

## Munro (1996) の TTC 値を適用するにあたり 注意を要する毒性影響及び物質について

### 1. 経緯

第 47 回器具・容器包装専門調査会において、食事中濃度区分「区分Ⅱ」「区分Ⅲ」の線引きの値は、Munro (1996) の Cramer 構造分類クラスⅢの物質の TTC 値 (0.09 mg/person/day) に基づき設定することとされた。

当該 TTC 値には、算出過程及びデータセットの特徴<sup>1</sup>に由来する限界があり、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<sup>2</sup>や、有機金属、無機物、化学物質の混合物等を適用対象に含められるかについては、検討が必要と考えられる。そこで、当該 TTC 値を適用するにあたり、以下の検討を進めることとした。

(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  
神経毒性、免疫毒性、内分泌活性、生体蓄積に起因する毒性影響

(2) Munro (1996) のデータセットに含まれていない物質について  
金属類、無機物、化学物質の混合物等

### 2. 対応案の概要

Munro (1996) の TTC 値を適用するにあたり注意を要する毒性影響及び物質については、次のとおり対応してはどうか。(詳細は各別紙を参照)

#### (1) 神経毒性【別紙 1 参照】

食事中濃度区分を問わず、神経毒性に特化した毒性試験の実施を必須とはしない。ただし、利用可能な情報から、神経毒性が疑われる物質(有機リン系化合物、カルバメート系化合物等)については、食事中濃度区分を問わず、神経毒性に関する知見が得られる試験の結果を要求することがある。

#### (2) 免疫毒性【別紙 2 参照】

食事中濃度区分を問わず、免疫毒性に特化した毒性試験の実施を必須とはしない。ただし、利用可能な情報から、免疫毒性が疑われる場合は、食事中濃度区分を問わず、免疫毒性に関する知見が得られる試験の結果を要求することがある。

#### (3) 内分泌活性【別紙 3 参照】

食事中濃度区分を問わず、内分泌活性に特化した試験の実施を必須とはしない。ただし、利用可能な情報から、内分泌活性による毒性影響が疑われる場合は、食事中濃

<sup>1</sup> Munro (1996) の TTC 値には次の 2 つの特徴がある。

① TTC 値の根拠として、NOEL 分布の 5 %ile 値を使用していること。

② 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含まれていないこと。

<sup>2</sup> EFSA (2012) は、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として、1996 年の欧州化学委員会において食品接触材料への TTC の概念や TOR アプローチの適用について審議した際に挙げられたもの(神経系、免疫系、内分泌系等への毒性影響)を挙げた他、生体蓄積とその毒性影響の関係は単純ではなく一貫性もないことから、リスクを過小評価しているかもしれないとしている。

1 度区分を問わず、内分泌活性による毒性影響に関する知見が得られる試験<sup>3</sup>の結果を要  
2 求することがある。

3  
4 **(4) 生体蓄積に起因する毒性影響【別紙4参照】**

5 ① **食事中濃度区分「区分Ⅰ」又は「区分Ⅱ」の場合**

6 生体蓄積性に関する知見が得られる試験の実施を必須とはしない。ただし、生体  
7 蓄積性が高いと想定される物質（ポリハロゲン化ジベンゾ-p-ジオキシン、ポリハロ  
8 ゲン化ジベンゾフラン、ポリハロゲン化ビフェニル等）や log Pow 値<sup>4</sup>及び生体蓄積  
9 に関する懸念を生じさせる特殊な考慮事項（例：化学構造）等も考慮した上で必要  
10 と判断した物質については、生体蓄積性に関する知見が得られる試験の結果を要求  
11 することがある。

12  
13 ② **食事中濃度区分「区分Ⅲ」の場合**

14 a **log Pow 値が3未満の場合**

15 生体蓄積に関する懸念を生じさせる特殊な考慮事項（例：化学構造）がある場  
16 合は、亜慢性毒性試験以外の生体蓄積性に関する知見が得られる試験の結果を要  
17 求することがある。

18  
19 b **log Pow 値が3以上の場合**

20 亜慢性毒性試験以外の生体蓄積性に関する知見が得られる試験の結果を要求す  
21 る。

22  
23 ③ **食事中濃度区分「区分Ⅳ」の場合**

24 「区分Ⅳ」では体内動態試験の結果を要求することから、当該試験の結果を生体  
25 蓄積性に関する知見として活用する。

26  
27 **(5) その他の例外物質（金属類、無機物、化学物質の混合物等）【別紙5参照】**

28 ① 金属類、無機物、タンパク質については、食事中濃度区分が「区分Ⅰ」、「区分Ⅱ」、  
29 「区分Ⅲ」の場合、原則として「区分Ⅲ」に相当する試験結果（遺伝毒性試験、亜慢  
30 性毒性試験）を要求する。ただし、必要に応じて、他の毒性試験結果を要求する。

31 「区分Ⅳ」の場合、原則として、「区分Ⅳ」に相当する試験結果（遺伝毒性試験、亜  
32 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  
33 動態試験）を要求する。ただし、対象物質の各種毒性について利用可能な情報があ  
34 れば、当該情報に基づき評価することも可能とする。

