



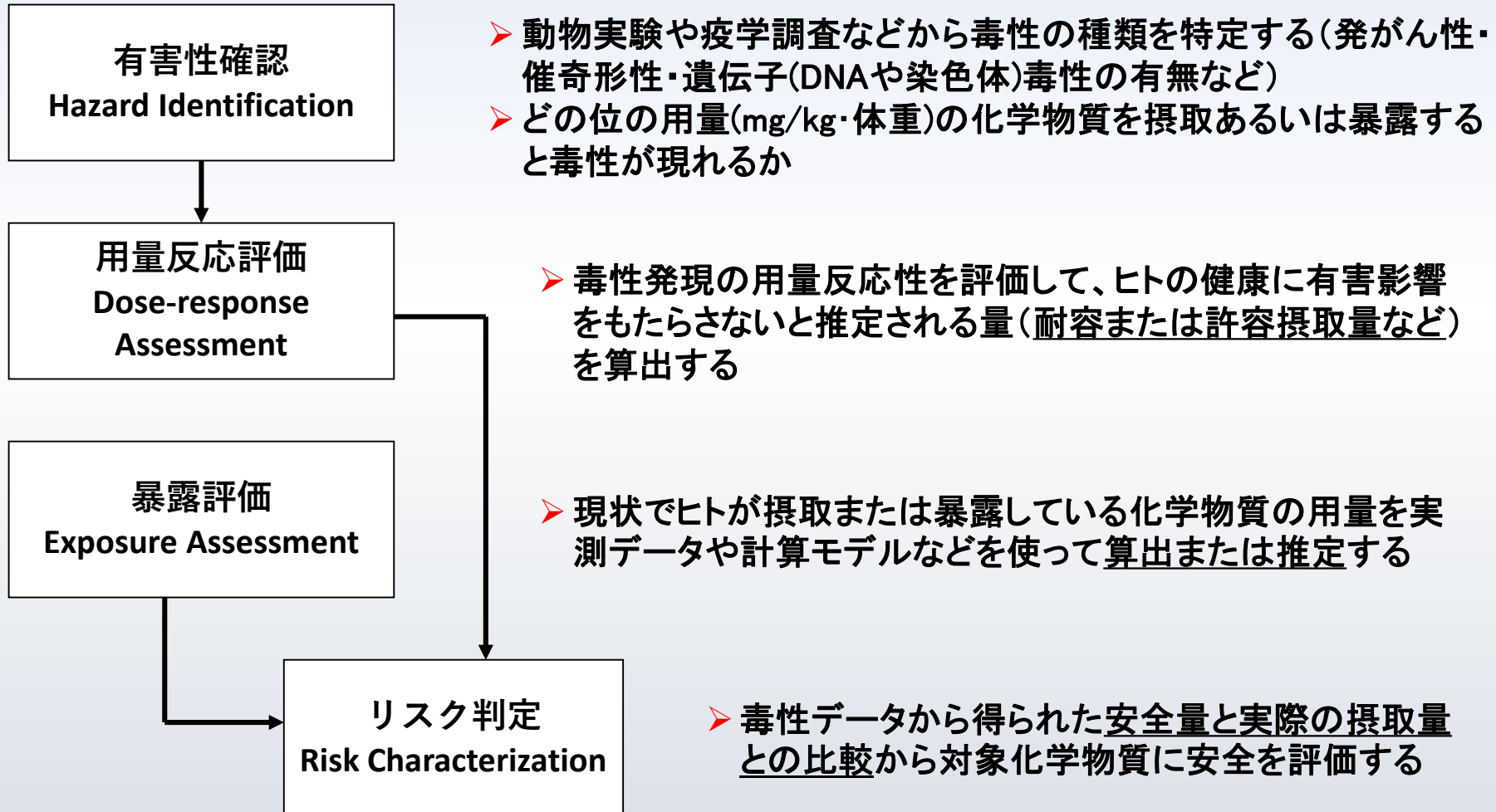
平成30年2月16日

化学物質の安全管理に関するシンポジウム  
-多種多様な化学物質群への新たなリスク管理の方向性-

# TTCを利用した微量化学物質の 包括的な安全性評価

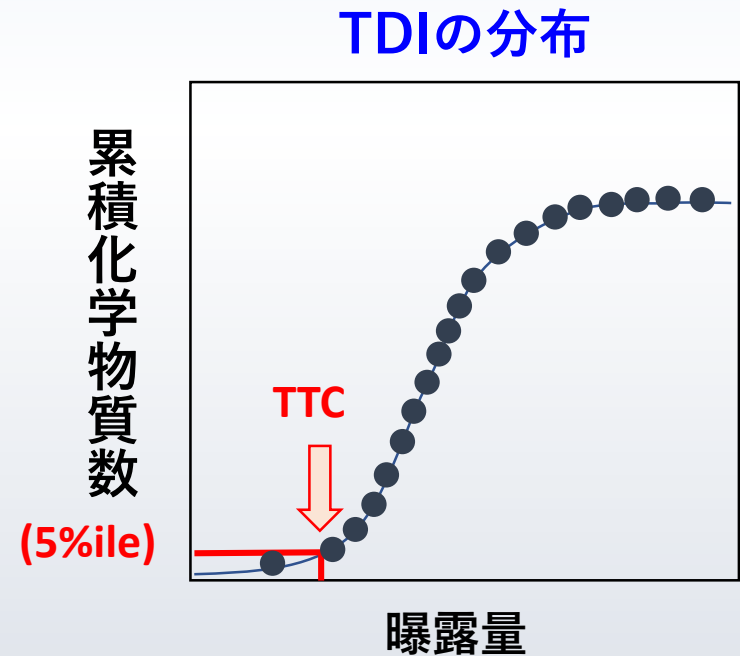
国立医薬品食品衛生研究所  
安全性生物試験研究センター  
安全性予測評価部  
山田隆志


# 通常のリスクアセスメント (毒性情報が定量評価に十分な場合)



# 毒性学的懸念の閾値 (Threshold of Toxicological Concern: TTC)

- 毒性学的懸念の閾値（TTC）とは、あらゆる化学物質についてそれ以下の曝露量では明らかな有害影響があらわれないとするヒト曝露の閾値として設定される。
- 香料や食品包装材料物質のような多くの物質で毒性学的情報は極めて限られているが、曝露量が通常極めて低く、多くの機能的に同類の物質を含む**化学物質群を包括的に評価**するために、TTC手法は有用であると考えられている。





# Why the need for *de minimis* approaches

---

- Recognition that there are large numbers of chemicals with limited or no toxicity information
  - Metabolites and degradation products
  - Process intermediates
- Feasibility and resources required to obtain conventional toxicity data
  - Responsibility ('ownership'), time, personnel, cost
- Need to prioritize efforts to those issues with most potential to impact on public health – tiered approaches
- Need for rapid decisions in emergency situations
- Co-exposures to many chemicals, most of which are at very low levels
- Societal and other demands for the move to non-animal assessment methods

