

別添1

主な文献の内容のまとめ

TTC概念によるリスク評価法の発展

Cramer et al.(1978)

Cramer G.M., Ford R.A., Hall R.L.

Estimation of toxic hazard—A decision tree approach

Food Cosmet Toxicol. 1978 Jun;16(3):255-76

概要

- 化学物質毒性リスク情報取得の優先順位づけ
 - ・化学物質の安全性評価の際、すべての化学物質のすべての毒性リスク情報の取得は不可能であり賢明でもない
 - ⇒優先順位付けが必要
 - ・毒性学者はこの判断を、さまざまな知識に基づいて経験的に実施
 - 有効なことが多いが、手順は明示的ではなく主観的
 - ⇒市民の信頼を得にくい
 - ⇒手順を合理的、明示的かつ透明性のあるものにする方法を提案
- デシジョンツリーの提案
 - ・デシジョンツリーを用い明確に分類
 - ・対象: 有機または有機金属化合物
 - ・ポリマーは除外
 - ・鎖長、分子量および架橋に関して構造的に定義されていないため
 - ・分類基準: 主として構造、生化学 および生理学的事実
 - ・経口毒性のみを考慮
 - ・毒性のレベルにより高・中・低の3クラスに分類

Cramer et al.(1978)

デシジョンツリー

- 構成
 - ・ツリーは、さまざまな化合物クラスを含む枝から構成
 - ・設問のいくつかは、次に進むべき枝を決める分類用の質問
 - ・すべての質問は答えに応じ、次の質問か、または最終的な分類へと至る
 - ・枝末端の質問の多くは、複数の化合物クラスに共通する特徴に対応
 - ⇒複数の枝の末端が共通質問
- 有用性
 - ・予測された毒性の強さと、暴露の推定値または観察結果とを組み合わせれば、検討しているリスクの起こりやすさに関するある種の初期評価を得ることができる
- 用語の定義
 - ・いくつかの用語には、デシジョンツリーにおける定義を付与
 - ・一般的な意義と異なる場合があり、要注意

Cramer et al.(1978)

化学物質のクラス分類

➤クラス I 物質

- ・低レベルの経口毒性を示唆する構造および関連データがある物質
- ・ヒト暴露が低い場合は、調査の優先順位は極めて低い。
- ・安全であるとする証拠の適切さの判断基準も極めてゆるやか
- ・暴露が大きくなればそれに比例して、より徹底的な調査を行う優先順位は高くなる。

➤クラスIII 物質

- ・初期評価で安全であるとはまったく推定できない、むしろ重篤な毒性を示唆することもある物質
- ・調査の優先順位が最も高い
- ・特に、一人当たりの摂取量が高いか、または人口集団のかなりの部分が高摂取量である場合は、示唆されたハザードについて、使用上の安全性に関する極めて広範な証拠が必要

➤クラスII 物質

- ・単純に、これらの中間に位置する物質
- ・クラス I 物質ほど明確に無毒であるとは言えないが、毒性を示す明白な指標やクラス III 物質に特徴的な知見といった、クラスIIIに含める根拠もない物質

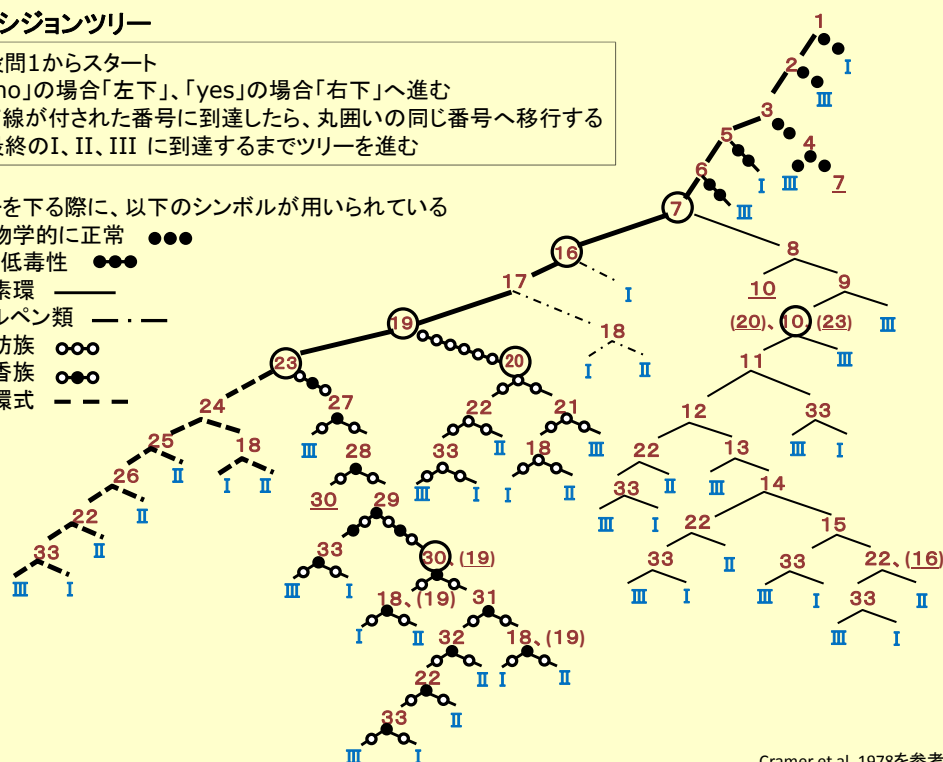
Cramer et al.(1978)

ディシジョンツリー

- (a)設問1からスタート
 (b)「no」の場合「左下」、「yes」の場合「右下」へ進む
 (c)下線が付された番号に到達したら、丸囲いの同じ番号へ移行する
 (d)最終のI、II、III に到達するまでツリーを進む

ツリーを下る際に、以下のシンボルが用いられている

- 生物学的に正常 ●●●●
 高/低毒性 ●●●●
 複素環 ————
 テルペン類 — . —
 脂肪族 ○○○○
 芳香族 ○●●●
 脂環式 - - - -



Cramer et al. 1978を参考にして作成

Cramer et al.(1978)

用語の定義(1)

用語	定義	備考
(A) 脂肪族(aliphatic)	オレフィン(olefinic)及びポリオレフィン(polyolefinic)化合物を含む。アセチレン(acetylenic)または脂環式(alicyclic)化合物は含まない。	
(B) 芳香族(aromatic)	その物質が少なくとも、一つのベンゼン(benzene)、フラン(furan)、チオフェン(thiophene)、ピリジン(pyridine)またはピロール(pyrrole)環を有する。	置換の有無や、他の環との結合の有無によらない
(C) 食品の通常成分 (common component of food)。	少なくとも一種類の主要な食品中に有意な量(約50 ppm以上)で存在しているか、または、頻繁に消費されないまたはそれほど重要ではない食品を含む複数の食品中にppmレベル以下の微量で存在していることが、広く認められている文献に報告されている物質を意味している。 後者には、香辛料(spices)、ハーブ(herbs)及び民族固有の特産品(ethnic specialities)が含まれる。	天然物のように、多様で、変わりやすく、しばしば不確かな物質については、確定的な基準ではなく、指針を定義することだけが可能である。 この定義からは、自然または人工の汚染物質及びホルモンは除外されている。
(D) 一般的なテルペン (common terpene)	イソプレノイド(isoprenoid)化合物(二つ以上の5炭素イソプレン単位から成る炭素骨格)であって、添加成分を加えずに生でまたは普通に調理され食用される二種類以上の一般的な食品中に、微量にとどまらない量が含まれる成分として、文献に報告されているものを意味する。	
(E) 官能基(functional group)	有機分子の一部分(しばしば、ラジカルと呼ばれる)であって、2種類以上の元素(少なくともそのうちの一つは、水素または炭素ではない)の原子の組み合わせからなり、分子に特有な一連の反応を生じさせるもの。	この分類における定義では、炭素-炭素二重結合と芳香環を除外している。
(F) 生体の正常成分(normal constituent of the body)	ホルモンを除き、遊離しているか結合しているかにかかわらず、正常な生理学的レベルで存在するあらゆる全身性の成分を意味する。これには、必須栄養素(essential nutrients)、主要な食品成分及びそれらの生理学的に正常な代謝物が含まれる。	(a) 食品の微量成分、(b) 消化管内容物または(c) 腸管細菌叢の作用による生成物に由来してのみ存在する一過性の物質は除外する。

Cramer et al.(1978)

用語の定義(2)

用語	定義	備考
(G) 開鎖(open chain)	いかなる環構造も存在しないことを意味する。	
(H) 容易に加水分解する (readily hydrolysed)	食品の調理中または摂取後の生理的過程のいずれかによって、加水分解されることが知られている、または加水分解されることが推測される(構造的に加水分解されにくいことを示唆するものがない場合)ことを意味する。	
(I) 単分枝(simply branched)	二次的な分岐なしに、主鎖の2か所以下で、C-C結合において炭素原子を二つ以上もつ分岐鎖をもつことを意味する。炭素原子一つの基のみから構成される多分岐は、この単分枝の定義の中に入る。	
(J) 立体障害を受けている (sterically hindered)	ある官能基に対し、芳香環上のo-tert ブチル基、または2,6-ジ置換基によって示されると同等以上の立体障害をもたらすことを意味する	(担当者注: 定義の文は能動態: posing steric hindrance to a functional group. 用語、用例は、受動態)
(K) 構造的に密接な関係がある (structurally closely related)	以下を意味する。 (a) メトキシ化合物の高級同族体、およびエトキシ化合物を除き、同族列において、炭素原子数の隔たりが2以下のメンバー。 (b) 一級アルコールとそのアルデヒド、またはこれらのいずれかに対応するカルボン酸。 (c) 二級アルコールに対応するケトン。 (d) 官能基の立体障害に関与しうにない構造異性体。 (e) 同じ官能基を持ち、かつ化合物の残りの部分が容易にかつ無害に代謝されることが知られている化合物。 (f) 立体障害を受けないエステル、チオエステル、アセタール、ケタールとその構成化合物。	

Cramer et al.(1978)

毒性が強いとされる化合物/特性
⇒ 該当する場合はクラスIII に分類

該当化合物/特性	備考
脂肪族2級アミノ化合物、シアノ化合物、N-ニトロソ化合物、ジ アゾ化合物、トリアゼノ化合物、4級N化合物(以下は除く: >C=N+R ₂ 、>C=N+H ₂ 、または1級/3級アミンの塩酸塩/硫酸 塩)	4級N化合物の内、以下は除く:>C=N+R ₂ 、 >C=N+H ₂ 、または1級/3級アミンの塩酸塩/硫酸 塩
C, H, O, N, S(二価)以外の元素を含む化合物	カルボン酸のNa, K, Ca, Mg, NH ₄ 塩; アミンの 硫酸塩、塩酸塩; スルホン酸、硫酸、スルファミン酸 のNa, K, Ca 塩は含まれない
以下の(a), (b)のみで構成される置換基を有するベンゼン誘導体 (a) 炭化水素鎖または1'-ヒドロキシまたはヒドロキシエステル置換 炭化水素鎖、 (b) 一つ以上のアルコキシ基(その一つは、(a)における炭化水素鎖 に対して、パラ位)	サフロール様化合物(safrole, myristicin など)
4員環ラクトン、α, β-不飽和-5,6員環ラクトン、縮環ラクトン	
三員環複素環化合物	エポキシド、エチレンイミン
非置換複素芳香族化合物	
3以上の異なる官能基	メキシ基は除外し、酸とエステルは一つのグルー プと見なす
非置換芳香族炭化水素	
炭素原子20(または20未満)あたり一つの強い陰性を帯びた基を持 たない化合物(それ以前のステップで分類されていない場合)	

Cramer et al.(1978)

毒性が弱いとされる化合物/特性
⇒ 該当する場合はクラスI に分類

該当化合物/特性	備考
生体の正常成分、またはその光学異 性体	ホルモンや、環境や食品の汚染物質の代謝物、疾病状態で生じた代謝物は除外
単純分岐の非環式脂肪族炭化水素ま たは一般的な炭水化物	
通常テルペン-炭化水素/-アルコール /-アルデヒド/-カルボン酸(ケトンでは ない)	
特定構造を含んでいないテルペン類	(a) 隣接ジケトン;または、末端ビニル基に結合したケトンもしくはケトンのケタール (b) 末端ビニル基に結合した2級アルコールまたは2級アルコールのエステル (c) アリルアルコール、またはそのアセタール、ケタールもしくはエステル誘導体 (d) アリルメルカプタン、硫化アリル、アリルチオエステルまたはアリルアミン (e) アクロレン、メタクロレインまたはそれらのアセタール (f) アクリル酸またはメタクリル酸 (g) アセチレン化合物 (h) 非環式脂肪族ケトン、ケタールまたはケトアルコールであって、それ以外の官 能基をもっておらず、ケト基のどちらかに4以上の炭素がある (i) 官能基がすべて立体障害を受けている物質 左を含む物質は、クラスII
炭素原子20(または20未満)あたり一 つの強い陰性を帯びた基を持つ化合 物(それ以前のステップで分類されて いない場合)	

Cramer et al.(1978)

毒性が中程度とされる化合物/特性(1)

⇒ 該当する場合はクラスII に分類

該当化合物/特性	備考
特定構造を含むテルペン類	特定構造: (a) 隣接ジケトン;または、末端ビニル基に結合したケトンもしくはケトンのケタール (b) 末端ビニル基に結合した2級アルコールまたは2級アルコールのエステル (c) アリールアルコール、またはそのアセタール、ケタールもしくはエステル誘導体 (d) アリールメルカプタン、硫化アリル、アリルチオエステルまたはアリルアミン (e) アクロレン、メタクロレインまたはそれらのアセタール (f) アクリル酸またはメタクリル酸 (g) アセチレン化合物 (h) 非環式脂肪族ケトン、ケタールまたはケトアルコールであって、それ以外の官能基をもっておらず、ケト基のどちらかに4以上の炭素がある (i) 官能基がすべて立体障害を受けている物質 以上を含まないテルペン類は、クラスI
食品の通常成分、または食品の通常成分と構造的に密接な関係がある物質(クラスIの物質を除く)	
(a) 特定の置換基のみをもつシクロプロパンもしくはシクロブタン、または(b) モノまたは二環式スルフィドもしくはメルカプタン	特定の置換基: アルコール、アルデヒド、側鎖ケトン、酸、エステル、またはスルホン酸もしくはスルファミン酸のナトリウム、カリウムまたはカルシウム塩、または非環式アセタールまたはケタール
特定の官能基以外を含まず、かつモノシクロアルカンまたは環上のケトン含むもしくは含まない二環式化合物	特定の置換基: 上欄と同じ

Cramer et al.(1978)

毒性が中程度とされる化合物/特性(2)

⇒ 該当する場合はクラスII に分類

該当化合物/特性	備考
特定の置換基のみを含み、かつ特定の必須置換基を含む	特定の官能基: 炭素数1-5の脂肪族基(炭化水素、または加水分解されて炭素数5以下の環置換基になりうるアルコール、ケトン、アルデヒド、カルボキシル、または単純エステルを含む)、またはそれらの非環式アセタール、ケタールまたはエステル誘導体 必須置換基: (a) 二環式の非芳香族炭素水素縮合環、(b) 炭素数が5よりも長い鎖状脂肪族置換基、または、(c) 芳香族環または脂肪族側鎖上の、ポリオキシエチレン鎖[(-OCH₂CH₂-)_x; xは4以下]

Cramer et al.(1978)

ディシジョンツリーの有効性検証(1)

➤ 定性的検証

1. 多数の物質の分類

- ・物質の特定なし
- ・大多数の無毒性(既知または推定)物質は、クラス I に分類された
- ・検証できた範囲で、既知の発がん物質、天然毒素、高薬理活性医薬品はクラス III に分類された

2. RTECS収載の発がん物質227物質の分類

- ・2種以上の動物種に発がんが知られている物質
- ・ポリマーと無機化合物は除く
- ・226物質はクラス III に分類された
- ・残り1物質はキサンチン(クラス I)だが、ディシジョンツリーの不備とは判断されなかった
 - ・キサンチンはプリン通常代謝物であり、ヒトや動物組織の内因性構成物質である
 - ・がんを誘導した試験は皮下投与と皮下移植によるものであり経口経路ではない

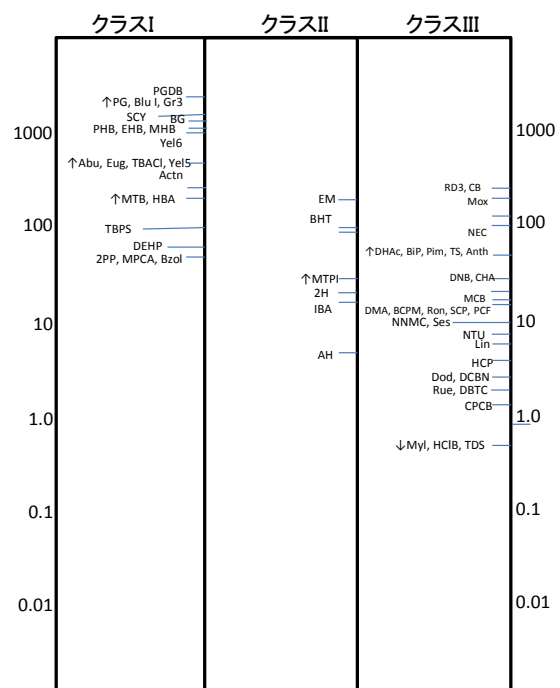
Cramer et al.(1978)

ディシジョンツリーの有効性検証(2)

➤ 定量的検証

- ・無毒性量 (NOAEL) のクラス別比較
- ・食品添加物、医薬品、工業化学物質および農薬を対象
- ・最近の文献に基づくNOAELを収集
- ・NOAELの一段上の用量(LOEL)が、NOAELの5倍以下である試験に限定
- ・分類結果: クラス I 31物質
クラス II 7物質
クラス III 43物質
- ・ディシジョンツリーによりクラスの分離がかなり明確になされた(図より明らか)

各クラスのNOAEL分布



Cramer et al. 1978を参考にして作成

Munro et al.(1996)

Munro I.C., Ford R.A., Kennepohl E. and Sprenger J.G.
Correlation of Structural Class with No-Observed-Effect Levels: A Proposal
for Establishing a Threshold of Concern.
Food and Chemical Toxicology 34 (1996) 829-867