35 ② 化学物質の混合物については、原則として、上記①と同様の取扱いとする。ただ  
36 し、注意を要する毒性影響又は物質を含まないことを示す十分な情報又は分析結果  
37 がある場合は、食事中濃度区分に応じて必要となる各種毒性試験等の結果に基づき  
38 評価することも可能とする。

39 ③ ナノマテリアル等の新技術に基づく物質については、新技術に基づかない物質と  
40 毒性の特性が異なる可能性があることから、評価の必要が生じた場合、適宜検討す  
41 ることとする。

<sup>3</sup> 対象物質の食事中濃度及び予想される毒性影響を考慮し、OECD Conceptual Framework も踏まえたう  
えで必要な対応を検討する。

<sup>4</sup> オクタノール及び水の混合溶媒に溶解させた物質について、オクタノール相中の平衡濃度と水相中の  
平衡濃度の比を対数換算した数値。この値が高くなると物質の疎水性が高くなることを意味する。

## 神経毒性の取扱いについて

### 1. 知見

#### (1) 農薬として用いられる有機リン系化合物、カルバメート系化合物について

Munro (1996) の Cramer 構造分類クラスⅢの物質の TTC 値 (0.09 mg/person/day) では保守的とは言えないことが報告されており、TTC 値として 0.018 mg/person/day が提唱されている。

文献	概要
Munro (1999)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 米国 EPA の Integrated Risk Information System (IRIS) のデータベースに登録されてある有機リン系農薬 31 物質について、NOEL 分布の 5 %ile 値を用いて TTC 値を算出すると、18 µg/person/day (0.018 mg/person/day) が得られた。</li> <li>○ これらは毒性が高くなるよう意図して設計された物質であり、多くの物質の NOEL 設定のエンドポイントは、神経毒性の指標として感受性が非常に高いとされるコリンエステラーゼ阻害だった。</li> </ul>
Kroes (2004)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 以下の知見から、神経毒性に関する構造アラート確認のステップとして、有機リン系化合物に関するものを採用し、TTC アプローチの決定樹に組入れることを提案した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Munro (1999) の有機リン系化合物の NOEL 分布の 5 %ile 値 (0.03 mg/kg bw/day) は、Munro (1996) の Cramer 構造分類クラスⅢの物質の NOEL 分布の 5 %ile 値 (0.15 mg/kg bw/day) より低かった。</li> <li>・ 有機リン系化合物 19 物質及び非有機リン系化合物 26 物質について、神経毒性に関して得られた NOEL の累積相対頻度と当該 NOEL の対数値を用いて回帰分析を行ったところ、有機リン系化合物の NOEL 分布は非有機リン系化合物の NOEL 分布よりも 1 桁程度低いことが示された。</li> </ul> </li> </ul>
EFSA (2012)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 以下の知見や TTC 値が確率論的アプローチに基づき算出されることを考慮すると、有機リン系農薬及びカルバメート系農薬の TTC 値として、18 µg/person/day が適用され得るとしている。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 欧州委員会、JMPR、EFSA 等が ADI を設定した有機リン系農薬 59 物質 (ADI としては 93 個) 及びカルバメート系農薬 14 物質 (ADI としては 27 個) について、これらの ADI と 18 µg/person/day を比較した。</li> <li>・ 有機リン系農薬については、83 個の ADI が 18 µg/person/day を上回り、7 個の ADI が 18 µg/person/day と同値であり、3 個の ADI が 18 µg/person/day を下回った。</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>カルバメート系農薬については、1 個の ADI のみが 18 <math>\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}</math> を下回った。</li> </ul>
WHO (2015)	○ 農薬の植物/動物代謝物の評価スキームとして TTC アプローチを採用しており、その中で有機リン系化合物及びカルバメート系化合物を別クラスとして扱い、その TTC 値を 18 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ とした。
WHO&EFSA (2016)	○ 有機リン系化合物及びカルバメート系化合物を別クラスとして扱う TTC アプローチを提唱し、その TTC 値を 18 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ とした。

1

2 (2) 食品用器具・容器包装の原材料として用いられるリン系化合物について

3 平成 20 年度食品安全確保総合調査（合成樹脂製の器具・容器包装に含まれる化学物  
4 質の健康影響評価に関する調査）において、毒性情報等を収集した合成樹脂製の器具・  
5 容器包装中の化学物質 350 物質のうち、18 物質がリン系化合物だった。18 物質のリン  
6 系化合物のうち 14 物質については、1 つ以上の ADI/TDI の情報が得られ、その範囲は  
7 0.01 ~ 1 mg/kg bw/day だった。

8 ヒトの体重を 60 kg、ヒト 1 人の 1 日当たりの食事摂取量を 2 kg として、事務局  
9 が、当該 ADI/TDI の最小値 (0.01 mg/kg bw/day) を食事中濃度に換算したところ、0.3  
10 mg/kg (= 0.01 mg/kg bw/day  $\times$  60 kg  $\div$  2 kg) が得られた。

