
3. 暴露量推定に関する文献情報.....	172
(1) 暴露量推定方法に関する文献.....	172
(2) 溶出試験に関する文献.....	178
 第4章 国内外の主要な化学物質毒性データベース.....	180
1. 有害性評価支援システム統合プラットフォーム.....	180
(1) 毒性データの閲覧.....	181
(2) 類似物質の検索.....	184
(3) データの抽出.....	185
2. OECD QSAR Toolbox.....	187
3. RepDose (repeated dose toxicity)	188
4. 化学物質総合情報システム (Chemical Risk Information Platform : CHRIP)	190
5. ACToR (Aggregated Computational Toxicology Resource)	193
6. ToxRef DB (Toxicity Reference Database)	195
7. Carcinogenic Potency Database (CPDB)	197
8. データベースのまとめ.....	201

第5章 TTCの適用可能性に関する検討.....	203
1. 既存の化学物質毒性データベースの活用の可能性.....	206
(1) 文献からの情報.....	206
(2) 検討会において出された意見.....	209
2. TTCの概念の適用可能性を判断する方法.....	210
(1) 文献からの情報.....	211
(2) 検討会において出された意見.....	232
3. TTCの概念を適用可能/不可能な化学物質の範囲.....	234
(1) 文献からの情報.....	234
(2) 検討会において出された意見.....	238
＜参照＞	239
別添1 主な文献の内容のまとめ.....	255

はじめに

本報告書は、内閣府食品安全委員会事務局から株式会社三菱化学テクノロジーへの委託事業「毒性学的懸念の閾値（TTC）を用いたリスク評価手法に関する調査」の結果を取りまとめたものである。

我が国では、器具・容器包装に用いられる合成樹脂（再生材料を含む）から食品中に移行する可能性がある微量化学物質について、毒性学的データが十分でない場合も含めて、化学構造と毒性の相関を踏まえた TTC の概念を適用することが可能かどうか検討する必要性が高まっている。このため、本調査では、米国、EU 等における最新のリスク評価手法、その科学的根拠とされる文献等、TTC に関する最新の科学的知見、化学物質の暴露量の推定方法、既存の化学物質毒性データベースの内容等を調査し、収集した情報を整理するとともに、TTC の概念の適用可能性を判断する方法及び TTC の概念を適用可能/不可能な化学物質の範囲を検討し、その結果をとりまとめた。

平成 27 年 2 月

株式会社三菱化学テクノロジー

第1章 調査の概要

1. 事業名

毒性学的懸念の閾値（TTC）を用いたリスク評価手法に関する調査

2. 調査の目的

合成樹脂製器具・容器包装には、原料モノマー、触媒、添加剤など多種多様な化学物質が含まれ、それらの化学物質が微量ではあるが、食品中に移行する可能性がある。

近年、海外では、食品中の微量化学物質について、毒性学的懸念の閾値（TTC）の概念を用いたリスク評価手法が検討されており、食品包装材料（再生プラスチック材料を含む）などのリスク評価に適用されている。

我が国においては、器具・容器包装に用いられる合成樹脂のリスク評価法の検討を行っているところであり、合成樹脂（再生材料を含む）から食品中に移行する可能性がある微量化学物質について、毒性学的データが十分でない場合も含めて、化学構造と毒性の相関を踏まえた TTC の概念を適用することが可能かどうかを検討する必要性が高まっている。

このため、本調査では、食品用器具・容器包装のリスク評価手法の開発に資するために、合成樹脂を中心に、米国、EU 等における最新のリスク評価手法、その科学的根拠とされる文献等、TTC に関する最新の科学的知見、化学物質の暴露量の推定方法、既存の化学物質毒性データベースの内容及び、必要に応じて参考となる TTC 適用事例（香料等）を調査し、収集した情報を整理するとともに、既存の化学物質毒性データベースの活用の可能性、TTC の概念の適用可能性を判断する方法及び TTC の概念を適用可能/不可能な化学物質の範囲を検討することを目的とした。

3. 調査の方法

（1）検討会の設置・運営

食品用器具・容器包装のリスク評価の専門家を含め、分析又は有機化学（特に合成樹脂を専門とする者）、毒性学（発がん性、生殖・発生毒性、遺伝毒性を専門とする者を含む）、体内動態学、化学物質のリスク評価手法、化学物質の毒性データベース等に関する有識者 17 名以上から構成される検討会を設置した。

検討会では、調査方針及び調査項目を検討するとともに、商用データベースによって検索された文献等、並びに各国政府機関等におけるガイダンスや科学的意見書等及びそれらの中で引用されている文献等の収集した情報の内容を分析・検討し、食品健康影響評価に向けた TTC を用いたリスク評価手法を検討するために必要な情報を整理した。

・検討会委員

梅村 隆志	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 病理部第一室長
小野 敦	国立医薬品食品衛生研究所総合評価研究室 主任研究官
川村 孝	京都大学環境安全保健機構 健康科学センター長
国岡 正雄	独立行政法人産業技術総合研究所環境化学技術研究部門 高分子化学グループ長
小林 カオル	千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室 准教授
曾根 秀子	独立行政法人国立環境研究所環境リスク研究センター 曝露計測研究室長
能美 健彦	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 名誉所員
長谷川 隆一	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 テクニカルエキスパート
林 真	公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター 理事長
*広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室長
本間 正充	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部長
六鹿 元雄	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部 第三室長
森田 健	国立医薬品食品衛生研究所安全情報部 第四室長
山崎 壮	実践女子大学生生活科学部食生活科学科生活基礎化学研究室 教授
山田 隆志	独立行政法人製品評価技術基盤機構化学物質管理センター安全審査課主任
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学 教授

(五十音順、*：座長)

(2) TTC を用いたリスク評価手法に関する情報収集及び分析

1) 文献等の収集・整理

以下の(ア)～(ウ)について調査し、内容を整理して和文にてまとめた。

また、(ア)及び(イ)の科学的根拠とされる文献等、TTC に関する最新の知見を中心に収集し、参考となる場合は TTC によるリスク評価手法の適用事例（香料等）等も収集した。収集する文献数は80報以上（ただし、データベース構築やソフトウェア開発等に係る情報処理技術に関するものを除く）とした。収集文献は和文で概要をまとめた。

- (ア) 合成樹脂（再生材料を含む）を中心とした米国、EU 等における食品用器具・容器包装の最新のリスク評価手法（器具・容器包装の食品健康影響評価に資すると考えられる TTC を用いた化学物質のリスク評価手法を含む）
- (イ) 食品用器具・容器包装に由来する飲食を介した化学物質の暴露量の推定方法
- (ウ) 国内外の主要な化学物質毒性データベース（OECD QSAR Toolbox、有害性評価支援システム統合プラットフォーム、化学物質総合情報提供システム、ドイツ Fraunhofer ITEM RepDose、Carcinogenic Potency Database、米国 EPA ACToR（Aggregated Computational Toxicology Resource）等）の内容

本報告書において、記載内容の引用先は、記述の最後に括弧書き・右寄せにて標記した。ただし、それらの引用先が引用した論文等については文章中に括弧書きにて示した。

2) TTC の適用可能性に関する検討

上記（2） 1）で整理した種々のリスク評価手法、文献等の情報を踏まえ、本検討会において、既存の化学物質毒性データベースの活用の可能性、合成樹脂製食品用器具・容器包装のリスク評価における TTC の概念の適用可能性を判断する方法及び TTC の概念を適用可能/不可能な化学物質の範囲について議論し、当該検討会の有識者の意見を聴取の上、論点整理を行った。

第2章 TTC の概念の発展と評価機関における規制への適用

毒性学的懸念の閾値（TTC、Threshold of Toxicological Concern）とは、あらゆる化学物質についてそれ以下の暴露量では明らかな有害影響が現れないとするヒト暴露の閾値として設定される（ILSI 2005）。この TTC アプローチを適用するには、その物質の化学構造の情報とヒト暴露量に関する情報のみが必要とされる。ただし、暴露量は過小評価ではないとの確信がなければならない（EFSA 2012a）。

TTC の概念は、化学構造がわかっているが、毒性が明らかでない物質でその既知の暴露量によるリスクを予備的に評価できるツールとして開発された。食事中的化学物質の安全性評価に TTC の概念を適用する場合には、その化学物質の摂取量又は暴露量を適切な構造クラスの TTC 値と比較する。もしその摂取量又は暴露量が当該 TTC 値よりも低い場合は、安全性上の懸念の可能性はないことを示唆している。その摂取量又は暴露量が TTC 値を超える場合には、化学物質固有の毒性データも含め追加情報がリスク評価を遂行するのに必要であることを示唆している。つまり、TTC アプローチはリスク評価者やリスク管理者がさらなる評価、もしくは安全性データの追加の必要性に関する化学物質の優先順位を決定するツールとなる。

（ILSI 2005）

1. 評価機関の報告書等

TTC の概念について、海外の評価機関において検討されてきた経緯及び規制への適用状況を調査するに当たり、評価機関から公開されている関連する報告書等を表 2-1-1 のとおり収集した。収集した報告書等のうち、表 2-1-1 の網掛けで示したものを本調査の対象とした。

表 2-1-1 評価機関の報告書等

地域等	機関名	文献のタイトル	発行年
国際機関	WHO	WHO Project to Review the Threshold of Toxicological Concern Approach, Call for data	2013
		TTC Applications: approaches and challenges	2011
		Background Paper on Dietary Exposure Assessment Prepared for the WHO Expert Meeting on Toxicological and Health Aspects of Melamine and Cyanuric Acid	2009
		Principles for the assessment of risk to human health from exposure to chemicals.	1999
	IPCS	Environmental Health Criteria 240, Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food, Chapter 9 PRINCIPLES RELATED TO SPECIFIC GROUPS OF SUBSTANCES	2009
		Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food SUMMARY	2009
国際機関	JECFA	Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 960. Seventy-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.	2010

地域等	機関名	文献のタイトル	発行年
		Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Technical Report Series 952. Sixty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	2009
		Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series No. 940. Sixty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.	2007
		Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series No. 947. Sixty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	2007
		Evaluation of Certain Food Additives. WHO Technical Report Series 934. Sixty-fifth report of the Joint FAO / WHO Expert Committee on Food Additives	2006
		Evaluation of Certain Food Additives: WHO Technical Report Series 934 Sixty fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 2006b.	2006
		Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series No. 928. Sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.	2005
		Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series No. 901. Fifty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.	2001
		Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series No. 884	1999
		Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series, No. 868. Forty-sixth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.	1997
		Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 859. Forty-fourth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.	1995
	OECD	Guidance on grouping of chemicals, second edition, Series on Testing & Assessment No. 194	2014
		OECD Guideline For The Testing Of Chemicals 417, Toxicokinetics	2010
		Workshop report on OECD Countries Activities Regarding testing, Assessment and Management of Endocrine Disrupters. Series on Testing and Assessment.	2010
		Report on the Regulatory Uses and Applications in OECD Member Countries of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models in the Assessment of New and Existing Chemicals. OECD Environment Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 58	2006
		Report of the Validation of the Updated Test Guideline 407: Repeat Dose 28-day Oral Toxicity Study in Laboratory Rats.	2006
米国	FDA	Threshold of Regulation (TOR) Exemptions	2014
		Packaging & Food Contact Substances (FCS)	2014
		Regulatory Report: Assessing the Safety of Food Contact Substances	2014

地域等	機関名	文献のタイトル	発行年
米国 (続き)	FDA (続き)	CFR - Code of Federal Regulations Title 21 Food and Drugs Chapter I--Food And Drug Administration, Department Of Health And Human Services, Subchapter B--Food For Human Consumption (Continued), PART 170 -- FOOD ADDITIVES Subpart B--Food Additive Safety Sec.170.39 Threshold of regulation for substances used in food-contact articles.	2014
		Guidance for Industry Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches	2008
		Guidance for Industry: Preparation of Premarket Submissions for Food Contact Substances: Chemistry Recommendations	2007
		Guidance for Industry: Use of Recycled Plastics in Food Packaging: Chemistry Considerations	2006
		Guidance for Industry: Submitting Requests under 21 CFR 170.39 Threshold of Regulation for Substances Used in Food-Contact Articles	2005
		Regulatory Report: FDA's Food Contact Substance Notification Program	2005
		Federal Register 1995.Food Additives; threshold of regulation for substances used in food-contact articles. Final rule.	1995
		Food additives: Threshold of Regulation for Substances Used in Food-Contact Articles. Federal Register 58	1993
	US EPA	Guidelines for Carcinogen Risk Assessment and Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens.	2005
欧州	NRC	Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy. National Research Council.	2007
		Guidelines for Estimating Toxicologically Insignificant levels of Chemicals in Food.Food Protection Committee, Food and Nutrition Board, National Research Council.	1969
	EC	4th report on the implementation of the “Community Strategy for Endocrine Disrupters” a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM (1999) 706).	2011
		Corrigendum to Regulation (EC) No.1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the registration, evaluation, authorization and restriction of chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive199/45/EC and repealing Council regulation (EEC) No.793/93 and Commission Regulation (EC) No.1488/94 as well as Council Directive 76//769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC.	2007
		Guidance document on dermal absorption.	2004
		Commission Decision of 23 January 2002 amending Commission Decision 1999/217/EC as regards the register of flavouring substances used in or on foodstuffs.	2002
		European Workshop on the Impact of Endocrine Disrupters on Human Health and the Environment.	1997

地域等	機関名	文献のタイトル	発行年
欧州 (続き)	EC (続き)	Report on methodologies for the monitoring of food additive intake across the European Union (Final report submitted by the Task Co-ordinator 16 January 1998). Reports of a working Group on Scientific Co-operation on questions relating to food.	1998
	EC ETOC	Overview of TTC Values (February 2010)	2010
		Assessment factors in human health risk assessment. In: Technical reports European Chemical Industry Ecology and Toxicology Centre.	1995
	ECB	Risk Assessment Vinyl Acetate, CAS#: 108-05-4, EINECS#: 203-545-4.	2008
	EFSA	Threshold of Toxicological Concern Approach: Conclusions and Recommendations of the EFSA/WHO Expert Workshop DRAFT for public consultation.	2015
		EFSA/WHO Expert meeting to review the science underlying the Threshold of Toxicological Concern (TTC) Concept	2014
		SCIENTIFIC REPORT OF EFSA Modern methodologies and tools for human hazard assessment of chemicals	2014
		Scientific Opinion on the safety assessment of the process “Phoenix - ESPS”, used to recycle post-consumer PET into food contact materials	2014
		Modern methodologies and tools for human hazard assessment of chemicals, EFSA Journal 12(4):3638	2014
		Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC)	2012
		Outcome of the public consultation on the draft EFSA opinion on Exploring options for providing preliminary advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC)	2012
		FAQ on the Threshold of Toxicological Concern: EFSA Homepage. 2012b: http://www.efsa.europa.eu/en/faqs/faqttc.htm :	2012
		SPECIAL ISSUE Food contact materials, flavouring substances and smoke flavourings	2012
		GUIDANCE of EFSA Use of the EFSA Comprehensive European Food Consumption Database in Exposure Assessment	2011
		Draft Scientific Opinion on Exploring options for providing preliminary advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC).	2011
		Scientific Opinion on the criteria to be used for safety evaluation of a mechanical recycling process to produce recycled PET intended to be used for manufacture of materials and articles in contact with food	2011
		Scientific opinion on the risks for animal and public health related to the presence of Alternaria toxins in feed and food. European Food Safety Authority.	2011

地域等	機関名	文献のタイトル	発行年
欧州	EFSA	Guidance on the risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain. European Food Safety Authority.	2011
		Scientific Opinion on the safety and efficacy of Koffogran (nicarbazin) as a feed additive for chickens for fattening”, March 2010. European Food Safety Authority.	2010
		Guidance on the data required for the risk assessment of flavourings to be used in or on foods. European Food Safety Authority.	2010
		Public consultation of the Scientific Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR) on the Draft Guidance on Dermal Absorption and the Draft Scientific Opinion on the Science behind the Revision of the Guidance Document on Dermal Absorption. European Food Safety Authority.	2010
		Management of left-censored data in dietary exposure assessment of chemical substances. European Food Safety Authority.	2010
		Scientific report of the Endocrine Active Substances Task Force. European Food Safety Authority.	2010
		The potential risks arising from nanoscience and nanotechnologies on food and feed safety. Scientific opinion of the Scientific Committee.	2009
		Food Contact Materials. Note for Guidance. Updated on 30/07/08.	2008
		Guidance Document for the use of the Concise European Food Consumption Database in Exposure Assessment.	2008
		Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on Guidelines on submission of a dossier for safety evaluation by the EFSA of a recycling process to produce recycled plastics intended to be used for manufacture of materials and articles in contact with food	2008
		Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA on the introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA. European Food Safety Authority.	2007
		Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA related to Uncertainties in Dietary Exposure Assessment. European Food Safety Authority.	2006
		Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for risk assessment of substances which are both Genotoxic and Carcinogenic.	2005
	ECHA	Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.5: Adaptation of information requirements. May 2008.	2008
	JRC	The Use of Computational Methods in the Toxicological Assessment of Chemicals in Food: Current Status and Future Prospects	2011
		Analysis of the Cramer classification scheme for oral systemic toxicity - implications for its implementation in Toxtree. : JRC Scientific and Technical Report (Lapenna S and Worth A)	2011

地域等	機関名	文献のタイトル	発行年
欧州 (続き)	JRC (続き)	Applicability of generally recognised diffusion models for the estimation of specific migration in support of EU Directive 2002/72/EC	2010
		Applicability of QSAR analysis to the evaluation of the toxicological relevance of metabolites and degradates of pesticide active substances for dietary risk assessment. External Scientific Report.	2010
		The Applicability of Software Tools for Genotoxicity and Carcinogenicity Prediction: Case Studies relevant to the Assessment of Pesticides.	2010
		Proceedings of the 1st International Forum Towards Evidence-Based Toxicology, Como, Italy 15-18 October 2007.	2009
	COSMOS	Thresholds of Toxicological Concern for Cosmetics	2014
	SCCP	OPINION ON Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) Approach for Human Safety Assessment of Chemical Substances with focus on Cosmetics and Consumer Products	2012
		Draft Opinion on Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) Approach for the Safety Assessment of Chemical Substances.	2008
		Opinion on review of the SCCNFP opinion on hair dye strategy in the light of additional information.	2006
	SCF	Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of preformed vitamin A (retinol and retinyl esters).	2002
		Guidelines of the Scientific Committee on Food for the presentation of an application for safety assessment of a substance to be used in food contact materials prior to its authorisation (updated on 13 December 2001)	2001
		Opinion on a programme for the evaluation of flavouring substances (expressed on 2 December 1999).	1999
		Opinion on the scientific basis of the concept of threshold of regulation in relation to food contact materials (expressed on 8 March 1996).	1998
	SCP	Opinion of the Scientific Committee on Plants regarding the Draft guidance document on relevant metabolites	2000
	EMEA	Draft Guideline on the Assessment of Genotoxic Constituents in Herbal Substances/Preparations.	2007
		Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities	2006
		Guidelines on the limits of genotoxic impurities.	2004
	ILSI	Threshold of Toxicological Concern Task Force	2014
		THRESHOLD OF TOXICOLOGICAL CONCERN (TTC) Threshold of toxicological concern: a tool for assessing substances of unknown toxicity present at low levels in the diet.	2005
		Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet.	2000

地域等	機関名	文献のタイトル	発行年
デンマーク	Danish EPA (Nielsen and Larsen)	The Threshold of Toxicological Concern (TTC) concept: Development and regulatory applications	2011
オーストラリア	AU (Government of Western Australia Department of Health) DOH-WA	Development and Application of the Threshold of Toxicological Concern to Screening Evaluation of Air Toxics	2010
	AU	Australian Guidelines for Water Recycling: Augmentation of Drinking Water Supplies 2008. Environment Protection and Heritage Council, National Health and Medical Research Council, Natural Resource Management Ministerial Council	2008

2. TTC の概念に関連する文献

TTC の概念及び暴露推定方法について収集した主要な文献を以下に記した。

(1) 容器包装関連

本調査で収集した容器包装関連の文献を表 2-2-1 に示した。

表 2-2-1 容器包装関連の主要な文献

表題	著者	出典	発行年
Safety evaluation of mechanical recycling processes used to produce polyethylene terephthalate (PET) intended for food contact applications.	Barthélémy et al.	Food Addit Contam Part A; 31(3): 490-7	2014
Multiple testing of food contact materials: A predictive algorithm for assessing the global migration from silicone moulds	Elskens et al.	Talanta 99: 161-166	2012
A novel safety assessment strategy for non-intentionally added substances (NIAS) in carton food contact materials.	Koster et al.	Food Addit. Contam: Part A 31(3): 22-443	2014
Food packaging and food safety modernization act: steps to take now	NFL	The NFL White Paper Series 13	2014
Threshold of toxicological concern approach for the risk assessment of substances used for the manufacture of plastic food contact materials.	Pinalli et al.	Trends Food Sci Technol 22, 523–534.	2011
Assessing the safety of co-exposure to food packaging migrants in food and water using the maximum cumulative ratio and an established decision tree.	Price et al.	Food Addit Contam: Part A 31(3):414-21.	2014
Application of the threshold of toxicological concern (TTC) concept to the safety assessment of chemically complex food matrices	Rennen et al.	Food Chem Toxicol. 49(4): 933-40	2011
Is PET bottle-to-bottle recycling safe? Evaluation of post-consumer recycling processes according to the EFSA guidelines	Welle	Resour Conserv Recycl 73, 41-45	2013
Determining the Applicability of Threshold of Toxicological Concern Approaches to Substances Found in Foods	Canady et al.	Critical Reviews in Food Science and Nutrition 53: 1239–1249	2013
Toxic Threshold Concern.	Food Packaging Forum	Food Packaging Forum 2013	2013
Non-intentionally added substances (NIAS)	Food Packaging Forum	Food Packaging Forum June 24	2014

(2) TTC 関連文献

本調査で収集した TTC の概念に関連する文献を表 2-2-2 に示した。

表 2-2-2 TTC の概念に関連する主要な文献

表題	著者	出典	発行年
Application of the threshold of toxicological concern approach to ingredients in personal and household care products..	Blackburn K et al.	Regulatory Toxicology and Pharmacology 43: 249-59	2005
Risk assessment of peak exposure to genotoxic carcinogens..	Bos PMJ et al.	Toxicology Letters 151, 43-50	2004
The TTC concept. Method of assessment of contaminants of unknown toxicity in drinking water	Brüschweiler BJ	Gas-Wasser-Abwasser 4: 295-303	2010
TTC-based risk assessment of tetrachlorobutadienes and pentachlorobutadienes – the <i>in vitro</i> genotoxic contaminants in ground and drinking water	Brüschweiler BJ	Regulatory Toxicology and Pharmacology 58: 341-4	2010
A tiered approach to threshold of regulation	Cheeseman et al.	Food and Chemical Toxicology 37: 387-412	1999
Estimation of Toxic Hazard - A Decision Tree Approach	Cramer et al.	Food and Cosmetics Toxicology 16(3): 255-76	1978
Toxicity assessment strategies, data requirements, and risk assessment approaches to derive health based guidance values for nonrelevant metabolites of plant protection products	Dekant W et al.	Regulatory Toxicology and Pharmacology 56: 135-42	2010
Evaluation of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) – Challenges and approaches	Dewhurst and Renwick	Regulatory Toxicology and Pharmacology 65: 168-77	2013
Mode of action and aquatic exposure thresholds of no concern	De Wolf W et al.	Environmental Toxicology and Chemistry 24: 479-85	2005
The application of structure-based assessment to support safety and chemistry diligence to limit genotoxic impurities in active pharmaceutical ingredients during drug development	Dobo KL et al.	Regulatory Toxicology and Pharmacology 44: 282-93	2006
The concentration of no toxicological concern (CoNTC): A risk assessment screening tool for air toxics	Drew R, Frangos J	Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A 70: 1584-93	2007
Health risks of micropollutants – The need for a new approach	Fawell J	Water Science and Technology 57: 183-7	2008
Potentially mutagenic impurities: analysis of structural classes and carcinogenic potencies of chemical intermediates in pharmaceutical syntheses supports alternative methods to the default TTC for calculating safe levels of impurities.	Galloway et al.	Regul Toxicol Pharmacol 66(3): 326-35	2013
Quick estimate of the regulatory virtually safe dose based on the maximum tolerated dose for rodent bioassays	Gaylor DW, Gold LS	Regulatory Toxicology and Pharmacology 22, 57-63	1995
A carcinogenesis potency database of the standardized results of animal bioassays	Gold LS et al.	Environmental Health Perspectives 58: 9-319	1984
Chronological supplement to the carcinogenic potency database: standardized results of animal bioassays published through December 1982	Gold LS et al.	Environ Health Perspect 67: 161-200	1986

表題	著者	出典	発行年
Second Chronological Supplement to the Carcinogenic Potency Database: Standardized Results of Animal Bioassays Published through December 1984 and by the National Toxicology Program through Mai 1986	Gold LS et al.	Environ Health Perspect 74: 237-329	1987
Summary of carcinogenic potency and positivity for 492 rodent carcinogens in the carcinogenic potency database.	Gold LS et al.	Environmental Health Perspectives 79: 259-72	1989
Third chronological Supplement to the Carcinogenic Potency Database: Standardized Results of Animal Bioassays Published through December 1986 and by the National Toxicology Program through June 1987	Gold LS et al.	Environ Health Perspect; 84: 215-85	1990
The Carcinogenic Potency Database: Analyses of 4000 chronic animal cancer experiments published in the general literature and by the US National Cancer Institute/National Toxicology Program.	Gold LS et al.	Environ Health Perspect 96: 11-5	1991
The fifth plot of the Carcinogenic Potency Database: results of animal bioassays published in the general literature through 1988 and by the National Toxicology Program through 1989.	Gold LS et al.	Environ Health Perspect 100: 65-135	1993
Sixth plot of the Carcinogenic Potency Database: results of animal bioassays published in the general literature 1989 to 1990 and by the National Toxicology Program 1990 to 1993.	Gold LS et al.	Environ Health Perspect 103: 3-123	1995
Supplement to the Carcinogenic Potency Database (CPDB): results of animal bioassays published in the general literature in 1993 to 1994 and by the National Toxicology Program in 1995 to 1996.	Gold LS et al.	Environ Health Perspect 107: 3-123	1999
Supplement to the Carcinogenic Potency Database (CPDB): results of animal bioassays published in the general literature through 1997 and by the National Toxicology Program in 1997-1998.	Gold LS et al.	Toxicol Sci 85 (2): 747-808	2005
Evaluation of acute inhalation toxicity for chemicals with limited toxicity information	Grant et al.	Regulatory Toxicology and Pharmacology 47: 261-273	2007
Feasibility study: refinement of the TTC concept by additional rules based on <i>in silico</i> and experimental data.	Hauge-Nilsen and Keller	Archives of Toxicology; 89(1): 25-32	2014
An overview of values for the threshold of toxicological concern	Hennes	Toxicology Letters 211: 296-303	2012
Recent developments in the risk assessment of potentially genotoxic impurities in pharmaceutical drug substances	Humfrey CDN	Toxicological Sciences 100: 24-8	2007
Threshold of toxicological concern values for non-genotoxic effects in industrial chemicals: reevaluation of the Cramer classification.	Kalkhof et al.	Archives of Toxicology 86: 17-25	2012
Feasibility study to support a threshold of sensitisation concern concept in risk assessment based on human data	Keller et al.	Archives of Toxicology 83: 1049-60	2009
Application of the TTC concept to unknown substances found in analysis of foods.	Koster et al.	Food Chem Toxicol 49(8): 1643-60	2011
The threshold of toxicological concern concept in risk assessment.	Kroes et al.	Toxicological Sciences 86: 226-30	2005

表題	著者	出典	発行年
Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet	Kroes et al.	Food and Chemical Toxicology 42: 65-83	2004
Threshold of toxicological concern (TTC) in food safety assessment	Kroes R, Kozianowski G	Toxicology Letters 127: 43-6	2002
Threshold of toxicological Concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing.	Kroes et al.	Food and Chemical Toxicology 38: 255-312	2000
Correlation of chemical structure with reproductive and developmental toxicity as it relates to the use of the threshold of toxicological concern.	Laufersweiler et al.	Regulatory Toxicology and Pharmacology 62: 160-82	2012
Complex mixtures: relevance of combined exposure to substances at low dose levels.	Leeman et al.	Food Chem Toxicol 58: 141-8	2013
Reevaluation of the Munro dataset to derive more specific TTC thresholds.	Leeman et al.	Regul Toxicol Pharmacol. 69(2): 273-8	2014
Application of the “threshold of toxicological concern” to derive tolerable concentrations of “non-relevant metabolites” formed from plant protection products in ground and drinking water.	Melching-Kollm uß S et al.	Regulatory Toxicology and Pharmacology 56: 126-34	2010
The Threshold of Toxicological Concern (TTC) in risk assessment	Munro et al.	Toxicology Letters 180: 151-6	2008
Correlation of structural class with no-observed-effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern	Munro et al.	Food and Chemical Toxicology 34: 829-67	1996
Safety assessment procedures for indirect food additives: an overview. Report of a workshop.	Munro IC	Regulatory Toxicology and Pharmacology 12: 2-12	1990
Stepwise approaches for estimating intakes of chemicals in food.	Parmar B et al.	Regulatory Toxicology and Pharmacology 26: 44-51	1997
Screening health risk assessment of micropollutants for indirect potable reuse schemes: a three-tiered approach.	Rodriguez C et al.	Water Science and Technology 56: 35-42	2007
A proposed approach for the assessment of chemicals in indirect potable reuse schemes.	Rodriguez C	Journal of Toxicology and Environmental Health Part A 70: 1654-63	2007
De Minimis and the threshold of regulation.:	Rulis AM	Food Protection Technology, ed. C.W. Felix, 29-37	1986
Establishing a level of concern.	Rulis AM	In Risk Assessment in Setting National Priorities, Plenum Press, New York 7: 71-278	1989
The Dermal Sensitisation Threshold—A TTC approach for allergic contact dermatitis.:	Safford RJ	Regulatory Toxicology and Pharmacology 51: 195-200	2008

表題	著者	出典	発行年
Refinement of the Dermal Sensitisation Threshold (DST) approach using a larger dataset and incorporating mechanistic chemistry domains.	Safford et al.	Regulatory Toxicology and Pharmacology 60: 218-24	2011
The Dermal Sensitisation Threshold—A TTC approach for allergic contact dermatitis.	Safford .	Regulatory Toxicology and Pharmacology 51:195-200	2008
Establishing the level of safety concern for chemicals in food without the need for toxicity testing	Schilter et al.	Regulatory Toxicology and Pharmacology 68: 275-96	2014
Feasibility study of nonclinical safety assessments on homeopathic preparations using the example of protoanemonin in <i>Pulsatilla pratensis</i> L.	Schrenk D et al.	Regul Toxicol Pharmacol 66(1): 104-8	2013
Refinement of TTC values: identification of outliers in Cramer class I-III. Poster abstract presented at EUROTOX, September 2009. / Use of RepDose for evaluation / refinement of the TTC concept: derivation of guideline- specific TTC values.	Tluczkiewicz et al.	Report on CEFIC LRI project.	2009
Improvement of the Cramer classification for oral exposure using the database TTC RepDose – a strategy description.	Tluczkiewicz et al.	Regul. Toxicol. Pharmacol 61: 340-50	2011
The Threshold of toxicological concern for prenatal developmental toxicity.	van Ravenzwaay et al.	Regulatory Toxicology and Pharmacology 59: 81- 90	2011

(3) 暴露関係文献

本調査で収集した暴露に関連する文献を表 2-2-3 に示した。

表 2-2-3 暴露に関連する主要な文献

表題	著者	出典	発行年
Exposure-triggered reproductive toxicity testing under the REACH legislation: a proposal to define significant/relevant exposure	Bernauer et al.	Toxicology Letters 176: 68-76	2008
Exposure based waiving: the application of the toxicological threshold of concern (TTC) to inhalation exposure for aerosol ingredients in consumer products	Carthew et al.	Food and Chemical Toxicology 47: 1287-95	2009
Evaluation of inhalation TTC values with the database RepDose.	Escher et al.	Regulatory Toxicology and Pharmacology 58: 259-74	2010
Refining the threshold of toxicological concern (TTC) for risk prioritization of trace chemicals in food	Felter et al.	Food and Chemical Toxicology 47: 2236-45	2009
Guidelines on route-to-route extrapolation of toxicity data when assessing health risks of chemicals.	IGHRC	Institute of Environment and Health, Cranfield University, Silsoe, Bedfordshire, UK	2006
Application of the threshold of toxicological concern (TTC) to the safety evaluation of cosmetic ingredients.	Kroes et al.	Food and Chemical Toxicology 45: 2533-62	2007
The use of food consumption data in assessments of exposure to food chemicals including the application of probabilistic modelling.	Lambe J	Proceedings of the Nutrition Society 61: 11-8	2002
International experience in addressing combined exposures: increasing the efficiency of assessment.	Meek	Toxicology 313(2-3): 185-9	2013
A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity	Müller et al.	Regulatory Toxicology and Pharmacology 44: 198-211	2006
Migrants from food cans revisited – application of a stochastic model for a more realistic assessment of exposure to bisphenol A diglycidyl ether (BADGE). Packaging.	Oldring PKT et al.	Technology and Science 19: 121-37	2006
Feasibility of route extrapolation in risk assessment.	Pepelko	British Journal of Industrial Medicine 44: 649-51	1987
Risk assessment of non-listed substances (nls) and not-intentionally added substances (nias) under article 19 of Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 of plastic materials and articles intended to come into contact with food	Plastics Europe	Plastics Europe Home Page	2014
Migration of odorous compounds from adhesives used in market samples of food packaging materials by chromatography olfactometry and mass spectrometry (GC-O-MS).	Vera et al.	Food Chem 145: 237-44	2014
FACET exposure tool	Food Packaging Forum	Food Packaging Forum	2014

(4) データベース関連文献

本調査で収集したデータベースに関連のする文献を表 2-2-4 に示した。

表 2-2-4 データベースに関連する主要な文献

表題	著者	出典	発行年
REPDOSE: a database on repeated dose toxicity studies of commercial chemicals – a multifunctional tool	Bitsch et al.	Regulatory Toxicology and Pharmacology 46: 202-10	2006
Refinement of the Dermal Sensitisation Threshold (DST) approach using a larger dataset and incorporating mechanistic chemistry domains.	Safford RJ et al.	Regulatory Toxicology and Pharmacology 60: 218-24	2011
The OSIRIS Weight of Evidence approach: ITS for the endpoints repeated-dose toxicity (RepDose ITS).	Thuczkiewicz et al.	Regul Toxicol Pharmacol 67(2): 157-69	2013

(5) その他

本調査で収集した上記以外の文献を表 2-2-5 に示した。

表 2-2-5 その他の文献

表題	著者	出典	発行年
Alternatives to the carcinogenicity bioassay: <i>in silico</i> methods, and the <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> mutagenicity assays.	Benigni et al.	Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 6: 809-819	2010
Health related guide values for drinking-water since 1993 as guidance to assess presence of new analytes in drinking-water.	Dieter HH.	Int J Hyg Environ Health 217(2-3): 117-32.	2014
Regulatory Forum Opinion Piece*: Supporting the Need for International Harmonization of Safety Assessments for Food Flavoring Substances.	Konishi et al.	Toxicol Pathol. 42(6): 949-53	2014
Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach for deriving target values for drinking water contaminants.	Mons et al.	Water Res 15;47(4) 1666-78.	2013
A procedure for the safety evaluation of flavouring substances	Munro et al.	Food and Chemical Toxicology 37: 207-232.	1999
Feasibility study of nonclinical safety assessments on homeopathic preparations using the example of protoanemonin in Pulsatilla pratensis L.	Schrenk et al.	Regul Toxicol Pharmacol. Jun 66(1): 104-8.	2013
TTC and Science. EFSA/WHO Stakeholder Meeting	PAN Europe, Muilerman H	http://www.efsa.europa.eu/en/141202/docs/141202-p05.pdf	2014

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 TD_{50} 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 $0.15 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 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「 $0.15 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 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 TD_{50} 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）

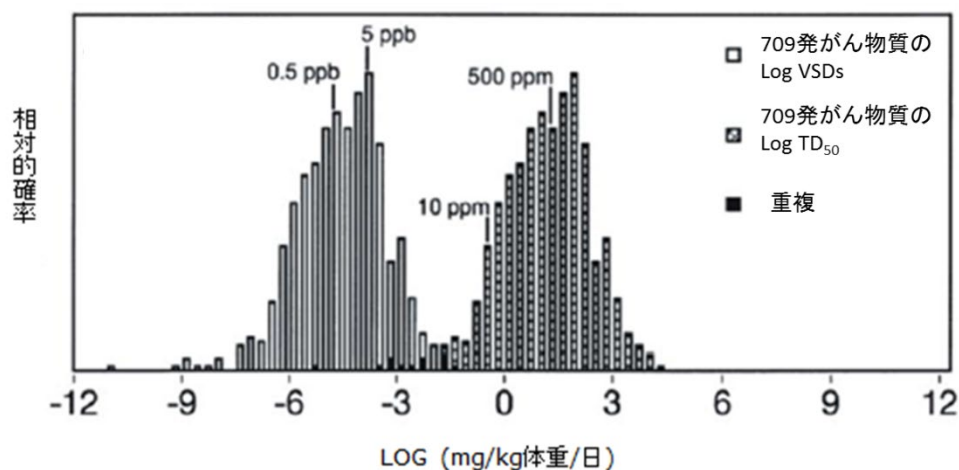


図 2-3-1 Cheeseman ら（1999）による発がん物質の TD_{50} 分布及び 10^{-6} リスクへの外挿
（Cheeseman et al. 1999 を参考に作成）

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 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（ $1,000 \text{ ppb}$ ）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「食事中に 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 - - -

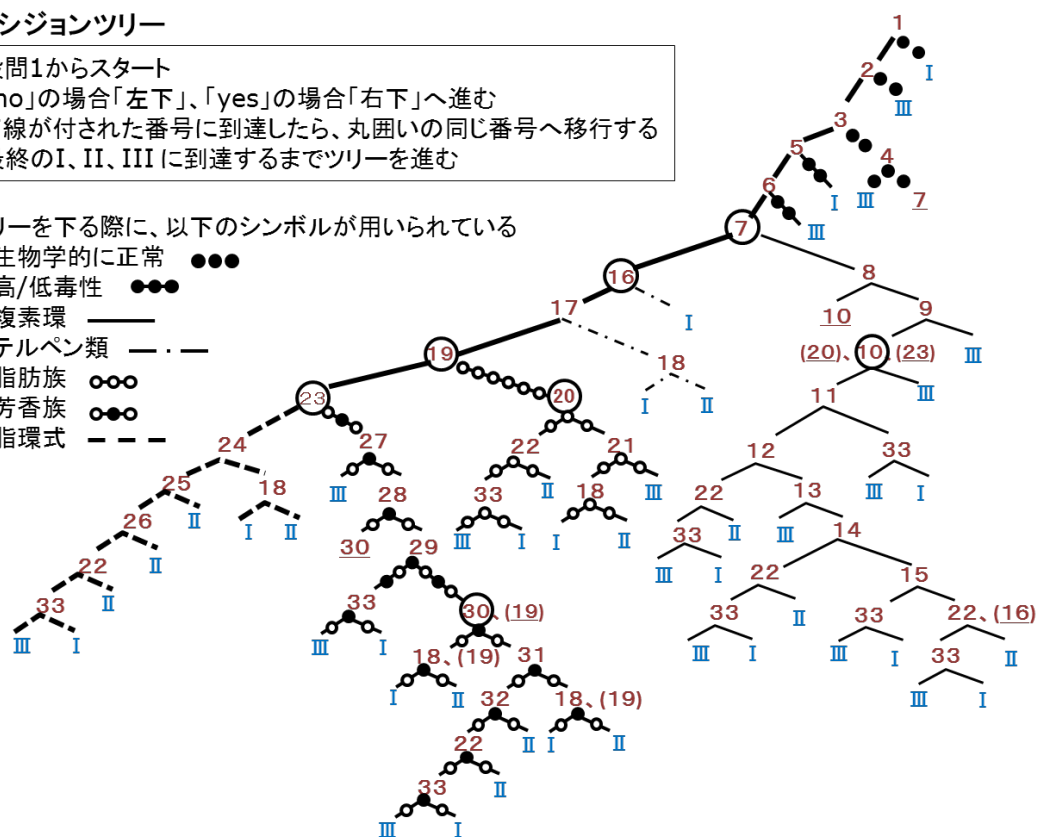


図 2-3-2 Cramer のディシジョンツリーのフロー

(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 価硫黄以外の元素を含んでいるか？
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、密接に関連しているか？
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スルホン酸塩 (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にあり、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)

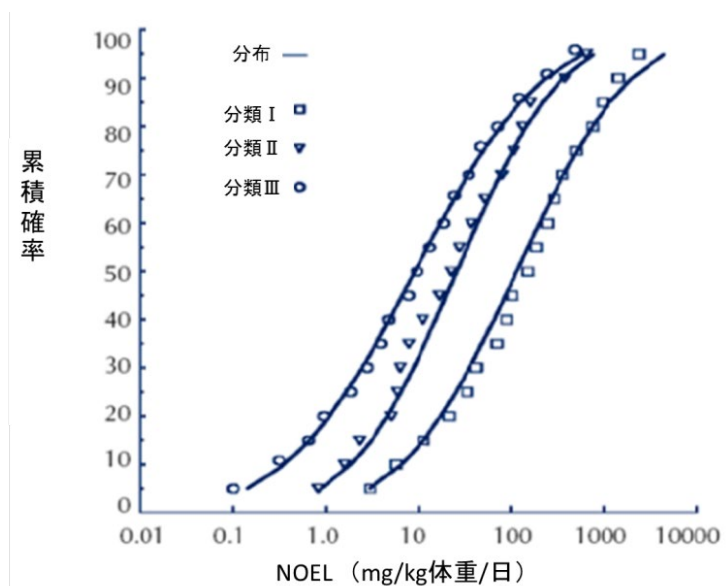


図 2-3-3 Munro (1996) が作成した各化学物質クラス (I、II、III) の NOEL 累積分布図
(Munro et al. 1996 を参考に作成)

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。

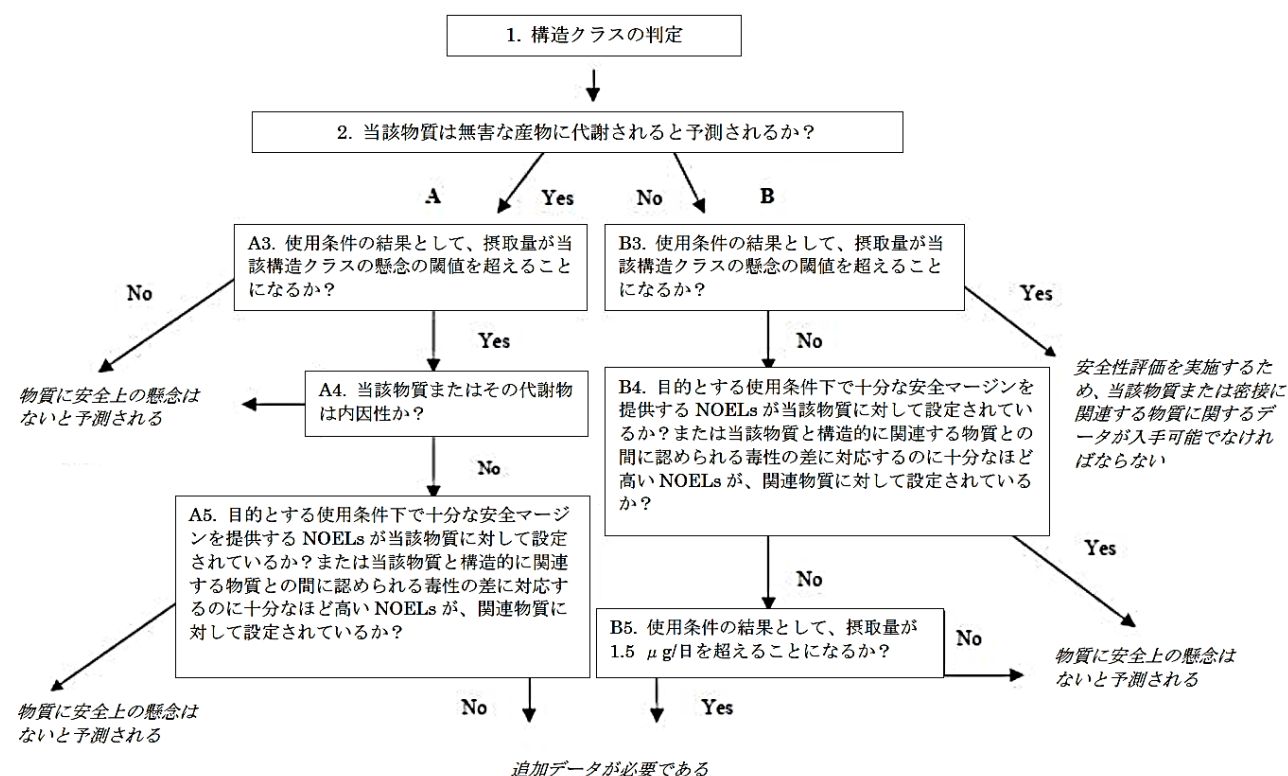


図 2-3-4 JECFA において香料のリスク評価で用いているディシジョンツリー

(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)

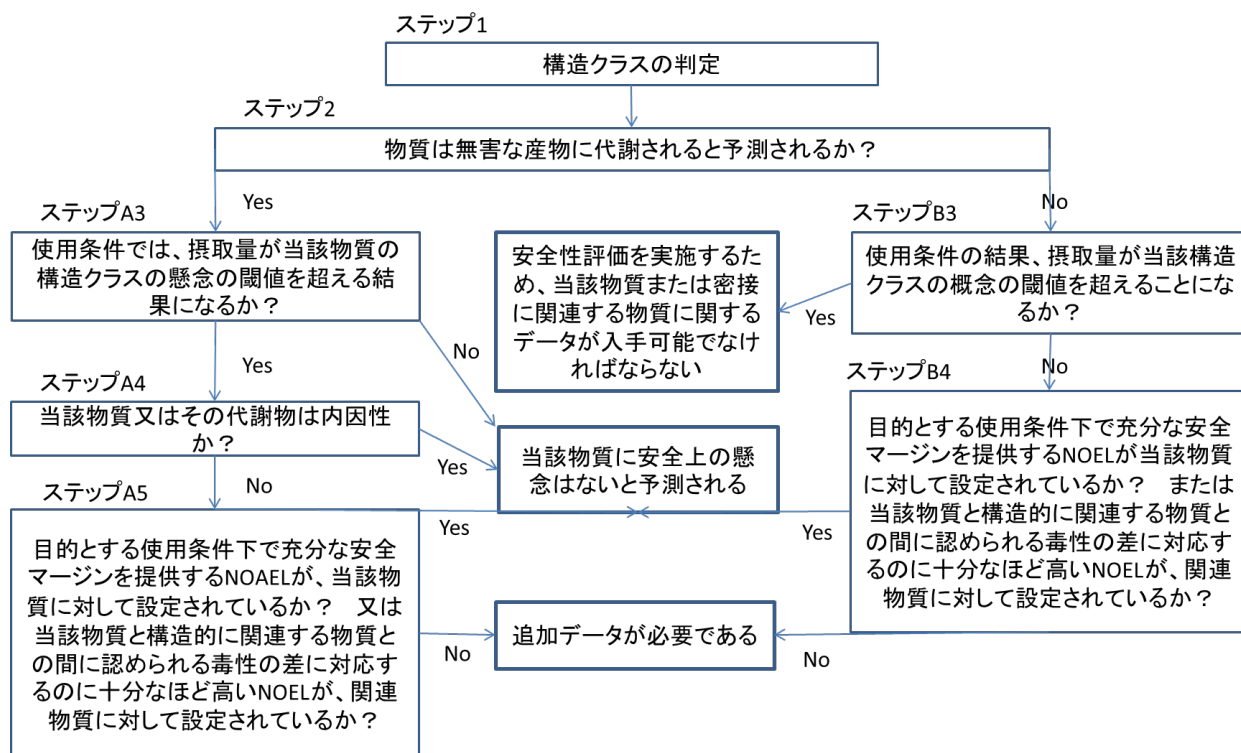


図 2-3-5 EFSA により定義された香料の安全性評価手順

(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 µg/人/日) の 1/10 (0.15 µg/人/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 4-5 µg/kg 食品、構造アラートを持たず遺伝毒性試験陰性でかつ LD₅₀ 値が 1,000 mg/kg 体重以上の物質については 10-15 µg/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	4-5 µg/kg-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 1,000mg/kg 体重以上	10-15 µg/kg-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)

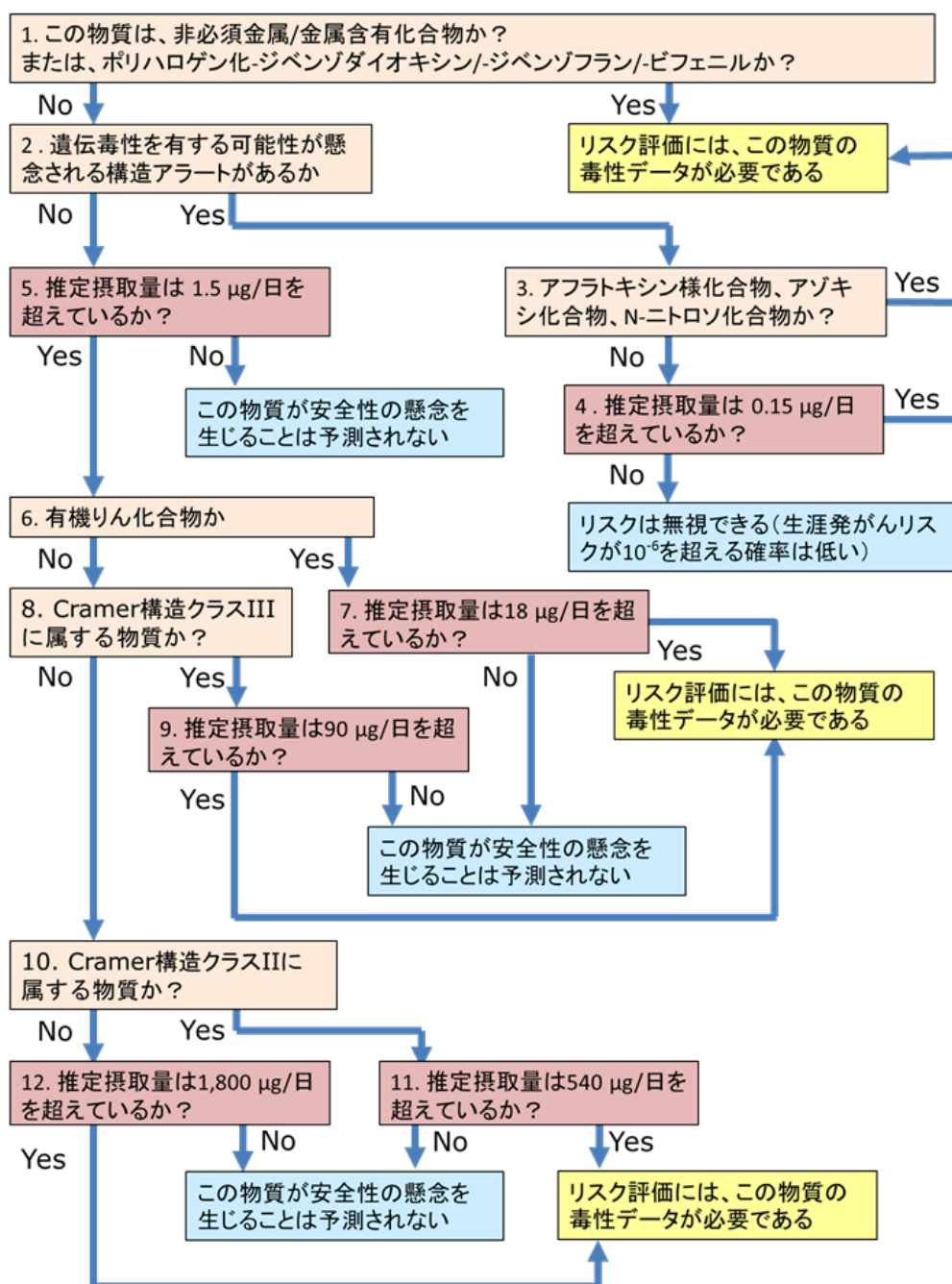


図 2-3-6 Kroes ら（2004）が作成したディシジョンツリー

（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。

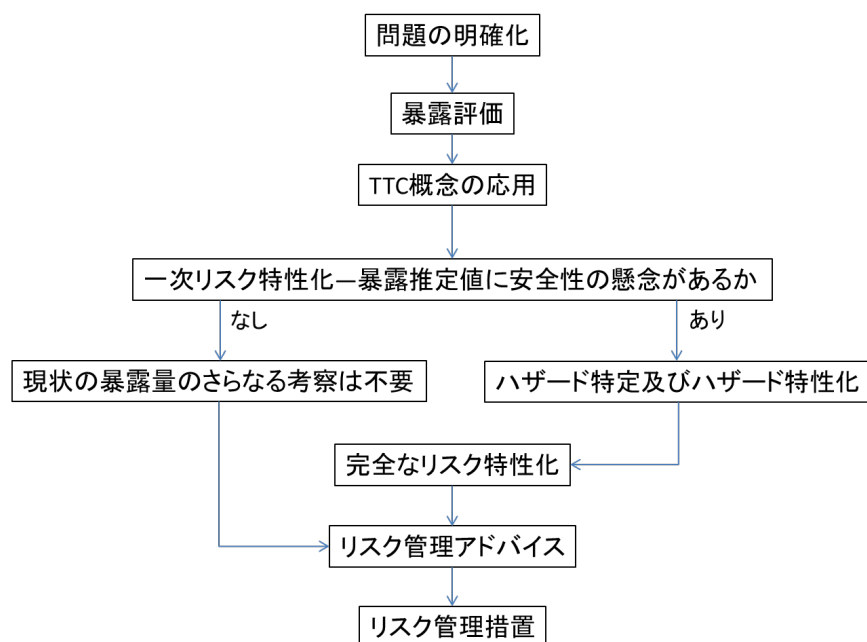


図 2-3-7 リスク評価の理論的枠組みにおける TTC 原理の応用

（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るとすると、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)

(7) 階層的 TTC の改良

Felter ら (2009) はディシジョンツリーの改良を目指して、遺伝毒性構造アラートを有する物質について何らかの遺伝毒性データを考慮すること、また非意図的な化学物質への暴露は期間限定的な場合が多いことから短期暴露に対する閾値を設定することを提案した。

遺伝毒性構造アラートを有するが Ames 試験などの遺伝毒性データが陰性の場合、及び遺伝毒性構造アラートを有する物質でも経口暴露が 1 年未満である場合は 1.5 µg/人/日を閾値として用いるとした (表 2-3-8)。

なお、遺伝毒性データが陰性で 1 年未満である暴露シナリオについては、利用可能なデータの質と量によりケースバイケースで対応することを提案している。

(Felter et al. 2009)

表 2-3-8 Felter ら (2009) が提案した遺伝毒性データあるいは暴露期間を考慮した閾値

	生涯毎日暴露	1年を超えない暴露
遺伝毒性の構造アラートを有する物質	0.15 µg/人/日	1.5 µg/人/日
構造アラートを有するが Ames試験陰性の物質	1.5 µg/人/日	ケースバイケース

(8) EFSA における階層的 TTC の適用拡張の検討

1) EFSA (2012a) における TTC アプローチの評価

EFSA は、これまでに開発されてきた TTC アプローチについて検討し、低レベル暴露によるヒト健康リスクに対して科学的アドバイスを提供するツールとしての有用性、及び EFSA で行われる評価作業における適用性といった観点から評価を行った。

その中で、Cramer クラスⅡの化学物質については「Munro ら (1996) により導出された Cramer クラスⅡに対する TTC 値は極少数の物質の毒性データに基づいており、その後蓄積されたデータについても Cramer クラスⅡに分類される化学物質はほとんどない。従って、Cramer クラスⅡに対する TTC 値は十分なデータの裏付けが得られていないと考え、これらは Cramer クラスⅢ物質とみなして取り扱うべきである」と結論付けた。従って、EFSA における評価作業に適用できるとされたヒト暴露閾値は表 2-3-9 のようになる。

また、6 ヶ月以下の乳児（代謝系、排泄系が未発達）への TTC アプローチの適用はケースバイケースで検討すること、及び除外カテゴリーとしてナノマテリアル、放射性物質、混合物を追加することが推奨された。

表 2-3-9 EFSA (2012a) が評価作業に適用可能としたヒト暴露閾値

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
有機リン酸エステル	18	0.3
Cramer分類Ⅲ及びⅡ	90	1.5
Cramer分類Ⅰ	1800	30

TTC アプローチに関する本評価から得られた科学委員会の結論は以下のとおりである。

1. TTC アプローチは化学構造が既知であるが、関連する毒性データがほとんど/又は全くない物質に適用可能である。EFSA で行う評価作業に関して、TTC アプローチは優先度を設定したり、物質への暴露が低い健康に悪影響を及ぼす可能性は低いといえるか、更なるデータは必要ないといえるかを判断したりするための有用なスクリーニングツールとして推奨できると結論付けられた。
2. TTC アプローチを適用するには、高暴露シナリオを考慮し、さらに可能な場合は、すべての経路によるすべての暴露源からの暴露を考慮した、暴露評価が不可欠である。EFSA では、世代ごとの平均及び高濃度暴露を予測・推定する暴露評価の方法論が整備済みであり、また EFSA 欧州食品消費総合データベースを拡張中である。
3. 化学構造に基づく化学物質のクラスが、現行の TTC の不可欠な要素である。最も広く

用いられている分類スキームは Cramer ら (1978) によるものである。このスキームは、当時、入手可能であった代謝情報や毒性情報に基づいていること、ここ 30 年間における知見の進展を反映した、スキームの改訂、改善が望まれていることを科学委員会は承知している。にもかかわらず、科学委員会において、いくつかの公表されている研究（本文書中に引用）と併せて解析したところ、TTC アプローチにおける Cramer 分類スキームの適用は安全サイドにあり、従ってヒト健康を保護する方向であった。

4. 1996 年に Munro ら (1996) により導出された Cramer クラスⅡの物質の TTC 値は極めて少数の物質の毒性データに基づいていることを科学委員会は承知している。その後蓄積されたデータについても、香料は別として、ほとんどの化学物質は Cramer クラスⅡには分類されないことがわかった。科学委員会は Cramer クラスⅡの TTC 値は、現在利用可能なデータでは十分な裏づけが得られないと考え、そこで Cramer クラスⅡに分類される物質は、Cramer decision tree においては Cramer クラスⅢ物質とみなして取り扱うべきであると結論している。
5. 委員会の解析した Cramer クラスⅠ及びクラスⅢの物質に対する Munro ら (1996) のデータベースにおける NOEL の低位 10 パーセンタイル値は、文献に公表されている他のデータベースのセット (Tluczkiwicz et al. 2011) を用いた NOEL と同等であることが確認され、Munro らにより導出された分類Ⅰ及びクラスⅢの TTC 値 1800、90 µg/人/日は、十分に保守的であることが示された。
6. 有機リン系やカルバメート系物質の NOEL に関する科学委員会の分析を受けて、Kroese ら (2004) は、TTC 値 18 µg/人/日を初めて提示した。この値は、構造的な特徴として有機リンやカルバメート構造を有する物質の抗コリンエステラーゼ活性をカバーするのに十分に保守的であると考えられる。
7. Cramer クラスⅢから有機リン系及びカルバメート系物質（この分類では最も有害性が高い物質である）を除外すると、Cramer クラスⅢに対する既存の TTC 値に影響が出てくる。しかし、将来、TTC アプローチに何らかの改定が加えられるまでは、Cramer クラスⅢの TTC 値 90 µg/人/日を維持することが賢明であろうと科学委員会は結論づけている。
8. 既存の Cramer 分類に区分を追加又は細分化することは、現状 TTC スキームの有利な特徴である使いやすさ、アプローチを適用する際の整合性の保持、及び既に盛り込まれている保守性を損なう可能性があるとして科学委員会は考えている。
9. EU 規則で生殖毒性や発生毒性物質として分類されている物質について、これらエンドポイントの NOEL を科学委員会が解析した結果に従えば、Cramer クラスⅠ及びⅢの TTC 値は、生殖や発生に関する毒性影響から十分に保護できると考えられる。

10. 内分泌関連の毒性を有する可能性がある物質については、科学委員会は以下のように結論している。
- a. TTC アプローチが適用されるような状況下では、概ね、ある物質の内分泌活性は既知ではないであろう。
 - b. ある物質が内分泌活性を有しているがヒトへの関連性は不明であることを示すデータがある場合は、これらのデータを考慮し、ケースバイケースで TTC アプローチを適用するか否かを判断すればよい。
 - c. 物質が内分泌を介した悪影響を有することを示すデータがある場合は、他のエンドポイントでの悪影響データの場合と同様に、TTC アプローチではなくデータに基づきリスク評価を行うべきである。
 - d. 内分泌攪乱物質の定義づけと評価に対する EU 全体としてのアプローチを開発するための広範な作業が進行中であることから、そのアプローチが確立された場合の TTC アプローチに与える影響を考慮する必要がある。
 - e. 一方で、試験が行われていない物質は、ステロイドを除き、本見解書で推奨されている TTC アプローチにより評価可能である旨を科学委員会は提言している。一方で、試験が行われていない物質は、ステロイドを除き、本見解書で推奨されている TTC アプローチにより評価可能である旨を科学委員会は提言している。
11. 遺伝毒性の構造アラートを持つ物質に対しては、0.15 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ の TTC 値が Kroes ら (2004) によって導出されている。この値は、高発がん性物質であるとして既に指定されている構造を TTC アプローチの適用から除外すれば、EFSA の作業に対して十分保守的である。科学委員会はこの値が導出された後、Carcinogenic Potency Database には物質が追加されていることを認識している。しかし、多数の物質が既に Carcinogenic Potency Database に収載済みであるため、科学委員会は遺伝毒性の構造アラートを持つ物質の TTC 値が相当程度、変化するとは考えていない。
12. 科学委員会は遺伝毒性代謝物質が親物質から生成される可能性を考慮した。このような代謝物の存在が予測され、関連性があると考えられる場合は、TTC 値 0.15 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ を適用すべきである。このような予測に用いられる現在利用可能なツールによって得られた結果を、どのように解釈するかについて、現在のところ一般的な合意がないことを科学委員会は認識している。なぜなら、これらのツールは多数の潜在的代謝物を生成する傾向があるからである。
13. FDA の元々の規制すそ切値 1.5 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ は、歴史的な重要性はあるが、TTC アプローチ全体として見れば、ほとんど実用的な意味はない。これは遺伝毒性の構造アラートがない物質は、1.5 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ よりも高い値である有機リン/カルバメート系物質又は Cramer クラス I 及び III の TTC 値と比較しつつ TTC ディシジョンツリーを下っていく

からである。

14. 非遺伝毒性発がん性物質は閾値を有すると考えられ、一般に、これら物質の NOEL は他のタイプの毒性に対する NOEL と同じかそれ以上の範囲にある。このように、遺伝的構造アラートを有しないいかなる物質に対しても 0.15 µg/人/日より高い TTC 値を用いることは適切である。
15. ヒト暴露の閾値の根拠となっている二つの主要データベースにおける化学構造の範囲は、構造上の特徴と物理化学的性質の両者を含む分子記述子（molecular descriptors、訳注：分子の化学構造に基づいて、構造特性や化学特性などの各要素を数値化したもの）により表現されるケミカル空間（chemical space、訳注：化学構造の無限の組み合わせが可能な化合物ライブラリーで構成される空間）の観点から、化学品全体（the world of chemicals）を概ね代表していることが EFSA 委託プロジェクトの成果により示されていることを委員会は認識している。このことは TTC アプローチの一般的な使用における信頼性を増すものである。
16. 遺伝毒性の構造アラートを持つ物質について、暴露期間が慢性よりも短い場合の TTC 値を調整するため、多くの提案がなされている。科学委員会はこれらの提案が一般的に適用できるかどうか確信を持ってない。したがって、暴露期間が慢性よりも短い件についてはケースバイケースで対処すべきと提言している。例えば、適切な TTC 値（暴露期間の調整なし）と食品からの推定暴露値とのマージンを考慮することで対処することもある。科学委員会は、有機リン酸エステル及びカルバメート構造の TTC 値を除いて、非発がんエンドポイントに対する現在の TTC 値は、急性暴露による影響とは関連していないデータベースから導出されていることにも言及している。現時点では、科学委員会は非がんエンドポイントに関して、短期暴露の TTC 値を調整する信頼性があり適切である一般的な方法を推奨することはできない。これらについても、当面、ケースバイケースで対処すべきであると提言する。
17. TTC アプローチを乳幼児をも含めたすべての世代に適用できるように、すべての TTC 値は体重を考慮した値に変換すべきである。
18. 科学委員会は、TTC アプローチが、代謝や排泄のプロセスがまだ成熟していない 6 ヶ月以下の乳児に適応できるかどうか考察している。乳児と子供又は大人の間で、トキシコキネティクスの違いは一時的なものであり、また、一般に 2～5 倍以下である。従って、生涯最初の 1 週間にも、特に暴露が低い場合は、物質を代謝し排泄する能力があると言える。科学委員会は、TTC アプローチは乳児の暴露評価にも適用できると結論しているが、推定暴露が TTC 値の範囲内にある場合は、どのような条件下であれば TTC アプローチが適用できるかについての追加検討が必要となる。追加の検討には対象構造に関する代謝経路の予測や暴露の頻度及び期間のような他の問題が含まれる場

合がある。

19. 科学委員会は、経皮や吸入経路（例えば職業暴露の評価の際など）による暴露の場合に TTC アプローチが適用出来るかどうか検討してきた。この分野については、経口以外の暴露経路ごとに TTC を確立し、また、経路間外挿の体系的スキームを開発することが必要であると結論した。なお、この研究は他の機関で進行中である。

20. 科学委員会は常に取り組まれている代謝予測は、遺伝毒性の予測のほか、他の TTC アプローチの適用に有用であるかどうか検討した。Cramer decision tree と非発がんエンドポイントの TTC 導出に用いられたデータベースは、少なくとも部分的には試験動物種で生成した代謝物の毒性を反映しているので、科学委員会はそのような代謝予測は必須のものではないと結論した。しかし、例えば構造的に密接に関係した物質の代謝データが利用可能な香料の場合は有用である。

21. 科学委員会は、既に提案されている除外例と追加すべきと考えられる除外例の両者について考察し、以下の（カテゴリーの）物質には TTC アプローチを適用すべきではないと結論した。

a: 高発がん性（例：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、ベンジジン、ヒドラジン）

b: 無機化合物

c: 金属及び有機金属

d: タンパク質

e: ステロイド

f: 生物蓄積性が既知又は予測される物質

g: ナノマテリアル

h: 放射性物質

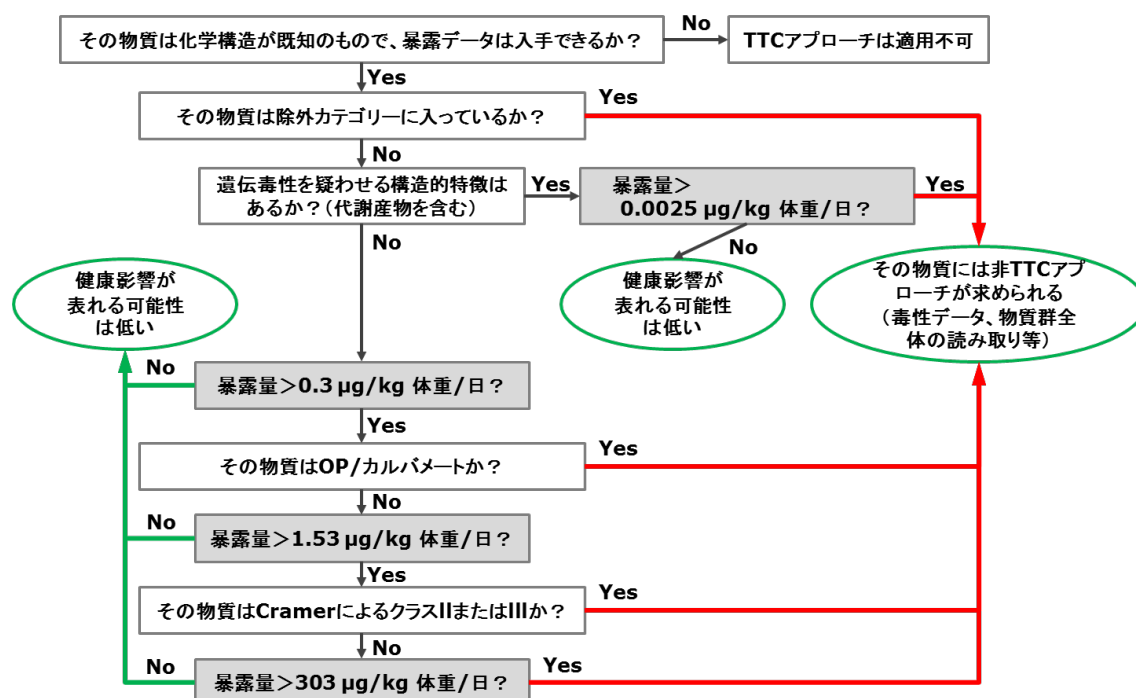
i: 未知の化学構造を含む物質の混合物

22. TTC アプローチは確率を基礎としたスクリーニングツールであり、他のリスク評価アプローチと同様に、完全な確実性が得られるものではないことを、リスク評価者とリスク管理者の両者が留意することが重要である。種々の TTC 値の導出は頻度分布に基づいており、提案されてきた TTC 値は各分布での最小値ではなく最小値に近いポイントに基づいている。したがって、がん又は非がんの TTC 値を用いる際に、対応する TTC 値以下の暴露であっても当該物質がリスクをもたらす可能性がある。この確率は 0 ないし 5%と推定できる。

23. 最後に、科学委員会は EFSA の作業で TTC アプローチが適用できる場合を考察し、以下のように結論している。

- a. 原則的に、科学は、暴露が意図的な添加か汚染によるかに関わらず、低暴露の場合には種々の分野のリスク評価に TTC アプローチを適用することは科学的である。しかし、EU の法律が毒性データの提出を要求している物質に対して TTC アプローチを用いることはない。
- b. EFSA 内では、暴露評価は実施可能であるが、ほとんど又は全く毒性データがない不純物、分解及び反応生成物、代謝物、及び食品や飼料中の低レベル混入物質の評価に TTC アプローチの適用が可能であると科学委員会は提言している。
- c. TTC アプローチは上述の場合のほか広い範囲で EFSA の作業での使用が想定できる。例えば、毒性試験実施の要件がヒト暴露レベルにリンクしている段階的アプローチの一環として用いることが想定される。EFSA 作業の特定領域で用いる場合はリスク管理者と協議の上、ケースバイケースで検討すべきである。科学委員会はさらに、遺伝毒性の構造アラートがある場合には、当該物質の遺伝毒性試験データや情報（例えばリードアクロス）を求めるべきであることを勧告する。
- d. 種々の EFSA 小委員会がそれぞれの作業エリアに TTC アプローチを適用する場合、個別に考察するにせよ、図に示されている一般的なスキームを適用すべきである。

(EFSA 2012a)



* 除外カテゴリー：高発がん性物質、無機化合物、金属及び有機金属、タンパク質、ステロイド、生物蓄積性が既知又は予測される物質、ナノマテリアル、放射性物質、混合物

** 6 か月未満の乳児の暴露が TTC 範囲に入っている場合⇒TTC 適用可能性について検討する。

*** 暴露が短期間のみの場合⇒人暴露量と TTC 値とのマージンを考慮すること。

(EFSA 2012a を参考に作成)

図 2-3-8 TTC アプローチの適用のための一般的なしくみ

2) TTC に関する FAQ の公表

EFSA (2012b) は、TTC に関するよくある質問と回答 (FAQ) をホームページ上で公開した。9 個の質問と主な内容は以下のとおりである。

1. 毒性学的懸念の閾値とは何か？

今日、食品や飼料中に低濃度又は極めて低濃度で存在する化学物質であって、分析法が向上したため検出できるようになった物質数は増加している。しかし、これらの物質の多くは、利用可能な毒性データは、ほとんど、又は全くない。

TTC アプローチは、食事の低濃度物質のリスクを定性的に評価するために開発された。このアプローチは、ある物質について総合的なリスク評価の必要性を判断するために、評価の初期段階に用いることができる。人健康に対しほとんどリスクをもたらしないと推測される物質よりも、より多くのデータを必要とする低暴露物質に優先順位を与えるための、重要な科学的なアプローチである。

2. TTC アプローチは、どのように機能するのか？

ある物質の化学構造が判明している場合、健康リスクを一般的なヒト暴露閾値 (「TTC 値」) に基づいて評価することができると考えられている。TTC 値は、公表されている広範囲にわたる毒性データをベースとして、化学構造と毒性発現の蓋然性が類似した物質について設定されている。低毒性、中程度毒性及び高毒性の 3 つのおおまかなカテゴリーに分けられている。物質は、適切な TTC 値と信頼できるヒトの暴露量データを比較することによって、より安全側に立って評価される。ある物質へのヒトの暴露量が TTC 値を下回る場合、有害な影響がある蓋然性は非常に低いと考えられる。

3. EFSA における TTC の現行の用途及び今回提案された用途とは？

EFSA において TTC アプローチは、香料の評価及び地下水中の農薬代謝物の評価にのみ定期的に用いられている。EFSA 科学委員会は、食品及び飼料中に存在する広範囲の物質に対する低濃度暴露によって起こりうるヒト健康リスクを評価する際の TTC アプローチの関連性及び信頼性について検討を行っている。科学委員会は、食品接触材料、食品添加物及び飼料添加物中の不純物及び分解/反応生成物、農薬の植物代謝物及び分解物、飼料添加物の代謝物、科学技術的添加物 (Technological additives)、ならびに飼料中の香料などの EFSA の権限がおよぶ領域に TTC を用いることについて議論を行った。

4. TTC アプローチは、農薬、食品添加物及びその他の規制対象物質について、業者が認可を得るための近道になるのか？

TTC アプローチは、農薬や食品及び飼料添加物のような規制されている製品のリスク評価に代わるものではなく、これらの製品については毒性データの提出が法的に求められている。また、多くの物質カテゴリーについて TTC アプローチの使用が除外されている：高活性発がん物質 (すなわちアフラトキシン様物質、アゾキシー又は N-ニトロソ化合物)、無機物質、金属及び有機金属、たん白質、ステロイド、生物蓄積性が既知又は予測される

物質、ナノマテリアル、放射性物質、ならびに構造既知と未知物質の両者を含む混合物。

5. TTC には広範な科学的な裏付けがあるのか？

TTC アプローチは、化学物質のリスク評価を専門とする科学者たち（多数の規制当局所属者を含む）により、過去 25 年間にわたり開発されてきた。一部の人や組織は、食品や飼料中に存在するすべての化学物質は動物試験のデータに基づいてリスク評価を行うべきであると感じている。しかし、公的機関には、公衆の健康保護を確保しつつ、化学物質の毒性に関する蓄積された科学的知見を活用する義務がある。利用できる毒性データがほとんど存在しない場合でも、それらの知見から科学者たちはリスク管理者に助言を与えることができる。また、リスク評価者は、健康にリスクをもたらす蓋然性が高い物質に焦点を絞ることが可能となり、動物試験の必要性を低減することも可能となる。

6. EFSA は、TTC アプローチを用いている唯一の機関か？

TTC アプローチは、米国食品医薬品庁（FDA）、国際連合食糧農業機関（FAO）/世界保健機関（WHO）合同食品添加物専門家会議（JECFA）、欧州委員会（EC）の旧食品科学委員会（SCF）及び欧州医薬品庁（EMA）などが用いている。

7. いわゆる低用量作用物質など、内分泌活性物質を評価する際 TTC アプローチは有効ではないと主張しているものもある。これに関する EFSA の見解は？

EFSA の科学委員会は、「低用量作用」を有する可能性がある物質を含め、内分泌活性物質に対する TTC アプローチの適用可能性について慎重に検討を行ってきた。この結果次のように結論付けた。

- ・ 内分泌活性物質が悪影響をおよぼすことを示すデータがある場合は、TTC アプローチを適用するべきではなく、これらのデータに基づく完全なリスク評価を行うべきである。
- ・ ある物質が内分泌活性を有するが、ヒト健康との関連は不明であることを示すデータがある場合、TTC アプローチを適用するかどうかは、リスク評価者がケースバイケースで判断するべきである。
- ・ 現在、内分泌活性物質の定義と評価方法について、EU レベルで科学者が作業を行っている。この作業が確定した時点で、TTC アプローチの使用と関連させてこの作業の影響を検討すべきである。

8. TTC アプローチは幼児や子供を適切に保護しているか？

EFSA は、TTC アプローチは適切に幼児や子供を保護していると理解している。TTC 値は体重をベースとした値とし、乳児及び小児の体重が小さいことを考慮している。さらに、乳児は生後数週間で低暴露である場合は特に、物質を代謝し排除することができること、またこの点での乳児と小児や大人との違いは小さく、TTC アプローチの適用を無効とするほどではない。しかし乳児に関しては、推定暴露が TTC 値の範囲内にあったとしても、TTC アプローチが信頼できるものかどうかを判断するために、代謝の予測、暴露の頻度と

期間などの追加検討をケースバイケースで行う必要がある。

9. 今後の予定は？

TTC アプローチを開発して食品へ適用して以来、科学はさらに進展しており、TTC アプローチの更新が必要であろう。そこで EFSA と世界保健機関（WHO）は、TTC アプローチの見直しの一環として、ステークホルダーと科学専門家を含めたワークショップを、2014 年 12 月に開催する。

(EFSA 2012b)

3) EFSA の TTC に関する見解書に対する意見募集の結果

EFSA の意見書（2012a）を確定するに当たり、ドラフトについてのパブリックコメントが募集され、集まった以下の項目に対するコメントへの対応が公表されている。

- ・全般に関するコメント
- ・リスク管理に関連したコメント
- ・TTC アプローチの保守性に関するコメント
- ・内分泌かく乱活性を有する物質への TTC 適用の妥当性に関するコメント
- ・Cramer クラスへの分類に関するコメント
- ・暴露に関するコメント
- ・幼児と小児に対する TTC の適用性に関するコメント

具体的な質問と EFSA の回答は、後述（参照：第 5 章 TTC 適用可能性に関する検討）した。

(EFSA 2012c)

4) EFSA における TTC アプローチの食品健康影響評価への最近の検討

EFSA は WHO と共同で、2014 年 12 月にステークホルダー及び専門家による会議を開催し、TTC アプローチを用いた食品のリスク評価について討議した（EFSA 2014c、d）。

ステークホルダー会議は 12 月 2 日に開催され、以下のプレゼンテーションをもとに議論された。

1. 会議について（WHO）
2. 欧州委員会科学委員会の見解： TTC の概念、化粧品- 特殊なケース（消費者安全科学委員会の委員長）
3. 専門家の見解： TTC アプローチの信頼性：使用するデータベースに農薬活性物質を含んだ場合の解析（テクノポール アリメンテック）
4. NGO の見解：最も保護的な TTC は簡単に反証があげられる – 示唆されること（NGO コンサルタント）
5. NGO の見解：PAN Europe の見解（PAN Europe）

6. 企業の見解：毒性ハザードの算出-改訂版 Cramer-Ford-Hall ディシジョンツリー（グローバル フレーバー インダストリー）
7. 企業の見解：ILSI Europe の見解（ILSI Europe）
8. 企業の見解：農薬産業における TTC の利用（欧州農薬協会）
9. 企業の見解：Toxtree、OECD QSAR Toolbox 及び Expert Judgement 間の Cramer クラス分類の比較（香料材料研究所）

また、TTC についての専門家ワークショップが続く 12 月 3～5 日に開催され、WHO プロジェクト、EFSA における作業及びステークホルダー会議の概要が紹介された後、Cramer ディシジョンツリー、TTC 値及び TTC ディシジョンツリーについて、専門家による検討が行われた。この EFSA/WHO 専門家ワークショップによる結論と提言は、パブリックコメントのための草稿として 2015 年 2 月に公表されている（EFSA 2015）。以下にその内容を紹介する。

① 背景

分析化学において進歩し続けている様々な方法論に照らし、多くの想定外の化学物質が環境中で検出されると考えられる。このような物質には、食物や飲料水、また体内物質も含まれる。化学物質固有のデータが不十分である場合、これらの暴露に関する健康リスク評価を考慮し、他の方法論を採用して人の健康影響の可能性を評価し、情報に基づくリスク管理の決定を行う必要がある。TTC は、化学物質固有の毒性に関するデータが乏しい又は無い場合に、その特徴に基づき、その暴露を予測して、ある化学物質が人の健康に及ぼす潜在的な懸念を評価するために活用することが可能な方法である。

概略すると、TTC アプローチとは、標準的なリスク評価の原則に沿った、暴露や化学構造、代謝、毒性に関するデータを統合したものである。この手法はすでに、経口暴露が比較的低いあるいは物質の固有データが限られている化学物質の安全評価に際して、実用的で科学的に有効な手法であることが証明されている。科学に基づく体系的手法の応用によって、リスクマネージャーは行動の優先順位をつけた上で、追検査や評価戦略を設定できるようになるだろう。重要なのは、科学研究が TTC アプローチの精緻化や改善に寄与し続けることによって、同手法が今後も確実に公衆衛生の保全に適切性をもち、適切に応用され、役立っていくことである。

①-1 ワークショップの目的

EFSA 及び WHO は、Cramer 分類スキーム（Cramer et al. 1978、以下、Cramer スキーム又は Cramer ディシジョンツリー）の更新／修正、並びに、この領域における既存及び現行の研究を基盤としながら、TTC アプローチを拡張することによって、既存の TTC の枠組が改善され拡大されることに関する提言を提供することを目的とするプロジェクトを主導した。この領域における新たな提案と継続的な科学研究を考慮したデータ収集の呼びかけが、2013 年に WHO によって行われ、情報が収集された。

プロジェクト全体の目標は、化学物質のリスク評価において TTC の応用を土台にした、

段階的アプローチのための世界的に調和のとれたディシジョンツリーの開発である。

本プロジェクトのためにできる限り広範な情報を獲得することを目的として、2014年12月2日ブリュッセルで関係者公聴会が開催された。そこには NGO や産業界、政府、学界及び消費者団体を代表する 100 名ほどが参加した (annex 1 に参加者リスト)。予め要望書を提出した関係者には短い報告の機会が与えられ、自分たちの見解を報告した。この様子は EFSA のウェブサイトに掲載されている。関係者らが指摘した点については、引き続き 12 月 3～5 日に開催された専門家会議で検討された。この専門家たちは、2014 年 8 月、WHO のウェブサイトで行われた公募に応じて、2014 年 9 月 30 日までに見解を提出した人たちである。

50 の申請書を受け取ったが、応募要項で必要とされた専門知識に従って、26 名の参加者が選出されワークショップに参加した。その際には地域や性別の観点も考慮された。参加者リストは annex 2 に示されている。専門家ワークショップの参加者のほとんどは、その前日の関係者公聴会にも参加した。専門家は WHO のルールに則って、WHO の判断による利害関係申告書と秘匿事項申告書に署名した。WHO は申告された利害関係が、いかなる専門家をも会議の議論から排除するものではないことを保証した。5 名の専門家が、潜在的な利害関係の対立を有することが分かり、結論と提言の策定には参加しなかった。ダイアン・ベンフォード博士がワークショップの座長を、ゴードン・バレット博士とクリスティ・ジェイコブ博士が書記を務めた。採用されたアジェンダは annex 3 に示す。

ワークショップの成果は、専門家グループが合意した一連の結論と提言である。現行の本書面は、公開協議のために WHO と EFSA のウェブサイトで 6 週間公開される。これに対して寄せられたコメントは、専門家グループが検討して対処する。ワークショップの最終報告書は 2015 年半ばに公開予定である。

ワークショップ期間中、専門家らは 2 つのグループに分けられた。第一のグループは Cramer の分類スキームに関連した課題とその基本となる科学的概念に取り組んだ。第二のグループは TTC 値に関連する課題と TTC ディシジョンツリー全体に関して取り組んだ。それぞれのグループでの議論の内容は、専門家グループ全員に提示されさらに討議された。専門家らが取り組んだ主な課題は、以下に要約した。

Cramer 分類スキーム

- Cramer 分類スキームの化学物質を構造的クラスに分類する枠組は、充分かつ最新の科学的知識を代表するものといえるか？
- Cramer スキームの有効な分類を多量の構造的下位カテゴリーと取り換える、又は下位カテゴリーに拡大することを裏付けるような科学的根拠はあるか？利用可能な科学的データベースによって立証できるような、Cramer 分類スキームの修正版はあるのか？
- クラス II はどのように取り扱うべきか（消去、強化、その他）？
- すでに排除されたもの以外で、TTC アプローチを使って評価されるべきではない、化学物質の分類はあるのか？
- クラス I と III との間での NOEL/NOAEL 値の重複度が非常に高いことを回避するため、

Cramer 分類スキームを放棄することは可能か？

- ・ Tluczkiwicz ら (2011) が提起したように、NOEL/NOAEL 分布の異常値分析に基づいて、フェノール類と 1 級アミンをクラス II に指定しなおすべきか？
- ・ 遺伝毒性、ADME、作用機序 (mechanism of action) のデータは、どのように活用することで分類スキーム及び/又はクラス毒性閾値を精緻化することが可能か？

背景/科学的原則/批判

- ・ TTC の概念は、科学的リスク評価の原則に基づき、また公衆衛生の保全にとって充分保守的なものであるか？
- ・ TTC アプローチは何を意図しているのか、また活用すべきでないのはどのような場合か？
- ・ 低用量の複合物質による影響も考慮できるようにするため、TTC 枠組を修正することは可能か？
- ・ TTC アプローチは、非単調/低用量に限った影響を考慮に入れることが可能か？

②序言

TTC アプローチは、危険要因のデータが不十分である場合に、化学物質の安全評価に対するスクリーニング及び優先順位付けを行うためのツールである。対応する TTC 値を超える暴露が必ずしも健康懸念に関連するというわけではないが、むしろ、TTC 値を超えたことでさらなる評価を保証するよう警告を与えることになる。このことによって、ある化学物質には、さらなる研究やリスク軽減の段階が必要であるという決断へと導くことが可能である。一方で、それ以外の物質に関しては、暴露が非常に低ければ健康に不都合な影響を及ぼす可能性も低く、それ以上のデータは必要でないという決断も可能となる。原則的に、TTC アプローチは、人の暴露が低く、暴露が意図的な添加もしくは汚染による場合の化学物質リスク評価のあらゆる領域に応用可能である。

TTC は、化学物質固有のデータ（たとえば、食品添加物中の不純物や内容物／反応物、食品や飲用水中の汚染物質の追跡など）を確認できないような場合や、低暴露の多量な化学物質（たとえば、香料）の評価を必要とするような場合、リソースが限られたような多様な化学物質（たとえば、地表水の汚染物質）の優先順位づけ、あるいは迅速な安全評価（化学食品安全事故）が必要な場合といった状況における健康を守るための手法を提供する。

しかしながら、TTC は、現行法規の下で化学物質固有の評価や毒性データを要する場合には応用できない。また、利用可能な化学物質固有の毒性データは、特定の優先順位づけがされた場合又はスクリーニングの場合を除いて、必ず検証されなければならない。さらに、化学物質の特定のクラスは TTC アプローチから除外されるが、それは毒性学的判断によるかもしくは基本的データベースでの説明がないからである。

化学物質のリスク評価における包括的な諸課題は、時に数十年間にわたり科学界で検討されてきた（長年検討されているものは、たとえば、有害な影響を及ぼさない程度の投与に関する毒性学的懸念の存在、非単調用量反応関係に起因する低用量の影響、混合物、種間の外挿、試験済みエンドポイントの適性、成人病胎児起源説、後生学、用量尺度

(dose-metric)、亜慢性から慢性までの外挿研究、内分泌かく乱、など)。これらの諸課題は TTC アプローチに適用されるのだが、同手法に特定されるわけではなく、したがってこのような包括的リスク評価を考慮した議論は、本報告書の目的ではない。本報告書はまた、TTC アプローチに関する展開や応用に関するあらゆる出版物のレビューを意図していない。したがってここにはごくわずかの参考文献のみが含まれる。新しく包括的な TTC アプローチのレビューについては、EFSA (2012a) 及び Dewhurst and Renwick (2013) を参照のこと。

③結論

③-1 総括

現行の TTC アプローチは、有効で科学的根拠に基づくスクリーニングツールであり、化学物質の優先順位づけと、より総合的な化学物質リスク評価の応用に役立つものである。TTC アプローチは、人の暴露が非常に低いと予測され、化学物質固有の毒性学的データが欠如している化学物質のために開発された。したがって、この手法には保守主義が組み込まれ、十分に防御的な TTC 値が成立した。特筆すべきは、TTC アプローチは毒性学的データのパッケージを必要とするような化学物質の安全性評価には適さないということである。あらゆるリスク評価において、考慮されるべき化学物質に関する入手可能なあらゆるデータが評価されなければならない、また TTC アプローチの採用はこの局面において何らの違いももたらさない。しかしながら、ある種の状況（たとえば多量の化学物質の優先順位づけ）においては、最初の段階として個々の化学物質に関するすべてのデータを評価することなく、TTC に基づく予備的スクリーニング評価を行うことが可能かもしれない。TTC アプローチは、入手可能な毒性学的データの評価にとって代わるものではない。一般的に、強固なリスク評価を目的とする場合、化学物質固有のデータが好まれるからである。さらに、構造的に類似した化学物質の特定のクラスについて評価を行い、研究されて十分に知見がある主要な化学物質が存在する場合、この主要な化学物質がみなし代用 (read-across) として構造的類似体の評価に活用できる。しかしながら、文脈によっては、ある TTC アプローチが最初の段階として活用可能なこともあるだろう。この問題に関してはすでに Kroes ら (2004) によって指摘されている。

「TTC アプローチの応用の前に、化学物質に関するすべての入手可能な毒性データを収集し評価しておく必要がある (Renwick et al. 2003)。TTC アプローチは、入手可能な化学物質固有のデータが通常のリスク特性評価には不適切である場合に限って活用されるべきである。化学物質に関するあらゆる入手可能な情報は、ディシジョンツリーを活用する際に、同時に検討されるべきである。それによって、あらゆる決定が入手可能なデータと両立することが確かめられる。TTC は、食品添加物や害虫駆除剤のような、既に確立して充分研究された化学物質のリスク特性評価のための従来型の手法にとって代わるために構想されたものではない。」

同じ文献のなかでさらに確認されている通り、Kroes ら (2004) のディシジョンツリーにあるいくつかの疑問点に対する結論を導くため、深く専門的な知見が必要とされる。

「ディシジョンツリーと TTC の原則は、専門的判断の構造的な手助けとして考案されたものであり、これは毒性学的原則と化学物質リスク評価について十分な理解のある人々に

よって活用されるべきである。」

③-2 Cramer スキームは目的に適合したものである

専門家グループは、ディシジョンツリーの主な諸修正案は認められないとの結論に達した。Cramer のディシジョンツリーがその意図する目的に適しており、これが関連する TTC 値と併せて使われる場合には十分に保守的であるからである。専門家グループは、Cramer のディシジョンツリーのソート過程は効果的に機能し、再現性があり、その後の様々な新規のデータベースとの比較でも有効性が立証されたことを確認した。既に公開されている様々な分析で開発された代替的分類スキームで、Cramer スキームに比べて著しく優れているものはみられなかった。その結果、専門家グループは、このディシジョンツリーを抜本的に変更する科学的根拠のある正当な理由はないという結論に至った。

専門家グループは、曖昧さを排除し、明瞭さを高め、電子ツールの Toxtree と調和させるため、Cramer のディシジョンツリーを修正するいくつかの細かい提案を行った。専門家グループは、米国食品医薬品局 (FDA) や国際食品香料工業協会 (IOFI) などが、様々な取り組みを行い、開発者たちが同スキームの修正を必要だと説明しているとして、Cramer のディシジョンツリーの抜本的な改善を提案していることを認めた。Cramer のディシジョンツリーに対する主要な修正と変更は、Munro ら (1996) によってオリジナルの TTC 値が得られ、その後異なるデータベースを使って認証されたものが変更された時と同じような状況をもたらすであろう。また既存の安全評価に対する影響も評価する必要がある。Cramer のディシジョンツリーが 15 年以上にわたって香料の評価に活用されてきたことから、あらゆる将来的な変更を広く認める必要があるだろう。

Cramer ら (1978) のディシジョンツリーは、Toxtree コンピュータプログラムにコンピュータ化され、Cramer ディシジョンツリー拡張版 Cramer tree with extensions (version 2.6.0) と呼ばれている。今回の専門家グループによって提案された Cramer ディシジョンツリーの改訂版には、Toxtree の拡張版 extensions が部分的に組み込まれたが、すべての局面が組み込まれたのではない。

2014 年 12 月 2 日に行われた TTC に関する EFSA/WHO 合同関係者会議において、関係者は、TTC アプローチを基本にした公開型データベースを利用可能にし、それを持続的にピアレビューしていければ、価値の大きなものとなるだろうと強調した。専門家グループはこれに賛同し、オリジナルの TTC を裏付ける Munro が収集したオリジナルデータのすべては常にピアレビューされ公に利用可能であると指摘した。しかしながら、これらの当初の研究のいくつかは、入手不可能となっている可能性がある。

Cramer クラスⅡに分類された化学物質は比較的少数であるため、以前からクラスⅡとしてカテゴリー化された化学物質のすべてをクラスⅢの TTC 値の下で評価するように提案されていた (EFSA 2012a)。

Kroes ら (2004) は、有機リン酸系 (OPs) 及びカルバメート類を Cramer クラスⅢから移動して、Kroes ら独自の TTC 値 1 人 1 日当たり 18 µg に設定することを提案した。これはこれらの物質の抗コリンエステラーゼ活性を防御するのに充分保守的に検討されている。しかしながら、専門家グループは、げっ歯類に対するよりヒトに対するほうが

影響が弱いことを示すヒトに関する研究におけるカルバメート類の NOAEL を承知している。したがって、同グループはこれらの物質を Cramer クラスⅢに残すべきであると結論付けた。

