

食品安全委員会セミナー

「食品中微量成分のリスク評価手法の国際動向」

平成24年11月20日（火） 10:00～12:00

食品安全委員会事務局 会議室

主催：食品安全委員会

午前10時 開会

(1) 開会

○司会（篠原） お待たせ致しました。時間となりましたので、只今より「食品安全委員会セミナー 食品中微量成分のリスク評価手法の国際動向」を開催致します。本日、司会を務めます内閣府食品安全委員会事務局の篠原でございます。よろしくお願い致します。

それでは、始めに主催者を代表致しまして、食品安全委員会委員長の熊谷進より御挨拶申し上げます。

(2) 開会挨拶

○熊谷食品安全委員会委員長 皆様、おはようございます。食品安全委員会委員長の熊谷でございます。セミナーの開会に当たりまして、一言、御挨拶申し上げます。

本日は「食品中微量成分のリスク評価手法の国際動向」というテーマで食品安全委員会セミナーを開催することと致しました。お忙しい中、大変多くの皆様に御出席頂きまして、誠にありがとうございます。

また、日頃から食品安全委員会の活動等につきまして、御理解、御協力を賜り、感謝申し上げます。

さて、化学物質のリスク評価手法における重要な概念の1つに、今日お話し頂きます毒性学的懸念の閾値、TTCがあります。食品安全委員会としましても、食品中に含まれる化学物質の健康影響評価を行う上で、この概念、それから、TTC設定の最新の手法や国際的な動向などの情報を収集することは、大変有益であると思っております。

そこで、今日は食品安全委員会の専門委員であります広瀬明彦先生にコーディネーターをお願いしまして、海外からお招きしましたミラノ大学薬理科学部のコラド・ロドヴィコ・ガリ博士、それから元FDA職員、現Step toe & Johnson法律事務所ワシントン事務所のミッチェル・チーズマン博士にTTCについて御講演を頂きたいと思っております。

また、その後に会場の皆様と活発な情報交換をして頂ければと考えております。今回のセミナーが皆様にとって有意義なものとなりますことを期待致しまして、簡単でございますが御挨拶に変えさせていただきます。

○司会 熊谷委員長ありがとうございました。

それでは、配布資料の確認をさせていただきます。始めに議事次第、それから配布資料一覧があります。それから演者プロフィールが1枚ございます。その次に講演資料1として「毒性学的懸念の閾値（TTC）に関する最新の知見」がございます。それから講演資料2と致しまして「食品における毒性学的懸念の閾値の適用とその発展」がございます。

講演資料は配布のとおりですが、本日のスライド映写は、一部講演資料から省略しているスライド、それから順番を入れ替えているスラ

イド等がございますことを御了解頂きたいと思ひます。直前の修正等で申し訳ございませんが、よろしくお願ひ致します。

それから、アンケートが1枚入っております。食品安全委員会セミナーに御参加頂いた皆様へというアンケート用紙でございますが、終了時に後ろのボックスで回収しておりますので、提出頂ければと思ひます。それから、食品安全委員会を御存知ですかという1枚の御紹介紙がございます。資料は以上でございます。足りない資料がございましたら、近くの係の者にお申し出頂ければと思ひます。

引き続きまして、議事次第をご覧ください。本日のセミナーでございますが、食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会、また、器具・容器包装専門調査会の広瀬明彦専門委員にコーディネートを頂いております。そのコーディネートのもとで、まず、海外からお招きしましたミラノ大学薬理科学部コラド・ロドヴィコ・ガリ博士より「毒性学的懸念の閾値の最新の進歩」について、また元FDAの現Step toe & Johnson法律事務所ワシントン事務所のミッチェル・チーズマン博士より「諸外国での毒性学的懸念の閾値(TTC)の運用状況」につきまして、それぞれ40分程度の御講演を頂きます。その後、会場の皆様と質疑応答、また意見交換を行いたいと思ひます。閉会は12時を予定しております。円滑な進行に御協力頂きますようよろしくお願ひ申し上げます。

それでは、ここからの議事をコーディネーターの広瀬専門委員にお願ひ致します。広瀬先生、よろしくお願ひ致します。

(3) セミナー

○広瀬専門委員 只今、御紹介に預かりました広瀬です。つたない進行役ですが、12時までお付き合い頂ければと思ひます。

それでは、まず、最初にミラノ大学のコラド・ロドヴィコ・ガリ先生に、毒性学的懸念の閾値に関する最新の知見について、御講演を頂きたいと思ひます。ガリ先生のプロフィールにつきましては、お手元の資料で簡単に示されていると思ひますので、それ程詳しく説明するまでもありませんが、化学物質、環境因子等の定量化学物質の曝露、あるいはその毒性について、最新の解析手法を用いて研究を行っているというのが、メインの研究分野であると思ひます。その他、国際的にはIARC、JECFA、JMPR等の専門委員を歴任されている他、ヨーロッパの方ではEFSA専門委員のメンバーでもあるということで、更に今回のTTCの懸念の閾値に関してのワーキンググループのメンバーでもあるということです。

それでは、ガリ先生からTTCの最新の知見についてご紹介頂きたいと思ひます。よろしくお願ひ致します。

○司会 講演に先立ちまして、資料について、若干の捕捉をさせていただきます。先程申しましたとおり、一部スライドで本日使わないところがございます。ガリ博士の講演の中では、

スライド5から22までが省略されます。その他にも、数箇所の省略箇所がございますので御了解ください。

講演1 ～毒性学的懸念の閾値（TTC）の最新の進歩～

毒性学的懸念の閾値（TTC）に関する最新の知見

コラド・ロドヴィコ・ガリ 博士（ミラノ大学 薬理科学部）

御紹介頂きまして、ありがとうございます。おはようございます。大変この場で皆様にお目にかかり、光栄でございます。そして、今回の会議を組織して頂きました皆様に御礼を申し上げたいと思います。

（スライド1・2）

TTCをめぐる毒性学的閾値に関する最新動向について、お話をさせて頂きたいと思えます。三部構成となっています。

（スライド3・4）

まず、何故このTTCがツールとしてリスク評価において採用されてきたのか、それから、その経緯及びいくつかの事例について、御紹介させて頂きたいと思えます。司会者の方が仰ったように、幾つかのスライドはこのプレゼンテーションの中から割愛させて頂きました。これは、時間的な配慮ということで、御承知おき頂きたいと思えます。

（スライド5・6）

まず、リスクの判定のパラダイムについてお話をさせて頂きます。リスクを判定する際には、何故出発点というのは、ハザードを同定するかというところから始まります。

従いまして、固有の毒性について同定をする、更にこの比較対象との検証が必要となつてまいります。同じ化学クラスの中での比較を行います。その中で幾つかのツールがあります。例えば、合総活性の関係でありますとか、あるいは毒性に関する推定、そして*in vitro*の毒性データの収集を行っております。*in vitro*の検査というのは作用機序、そして分子的なサインについて検証を行います。その後大規模な毒性のプロトコルを進める、それは動物試験で行っております。そして、その後ヒトのデータ、疫学的なエビデンス層から拾い上げることとなります。

そして、第2の段階ですが、ハザードの評価ということになります。この中でハザードの定量化の作業が入ってまいります。そして、現段階では特にリスクについて取り上げている訳ではありません。取り上げるために、やはり、曝露の評価を行っていかねばなりません。この3つの情報を揃えてようやくリスクの判定へと作業を進めることが可能となってきます。ここで最も重要なパートというのは、曝露の評価であります。これこそが、今リスクアセスメントのプロセスにおきます最も重要な柱となっております。

（スライド7・8）

では、関係性についてやりたいと思えます。リスクの判定のパラダイムとそれから毒性

学的懸念の閾値についての関係です。これは、つまり、ハザード、同定及び判定のステップをそっくりここで飛ばすことが出来ます。これは置き換えるということです。TTC、毒性学的懸念の閾値をツールとして採用する、そのためには十分に情報を共有していかなければいけません。

(スライド9・10・11・12)

特に重要なのは曝露、それから化学構造2つの情報がかかせません。この2つのデータセットが必要になります。それが持ち合わせて、そして、ようやくTTCの概念を活かすことが出来ます。この毒性学懸念の閾値ですが、非常に実用的なリスク評価のツールです。このベースになっておりますのが、ヒトの曝露閾値を全ての化学物質に対する低く設定することになります。

リスクアセスメントですが、これは化学構造のみを考慮に入れることに基づいて行うことが出来る、毒性学的に特化してデータが必要とされていないという概念を前提としています。ここを強調しなければいけません。つまり、毒性学に特化したデータは必要ない。しかし、その前提としては曝露とそれから化学構造に関するデータを踏まえていなければなりません。そして、1つ注意喚起をしたいと思います、重要な点です。TTCはそれ自体が国際規範を置き換えるものではありません。規制がある場合、例えば、通知、農薬、香料などに関する規定があった場合、TTCをもってそれを置き換えるものではありません。TTCの意図するところですが、そのような規制が敷かれていない場合に活躍します。特定の問題との関わりで活用されます。2012年ですが、欧州食品安全機関ですが新しいガイダンスを発行しています。このガイダンスにおきまして、TTCが不純物、分解物、代謝物、それから低用量の食品中におきます汚染物、それから飼料における汚染物に採用出来ると記されています。よって、このような問題に直面された場合には、TTCをツールとして使うことが出来ます。もう1度繰り返したいと思います。特定の規制が敷かれている場合におきましては、その規制が重視されます。TTCは単なるツールであるということをご理解頂きたいと思います。優先順位を特定するためのものであり、リスクアセスメント、いわゆる典型的な、標準的な方法を置き換えるものではありません。

