

新たな時代に対応した 評価技術の導入に向けて

～(Q) SAR 及び Read across による化学物質の毒性判断への取組方向～
(案)

2017 年〇月〇日

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

目 次

1		
2		
3	○食品安全委員会委員名簿	2
4	○食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ専門委員名簿	2
5	○第2回評価技術企画ワーキンググループ専門参考人名簿	2
6	○審議の経緯	2
7		
8	1. はじめに	3
9		
10	2. <i>in silico</i> による化学物質の毒性評価方法の開発・活用の経緯	5
11		
12	3. 国内外の現状	6
13		
14	4. 食品健康影響評価への活用に向けた課題	12
15		
16	5. 食品健康影響評価への活用に向けた今後の取組	13
17		
18	6. おわりに	14
19		
20	用語	15
21		
22	略語	15
23		
24	引用文献	15
25		

1

2 **<食品安全委員会委員名簿>**

3

(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
熊谷 進	吉田 緑
吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝
堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常

4

5

6 **<食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ専門委員名簿>**

川村 孝 (座長)	小坂 健	7
広瀬明彦 (座長代理)	小関成樹	8
赤堀有美	山田隆志	9
岡田 孝		10
		11

12

13 **<第2回評価技術企画ワーキンググループ専門参考人名簿>**

14	頭金正博	(添加物専門調査会専門委員、栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員)
15		
16	吉成浩一	(汚染物質等専門調査会専門委員、加熱時に生じるアクリルアミドワーキンググループ専門委員)
17		

18

19 **<審議の経緯>**

2016年	6月	1日	第1回評価技術企画ワーキンググループ
2016年	8月	24日	第2回評価技術企画ワーキンググループ
2016年	12月	8日	第3回評価技術企画ワーキンググループ
2017年	4月	21日	第4回評価技術企画ワーキンググループ
2017年	5月	26日	第5回評価技術企画ワーキンググループ
2017年	6月	30日	第6回評価技術企画ワーキンググループ

20

1
2 **1. はじめに**

3 **(1) 評価技術企画ワーキンググループの設置**

4 食品安全委員会は、2003年の設立以来、食品中の化学物質、食中毒原
5 因微生物等について、国際的に合意されたリスクアナリシスの考え方に
6 基づき、人の健康に与える影響を科学的に評価してきた。

7
8 化学物質の評価に当たっては、ある物質について何段階かの異なる投
9 与量を用いて毒性試験を行い、毒性が認められなかった最大の投与量
10 (無毒性量) から一日摂取許容量等の指標値を設定するという方法を基
11 本とし、さらに評価の対象となる物質の特性や入手可能な毒性試験デー
12 タの質等に応じて、より適切と考えられる評価方法を随時活用してきた。
13 例えば、用量反応関係を想定した統計モデルを活用し、毒性影響が認め
14 られる最小用量を推定するベンチマークドーズ法を、メチル水銀、1,1-
15 ジクロロエチレン、加熱時に生じるアクリルアミドの評価等で活用した
16 (参照 1, 2, 3)。また、ばく露評価のために、摂取量や摂取頻度の分布等
17 に基づき定量的確率論的にばく露量を推定するモンテカルロ・シミュレ
18 ーションを、加熱時に生じるアクリルアミドの評価で活用した(参照 3)。
19 さらに、食中毒の発症確率を統計モデルで推計する方法を、鶏肉中のカ
20 ンピロバクター・ジェジュニ/コリやヒラメに寄生し食中毒を起こす寄
21 生虫である *Kudoa septempunctata* の評価で活用した事例もある(参照
22 4, 5)。

23
24 評価対象物質が多様化し、毒性試験をめぐる社会的情勢が変化してい
25 る中で、より科学的に妥当性の高いリスク評価を行うためには、従来の
26 評価方法だけではなく新しい評価方法についても活用していく必要性
27 が生じている。例えば、食品分野の化学物質には、評価対象物質の代謝
28 物、製造過程で生じる不純物、器具・容器包装からの溶出物質等、食品
29 中に微量しか存在していないため、毒性試験に必要な量を抽出、精製す
30 ることが困難等の理由で毒性試験データの入手が難しいものがある。ま
31 た、3Rの原則¹の観点から、できる限り動物を供する方法に代わり得る
32 ものを利用することも必要になってきている。近年のコンピュータ技術