専門家グループは、有機リン酸系の閾値を独立したクラスとすることを支持した。しかし、結論としては、現状のクラスⅢのままで、有機リン系の物質を除外した形でのクラスⅢの再計算を行わないという条件を付けた。この時点でクラスⅢに対応する閾値の再計算を行わないことに関する論理的根拠は以下の二つである。(i) 現行の水準の健康保護を維持できること、(ii) Munro の値に近いクラスⅢの TTC 値を得られた、有機リン酸系あるいはカルバメート類を含まない他のデータベース (RepDose) の評価。これにより、今回は閾値を変更するには、時期尚早と考えられた。

Cramer のディシジョンツリーに対するいくつかの変更は、Tluczkiewicz ら (2011) によって提起されたが、これは反復投与毒性試験の四つのデータベース (RepDose、Munro、ToxRef、Toxbase) の併用評価に基づくものである。異なる構造グループが存在するような Cramer クラスⅠ、Ⅱ、Ⅲの分布のテールに関する分析によれば、フェノール化合物及び1級アミン類は非異常値に対する異常値の比率が高い値を示した (つまり、分布のテールの割合がより大きかったということである)。しかし、これらの観察の解釈は、異常値を示したフェノール類及び1級アミン類が他の構造的特徴を有したという事実によって複雑なものとなっている。そして、フェノール又はアミンの機能が考慮される前にクラスⅢに振り分けられた可能性がある。したがって、これらの構造グループを Cramer クラスⅡに再配置するのは早計である。

専門家グループは、Cramer スキームの問 22 に関するさらなる検討の必要性について、物質が「食物に共通の成分又は食物に共通の成分と構造的に密接に関連している」かどうかというこの設問は必要だと結論付けた。一般に、この設問は、「食品に共通の成分」とは何であるかが明確に定義されていないことや毒性学的特性と関連付けられる特定の構造に関する検討事項に関係した問題であることから、削除することが好ましいとの同意があった。しかし、問 22 が他の多くの設問 (12、14、15、20、26、32) と関連していることから、この設問をディシジョンツリーから削除するかどうかについては注意深く評価されるべきであり、将来的に拡張されたデータベースが現れてこのディシジョンツリーの再評価が行われる場合にはクラスⅡへの影響を考慮しなければならない。

③-3 代謝は TTC 値の固有の構成要素である

Cramer 分類スキーム及び Kroes ら (2004) のディシジョンツリーにおける TTC 値についての分析から、代謝 (代謝的生体内活性化/代謝的解毒及び妨げられた代謝 (hindered metabolism)、並びに速やかな排泄 (rapid elimination) の可能性) が、TTC アプローチに固有の重要な構成要素の一つであり、特定の構造クラスに化学物質を配置する際に貢献していることが示される。

専門家らはまた、Cramer ディシジョンツリーが害虫駆除剤の植物代謝の評価にも活用できるかどうかを議論した。専門家グループは結論として、害虫駆除剤の植物代謝物が Cramer ディシジョンツリーを含む TTC の概念によって評価可能であるとした。未知の構

造を有する駆除剤の植物代謝物について、同グループは、親化合物に関する知見に基づく遺伝毒性への懸念は必要ないという適切な根拠づけができる場合には、このような物質を Cramer クラスⅢに位置付けるよう提言した。

③-4 TTC ドメインの活用可能性は十分に広範である

専門家グループは、TTC データセットを活用した入手可能な化学物質ドメインの評価について、TTC における化学物質の適用領域が十分に強固である (robust) という結論が妥当であるかどうかを検討した。しかしながら、既知のカテゴリのいくつかが TTC データベースに存在しないことを確認した。TTC アプローチは、それぞれの TTC 値を導き出すために使われるデータベースに含まれる化学物質によって代表されるような構造を評価することに限られる。したがって、TTC アプローチは以下の化学物質のカテゴリには活用できない：無機化合物、金属及び有機金属化合物、タンパク質、ステロイド、有機シリコン化合物、生体内蓄積したと予測される化学物質、ナノマテリアル、放射性物質。遺伝毒性発がん物質として特定の構造アラートのある化学物質の TTC 値は、高発がん性物質（つまり、アフラトキシン類、アゾキシ - 又は N-ニトロソ化合物、ベンジジン類など）に対して、十分に防御できない場合がある。したがって、これらの分類の化学物質は現行の TTC アプローチから除外する必要がある。

現行のデータベースは広範にわたる化学物質を十分に取り扱いえるように評価され追求されてきた。このデータベースを化学物質ドメイン分析を行える他の方法で試験することにより、さらなる根拠を付け加えることとなる。それにより、検討中の化学物質の構造が、TTC 値を導き出すためのデータベース上にある化学物質と同様であると結論付けることも可能になる。

③-5 遺伝毒性化学物質に対する TTC は十分に防御性がある

Kroes ら (2004) のディンジョンツリーで遺伝毒性や発がん性の危険を示す構造を持つ物質に対応する TTC 値は、適切であり正に目的に適っている。その理由は Kroes らのディンジョンツリーが最大の利用可能なげっ歯類発がん性データベースから導き出されたものであること、また、TD₅₀ 値の化学物質の大半が発がんリスク 10 の 6 乗分の 1 のレベルを超えないという暴露を導き出した算出結果であることによる。CPDB データベースの値は、各化学物質の TD₅₀ の最小値の用量反応曲線の線形外挿を予測して導出されている。さらに、遺伝毒性の構造的アラートがあるようなあらゆる化学物質は、ヒトに関連する腫瘍が、げっ歯類データベースあるいは閾値作用機序の有力候補に認められたかどうかにかかわらず、ヒト発がん物質である可能性がある。CPDB のさらなる拡張が求められる一方で、TD₅₀ の分布全体が大きく変化することが期待されないのと同様に CPDB の拡張は最優先ではないと考えられる。

専門家グループは、いくつかの研究が可能な場合、たとえば BMD/MOE 値を活用又は TD₅₀ の幾何平均を活用したような発がん性物質の TTC 値を確立するための代替的な手法が保証できるかどうかを検討した。同グループは、現行の手法が、10 の 6 乗分の 1 のリスクに対する低用量線形外挿によるもので、これは一般的に発がんリスクの評価に対

する手法として保守的なものとみなされることから、妥当性があると結論付けた。

強力な発がん物質は、ケースバイケースで評価されるべきである。発がん性の高い物質について、信頼性の高い暴露データの獲得が困難であるため、健康に対する懸念が低いことが適切に確認され導き出される TTC 値はいずれも非常に低く、実用的でない可能性がある。

③-6 TTC 段階は非 DNA 反応性発がん物質及び非がん性エンドポイントに有効である

DNA 反応性のない発がん性物質には、作用様式の閾値があると考えられ、一般的に、NOAEL は他の毒性の種類に対する NOAEL と同等又はそれより高いと考えられる。したがって EFSA (2012a) では、DNA 反応性に関する重要な証拠がないようなあらゆる化学物質に対して、0.15 µg/人/日より高い TTC 値が適切と結論付けた。専門家グループはこの見解に同意した。

非発がん性エンドポイント（評価項目）については、Munro ら (1996) のデータベースが大多数の化学物質の化学分類とエンドポイントを網羅している。このデータベースは目的に適っていると考えられ、さらに継続して分析が行われたいくつかの異なる化学物質データセットから導き出された TTC 値に裏付けられている。またこれらのデータセットは、Munro データベースを活用して導き出された値に近い TTC 値をもたらしている。Cramer ディシジョンツリーによる分類は、分子中に存在する最も潜在性の高い毒性を有する単一の構造グループに基づく。最も複雑な化学物質は、クラスⅢに振り分けられ、三つの Cramer 分類の中で最も低い TTC 値を有する分類となる。専門家グループは、クラスⅡの化学物質はほとんどないため、この分類の TTC 値は現行 TTC アプローチの中では十分に根拠づけられない。異なる非がんデータベースとの統合によって、算出されたそれぞれの TTC 値の精度を向上できるだろう。

③-7 その他の検討事項に関する結論

③-7.1 開始点 Point of Departure とデータベース

非がん影響に対する現行 TTC データベースは、動物への反復投与試験で確認された mg/kg 体重/日における最小の NOEL 又は NOAEL を基にしている。用量反応分析のための新たな手法、たとえば BMD 導出やモル基準による用量の決定、あるいは相対成長評価要因 (allometric assessment factors) の活用等は、より科学的な厳密さを有するとみなされるかもしれないが、専門家グループはそれらがこの手法に重要な影響を与えたり、真の利益を付与したりすることはないと結論付けた。

異なる非がんデータベースの統合が求められる。それによって、データベースの統計力が向上し、透明性が改善されると考えられるからである。新たな非がんデータベースが稼働すれば、「TTC 全体」を再計算しなければならない。異なるデータベースの統合後、Cramer クラスⅡの化学物質の数が増し、他のクラスにみられるような、より代表的な数の化学物質がみられるようになるかどうかという問題が残る。それぞれのクラスで再計算された TTC 値が増える場合、現行の TTC 値で提示されてきたと同様に、新たな TTC 値が特定のエンドポイント、たとえば生殖毒性や発生毒性などへの悪影響に対して充分

に防御的となるかどうかを究明しなければならない。

将来、開発されるデータベースとともに TTC の現行データベースを活用し続けるために、新たなデータが利用可能になればその度に組み込めるよう継続的に維持された、集中型のデータセットをもつことが理想であろう。これによって、TTC データセットの化学物質ドメインが停滞することを防ぐとともに現行データは常に確実に活用可能な状態となり、さらに導出されたあらゆる TTC 値が最新の科学を代表するものとなり続けるだろう。またそのためにはデータベース全体を管理し、継続性や質、パブリック・アクセス、保全を確実に行うような（できれば独立した）団体又はグループが必要となる。

異なるデータベースの混成は、用量反応分析法に適合して整備し、適切な用量計測（dose-metric）により調整する必要がある。TTC アプローチの採用は、標準化された手法の開発から化学物質ドメインの定義づけや合意された方法論の DNA 反応性に対する構造的アラートの確定まで、広く役立つだろう。

特定の化学物質や化学物質グループに対する TTC の適応可能性を決定するために重要なのは、関連性のある主要な構造的グループを特定し、それらのグループが TTC データベース内にあるかどうかを検討することである。TTC をサポートしているデータベースを容易に検索する能力は、この分野において非常に役立つだろう。

③-7.2 暴露の検討

TTC アプローチを使用する場合には、あらゆるリスク評価と同様に、あらゆるソースから（つまり全ての関連経路やルートを発生源として）発生するある化学物質への暴露を、可能な限り考慮すべきである。複合化学物質への複合暴露の評価への段階的アプローチにおいて、化学的安全性に関する国際プログラム（International Programme on Chemical Safety: Meek et al. 2011）は、TTC 値が特定の Cramer 分類に属する物質のグループに対応する危険の開始点としていかに有用か、また同値がさらなる複合的暴露評価の必要性を評価するための暴露可能性と如何に結びつけるかを提示するような、低次の段階の評価に関する事例研究を提案した。

低用量効果及び非単調投薬反応に関する EFSA プロジェクトの成果が未決である中、この問題に関する結論にはまだ機が熟しておらず、TTC はこの意味において他のリスク評価の方法となんら変わるものではない。

③-7.3 TTC 値の表現方法

TTC 値は、 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日で表され、乳幼児や児童を含む、すべての集団に適用可能でなければならない。 $\mu\text{g}/\text{人}$ 値は本来、60 kgの大人の体重を初期値とした掛け算によって算出されたものであるので、 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{体重}$ の TTC 値は、 $\mu\text{g}/\text{人}$ 値を 60 で割ることで算出できる。TTC 値の範囲内に予測暴露がある場合、ケースに応じて、さらなる検討が必要となる。

③-8 総合結論

TTC アプローチは、科学的リスク評価の諸原則に基づき、低用量化学物質暴露評価の

ため、さらに、感知できないリスクを伴う暴露に対する人の健康リスク評価に必要な追加データを識別するために、有効なスクリーニングツールである。この会議の目的は、毒性学的データベース並びに Cramer ら（1978）及び Kroes ら（2004）を考慮しながら、方法論をいかに精緻化するかについての提言を提出することにある。

④提言

④-1 Cramer のディシジョンツリー

- ・ 専門家グループは、Cramer ディシジョンツリーのソートプロセスは役立つと結論付けた。これは再現性があり、多くの新しいデータベースに応用され有効であった。したがって大きな再編は必要ない。しかしながら、同グループは、Cramer ディシジョンツリーの各設問の開発の基盤となった毒性学的根拠が示されておらず、そのため、ディシジョンツリーが最新の科学的知見を反映したものかどうかを判断できないことを確認した。Cramer スキームが将来変更される場合には、各設問に対する科学的根拠が明確にされ、その透明性を高めることが肝要である。
- ・ 専門家グループは、米国食品医薬品局及び国際食品香料工業協会（IOFI）等が、Cramer ディシジョンツリーの抜本的な変更を目的とした取り組みを行ってきたことを認めている。専門家グループは、こうした修正がピアレビューされた後、いずれの新たなスキームについても、その運用の前に国際レベルで広く議論され合意されることが必要であることを提言する。
- ・ 専門家グループは、Cramer の設問のうち数問に限って、微細な変更をすることで、明瞭にし、曖昧さを排除するよう提言した。提案された Cramer ら（1978）のディシジョンツリーに関する微細な修正は、Appendix I に概略されているが、それらは Toxtree に組み入れられている。
- ・ Cramer スキームの設問 2 2 をレビューした後、専門家グループはこの問いに関して、「食品に共通の成分」という用語が適切ではない上、この設問が毒性学的特性に関連づけられるような特定の構造に関する検討事項に関係した問題であるとし、さらに検討を重ねるよう提言した。専門家グループは、問 2 2 の削除を審議し、取るに足らないものであれば削除するべきと提言した。しかしながら、現時点でこれがふさわしくないのであれば、「食品に共通の成分」の意味するところの明確かつ調和的なクライテリアが示される必要があり、そのクライテリアに合わせて Toxtree 中の探索表を更新しなければならない。
- ・ フェノール類及び 1 級アミン類は、それらの NO(A)EL 分布についての異常値分析に基づき、本時点では、クラス II から除外されることを提言する。専門家グループは、このような再配置を行うため、拡張され統合されたデータベースについては、これらの構造グループに関する毒性データを評価する必要があると提言した。このことは、ディシジョンツリーの適切な変更に基づいた異なる毒性段階（toxicity tiers）への振り分けについて検討することを可能にする。
- ・ 専門家グループは、Cramer クラス II が引き続き TTC アプローチに活用し応用されるべきことを提言した。また、クラス II の応用可能性は、異なる非がんデータベースが統合

された時点で再度見直されねばならず、これにより同分類の信頼性がより強化されるだろうと提言する。さらに、こうした見直しには、クラスⅡへの分類に関する特定性 (the specificity of sorting) を強化するためにディシジョンツリーの変更が必要かどうかを決めるための、分布の評価も含まれることも提言された。

- ・ 専門家グループは、さらにクラスを追加する際の注意点として、その過程でディシジョンツリーに精度を求めすぎないようにするよう強調した。さもないと、出来上がったものがスクリーニングツールというよりも、みなし代用ツール read-across tool になってしまうからである。
- ・ Cramer スキームは、クラスⅠとⅢの間の NO(A)EL 値の重複の程度が高いことから、特定性が欠如していると批判されてきた。しかし、専門家グループは、言われてきたような重複はスキームの欠陥ではなくむしろ実際にはそれが全般的な保守主義的慎重さに貢献すらしていること、また 5 パーセントにだけある明確な分化は決定的であることを強調した。同グループは、新たなあるいは統合されたデータベースの開発の後に、分布が再評価されるべきであると提言した。

④-2 代謝

- ・ 専門家たちは哺乳類の代謝が現行 TTC アプローチ固有の重要な構成要素であることを考慮し、代謝に組み込むようないかなる方法もないことが提言された。
- ・ また同グループは、既知の構造を有する害虫駆除剤の植物代謝物はディシジョンツリーをたどっていけるが、構造のわからない代謝物は、その親構造に関する知見から遺伝毒性への懸念がない場合には、クラスⅢに直接配置するよう提言した。

④-3 データベースの総体とクラスごとの閾値の拡張／変更

- ・ 専門家グループは、TTC や Cramer ディシジョンツリーを裏付けるデータの永久的リポジトリが構築され、そのデータを責任を持って維持する母体が特定されるべきだと提言した。TTC 値をサポートする集中型データベースの開発に加え、その TTC データベースにデータを盛り込むための最低限のクライテリアが開発され公開されるべきと提言している。少なくとも、裏付けデータは、NO(A)EL 及び LO(A)EL に関する決定が再度行われるための適切な詳細となるべきと提言されている。
- ・ 異なる複数の非がんデータベースは、TTC 値の能力や透明性、信頼性を増すために、統合され公開されなければならないと提言する。データベースが統合された際には、
 - 新たに結合されたいかなるデータベースも、TTC レベルを引き出すための開始点として、化学物質ごとの適切な NOAEL の最低値を選択することが提言される。これによって、この手法は最も合理的で保守的な値を提供することになる。
 - BMD レベルは、NOAEL が研究によっても特定されていないようなケースがある場合、データを組み込むための検討材料となりうる。
 - 将来的な統合データセットは、TTC 値の導出のための NOAEL レベルを選択する際に、亜慢性から慢性の外挿要因 extrapolation factors、相対成長率など、最新の科学に合致することを考慮されなければならない。

- 各クラスに対応する「全般的 TTC」の再計算に必要な事項は以下のとおりである：
 - OP 類は別個に分析され、クラスⅢの閾値に影響を及ぼす結果が評価されること
 - 特定のエンドポイント（たとえば、発達毒性）への影響が確認されること
 - Cramer クラスⅡの化学物質の数が確実な TTC 値を提供するために適切かどうかを検討されること
- ・ CPDB の拡張（たとえば TOXREF データベースとの）により、カバーする化学物質構造の特性と範囲が強化されるであろう。しかし、リソースを多く必要とし、この手法に重要な影響を与えることは期待されないことから、CPDB の拡張は優先事項とは考えられない。
- ・ TTC に基づく発がん性／遺伝毒性の修正が予測される場合、TD₅₀-ベースの線形外挿以外の手法を考えることが提言される。TD₅₀ ベースの線形外挿は過度に保守的だと考えられるからである。

④-4 化学物質ドメイン分析

- ・ 現行データベースは、幅広く適切に化学物質をカバーするよう評価され、それを満たしている。またさらなる分析が行われるとしても、その優先順位は高くない。しかしながら、新たに統合されるいかなるデータベースも、化学物質ドメイン分析の方法を使って検査されることを提言している。こうした分析法は多くの情報を提供し、さらにデータベースが幅広い化学物質構造をカバーすることを再確認できるだろうが、これらは高い優先順位があるとは考えられない。
- ・ さらに、データベースが統合された際には、ある化学物質又は化学物質群が基本的な TTC データベースで示されているかどうかを評価するためのツールが開発されるよう提言されている。これもまた、優先順位の高いものとは考えられていない。

④-5 開始点 Point of departure

- ・ BMD 分析を使った現行 TTC データベースに存在するあらゆる毒性学的研究の再分析は、推奨されない。それは再分析が非常にリソース集中的 (resource intensive) であり、すべての研究が BMD 分析を可能とする適切なデータセットを有するとは限らないからである。相対成長率を使った再分析もまた、現行データベースには推奨されない。なぜならば、現行手法はすでに、スクリーニングツールとして適切な種間外挿のための要素を組み込んでいるからである。
- ・ 非発がん性データベースに亜慢性研究を盛り込むことが支持される。また、げっ歯類における亜慢性から慢性への外挿の研究期間では、専門家グループは現行の外挿ファクターの 3 がスクリーニングツールとして適切であるとする。
- ・ 専門家グループは、モル基準における TTC 値の表記は、非常に科学的な厳密さを有すると確認する一方で、他の健康状態に基づく指導のための値との一貫性を重視し、 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日という単位を維持するよう提言した。

④-6 化学物質カテゴリーの排除

- TTC アプローチの活用は、以下の化学物質のカテゴリーについては推奨しない：高発がん性物質（アフラトキシン類、アゾキシ - 又は N-ニトロソ化合物、ベンジジン類など）、データベースで適切にカバーされていない化学物質、無機化合物、金属及び有機金属化合物、タンパク質、ステロイド、ナノマテリアル、放射性物質、生体蓄積したと予測される有機シリコン化合物あるいは化学物質。
- 完全に特徴づけられていないような混合物の評価ツールとしての TTC の応用性は、その混合物が除外された分類の化学物質を含まないことを確認できる適切な情報又は分析が可能な場合にのみ、保証される。その場合、未知の構成要素は潜在的に遺伝毒性のあるものとして取り扱われ、TTC 値 $0.0025 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重が採用される。しかしながら、遺伝毒性の懸念が全くないと分かった場合には、その物質は Cramer クラスⅢに直接振り分けることができる。
- Cramer 分類に対する TTC 値は、生殖や発達に対する悪影響に関して十分に保守的だと考えられ、変更は推奨されていない。しかし、開始点 (POD) 又はデータベース全体が変更される場合には、TTC 値は再検討の必要がある。
- ピロリジジナルカロイド類 (PAs) に関しては詳しい検討が行われた。それは、同類が除外クラスとして提案されてきたからである。専門家グループは、現時点では入手可能な情報が不十分であり、さらなる PAs についての効力評価が入手可能になった際に¹改めて検討すべき課題であると提言した。

④-7 特定の (specific) TTC 値

- 専門家グループは、有機リン酸エステル類を TTC アプローチの独立したクラスとして扱い、その閾値を $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とするよう提言した。さらに、カルバメート類は有機リン酸エステル類と同じグループにはせず、標準的なディシジョンツリー内で (クラスⅢ) 対処するよう提言している。
- 専門家グループは、特定の TTC 値を有する特別なクラスが形成されとしても、非発がん性データベースの統合と検討以前には、現行のクラスⅢの閾値を保持するため、有機リン酸類 NO(A)EL は Cramer クラスⅢに残すべきと提言している。
- 専門家グループは、追加的な包括的 TTC 値を設定して高発がん物質をカバーすることは提言しなかったが、ケースバイケースで評価を行うよう提言した。
- 専門家グループは、Kroes ら (2004) のディシジョンツリーで示される閾値 $1.5 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ について、たとえそれが歴史的には重要であっても、実用性に欠けるとして、削除するよう提言した。

④-8 複合的経口暴露から複合的化学物質へ、また複合的ソースから

複合的経口暴露の説明は、TTC アプローチにのみ特有のものではなく、リスク特性評価のあらゆる手法に適応する。したがって、ケースバイケースの検討がほとんどの状況

¹ JECFA は 2015 年 6 月の第 80 回会議で、PAs の健康リスクを評価する予定である。

に求められる：

- ・ 組成既知の混合物に TTC アプローチを採用することが可能である。用量加算の仮定に始まる段階的手法が推奨される。非類似構造の化学物質が含まれたり、組成成分同士の相互作用が予測されるような、より複雑な混合物の場合には、追加的な方法の精緻化が必要である。

④-9 急性及びその他、一生涯より短い暴露

- ・ 急性、あるいはその他、一生涯より短い暴露の TTC を作成する場合、急性あるいは一生涯より短い暴露の毒性に関するデータベースを作製し、分析方法を決定するよう提言している。これらのアセスメントが実行される場合、発達毒性のエンドポイントがカバーされるよう確認する必要がある。
- ・ 上述のようなデータベースと分析が開発されるまで、一生涯より短い暴露や断続的な暴露はケースバイケースで考慮するよう提言される。

④-10 乳幼児及び児童、潜在的に敏感なライフステージについて

- ・ TTC アプローチの活用によって、あらゆるリスク評価が行われるのと同じ方法で、乳児における暴露の安全性評価も可能である。生後 3 か月未満の乳児に関しては、推定暴露が TTC 値に近い場合、ケースバイケースでの検討が必要である。
- ・ 暴露データは乳児の評価に適切なものであることを確認する必要がある。成人の暴露評価は乳児に対しては適切ではない。
- ・ 乳幼児や児童に対する固有の TTC 値を導出する必要はない。多くの分析が示す通り、現行 TTC アプローチにおける NOAEL は生殖及び発達に関する研究もカバーしているからである。
- ・ 乳幼児や児童を含むすべての集団に関して、TTC アプローチの活用を容易にするため、TTC 値は $\mu\text{g/kg}$ 体重（一人当たりベースではなく）で示すことが提言される。

④-11 付随的提言

TTC アプローチを使用可能な言語で説明したリーフレットが作成されるべきである。

⑤TTC ディシジョンツリー

前述の検討事項を考慮し、専門家グループは Kroes ら（2004）で提起された TTC ディシジョンツリーの全体を再検討した。そして、図 2-3-9 に示される修正されたディシジョンツリーを提言した。ディシジョンツリーのステップの説明は以下のスキームに示されている。

(EFSA 2015)

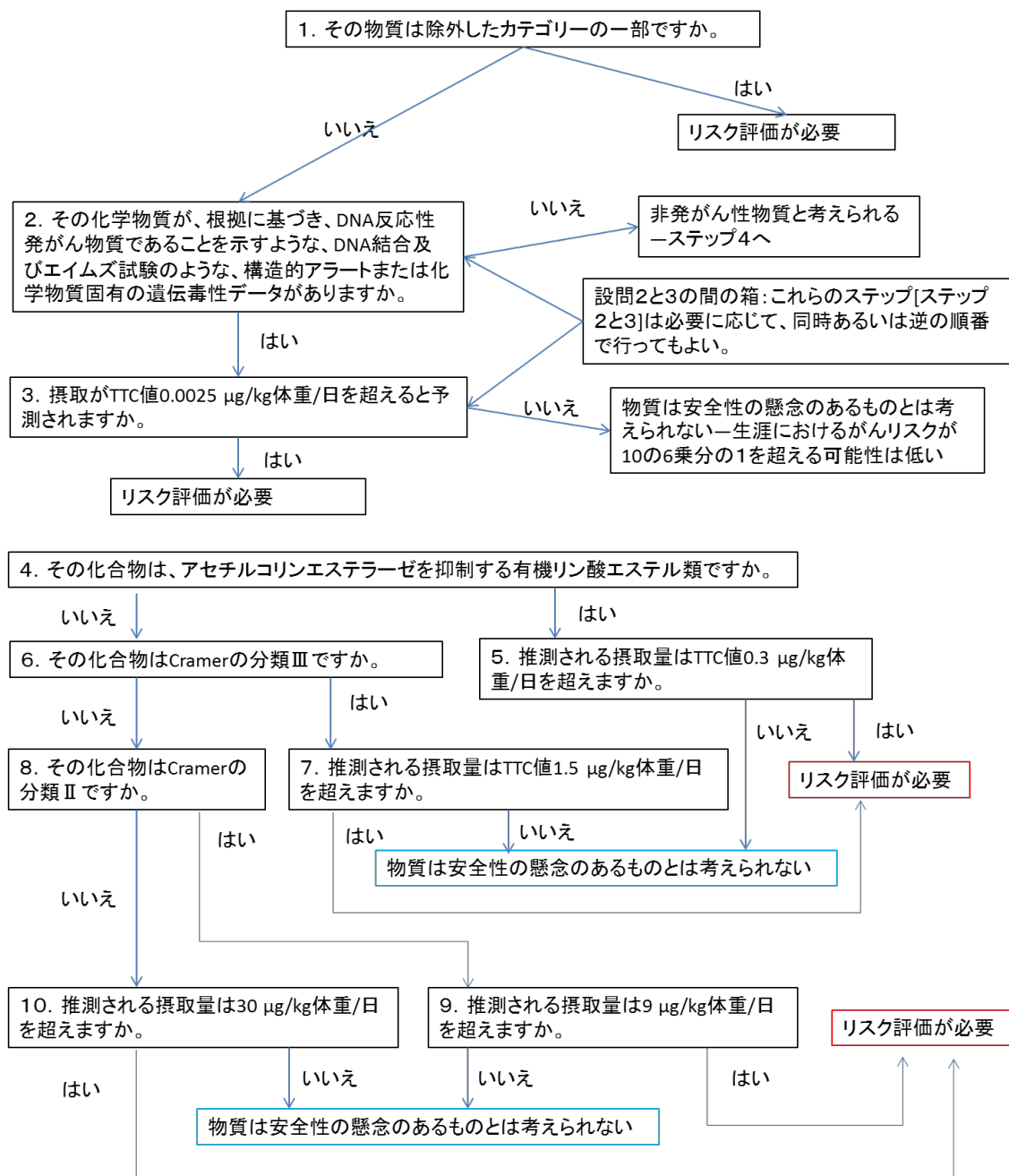


図 2-3-9 修正された TTC ディシジョンツリー

(EFSA 2015 を参考に作成)

（９）その他の TTC の概念の適用可能性の検討

１）デンマーク

デンマーク環境保護局（DEPA / MST in Danish）は、デンマーク環境保護局及びデンマーク獣医食品局（DVEA / FVST）による規制において、食品や環境に微量に存在する生体遺物のヒトへの健康影響に関する従来のリスク評価の代わりに、TTC の概念の適用可能/不可能及び適用方法を評価するプロジェクトを実施し、その成果をまとめた。

この報告書では、TTC 開発の歴史として包括的 TTC 及び構造に基づく階層的 TTC の２つのアプローチ、及び食品接触材料、香料、医薬品、地下水の農薬等の規制への適用が解説された上で、以下の点に関する検討が報告されている。

- ・使用データベースに関連する不確実性
- ・暴露推定法とエンドポイントに関する不確実性

検討の結果、デンマーク当局における TTC の概念の適用可能性については、次の様に結論されている。TTC アプローチが有用な分野のひとつは、暴露推定値が TTC 値より低いあるいは高い化学物質を同定することによって、リスク評価、毒性試験、分析手法の開発、より正確な暴露評価などに対する資源配分の順位付けをする、というものである。

また TTC アプローチが有用なツールとなりうる別の分野として、消費者製品、食品、環境中に低濃度で存在する化学物質で、毒性データは不足しているが暴露評価は実施可能なものに対するリスク評価の初期ステップが挙げられる。

環境保護局（MST）及び獣医食品局（FVST）は、表 2-3-10 の分野における TTC の概念の適用可能性を検討することができるとしている。

表 2-3-10 デンマークにおける TTC の概念の適用可能性についての検討

環境保護局（MST）の検討分野	獣医食品局（FVST）の検討分野
・工業化学品（REACH） ・飲料水混入物質及び飲料水接触材料 ・難分解性ではない土壌汚染物質 ・大気汚染物質（現状では、全身影響のみ） ・化粧品を含むパーソナルケア製品（限定あり） ・家庭用ケア製品を含む消費者製品 ・遺伝毒性不純物	・食品接触材料から移行する物質 ・動物用医薬品残留物 ・動物飼料、その生原料あるいは添加物に含まれる難分解性ではない混入物質 ・農薬代謝産物の残留物 ・マイコトキシン類 ・食用植物中に自然に生じる毒性物質 ・環境由来あるいは加工由来の食品混入物質 ・極限られた数の食品中に低濃度で存在する加工助剤として用いられる物質

（Danish EPA 2011）

2) EU SCCP

欧州委員会の消費者製品に関する科学委員会 (SCCP : Scientific Committee on Consumer Products)、健康及び環境リスクに関する科学委員会 (SCHER : Scientific Committee on Health and Environmental Risks)、新興及び新規健康リスクに関する科学委員会 (SCENIHR : Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) は、公表した意見書 (DG SANCO 2008) の中で、化学物質のヒト健康リスク評価に対する TTC アプローチの妥当性を評価した。健康消費者保護総局 (DG SANCO) の専門家グループは、TTC の概念それ自体は科学的に容認できるが、化学物質の安全性評価におけるリスク判断という観点においては、TTC の適用は、用いた毒性データベースの質・量・関連性、また各適用分野における化学物質の暴露推定値の信頼性次第である、と結論付けた。化学物質クラスやエンドポイントによって TTC の概念が適用できないものがあること、他の暴露 (吸入、経皮) への外挿に関して制限があること、Cramer 分類体系にはいくらか疑義があり改良が必要なこと、などが指摘された。また、適切な暴露評価が必須であることが強調され、医薬品不純物と香料物質については現状のデータが適正であるが、その他の分野 (製品が多様で暴露シナリオが複雑な消費者製品など) については情報が限定的であることが指摘された。専門家グループは、現行の毒性データベースの開発と評価に関するさらなる研究、体系的暴露を評価する方法論の改良、各暴露シナリオにおける適切な暴露データの抽出が必要であることを強調した。

(SCCP 2012)

3) WHO

WHO (2013) では、「Cramer 分類体系の更新・改訂や、他の構造クラスへの TTC アプローチの拡大など、これまでの研究成果を取り入れることによる既存の TTC 枠組みの更新・拡張」について提言することを目的として、TTC の概念を総括するプロジェクトを設立した。このプロジェクトでは、単独の一貫性のある科学的知見に基づいた TTC アプローチの推奨であり、以下の点について提言が行なわれた。

- ・ Cramer 分類体系の改訂
- ・ TTC 毒性閾値の改訂・追加
- ・ TTC アプローチ (Kroes らが公表 (2004) した TTC ディシジョンツリー) を適用するための統一手法

さらに WHO では、食品の化学的リスク評価に TTC アプローチを適用するための統一的手法開発にあたり、その裏付けとなる公表・未公表の技術情報を募集した。それらの情報は、TTC リスク評価の科学的現状を総合的に理解し、TTC アプローチの更新・改訂に関する提言を作成するのに役立てることが趣旨である。募集情報は以下のとおりとされた。

- ・ Cramer 分類体系 (Cramer Classification Scheme) を裏付け、洗練させ、改良するための既存案と基礎研究
- ・ TTC クラス毒性閾値 (TTC class toxicity threshold values) を裏付け、洗練させ、改良するための既存案と基礎研究

- ・ TTC アプローチの科学的妥当性を裏付け、毒性学的評価項目や用量反応関係の課題に対処するための既存研究
- ・ TTC アプローチの適用（例：図 1 の Kroes らによる提案手法）を裏付け、洗練させ、改良するための既存案と基礎研究
- ・ TTC アプローチに対する一般大衆認識に関する考察、調査、その他の情報
- ・ プロジェクトの範囲に含まれるその他の関連情報

提出については、情報及びデータを 2013 年 9 月 30 日までに事務局に提出することとされた。

(WHO 2013)

4) 学会等における検討

TTC の利用については、2011 年にブリュッセルで開かれた TTC に関する国際的ワークショップ (Dewhurst and Renwick 2013) (別添 1 285~296 頁参照) や Food Packaging Forum (Food Packaging Forum 2013、2014a、b)、EFSA/WHO 会議 (EFSA 2015) などにおいて、世界的規模で議論されている。

4. 器具・容器包装における安全性評価に関する最近の文献

(1) 食品安全性の評価手法について

毒物動態学的 (toxicokinetic) 及び毒物動力的 (toxicodynamic) プロセス並びに化学物質のハザード評価及びそれらの応用について、現代的方法論とツールに関するレビューが EFSA から出されている (EFSA 2014b)。その概要は以下のとおりである。

1) 作用様式 (MoA) /有害性アウトカム経路 (AOP) に関する概念

ヒトに関する化学物質のハザード評価は、毒物動態学的 (toxicokinetic、TK) 及び毒物動力的 (toxicodynamic、TD) プロセスの理解を通じて、ハザード確認 (hazard identification) 及びハザード判定 (hazard characterisation) から構成される。従来は、試験動物種を用いた毒性学的研究により、特定の化学物質に関する基準点 (reference point) が決定され、この基準点から健康影響に基づいた指標値又は暴露マージンが導かれている。過去 10 年間、化学物質のトキシコキネティクス (TK) 及びトキシコダイナミクス (TD) プロセスの試験として、多くの現代的な *in vitro* 及び *in vivo* 試験及び *in silico* ツールが開発されてきた。TK 及び TD プロセス (図 2-4-1) では、生体、器官、細胞及び分子レベルといった異なる生物学的組織レベルにおける作用様式 (mode of action、MoA) /有害性影響発現経路 (adverse outcome pathway、AOP) (図 2-4-2) について研究が行われた。これらの方法論によりメカニズムから毒性を理解する方向が得られ、毒性学研究における動物使用を削減する統合的試験戦略 (ITS) という選択肢が可能になる。このような考え方は EFSA の業務において将来的に使用することが期待されている。

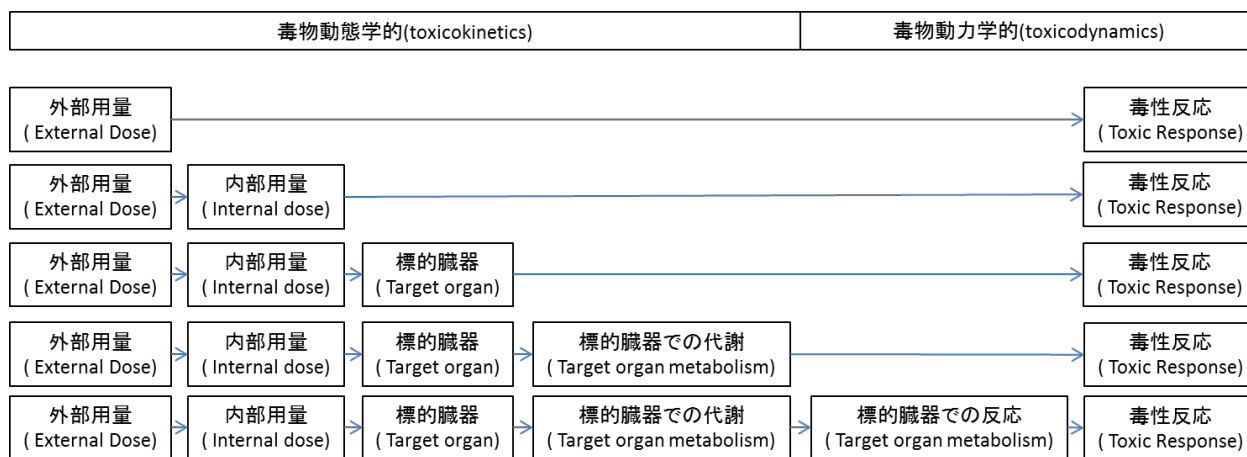


図 2-4-1 毒物動態学的 (toxicokinetic) 及び毒物動力的 (toxicodynamic) プロセスの知見レベル

(EFSA 2014b を参考に作成)

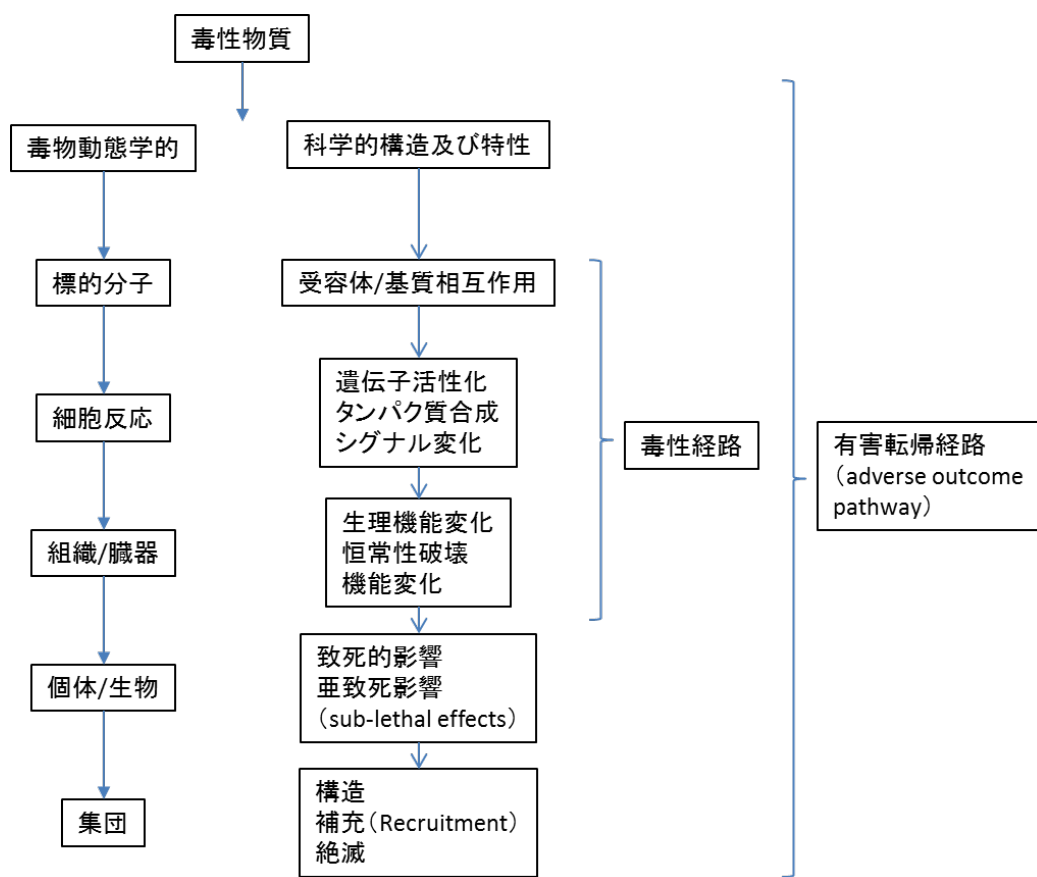


図 2-4-2 生物学的組織レベル、毒性経路及び有害性アウトカム経路

(EFSA 2014b を参考に作成)

2) 現代的方法論とツール

現在、MoA/AOP の情報は、特定の化学物質に関して利用可能ではない。そのため、リスク評価においては、試験動物を用いた用量反応性の評価における外部用量 (external dose) を、ハザード判定での定量的基準点として検討している。しかし、最近の国際的な進展においては、WHO の MoA に関する新規な応用の枠組み及び AOP に関する OECD 国際プログラムのような、MoA/AOP を解明する方向が支持されている。これについては、2 つの研究プログラム、米国の TOX-21 及び欧州の SEURAT-1 において、*in vitro* 試験のような動物試験の代替法及びその他の統合試験戦略 (ITS) が取り扱われている。化学物質をスクリーニングして動物試験を最小化し、優先付けが可能性になることが、ハイスループットスクリーニング (high throughput screening, HTS) アッセイにみられるような ITS の強みである。一方、このような手法の限界は、a) 化学物質に誘導された疾病関連経路 (chemically-induced disease-associated pathways)、b) 代謝、c) 異なる細胞型の間の相互作用、d) 組織レベルの細胞相互作用及び e) 慢性暴露に関する予測が欠落していることである。

①*in vitro* 系

ヒト細胞に基づく多くの最近の *in vitro* モデルは、化学物質の吸収、分布、代謝、排泄 (ADME) 等のヒトにおける TK プロセスを研究する上で極めて有用なツールである。OECD 試験ガイドライン 417 (OECD 2010) は主として吸収及び代謝に関係しており、*in vitro* モデルにより補足的な TK 情報を得て、実質的に *in vivo* の動物試験を削減できることが示されている。これらの *in vitro* モデルは食品安全分野に関する化学物質のハザード評価においては、まだほとんど注目されていないが、生物学的利用能やタンパク質結合のような ADME に関する重要な情報が提供され、また、ヒトにおける輸送経路 (transporters) 及び代謝経路を同定することができる。更に、これらのパラメータを用いて、*in vivo* での肝クリアランス、生理学的 (PB) モデルの構築、肝臓全体に拡大したヒトの変動性を検討することができる。これらの *in vitro* 法を一般的に適用するには、*in vitro* から *in vivo* への外挿 (*in vitro* to *in vivo* extrapolation、IVIVE) を行い、ヒトの生理及び腸管内代謝のような肝臓及び肝臓外代謝を反映し、さらに定量的 IVIVE (QIVIVE) においてヒト変動性を組み込むことが必要である。

②生理学的モデル

生理学的 (PB) モデルにより、トキシコキネティクス (TK) プロセス (PB-TK) 及び TK、TD プロセス (PB-TK-TD) のモデル化が可能である。また、PB-TK モデルは TK プロセスを取り扱うための定量的手段となるため、ハザード評価において極めて有用なツールである。TK 及び TD の次元を結びつける PB-TK-TD は、PB-TK モデルに比較すると更に複雑であるが、これらを使用することが世界的規模で規制当局によって推奨されている。世界保健機関 (WHO) と米国環境保護庁 (US EPA) は、化学物質のハザード評価及びリスク評価においてこれらの手法を応用する際の共通原則を追求するための指針を開発する必要性を強調してきた。それらを日常的に使用する条件として、化学物質に関する詳細な TK についての知見が必要であり、さらに、高レベルの専門性及び人的資源並びにモデルの検証等が必要である。その結果、PB-TK 及び PB-TK-TD は、高い階層のリスク評価 (high-tier risk assessment) において用いられるであろう。この PB-TK 及び PB-TK-TD モデルは、TK パラメータ及び毒性パラメータの決定に関する課題である ITS、IVIVE 及び QIVIVE を用いて開発することができる。これらのモデルは食品安全分野においては大部分が殺虫剤、汚染物質及び食品接触物質に適用され、種差、ヒトの変動性、バイオモニタリングプログラム、複数の化学物質に対する複合暴露及び *in vitro* から *in vivo* への外挿のようなハザード評価における重要な問題を取り扱うために極めて有用である。

③*in silico* ツール

in silico (インシリコ) ツールには、(定量的) 構造活性相関 ((Q)SARs) 及びリードアクロス (read-across) 法があり、これらはモデル、データベース及びツールを用いて化学物質の多くの毒性学的性状を予測するために開発されてきた。ハザード評価及びリスク評価においてますます使用が増加しているもう一つのツールは、TTC である。

QSAR は、ITS 及び証拠の重みづけ (Weight of Evidence、WoE) 評価において、一般的にリードアクロスのようなその他の試験によらない方法及び *in vitro* 法のような試験による方

法と組み合わせて使用される。(Q)SARs 及びリードアクロス法では、ハザード評価、特に、急性毒性、変異原性、遺伝毒性及び生体内蓄積 (bioaccumulation) に関する予測性がますます高められている。しかしながら、TK の特質 (ADME) や亜慢性毒性及び慢性毒性に関する予測性は依然として限定的であり、これらの問題に取り組むために多くの研究が行われている。種々の(Q)SAR モデル、構造アラート及び WoE 法を用いた *in vitro* 及び *in vivo* の毒性試験によるリードアクロス予測からの結果を組み合わせてこれらのツールの使用と検証を改善することにより、*in silico* 法の全体的な信頼性が向上するであろう。

④オミクス技術

・ DNA/RNA に関するトランスクリプトミクス

OMICs 技術は、DNA/RNA に関するトランスクリプトミクス、タンパク質に関するプロテオミクス及び全体的な代謝に関するメタボロミクスのレベルにおいて、MoA/AOP に関連して生化学的変化を評価する重要なツールである。これらは、ヒトと動物における用量反応モデルを示すバイオマーカーを同定し、動物種差及びヒトとの関係性を研究して、ヒトにおける変動性 (年齢差、人種差、多型性) を組み込む手段を提供している。また、OMICs 技術により、*in vitro* モデルを用いる AOP の範囲内で遺伝子の転写物、タンパク質及び代謝物のパターンを研究することが可能となり、メカニズム的な *in vitro* アッセイを用いた ITS を検証する有用な手段となり、予測モデルを提供することにより動物試験を削減することができる。

OMICs 法の弱点は、複雑な分子の分析技術、大規模なデータセットを解析するための高度に専門的な訓練及び高性能なバイオインフォマティクスツールの必要性があることである。もう一つの重要な問題点は方法論の感度に関するもので、生物学的又は毒性学的に関連性のない変化を検出する可能性にある。

OMICs 研究では、研究者が OMICs データセットを臨床化学及び組織病理学的な標準化されたエンドポイントと関係づけるためには、ほとんどの場合、既知の参照物質に限定されてきた。将来、化学物質の *in vitro* 及び *in vivo* OMIC データセットに関する大きなデータベースと MoA/AOP の知見を結びつけるようなデータベースが公表されれば、相当役に立つことになるであろう。すなわち、a) 特定の AOP に関連したバイオマーカーを同定するため及び b) 予測毒性学 (predictive toxicology) に関する新規ツールを提供するために有用である。食品安全分野における化学物質のハザード評価への応用は既に検討されており、転写プロファイリング (transcriptomic profiling) からのベンチマーク用量のモデル化、エピゲノミックメカニズム (epigenomic mechanisms) の研究、毒性バイオマーカーの同定 (プロテオミクス) 及び単一/複数化学物質に関する MoA の研究 (メタボロミクス) が対象となっている。

3) 現代的方法論とツールの応用

化学物質の優先順位付けとランク付けのために多くの方法が開発されている。US EPA では、毒性学的優先順位付け指標 (toxicological prioritisation index、ToxPi) の決定支援体制 (decision support framework) が設定され、毒性及び暴露の代替え (surrogates) について様々な情報源の証拠を用い、化学物質の順位付けを検討することが可能になっている。ToxPi の開発に関しては、単一物質暴露代理物質 (simple exposure surrogates)、階層的スクリーニングレベル暴露評価 (tiered screening-level exposure assessments) 及び集団レベルバイオモニタリングデータ (population-level biomonitoring data) 及び追加的な研究が将来的に必要である。更に、US EPA は最近 NextGenp プロジェクトにおいて、優先順位付けツールとして階層的方法を開発した。実際には、階層 1 (Tier 1) において ITS (Toxcast HTS アッセイ、*in vitro* 遺伝毒性試験、IVIVE TK モデル等々) を用いて化学物質を優先順位付けしてスクリーニングし、階層 2 (Tier 2) 及び階層 3 (Tier 3) における追加試験を検討することを目的としている。階層 2 (Tier 2) では、限定的な *in vivo* 毒性試験が用いられる。例えば、*in vivo* での転写物の研究、選択的 MoA のある化学物質の出発点 (point of departure for chemicals with a selective MoA) を確認する *in vivo* 試験及び暴露と体内用量を結びつける IVIVE TK 試験等である。階層 3 (Tier 3) は、実験動物における伝統的な毒性学的 *in vivo* 試験と同じである。

新たに発生している化学物質のリスクを同定するために、EFSA は最近、工業化学物質及び汚染物質等の化学物質の出所に関して、多くのデータソースを使用する系統的な枠組み及び環境における挙動並びに構造特性及び物理化学的性状から化学物質の潜在的毒性を予測するツールとして、例えば、QSAR モデル及び PB-TK モデルのようなソフトウェアを開発した。

4) 将来の業務及び研究に関する勧告及び推奨

2013 年に化学物質のリスク評価に取り組んでいる EFSA パネル及び職員並びに国際機関のその他の専門家 (ECHA、OECD、WHO 等々) との全体協議の結果として、以下のような勧告が提示された。

- ・ 現代的な方法及びツールについて、ヒト健康、動物健康及び環境リスク評価に関する専門用語と定義の調和の必要性
- ・ 動物健康及び環境リスク評価において、リスク評価における MoA の使用に関するガイダンス文書、及び現代的な方法論及びツールの使用
- ・ 複数の化学物質及びストレッサー (stressors) (例えば、生物学的ハザード、物理的因子など) への複合暴露のリスク評価に対して、これらのツールの応用を探索すること

TK プロセスに関する勧告

- ・ 化学物質のヒト TK データが欠如していることが重要なデータギャップである。
- ・ TK プロセスにおける動物種差とヒトの変動性を十分に特性づけるための TK データが必要。これにより、PB モデルを用いて、暴露、体内用量及び毒性を結びつける根拠が提供できる。

- ・複数の化学物質に対する暴露における TK 基準に基づいた評価グループの設定に科学的根拠を与えることになるであろう。

5) その他の推奨

- ・ヒトにおける吸収、分布、代謝（消化管、肝臓）及び排泄パターンを測定して TK データを作成する *in vitro* 法の改良
- ・ハザード評価のために、暴露、毒物動態学情報及び毒性データを統合する特定の事例研究を用いた生理学的モデルの開発
化学物質のリスク評価における PB モデルの使用に関するガイダンスの開発
- ・物理化学的、生理学的、毒性学的モデルを構築するため、重要なパラメータを提供するデータベース及びそのようなデータを解析、統合するための生物情報学的ツール (bioinformatic tools) / アルゴリズムの開発

化学リスク評価における *in silico* ツールの応用に関する推奨

- ・QSAR 使用のために系統的かつ調和された方法
- ・TTC アプローチの精緻化とともに、特に、QSAR、物理化学的性状及び毒性学的データを用いたリードアクロス法の更なる開発

OMICs 技術に関する推奨

- ・ヒトのハザード評価における使用のために、許容基準に関する詳細なガイダンスとともに
- ・OMICs 技術の検証と標準化
- ・食品及び飼料分野に関連したヒトのハザード評価における OMICs の使用の探索
その探索におけるベンチマーク (benchmark) 用量モデル、*in vitro* データの考慮、暴露と作用のバイオマーカーの使用
- ・動物健康及び生態学的リスク評価並びに栄養学のようなその他の分野への応用

(EFSA 2014b)

(2) 食品接触材料等における未知物質の TTC によるリスク評価手法

1) 同定されていない複合物質への TTC 適用

Rennen ら (2011) は、化学複合食品マトリックス (CCFM、chemically complex food matrices) の安全性評価への TTC の概念の応用について報告している。CCFM には高い割合で未知化学物質が含まれており、クロマトグラフィーによる化学分析の結果は「ピークの森」となる。この混合物を同定し、定量すること及び検出されたピークの全てについて安全性評価を実施することは、大部分が未知物質であることから非現実的である。そこで、時間、動物及び原資を節約するための实际的で効果的なプロトコルを開発する有望な手段として、Kroes ら (2004) 及び Munro ら (2008) が開発した TTC のディシジョンツリーを CCFM の安全性評価に応用し、構造未知の物質を取り扱うための段階的アプローチを提案した。

TTC の概念は固有の構造が判っている物質でのみ発達してきたが、本研究では CCFM の安全性評価への TTC の概念の応用を可能にするため、幾つかの段階を除外して枠組みを設定した (図 2-4-3)。

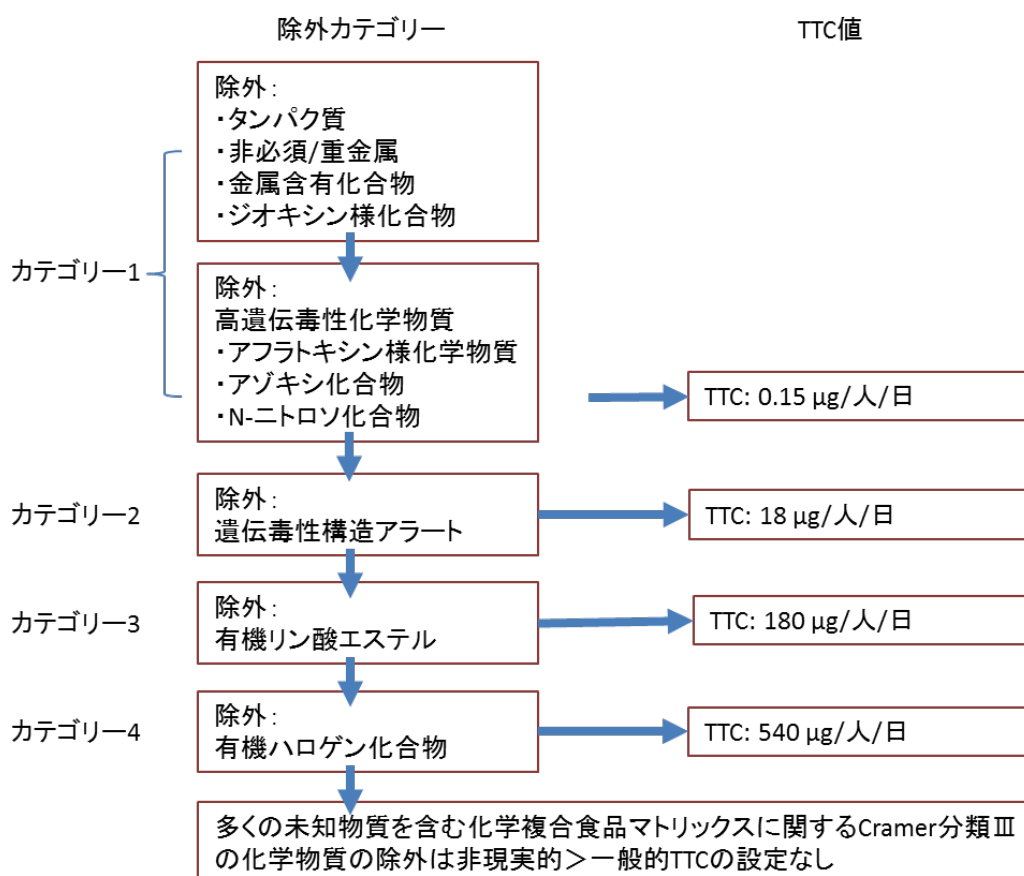


図 2-4-3 TTC を CCFM に適用するために作成した除外スキーム

(Rennenn et al. 2011 の Fig.3 を参考に作成)

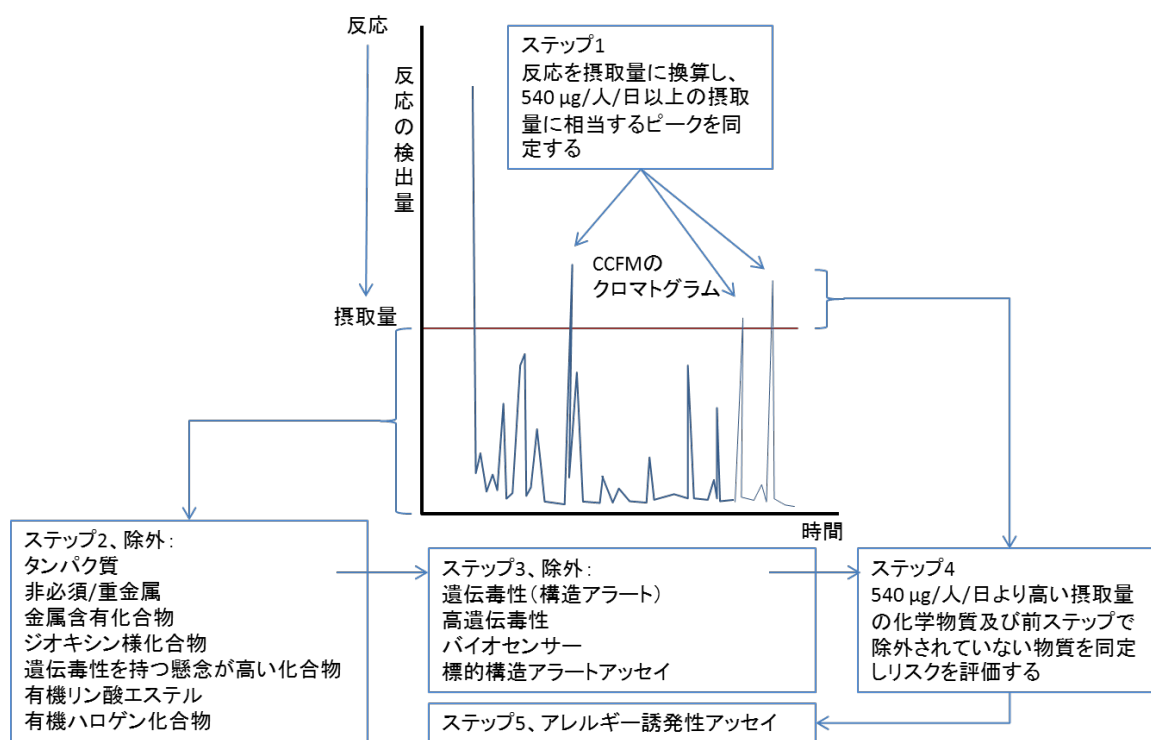


図 2-4-4 CCFM の安全性評価における TTC 適用のフレームワーク

(Rennenn et al. 2011 を参考に作成)

予備的な解析作業では、大まかに 540 µg/人/日の閾値が、複雑な化学複合食品、食品接触物質からの移行物質及び化粧品の評価に実践的であることが示された。その他の可能性として、新原料、新製造プロセス、新食品、新成分、添加物、香料、遺伝子組み換え体、予想外のピーク等の評価に応用される。著者らは、多くの枠組みの応用には新規の分析手段、評価方法、さらに好ましくは CCFM 中の低濃度の遺伝毒性物質の検出のために高感度かつ特異性の高い高度な *in vitro* の遺伝毒性試験法の開発が求められるとしている。

(Rennenn et al. 2011)

2) 同定されていない新規物質への TTC 適用

Koster ら (2011) は、食品分析において検出された未知物質 (unknown substances, not previously observed) に対する TTC の概念の適用可能性についての検討を報告している。品質管理においては、食品中に従来認められていなかった未知物質が、頻繁に検出されている。多くの場合、これら「新規」物質のリスクを評価するためには、化学分析を行って物質を同定することが必要となる。この同定には相当の時間とコストを要し、場合によっては困難を伴う。さらに、その物質の毒性情報が得られない場合が多い。したがって、それら物質のリスク評価を遅滞なく行うために、未同定物質が有する潜在的毒性を評価する実用的なツールの開発が必要である。

そこで、「食品中に検出された予期せぬピークへの TTC の概念の適用に関する ILSI ユーロッパ専門家グループ」が設置され、TTC の概念を適用して食品中に従来検出されていなかった未知物質のリスク評価をより実践的に実施するための検討が行われた。

段階的 TTC の概念では物質の構造に関する知見が必要であるが、未知物質ピークの構造同定を必要とする点は、そのピークに対し TTC の概念を適用すること、ひいては安全性評価に対する大きな障害となる。安全性評価が求められる状況の事例として次のようなシナリオが考えられ、これらの未知ピークに健康上の懸念があるかどうかを応えることを趣旨とした。

- (1) 品質管理試験室で行ったある食品の定常的モニタリングで、以前のその食品の分析では認められなかった未知ピークが検出された。今回のサンプルは、以前と調達元や製造条件には何ら変更はなかった。
- (2) 新規加工技術（例えば、新規加熱プロセス）の検証で、一連の未知ピークが痕跡量で検出されたが、これらは従来のプロセスで加工した食品には存在していなかった。
- (3) ある製造業者は、新規添加剤を含有する新規食品接触材料を使用する予定である。添加物ではない未知ピークが、食品中に低レベルで認められた。
- (4) 認可食品添加物の製造業者が、製造工程をわずかに変更した。既存の添加物と新製品を比較すると、新たな未知ピークの出現など仕様書に記載されていないいくつかのマイナーな相違があった。

本論文では、食品材料の供給源、分析技術に関する情報、未知物質が含まれている食品材料の消費量及び未知物質の定量的な情報に関する専門家の判断を基に、TTC を用いて消費者の安全性を評価する段階的アプローチが導入された（図 2-4-5）。ここでは、構造が全く不明かごく一部しか確認されていない未知物質をケースバイケースで評価できるような段階的アプローチを提案している。この段階的アプローチに従えば、食品中の未知物質に対して TTC 閾値 90 $\mu\text{g}/\text{日}$ を適用することができるケースがある。

このアプローチは、一般論として対象食品全体における特定の物質の存在を否定したり、対象食品全体の安全性を結論付けたりするのではなく、あるサンプルに検出された一つ又は少数の未知ピークを評価することを目的としてデザインしたものである。

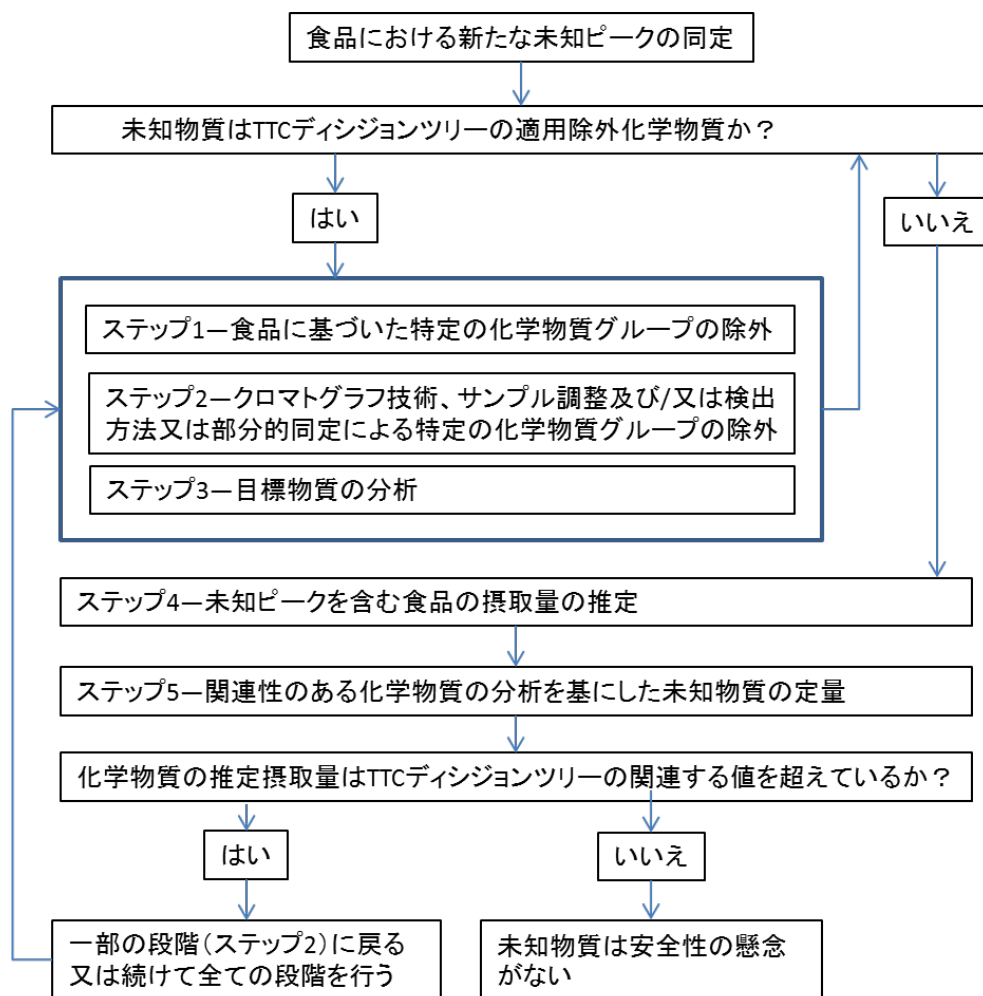


図 2-4-5 未知ピークに TTC を適用する方法に関する概要

(Koster et al. 2011 を参考に作成)

・ ステップ 1：サンプルの由来に基づく除外

サンプルに関する事前情報を活用して、ある具体的な製品に具体的な「TTC 除外クラス」物質が存在する可能性があるかどうか判断できることがある。例えば、ポリプロピレン製食品接触材料が、ダイオキシン類、タンパク質、ステロイド類、アゾキシ化合物又はアフラトキシンを含有する可能性は極めて低い。

・ ステップ 2：クロマトグラフィー手法、試料調製と検出方法、部分同定による除外

特定の「TTC 除外クラス」は分析化学の基礎的な知識を用い、使用した分析技術/サンプル処理手順を評価することにより除外することができる。この評価は以下の分析技術の原則に基づいている。

- (1) 用いたクロマトグラフ手法。例えば、GC クロマトグラムのも未同定ピークは、タンパク質であることを、その物理化学的特性に基づき否定することができる。
- (2) 用いたサンプル調製技術。あるピークが肉製品の水性抽出物中に検出された場合は、ダイオキシン類であることを、その水への溶解特性に基づき否定することができる。

- (3) 用いた検出法。例えば、蛍光検出器で検出されたピークは、ステロイドは蛍光を発しないことから、ステロイドではない。
- (4) 分析データから得られる部分構造。新規ピークをある物質構造グループに割り当てることはできるものの、完全な同定は不可能であるということがある。例えば、GC-MS スペクトルから、ある物質は非置換アルカン（すなわち、C 及び H のみを含む）であることが判る。この場合、「TTC 除外クラス」に属する物質、及び遺伝毒性構造アラートを有する物質であることを否定できる。

・ステップ3：的を絞った解析による除外

未知ピークがある特定の TTC 除外物質クラス（例えば N-ニトロソアミン）に属することを、サンプルの由来や試料調製に基づいて否定することができない場合には、TTC 除外クラスに特異的な分析が実行できるかどうかを考慮する。

・ステップ4：未知ピーク含有食品の摂取量に基づく推定暴露量

追加分析の優先順位を設定する際は、未知物質含有食品の消費量を考慮しなければならない。問題となっている食品の消費パターンとして可能性が高いものを評価することにより、食品中濃度が推定できれば（ステップ5）、未知ピークへの暴露に対する結論を下すことができるようになる。

特定の食品の消費量推定には、国際的なデータベースが有用である。WHO の GEMS/食品プロジェクト（地球環境監視システム）、EU の EFSA（欧州食品安全機関）のコンサイス欧州食品消費データベース（EFSA, 2008b）などが利用可能である。

ステップ4では、問題となっている未知物質の閾値を超える場合、未知物質含有食品消費グラム数を計算することもある。この計算で状況のおおまかな概要が把握でき、未確認ピークが重要な問題となりそうかどうかの指標となるであろう。食品に混入し得る物質に対し、TTC 値を超えることのない最大濃度を設定する方法は、TTC の代替法として考えられる。

・ステップ5：未同定ピークの定量とリスクの判定

未知ピークが「TTC 除外クラス」に属さないことが合理的に確信できたら、混入物質量を推定する。この際、適切な抽出・濃縮方法及び分析方法を注意深く選択しなければならない。ある未知物質に適切な分析方法を検討する際の、一般的なプロセスは次のとおりである。

- (1) 未知物質検出の前処理に、非選択的な抽出・精製手法を用いる。
- (2) 応答が非特異的で、未同定ピークの定量に適した検出系を用いるように既存の分析法を再検討する。
- (3) 抽出・精製条件を変更して最大限に回収し、未知物質の応答を最大にする。
- (4) 適切な物理化学的特性を持つ種々の標準物質を TTC から導き出した目標濃度となるようにサンプルに添加して定量する。

ステップ4、5で、推定が得られると、一日当たりの暴露量が算出でき、相応したTTC閾値と比較できるようになる。

サンプルの由来や前処理条件から遺伝毒性物質の存在を否定することができない場合、推定摂取量は閾値0.15 µg/人/日（又は短期暴露の調整係数が採用される場合はより高い値）を超えてはならない。推定摂取量がこの値よりも低い場合、その摂取量によるリスクは無視できる範囲ではあるが、さらなるアクションが必要と見なすか否かは、ケース・バイ・ケースで決定する。

未知ピークは遺伝毒性物質である（又は遺伝毒性の構造アラートを有している）ことが否定でき、分析結果からその物質は「TTC除外クラス」や有機リン又はN-メチル-カルバメートに属さないことが判れば、ある食品の推定摂取量とTTC値90 µg/人/日（又は短期暴露の調整係数を適用した補正值）との比較により、そのピークに毒性学的懸念があるかどうか判別できる。懸念があるとすれば、その時は、リスク管理上、化学物質の同定と分析法の最適化が必要であると判断することとなる。

本報告では、さらに従来検出されていなかった未知ピークに段階的なアプローチを適用した3つの事例を掲げ、各ステップを実際にどのように用いるかについて考察されている。そのうち、プラスチック製食品接触材料の事例を以下に記載する。

食品接触材料用ポリプロピレン（PP）樹脂の特性を改善するために、新規連鎖移動剤の開発が行われている。新規連鎖移動剤により、実験室規模及びパイロットプラントで樹脂が製造された。新タイプ樹脂はトルエン抽出後、ガスクロマトグラフィー/FIDによる分析が行われた。新規連鎖移動剤は、ポリマー製造プロセスで分解し、抽出物中には検出されなかった。しかし分析により、従来の食品接触樹脂の溶剤抽出物中には存在していなかった2つの新たな未知ピークが低濃度で存在していることが判明した。2つの未知のピークは15.85分及び15.90分に溶出するダブレットであった。ピークは小さく、抽出物から同定することは困難であった。

ステップ1. サンプルの由来、及びステップ2. 用いられたクロマトグラフィー技術、サンプル調製と検出方法

新規連鎖移動剤は有機物質であり、水や酸性媒体に不溶であるが、食用油、95%エタノール及びイソオクタンに可溶である。分解して生成する可能性がある物質がいくつか考えられたが、いずれも市販物質ではなかった。

これら分解生成物の溶解特性は親化合物と同様であるものと予想された。連鎖移動剤又は考えられる分解生成物の構造から、溶媒抽出物中の未知物質はポリハロゲン化ダイオキシン、ージベンゾフラン、又はビフェニル化合物ではないと結論付けることができる。金属又は金属含有化合物もまた、プロセス化学の知識から否定されたが、これらは今回の分析法では検出されないであろう。同様に、プロセス化学と連鎖移動剤の化学的性質から、非必須金属、アゾキシ化合物及びN-ニトロソ化合物も未知物質としての可能性が否定された。アフラトキシン様化合物、ポリマー及びタンパク質は、クロマトグラフィー技術によって否定することができる。

ステップ 3. 的を絞った分析

サンプルの由来と分析技術から、未知ピークは「TTC 除外クラス」のいずれにも属していないと結論されるので、「TTC 除外クラス」に対象を絞った分析は必要ない。

ステップ 4. 未知ピーク含有食材の摂取量

一日あたりの食品摂取量を 200 グラムとする標準的な仮定 (EFSA, 2008a) に基づいてリスク評価が行われた。なお、脂肪減少係数は 5 とし (参照 ; 委員会指令 2007/19/ EC April 2, 2007)、各食品はそれぞれの材料で包装されているものとした。2 つの未知ピークに TTC 値 0.15 µg/日を適用する場合、食品中の懸念なしの最大濃度は 0.75 µg/kg に相当する。2 つの未知ピークの模擬脂肪食品への移行量が、暴露量 0.15 µg/日に対応するレベル未満であることを示すことができれば、TTC の概念に従って、2 つの未知物質の及ぼすリスクは無視できる程度であると言える。

ステップ 5. 定量

図 3 の上側のクロマトグラムは、2 つの未知ピークが検出された溶媒抽出物のクロマトグラムである。トルエン溶媒抽出物で検出されたピークは、樹脂中の存在物を示すものであり、必ずしも、食品中に移行する物質を示しているものではないことに留意すること。溶媒抽出物は、移行試験液よりも高濃度で物質を含むので、移行する可能性がある物質を簡単にチェックするために用いられた。食品への移行レベルを推定し、そのレベルから暴露量を推定するため、移行のシミュレーション試験が行われた。

本材料の使用目的は脂肪食品の包装であるため、標準的な模擬脂肪食品 (standard fatty food simulants) として 95%エタノール及びイソオクタンが移行試験に用いられた。入手した PP 樹脂のフィルムサンプルを用いて移行試験が行われた。95%エタノールによる移行試験は 40 °C 10 日間、イソオクタンによる試験は室温 48 時間の条件で行われた (指令 82/711/EEC、第三章、表 4)。移行試験での容量と表面積の比率は、25 mL/dm² すなわち 150 mL/6 dm² であった。この場合、食品中濃度 0.75 µg/kg は模擬食品 (food simulant) 中の濃度として $1,000/150 \times 0.75 = 5 \text{ µg/L}$ に相当する。

検出器には、炭素量に応じて応答するユニバーサル検出器が用いられているため、定量に用いられた標準品 (テトラデカン) と検討対象成分の検出器応答は同等と仮定された。移行溶液に添加した標準品 5 µg/L のレベルは、以下の仮定の下で、暴露レベル 0.15 µg/日に相当する (委員会指令、2007/19/EC April 2, 2007) :

- ・各材料に包装された食品の摂取量 : 1 日あたり 200 g (脂肪の減少係数 5)。
- ・食品接触樹脂の表面積 : 6 dm²/kg 食品。
- ・樹脂表面に接触する模擬食品容量 : 25 mL/dm² (容量当たりの表面積を増大)
- $0.15 \text{ µg/日} \times \text{日数} / 0.2 \text{ kg 食品} \times 1 \text{ kg} / 6 \text{ dm}^2 \times 1 \text{ dm}^2 / 25 \text{ mL 模擬食品} = 5 \text{ µg/L 模擬食品}。$
- $(0.15 \text{ µg/day} \times \text{day} / 0.2 \text{ kg food} \times 1 \text{ kg} / 6 \text{ dm}^2 \times 1 \text{ dm}^2 / 25 \text{ mL sim} = 5 \text{ µg/L simulant})$

溶媒抽出物と、二つの模擬食品（イソオクタン及び95%エタノール）のクロマトグラムを重ね合わせたクロマトグラムでは、未知ピークはポリマーのトルエン抽出物にのみ検出され、移行試験でプラスチックフィルムに接触した95%エタノール及びイソオクタンには検出されていない。一方、内部標準物質は、95%エタノール及びイソオクタンの両者とも、5 µg/L で検出可能であった。従って、二種の未知物質はプラスチック中には存在するものの、暴露レベルで0.15 µg/日以上に相当する量が模擬脂肪食品に移行することはないと結論付けることができる。従って二種の未知物質には、安全上の懸念がない可能性が高い。

トルエンは模擬食品に比べより多くの物質をPP樹脂から抽出していることに留意すべきである。また、連鎖移動剤、プロセス条件及び考えられる分解生成物に関する知見なくして、COCの否定は不可能であることに留意すべきである。

（別添1 297～300 頁参照）

（Koster et al. 2011）

3) 非意図的に含まれる物質へのTTCの適用

Koster ら（2014）は、ボール紙製の食品接触材料に非意図的に含まれる物質（NIAS）に関する新しい安全性評価戦略を提案した。食品接触材料（FCM、food contact materials）中に低暴露レベルで存在するNIASの未知複合混合物に関する、科学的で実証的な安全性評価に関する戦略（complex mixture safety assessment strategy、CoMSAS）が提案された。それぞれのNIASの暴露レベルについて、毒性学的に関連性のある物質とより関連性が少ない物質を区別することにより、潜在的に健康に懸念のある物質に焦点を当てる。特に、特定の物質クラスにおいては、暴露が健康と関連性がないと見なされる特定の閾値未満であると予測される物質を除外する。これによって、低濃度の未知物質の同定、判定及び評価に関して、要求される作業量を低減できる。本報告では、3種類のボール紙試料から移行する可能性のある未知のNIASの安全性評価としてCoMSAS法を提示した。

CoMSASにおいては、TTCの概念を適用するために、ディシジョンツリーに基づいた方法（decision tree-based approach）を基礎としている（Rulis 1989、Cheeseman et al. 1999、Kroes et al. 2004）。さらに、Rennen ら（2011）は、化学的に複雑な混合物の評価へのCoMSASの使用について述べている。CoMSASは、FCM（food contact materials）中に低暴露レベルで存在する未知のNIASの安全性の評価に利用することができる。またCoMSASは、FCMとして使用することが意図されたボール紙試料に適用された。

CoMSAS法では、ボール紙製のFCMから移行する可能性があるNIASの安全性を評価する手法として以下の5つのステップが示された。この戦略では、特定の物質グループの排除に基づいた段階的な方法が重要であり、Kroes ら（2004）によるディシジョンツリー及びMunro ら（2008）の改変を基に、目標解析手法（target analytical techniques）を用いた。また、TTCの概念に対する最近のEFSAの意見書（EFSA opinion）における結論（EFSA 2012a）を検討した。

- ・ ステップ1: 90 µg/日を超える移行物質の一般的スクリーニング
- ・ ステップ2: 毒性が高い既知物質及びTTCアプローチから除外されている物質の排除

- ・ステップ 3: 遺伝毒性を有する物質の排除
- ・ステップ 4: 安全性評価
- ・ステップ 5: アレルギー誘発性

FCM に含まれる化学物質の特異的な移行試験、総移行量及び又は/又は移行量の計算は、使用した意図的に添加した物質 (IAS、intentionally added substances) の試験基準に従って実施した。スクリーニング試験では GC-MS 及びヘッドスペース GC-MS を用いて測定し、遺伝毒性試験が行われた。

よく知られた NIAS の存在については (例えば、鉱物油、DIPN、フタル酸エステル、過フッ素化化学物質 (perfluorinated chemicals) 及び光重合開始剤 (photoinitiators))、分析に焦点を置いた試験を行うことにより評価が可能である。移行試験により暴露が測定できる場合、これらの既知 NIAS への暴露に対するリスク評価が実施されるべきである。このような NIAS に加え、FCM は特性及び暴露量が未知である多くの NIAS が含有されている可能性があるが、これらすべての NIAS を同定して定量することは非常に困難であるか又は不可能であり、安全性の観点からは必然的ではないと考えられる。この報告では、CoMSAS 法を紹介し、3 種類のボール紙試料から移行する未知の NIAS に適用した。そのうちの 2 種類は冷凍貯蔵用途のために乾燥ファーストフードへの利用が意図されたものである。この戦略の最も重要な特徴は、特定の条件下では、Cramer クラスⅢの TTC 値 (Cramer class III TTC threshold) に相当する 90 µg/日未満で移行抽出物中に存在している未知物質については、必ずしも同定しないということであり、実際的である。

この戦略は、Kroes ら (2004) によって紹介されている従来の TTC の概念で導入されたすべての決定を尊重している。強度の毒性物質とその他の TTC の概念の適用外物質を除外するために、幾つかの排除ステップを導入した。その例として、有機リン酸エステル/カルバメート及び遺伝毒性物質がある。CoMSAS を適用することにより、検出された未知 NIAS はいずれも健康に関する懸念を提起しなかったと結論した。しかし、5 種類の NIAS については、さらに一日暴露が 90 µg/日を超えるかどうかを決定するために、実際の移行量を測定すべきである。同様に、検出された鉱物油については、実際の暴露を測定するために特異的な移行実験と追加的なリスク評価が求められる。しかしながら、既知 NIAS について特異的な移行実験を行うことは本論文の範囲ではなかった。試験的な事例においては、CoMSAS 法適用の妥当性に関して 90µg/日の閾値は十分に高いことが証明された。TTC の概念は、近い将来により多くの情報が公開されることが予想される開発中の概念であることに留意すべきである。それ故、TTC 値も利用可能な情報に依存して変更される可能性がある。提示された除外スキーム及び戦略は、TTC の概念に関して執筆時近くに公開された文献に基づいている。

CoMSAS と従来法を比較し、従来の 10 µg/kg 食品の閾値を適用する場合、ボール紙試料あたり 66~87 種類の物質を同定、定量及び評価する必要があるが、90 µg/日閾値を適用す

ることにより、ボール紙試料あたり 6～43 種類の物質まで分析可能であることが示された。
提案された CoMSAS による安全性評価は、以下の要素から構成された。

- (1) 関連する規制の枠組みに従った FCM IAS の評価、
- (2) 調査中の材料に関する既知 NIAS の評価（ボール紙に関しては、例えば、鉱物油、ジ
イソプロピルナフタレン（DIPN）異性体、フタル酸エステル、光重合開始剤及びフッ
素化化学物質）、
- (3) 調査中の材料に関して利用可能な情報に基づいて予測可能な NIAS の評価（例えば、
IAS の反応/分解生成物）、
- (4) CoMSAS を用いた未知 NIAS に関するスクリーニング。

（別添 1 305 頁参照）

（Koster et al. 2014）

(3) 食品接触材料等における複合物質に対する TTC の概念の適用

食品接触材料から複数の化学物質が低レベルで食品や飲料に移行される可能性があり、消費者がこれらの物質に対して食品消費を介して暴露される可能性がある。Price ら (2014) は、Cefic 混合物特別チーム (Cefic Mixtures Ad hoc Team, MIAT) のディシジョンツリーを利用することにより、複数の移行物質への暴露による潜在的な非発がん影響について調査した。評価の目的は、特定の成分に関するハザード又は構造データのいずれかを用いて、一日許容摂取量 (ADI) 又は TTC 値に基づき、MIAT ディシジョンツリーを複数の移行物質への同時暴露に適用する可能性を検証することであった。

MIAT ディシジョンツリーは、表面水及び排水処理施設からの排水に適用されてきたもので、最大累積比 (MCR、maximum cumulative ratio) を導入したことに特徴がある。MCR は、累積リスク評価を実施せずに単一化学物質法 (single chemical approach) を用いた場合に見逃す毒性の大きさを調査するツールで、単一成分毒性と比較して累積毒性の重篤度を定量化する指標である (Junghans et al. 2006)。MCR は、個々の物質のハザード比 (hazard quotients, HQs) 及び累積ハザードインデックス (cumulative hazard index, HI) に基づいて表現される (Price and Han 2011)。水中の n 個の物質に個人が暴露されたときの MCR 値から、以下の 4 つの場合に分類し、リスクマネジメント戦略を実施する方法を提案した。

- ・グループ I：一つ以上の物質が、潜在的懸念を示す。
- ・グループ II：物質の複合影響の懸念が低い。
- ・グループ IIIA：一つの物質によって決定される複合影響の潜在的懸念を示す。
- ・グループ IIIB：複数の物質による複合影響の潜在的懸念を示す。

グループ I では懸念をもたらす個々の物質についてさらに調査する。クラス II では懸念は低いため対応の必要はない。グループ IIIA では懸念の元である一つの物質に焦点を当て、グループ IIIB では化学物質が相加的に作用するかあるいは独立に作用するかに焦点を当てる。

本研究では、FCM に関する既存のデータが懸念を示すかどうかを検証するために、MIAT ディシジョンツリーを、3 種類の分析試験で観察された移行物質の同時暴露に適用した。この方法により、複合暴露に関して利用可能なデータによって提示される潜在リスクに関して有用な洞察が得られた。具体的には、ディシジョンツリーにより、利用可能なスクリーニングデータに基づく、報告された移行物質は、単独暴露の場合も複合暴露の場合も、有害な健康影響を引き起こすことはありそうもないことが示された。しかし、元素のイオン型への複合暴露に関する将来の研究については、追加的な毒性情報が有用と考えられる。

今回の例では、より詳細な同時暴露評価 (Tier 2 評価) は不要であった。その理由は、保守的な最初の段階の仮定でも、複合暴露はヒトの健康に懸念を生じないと結論するのに十分であったためである。このことは、これらの事例研究で評価された移行物質への同時暴露に関するデータは毒性学的懸念の低いものであり、本報告で説明した安全性評価は有用なスクリーニングツールであることを示している。少数又は複数の物質が、総リスクポテンシャルに重大な寄与をするかどうかを理解するために、MCR 法が有用であることが立証された。さらに精緻化されたリスク推定の必要性が示された場合は、MCR は、取り組みの焦点を最大の影響を与える物質に宛てるための一助となる。

(Price et al. 2014)

(4) 食品接触材料のリサイクルプロセスにおけるリスク評価への TTC の概念の適用

EFSA の科学的意見書 (EFSA 2011b) において、食品接触材料であるテレフタル酸ポリエチレン (poly (ethylene terephthalate)、PET) リサイクルプロセスの評価に TTC の概念を使用した特有の基準値が提供された。

食品との接触が意図されたリサイクルプラスチック材料に関する欧州委員会(3月27日、2008年)の規制 (EC) No 282/2008 及び欧州食品安全機関 (EFSA) による安全性評価のための一式文書 (dossier) の提出に関連して、EFSA 指針が公表された。これに引き続き、食品接触材料である PET に関するリサイクルプロセスを取り扱った多くの文書が EFSA に提出された。これらのプロセスでは、食品と接触する用途を目的としたリサイクル PET を製造するために、使用済み PET を使用している。このような PET リサイクルプロセスが CEF パネルにおいて評価されており、評価プロセスに用いられるプラスチックに特有の基準が作成された。EFSA における PET リサイクルプロセスのリスク評価についてこの基準を基に引き続き検討するため、この基準をすべての利害関係者 (stakeholders) に透明性をもって認知するために公表された。

その結果、安全性評価において定められた要件に対するリサイクル製品の法的な順守を保証するためには、投入物について、優良医薬品製造基準 (GMP) の下でのプロセス管理の枠組みで、あらかじめ適切な規格管理 (図 2-4-6) を定めることが必須であるとされている。

(別添 1 306~307 頁参照)

(EFSA 2011b)

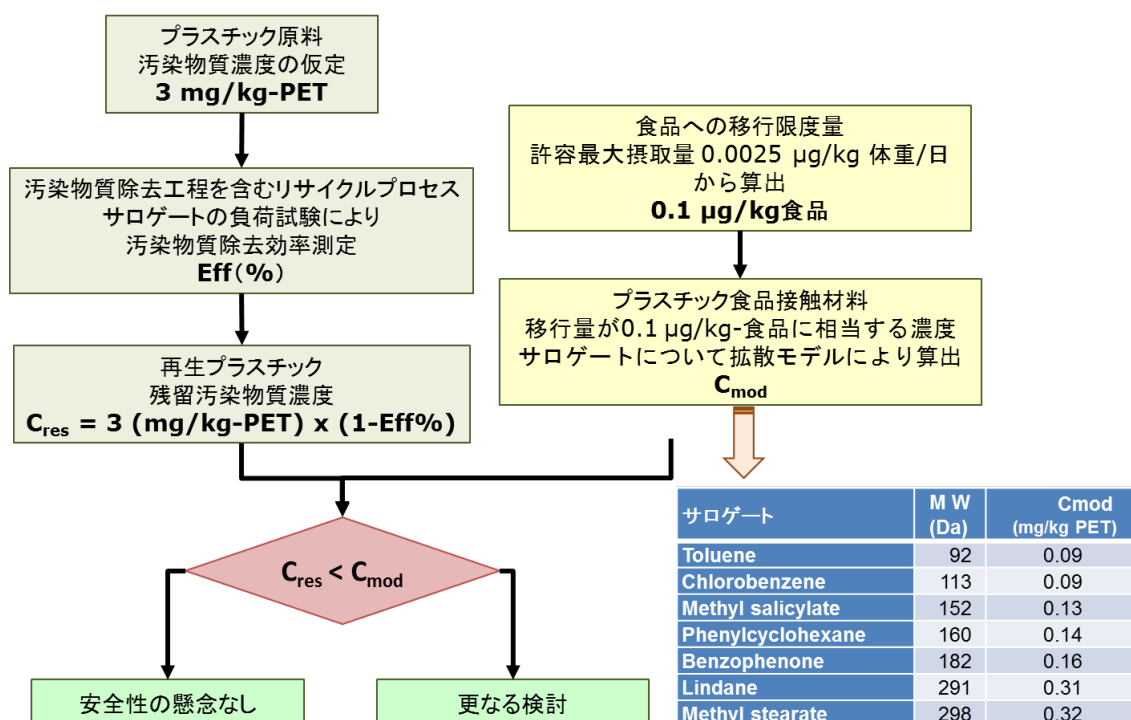


図 2-4-6 評価スキームにおける重要なパラメータ間の相互関係

また、EFSA は、食品への接触を目的とした再生プラスチック材料に関する EC 規制（No 282/2008、5 月 27 日、2008 年）に従って、プラスチック廃棄物を再利用するリサイクルプロセスの評価を要請され、CEF パネルは Phoenix-ESPS 技術プロセスについて評価を行った。Phoenix – ESPS は、米国 Phoenix Technologies Intl LLC のために提出されたリサイクルプロセスであり、ドイツにおける消費者保護と食品安全に関する連邦政府機関（Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit）から評価依頼された（EFSA 2014a）。

本リサイクルプロセスでは、PET 容器からテレフタル酸ポリエチレン（poly(ethylene terephthalate)、PET）粉体をリサイクルする。リサイクルされた粉体は、食品接触材料を製造するために、100 %まで使用されることが意図されている。また、リサイクルされた材料と成形品（articles）は、熱間充填（hot-fill）の有無に関わらず、室温下で長期保存のためにあらゆる種類の食品と直接接触して使用することが意図されている。

このプロセスは、3 種類のステップから構成される。最初に、使用済み PET 容器は、洗浄、乾燥されたフレークに加工され（ステップ 1）、Phoenix-ESPS プロセスに投入される。ステップ 2 において、乾燥フレークは粉体まで粉砕（pulverisation）され、次にステップ 3 において汚染物が除去（decontamination）される。汚染物除去効率を測定するために、ステップ 2（粉体化）とステップ 3（汚染物除去）のプロセスの能力を低下させたパイロットスケールにおいて、代替え汚染物質による負荷試験が実施された。

その結果、本リサイクルプロセス（Phoenix ESPS）において、食品に接触した使用済みの PET の予見可能な偶発的な汚染については、ヒトの健康リスクに対する懸念を生じない濃度まで、低下させることが可能であることが明らかとなった。必要とされる条件は、i) プロセスの汚染物除去効率を測定するために使用された負荷試験と、少なくとも同様な厳格な条件のもとで運転される場合、そして、ii) 投入物は、非食品性の消費者用途からの 5% を超えない PET を含み、食品に接触する材料に関する EC の法律に従って製造された材料及び成形品から発生したものを、洗浄、乾燥した使用済 PET フレークが使用される場合とされた。

（別添 1 308 頁参照）

（EFSA 2014a）

Barthélémy ら（2014）は、食品と接触する用途が意図されたポリエチレンテレフタレート（PET）を製造するために使用される機械的リサイクルプロセスの安全性評価についての研究結果を報告している。

食品に接触するリサイクルプラスチックの使用に関連するリスクは、リサイクルされたプラスチック中の汚染物質が包装された食品に移行する可能性から生じる。リサイクルプラスチックでは、プラスチック処理に高温条件が使用されるため、微生物汚染は無視できるが、化学物質に関しては様々な汚染源と経路から多様な汚染物質が混入しうるため、リサイクルプロセスにおいて汚染物質をヒト健康にリスクを与えないレベルまで低減できることが示されなければならない。しかし、個別に対応することは現実的に不可能であることから、EFSA のガイドライン（2008）はリサイクルプロセスにおける洗浄効率の実験的測定を行うことを求めている。これは、モデル汚染物質で汚染したプラスチックをリサイク

ルして残留汚染物質濃度を測定するものである（負荷試験、challenge test）。総合的なリスク評価では、リサイクル技術の洗浄効率、以下に基づいて評価される必要がある。

(1) 参照投入汚染レベル（reference input contamination level）（原料の汚染が実際にどの程度でありそうか）

(2) 移行する化学物質が何であっても、消費者の食事性暴露のヒト健康リスクが無視できるレベルとなるために必要な、リサイクルプラスチックの移行ポテンシャル目標値。

この報告では、PET（polyethylene terephthalate）の機械的リサイクルに関して、どのようにしてこれらの参照点（reference points）が設定されたか、また、それがリサイクルプロセスの安全性評価にどのように用いられるかについて説明されている。

PET の機械的リサイクルプロセスにおける安全性評価スキームの開発では、毒性学的懸念の閾値が採用され、リサイクル PET からの移行により $0.0025 \mu\text{g/kg}$ 体重/日を超える食事性暴露を生じてはならないとした。この値は潜在的遺伝毒性の懸念を与える構造アラートをもった化学物質に関する暴露閾値であり、この値未満では、ヒトの健康に対するリスクは無視できると考えられる。

