



Application and Extension of TTC in a Food Context:

Tenth Annual Food Safety Forum

Mitchell Cheeseman, Ph.D.
Tokyo Japan
November 19-20, 2012

Steptoe
STEPTOE & JOHNSON LLP

1



食品における 毒性学的懸念の閾値 (TTC) の適用とその発展

食品安全委員会セミナー
ミッチェル・チーズマン

東京
2012年11月20日

食品安全委員会事務局 仮訳

Steptoe
STEPTOE & JOHNSON LLP

2

Risk Management of Chemicals in Food

- Chemicals Enter the Food Supply at Low Exposures through Many Vectors
 - Food Packaging Components
 - Processing Chemicals
 - Flavors
 - Environmental Contaminants
 - Pesticide and Pesticide Contaminant Residues
 - Impurities in Food Ingredients
 - Regulators Must Prioritize the Use of Scarce Review Resources
 - Industry Must Make Risk Management Systems on a Daily Basis
-

3

Step toe
STEP TOE & JOHNSON LLP

食品中の化学物質のリスク管理

- さまざまな媒体を介して食品中に入ってくる微量の化学物質
 - 容器包装材
 - 食品加工用化学物質
 - 香料
 - 環境からの汚染物質
 - 農薬および汚染物質となる農薬の残留
 - 食品成分中の不純物
 - 規制当局省は、限られた評価情報源の活用に優先順位を設けるべき
 - 食品業界は、日々のレベルのリスク管理体制を構築しておくべき
-

4

Step toe
STEP TOE & JOHNSON LLP

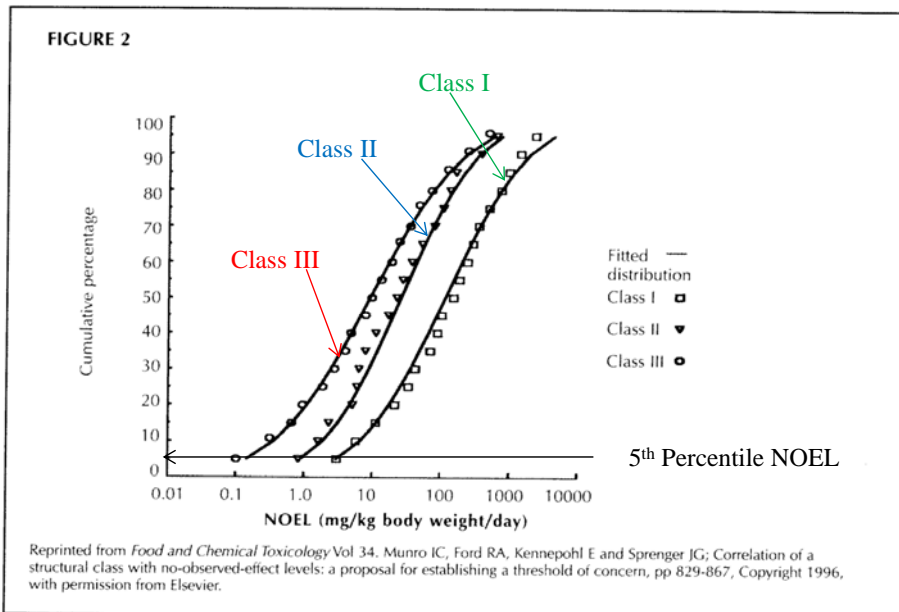
Closing In On Zero

- Continuous Improvement in Analytical Methods
 - Detection of smaller and smaller levels of chemicals
 - Need for review effort commensurate with likely risk
 - Categorization of uses of lesser concern
- Need for a risk-based framework for decision making
 - Risk depends on exposure
 - Exposure is often related to use

ゼロリスクに近づく

- 分析手法の継続的な改善により
 - より微量な化学物質が検出できるようになった
 - 起こり得るリスクに相応した評価を行う必要性
 - より小さい懸念を用いた評価方法を分類
- 意思決定のためのリスクに基づいた枠組みが必要
 - リスクは暴露の程度に依存する
 - 暴露は使用状況に関連することが多い

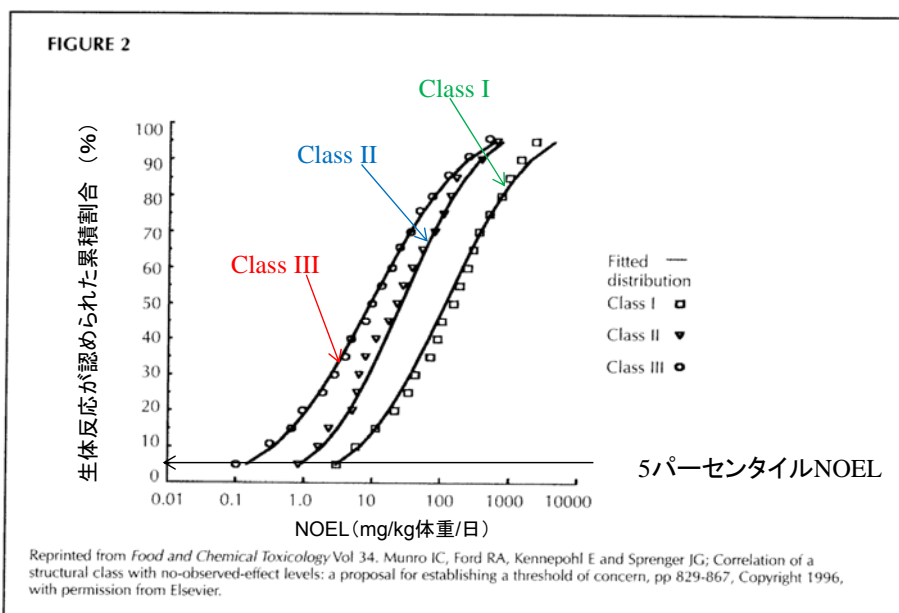
TTC Analysis



7

Steptoe
STEPTOE & JOHNSON LLP

TTC分析



8

Steptoe
STEPTOE & JOHNSON LLP

TTC Safe Human Exposure Levels

- Structural Class I – 1800 mcg/p/d
- Structural Class II – 540 mcg/p/d
- Structural Class III – 180 mcg/p/d*
- Assumes 60 kg body weight, applies 100-fold safety factor

ヒトにおける安全暴露量レベルでのTTC

- 構造クラス I の化学物質– 1800 µg/人/日
- 構造クラス II の化学物質– 540 µg/人/日
- 構造クラス III の化学物質– 180 µg/人/日*
- 体重60 kgと仮定、安全係数100を採用

Fraunhofer: RepDose studies vs Munro (1996) Studies

<http://www.fraunhofer-repdose.de/index.php>

- Evaluated the 181 compounds in RepDose with oral NOELs and compared the 5th percentile NOEL with Munro reported values.