概要

- 化学構造と毒性との関係を調査
 - ・600以上の化学物質を対象
 - ・2900を超える無影響レベル(NOEL)を収集
 - ・さまざまなエンドポイントに関して行われた試験を対象
- 収集化学物質を三つの構造クラスに分類
 - ・Cramerディシジョンツリーを適用して分類
- 各クラスのNOEL分布を解析
 - ・各構造クラスのNOELの累積分布は、相互に有意に相異
 - ・化学構造が毒性を決定するという主張を裏付けた
- 許容されるヒト暴露の閾値を導出
 - ・各構造クラスについて、許容されるヒト暴露の閾値を導出
 - ・固有の毒性データが得られていない場合に適用可能
 - ・ヒト暴露閾値は、毒性データが得られていない物質に対し、どの程度の試験と評価が必要であるかについてのガイダンスとなる

Munro et al.(1996)

データの収集(1)

- データベース
 - ・明確な化学構造に対し、十分にバリデートされた毒性エンドポイントを収載しているとされるデータベースを検索対象
 - ・NTP TR、JECFAモノグラフ、IRIS、DART
 - ・有機金属、無機物、混合物、構造不定物は含まれていない
 - ・対象化学物質
 - ・工業化学品、医薬品、食品、環境化学品、農業用化学品、消費者向け化学品
 - ・合計 613物質
- 収集対象の試験
 - ・試験の種類
 - ・亜慢性、慢性、生殖毒性、催奇形性試験(極力慢性試験データを収集)
 - ・短期、急性試験は含まず
 - ・試験条件
 - ・投与経路
 - ・経口のみ選択: gavage、混餌、飲水、カプセル
 - ・試験動物
 - ・主にげっ歯類とウサギ
 - ・他の動物を用いた試験は、選定基準(後記)を満たさず動物数、エンドポイントの信頼性、試験期間等に問題多い

NTP TR: US National Toxicity Program Test Report
JECFA: FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives Monograph
IRIS: US EPA Integrated Risk Information System
DART: US NLM Developmental and Reproductive Toxicology Database

Munro et al.(1996)

データの収集(2)

➤ 収集データ

- ・基本は慢性試験(365日超)のNOEL
- ・LOELも示されていることが選定条件
- ・LOELを決定できない試験(最高用量で影響なし)は最高用量をNOELとする
- ・亜慢性試験(60～365日)のNOEL(安全サイド)も多数収集
 - ・亜慢性試験のNOELは、慢性試験のNOELと比較するために、3で割り調整 (McCollister, 1963; Beck et al., 1990; Lewis et al., 1990; McNamara, 1976; Dourson 私信)
- ・NOELは各試験の著者らによる値を採用し、データベースの保守性を確保
- ・極めて安全サイドの値、科学的に立証されていないデータもあるがこれらも採用
 - ・悪影響の誤判定(生理学的影響と毒性影響)、母動物毒性に起因する胎児毒性など
 - ・例: IPA の催奇形性0.018 mg/kg bwは極めて低値だが、構造・代謝・他の毒性データからは催奇形性に関する証拠は得られていない。
- ・NOELの選定
 - ・最終的に、613物質それぞれについて、最も安全サイドのNOELを選定
 - ・最も敏感な種・性別・エンドポイント

Munro et al.(1996)

解析(1)

➤ 構造分類と毒性との関係づけ

- ・提案されているいくつかの方法からCramerらのディシジョンツリーを採用
- ・Cramerらのディシジョンツリー
 - ・33の質問(主に構造について、その他例えば加水分解性、生体内での存在など)に従い三つの構造クラスの一つに分類(低・中・高毒性)
 - ・他の方法に比べ識別性がよい
 - ・クラスI(低毒性): 137物質、クラスII(中毒性): 28物質、クラスIII(高毒性): 448物質
- ・検討したその他の方法
 - ・Ashbyらの方法
 - ・発がん性・変異原性に対する構造アラート
 - ・エンドポイントが発がん性と変異原性に限定
 - 収集データには、これらのエンドポイントは含まれていない
 - ・FDAのRedbook
 - ・想定毒性に応じて三つの構造カテゴリの一つに分類
 - ・安全サイドに寄りすぎ(613物質中、低毒性1物質、中毒性15物質)

Munro et al.(1996)

解析(2)

➤ データ解析

- ・NOELの対数分布を用いて解析
 - ・NOELそのものよりも、対数の方がより正規分布に近い分布
 - ・ただし、正規分布そのものではなく正規分布近似であるため、パラメトリックとノンパラメトリック手法で解析
- ・分布間の相違はKolmogorov-Smirnov検定を用いたペアワイズ相関比較を実施

➤ 暴露閾値の導出

- ・各クラスのNOELの5パーセンタイル値を算出し、次いで安全係数を適用してヒトの暴露閾値を導出
- ・5パーセンタイル値の採用:
 - ・同一構造クラスの毒性未知物質のNOELは、5パーセンタイル値よりも小さくはないことが信頼水準95%で言えるために採用
- ・安全係数
 - ・安全摂取量(TDI、ADI)設定時に、本質的に適用されるために100を採用
 - ・ヒトの暴露閾値は、適切な毒性データがある613物質から成る大規模データベースに基づくものであり、係数100は実質的な安全マージン

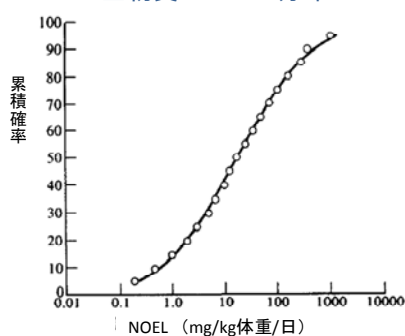
Munro et al.(1996)

結果(1)

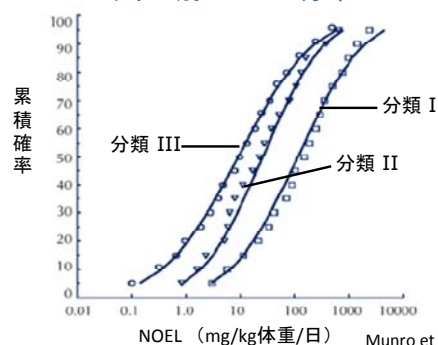
➤ NOEL分布

- ・全物質(613物質)の分布
 - ・全物質の95%は、NOELが0.22 mg/kg bw/dayよりも大
- ・Cramerクラス別の分布
 - ・構造クラスごとに明確に分離
 - ⇒ 構造の毒性に及ぼす影響が明らか
- ・クラス間のNOEL分布のp値
 - ・クラスI / クラスII $p < 0.05$
 - ・クラスI / クラスIII $p < 0.05$
 - ・クラスII / クラスIII $p < 0.1$

全物質のNOEL分布



クラス別のNOEL分布



Munro et al. 1996を参考にして作成

Munro et al.(1996)

結果(2)

➤ NOEL分布の5パーセンタイル値

- ・対数正規分布フィッティングにより、5パーセンタイル値を推測
- ・ノンパラメトリックな推定でもほぼ同値

➤ ヒトの暴露閾値

- ・NOEL分布の5パーセンタイル値を用い、各クラスのヒトの暴露閾値を算出
- ・全体としてより安全サイドであるパラメトリックな推定を採用
- ・ヒトの体重を60 kgと仮定、安全係数100を適用

構造クラス	NOELの5パーセンタイル値 (mg/kg bw/day)	ヒトの暴露閾値 (mg/day)
I	3.0	1.8
II	0.91	0.54
III	0.15	0.09

➤ 暴露閾値の検証

- ・クラスIIIでは24/448物質が5パーセンタイル値以下
- ・安全係数は3～90に相当
- ・1パーセンタイル値を用いると、ヒト暴露閾値は0.02 mg/kg
 - ・1パーセンタイル値以下のNOELを有するのは8/448物質
 - ・安全係数は15～90に相当

Munro et al.(1996)

考察(1)

➤ NOEL分布の5パーセンタイル値採用の妥当性

- ・以下の3点から妥当と判断
 1. 選定したNOELは保守的
 - ・NOELの選定基準は、厳密かつ過誤があった場合は安全サイドとなるようなデザイン
⇒ データベース中のNOELは安全サイド
 - ・対象物質の大部分は種々のエンドポイントについて試験が行われ、その中の最小のNOELを選定
⇒ 将来、追加試験が実施されても、より低いNOELとなることはありそうもない
 2. 規制の閾値(TOR)設定時に比べ、より低いパーセンタイル値
 - ・発がん性に関するTOR設定時は、 10^{-6} リスク分布の15パーセンタイル値を採用
 - ・今回は、より保守的な5パーセンタイル値を選定
 3. 1パーセンタイル値を用いても、NOELと閾値との安全マージンは、実質的に変わらない
 - ・クラスIII物質(448物質)で検討
 - ・NOELの5パーセンタイル値採用の場合
 - ・より低NOELの物質: 24物質
 - ・安全マージン: 3-90
 - ・NOELの1パーセンタイル値採用の場合
 - ・より低NOELの物質: 8物質
 - ・安全マージン: 15-90
 - ・5パーセンタイル値未満の物質は、農薬、医薬品、工業化学品
 - ・食品添加物や食品成分として使用される物質はない

Munro et al.(1996)

考察(2)

➤ 遺伝毒性発がん物質

- ・各クラスの閾値は、FDAのTOR(食品中 0.5 ppb)から算出した摂取量(1.5 µg/日)に比しかなり高値
- ・今回のヒト暴露閾値は、遺伝毒性発がん物質であるとは推測されることのない、構造が明確な物質への適用が狙い
- ・これ以外の場合は、1.5 µg/日がより適切であろう

結論

- 提案したアプローチは、構造と毒性の関係に関する知見を利用し、この知見を閾値案導出に組み入れたものである
- この研究は、構造クラスは毒性に対して大きな影響を及ぼしていることを示している
- このような情報を、化学物質試験の優先順位と評価範囲の確定を目的とした規制当局の提案に組み込むべきである

Kroes et al. 2004

Kroes R., Renwick A.G., Cheeseman M., Kleiner J., Mangelsdorf I., Piersma A., Schilter B., Schlatter J., van Schothorst F., Vosf J.G., Würtzen G.

Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet

Food and Chemical Toxicology 42 (2004) 65–83

概要(1)

- 食品の安全性評価へのTTC原理の広範な適用について検討
 - ・国際生命科学研究所ヨーロッパ支部(ILSIヨーロッパ)の専門家グループによる検討
- 段階的アプローチを進める際に、種々の特性やエンドポイントを特に考慮する必要の有無について検討
 1. 高活性発がん物質
 2. 神経毒性
 3. 催奇形性/発生毒性
 4. 内分泌かく乱化学物質
 5. 感作性
 6. トキシコキネティクス/蓄積
 7. 暴露

Kroes et al. 2004

概要(2)

➤ 結論

- ・TTC原理は、食品中に低濃度で存在する毒性データが得られていない化学物質に対し、摂取量を正確に推定できる場合に適用することができる
- ・TTC原理を適用したディシジョンツリーと各ステップでの閾値を提案
 1. TTC適用がふさわしくない物質を排除
 - ・たんぱく質、重金属やポリハロゲン化ジベンゾダイオキシンとその関連化合物
 2. 遺伝毒性の可能性検討
 3. 高活性遺伝毒性発がん物質の構造アラートを有する物質を特定
 4. 摂取量が極めて低い物質を安全上の懸念なしと判断
 - ・遺伝毒性物質(高活性発がん物質を除く) … TTC値 0.15 µg/人/日
 - ・非遺伝毒性物質 … TTC値 1.5 µg/人/日
 5. 閾値のある有害影響について一連の質問により、毒性が低くなる順(TTCが大きくなる順)に構造特性を確認
 - ・有機りん化合物 … TTC値 18 µg/人/日
 - ・Cramer構造クラスIII … TTC値 90 µg/人/日
 - ・Cramer構造クラスII … TTC値 540 µg/人/日
 - ・Cramer構造クラスI … TTC値 1,800 µg/人/日

Kroes et al. 2004

1. 高活性発がん物質(1)

《食事中濃度が極めて低くても重大な発がんの懸念がある構造グループの特定》

➤ 方法

- ・構造グループごとに所与の摂取量における発がんリスクが 10^{-6} を超える化合物の割合を導出
- ・重大なリスクをもたらすと推定される物質の割合が大きい構造グループを特定

➤ 検討対象物質

- ・CPDB収載 709物質(Cheesemanらが抽出したもの) + 追加21物質/計 730 物質

➤ 構造グループ

- ・Ashby and Tennat(1991)、Cheeseman et al.(1999)に提案されている構造アラートを検討
- ・Cheesemanらの構造分類を一部改変するとともに、Ashbyらの構造アラートをベースに構造グループを追加
- ・N-ニトロソ化合物、アルファ-ニトロフリル化合物、有機リン化合物等(次ページ表)

➤ 発がんリスク

- ・各物質のTD₅₀から直線外挿して算出
- ・体重 60 kg、食事量 3 kg/日と仮定

Kroes et al. 2004

発がんリスクが 10^{-6} を超える化合物の数(n)と割合(F)

体重: 60 kg
食事量: 3 kg/日
発がんリスク: TD_{50} から直線外挿

構造グループ	摂取量レベル $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$						構造グループの物質数
	0.15 mcg		1.5 mcg		 150 mcg		
	<i>n</i>	<i>F</i>	<i>n</i>	<i>F</i>	<i>n</i>	<i>F</i>	
アフラトキシン様化合物	5	1					5
Aromatic amines	5	0.03	51	0.31	153	0.94	162
Aromatic nitrates	2	0.06	8	0.24	30	0.91	33
Azo compounds	0	0	9	0.50	17	0.94	18
アゾキシ化合物	4	0.80	4	0.80			5
Benzidine derivatives	2	0.14	6	0.43	13	0.93	14
Carbamates	0	0	8	0.40	19	0.95	20
Heavy metal containing compounds	1	0.14	4	0.57			7
Highly chlorinated compounds	5	0.09	23	0.43	51	0.94	54
Hydrazines	2	0.04	30	0.53	56	0.98	57
Miscellaneous ashby alerts	2	0.05	5	0.12	36	0.88	41
α -Nitro Furyl Compounds	1	0.03	16	0.47			34
N-ニトロソ化合物	47	0.45	90	0.86			105
Organophosphorus compounds	0	0	5	0.29	15	0.88	17
Steroids	5	0.45	9	0.82			11
Strained rings	1	0.07	9	0.60	15	1	15
Tetrahalogenated dibenzodioxins and dibenzofurans (2,3,7,8)	2	0.40	2	0.40	3	0.6	5
Vinyl containing compounds	2	0.05	13	0.33	40	1	40

太字: デシジョンツリーの初期段階で、該否を判定する項目

Kroes et al. 2004を参考にして作成

Kroes et al. 2004

1. 高活性発がん物質(2)

➤ 結果

- ・上限発がんリスクが 10^{-6} より大きくなる割合の構造グループ間での相違は、食事中濃度が $0.15 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ($0.0025 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)のときに最も顕著
- ・重大なリスクをもたらすと推定される物質の割合が大きい構造グループ
 - ・アフラトキシン様化合物、N-ニトロソ化合物、アゾキシ化合物、ステロイド、ポリハロゲン化ジベンゾ-p-ダイオキシンおよびジベンゾフラン類

➤ 高懸念群 (Cohort of Concern: COC)

- ・高活性遺伝毒性発がん物質
- ・アフラトキシン様化合物、N-ニトロソ化合物、アゾキシ化合物が該当
- ・高活性発がん物質の構造アラートを有する物質へのTTC適用は不適切

➤ ステロイド等

- ・上記のステロイド以下は非遺伝毒性発がん物質
 - ・動物試験での用量-反応関係から閾値が示されるはず
 - ・直線モデルを用いた上限リスクの算出は非現実的/不適切
 - ・化合物固有のデータに基づいたリスク評価に、直線モデルが用いられることはない

➤ その他の発がん物質構造アラートを有する物質

- ・動物における用量反応データから、極めて保守的な直線外挿アプローチで理論上の 10^{-6} リスクレベルまで外挿して得た値に基づくTTC値を提案

2. 神経毒性物質(1)

《神経毒性物質を独立した一つのクラスとすることの妥当性検討》

➤ 背景

- ・2000年のILSI EuropeのTTC関連論文で、神経毒性化合物とCramer構造クラスIIIの慢性毒性のNOEL累積分布が異なっていることが示されていた
- ・当該論文の問題点
 - ・用いられたデータベースは神経毒性の強い方にバイアスがかかっていた
 - ・有機リン化合物が多く含まれていた(25/40 物質)
 - ・データベース中の最も毒性の強い(NOEL<1 mg/kg/day) 20物質のうち16が有機リン化合物
 - ・パラメータが必ずしも適切ではない
 - ・コリンエステラーゼ阻害活性(有機リン化合物のパラメータ)は極めて高感受性
 - ・機能的障害と必ずしも関連していない(血漿コリンエステラーゼ)

➤ 方法

- ・パラメータを神経毒性としてより意味のあるものに置き換えた時の、神経毒性と構造クラスIIIのNOEL分布に有意な相違があるかどうかを確認

➤ 神経毒性のパラメータ

- ・(1) 神経行動変化、(2) 脳のChE阻害、(3) 赤血球のChE阻害、(4) 血漿ChE阻害
 - ・上記(1)、(2)は明らかに神経毒性のパラメータ
 - ・赤血球ChEは脳ChEと同じ酵素であり、神経毒性と関連していると考えられる
 - ・血漿ChEは脳ChEとの関連はなく、神経毒性学的意味はほとんどないと考えられている

2. 神経毒性物質(2)

➤ 調査対象と調査内容

- ・JMPRの最近10年間のモノグラフに収載の有機リン農薬 20物質
- ・慢性毒性試験における三つの ChE阻害を、20% 阻害を有意として調査

➤ 結果

- ・脳、赤血球、および血漿のChE阻害に明らかな関連性は認められなかった
- ・ILSI Europeの2000年論文で、NOELの根拠として血漿ChE阻害を採用していた有機リン化合物 4物質では、血漿ChEと同じ用量で脳および赤血球ChE阻害を確認
- ・イヌを用いた試験(前記論文DBには未収載)では、げっ歯類よりも感受性の高いケースがあることが判明
 - ⇒げっ歯類のデータベースは必ずしも保守的ではない

➤ 結論

- ・TTCディシジョンツリーに神経毒性の構造アラートを評価するステップを含めるべき

2. 神経毒性物質(3)