理論的に生じる可能性のある多様な汚染化学物質に関して、入荷する回収 PET のすべてのバッチ及びリサイクル PET のすべての製造バッチを試験することは実際上不可能である。従って、安全性評価の原則は、代用汚染物質を用いた負荷試験（challenge test）によって、リサイクルプロセスの洗浄効率を測定することである。この洗浄効率は、消費者による誤使用により生じる可能性のある汚染物質に対して、安全側に 3 mg/kg PET と設定された使用済み PET に関する参照汚染レベルを低下させるために使用される。その結果得られた、リサイクル PET におけるそれぞれの汚染物質の残留濃度から、保守的な（conservative）移行モデルを用いて、移行レベルを算出する。この移行レベルを食品消費データとともに用いて、潜在的な食事性暴露の予測値が得られる。リサイクル PET を一般的な用途に使用する場合、デフォルトシナリオは、体重 5 kg の乳児が、毎日、100%リサイクル PET を用いて製造された水容器からの 0.75 L の水で調製された調製粉乳を消費するというものである。このシナリオに従うと、食事性暴露が $0.0025 \mu\text{g/kg}$ 体重/日を超えないことを保証する水中最大濃度は、 $0.017 \mu\text{g/kg}$ である。この移行限度を満たす最大残留量は分子量に依存し、代表的な代用汚染物質では $0.09\text{-}0.32 \text{ mg/kg PET}$ の範囲にある。

(Barthélémy et al. 2014)

(5) 食品接触材料に TTC の概念を適用するための拡張データセット構築

Pinalli ら (2011) は、TTC アプローチが、プラスチック製食品接触材料 (food contact materials、FCM) の製造に用いられる物質の評価に適用できるかどうかを調べるために、新たなデータセットとして FCM に使用されている 232 物質を用い、過去に研究された Munro ら (1996) のデータセットを拡張して比較を行った。この新規データセットは、経口動物試験に基づいて十分に評価されたものである。拡張データセット (Munro らのデータ+新規 FCM データセット) には 845 物質が含まれた。このうち 613 物質は、当初の Munro ら (1996) により分類が行われ、FCM の 232 物質については EFSA 又は SCF によって評価されて ADI/TDI が設定された。拡張データセットの Cramer クラス I 物質と III 物質の NOEL に関する対数正規分布を、Munro らの分布と比較した。なお、Munro らの論文 (Munro et al. 1996) に示されている NOEL は、亜慢性試験の NOEL を採用した場合は、慢性試験から得られる NOEL に近似させるために、係数 3 を用いて補正 (3 で割る) されている。

拡張データセットでは、Munro らのデータセットと同様、最低位の NOEL を有する物質は Cramer クラス III に属していたことから、クラス I と III との分別が妥当であることが裏付けられた。また、物質ごとに、対応する TTC 値とそれぞれの NOEL から導出した耐容摂取量とを比較することにより、TTC アプローチの妥当性が証明された。

本研究において調査した 845 化学物質の 96% については、個別の物質の完全なリスク評価に比べて、Munro らの提案した TTC アプローチはより保守的であると考えられた。それ以外の大部分の物質には、TTC アプローチ適用除外の要件である特定官能基の存在が確認された。このことから、著者らは本データセットによる TTC アプローチは、毒性データが得られていない一連の物質に対して評価の優先順位付けするための有用なツールとなり得ることが示唆されたとしている。

(別添 1 309~311 頁参照)

(Pinalli et al. 2011)

(6) Cramer 分類の再評価

1) Toxtree データベースを用いた Cramer 分類スキームの再解析

JRC (2011) は、経口全身毒性に関する Cramer 分類スキームの解析を行い、Toxtree への実装を以下のように検討し、JRC Scientific and Technical Report に公表している。

発がん性及び非発がん性エンドポイントの評価を含む、一貫性があり、透明性のある TTC アプローチの適用を促進するために、JRC は、様々な分野の共同研究者とともに、Toxtree ソフトウェアを開発した。非発がん性エンドポイントに関して最も広く用いられている TTC アプローチは、1978 年に Cramer、Ford 及び Hall によって開発された Cramer ディシジョンツリーである (Cramer et al. 1978)。Patlewicz と共同研究者 (2008) は、Toxtree を用いて Cramer スキームを最初に評価した。その結果、Cramer スキームとコンピュータによる Toxtree の解釈を改善するために、幾つかの勧告が行われた。本報告には、文献レビューと Toxtree ユーザーの調査に基づく、Cramer スキームに関する追加的な所見及び観察結果がまとめられている。この調査は、EFSA との共同作業によって実施された。その結果は、食品及び飼料の安全性分野における TTC の適用性に関する EFSA の意見書の作成を支援するために用いられた。

(JRC 2011)

①Cramer ディシジョンツリーのソフトウェアへの実装

Cramer 分類のルールベースは化学構造、化学反応性、毒性及び代謝であり、有機化学、生化学の実際上の知識を必要とするため、主観が入り込む余地がある。そのため、JRC はソフトウェアツールである Toxtree を開発した。Toxtree に実装された Cramer スキームは有機分子、有機塩、有機金属及び構造が明確なオリゴマーとポリマーに適用可能であるが、データが不十分であるため除外される物質もある。

Toxtree (v. 2.1.0 及びそれ以降) は、TTC 評価に関係する 3 種のルールベースを含んでいる。

- ・最初の報告 (Cramer et al. 1978) で説明されている Cramer ディシジョンツリー。
- ・拡大された Cramer ルールベース。
- ・Kroes ら (2004) による TTC ディシジョンツリー。

Cramer スキームの質問と構造を拡大部分も含めて示した拡大 Cramer ルールベースでは、当初の 1-33 の質問に加えて 40-44 の追加の質問を用いてクラス分類を行う。また自然の身体成分として、当初の 67 物質から 400 物質以上 (ホルモンは含まない) への拡大が図られている。

Toxtree は、コンピュータ以前に開発された Cramer スキーム (及び関連するルールベース) について、簡便で、コンピュータに基づいた一貫性のある適用手段を提供する。Toxtree による分類と予想された Cramer による分類割り当ての不一致は、Toxtree 経路を調べることによって、固有なルールに遡ることができる。Toxtree 経路 (詳しい説明「verbose explanation」と称される) は、ソフトウェアの主スクリーンの論理ウインドウ

(reasoning window) に現れ、これにより、各質問に対する答えに続いて、最終的な分類（例えば 1N、2N、3Y、4N-クラスⅢ）が与えられる。

②Toxtree 中の Cramer ディシジョンツリーに関する調査

Toxtree 中の Cramer ディシジョンツリーの使用が産業界や規制機関において拡大しているため、利用者を対象とした質問票調査を行った（回答数：5/12）。その結果、Cramer スキームは現在、飲料水中の微量汚染物質、香料、包装材料からの移行物、医薬品・パーソナルケア製品・家庭用ケア製品中の添加剤及び不純物の評価に用いられている。

Cramer スキームの科学的改良点については下記が挙げられた。

- ・元の Cramer の質問は分かりにくく予測の根拠を示すのが困難であるため、修正したり順番を変えるなど、分かりやすく書きなおす必要がある。
- ・二つの質問は化学的特徴に基づいておらず、参照表 (look-up list) を見るようになっている (Q1 通常の身体成分、Q22 通常の食品成分)。これらを除外して Cramer スキームを改訂すべきである。これらを参照して安全かどうかを判断するのは、Cramer スキーム外で、全体としての TTC 評価スキームの中で行うべきである。これらの参照表は専門家の知識や経験に合わせて変更が可能である。リストを規制上のピアレビューにかけるべきである。
- ・いくつかの質問は化学的特徴としてはあいまいであり（例えば立体障害）、明確化あるいは改訂／削除が必要である。
- ・拡大された Cramer ルールベースは広く使用されていないようである。
- ・Cramer 分類のアウトライヤーが確認されているため、NOEL 値に基づいて分類が行われるように、これらを考慮して改訂することが必要である。
- ・Cramer スキームの変更について合意するための国際フォーラムの設置が望ましい。

③通常の身体成分及び食品成分に関する参照表の解析

上記 2) のコメントから、著者らは参照表がなかった場合に身体成分や食品成分が Cramer スキームにおいてどのように分類されるかを調べた。その結果、合計 548 物質 (Toxtree に組み込まれている身体成分 440 物質、食品成分 108 物質) のうち 75% (409 物質) がクラスⅡ又はクラスⅢに分類された。この 409 物質のうち 114 物質は発がん性及び変異原性に関する Benigni-Bossa モジュール (JRC 2008) で遺伝毒性と予測された。従って、全体的な TTC 評価の枠組み、例えば Kroes のディシジョンツリーでは、これらの 114 物質は最初の段階で除かれる。また、クラスⅠに分類された 139 物質のうち 10 物質も Benigni-Bossa モジュールで遺伝毒性と予測された。従って、Benigni-Bossa モジュールでプレスクリーニングを行うと、548 物質中 124 物質が最初の段階でのぞかれ、424 物質が Cramer スキームに入ることになる。

④勧告

Cramer スキームはヒトの健康保護に実際に適用されているが、幾つかの科学的限界がある。すなわち、a) 1970 年代の知識に基づき時代遅れである、b) 3 つのクラスの NOEL

の分布にかなりの重なりがあり、毒性の強度による物質の分別が良くない、c) クラスⅡに入る物質数が少なく存在意義が疑問である。

短期的には Cramer スキームを書き変えてより分かりやすくすることが必要である。クラスⅠ及びクラスⅢのみを含め、スキームには安全又は不安全物質のリスト（例えば、通常の身体成分や食品成分のリスト）を入れるべきではない。

長期的には、Cramer スキームを大幅に書きかえるかあるいは放棄し、ヒトの暴露閾値の設定に有用な構造的特徴を明らかにする統計学的あるいはデータマイニング手法に基づく最近の研究を考慮して、純粋に構造に基づく分類スキームを採用すべきである。また、(遺伝毒性) 発がん物質 や神経毒性等の懸念の高いエンドポイントに関係する追加の閾値を全体的 TTC 評価スキームに入れるべきである。さらに、Cramer スキームの変更について討議し、合意するための国際的なプラットフォームの設置が望ましい。

⑤結論

TTC の概念の非発がん性エンドポイントへの適用において、1978 年に Cramer、Ford と Hall によって提案されたディシジョンツリーは、予測される経口全身毒性のレベルに従って、化学物質を分類して、ランク付けするために、最も広範に使用される方法である (Cramer et al. 1978)。ディシジョンツリーにより、化学物質は主に化学的構造と反応性に基づいて 3 種類に分類される。すなわち、化学物質は、懸念に応じて、高 (クラスⅢ)、中 (クラスⅡ) 又は低 (クラスⅠ) レベルを示唆する分類に分けられる。それぞれの Cramer 分類は、特定のヒト暴露レベルに関係している。そして、そのレベル未満においては、化学物質は、ヒトの健康に対して、無視できるリスクを与えると見なされる。実験的なハザードデータがない場合、このような TTC は、リスク評価プロセスにおける優先度設定のベースとなってきた。TTC アプローチの適用を促進するために、もとの Cramer スキームとその拡大版を用いて Toxtree を実行した。Toxtree は、毒性学的影響と作用メカニズムを予測するために、無料で利用可能なソフトウェアツールである。Patlewicz らによる以前の研究 (Patlewicz G et al. 2008) を基にして、この報告では Cramer スキームを改善する幾つかの提案が提供された。

(JRC 2011)

2) TTCRepDose を用いた Cramer 分類の改良

Thuczkiewicz ら (2011) は経口暴露に関する Cramer 分類のデータベース TTCRepDose を用いた改良を以下のように提案した。類似の内容は 2009 年の EUROTOX 会議においても発表されている (Thuczkiewicz et al. 2009)。

TTC は、その値未満ではヒトへの健康リスクが想定されない、化学構造グループに関する包括的なヒト暴露閾値であり、それ故、追加の試験が必要とされない (Barlow 2005)。化学物質に関する毒性情報が利用できなくて、ヒトへの暴露が相当する TTC 値未満であることが予想される場合には、物質固有な情報の代用として使用することができる。

Munro ら (1996) は、Cramer ディシジョンツリーに従って、低度、中度及び高度の毒性を識別する 3 種類の広範な毒性構造クラスに関して TTC 値を導出した。Cramer クラスⅠ -

Ⅲには、有機リン酸エステルや遺伝毒性に関する構造アラートが含まれる。有機リン酸エステルを除外すると、Cramer クラスⅢに関する TTC 値は、90 µg/人/日から 180 µg/人/日に上昇する (Munro et al. 2008)。TTC 値は主として亜急性毒性について試験された 813 の新規工業化学物質から構成されるデータベースによって再評価された (Kalkhof et al. 2011)。この再評価においては、大部分の化学物質が Cramer クラスⅢ (88.5%) に、極少数の化学物質が Cramer クラスⅠ (8.3%) 及び Cramer クラスⅡ (2.4%) に分類された。Cramer 分類ごとの NOEL 分布は示されなかったが、5 及び 50 パーセンタイル値から、クラスⅠとⅢにおいては幾分かの重なりがあることが示唆された。Cramer クラスⅠに関する TTC 値は Munro によって誘導された閾値と類似していたが、Cramer クラスⅡとⅢに関してはわずかに高い閾値が報告された。NOEL 分布の重なりから、信頼性のある閾値を誘導するために構造クラスに関する Cramer ディシジョンツリーの精緻化が必要であることが示唆された。

①データ編集

本報告においては、反復投与毒性に関する以下の 4 種類のデータベースが、データ量の増加及び導出された閾値の適用性/化学ドメインの増加のために一体化された。

- RepDose (Bitsch et al. 2006) : ラット及びマウスにおける 582 物質に関する経口 (混餌、強制、飲水) 及び吸入反復毒性試験である。吸入毒性試験データは、本研究では除外された。
- Munro (Munro et al. 1996) : 611 工業化学物質、医薬品、食品添加物、環境及び消費者製品由来物質に関する、ラット、ウサギ、ハムスター及びモルモットにおける、主として、経口反復毒性試験である。
- ToxRef (Martin et al. 2009) : US EPA から本研究のために提供された、通常の農薬登録の一部として提出された 372 化学物質に関する経口慢性反復毒性試験である。
- Toxbase : TNO によって開発されたデータベースで、有機リン酸エステル等の農薬に焦点が当てられたラット及びマウスにおける経口反復毒性試験である。101 化学物質に関して、540 試験が含まれている。

今回の解析では、経口反復投与毒性試験に的を絞り、Munro データベースのうちの 163 の生殖/発生毒性試験、及び 28 の非げっ歯類の試験は解析に含めなかった。

②N(L)OEL 値の標準化及びデータの優先順位付け

特定の化学物質に関しては、1 以上の反復毒性試験が利用できることから、試験の優先順位付けの基準が定義される必要があった。NOEL 値は、試験デザインに依存しない比較可能な値を得るために、アロメトリー、LOEL から NOEL への外挿及び試験期間の差に関して標準化された。

TTC の概念は、ヒトの予測生涯暴露に関する閾値から構成される。そのため、経口慢性反復投与試験がより好まれる結果となった。TTC RepDose データベースにおいては、高品質の短期試験に関して、最初に、亜慢性試験 (84-98 日間) が、次に、亜急性試験 (24-32 日間) が検討された。優先順位付けがなされた暴露期間で、科学的に完全な *in vivo* 試験が 2 種類以上利用できる化学物質に関しては、最悪のシナリオをカバーするため、最低の

N(L)OEL 値が解析のために検討された。しかしながら、1 試験のみが利用可能である場合には、この試験が解析のために含まれた。アロメトリー及び外挿に用いる係数は ECHA による REACH の手引書に従った。

最終的に TTCRepDose データベースには 521 化学物質の *in vivo* 試験が含まれた (RepDose : 197、Munro : 124、Toxbase : 30、ToxRef : 170)。

③Cramer 分類

Cramer 分類への化学物質の割り付けには、オープンソースプログラムである Toxtre version 1.60 の Cramer ディシジョンツリーの拡大版を使用した。(<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/qsar-tools/index.php?c=TOXTREE>)

④TTC 値の導出

全体あるいは各 Cramer 分類の NOEL は対数正規分布を示した。この分布より、幾何平均値、中央値、5 パーセンタイル値、95 パーセンタイル値を求めた。Munro は TTC 値の導出にあたり、各 Cramer 分類の NOEL の 5 パーセンタイル値を体重 60 kg で除し、さらに安全係数 100 (種差及び個体差) で除した。今回は、安全係数 100 のかわりに、REACH ガイドラインの方法に従った。ガイドラインは種差に関して、熱量要求 (calomeric demand) の違いを説明するアロメトリーに基づくスケーリングファクターに、毒物動態学と毒物動力学の残りの違いに関する追加的なファクターの 2.5 を乗ずることを推奨している (REACH guideline、EC ETOC review)。消費者暴露に関しては、個人差に対するファクターとしてさらに 10 を適用する必要がある。アロメトリーに基づくスケーリングは、既に N(L)OEL 標準化のために考慮されていることから、動物種内及び動物種間のファクター 25 (2.5x10) が適用された (式 1)。

$$\text{TTC}[\mu\text{mol}/\text{人}/\text{日}] = \frac{5 \text{ パーセンタイル NOEL } [\text{mmol}/\text{kg 体重}/\text{日}] \cdot 60 [\text{kg}]}{2.5 \cdot 10} \times 1,000 \quad (\text{式 1})$$

本研究においては、NOELs を、mmol/kg 体重/日を用いたモルベースで解析した。モル TTC に、TTC RepDose DB の分子量の中央値、220 g/mol で乗じて得られた TTC 値 (μg/人/日) (式 2) を、初めに Munro データベースで導出された値と比較した。

$$\text{TTC } [\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}] = \text{TTC } [\mu\text{mol}/\text{人}/\text{日}] \times \text{MedianMolweight } [\text{g}/\text{mol}] \quad (\text{式 2})$$

⑤Cramer クラス I の毒性物質及び Cramer クラス III の低毒性物質の解析

Cramer クラス I に含まれる毒性物質及び Cramer クラス III に含まれる低毒性物質を判定するために、カットオフ値として GHS の「特定標的臓器毒性 (反復暴露)」のラット経口暴露のカテゴリー 1 と 2 を用いた。経口暴露に対するカテゴリー 1 (毒性あり) の GHS 限界値 (LOEL) 10mg/kg 体重/日を 3 で除して NOEL とした。経口暴露に対するカテゴリー 2 (低

毒性) の GHS 上限値 (LOEL) 100 mg/kg 体重/日も同様に 3 で除して NOEL とした。TTC RepDose DB の分子量の中央値は 220 g/mol であるため、この値で除して、Cramer クラス III (毒性あり) のカットオフ値は、0.01 mmol/kg 体重/日、Cramer クラス I (低毒性) のカットオフ値は 0.1 mmol/kg 体重/日となった。

Cramer クラス I で NOEL が 0.1 mmol/kg 体重/日より低い物質及び Cramer クラス III で NOEL が 0.01 mmol/kg 体重/日より高い物質は中程度の毒性を持つ物質とみなし、これらの物質をアウトライアーと呼ぶこととした。さらに、アウトライアーを OECD の (Q)SAR Application toolbox version 2.1 で解析し、プロファイリングツールにより化学物質の有機官能基を調べ、この特性を化学物質のサブグループへの分類に用いた。

⑥結果

TTC RepDose データベースの NOEL 分布

Cramer ディシジョンツリーに従うと、TTC RepDose データベースの化学物質の 77%が、Cramer クラス III に、そして、わずか 2%のみが Cramer クラス II に 21%が Cramer クラス I に割り当てられた。Munro ら (1996) も、彼らの参照データベースを用いることによって、極めて類似した値を得ている。すなわち、物質の 73%、4%及び 22%が、それぞれ、Cramer クラス III、Cramer クラス II 及び Cramer クラス I に割り当てられた。

Munro データベースで見られていたと同様に、RepDose データベースの Cramer クラス I においては、0.001 から 100 mmol/kg 体重/日まで、Cramer クラス III においては、0.00001 から 10 mmol/kg 体重/日まで、NOEL 値の広範な分布が観察された。このような広範な分布から、結果として、TTC RepDose データベースにおいて、Cramer クラス I と III の著しい重なりが導かれた。従って、Cramer ディシジョンツリーは、低毒性と強毒性の化学物質を区別していない。

非常に低 NOELs の毒性物質を含有している Cramer クラス I において、NOEL 値が広範に拡散していることから、低い 5 パーセンタイル NOEL が得られる結果となり、相対的に、この分類における低い閾値が導かれることになった。その反対も同様であり、Cramer クラス III においては、低～中等度の毒性を有する多数の NOEL 値により、相対的に、高い閾値が得られる結果となった。

しかしながら、5 パーセンタイル NOELs では、Cramer クラス I、クラス II 及びクラス III に関して、それぞれ、 3.6×10^{-3} mmol/kg 体重/日、 8.0×10^{-4} mmol/kg 体重/日及び 1.4×10^{-4} mmol/kg 体重/日のように、明確に、識別できる (表 1)。また、Cramer クラス I 及び Cramer クラス III に関して、それぞれ、8.7 μ mol/人/日及び 0.34 μ mol/人/日が得られる結果となった。

TTC RepDose データベースの 521 化学物質は、分子量の中央値が 220 g/mol である。そこで、この中央値が閾値の計算に使用された場合、TTC RepDose データベースの TTC 値は、Munro ら (1996) によって、最初に提案された値 (Cramer クラス I 及び Cramer クラス III に関して、それぞれ、1930 μ g/人/日及び 74 μ g/人/日) とよく一致している。一方、Cramer クラス II の閾値に関しては、このクラスのデータ量が限定的であるために導出されなかった。

Cramer クラス I 及び Cramer クラス III におけるアウトライアーの確認と解析

本報告においては、反復投与経口暴露に関して、GHS 分類によって提案された 0.01 及び 0.1 mmol/kg 体重/日に近い参照値が、Cramer クラス I における毒性化学物質及び Cramer クラス III における中等度から低毒性の化学物質を示すために用いられている。

カットオフ値の 0.1 mmol/kg 体重/日より低い NOEL 値を有するすべての化学物質は、毒性があると見なされ、Cramer クラス I においては、48 毒性化学物質 (44%) のグループが生じる結果となった (N=109)。

これらの物質の NOEL 値は、指定された Cramer クラスに属さないことが示されたことから、以下のように、アウトライアーと呼ばれる。Cramer クラス III (N=400) の 186 化学物質 (47%) が、カットオフ値の 0.01 mmol/kg 体重/日より大きい NOEL 値を有していた。186 のアウトライアーからなるこのサブグループにおける NOEL 値は、0.01 から 1.65 mmol/kg 体重/日までの範囲にわたっており、それ故に、中度から低毒性と見なされる。

ついで、TTC RepDose データベースの Cramer 分類でアウトライアーとされた全物質の構造特性を調べた。頻度の高かった (N=5 以上) 47 の官能基を表 3 に示す。各構造クラスについてアウトライアー頻度 R (アウトライアー/非アウトライアー) を求めた。クラス I でアウトライアー頻度の高かった構造クラスは脂肪族三級アミン、アリル基及びシクロアルカンであった。Cramer クラス III でアウトライアー頻度の高かった構造クラスは、フェノール類、スルホンアミド、縮合多環芳香族、脂肪族一級アミン、アニリン、ベンゾジオキソールであった。本報告ではフェノール類と一級アミン (アニリンを含む) について、Cramer ディシジョンツリーにおける構造クラスの毒性強度に基づく再グループ化の評価を行った。

データベースにはフェノール基を持つ 44 の化学物質が含まれ、3 つの Cramer クラスに分布していたが、Cramer クラス III では 29 化学物質のうち 25 がアウトライアーであった。また、44 化学物質全体の NOEL の分布も 0.002~0.3 mmol/kg 体重/日と狭かった。GHS の毒性化学物質の限界値である 0.01 mmol/kg 体重/日より低い NOEL が低い化学物質が 6 物質、0.01 mmol/kg 体重/日と 0.1 mmol/kg 体重/日の間 (中毒性領域) の物質が 27 物質、0.1 mmol/kg 体重/日のカットオフ値よりも NOEL が高い物質が 11 物質含まれていた。幾つかの NOEL は GHS クラス分類から導出した参照値とあっていなかったが、全体としての NOEL の分布は中等度の毒性を示していたため、すべてのフェノール化合物は Cramer クラス II に再分類された。

データベースには一級アミン基を持つ化学物質が 15 含まれていた。このうち、Cramer クラス I の化学物質中 (5 物質) にはアウトライアーはなかったが、Cramer クラス III のすべての一級脂肪族アミン (6 物質) 及びアニリン (4 物質) の NOEL は 0.02~0.35 mmol/kg 体重/日と中程度の毒性を示し、アウトライアーであった。このことから、一級アミンは Cramer クラス II に再分類された。

フェノール誘導体と一級アミンを Cramer クラス II に再分類した結果、TTC RepDose データベースの Cramer クラス I には 93 物質 (18%)、クラス II には 67 物質 (67%)、クラス III には 361 物質 (69%) が含まれることになった。

なお、44 のフェノール類及び 15 の一級アミンについて、カテゴリー特異的な TTC 値を算出したところ、それぞれ、6.76 µmol/人/日 (1331 µg/人/日)、49.7 µmol/人/日 (8547 µg/人/日) であった。

⑦結論

本報告においては、TTC RepDose と呼ばれる広範なデータベースを用いて、TTC の概念に関する現在の Cramer 分類を精緻化するための戦略が説明されている。Cramer クラス I - III には、ある程度の重なりがみられることから、毒性、中等度毒性又は低毒性の可能性のある構造クラスの良い分離の必要性が示唆される。Cramer クラス I の強毒性化学物質及び Cramer クラス III の中度から低毒性化学物質においては、構造的に類似したグループが確認され、*in vivo* 試験において観察されたそれぞれの毒性強度に従って、適切な Cramer 分類に再度割り付けられた。この精緻化により、Cramer クラス I と III のより良好な識別が可能となり、Cramer クラス II の物質数が増加する結果となった。TTC 値は、8.7 $\mu\text{mol}/\text{人}/\text{日}$ (クラス I)、6.72 $\mu\text{mol}/\text{人}/\text{日}$ (クラス II) 及び 0.28 $\mu\text{mol}/\text{人}/\text{日}$ (クラス III) である。TTC RepDose DB の化学物質に関する分子量の中央値を 220 g/mol と仮定すると、相当する TTC 値は、クラス I、クラス II 及びクラス III に関して、それぞれ、1930、1478 及び 63 $\mu\text{mol}/\text{人}/\text{日}$ である。導出された閾値は、最初、Munro によって提案された TTC 値 (1800、540 及び 90 $\mu\text{mol}/\text{人}/\text{日}$) に、それぞれ、近接している。現在の Cramer 分類スキームを、さらに精緻化する目的から、追加的な構造クラスが検討されている。

(Tluczkiewicz et al. 2011)

3) 反復投与毒性に関する統合試験戦略

Tluczkiewicz ら (2013) は、OSIRIS 証拠の重み付けアプローチとして反復投与毒性エンドポイントに関する統合試験戦略 (ITS) を以下のように報告している。

本報告では、げっ歯類における反復投与毒性試験 (RDT) に関する統合試験戦略 ITS (Integrated Testing Strategy) が説明されている。RDT は、亜急性、亜慢性及び慢性といったタイプの試験によって評価される。従って、RDT は、変異原性又は感作性のようなカテゴリー的なエンドポイントではなく、連続的なエンドポイント (例えば、体重変化、致死率の増加) の集合である。RDT 試験の総合的な結果は、無影響レベル (No Observed Effect Level、NOEL) 又は最小影響レベル (Lowest Observed Effect Level、LOEL) として表され、それぞれの試験における最小用量と最大用量間のいかなる値でもとり得る。*in vivo* における反復投与毒性は、多数の特異的な作用メカニズムはもとより、明らかではないことが多い非特異的な作用メカニズムによっても、引き起こされる。このように複雑な状況にあるため、*in vivo* RDT を完全に置き換える代替試験法 (QSAR モデルのような非試験 (non-testing) 法又は *in vitro* 法) は、現在のところ得られていない。しかし、「古い」非ガイドライン試験は多数あり、これらの試験から、ある程度、対象物質の毒性に関連した情報を得ることができる。そこで、RepDose ITS では、2 種類の主要構成要素すなわち、「古い」非ガイドライン試験の妥当性 validity の評価、及び 2 種類の代替法 (TTC とリードアクロス (read-across) の適用に焦点が当てられた。

本報告では、ITS 概念の開発と構成要素が説明され、ITS 概念の亜急性、亜慢性と慢性毒性試験への適用が例示されている。

(注) OSIRIS : Optimized Strategies for Risk Assessment of Industrial Chemicals through Integration of Non-Test and Test Information (非試験及び試験情報の統合による工業化学品の

リスク評価の最適化戦略)。EU の研究プロジェクトである FP6 の一つのテーマとして、2007 年 4 月～2011 年 9 月まで研究が行われた。OSIRIS プロジェクトの目標は、規制上の意思決定の際、非試験情報活用の著しい増加と、これによる動物試験必要性の最低限化を図ることができるように、REACH 規則に適合した統合試験戦略 (ITS) を開発することにあった。

(別添 1 312～315 頁参照)

(Tluczkiewicz et al. 2013)

4) 非遺伝的毒性に関する Cramer 分類の再評価

Kalkhof ら (2012) は、工業化学物質における非遺伝的毒性影響に関する毒性学的懸念の閾値に関して、Cramer 分類の再評価を行った。

非遺伝毒性物質の TTC 値の誘導に関しては、Cramer と共同著者らによって提案された化学物質クラスが知られている (Cramer et al. 1978)。Cramer クラスへの分類を用いる場合、Munro と共同研究者によって提案された、適切な TTC 値の選択を可能にするためには

(Munro et al. 1996)、物質の化学構造を知る必要がある。しかしながら、Munro データベースは、化学物質の小さな領域のみを取り扱っていることから、TTC アプローチの使用に関しては、ある種の抵抗感がある。また、このデータベースから誘導された TTC 値は、十分に保護的であることはないだろうとの議論がある。以前、著者らは、これらの TTC 値と、生殖毒性エンドポイントから特異的に導出した TTC 値を比較した (Bernauer et al. 2008)。本研究では、規制データベースからの毒性試験と NOAEL を使用した。Munro らの概念を適用して、Cramer 分類に区分した化学物質の NOAEL から TTC 値を導出し、Munro らが公表した値との比較を行った。第 2 番目の目標は、現在の TTC 値の使用と本質的に関係している Cramer 分類を、既存の GHS システムに従った反復投与毒性の分類結果と比較することにある。このような比較は、Cramer 分類システムの外部検証として役立つと考えられる。

欧州の届出化学物質リストに登録された工業的化学物質 813 のデータを分析した。そのうち 756 の化学物質は OECD407 (28 日間反復投与) に、57 の化学物質は OECD408 (90 日間反復投与) に準拠して試験されたデータであった。28 日間試験については係数 6、90 日間試験については係数 2 を適用して得た慢性毒性の NOAEL を Cramer クラス I 及びⅢの値と比較したところ、これら二つの Cramer 分類の TTC 値が保守的な値に設定されていることが確認された。

(Kalkhof et al. 2012)

5) Cramer クラスⅢの再評価

Leeman WR ら (2014) は、Cramer クラスⅢに属する有機リン酸エステルは個別に TTC 値が設定され、有機ハロゲンも他の Cramer クラスⅢの物質とは分けて扱うことが提案されているが、Cramer クラスⅢに対する TTC 値は調整されていないままであることから、カルバメートを含む有機リン酸エステル、有機ハロゲン、及び残りの Cramer のクラスⅢの各グループに対して、より適切で合理的な TTC 値を設定するために、その基となる Munro のデータセットを再検証した。

その結果、Munro のデータセット中に存在する Cramer のクラスⅢの物質の再検証により、カルバメートを含む有機リン酸エステル、有機ハロゲン、残りの Cramer クラスⅢの各グル

ープに対して TTC 値を導出することができた。各グループに対する TTC 値は、カルバメートを含む有機リン酸エステルに対しては 0.3 µg/kg 体重/日、有機ハロゲンについては 1.5 µg/kg 体重/日、残りの Cramer クラスⅢに対しては 4.0 µg/kg 体重/日となった。残りの Cramer のクラスⅢに対する TTC 値は、元のカルバメートを含む有機リン酸エステル及び有機ハロゲンを含んだ Cramer クラスⅢより高いが、リスクが高いとは考えられない。さらに、他のデータセットについて TTC 値を計算した場合も同等の数値が導出される。このことから、上記の TTC 値は適度に慎重な合理的数値であると考えられる。

(Leeman et al. 2014)

(7) *in silico* 法を用いた階層的 TTC の改良

Schilter ら (2014) は、毒性学的データが利用できない化学物質の食事性暴露に関する安全性の懸念レベルを設定する手法を検討するに当たり、コンピュータシミュレーション (*in silico* 法) の適用を次のように検討した。

安全性を検討するためには、毒性学的評価項目について、無毒性量 (no observed adverse effect level) や DNA 反応性化学物質の発がん性のような、定量的な予測が要求される。暴露情報、定量的構造活性相関ソフトウェアにより予測された毒性学的評価項目、及びリードアクロス (read across) との統合を支援するため、ディシジョンツリーが開発された。予測された毒性学的数値は、暴露マージン (margins of exposure、MoE) を得るために暴露量と比較する。MoE の大きさは安全性の懸念レベルと定義している。また、ケースバイケースで決定する他の要因とともに、古典的な動物種間及び個体間変動のような多くの不確実性についても説明がなされるべきである。本研究では事例研究の結果と合わせて、*in silico* 法における不確実性の解析を行った。

提案したディシジョンツリーにより統合した *in silico* 法は、予測毒性学評価点と推定ヒト暴露との間の MoE を計算することにより、安全性懸念レベルを設定することが可能である。MoE の大きさにより、懸念レベルが決定される。安全性を結論するため、選択した MoE は、動物種差及び個体差、用量反応性の考慮及び経路間の外挿を含む、多くの不確実性に関して、十分に大きくあるべきである。このような不確実性は、既に古典的なリスク評価において広く応用されているファクターにより適切に取り扱うことができる。

事例研究結果と合わせて、*in silico* 法に関する不確実性の解析により、ディシジョンツリーの適用に基づいた安全性懸念の設定は、実験データに基づく方法に比べて著しく不確実にはならないことが示された。ディシジョンツリーは、利用可能な全てのデータを十分に活用することによって、適切な保守性を保証している。ディシジョンツリーの適用から得られたを使用することにより、リスクマネージャーに非常に短期間内に、科学的助言の提供ができる。しかし、本方法を適切に応用するためには、構造化学における能力、コンピュータモデル、毒性学、メカニズム/作用の様式、及びリスク評価を含めて、学際的に顕著な専門性が必要であることに、留意しなければならない。すなわち、ディシジョンツリーの適用に基づいて安全性の懸念を設定することにより、実験データに基づくよりさらに不確実性が高くなる可能性は低い。ディシジョンツリーは、適切な程度の保守性 (conservatism) を保証しながら、利用可能な全てのデータを十分に活用している。そして、迅速な意思決定が要求されている場合に利用可能である。

(Schilter et al. 2014)

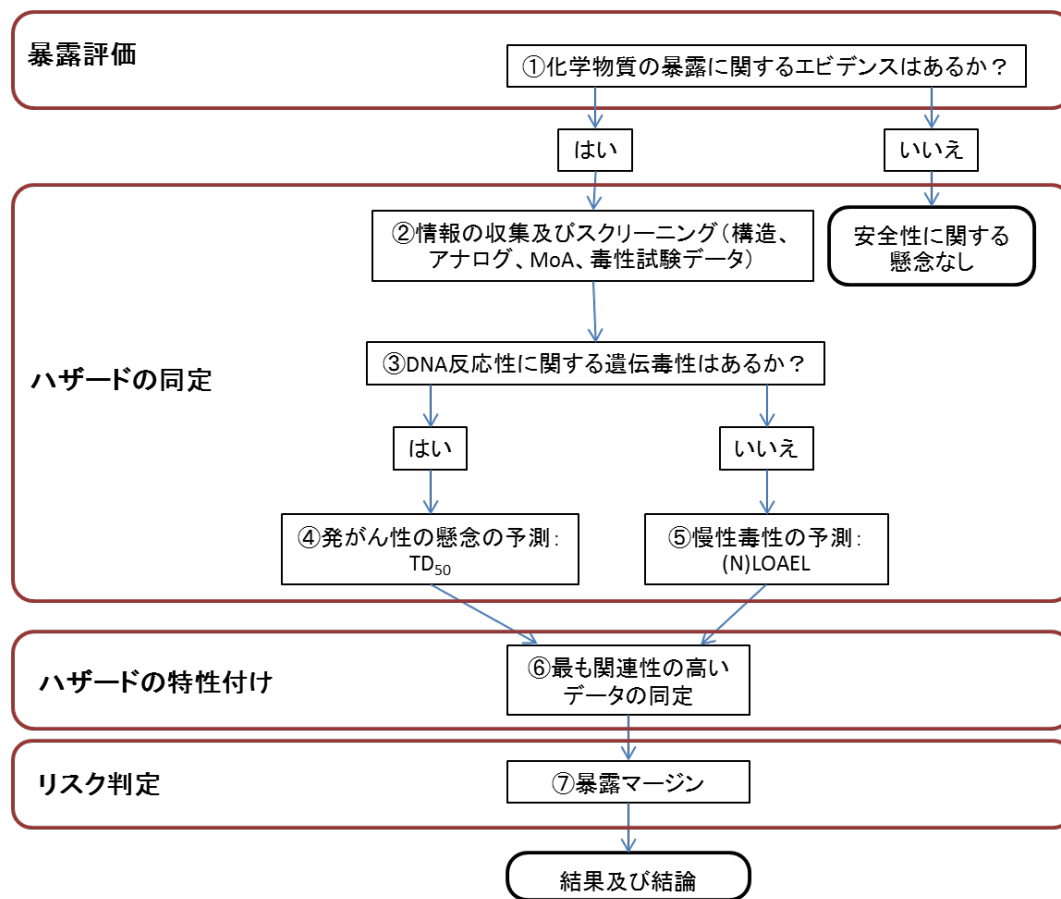


図 2-4-7 古典的なリスク評価において、基本的な論理が統合されたコンピュータを用いた毒性学的方法のフローチャート

(Schilter et al. 2014 を参考に作成)

また、Hauge and Keller (2014) は、*in silico* 及び実験データに基づいた追加的規則による TTC の概念の精緻化の研究結果について、次のように報告している。

この実現可能性研究においては、化学物質をメカニズム化学領域 (mechanistic chemistry domains) に分類することにより、潜在的 (無) 毒性物質の同定を改善するために使用できるかどうか、そして、それによって、TTC アプローチの頑健性を改善できるかどうかを探索した。そのため、識別基準としての生物学的利用能、代謝活性及びタンパク質結合性を、構造活性相関に基づいて計算したサブグループを構築するために使用した。この考え方は、有害性アウトカム経路 (adverse outcome pathway, AOP) の概念 (Ankley et al. 2010) に一致している。AOP 概念においては、分子レベルの開始事象 (molecular initiating event, MIE)、すなわち、毒性学的反応の引き金が重要なステップとなる。最初の毒物動態学的ステップ又はメカニズム反応が起こらない場合には、毒性学的ハザードは低いと仮定される。提案した概念の中で、生物学的利用能、代謝活性及びタンパク質結合性が、最初の MIE を表している。次の NIE は、実験的に急性毒性が低い物質から構成される。

単一で一般的な限界値を発端として、TTC の概念は、長年にわたって、例えば、Cramer ら (Food Chem Toxicol 16: 255–276, 1978) の規則に従って、識別された構造クラスを含める

ことによって、一層発展してきた。本研究では、追加的な構造活性相関及び利用可能な毒性データを導入することによって、その概念を精緻化する可能性を探索した。OECD Toolboxを使用したコンピュータモデリングについては、基本的なデータセットにおいて、176 件の化学物質に関する無（毒性）作用レベル（NO(A)EL）データを収集した。その結果、以下の基準を用いる新規なサブグループを創製した。すなわち、拡張 Cramer 規則、低生物学的利用能（bioavailability）、低急性毒性、タンパク質結合親和性なし及び予想された肝臓代謝の考慮である。「タンパク質結合親和性なし」と「予想された肝臓代謝」の基準を複合した最も高い TTC 限界値として、236 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が算定された。この値は、元の Cramer クラス 1 の限界値の 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と比較すると、およそ 8 倍高い値である。今回の実現可能性研究では、提案した基準を含めることによって TTC 値を改善した。

(Hauge and Keller 2014)

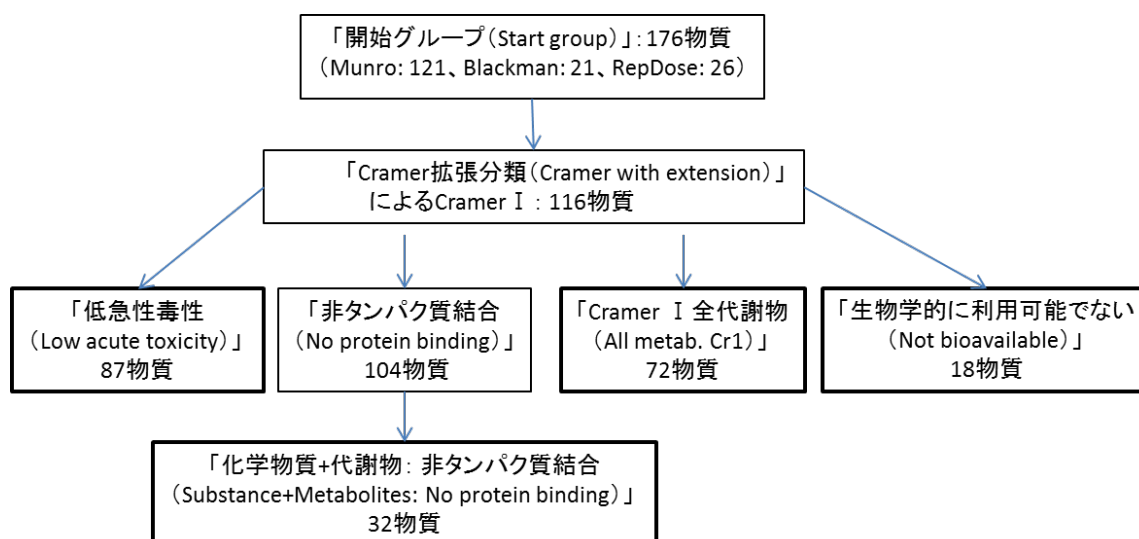


図 2-4-8 適用された方法のフローチャート (Hauge and Keller 2014 を参考に作成)

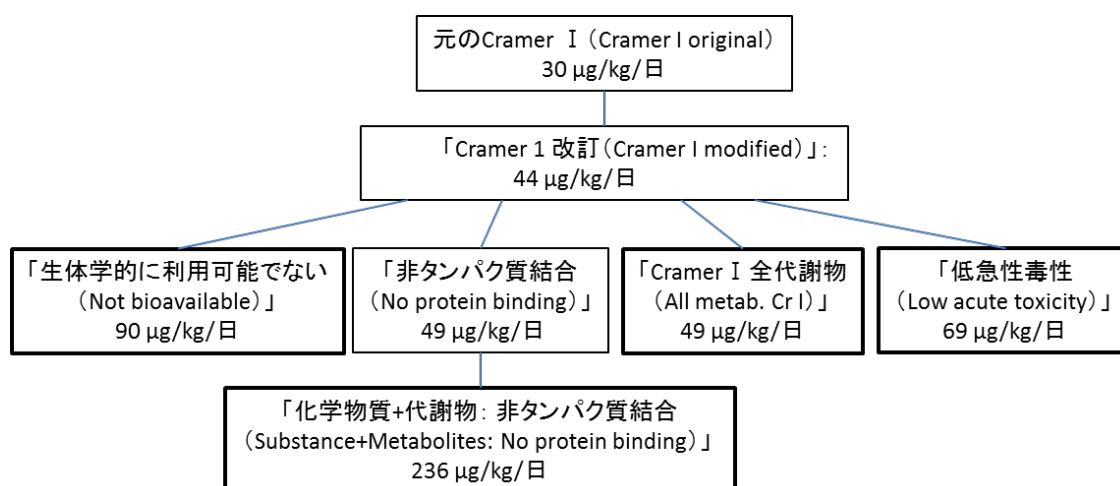


図 2-4-9 計算された限界値の概要 (Hauge and Keller 2014 を参考に作成)

参考) リスク評価における QSAR の利用

TTC の概念による化学物質のリスク評価手法の開発には、近年の分類外の解析や定量的構造活性相関 (QSAR) あるいは作用機序に関する知見をディシジョンツリーに取り入れることによって改良されうる (Danish EPA 2011) との見解がある。以下に FDA において食品接触材料のリスク評価に用いられている QSAR について紹介する。

米国 FDA 食品安全応用栄養センター (CFSAN) の食品添加物安全室は、食品接触物質が安全であることを確保するための工業規制を担当しており、ホームページにおいて食品接触物質の安全性評価に関するいくつかの毒性学的問題、及び新規の食物接触物質の安全性の決定における、種々のタイプの毒性試験及びコンピュータプログラムを利用する有効性について以下のように述べている (FDA 2014a)。

げっ歯類の発がん物質及び非発がん物質を予測するために用いられている最も一般的に用いられている遺伝毒性試験の能力について Kirkland らが最近評価した。著者らは遺伝毒性データがある 553 のげっ歯類発がん物質について検討した。Ames 試験、MLA 試験、*in vitro* 染色体異常試験、及び *in vitro* 小核試験がこの評価に使用された。Kirkland らは 2 試験又は 3 試験の組み合わせが単一の試験よりも感度 (真の発がん物質を検出する試験の能力) が高いことを報告した。この感度は試験の組み合わせにもよるが約 90%であった。しかし、特異性 (非発がん物質を正確に特定する試験の能力) は 2 試験の組み合わせでは約 40%、3 試験の組み合わせでは 30%以下に減少する。これらの結果は食物に接触する物質 (FCS) の発がんの可能性を推定するためにほかの方法を含めることの重要性を浮き彫りにしている。

Cheeseman は、げっ歯類での発がん性物質 359 物質の発がん性の正確な予測について、Ames 試験、MLA 及び染色体異常試験と MultiCaseV.3.1.ソフトウェアとの感度を比較した。0.15 から 150 µg/人/日の範囲の食事暴露における懸念物質の拡張データセットについて、3 種の遺伝毒性試験の組み合わせによる感度は 90%から 71%に変化した。これと比較して、同じ懸念物質の拡張データセットについて、MultiCaseV.3.1.ソフトウェアの感度は 96%から 83%の範囲であった。これらのデータはコンピュータによる毒性ソフトウェアプログラムがある種のタイプの化学物質に関して遺伝毒性試験と同じくらい信頼でき、安全性評価におけるソフトウェアによる予測が妥当であることを示している。

構造-活性相関 (SAR) は化学物質の化学構造及び物理化学的性質と化学物質の生物学的影響 (がん等) との間の関係を示すものである。SAR 解析は、遺伝毒性試験と同様に化学物質の発がんの予測に役立つ。一般に受け入れられている SAR 解析手法は構造アラートの化学構造を評価することにある。発がん性に係る構造アラートは、DNA 損傷によってがんを引き起こす一因となる化学構造の特性 (イソシアネートやニトロソアミン官能基の存在など) である。Ashby-Tennant の構造アラートは、化学物質が発がんの原因となりうる遺伝子突然変異を引き起こすか否かを予測するために長年使用されてきた。1991 年に Ashby と Tennant は彼らが試験したげっ歯類発がん物質の大部分が構造アラートを含んでおり、構造アラートを有する発がん物質の 84%が遺伝子突然変異を引き起こすことを見出した。構造アラートは、化学物質の毒性について試験されていない又は未知の場合、変異原性及びある場合には発がん性を予測する有用な手段である。

複雑なコンピュータソフトウェアのモデルプログラムは定量的構造-活性相関（QSAR）に基づき発がん性及び変異原性を予測するために開発されている。これらのプログラムは2通りの一般的カテゴリーに分けられる。

- 1) 専門家判断と統計的かつ相関的手法とを組み合わせたプログラム、
- 2) プログラムは捕捉ルール、自動化ルール及び専門家知識に基づくディシジョンツリーからなっている。

第1カテゴリーの例として MultiCASE Inc. (MC4PC)、MDL[®]-QSAR、及び TOPKAT[®]がある。第2カテゴリーの例として DEREK[®]及び Oncologic[®]がある。これらのプログラムはFDAにより公式には承認されておらず、また使用可能な QSAR プログラムの一つにすぎない。

MultiCASE の MC4PC は変異原性、発がん性及び催奇形性のためのいくつかの所定の予測モデルを内蔵している統計/相関プログラムである。所定の発がん性モジュールは約 1200 の化学物質（化学構造が明確であり、発がん性の有無が知られている工業化学品、医薬品、植物由来物質）からの SAR 情報を捉えるように設計されている。MC4PC プログラムは個々のこれらの化学物質を可能性のある 2 から 10 個の原子フラグメントに分類するアルゴリズムを用いている。これらのフラグメントを発がん性に関連させたトレーニングセット（ライブラリー）や、バイオアベイラビリティ及び化学物質の立体構造といった他のモジュレーターも設定している。

毒性未知の化学物質の化学構造をこのソフトウェアに入れると、MC4PC のアルゴリズムがこの構造を可能性のある 2 から 10 個の原子フラグメントに分解する。これらのフラグメントはフラグメントリストと照合され、トレーニングセット中にみられる生物活性と関連づけられる。解析結果は 10 から 80 の計算スコアから成る。10 から 19 のスコアは毒性なしと考えられ、20 から 29 は曖昧又は弱い所見であり、30 から 49 は中等度の毒性物質であり、50 から 80 は強力な毒性物質である。上述したように、これらのプログラムは実際、不完全/統計的であり、解析結果は、予測に至ったパラメータの数や、その被験分子が生物学的に活性であり、この予測の信頼度が如何なるものかに関して考慮した、一連の専門家ルールによる承認を必要とする。

OncoLogic は専門家ルールに基づいたプログラムの例である。1990 年代に LogiChem, Inc. により開発され、US EPA から利用可能な公的に利用可能なソフトウェアである。OncoLogic は繊維、金属、有機金属化合物、ポリマー及び有機物質に関する 4 つの発がんモジュールから成る。このプログラムは疫学研究からの知見や作用機序に関する知見を取り込んだディシジョンツリーを適用することにより化学物質を解析する。解析の出力は化学物質の発がん性に関する段階的懸念レベル（低、僅か、中等度下、中等度、中等度上、高）及びディシジョンツリー解析に用いる化学物質の予測と特定に至る包含している専門家ルールの正当化から成る。

食品添加物局（OFAS）は最近、Ashby-Tennant の構造アラート、MultiCase（Version 3.1）、及び OncoLogic の予測能力について遺伝毒性試験（未公表の結果）と比較して評価した。Cheeseman の報告のように、感度は SAR 手法のほうが遺伝毒性手法（Ames、染色体異常及

びマウスリンフォーマ試験)よりも高いと報告している。3種の SAR 手法の組み合わせによる感度は 93%であったのに対し、遺伝毒性試験の組み合わせでは 82%であった。特異性は SAR 手法の組み合わせで 44%であったのに対し、遺伝毒性試験の組み合わせでは 37%であった。マウスリンフォーマ試験が遺伝毒性試験のなかで最も感度が高く (80%)、SAR 手法間では OncoLogic が最も高かった (92%)。MultiCase 及び OncoLogic の両者が発がん予測に「ある程度の有用性を示しており、このことは QSAR ソフトウェアモデリングプログラムが、試験データが不十分又は利用不可能な時にその化学物質に関する有用な毒性情報を提供できることを示している。

QSAR ソフトウェアプログラムはかなり効果的であり、遺伝毒性試験よりもどちらかと云えば資源消費がより少ないが、これらのプログラムには限界がある。例えば、ソフトウェアプログラムの出力は、どのソフトウェアパッケージとも同じ様に、プログラムに入れた毒性情報の正確さによって決まる。その情報が信頼性に欠けるならば、その予測も信頼性に欠けるであろう。加えて、ユーザーはそのソフトウェアプログラムが、トレーニングセットに含まれる化学物質と似ている化学構造の物質のみを評価可能であることに留意しなければならない (分子の範囲)。

金属、ポリマー及びイオンといった多くの化学物質については一部の QSAR ソフトウェアプログラムで評価できない。何故なら、これらの分子種はトレーニングセットにないからである。このような限界はあっても、QSAR プログラムや Ashby-Tennant の構造アラートは毒性学者に化学物質の変異原性及び発がん性に関する情報を提供するのに役立つ。

このように、QSAR 手法は遺伝毒性試験と共に、発がん性予測のために用いることができる。QSAR ソフトウェア手法は、ソフトウェア会社及び FDA の医薬品評価研究センターの情報科学及びコンピュータ安全性解析職員により絶えず進化され、拡大され、正当性の確認がなされている。FDA は規制目的で任意の QSAR 手法を受け入れるために、その手法を合法化し、適切に正当性を確認し、また、代表的トレーニングデータセットを持たなければならない。げっ歯類発がん物質を予測するための高い感受性及び特異性を考えると、QSAR 解析は食品接触物質において目下要求されている遺伝毒性バッテリーをおそらく減らし、補完するための役立つツールであると考えられる。

(FDA 2014a)

(8) TTC の概念の適用除外

Canady ら (2013) は、食品中の物質のリスク評価への TTC アプローチの適用性を決定するための手法を以下のように報告している。

TTC は階層的な閾値に基づいたアプローチで、一見単純であり、既にいくつかの規制当局で実施されているが、誤用されかねないツールでもある。本報告は、リスク管理者が与えられた状況に対し、TTC アプローチが適切であるかどうかを判断する際の手助けとなるように意図されたものである。TTC の概念自体は、毒性試験とリスク管理措置に優先順位をつける「スクリーニング」手法とみなされている (Felter et al. 2009) が、本論文では食品中に予期しなかった化学物質が検出された際の対応として、TTC アプローチの適切さを判断するために行うべきプレススクリーニングプロセスが概説されている。

TTC アプローチから除外されている物質群があり、これらは構造その他の具体的データによって定義されている。しかし、除外グループが設定されているからといって、他のすべての場合に TTC アプローチが適切であるというわけではない。次のような状況は、TTC の概念を用いた評価に不適格となる要件を示している (図 2-4-10)。

- (1) 汚染は適正製造規範 (GMP) 又は適切な危害分析重要管理点 (HACCP) 計画の下では回避可能であった

食品の汚染が発生した場合、汚染が GMP や HACCP 手順によって防止されていたかどうか (すなわち、汚染が合理的に予見可能であったかどうか) 判断することが重要である。食品の安全対策の実施・実行における欠点は、これらの対策に関するベストプラクティス、ガイダンス、又は規則の中で対処しなければならない。このような欠点がある場合は、TTC アプローチを使用することはできない。TTC アプローチは、適切な管理措置の欠如や既存標準の不履行に起因する汚染に対処するために意図されたものでも設計されたものでもないからである。

- (2) 当該物質は適用除外グループのメンバーである

TTC の根拠となっている現在のデータベースと評価に基づき、ある種の化学物質クラスは、TTC の適用が不適切と判断されてきた。

- (3) 当該化学物質の毒性は十分に明確にされている

毒性データが十分に存在し、当該物質に固有な安全性評価ができるようであれば、TTC のような一般的な閾値を適用するのではなく、それらのデータを用いるべきである。地域、国、又は国際レベルでさまざまな研究機関や規制当局によって導出された最大基準値、最大残留基準値、許容/耐容一日摂取量あるときには、それに従わなければならない。化学物質固有の正式なリスク評価が行われていれば、TTC 適用は無効である。

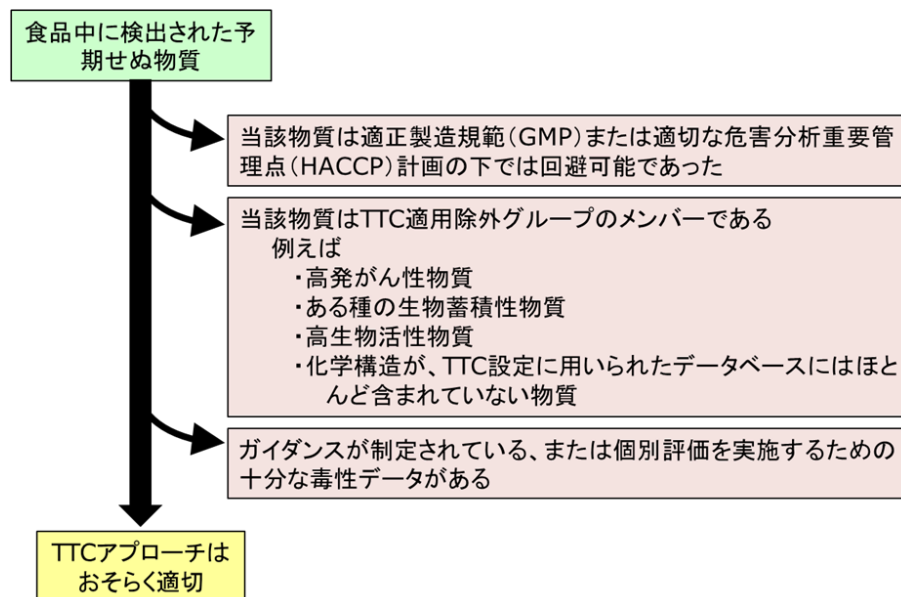


図 2-4-10 TTC アプローチが適切ではない主な状況

(Canady et al. 2013 を参考に作成)

ケーススタディとして、潤滑油による汚染等が示されている。

ある漏えいにより、菓子製品("グミ"キャンディー)に潤滑油が検出された。この潤滑油は食品と偶発的に接触する可能性のある箇所で使用が認められている潤滑剤としての認証を受けていた。潤滑油の成分のうち、一つの物質、すなわちアルキル化ジフェニルアミンには懸念があると判断された。漏えいの結果、500 kg のキャンディに 40 ppb のアルキル化ジフェニルアミンが混入していた。漏えいの原因となった機器の故障は、HACCP 計画では予想されず GMP 逸脱の影響によるものでもなかった。アルキル化ジフェニルアミンは、いずれの除外グループにも属さず、毒性データはほとんど得られていない。この状況は TTC アプローチの適用候補として好例である。

TTC の概念は、ここに提示されている段階的な意思決定のアプローチに基づいて適用された場合、化学物質のリスク管理において、適用範囲は狭いが重要な役割を果たしている。TTC の概念により、毒性試験における動物使用と投資の必要性を、公衆衛生にとって利益が最大となるようなケースに絞り込むための、サイエンスに基づいた根拠が得られる。暴露濃度が極めて低く試験を行っても何らメリットがない場合は、動物を用いる必要はまったくなくない。また、分析の検出限界が低くなった場合、暴露量は TTC 閾値でカバーされる範囲に入る可能性がより高くなるという状況になりがちであるため、分析化学における感度の絶え間ない向上に対応するために、TTC アプローチは、特に適している。

(別添 1 300～305 頁参照)

(Canady et al. 2013)

(9) 種々のエンドポイントへの TTC の概念の適用

1) 発がん性への適用

Benigni ら (2010) は発がん性への TTC の概念の適用を検討した。

発がん性は他の毒性エンドポイント以上に長い一連のメカニズム研究の主題であることから、相当量の科学的背景が利用可能である。化学物質の発がん性を評価する主要な実験ツールであるげっ歯類を用いるバイオアッセイは、動物の生命、時間と経費のために、高いコストが必要となる。このため、多くの短期間代替法が、この十年間にデザインされ、試験スキーム及び規制のための候補として検討された。求電子性 (electrophilic) 及びプロ求電子性 (pro-electrophilic) 発がん物質に関する Millers (1977, 1981) の重要な研究に引き続いて、何人かの研究者によって、この分野における知識の進歩と普及に対して顕著な寄与がもたらされた。主要な 2 系統の研究は、以下のようであった。i) げっ歯類バイオアッセイに関して、廉価な短期間代替法に関する研究 (short-term tests, STTs)。このような代替法の大部分は、遺伝毒性作用の検出に基づいている。また、ii) 化学発がんメカニズムを理解する上で、Millers の助けになった構造活性相関 (SAR) 概念の形式化に関する研究も行われた。

この分野の総合的見解は、*in silico* 法の最近の進展によって利用可能になった広範囲のツールを有効に使うことによって得られる。*in silico* 法は、定量的構造活性相関から化学発がんメカニズムをコードするエキスパートシステム (expert systems) 及び最近開発された化学物質関係データベース (chemical relational databases) までの範囲に及んでいる。

広範囲な *in silico* 法の開発によって、げっ歯類のアッセイに対する代替法に関する現在の包括的な見解が可能になった。最も注目すべきは、これらのツールには、発がん性の化学 (SAs の形で) に関するメカニズムの知見をコードするエキスパートシステム (例えば、Toxtree) 及び ISSCAN のような化学物質関係データベース (chemical relational database) が含まれていることである。化学物質関係データベースは、関係データベースの特別な型である。そして、その主要な情報単位は、化学構造であり、そのフィールドは、化学構造に関連した属性又はデータ (例えば、毒性) である。伝統的なデータベースにおいては、名称や CAS 番号のような指標付与要素 (indexing elements, 識別子 (identifier)) は、固有でなく、エラーしやすい。しかしながら、固有情報が欠けているけれども、化学識別子としての化学構造は、普遍的に理解された意義と科学的妥当性 (scientific relevance) を有している。分子の識別子である化学構造と情報技術との組み合わせにより、他のもっと古典的なデータベースではできない非常に広範囲の作業 (例えば、化学物質又は化学分類の読み出し、データベースの中身の説明、類似した化学物質を見つけること、生物学的及び化学的質問が交叉すること) が可能である。この論文においては、現代的な *in silico* 技術の使用により、例えば、SAs と Ames 試験の間の相補性や、個別的及び全体的な両方における SAs の予測性の迅速な評価が可能であった。

(Benigni et al. 2010)

2) REACH 法における生殖毒性への適用の提案

Bernauer ら (2008) は、REACH 法の下での暴露により要求される生殖毒性試験を定義するための提案をしている。

新 REACH 法の下では、化学物質が製造又は輸入された年間トン数に関連して、毒性試験が要求される。製造量が増加した場合には、毒性情報に関する要求内容も増加する。それぞれの情報要求性は REACH 付属文書 VII-X に規定されている。ヒト毒性に関して、ある種の毒性試験は特定条件下で免除される場合がある。この免除プロセスでは、「関係する暴露なし」、「限定的暴露」、「暴露なし」又は「重大な暴露なし」の場合に毒性試験が要求されず、暴露が決定的な役割を持つ。しかし、現在までにこのような表記を正確に定義づける基準は整っていない。外部暴露濃度と TTC の原則に基づいて、「関係しない」あるいは「関係する (有害な)」暴露の間のカットオフ基準を設定する試みがなされてきた。

①リスク評価の方法

暴露に基づいて毒性試験が免除される場合に、検討対象の毒性学的エンドポイントについて固有の TTC を適用することを提案する。エンドポイント固有の TTC を設定するためには、その固有のエンドポイントに対する無毒性量 (NOAEL) 又は無毒性濃度 (NOAEC) に関して既存のデータを用いることにより、経験分布を設定し、カットオフ値を決定する。本論文ではその例を、受胎能と発生毒性に関して示している。アレルギー又は内分泌かく乱のような特定のエンドポイントに関するデータベースには、制約があることが知られている (Barlow 2005)。

②使用データベース等

データベースには、EU 既存化学物質評価プログラムのもとで評価された化学物質が選択された。リスク評価報告書 (RARs) の中から、受胎能と発生毒性に関する NOAEL/NOAEC が調べられた 91 物質について、調査した。

経口経路における受胎能及び発生毒性について、それぞれ、58 の NOAEL 及び 62 の NOAEL が得られた。また、吸入経路については 24 の NOAEC が得られた。受胎能及び発生毒性に関する NOAEL は、それぞれ、1.5 mg/kg 体重/日から 17,260 mg/kg 体重/日、及び 1.1 mg/kg 体重/日から 2,430 mg/kg 体重/日の範囲であった。吸入経路においては、受胎能及び発生毒性について、それぞれ、0.1 mg/m³ から 36,900 mg/m³、及び 0.05 mg/m³ から 24,500 mg/m³ の範囲であった。データ数に限りがあることから、適切なカットオフ値としてあらかじめ定義されたパーセンタイル値ではなくデータ中の最低値を用いることを著者らは提案している。次に、適切な評価/安全係数として、受胎能及び発生毒性に関しては、経口経路及び吸入経路において、それぞれ、1,000 及び 100 が選択された。

③暴露評価の方法

毒性影響の用量反応関係は、通常、外部用量レベル (暴露) と観察した影響との関係として表わされる。しかし、毒性影響に対しては、内部暴露は外部暴露に比べ、より意味のある測定量であり、対象化学物質の吸収が不完全な場合には、特にそうである。外部暴露

の予測モデルにおいては吸収率が無視されることから、暴露モデルを精緻化する可能性の一つに、内部暴露に吸収率を含める予測が考えられる。そこで、著者らは吸収率を予測又は測定する階層的な方法を提案した。

エンドポイントに固有な TTC に比べて、外部暴露が高い物質の吸収率データを作る階層的方法として、以下を提案した。

- ・物質の物理化学的性質に基づいた *in silico* 法。例えば、物質の log Pow が -1 未満又は +4 を超え、分子量が 500 を超えるときは、経皮吸収は無視できると想定される。
- ・*in vitro* 法。物理化学的性質及び生理学的パラメータと組み合わせた ADME（吸収、分布、代謝、排泄）に基づいた多くの *in vitro* データは、生理学的データに基づいた毒物動態学モデル（PBTK）に統合することが可能である。しかし、経口又は吸入による吸収率を測定する *in vitro* モデルは確立していない。経皮吸収において確立されたモデルは、OECD 試験ガイドライン 428 に詳細に記述されている（OECD 2004）。
- ・*in vivo* 毒物動態学的研究。関連する全ての ADME ステップは *in vivo* 毒物動態学的研究によって調査できる（OECD 試験ガイドライン 417）（OECD 2010）。吸収率は、呼吸、尿、糞便/胆汁における基質/放射活性（及び代謝物）の定量化によって調べられる。さらに、投与後には血漿中及び組織中濃度を様々な時間で測定することが可能である。データ解析から内部暴露を予測し、定量化ができる。

本研究は、不十分に記述されている表現「関係する/重大な」暴露をどのように定義するかについての方法を説明、提案し、エンドポイントに固有な TTC アプローチに基づいて、暫定的な外部暴露を固有 TTC と比較することを手掛かりとして、「関係する/重大な」暴露を定義するように提案している。本提案は、暴露推定値の精緻化を伴っており、内部及び標的臓器への暴露の実験的な測定をもって完結することができる。本法においては、何が「関係する暴露なし」であるかについて、十分な根拠に基づいた評価が可能であり、一般公衆の保護に関して、適切なレベルが維持される。本法の実現可能性は、生殖毒性エンドポイントに関して、実証された。

(Bernauer et al. 2008)

3) 生殖及び発生毒性への適用

Kroes ら（2000）は、発生毒性のデータベースの構築において、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（1996）のデータベースから物質の選定を行い、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データベースに記録した。発生神経毒性のデータベースでは、発生神経毒性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い、81 物質の発生毒性データを評価した。

(Kroes et al. 2000)

Laufersweiler ら（2012）は、TTC の使用に関係する、生殖及び発生毒性と化学構造との相関について報告している。

TTC アプローチは、未試験の化学物質の潜在的な毒性について保守的な推定をするために、化学物質に関する既存の毒性データを基にする。毒性データが限定されているか又は不足している場合には、化学物質に対する許容暴露レベルを確認するためのシステムを提供する。生殖及び発生毒性に関する暴露閾値を確認する考え方は、規制要求事項を満足させるために、生殖及び発生毒性試験を実施する必要性を優先順位付けするツールとして、例えば、REACH のもとで検討されてきた。以前の研究では、相対的に少数の化学物質が解析に使用された。例えば、Kroes ら（2000）では、81 物質の発生毒性データを調べ、Bernauer ら（2008）は 91 物質の受胎能と発生毒性データを調べ、van Ravenzwaay ら（2011）は 93 の化学物質を解析して Kroes のデータとともに 111 物質に拡大した。この研究では、生殖及び発生毒性エンドポイントデータのある約 300 の化学物質を含む大きなデータセットを用いた。このデータセットには、以前に、Kroes ら（2000）及び Bernauer ら（2008）が調べた化学物質と、追加的な公表文献データとが組み合わされている。さらに、Cramer ら（1978）のディシジョンツリーを用いて Munro ら（1996）が行ったような構造解析を組み込むことによって、エンドポイントに固有な閾値を、既存の Cramer 分類により構造を基にした閾値と比較することが可能である。

Cramer クラス I ～III に関する NOAELs の累積分布において、クラスによる分離が認められ、毒性における明確な構造的影響が示唆された。それぞれの Cramer 分類に関する分布の 5 パーセンタイルの NOAEL を、Munro ら（1996）の解析と同様の方法を用いて計算した。Cramer クラス I、II 及び III に関して、5 パーセンタイル NOAEL は、それぞれ、13.1、1.87 及び 0.31 mg/kg/日であった。これらの NOAELs から、Munro ら（1996）と同じ仮定（100 倍の不確定係数（UF）（種差とヒト個体間の変化としてそれぞれ 10 倍）及び体重 60 kg）を用いてヒト暴露閾値を計算した。

次に、Bernauer ら（2008）と van Ravenzwaay ら（2011）が導出した暴露閾値と直接比較するために収集したデータ全体の NOAELs 分布から 5 パーセンタイル NOAEL を計算し、0.57 mg/kg/日を得た。ここから、ヒト暴露閾値の 342 µg/日（体重 60 kg 及び 100 倍の合成 UF を用いて）が得られた。導出されたそれぞれのエンドポイントに固有の閾値に関して、全体的な分布から確認された値を表 2-4-1 に示した。本研究でまとめた拡大データセットが、以前の解析と同一の毒性範囲にある化学物質を十分カバーしており、閾値の大きさの違いは異なる不確定係数の選択から生じたことが示唆された。

TTC アプローチは、化学物質に関する毒性データがない場合は、TTC レベル未満においては、有害な毒性影響に関するリスクの確率が低いとする保守的な（安全側に立った）暴露を予測するシステムを提供する。TTC の基礎となっている元の毒性データセットは、反復投与試験から得られた無影響レベル（NOEL）に基づいている。その後、これらの限界値が生殖/発生影響に関して、保護的であるかどうかを評価する努力が続けられた。今回の解析から、それぞれの Cramer 分類に関する生殖/発生毒性エンドポイントは、Munro ら（1996）の導出した TTC 値に対応する一般的な TTC により、保護されると考えられる。

表 2-4-1 エンドポイント固有の閾値の比較と適用された UF

エンドポイント	5 パーセンタイル NOAEL (mg/kg/日)	適用した UF	閾値 (μg/日)
授精率 (Fertility) (Bernauer et al. 2008)	1.5*	1,000	90
発生毒性 (Bernauer et al. 2008)	1*	1,000	60
発生毒性 (van Ravenzwaay et al. 2011)	4	500	480
生殖/発生毒性 (本論文の解析)	0.57	100	342
生殖/発生毒性 クラスⅢ	0.31	100	186
生殖/発生毒性 クラスⅡ	1.87	100	1,122
生殖/発生毒性 クラスⅠ	13.1	100	7,860

* Bernauer et al. 2008 は、5 パーセンタイル NOAEL を用いず、小さなデータセットによる限界のため NOAEL の最小値を使用している。

(Lauferweiler et al. 2012)

Van Ravenzwaay ら (2011) は、出生前発生毒性に TTC の概念を応用する検討をしている。研究室で 20 年間にわたって実施したラットでの OECD 414 ガイドラインによる 93 試験の種々の NOAEL 及び LOAEL 値を解析することによって、出生前発生毒性試験のための TTC 値設定の可能性を評価した。ラットを用いた経口投与発生毒性試験 (OECD 414) (OECD 2001) における母動物毒性及び発生毒性の 92 及び 93 の NOAEL 値に関する我々のデータベースの評価に関し検討した。NOAL 分布の 5 パーセンタイル値は母体毒性で 4 mg/kg 体重/日、発生毒性で 5 mg/kg 体重/日と算出された。Kroes ら (2004) による発生毒性試験データを加え、111 試験の NOAEL 値を評価すると、5 パーセンタイル値は 4 mg/kg 体重/日となった。5 パーセンタイル値に安全係数として 500 (可能性のある化学品種の不足のため) を用い、発生毒性の TTC 値を合併したデータに基づき 8 μg/kg 体重/日と算出し、母動物毒性についてはこれらのデータベースに基づき 8 μg/kg 体重/日と算出した。REACH の枠内において、この値は動物実験を実施するか又は推定される暴露量が十分に低いときに TTC 値に頼るかのガイダンスとして役立つと考えられる。

(Van Ravenzwaay et al. 2011)

4) 感作性への適用

Safford ら (2008) は、皮膚感作性のうちアレルギー性接触皮膚炎への TTC アプローチの適用を検討した。Rulis AM が TTC 設定に用いたリスク予測原則を用いて既存のデータを分析することにより、実験データの無い含有物についても感作リスクが存在しない皮膚感作性閾値 (Dermal Sensitisation Threshold、DST) を設定できると結論づけた。DST の設定の手順は、以下の 1 から 5 とし、化粧品及びパーソナルケア製品の皮膚への低レベルの接触到適用可能な DST 値を設定するための確率論的手法が紹介されている。

1. 感作性物質が化学物質において占める割合を推定する
2. 既知の感作性物質の強度の分布を調べる
3. 強度推定値に基づいてヒトにおける感作リスクを計算する
4. 許容リスクを設定する
5. DST 値を決定する

筆者らは、以下のように結論づけている。製品によって SAF (Sensitisation Assessment Factors) が変化するため DST は単一の値ではないことが、DST アプローチと TTC アプローチの根本的な違いである。さらに、DST は $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で表されるため、製品がどのように使用されるかによって DST の製品中濃度への変換値が異なる。また、利用可能なデータが限定的であるため、DST アプローチは消費者の皮膚に対する接触が限定的である化粧品・パーソナルケア用品に使用されるべきである。

(Safford 2008)

Safford ら (2011) は、更に大きなデータセットを用いて、皮膚感作性閾値 (DST) 法の精緻化を行った。消費者製品に含まれる成分の毒性学的安全性を保障するためには、成分についての潜在的な皮膚感作性を評価することが必要であり、経皮暴露が低い場合に、TTC アプローチのプロセスに類似した皮膚感作性閾値 (DST) を用いるリスク評価を提案した。

Safford らは 4 つのデータ源からの 363 の化学物質 (271 : 感作性物質、92 : 非感作性物質) の局所リンパ節アッセイ (LLNA) データに基づいて DST を定義した。化学物質を反応性物質群 (reactive domain) 及び非反応生物質群 (non-reactive domain) に大別し、EC3 値をガンマ分布にプロットして、95 パーセンタイル値から非反応性皮膚感作性物質 (non-reactive skin sensitizer) に対する DST 値 $900 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ を設定した (Hennes 2012)。

また、ヒト連続パッチテスト (human repeat insult patch test) の 58 香料アレルゲンに関するメタ分析により、「典型的」及び「望ましくない」暴露条件に対する TTC 値として、それぞれ $0.91 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 及び $0.30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ が設定された。この DST は、皮膚暴露が十分に低い非反応性及び非プロアクティブ化学物質に関して、動物試験の必要性を排除するために役立つであろう。DST に基づいた定量的リスク評価により、適切な安全マージン (margin of safety) が与えられず、反応性として分類された化学物質に関しては、事例ごとのリスク評価が必要とされるであろう。

(Safford 2011)

また、Keller ら (2009) は、感作性に TTC の概念を検討する実現可能性を検討した。RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.) 専門家委員会 (Api et al. 2006) によって公表された利用可能な NESIL (予測無感作性誘導レベル、No Expected Sensitization Induction Level) を考慮して、ヒトデータのメタ分析 (meta-analysis) を行うことによって、感作性懸念の閾値 (TSC、Threshold of Sensitization Concern) 法の実現可能性を評価した。NESIL は、「IFRA/RIFM データセット」とされるが、IFRA コード (www.ifraorg.org) に対する国際化粧品香料協会 (International Fragrance Association、IFRA) を介してアクセスできる。これには、例えば、欧州化粧品規制 (European Cosmetics Directive, 2003/15/EC, 7th Amendment) や化学品規制 (REACH) に動物試験数の削減として反映されている。ヒトの皮膚への暴露が設定された懸念の閾値を下回る場合は、TSC 概念により、ヒトの健康を損なうことなく、広範な動物試験を避けることができる可能性がある。

(Keller et al. 2009)

（１０）経口経路以外の暴露経路への TTC の概念の適用

１）急性吸入暴露への適用

Grant ら（2007）は、限定的な毒性情報を有する化学物質に関する急性吸入毒性の評価について報告している。

テキサス清浄大気法（Texas Clean Air Act, Chapter 382 of the Texas Health and Safety Code）は、環境質に関するテキサス州委員会（Texas Commission on Environmental Quality、TCEQ）に対し、申請された施設の稼働によって大気汚染の状態を引き起こさないこと、あるいは大気汚染に寄与しないことを保証するため、すべての新規及び改修施設の大気排出許可レビュー（air permit reviews）を実施する権限を与えている。大気排出許可レビューには、典型的には、利用可能な最善の管理技術、及び新規又は改修施設からの申請された排出に係る予測大気濃度の評価が含まれている。保守的な評価においては、最悪の排出率をモデル化して、短期及び長期の化学物質特異的最大の表面大気濃度（maximum ground level air concentrations、GLC_{max}）を予測する。排出案の審査では、連邦/州基準及び TCEQ 毒性スタッフが開発した化学物質特異的影響スクリーニングレベル（chemical-specific effects screening levels、ESLs）が、それぞれ、大気環境基準汚染物質又は非大気環境基準汚染物質に対して使用される。ESL は、ヒトの健康と福祉を保護するための化学物質特異的な大気濃度の組み合わせであり、排出率限度値の保護性を評価するため、大気許可プロセスにおいて使用される。短期 ESL 及び長期 ESL は、それぞれ、1 時間急性間歇暴露及び慢性暴露を評価するために開発された。テキサス健康安全規則は包括的であり、ESL は、限定的な毒性データしかない化学物質であっても、できる限り多くの大気汚染物質を評価するために開発された。

毒性データが限られている化学物質について、二つの方法（懸念の閾値: TOC; NOAEL-LC₅₀ 比）を用いて健康保護濃度を導出する方法を検討した。急性吸入無影響レベル（NOAELs）及び 97 種類の化学物質の急性致死データから構成される大きな参照データベースを作成した。その目的は、1 時間間歇吸入暴露の評価において、限られた毒性データしかない化学物質の健康を保護する濃度を導出するためである。一つの方法は、急性毒性強度カテゴリー（acute toxicity potency categories）に関する懸念濃度の閾値（TOC）を算定することである。そして、他方は、NOAEL 対 LC₅₀ 比（N-L 比）を算定することである。TOC 法においては、国連によって提案された「化学品の分類と表示に関する世界調和システム（Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals: GHS）」に基づいて、97 種類の化学物質が、異なった急性毒性カテゴリー（最強から最小の毒性まで）に分類された。すなわち、カテゴリー1、カテゴリー2、カテゴリー3、カテゴリー4、及びカテゴリー5 の 5 種類である。それぞれのカテゴリーにおいて、NOAEL の累積パーセンテージについて、10 パーセンタイル値を算定した。そして、健康保護に関する TOC 濃度を導出するために、不確実係数 100 で除した。TOC として、カテゴリー1 に分類された化学物質については 4 µg/m³、カテゴリー2 については 20 µg/m³、カテゴリー3 と 4 の両方については 125 µg/m³、カテゴリー5 については 1,000 µg/m³ が得られた。また、55 種類の化学物質について、それぞれの、NOAEL と暴露期間（≤24 時間）から、NOAEL 対 LC₅₀ 比（N-L 比）を計算した。

そして、N-L 比の累積パーセンテージ分布の 10 パーセンタイル値を計算した。これを不確実係数の 100 で除し、 8.3×10^{-5} に等しい複合係数が得られた。限定的な毒性情報しかない化学物質については、この複合係数を、4 時間 LC50 値又はその他の適切な急性致死データに乗じる。両方の方法は、大気中濃度に関する保守的な閾値の予測値を作るために使用できる。そして、その濃度未満では、1 時間の間歇暴露の後では、一般公衆に対する明らかなリスクがないことが期待される。

(Grant et al. 2007)

2) 大気有害物質スクリーニング評価のための TTC の開発と適用

西オーストラリア州政府保健局 (DOH-WA) は、大気有害物質のスクリーニング評価のための TTC の開発と適用を行い、Drew によって以下の内容の報告書が作成された (2010)。

西オーストラリア州政府保健局は、都市大気への産業排出物のスクリーニング評価に対して TTC の概念を適用するように、Toxikos 社に要請した。TTC はもともと、物質の毒性データが必要かどうかを規制機関が決定しやすくするために開発されたもので、それ以来リスク評価に取り入れることが推奨されている。この報告書では、TTC を大気濃度に変換して、大気に少量存在する産業・自動車排出物がヒトの健康に与える影響は「小さくて大したことがない」と定義づけるために役立つようなプロセスを開発した。

TTC を適用して開発された大気発がん性ガイドライン値 (FDA 発がん性データベースに基づく) は、CoNTC (Concentration of No Toxicological Concern、毒性学的懸念のない濃度) と称される (Drew and Frangos 2007)。

①リスク評価スクリーニングにおける CoNTC の適用

リスク評価のスクリーニングにおける CoNTC の本質的概念では、化学物質の大気濃度と CoNTC を単純に比較する。大気濃度が CoNTC より低ければ、直接的な健康影響が起こる可能性は極めて低く、さらなる技術的リスク評価は必要ない。化学物質濃度の推定値が CoNTC より高い場合は、当該化学物質に対する大気指針値 (AGV : air guideline value) が設定されているかどうかを調べることであり、評価プロセスは標準的なリスク評価スクリーニングに立ち戻る。

個別のレセプターに対する大気濃度は、大気拡散モデル (急性暴露には 1~24 時間、慢性暴露には年間平均) あるいは直接測定によって見積もることができる。後者の場合は定量分析法 (MoQ) が適切であることが重要であり、対応する CoNTC より明らかに低いので、CoNTC より 5 倍低いレベルの MoQ を用いることを Toxikos 社は推奨している。

化学物質の地表濃度推定値が CoNTC を上回り、適切な AGV が設定されていない場合は、推定暴露値について追加情報を取得することが必要になる。

TTC 及び CoNTC の概念に包含されている注意事項はたくさんあり、これらはリスク評価ツールとしての CoNTC の適用限度を示すものである。主として、TTC を裏付ける毒性学的データベースの情報が欠如していることによるものである。

◇CoNTC の適用には、その化学物質について入手できる合理的な暴露推定値が必要。

◇次の物質には CoNTC を用いるべきではない。

- ・金属類、又は半金属類
 - ・ステロイド類、ダイオキシン類、フラン類
 - ・アフラトキシン類、N-ニトロソあるいはアゾキシ構造を有する化学物質（これらの物質は、CoNTC の最低濃度以下の濃度の長期暴露により影響があるとみなされている。）
- ◇CoNTC は、臭気、及び感覚刺激といったエンドポイントには適用されない。

②CoNTC の開発

Task 1) CoNTC の導出

CoNTC の導出は、まず産業排出物に含まれる化学物質リストの作成から始まる。

Toxikos 社は、たくさんの産業排出物リストからマスターリストをまとめ、それに US EPA の有害廃棄物燃焼設備のためのリスク評価プロトコール (US EPA 2005) に記載の化学物質を追加した。発がん性と考えられる物質リストに記載されている化学物質は、除外して「発がん性リスト」に載せ、FDA 発がん性データベースに基づく包括的な CoNTC 値を当てた (Drew and Frangos 2007)。残りの物質は、Toxtree ソフトウェアを用いて Cramer クラス (I、II、III) に従って分類し、各クラスに対する CoNTC 値を算出した。

Task 2) 化学物質を Cramer クラス I、II、III に振り分けるソフトウェア (Toxtree) の評価

Toxtree ソフトウェアは ECB (European Chemicals Bureau) が作成したもので、一般的な科学領域あるいは規制領域ではまだあまり広く適用されていない新しいソフトウェアである。そのため、Toxtree が Cramer 規則に従って正しく化学物質を分類することを確認する必要がある。

Task 3) 化学物質分類に対する保守的な NOAEL として、各 CoNTC に対応する TTC の評価

CoNTC 導出の出発点は各 Cramer 分類に対応する TTC 値であり、CoNTC が多くの健康悪影響のいずれに対しても保守的かつ保護的であることを保証するためには、TTC が多くの毒性学的エンドポイントに対応しているという条件を満たす必要がある。

Task 4) 健康リスク評価のスクリーニングにおける AGV 代替としての CoNTC の評価

CoNTC がリスク評価のスクリーニングに用いられる場合には、AGV の代替としての機能を果たすことになる。これが CoNTC の妥当な利用法であって、公衆衛生目的としてふさわしく保護的であることを示すためには、CoNTC (つまり AGV の代替) は同化学物質分類に対する既存の AGV の分布においてそれを下回る、あるいはその低値域部分でなければならない。

③CoNTC の導出

平均生涯一日呼吸速度を、ライフステージ（0～1、2～5、6～15、16～70）ごとのデータ（表3）を用いて、0.324 m³/kg/d と算出した。これを用いて「第一次」CoNTCは以下の式で算出された。（P：吸入暴露による一日化学物質摂取の割合 = 50%（0.5））

$$\text{CoNTC} (\mu\text{g}/\text{m}^3) = \text{TTC} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) \times P / 0.324 (\text{m}^3/\text{kg}/\text{日})$$

「第一次」CoNTCは、各化学物質分類に対するAGVの累積分布と比較することで、AGV代替として用いるために調整が必要であるかどうかを決定した。その結果、調整係数として10を用い、さらに利用しやすいように端数进行处理して「最終」CoNTCを算出した。発がん性物質に対するCoNTCについては、最低AGVより下回っていたことから、調整は必要ないと判断された。

④Toxtree による Cramer 分類の評価

Toxtreeの妥当性を評価するのに、既に専門家らによってCramer分類にクラス分けされている3つのデータセット（Cramer et al.1978、Munro et al. 1996、Blackburn et al. 2005）を用いた。Toxtreeによる分類を専門家らによる分類と比較すると、対象化学物質全体では91%とよく一致していた。特に、最も毒性の高いカテゴリーであるCramerクラスⅢについては、98%と高い一致性を示しており、この類の化学物質がより低いカテゴリーに誤分類される可能性は低いと考えられる。

また、Toxtreeと専門家らの分類が異なった化学物質についても、その約70%でToxtreeは専門家らよりも高いカテゴリーに分類しているため、Toxtreeの分類はより保守的であるといえる。

Toxtreeの適用には、基礎的な化学知識以上の知識が必要とされ、その結果は毒性学者によって精査されなければならない。最も著しい問題は、Toxtreeによる立体化学の解釈が確定的でないこと、また暴露経路に準じた誤分類（例：ホルムアルデヒドは、天然の生体成分でありToxtreeではクラスⅠとなるが、吸入した場合毒性の可能性はある）である。

総合的に見てToxtreeは、リスク評価におけるスクリーニング基準を設定する目的での、Cramer構造クラスの体系的評価のツールとして有用である。

⑤CoNTC の AGV 代替としての評価

・慢性 AGV の代替としての使用

CramerクラスⅠ、Ⅲ、発がん性物質についての慢性AGV累積分布では、CramerクラスⅡに対するAGVは6個しかなく、有意な分布図が作成できないので、これらの化学物質はCramerクラスⅢに含めた。

CramerクラスⅢについて、「第一次」CoNTCより低いAGVは14個（11化学物質）（27%）あったが、調整係数10を用いた「最終」CoNTCでは3個（アクロレイン、2-クロロアセトフェノン、グルタルアルデヒド）（5.8%）になった。CramerクラスⅠでは、

「最終」CoNTC より低いAGV はなかった。発がん性物質に対しては、CoNTC は全てのAGV より低かった。

- ・急性AGVの代替としての使用

Cramer クラスⅠ、Ⅲについての急性AGV 累積分布では、刺激物質及び臭気物質については、TTC 作成に用いられたデータベースにこれらのエンドポイントが含まれていないことから、除外した。「第一次」CoNTC より低い値であった急性AGV はCramer クラスⅢの1物質（クロロナフタレン）（2.2%）のみであった。従って慢性暴露のような調整係数は必要ないと考えられ、急性影響に対するCoNTC 値は慢性影響より10倍高くなっている。これは、慢性AGV の設定には不確実係数10を適用するという一般的な方法と、概ね一致するものである。

刺激物質及び臭気物質を含む全ての急性AGV の累積分布を作成したところ、「第一次」CoNTC より低い値であった急性AGV は、Cramer クラスⅢの2物質（3.7%）、及びCramer クラスⅠの1物質（3.3%）のみであった。したがって、急性影響に対する「第一次」CoNTC は、刺激物質や臭気物質への懸念に関しても保護的である。

CoNTC を有効に利用するためには、産業排出された化学物質についてCramer scheme に従って分類することが必要である。Cramer 分類を目的としたソフトウェアプログラムとして、欧州化学品庁（ECB：European Chemical Bureau）から「Toxfree」が公開されており（Ideaconsult Ltd. 2007、2008、2009）、これを用いて検索リストを作成した。本報告書で導出されたCoNTC 値は、大気中の有機化合物濃度について、懸念がありさらなる調査が必要であるかどうかを迅速に判断する実際のプロセスとなる、と結論付けられた。

(DOH-WA 2010)

3) 暴露経路間の外挿

The Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals (IGHRC) では、化学物質の健康リスク評価における毒性データの経路から経路への外挿に関する指針（2006）をまとめた。この文書では、毒性データの経路から経路への外挿（route-to-route extrapolation）において検討する必要がある重要な因子について概要を説明した。そのような外挿における信頼性の基準についても、併せて説明し、幾つかの包括的な勧告を行った。その勧告は、特定の事例において、経路から経路への外挿が適切であるかどうかを検討する場合、これら因子が化学物質の健康リスクの評価に関与する際に有用である。しかしながら、専門家の判断により、個々の事例に応じて、物質を検討する必要がある。最も利用可能な実験データは、経口経路を用いているため、この文書においては経口から経皮又は吸入経路への外挿に集約している。また、吸入から経口経路への外挿についても検討されている。

(IGHRC 2006)

5. TTC の概念の規制への適用及び検討

1995 年に FDA は、この TTC 値を食品接触材料中に存在する物質に対する TOR 制度に組み込んだ。TOR の下では、食品中濃度が 0.5 µg/kg 未満の食品接触材料用物質は規制が免除されている。

(FDA 1995)

EFSA において、TTC アプローチは香料物質の評価（香料に関する欧州連合（EU）規則で定められた評価原則に従っている）及び地下水中の農薬代謝物の評価にのみ定期的に用いられている。

(EFSA 2012b)

また、EFSA の意見書（2012）では EU 地域内外での TTC 値の適用について以下のようにまとめている。TTC アプローチは、EFSA 及び食品添加物に関する FAO/WHO 合同専門家委員会（JECFA）で食品中の香料の評価に使用され、また、EU（SCP 2000）における地下水中の農薬代謝物評価に用いられている。TTC の概念は、もともとヒトが食品から摂取する可能性のある物質に適用するために開発されたが、その後、このほかの領域で用いることも合意されている。例えば、医薬品中の遺伝毒性不純物（Muller et al. 2006、EMA 2006、Humfrey 2007、FDA 2008）、ハーブ物質/調合品中の遺伝毒性成分（EMA 2007）、食品加工助剤（AFSSA 2005）及び飲料水中の微量汚染物質と不純物（Rodriguez et al. 2007a、b、Fawell 2008、AU 2008、Brüschweiler 2010a、b）がある。

さらに、消費者製品（Blackburn et al. 2005）、農薬の代謝物、分解物や生成反応物（action products）（CRD 2010、Melching-Kollmuß et al. 2010、Dekant et al. 2010）の評価、及び REACH における暴露に基づく毒性試験免除に関する工業化学品の評価への適用（ECHA 2008）が提案されている。

TTC の概念を、経口以外の吸入（Drew and Frangos 2007、Carthew et al. 2009、Escher et al. 2010）、経皮（Safford 2008、Safford et al. 2011）といった暴露経路に適合させることも検討が行われている。TTC アプローチの根底にある原理と同様の原理を、環境生物種への影響に関する化学物質のスクリーニングに用いることも検討されている（De Wolf et al. 2005）。非食用分野での消費者安全、公衆の健康と環境に関するいくつかの欧州委員会の諮問委員会の検討の中で、TTC アプローチの適用可能性に関する共同見解が策定されている（EC 2008）。

(EFSA 2012a)

TTC の概念の規制への適用状況を表 2-5-1 にまとめた。

表 2-5-1 海外の評価機関における規制への適応事例

食品接触材料	◆ FDA : 食品包装材料の規制閾値 (TOR) として、0.5 µg/kg 食品 以下であれば毒性試験必要なし。(FDA 1995) ◆ EFSA : 正式にはないが、食品接触材料からの移行評価において、毒性データ提出が必要な量を決定するのに階層的アプローチを用いる。(SCF 2001) ◆ EFSA : PET リサイクルプロセスの安全評価基準において、リスクが無視できるヒト摂取量として遺伝毒性の構造アラートを有する化学物質に対するヒト暴露閾値を採用 0.0025 µg/kg 体重/日 (=0.15 µg/人/日) (EFSA 2011b, 2014a)
香料	◆ JECFA : 食品中の香料物質の評価手順に、構造ベース階層的 TTC アプローチを用いる。(JECFA 1997) ◆ EFSA : JECFA のアプローチから、包括的 TTC 値である 1.5 µg/人/日を除いたものを用いる。(SCF 1999)
地下水	◆ EU : 地下水中における植物保護製品 (農薬) の有効成分の代謝産物評価において、TTC アプローチ (1.5 µg/人/日) を提案。(SCP 2000)
医薬品	◆ ICH : 医薬品中の変異原性不純物の評価及び管理に関するガイドラインを、TTC の概念を適用して作成中 (日本・米国・EU の調和) (ICH 2013) ◆ EMEA-CHMP : 医薬物質中の遺伝毒性不純物の許容限度として TTC 値 (1.5 µg/人/日) を推奨。(EMEA 2006) ◆ EMEA-HMPC : ハーブ治療薬 (生薬) 製品中の遺伝毒性成分について、CHMP 指針と同様の方針。(EMEA 2008) ◆ FDA : 医薬品中の遺伝毒性・発がん性不純物に関して、販売申請においては (1.5 µg/人/日)、臨床開発においては試験期間に応じた許容認定閾値を設定。(FDA 2008)
その他	◆ REACH : 暴露に基づく毒性試験免除 (ECHA 2008) ◆ AFSSA* : 食品の加工助剤 (AFSSA 2008) ◆ オーストラリアガイドライン : 飲料水中の汚染物質 ◆ 毒性データがない (少ししかない) が、暴露量は低いと予測される化学物質のリスク評価への適用可能性を提案 ・食品添加物及び食品汚染物質 ・農薬の分解物・反応物 (CRD 2010) ・動物由来食品における動物用医薬品残留物 ・飲料水汚染物質及び飲料水に接触して用いられる材料 ・消費者製品 (化粧品、家庭用ケア用品) ・経口以外の暴露経路 (吸入 : 大気有害物質、経皮 : 化粧品 etc.)