11 これは、Munro (1996) の Cramer 構造分類クラスⅢの物質の TTC 値 (0.09  
12 mg/person/day) を根拠に設定した、食事中濃度区分「区分Ⅱ」「区分Ⅲ」の線引きの  
13 値である 0.05 mg/kg よりも高いことから、食品用器具・容器包装の原材料として用い  
14 られるリン系化合物に対しては、当該 TTC 値が保守的であることが示唆された。

15

16 2. 国外での評価実態

17 (1) 欧州連合

18 欧州連合のガイドラインでは、食品への移行の程度（食事中濃度換算値）が 0.05  
19 mg/kg 以上の場合、リン酸エステル類及び亜リン酸エステル類に対して、神経毒性試  
20 験 (OECD TG424 (げっ歯類の神経毒性試験)) の実施を要求している。しかし、EFSA に  
21 よると、0.05 mg/kg 以上という線引きは、申請者へのガイダンスとして提示している  
22 に過ぎず、科学的な根拠はないとしている。

23 なお、EFSA は、食品中の化学物質のリスク評価についての近年の発展が、食品接触  
24 物質の安全性評価に与える影響について検討した科学意見書 (EFSA (2016)) において、  
25 既存の情報から神経毒性の可能性が示唆される場合は、追加の試験が要求されるかも  
26 しいないとしており、その場合の試験方法として OECD TG424 を提示している。

27

28 (2) 米国

29 米国のガイドラインでは、累積推定ばく露量の程度を問わず、神経毒性に特化した  
30 試験の実施をあらかじめ要求していない<sup>5</sup>。

<sup>5</sup> 米国のガイドラインは、亜慢性毒性試験の結果は特別な安全性試験（神経毒性試験を含む）等を実施

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22

### 3. 参考情報

評価指針案で亜慢性毒性試験として例示している OECD TG408（げっ歯類 90 日試験）には、次の旨の記載がある。

- ・ 本試験によって、神経毒性学的・内分泌・免疫学的影響や生殖器官に対する影響を引き起こす可能性のある化学物質を明らかにでき、より詳細な検討を行う根拠にもなるであろう。

### 4. 対応案

食品用器具・容器包装の原材料として用いられるリン系化合物については、既存の情報からは神経毒性が低く、Munro (1996) の Cramer 構造分類クラスⅢの物質の TTC 値（食事中濃度区分「区分Ⅱ」「区分Ⅲ」の線引きの根拠）は保守的であることが予想される。しかし、一部の有機リン系化合物、カルバメート系化合物の神経毒性は高いことが報告されており、TTC 値では保守的とは言えないことを考慮し、次の対応としてはどうか。

- (1) 食事中濃度区分を問わず、神経毒性に特化した毒性試験の実施を必須とはしない。
- (2) ただし、利用可能な情報から、神経毒性が疑われる物質（有機リン系化合物、カルバメート系化合物等）については、食事中濃度区分を問わず、神経毒性に関する知見が得られる試験の結果を要求することがある。

---

する必要があるかを決定するのに役立つとしており、累積推定ばく露量の程度を問わず、神経毒性に特化した試験の実施をあらかじめ要求しているわけではない。

## 免疫毒性の取扱いについて

### 1. 知見

#### (1) Munro (1996) のデータセットのエンドポイントの解析結果 (EFSA (2012))

Munro (1996) のデータセットにおける、613 物質の NOEL の毒性学的エンドポイントを解析したところ、免疫毒性に基づく NOEL は存在しなかった。EFSA は、その理由として次の 2 点が挙げられるかもしれないとしている。

- 免疫毒性のエンドポイントは、他の毒性のものと比較して、近年に至るまで限定的な関心しか向けられてこなかったこと
- 免疫毒性は、他の毒性と比較して、最も感受性の高い毒性影響として特定される頻度が低いこと

#### (2) 免疫毒性と他の毒性の感受性

免疫毒性は、他の毒性と比較して、感受性の高いエンドポイントではないことが示唆される。

文献	概要
Munro (1999)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 次の知見から、免疫毒性は、他の毒性と比較して、感受性の高いエンドポイントではないことが示唆されたとしている。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Luster (1992, 1993) のデータセットで免疫毒性の規準を満たした物質<sup>6</sup>のうち、免疫毒性及び非免疫毒性に関する NOEL 又は LOEL が特定できた 24 物質について、免疫毒性と非免疫毒性の NOEL 又は LOEL の比を算出し、免疫毒性の感受性を検討した。</li> <li>・ 17 物質は、非免疫毒性の感受性の方が高かった。2 物質は、免疫毒性と非免疫毒性の感受性が同等だった。5 物質は、免疫毒性の感受性の方が高かったが、非免疫毒性の NOEL 又は LOEL は、免疫毒性の NOEL 又は LOEL の 10 倍未満だった。</li> </ul> </li> </ul>
Kroes (2000)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 次の知見及び化学物質全体に占める免疫毒性物質の割合は低い等の諸考察から、免疫毒性は、他の毒性と比較して、感受性の高いエンドポイントではないことが示唆されたとしている。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Luster (1992, 1993) の免疫毒性の規準を満たす Munro (1999) で用いた物質を含む 37 物質について、免疫毒性と非免疫毒性の NOEL 又は LOEL の比を算出し、免疫毒性の感受性を検討した。</li> <li>・ 15 物質は、免疫毒性の感受性の方が高かったが、免疫毒性の</li> </ul> </li> </ul>