Cramer Class	RepDose 5th % NOEL	Munro 5th % NOEL
III	0.4 mg/kg/day	0.15 mg/kg/day
II	(too few chemicals)	
I	23 mg/kg/day	3 mg/kg/day

FraunhoferのRepDoseを用いた試験 vs Munroの試験 (1996)

<http://www.fraunhofer-repdose.de/index.php>

- RepDose(データベース)に登録されている181種類の化合物がNOEL(無作用量)を用いて評価され、5パーセントノールNOELとMunroの報告値が比較された

Cramerによるクラス分け	RepDose 5パーセントノールNOEL	Munro 5パーセントノールNOEL
III	0.4 mg/kg/日	0.15 mg/kg/日
II	(該当する化学物質はほとんどなし)	
I	23 mg/kg/日	3 mg/kg/日

Kalkhof et al. 2011

Arch Toxicol
DOI 10.1007/s00204-011-0732-z

REGULATORY TOXICOLOGY

Threshold of toxicological concern values for non-genotoxic effects in industrial chemicals: re-evaluation of the Cramer classification

H. Kalkhof · M. Herzler · R. Stahlmann ·
U. Gundert-Remy

- Data from a regulatory database selected from studies performed according to OECD 407 and 408
- 813 chemicals.
- NO overlap with Munro database

13

Step toe
STEP TOE & JOHNSON LLP

Kalkhofら 2011

Arch Toxicol
DOI 10.1007/s00204-011-0732-z

REGULATORY TOXICOLOGY

Threshold of toxicological concern values for non-genotoxic effects in industrial chemicals: re-evaluation of the Cramer classification

H. Kalkhof · M. Herzler · R. Stahlmann ·
U. Gundert-Remy

- 規制データベースのデータは、OECD407および408のガイドラインに従って実施された試験から選ばれた
- 813種類の化学物質
- Munroのデータベースと重複なし

14

Step toe
STEP TOE & JOHNSON LLP

Kalkhof et al. 2011

- Reported nearly identical TTC values for Cramer Class I and somewhat higher values for Cramer Classes II and III.

Cramer Class	Munro TTC		Kalkhof TTC (ug/kg/day)
	(ug/day)	(ug/kg/day)	
III	90 ug/day	1.5 ug/kg/day	13 ug/kg/day
II	540 ug/day	9 ug/kg/day	25 ug/kg/day
I	1800 ug/day	30 ug/kg/day	25 ug/kg/day

Kalkhofら 2011

- TTC値 (Cramerによるクラス I) はMunroのTTC値とほとんど同じだったが、やや高いTTC値 (Cramerによるクラス II、III) も認められた

Cramer による クラス	Munro TTC		Kalkhof TTC (μg/kg/日)
	(μg/日)	(μg/kg/日)	
III	90 μg/日	1.5 μg/kg/日	13 μg/kg/日
II	540 μg/日	9 μg/kg/日	25 μg/kg/日
I	1800 μg/日	30 μg/kg/日	25 μg/kg/日

Current Food Packaging Applications for TTC

- FDA Regulated
 - Threshold of Regulation Reviews
 - FDA Food Contact Reviews (to supplement data gaps)
 - Generally Recognized as Safe Determinations
 - EFSA Regulated
 - Food Contact Uses Not Fully Harmonized
 - Colorants, solvents, and polymer production aids
 - Non-intentionally added substances (oligomers)
 - Certain aids to polymerization
 - Paper additives
-

17

Step toe
STEP TOE & JOHNSON LLP

食品の容器包装材へのTTCの最近の適用

- 米国食品医薬品庁 (FDA) の規制
 - 規制閾値の評価
 - FDAによる食品接触の評価 (データギャップ^oを補完するため)
 - GRASの決定
 - 欧州食品安全機関 (EFSA) の規制
 - 容器包装材への使用については十分に一致していない
 - 着色料、溶剤、ポリマー製造補助剤
 - 非意図的に添加された物質 (オリゴマー)
 - 重合のための特定補助剤
 - 紙用添加剤
-

18

Step toe
STEP TOE & JOHNSON LLP

TTC—Food Contact Materials

- FDA
 - Concerned primarily with cancer below 150 mcg/p/d
 - Requests 2 mutagenicity tests
 - Utilizes structure activity analysis to supplement review*
 - Has judged SAR as protective as tests**
- TTC
 - Concerned with cancer below 90(180) mcg/p/d
 - Utilizes structure activity analysis to identify cancer hazards
 - Compatible with QSAR methods for predicting mutagenicity test results and carcinogenicity

*Bailey et al. *Reg Tox Pharma*, 2005

**Cheeseman *Food Add Cont*, 2005; Mayer et al. *Reg Tox Pharma*, 2008

TTC—食品接触材

- FDA
 - 150 µg/人/日以下で主にがんに関係
 - 2種類の変異原性試験を要求
 - レビューを補完するため構造活性分析を活用*
 - 構造活性相関(SAR)は試験に匹敵するほどヒトの健康保護に有用**
- TTC
 - 90(180) µg/人/日以下で主にがんに関係
 - がんの原因となるハザードを特定するため構造活性分析を活用
 - 変異原性試験結果と発がん性を予測するための定量的構造活性相関(QSAR)手法と一致

*Bailey et al. *Reg Tox Pharma*, 2005

**Cheeseman *Food Add Cont*, 2005; Mayer et al. *Reg Tox Pharma*, 2008

TTC—Food Contact Materials

- EFSA
 - Concerned primarily with cancer below 150 mcg/p/d (migration)
 - Requests 3 mutagenicity tests (2 in future?)
 - Has endorsed TTC as useful for safety assessment of low chemical exposures
 - Has demonstrated that TTC is more protective than the existing review process for food-contact materials in over 96% of cases*
 - Sponsored research demonstrates the utility of QSAR to predict genotoxicity**
- TTC
 - Concerned primarily with cancer below 90 (180) mcg/p/d
 - Utilizes structure activity analysis to identify cancer hazards
 - Compatible with QSAR methods for predicting mutagenicity test results and carcinogenicity

*Panelli et al. *Trends in Food Science and Tech.*, 2011

**JRC(Worth et al . 2010)

21

Steptoe
STEPTOE & JOHNSON LLP

TTC—食品接触材

- EFSA
 - 150 µg/人/日以下で主にがんに関係(移行)
 - 3種類の変異原性試験を要求(将来は2種類になる?)
 - TTCを微量の化学物質の暴露の安全性評価に有用であるとして承認
 - これまでの評価例の96%以上において、TTCは食品接触材の現行の評価プロセスよりもヒトの健康保護に有用であると実証*
 - 委託研究の結果、遺伝毒性を予測するためのQSARの有用性を実証**
- TTC
 - 90(180) µg/人/日以下で主にがんに関係
 - がんの原因となるハザードを特定するため構造活性分析を活用
 - 変異原性試験結果と発がん性を予測するための定量的構造活性相関(QSAR)手法と一致

*Panelli et al. *Trends in Food Science and Tech.*, 2011

**JRC(Worth et al . 2010)

22

Steptoe
STEPTOE & JOHNSON LLP

Pinelli et al. 2011

- Considered NOELs for 232 chemicals previously reviewed for food contact uses by EU authorities
- Compared the TTC with NOEL established by reviewers
- Use of the TTC was more conservative in 96% of the cases
 - Of the remaining compounds not addressed:
 - Some excluded by a broader structure activity analysis (Yang, Cheeseman)
 - Some are members of Cramer Class I
 - Only 1 compound would have no margin of safety when its NOEL was compared with the Cramer Class III threshold