¹ 科学上の利用の目的を達することができる範囲において、できる限り動物を供する方法に代わり得るものを利用すること (Replacement)、できる限り利用に供される動物の数を少なくすること (Reduction)、その利用に必要な限度において、できる限り動物に苦痛を与えない方法によって行うこと (Refinement) (参照 6)

1 の発達と相まって、様々な化学物質の「*in vivo* (生体内の)」及び「*in*
2 *vitro* (試験管内の)」毒性試験データを蓄積したデータベースを基に、
3 評価対象物質に化学構造等が類似した化学物質群 (類縁化合物) の毒性
4 試験データからその物質の毒性を類推することを可能とする「*in silico*
5 (コンピュータ上の)」評価方法が開発されたことにより、毒性試験デ
6 ータが乏しい微量化学物質についてもより多くの資料を参照して評価
7 することが可能となり、既に海外のリスク評価機関で体系的に活用して
8 いこうとする動きもみられている。

9
10 さらに、レギュラトリーサイエンスの発展に伴い、新しいアプローチ
11 による様々な試験法や評価方法が開発されてきており、今後、これらに
12 より得られた情報を活用した評価が想定されるようになっている。例え
13 ば、DNA の塩基配列の解読速度が向上し、配列情報と新たな解析方法
14 を利用することにより、遺伝子組換え食品や食中毒原因微生物の評価に
15 において新たな情報が入手できるようになる可能性がある。

16
17 食品安全委員会は、科学技術の発展に応じ、一層科学的に妥当性の高
18 い食品健康影響評価の実施を常に目指す必要があり、以上述べた国内外
19 の動向を踏まえ、今後の積極的な活用が見込まれる評価方法について現
20 状と課題を整理し、今後の取組の方向性について提言する目的で、2016
21 年 4 月に評価技術企画ワーキンググループ (以下「WG」という。) を
22 設置した(参照 7)。

23
24 WG における検討の対象として、コンピュータ上 (*in silico*) での種々
25 の計算手法を活用した化学物質の毒性評価方法、ベンチマークドーズ法、
26 食中毒原因微生物の定量評価に資する技術等、様々なものが挙げられる
27 が、代謝物、不純物、溶出物質等の微量物質のうち、毒性試験データが
28 乏しい物質について、より科学的に妥当性の高い評価を行うことを目指
29 すため、コンピュータ上の化学物質の毒性評価方法の検討から進めるこ
30 ととした(参照 8)。

31 32 33 (2) *in silico*による化学物質の毒性評価方法に関する検討

34 WG は、*in silico*による化学物質の毒性評価方法に関する具体的な検
35 討事項として、毒性推定方法として海外の評価機関等で導入が開始され
36 ている (定量的) 構造活性相関 ((Quantitative) Structure- Activity

1 Relationship, (Q)SAR) 及び Read across を主な対象とし議論した。

2
3 (Q)SAR は、化学物質の構造や物理化学的性状（疎水性等）と生物活
4 性との相関を説明しようとする考え方のことであり、ある化学物質と生
5 体内のタンパク質、DNA 等との相互作用を数学的に理解しようとする
6 試みの中で発展してきた(参照 9)。また、Read across は、類縁化合物の
7 情報から評価対象物質の特性を推定する方法のことである。

8 これらを活用して毒性を推定する際、両者は共に化学構造に基づく情
9 報を利用するが、結果を得るまでのアプローチが異なる。例えば、
10 (Q)SAR を活用する場合、化学物質の構造に基づく情報と毒性の性質や
11 強度について評価済みの化学物質において既に見出されている関係性
12 を未評価の対象物質にも当てはめ、毒性の性質や強度を推定する。一方、
13 Read across の場合、特定の毒性を念頭に、専門家が化学構造、代謝、
14 毒性機序等を勘案して類縁化合物の毒性試験データを収集し、それらの
15 情報を参照して評価対象物質の毒性の性質や強度を推定する。

16 (Q)SAR、Read across それぞれの特色を活かして評価対象物質の毒性
17 評価に必要な情報をより多く入手することにより、専門家判断の信頼性
18 が高まる。

