

食事中濃度区分「区分Ⅱ」「区分Ⅲ」の線引きの値について

1. 提案

食事中濃度区分「区分Ⅱ」「区分Ⅲ」の線引きの値を、Cramer 構造分類¹のクラスⅢの物質（容易に安全であるとは推定できないような化学構造を有するか又は重大な毒性を示唆する可能性のある化学構造を有する物質）に対して設定された、ヒトのばく露閾値である 0.09 mg/person/day に基づき、食事中濃度 0.05 mg/kg としてはどうか。

食事中濃度区分		試験項目
区分Ⅰ	毒性試験の結果を必須としない水準	-*
区分Ⅱ	一般毒性試験の結果を必須としない水準	遺伝毒性試験
区分Ⅲ	一般毒性試験の結果（スクリーニングレベル）が必須となる水準	遺伝毒性試験 亜慢性毒性試験
区分Ⅳ	フルセットの毒性試験等の結果が必須となる水準	遺伝毒性試験 亜慢性毒性試験 生殖毒性試験 発生毒性試験 慢性毒性試験 発がん性試験 体内動態試験

* 毒性試験の実施を必須とはしないが、遺伝毒性や発がん性に関して、利用可能な情報に基づく考察の提出を求める。

2. 検討材料

（1）科学的知見

工業化学品、医薬品、食品成分等の 613 物質のデータセットを用いた、非発がん影響に係る解析結果（Munro (1996)）によると、Cramer 構造分類のクラスⅢに分類された物質 448 物質について、典型的な毒性試験（亜慢性毒性試験、慢性毒性試験、生殖毒性試験、発生毒性試験）によって得られた無影響量（NOEL）の分布の 5 %ile 値を安全係数等で処理すると、ヒトのばく露閾値（※毒性学懸念の閾値（Threshold of

¹ Cramer (1978) が提唱した物質の構造及び推定される代謝経路等に基づく分類法。クラスⅠ、クラスⅡ、クラスⅢに分類され、この順番に従って示唆される毒性は高くなる。

クラスⅠ	単純な化学構造を有し、効率のよい代謝経路があり、経口毒性が低いことが示唆される物質
クラスⅡ	クラスⅠとクラスⅡの間間的な構造を有する物質。クラスⅠの物質のように経口毒性が低いとは言えない構造を有するが、クラスⅢの物質と違って毒性を示唆する特徴的構造は有しないもの。反応性のある官能基を含むことがある。
クラスⅢ	容易に安全であるとは推定できないような化学構造を有するか又は重大な毒性を示唆する可能性のある化学構造を有する物質

1 Toxicological Concern Value、以下「TTC 値」))として0.09 mg/person/day²を設定
2 できると報告されている。また、当該TTC値は、他の文献において報告されているCramer
3 構造分類のクラスⅢの物質のTTC値(一部事務局が換算)と比較しても保守的である。

4 【別紙参照】

5 6 (2) 食事中濃度への換算

7 ヒト1人の1日あたりの食事摂取量を2 kgとして、0.09 mg/person/dayを食事中
8 濃度に換算すると0.05 mg/kgを得る。

$$9 (0.09 \text{ mg/person/day} \div 2 \text{ kg} = 0.045 \text{ mg/kg} \doteq 0.05 \text{ mg/kg})$$

10 11 3. 今後の検討課題(案)

12 Munro(1996)のTTC値算出の過程及びデータセットには次の特徴がある。

- 13 ○ TTC値の根拠として、NOEL分布の5 %ile値を使用していること。
- 14 ○ データセットには有機金属、無機物、化学物質の混合物、構造が同定できない物質が
15 含まれていないこと。

16
17 したがって、Munro(1996)のCramer構造分類のクラスⅢの物質のTTC値を適用する
18 にあたり、当該TTC値よりも低いばく露量で生じる可能性のある毒性影響や、有機金属、
19 無機物、化学物質の混合物、構造が同定できない物質を適用対象に含められるかについ
20 ては、検討が必要と考えられる。

21 そこで、今後の専門調査会で、以下の検討を進めてはどうか。

22
23 (1) Munro(1996)のTTC値よりも低いばく露量で生じる可能性のある毒性影響について
24 例) 神経毒性、免疫毒性、内分泌活性、生体蓄積性

25
26 (2) Munro(1996)のデータセットに含まれていない物質について

27 例) 金属類、無機物、化学物質の混合物、構造が同定できない物質
28
29

² なお、米国FDAは、米国で運用されている「50 ppb未満」/「50 ppb以上1 ppm未満」の区分は、当該TTC値によって支持されているとしている。また、EFSAも、欧州連合で運用されている「0.05 mg/kg未満」/「0.05 mg/kg以上5 mg/kg未満」の区分は、当該TTC値によって支持されているとしている。