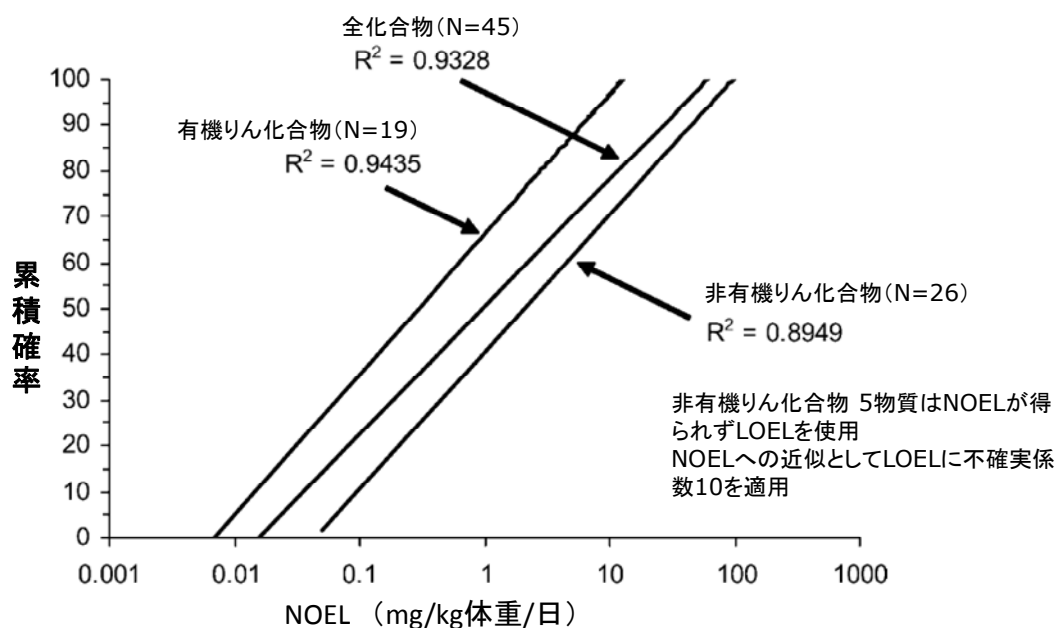
➤ デシジョンツリーへの導入と提案TTC値

- ・神経毒性データベース(ILSI Europe)中で最も強力なのは、有機リン化合物
 - ・そのNOEL累積分布はそれ以外の神経毒性物質のNOELに比較して1桁低かった
- ・神経毒性物質ではなく、有機リン化合物を確認するステップをデシジョンツリーに導入することにより、最も強い神経毒性物質を選別することが可能と判断
- ・ILSI EuropeのデータベースからのTTC試算: 18-24 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (0.3-0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
 - ・神経毒性NOELの5パーセンタイル値に不確実係数 100を適用、体重 60 kg仮定
 - ・ILSI Europeではデータベースが不十分としてTTC値の導出はせず
- ・Munro ら(1999)の提案ではTTC 18 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
 - ・31の有機リン化合物、ChE阻害をエンドポイント
- ・TTC値の違いはデータベース中の有機リン化合物による可能性が高い
- ・**有機リン化合物の構造アラートに対するTTC 18 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)をデシジョンツリーに導入**
- ・**有機リン以外の神経毒性にはクラスIIIに対する閾値を適用**

➤ 留意事項

- ・本ステップは、有機リン化合物に対する規制上の枠組みを置き換えるものではない
- ・新規リン酸エステルであり、特性データが得られていない場合に、補助的に使用するべき
- ・有機リンエステル類は、同じメカニズムで作用すると推定され、有機リンエステルへの合計暴露に基づいてTTCを適用するのが賢明
- ・有機リン化合物への最大暴露は承認された農薬に由来するものと考えられるが、残留レベルは通常は変動が大きい

神経毒性の累積NOEL分布



3. 催奇形性物質(1)

《催奇形性物質を独立した一つのクラスとすることの妥当性検討》

➤ 背景

- ・ある規制アプローチでは催奇形性について追加の安全係数(≤ 10)を使用していることから、催奇形性物質を別のクラスとして扱うべきではないか。

➤ 方法

- ・催奇形性(T)のNOELと、胚毒性(E)のエンドポイントのうち最も感受性の高いNOELとを比較
- ・既知の催奇性物質の試験データを使用
- ・E/T比が1よりも大きければ、催奇形性が胚毒性よりも低用量で発現されることを示す

➤ 結果

- ・大部分のケースでE/T比は1以下
 - ・催奇形性が胚毒性よりも高用量で発現
- ・E/T > 1 の物質は7物質
 - ・ポリハロゲン化ジベンゾ-p-ダイオキシンおよびジヒドロフラン、エチレンチオウレア、ブロモクロロアセトニトリル
 - ・いずれも高活性発がん物質の構造アラートあり

3. 催奇形性物質(2)

➤ 結論

- ・**催奇形性に対して追加の安全係数を設定する必要はない**
 - ・発生毒性(催奇形性および胚毒性を含む)のエンドポイントにはいずれも閾値があると考えられている
 - ・JECFA、SCFでは催奇形性に対し特別な取り扱いはしていない
 - ・催奇形性の可能性に関する個別検討はなし
 - ・催奇形性のNOELに対する追加の不確実係数は適用せず
 - ・ADI設定や、香料のTTCアプローチでCramer構造クラスI、II、IIIの閾値を適用する際にも、通常、催奇形性に対する追加の不確実係数は適用せず
- ・**催奇形性物質に対して独立のクラスを検討する必要はない**
 - ・催奇形性のNOELは、大部分の物質で、3 mg/kg/dayよりもかなり大
 - ・高活性発がん物質の構造アラートを有する物質を除く
 - ・Cramer構造クラスI のNOELの5パーセンタイル値は3.0 mg/kg/dayであり、この値よりも大
 - ⇒NOELに安全係数 100を適用すると、Cramer構造クラスのTTC値は、催奇形性の閾値よりも小さい
 - ・高活性発がん物質の構造アラートは、ディシジョンツリーの上流側で評価される

4. 内分泌かく乱物質

➤ 背景

- ・内分泌かく乱化学物質評価の重要なポイントは、低用量影響と用量-反応関係
- ・低用量影響の存在が明白であれば、内分泌かく乱性物質の安全性評価に影響し、TTC適用においても重要問題

現状(論文作成時点)

・NTPの検討結果(2001)

- ・低用量影響の実験観察結果あるが、対象化合物・エンドポイント依存性があり、再現性が得られていないケースも存在
 - ・多くのこれらの観察の有効性や毒性学的重要性はまだ判定されていない。
- ・低用量作用による長期健康影響を判定するために、さらなる研究実施を推奨
- ・生殖・発生毒性試験のパラダイムを再検討し、試験条件変更の有無を明確にすること
- ・食品に関する科学委員会(SCF)のビスフェノールAの評価(SCF, 2002)
 - ・非常に低用量での内分泌かく乱影響データは、その後の研究で再現されていない
 - ・このような影響はビスフェノールAの暫定TDI設定の根拠として使用されていない

➤ 結論

- ・不確実性を考慮すると、内分泌かく乱化学物質の低用量作用をTTCアプローチにおいて考慮するのは**時期尚早**

5. 食品アレルギー、過敏性反応および過敏症

➤ 考察

- ・外来たんぱくアレルギー
 - ・最も強力なアレルギー: 免疫を介したアレルギー反応を引き起こす
 - ・たんぱく質はTTC法では評価できない
- ・低分子量化学物質
 - ・たんぱく質と共有結合してハプテン-キャリア複合体を形成
 - ⇒免疫反応を引き起こしうる構造、アレルギー反応を引き起こす可能性あり
 - ・非免疫反応として、過敏性反応(疑似アレルギー反応)および過敏症がある
 - ・多様なメカニズム/症状の重なりもある
 - ⇒予測試験法の開発は非常に困難であり、予測し定量する方法はないに等しい
- ・用量-反応データ
 - ・用量反応を調べた研究は殆ど行われていない

➤ 結論

- ・たんぱく質や低分子量化学物質のアレルギー誘発性に関する**用量反応データは不十分**であり、**TTC(やその他の評価アプローチ)のベースとすることはできない**

6. 代謝およびその他のトキシコキネティクスの検討(1)

➤ Cramer分類における代謝の考慮

- ・化合物の毒性は官能基(たとえばニトロ、ヒドロキシー、クロロ)の作用による
- ・化学基とその代謝の受けやすさはCramerディシジョンツリーの中核となっている
- ・毒性が強いことを示す構造を持つ化合物は構造クラスIIIに分類される(次ページ)
- ・これらの構造の多くは、代謝により活性化され、強力な毒性化学物質になる
⇒代謝による活性化はCramer分類の一部として内在している

➤ Munroの閾値設定時の代謝・体内負荷の考慮

- ・種によるクリアランスの相違
 - ・ヒトと動物における定常状態、定常状態到達時間の相違
 - ・同じインプット(mg/kg)では、動物の方が定常状態に早期到達、低体内負荷量
- ・ADI、RfD導出時に種間の不確実係数を用いる理由の一つ
- ・Munroの閾値
 - ・デフォルトとして不確実係数100を適用
⇒ヒトと動物の代謝の相違に起因する体内負荷量の相違は考慮に入れられている

➤ 発がんリスク算出時のトキシコキネティクスの種差の考慮

- ・発がんリスクの推定は、極めて保守的なモデルである直線外挿を採用
⇒代謝や毒物動態の種による違いは考慮に入れられている
- 代謝活性化
- ・遺伝毒性物質の大部分、またTTC適用対象物質は必ず、発がん物質として作用するには代謝による活性化が必要
⇒代謝速度の種差により、動物ではヒトよりも高活性化されている可能性がある

6. 代謝およびその他のトキシコキネティクスの検討(2)

➤ 分子中のC、N、O、S、Pを含む官能基

- ・極性中心となり、代謝の潜在的サイトとなる
⇒潜在的毒性グループを持つ化学物質は急速に代謝される
- ・体内蓄性は問題とはならない

➤ 官能基を持たない分子(例えば、直鎖アルカン、多環芳香族炭化水素)

- ・呼吸(低分子量揮発性物質)や代謝(長鎖脂肪族および多環芳香族化合物)により急速にのぞかれる
- ・体内蓄積は問題とならない

➤ ハロゲン置換された炭素原子

- ・ハロゲン置換された炭素原子(構造クラスIII)は容易には代謝されない
- ・ハロゲン置換体はその炭素原子または近くの炭素原子における代謝をブロックする
- ・分子の脂溶性が高い
⇒蓄積を生じる

➤ 低代謝速度、高蓄積性と考えられるグループ

- ・すべての水素原子がハロゲン置換されたアルキル基(例 -CF₃基)
- ・すべての環炭素原子が、ハロゲン置換またはハロゲン置換の環炭素原子に隣接している芳香環

➤ Munro データベース中のポリハロゲン化化合物

- ・クロルダン、ヘプタクロル、ヘキサブロモベンゼン、ヘキサクロロベンゼン等
- ・このうち、クロルダンとヘキサクロロベンゼンのNOELはクラスIIIのTTCを導出したNOELの5パーセンタイル値よりも低い(それぞれ、1/3、1/2)

6. 代謝およびその他のトキシコキネティクスの検討(3)

- 高ハロゲン置換化合物(完全置換ではない)
 - ・代謝は低い、非置換炭素原子の酸化(水酸化、エポキシド形成など)が可能
 - ・非ハロゲン化アナログよりも高残留率だが、半減期は完全置換体ほど長期ではない
 - ・非置換炭素原子の代謝には種差がある可能性
 - ・100倍の係数の中に織り込まれているであろう
- ポリハロゲン化芳香族化合物
 - ・クリアランス(従って、定常状態の体内負荷量)に著しい種差がある場合は、蓄積について特に考慮が必要
 - ・ポリハロゲン化芳香族化合物(例えばTCDD)のラットとヒトでの蓄積の相違は、通常の10倍の種差の不確実係数ではカバーされない
 - ・WHO、EPA、SCFによるダイオキシンの評価: 生物蓄積性の種差を考慮し、一日摂取量ではなく体内負荷量推定値をベース
 - ・**蓄積に顕著な種差のある物質(例えばTCDD)には、非遺伝毒性クラスIII化合物に対するTTCは不適切**
 - ・ポリハロゲン化芳香族化合物はMunroデータベースには含まれず
 - ・TCDDや類似構造物質(ポリハロゲン化ジベンゾフランやビフェニルなど)

6. 代謝およびその他のトキシコキネティクスの検討(4)

- 重金属
 - ・多くの重金属も蓄積することが知られている
 - ・大部分の重金属については広範なデータベースが存在
 - ・リスク評価にはこれらのデータを使用すべき
 - ・従来研究されていない金属で、固有の毒性データがない場合は、TTCは有用
 - ・食品中に痕跡量のランタニドが検出され、早急に安全性判断が必要な場合など
 - ・金属はMunroデータベースには含まれず
 - ・通常、金属(単体、無機イオン、有機金属)はディシジョンツリーにより評価されることはない
- その他問題点
 - ・半減期が非常に長く、亜慢性試験では定常状態に未達、慢性試験は未実施であるが、ヒト暴露が生涯継続する場合も、蓄積は問題
 - ・クリアランスに著しい種差のある物質を予測する方法はない
 - ・ただし、毒性データが十分にある物質についても同様
- 結論
 - ・**通常、代謝や蓄積を特別に考慮する必要はない**
 - ・ディシジョンツリー適用時に**特別な考慮が必要**な物質
 - ・**蓄積の種差が著しく大きい**と考えられる化学物質
 - ・例えばポリハロゲン化ジベンゾ-p-ダイオキシンおよび関連化合物
 - ・非常に長い半減期をもちMunroデータベースにも含まれていない**金属類**

7. 暴露(1)

➤ 暴露量

- ・TTCで用いられる閾値：それ以下では評価対象物質が毒性学的懸念を与えないと期待される摂取量
- ・判定：当該物質のTTCを、当該物質への暴露推定値と比較
- ・TTC 90 µg/kg/日に相当する食事中濃度

評価対象物質の存在	食事摂取量	食事中濃度
全食事に均一	食品1.5kg/日(仮定) 飲料1.5kg/日(仮定)	30 µg/kg
特定食品にのみ存在	特定食品の実際の1日の消費量 例 100 g/日	900 µg/kg
飲料にのみ存在	飲料1.5 kg/日(仮定)	60 µg/kg

7. 暴露(2)

➤ 留意事項

- ・共通の作用メカニズムを有する物質
 - ・対応する物質への暴露を合計する
 - ・単純合計の場合の前提
 - ・強度の違いや相互作用は考慮せず
 - ・他の化合物の存在によってリスクは変化しないと仮定
- ・食品以外からの暴露の考慮
- ・多様な化学物質の混合物への適用
 - ・マーカーとなる物質、または主要物質に着目する
 - ・混合物中で最も割合が高く、混合物の既知成分のうちで最もCramerクラスの高い物質

➤ 結論

- ・TTC原則を適用するには、ヒトの全暴露量の適切な推定値が必要
- ・子供等、特定のグループを対象とした製品には特別な考慮が必要
- ・この場合、体重を考慮したTTC値や暴露量にする必要があるかもしれない

8. ディシジョンツリー

8.1. 概要(1)

➤ 一般的な留意事項

- ・TTC原則は安全性評価の予備的ステップとみるべきである
- ・ディシジョンツリーとTTC原則は、専門家判断を支援する体系的なツールとしてデザインされたものである
 - ・毒性学の基本的原則、化学物質のリスク評価に通暁している人が使用すべきである
- ・TTCは、食品添加物や農薬など、十分に試験が行われ有害性が明確な化学物質に対する従来のリスク判定アプローチを置き換えるために設計されたものではない

・ディシジョンツリーの適用結果は、次の二つのうちの一つ

- ・推定暴露下で安全性の懸念を生じることは予測されない
- ・その物質の毒性データなしのリスク評価は適切ではない

・適用結果の活用

- ・無視小レベルのリスクに向けた暴露低減量の目安
 - ・リスクを無視できるレベルにするためには暴露をどの程度減らさなければならぬかについて、リスク管理者に助言を与える
- ・分析の必要性判断
- ・毒性試験の優先順位設定

8. ディシジョンツリー

8.1. 概要(2)

➤ ディシジョンツリー適用の前に

- ・TTCアプローチの適用に先立ち、化学物質に関するすべての利用可能な毒性データを収集し、評価しなければならない
- ・TTCアプローチは、入手可能な化学物質固有のデータが、通常のリスク判定のためには不適切である場合に用いるべきである
- ・ディシジョンツリーを適用する際に、化学物質に関して入手し得たすべての情報を同時に考慮しなければならない
- ・TTC値の導出に用いたデータベースの性質上、通常、下記には適用されない
 1. 重金属
 - ・例えば、ヒ素、カドミウム、鉛、水銀
 2. 非常に半減期が長く、生物蓄積性の種による違いが大きい化合物
 - ・例えばTCDDおよび構造類縁体
 3. たんぱく質

➤ ディシジョンツリーの流れ

1. 初期の段階でTTC適用がふさわしくない物質を排除
2. ついで、遺伝毒性の可能性を検討
3. 高活性遺伝毒性発がん物質の構造アラートを有する物質を特定
4. 摂取量が極めて低い物質を安全上の懸念なしと判断
 - ・分子中に存在する官能基によらない
5. その後、閾値のある有害影響について一連の質問により、毒性が低くなる順(TTCが大きくなる順)に構造特性を確認

8. デシジョンツリー

8.2. TTC値の設定(1)

① 遺伝毒性発がん物質

- ・TTC値 0.15 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (0.0025 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
- ・発がん物質の用量-反応データ(表1 p3)に基づく
- ・高活性発がん物質はあらかじめ特定し、TTCの適用から除外
 - ・アフラトキシン様物質、アゾキシ化合物、N-ニトロソ化合物

・発がんリスクの算出

- ・CPDB収載 709物質+ 追加21物質/計 730 物質
- ・各物質のTD50から直線外挿し、所与の摂取量(0.15~150 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)での発がんリスクを算出
- ・体重 60 kg、食事量 3 kg/日と仮定

・TTC値の妥当性

- ・摂取量が0.15 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 以下のとき、発がんリスクが 10^{-6} 未満となる確率 86-97%
 - ・直線外挿は保守的な手法であり、また保守的な仮定を置いているため、実際には、 10^{-6} 未満である確率は、解析データよりかなり高いと考えられる
- ・摂取量が0.15 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ のときに発がんリスクが 10^{-6} 以上となるのは730物質中 15物質(約2%)

8. デシジョンツリー

8.2. TTC値の設定(2)

② 暴露が非常に低い物質

- ・TTC値 1.5 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
- ・発がん性について、TD₅₀からの直線外挿による解析(Munroら 1996)に基づく
 - ・遺伝毒性物質と非遺伝毒性物質の両方を含むデータベース(遺伝毒性物質約10%)の解析
 - ・リスクが 10^{-6} 未満である確率は96%
- ・デシジョンツリーにおけるTTC値の妥当性
 - ・TTC値 1.5 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ の使用は極めて保守的
 - ・既知の遺伝毒性の構造アラートを有する物質は以前のステップで評価実施
 - ・非遺伝毒性発がん物質に対する直線外挿の適用は大いに不適切
 - ・未確認の発がん物質があったとしても安全上の懸念はないと考えられる
 - ・初期の段階で選別を実施、保守的な方法を採用
 - ・非発がん毒性の懸念もない
 - ・非発がん毒性に対するTTC値はすべて1.5 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ より大