<sup>6</sup> Luster (1992, 1993) は、免疫学的な変化（免疫器官、免疫組織、免疫細胞数、免疫細胞活性等の変化）について、反応-用量曲線で有意な相関関係が認められた又は 2 以上の試験パラメータが最高用量で有意に変化した物質を、免疫毒性が陽性であると定義。検討した 51 物質のうち 34 物質が、免疫毒性が陽性であると判定した。（バイアスを避けるため、免疫毒性の専門家（5 名）によるレビューを受け、判定結果について合意を得たとしている。）

	NOEL が特段低いというわけではなく、免疫毒性の NOEL の分布は、非免疫毒性の NOEL の分布とほぼ同様だった。
WHO&EFSA (2016)	<p>○ Munro (1999) 及び Kroes (2000) を引用し、免疫毒性は、他の毒性と比較して、感受性の高いエンドポイントではないことが示唆されたとしている。</p> <p>○ なお、Munro (1999) のデータセットに 13 物質を追加した Kroes (2000) のデータセット<sup>7</sup>に関して次の指摘をしている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>追加物質の NOEL のうち、Munro (1996) の Cramer 構造分類クラスⅢの物質の NOEL 分布の 5 %ile 値 (0.15 mg/kg bw/day) より低い物質は 2 つ (tri-n-butyltin oxide、arisine) しか存在しなかった。</li> <li>いずれも有機金属類であり、TTC アプローチの適用対象外の物質だった。</li> </ul>

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21

## 2. 国外での評価実態

### (1) 欧州連合

欧州連合のガイドラインでは、食品への移行の程度を問わず、免疫毒性に特化した試験の実施をあらかじめ要求していない。

なお、EFSA(2016)において、既存の情報から免疫毒性の可能性が示唆される場合は、追加の試験が要求されるかもしれないとしており、試験法として免疫毒性リスク評価ガイダンス (WHO(2012)) を提示している。

### (2) 米国

米国のガイドラインでは、累積推定ばく露量の程度を問わず、免疫毒性に特化した試験の実施をあらかじめ要求していない<sup>8</sup>。

## 3. 参考情報

評価指針案で亜慢性毒性試験として例示している OECD TG408 (げっ歯類 90 日試験) には、次の旨の記載がある。

- 本試験によって、神経毒性学的・内分泌・免疫学的影響や生殖器官に対する影響を引き起こす可能性のある化学物質を明らかにでき、より詳細な検討を行う根拠にもなるであろう。

<sup>7</sup> 事務局にて、Kroes (2000) のデータセットを確認したところ、免疫毒性の NOEL が特定されているのは 14 物質であり、これらのうち、Munro (1996) の Cramer 構造分類クラスⅢの物質の NOEL 分布の 5 %ile 値 (0.15 mg/kg bw/day) より低い物質は 3 物質 (tri-n-butyltin oxide、arisine、hexachlorodibenzo-p-dioxin) のみだった。これらはいずれも TTC 値を適用するにあたり注意を要する物質 (金属類、生体蓄積性の高い物質) に該当する。

<sup>8</sup> 米国のガイドラインは、亜慢性毒性試験の結果は特別な安全性試験 (免疫毒性試験を含む) 等を実施する必要があるかを決定するのに役立つとしており、累積推定ばく露量の程度を問わず、免疫毒性に特化した試験の実施をあらかじめ要求しているわけではない。

1 4. 対応案

2 免疫毒性は、他の毒性と比較して、感受性の高いエンドポイントではないことが示唆  
3 され、Munro (1996) の Cramer 構造分類クラスⅢの物質の TTC 値は免疫毒性に対して保  
4 守的であることが想定されることから、次の対応としてはどうか。

- 5
- 6 (1) 食事中濃度区分を問わず、免疫毒性に特化した毒性試験の実施を必須とはしない。  
7 (2) ただし、利用可能な情報から、免疫毒性が疑われる場合は、食事中濃度区分を問わ  
8 ず、免疫毒性に関する知見が得られる試験の結果を要求することがある。

9

10

11



## 内分泌活性の取扱いについて

### 1. 知見

#### (1) 内分泌かく乱物質の低用量影響について

内分泌かく乱物質の低用量影響に関する知見には不確実性があり、低用量影響及び非線形用量－反応曲線の存在とその関連性については、現在のところ、科学者間で合意が得られていない。

文献	概要
Kroes (2004)	<p>○ 以下の知見があることに言及し、内分泌かく乱物質の低用量影響に関する知見には不確実性があることを指摘している。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ NTP の Low-Dose Peer Review Panel の報告 (2001) によると、内分泌活性物質によるばく露を受けた実験動物で、低用量影響が観察される場合があったが、その知見は被験物質や観察する毒性影響に依存し、いくつかの試験では再現性が得られなかったことから、結果の妥当性や毒性学的な重要性について決定できなかったとしている。</li> <li>・ SCF のビスフェノール A の評価 (2002) によると、非常に低用量での内分泌かく乱影響に関する知見には一貫性がなく、その後の試験で再現性が得られなかったとしている。</li> </ul>
EFSA (2018)	<p>○ 内分泌かく乱物質の低用量影響及び非線形用量－反応曲線の存在とその関連性については、科学者間で合意が得られていないとしている<sup>9</sup>。</p> <p>○ 一般的な毒性試験は、ハザードを同定するために設計されてあることから、非線形用量－反応曲線の存在による毒性影響を検出できない可能性は低いことを指摘している。</p>

