

平成29年7月19日

食品安全委員会委員長 佐藤 洋 殿

評価技術企画ワーキンググループ座長 川村 孝

評価技術企画ワーキンググループにおける審議結果について

下記の事項について、当ワーキンググループにおいて審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

記

新しい時代に対応した評価技術の検討～化学物質の毒性評価のための(Q)SAR及びRead acrossの利用～について

新たな時代に対応した 評価技術の検討

～化学物質の毒性評価のための(Q) SAR 及び
Read across の利用～
(案)

2017年7月

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

目 次

○食品安全委員会委員名簿.....	2
○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
○審議の経緯.....	2
1. はじめに.....	3
2. <i>in silico</i> の化学物質の毒性評価方法の開発・活用の経緯.....	5
3. 国内外の現状.....	6
4. 食品健康影響評価への活用に向けた課題.....	12
5. 食品健康影響評価への活用に向けた今後の取組.....	13
6. おわりに.....	14
用語.....	16
引用文献.....	16

< 食品安全委員会委員名簿 >

(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

< 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
広瀬明彦 (座長代理)	小関成樹
赤堀有美	山田隆志
岡田 孝	

< 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 >

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)
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)

< 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	7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
2017年	7月	25日	第659回食品安全委員会 (報告)

1. はじめに

(1) 評価技術企画ワーキンググループの設置

食品安全委員会は、2003年の設立以来、食品分野の化学物質、食中毒原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に基づき、人の健康に与える影響を科学的に評価してきた。

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（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本とし、更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。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-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(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)。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生虫であるクドア属粘液胞子虫の評価で活用した事例もある(参照 4, 5)。

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る中で、より科学的に妥当性の高い食品健康影響評価を行うためには、これまでに活用した評価方法に加えて新しい評価方法についても活用していく必要性が生じている。例えば、食品分野の化学物質には、器具・容器包装からの溶出物質、製造過程で生じる不純物、評価対象物質の代謝物等、食品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又は精製することが困難である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ものを利用することも必要

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）

になってきている(参照 6)。一方、近年のコンピュータ技術の発達と相まって、様々な化学物質の「*in vivo* (生体内での)」及び「*in vitro* (試験管内での)」毒性試験データを蓄積したデータベースを基に、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* (コンピュータ上での)」評価方法が開発されたことにより、毒性試験データが乏しい微量な化学物質についてもより多くの資料を参照して評価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いこうとする動きもみられている(参照 7, 8)。

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(参照 9, 10)。

食品安全委員会は、科学技術の発展に応じ、より科学的に妥当性の高い食品健康影響評価の実施を常に目指す必要があり、以上に述べた国内外の動向を踏まえ、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。)を設置した(参照 11)。

WGにおける検討の対象としては、コンピュータ上(*in silico*)での種々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、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が、溶出物質、不純物、代謝物等の微量な化学物質のうち、毒性試験データが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すため、コンピュータ上での化学物質の毒性評価方法の検討から進めることとした(参照 12)。

(2) *in silico*の化学物質の毒性評価方法に関する検討

WGは、*in silico*の化学物質の毒性評価方法に関する具体的な検討

事項として、毒性推定方法として海外のリスク評価機関等で導入が開始されている（定量的）構造活性相関（(Quantitative) Structure-Activity Relationship, (Q)SAR）及び Read across を主に議論した。

(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試みの中で発展してきた(参照 13)。また、Read across は、類縁化合物の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(参照 14)。

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、(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強度について評価済みの化学物質において既に見い出されている関係性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、Read across の場合、特定の毒性を念頭に、専門家が化学構造、代謝、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。

(Q)SAR、Read across それぞれの特色をいかして評価対象物質の毒性評価に必要な情報をより多く入手することにより、毒性評価における専門家判断の信頼性が高まる(参照 15)。

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いて検討した。また、(Q)SAR 及び Read across の基盤となる毒性データベースについても、同様に検討した(参照 16, 17)。

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。

2. *in silico*の化学物質の毒性評価方法の開発・活用の経緯

(1) 毒性試験データの蓄積を活用したリスク評価

従来、医薬品や一般化学物質等が人の健康に与える影響を評価する場合、専門家は主に *in vivo* の毒性試験データに基づき、更に *in vitro* 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

判断してきた(参照 18)。一方、このような専門家の判断や毒性試験データの蓄積を活用し、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。

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 toxicological concern, TTC)」の考え方や、ある物質の持つ官能基等の構造に基づき毒性の程度を区分する「Cramer のクラス分類」等の方法論が提唱されている(参照 19, 20)。これらの考え方や方法論については、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価に活用できるようになっている。

