

食品安全情報（化学物質） No. 15/ 2021（2021.07.21）別添

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 第三室
(<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/index.html>)

- 英国毒性委員会（COT : Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment）

<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/cot/index.htm>

1. 生涯より短い期間あるいは生涯にわたり変動する暴露に由来するリスクを評価するための COT の基本原則に関する声明

Statement on COT principles for assessing risks from less than lifetime exposure or variable exposure over a lifetime

COT Statement 2021/03

<https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/2021-07/Statement%20on%20less%20than%20lifetime%20and%20variable%20exposure.pdf>

導入

1. 2019年に発がん性委員会（Committee on Carcinogenicity : COC）が、生涯より短い期間の発がん物質暴露によるリスクを検討するための基本原則を発表している。COTは、こうした基本原則が他の毒性学的エンドポイントに当てはまるかどうかを、COTの過去の作業を事例にして検討した。ここに示した基本原則は、COCの基本原則に基づいており、COTの検討するエンドポイントを反映するため幾分かの修正を加えている。
2. COCの基本原則に比べて、タイトルはCOTが検討する暴露の特徴を反映して拡大した。すなわち、ほとんどの場合、COTが考慮するのは、生涯よりも短い期間で終了する暴露ではなく、むしろ生涯にわたるが変化する、生涯のある時期に相当高くなるような暴露を検討する。例えば、特定のライフステージで暴露が多くなる、または短期的な汚染事故が発生したような場合である。
3. 許容一日摂取量（ADI）、耐容一日摂取量（TDI）、または耐容週間摂取量（TWI）のような慢性的な健康影響に基づくガイダンス値（HBGVs）は、生涯にわたって定期的に（例えば、毎日や毎週）摂取しても、感知できるようなリスクとならない体重あたりで表現された化学物質の推定量である。HBGVsは慢性毒性試験に基づくことが多いが、場合によっては、より低用量でエンドポイントが観察される生殖毒性や発達毒性試験のような、より短期間のデータに基づくこともある。ここで生じる疑問の一つが、こうし

た HBGVs が、例えば事故による放出のような、より短期間の暴露にあてはまるかどうか、である。もう一つの疑問は、生涯あるいは HBGVs が設定根拠とした期間における平均暴露量は HBGV の範囲内であるが、例えば幼少期や短期的な汚染の増加など、生涯より短い期間では HBGV を超えてしまう場合のリスクをどう評価するか、である。乳幼児は感受性の高い亜集団である可能性があるため、特に検討を要する。

4. そのような生涯より短い期間の暴露あるいは生涯より短い期間で暴露が高くなる場合、最初は生涯にわたる暴露を前提とした HBGV と比較することになるだろう。しかし、リスク評価の精細化が必要とされる場合、以下のステップが、生涯より短い暴露又は変動暴露シナリオにおけるリスク評価プロセスを導く基本原則として提示される。必要に応じて急性参照用量 (ARfD) が設定されているため、ここでは急性 (単回) の暴露は考慮しない。ステップは図 1 でも示す。

ステップ 1ーリスクを評価するシナリオとはどのようなものか？

ステップ 1Aー暴露集団を定義する

5. このステップの目的は問題となる集団あるいは亜集団を定義することである。暴露される個人 (あるいは暴露が多い人) の特定のライフステージを考慮すべきである。ある種の年齢集団やライフステージは感受性がより高いかもしれず、それが HBGV の設定の際に適切に対処されていなければ、リスク評価において考慮する必要があるかもしれない (乳児、子ども、胎児、妊娠女性、高齢者など)。

ステップ 1Bー暴露シナリオを定義する

6. このステップの目的は検討する生涯より短い期間あるいは生涯にわたり変動する暴露シナリオの性質を明らかにすることである。以下を検討すること：
 - ー その暴露は短期間なのか現在進行中なのか
 - ー 総暴露量は測定されているか
 - ー 暴露経路は単一か複数か
 - ー 同じあるいは異なる暴露源からの通常のバックグラウンドレベルの暴露があるか
 - ー 対象となる物質は内因性に産生されるのか、もしそうであれば、内因性の産生量と暴露量をどう比較するのか
 - ー 暴露は継続的か、変動するか、間欠的か、ピークはバックグラウンドを越えるか、又は生涯にわたるが変動的か
 - ー 暴露期間、あるいは暴露量が増える期間
 - ー 暴露の平均とピーク (測定あるいは推定の方法の検討を含む)
 - ー 吸入暴露の場合、暴露期間の身体活動レベル (低い、中程度、高い) はわかっているか
 - ー 身体負荷計算は可能か/あるいは適切か (化合物の生体内蓄積性と暴露期間に関連)

ステップ 2—評価するハザードは何か

7. 問題の化合物に関連するヒトや動物の毒性データと評価を、ハザード同定プロセスの支援を目的に照合しなければならない。もし、その化合物が遺伝毒性発がん性で閾値が想定されないのなら、生涯未満の暴露に関する COC の基本原則に従って遺伝毒性発がん物質用のステップをとる。そうでない場合は、以下を検討すること：
 - 速やかに代謝される、あるいは蓄積するなど、トキシコキネティクスに関する性質
 - 全てのエンドポイントについての用量—反応関係
 - 強さ、特に有害影響がおこるまでの時間が短い場合
 - 暴露停止後の変化の可逆性を示すエビデンスの有無
 - 慢性 HBGV の根拠となったエンドポイントが、評価している「生涯より短いあるいは変動する (less than lifetime or variable: LTLV)」暴露に対して最も適切なエンドポイントであるか、もしそうであれば、そのエンドポイントの出発点 (point of departure: POD) は、慢性 HBGV の導出に使われた試験より短い期間の試験で、同程度なのか、もしくは高いのか
 - 異なるライフステージに関する POD と、慢性 HBGV 導出に使用された POD をどのように対比させるのか
 - ハザードデータの作成に使われた試験の投与経路、期間や間隔は、検討中の LTLV シナリオにあてはまるか