#### (2) TTC アプローチについてレビューした諸文献

内分泌かく乱物質の低用量影響に関する知見には不確実性があることが指摘されており、TTC アプローチの適用に際して低用量影響を考慮することは、現時点では時期尚早であろうと考察されている。よって当座、ステロイド類を除けば、TTC アプローチの適用可能性があると整理されている。

<sup>9</sup> 各国専門家から構成される BfR 主催の専門家会合において、内分泌かく乱物質については、非単調用量反応関係 (non-monotonic dose response relationships) 及び低用量影響 (low-dose effect) が文献報告されており、これらがテストストラテジーやリスク評価に与える影響についての議論が続いているが、この点について、近い将来、科学的コンセンサスが得られることはないと考えられる旨の合意が得られたことが報告されている。(Solecki (2016))

文献	概要
Kroes (2004)	○ 内分泌かく乱物質の低用量影響に関する知見には不確実性があることから、TTCアプローチの適用にあたり、内分泌かく乱物質の低用量影響を考慮することは時期尚早だろうとしている。
EFSA (2012)	○ Munro (1996) のデータセットには、内分泌系への作用に由来すると考えられるエンドポイント（生殖及び内分泌器官の病理、生殖能、胚及び胎児発達への影響）が含まれており、Munro (1996) の TTC 値は、生殖・発生毒性試験で検出可能な毒性影響に対して、十分保護的であることが示唆されるとしている。 ○ ステロイド類は、一部の物質について、発がん等の毒性影響をもたらす内分泌活性を有することが知られていることから、TTCアプローチの適用除外物質としている。 ○ 内分泌かく乱物質の定義及び評価に関する議論は継続中だが、当座、ステロイド類を除き、TTCアプローチを用いて評価できるとしている。
WHO&EFSA (2016)	○ TTCアプローチの適用対象は、TTC値を算出する根拠となったデータセット（Munro (1996)）に含まれる物質に代表される化合物群に限定されるべきであり、ステロイド類に対して TTC アプローチを適用すべきではないとしている。

1

## 2 国外での評価実態

### (1) 欧州連合

4 欧州連合のガイドラインでは、内分泌活性に特化した試験の実施をあらかじめ要求  
5 していない。

6 なお、EFSA によると、既存の試験結果や文献報告から内分泌系への影響が疑われる  
7 場合は、EFSA(2016)にあるように、以下のとおり対応しているとしている。

8 ① 食品への移行の程度の別を問わず、OECD GD150<sup>10</sup>の OECD Conceptual Framework<sup>11</sup>  
9 に整理されている、内分泌かく乱物質の評価のための試験の実施を要求する。

10 ② 胎児期のばく露で内分泌影響を示唆する既存データがある場合、食品への移行の  
11 程度（食事中濃度換算値）が 0.05～5 mg/kg であれば、出生前期間を含む 90 日試験  
12 又は拡張一世代生殖毒性試験、食事中濃度が 5 mg/kg～であれば、出生前期間を含  
13 む慢性毒性試験又は拡張一世代生殖毒性試験の実施を要求することがある。

14

### (2) 米国

16 米国のガイドラインでは、内分泌活性に特化した試験の実施をあらかじめ要求して

<sup>10</sup> GUIDANCE DOCUMENT ON STANDARDISED TEST GUIDELINES FOR EVALUATING CHEMICALS FOR ENDOCRINE DISRUPTION

<sup>11</sup> *in silico* 解析や *in vitro* 試験、*in vivo* 試験といった各種試験が 5 つのレベルに分類整理されている。なお、このフレームワークは新規物質など既存情報が乏しい場合の start testing の参考となるが、testing strategy ではないことに留意することとされている。

1 いない<sup>12</sup>。

### 3. 参考情報

4 評価指針案で亜慢性毒性試験として例示している OECD TG408（げっ歯類 90 日試験）  
5 には、次の旨の記載がある。

- 6 ・ 本試験によって、神経毒性学的・内分泌・免疫学的影響や生殖器官に対する影響  
7 を引き起こす可能性のある化学物質を明らかにでき、より詳細な検討を行う根拠に  
8 もなるであろう。

### 4. 対応案

11 内分泌かく乱物質の低用量影響に関する知見には不確実性があることが指摘されてお  
12 り、内分泌かく乱物質の低用量影響及び非線形用量－反応曲線の存在とその関連性につ  
13 いては、現在のところ、科学者間で合意が得られていない。

14 当座、ステロイド類を除けば、TTC アプローチの適用可能性があると整理されている  
15 が、内分泌かく乱物質の低用量影響に関する知見には不確実性があること、欧州連合は  
16 内分泌系への影響が疑われる場合に当該影響に関する試験の実施を要求していることを  
17 考慮し、次の対応としてはどうか。

