

TTCアプローチへとつながる 代謝物の毒性評価の考え方



吉田 緑

WHO expert of the Joint FAO/WHO Meeting
on Pesticide Residues(JMPR) (2008 -)
(元内閣府食品安全委員会委員)

本日の内容

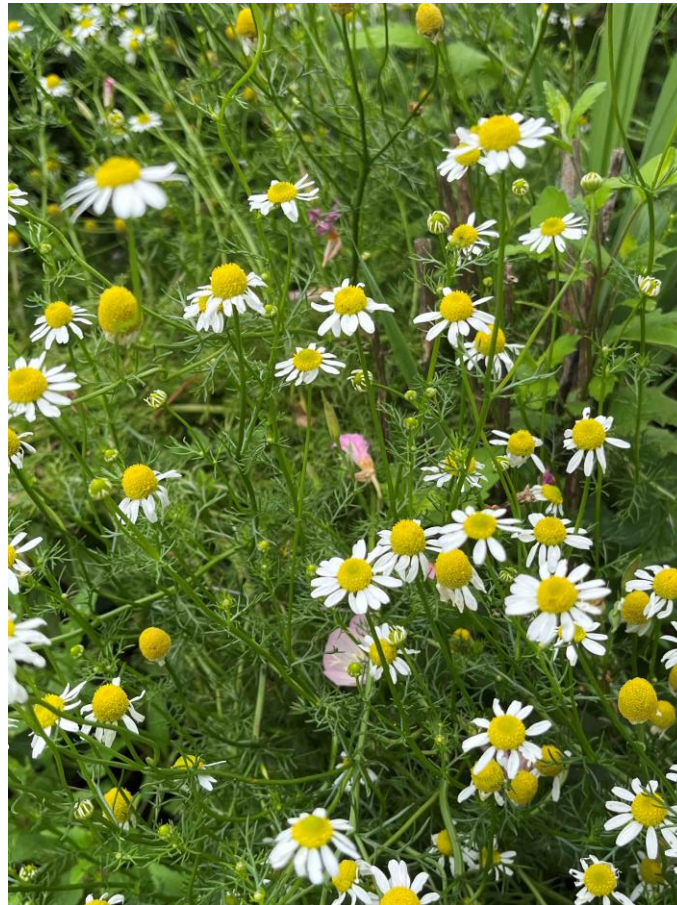
TTCアプローチの考え方とTTC値の設定

1. リスク評価におけるTTCアプローチの考え方
2. TTC値設定の根拠 (Cramerの分類)
3. TTC値設定の根拠(NeurotoxicityとGenotoxicity)

農薬のリスク評価におけるTTCアプローチの適用

1. 代謝物の毒性評価の最近の国際動向
2. 代謝物の毒性評価の考え方
 - 毒性データが十分な代謝物の評価
→親化合物との比較
 - 毒性データが不十分な代謝物の評価
→TTCアプローチ

TTC(Threshold of Toxicological Concern) アプローチの考え方とTTC値の設定



1. リスク評価におけるTTCアプローチの考え方

無毒性量と摂取量の比較で判断

毒性情報不十分

ヒト健康に影響を及ぼさない摂取量で判断

mg/kg bw/d

mg/kg bw/d

ADI/
ARfD

摂取量

化学構造クラス分類によるヒト健康に影響を及ぼさない閾値

ヒト健康に影響を及ぼさない摂取量

ADI/ARfDを設定する十分な毒性情報あり

毒性情報が不十分なのでADI/ARfDを設定できず

2. TTC値設定の根拠(Cramerの分類) (1)

Cramer らによる分類1 (1978)*

化学物質の毒性リスク情報の取得の優先順位付けのために判断樹を提案

判断樹の特徴

- ・ 構造及び推定される代謝経路等から33の質問に基づき、構造クラスI, II, IIIに分類
- ・ 対象は有機または有機金属化合物
- ・ ポリマーは除外
- ・ 鎖長、分子量および架橋に関して構造的に定義されていないため、分類基準は主として構造、生化学 および生理学的事実による
- ・ 経口毒性のみを考慮