(スライド13・14)

それでは、いくつか用途についてご覧いただきたいと思います。まず、この最初の項目ですが、これはアメリカにおきます食品医薬品局、容器包装材から移行した物質に対応しました。TTCというネーミングではなかった訳です。TORということでもあります。

つまり、規制上の閾値であります。今、食品中の例えば香料物質でありますとか、植物保護材の代謝作物、あるいは漢方薬中におきます遺伝毒性のある構成成分などにおきまして活用されております。

それから、EMA、欧州におきましては医薬品におきます不純物との関係に採用しています。最初、ヨーロッパにおきましては、異なる機関が存在しているということはお存じだと思います。

1つはECHAです。化学物質に特化している機関であります。そして、ESEHAにおきましては、TTCの閾値について採用しています。ECHAは新規な規制であり、3万の化学物質の登録評価及び規制に関する規制です。ECHAの関係者、そして、機関が認めておりますのはTTCを活用すること、それがいつであるかということですが、しっかりとした曝露データがあった場合、そして、化学構造のデータを持ち合わせた場合、これを使ってよいとされております。

それから、更に化粧品成分におきます微量成分、食品中におきますもの、これは後程ご紹介したいと思います。

(スライド15・16)

それから、混合物への提案ということでされております。そしてこの化学物質におきます濃度ですが、0.5ppb以下、というのは無視出来るものであると書いております。この考え方ですが、一定の数値を特定するという、そして、それを閾値として採用するという。それ以下におきましては、リスクは無視できるとみなすということです。算定ですが、この定義を基に行われております。前提というのは1.5kgの食品と更に曝露量が1.5 μ g、1日当たり、1人あたりというふうに見ております。1日1,500gの食べ物と1,500gのフルーツを食べたと仮定した場合であります。曝露がこれ以下であった場合には、その規制の対象外とされることとなります非常に重要な決断だと考えます。皆様に毒性学的プロトコールを全ての食品において実施する必要というものがなくなります。

従いまして、この閾値を下回った場合におきましては、TTCの原則というものを活用することが可能になります。TTCはこのような形で活用しておりますけれども、この重要な点と致しましては、規制上の閾値というのは発現性のデータベースを基にしたものということを考えなければなりません。1.5 μ g/日/ヒトというのは非常に大規模な調査の結果を踏まえたものであります。毒性学的な用量、この試験に基づいた試験のデータを基礎としております。この点について、後程より詳しいお話があると思いますが、ここで指摘したいのは1.5 μ gというのは、ただ単にこのようにかみあがったものではありません。非常に大規模なそしてしっかりとした数千の発がん性に関する試験の結果を基本としてきています。

(スライド17・18)

そして、発がん性のデータベースを基にしたということを書いておりますが、Munroとその共同研究者ですが、TTCを活用しております。それ以外の、つまり、発がん性以外のエンドポイントで扱われているか、例えば生殖性、あるいは免疫毒性などのエンドポイントにおいて調べております。

そして、解析ですが、612種類以上の化合物におきまして調査を行っております。今は1,000を超えております。そして、このプロセスであります、この構造解析をアルゴリズムを基に行っております。Cramerが開発したアルゴリズムです。それをもち

って化学構造の情報を用いております。ディシジョンツリーに基づいて3つの化学構造クラスに分類しております。600と書いておりますが、今は900になっております。それぞれ異なるクラスに存在しております。クラス1におきましては、毒性とみたさないレベルとなっております。クラス3におきましては、化学構造から安全であることを強く推定するものを認められない、かなり毒性のあることを示唆しているとして書いております。

(スライド19・20)

従いまして、更なるエビデンス、調査が必要と考えられます。このCramerクラスの3というのは閾値が90 μ gとなっております。

そして、より活性が低いものにおきましては、1,800 μ gとなっております。御自身の日常成果におきます場合ですが、クラス1の食品物質におきましては1,800 μ g1日当たり摂食してもリスクは上昇しないという判断になります。クラス3におきましてはこの数字が手掛かりとなります。

(スライド21・22)

では、他の閾値を使うことが出来るのか、0.15 μ g/日をみていきたいと思えます。これは物質におきまして、構造的な遺伝毒性を疑わせる特徴を持った構造的化合物におきましては、0.15、ですから、前よりも10分の1ということになります。

(スライド23・24)

しかし、これは、全ての化学物質において当てはまる訳ではありません。化学クラスにおきましては、5つの分類があります。これに関しては、TTCを活用することが出来ません。

(スライド25・26・27・28)

従いまして、活用できないアフラトキシン、Nニトロソ基をもつ化合物です。非常に毒性が高いとみなされているものであります。

そして、ポリ塩化ジベンゾーパラジオキシン、ポリ塩化ジベンソフラン、およびジオキシンPDBです。これは遺伝毒性はありません。しかし、違いは動物とそれからヒトの間では存在します。従いまして、同じような形で閾値を活用することは出来ません。

よって、ケースバイケースで検証が必要となってきます。それから、ステロイド、発がん性作用の強い物質ではありますが遺伝毒性ではありません。そして、これに関しましては、細胞の周期というものが損傷されますステロイドでありますので、あらゆる現象が存在します。

例えば、細胞レベルにおいて、というところでみられます。それから、他の物質あるいはグループが存在します。それに関しましても、やはり、同様にTTCを考慮することは出来ません。非必須金属および金属含有化合物、それから、蛋白質、酸化ポリマーなどの高分子化合物であります。TTCがこれで上手くいかないということでありまして。共同研究者のデータベースには含まれておりません。

よって、今の段階ではTTCはこれらのクラスで活用できるかどうかというところは不

明なところであります。

(スライド29・30・31・32)

それから、ケーススタディであります。香料から始めたいと思います。WHO-JECFAそしてヨーロッパの当局におきましては、このTTCの概念を違う形で使っております。チーズマン先生の方からまたお話があるかと思いますが、1つ1つを見て確認をしていきますが、JECFAの使い方というのは違います。この1.5を使っているということで違う訳であります。

また、ヨーロッパの当局はCramerのクラスを使っておりますが、1.5の方は採用しておりません。

(スライド33・34・35・36)

それでは、次に医薬品中の遺伝毒性のある不純物について考えてみたいと思います。さて、欧州当局では、このTTCを漢方薬中の遺伝毒性のある構成成分に対しても使っております。代謝物に対しても使っている訳です。そして、先程スライドをお見せしましたが、不純物に関してはこちらにありますようにそれぞれの組織がTTCを使っている訳ですが、まず業界からの提案内容がここにあります。そして、2008年の段階でEMAもそれからFDAも両方ともこのTTCを使えということをご提案した訳です。ご覧のように使われている値というのは、ほぼ重複しています。

(スライド37・38)

では、次の事例を見てみましょう、化粧品成分です。この化粧品成分に関しましては、ヨーロッパの方で準備をしまして、2007年に出しておりますが、TTCを如何に化粧品成分で適用するかという内容であります。

(スライド39・40)

関わった方の写真がここに載っておりますが、緑で囲ってあるところが毒性関係の方です。青で囲ってあるのは吸収、そして物理的、科学的なパラメーターを担当された方です。

(スライド41・42)

さて、このデータベースに関しまして、ご覧のように化粧品成分に関しましては、75点程ありますが、内容的にはこのMunroのデータベースにかなっております。

ただ、例外もあります。例えば、動物、植物の抽出物のところは類似しておりません。高分子化合物、そして金属などに関しても、類似点はありません。ただ、かっこしてイエスと書いてありますが、これはモノマーに関してです。TTCが全く使えないという訳ではありませんが、システムに関する経験値をまだ積んでいく必要があるということです。

(スライド43・44)

それでは、皮膚への塗布について考えてみたいと思います。このMunroのデータベースに関しましては、9割方が経口摂取に関する内容であります。摂取するルートを変えた場合にどうなるかということでもあります。皮膚の塗布によって、経口摂取と比較した場合、不活性あるいは毒性の代謝物に変化する物質の吸収率に影響があるかどうかというこ

とがあります。

やはり、皮膚、経口の摂取ということで、それぞれ化学構造が変わって参ります。特に表皮におきまして、また腸管におきまして、特定の酵素が存在し、その酵素によって親化合物の構造が変わってくる訳であります。そして、構造の形が変わった後で体循環に入ってくるということになります。

つまり、体循環に入る前に代謝がきています。この代謝によって、化学物質の構造が変わって参ります。ということで、皮膚の塗布と経口摂取の場合には差があり得ます。グループのメンバーの方の御協力によりまして、このような提案をすることが出来ております。

(スライド45・46)

まず、この2つの主な違いは何かということを考えてみました。もしも、経口の場合に代謝が起きているということであれば、2つのことが考えられます。

まず、親化合物が活性体である、そして経口摂取された物質の初回通過代謝により解毒されているという場合は、どのデータベースを使うと皮膚塗布後の毒性を過小評価する可能性があります。