- 19 (1) 食事中濃度区分を問わず、内分泌活性に特化した試験の実施を必須とはしない。
- 20 (2) ただし、利用可能な情報から、内分泌活性による毒性影響が疑われる場合は、食事  
21 中濃度区分を問わず、内分泌活性に関する知見が得られる試験<sup>13</sup>の結果を要求するこ  
22 とがある。

---

<sup>12</sup> 米国のガイドラインは、亜慢性毒性試験の結果は特別な安全性試験（生殖毒性を含む）等を実施する必要があるかを決定するのに役立つとしており、累積推定ばく露量の程度を問わず、内分泌活性に特化した試験の実施をあらかじめ要求しているわけではない。

<sup>13</sup> 対象物質の食事中濃度及び予想される毒性影響を考慮し、OECD Conceptual Framework も踏まえう  
えで必要な対応を検討する。（なお、OECD Conceptual Framework にも整理されている OECD TG408  
（げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験）は、内分泌活性の検出の改善を意図して、2018  
年に改訂されている。）

## 生体蓄積に起因する毒性影響の取扱いについて

### 1. 知見

#### (1) TTC アプローチについてレビューした諸文献

基本的に、生体蓄積性が高い物質に対して TTC アプローチを適用するのは不適切と考察されているが、その内容には文献間で差異がある。

文献	概要
Kroes (2004)	<p>○ Kroes(2004)は、生体蓄積性が高く、その動物種間の差異が非常に大きい物質（ポリハロゲン化ジベンゾ-p-ジオキシン及びその関連物質等）を除けば、TTC アプローチの適用に際して、代謝及び生体蓄積性に対する特別な配慮は必要ないと考察している。その論旨は次のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Munro (1996) のデータセットには複数のポリハロゲン化化合物が含まれるが、Cramer 構造分類クラスⅢの NOEL 分布の 5 %ile 値を下回ったのは、クロルデン及びヘキサクロロベンゼンのみだった。</li> <li>・ ポリハロゲン化化合物のうち、水酸化やエポキシ化を受けるサイトを有する化合物は、全てがハロゲン化された化合物のように非常に長い生体半減期を示さないと考えられる。当該化合物の代謝速度には、種間の差異があると想定されるが、不確実係数 100 の範囲内であると考えられる。</li> <li>・ クリアランスについて動物種間の差異が大きい物質に対しては、通常の不確実係数を超過することから、生体蓄積性について特別な考慮が必要である。テトラクロロジベンゾジオキシン (TCDD) のようなポリハロゲン化芳香族化合物については、ラットとヒトの種間の差異を考慮して適用される、通常の不確実係数 10 では許容できないと考えられる。</li> </ul>
EFSA (2012)	<p>○ 蓄積性のある物質に TTC アプローチを適用するのは適切ではないことから、TTC アプローチを適用する際は、入手可能な情報をもとに蓄積性を考察することが重要であるとしている。</p>
WHO&EFSA (2016)	<p>○ TTC アプローチの適用対象は、TTC 値を算出する根拠となったデータセット (Munro (1996)) に含まれる物質に代表される化合物群に限定されるべきであり、蓄積性が予想される物質に対して TTC アプローチを適用すべきではないとしている。</p>

#### (2) Munro (1996) のデータセットを用いた生体蓄積性の検討結果 (Leeman (2016))

Munro (1996) のデータセット (613 物質) を用い、「生体蓄積する可能性がある物質

(オクタノール/水分配係数 (log Pow 値<sup>14</sup>) が 3 以上 8 未満かつ水素結合受容基 (H-bond acceptor) の数が 1 以下の物質と同文献中で定義)」を整理したところ、Cramer 構造分類クラスⅢに分類される 448 物質のうち、59 物質が「生体蓄積する可能性がある物質」であり、389 物質がそれ以外の物質（「生体蓄積する可能性が低い物質」）だった。これらの物質の TTC 値等を整理すると、下表のとおりだった。

	物質数	5 %ile NOEL (mg/kg bw/day)	TTC 値 (µg/kg bw/day)
Cramer 構造分類クラスⅢの物質	448	0.152	1.5
生体蓄積する可能性がある物質	59	0.059	0.59
生体蓄積する可能性が低い物質	389	0.184	1.8

著者は、当該結果に基づき、生体蓄積性に関して、Munro (1996) の Cramer 構造分類クラスⅢの TTC 値の適用除外にする必要はないだろうと結論した。その論旨は次のとおり。

○ Cramer 構造分類クラスⅢに分類される 448 物質のうち、59 物質 (13 %) が「生体蓄積する可能性がある物質」だったことから、Munro (1996) の Cramer 構造分類クラスⅢの TTC 値は、生体蓄積性の高い物質が相当程度含まれた上で算出されている。

○ 「生体蓄積する可能性がある物質」の NOEL 分布の 5 %ile 値 (0.059 mg/kg bw/day) が、「生体蓄積する可能性が低い物質」の当該値 (0.184 mg/kg bw/day) よりも低いのは、前者には生体蓄積性が極めて高い物質 (DDT、ディルドリン等) が含まれていることに由来する。生体蓄積性が極めて高い物質を除外すれば、前者と後者の値の差は小さくなると想定され、これらの毒性の強さの差異は限定的であることが示唆される。

