

# 1 *in silico* 評価方法 ((Q)SAR 及び Read across) に関する

## 2 報告書 骨子案

### 3 1. はじめに

#### 【事務局より】

第一章に、評価技術企画ワーキンググループが設立された背景、*in silico* 評価方法を中心に検討を進めてきた経緯と本報告書の位置づけを記載してはどうかと考えました。

### 4 5 評価技術企画ワーキンググループ設置の背景

- 6 ○ ベンチマークドーズ法、食中毒発症確率の統計モデル推計等、食品
- 7 安全委員会が過去に活用した評価方法の事例紹介。
- 8 ○ レギュラトリーサイエンスの発展に伴う、新しい評価方法の開発の
- 9 現状。
- 10 ○ 食品安全委員会による食品健康影響評価がより一層、科学的妥当性
- 11 の高いものとなることを目指し、WG を設置。
- 12 ○ WG は、今後の活用が見込まれる新たなリスク評価方法を幅広く検
- 13 討の対象とし、それぞれの現状と課題を整理し、取り組んでいくべき
- 14 方向について提言。

### 16 ワーキンググループの審議の経緯

- 17 ○ WG が検討する評価技術の例示
- 18 ○ *in silico* 評価方法から検討を開始し、中でも(Q)SAR, Read across を
- 19 主な検討対象とした理由
- 20 ○ 本報告の位置づけ (これまでの議論の経過を取りまとめたもの)

#### 【事務局より】

本報告は、(Q)SAR、Read across の現状と課題を整理したものであり、最終報告ではないことから、議論の経過報告という位置づけを想定しています。御検討ください。

## 2. 化学物質の *in silico* 評価方法の開発・活用の経緯

### 【事務局より】

第二章に、*in silico* 評価方法の開発・活用の経緯を記載してはどうかと考えました。

- (1) 毒性試験データを活用したリスク評価が旧来よりなされてきたこと
  - (2) コンピュータの発展・普及により、データベースの利活用が可能となり、(Q)SAR、Read across 等の評価方法も進展してきたこと
  - (3) (Q)SAR、Read across がリスク評価に導入され始めたこと
- の記載を検討しています。

### (1) 毒性試験データの蓄積を活用したリスク評価

- 専門家の経験や試験データの蓄積を活用したより効率的な評価方法について紹介。
- コンピュータ技術の発展により、膨大な試験データの蓄積が可能となり、一部の化学物質では、これらを既にリスク評価に活用。

### (2) コンピュータを活用したリスク評価方法の発展

- データベースが利用可能となり、様々な情報を容易に検索、参照可能。
- 構造類縁体の毒性や作用機序に関する情報を参照することで、懸念される毒性について試験データを入念に確認できる等、より多くの科学データに基づいたリスク評価が可能。
- 化学構造と毒性との間に法則性を見出す取組が加速化し、現在では、(Q)SAR ツールや Read across 支援ツールが開発。

### (3) (Q)SAR と Read across のリスク評価への導入

- (Q)SAR 及び Read across は、物質の構造類縁体のデータを参照することによって、専門家の判断の際に有用なデータを提供。
- 過去の試験データから専門家が真に必要な動物試験を見極める際にも参考となる情報を得ることが可能。
- 海外のリスク評価機関でも可能な範囲から導入開始。

1  
2 **3. 国内外の現状**

3 **【事務局より】**

4 第三章として、*in silico* 評価方法について、毒性データベースの構築、予測  
5 ツールの開発、リスク評価への活用という3項目に分けて国内外の現状を整理  
6 してはどうかと考えました。

7 **(1) 毒性データベースの構築**

8 **ア 遺伝毒性データベース**

- 9 ○ 開発が進み、予測ツールと併せて市販されているもの、無償利用  
10 できるものが多数。

11 **イ 反復投与毒性データベース、発がん性データベース、生殖発生毒  
12 性データベース等**

- 13 ○ リスク評価機関や研究機関が構築したものがある。  
14 ○ データ数は遺伝毒性データベースと比べ少ない。

15  
16 **(2) 予測ツールの開発**

17 **ア 遺伝毒性 (Q) SAR ツール**

- 18 ○ 多くのツールが公開、市販されている。

19  
20 **イ その他の毒性エンドポイントを対象とした(Q)SAR ツール**

- 21 ○ 無償ツールや市販ツールはあるものの、毒性発現に至る作用機序  
22 の複雑さやモデル構築に利用可能なデータが少ない等の理由によ  
23 り、リスク評価に利用するには至っていない。

24  
25 **ウ Read across 支援ツール**

- 26 ○ OECD (Q)SAR Toolbox、HESS 等が利用可能。

1 (3) リスク評価等への活用

- 2 ○ 現在、国際的に導入が先行しているのは、医薬品不純物の分野で  
3 あり、その具体的な現状 (ICH M7 ガイドライン) を記載してはど  
4 うか。
- 5 ○ 塗料、接着剤、洗剤等のリスク評価でも、導入が先行しており、  
6 その活用場面を記載してはどうか。
- 7 ○ 海外機関 (FDA や EFSA) での活用事例を記載してはどうか。
- 8 ○ 我が国の食品分野における取組状況 (「香料に関する食品健康影  
9 響評価指針」の策定等) も記載してはどうか。