19
20 WG は、これらに関する国内外の現状を整理し、具体的な事例を用い
21 て実際の活用方法を把握し、これらの評価方法の活用に向けた課題につ
22 いて検討した。また、(Q)SAR 及び Read across の基盤となる毒性デー
23 タベースについても、同様に検討した(参照 10, 11)。

24
25 本報告は WG における議論の経過を取りまとめたものである。

27 2. *in silico*による化学物質の毒性評価方法の開発・活用の経緯

28 (1) 毒性試験データの蓄積を活用したリスク評価

29 従来、医薬品や一般化学物質等の人の健康に与える影響を評価する
30 場合、専門家は主に *in vivo* の毒性試験データに基づき、さらに *in vitro*
31 の毒性試験データを加味し、無毒性量や一日摂取許容量等の参照値を
32 判断してきた。一方、このような専門家の判断や毒性試験データの蓄
33 積を活用し、類縁化合物の毒性試験データから、毒性試験データが十
34 分でない化学物質の毒性の種類や程度を推定する試みもなされてきた。

35
36 具体的には、化学物質のばく露がある一定量以下の場合にその物質

1 による毒性学的懸念はないとする「毒性学的懸念の閾値 (Threshold of
2 toxicological concern, TTC)」の考え方や、ある物質の持つ官能基等の
3 構造に基づき毒性の程度を区分する「Cramer のクラス分類」等の方
4 法論が提唱されている(参照 12, 13)。これらの考え方や方法論につい
5 ては、毒性試験データの蓄積が進むことに伴い、その妥当性が検証さ
6 れ、毒性試験データが不十分でばく露量が微量な化学物質のリスク評
7 価に活用できるようになっている。

8 9 (2) 毒性データベースの充実に伴う(Q)SAR と Read across の発展とリス 10 ク評価への導入

11 コンピュータ技術が発展し、毒性データベースの充実が進むことに
12 伴い、化学構造と毒性の関係性がより多くかつより精緻に見出され、
13 現在では、(Q)SAR や Read across による推定結果とその判断根拠と
14 なった毒性機序の情報等をソフトウェア (評価支援ツール) の出力結
15 果として参照できるようになった。さらに、これらのツールの推定精
16 度について検証がなされ、単一のツールではある程度の確からしさの
17 範囲での推定に限られるが、複数のツールを組み合わせることにより、
18 毒性評価の判断を支援できる情報が得られるということも確認されて
19 いる(参照 14)。このような状況も踏まえ、食品分野においても、米国
20 食品医薬品庁 (FDA)、欧州食品安全機関 (EFSA) 等の海外機関では
21 リスク評価への活用が可能な分野から導入を開始している。

22 23 24 3. 国内外の現状

25 国際基準に合致した条件で実施された毒性試験の結果等を数多く
26 収載した毒性データベースは、評価結果の頑健性を向上させる基盤と
27 なることから、国内外の各機関は積極的に毒性データベースを構築し
28 てきた。構築した毒性データベースに基づき、(Q)SAR ツールや Read
29 across 支援ツール等の評価支援ツールが開発され、一部の毒性エン
30 ドポイントでは専門家の判断を支援、補助するものとして実際の毒性
31 評価にも活用されている。

32
33 本章では、*in silico* での化学物質の毒性評価方法の現状を取りまと
34 めるに当たって、毒性データベースの構築、評価支援ツールの開発、
35 リスク評価等への活用という 3 項目で整理した。

1 (1) 毒性データベースの構築

2 毒性データベースの整備状況は、毒性ごとに異なっている。

3
4 ア 遺伝毒性データベース

5 遺伝毒性については、既に食品分野の毒性試験データが収載さ
6 れ、評価支援ツールと併せて市販されているものや無償利用でき
7 るデータベースが多数存在する。

8
9 諸外国では、米国国家毒性プログラム(NTP)の NTP Database、
10 米国国立がん研究所(NCI)の CCRIS、米国環境保護庁(EPA)
11 の GENE-TOX、イタリア国立衛生研究所(ISS)の ISSCAN 等が
12 公開されている(参照 15, 16, 17, 18)。

13
14 我が国では、国立医薬品食品衛生研究所が労働安全衛生法で評
15 価した化学物質の Ames 試験に関するデータベースを整備してい
16 る。また、同研究所では、化学物質の審査及び製造等の規制に関す
17 る法律(以下「化審法」という。)において審査した既存化学物質
18 の遺伝毒性試験等の毒性データベース Japan Existing Chemical
19 Data Base (JECDB) を公開している(参照 19)。