# TTCの概念の適用

## 米国FDA

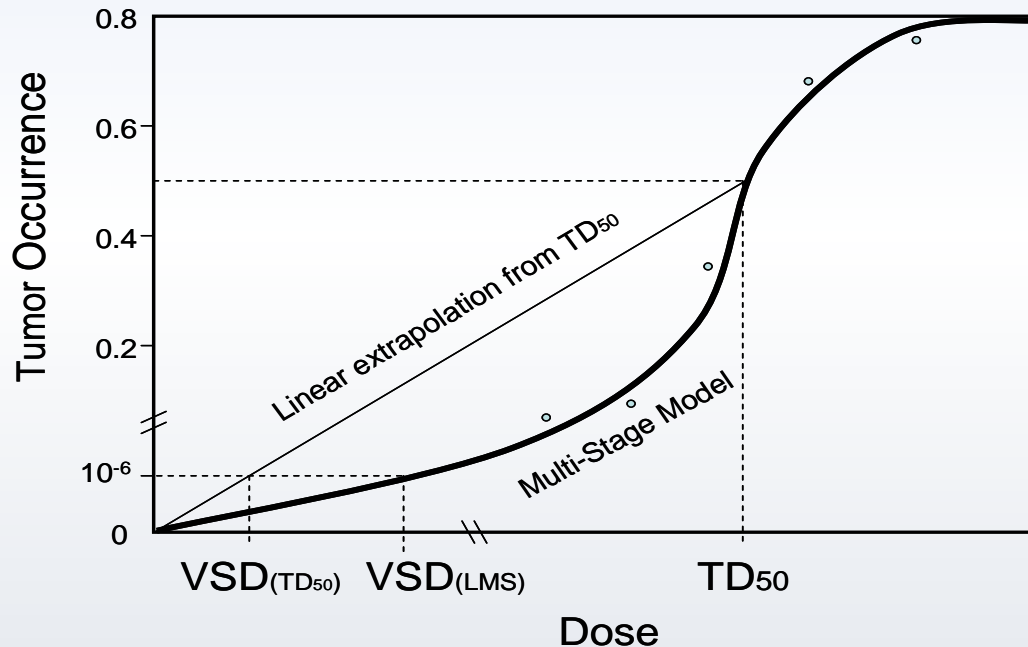
- 安全性試験に基づくリスク評価がなされていない化学物質に対して許容される曝露量を評価
- 器具・容器包装材料の申請時の省力化を図るため、溶出量が少ない物質は毒性評価は免除できるのではとの考えで検討が始まる。
- 規制上の閾値（Threshold of Regulation: **TOR**）の概念を適用（1993）
  - 器具・容器中の有害物質が食品に移行しても、食品中の最終濃度が無視しうる程度(1.5 $\mu$ g/人/日)より低ければ健康障害の懸念はない。  
→ 毒性試験不要、ただし構造的な懸念については検討必要

## 1.5 $\mu$ g/人/日を基に閾値の考え方を採用

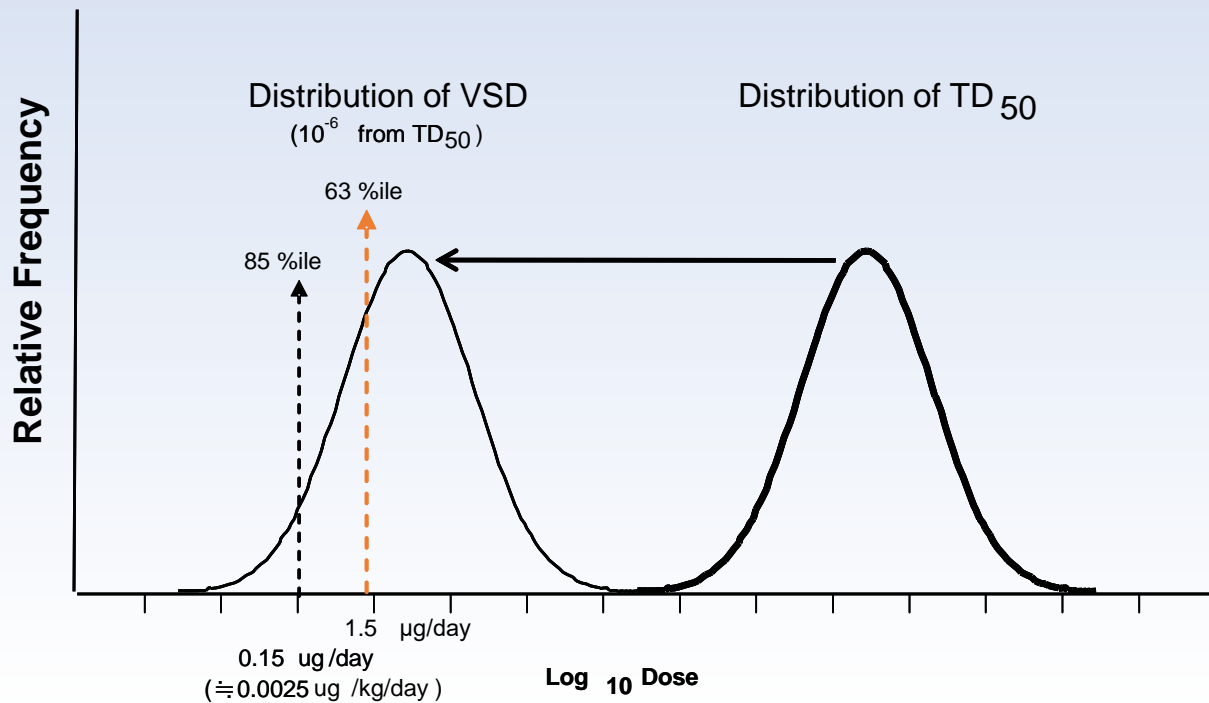
- 香料の安全性評価（JECFA）
- 農薬等のポジティブリストの一律基準（0.01 ppm）
- 医薬品の微量不純物

# TTC算出の根拠

規制上の閾値TORは、**発がん性が最も感受性の高い毒性エンドポイントであるという仮定**に基づいて、477化合物の発がん性データベースから得られるTD50（50%発がん用量）データの分布解析から求められている。



リスク評価の際のユニットリスクの算定は、数理モデルによる低用量外挿によって求められるが、この分析ではTD50からの直線外挿による実質安全量VSD (Virtual Safety Dose, VSD ( $10^{-6}$ リスク))の分布を解析。