しかしながら、吸収が違うということを検討、考慮する必要があります。つまり、腸管の方が非常に吸収率が高いのですが、皮膚の場合はおよそ10%程しか吸収されません。ということで、実際の例を考えてみましても、この皮膚、表皮における吸収率が10%以上ということは恐らくないと思います。経皮の場合には、実際に体内に入ってくる化学物質の量が少ないということも考慮する必要があります。

それから、2つ目のシナリオとしましては、全身循環前の代謝物の活性体であり、経口摂取された物質の初回通過代謝により活性されたならばMunroのデータベースは、皮膚塗布の毒性を過大評価する可能性があるということです。この問題にどう対処すれば良いのでしょうか。曝露がかなり違うということを考慮する必要があります。

(スライド47・48)

ということで、こういったことに関して自問自答しました。化合物の物理化学的特性を利用して全身からの吸収の程度をモデル化することが出来るか、実際の摂取量を調整するための係数を使うことで、様々なシナリオの設定する事が出来るだろうかということです。

(スライド49・50)

ワーキンググループで検討しまして、非常にシンプルな図式が出てきました。私もあまり詳しいことは分からないので質問はしないで頂きたいのですが、ご覧のように計算することが出来る訳です。

(スライド51・52)

これは、皮膚を透過する最大流量を計算することが出来ます。つまり、これは透過係数と飽和溶解度を採用する訳です。そして、オクタノール、つまり、水の分配係数を使っていきます。このような式で計算するという前提で、委員会ではこのような仕組みを提案するに至りました。つまり、最大流量というものを計算する訳ですが、それが出来るのであ

れば、吸収量の規定値を設定出来るだろうということです。24時間におけるもの。ということで、この皮膚を透過する物質の最大流量の規定値をこのように計算していく訳です。

(スライド53・54・55・56)

では、この式を一体何に使うのかということですが、細かくて見えないと思いますが原則的にお見せしたいところはここにあります。つまり、化粧品の成分ということで、カレンデュラというものに関する分析を行いました。これはキク科の物質の花びらから抽出したものであります。非常にシンプルなのですが、様々な成分がこのように並んでおりまして、番号がついております。それぞれの化学酵素というのは、既に分かっておりますので、それに対して、Cramerのクラスが3になるのか1なのかというのは大体分かります。それに対して分子量があり、また計算した係数があるのです。そして、それに対してJmaxという数字があり、吸収の規定値が出てくるという形になります。1つだけ細かいところを示しますと、具体的に体内循環に入ってくるものが、いくつかあることが分かります。そういったプロセスから出てくる数字を見まして、TTCあるいはCramerのクラスと対比させて確認をしていく訳です。ここでは27マイクロというふうになっております。それに対して、Cramerはクラス3ですので、これは閾値を下回っているということになります。

但し、ここにありますように2つの例において、Cramer3の値を上回っているところがあります。Cramerが90に対して108という数字になっておりますので、こういう数字ですので、統計的に有意差はないかも知れませんが赤くなっております。このように見ていきます。特にこの成分に関しては問題がなさそうだとということが分かってくる訳であります。

(スライド57・58)

次に混合物に関する事例であります。この事例に関しましては、ILSI-HESIのワーキンググループが行っております。ワーキンググループの方で、10種類の化合物に関して評価を行いました。非常に面白い分析をした訳ですが、まず、最初にCramerクラスに基づいて行いました。毒性に関する情報は一切ありません。あるのは化学構造の情報だけです。では、どうしたらよいのかということで、曝露量、そして、化学構造を比較しまして、Cramerクラスを検討しました。この化合物に関してです。そして、値がこのように出ておりますが、最近では概念としては1日当たりというだけではなくて、mg/kgという考え方もしております。つまり、子供が曝露される場合もあるということで、5月にヨーロッパ当局が言い始めたことですが、例えば、年齢によってTTCに関してはケースバイケースで検討する必要があるということです。そして、2つ目のパラメーターとしては、曝露量があります。

(スライド59・60)

この事例研究ですが、子供が対象になる場合、例えば、18kgの体重の子供が対象に

なる場合ということで、この場合には、1 kg 当たり何mg かという考え方が非常に役立つ訳です。そして、平均として0.420という地表水を使いました。そして、こういった様々な情報を統合しまして、ハザード比を計算していった訳です。この情報に関しましては、曝露量とTTCの値を比較することによって計算しております。これで各化合物、そしてその曝露量、TTCの値、そしてTTC値をmg/kgに置き換えた場合の値があります。

そして、TTCに基づくハザード比を1つ1つの化合物に対してこのように出していくことが出来る訳です。これでハザード比を足し上げて、最終的な数字が出てきます。このハザードインデックスとして、0.2ということですので、これは1.0未満であるということになります。従いまして、これ以上高次の評価をする必要がないということが示唆されております。

(スライド61・62)

この事例とは少し違うかも知れませんが、これは優先順位を付けようという考え方です。TTCというのは優先順位を付けるために使うツールであり、それによって、最終的な評価をより良いモノにしていくことが出来る訳です。非常に役立つツールです。つまり、特定のケースにおいて、他のケースよりも危険度が高いか低いかに判断が出来る訳です。

(スライド63・64)

最後の事例ですが、これは食品に関連するものです。こちら、やはり、ヨーロッパのワーキンググループが担当したのですが、これに関する論文が2011年に発表されています。

(スライド65・66)

そして、ここでの疑問ではありますが、時には定期的な食品モニタリングおきましては、予期しない追加のピークというものが検出されることがあります。

また、新しい加工技術、例えばX線照射あるいは新しい熱加工などの評価中において、従来の方法で加工されている食品中には存在しない新しいピークが微量レベルで検出されることがあります。その製造業者におきましては、新しい原料を含んだ食品接触機材を使うことがあります。そして、新しいピークが出てくる、あるいは認可済みの食品添加物を製造している業者が製造工程を変えたということ、従来の添加物と新しい添加物のLC-MSの質量分析を使った比較から、仕様書には書いていない幾つかの違いが出た、そして、新しいピークが僅かに出ているという状況が考えられます。

(スライド67・68)

事例をもってお示ししたいと思いますが、この文献にも示されております。ある検査工程におきまして、日常の農薬スクリーニングを行ったキュウリを用いております。ここでは、ガスクロマトグラフの質量分析を行っております。

(スライド69・70)

新たなピークが検出されたということです。この物質に関しましては、構造というもの

が既知のものではないので、これは新たなモノと考えます。リスクをアセスメントするというのではなくて、ここのアプローチといたしましては、短期的には、まず、物質のピークに関わる物質が何であるかということ特定することが、最初の手掛かりとなります。(スライド71・72)

このTTCであります、TTCはカバーされない物質のクラスがあります。例えば、前のスライドでお示しましたが、幾つかの理由を以て除外される、そして化合物におきましては、無論データベースにそもそも入っていなかったものがあります。よって、まず、目標と致しましては、これは全て除外するという、どのようにして行うべきでしょうか。

(スライド73・74・75・76)

これは階層的なアプローチを使っております。試料ソースによって決まる除外です。幾つかの試料におきましては全て、あるいは幾つかのTTC除外クラスの、存在そのものを除外することが出来ると考えられます。階層とその1とあるのは、専門家の判断に委ねられます。つまり、毒性学特に製造側のデータを以て、彼らの経験に基づいて、まず、この構造が未知のピークの物質の構造が何であるかということ推察することになります。全ての潜在的な汚染物質の構造の解析が行われます。勿論、それ以外におきましては、保存でありますとか、輸送でありますとか、そのような経緯についても、考えていかなければなりません。

(スライド77・78)

従いまして、ここではジオキシンあるいはそれ以外の物質というモノが存在するのかということ考えます。あるいは、仕様書に書いていないオフラベルであった場合には、例えば、ジオキシンなどは除外することは出来るでしょう。

そして、階層1で申し上げましたように、試料源によって除外することをお示しております。キュウリは非常に水分が多い野菜です。そして、脂肪量というのは非常にわずかです。よって、ジオキシン様化合物の存在というのは否定されますし、N-ニトロソ化合物あるいは、亜硝酸の存在下で合成されるものでありますから、生の果物、あるいは野菜よりも加工食品に関係するものであることから、除外されることとなります。アゾキシ化合物ですが、キュウリとは一般的に関係ありません。よって、この段階において無視されます。申し上げますが、これは専門家であれば判断することが出来ます。これは、経験に即して判断することが出来ます。

(スライド79・80)

それから、階層アプローチの2ですが、クロマトグラフィー技術、試料調整または用いられた検出方法、または部分同定における除外です。分析を見てまいります。

(スライド81・82)

ゲル透過クロマトグラフィーにより除外されタンパク質及びポリマーの構造。ステロイドに関しましては、ガスクロマトグラフィーを実施される場合、非常に高いオープン温度

が必要になります。よって、これらこれも除外出来ます。アフラトキシンにつきましては、
どうでしょうか。十分には揮発しないガスクロマトグラフィーの分析を行うということで
あれば、これは除外することが出来ます。

(スライド83・84)