20
21
22 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
23 毒性データベース

24 反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等、その他の毒性試験に
25 ついても、評価機関等でデータベース整備が進められているが、実
26 施されている試験数が遺伝毒性と比べて少ないため、収載された
27 試験データ数も遺伝毒性に比べて少ない状況である。

28
29 諸外国では、ドイツ Fraunhofer 研究所の RepDoseDB (反復投
30 与毒性)、国際がん研究機関(IARC)の IARC Database (発がん
31 性)、米国カリフォルニア大学の Carcinogenic Potency DB (発がん
32 性)、米国 EPA や FDA 等による DART (Developmental and
33 Reproductive Toxicology) データベース(生殖発生毒性)等が公
34 開されている(参照 20, 21, 22, 23)。

35
36 我が国では、3 (1) アの JECDB に、化審法で審査した既存

1 化学物質の反復投与毒性、生殖発生毒性等の毒性試験データが収
2 載されている(参照 19)。

3 4 (2) 評価支援ツールの開発

5 評価支援ツールの開発及び改良には、その基盤となる毒性データ
6 ベースの充実が必要となる。毒性データベースが充実し、化学構造と
7 毒性の関連性に関する知見を有する毒性エンドポイントについては
8 評価支援ツールの開発が比較的進み、既に市販されているものがある
9 一方で、毒性データベースの整備が遅れているものについては、評価
10 支援ツールは研究開発段階の状況にある。

11 12 ア 遺伝毒性(Q) SAR ツール

13 遺伝毒性のうち、変異原性のように DNA と直接反応する機序に
14 ついては、化学構造からその反応性を解釈及び説明しやすいこと、数
15 万単位の試験結果が蓄積されていること等の背景から、評価支援ツ
16 ールの開発が他の毒性エンドポイントより先行している。

17
18 開発が加速した背景として、日米欧による医薬品規制調和国際会
19 議 (ICH) の M7 ガイドライン²の策定が挙げられる(参照 24)。本ガ
20 イドラインにおいて、コンピュータによる変異原性評価は、(Q)SAR
21 による方法を用いて実施するべきとされたことから、遺伝毒性
22 (Q)SAR ツールの必要性が高まり、現在では多くのツールが公開、市
23 販されている。

24
25 なお、我が国では、国立医薬品食品衛生研究所により、労働安全衛
26 生法関連の約 12,000 物質の Ames 試験情報を活用した遺伝毒性
27 (Q)SAR ツールの精度向上のための国際プロジェクトが実施されて
28 いる(参照 25)。

29 30 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

31 反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、等の(Q)SAR ツールにつ
32 いては、精力的に開発が進められ、無償ツールや市販されているツ
33 ールはあるものの、毒性発現に至る作用機序の複雑さやモデル構築に利

² 「潜在的発がんリスクを低減させるための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドライン」

1 用可能な毒性試験データが少ない等の理由により、毒性評価に利用す
2 るには至っていない。

3
4 国内外において、これらの毒性エンドポイントを対象とする
5 (Q)SAR ツールの開発は継続されており、欧米では、(1) ア及びイ
6 の毒性データベースに加え、化粧品原材料の毒性試験データを収載し
7 た COSMOS Database や EFSA が過去に評価した食品分野の化学
8 物質の一日摂取許容量等を収載した OpenFoodTox 等を公開するこ
9 とで、(Q)SAR ツールの更なる開発を促している(参照 26, 27)。

10 11 ウ Read across 支援ツール

12 Read across を支援するツールについても国内外で開発が行われ、
13 現在、無償で公開されているものや市販されているものがある。

14
15 経済協力開発機構 (OECD) が公開している OECD QSAR
16 Toolbox は、Read across 支援ツールであり、遺伝毒性、反復投与毒
17 性、発がん性、生殖発生毒性等の幅広い毒性エンドポイントを対象
18 としており、類似構造等を検索する機能があること、検索可能なデ
19 ータベースが豊富であること等の理由から、国内外の機関で幅広く
20 活用されている(参照 28)。

