

代謝物と暴露評価
— TTCアプローチの必要性と概要
(TTC : Threshold of Toxicological Concern)

山田友紀子

JMPR FAO Panel Member (since 2001)

講義の内容

- 基準値設定の流れ
- 暴露評価の重要性
- Residue definitionの決定に必要なこと
 - （わが国では「暴露評価の対象物質」は、分野によって、暴露評価のためのResidue definitionとは異なる意味で使われていることがあるので、本日はResidue definitionを使用する）
- 代謝物・分解物の毒性情報の必要性
- TTC (Threshold of Toxicological Concern)アプローチの導入
 - 必要性と概要



基準値設定の流れ

残留農薬基準値設定の流れ(JMPR, US, EU)

残留評価者

物理的・化学的性質
作物代謝試験
家畜代謝試験
後作物試験
土壌中動態
高温加水分解

分析法
冷凍安定性試験
Residue definitions

使用基準
作物残留試験
加工試験
家畜使用試験

代謝物・分解物のリスト

- ADI, ARfD等HBGVs
- 上記が適用できる代謝物
- TTCアプローチ使用の勧告

基準値(MRL)
STMR
HR
経口暴露評価
(長期、短期)

毒性評価者

実験動物代謝試験
各種毒性試験
In silico評価 等

暴露評価GR
(JMPR)

GECDE評価

わが国では、
作物代謝、家畜代謝、
土壌中動態は
食品安全委員会が評価
(厚労省:代謝試験の
評価を開始)

加工試験の要求なし



暴露評価の重要性

なぜ経口暴露評価しないといけないのか？

- 世界では、残留基準値は、使用基準の順守の指標
 - 基準値設定は、最も残留濃度が高くなる使用基準 (critical GAP=cGAP)と強くリンク
 - 同時に、安全を保証する必要
 - ✧ 食品、飼料としたときの安全性
 - ✧ 農薬使用方法の安全性
- 安全はどのようにして保証？
 - 基準値は、安全性を保証するものではない
 - 経口暴露評価によって安全性を確認
 - Residue definitionに含まれる物質のcGAPにおける残留濃度を使用した経口暴露推定量と、ADI/ARfDとの比較

経口暴露評価

- 親化合物の毒性と比較して、代謝物の毒性が
 - 定性的に同じ
 - ✧ 親化合物と同様またはやや毒性が低い → 親化合物と一緒に経口暴露量を推定
 - ✧ 親化合物より顕著に毒性が高い → 毒性の強度(potency)を考慮して推定(親化合物と代謝物のADIまたはARfDの比を使用、例 acephateとmethamidophos)
 - 定性的に異なる
 - ✧ 親化合物と一緒に経口暴露量を推定してはいけない(例、dithiocarbamatesとETU)
- 構造が未知だったり毒性情報が不十分な代謝物：判断不可能

Residue Definitionの決定に必要なこと

Residue Definitionsとは？

■ 2種類必要

➤ 残留基準値の設定、規制のため

- ✧ 分析が容易(標準物質の存在も)
- ✧ 使用基準の順守の検証
- ✧ 多くは、親化合物のみ(Conjugatesは含まないことが多い)

➤ 経口暴露評価のため

- ✧ ある程度以上の濃度で残留する毒性のある代謝物を含むこと
- ✧ 親化合物のADI, ARfDが適用できる代謝物・分解物を含む
- ✧ 常に分析はしない← conjugatesも検討(生分解するなら)
- ✧ 濃度が高くて、毒性が無視できる化合物は含めなくてもよい

■ 代謝が異なれば、植物由来食品と畜産食品で異なってもよい

代謝物・分解物の毒性情報の必要性

暴露評価のResidue definitionと毒性情報

- 経口暴露評価のためのResidue definitionには、ある程度以上の濃度で食品中に残留する代謝物・分解物を含めなければならない
- そのためには、それらの毒性情報が必須
- 毒性が高い場合には、低い濃度であっても検討の対象（毒性評価者からの情報）
- 従って、TRRの90%以上抽出して、Identification/Characterization（データ作成者）
- 類似の化合物の毒性情報も有効（毒性評価者）
- In silico情報等も活用（毒性評価者）



TTCアプローチの導入 必要性と概要

残留農薬評価におけるTTCアプローチの必要性

- 分析技術・機器等の向上 → 低濃度の代謝物の同定が可能
- 食品安全への関心の高まり → 経口暴露を見逃さないよう
- 一方、すべての代謝物の毒性データを作成するのは不可能
- 同じ親化合物から生成した代謝物が同じ毒性を示すとは限らない（ラットで検出される代謝物を含む）
 - 異なる毒性（定性的に異なる）：
 - ✧ 例、Dithiocarbamates, ETU
 - 同じ毒性だが、強度が異なる
 - ✧ 例、Acephate, methamidophos
 - 同じ毒性、強度もほぼ同じ（または親化合物より弱い）
 - 毒性の懸念なし