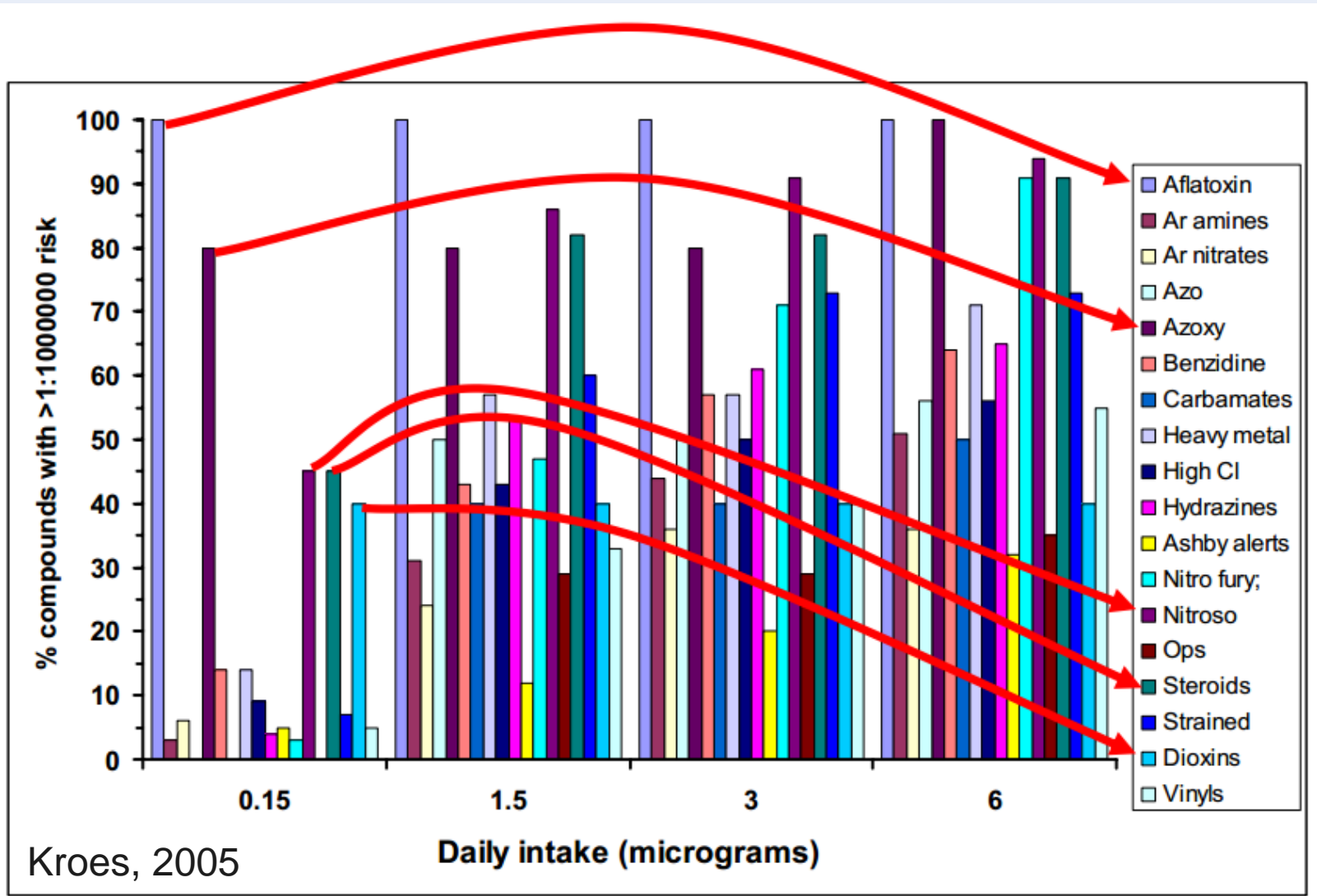
Munro(1990)より

設定閾値 µ g/day	発がん性物質の推定率							
	10 <sup>-6</sup> リスク				10 <sup>-5</sup> リスク			
	100%	50%	20%	10%	100%	50%	20%	10%
0.15	86	93	97	99	96	98	99	99
0.3	80	90	96	98	94	97	99	99
0.6	74	87	95	97	91	96	98	99
<b>1.5</b>	<b>63</b>	<b>82</b>	<b>93</b>	<b>96</b>	<b>86</b>	<b>96</b>	<b>97</b>	<b>99</b>
3	55	77	91	95	80	90	96	98
6	46	73	89	95	74	87	95	97

化学物質の10%が発がん性物質であると仮定すると、  
TTCが1.5 µg/person/dayで、リスクは10<sup>-6</sup>以上になる確率は4%

1.5 µg/person/day ≒ 0.025 µg/kg·bw/day ≒ 0.5 ppb

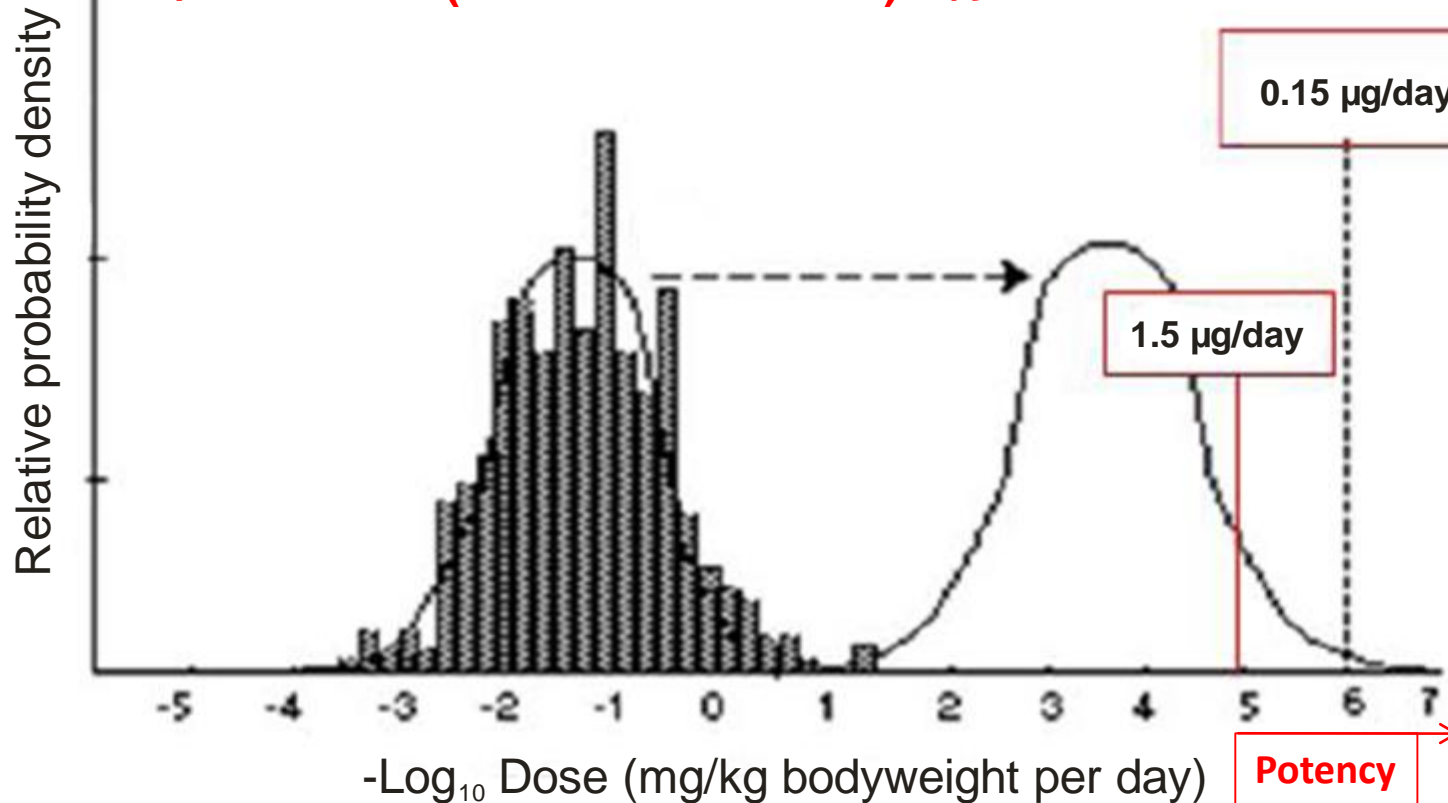
# 特定グループの発がんポテンシー





# 遺伝毒性のエビデンスがある物質のTTC

構造アラートにより強力な発がん物質であってTTCアプローチが不適切なもの(Cohort of Concern)は除く



# 除外カテゴリー

- High potency carcinogens (i.e. aflatoxin-like, azoxy-, N-nitroso compounds, benzidines)
- Steroids
- Substances known/predicted to bioaccumulate (e.g. polyhalogenated-dibenzodioxins, -dibenzofurans, -biphenyls)
- Inorganic chemicals
- Metals, including essential metals, and organometallics
- Organo-silicon compounds
- Proteins
- Insoluble nanomaterials
- Radioactive substances