21
22 また、我が国でも、独立行政法人製品評価技術基盤機構 (NITE)
23 が、「有害性評価支援システム統合プラットフォーム (Hazard
24 Evaluation Support System Integrated Platform, HESS)」³を
25 2012年6月に公開している(参照 29)。HESS は、主に化審法の対
26 象となる化学物質について、ラットの反復投与毒性試験データ等を
27 収載した毒性情報データベースと、ラットやヒト等ほ乳類における
28 化学物質の代謝情報のデータベース、毒性作用機序のデータベース
29 を備え、Read across により反復投与毒性の推定を支援することが
30 できる。

31
32 OECD QSAR Toolbox 及び HESS は、内蔵された毒性データベ
33 ースに利用者が独自の毒性試験データを追加することが可能であ

³ 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構及び経済産業省からの受託業務「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」により開発された

1 り、食品分野の化学物質の毒性試験データを収載することで、食品
2 分野への適用性の向上が期待できる。

4 (3) リスク評価等への活用

5 ア 医薬品不純物

6 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あ
7 る。我が国において 2015 年 11 月に発出された ICH M7 ガイドライ
8 ンでは、新原薬や新製剤の不純物のうち、構造が既知である物質につ
9 いて、変異原性を評価することとされている(参照 24)。このとき、対
10 象とする不純物について、データベースや文献検索により、変異原性
11 や発がん性に関する毒性試験データが得られない場合、OECD によ
12 って定められたバリデーション⁴の一般原則に従っている知識ベース
13 の(Q)SAR⁵と統計ベースの(Q)SAR⁶を含む 2 種以上の評価支援ツ
14 ルを用いて、Ames 試験の結果を推定し、変異原性を判断することと
15 されている(参照 24)。

17 イ 工業用途の化学物質

18 海外では、工業用途の化学物質の評価でも、(Q)SAR ツールが活用
19 されている。欧州の化学物質の登録、評価、認可及び制限に関する規
20 則 (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of
21 Chemicals, REACH) では、(Q)SAR、Read across 等の結果に基づ
22 き毒性が十分に判断できる場合において、*in vivo* 試験の代替とする
23 ことができるとされている。また米国では、米国の有害物質規制法
24 (Toxic Substances Control Act, TSCA)に基づく審査において、追加
25 試験要求の判断等を行うために、(Q)SAR 等の結果が活用されている。

27 我が国の化審法における現段階での(Q)SAR 及び Read across の
28 適用範囲は、蓄積性の一部に限られているが、今後、適用範囲を拡大
29 し、分解性についても適用していく予定である。また、遺伝毒性
30 (Q)SAR ツールの出力結果については、新規化学物質の審査の参考資
31 料として取り扱われている(参照 30)。

32 将来的に遺伝毒性において(Q)SAR を、反復投与毒性において

4 (Q)SAR の信頼性と妥当性を評価すること

5 化学構造に基づく情報と毒性との関係性を見出す際、専門家の知識を活用したもの

6 化学構造に基づく情報と毒性との関係性を見出す際、統計学的アプローチを活用したもの

1 Read across をそれぞれ活用することを目指した研究も、国立医薬品
2 食品衛生研究所において進行している(参照 31)。

3 なお、2014 年度及び 2015 年度に開催された NITE の「化学物質
4 *in silico* 評価検討会」において、我が国の化学物質管理における *in*
5 *silico* 評価を効果的に活用するための方策及び導入に向けた課題につ
6 いて検討し、その内容が報告書に取りまとめられている。本報告書で
7 は、予測モデルの信頼性、限界及び適用範囲を明確化する必要性、企
8 業が保有する非公開データの取扱い、産学連携の活性化、質の高い試
9 験データの収載によるデータベースの更新等が挙げられている(参照
10 32)。

11 ウ 食品分野の化学物質

12 食品分野では、EFSA、FDA 等の海外の機関において、主に微量
13 物質の遺伝毒性について、(Q)SAR ツールの出力結果、Read across
14 支援ツールの出力結果等を活用して専門家判断を行っている。

15
16 EFSA は、器具・容器包装溶出物、食品添加物等を取り扱う専門調
17 査会で活用しており、例えば、器具・容器包装溶出物 bis(2,6-
18 diisopropylphenyl)-carbodiimide (CDI) の加水分解生成物の毒性評
19 価の際、(Q)SAR ツールの出力結果と類縁化合物の毒性試験データか
20 ら遺伝毒性を判断した事例がある(参照 33)。

