

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ディン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 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、構造的分析と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、純粋に構造的類似性に基づいて、毒性データのな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見つけた後、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≤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ためであるため、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、以下のように検討された。

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か。

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ない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 (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？
- 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 ディン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、その過程でディン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して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使用される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時の推定暴露量を算定する。この食事中濃度の大きさごとに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 ・哺乳細胞CA試験 急性毒性試験	2種変異原性試験: ・細菌による遺伝子突然変異試験 ・哺乳細胞CA試験 ・小核試験(上記が陽性の場合)	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			
> 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 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)			

(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 μg/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 μg/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 μg/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		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	>2000 μg/day
>5 ppm	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)	2)生殖、繁殖性試験 3)催奇形性試験 4)代謝試験	

特殊毒性(生殖発生毒性)の閾値

非発がん性の閾値

(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)

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ビ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 パーセントイルでの 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 パーセント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 パーセントイル NOEL 値そのものを用いるのではなく、NOEL 分布の 5 パーセントイル値を安全（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。

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徑暴露への対応は、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 of 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 パーセントイルでの TTC 値設定は管理上適正であるか

NOEL 分布の 5 パーセントイルで設定した 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 パーセント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 パーセント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/日を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)

③Canady らの見解

Canady 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。

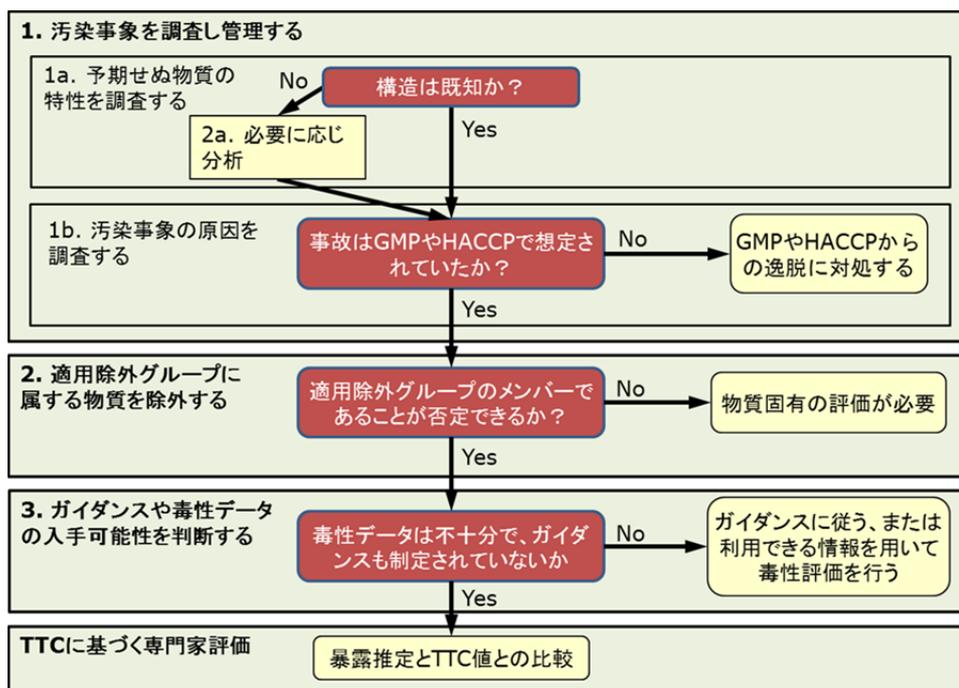


図 5-3-1 TTC アプローチにおいて適用できない条件に関するフロー

(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)、アレルギー性について、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。