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

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伴い、化学構造と毒性との関係性がより多くかつより精緻に見い出され、現在では、(Q)SAR や Read across による推定結果とその判断根拠と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、多角的に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いる(参照 15)。このような状況も踏まえ、食品分野においても、米国食品医薬品庁 (FDA)、欧州食品安全機関 (EFSA) 等の海外機関ではリスク評価への活用が可能な分野からこれらのツールの導入を開始している(参照 21, 22)。

3. 国内外の現状

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 across 支

援ツール等の評価支援ツールが開発され、一部の毒性エンドポイントでは専門家の判断を支援及び補助するものとして実際の毒性評価にも活用されている。

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

(1) 毒性データベースの構築

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。

ア 遺伝毒性データベース

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れた上で、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るデータベースが多数存在する。

諸外国では、米国国家毒性プログラム (NTP) の NTP Database、米国国立がん研究所 (NCI) の CCRIS、米国環境保護庁 (EPA) の GENE-TOX、イタリア国立衛生研究所 (ISS) の ISSCAN 等が公開されている(参照 23, 24, 25, 26)。

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に基づき評価した化学物質の Ames 試験に関するデータベースを整備している(参照 27)。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る法律 (以下「化審法」という。) に基づき厚生労働省が安全性の点検を行った既存化学物質の遺伝毒性試験等の結果を収載した毒性データベース Japan Existing Chemical Data Base (JECDB) を公開している(参照 28)。

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

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、収載された試験データ数も遺伝毒性に比べて少ない状況である。

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

我が国では、3（1）アの JECDB に、化審法に基づき厚生労働省が安全性の点検を行った既存化学物質の反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験等の結果が収載されている（参照 28）。

（2）評価支援ツールの開発

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ベースの充実が必要となる（参照 33）。毒性データベースが充実し、化学構造と毒性との関連性に関する知見が蓄積された毒性エンドポイントについては、評価支援ツールの開発が比較的進んでおり、既に市販されているものがある一方で、毒性データベースの整備が遅れているものについては、評価支援ツールは研究開発段階の状況にある。

ア 遺伝毒性(Q)SAR ツール

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（参照 15）。

遺伝毒性(Q)SAR ツールの活用及び改良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議（ICH）の M7 ガイドラインの策定が挙げられる（参照 34）。本ガイドラインにおいて、新原薬や新製剤の不純物について、データベースや文献検索により、変異原性や発がん性に関する毒性試験データが得られない場合、コンピュータによる変異原性評価を(Q)SAR 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(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又は市販されている。

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

(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いる(参照 27)。

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

反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等の(Q)SAR ツールについては、精力的に開発が進められ、無償で利用できるツールや市販されているツールはあるものの、毒性発現に至る作用機序の複雑さやモデル構築に利用可能な毒性試験データの少なさ等の理由により、毒性評価に利用するには至っていない。

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(Q)SAR ツールの開発は継続されており、欧米では、3 (1) ア及びイ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た COSMOS Database や EFSA が過去に評価した食品分野の化学物質の一日摂取許容量等を収載した OpenFoodTox 等を公開することで、(Q)SAR ツールの更なる開発を促している(参照 35, 36)。

ウ Read across 支援ツール

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、現在、無償で利用できるものや市販されているものがある。

経済協力開発機構 (OECD) が公開している OECD QSAR Toolbox は、Read across 支援ツールであり、遺伝毒性、反復投与毒性、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活用されている(参照 37)。

また、我が国でも、独立行政法人製品評価技術基盤機構 (NITE) が、「有害性評価支援システム統合プラットフォーム (Hazard Evaluation Support System Integrated Platform, HESS)」²を 2012 年 6 月に公開している(参照 38)。HESS は、主に化審法の対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収載した毒性情報データベース、ラットやヒト等ほ乳類における化学物質の代

² 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

謝情報のデータベース及び毒性作用機序のデータベースを備え、**Read across** により反復投与毒性の推定を支援することができる。

OECD QSAR Toolbox 及び HESS は、内蔵された毒性データベ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、食品分野への適用性の向上が期待できる。

(3) リスク評価等への活用

ア 医薬品不純物

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いて、変異原性を評価することとされている(参照 34)。このとき、対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 によって定められたバリデーション³の一般原則に従っている(Q)SAR を用いることとされている。その際、互いに相補的な 2 種類の(Q)SAR、すなわち「知識ベース」の(Q)SAR⁴と「統計ベース」の(Q)SAR⁵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されている(参照 34)。

イ 工業用途の化学物質

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則 (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals, REACH) では、(Q)SAR、Read across 等の結果を *in vivo* 試験の代替とすることができるとされている(参照 40)。また、米国の有害物質規制法 (Toxic Substances Control Act, TSCA)に基づく審査では、有害性の評価に(Q)SAR 等の結果が活用されている(参照 41)。