そして、階層の3ですが、ターゲット分析により除外されるということです。

(スライド85・86)

キュウリで考えますと、有機金属はどうなのでしょう。プラズマ質量分析によりまし
て、金属の存在を除外出来ません。しかし、非必須元素はノーマルレベルであることは分
かっております。TTC除外クラスは無視することが出来ます。

(スライド87・88)

次に階層アプローチの4ですが、未知のピークを含んでいる食料源への食事曝露であり
ます。

(スライド89・90)

例えば、キュウリは、イギリスにおきましては、1日6.5gの摂食量ということが分
かっています。そして、これは安全側に立たなくてはなりません。化学構造データを得て、
その未知のピークですけれども、この物質は遺伝毒性を持っている可能性があります。T
T Cの閾値ですが、0.15 μ g/日をこの保守的に安全側に立つために適応することが
出来ます。食料中ということであれば、特定の値、例えば、kg当たり23 μ g、ある
いは23ppb、これが最大の許容量となるでしょう。この未知の場合、食料中で摂食し、
そしてリスクを回避するのであれば、これが最大のレベルとなります。

(スライド91・92)

階層アプローチの5つ目というものが未知の化合物の定量化です。

(スライド93・94・95・96・97・98)

ここで、この解析に行きたいと思います。ここにピークがあります。この閾値におきま
して、23ppbがあります。そして、このキュウリのエキスにおきましては、このサン
プルに幾つかの化合物を23ppbの濃度で混入します。そして、濃度の上限23ppb
において、まず、物質の平均応答の懸念レベルとして設定しております。これを下回ると
いうことであれば、これは微量であり、無視できることが出来ると考えます。標準をど
こに設定するかということに依存します。そして、この解析によっても差異が生じます。こ
こで文献が示されております事例ですが、これをもって、製造側も非常に短期的にそれ
を手掛かりとして問題解決にたどり着くことが出来るでしょう。これは非常に重篤なもので
あるのか、あるいはより時間をかけて解決するものであるかを判断することが出来るで
しょう。

(スライド99・100)

そして、最後のスライドですが、新たな欧州食品機関の5月に発表されたガイドライン
に含まれております。こちらに関しては、チーズマン博士にご説明を委ねたいと思います。

私の説明をもってTTCについてお話を試みて参りました。しかし、限られた時間の中でこの解析が過去30年間にわたって行われ、これがいかにしっかりしているものであるかをお伝えすることが出来たでしょうか。定期的に80年代、90年代と手を掛けて参りました。そして、このガイドラインにおきまして、あるいはレポートの中でガイダンスとして発表されております。こちらも、TTCを強く支持しております。多くのチェックも行って参りました。旧来からの化学物質に対してのチェックも行い、分析を重ね、その結果ですが、ほぼ同一の評価結果が出ております。

従いまして、TTCというものは、非常に安全側に立った保守的なアプローチを使用してきたということ、だからこそ、ヨーロッパでは積極的にTTCを活用して参りました。何故ならば、その概念というのは非常に有用であり、そして、優先順位を設定するために非常に助けになるということが分かっているからです。いわゆる従来のリスクアセスメントを補完するものであります。ご清聴ありがとうございます。ご質問等がありましたら承りたいと思います。

○広瀬専門委員 ガリ先生どうもありがとうございました。質問につきましては、総合討論のところで、まとめて受け付けることにしたいと思います。

それでは、引き続きStep & Johnson法律事務所のミッチェル・チーズマン博士から食品における毒性学的懸念の閾値のTTCの適用とその発展について御講演を頂きたいと思っております。

チーズマン博士は昨年まで米国のFDAで20年間務めておられまして、最後はCFR AN、私の記憶ではバイスディレクターを務められておりまして、食品の様々な添加物、摂食材料、バイオ食品等の規制に関しては、責任的立場の職を務めていらっしゃったと聞いております。

チーズマン博士はご存じのようにTTCの考え方を確率論的に展開すると共に、または様々な論文を発表されまして、それが国際的な規制として使われた研究を積極的に行なわれてきたと認識しております。本日は、これまでのTTCの食品への応用と、今後の発展についての御講演を聞けると思っております。それではお願い致します。

講演2 ～諸外国での毒性学的懸念の閾値（TTC）の運用状況～

食品における毒性学的懸念の閾値（TTC）の適用とその展開

ミッチェル・チーズマン 博士

（Step toe & Johnson LLP、元FDA）

広瀬先生、御紹介ありがとうございます。まず、本日このような機会を頂戴しましたことを主催者の皆様に対してお礼申し上げます。

(スライド1・2)

私にとって、非常に重要なテーマでありますTTCの適用について、如何にリスクマネジメントの意思決定にこれを使ってくのか、また、食品あるいは摂食物質材料などに関して、どのようにこれを規制していくのかというお話をしたいと思います。

(スライド3・4)

さて、御存知のように食品化学物質のリスク管理というのは、非常に大変な仕事でございまして、この化学物質というのは様々な媒体を通して食品中に入って来ます。例えば包装材料、加工の場合の化学物質、それから直接添加されるホルモンのようなものもございします。他にも例えば環境からの汚染物質ですとか、農薬、さらには食品成分中の不純物といったようなものもございします。

本日は特にこの容器、包装、そして香料または農薬及び残留農薬についてお話をしたいと思っております。御存知のように規制当局側も、リソースが無限にある訳ではなく、従って、限られたリソースをきちんと優先順位をつけて使わなくてはならない訳です。FDAにおきましては、このように限られたリソースを活用するという事でやっている訳ですが、TTCというのは非常にきちんと説明された科学的なプロセスであるとともに、業界がTTCを使ってリスクマネジメントの意思決定をすることが出来るというツールであります。

例えば、農薬のような不純物が、キュウリの中に入っている不純物に関しても、日常的に使えるようなツールであります。

(スライド5・6)

さて、もう1つこういったツールを当局が使いたがる理由があります。それは、化学分析というのは、非常に大きく進展しておりまして、特にFDAが50年以上前に最初に食品摂食材料に関する規制を作った時に比べますと、最近では非常に微量なレベルでの分析が可能になってきております。

従いまして、リスク評価を行う側としてもツールが必要です。このような微量のレベルに対するリスクを特定出来るような力が必要になってきます。それだけではありません。リスクに基づいた意思決定の枠組みも必要です。ガリ先生も仰っていましたが、曝露が非常に重要な要素であります。

つまり、最悪の曝露量をまず前提としておく。しかしながら、それに関しても前提をきちんと決めなくてははいけません。TTCというものをこれで使っていきます。

(スライド7・8)

こちらの分析ですが、ガリ先生のスライドに実は入っていましたが、本日はお話がございませんでした。細かいところは割愛致しますが、ここに出ておりますのがMunro先生が最初に行われた分析の内容でございします。非がん関連のデータということで、TTCの閾値を如何に設定するかという時に使われたデータでございします。

(スライド9・10)

これはNOELのレベルのクラス1、2、3のCramerクラスのもの分布を示しておりますが、Munro先生は5%単位のNOELをこの分布に対して確認を致しまして、これを使って安全な人間に対する曝露量というものを考えた訳です。それぞれのクラス別に研究をしていった訳です。これを違った観点から考えてみたいと思います。

つまり、特定の毒性試験を行なった場合の結果として考えてみたいと思います。例えば、ここの結果として見る事が出来るのは、どのストラクチャークラスに入るかということだけです。

しかしながら、この大前提としてあるのは、化学構造のクラスというのは代謝に関係がある。従って、最終的な毒性に関係があるということになる訳です。少なくとも、経路などにも関わってくる訳ですが、TTCというのは実は他の毒性試験の結果の使い方、議論の仕方とあまり変わらないということになる訳です。リスク管理の目的のためには。ガリ先生も仰ってございましたとおり、TTCというのは、これはヒトにおける安全曝露量の閾値であります。5%タイルのNOELを使って考えられておりますが、ご覧のようにそれぞれの構造クラスに対して、1日当たり、1人当たり何 μ gかということが出ております。そして1.5ですとか0.15 μ gといったような他の閾値もありますが、これらは発がん性の強さに基づいて計算されたものであります。

そして、FDAとしては両方の仕組みを採用しております。しかしながら、このMunroレベルという意味では、ほぼ同じレベルになる訳です。ということで、体重60kgと仮定し、また安全係数100を採用した場合にこうなるという数字がここに出ております。

さて、この後もお話をしますが、このスライドの中にガリ先生が示した数字より少し高いレベルを示しております。実は2倍になっております。というのはMunro先生がここを再計算したのです。2008年に構造クラス3に関して再度計算をされております。その場合に何をしたかということと神経毒性物質をクラス3から外した訳です。これまでは別の閾値というものが、つまり18 μ g、1人当たり1日という数字が使われておりました。ということで新しい計算をしますと、クラス3に関してはカットオフの値が少し高くなるということになります。これは後程詳しくお話を致します。

申し訳ありません。もう一言このスライドについてお話したいことがありました。このようなレベルを見た場合に懸念されるのがリスク評価者としてはどういったデータベースを使っているのかということです。

つまり、特定の構造クラス、70年度に作られたクラスの分類に基づいた仕組みでありますし、閾値でありますので、まだシステム自体は当時ある文献を基に90年代に作られております。従って、これまで何年もの間に沢山の試験が行われておまして、データ精度そのものはどこまで堅牢なのかということが確認されております。