21
22
23 FDA の Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN)
24 では、新規の器具・容器包装溶出物の評価の際、遺伝毒性等の毒性試
25 験データの妥当性が十分でないと判断される場合又は毒性試験デー
26 タが入手できない場合、(Q)SAR ツールの出力結果を活用することが
27 ある。また、CFSAN は、企業から提出された(Q)SAR ツールの出力
28 結果について、自ら(Q)SAR ツールを活用して確認するほか、(Q)SAR
29 ツールに内蔵された毒性データベースを活用し、評価対象物質に関す
30 るより多くの毒性試験データを参考に毒性を評価している。

31
32 なお、(Q)SAR 及び Read across 並びに TTC の概念を組み合わせた
33 評価スキームもいくつか提案されており、世界保健機関 (WHO)
34 は、代謝物や分解物の遺伝毒性について、親化合物との構造類似性が
35 十分である場合、親化合物の毒性情報を評価に利用してよいとしてい
36 る(参照 34)。また、EFSA は、代謝物や分解物の遺伝毒性について

1 毒性試験データが入手できない場合、知識ベースと統計ベースを含む
2 2種以上の(Q)SAR ツールの出力結果、Read across 支援ツールによ
3 る出力結果等に基づく専門家判断及び TTC を活用する評価スキーム
4 を提案している(参照 35)。

5
6 食品安全委員会においても、国際機関での活用状況なども踏まえ、
7 2016年に策定した「香料に関する食品健康影響評価指針」では、遺
8 伝毒性(Q)SAR の出力結果が提出された場合、当面、参考資料として
9 取り扱うこととされている(参照 36)。

10 11 12 **4. 食品健康影響評価への活用に向けた課題**

13 これまで述べたとおり、(Q)SAR 及び Read across を毒性評価に補助
14 的に活用することにより、毒性試験データが乏しい物質について毒性を
15 検討するための科学的知見をより多く得ることができる。また、毒性試
16 験データが既に存在する物質を評価する際にも、評価支援ツールの出力
17 結果が専門家判断の一助となりうる。このことにより、専門家判断の精
18 度が向上し、ひいては評価結果の頑健性が一層増すことが期待できるこ
19 とから、食品安全委員会が今後積極的に取り組んでいく意義は大きい。

20
21 (Q)SAR 及び Read across を活用するためには、毒性データベースと
22 評価支援ツールが必須である。遺伝毒性については現時点で利用可能な
23 ものが多数存在しているが、食品健康影響評価に活用するためには、評
24 価支援ツールの組合せ方等の具体的な活用方法について予め整理する
25 必要がある。

26
27 また、反復投与毒性については、利用可能な評価支援ツールが存在し
28 ているが、各ツールに内蔵されている毒性データベースに食品関連の化
29 学物質の情報が十分に収載されていない可能性があるため、試験的な使
30 用による検証を行い、毒性データベースの拡充の必要性を検討すること
31 が必要である。

32
33 一方、発がん性、生殖発生毒性等については、現時点で食品健康影響
34 評価に利用可能な毒性データベース及び評価支援ツールは限られてい
35 る。食品健康影響評価におけるこれらの毒性の重要性を鑑みれば、今後、
36 毒性データベース等の整備状況の進展を注視し、必要に応じ、費用対効

1 果に留意しながら毒性データベースの拡充や評価支援ツールの開発の
2 必要性を検討することが必要である。

3
4 本技術を活用できる人材の育成も重要である。具体的には毒性の原
5 因となりうる化学構造を理解し、評価支援ツールを適切に選択する能力
6 や、評価支援ツールの出力結果を適切に解釈する能力を有する人材が必
7 要である。WG の議論では、専門性を維持できる体制の重要性について
8 指摘があり、今後、具体的な方策の検討が必要である。

11 12 **5. 食品健康影響評価への活用に向けた今後の取組**

13 上記の課題を踏まえ、WG は、食品健康影響評価への活用に向けた今
14 後の取組として、以下（１）短期的取組及び（２）中長期的取組を提言
15 する。

16 17 **（１）短期的取組**

18 既存の毒性データベースと評価支援ツールから試験的に使用し、既
19 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
20 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毒性試験デ
21 ータの範囲や評価支援ツールの有効な組合せ方を検討する必要がある。