8. ディシジョンツリー

8.2. TTC値の設定(3)

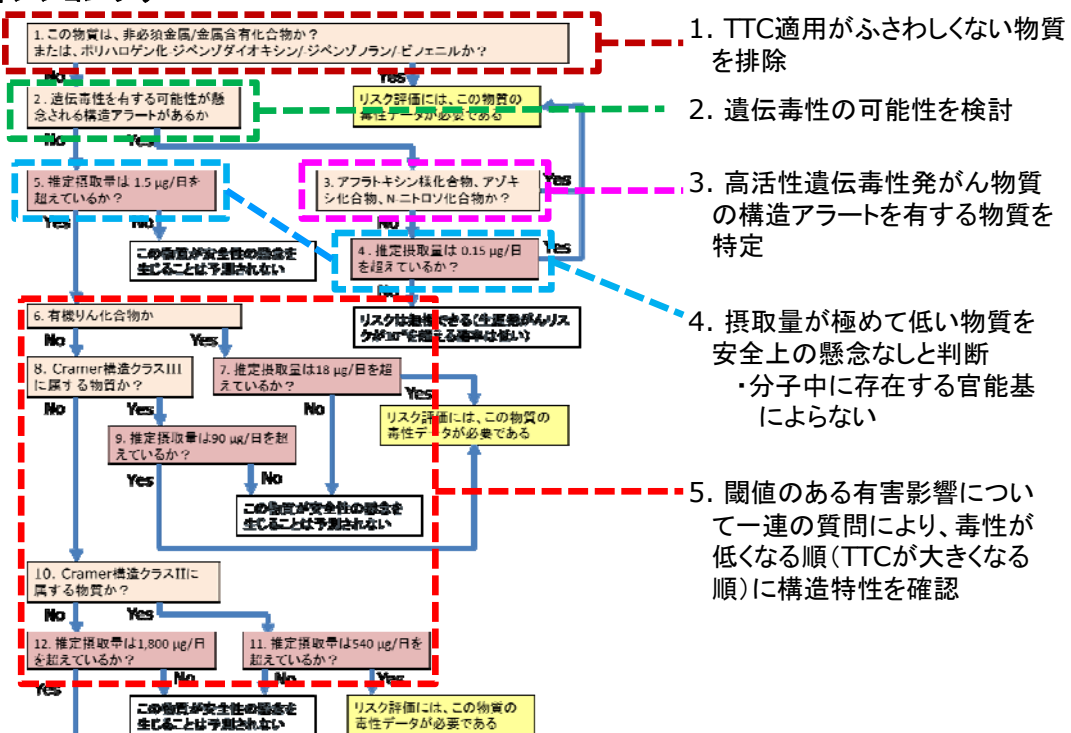
③ 有機りん化合物

- ・TTC値 18 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
- ・有機りん化合物のNOELの累積分布の5パーセンタイル値に不確実性係数 100を適用、体重 60kgとして設定
- ・摂取量がTTC値より低い場合、安全上の懸念はないであろう
 - ・以前のステップで選別実施
 - ・保守的なアプローチを採用
 - (ただし他の構造クラスに比べ、検討に用いたデータは少ない)

④ その他の非遺伝毒性物質

- ・TTC値 クラスI 1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
- クラスII 540 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
- クラスIII 90 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
- ・Munroら(1996)の解析に基づく
 - ・Cramerのディシジョンツリーにより化学物質を三つの構造クラスに分類
 - ・Cramer構造クラスI(137物質)、クラスII(28物質)、クラスIII(448物質)のNOEL分布の5パーセンタイル値に不確実係数 100を適用
 - ・誤分類は極めて少ない
 - ・クラスII に分類すべき物質をクラスI に分類: 3物質
 - ・クラスIII に分類すべき物質をクラスI に分類: 1物質
 - ・クラスIII に分類すべき物質をクラスIIに分類: なし
- ・摂取量がTTC値より低ければ、その摂取量が、(動物試験を行なえば得られるはずの)データに基づく健康影響ガイダンス値を下回る確率は95%である

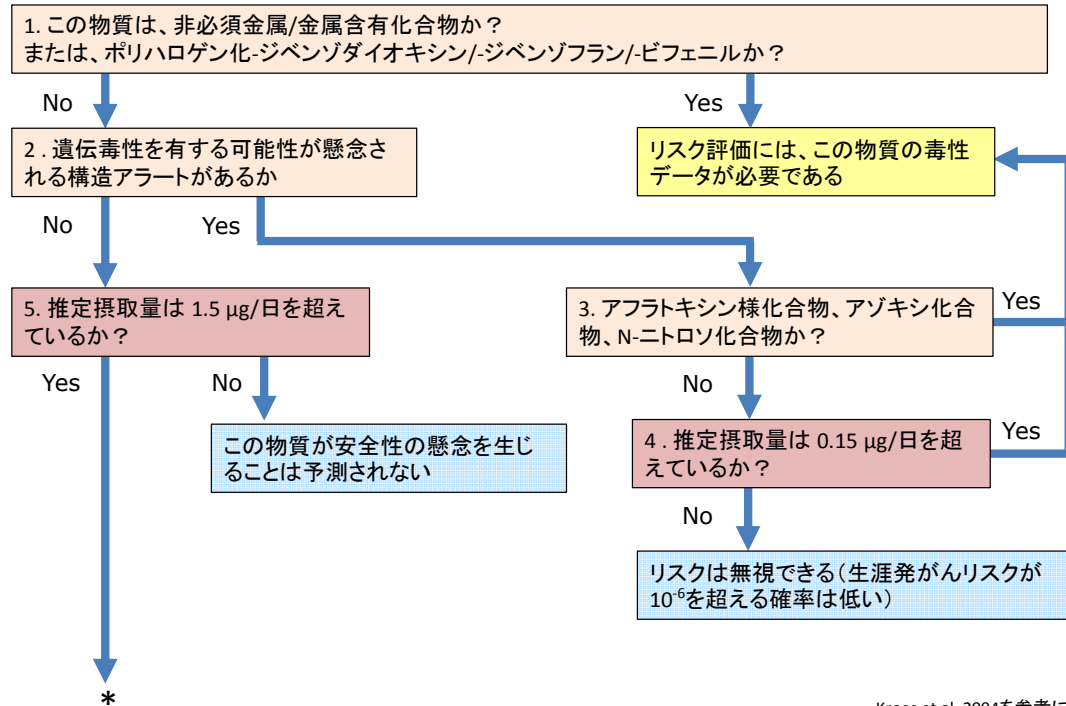
ディシジョンツリー



Kroes et al. 2004を参考にして作成

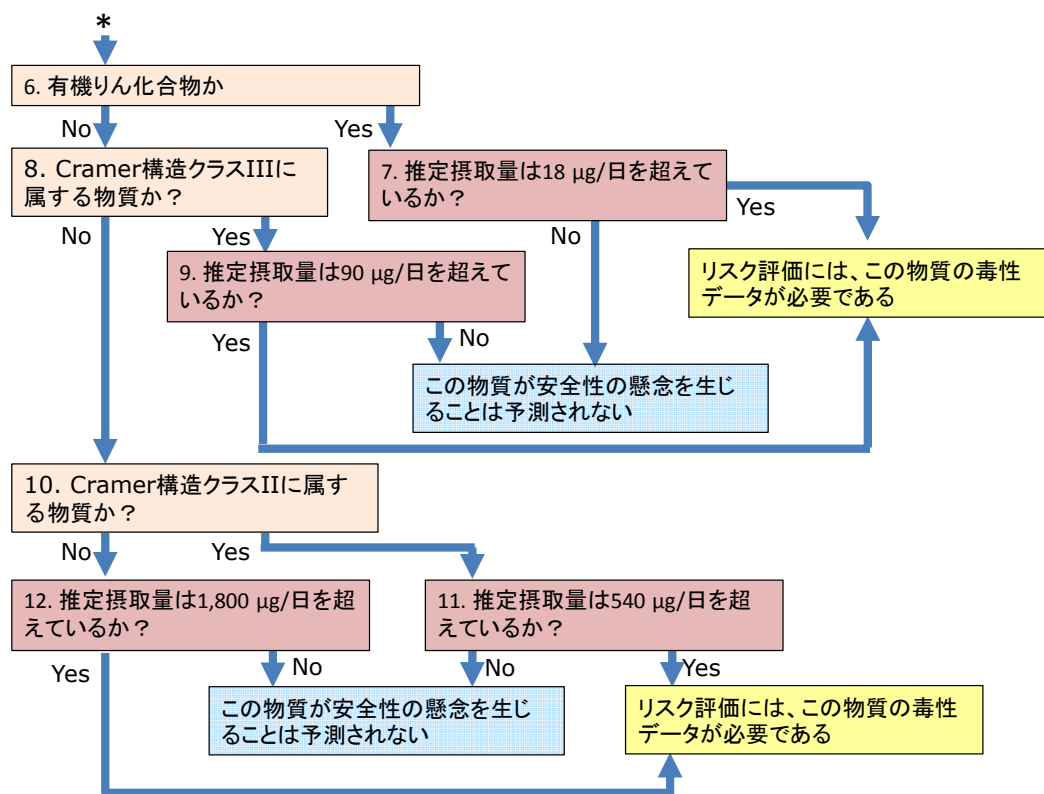
Kroes et al. 2004

ディシジョンツリー



Kroes et al. 2004を参考にして作成

Kroes et al. 2004



Kroes et al. 2004を参考にして作成

TTC概念の規制への適用

REACH Annex XI

EUのREACH規則では、化学品登録の際に、毒性試験データの添付が求められているが、暴露がないかまたはほとんどないことが実証され、その他いくつかの要件が満たされれば、試験が免除される「**暴露に基づく免除規定（EBW; exposure-based waving）**」がある。
US FDAにおける、TORと類似した規定である。

REACH規則 附属書XI

附属書VII から附属書X までに規定する標準的な試験制度の適合化に関する一般の規定

3. 物質の個別検討による暴露状況に応じた試験

3.1. 附属書VIII の8.6 節と8.7 節、附属書IX 及び附属書X に従った試験は、化学物質安全性報告書で策定したばく露シナリオに基づいて省略することができる。

(注) 8.6節:反復投与毒性 8.7節:生殖毒性

REACH Annex XI

すべての場合において、適切な根拠と文書化が必要である。根拠は、付属書Iの5節に準拠した網羅的かつ厳密な暴露評価に基づき、かつ以下の判定基準のいずれか一つに合致せねばならない。

- (a) 製造者または輸入者は次の条件をすべて満たされていることを示し、文書化すること。
- (i) 当該物質のライフサイクルを通じて関連するすべての暴露を考慮した暴露評価の結果、製造段階および付属書VIの3.5節で言及されている特定された用途での使用段階に関するすべての暴露シナリオで、暴露がないかまたはほとんどないことが実証されていること。
 - (ii) DNELまたはPNECが、必要情報を省略したことにより増大する不確実性を十分に考慮しつつ、入手可能な当該物質の試験データから導出できること、また、そのDNELまたはPNECが省略された必要情報とリスク評価の目的の両者に関連しかつ適切であること。
 - (iii) 導出されたDNELまたはPNECと暴露評価結果とを比較すると、暴露は導出されたDNELまたはPNECよりも常に十分低いこと。
- (b) 当該物質が製品中に含有されていない場合は、製造者または輸入者は、ライフサイクルを通じて、第18条(4)(a)から(f)に規定されている厳格に管理された条件が適用されるすべての関連シナリオを明示し文書化すること。
- (c) 当該物質が製品中に含有されているが、基材に恒久的に埋め込まれているか、または機械的な手段により厳格に封じ込まれている場合は、以下のすべての条件が満たされていることが実証され文書化されていること。
- (i) 当該物質はライフサイクルを通じて放出されないこと。
 - (ii) 通常の使用時や合理的に予見できる条件で使用した場合に、作業者、一般市民、または環境が当該物質に暴露される可能性は無視しうること。
 - (iii) 当該物質は、すべての製造、生産段階で、廃棄物管理を含め第18条(4)(a)から(f)に規定されている条件に従って取り扱われていること。

3.3 特別な使用条件は、適用される状況に応じ第31条または第32条に従って、サプライチェーン全体にわたって伝達すること。

ICH M7 ガイドライン(案)

日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH)は、医薬品承認に関わるガイドラインを作成、公表している。
現在作成中の医薬品中の変異原性不純物の評価および管理に関するガイドラインで、TTCの概念を適用している。

ICH M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理」ガイドライン(案) 2013年 2月6日

(本案に対し、厚生労働省から意見・情報の募集(平成25年3月6日)がなされた)

・現状はICHガイドライン開発のステップ 4

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

(2014年7月15日現在; 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 HPより)

概要

原薬および製剤中のDNA反応性(変異原性)不純物についての指針

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

適用範囲

① 臨床開発段階及びその後に製造販売承認申請される新原薬及び新製剤

② 新規の製造販売承認申請及び市販製品の承認後申請

・原薬の合成法変更により、新規不純物が生成、又は既存不純物の許容基準が上昇する場合

・製剤処方、組成又は製造工程の変更により、新規分解物が生成、又は既存分解物の許容基準が上昇する場合

・発がんリスクの許容レベルに著しい影響を与える適応症又は投与方法の変更がある場合

ICH M7 ガイドライン(案)

不純物の管理措置

下表に従い実際および潜在的な不純物を分類し、管理する。
この際、管理措置の一つとしてTTCをベースとした管理を提案

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

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

ICH M7 ガイドライン(案)

TTC値

- ・開発初期段階: 生涯過剰発がんリスク 10^{-6} (0.15 µg/日)
- ・開発後期及び市販製品: 生涯過剰発がんリスク 10^{-5} (1.5 µg/日)
 - ・TTCを適用して原薬及び製剤の変異原性不純物の許容限度値を評価する際には、理論上の生涯過剰発がんリスク 10^{-5} に相当する値1.5 µg/dayが正当化されている。
 - ・臨床開発において開発全般の経験が限られている初期段階では、管理戦略と手法は十分構築されていないと予想される。

曝露期間の調整

- ・一生涯よりも短い期間(LTL: less-than-lifetime)の曝露:
 - ・一生涯の累積許容量(1.5 µg/day × 25,550 days = 38.3 mg)をLTL曝露期間における総曝露日数に均等に換算する方法が適用される
 - ・間歇投与の場合には、許容摂取量は総累積投与量又は最大許容摂取量(すなわち、120 µg/day)のいずれか低い方を限度とする
 - ・1日摂取量は、曝露が一生涯にわたる場合よりも高くなるが、連日投与と間歇(非連日)投与の場合もリスクレベルをTTCの生涯曝露と同等に維持できる。

表 個々の不純物に対する許容摂取量

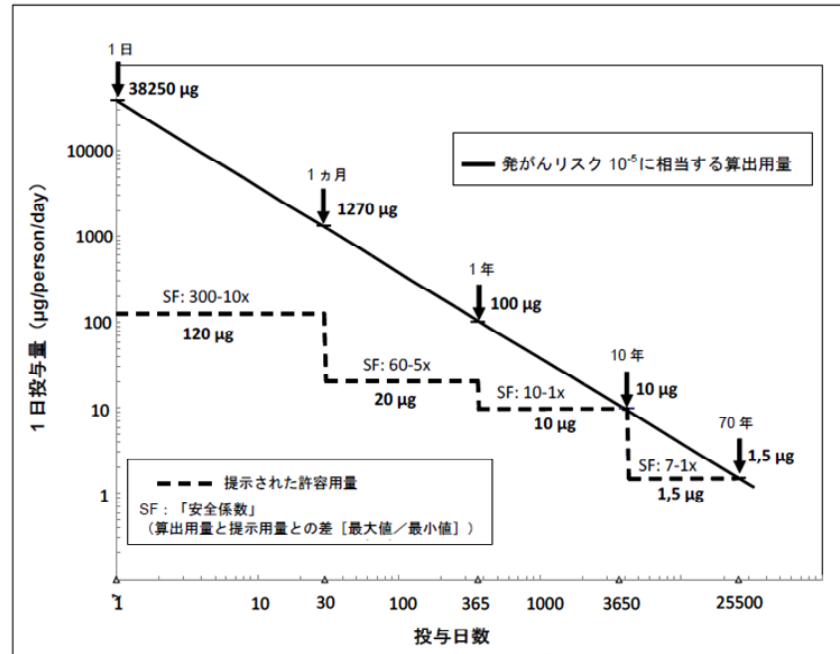
投与期間	≤1ヵ月	>1~12ヵ月	>1~10年	>10年、一生涯にわたる
1日摂取量(µg/day)	120	20	10	1.5

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

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

ICH M7 ガイドライン(案)

図 投与期間の関数として表した理論上の 10 万分の 1 の発がんリスクに相当する量として算出された変異原性不純物の 1 日摂取量と、許容摂取量の比較



ICH M7ガイドラインを参考にして作成

ICH M7 ガイドライン(案)

全不純物に対する許容摂取量

- TTCに基づく許容摂取量を個々の不純物に適用
- 原薬の規格について規定された複数の変異原性不純物がある場合、臨床開発及び市販製品について、変異原性不純物の合計は下表に従った限度とする
 - 原薬の規格で管理される不純物のみを合計の算定に用いる
- 製剤中に生成される分解物は、個別に管理し、合計の許容限度値は適用されない。

上記の対応は、化合物クラスが類似する又は異なる複数の不純物が存在する場合の影響の詳細な解析、TTCには慎重な仮定を取り入れていること、及び極めて低い変異原性不純物レベルで相乗的な発がん作用が認められる可能性が低いこと、により支持される

表 全不純物に対する許容摂取量

投与期間	≤1ヵ月	>1~12ヵ月	>1~10年	>10年、一生涯にわたる
1日摂取量 (μg/day)	120	60	10(30*)	5

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

ICH M7 ガイドライン(案)

新規ICHガイドラインの合意ステップ

ステップ1	新しい調和ガイドラインを作成する提案がICH主催者またはオブザーバーから出され、運営委員会で新しいトピックとして承認を受け、専門家作業部会が設置されます。専門家作業部会ではガイドライン案を作成し、合意に至るまで協議を重ねます。
ステップ2	ガイドライン案が運営委員会で承認されます。この時点でガイドライン案はステップ2となります。
ステップ3	ICHの各地域、つまり日本・米国・EUにおいて規制当局(日本では厚生労働省)からガイドライン案が公表され、公に意見が求められます。寄せられた意見に基づいて専門家作業部会で協議が行われ、ガイドライン案が修正されます。
ステップ4	ガイドライン案が運営委員会の規制当局代表者によって最終的に採択され、日本・米国・EUの3者により合意(調和)された新しいICHガイドラインが完成します。この時点で、ガイドラインはステップ4となります。
ステップ5	日本・米国・EUにおいて、それぞれの手続きにしたがってガイドラインが実施されます。日本では、厚生労働省医薬食品局から通知されます。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 HPより

TTCの概念の適用可能性の検討

Dewhurst and Renwick 2013

Dewhurst I., Renwick A.G.

