

(7) 階層的 TTC の改良

Felter ら (2009) はディン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 (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、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。
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できることもある。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みら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

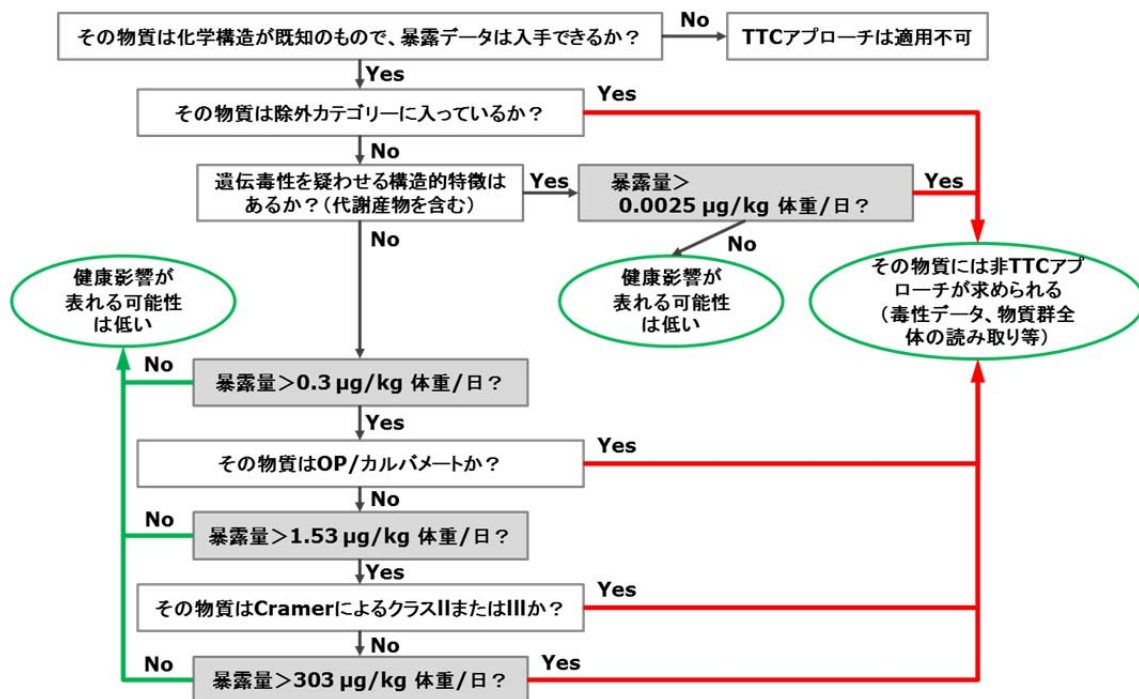
i: 未知の化学構造を含む物質の混合物

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、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さ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 値の範囲内にあつたとしても、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、科学的研究が 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的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？

- ・ 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、人の曝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、既知のカテゴリーのいくつかが 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ーには活用できない：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も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 ディジ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、保全を確実にを行うような（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ため、 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ・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である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 の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、 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 µg/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 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 値を有する特別な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 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 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。

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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。

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)

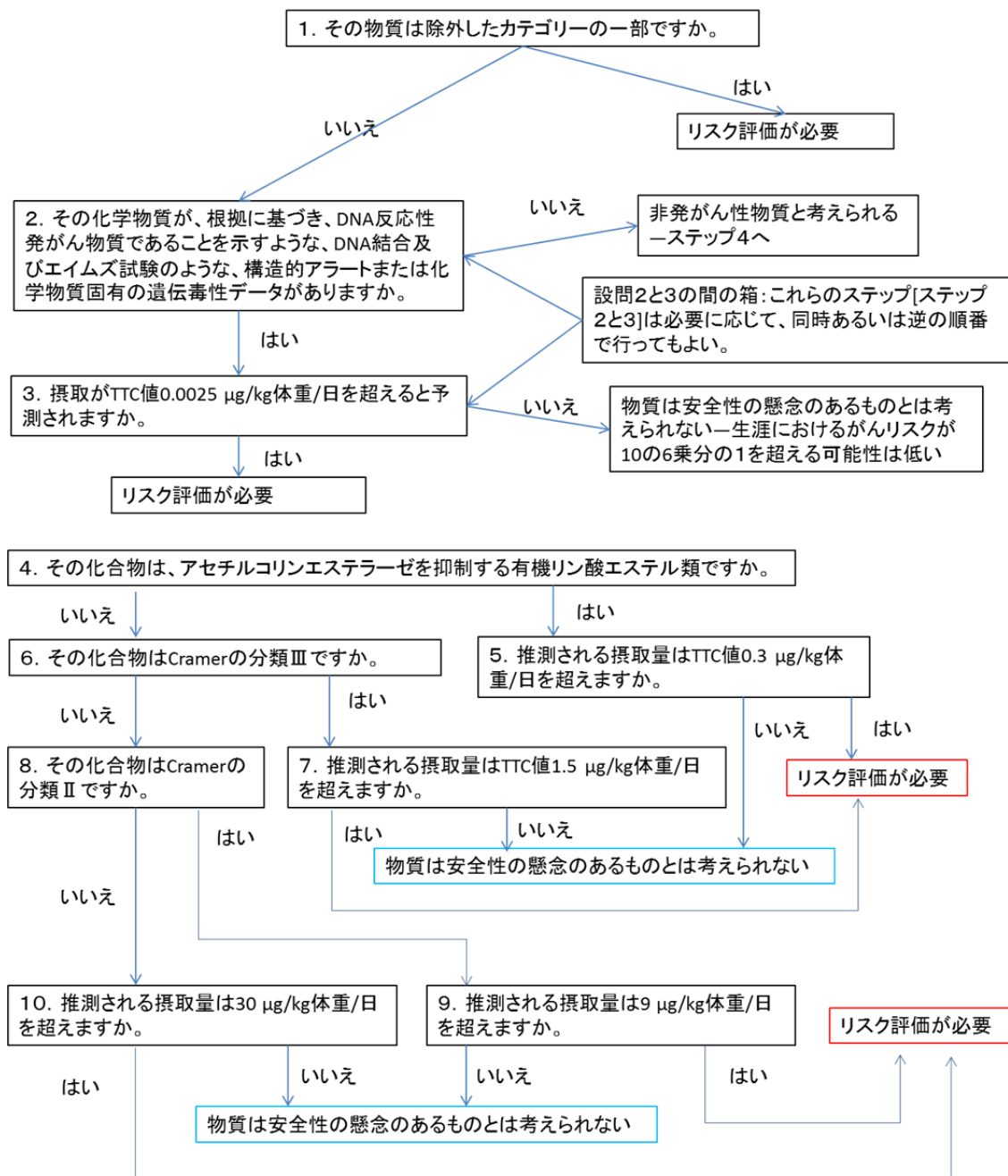


図 2-3-9 修正された TTC ディシジョンツリー

(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
<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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つことが趣旨である。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。