(スライド11・12)

Fraunhoferが行ったデータベースから持ってきた181種類の化合物に関してですが、NOELを用いた評価が行われました。この場合の分布の結果と5%NOEL、Munroデータベースのものと比較した訳です。ご覧のようにクラス3のレベルがほぼMunroデータベースの3倍ということになっております。そして、RepDoseのクラス1を見ますと、これは毒性の低いクラスということになりますが、5%のNOELの値がMunroのデータベースに比べて何倍にも高くなっております。残念ながら、化学物質の数が少なすぎてクラス2の方の比較は出来ませんでした。

(スライド13・14)

より最近ですが、Kalkhofが行った評価がございます。こちらは規制データベースのデータを使いまして、中には407、408もプロトコールで実施された試験も含まれております。800種類以上の化学物質が含まれておりまして、これで最も重要なのがMunroデータベースの化学物質との重複が一切ないということです。

つまり、全く新しい種類の化学物質であり、それに対するTTCのアプローチというのが示されている訳です。

(スライド15・16)

こちらの評価の結果をご覧ください。TTCクラス3、そして2に関しましては、やはり、MunroのTTCよりもKalkhofのTTCの方が高かったということでありまして、クラス1のTTCに関しましては、ほぼ同等の数字になっております。クラス1の閾値という意味では、それ程大きな違いはありません。ということで、15年間にわたって様々な試験が行われたということで、このアプローチに関しても、出たデータに関しても、確認が取れている、また構造の分類に関しても、確認が取れているということが分かる訳であります。

つまり、TTCの閾値というのはより安全な側に立った評価であるということがこれで明らかであります。

(スライド17・18)

それでは、もう少し詳しく、より進んだ用途について考えてみたいと思います。規制当局は様々な業界においてTTCをどのように使っているのかという例です。

まず、食品のパッケージングについてであります。FDAの規制ということで考えますと、ガリ先生が仰ったようにFDAではTTCを使っているということで、特定のパッケージングの種類などに関しては $1.5 \mu\text{g}$ 1人当たり1日という閾値を下回っていれば、大丈夫であるということでありまして、特にがん原性ですとか毒性が強いものは別ですが、TTCのアプローチということで考えていきますと、この食品接触の評価に関しましては、データにギャップがある訳であります。これに関しては、後程また詳しくお話をします。そして、食品接触の全てが承認前の評価を必要とする訳ではありません、ヨーロッパとは状況が多少違う訳です。ということで、TTCというのが1つの根拠として使われており

ます。つまり、その食品接触材料が安全であるかどうかという評価に使われている訳です。

さて、欧州におきましては、TTCというのは通常十分に一致されていない使われ方をしています。つまり、メーカーがそれぞれ責任をもって基本的な安全評価を行うということになっています。使われている材料がその使い方によって人間に害を与えないことを確認しろと言われていた訳です。内容としては着色料、溶剤、ポリマー製造補助剤、そして非意図的に添加された物質、オリゴマーもあります。ポリマーが使われる時に使われます。そして、重合のために使われる特定の補助剤なども対象になっています。

さて、ガリ先生が仰ったことをもう1度強調しておきたいと思いますが、ここではTTCの適用のされ方をお話しております。状況としては、当局による承認が必要とされていない場合ということです。つまり、TTCを何かの代わりに使うことは出来ない、モノマーをEUでポジティブリストに載せるというような規制的要件がありますが、その代りにTTCを使うことは出来ないということです。

(スライド19・20)

それでは、もう少し詳しくTTCの概念について考えて行きたいと思いますが、食品のパッケージングということですが、ここでは比較をしてみると非常に面白いと思います。TTCのアプローチに対してそれぞれの当局が実際にどのようなことを行って、実際に市販前の承認を行っているかということです。

まず、 $150\mu\text{g}$ 1人当たり1日以下で主になんが関係するところに関しましては、FDAでは基本的になんが原性を心配しております。従いまして、2種類の変異原性試験を要求しております。

しかしながら、かなり広範にわたりまして、SAR構造活性相関のレビューも行っております。失礼しました。構造活性分析を活用しています。そして、いくつかの文献におきまして、このSARの方の有用性も検討しています。この変異原性試験に相当するものとして、近いかどうかの検討もしています。TTCも勿論がんを心配している訳ですが、 $150\mu\text{g}$ に相当するようなマクロレベルよりも少し低くなっていますが、基本的にはQSARの手法と一致した形での試験が求められています。

(スライド21・22)

次に同じようにEFSAの方の比較をしてみたいと思います。EFSAのガイドラインとしましては、 $150\mu\text{g}$ 1人当たり1日、これもやはり主になんが関係するものです。変異原性試験が要求されております。そして、現在3種類要求されていますが、2種類になる可能性があります。また、EFSAの方ではTTCを有用な安全評価ツールとして化学物質に関しては全般的に使っております。

(スライド23・24)

そして、最近のP a n e l l iらの文献によりまして、TTCというのは実は既存の評価のプロセスよりも優れているということでもあります。特に食品接触剤に関しては96%以上のケースにおいて、より優れているということが実証されています。

(スライド25・26)

また、E F S Aの方でリサーチを行っておりまして、このQ S A Rの有用性を遺伝毒性を予測するために使えないかという実証が今確認されております。T T Cに関しましては、書いてあるとおりです。P a n e l 1 iの研究であります。E F S Aの研究者らが昨年発表した内容でございます。これは、232種類の化学物質に関してN O E Lを考慮したものです。つまり、食品の方の委員会、そしてE F S Aの方で正式に評価がされております。そして、クラスによって適応されるT T C、そして、これまで行われてきたリスク評価などを検討しました。そして、T T Cの方がより安全であるということが、96%において言えた訳です。そして、他のケースというものがあった訳ですが、より広範な構造活性分析により除外されたものもありました。また、幾つかの化合物に関しましては、2004年のクルーズらのT T Cの論文にあった内容によりまして、除外されておりますし、また、C r a m e rクラス1だったものもいくつかあります。ということで、180 μ gのT T Cレベルを接触剤に関して使うということになりますと、かなり大きな安全域を持つことが出来る訳であります。最終的には、232種類の内わずか1種類のみが安全域を持たなかったということが分かっております。つまり、適切なT T Cを使っても安全域がなかったということです。232のうちわずか1種類でありました。

続きまして、E F S Aの化学協力委員会が非プラスチック製の食品接触剤の評価を昨年の半ばにペーパーを発表しています。目的はT T Cを多くの食品接触剤、そして、なおかつE U内におきまして十分な一致がされていない、そういう食材の評価にT T Cを使おうと奨励しております。それから、更に構造活性の分析、S A R及びQ S A Rを以てデータギャップを埋めていこうということが奨励されています。

(スライド27・28)

それから、もう1つはT T Cにおきます大きなこの適用の対象が香料です。F D Aにおきましては、T T Cは公式には承認していません。しかし、念頭においておかなければならないのは過去の経緯です。F E M A米国食品香料製造者協会ですが、ここ50年にわたりまして、F D Aのこの食品添加物規制法の基におきまして、そのクラスを香料におきまして、適用しております全ての香料におきましてアメリカの市場内で流通しているものに対して活用しております。そして、F D Aは正式にはT T Cのプロセスを承認している訳ではありません。

しかし、F E M Aでは使っています。とはいえ50年以上強制力を持つような措置はF D Aによってとられていないと。そういう状況があります。それに加えて、F D Aは比較安全性評価手法というものを採用しております。これは構造評価法というものでレッドブックに記載されております。食品に直接使用される添加物と着色料に関する安全性評価の毒性学的基本原則です。そして、F D Aは何十年にもわたってF E M Aの研究論文を入手してきました。参考にしているということです。それから、F E M Aは3000種類以上の香料を評価しております。

(スライド29・30)

それから、TTCのアプローチですがJECFA、FEO, WHO、高等食品添加物専門家会議とそれかEFSAによって採用されております。TTCアプローチを採用しております。

(スライド31・32)

つまり、この代謝解析の適応、Cramer意思決定ツリーをこの構造クラスの分離化において使っております。違いはどこにあるかという、潜在的な変異原性をもたらす化合物の評価においての違いが存在します。遺伝毒性閾値の様々な活用がありますが、EFSAは2500以上の香料を既に評価しております。更に重要なのが、TTCアプローチを適用するに当たりまして、多くの場合におきましてはEFSAにおいてですが、追加のデータを要請しています。大体6件の内1件のレビューにおきましては、更なるデータの請求を行っております。TTCのスキーム、ガリ先生が最後に御紹介されましたが、このようなプロセスで行きます。