Pinalli ら 2011

- 食品接触材への使用目的でEU当局によってすでに評価された232種類の化学物質について、NOELを考慮した
- TTCを、評価者によって設定されたNOELと比較した
- TTCを活用することによって、これまでの評価例の96%において、より安全側に立った暴露量を示した
 - 残りの化合物については言及なし:
 - いくつかの化合物は、より広範な構造活性分析により除外された (Yang, Cheeseman)
 - いくつかの化合物はCramerによるクラスIであった
 - 1種類の化合物のNOELがCramerによるクラスIIIの閾値と比較された結果、安全域を持たなかった

EFSA /ESCO Working Group 2011

- Considered the application of TTC to the assessment of food contact substances in uses not fully harmonized.
- Endorsed the use of TTC for non plastic food contact materials
- Endorsed the use of SAR and QSAR for bridging gaps in data

EFSA /ESCO ワーキンググループ 2011

- EFSA/ESCO間で十分に一致していない食品接触材の評価にTTCの活用が考慮された
- 非プラスチック製の食品接触材の評価にTTCを活用することが承認された
- データギャップを埋めるためにSARおよびQSARの活用が承認された

Flavors

- FDA
 - No formal acceptance but...FEMA reviews
 - FDA adopted a comparable safety assessment approach in its Redbook
 - FDA has received FEMA monographs for decades
 - FEMA has reviewed over 3000 flavors
 - Over 50 years with little or no enforcement activity

香料

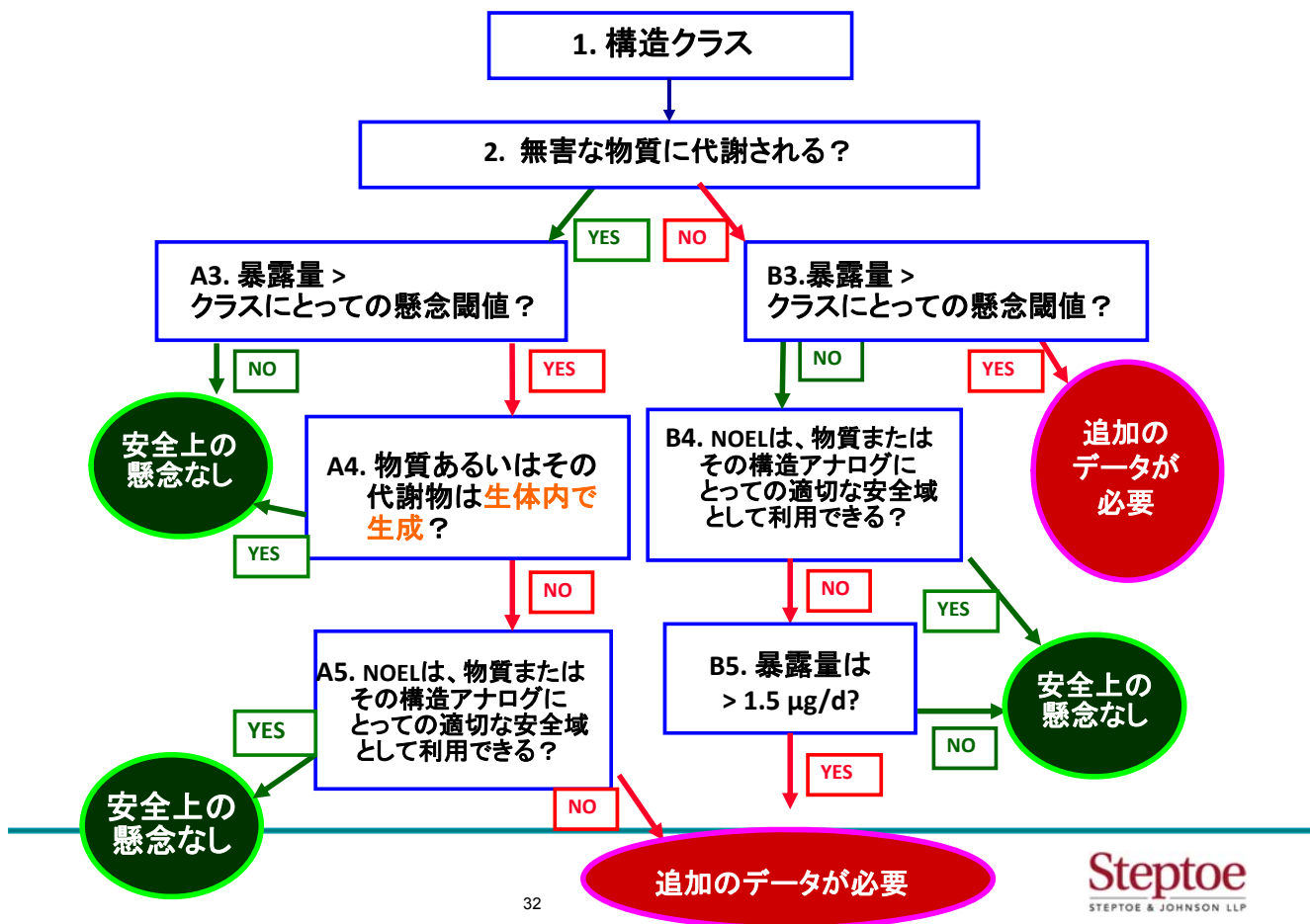
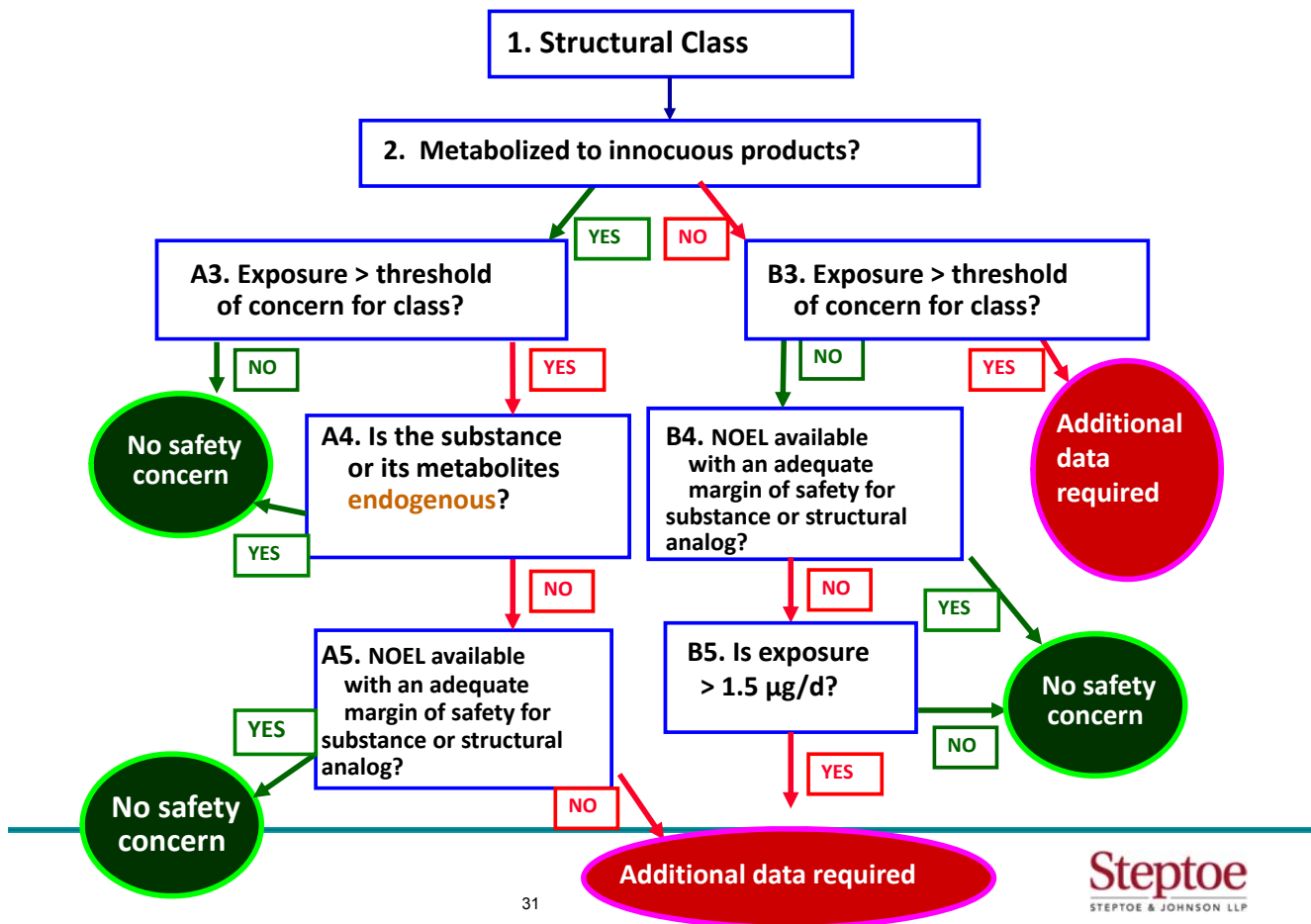
- FDA
 - 公式な承認はしていないが...FEMAの評価
 - FDAは、レッドブック (Toxicological Principles for the Safety Assessment of Direct Food Additives and Color Additives Used in Food) の中で、比較安全性評価手法を採用
 - FDAは何十年にもわたって、FEMAの研究論文を入手
 - FEMAは3000種類以上の香料を評価
 - 50年以上、強制力を伴った措置がほとんどないか全くない状態