# 合成樹脂のリスク評価における問題

## ■合成樹脂におけるリスク評価の対象

合成樹脂そのものは高分子（分子量数万以上）で、破片が食品に混入しても体内には吸収されないが、合成樹脂中に存在して溶出する化学物質が問題となる。

➤未反応の原料モノマー、触媒、反応副生成物、添加剤、不純物、分解物など

## ■1種類の樹脂であっても、多様な物質からなる合成樹脂の安全性をどうすれば評価良いか？

すべての物質について、安全性情報が十分にそろっているわけではない。詳細評価やADIの設定をすべての物質に対して行うことは非現実的。

➤推定暴露量と毒性の予測性を考慮した段階的な評価（&管理）システムが必要

# 合成樹脂のリスク評価法の概要

- リスク評価の対象となる物質  
合成樹脂中の全ての物質を評価することは非現実的



原料モノマー、添加剤などの、合成樹脂から溶出する物質

- 暴露（摂取）量の推定方法  
食品への移行量の測定は困難（一つの合成樹脂がいろいろな食品や条件で使用される。測定煩雑）



食品擬似溶媒を用いた溶出試験で溶出量を求め、換算式によって推定暴露量（食事中濃度）を算定する。

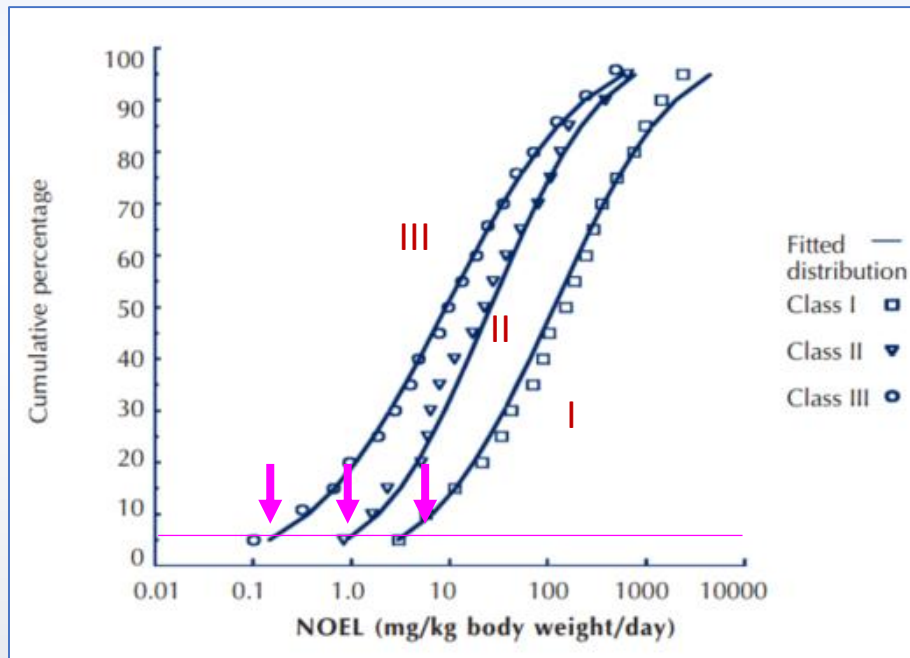
- 毒性の評価方法  
食事中濃度（または溶出量）に応じた毒性試験を実施

# 合成樹脂：暴露量と毒性データによる毒性の評価方法

溶出濃度 (食事中濃度)	米国FDA	欧州連合 (EU)	ポリオレフィン衛協	塩ビ食品衛協	塩化ビニル デン衛協
$\leq 0.5$ ppb <b>FDAのTOR</b>	試験不要（閾値規制適用）。 発癌性、変異原性の文献調査	3種変異原性試験： ・Ames試験 ・哺乳細胞CA試験 ・哺乳細胞による遺伝子突然変異試験	2種変異原性試験： ・Ames試験 ・哺乳細胞CA試験 ・急性毒性試験	2種変異原性試験： ・細菌による遺伝子突然変異試験 ・哺乳細胞CA試験 ・小核試験（上記が陽性の場合）	EU方式に改訂
$> 0.5$ ppb ～ $50$ ppb	2種変異原性試験： ・細菌による遺伝子突然変異（Ames）試験 ・哺乳細胞による染色体異常（CA）試験 又はマウスリンフォーマ（TK）試験	・3種変異原性試験 ・90日経口毒性試験 ・体内蓄積性に関するデータ	上記 + 90日経口毒性試験	上記 + 90日経口毒性試験	
$> 50$ ppb ～ $1$ ppm	・上記 + 骨髄細胞によるCA試験（in vivo） ・原則2種動物（げっ歯、非げっ歯）による90日経口慢性毒性試験	・吸収、分布、代謝、排泄試験 ・生殖試験（1種）及び発生毒性試験（2種） ・長期毒性/発癌性試験（2種）			
$> 1$ ppm ～ $5$ ppm	1) 原則2種動物（げっ歯、非げっ歯）による経口慢性毒性試験 2) 生殖、繁殖性試験				
$> 5$ ppm	3) 催奇形性試験 4) 代謝試験				

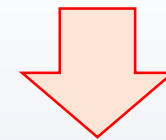
# 非発がんTTC (Non-cancer TTC)

## 非発がんエンドポイントに対する閾値設定



Munro, 1996

- 600以上の化合物
- 様々な非発がんエンドポイントのNOEL値
- 化合物の構造に基づく分類 (Cramer分類)



Cramerクラス毎に  
5パーセンタイル値を算出

# Cramer Decision Tree

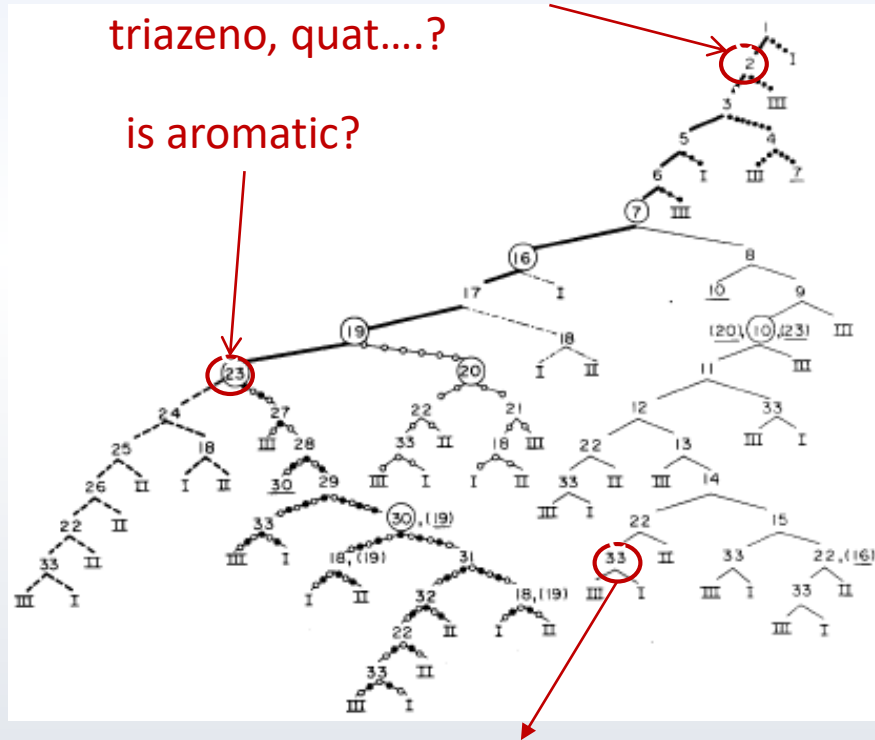
## ■ 毒性予測のための化学構造の分類スキーム

- ✓ **Class I** : 単純な構造をもつ物質で、効率的な代謝方法を有し、低いレベルの経口毒性を示すと考えられるもの
- ✓ **Class II** : クラスIほど無害性が低くない構造をもつが、クラスIIIのような毒性を示す特異構造をもたない物質
- ✓ **Class III** : 最初に安全であるという強い根拠は全くないかあるいは顕著な毒性を示唆する化学構造を有する物質

## 33 Questions

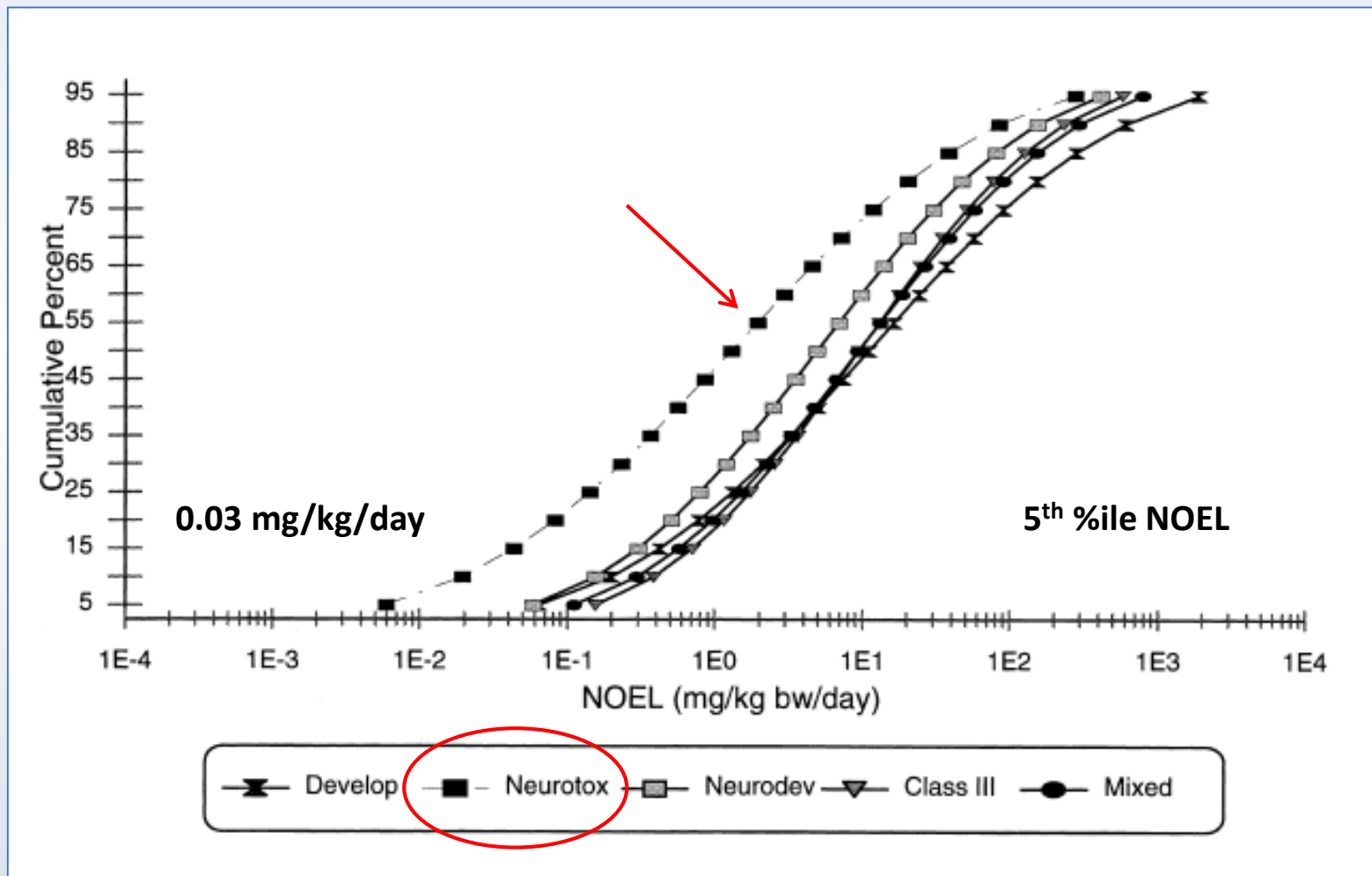
have N-nitroso, azo, triazeno, quat....?