まず、1点目ですが、構造クラスは何であるのかということ特定するということ。そして、そこからツリーが二股に分かれます。その物質ですが、無害な物質に代謝されるのか、答えがYESということであれば、Aの流れとプロセスをたどっていくこととなります。そして、曝露量というものを特定の構造クラスの閾値と比較します。TTCよりも曝露が低いということでは、安全上の懸念はありません。しかし、それを上回るということであった場合には、そのベースの代謝を見ていかなければなりません。そして、代謝物が生体内で生成されるものなのかどうかを判断します。つまり、この人体におきます本来存在しているかどうかということ識別します。そして、更にこのデータを以て物質の安全性を担保することが出来るのかどうかを判断しなければなりません。そういう流れになります。そして、一方で無害な物質に代謝されないと、2番がNOということにおきましては、その特定のクラスにおける懸念閾値との曝露量を比較します。曝露量というのがそれよりも高いということであれば、追加のデータが必要になります。しかし、曝露量がそれを下回る構造クラスの懸念閾値を下回る場合におきましては、NOELが、あるいはそれを担保するデータがあるのかそれを以て安全域としてNOELを利用できるのかどうかという判断が必要です。JECFAにおきましては曝露が最小限なのか、つまり、1.5 μ g 1日当たりであるのかを考えます。EFSAにおきましてはこのデータを使っておりませんが、しかし、追加のデータを求める場合があります。

(スライド33・34)

EFSAですが、ガリ博士からもお話がありましたが意見書をまとめております。TTCに関するものでありまして、今年既に発表しております。そして、データセットの堅牢性についてですが、EFSAが最も徹底したデータセットのレビューを行ってまいりました。

まず、ケモイフォマティクスを用いた分析を行っております。その目的ですが、化学構

造が2つのデータ差というのが存在するのか、Munro、それから発がん性データベースに含まれているのか、それを以て化学物質世界一般を代表しているのか、そしてCramerのスキームが30年を経ても依然として経年性を保っているのかどうか査定してきました。この分析を使い、それを1つの調査の一部として物理化学的なデータ、あるいは構造活性データ、ある定量的な構造活性相関というものがTTCのアプリケーションにおいて有用であるどうかを検討してきました。

(スライド35・36)

これに関しまして、Munroのデータセットの化合物ですが、3つのグループに分けられております。これはハザード、有害性に基いて分けられております。1/NOELのLogです。その数値が0.2以下が1つのグループ、0.2から1.5以内がもう1つのグループ、そして、それが1.5と同じあるいはそれ以上、確かこの単位はmgであったかと思いますが確かではありません。この結果ですが、大体200の有害性の高い化合物として分類され、そして227の中程度の有害性の分類とそれから168の有害性の低い分類ということになっています。そのうちですが、有害性の高い化合物の93.3%はクラス3に正しく分類されております。わずかがこのクラス分類において一致していませんでした。有害性の低い化合物の47.6%がクラス2に分類されております。ですから、有害性が低い化合物におきましてはCramerのクラスフィケーションというのは確かに安全側に立っておりますが、必ずしも正確であるとは言えないということがあります。

(スライド37・38)

そして、さらに意見書の内容は続いております。幾つかの具体的なアプリケーションについて語っております。例えば食品接触材、あるいは分解産物、代謝物、あるいは飼料添加物、合成飼料添加物などについても言及があります。

(スライド39・40)

それから香料、飼料におきます香料、それから微量成分それは水であり、食品など、あるいは飼料においてです。それから不純物、それから反応生成物など代謝産物、分解産物、これは農薬活性物質におきますもの、これに関しましてはBrownとその共同研究者が委託を受けてその評価を行っております。そして欧州におきましてこれは活用されております。

(スライド41・42・43・44)

そして、意見書におきますEFSAの結論ですが、Cramerによります分類について言及しております。これはより毒性の効果の高い、あるいは強い物質を特定することにより機能すると語っております。そして、発がん性のデータベースにおきましては、より安全側に立ったものである0.5それから1.5 μg を閾値とされているものでありますが、安全側に立ったものと語っております。従いまして、TTCの適用ですが、慢性毒性それから発がん性に関するものにおきましてもヒトの健康保護に非常に有用であると語っており

ます。それから更にですが、物理化学的なパラメーターからしても有用であると見解を示しております。E F S AのアプローチにおきますT T C適用の一般的な仕組みとしてしめしております幾つかの点について言及したいと思います。2 0 0 4の調査、文献におきまして具体的な化学構造のクラスとうものものが設けられております。ガリ先生も言及されておりますがT T Cのアプローチから除外されています。こちら一般的な仕組みですがこちらにおきましてはこの構想におきましてアプリケーションに応じて柔軟性を共用しております。例えば経口、経皮曝露などに考慮しております。0. 5はある、しかし1. 5に関してましてはないということです。特に潜在的な遺伝毒性の物質です。それから更に神経毒性の閾値が示されております。簡単に私も触れておりますが対象となります物質としてその有機リン産物あるいはそれ以外の毒性物質です。

(スライド4 5・4 6)

B r o w nですが同様な形でT T Cを1 0 0種類の農薬への適用を検証しております。評価済みの物質の9 6%におきまして、T T Cのアプローチというものが、よりヒトの健康保護に有用であるということを示しております。そして、残りの4つの化合物ですが、これは非常に安全側に立ったものであると示しております。勿論、データ精度というのは十分ではなかったからこそ、正式なリスクアセスメントよりも、より安全の側に立たなくてはならないという配慮もあります。そして、B r o w nペーパーの結論もやはり同じようなアプローチを支持しておりますK r o e s 2 0 0 4のアプローチとほぼ一致しております。

(スライド4 7・4 8・4 9・5 0)

この下にありますが、特定の物質のクラスは完全に除外されるべき、T T Cのアプローチにおけるレビューから除外されるべきと記されております。そして、より遺伝変異原性の強い物質におきましても同様であり、ここにおきましては、曝露量のカットオフを0. 0 0 2 5 μ gとしています。このアプリケーションですが、比較的完全なデータセットというものが担保されているということを前提としております。

時間がなくなってきましたので早足で進んでおります。

(スライド5 1・5 2・5 3・5 4・5 5・5 6)

i n v i v oの遺伝毒性の懸念が軽減され得る場合、これはT T Cの方からの使い方と同じですが、神経毒性学的T T Cを使うべきであるということです。また、神経毒性を示さない化合物の場合、ピレスロイド、ニコチノイドこういったものに関しましては、C r a m e rのクラス3の適用となります。正式な評価を行い、十分な安全域があるかどうかを確認するという事です。データセットということで、親化合物からのデータセットを適用するという方法もあります。詳細は割愛致しますがこちらに示されておりますのはB r o w nらが提唱している農薬変換生成物の評価のフローチャートです。

(スライド5 7・5 8)

それから、医薬品不純物に関しましてはT T Cを使って例えば医療機器が移動してきた

物質に関しても使うことが検討されておりますし、EPAでも殺菌剤の評価にTTCを使うということが考えられております。

(スライド59・60)

これから、先ですけれども、簡単に申し上げましては、展望といたしましては、TTCの用途、使い方をより動的な使い方をするということでもあります。またQSARの活用を増やそうということがTCCの正式なレビューのアプローチでは検討されるようになってきています。より新しい最新の生物学的試験データを使おうということです。もっとダイナミックに使って行こうということです。

(スライド61・62・63・64)

静的なデータベースを使ってTTCを評価するという話をしましたが、将来的には動的なデータベースを使うことによりまして、つまりデータベースにデータが追加されるとデータベースが学習をしていくということによりまして、新しいTCCを作ることが出来る訳です。新しいクラスを作ったり、より具体的な細かい化学分類に対して適用できるようになるということが未来像です。また、動的なTTCのデータセット、アナログなデータセットを今一部使っております。

(スライド65・66)

また、将来に関してですが、2007年の米国化学アカデミーの報告書ですが、ここでは基本的にはin vivoの動物実験からin vitroのアッセイへ移行する、またin vivoのアッセイから下等動物を使ったin vivoのアッセイへと、さらにはコンピュータを使ったモデリングへ移行していくべきであると言っている訳です。

(スライド67・68)

ハイスループット・スクリーニングの結果が、TTCのデータベースとして評価できるものとなっていくかも知れません。将来的なTTCの使い方としては、構造的な分類だけではなく、それに加えて生物学的な分類も可能となっていくかも知れません。

(スライド69・70・71・72)

これはHTSの結果を活用することによって可能になっていきます。そして、これはヒートマップの様ですが、細胞アッセイ、生化学アッセイの例でございます。従来の毒性分析の結果が下の方に出ておりますが、ご覧のように従来の試験の結果との相関を見ることが出来る訳です。そして、短期的なアッセイの結果と比較をしてみて、3つめの軸をここに追加することも出来る訳です。つまり、構造分析をこれに更に加えて確認することも出来ます。

(スライド73・74)

最後になりますが、FDAのCERESシステムというものがあります。市販後の調査の時にどちらかというと市販前よりも市販後の調査の方にTTCを使っている訳ですが、これは市販前、そして市販後の調査のフィードバックでデータがデータベースに入ってきて、それにおきまして、動的にTTCに生成出来る仕組みです。図で示すとうい

った形になります。データが入ってくる訳です、新しい申請に関しては、あるいは新しいリサーチ、市販後のリサーチというデータが入ってきます。データが知識データベースに入ります。ここでは構造的なルールを開発したり、それから、コンピューテーショントキシコロジーを行ったり、TTCの分析を行なったりします。そして、これによって、安全性評価の決定を支援していく訳です。あるいは既に認定済みの化学物質に対して、赤信号を出していくことも可能になります。ご清聴ありがとうございました。