*Cramer GM, Ford RA, Hall RL. 1978

2. TTC値設定の根拠(Cramerの分類) (2)

判断樹を用いた分類

Cramer クラス I : 単純な化学構造を有し、効率の良い代謝経路があり、経口毒性が低いことが示唆される物質

(例 : 酪酸イソアミル クラス)

Cramer クラス III : 容易に安全であると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

(例 : 2-フェニル-3-カルボエトキシフラン)

II : クラス I とクラス III の中間的な構造. クラス I の物質のように経口毒性が低いとはい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。クラス II の物質は反応性のある官能基を含むことがある

(例 : フルフリルアルコール)

2. TTC値設定の根拠(Cramerの分類) (3)

Munroらによる構造分類と毒性との関連付け(1996)

Cramerの各構造クラスの物質の長期および亜慢性毒性試験NOELの5パーセンタイル値を算出し、安全係数を適用してヒトのばく露閾値を導出

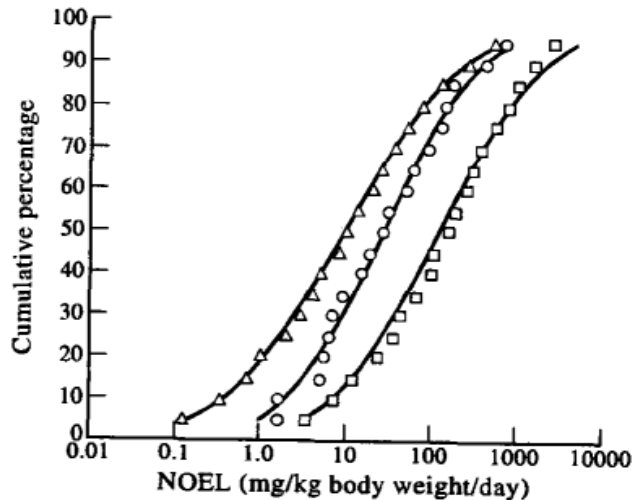


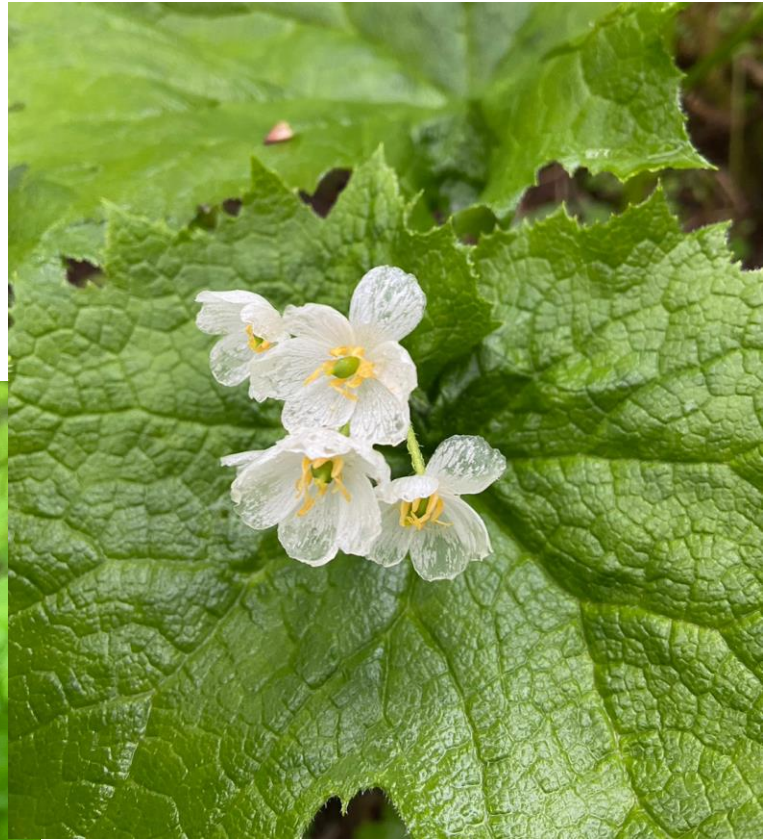
Fig. 2. Cumulative distribution of the most conservative NOELs for compounds in the reference database grouped into Cramer *et al.* (1978) structural classes I, II and III (□, class I percentiles; ○, class II percentiles; Δ, class III percentiles; — fitted lognormal distribution).