is aromatic?



Have one sulfonate or sulfonamide per 20 or fewer carbons?

# 特定のエンドポイントに対するTTC





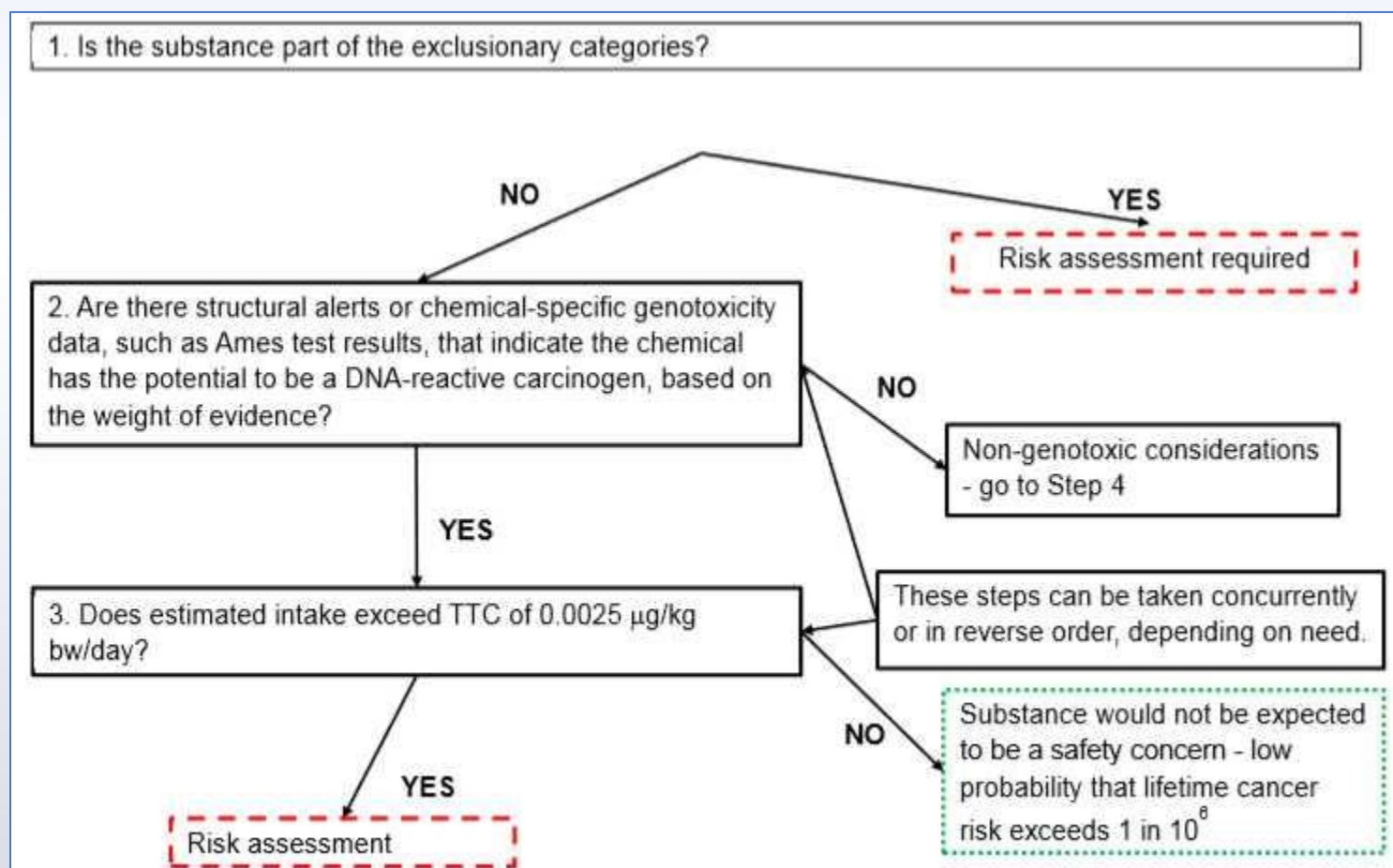
# 慢性暴露に対するTTC値

	TTC ( $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ )	TTC ( $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ )
Genotoxicity alert	0.15	0.0025
Neurotoxicity alert	18	0.3
Cramer class III	90	1.5
Cramer class II	540	9
Cramer class I	1800	30

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

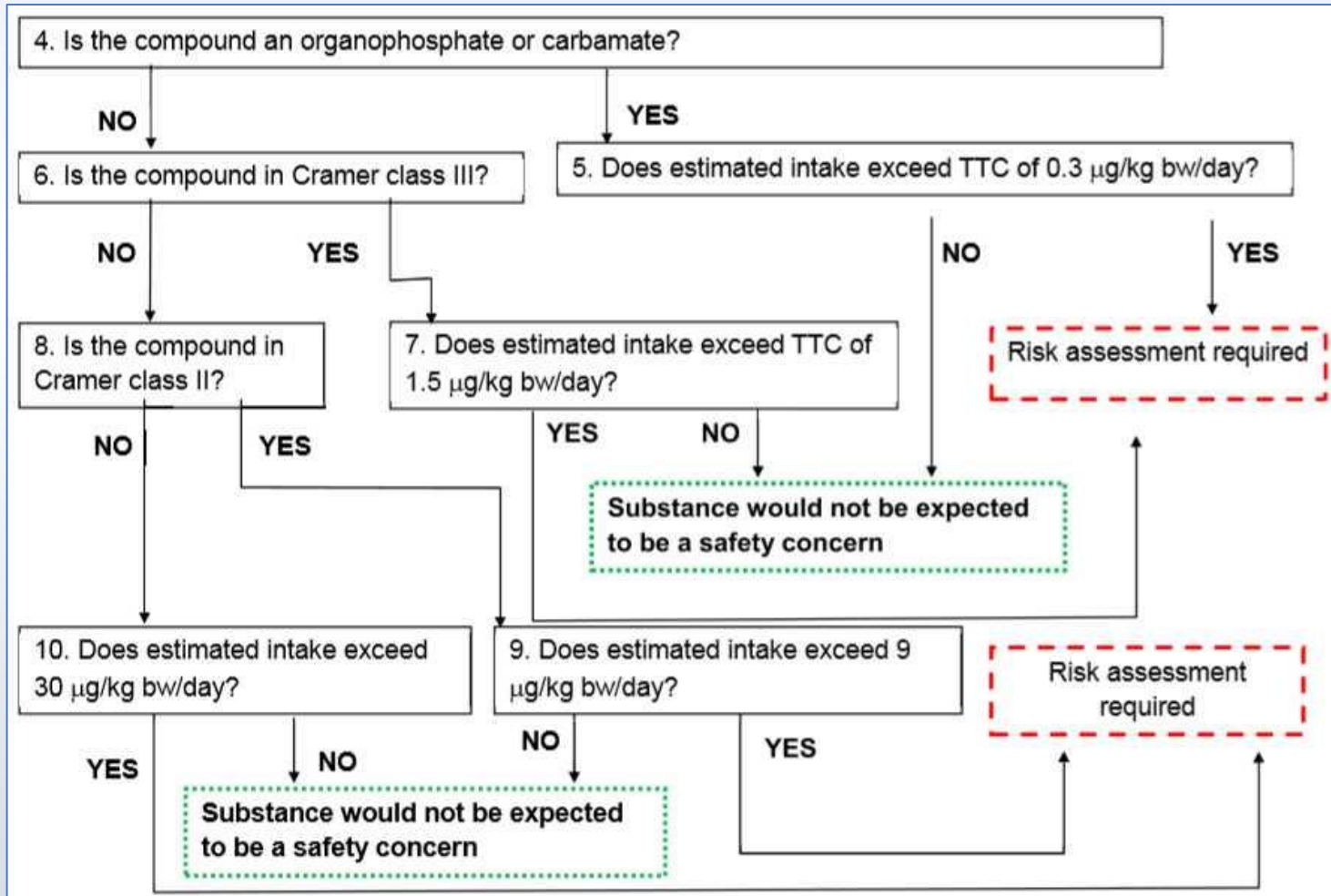
# EFSA-WHO TTC Decision Tree (Part 1)