食事中濃度区分「区分Ⅱ」「区分Ⅲ」の線引きの値の 検討材料となる科学的知見

1. Munro (1996) による Cramer 構造分類のクラスⅢの物質の TTC 値

工業化学品、医薬品、食品成分等（有機金属、無機物、化学物質の混合物、構造が同定できない物質を除く。）の 613 物質のデータセットにおいて、Cramer の分類法に基づき分類すると、クラスⅠとして 137 物質、クラスⅡとして 28 物質、クラスⅢとして 448 物質が特定された。

各物質について典型的な毒性試験（亜慢性毒性試験、慢性毒性試験、生殖毒性試験、発生毒性試験）によって得られた NOEL³のうち最も保守的な NOEL を採用し、対数正規分布を仮定して NOEL の 5 %ile 値を算出した。NOEL の 5 %ile 値を用い、安全係数を 100、ヒトの体重を 60 kg として、ヒトのばく露閾値（TTC 値）を各クラスについて算出した（表 1）。Cramer 構造分類のクラスⅢの物質の TTC 値は 0.09 mg/person/day だった。

表 1 Munro (1996) の TTC 値

構造分類	物質数	5 %ile NOEL (mg/kg bw/day)	TTC 値 (mg/person/day)
I	137	3.0	1.8
II	28	0.91	0.54
III	448	0.15	0.09

2. Munro (1996) 以外の文献による Cramer 構造分類のクラスⅢの物質の TTC 値

他の文献において報告されている Cramer 構造分類のクラスⅢの物質の TTC 値（一部事務局が換算）と、Munro (1996) のクラスⅢの物質の TTC 値を比較すると、Munro (1996) の TTC 値は保守的だった（表 2）。

表 2 Munro (1996) 以外の文献による TTC 値と Munro (1996) の TTC 値

報告	データセットの概要	クラスⅢ	
		物質数	TTC 値 (mg/person/day)
反復経口投与毒性及び生殖・発生毒性のデータ			
Munro (1996)	工業化学品、医薬品、食品成分等のデータ セット (613 物質)	448	0.09

³ 亜慢性毒性試験によって得た NOEL については、当該値を 3 で除した値を用いた。

報告	データセットの概要	クラスⅢ	
		物質数	TTC 値 (mg/person/day)
反復経口投与毒性のデータ			
Tluczkiwicz (2011)	次のデータベースを用いて作成したデータセット (521 物質) ・ RepDose database ・ Munro (1996) ・ ToxRef DB ・ Toxbase database	400	0.074 ^{*1}
Kalkhof (2012)	National Regulatory Office (ドイツ) に提出された工業用化学物質のデータセット (813 物質)	724	0.78 ^{*2}
Feigenbaum (2015)	プラスチック製の食品接触材料の製造に使用される物質のデータセット (232 物質)	113	(0.24) ^{*3}
生殖・発生毒性のデータ			
EFSA (2012)	生殖・発生毒性が認められた物質のデータセット (102 物質)	83	(0.33) ^{*4}
Laufersweiler (2012)	次のデータセットに新たに物質を追加して作成したデータセット (283 物質) ・ Kroes (2000) ・ Bernauer (2008)	203	0.186 ^{*1}

- 1 *1 文献の単位「 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ 」を「 $\text{mg}/\text{person}/\text{day}$ 」に事務局が変換
2 *2 文献の報告値 $13 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ をヒトの体重を 60 kg として事務局が換算
3 *3 文献では 5 %ile NOEL として $0.4 \text{ mg}/\text{kg bw}/\text{day}$ が報告されている。参考情報として、安全係数
4 100、ヒトの体重を 60 kg として事務局が換算
5 *4 文献では 5 %ile NOEL として $550 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ が報告されている。参考情報として、安全係数
6 100、ヒトの体重を 60 kg として事務局が換算

7

8 3. 参考情報 (WHO&EFSA (2016))

9 TTC アプローチ⁴についてレビューした当該文献では、TTC 値の判断樹において、遺伝
10 毒性発がん物質である可能性を示す構造アラートやその他知見がない Cramer 構造分類
11 のクラスⅢの物質の TTC 値として、Munro (1996) の TTC 値を適用している。

12 当該文献では、Munro (1996) のデータセットは大部分の化学物質に相当する範囲 (化
13 学物質の構造、毒性学的エンドポイント) をカバーしており、TTC アプローチの目的を達
14 成する上で適切であるとしている。また、他のデータセットに由来する TTC 値は、Munro
15 (1996) のデータセットに由来する TTC 値と比較して、同等又は高いことから、Munro
16 (1996) の TTC 値はこれらの TTC 値によっても支持されているとしている。

⁴ ハザードのデータが不完全かつヒトへのばく露量が推定可能の際での、化学物質の安全性評価におけるスクリーニング及び優先順位づけの手法。当該アプローチには TTC 値が使用されている。

1 なお、非遺伝毒性発がん性物質については、その作用機序に関する考察から、がんが生
2 じるより低い用量で潜在的な他の毒性が観察されることが示唆されるため、Cramer 構造
3 分類に基づく TTC 値は、非遺伝毒性発がんのエンドポイントに対しても適切に保護しう
4 るとしている。