ステップ 3—リスクを評価する

8. COT は遺伝毒性発がん物質以外の化学物質のリスク評価は、可能であれば POD に不確実係数を適用して HBGV を設定することで行うべきと考える。あるいは HBGV を設定するにはデータが十分でない場合には、POD からの暴露マージン (MOE) を計算することもあり得る。
9. 慢性 HBGV (例: ADI、TDI、TWI) は人々が生涯にわたって感知できるリスクなしに暴露され得る摂取量を反映する。短期 LTLV シナリオに、長期毒性試験に基づく HBGV や MOE を採用することは、予防的とみなされる可能性があることに留意すべきである。
10. 評価している LTL シナリオで暴露量が慢性 HBGV を超える場合、あるいは平均生涯暴露は慢性 HBGV 以内だが LTLV でのみ慢性 HBGV を超える場合、照合した暴露 (ステップ 1) とハザード (ステップ 2) のデータを用いて定量的リスク推定を行う必要がある。リスク推定に内在する不確実性を明確に定義し、その推定全体に与える影響を理解する必要がある。
11. MOE アプローチを使う場合には、MOE の大きさが、入手可能な毒性学的データベース及びヒトと動物の種差に関する不確実性に関して十分であるのかを判断する必要

がある。従って、判断は、ケースバイケースで必要となる。

12. データが許せば（以下の注記参照）、リスク評価の精細化が可能と判断されるかもしれない。さらに、短期 HBGV を設定するために、より短期の試験を使うことが適切な場合もあるだろう。あるいは、生体濃縮する化合物の場合のように有害影響が起こるまでに長期間の暴露が必要なケースでは特に、Haber の法則に基づくアプローチを検討することもあるかもしれない。物質のトキシコキネティクスも検討すべきで、適切なアプローチがどれかはケースバイケースで判断する。
13. こうしたステップを経て、LTLV 暴露は懸念とはならないという結論が導き出され、リスク管理者にそう伝えられることもあるだろう。しかしそうでない場合、さらなる評価の精細化が不可能、あるいは評価の不確実性を低減できないならば、リスクの評価をリスク管理者に伝えるべきである。

リスク評価の精細化についての注記

14. 上述のように、LTLV が慢性 HBGV を超過した場合には、以下を考慮して評価の精細化を検討すべきである：
 - － 暴露評価の精細化が可能かどうか
 - － 慢性的なバックグラウンド暴露への LTLV 暴露の寄与（例えば体負荷への）
 - － より短期間の試験で得られた結果の方が、検討中の LTLV シナリオのリスク評価の根拠としてより適切なのかどうか。ただし、慢性 HBGV の導出に妥当な時間枠での暴露も、慢性 HBGV より少ないことを条件とする。
15. 物質のトキシコキネティクスは慎重に検討すべきである。生体濃縮する化合物は、ある時点で定常状態に達し、それ以上は蓄積しないだろう。Haber の法則に基づくアプローチは、暴露が増加する「生涯より短い期間」が排泄の半減期より短い場合には適切かもしれないが、より長い場合には使えない。適切なアプローチはケースバイケースで判断すべきである。データがあれば、評価は外部暴露より内部暴露に基づくべきである（例えば食事）
16. 可能であれば、トキシコキネティクスあるいはトキシコダイナミクスモデルを使うことが LTLV 暴露によるリスクを評価するのに役立つだろう。作用機序に関する情報も有用だろう。
17. Risk21 マトリクス（注：暴露と毒性の情報の相対関係を可視化できるようにしたもの。利用者が、化学物質の暴露と毒性のデータを入力すると、Risk21 マトリクスウェブツールがそれらの交差領域を色分けされたリスクマトリクスにプロットされる。<https://risk21.org>）の使用は、暴露と毒性データの不確実性を可視化することでリスク評価の精細化に役立つかもしれない。
18. 時には、提案された精細化を行った後でも、LTLV 暴露がまだ懸念となる場合もあるだろう。そのような場合には、リスク評価の確立されたガイダンスはなく、ケースバイ

ケースで扱う必要がある。リスクの可能性についてコミュニケーションをする場合には注意が必要で、それもまたケースバイケースで異なるだろう。

まとめ

19. 暴露が短期間あるいは生涯にわたって変動する場合、COT は、まずは暴露が増加する時期の暴露量を、長期暴露について保護できるよう設定されている HBGV と比較することを勧める。ただし、HBGV が設定根拠とした期間にわたる平均暴露量は HBGV 以下だが、短期的には超過する場合、この声明では、必要に応じてリスク評価の精細化を推奨する。それには短期 HBGV の使用、Haber の法則に基づくアプローチなどが含まれる。ただし物質のトキシコキネティクスは注意深く検討すべきで、どのアプローチが適切かはケースバイケースで判断する。

図 1