## 2. 国外での評価実態

### (1) 欧州連合

欧州連合のガイドラインでは、食事中濃度が 0.05 mg/kg を超える場合、生体蓄積性がないことを示す証拠の提出を要求している。

log Pow 値<sup>15</sup>が 3 未満であることは、懸念を生じさせる特殊な考慮事項 (例: 化学構造) がなければ、ほ乳類の生体内で蓄積する可能性がない十分な証拠としてみなされ得るとしている。また、log Pow 値が 3 以上であることは、それをもって生体蓄積性を有する証拠としてみなされないことから、生体蓄積性がないことを示す他の証拠 (体内動態試験の結果など) の提出を要求するとしている。

<sup>14</sup> オクタノール及び水の混合溶媒に溶解させた物質について、オクタノール相中の平衡濃度と水相中の平衡濃度の比を対数換算した数値。この値が高くなると物質の疎水性が高くなることを意味する。

<sup>15</sup> EFSAによると、log Pow 値としては、実測値が提出されることが多いが、*in silico*による計算値の提出も認めている模様。(計算ソフトについての特段の指定はなし。) なお、必要に応じて (計算値の信頼性に疑義がある場合等)、実測値の提出を要求しているとのこと。

1 (2) 米国

2 米国のガイドラインには、生体蓄積性に特化した特段の規定はない<sup>16</sup>。

3  
4 3. 対応案

5 (1) 食事中濃度区分「区分Ⅰ」又は「区分Ⅱ」（食事中濃度 0.05 mg/kg 以下）の場合

6 Munro (1996) の Cramer 構造分類クラスⅢの TTC 値は、生体蓄積性の高い物質が相  
7 当程度含まれた上で算出されていることから、基本的には TTC アプローチは適用可能  
8 だと考えられる。しかし、生体蓄積性が高く、特殊な考慮が必要と想定される物質（ポ  
9 リハロゲン化ジベンゾ-p-ジオキシン、ポリハロゲン化ジベンゾフラン、ポリハロゲン  
10 化ビフェニル等）については、TTC アプローチの適用が不適切と考えられることから、  
11 次の対応としてはどうか。

- 12  
13 ○ 生体蓄積性に関する知見が得られる試験の実施を必須とはしない。ただし、生体  
14 蓄積性が高いと想定される物質（ポリハロゲン化ジベンゾ-p-ジオキシン、ポリハロ  
15 ゲン化ジベンゾフラン、ポリハロゲン化ビフェニル等）や log Pow 値及び生体蓄積  
16 に関する懸念を生じさせる特殊な考慮事項（例：化学構造）等も考慮した上で必要  
17 と判断した物質については、生体蓄積性に関する知見が得られる試験の結果を要求  
18 することがある。

19  
20 (2) 食事中濃度区分「区分Ⅲ」（食事中濃度 0.05 mg/kg 超 1 mg/kg 以下）の場合

21 Munro (1996) の Cramer 構造分類クラスⅢの TTC 値を超える場合に相当することか  
22 ら、生体蓄積性に対する何らかの考慮が必要である。「区分Ⅲ」では、亜慢性毒性試験  
23 を課すことから、生体蓄積性についても何らかの示唆が得られると想定される<sup>17</sup>が、  
24 欧州連合での評価実態も考慮し、次の対応としてはどうか。

25  
26 ① log Pow 値が 3 未満の場合

27 生体蓄積に関する懸念を生じさせる特殊な考慮事項（例：化学構造）がある場合  
28 は、亜慢性毒性試験以外の生体蓄積性に関する知見が得られる試験の結果を要求す  
29 ることがある。

30  
31 ② log Pow 値が 3 以上の場合

32 亜慢性毒性試験以外の生体蓄積性に関する知見が得られる試験の結果を要求する。  
33

34 (3) 食事中濃度区分「区分Ⅳ」（食事中濃度 1 mg/kg 超）の場合

35 「区分Ⅳ」では体内動態試験の結果を要求することから、当該試験の結果を生体蓄  
36 積性に関する知見として活用する。

---

<sup>16</sup> 米国のガイドラインは、亜慢性毒性試験の結果は特別な安全性試験（体内動態試験を含む）等を実  
施する必要があるかを決定するのに役立つとしており、累積推定ばく露量の程度を問わず、蓄積性に  
特化した試験の実施をあらかじめ要求しているわけではない。

<sup>17</sup> OECD TG408（げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験）及び OECD TG409（非げっ歯類におけ  
る 90 日間反復経口投与毒性試験）は、被験物質の生体蓄積の可能性を示唆できるとしている。

## Munro (1996) のデータセットに含まれていない物質 (金属類、無機物、化学物質の混合物等) の取扱いについて

### 1. 知見

TTC アプローチについてレビューした諸文献によると、Munro (1996) のデータセットに含まれていない物質については、ほとんどの場合、データセット上の限界等から TTC アプローチを適用すべきではないと考察されている。ただし、化学物質の混合物に関しては、混合物中に TTC アプローチの適用が不適切な物質を含まないことが示される場合に限り、TTC アプローチは適用可能との考察もある。

