

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リサーチ

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..... | 171 |
| (1) 暴露量推定方法に関する文献..... | 171 |
| (2) 溶出試験に関する文献..... | 177 |
| | |
| 第4章 国内外の主要な化学物質毒性データベース..... | 179 |
| 1. 有害性評価支援システム統合プラットフォーム..... | 179 |
| (1) 毒性データの閲覧..... | 180 |
| (2) 類似物質の検索..... | 183 |
| (3) データの抽出..... | 184 |
| 2. OECD QSAR Toolbox..... | 186 |
| 3. RepDose (repeated dose toxicity) | 187 |
| 4. 化学物質総合情報システム (Chemical Risk Information Platform : CHRIP) | 189 |
| 5. ACToR (Aggregated Computational Toxicology Resource) | 192 |
| 6. ToxRefDB (Toxicity Reference Database) | 194 |
| 7. Carcinogenic Potency Database (CPDB) | 196 |
| 8. データベースのまとめ..... | 200 |

| | |
|---------------------------------|-----|
| 第5章 TTCの適用可能性に関する検討..... | 202 |
| 1. 既存の化学物質毒性データベースの活用の可能性..... | 205 |
| (1) 文献からの情報..... | 205 |
| (2) 検討会において出された意見..... | 208 |
| 2. TTCの概念の適用可能性を判断する方法..... | 209 |
| (1) 文献からの情報..... | 210 |
| (2) 検討会において出された意見..... | 231 |
| 3. TTCの概念を適用可能/不可能な化学物質の範囲..... | 233 |
| (1) 文献からの情報..... | 233 |
| (2) 検討会において出された意見..... | 237 |
| | |
| <参照> | 238 |
| | |
| 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リサーチへの委託事業「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リサーチ

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。