Flavors

- JECFA and EFSA
 - Formally adopted a modified TTC approach for assessment of flavors
 - Application of metabolic analysis (structural class)
 - Comparison of exposure with appropriate TTC
 - Varying use of genotoxic thresholds
 - JECFA has evaluated over 2100 chemically distinct flavors
 - EFSA has evaluated over 2500 Flavors

香料

- JECFA および EFSA
 - 香料の評価に修正TTCアプローチを正式に採用
 - 代謝解析の適用（構造クラス）
 - 適切なTTCと暴露量の比較
 - 遺伝毒性閾値の様々な活用
 - JECFAは、2100種類以上の化学的に異なる香料を評価
 - EFSAは、2500種類以上の香料を評価



EFSA Opinion on TTC

- Chemoinformatics Analysis
- To assess whether the chemical structures in the two main datasets underpinning the TTC approach (the Munro et al. and CPDB datasets) were adequately representative of chemical space and therefore of the 'world of chemicals' in general.
- To critically evaluate the Cramer scheme on classification of chemical structures to assess whether it is robust.
- To explore whether the TTC approach could be refined and improved by incorporating physicochemical data (experimental and computed) or toxicity data generated by nontesting methods such as Quantitative Structure-Activity Relationships (QSARs).

TTCに関するEFSAの意見

- ケモインフォマティクスを用いた分析
- 2つの主なデータセット(Munroら および Carcinogenic Potency Project (CPDB)のデータセット)に含まれているTTCアプローチに根拠を与える化学構造が、化学的環境ひいては‘化学物質の世界’一般を適切に代表しているかどうか調べること
- 化学構造の分類に関するCramerの案が汎用性のあるものかどうかを評価するために、その案をしっかりと査定すること
- 物理化学的データ(実験データおよび計算データ)あるいは定量的構造活性相関(QSAR)のような非実験方法で得られた毒性データを組み入れることによって、TTCアプローチが精緻化でき、改良することができるかどうか検討すること

EFSA Opinion on TTC

- Munro compounds divided into three groups based on hazard
 - $\text{Log}(1/\text{NOEL}) < 0.2$; $0.2 - < 1.5$; ≥ 1.5
- 192 High Hazard Compounds; 227 Medium Hazard Compounds; 168 Low Hazard Compounds
- 93.3% of High Hazard Compounds Classified in Class III
 - 5.2% in Class I and 1.5% in Class II
- 47.6% of Low Hazard Compounds Classified as Class I
 - 45.8% in Class III and 6.5% in Class II

TTCに関するEFSAの意見

- Munroのデータセットの化合物は、有害性に基づいて3グループに分けられた
 - $\text{Log}(1/\text{NOEL}) < 0.2$; $0.2 - < 1.5$; ≥ 1.5
- 有害性の高い化合物192種類; 有害性が中程度の化合物227種類; 有害性の低い化合物168種類
- 有害性の高い化合物の93.3%はクラスIIIに分類された
 - 5.2%がクラスI、1.5%がクラスII
- 有害性の低い化合物の47.6%はクラスIIに分類された
 - 45.8%がクラスIII、6.5%がクラスII

EFSA Opinion on TTC

- TTC may be useful for assessing the safety of low level exposures in:
 - Substances in food contact materials and their impurities and breakdown products
 - Metabolites of feed additives formed in target species not covered by tests in laboratory species
 - Technological feed additives

TTCに関するEFSAの意見

- TTCは以下の物質の低用量暴露の安全性を評価するのに有用となり得る：
 - 食品接触材に含まれる物質とそれらの不純物、および分解産物
 - 実験動物種を使った試験方法由来の代謝物ではなく、飼料添加物を摂取した動物の体内で生成された代謝物
 - 合成飼料添加物

EFSA Opinion on TTC

- TTC may be useful for assessing the safety of low level exposures in:
 - Flavoring substances in feed
 - Trace contaminants on food or feed, including bottled water
 - Impurities and breakdown/reaction products in food additives
 - Plant metabolites and degradates of pesticide active substances (Brown et al. 2009)

TTCに関するEFSAの意見

- TTCは、以下の物質の低用量暴露の安全性を評価するのに有用となり得る：
 - 食品中の香料物質
 - ボトル入り飲料水を含む食品あるいは飼料の微量汚染物質
 - 食品添加物中の不純物、分解産物、反応生成物
 - 植物中での農薬活性物質の代謝産物と分解産物 (Brownら. 2009)