構造クラス別のNOEL分布
(Munro IC et al, 1996)

構造クラス	5%ile NOEL (mg/kg bw/d)	Human exposure threshold	
		(μ g/person/d)	(μ g/kg bw/d)
Class I	3.0	1800	30
Class II	0.91	540	9.0
Class III	0.15	90	1.5

Cramer Class I, II, III
のTTC値

構造クラス	No. of chemicals
Class I	137
Class II	28
Class III	448
Total	613



3. TTC値設定の根拠(GenotoxicityとNeurotoxicity) (1)

リスクの考え方の変遷: ゼロリスクからDe minimisへ

遺伝毒性発がん性物質に閾値は存在しないと考えられてきた(ゼロリスク)

↓

発がん性化学物質が十分に低濃度であれば発がんの可能性は極めて小さくなり、社会が許容できるリスクレベルであれば実質的に安全とみなしうる*
という考え方(De minimis)へ

*実質 安全量VSD (Virtual Safety Dose, VSD (1/10⁶のリスク))

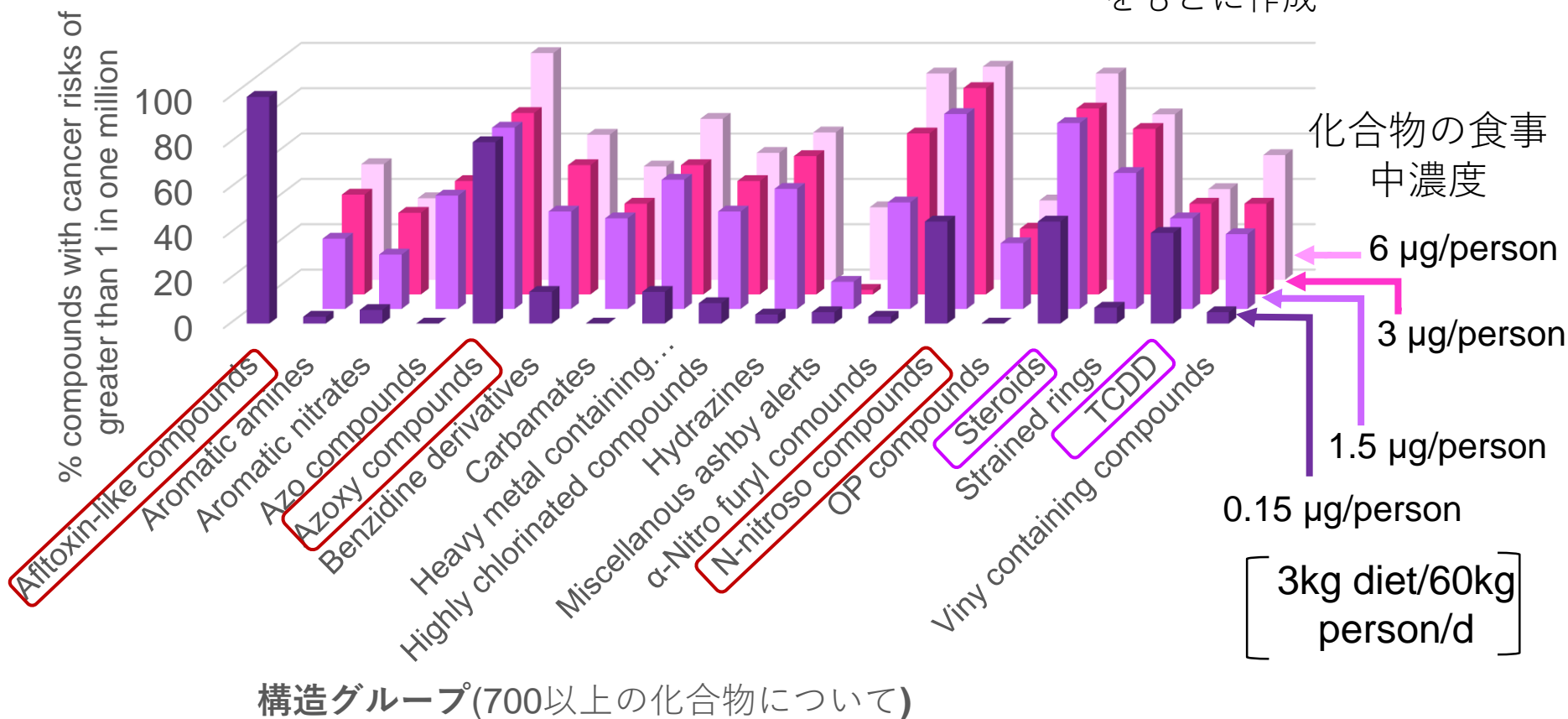
本間正充 遺伝毒性概要 Accessed <https://www.nihs.go.jp/dgm/genotoxicitytest2R.html> on 14th June 2023
食品安全委員会用語集より抜粋