#### (1) 金属類

文献	概要
Kroes (2004)	○ 次の理由から、金属類に対して TTC アプローチを適用すべきではないとしている。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Munro (1996) のデータセットに金属類は含まれていない。</li> <li>・ 多くの重金属には、生体蓄積性があることが知られている。</li> <li>・ 多くの重金属については、毒性情報に関する広範なデータベースが存在することから、当該情報をリスク評価に活用すべき。</li> </ul>
EFSA (2012)	○ Kroes (2004) と同様の理由から、元素体、イオン体及び有機体の金属類に対しては、一般に、TTC アプローチを適用すべきではないとしている。(なお、有機塩から乖離した有機イオンに対しては、TTC アプローチが適用可能としている。)
WHO&EFSA (2016)	○ TTC アプローチの適用対象は、TTC 値を算出する根拠となったデータセット (Munro (1996)) に含まれる物質に代表される化合物群に限定されるべきであり、金属類に対して TTC アプローチを適用すべきではないとしている。

#### (2) 無機物

文献	概要
EFSA (2012)	○ 次の理由から、無機物に対して TTC アプローチを適用すべきではないとしている。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Cramer (1978) の分類に含まれていない。</li> <li>・ Munro (1996) のデータベースに含まれていない。</li> </ul>
WHO&EFSA (2016)	○ TTC アプローチの適用対象は、TTC 値を算出する根拠となったデータセット (Munro (1996)) に含まれる物質に代表される化合物群に限定されるべきであり、無機物に対して TTC アプローチを適用すべきではないとしている。

1 (3) 混合物

文献	概要
EFSA (2012)	○ 未知の化学構造の物質を含む混合物について、TTCアプローチを適用して評価した事例はほとんどないことから、このような混合物に対してはTTCアプローチを適用すべきではないとしている。
WHO&EFSA (2016)	○ 混合物中にTTCアプローチから除外すべき物質が含まれないことが確認できる十分な情報又は分析結果が入手可能な場合のみ、TTCアプローチが適用できるとしている。

2

3 (4) その他

文献	概要
<b>タンパク質</b>	
Kroes (2004)	○ 次の理由から、タンパク質に対してTTCアプローチを適用すべきではないとしている。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ アレルギー反応を予測、定量できる試験系等はほとんどない。</li> <li>・ アレルゲン性に関する用量-反応データは不十分である。</li> </ul>
EFSA (2012)	○ 次の理由から、タンパク質に対してTTCアプローチを適用するのは相応しくないとしている。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Kroes (2004) の見解を支持。</li> <li>・ タンパク質は、Cramer分類ではクラスI又はIIであり食品共通成分だが、Munro (1996) のデータセットに含まれていない。</li> </ul>
WHO&EFSA (2016)	○ TTCアプローチの適用対象は、TTC値を算出する根拠となったデータセット(Munro (1996))に含まれる物質に代表される化合物群に限定されるべきであり、タンパク質に対してTTCアプローチを適用すべきではないとしている。
<b>ナノマテリアル</b>	
EFSA (2012)	○ 既存のTTC値を下回る水準のばく露量で、ナノ形態の物質が毒性影響に直接起因するかを検証する十分な毒性学的情報が存在しないことから、現時点ではTTCアプローチを適用すべきではないとしている。

4

5 2. 対応案

6 Munro (1996) のデータセットに含まれていない物質についてTTCアプローチを適用す  
7 ることは不適切である。しかし、当該物質の中には、他分野（食品添加物等）のリスク  
8 評価結果を活用できるもの（金属類、無機物、タンパク質等）があると想定されること、  
9 又、化学物質の混合物についてはTTCアプローチの適用が不適切な物質を含まない場合  
10 があると想定されることから、次の対応としてはどうか。

11

12 (1) 金属類、無機物、タンパク質については、食事中濃度区分が「区分Ⅰ」、「区分Ⅱ」、  
13 「区分Ⅲ」の場合、原則として「区分Ⅲ」に相当する試験結果（遺伝毒性試験、亜慢



- 1 性毒性試験)を要求する。ただし、必要に応じて、他の毒性試験結果を要求する。「区  
2 分Ⅳ」の場合、原則として、「区分Ⅳ」に相当する試験結果(遺伝毒性試験、亜慢性毒  
3 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)  
4 を要求する。ただし、対象物質の各種毒性について利用可能な情報があれば、当該情  
5 報に基づき評価することも可能とする。
- 6 (2) 化学物質の混合物については、原則として、上記(1)と同様の取扱いとする。た  
7 だし、注意を要する毒性影響又は物質を含まないことを示す十分な情報又は分析結果  
8 がある場合は、食事中濃度区分に応じて必要となる各種毒性試験等の結果に基づき評  
9 価することも可能とする。
- 10 (3) ナノマテリアル等の新技術に基づく物質については、新技術に基づかない物質と毒  
11 性の特性が異なる可能性があることから、評価の必要が生じた場合、適宜検討するこ  
12 ととする。