*フランス食品衛生安全庁 (Agence française de sécurité sanitaire des aliments)

(1) 食品接触材料

1) FDA における適用

FDA は、食品包装材料の規制において、規制の閾値 (TOR) として TTC の概念を適用している。これは、既知の化学物質の食品包装材料からの移行による総摂取濃度が 0.5 µg/kg 食品 (TTC 値: 1.5 µg/人/日) 以下であれば、毒性試験は必要ないとするものである。

(FDA 1995)

FDA において食品接触材料の規制においてこの概念を適用した経緯は、Federal Register (1995) において次のように説明されている。

多くの代表化学物質の毒性影響データが利用可能になり、FDA が食品接触材料に対する規制閾値を確立する実現性を検討できるようになった。これらのデータは、発がん性・非発がん性の毒性影響はたいいてい摂取暴露の予測可能な範囲内で起こることを示している。このことから、典型的に毒性影響を生じる暴露範囲より十分に低く、無視できるほどの安全上の懸念しかもたらないような固有の摂取暴露レベルを特定できるようになった。このレベルは食品接触材料成分の“規制閾値”として機能しうる。

FDA は、1993 年 10 月 12 日連邦公報 (58 FR 52719) において、「食品接触材料に用いられる物質の食品への移行の可能性あるいは程度がわずかであり、食品添加物としての物質規制が必要ないのはどのような場合か」を決定するためのプロセスを規定することを提案した。これは、「FDA は食品への移行が最低限の物質を規制免除するための規制閾値を規定すべき」という食品包装加工業界からの要請に応えたものである。また、米国プラスチック工業会も、「FDA は連邦公報§170.3(e) (21 CFR 170.3(e) (“食品添加物”を規定する規制)) を改定して、食品疑似溶媒への移行が検出レベル以下 (少なくとも 50 ppb の検出感度を有する分析手法による評価で) の物質の使用については、その物質がヒト健康への著しい有害リスクを示すという科学的証拠がない限り、規制から除外するように」と要請していた。

閾値レベル確立の実現性を示す前記の毒性データ、公衆衛生の懸念をもたらない物質の規制除外に関する FDA 長官の決定権、及び 1993 年 10 月 12 日案に対して寄せられたコメント (60 日のコメント募集期間) の検討に基づいて、FDA は規制除外決定プロセスを規定することを目的として食品添加物規則を改定した。

このプロセスの一部として、食品接触材料に用いられる物質の規制のため、2 種類の閾値を規定している。一つは、食品接触材料中の使用により食品中濃度として 0.5 ppb あるいはそれ以下となる物質を規制除外するものである。二つめは、規制されている直接食品添加物を、当該添加物に対する一日摂取許容量 (ADI) の 1%かそれ以下の摂取暴露になるレベルで食品接触材料中に用いる場合は、規制除外するものである。

(FDA 1995)

2) EFSA における検討

欧州食品安全機関 (EFSA) は、正式にはないが、食品接触材料からの移行の評価において、毒性データの提出が必要とする量を決定するために閾値を用いている。いずれも、暴露量が増加するに従い、必要な試験やデータが増える。(SCF 2001)

EFSA の食品接触材料、酵素、香料に関する科学パネル（CEF パネル）における TTC の概念のリスク評価への適用の検討結果が意見書（2012）に次のように報告されている。

CEF パネルは、例えば、食品接触材料、香料、酵素及び加工助剤のような異なるタイプの物質の評価を実施する責務がある。香料に関しては、TTC アプローチはすでにパネルが利用しており（付属書類 B 参照）、暴露量が低いと思われる食品接触材料についても同じアプローチを利用することは論理的だと考えられる。現在、食品接触材料（FCM）は 1980 年代終わりに食品科学委員会により採用され EFSA により継続して使用されている段階的アプローチによって評価されている。この段階的アプローチにおいては、器具・容器包装等（food simulants）に含まれる物質の移動性に応じて異なる毒性学的データセットが要請されており、移行がさらに高い場合にはさらなる試験が要求される。最終製品の製造から生じる汚染物質及び副生成物（side-products）の移行も考慮に入れる必要があり、そのような状況に TTC アプローチを応用することは有益である。CEF パネルは現在、今後パネルで使用する暴露シナリオを含め、そのガイドラインを改定中である。

香料及び食品接触材料の安全性評価には異なるアプローチを使うという申し立てについては、現在パネルにおいて検討中であり、科学委員会の本意見書における推奨事項には特別の注意が払われる。

FCM に関するガイドラインの改訂の準備作業において、経口毒性を基にして SCF 又は EFSA により TDI が設定された物質が TTC アプローチを用いて評価された。TTC アプローチは経口毒性データを基にしたリスク評価より保守的であることが明らかになった。このことにより、TTC の概念の FCM の段階的評価への導入が後押しされるであろう。

（EFSA 2012a）

また、EFSA では、PET リサイクルプロセスの安全評価基準において、リスクが無視できるヒト摂取量として、遺伝毒性の構造アラートを有する化学物質に対するヒト暴露閾値（0.0025 µg/kg 体重/日（= 0.15 µg/人/日））を採用している。

（EFSA 2011b、2014a）

3）我が国における再生プラスチック材料への TTC の概念の適用

我が国では、再生プラスチック材料を食品用器具・容器包装に利用するためには、食品衛生上の安全性を確保することが不可欠とし、「食品用器具及び容器包装における再生プラスチック材料の使用に関する指針」（食安発 0 4 2 7 第 2 号）が、平成 24 年 4 月 27 日から、ガイドラインとして運用されている（厚生労働省 2012）。

このガイドラインでは、再生プラスチック材料の製造管理に関する留意点として、再生プラスチック材料を使用した製品からの汚染物質が食品に混入しないことの保証において、汚染物質の食品への溶出限度値の設定にあたっては、米国食品医薬品局（FDA）の間接食品添加物（器具・容器包装等から溶出する化学物質）の評価に用いられている毒性学的閾値の考え方が用いられている。

ここでは、再生プラスチック材料に残存する可能性のある汚染物質は多岐にわたり、そ

これらの全てについて、個別の毒性試験に基づいた安全性評価を実施することは困難であることから、FDA が、無視しうるリスクを持つ間接食品添加物の構成成分を取扱う際の閾値として設定した 1.5 µg/人/日を用い、1 日あたりの食品摂取量を 3kg、全容器包装に係る再生プラスチック材料の割合（消費係数）を 5% (0.05) として算出された溶出限度値 10 ppb を、我が国の再生プラスチック材料からの汚染物質の推奨溶出限度値としている。

なお、1.5 µg/人/日という値は、JECFA における香料評価や我が国の残留農薬の一律基準設定の際にも準用され、ドイツにおいては、検出下限値に検出誤差等も加味した十分に低い値として、10 ppb を許容限度値として採用していることに言及している。

(厚生労働省 2012)

(2) 香料

1) 海外における香料物質への TTC の概念の適用

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) では、食品中の香料物質の評価手順に、Munro ら (1996、1999) による構造ベース階層的 TTC アプローチを用いている。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 2010)。EFSA では JECFA の TTC アプローチの手順を変更して適用しているが、TTC 値 (1.5 µg/人/日 (= 0.025 µg/kg 体重/日)) は用いていない。

(EFSA 2012a)

2) 香料物質への TTC の概念の適用に対する国際調和の提言

Konishi ら (2014) は、香料への適用として、食品用の香料に関する安全性評価の国際調和の必要性について以下のように報告している。

香料 (Flavoring Substances) の安全性評価は、香料に関する定義の違い、規制上の提出書類における情報要求及び利用可能な情報の違い、ディシジョンツリーの利用等の規制上の手続きの違いなどにより、規制機関によって異なる。本報告では、異なる国における香料の安全性評価に関する規制上の要求事項の類似性と相違点を説明し、世界貿易を促進し、不要な追加的試験を抑制するための、世界的に調和した方向性を提案した。香料の多くは天然物であり、強力であり、食品や飲料にごく微量使用される。また相対的に単純な化学構造を持つ。

香料の安全性評価は、JECFA、米国、EU では食品添加物とは異なる体系で行われているが、日本ではその他の食品添加物と同様に評価されている。米国、欧州及び特に JECFA では、香料の安全性評価に QSAR やリードアクロス、TTC などの構造活性相関を利用する *in silico* 及びエキスパート法が利用されている。TTC アプローチは化学構造に基づき、毒性未知の物質に対しても安全な暴露量を確認できることを提案するものであり、最近、国際的な諮問委員会により、従来のリスク評価法と矛盾しない、有用なものであると結論された。

日本の規制機関は最近 QSAR に関心を示し、香料の変異原性の予測のために、QSAR を組み合わせた方法を報告しているが、依然として、*in vivo* の遺伝毒性試験を要求しており、さらに少なくとも 1 種を用いた 90 日間の反復投与毒性試験も要求している。特に、最初の優先順位づけステップとして *in silico* データが位置付けられていないため、自動的に 2 段階の遺伝毒性試験が要求される。遺伝毒性がみられず、香料の食品及び飲料中レベルが非常に低い場合は、90 日試験での NOAEL と推定 1 日摂取量の間のマージンが 1,000 倍を超える場合、香料の安全性が認められる。

<各国のディシジョンツリー/手順の違い>

香料の安全性評価のために、様々なディシジョンツリースキームがリスク評価者によって用いられている。JECFA によって用いられている段階的な手順では、第一段階として香料の化学構造が Cramer/Ford Hall ディシジョンツリーを利用して、クラス I、クラス II 又はクラス III に分けられる (Cramer et al. 1978)。これらのクラスに対応する推定 TTC レベルは、

クラスⅠ、クラスⅡ及びクラスⅢに対して、それぞれ、一日あたり、1,800、540 及び 90 mg である。JECFA の評価は、最初の分類から、ステップ A4、B4、A5 及び B5 に進み、終局的に香料の安全性に関する結論に達する。TTC レベルの考慮に加えて、物質が評価手順をどのように進むかによって、物質の摂取量が 1.5 mg/日（ステップ B5）を超えると予想されるかどうかを検討される。摂取量 1.5 mg/日は、食品に接触する物質に対して FDA（1995）が用いている、一般によく知られた規制の閾値である。

米国食品香料製造者協会（FEMA）専門委員会及び欧州食品安全機関（EFSA）が用いている評価手順は、上述の JECFA に関して説明したものと類似した方法に従うものである。これに対し、日本における香料の評価は、予備段階の遺伝毒性のハザード評価ステップにおける陽性又は陰性結果、及び 90 日間反復投与動物毒性試験からの NOAEL に依存している。1.5 mg/日を超える摂取量に対する規制の閾値は、毒性が知られていない物質に対しては採用されていない。

<国際的調和に向けての方向の探索>

香料評価のための規制上の要求事項の国際的調和を導く上で、考慮に値する幾つかの要素がある。国際的調和により、世界規模で安全な香料のリストが提供されることが期待される。それにより、世界規模での食品供給に対する消費者の信頼性が向上するとともに、経費、審査時間及び動物試験の必要性を抑制しながら、世界的に一致した、より多くの承認がなされることになる。

- ・ JECFA によって使用されている評価法は、広く認められており、類似した方法が、既に、米国と欧州で利用されている。
- ・ FEMA 専門委員会及び EFSA は、香料の安全性評価のための現在の手順をさらに発展させるために、常に前進している。
- ・ 食品安全委員会（JFSC）は、54 の香料の内、50 に関する安全性評価を終了した。その結果は、JECFA、FEMA 専門委員会及び EFSA によって行われたものと一致している。

従って、このような国際的な状況を鑑みて、本邦の規制当局は、国際的な、科学的に厳格で実績のある手順を採用することを通して、世界規模での承認要求事項との調和を図ることにより、相違を解決するための試みをなすべきである。

技術の進歩及び国際貿易の増大により、医薬品、医療用具及び食品のような消費者製品に関する規制上の安全要求事項及び評価の世界調和の必要性が浮き彫りとなっている。この必要性は、安全要求事項に費用と時間を要する動物安全性試験が関係する場合には、特に意味がある。本報告では、欧州、米国及び日本における、食品に使用される香味物質（香料）に対する現在の規制要求事項を紹介し、安全性評価の国際標準化に関係して、克服及び対応が必要な重要な違いを指摘している。多くの国において、香料に対して行われる安全性評価は、様々な要素によって影響される。すなわち、香料に関する異なった定義、規制上の提出書類における情報要求及び利用可能な情報、ディシジョンツリーの利用を含めた異なった規制上の手続きなどである。欧州食品安全機関（EFSA）、米国食品香料製造者協

会（FEMA）専門委員会及びFAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会（JECFA）は、香料の安全性評価の改善及び調和に尽力している。定量的構造活性相関や専門的判断を利用するリードアクロス法のような *in silico* 法の適用は、評価の第一段階のスクリーニングとして有用である。TTC アプローチの適用は、現在、国際的な諮問委員会によって使用されているリスク評価法と適合性がある。他方、日本の規制当局は、香料の安全性評価における第一段階として提出すべきものとして、*in vivo* 及び *in vitro* 遺伝毒性試験データに加えて、少なくとも一種類の動物における反復投与 90 日間毒性データを要求しており、未だ、*in silico* 法を検討していない。本報告は、世界中の医薬品工業界により生体異物に関してなされた要望に同意して、この考え方を食品関連製品、特に、香料に拡大することを求めている。さらに、本報告は、世界貿易を促進し、費用及び実験動物の使用を削減するために、規制当局が香料に関して、世界的に調和した安全性評価手順、規制指針及び審査手続きを採用するよう、促している。

(Konishi et al. 2014)

（３）地下水

SCP の報告書（2000）によると、EU では、地下水中における農薬等の植物保護製品の有効成分の代謝物の評価において、TTC の概念が実施されている。指針文書では、代謝物が関連性ありとみなされる条件の基準を設定している。関連なしとみなされる代謝物については、TTC アプローチが適用されるべきであり、TTC 値として 1.5 µg/人/日が提案されている。一日の水消費量を 2 リットルと仮定すると、この TTC 値からの地下水中の代謝物濃度の許容上限値は 0.75 µg/L となる。この閾値は、問題の代謝物が、親化合物より生物活性が低く、遺伝毒性物質ではなく、毒性、生殖毒性、発がん性の物質に分類されない場合に限り許容できると考えられている。

(SCP 2000)

（４）医薬品

１）ICH ガイドライン

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）は、TTC の概念を適用した、ICH M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドライン（案）を 2013 年 2 月 6 日に公表し、本案に対し、厚生労働省から意見・情報の募集（2013 年 3 月 6 日）がなされた（厚生労働省 2013）。

ガイドライン案が運営委員会の規制当局代表者によって最終的に採択され、日本・米国・EU の 3 者により合意（調和）された新しい ICH ガイドラインが完成する。この時点で、ガイドラインは表 2-5-2 のステップ 4 となる²。

（ICH 2013）

表 2-5-2 新規 ICH ガイドラインの合意ステップ

ステップ 1	新しい調和ガイドラインを作成する提案が新しいトピックとして運営委員会により承認を受けると、専門家作業部会が設置されます。専門家作業部会では協議を重ねて技術ドキュメント（ガイドライン案のベース）を作成しますが、この技術ドキュメントが専門家作業部会で合意に至るとステップ 1 となります。
ステップ 2	ステップ 2a： 技術ドキュメントの確認 ステップ 1 の技術ドキュメントが運営委員会で承認されるとステップ 2a となります。 ステップ 2b： ガイドライン案の採択 ステップ 2a の技術ドキュメントをベースにしたガイドライン案が運営委員会の規制当局代表者により承認されるとステップ 2b となります。
ステップ 3	ICH の各地域・国の規制当局（日本では厚生労働省）からガイドライン案が公表され、公に意見が求められます。寄せられた意見に基づいて専門家作業部会で協議が行なわれ、ガイドライン案が修正されます。
ステップ 4	ガイドライン案が運営委員会の規制当局代表者によって最終的に合意、採択されるとステップ 4 となります。
ステップ 5	ICH の各地域・国の規制当局において、それぞれの手続きにしたがってガイドラインが実施されます。日本では、厚生労働省医薬食品局から通知されます。

この指針では、潜在的発がんリスクの低減を目的として、変異原性不純物の構造決定、分類、安全性確認及び管理に適用される実用的な枠組みが示されている。適用範囲は、以下とされている。

- ① 臨床開発段階及びその後に製造販売承認申請される新原薬及び新製剤
- ② 新規の製造販売承認申請及び市販製品の承認後申請
 - ・ 原薬の合成法変更により、新規不純物が生成、又は既存不純物の許容基準が上昇す

² 2014 年 7 月 15 日現在； 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0070.html>

る場合

- ・製剤処方、組成又は製造工程の変更により、新規分解物が生成、又は既存分解物の許容基準が上昇する場合
- ・発がんリスクの許容レベルに著しい影響を与える適応症又は投与方法の変更がある場合

不純物の管理措置（表 2-5-3）において TTC の概念をベースとした管理が提言されており、開発初期段階では生涯過剰発がんリスク 10^{-6} ($0.15 \mu\text{g}/\text{日}$) とし、開発後期及び市販製品では生涯過剰発がんリスク 10^{-5} ($1.5 \mu\text{g}/\text{日}$) としている。TTC を適用して原薬及び製剤の変異原性不純物の許容限度値を評価する際には、理論上の生涯過剰発がんリスク 10^{-5} に相当する値 $1.5 \mu\text{g}/\text{日}$ が正当化されている。また、臨床開発において開発全般の経験が限られている初期段階では、管理戦略と手法は十分構築されていないと予想されている。

表 2-5-3 不純物の管理措置

クラス	定義	提案される管理措置
1	既知の変異原性発がん物質	化学物質特異的許容限度値以下で管理する
2	発がん性が不明の既知の変異原物質（細菌を用いる変異原性試験で陽性*、げっ歯類の発がん性データはない）	許容限度値（包括的な TTC 又は補正した TTC）以下で管理する
3	原薬の構造とは関連しない構造アラートを持つ物質、変異原性試験データはない	許容限度値（包括的な TTC 又は補正した TTC）以下で管理するか、又は細菌を用いる変異原性試験を実施し、変異原性がない場合はクラス 5 として扱う 変異原性がある場合はクラス II として扱う
4	構造アラートを持つが、原薬にも同一の構造アラートを持ち、原薬の試験により非変異原性が示されている物質	非変異原性不純物として扱う
5	構造アラートを持たないか、又は構造アラートを持つが、変異原性のないことが十分なデータにより示されている物質	非変異原性不純物として扱う

*又は遺伝子突然変異誘発と関連した DNA 反応性を示唆するその他の関連の変異原性試験で陽性のデータ（例えば、*in vivo* 遺伝子突然変異試験における陽性所見）

暴露期間は、一生涯よりも短い期間（LTL : less-than-lifetime）と考え、一生涯の累積許容量（ $1.5 \mu\text{g}/\text{日} \times 25,550 \text{ 日} = 38.3 \text{ mg}$ ）を LTL 暴露期間における総暴露日数に均等に換算する方法が適用される。間歇投与の場合には、許容摂取量は総累積投与量又は最大許容摂取量（すなわち、 $120 \mu\text{g}/\text{日}$ ）のいずれか低い方を限度とする。また、1 日摂取量は、暴露が一生涯にわたる場合よりも高くなるが、連日投与と間歇（非連日）投与の場合も

リスクレベルを TTC の生涯暴露と同等に維持できるとしている。

個々の不純物に対する許容摂取量は、投与期間が短くなるほど安全係数（SF：safety factor）が増加する。投与期間が 6 ヶ月までは、表の 1 日摂取量に対する発がんリスクは、 10^{-6} 以下である。

また、全不純物に対する許容摂取量は、TTC に基づく許容摂取量を個々の不純物に適用した上で、原薬の規格について規定された複数の変異原性不純物がある場合、臨床開発及び市販製品について、変異原性不純物の合計は下表に従った限度としている。このとき、原薬の規格で管理される不純物のみを合計の算定に用い、製剤中に生成される分解物は、個別に管理し、合計の許容限度値は適用されない。この対応は、化学物質クラスが類似する又は異なる複数の不純物が存在する場合の影響の詳細な解析、TTC には慎重な仮定を取り入れていること、及び極めて低い変異原性不純物レベルで相乗的な発がん作用が認められる可能性が低いことにより支持される。

設定されている一日許容摂取量を下表に示した。

表 2-5-4 一日許容摂取量（ $\mu\text{g}/\text{日}$ ）

投与期間	≤ 1 ヶ月	$>1 \sim 12$ ヶ月	$>1 \sim 10$ 年	>10 年 一生涯にわたる
個々の不純物*	120	20	10	1.5
全不純物	120	60	10 (30**)	5

*投与期間が短くなるほど安全係数（SF：safety factor）が増加するようになっている。

・投与期間が 6 ヶ月までは、上表の 1 日摂取量に対する発がんリスクは、 10^{-6} 以下

**最長 3 年までの臨床開発。妥当であれば市販製品に対しても同様の原則が当てはまる
(別添 1 281～284 頁参照)

(厚生労働省 2013)

2) EMEA の指針

欧州医薬品庁（EMEA：European Medicines Agency）ヒト用医薬品委員会（CHMP：Committee for Medicinal Products for Human Use）は、「遺伝毒性不純物の限度に関する指針」を公表し、閾値関連メカニズムに関して十分な証拠がない遺伝毒性化学物質については、許容不純物レベルを決定するのに TTC の概念を適用することを提案した。医薬物質中の遺伝毒性不純物の許容限度として、 $1.5 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ （ 10^{-5} 生涯発がんリスク推定値に相当）の TTC 値が推奨された。

(EMEA 2006)

また、EMEA の植物医薬品・製剤委員会（HMPC：Committee on Herbal Medicinal Products/preparations）も、植物医薬品・製剤における遺伝毒性物質の評価に関する指針を公表し、遺伝毒性不純物に関する CHMP 指針と同じ TTC の概念を提案している。

米国 FDA は、「遺伝毒性・発がん性不純物に関する産業界への指針」において、各不

純物について 1.5 µg/人/日の暴露レベルを、販売申請を裏付けるための許容認定閾値とみなすとした。また、臨床開発段階においては、より高レベルな閾値が容認される場合もあるとしている。

(EMA 2008)

3) 医薬品中の不純物評価に関する論文

Muller ら (2006) は、潜在的に遺伝毒性を持つ不純物の評価に対する考え方を報告している。医薬品の合成には、しばしば、反応性試薬の使用及び中間体及び副産物の生成が伴っている。これらの幾つかの物質は、原薬及び医薬品の中に存在する低レベル不純物として、最終的な医薬品の中に存在している可能性がある。そのような化学的反応性がある不純物は、同時に、遺伝毒性や発がん性を含んだ、望ましくない毒性ポテンシャルを有している可能性があり、製品リスク評価に対して影響を与えている。本報告は、医薬品における試験、分類、適格性 (qualification)、毒性リスク評価及び不純物の管理に関する手続きについて、概要を示している。発がん性リスク評価について、認められている原則を参照しながら、この報告では、様々な暴露期間にわたって、遺伝毒性のある不純物の摂取に関する段階的 TTC を提案している。この段階的 TTC は、広範囲な遺伝毒性を有する発がん物質の腫瘍原性 (tumorigenic potency) に関する知見に基づいて、発がんデータが限定的であるか又は利用できない遺伝毒性化学物質に関して使用可能である。明らかになった許容一日摂取量は、生涯摂取に関する、およそ 1.5 µg/日から ≤ 1 か月に関する、およそ 120 µg/日にわたり、これらは実質的な安全用量である。

妥当性のある科学的論理に基づくと、これらの実質的な安全摂取量は、臨床開発と医薬品マーケティングのどの段階においても、ヒトのボランティア又は患者のいずれに対しても、受容できないリスクをもたらすことはない。摂取レベルは、生涯にわたって、10 万分の 1 から 100 万分の 1 までの過剰発がんリスクを与えると予測される。そして、この値は、集団の 4 分の 1 を超える現在の生涯発がんリスクを考慮すると、極めて、保守的である。本報告における提案は、臨床的なすべての投与経路及び臨床開発のすべての段階に適用される。本報告に概要が示されている原則を適応する場合、より安全な代替品がなく、生命にかかわる適応症があるような特定の製品タイプについては、特別に配慮する必要がある。

公表された文献又は、遺伝毒性試験のデータ及び変異原性に関連する官能基を同定する比較構造解析を用いて、不純物を以下の 5 つのクラスの一つに分類する。

クラス 1: 遺伝毒性 (変異原性) と発がん性の両方が知られている不純物。

クラス 2: 遺伝毒性 (変異原性) は知られているが、発がん性ポテンシャルは知られていない不純物。

クラス 3: API (医薬品有効成分) の構造に関係していない構造アラートを有し、遺伝毒性 (変異原性) ポテンシャルが知られていない。

クラス 4: API に関係した構造アラートを有する。

クラス 5: アラート構造を有しない、又は遺伝毒性がないことについて十分な証拠がある。

医薬品の不純物に対しては、CHMP Draft Guideline on Genotoxic Impurities に従って、TTC

の概念が用いられ、殆どの遺伝毒性化学物質に対して実質的安全量として 1.5 µg/日の限界量が設定されている。TTC の概念では、動物発がんデータからの保守的な直線逆外挿法 (linear back-extrapolation) に基づいて、若干の制約はあるが、生涯にわたる投与 (又は食品接触物質への暴露 : Bailey ら (2005) を想定して、遺伝毒性を有する不純物に対する、一日あたりのヒト暴露に関する実際的な限界値を設定する。しかし、多くの医薬品は、限定的な期間、限られた人数の患者に対して投与される。その上、治験薬は、良く管理された条件下で、マーケティングに先立って、限られた期間、臨床開発段階において投与される。従って、臨床試験期間に対する、あるいは短期間に対する、遺伝毒性を有する不純物の許容暴露量を決定するためには、実際的な方法をとるのが適切である。そして、生涯よりも短い臨床試験に関する一日あたり許容限界値を決定するために、確率的な作用機序に基づく (総累積投与量への依存性 : Bos ら (2004) 階層的 TTC が使用されるべきである (表 1)。本報告において、概要が示されている保守的な方法においては、特別な理由がない限り、12 か月を超えるすべての暴露 (>12 か月) は、潜在的生涯暴露とみなされる。医薬品の規制では、臨床用途 (継続的又は累積的) が 6 か月を超える場合、臨床用途に関しては「慢性」と見なされるが、遺伝毒性不純物の管理のためには、6 か月摂取を超える場合は生涯暴露とみなすことは、60~70 年の生涯暴露における発がんリスクの計算の根拠とはかけ離れている。

遺伝毒性不純物の許容される限界値設定への TTC の概念の適用は、遺伝毒性不純物の許容される限界値設定は下記のステップに従って行う。

ステップ 1 : 親化合物及び予測される不純物 (構造が同定されたもの及び容易に予測できるもの) の構造アラートの確認及び不純物の上記クラスへの分類

ステップ 2 : クラスに従った定量戦略の策定

ステップ 3 : ADI 及び TTC の概念に基づく API 中の不純物の許容される限界値の設定

不純物のクラス、定量化、リスク評価は、以下のように設定される。

- ・クラス 1 (不純物は既知の遺伝毒性及び発がん物質である)

情報がある場合は、2 年間の発がん試験データ、TD₅₀ 又は MTD を利用して化学物質特異的なリスク (傾斜係数、slope factor) を算出する。TD₅₀ からは下記の式により傾斜係数が算出できる。

$$\text{傾斜係数} = 0.87 / \text{TD}_{50} \quad (\text{Gaylor and Gold, 1995})$$

また、MTD からは下記の式により実質安全量 (10⁻⁶ リスク) が算出できる。

$$\text{実質安全量} = \text{MTD} / 740,000 \quad (\text{Gaylor and Gold, 1995})$$

化学物質特異的なリスクを算出するための情報がない場合は TTC の概念を利用する。遺伝毒性発がん物質の場合は、Munro ら (1999) は適切な TTC として 0.3 µg/日を導出している。これは発がん性未知の遺伝毒性物質に対する一般的 TTC (1.5 µg/日) の 1/5 である。この場合も段階的 TTC を用いる。

- ・クラス 2 (不純物は既知の遺伝毒性物質であるが発がん性ポテンシャルは未知である)
遺伝毒性作用に閾値がある (DNA と反応しない) 場合は、殆ど遺伝毒性のリスクのない暴露レベルを、NOEL 又は LOEL に基づき決定することができる。遺伝毒性作用

に閾値がない場合は、表 1 に示した段階的 TTC を用いる。

- ・クラス 3（構造アラートはあるが、遺伝毒性ポテンシャルは未知）

実験データがない場合は表 1 に示した段階的 TTC を用いる。あるいは実験データを
得る。

- ・クラス 4（API に関連した構造アラートがある）

不純物に親分子と同じ構造アラートがある場合は、親化合物の遺伝毒性試験結果を
用いることができる。親化合物に遺伝毒性がない場合は、通常の不純物と同様に限
界値を設定する。

- ・クラス 5（構造アラートがない、あるいは遺伝毒性がない十分な証拠がある）

通常の不純物と同様に限界値を設定する。

また、毒性学に基づく遺伝毒性不純物の限度値と一般的に認められている達成可能な品
質目標値の釣り合いをとることが重要とされている。潜在的毒性不純物の一日摂取量を制
御することによって、毒性学の懸念は、適切に対処可能である。不純物濃度、医薬品の一
日あたりの用量、投与期間と不純物の ADI との関係については、表 2 に示した。この解析
から、リスクに基づいて、基本的な毒性原則を用いて導かれた階層的 TTC においては、一
日あたりの用量が高く、不純物の量が低い状況の場合、潜在的遺伝毒性不純物について、
合理的な上限値の設定が可能になる。一方で、高 ADI の不純物が、相対的に低い薬物の一
日あたり用量に分散している全く正反対の例を考慮することは重要である。例えば、もし、
一日臨床用量が、4 週間まで、10 mg であった場合、段階的 TTC は、この臨床試験用医薬品
における遺伝毒性不純物の 1.2% の存在を認めることになる（表 2）。このことは、毒性学
的には正当化が可能であるかも知れないが、原薬の総合的な品質を保証するために、不純
物のレベルを制限する必要があるかも知れない。不純物を管理する ICH 品質指針（Q3A (R)
（ICH 2006a）、Q3B (R)（ICH 2006b）及び Q3C（ICH 2011））は治験段階には適用されない
ため、潜在的遺伝毒性不純物の上限値である 0.5% を、12 か月の期間を超えない治験中の低
用量医薬にも適用することが推奨される。

医薬品において、遺伝毒性ポテンシャルを有する不純物の管理は、長年にわたって、ま
すます注目を集めるようになってきている。真の又は仮説的な直線的な用量影響関係に内
在する困難さから、合理的な管理レベルを達成するために、多様な戦略やリスク算定法が
導かれてきた。従って、医薬品開発とマーケティングのために、統一された方法は、有益
であると考えられる。遺伝毒性物質に関する終局的なリスク懸念は、発がん性であるが、
発がん性データは、たいていの場合、利用可能ではない。そのため、以下に示す幾つかの
方法が、提案されている。すなわち、構造活性相関のような代替りのデータに基づくリス
ク評価法、バクテリアを用いた復帰突然変異試験において試験される限定的な遺伝毒性、
遺伝毒性と発がん性の関係に関する知見、及び遺伝毒性を有する発がん性物質に関する実
質的安全暴露レベルの一般的な算定法などである。実際に、この概念の適用性は、出発物
質として使用されている、あるいは、医薬品の合成プロセスにおける中間体として存在す
る、一連の構造アラートを有する化学物質に関して、Dobo ら（2006）によって、明確に実
証された。リスク評価は、生涯暴露に基づき、発がん性物質に関する TTC の一般的な計算
法に従っている。高度に強力な発がん物質に関する幾つかの例外があるが、このレベルは、

およそ 1.5 µg/日に設定可能であり、適切な最大リスクレベルの 10 万分の 1 の過剰発がんケースを反映している。そして、この値は、全体的に、社会の期待に従っており、人口集団における生涯発がんリスクが 4 分の 1 を超えることを考慮すると、極めて保守的である。また、医薬品候補化学物質の臨床試験におきるような生涯暴露よりも短い期間に関しては、(a) ボランティアの治療及び(b) 薬物の便益に関する限定的な知見を考慮するために、100 万分の 1 のリスク算定の厳格さにもかかわらず、このレベルの倍数が許容できる。本法は、医薬品合成の背後にある化学の革新的なプロセス解析及びそれに釣り合った分析能力とともに、患者及びボランティアの安全を保障するものであり、患者の健康を改善する新薬の最速の開発を不適切に阻害することはないであろう。

(Muller et al. 2006)

4) ICH M7 に該当しない医薬品についての論文

Schrenk ら (2013) は、上記の ICH M7 に該当しない医薬品についても、TTC の概念の適用による非臨床安全性評価をホメオパシー療法に用いられる医薬品について検討した。

系統的な毒性試験が得られない状況で、プルサティーラ (*Pulsatilla pratensis* L : 西洋オキナグサ) から作られたホメオパシー調剤の非臨床的安全性を評価する方法を明らかにしている。プルサティーラを含むキンポウゲ科 (*Ranunculaceae* family) の植物は安定したグリコシドであるラナンキュリンを含んでいる。ラナンキュリンは植物に傷がつくと 2~3 分のうちに酵素的加水分解により α,β -不飽和ラクトンであるプロトアネモニンとなり、自然に二量体のアネモニンとなる。一般に二量体は不活性であるため、アネモニンも無害であると考えられるが、実験的証拠はない。また、プロトアネモニンは刺激性がある等、毒性とも関係がある。プルサティーラは、ホメオパシー医薬において、卓越した顕著な重要性を有していることから、例として選択された。

TTC の概念は、当初は化学物質特異的な毒性データがない場合に遺伝毒性/発がん性に対して適用されていたが、その後さらに免疫毒性、神経毒性、発生毒性等も含む全身性の毒性エンドポイントについても適用可能な原理として検討されている。この概念は、類似の分子は類似の構造活性を持つ、という事実に基づいている。

Toxtree による解析によると、プロトアネモニンは遺伝毒性又は発がん性に関する構造アラートを有しない。また、Derek Nexus による分析から、プロトアネモニン又はアネモニンのいずれにも遺伝毒性のアラートがないことが示された。一方、プロトアネモニンは、 α,β -不飽和ラクトン環を持つため、Cramer クラス III 化学物質に分類される。発がん性、染色体損傷、遺伝毒性、変異原性又は生殖毒性に関する報告はなかった。

また、公表文献の検索とレビューからは、*P. pratensis* L 又はプロトアネモニン及びアネモニンのいずれに関しても、遺伝毒性又は発がん性等の重大な毒性リスクに関する証拠は明らかでなかった。この見解は、プルサティーラを長期間臨床的に使用しても、毒性学的懸念を生じないことと一致している。

ホメオパシーは 200 年の歴史をもつ世界中で利用されている補完医療である。米国におけるホメオパシーに関する薬局方の初版本が 1914 年に刊行されていることにみられるように、長期間、臨床応用されてきたために安全性が別途立証されているならば、毒性試験の

実施は必要とされなかった。この報告の目的は、*Pulsatilla pratensis* L.からのホメオパシー調剤を例として、十分な毒性学的調査なしに、リスク評価の手順を確立することである。文献レビューから、プロトアネモニンがこの植物の潜在的な毒性に関して最も関連する成分であることが示されている。構造アラートに基づくと、プロトアネモニンは Cramer クラス III 化学物質に分類され、成人の TTC 値は、180 µg/日である。コンピュータ支援毒性学的手法 (Toxtree 及び Derek Nexus) 又は文献検索のいずれにおいても、プロトアネモニンの遺伝毒性、発がん性又は催奇形性ポテンシャルのいかなる証拠も示されなかった。*P. pratensis* L. から調製された代表的ホメオパシー調剤の最大一日用量によるプロトアネモニン暴露量は、TTC を超えてはいない。

著者らは、今回提示した方法には、透明性と再現性があり、ホメオパシー医薬品の安全性評価法を検討するための、コンピュータ毒性学に関する活用事例シナリオとして、その他のホメオパシー剤に対して適用可能であるとしている。

(Schrenk et al. 2013)

5) 変異原性をもつ医薬品合成中間体の評価に関する論文

Galloway ら (2013) は、医薬品中の潜在的に変異原性をもつ不純物に関し、医薬品合成中間体について構造クラス及び潜在的発がん性を分析し、不純物の安全性レベル算定のためのデフォルト TTC 値を検討した。本研究では、医薬品合成に使用されている変異原性に関する DEREK の構造アラートを有する分子と Gold の発がん性データベース中の変異発がん物質とを比較した。13 社からの 108 の異なる合成経路データを分析した。

その結果、多くの構造アラートを有する物質あるいは変異原物質が、TTC 導出のために用いられた物質よりも潜在的発がん性の低い構造クラスであることが裏付けられた。1 日摂取許容量は多くの構造クラスのデフォルト TTC よりも高く設定することが可能である (たとえば、単官能基ハロゲン化アルキル化合物、及びある種の芳香族アミン類)。Ames 試験で変異原性を示す化学物質中、DEREK アラートを有する物質の割合は 36% から 83% の範囲でであった。構造クラスに従うと、潜在的な変異原物質と見なした物質に対する SAR 解析は控えめであることを示していた。また、アルキルアゾキシ化合物を踏まえて、芳香族アゾキシ化合物を COC として分類する必要がないことがわかった。

(Galloway et al. 2013)

(5) その他

毒性データがないあるいは少ししかないが、暴露量は低いと予測される化学物質のリスク評価において、TTC の概念の適用可能性が多く提案されている。これらには、欧州の新しい化学物質規制である REACH (Registration, Evaluation, and Authorization of Chemicals)、食品添加物及び汚染物質、動物由来食品における動物用医薬品残留物、飲料水汚染物質及び飲料水に接触して用いられる材料、化粧品 (化粧品のための経皮 TTC 開発プログラム) や家庭用ケア製品などの消費者製品、が挙げられる。

1) REACH 規則における適用

EU の REACH 規則については、化学品登録の際に、毒性試験データの添付が求められているが、暴露がないか又はほとんどないことが実証され、その他データが少なく低レベルの生産トン数である物質や、データからはいわゆる導出無毒性量 (DNEL, Derived No Effect Level) が導き出せない物質について、いくつかの要件が満たされれば、試験が免除される「暴露に基づく免除規定 (EBW, exposure-based waving)」があり、包括的 TTC が用いられている。これは FDA における、TOR と類似した規定である。REACH 規則 附属書 VI は、附属書 VII から附属書 X までに規定する標準的な試験制度の適合化に関する一般の規定であり、「3. 物質の個別検討による暴露状況に応じた試験」の「3.1. 附属書 VIII」の 8.6 節と 8.7 節、「附属書 IV」及び「附属書 X」に従った試験は、化学物質安全性報告書で策定したばく露シナリオに基づいて省略することができる。

(別添 1 285~296 頁参照)

(Dewhurst and Renwick 2013)

EFSA (2007) では、化粧品の安全性評価についても TTC の概念の適用が検討されている。TTC アプローチを化粧品に適用する場合、経口試験から誘導された TTC と化粧品に存在する化学物質への全身暴露を比較する。

2) 飲料水のリスク評価への適用

Mons MN ら (2013) は、飲料水中汚染物質に対するターゲット値を導出するための TTC (毒性学的懸念の閾値) 手法の適用について、以下のように報告している。

オランダの Q21 手法において、飲料水の水質確保の手段としてターゲット値が TTC に基づいて導出された。オランダでは飲料水供給企業は、

- i) 有害な健康影響を生じず、
- ii) すべての汚染物質に対して管理措置が非常に有効であり、
- iii) 消費者の信頼が得られるレベルに汚染物質を低減することを目指している。

Q21 においては、飲料水中の汚染物質の閾値としてのターゲット値を TTC を基に設定することを提案している。その際に使用される TTC 値は、遺伝毒性を示唆する物質に対しては 0.15 µg/人/日、非遺伝毒性化学物質に対しては 1.5 µg/人/日である。これにより殆どの有機汚染物質の健康影響が未然に防げると考えられる (例外は表 2 の TTC から除外される物

質)。これより高い TTC は健康影響を生じないとしても、汚染物質は飲料水に属しないとすると倫理的な理念に反する。この理念は欧州飲料水指令における農薬に対する基準 (0.1 µg/L) と同列のものである。

飲料水の経口摂取は日々の暴露の一部であることを考慮し、飲料水の経口摂取の一日摂取許容量 (ADI) における割合を計算に入れる。その割合が不明な場合は、任意の保守的な初期値として 10% を利用する。成人 (体重 60kg) の飲料水消費量は一日当たり 2L とする。以上のような条件で計算すると、遺伝毒性化学物質には 0.01 µg/L、非遺伝毒性化学物質には 0.1 µg/L というターゲット値が導き出される (いずれも丸めた数値)。EFSA (2012a) はステロイドホルモンを TTC アプローチから除外しているが、ステロイドホルモンは表面水にはよく検出される。エストロゲンの ADI は 50 ng/kg 体重/日と報告されており、これに上記と同様の標準条件を適用すると、飲料水中の限界値は 150 ng/L となる。しかし、医薬品として用いられる合成ステロイド等はエストロゲンより吸収率及びバイオアベイラビリティが高いことから、ステロイドホルモンに対しては、慎重を期して、遺伝毒性化学物質と同じ 0.01 µg/L とする。飲料水中に検出された物質の遺伝毒性構造及びステロイドホルモン構造については QSAR を用いて調べることができる

さらに、飲料水中に混合して存在する複数の化学物質に対しては、各物質はターゲット値以下であるとしても混ざることによって望ましくない健康への影響を引き起こすことがありうるため、別個のターゲット値の設定が必要である。その際に重要な概念として濃度加算 (CA) と独立作用 (IA) がある。CA は毒性作用の方式が同じ場合に適用され、混合して存在する各化学物質の濃度 (相対強度で補正して) の合計を飲料水中化学物質の全体とする。IA は毒性作用の方式が異なる場合に適用され、この場合は、影響レベルが足しあわされる。個々の化学物質濃度が閾値濃度よりも低い場合、CA では混合物で毒性影響を生じる可能性があるが、IA では毒性影響を生じないと考えられる。しかし、実際には異なる作用方式を持つ化学物質混合物が単独よりも高い毒性影響を示すことも報告されていることから、CA の考え方を採用すると、混合物の合計濃度が単独物質のターゲット値である 0.1 µg/L を超えてはならないことになる。ただし、実際には毒性作用の方式は複数あり、単独の化学物質に対するターゲット値は既に十分慎重な値である。そこで、現実的なアプローチとして、飲料水中に最もよく検出される汚染物質が約 10 の異なる作用様式を持つと推定し、混合物に適用されるターゲット値を単独物質に対するターゲット値の 10 倍の 1 µg/L とする。この場合、飲料水中の農薬全体の規制上の限界値が 0.5 µg/L であることから、その他の化学物質合計のターゲット値も 0.5 µg/L となる。ただし、この値はあくまで実用上の値である。他方、遺伝毒性物質及びステロイドホルモンの混合の場合は、毒性作用は同じ方式であるため CA が適用され、化学物質合計のターゲット値は単独の場合と同じ 0.01 µg/L とする。混合物の発がん性試験で相乗作用がみられたという報告もあるが、単独物質に対する 0.01 µg/L はすでに保守的な数値であることに留意すべきである。また、ステロイドホルモンに対しては、受容体が異なる場合があるため、一緒に扱うべきではないとする考えもあるが、ステロイド合成経路やステロイド作用経路は相互に深く関係していることから、この考えは取り入れられない。

結論として、TTC アプローチに基づいて、著者らは飲料水中の有機汚染物質に対するターゲット値を提案した。これらのターゲット値は大部分の現行の基準と一致しているが、より保守的である場合もある。これらのターゲット値は水道事業者による水質評価、将来計画、及び政策に適用することが可能であり、研究の枠組みとして利用できる。これらのターゲット値を適用することは一般消費者の飲料水に対する信頼の維持に貢献する。

(Mons et al. 2013)

また、Dieter (2014) は、飲料水における新規分析物の存在を評価するための指針として 1993 年以降の飲料水の健康関連指針値を報告している。ドイツ環境省 (UBA) では 2003 年以降、それまで各国等で設定されてきた HRGV の検討にもとづき、飲料水質中の新規分析物に対する 5 段階の健康関連指示値 (health-related indicative values HRIV) を設けている。著者は TTC (ILSI 2005) と比較しながら、UBA の HRIV の考え方について解説したものである。

飲料水 (源) 中の旧分析物に関する 1993 年以来獲得された専門的知識と、その類推による不完全なヒト毒性データベースしかない新規分析物への外挿から、飲料水中におけるそれらの存在を、以下の 5 種類の予防的健康関連指示値 (HRIV, Health Related Indication Value) の形で暫定的に評価することが可能である。

- ・ HRIV0 : 「強力な」遺伝毒性発がん性に関する構造アラート示す新規分析物の存在を評価するためのものである。HRIV0 は 0.01 µg/L に設定されるか、又は検証された根拠により支持される場合は、0.01 と <0.1 µg/L の間に設定される。暴露源の相対的寄与率 (RSC, Relative Source Contribution) は考慮されない。
- ・ HRIV1 : 0.1 µg/L に設定されている。遺伝毒性ポテンシャルのないことが立証されているほかは他のデータがなく、反証をあげるための実験データが欠落している新規分析物を評価するためのものである。
- ・ HRIV3 : 0.3 µg/L、HRIV4 : 1.0 µg/L、HRIV5 : 3 µg/L にそれぞれ設定されている。これらは非遺伝毒性であることが立証された化学物質 (発がん物質及び非発がん物質) の飲料水中の存在を評価するためのものである。これらの 3 種類の HRIVs は、閾値のある毒性を仮定して、新規分析物の未知の耐容一日摂取量又は TTC に対し、2 L/人/日において最大 10% の寄与率に相当する合理的に最低の代用値 (placeholders) である。

TTC 又は実質安全参照用量 (virtually safe reference dose) に言及する代わりに、HRIV を選択することは、新規分析物に関するヒト健康毒性データベースの形式上の完全性の程度及び情報ポテンシャルに関して、専門家の判断を要求することである。HRIV の超過は、評価を改善するために補完的な毒性データの必要性を示唆するものであり、そのデータの性質と包括性は、超過の程度や予測される期間に依存する。HRIV の規制における役割は、恐らくより高い値である TTC に基づく代替 HRGV_{TTC}、又はあり得る最高の値である科学に基づく HRGV に対する代用 (placeholder) としての役割である。

(Dieter 2014)

3) 化粧品リスク評価への適用

Kroes ら (2007) は、化粧品成分の安全性評価に対する TTC の概念の適用可能性を検討し、以下のように報告した。

TTC アプローチが化粧品に適用された場合、経口試験から誘導された TTC と化粧品に存在する化学物質への暴露を比較する際、全身暴露とは異なっていることを考慮する必要があるだろう。局所適用と経口摂取では、適用された用量が親化合物として体内に入る場合に、異なった比を生ずる結果となる (生物学的利用能、bioavailability)。生物学的利用能における違いは、以下のような理由から生ずる。すなわち、

- (i) 体循環に達する前に、皮膚に比べると小腸及び肝臓におけるより広範な代謝、又は
- (ii) 体循環に達する前に、化学物質の物理化学的性状により、小腸壁に比べると皮膚を横切るより緩慢で不完全な移動

さらに、たとえ、投与された用量の総吸収量が同一であっても、局所適用後のより緩慢な吸収によって、結果的に、血漿中濃度-時間曲線が異なった形状となる。

その上、化粧品に対して TTC 値を適用することは、化粧品最終製品に対して、潜在的な消費者暴露における多様な側面を考慮しなければならない。暴露については、最大濃度において、関連性のある成分 (及び又は不純物) を含む製品を考慮する必要があるだろう。そして、単一の化粧品最終製品にとどまらず、成分/不純物が存在している場合は、毎日の化粧品の使用において、総計を検討することが求められる。さらに、それぞれの化粧品最終製品 (例えば、水で洗い流す (rinse-off) 又は付けたままにする (leave-on) 化粧品) に対するヒト暴露の期間と頻度が考慮されなければならない。最後に、特定の化粧品製品の使用は、毎日ではなく間歇的消費者暴露である。例えば、直接又は酸化性の髪染めは、通常、3-8 週間の間隔で使用される。従って、このような修飾暴露パラメータ (modifying exposure parameters) は、以下に説明されるような暴露推定値に対する適切で保守的な初期補正值 (default correction values) を適用することによって、検討されるべきである。

(Kroes et al. 2007)

① 化粧品香料 (fragrance) 成分 (Bickers et al. 2003 に基づく)

化粧品香料 2,155 物質が化学構造に基づいて分類された (Bickers et al. 2003) が、ほとんどは香料 (flavouring substances) であり、そのうちの多くは TTC アプローチを適用したスキームを用いて 8 年間にわたって JECFA によって評価された 1,614 香料 (flavors) 中に包含されている。Bickers ら (2003) によってリスト化された特定の官能基 (芳香族アミン、オキシム及びニトリル) については、JECFA による評価が行われなかった。多くの化粧品香料は、JECFA によって評価された化学物質の既存グループの一つに割り当てられるため、TTC アプローチを用いた化粧品香料の評価に必要な基礎研究の多くは、既に JECFA によって実施されていた。TTC アプローチの適用は、局所適用から推定全身暴露を検討することが求められる。併せて、初回通過代謝及び解毒が経皮浸透及び経口暴露の間で異なっているかどうかの検討が必要であろう。

②化粧品成分の安全性評価に対して、TTC アプローチを適用するための手順

TTC アプローチ及び化粧品成分の安全性評価に関しては、食品用化学物質に設定された TTC 値の根拠となっているデータベースを使用することが、科学的に正当であることが示された。TTC 値は、Munro ら（1996）及び Kroes ら（2004）により説明されたように、化粧品成分及び製品の使用から生ずる全身暴露の安全性評価に適切である。化粧品成分に TTC アプローチを用いる場合、タンパク質、重金属及び特異的な構造アラートを有する物質については、Kroes ら（2004）のディシジョンツリーと同様に除外されるべきである。さらに、薬理的性質を有するかも知れない又は薬理的性質を有することが疑われている（新規）化学物質についても、TTC の適用から除外されるべきである。化粧品成分の全身暴露に関する TTC 値及び使用に関係した補正係数は暫定的であると見なされるべきであり、ハザード又は暴露に関して化粧品の使用パターン及び経皮吸収に関する新規データが作成されたときに精緻化の対象となり得るであろう。

TTC アプローチは、論理的に局所作用に関して適用可能であろうが、局所作用に関する TTC 値は設定されていない。現在のところ、局所作用を生ずる物質に関するデータベースは、妥当性のある TTC 値を誘導する根拠として使用するには、あまりに限定的である。

TTC アプローチの適用において、適切な暴露評価は最も重要である。専門家グループ（Expert Group）は、SCCNFP の方法論に引き続いて、「化粧品成分の試験及び安全性評価に関する指針注釈（Notes of Guidance）（SCCNFP 2003）」を提案している。経皮吸収及び間欠暴露（intermittent exposure）については、成分又は製品（例えば、ヒトの経口暴露を生ずる化粧品、密封状態（under occlusion）で使用される化粧品、密封されないで使用される化粧品、洗い流す製品）及び評価段階にある化学物質の化学的特性に対応して、初期値補正係数が提案されている。これらの初期値補正係数は、暴露評価モデルに組み込むことが提唱されている。

暴露評価の結果は、ディシジョンツリーにおいて使用されるべきである。また、評価対象物質に関して、すべての利用可能なデータが考慮されるべきである。

化粧品成分及び不純物に対する TTC アプローチの適用に関して、以下のようなステップが提案されている。

1. 関与する製品タイプ、意図された用途及び関連した皮膚面積を定義する。
2. 製品中の成分濃度を定義する。
3. 一日あたりの外部暴露を推定する（SCCNFP 2003、US EPA 1997）。
4. 物理化学的特性に基づいて、成分の皮膚吸収を推定する。
5. 洗い流す製品には保持係数を適用する。
6. 使用パターンを設定する。例えば、毎日又は間欠的な使用、もし、後者の場合は、使用間隔に関係した初期値係数を適用する。
7. 一日あたり人あたり補正内部暴露を計算する（これは、60 kg のヒトの長期平均内部投与量であろう）。
8. 該当する場合、幾つかの化粧品製品がこの対象となる成分を含んでいるとき、集合（aggregate）暴露を計算する。

9. TTC ディシジョンツリーにおいて、この平均集合内部投与量を使用する。(注釈：結果として得られた評価は局所ではなく全身作用に関連するであろう)

ディシジョンツリーは一連のステップから構成され、遺伝毒性に関する構造アラートの有無とその構造から、対応するヒト暴露閾値と暴露レベルの関連性を検討することにより、評価対象物質は健康に対する懸念がない、又は、さらに化学物質特異的な毒性データを用いたリスク評価が必要であるかどうかを結論付けることになる。

(Kroes et al. 2007)

③結論

TTC は、包装材料からの食品中への移行物及び香料の安全性評価のために用いられてきた。本法においては、構造的に関連した化学物質に関する慢性経口毒性データから誘導された TTC 値と推定経口摂取量が比較される。化粧品成分及び不純物に対して TTC アプローチを適用する場合、経口データから導かれた TTC 値を局所経路 (topical route) へ適用する際に、初回通過代謝 (first-pass metabolism) における経路依存的な差が影響するかどうかを検討する必要がある。関連する TTC 値と比較する長期平均内部用量 (long-term average internal dose) は、化学物質の物理化学的特性及び化粧品の使用パターンにより異なる。解析の結果、経口 TTC 値が局所暴露に有効であり、外部局所用量 (external topical dose) と内部用量 (internal dose) との関係が、保守的な初期値補正係数 (conservative default adjustment factors) によって説明され得ることが示された。TTC アプローチは全身作用に関係して、化学物質に固有の毒性学的データがない場合に、既知の化学構造をもっている化粧品成分及び不純物の安全性評価に関して、有用な追加的な手段を与える。

欧州の SCCS (2012) では、化粧品及び消費者製品における化学物質のヒトの安全性評価への TTC アプローチの使用に関する意見を、以下のように公表している。

SCCS/SCHER/SCHENIHR (SCs) は、化学物質のヒトの健康に対するリスク評価のための TTC アプローチの潜在的適用性を評価するように委嘱された。本意見書では、3 SCs の職務に関連して、化粧品及びその他の消費者製品に関する TTC の概念の潜在的適用性に、焦点を置いている。しかしながら、食品、医薬品又は EU 化学物質規制 (REACH) のような他の分野における TTC の適用性については、網羅的な説明がなされているものの、評価はなされていない。SCs においては、TTC アプローチが提案されている様々な製品カテゴリーに関して取組がなされて、意図的に加えられた成分と汚染物又は不純物として存在している物質間の識別可能性について検討された。そして、TTC の概念を利用することによって取り込まれる可能性がある化学物質クラス、暴露状況及び毒性エンドポイントが確認された。同様に、TTC の概念が、リスク評価に適用される前に、特定の化学物質クラス及び又は暴露状況に関して要求される情報量とタイプ (暴露、毒性、QSAR、統計など) についても検討された。TTC アプローチとその有用性を強化するために、必要とされる追加の研究が考慮された。

現在使用されている TTC 値は、2 種類のデータベースから誘導されている。その内、一

つデータベースは、動物試験からの発がん性に関するものであり（Carcinogen Potency Database, CPDB）、730 種の化学物質を含んでいる。他方は、その他の毒性学的エンドポイントに基づいた 613 種の化学物質を含んでいる（Munro データベース）。両方のデータベースは、経口暴露後の全身的影響に基づいている。さらに、経口及び吸入経路による 578 種の工業用化学物質に関する毒性データベース（RepDose）が利用可能である。また、もう一つのデータセットにおいては、ELINCS から選ばれた 813 種の工業用化学物質から構成された、28 日間（756 物質）及び 90 日間（57 物質）亜急性経口毒性試験について、それぞれ、公比 6 と 2 を用いて補正された NOAEL が得られている。また、プラスチック製食品接触材から生じた 232 物質からなるデータセットが、Munro データベースを拡張するために用いられた。このデータセットにおいては、安全ファクターの 100 を適用して誘導された TDI から逆算された NOAEL 値に基づいている。最終的に、逆算された NOEL 及び LOEL 値を用いて、RepDose、Munro、ToxRef 及び Toxbase を複合したデータベースが、最近、利用可能になった。しかしながら、利用可能なデータベースにおいて、複雑な化学構造をもった化学物質については、適切に、表現されていない。

TTC の概念の適用及び消費者製品のリスク評価においては、消費者製品暴露に関して、限定的な情報が利用できる。その理由は、消費者製品暴露においては、非常に多様な製品及び複雑な暴露シナリオにおいて、複合的な暴露経路が関与するからである。多くの製品カテゴリーに関して、品質の高い暴露データが欠損している。使用頻度及び使用量、製品接触期間、濃度、物質から皮膚又は大気への放出又は浸出、その後の皮膚、肺及び経口を介しての吸収に関して、多くの研究が必要とされる。科学的観点からは、意図的に加えられた成分又は不用意な汚染物質によって、誘発された毒性との間には、明確な区別は存在していない。両方のタイプの物質に関する TTC の概念の適用性は、主として、暴露条件及び利用可能なデータベースの品質に依存している。化粧品成分に関する現在のデータベースにおいては、更なる展開と検証が要求される。化粧品成分に関する TTC の概念は、TTC データベースにおいて、十分に説明されている構造クラスに属している化学物質に関してのみ、使用することができる。

(Kroes et al. 2007)

化粧品に関する TTC 値について、安全性を最適化する目的で化粧品のヒトへの反復投与毒性を予測するための統合的 *in silico* モデル（Integrated *in Silico* Models for the Prediction of Human Repeated Dose Toxicity of COSMetics to Optimise Safety (COSMOS)）を、以下のように検討している（COSMOS 2014）。

COSMOS は、欧州委員会（第 7 次枠組み計画）及び欧州化粧品工業会（Cosmetics Europe）との共同出資により、5 か年計画として 2011 年 1 月から開始された。また COSMOS は、最終的に動物実験に置き換わる安全性評価（Safety Evaluation Ultimately Replacing Animal Testing）の達成を目指す欧州研究イニシアティブである SEURAT-1 クラスターの 7 プロジェクトのうちのひとつである。COSMOS では、ヒトに対する化粧品成分の安全性を決定する際に、動物実験の替りにコンピューターモデルを使った方法を開発することを目指した EU プロジェクトである。これには、TTC アプローチ、*in silico* 毒性学（分類、類推（read-across）、

(定量的) 構造活性相関 ((Q)SAR))、*in vitro* データ、生理学的薬物動態モデル (physiologically-based pharmacokinetic model) などのコンピューターツールが用いられる。

COSMOS のパートナーである ILSI-EU の TTC 作業部会は、化粧品成分についてより広範な適用性と規制面での受容性を持たせるように現行 TTC アプローチを拡大する取り組みにおいて、COSMOS への意見・提言を行うための 2 つの専門家グループを設置した。

専門家グループ 1：現行 TTC アプローチの化粧品成分への拡張において適用されるべき基準の作成

この専門家グループは、化学物質や毒性試験の対象基準（品質及び選抜）を提言することにより化粧品向けデータベースの構造・構築についてアドバイスをを行い、またデータ収集の評価を支援する。この新しいデータベースを用いて、化粧品成分の化学的環境を現行の Munro データベースとの比較で評価することにより TTC の化粧品への適用を調べ、また現行の Cramer 分類が適切であるか、さらなる TTC 階層や閾値を確立する必要があるか、などを調べている。

専門家グループ 2：経口から経皮への外挿についての評価

現行の TTC アプローチは経口毒性データベースを基に開発されており、経皮暴露への適用性については疑問が呈されている。この専門家グループは、経口から経皮への外挿に関連する技術的課題に焦点を当て、必要なデータの特定、外挿の実現可能性の評価などを行う。さらに、Kores ら (2007) の報告に基づいた外挿を改良するための可能性のある手法、及びモデル化されたデータの利用の適用性について調査する。

(COSMOS 2014)

（参考１）農薬等のポジティブリスト制度における一律基準導入の経緯

厚生労働省では、食品に残留する農薬、動物用医薬品及び飼料添加物（以下「農薬等」という。）に関し、一定の量を超えて農薬等が残留する食品の販売等を原則禁止するという制度（ポジティブリスト制度）を導入した。ポジティブリスト制度において、食品に残留する農薬等に関して「人の健康を損なうおそれのない量」（以下、「一律基準」という。）を設定するに当たり、TTC の概念が利用されている。

１）ポジティブリスト導入の概要

厚生労働省は、平成 15 年 5 月に食品衛生法等の一部を改正する法律（平成 15 年法律第 55 号）によって改正された食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）に基づき、食品に残留する農薬、飼料添加物及び動物用医薬品（農薬等）について、ポジティブリスト制度を 2006 年 5 月から施行している。この制度では、原則全ての農薬等について、一律基準を含めて残留基準を設定し、基準を超えて食品中に残留する場合にはその食品の販売等の禁止を行うこととしている。残留基準は使用及び残留等が認められる農薬等について設定し、それ以外の農薬等については食品衛生法に基づいて一律基準を定め、これを適用している。一律基準は、国際評価機関や国内で評価された農薬等の許容量等と国民の食品摂取量に基づいて専門家の検討を行い、0.01 ppm と設定した（図 2-5-1）。

関係告示は以下のとおりである。

- ・平成 17 年厚生労働省告示 497 号

法第 11 条第 3 項に規定する「ヒトの健康を損なうおそれのない量として厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める量」を 0.01 ppm とすること。

- ・平成 17 年厚生労働省告示 498 号

法第 11 条第 3 項に規定する「ヒトの健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質」として 65 物質を指定すること。

- ・平成 17 年厚生労働省告示 499 号

法第 11 条第 1 項の規定に基づき、同行の食品の成分に係る規格として、758 の農薬等に関し食品に残留する量の限度を設定し、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品の成分規格の各校について所要の改正を行うこと。

（厚生労働省 2006）

開催年月	審議内容等	審議された部会等
2003 年 10 月～ 2004 年 1 月	暫定基準（第一次案）を公表 意見募集	
2004 年 4 月～8 月	薬事・食品衛生審議会 部会において審議（計 4 回）	食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
2004 年 8 月～11 月	暫定基準（第二次案）、一律基準値（案）及び対象外物質（案）を公表、意見募集	
2004 年 12 月～ 2005 年 5 月	薬事・食品衛生審議会 部会において審議（計 5 回）	食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
2005 年 4 月～6 月	内閣府食品安全委員会における調査審議（計 3 回）	第 90 回食品安全委員会
		第 91 回食品安全委員会
		第 97 回食品安全委員会
2005 年 6 月～8 月	暫定基準等（最終案）の公表とそれに対する意見募集	（2005 年 6 月 3 日）
2005 年 9 月	薬事・食品衛生審議会 部会において審議（計 2 回）	食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
2005 年 10 月	薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会において審議・答申	食品衛生分科会
2005 年 11 月	内閣府食品安全委員会における調査審議	第 115 回食品安全委員会
		第 120 回食品安全委員会
		第 121 回食品安全委員会
2005 年 11 月 29 日	厚生労働省告示	
2006 年 5 月 29 日	食品衛生法第 11 条第 3 項施行	

（厚生労働省 2014 をもとに作表）

3) 一律基準の設定の考え方

一律基準 0.01 ppm は、許容量の検討及び暴露量から設定された。平成 17 年 6 月 3 日にパブリックコメントの募集（厚生労働省 2005a）に際して公表された「食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度における暫定基準の設定について（最終案）」（厚生労働省 2005b）において記されている一律基準の考え方を以下にまとめた（厚生労働省 2005b）。

①一律基準の適用の対象について

国内外において使用される農薬等は、一般にその使用に先立ち、毒性などについて評価を経た後に、使用対象作物や使用量などの制限のもとに使用され、また使用される農作物等に対してその使用方法と毒性評価に基づく残留基準が設定される。従って、一律基準は、基本的に、当該農薬等の使用が認められていない農産物等に残留する場合に適用されるものである。

②許容される暴露量の閾値について

JECFA、米国 FDA 等の安全性評価は香料や間接添加物等に関するものではあるが、化学物質の安全性という観点から農薬等についても準用できるものと考えられることから、許容される暴露量の閾値について 1.5 µg/日を目安とすることには一定の合理性があるものと考えられる。この許容量は、人が一生涯にわたり摂取した場合においても安全を確保できる量と定義されている。

具体的には、「安全性試験成績等に基づく個別のリスク評価がなされていない農薬等の安全性評価」に関しては、「農薬等に関するものではないが、安全性試験成績等に基づく個別のリスク評価がなされていない化学物質について、許容される暴露量を評価した事例」として以下が記されている。

・ JECFA における香料の評価

(香料の安全性評価において、毒性評価が十分でない化学物質について許容される暴露量の閾値：1.5 µg/日)

JECFA においては、香料が食品の通常成分であるものが多いこと、香料の食品への使用量が限られていること及び化学的構造的にグループ化が可能であることを踏まえ、毒性データの乏しい物質を含め香料全般の安全性評価を迅速に行うために構造活性相関を活用し、代謝・摂取量・毒性に関するデータを用い、判断樹に従って判断することとしている。

ディシジョンツリーでは、①構造クラスのカテゴリ、②安全な産物への代謝の予見、③使用条件が構造クラス別の許容暴露閾値であるか否か、④物質あるいはその代謝物が生体成分であるか、⑤当該物質に無影響量 (NOEL) が意図する使用条件下で十分な安全性があるか及び⑥使用実態が 1.5 µg/日以内であることを確認し、閾値内であると判断されるものについては安全性に関する懸念がないとし、判断出来ないものは追加データが必要であるものとしている。

・ 米国医薬食品庁 (FDA) における間接添加物の評価

(容器からの溶出物等の間接食品添加物の規制にあたり許容される暴露量：1.5 µg/日)

器具・容器包装に使用される物質のうち、その成分が食品に混入あるいは混入するおそれがあるものについて、当該物質を使用した際の食品中濃度が 0.5 ppb 以下であることが確認されている、あるいは予測される (これは、一日一人当たり 1.5 µg 以下の食品経由の暴露量 (一日一人当たり固形食品及び液体食品をそれぞれ 1,500 g 摂取した場合) に相当する。) 場合、当該物質が健康や安全性に関わる問題を他に有していないと判断し、食品添加物に関する規則から除外すると規定している。

- ・ 上記の評価根拠となった TTC の考え方に関する主な文献：非発がん性エンドポイントは、いずれも発がん性エンドポイントより感度が低く、発がん性エンドポイントに基づく 1.5 µg/人/日という TTC は適切な安全域を示す (Kroes et al. 2000)。その他、次の文献がある。Munro et al. 1999、Kroes et al. 2002、Kroes et al. 2004。

③安全性に関するリスク評価がなされた農薬等の安全性評価

これまでに我が国又は国際的に JMPR 及び JECFA で評価された農薬及び動物用医薬品（419 農薬等）の許容一日摂取量（ADI）のなかで（表 2-5-6）、1.5 µg/日の 50 kg 体重換算の ADI である 0.03 µg/kg/日未満のものは 3 動物用医薬品（全体の 0.7%）であることから、1.5 µg/日を許容量の目安とすることは妥当であると考ええる。

なお、ADI が 0.03 µg/kg/日未満と評価される農薬等であって、基準を設けない農産物等があるものについては、発がん性等の理由により ADI が設定できない農薬等と同様、個別の農薬等毎に分析法を定め、「不検出」として管理することが考えられる。

表 2-5-6 我が国、JMPR 及び JECFA の評価における ADI の低い農薬及び動物用医薬品

	化学物質名	ADI (µg/kg/日)
農薬	アルドリノ	0.1
	ディルドリン	0.1
	キナルホス	0.11
	テルブホス	0.16
	エンドリン	0.2
	フィプロニル	0.2
動物用医薬品	クレブテロール	0.004
	デキサメサゾン	0.015
	酢酸トレンボロン	0.02
	酢酸メレンゲステロール	0.03
	エストラジオール-17β	0.05

JECFA における香料評価及び米国 FDA の間接添加物の評価において用いられている許容される暴露量の閾値（1.5 µg/日）を体重 50 kg で換算した許容量（0.03 µg/kg/日）と、許容量が最小である農薬（アルドリノ）及び動物用医薬品（クレブテロール）が食品に 0.01 ppm（10 ppb）残留すると仮定する場合、当該農薬等の許容される暴露量に達する食品の量は表 2-5-7 のとおり試算される。

表 2-5-7 0.01 ppm（10 ppb）が残留する場合に許容される暴露量に達する食品の量

	0.1 µg/kg/日	0.03 µg/kg/日	0.004 µg/kg/日
許容量	農薬（アルドリノ）に対する国内及び JMPR の評価における最小値	香料（JECFA）及び添加物（FDA）における毒性学的閾値（1.5 µg/日相当）	動物用医薬品（クレブテロール）に対する国内及び JECFA の評価における最小値
0.01 ppm（10 ppb）残留すると仮定する場合に、許容される暴露量に達する食品の量	0.1 µg/kg/日×50 kg÷10 ppb（µg/kg） =0.5 kg（500 g）	0.03 µg/kg/日×50 kg÷10 ppb =0.15 kg（150 g）	0.004 µg/kg/日×50 kg÷10 ppb =0.02 kg（20 g）

④農薬等の暴露評価

仮に農薬等が 0.01 ppm 残留する食品を 150 g 摂食すると、当該農薬等の暴露量が 1.5 µg/日となる（表 2-5-7）が、①許容量は人が一生涯にわたり摂取した場合においても安全を確保できる量であること、②実際の国民の食品摂取量のうち 150 g を超えるものは米のみであること、③米についてはほぼ自給されており、かつ、農薬取締法の改正等により国内の農薬等の使用が厳正に規制されたことなどを考えると、農薬等の摂取量が許容される暴露量の目安である 1.5 µg/日を一生涯にわたり超えることはあり得ないものと考えられる。

表 2-5-8 国民栄養調査（平成 10～12 年）に基づく一日摂取量

農畜産物	一日あたりの摂取量(国民平均)
米	190 g
小麦	118 g
大豆	56 g
だいこん	47 g
みかん	46 g
乳・乳製品	143 g
豚肉・豚肉加工品	36 g
牛肉・牛肉加工品	21 g
鶏卵・鶏卵加工品	20 g

⑤食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入している国々の事例

食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度を導入している国々では、0.01 ppm から 0.1 ppm という範囲で一律基準が設定されている（表 2-5-9）。なお、同制度の導入が決定された欧州連合においては、0.01 ppm という一律基準が設定された。

表 2-5-9 ポジティブリスト制度を採用している国々の事例

一律基準	
カナダ	0.1 ppm（見直し中）
ニュージーランド	0.1 ppm
ドイツ	0.01 ppm
米国	一律基準は定められていないが、運用上、0.01～0.1 ppm で判断している。

（厚生労働省 2005b）

なお、一律基準をゼロに設定しなかったのは、仮に残留基準の定められていない農薬等の残留を一切認めない（いわゆるゼロ規制）とすると、ヒトの健康を損なうおそれのない微量の農薬等の残留が認められた場合に違反食品と取り扱われることとなるなど、不必要に食品等の流通が妨げられることが想定されたためとしている。

また、農薬等の検査は、食品衛生法に基づき農産物の残留農薬検査について、国内に流通する食品は都道府県等が、輸入時は国の検疫所において、年度ごとに監視指導計画を定めて検査が実施されている。

(厚生労働省 2006)

4) 一律基準告示についての改正及び制定の要旨

残留農薬等に関するポジティブリスト制度が導入された告示に対し、厚生労働省から出された文書（厚生労働省 2005c）では、一律基準告示についての改正及び制定の要旨として次のように記している。

一律基準として厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める量を 0.01 ppm と定めたこと。

国内外において使用される農薬等は、その使用に先立ち、毒性などについて一般的に評価が行われており、その評価結果を踏まえ、使用対象作物や使用量などが制限されたり、使用される作物等に対してその使用方法や当該農薬等の食品に残留する量の限度（以下「残留基準」という。）が設定されており、一律基準は、残留基準が定められていない農薬等に対し適用されることとなること。一律基準については、JECFA による香料の評価や FDA において容器からの溶出物等の間接添加物の評価に際し用いられている『許容される暴露量』や国内又は FAO/WHO 残留農薬専門家会議（JMPR）若しくは JECFA でこれまでに評価された農薬及び動物用医薬品の『許容一日摂取量（ADI）』等を考慮すると、一律基準が適用されるような場合の個々の農薬等の摂取の許容量の目安として 1.5 µg/日を用いることが妥当であると考えられる。我が国の国民の食品摂取量を踏まえ、一律基準によって規制される農薬等の摂取量が当該目安を超えることがないよう、一律基準として 0.01 ppm を定めることとした。

(厚生労働省 2005c)

(参考2) 社会的なインパクト

海外で TTC の概念を食品のリスク評価に適用するにあたり、社会的にどのようなインパクトがあったかについての情報も収集しておきたいとの意見が、本調査の検討会において出された。

TTC の概念の適用に対する社会的な受け入れ状況については、EFSA の TTC に関する見解書ドラフト (2012) に対するパブリックコメント、TTC に対する EFSA の FAQ、2014 年 12 月に開催された EFSA のステークホルダーミーティングにおける欧州の Pesticide Action Network (PAN Europe) の口頭発表資料において、それぞれ以下のように述べられている。

EFSA の TTC に関する見解書のドラフト (2012a) に対するパブリックコメント募集の結果 (EFSA 2012c) では、全体として以下のような内容のコメントが寄せられた。

- ・規制されている物質に適用しようとしているのか、不純物・代謝物・分解物・低レベルの汚染物質にのみ適用しようとしているのかが、明確にされていない
- ・規制されている活性成分/一次成分 (primary ingredients) に対し、現行の毒性データ提出要求に替えて TTC を適用されかねない点に懸念がある
- ・TTC は詳細評価のためのスクリーニングツールとして用いられるのか、追加データ/評価は不要との最終判断を下すためのツールとして用いられるのか

また、リスク管理に関連したコメントとして以下が寄せられた。

- ・TTC アプローチの採用を推奨する際に、リスク管理者との討議を求めているのかどうか。

この質問に対し、EFSA は、確率論に基づいた手法を用いることは、リスクの確率は小さいものの、ある程度のリスクを容認するということを意味するものであり、このような決定はリスク管理者の担当事項であると回答した。

(EFSA 2012c)

EFSA のホームページにおいて公表されている FAQ では、TTC アプローチは、農薬、食品添加物やその他の規制対象物質の認可を得るための近道になるのか? との質問を出しており、これに対し EFSA では、TTC アプローチは、農薬や食品及び飼料添加物のような規制されている製品のリスク評価に代わるものではなく、これらの製品については毒性データの提出が法的に求められている。また、多くの物質カテゴリーについては TTC アプローチの使用が除外されているとしている。

(EFSA 2012b)

欧州における環境の健康影響問題に取り組んでいる NPO である Health and Environment (2012) は、TTC 値は、物質への暴露が健康に危険をもたらす可能性は極めて低いと判断された場合に、物質に対する毒性データを作成する必要性を免除する根拠とされているものであり、TTC の利用によりリスク評価の毒性試験に使用する動物数を減らすことができるが、TTC が広く採用される前に適切に検討するために、動物実験を低減するための他の

オプションが必要であるとしている。

また、TTC は化学物質への暴露によるリスクを評価する確率的な方法であるが、徹底的に実施した毒性試験と同様に正確であると主張されている。その支持者は、TTC は極めて正確であるため、実際に多大な時間、経費と試験動物の生命を費やす低用量での毒性試験から得られる利点は少ないとしている。一方、TTC の使用に関する欠点として、すべての物質の固有の毒性データを生成しない点が認識されており、世界自然保護基金（WWF）と農薬行動ネットワーク（PAN）などのグループは TTC の採用に反対し、物質固有の毒性評価に基づくリスク評価へのアプローチを支持している。著者は、こういった意見の相違は、化学物質について知るべきものが何であるかについての考え方に関する、異なった視点から生じると考えている：一方は、暴露がこの値以下に収まっていれば、物質が安全である蓋然性は非常に高いと言う。他方は、特に欧州では一般的であるが、何事も可能であれば分類してラベル付けしたいと望み、この場合は毒性試験が必要となるとしている。

EFSA のドラフト見解書に対する WWF の意見（現在は一般のアクセスはできない）によると、これらの論点は次のとおりである。混合物効果と、複数暴露源からの複数物質への暴露を考慮する必要性、特に発達段階のクリティカルウィンドウにおいて、物質が低用量作用を起こし得るという証拠、TTC の代替戦略による動物試験削減の可能性、物質のハザードプロファイルを開発する現在の取り組みに及ぼす試験要求免除の影響。

(Health and Environment 2012a, b)

また、Health and Environment は、TTC が健康を適切に保護することへの疑問の理由として、以下の疑問を提示している。

- ・ TTC は規制上の不平等さをもたらすことがあるのではないか？
- ・ TTC の下で低用量試験はどうなるのだろうか？
- ・ TTC は、ある物質が閾値以下で毒性を発現した場合の責任を、混乱させることはないだろうか？
- ・ TTC は、製造者には製品が安全であることを証明する責任があるという原則をむしろむすのではないか？

(Health and Environment 2012c)

2014 年 12 月に EFSA と WHO の共同主催で開催されたステークホルダー会議では、Pesticide Action Network Europe (PAN Europe) から TTC の導入に関する議論が提起されている。その中では、EU の法規は現状のサイエンスから出発することを義務づけているが TTC は数十年も昔のサイエンスをベースとしている、発達神経毒性や内分泌かく乱や他の多くの悪影響がカバーされていない、Cramer 分類は恣意的な方法で構成されサイエンスに基づくものではなく EFSA の累積影響グループとコントラストをなしている、TTC 値の弱者への影響や混合物効果への考慮が足りない、確率論的アプローチではすべての有害影響は許されていないなどの懸念が述べられている。

(PAN 2014)

第3章 化学物質の暴露量の推定方法

1. 器具・容器包装における暴露量の推定

器具・容器包装における化学物質の健康影響評価では、TDI（耐容一日摂取量）及びEDI（推定一日摂取量）を算出し、TDI より EDI が少なければ安全とみてよいと考えられる。EDI は、食品中濃度とその食品摂取量との掛け算で算出され、プラス α は食品以外の環境に含まれている場合等に加えられるものである。

規格値の設定については、EDI を TDI に置き換えて許容される食品中濃度を算出し、試験する規格値に単位を変換したり試験法によって濃度に変換したりすることによって、食品衛生法でいう規格値が計算される。

（ポリオレフィン等衛生協議会 2014b）

器具・容器包装における化学物質の暴露推定量は、食品への移行量から算出する。移行量は、製品の使用条件あるいは食品の種類によって大きく異なる。使用条件については、高温での使用や食品との長時間の接触等の条件の影響が大きい。また、食品の種類については、油が多い場合は油性の物質が溶出しやすくなり、水分を多く含む食品の場合は疎水性の物質は溶出しにくい。

対象とする化学物質の食品中濃度の測定に関しては、食品に含まれている成分と同じ物質の場合は、器具・容器包装からの量の区別ができないため、移行量を計測することは困難である。そこで、米国や EU、日本では、特定の条件下である種の溶媒を食品疑似溶媒として擬似的に溶出試験を行い、その溶出量を移行量として扱っている。試験条件は、消費者が使用する温度や時間は様々であるため、米国や EU では特定の条件を設定して移行量を求めている。

暴露量の推定で用いる食品摂取量は、一日に摂取する食品量を基にするが、使用されている器具・容器包装材料が食品により異なる。例えばポリエチレンの添加剤の摂取量を調べたい場合、全ての食品がポリエチレンに接触しているわけではないため、実際にポリエチレンに接触している食品の量を考慮に入れなければならない。つまり、単純に一日に食べる食品の量ではなく、対象となる物質に相当した食品の摂取量を用いなければならない。これは、材質や製品によって食品と接触する頻度が異なり、あまり使用されていない樹脂（材質）であれば頻度は低くなるので摂取量は小さく、一般的な材質あるいはプラスチック全般に用いられる添加剤であれば摂取量は大きくなる。暴露量の計算では、全食品に対してその材質が接触する割合により補正をする必要がある。

さらに、米国と欧州では許認可の方法が異なるため、設定されている算出方法は異なっている。日本では、暴露量の計算方法の考え方は対象となる物質ごとに対応しており、全体として決まった方法は設定されていない。

（FDA 2007、EC 2011a）

2. 評価機関における暴露量推定

(1) 米国及び EU における摂取量推定方法の違い

米国 FDA では、FCN (Food Contact Notification) により容器包装製品の許認可方式が定められている。対象材質は合成樹脂・紙・接着剤など幅広い。許認可申請は企業ごとに行われ、その企業が製造する工場、製品の材料、製造方法、用途、使用様態、食品接触条件、そのような使われ方をしたときの添加剤あるいは物質の食品への溶出量や毒性等の様々な情報が要求される。

申請での暴露量評価は、その条件での EDI が物質の TDI と比べると低いことを示すことにより安全であるとし、FDA がそれを審査して許認可するという個別認証方式がとられている。具体的に製造方法や製品を特定し、許認可の範囲はその許認可された製品のみとされる。他の企業が全く同じ製品を製造する場合でも認められない。また、同じ企業の同じ製品でも、違う工場における製造など、申請範囲を外れる場合は新たな申請が必要となる。

FDA の場合は、製品の使用用途や使用状況の範囲を特定しているため、摂取量はそれぞれの条件に合わせて推定することが可能である。実際の摂取量に近い値が得られるので、製品や使用条件が限定される場合に有効である。許認可方式に合わせた推定方法が取られている。

(FDA 2007)

一方、EU では、製品として器具及び容器包装、材質は合成樹脂の製品が規制対象とされている。許認可は添加剤ごと（化学物質ごと）の申請でポジティブリスト方式であるため、その添加剤がリストに載った時点で全ての企業が製造する合成樹脂に適用される。そのため、それぞれの製品の使用条件における移行量については不特定であり、具体的な暴露量推定ではない。従ってワーストケースの最大の摂取量を推定し、それが TDI と比べて低いという判断をする。最大を推定しているので実際の摂取量よりも過大な見積もりとなるが、多様な製品・使用条件で利用される場合はこの方法を取ることになる。

(EC 2011a、Plastics Europe 2014)

表 3-2-1 米国及び EU における摂取量推定方法

	米国FDA (FCN)	EU (EFSA)
対象	製品: 容器包装 材質: 合成樹脂、紙、接着剤など	製品: 器具、容器包装 材質: 合成樹脂製品のみ
申請・許認可	企業ごと、製品ごと (個別認証方式)	添加剤ごと (ポジティブリスト方式)
許認可範囲	許認可された製品のみ	すべての企業が製造する合成樹脂製品
	↓	↓
製品および添加剤の使用条件	製品が限定されるので、ある程度推定可能	不特定の企業および製品に使用されるため、具体的な推定ができない
	↓	↓
摂取量推定の方法	製品の使用方法に合わせて推定	最大の摂取量を推定
特徴	実際の摂取量に近い値が得られる。製品や使用条件が限定される場合に有効。	実際の摂取量よりも過大な見積となる。多様な製品及び使用条件で使用される場合に有効。

(国立医薬品食品衛生研究所 六鹿元雄委員 第2回検討会プレゼンテーション資料)

（２）米国における規格設定

１）米国における食品用器具・容器包装の規制

米国では、食品用容器包装材料は、食品に間接的に摂食する物質の一つとして食品添加物の範囲に組み込まれている。米国における食品用器具・容器包装の規制は、食品医薬品局（FDA）が連邦食品医薬品化粧品法（FFDCA、Federal Food, Drug, and Cosmetic Act）により、食品への有害物質混入を規定している。FFDCA は、1938 年に制定された連邦法の施行規則「連邦規則集（CFR、Code of Federal Regulation）において Title21 の 174-178 で定められており、これに準拠していない場合は新たな申請が必要となる。

1995 年に 21CFR170.39 に閾値の規制（TOR、Threshold Regulation）が収載され、食品添加物の一日食事中平均濃度が 0.5 ppb 以下である場合には安全と見なされ、CFR への記載を必要としないこととなった。

（FDA 1995）

また、新規材料については 2000 年に食品接触物質届出制度（FCN）が導入され、食品医薬品化粧品法を改正した食品安全近代化法が 2011 年 1 月に成立した。これは、食源性疾病など食品安全問題がもととなって策定され、行政の基本的枠組みは従来の問題発生時の対応型から問題発生前の予防型に大きく変化した。

（石動 2011a）

現在の 21CFR170.39 は 2014 年に改訂されたものである。（FDA 2014b）

２）FDA の推定摂取量の算出方法

FDA では、食品中濃度は原則として、溶出量と分配係数（f）を掛けて算出される。溶出量は、水・酸性食品の溶出量（10%エタノールを用いて溶出試験をしたときの値）に水性食品の分配係数と酸性食品の分配係数の和を掛けて、水・酸性食品に対する食品中濃度を算出する（水性食品・酸性食品はどちらも 10%エタノールを擬似溶媒とするのでまとめて算出）。アルコール性食品は 50%エタノールを擬似溶媒として用い、脂肪性食品は合成トリグリセリドである Miglyol 812 を擬似溶媒として用いて、同様にそれぞれの分配係数を掛け、3 種類の数値を合計したものを食品中濃度として算出する。使用されている分配係数を表 3-2-2 に示した。また、溶出試験における試験条件は表 3-2-3 のように設定されている。

（NFL 2014）（FDA 2007、2014b）

表 3-2-2 FDA における食品接触材料の分配係数

材質	水性	酸性	アルコール	脂肪性
ガラス	0.08	0.36	0.47	0.09
金属*	0.16 (0.54)	0.35 (0.25)	0.40 (0.01)	0.09 (0.20)
紙*	0.55 (0.57)	0.04 (0.01)	0.01 (0.01)	0.40 (0.41)
ポリマー	0.49	0.16	0.01	0.34
ポリオレフィン	0.67	0.01	0.01	0.31
ポリスチレン	0.67	0.01	0.01	0.31
耐衝撃性	0.85	0.01	0.04	0.10
非耐衝撃性	0.51	0.01	0.01	0.47
ポリ塩化ビニル	0.01	0.23	0.27	0.49
ポリカーボネート	0.97	0.01	0.01	0.01
ポリエステル	0.01	0.97	0.01	0.01
ナイロン	0.10	0.10	0.05	0.75
熱硬化性樹脂	0.17	0.40	0.31	0.12

*: ポリマーコートのある場合、()内はポリマーコートなしの場合

(国立医薬品食品衛生研究所 六鹿元雄委員 第2回検討会プレゼンテーション資料)

表 3-2-3 FDA における溶出条件

使用条件		溶出条件	
		初期条件	保存条件
A	高温(>100℃)殺菌	121℃×2時間*	40℃×238時間
B	沸騰水(100℃)殺菌	100℃×2時間*	
C	66℃以上で熱充てんまたは殺菌	100℃×30分間 または66℃×2時間	
D	66℃以下で熱充てんまたは殺菌	66℃×30分間	
E	室温で熱充てん及び貯蔵	-	40℃×10日間
F	冷蔵貯蔵	-	20℃×10日間
G	冷凍貯蔵	-	20℃×10日間
H	冷凍または貯蔵(再加熱目的)	100℃×2時間	-

*: 50%EtOH または実濃度の EtOH の場合は 71℃×2時間

(国立医薬品食品衛生研究所 六鹿元雄委員 第2回検討会プレゼンテーション資料)

食品摂取量については、1日に3kg摂取することを前提としているが、3kg全てが同じ材質に包装されているわけではないため、消費係数(CF)により補正する。FDAのガイドラインでは、溶出試験を3種類の擬似溶媒で行い、それぞれの溶媒の食品への分配係数を掛けた値を足し合わせ、「食事量(3kg/人/日)」と消費係数を掛けてEDIを算出する。

$$\text{【推定摂取量 (EDI) = } \{ (f_{\text{aqueous}} + f_{\text{acidic}}) \times (M_{10\% \text{EtOH}}) + (f_{\text{alcohol}}) \times (M_{50\% \text{EtOH}}) + (f_{\text{fatty}}) \times (M_{\text{miglyol 812}}) \} \times 3 \text{ kg/人/日} \times \text{CF} \text{】}$$

f_{aqueous} : 水性食品への分配係数

f_{acidic} : 酸性食品への分配係数

f_{alcohol} : アルコール性食品への分配係数

f_{fatty} : 脂肪性食品への分配係数

$M_{10\% \text{EtOH}}$: 10%エタノールへの溶出量 (水性・酸性食品への溶出量)

$M_{50\% \text{EtOH}}$: 50%エタノールへの溶出量 (アルコール性食品への溶出量)

$M_{\text{miglyol 812}}$: miglyol 812 への溶出量 (脂肪性食品への溶出量)

FDA においては原則的に消費係数 (CF) を使用してをおり、これは材質ごとに設定されている。例えばガラスに関する CF の 0.1 は、全食品の 10%がガラスと接触していることを示すが、ポリマーは全体の 40%が接触し、ポリマーの中でもポリオレフィンが 35%、3 種類のポリエチレンやポリプロピレンなどはさらに細かく設定されている。PET の場合は 16% であるが、リサイクル PET に限定すれば 5%としている。リサイクル PET の消費係数は、実際には 5%より低いだが、最低値として 5%を使うこととされている。

(NFL 2014) (FDA 2007)

(3) EU における規格設定

1) EU における食品用器具・容器包装の規制

欧州連合の食品接触物質に関する規則は、2011 年に改正され、現行規則 Regulation(EU) No 10/2011 (2011 年 5 月 1 日施行) が運用されている。この規則には、プラスチック関連の 2002/72/EC とその改定 (7 改定)、塩化ビニルに関する 78/1420/EEC とその改定、移行試験関連の 82/711/EEC とその改定及び 85/572/EEC が統合された。ただし、一部の条項については施行期日を留保した。(EU No 10/2011 第 23 条による)

その後以下のように施行されている。

- ・ 2012 年 12 月 31 日から施行：第 18 条「移行制限の順守評価に関する規則」2 項及び 4 項、並びに第 20 条「欧州連合規則の改正」(指令 85/572/EEC を規則 (EU) No 10/2011 に差し替える)
- ・ 2015 年 12 月 31 日から施行：第 5 条の可塑剤を除く添加物で、容器のふたなどのプラスチックの層やコーティングに使うもの (第 2 条 1 項及び 2 項に記載)、並びに同条グラスファイバー強化プラスチックのサイズ剤に使う添加物について

2008 年以降の規則改正等の概略を図 3-2-1 に示した。

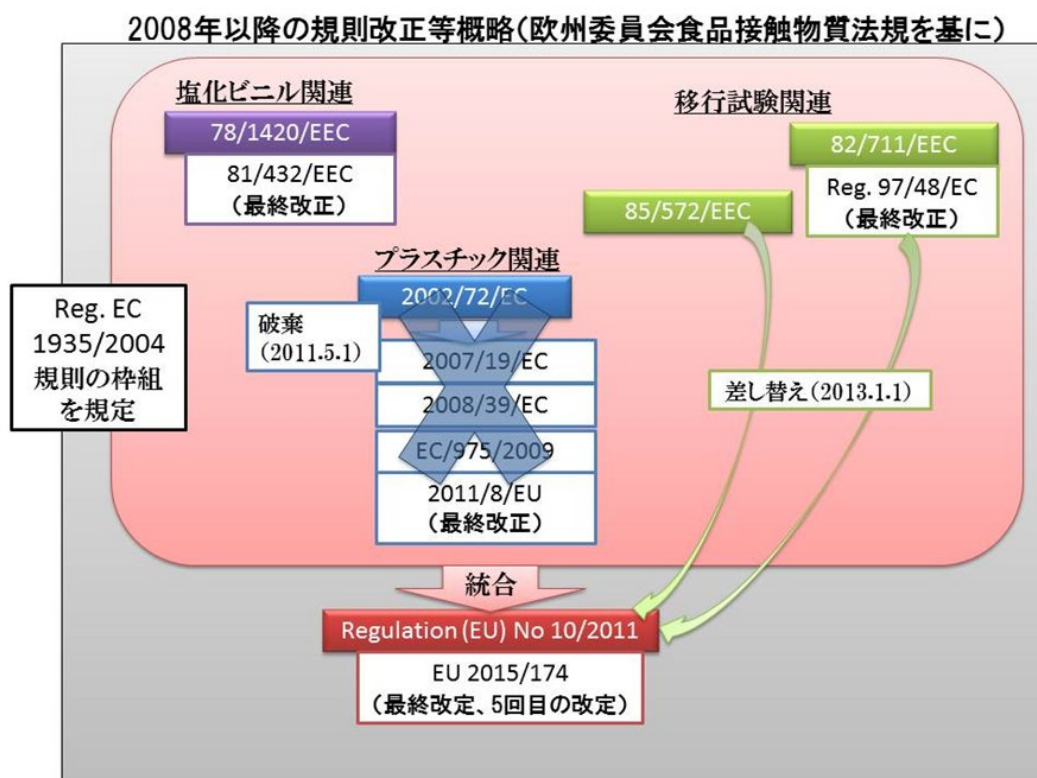


図 3-2-1 EC の食品接触物質に関する規制

(European Commission “Food Contact Materials – Legislative Lists”³ (2015 年 2 月 5 日) を基に作成)

³ European Commission, Food Contact Materials - Legislative Lists
http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/foodcontact/legisl_list_en.htm

(EC 2011b、c、d、e、f)

なお、2011 年以前の枠組みについては、広瀬らの「食品安全委員会 研究成果報告書」(広瀬 2005) 及び石動のまとめ(石動 2011b) に詳しく記載されている。