Kroes et al., 2004

- 食品の安全性評価へのTTCアプローチの広範な適用について検討(ILSI Europe expert group and a Workshop, 2003)
- **強力な発がん性**(high potency carcinogenicity)/**神経毒性**/催奇形性/内分泌かく乱性を有する物質等

Kroesらによる Genotoxic TTC値 (2004) 1

(Kroes R et al.(2004)の文献をもとに作成)



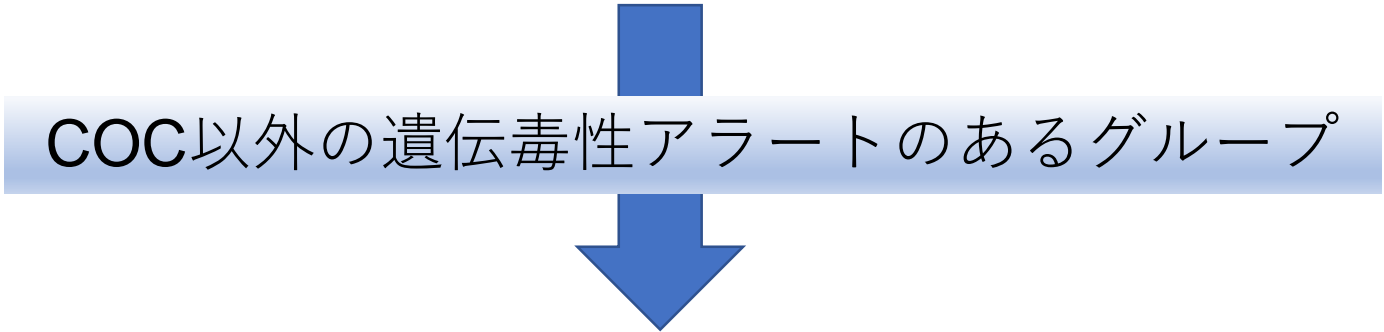
5つの構造グループでは、 $0.15 \mu\text{g}/\text{person}/\text{d}$ ($=0.0025 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$) (理論上のリスク $1/10^6$ に相当) においても懸念が認められた