Threshold of Toxicological Concern

- Concept that refers to the establishment of a level of exposure for all chemicals below which there would be no appreciable risk to human health. (OECD Residue Definition GD改訂版案)
 - 経口暴露推定量が、それを超えなければ人の健康のリスクはない量の決定に関する概念
- The concept proposed that a low level of exposure with a negligible risk can be identified for many chemicals, including those of unknown toxicity, based on the knowledge of their chemical structures.
 - 構造は既知だが、毒性は未知

つまり

- TTCの概念は、**すべての化学物質に適用可能**
 - Codexでは、規制のない汚染物質・天然毒素のGLに含む
- **構造が既知**の代謝物についてのみ(部位が未知でも可能な場合も)
- **毒性データがないか不十分**の場合（類似の化合物にもない）
 - つまり、**毒性についての判断ができない**
- 上記の両方を満たす場合のみ
 - 構造が**ほぼわからない**代謝物については**検討不可能**
- 当該代謝物の**経口暴露推定量 < 当該分類の TTC value** なら人の健康に害を与えないと判断
- 経口暴露推定量 < ADI, ARfDなら安全、との相同性

- 植物・動物代謝試験で検出される代謝物の経口暴露量が低い時、健康に悪影響を及ぼすかどうかを評価する場合
 - 構造に関するもの以外、毒性について判断するための情報がほとんどないことがある
- この場合または類似の化合物の毒性学的性質に基づいて判断することが不可能な場合
 - TTCアプローチは、健康懸念の可能性の評価のための適切なツール

TTC Values for Assessment of Potential Chronic Risk

Classification (以下分類と記述)	Chronic TTC value (µg/kg bw/d)
Potential DNA-reactive mutagens and/or carcinogens	0.0025
<u>Organophosphates</u> and acetylcholine-esterase-inhibiting <u>carbamates</u>	0.3
Cramer Class III	1.5
Cramer Class II	9.0
Cramer Class I	30

TTCアプローチのプロセス(1)

(残留評価者の観点から)

1. 植物（作物）代謝、動物代謝、後作物代謝(rotational crops)、土壤中動態、高温加水分解(加工をモデル化)、加工試験等を評価し、代謝物のリストを作成 ⇒ 毒性評価者に

➤ 食品中（飼料については省略）

✧ $\geq 10\%$ TRR and ≥ 0.01 mg/kg, or $\geq 10\%$ TAR (Principal)

✧ $< 10\%$ TRR and ≥ 0.05 mg/kg (Lesser)

✧ All others (Trace)

✓ 遺伝毒性があると予測される場合

✓ 高い毒性があると予測される場合 (≥ 0.01 mg/kg以上であれば、% TRRにかかわらずPrincipalと分類) 等

✧ 注意：% TRRよりも濃度が優先

TTCアプローチのプロセス(2)

2. 毒性評価者が、TTCアプローチを実施するよう勧告（分類も共に）
 3. cGAPでを使用した場合の濃度（STMR, HR）を推定
 4. 経口暴露評価を実施（体重1キロ当たり）
 5. 当該分類のTTCと比較
- 注意: 一日一人平均20 g消費する食品に、遺伝毒性のTTCアプローチを勧告されている代謝物が0.01 mg/kg含まれているとする(cGAPの場合)と、この食品のみからの摂取量でも0.20 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{d}$ となる。体重55キロとすると、摂取量は0.0036 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$ となり、0.0025 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$ より大きい。

TTCアプローチにおける判断

- TTC値 > 経口暴露評価推定値
 - 懸念なし → 経口暴露評価に記録
 - TTCアプローチに使う濃度値は、農薬の使用基準に依存
 - ✧ 使用拡大 → TTC評価をアップデートする必要(摂取量再計算)
- TTC値 < 経口暴露評価推定値
 - 追加のデータ作成や、データの改善等がなければ、登録、承認、基準値設定などは不可能
 - ✧ USA: 登録しない
 - ✧ JMPR: 基準値をCodexに勧告しない

TTCアプローチの考慮点

- どの分類のTTCを使用するかは、毒性評価者の判断
 - JMPRではほとんどがClass IIIか遺伝毒性(Class IIも一度あったと記憶)
 - 遺伝毒性の場合、摂取量 > TTC → MRLを勧告できず
- 2つ以上の代謝物・分解物に同じ分類が勧告されたら？
 - それらの暴露評価を一緒にする？
 - TTCアプローチは保守的。TTC設定の背景からも、個別に評価すべき。
 - しかし、構造的に、そして毒性(MoA, profile)も類似していると毒性評価者が判断する場合は、一緒にしてもよい