22
23 毒性データベース及び評価支援ツールの整備が比較的進んでいる、
24 以下３点の方法から着手できる。

- 25 ・ 遺伝毒性(Q)SAR
- 26 ・ 遺伝毒性 Read across
- 27 ・ 反復投与毒性 Read across

28
29 具体的には、既に毒性試験データが存在している物質について、既存
30 の毒性データベースと評価支援ツールを用いて毒性を推定する。実際の
31 毒性試験データを基準として推定結果を検証することを通じて、以下の
32 点を整理する。

- 33 ・ 各毒性データベース及び評価支援ツールの特性に関する情報（入
34 力・出力様式、条件設定等）
- 35 ・ 今後追加すべき毒性データベースの範囲を示唆する情報（毒性デ
36 ータベースに収載されていない物質、評価支援ツールが毒性を推定

1 できなかつた物質等)

- 2 • 評価支援ツールの組合せ方等の具体的な活用方法の検討に資す
3 る情報(複数の評価支援ツールの出力結果に基づく専門家判断の結
4 果と既存の毒性試験データの比較結果等)

5
6 また、これらの情報の把握に際しては、評価支援ツールが出力した結
7 果を単純に収集するのではなく、評価支援ツールが出力した類縁化合物
8 に関する情報を参考に、各ツールが類縁化合物を選択する基準につい
9 ても考察することが重要である。

10 11 (2) 中長期的取組

12 上記の検討により明らかとなった、既存の毒性データベースに追加
13 する必要性が高い毒性情報について毒性データベースの整備の必要性
14 を検討する。

15
16 毒性データベース等の整備を検討するに当たっては、重複を避け効
17 率的に行う観点から、国内外の開発動向や機関間の連携等も視野に入れ
18 ることが重要である。なお、毒性データベースを整備するのであれば、
19 行政機関、企業等から提出された毒性試験データの取扱いを含めて関係
20 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。

21
22 また、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
23 じて、(Q)SAR 及び Read across に対する専門家等の知見を蓄積し、そ
24 れらの方法を活用した評価の一貫性を担保する観点から、指針等の策定
25 のための基礎情報を整理する。

26 27 6. おわりに

28 WG は、今回の経過報告の取りまとめにより *in silico* による化学物
29 質の毒性評価方法についての議論を一旦終えるが、引き続き、国内外の
30 整備状況及び活用実態を注視し、その進展状況に応じて、今回の取りま
31 とめにとられることなく、食品安全委員会における活用の方向性を含
32 めて改めて検討していくこととしている。なお、今後はベンチマークド
33 ーズ法、食中毒原因微生物の定量評価に資する技術等の評価技術につい
34 て時宜に適した検討を進めていく。

用語

ア 毒性データベース

物質名、毒性試験の種類、試験条件、毒性とそれが認められた用量等の情報を収載したデータベースであり、*in silico* による化学物質の毒性評価方法の基盤となるもの。構築したデータベースを活用し、(Q)SAR ツール、Read across 支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。

イ (Q) SAR

(定量的) 構造活性相関 ((Quantitative) Structure- Activity Relationship)。化学物質の構造に基づく情報と、その生物学的な活性との間に成り立つ (量的) 関係。これにより構造的に類似した化合物の作用や毒性について推定する。

ウ Read across

評価対象物質 (ターゲット物質) の毒性エンドポイントを、グループ化した類似の化学物質 (ソース物質) の毒性エンドポイント情報から推定する方法。

略語

略称	名称
DNA	デオキシリボ核酸

引用文献

1. 食品安全委員会, 魚介類等に含まれるメチル水銀について. 2004.
2. 食品安全委員会, 清涼飲料水評価書 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価について 1,1-ジクロロエチレン. 2007.
3. 食品安全委員会, 評価書 加熱時に生じるアクリルアミド. 2016.
4. 食品安全委員会, 微生物・ウイルス評価書 鶏肉中のカンピロバクター・ジェジュニ/コリ. 2009.
5. 食品安全委員会, 寄生虫評価書 ヒラメの *Kudoa septempunctata*. 2015.
6. 動物の愛護及び管理に関する法律 (昭和四十八年十月一日法律第百五号).