アフラトキシン様化合物、アゾキシ化合物、ニトロソ化合物、ステロイド類、ダイオキシン類

3. TTC値設定の根拠(GenotoxicityとNeurotoxicity) (2)

KroesらによるGenotoxic TTC値 (2004) 2

0.15 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{d}$ (= $0.0025 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$) (理論上のリスク $1/10^6$ に相当)においても懸念が認められた構造グループ → Cohort of Concern (COC)として発がんアラートがある構造グループから除外して個別の評価を行うべき



COC以外の遺伝毒性アラートのあるグループ

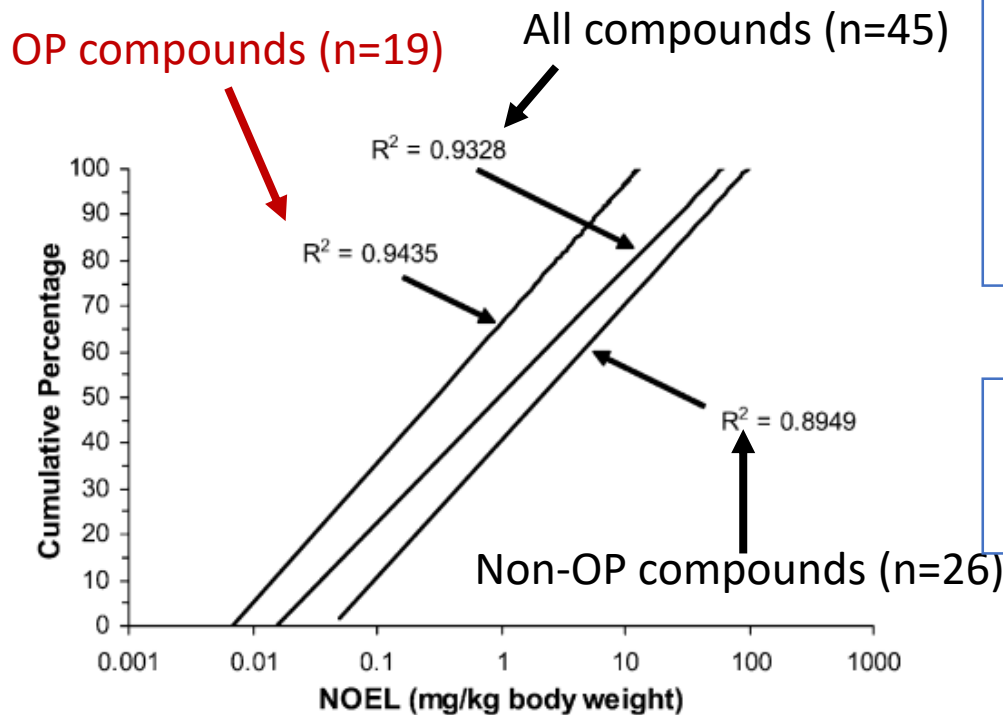
TTC for genotoxic alert

0.15 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{d}$

0.0025 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$

3. TTC値設定の根拠(GenotoxicityとNeurotoxicity) (3)

Kroesらによる神経毒性(ChE阻害作用)物質のTTC値 (2004)



神経毒性物質の5%ileNOEL
(SF, 100; BW, 60kg)
18-24 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{d}$ (Kroes et al, 2000)
18 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{d}$ (Munro et al., 1999)

TTC for Cramer Class III
90 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{d}$ より低い

有機リン系化合物はTTCの判断樹
で別のステップとする

Cumulative distribution of the NOELs for neurotoxicity
 R^2 , logarithmic regression
(Kroes R et al., 2004より一部改変)

TTC for neurotoxicity
18 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{d}$
(0.3 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$)

Chronic TTC値

TTC値のタイプ	TTC value	
	μg/person/d	μg/kg bw /d
遺伝毒性の構造アラートを有する化合物	0.15	0.0025
有機リン系およびカーバメイト系化合物	18	0.3
Cramer Class III	90	1.5
Cramer Class II	540	9.0
Cramer Class I	1800	30

農薬のリスク評価における TTCアプローチの適用



1. 代謝物の毒性評価の最近の国際的状況

代謝物のリスク評価の重要性

親化合物のみ?それとも代謝物を含む or not?