EFSA Opinion on TTC

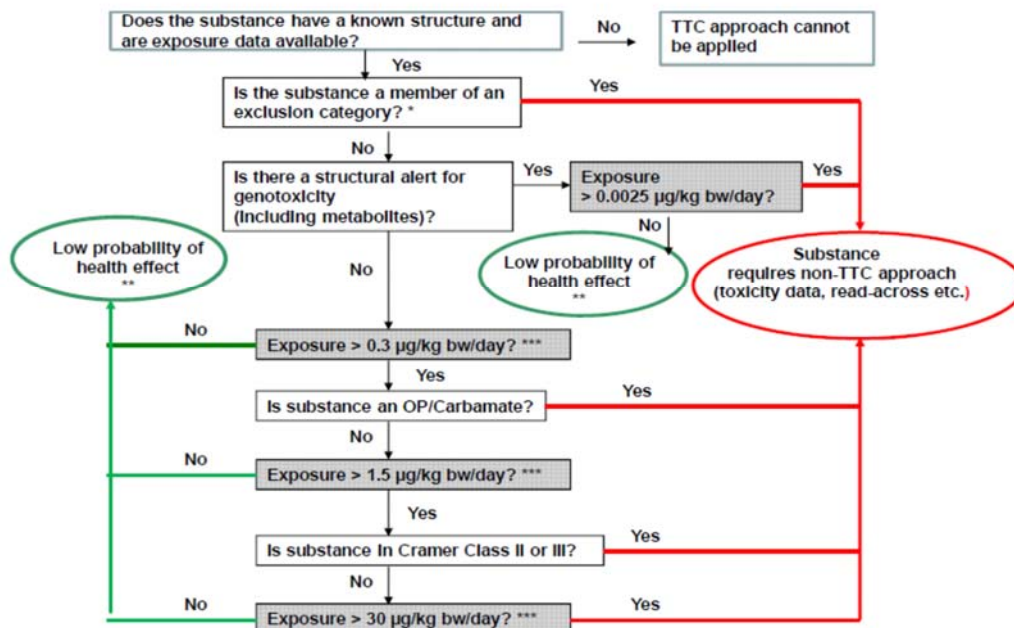
- The Cramer classification scheme performs better in identifying high potency substances than low potency substances, confirming that it tends to be conservative.
- The Cramer classification scheme was also found to be conservative when applied to carcinogens in the CPDB dataset, not all of which are genotoxic; thus its use within the TTC approach is broadly protective, not only with respect to chronic toxicity but also for carcinogenicity where the mode of action is non-genotoxic.
- Molecular descriptors most closely correlated to chronic toxicity (NOEL values) improves the Cramer Classification scheme. QSAR and SAR will improve the utility of the TTC approach.

TTCに関するEFSAの意見

- Cramerによる分類法は、効果の弱い物質よりも効果の強い物質を特定することによく機能し、より安全側に立つ傾向があることを裏づけている
- Cramerによる分類法は、また、CPDBのデータセットに含まれる発がん性物質(そのすべてが遺伝毒性を示しているわけではない)に適用された場合は、より安全側に立ったものと考えられる。従って、TTCアプローチの範囲内での使用は、慢性毒性に関してのみならず発現様式が非遺伝毒性を示す発がん性に関してはヒトの健康保護に有用である
- 慢性毒性 (NOEL値) と最も密接に関連している分子記述子がCramerによる分類法を改善する。QSARおよびSARはTTCアプローチの有用性を高めると思われる

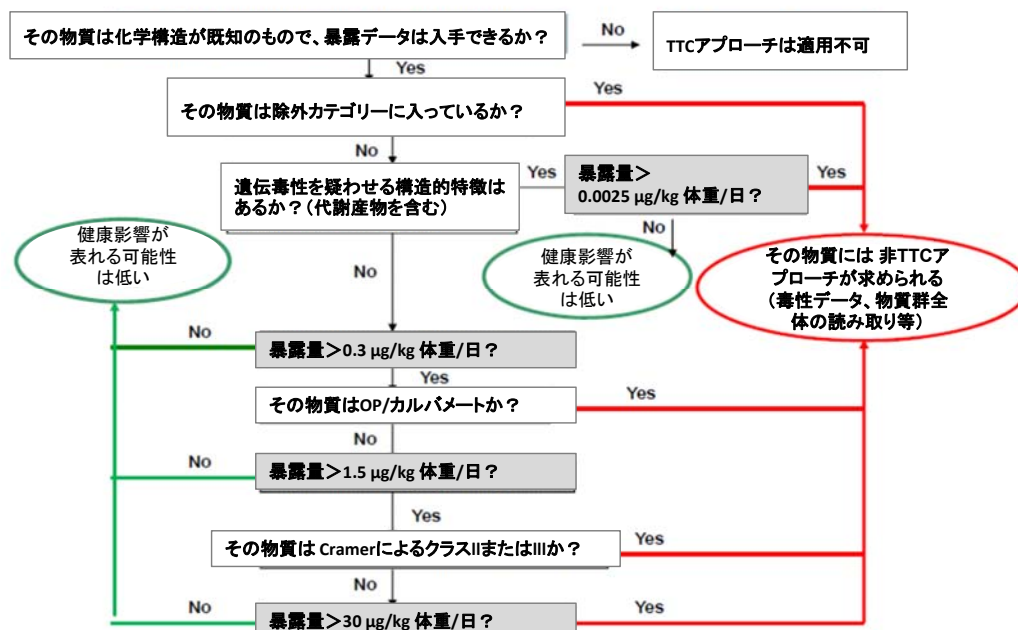
EFSA Generalized TTC Scheme

Generic scheme for the application of the TTC approach



EFSAにおけるTTC適用の一般的なしくみ

TTCアプローチの適用のための一般的なしくみ



Brown et al. 2009

- Tested application of TTC to 100 pesticide actives previously assessed by European Authorities
- The appropriate TTC was protective for 96% of the substances reviewed
- The remaining compounds are all likely to be conservative based on factors/judgments in the assessment

Brown ら 2009

- 欧州当局によりすでに評価された100種類の農薬へのTTCの適用が検証された
- 評価済みの物質の96%で、適切なTTCがヒトの健康保護に有用であった
- 残りの化合物は、評価の中で、要因や判断に基づいてすべてより安全側に立った結果になる見込み

Scheme for a TTC Approach to Transformation Products of Pesticides

- The proposed scheme is based on that of Kroes *et al.* (2004) :
 - i. If the compound is or contains a non-essential metal; is a polyhalogenated dibenzodioxin, dibenzofuran or biphenyl; or is persistent; it needs to be assessed on a case by case basis.
 - ii. The compound should be assessed for genotoxic alerts. If there are any positive genotoxic alerts or positive genotoxicity data it should be checked to determine if it is from a class of potentially potent genotoxic carcinogens.
 - iii. If there are any alerts for genotoxicity but the compound is not from a class of high concern (see above) then the exposure should be compared with the TTC value of 0.0025µg/kg/bw/day.

農薬の変換生成物へのTTCアプローチのスキーム

- 提案されたスキームはKroesらのスキーム(2004)を基にしており、前述の通り改変されたものである：
 - i. 化合物が非必須金属(ポリ塩化ジベンゾダイオキシン、ジベンゾフラン、あるいはビフェニル)であるかそれらを含んでいる、あるいは分解されにくい場合は、ケースバイケースで評価される必要がある
 - ii. 化合物は遺伝毒性の可能性が評価されるべきである。遺伝毒性の可能性あるいは明らかな遺伝毒性を示すデータが見つかった場合は、それが潜在的に有力な遺伝毒性発がん物質のクラスによるものかどうかを判定するための確認作業が行われるべきである
 - iii. 遺伝毒性の可能性はあるが化合物が懸念度の高いクラス(上記参照)でない場合は、暴露量を0.0025µg/kg体重/日のTTCと比較すべきである

Scheme for a TTC Approach to Transformation Products of Pesticides

- iv. The additional consideration could include:
- a. A comparison with the active substance, if the identical alert is present but data show it does not result in any genotoxicity.
 - b. If the identical alert is present in the active substance but there are positive results *in vitro* the transformation product might need to be tested *in vitro*.
 - c. Whether the compound is a significant metabolite in rate (e.g. >20%) and it is reasonable to assume significant levels would be generated *in situ* during genotoxicity testing with the active substance.
 - d. Negative results in a battery of *in vitro* tests with the transformation product – it is not normally sufficient to test for only the end-point associated with the later identified by (Q)SAR.
 - e. Positive results *in vitro* would need to be investigated *in vivo*.

