

## 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ご利用されている。

(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、EMEA 2006、Humfrey 2007、FDA 2008）、ハーブ物質/調合品中の遺伝毒性成分（EMEA 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

<p>食品接触材料</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ FDA : 食品包装材料の規制閾値 (TOR) として、<b>0.5 µg/kg 食品</b> 以下であれば毒性試験必要なし。(FDA 1995)</li> <li>◆ 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)</li> <li>◆ 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)</li> </ul>
<p>香料</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 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)</li> <li>◆ 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)</li> </ul>
<p>地下水</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 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 (<b>1.5 µg/人/日</b>) を提案。(SCP 2000)</li> </ul>
<p>医薬品</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 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)</li> <li>◆ 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 (<b>1.5 µg/人/日</b>) を推奨。(EMEA 2006)</li> <li>◆ 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)</li> <li>◆ 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 (<b>1.5 µg/人/日</b>)、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)</li> </ul>
<p>その他</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ REACH : 暴露に基づく毒性試験免除 (ECHA 2008)</li> <li>◆ AFSSA* : 食品の加工助剤 (AFSSA 2008)</li> <li>◆ オーストラリアガイドライン : 飲料水中の汚染物質</li> <li>◆ 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 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 食品添加物及び食品汚染物質</li> <li>• 農薬の分解物・反応物 (CRD 2010)</li> <li>• 動物由来食品における動物用医薬品残留物</li> <li>• 飲料水汚染物質及び飲料水に接触して用いられる材料</li> <li>• 消費者製品 (化粧品、家庭用ケア用品)</li> <li>• 経口以外の暴露経路 (吸入 : 大気有害物質、経皮 : 化粧品 etc.)</li> </ul> </li> </ul>

\*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食濃度が 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がい摂食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さないような固有の摂食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さ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%かそれ以下の摂食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、正式にはではないが、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依り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ろう。

- ・ 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<sup>2</sup>。

(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る場合

<sup>2</sup> 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>

- ・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  $\mu\text{g}/\text{日}$  × 25,550 日 = 38.3 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ヵ月までは、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	$\leq 1$ ヲ月	$>1\sim 12$ ヲ月	$>1\sim 10$ 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

\*\*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あてはまる

（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 $1.5 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 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/日にわたっており、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な安全量として 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、TD<sub>50</sub> 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。TD<sub>50</sub> 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<sup>-6</sup> 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、毒性学的懸念は、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ろう (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  $\alpha,\beta$ -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、 $\alpha,\beta$ -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  
ィーが高いことから、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<sub>TTC</sub>、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) 化粧品の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 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一つである。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はないか、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条について所要の改正を行うこと。

(厚生労働省 2006)

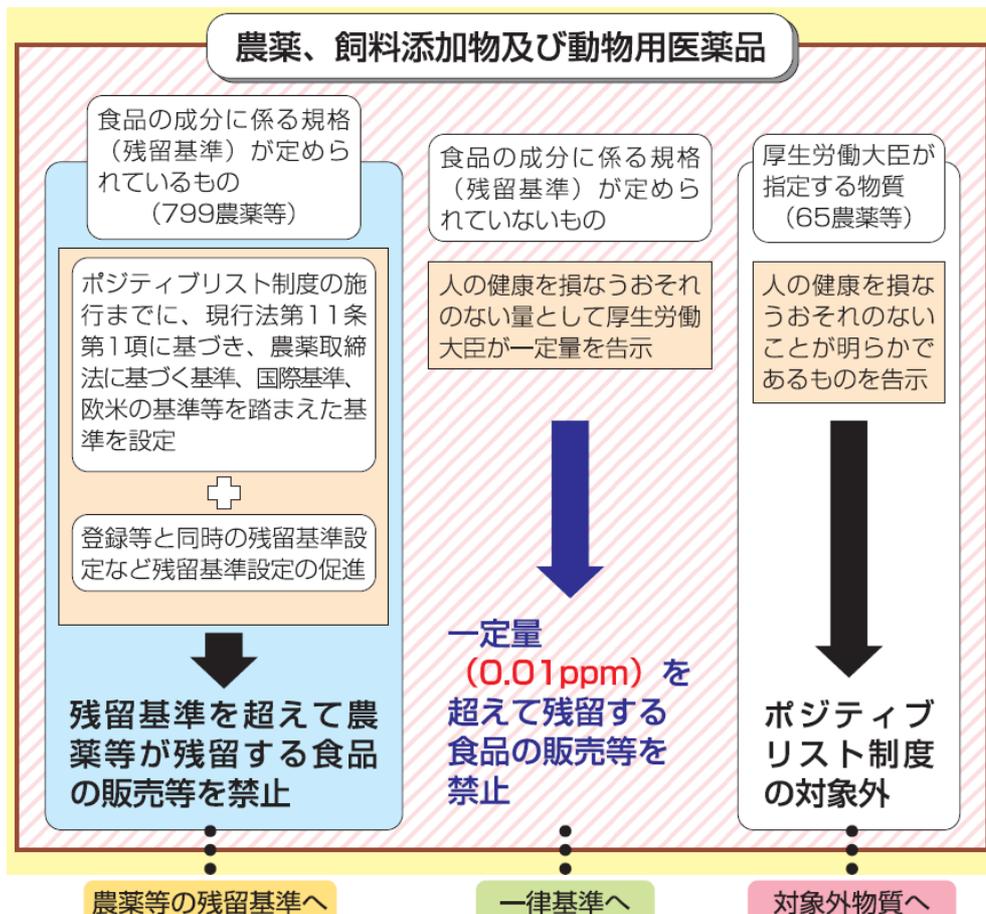


図 2-5-1 農薬等に関するポジティブリスト制度の概略  
(厚生労働省 2006 の一部を改変)

## 2) ポジティブリスト制度の導入の経緯

ポジティブリスト制度の導入に当たっては、厚生労働省及び内閣府食品安全委員会において表 2-5-5 のように審議が行われた (厚生労働省 2014)。

表 2-5-5 ポジティブリスト制度導入に関する審議経緯

開催年月	審議内容等	審議された部会等
2003 年 5 月	食品衛生法改正公布 ポジティブリスト制度の規定導入 (第 11 条第 3 項) 3 年以内に施行 (H18.5.29 施行)	
2003 年 5 月～8 月	薬事・食品衛生審議会 部会において審議開始 (計 3 回)	毒性部会・残留農薬部会合同部会 毒性部会・残留農薬部会・乳肉水産食品部会合同部会 食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

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構造クラス分類、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られる。

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	クレンプテロール	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（クレンプテロール）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（クレンプテロール）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。

#### 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。

## (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と?
- ・ 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と?

(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)