○広瀬専門委員 チーズマン先生どうもありがとうございました。

それでは、この後は討論へ入りたいと思います。席を移動させますので、暫くお待ちください。

意見交換会

○広瀬専門委員 それでは、これから会場の皆様を交えて質疑応答、意見交換を行いたいと思います。チーズマン先生、ガリ先生よろしくお願い致します。御発言のある方は、挙手をお願い致します。私が指名を致します。その後、係のものがマイクをお持ちします。出来れば所属とお名前を質問の前にお願ひしたいと思います。出来るだけ沢山の質問を受けたいので、質問は要点をまとめて短めにお願ひしたいと思います。

それでは、質問のある方は挙手をお願い致します。

○質問者1（研究機関） ドクターガリにお聞きしたいのですが、講演の中でナノマテリアル物質をもっとconsideredということで分類されました。これは、手元の資料にはありませんが、スライド上では提示されておりました。このマテリアルをもっとconsideredにカテゴリーした根拠をまずお聞きしたいのが1点です。

それから、2つ目はナノマテリアルと言いましても、ナノマテリアルとして開発されたもの、例えばCNTとかそれからフラードンなど。

それから、もう1つは従来物質をナノマテリアル化したもの、酸化チタンとか銀、金があります。そういうナノマテリアルを我々はこれから社会で享受していく、食品、化粧品その他色々なもので使っていく、そうすると汚染という観点も出てきます。そうしますと、その分類した2つのナノマテリアルを一緒に考えても良いのか。ここに考えるべきかについて、TTCとの観点からお答え頂きたい。この問題に関しましては、個人的な御見解で結構です。それから、ドクターチーズマンにも個人的な観点で結構ですので、お答え頂けたら幸いです。

○ガリ博士 御質問頂きましてありがとうございます。御質問に対する1点目の回答ですが、ナノマテリアルというのは、TTCのアプローチの中で除外されているということで

す。

理由としましては、Munroのデータベースに含まれていなかった時代が、あまりに早かったからです。特定の毒性に関するデータがない、あるいは化学物質に関するデータがない。その場合におきましては、TTCアプローチを使うことはできません。従いまして、更なる研究を行い、またナノマテリアルの毒性に関する調査、情報を得ていかななくてはなりません。それをもって毒性的な懸念に関する知見を特定することになります。

2つ目の御質問ですが、私の個人的な見解をここで話すのは容易なことであります。何故ならば、ワーキンググループにおりました。そこで、ニューガイダンスをまとめておりました。安全性評価、組み換えモノとそれからナノマテリアル食料とそれから飼料における用途です。ここでの最も重要な問題を解決しなくてはならないということです。ナノマテリアルをどのようにして評価していくということです。チーズマン先生も私自身もそうですが、リスク判定をする場合には、十分に判定しようとしている物質について、理解をしなくてはなりません。ナノマテリアルにつきましては、不安定性があります。つまり、リスク判定を行う時期というのは、まだまだ先だと思います。優秀な専門的な方からも少なくとも私が聞いておりますヨーロッパでは1つの解析のテクニックがあり、それが同じ資料でこのサイズ、シャーシ、それから表面を測定することが出来るあらゆる解析のアプローチは存在します。そして、異なるアプローチを採用すると、その物質をまた異なる形で準備をしなくてはならないのですから、ここで不確実性、不確かさが残ってまいります。毎回同じマテリアルを同じアプローチで採用しなくてはならない。例えばですが、この物質というものにこの要素を加えるのか、ナノマテリアルが劇的に変わるかも知れないということの意味する可能性があります。酸化チタンについて言及されましたが、何の酸化チタンをもって、動物の飼料に含ませるとそのナノマテリアルの構造そのものが変わっていく可能性があります。ナノマテリアルをプロテインと接触させた場合に結合します。そうすると実験では、もはや使うことは出来ません。ですから、ここでの問題ですが、ガイダンスをよく見てまいりますと解析の手法の改正を求めています。

しかし、ここでも問題が存在します。ガイダンスのそもそもの独自性、今年2012年に発表されましたが、初めて階層的なアプローチを採用しようとしてしました。全てのマテリアルが対象となっている訳ではありませんが、非常に単身のアプローチから始まりました非常に簡単な実験は、例えば*in vitro*で行うということ。それをもって、これがバイオアビリティが存在するかどうかという判断が付きまします。そうではない場合においては、既にそこで1つの問題が解決されたと判断出来ます。

しかし、この物質の食におきます準備の段階でこれが変わり、そしてバルクの状態で溶けた場合には、このバルクの状態で毒性学的な調査を行わなければなりません。潜在的なナノマテリアルの毒性に関しての判断、局所的な影響について判断しなくてはなりません。仰ったように私の個人的な見解ですが、ナノマテリアルは人体にとっては問題がないと思います。問題というのは局所的に、組織において相互作用が起き、そこで何らかの炎

症が発生する。そして、この免疫や機構が活性化する、その可能性があります。それを調査しなければならない訳です。このような単純なテストの後に、それを経てより重要なデータが必要であるか、ただ潜在的な遺伝毒性が存在するかも知れない。それであれば、90日間の試験をナノマテリアルをもって実施することが出来るでしょう。ナノマテリアルが生物体内に蓄積するという懸念があった場合には、長期的な試験が必要です。よって、このガイダンスも、是非、御覧頂きたいと思いますが、非常にシンプルな単純な情報から始まる、そして必要に応じて、これが重要なのです。必要であると判断されれば、他の実験を行って頂くということです。これを解答とさせていただきます。

○チーズマン博士 いくつか簡単に捕捉したいと思います。ナノテクノロジーの特に規制面での難しさというのが、不確実性にあると思います。潜在的に、毒性が分子ですから、変わる可能性がある従来の、マクロの物質とはそれが異なるところだと思います。粒子が大きいものとそれが異なるところです。

そして、TTCの適用、他のタイプの物質、既にTTCのプロセスから除外されているものがあります。不確実性があるから、予防的な措置として、それらがこの適用の対象外になっています。TTCのアプローチでは除外されています。FTAも研究しています。この規制の閾値というのは、ナノマテリアルでは当てはまらないと。毒性学的には特徴というのか、従来の製造工程から生まれる物質とは異なるという判断のもとでそのように研究しています。これを示しているのが、TTCが提供する場合におきましては、やはり、専門知識が必要であるということです。このような懸念を解決することは可能だと思います。ガリ先生も仰っしゃいましたが、このガイダンスをもって、先に進むことが出来ると思います。

そして、ケースバイケースですが、従来のリスクアセスメントあるいはTTCが使えるかどうかという判断が出来ます。

○広瀬専門委員 TTCの概念そのまま、過去の膨大なデータに基づいて使っていくということであれば、まだナノはこれからだということかも知れません。他に御質問ありましたら。

○質問者2（行政機関） どうも素晴らしい講演ありがとうございました。ガリ先生とチーズマン先生にそれぞれ1点ずつお聞きしたいです。

まず、ガリ先生ですが、皮膚曝露についてTTCの適用についてお話されましたが、吸入について、今どういった状況か、TTCの吸入曝露についての適用がどの位研究が進んでいるのかというその辺りを知ってらっしゃることがありましたら教えて下さい。

もう1つは、チーズマン先生の方ですが、トキシコゲノミクスと申しますか、遺伝子発現の研究については、随分な進展がみられていますか、New Reserved Ex

pressionレベルという概念が、今後、必要となってくるのかどうか教えてください。

○ガリ博士 まず、曝露の経路に関してですが、ガイドランスの中に小さな章がありまして経皮、それから、吸入がある訳ですが、経皮に関しましては、先程申し上げたようなアプローチが使われております。

そして、吸入に関しては、問題の解決まで先が長いと思われます。私は専門家ではありませんが、恐らく肺スプリクトストリームの話をしたからではないかと思えます。こういったアッセイがトキシコゲノミクスと同じような形で一般的なリスクアセスメントに使われるという、そういう意味だと思えますが、こういったアッセイがポジティブかネガティブかといったアッセイで考える場合には、閾値を設定するには、具体的にはリスク管理という考え方で考えますとアッセイをどうやったら閾値なしで使えるのか考えられないくらいです。

ということで、まず、そこは繋がるということで、理想的には容量反応などに関するものが出てくるとよいと思えます。そうしますと、それを補完的に使ってデータベースの中で使うことが出来る、つまり、TTCのアプローチを下支え出来ると思えます。

そして、更に洗練された閾値を具体的な生物的、あるいは構造的なサブクラスに対して使うことが出来ると思えます。あるいは、データベースの特定の領域に対して使うことが出来るようになると思えます。

ちょっと追加したいのですが、ゲノミクスに関しては、あるいは、メタボロニクに関しては、特に急いで使おうとは思っていません。勿論、そういったことが将来的に必要なと分かっていますが、1つにポジティブに考えられるのは、これまでは動物実験が必要だった訳です。勿論、動物実験の結果は非常に有用でありまして、動物実験そのものに反対している訳ではありません。例えば免疫毒性ですとか、がん原性に関しては、やはり、*in vivo*の試験が必要になってしまいます。