農薬の変換生成物へのTTCアプローチのスキーム

- iv. さらなる考慮事項には、以下のものが含まれる:
- a. 遺伝毒性の可能性を示す同一の要素が見られるがデータからは遺伝毒性が結論づけられない場合は、活性物質と比較する
 - b. 遺伝毒性の可能性を示す同一の要素が活性物質に見られるが *in vitro* では陽性だった場合、変換生成物を *in vitro* で試験する必要があるかもしれない
 - c. 化合物の成分中での代謝産物の比率が高い場合で存在するかどうか (たとえば、20%超)、そして、有意水準が活性物質の遺伝毒性試験中に *in situ* で生成されると仮定することは妥当である
 - d. 変換生成物を用いた一連の *in vitro* 試験の否定的な結果は、(Q)SAR によって後に特定される結果と関連するただ一つのエンドポイントの試験を実施するためには、通常は十分ではない
 - e. *In vitro* 試験での肯定的な結果は、*in vivo* の調査が必要になる

Scheme for a TTC Approach to Transformation Products of Pesticides

- v. If *in vivo* genotoxic concerns can be discounted for either then the compound should be assessed against the neurotoxic TTC of 0.3µg/kg bw/day.
- vi. For non-neurotoxic compounds, pyrethroids or neonicotinoids exposures should be compared with the Cramer class III TTC of 1.5µg/kg bw/day. If exposure is below this then the risk is negligible and the compound is not relevant. If exposure exceed the TTC then a compound specific assessment is required.

農薬の変換生成物へのTTCアプローチのスキーム

- v. *In vivo* で遺伝毒性の懸念が軽減され得る場合、化合物は、0.3µg/kg体重/日である神経毒性学的TTCに対して査定されるべきである
- vi. 神経毒性を示さない化合物にとって、ピレスロイドあるいはネオニコチノイドの暴露はCramerによるクラスIIIの1.5µg/kg体重/日というTTCと比較されるべきである。暴露量がこれより小さい場合は、リスクはごくわずかであり、化合物とは無関係と考えられる。暴露量がTTCを超える場合は、化合物に特化した評価が必要となる

Scheme for a TTC Approach to Transformation Products of Pesticides

- The compound specific assessment for points v and vi could include, but is not limited to:
 - Comparison of the structure to the parent – potential to use reference doses for parent;
 - Is there significant *in situ* production during tests with parent – potential to use reference doses corrected if necessary for % of production;
 - Do test data support setting of reference doses for the compound or demonstrate toxic potency relative to parent;
 - Is product naturally occurring at significant levels in the diet/in Cramer class II or I. [Because so few pesticide metabolites or transformation products are likely to be in Cramer classes I or II, for simplicity these are not included as steps in the formal scheme.]

農薬の変換生成物へのTTCアプローチのスキーム

- 前ページの「v」および「vi」で述べた化合物に特化した評価は、以下の点を含むがその限りではない:
 - もとの化合物との構造比較 — もとの化合物の参照用量を用いる可能性あり;
 - もとの化合物を用いた試験期間中に *in situ* で有意な生成が認められるか? — 必要に応じて生成量%に換算した参照用量を用いる可能性あり;
 - 試験データは化合物の参照用量を設定するのに役立つか? あるいは試験データがもとの化合物に関連する毒性を示しているか?;
 - 生成物は、有意水準で日常の飲食物の中で自然に生じるか? それはCramerによるクラスII あるいはクラスIIに属するものか? [CramerによるクラスI またはクラスIIIに属する農薬代謝産物あるいは変換生成物はほとんどないので、簡略化のため、正規のスキームの段階としては含めない]

Figure 1 - Flow chart for a TTC based assessment of pesticide transformation products. (Must be used with the explanatory text above)

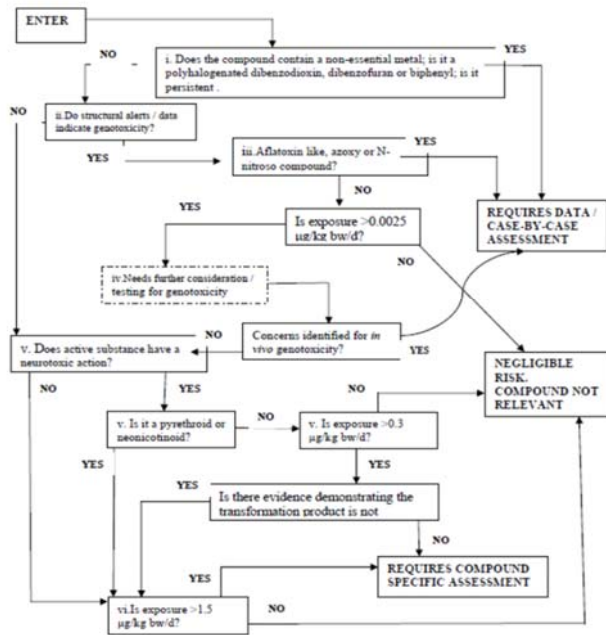
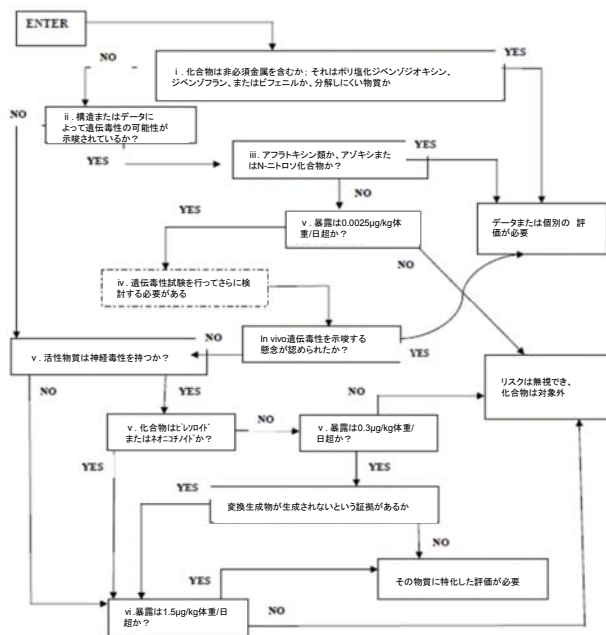


図1 TTCに基づいた農薬変換生成物の安全性評価のためのフローチャート



Other Regulatory Applications

- Pharmaceutical impurities (genotoxic cmpds)
 - USFDA and EMEA acceptance
- Substances migrating from medical devices
 - USFDA under consideration
- Assessment of antimicrobial pesticides
 - USEPA under consideration
- Short term exposure to contaminants