<「プラスチック規則」(EU) No 10/2011 の施行と規制の枠組>

食品接触材としてのプラスチック利用について、欧州連合全体で包括的に規制する規則は 2011 年 1 月 14 日に公布された。これは「食品に接触することを意図したプラスチック材料及び製品 articles に関する 2011 年 1 月 14 日付委員会規則 (EU) No 10/2011」、通称「プラスチック規則 Plastics Regulation」⁴ (以下、「プラスチック規則」という。) である。

プラスチック規則は、従来の諸規則・指令等を統合するものである。同規則の制定前まで、合成樹脂の食品接触材に関連する法令は、2004 年に制定された通称「枠組規則 Framework Regulation」EC 1935/2004 を包括的枠組みとし、指令 78/1420/EEC とその改正令を主とする塩化ビニル関連の規則、指令 82/711/EEC とその改正令及び 85/572/EEC の二つの流れを汲む移行試験関連の規則、指令 2002/72/EC とその改正令によるプラスチック関連の規則に分立していた(前図)。また、新物質の開発や科学的知見の発展に応じて次々に公布される指令や細則によって、法令全体の体系が煩雑なものとなっていた。同時に、公布に応じて各国が自国法規を改定する必要がある、施行まで大きな時差があった。こうした煩雑さと冗長さを解消するため、欧州連合レベルでの統一かつ包括的体系化が求められた。

((EU) No 10/2011 前文)

プラスチック規則は、48 項目の前文及び全 6 章 23 ヶ条並びに付属書 I～VI から成る。構成は以下の通りである。

タイトル: 委員会規則 (EU) No 10/2011 2011 年 1 月 14 日 食品接触を意図したプラスチック材料及び製品に関する規則

目次

前文 (1)～(48)

第 I 章 総則

第 1 条 主題

⁴ この規則の通称は「プラスチック施行規則 PIM」(英語表記は Plastic Implementing Measures) とされている場合が多い。これは、規則のドラフトまでの段階での通称として使われてきた経緯を反映している。(例えば、SANCO_D1(2009)D/411905, Summary Record of the Standing Committee on the Food Chain And Animal Health held in Brussels on 8 December 2009, Section “Toxicological Safety of the Food Chain.” [2009 年 12 月 8 日付食物連鎖と動物の保健に関する常任委員会「食物連鎖の毒性学的安全性」部会於ブリュッセル])。一方、“食物連鎖の毒性学的安全性”部会於ブリュッセルの通称・略称表記は「食品に接触することを意図したプラスチック材料及び製品に関する規則(EU) No 10/2011 についての連合のガイドライン」に公式に明記されている。規則 EC 1935/2004 に対応する「枠組規則 Framework Regulation」の通称も、同規則に明示されている。

第2条	範囲
第3条	定義
第4条	プラスチック材料及び製品の市場での流通
第Ⅱ章	組成の要件
第1節	認可された物質
第5条	認可された物質の連合リスト
第6条	連合リストに含まれていない物質の逸脱 derogation
第7条	暫定リストの制定と管理
第2節	一般要件、制限及び規格 specifications
第8条	物質に関する一般要件
第9条	物質に関する特定要件
第10条	プラスチック材料及び製品に関する一般制限
第11条	特定移行制限
第12条	総移行制限
第Ⅲ章	特定の材料及び製品に関する特定条項
第13条	プラスチック多層フィルムの材料及び製品
第14条	複合材料多層フィルムの材料及び製品
第Ⅳ章	コンプライアンスの宣言と書類
第15条	コンプライアンス宣言
第16条	提出書類
第Ⅴ章	コンプライアンス
第17条	移行試験結果の記載方法 expression
第18条	移行制限のコンプライアンス評価のための諸基準
第19条	連合リストに含まれない物質の評価
第Ⅵ章	最終規定
第20条	EU 法令の改定
第21条	EU 法令の無効
第22条	移行措置
第23条	施行と適用の開始
付属書 I~VI	

2011年5月1日のプラスチック規則の施行に伴い、「食品類との接触を意図したプラスチック材料及び製品に関連する2002年8月6日付指令2002/72/EC」とその改正令は失効した。また、2012年12月31日をもって「食品類との接触を意図したプラスチック材料及び製品の構成要素の移行試験に必要な基礎的基準を著した1982年19月18日付指令82/711/EEC」及び「食品類との接触を意図したプラスチック材料及び製品の構成要素の移行試験に使用する擬似溶媒リストを著した1985年12月19日付指令85/572/EEC」は、プラスチック規則の第18条「移行制限の順守評価に関する規則」2項及び4項、並びに第20条「欧州連合規

則の改正」によって、同規則に差し替えられた。

第 5 条の可塑剤を除く添加物で、容器のふたなどのプラスチックの層やコーティングに使うもの（第 2 条 1 項及び 2 項に記載）、並びに同条グラスファイバー強化プラスチックのサイズ剤に使う添加物については、その施行が 2015 年 12 月 31 日からと留保された。

なお、2011 年の公布及び施行以降、現在までに 5 回の改正が行われた。現時点での最終改正は 2015 年 2 月 15 日に公布された規則（EU）2015/174（連合リストの修正）である。

また、専門家による作業部会の議論を経て、2014 年 2 月には「食品に接触することを意図したプラスチック材料及び製品に関する規則（EU）No 10/2011 についての連合ガイドライン Union Guidelines on Regulation (EU) No 10/2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food」が、常任委員会の食物連鎖に関する毒性学的安全性部会により承認され、公開された。これは、欧州の専門機関や連合加盟各国の管轄省庁が、プラスチック規則の条項の解釈や採用を行うに当たり問題となる点の解決を助けるためのガイダンスドキュメントである。（下記 URL より入手可能）

(http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/foodcontact/documents_en.htm)

「プラスチック規則」と「プラスチック指令 2002/72/EC」との比較を以下に示す。

- ・ 欧州連合の統一的市場に対して、包括的な規制としている
 - 第 2 条 1 項では規則の対象の範囲を「EU 市場に存在する材料や製品」と明示
 - 「プラスチック指令」の改正（2008/39/EC）により 2010 年から施行された「委員会リスト」いわゆるポジティブリストは、「連合リスト」という名称で継承された
 - 「連合リスト」は「プラスチック規則」の付属書 I に示される
- ・ 従来の諸指令等の内容を一つの規則に統合したことで、多様で煩雑な先行の指令や規則を参照することなく、欧州連合内でのプラスチックに関する規制のあらゆる側面を理解することができる
 - 例えば、「プラスチック指令」において、移行制限については指令 82/711/EEC 及び 85/572/EEC 並びに 2002/72/EC とこれらの改正を参照するよう言及されているが、「プラスチック規則」ではこれらが同規制の付属書にまとめられている
 - 「プラスチック規則」付属書 III に擬似溶媒の説明及び食品と擬似溶媒の対象表が示されるが、これは指令 82/711/EEC と 85/572/EEC その改正を踏襲したものである
 - 同様に同規則付属書 V には移行の適合性検査（移行試験）の方法が詳細に示される
- ・ 「プラスチック指令」から「プラスチック規則」への変更点として見いだせるのは、多層のプラスチックを対象範囲とした点である
 - 「プラスチック指令」第 1 条 4 項では、「複数の層で形成される材料及び製品で、プラスチックのみで構成されない場合、食品接触部がプラスチックのみであっても、本指令の対象とはならない」として、多層フィルムが複合材料で製造された際にはこ

の指令の対象外としていた。

- これに対して、「プラスチック規則」では第2条1項に、EU市場に存在する材料及び製品で、(a)プラスチックのみ、(b)プラスチック多層フィルムの材料及び製品で接着剤又はそれ以外で接合されたもの、(c)上記 a)又は b)のコーティングで覆われた材料及び製品、(d)ふたや閉口部のガスケットを形成するプラスチック多層フィルム又はプラスチックコーティングで、そのふたや閉口部とともに異なる種類の材料の多層フィルムを形成するもの、(e)複合材料多層フィルムのなかのプラスチック層、のいずれかのカテゴリーに入るものを対象とする旨を述べる。
- 上記条項に対応して、第14条1項で「複合材料多層フィルム材料又は製品において、それぞれのプラスチック層の構成部分は一規則に適合するものとする」とし、以下の項でその構造上の特徴や除外・忌避対象、禁止事項等を規定している。

プラスチック規則においては、以下プラスチック素材及び製品に適用される。

- ・プラスチック素材及び製品、ならびにプラスチックで作られている部品
- ・接着剤又はその他の方法で結合された、多層プラスチック及びプラスチック製品
- ・印刷された及び／又はコーティングが施された、プラスチック素材・製品又は多層プラスチック
- ・キャップや蓋の内側でガスケットを構成するプラスチック層及びプラスチックコーティングで、キャップや蓋とともに、素材が異なる複数の層を構成するもの
- ・多素材又は多層のプラスチック素材及び製品

また、規制対象の製品としては、規制対象となるプラスチック素材及び製品には、次のようなものが含まれます。食品業界で使用する食品貯蔵タンク、パイプ、ポンプ、コンテナ、ベルトコンベア。カップ、皿、カトラリーなどのキッチン用品。調理台の表面。冷蔵庫の内壁及び棚があげられる。

(EC 2011b、c、d、e、f)

2) EU の推定摂取量の算出方法

食品接触材料に関する暴露評価の方法について、EFSA (2012a) の CEF-食品接触材料、酵素、香料及び加工助剤に関する科学パネルにおいて以下のように説明されている。

包装のような食品接触材料から食品に移行する物質の暴露評価は他の汚染物質と多くの点で異なる。包装に使用される物質の数はかなり多く、例えばプラスチック製造だけでも1,200以上のモノマー及び1,000以上の添加剤がある。移行のレベルは、食品と包装の接触持続時間、貯蔵時や最終調整時の温度など多くの要因に左右される。

食品接触材料については、通常の暴露推定のように実際の食品中の濃度データと摂取データとの組み合わせによって食事暴露を評価する代わりに、その化学物質の食品への最大移行を計算するためにモデルを使用する (EFSA 2008b)。モデルでは、ヒトは特定の種類の

食品接触材料と接触する食品を毎日 1 kg 摂取すること、及び、その食品 1 kg は 6 dm² の表面積を持つ立方体の形態であることが仮定される。脂肪の多い食品については、純粋な脂肪を 200 g 以上含む食品を毎日摂取する可能性が低いという事実により、5 までの低減の係数の導入が可能であろう。

移行のレベルは、様々な方法によって取得可能である：

- 最も一般的には、食品中の濃度は、標準的食品模擬物質を使った移行試験で取得した移行の測定値から推定される。
- 食品接触材料から食品への移行が完全、すなわち食品接触材料中の当該物質の 100% が食品へ移行すると仮定する。
- 包装関連速度定数及び食品関連取り込み特性を有する理論的な移行のモデル化。移行を過大評価することを目的としている。

まれに、完全な食事暴露評価が加工済み食品（ready for consumption）で測定した濃度に基づいて実施される場合がある。しかしこの場合及び保守的な食事暴露評価を提供するためには、消費者が最大濃度でそのブランドの食品に忠実であることが仮定される。このことは偏向を生じさせるが、忠実な消費者に対するより正確な推定値を提供し、その評価の保護性を保ち、問題とする物質に潜在的に暴露する可能性の高い消費者を確実に考慮に入れることになる。従って、食品接触材料物質への暴露を推定するためのこのアプローチは、現状では通常入手できず結果的に使用困難なデータを必要としている。

（別添 1 316 頁参照）

（EFSA 2012a）

EU のプラスチック規則においては、食品中濃度として最大量を見積もるために、擬似溶媒又は食品への溶出量のうち最大値を $M_{\max}$ として用いる。食品摂取量としては、合成樹脂に接触する食品の量を 1 kg/人/日とし、推定摂取量（EDI）は最大溶出量に 1 kg を乗じた値としている。

【推定摂取量（EDI）= $M_{\max}$ mg/kg × 1 kg/人/日】

ただし、ここでは、添加剤が移行しやすい脂肪性食品では、過大な見積もりとなりやすい。脂肪性食品の割合も 20% から 100% 油というものまで幅が広いとため、食品中の油脂含量に応じた減少係数（Fat Reduction Factor : FRF）（最大 5）を適用する。つまり、脂肪性食品の割合が 20% 程度のものは、減少係数の最大値 5 を使って溶出量を 1/5 とする。100% 油の場合は FRF が 1 である。なお、溶出試験における溶出条件は、表 3-2-4 のように規定されている。

（EC 2011a、Plastics Europe 2014）

表 3-2-4 EU における溶出条件

時間		温度	
食品との接触時間	溶出時間	食品との接触温度	溶出温度
$t \leq 0.5$ 時間	0.5 時間	$T \leq 5^{\circ}\text{C}$	5°C
$0.5 \text{ 時間} < t \leq 1 \text{ 時間}$	1 時間	$5^{\circ}\text{C} < T \leq 20^{\circ}\text{C}$	20°C
$1 \text{ 時間} < t \leq 2 \text{ 時間}$	2 時間	$20^{\circ}\text{C} < T \leq 40^{\circ}\text{C}$	40°C
$2 \text{ 時間} < t \leq 4 \text{ 時間}$	4 時間	$40^{\circ}\text{C} < T \leq 70^{\circ}\text{C}$	70°C
$4 \text{ 時間} < t \leq 24 \text{ 時間}$	24 時間	$70^{\circ}\text{C} < T \leq 100^{\circ}\text{C}$	100°C 、還流
$24 \text{ 時間} < t$	10 日	$100^{\circ}\text{C} < T \leq 121^{\circ}\text{C}$	121°C
		$121^{\circ}\text{C} < T \leq 130^{\circ}\text{C}$	130°C
		$130^{\circ}\text{C} < T \leq 150^{\circ}\text{C}$	150°C
		$150^{\circ}\text{C} < T$	175°C

2つを組み合わせた条件で試験を行う。

(出典：国立医薬品食品衛生研究所 六鹿元雄委員 第2回検討会プレゼンテーション資料)

（４）日本における規格設定

我が国では、合成樹脂製器具・容器包装に係る規制は、食品衛生法（1947 年 12 月法第 233 号）、食品、添加物等の規格基準（1959 年厚生省告示第 370 号）第 3－器具及び容器包装）及び乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（1951 年厚生省令第 52 号）により規定されている。この規格基準はその後逐次改正され、「合成樹脂製器具又は容器包装の規格基準」（最終改正 平成 18 年 3 月 31 日厚生労働省告示第 201 号）として個別規格が定められている。個別規格が設定された合成樹脂の多くは、25 年以上前に当時の厚生省においてリスク評価が行われた。その際、国としては合成樹脂のリスク評価法を特に定めず、ケースバイケースで評価を行ってきた。その後、平成 15 年に食品安全委員会に器具・容器包装専門調査会が設置され、新規樹脂のリスク評価が個別に実施されている。

我が国では、ポリオレフィン等衛生協議会（ポリ衛協）⁵、塩ビ食品衛生協議会（塩食協）⁶、塩化ビニリデン衛生協議会（ビニリデン協）⁷、ポリカーボネート樹脂技術研究会及び生分解性プラスチック研究会が、合成樹脂製の食品接触物質の安全性評価を担当している。

（日本プラスチック工業連盟 2014、製品評価技術基盤機構 2014）

ポリ衛協ではポリ塩化ビニル（ポリオレフィン等衛生協議会 2014a）、塩食協はポリ塩化ビニル及び関連樹脂（塩ビ食品衛生協議会 2014a）、ビニリデン協はポリ塩化ビニリデン及び関連樹脂、ポリエチレン、ポリプロピレンなどの熱可塑性樹脂（塩化ビニリデン衛生協議会 2014）を対象樹脂としている。

ポリ衛協や塩食協が実施している合成樹脂製の食品接触物質の安全性評価基準は、各物質の許容摂取量（ADI）と推定摂取量（EDI）のどちらが大きいかによってケースバイケースで安全性を評価している。EDI の算出方法においては、厚生労働省で行われたポリ乳酸（PLA）中のラクチドの規格値の設定で用いた計算式を使用し、PLA 占有比率という消費係数（CF）に近い係数を用いる。EDI の算出は、最大溶出量に接触面積を掛けるが、消費係数（CF）を使用する場合には、これを体重で割る。

ポリ衛協や塩食協はそれぞれの合成樹脂ごとに EDI を設定して管理しており、EU の全樹脂を対象とする管理手法や、FDA のように個別の製品ごとに試験を行わず、形式上折衷案を取っている。ただし、各協議会により具体的な許容摂取量及び推定摂取量の求め方や条件を設定している。

（ポリオレフィン等衛生協議会 2014b、塩ビ食品衛生協議会 2014b）

なお、紙・板紙製の食品包装容の安全性については、日本製紙連合会を中心に、日本印刷産業連合会、全国段ボール工業組合連合会、全国クラフト紙袋連合会により自主規制が設けられ、パルプ及び抄紙工程で使用する化学物質の管理体制の整備が行われている。

（中川 2015）

⁵ ポリオレフィン等衛生協議会ホームページ <http://www.jhospa.gr.jp/>

⁶ 塩ビ食品衛生協議会ホームページ <http://www.jhpa.jp/>

⁷ 塩化ビニリデン衛生協議会ホームページ <http://vdkyo.jp/>

3. 暴露量推定に関する文献情報

(1) 暴露量推定方法に関する文献

1) TTC の概念を用いた香料のリスク評価における暴露推定方法

JECFA は、2009 年に公表した EHC 240 (Environmental Health Criteria 240) 「食品中の化学物質のリスク評価に関する原則及び方法」において、TTC の概念の香料の食品影響評価への適用に際する食事経路暴露量推定に対する考慮事項を以下のように記載している (IPCS 2009)。

①MSDI 推定値による暴露量推定の検討

JECFA は、1996 年の第 46 回会議で香料の安全性評価手順を最初に採用した時に、香料の推定食事経路暴露量を求めるための実際的かつ現実的な方法は、様々な地域の年間生産量データを用いることであるとした (JECFA 1997)。調査に基づくこの推定値は最大一日摂取量 (MSDI) とし、総年間生産量は生産される香料のすべてについて報告されるわけではない (報告されるのは 60~80%) ことを考慮し、香料の消費は検討対象集団のそれぞれについてわずか 10%に過ぎないことを前提として導出された。MSDI 推定値は当初、米国及び欧州における生産データと集団データに基づくものであったが、その後各会議で最近の生産データを提出するよう業界に要求し、第 68 回会議 (JECFA 2007b) では、欧州、日本及び米国の調査で報告された年間生産量に、0.8 の補正係数が適用された。

JECFA は第 46 回会議以後の会議でも MSDI アプローチを支持したが、香料の食事経路暴露量の推定に際して MSDI を用いることには限界があることも検討した (JECFA 2001、2005、2006、2007b、2009)。具体的には、生産量の低い香料が一定の食品に高レベルで添加される可能性があり、生産量の高い香料が様々な添加レベルで非常に数多くの食品中に存在する可能性があることが懸念された。

MSDI 推定値では、一部の香料の添加レベル分布が様々な食品カテゴリー経路及び食品カテゴリー内で不均一になり、その結果、その香料の食事経路暴露量の分布も不均一になることを考慮に入れることができない。そのため MSDI を用いた場合、ある香料を含む特定の食品を常に摂取する消費者の食事経路暴露量を過小評価する恐れがある。

JECFA は第 65 回会議において (JECFA 2006)、香料の食事経路暴露量の可能性を、米国で公表された一般に安全と認められているレベル (GRAS) 2、すなわち添加レベルデータに基づいて推定するため、既存の食事モデルを検討した。このような食事経路暴露量推定のためのモデルでは、同じ香料を含むいくつかの食品カテゴリーの大部分を 1 日に摂取することを前提として、考えられる平均 1 日摂取量 (PADI)、理論的添加最大 1 日摂取量 (TAMDI)) を検討した。しかし、このような食事モデルから推定した食事経路暴露量は、前提が保守的であったために香料の食事経路暴露量の現実的な推定値ではないと見なされ、本手順での使用に適していないとされた。以上の結果から、JECFA は香料の安全性を評価するための最も適切なアプローチをさらに検討すべきであると勧告した。

②SPET による暴露量推定の検討

JECFA は、その後の会議（JECFA 2007a、b、2009）で評価した香料に関して、業界が提供した推奨使用レベルの詳細情報を検討した。香料の食事経由暴露量を推定する新たな方法として、「特定食品からの摂取に基づく摂取量推定法」（SPET）が 2008 年（JECFA 2009）に合意された。

SPET による推定は、FEMA の GRAS レベル 3 とは異なり、業界が提供した添加レベルに基づく香料を含む食品の一部のみを 1 日に摂取することを前提としている。SPET は、対象とする香料を含む特定食品を多量に摂取する消費者ではなく、毎日常に摂取している消費者の長期的な食事経由暴露量を示すことを目的としている。

SPET では、香料を含む可能性が高い全ての食品カテゴリーを特定し、これら各カテゴリーの単一の「標準的な」部分に添加レベルを割り当てた上で、最も多い食事経由暴露量の一因となっている可能性が高い単一の食品カテゴリーを特定する。標準的な部分とは、長期にわたり毎日摂取していることを前提として、消費者による当該食品カテゴリーの平均食品摂取量を表すと考えられている。標準的な部分は食品カテゴリーに関する国民食事調査で報告された食品摂取量の多さを反映するものではなく、したがって長期的な摂取パターンをより現実的に予測するものである。

欧州、日本及び米国のうちいずれかにに関して添加レベル及び生産データが入手可能な 225 種の香料の MSDI 推定値及び SPET 推定値の分析の要約が、JECFA の第 69 回会議で報告された（JECFA 2009）。ほぼすべての事例（>90%）で SPET 推定値は MSDI 推定値を上回り、かつ SPET 推定値は、当該構造クラスの TTC を上回る可能性が、対応する MSDI 推定値より高かった。クラスⅢでは SPET 推定値が TTC を上回る頻度が最も高かったが、クラスⅠ及びⅡの場合も同様であった。

JECFA は上記の結果、MSDI 及び SPET による食事経由暴露量推定値は、互いに異なる補足情報を提供するものと結論付けた（JECFA 2009）。香料の食事経由暴露量の分布が不均一になる可能性に対しては、本手順に 2 つの食事経由暴露量推定値（MSDI 又は SPET）のうち高い方の数値を用いて対処することとなった。

ここでは、化学物質の構造、生産レベル、又は香料群に基づいて基準を設けたが、MSDI では食事経由暴露量が過小評価されるため SPET 推定値を用いる香料を特定することは不可能であったため、JECFA はその後検討する香料の全てについて、SPET 推定値を本手順に取り入れる必要があると結論付けた。

また、JECFA は、食事経由暴露量の SPET 推定値が MSDI 推定値より高い場合は、本件手順のディシジョンツリーのステップ A3 及び B3 に SPET 推定値を追加することが、ごく限られた数の事例においてはより包括的な評価につながる可能性があるとは指摘している。本手順を用いてすでに評価した香料を再評価する必要はないと考えられた。

(IPCS 2009)

③FACET 暴露ツール

Food Packaging Forum (2014b) では、欧州の香料・添加物・食品接触材料暴露タスク (FACET、The European Flavours, Additives, and food Contact materials Exposure Task) プロジェクトにお

いて開発された香料、食品添加物、包装材料などの食品接触材料の暴露量を図るためのソフトウェア FACET について、以下のように紹介している。

欧州委員会（EC）の欧州共同研究センター（JRC）は、食品中の添加物などを計測するためのソフトウェアを公開した。香料、食品添加物、包装材料などの食品接触材料の暴露量を図るためのソフトウェア FACET は、2012 年に終了した食品添加物含有量などに関する情報をデータベース化する 4 年間のプロジェクト FACET の成果を形にしたものである。ビン入りと缶入りなど異なる包装の製品中の香料や食品添加物の量を比較することもできる。

欧州の香料・添加物・食品接触材料暴露タスク（FACET、The European Flavours, Additives, and food Contact materials Exposure Task）プロジェクトは、欧州における香料・添加物・食品接触材料（FCM、Food Contact Materials）からの化学物質の食品からの暴露を推定する、自由にダウンロード可能なツールを開発した。このプロジェクトは 2008 年から 2012 年の 4 年間実施され、EC の DG リサーチ（DG Research、the Directorate General of Research and Innovation）の共同出資であった。

（Food Packaging Forum 2014b）

2）食品包装材料からの溶出物の暴露推定方法

ILSI（2007）は、食品包装材料からの溶出物の暴露評価についてガイドラインを公表している。このガイドラインでは、暴露評価アプローチによる暴露推定値として、決定論的推定値、精細決定論的推定値、確率論的推定値を挙げている。これらは食品接触材料 FCM からの移行物質に対し推奨される手法である。暴露評価の精度を上げるためには、単純で保守的な仮定を使う決定論的推定から、より詳細で現実に即したデータを使う精細決定論的推定に進化し、もし先行推定を検討した結果その必要性があると考えられた場合は確率論的暴露推定へと進化することができる。しかしながら、段階を下げるたびに複雑性は増す。多くの異なるアプローチがあるように思われるかもしれないが、それらのアプローチは本質的には 2 つの概念、すなわち決定論又は確率論のどちらかに基づいていることを認識すべきである。最初の 3 つのアプローチは、消費量と濃度両方に固定値が割り当てられる簡単な決定論的アプローチとして考えられる。精細決定論的アプローチ又は確率論的アプローチは暴露推定値算出に対して固定点値よりも分布（又はその両方の任意の組み合わせ）を使用する。以下にそれぞれについて、紹介する。

<決定論的アプローチ>

一般的に決定論的暴露推定は、食品消費（摂取）に対して固定値（点推定値）を使い、消費される食品については固定の濃度データを使用する。濃度データは、関連する食品疑似物や食品中で測定したり、摂取量や体重などのパラメータを使用する標準的な仮定を使ってモデル化する場合もある。一般的な例は EU や米国 FDA のアプローチである。その両方とも一点値を使用しており、つまりはそのモデルの結果を決定するためにモデル内での変数に対しては単一の推測（例えば最良の推測や最悪の場合）を使用するわけである。暴

露評価の文脈において、「点推定」という用語は、化学物質の濃度を求めるために食品消費量を固定値（例えば平均又は高レベルの消費値）であらわし、それを固定値で乗じる方法のことである（しばしば平均レベル又は法規制に従った許容上限レベル）（Kroes et al. 2002、Lambe 2002）。点推定はスクリーニングの目的では適切だと考えられ（Parmar et al. 1997）、暴露評価において使用されるデータの種類に応じて保守的なものと精度の高いもの両方の方法を表現できる。このアプローチの限界としては、関連する不確実性を表現することが困難又は不可能であることだ。濃度と消費量データの両方又はどちらか一方に点推定値を使用するのは合計食事量、モデル食事量又は陰膳食事量に適用することができる（Oldring 2006）。

・ EU のアプローチ

デフォルトの仮定では、ヒト 1 人が、6 dm² の単一タイプのプラスチック材料にパックされた食品 1 kg を生涯にわたって毎日食べるとしている。さらに、移行は常に合法的な最大レベルと仮定する。この一般的に保守的なアプローチは、規制の目的で物質を評価するリスク評価プロセスにおいて EFSA が採用しているものである。

・ 米国 FDA のアプローチ

米国 FDA は食品接触材料（FCS）への潜在的暴露推定を、食品中の移行レベル（しばしば移行試験から得られる）と、FCS を含む食品接触品目の使用に関する情報（すなわち FCS を含有する食品接触材料と接触する可能性のあるヒトの食事の一部に関する情報）とを組み合わせる。ある FCS の安全性評価において、米国 FDA は、毎日の食事の濃度（すなわち食事濃度）と FCS からの推定 1 日摂取量（EDI）、すべての規制用途及び有効な食品接触通告からの累積推定 1 日摂取量（CEDI）の両方を使用している。このアプローチは単一用途を意図した FCS の大部分を取り扱うようデザインされている。この計算においては、潜在的暴露を推定するために多くの係数を組み合わせる。消費係数は特定の包装材料に接触することが予想される一部の日常の食事を示している。各食品接触品目に接触する食品の変性を考慮に入れ、米国 FDA は、水性、酸性、アルコール性、脂肪性、乾性の各材料に接触する全食品の少量を反映するため、各包装材料に対し「食品タイプ別分配係数」を算出した。食品接触材料からの移行物質への暴露を計算するため、この情報は次に食品の移行レベル（又は食品疑似物への溶出）及び 1 日あたり 1 人 3 kg の合計食品摂取（固定と液体の合計）と組み合わせる。米国 FDA はこれらの係数を策定するため、食品タイプ、包装表面積、各食品包装カテゴリーの食品包装単位の数、容器サイズの分布、包装重量に対する包装された全食品の重量比率に関するデータを使用している。これら全データは市場データ分析（米国 FDA 2002）から求められた。

・ 一人当たり Per capita アプローチ

一人当たりの食品化学物質摂取推定は事実上すべてのヨーロッパ諸国について実施することができる。それにより異なるヨーロッパ諸国間の比較が可能である。本質的には2つの基本的なアプローチがある：

1. 全集団の平均食品摂取量に予想又は実質移行レベルを乗じる
2. 利用可能な食品化学物質の総量を集団の固体数で割る

一人当たりアプローチの利点は、コストがあまりかからず比較的簡単だということである。一人当たり推定は、より精度の高い推定に対する出発点として使うことができるが、消費者と非消費者の両方をまとめて暴露を平均化しているため、高レベルの消費者に対して斟酌していない。一人当たり推定では、97.5 パーセントイルの消費者に対する暴露には係数3、90 パーセントイルの消費者に対する暴露には係数2を適用できると主張している者もいる (Rees 及び Tennant 1994)。しかしながら、これは単一の食品には有効であったとしても、移行が多く異なる食品中でおこる場合は当てはまらないであろう (Rees、専用通信 private communication)。食事全体に対しては係数2がより適切ではあるが、単一食品の高レベル消費者は一人当たり消費の3倍を消費すると考察している者もいる。高レベル消費者に対する暴露推定の単純な仮定の正確性は不透明である。

<精細決定論的アプローチ>

食品添加物については、欧州委員会の科学協力プログラム (SCOOP) において、二つの決定論的アプローチが同定された。その1つ目のステップ1アプローチは、集団レベルでの食品消費データ (一日平均摂取量又は特定のより高いパーセントイル) を使用し、個々の食品ではなく食品群を利用する (欧州委員会 1998)。食品又は食品群の中に存在することが法的に許されている場合は、100%の存在確率が前提とされ、濃度は合法的最高レベルであるとされる。これは非常に保守的な手法であり、これによる推定値が仮に一日許容摂取量 (ADI) を下回るのであれば、更なる分析は必要とされない。また、食品添加物に対するステップ1アプローチは、多かれ少なかれプラスチック製食品接触材料に関する EU 規制におけるデフォルトの仮定であり、それにおいては、ある物質は全ての原料で法的に認められ、特定移行限度まで全ての食品に移行する可能性がある。

<確率論的アプローチ>

確率論的方法を用いて行われた暴露評価は、概念及びアプローチにおいて決定論的推定方法と類似しており、主要な違いはリスクの変動性及び不確実性を組み入れるために用いられる方法であるということである。それぞれの不確実変数は、単一の数値ではなく分布関数で表すことができる。確率論的技法は従来の決定論的/点推定アプローチよりも優れているように思われる。しかしながら、決定論的技法は消費者の暴露レベルを評価するための伝統的で広く認められた方法であり、監督機関及び業界の両方で使用されている。これについての根拠はもっともなものであり、以下の通りである。暴露の全ての側面及び集団全体に対する潜在的な健康リスクに付随する大きな不確実性は、最悪の事態の想定及び保守的な推定値が消費者を守る最良の方法であると考えられることを意味する (Ferrier ら、2002)。

確率論的モデルの使用は、食品中の汚染物質への暴露を評価する際の第二又は第三の選択肢であるべきである（Kroes ら、2002）。

全てのインプットパラメータが分布であることを確率論的モデリングは要求しないということは注目されるべきである。実際、多くの事例において、確率論的モデリングは変数及び固定値のインプットパラメータで実行することが可能であり、実行されている。

これまでのセクションで説明された方法が決定論的であるのは、暴露の点推定値を生成するために、食品の消費及び移行物質濃度に対する点推定値（固定値）を通常使用する点においてである。しかしながら、現実においては、消費、濃度及び暴露は固定値ではなく変数であり不確かである。例えば、消費は一人一人異なり、濃度データも測定上の不確実性の影響を受ける。

(ILSI 2007)

WHO（2009）では、メラミン及びそのアナログに対する食事暴露が評価され、食事暴露評価に関する背景報告書として次のように報告している。

メラミン（melamine）及びそのアナログに対する食事暴露（dietary exposure）は、食事及び飲料水における食事暴露評価においては、ベースラインレベルによって生じた暴露と食品への意図的な不純物の添加によって生じた暴露とは、別々に検討された。ベースラインレベル源として、メラミン食器プラスチックからの移行、農薬シロマジン（cyromazine）の使用による残留物、食品接触素材の成分として及び塩素含有消毒薬（chlorine-containing disinfectants）の使用による副生物としてのメラミンが含まれた。

メラミンは、食品に使用される特定のプラスチック製品の原料である。低レベルのメラミンの食品への移行が報告されている。食品接触素材からのメラミン及びシアヌル酸の移行による食事暴露については、EFSA、英国食品基準庁、日本政府、中国政府、FDA、ニュージーランド食品安全局等からの利用可能な移行データから、食品中濃度が ≤ 1 mg/kg である可能性があるとして分析した。幾つかの限定的なデータでは >1 mg/kg の濃度を示しているが、試験に用いられた厳しい移行条件（典型的には、3%酢酸、70 °C、2 時間）は、実際に、遭遇することはないであろう。濃度 1 mg/kg を用いて、移行が食品の 25% において発生する（すなわち、成人に関して、750 g/人/日）との仮定を適用すると、成人のメラミンに対する保守的なベースライン食事暴露は、13 μ g/kg 体重/日になるであろうとした。

(WHO 2009)

また、Meek ら（2013）の報告によると、世界保健機関（WHO）国際化学物質安全性計画（IPCS）の事業計画の一環として、複数の化学物質に対する複合暴露の影響をより効率的に評価する方法が開発されている。この計画について、最近国際的な寄与があった。予測された複数の化学物質に対して同時暴露がある場合、この方法を広範囲に適用するにあたり、評価効率を向上させる枠組みが開発された。このアプローチは、評価における資源の節約に加え、研究の焦点を重要な領域に絞るためにも有用であるとしている。

本研究では、枠組みの開発及び事例研究における適用の経験に基づき、複合暴露だけでなく、より一般的にリスク評価の効率を向上させるための優先順位を確認した。このプロ

プロジェクトでは、用語に関する提言、枠組み開発の状況、内容のレビュー及び適用についての検討を行なった。ポリ臭化ビフェニル (polybrominated diphenyls) を例として、問題形成に関する重要な内容、検討する化学物質のグループ化における予測ツールの役割及び段階的評価に関する相対的な不確定及び感度についての明確な概要説明に、特に、重点を置いており、その適用経験の進捗が説明された。プロジェクトでは、複合暴露だけでなく、より一般的な枠組みの開発において獲得した経験及び事例研究における適用に基づいて、リスク評価の効率向上に優先順位が確認され、それに対する勧告提言を行った。

(別添 1 317～318 頁参照)

(Meek et al. 2013)

(2) 溶出試験に関する文献

Elskens ら (2012) は、食品安全性確保のために包装材料及び食品接触材料は移行試験を受けなければならないことから、次のように食品接触材料の溶出試験について、シリコン鋳型に関する溶出算出に関するアルゴリズムに関する提案をしている。

シリコン鋳型の試験は、その適法性を決定するために 3 回の反復試験が必要とされていることから、多くの場合非常に手間がかかる。そこで、当該サンプルの適法性／非適法性を、最初の 2 回の移行試験の結果を用いて予測する一般的なモデルフレームワークが提案された。複数の連続予測因子を持つモデルの結果を潜在変数及びダミー変数を含むクラスのモデルと比較するものである。

モデルの予測能力は、新しい測定セットが利用可能になるたび、交差的及び外的妥当性試験、すなわちモデル再検証試験を用いて試験された。10 mg dm⁻² の合計移行限度においては、予測の相対的不確実性は 10%未満と推定された。 α 及び β のデフォルト値を 0.05 相当とすると、サンプルの適法性として予測できる最大値は 7 mg dm⁻² ということになった。この限界値を越えると、非適法の結果のリスクが有意に増加し、3 回目の移行試験を実施する必要がある。この最後の試験の結果でサンプルの適法性／非適法性が決まる。

(Elkens et al. 2012)

また、Vera ら (2014) は、移行試験を実施した例として、クロマトグラフィー嗅覚検査法及び質量分析法 (GC-O-MS) による市場サンプルの食品包装用材料に用いられている接着剤からの臭気性化学物質の移行を報告した。接着剤は、通常、多層構造の食品包装材料の製造に用いられる。包装された食品と直接接触するものではないが、接着剤中の化学物質は、基質を介して、接着剤から食品へ移行する可能性がある。本研究では、ヒトへのリスクの可能性を評価するために移動物質の濃度を算定することであり、移行により、包装された食品の感覚刺激性に影響するかどうかを決定することである。このために、5 種類の異なった接着剤で製造された固形食品 (トマト、ケーキ、クッキー、パン粉、小麦粉、又は塩) 又は新鮮食品 (ピザとペーストリー) の包装材に関して、合計 12 種類の多層構造材 (積層品、laminates) の市場サンプルが GC-O-MS によって分析された。その結果、25 種類の異なった化学物質がこれらの積層品から検出された。そして、これらの化学物質の 76% が、固形食品模擬物質 (Tenax®) に移行した。さらに、MS 検出限界未満の濃度の化学物質

は、高い修正頻度 (MF%) (modified frequency) をもった臭気判定者によって検出された。食用酢、チーズ及びカンファー (camphor) 臭のある酢酸、酪酸 (butyric acid) 及びシクロヘキサノールが、最も多い化学物質であった。すべての移行データは、特定移行限度 (Specific Migration Limit:SML) 及び Cramer クラスに従って推奨された TTC 値未満であった。

(別添 1 318～319 頁参照)

(Vera et al. 2014)

第4章 国内外の主要な化学物質毒性データベース

TTC の導入可能性を検討するに当たり、TTC 値の設定や検証・見直しのベースとなる既存の毒性試験データ、特に中～長期毒性試験データを収載しているデータベースについて調査した。ここでは、以下のデータベースについて概要を報告する。

- HESS (Hazard Evaluation Support System Integrated Platform : 有害性評価支援システム統合プラットフォーム)
- OECD QSAR toolbox
- RepDose (repeated dose toxicity)
- CHRIP (Chemical Risk Information Platform : 化学物質総合情報システム)
- ACToR (Aggregated Computational Toxicology Resource)
- ToxRefDB (Toxicity Reference Database)
- CPDB (Carcinogenic Potency Database)

1. 有害性評価支援システム統合プラットフォーム

(Hazard Evaluation Support System Integrated Platform : HESS)

<http://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess.html>

有害性評価支援システム統合プラットフォーム (Hazard Evaluation Support System Integrated Platform : HESS) は、独立行政法人製品評価技術基盤機構 (NITE) が、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO ; 平成 19～22 年度) 及び経済産業省 (平成 23 年度) からの受託業務「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」(プロジェクトリーダー : 林 真 (公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター センター長) において、富士通株式会社、国立医薬品食品衛生研究所、Burgas “Prof. Assen Zlatarov” University、国立大学法人東北大学、学校法人関西学院大学と共同で開発した、反復投与毒性のカテゴリー・アプローチによる評価を支援するためのシステムである。

すなわち、カテゴリー・アプローチによる反復投与毒性のデータギャップ補完を支援するためのシステムとして、反復投与毒性の実測試験データや、カテゴリー化のための支援ツールが搭載されている。

なお、各種データベース概要について、本検討会の (独) 製品評価技術基盤機構化学物質管理センター山田隆志委員から検討会の席上、紹介があった。

HESS に搭載されているデータベースは、ラットを用いた 28～90 日間経口反復投与毒性試験データを中心に、2,038 物質、約 3,600 試験データを収載しているが、大きく 3 つのサブデータベースに分かれている。

- ① HESS RepDose : 日本の化審法等における既存化学物質の点検事業で集められた毒性試験データを中心としたデータベースである。ラットを用いた 28 日間以上の反復経口投与毒性試験で、ガイドライン準拠のプロトコルにより GLP 下で行われ、詳細な

データが公表されているものが、主に選定されている。化審法新規物質 50 物質、医薬品 30 物質を含め、合計 688 物質が収載されている。

② COSMOS：欧州の化粧品代替試験法開発プロジェクト（SEURAT プロジェクトのなかのサブプロジェクトである COSMOS）で構築されたデータベースで、化粧品原料を中心とした 852 物質の毒性試験データが収載されている。

③ ToxRef：米国 EPA が公表しているデータベースで、493 物質が収載されている。

なお、後二者とはデータシェアをしている。

データベースとしての主な機能は、毒性データの閲覧、類似物質の検索、及びデータの取り出しである。以下、手順の概要を示した。なお、HESS には、TTC に用いられている Cramer 分類を自動で行う機能も搭載されている。

（１）毒性データの閲覧

HESS に収載されている個別物質の閲覧が可能であり、物質の検索は化学物質名称、CAS 番号、又は化学構造（SMILES 表記、又は描画）により行うことができる。CAS 番号が判明していれば、CAS 番号を用いた検索が最も効率的である。

① 化学物質の識別子（CAS 番号、名称、構造）を入力。

CAS 番号、又は化学構造を入力する（図 4-1-1）。

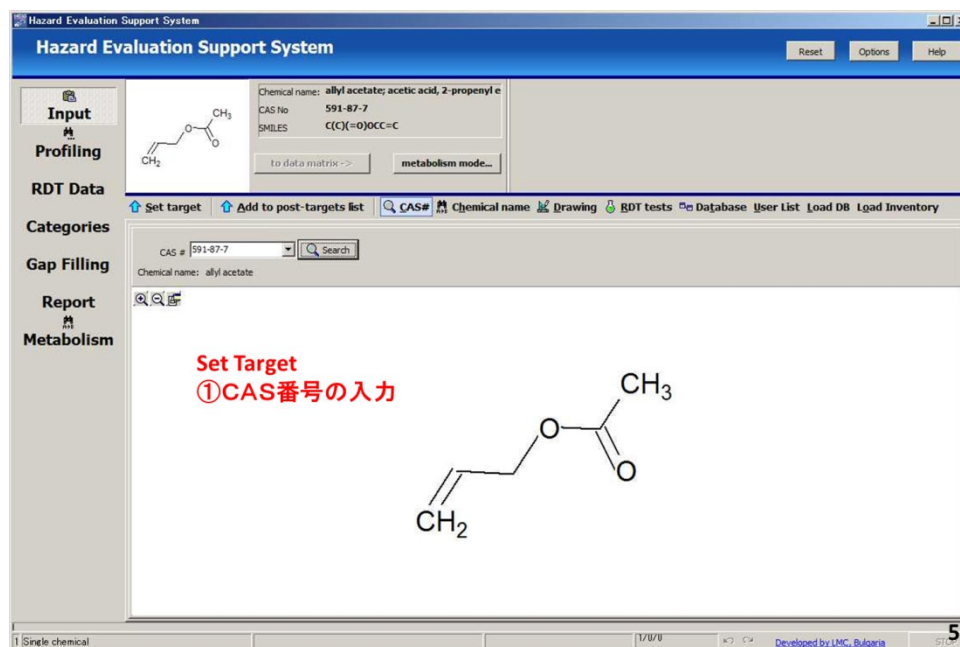


図 4-1-1 CAS 番号の入力

データをセットすると左上の欄に構造が描画される（図 4-1-2）。

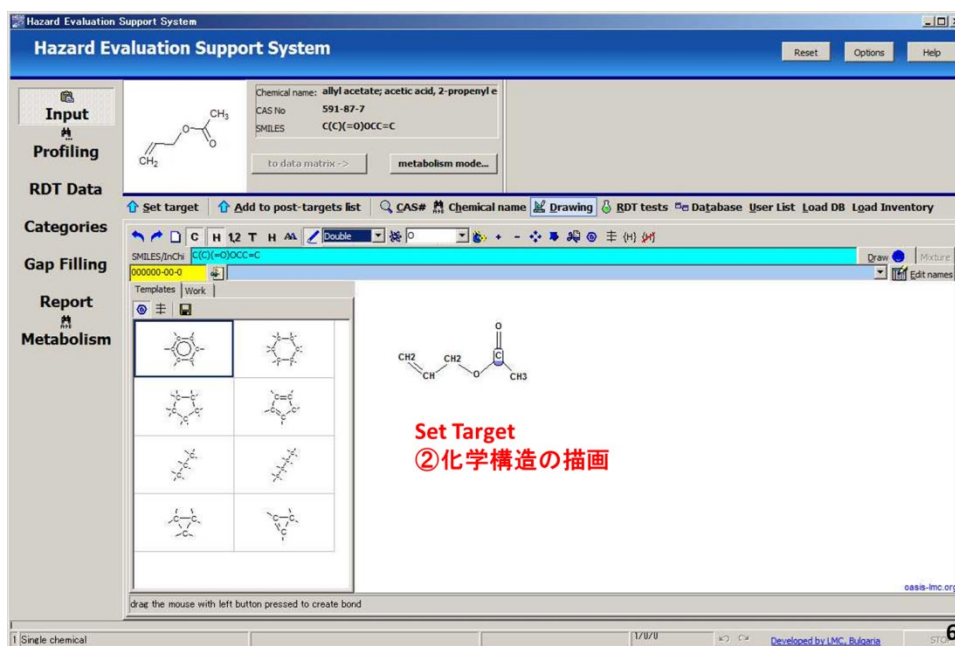


図 4-1-2 化学構造の描画

② プロファイリング

データベースに収載されている様々な情報を収集する。

抽出しようとする情報（官能基、化学反応性、DNA との結合性、代謝、HESS に搭載しているカテゴリー情報など）に関するプロファイラーを選択する（図 4-1-3）。

図 4-1-3 プロファイリング（プロファイラーの選択）

Profiling（図 4-1-3 の①）を実施すると、収集した情報が表示される（図 4-1-4）。

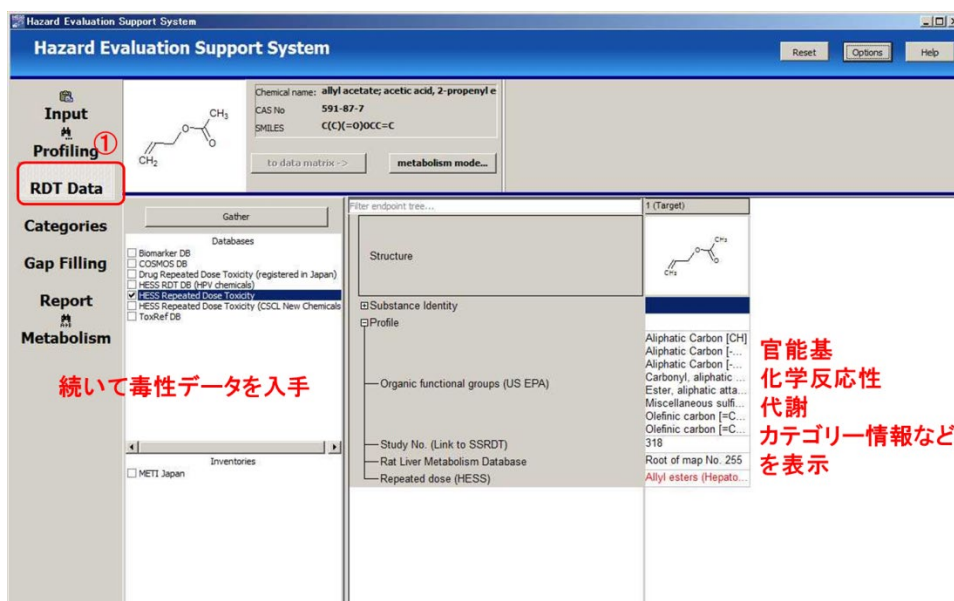


図 4-1-4 プロファイルの表示、毒性情報の収集

③毒性（RDT）データの取得。

図 4-1-5 の画面で毒性データベースを選ぶと、NOEL/LOEL データが表示される（図 4-1-5 (2)）。

反復投与毒性の場合はエンドポイントが多数あるが、500 種類くらいに整理して入力されている。変化が見られた用量が示してあり、そのひとつ下の用量が NOEL という形で入っている。

データツリーを開くと、各エンドポイントの NOEL/ LOEL データを参照できる。

それぞれの数値をクリックすると試験条件詳細が一覧表で表示される。

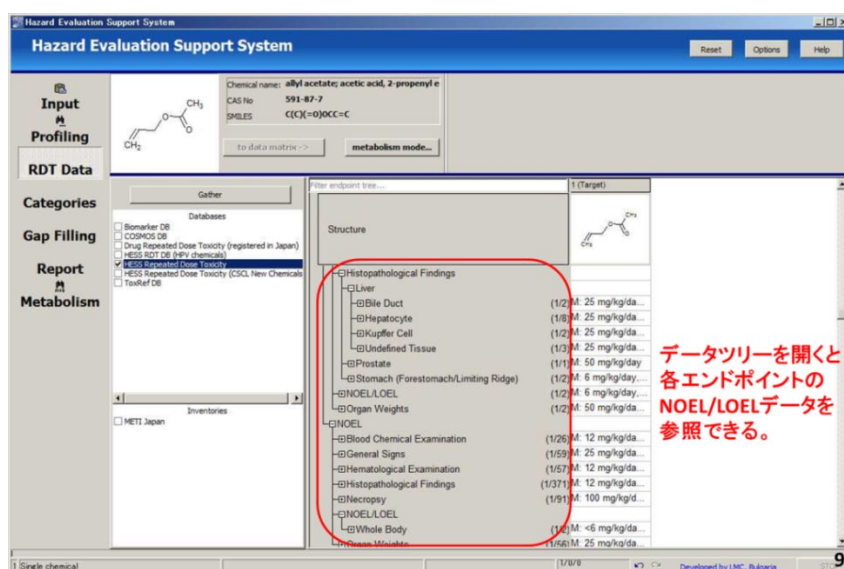


図 4-1-5 毒性データの表示

(2) 類似物質の検索

HESS では、カテゴリー化を支援するために、類似物質の検索しグループ化することが可能である。

グループ化には、官能基、化学反応性、DNA との結合性、代謝、HESS に搭載しているカテゴリー情報など、及び構造類似性 (Structural Similarity ; トポロジカル (原子間距離、隣接原子、ある原子からある原子への経路、環構造の形成など、原子と原資の相対的な位置関係) な類似性と、化学的な特徴 (構成元素、チャージ、結合の種類等) の類似性を合わせたもの。) などの指標がある (図 4-1-6、図 4-1-7)。

第 1 次のカテゴリー化を行った後、異なる方法でさらにサブカテゴリー化を行い、より類似性の高い物質に絞り込むことが可能である。

さらに高度なカテゴリー化のために、作用機序、代謝に関するデータベースも搭載され、これらを用いて様々な情報を収集し、未試験物質の毒性を予測することが可能となっている。

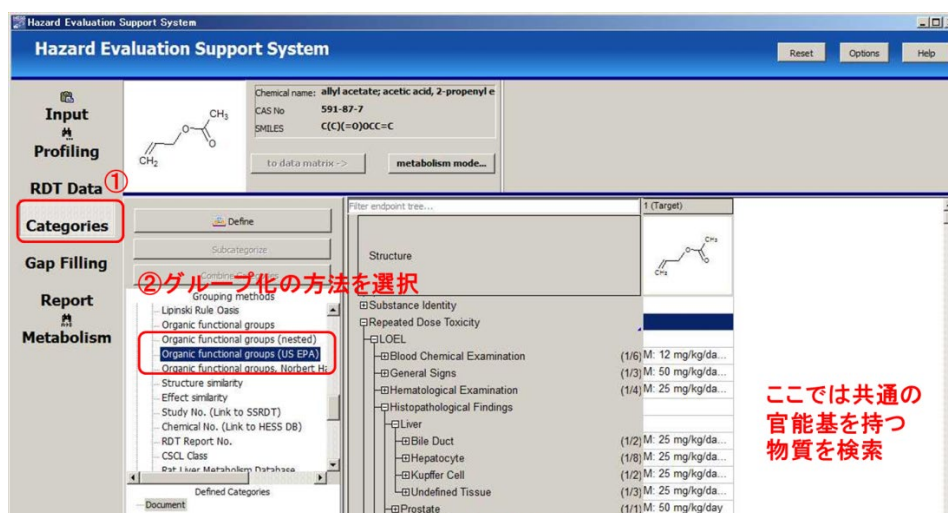


図 4-1-6 グルーピング方法の選択

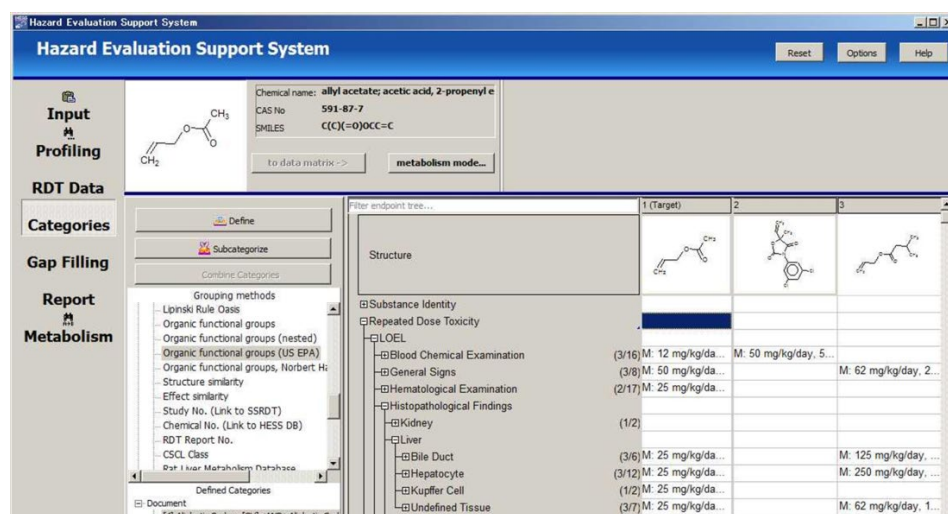


図 4-1-7 類似物質データの表示

（３）データの抽出

HESS に搭載されているデータベースのデータをテキスト形式でエクスポートすることが可能である。

複数のデータベースを合わせてエクスポートもできる。

- ① Lord DB モードを選択した後、エクスポートするデータベースを選択（図 4-1-8）。

図 4-1-8 データのエクスポート

- ② 対象とするデータベースのデータの収集（図 4-1-9）、表示（図 4-1-10）。

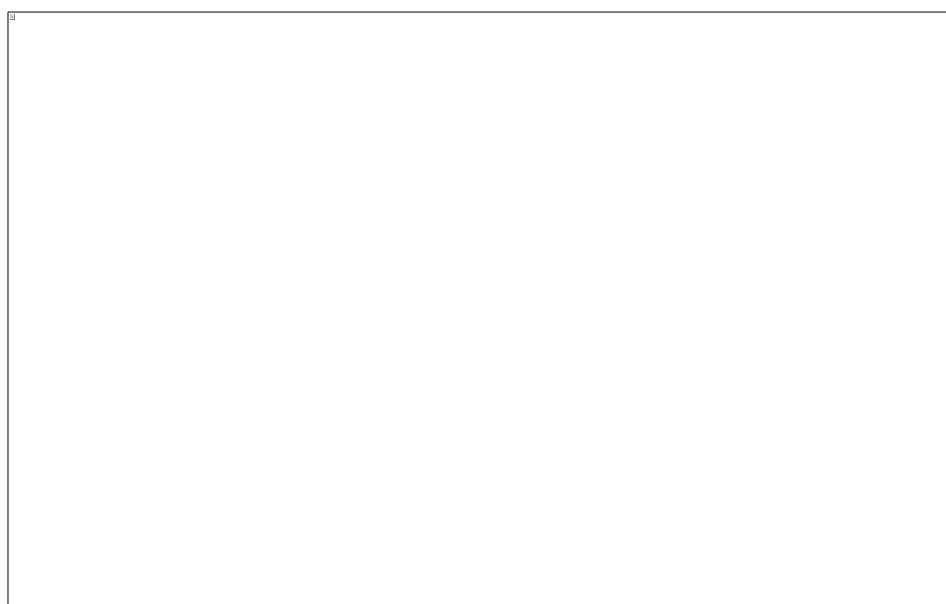


図 4-1-9 データベースに収載されている毒性データの収集



③ 所望するデータ（NOEL/LOEL 等）の選択、エクスポート（図 4-1-11、図 4-1-12）。



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z
	CAS	NAME	SMILES	Duration	Endpoint	Endpoint A Unit	Endpoint Assigned S Database	rGA (CAS+Duration)	Effect	Examination Org	Test Publication Recovery Route	Test cat	Test Group	Year report	Administrative											
2	108-95-5	phenol	c1ccccc1O	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1962/28	main									
3	108-95-5	phenol	c1ccccc1O	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1962/28	main									
4	108-95-5	phenol	c1ccccc1O	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1962/28	main									
5	108-95-5	phenol	c1ccccc1O	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1965/35	main									
6	95-48-7	o-cresol	c1ccccc1O	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1974/28	main									
7	95-48-7	o-cresol	c1ccccc1O	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1974/28	main									
8	108-44-5	o-cresol	c1ccccc1O	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1974/28	main									
9	123-09-8	4-ethylphenol	c1ccc(cc1)C	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1963/30	main									
10	123-09-8	4-ethylphenol	c1ccc(cc1)C	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1964/28	main									
11	123-09-8	4-ethylphenol	c1ccc(cc1)C	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1964/28	main									
12	123-37-0	2,6-di-tert-octylphenol	c1ccc(cc1)C(C)(C)C	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1965/35	main									
13	123-37-0	2,6-di-tert-octylphenol	c1ccc(cc1)C(C)(C)C	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1965/35	main									
14	123-37-0	2,6-di-tert-octylphenol	c1ccc(cc1)C(C)(C)C	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1965/35	main									
15	123-37-0	2,6-di-tert-octylphenol	c1ccc(cc1)C(C)(C)C	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1965/35	main									
16	123-37-0	2,6-di-tert-octylphenol	c1ccc(cc1)C(C)(C)C	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1965/35	main									
17	123-37-0	2,6-di-tert-octylphenol	c1ccc(cc1)C(C)(C)C	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1965/35	main									
18	123-37-0	2,6-di-tert-octylphenol	c1ccc(cc1)C(C)(C)C	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1965/35	main									
19	123-37-0	2,6-di-tert-octylphenol	c1ccc(cc1)C(C)(C)C	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1965/35	main									
20	123-37-0	2,6-di-tert-octylphenol	c1ccc(cc1)C(C)(C)C	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1965/35	main									
21	123-37-0	2,6-di-tert-octylphenol	c1ccc(cc1)C(C)(C)C	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1965/35	main									
22	123-37-0	2,6-di-tert-octylphenol	c1ccc(cc1)C(C)(C)C	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1965/35	main									
23	123-37-0	2,6-di-tert-octylphenol	c1ccc(cc1)C(C)(C)C	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1965/35	main									
24	123-37-0	2,6-di-tert-octylphenol	c1ccc(cc1)C(C)(C)C	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A	Total	NOEL/LOW/Whole body,US	FDA	O	Oral	RDIT	main	1965/35	main									
25	123-37-0	2,6-di-tert-octylphenol	c1ccc(cc1)C(C)(C)C	mg/kg/day	NOEL	mg/kg/day/Repeated ENO	COSMOS	IN/A</																		

データをエクセル形式でexportできる。

186

2. OECD QSAR Toolbox

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/theoecdqsartoolbox.htm>

OECD QSAR toolbox は、HESS と同様、カテゴリー・アプローチによる評価を支援するためのシステムである。当初、反復投与毒性に関するシステムが搭載されていなかったため、HESS の開発が行われ、tool box にも搭載されたという経緯がある。

各国から提供された各種エンドポイントの実測試験データのデータベースと、官能基や構造アラート（毒性発現の原因となる部分構造）などを認識するプロファイラーが搭載されている点も HESS と同様である。Cramer 分類実施ソフトも搭載され、基本的な機能は HESS と共通している。

各種エンドポイントとして、遺伝毒性（*in vitro* の Ames 試験、染色体異常試験、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験等、及び *in vivo* の小核試験、染色体異常試験等）、発がん性、皮膚感作性、眼/皮膚/呼吸器刺激性、反復投与毒性（HESS のデータを搭載）、及び生殖発生毒性のデータが収載されている。このほかエストロゲン受容性など *in vitro* 試験データも搭載されている。また、ヒト健康影響に関するデータのほか、物理化学性状データ、生物分解性と生物蓄積性データや水生生物に関する毒性試験データも収載されている。

TTC に関連する反復投与毒性関連の収載物質は、約 3500 物質程度と思われる（搭載データベースごとの物質数は判明しているが、重複の有無は不明）。

搭載されているデータベースごとの物質数は以下のとおりである。

HESS	608
Munro/EFSA	610
ToxRef (EPA)	406
MHLW	252
ToxCast	1813

上述のように、HESS と機能は基本的に共通であり、操作法も概ね共通である。

3. RepDose (repeated dose toxicity)

<http://fraunhofer-repdose.de/>

RepDose は、ドイツの Fraunhofer ITEM が開発した反復投与毒性のデータベースである。約 1,200 物質について、ラット、マウス又はイヌを用いた経口又は吸入亜急性ないし慢性毒性試験データが、3,400 件収載されている。

なお、HESS と RepDose に収載されている物質について、数年前 NITE で比較した際に、HESS 収載 500 物質、RepDose 収載 700 物質のうち、重複が 100 物質であり、現在は両者とも物質数は二倍程度に増加しているが、重複の割合としてはそれほど変わっていないと考えられる。

データは主にピアレビューを受けた試験で、公的にアクセスできるものが収載されている。代表的な情報源は以下のとおりである

- ・ドイツ MAK 文書
- ・EHC (Environmental Health Criteria)
- ・EU RAR (Risk Assessment Report)
- ・ドイツ BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie: 化学産業保険組合) の報告書
- ・HPV 化学物質
- ・NTP レポート

収載されている試験は、信頼度が評価され以下のランク付けが行われている。

- A OECD ガイドライン準拠又は同等の品質
- B 欠点はあるものの評価には適切
- C 品質評価できない (情報不足)
- D 特定エンドポイント向けの特別なデザイン

収載されている物質は、少なくとも一つ、多いもので 15 の試験データがあり、概ね 1~4 試験が行われている。それぞれの試験について、L (N) OAEL が付与されている。

なお、所見や対応する標的器官の記述法が、著者/試験機関により大幅に異なっているの
で、RepDose ではこれらを表現する標準用語を定めている。

データの検索は、以下の 4 つの情報に関するパラメータを用いる。

- ・化学物質情報: CAS 番号、名称
- ・物理化学性状情報: 沸点、水溶解度、Log PoW、蒸気圧、分子量
- ・試験情報: 動物種、性、投与経路、試験期間 (日)、NOEL 範囲、LOEL 範囲、試験品質
- ・標的器官/影響情報: 標的器官、影響、性、ある影響に関する LOEL

これらのパラメータを適宜組み合わせて用いる。

ある物質の収載データ（すなわち、上記パラメータ）すべてを表示させるには、化学物質情報（CAS 番号、又は名称）のみ入力し、その他のパラメータは特定せずにブランクのまま、「show」欄にチェックを入れればよい。

検索結果として、影響ごとに当該影響の LOEL とともに表示される（図 4-3-1）。例えば、血液学的な影響として、赤血球、白血球、リンパ球、ヘモグロビンなどへの影響がそれぞれの LOEL とともに表示される。なお、これらそれぞれが 1 件のエントリとしてカウントされ、エントリ件数が 100 件を超えるとパラメータの変更が求められる。（従って、物質を特定せずに検索を開始するとパラメータ変更が求められ、本データベース収載の全物質のデータを、一度に表示させることはできない）

また各試験の引用文献は表示されず、Fraunhofer ITEM にコンタクトする必要がある。

Chemical parameter

CAS number

Name

Physical parameter

Boiling point

Water solubility

log POW

Vapour pressure

Mol. weight

Study parameter

Species

Sex

Route

Study duration days

NOEL mg/kg bw/d

LOEL mg/kg bw/d

Study quality

Reference

Please contact Fraunhofer ITEM for further information.

Target/effect parameter

Organ/Target

Effect

Sex

effect LOEL mg/kg bw/d

show

show

show

Log Out

clear form

start query

RepDose

Last data update December 2012

24 entries for 1 substances found

Page 1 2

CAS	Name	Species	Sex	Route	Duration days	study NOEL mg/kg bw/d	study LOEL mg/kg bw/d	Reliability	Organ/Target	Effect	Sex (effect)	effect LOEL mg/kg bw/d
75-07-0	Acetaldehyde	rat	male	inhalation	35	0.000	144.261	D	lung	damage	male	144.261
75-07-0	Acetaldehyde	rat	male	inhalation	35	0.000	144.261	D	nose	hyperplasia	male	144.261
75-07-0	Acetaldehyde	rat	male	inhalation	35	0.000	144.261	D	nose	inflammation	male	144.261
75-07-0	Acetaldehyde	rat	male & female	drinking water	28	125.000	675.000	B	clinical symptoms	food consumption	male & female	675.000
75-07-0	Acetaldehyde	rat	male & female	drinking water	28	125.000	675.000	B	clinical symptoms	water intake	male & female	675.000
75-07-0	Acetaldehyde	rat	male & female	drinking water	28	125.000	675.000	B	forestomach	hyperkeratosis	male & female	675.000
75-07-0	Acetaldehyde	rat	male & female	drinking water	28	125.000	675.000	B	kidney	weight increased	male	675.000
75-07-0	Acetaldehyde	rat	male & female	inhalation	28	0.000	198.000	A	body weight	weight decreased	male & female	495.000
75-07-0	Acetaldehyde	rat	male & female	inhalation	28	0.000	198.000	A	clinical symptoms	mortality increased	male & female	1086.250
75-07-0	Acetaldehyde	rat	male & female	inhalation	28	0.000	198.000	A	liver	weight decreased	male & female	2475.000
75-07-0	Acetaldehyde	rat	male & female	inhalation	28	0.000	198.000	A	lung	weight increased	male	2475.000
75-07-0	Acetaldehyde	rat	male & female	inhalation	28	0.000	198.000	A	nose	degeneration	male & female	198.000
75-07-0	Acetaldehyde	rat	male & female	inhalation	28	0.000	198.000	A	nose	hyperplasia	male & female	1086.250
75-07-0	Acetaldehyde	rat	male & female	inhalation	28	0.000	198.000	A	nose	metaplasia	male & female	1086.250
75-07-0	Acetaldehyde	rat	male & female	inhalation	844	0.000	324.000	A	body weight	weight decreased	male & female	324.000
75-07-0	Acetaldehyde	rat	male & female	inhalation	844	0.000	324.000	A	clinical symptoms	mortality increased	male & female	324.000
75-07-0	Acetaldehyde	rat	male & female	inhalation	844	0.000	324.000	A	larynx	hyperplasia	male & female	324.000

図 4-3-1 RepDose 検索結果

4. 化学物質総合情報システム（Chemical Risk Information Platform：CHRIP）

http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/view/SystemTop_jp.faces

化学物質総合情報提供システム（CHRIP）は、化学物質のリスクに関するデータを、独立行政法人製品評価技術基盤機構（NITE）が独自に整備し、インターネットを通じて無料で公開しているデータベースである。

化学物質管理に関連した多岐にわたる項目（表 4-4-1）を収載している。個別物質に関する総合的な情報を得ることができるとともに、項目ごとの対象物質の一覧をダウンロードすることができる。

表 4-4-1 CHRIP 収載項目

カテゴリー	内容
I. 一般情報	化学物質の一般的な情報。 CAS 番号、日本語名、英語名、分子式、構造式、別名など。
II. 国内法規制情報	化審法、化管法、毒劇法、安衛法など国内の化学物質に関する法規制の情報。 それぞれの化学物質に該当する規制の状況を掲載。
III. 各国インベントリ、規制等情報	海外の化学物質規制や安全性に係る取組みに関する情報。 国連番号・分類、OECD：HPV、REACH：SVHC、TSCA：SNUR、韓国・ベトナム・タイ・インドネシア化学品法、POP s、PIC の対象物質など。
IV. 暴露情報	国内における化学物質の暴露に関する情報。 化審法における製造・輸入量、化管法における PRTR 対象物質の情報
V. 各国有害性評価情報	国内外の機関で評価された化学物質の有害性/リスク評価に関する情報。 GHS 分類結果、有害性評価書、海外のリスク評価書など。
VI. 物理化学性状情報	化学物質の物理化学性状情報。 沸点、融点、対水溶解度、蒸気圧など
VII. 環境毒性情報	環境省生態影響試験結果。 ミジンコ急性遊泳阻害試験、魚類（ヒメダカ）急性毒性試験、藻類生長阻害試験などの環境毒性情報。
VIII. 健康毒性情報	化学物質の人への有害性に関する情報。 作業環境許容濃度、発がん性評価結果、経産省・NITE による安全性試験結果など。

ヒト健康有害性に関する情報は、「各国有害性評価情報」と「健康毒性情報」の項にまとめられている。

「各国有害性評価情報」の項では、国内外の公的機関が行った評価情報（表 4-4-2）の有無が表示され、評価が行われている場合は、評価書へのリンクが張られている（図 4-4-1）。なお、化学物質有害性評価書／初期リスク評価書が公表されている物質については、当該物質の検索結果のページに概要が表示される。なお、各評価書に収載されている物質のリストをダウンロードすることが可能である。

表 4-4-2 CHRIP の各国有害性評価情報

各国有害性評価情報	
GHS 関係各省による分類結果	EHC (環境保健クライテリア)
化学物質安全性 (ハザード) 評価シート	EU (欧州連合): リスク評価書
化学物質有害性評価書/初期リスク評価書	ICSC (国際化学物質安全性カード)
環境省化学物質の環境リスク評価結果	米国環境保護庁: IRIS (統合リスク情報システム)
米国 ATSDR (有害物質疾病登録局): Toxicological Profiles	OECD: 高生産量化学物質 (HPV Chemicals) OECD SIDS
BUA (ドイツ化学会諮問委員会): リスク評価書	オーストラリア: PEC (優先既存化学品)
CEPA: PSL (カナダ環境保護法: 優先物質リスト)	Assessment Reports
CICADs (国際化学物質簡潔評価文書)	米国 NTP (国家毒性計画): 長期試験レポート

V. 各国有害性評価情報

■GHS 関係各省による分類結果 [データの説明](#) [GHS関連情報のページへ](#)

物質番号	177	分類実施者・実施年度	関係省庁連絡会議・平成18年度	分類結果	html
公表名称	4-ピニル-1-シクロヘキセン				

■化学物質安全性(ハザード)評価シート [データの説明](#)

評価シート番号	2000-15	公表・更新年月	2002/10	詳細情報	評価シート(PDF)
評価物質名称	4-ピニル-1-シクロヘキセン				

■化学物質有害性評価書／初期リスク評価書 [データの説明](#)

評価書番号	No.118	Details	有害性評価書 (公表・更新年月:2007/03)
			初期リスク評価書 (公表・更新年月:2008/08)
			初期リスク評価書概要版 (公表・更新年月:2009/05)
評価物質名称	4-ピニル-1-シクロヘキセン		

有害性評価書まとめ

環境中運命	生分解性	好気的生分解(化審法):難分解性と判定
	生物濃縮性	濃縮性がない、または低いと判定(化審法) 生物濃縮係数BCF:83-211(0.1 mg/L)・110-208(0.01 mg/L)(コイ) オクタノール/水分分配係数Log K _{OW} :3.93(測定値)
	藻類に関する毒性	急性:72時間EC50: >13.9 mg/L (バイオマス・生長速度)(セテナストラム 生長阻害 淡水 OECDTG201 GLP) 慢性:72時間NOEC: 7.68 mg/L (バイオマス)・>=13.9 mg/L (成長速度)(セテナストラム 生長阻害 淡水 OECDTG201 GLP)
環境影響	無脊椎動物に関する毒性	急性:48時間EC50: 1.87 mg/L (オオミジンコ 遊泳阻害 淡水 OECDTG202 GLP) 慢性:21日間NOEC: 0.227 mg/L (オオミジンコ 繁殖 淡水 OECDTG211 GLP)
	魚類に対する毒性	急性:96時間LC50: 4.60 mg/L (メダカ 淡水 OECDTG203 GLP)
	急性毒性	経口:LD50: 2,600 - 3,080mg/kg (ラット) 吸入:LC50: 10,610 ppm (47,000mg/m3) (マウス)、6,100 ppm (27,000mg/m3) (ラット) 経皮:LD50: 17,000 mg/kg (ウサギ)
健康影響	刺激性及び腐食性	皮膚:中等度(ウサギ) 眼:腐食性(ウサギ 0.5mL 角膜壊死) 備考:蒸気またはミストは目、粘膜、上部気道に刺激性(使用動物種不明)
	反復投与毒性	経口:LOAEL: 200 mg/kg/日 (マウス 雌雄 5日/週 2年間 強制経口 雌雄 前胃の炎症・潰瘍・上皮過形成、肺のうっ血、雄 脾臓の赤脾髄の萎縮、雌 副腎のうっ血・副腎皮質皮膜下B細胞の過形成)、LOAEL: 200 mg/kg/日 (ラット 雌雄 5日/週 2年間 強制経口 雄の前胃の上皮細胞の過形成) 吸入:NOAEL: 250ppm(1,125mg/m3) (マウス 雌雄 13週 雌雄 死亡・嗜眠、雌 卵巣萎縮)
	生殖・発生毒性	生殖・発生への影響は、マウスを用いた連続交配試験でF0世代及びF1世代いずれにもみられ

図 4-4-1 各国有害性評価情報

「健康毒性情報」の項では、日本産業衛生学会による許容濃度/発がん分類、海外主要

機関（IARC、US EPA、EU、US NTP）による発がん分類の他、試験データとして経済産業省による安全性試験結果、NITE 安全性試験結果及び内分泌かく乱作用に関する試験結果と有害性評価書が掲載されている。

このうち、経済産業省による安全性試験結果は、経済産業省が安全性情報収集・整備のために実施した 119 物質の毒性試験結果である。実施されている毒性試験と物質数は表 4-4-3 のとおりである。これらの試験については、試験結果のデータシート、及び試験報告書要約にリンクが張られている。

表 4-4-3 経済産業省による安全性試験結果

実施試験	物質数
急性経口投与毒性試験（毒性等級法；OECD-TG423）	26
反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD-TG422）	115
細菌を用いる復帰突然変異試験（OECD-TG471）	38
ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（OECD-TG473）	27

また、NITE 安全性試験結果は、厚生労働省の「化審法／既存化学物質安全性点検（毒性）」又は環境省の「化学物質の生態影響試験」において実施されていない物質を対象として、NITE が独自に実施した毒性試験・生態毒性試験結果である。

毒性試験は 27 物質について、変異原性試験及び反復投与試験が行われている（表 4-4-4）。

これらは、データシートにリンクしており、さらにデータシートからは最終報告書等にリンクしている。

表 4-4-4 NITE 安全性試験結果

実施試験	物質数
28 日間反復投与毒性試験（OECD-TG407）	27
細菌を用いる復帰突然変異試験（OECD-TG471）	
ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（OECD-TG473）	

5. ACToR (Aggregated Computational Toxicology Resource)

<http://actor.epa.gov/actor/faces/ACToRHome.jsp>

ACToR (Aggregated Computational Toxicology Resource : 計算機毒性情報集成) は、すべての公的に利用可能な化学物質毒性データのオンライン・ウェアハウスであり、人の健康と環境への潜在的な化学的リスクに関するすべての公的に利用可能なデータの検索に用いることができる。

ACToR は 2,572 の公共の情報源から、環境化学物質約 56 万物質のデータを集約したものであり、化学名その他の識別子及び化学構造により検索が可能である。

このデータウェアハウスの特徴は以下のとおりである。

- 以下の EPA 化学毒性データベースのデータを ACToR を通して検索・照会することができる
 - ToxRefDB (30 年にわたり 20 億ドルを費やした動物毒性試験データ)。
 - ToxCastDB (500 以上のハイスループットアッセイにおける 1,000 物質のスクリーニングデータ)。
 - ExpoCastDB (化学物質の優先順位付けのために、ヒト暴露と暴露係数データを集約しリンクさせている)。
 - DSSTox (化学構造とその注釈が得られる)。
- 化学構造、物性値、*in vitro* アッセイデータ及び *in vivo* 毒性データを収載している。
- 高・中生産量工業化学品、農薬 (活性及び不活性成分) 及び地下水/飲料水汚染物質などを収載している。

ACToR の情報源は、EPA の各種データベース、FDA (アメリカ食品医薬品安全局)、NIH (国立保健研究所) のデータベース (PubMed を含む)、州や他国 (カナダ、EU など)、国際機関 (OECD、WHO など) NGO、企業、大学のデータベース等、1,000 以上にわたっている。

収集されたデータは、下表の項目に分別して表示されるが、多くの場合、同一データが、関連する複数の項目に重複表示されている。例えば、Chronic Toxicity の項に発がん性試験データが収納されている場合が多い。その逆に、一部の情報源 (例えば、日本の既存点検データ) は、Chronic Toxicity や Genotoxicity といった具体的な項目ではなく、Hazard の項に収納され、データとしては External Link のみ示されているものもあるので、注意が必要である。また、多数の情報源から、検索条件に合致するすべてのデータを抽出するため、網羅的であるが、一方で、元データが重複している場合も多い。

表 4-5-1 ACToR のデータ項目

項目	
一般情報（構造、CAS 番号、分子量等）	Food Safety
Synonyms	Biomonitoring
Hazard	Occurrence
Acute Toxicity	Non-regulatory Risk Management
Chronic Toxicity	Regulatory Risk Management
Carcinogenicity	Production and Release
Genotoxicity	Inherent Chemical Property
Developmental Toxicity	International Safety Card
Reproductive Toxicity	

検索結果は、情報源とデータとして表示される。ある物質の Chronic Toxicity の項の一部を（図 4-5-1）示した。データは、試験結果の概要が示されているもの（図 4-5-1 ①）、情報源への External Link となっているもの（図 4-5-1 ②）、情報源の分類/記号が表示されているもの（図 4-5-1 ③）など、情報源により異なる。情報源の分類/記号は、各情報源の説明のページに説明されているが、ごく簡単な記述なのでオリジナルを参照するなど、データの読み方に習熟する必要があるだろう。

①

Results of Testing under TSCA Section 4

Result Group:

Component

Name Value

Dose/concentration 500, 2500, 5000 ppm

Exposure inhalation, 6hr/d, 5d/week, 104 weeks

No. per group 10/sex

Protocol/Guideline 40 CFR 798.3300

Reference Exposure to isopropanol vapor for 24 months produced clinical signs of toxicity such as hypoactivity, lack of startle reflex, or narcosis at exposure levels of 2500 and 5000 ppm. Urine chemistry changes indicative of kidney damage were noted for male rats at 2500 ppm and both males and females at 5000 ppm. A number of nonneoplastic lesions were observed in the kidney. The only neoplastic lesion observed for male rats was an increase in interstitial cell adenomas of the testis which was considered to represent marked hyperplasia and was not believed to represent autonomous growth. No increased frequencies of neoplastic lesions were noted for female rats from any isopropanol exposure groups. The NOEL for toxic effects was 500 ppm.

Species rats

Study Code/type HECTOXCARC Oncogenicity

②

NLM TOXNET HSDB URL

Result Group:

Component Name Value

HSDB URL

[Link Out](#)

[EXIT Disclaimer](#)

③

California OEHHA's Reference levels for Non-cancer Health Impacts for contaminants found in air

Result Group:

Component Name

Value

Hazard Index Target Organs Eyes; respiratory system

Inhalation REL 3200

Reference Exposure Level (REL) type A

Species H

Result Group:

Component Name

Value

Hazard Index Target Organs Kidney; development

Inhalation REL 7000

Reference Exposure Level (REL) type C

Species R, M

図 4-5-1 ACToR 検索結果の表示例（Chronic Toxicity の一部）

6. ToxRef DB (Toxicity Reference Database)

<http://actor.epa.gov/toxrefdb/faces/Home.jsp>

ToxRef DB は、*in vivo* 動物毒性試験データを保存するために、EPA の農薬のプログラムオフィス (OPP) と国立計算毒性センター (NCCT) の共同により構築されたものである。化学物質の *in vivo* 動物毒性試験を収載し、ACToR を通してアクセスすることができる。

本データベースの特徴は次のとおりである

- ・試験デザインの詳細と投与に関連した影響を標準化した用語を用いて保存
- ・一般公衆がアクセスでき、検索可能なフォーマットで化学物質の毒性データを提供
- ・ACToR を通じて、他のハザード、暴露、リスクに関する情報源とリンク
- ・30 年にわたり 20 億ドルを費やした動物毒性試験データを収載
- ・データが豊富にある農薬活性成分を中心に、474 物質に関する試験の詳細と結果について収載
- ・収載試験は、ラット及びマウスの慢性毒性/発がん性試験、生殖発生毒性試験など (表 4-6-1)
- ・今後、殺虫剤、抗菌剤、汎用化学品及び医薬品のデータを追加・拡充の予定

表 4-6-1 ToxRef に収載されている試験の種類と物質数

試験	物質数 (2010 年現在)
ラット慢性毒性/発がん性試験	324
マウス慢性毒性/発がん性試験	324
ラット多世代生殖毒性試験	352
ラット出生前発生毒性試験	365
ウサギ出生前発生毒性試験	331
げっ歯類亜慢性試験	302
合計	474 物質、1998 試験

ToxRef で検索を行うと、結果は ACToR の検索項目に ToxRef DB Data が項目として追加された形で表示される。

まず、試験条件の詳細データが表示され (図 4-6-1①)、次いで、雌雄それぞれの用量群ごとの所見が表示される (図 4-6-1②)。これらのデータは、CSV データとしてダウンロードが可能である。

また、全データもダウンロードでき、ローカルで動かすことも可能である。

その他、ToxRef 収載の慢性/発がん性、生殖毒性及び発生毒性データのまとめが、それぞれ、エクセルファイルとしてダウンロード可能である。このまとめは、各物質について、ラット肝腫瘍、ラット肝肥大、マウス腎臓病理所見、マウス肺腫瘍など、26 のエンドポイントの LEL (Lowest Effect Level: 影響が見られた最小用量; mg/kg/日) を一覧表にしたものである。

①

Collapse All
Expand All
Download CSV Data

Study Type: SUB
Species: rat
Year: 1989
MRID: 42005447
Study Deficiencies: core-minimum
Citation: Eiben, R. (1989) MAT 7484: Study of the Subchronic Toxicity to Wistar Rats:(Administration in the Feed for 86 [Number: 99266; T1023097. Unpublished study prepared by Mobay. 446 p.
Data Quality: Acceptable Guideline (pre-1998)
Guideline No: 870.3100
Guideline Name: Subchronic oral toxicity in rodents
Strain: Wistar
Admin Method: Feed
Admin Route: Oral
Start: 0
Start Unit: day
End: 86
End Unit: day
Lot/Batch No: EG 2/85
Purity: 93.0
Duration Comments: 4 week interim sacrifice at each dose level, as well as a 3 week recovery group from high dose
Animal/Dosing Strain: Bor:WISW (SPF Cpb)
Comments:

Generation: Adult (P1)
Dosing Period: Initial-to-Terminal
Gender: F
Dose Level: 1
Dose: 0.2 mg/kg/day
Dosing Duration: 86.0 day
No. of Animals: 10

Generation: Adult (P1)								
Dosing Period: Initial-to-Terminal								
Gender: F								
Dose Level: 3								
Dose: 1.2 mg/kg/day								
Dosing Duration: 86.0 day								
No. of Animals: 20								
Effect Type	Effect Target	Effect Description	Direction	Target Site	Effect Description	LOAEL	Endpoint Category	
Organ Weight	Spleen	Absolute	Increase	[Not Specified]	absolute	false	Systemic	
Pathology (Clinical)	Clinical Chemistry	Brain (regional) Cholinesterase (ChE)	Decrease	[Not Specified]		true	Cholinesterase Inhibition	
	Clinical Chemistry	Erythrocyte Cholinesterase (ChE)	Decrease	[Not Specified]		true	Cholinesterase Inhibition	
Pathology (Clinical)	Clinical Chemistry	Glucose	Increase	[Not Specified]		false	Systemic	
	Clinical Chemistry	Plasma Cholinesterase (ChE)	Decrease	[Not Specified]		true	Cholinesterase Inhibition	

196

7. Carcinogenic Potency Database (CPDB)

<http://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/cpdb.html>

Carcinogenic Potency Database (CPDB) は、米国カリフォルニア大学が 1980 年から 2005 年にわたり構築した発がん性試験に関するデータベースであり、発がん性試験結果とともに、発がん活性の指標としてそれぞれの試験について、TD₅₀ 値が算出されている。

発がんデータベース (CPDB) は、構築後の改訂も含め、1,547 化学物質に関する 6,540 件の慢性・長期発がん性動物試験結果が収録されている。

収載している発がん性試験データは、過去 50 年にわたり一般論文誌に発表されたもの (1,513 報)、及び国立がん研究所/国家毒性プログラム (NCI/NTP) によって行われた試験結果 (452 報) であり、試験条件と結果とともに定性的・定量的な解析も併せて掲載されている。

掲載されている試験条件、結果及び解析データは次のとおりである

- ・試験条件：動物種・系統・雌雄の別、投与経路、用量 (mg/kg 体重/日)、投与・試験期間
- ・試験結果：標的器官、腫瘍の種類、腫瘍発生頻度 (腫瘍発生動物数)
- ・解析データ：発がん活性 (TD₅₀) とその統計的有意性、用量-応答曲線の形状、発がん性に関する著者の見解
- ・引用文献

本データベースでは、発がん活性の数値的表現として TD₅₀ を用いている。TD₅₀ は、ある物質を生生涯にわたり投与した場合、投与なしであれば腫瘍を発生しないはずの動物数に対し、その半数に腫瘍を誘発する用量 (mg/kg 体重/日) である。

TD₅₀ は、発がんに関する多くの問題を比較し解析するために用いることができる標準化された定量的な尺度となる。

CPDB に収載するデータは単一化学物質 (陽性/陰性に関わらず) の完全な慢性/長期試験データであり、このようなデータが合理的に同定できるように以下の選定基準が設定されている。データソースは NCI/NTP による試験と一般公開された文献におけるアッセイの二種類に区分され、それぞれに対して選定基準が設定されている。

① NCI/NTP の試験データ

NCI/NTP で行われた試験は、同一プロトコルであり、組織病理学検査を含め同一様式で報告されているため、基本的に全試験が収載されている。ただし、mg/kg/日単位での用量が算出できない場合 (被験物質が粒子状、経皮又は皮下投与、出生前暴露) は除外されている。

② 一般文献に公表されているデータ

これらの試験は試験デザインだけでなく、報告様式もさまざまである。

CPDB では、以下の条件をすべて満たす場合に限り収載することとしている。

1. 試験動物は哺乳類である。

2. 投与は生涯の早い段階で開始されている（ラット、マウス、ハムスターについては 100 日齢以下）。子宮内暴露は含めない。
3. 投与経路は混餌、飲水、強制経口、吸入、静脈内又は腹腔内注射（すなわち、全身露出）である。
4. 試験物質は、単一化学物質又は商用化学品混合物である。粒子状物質は含めない。
5. 被験物質は、他の化学物質との組み合わせではなく、単独で投与されている。
6. 投与は慢性であり、投与間隔は 7 日以内である。
7. 暴露期間はその動物種の標準的な寿命の少なくとも四分の一（げっ歯類については、少なくとも 6 ヶ月）である。
8. 試験期間は、その動物種の標準寿命の少なくとも半分（げっ歯類の場合 1 年）である。
9. 試験デザインには、同時対照群が含まれている。
10. グループ当たり少なくとも 5 匹の動物が用いられている。
11. 外科的な介入は行われていない。
12. 病理学データは、腫瘍の総数ではなく腫瘍を有する動物の数が報告されている。
13. 報告されている結果は、元データであり、すでに他の著者によって報告された実験の二次分析ではない。
14. 分割してと殺を行った場合は、データは、と殺タイミングごとの別の試験として報告されている。
15. NCI が実施したサルを用いた長期試験（最大 32 年間）については、いくつかのルールが緩和されている。

試験データに関する文献検索は、データベースの検索と、特定学術誌の検索とが行われている。

データベースとしては、発がん試験に関する既存のデータベース (the Survey of Compounds Which Have Been Tested for Carcinogenic Activity)、International Agency for Research on Cancer (IARC) の発がん物質に関するモノグラフのほか、Medline、Current Contents 及び日本の科学技術データベースが用いられている。

特定学術誌としては、Cancer Research、Carcinogenesis などのがんを中心とした学術誌及び Toxicology、Food and Chemical Toxicology などの、毒性学に関連した学術誌の検索が行われている。この中には、Japanese Journal of Cancer Research, Japanese Pharmacology and Therapeutics (Yakuri to Chiryo)、Pharmacometrics (Oyo Yakuri) といった日本の学術誌も含まれている。

web ページは、個別物質ごとのデータを掲載しているが、このほかデータの一覧表、標的部位ごとのまとめその他種々の解析データが、PDF や Excel スプレッドシートにダウンロードできる。ホームページを図 4-7-1 に示した。

個別物質は、収載物質一覧のページ（図 4-7-1）で、web ブラウザの「検索」コマンドを用い、名称又は CAS 番号検索する。

個別物質のデータは、試験データの要約（ラット、マウスの雌雄それぞれについての標的器官と TD_{50} 値；図 4-7-3）、及び当該物質の収載試験に関する試験条件、用量ごとの腫瘍発生動物数、引用文献などが示されている（図 4-7-4）。

図 4-7-1 CPDB ホームページ

（オレンジ色の四角に記載されている項目について、それぞれのページにリンクしている）

図 4-7-2 収載物質一覧のページ



The Carcinogenic Potency Project



Acetaminophen (CAS 103-90-2)

SMILES, InChI and Structure are below.

Rats and Mice: Cancer Test Summary

Rat Target Sites		Mouse Target Sites		TD ₅₀ (mg/kg/day)	
Male	Female	Male	Female	Rat	Mouse
liv ubl	liv ubl	liv	liv	495 ^m	1620 ^m

Key to the Table Above

Positivity: For each chemical with a positive (carcinogenic) experiment in the [Carcinogenic Potency Database](#) (CPDB), results are included on carcinogenic potency (TD₅₀) in each species and target sites in males and females. Positivity is determined by an author's opinion in a published paper. If all experimental results in the CPDB are negative in a sex-species group, "no positive" appears. If the CPDB has no experiments in the sex-species group, "no test" appears. The summary presents the strongest evidence of carcinogenicity in each group. If there are both positive and negative experiments in a sex-species, the negative results are ignored in this Summary Table.

Target Site Codes: liv = liver, ubl = urinary bladder. Target sites are listed if any author of published experimental results concluded that tumors were induced in that organ by the test agent. If there is more than one positive experiment in a sex-species, target sites listed may be from more than one experiment, e.g. if liver and lung are both listed, then liver may have been a target in one experiment and lung in another.

TD₅₀: Our standardized measure of carcinogenic potency, TD_{50} is the daily dose rate in mg/kg body weight/day to induce tumors in half of test animals that would have remained tumor-free at zero dose. Whenever there is more than one positive experiment in a species, the reported TD₅₀ value is a [Harmonic Mean](#) calculated using the TD₅₀ value from the most potent target site in each positive experiment.

Superscripts: m = There is more than one positive experiment in the species, and TD₅₀ values from each positive experiment are used in the calculation of the reported Harmonic mean of TD₅₀.

図 4-7-3 個別物質の発がん試験結果要約

Acetaminophen: All Experiments and Citations in CPDB

The definition of each code in the plot below will appear in a pop-up window when the field name in the header line is clicked, e.g., [Strain](#), [Site](#), [Path](#). Each numbered line starts a new experiment and reports protocol information in black. Average daily dose-rates per kg body weight per day are in [green](#). Remaining lines report experimental results in [blue](#).

Abbreviations of fields in header line: # = the line number in the plot of [all CPDB chemicals](#); Xpo = duration of dosing; Xpt = duration of experiment; Site = tissue; Path = tumor type; DR = dose-response; AuOp = author's opinion about carcinogenicity; LoConf, UpConf = confidence limits (99%) on TD₅₀; Inc = tumor incidence for each dose group.

See [Guide](#) to reading the plot for details on each field, using an example of one experiment.

See [Help](#) to improve readability, or to fit the plot onto the screen or a printed page.

