

食事中濃度区分「区分Ⅲ」「区分Ⅳ」の線引きの値について

1. 提案

米国、欧州連合での評価の実態を考慮するとともに、生殖・発生毒性及び反復経口投与毒性に係る科学的知見を参考として、保守的に評価制度を運用する観点から、食事中濃度区分「区分Ⅲ」「区分Ⅳ」の線引きの値を食事中濃度 1 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) 米国、欧州連合での評価の実態

一般毒性試験の結果（スクリーニングレベル）が必須となる区分とフルセットの毒性試験の結果が必須となる区分の線引きの値として、米国では食事中濃度 1 mg/kg、欧州連合では食事中濃度 5 mg/kg が設定されている。

FDA、EFSA はいずれも、科学的な知見を参照しつつも、評価制度運用上の実用的な観点から当該線引きの値を設定したとしている。

(2) 科学的知見

生殖・発生毒性及び反復経口投与毒性に関して、食事中濃度区分「区分Ⅲ」「区分Ⅳ」の線引きの値の検討にあたり参考となる各種用量を食事中濃度に換算すると、概ね 1 mg/kg 以上の範囲にあった。【別紙参照】

食事中濃度区分「区分Ⅲ」「区分Ⅳ」の線引きの値の 検討材料となる科学的知見

1. 米国、欧州連合において参照・考察されている知見

(1) 欧州連合：生殖・発生毒性 (Barlow (1994))

ヒトに非常に強い発生毒性を示す物質であるイソトレチノイン (アクネ治療に用いられるレチノイド薬) の、ヒトに対する最少影響量は 0.5~1.5 mg/kg bw/day だった。また、男性に非常に強い生殖毒性を示す物質であるジブロモクロロプロパン (農薬) の、ヒトに対する最少影響量は 0.5 mg/kg bw/day だった。

当該知見を参考に、生殖・発生毒性に関するヒトに対する最少影響量を 0.5 mg/kg bw/day とし、食事中濃度に換算¹すると 15 mg/kg を得た。

欧州連合における「0.05 mg/kg 以上 5 mg/kg 以上」と「5 mg/kg 以上」の区分の線引きは、当該文献を参考としている。

(2) 米国：慢性毒性 (Frawley (1967))

2年間慢性毒性試験における化学物質 220 物質 (食品添加物、工業化学品、食品包装材料に用いられる化学物質、農薬、重金属等) の NOEL を整理したところ、ほとんどの物質 (215) 物質の NOEL は食事中濃度換算で 1 mg/kg 以上 の範囲に存在した。5 物質の NOEL のみが食事中濃度 1 mg/kg 未満の範囲に存在し、これらはいずれも農薬だった。

米国 FDA は当該文献に基づき、食事中濃度 1 mg/kg 以下の未知の化学物質の多くについては、非発がん毒性を示しにくいとの見解を示している。

2. 工業化学品を主とする化学物質の TTC 値：発生毒性関係 (van Ravenzwaay (2017))

工業化学品を主とする化学物質の発生毒性試験 (主に OECD TG414) のデータセットから得られた TTC 値は、ラットで 100 µg/kg bw/day、ウサギで 95 µg/kg bw/day だった。当該 TTC 値を食事中濃度に換算すると、概ね 3 mg/kg だった (表 1)。

表 1 工業化学品を主とする化学物質の発生毒性の TTC 値

報告	データセットの概要	主として工業化学品		
		物質数	TTC 値 (mg/person/day)	【参考】 食事中濃度*1 (mg/kg)
発生毒性のデータ (主に OECD TG414)				
van Ravenzwaay (2017)	REACH 及び BASF データベースを用いて作成したラット試験に関するデータセット (537 物質)	537	6.0*2	3.0

¹ ヒト成人の体重を 60 kg、ヒト成人の一日あたりの食事摂取量を 2 kg として試算。

報告	データセットの概要	主として工業化学品		
		物質数	TTC 値 (mg/person/day)	【参考】 食事中濃度*1 (mg/kg)
van Ravenzwaay (2017)	REACH 及び BASF データベースを用いて作成したウサギ試験に関するデータセット (150 物質)	150	5.7*3	2.9

*1 TTC 値を一日あたりの食事摂取量 (2 kg) で除して事務局が試算

*2 文献の報告値 100 µg/kg bw/day をヒトの体重を 60 kg として事務局が換算

*3 文献の報告値 95 µg/kg bw/day をヒトの体重を 60 kg として事務局が換算

3. 参考情報 (Cramer 構造分類のクラス I の物質の TTC 値 : 反復経口投与毒性 / 生殖・発生毒性関係)

経口毒性が低い物質であっても健康への悪影響の懸念がないとは言えない水準を検討するため、Cramer 構造分類のクラス I の物質 (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) の TTC 値を整理²した。当該 TTC 値を食事中濃度に換算すると、概ね 1~4 mg/kg の範囲にあった (表 2)。

表 2 Cramer 構造分類のクラス I の物質の TTC 値

報告	データセットの概要	クラス I		
		物質数	TTC 値 (mg/person/day)	【参考】 食事中濃度*1 (mg/kg)
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)	137	1.8	0.9
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	109	1.930*2	1.0
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)	69	1.5*3	0.8

² NOEL の 5 %ile 値を一定の信頼性をもって推定するには、物質数が十分とは言えない報告も存在することから、報告されている TTC 値の信頼性には注意が必要。

報告	データセットの概要	クラス I		
		物質数	TTC 値 (mg/person/day)	【参考】 食事中濃度*1 (mg/kg)
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)	15	(2.3) ^{*4}	(1.2)
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)	69	7.86 ^{*2}	3.9

- 1 *1 TTC 値を一日あたりの食事摂取量 (2 kg) で除して事務局が試算
2 *2 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
3 *3 文献の報告値 $25 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ をヒトの体重を 60 kg として事務局が換算
4 *4 文献では 5 %ile NOEL として $3,840 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ が報告されている。参考情報として、安全係数
5 100、ヒトの体重を 60 kg として事務局が換算