TTCアプローチの留意点(1)

- 遺伝毒性・発がん性のTTCやCramer Class IIIのTTCは長期参照値であり、本来長期暴露推定量と比較するもの
- 通常、短期暴露推定量 >> 長期暴露推定量
- 保守的なアプローチとして、長期的TTC評価を実施する代謝物については、短期的TTC評価も実施することを推奨
 - 例外：急性的な健康への悪影響が予想されないというデータがある場合（親化合物と比較して急性毒性を起こす可能性のある骨格構造を持たない、等）

TTCアプローチの留意点(2)

- **Cramer Class III**と分類され、かつ**短期経口**リスク評価をする必要がある代謝物については、TTC値として**5 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$** を使用
 - EUとJMPRで推定した農薬のARfD値の分布における5パーセンタイル値 = 5 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$ (EFSA, 2010)
 - この値は農薬に特有の数字であり、他の化学物質には適用できない
- 短期暴露が遺伝子の損傷や悪影響をもたらす可能性はゼロではない。遺伝毒性／発がん性のTTCを勧奨され、かつ短期経口リスク評価をする必要がある代謝物については、短期経口暴露推定量は、TTCのうち0.0025 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$ と比較

TTCとResidue Definitions (1)

- 経口暴露評価のためのResidue definitionは、それに含まれる化合物に特有の毒性のendpointとpoint of departureにリンク
- 従って、TTCアプローチで評価される代謝物は、**経口暴露評価のためのResidue definitionに含める必要はない**
 - 経口暴露推定量が無視できるレベル&毒性が不明
- 注意：後作物から検出される場合や高温加水分解で生成する場合は、後作物や加工食品からの摂取も計算に入れる。また使用拡大のたびに再計算する必要
 - 使用拡大により、経口暴露推定量が増加
 - 異なるカテゴリーの作物に使用を拡大すると、代謝試験における濃度や% TRR が大きく異なる可能性 等

(参考) 海外で登録申請する場合必要な可能性

- Rotational crops試験で、ある代謝物がレタスから >0.05 mg/kg検出された。そして、Cramer Class IIIでのTTCアプローチが勧告された
 - その場合、Crop rotationに入る全ての葉菜やそれ以外の作物の可食葉部すべてからの経口暴露を計算する必要
 - Animal dietary burdenの計算についても同じ
- もし、高温加水分解で、分解物が $>10\%$ TAR生成したが、毒性情報がない場合、Cramer Class IIIでのTTCアプローチが勧告された
 - その場合、関連作物の関連加工食品からの摂取についても暴露量の計算に入れる

TTCとResidue Definitions (2)

- TTCアプローチはすべての国で使われているわけではない
 - カナダ：許可されていない
 - 日本：作物代謝で検出されるが、ラット代謝では検出されない代謝物は、「暴露評価の対象物質に加える」ことになっている（食品安全委員会）ので、TTCのトリガーがない
- 暴露量の推定に使用するデータが、各国によって異なる
- 結果的に異なる消費者リスクや規制になる可能性
- OECDは、国際整合のため、TTCアプローチを使っていない国に、データ作成を必要としない他の方法を検討後、TTCアプローチの使用を勧奨

参考文献

(毒性関係は省略)

- Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue in food and feed, 3rd Edition, FAO Plant Production and Protection Paper 225, FAO, 2016
- Codex Alimentarius Commission Procedural Manual, (recent edition) FAO
- JMPR Reports, TTCに関するGeneral Subjectsと個別の評価部分, FAO
- R. Kroes, J. Kleiner, A. Renwick, The Threshold of Toxicological Concern Concept in Risk Assessment, Toxicological Sciences, Volume 86, Issue 2, August 2005, Pages 226–230.
- Kroes, R., Galli, C., Munro, I., Schilter, B., Tran, L.-A., Walker, R., Wurtzen, G., 2000. Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing. Food and Chemical Toxicology 38, 255–312.
- Kroes R, Renwick AG, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schlatter J, van Schothorst F, Vos JG and Wurtzen G, 2004. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. Food and Chemical Toxicology, 42, 65–83.
- EFSA Scientific Committee, 2012b. Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC). EFSA Journal 2012;10 (7), 2750, 103 pp.
- Applicability of thresholds of toxicological concern in the dietary risk assessment of metabolites, degradation and reaction products of pesticides, EFSA (Europa.eu)