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



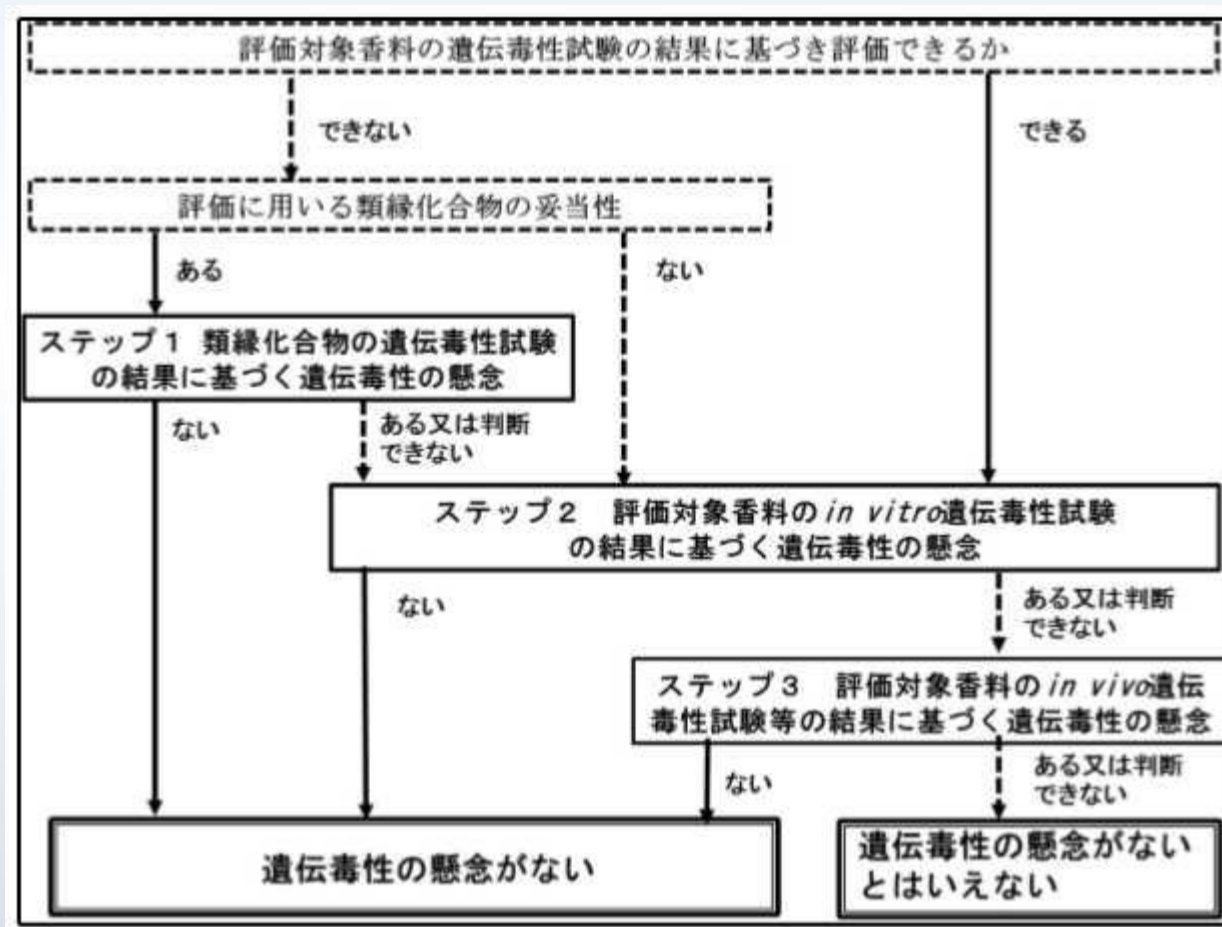
# EFSA-WHO TTC Decision Tree (Part 2)

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



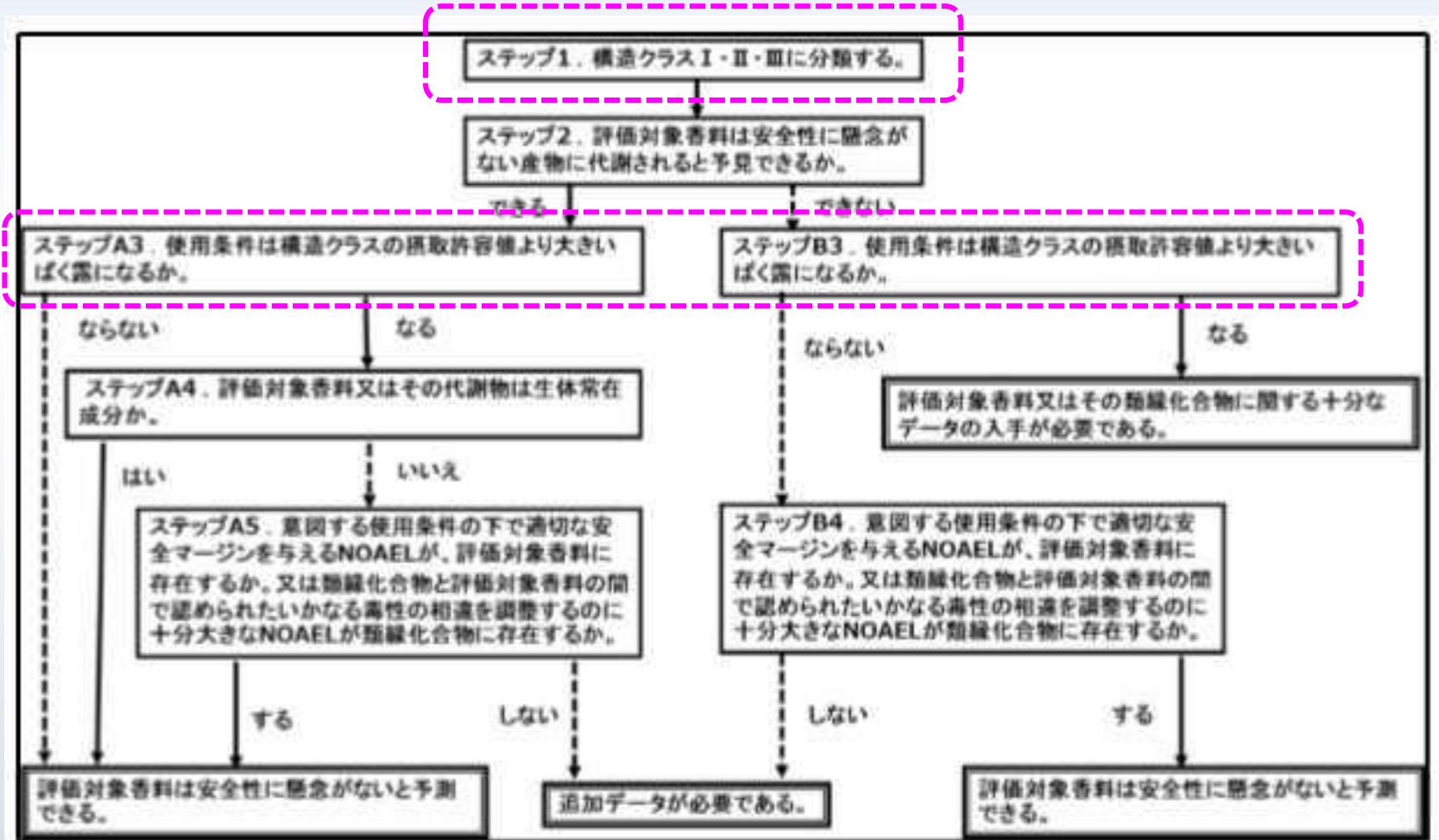
# 香料の食品健康影響評価 (食品安全委員会)