Evaluation of the Threshold of Toxicological Concern (TTC)-Challenges and approaches

Regulatory Toxicology and Pharmacology 65 (2013) 168-177

概要-1

- TTCワークショップ(2011年6月8~10日;ブリュッセル)において、TTCのデータベース、ディシジョンツリーの適切性、合目的性、改善の可能性を討議
- 発がん性に関する現状のTTC値
 - ⇒ 適切であり目的にかなっている
 - ・ 発がん性関連の最大のデータベースから導出
 - ・ 収載各物質の最小TD50から線形外挿により算出
 - ・ 特定の非常に強力な発がん性物質群への適用は除外
 - ・ 遺伝毒性の構造アラートを有する物質は、腫瘍部位/作用機序のヒトとの関連性の有無に関わらず、すべてヒト発がん性の可能性があると仮定
- 非発がん影響に関するデータベース
 - ⇒ 適切であり目的にかなっている
 - ・ 化学物質ドメイン、NOAELの分布、算出TTC値は他の種々データベースと同等
 - ・ 生殖毒性などの種々のエンドポイントや既規制物質群に適用した場合、通常のリスク評価アプローチと矛盾のない結果
 - ・ ただし、Cramer分類では、大多数の複雑な物質はクラスIIIに分類されているが、クラスIIの物質は極めて少数であり、クラスIIのTTC値は評価と裏付けが不十分
 - ・ 代謝および代謝による活性化は、ある程度ディシジョンツリーに織り込み済み

Dewhurst and Renwick 2013

Evaluation of the Threshold of Toxicological Concern (TTC)-Challenges and approaches

Regulatory Toxicology and Pharmacology 65 (2013) 168-177

概要-2

- 今後の課題
 - ・ 毒性データベースの拡充、COCの化学物質カテゴリの見直しなどの細かな修正
 - ・ Cramerら、Kroesらのディシジョンツリーの更新、修正
 - ・ 改訂・拡張データベースは、自由に利用できまた検索可能であるべき
 - ・ ディシジョンツリー、TTC値の変更は、透明性のある国際的ピアレビューの対象とし、行政に幅広く受け入れられるようにするべき

Dewhurst and Renwick 2013

TTCの適用拡大に関わる課題

- ベースとしたデータベースにおける化学物質の範囲および「適用領域」。
- 化学物質を毒性の強さに応じたクラスに分類するCramerのディシジョンツリーの適切性。
- 特定の化学物質（例えば、懸念物質群 (cohort of concern; COC)）を予めTTCアプローチの対象から除外するべきか。
- 構造アラートを特定し、TTC値が0.15 µg/人/日である「遺伝毒性発がん物質」のカテゴリに化学物質を割り当てるためのツール。
- （例えばQSARを用いて）特定のエンドポイントや化学物質クラスに対して閾値を追加設定することが有益かどうか。
- 経口以外の経路の暴露や短期的または断続的暴露に適用するために追加すべき基準。

ワークショップの構成

- 組織委員会
 - ・多国籍の学界、産業界、非政府組織や規制当局メンバー
 - ・ILSIヨーロッパ、Cefic、EPAA、国際規制毒物学および薬理学学会の支援
- 本会議
- 分科会
 - ・非発がん - データベースと化学物質の領域
 - ・非発がん - 化学物質のグループ化
 - ・発がん - データベースと化学物質の領域
 - ・発がん - 化学物質のグループ化
 - ・経路間外挿（適用と除外の範囲）

Dewhurst and Renwick 2013

分科会の討議テーマ

(1) 非発がん分科会

- データベース
 - ・現行TTCではカバーされていない生殖・発生毒性や内分泌かく乱化学物質の低用量影響などのエンドポイントへのTTC適用可否（データが充足しているか）
 - ・新規毒性データを追加収載する場合の最低基準と品質チェック項目（動物数、試験期間など）
- カテゴリ化の有効性
 - ・化学構造/毒性上の特徴によりカテゴリ化し、固有のTTC値設定
- 用量－反応関係解析の新しいアプローチの、TTCアプローチに及ぼす影響と有用性
 - ・ベンチマーク用量 (BMD) やモル基準用量など
- 代謝を考慮することの有効性
- 短期間暴露への適用性
 - ・適用可能であれば、現行TTC値修正の要否、修正の実施方法
- Cramer分類システムの見直しの必要性
 - ・必要な場合の実施方法（一から作成しなおすか、既存のスキームを修正するか？）
 - ・in silicoツールの取り込みの有用性

Dewhurst and Renwick 2013

分科会の討議テーマ

(2) 発がん分科会

➤ データベース

- ・データベースの見直しによる、対象化学物質ドメインの定義付けの改善や拡張の可能性
- ・既存のデータベースは、遺伝毒性の可能性を持つすべての官能基を特定できているか？

➤ 適用除外クラス

- ・適用除外クラス設定の妥当性
- ・現行適用除外クラスに閾値を追加・設定の可否
- ・追加設定すべき適用除外クラスの有無

➤ 発がん活性

- ・作用機序、ヒトとの関連性を判断基準に含めることの有用性
- ・他のデータベースにおける発がん活性評価の必要性有無
- ・遺伝毒性構造アラートの有無に基づく発がん性/非発がん性の区分の適切性と代替法

Dewhurst and Renwick 2013

分科会の討議テーマ

(3) 経路間外挿分科会

➤ 経口以外の経路への適用

- ・吸入/経皮TTC値設定の基礎となるデータベースの有無・適切性

➤ 経路間外挿検討時の課題

- ・経口NOAELの5パーセンタイル値を用いることの妥当性
経口投与後の初回通過代謝や解毒を考慮
- ・暴露推定時に、暴露部位からの浸透速度と割合の考慮要否
- ・他物質との同時暴露や皮膚透過に影響する因子(例えば暴露部位の損傷)の考慮要否
- ・暴露部位での代謝と代謝による毒性代謝物生成の可能性とTTCアプローチ適用への影響
- ・経皮/経口暴露後、全身循環時の分布相違の重要性

Dewhurst and Renwick 2013

非発がん分科会の討議結果(1)

Munroデータベース

《“化学物質世界”をどの程度代表しているか。TTCアプローチに対する適性は？》

➤ データベースのドメイン解析

- ・現状では、化学物質ドメイン、特に毒性を有する可能性との関連でドメインを定義するための最も適切なアプローチに関しては合意が得られていない
これは追加調査に値する分野である。
- ・個別物質の化学物質ドメインの解析は有用であると考えられるが、TTC評価に不可欠な要素とは考えられない。

➤ Munroデータベースの収載物質

- ・Munroデータベースに収載されている物質は、現時点で利用できるデータベースの収載物質とはかなりの重なりがある
- ・規制関連や企業のデータベースとは重なりは極めて少ないものと考えられる。
- ・適切なデータであれば拡張TTCデータベースに取り込むべきである。

➤ TTCデータベースに情報を追加する際のチェック項目

- ・所有権があるデータが不適切に使用されていないこと
- ・試験は設定された品質基準を満たしていること
- ・結果(例えば無毒性影響量やBMD)は健全な基盤に基づいていること
- ・基礎となるデータは、公開され第三者による検証が可能であること

Dewhurst and Renwick 2013

非発がん分科会の討議結果(2)

TTC値

➤ データベース拡張に伴うTTC値の改定

- ・データベースの更新・拡張によりNOAELの5パーセンタイル値は変化する可能性はある
- ・しかし、現時点で得られる最大級の2種のデータベースから得られたTTC値は同等であることから、TTC値を頻繁に改定する必要はない

➤ BMDの採用

- ・多数のエンドポイントの再評価が必要であり实际的ではない
- ・信頼できるNOAELが欠如している試験についてはBMDを考慮したらよい
(例えば、LOAELのみ得られている場合に、LOAELに不確実係数を適用する代わりとして)

➤ モル基準の採用

- ・一連の物質の構造活性相関はモル基準で解析されているため、科学的な裏付けがある
- ・モル基準への変更は、NOAELのモル・ベースへの変換とこれに基づいたTTC値の導出が必要(困難な作業ではないと考えられる)
- ・一方で、分析と暴露データもモル基準で表現することが必要
- ・モル基準を採用すると、TTCアプローチは、規制に用いられているアプローチと相違する可能性あり。

Dewhurst and Renwick 2013

非発がん分科会の討議結果(3)

- 代謝の重要性
 - ・代謝物の毒性は、多くのAshbyアラートやCramerスキームでも考慮
 - ・代謝の予測が主要な代謝経路に限定されている点は、重大な問題
 - ・代謝予測の多くのモデルには重大な限界がある
 - 試験動物とヒトとの変動
 - 高用量における代謝経路の飽和による代謝生成物のプロファイル変化など
 - ・代謝物予測の問題は、更なる研究が必要
- 短期間暴露のTTC値
 - ・慎重なアプローチが必要
 - ・既存のデータベースに基づいた一般的なアプローチでは、Cmaxが関与する毒性とAUCが関与する毒性との速度論的な相異を考慮することは困難
 - ・任意かつ不適切な補正係数を使用するリスク
 - ・短期的なTTCを導出する必要があるとしたら、当初の暴露推定値が生涯TTC値を超えている場合にケースバイケースで導出することが妥当
- 長期的BMDの採用

Dewhurst and Renwick 2013

非発がん分科会の討議結果(4)

Cramerディシジョンツリー

- 更新の要否
 - ・更新は必要
 - ・一から再構築する必要はない。
- 更新の方法
 - ・毒性学の知見の拡大を考慮した、設問の見直し、改訂
 - いくつかの設問は、現在の知見とは矛盾し、削除または変更が必要
 - (例えば、食品の天然成分は毒性が低い、複数の官能基を有する物質は常に毒性が高いという仮定など)
- 考慮すべき内容
 - ・立体障害や立体電子効果への適切な配慮
 - ・元素の原子価状態(例えばフッ素、三価の硫黄、リンの安定酸化状態)について考慮
 - ・CramerクラスIIの物質がほとんどない
 - 現行TTCスキームの重大な欠点
 - TTC値は十分な安全性に基づいているとは言えない
 - このクラスは不要かもしれない
 - ただし、このクラスは香料のいくつかのグループに対しては重要である
- 重要な基準
 - ・どのような改訂スキームにせよ、重要な基準は、現行スキームの予防的なアプローチを維持することである
 - 現行スキームでは複雑な構造を持つ非遺伝毒性化学物質はクラスIIIに分類している

Dewhurst and Renwick 2013

発がん分科会の討議結果(1)

データベース

- CPDBとUS EPAのDSSToxの比較検討
 - ・両者は同様の物質領域をカバー
 - EFSAによる比較検討結果も同様結論
 - ・CPDBは化学物質の世界を広く代表するものである
 - ・EFSAのアプローチは適切、適用手法と検討結果は受け入れ可能
 - ・ただし、証拠の重み付けアプローチにいくつか異なったタイプの記述子を追加して、解析の幅を広げることを推奨
- 化学物質ドメイン解析
 - ・化学物質ドメイン解析は標準化された方法で評価すべき
 - ただし、合意された方法はない8上記の非発がん影響の項を参照)
 - ・ドメイン解析は、基礎的な方法から、化学機能、構造クラスおよび物理化学的記述子のような複雑な方法へと進める階層型とするべき

BMDLなどの採用

- ・TD50からBMDLなどの別の尺度に変更した際の影響を検討することには科学的メリットがあるであろう
- ・閾値に大きな影響を与える可能性は低い
- ・TD50からの直線外挿を用いることは安全保護的
- ・一方、BMDLへの変更による再解析結果が、閾値の重要な変更となる場合は、コミュニケーションの問題を提起しかねないことが懸念

Dewhurst and Renwick 2013

発がん分科会の討議結果(2)

ヒトとの関連性・作用機序

- ・データベース改善の他のオプション：TD50値の選定の際に、ヒトとの関連性と作用機序を検討
 - ⇒複数のTD50を有する化合物の場合、ヒトのリスク評価に対し最も適切であり強固であるエンドポイントを決定する
- ・ある物質の最低TD50値を用いる現在のアプローチよりも、科学的により信頼できる
- ヒトとの関連性
 - ・ヒトとの関連性を考慮しても、TTC値への影響は小さいものと予想
 - ・現状では、すべての腫瘍知見はヒトに関連すると仮定、TD50値はある物質に関する最小値を採用
 - ⇒TTC値は安全に対し予防的である
- 作用機序
 - ・非DNA反応性発がん物質の場合は、作用機序の考察から、腫瘍発生の用量レベルよりも低いレベルで一般毒性が発現
 - ・現状スキームで非遺伝毒性発がんを適切に保護

Dewhurst and Renwick 2013

発がん分科会の討議結果(3)

TTC適用除外クラス

- ・懸念物質群をTTC評価から予め除外することについての論拠は適切
- ・ただし、これらの化学物質のTD50データはTTC値 0.15 µg/人/日を確立するために用いられたTD50分布に含まれている
 - ⇒懸念物質のTD50をはずすか、残すかについては両論あり
- ・現在の適用除外クラスにもTTCを適用できるように、何らかのステップを追加導入する必要は、基本的にない
 - ⇒追加ステップを導入してもTTC値は極めて低く、おそらく実用性はないであろう
 - 必要であれば、ケースバイケースで対処すればよい
- ・最近の解析では、適用除外クラスに追加が適切なカテゴリ(ピロリジン系アルカロイド)があり、今後系統的に評価し、TTCディシジョンツリーを修正すべき

Dewhurst and Renwick 2013

発がん分科会の討議結果(4)

現行スキーム

- 遺伝毒性発がん性アラートなしの場合
 - ・0.15から1.5 µg/日に変更することは適切
 - ・ただし、Cramerクラスに当てはめるには、DNA反応性がないこと、すなわち"非閾値"的作用機序ではないこと示すより強力な証拠が必要
 - ・構造アラートを特定する透明で一貫性があり信頼性がある手法の開発が必要
- ・1.5から90 µg/日への変更には、DNA反応性発がん物質であることを示すデータがないこと、かつ、その疑念がないという証拠の重み付けが必要
- ・ワークショップ分科会は、Felterらのスキームと概ね同等であるがやや異なるスキームを提案

Dewhurst and Renwick 2013

経路間外挿分科会の討議結果(2)

経皮経路

➤ データベース

- ・TTC値設定に適した経皮/局所毒性データベースなし

➤ 経口データからの外挿

- ・経口データベースとその解析に基づいて、局所暴露後の全身影響に対するTTCアプローチを開発できないか
- ・体循環前代謝(presystemic metabolism)の相対的な重要性、投与物質の解毒または生物学的活性化に影響を与える可能性に関してかなりの議論
- ・Munroの経口データベースから導出されたTTC値の、経皮暴露による全身影響のリスク評価への適用可否
⇒結論が得られず
- ・経口データから導出されたTTCからは暴露箇所での毒性情報は得られず、個別評価が必要

Dewhurst and Renwick 2013

経路間外挿分科会の討議結果(3)

➤ 吸収率

- ・Kroes ディシジョンツリーの経口TTC値：試験動物種における吸収率の補正なし
- ・もし、Munro データベースの物質の経口吸収性が100%ではないとすると
⇒経口毒性データとTTC値は全身毒性を過小評価していた可能性あり
- ・経口投与後の吸収率を100%と仮定するのではなく、諸データからの推定経皮吸収率と同等とみなすべきか、従ってTTC値を調整(より低値とする)すべきかどうか議論
⇒合意に至らず

➤ 経口データからの吸入/経皮TTC値設定の可能性

- ・マトリックス/製品のタイプや組成による吸収レベルの相違、および分別(differential)/局所代謝といった交絡因子が存在
- ・肺または皮膚での活性化があれば、経口データからの外挿は危険
- ・局所解毒の場合は、予防的な結果となるはず

➤ その他の問題

- ・複合暴露(aggregate exposure)、急性/ピーク暴露および二経路からの同時暴露の問題などについても議論

Dewhurst and Renwick 2013

全体会議討議結果(1)

➤ TTCの位置づけ

- ・化学物質規制におけるリスク評価と優先順位付けの有効なツール
- ・予防的な立場に立った第1段階

➤ 一般的な留意事項

(Kroesらが既に指摘し、ワークショップでも強力な支持を得た)

- ・TTCアプローチの適用に先立ち、化学物質に関するすべての利用可能な毒性データを収集し、評価しなければならない
- ・TTCアプローチは、入手可能な化学物質固有のデータが、通常のリスク判定のためには不適切である場合に用いるべきである。
- ・ディシジョンツリーを適用する際に、化学物質に関して入手し得たすべての情報を同時に考慮し、どのような決定であっても得られたデータと矛盾しないことを確認すべきである。
- ・TTCは、食品添加物や農薬など、十分に試験が行われ有害性が明確な化学物質に対する従来のリスク判定アプローチを置き換えるために設計されたものではない。

Dewhurst and Renwick 2013

全体会議討議結果(2)

➤ データベースの在り方

・集中管理型データセット

《現代のTTCを進化するデータベースとともに、将来とも活用継続するため、継続的な維持、新規データの速やかな収載》

- ・現行データが使用可能、
- ・導出閾値は科学の最新の状況を反映
- ・既存のTTCデータセットの化学物質ドメインを裏付け拡張するために有用
- ・DB全体を管理し、一貫性、品質、パブリックアクセスを確保し確実にメンテナンスを行うために、何らかの組織またはグループ(好ましくは独立)が必要
- ・DBの統合は、用量－反応の解析方法を統一することで促進されと考えられるが、適切な用量単位に調和することが必要である。
- ・拡張DBが閾値に与える影響
好ましくは、DBの改定/拡張に伴い、閾値の改定が必要か、いつ実施するかについて、合意された手順を採択すべきである。

化学物質ドメイン

- ・化学物質ドメインを設定するアプローチの標準化と、DNA反応性の構造アラートを特定する合意された方法の開発は、TTCアプローチの適用にとって有益である。

Dewhurst and Renwick 2013

全体会議討議結果(3)

➤ Cramerディシジョンツリー

- ・Cramerディシジョンツリーは安全保護的
 - ・高有害性構造を低有害性と判定した割合を二つのデータセットで確認：3%未満
- ・変更する場合、広範にわたり了解をとることが必要
 - ・改定/新規制定の際には、国際的なレベルでの幅広い議論と合意が必要であり、エキスパートシステムとして自由に利用可能な成果をもたらすものでなければならない。