その他の規制上の適用

- 医薬品不純物（遺伝毒性を示す化合物）
 - USFDAおよびEMEAで承認
- 医療機器・器具・材料等から移行してきた物質
 - USFDAで検討中
- 抗菌性農薬の評価
 - USEPAで検討中
- 汚染物質の短期暴露

Looking Forward

- Movement from static TTCs to more dynamic use of available data
- Increased use of QSAR
- Inclusion of more modern biological testing data in models and TTC decisions
- Use of a TTC knowledgebase to prioritize regulatory work and to provide compound specific testing guidance

展望

- 静的なTTCから有効なデータのより動的な使用へ移行する
- QSARの活用が増加する
- より最新の生物学的試験データを、モデルとTTCの決定に含める
- 規制活動に優先順位をつけ、化合物に特化した試験の手引きを作成するために、TTCの知識基盤を活用する

Dynamic TTCs

- TTCs are currently based on the analysis of static databases
 - Noncancer data set is robust (Fraunhofer, Kalkhoff)
 - Carcinogenicity dataset has proved conservative over time (25+ years)
- Dynamic TTC datasets allow the data to be associated and classified in additional dimensions
 - FDA is already using dynamic databases in analog assessment
 - The ability to add physicochemical and biological dimensions beyond structure increases the ability to localize chemicals in toxicity space
 - Resulting in higher refinement of models for toxicity

動的TTC

- TTCは、最近では、静的なデータベースの分析に基づいている
 - 発がん性を示さないデータセットは汎用性がある (Fraunhofer, Kalkhoff)
 - 発がん性のデータセットは、安全側に立ったものであることが長い期間をかけて立証された (25年以上)
- 動的なTTCのデータセットにより、データが追加的な要因と関連づけられ分類されるようになる
 - FDAは、アナログの評価に動的なデータベースをすでに使っている
 - 構造ではわからない物理化学的、生物学的特徴を追加する能力は、毒性域において化学物質を特定する能力を強化する
 - 毒性モデルのより高度な精緻化をもたらしている

Use of Structure Activity Analysis Based on Published Scientific Literature

- Known structural alerts related to carcinogenicity and mutagenicity Cheeseman (1999) Ashby and Tennant(1991) Kroes (2004) etc...
- Structurally searchable toxicity databases (Bailey et al. 2005)
 - Cancer, non cancer, and mutagenicity data
 - Read across for analog assessment
 - Interpolation among structurally similar compounds
- Computational Toxicity (Cheeseman 2005; Mayer et al. 2008)
 - Expert models
 - Correlational Models
 - Chemoinformatics-based mode of action models aligned with current directions in regulatory science

既報の科学論文に基づいた構造活性分析の活用

- 発がん性および変異原性が疑われる既知の構造的特徴
Cheeseman (1999) Ashby and Tennant(1991) Kroes (2004) 等...
- 構造を用いた検索が可能な毒性データベース (Baileyら 2005)
 - がん、非がん、変異原性のデータ
 - アナログ評価のための参照
 - 構造的に類似した化合物間での書き換え
- 計算上の毒性 (Cheeseman 2005; Mayerら 2008)
 - 専門家モデル
 - 相関モデル
 - レギュラトリーサイエンスの最新傾向と連携したケモインフォマティクスに基づく発現様式のモデル

ToxCast™ and Tox21

- National Academy of Sciences Report (2007)
 - *Toxicity Testing in the Twenty-first Century: A Vision and a Strategy*
 - ToxCast (US EPA NCCT) and Tox21(NIH)

The image shows the cover of a report titled "POLICYFORUM TOXICOLOGY Transforming Environmental Health Protection". The authors listed are Francis S. Collins, George M. Gray, and John. A quote from the report is highlighted in a yellow box: "We propose a shift from primarily in vivo animal studies to in vitro assays, in vivo assays with lower organisms, and computational modeling for toxicity assessments." The cover also mentions that the report was published in 2005, supported by the U.S. Environmental Protection Agency (EPA).

ToxCast™ および Tox21

- 米国科学アカデミー報告書 (2007)
 - *Toxicity Testing in the Twenty-first Century: A Vision and a Strategy*
 - ToxCast (US EPA NCCT) and Tox21(NIH)

The image shows the cover of a report titled "POLICYFORUM TOXICOLOGY Transforming Environmental Health Protection". The authors listed are Francis S. Collins, George M. Gray, and John. A quote from the report is highlighted in a yellow box: 「我々は、毒性評価を実施するに際して、おもにin vivoの動物実験からin vitroのアッセイ、下等動物を用いたin vivoのアッセイ、そしてコンピュータを用いたモデリングへの移行を提案する」。The cover also mentions that the report was published in 2005, supported by the U.S. Environmental Protection Agency (EPA).

Benefits to Regulators

- Short term
 - Use HTS (high throughput screening) data as a guide to biological similarities when analog data are sought to fill the **data gap** found in many food ingredients and contact substances
- Long term
 - Provide molecular level mechanistic insights that eventually help us understand human effects
 - Metabolism knowledge will also be incorporated.

規制当局のベネフィット

- 短期
 - アナログデータによって多くの食材および食品接触材に見られるデータギャップを埋めようとする場合、生物学的類似性を知る手がかりとしてHTS(ハイスループット・スクリーニング)データを活用する
- 長期
 - ヒトへの影響の理解に役立つ分子機構上の手がかりを提供する
 - 代謝に関する知見も組み込まれるだろう

HTS assays vs. toxicity

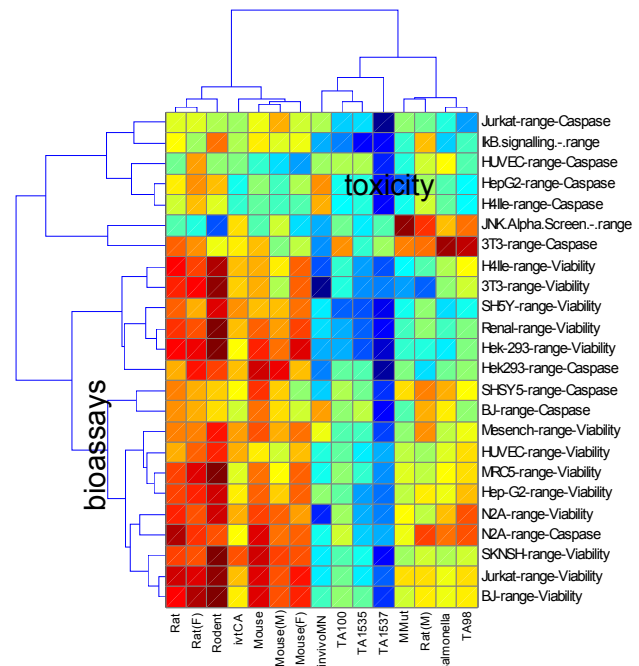
■ 500 HTS assays

- cellular assays

- cell lines
- primary cells
- biotransformation competent cells

- biochemical assays

- protein families – GPCR, NR, Kinases...