Chemical (Synonym) CAS											Literature Reference or NCI/NTP:Site Path	
#	Species	Sex	Strain	Route	Xpo+Xpt	PaperNum	0 Dose	1 Dose	2 Dose	3 Dose	Brkly Code	
Site	Path	Notes	TD50	DR	Pval	AuOp	LoConf	UpConf	Ctrl	1 Inc	2 Inc	3 Inc
ACETAMINOPHEN (tylenol, paracetamol) 103-90-2												
19	M f	b6c	eat	24m24	TR394	:	0	76.8mg	384.mg	770.mg		
TBA	MXB	no dre	P=1.	-	955.mg n.s.s.	35/50	28/50	24/50	34/50			
liv	MXB	no dre	P=1.	-	2.21gm n.s.s.	3/50	4/50	7/50	3/50			liv:hpa,hpc,nnd.
lun	MXB	11.0gm *	P<.6	-	1.83gm n.s.s.	1/50	4/50	4/50	4/50			lun:a/a,a/c.
20	M f	b6c	eat	31m31	1955	:	0	390.mg	780.mg			Amo;jjhg,40,567-574;1985
liv	mix	8.32gm *	P<.05	-	3.29gm n.s.s.	2/49	2/46	8/50				
lun	mix	no dre	P=1.	-	12.0gm n.s.s.	3/49	1/46	1/50				
tba	tum	42.7gm *	P<.1	-	1.12gm n.s.s.	32/49	33/46	33/50				
21	M m	b6c	eat	24m24	TR394	:	0	70.6mg	354.mg	710.mg		
TBA	MXB	no dre	P=1.	-	717.mg n.s.s.	35/50	29/50	31/50	28/50			
liv	MXB	no dre	P=1.	-	2.27gm n.s.s.	16/50	9/50	10/50	7/50			liv:hpa,hpc,nnd.
lun	MXB	3.56gm *	P<.3	-	1.05gm n.s.s.	8/50	7/50	5/50	12/50			lun:a/a,a/c.
22	M m	b6c	eat	70w70	1779	:	0	600.mg	1.20gm			Hagiwara;faat,7,376-386;1986
liv	hpc	no dre	P=1.	-	867.mg n.s.s.	0/30	0/32	0/15				
liv	hpa	no dre	P=1.	-	1.64gm n.s.s.	3/30	2/32	1/15				
lun	aid	no dre	P=1.	-	2.58gm n.s.s.	2/30	1/32	0/15				
23	M m	b6c	eat	31m31	1955	:	0	360.mg	720.mg			Amo;jjhg,40,567-574;1985
liv	mix	no dre	P=1.	-	4.85gm n.s.s.	13/43	12/39	6/45				
lun	mix	no dre	P=1.	-	7.41gm n.s.s.	5/43	3/39	2/45				
tba	tum	no dre	P=1.	-	1.99gm n.s.s.	27/43	21/39	23/45				
24	M f	ifm	eat	78w78	1579	:	0	650.mg	1.30gm			Flaks;carc,4,363-368;1983
liv	mix	4.14gm /	P<.0005 +	-	1.95gm 12.4gm	0/51	0/58	9/50				

図 4-7-4 個別物質の発がん試験結果詳細

8. データベースのまとめ

上記のデータベースについてのまとめを表 4-8-1 に示した。

表 4-8-1 国内外の主要な化学物質毒性データベース

データベース	概要	対象とする物質	対象となるエンドポイント
OECD QSAR Toolbox	カテゴリー・アプローチによる評価を支援するためのシステム。各国から提供された各種エンドポイントの実試験データのデータベースと、構造アラート（毒性発現の原因となる部分構造）を認識するプロファイラーを搭載。Cramer 分類実施ソフトも搭載。プロファイラーによりカテゴリーの候補物質（共通の構造アラートを有する物質群）を抽出し、ユーザーの判断によりアナログ物質群を選定。これらアナログの実試験データを基にデータギャップを補完。 http://www.qsartoolbox.org	約 3500 物質 （搭載データベースごとの物質数は判明しているが、重複の有無は不明） 反復投与毒性関連データベースごとの物質数 HESS : 608 Munro/EFSA : 610 ToxRef (EPA) : 406 MHLW : 252 ToxCast : 1813	遺伝毒性、 反復投与 毒性、生殖 発生毒性、 発がん性、 蓄積性等
有害性評価支援システム統合プラットフォーム (HESS)	カテゴリー・アプローチによる未試験化学物質の反復投与毒性の評価を支援するためのシステム。ラットを対象とした化学物質の反復投与毒性試験データ及び毒性にかかわる作用機序情報などを集積した毒性知識情報データベースと、ラットやヒトなどのほ乳類における化学物質の代謝情報から構成される知識情報データベースの 2 つのデータベース (HESS DB) を搭載。Cramer 分類実施ソフトも搭載。 http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/hess.html	2038 物質 ・ NITE 収集 688 物質 （含む 化審法新規 50、 医薬品 30） ・ COSMOS から受 け入れ 852 物質 ・ US EPA ToxCast か ら受入れ 493 物質	反復投与 毒性
ドイツ Fraunhofer ITEM RepDose	反復投与毒性試験における化学物質の機能のグループ/カテゴリーと対象臓器との関係を解析するためのデータベース。 http://www.fraunhofer-repdose.de	約 650 物質	反復投与 毒性、亜急 性から慢 性毒性
Carcinogenic Potency Database (CPDB)	げっ歯類に対する高投与試験において発がん性を示す化学物質にヒトが暴露した場合の発がん性リスクを広い視点の情報を提供。発がん性の potency として各物質の TD₅₀ も算出されている。 http://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/cpdb.html	1547 物質	発がん性

データベース	概要	対象とする物質	対象となるエンドポイント
化学物質総合 情報提供シス テム (CHRIP)	化学物質のリスクに関するデータを NITE 化学物質管理センターが独自に整備しインターネットを通じて無料で公開しているデータベース。規制関連情報、各国有害性評価情報、物理化学性状情報、環境毒性情報、健康毒性情報など http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html	約 16 万物質 反復投与毒性関連データがある物質 METI 実施試験 119 NITE 実施試験 30	反 復 投 与 毒 性
US EPA ACToR (Aggregated Computational Toxicology Resource)	米国環境保護庁が提供する、公になっているすべての化学物質毒性データのウェアハウス。化学物質のリスク関連情報を多数の公的機関提供のデータから抽出。 http://actor.epa.gov/actor/faces/ACToRHome.jsp	50 万物質以上	ヒ ト 健 康 有 害 性 全 般

第5章 TTCの適用可能性に関する検討

本章では、再生材料を含む合成樹脂を中心とした米国、EU 等における器具・容器包装のリスク評価への TTC 適用可能性について、文献調査で得られた情報及び本検討会において寄せられた委員の意見を、検討された項目ごとにまとめた。

まず、海外の評価機関において、リスク評価への TTC の適用可能性を検討した際に議論された内容は、以下のとおりである。

EFSA (2012) では、食品のリスク評価において実施されている TTC の概念の適用対象を拡張する際の検討内容として、以下の項目が推奨されている。

- ・短期的には、Cramer 分類スキームを見直し、より透明性を持った理解容易なものにする。
- ・長期的には、物質を異なる毒性で区別する分類スキームを開発することが望ましい。
- ・TTC 評価の精度の向上、応用の拡大、及びコンピューターベースのモデルの実質的有用性についてさらなる作業が必要である。これには、遺伝毒性、発がん性、ヒトへの生物蓄積及び代謝物/分解物生成の定量的シミュレーションを予測するコンピューターモデルを開発して改良することも含まれる。新たなモデルは、可能な限り毒性学的関連性を持つ作用機序に基づくべきである。
- ・内分泌系の作用機序を有する物質のリスク評価手法の開発を EU 及び他の地域で展開するという観点では、試験を実施していない物質のスクリーニングツールとして TTC アプローチを利用することについて検討する必要がある。

(EFSA 2012a)

2011 年にブリュッセルで開かれた TTC に関する国際的ワークショップでは、TTC の適用拡大の妥当性や新たな分野への適用に対する適切性の観点から、次の点を極めて重要な側面として、議論がなされた。

- ・データベースにおける化学物質の範囲及び適用領域。
- ・化学物質を毒性の強さに応じたクラスに分類する Cramer ディシジョンツリーの妥当性。
- ・特定の化学物質（例えば、懸念のある物質群（cohort of concern (COC)））を予め TTC アプローチの対象から除外するべきか。
- ・構造アラートを特定し、TTC 値が $0.15 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ である「遺伝毒性発がん物質」のカテゴリに化学物質を割り当てるためのツール。
- ・例えば QSAR を用いて、特定のエンドポイントや化学物質クラスに対して閾値を追加設定することが有益かどうか。
- ・経口以外の経路の暴露や短期的又は断続的暴露に適用するために追加すべき基準。

(Dewhurst and Renwick 2013)

また、Food Packaging Forum (2013) では、これまでに評価されていない食品接触物質の評価に際して TTC の概念の活用が留保されていることについては、以下の 6 つ問題点が重

要と指摘している。

- ・TTC による評価は、構造的分析和化学的類似性に基づく。この分析は、毒性学的に既に試験された化学物質に基づいているが、新たな化学物質の評価には、その閾値が大きくない限り、毒性データは必要とされない可能性がある。

化学物質は、純粹に構造的類似性に基づいて、毒性データの無い場合も評価されるべきであるか。

- ・TTC 値は毒性学的データから導出された。様々な不確実性係数やモデルが、動物試験からヒトの暴露閾値に及ぶ毒性学的データセットから推定（外挿）されて使用されてきた。

既存のデータは、厳密に評価されたか、またそれらは閾値の導出に活用されるために適切なモデルとなっていたか。

- ・TTC は、既知の化学構造を持ち、毒性学的データが無い場合に既知の暴露データを有するような物質の評価を可能にする。しかし、多くの意図的に添加されたわけではない食品接触物質については、構造及び暴露データは未知である。

TTC は、関連する多くの化学物質に応用可能か。化学構造及び/あるいは暴露データが分からない化学物質に、如何にアプローチするか。

- ・内分泌かく乱物質（EDCs）に関する最近のいくつかの科学的成果によれば、複合毒性及び非単調用量反応（NMDR、non-monotonic dose-response）曲線は、未だ従来のリスク評価にうまく統合されていない。また、TTC の概念の適切な応用も未だ課題のままである。

従来のリスク評価によってこれらの課題を解決する道をみつけた後、如何にして最新の毒性学の研究成果を TTC に盛り込めるか。

- ・最新の科学を反映するデータベースについて、継続して新たなデータや科学的進歩を更新する必要がある。この手続きにより、以前に定義された閾値は修正されるだろう。

一方で化学関連法規の信頼性を高めて施行可能にしながら、科学的進歩は如何にして効果的にデータベースに盛り込めるだろうか。

- ・TTC の応用により、さらなる毒性学的試験をせずに、閾値を超えない物質が利用可能になる。

TTC の概念の使用で、毒性学的進歩を停止させることにはならないか。

(Food Packaging Forum 2013)

また、Mons ら（2013）は TTC には利点もあるが下記のような欠点や懸念も報告している。

- ・化学物質の複合暴露の影響を考慮していない。
- ・TTC の導出に用いられたデータベースは古く、ゲノミクスや低用量影響、作用機序などに焦点をあてた新たなデータは考慮されていない。
- ・TTC は確率に基づくものであり（保護レベルは 95%）、すべての化学物質から守るものではない。
- ・適用範囲が限られており、構造アラートを確認するツールにも懸念がある。

- ・ Cramer のディシジョンツリーの妥当性や、特定物質の除外に懸念がある。
- ・ TTC の適用には正確な暴露データが必要であるが、それを得るのが困難な場合がある。
- ・ TTC が採用されると、この TTC の妥当性を検証するための試験データが作られないことになる。

(Mons et al. 2013)

2014 年 12 月に開催された EFSA/WHO の専門家ワークショップでは、専門家らは、Cramer 分類スキームに関連した課題及びその基本的科学的概念に取り組むグループと、TTC 値に関連する課題と TTC ディシジョンツリー全体に関して取り組むグループに分かれて検討した上で、さらに全員で討議が行われた。背景/科学的原則/批判については以下の論点で検討された。

- ・ TTC の概念は、科学的リスク評価の原則に基づき、また公衆衛生の保全に対して充分保守的なものであるか？
- ・ TTC アプローチは何を意図しているか、また活用すべきでないのはどのような場合か？
- ・ 低用量の混合による影響も考慮可能にするため、TTC の枠組を修正することは可能か？
- ・ TTC アプローチは、非単調/低用量に限った影響を考慮に入れることが可能か？

(EFSA 2015)

本調査の検討会においては、以下の項目について議論が行われた。

1. 既存の化学物質毒性データベースの活用の可能性
2. TTC の概念の適用可能性を判断する方法
3. TTC の概念の適用可能/不可能な化学物質の範囲

1. 既存の化学物質毒性データベースの活用の可能性

器具・容器包装のリスク評価への TTC の概念の適用において、国内外の主要な化学物質毒性データベースを活用することが可能かどうかについて、文献調査で得られた海外の評価機関等での議論及び本検討会において出された意見を、以下に記した。

(1) 文献からの情報

①欧州委員会 SCCP/SCHER/SCENIHR における検討

欧州委員会の消費者製品に関する科学委員会 (SCCP)、健康及び環境リスクに関する科学委員会 (SCHER)、新興及び新規健康リスクに関する科学委員会 (SCENIHR) は、公表した意見書 (DG SANCO 2008) の中で、化学物質のヒト健康リスク評価に対する TTC の概念の適用可能性について評価した。健康消費者保護総局 (DG SANCO) の専門家グループは、既存データベースの不確実性について以下のように結論付けた。

TTC 値は、亜慢性あるいは慢性経口投与による全身毒性を取り扱うデータベースから導出されている。従って、吸入や経皮接触の影響、急性毒性や局所影響 (刺激性、感作性) はカバーしていない。また、タンパク質、重金属 (カドミウム、鉛、水銀など)、TCDD (Tetrachlorodibenzo-p-dioxin) とその類縁体等はデータベースに含まれていなかった。さらに、ホルモン様化合物も TTC による評価から除外される。

また、NOAEL 値が導出され、3 つの化合物クラスを作成するもとになった物質特異的データは 1960 年代から 1980 年代にかけて構築されたものであり、これらの根拠情報を更新することにより NOAEL 分布に影響を与える可能性を認識することが重要である。現行の毒性データベースについてはさらなる研究が必要である。

(SCCP 2012)

②EFSA における検討

EFSA の科学委員会 (2012) では化学物質毒性データベースについて以下のように結論付けている。

ヒト暴露の閾値の根拠となっている主要データベースにおける化学構造の範囲は、構造上の特徴と物理化学的性質の両者を含む分子記述子により表現されるケミカル空間の観点から、化学品の世界を概ね代表していることが EFSA 委託プロジェクトの成果により示されている。このことは TTC アプローチの一般的な使用における信頼性を増すものである。

科学委員会は、常に取り組みされている代謝予測は、遺伝毒性の予測のほか、他の TTC アプローチの適用に有用であるかどうか検討した。Cramer ディシジョンツリーと非発がんエンドポイントの TTC 導出に用いられたデータベースは、少なくとも部分的には試験動物種で生成した代謝物の毒性を反映しているので、科学委員会は代謝予測は必須のものではないと結論した。しかし、例えば構造的に密接に関係した物質の代謝データが利用可能な香料の場合は有用である。

(EFSA 2012a)

③TTC ワークショップにおける検討

2011 年にブリュッセルで開かれた TTC に関する国際的ワークショップでは以下のように議論された。

Munro らのデータベースは、化学的範囲が他のデータベースと一致し、異なる Cramer クラスに対する NOAEL 及び TTC 値は他のデータベースと類似していることから、適切であり目的に適っている。

さらに、生殖毒性を含む異なるエンドポイント及び規制された化学物質グループに対する適用は、通常のリスク評価法と一致したリスク評価結果となる。

(Dewhurst and Renwick 2013)

また、データベースの改善に関して、以下のような議論が報告されている。

EFSA は CPDB と US EPA の DSSTox の比較検討を行い、両者は同様の物質領域をカバーしていると結論した (Bassan et al. 2011)。本ワークショップ分科会も、両者は類似の化学物質領域をカバーし、CPDB は化学物質を広く代表するものであると結論付けた。また、EFSA のアプローチに適用した手法と見いだされた結果を受け入れることとした。しかし、証拠の重み付けアプローチにいくつか異なるタイプの記述子を追加して、解析の幅を広げることが推奨された。

既存の発がん TTC データベースについては、化学構造及び生物学的エンドポイントの広範なデータセットに対して、標準化された化学物質ドメイン解析方法を用いて評価する必要がある。化学物質ドメイン解析は、基礎的な方法から基本的な化学的機能、構造クラス及び物理化学的記述子のような複雑な方法へと進める階層型とするべきである。

現在の生物学的評価は CPDB (Gold et al. 2005) に基づき、各物質の最低 TD₅₀ と影響に対する統計的有意性 ($p \leq 0.01$ に設定) を用いている。遺伝毒性の構造アラートをもつ化学物質の TTC 値 0.15 µg/人/日 (アフラトキシン様化合物、N-ニトロソアミンとアゾキシ化合物を除く (Croese et al. 2004)) は、TD₅₀ からの直線外挿により導出されたため保守的と考えられる。

CPDB の詳細データには容易に入手できないものがあり、TD₅₀ の代わりに BMDL₁₀ を用いるアプローチの再検討を行う上で妨げとなっている。TD₅₀ から BMDL などの別の尺度に変更する際の影響を検討するには科学的メリットはあるが、閾値に大きな影響を与える可能性は低いと考えられる。TD₅₀ からの直線外挿を用いることは安全性を保護するものであるため、BMDL への変更により、再解析結果から閾値の重要な変更が生じた場合には、コミュニケーションの問題 (communication difficulties) を提起しかねないことが懸念されると結論した。

データベースの改善では、TTC 値導出に用いる TD₅₀ の分布にどの TD₅₀ を含めるべきかを決定する際に、ヒトとの関連性と作用機序を検討することも一つのオプションである。具体的には、複数の TD₅₀ を有する化学物質を検討し、ヒトのリスク評価に対して最も適切で強固であるエンドポイント (例えば、試験動物種や標的臓器) を決定することが挙げられる。これは、ある特定の物質の最低 TD₅₀ 値を用いる現在のアプローチと比較してより科学的に信頼できるものであろう。

CPDB と統合するには利用できるデータベースの中で ToxRefDB が良いと考えられる。米国 EPA の IRIS データセットの場合は重なりが多い。ただし、CPDB と ToxRefDB を組み合わせるには、試験結果を同じ活性尺度 (BMDL 又は TD₅₀ のいずれか) に変換する必要がある。

また、会議の非発がん分科会では、Munro ら (1996) のデータベースが化学物質の全貌をどの程度適切に表しているか、及び TTC アプローチの用途に対する適性について、以下のよう検討された。

化学物質ドメインの解析には、統計的方法論とエキスパートシステムの両者を用いた主成分分析 (PCA)、部分最小二乗回帰 (PLS)、原子中心フラグメント (ACF) など、多くの方法が利用可能である。これらは、多くのパラメータ、例えば化学構造/スペース、物理化学的特性などを用いることが可能である。しかし現状では、化学物質ドメイン、特に毒性を有する可能性のあるドメインを定義するための最も適切なアプローチに関しては合意が得られておらず、これは追加調査に値する分野である。個別物質の化学物質ドメインの解析は有用であると考えられるが、TTC 評価に不可欠な要素とは考えられなかった。

Munro ら (1996) のデータベースとワークショップ当時利用可能なデータベース (Bassan et al. 2011; RepDose) の収載物質はかなりの重なりがあるが、規制関連や企業のデータベースとは重なりは極めて少ないものと考えられ、適切なデータであれば拡張 TTC データベースに取り込むべきである。

TTC データベースに情報を追加する際にはデータのチェックを行い、所有権があるデータが不適切に使用されていないこと、試験は設定された品質基準を満たしていること、例えば無毒性影響量や BMD の結果は健全な基盤に基づいていること、基礎となるデータは公開され第三者による検証が可能であることを確認すべきである。

(Dewhurst and Renwick 2013)

（２）検討会において出された意見

TTC 値は、毒性データを統計解析して設定するものであるため、毒性データの信頼性が非常に重要である。

HESS は、主に日本の化審法（化学物質の審査及び製造等の規則に関する法律）に関連したデータ及び米国の NTP 等のいわゆる GLP 施設で行われた毒性試験データを収載している。その他 COSMOS、ToxRef に収載されているデータも収載されている。これらは信頼性が高く有害性評価に用いられているデータである。試験データの引用元は主に報告書であるが、学術論文からの引用もある。

この他有用なデータベースとして HSDB 及び GESTIS が挙げられる。これらは基本的に学術論文等の公開されたデータを収載したものである。試験機関で行われた試験のデータは非公開の場合が多く、HSDB や GESTIS には非公開データは収載されていないため、これらのデータベースと HESS とは収載されているデータ範囲が異なっている。

RepDose は HESS よりもう少し幅広く工業化学物質を収載しており、データに関しては学術論文から引用した情報も収載している。

COSMOS は化学物質の混合物の毒性試験もかなり多く収載されている。

既存の化学物質毒性データベースの活用の可能性について、以下の点が重要と考えられた。

- ①データベースの信頼性。
- ②器具・容器包装の TTC 値の設定において、Cramer 分類の検証に用いられたデータベースに収載されている化学物質の毒性情報を利用できるかどうかを検証すること。
- ③器具・容器包装に TTC アプローチを適用する場合、器具・容器包装の原料及び不純物と構造が類似した化学物質の毒性情報が収載されたデータベースがあること。（器具・容器包装を評価する場合は、器具・容器包装の原料及び不純物等を評価するために適したデータベースが必要。）
- ④構造クラス及び構造アラートの有無という観点からの判断により、TTC 適用の可否を判断してよい。

2. TTC の概念の適用可能性を判断する方法

TTC の概念を器具・容器包装に適用することが可能かどうかを判断する方法について、本調査では、海外の評価機関の報告書等や文献において議論されている TTC の概念を適用する際の課題を抽出し、それぞれの課題を、適用可能性を判断するための項目として検討することとした。TTC 適用の課題として以下が挙げられた。

- 1) TTC の導入
- 2) TTC 値及び Cramer 分類の妥当性
- 3) 遺伝毒性物質への適用
- 4) NOEL 分布 5 パーセントイルでの TTC 値設定は管理上適正であるか
- 5) 乳幼児や妊婦への配慮
- 6) 非意図的に含まれる化学物質への適用
- 7) リサイクル材料への適用
- 8) 暴露量推定値の精度と課題

TTC の概念の適用可能性を判断する方法について、文献調査で得られた海外の評価機関等での議論及び本検討会において出された意見を、以下に記した。

(1) 文献からの情報

1) TTC の導入

①ILSI における検討

ILSI (2005) では、化学物質の食品安全性についての実質的管理のために、以下の理由から TTC が必要であるとしている。

- ・化学物質の分析能力が絶えず改良され、食品中により低濃度で存在する化学物質がより多く同定されるようになってきた。
- ・極微量の化学物質の暴露は通常有害ではないという仮定が広く認められている。
- ・特定の化学物質の評価に払われる時間と配慮は健康リスクに比例すべきという見地。
- ・毒性試験及び評価の両方を実施できる毒性学に関連する資金や要員は世界的に限られている。
- ・実験動物の使用を最小限に抑えることが求められている。
- ・化学物質の構造に関連した作用を予測するための大量の既存毒性データを分析することができる。

また、TTC 原則は主に以下の場合に利用できるとしている。

- ・食品中に低濃度で存在する化学物質の安全性評価における予備的なステップとして利用する。
- ・懸念レベルに基づいて、より詳細なリスク評価を行うための優先順位を定める場合。
- ・懸念レベルに基づいて、毒性学的試験の追加に対する優先順位を定める場合。
- ・分析方法の開発に対する優先順位を定める場合。
- ・摂取量データをより正確にすることに対する優先順位を定める場合。

(ILSI 2005)

②EFSA における検討

EFSA (2012a) の意見書では、TTC アプローチの適用目的について以下のように結論付けられた。

TTC アプローチは化学構造が既知であるが、関連する毒性データがほとんど/又は全くない物質に適用可能である。EFSA で行う評価作業に関して、TTC アプローチは優先度を設定したり、物質への暴露が低いため健康に悪影響を及ぼす可能性は低いといえるか、更なるデータは必要ないといえるかを判断するための有用なスクリーニングツールとして推奨できる。

また、EFSA は TTC が適用できるケースについて考察し、以下のように結論付けている。

- a. 原則的に、暴露が意図的な添加か汚染によるかに関わらず、低暴露の場合は種々の分野のリスク評価に TTC アプローチを適用することに科学的な裏付けがある。しかし、EU の法律が毒性データの提出を要求している物質に対して TTC アプローチを用いることはない。

- b. EFSA 内では、暴露評価は実施可能であるが、ほとんど又は全く毒性データがない不純物、分解及び反応生成物、代謝物、及び食品や飼料中の低レベル混入物の評価に TTC アプローチの適用が可能であると科学委員会は提言する。
- c. TTC アプローチは上述の場合のほか、広い範囲で EFSA の作業での使用が想定できる。例えば、毒性試験実施の要件がヒト暴露レベルに応じて設定されている段階的アプローチの一環として用いることが想定される。EFSA 作業の特定領域で用いる場合はリスク管理者と協議の上、ケースバイケースで検討するべきである。科学委員会はさらに、遺伝毒性の構造アラートがある場合には、当該物質の遺伝毒性試験データや情報（例えばリードアクロス）を求めるべきであることを勧告する。
- d. 種々の EFSA 小委員会がそれぞれの作業エリアに TTC アプローチを適用する場合、個別に考察するにせよ、一般的なスキームを適用すべきである。

(EFSA 2012a)

EFSA (2012a) の各科学パネルにおける TTC の概念の適用可能性について、以下のよう
に述べられている。

- ・食品接触材料、酵素、香料 (CEF) 科学パネル

香料に関しては、TTC の概念をすでにパネルが利用している。

暴露量が低いと思われる食品接触材料についても同じアプローチの利用は論理的であると考えている。現行では食品接触材料は器具・容器包装等 (food simulants) に含まれる物質の移動度に応じて異なる毒性学的データセットを要請している。最終製品の製造から生じる汚染物質及び副生成物 (side-products) の移動も考慮に入れる必要があり、そのような状況にも TTC アプローチを応用することは有益である。パネルはガイドラインを改定中である。

- ・食品添加物及び食品に添加される栄養素源 (ANS) 科学パネル

主要成分の毒性データは EU 規制で要請されているため、大抵は入手可能である。TTC アプローチは、食品添加物及び栄養素源中の汚染物質及び分解物/反応物の評価に関連性があると考えられる。

- ・フードチェーンにおける汚染物質 (CONTAM) 科学パネル

フードチェーンにおける汚染物質は、大抵データが豊富にあるため主として TTC アプローチに適さないような汚染物質（例えば、ジオキシン、アフラトキシン、重金属、特定のマイコトキシン）を取り扱う。TTC の概念の適用が想定される領域は、(ボトル) 水中の微量汚染物質、また前の貨物から生じる微量汚染物質である。ヒトへの暴露が低いデータを検索する必要があるかどうかを助言するか、あるいは毒性データが必要でない物質に対する優先度を設定するために、TTC アプローチが有用であろう (EFSA 2011c)。

- ・飼料添加物及び飼料製品あるいは飼料材料 (FEEDAP) 科学パネル

消費者の安全性に対して、TTC アプローチは適用可能である。現在、実験動物中には形成されないが、全残留物の少なくとも 10%を占める代謝物に関して毒性試験がケースバイケースで必要とされており、TTC アプローチは試験を実施すべきかどうか及びどの程度まで実施すべきかに取り組むために適切なツールと考えられる。その他、飼料添加物中の汚染物質へのヒト暴露、すなわち食品へのキャリーオーバーで暴露評価が可能な場合に適用できるであろう。

- ・植物保護製品及びその残留物（PPR）科学パネル

農薬活性物質の代謝物及び分解物の評価への TTC の概念の適用可能性の評価を検討中である。

(EFSA 2012a)

③国際ワークショップにおける検討

TTC の利用について、2011 年にブリュッセルで開かれた TTC に関する国際的ワークショップでの検討は、以下のようにまとめられた（Dewhurst and Renwick 2013）。

TTC アプローチは、動物実験の減少、より潜在的に危険な化学物質へのリスク評価資源の優先的配分といった利点がある。これまでは経口暴露に関するヒトの健康評価に使用されてきた。皮膚暴露、吸引暴露等、他の経路に関する健康評価に TTC の利用範囲を拡大するには、以下の点を検証する必要がある。

- ・裏付けとなるデータベース内の化学物質の範囲及び「適応領域」。
- ・化学物質を異なる潜在的毒性クラスに分ける Cramer のディシジョンツリーの妥当性。
- ・特定の化学物質が先験的に TTC アプローチから除外されるべきか。
- ・0.15 µg/人/日の「遺伝毒性発がん」の階層における化学物質の構造アラートを見分ける手法。
- ・特定のエンドポイントや化学物質クラスに対する追加の閾値の設定が有益かどうか。
- ・経口以外の経路の暴露、又は短期的、断続的暴露への適用のために必要な追加の基準。

(Dewhurst and Renwick 2013)

2) TTC 値及び Cramer 分類の妥当性

①TTC 値の設定における留意点について

2011 年に開かれた TTC に関する国際的ワークショップにおいては、以下のような議論がなされた。

TTC 値は NOAEL の分布に基づいているため、データベースの更新・拡張により NOAEL の 5 パーセンタイル値は変化する可能性はあるが、現時点で得られる最大級の 2 種のデータベースから得られた TTC 値は同等であることから、TTC 値を頻繁に改定する必要はないと考えられる。

NOAEL のかわりに BMD を用いることについては、多数のエンドポイントの再評価が必要であるため実際的ではないと考えられた。同時に、信頼できる NOAEL が欠如している試験については BMD を考慮したらよい（例えば、LOAEL のみ得られている場合に、LOAEL に不確実係数を適用する代わりとして）と考えられた。

投与量をモル基準で表現することは、一連の物質の構造活性相関はモル基準で解析されているため、科学的な裏付けがある。モル基準への変更は、データベース中の NOAEL のモル基準への変換とこれに基づいた TTC 値の導出が必要となる。これは困難な作業ではないと考えられるが、一方で、分析及び暴露データもモル基準で表現することが必要となる。モル基準を採用すると、TTC アプローチは、豊富なデータがある化学物質の参照用量の設定について、既に規制に用いられているアプローチとは異なるものになってしまうであろう。

代謝の重要性については、官能基（例えば、アゾ化合物からアミンの生成）と代謝物の毒性に関して議論された。代謝物の毒性は、Ashby アラート (Ashby and Tennant 1991) や Cramer スキームでも考慮されている。代謝予測が主要代謝経路に限られている点は重大であると考えられた。代謝予測モデルには、試験動物とヒトの間の変動や高用量における代謝経路の飽和による代謝生成物のプロファイル変化などに関する情報不足など、重大な限界があると考えられた。代謝物予測の問題は、更なる研究が必要である。

生涯暴露に満たない短期間暴露の TTC 値については慎重にアプローチする必要がある。既存のデータベースに基づいた一般的なアプローチでは、 C_{max} (最高血中濃度、maximum drug concentration) が関与する毒性と AUC (血液中薬物濃度時間曲線下面積、area under the curve) が関与する毒性との速度論的な相異を考慮することは困難であろうし、任意かつ不適切な補正係数を使用するリスクを冒しかねない。短期的な TTC を導出する必要があるときには、当初の暴露推定値が生涯 TTC 値を超えている場合にケースバイケースで導出することが妥当であろう。長期的にみれば、短期的 TTC 値の根拠となる適切なデータベースの開発が優先事項である。

(Dewhurst and Renwick 2013)

②Cramer 分類使用の妥当性について

EFSA (2012a) では以下のように Cramer 分類を使う妥当性が示されている。

化学構造に基づく化学物質の分類が、現行の TTC の不可欠な要素である。最も広く用い

られている分類スキームは Cramer ら (1978) によるものである。このスキームは、当時入手可能であった代謝情報や毒性情報に基づいており、ここ 30 年間ににおける知見の進展を反映したスキームの改訂や改善が望まれているが、EFSA の科学委員会においていくつかの公表されている研究と併せて解析したところ、TTC アプローチにおける Cramer 分類スキームの適用は安全サイドにあり、従ってヒト健康を保護する方向であると結論付けられた。

1996 年に Munro ら (1996) により導出された Cramer クラスⅡ物質の TTC 値は極めて少数の物質の毒性データに基づいている。その後蓄積されたデータについても、香料は別として、ほとんどの化学物質は Cramer クラスⅡには分類されないことがわかった。科学委員会は Cramer クラスⅡの TTC 値は、現在利用可能なデータでは十分な裏づけが得られないと考え、Cramer クラスⅡに分類される物質は、Cramer ディシジョンツリーにおいては Cramer クラスⅢの物質とみなして取り扱うべきであると結論している。

科学委員会が解析した Cramer クラスⅠ及びクラスⅢ物質に対する Munro ら (1996) のデータベースにおける NOEL の低位 10 パーセンタイル値は、文献に公表されている他のデータベースのセット (Tluczkiewicz et al. 2011) を用いた NOEL と同等であることが確認され、Munro らにより導出されたクラスⅠ及びクラスⅢの TTC 値 1800、90 µg/人/日は、十分に保守的であることが示された。

(EFSA 2012a)

その後、2014 年 12 月に開催された EFSA/WHO の専門家ワークショップでは、会議に参加した専門家らは 2 つのグループに分けられ、第一のグループは Cramer の分類スキームに関連した課題とその基本となる以下の科学的概念に取り組んだ。

- ・ Cramer 分類スキームの化学物質を構造クラスに分類する枠組は、充分かつ最新の科学的知識を代表するものといえるか？
- ・ Cramer スキームの有効な分類を多量の構造的な下位カテゴリーと取り換える、又は下位カテゴリーに拡大することを裏付けるような科学的根拠はあるか？利用可能な科学的データベースによって立証できるような、Cramer 分類スキームの修正版はあるのか？
- ・ クラスⅡはどのように取り扱うべきか（消去、強化、その他）？
- ・すでに排除されたもの以外で、TTC アプローチを使って評価されるべきではない、化学物質の分類はあるのか？
- ・ クラスⅠとⅢとの間での NOEL/NOAEL 値の重複度が非常に高いことを回避するため、Cramer 分類スキームを放棄することは可能か？
- ・ Tluczkiewicz ら (2011) が提起したように、NOEL/NOAEL 分布の異常値分析に基づいて、フェノール類と 1 級アミンをクラスⅡに指定しなおすべきか？
- ・ 遺伝的毒性、ADME、作業機序 mechanism of action のデータは、どのように活用されることで分類スキーム及び/又はクラス毒性閾値を精緻化することが可能か？

会議に参加した専門家による検討の結果、以下の提言がなされた。

- ・ Cramer ディシジョンツリーは多くの新しいデータベースに応用されて有効であったことから、大きな再編は必要なく役立つ。しかし、Cramer スキームを将来変更する際は、

各設問に対する科学的根拠を明確にして透明性を高めることが肝要である。

- ・ 米国食品医薬品局及び国際食品香料工業協会（IOFI）などが、Cramer ディシジョンツリーの抜本的な変更に取り組んできた。こうした修正についてはいずれの新たなスキームも、運用前に国際レベルで広く議論され合意されることが必要である。
- ・ Cramer の設問のうち数問に微細な変更をして明瞭にした。その微細な修正点は Toxtree に組み入れられている。
- ・ フェノール類及び 1 級アミン類は、それらの NO(A)EL 分布についての異常値分析に基づき、本時点ではクラス II から除外する。
- ・ Cramer クラス II が引き続き TTC アプローチに活用されるべきである。クラス II の応用可能性は、異なる非がんデータベースが統合された時点で再度見直ししなければならない。
- ・ 専門家グループは、さらにクラスを追加する際の注意点として、その過程でディシジョンツリーに精度を求めすぎないようにするよう強調した。

(EFSA 2015)

③Cramer 分類における生殖・発生毒性のエンドポイントの取扱について

Kroes ら（2004）は、催奇形性及び胎児毒性を含む発生毒性のエンドポイントの取扱について以下のように説明している。

発生毒性のエンドポイントにはいずれも閾値があると考えられている。JECFA 及び SCF では、催奇形性の可能性は独立に検討されておらず、催奇形性の NOEL に対する追加の不確実係数も適用されていない。また、ADI の設定や香料の安全性評価に際して TTC の概念を適用して Cramer 構造クラス I、II、III の閾値を適用する際にも、いずれも通常催奇形性に対する追加の不確実係数を適用していない。これらのことから、ILSI Europe の専門家グループは TTC の概念の適用に際して催奇形性に対して追加の安全係数を提供する必要はないと結論した。催奇形性の NOEL を、Cramer の構造クラス I、II、III に対する NOEL の 5 パーセンタイル値 3.0、0.91、0.15 mg/kg/日（Munro et al. 1996）と比較すると、強い発がん物質の構造アラートをもつ化学物質を除けば、ほとんどの場合、催奇形性物質に対する NOEL は 3 mg/kg/日よりもかなり大きかった。従って、NOEL の 5 パーセンタイル値を不確実係数 100 で除して求められるクラス I、II、III 物質に対する TTC は、催奇形性に関する閾値よりも低くなる。専門家グループは、この検討に基づき催奇形性物質に対して独立のクラスを検討する必要はないと結論した。

(Kroes et al. 2004)

EFSA 科学委員会は、EU 指令 67/548/EEC により発生毒性又は生殖機能及び繁殖への影響に分類されている物質（それぞれ 85 及び 54 物質）について、TTC アプローチの適用可能性を分析した。発生毒性と繁殖毒性のデータセットにある化学物質を合わせ（102 の生殖毒性物質）、Toxtree ソフトウェア ver. 2.1.0 を用いて Cramer クラス I 又はクラス III に分類される物質に分割し、NOEL 値の解析を行った。この解析での Cramer クラス I 及びクラス III の NOEL 分布の 5 パーセンタイル値は、Munro ら（1996）によって算出された Cramer クラス

I 及びクラスⅢの 5 パーセンタイル値よりも高かったため、Munro ら (1996) によって導出された TTC 値は、発生や繁殖への影響を保護することができると結論付けられた。

(EFSA 2012a)

④Cramer 分類における有機リン系やカルバメート系物質の取扱いについて

EFSA の意見書 (EFSA 2012a) のドラフトに対するパブリックコメントにおいて、「有機リンとカルバメートに関して独立したより低い TTC 値が提案されていることを考えると、Cramer クラスⅢの TTC 値は上方修正すべきである。もし Munro データベースからこれらの物質を取り除けば、NOEL 分布は移動し 5 パーセンタイル値は上昇するはずである。」との意見があった。

これに対して EFSA (2012b) は、以下のように回答した。EFSA の科学委員会は大部分の物質が Cramer クラスⅢに分類されることを考慮すると、保守的なアプローチを継続するために、Cramer クラスⅢの TTC 値は上方修正すべきではないことを確認した。今後、最近の試験を追加して既存の Munro データベースを拡張し、解析することにより TTC 値の変更が裏付けられれば、そのような修正は適切であろう。

(EFSA 2012b)

有機リン系やカルバメート系物質の NOEL に関する EFSA の科学委員会の分析を受けて、Krose ら (2004) は、TTC 値 18 µg/人/日を初めて提示した。この値は、構造的な特徴として有機リンやカルバメート構造を有する物質の抗コリンエステラーゼ活性をカバーするのに十分に保守的であると考えられる。

Cramer クラスⅢから有機リン系及びカルバメート系物質（この分類では最も有害性が高い物質である）を除外すると、Cramer クラスⅢに対する既存の TTC 値に影響が出る。しかし、将来、TTC アプローチに何らかの改定が加えられるまでは、Cramer クラスⅢの TTC 値 90 µg/人/日を維持することが賢明であろうと EFSA の科学委員会は結論づけている。

既存の Cramer 分類に区分を追加又は細分化することは、現状 TTC スキームの有利な特徴である使いやすさ、アプローチを適用する際の整合性の保持、及び既に盛り込まれている保守性を損なう可能性があるとの科学委員会は考えている。(EFSA 2012a)

⑤Cramer II の設定の必要性について

EFSA 意見書 (2012) のドラフトに対するパブリックコメントとして、「既に EFSA で評価されている多数の香料は Cramer クラスⅡに分類されるが、今回の見解書では、Cramer クラスⅡの TTC 値を用いないこととしている点が懸念される」との意見があった。他に、「クラスⅡを廃止するのではなく、Cramer ディシジョンツリーの修正を行うべき」との意見もあった。

EFSA はこの問題に対応するため、EFSA 意見書 (2012) の最終版では多くの文言を追加した。香料を除くと、Munro データベースも、その後のさまざまなデータベースを用いた文献も、Cramer クラスⅡに分類される物質はさほど多くはない。科学委員会は、クラスⅡの TTC 値は、現行のデータベースによる十分な裏付けがないとの見解を変えることはないが、

多くの物質がクラスⅡに分類されるようなある特別な物質群には有用であろう点にも言及した。さらに EFSA における香料の評価手順は一般的な TTC アプローチとは幾分異なっており、香料は構造的に関連性があり、通常、いくつかの物質には毒性データが得られている物質群で評価されること、また、評価は類似した代謝経路の予測により強化されていることにも言及した。

(EFSA 2012b)

⑥Cramer 分類の改良について

欧州委員会の消費者製品に関する科学委員会 (SCCP)、健康及び環境リスクに関する科学委員会 (SCHER)、新興及び新規健康リスクに関する科学委員会 (SCENIHR) は、公表した意見書 (SCCP 2008) の中で、Cramer 分類の改良について次のように述べている。

Cramer クラスⅠ、Ⅱ、Ⅲの間で NOEL 値や LOEL 値に大幅な重なりがあることから、これらの分類、ひいてはそれを基にした TTC 値をよりよく分けることが望ましい。Cramer 分類は、1978 年に理論上の考察を基に開発されたものであり、近年の分類外の解析や定量的構造活性相関 (QSAR) あるいは作用機序に関する知見をディシジョンツリーに取り入れることによって、改良されうる。

(Danish EPA 2011)

TTC に関する国際的ワークショップ (2011) においては、以下のような議論がなされた。

Cramer ら (1978) のディシジョンツリーは更新していくべきであり、一から再構築する必要はない。なお、化学物質分類用のコンピュータプログラム (Toxtree) が以下のサイトから入手可能である (Patlewica et al. 2008)。

http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/computational_toxicology/qsar_tools/toxtree

ディシジョンツリー修正の第 1 ステップは、段階的な質問を見直し改訂して毒性学の知見の拡大を考慮する。いくつかの質問は、現在の知見とは矛盾しているため、削除又は変更する必要がある。例えば、食品の天然成分は毒性が低く (質問 22)、複数の官能基を有する物質は常に毒性が高い (質問 18) という仮定など。現在のディシジョンツリーでは立体障害や立体電子効果への適切な配慮がなく、多くの元素について原子価状態 (例えばフッ素、三価の硫黄、リンの安定酸化状態) を考慮すべきである。

現行 TTC スキームの重大な欠点は、Cramer クラスⅡの物質がほとんどないため、TTC 値は十分な安全性に基づいているとは言えず、この分類は不要かもしれないという点である。ただし、解析したデータベースでは Cramer クラスⅡの物質は比較的少なかったが、香料のいくつかのグループに対しては重要であることが指摘された。

どのような改訂スキームにせよ、複雑な構造を持つ非遺伝毒性化学物質をクラスⅢに分類している現行スキームの予防的なアプローチを維持することが重要である。

(Dewhurst and Renwick 2013)

⑦器具・容器包装に用いられる合成樹脂のリスク評価法に関する研究

本調査の第1回検討会において、国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 広瀬明彦委員から、平成19年に同氏により実施された食品安全委員会研究課題「器具・容器包装に用いられる合成樹脂のリスク評価法に関する研究」の成果を含め、「毒性学的懸念の閾値（TTC）」の概念や国内外の適用状況が紹介された。

器具・容器包装の合成樹脂には、副生成物やモノマー等の多種の化学物質が含まれているが、実際の食品への移行量の測定は、一つの合成樹脂が種々の食品に様々な条件で 사용되는ことから煩雑である。そのため、米国、EU、日本の業界団体（ポリオレフィン等衛生協議会（ポリオレフィン衛協）、塩ビ食品衛生協議会（塩ビ食品衛協）、塩化ビニリデン衛生協議会（塩化ビニリデン衛協））等ではいずれも、溶出試験により、器具・容器包装からの化学物質の食品疑似溶媒への溶出量を算出し、そこから得られる一日当たりの平均溶出濃度又は最大溶出濃度を基にして食事の推定暴露量を算定する。この食事中濃度の大きさに応じてリスク評価に必要な毒性試験の種類が定められており、毒性試験の結果と推定摂取量から安全性が評価されている。

器具・容器包装の合成樹脂のリスク評価では、既にFDAで法的にTTCを用いた運用をしているが、日本ではそのようなスキームは法的には設定されておらず、現在は自主基準によりケースバイケースで運用されている。また、TTCを適用して必要となる試験については、対象の化学物質の溶出濃度が50 ppb以下の場合に要求される変異原性試験の種類は、欧州は3種、米国FDAは2種、日本も化審法対応で2種である。米国、欧州、日本における器具・容器包装に関する暴露量と毒性データによる食品安全性評価は、表5-2-1のようにまとめられる。

表 5-2-1 暴露量と毒性データによる毒性の評価方法

溶出濃度 (食事中濃度)	米国FDA	欧州連合 (EU)	ポリオレフィン 衛協	塩ビ食品衛協	塩化ビニリデン 衛協
≤0.5 ppb FDAのTOR	試験不要(閾値規制適用)。 発癌性、変異原性の文献調査	3種変異原性試験 (in vitro) ・Ames試験	2種変異原性試験: ・Ames試験	2種変異原性試験: ・細菌による遺伝子突然変異試験	EU方式に改訂
>0.5 ppb ~ 50 ppb	2種変異原性試験: ・細菌による遺伝子突然変異 (Ames) 試験 ・哺乳細胞による染色体異常 (CA) 試験 又は マウスリンフォーム (tk) 試験	・哺乳細胞CA試験 ・哺乳細胞による遺伝子突然変異試験	・哺乳細胞CA試験 急性毒性試験	・哺乳細胞CA試験 ・小核試験(上記が陽性の場合)	
>50 ppb ~ 1 ppm	・上記+骨髄細胞によるCA試験 (in vivo) ・原則2種動物(げっ歯、非げっ歯)による90日経口亜慢性毒性試験	・3種変異原性試験 ・90日経口毒性試験 ・体内蓄積性に関するデータ	上記+90日経口毒性試験	上記+90日経口毒性試験	
>1 ppm ~5 ppm	1)原則2種動物(げっ歯、非げっ歯)による経口慢性毒性試験	・吸収、分布、代謝、排泄試験 ・生殖試験(1種)及び発生毒性試験(2種) ・長期毒性/発癌性試験(2種)			
>5 ppm	2)生殖、繁殖性試験 3)催奇形性試験 4)代謝試験				

(国立医薬品食品衛生研究所 広瀬明彦委員第1回検討会プレゼンテーション資料)

FDA における食品接触材料の食事中濃度の閾値の規制 (TOR) は 0.5 ppb (1.5 µg/日) であり、溶出濃度がそれ以下の場合には試験は不要とされ、対象成分の食事中濃度の確認と発がん性・遺伝毒性の文献調査による略式審査が行われている。

また、食事中濃度が 50 ppb (食事摂取量を 3 kg とすると約 150 µg/日) までの場合には、FDA 及び EU では *in vitro* 遺伝毒性試験のみが要求されている。FDA では 2 種、EU では 3 種の変異原性試験のみが必要とされており、実験動物試験は求められていない。この 50 ppb という値は経験的に設定されたが、非発がん性物質に対して Munro ら (2004) が設定した Cramer クラスⅢの TTC 値 90 µg/日と近い値である。この濃度以下では発がん性が認められなければ動物試験は課せられない。

溶出濃度が 50 ppb 以上の場合には、遺伝毒性試験に加えて 90 日毒性試験が要求される。さらに 1 ppm (食事摂取量を 3 kg とすると約 3,000 µg/日) 又は 5 ppm (約 15,000 µg/日) の高暴露量の場合には、全ての毒性試験が要求される (表 5-1-2)。これらの 50 ppb 以上の暴露量では非遺伝毒性のエンドポイントに基づく TDI と推定一日摂取量を比較することにより安全性が評価される。

今後、器具・容器包装に関する化学物質あるいは類似物質の遺伝毒性試験データのみがある場合、全てについて動物試験や評価を行うのではなく、TTC 値を適用することが必要であろう。TTC 値の境界領域は 1.5 ~ 1,000 µg/人/日の範囲と考えられるが、器具・容器包装の化学物質はほとんどが 50 ppb 以下であるため、50 ppb 以下で TTC の概念の適用ができるかどうか重要であると考えられる。具体的な非発がん性の TTC 値として、遺伝毒性試験が陰性の場合に、50 ppb (90-100 µg/人/日、摂取量を 3 kg と仮定すると 150 µg/人/日、Cramer クラスⅢの 5 パーセントイル (90 µg/人/日) と同等付近) とすることが考えられる。これは、50 ppb 以下では一般毒性試験が必要ないという設定になる。(表 5-2-2)

表 5-2-2 暴露量と毒性データによる毒性の評価方法

溶出濃度 (食事中濃度)	米国FDA	欧州連合 (EU)	食品安全委員会による課題 研究(0502)による提案	曝露量
≤ 0.5 ppb	試験不要(閾値規制適用)。発癌性、変異原性の文献調査	3種変異原性試験 (in vitro) ・Ames試験	試験不要(閾値規制適用)。発癌性、変異原性の文献調査	≤ 1.5 µ g/day
> 0.5 ppb ~ 50 ppb	2種変異原性試験: ・細菌による遺伝子突然変異 (Ames) 試験 ・哺乳細胞による染色体異常 (CA) 試験 又は マウスリンフォーマ (tk) 試験	・哺乳細胞CA試験 ・哺乳細胞による遺伝子突然変異試験	2種変異原性試験: ・細菌による遺伝子突然変異 (Ames) 試験 ・哺乳細胞による染色体異常 (CA) 試験 又は マウスリンフォーマ (tk) 試験	> 1.5 ≤ 100 µ g/day
> 50 ppb ~ 1 ppm	・上記 + 骨髄細胞による CA 試験 (in vivo) ・原則2種動物(げっ歯、非げっ歯)による90日経口亜慢性毒性試験	・3種変異原性試験 ・90日経口毒性試験 ・体内蓄積性に関するデータ	・上記 + 骨髄細胞による CA 試験 (in vivo) ・原則2種動物(げっ歯、非げっ歯)による90日経口亜慢性毒性試験	> 100 ≤ 2000 µ g/day
> 1 ppm ~ 5 ppm	1) 原則2種動物(げっ歯、非げっ歯)による経口慢性毒性試験 2) 生殖、繁殖性試験 3) 催奇形性試験 4) 代謝試験	・吸収、分布、代謝、排泄試験 ・生殖試験(1種)及び発生毒性試験(2種) ・長期毒性/発癌性試験(2種)	1) 原則2種動物(げっ歯、非げっ歯)による経口慢性毒性試験 2) 生殖、繁殖性試験 3) 催奇形性試験 4) 代謝試験	> 2000 µ g/day
> 5 ppm				

特殊毒性(生殖発生毒性)の閾値

非発がん性の閾値

3) 遺伝毒性物質への適用

①遺伝毒性発がん性について

EFSA (2012a) では遺伝毒性の構造アラートを持つ物質の TTC 値について、以下のよう
に結論付けている。

遺伝毒性の構造アラートを持つ物質に対しては、0.15 µg/人/日の TTC 値が Kroes ら (2004)
によって導出されている。この値は、高発がん性物質であるとして既に指定されている構
造を TTC アプローチの適用から除外すれば、十分保守的である。この値が導出された後に、
Carcinogenic Potency Database には物質情報が追加されている。しかし、多数の物質が既に
Carcinogenic Potency Database に収載済みであるため、科学委員会は遺伝毒性の構造アラート
を持つ物質の TTC 値が大きく変化するとは考えていない。

遺伝毒性の構造アラートを持つ物質について、暴露期間が慢性よりも短い場合の TTC 値
を調整するため、多くの提案がなされている。科学委員会はこれらの提案が一般的に適用
できるかどうか確信を持つことができない。したがって、暴露期間が慢性よりも短い場合
にはケースバイケースで対処すべきと提言している。例えば、適切な TTC 値（暴露期間の
調整なし）と食品からの推定暴露値とのマージンを考慮することで対処できることもある。

科学委員会は遺伝毒性代謝物質が親物質から生成される可能性を考慮した。このような
代謝物の存在が予測され、関連性があると考えられる場合は、TTC 値 0.15 µg/人/日を適用す
べきである。これらのツールは多数の潜在的代謝物を生成する傾向があるため、このよう
な予測に用いられる現在利用可能なツールによって得られた結果をどのように解釈するか
については現在のところ一般的な合意はない。

FDA の元々の規制すそ切値 1.5 µg/人/日については、歴史的な重要性はあるが TTC アプ
ローチ全体として見ればほとんど実用的な意味はない。これは遺伝毒性の構造アラートを持
たない物質は、1.5 µg/人/日より高い値である有機リン/カルバメート系物質又は Cramer
クラス I 及びⅢの TTC 値と比較しつつ TTC ディシジョンツリーを下っていくからである。

(EFSA 2012a)

②非遺伝毒性発がん物質について

2011 年に開かれた TTC についての国際会議では、発がん性エンドポイントについて以下
のような議論が行われた。

遺伝毒性発がん性アラートがない場合、Kroes ら (2004) の現行スキームにおいて 0.15 µg/
日から 1.5 µg/日に変更することは適切であると考えられた。ただし、Cramer クラスに当て
はめるには、DNA 反応性がなく閾値をもたないような作用機序ではないこと示す強力な証
拠が必要である。このためには、構造アラートを特定する透明で一貫性があり信頼性がある
手法の開発が必要である。現状の DEREK や ToxTree などのツールは異なる結果を与える
ことがある。

1.5 µg/日から 90 µg/日に変更するには、DNA 反応性発がん物質であることを示すデータ
がないことに加え、その懸念がないという証拠の重み付けが必要である。Felter ら (2009)
が公表したディシジョンツリーでは遺伝毒性試験の結果に関連した質問の導入が提案され
ている。本ワークショップ分科会は類似の変更を提案した。

遺伝毒性又は DNA 反応性などの指標となるエンドポイント、例えば DNA 付加体や姉妹染色分体交換は、必ずしも物質が突然変異原及び/又は発がん物質であることを予測するものではないが、遺伝毒性に対する構造アラートから離れてという観点ではなく、DNA 反応性と腫瘍との関連に焦点を当てた一般的な新たな表現による質問「当該物質は閾値がない発がん物質であるという懸念を引き起こすアラートがあるか？」について議論した。このような質問をディシジョンツリーに組み込む場合は、判断基準を明確化するためにどのようなアラートには懸念があり（例えば Ames 試験陽性、DNA 反応性）、どのようなアラートには懸念がないのかを示す適切な文言を付すべきである。

また、このような質問は、得られているデータが化学構造のみである物質に対して、作用機序を検討するよう示唆する。ワーキンググループは作用機序を含めることは科学的に健全であり、検討するべきであると判断した。これは原資（resource、評価の際の費用や人員の必要性）に対し重大な影響を及ぼしかねず、またある作用機序に関してはほとんどデータがないといったケースではごく部分的な関連性しかないと考えられる。

ヒトとの関連性を含めることは、TTC の科学的妥当性は高まるが、TTC 値に対しては部分的な影響しか及ぼすことはないものと予想される。現状では、すべての腫瘍はヒトに関連するとの仮定に基づき、TD₅₀ 値はデータベース内の化学物質に関する最小値であるため、TTC 値は安全側にあると言える。

非 DNA 反応性発がん物質の場合は、作用機序の考察から、腫瘍発生の用量レベルより低いレベルで基本的な毒性が見られることが示された。このことは、Cramer クラスによる制限が非遺伝毒性発がんを適切に保護していることを意味しているが、CPDB や関連データベースの非遺伝毒性発がん物質の調査によって確認されれば有用であろう。

(Dewhurst and Renwick 2013)

EFSA (2012a) の意見書では、非遺伝毒性発がん物質について次のように検討されている。

非遺伝毒性発がん性物質は閾値を有すると考えられ、一般に、これら物質の NOEL は他のタイプの毒性に対する NOEL と同じかそれ以上の範囲にある。そのため、遺伝的構造アラートを有しない物質に対して 0.15 µg/人/日より高い TTC 値を用いることは適切である。

有機リン酸エステル及びカルバメート構造の TTC 値を除いて、非発がんエンドポイントに対する現在の TTC 値は、急性暴露による影響とは関連していないデータベースから導出されている。現時点では非がんエンドポイントに関して、短期暴露の TTC 値を調整するような信頼性があり適切である一般的方法を推奨することはできない。これらについても、当面ケースバイケースで対処すべきであると提言する。

(EFSA 2012a)

4) NOEL 分布 5 パーセンタイルでの TTC 値設定は管理上適正であるか

①EFSA における検討

EFSA の TTC に関する意見書へのパブリックコメント（2012）には、TTC 値の導出に際し、各 Cramer 分類の最小 NOEL ではなく、NOEL 分布の 5 パーセンタイル値が用いられている点を疑問視するコメントがあった。コメントに対して EFSA は、発がんのエンドポイントに関しては、動物の発がん性試験からの直線外挿によって低暴露時のヒト健康リスクを推定した場合、極めて保守的な推定となることが科学界で広く合意されているとしている。

また、EFSA 科学委員会が提示した一般スキームでは、既存の発がんエンドポイントに対する二つの値の内、遺伝毒性の構造アラートを有する物質に対しては、より小さい値（0.15 µg/人/日）のみ用いることとしている点、及び既知の高活性発がん物質に関連した物質は、TTC アプローチから除外されていることに注目すべきとしている。

非発がんエンドポイントについては、TTC 値の導出に 5 パーセンタイル NOEL 値そのものを用いるのではなく、NOEL 分布の 5 パーセンタイル値を安全（又は不確実性）係数 100（種差及び個体差）で割った値を用いており、安全マージンが追加されている。また、導出された TTC 値は、該当する Cramer 分類の最小 NOEL 値以下であることに留意すべきであるとした。

さらに EFSA は、TTC アプローチは確率に基づいていることを強調し、TTC アプローチにより、ある物質に該当する TTC 値以下の暴露がヒト健康に悪影響を及ぼすことはないことについて合理的な確実性が得られるが、絶対的な確実性が得られるわけではない。該当する TTC 値以下の暴露の場合、ある物質がリスクをもたらす可能性の確率はゼロと 5%の間にある。この点に関しては、*in vitro* 又は *in vivo* 試験結果からの外挿には、常にある程度の不確実性が含まれているため、TTC 以外のデータに基づくリスク評価と変わりはないとしている。

(EFSA 2012b)

上記のパブリックコメントの後に出された EFSA の意見書（2012）では、以下のように結論付けている。

TTC アプローチは確率を基礎としたスクリーニングツールであり、他のリスク評価アプローチと同様に、完全な確実性が得られるものではないことを、リスク評価者とリスク管理者の両者が留意することが重要である。種々の TTC 値の導出は頻度分布に基づいており、提案されてきた TTC 値は各分布での最小値ではなく最小値に近いポイントに基づいている。したがって、がん又は非がんの TTC 値を用いる際に、対応する TTC 値以下の暴露であっても当該物質がリスクをもたらす可能性がある。この確率は 0 ないし 5%と推定できる。

(EFSA 2012a)

5) 乳幼児や妊婦への配慮

①EFSA における検討

EFSA の意見書 (2012) では、乳幼児や妊婦への配慮として、TTC アプローチを乳幼児をも含めたすべての世代に適用できるように、すべての TTC 値は体重を考慮した値に変換すべきであるとし、以下のように言及している。

EFSA の科学委員会は、TTC アプローチが、代謝や排泄のプロセスがまだ成熟していない 6 ヶ月以下の乳児に適応できるかどうか検討した。乳児と子供又は大人の間でのトキシコキネティクスの違いは一時的なものであり、また一般に 2~5 倍以下である。従って、生後 1 週間においても、特に暴露が低い場合は、物質を代謝し排泄する能力があるとした。科学委員会は、TTC アプローチは乳児の暴露評価にも適用できると結論しているが、推定暴露が TTC 値の範囲内にある場合は、どのような条件下であれば TTC アプローチが適用できるかについての追加検討が必要となり、追加の検討には対象物質に関する代謝経路予測や暴露の頻度及び期間といった課題が含まれるとしている。

(EFSA 2012a)

また、2014 年 12 月に開催された EFSA/WHO の専門家ワークショップでは、TTC 値は $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日で表し、乳幼児や児童を含むすべての集団に応用可能でなければならないとしている。 $\mu\text{g}/\text{人}$ の値は本来、60 kg の大人の体重を初期値とした掛け算によって算出されたものであるので、 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の TTC 値は、 $\mu\text{g}/\text{人}$ の値を 60 で割ることにより算出される。TTC 値の範囲内に予測暴露がある場合には、場合によりさらなる検討が必要となる。

このワークショップの提言において、「乳幼児及び児童、潜在的に敏感なライフステージについて」次のようにまとめられている。

- TTC アプローチの活用により、他のあらゆるリスク評価が行われるのと同じ方法で、乳児における暴露の安全性評価も可能である。生後 3 か月未満の乳児に関しては、推定暴露が TTC 値に近い場合、ケースバイケースでの検討が必要である。
- 暴露データは乳児の評価に適切なものであることを確認する必要がある。成人の暴露評価は乳児に対しては適切ではない。
- 乳幼児や児童に対する固有の TTC 値を導出する必要はない。多くの分析が示す通り、現行 TTC アプローチにおける NOAEL は生殖及び発達に関する研究もカバーしているからである。
- 乳幼児や児童を含むすべての集団に関して、TTC アプローチの活用を容易にするため、TTC 値は $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重（一人当たりベースではなく）で示すことが提言される。

(EFSA 2015)

6) 非意図的に含まれる化学物質への適用

①非意図的に含まれる化学物質の評価

Koster ら (2011) は、食品分析において検出された未知物質に対する TTC の概念の適用を検討した。品質管理においては、食品中に従来認められていなかった未知物質が、頻繁に検出されている。多くの場合、これら新規物質のリスクを評価するためには、化学分析を行って物質を同定することが必要となる。この同定には相当の時間とコストを要し、場合によっては困難を伴う。さらに、その物質の毒性情報が得られない場合が多い。したがって、それら物質のリスク評価を遅滞なく行うために、未同定物質が有する潜在的毒性を評価する実用的なツールの開発が必要である。

そこで、「食品中に検出された予期せぬピークへの TTC の適用に関する ILSI ヨーロッパ専門家グループ」が設置され、TTC の概念を適用して食品中に従来検出されていなかった未知物質のリスク評価をより実践的に実施するための検討が行われた。

段階的 TTC の概念は、物質の構造に関する知見が必要であるが、未知物質ピークの構造同定が必要である点は、そのピークに対し TTC の概念を適用すること、ひいては安全性評価に対する大きな障害となる。

ILSI ヨーロッパは専門家グループを招集し、このような状況に TTC の概念を適用できるか検討を行った。本論文では、低濃度で検出されたものの同定には至っていない物質に対して、どのようにすれば段階的アプローチにおいて TTC の概念を適用することができるかについての議論を報告する。食品材料の供給源、分析技術に関する情報、未知物質が含まれている食品材料の消費量及び未知物質の定量的な情報に関する専門家の判断を基に、TTC を用いて消費者の安全性を評価する段階的アプローチが導入された。この段階的アプローチに従えば、食品中の未知物質に対して TTC 閾値 90 µg/日を適用することができるケースがある。

現行の TTC 値ではカバーされていないいくつかの物質群がある。「TTC 除外クラス」には TTC 値を適用することができないため、ある未知物質がこの除外クラスのメンバーであるかどうかを決定することが必要である。

また、Kroes ら (2004) が設定した TTC の概念は、評価対象物質の構造と暴露に関する知見が前提となっている。本論文では、構造が全く不明かごく一部しか確認されていない物質をケースバイケースで評価できるような段階的アプローチを提案している。このアプローチは、一般論として対象食品全体における特定の物質の存在を否定したり、対象食品全体の安全性を結論付けたりするのではなく、あるサンプルに検出された一つ又は少数の未知ピークを評価することを目的としてデザインしたものである。これは、構造が全く不明かごく一部しか確認されていない物質をケースバイケースで評価できるような段階的アプローチである。

(Koster 2011)

Food Packaging Forum (2014a) において、食品接触材料に非意図的に含まれる物質 (Non-intentionally added substances、NIAS) への TTC の概念の適用について、NIAS は最近、食品接触材料を取り巻く議論の焦点となっているとし、以下のような問題点が指摘されて

いる。

NIAS は、材料中に含まれるが工業的な原因で製造中に添加されたわけではない化学物質と定義している。食品接触材料 (FCM) に存在する場合、一般には消費者には知られず、しばしば FCM 製造業者にとっても課題となっている。NIAS は、食品接触材料の分解物、出発原料の不純物、不要の副生成物、及びリサイクル過程からの種々の汚染に由来する。一般的には、NIAS は 1,000 Da 以下とされている。

FCM の NIAS に関する試験では、最先端の分析技術を用いても通常は全ての化学物質の検出はできない。抽出サンプルはクロマトグラフィーにより分離し、質量分析により分析する。この抽出段階は、不完全な移行では全体的な分析ができないため、他の化学物質の場合と同様に最も重要なステップである。また、質量分析の新しいスペクトルは既知の化学構造には当てはまらない。最終的にはリスク評価には NIAS の濃度が必要であるが、分析標準がないことが多く、定量化のための内部標準の利用では不確実性が高い。

(Food Packaging Forum 2014a)

②構造未知物質を含む化学混合物に対する評価

TTC の概念は固有の構造が判っている物質でのみ発達してきたが、Rennen ら (2011) は、化学物質が複数含まれる複合食品マトリックス (CCFM) の安全性評価に TTC の概念を応用し、時間、動物及び原資を節約するため、Kroes ら (2004) 及び Munro ら (2008) が開発した TTC ディシジョンツリーの幾つかの段階を除外して枠組みを設定し、複数の構造未知の物質の段階的アプローチを提案した (図 2-4-3)。

予備的な解析作業では、540 µg/人/日の閾値が、複雑な化学複合食品、食品接触物質からの移行物質及び化粧品の評価に実践的であることが示された。その他の可能性として、新原料、新製造プロセス、新食品、新成分、添加物、香料、遺伝子組み換え体、予想外のピーク等の評価に応用される。著者らは、多くの枠組みの応用には新規の分析手段、評価方法、さらに好ましくは CCFM 中の低濃度の遺伝毒性物質の検出のために高感度かつ特異性の高い高度な *in vitro* の遺伝毒性試験法の開発が求められるとしている。

(Rennen et al. 2011)

EFSA の見解 (2012) では、化学混合物の評価への TTC の概念適用について次のように述べ、TTC アプローチを適用すべきではないと結論している。

密接に関連する化学構造を有する物質のみを含有する混合物に TTC アプローチを適用することは可能であるが、その場合、用量の追加を想定し、また、暴露量は合計すべきである。一方、構造未知の物質を含有する混合物への TTC アプローチの適用可能性に関する評価はほとんどない。したがって、このような混合物は、TTC アプローチから除外されるべきである。

(EFSA 2012a)

また、2014 年 12 月に開催された EFSA/WHO の専門家ワークショップでは、排除カテゴリーとして、次のように述べている。

完全に特徴づけられていないような混合物については、その混合物が除外クラスの化学物質を含まないことを確認できる適切な情報又は分析が可能な場合にのみ、保証される。その場合、未知の構成要素は潜在的に遺伝毒性のあるものとして取り扱われ、TTC 値 0.0025 µg/kg 体重が採用される。しかし、遺伝毒性が全くないと分かった場合には、その物質は Cramer クラスⅢに直接振り分けることができる。

(EFSA 2015)

7) リサイクル材料への適用

①EFSA における取組

EFSA においてはリサイクルプロセスについても TTC アプローチが適用されている (EFSA 2011b、2014a)。

欧州では食品との接触が意図されたリサイクルプラスチック材料に関する欧州委員会の規制 (EC) No 282/2008 及び EFSA の安全性評価のための文書提出に関する EFSA 指針が公表された。その後、食品接触材料である PET に関するリサイクルプロセスの評価に用いられる特有の基準が作成され、安全性評価は、リサイクル PET 中の汚染物質濃度 (C_{res}) が、リスクが無視できる濃度 (C_{mod}) よりも低いかどうかから判定する。リサイクル PET 中の汚染物質濃度 (C_{res}) を EU の調査に基づき、最悪シナリオを想定して 3 mg/kg と設定した。実際の濃度は一組の模擬汚染物質 (サロゲート) を用いた負荷試験により決定することとし、パイロットプラントなどを用いて試験が実施されている。リスクが無視できる濃度 (C_{mod}) は、リスクが無視できるヒト摂取量 (食品経由) と包装材料 (リサイクル PET) から食品への移行量から算出し、遺伝毒性の構造アラートを有する化学物質に対する、ヒト暴露閾値を採用して 0.0025 µg/kg 体重/日 (=0.15 µg/人/日) とされた。

(EFSA 2011b)

また、米国 Phoenix Technologies Intl LLC 社のリサイクルプロセスについて、PET リサイクルプロセスの安全評価が行われ、PET 容器から粉体として PET をリサイクルするプロセスの第 2、第 3 ステップで、汚染物質除去率 C_{res} と C_{mod} を比較し、いずれも $C_{res} < C_{mod}$ であることが確認された。この結果から、Phoenix ESPS リサイクルプロセスでは、負荷試験と同条件での稼働と原料に関する一定条件が満たされれば、食品に接触した使用済みの PET の想定されるすべての偶発的な汚染を、ヒト健康リスクに対する懸念を生じない濃度まで、低減させることが可能である。したがって、Phoenix ESPS プロセスにより得られたリサイクル PET には、安全性に関する懸念は考えられないとされた。

(EFSA 2014a)

8) 暴露量推定値の精度と課題

①暴露経路について

Danish EPA (2011) では、TTC の概念をリスク評価に適用するに当たり、暴露評価に関する不確実性について、以下のように検討した。

TTC の概念を開発するために用いたデータベースは、化学物質の経口投与（混餌投与、食事、飲料水などによる）の結果からなるため、現在の TTC の概念における閾値は経口暴露に関するものである。ヒトは、経口摂取、吸入、経皮接触によって化学物質に暴露されており、重要なのは標的組織における用量であるにもかかわらず、多くの場合標的組織用量を決定するのは難しいため、通常は内部あるいは外部暴露値で代替されている。

リスク評価に TTC の概念を適用するには、ヒト暴露の情報が極めて重要で、しかも暴露推定値が完全かつ正確であること、あるいは過小評価の可能性を考慮して適切な保守性をもって構築されていることが保証されなければならない。信頼性のある暴露推定値が必要とされるが、それはなかなか困難である。

TTC の概念は、データが不足しているか極僅かである物質に関連するものであるが、データが少ない物質は暴露レベルに関する知見も少ないのが常である。そのような場合、リスク評価者は、物理化学的特性と暴露状況が類似する他の物質との read-across に頼るか、暴露モデルを用いざるを得ない。暴露モデルは、保守的で過大評価しがちなうえに、職業的暴露レベルと比較できるような暴露レベルで設定されており、これは TTC アプローチで用いられる暴露レベルより何桁も高い。よって、低レベルでの暴露予測が可能なモデルを開発することが TTC の利用増加につながる。

また、現在の TTC の概念は、用いたデータベースに皮膚適用や吸入暴露の試験が含まれていないため、経口投与による化学物質暴露に限定されている。吸入暴露 (Escher et al. 2008a, 2008b 2010) や経皮暴露について TTC の概念を拡張する試みにより、将来はこれらに関連した評価が可能になるかもしれないが、当分の間は規制に適用するには制約が多すぎるとみなされている。TTC の概念を非経口暴露に拡張するためには、暴露経路間 (route-to-route) の外挿ができるような適切な手法、複数暴露経路 (multi-route) や multi-pathway の組み合わせを評価できるような手法の開発が必要である。さらに、ある特定の群の人々は特定の食品や消費者製品について他とは異なる量を使用する可能性があるため、年齢・性別・民族性などに応じた集団を個別に分析できるような暴露データも必要である。

(Danish EPA 2011)

EFSA でまとめられた意見書 (2012) では、TTC アプローチを適用するには、高暴露シナリオを考慮し、さらに可能な場合は、すべての経路によるすべての暴露源からの暴露を考慮した暴露評価が不可欠であるとしている。EFSA では、世代ごとの平均及び高濃度暴露を予測・推定する暴露評価の方法論が整備済みであり、また EFSA 欧州食品消費総合データベースを拡張中である。(EFSA 2012a)

また、科学委員会において以下のように結論付けられたとしている。

原則的に、暴露が意図的な添加か汚染によるかに関わらず、低暴露の場合は種々の分野のリスク評価に TTC アプローチを適用することは科学的である。しかし、EU の法律が毒性

データの提出を要求している物質に対して TTC アプローチを用いることはない。

EFSA 内では、暴露評価は実施可能であるが、ほとんど又は全く毒性データがない不純物、分解及び反応生成物、代謝物、及び食品や飼料中の低レベル混入物質の評価に TTC アプローチの適用が可能であると科学委員会は提言している。

TTC アプローチは上述の場合のほか広い範囲で EFSA の作業での使用が想定できる。例えば、毒性試験実施の要件がヒト暴露レベルにリンクしている段階的アプローチの一環として用いることが想定される。EFSA 作業の特定領域で用いる場合はリスク管理者と協議の上、ケースバイケースで検討すべきである。科学委員会はさらに、遺伝毒性の構造アラートがある場合には、当該物質の遺伝毒性試験データや情報（例えばリードアクロス）を求めるべきであることを勧告する。

種々の EFSA 小委員会がそれぞれの作業エリアに TTC アプローチを適用する場合、個別に考察するにせよ、図に示されている一般的なスキームを適用すべきである。

(EFSA 2012a)

オランダの EPA (2011) では、暴露推定方法について次のように言及している。

現在の TTC の使用は、用いたデータベースに皮膚適用や吸入暴露の試験が含まれていないため、経口摂取による化学物質暴露に限定されている。吸入暴露 (Escher et al. 2008a, 2008b 2010) や経皮暴露について TTC の概念を拡張する試みにより、将来はこれらに関連した評価が可能になるかもしれないが、当分の間は規制に適用するには制約が多すぎるとみなされている。

(Danish EPA 2011)

2014 年 12 月に開催された EFSA/WHO の専門家ワークショップでは、TTC アプローチを使用する場合、すべての関連する経路や系を発生源とする化学物質への暴露を可能な限り考慮すべきとされた。複合化学物質への複合的暴露の評価への段階的アプローチにおいて、化学的安全性に関する国際プログラム (International Programme on Chemical Safety) (Meek et al. 2011) は、TTC 値が特定の Cramer 分類に属する物質のグループに対応するハザードの開始点としていかに有用か、またこの値がさらなる複合的暴露評価の必要性を評価するための暴露可能性と如何に結びつけるかを提示するような、低次の段階の評価に関する事例研究を提案した。

(EFSA 2015)

②混合暴露について

欧州委員会の消費者製品に関する科学委員会 (SCCP)、健康及び環境リスクに関する科学委員会 (SCHER)、新興及び新規健康リスクに関する科学委員会 (SCENIHR) は、公表した意見書 (DG SANCO 2008) の中で、健康消費者保護総局 (DG SANCO) の専門家グループは、TTC の概念の有用性を強化する将来の開発として、化学混合物への TTC の概念の適用が挙げられるとした。例として、構造的に関連する香料物質群に対して JECFA 及び EFSA が実施した組み合わせ暴露の評価があり、群の中の全ての物質を同時に毎日消費した事例

の評価が行われている。

(Danish EPA 2011)

2014 年 12 月に開催された EFSA/WHO の専門家ワークショップでは、複合的経口暴露から複合的化学物質また複合的ソースからの複合的口径暴露への対応は、以下のように検討された。

TTC アプローチにのみ特有のものではなく、リスク特性評価のあらゆる手法に適応する。したがって、ケースバイケースの検討がほとんどの状況に求められる。周知の組成物の混合物に TTC アプローチを採用することが可能であり、用量加算の仮定に始まる段階的手法が推奨される。非類似構造の化学物質が含まれたり、組成物同士の相互作用が予測されるような、より複雑な混合物の場合には追加的な方法論の精緻化が必要である。

(EFSA 2015)

③暴露期間について

EFSA (2012a) は、事故や、限られた生産期間にだけ物質が存在する場合など、短期的な暴露を考えなければならない場合にも TTC アプローチは適用可能と考えられるとして、以下のように報告している。

医薬品中の不純物 (Müller et al. 2006、MEA 2006)、化粧品 (Kroes et al. 2007)、及び食品中の遺伝毒性構造アラートを持つ微量化学物質 (Felter et al. 2009) について、短期あるいは生涯よりも短い期間における暴露に TTC アプローチを適用するための代替法を提案している。

Felter ら (2009) は短期暴露を扱う方法として二つの方法を提案している。第一の方法は、暴露評価を変更して 1 日暴露等量を求めるものである。この種の方法は、Kroes ら (2007) により、化粧品の評価に対して推奨されている。科学委員会は、この方法を用いるためには暴露の性質と期間に関してかなり頑健なデータが必要であることに注目している。

第二の方法は、明確に定義されていない短期暴露期間に対して、TTC に基づく限界値を設定することである。この例としては、食品中に物質が 2-3 か月しか存在しない場合がある。この場合、生涯にわたる暴露からの保護はかなり保守的になりうる。これを論拠として、Müller ら (2006) は医薬品中の遺伝毒性不純物に対して、異なる暴露期間に応じた異なる TTC の Tier を設定した。このアプローチの根拠は、生涯累積用量の利用からきている (Felter et al. 2009)。彼らは Harber の法則 (濃度×時間＝一定[毒性]) を引用しているが、これが毒性に至る過程の単純化した表現であることも指摘している。

上記の提案が出されているが、科学委員会は、遺伝毒性の構造アラートを持つ物質への TTC 値の利用に関するこれらの提案が一般的に適用可能かどうかについては確信をもっていない。そのため科学委員会は、慢性暴露よりも短い期間への適用に関しては、ケースバイケースで対応すべきであると推奨している。これは、例えば、適切な TTC 値 (暴露期間の調整を行っていない) と食事暴露推定値の間のマージンを考慮することにより実行可能であろう。

(EFSA 2012a)

また、2014 年 12 月に開催された EFSA/WHO の専門家ワークショップでは、急性及びその他一生涯より短い暴露について、以下のように議論された。

急性、あるいはその他、一生涯より短い暴露の TTC を作成する場合、急性あるいは一生涯より短い暴露の毒性に関するデータベースを作製し、分析の方法論を決定するよう提言した。これらのアセスメントが実行される場合、発達毒性のエンドポイントがカバーされていることを確認する必要がある。

また、上述のようなデータベースと分析が開発されるまで、一生涯より短い暴露や断続的な暴露はケースバイケースで考慮するよう提言する。

(EFSA 2015)

(2) 検討会において出された意見

化学物質のリスク評価において、それぞれの物質の用途を想定して通常のリスク評価をそのまま適用するには、効率性や時間的な問題で不可能な場合がある。そのような問題は、TTC アプローチを使うことによりある程度解決することが可能である。

器具・容器包装に使用される化学物質について、一般的に使用量及び食品中への溶出量が多いと分かっているものは一般化学物質としての情報があり、その情報に基づき毒性を評価し、耐容一日摂取量 (TDI) を算出するという通常のリスク評価が可能である。しかし、器具・容器包装からの溶出物質の中には、ヒトへの暴露量が微量であり、かつ毒性データが十分には得られないものがあり、このような場合には TTC の適用が有用と考えられる。一方、器具・容器包装に使用されている物質は工業製品であるため構造は分かっているが、物質同士の反応物及び分解物については、構造が不明であるか又は類似物質の情報があるものも少なからず存在する。また、器具・容器包装材料に使用されている物質ではないが、製造過程における反応生成物も考えておかなければならないなどの課題も存在する。

TTC の概念の適用可能性を判断する方法について、課題として以下の点が考えられた。

1) TTC の導入

- ①器具・容器包装からの溶出物質について、溶出量は少ないことから、多くの毒性試験を行わず、変異原性試験のみで評価ができるか。(器具・容器包装において、遺伝毒性が陰性(発がん性がない)であれば、一般毒性試験は必要ないとすることができるか。)
- ②いくつかの種類の TTC を設定できるのは、1.5-1,000 µg/人/日の範囲にあると考えられるが、器具・容器包装からの溶出物質のほとんどは、50 ppb (約 100 µg/人/日) 以下であることから、50 ppb 以下で非遺伝毒性の TTC を適用することができるか。
- ③器具・容器包装からの溶出物質には、低用量で生殖・発生毒性を示す物質(内分泌かく乱物質など)が含まれる可能性があるが、TTC を器具・容器包装に適用できるか。
- ④器具・容器包装からの溶出物質の中には化学構造が同定できない場合もあり、TTC をどのように適用すべきか。(未同定物質としては、反応生成物、分解物などが考えられる。)
- ⑤器具・容器包装からの溶出物質の毒性に関する総括的なデータベースがない。

2) TTC 値及び Cramer 分類の妥当性

- ①器具・容器包装において Cramer クラスⅠ、Ⅱ及びⅢが妥当であるか。
- ②器具・容器包装において、Cramer クラスⅢの TTC 値を使う場合、その値が妥当であるか。
- ③器具・容器包装からの溶出物質は極めて低濃度である場合、発生毒性を検討する必要があるか。また、器具・容器包装からの溶出物質以外の既存の化学物質において発生毒性が生じる濃度において、器具・容器包装に含まれる化学物質による発生毒性が生じるか。

3) 遺伝毒性物質への適用

遺伝毒性試験については、欧州の場合は3種の *in vitro* 試験が陰性の場合に限られ、その中の一つが陽性の場合、*in vivo* 試験で陰性を証明すれば、溶出濃度が 50 ppb (=100 µg/日) 以下であれば90日の試験はいらぬという運用がされている。このような運用をしてよいのか、又は Ames 試験だけでよいかという議論が必要である。

4) NOEL 分布 5 パーセンタイルでの TTC 値設定は管理上適正であるか

NOEL 分布の 5 パーセンタイルで設定した TTC 値を使うことの良し悪しは、適用するデータに依存する。運用する TTC は 5 パーセンタイルで管理して実用的であるかどうかを検討する必要がある。また、Munro のクラス分けの際に、5 パーセンタイルに入るような物質で器具・容器包装に関連する物質があるかどうかについての検討が必要である。

5) 乳幼児や妊婦への配慮

TTC 値は従来「µg/日」で設定されていたが、EFSA (2012) では体重については考慮されている。TTC 値をどのような集団に適用するか検討が必要である。

6) 非意図的に含まれる化学物質への適用

- ①器具・容器包装から溶出される構造未知物質及び意図して添加していない物質の TTC 値として 1.5 µg/人/日以下を設定することができるか。
- ②器具・容器包装から溶出される構造未知物質を定量することができるか。

7) リサイクル材料への適用

器具・容器包装のリサイクル品への TTC の概念の適用において、混入しているかどうか確定できない未知物質に対して TTC の概念を適用することができるか。

8) 暴露量推定値の精度と課題

- ①器具・容器包装からの複数の溶出物が同じ Cramer 分類に属するかを判断できるか。
- ②器具・容器包装の溶出試験において、擬似溶媒が実際の食品と完全にマッチしているわけではないこと、及び溶出量には食品の個体差も存在することが考えられる。
- ③器具・容器包装からの溶出物質の摂取は、基本的に経口となるが、評価対象とする化学物質について吸入暴露のデータしかない場合、吸入暴露から経口暴露への経路の外挿は可能か。
- ④器具・容器包装からの溶出物質は微量であり、TTC 値と比較するに足る暴露量を推定することが可能であるか懸念される。(微量な溶出物質を定量するために高感度な分析が必要とされる。)

3. TTC の概念を適用可能/不可能な化学物質の範囲

器具・容器包装のリスク評価に TTC の概念を適用可能/不可能な化学物質の範囲について、文献調査で得られた海外の評価機関等での議論及び本検討会において出された意見を、以下に記した。

(1) 文献からの情報

①TTC 国際ワークショップにおける検討

2011 年に開かれた TTC についての国際会議では、TTC の適用拡大の課題として、特定の化学物質（例えば、懸念物質群（cohort of concern ; COC (Kroes et al. 2004)）を予め TTC アプローチの対象から除外するべきかについて、以下のように議論された。

COC を TTC 評価から予め除外することについての論拠は適切であると考えられた。これらの化学物質の TD₅₀ データは TTC 値 0.15 µg/人/日確立するために用いられた TD₅₀ 分布に含まれている点が注目された。

COC を除外した TTC 値導出に用いる TD₅₀ 分布から、COC 物質の値を除外することに関しては、いくつかの根拠があるが、一方で、これらの物質は、十分な数の高発がん性物質を用いて固有の TTC 値を有する独立した TD₅₀ 分布を作成できるようになるまでは、データベースに残しておくべきであるとの意見もあった。

現在除外されているカテゴリーにも適用できるように、Kroes ら (2004) の TTC スキームに何らかのステップを追加導入する必要は基本的にはないと考えられたが、追加ステップを組み入れたディシジョンツリーの提案もあった。

また、一部メンバーから、COC に対する TTC 値は極めて低く、おそらく実用性はないであろうことが示唆された。COC の一つである TCDD 様物質のリスク評価は既に確立され、毒性等価係数 (TEFS) が用いられている。他の COC カテゴリーは、必要に応じてケースバイケースで対処すればよいであろう。

Cheeseman はワークショップで未発表の最近の解析結果を提示し、他のカテゴリー（例えばピロリジン系アルカロイド）を除外することが適切であることが示した。これらのカテゴリーに属する物質の 5~10%以上が、0.15 µg/人/日以下の摂取量で生涯発がんリスクの上限推定値が百万分の 1 を超えていた。系統的な評価によりこれらの解析が確認された場合には、TTC ディシジョンツリーをそれに応じて修正すべきである。

(Dewhurst and Renwick 2013)

②EFSA における検討

EFSA の科学委員会 (2012) は、既に提案されている除外例と追加すべきと考えられる除外例の両者について考察し、以下の（カテゴリーの）物質には TTC アプローチを適用すべきではないと結論した。

- a: 高発がん性（例：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、ベンジジン、ヒドラジン）
- b: 無機化合物

- c: 金属及び有機金属
- d: タンパク質
- e: ステロイド
- f: 生物蓄積性が既知又は予測される物質
- g: ナノマテリアル
- h: 放射性物質
- i: 未知の化学構造を含む物質の混合物

また、内分泌関連の毒性を有する可能性がある物質については、科学委員会は以下のよう
に結論している。

- a. TTC アプローチが適用されるような状況下では、概ね、ある物質の内分泌活性は既
知ではないであろう。
- b. ある物質が内分泌活性を有しているがヒトへの関連性は不明であることを示すデ
ータがある場合は、これらのデータを考慮し、ケースバイケースで TTC アプローチ
を適用するか否かを判断すればよい。
- c. 物質が内分泌を介した悪影響を有することを示すデータがある場合は、他のエンド
ポイントでの悪影響データの場合と同様に、TTC アプローチではなくデータに基づ
きリスク評価を行うべきである。
- d. 内分泌攪乱物質の定義づけと評価に対する EU 全体としてのアプローチを開発する
ための広範な作業が進行中であることから、そのアプローチが確立された場合の
TTC アプローチに与える影響を考慮する必要がある。
- e. 一方で、試験が行われていない物質は、ステロイドを除き、本見解書で推奨されて
いる TTC アプローチにより評価可能である旨を科学委員会は提言している。一方で、
試験が行われていない物質は、ステロイドを除き、本見解書で推奨されている TTC
アプローチにより評価可能である旨を科学委員会は提言している。

(EFSA 2012a, 2012b)

2014 年 12 月に開催された EFSA/WHO の専門家ワークショップでは、化学物質の特定のク
ラスは、TTC アプローチから除外されるが、それは毒性学的判断によるかもしくは基本的デー
タベースにおける根拠がないからであるとし、以下のように結論付けられた。

TTC アプローチを利用するには、以下の化学物質のカテゴリーについては推奨しな
い：高発がん性物質（アフラトキシン類、アゾキシ - 又は N-ニトロソ化合物、ベンジジン
類など）、データベースで適切にカバーされていない化学物質、無機化合物、金属及び有機
金属化合物、タンパク質、ステロイド、ナノマテリアル、放射性物質、生体蓄積したと予
測される有機シリコン化合物あるいは化学物質。

完全に特徴づけられていないような混合物に TTC を評価ツールとして応用する場合は、
その混合物が除外クラスの化学物質を含まないことを確認できる適切な情報又は分析が可
能な場合にのみ、保証される。その場合、未知の構成要素は潜在的に遺伝毒性のあるもの

として取り扱われ、TTC 値 0.0025 µg/kg 体重が採用される。しかし、遺伝毒性の懸念が全くないことが確認された場合には、その物質は Cramer クラスⅢに直接振り分ける。

Cramer 分類に対する TTC 値は、生殖・発達毒性に関して十分に保守的だと考えられ、変更は推奨されていない。しかし、TTC 値は評価開始点 (POD、Point of departure) 又はデータベース全体が変更される場合には、再検討の必要がある。

ピロリジジナルカロイド類に関して除外クラスとして提案されてきたため、詳しい検討が行われた。専門家グループは、現時点では入手可能な情報が不十分であり、さらなる PAs についての影響評価が入手可能になった際に改めて検討すると提言した。

また、専門家グループは、有機リン酸エステル類を TTC アプローチの中の独立したクラスとして扱い、その閾値を 0.3 µg/kg 体重/日とするよう提言した。さらに、カルバメート類は有機リン酸エステル類と同じグループにはせず、標準的なディシジョンツリー内で (クラスⅢ) 対処するよう提言している。専門家グループは、特定の TTC 値を有する際立ったクラスが形成されるとしても、非発がん性データベースの統合と検討以前には、現行のクラスⅢの閾値を保持するため、有機リン酸類 NO(A)EL は Cramer のクラスⅢに残すべきと提言している。

専門家グループは、追加的な包括的 TTC 値を設定して高発がん物質をカバーすることは提言しなかったが、ケースバイケースで評価を行うよう提言した。専門家グループは、Kroes et al. (2004)のディシジョンツリーで示される規則による閾値 1.5 µg/人/日について、たとえそれが歴史的には重要であっても、実用性に欠けるとして削除するよう提言した。

(EFSA 2015)

③Canada らの見解

Canada ら (2013) は、TTC アプローチから除外されている物質群があり、これらは構造その他の具体的データによって定義されているが、除外グループが設定されているからといって、他のすべての場合に TTC アプローチが適切であるというわけではないとしており、TTC の概念を用いた評価に不適格となる要件を示している。

- (1) 汚染は適正製造規範 (GMP) 又は適切な危害分析重要管理点 (HACCP) 計画の下では回避可能であった場合
- (2) 当該物質が適用除外グループに含まれる場合
- (3) 当該化学物質の毒性が十分に明確にされている場合

TTC アプローチの妥当性の段階的判定として以下のようなフローを提案した。これは、十分な毒性データがない化学物質が予期せず検出されることがあり得る状況のもとで、食品安全性評価を行う責任者が用いることができるように意図したものである。このような状況は、公衆衛生機関における食品サプライチェーンのモニタリングや商業的な食品加工施設で発生する可能性がある。製品検査により食品中に予想外の物質が存在することが判明したと仮定すると、調査の過程でなされる多くの判定により、TTC アプローチにより毒性研究者に汚染を評価させることが適切か否かについて決定するための情報が得られる。アプローチのステップを明確にするため、一連の流れとして図示したが、原因の調査を除

いて、実施する順序は重要ではないとしている。

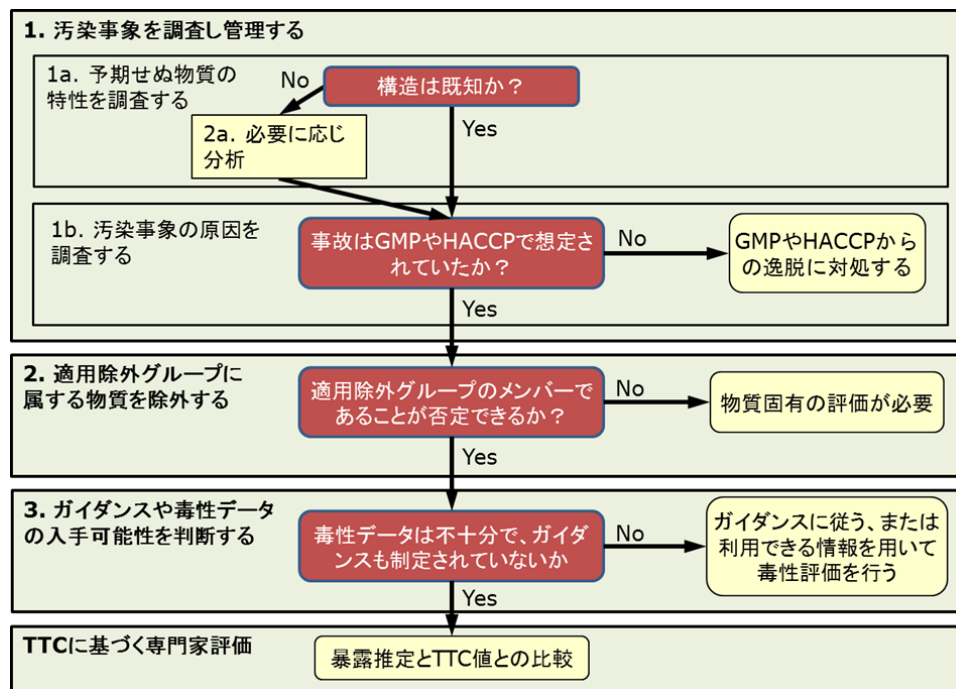


図 5-3-1 TTC アプローチにおいて適用できない条件に関するフロー

(Canady et al. 2013 をもとに作成)

(Canady et al. 2013)

また、TTC の概念を適用するエンドポイントについて、刺激性、感作性 (Safford 2008)、アレルゲン性について、現状では適用できないとしている。(SANCO 2011)

（２）検討会において出された意見

TTC（この場合は、1.5 µg/人/日をのみを指している）は包括的であるため、発がん性や遺伝毒性の有無にかかわらず全ての化学物質に適用するのが原則であり、化学物質が適用除外の物質に該当するかどうかを考える。化学物質に TTC 値の概念を適用除外とするには、構造分類とエンドポイントの両方の考え方がある。

器具・容器包装の安全性評価に米国 FDA は TTC アプローチを使用している。「器具・容器包装の場合、TTC の概念を適用除外とする化学物質を何にするのか」という具体的な議論が必要である。

< 参照 >

(#は、第2章1. 及び2. で示した文献(表2-1-1、表2-2-1～2-2-5)のうち、本報告書の文中に引用されていない文献を示す。)

- AFSSA: Seuil de préoccupation toxicologique pour l'analyse de risque sanitaire des substances chimiques dans les aliments. Mai 2005. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.
- Anderson D, Bishop JB, Garner RC, Ostrosky-Wegman P, Selby PB, 1995. Cyclophosphamide: a review of its mutagenicity for an assessment of potential germ cell risks. *Mutation Research* 2005; 330: 1156-181.
- AU: Australian Guidelines for Water Recycling: Augmentation of Drinking Water Supplies. Environment Protection and Heritage Council, National Health and Medical Research Council, Natural Resource Management Ministerial Council. 2008
- Ankley GT, Bennett RS, Erickson RJ, Hoff DJ, Hornung MW, Johnson RD et al.: Adverse outcome pathways: a conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ Toxicol Chem* 2010; 29(3): 730-41.
- Bailey AB, Chanderbhan R, Collazo-Braier N, Cheeseman MA, Twaroski ML: The use of structure-activity relationship analysis in the food contact notification program. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2005; 42: 225-35.
- Barthélémy E, Spyropoulos D, Milana MR, Pfaff K, Gontard N, Lampi E, et al.: Safety evaluation of mechanical recycling processes used to produce polyethylene terephthalate (PET) intended for food contact applications. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2014; 31(3): 490-7.
- Benigni R, Bossa C, Tcheremenskaia O, Giuliani A: Alternatives to the carcinogenicity bioassay: *in silico* methods, and the *in vitro* and *in vivo* mutagenicity assays. *Expert Opin. Drug Metab Toxicol* 2010; 6(7): 809-19.
- Bernauer U, Heinemeyer G, Heinrich-Hirsch B, Ulbrich B, Gundert-Remy U: Exposure-triggered reproductive toxicity testing under the REACH legislation: a proposal to define significant/relevant exposure. *Toxicology Letters* 2008; 176: 68-76.
- Bickers DR, Calow P, Greim HA, Hanifin JM, Rogers AE, Saurat J-H et al.: The safety assessment of fragrance materials. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2003; 37: 218-73.
- Bitsch A, Jacobi S, Melber C, Wahnschaffe U, Simetska N, Mangelsdorf I: REPDOS: a database on repeated dose toxicity studies of commercial chemicals – a multifunctional tool. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2006; 46: 202-10.
- Blackburn K, Stickney JA, Carlson-Lynch HL, McGinnis PM, Chappell L, Felter SP: Application of the threshold of toxicological concern approach to ingredients in personal and household care products. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2005; 43: 249-59.
- Bos PMJ, Baars B, Marcel TM, van Raaij TM: Risk assessment of peak exposure to genotoxic carcinogens. *Toxicology Letters* 2004; 151, 43-50.
- Brüschweiler BJ: The TTC concept. Method of assessment of contaminants of unknown toxicity in drinking water. *Gas-Wasser-Abwasser* 2010a; 4: 295-303.