しかし、チーズマン先生が仰っておいりましたように一番下のレベルから始めて行きまして、つまり、発現様式というものが、まず最初にあると、その発現様式に関するデータがまず必要になります。というのは、こういったデータがあると動物実験の結果を人体に適用しようとする時に非常に役立ちます。例えば、毒性代謝物が1つあるとする、そして、動物の場合には毒性がみられるという場合にそれをどういうふうにして人体へ適用していくということで、発現様式のレベルでもデータが必要だと思います。それがあることによってリスク評価の内容がより賢明なものになっていくと思えます。

○質問者3（研究機関） 非常に実際的な質問ですが、ガリ先生の方からTTCの適用の事例についてお話を頂きました。私が伺いたいのは地表水のFDA、TTCの適用、この混合物について示されているのかどうか。今現在、その食品の領域におきまして、混合物等、多々ケースがあります。ですから、同じような考えが、つまり、地表水に関する考え

方がそのまま食にも応用することが出来るのかを伺いたと思います。

○チーズマン博士 1つの事例としてお示しました I L S I から示されたものです。これをこのような形で使う、そういう可能性があるということでお示しました。それに対する文献も発表しております。このモデル、考え方、まだ E F S A、あるいは恐らく F T A から具体的に活用されている訳ではありません。地表水におきまして T T C はこのような形で適応出来るという 1つの案としてお示しました。

そして、示された事例ですが、ガリ先生からお話頂きましたが、非常に理論的な T T C の適用事例だと思います。F D A は私の知る限り、このアプローチを混合物には適応しておりません。

しかし、シリウスのシステム、私のプレゼンテーションの終わりの方で御紹介しましたが、このシステムが開発されたそもそもの理由というのは、それまで F T A が体系的に調査を数千にわたる物質、今迄判断を下して物質に対する調査、アセスメントが出来るようにという目的がありました。最終的には自動計算式をもって行われます。そのアセスメントを自動化することもこれから先かなえたいと思います。そして混合物、あるいは化合物で非常に類似した生物学的な作用発現、発現様式を持っているものに対しても適用出来ると思います。

○広瀬専門委員 さて、その他にコメントございますか。

○質問者 4 (食品包装材料業者) 今日のお二人の講演の中で保守的、コンサバティブという言葉が何度も出てきました。評価手法が保守的である必要性はよく理解出来ます。

しかしながら、一方で非常に保守的過ぎますと有用な化学物質が厳しい評価をもって使用できないということが出てくると思います。そういう意味で質問ですが、どの程度、保守的なデータがあるのかということと、事例を紹介して頂きたい。

もう 1つの質問は、何か共通した化学的な構造とか、厳しい評価になってしまう対象というのは特定出来るのか。よろしくお願いします。

○広瀬専門委員 では、ガリ先生から順番に 2人お願いします。

○ガリ博士 恐らく、梱包材料ということであれば、チーズマン先生の方がよい答えをくださるかと思いますが、ヨーロッパにおいてリスク評価というのはあくまで注意をする、つまり、最悪のケースを想定するという原則に基づいています。

従いまして、おっしゃるとおり、場合によっては、本来であれば使えるようなものもこのペースによって使えなくなってしまうということもあると思います。

従って、規制緩和を求める声もある訳です。やはり、どちらかという科学者ではなく

て政治家が言っているのだと思います。最悪のケースを想定することによって、人の命を救えるかどうかということが問題なのです。

○チーズマン博士 まず、最初に申し上げたいのは、TTCのアプローチと現在のアメリカの規制当局、ヨーロッパの規制当局のアプローチを比較したスライドがあったと思います。こういったアプローチはそれ程大きく違わないと私は思っています。

まず、TTCのアプローチというのはどちらかというと構造、活性分析に即したものだと思います。ここで理解しなければならないのは、例えばマイナスの結果がTTCのアプローチを使って出てしまった。その結果どうなるかということを考えた場合に、その結果自体は規制当局がこのデータについては、懸念があるといった場合の結果と同じな訳です。そういったことによって、具体的に問題なのかということをやより特定しやすい、従って、試験が必要となった場合にも、その試験の幅を狭めることが出来るという利点があると思います。確かにご心配はよく分かりますが、TTCのアプローチを賢く使うことによって、実は逆にデータ物件を承認前の審査という意味では狭めることが出来ると思います。そういった意味では、他のツールよりも、非常に役に立つと思います。

○ガリ博士 私の考え方ですが、算定学を毒性学においても使う観点からお話したいと思います。リスクアセスメントと長年付き合ってきました。あまりにも長すぎたかと思いますが、このような算定に関わる活動に関わった人間から考えると、私はTTCのアプローチの方が確かだと思います。これらのモデルを見直すと、70%、80%分子の毒性、数字に例えたとしても、私は満足しません。ですから、私はTTCを使いたいと考えます。TTCが開発されたのは数百、数千の実験が前提となっているからです。

しかし、酵素活性は何らかの結果が出るたび、私もそれで決して満足することはない、いつも不確かです。ですから、算定方式を使うよりも、私はTTCの方が確かだと思います。この点に関しては2人の意見はどれも一致していないようです。ですから、私から反論したいと思います。確かにConvetation Toxicologyですが、規制側から考えるとこれは、透明であるべき、そして、非常に大規模なデータセットが必要だと思います。最近のアプローチというのは、特に変異原性に関しては、かなり大規模なデータセットがあります。ですから、TTCとそれが違わないと思います。TTCそのものですが、構造活性の解析がそもそも、それが前提となっているから、そういう意味ではあまり違わないと思います。

○広瀬専門委員 まだ、疑問、発言等あるかもしれませんが、時間の関係ですので、あと1人であれば。

○質問者5（食品安全委員会委員） 素晴らしいご講演ありがとうございました。お二人に質問があります。TTCのアプローチに関してお聞かせ下さい。医薬品に含まれている

不純物に関してですが、これについてのTTCのアプローチについては、あまり触れられていませんでした。私の知る限りでは、FDA、EMAは1ppmということで、TTCの限度を設定していると思います。何故、このような数字になったかという根拠が分かりません。もし、御存知でしたら、具体的な理由を教えてくださいと思います。

○ガリ博士 具体的な理由はありません。根拠と致しましては、その時使われた分析手法のセンシティブティによって決まったということです。1ppmにするという意思決定に関しましては、今回、御紹介した提案によって、また変わってきております。1ppmというのは全く理にかなっておりません。というのは使われた薬剤の用量によって全く違うからです。例えば、1g投与された場合の1ppmと、1mg投与された場合の1ppmというのは全く意味が違うと思いますので、1gの場合、そして1mgの場合、勿論、これは成分にもよりますが、非常に多いとも読めるし、少ないとも読める訳です。1ppmはということで、EMAの方ですが、恐らくFDAも同じだと思いますが、どれだけの期間投与されたかという時間に即した数字に変えようとしております。FDAに関して申しあげられるのは、FDAのガイダンスですが、これはヨーロッパの当局と調和させようとして出したものです。それが主な目的でございました。個人的な意見を申し上げますと、使われた分析そのものを見ますと、非常に保守的な扱い方がされているものが2つ入っていると思います。

つまり、公衆衛生のメリットを考えているということです。面白いアプローチをしておりまして、非常に実践的、現実的な扱い方でこういった材料が実際に医薬品に使われているのかということ調べております。

そして、それによりますと、現在、ガイダンスに含まれておりますレベルというのは恐らくどちらかというところと保守的である、かなり保守的だろうという結論になっております。

○広瀬専門委員 今回の医薬品の意見、不純物につきましては昨日開催された食品安全フォーラムの講演の中のお話によれば、ICHの中で日本を含めて3極ですということがほぼ、ステップ2の段階まで行ったということです。日本もそのうちに、そういうことを受け入れることになるという考え方でよいと思います。

これで、本日、時間になりましたので意見交換の時間を終了したいと思います。TTCは本来的には評価の為のリソースを節約するという目的で導入されており、過去の膨大な知識から様々なアプリケーションの開発が、今も盛んに行われている状況であると思います。

残念ながら規制、直接使うというところは、中々難しいところがあるのかも知れませんが、スタティックなTTCから遺伝子の発現変化などの新しい指標に基づいて、更にダイナミックなTTC、あるいは目的別に使うTTCというのが、今後、発展するのかも知れないと感じました。

以上で本日のセミナーを終了したいと思います。活発な御討議を頂きどうもありがとうございました。今一度、御講演頂いた先生方に拍手をお願いしたいと思います。

(4) 閉会

○司会 ありがとうございました。今一度、御講演をいただいた先生方及びコーディネーターの広瀬専門委員に、会場の皆様から、拍手をお願い致します。

時間の都合上、御発言いただけなかった方、大変、申し訳ありませんでした。是非、お手元にありますアンケートに御意見を御記入の上、出口の回収ボックスへお入れください。

また、食品安全委員会の食の安全ダイヤルでも、日常の御意見や情報を受付けておりますので、そちらも、是非、御活用ください。

それでは、これもちまして、本日のセミナーを終了させていただきます。円滑な進行に御協力をいただきまして、ありがとうございました。お気を付けてお帰りください。

なお、お手元にあります通訳レシーバーに関しましては、出口付近で回収させていただいておりますので、お持ち帰りになりませんようお願い申し上げます。

午後0時 閉会