## 遺伝毒性評価の流れ



# 香料の食品健康影響評価 (食品安全委員会)

## 一般毒性評価の流れ



# 医薬品の遺伝毒性不純物問題の背景

- **遺伝毒性発がん物質のリスクアセスメントの手法の進歩**
  - ハザードの同定からリスクアセスメントへ
  - TTCによる遺伝毒性物質のリスク管理の進展
  - (Q)SARによる遺伝毒性の予測の進歩
- **遺伝毒性不純物に関するガイドラインの発表**
  - EMEAガイドライン“Guideline on the limits of genotoxic impurities“ (2006.6)
  - FDAドラフトガイドライン“Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drugs Substances and Products: Recommended Approach and Acceptable Limit”(2008.12)
  - **ICH M7 「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドライン (2014. 06. 05 Step4 )**



# ICH-M7 ガイドラインと主なポイント（安全性）

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK

M7

Current Step 4 version  
dated 23 June 2014

**ICH-M7 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理**  
2014年6月

*This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.*

**ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（日米EU医薬品規制調和国際会議）の略称**

- **対象は低レベルでDNAに直接損傷を与える変異原物質(Mutagens)のみ。変異原性はエームス試験により評価する。**
- **エームス試験の代わりに構造活性相関（QSAR）による*in silico*手法を用いて変異原性を評価することができる。**
- **毒性学的懸念の閾値(TTC)の適用**

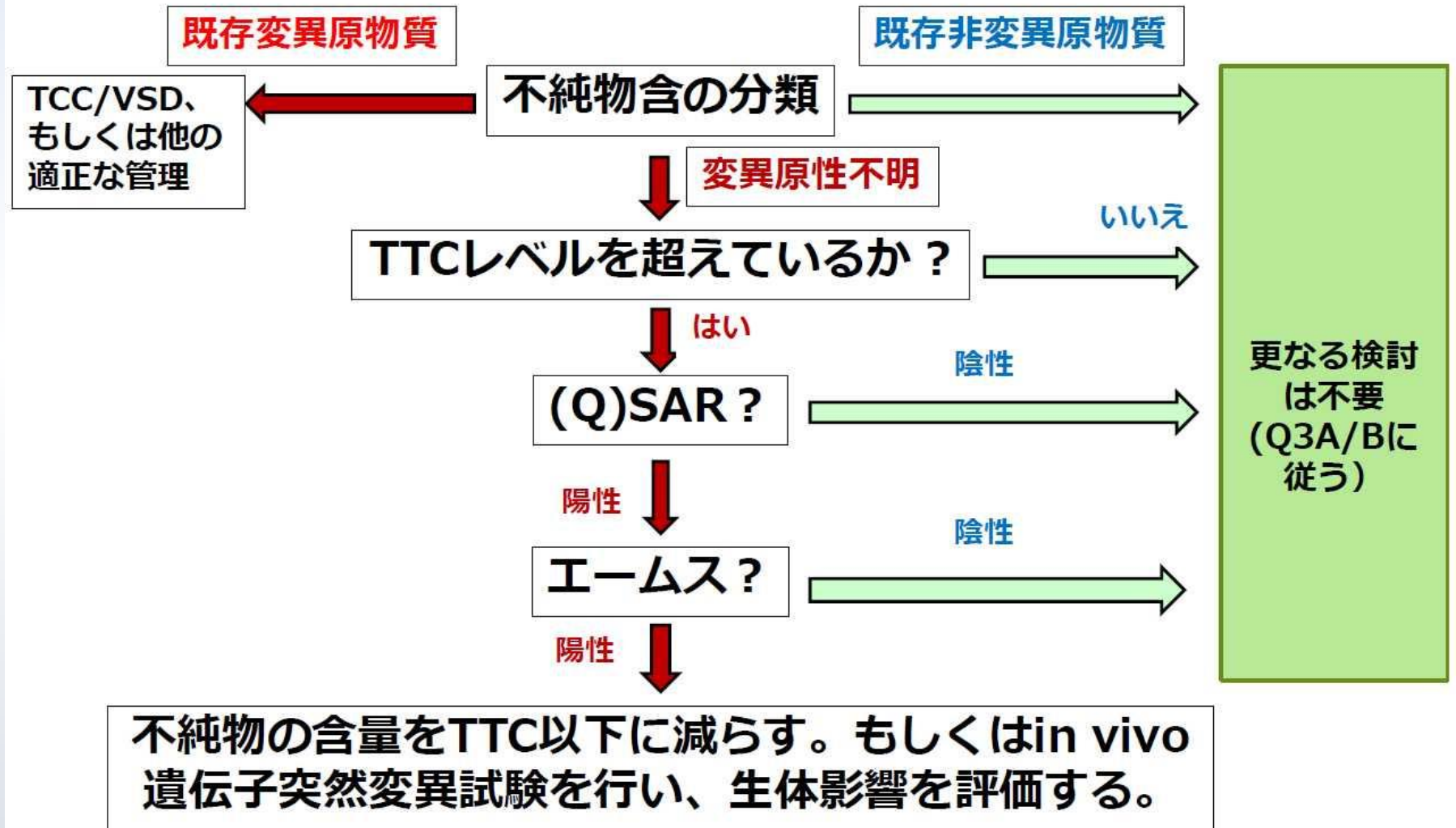
# 構造活性相関(Q)SARによる変異原性の評価

インシリコにより細菌を用いる変異原性試験の結果を予測する。互いに相補的な2種類の(Q)SAR予測法を適用すべきである。一つは専門的経験に基づくルールベースの方法、二つ目は統計ベースの方法とする。





# DNA反応性不純物の安全性確認のための フローチャート



# International regulatory interests

## WHO/EFSA Joint TTC Report



World Health Organization



efsa

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

## ICH M7



ICH

harmonisation for better health

May 2015 “M7 Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk Guidance for Industry”



## Cosmetics (SCCS document)

April 2016 “The SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation 9<sup>th</sup> Revision”

## Health Canada



Government of Canada

Gouvernement du Canada

September 2016 “Science Approach Document “Threshold of Toxicological Concern (TTC)-based Approach for Certain Substances”

# Issues when applying TTC to Cosmetics

## ■ Chemical space

- TTC Concept developed from oral exposure studies primarily for food assessment
  - 190 (out of 613) substances in Munro database are found in Cosmetics Inventory
- **COSMOS TTC dataset**
  - 552 cosmetics-related chemicals

## ■ Oral-to-dermal extrapolation

- Current TTC approach is based on **oral toxicity database**. However, primary exposure route of cosmetics products is **dermal**.