- ハザード特性評価(Hazard characterization)におけるHealth-based-guidance-values, HBGVs (ADI/ARfD)の決定
- 経口ばく露評価のためのResidue definitionの決定

2. 代謝物の毒性評価の考え方 (1)

➤ 毒性データが十分な*代謝物の評価

親化合物の毒性プロファイルと比較することが基本

→その代謝物の毒性を親化合物と比較し以下のいずれかに分類

- 毒性学的懸念なし
- 親より強い毒性ではない(親のHBGVsに含む)
- 親より同質で強い毒性(親のHBGVsに含む**)
- 親とは異なる毒性(親と異なるHBGVsを設定)

→遺伝毒性情報も必要

*親化合物の毒性プロファイルと比較できる内容の毒性データがあること

**Relative potency factorを適用することを曝露評価側に推奨

➤ 毒性データが不十分な*代謝物の毒性評価 1

- ◆ 代謝物がラットの主要代謝物である場合と、親化合物と構造的な相同性を示すと判断された場合
 - 親化合物の毒性と同様(毒性プロファイルおよび毒性の発現量ともに)と評価
- ◆ 上記以外
 - **TTCアプローチを適用=代謝物のTTC値とばく露量を比較**

Ex. JMPRでは毒性評価側は対象の代謝物がどのTTC値に該当するか判断し、そのTTC値を適用して評価することを、ばく露評価側へ推奨

*親化合物の毒性プロファイルと比較できる内容の毒性データがないこと

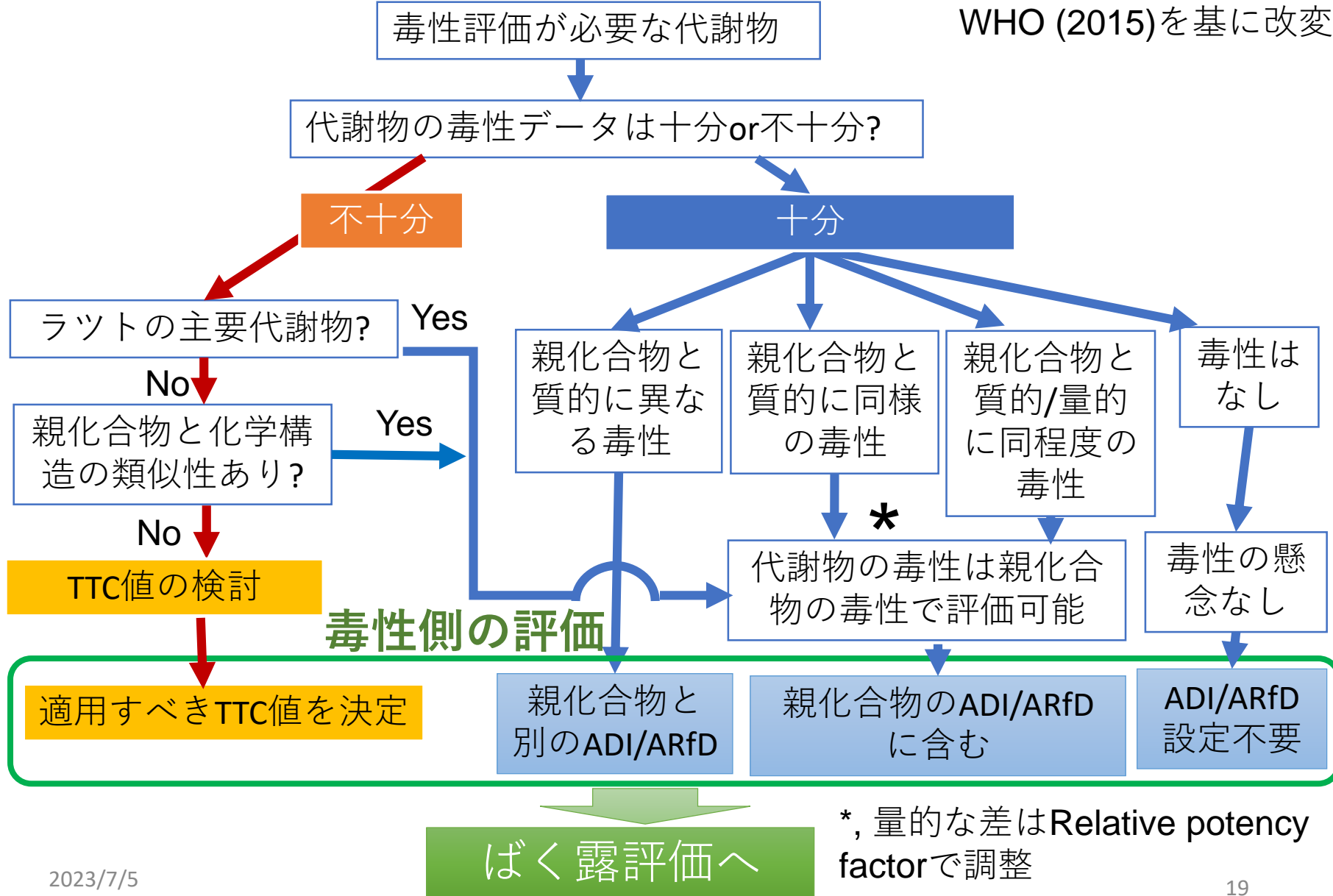
TTCアプローチにおける遺伝毒性情報の重要性

- ◆ 遺伝毒性情報あり (In silico手法を用いた遺伝毒性予測結果含む)
 - 結果: 変異原性なし/遺伝毒性なし
 - TTC値はCramer Class III (90 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$, 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$)
 - 結果: In silico手法を用いた遺伝毒性予測で遺伝毒性アラートあり
 - 遺伝毒性の実験データの必要
- ◆ 遺伝毒性情報なし
 - 情報がないため遺伝毒性の可能性を否定できない
 - TTC値はgenotoxic TTC(0.15 $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$, 0.0025 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$)

*親化合物の毒性プロファイルと比較できる内容の毒性データがないこと

毒性データ十分/不十分による代謝物の評価の概要

WHO (2015)を基に改変