➤ 発がん性

- ・現行の発がん性へのアプローチは、予防的アプローチの中核となる要素
- ・全体的なスキームを更新し改善する余地あり
- ・CPDBは、広範囲の化学物質をカバーしているが、標準化されたアプローチにより、カバーされている化学物質ドメインと、カバーされていない(より重要である)ドメインを解析する必要あり
- ・追加のデータベースを組み込むべき
 - ・この際、データおよび評価基準が比較できるようにすることが必要
- ・懸念化学物質
 - ・総括的な閾値を追加設定することに根拠はない
 - ・ケースバイケースで評価すべきである
 - ・ただし、新たな高活性物質グループが特定された場合は、閾値の追加設定はあり得る。

Dewhurst and Renwick 2013

全体会議討議結果(4)

➤ Cramerディシジョンツリー

- ・Cramerディシジョンツリーは安全保護的
 - ・高有害性構造を低有害性と判定した割合を二つのデータセットで確認：3%未満
- ・変更する場合、広範にわたり了解をとることが必要
 - ・改定/新規制定の際には、国際的なレベルでの幅広い議論と合意が必要であり、エキスパートシステムとして自由に利用可能な成果をもたらすものでなければならない。

➤ Kroesのスキーム

- ・品質基準と非DNA反応性の作用機序をカバーした現代的な再解析により、ディシジョンツリー使用の信頼性向上が可能であろう
- ・遺伝毒性/発がん性の検討後、Cramerクラスに移行する前に、1.5 µg/日のディシジョンボックスを設け、当該物質はDNA反応性発がん性物質であると予想することはできないという証拠の重み付けに基づいた結論を必要とするように修正すべき(図参照)
- ・反応性代謝物の生成が十分にカバーされていない
 - ・現在利用できるツールを用いて代謝生成物を確実に予測することは困難
- ・Munroらのデータベースは広範な化学物質クラスと大部分の化学物質に関連するエンドポイントをカバー
 - ⇒さらにある種の特殊なカテゴリの化学物質(例えば、UVフィルターや反応性染毛剤)と作用機序(例えば内分泌かく乱作用)をカバーするように拡張すれば、適用性が向上し、行政も受け入れやすくなるものと考えられる

Dewhurst and Renwick 2013

最終結論(1)

- 遺伝毒性発がん性アラートを有する物質に対するTTC値は適切であり合目的的
 - ・利用できる最大のげっ歯類を用いた発がん性データベースから導出
 - ・各物質の最低TD₅₀からの直線外挿は極めて安全保護的な手法
 - ・特定の非常に強力な発がん物質群への適用は除外
 - ・遺伝毒性に関連した構造アラートを有する物質は、すべてヒト発がん性の可能性があると仮定
 - ・げっ歯類データの腫瘍部位や作用機序のヒトとの関連性の有無は考慮していない
- Munroらのデータベースは、適切であり合目的的
 - ・化学物質ドメインは他のデータベースと同等
 - ・各Cramerクラスに対する数値的アウトプット(NOELとTTC値)も、他のデータベースと類似
 - ・通常のリスク評価アプローチと矛盾のない結果が得られている
- Cramerらのディシジョンツリーによる分類はおおむね妥当
 - ・分子中に存在する最も毒性が強いと考えられる単一の官能基に基づく
 - ・大多数の複雑な物質は、TTC値が最も低いクラスIIIに分類される
 - ・ただし、現行のディシジョンツリーでは、クラスIIの物質は極めて少数
 - ⇒クラスIIのTTC値は評価と裏付けが不十分
 - ・代謝および代謝による活性化は、ある程度ディシジョンツリーに組み込まれている。

Dewhurst and Renwick 2013

最終結論(2)

- TTCアプローチは有効な第1次のアプローチであるとの一般的なコンセンサス
- 今後の課題
 - ・細かな修正/更新の余地あり
 - ・毒性データベースの拡充
 - ・COCの化学物質カテゴリの見直し
 - ・Cramerら、およびKroesらのディシジョンツリーの更新と修正
 - ・今後の改訂・拡張毒物データベースの在り方
 - ・自由な利用/ 検索可能とするべき
 - ・ディシジョンツリーやTTC値の変更
 - ・透明性のある国際的ピアレビューの対象とし、行政に幅広く受け入れられるようにするべき

未知物質のTTC概念によるリスク評価手法

Koster et al. 2011

Application of the TTC concept to unknown substances found in analysis of foods
Food and Chemical Toxicology 49 (2011) 1643–1660

概要

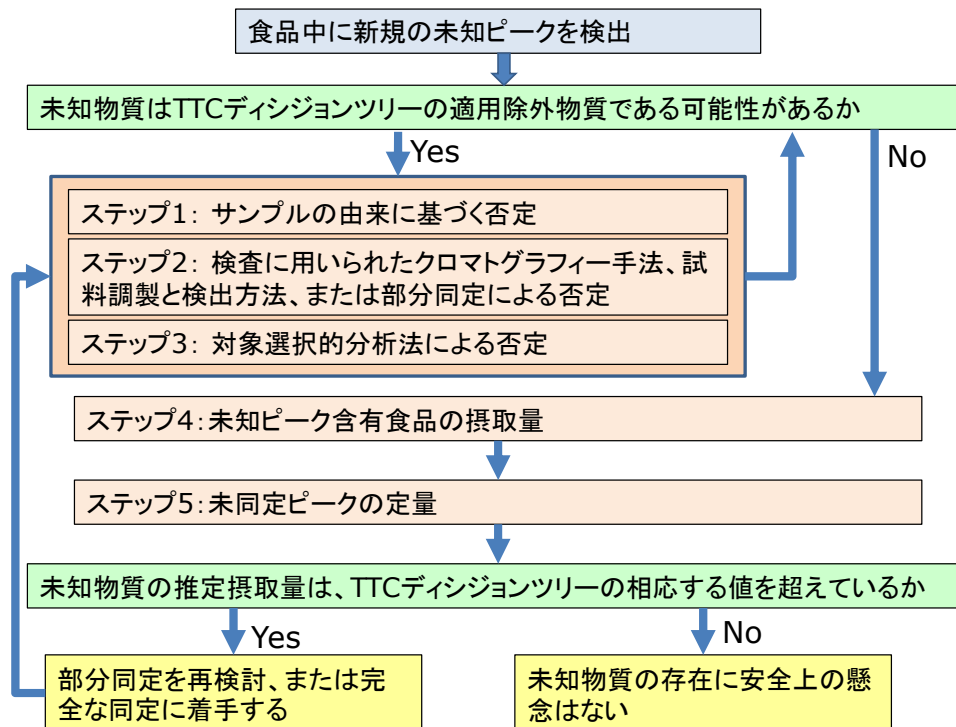
- 食品中に検出された予期せぬピークへの毒性学的懸念の閾値(TTC)の適用に関するILSIヨーロッパ専門家グループによる検討
 - ・低濃度で検出されたが同定には至っていない物質に対して、どのようにすればTTC概念を適用することができるか？
- 食材の供給源、分析技術に関する情報、未知物質が含まれている食材の消費量および未知物質の定量的な情報に関する専門家の判断を基に、TTCを用いて消費者の安全性を評価する段階的アプローチを開発
- この段階的アプローチに従えば、食品中の未知物質に対してTTC閾値90 µg/日の適用が可能なケースがある

背景

- 食品その他の消費者製品には、微量の未知物質が検出されることがあり、今後、分析方法のさらなる改善に伴い、検出される未知物質数の増加が予想される
- 多くの場合、未知物質は極めて低レベルであるため、健康への懸念とはならない可能性が高いが、現時点では、未知ピークが検出された場合の対応指針は策定されていない
- 未知物質の同定には時間と労力を要し、安全性評価を遅滞なく行うことは無理であろうし、たとえ同定できたとしても、ほとんどの物質については、毒性データが得られないであろう
- このような状況にTTCの概念を適用し安全性評価を促進することができないか？

Koster et al. 2011

未知ピークにTTCを適用する際の段階的アプローチ



Koster et al. 2001を参考にして作成

Koster et al. 2011

step 1: サンプルの由来に基づく否定

サンプルに関する事前情報を活用して、ある具体的な製品に具体的な「TTC適用除外クラス」物質が存在する可能性があるかどうか判断できることがある。

- ・混入する可能性がある潜在的汚染物質に関する知見
- ・最終製品の製造・加工条件、包装、輸送、および貯蔵についての知見
- ・クロスコンタミネーションの可能性

《例》
未知ピークがPP製食品接触材料に由来するケース
⇒製品の製造条件から、ダイオキシン類、たんばく質、ステロイド類、アゾキシ化合物またはアフラトキシンを含有する可能性は極めて低い

step 2: 検査に用いられたクロマトグラフィー手法、試料調製と検出方法、または部分同定による否定

分析化学の基礎的な知識を用い、使用した分析技術/サンプル処理手順を評価することにより否定することができる

- (1) クロマトグラフ手法
- (2) サンプル調製技術
- (3) 検出法
- (4) 分析データから得られる部分構造

《例》
(1) GCクロマトグラムの未同定ピーク: 物理的/化学的特性から、たんばく質ではない。
(2) 肉製品の水性抽出物中に検出されたピーク: 水への溶解性から、ダイオキシン類ではない。
(3) 蛍光検出器で検出されたピーク: ステロイドは蛍光を発しないことから、ステロイドではない。
(4) GC-MSスペクトルから、非置換アルカンであることが判明: この場合、「TTC適用除外クラス」に属する物質、および遺伝毒性構造アラートを有する物質ではない。

Koster et al. 2011

step 3: 対象別分析法による否定	
TTC適用除外クラスに特異的な分析が実施できるかどうかを考慮する	Appendices に、各適用除外クラスに特異的な分析手法を例示
step 4: 未知ピーク含有食品の摂取量	
問題となっている食品の消費パターンとして可能性が高いものを評価する 消費量推定には、国際的なデータベースが有用である	・WHOのGEMS/食品プロジェクト(地球環境監視システム): 年齢、暴露時間、地域と食品消費との関連に関するデータを収集 ・EU EFSA: コンサイス欧州食品消費データベース(EFSA, 2008b)
step 5: 未同定ピークの定量	
未知物質に適切な分析方法を検討する際の一般的なプロセスはつぎのとおり (1) 前処理: 非選択的な抽出・精製手法 (2) 検出系: 応答が非特異的で、未同定ピークの定量に適した検出系 (3) 抽出・精製: 回収率の最大化 (4) 定量: 適切な物理化学的特性を持つ種々の標準物質を、TTCから導き出した目標濃度となるようにサンプルに添加して定量	(4) の考え方 ① step 1~3 までの検討の結果から許容摂取量上限値を設定 ・遺伝毒性物質が否定できない場合 摂取量は0.15 µg/人/日以下 ・遺伝毒性物質、TTC適用除外クラス、有機りん/カルバメートが否定できる場合 摂取量は90 µg/人/日以下 ② この値と、食材摂取量とから食材中の許容上限濃度を算出し、その濃度となるように標準物質を添加する。

Koster et al. 2011

適用事例

未知ピークに段階的なアプローチを適用した三つの事例が紹介されている。ここではキュウリの例を挙げる。

状況

GC-MSによりキュウリ抽出物の農薬スクリーニングを行った際、通常のキュウリでは見られなかったピークが検出された。そのピークの保持時間は手持ちの殺虫剤標準品のいずれの保持時間とも一致しなかった。
サンプルは、さまざまな特性を有する広範な物質の分析が行えるように、混合極性溶媒で抽出し、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)によって精製していた。

step 1. サンプルの由来

- **ダイオキシン様化合物**: キュウリは水分の多い野菜であり脂肪分は無視できる程度の微量であるため、否定できる。
- **N-ニトロソ化合物**: 亜硝酸塩の存在下で形成され、新鮮な果物や野菜よりも加工食品に関連しているため、否定できる。
- **アゾキシ化合物**: 主にアゾキシ化合物合成を目的とした複雑な化学合成により生成し(Boyd, 1997)、食品の製造/加工中に生成する可能性は非常に低いため無視する。

step 2. 分析方法

- GPCによる精製、GC-MSによる分析(オープン温度 約200°C、未知ピークのRt 11.66分)
⇒ **たんぱく質および高分子量ポリマー**は、GPCによって除去されるはずであり、また、GC分析では溶出しなため否定できる。
- ⇒ **ステロイド**はGC分析が可能であるが、概ね、半揮発性といった程度であり、非常に高いオープン温度を(>275°C)必要とするので、このピークの保持時間からステロイドは想定できない。
- ⇒ **アフラトキシン**は、揮発性が極めて低くGC分析は無理であるため、未知ピークはアフラトキシン様物質ではない。
- MSIによる部分構造同定の試み(決定的な結論は得られなかった)
⇒ **遺伝毒性物質**であることは否定できない。

step 3. 対象別分析

- **金属**(揮発性有機金属として): ステップ1,2では否定することはできないためICP-MSによる微量金属分析実施
⇒ キュウリサンプルの金属含有量は通常の濃度範囲内であった。

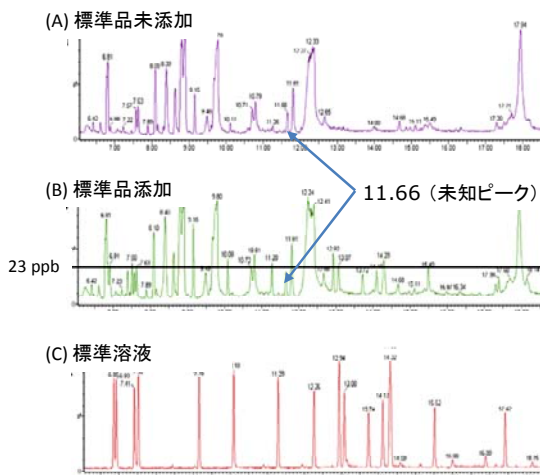
Koster et al. 2011

step 4. 未知ピーク含有食材の摂取量

- 未特定ピークは遺伝毒性物質である可能性があるため、**TTC値 0.15 µg/日を適用**することとした。
- キュウリ摂取量 6.5 g/日 (英国国家統計, 2001) として人健康へのリスクを発現しないと考えられる未知ピークの最大濃度を算出した。
⇒ **23 µg/kg-キュウリ**

step 5. 定量とリスク判定

- キュウリに、多種の標準物質を上記で設定された**アクションレベル (23 µg/kg)**となるように**添加**し、当初の分析法の最適化を実施した。
- 分離が十分な標準品ピークは、そのピーク高さを用いて定量することとし、分離不十分なピークは平均ピーク高さを懸念のレベル (23 µg/kg) に設定した。
- 11.66分に出現する問題のピークはこのレベルを**下回っていた**。
- **消費者の健康へのリスクは考えられなかった。**



Koster et al. 2011を参考にして作成

標準物質: それぞれ23 µg/kgとなるように添加

α-HCH; HCB; β-HCH; δ-HCH; ヘプタクロル;
アルドリノ; ヘプタクロルエポキシド; α-エンドスルファン; p,p'-DDE; デリドリン; エンドリン; β-エンドスルファン; p,p'-TDE+o,p'-DDT; p,p'-DDT; メトキシクロル; アクリルアミド; ベンゼン; 2,4,6-トリクロロフェノール; 2,4,6-トリクロロアニソール

Canady et al. 2013

Determining the Applicability of Threshold of Toxicological Concern Approaches to Substances Found in Foods

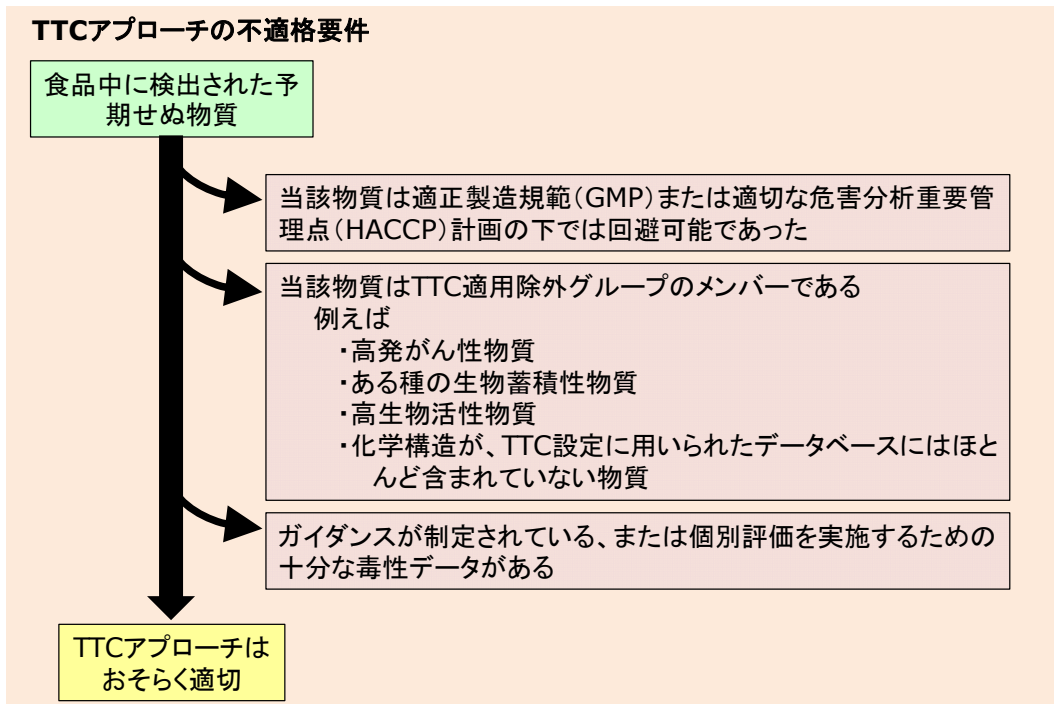
Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 53:1239–1249 (2013)

概要

- 食品中に予想外の化学物質が検出された際に、毒性学的懸念の閾値 (TTC) の適用の妥当性を判断するためのプレスクリーニングについて、北米ILSIのサポートを得て検討
- TTCアプローチの不適合要件を特定
 - ・GMP/HACCPの下で汚染は回避可能であった
 - ・TTC適用除外物質
 - ・毒性が明確な物質
- TTCアプローチの妥当性を判定するフローを策定

背景

- TTCは魅力的であるが、誤用されかねないツール
 - ・アプローチが一見単純
- リスク管理者が、TTCアプローチの妥当性を判断する際の指針が必要
 - ・TTC自体は、毒性試験とリスク管理措置に優先順位をつける「スクリーニング」手法であり、ここでの議論はプレスクリーニングプロセスとして位置付け