69

Steptoe
STEPTOE & JOHNSON LLP

HTS アッセイ vs. 毒性

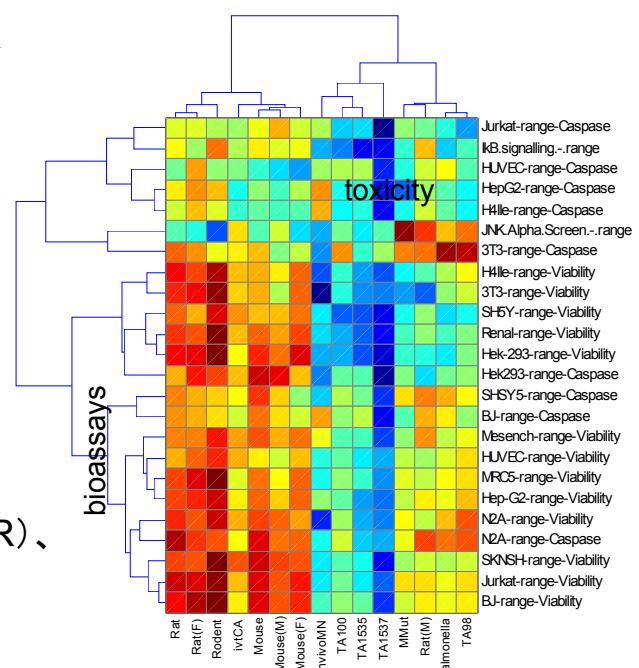
■ 500セットの HTS アッセイ

- 細胞アッセイ

- 培養細胞系
- プライマリーセル
- 生体内変化コンピテントセル

- 生化学アッセイ

- タンパク質ファミリー
Gタンパク質共役受容体 (GPCR)、
核受容体 (NR)、キナーゼ...



70

Steptoe
STEPTOE & JOHNSON LLP

FDA's CERES System

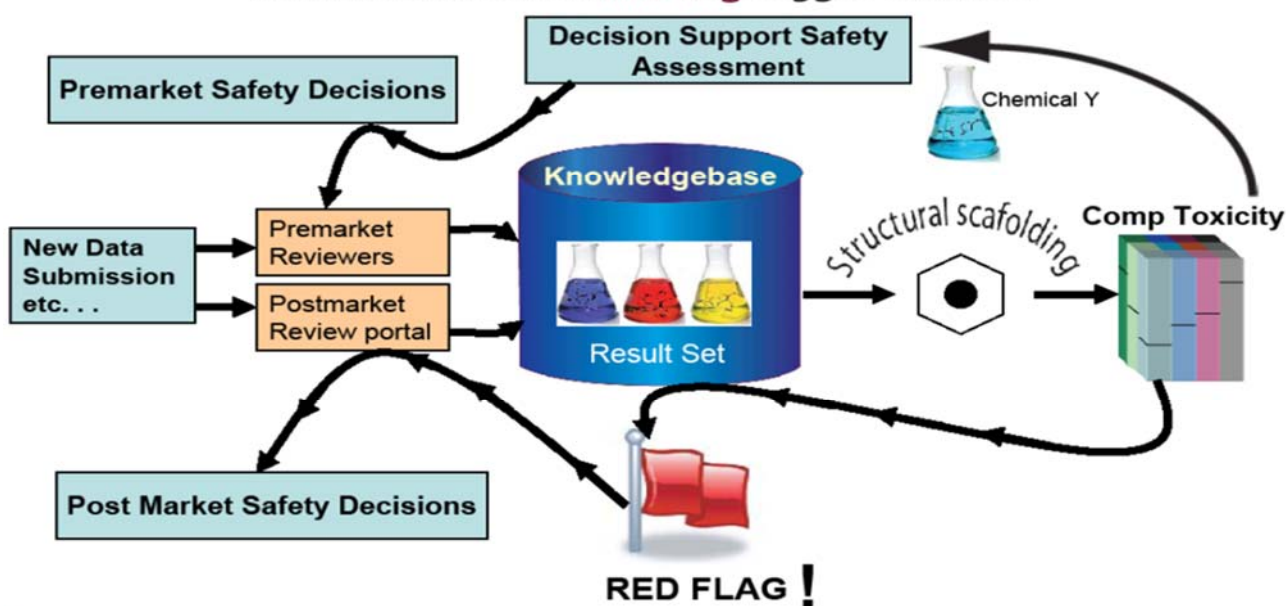
- FDA is developing a dynamic toxicity/exposure knowledgebase
 - Fed by premarket and postmarket reviews (learning data set)
 - Should allow dynamic generation of TTCs;
 - Derivation of compound specific or;
 - Toxicity endpoint specific TTCs
 - Mode of action specific QSAR application

FDAのCERESシステム

- FDAは、動的な毒性/暴露の知識データベースを構築中
 - 市販前および市販後調査によりフィードバックされる (学習型データセット)
 - 大量の動的なTTCを念頭に置いている;
 - 化合物の起源に特有の、または...;
 - 毒性のエンドポイントに特有のTTC
 - 発現様式特有のQSARの適用

FDA's CERES System

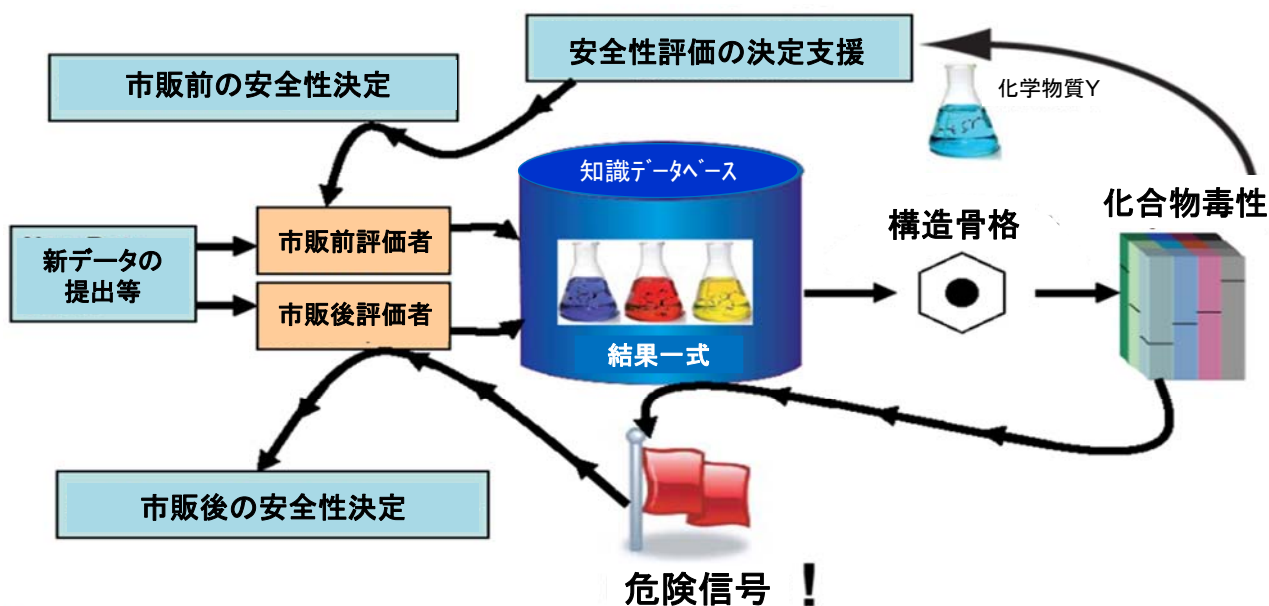
Schematic model of **Red flag** trigger workflow



73

FDAのCERESシステム

危険信号が発せられるワークフローの概念モデル



74