本勉強会にあたり参照した主な文献

Cramer GM, Ford RA, Hall RL, Estimation of toxic hazard-A decision tree approach. Food Cosmet Toxicol, 1978, 16(3): 255-276.

Munro IC, Ford RA, Kennepohl E and Sprenger JG. Correlation of Structural Class with No-Observed-Effect Levels: A Proposal for Establishing a Threshold of Concern. Food and Chemical Toxicology 34 (1996) 829-867

Kroes R, Renwick AG, Cheeseman M. Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schlatter J, van Schothorst F, Vosf J.G, Würtzen G. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet Food and Chemical Toxicology 42 (2004) 65–83

EFSA: “Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree” February 2016

食品安全委員会 香料に関する食品健康影響評価指針 2016年5月, 2021年9月改正 Accessed to <https://www.fsc.go.jp/hyouka/index.data/koryo-hyouka-shishin.pdf> on 14th June 2023

食品安全委員会用語集 Accessed to <https://www.fsc.go.jp/yougoshu.html> on 14th June 2023

本間正充 遺伝毒性概要 Accessed <https://www.nihs.go.jp/dgm/genotoxicitytest2R.html> on 14th June 2023

WHO .Pesticide residues in food: guidance document for WHO monographers and reviewers. WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues Guidance. 2015. Accessed to <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HSE-FOS-2015.1> on 20th June 2023.



ご清聴ありがとうございました