10

11

12

## 4. 食品健康影響評価への活用に向けた課題

### 【事務局より】

第四章として、本技術の導入の必要性に触れ、毒性データベース、予測ツール、人材育成それぞれについて課題を整理してはどうかと考えました。

### 導入の必要性

- (Q)SAR 及び Read across をリスク評価に導入することにより、専門家の判断を支援・補助することが可能。リスク評価における頑健性や効率性の向上が期待できることから、食品安全委員会が今後導入の検討に積極的に取り組んでいく意義は大きいのではないか。

### 食品健康影響評価への導入に向けた課題

#### 【毒性データベース】

- 全ての毒性を対象に新たに整備し維持管理するには多額の費用と時間が必要。データベース構築についても、既存のデータベースの活用等を含めて費用対効果の観点に立って検討するとともに、構築が必要な毒性試験の範囲についても絞り込む必要。

#### 【予測ツール】

- 食品健康影響評価における活用場面を具体的に検討するために、(Q)SAR や Read across でどのような出力結果が得られるか把握する必要。
- 予測ツールの開発には、整備済の毒性データベース及び専門的な技術を有する人材が要件であり、今後、取り組むに当たっては、費用対効果の観点に立って検討していく必要。

#### 【人材育成】

- 予測結果を適切に判断するための専門能力の強化、人材育成が必要。

1

## 2 5. 今後の取組

### 【事務局より】

第五章として、第四章の課題を踏まえた食品安全委員会の今後の取組について、短期的、中長期的に整理してはどうかと考えました。

3

4

### 短期的な取組

5

○ まず、既存の毒性データベースと予測ツールを試験的に使用し、既存の毒性データベースの食品健康影響評価に対する適用可能性を確認し、その結果から、既存の毒性データベースに追加が必要なデータの範囲や予測ツールの組合せを検討してはどうか。

9

○ 具体的には、予測ツールが市販され、毒性データベースが最も充実している遺伝毒性から着手してはどうか。その後、毒性データベースの整備状況が比較的充実している状況を踏まえ、反復投与毒性の予測に着手してはどうか。

13

(着手する毒性の種類・予測方法)

15

ア 遺伝毒性(Q)SAR

16

イ 遺伝毒性 Read across

17

ウ 反復投与毒性 Read across

18

19

### 【事務局より】

・中長期的に拡充を要するデータベースの範囲や予測ツールの組合せを検討する目的で、既存の予測ツール及び毒性データベースの試験的使用から着手してはどうか、としました。

・試験的に使用できる領域として、毒性データベースの整備状況及び予測ツールの開発状況から、遺伝毒性(Q)SAR、遺伝毒性 Read across、反復投与毒性 Read across の3点を挙げました。他に検討すべき領域がないか御検討ください。

20

21

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

### 中長期的な取組

#### 【毒性データベース・予測ツール】

- 既存の毒性データベースに追加の必要性が高い毒性情報から順次、毒性データベースを整備するかどうか検討してはどうか。
- 国内外の開発動向を把握し、情報交換を含めた機関間の連携・協力等も視野に入れつつ、既存の毒性データベース及び予測ツールとの重複を避け効率的に整備していくことが望ましいのではないかと。
- 毒性データベースを整備するのであれば、企業等から提出されたデータの取扱いを含めて関係者の幅広い意見を聞きながら今後の対応を検討する必要があるのではないかと。

#### 【人材育成等】

- 食品健康影響評価での活用場面を想定した試験的な使用を通じて、(Q)SAR、Read across に対する専門家等の知見を蓄積することが望ましいのではないかと。
- 専門家等の経験を蓄積した上で、リスク評価の一貫性及び頑健性の観点から、可能であれば指針等を策定することが望ましいのではないかと。

1  
2 6. おわりに

3 【事務局より】

4 ・本報告書の末尾に、*in silico* 評価方法について、今回の報告が最終ではなく、  
5 国内外の実態の進展に応じて、改めて検討することを付記しました。

6 ○ *in silico* 評価方法についての議論を一度終了し、今後はベンチマー  
7 クドーズ法、食中毒菌の定量評価に資する技術等の評価技術について  
8 検討を進めていく。

9 ○ 国内外の整備状況及び活用実態の進展に応じて、食品安全委員会に  
10 おける活用の方向性を改めて検討してはどうか。

11 用語

12 【事務局より】

13 ・用語として、毒性データベース、(Q)SAR、Read across について定義が必要  
14 と考え、以下の案を検討中です。

15 ・他に定義しておいた方がよい用語について御検討ください。

16 ア 毒性データベース

17 物質名、毒性試験の種類、試験条件、毒性が認められた用量等の情  
18 報を収載したデータベースであり、*in silico* 評価方法の基盤となるも  
19 の。構築したデータベースを活用し、(Q)SAR ツール、Read across 支  
20 援ツール等の開発や、毒性学的懸念の閾値 (TTC) 等の検証が可能。

21 イ (Q) SAR

22 (定量的) 構造活性相関。物質の構造と、その生物学的な活性との  
23 間に成り立つ量的関係。これにより構造的に類似した化合物の作用や  
24 毒性について予測する。

25 ウ Read across

26 評価対象物質 (ターゲット物質) の毒性エンドポイントについて、  
ターゲット物質と類似している化学物質 (ソース物質) の毒性エンド  
ポイント情報を利用して予測する方法。