³ (Q)SAR の信頼性と妥当性を評価すること

⁴ 専門家の知識 (生物活性を有する部分構造の有無、既知の情報等) をルール化し、そのルールに基づく(Q)SAR (参照 39)

⁵ 化学物質の特性と化学構造の情報との相関を統計的に解析し、見出した結果 (関連性) に基づく(Q)SAR (参照 39)

我が国の化審法における現段階での(Q)SAR 及び Read across の適用範囲は蓄積性の一部に限られているが、今後、範囲を拡大し、分解性についても適用されていく予定である。また、遺伝毒性(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料として取り扱われている(参照 42)。

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 Read across をそれぞれ活用することを目指した研究も、国立医薬品食品衛生研究所を中心に進行している(参照 43)。

なお、2014 年度及び 2015 年度に開催された NITE の「化学物質 *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 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が検討され、その内容が報告書に取りまとめられている。本報告書では、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 44)。

ウ 食品分野の化学物質

食品分野では、EFSA、FDA 等の海外の機関において、主に微量な化学物質の遺伝毒性について、(Q)SAR ツールの出力結果、Read across 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。

EFSA は、器具・容器包装溶出物、食品添加物等を評価する専門調査会で活用しており、例えば、器具・容器包装溶出物 bis(2,6-diisopropylphenyl)-carbodiimide (CDI) の加水分解生成物の毒性評価の際、(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ら遺伝毒性を判断した(参照 22)。

FDA の Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN) 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ある。また、CFSAN は、企業から提出された(Q)SAR ツールの出力結果について、自ら(Q)SAR ツールを活用して確認するほか、(Q)SAR 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る

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(参照 21)。

なお、(Q)SAR 及び Read across 並びに TTC の概念を組み合わせた評価スキームもいくつか提案されている。例えば、世界保健機関 (WHO) 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る(参照 8)。また、EFSA は、代謝物や分解物の遺伝毒性について毒性試験データが入手できない場合、知識ベース及び統計ベースを含む 2 種以上の(Q)SAR ツールの出力結果、Read across 支援ツールによ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を提案している(参照 7)。

食品安全委員会においても、国際機関での活用状況等も踏まえ、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、参考資料として取り扱うこととされている(参照 45)。

4. 食品健康影響評価への活用に向けた課題

これまで述べたとおり、(Q)SAR 及び Read across を毒性評価に補助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結果が専門家判断の一助となり得る。このことにより、専門家判断の精度が向上し、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。

(Q)SAR 及び Read across を活用するためには、毒性データベース及び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、評価支援ツールの組合せ方法等の具体的な活用方法についてあらかじめ整理する必要がある。

また、反復投与毒性については、評価支援ツールが存在しているが、各ツールに内蔵されている毒性データベースに食品分野の化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が必要である。

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る。食品健康影響評価におけるこれらの毒性の重要性に鑑みれば、今後、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必要性を検討することが必要である。

技術を活用できる人材の育成も重要である。具体的には、毒性の原因となり得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要である。WGの議論では、専門性を発揮できる体制を維持することの重要性について指摘があり、今後、具体的な方策の検討が必要である。

5. 食品健康影響評価への活用に向けた今後の取組

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する。

（1）短期的取組

既存の毒性データベースと評価支援ツールを試験的に使用して、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毒性試験データの範囲や評価支援ツールの有効な組合せ方法を検討する必要がある。

検討に当たっては、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、以下3点の方法から着手できる。

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

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、既存の毒性データベース及び評価支援ツールを用いて毒性を推定する。実際

の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、以下の点を整理する。

- ・ 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（入力・出力様式、条件設定等）
- ・ 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できなかった物質等）
- ・ 評価支援ツールの組合せ方法等の具体的な活用方法の検討に資する情報（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果と既存の毒性試験データとの比較結果等）

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ても考察することが重要である。

（２）中長期的取組

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拡充の必要性を検討する。

毒性データベースの拡充や評価支援ツールの開発を検討するに当たっては、国内外の開発動向を把握し、機関間の連携等も視野に入れることが重要である。なお、毒性データベースを拡充するのであれば、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者の幅広い意見を聴きながら今後の対応を検討する必要がある。

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じて、(Q)SAR 及び Read across に対する専門家等の知見を蓄積し、こ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、指針等の策定のための基礎情報を整理する。

6. おわりに

WG は、今回の経過報告の取りまとめをもって *in silico* の化学物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、今回の取りまとめにとらわれることなく、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* の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) の考え方における閾値の検証等が可能。

イ (Q)SAR

本報告書では、構造活性相関 (Structure- Activity Relationship, SAR) 及び定量的構造活性相関 (Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR) のことを指す。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関係のことであり、定性的な関係の場合は SAR、定量的な関係の場合は QSAR という。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。