- Brüschweiler BJ: TTC-based risk assessment of tetrachlorobutadienes and pentachlorobutadienes – the *in vitro* genotoxic contaminants in ground and drinking water. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2010b; 58: 341-4.
- Canady R, Lane R, Paoli G, Wilson M, Bialk H, Hermansky S, et al.: Determining the applicability of threshold of toxicological concern approaches to substances found in foods. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013; 53(12): 1239-49.
- Carthew P, Clapp C, Gutsell S: Exposure based waiving: the application of the toxicological threshold of concern (TTC) to inhalation exposure for aerosol ingredients in consumer products. *Food and Chemical Toxicology* 2009; 47:1287-95.
- Cheeseman MA, Machuga EJ, Bailey AB: A tiered approach to threshold of regulation. *Food and Chemical Toxicology* 1999; 37:387-412.
- Cramer GM, Ford RA, Hall RL: Estimation of Toxic Hazard - A Decision Tree Approach. *Food and Cosmetics Toxicology* Volume 1978; 16(3): 255-76.
- COSMOS (Integrated *In Silico* Models for the Prediction of Human Repeated Dose Toxicity of COSMetics to Optimise Safety): Thresholds of Toxicological Concern for Cosmetics. 2014; <http://www.cosmostox.eu/what/tcc/>
- CRD: Proposal for a revision of the guidance document on dermal absorption. Project report from contract CT/EFSA/PPR/2009/02. Chemicals Regulation Directorate, UK 2010; Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/52e.pdf>
- Danish EPA, Elsa Nielsen, John Christian Larsen: The Threshold of Toxicological Concern (TTC) concept. Development and regulatory applications. Danish Ministry of the Environment Environment Protection 2011; Agency Environmental Project No. 1359
- Dekant W, Melching-Kollmuß S, Kalberlah F; Toxicity assessment strategies, data requirements, and risk assessment approaches to derive health based guidance values for nonrelevant metabolites of plant protection products. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2010; 56: 135–42.
- Dewhurst I, Renwick AG: Evaluation of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) – Challenges and approaches. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2013; 65: 168-77.
- De Wolf W, Siebel-Sauer A, Lecloux A, Koch V, Holt M, Feijtel T et al.: Mode of action and aquatic exposure thresholds of no concern. *Environmental Toxicology and Chemistry* 2005; 24: 479-85.
- Dieter HH: Health related guide values for drinking-water since 1993 as guidance to assess presence of new analytes in drinking-water. *Int J Hyg Environ Health*. 2014; 217(2-3): 117-32.
- Dobo KL, Greene N, Cyr MO, Caron S, Ku WW: The application of structure-based assessment to support safety and chemistry diligence to limit genotoxic impurities in active pharmaceutical ingredients during drug development. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2006; 44: 282-93.
- Drew R, Frangos J: The concentration of no toxicological concern (CoNTC): A risk assessment screening tool for air toxics. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 2007; 70: 1584-93.
- DOH-WA, Drew Roger: Development and Application of the Threshold of Toxicological Concern to

- Screening Evaluation of Air Toxics: Government of Western Australia. Department of Health 2010,
[http://www.public.health.wa.gov.au/cproot/3280/2/11812%20AIR%20TOXINS%20\(Main%20Report\).pdf](http://www.public.health.wa.gov.au/cproot/3280/2/11812%20AIR%20TOXINS%20(Main%20Report).pdf)
- EC: SCCP/SCHER/SCENIHR: request for a scientific opinion on the Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach for the health risk assessment of chemicals. 2008,
http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/documents/ttc_mandate.pdf
- EC: Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food, 2011a
- EC: Regulation EU 2015/174 - plastic materials and articles intended for contact with food amending Regulation (EU) No 10/2011, 2011b
- EC: Regulation EU 202/2014 - plastic materials and articles intended for contact with food amending Regulation (EU) No 10/2011, 2011c
- EC: Regulation EU 1183/2012 - plastic materials and articles intended for contact with food amending Regulation (EU) No 10/2011, 2011d
- EC: Corrigendum to Regulation EU 1183/2012 - plastic materials and articles intended for contact with food amending Regulation (EU) No 10/2011, 2011e
- EC: Regulation EU 1282/2011 - plastic materials and articles intended for contact with food amending Regulation (EU) No 10/2011, 2011f
- EC: COMMISSION REGULATION (EU) No 202/2014 of 3 March 2014 amending Regulation (EU) No 10/2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food
- EC ETOC#: Assessment factors in human health risk assessment. In: Technical reports European Chemical Industry Ecology and Toxicology Centre. 1995
- EC ETOC#: Overview of TTC Values (February 2010). prepared by C. Hennes / ECETOC with input from the TTC Task Force (members mentioned below) 2010
- ECHA: Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.5: Adaptation of information requirements. May 2008. European Chemicals Agency.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r5_en.pdf?vers=20_08_08.
- EFSA: Food contact materials, note for guidance ("note for guidance for petitioners presenting an application for the safety assessment of a substance to be used in food contact materials prior to its authorisation"), 2008
- EFSA#: GUIDANCE of EFSA Use of the EFSA Comprehensive European Food Consumption Database in Exposure Assessment. EFSA Journal 2011a; 9(3): 2097.
- EFSA: Scientific Opinion on the criteria to be used for safety evaluation of a mechanical recycling process to produce recycled PET intended to be used for manufacture of materials and articles in contact with food. EFSA Journal 2011b; 9(7): 2184.
- EFSA: Scientific opinion on the risks for animal and public health related to the presence of Alternaria toxins in feed and food. European Food Safety Authority. The EFSA Journal 2011c,

- 9(10): 2407.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2407.pdf>.
- EFSA: Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC): EFSA Journal 2012a; 10 (7): 2750.
- EFSA: FAQ on the Threshold of Toxicological Concern: EFSA Homepage. 2012b: <http://www.efsa.europa.eu/en/faqs/faqttc.htm>:
- EFSA: Outcome of the public consultation on the draft EFSA opinion on Exploring options for providing preliminary advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC). 2012c, www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/110712a.pdf
- EFSA#: SPECIAL ISSUE Food contact materials, flavouring substances and smoke flavourings. EFSA Journal 2012; 10(10): 1007
- EFSA: Scientific Opinion on the safety assessment of the process “Phoenix - ESPS”, used to recycle post-consumer PET into food contact materials. EFSA Journal 2014a; 12(5): 3647
- EFSA: SCIENTIFIC REPORT OF EFSA Modern methodologies and tools for human hazard assessment of chemicals. EFSA Journal 2014b; 12(4): 3638.
- EFSA: EFSA/WHO Expert meeting to review the science underlying the Threshold of Toxicological Concern (TTC) Concept. EFSA 2014c
- EFSA: Experts debate way forward for TTC. EFSA 2014d; <http://www.efsa.europa.eu/en/events/event/141202.htm#documents>
- EFSA: Threshold of Toxicological Concern Approach: Conclusions and Recommendations of the EFSA/WHO Expert Workshop DRAFT for public consultation. EFSA 2015; www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/150212.pdf
- Elskens M, Baeyens W, Goeyens L, Vloeberghs D, van Elsen L: Multiple testing of food contact materials: A predictive algorithm for assessing the global migration from silicone moulds. Talanta 2012; 99: 161-66.
- EMA (European Medicines Agency): Evaluation of Medicines for Human Use: Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities. CPMP/SWP/5199/02 EMA/CHMP/QWP/251344/2006
- EMA: Draft Guideline on the Assessment of Genotoxic Constituents in Herbal Substances/Preparations. Committee on herbal Medicinal Products (HMPC), European Medicines Agency. London, 31 October 2007, EMA/HMPC/107079/2007.
- EMA: GUIDELINE ON THE ASSESSMENT OF GENOTOXICITY OF HERBAL SUBSTANCES/PREPARATIONS. EMA HMPC 2008; http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003569
- Environmental and Health: Thresholds of Toxicological Concern: A Proposal for Reducing Animal Testing in Risk Assessment. Environmental and Health Jan 2012
- Escher SE, Tluczkiewicz I, Batke M, Bitsch A, Melber C, Kroese ED, et al.: Evaluation of inhalation

TTC values with the database RepDose. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2010; 58: 259-74.

Fawell J: Health risks of micropollutants – The need for a new approach. Water Science and Technology 2008; 57: 183-7.

FDA: Food additives: Threshold of Regulation for Substances Used in Food-Contact Articles. Federal Register 1993; 58: 52719-29.

FDA: Federal Register 1995. Food Additives; threshold of regulation for substances used in food-contact articles. Final rule. Final Rule, Monday July 17, 1995.: Federal Register 1995; 60 (136): 36582-96,

FDA#: Guidance for Industry: Submitting Requests under 21 CFR 170.39 Threshold of Regulation for Substances Used in Food-Contact Articles. 2005;
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm081833.htm>

FDA#: Regulatory Report: FDA's Food Contact Substance Notification Program 2005,
<http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/PackagingFCS/default.htm>

FDA#: Guidance for Industry: Use of Recycled Plastics in Food Packaging: Chemistry Considerations. 2006;
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/ucm120762.htm>

FDA: Guidance for Industry: Preparation of Premarket Submissions for Food Contact Substances: Chemistry Recommendations. 2007;
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/ucm081818.htm>

FDA: Guidance for Industry Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), December 2008.

FDA: Regulatory Report: Assessing the Safety of Food Contact Substances 2014a.
<http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/PackagingFCS/ucm064166.htm>

FDA: CFR - Code of Federal Regulations Title 21 Food and Drugs Chapter I--Food And Drug Administration, Department Of Health And Human Services, Subchapter B--Food For Human Consumption (Continued), PART 170 -- FOOD ADDITIVES, Subpart B--Food Additive Safety Sec.170.39 Threshold of regulation for substances used in food-contact articles. 2014b

FDA#: Threshold of Regulation (TOR) Exemptions, 2014
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=TOR>

FDA#: Downloaded from FDA Threshold of Regulation (TOR) Exemptions, 2014
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/cfc/XMLService.cfc?method=downloadxls&set=TOR&c=22052015>

FDA#: Food Ingredients, Packaging & Labeling
<http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/default.htm>

- Felter S, Lane RW, Latulippe ME, Llewellyn GC, Olin SS, Scimeca JA, Trautman TD: Refining the threshold of toxicological concern (TTC) for risk prioritization of trace chemicals in food. *Food and Chemical Toxicology* 2009; 47: 2236-45.
- Food Packaging Forum, Charlotte W: Toxic Threshoud Concern. Food Packaging Forum 2013
- Food Packaging Forum: Non-intentionally added substances (NIAS). Food Packaging Forum 2014a
- Food Packaging Forum: FACET exposure tool. 2014b
- Frawley JP: Scientific evidence and common sense as a basis for food packaging regulations. *Food and Cosmetics Toxicology* 1967; 5: 293-308.
- Galloway SM, Vijayaraj RM, McGettigan K, Gealy R, Bercu J: Potentially mutagenic impurities: analysis of structural classes and carcinogenic potencies of chemical intermediates in pharmaceutical syntheses supports alternative methods to the default TTC for calculating safe levels of impurities. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013; 66(3) :326-35.
- Gaylor DW, Gold LS: Quick estimate of the regulatory virtually safe dose based on the maximum tolerated dose for rodent bioassays. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1995; 22, 57-63.
- Gold LS, Sawyer CB, Magaw R, Backman GM, de Veciana M, Levinson R, et al.: A carcinogenesis potency database of the standardized results of animal bioassays. *Environmental Health Perspectives* 1984; 58: 9-319.
- Gold LS, de Veciana M, Backman GM, Magaw R, Lopipero P et al.: Chronological supplement to the carcinogenic potency database: standardized results of animal bioassays published through December 1982. *Environ Health Perspect* 1986; 67: 161-200.
- Gold LS, Slone TH, Backman G, Magaw R, DaCosta M, Lopipero P et al.: Second Chronological Supplement to the Carcinogenic Potency Database: Standardized Results of Animal Bioassays Published through December 1984 and by the National Toxicology Program through Mai 1986. *Environ Health Perspect* 1987; 74: 237-329.
- Gold LS, Slone TH, Bernstein L: Summary of carcinogenic potency and positivity for 492 rodent carcinogens in the carcinogenic potency database. : *Environmental Health Perspectives* 1989; 79: 259-72.
- Gold LS, Slone TH, Backman GM, Eisenberg S, DaCosta M, Wong M et al.: Third chronological Supplement to the Carcinogenic Potency Database: Standardized Results of Animal Bioassays Published through December 1986 and by the National Toxicology Program through June 1987. *Environ Health Perspect* 1990; 84: 215-85.
- Gold LS, Slone TH, Manley NB, Garfinkel GB, Hudes ES, Rohrbach L et al.: The Carcinogenic Potency Database: Analyses of 4000 chronic animal cancer experiments published in the general literature and by the US National Cancer Institute/National Toxicology Program. *Environ Health Perspect* 1991; 96: 11-5.
- Gold SL, Manley NB, Slone TH, Garfinkel GB, Rohrbach L, Ames BN: The fifth plot of the Carcinogenic Potency Database: results of animal bioassays published in the general literature through 1988 and by the National Toxicology Program through 1989. *Environ Health Perspect* 1993; 100: 65-135.

- Gold LS, Manley NB, Slone TH, Garfinkel GB, Ames BN, Rohrbach L et al.: Sixth plot of the Carcinogenic Potency Database: results of animal bioassays published in the general literature 1989 to 1990 and by the National Toxicology Program 1990 to 1993. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 3-123.
- Gold LS, Manley NB, Slone TH, Rohrbach L: Supplement to the Carcinogenic Potency Database (CPDB): results of animal bioassays published in the general literature in 1993 to 1994 and by the National Toxicology Program in 1995 to 1996. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 3-123.
- Gold LS, Manley NB, Slone TH, Rohrbach L, Garfinkel GB: Supplement to the Carcinogenic Potency Database (CPDB): results of animal bioassays published in the general literature through 1997 and by the National Toxicology Program in 1997–1998. *Toxicol Sci* 2005; 85 (2): 747-808.
- Grant RL, Kadlubar BJ, Erraguntla NK, Honeycutt M: Evaluation of acute inhalation toxicity for chemicals with limited toxicity information: *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2007; 47: 261-73.
- Hauge-Nilsen K, Keller D: Feasibility study: refinement of the TTC concept by additional rules based on *in silico* and experimental data. *Arch Toxicol* 2014; 89(1): 25-32.
- Health and Environment: Thresholds of Toxicological Concern: A Proposal for Reducing Animal Testing in Risk Assessment (Part 1); *Health and Environmental* Jan 2012a, Print version of H&E Feature Article. On-line version with hyperlinks available here:
<http://bit.ly/xCQRYX>
- Health and Environment: Are TTCs the best way to reduce animal testing? (Part 2: Reasons for doubting that TTCs are adequately protective of health); *Health and Environmental* Jan 2012b, <http://healthandenvironmentonline.com/2012/02/23/are-ttcs-the-best-way-to-reduce-animal-testing-part-2/>
- Health and Environment: Are moves toward threshold-based chemicals risk assessment premature? (TTCs part 3); *Health and Environmental* Jan 2012c, http://healthandenvironmentonline.com/2012/03/17/are-moves-toward-threshold-based-chemicals-risk-assessment-premature/?relatedposts_hit=1&relatedposts_origin=1113&relatedposts_position=1
- Hennes EC: An overview of values for the threshold of toxicological concern. *Toxicology Letters* 2012; 211: 296-303.
- Humfrey CDN: Recent developments in the risk assessment of potentially genotoxic impurities in pharmaceutical drug substances. *Toxicological Sciences* 2007; 100: 24-28.
- ICH: Guideline in guideline drug substances Q3A(R2) Current Step 4 version. ICH Harmonised Tripartite Guideline 2006a.
- ICH: Impurities in new drug products Q3B(R2) Current Step 4 version. ICH Harmonised Tripartite Guideline 2006b.
- ICH: Impurities: guideline for residual solvents Q3C(R5) Current Step 4 version. ICH Harmonised Tripartite Guideline 2011.

- ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use): Draft Consensus Guideline Assessment and control of dna reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk M7 Current Step 2 version. 2013.
- IGHRC: Guidelines on route-to-route extrapolation of toxicity data when assessing health risks of chemicals. Published by the Institute of Environment and Health, Cranfield University, Silsoe, Bedfordshire, UK 2006.
- ILSI (Barlow S): THRESHOLD OF TOXICOLOGICAL CONCERN (TTC) Threshold of toxicological concern: a tool for assessing substances of unknown toxicity present at low levels in the diet. 2005; ILSI Concise Monograph Series, ISBN 1-57881-188-0, ILSI Press, Washington DC and Brussels.
- ILSI: Guidance for Exposure Assessment of Substances Migrating from Food Packaging Materials : Report of an ILSI Europe Expert Group Reviewed at a Workshop held in March 2007, Commissioned by the ILSI Europe Packaging Materials Task Force.
- IPCS (International Programme on chemical safety): Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food, Chapter 9 PRINCIPLES RELATED TO SPECIFIC GROUPS OF SUBSTANCES. Environmental Health Criteria 240, A joint publication of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization 2009.
- IPCS#: Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food SUMMARY (English), 2009
- JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. Forty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization WHO Technical Report Series 1995, No. 859
- JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. Forty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization WHO Technical Report Series 1997, No. 868, http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_868.pdf
- JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. Forty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization 1999; WHO Technical Report Series, No. 884; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_884.pdf
- JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. Fifty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization WHO Technical Report Series 2001; No. 901, http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_901.pdf
- JECFA: Evaluation of certain food additives. Sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization WHO Technical Report Series 2005; No. 928, http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_928.pdf
- JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization WHO Technical Report Series 2006; No. 934,

- http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_934_eng.pdf).
- JECFA#: Evaluation of Certain Food Additives: WHO Technical Report Series 934 Sixty fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 2006.
- JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series 2007a; No. 940,
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_940_eng.pdf).
- JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization WHO Technical Report Series 2007b; No. 947,
http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241209472_eng.pdf
- JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization WHO Technical Report Series 2009, No. 952,
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_952_eng.pdf
- JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. Seventy-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 2010; No. 960, http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_960_eng.pdf
- JRC: Benigni R, Bossa C, Jeliaskova N, Netzeva T & Worth A: The Benigni / Bossa rulebase for mutagenicity and carcinogenicity – a module of Toxtree. JRC Technical Report 2008; EUR 23241 EN. http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/computational_toxicology/publications
- JRC: Lapenna S and Worth A: Analysis of the Cramer classification scheme for oral systemic toxicity - implications for its implementation in Toxtree. : JRC Scientific and Technical Report EUR 24898 EN. Publications Office of the European Union, Luxembourg. 2011;
<http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/>
- JRC#: The Use of Computational Methods in the Toxicological Assessment of Chemicals in Food: Current Status and Future Prospects, 2011
- JRC#: Applicability of generally recognised diffusion models for the estimation of specific migration in support of EU Directive 2002/72/EC, 2010
- JRC#: Applicability of QSAR analysis to the evaluation of the toxicological relevance of metabolites and degradates of pesticide active substances for dietary risk assessment. External Scientific Report. , 2010
- JRC#: The Applicability of Software Tools for Genotoxicity and Carcinogenicity Prediction: Case Studies relevant to the Assessment of Pesticides., 2010
- JRC#: Proceedings of the 1st International Forum Towards Evidence-Based Toxicology, Como, Italy 15-18 October 2007, 2009
- Kalkhof H, Herzler M, Stahlmann R, Gundert-Remy U: Threshold of toxicological concern values for non-genotoxic effects in industrial chemicals: reevaluation of the Cramer classification. Archives of Toxicology 2012; 86: 17-25.

- Keller D, Krauledat M, Scheel J: Feasibility study to support a threshold of sensitisation concern concept in risk assessment based on human data: *Arch Toxicol* 2009; 83(12): 1049-60.
- Konishi Y, Hayashi SM, Fukushima S: Regulatory Forum Opinion Piece: Supporting the Need for International Harmonization of Safety Assessments for Food Flavoring Substances.: *Toxicol Pathol* 2014; 42(6): 949-53.
- Koster S, Boobis AR, Cubberley R, Hollnagel HM, Richling E, Wildemann T, et al.: Application of the TTC concept to unknown substances found in analysis of foods.: *Food Chem Toxicol* 2011; 49(8): 1643-60.
- Koster S, Rennen M, Leeman W, Houben G, Muilwijk B, van Acker F, et al.: A novel safety assessment strategy for non-intentionally added substances (NIAS) in carton food contact materials. : *Food Additives & Contaminants: Part A* 2014; 31(3): 422-43
- Kroes R, Galli C, Munro I, Schilter B, Tran L -A, Walker R, Wurtzen G: Threshold of toxicological Concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing. : *Food and Chemical Toxicology* 2000; 38: 255-312.
- Kroes R, Kozianowski G: Threshold of toxicological concern (TTC) in food safety assessment. *Toxicology Letters* 2002; 127: 43-6.
- Kroes R AG, Renwick M, Cheeseman J, Kleiner I, Mangelsdorf A, Piersma B et al.: Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet: *Food and Chemical Toxicology* 2004; 42: 65-83
- Kroes R, Kleiner J, Renwick A: The threshold of toxicological concern concept in risk assessment. *Toxicological Sciences* 2005; 86: 226-30.
- Kroes R, Renwick AG, Feron V, Galli CL, Gibney M, Greim H: Application of the threshold of toxicological concern (TTC) to the safety evaluation of cosmetic ingredients. *Food and Chemical Toxicology* 2007; 45: 2533-62.
- Lambe J: The use of food consumption data in assessments of exposure to food chemicals including the application of probabilistic modelling. *Proceedings of the Nutrition Society* 2002; 61: 11-8.
- Laufersweiler MC, Gadagbui B, Baskerville-Abraham IM, Maier A, Willis A, Scialli AR et al.: Correlation of chemical structure with reproductive and developmental toxicity as it relates to the use of the threshold of toxicological concern. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2012; 62: 160-82.
- Leeman WR, Krul L, Houben GF#: Complex mixtures: relevance of combined exposure to substances at low dose levels. *Food Chem Toxicol* 2013; 58: 141-8.
- Leeman WR, Krul L, Houben GF: Reevaluation of the Munro dataset to derive more specific TTC thresholds. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014; 69(2): 273-8.
- Martin MT, Judson RS, Reif DM, Kavlock RJ, Dix DJ: Profiling chemicals based on chronic toxicity results from US EPA ToxRef database. *Environ. Health Perspect* 2009; 117: 392-9.
- Meek ME: International experience in addressing combined exposures: increasing the efficiency of assessment. *Toxicology* 2013; 313(2-3): 185-9.
- Melching-Kollmuß S, Dekant W, Kalberlah F; Application of the “threshold of toxicological

- concern” to derive tolerable concentrations of “non-relevant metabolites” formed from plant protection products in ground and drinking water. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2010; 56: 126-34.
- Miller JA, Miller EC: Ultimate chemical carcinogens as reactive mutagenic electrophiles. In: Hiatt HH, Watson JD, Winsten JA, editors, *Origins of human cancer*. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory; 1977. 605-28.
- Miller EC, Miller JA: Searches for ultimate chemical carcinogens and their reactions with cellular macromolecules. *Cancer* 1981; 47: 2327-45.
- Mons MN, Heringa MB, van Genderen J, Puijker LM, Brand W, van Leeuwen CJ, et al.: Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach for deriving target values for drinking water contaminants. *Water Res* 2013; 47(4): 1666-78.
- Müller L, Mauthe RJ, Riley CM, Andino MM, De Antonis D, Beels C, et al.: A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity: *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2006; 44:198-211.
- Munro IC: Safety assessment procedures for indirect food additives: an overview. Report of a workshop. : *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1990; 12: 2-12.
- Munro IC, Ford RA, Kennepohl E, Sprenger JG: Correlation of structural class with no-observed-effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern: *Food and Chemical Toxicology* 1996; 34: 829-67.
- Munro IC, Kennepohl E, Kroes R: A procedure for the safety evaluation of flavouring substances: *Food and Chemical Toxicology* 1999; 37: 207-32.
- Munro IC, Renwickb AG, Danielewska-Nikiel B: The Threshold of Toxicological Concern (TTC) in risk assessment: *Toxicology Letters* 2008; 180: 151-6.
- NFL (National Food Laboratory): Food Packaging and Food Safety Modernization Act: STEPS TO TAKE NOW. The NFL White Paper Series 13, February 2014.
- OECD#: Prenatal Developmental Toxicity Study. OECD Guideline for The Testing of Chemicals 2001; No. 414
- OECD#: Skin Absorption: *in vitro* Method. OECD Guideline For The Testing Of Chemicals 2004; No.428
- OECD#: Report On The Regulatory Uses And Applications In OECD Member Countries of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models In The Assessment of New and Existing Chemicals. OECD Environment Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment 2006; No. 58
- OECD#: Report of the Validation of the Updated Test Guideline 407: Repeat Dose 28-day Oral Toxicity Study in Laboratory Rats. Series on Testing and Assessment 2006; No 59, ENV/JM/MONO(2006)26.
[http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2006\)26&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2006)26&doclanguage=en)
- OECD#: Workshop report on OECD Countries Activities Regarding testing, Assessment and

- Management of Endocrine Disrupters. Series on Testing and Assessment. Number 118. ENV/JM/MONO(2010)2. OECD, Paris. 18 January 2010.
<http://www.oecd.org/dataoecd/26/22/44431552.pdf>.
- OECD#: Environment Directorate, Joint Meeting Of The Chemicals Committee And The Working Party On Chemicals, Pesticides And Biotechnology, Guidance On Grouping Of Chemicals, Second Edition, Series on Testing & Assessment No. 194, 2014
- Oldring PKT, Castle L, Hart A and Holmes MJ: Migrants from food cans revisited – application of a stochastic model for a more realistic assessment of exposure to bisphenol A diglycidyl ether (BADGE). *Packaging Technology and Science* 2006; 19: 121-37.
- PAN Europe, Muilerman H: TTC and Science. EFSA/WHO Stakeholder Meeting 2014; <http://www.efsa.europa.eu/en/141202/docs/141202-p05.pdf>
- Parmar B, Miller PF and Burt R: Stepwise approaches for estimating intakes of chemicals in food. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1997; 26: 44-51.
- Patlewicz G, Jeliaskova N, Safford RJ, Worth AP, Aleksiev B: An evaluation of the implementation of the Cramer classification scheme in the Toxtree software. *SAR QSAR Environ. Res* 2008; 19 (5–6), 495–524.
- Pepelko WE#: Feasibility of route extrapolation in risk assessment. *British Journal of Industrial Medicine* 1987; 44: 649-51.
- Pinalli R, Croera C, Theobald A, Feigenbaum A: Threshold of toxicological concern approach for the risk assessment of substances used for the manufacture of plastic food contact materials. : *Trends Food Sci Technol* 2011; 22: 523–34.
- Plastics Europe: Risk assessment of non-listed substances (nls) and not-intentionally added substances (nias) under article 19 of Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 of plastic materials and articles intended to come into contact with food. 2014.
- Price P, Han X: Maximum Cumulative Ratio (MCR) as a Tool for Assessing the Value of Performing a Cumulative Risk Assessment. *Int J Environ Res Public Health*. 2011; 8(6): 2212–25.
- Price P, Zaleski R, Hollnagel H, Ketelslegers H, Han X: Assessing the safety of co-exposure to food packaging migrants in food and water using the maximum cumulative ratio and an established decision tree. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2014; 31(3): 414-21.
- Rennen MA, Koster S, Krul CA, Houben GF: Application of the threshold of toxicological concern (TTC) concept to the safety assessment of chemically complex food matrices: *Food Chem Toxicol* 2011; 49(4): 933-40.
- Rodriguez C, Cook A, Van Buynder P, Devine B, Weinstein P: Screening health risk assessment of micropollutants for indirect potable reuse schemes: a three-tiered approach. *Water Science and Technology* 2007a; 56: 35-42.
- Rodriguez C, Weinstein P, Cook A, Devine B, Van Buynder P: A proposed approach for the assessment of chemicals in indirect potable reuse schemes. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A* 2007b; 70: 1654-63.

- Rulis AM: De Minimis and the threshold of regulation.: In Food Protection Technology, ed. C.W. Felix 1986, 29-37. Lewis Publishers Inc., Chelsea. MI.
- Rulis AM: Establishing a level of concern.: In Risk Assessment in Setting National Priorities, ed. J.J. Bonin and D.E. Stevenson, Plenum Press, New York 1989; 7: 71-278.
- Safford RJ: The Dermal Sensitisation Threshold—A TTC approach for allergic contact dermatitis.: Regulatory Toxicology and Pharmacology 2008; 51: 195-200.
- Safford RJ, Aptula AO, Gilmour N: Refinement of the Dermal Sensitisation Threshold (DST) approach using a larger dataset and incorporating mechanistic chemistry domains.: Regulatory Toxicology and Pharmacology 2011; 60: 218-24.
- SCCNFP: The EU Scientific Committee on Cosmetics and Non-Food Products. Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation. Brussels, 20, October, 2003.
- SCCP#: Opinion on review of the SCCNFP opinion on hair dye strategy in the light of additional information. 2006
- SCCP: Draft OPINION ON Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) Approach for the Safety Assessment of Chemical Substances 2008
- SCCP: OPINION ON Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) Approach for Human Safety Assessment of Chemical Substances with focus on Cosmetics and Consumer Products: Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER) and Scientific Committee on Emerging and Newly identified Health Risks (SCENIHR), SCCP/ 1171/08. (Updated: 8 June 2012)
- SCF#: Opinion on the scientific basis of the concept of threshold of regulation in relation to food contact materials (expressed on 8 March 1996). 1998
- SCF: Opinion on a programme for the evaluation of flavouring substances (expressed on 2 December 1999). SCF/CS/FLAV/TASKF/11 Final. 6/12/1999. Annex I to the minutes of the 119th Plenary meeting of the Scientific Committee on Food.
http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out45_en.pdf.
- SCF: Guidelines of the Scientific Committee on Food for the presentation of an application for safety assessment of a substance to be used in food contact materials prior to its authorisation. (Updated on 13 December 2001). :
http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out82_en.pdf
- SCF#: Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of preformed vitamin A (retinol and retinyl esters). 2002
- Schilter B, Benigni R, Boobis A, Chiodini A, Cockburn A, Cronin MT et al.: Establishing the level of safety concern for chemicals in food without the need for toxicity testing: Regulatory Toxicology and Pharmacology 2014; 68: 275-96.
- Schrenk D, Merz KH, Jochims K: Feasibility study of nonclinical safety assessments on homeopathic preparations using the example of protoanemonin in Pulsatilla pratensis L. Regul Toxicol Pharmacol 2013; 66(1): 104-8.

- SCP: Opinion of the Scientific Committee on Plants regarding the Draft guidance document on relevant metabolites : (Document SANCO/221/2000-Rev.2 of October 1999) (opinion adopted by the Scientific Committee on Plants on 30 November 2000).
http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scp/out82_ppp_en.html
- Thluczkiewicz I, Batke M, Kroese D, Buist H, Aldenberg T, Pauné E, et al.: Refinement of TTC values: identification of outliers in Cramer class I-III. Poster abstract presented at EUROTOX, September 2009. / Use of RepDose for evaluation / refinement of the TTC concept: derivation of guideline- specific TTC values.: Report on CEFIC LRI project June 2009.
- Thluczkiewicz I, Buist HE, Martin MT, Mangelsdorf I, Escher SE: Improvement of the Cramer classification for oral exposure using the database TTC RepDose – a strategy description. Regul Toxicol Pharmacol 2011; 61: 340-50.
- Thluczkiewicz I, Batke M, Kroese D, Buist H, Aldenberg T, Pauné E, et al.: The OSIRIS Weight of Evidence approach: ITS for the endpoints repeated-dose toxicity (RepDose ITS).: Regul Toxicol Pharmacol 2013; 67(2): 157-69.
- US EPA: Butanol: rat oral subchronic toxicity study. Office of solid waste, Washington, DC. From: Integrated Risk Information System (IRIS) funded by the EPA. 1986; Accession number 0140.
- US EPA: US Exposure Factors Handbook. EPA/600/P-95/002Fa. 1997; Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency. Washington DC.
- US EPA: Human Health Risk Assessment Protocol for Hazardous Waste Combustion Facilities. Appendix A-2. Office of Solid Waste, U.S. Environmental Protection Agency 2005.
- van Ravenzwaay B, Dammann M, Buesen R, Schneider S: The Threshold of toxicological concern for prenatal developmental toxicity. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2011; 59: 81-90.
- Vera P, Canellas E, Nerín C: Migration of odorous compounds from adhesives used in market samples of food packaging materials by chromatography olfactometry and mass spectrometry (GC-O-MS). Food Chem 2014; 145: 237-44.
- Welle F#: Is PET bottle-to-bottle recycling safe? Evaluation of post-consumer recycling processes according to the EFSA guidelines. Resour Conserv Recycl 2013; 73: 41-5.
- WHO#: Principles for the assessment of risk to human health from exposure to chemicals., International Programme On Chemical Safety, Environmental Health Criteria 1999; 210
- WHO: Background Paper on Dietary Exposure Assessment. Prepared for the WHO Expert Meeting on Toxicological and Health Aspects of Melamine and Cyanuric Acid, In collaboration with FAO Supported by Health Canada 2009.
- WHO#: TTC Applications: approaches and challenges, Dr. Angelika Tritscher Department of Food, Safety and Zoonoses, 2011
- WHO: WHO Project to Review, the Threshold of Toxicological Concern Approach: WHO Project on TTC - Call for data Posted 5 August 2013
- 石動正和：「米国における食品用器具・容器包装材料規制」情報機構、2011a ;
http://www.johokiko.co.jp/column/column_masakazu_isurugi2.php

石動正和：「欧州における食品用器具・容器包装材料規制」情報機構、2011b；
http://www.johokiko.co.jp/column/column_masakazu_isurugi.php

塩化ビニリデン衛生協議会：ポリ塩化ビニリデンって？。塩化ビニリデン衛生協議会ホームページ 2014；
http://vdkyo.jp/whats_pvdc/index.html

塩ビ食品衛生協議会：塩ビ製品とは。塩ビ食品衛生協議会ホームページ 2014a；
http://www.jhpa.jp/whats_vinyl.html

塩ビ食品衛生協議会：協議会ご案内。塩ビ食品衛生協議会ホームページ 2014b；
<http://www.jhpa.jp/about.html>

厚生労働省：食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度における暫定基準の設定（最終案）等に対する御意見の募集について。厚生労働省食品安全部基準審査課 平成 17 年 6 月 3 日；2005a；
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu2/050603-1.html>

厚生労働省：食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度における一律基準の設定について（最終案）。厚生労働省 平成 17 年 6 月 3 日；2005b；
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu2/dl/050603-1a-16.pdf>

厚生労働省：食品衛生法等の一部を改正する法律による改正後の食品衛生法第 11 条第 3 項の施行に伴う関係法令の整備について。食安発第 1129001 号、平成 17 年 11 月 29 日、2005c

厚生労働省：食品に残留する農薬等に関する新しい制度（ポジティブリスト制度）について～農薬等の残留基準を規制するしくみが変わりました～。厚生労働省 2006；2006；
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu2/dl/060516-1.pdf>

厚生労働省：食品用器具及び容器包装における再生プラスチック材料の使用に関する指針（食安発 0427 第 2 号）；厚生労働省 平成 24 年 4 月 27 日；2012
www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kigu/dl/120510-1.pdf

厚生労働省：「ICH M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドライン（案）」に関する御意見・情報の募集について。平成 25 年 3 月 6 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課 2013

厚生労働省：食品安全情報：分野別施策[残留農薬]：ポジティブリスト制度導入までの経緯。厚生労働省 2014；
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu2/positivelistkeii.html>

製品評価技術基盤機構（NITE）：化学物質管理（4）食器に関連する法規制等。独立行政法人製品評価技術基盤機構 2014；
<http://www.nite.go.jp/chem/shiryo/product/dish/dish4.html>

中川 好明：食品に接触することを意図した紙・板紙の自主規制。JPI Journal 2015; 52(6): 77-82.

日本プラスチック工業連盟：食品用プラスチック製品の安全性。日本プラスチック工業連盟 2014；
http://www.jpif.gr.jp/2hello/contents/anzen_c.htm

広瀬 明彦：「器具・容器包装に用いられる合成樹脂のリスク評価法に関する研究」研究成

果報告書、食品安全委員会研究課題 2005

ポリオレフィン等衛生協議会：取扱い対象樹脂。ポリオレフィン等衛生協議会ホームページ 2014a ; <http://www.jhospa.gr.jp/web/standard/resin.html>

ポリオレフィン等衛生協議会：自主基準とは。ポリオレフィン等衛生協議会ホームページ 2014b、<http://www.jhospa.gr.jp/web/standard/standard.html>

別添1

主な文献の内容のまとめ

TTC概念によるリスク評価法の発展

Cramer et al.(1978)

Cramer G.M., Ford R.A., Hall R.L.

Estimation of toxic hazard—A decision tree approach

Food Cosmet Toxicol. 1978 Jun;16(3):255-76

概要

➤ 化学物質毒性リスク情報取得の優先順位づけ

- ・化学物質の安全性評価の際、すべての化学物質のすべての毒性リスク情報の取得は不可能であり賢明でもない
 - ⇒優先順位付けが必要
- ・毒性学者はこの判断を、さまざまな知識に基づいて経験的に実施
 - 有効なことが多いが、手順は明示的ではなく主観的
 - ⇒市民の信頼を得にくい
 - ⇒手順を合理的、明示的かつ透明性のあるものにする方法を提案

➤ デシジョンツリーの提案

- ・デシジョンツリーを用い明確に分類
- ・対象:有機または有機金属化合物
 - ・ポリマーは除外
 - ・鎖長、分子量および架橋に関して構造的に定義されていないため
- ・分類基準:主として構造、生化学 および生理学的事実
- ・経口毒性のみを考慮
- ・毒性のレベルにより高・中・低の3クラスに分類

Cramer et al.(1978)

デシジョンツリー

➤ 構成

- ・ツリーは、さまざまな化合物クラスを含む枝から構成
- ・設問のいくつかは、次に進むべき枝を決める分類用の質問
- ・すべての質問は答えに応じ、次の質問か、または最終的な分類へと至る
- ・枝末端の質問の多くは、複数の化合物クラスに共通する特徴に対応
 - ⇒複数の枝の末端が共通質問

➤ 有用性

- ・予測された毒性の強さと、暴露の推定値または観察結果とを組み合わせれば、検討しているリスクの起こりやすさに関するある種の初期評価を得ることができる

➤ 用語の定義

- ・いくつかの用語には、デシジョンツリーにおける定義を付与
- ・一般的な意義と異なる場合があり、要注意

Cramer et al.(1978)

化学物質のクラス分類

➤クラス I 物質

- ・低レベルの経口毒性を示唆する構造および関連データがある物質
- ・ヒト暴露が低い場合は、調査の優先順位は極めて低い。
- ・安全であるとする証拠の適切さの判断基準も極めてゆるやか
- ・暴露が大きくなればそれに比例して、より徹底的な調査を行う優先順位は高くなろう。

➤クラスIII 物質

- ・初期評価で安全であるとはまったく推定できない、むしろ重篤な毒性を示唆することもある物質
- ・調査の優先順位が最も高い
- ・特に、一人当たりの摂取量が高いか、または人口集団のかなりの部分が高摂取量である場合は、示唆されたハザードについて、使用上の安全性に関する極めて広範な証拠が必要

➤クラスII 物質

- ・単純に、これらの中間に位置する物質
- ・クラス I 物質ほど明確に無毒であるとは言えないが、毒性を示す明白な指標やクラス III 物質に特徴的な知見といった、クラスIIIに含める根拠もない物質

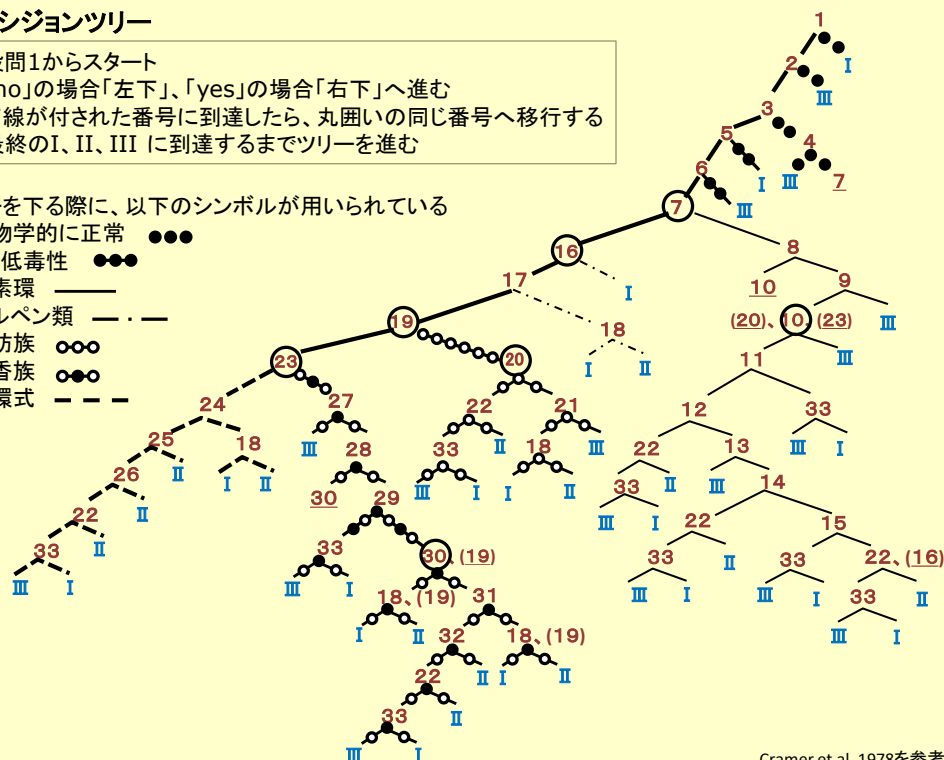
Cramer et al.(1978)

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 - - - -



Cramer et al. 1978を参考にして作成

Cramer et al.(1978)

用語の定義(1)

用語	定義	備考
(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。アセチレン(acetylenic)または脂環式(alicyclic)化合物は含まない。	
(B) 芳香族(aromatic)	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)またはピロール(pyrrole)環を有する。	置換の有無や、他の環との結合の有無によらない
(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、または、頻繁に消費されないまたはそれほど重要では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 specialties)が含まれる。	天然物のように、多様で、変わりやすく、しばしば不確かな物質については、確定的な基準ではなく、指針を定義することだけが可能である。 この定義からは、自然または人工の汚染物質及びホルモンは除外されている。
(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また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を意味する。	
(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(少なくともそのうちの一つは、水素または炭素ではない)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。	この分類における定義では、炭素-炭素二重結合と芳香環を除外している。
(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)、主要な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。	(a) 食品の微量成分、(b) 消化管内容物または(c) 腸管細菌叢の作用による生成物に由来してのみ存在する一過性の物質は除外する。

Cramer et al.(1978)

用語の定義(2)

用語	定義	備考
(G) 開鎖(open chain)	いかなる環構造も存在しないことを意味する。	
(H) 容易に加水分解する (readily hydrolysed)	食品の調理中または摂取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、また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)ことを意味する。	
(I) 単分枝(simply branched)	二次的な分岐なしに、主鎖の2か所以下で、C-C結合において炭素原子を二つ以上もつ分岐鎖をもつことを意味する。炭素原子一つの基のみから構成される多分岐は、この単分枝の定義の中に入る。	
(J) 立体障害を受けている (sterically hindered)	ある官能基に対し、芳香環上のo-tert ブチル基、または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を意味する	(担当者注; 定義の文は能動態: posing steric hindrance to a functional group. 用語、用例は、受動態)
(K) 構造的に密接な関係がある (structurally closely related)	以下を意味する。 (a) メトキシ化合物の高級同族体、およびエトキシ化合物を除き、同族列において、炭素原子数の隔たりが2以下のメンバー。 (b) 一級アルコールとそのアルデヒド、またはこれらのいずれかと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、かつ化合物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合物。 (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合物。	

Cramer et al.(1978)

毒性が強いとされる化合物/特性
⇒ 該当する場合はクラスIII に分類

該当化合物/特性	備考
脂肪族2級アミノ化合物、シアノ化合物、N-ニトロソ化合物、ジ アゾ化合物、トリアゾ化合物、4級N化合物(以下は除く: >C=N+R ₂ 、>C=N+H ₂ 、または1級/3級アミンの塩酸塩/硫酸 塩)	4級N化合物の内、以下は除く:>C=N+R ₂ 、 >C=N+H ₂ 、または1級/3級アミンの塩酸塩/硫酸 塩
C, H, O, N, S(二価)以外の元素を含む化合物	カルボン酸のNa, K, Ca, Mg, NH ₄ 塩; アミンの 硫酸塩、塩酸塩; スルホン酸、硫酸、スルファミン酸 のNa, K, Ca 塩は含まれない
以下の(a), (b)のみで構成される置換基を有するベンゼン誘導体 (a) 炭化水素鎖または1'-ヒドロキシまたはヒドロキシエステル置換 炭化水素鎖、 (b) 一つ以上のアルコキシ基(その一つは、(a)における炭化水素鎖 に対して、パラ位)	サフロール様化合物(safrole, myristicin など)
4員環ラクトン、α, β-不飽和-5,6員環ラクトン、縮環ラクトン	
三員環複素環化合物	エポキシド、エチレンイミン
非置換複素芳香族化合物	
3以上の異なる官能基	メキシ基は除外し、酸とエステルは一つのグルー プと見なす
非置換芳香族炭化水素	
炭素原子20(または20未満)あたり一つの強い陰性を帯びた基を持 たない化合物(それ以前のステップで分類されていない場合)	

Cramer et al.(1978)

毒性が弱いとされる化合物/特性
⇒ 該当する場合はクラスI に分類

該当化合物/特性	備考
生体の正常成分、またはその光学異 性体	ホルモンや、環境や食品の汚染物質の代謝物、疾病状態で生じた代謝物は除外
単純分岐の非環式脂肪族炭化水素ま たは一般的な炭水化合物	
通常テルペン-炭化水素/-アルコール /-アルデヒド/-カルボン酸(ケトンでは ない)	
特定構造を含んでいないテルペン類	(a) 隣接ジケトン;または、末端ビニル基に結合したケトンもしくはケトンのケタール (b) 末端ビニル基に結合した2級アルコールまたは2級アルコールのエステル (c) アリルアルコール、またはそのアセタール、ケタールもしくはエステル誘導体 (d) アリルメルカプタン、硫化アリル、アリルチオエステルまたはアリルアミン (e) アクロレン、メタクロレンまたはそれらのアセタール (f) アクリル酸またはメタクリル酸 (g) アセチレン化合物 (h) 非環式脂肪族ケトン、ケタールまたはケトアルコールであって、それ以外の官 能基をもっておらず、ケト基のどちらかに4以上の炭素がある (i) 官能基がすべて立体障害を受けている物質 左を含む物質は、クラスII
炭素原子20(または20未満)あたり一 つの強い陰性を帯びた基を持つ化合 物(それ以前のステップで分類されて いない場合)	

Cramer et al.(1978)

毒性が中程度とされる化合物/特性(1)

⇒ 該当する場合はクラスII に分類

該当化合物/特性	備考
特定構造を含むテルペン類	特定構造: (a) 隣接ジケトン;または、末端ビニル基に結合したケトンもしくはケトンのケタール (b) 末端ビニル基に結合した2級アルコールまたは2級アルコールのエステル (c) アリールアルコール、またはそのアセタール、ケタールもしくはエステル誘導体 (d) アリールメルカプタン、硫化アリル、アリルチオエステルまたはアリルアミン (e) アクロレン、メタクロレインまたはそれらのアセタール (f) アクリル酸またはメタクリル酸 (g) アセチレン化合物 (h) 非環式脂肪族ケトン、ケタールまたはケトアルコールであって、それ以外の官能基をもっており、ケト基のどちらかに4以上の炭素がある (i) 官能基がすべて立体障害を受けている物質 以上を含まないテルペン類は、クラスI
食品の通常成分、または食品の通常成分と構造的に密接な関係がある物質(クラスIの物質を除く)	
(a) 特定の置換基のみをもつシクロプロパンもしくはシクロブタン、または(b) モノまたは二環式スルフィドもしくはメルカプタン	特定の置換基: アルコール、アルデヒド、側鎖ケトン、酸、エステル、またはスルホン酸もしくはスルファミン酸のナトリウム、カリウムまたはカルシウム塩、または非環式アセタールまたはケタール
特定の官能基以外を含まず、かつモノシクロアルカンまたは環上のケトン含むもしくは含まない二環式化合物	特定の置換基: 上欄と同じ

Cramer et al.(1978)

毒性が中程度とされる化合物/特性(2)

⇒ 該当する場合はクラスII に分類

該当化合物/特性	備考
特定の置換基のみを含み、かつ特定の必須置換基を含む	特定の官能基: 炭素数1-5の脂肪族基(炭化水素、または加水分解されて炭素数5以下の環置換基になりうるアルコール、ケトン、アルデヒド、カルボキシル、または単純エステルを含む)、またはそれらの非環式アセタール、ケタールまたはエステル誘導体 必須置換基: (a) 二環式の非芳香族炭素素縮合環、(b) 炭素数が5よりも長い鎖状脂肪族置換基、または、(c) 芳香族環または脂肪族側鎖上の、ポリオキシエチレン鎖[(-OCH₂CH₂-)_x; xは4以下]

Cramer et al.(1978)

ディシジョンツリーの有効性検証(1)

➤ 定性的検証

1. 多数の物質の分類

- ・物質の特定なし
- ・大多数の無毒性(既知または推定)物質は、クラス I に分類された
- ・検証できた範囲で、既知の発がん物質、天然毒素、高薬理活性医薬品はクラス III に分類された

2. RTECS記載の発がん物質227物質の分類

- ・2種以上の動物種に発がんが知られている物質
- ・ポリマーと無機化合物は除く
- ・226物質はクラス III に分類された
- ・残り1物質はキサンチン(クラス I)だが、ディシジョンツリーの不備とは判断されなかった
 - ・キサンチンはプリン通常代謝物であり、ヒトや動物組織の内因性構成物質である
 - ・がんを誘導した試験は皮下投与と皮下移植によるものであり経口経路ではない

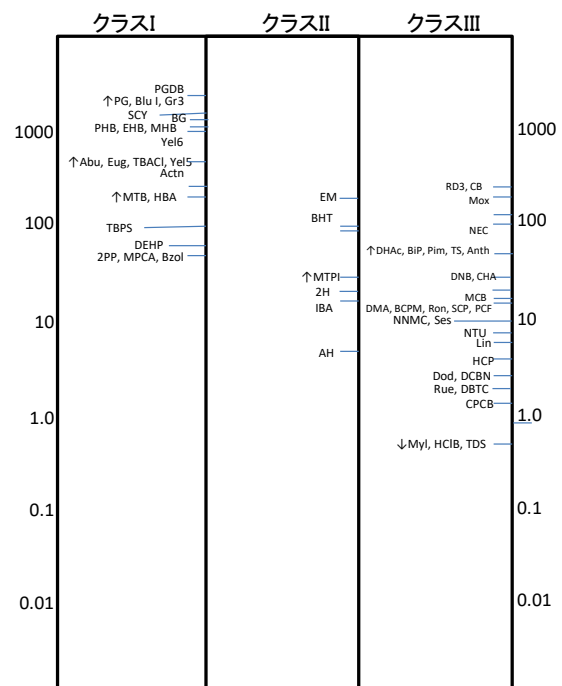
Cramer et al.(1978)

ディシジョンツリーの有効性検証(2)

➤ 定量的検証

- ・無毒性量 (NOAEL) のクラス別比較
- ・食品添加物、医薬品、工業化学物質および農薬を対象
- ・最近の文献に基づくNOAELを収集
- ・NOAELの一段上の用量(LOEL)が、NOAELの5倍以下である試験に限定
- ・分類結果: クラス I 31物質
クラス II 7物質
クラス III 43物質
- ・ディシジョンツリーによりクラスの分離がかなり明確になされた(図より明らか)

各クラスのNOAEL分布



Cramer et al. 1978を参考にして作成

Munro et al.(1996)

Munro I.C., Ford R.A., Kennepohl E. and Sprenger J.G.
Correlation of Structural Class with No-Observed-Effect Levels: A Proposal
for Establishing a Threshold of Concern.
Food and Chemical Toxicology 34 (1996) 829-867

概要

- 化学構造と毒性との関係を調査
 - ・600以上の化学物質を対象
 - ・2900を超える無影響レベル(NOEL)を収集
 - ・さまざまなエンドポイントに関して行われた試験を対象
- 収集化学物質を三つの構造クラスに分類
 - ・Cramerディシジョンツリーを適用して分類
- 各クラスのNOEL分布を解析
 - ・各構造クラスのNOELの累積分布は、相互に有意に相異
 - ・化学構造が毒性を決定するという主張を裏付けた
- 許容されるヒト暴露の閾値を導出
 - ・各構造クラスについて、許容されるヒト暴露の閾値を導出
 - ・固有の毒性データが得られていない場合に適用可能
 - ・ヒト暴露閾値は、毒性データが得られていない物質に対し、どの程度の試験と評価が必要であるかについてのガイダンスとなる

Munro et al.(1996)

データの収集(1)

- データベース
 - ・明確な化学構造に対し、十分にバリデートされた毒性エンドポイントを収載しているとされるデータベースを検索対象
 - ・NTP TR、JECFAモノグラフ、IRIS、DART
 - ・有機金属、無機物、混合物、構造不定物は含まれていない
 - ・対象化学物質
 - ・工業化学品、医薬品、食品、環境化学品、農業用化学品、消費者向け化学品
 - ・合計 613物質
- 収集対象の試験
 - ・試験の種類
 - ・亜慢性、慢性、生殖毒性、催奇形性試験(極力慢性試験データを収集)
 - ・短期、急性試験は含まず
 - ・試験条件
 - ・投与経路
 - ・経口のみ選択: gavage、混餌、飲水、カプセル
 - ・試験動物
 - ・主にげっ歯類とウサギ
 - ・他の動物を用いた試験は、選定基準(後記)を満たさず動物数、エンドポイントの信頼性、試験期間等に問題多い

NTP TR: US National Toxicity Program Test Report
JECFA: FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives Monograph
IRIS: US EPA Integrated Risk Information System
DART: US NLM Developmental and Reproductive Toxicology Database

Munro et al.(1996)

データの収集(2)

➤ 収集データ

- ・基本は慢性試験(365日超)のNOEL
- ・LOELも示されていることが選定条件
- ・LOELを決定できない試験(最高用量で影響なし)は最高用量をNOELとする
- ・亜慢性試験(60～365日)のNOEL(安全サイド)も多数収集
 - ・亜慢性試験のNOELは、慢性試験のNOELと比較するために、3で割り調整 (McCollister, 1963; Beck et al., 1990; Lewis et al., 1990; McNamara, 1976; Dourson 私信)
- ・NOELは各試験の著者らによる値を採用し、データベースの保守性を確保
- ・極めて安全サイドの値、科学的に立証されていないデータもあるがこれらも採用
 - ・悪影響の誤判定(生理学的影響と毒性影響)、母動物毒性に起因する胎児毒性など
 - ・例: IPA の催奇形性0.018 mg/kg bwは極めて低値だが、構造・代謝・他の毒性データからは催奇形性に関する証拠は得られていない。
- ・NOELの選定
 - ・最終的に、613物質それぞれについて、最も安全サイドのNOELを選定
 - ・最も敏感な種・性別・エンドポイント

Munro et al.(1996)

解析(1)

➤ 構造分類と毒性との関係づけ

- ・提案されているいくつかの方法からCramerらのディシジョンツリーを採用
- ・Cramerらのディシジョンツリー
 - ・33の質問(主に構造について、その他例えば加水分解性、生体内での存在など)に従い三つの構造クラスの一つに分類(低・中・高毒性)
 - ・他の方法に比べ識別性がよい
 - ・クラスI(低毒性): 137物質、クラスII(中毒性): 28物質、クラスIII(高毒性): 448物質
- ・検討したその他の方法
 - ・Ashbyらの方法
 - ・発がん性・変異原性に対する構造アラート
 - ・エンドポイントが発がん性と変異原性に限定
 - 収集データには、これらのエンドポイントは含まれていない
 - ・FDAのRedbook
 - ・想定毒性に応じて三つの構造カテゴリの一つに分類
 - ・安全サイドに寄りすぎ(613物質中、低毒性1物質、中毒性15物質)

Munro et al.(1996)

解析(2)

➤ データ解析

- ・NOELの対数分布を用いて解析
 - ・NOELそのものよりも、対数の方がより正規分布に近い分布
 - ・ただし、正規分布そのものではなく正規分布近似であるため、パラメトリックとノンパラメトリック手法で解析
- ・分布間の相違はKolmogorov-Smirnov検定を用いたペアワイズ相関比較を実施

➤ 暴露閾値の導出

- ・各クラスのNOELの5パーセンタイル値を算出し、次いで安全係数を適用してヒトの暴露閾値を導出
- ・5パーセンタイル値の採用:
 - ・同一構造クラスの毒性未知物質のNOELは、5パーセンタイル値よりも小さくはないことが信頼水準95%で言えるために採用
- ・安全係数
 - ・安全摂取量(TDI、ADI)設定時に、本質的に適用されるために100を採用
 - ・ヒトの暴露閾値は、適切な毒性データがある613物質から成る大規模データベースに基づくものであり、係数100は実質的な安全マージン

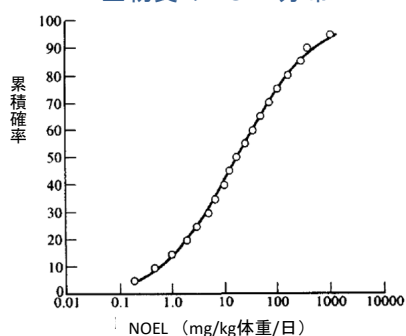
Munro et al.(1996)

結果(1)

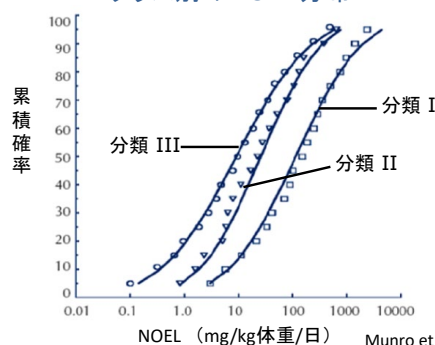
➤ NOEL分布

- ・全物質(613物質)の分布
 - ・全物質の95%は、NOELが0.22 mg/kg bw/dayよりも大
- ・Cramerクラス別の分布
 - ・構造クラスごとに明確に分離
 - ⇒ 構造の毒性に及ぼす影響が明らか
- ・クラス間のNOEL分布のp値
 - ・クラスI / クラスII $p < 0.05$
 - ・クラスI / クラスIII $p < 0.05$
 - ・クラスII / クラスIII $p < 0.1$

全物質のNOEL分布



クラス別のNOEL分布



Munro et al. 1996を参考にして作成

Munro et al.(1996)

結果(2)

➤ NOEL分布の5パーセンタイル値

- ・対数正規分布フィッティングにより、5パーセンタイル値を推測
- ・ノンパラメトリックな推定でもほぼ同値

➤ ヒトの暴露閾値

- ・NOEL分布の5パーセンタイル値を用い、各クラスのヒトの暴露閾値を算出
- ・全体としてより安全サイドであるパラメトリックな推定を採用
- ・ヒトの体重を60 kgと仮定、安全係数100を適用

構造クラス	NOELの5パーセンタイル値 (mg/kg bw/day)	ヒトの暴露閾値 (mg/day)
I	3.0	1.8
II	0.91	0.54
III	0.15	0.09

➤ 暴露閾値の検証

- ・クラスIIIでは24/448物質が5パーセンタイル値以下
- ・安全係数は3～90に相当
- ・1パーセンタイル値を用いると、ヒト暴露閾値は0.02 mg/kg
 - ・1パーセンタイル値以下のNOELを有するのは8/448物質
 - ・安全係数は15～90に相当

Munro et al.(1996)

考察(1)

➤ NOEL分布の5パーセンタイル値採用の妥当性

- ・以下の3点から妥当と判断
 1. 選定したNOELは保守的
 - ・NOELの選定基準は、厳密かつ過誤があった場合は安全サイドとなるようなデザイン
⇒ データベース中のNOELは安全サイド
 - ・対象物質の大部分は種々のエンドポイントについて試験が行われ、その中の最小のNOELを選定
⇒ 将来、追加試験が実施されても、より低いNOELとなることはありそうもない
 2. 規制の閾値(TOR)設定時に比べ、より低いパーセンタイル値
 - ・発がん性に関するTOR設定時は、 10^{-6} リスク分布の15パーセンタイル値を採用
 - ・今回は、より保守的な5パーセンタイル値を選定
 3. 1パーセンタイル値を用いても、NOELと閾値との安全マージンは、実質的に変わらない
 - ・クラスIII物質(448物質)で検討
 - ・NOELの5パーセンタイル値採用の場合
 - ・より低NOELの物質: 24物質
 - ・安全マージン: 3-90
 - ・NOELの1パーセンタイル値採用の場合
 - ・より低NOELの物質: 8物質
 - ・安全マージン: 15-90
 - ・5パーセンタイル値未満の物質は、農薬、医薬品、工業化学品
 - ・食品添加物や食品成分として使用される物質はない

Munro et al.(1996)

考察(2)

➤ 遺伝毒性発がん物質

- ・各クラスの閾値は、FDAのTOR(食品中 0.5 ppb)から算出した摂取量(1.5 µg/日)に比しかなり高値
- ・今回のヒト暴露閾値は、遺伝毒性発がん物質であるとは推測されることのない、構造が明確な物質への適用が狙い
- ・これ以外の場合は、1.5 µg/日がより適切であろう

結論

- 提案したアプローチは、構造と毒性の関係に関する知見を利用し、この知見を閾値案導出に組み入れたものである
- この研究は、構造クラスは毒性に対して大きな影響を及ぼしていることを示している
- このような情報を、化学物質試験の優先順位と評価範囲の確定を目的とした規制当局の提案に組み込むべきである

Kroes et al. 2004

Kroes R., Renwick A.G., Cheeseman M., Kleiner J., Mangelsdorf I., Piersma A., Schilter B., Schlatter J., van Schothorst F., Vosf J.G., Würtzen G.

Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet

Food and Chemical Toxicology 42 (2004) 65–83

概要(1)

- 食品の安全性評価へのTTC原理の広範な適用について検討
 - ・国際生命科学研究所ヨーロッパ支部(ILSIヨーロッパ)の専門家グループによる検討
- 段階的アプローチを進める際に、種々の特性やエンドポイントを特に考慮する必要の有無について検討
 1. 高活性発がん物質
 2. 神経毒性
 3. 催奇形性/発生毒性
 4. 内分泌かく乱化学物質
 5. 感作性
 6. トキシコキネティクス/蓄積
 7. 暴露

Kroes et al. 2004

概要(2)

➤ 結論

- ・TTC原理は、食品中に低濃度で存在する毒性データが得られていない化学物質に対し、摂取量を正確に推定できる場合に適用することができる
- ・TTC原理を適用したディシジョンツリーと各ステップでの閾値を提案
 1. TTC適用がふさわしくない物質を排除
 - ・たんぱく質、重金属やポリハロゲン化ジベンゾダイオキシンとその関連化合物
 2. 遺伝毒性の可能性検討
 3. 高活性遺伝毒性発がん物質の構造アラートを有する物質を特定
 4. 摂取量が極めて低い物質を安全上の懸念なしと判断
 - ・遺伝毒性物質(高活性発がん物質を除く) … TTC値 0.15 µg/人/日
 - ・非遺伝毒性物質 … TTC値 1.5 µg/人/日
 5. 閾値のある有害影響について一連の質問により、毒性が低くなる順(TTCが大きくなる順)に構造特性を確認
 - ・有機りん化合物 … TTC値 18 µg/人/日
 - ・Cramer構造クラスIII … TTC値 90 µg/人/日
 - ・Cramer構造クラスII … TTC値 540 µg/人/日
 - ・Cramer構造クラスI … TTC値 1,800 µg/人/日

Kroes et al. 2004

1. 高活性発がん物質(1)

《食事中濃度が極めて低くても重大な発がんの懸念がある構造グループの特定》

➤ 方法

- ・構造グループごとに所与の摂取量における発がんリスクが 10^{-6} を超える化合物の割合を導出
- ・重大なリスクをもたらすと推定される物質の割合が大きい構造グループを特定

➤ 検討対象物質

- ・CPDB収載 709物質(Cheesemanらが抽出したもの) + 追加21物質/計 730 物質

➤ 構造グループ

- ・Ashby and Tennat(1991)、Cheeseman et al.(1999)に提案されている構造アラートを検討
- ・Cheesemanらの構造分類を一部改変するとともに、Ashbyらの構造アラートをベースに構造グループを追加
- ・N-ニトロソ化合物、アルファ-ニトロフリル化合物、有機リン化合物等(次ページ表)

➤ 発がんリスク

- ・各物質のTD₅₀から直線外挿して算出
- ・体重 60 kg、食事量 3 kg/日と仮定

Kroes et al. 2004

発がんリスクが 10^{-6} を超える化合物の数(n)と割合(F)

体重: 60 kg
食事量: 3 kg/日
発がんリスク: TD_{50} から直線外挿

構造グループ	摂取量レベル $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$						構造グループの物質数
	0.15 mcg		1.5 mcg		 150 mcg		
	<i>n</i>	<i>F</i>	<i>n</i>	<i>F</i>	<i>n</i>	<i>F</i>	
アフラトキシン様化合物	5	1					5
Aromatic amines	5	0.03	51	0.31	153	0.94	162
Aromatic nitrates	2	0.06	8	0.24	30	0.91	33
Azo compounds	0	0	9	0.50	17	0.94	18
アゾキシ化合物	4	0.80	4	0.80			5
Benzidine derivatives	2	0.14	6	0.43	13	0.93	14
Carbamates	0	0	8	0.40	19	0.95	20
Heavy metal containing compounds	1	0.14	4	0.57			7
Highly chlorinated compounds	5	0.09	23	0.43	51	0.94	54
Hydrazines	2	0.04	30	0.53	56	0.98	57
Miscellaneous ashby alerts	2	0.05	5	0.12	36	0.88	41
α -Nitro Faryl Compounds	1	0.03	16	0.47			34
N-ニトロソ化合物	47	0.45	90	0.86			105
Organophosphorus compounds	0	0	5	0.29	15	0.88	17
Steroids	5	0.45	9	0.82			11
Strained rings	1	0.07	9	0.60	15	1	15
Tetrahalogenated dibenzodioxins and dibenzofurans (2,3,7,8)	2	0.40	2	0.40	3	0.6	5
Vinyl containing compounds	2	0.05	13	0.33	40	1	40

太字: ディシジョンツリーの初期段階で、該否を判定する項目

Kroes et al. 2004を参考にして作成

Kroes et al. 2004

1. 高活性発がん物質(2)

➤ 結果

- ・上限発がんリスクが 10^{-6} より大きくなる割合の構造グループ間での相違は、食事中濃度が $0.15 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ($0.0025 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)のときに最も顕著
- ・重大なリスクをもたらすと推定される物質の割合が大きい構造グループ
 - ・アフラトキシン様化合物、N-ニトロソ化合物、アゾキシ化合物、ステロイド、ポリハロゲン化ジベンゾ-p-ダイオキシンおよびジベンゾフラン類

➤ 高懸念群(Cohort of Concern: COC)

- ・高活性遺伝毒性発がん物質
- ・アフラトキシン様化合物、N-ニトロソ化合物、アゾキシ化合物が該当
- ・高活性発がん物質の構造アラートを有する物質へのTTC適用は不適切

➤ ステロイド等

- ・上記のステロイド以下は非遺伝毒性発がん物質
 - ・動物試験での用量-反応関係から閾値が示されるはず
 - ・直線モデルを用いた上限リスクの算出は非現実的/不適切
 - ・化合物固有のデータに基づいたリスク評価に、直線モデルが用いられることはない

➤ その他の発がん物質構造アラートを有する物質

- ・動物における用量反応データから、極めて保守的な直線外挿アプローチで理論上の 10^{-6} リスクレベルまで外挿して得た値に基づくTTC値を提案

2. 神経毒性物質(1)

《神経毒性物質を独立した一つのクラスとすることの妥当性検討》

➤ 背景

- ・2000年のILSI EuropeのTTC関連論文で、神経毒性化合物とCramer構造クラスIIIの慢性毒性のNOEL累積分布が異なっていることが示されていた
- ・当該論文の問題点
 - ・用いられたデータベースは神経毒性の強い方にバイアスがかかっていた
 - ・有機リン化合物が多く含まれていた(25/40 物質)
 - ・データベース中の最も毒性の強い(NOEL<1 mg/kg/day) 20物質のうち16が有機リン化合物
 - ・パラメータが必ずしも適切ではない
 - ・コリンエステラーゼ阻害活性(有機リン化合物のパラメータ)は極めて高感受性
 - ・機能的障害と必ずしも関連していない(血漿コリンエステラーゼ)

➤ 方法

- ・パラメータを神経毒性としてより意味のあるものに置き換えた時の、神経毒性と構造クラスIIIのNOEL分布に有意な相違があるかどうかを確認

➤ 神経毒性のパラメータ

- ・(1) 神経行動変化、(2) 脳のChE阻害、(3) 赤血球のChE阻害、(4) 血漿ChE阻害
 - ・上記(1)、(2)は明らかに神経毒性のパラメータ
 - ・赤血球ChEは脳ChEと同じ酵素であり、神経毒性と関連していると考えられる
 - ・血漿ChEは脳ChEとの関連はなく、神経毒性学的意味はほとんどないと考えられている

2. 神経毒性物質(2)

➤ 調査対象と調査内容

- ・JMPRの最近10年間のモノグラフに収載の有機リン農薬 20物質
- ・慢性毒性試験における三つの ChE阻害を、20% 阻害を有意として調査

➤ 結果

- ・脳、赤血球、および血漿のChE阻害に明らかな関連性は認められなかった
- ・ILSI Europeの2000年論文で、NOELの根拠として血漿ChE阻害を採用していた有機リン化合物 4物質では、血漿ChEと同じ用量で脳および赤血球ChE阻害を確認
- ・イヌを用いた試験(前記論文DBには未収載)では、げっ歯類よりも感受性の高いケースがあることが判明
 - ⇒げっ歯類のデータベースは必ずしも保守的ではない

➤ 結論

- ・TTCディシジョンツリーに神経毒性の構造アラートを評価するステップを含めるべき

2. 神経毒性物質(3)

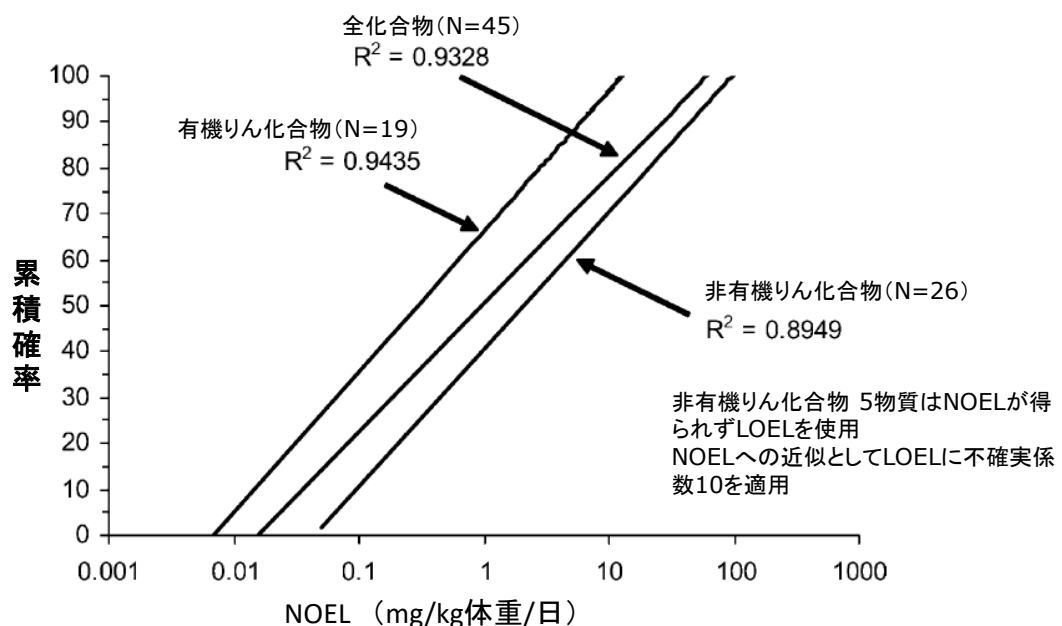
➤ デシジョンツリーへの導入と提案TTC値

- ・神経毒性データベース(ILSI Europe)中で最も強力なのは、有機リン化合物
 - ・そのNOEL累積分布はそれ以外の神経毒性物質のNOELに比較して1桁低かった
- ・神経毒性物質ではなく、有機リン化合物を確認するステップをデシジョンツリーに導入することにより、最も強い神経毒性物質を選別することが可能と判断
- ・ILSI EuropeのデータベースからのTTC試算: 18-24 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (0.3-0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
 - ・神経毒性NOELの5パーセンタイル値に不確実係数 100を適用、体重 60 kg 仮定
 - ・ILSI Europeではデータベースが不十分としてTTC値の導出はせず
- ・Munro ら(1999)の提案ではTTC 18 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
 - ・31の有機リン化合物、ChE阻害をエンドポイント
- ・TTC値の違いはデータベース中の有機リン化合物による可能性が高い
- ・**有機リン化合物の構造アラートに対するTTC 18 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)をデシジョンツリーに導入**
- ・**有機リン以外の神経毒性にはクラスIIIに対する閾値を適用**

➤ 留意事項

- ・本ステップは、有機リン化合物に対する規制上の枠組みを置き換えるものではない
- ・新規リン酸エステルであり、特性データが得られていない場合に、補助的に使用するべき
- ・有機リンエステル類は、同じメカニズムで作用すると推定され、有機リンエステルへの合計暴露に基づいてTTCを適用するのが賢明
- ・有機リン化合物への最大暴露は承認された農薬に由来するものと考えられるが、残留レベルは通常は変動が大きい

神経毒性の累積NOEL分布



3. 催奇形性物質(1)

《催奇形性物質を独立した一つのクラスとすることの妥当性検討》

➤ 背景

- ・ある規制アプローチでは催奇形性について追加の安全係数(≤ 10)を使用していることから、催奇形性物質を別のクラスとして扱うべきではないか。

➤ 方法

- ・催奇形性(T)のNOELと、胚毒性(E)のエンドポイントのうち最も感受性の高いNOELとを比較
- ・既知の催奇性物質の試験データを使用
- ・E/T比が1よりも大きければ、催奇形性が胚毒性よりも低用量で発現されることを示す

➤ 結果

- ・大部分のケースでE/T比は1以下
 - ・催奇形性が胚毒性よりも高用量で発現
- ・E/T > 1 の物質は7物質
 - ・ポリハロゲン化ジベンゾ-p-ダイオキシンおよびジヒドロフラン、エチレンチオウレア、ブロモクロロアセトニトリル
 - ・いずれも高活性発がん物質の構造アラートあり

3. 催奇形性物質(2)

➤ 結論

- ・**催奇形性に対して追加の安全係数を設定する必要はない**
 - ・発生毒性(催奇形性および胚毒性を含む)のエンドポイントにはいずれも閾値があると考えられている
 - ・JECFA、SCFでは催奇形性に対し特別な取り扱いはしていない
 - ・催奇形性の可能性に関する個別検討はなし
 - ・催奇形性のNOELに対する追加の不確実係数は適用せず
 - ・ADI設定や、香料のTTCアプローチでCramer構造クラスI、II、IIIの閾値を適用する際にも、通常、催奇形性に対する追加の不確実係数は適用せず
- ・**催奇形性物質に対して独立のクラスを検討する必要はない**
 - ・催奇形性のNOELは、大部分の物質で、3 mg/kg/dayよりもかなり大
 - ・高活性発がん物質の構造アラートを有する物質を除く
 - ・Cramer構造クラスI のNOELの5パーセンタイル値は3.0 mg/kg/dayであり、この値よりも大
 - ⇒ NOELに安全係数 100を適用すると、Cramer構造クラスのTTC値は、催奇形性の閾値よりも小さい
 - ・高活性発がん物質の構造アラートは、ディシジョンツリーの上流側で評価される

4. 内分泌かく乱物質

➤ 背景

- ・内分泌かく乱化学物質評価の重要なポイントは、低用量影響と用量-反応関係
- ・低用量影響の存在が明白であれば、内分泌かく乱性物質の安全性評価に影響し、TTC適用においても重要問題

現状(論文作成時点)

- ・NTPの検討結果(2001)
 - ・低用量影響の実験観察結果あるが、対象化合物・エンドポイント依存性があり、再現性が得られていないケースも存在
 - ・多くのこれらの観察の有効性や毒性学的重要性はまだ判定されていない。
 - ・低用量作用による長期健康影響を判定するために、さらなる研究実施を推奨
 - ・生殖・発生毒性試験のパラダイムを再検討し、試験条件変更の有無を明確にすること
- ・食品に関する科学委員会(SCF)のビスフェノールAの評価(SCF, 2002)
 - ・非常に低用量での内分泌かく乱影響データは、その後の研究で再現されていない
 - ・このような影響はビスフェノールAの暫定TDI設定の根拠として使用されていない

➤ 結論

- ・不確実性を考慮すると、内分泌かく乱化学物質の低用量作用をTTCアプローチにおいて考慮するのは**時期尚早**

5. 食品アレルギー、過敏性反応および過敏症

➤ 考察

- ・外来たんぱくアレルギー
 - ・最も強力なアレルギー: 免疫を介したアレルギー反応を引き起こす
 - ・たんぱく質はTTC法では評価できない
- ・低分子量化学物質
 - ・たんぱく質と共有結合してハプテン-キャリア複合体を形成
 - ⇒ 免疫反応を引き起こしうる構造、アレルギー反応を引き起こす可能性あり
 - ・非免疫反応として、過敏性反応(疑似アレルギー反応)および過敏症がある
 - ・多様なメカニズム/症状の重なりもある
 - ⇒ 予測試験法の開発は非常に困難であり、予測し定量する方法はないに等しい
- ・用量-反応データ
 - ・用量反応を調べた研究は殆ど行われていない

➤ 結論

- ・たんぱく質や低分子量化学物質のアレルギー誘発性に関する**用量反応データは不十分**であり、**TTC(やその他の評価アプローチ)のベースとすることはできない**

6. 代謝およびその他のトキシコキネティクスの検討(1)

➤ Cramer分類における代謝の考慮

- ・化合物の毒性は官能基(たとえばニトロ、ヒドロキシー、クロロ)の作用による
- ・化学基とその代謝の受けやすさはCramerディシジョンツリーの中核となっている
- ・毒性が強いことを示す構造を持つ化合物は構造クラスIIIに分類される(次ページ)
- ・これらの構造の多くは、代謝により活性化され、強力な毒性化学物質になる
⇒代謝による活性化はCramer分類の一部として内在している

➤ Munroの閾値設定時の代謝・体内負荷の考慮

- ・種によるクリアランスの相違
 - ・ヒトと動物における定常状態、定常状態到達時間の相違
 - ・同じインプット(mg/kg)では、動物の方が定常状態に早期到達、低体内負荷量
- ・ADI、RfD導出時に種間の不確実係数を用いる理由の一つ
- ・Munroの閾値
 - ・デフォルトとして不確実係数100を適用
⇒ヒトと動物の代謝の相違に起因する体内負荷量の相違は考慮に入れられている

➤ 発がんリスク算出時のトキシコキネティクスの種差の考慮

- ・発がんリスクの推定は、極めて保守的なモデルである直線外挿を採用
⇒代謝や毒物動態の種による違いは考慮に入れられている
- 代謝活性化
- ・遺伝毒性物質の大部分、またTTC適用対象物質は必ず、発がん物質として作用するには代謝による活性化が必要
⇒代謝速度の種差により、動物ではヒトよりも高活性化されている可能性がある

6. 代謝およびその他のトキシコキネティクスの検討(2)

➤ 分子中のC、N、O、S、Pを含む官能基

- ・極性中心となり、代謝の潜在的サイトとなる
⇒潜在的毒性グループを持つ化学物質は急速に代謝される
- ・体内蓄性は問題とはならない

➤ 官能基を持たない分子(例えば、直鎖アルカン、多環芳香族炭化水素)

- ・呼吸(低分子量揮発性物質)や代謝(長鎖脂肪族および多環芳香族化合物)により急速にのぞかれる
- ・体内蓄積は問題とならない

➤ ハロゲン置換された炭素原子

- ・ハロゲン置換された炭素原子(構造クラスIII)は容易には代謝されない
- ・ハロゲン置換体はその炭素原子または近くの炭素原子における代謝をブロックする
- ・分子の脂溶性が高い
⇒蓄積を生じる

➤ 低代謝速度、高蓄積性と考えられるグループ

- ・すべての水素原子がハロゲン置換されたアルキル基(例 -CF₃基)
- ・すべての環炭素原子が、ハロゲン置換またはハロゲン置換の環炭素原子に隣接している芳香環

➤ Munro データベース中のポリハロゲン化化合物

- ・クロルダン、ヘプタクロル、ヘキサブロモベンゼン、ヘキサクロロベンゼン等
- ・このうち、クロルダンとヘキサクロロベンゼンのNOELはクラスIIIのTTCを導出したNOELの5パーセンタイル値よりも低い(それぞれ、1/3、1/2)

6. 代謝およびその他のトキシコキネティクスの検討(3)

- 高ハロゲン置換化合物(完全置換ではない)
 - ・代謝は低い、非置換炭素原子の酸化(水酸化、エポキシド形成など)が可能
 - ・非ハロゲン化アナログよりも高残留率だが、半減期は完全置換体ほど長期ではない
 - ・非置換炭素原子の代謝には種差がある可能性
 - ・100倍の係数の中に織り込まれているであろう
- ポリハロゲン化芳香族化合物
 - ・クリアランス(従って、定常状態の体内負荷量)に著しい種差がある場合は、蓄積について特に考慮が必要
 - ・ポリハロゲン化芳香族化合物(例えばTCDD)のラットとヒトでの蓄積の相違は、通常の10倍の種差の不確実係数ではカバーされない
 - ・WHO、EPA、SCFによるダイオキシンの評価: 生物蓄積性の種差を考慮し、一日摂取量ではなく体内負荷量推定値をベース
 - ・**蓄積に顕著な種差のある物質(例えばTCDD)には、非遺伝毒性クラスIII化合物に対するTTCは不適切**
 - ・ポリハロゲン化芳香族化合物はMunroデータベースには含まれず
 - ・TCDDや類似構造物質(ポリハロゲン化ジベンゾフランやビフェニルなど)

6. 代謝およびその他のトキシコキネティクスの検討(4)

- 重金属
 - ・多くの重金属も蓄積することが知られている
 - ・大部分の重金属については広範なデータベースが存在
 - ・リスク評価にはこれらのデータを使用すべき
 - ・従来研究されていない金属で、固有の毒性データがない場合は、TTCは有用
 - ・食品中に痕跡量のランタニドが検出され、早急に安全性判断が必要な場合など
 - ・金属はMunroデータベースには含まれず
 - ・通常、金属(単体、無機イオン、有機金属)はディシジョンツリーにより評価されることはない
- その他問題点
 - ・半減期が非常に長く、亜慢性試験では定常状態に未達、慢性試験は未実施であるが、ヒト暴露が生涯継続する場合も、蓄積は問題
 - ・クリアランスに著しい種差のある物質を予測する方法はない
 - ・ただし、毒性データが十分にある物質についても同様
- 結論
 - ・**通常、代謝や蓄積を特別に考慮する必要はない**
 - ・ディシジョンツリー適用時に**特別な考慮が必要**な物質
 - ・**蓄積の種差が著しく大きい**と考えられる化学物質
 - ・例えばポリハロゲン化ジベンゾ-p-ダイオキシンおよび関連化合物
 - ・非常に長い半減期をもちMunroデータベースにも含まれていない**金属類**

7. 暴露(1)

➤ 暴露量

- ・TTCで用いられる閾値：それ以下では評価対象物質が毒性学的懸念を与えないと期待される摂取量
- ・判定：当該物質のTTCを、当該物質への暴露推定値と比較
- ・TTC 90 µg/kg/日に相当する食事中濃度

評価対象物質の存在	食事摂取量	食事中濃度
全食事に均一	食品1.5kg/日(仮定) 飲料1.5kg/日(仮定)	30 µg/kg
特定食品にのみ存在	特定食品の実際の1日の消費量 例 100 g/日	900 µg/kg
飲料にのみ存在	飲料1.5 kg/日(仮定)	60 µg/kg

7. 暴露(2)

➤ 留意事項

- ・**共通の作用メカニズム**を有する物質
 - ・対応する物質への暴露を**合計**する
 - ・単純合計の場合の前提
 - ・強度の違いや相互作用は考慮せず
 - ・他の化合物の存在によってリスクは変化しないと仮定
- ・食品以外からの暴露の考慮
- ・多様な化学物質の混合物への適用
 - ・マーカーとなる物質、または主要物質に着目する
 - ・混合物中で最も割合が高く、混合物の既知成分のうちで最もCramerクラスの高い物質

➤ 結論

- ・TTC原則を適用するには、ヒトの全暴露量の適切な推定値が必要
- ・子供等、特定のグループを対象とした製品には特別な考慮が必要
- ・この場合、体重を考慮したTTC値や暴露量にする必要があるかもしれない

8. デシジョンツリー

8.1. 概要(1)

➤ 一般的な留意事項

- ・TTC原則は安全性評価の予備的ステップとみるべきである
- ・デシジョンツリーとTTC原則は、専門家判断を支援する体系的なツールとしてデザインされたものである
 - ・毒性学の基本的原則、化学物質のリスク評価に通暁している人が使用すべきである
- ・TTCは、食品添加物や農薬など、十分に試験が行われ有害性が明確な化学物質に対する従来のリスク判定アプローチを置き換えるために設計されたものではない

・デシジョンツリーの適用結果は、次の二つのうちの一つ

- ・推定暴露下で安全性の懸念を生じることは予測されない
- ・その物質の毒性データなしのリスク評価は適切ではない

・適用結果の活用

- ・無視小レベルのリスクに向けた暴露低減量の目安
 - ・リスクを無視できるレベルにするためには暴露をどの程度減らさなければならぬかについて、リスク管理者に助言を与える
- ・分析の必要性判断
- ・毒性試験の優先順位設定

8. デシジョンツリー

8.1. 概要(2)

➤ デシジョンツリー適用の前に

- ・TTCアプローチの適用に先立ち、化学物質に関するすべての利用可能な毒性データを収集し、評価しなければならない
- ・TTCアプローチは、入手可能な化学物質固有のデータが、通常のリスク判定のためには不適切である場合に用いるべきである
- ・デシジョンツリーを適用する際に、化学物質に関して入手し得たすべての情報を同時に考慮しなければならない
- ・TTC値の導出に用いたデータベースの性質上、通常、下記には適用されない
 1. 重金属
 - ・例えば、ヒ素、カドミウム、鉛、水銀
 2. 非常に半減期が長く、生物蓄積性の種による違いが大きい化合物
 - ・例えばTCDDおよび構造類縁体
 3. たんぱく質

➤ デシジョンツリーの流れ

1. 初期の段階でTTC適用がふさわしくない物質を排除
2. ついで、遺伝毒性の可能性を検討
3. 高活性遺伝毒性発がん物質の構造アラートを有する物質を特定
4. 摂取量が極めて低い物質を安全上の懸念なしと判断
 - ・分子中に存在する官能基によらない
5. その後、閾値のある有害影響について一連の質問により、毒性が低くなる順(TTCが大きくなる順)に構造特性を確認

8. デシジョンツリー

8.2. TTC値の設定(1)

① 遺伝毒性発がん物質

- ・TTC値 0.15 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (0.0025 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
- ・発がん物質の用量-反応データ(表1 p3)に基づく
- ・高活性発がん物質はあらかじめ特定し、TTCの適用から除外
 - ・アフラトキシン様物質、アゾキシ化合物、N-ニトロソ化合物

・発がんリスクの算出

- ・CPDB収載 709物質 + 追加21物質/計 730 物質
- ・各物質のTD50から直線外挿し、所与の摂取量(0.15~150 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)での発がんリスクを算出
- ・体重 60 kg、食事量 3 kg/日と仮定

・TTC値の妥当性

- ・摂取量が0.15 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 以下のとき、発がんリスクが 10^{-6} 未満となる確率 86-97%
 - ・直線外挿は保守的な手法であり、また保守的な仮定を置いているため、実際には、 10^{-6} 未満である確率は、解析データよりかなり高いと考えられる
- ・摂取量が0.15 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ のときに発がんリスクが 10^{-6} 以上となるのは730物質中15物質(約2%)

8. デシジョンツリー

8.2. TTC値の設定(2)

② 暴露が非常に低い物質

- ・TTC値 1.5 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
- ・発がん性について、TD₅₀からの直線外挿による解析(Munroら 1996)に基づく
 - ・遺伝毒性物質と非遺伝毒性物質の両方を含むデータベース(遺伝毒性物質約10%)の解析
 - ・リスクが 10^{-6} 未満である確率は96%
- ・デシジョンツリーにおけるTTC値の妥当性
 - ・TTC値 1.5 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ の使用は極めて保守的
 - ・既知の遺伝毒性の構造アラートを有する物質は以前のステップで評価実施
 - ・非遺伝毒性発がん物質に対する直線外挿の適用は大いに不適切
 - ・未確認の発がん物質があったとしても安全上の懸念はないと考えられる
 - ・初期の段階で選別を実施、保守的な方法を採用
 - ・非発がん毒性の懸念もない
 - ・非発がん毒性に対するTTC値はすべて1.5 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ より大

8. ディシジョンツリー

8.2. TTC値の設定(3)

③ 有機りん化合物

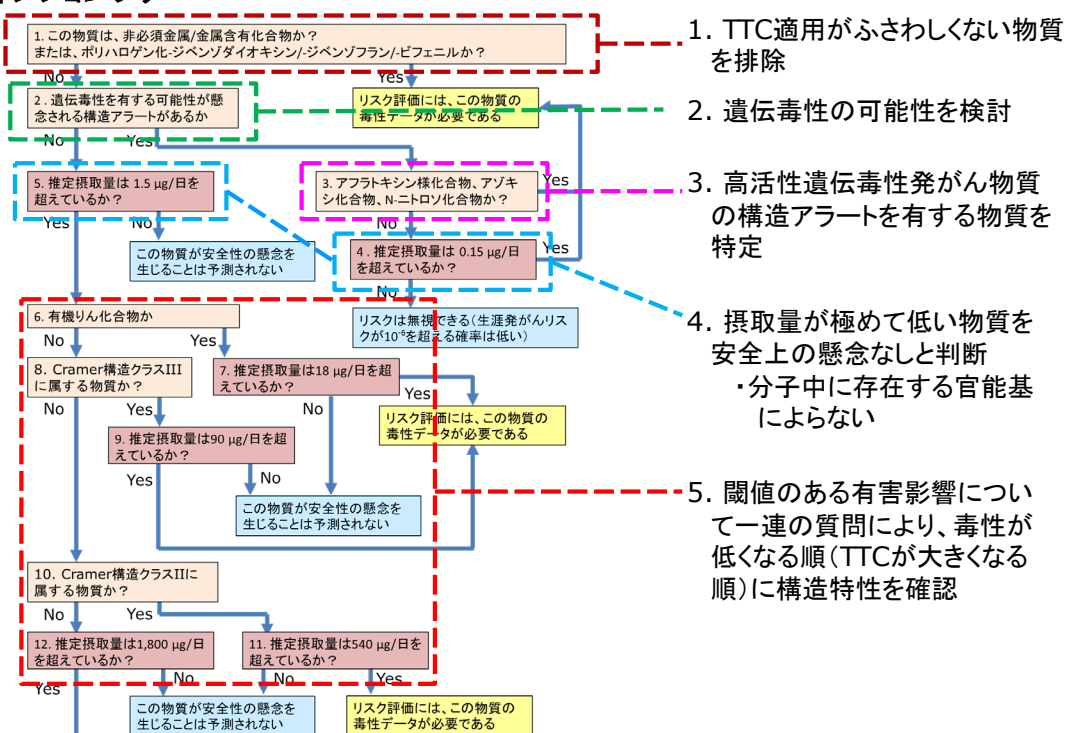
- ・TTC値 18 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
- ・有機りん化合物のNOELの累積分布の5パーセンタイル値に不確実性係数 100を適用、体重 60kgとして設定
- ・摂取量がTTC値より低い場合、安全上の懸念はないであろう
 - ・以前のステップで選別実施
 - ・保守的なアプローチを採用
 - (ただし他の構造クラスに比べ、検討に用いたデータは少ない)