Canady et al. 2013を参考にして作成

TTCアプローチの不適合要件

(1) 当該物質は適正製造規範(GMP)または適切な危害分析重要管理点(HACCP)計画の下では回避可能であった

- GMPとHACCP計画は、安全な食品製造にとって不可欠のプログラム
 - ・GMP: 食品関連の施設と処理ラインにおける衛生を促進するために、加工施設や貯蔵施設において規定された手順と条件を記載したもの
 - ・HACCP計画: ある特定の作業で脅威をもたらすことが合理的に予測される具体的なハザードを管理するために、製造者によってデザインされ、実施されるより個別的なリスク管理計画
- 食品安全対策の実施・実行における欠点は、これらの対策に関するベストプラクティス、ガイダンス、または規則の中で対処しなければならない。
 - ・このような欠点がある場合は、TTCアプローチを使用することはできない。
 - ・TTCアプローチは、適切な管理措置の欠如や既存標準の不履行に起因する汚染に対処するために意図されたものでも設計されたものでもない。
- GMPの遵守および該当するHACCP計画にもかかわらずトレースレベルの化学物質汚染が発生してしまったような状況に、TTC適用を検討するべきである

TTCアプローチの不適合要件

(2) 当該物質はTTC適用除外グループのメンバーである

除外クラス	除外理由
アフラトキシン様物質、N-ニトロソ化合物、アゾキシ化合物	高活性遺伝毒性発がん性物質
ステロイド	非常に高活性である証拠(非遺伝毒性メカニズムによる)
ポリハロゲン化ダイオキシン/ジベンゾフランおよびダイオキシン様ポリハロゲン化ビフェニル	生物蓄積性の大きな種間変動; 毒性データが得られているものもある
たんぱく質	トレーニングセットに含まれていない; アレルギー反応を起こすことが多い
金属	トレーニングセットに含まれていない; あるものは生物蓄積性の可能性がある; 半減期は金属種により大きく異なる
無機化合物、高分子物質(例: ポリマー)、およびトレーニングセットに含まれていない物質(例: ナノマテリアル、放射性物質)	トレーニングセットに含まれていない

Koster et al. (2011) and EFSA (2012)

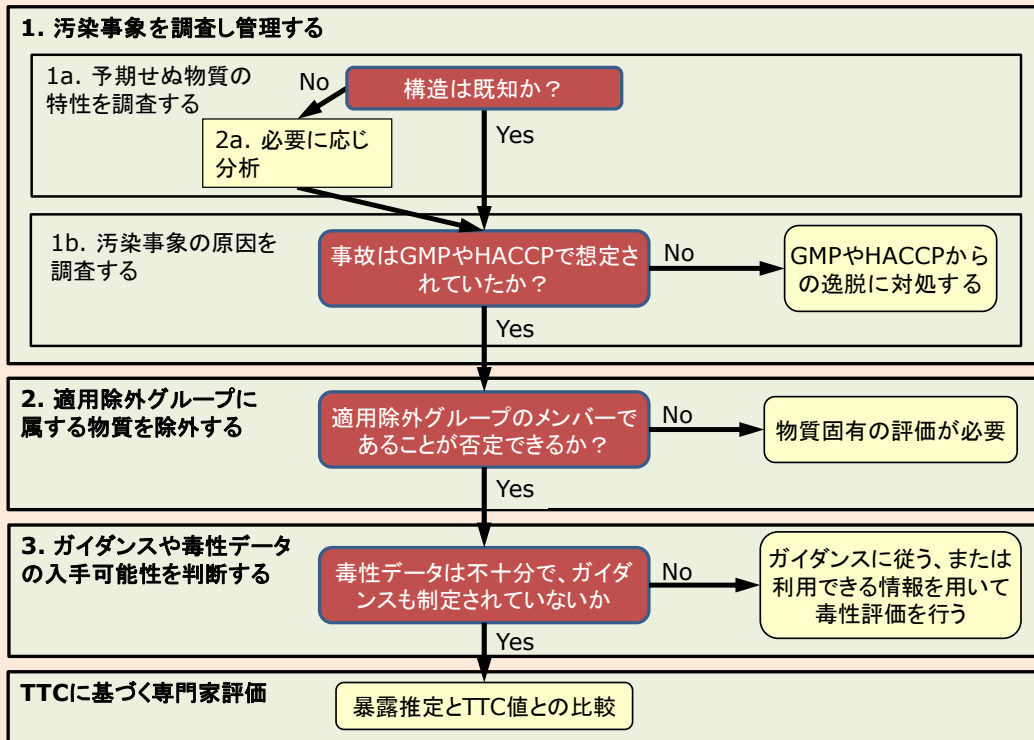
TTCアプローチの不適合要件

(3) ガイダンス値が設定されている、または個別評価を実施するための十分な毒性データがある

- 化学物質固有の正式なリスク評価/ガイダンス値(ADI、TDIなど)の設定が行われていれば、TTC適用は無効である。
- 毒性データが十分に存在し、当該物質に固有な安全性評価ができるようであれば、それらのデータを用いるべきである。
 - ・TTCのような一般的な閾値は適用すべきではない
- 化学物質に固有な評価を行うと、リスク管理に設定する規制値は、より高い(より緩和された)値となることが予想される。
 - ・一般的にTTCアプローチは、その導出や使用にあたり、安全サイドに立った複数の仮定を置いている

Canady et al. 2013

TTC適用の妥当性評価－アクションと判断(2,3の順番は任意で良い)



Canady et al. 2013を参考にして作成

Canady et al. 2013

1a. 汚染事象を調査し管理する

- 予期せぬ物質の性質を調査する
 - ・ 化学組成と化学構造データが化学分析によって得られれば、多くの場合、オンラインツールにより物質の同定情報を補完することが可能
 - ・ TTCアプローチの開始可否判断に必要

1b. 汚染事象の原因を調査する

- 汚染の原因調査は、予期せぬ物質が初めて検出された際、ただちに開始する
 - ・ その他のステップを並行して行ってもよい
- 原因の特定後、汚染事象の回避可能性を検討する
 - ・ 無理なく想定され回避可能なエラーに起因する汚染事象か？
 - ・ GMPではカバーされずまたHACCP計画でも認識されていない不測の事態に起因する事象か？

2. 適用除外グループに属する物質を除外する

- TTCの適用除外グループに属する物質か否かを判断する(前出の表 参照)

3. ガイダンスや毒性データの入手可能性を判断する

- 既存の国または国際的な規制上のガイドラインの調査する
- 公式ガイダンスがまだ策定されていない場合、毒性試験データを調査し、安全性評価が可能かどうか評価する

Canady et al. 2013

事例1 残留農薬の混入

加工用原料コーヒー豆に、
ペルメトリン(農薬)が60～
80 ppbレベルで混入

- 原因調査:
- ・生産者での散布スケジュールは許容可能
 - ・GMP・農業生産工程管理(GAP)・HACCP計画違反が原因ではない
- 適用除外グループ：該当せず
- ガイダンス・毒性データ：コーデックスに最大残留基準の設定あり
- 判定：公式ガイダンスが有効であり、TTCアプローチの適用は不適切

事例2 環境汚染物質の混入

冷凍シーフードミックスに
デカブロモジフェニルエー
テル(難燃剤)が0.5 ppb
混入

- 原因調査:
 - ・原料のナマズの汚染
 - ・decaBDEは環境汚染物質でありGMP違反によるものではない
 - ・生産(養殖)場所での検査でが検査時点での汚染なし
- 適用除外グループ: 生物濃縮性があり得る
⇒適用除外グループに分類すべきである
- 判定: TTCアプローチは適用できない

事例3 マイコトキシン生成

コーヒー豆に60~80 ppb
レベルのオクラトキシンA
が混入

- 原因調査:
 - ・栽培者から得られた豆は換気の悪い部屋に貯蔵されていた
 - ・マイコトキシン生成・増加の原因
 - ・適用可能なHACCP計画から逸脱
- ガイダンス・毒性データ: JECFAに暫定的耐容週間摂取量の設定あり
- 判定: TTCアプローチは不適切

Canady et al. 2013

事例4 揮発性真菌代謝物の汚染

乾燥スープミックスにかび臭

- ・材料の乾燥マッシュルームに20 pptのトリブロモアニソールを検出
- ・スープミックス中 2 ppt 相当

- 原因調査:
 - ・木製パレットに使用された2,4,6-トリブロモアニソールが真菌により代謝されて生成
 - ・生成は予期できなかった
 - ・GMP・HACCP計画違反が原因ではない
- 適用除外グループ：該当せず
- ガイダンス・毒性データ:
 - ・公的ガイダンスなし
 - ・毒性データのレビューは最近公表
- 判定：TTCによる意思決定支援の適用範囲内

事例5 潤滑油の汚染

菓子製品に潤滑油を検出

- 成分であるアルキル化ジフェニルアミンには懸念があると判断
- アルキル化ジフェニルアミンとして40 ppb

- 原因調査:
 - ・機器の故障による潤滑油の漏えい
 - ・機器の故障は HACCP計画では予想されず、GMP逸脱の影響によるものでもない
- 適用除外グループ: 該当しない
- ガイダンス・毒性データ: ガイダンスなし、毒性データほとんどなし
- 判定: TTCアプローチの適用候補

Canady et al. 2013

事例6 加工中精製した未同定化学物質

クラッカー製品に予期しないピークを検出

・推定濃度50 ppb未満

■原因調査:

・GMP/HACCPの逸脱なし

■適用除外グループ:

・専用分析で除外グループメンバーではない

・高発がん物質の構造アラートなし

■ガイダンス・毒性データ: 未同定物質であり適用外

■判定: TTCアプローチが適切

Koster et al. 2014

A novel safety assessment strategy for non-intentionally added substances (NIAS) in carton food contact materials

概要

- 食品接触材料(FCM; food contact materials)から移行抽出物には、低濃度で存在する多くの未知物質が含まれている可能性がある。しかし、すべての潜在的NIASを同定して健康影響評価することは困難で、膨大な時間を要する。
- 食品接触材料中の非意図的に添加された物質(NIAS)の存在が安全性に問題を生じないことを証明する
- 食品接触材料中に、低暴露レベルで存在する未知物質の複合混合物に関して、科学的で実際的な安全性評価の戦略(complex mixture safety assessment strategy, CoMSAS)を構築した。
- 毒性学的に関連性のある物質と関連性がない物質を区別することにより、潜在的に健康に懸念のある物質に焦点を当てて、評価する。暴露が健康と関連性がないとみなされる特定の閾値より、暴露が少ないと予測される物質を除外する。
- 3種類の食品包装ボール紙試料から食品に移行する可能性のある未知のNIASの安全性評価に、CoMSAS法を適用。

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

EFSA(2011)

EFSA Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF)
Scientific Opinion on the criteria to be used for safety evaluation of a
mechanical recycling process to produce recycled PET intended to be used
for manufacture of materials and articles in contact with food

EFSA Journal 2011;9(7):2184

概要(1)

➤ PETリサイクルプロセスの安全評価基準を作成

➤ 安全性評価の考え方

- ・リサイクルPET中の汚染物質濃度(Cres)が、リスクが無視できる濃度(Cmod)よりも低いかどうかから判定

➤ リサイクルPET中の汚染物質濃度(Cres)

=原料PET(使用済みPET)中の濃度 × (1-除去率)

- ・原料PET中の濃度: EUの調査に基づき、最悪シナリオを想定
3 mg/kg と設定
- ・除去率(Eff; %): リサイクルプロセス中で汚染物質が除去される割合
 - ・一組の模擬汚染物質(サロゲート)を用いた負荷試験により決定
 - ・パイロットプラントなどを用いて試験実施

EFSA(2011)

概要(2)

➤リスクが無視できる濃度(C_{mod})

- ・リスクが無視できるヒト摂取量(食品経由)と、包装材料(リサイクルPET)から食品への移行量から算出

■リスクが無視できるヒト摂取量

- ・遺伝毒性の構造アラートを有する化学物質に対する、ヒト暴露閾値を採用
⇒0.0025 µg/kg 体重/日(=0.15 µg/人/日)

■リスクが無視できる食品中の濃度上限値(=包装材料からの移行量)

- ・最も保守的なシナリオとして以下を想定
 - ・体重5 kgの幼児が、100%リサイクルPET製ボトルから、水 0.75 L/日を消費
 - ・飲料水(食品)中濃度の上限値 0.017 µg/kg

■リスクが無視できるリサイクルPET中の濃度上限値

- ・食品中濃度上限値から、汚染物質の移行推定値を用いて逆算

■食品中濃度上限値の設定

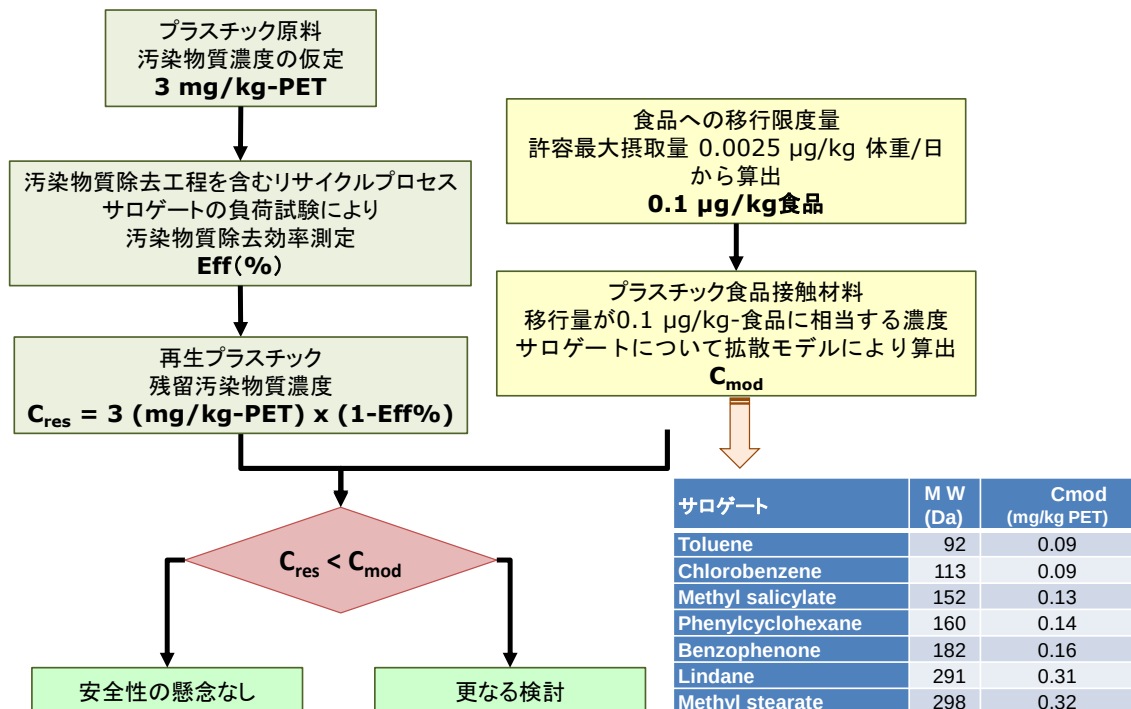
- ・一般的な拡散モデルを用いた移行量推定は、5~100倍過剰
- ・5倍過剰として、食品中濃度上限値を0.1 µg/kg (0.017 x 5)と設定、逆算に使用

■移行量0.1 µg/kgに相当するリサイクルPET中濃度(C_{mod})

- ・一連のサロゲートについて、拡散モデルを用いて算出

EFSA(2011)

評価スキームにおける重要なパラメータ間の相互関係



EFSA 2011を参考にして作成

EFSA(2014)

EFSA Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF)
Scientific Opinion on the safety assessment of the process "Phoenix - ESPS",
used to recycle post-consumer PET into food contact materials

EFSA Journal 2014;12(5):3647

➤PETリサイクルプロセスの安全評価

- ・Phoenix - ESPS技術プロセスについて評価
 - ・米国Phoenix Technologies Intl LLC社のリサイクルプロセス
- ・PET容器から粉体としてPETをリサイクル
- ・ほぼ全量、食品接触材料製造用に使用予定
- ・リサイクル材料、成形品は、種々の食品の室温長期保存に使用;食品に直接接触する
- ・リサイクルプロセスの第2、第3ステップで、汚染物質除去

➤リサイクルプロセスにおける汚染物質除去率

- ・除去率(Eff; %):パイロットプラントにより試験実施
 - ・一組の模擬汚染物質(サロゲート)を用いた負荷試験

サロゲート	汚染除去前 サロゲート濃度 (mg/Kg PET)	汚染除去後 サロゲート濃度 (mg/Kg PET)	除去率 (%)
Toluene	119.3	<0.1*	>99.9
Chloroform	214.8	0.2	99.9
Phenylcyclohexane	15.5	<0.1*	>99.4
Benzophenone	258.9	0.7	99.7
Lindane	28.3	2.2	92.2

*未検出
(検出限界:0.1 mg/kg PET)

EFSA(2014)

EFSA Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF)
Scientific Opinion on the safety assessment of the process "Phoenix - ESPS",
used to recycle post-consumer PET into food contact materials

EFSA Journal 2014;12(5):3647

➤リサイクルプロセスにおける汚染物質除去率

- ・除去率(Eff; %):一連のサロゲートについて、パイロットプラントにより負荷試験実施
 - ・CresとCmodを比較 ⇒いずれもCres < Cmod

➤結論

- ・Phoenix ESPSリサイクルプロセスでは、負荷試験と同条件での稼働と原料に関する一定条件が満たされれば、食品に接触した使用済みのPETの**想定されるすべての偶発的な汚染を、ヒト健康リスクに対する懸念を生じない濃度**まで、低減させることが可能である。
- ・したがって、Phoenix ESPSプロセスにより得られた**リサイクルPET**には、**安全性に関する懸念は考えられない。**

サロゲート	Eff (%)	Cres(mg/Kg PET)	Cmod(mg/kg PET)
Toluene	>99.9	<0.003	0.09
Chloroform	99.9	0.02	0.10
Phenylcyclohexane	>99.4	<0.003	0.14
Benzophenone	99.7	0.009	0.16
Lindane	92.2	0.23	0.31

食品接触材料へのTTC概念を適用するための 拡張データセット構築

Pinalli et al. 2011

Threshold of toxicological concern approach for the risk assessment of substances used for the manufacture of plastic food contact materials