### K. Blackburn et al. 2005

A feasibility study based on a small personal care products (Reg. Tox, Pharm. 43 (2005) 249–259)

### A. Worth et. al. 2012

Analysis of a preliminary COSMOS TTC dataset (EUR 25162 EN, 2012)

### Yang et. al. 2016

Development of TTC database for cosmetics (Food Chem. Tox. 109 (2017) 170-193)

### Kroes et. al. 2007

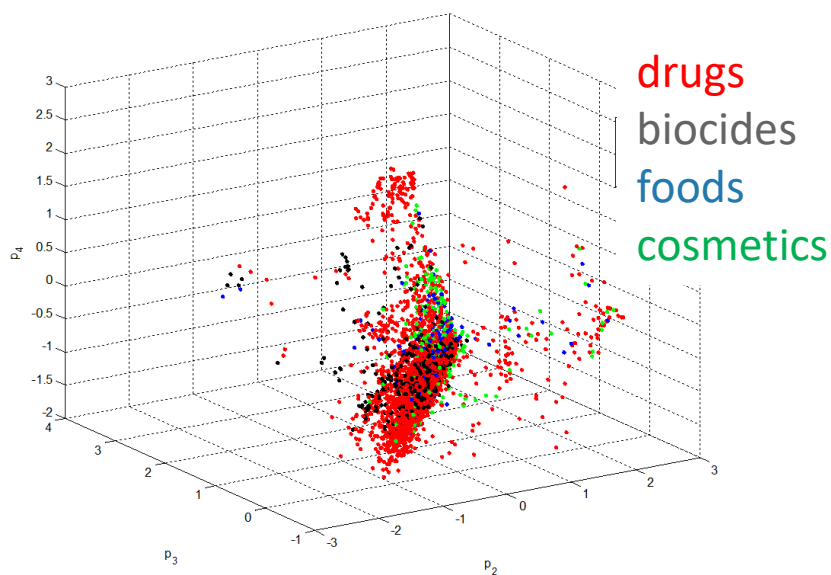
Feasibility study of oral-to-dermal extrapolation including bioavailability based on Munro dataset (Food Chem. Tox 45 (2007) 2533–2562)

### Williams et. al. 2016

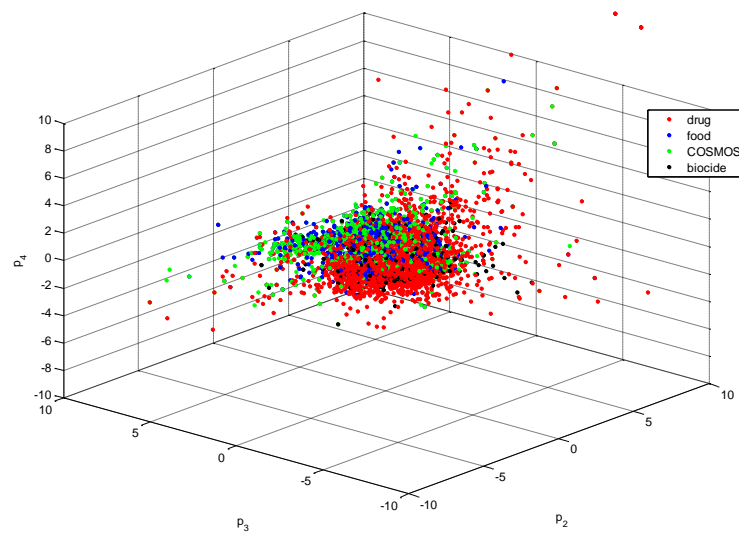
Assessing the safety of cosmetic chemicals (Regulatory Toxicology and Pharmacology 76 (2016) 174-186)

# Chemical space visualization

## Principal components analysis projections



ToxPrints Chemotypes

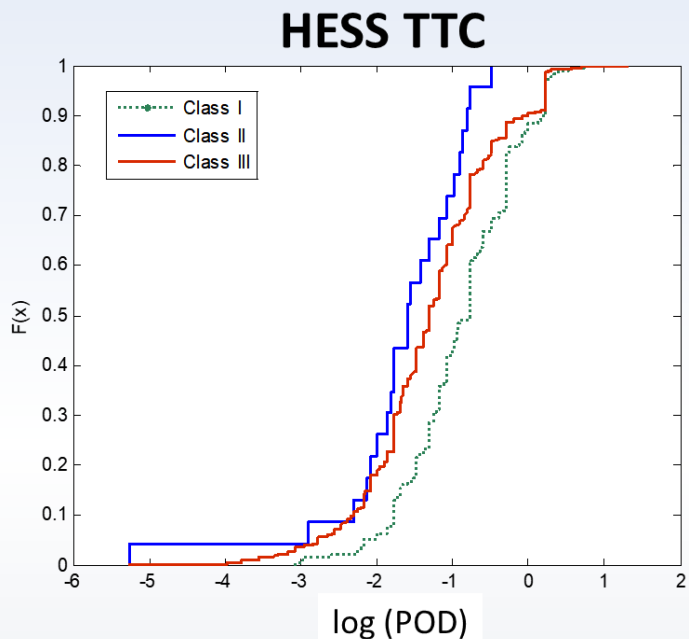


CORINA Symphony descriptors: logP, logS, HBD, HBA, dipole moment moment, diameter, complexity, shape

# TTCをめぐる課題と新しい取り組み

- TTCは産業サイドから提案された評価手法であり、一部の消費者団体から批判にさらされてきた経緯がある。
- 評価機関
  - ✓ TTCをスクリーニングツールとして位置づけ
  - ✓ 近年の毒性データベースの充実に伴い、それらデータセットを統合し、TTC値を再検証する必要
- 新しい取り組み
  - ✓ ILSI Europe. Genetic toxicity “Origin of the TTC values for compounds that are genotoxic and/or carcinogenic and an approach for their re-evaluation”
  - ✓ CEFIC-funded CPDB TTC database project
  - ✓ 経路間外挿
  - ✓ クラス分類
  - ✓ Non-cancer TTCデータベースの開発・共有・統合

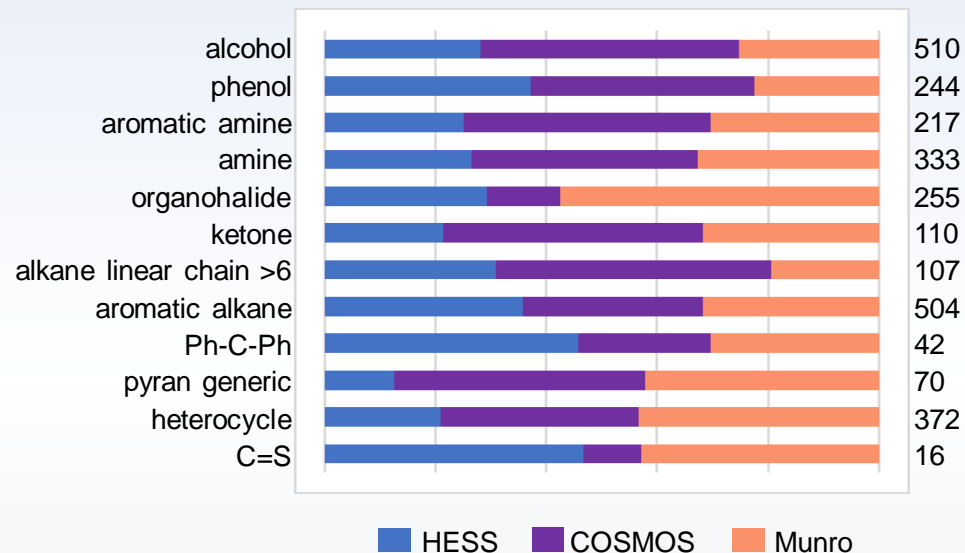
# HESS TTC Database for Non-Cancer Endpoint



### ToxPrint Names

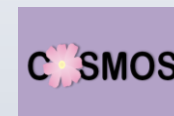
Relative fractions in each dataset

Total Count



	Class I	Class II	Class III
HESS TDI ( $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ )	508 (N=190)	32 (N=23)	109 (N=520)
Munro TDI ( $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ )	1800 (N=137)	546 (N=28)	90 (N=448)
COSMOS TDI ( $\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ )	2500 (N=219)	350 (N=40)	470 (N=293)

**Expand chemical space of TTC DB and increase confidence in the threshold values**



# まとめ

- 現在のTTC値は現状の利用に適していると考えられている。
- TTCアプローチの適用には化学構造の情報とヒト曝露の正確な推計が必要である。
- 受容されたTTC値を適用することにより
  - 不要な毒性試験を避けて時間、コスト、動物の使用を削減
  - ヒトの健康に影響を及ぼす可能性が最も高い物質への試験の優先順位付けを可能にする（段階的アプローチ）。
- 毒性データベースの更新・拡充、経路間外挿などのための研究開発が進められている。

**ご清聴ありがとうございました。**