④ その他の非遺伝毒性物質

- ・TTC値

クラスI	1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
クラスII	540 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
クラスIII	90 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
- ・Munroら(1996)の解析に基づく
 - ・Cramerのディシジョンツリーにより化学物質を三つの構造クラスに分類
 - ・Cramer構造クラスI(137物質)、クラスII(28物質)、クラスIII(448物質)のNOEL分布の5パーセンタイル値に不確実係数 100を適用
 - ・誤分類は極めて少ない
 - ・クラスII に分類すべき物質をクラスI に分類: 3物質
 - ・クラスIII に分類すべき物質をクラスI に分類: 1物質
 - ・クラスIII に分類すべき物質をクラスIIに分類: なし
- ・摂取量がTTC値より低ければ、その摂取量が、(動物試験を行なえば得られるはずの)データに基づく健康影響ガイダンス値を下回る確率は95%である

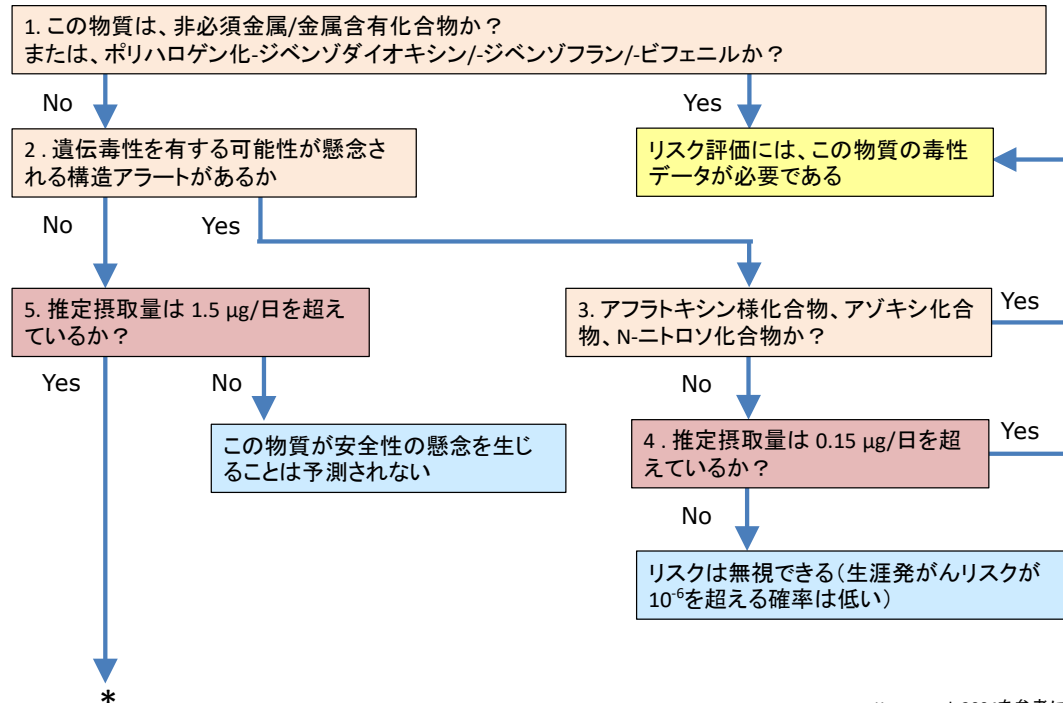
ディシジョンツリー



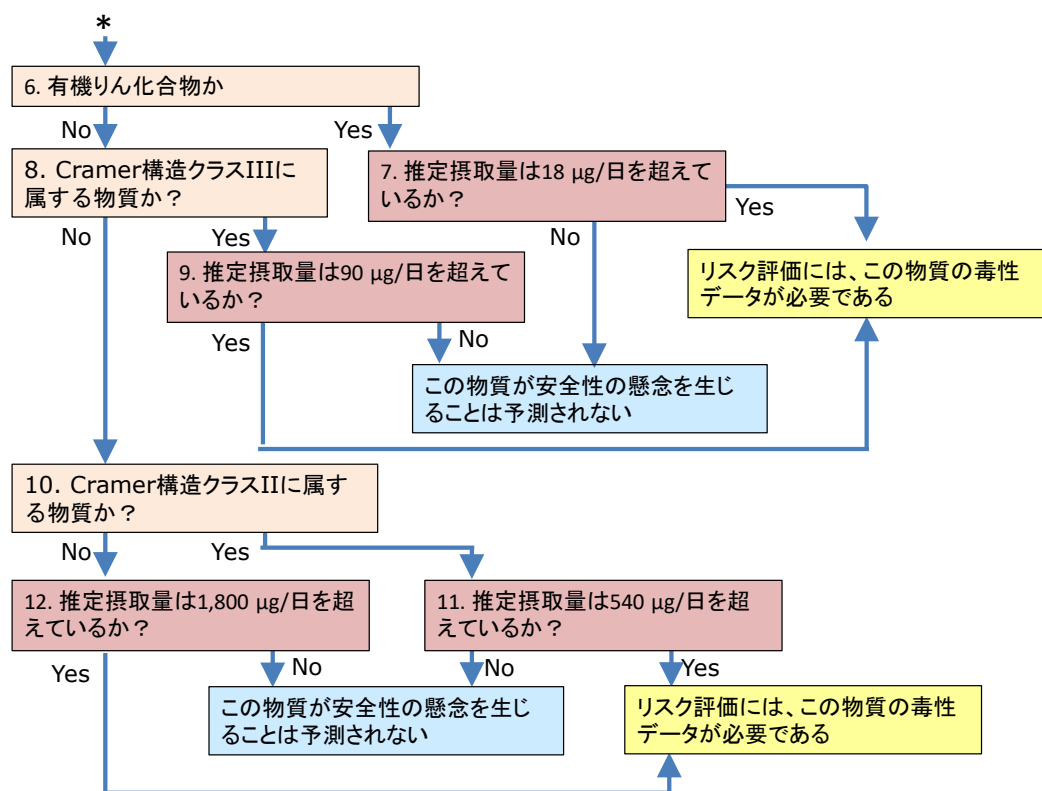
Kroes et al. 2004を参考にして作成

Kroes et al. 2004

ディシジョンツリー



Kroes et al. 2004



TTC概念の規制への適用

REACH Annex XI

EUのREACH規則では、化学品登録の際に、毒性試験データの添付が求められているが、暴露がないかまたはほとんどないことが実証され、その他いくつかの要件が満たされれば、試験が免除される「**暴露に基づく免除規定（EBW; exposure-based waving）**」がある。
US FDAにおける、TORと類似した規定である。

REACH規則 附属書XI

附属書VII から附属書X までに規定する標準的な試験制度の適合化に関する一般の規定

3. 物質の個別検討による暴露状況に応じた試験

3.1. 附属書VIII の8.6 節と8.7 節、附属書IX 及び附属書X に従った試験は、化学物質安全性報告書で策定したばく露シナリオに基づいて省略することができる。

（注）8.6節：反復投与毒性 8.7節：生殖毒性

REACH Annex XI

すべての場合において、適切な根拠と文書化が必要である。根拠は、付属書Iの5節に準拠した網羅的かつ厳密な暴露評価に基づき、かつ以下の判定基準のいずれか一つに合致せねばならない。

- (a) 製造者または輸入者は次の条件をすべて満たされていることを示し、文書化すること。
- (i) 当該物質のライフサイクルを通じて関連するすべての暴露を考慮した暴露評価の結果、製造段階および付属書VIの3.5節で言及されている特定された用途での使用段階に関するすべての暴露シナリオで、暴露がないかまたはほとんどないことが実証されていること。
 - (ii) DNELまたはPNECが、必要情報を省略したことにより増大する不確実性を十分に考慮しつつ、入手可能な当該物質の試験データから導出できること、また、そのDNELまたはPNECが省略された必要情報とリスク評価の目的の両者に関連しかつ適切であること。
 - (iii) 導出されたDNELまたはPNECと暴露評価結果とを比較すると、暴露は導出されたDNELまたはPNECよりも常に十分低いこと。
- (b) 当該物質が製品中に含有されていない場合は、製造者または輸入者は、ライフサイクルを通じて、第18条(4)(a)から(f)に規定されている厳格に管理された条件が適用されるすべての関連シナリオを明示し文書化すること。
- (c) 当該物質が製品中に含有されているが、基材に恒久的に埋め込まれているか、または機械的な手段により厳格に封じ込まれている場合は、以下のすべての条件が満たされていることが実証され文書化されていること。
- (i) 当該物質はライフサイクルを通じて放出されないこと。
 - (ii) 通常の使用時や合理的に予見できる条件で使用した場合に、作業者、一般市民、または環境が当該物質に暴露される可能性は無視しうること。
 - (iii) 当該物質は、すべての製造、生産段階で、廃棄物管理を含め第18条(4)(a)から(f)に規定されている条件に従って取り扱われていること。

3.3 特別な使用条件は、適用される状況に応じ第31条または第32条に従って、サプライチェーン全体にわたって伝達すること。

ICH M7 ガイドライン(案)

日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH)は、医薬品承認に関わるガイドラインを作成、公表している。
現在作成中の医薬品中の変異原性不純物の評価および管理に関するガイドラインで、TTCの概念を適用している。

ICH M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理」ガイドライン(案) 2013年 2月6日

(本案に対し、厚生労働省から意見・情報の募集(平成25年3月6日)がなされた)

・現状はICHガイドライン開発のステップ 4

- ・ガイドライン案が運営委員会の規制当局代表者によって最終的に採択され、日本・米国・EUの3者により合意(調和)された新しいICHガイドラインが完成する。この時点で、ガイドラインはステップ4となる。
- (2014年7月15日現在; 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 HPより)

概要

原薬および製剤中のDNA反応性(変異原性)不純物についての指針

潜在的発がんリスクの低減を目的として、変異原性不純物の構造決定、分類、安全性確認及び管理に適用される実用的な枠組みが示されている

適用範囲

① 臨床開発段階及びその後に製造販売承認申請される新原薬及び新製剤

② 新規の製造販売承認申請及び市販製品の承認後申請

- ・原薬の合成法変更により、新規不純物が生成、又は既存不純物の許容基準が上昇する場合
- ・製剤処方、組成又は製造工程の変更により、新規分解物が生成、又は既存分解物の許容基準が上昇する場合
- ・発がんリスクの許容レベルに著しい影響を与える適応症又は投与方法の変更がある場合

ICH M7 ガイドライン(案)

不純物の管理措置

下表に従い実際および潜在的な不純物を分類し、管理する。
この際、管理措置の一つとしてTTCをベースとした管理を提案

クラス	定義	提案される管理措置
1	既知の変異原性発がん物質	化合物特異的許容限度値以下で管理する
2	発がん性が不明の既知の変異原物質(細菌を用いる変異原性試験で陽性*、げっ歯類の発がん性データはない)	許容限度値(包括的なTTC又は補正したTTC)以下で管理する
3	原薬の構造とは関連しない警告構造を持つ物質、変異原性試験データはない	許容限度値(包括的なTTC又は補正したTTC)以下で管理するか、又は細菌を用いる変異原性試験を実施し、変異原性がない場合はクラス5として扱う 変異原性がある場合はクラス2として扱う
4	警告構造を持つが、原薬にも同一の警告構造を持ち、原薬の試験により非変異原性が示されている物質	非変異原性不純物として扱う
5	警告構造を持たないか、又は警告構造を持つが、変異原性のないことが十分なデータにより示されている物質	非変異原性不純物として扱う

*又は遺伝子突然変異誘発と関連したDNA反応性を示唆するその他の関連の変異原性試験で陽性のデータ(例えば、in vivo遺伝子突然変異試験における陽性所見)

ICH M7 ガイドライン(案)

TTC値

- ・開発初期段階：生涯過剰発がんリスク 10^{-6} (0.15 µg/日)
- ・開発後期及び市販製品：生涯過剰発がんリスク 10^{-5} (1.5 µg/日)
 - ・TTCを適用して原薬及び製剤の変異原性不純物の許容限度値を評価する際には、理論上の生涯過剰発がんリスク 10^{-5} に相当する値1.5 µg/dayが正当化されている。
 - ・臨床開発において開発全般の経験が限られている初期段階では、管理戦略と手法は十分構築されていないと予想される。

曝露期間の調整

- ・一生涯よりも短い期間(LTL: less-than-lifetime)の曝露：
 - ・一生涯の累積許容量(1.5 µg/day × 25,550 days = 38.3 mg)をLTL曝露期間における総曝露日数に均等に換算する方法が適用される
 - ・間歇投与の場合には、許容摂取量は総累積投与量又は最大許容摂取量(すなわち、120 µg/day)のいずれか低い方を限度とする
 - ・1日摂取量は、曝露が一生涯にわたる場合よりも高くなるが、連日投与と間歇(非連日)投与の場合もリスクレベルをTTCの生涯曝露と同等に維持できる。

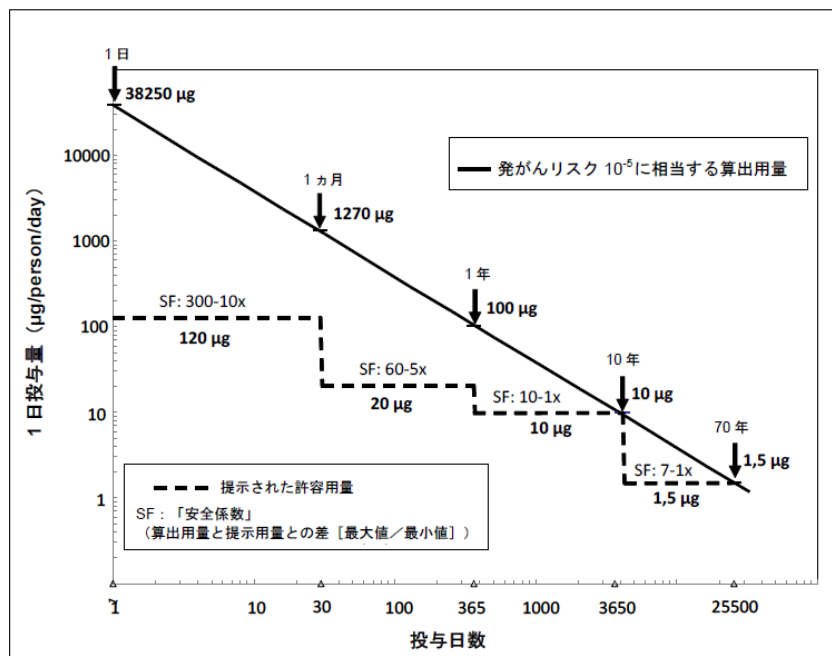
表 個々の不純物に対する許容摂取量

投与期間	≤1ヵ月	>1~12ヵ月	>1~10年	>10年、一生涯にわたる
1日摂取量(µg/day)	120	20	10	1.5

投与期間が短くなるほど安全係数(SF: safety factor)が増加するようになっている。
・投与期間が6ヵ月までは、上表の1日摂取量に対する発がんリスクは、 10^{-6} 以下

ICH M7 ガイドライン(案)

図 投与期間の関数として表した理論上の 10万分の 1 の発がんリスクに相当する量として算出された変異原性不純物の 1 日摂取量と、許容摂取量の比較



ICH M7ガイドラインを参考にして作成

ICH M7 ガイドライン(案)

全不純物に対する許容摂取量

- TTCに基づく許容摂取量を個々の不純物に適用
- 原薬の規格について規定された複数の変異原性不純物がある場合、臨床開発及び市販製品について、変異原性不純物の合計は下表に従った限度とする
 - ・ 原薬の規格で管理される不純物のみを合計の算定に用いる
- 製剤中に生成される分解物は、個別に管理し、合計の許容限度値は適用されない。

上記の対応は、化合物クラスが類似する又は異なる複数の不純物が存在する場合の影響の詳細な解析、TTCには慎重な仮定を取り入れていること、及び極めて低い変異原性不純物レベルで相乗的な発がん作用が認められる可能性が低いこと、により支持される

表 全不純物に対する許容摂取量

投与期間	≤1ヵ月	>1～12ヵ月	>1～10年	>10年、一生涯にわたる
1日摂取量 (µg/day)	120	60	10 (30*)	5

*最長3年までの臨床開発。妥当であれば市販製品に対しても同様の原則が当てはまる

ICH M7 ガイドライン(案)

新規ICHガイドラインの合意ステップ

ステップ1	新しい調和ガイドラインを作成する提案がICH主催者またはオブザーバーから出され、運営委員会で新しいトピックとして承認を受け、専門家作業部会が設置されます。専門家作業部会ではガイドライン案を作成し、合意に至るまで協議を重ねます。
ステップ2	ガイドライン案が運営委員会で承認されます。この時点でガイドライン案はステップ2となります。
ステップ3	ICHの各地域、つまり日本・米国・EUにおいて規制当局(日本では厚生労働省)からガイドライン案が公表され、公に意見が求められます。寄せられた意見に基づいて専門家作業部会で協議が行われ、ガイドライン案が修正されます。
ステップ4	ガイドライン案が運営委員会の規制当局代表者によって最終的に採択され、日本・米国・EUの3者により合意(調和)された新しいICHガイドラインが完成します。この時点で、ガイドラインはステップ4となります。
ステップ5	日本・米国・EUにおいて、それぞれの手続きにしたがってガイドラインが実施されます。日本では、厚生労働省医薬食品局から通知されます。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 HPより

TTCの概念の適用可能性の検討

Dewhurst and Renwick 2013

Dewhurst I., Renwick A.G.

Evaluation of the Threshold of Toxicological Concern (TTC)-Challenges and approaches

Regulatory Toxicology and Pharmacology 65 (2013) 168-177

概要-1

- TTCワークショップ(2011年6月8~10日;ブリュッセル)において、TTCのデータベース、ディシジョンツリーの適切性、合目的性、改善の可能性を討議
- 発がん性に関する現状のTTC値
 - ⇒ 適切であり目的にかなっている
 - ・ 発がん性関連の最大のデータベースから導出
 - ・ 収載各物質の最小TD50から線形外挿により算出
 - ・ 特定の非常に強力な発がん性物質群への適用は除外
 - ・ 遺伝毒性の構造アラートを有する物質は、腫瘍部位/作用機序のヒトとの関連性の有無に関わらず、すべてヒト発がん性の可能性があると仮定
- 非発がん影響に関するデータベース
 - ⇒ 適切であり目的にかなっている
 - ・ 化学物質ドメイン、NOAELの分布、算出TTC値は他の種々データベースと同等
 - ・ 生殖毒性などの種々のエンドポイントや既規制物質群に適用した場合、通常のリスク評価アプローチと矛盾のない結果
 - ・ ただし、Cramer分類では、大多数の複雑な物質はクラスIIIに分類されているが、クラスIIの物質は極めて少数であり、クラスIIのTTC値は評価と裏付けが不十分
 - ・ 代謝および代謝による活性化は、ある程度ディシジョンツリーに織り込み済み

Dewhurst and Renwick 2013

Evaluation of the Threshold of Toxicological Concern (TTC)-Challenges and approaches

Regulatory Toxicology and Pharmacology 65 (2013) 168-177

概要-2

- 今後の課題
 - ・ 毒性データベースの拡充、COCの化学物質カテゴリの見直しなどの細かな修正
 - ・ Cramerら、Kroesらのディシジョンツリーの更新、修正
 - ・ 改訂・拡張データベースは、自由に利用できまた検索可能であるべき
 - ・ ディシジョンツリー、TTC値の変更は、透明性のある国際的ピアレビューの対象とし、行政に幅広く受け入れられるようにするべき

Dewhurst and Renwick 2013

TTCの適用拡大に関わる課題

- ベースとしたデータベースにおける化学物質の範囲および「適用領域」。
- 化学物質を毒性の強さに応じたクラスに分類するCramerのディシジョンツリーの適切性。
- 特定の化学物質(例えば、懸念物質群(cohort of concern; COC))を予めTTCアプローチの対象から除外するべきか。
- 構造アラートを特定し、TTC値が0.15 µg/人/日である「遺伝毒性発がん物質」のカテゴリに化学物質を割り当てるためのツール。
- (例えばQSARを用いて)特定のエンドポイントや化学物質クラスに対して閾値を追加設定することが有益かどうか。
- 経口以外の経路の暴露や短期的または断続的暴露に適用するために追加すべき基準。

ワークショップの構成

- 組織委員会
 - ・多国籍の学界、産業界、非政府組織や規制当局メンバー
 - ・ILSIヨーロッパ、Cefic、EPAA、国際規制毒物学および薬理学学会の支援
- 本会議
- 分科会
 - ・非発がん - データベースと化学物質の領域
 - ・非発がん - 化学物質のグループ化
 - ・発がん - データベースと化学物質の領域
 - ・発がん - 化学物質のグループ化
 - ・経路間外挿(適用と除外の範囲)

Dewhurst and Renwick 2013

分科会の討議テーマ

(1) 非発がん分科会

- データベース
 - ・現行TTCではカバーされていない生殖・発生毒性や内分泌かく乱化学物質の低用量影響などのエンドポイントへのTTC適用可否(データが充足しているか)
 - ・新規毒性データを追加収載する場合の最低基準と品質チェック項目(動物数、試験期間など)
- カテゴリ化の有効性
 - ・化学構造/毒性上の特徴によりカテゴリ化し、固有のTTC値設定
- 用量-反応関係解析の新しいアプローチの、TTCアプローチに及ぼす影響と有用性
 - ・ベンチマーク用量(BMD)やモル基準用量など
- 代謝を考慮することの有効性
- 短期間暴露への適用性
 - ・適用可能であれば、現行TTC値修正の要否、修正の実施方法
- Cramer分類システムの見直しの必要性
 - ・必要な場合の実施方法(一から作成しなおすか、既存のスキームを修正するか?)
 - ・in silicoツールの取り込みの有用性

Dewhurst and Renwick 2013

分科会の討議テーマ

(2) 発がん分科会

➤ データベース

- ・データベースの見直しによる、対象化学物質ドメインの定義付けの改善や拡張の可能性
- ・既存のデータベースは、遺伝毒性の可能性を持つすべての官能基を特定できているか？

➤ 適用除外クラス

- ・適用除外クラス設定の妥当性
- ・現行適用除外クラスに閾値を追加・設定の可否
- ・追加設定すべき適用除外クラスの有無

➤ 発がん活性

- ・作用機序、ヒトとの関連性を判断基準に含めることの有用性
- ・他のデータベースにおける発がん活性評価の必要性有無
- ・遺伝毒性構造アラートの有無に基づく発がん性/非発がん性の区分の適切性と代替法

Dewhurst and Renwick 2013

分科会の討議テーマ

(3) 経路間外挿分科会

➤ 経口以外の経路への適用

- ・吸入/経皮TTC値設定の基礎となるデータベースの有無・適切性

➤ 経路間外挿検討時の課題

- ・経口NOAELの5パーセンタイル値を用いることの妥当性
経口投与後の初回通過代謝や解毒を考慮
- ・暴露推定時に、暴露部位からの浸透速度と割合の考慮要否
- ・他物質との同時暴露や皮膚透過に影響する因子(例えば暴露部位の損傷)の考慮要否
- ・暴露部位での代謝と代謝による毒性代謝物生成の可能性とTTCアプローチ適用への影響
- ・経皮/経口暴露後、全身循環時の分布相違の重要性

Dewhurst and Renwick 2013

非発がん分科会の討議結果(1)

Munroデータベース

《“化学物質世界”をどの程度代表しているか。TTCアプローチに対する適性は？》

➤ データベースのドメイン解析

- ・現状では、化学物質ドメイン、特に毒性を有する可能性との関連でドメインを定義するための最も適切なアプローチに関しては合意が得られていない
これは追加調査に値する分野である。
- ・個別物質の化学物質ドメインの解析は有用であると考えられるが、TTC評価に不可欠な要素とは考えられない。

➤ Munroデータベースの収載物質

- ・Munroデータベースに収載されている物質は、現時点で利用できるデータベースの収載物質とはかなりの重なりがある
- ・規制関連や企業のデータベースとは重なりは極めて少ないものと考えられる。
- ・適切なデータであれば拡張TTCデータベースに取り込むべきである。

➤ TTCデータベースに情報を追加する際のチェック項目

- ・所有権があるデータが不適切に使用されていないこと
- ・試験は設定された品質基準を満たしていること
- ・結果(例えば無毒性影響量やBMD)は健全な基盤に基づいていること
- ・基礎となるデータは、公開され第三者による検証が可能であること

Dewhurst and Renwick 2013

非発がん分科会の討議結果(2)

TTC値

➤ データベース拡張に伴うTTC値の改定

- ・データベースの更新・拡張によりNOAELの5パーセンタイル値は変化する可能性はある
- ・しかし、現時点で得られる最大級の2種のデータベースから得られたTTC値は同等であることから、TTC値を頻繁に改定する必要はない

➤ BMDの採用

- ・多数のエンドポイントの再評価が必要であり实际的ではない
- ・信頼できるNOAELが欠如している試験についてはBMDを考慮したらよい
(例えば、LOAELのみ得られている場合に、LOAELに不確実係数を適用する代わりとして)

➤ モル基準の採用

- ・一連の物質の構造活性相関はモル基準で解析されているため、科学的な裏付けがある
- ・モル基準への変更は、NOAELのモル・ベースへの変換とこれに基づいたTTC値の導出が必要(困難な作業ではないと考えられる)
- ・一方で、分析と暴露データもモル基準で表現することが必要
- ・モル基準を採用すると、TTCアプローチは、規制に用いられているアプローチと相違する可能性あり。

Dewhurst and Renwick 2013

非発がん分科会の討議結果(3)

- 代謝の重要性
 - ・代謝物の毒性は、多くのAshbyアラートやCramerスキームでも考慮
 - ・代謝の予測が主要な代謝経路に限定されている点は、重大な問題
 - ・代謝予測の多くのモデルには重大な限界がある
 - 試験動物とヒトとの変動
 - 高用量における代謝経路の飽和による代謝生成物のプロファイル変化など
 - ・代謝物予測の問題は、更なる研究が必要
- 短期間暴露のTTC値
 - ・慎重なアプローチが必要
 - ・既存のデータベースに基づいた一般的なアプローチでは、Cmaxが関与する毒性とAUCが関与する毒性との速度論的な相異を考慮することは困難
 - ・任意かつ不適切な補正係数を使用するリスク
 - ・短期的なTTCを導出する必要があるとしたら、当初の暴露推定値が生涯TTC値を超えている場合にケースバイケースで導出することが妥当
- 長期的BMDの採用

Dewhurst and Renwick 2013

非発がん分科会の討議結果(4)

Cramerディシジョンツリー

- 更新の要否
 - ・更新は必要
 - ・一から再構築する必要はない。
- 更新の方法
 - ・毒性学の知見の拡大を考慮した、設問の見直し、改訂
 - いくつかの設問は、現在の知見とは矛盾し、削除または変更が必要
 - (例えば、食品の天然成分は毒性が低い、複数の官能基を有する物質は常に毒性が高いという仮定など)
- 考慮すべき内容
 - ・立体障害や立体電子効果への適切な配慮
 - ・元素の原子価状態(例えばフッ素、三価の硫黄、リンの安定酸化状態)について考慮
 - ・CramerクラスIIの物質がほとんどない
 - 現行TTCスキームの重大な欠点
 - TTC値は十分な安全性に基づいているとは言えない
 - このクラスは不要かもしれない
 - ただし、このクラスは香料のいくつかのグループに対しては重要である
- 重要な基準
 - ・どのような改訂スキームにせよ、重要な基準は、現行スキームの予防的なアプローチを維持することである
 - 現行スキームでは複雑な構造を持つ非遺伝毒性化学物質はクラスIIIに分類している

Dewhurst and Renwick 2013

発がん分科会の討議結果(1)

データベース

➤ CPDBとUS EPAのDSSToxの比較検討

- ・両者は同様の物質領域をカバー
EFSAによる比較検討結果も同様結論
- ・CPDBは化学物質の世界を広く代表するものである
- ・EFSAのアプローチは適切、適用手法と検討結果は受け入れ可能
- ・ただし、証拠の重み付けアプローチにいくつか異なったタイプの記述子を追加して、解析の幅を広げることを推奨

➤ 化学物質ドメイン解析

- ・化学物質ドメイン解析は標準化された方法で評価すべき
ただし、合意された方法はない8上記の非発がん影響の項を参照)
- ・ドメイン解析は、基礎的な方法から、化学機能、構造クラスおよび物理化学的記述子のよう複雑な方法へと進める階層型とするべき

BMDLなどの採用

- ・TD50からBMDLなどの別の尺度に変更した際の影響を検討することには科学的メリットがあるであろう
- ・閾値に大きな影響を与える可能性は低い
- ・TD50からの直線外挿を用いることは安全保護的
- ・一方、BMDLへの変更による再解析結果が、閾値の重要な変更となる場合は、コミュニケーションの問題を提起しかねないことが懸念

Dewhurst and Renwick 2013

発がん分科会の討議結果(2)

ヒトとの関連性・作用機序

- ・データベース改善の他のオプション：TD50値の選定の際に、ヒトとの関連性と作用機序を検討
⇒複数のTD50を有する化合物の場合、ヒトのリスク評価に対し最も適切であり強固であるエンドポイントを決定する
- ・ある物質の最低TD50値を用いる現在のアプローチよりも、科学的により信頼できる

➤ ヒトとの関連性

- ・ヒトとの関連性を考慮しても、TTC値への影響は小さいものと予想
- ・現状では、すべての腫瘍知見はヒトに関連すると仮定、TD50値はある物質に関する最小値を採用
⇒TTC値は安全に対し予防的である

➤ 作用機序

- ・非DNA反応性発がん物質の場合は、作用機序の考察から、腫瘍発生の用量レベルよりも低いレベルで一般毒性が発現
- ・現状スキームで非遺伝毒性発がんを適切に保護

Dewhurst and Renwick 2013

発がん分科会の討議結果(3)

TTC適用除外クラス

- ・懸念物質群をTTC評価から予め除外することについての論拠は適切
- ・ただし、これらの化学物質のTD50データはTTC値 0.15 µg/人/日を確認するために用いられたTD50分布に含まれている
 - ⇒懸念物質のTD50をはずすか、残すかについては両論あり
- ・現在の適用除外クラスにもTTCを適用できるように、何らかのステップを追加導入する必要は、基本的でない
 - ⇒追加ステップを導入してもTTC値は極めて低く、おそらく実用性はないであろう
 - 必要であれば、ケースバイケースで対処すればよい
- ・最近の解析では、適用除外クラスに追加が適切なカテゴリ(ピロリジン系アルカロイド)があり、今後系統的に評価し、TTCディシジョンツリーを修正すべき

Dewhurst and Renwick 2013

発がん分科会の討議結果(4)

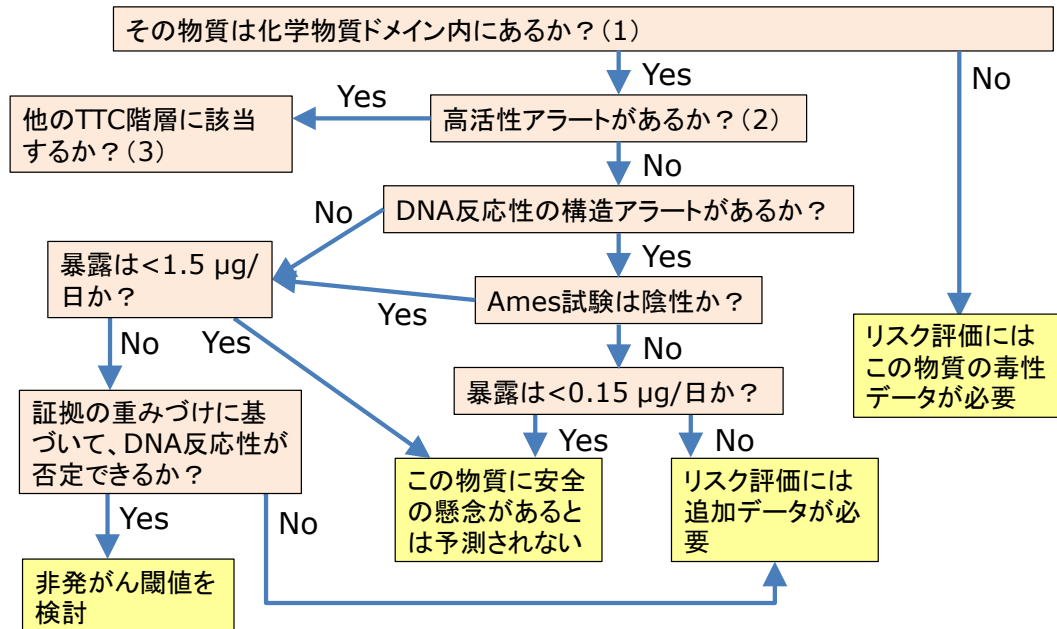
現行スキーム

➤ 遺伝毒性発がん性アラートなしの場合

- ・0.15から1.5 µg/日に変更することは適切
- ・ただし、Cramerクラスに当てはめるには、DNA反応性がないこと、すなわち"非閾値"的作用機序ではないこと示すより強力な証拠が必要
- ・構造アラートを特定する透明で一貫性があり信頼性がある手法の開発が必要
- ・1.5から90 µg/日への変更には、DNA反応性発がん物質であることを示すデータがないこと、かつ、その疑念がないという証拠の重み付けが必要
- ・ワークショップ分科会は、Felterらのスキームと概ね同等であるがやや異なるスキームを提案

Dewhurst and Renwick 2013

TTCアプローチにおける遺伝毒性発がん性の検討 ワークショップでの提案スキーム



()内数字は検討課題が残されている項目を示す

Dewhurst and Renwick 2013を参考にして作成

Dewhurst and Renwick 2013

経路間外挿分科会の討議結果(1)

吸入経路

➤ データベース

- ・吸入TTC値の導出に十分な毒性学的データあり(Carthew ら、Escher らの解析)
- ・局所影響と全身影響とは可能であれば区別すべき
- ・蒸気とエアロゾルとの相違に留意が必要
 - ・毒性の部位(例えば局所影響と全身影響との比率)に相違
 - ・おそらくTTC値も異なる可能性がある

➤ 安全係数

- ・種間外挿のスケールリングファクターを用いるべき
- ・経口暴露の種間外挿のデフォルト値である10倍は用いるべきではない
- ・子供の内部暴露は、特別な配慮が必要

➤ 吸入暴露のTTC値

- ・肺での吸収率が高く、初回通過での解毒が少ない
 - ⇒ 経口や経皮暴露のTTC値よりも低いことが予想される
- ・ただし、Carthew らの解析では、吸入/経口のTTC値に差はない
 - ・吸入試験データにより導出した全身影響のTTC値と経口試験から得られたTTC値との間に大きな相違がない
- ・吸入暴露の全身影響TTC値は1,800–90 µg/日の範囲内
 - 経口経路のCramer クラス1および3(低毒性/高毒性)のTTC値に対応

Dewhurst and Renwick 2013

経路間外挿分科会の討議結果(2)

経皮経路

➤ データベース

- ・TTC値設定に適した経皮/局所毒性データベースなし

➤ 経口データからの外挿

- ・経口データベースとその解析に基づいて、局所暴露後の全身影響に対するTTCアプローチを開発できないか
- ・体循環前代謝(presystemic metabolism)の相対的な重要性、投与物質の解毒または生物学的活性化に影響を与える可能性に関してかなりの議論
- ・Munroの経口データベースから導出されたTTC値の、経皮暴露による全身影響のリスク評価への適用可否
⇒結論が得られず
- ・経口データから導出されたTTCからは暴露箇所での毒性情報は得られず、個別評価が必要

Dewhurst and Renwick 2013

経路間外挿分科会の討議結果(3)

➤ 吸収率

- ・Kroes ディシジョンツリーの経口TTC値：試験動物種における吸収率の補正なし
- ・もし、Munro データベースの物質の経口吸収性が100%ではないとすると
⇒経口毒性データとTTC値は全身毒性を過小評価していた可能性あり
- ・経口投与後の吸収率を100%と仮定するのではなく、諸データからの推定経皮吸収率と同等とみなすべきか、従ってTTC値を調整(より低値とする)すべきかどうか議論
⇒合意に至らず

➤ 経口データからの吸入/経皮TTC値設定の可能性

- ・マトリックス/製品のタイプや組成による吸収レベルの相違、および分別(differential)/局所代謝といった交絡因子が存在
- ・肺または皮膚での活性化があれば、経口データからの外挿は危険
- ・局所解毒の場合は、予防的な結果となるはず

➤ その他の問題

- ・複合暴露(aggregate exposure)、急性/ピーク暴露および二経路からの同時暴露の問題などについても議論

Dewhurst and Renwick 2013

全体会議討議結果(1)

➤ TTCの位置づけ

- ・化学物質規制におけるリスク評価と優先順位付けの有効なツール
- ・予防的な立場に立った第1段階

➤ 一般的な留意事項

(Kroesらが既に指摘し、ワークショップでも強力な支持を得た)

- ・TTCアプローチの適用に先立ち、化学物質に関するすべての利用可能な毒性データを収集し、評価しなければならない
- ・TTCアプローチは、入手可能な化学物質固有のデータが、通常のリスク判定のためには不適切である場合に用いるべきである。
- ・ディシジョンツリーを適用する際に、化学物質に関して入手し得たすべての情報を同時に考慮し、どのような決定であっても得られたデータと矛盾しないことを確認すべきである。
- ・TTCは、食品添加物や農薬など、十分に試験が行われ有害性が明確な化学物質に対する従来のリスク判定アプローチを置き換えるために設計されたものではない。

Dewhurst and Renwick 2013

全体会議討議結果(2)

➤ データベースの在り方

・集中管理型データセット

《現代のTTCを進化するデータベースとともに、将来とも活用継続するため、継続的な維持、新規データの速やかな収載》

- ・現行データが使用可能、
- ・導出閾値は科学の最新の状況を反映
- ・既存のTTCデータセットの化学物質ドメインを裏付け拡張するために有用
- ・DB全体を管理し、一貫性、品質、パブリックアクセスを確保し確実にメンテナンスを行うために、何らかの組織またはグループ(好ましくは独立)が必要
- ・DBの統合は、用量－反応の解析方法を統一することで促進されると考えられるが、適切な用量単位に調和することが必要である。
- ・拡張DBが閾値に与える影響
好ましくは、DBの改定/拡張に伴い、閾値の改定が必要か、いつ実施するかについて、合意された手順を採択すべきである。

化学物質ドメイン

- ・化学物質ドメインを設定するアプローチの標準化と、DNA反応性の構造アラートを特定する合意された方法の開発は、TTCアプローチの適用にとって有益である。

Dewhurst and Renwick 2013

全体会議討議結果(3)

➤ Cramerディシジョンツリー

- ・Cramerディシジョンツリーは安全保護的
 - ・高有害性構造を低有害性と判定した割合を二つのデータセットで確認: 3%未満
- ・変更する場合、広範にわたり了解をとることが必要
 - ・改定/新規制定の際には、国際的なレベルでの幅広い議論と合意が必要であり、エキスパートシステムとして自由に利用可能な成果をもたらすものでなければならない。

➤ 発がん性

- ・現行の発がん性へのアプローチは、予防的アプローチの中核となる要素
- ・全体的なスキームを更新し改善する余地あり
- ・CPDBは、広範囲の化学物質をカバーしているが、標準化されたアプローチにより、カバーされている化学物質ドメインと、カバーされていない(より重要である)ドメインを解析する必要あり
- ・追加のデータベースを組み込むべき
 - ・この際、データおよび評価基準が比較できるようにすることが必要
- ・懸念化学物質
 - ・総括的な閾値を追加設定することに根拠はない
 - ・ケースバイケースで評価すべきである
 - ・ただし、新たな高活性物質グループが特定された場合は、閾値の追加設定はあり得る。

Dewhurst and Renwick 2013

全体会議討議結果(4)

➤ Cramerディシジョンツリー

- ・Cramerディシジョンツリーは安全保護的
 - ・高有害性構造を低有害性と判定した割合を二つのデータセットで確認: 3%未満
- ・変更する場合、広範にわたり了解をとることが必要
 - ・改定/新規制定の際には、国際的なレベルでの幅広い議論と合意が必要であり、エキスパートシステムとして自由に利用可能な成果をもたらすものでなければならない。

➤ Kroesのスキーム

- ・品質基準と非DNA反応性の作用機序をカバーした現代的な再解析により、ディシジョンツリー使用の信頼性向上が可能であろう
- ・遺伝毒性/発がん性の検討後、Cramerクラスに移行する前に、1.5 µg/日のディシジョンボックスを設け、当該物質はDNA反応性発がん性物質であると予想することはできないという証拠の重み付けに基づいた結論を必要とするように修正すべき(図参照)
- ・反応性代謝物の生成が十分にカバーされていない
 - ・現在利用できるツールを用いて代謝生成物を確実に予測することは困難
- ・Munroらのデータベースは広範な化学物質クラスと大部分の化学物質に関連するエンドポイントをカバー
 - ⇒さらにある種の特殊なカテゴリの化学物質(例えば、UVフィルターや反応性染毛剤)と作用機序(例えば内分泌かく乱作用)をカバーするように拡張すれば、適用性が向上し、行政も受け入れやすくなるものと考えられる

Dewhurst and Renwick 2013

最終結論(1)

- 遺伝毒性発がん性アラートを有する物質に対するTTC値は適切であり合目的的
 - ・利用できる最大のげっ歯類を用いた発がん性データベースから導出
 - ・各物質の最低TD₅₀からの直線外挿は極めて安全保護的な手法
 - ・特定の非常に強力な発がん物質群への適用は除外
 - ・遺伝毒性に関連した構造アラートを有する物質は、すべてヒト発がん性の可能性があると仮定
 - ・げっ歯類データの腫瘍部位や作用機序のヒトとの関連性の有無は考慮していない
- Munroらのデータベースは、適切であり合目的的
 - ・化学物質ドメインは他のデータベースと同等
 - ・各Cramerクラスに対する数値的アウトプット(NOELとTTC値)も、他のデータベースと類似
 - ・通常のリスク評価アプローチと矛盾のない結果が得られている
- Cramerらのディシジョンツリーによる分類はおおむね妥当
 - ・分子中に存在する最も毒性が強いと考えられる単一の官能基に基づく
 - ・大多数の複雑な物質は、TTC値が最も低いクラスIIIに分類される
 - ・ただし、現行のディシジョンツリーでは、クラスIIの物質は極めて少数
 - ⇒クラスIIのTTC値は評価と裏付けが不十分
 - ・代謝および代謝による活性化は、ある程度ディシジョンツリーに組み込まれている。

Dewhurst and Renwick 2013

最終結論(2)

- TTCアプローチは有効な第1次のアプローチであるとの一般的なコンセンサス
- 今後の課題
 - ・細かな修正/更新の余地あり
 - ・毒性データベースの拡充
 - ・COCの化学物質カテゴリの見直し
 - ・Cramerら、およびKroesらのディシジョンツリーの更新と修正
 - ・今後の改訂・拡張毒物データベースの在り方
 - ・自由な利用/ 検索可能とするべき
 - ・ディシジョンツリーやTTC値の変更
 - ・透明性のある国際的ピアレビューの対象とし、行政に幅広く受け入れられるようにするべき

未知物質のTTC概念によるリスク評価手法

Koster et al. 2011

Application of the TTC concept to unknown substances found in analysis of foods
Food and Chemical Toxicology 49 (2011) 1643–1660

概要

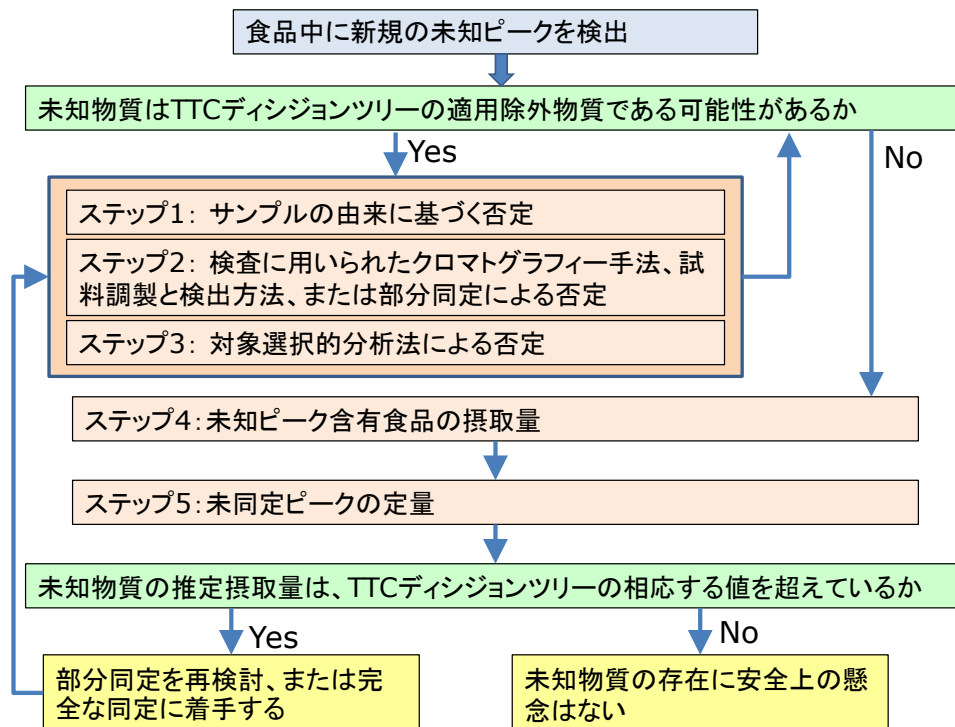
- 食品中に検出された予期せぬピークへの毒性学的懸念の閾値(TTC)の適用に関するILSIヨーロッパ専門家グループによる検討
 - ・低濃度で検出されたが同定には至っていない物質に対して、どのようにすればTTC概念を適用することができるか？
- 食材の供給源、分析技術に関する情報、未知物質が含まれている食材の消費量および未知物質の定量的な情報に関する専門家の判断を基に、TTCを用いて消費者の安全性を評価する段階的アプローチを開発
- この段階的アプローチに従えば、食品中の未知物質に対してTTC閾値90 µg/日の適用が可能なケースがある

背景

- 食品その他の消費者製品には、微量の未知物質が検出されることがあり、今後、分析方法のさらなる改善に伴い、検出される未知物質数の増加が予想される
- 多くの場合、未知物質は極めて低レベルであるため、健康への懸念とはならない可能性が高いが、現時点では、未知ピークが検出された場合の対応指針は策定されていない
- 未知物質の同定には時間と労力を要し、安全性評価を遅滞なく行うことは無理であろうし、たとえ同定できたとしても、ほとんどの物質については、毒性データが得られないであろう
- このような状況にTTCの概念を適用し安全性評価を促進することができないか？

Koster et al. 2011

未知ピークにTTCを適用する際の段階的アプローチ



Koster et al. 2001を参考にして作成

Koster et al. 2011

step 1: サンプルの由来に基づく否定

サンプルに関する事前情報を活用して、ある具体的な製品に具体的な「TTC適用除外クラス」物質が存在する可能性があるかどうか判断できることがある。

- ・混入する可能性がある潜在的汚染物質に関する知見
- ・最終製品の製造・加工条件、包装、輸送、および貯蔵についての知見
- ・クロスコンタミネーションの可能性

《例》
未知ピークがPP製食品接触材料に由来するケース
⇒製品の製造条件から、ダイオキシン類、たんばく質、ステロイド類、アゾキシ化合物またはアフラトキシンを含有する可能性は極めて低い

step 2: 検査に用いられたクロマトグラフィー手法、試料調製と検出方法、または部分同定による否定

分析化学の基礎的な知識を用い、使用した分析技術/サンプル処理手順を評価することにより否定することができる

- (1) クロマトグラフ手法
- (2) サンプル調製技術
- (3) 検出法
- (4) 分析データから得られる部分構造

《例》
(1) GCクロマトグラムの未同定ピーク: 物理的/化学的特性から、たんばく質ではない。
(2) 肉製品の水性抽出物中に検出されたピーク: 水への溶解性から、ダイオキシン類ではない。
(3) 蛍光検出器で検出されたピーク: ステロイドは蛍光を発しないことから、ステロイドではない。
(4) GC-MSスペクトルから、非置換アルカンであることが判明: この場合、「TTC適用除外クラス」に属する物質、および遺伝毒性構造アラートを有する物質ではない。

Koster et al. 2011

step 3: 対象別分析法による否定	
TTC適用除外クラスに特異的な分析が実施できるかどうかを考慮する	Appendices に、各適用除外クラスに特異的な分析手法を例示
step 4: 未知ピーク含有食品の摂取量	
問題となっている食品の消費パターンとして可能性が高いものを評価する 消費量推定には、国際的なデータベースが有用である	・WHOのGEMS/食品プロジェクト(地球環境監視システム): 年齢、暴露時間、地域と食品消費との関連に関するデータを収集 ・EU EFSA: コンサイス欧州食品消費データベース(EFSA, 2008b)
step 5: 未同定ピークの定量	
未知物質に適切な分析方法を検討する際の一般的なプロセスはつぎのとおり (1) 前処理: 非選択的な抽出・精製手法 (2) 検出系: 応答が非特異的で、未同定ピークの定量に適した検出系 (3) 抽出・精製: 回収率の最大化 (4) 定量: 適切な物理化学的特性を持つ種々の標準物質を、TTCから導き出した目標濃度となるようにサンプルに添加して定量	(4) の考え方 ① step 1～3 までの検討の結果から許容摂取量上限値を設定 ・遺伝毒性物質が否定できない場合 摂取量は0.15 µg/人/日以下 ・遺伝毒性物質、TTC適用除外クラス、有機りん/カルバメートが否定できる場合 摂取量は90 µg/人/日以下 ② この値と、食材摂取量とから食材中の許容上限濃度を算出し、その濃度となるように標準物質を添加する。

Koster et al. 2011

適用事例

未知ピークに段階的なアプローチを適用した三つの事例が紹介されている。ここではキュウリの例を挙げる。

状況

GC-MSによりキュウリ抽出物の農薬スクリーニングを行った際、通常のキュウリでは見られなかったピークが検出された。そのピークの保持時間は手持ちの殺虫剤標準品のいずれの保持時間とも一致しなかった。
サンプルは、さまざまな特性を有する広範な物質の分析が行えるように、混合極性溶媒で抽出し、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)によって精製していた。

step 1. サンプルの由来

- **ダイオキシン様化合物**: キュウリは水分の多い野菜であり脂肪分は無視できる程度の微量であるため、否定できる。
- **N-ニトロソ化合物**: 亜硝酸塩の存在下で形成され、新鮮な果物や野菜よりも加工食品に関連しているため、否定できる。
- **アゾキシ化合物**: 主にアゾキシ化合物合成を目的とした複雑な化学合成により生成し(Boyd, 1997)、食品の製造/加工中に生成する可能性は非常に低いと無視する。

step 2. 分析方法

- GPCによる精製、GC-MSによる分析(オープン温度 約200°C、未知ピークのRt 11.66分)
⇒ **たんぱく質および高分子量ポリマー**は、GPCによって除去されるはずであり、また、GC分析では溶出しなため否定できる。
- ⇒ **ステロイド**はGC分析が可能であるが、概ね、半揮発性といった程度であり、非常に高いオープン温度を(>275°C)必要とするので、このピークの保持時間からステロイドは想定できない。
- ⇒ **アフラトキシン**は、揮発性が極めて低くGC分析は無理であるため、未知ピークはアフラトキシン様物質ではない。
- MSIによる部分構造同定の試み(決定的な結論は得られなかった)
⇒ **遺伝毒性物質**であることは否定できない。

step 3. 対象別分析

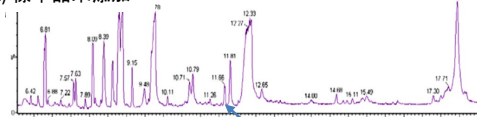
- **金属**(揮発性有機金属として): ステップ1,2では否定することはできないためICP-MSによる微量金属分析実施
⇒ キュウリサンプルの金属含有量は通常の濃度範囲内であった。

Koster et al. 2011

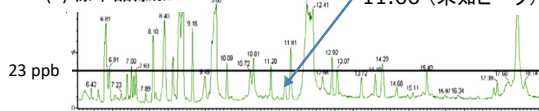
step 4. 未知ピーク含有食材の摂取量

- 未同定ピークは遺伝毒性物質である可能性があるため、**TTC値 0.15 µg/日を適用**することとした。
- キュウリ摂取量 6.5 g/日 (英国国家統計, 2001) として人健康へのリスクを発現しないと考えられる未知ピークの最大濃度を算出した。
⇒ **23 µg/kg-キュウリ**

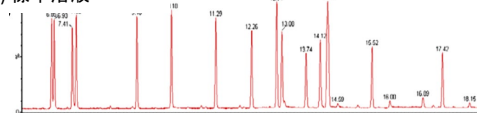
(A) 標準品未添加



(B) 標準品添加



(C) 標準溶液



Koster et al. 2011を参考にして作成

step 5. 定量とリスク判定

- キュウリに、多種の標準物質を上記で設定された**アクションレベル(23 µg/kg)**となるように**添加**し、当初の分析法の最適化を実施した。
- 分離が十分な標準品ピークは、そのピーク高さを用いて定量することとし、分離不十分なピークは平均ピーク高さを懸念のレベル(23 µg/kg)に設定した。
- 11.66分に出現する問題のピークはこのレベルを**下回っていた**。
- **消費者の健康へのリスクは考えられなかった。**

標準物質:それぞれ23 µg/kgとなるように添加

α-HCH; HCB; β-HCH; δ-HCH;ヘプタクロル;
アルドリン;ヘプタクロルエポキシド; α-エンドスルファン; p,p'-DDE; ディルドリン;エンドリン; β-エンドスルファン; p,p'-TDE+o,p'-DDT; p,p'-DDT;メトキシクロル;アクリルアミド;ベンゼン; 2,4,6-トリクロロフェノール;
2,4,6-トリクロロアニソール

Canady et al. 2013

Determining the Applicability of Threshold of Toxicological Concern Approaches to Substances Found in Foods

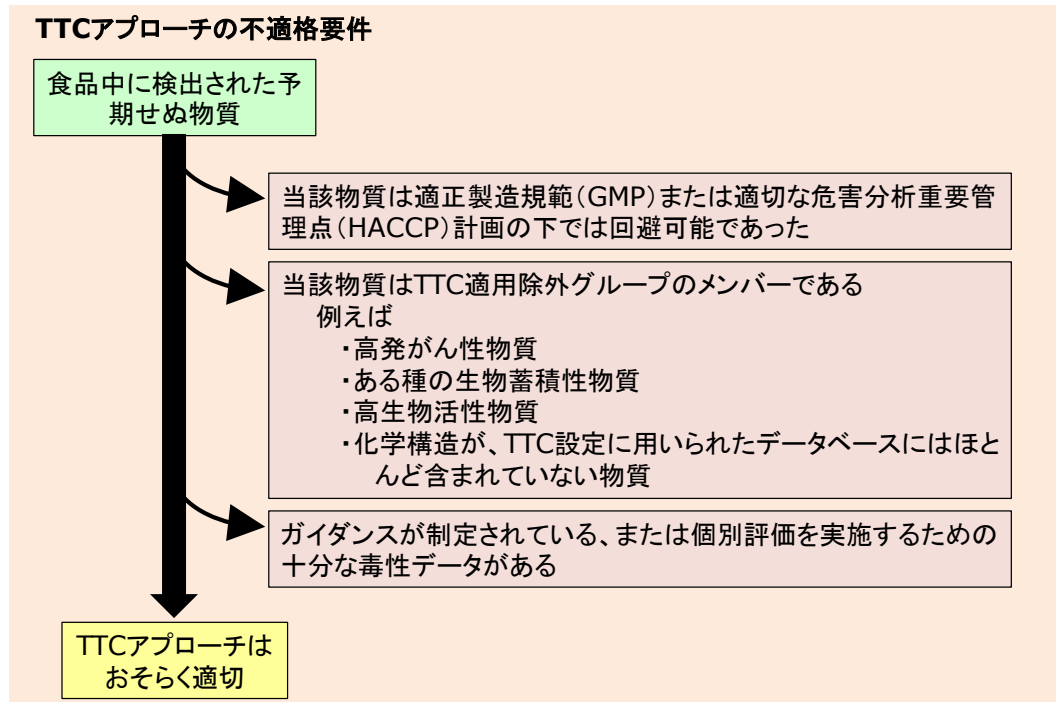
Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 53:1239-1249 (2013)

概要

- 食品中に予想外の化学物質が検出された際に、毒性学的懸念の閾値(TTC)の適用の妥当性を判断するためのプレスクリーニングについて、北米ILSIのサポートを得て検討
- TTCアプローチの不適合要件を特定
 - ・GMP/HACCPの下で汚染は回避可能であった
 - ・TTC適用除外物質
 - ・毒性が明確な物質
- TTCアプローチの妥当性を判定するフローを策定

背景

- TTCは魅力的であるが、誤用されかねないツール
 - ・アプローチが一見単純
- リスク管理者が、TTCアプローチの妥当性を判断する際の指針が必要
 - ・TTC自体は、毒性試験とリスク管理措置に優先順位をつける「スクリーニング」手法であり、ここでの議論はプレスクリーニングプロセスとして位置付け



Canady et al. 2013を参考にして作成

TTCアプローチの不適合要件

(1) 当該物質は適正製造規範(GMP)または適切な危害分析重要管理点(HACCP)計画の下では回避可能であった

- GMPとHACCP計画は、安全な食品製造にとって不可欠のプログラム
 - ・GMP: 食品関連の施設と処理ラインにおける衛生を促進するために、加工施設や貯蔵施設において規定された手順と条件を記載したもの
 - ・HACCP計画: ある特定の作業で脅威をもたらすことが合理的に予測される具体的なハザードを管理するために、製造者によってデザインされ、実施されるより個別的なリスク管理計画
- 食品安全対策の実施・実行における欠点は、これらの対策に関するベストプラクティス、ガイダンス、または規則の中で対処しなければならない。
 - ・このような欠点がある場合は、TTCアプローチを使用することはできない。
 - ・TTCアプローチは、適切な管理措置の欠如や既存標準の不履行に起因する汚染に対処するために意図されたものでも設計されたものでもない。
- GMPの遵守および該当するHACCP計画にもかかわらずトレースレベルの化学物質汚染が発生してしまったような状況に、TTC適用を検討するべきである

TTCアプローチの不適合要件

(2) 当該物質はTTC適用除外グループのメンバーである

除外クラス	除外理由
アフラトキシン様物質、N-ニトロソ化合物、アゾキシ化合物	高活性遺伝毒性発がん性物質
ステロイド	非常に高活性である証拠(非遺伝毒性メカニズムによる)
ポリハロゲン化ダイオキシン/ジベンゾフランおよびダイオキシン様ポリハロゲン化ビフェニル	生物蓄積性の大きな種間変動; 毒性データが得られているものもある
たんぱく質	トレーニングセットに含まれていない; アレルギー反応を起こすことが多い
金属	トレーニングセットに含まれていない; あるものは生物蓄積性の可能性がある; 半減期は金属種により大きく異なる
無機化合物、高分子物質(例: ポリマー)、およびトレーニングセットに含まれていない物質(例: ナノマテリアル、放射性物質)	トレーニングセットに含まれていない

Koster et al. (2011) and EFSA (2012)

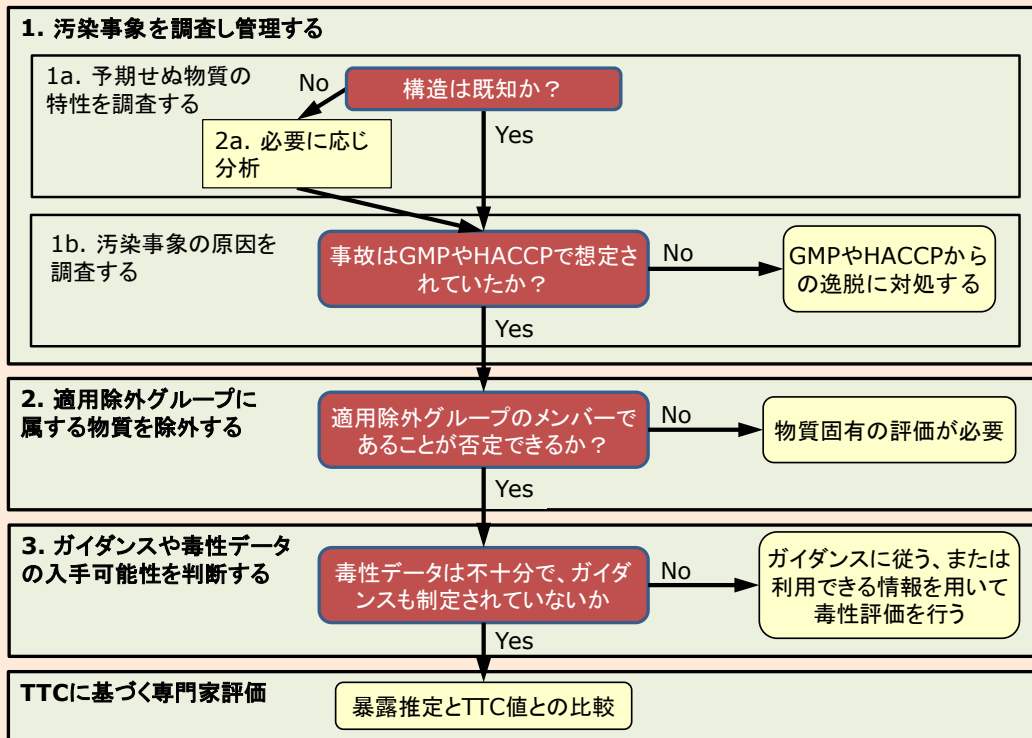
TTCアプローチの不適合要件

(3) ガイダンス値が設定されている、または個別評価を実施するための十分な毒性データがある

- 化学物質固有の正式なリスク評価/ガイダンス値(ADI、TDIなど)の設定が行われていれば、TTC適用は無効である。
- 毒性データが十分に存在し、当該物質に固有な安全性評価ができるようであれば、それらのデータを用いるべきである。
 - ・TTCのような一般的な閾値は適用すべきではない
- 化学物質に固有な評価を行うと、リスク管理に設定する規制値は、より高い(より緩和された)値となることが予想される。
 - ・一般的にTTCアプローチは、その導出や使用にあたり、安全サイドに立った複数の仮定を置いている

Canady et al. 2013

TTC適用の妥当性評価－アクションと判断(2,3の順番は任意で良い)



Canady et al. 2013を参考にして作成

Canady et al. 2013

1a. 汚染事象を調査し管理する

■ 予期せぬ物質の性質を調査する

- ・化学組成と化学構造データが化学分析によって得られれば、多くの場合、オンラインツールにより物質の同定情報を補完することが可能
- ・TTCアプローチの開始可否判断に必要

1b. 汚染事象の原因を調査する

■ 汚染の原因調査は、予期せぬ物質が初めて検出された際、ただちに開始する

- ・その他のステップを並行して行ってもよい

■ 原因の特定後、汚染事象の回避可能性を検討する

- ・無理なく想定され回避可能なエラーに起因する汚染事象か？
- ・GMPではカバーされずまたHACCP計画でも認識されていない不測の事態に起因する事象か？

2. 適用除外グループに属する物質を除外する

■ TTCの適用除外グループに属する物質か否かを判断する(前出の表 参照)

3. ガイダンスや毒性データの入手可能性を判断する

■ 既存の国または国際的な規制上のガイドラインの調査する

■ 公式ガイダンスがまだ策定されていない場合、毒性試験データを調査し、安全性評価が可能かどうか評価する

Canady et al. 2013

事例1 残留農薬の混入

加工用原料コーヒー豆に、
ペルメトリン(農薬)が60～
80 ppbレベルで混入

- 原因調査:
 - ・生産者での散布スケジュールは許容可能
 - ・GMP・農業生産工程管理(GAP)・HACCP計画違反が原因ではない
- 適用除外グループ: 該当せず
- ガイダンス・毒性データ: コーデックスに最大残留基準の設定あり
- 判定: 公式ガイダンスが有効であり、TTCアプローチの適用は不適切

事例2 環境汚染物質の混入

冷凍シーフードミックスに
デカブロモジフェニルエー
テル(難燃剤)が0.5 ppb
混入

- 原因調査:
 - ・原料のナマズの汚染
 - ・decaBDEは環境汚染物質でありGMP違反によるものではない
 - ・生産(養殖)場所での検査でが検査時点での汚染なし
- 適用除外グループ: 生物濃縮性があり得る
⇒適用除外グループに分類すべきである
- 判定: TTCアプローチは適用できない

事例3 マイコトキシン生成

コーヒー豆に60～80 ppb
レベルのオクラトキシンA
が混入

- 原因調査:
 - ・栽培者から得られた豆は換気の悪い部屋に貯蔵されていた
 - ・マイコトキシン生成・増加の原因
 - ・適用可能なHACCP計画から逸脱
- ガイダンス・毒性データ: JECFAに暫定的耐容週間摂取量の設定あり
- 判定: TTCアプローチは不適切

Canady et al. 2013

事例4 揮発性真菌代謝物の汚染

乾燥スूपミックスにかび
臭
・材料の乾燥マッシュ
ルームに20 pptの
トリブロモアニソールを
検出
・スूपミックス中 2 ppt
相当

- 原因調査:
 - ・木製パレットに使用された2,4,6-トリブロモアニソールが真菌により代謝
されて生成
 - ・生成は予期できなかった
 - ・GMP・HACCP計画違反が原因ではない
- 適用除外グループ: 該当せず
- ガイダンス・毒性データ:
 - ・公的ガイダンスなし
 - ・毒性データのレビューは最近公表
- 判定: TTCによる意思決定支援の適用範囲内

事例5 潤滑油の汚染

菓子製品に潤滑油を検出
・成分であるアルキル化
ジフェニルアミンには懸
念があると判断
・アルキル化ジフェニル
アミンとして40 ppb

- 原因調査:
 - ・機器の故障による潤滑油の漏えい
 - ・機器の故障は HACCP計画では予想されず、GMP逸脱の影響によるも
のでもない
- 適用除外グループ: 該当しない
- ガイダンス・毒性データ: ガイダンスなし、毒性データほとんどなし
- 判定: TTCアプローチの適用候補

Canady et al. 2013

事例6 加工中精製した未同定化学物質

クラッカー製品に予期しないピークを検出

・推定濃度50 ppb未満

■原因調査:

・GMP/HACCPの逸脱なし

■適用除外グループ:

・専用分析で除外グループメンバーではない

・高発がん物質の構造アラートなし

■ガイダンス・毒性データ: 未同定物質であり適用外

■判定: TTCアプローチが適切

Koster et al. 2014

A novel safety assessment strategy for non-intentionally added substances (NIAS) in carton food contact materials

概要

- 食品接触材料(FCM; food contact materials)から移行抽出物には、低濃度で存在する多くの未知物質が含まれている可能性がある。しかし、すべての潜在的NIASを同定して健康影響評価することは困難で、膨大な時間を要する。
- 食品接触材料中の非意図的に添加された物質(NIAS)の存在が安全性に問題を生じないことを証明する
- 食品接触材料中に、低暴露レベルで存在する未知物質の複合混合物に関して、科学的で実地的な安全性評価の戦略(complex mixture safety assessment strategy, CoMSAS)を構築した。
- 毒性学的に関連性のある物質と関連性がない物質を区別することにより、潜在的に健康に懸念のある物質に焦点を当てて、評価する。暴露が健康と関連性がないとみなされる特定の閾値より、暴露が少ないと予測される物質を除外する。
- 3種類の食品包装ボール紙試料から食品に移行する可能性のある未知のNIASの安全性評価に、CoMSAS法を適用。

食品接触材料のリサイクルプロセスにおける リスク評価へのTTCの概念の適用可能性

EFSA(2011)

EFSA Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF)
Scientific Opinion on the criteria to be used for safety evaluation of a
mechanical recycling process to produce recycled PET intended to be used
for manufacture of materials and articles in contact with food

EFSA Journal 2011;9(7):2184

概要(1)

➤ PETリサイクルプロセスの安全評価基準を作成

➤ 安全性評価の考え方

- ・リサイクルPET中の汚染物質濃度(Cres)が、リスクが無視できる濃度(Cmod)よりも低いかどうかから判定

➤ リサイクルPET中の汚染物質濃度(Cres)

＝原料PET(使用済みPET)中の濃度 × (1-除去率)

- ・原料PET中の濃度: EUの調査に基づき、最悪シナリオを想定
3 mg/kg と設定
- ・除去率(Eff; %): リサイクルプロセス中で汚染物質が除去される割合
 - ・一組の模擬汚染物質(サロゲート)を用いた負荷試験により決定
 - ・パイロットプラントなどを用いて試験実施

EFSA(2011)

概要(2)

➤リスクが無視できる濃度(C_{mod})

- ・リスクが無視できるヒト摂取量(食品経由)と、包装材料(リサイクルPET)から食品への移行量から算出

■リスクが無視できるヒト摂取量

- ・遺伝毒性の構造アラートを有する化学物質に対する、ヒト暴露閾値を採用
⇒0.0025 µg/kg 体重/日(=0.15 µg/人/日)

■リスクが無視できる食品中の濃度上限値(=包装材料からの移行量)

- ・最も保守的なシナリオとして以下を想定
 - ・体重5 kgの幼児が、100%リサイクルPET製ボトルから、水 0.75 L/日を消費
 - ・飲料水(食品)中濃度の上限値 0.017 µg/kg

■リスクが無視できるリサイクルPET中の濃度上限値

- ・食品中濃度上限値から、汚染物質の移行推定値を用いて逆算

■食品中濃度上限値の設定

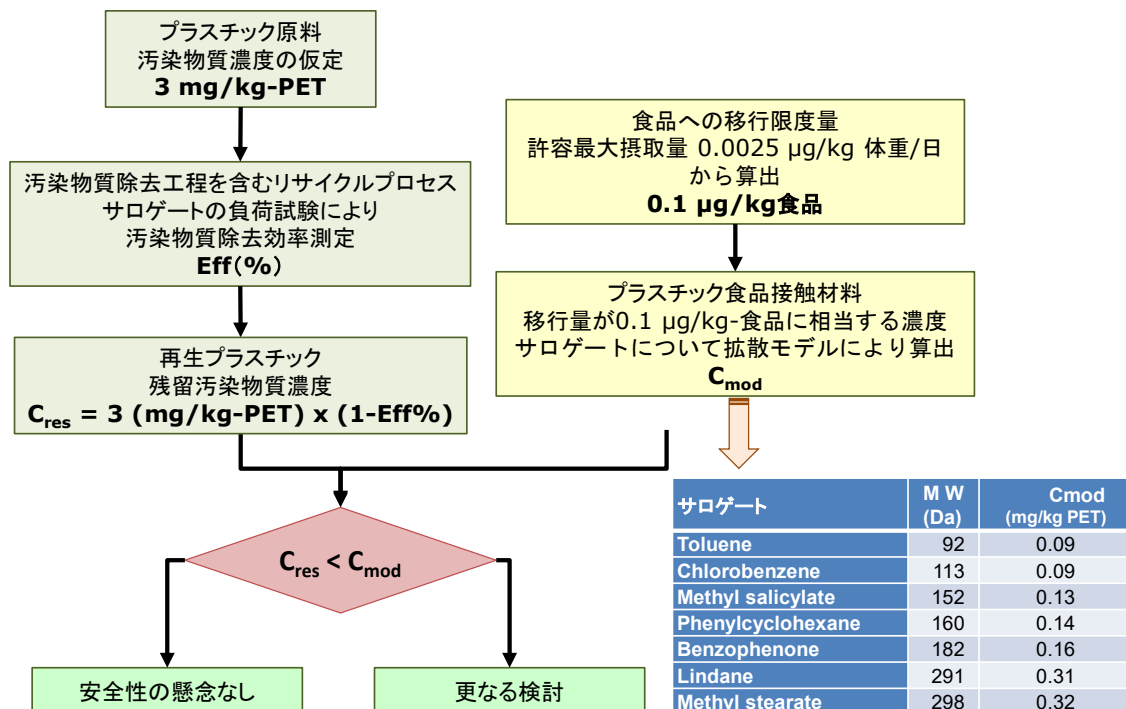
- ・一般的な拡散モデルを用いた移行量推定は、5~100倍過剰
- ・5倍過剰として、食品中濃度上限値を0.1 µg/kg (0.017 x 5)と設定、逆算に使用

■移行量0.1 µg/kgに相当するリサイクルPET中濃度(C_{mod})

- ・一連のサロゲートについて、拡散モデルを用いて算出

EFSA(2011)

評価スキームにおける重要なパラメータ間の相互関係



EFSA 2011を参考にして作成

EFSA(2014)

EFSA Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF)
Scientific Opinion on the safety assessment of the process "Phoenix - ESPS",
used to recycle post-consumer PET into food contact materials

EFSA Journal 2014;12(5):3647

➤PETリサイクルプロセスの安全評価

- ・Phoenix - ESPS技術プロセスについて評価
 - ・米国Phoenix Technologies Intl LLC社のリサイクルプロセス
- ・PET容器から粉体としてPETをリサイクル
- ・ほぼ全量、食品接触材料製造用に使用予定
- ・リサイクル材料、成形品は、種々の食品の室温長期保存に使用;食品に直接接触する
- ・リサイクルプロセスの第2、第3ステップで、汚染物質除去

➤リサイクルプロセスにおける汚染物質除去率

- ・除去率(Eff; %):パイロットプラントにより試験実施
 - ・一組の模擬汚染物質(サロゲート)を用いた負荷試験

サロゲート	汚染除去前 サロゲート濃度 (mg/Kg PET)	汚染除去後 サロゲート濃度 (mg/Kg PET)	除去率 (%)
Toluene	119.3	<0.1*	>99.9
Chloroform	214.8	0.2	99.9
Phenylcyclohexane	15.5	<0.1*	>99.4
Benzophenone	258.9	0.7	99.7
Lindane	28.3	2.2	92.2

*未検出
(検出限界:0.1 mg/kg PET)

EFSA(2014)

EFSA Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF)
Scientific Opinion on the safety assessment of the process "Phoenix - ESPS",
used to recycle post-consumer PET into food contact materials

EFSA Journal 2014;12(5):3647

➤リサイクルプロセスにおける汚染物質除去率

- ・除去率(Eff; %):一連のサロゲートについて、パイロットプラントにより負荷試験実施
 - ・CresとCmodを比較 ⇒いずれもCres < Cmod

➤結論

- ・Phoenix ESPSリサイクルプロセスでは、負荷試験と同条件での稼働と原料に関する一定条件が満たされれば、食品に接触した使用済みのPETの**想定されるすべての偶発的な汚染を、ヒト健康リスクに対する懸念を生じない濃度**まで、低減させることが可能である。
- ・したがって、Phoenix ESPSプロセスにより得られた**リサイクルPET**には、**安全性に関する懸念は考えられない**。

サロゲート	Eff (%)	Cres(mg/Kg PET)	Cmod(mg/kg PET)
Toluene	>99.9	<0.003	0.09
Chloroform	99.9	0.02	0.10
Phenylcyclohexane	>99.4	<0.003	0.14
Benzophenone	99.7	0.009	0.16
Lindane	92.2	0.23	0.31

食品接触材料へのTTC概念を適用するための 拡張データセット構築

Pinalli et al. 2011

Threshold of toxicological concern approach for the risk assessment of substances used for the manufacture of plastic food contact materials
Trends in Food Science & Technology 22 (2011) 523~534

概要

- TTCアプローチが、プラスチック製食品接触材料(food contact materials, FCM)の製造に用いられる物質の評価に適用できるかどうかを検討
- FCMに使用されている232物質を用い、当初のMunroデータセットと比較
 - ・FCM用232物質：経口動物試験に基づいた十分な評価済み
- Cramer分類におけるクラスIとIIIとの分別は妥当
 - ・MunroらおよびFCMの両データセットとも、最低位のNOELを有する物質はCramerクラスIIIに属していた
- TTCアプローチは妥当
 - ・物質ごとに、対応するTTC値とそれぞれのNOELから導出した耐容摂取量とを比較
 - ・今回調査の845化合物の96%については、個別物質の完全なリスク評価に比べて、Munroら(1996)の提案したTTC法はより保守的(消費者にとって、より保護的)
 - ・それ以外の大部分の物質には、TTCアプローチ適用除外の要件である特定官能基の存在を確認
- TTCアプローチは、毒性データが得られていない一連の物質に対して、評価の優先順位付けするための有用なツールとなり得る

方法

- TTCアプローチが、プラスチック製食品接触材料(food contact materials: FCM)の製造に用いられる物質の評価に適用できるかどうかを検討
- FCMに使用されている232物質を用い、当初のMunroデータセットと比較
 - ・FCM用232物質：経口動物試験に基づいた十分な評価済み
 - ・Cramer分類結果の比較、TTC値と毒性評価結果との比較
- Cramer分類
 - ・TTC適用除外クラスに属する物質も分類実施
 - ・専門家判断により実施(ツールは使用せず)
- FCM 232物質のNOEL
 - ・TDIのみ得られ、そのベースであるNOEL/安全係数(SF)は得られず
 - ・TDIにSF(=100)を掛けて「みなしNOEL(surrogate NOEL)」を算出
- TTCアプローチと試験データに基づく毒性評価結果との比較
 - ・次式によるΨ比を採用
$$\Psi = \text{NOEL}(\text{mg/kg bw/日}) \times 60 (\text{kg}) / \text{TTC}(\text{mg/ヒト/日}) \times 100$$
係数60(kg): TTC値導出時にMunroらが採用した成人の体重
 - ・ $\Psi > 1$: TTCアプローチは一連の毒性データに基づいた化学物質の完全な評価に比べ保守的
 - ・ $\Psi \leq 1$: 保守的ではない
- 統計的解析は未報告
 - ・別途報告予定

結果(1)

- 拡張データセット(Munro+FCM) 845物質
 - ・当初のMunroらのデータセット 613物質+FCM製造用物質232物質
- FCMデータセットのNOEL分布からCramerクラスIとIIIの分別の妥当性が裏付けられた
 - ・FCMデータセットの、最低位のNOELを有する物質は、すべて、クラスIIIに分類
 - ・Munroらのデータセットにおいても同一傾向
- TTCアプローチの一般的な適用性は、さらに、以下の二つの観点から裏付けられた
 - ・累積分布曲線の類似性
 - ・拡張データセット(FCM + Munro)の累積分布曲線は、Munroデータセットの分布曲線に極めて近似
 - ・CramerクラスI 物質についてはわずかな相違があったが、クラスIII物質については曲線が重なりあった。
 - ・Ψ比
 - ・全データセットの96%の物質のΨが1よりも大
 - ・TTCアプローチは保守的であることが示された。

結果(2)

➤ $\Psi \leq 1$ の物質

- ・35物質(拡張データセットの4.1%)
- ・CramerクラスI およびクラスIII 物質が、それぞれ6物質および29物質
- ・これらの物質のNOELは累積分布の5パーセンタイル値未満
 - ・MunroらがTTC値設定に採用した値もNOEL累積分布の5パーセンタイル値

➤ 26物質には既定のTTCアプローチ適用除外要件あり

- ・適用除外要件: Cramerアプローチにより評価をするべきではない構造アラート/官能基
- ・有機スズのような有機金属化合物、有機りん酸エステル化合物、カルバメート、チオカルバメート、アゾキシ化合物、マイコトキシン、ステロイドおよび末端二重結合を有する化合物。
- ・一群のポリハロゲン化化合物も、適用除外物質として特定
- ・このことは、本研究で選択したアプローチの有効性を示している
- ・これらの物質に対してTTCアプローチを適用するべきではない。

➤ 9物質(拡張データセットの1.1%)は、TTCアプローチ適用除外要件に該当せず

- ・これらの物質は、TTCアプローチは、完全なリスク評価に比べて保守的ではない結果

➤ TTCアプローチを毒性情報が得られていない物質に適用しようとする場合の留意事項

- ・第一ステップ: 適用を制限する構造的な特徴の有無を確認
- ・TTCアプローチは、必ずしも常に保守的であるとは限らず、このような構造的な特徴を有する物質に対しては慎重な適用が必要

結論

➤ 拡張データセット(Munro+FCM)にTTCアプローチ適用(Munroらの方法)して比較

- ・拡張データセット 845物質
- ・Munroデータセット 613物質 + FCM 232物質

➤ 845物質の96%に関して、TTCアプローチではより厳しい結果

➤ TTCアプローチは、毒性データが得られていない一連の物質に対して評価の優先順位付けするための有用なツールとなり得る

➤ TTCアプローチで保守的ではない結果が得られる場合への対応検討をEFSAで実施中

- ・保守的ではない結果が得られる場合の構造的な特徴について、理解を一層深める
- ・本アプローチの適用制限をさらに特定する
- ・同一の方法論を既評価の殺虫剤活性成分に適用した検討をEFSAで実施中
(化学構造から導出されたTTC閾値に対する、経口毒性データから導出された摂食暴露閾値の比)

反復投与毒性(RDT)に関する 統合試験戦略

Olczak et al. 2013

The OSIRIS Weight of Evidence approach: ITS for the endpoints repeated-dose toxicity (RepDose ITS)

Regulatory Toxicology and Pharmacology 67 (2013) 157–169

概要

- 反復投与毒性試験(RDT)に関する統合試験戦略(Integrated Testing Strategy: ITS)を策定
 - ・EUの研究プロジェクトFP6の一つのプロジェクトであるOSIRISにおける研究
 - ・2007/4月～2011年/9月
 - ・OSIRIS: Optimized Strategies for Risk Assessment of Industrial Chemicals through Integration of Non-Test and Test Information
(非試験および試験情報の統合による工業化学品のリスク評価の最適化戦略)
- RDT-ITSでは、「古い」非ガイドライン試験の有効活用が主な着眼点
 - ・妥当性(validity)と適合性(adequacy)について評価方法を策定
- REACHにおける試験免除規定の一つに、EBW(Exposure Based Wavering: 暴露に基づく試験の免除)があり、EBW適用可否の判断基準にTTCを提案

背景

- EUのREACHでは、すべての化学品について試験データが求められている
 - ・膨大な試験が必要・・・コスト/時間の問題とともに多数の動物試験が必要
 - ・動物試験の削減は、安全性確保とともにREACHの目標である
- 登録用データ取得のための試験戦略が必要

OSIRISプロジェクト

- OSIRIS: Optimized Strategies for Risk Assessment of Industrial Chemicals through Integration of Non-Test and Test Information
(非試験および試験情報の統合による工業化学品のリスク評価の最適化戦略)
 - ・EUの研究プロジェクトであるFP6の一つのプロジェクト(2007/4月～2011年/9月)
- 目標: 規制上の意思決定の際、非試験情報活用の著しい増加と、これによる動物試験必要性の最低限化を図ることができるような、REACH規則に適合した統合試験戦略(ITS)の開発
- 以下の5項目についてITSおよびツールを開発
 - ・皮膚感作性・反復投与毒性・変異原性と発がん性・生物濃縮係数・水生生物毒性

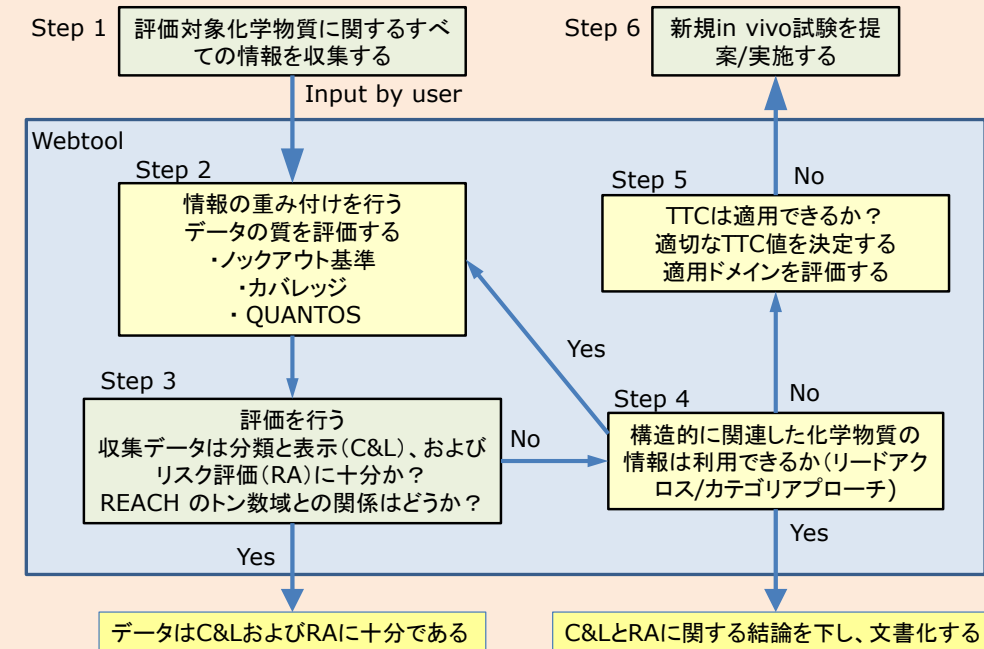
ITSの定義(Jaworska らが取りまとめた定義)

Jaworskaらは、先行する種々の文献を引用してITSの定義を以下のようにまとめた

- 概念的には、ITSは一連の決定ノードからなる階層的試験スキームであり、化学物質のハザードやリスクに関する意思決定をするための情報収集と推論の際に、さまざまなルートを取ることができるようになっている(Hengstler et al, 2006; Van Leeuwen et al, 2007)。
- ITS全体としての狙いは、複数の試験や非試験法により取得できた既存の情報を、新しいデータとともに効率的に活用し、統合することにある(Bassan and Worth, 2008)。
- 古典的な階層試験スキームとは対照的に、さまざまなソースから得られる情報を活用することにより、安全性評価の質が高まるとともに、情報入手量は最大限となり、かつ、試験の経費、所要時間、使用動物数は低減すると考えられている(JRC, 2005; Vermeire et al, 2007)。
- さらに、一連の試験系列のある段階で、次に選択すべき試験や試験群は、先行する試験から得られた情報によって導きだされると考えられている(Combes, 2007; Gallegos Saliner and Worth, 2007)。

Jaworska J, Gabbert S, Aldenberg T (2010). Towards optimization of chemical testing under REACH: A Bayesian network approach to Integrated Testing Strategies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 57, 157-167

RepDose-ITSの概要



Tluczkiewicz et al. 2011を参考にして作成

step2 収集データの品質評価

- 評価対象の試験: Klimischコード2と3、およびKlimischコードが付与されていない試験
 - ・Klimisch コード1: リスク評価に用いるには十分な品質の試験であるため対象外
 - 4: 品質評価ができない試験であるため対象外
- 評価の観点
 - ・試験の文書化(信頼性: Reliability)
 - ・試験デザインの質(妥当性: Adequacy)
 - ・検査の範囲(有効性: Validity)

文書化の判定基準

➤ 文書化の判定基準ノックアウト基準：一つでも不備があれば、RAおよびC&Lには不適

No.	判定基準	内容
1	物質の同定	対象物質は同定されているか？
2		物質の純度は記載されているか？
3	試験生物種の特定	動物種は記載されているか？
4	試験デザインの記述	投与経路が記載されているか？

暴露推定法に関する文献

Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC)
EFSA Journal 2012a; 10 (7): 2750.

背景

- 食品接触材料から食品に移行する物質の暴露評価は他の汚染物質と多くの点で異なる。
- 包装に使用される物質の数は多い。
(例えばプラスチック製造だけでも1,200以上のモノマー及び1,000以上の添加剤がある)
- 移行レベルは、食品と包装の接触持続時間、温度(貯蔵時、最終調整時)等、多くの要因に左右される。

暴露量の推定方法

食品中の濃度データの替りに、物質の食品への最大移行を計算するモデルを使用

<仮定>

- ・ヒトは特定のタイプの食品接触材料と接触する食品を毎日1kg摂取する
- ・その食品1kgは6 dm²の表面積を持つ立方体の形態である
- ・脂肪の多い食品は、純粋な脂肪を200 g以上含む食品を毎日摂取する可能性は低いという事実により、5までの低減係数を導入できる

<移行濃度の推定方法>

- 標準的食品模擬物質を使った移行試験における測定値から推定
- 食品接触材料中の当該物質の100%が食品へ移行すると仮定
- 包装関連速度定数及び食品関連取り込み特性を有する理論的な移行のモデル化
(移行を過大評価することを目的とする)

Meek 2013

International experience in addressing combined exposures: Increasing the efficiency of assessment

Toxicology 313 (2013) 185 – 189

概要

- 世界保健機関(WHO) 国際化学物質安全性計画(IPCS)は、複数の化学物質に対する**複合暴露の影響をより効率的に評価する方法**を開発した。
- 予測された複数の化学物質に対して同時暴露がある場合に、この方法を適用して評価効率を向上させる。
- 評価における資源の節約、研究の重要領域を設定する手法として有効。
- ポリ臭化ビフェニルを適用例として検討した。
- 問題形成に関する重要な内容、検討する化学物質のグループ化における予測ツールの役割、段階的評価に関する相対的な不確実性及び感受性に重点を置いた。

Meek 2013

内容

- 用語の調和: 関連用語としてより明確な記述用語を提言
例: 累積暴露(cumulative exposure, US EPA, 2007)は、「単一経路における複数の化学物質に対する暴露」(複数経路を含まない)
- 評価では、化学物質を、同一の作用機作及びまたは同一の標的細胞に作用する化学物質をグループ化した、用量相加性のある「評価群(assessment group)」として分析
- 問題の明確化: 最初に化学物質のグループ化の適切な範囲の検討、優先順位の検討を行う
 - ・暴露データの特質は何か? 例えば、重要な成分は知られているか?
 - ・暴露には、その背景が考慮されているか?
 - ・関連する時間枠内での同時暴露の見込みがあるか?
 - ・ある化学物質の評価群を検討するための論理的根拠は何か?
(構造活性相関(SARs)、定量的構造活性相関(QSAR)モデル、構造アラートまたはハザードに関するデータまたは他の生物学的データ(毒性または有効性)等の化学構造に基づいた予測情報から、成分が類似作用をするかまたは相互作用するかを検討。
例: QSAR tool box)

Meek 2013

内容

➤ 目的に適合する段階的評価: 暴露およびハザードの推定

暴露の階層化

階層0: 単純な半定量的暴露推定

階層1: 保守的な点推定値(point estimates)を用いた一般的な暴露シナリオ

階層2: 実際の測定データをともなった精緻化された暴露評価

階層3: 確率的な暴露推定値

ハザードの階層化:

階層0: 精緻化なしにすべての成分に関して初期用量付加(default dose addition)

階層1: 個々の出発点(POD; points of departure)に基づいた精緻化された効力(potency)、PODの精緻化

階層2: さらに精緻化された効力(例えば、相対効力係数(relative potency factors))及び作用機作に基づいたグループ化(MOA; mode of action)

階層3: ハザードに関する確率的な推定値を与えるための生理学に基づいた薬物動態または生物学に基づいた用量反応性のモデル化

➤ 階層0の事例研究では、汚染物質それぞれの化学グループ固有のTTC値(Boobiset al. 2011)と上水中の汚染物質の測定値を比較し、得られた比の総和に基づいた追加的な評価の必要性が検討された。

➤ TTC法では、化学物質の構造特性及びデータベースの毒性データに基づいて、懸念がありそうにもないと見なされる暴露最小値(de minimis value)が設定される。これらのグループ特異的なTTC値は、決定的に重要な作用(無(毒性)影響量または観察された作用の発生率におけるわずかな増加に関するベンチマーク用量)に関する出発点(points of departure)の分布に基づいている。

Vera et al. 2014

Migration of odorous compounds from adhesives used in market samples of food packaging materials by chromatography olfactometry and mass spectrometry

Food Chemistry 145 (2014) 237–244

背景

- 多層構造の食品包装材料の製造には、接着剤が用いられる。
- 接着剤は、包装された食品と直接的に接触するものではないが、接着剤中の化合物は、基質を介して、接着剤から食品へ移行する可能性がある。

方法

- 多層構造の包装材料から擬似固形食品に移行した物質の濃度を算定し、包装された食品の感覚刺激性への影響を確認した。
- 包装材料: 5種類の異なる接着剤で製造された固形食品(トマト、ケーキ、クッキー、パン粉、小麦粉、または塩)または新鮮食品(ピザとペーストリー)の包装材料、合計12種類
- 擬似固形食品: Tenax®
- 移行物質の測定: GC-O-MS分析
検出限界未満の濃度の化学物質は、高い修正頻度(MF%)(modified frequency)をもった臭気判定者が検出
- ヒトへのリスク推定: FDAの規定によるEDIを算出し、Cramer分類に該当するTTC値と比較

結果

- 多層構造の包装材料の製造に用いられている基質の多くは、ボール紙であった。
- 接着剤は、エチレン酢酸ビニルからなるホットメルト接着剤、可塑剤としてジエチレングリコールジベンゾエートを含むエチレン酢酸ビニル接着剤、デンプン、可塑剤としてトリアセチンを含むアクリル接着剤及びポリ酢酸ビニル(PVA)接着剤であった。
- 積層材料から25種類の異なる化合物が検出された。
- 質量分析の検出限界未満の濃度を示した最も多い化学物質は、食用酢、チーズ及びカンファー臭のある酢酸、酪酸及びシクロヘキサノールであった。
- 積層材料から検出された大部分の臭気化合物はCramer分類 I 物質であった。
- 検出された化合物の76%が、固形食品模擬物質に移行した。
- 食用酢、チーズ及びカンファー(camphor)臭のある酢酸、酪酸(butyric acid)及びシクロヘキサノールが、最も多い化合物であった。
- すべての移行データは、特定移行限度(Specific Migration Limit:SML)及びCramer分類に従って推奨されたTTC値未満であった。

結論

- 市場で食品包装に用いられている積層材料に使用されている接着剤から溶出する臭気のある化学物質の移行量は極めて低濃度である。
- これらの化学物質の同定には、GC-O-MS法を用い、検出限界以下の臭気化学物質は臭気判定者により、検出が可能である。
- 食品包装の積層材料に含まれる臭気化学物質が、包装された食品の特性に影響する可能性がある。
- 消費者の苦情から、製造コストの増加またはブランドの信用と市場占有率の損失が生じる可能性があるため、極めて低濃度の臭気化学物質の検出に本法を用いることは有用である。

報告書の修正内容：27 ページ、8 行目（空白行除く）

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？

↓

3. 構造に、炭素、水素、酸素、窒素又は 2 価硫黄以外の元素を含んでいるか？

へ修正

報告書の修正内容：30 ページ、第 1 段落、4～5 行目

クラスⅠに対しては 1,800 µg/人/日、クラスⅠに対しては 540 µg/人/日、クラスⅠに対しては 90 µg/人/日の閾値が得られた。

↓

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。

へ修正