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).
7. EFSA, Guidance on the establishment of the residue definition for dietary risk assessment. EFSA Journal, 2016. 14(12).
8. WHO, Pesticide residues in food WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues Guidance document for WHO monographers and reviewers. 2015.
9. FAO, Applications of Whole Genome Sequencing in food safety

- management. 2016.
10. K. Pauwels, S.C.J. De Keersmaecker, A. De Schrijver, P. du Jardin, N.H.C. Roosens, and P. Herman, Next-generation sequencing as a tool for the molecular characterisation and risk assessment of genetically modified plants: Added value or not? *Trends in Food Science & Technology*, 2015. **45**(2):319-326.
 11. 第 600 回 食品安全委員会.
<https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20160329fsc>
 12. 第 1 回 評価技術企画ワーキンググループ.
<https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20160601so1>
 13. C. Hansch, The QSAR paradigm in the design of less toxic molecules. *Drug Metab Rev*, 1984. **15**(7):1279-94.
 14. ECHA, Read-Across Assessment Framework (RAAF). 2017.
 15. JRC, Applicability of QSAR analysis to the evaluation of the toxicological relevance of metabolites and degradates of pesticide active substances for dietary risk assessment. 2010.
 16. 第 2 回 評価技術企画ワーキンググループ.
<https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20160824so1>
 17. 第 3 回 評価技術企画ワーキンググループ.
<https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20161207so1>
 18. C.J. van Leeuwen and T.G. Vermeire, Risk assessment of chemicals; An Introduction. 2nd ed 2007: Springer.
 19. I.C. Munro, R.A. Ford, E. Kennepohl, and J.G. Sprenger, Correlation of structural class with no-observed-effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern. *Food Chem Toxicol*, 1996. **34**(9):829-67.
 20. G.M. Cramer, R.A. Ford, and R.L. Hall, Estimation of toxic hazard--a decision tree approach. *Food Cosmet Toxicol*, 1978. **16**(3):255-76.
 21. K.B. Arvidson, R. Chanderbhan, K. Muldoon-Jacobs, J. Mayer, and A. Ogungbesan, Regulatory use of computational toxicology tools and databases at the United States Food and Drug Administration's Office of Food Additive Safety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2010. **6**(7):793-6.
 22. EFSA, Scientific Opinion on the safety evaluation of the substance bis(2,6-diisopropylphenyl)carbodiimide for use in food contact materials. *EFSA Journal*, 2010. **8**(12):1928.

23. イタリア国立衛生研究所ホームページ ISSTOX Chemical Toxicity Databases
<http://www.iss.it/meca/index.php?lang=1&id=199&tipo=25>
24. NTP ホームページ.
<https://ntp.niehs.nih.gov/>
25. Genetic Toxicology Data Bank (GENE-TOX)
<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/genetox.htm>
26. Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS)
<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/ccris.htm>
27. AMES/QSAR International Collaborative Study.
<http://www.nihs.go.jp/dgm/amesqsar.html>
28. 既存化学物質毒性データベース Japan Existing Chemical Data Base(JECDB).
http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp
29. RepDose Database Fraunhofer ITEM QSAR.
<http://fraunhofer-repdose.de/>
30. IARC ホームページ.
<http://monographs.iarc.fr/index.php>
31. The Carcinogenic Potency Project ホームページ.
<https://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/>
32. Developmental and Reproductive Toxicology Database (DART)
<https://www.toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/dart.htm>
33. NAFTA, (Quantitative) Structure Activity Relationship [(Q)SAR] Guidance Document, 2012.
34. 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について (平成 27 年 11 月 10 付け薬生審査発 1110 第 3 号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知)
35. COSMOS ホームページ.
<http://www.cosmostox.eu/what/COSMOSdb/>
36. Chemical hazards data - OpenFoodTox.
<http://www.efsa.europa.eu/en/data/chemical-hazards-data>
37. OECD ホームページ The OECD QSAR Toolbox.
<http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm>
38. 独立行政法人製品評価技術基盤研究機構ホームページ 有害性評価支援システム統合プラットフォーム (HESS) .

- <http://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess.html>
39. Rositsa Serafimova, Mojca Fuart Gatnik, and A. Worth, Review of QSAR Models and Software Tools for Predicting Genotoxicity and Carcinogenicity. 2010.
 40. REGULATION (EC) No 1907/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL
 41. Using Predictive Methods to Assess Hazard under TSCA.
<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/using-predictive-methods-assess-hazard-under-tsca>
 42. 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、経済産業省製造産業局化学物質管理課化学物質安全室、環境省総合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・確認制度の現状, 2015.
 43. 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)構造活性相関およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究」.
 44. 化学物質 *in silico* 評価検討会, *in silico* 評価はどうあるべきか. 2016.
 45. 食品安全委員会, 香料に関する食品健康影響評価指針. 2016.