Trends in Food Science & Technology 22 (2011) 523~534

概要

- TTCアプローチが、プラスチック製食品接触材料(food contact materials, FCM)の製造に用いられる物質の評価に適用できるかどうかを検討
- FCMに使用されている232物質を用い、当初のMunroデータセットと比較
 - ・FCM用232物質：経口動物試験に基づいた十分な評価済み
- Cramer分類におけるクラスIとIIIとの分別は妥当
 - ・MunroらおよびFCMの両データセットとも、最低位のNOELを有する物質はCramerクラスIIIに属していた
- TTCアプローチは妥当
 - ・物質ごとに、対応するTTC値とそれぞれのNOELから導出した耐容摂取量とを比較
 - ・今回調査の845化合物の96%については、個別物質の完全なリスク評価に比べて、Munroら(1996)の提案したTTC法はより保守的(消費者にとって、より保護的)
 - ・それ以外の大部分の物質には、TTCアプローチ適用除外の要件である特定官能基の存在を確認
- TTCアプローチは、毒性データが得られていない一連の物質に対して、評価の優先順位付けするための有用なツールとなり得る

方法

- TTCアプローチが、プラスチック製食品接触材料(food contact materials: FCM)の製造に用いられる物質の評価に適用できるかどうかを検討
- FCMに使用されている232物質を用い、当初のMunroデータセットと比較
 - ・FCM用232物質：経口動物試験に基づいた十分な評価済み
 - ・Cramer分類結果の比較、TTC値と毒性評価結果との比較
- Cramer分類
 - ・TTC適用除外クラスに属する物質も分類実施
 - ・専門家判断により実施(ツールは使用せず)
- FCM 232物質のNOEL
 - ・TDIのみ得られ、そのベースであるNOEL/安全係数(SF)は得られず
 - ・TDIにSF(=100)を掛けて「みなしNOEL(surrogate NOEL)を算出
- TTCアプローチと試験データに基づく毒性評価結果との比較
 - ・次式による Ψ 比を採用
$$\Psi = \text{NOEL}(\text{mg/kg bw/日}) \times 60 (\text{kg}) / \text{TTC}(\text{mg/ヒト/日}) \times 100$$
係数60(kg): TTC値導出時にMunroらが採用した成人の体重
 - ・ $\Psi > 1$: TTCアプローチは一連の毒性データに基づいた化学物質の完全な評価に比べ保守的
 - ・ $\Psi \leq 1$: 保守的ではない
- 統計的解析は未報告
 - ・別途報告予定

結果(1)

- 拡張データセット(Munro+FCM) 845物質
 - ・当初のMunroらのデータセット 613物質+FCM製造用物質232物質
- FCMデータセットのNOEL分布からCramerクラスIとIIIの分別の妥当性が裏付けられた
 - ・FCMデータセットの、最低位のNOELを有する物質は、すべて、クラスIIIに分類
 - ・Munroらのデータセットにおいても同一傾向
- TTCアプローチの一般的な適用性は、さらに、以下の二つの観点から裏付けられた
 - ・累積分布曲線の類似性
 - ・拡張データセット(FCM + Munro)の累積分布曲線は、Munroデータセットの分布曲線に極めて近似
 - ・CramerクラスI 物質についてはわずかな相違があったが、クラスIII物質については曲線が重なりあった。
 - ・ Ψ 比
 - ・全データセットの96%の物質の Ψ が1よりも大
 - ・TTCアプローチは保守的であることが示された。

結果(2)

➤ $\Psi \leq 1$ の物質

- ・35物質(拡張データセットの4.1%)
- ・CramerクラスI およびクラスIII 物質が、それぞれ6物質および29物質
- ・これらの物質のNOELは累積分布の5パーセンタイル値未満
 - ・MunroらがTTC値設定に採用した値もNOEL累積分布の5パーセンタイル値

➤ 26物質には既定のTTCアプローチ適用除外要件あり

- ・適用除外要件: Cramerアプローチにより評価をするべきではない構造アラート/官能基
- ・有機スズのような有機金属化合物、有機りん酸エステル化合物、カルバメート、チオカルバメート、アゾキシ化合物、マイコトキシン、ステロイドおよび末端二重結合を有する化合物。
- ・一群のポリハロゲン化化合物も、適用除外物質として特定
- ・このことは、本研究で選択したアプローチの有効性を示している
- ・これらの物質に対してTTCアプローチを適用するべきではない。

➤ 9物質(拡張データセットの1.1%)は、TTCアプローチ適用除外要件に該当せず

- ・これらの物質は、TTCアプローチは、完全なリスク評価に比べて保守的ではない結果

➤ TTCアプローチを毒性情報が得られていない物質に適用しようとする場合の留意事項

- ・第一ステップ: 適用を制限する構造的な特徴の有無を確認
- ・TTCアプローチは、必ずしも常に保守的であるとは限らず、このような構造的な特徴を有する物質に対しては慎重な適用が必要

結論

➤ 拡張データセット(Munro+FCM)にTTCアプローチ適用(Munroらの方法)して比較

- ・拡張データセット 845物質
- ・Munroデータセット 613物質 + FCM 232物質

➤ 845物質の96%に関して、TTCアプローチではより厳しい結果

➤ TTCアプローチは、毒性データが得られていない一連の物質に対して評価の優先順位付けするための有用なツールとなり得る

➤ TTCアプローチで保守的ではない結果が得られる場合への対応検討をEFSAで実施中

- ・保守的ではない結果が得られる場合の構造的な特徴について、理解を一層深める
- ・本アプローチの適用制限をさらに特定する
- ・同一の方法論を既評価の殺虫剤活性成分に適用した検討をEFSAで実施中
(化学構造から導出されたTTC閾値に対する、経口毒性データから導出された摂食暴露閾値の比)

反復投与毒性(RDT)に関する 統合試験戦略

Oluczkiewicz et al. 2013

The OSIRIS Weight of Evidence approach: ITS for the endpoints repeated-dose toxicity (RepDose ITS)

Regulatory Toxicology and Pharmacology 67 (2013) 157–169

概要

- 反復投与毒性試験(RDT)に関する統合試験戦略(Integrated Testing Strategy: ITS)を策定
 - ・EUの研究プロジェクトFP6の一つのプロジェクトであるOSIRISにおける研究
 - ・2007/4月～2011年/9月
 - ・OSIRIS: Optimized Strategies for Risk Assessment of Industrial Chemicals through Integration of Non-Test and Test Information
(非試験および試験情報の統合による工業化学品のリスク評価の最適化戦略)
- RDT-ITSでは、「古い」非ガイドライン試験の有効活用が主な着眼点
 - ・妥当性(validity)と適合性(adequacy)について評価方法を策定
- REACHにおける試験免除規定の一つに、EBW(Exposure Based Wavering: 暴露に基づく試験の免除)があり、EBW適用可否の判断基準にTTCを提案

背景

- EUのREACHでは、すべての化学品について試験データが求められている
 - ・膨大な試験が必要・・・コスト/時間の問題とともに多数の動物試験が必要
 - ・動物試験の削減は、安全性確保とともにREACHの目標である
- 登録用データ取得のための試験戦略が必要

OSIRISプロジェクト

- OSIRIS: Optimized Strategies for Risk Assessment of Industrial Chemicals through Integration of Non-Test and Test Information
(非試験および試験情報の統合による工業化学品のリスク評価の最適化戦略)
 - ・EUの研究プロジェクトであるFP6の一つのプロジェクト(2007/4月~2011年/9月)
- 目標: 規制上の意思決定の際、非試験情報活用の著しい増加と、これによる動物試験必要性の最低限化を図ることができるような、REACH規則に適合した統合試験戦略(ITS)の開発
- 以下の5項目についてITSおよびツールを開発
 - ・皮膚感作性・反復投与毒性・変異原性と発がん性・生物濃縮係数・水生生物毒性

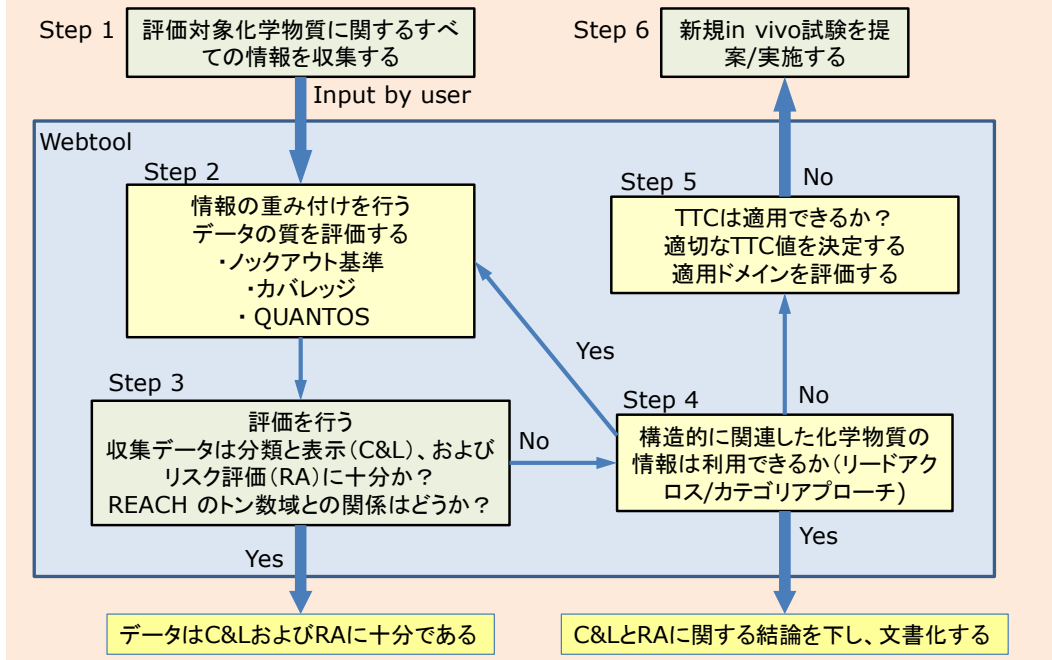
ITSの定義(Jaworska らが取りまとめた定義)

Jaworskaらは、先行する種々の文献を引用してITSの定義を以下のようにまとめた

- 概念的には、ITSは一連の決定ノードからなる階層的試験スキームであり、化学物質のハザードやリスクに関する意思決定をするための情報収集と推論の際に、さまざまなルートを取ることができるようになっている(Hengstler et al, 2006; Van Leeuwen et al, 2007)。
- ITS全体としての狙いは、複数の試験や非試験法により取得できた既存の情報を、新しいデータとともに効率的に活用し、統合することにある(Bassan and Worth, 2008)。
- 古典的な階層試験スキームとは対照的に、さまざまなソースから得られる情報を活用することにより、安全性評価の質が高まるとともに、情報入手量は最大限となり、かつ、試験の経費、所要時間、使用動物数は低減すると考えられている(JRC, 2005; Vermeire et al, 2007)。
- さらに、一連の試験系列のある段階で、次に選択すべき試験や試験群は、先行する試験から得られた情報によって導きだされると考えられている(Combes, 2007; Gallegos Saliner and Worth, 2007)。

Jaworska J, Gabbert S, Aldenberg T (2010). Towards optimization of chemical testing under REACH: A Bayesian network approach to Integrated Testing Strategies. Regulatory Toxicology and Pharmacology 57, 157-167

RepDose-ITSの概要



Tluczkiewicz et al. 2011を参考にして作成

step2 収集データの品質評価

- 評価対象の試験: Klimischコード2と3、およびKlimischコードが付与されていない試験
 - ・Klimisch コード1: リスク評価に用いるには十分な品質の試験であるため対象外
 - 4: 品質評価ができない試験であるため対象外
- 評価の観点
 - ・試験の文書化(信頼性: Reliability)
 - ・試験デザインの質(妥当性: Adequacy)
 - ・検査の範囲(有効性: Validity)

文書化の判定基準

➤ 文書化の判定基準ノックアウト基準：一つでも不備があれば、RAおよびC&Lには不適

No.	判定基準	内容
1	物質の同定	対象物質は同定されているか？
2		物質の純度は記載されているか？
3	試験生物種の特定	動物種は記載されているか？
4	試験デザインの記述	投与経路が記載されているか？

暴露推定法に関する文献

Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC)
EFSA Journal 2012a; 10 (7): 2750.

背景

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

暴露量の推定方法

食品中の濃度データの替りに、物質の食品への最大移行を計算するモデルを使用

<仮定>

- ・ヒトは特定のタイプの食品接触材料と接触する食品を毎日1kg摂取する
- ・その食品1kgは6 dm²の表面積を持つ立方体の形態である
- ・脂肪の多い食品は、純粋な脂肪を200 g以上含む食品を毎日摂取する可能性は低いという事実により、5までの低減係数を導入できる

<移行濃度の推定方法>

- 標準的食品模擬物質を使った移行試験における測定値から推定
- 食品接触材料中の当該物質の100%が食品へ移行すると仮定
- 包装関連速度定数及び食品関連取り込み特性を有する理論的な移行のモデル化
(移行を過大評価することを目的とする)

Meek 2013

International experience in addressing combined exposures: Increasing the efficiency of assessment

Toxicology 313 (2013) 185 – 189

概要

- 世界保健機関(WHO) 国際化学物質安全性計画(IPCS)は、複数の化学物質に対する**複合暴露の影響をより効率的に評価する方法**を開発した。
- 予測された複数の化学物質に対して同時暴露がある場合に、この方法を適用して評価効率を向上させる。
- 評価における資源の節約、研究の重要領域を設定する手法として有効。
- ポリ臭化ビフェニルを適用例として検討した。
- 問題形成に関する重要な内容、検討する化学物質のグループ化における予測ツールの役割、段階的評価に関する相対的な不確定性及び感受性に重点を置いた。

Meek 2013

内容

- 用語の調和: 関連用語としてより明確な記述用語を提言
例: 累積暴露(cumulative exposure, US EPA, 2007)は、「単一経路における複数の化学物質に対する暴露」(複数経路を含まない)
- 評価では、化学物質を、同一の作用機作及びまたは同一の標的細胞に作用する化学物質をグループ化した、用量相加性のある「評価群(assessment group)」として分析
- 問題の明確化: 最初に化学物質のグループ化の適切な範囲の検討、優先順位の検討を行う
 - ・暴露データの特質は何か? 例えば、重要な成分は知られているか?
 - ・暴露には、その背景が考慮されているか?
 - ・関連する時間枠内での同時暴露の見込みがあるか?
 - ・ある化学物質の評価群を検討するための論理的根拠は何か?
(構造活性相関(SARs)、定量的構造活性相関(QSAR)モデル、構造アラートまたはハザードに関するデータまたは他の生物学的データ(毒性または有効性)等の化学構造に基づいた予測情報から、成分が類似作用をするかまたは相互作用するかを検討。
例: QSAR tool box)

Meek 2013

内容

➤ 目的に適合する段階的評価: 暴露およびハザードの推定

暴露の階層化

- 階層0: 単純な半定量的暴露推定
- 階層1: 保守的な点推定値(point estimates)を用いた一般的な暴露シナリオ
- 階層2: 実際の測定データをともなった精緻化された暴露評価
- 階層3: 確率的な暴露推定値

ハザードの階層化:

- 階層0: 精緻化なしにすべての成分に関して初期用量付加(default dose addition)
- 階層1: 個々の出発点(POD; points of departure)に基づいた精緻化された効力(potency)、PODの精緻化
- 階層2: さらに精緻化された効力(例えば、相対効力係数(relative potency factors))及び作用機作に基づいたグループ化(MOA; mode of action)
- 階層3: ハザードに関する確率的な推定値を与えるための生理学に基づいた薬物動態または生物学に基づいた用量反応性のモデル化

- 階層0の事例研究では、汚染物質それぞれの化学グループ固有のTTC値(Boobiset al. 2011)と上水中の汚染物質の測定値を比較し、得られた比の総和に基づいた追加的な評価の必要性が検討された。
- TTC法では、化学物質の構造特性及びデータベースの毒性データに基づいて、懸念がありそうにもないと見なされる暴露最小値(de minimis value)が設定される。これらのグループ特異的なTTC値は、決定的に重要な作用(無(毒性)影響量または観察された作用の発生率におけるわずかな増加に関するベンチマーク用量)に関する出発点(points of departure)の分布に基づいている。

Vera et al. 2014

Migration of odorous compounds from adhesives used in market samples of food packaging materials by chromatography olfactometry and mass spectrometry

Food Chemistry 145 (2014) 237–244

背景

- 多層構造の食品包装材料の製造には、接着剤が用いられる。
- 接着剤は、包装された食品と直接的に接触するものではないが、接着剤中の化合物は、基質を介して、接着剤から食品へ移行する可能性がある。

方法

- 多層構造の包装材料から擬似固形食品に移行した物質の濃度を算定し、包装された食品の感覚刺激性への影響を確認した。
- 包装材料: 5種類の異なる接着剤で製造された固形食品(トマト、ケーキ、クッキー、パン粉、小麦粉、または塩)または新鮮食品(ピザとペーストリー)の包装材料、合計12種類
- 擬似固形食品: Tenax®
- 移行物質の測定: GC-O-MS分析
 - 検出限界未満の濃度の化学物質は、高い修正頻度(MF%)(modified frequency)をもった臭気判定者が検出
- ヒトへのリスク推定: FDAの規定によるEDIを算出し、Cramer分類に該当するTTC値と比較

結果

- 多層構造の包装材料の製造に用いられている基質の多くは、ボール紙であった。
- 接着剤は、エチレン酢酸ビニルからなるホットメルト接着剤、可塑剤としてジエチレングリコールジベンゾエートを含むエチレン酢酸ビニル接着剤、デンプン、可塑剤としてトリアセチンを含むアクリル接着剤及びポリ酢酸ビニル(PVA)接着剤であった。
- 積層材料から25種類の異なる化合物が検出された。
- 質量分析の検出限界未満の濃度を示した最も多い化学物質は、食用酢、チーズ及びカンファー臭のある酢酸、酪酸及びシクロヘキサノールであった。
- 積層材料から検出された大部分の臭気化合物はCramer分類 I 物質であった。
- 検出された化合物の76%が、固形食品模擬物質に移行した。
- 食用酢、チーズ及びカンファー(camphor)臭のある酢酸、酪酸(butyric acid)及びシクロヘキサノールが、最も多い化合物であった。
- すべての移行データは、特定移行限度(Specific Migration Limit:SML)及びCramer分類に従って推奨されたTTC値未満であった。

結論

- 市場で食品包装に用いられている積層材料に使用されている接着剤から溶出する臭気のある化学物質の移行量は極めて低濃度である。
- これらの化学物質の同定には、GC-O-MS法を用い、検出限界以下の臭気化学物質は臭気判定者により、検出が可能である。
- 食品包装の積層材料に含まれる臭気化学物質が、包装された食品の特性に影響する可能性がある。
- 消費者の苦情から、製造コストの増加またはブランドの信用と市場占有率の損失が生じる可能性があるため、極めて低濃度の臭気化学物質の検出に本法を用いることは有用である。