- 1 7. 第 600 回 食品安全委員会. 2016;
2 <https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20160329fsc>.
- 3 8. 第 1 回 評価技術企画ワーキンググループ. 2016;
4 <https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20160601so1>.
- 5 9. C. Hansch, The QSAR paradigm in the design of less toxic molecules.
6 Drug Metab Rev, 1984. **15**(7):1279-94.
- 7 10. 第 2 回 評価技術企画ワーキンググループ. 2016;
8 <https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20160824so1>.
- 9 11. 第 3 回 評価技術企画ワーキンググループ. 2016;
10 <https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20161207so1>.
- 11 12. I.C. Munro, R.A. Ford, E. Kennepohl, and J.G. Sprenger, Correlation of
12 structural class with no-observed-effect levels: a proposal for
13 establishing a threshold of concern. Food Chem Toxicol, 1996.
14 **34**(9):829-67.
- 15 13. G.M. Cramer, R.A. Ford, and R.L. Hall, Estimation of toxic hazard--a
16 decision tree approach. Food Cosmet Toxicol, 1978. **16**(3):255-76.
- 17 14. J.R. Centre, Applicability of QSAR analysis to the evaluation of the
18 toxicological relevance of metabolites and degradates of pesticide active
19 substances for dietary risk assessment. 2010.
- 20 15. イタリア国立衛生研究所ホームページ ISSTOX Chemical Toxicity
21 Databases
22 <http://www.iss.it/meca/index.php?lang=1&id=199&tipo=25>.
- 23 16. NTP ホームページ.
24 <https://ntp.niehs.nih.gov/>.
- 25 17. Genetic Toxicology Data Bank (GENE-TOX)
26 <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/genetox.htm>.
- 27 18. Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS)
28 <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/ccris.htm>.
- 29 19. 既存化学物質毒性データベース Japan Existing Chemical Data
30 Base(JECDB).
31 http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp.
- 32 20. The Carcinogenic Potency Project ホームページ.
33 <https://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/>.
- 34 21. IARC ホームページ.
35 <http://monographs.iarc.fr/index.php>.
- 36 22. RepDose Database Fraunhofer ITEM QSAR.

- 1 <http://fraunhofer-repdose.de/>.
- 2 23. Developmental and Reproductive Toxicology Database (DART)
- 3 <https://www.toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/dart.htm>.
- 4 24. 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)
- 5 不純物の評価及び管理ガイドラインについて (平成 27 年 11 月 10 付け薬
- 6 生審査発 1110 第 3 号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知),
- 7 2015.
- 8 25. AMES/QSAR International Collaborative Study.
- 9 <http://www.nihs.go.jp/dgm/amesqsar.html>.
- 10 26. COSMOS ホームページ.
- 11 <http://www.cosmostox.eu/what/COSMOSdb/>.
- 12 27. Chemical hazards data - OpenFoodTox.
- 13 <http://www.efsa.europa.eu/en/data/chemical-hazards-data>.
- 14 28. OECD ホームページ The OECD QSAR Toolbox.
- 15 [http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-](http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm)
- 16 [toolbox.htm](http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm).
- 17 29. 独立行政法人製品評価技術基盤研究機構ホームページ 有害性評価支援
- 18 システム統合プラットフォーム (HESS) .
- 19 <http://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess.html>.
- 20 30. 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課化学物質安全対策室, 環境省総合
- 21 環境政策局環境保健部企画課化学物質審査室, 新規化学物質の審査・確認
- 22 制度の現状, 2015.
- 23 31. 厚生労働科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 化学物質リスク
- 24 研究「化学物質のヒト健康リスク評価における (定量的) 構造活性相関お
- 25 よびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究」.
- 26 32. 化学物質 insilico 評価検討会, in silico 評価はどうあるべきか. 2016.
- 27 33. EFSA, Scientific Opinion on the safety evaluation of the substance
- 28 bis(2,6-diisopropylphenyl)carbodiimide for use in food contact
- 29 materials. EFSA Journal, 2010. 8(12):1928.
- 30 34. WHO, Pesticide residues in food WHO Core Assessment Group on
- 31 Pesticide Residues Guidance document for WHO monographers and
- 32 reviewers. 2015.
- 33 35. EFSA, Guidance on the establishment of the residue definition for
- 34 dietary risk assessment. EFSA Journal, 2016. 14(12).
- 35 36. 食品安全委員会, 香料に関する食品健康影響評価指針. 2016.

36